



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIOS EN SINTESIS TOTAL DE ALCALOIDES DE
LAS AMARILIBACEAS. SINTESIS TOTAL FORMAL
DE (±)-EPIELWESINA Y (±)-ELWESINA**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a :

FRANCISCO JAVIER LOPEZ TAPIA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

INTRODUCCION

DISCUSION

PARTE EXPERIMENTAL

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Los alcaloides son compuestos nitrogenados que se encuentran en las plantas. En su mayoría son de naturaleza básica y ópticamente activos.

La función de los alcaloides en las plantas es materia de controversia pues son considerados como: subproductos del metabolismo de plantas, material de reserva para la síntesis de proteínas, sustancias de protección contra ataques de algunos animales, estimulantes de las plantas, reguladores similares a las hormonas o simplemente como productos de desintoxicación.¹

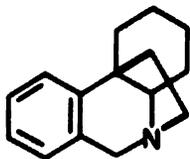
La clasificación de los alcaloides se basa en la familia de la cual se extrajeron o simplemente en su estructura química. Numerosos alcaloides han sido aislados de plantas de la familia Amarilidaceae, especialmente de especies como -- Narcissus, Crinum, Haemanthus, Galanthus, Lycoris y Nerina.²

Con excepción de uno o dos de éstos alcaloides, todas las demás bases contienen un esqueleto básico de quince átomos de carbono dividido en dos fragmentos: Una unidad fenilmetílica (C_6-C_1) y una ciclohexilmetílica o ciclohexenilmetílica (C_6-C_2); también la mayoría contiene un anillo de pirrolidina simple o fusionado.

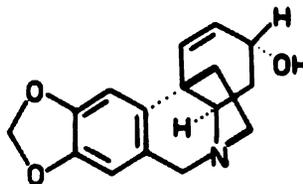
El gran número de alcaloides encontrados en la familia ----

pueden ser atribuidos a pequeñas variaciones en la sustitución aromática, a la frecuencia de antípodas ópticos y a la variación en el grado de hidrogenación en el anillo hidroaromático.²

Los alcaloides de esta familia pueden ser clasificados dentro de varios tipos estructurales. Uno de estos, incorporan el núcleo de la 5,10(b)-etanofenantridina (I) como base y se encuentran representados por la crinina (II) como el alcaloide natural principal.

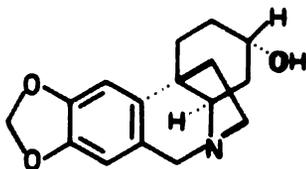


I



II

Dentro de este grupo se encuentra la elwesina (dihidrocrinina) (III), una base aislada de la especie *Galanthus elwesii* (0.002 %).³

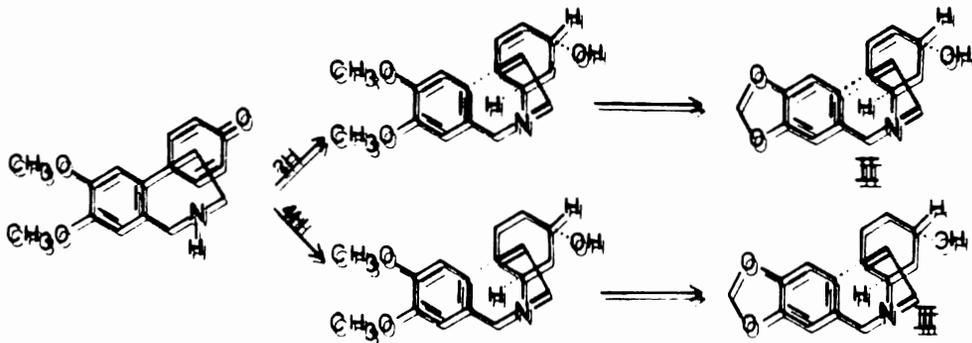
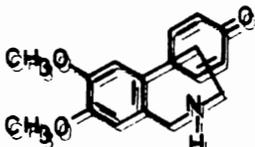
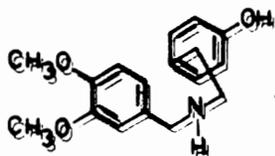
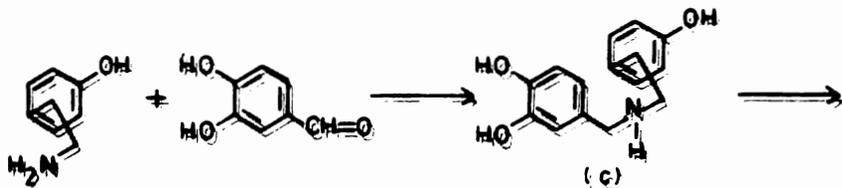
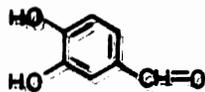
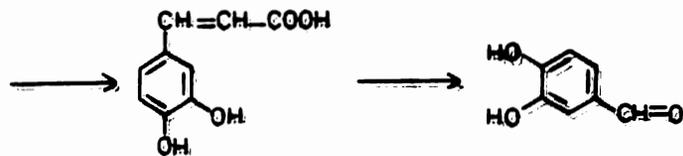
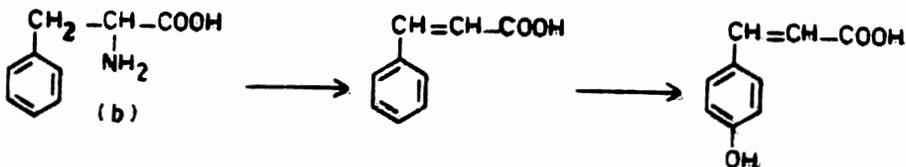
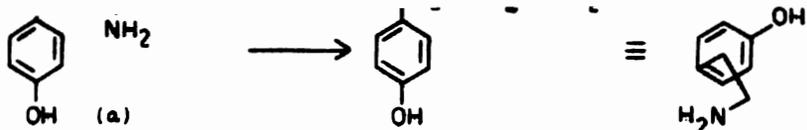


III

Sus constantes son: Punto de fusión 218-219°C, $\{\alpha\}_D = -32^\circ$ en CHCl_3 . Su configuración absoluta fue determinada por correlación con la crinina II.³

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

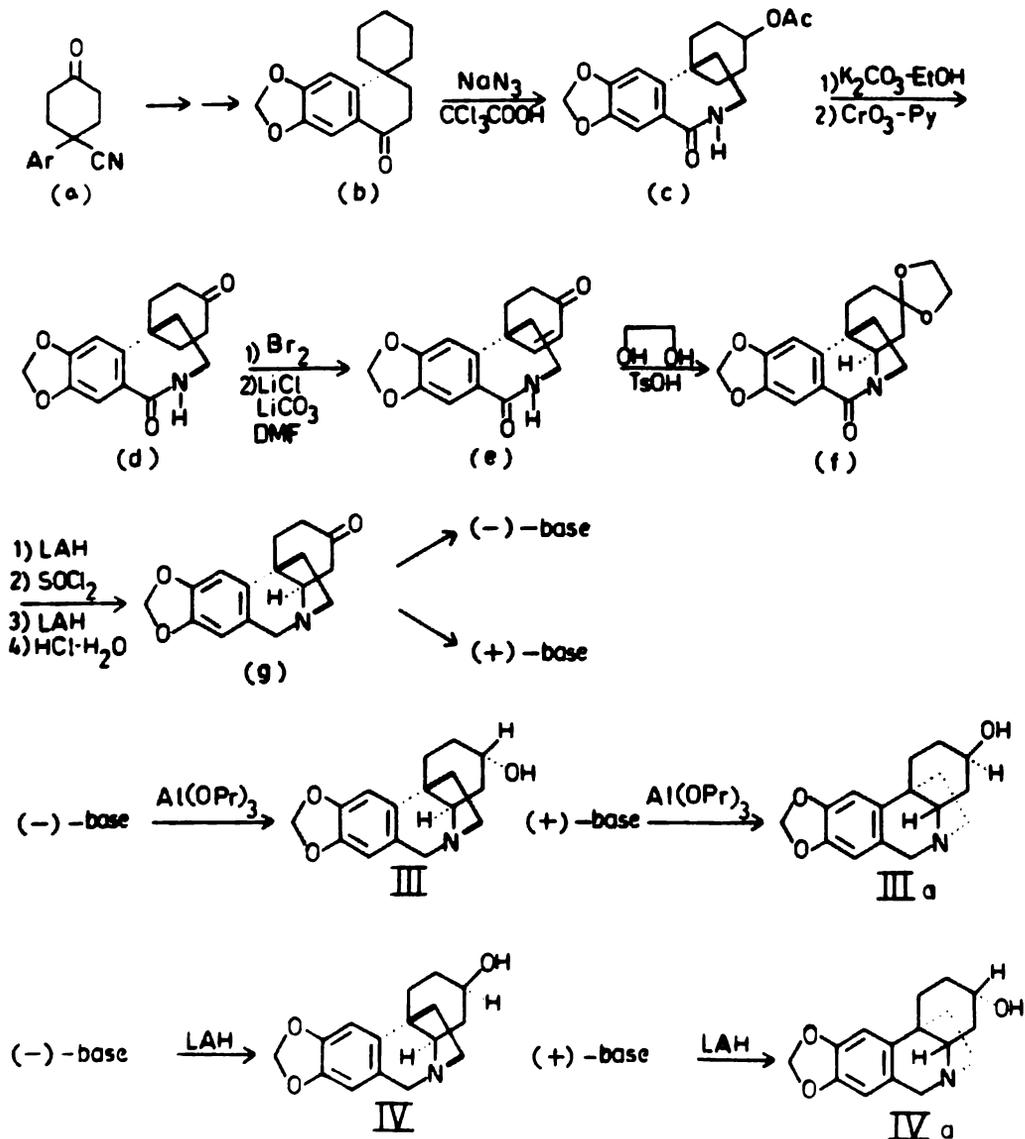
En el Esquema I se muestra la ruta biosintética más factible para la crinina (II) y una variante probable para la elwesina (III).⁴ Los aminoácidos aromáticos tirosina (a) y fenilalanina (b) proporcionan, a través de caminos diferentes, las unidades $\text{C}_6\text{-C}_1$ y $\text{C}_6\text{-C}_2\text{N}$, respectivamente, del importante intermediario norbelladina (c). Luego, a través



mación del anillo metilendioxfenílico se forma la crinina (II) ó a través de una reducción mayor la elwesina (III).

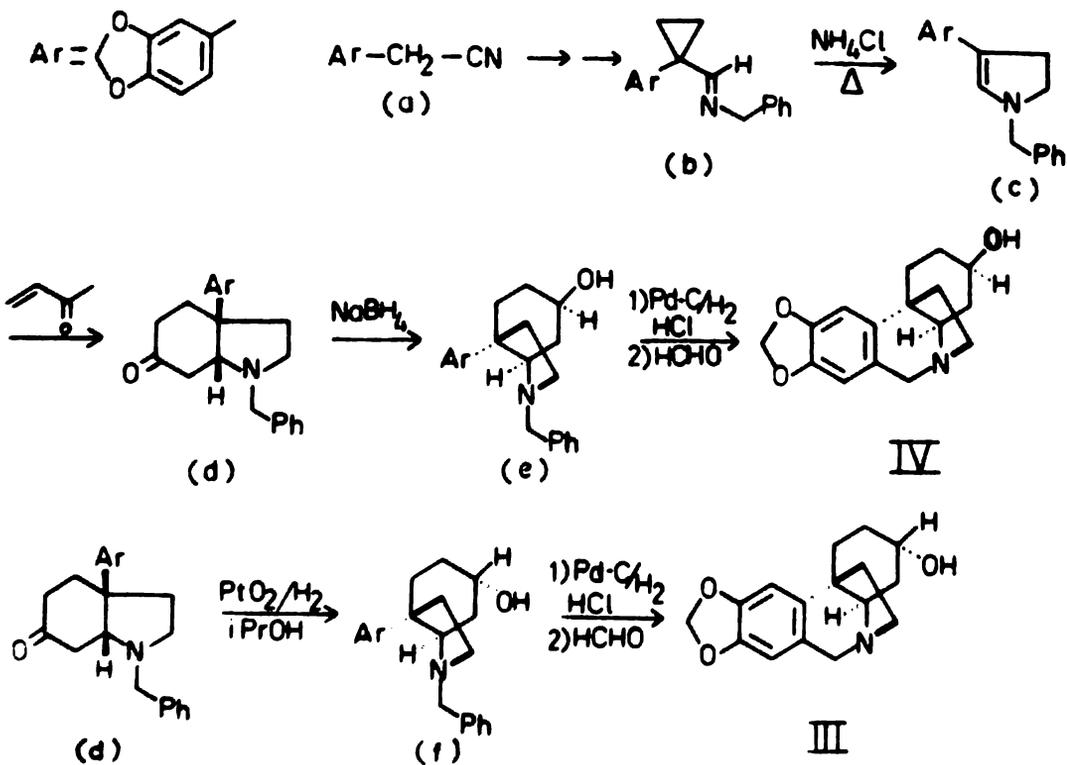
La elwesina (dihidrocrinina) y la epielwesina (epidihidrocrinina) han sido sintetizadas por dos grupos de investigadores. Uno de éstos, dirigido por H. Irie,⁵ obtuvieron el antípoda natural puro (-)-dihidrocrinina como se muestra en el Esquema II. La tetralona (b) (preparada por varias etapas) fué sometida a la reacción de Schmidt para dar la lactama (c) en 50 % de rendimiento; el compuesto (c) fue convertido en la enona (e) via (d). Subsecuente cetalización con etilén-glicol y p-TsOH produjo el producto cetalizado - (f) en buen rendimiento. El cetal (f) fue convertido en la (±)-dihidrooxocrinina (g) por tratamientos sucesivos con LAH, SOCl₂ y LAH, y por remoción del grupo cetal con ácido acuoso. La amina (g) fue resuelta en la (-) y (+)-dihidrooxocrinina. La (-)-base por reducción de Meerwein-Ponndorf produjo la elwesina ((-)-dihidrocrinina) (III) y la (+)-base, su enantiomero dihidrovittatina ((+)-dihidrocrinina) IIIa. El tratamiento de (-)-dihidrooxocrinina con LAH dió el alcohol epimérico, epielwesina IV; mientras que la (+)-base produjo la dihidroepivittatina ((+)-dihidroepicrinina) IVa.

