

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



T E S I S

ALCALOIDES DEL SCELETIUM (AIZOACEAS)

Síntesis Total de

(\pm)-Mesembrina y (\pm)-Mesembrinina

IRMA ROJAS OVIEDO

QUIMICA

1981



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE,

PRESIDENTE: Dr. Helio Flores Ramírez.
VOCAL: Dr. José Antonio Noguez Amaya.
SECRETARIO: Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.
1er. SUPLENTE: M. en C. Eduardo Marambio Dennett.
2o. SUPLENTE: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA.

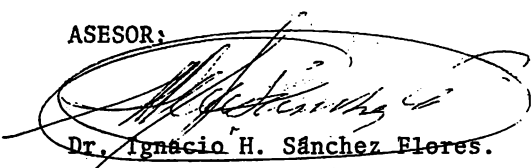
Departamento de Química Orgánica, División de Estudios
de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional
Autónoma de México.

SUSTENTANTE:

Irma Rojas Oviedo.

Irma Rojas Oviedo

ASESOR:


Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.



DEPTO. DE PASAJES
EXAMENES PROFESIONALES

A mis padres,

RUBEN Y ELVIRA

a quienes siempre habré de agradecerles
por sus sacrificios, su impulso y
tantas otras bondades.

A mis hermanos;

ELVIRA, YOLANDA, RUBEN, RAUL,
RICARDO, RAFAEL y RENE

por brindarme su amistad y fraternal
cooperación.

A LLALLA,

por su tolerancia para conmigo.

A todas aquellas personas que,
a lo largo de mi camino, han dejado
algo de si y que directa o indirecta
mente han ayudado a la formación de
esta tesis y a la mía propia.

Quiero hacer patente mi gratitud,
al DR. IGNACIO H. SANCHEZ FLORES por la
valiosa guía en este trabajo y mi admi-
ración hacia su labor como investigador
y maestro.

A la querida Facultad de Química.

I. INTRODUCCION. 1
a) Generalidades.	
b) Antecedentes Metodológicos.	
II. DISCUSION.14
III. PARTE EXPERIMENTAL.29
IV. CONCLUSIONES.43
V. BIBLIOGRAFIA.44

INTRODUCCION



A los ojos del investigador, la importancia de los alcaloides, sustancias de carácter básico producidas durante el metabolismo de los vegetales, radica en la aplicación de éstos a la terapéutica, dada su potente acción farmacológica sobre los organismos animales.

Puesto que la proporción de los alcaloides en las -- plantas es mínima (con excepción de algunas que contienen hasta un 10% de alcaloides), el aislamiento de los mismos no cubre las necesidades de la industria farmacéutica, por lo cual hay una búsqueda y creciente desarrollo en el área sintética de estos - compuestos que además conllevan a estudios en el campo de la -- biogénesis.

La finalidad de esta tesis es presentar otra trayectoria, dentro de las ya existentes, para la obtención de los alcaloides conocidos como (\pm)-Mesembrina y (\pm)-Mesembrinina, con objeto de optimizar su preparación y cuyo uso se destina en el área de la anestesia de tipo local.^{1a,1b}

a) Generalidades.

Los alcaloides se encuentran en las plantas en forma libre ó de sales y presentan en su estructura uno o más heteroátomos, la gran mayoría presentan actividad óptica, y en forma libre son solubles en disolventes orgánicos. Diversos métodos pueden utilizarse para la determinación de su fórmula, siendo-

2.

los más avanzados, rápidos y confiables los espectroscópicos, los cuales se han utilizado aquí, como valiosa herramienta para su determinación estructural.


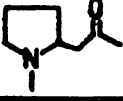

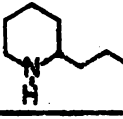

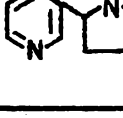
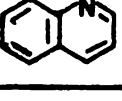
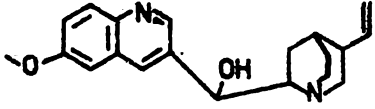
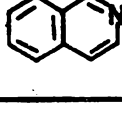
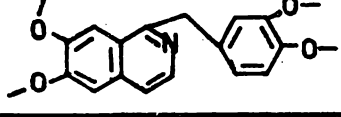
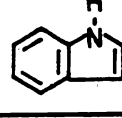
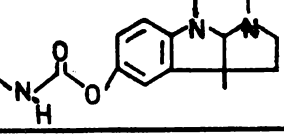
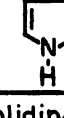
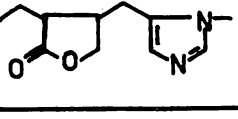
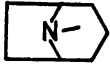
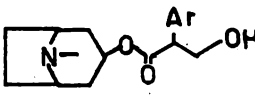
Existen varias formas de clasificar a los alcaloides según se atiende:

- 1.- A la familia botánica.
- 2.- A su acción fisiológica.
- 3.- A su constitución molecular.

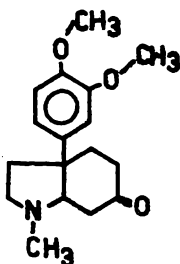
siendo su uso, cuestión del criterio a seguir.

Con el fin de ubicar los compuestos, motivo de este trabajo, se presenta a continuación (Diagrama 1) un cuadro basado en la composición estructural de los alcaloides;^{2a} y me limitaré a decir, en relación a los incisos (1) y (2), que la mesembrina y mesembrinina son sustancias extraídas de plantas del género Sceletium tortuosum de la familia de las Aizoáceas y que son utilizados como narcóticos de intensa actividad y midriático.^{2b}

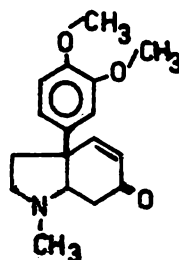
Diagrama 1

DERIVADOS DE	ALCALOIDE REPRESENTATIVO	
Pirrolidina 		Higrina
Piperidina 		Coniina
Piridina 		Nicotina
Quinolina 		Quinina
Isoquinolina 		Papaverina
Indol 		Eserina
Imidazol 		Pollicarpina
Piperidina - Pirrolidina 		Atropina

Del esquema anterior puede localizarse a la mesembrina y mesembrinina, como derivados del indol, dada su siguiente estructura:



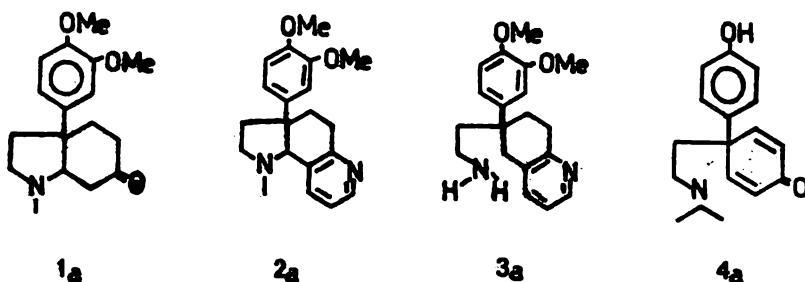
(⁺)-Mesembrina



(⁺)-Mesembrinina

Una subclasificación³ factible de hacerse es la que sigue:

- 1a. 3a-aril-cis-octahidroindol. La clase más numerosa (17 miembros) donde se sitúa a la mesembrina y mesembrinina.
- 2a. Grupo del A₄. En relación estrecha con los de la tercera clase (2 miembros).
- 3a. Seco análogos de A₄. Cuyo principal exponente es la tortuosamina (2 miembros).
- 4a. Seco análogos de los octahidroindoles. Ejemplificado por la dehidrojoubertiamina (9 miembros).



b) Antecedentes Metodológicos.

Desde el aislamiento de la (-)-mesembrina en 1957, -- del Sceletium tortuosum tanto ésta, como su isómero dextrorrotatorio fueron objeto de estudio; puesto que se había determinado como el constituyente mayor de la droga conocida como "Channa"⁴ en Africa del Sur.

Por otro lado, se propusieron diversos esquemas biosintéticos, probando como precursores a algunos aminoácidos, unidades terpénicas, hidrocarburos de bajo peso molecular, etc. Sobre éste punto, los datos obtenidos a través de experimentos con radiotrazadores (³H y ¹⁴C) llevan a los siguientes resultados sobre los alcaloides de la clase 3-aryl-octahidroindol:

"El aminoácido fenilalanina viene a ser el precursor del anillo aromático y la tirosina da origen a los carbonos de la cadena alifática de éstos alcaloides⁵.

La fenilalanina se incorpora al anillo, vía

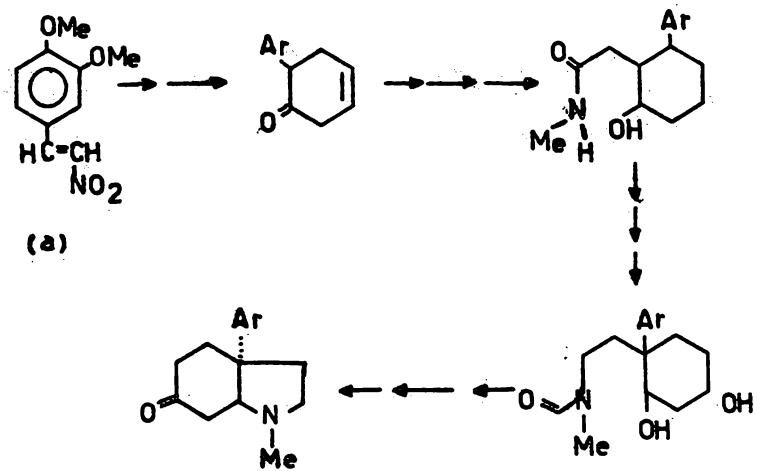
su transformación en ácido cinámico ó ---
 4-hidroxicinámico y de aquí pasa a la --
 sceletenona (alcaloide de la la. clase);
 a su vez, la tirosina se combina con el á
 cido 4-hidroxicinámico para llegar a una
 amida del ácido cinámico y transformarse en
 sceletenona; ésta última puede experimen--
 tar rearrreglos metabólicos para llegar a -
 joubertiamina y mesembrinina, los cuales a
 su vez podrán transformarse en mesembrenol
 y mesembrina, respectivamente.^{6,7,8,9}

Pese a la similitud estructural de mesem-
 brina con crinina (alcaloide de la familia
 de las 5,10b-etano-fenantridinas de las --
 Amarilidáceas), las norbeladinas son exclu
 idas como posibles intermediarios de los
 alcaloides del tipo de la mesembrina^{10,11"}

En cuanto al aspecto propiamente sintético, diferen--
 tes rutas han sido establecidas; todas han buscado la mayor sim
 plicidad, mejor rendimiento y costo mínimo, aprovechando para
 ello las mejoras surgidas del avance de la química.

