



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

División de Estudios de Posgrado

“ALCALOIDES DE LAS AMARILIDACEAE” SINTESIS TOTAL DE LA (\pm)-LICORAMINA.

T E S I S

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS

(QUIMICA ORGANICA)

Presenta el Químico

José de Jesús Soria Zarate

M-56679

México, D. F.

1983



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. FRANCISCO SANCHEZ VIEZCA.

VOCAL: Dra. ELVIRA SANTOS DE FLORES.

SECRETARIO: Dra. GLORIA PEREZ DE GUZMAN.

1er. SUPLENTE: Dr. EDUARDO DIAZ TORRES.

2o. SUPLENTE: Dra. ADA MARIA CASARES.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

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

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

SUSTENTANTE:

JOSE DE JESUS SORIA ZARATE.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. IGNACIO HUMBERTO SANCHEZ FLORES.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Con agradecimiento a mis maestros, compañeros y amigos.

I N D I C E .

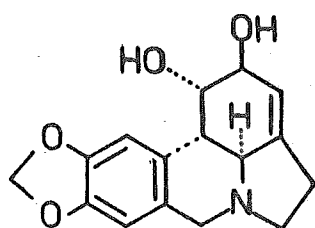
	Pág.
I) INTRODUCCION	1
II) DISCUSION	9
III) PARTE EXPERIMENTAL	49
IV) CONCLUSIONES	70
V) BIBLIOGRAFIA	71

INTRODUCCION:

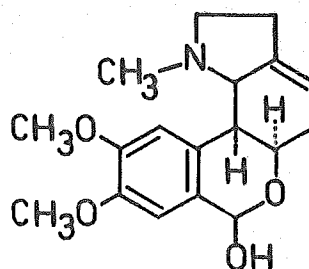
Los químicos orgánicos sintéticos se han maravillado siempre de la habilidad de la naturaleza para elaborar una gran variedad de sustancias a partir de materias primas sencillas. Además de la diversidad estructural, muchas sustancias son a menudo complejas y representan un reto para el químico en la búsqueda de las transformaciones adecuadas para su preparación.

Las plantas producen miles de alcaloides cuyo aislamiento, elucidación estructural y síntesis total han ocupado por muchos años un papel central en la química de los productos naturales, destacando las diversas investigaciones en el campo de la síntesis total de estas bases nitrogenadas pues siempre han contribuido notablemente a "el arte y la ciencia" que es la química orgánica.

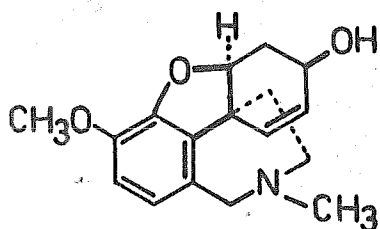
Las plantas de la familia Amarilidaceae¹⁻⁴ han sido estudiadas desde hace tiempo y más de 100 alcaloides se han aislado a la fecha. La diversidad estructural que caracteriza a estas sustancias hizo necesaria su clasificación dentro de varios subgrupos, esqueléticamente homogéneos; a continuación se muestran las estructuras de los alcaloides padres de cada subgrupo.



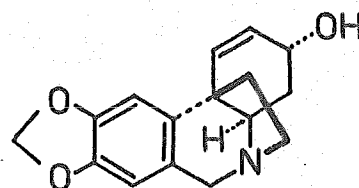
Licorina



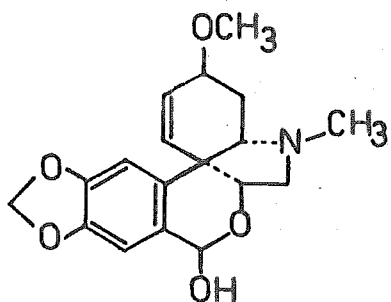
Licorenina



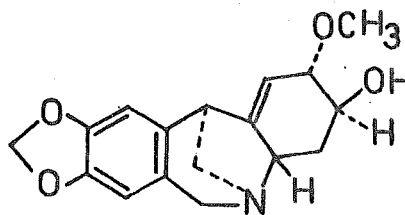
Galantamina



Crinina



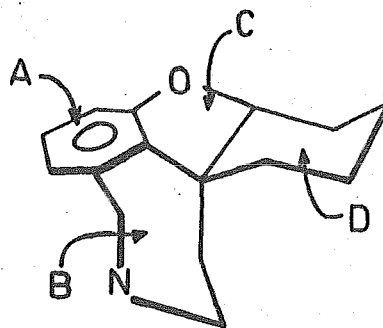
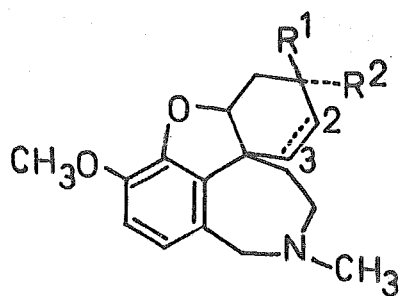
Pretazettina



Montanina

Los alcaloides de la familia Amariladaceae continúan llamando la atención de los investigadores hacia el desarrollo de nuevas estrategias para su síntesis total ⁵⁻⁷, no sólo por su variedad estructural, sino por el hecho de presentar actividad biológica como la licorina (inhibidor de la formación de enlaces peptídicos en la síntesis de proteínas⁸), la galantamina (analgésico de actividad semejante a la Morfina⁹) y la pretazettina (antitumor y antiviral¹⁰).

Dentro de la serie de la galantamina se encuentran agrupados diversos alcaloides cuya característica estructural es la de poseer cuatro ciclos (fig. 1), en donde se reconoce un sistema tetrahydrobenzoazepina (anillos A y B) encontrándose la base en forma de N-metilo, un sistema dihidrofurano (anillo C) y un ciclo de 6 átomos de carbono (anillo D) cuya funcionalización diferencia a los diversos alcaloides de esta serie.



Galanatamina: $R^1=OH$, $R^2=H$; insaturación en 2,3.

Epigalantamina: $R^1=H$, $R^2=OH$; insaturación en 2,3.

Narwedina: $R^1R^2=O$; insaturación en 2,3.

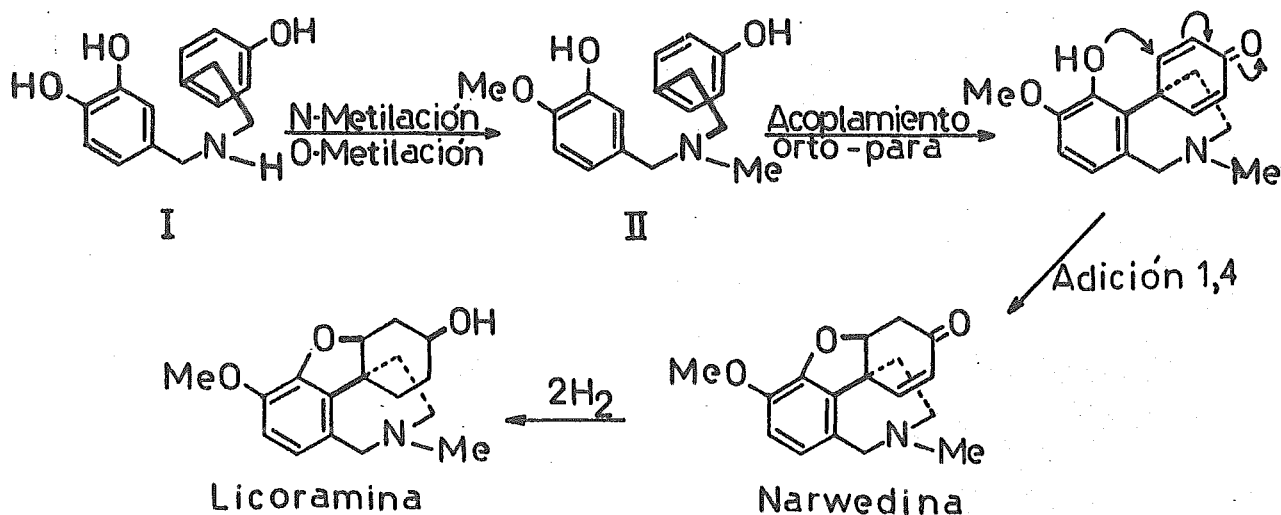
Licoramina: $R^1=OH$, $R^2=H$.

Irenina: $R^1=H$, $R^2=OH$.

Figura 1

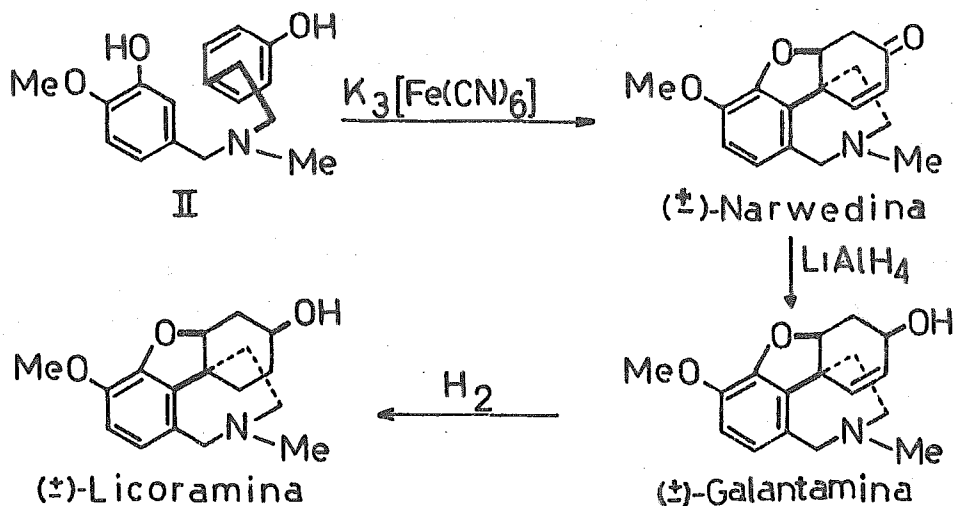
La licoramina fue aislada por Kondo y colaboradores ^{11,12} de la especie *Lycoris radiata*, aunque también se le ha encontrado en los géneros *Galantus*, *Narcisus* y *Valota*.

Barton y sus colaboradores ^{13,14} reconocieron mediante numerosos estudios que los alcaloides de la Amarilidaceas tienen un precursor biosintético común, llamado norbelladina (I), ejemplificándose en el esquema 1 la ruta biosintética para la elaboración de licoramina.



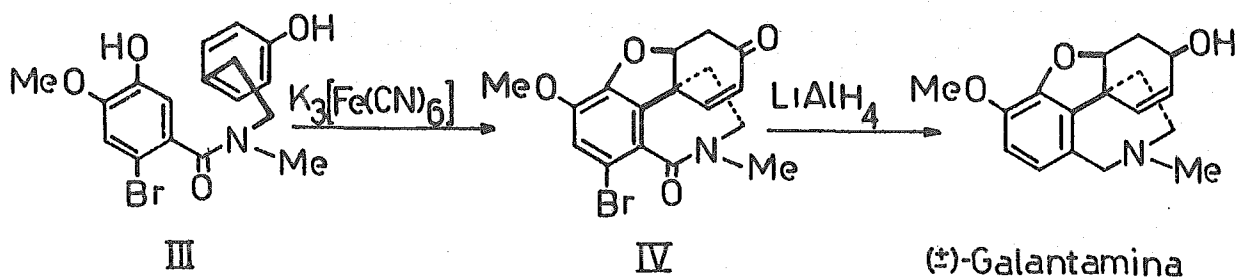
Esquema 1. Ruta biosintética para la elaboración de la licoramina.

Basándose en la ruta biosintética Barton y Kirby ¹⁵ realizaron la primera síntesis total de la licoramina (esquema 2), partieron de la N,O-dimetilnorbelladina (II), la cual sometieron a la reacción de acoplamiento oxidativo fenólico para obtener la narwedina, de la que primero por reducción del carbonilo obtuvieron la galantamina y por posterior reducción del doble enlace la licoramina en un 0.5% de rendimiento global.



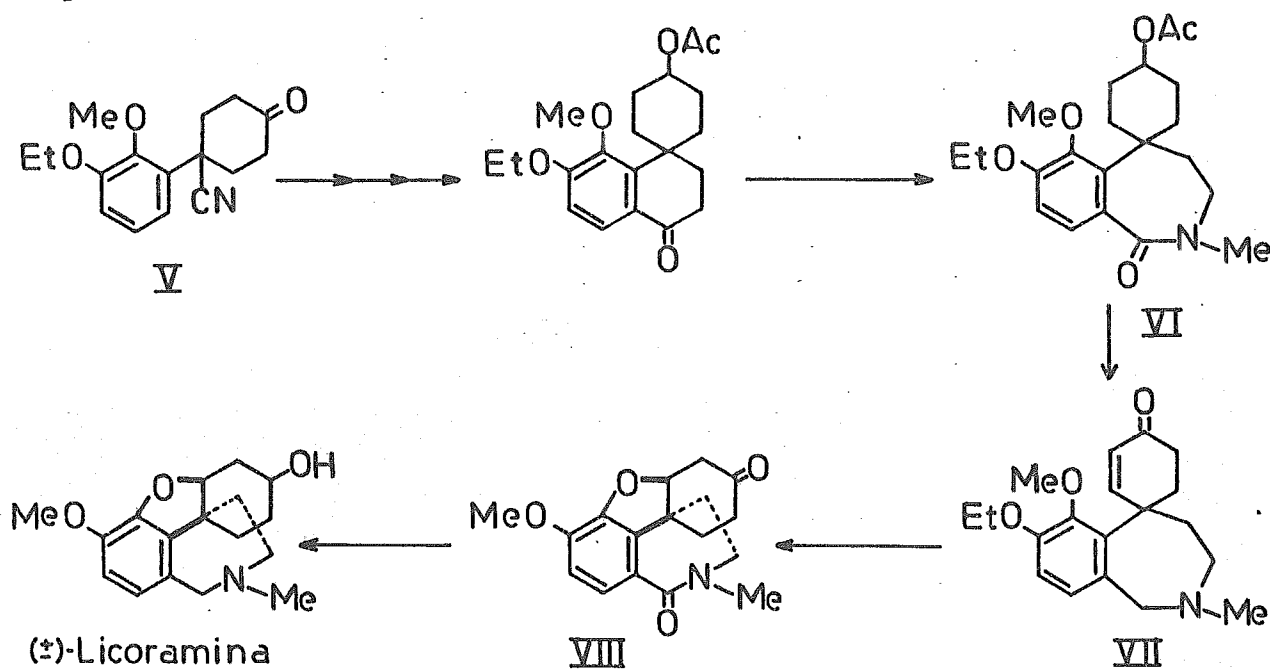
Esquema 2. Ruta de la síntesis total de la (+)-licoramina realizada por Barton.

Como puede observarse la síntesis total de la galantamina es también una síntesis formal de la licoramina. Así numerosos investigadores han sintetizado la galantamina^{9,15-21} destacando las investigaciones hechas por Kametani¹⁷, quien mejoró la ruta de Barton partiendo de la benzamida (III) la cual, bajo las condiciones de acoplamiento oxidativo fenólico condujo a la enona (IV), que por reducción con hidruro doble de litio y aluminio generó a la galantamina en un 20% de rendimiento global.