En el Esquema III se muestra la ruta R.V. Stevens.⁶ La aldimina (b) preparada a partir del cianuro de piperonilo (a) en varias etapas fue isomerizada en 72-80% de rendimiento a la pirrolina (c) por calentamiento con cantidades catalíticas de NH₄Cl. La anillación fue inducida por calentamien



Esquema 11.- Ruta sintética de Elwesina (III) y Epilwesina (IV) seguida por H. Iric.⁵

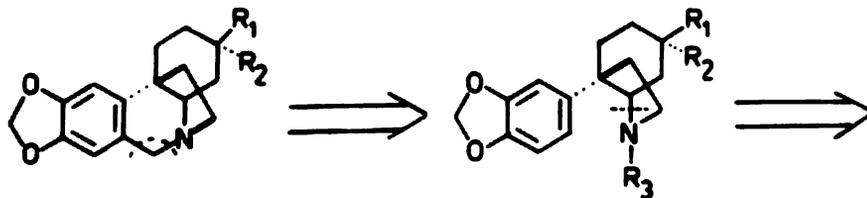
... con un pequeño exceso de MVK en acetoniitrilo, dando el *cis*-octahidroindol (d) en 56-70 %. La reducción de (d) con NaBH_4 produjo el alcohol (e) en mayor proporción. La hidrogenólisis de éste alcohol y subsecuente ciclización de Pictet-Spengler dió (\pm)-epielwesina IV. La reducción catalítica (PtO_2 en *i*-PrOH) de (d) produjo en mayor proporción el alcohol (f), el cual por debenzilación y ciclización de Pictet-Spengler produjo (\pm)-elwesina III.



Esquema III.- Ruta sintética de Elwesina (III) y Epielwesina (IV) seguida por R. V. Stevens.⁶

(3,4-metilendioxfenil)-6- β -hidroxi-cis-octahidroindol (35) como últimos intermediarios respectivamente. Las síntesis de 33, 35 y otros compuestos constituyó, por tanto, el objetivo de éste trabajo.

La discusión está dividida en tres partes: Estudios modelo, Síntesis de la N-metil-3-(3,4-metilendioxfenil)-1,4-butanolamina y estudios modelo y Síntesis total formal de (+)-Epielwesina y (+)-Elwesina.

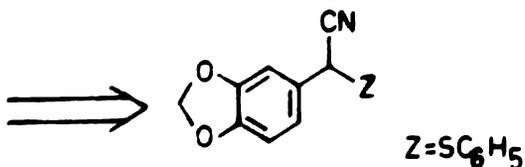
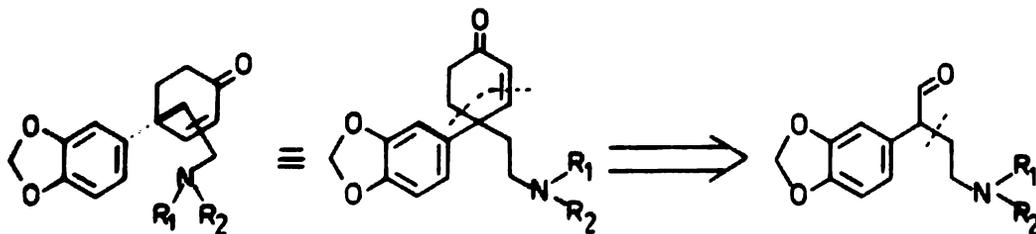


III.- $R_1=H, R_2=OH$

IV.- $R_1=OH, R_2=H$

33.- $R_1=H, R_2=OH, R_3=COOBz$

35.- $R_1=OH, R_2=H, R_3=H$



Esquema IV.- Análisis antitético de Elwesina (III) y

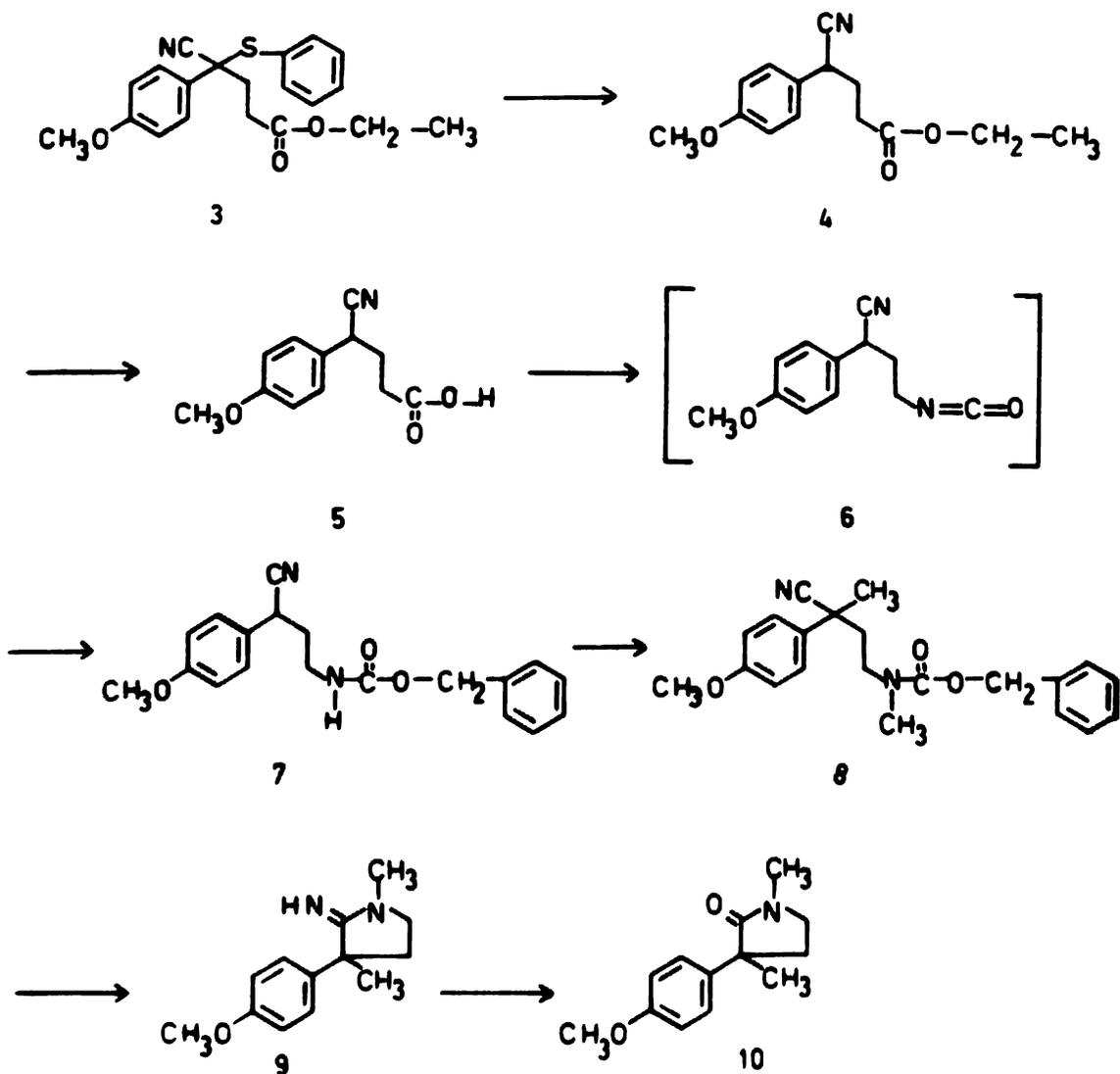
PRIMERA PARTE.- ESTUDIOS MODELO.

Debido a que no se puede disponer en una forma continua de materias primas conteniendo el grupo metilendioxi-fenilico - requerido para la presente síntesis, se hizo uso de un derivado 4-metoxifenilico como materia prima para una serie de reacciones modelo.

El compuesto 4-metoxifenilacetoni-trilo fue escogido como -- punto de partida.

En el Esquema V se muestra la serie de reacciones modelo - efectuadas.

Así, el nitrilo 1 se sometió a una reacción de sulfenila- -- ción de acuerdo a las condiciones de Foucaud⁷ para dar el 2-Bencensulfenil-2-(4-metoxifenil)acetoni-trilo (2). Esta reac- -- ción tiene la ventaja de proporcionar solo una adición de - difenildisulfuro con altos rendimientos. En el caso presente se obtuvieron cristales incoloros del producto sulfenilado 2, con 94% de rendimiento y punto de fusión de 65-67°C - (eter-hexano). El espectro de I.R. presenta tres bandas -- principales, en 3040 el alargamiento de hidrógenos aromáti- -- cos, en 2820 el alargamiento C-H del metoxilo y 2230 cm^{-1} la banda pequeña caracterfstica del nitrilo. El espectro - de r.m.p. muestra entre 7.13 y 7.6 un multiplete (7H) para los hidrógenos aromáticos del bencensulfenil y los protones 2 y 6 del otro anillo aromático, en 6.85 un doblete con -- constante de acoplamiento de 9 Hz (2H) que corresponde a --



Esquema V.- Reacciones propuestas como modelo.

para los hidrógenos del metoxilo.

Para la obtención del 2-Bencensulfenil-4-carbetoxi-2-(4-metoxifenil)-butironitrilo (3) se utilizó acrilato de etilo como agente alquilante en presencia de tritón B⁹ para realizar una adición de tipo Michael.⁹ Se obtuvo un aceite incoloro con 82% de rendimiento. El espectro de I.R. exhibe la absorción debida al alargamiento del carbonilo de ester a 1730 cm^{-1} . En el espectro de r.m.p. desapareció la señal a 4.87 del hidrógeno metínico, en cambio se presentan las siguientes señales: en 4.04 un cuadruplete ($J=7\text{ Hz}$, 2H) asignado al metileno del grupo carbetoxi, entre 2.06 y 2.66 un multiplete (4H) correspondiente a los metilenos 2 y 3 en 1.18 ppm un triplete ($J=7\text{ Hz}$, 3H) de los hidrógenos del metilo del grupo etoxi carbonilo.

La siguiente reacción fué una desulfenilación reductiva de 3 en presencia de esponja de níquel básica^{10,11} {preparada por tratamiento de una aleación 50:50 de aluminio-níquel (Níquel Raney) con hidróxido de sodio en agua} para obtener el ciano ester 4. La reducción completa de una materia prima de éste tipo depende de que tan activo resulta el níquel preparado. El rendimiento obtenido para esta reacción fué de 92%.

Su espectro de r.m.p. muestra la señal del protón metínico

7.5 Hz; además desapareció el multiplete presentado entre 7.1 y 7.6, apareciendo únicamente, en esa zona, un doblete en 7.29 ppm ($J=7$ Hz, 2H) producido por los protones 2 y 6 del anillo aromático acoplados con los protones 3 y 5 (δ 6.9 ppm).

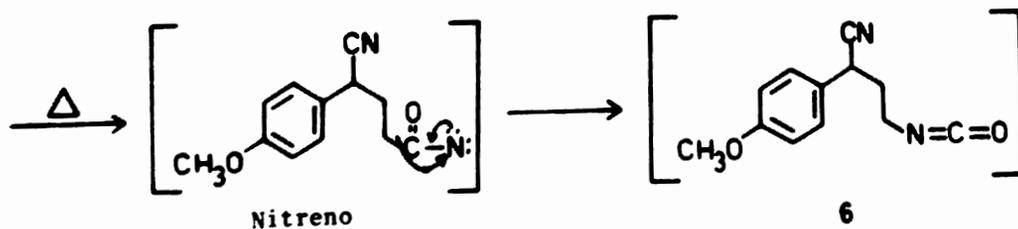
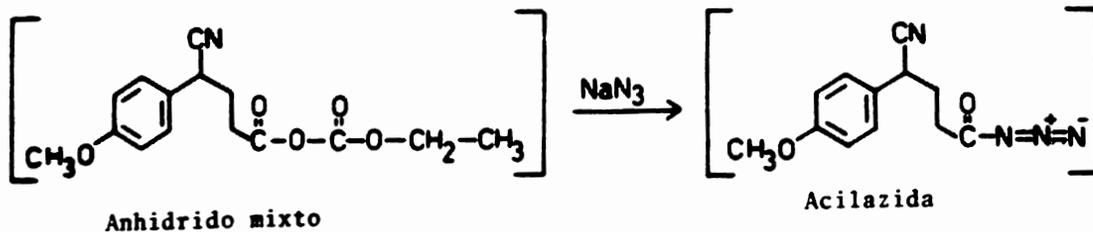
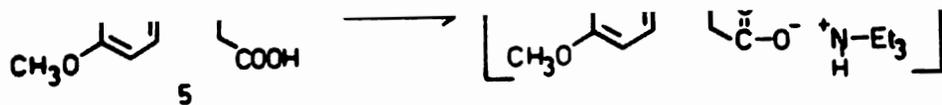
La versatilidad presentada por las reacciones de sulfenilación y desulfenilación fueron de gran utilidad, ya que además de que proceden con altos rendimientos, permiten la adición de solo una entidad de agente alquilante.

La obtención del 4-Carboxi-2-(4-metoxifenil)butironitrilo (5) se logró por medio de la hidrólisis en medio básico del cianoester 4. De ésta manera se obtuvieron unos cristales incoloros con punto de fusión de 96-97°C (acetato de etilo-hexano) en forma cuantitativa.

Su espectro de I. R. muestra la clásica banda ancha del alargamiento hidroxílico entre 3640 y 2700 y la banda del carbonilo aparece en 1725 cm^{-1} . En r.m.p. ya no se observan las señales correspondientes al grupo carboxi.

Para la obtención del isocianato 6, el ácido 5 fué sometido a las transformaciones que se presentan en el Esquema VI.

Como se puede observar, se utilizó, primeramente, trietilamina para formar la sal correspondiente; en seguida se añadió cloroformiato de etilo a baja temperatura (0.5°C) para dar lugar a un anhídrido mixto; después se agregó azida de sodio para que se produjese la acil azida correspondiente,



Esquema VI.- Obtención del isocianato 6 por medio de una transposición de Curtius.

nitrógeno dando lugar a un nitreno y luego por medio de una transposición de Curtius¹² se formó el isocianato 6.

Debido a su inestabilidad se le agregó in situ alcohol bencílico y se continuó el calentamiento a reflujo. El 4-(N-Carbobenzoxiamino)-2-(4-metoxifenil)butironitrilo (7) así generado, se obtuvo como un aceite incoloro con rendimiento global de 90%.

El uretano 7 se caracterizó por sus espectros de I.R. y r.m.p. En el I.R. aparece a 3345 la absorción N-H, a 2235 la banda pequeña del nitrilo y a 1700 cm^{-1} la absorción del carbonilo del grupo uretano. En r.m.p. se observa en 7.4 un --singulete (5H) originado por los protones aromáticos del anillo monosustituido, a 7.26 y 6.91 aparecen los dos dobletes (2H, $J=8.5\text{ Hz}$) de los hidrógenos de las posiciones 2, 6 y 3, 5 respectivamente del anillo aromático disustituido, en 5.45 se observa un triplete (1H) con constante de acoplamiento de 6 Hz que se asignó al protón unido al nitrógeno acoplado con el metileno 4, en 5.13 se presenta el singulete (2H) correspondiente a los protones del metileno bencílico, la señal de los hidrógenos del metoxilo se centran en 3.77, con el mismo desplazamiento y sobrepuesta con la señal del metoxilo aparece la perteneciente al protón bencílico base del nitrilo y a 3.25 y 2.04 ppm se observan dos cuadrupletes (2H, $J=6\text{ Hz}$) presentados por los metilenos 4 y 3, respectivamente.