Así nos hallamos con la primera síntesis total de (+)-
 mesembrina realizada por Shamma y Rodríguez^{12a,b} quienes partie
 ron del 3,4-dimetoxinitroestireno (a) siguiendo una secuencia -
 integrada por 21 pasos y de los cuales se señalan algunos en el
 Diagrama 2.

Diagrama 2



Ar = 3,4-dimetoxifenil

Tras una recopilación de informes, vemos que tanto - Stevens¹³, Curphey¹⁴ y Keely¹⁵ en 1968, así como Stevens y colaboradores¹⁷ nuevamente en 1975, utilizan como intermediario común la N-metil-3-aril- Δ^2 -pirrolina (b) con la cual efectúan una adición tipo Michael con metil vinilcetona (MVC) para la obtención de la pirrolidina deseada, (Diagrama 3).

Se puede hacer notar que Stevens¹³ y Keely¹⁵ partiendo de la misma materia prima, el 1-fenil ciclopropano carbonitrilo (c), aprovechan el rearreglo térmico bajo catálisis ácida de la ciclopropilimina (d) para llegar a la pirrolina (b), diferenciándose uno y otro, entre otras cosas, en el tipo de catalizador utilizado. En tanto que Curphey¹⁴ parte del 4-litio veratrol (e) para, a través de una N-metil-3-aril-3-hidroxipirrolidina (f), llegar a la enamina correspondiente y de ahí pasar a mesembrina o mesembrinina.

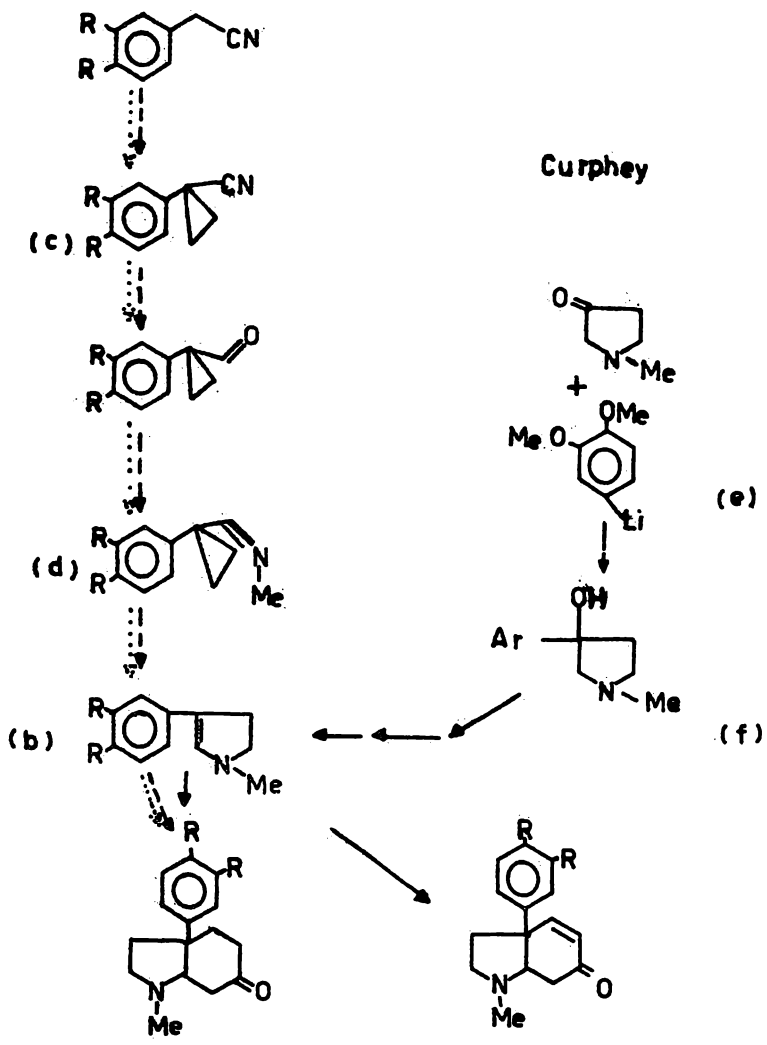
Posteriormente en 1971, Shun-ichi¹⁶ da una síntesis asimétrica para llegar a (+)-mesembrina, sabiendo que hay formación de ciclohexenonas ópticamente activas al alquilar una aldoamida (g) bajo ciertas condiciones experimentales claramente definidas (Diagrama 4).

Wijnberg y Speckamp¹⁸, en 1978, plantean la síntesis de varios alcaloides por un camino común, aplicando la reducción de una succinimida α, α -disustituída (h) con NaBH_4 en medio ácido para dar en forma regioselectiva una ω -carbinol lac-

Diagrama 3

Stevens -----

Keely



R = -OMe
 Ar = 3,4-dimetoxifenil

Diagrama 4

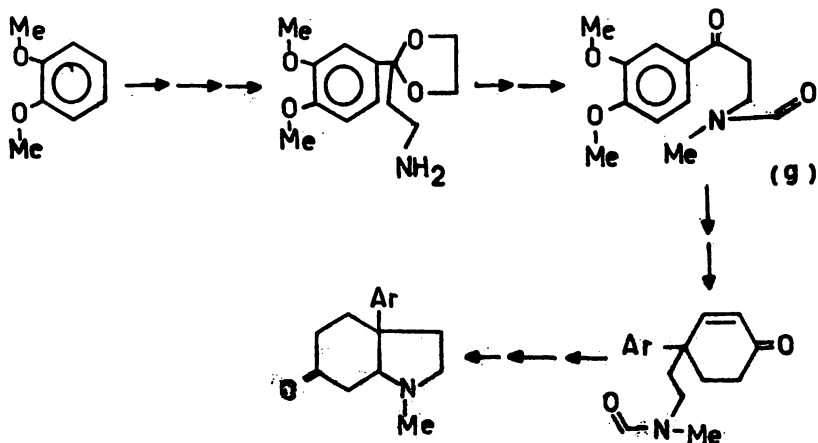
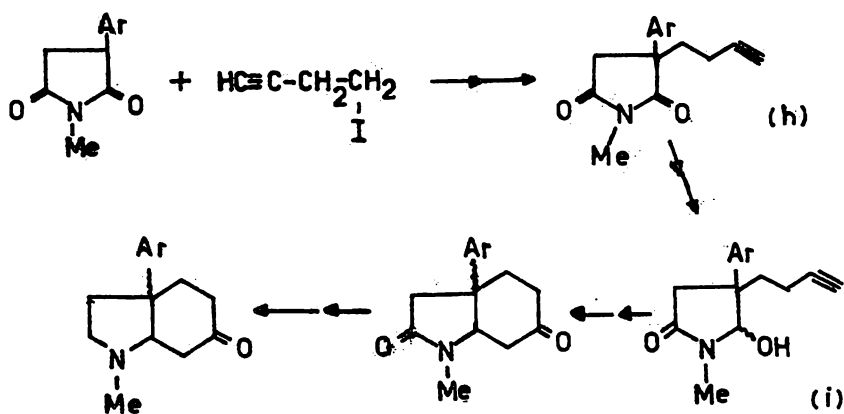


Diagrama 5



Ar = 3,4-dimetoxifenil

tama (i) la cual se cicliza y reduce para llegar, por ejemplo, a la (+)-mesembrina (Diagrama 5).

Recientemente Psotta y colaboradores^{19a,b} y Strauss²¹ en el año de 1979, elaboraron síntesis similares en cuanto al intermediario, la amida tioacetal N,N-disustituida (j) y que, vía la obtención de joubertiamina (k); que por oxidación con -- dióxido de manganeso llevaba a la formación de la mesembrina; - pero diferentes en el punto de partida y en que Psotta^{19a,b} hace uso de la reacción de Claisen-Eschenmoser y Strauss²¹ usa una modificación de la misma (Diagrama 6).

En ese mismo año, Martin y colaboradores²⁰ emplean la formación de un carbono cuaternario al alquilar la metaloenamina (l) con N-(2-bromoetil)-N-metil carbamato que dará origen a una ciclohexenona 4,4-disustituida (m), que por hidrólisis y descarboxilación conduce a la (+)-mesembrina (Diagrama 7).