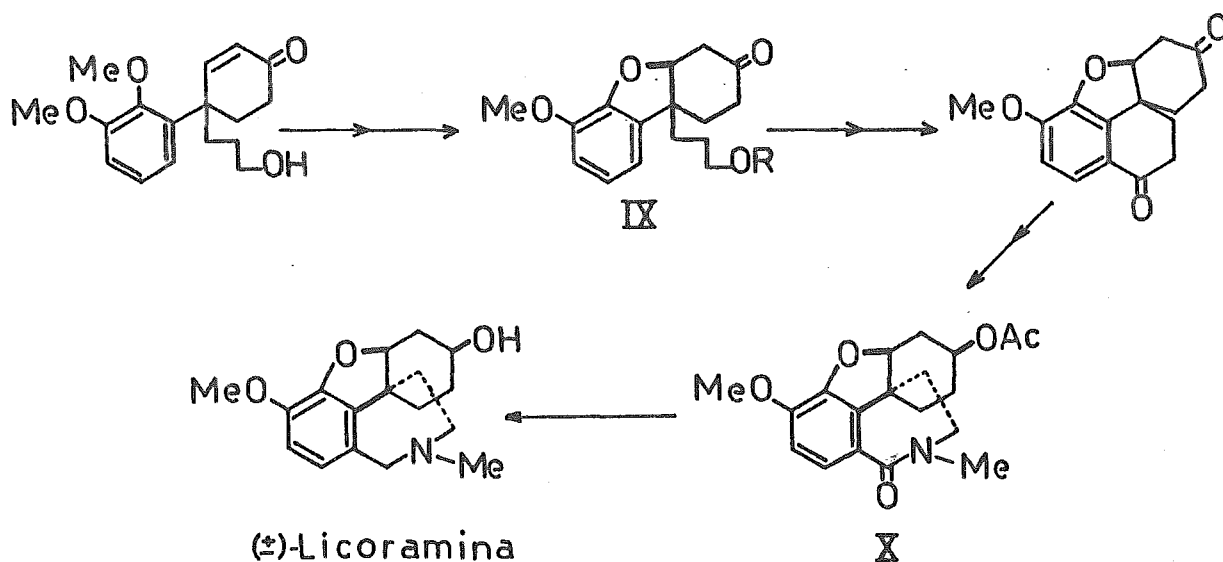
Esquema 3. Ruta de síntesis formal de la licoramina realizada por Kametani¹⁷.

Las primera estrategias para la síntesis total de la licoramina diferentes a la ruta biosintética, fueron reportadas por Uyeo^{22,23}, la primera de las cuales consta de 23 pasos²² (esquema 4) y que consiste en la elaboración del sistema tetrahydrobenzoazepina en forma de la espiro amida VI, a partir del nitrilo V que presenta ya los anillos aromático y ciclohexánico; finalmente forma el esqueleto básico vfa la espiro enona VII y la amida resultante (VIII) la conduce posteriormente a la licoramina, con un rendimiento global de 0.01%.



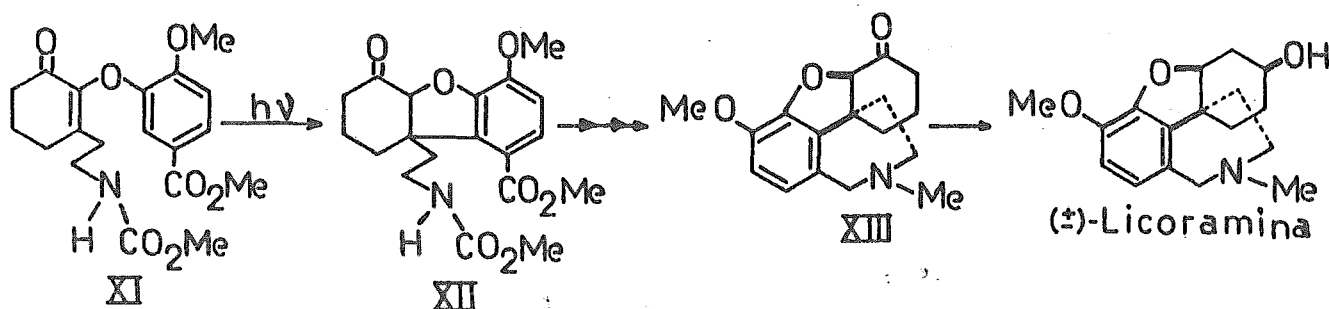
Esquema 4. Primera ruta sintética de Uyeo para la (+)-licoramina²².

Posteriormente Uyeo reportó su segunda síntesis total de licoramina²³, la cual consta de 19 pasos (esquema 5) y consiste en la elaboración del sistema dihydrobenzofurano en forma de la cetona IX, de la cual por transformaciones posteriores genera el esqueleto básico en forma de la lactama X, la cual conduce por reducción a la licoramina en un 0.67% de rendimiento global.



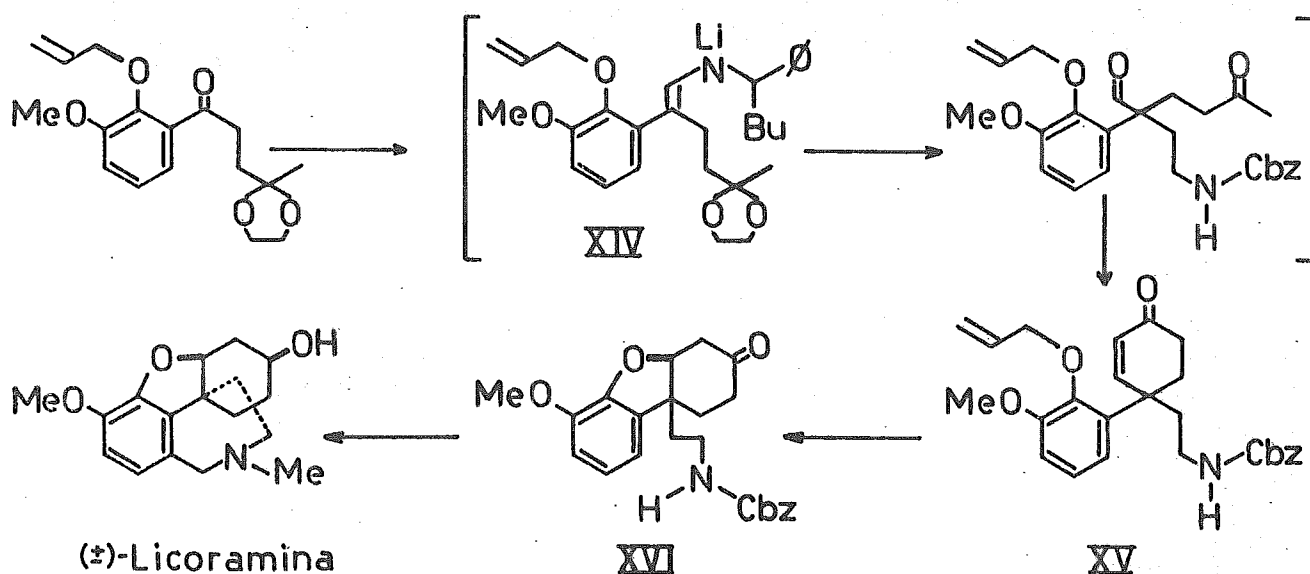
Esquema 5. Segunda ruta sintética de Uyeo para la (+)-licoramina²³.

En 1977 Schultz²⁴ reportó en 16 pasos una nueva ruta para la síntesis total de la licoramina, basando su estrategia (esquema 6) en la elaboración del sistema dihidrobenzofurano en forma de el uretano XII, el cual se obtiene por irradiación de la enona XI; posteriormente genera el ciclo nitrogenado de 7 miembros con lo que consigue tener el esqueleto básico (XIII) y por medio de las transformaciones necesarias obtiene la licoramina en un 8.1% de rendimiento global.



Esquema 6. Ruta de síntesis total de (+)-licoramina reportada por Schultz²⁴.

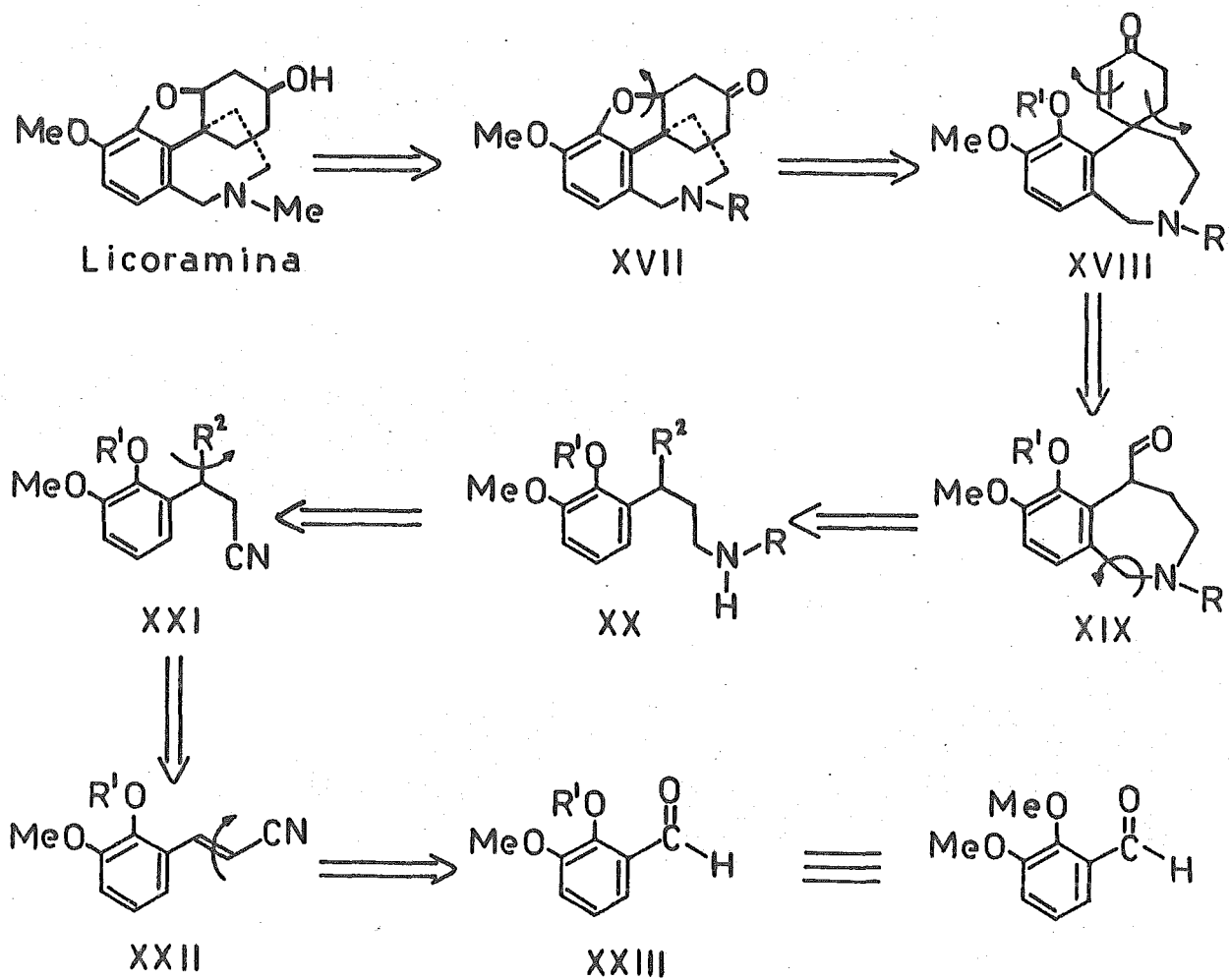
En 1982 Martin²⁵ reportó en 8 pasos la ruta más reciente - para la síntesis total de licoramina. Dicha síntesis está basada - en la generación y alquilación de la metaloenamina XIV (esquema 7) obteniendo la enona XV, de la cual produce el sistema dihidrobenzo- furano en forma del uretano XVI, a partir del cual obtiene el nú- cleo nitrogenado de 7 miembros y la licoramina en un 18% de rendi- miento global.



Esquema 7. Ruta de síntesis total de la (+)-licoramina reportada por Martin²⁵

El presente trabajo consiste en una nueva metodología para la síntesis de alcaloides de la serie galantamina (Amarilidaceae), que se comprueba con la síntesis total de la (+)-licoramina. La estrategia sintética^{26,27} está basada (esquema 8) en la generación de una tetrahydrobenzoazepina (XIX) sustituida en tal forma que permita la elaboración en posición 5 de un sistema espirociclohexenónico

(XVIII) que consistirá en el anillo D; esta espirociclohexenona funcionalizada correctamente en el éter aromático en C-6 y convenientemente protegida en el nitrógeno, puede generar vía adición intramolecular de tipo 1,4 del fenol libre sobre la enona el esqueleto básico deseado (XVII).

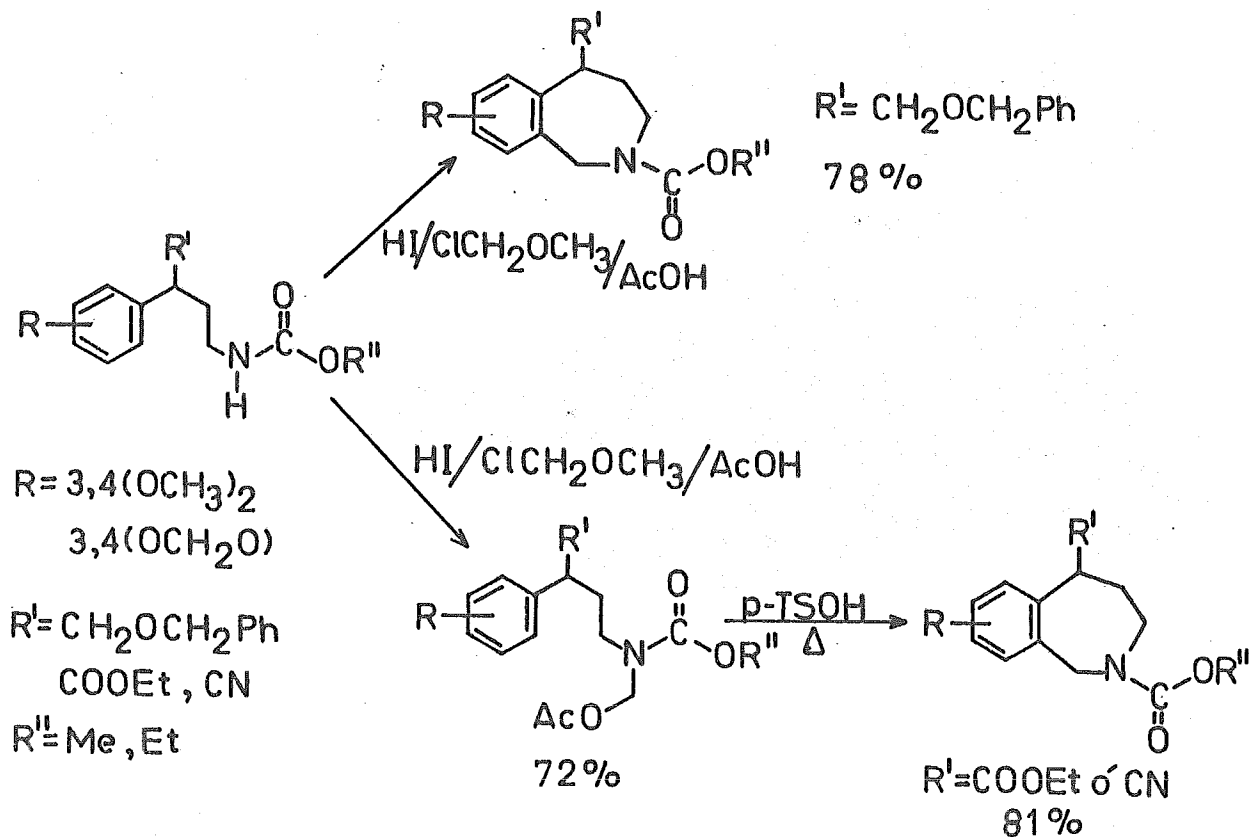


Esquema 8. Diagrama antitético para la síntesis de la licoramina.