En el siguiente paso de éstos estudios modelo se intentó una metilación sobre el nitrógeno del uretano 7.

haluros de alquilo (como la 2-cloroacetona) que para intentar la alquilación en el carbono α no era suficiente emplear como base hidruro de sodio, sino que era necesario emplear una base más fuerte como sodamida.¹³ Basandonos en estos estudios, la reacción se llevó a cabo con yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio, usando THF-DMF (10:1) como disolvente y calentando a reflujo.

El espectro de I.R. del aceite viscoso resultante muestra la ausencia de la banda N-H a 3345 cm^{-1} del uretano 7. En r.m.p. se observan dos señales simples a 2.88 y 1.77 ppm, además de la desaparición de la señal del protón del metino. Estos datos muestran la formación N-metilo, pero también la presencia del metilo en el carbono α . El rendimiento obtenido fue de 71%.

Se cambiaron las condiciones de reacción, en varias ocasiones: con THF como disolvente y calentando a reflujo, con THF a temperatura ambiente, con benceno como disolvente, pero siempre se obtuvo el producto dimetilado 8.

Por lo tanto, se aprovechó este uretano dimetilado 8 para realizar otro tipo de reacciones modelo.

Como ya es conocido, ciertos compuestos con el mismo esqueleto base de nuestro uretano metilado 8 producen pirrolidinas al hidrogenarse en presencia de paladio sobre carbón al 10%, en ácido clorhídrico 6N y a presión atmosférica.¹⁴

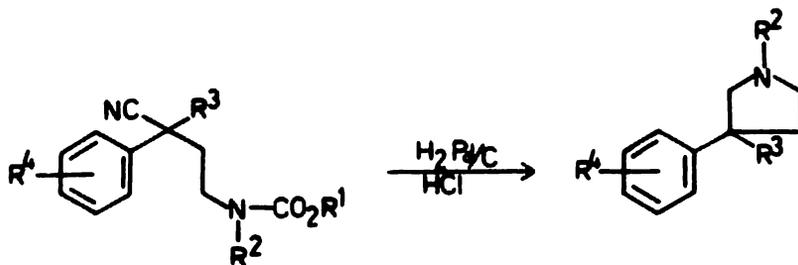
Estudios anteriores con otros compuestos similares, los haluros de alquilo (como la 2-cloroetildimetilamina)¹³ revelaron que para intentar la alquilación en el carbono α no era suficiente emplear como base hidruro de sodio, sino que era necesario emplear una base más fuerte como sodamida.¹³ Basandonos en estos estudios, la reacción se llevó a cabo con yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio, usando THF-DMF (10:1) como disolvente y calentando a reflujo.

El espectro de I.R. del aceite viscoso resultante muestra la ausencia de la banda N-H a 3345 cm^{-1} del uretano 7. En r.m.p. se observan dos señales simples a 2.88 y 1.77 ppm, además de la desaparición de la señal del protón del metino. Estos datos muestran la formación N-metilo, pero también la presencia del metilo en el carbono α . El rendimiento obtenido fue de 71%.

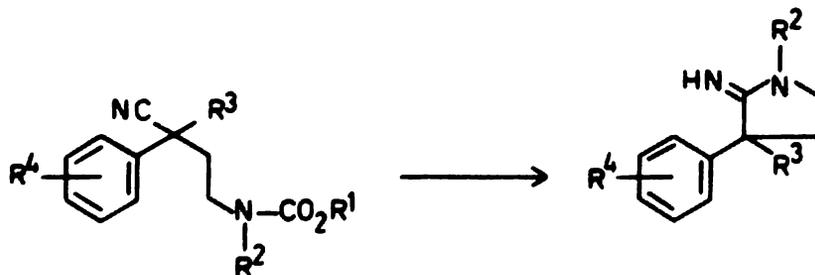
Se cambiaron las condiciones de reacción, en varias ocasiones: con THF como disolvente y calentando a reflujo, con THF a temperatura ambiente, con benceno como disolvente, pero siempre se obtuvo el producto dimetilado 8.

Por lo tanto, se aprovechó este uretano dimetilado 8 para realizar otro tipo de reacciones modelo.

Como ya es conocido, ciertos compuestos con el mismo esqueleto base de nuestro uretano metilado 8 producen pirrolidinas al hidrogenarse en presencia de paladio sobre carbón al 10%, en ácido clorhídrico 6N y a presión atmosférica.¹⁴



Para nuestros propósitos era interesante intentar detener la reacción en la amidina cíclica indicada a continuación ya que, con sustituyentes R^3 convenientes, se producirían productos útiles para otro tipo de síntesis:



Así, el 4-(N-Carbobenzoxi-N-metilamino)-2-metil-2-(4-metoxi-

fenil)-butironitrilo (8) se hidrogenó en presencia de paladio sobre carbón al 10% y con presión de 60 psig pero sin la adición de ácido clorhídrico. El resultado fue un 70% de la amidina cíclica 9 esperada.

Cabe destacar que la N-metil-2-imino-3-(4-metoxifenil)-3-metilpirrolidina (9) fue lo suficientemente estable como para proceder a su purificación por cromatografía en capa preparativa y tomarle, de esta manera, sus respectivos espectros de I.R. y r.m.p.

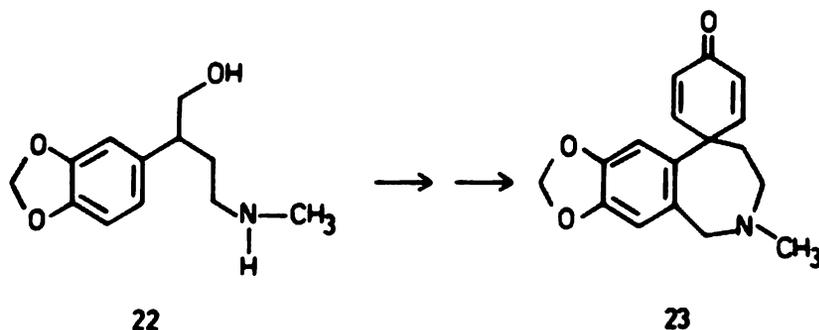
El I.R. del aceite viscoso muestra una banda ancha centrada en 3280 correspondiente al alargamiento N-H y a 1635 cm^{-1} se observa la absorción C=N, además ya no se observa la banda característica del nitrilo. En r.m.p. se observan a 7.35 y 6.97 dos dobletes con constantes de acoplamiento de $J=8.5$ Hz (4H) correspondientes al sistema A_2B_2 de los protones aromáticos, a 5.0 se ubica la señal simple (1H) del protón del grupo imino y a 2.13 ppm se presenta la señal del metileno 4 como un multiplete generado por el acoplamiento ABX_2 con los protones del metileno 3 que aparece a 3.3 ppm como un triplete de $J=6.5$ Hz.

Para la obtención de N-metil-3-metil-3-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (10) se hidrolizó en condiciones básicas, en forma casi cuantitativa, la amidina cíclica 9.

Su espectro de I.R. muestra en 1695 cm^{-1} la banda típica del carbonilo de amida, además de la desaparición de la banda en 3280 cm^{-1} del producto anterior.

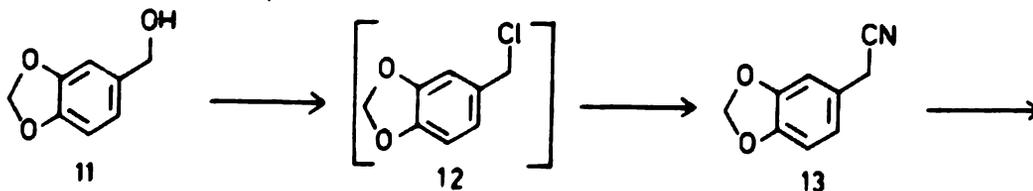
FENIL)-1,4-BUTANOLAMINA Y ESTUDIOS MODELO.

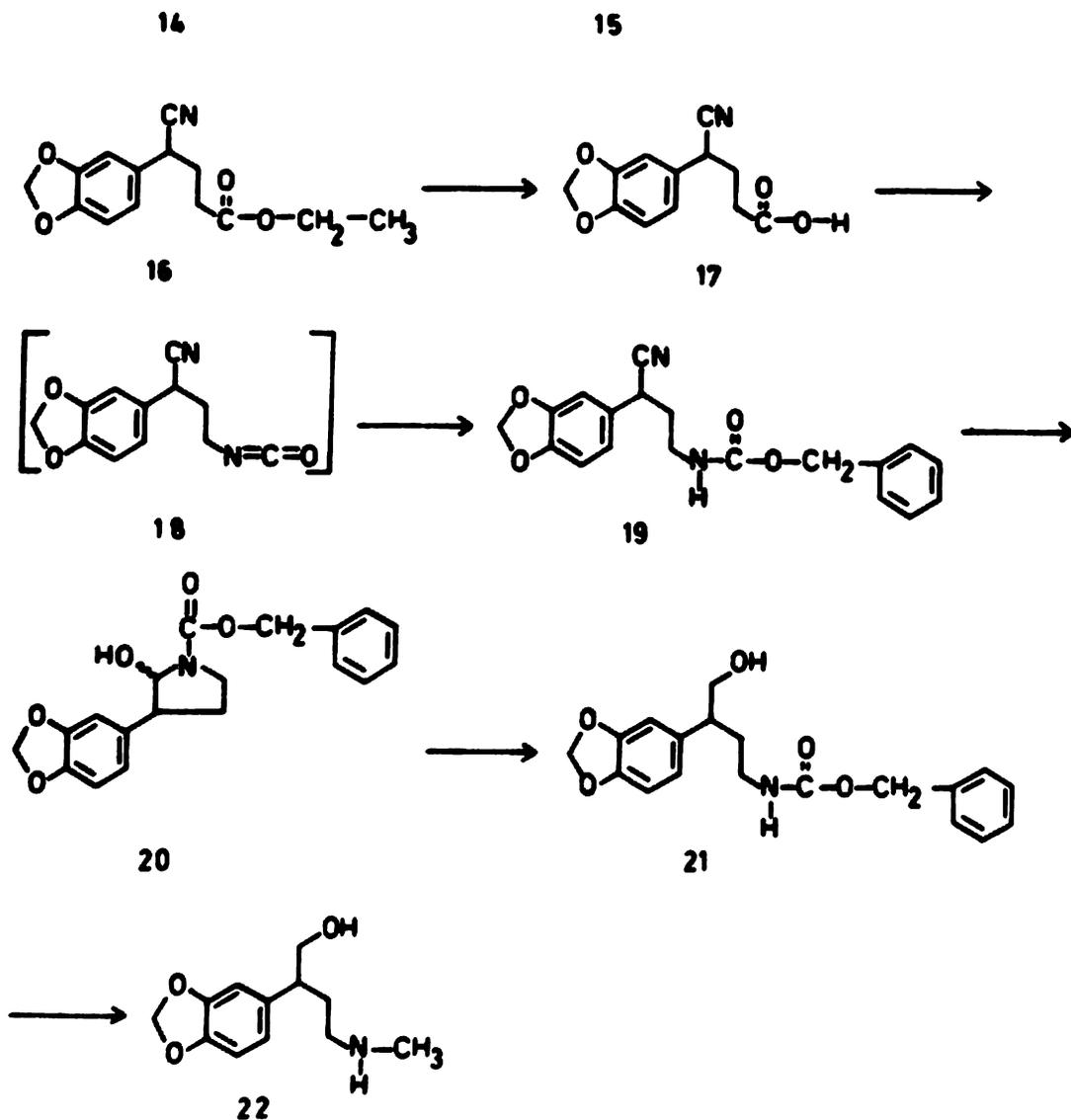
En esta parte se preparó el sintón 22 que puede ser muy versátil para la síntesis total de ciertos alcaloides ó de ciertos productos de degradación de ellos, en la familia de las amarilidáceas, como la metinoxocrinina (23) misma.



También se realizaron una serie de estudios modelo con derivados 3,4-metilendioxifenlicos.

La preparación en el laboratorio del aminoalcohol 22 se muestra en el Esquema VII.





Esquema VII.- Ruta sintética propuesta para la preparación de la N-metil-3-(3,4-metilendioxifenil)-1,4-butanolamina.

Así, por lo tanto, la siguiente reacción fue la protección de uno de los dos posibles centros de alquilación del metileno α como se realizó en los estudios modelo. Para tal fin se trató el nitrilo 13 con difenildisulfuro de acuerdo con las condiciones de Foucaud⁷ para producir el 2-bencensulfenil-2-(3,4-metilendioxifenil)acetonitrilo (14) como un sólido cristalino blanco (éter-hexano) con punto de fusión de 81°C y rendimiento de 88%.

La caracterización más útil fue utilizando su espectro de r.m.p. ya que la señal del metileno bencílico, originalmente observada en 3,67 se desplazó hasta 4.91, integrando ahora únicamente para un protón y entre 7.3 y 7.7 ppm aparece el multiplete (5H) de los protones del grupo bencensulfenilo.

El siguiente paso fue la alquilación tipo Michael⁹ con acrilato de etilo en presencia de tritón B⁸ para producir el 2-bencensulfenil-4-carboxi-2-(3,4-metilendioxifenil)butironitrilo (15) como un líquido viscoso con un rendimiento de 96%.

En el espectro de I.R. aparece a 1740 cm^{-1} la absorción del carbonilo del éster y en r.m.p. se observa entre 2.16 y 2.63 un multiplete que integra para los 4 protones de los carbonos 3 y 4 y en 4.1 se observa el cuadruplete ($J=7\text{ Hz}$, 2H) del metileno acoplado con el triplete del metilo, centrado en 1.22 ppm.

La siguiente reacción fue la desulfenilación reductiva con Níquel-Raney^{10,11} del cianoéster sulfenilado 15, para producir el 4-carboxi-2-(3,4-metilendioxifenil)butironitrilo

Su espectro de r.m.p. presenta un triplete ($J=7$ Hz, 1H) en 3.89 ppm correspondiente al hidrógeno del metino bencílico, además de que ya no aparece el multiplete de los protones aromáticos correspondientes al grupo fenilsulfenilo.

Cabe destacar aquí los excelentes rendimientos que se obtienen al proteger, alquilar y desproteger la molécula (compuestos 14, 15 y 16).

En seguida se procedió a efectuar la hidrólisis en medio básico del cianoester 16 para obtener el 4-carboxi-2-(3,4-metilendioxfenil)butironitrilo (17).

El ácido 17 se presentó como un líquido muy viscoso con rendimiento cuantitativo. El I.R. exhibe la característica banda ancha de ácido entre 3650 y 2350 cm^{-1} . En r.m.p. se observa una señal ancha a 8.95 ppm del protón ácido, además de la desaparición de las señales correspondientes al grupo etoxilo.

Como en los estudios modelo, este ácido 17 fue sometido a una transposición de Curtius,¹² obteniéndose el isocianato 18. Se aprovechó la preparación de dicho isocianato para intentar una ciclización sobre el anillo aromático, intentando así generar el sistema cíclico característico de la metinoxocrina (23).

Sin tener como un sustituyente al grupo nitrilo, se conoce

(PPA) se cicliza para dar una lactama de siete miembros.¹⁷ En el laboratorio se hizo la prueba tratando el isocianato 18 con PPA a temperatura ambiente, pero el espectro de infrarrojo del crudo resultante muestra la hidrólisis del grupo nitrilo a amida e incluso hasta al ácido correspondiente.