Diagrama 6

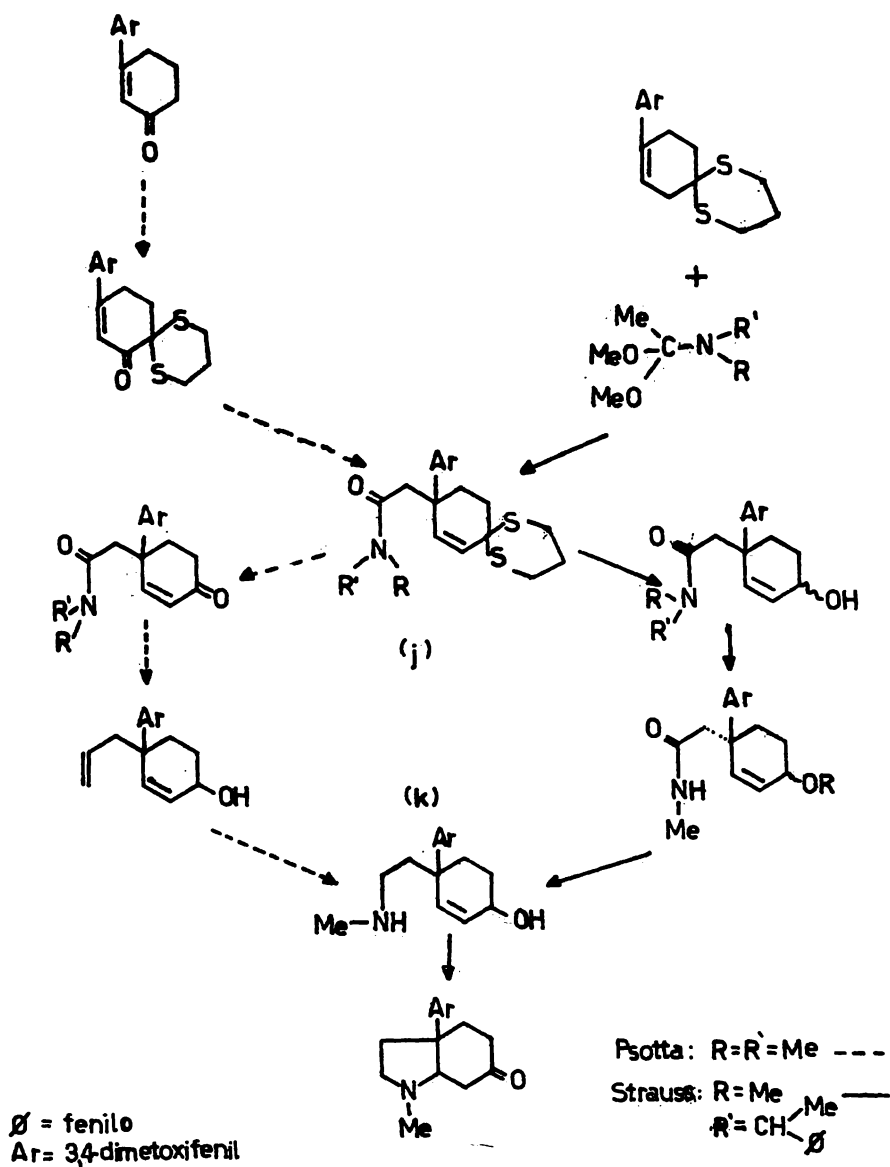
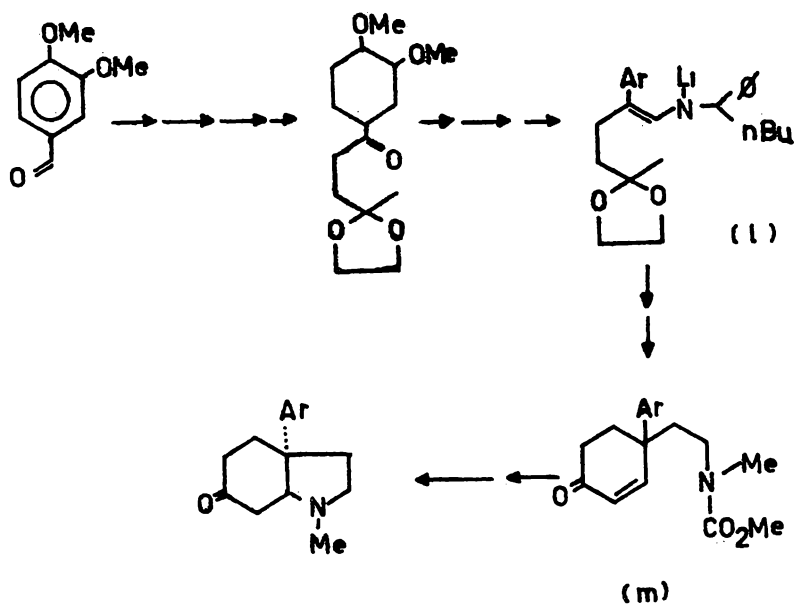


Diagrama 7



Ar = 3,4-dimetoxifenil

Ø = fenilo

DISCUSSION



De modo semejante, se describe aquí una secuencia común para la obtención tanto de (+)-mesembrina como de (+)-mesembrinina (Diagrama 8), teniendo en cuenta los siguientes puntos:

Se quiso, por facilidad, partir del 3,4-dimetoxifenil acetonitrilo (4), llevar a cabo las transformaciones del mismo, y diferentes a las ya citadas, hasta llegar a la 1-metil-3-(3,4-dimetoxifenil)- Δ^2 -pirrolina (13) y a ésta aplicar la ya conocida adición de Michael con MVC para llegar a (+)-mesembrina, y de la misma pirrolina probar, con la 4-metoxi-3-buten-2-ona, la formación de la (+)-mesembrinina.

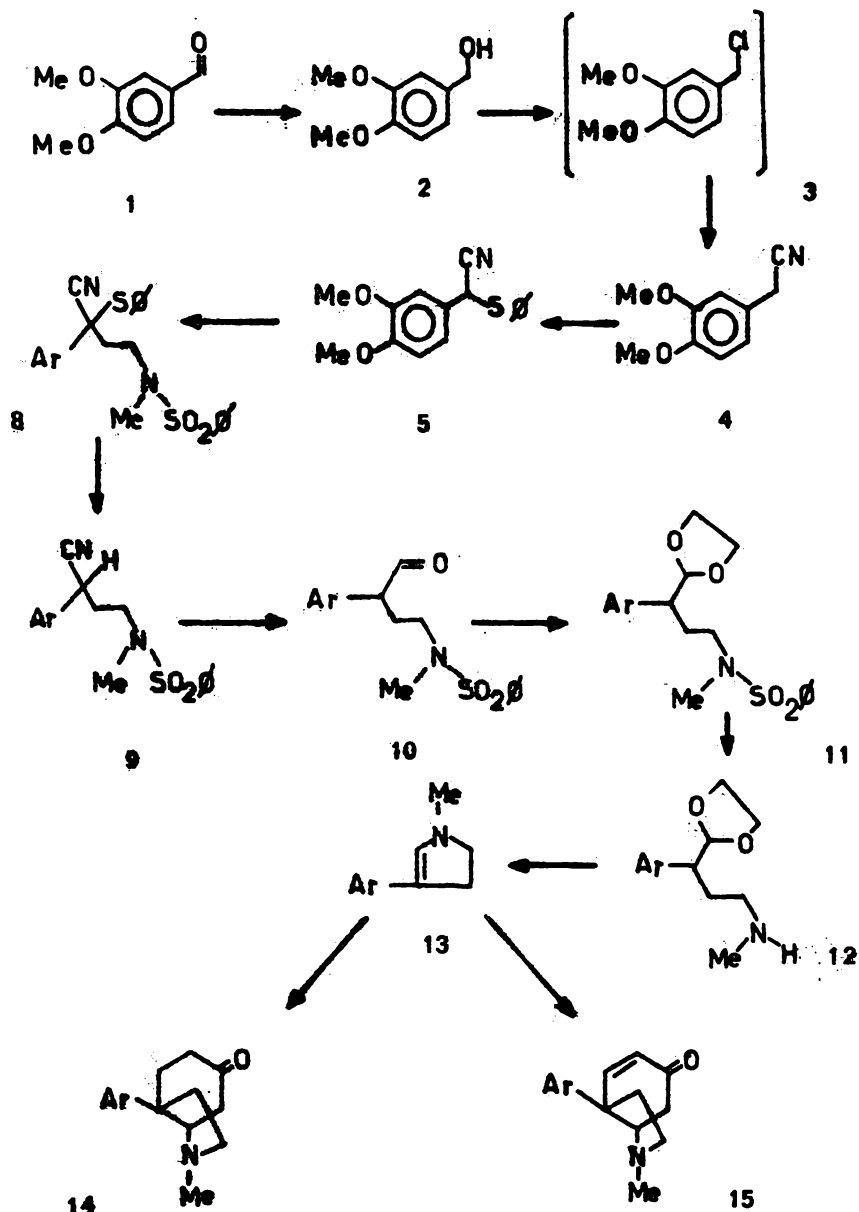
En un principio, no contando con la materia prima deseada; y en cambio encontrando una buena cantidad del 3,4-dimetoxibenzaldehído (1), comunmente llamado veratraldehído, se usó éste para llegar al acetonitrilo deseado mediante una sencilla reducción del grupo carbonilo al alcohol 2 con un ligero exceso de NaBH_4 en solución metanólica.

Los resultados espectroscópicos indican:

FR. Desaparecen las bandas en 1700 y 2725 cm^{-1} del carbonilo del aldehído y aparece la banda del grupo hidroxilo en 3500 cm^{-1} ,

RMP. Desaparece la señal en $\delta = 10 \text{ ppm}$ propia del proton aldehídico y en cambio se detecta una señal en $4,51 \text{ ppm}$ que integra para el proton del alcohol junto con los protones benéflicos.