DISCUSION:

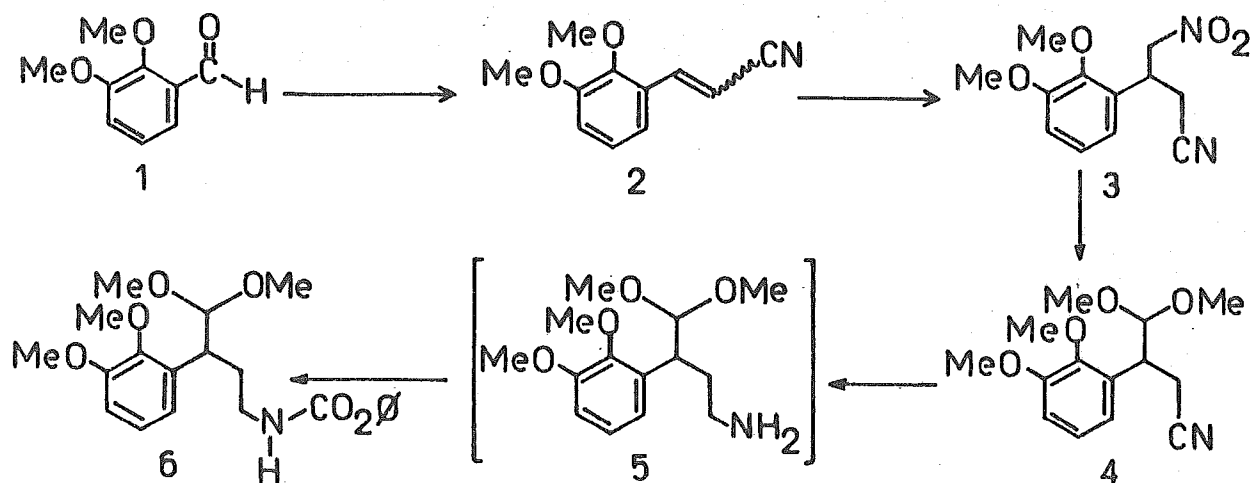
La formación del sistema tetrahydrobenzoazepina XIX de acuerdo al análisis antitético (Esquema 8), se pensó podría provenir de la amina protegida XX, para lo que fue preciso realizar estudios previos en nuestro laboratorio para encontrar el substrato y reactivos adecuados para conducir al sistema tetrahydrobenzoazepina.

Se encontró que fenil uretanos, del tipo que se muestran en el esquema 9, sufrían bajo tratamiento con ácido yodhídrico y clorometil-metil-éter en ácido acético glacial, N-alquilación y ciclización in situ para cuando $R' = \text{CH}_2\text{-OCH}_2\text{Ph}$, ó cuando $R' = \text{COOEt}$ ó CN , se aislaba el N-acetil derivado el cual por posterior tratamiento con ácido p-toluensulfónico conducía también satisfactoriamente al sistema tetrahydrobenzoazepina.



Esquema 9. Formación del sistema tetrahydrobenzoazepina a partir de uretanos.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores se procedió a preparar el uretano convenientemente sustituido en posición benzilica por un grupo cuya característica fuese la de ser funcionalidad latente de aldehído, necesario para la generación posterior del sistema espirociclohexenónico, para lo cual se siguieron la serie de reacciones que se muestran en el esquema 10.



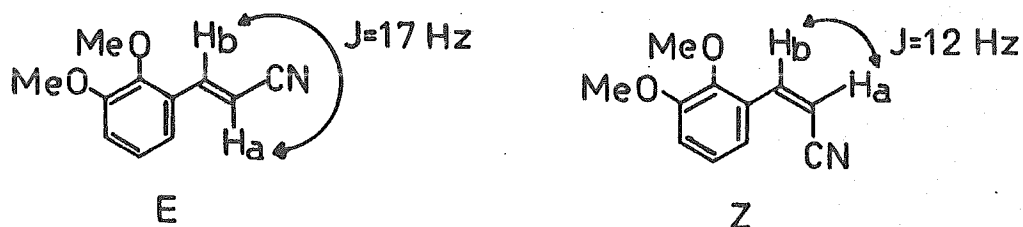
Esquema 10. Preparación de (+)-N-carbobenzoxy-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butilamina (6).

La introducción de el fragmento de dos átomos de carbono sobre el 2,3-dimetoxi-benzaldehído (1) para conducir al cinamonitrilo 2, se realizó vía las condiciones reportadas por Gokel,²⁸ que consisten en la condensación del anión del acetonitrilo (generado con hidróxido de potasio a reflujo) sobre el aldehído y posterior deshidratación in situ. Se obtuvo la mezcla de estereoisómeros del 2,3-dimetoxi-cinamonitrilo (2), en una relación E/Z= 81/19 %. El estereoisómero E se obtuvo en forma de un sólido blanco de p.f.=78-79° (éter-hexano), el estereoisómero Z se obtuvo en forma de un aceite amarillo y ambos dieron un rendimiento total de 78%.

Sus espectros de i.r. muestran la desaparición de la banda

correspondiente a la vibración longitudinal de la ligadura C=O del aldehído (originalmente centrada en 1700), a su vez se observan en 2855 la correspondiente a los grupos metoxilo, en 2220 la correspondiente a la vibración longitudinal de la ligadura C≡N del nitrilo conjugado y en 1620 cm^{-1} la absorción debida a la vibración longitudinal de la ligadura C=C del doble enlace conjugado.

Los estereoisómeros presentaron en r.m.p. los desplazamientos y acoplamientos resumidos en la figura 2 para los protones vinílicos, en donde destaca el valor característico de la constante de acoplamiento (J) entre los protones (Ha-Hb) de ambos estereoisómeros.



Estereoisómero	Ha (ppm)	Hb (ppm)	J _{Ha -Hb} (Hz)
E	5.96	7.69	17
Z	5.46	7.56	12

Figura 2.

La funcionalización de la posición β del nitrilo 2 se llevó a cabo mediante la adición conjugada del anión nitronato del nitrometano,^{29,30} al hacer reaccionar el cinamonitrilo 2 con nitrometano en acetonitrilo, bajo catálisis de hidróxido de bencil-trimetil-amonio (Triton B)³⁰. Así la adición condujo al (+)-3-(2,3-dimetoxifenil)-4-nitro-butironitrilo (3) en forma de un aceite amarillo claro, obtenido en un 96% de rendimiento.

Su espectro de i.r. presenta en 2160 la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C≡N del nitrilo alifático y en 1515 y 1350 cm^{-1} las bandas correspondientes a la vibra--

ción longitudinal del enlace N=O del grupo nitro alifático. En r.m.p. los protones alifáticos aparecen como un sistema A_2BX_2 , en donde el protón bencílico se observa en δ 4.2 como un triplete de tripletes con constante de acoplamiento de $J=7\text{Hz}$ y en 4.73 y 2.8, aparecen en forma de dos dobletes con constante de acoplamiento de $J=7\text{Hz}$ los protones correspondientes a los metilenos α al nitro y α al nitrilo respectivamente. Los protones aromáticos aparecen como un sistema ABC, apreciando en 6.76 y 6.98 en forma de dos dobletes de dobletes con constantes de acoplamiento $J=8\text{Hz}$ (orto) y $J=2\text{Hz}$ (meta), a los protones aromáticos en 4 y 6 respectivamente, y en 7.13 ppm en forma de un triplete con $J=8\text{Hz}$ (orto), al protón aromático en posición 5.

Debido a que el siguiente paso del análisis antitético es la transformación del nitrilo XXI en la amina protegida XX y este involucra una reducción, fue necesario transformar la funcionalidad latente de carbonilo (en forma de nitro alifático) por otra que no fuese susceptible de reducción. Para lo cual se transformó en el dimetil acetal 4, teniendo en cuenta que en experiencias previas en nuestro laboratorio³¹ se había encontrado que sorprendentemente el dimetil acetal que se muestra en la figura 3 fué bastante resistente a condiciones drásticas de hidrólisis.

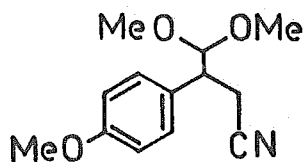


Figura 3.

Así el nitrocompuesto 3, se sometió a las condiciones modificadas de la reacción de Nef³² reportadas por Jacobson,³³ que consistieron en generar el anión nitronato con metóxido de sodio y por posterior O-protonación y metanólisis de éste con ácido sulfúrico - metanólico a -35°C , se obtuvo el (+)-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dime

tiloxibutironitrilo (4) en forma de un aceite incoloro y con un rendimiento del 90%.

Su espectro de i.r. presenta en 2840 las absorciones debidas a las vibraciones de los grupos metoxilo aromáticos y alifáticos; en 2250 cm^{-1} presenta la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo. En r.m.p. se observó la aparición de 2 singuletes en δ 3.26 y 3.35, cada uno de los cuales integra para 3 protones y que corresponden a los metoxilos del acetal y en 4.5 ppm se observó un doblete con una constante de acoplamiento $J=7\text{Hz}$ que integra para un protón y corresponde al protón base del acetal.

El acetal-nitrilo 4 se redujo utilizando una mezcla de borohidruro de sodio y cloruro de cobalto (II) hexahidratado en metanol, condiciones reportadas por Suzuki,³⁴ para obtener la (\pm)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-4,4-dimetiloxi-butilamina (5), que se protegió inmediatamente en forma de su uretano de bencilo, mediante una reacción de tipo Schotten-Baumann,³⁵ la cual consistió en la adición lenta de cloroformiato de bencilo sobre una mezcla de amina-acetal 5 y trietil amina, disueltos en diclorometano a 0°C . La (\pm)-N-carbobenzoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butilamina (6) se obtuvo como un aceite incoloro en un 36.5% de rendimiento.

Su espectro de i.r. muestra en 3350 la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace N-H del uretano y en 1720 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace $\text{C}=\text{O}$ del uretano. En r.m.p. se observan dos singuletes en δ 3.23 y 3.33, integrando cada uno para tres protones y que corresponden a los metilos del acetal, en 4.45 se aprecia un doblete que integra para un protón con una constante de acoplamiento $J=8\text{Hz}$, señal asignada al protón base del acetal, en 5.05 aparece un singulete que integra para dos protones y que corresponde al metileno bencílico del uretano, entre 5.0-5.26 aparece un multiplete ancho que integra para un protón (intercambiable con D_2O) y que corresponde al protón del uretano (N-H) y en 7.33 ppm aparece un singulete que integra para cinco protones y corresponde al anillo aromático del grupo bencilo.

A continuación el uretano 6 se sometió a las condiciones de ciclización descritas en el esquema 9, obteniéndose una mezcla de productos, de la cual se aisló el producto predominante en forma de un aceite amarillo y en un 20% de rendimiento.

En su espectro de i.r. se observó una banca amplia en 3450 y en 1705 cm^{-1} se observó la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace $\text{C}=\text{O}$ del uretano. En r.m.p. se observó entre δ 1.83-2.43 un multiplete que integra para tres protones uno de los cuales resultó intercambiable con D_2O , en 3.16 apareció un triplete dobleteado que integra para un protón, con constantes de acoplamiento $J=10\text{Hz}$ y $J=7\text{Hz}$, en 5.16 se distinguió un singulete ancho que integra para dos protones, entre 6.16-6.33 se observó un multiplete que integra para un protón y en 7.33 ppm apareció un singulete que integra para cinco protones.

Los resultados obtenidos del espectro de masas fueron, e/m 357 (M^+) para el ion molecular y 91 (100%) para el pico base. Los resultados nos hicieron pensar en la (\pm)-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-carbobenzoxi-pirrolidina (7) como el producto aislado, mostrado en la figura 4.

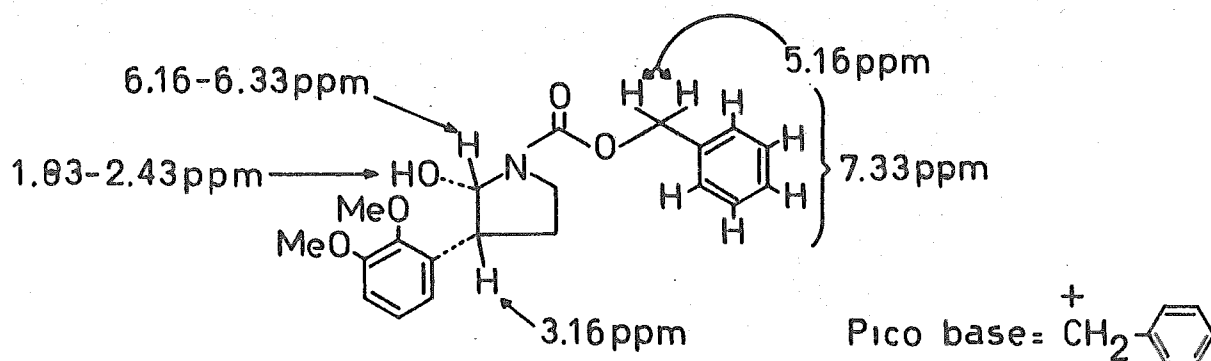
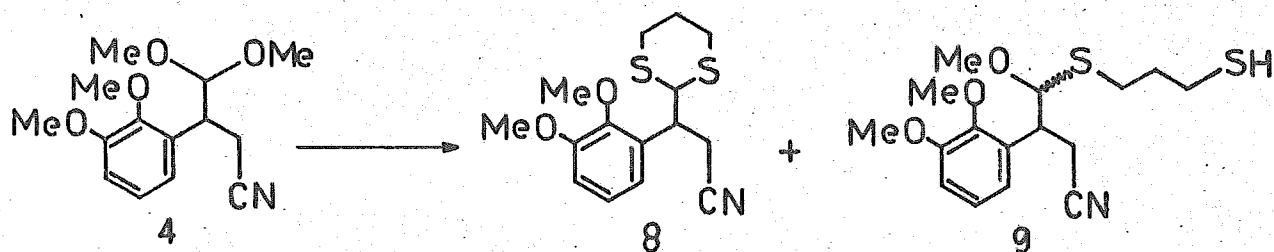


Figura 4.