Se procedió a cambiar de catalizador ácido y se utilizó primeramente el etereato de trifluoruro de boro y sorprendente mente el producto de reacción fue el 4-(N-carboetoxiamino) 2-(3,4-metilendioxfenil)butironitrilo (24) como se muestra en el Esquema VIII. Es decir, el isocianato 18 reaccionó -- primero con el eter (del BF_3) y después con agua.

Se logró conocer su estructura por sus espectros de I.R. y r.m.p. En I.R. se observa en 3350 la banda N-H, a 2240 la absorción del nitrilo y a 1725 cm^{-1} la banda del carbonilo. En r.m.p. se aprecia en 5.32 la señal (1H) del protón del nitrógeno, a 4.15 el cuadruplete ($J=7 \text{ Hz}$, 2H) asignado al metileno junto al oxígeno acoplado con el metilo que aparece como un triplete ($J=7 \text{ Hz}$) en 1.25 ppm.

Se intentó también la ciclización del isocianato 18 con -- AlCl_3 , pero al tratar la mezcla de reacción con metanol se obtuvo el uretano 25 (Esquema VIII).

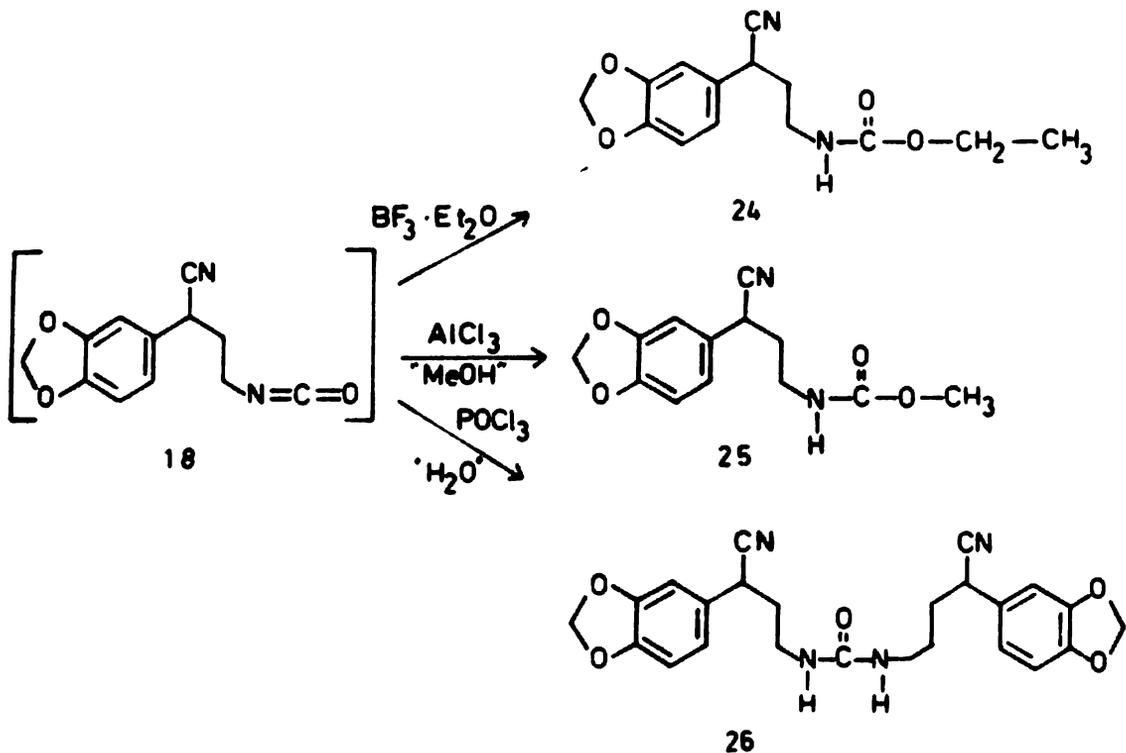
En I.R. presenta la absorción N-H a 3320 y la banda del carbonilo de uretano a 1720 cm^{-1} . Su r.m.p. presenta la señal de los protones del metilo a 3.72 (3H) como una señal simple y a 4.9 ppm una señal ancha (1H) asignada al protón del nitrógeno.

ciclización ya que el contacto de la mezcla de reacción con agua se obtuvo el derivado de urea 26, como se muestra en el Esquema VIII.

La caracterización de este producto se logró por I.R. y r.m.p. En el espectro de I.R. se aprecia una banda a 3350 perteneciente a las absorciones N-H y a 1640 cm^{-1} se observa la absorción de alargamiento de carbonilo de urea. En r.m.p. se presenta a 6.89 un singulete que integra para los 6 protones aromáticos, a 6.06 la señal simple (4H) de los metilenos de los grupos metilendioxi, a 5.31 un triplete ($J=6$ Hz, 2H) correspondiente a los dos protones unidos a cada nitrógeno, a 3.86 un triplete ($J=7.5$ Hz, 2H) asignado a los protones del carbono base al grupo nitrilo, a 3.33 un cuadruplete ($J=6$ Hz, 4H) de los protones de los metilenos α al nitrógeno y a 2.05 ppm una señal compleja (4H) presentada por los protones de los carbonos β .

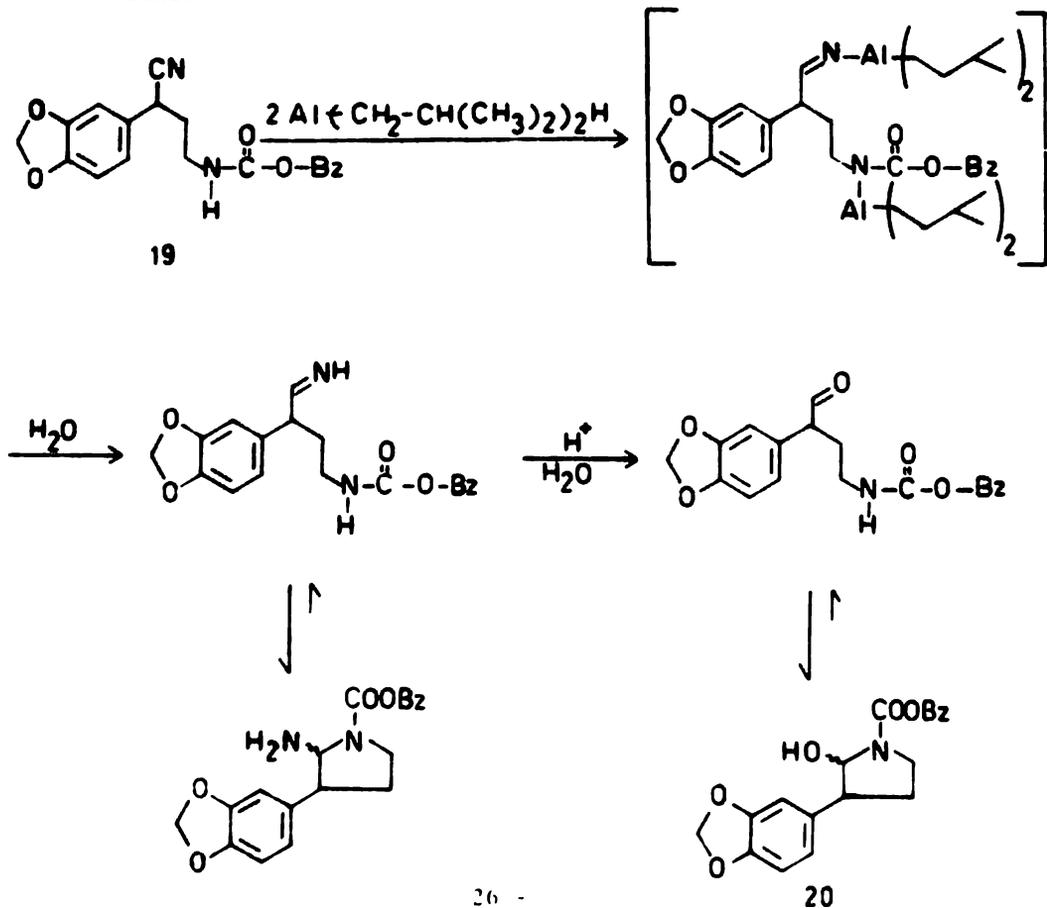
El tratamiento del isocianato in situ con alcohol bencílico generó el 4-(N-carbobenzoxiamino)-2-(3,4metilendioxi)fenil) butironitrilo (19) como un aceite incoloro con un rendimiento global desde el ácido 17 del 87%.

Su espectro de I.R. presenta la absorción N-H a 3325 y la banda de carbonilo a 1725 cm^{-1} . En su espectro de r.m.p. se observa a δ 7.43 un singulete (5H) correspondiente a los protones del anillo aromático del bencilo, a 5.39 un triplete ($J=7$ Hz, 1H) del protón unido al nitrógeno y a 5.14 una señal simple (2H) perteneciente a los hidrógenos del metileno bencílico. Además, los protones del metileno 4 aparecen



Esquema VIII.- Tratamiento del isocianato 18 con varios ácidos de Lewis.

La obtención de la N-carbobenzozi-2-hidroxi-3-(3,4-metilen-dioxifenil)pirrolidina (20) se logró por medio de una reducción selectiva del uretano 19 al tratarlo primero con hidru-ro de diisobutilaluminio (DIBALH)¹⁰ y después con ácido. El DIBALH reduce al nitrilo a la aldimina únicamente, después en presencia de agua se cicliza la molécula para formar un aminal y por hidrólisis se produce la pirrolidina protegida 20. El producto se mostró como un aceite incoloro con un rendimiento de 48%.



correspondiente a la vibración hidroxílica asociada y a ---
1705 cm^{-1} aparece la absorción del carbonilo del uretano,
además, ya no aparece la absorción del nitrilo. En el espec
tro de r.m.p. se aprecia como un doblete ($J=5$ Hz) centrado
en δ 5.46 el protón del carbono base del alcohol; un multi
plete entre 3.09 y 3.38 presenta el hidrógeno del metino 3
y entre 1.77 y 2.65 ppm, confundido con el metileno 4, apa
rece el protón alcohólico.

A partir de la preparación del intermediario 20 se pueden -
seguir varias rutas para la síntesis de diferentes alcaloi
des. En el presente trabajo se siguieron dos rutas: Una
hacia la preparación del aminoalcohol 22, objetivo de esta
parte, y otra hacia la síntesis del alcaloide elwesina como
se discutira en la siguiente sección.

Al reducir la pirrolidina protegida 20 con hidruro doble de
litio y aluminio en tetrahidrofurano seco y calentando a re
flujo se obtuvo el aminoalcohol 22 como se esperaba, pero
en bajos rendimientos ($\sim 30\%$). El LiAlH_4 reduce en varios
centros de la molécula¹⁹ y era mejor controlar por pasos la
reducción, para obtener de mejor manera y en mayor cantidad
la formación del aminoalcohol 22.

Para tal efecto se utilizó primeramente hidruro doble de --
boro y sodio que únicamente reduce al aldehído. La reac
ción se realizó en etanol a temperatura ambiente, obtenien
dose un líquido viscoso con rendimiento de 75% y que se i--
dentificó como la N-carbobenzoxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-
1,4-butanolamina (21).

(N-H) a 3400 y 3325 cm^{-1} , En su espectro de r.m.p. se muestra una señal a δ 5.24 un triplete ($J=6$ Hz, 1H) asignado al protón del nitrógeno, a 3.63 un doblete (2H) con constante de acoplamiento de $J=7$ Hz de los protones del carbono base del alcohol acoplados con el hidrógeno del metino que aparece a 2.65 y a 2.68 ppm la señal simple del protón alcohólico.

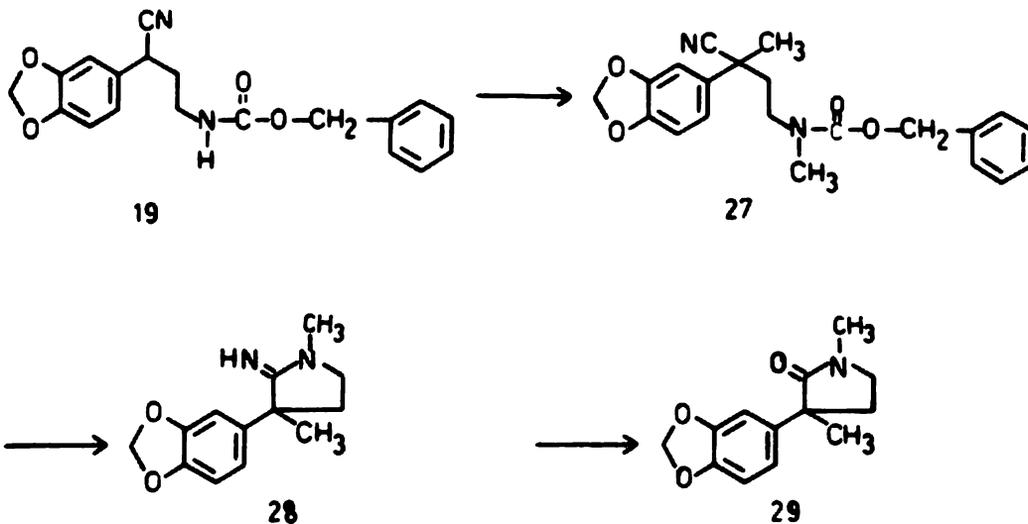
Por último, se redujo 21 con hidruro doble de litio y aluminio en THF y calentando a reflujo hasta el aminoalcohol 22, pues se sabe que la reducción hasta el metilo es propia de este tipo de grupos.¹⁹ El rendimiento fue de 71%.

El I.R. del líquido viscoso presenta entre 3680 y 2100 cm^{-1} una banda amplia correspondiente a los alargamientos O-H y N-H, además ya no se muestra la banda de carbonilo. Su r.m.p. exhibe en 3.27 ppm la señal simple (3H) del metilo unido a nitrógeno.

De esta manera se obtuvo el aminoalcohol 22 como un sintón que con ciertos cambios se puede convertir en varios alcaloides.

ESTUDIOS MODELO.

Se discutirá ahora el comportamiento que tuvieron los derivados 3.4-metilendioxfenólicos ante los cambios sucesivos hechos a partir del uretano 19 tratando primero con yoduro de metilo y posteriormente con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón como se realizaron en los estudios modelo de la Primera Parte.



El tratamiento con yoduro de metilo e hidruro de sodio del uretano 19 produjo, al igual que el compuesto 7, el compuesto dimetilado 27 (94%), a pesar del cambio relativo en la acidez del protón metínico.

En I.R. desapareció la banda N-H y en r.m.p. se observan en δ 2.91 y 1.67 ppm las señales simples de los metilos.

ción en medio neutro del derivado 27 se detuvo hasta la am
i
dina cíclica 28 (70%).