Diagrama 8



Ar = 3,4-dimetoxifenil

Ø = fenilo

Con el alcohol obtenido cuantitativamente, y previa -- purificación, se pensó en formar el derivado halogenado correspondiente y de éste llegar al nitrilo. El alcohol, entonces fué -- tratado con HCl²² concentrado hasta que las placas de control mostraron consumo total de la materia prima; el compuesto resultante, de gran inestabilidad, se hizo reaccionar inmediatamente y -- bajo condiciones lo más anhidras posibles, con yoduro de potasio y cianuro de potasio, utilizando el primero en cantidades catalíticas. El rendimiento del arilacetonitrilo fué bajísimo. Se supuso que el contenido de agua presente en el HCl, mantuviese un equilibrio entre el derivado halogenado y el alcohol, de modo de inclinar la reversibilidad de la reacción en forma desfavorable. Por lo tanto se probó con HCl gaseoso y seco, burbujeado -- sobre el alcohol bencílico, y tras una eliminación cuidadosa del exceso de ácido clorhídrico y solvente (éter etílico), nuevamente se hizo reaccionar con yoduro y cianuro de potasio, siendo los resultados mucho mejores (95%).

Los aspectos espectroscópicos más significativos son:

IR. - Desaparición de la banda en 3500 cm^{-1} del hidroxilo y aparición de la banda a 2240 cm^{-1} del grupo nitrilo.

RMP. - No se encuentra la banda asignada a los protones bencílicos y al alcohol en 4.51 ppm, sino un singulete que integra para dos protones en 3.70 ppm. No hay protones intercambiables en agua deuterada (D_2O).

Para el siguiente paso fué necesario alquilar el aril acetonitrilo sobre el carbón bencílico, altamente reactivo, haciendo el intercambio de un solo hidrógeno, para lo cual se buscó un grupo protector que solo sustrajera un protón al incorporarse, que contribuyera con el nitrilo en la acidez del protón restante y, por supuesto, fuese de fácil eliminación. El difenildisulfuro fué el compuesto elegido^{23,24,25}.

El 3,4-dimetoxifenilacetonitrilo fué disuelto en tetra hidrofurano seco y agregando hidróxido de potasio pulverizado y después el difenildisulfuro, la mezcla fué agitada a temperatura ambiente hasta que se consumió la materia prima.

El análisis espectroscópico nos permite ver:

IR.- La banda a 850 cm^{-1} de un patrón aromático monosustituido atribuible al grupo fenil sulfenilo (S-Ar). La banda en 740 cm^{-1} debida a las vibraciones de alargamiento del enlace C-S.

RMP.- La señal en 4.89 ppm que integra para un protón, dada por el metino bencílico y el multipleta a 7.35 ppm que integra para 5 protones, correspondientes al fenilo sulfenilo.

A continuación, el agente alquilante requerido para que actuase sobre el arilacetonitrilo sulfenilado, debería contar con el número y clase de átomos necesarios para formar el anillo de 5 miembros (pirrolidina), tener el nitrógeno ya meti-

lado y a la vez proteger al grupo amino de una posible oxidación. Para esto se hizo reaccionar la N-metil etanolamina (6) disuelta en diclorometano seco, con trietilamina y cloruro de bencénsulfonilo de modo de aprovechar los protones ácidos de la N-metil etanolamina para que reaccionasen con dos moléculas del cloruro de bencénsulfonilo y obtener así el N,O-dibencénsulfonil-N-metil etanolamina (7).

Los espectros de IR, confirman la presencia de la sulfonamida en 1340 y 1170 cm^{-1} , no se detectan bandas ni de grupo oxhidrilo ni de amina secundaria.

En tanto que en la RMP, están presentes los dos tripletes en 3.32 ppm y 4.20 ppm, con una $J = 6$ Hz, debidos a los protones de la cadena hidrocarbonada; no hay señales del protón del oxhidrilo ni el característico de aminas secundarias.

Diversos métodos se han descrito sobre la alquilación de fenilacetónitrilos, unos en medio acuoso^{26a,b}, otros con NaOH/DMSO (dimetilsulfóxido)^{27,30} y algunos con dialquil amidas de litio^{28,29} todos ellos utilizando además como agente alquilante un halogenuro de alquilo; pero ninguno de ellos se aplicó.

La técnica que se desarrolló fué la siguiente: trabajando en atmósfera de nitrógeno, se agregó el NaH en DMF (N,N-dimetilformamida) primeramente, después el arilacetónitrilo sulfenilado (5) y por último el agente alquilante (7) para llegar al producto de alquilación deseado (8) en forma de un líquido --

viscoso y con un rendimiento del 99%,

Los cambios espectroscópicos que se obtuvieron fueron:

IR.- Aparecen las bandas de sulfonamida en 1340 y 1170 cm^{-1} .

RMP.-El multiplete en las regiones de aromáticos de 7.8 a 7.2 - ppm se ha vuelto más complejo, integrando para los 10 protones provenientes del grupo fenil sulfenilo y de la fenil-sulfonamida, no se encuentran los tripletes en 3.32 y 4.20 ppm característicos del agente alquilante y en cambio se localiza en 2.72 ppm un singulete que integra para los 3 protones del metilo unido al nitrógeno.

La eliminación del sulfenilo, sin modificación de los restantes grupos (desulfenilación), se efectuó con el Níquel-Raney W-2^{23,31,32,33,34}. La metodología seguida fué básicamente; hacer reaccionar el níquel activado con la muestra a reflujo de 10 a 40 minutos (dependiendo de la actividad del níquel) con acetona como disolvente.

Otros autores³⁵, mencionan como agente desulfenilante el llamado "Níquel Borado" que en éste caso no fué probado dada la accesibilidad y cuantitividad del Níquel-Raney W-2.

La comparación espectroscópica nos permite señalar:

IR.- Se detecta una simplificación en las bandas que aparecen --

en la zona comprendida de $700 \sim 600 \text{ cm}^{-1}$,

RMP.-Aquí se detecta la disminución de 5 protones que provenían del sulfenilo, se observa la señal en forma de triplete, del protón del metino, incluida en las señales 3.96 y 3.93 de los metoxilos aromáticos, y acoplado con los protones del grupo metileno más próximo con $J = 7 \text{ Hz}$, los protones del metileno unido al nitrógeno, como triplete en 3.18, $J = 7 \text{ Hz}$ y un multiplete en 2.20 ppm para el otro metileno.

Ya obtenido, el 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-N-bencénsulfonamido)-butironitrilo (9), fué sometido a la reducción del grupo nitrilo a la imina correspondiente³⁶ y de aquí se realizó una hidrólisis ácida para obtener el aldehído (10).

Se aprovecha aquí que las reducciones con DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) ya han sido informadas por Stevens y Lai³⁷ en la obtención de joubertiamina.

El compuesto desulfenilado se disolvió en benceno anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno y baño de hielo, se le añadió el DIBAL; la desaparición de la materia prima fué la pauta para iniciar la hidrólisis, agregando a la mezcla de reacción agua y una solución de ácido clorhídrico al 10% (v/v) llegando a obtener rendimientos del 80% del aldehído deseado.

Los cambios espectroscópicos más relevantes fueron:

IR.- Ausencia del grupo nitrilo en 2250 cm^{-1} y aparición del carbonilo, verificado por las bandas 1725 y 2715 cm^{-1} .

RMP.-Protón en 9.67 característicos de aldehidos, además de estar en forma de doblete ($J= 1.2\text{ Hz}$) por la interacción con el metino adyacente al carbonilo; y la señal de éste como triplete ancho ($J= 6\text{ Hz}$) centrada en 3.66. En 2.93 esta un triplete ($J= 6\text{ Hz}$) del metileno cercano al grupo sulfonamida y de 2.30 a 1.75 ppm un multiplete del metileno próximo al metino.

Dada la inestabilidad del aldehido obtenido, se procedió a su protección mediante la formación del acetal³³.

Se probó inicialmente con Amberlyst-15, metanol y trimetil ortoformiato, sin haber tenido resultados satisfactorios por lo que se optó por disolver al 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilbencénsulfonamido)-butiraldehido (10) en benceno seco, tratado con etilen glicol y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico¹⁶, dejándose a reflujo y utilizando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua, y después de haberse sometido al tratamiento que se describe en la sección experimental se llegó al acetal (11). La comprobación de su estructura fué basada en los datos espectroscópicos que siguen:

IR.-Desaparición de las bandas características de aldehido, presencia del grupo acetal por la complejidad en la zona de $1200 - 1040\text{ cm}^{-1}$.

RMP.-Ausencia del protón en 9,67 ppm, aparición de una señal dobleteada en 4.90 (J= 4,2 Hz) generada por la interacción -- del metino bencílico con el protón base del acetal y los metilenos acetálicos aparecen como un singulete (4H) en 3.82, de 3.0 a 2.70 un multiplete (3H) debido al metileno cercano a la sulfonamida y el metino bencílico (cuando se aplica una irradiación sobre ésta señal se observa un singulete en --- 4.90 ppm) y de 2.25 a 1.70 se localiza un multiplete (2H) - del metileno restante de la cadena hidrocarbonada.

El siguiente paso vino a ser la eliminación del grupo protector N-bencénsulfonilo³⁸ para en una hidrólisis posterior favorecer la ciclización intramolecular y obtener la enamina endocíclica deseada.

La técnica indicada por Kovacs y Ghatak³⁹ fué la que se utilizó; el acetal disuelto en THF y bajo condiciones anhi-- dras se virtió en el matraz que contenía amoníaco líquido, recién destilado de sodio, y fué añadiéndosele trocitos de sodio, poco a poco; hasta que la mezcla tomo un color azul intenso que perduró más de 5 minutos. La amina (cruda) resultante se hizo entonces reaccionar con HCl (1:10) a reflujo en THF, con el objeto de hidrolizar el acetal y favorecer la ciclización intramolecular.