De lo anterior puede concluirse que el acetal 4 no fue estable a las condiciones de la reacción de ciclización y vía su hidrólisis al aldehído este sufrió ataque intramolecular del uretano para formar la pirrolidina 7.

Se decidió intercambiar la protección del grupo carbonilo por la de su tioacetal, para lo que se sometió el acetal 4 a una transacetalización, tratándolo con 1,3-propanoditiool y eterato de trifluoruro de boro como catalizador. Se obtuvo una mezcla de materia prima y dos productos (Esquema 11) que consistieron en el (-)-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propionitrilo (8) en forma de un aceite incoloro, con un rendimiento del 44.6% y los pares dl-diastereoisoméricos del 3-(2,3-dimetoxifenil)-4-metoxi-[(3-mercapto-propil)-tio]-butironitrilo (9) en forma de un aceite amarillo claro y en un 18.7% de rendimiento.



Esquema 11. Productos de la transacetalización del acetal 4.

El espectro de i.r. del tioacetal 8, muestra en 2240 cm^{-1} la absorción correspondiente a la vibración longitudinal del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo. En su correspondiente de r.m.p. se observó entre $\delta\ 1.83\text{-}2.06$ un multiplete que integra para dos protones y corresponde al metileno en posición β a los grupos azufre del tioacetal -- $(-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-)$, entre $2.73\text{-}3.0$ un multiplete que integra para seis protones, el cual corresponde a los metilenos α a los grupos azufre del tioacetal $(-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-)$ y al metileno α al nitrilo $(-\text{CH}_2\text{CN})$, entre $3.66\text{-}3.93$ un multiplete que integra para un protón y corresponde al metino bencílico, en 3.86 y 3.93 dos singuletes que integran para tres protones cada uno y corresponden a los metoxilos aromáticos, en 4.33 un doblete que integra para un protón con constante de acoplamiento $J=9\text{Hz}$ asignado al protón base del tioacetal y entre $6.83\text{-}7.2$ ppm un multiplete que integra para los tres protones aromáticos.

El espectro de i.r. de los pares dl-diastereoisoméricos 9, muestra en 2570 la absorción correspondiente a la vibración longitu

nal del enlace S-H del tiol y en 2250 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo. En su espectro de r.m.p. aparece en δ 1.26 un triplete que integra para un protón con constante de acoplamiento $J=8\text{Hz}$ e intercambiable con D_2O , dicha señal se asigna al protón del tiol ($-\text{SH}$), en 1.76 se observa un quinteto que integra para dos protones, con constante de acoplamiento $J=8\text{Hz}$ y que se asigna al metileno β al tiol ($-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$), en 3.33 y 3.42 aparecen dos singuletes que integran para tres protones y que corresponden a los protones de los metoxilos de los hemitioacetales isoméricos ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CHS}-$) y en 4.56 y 4.6 ppm aparecen dos dobletes que integran para un protón, con constantes de acoplamiento $J=12\text{Hz}$ y $J=11\text{Hz}$ respectivamente, que se asignan a los protones base de los hemitioacetales ($\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}-\text{S}-$).

Observando los valores de las constantes de acoplamiento para los protones base de los hemitioacetales diastereoisoméricos, puede concluirse que 9a y 9b (Figura 5) son las conformaciones preferidas para los pares diastereoisoméricos.

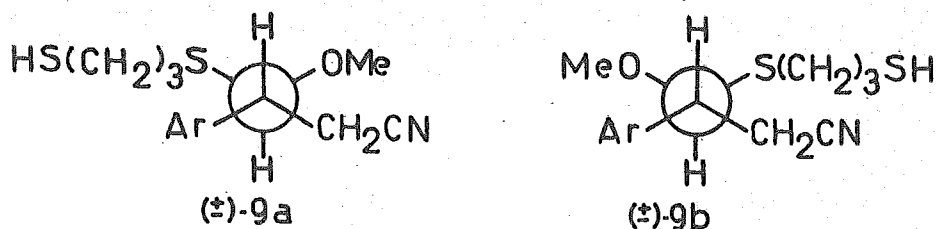
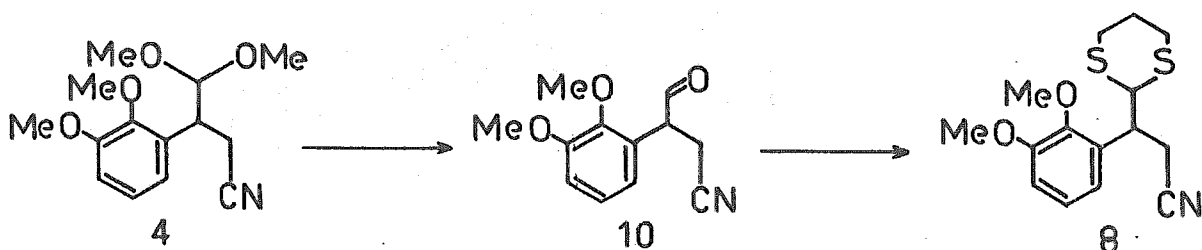


Figura 5.

En vista del bajo rendimiento obtenido y el largo tiempo de reacción para la obtención del tioacetal 8, se decidió obtenerlo vía la hidrólisis del acetal 4 al correspondiente aldehído (10) y a partir de éste preparar el tioacetal 8 (Esquema 12).



Esquema 12. Obtención del tioacetal 8 vía hidrólisis del acetal 4.

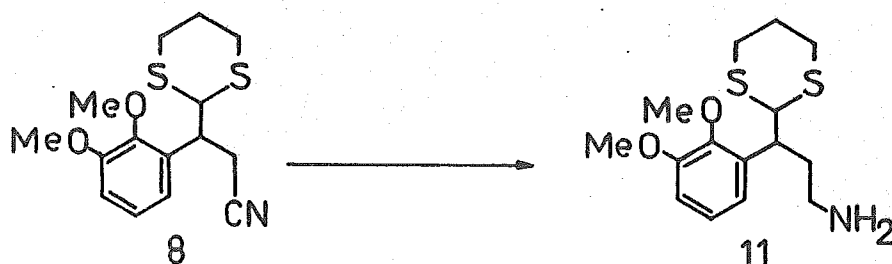
El (+)-3-(2,3-dimetoxifenil)-3formil-propionitrilo (10) se obtuvo al tratar el acetal 4 disuelto en tetrahidrofurano con una solución de ácido clorhídrico acuoso, a una temperatura de 40°C por espacio de 30 minutos, obteniéndose el nitrilo-aldehído 10 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

En su espectro de i.r. aparece en 2250 la absorción correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C≡N del nitrilo y en 1730 cm⁻¹ se observa la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C=O del aldehído. En su espectro de r.m.p. se observó la desaparición de la señal del protón base del acetal (anteriormente en 4.5 ppm), los protones alifáticos se presentan como un sistema AXY, observándose en δ 2.63 un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento J_{xy}=17Hz y J_{ay}=8Hz, dicha señal se asigna al protón a del metileno α al nitrilo (-CH_aαCN), en 3.03 se observa un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento J_{xy}=17Hz y J_{ax}=6Hz, señal que corresponde al protón b del metileno α al nitrilo (-CH_bαCN), en 4.05 aparece un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento J_{ay}=8Hz y J_{ax}=6Hz, señal que corresponde al protón benéflico (Ar-CH-) y en 9.6 ppm se observa un singulete que integra para un protón, señal que corresponde al protón del aldehído (HC=O).

A continuación el nitrilo-aldehído 10, se trató bajo las condiciones reportadas por Fieser³⁶ para la formación de tioaceta-

les, que consisten en tratar al compuesto carbonílico disuelto en diclorometano con 1,3-propanditiol y empleando como catalizador este-rato de trifluoruro de boro, a temperatura ambiente por 3 ho-ras. El tioacetal 8 se obtuvo nuevamente, con los mismos datos es-pectroscopicos comentados anteriormente y con un rendimiento del -98%.

El nitrilo 8 se redujo a la amina 11 (Esquema 13), utili-zando la mezcla anteriormente empleada de borohidruro de sodio y -cloruro de cobalto (II) hexahidratado,³⁴ obteniéndose el (+)-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (11) en forma de un aceite ligeramente amarillo y en un 41.7% de rendimiento.



- | | |
|--|--------|
| 1) $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | 41.7 % |
| 2) $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ | 98.7 % |

Esquema 13. Reducción del nitrilo 8 a la amina 11.

Su espectro de i.r. muestra en 3400 cm^{-1} la absorción de-bida a la vibración longitudinal del enlace N-H de la amina y se -observó la desaparición de la banda correspondiente al nitrilo (an-teriormente en 2250 cm^{-1}). En r.m.p. aparece en δ 1.43 un singule-te que integra para dos protones, que se intercambia con D_2O y el cual se asigna a los protones de la amina primaria ($-\text{NH}_2$), en 3.5 aparece un doblete de doblete de dobletes que integra para un pro-tón, con constantes de acoplamiento $J=12\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$ y $J=3\text{Hz}$, señal -que se asigna al protón del metino bencílico y en 4.26 ppm se obser-va un doblete que integra para un protón, con constante de acopla-miento de $J=8\text{Hz}$ y que corresponde al protón base del tiocetal ($-\text{SCH}_2-$).

De los datos obtenidos en las constantes de acoplamiento puede proponerse la conformación entre el metileno β a la amina y el metino bencílico como una de las que se muestran en la figura 6.

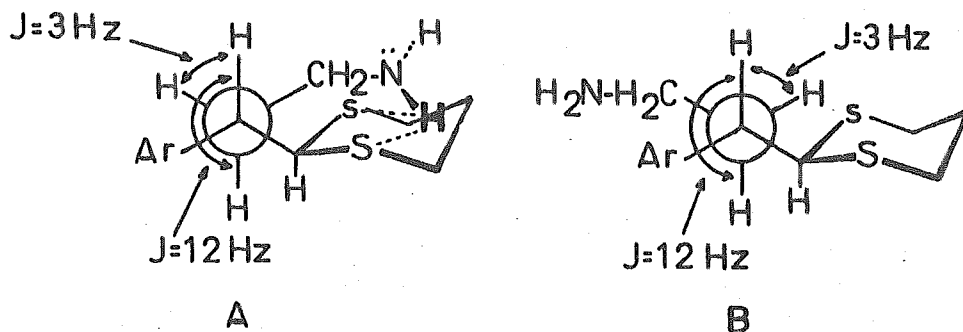
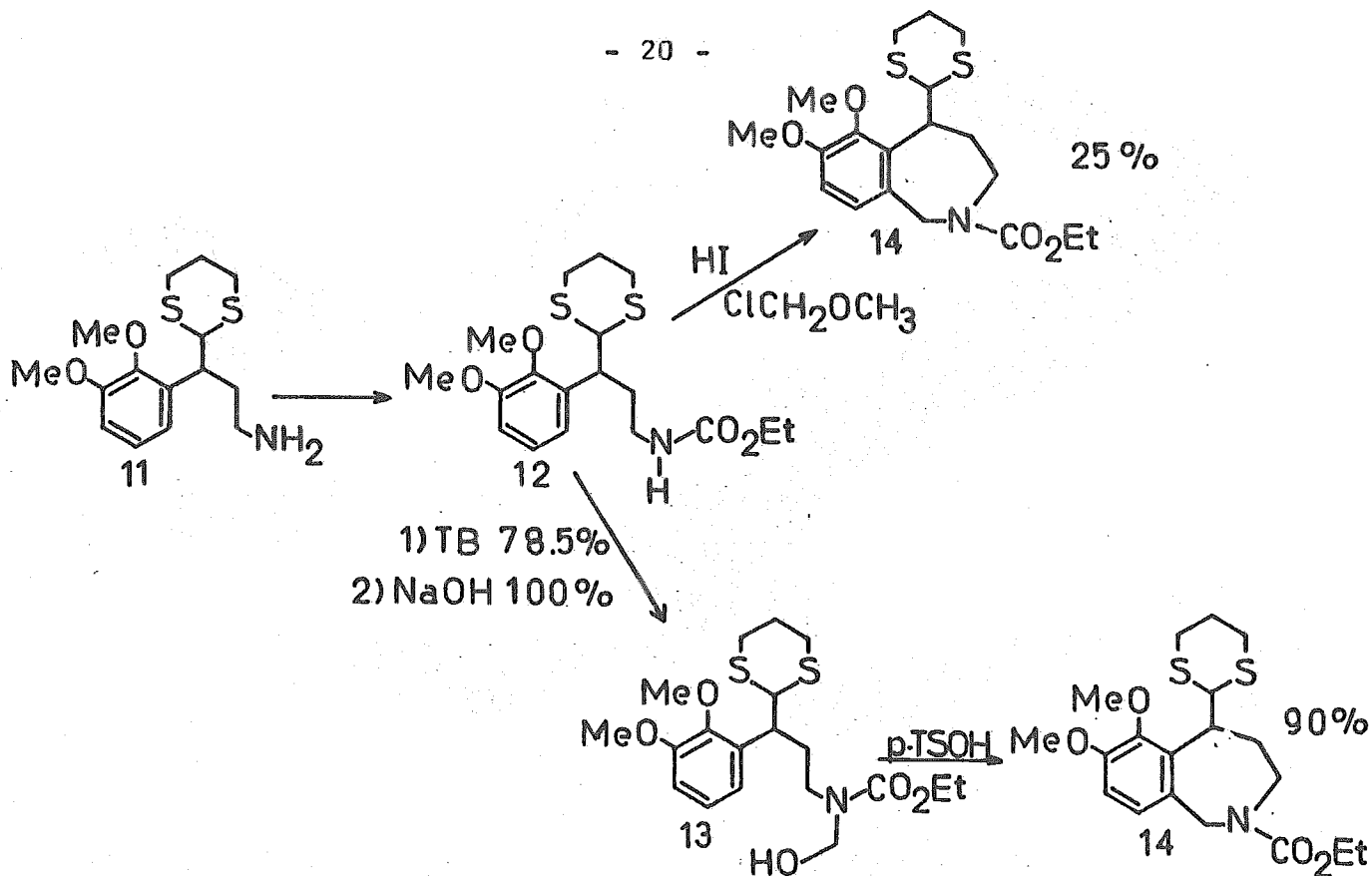


Figura 6.

Tomando en cuenta una interacción ácido-base de Lewis entre los protones de la amina y los grupos azufre, la conformación A sería la predominante para la amina 11.