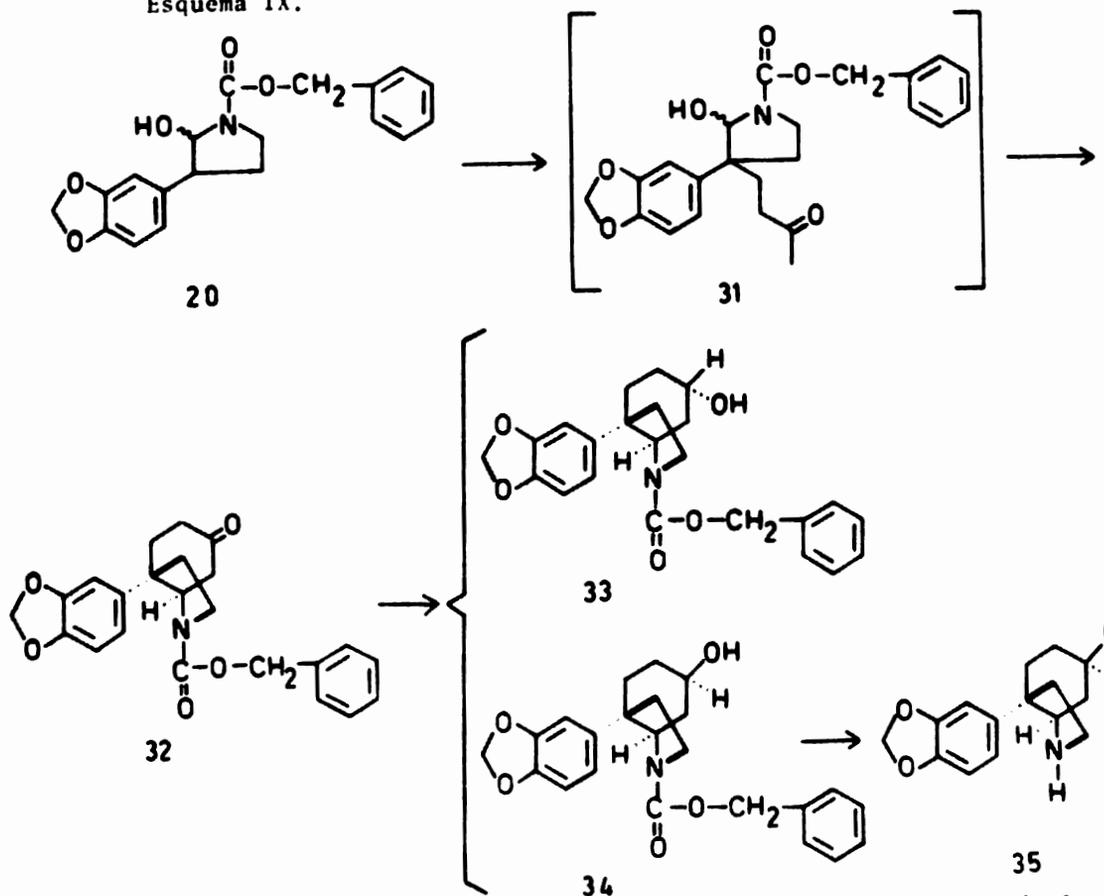
Su I.R. muestra una banda amplia centrada en 3300 de N-H y a 1640 cm^{-1} la absorción por el alargamiento C=N. En r.m.p. se exhibe en δ 4.55 ppm la señal simple (1H) del protón N-H, además ya no aparecen las señales de los protones del grupo benzoxicarbonilo.

Posteriormente, la hidrólisis de 28 en medio básico condujo a la 1,3-dimetil-3-(3,4-metilendioxfenil)pirrolidin-2-ona (29) en forma casi cuantitativa. Su espectro de I.R. muestra a 1695 cm^{-1} la presencia del carbonilo de lactama. En r.m.p. ya no se observa la señal del protón de la imina.

Estos estudios pueden ser útiles para otros proyectos con compuestos del mismo esqueleto básico.

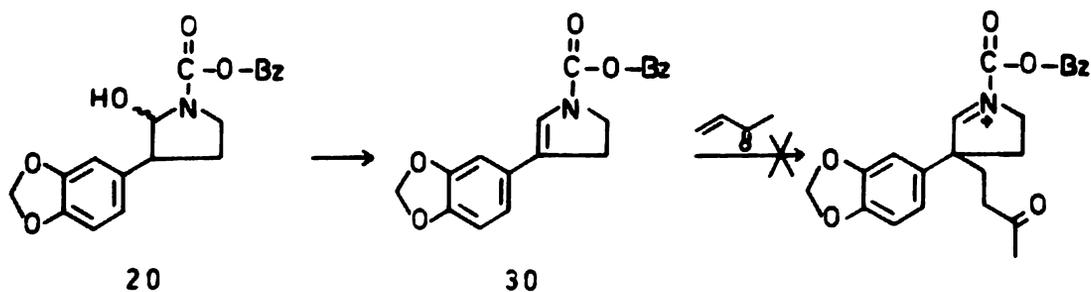
Esta última parte es el objetivo principal del presente trabajo.

Para esta síntesis se partió de la N-carbobenzoxy-2-hidroxi-3-(3,4-metilendioxfenil)pirrolina (20), como se muestra en el Esquema IX.



Esquema IX.- Ruta sintética propuesta para la preparación de la N-Carbobenzoxy-3a-(3,4-metilendioxfenil)-6- α -hidroxi-cis-octahidroindol (33) y el 3a-(3,4-metilendioxfenil)-6- β -hidroxi-cis-octahidroindol (35).

medio ácido de metilvinilcetona, a la pirrolidina protegida 20, via una Δ^2 -pirrolina con posterior ciclización, pero no se lograron resultados positivos. La reacción se realizó en acetonitrilo calentando a reflujo y el producto que se aisló fue la Δ^2 -pirrolina 30 (70%), es decir, la adición de metilvinilcetona no procedió.



Como conclusión se puede decir que el efecto electroatrac--
tor que se ejerce por el carbonilo del benciluretano no per
mite la contribución de los electrones del nitrógeno y por
ende no se logra la alquilación en la posición 3. La Δ^2 -
pirrolina 30 es un sólido cristalino con un punto de fu--
sión de 135-137°C (éter-hexano). Además de que ya no mues--
tra absorción por arriba de 3100 cm^{-1} su I.R. exhibe a 1640
 cm^{-1} la banda de insaturación.

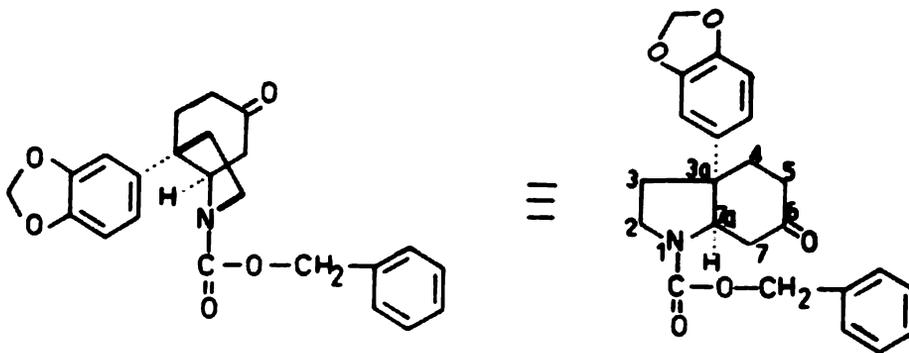
ciones en la posición 3. Para tal efecto se utilizó tritón B²⁰ como base catalizadora y metilvinilcetona como compuesto de adición.

La reacción se llevó a cabo a 0°C obteniéndose el producto de adición 31 (Esquema IX) en forma de un aceite incoloro, el cual por ser muy inestable se sometió inmediatamente a la siguiente reacción.

El compuesto 31 se disolvió en una mezcla metanol-ácido clorhídrico y se calentó a reflujo para proporcionar una ciclización tipo Robinson.²¹ El octahidroindol 32 esperado (26%) se caracterizó por sus espectros de I.R. y r.m.p. En I.R. se observa una banda muy intensa y moderadamente ancha a 1705 cm⁻¹ debido a la absorción de los dos carbonilos, además no muestra absorción arriba de 3100 cm⁻¹. En su espectro de r.m.p. se observan las siguientes señales: a δ 4.63 un triplete (J=7.5 Hz, 1H), a 3.51 otro triplete (J=6.5 Hz, 2H), a 2.88 un doblete (J=7.5 Hz, 2H) y entre 1.97 y 2.47 ppm un multiplete que integra para 6 protones. Además, se observan los protones aromáticos y los metilenos bencílico y de éter del metilendioxi.

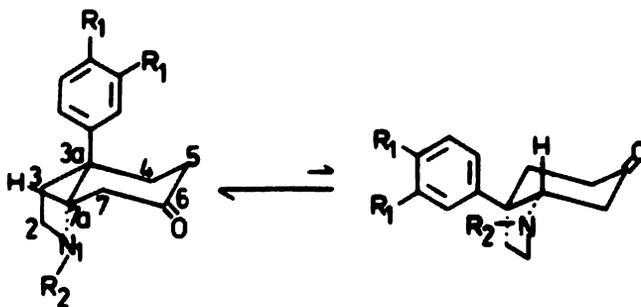
Por lo tanto, se utilizó la técnica de doble irradiación²² con el propósito de interpretar mejor el espectro obtenido. Por irradiación de la señal a 4.63, el doblete a 2.88 pasa a ser una señal simple (única parte afectada) y por irradiación de esta señal el triplete a 4.63 también se simplifica a singulete; debido al acoplamiento existente entre

7a
 protones del C₇. Asimismo, irradiación del multiplete entre 1.99 y 2.47 simplifica el triplete observado en 3.51 y la irradiación de ésta señal reduce un poco la complejidad del multiplete; así se pudo deducir que el triplete en 3.51 pertenece a los protones del C₂ y el multiplete entre 1.97 y 2.47 a los otros 6 protones de los metilenos restantes (C₃, C₄ y C₅).



32

R. V. Stevens⁶ y P. W. Jeffs^{2,3} presentan evidencias, en base a resultados obtenidos a partir de los espectros de I.R. y r.m.p., en las cuales las cetonas 36a, 36b y 36c prefieren la conformación en la cual el protón del C_{7a} es ecuatorial



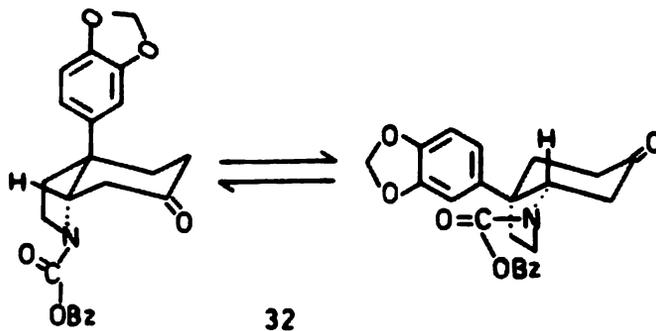
36a.- $R_1 = -OCH_2O-$, $R_2 = CH_2Ph$

36b.- $R_1 = -OCH_2O-$, $R_2 = CH_3$

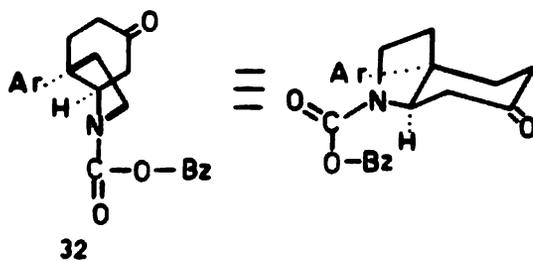
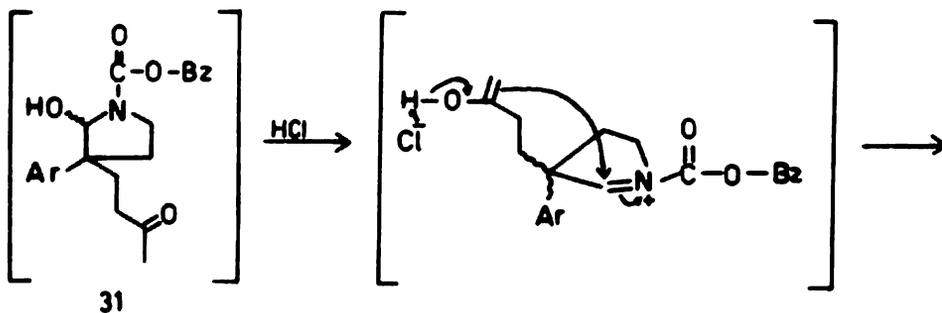
36c.- $R_1 = OCH_3$, $R_2 = CH_3$

Estos resultados sorprendentes no se obtuvieron para la cetona 32 en la cual hemos observado una movilidad conformacional ya que el protón del C_{7a} muestra en r.m.p. un triplete en 4.63 ppm con una constante de acoplamiento de 7 Hz que corresponde a ángulos dihedrales de 33.2° y 131.4° según la ecuación de Williamson y Johnson,²⁴ ésto muestra un

formación de 30a en la que el desplazamiento
tón del C_{7a} tiene una constante de acoplamiento de 3.5 Hz,
clásica para un hidrógeno ecuatorial.

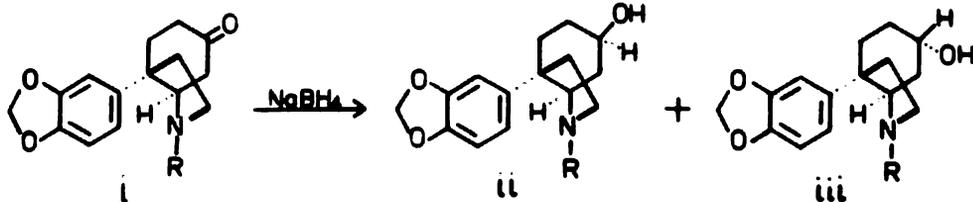


El mecanismo propuesto para la ciclización se muestra a ---
continuación:



(y su antifoda)

En su síntesis de la (\pm)-elwesina, R. V. Stevens⁶ encontró que la reducción de la cetona 1 con borhidruro de sodio -- producía una mezcla de los dos alcoholes epiméricos ii e iii en relación de 3:1 en favor de ii.

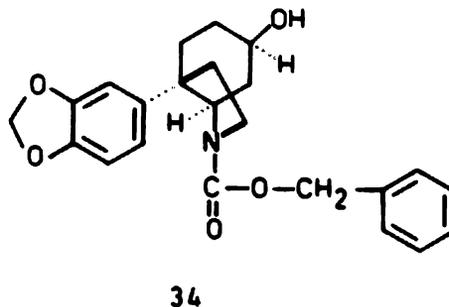
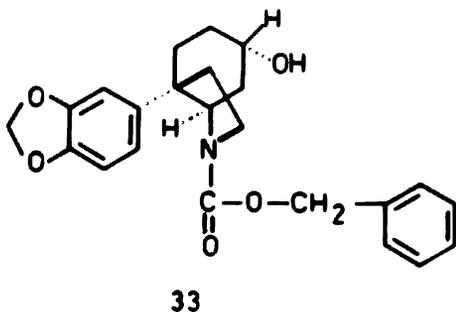


R= CH₂Ph ó CH₃

Debido a que análogos de ii conducen hacia la síntesis de epielwesina, se procedió a efectuar la reducción de la cetona 32 con un agente que reaccionara de manera diferente al NaBH₄ y de esta manera favorecer el alcohol que condujese hacia la elwesina.