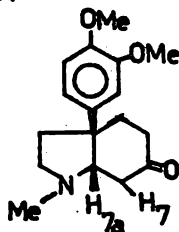
La enamina endocíclica así obtenida, una Δ^2 -pirrolina substituída, se trató con HCl gaseoso, utilizando éter anhidro

como disolvente, tras lo cual, el clorhidrato resultante es disuelto en acetonitrilo seco, recién destilado, y se hizo reaccionar en caliente con MVC y bajo atmósfera de nitrógeno. Tras la respectiva purificación, se alcanzó un 66% de rendimiento, respecto a la enamina endocíclica, de la (+)-mesembrina.

Los datos espectroscópicos del producto aislado:

IR.- Desaparición de las bandas características de acetales en la región de $1200-1040\text{ cm}^{-1}$, ausencia de las bandas generadas por el grupo de la sulfonamida y S=O en $1400 - 1310$ y $1230 - 1120$; aparecen en cambio la señal del carbonilo saturado en 1720 cm^{-1} , en 2840 y $1200-1000$ las bandas debidas a los grupos metoxilo y vibraciones C-O, en 1600 cm^{-1} la señal correspondiente a los alargamientos C=C y en $770-735$ las bandas indicativas de un patrón aromático disustituido.

RMP.- Ausencia de las señales 4.90 del protón perteneciente al metino del acetal y la presencia del doblete a 2.65 ppm ($J=3.75\text{ Hz}$) de los protones H_7 y un triplete a 2.95 ppm ($J=3.75\text{ Hz}$) del protón H_{7a} , en 6.86 el multiplete que integra para 3 protones del anillo aromático, en 3.88 y 3.85 los singuletes de los metoxilos y en 2.33 ppm un singulete de la funcionalidad N-metilo.



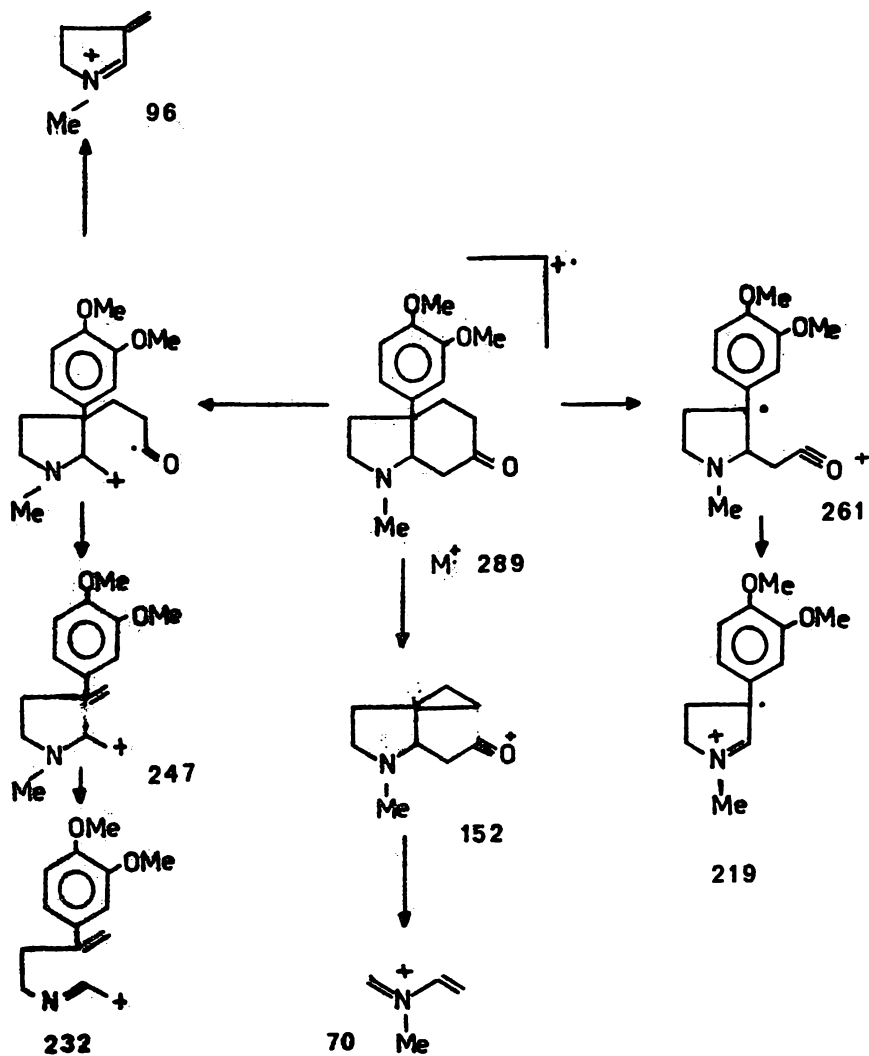
Otra confirmación de la estructura esta dada por la espectroscopía de masas del compuesto, cuyo patrón de fragmentación se muestra en el Diagrama 9 (para los valores de porcentaje de abundancia y m/e ver referencia 40).

Para la obtención de la mesembrinina, se partió nuevamente del acetal 11 y como ya se indicó antes, se procedió a formar la enamina 13, que transformada al clorhidrato, se trató con la 4-metoxi-3-buten-2-ona en acetonitrilo seco y a reflujo. Se procedió a la purificación y el análisis espectroscópico indicó los siguientes resultados: que concuerdan con los datos reportados por P.W. Jeffs⁴¹.

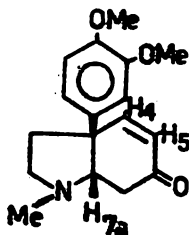
IR.- Nuevamente no se localizaron ni las bandas de acetales ni las del grupo sulfonamida y S=O. Aparición del grupo carbonilo insaturado en 1690 cm^{-1} desplazado a menor número onda por la presencia de la doble ligadura conjugada, la banda en 750 cm^{-1} que nos señala un doble enlace cis-disustituido, a 2840 y de 1200-1000 cm^{-1} las bandas típicas de --- Ar-OCH₃ y C-O.

RMP.-Desaparición del doblete en 4.90 ppm del metino del acetal, el doblete en 6.05 ($J=10.5\text{ Hz}$) del H₅, el doblete de doblete en 6.67 ($J= 2.1$ y 10.5 Hz) debidas al H₄, el multiplete en 6.80 para los protones aromáticos, en 3.83 y 3.80 dos -- singuletes de los metoxilos, la señal como cuarteto ancho en 2.62 ($J= 2.1$ y 4.5 Hz) del protón H_{7a}, un doblete en 2.45 ---- ($J= 4.5\text{ Hz}$) de H₇, en 2.26 un singulete para (3H) los proto

Diagrama 9



nes del grupo N-metilo y un múltiplete de 2,35 a 2,10 ppm (4H) - para H₂ y H₃.



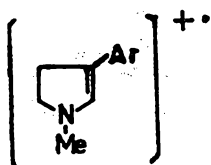
UV.- El espectro muestra máximos de absorción en : 276 nm (log ϵ 3.52) y 220 nm (log ϵ 4.05)

MASAS.- A continuación se enlista los porcentajes de abundancia relativa respecto a la relación masa carga (m/e):

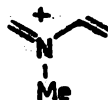
m/e	%
42	9.9
70	100.0
71	11.9
122	1.0
137	1.7
219	9.4
258	4.1
259	2.1
286	4.0
287	25.0

m/e	%
288	2.8
289	0.9

Los iones más abundantes que aparecen aquí son los de m/e 219 (ión aril pirrolidinio conjugado) y m/e 70 (ión alil iminio) que han sido establecidos como iones característicos de los alcaloides de la clase 3a-aril-octahidroindol.³



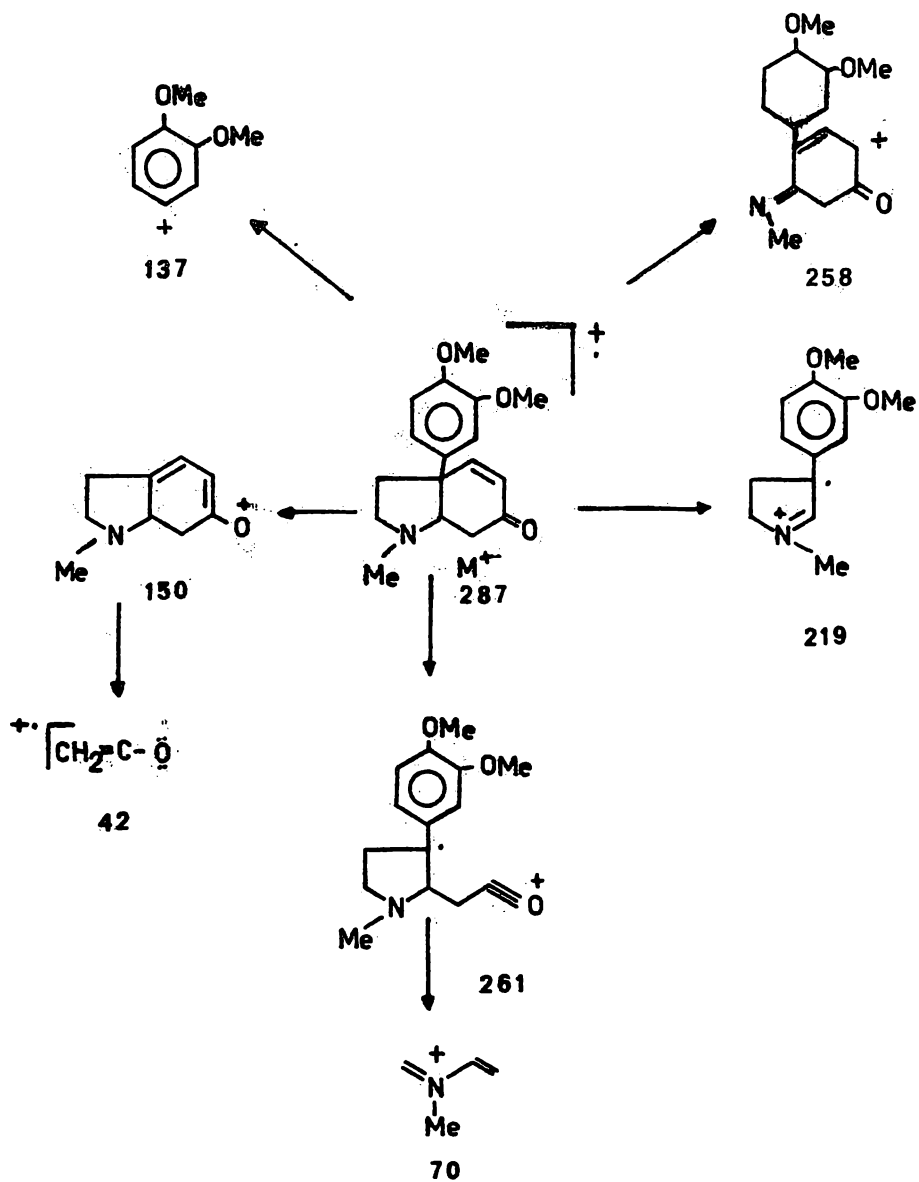
m/e 219



m/e 70

Un posible patrón de fragmentación que explica los picos más abundantes se presenta a continuación (Diagrama 10).