Debido a los problemas para aislar la amina 11 y los bajos rendimientos obtenidos por la reacción con borohidruro de sodio-cloruro de cobalto (II), se decidió buscar otro sistema reductor más adecuado, encontrándose reportada en la literatura la reducción de nitrilos alifáticos a aminas utilizando una mezcla de hidruro doble de litio y aluminio con cloruro de aluminio anhidro⁴⁹ en tetrahidrofurano (esquema 13). Así el nitrilo B se sometió a estas condiciones obteniéndose la amina 11 con las mismas características espectroscópicas anteriormente comentadas, pero con un rendimiento del 98.7%.

La amina 11 se protegió (esquema 14) en forma de su uretano de etilo (pensando en la mayor estabilidad del grupo etilo sobre el de bencilo para las condiciones posteriores de la ruta sintética), mediante una reacción de tipo Schotten-Baumann,³⁵ la cual consistió en la adición lenta del cloroformiato de etilo sobre una mezcla de la amina 11 y trietil amina, disueltos en diclorometano a 0°C. El (+)-N-carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (12) se obtuvo cuantitativamente en forma de un aceite incoloro.



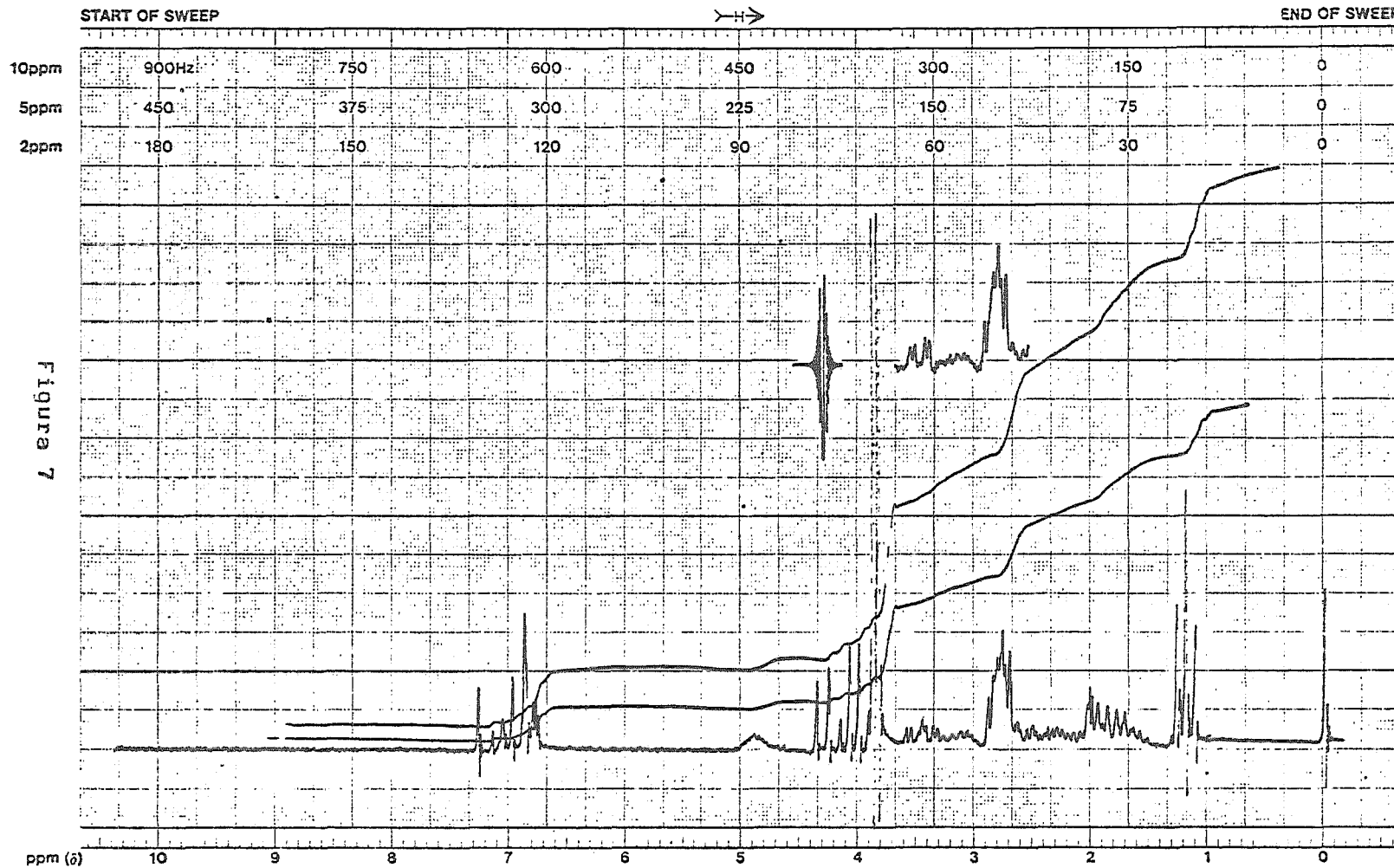
Esquema 14. Obtención de la tetrahidrobenzoazepina **14**.

El espectro de i.r. del uretano **12** presenta en 3350 la banda debida a la vibración longitudinal del enlace N-H del uretano y en 1710 cm^{-1} aparece la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. aparece en δ 1.2 un triplete que integra para tres protones, con una constante de acoplamiento de $J=7\text{Hz}$ y que se asigna al metilo del grupo carboetoxi ($-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), en 3.46 aparece un doblete de doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento $J=12\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$ que se asigna al protón del metino bencílico ($\text{Ar}-\text{CH}$), en 4.05 aparece un cuarteto que integra para dos protones con constante de acoplamiento de $J=7\text{Hz}$ y que se asigna a los protones del metileno del grupo carboetoxi ($-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), en 4.31 aparece un doblete que integra para un protón con constante de acoplamiento de $J=8\text{Hz}$ y que se asigna al protón base del tioacetal ($-\text{SCHS}-$) y entre 4.07-5.06 ppm aparece un multiplete ancho que integra para un protón y que se asigna al protón del uretano ($-\text{NH}-\text{COO}-$).

En la figura 7 se muestra el espectro del uretano **12**, donde puede observarse que la irradiación del protón base del tioace--



varian instrument division palo alto, california



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL _____ SWEEP TIME 5 min NUCLEUS _____ SAMPLE: CCOC(=O)Nc1ccc(O)c1 OPERATOR _____

LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. _____ DATE 4/11/81

DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ °C SOLVENT: EtOH SPECTRUM NO. _____

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

tal hace aparecer como un doblete de dobletes al protón bencílico, cuyos valores de sus constantes de acoplamiento recuerdan las 2 posibles conformaciones comentadas para la amina 11.

El uretano 12 al ser tratado con ácido yodhídrico, clorometil-metil-éter en ácido acético (esquema 14) condujo la (+)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5(1,3-ditiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (14) en forma de un aceite amarillo y con un rendimiento del 25%.

Su espectro de i.r. muestra la desaparición de la banda del protón del uretano 12 (anteriormente en 3350cm^{-1}) y en 1700cm^{-1} muestra la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. se observa en δ 1.2 un triplete que integra para tres protones, con constante de acoplamiento de $J=7\text{Hz}$ y que se asigna al metilo del grupo carboetoxi ($-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), entre 2.2-2.6 aparece un multiplete que integra para un protón y se asigna al protón ecuatorial del metileno α al nitrógeno del uretano ($-\text{CH}_2\text{CHecN-}$), entre 3.23-3.76 aparece un multiplete que integra para un protón y se asigna al protón axial del mismo metileno ($-\text{CH}_2\text{CHaxN-}$), en 4.06 aparece un cuarteto que integra para dos protones, con constante de acoplamiento igual a $J=7\text{Hz}$, que se asigna al metileno del grupo carboetoxi ($-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), en 4.26 se observa un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento $J=15\text{Hz}$ y se asigna al protón ecuatorial del metileno bencílico ($\text{Ar}-\text{CHecN-}$), entre 4.5-4.9 aparece un multiplete que integra para un protón y se asigna al protón axial del metileno bencílico ($\text{Ar}-\text{CHaxN-}$) y en 4.66 ppm aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento igual a $J=11\text{Hz}$ y se asigna al protón base del tioacetal ($-\text{SCHS-}$).

La irradiación del multiplete entre δ 3.23-3.76 (Figura 8) provoca que el multiplete entre 2.2-2.6 se simplifique a un triplete, con constante de acoplamiento de $J=4\text{Hz}$, lo cual indica que el protón entre 3.23-3.76 está en posición axial (la señal del multiplete debe corresponder a un doblete de doblete de dobletes) y el protón entre 2.2-2.6 está en posición ecuatorial (la señal del multiplete debe corresponder a un doblete tripleteado). La irradiación del triplete en 1.2 provoca la simplificación del cuarteto en

PRINTED IN U.S.A.

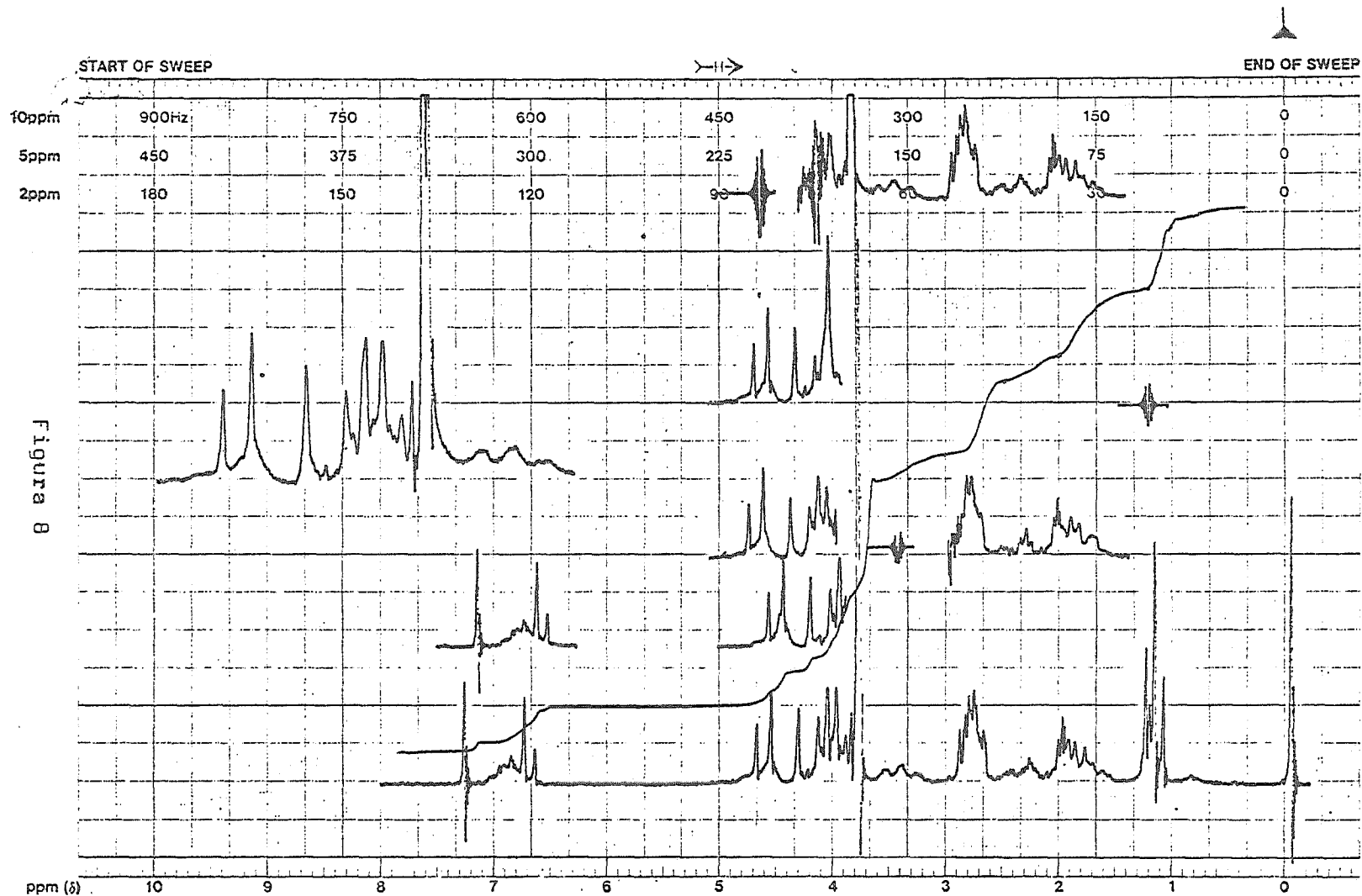
PART NO. 950202-02



varian instrument division

palo alto, california

Figura 8



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____ SAMPLE: CN1C=CC(=O)N1 OPERATOR _____

LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____ Me O DATE 20 / 1 / 32.

DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ °C SOLVENT: CDCl3 SPECTRUM NO. _____

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

4.06 ppm a un singulete, con lo cual se descubre el doblete (del sistema AB) de uno de los protones del metileno bencílico. En la figura 9 se presentan en base a los datos obtenidos las dos posibles conformaciones para el uretano 14, de las cuales la A se propone como la predominante, no obstante la presencia de la función protectora (tioacetil) en posición axial (posición normalmente no favorable para un sustituyente), ya que como puede observarse en la conformación B existe un problema estérico entre el grupo tioacetil y el metoxilo en C-6 (tioacetil en posición ecuatorial). Lo anterior se confirma por los desplazamiento de los protones axiales de los metileno α al nitrógeno del uretano, los cuales se encuentran desplazados a campo mas bajo que los ecuatoriales (normalmente los protones ecuatoriales aparecen a campo mas bajo que los protones axiales) debido al efecto de desprotección que sufren por la nube electrónica de los grupos azufre de la función tioacetil.