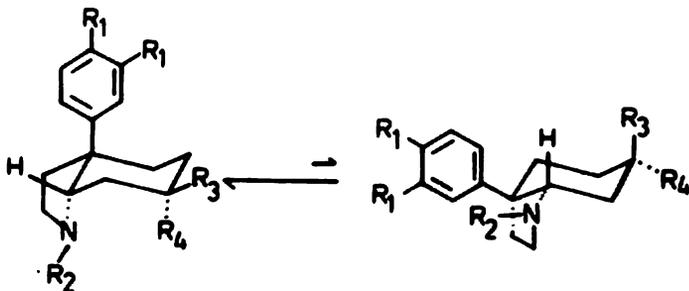
Así el agente escogido fue el hidruro de triterbutoxi litio y aluminio (LiAl(OBu^t)₃H)²⁵ y se procedió a efectuar la reacción. Sin embargo, siempre se recuperó de la reacción la materia prima 32.

Entonces se escogió al hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH)¹⁰ como alternativa en la reducción. La reacción se realizó a -70°C en THF. Se separaron, por cromatografía en capa preparativa, dos productos principales. Por I.R. y r.m.p. se asignaron a los dos alcoholes epiméricos 33 y 34 en relación de 1:7,5 en favor de 34.



La interpretación detallada de sus respectivos espectros de I.R. y r.m.p. permitieron establecer, con resultados conclusivos, la asignación de los dos alcoholes, así como también las respectivas conformaciones adquiridas.

Como en el caso de las cetonas, en la literatura^{6,23} se encuentra reportado que los alcoholes 35, 37a, 37c, 37d, y 37 e prefieren la conformación en la cual el grupo arilo es axial.



- 35.- $R_1 = -OCH_2O-$, $R_2 = H$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$
 37a.- $R_1 = -OCH_2O-$, $R_2 = H$, $R_3 = OH$, $R_4 = H$
 37b.- $R_1 = -OCH_2O-$, $R_2 = CH_2Ph$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$
 37c.- $R_1 = -OCH_2O-$, $R_2 = CH_2Ph$, $R_3 = OH$, $R_4 = H$
 37d.- $R_1 = OCH_3$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$
 37e.- $R_1 = OCH_3$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = OH$, $R_4 = H$

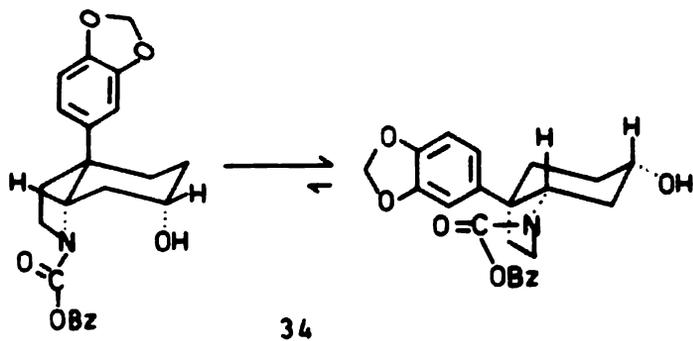
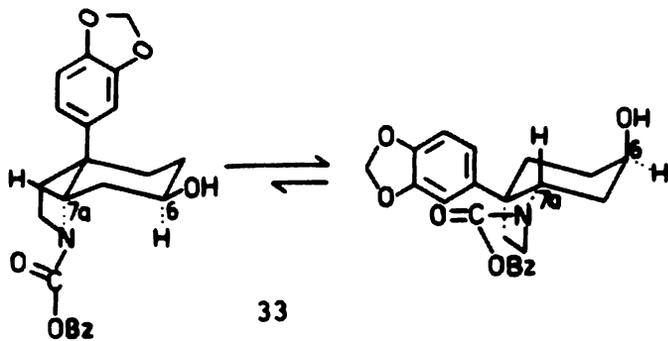
Inesperadamente, los resultados obtenidos a partir de los espectros de I.R. y r.m.p. para nuestros compuestos revelaron conformaciones diferentes a las estructuras arriba mencionadas.

Los espectros de I.R. de ambos alcoholes muestran en 3420 cm^{-1} una banda moderadamente ancha para el alargamiento hidroxílico sugiriendo la presencia de asociación intermolecular,

con una anchura aproximada de 5/5 cm lo cual es típico para la existencia de asociación intramolecular.

En r.m.p. la distinción entre un alcohol axial y uno ecuatorial puede usualmente ser hecha en base de los relativos desplazamientos químicos y/o la anchura media de la señal ($W_{1/2}$) del hidrógeno metínico, especialmente cuando ésta se encuentra poco resuelta. Típicamente, un protón ecuatorial de este tipo exhibe una $W_{1/2}$ de 5 a 10 Hz y uno axial un valor de 15 a 30 Hz.^{23,26}

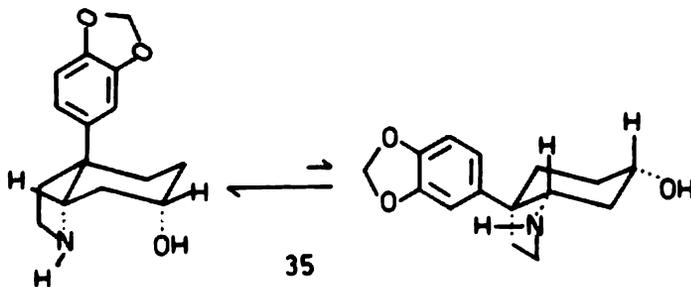
Así el alcohol 34 presenta una $W_{1/2}$ de 20 Hz para el protón del C_6 y un doble doblete de $J=6.5$ y 11 Hz para el protón del C_{7a} . Esto muestra una conformación en la que dichos protones están en forma axial y no como en 37b (Bz en lugar de COOBz) en donde la $W_{1/2}$ del hidrógeno del C_6 es de 8 Hz. Por otra parte, el alcohol 33 muestra una $W_{1/2}$ de 10.5 Hz para el hidrógeno del C_6 y un doble doblete de $J=7.3$ y 7.5 Hz para el protón del C_{7a} que corresponde a ángulos dihedrales de 31.3 y 133.2.⁴ Estos resultados muestran una tendencia hacia la conformación en la cual el hidrógeno del C_6 es ecuatorial y el correspondiente del C_{7a} es axial y no como en 37c (Bz en lugar de COOBz) en el que se exhibe una $W_{1/2}$ de 18 Hz para el hidrógeno del C_6 - lo que implica que dicho protón sea axial. Además, el hidrógeno del C_6 en 34 aparece a campo más alto (δ 3.64 ppm) que el de su correspondiente efímero 33 (δ 4.0 ppm), lo cual es consistente para hidrógenos axiales y ecuatoriales respectivamente.^{24a}



De los datos que se acaban de presentar se deduce que el alcohol 33 corresponde a la serie de la elwesina mientras que su isómero 34 a la serie de la epielwesina.

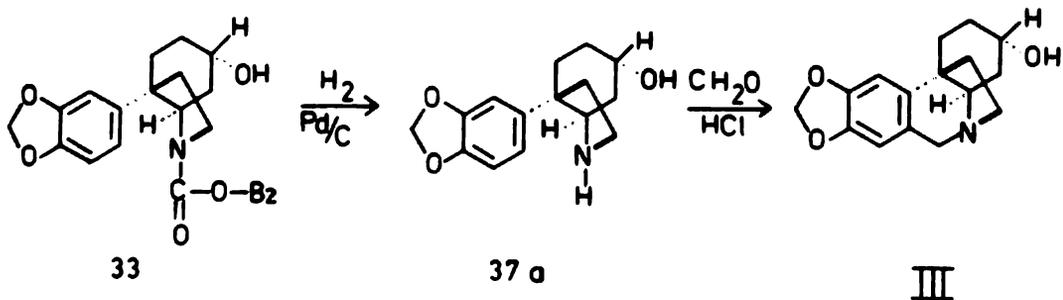
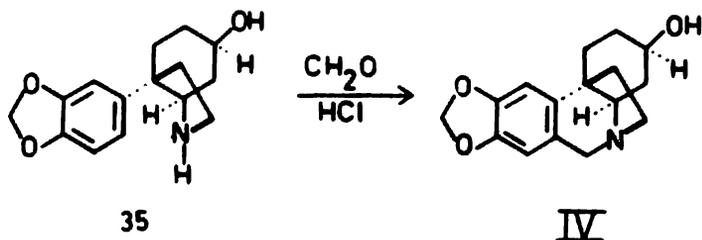
10% utilizando metanol como disolvente y una presión de 60 psig durante tres horas. Se obtuvo como único producto el aminoalcohol 35 en 98% de rendimiento en forma de un sólido amorfo blanco con punto de fusión de 118-121°C (éter-benceno).

Su I.R. exhibe una banda muy ancha centrada en 3300 cm^{-1} característica para el alargamiento hidroxílico con fuerte puente de hidrógeno; además ya no muestra la banda de carbonilo de uretano. En r.m.p. se observa una señal simple (2H) a 4.23 ppm que desaparece con D_2O y que corresponde a N-H y O-H; además ya no se observan las señales del grupo benzoxicarbonilo. Los hidrógenos metínicos del C_6 (δ 3.97) y C_{7a} (δ 3.74 ppm) presentan una W 1/2 de 9 Hz lo que representa una conformación en la cual dichos protones son ecuatoriales; más aún, es la conformación que presenta fuerte puente de hidrógeno lo cual fue revelado por el espectro de-infrarrojo.



de fusión de 235°C, este dato y su espectro de r.m.p. resultaron idénticos con los presentados por R.V. Stevens en su síntesis de epielwesina.⁶

Aquí termina el trabajo realizado en el laboratorio faltando para la síntesis total de epielwesina (IV) una reacción tipo Pictet-Spengler ya reportada en la literatura.⁶ Para la síntesis total de la elwesina (III) se requería simplemente la hidrogenólisis de la función protectora, la cual fue realizada por nosotros en este mismo trabajo y la reacción tipo Pictet-Spengler descrita ya en la literatura.⁶



la (±)-Epielwesina (IV) y la (±)-Elwesina (III), respectivamente.

uretano 33 corresponden a una nueva síntesis total formal de la (±)-Epielwesina (IV) y la (±)-Elwesina (III), respectivamente.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se realizaron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 337 y 599 b de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, con aire como referencia. Los espectros de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390, en CDCl_3 ó DMSO deuterado, teniendo el tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, m=multiplete, dd=doblete doble y td=triplete doble.

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

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Koffler -- y no están corregidos. La purificación de compuestos líquidos a escala semi-micro, se llevó a cabo en un Kugelrohr Büchi tipo KR.

A una mezcla de 6.2 g (0.042 moles) del nitrilo 1 y 9.2 g (0.042 moles) de difenildisulfuro, en tetrahidrofurano anhidro (150 ml), se añadió 9.5 g (0.171 moles) de hidróxido de potasio pulverizado. La reacción se dejó, bajo agitación magnética y a temperatura ambiente, toda una noche. Posteriormente se agregó agua y se aciduló con ácido clorhídrico acuoso (1:10); se extrajo con 3 porciones de 100 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando una mezcla de Hexano-acetato de etilo 9:1 como sistema eluyente. De esta forma se obtuvieron 9.94 g (0.039 moles, 94%) de un sólido cristalino blanco con p.f. 65-67°C (éter-hexano).

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3040 (Ar-H), 2820 (-OCH₃), 2230 (-C≡N), 1248 cm⁻¹ (=C-O-C asim.).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.60-7.13 (m, 7H; Ar-H en 2 y 6 y -s-Ar-H), 6.85 (d, J=9H₂, 2H; Ar-H en 3 y 5), 4.87 (s, 1H; Ar- $\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-H}$) y 3.77 ppm (s, 3H; CH₃-O-).

2-Bencensulfenil-4-carbetoxi-2-(4-metoxifenil) butironitrilo (3).

1 g (3.92 mmoles) del nitrilo sulfenilado 2 y 0.784 g (0.085 ml, 7.84 mmoles) de acrilato de etilo recién destilado, se disolvieron en tetrahidrofurano seco (30 ml). A la mezcla se agregó 2 gotas de Tritón B y se dejó agitar durante 20 minutos a -

Evaporado el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (9:1). Se obtuvieron 1.14 g (3.21 mmoles, 82%) de 2-bencensulfenil 2-(4-metoxifenil)-4-carbetoxibutironitrilo, (3) en forma de un líquido incoloro.

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}}$. 3040 (Ar-H), 2825 (O-CH₃) 2225 (C≡N),

1730 (C de -COOEt), 1254 (=C-O-CH asim) y 1186 cm⁻¹ ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-O-C asim.}$)

R.M.P. (CCl₄) δ 7.19 (m, 7H; Ar-H en 2 y 6 y s-Ar-H), 6.86 (d, J=9 Hz, 2H; Ar-H en 3 y 5), 4.04 (c, J=7 Hz, 2H; -CH₂-CH₃), 3.79 (s, 3H; -OCH₃), 2.66-2.06 (m, 4H; -CH₂-CH₂-) y 1.18 ppm (t, J=7 Hz, 3H; -CH₂-CH₃).

4-Carbetoxi-2-(4-metoxifenil)-butironitrilo (4).

A una solución de 1.14 g (3.21 mmoles) de 3, en acetona destilada, se agregó 11.4 g de Niquel-Raney, activado, en acetona. La mezcla se reflujo durante 3 horas. Al cabo de este periodo se filtró el Ni-Ra sobre celita y se evaporó la acetona del filtrado. El producto obtenido se purificó por c.c.p. con el sistema eluyente hexano-acetato de etilo 9:1, para obtener 0.729 g (2.95 mmoles, 92%) de 4 puro, como un líquido incoloro.

1730 ($\ddot{\text{C}}$ de $-\text{COOEt}$), 1250 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ asim.) y 1182 cm^{-1} ($\ddot{\text{C}}-\text{O}-\text{C}$ asim.).

R.M.P. (CCl_4) δ 7.29 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H; Ar-H en 2 y 6), 6.9 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H; Ar-H en 3 y 5), 4.1 (c, $J=7 \text{ Hz}$, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.85 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 1H; $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.78 (s, 3H; $-\text{O}-\text{CH}_3$), 2.54-2.32 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 2.28-1.95 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-$) y 1.24 ppm (t, $J=7 \text{ Hz}$, 3H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

4-Carboxi-2-(4-metoxifenil)-butironitrilo (5).

0.525 g (2.125 mmoles) del nitrilo esterificado 4, se disolvieron en etanol (5 ml) y se agregaron 10 ml de una solución de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente toda una noche. Posteriormente se aciduló con ácido clorhídrico acuoso (1:10) y se evaporó el etanol; se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. De esta forma se obtuvieron 0.460 g (2.10 mmols, 99%) de un sólido cristalino blanco con p.f. $96-97^\circ\text{C}$ (acetato de etilo-hexano), que se caracterizó como 4-carboxi-2-(4-metoxifenil)-butironitrilo (5).