Diagrama 10.



PARTE
EXPERIMENTAL



A continuación se indican los instrumentos y métodos utilizados para la recopilación de los datos, que aquí se informan:

- Espectros de infrarrojo (IR): Espectrofotómetro Perkin-Elmer 559, de doble haz, pastillas de bromuro de potasio para sólidos y película para líquidos, referencia: aire, unidades: cm^{-1}
- Espectros de resonancia magnética protónica (RMP): Espectrómetro Varian EM-390, disolvente: CDCl_3 , referencia interna: tetrametilsilano, unidades: partes por millón (ppm) - utilizando el parámetro δ , simbología: s=singulete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, m=multiplete, dd=doblete de dobletes.
- Espectro de masa: Espectrómetro Hewlett Packard 5985 ^A.
- Espectros de Ultravioleta (UV): Espectrofotómetro Perkin Elmer Hitachi 200, doble haz, celdas: cuarzo, l = 1 cm., disolvente: etanol, rango de absorción: (λ): 370-200nm.
- Puntos de fusión: Koffler (no están corregidos).
- Identificación y Purificación: para cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 y alúmina Merck (actividad III).
Cromatografía en placa preparativa de 20X20 y 20X100 cm.: sílica gel Merck GF₂₅₄ y/o óxido de aluminio neutro Merck, usando como reveladores: lámpara UVSL-25, vapores de yodo o solución de ácido sulfúrico (30%) - con calentamiento posterior, según fuera el caso.

Preparación del alcohol 3,4-dimetoxibencílico (2).

Se pesaron 15 g. (0.0903 moles) de veratraldehído (1) --- (3,4-dimetoxibenzaldehído), disolviéndose en 150 ml. de metanol. La solución se colocó con agitación sobre un baño de agua y fué añadiéndosele, lentamente, un exceso de borohidruro de sodio -- hasta que la placa de control mostró consumo total de la materia prima. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml. de agua y se le agregaron 30 ml. de ácido clorhídrico (1:10); se evaporó el metanol y se hicieron 3 extracciones sucesivas con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se cándose con sulfato de sodio anhídrido. Eliminado el agente secante, se procedió a evaporar a presión reducida el acetato de etilo, obteniéndose 14.1216 g. (0.0840 moles) de 2 ; aceite de color ámbar claro el que procedió a purificarse mediante una -- destilación a presión reducida (p.eb. 169-170°C/9 mm. Hg), te-- niéndose 11.8409 g. (0.0704 moles; 78%) de un aceite incoloro.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 3450 (-OH), 1050 (RCH₂-OH), 2825 (ArO-CH₃), 1265 y 1140 (Ar-O), 1600 y 1500 cm⁻¹ (C=C, Ar).

RMP (CDCl₃) δ : 3.76 (3H,s;Ar-OCH₃), 3.8 (3H,s;Ar-OCH₃), 4.51 (3H,s;Ar-CH₂) y -OH), 6.83 a 6.96 ppm (3H,m;Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆).

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

Se disolvieron 7.9046 g. (0.04705 moles) del alcohol 2 en 100 ml. de éter etílico anhidro. A la solución con agitación en un baño de hielo se le burbujeó ácido clorhídrico seco por un período de 90 min., al cabo de los cuales se verificó la eliminación del ácido clorhídrico en exceso, mediante bomba de vacío e inmediatamente se procedió a secar con sulfato de sodio anhidro. La evaporación de la fase orgánica llevó a la obtención de 8.336 g. (0.0446 moles) del cloruro deseado en forma de un aceite amarillo.

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

Se hizo la solución de 6.3165 g. (0.0338 moles) de 3 (crudo) en 170 ml. de acetona seca, añadiéndosele 5.0129 g. (0.0771 moles) de cianuro de potasio y 1.6719 g. (0.010 moles) de yoduro de potasio. Hecho lo anterior, se sometió la mezcla a un calentamiento a reflujo con agitación durante aproximadamente 18 horas. Después de lo cual, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se evaporó la acetona a presión reducida; entonces, se hicieron las extracciones con acetato de etilo, los lavados con agua y después con salmuera, de las fases orgánicas y su posterior secado con sulfato de sodio anhidro; así como la evaporación del acetato de etilo que proporcionó 5.9908 g. de un aceite amarillo el cual se purificó mediante una cromatografía en columna, desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20) y luego (70:30), obteniéndose así 4.008 g. de un semisólido que tras una cristalización con éter y hexano dió un sólido blanco,

3.3570 g. (0.0189 moles; 56%) con pf. 63-64°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2825 (ArO-CH₃), 2240 (-CN), 1600 y 1520 cm⁻¹ --
(C=C, Ar).

RMP (CDCl₃) δ : 6.86-7.0 (3H,m;Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆), 3.93 (6H,s;
Ar-OCH₃) y 3.70 ppm (2H,s;Ar-CH₂-CN).

Preparación del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-acetonitrilo (5).

10 g. (0.0564 moles) del compuesto 4 se disolvieron - en aproximadamente 200 ml. de THF seco, inmediatamente se agregaron 9.7914 g. (0.0448 moles) de difenil disulfuro y 8.969 g. (0.1601 moles) de hidróxido de potasio pulverizado. La mezcla se agitó magnéticamente durante 50 minutos y se mantuvo aislada de la humedad mediante una trampa de cloruro de calcio. Después de este tiempo se formó una pasta amarilla, que se diluyó con 100 ml. de agua y se neutralizó con 10 ml. de ácido clorhídrico (1:10), extrayendo varias veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución diluida de salmuera (1:1), secando después con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del acetato de etilo a presión reducida produjo 18.5743 g. de un semi-sólido que fué purificado por medio de una columna cromatográfica que se desarrolló con hexano:acetato de etilo (80:20) y posteriormente (70:30) para dar 15.9428 g. (0.0559 mo-

les) de un aceite, que por cristalización en acetato de etilo: hexano dió 15.844 g. (0.0555 moles; 98%) de un sólido blanco - con p.f. 84-85°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2240 (-CN), 1600 (C=C), 850 (Ar-S), 740 cm^{-1} --
. (C-S).

RMP (CDCl_3) δ : 7.35 (5H,m;Ar-S), 6.9-6.7 (3H,m;Ar-H₂, Ar-H₅, --
Ar-H₆), 4.89 (1H,s;Ar-CH_S^{CN}), 3.80 (3H,s;Ar-OCH₃) y 3.73
ppm (3H,s; Ar-OCH₃).

Preparación del N,O-dibencénsulfonil-N-metil-etanolamina.
(7).

Se mezclaron 20 g. (21.3 ml.; 0.2662 moles) de N-metil etanolamina, 53.89 g. (74.2 ml.; 0.5325 moles) de trietilamina en 300 ml. de diclorometano seco en baño de hielo a 0°C con agi tación; y fué añadiéndosele lentamente, mediante embudo de adi ción, 94.06 g. (67.7 ml.; 0.5325 moles) de cloruro de bencénsul- fonilo; al término de lo cual se dejó la reacción a temperatura ambiente durante un lapso de 3 horas. Se diluyó, posteriormen- te, la mezcla de reacción con agua y se agregó 20 ml. de ácido clorhídrico (1:10); la fase orgánica se lavó con agua y salmue- ra, en tanto la fase acuosa se extrajo con cloroformo, este --- extracto se trató con agua y ácido clorhídrico (1:10), y se la- vó con agua y salmuera; la fase de diclorometano y la clorofór-

mica se juntaron y secaron con sulfato de sodio anhidro, su evaporación a presión reducida dió un aceite incoloro que por cristalización con hexano:acetato de etilo generó un sólido blanco 93.582 g. (0.2636 moles; 99 %) con p.f. 59-60°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 1580 (C=C), 1340 y 1170 (ArSO₂NRR'), 1200-1100 (C-O, S=O), 890 (S-O), 730 y 690 cm⁻¹ (Ar-SO₂).

RMP (CDCl₃) δ : 8.0-7.40 (10H,m: Ar-SO₂), 4.20 (2H,t;J=6Hz; -CH₂-OSO₂Ar), 3.32 (2H,t, J=6Hz; ArSO₂N-CH₂) y 2.75 ppm (3H,s; -CH₃-NR₂).

Preparación del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencénsulfenil-4-(N-metil-N-bencénsulfonil)-butironitrilo (8).