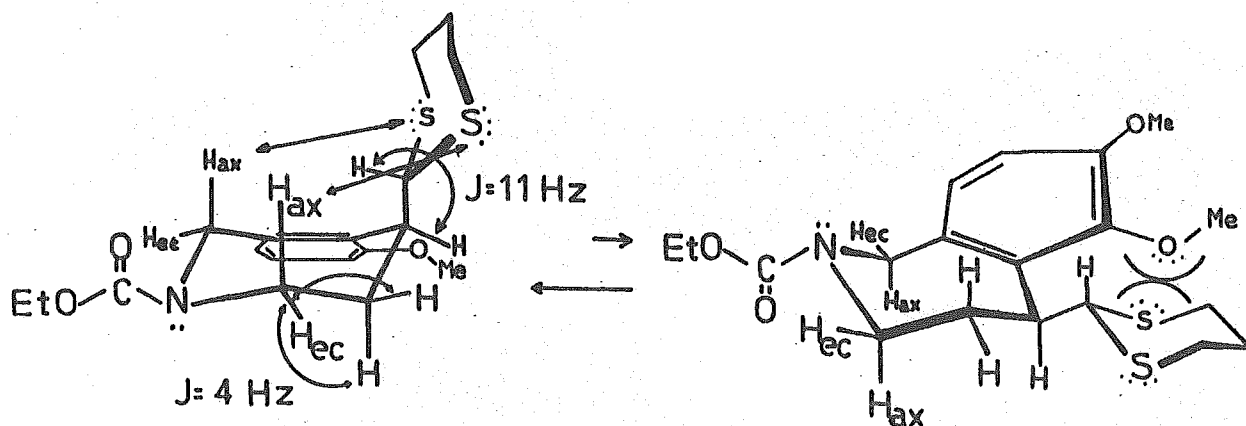


Figura 9

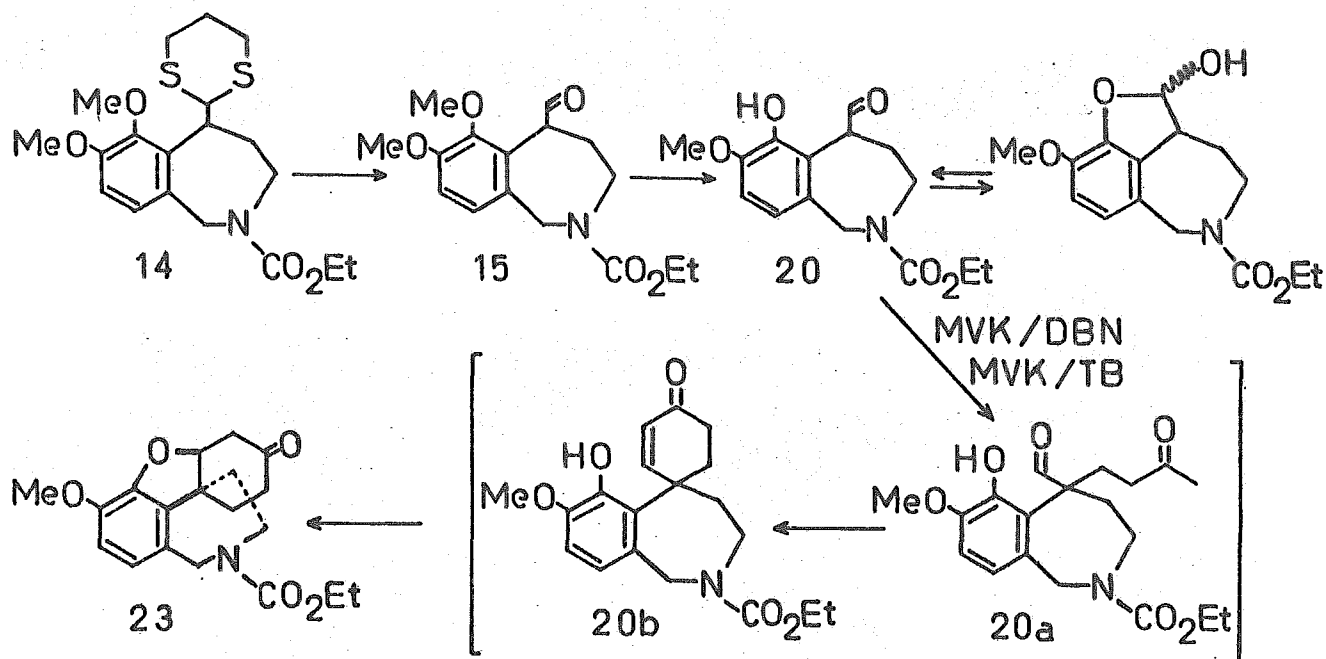
En vista del bajo rendimiento obtenido para la tetrahydrobenzoazepina 14 a partir del uretano 12, se intentó obtenerlo vía una modificación a la reacción de Tscherniac-Einhorn,³⁷ que consistió en la formación del (\pm)-N-carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-N-hidroximetil-propilamina (13) por medio de dos condiciones distintas (Esquema 14); las primeras fueron tratando el uretano 12 con formaldehído e hidróxido de bencil-trimetil-amonio (Tritón B) como catalizador, todo disuelto en metanol y a temperatu

ra ambiente, obteniéndose el N-metilol 13 en forma de un aceite incoloro con un 78.5% de rendimiento. Las segundas fueron tratando el uretano 12 con formaldehido e hidróxido de sodio como catalizador, usando como disolvente dioxano y a temperatura ambiente, obteniéndose el N-metilol 13 también en forma de un aceite incoloro pero con un 100% de rendimiento.

Su espectro de i.r. muestra en 3450 la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace -OH del N-metilol y en 1710 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a la vibración longitudinal de enlace C=O de uretano. En r.m.p. se observa en δ 3.4 un doblete de doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=12\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$ y $J=3\text{Hz}$, que se asigna al protón del metino bencílico ($\text{Ar}-\text{CH}$), en 4.26 aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de $J=8\text{Hz}$, señal que se asigna al protón base del tioacetal ($-\text{SCHS}-$) y entre 4.53-4.76 ppm aparece un multiplete que integra para tres protones, el cual se simplifica al intercambio con D_2O a un sistema AB, señales que se asignan al protón del oxhidrilo del N-metilol ($-\text{OH}$) y a los protones del metileno del N-metilol (NCH_2OH).

El N-metilol 13 se ciclizó fácilmente (Esquema 14), al calentarlo a reflujo por unos minutos en benceno, con ácido p-toluen-sulfónico como catalizador, la tetrahidrobenzoazepina 14 se obtuvo en forma de un sólido blanco con un p.f.=146-147°C (acetato de etilo-hexano). Los datos espectroscópicos fueron exactamente iguales a los anteriormente comentados y además en su espectro de masas se encontró que el M^+ (ion molecular) fue igual a 397 (6.2%) y el pico base fue igual a 119 (fragmento del tioacetal cíclico). El rendimiento por esta ruta fue superior al de la ciclización directa, siendo de 90%.

De acuerdo al análisis antitético (Esquema 8) una vez obtenido el sistema tetrahidrobenzoazepina funcionalizado en posición 5 con un aldehido (o una funcionalidad latente de aldehido), se procedería a formar el esqueleto básico ($\text{XX} \rightarrow \text{XVII}$), para lo cual se intentó seguir la ruta mostrada en el esquema 15.



Esquema 15. Primera ruta propuesta para elaborar el sistema básico 23.

Dicha ruta consistía en generar el aldehído 15, el cual podría ayudar a provocar una hidrólisis selectiva del metoxilo en posición 6; una vez teniendo el fenol-aldehído 20 se generaría la espirociclohexenona 20b (anillo D), que sufriría adición intramolecular 1,4 del fenol para conducir al sistema deseado 23.

El (+)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-formil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (15) se obtuvo mediante la hidrólisis del tioacetal 14; dicha hidrólisis se llevó a cabo por medio de las condiciones reportadas por Vedejs,³⁸ que consisten en el tratamiento del tioacetal disuelto en una solución acuosa de tetrahidrofurano con óxido de mercurio y eterato de trifluoruro de boro, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. El aldehído 15 se obtuvo en forma de un aceite incoloro con un 81% de rendimiento.

En su espectro de i.r. se observa en 2730 la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C-H del aldehído, en 1730 aparece la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O

del aldehído y en 1710 cm^{-1} aparece la banda debida a la vibración longitudinal del enlace $\text{C}=\text{O}$ del uretano. En r.m.p. aparece un doblete tripleteado en δ 2.43, que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=15\text{Hz}$ y $J=4\text{Hz}$ respectivamente, que se asigna al protón ecuatorial del metileno α al nitrógeno del uretano ($-\text{CH}_2\text{CHecN}$), en 3.46 aparece un doblete de doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=15\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$ y $J=3\text{Hz}$ respectivamente, que se asigna al protón axial del metileno α al nitrógeno de uretano ($-\text{CH}_2-\text{CHaxN}$), en 3.93 aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de $J=17\text{Hz}$, que se asigna al protón ecuatorial del metileno bencílico ($\text{Ar}-\text{CHecN}$), en 4.5 se observa un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de $J=17\text{Hz}$, que se asigna al protón axial del metileno bencílico ($\text{Ar}-\text{CHaxN}$) y en 9.77 ppm se observa un singulete que integra para un protón y que se asigna al protón del aldehído ($\text{HC}=\text{O}$).

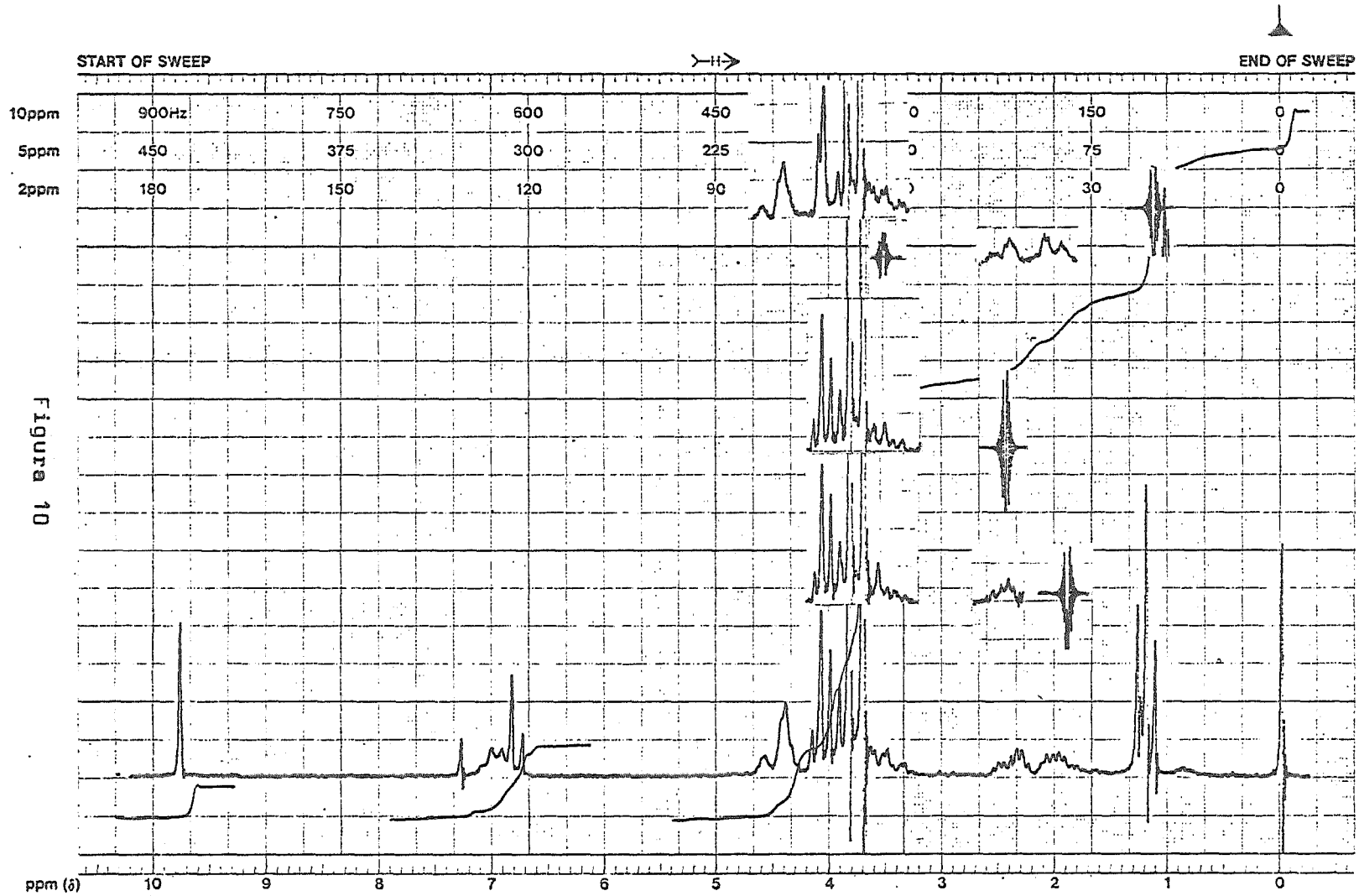
En la figura 10 puede verse que la irradiación del triplete en 1.2 ppm correspondiente al metilo del N-carboetoxi, permite observar mejor uno de los dobletes del sistema AB del metileno bencílico ($\text{Ar}-\text{CH}_2\text{N}$), la irradiación del doblete tripleteado en 2.43 ppm permite ver la simplificación del doblete de doblete de dobletes a un doblete de dobletes y la irradiación a su vez del doblete de doblete de dobletes en 3.46 ppm, permite ver la simplificación del doblete tripleteado en 2.43 a un triplete y la simplificación de uno de los protones del metileno β al nitrógeno ($-\text{CHCH}_2\text{N}$) en 2.0 ppm a un doblete de dobletes. Todos los datos anteriores indican que la conformación del aldehído 15 continúa siendo análoga a la del tioacetal 14, presentada en la figura 9.

En la literatura se encuentra reportado que ácidos de Lewis pueden hidrolizar selectivamente éteres metílicos aromáticos,³⁹ que tengan en posición orto al metoxilo un grupo carbonilo que favorezca la conformación del complejo entre el éter y el ácido. Aunque en nuestro caso el aldehído se presentaba a una ligadura más de distancia se probó hidrolizar el éter en posición 6 con el tricloruro de boro, lo que nos hubiera llevado a 20 (Esquema 15), pero después



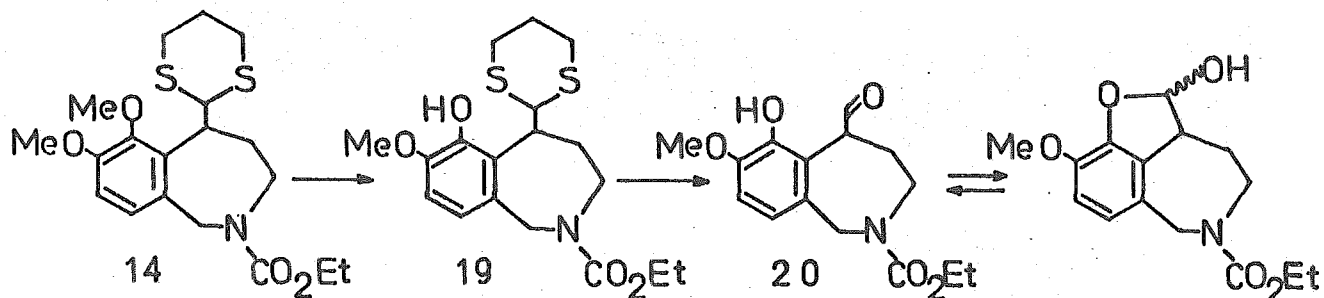
varian instrument division palo alto, california

Figura 10



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 5.8 x 10.0 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Jesivo OPERATOR Alfonso
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS J5-28 DATE 24-5-02
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.01 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A °C 10 SOLVENT: c3d6 SPECTRUM NO. 5613
cu. Et
Made on + dmsd paper

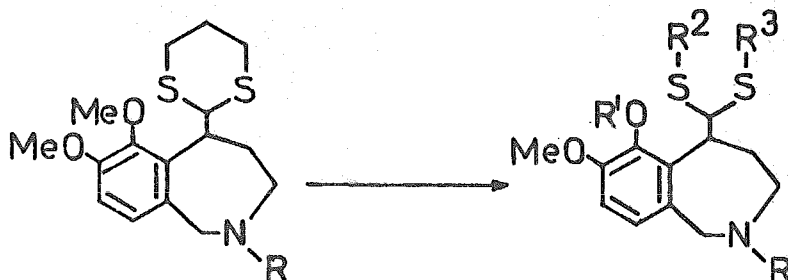
de varios intentos no se obtuvieron resultados satisfactorios. Entonces se pensó en la posibilidad de preparar el aldehido-fenol 20 de acuerdo al Esquema 16.