I.R. (Pastilla KBr) ν_{max} 3640-2700 ($-\text{COOH}$), 2825 ($-\text{O}-\text{CH}_3$)

2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1725 ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ de COOH) y 1248 cm^{-1} ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ asim.).

CH₂), 3.84 (s, 3H; -O-CH₃) y 2.68-2 ppm (m, 4H; -CH₂-).

4-(N-Carbobenzoxiamino)-2-(4-metoxifenil) butironitrilo (7).

0.501 g (2.03 mmoles) del ácido 5 se suspendieron en 0.37 ml de agua y se agregó acetona hasta lograr una solución homogénea. La solución resultante se enfrió a 0°C y añadió 0.266 g (2.64 mmoles) de trietil amina en 4.56 ml de acetona. En seguida se adicionó lentamente 0.288 ml de cloroformiato de etilo también en acetona seca (1.17 ml) y la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 0.5 horas. Posteriormente se agregó 0.227 g (3.45 mmoles) de azida de sodio disueltos en 0.75 ml de agua. Se continuó la agitación a 0°C por una hora. Al cabo de este período la reacción se trató con agua-salmuera (1:1) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50); se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad.

La acil-azida cruda se disolvió en tolueno (15 ml) y la solución se calentó a reflujo durante una hora. Después se agregó in situ alcohol bencílico, continuándose el reflujo por una hora más.

Se evaporó el tolueno y el carbamato obtenido se purificó por c.c.p. con Hexano-acetato de etilo (8:2). Se obtuvieron de esta forma 0.5867 g (1.80 mmoles, 89%) de 7 en forma pura.

2235 ($\text{-C}\equiv\text{N}$), 1720 ($\text{C}=\text{O}$ de $\text{N}-\ddot{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2$) y 1253 cm^{-1} ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ asim.).
R.M.P. (CDCl_3) δ 7.4 (s, 5H; $-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{H}$), 7.26 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H; $\text{Ar}-\text{H}$ en 2, 6), 6.91 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H; $\text{Ar}-\text{H}$ en 3, 5), 5.45 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H; $>\text{N}-\text{H}$), 5.13 (s, 2H; $-\text{CH}_2-\text{Ar}$) 3.92-3.63 (m, 4H; $-\text{OCH}_3$ 3.77 ppm y $\text{Ar}-\text{CH}<$), 3.25 (c, $J=6\text{ Hz}$, 2H; $-\text{CH}_2-\text{N}<$) y 2.04 ppm (c, $J=6\text{ Hz}$, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$).

4-(N-Carbobenzoxi-N-metilamino)-2-metil-2-(4-metoxifenil)-butironitrilo. (8).

a) Una mezcla constituida por 0.1148 g (0.354 mmoles) de 7, yoduro de metilo (0.25 ml) y un exceso de hidruro de sodio, en tetrahydrofurano anhidro, se calentó a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua-hielo, se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (7:3). Se obtuvieron 0.083 g (0.236 mmoles, 66%) de un aceite incoloro, que se caracterizó como el compuesto dimetilado 8.

b) 0.3276 g (1.011 mmoles) del carbamato 7 se disolvieron en una mezcla 10:1 de tetrahydrofurano-dimetilformamida (15 ml). A la solución así obtenida se agregó yoduro de metilo (0.25 ml) y un exceso de hidruro de sodio. La mezcla se dejó agitar, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, durante 2.5 horas, observándose la formación de un precipitado abundante.

la descrita en el método anterior (a). De esta forma se obtuvieron 0.253 g (0.718 mmoles, 71%) de 8, después de purificar por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (7:3).

I.R. (Película) ν_{\max} 3030 (Ar-H), 2840 (-O-CH₂-O-), 2230 (-C≡N), 1710 (C=O de -N-COO-CH₂-) y 1253 cm⁻¹ (=C-O-C asim.).
R.M.P. (CDCl₃) 7.6-7.23 (m, 7H; -CH₂-Ar-H y Ar-H de 2 y 6)
6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H; Ar-H de 3 y 5), 5.14 (s, 2H; -CH₂-Ar),
3.84 (s, 3H; -OCH₃), 2.88 (s, 3H; -N-CH₃), 3.43-3.1 (m, 2H; -CH₂-N<), 2.32-1.97 (m, 2H; -CH₂-CH₂-N<) y 1.7 ppm (s, 3H, Ar-C¹-CH₃)

N-Metil-3-metil-3-(4-metoxifenil)-pirrolidin-2-ona. (10).

Una solución de 0.250 g (0.71 mmoles) de 8, en metanol (2.5 ml) se agregó a una suspensión de 0.025 g de Pd/C al 10% en 2.5 ml de metanol. A continuación se añadió 0.2 ml de agua y la mezcla se hidrogenó a una presión de 60 psi durante 4 horas. Terminada la hidrogenación, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por c.c.p. con el sistema básico CHCl₃-N(Me)₃ en MeOH a 17% (95:5), para obtener 0.108 g de un aceite viscoso ligeramente amarillo (0.497 mmoles), 70%) de 9.

Posteriormente se disolvió la imina 9 pura en metanol (10 ml) y se añadió 5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Al cabo de este período, la reacción se diluyó con agua, se evaporó el meta-

no! y el producto se extrajo con cloroformo (3 x 50). El extracto clorofórmico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por c.c.p. (hexano-acetato de etilo 7:3) para obtener 0.106 g (0.487) mmoles, 98%) de la lactama 10.

Amidina: I.R. (Película) 3280 (N-H), 3010 (Ar-H), 2820 (-OCH₃), 1635 (C=NH), y 1250 cm⁻¹ (=C-O-C asim.).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.35 (d, J=8.5 H₂, 2H; Ar-H en 2 y 6), 6.97 (d, J=8.5 H₂, 2H; Ar-H en 3 y 5), 5.0 (s, 1H; = N-H), 3.84 (s, 3H; -OCH₃), 3.31 (t, J=6.54 2H; >N-CH₂-), 3.02 (s, 3H; >N-CH₃), 2.13 (m, 2H; >N-CH₂-CH₂-) y 1.52 ppm (s, 3H; Ar-C-CH₃).

Lactama: I.R. (Película) ν_{\max} 3030 (Ar-H), 2820 (-OCH₃), 1700 (C=O) y 1250 cm⁻¹ (=C-O-C asim.)

Cloruro de Piperonilo (12)

A 20 g (0.132 moles) de alcohol piperonílico (11), en tetrahydrofurano (40 ml), se agregaron 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla de reacción durante 0.5 h, a temperatura ambiente. Se añadió entonces una solución de agua y salmuera 1:1 y se extrajo exhaustivamente con éter. El extracto etereo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 21.3 g (0.125 moles, 95%) como crudo de cloruro de piperonilo (12), como un aceite pálido.

21.3 g de cloruro de piperonilo (12) se disolvieron en acetona seca (100 ml) y a la solución resultante se agregó 18.43 g (0.283 moles) de cianuro de potasio y 6.17 g de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. Se añadió agua, hasta lograr la dilución completa de las sales inorgánicas presentes y en seguida se evaporó la acetona a presión reducida. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100), se lavó con agua, con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente, a presión reducida nuevamente, se obtuvieron 21.7 g del crudo, que se purificó por columna con hexano-acetato de etilo 8:2. De esta forma el cianuro de piperonilo (13) puro, se presentó como un sólido cristalino blanco (19.5 g, 0.121 moles, 97%) con un p.f. = 43-45°C

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3030 (Ar-H), 2775 (-O-CH₂-O-), 2230 (C≡N) y 930 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.85 (m, 3H; Ar-H), 6.03 (s, 2H; -O-CH₂-O-) y 3.67 ppm (s, 2H; Ar-CH₂-).

2-Bencensulfenil-2-(3,4-metilendioxfenil)-acetonitrilo (14).

0.494 g (3.07 mmoles) de cianuro de piperonilo (13) g 0.67 g (3.07 mmoles) de difenil disulfuro, se disolvieron en tetrahydrofurano anhidro (20 ml). Se agregó en forma rápida 0.7 g

agua y ácido clorhídrico acuoso (1:10) a pH ácido; se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (8:2). El producto sulfenilado 14 (0.7324 g, 2.71 mmoles, 88%) puro se presentó como un sólido cristalino blanco con p.f. = 81°C (éter-hexano).

I.R. (Pastilla, KBr) ν_{\max} 3040 (Ar-H), 2770 (-O-CH₂-O-), 2230 (C≡N) y 930 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.7-7.3 (m, 5H; -s-Ar-H) 7-6.79 (m, 3H; Ar-H), 6.06 (s, 2H; -O-CH₂-O-) y 4.91 ppm (s, 1H, Ar-CH<).

2-Bencensulfenil-4-carbetoxi-2-(3,4-metilendioxifenil)-butironitrilo (15).

A una mezcla constituida por 0.505 g (1.877 mmoles) del nitrilo sulfenilado 14, 0.281 g (0.305 ml, 2.816 mmoles) de acrilato de etilo, en tetrahidrofurano seco (15 ml), se agregaron 2 gotas de Tritón B. La reacción se dejó a temperatura ambiente bajo agitación magnética, durante 20 minutos. Se añadió entonces agua, ácido clorhídrico acuoso (1:10) y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (8:2), para obtener 0.666 g (1.80 mmoles, 96%) de un líquido amarillo pálido, que se caracterizó como el 2-bencensulfenil-2-(3,4-metilendioxifenil)-4-carbetoxibutironitrilo (15)

(C=O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.58-7.27 (m, 5H; -s-Ar-H), 7.08 (d, J=2H_z, 1H; Ar-H en 1), 6.97 (dd, J=8.5 H_z, J=2H_z, 1H; Ar-H en 6), 6.75 (d, J=8.5 H_z, 1H; Ar-H en 5), 6.05 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 4.1 (c, J=7 H_z, 2H; -CH₂-CH₃), 2.63-2.16 (m, 4H; -CH₂-CH₂-) y 1.22 ppm (t, J=7H_z, 3H; -CH₂-CH₃).

4-Carboxi-2-(3,4-metilendioxi-fenil)-butironitrilo. (16).

A 6.4g (0.017 moles) de 2-bencensulfenil-2-(3,4-metilendioxi-fenil)-4-carboxibutironitrilo (15) en acetona, se adicionaron 6.4 g de níquel-raney activado, también en acetona. La mezcla se calentó a reflujo suave durante 30 minutos. Posteriormente se filtró el catalizador sobre celita y se removió el disolvente del filtrado por evaporación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (8:2) como sistema de elución. Se obtuvieron 4.35 g (0.016 moles, 96%) de 16 en forma de un líquido amarillo pálido.

J.R. (Película) ν_{\max} 2775 (-O-CH₂-O-), 2240 (-C≡N), 1730

(C=O de -COOEt), 1190 ($\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-O-C asim.) y 931 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

0.673 g (2.89 mmoles) del ácido 17 se suspendieron en 0.48 ml de agua y a la suspensión se agregó acetona hasta homogeneidad. Se enfrió a 0°C y se añadió 0.379 g (3.757 mmoles) de trietilamina en 6.5 ml de acetona. Se adicionó entonces en forma lenta, 0.414 ml de cloroformiato de etilo en 1.68 ml de acetona seca, agitando la mezcla a 0°C por 0.5 horas. Formado el anhídrido mixto se agregó 0.324 g (4.98 mmoles) de azida de sodio en 1.13 ml de agua y se continuó la agitación a esa temperatura durante 1 hr más. La reacción se trató de igual forma que para 7. Una vez obtenida la acil-azida, se disolvió en tolueno (20 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora.

Después de este tiempo se agregó alcohol bencílico y se continuó el reflujo por 1 hora. El uretano se purificó por c.c.p. con el sistema eluyente Hexano-acetato de etilo 8:2, para dar lugar a 0.724 g (2.514 mmoles, 87%) de un aceite incoloro correspondiente a 19.

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$. 3325 (N-H), 3025 (Ar-H), 2770 (-OCH₂O-), 2230 (-C≡N), 1725 (C=O de >N-COO-CH₂-) y 928 cm⁻¹ (C-O de -OCH₂O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.43 (s, 5H; -CH₂-Ar-H), 6.83 (m, 3H; Ar-H), 6.0 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 5.39 (t, J=7H₂, 1H; N-H), 5.14 (s, 2H; -CH₂-Ar), 3.75 (t, J=7H₂, 1H; Ar-CH<), 3.26 (c, J=7H₂, 2H; -CH₂-N<) y 2.05 ppm (c, J=7H₂, 2H; -CH₂-CH₂-N<).

fenil)-butironitrilo (27).

0.137 mg (0.405 mmoles) de 4-(N-Carbobenzoxiamino)-2-(3,4-metilendioxfenilbutironitrilo (19) se dimetilaron con 0.4 ml de yoduro de metilo e hidruro de sodio, en tetrahidrofurano-dimetilformamida, bajo las mismas condiciones descritas para 8. El producto crudo se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo (8:2) como sistema de elución así se obtuvieron 0.139 mg (0.395 mmoles, 94%) de 27.

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3025 (Ar-H), 2770 (-O-CH₂-O-), 2230 (-C≡N), 1710 (C=O de N-COO-CH₂-) y 935 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.44 (s, 5H, -CH₂-Ar-H), 6.68-7.13 (m, 3H; Ar-H), 6.02 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5.17 (s, 2H, -CH₂-Ar), 3.48-3.13 (m, 2H; -CH₂-N<), 2.91 (s, 3H; N-CH₃), 2.35-1.93 (m, 2H, -CH₂-CH₂-N<) y 1.67 ppm (Ar-C-CH₃).

N-Metil-3-metil-3-(3,4-metilendioxfenil)-pirrolidin-2-ona (29).

De igual manera que para 10, 0.139 g (0.38 mmoles) de N-metil-N-carbobenzoxi-2-metil-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-amino-butironitrilo (27) se hidrogenaron catalíticamente para ofrecer 0.062 g (0.264 mmoles, 70%) de la imina intermediaria y posteriormente con hidróxido de sodio para dar lugar a la lactama 29 (0.06 g, 0.192 mmoles, 98%).

(...), 1695 (C=O) y 928 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃ + DMSO) δ 6.97-6.84 (m, 3H; Ar-H), 6.08 (s, 2H; OCH₂O) 4.55 (s, 1H; N-H), 3.58 (t, J=7 Hz, 2H; -CH₂-N<), 3.2 (s, 3H; <N-CH₃), 2.47-1.99 (m, 2H; >N-CH₂-CH₂-) y 1.65 ppm (s, 3H; Ar-C-CH₃).

Lactama: I.R. (Película) ν_{máx} 3055 (Ar-H), 2760 (-O-CH₂-O-), 1695 (C=O) y 932 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃ + DMSO) δ 6.97-6.84 (m, 3H; Ar-H), 6.08 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 3.58 (t, J=7 Hz, 2H; >N-CH₂-), 3.28 (s, 3H; N-CH₃), 2.47-1.99 (m, 2H; =N-CH₂-CH₂-) y 1.65 ppm (s, 3H; Ar-C-CH₃).