Se colocó un exceso de NaH en 150 ml. de dimetilformamida seca, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación durante 10 minutos, tiempo después se adicionó 1.0397 g. (0.0036 moles) de 5 y 3.834 g. (0.0108 moles) de 7, iniciando en este punto, un ligero calentamiento hasta los 60 minutos en que se dió por terminada la reacción; la mezcla se vació en un vaso conteniendo hielo y agua, observándose la formación de un precipitado; se procedió a extraer en 3 ocasiones con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron 8 veces con 200 ml. de agua, otro lavado con salmuera y secado con sulfato de sodio anhidro, la evaporación del acetato de etilo a presión reducida resultó en -

un aceite amarillo (3.3621 g.) que se purificó por columna ---- cromatográfica desarrollada en hexano:acetato de tilo (80:20) - dando 1.7407 g. (0.0036 moles; 99%) de 8 como un aceite amari-- llo claro.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2820 (Ar-OCH₃), 2230 (-CN), 1600 (C=C), 1200 1000 (C-O, S=O), 1340 y 1170 cm⁻¹ (ArSO₂NRR').

RMP (CDCl₃) δ : 7.8-7.2 (10H,m;Ar-SO₂, Ar-S), 6.98-6.72 (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆), 3.88 (3H,s;Ar-OCH₃), 3.85 (3H,s; -- Ar-OCH₃), 3.13 (2H,t, J= 7Hz; N-CH₂), 2.72 (3H,s; N-CH₃) y 2.63 ppm (2H,t, J=7Hz; N-C-CH₂).

Preparación del (+)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-N-ben-- cénsulfonilamino)-butironitrilo (9).

Se mezclan 7.5133 g. (0.0155 moles) de 8, disuelto en 200 ml. de acetona seca, con 75 g. de Níquel-Raney activado en ace-- tona; se dispone la mezcla de reacción a reflujo con agitación mecánica durante 30 minutos, posteriormente se filtró sobre un Schott recubierto de "celita", la evaporación de la acetona a presión reducida dió 5.7019 g. de un aceite ligeramente amari-- llo que se purificó por cromatografía en columna desarrollada en hexano:acetato de etilo (80:20), obteniéndose 5.6549 g. --- (0.0151 moles; 97%) de un aceite casi incoloro.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2840 (Ar-OCH₃), 2250 (-CN), 1600 (C=C), 1340 y 1170 (ArSO₂NRR') y 1200-1000 cm⁻¹ (C-O, S=O).

RMP (CDCl₃) δ : 8.0-7.50 (5H, m; Ar-SO₂), 7.05 (3H, m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆), 4.0 (1H, t, J=7Hz; Ar-CH-CN), 3.96 (3H, s; Ar-OCH₃), 3.93 (3H, s; Ar-OCH₃), 3.18 (2H, t, J=7Hz; CH₂-N), 2.80 (3H, s; N-CH₃) y 2.30-2.10 ppm (2H, m, J=7Hz; N-C-CH₂).

Preparación del (\pm)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-N-bencénsulfonilamino)-butiraldehído (10).

Se disolvieron 0.1070 g. (0.00028 moles) de 9, en 10 ml. de benceno seco y bajo atmósfera de nitrógeno con agitación sobre un baño de hielo-agua se agregó 0.32 ml. (0.00057 moles; 2 eq.) de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) después de lo cual se retiró el baño de hielo y dejando el matraz de reacción sobre un baño de agua durante 2.5 horas. A la mezcla, se añadió 5 ml. de agua y 10 ml. de ácido clorhídrico (1:10) dejándose en agitación durante 90 minutos, tras lo cuales se efectuaron las extracciones sucesivas con acetato de etilo, lavando los extractos orgánicos con agua y salmuera, y secando con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del acetato de etilo a presión reducida produjo 0.1010 g. de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía preparativa en placa, desarrollada en hexano:acetato de etilo (70:30), corrida dos veces, para dar 0.0859 g. (0.00022 moles; 80%) de un aceite ligeramente amarillo.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2840 (Ar-OCH₃), 2715 y 1725 (-CH=O), 1340 y 1170 (ArSO₂NRR'), y 1600 cm⁻¹ (C=C).

RMP (CDCl₃) δ : 9.67 (1H,d, J=1.2 Hz; CH=O), 7.72-7.20 (5H,m; -Ar-SO₂), 6.90-6.61 (3H,m;Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆), 3.82 (3H,s; Ar-OCH₃), 3.80 (3H,s;Ar-OCH₃), 3.66 (1H,t, J=6 Hz; Ar-CH--CHO), 2.93 (2H,t, J=6 Hz; CH₂-N), 2.97 (3H,s;CH₃-N) y 2.30 a 1.75 ppm (2H,m; CH₂-C-N).

Preparación del Etilenacetal del (\pm)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-N-bencénsulfonilamino)-butiraldehido (11).

Se pesaron 0.1683 g. (0.00044 moles) de 10, disolviéndose en 20 ml. de benceno seco, se añadió 1 ml. de etilen glicol, y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y se dispuso con agitación a reflujo, con una trampa de Dean-Stark, durante 18 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo, lavando (2 veces) con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera y secando con sulfato de sodio anhidro. La posterior evaporación del acetato de etilo a presión reducida dió como resultado un aceite amarillo (0.2148 g.) que después de someterlo a purificación en cromatografía en placa preparativa produjo 0.1687 g. (0.0004 moles; 90%) del acetal 11 como un aceite amarillo.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2830 (Ar-OCH₃), 1200-1040 (C-O-C) y 1590 cm⁻¹

(C=C).

RMP (CDCl₃) δ : 4.90 (1H,d,J= 4.2 Hz; O-CH-O); 3.82 (4H,s; O-CH₂-CH₂-O), 3.80 (6H,s;Ar-OCH₃), 3.0-2.70 (3H,m; Ar-CH-C-CH₂-N), 2.63 (3H,s; N-CH₃) y 2.25 - 1.70 ppm (2H,m; CH₂-C-N).

Preparación del Etilenacetal del (\pm)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-amino)-butiraldehido (12).

Se disolvieron 0.4153 g. (0.00098 moles) de 11, en 10 ml. de tetrahidrofurano seco; con agitación magnética y bajo condiciones anhidras se procedió a destilar, sobre la mezcla de -- reacción, 10 ml. de amoníaco seco, previamente tratado con sodio. Hecho lo anterior se fué agregando, paulatinamente, trozos pequeños de sodio limpio hasta que la mezcla de reacción fué adquiriendo un tono de azul oscuro que permaneció por 5 minutos, -- después de los cuales, se agregó un exceso de acetato de sodio hasta que la mezcla de reacción se tornó incolora; se agregó un poco de solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo sucesivamente con cloroformo, procediendo a lavar la fase clorofórmica con agua y salmuera, secando con sulfato de sodio anhidro. La evaporación a presión reducida del cloroformo produjo 0.2212 g. de la amina 12 como un aceite incoloro.

Preparación del N-metil-3-(3,4,-dimetoxifenil)- Δ^2 -pirrolina (13).

Se colocaron 0,2212 g. (0,00078 moles) de 12, disueltos en 10 ml. de tetrahidrodurano seco y 5 ml. de ácido clorhídrico -- (1:10) en un dispositivo a reflujo, con agitación y atmósfera de nitrógeno durante una hora, al término de la cual se diluyó la mezcla de reacción con agua y solución de hidróxido de sodio 1 N hasta pH básico, agitando por 10 minutos. Posteriormente, se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida y se extrajo exhaustivamente con cloroformo, lavando los extractos clorofórmicos con agua y salmuera, y secándolos con sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el cloroformo, a presión reducida, se obtuvo un aceite amarillo (0,1777 g.) que tras una percolación sobre alúmina neutra Merck - grado III, desarrollada con hexano:cloroformo (1:1), dió 0.1112 g. (0.00051 moles; 65%) de un sólido blanco p.f. 71-72°C (lit.¹⁷ --- p.f. 71-72°C).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: Bandas en 2840 y 1200 - 1000 cm^{-1} debidas a Ar-OCH₃ y C-O, a 1619 cm^{-1} la banda de γ -CH-N-CH₃.

RMP (CDCl₃) δ : 6.73 (3H,m; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆), 6.27 (1H,t, J= 1.3 Hz; C=CH-N), 3.86 (3H,s; Ar-OCH₃), 3.82 (3H,s; Ar-OCH₃), 2.90 (4H,m; N-CH₂-CH₂-C) y 2.62 ppm (3H,s; N-CH₃).

Preparación de (*)-Mesembrina (14).

Se disolvieron 0.1112 g. (0.00051 moles) de 13 en éter anhidro, burbujéandole ácido clorhídrico gaseoso y seco, después de lo cual se evaporó el solvente y el sólido resultante se di--

solvió en 10 ml, de acetonitrilo seco, añadiendo 0,1296 g, (0,0018 moles) de metil vinil cetona recién destilada. La mezcla se hizo reaccionar a reflujo con atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se evaporó el acetonitrilo, a presión reducida, lo más posible y se agregó solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo, procediendo a lavar los extractos clorofórmicos con agua y salmuera, y secando con sulfato de sodio anhidro; la evaporación del cloroformo a presión reducida, dió un aceite amarillo (0.2396 g.) el cual se sometió a una percolación en alúmina neutra Merck grado III, desarrollada en cloroformo, para obtener 0,0967 g. (0,00033 moles; 66% de un aceite amarillo de olor agradable.

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2840 (Ar-OCH₃), 1720 (C=O), 1600 (C=C) y 1025 cm⁻¹ (C-O).

RMP(CDCl₃) δ : 6,86 (3H,m;Ar-H₂, Ar-H₅,Ar-H₆), 3,88 (3H,s; Ar-OCH₃), 3,85 (3H,s;Ar-OCH₃), 2,95 (1H,t, J=3.75 Hz; H_{7a}), 2,65 (2H, d, J= 3.75 Hz; H₇), 2,33 (3H,s; N-CH₃) y 2.32-2.0 ppm (8H,m; H₂,H₃,H₄,H₅).