Esquema 16. Preparación del aldehido-fenol 20.

Partiendo del tioacetal 14 se buscaría ahora primero la -hidrólisis quimoselectiva del metoxilo en posición 6, por medio de la coordinación del ácido de Lewis con los grupos azufre (bases de Lewis) y posteriormente se desprotegería el aldehido mediante las condiciones anteriormente empleadas.

Al tratar el tioacetal 14 con tricloruro de boro, nuevamente, no se obtuvieron resultados positivos, lo que, provocó que para la obtención del fenol 18 se ensayaran diversos reactivos y -condiciones, las cuales se muestran en la figura 11, junto con los resultados obtenidos.



Reactivo	R	R ⁴	R ¹	R ²	R ³	Rend. Compuesto
1) LiAlH ₄ /	-CO ₂ Et	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		100% 16
2) MeSH/NaH	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		50% 17
3) MeSH/BF ₃ .Et ₂ O	-CO ₂ Et	-CO ₂ Et	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	80% 18
4) Et ₂ S/AlCl ₃	-CO ₂ Et	-CO ₂ Et	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		100% 19

Figura 11

Se encuentran reportadas desmetilaciones de éteres metilícos aromáticos usando hidruro doble de litio y aluminio;⁴⁰ al tratar el tioacetal 14 con hidruro doble de litio y aluminio en benceno anhidro a reflujo, se obtuvo la (±)-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditiazol-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (16) en forma de un aceite incoloro y con un rendimiento cuantitativo. Esto es, solo hubo reducción del N-carboetoxi al N-metilo, sin desmetilación concurrente apreciable del éter metílico en C-6.

Su espectro de i.r. muestra la desaparición de la banda correspondiente a la vibración longitudinal del carbonilo del uretano (anteriormente en 1710 cm⁻¹). En r.m.p. aparece en δ 2.3 un singulete que integra para tres protones y se asigna a los protones del N-metilo (N-CH₃), en 3.13 aparece un doblete de doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de J=15Hz, J=12Hz y J=3Hz, que se asigna al protón axial del metileno α al nitrógeno del uretano (-CH₂CHaxN), en 3.46 aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de J=15Hz (sistema AB), que se asigna al protón ecuatorial del metileno bencílico (Ar-CHecN), en 4.13 aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de J=15Hz (sistema AB), que se asigna al protón axial del metileno bencílico (Ar-CHaxN), en 4.7 aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de J=12Hz, que se asigna al protón base del tioacetal (-SCHS-). Los protones aromáticos aparecen como un sistema AB en 6.7 y 6.83 ppm con constantes de acoplamiento de J=8Hz (J orto). En 3.83 y 3.86 ppm aparecen dos singuletes que integran para tres protones cada uno y se asignan a los protones de los metoxilos aromáticos (Ar-OCH₃).

Al obtener el resultado del carbamato al N-metilo, se pensó en usar mercapturo de sodio (RS^-Na^+)⁴¹ como posibilidad para buscar la desmetilación de alguno de los dos éteres metílicos. Al someter la amina 16 a reacción con la sal de sodio del metantio, disueltos en dimetilformamida y a reflujo, se obtuvo el (+)-5-(1,3-ditiazin-2-il)-6-hidroxi-2-metil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepina (17) (figura 11) en forma de un aceite ligeramente amarillo con un rendimiento del 50%.

Su espectro de i.r. muestra en 3430 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace -OH del fenol. En r.m.p. aparece en δ 3.43 un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de $J=15\text{Hz}$ (sistema AB), que se asigna al protón ecuatorial del metileno bencílico ($Ar-CH_{ec}N$), en 3.83 aparece un singulete que integra para tres protones y se asigna a los protones de un metoxilo aromático, en 4.3 aparece un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de $J=15\text{Hz}$ (sistema AB), que se asigna al protón axial del metileno bencílico ($Ar-CH_{ax}N$), en 4.7 aparece un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de $J=10\text{Hz}$, que se asigna al protón base del tioacetal ($-SCHS-$) y entre 5.23-5.83 ppm aparece un multiplete que integra para un protón (intercambiable con D_2O y que se asigna al protón del fenol (-OH)).

Para saber la posición del fenol de las dos posibles (posición 6 ó posición 7) en el anillo aromático, se recurrió a obtener el espectro del fenol en piridina pentadeuterada. Si fuese el fenol en posición 6 se verían afectados en su desplazamiento los protones cercanos, como el protón del metino bencílico y el protón base del tioacetal, si fuese el fenol en posición 7 se verían afectados en su desplazamiento (con respecto al espectro tomado en $CDCl_3$) los protones aromáticos, principalmente el de la posición orto al fenol (posición 8), ambas posibilidades se muestran en la figura 12.

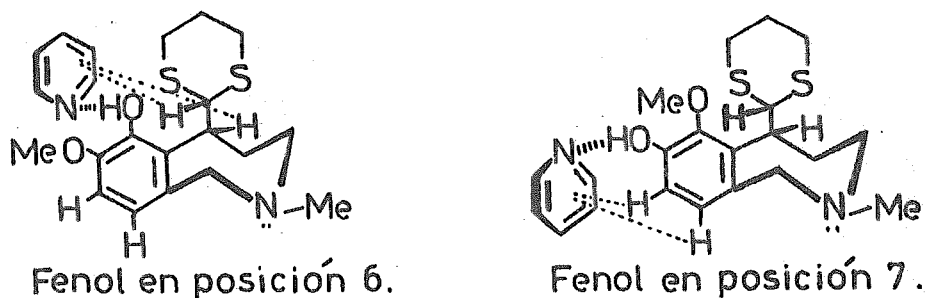


Figura 12.

El espectro de resonancia en piridina pentadeuterada mostró los siguientes resultados:

Protón	Desplazamiento en CDCl_3 (ppm)	Desplazamiento en Pyd_5 (ppm)
Ar- <u>CH</u>	3.83-4.13	4.45-4.9
- <u>SCHS</u>	4.7	5.03

Los protones que sufrieron cambios sensibles en su desplazamiento fueron el del metino bencílico y el de la base del tioacetal, por lo que se concluyó que el fenol estaba en la posición 6.

El rendimiento obtenido así como la incomodidad de trabajar con una amina libre, nos hizo buscar nuevas condiciones que hicieran posible la ruptura del éter con la conservación del grupo protector de la amina. Se encuentra reportado en la literatura por Fujita,⁴²⁻⁴⁵ un método eficiente para desmetilar éteres aromáticos, que consiste en utilizar un sistema ácido duro-nucleófilo blando, formado por un ácido de Lewis y un mercaptano respectivamente. La protección de la amina en forma de su uretano de etilo se hace valiosa pues está reportado por Fujita^{42,45} la mayor labilidad del grupo bencilo a esta mezcla de reactivos. Así el tioacetal 14 se trató con metantioil y ete-rato de trifluoruro de boro, disueltos en diclorometano a 0°C , obteniéndose el (+)-dimetil tioacetal del 2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-formil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzoazepina (18) en forma de un aceite incoloro y con un 80% de rendimiento.

En su espectro de i.r. se observa en 1705 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. se observa la desaparición de las señales debidas a los protones de los metilenos del grupo propilendioacetal (múltiples anteriormente entre δ 1.6-2.13 y 2.7-2.93 ppm) y aparecen en δ 2.05 y 2.1 ppm dos singuletes que integran para tres protones cada uno y que se asignan a los protones de los metilos del dimetil-tioacetal ($\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}-\text{SCH}_3$).

El resultado anterior nos llevó a la conclusión de que si existía coordinación entre el ácido de Lewis y alguno de los azufres del tioacetal, sólo que debido a que tanto el tricloruro como el trifluoruro de boro solo se monocoordinan, la lejanía del éster metílico en posición 6 no favorece su quelatación con el ácido de Lewis. Se pensó entonces en la posibilidad de usar un ácido de Lewis con mayor capacidad coordinante y se eligió al tricloruro de aluminio, utilizando como nucleófilo al sulfuro de dietilo⁴⁵. Como puede observarse en la figura 13, la coordinación del tricloruro de aluminio con los grupos azufre y con el grupo metoxilo debió llevarse a cabo en la conformación donde la función protectora estuviese en posición ecuatorial, debido a que es donde se presenta un mayor acercamiento para la interacción de los ligantes con el ácido de Lewis.

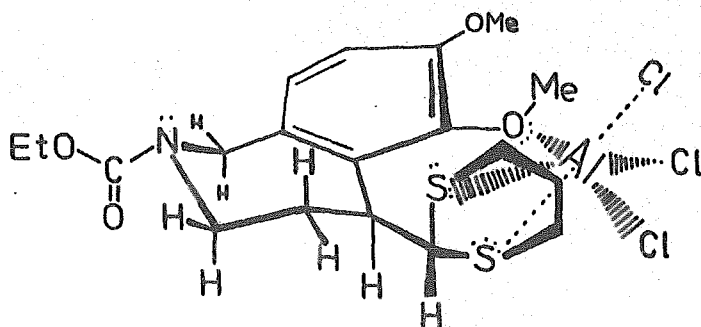


Figura 13.

Así se trató el tioacetal 14 con una solución de tricloruro de aluminio anhidro y sulfuro de dietilo en diclorometano a temperatura ambiente, y en pocos minutos se obtuvo cuantitativamente - en forma de un aceite ligeramente amarillo el (+)-2-carboetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-6-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (19).

En su espectro de i.r. se observa en 3370 la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace -OH del fenol y en 1700 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. se observa en δ 3.83 un singulete que integra para tres protones y que se asigna a los protones del metoxilo en posición 7, en 4.52 se observa un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de $J=11\text{Hz}$, que se asigna al protón base del tioacetal (-SCHS-) y en 5.98 ppm aparece un singulete (intercambiable con D_2O) que integra para un protón y que se asigna al protón del fenol en posición 6(-OH).

Se realizó con el fenol 19 el mismo experimento (para diferenciar entre los posibles fenoles isoméricos) de obtener su espectro de resonancia magnética protónica en piridina pentadeuterada, - como se hizo con el fenol 17 (Figura 12), dando un resultado totalmente semejante, por lo que concluimos que el fenol estaba en posición 6.

El fenol 19 se trató bajo las condiciones de hidrólisis - del tioacetal reportadas por Vedejes,³⁸ y se obtuvo el (+)-2-carboetoxi-5-formil-6-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (20) en forma de sus pares de diastereoisoméricos y como un aceite incoloro con un 73% de rendimiento (Esquema 16).

Su espectro de i.r. muestra en 3380 la banda debida a la vibración longitudinal del enlace -OH y en 1700 cm^{-1} se aprecia la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. se observa en δ 3.42 un doblete tripleteado que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=16\text{Hz}$ y $J=5\text{Hz}$ - respectivamente, que se asigna al protón ecuatorial del metileno α al nitrógeno del uretano (-CH₂CH₂ecN), entre 4.86-5.36 aparece un -

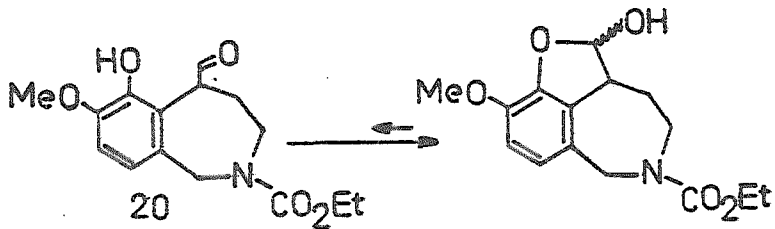
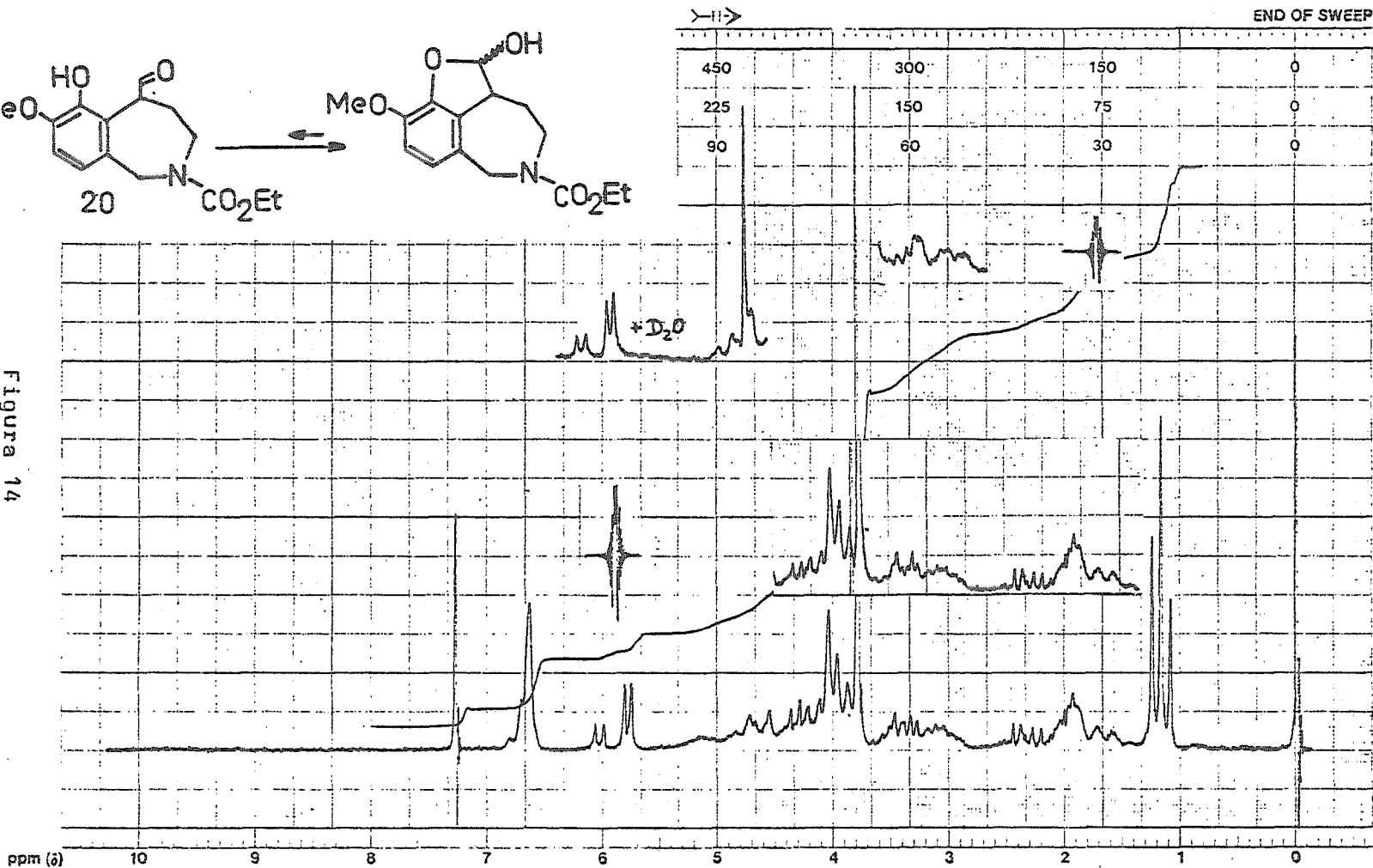
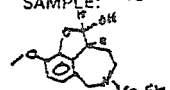


Figure 14



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____ SAMPLE: 20
 LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____  OPERATOR _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ °C SOLVENT: CDCl₃ DATE 4/11/82
 SPECTRUM NO. _____

multiplete ancho que integra para un protón (intercambiable con D_2O) y que se asigna al protón del oxhidrilo hemiacetálico y en 5.77 y - 6.03 ppm aparecen dos dobletes que integran para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=5\text{Hz}$ y $J=7\text{Hz}$ respectivamente, que se asignan a los dos diferentes protones base del hemiacetal diastereoisomérico. Los resultados anteriores aunados a la no aparición del protón del aldehído nos llevaron a la conclusión de que el fenol aldehído 20 se encontraba totalmente en su forma hemiacetálica (Figura 14).