N-Carbobenzoxi-2-hidroxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-pirrolidina (20).

0.459 g (1.358 mmoles) de 19, en tolueno seco, se enfriaron a -70°C. A la solución se agregó 0.580 g (4.084 mmoles) de hidruro de diisobutil aluminio y se dejó agitar a esa temperatura por 20 minutos. Al cabo de este período se subió gradualmente la temperatura hasta 25°C (aproximadamente 2.5 horas). Se trató entonces la reacción con agua y una solución saturada de cloruro de amonio, se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico acuoso (1:10) y la mezcla se agitó manualmente durante 40 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 100), se lavó con agua, con salmuera y se secó so-

bre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración reducida, se obtuvo el crudo de reacción que se purificó por c. c.p. con hexano-acetato de etilo (7:3), obteniéndose 0.222 g (0.652 mmoles, 48%) de la pirrolidina protegida 20 como un aceite transparente.

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3390 (OH), 3040 (Ar-H), 2780 (-O-CH₂-O-), 1705 (C=O de N-COO-CH₂-) y 9.35 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.45 (s, 5H; -CH₂-Ar-H), 6.95-6.75 (m, 3H; Ar-H), 5.99 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 5.46 (d, J=5H₂, 1H; >CH-OH), 5.22 (s, 2H; -CH₂-Ar), 3.64 (t, J=7.5H₂, 2H; >N-CH₂-), 3.38-3.09 (m, 1H; Ar-CH<) y 2.65-1.77 ppm (m, 3H; -OH y Ar-C¹-CH₂-).

N-Carbobenzoxi-3a-(3,4-metilendioxfenil)-cis-octahidroindol-6-ona. (32).

A 0.278 g (0.816 mmoles) de 20, en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y a 0°C, se añadieron 0.115 g (1.65 mmoles) de metilvinilcetona y 2 gotas de Tritón B. La mezcla de reacción se dejó agitar a esa temperatura durante 30 minutos se diluyó la mezcla con agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1:10 (5 ml). Se extrajo con acetato de etilo (4 x 50) y se evaporó.

El producto de adición crudo (393.4 mg) se disolvió en una solución de metanol-ácido clorhídrico concentrado, al 20% (34 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Efectuada la ciclización, se agregó agua, se evaporó el metanol y se extrajo

con agua (2 x 50), se secó sobre CaCl_2 y se evaporó a presión reducida. El crudo final se purificó por c.c.p. con el sistema de elución: hexano-acetato de etilo (7:3), para dar lugar al octahidroindol 32 en 26% de rendimiento (0.082 g, 0.209 mmoles), y como un líquido viscoso incoloro.

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3028 (Ar-H), 2775 (-O-CH₂-O-), 1705 (C=O) de N-COO-CH₂- y de -CH₂- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -CH₂-) y 9.33 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.45 (s, 5H; -CH₂-Ar-H), 6.97-6.75 (m, 3H; Ar-H), 6.02 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5.20 (s, 2H; -CH₂-Ar), 4.63 (t, J=7H₂, 1H; >CH-N<), 3.51 (t, J=6.5H₂, 2H; >N-CH₂-), 2.88 (d, J=7H₂, 2H; >N-CH-CH₂- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-) y 2.47-1.97 (m, 6H; -CH₂-CH₂- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C- y >N-CH₂-CH₂-).

N-Carbobenzoxi-3-(3,4-metilendioxfenil)-1,4-Butanolamina.
(21).

Una solución de 0.280 g (0.821 mmoles) de 20 en metanol se colocó sobre un baño de agua y se adicionó un exceso de borohidruro de sodio. La reacción se dejó agitar durante 10 minutos. Posteriormente se trató con agua y ácido clorhídrico acuoso (1:10), se evaporó el metanol y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El producto de reacción se purificó por c.c.p. con hexano-acetato de etilo 6:4, como sistema elu-

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3400, 3325 (OH y N-H), 3020 (Ar-H), 2770 (-O-CH₂-O-), 1700 (C=O de N-COO-CH₂-) y 932 cm⁻¹ (C-O de -O-CH₂-O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.41 (s, 5H, -CH₂-Ar-H), 6.91-6.59 (m, 3H; Ar-H), 5.92 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 5.24 (t, J=6H_z, 1H, N-H), 5.1 (s, 2H, -CH₂-Ar), 3.63 (d, J=7H_z, 2H; -CH₂-OH), 3.07 (c, J=6 H_z, 2H; >N-CH₂-), 2.8 (s, 1H; -O-H), 2.9-2.54 (m, 1H; Ar-CH<) y 2.01-1.48 ppm (m, 2H; -CH₂-CH₂- N<).

N-Metil-3-(3,4-metilendioxfenil)-1,4-butanolamina. (22).

0.210 g (0.612 mmoles) de 21 se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro. A la solución resultante se adicionó gota a gota una suspensión de 0.200 g de hidruro doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano. La mezcla se refluxó durante 4 horas. Terminada la reacción, se trató con agua (4 ml) con hidróxido de sodio acuoso al 12% (8 ml) y con más agua. Se filtró y el filtrado se extrajo con cloroformo (4 x 50), se lavó con agua y se seco sobre sulfato de sodio anhidro. Evaporado el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (empacada con almina), usando como sistema de elución una mezcla 97:3 de cloroformo-metanol, para obtener 0.097 g (0.434 mmoles), 71% de la alcohol amina 22 en forma pura.

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3680-2100 (-OH y NH), 2790 (-O-CH₂-O-) y 933 cm⁻¹ (C-O de O-CH₂-O-).

3-2.12 (m, 5H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3$), 3.9-3.2 (m, 5H; $-\text{OH}$, $<\text{NH}$, $>\text{NH}$, $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$) y 2-1.5 ppm (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<$).

N-Carbobenzoxi-3a-(3,metilendioxfenil)-6- β -hidroxi-cis-octahidroindol. (34).

Una solución de 0.100 g (0.254 mmoles) de 32, en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se enfriaron a -70°C . Se agregaron 0.052 g (0.336 mmoles) de hidruro de diisobutil aluminio, como una solución en tolueno al 25% (0.20 ml) y la mezcla se dejó agitar a -70°C durante una hora. Terminada la reacción, se adicionaron pequeñas porciones de cloruro de amonio sólido y se dejó subir la temperatura hasta 0°C , se diluyó entonces con agua y se dejó reposar la mezcla hasta que alcanzará la temperatura ambiente. Posteriormente se añadió ácido clorhídrico acuoso 1:10 (3 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo en forma exhaustiva. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por c.c.p. con Hexano-acetato de etilo 6:4 para dar lugar a 34 en un 74% de rendimiento (0.074 g, 0.187 mmoles).

Se separó de la placa como producto menor 33 en un 21.14% (21.1 mg, 0.0544 mmoles).

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.35 (s, 5H; -CH₂-Ar-H), 6.93-6.8 (m, 3H; Ar-H), 5.93 (s, 2H; -OCH₂O-), 5.11 (s, 2H; -CH₂-Ar), 4.33 (dd, J= 11H₂, J=6H₂, 1H; >CH-N<), 3.83-

2.96 (m, 3H; >CH-OH y >N-CH₂-), 2.14 (s, 1H; -OH) y

2.63-1.13 ppm (m, 8H; Ar-C / $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{array}$ -)

Para 33: I.R. igual a 34

R.M.P. (CDCl₃) δ 7.34 (s, 5H; -CH₂-Ar-H), 6.6-6.93 (m, 3H; Ar-H), 5.91 (s, 2H, -OCH₂O-), 5.08 (s, 2H, -CH₂-Ar), 4.47 (td, J=7.3, J=7.5, 1H, >CH-N<), 4(m, 1H; >CH-OH), 3.34 (m, 2H, CH₂-N<), 2.12 (s, 1H, OH),

1.45-2.4 (m, 8H; Ar-C / $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{OH} \\ \text{CH}_2 \end{array}$ -)

3a-(3,4-Metilendioxifenil)-6-β hidroxí-cis-octanidroindol. (35).

0.071 g (0.176 mmoles) del alcohol 34 se disolvieron en 3 ml de metanol y la solución se agregó a una suspensión de paladio sobre carbón (aproximadamente 0.007g) en metanol (2 ml). La mez-

y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de alúmina utilizando como sistema eluyente cloroformo-metanol 97:3. Así se obtuvo 0.0445 g (0.172 mmoles 98%) de 30, en forma de un sólido amorfo que cristalizó en éter-benceno con un punto de fusión de 118-121°C.

La amina se disolvió en metanol y se trató con HCl gaseoso con burbujeo por espacio de 15 minutos. Se evaporó el metanol obteniéndose un sólido cristalino recristalizado de metanol-éter con un punto de fusión de 235°C. De esta forma se obtuvo el correspondiente clorhidrato.

I.R. (Película) $\nu_{\text{máx}}$ 3640-2120 (-OH y -NH) y 932 cm^{-1} (C-O de -OCH₂O-).

R.M.P. (CDCl₃) δ 6.92-6.65 (m, 3H; Ar-H), 5.93 (s, 2H; -O-CH₂-O-), 4.41 (s, 2H; OH y NH), 4.08-3.88 (m, 1H; >CH-N<), 3.82-3.65 (m, 1H; >CH-OH), 3.32-2.98 (m, 2H; -CH₂-N<) y 2.45-1.33

ppm (m, 8H; Ar-C $\left(\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2 \\ \text{CH}_2 \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{OH} \end{array} \right)$)

Clorhidrato:

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3275 (-O-H); 3090 (Ar-H), 2760 (-O-CH₂-O-) 2700-2310 (=NH₂) y 928 cm^{-1} (C-O de -O-CH₂-O-).

1. Se realizó una nueva síntesis total formal de los alcaloides Elwesina y Epielwesina al preparar el N-Carbobenzoxi-3a-(3,4-metilendioxfenil)-6- α -hidroxi-cis-octahidroindol (33) y el 3a-(3,4-metilendioxfenil)-6- β -hidroxi-cis-octahidroindol (35) por medio de una ruta de 10 y 11 pasos, respectivamente.
2. La reducción del N-Carbobenzoxi-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-aminobutironitrilo (19) con DIBAH produjo de manera selectiva la N-Carbobenzoxi-2-hidroxi-3-(3,4-metilendioxfenil)pirrolidina, la cual resulta útil para la preparación de diversos alcaloides de la familia de las Amarilidáceas.
3. Se desarrolló la síntesis de la N-Metil-3-(3,4-metilendioxfenil)-1,4-butanolamina a la que podemos considerar como un posible sintón para la elaboración de alcaloides como la Metinoxocrina (23).
4. Se identificaron y se asignaron las conformaciones más estables para los alcoholes 33 y 34 por medio de r.m.p. principalmente utilizando el criterio de la anchura media de la señal (W 1/2) del hidrógeno del C_6 y las constantes de acoplamiento del hidrógeno del C_{7a} .

1. S. W. Pelletier, en
Chemistry of the Alkaloids
S. W. Pelletier, editor
Van Nostrand Reinhold Co.
N. Y. (1970).

2. W. C. Wildman
"Amarillidaceae Alkaloids" en
Chemistry of the Alkaloids
S. W. Pelletier, editor
Van Nostrand Reinhold Co.
N. Y. (1970).

3. H. G. Boit and W. Dopke, *Naturwissenschaften*, 48, 406
(1961).

4. a) M. Sainsbury
"Amarillidaceae Alkaloids"
Rodd's Chemistry of Carbon Compounds
S. Coffey, editor
Vol. IV Parte B
Second Edⁿ
Elsevier Scientific Publishing Company
1977

b) W. C. Wildman
"The Amarillidaceae Alkaloids" en

A. N. R. Manske, editor
Vol. XI, 307 (1968).
Academic Press, New York and London.

c) K. Tomioka, J. Koga and S. Yamada, Chem. Pharm.
Bull, 25 (10), 2681 (1977).

d) C. Fuganti and M. Mazza, Chem. Commun., 1388 (1971).

e) C. Fuganti and M. Mazza, Chem. Commun., 1196 (1971).

5. H. Irie, S. Uyeo and A. Yoshitake, J. Chem. Soc. C, 1802 (1968).
6. R. V. Stevens, L. E. DuPree and P. L. Loewenstein, J. Org. Chem. 37, No. 7, 977 (1972).
7. E. Marchand, G. Morel and A. Foucaud, Synthesis, 360 (1978).
8. R. B. Moffett, Org. Syn., Coll., Vol. 4, 652 (1963).
9. H. O. House
Modern Synthetic Reactions
2nd Edition
W. A. Benjamin, Inc.
California (1972).
10. B. J. Hazzard, editor
"Organicum, Practical Hand Book of Organic Chemistry
Addison-Wesley Publishing Co., Inc.

11. a) G. R. Pettit and E. Van Tamelen, *Org. React.*, 12, 356 (1962).

b) H. Hauptmann and W. I. Walter, *Chem. Rev.*, 62, 347 (1962).
12. P. A. S. Smith, *Org. React.* 3, 337 (1946).
13. G. M. Ramfrez
"Síntesis total formal de la (\pm)-O-Metiljoubertiamina"
Tesis Profesional
Fac. de Ciencias Químicas e Industriales, UAEM (1981).
14. a) M. Freifelder,
Practical Catalytic Hydrogenation
John Wiley and Sons, Inc. (1971).

b) C. Cavalla, *J. Chem. Soc.*, 851 (1959).
15. a) F. Leonard A. Wajngurt, M. Klein and C. M. Smith,
J. Org. Chem., 26, 4062 (1961).

b) E. R. Shepard and J. F. Noth, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4364 (1950).
16. I. H. Sánchez, M. T. Mendoza, *Tetrahedron Letters*, 21, 3651 (1980).
17. Alejandra Martell Román
"Estudios Tendientes a la Síntesis de Alcaloides de las Amarilidáceas"
Tesis Profesional
Facultad de Química, UNAM (1981).

- 90, 5580 (1968).
- b) E. Witerfeldt, *Synthesis*, 617 (1975).
19. B. Weiss, *J. Org. Chem.*, 30, 2483 (1965).
20. **Reagents for Organic Synthesis**
Fieser and Fieser
Vol. I, 1252
John Wiley and Sons, Inc. New York (1967).
21. a) M. E. Jung, *Tetrahedron*, 32, 3 (1976).
b) R. E. Gawley, *Synthesis*, 777 (1976).
22. L. M. Jackman
**Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
in Organic Chemistry**
Pergamon. London, 1959.
23. P. W. Jeffs, R. L. Hawks and D. S. Farrier, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 3831 (1969).
24. a) N. S. Bhacca and D. H. Williams
Applications of NMR Spectroscopy In Organic Chemistry
Holden-Day, Inc.
b) K. L. Williamson and W. S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 4623 (1961).

26. A. Hassner and C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 29, 1350
(1964).
27. K. Nakanishi
Infrared Absorption Spectroscopy
Holden-Day, Inc. 1966.