UV 283,5 nm(log ϵ 3,74)y 234 nm log ϵ 3.41).

MASAS (m/e; %): 289 (77.4, M⁺), 288 (35.1), 219 (55.9), 70 (93).

Preparación de la (±)-Mesembrinina (15),

Se colocaron 0.1354 g. (0.00061 moles) de 13, en éter anhidro y burbujeándole ácido clorhídrico seco y gaseoso; evaporando el éter se tuvo un sólido que fué disuelto en 15 ml. de acetonitrilo seco y 0.2455 g. (0.25 ml.; 0.0024 moles) de 4-metoxi-3-buten-2-ona. La mezcla se puso a reflujo con agitación y atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después de las cuales se evaporó la mayor cantidad posible de acetonitrilo, se diluyó con cloroformo, se añadió una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo sucesivamente. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, secándose posteriormente con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del cloroformo resultó en un aceite amarillo (0.695 g.) que después de una purificación en cromatografía en placa preparativa de alúmina neutra y desarrollada en cloroformo dió un aceite amarillo claro 0.031 g. (0.00010 moles; 18%).

IR (película) $\nu_{\text{máx}}$: 2840 (Ar-OCH₃), 1690 (C=O), 1610 y 750 (C=C), y 1200-1000 cm⁻¹ (C-O).

RMP (CDCl₃) δ : 6.80 (3H,s; Ar-H₂, Ar-H₅, Ar-H₆), 6.67 (1H, dd, J= 2.1 y 10.5 Hz; H₄), 6.05 (1H,d, J= 10.5 Hz; H₅), 3.83 (3H,s; Ar-OCH₃), 3.80 (3H,s; Ar-OCH₃), 2.62 (1H,c, J=2.1 y 4.5 Hz; H_{7a}), 2.45 (2H,d, J= 4.5 Hz; H₇), 2.26 (3H,s; N-CH₃) y 2.35- 2.10 ppm (4H,m; H₂, H₃).

UV, 276 nm (log ϵ 3.52) y 220 nm (log ϵ 4.05).

42.

MASAS (m/e; %): 287 (25, M⁺), 258 (4.1), 219 (9.4), 70 (100.0).

|

CONCLUSIONES

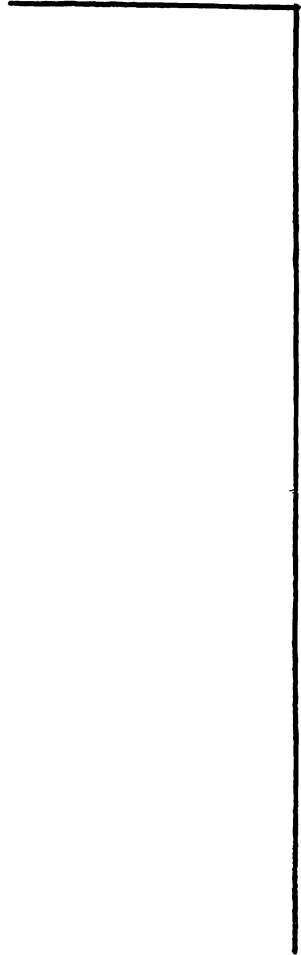


En términos generales se presenta aquí una síntesis sencilla, práctica y de rendimiento aceptable, en comparación a las precedentes, para la obtención de mesembrina.

Por una ruta común, se establece la preparación de mesembrinina (segundo alcaloide aislado de la especie del -- Sceletium tortuosum) aprovechando el uso de la 4-metoxi-3-buten-2-ona para introducir la doble ligadura y efectuar la condensación en un solo paso, llegando así a la cetona cíclica α, β -in saturada deseada.

De aquí que promete ser una trayectoria susceptible de ser aplicada en la síntesis de cualquiera de los alcaloides pertenecientes a la clase 3a-aril-octahidroindol-6-ona.

BIBLIGRAFIA



- 1) a) Wildman, W.C.
Chemistry of the Alkaloids,
Van Nostrand Reinhold Co., New York (1970).
- b) Popelak, A. y Lettenbauer, G.
The Alkaloids,
Vol. IX,
Capítulo 11, Academic Press, New York (1967).
- 2) a) Litter, M.
Farmacología,
5a. edición
p. 35,36
El Ateneo, México (1975).
- b) Anderson, T.H.
The Plant Alkaloids,
4a. edición
p. 776
The Blakiston Co., Toronto (1949).
- 3) Martin, N.H., Rosenthal, D. y Jeffs, P.W., Org. Mass --
Spec., 11, 1 (1976).
- 4) Arndt, R.R. y Kruger, P.E.J., Tetrahedron Lett., 3237
(1970).
- 5) Jeffs, P.W., Archie, W.C., Hawks, R.L. y Farrier, D.S.,
J. Am. Chem. Soc., 93, 3752 (1971).
- 6) Jeffs, P.W., Capps, T., Johnson, D.B., Karle, J.M., Martin,
N.H. y Rauckman, B., J. Org. Chem., 39, 2703 (1974).
- 7) Jeffs, P.W. y Karle, J.M., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 60
(1977).

- 8) Jeffs, P.W., Karle, J.M. y Martin, N.H., Phytochem., 17, 719 (1978).
- 9) Jeffs, P.W., Johnson, D.B., Martin, N.H. y Rauckman, B.S., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 82 (1976).
- 10) Jeffs, P.W., Campbell, H.F., Farrier, D.S. y Molina, G., Chem. Comm., 228 (1971).
- 11) Jeffs, P.W., Campbell, H.F., Farrier, D.S., Ganguli, G., Martin, N.H. y Molina G., Phytochem., 13, 933 (1974).
- 12) a) Shamma, M. y Rodríguez, H.R., Tetrahedron Lett., 4847 -- (1965).
b) Shamma, M. y Rodríguez, H.R., Tetrahedron, 24, 6583 -- (1968).
- 13) Stevens, R.V. y Wentland, M.P., J. Am. Chem. Soc., 90 5580 (1968).
- 14) Curphey, T.J. y Kim, H.L., Tetrahedron Lett., 1441 (1968).
- 15) Keely, S.L. y Tahk, F.C., J. Am. Chem. Soc., 90, 5584 -- (1968).
- 16) Shun-ichi, J., Tetrahedron Lett., 1133 (1971).
- 17) Stevens, R.V., Lesko, P.M. y Lapalme, R., J. Org. Chem., 40, 3495 (1975).
- 18) Wijnberg, J.B. y Speckamp, W.N., Tetrahedron, 34, 2579 (1978).
- 19) a) Psotta, K. y Wiechers, A., Tetrahedron, 35, 255 (1979).
b) Psotta, K., Strelow, F. y Wiechers, A., J. Chem. Soc. Perkin I, 1063 (1979).
- 20) Martin, S.F., Puckette, T.A. y Colapret, J.A., J. Org. Chem., 44, 3391 (1979).

- 21) Strauss, H.F. y Wiechers, A., Tetrahedron Lett., 4495 (1979).
- 22) Rorig, K., Johnston, J.D., Hamilton, R.W. y Telinskr, T., Org. Syn., Coll. Vol. IV, 576 (1963).
- 23) Coates, R.M., Pigott, H.D. y Ollinger, J., Tetrahedron Lett., 3955 (1974).
- 24) Kurozumi, S., Toni, T., Kobayashi, M. y Ishimoto, S., Synthetic Comm., 7, 427 (1977).
- 25) Marchand, E., Morel, G. y Foucaud, A., Synthesis, 360 (1978).
- 26) a) Makosza, M. y Serafin, B., Roczniki Chem., 39, 1223 - (1965).
b) Makosza, M. y Serafin, B., Roczniki Chem., 39, 1401, 1595 (1965).
- 27) Taranko, L.B. y Perry, Jr. R.H., J. Org. Chem., 34, 226 (1968).
- 28) Watt, D.S., Tetrahedron Lett., 707 (1974).
- 29) Selikson, S.J. y Watt, D.S., Tetrahedron Lett., 3029 - (1974).
- 30) Masuyama, Y., Ueno, Y. y Okawara, M., Chem. Lett., 1439 (1977).
- 31) Hazzard, B.J. Ed.
Organicum Practical Handbook of Organic Chemistry,
Addison-Wesley Publishing Co., Inc.
Reading, Mass., U.S.A. (1973).
- 32) Mazingo, R., Org. Syn., Coll. Vol. III, 181 (1955).

- 33) McOmie, J.F.W.
Protective Groups in Organic Chemistry,
Plenum Press, U.S.A. (1976).
- 34) Gassman, P.G. y Drewes, H.R., J. Am. Chem. Soc., 100,
7600 (1978).
- 35) Pojer, P.M. y Angyal, S.J., Aust. J. Chem., 31, 1031 --
(1978).
- 36) Winterfeldt, E., Synthesis, 617 (1975).
- 37) Stevens, R.V. y Lai, J.T., J. Org. Chem., 37, 2138 (1972).
- 38) Kaiser, E.M., Synthesis, 391 (1972).
- 39) Kovacs, J. y Ghatak, U.R., J. Org. Chem., 31, 119 (1966).
- 40) Soria Zarate, J.J.
"Alcaloides del *Sceletium* (Aizoáceas): Síntesis total de
la (±)-Joubertinamina, la (±)-Epijoubertinamina y la (±)-
Mesembrina".
Facultad de Química
U.N.A.M.
1981.
- 41) Jeffs, P.W., Ahmann, G., Campbell, H.F., Farrier, D.S.,
Ganguli, G. y Hawks, R.L., J. Org. Chem., 35, 3512 (1970).