De acuerdo a la ruta sintética propuesta en el esquema 15, al tener el aldehído-fenol 20, a partir de éste se podía, vía una anillación de Robinson,^{46,47} generar la ciclohexenona 20b la cual por adición intramolecular 1,4 del fenol libre conduciría al sistema básico 23. Al tratar el aldehído-fenol 20 con metil-vinil-cetona y empleando como catalizador primero 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]non-5-eno (DBN) y luego hidróxido de bencil-trimetil-amonio (Tritón B), no se consiguió abrir el hemiacetal del aldehído-fenol 20 y por consiguiente no se pudo adicionar la metil-vinil-cetona.

El resultado anterior nos llevó a pensar en otra posibilidad para la obtención del sistema básico 23. De acuerdo a la experiencia obtenida, de que el tricloruro de aluminio (debido a su mayor capacidad coordinante) junto con el sulfuro de dietilo podían desmetilar selectivamente el metoxilo en posición 6 (Figura 13), se estudió el modelo que se presenta a continuación en la figura 15, donde puede observarse que la coordinación del tricloruro de aluminio (ácido de Lewis) con el carbonilo de la ciclohexenona generaría un ión carbonilo en el carbono β de la enona, lo cual provocaría el ataque intramolecular del metoxilo en C-6 formando un intermediario que sufriría el ataque del sulfuro de dietilo para llevar al sistema básico deseado 23.

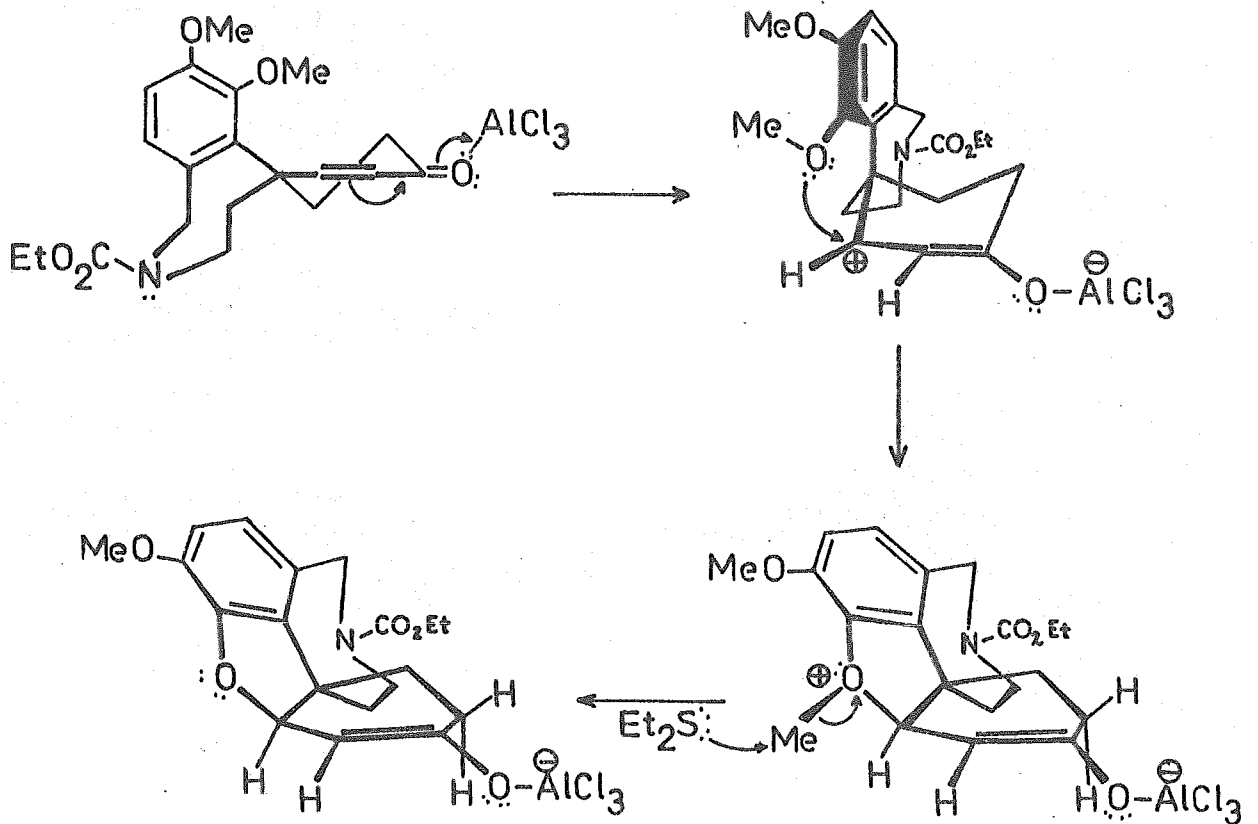
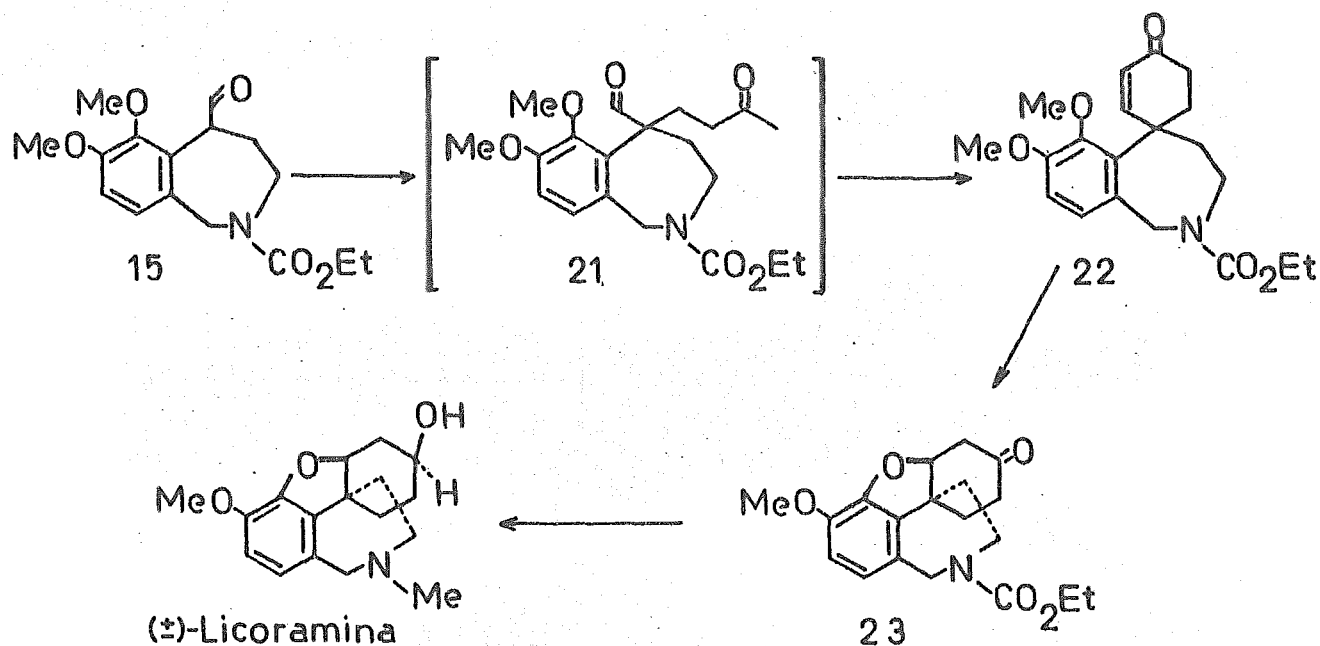


Figura 15.

La idea consistió entonces en preparar primero la espirociclohexenóna 22 (Esquema 17) a partir del aldehído 15 y buscar como - se muestra en la figura 15 la desmetilación quimoselectiva del metoxilo en C-6.



Esquema 17. Ruta final para la preparación de la (+)-licoramina.

El aldehído **15** se trató con metil-vinil-cetona y 1,5-diaza-biciclo-[4.3.0]-non-5-eno (DBN) como catalizador, disueltos en tetra hidrofurano anhidro, para obtener el intermediario de adición 1,4, **21**, el cual se calentó a reflujo disuelto en una solución de etóxido de sodio en etanol, para obtener la (+)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-espiro-[1H-2-benzazepin-5-4'-ciclohexenona] (**22**), en forma de un sólido cristalino blanco (acetato de etilo-hexano) con un p.f.=135.5-136.5°C y en un 65% de rendimiento a partir de **15**.

La ciclohexenóna **22** presenta en su espectro de i.r. en 1705 la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O del ureta no y en 1685 cm^{-1} presenta la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O de la cetona $\alpha\beta$ insaturada. En r.m.p. se observa el sistema AB característico de los protones vinílicos de la enona, en δ 5.88 aparece un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de $J=10\text{Hz}$, que se asigna al protón vinílico del carbono α de la enona y en 7.03 ppm aparece un doblete de dobles que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=10\text{Hz}$ y $J=1.5\text{Hz}$, que se asigna al protón vinílico del carbono β de la enona.

varian instrument division

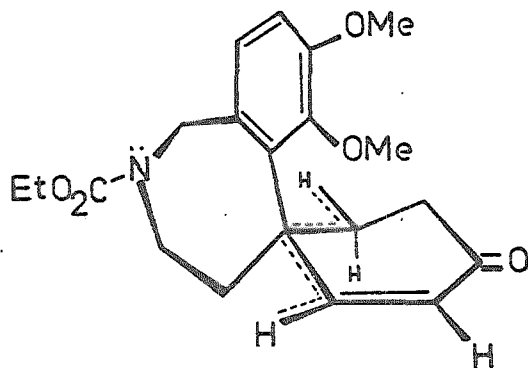
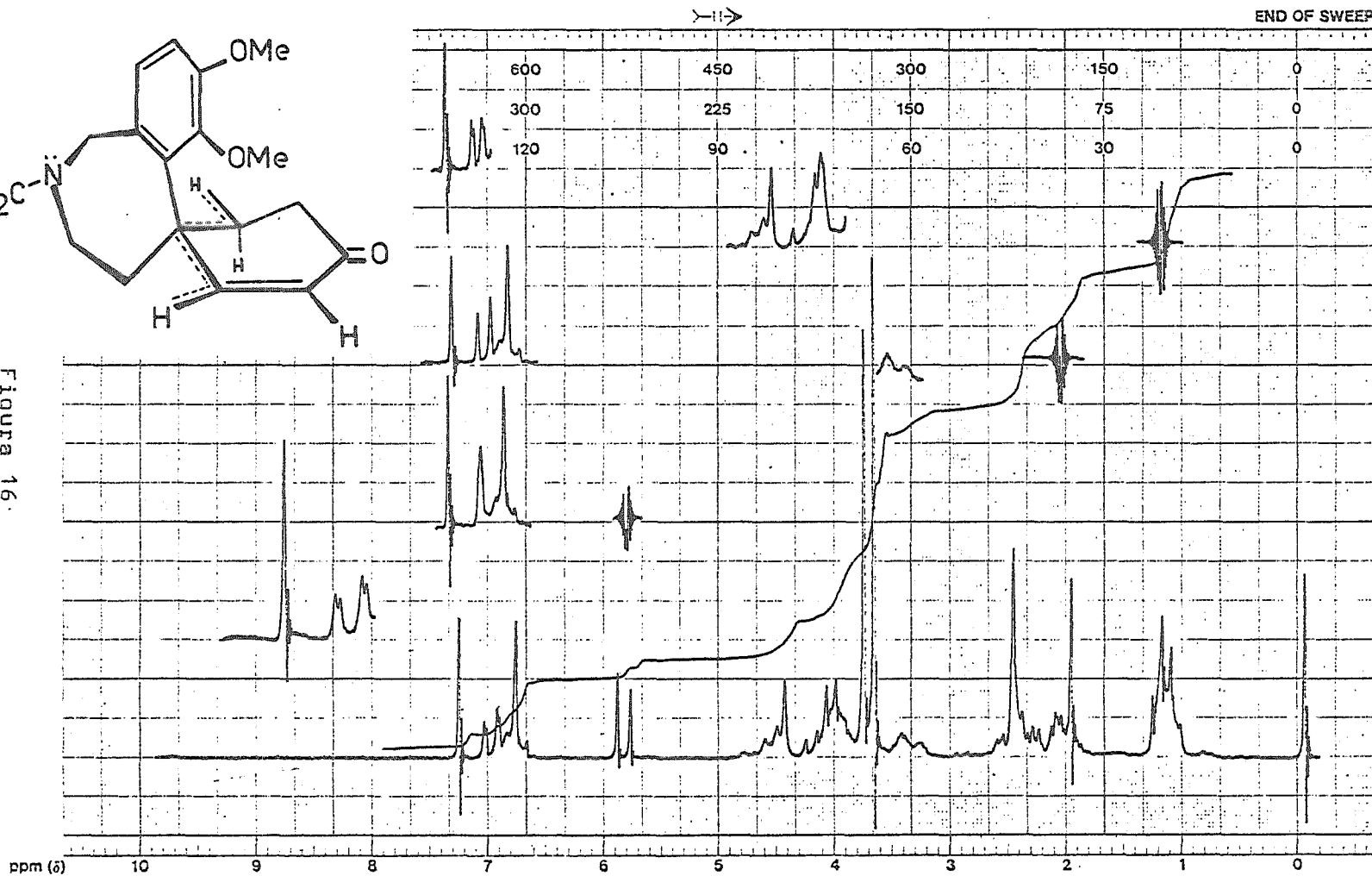


Figura 16.



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____
 LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ °C

SAMPLE:
 SOLVENT: $CDCl_3$

OPERATOR _____
 DATE 22/11/82
 SPECTRUM NO. _____

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

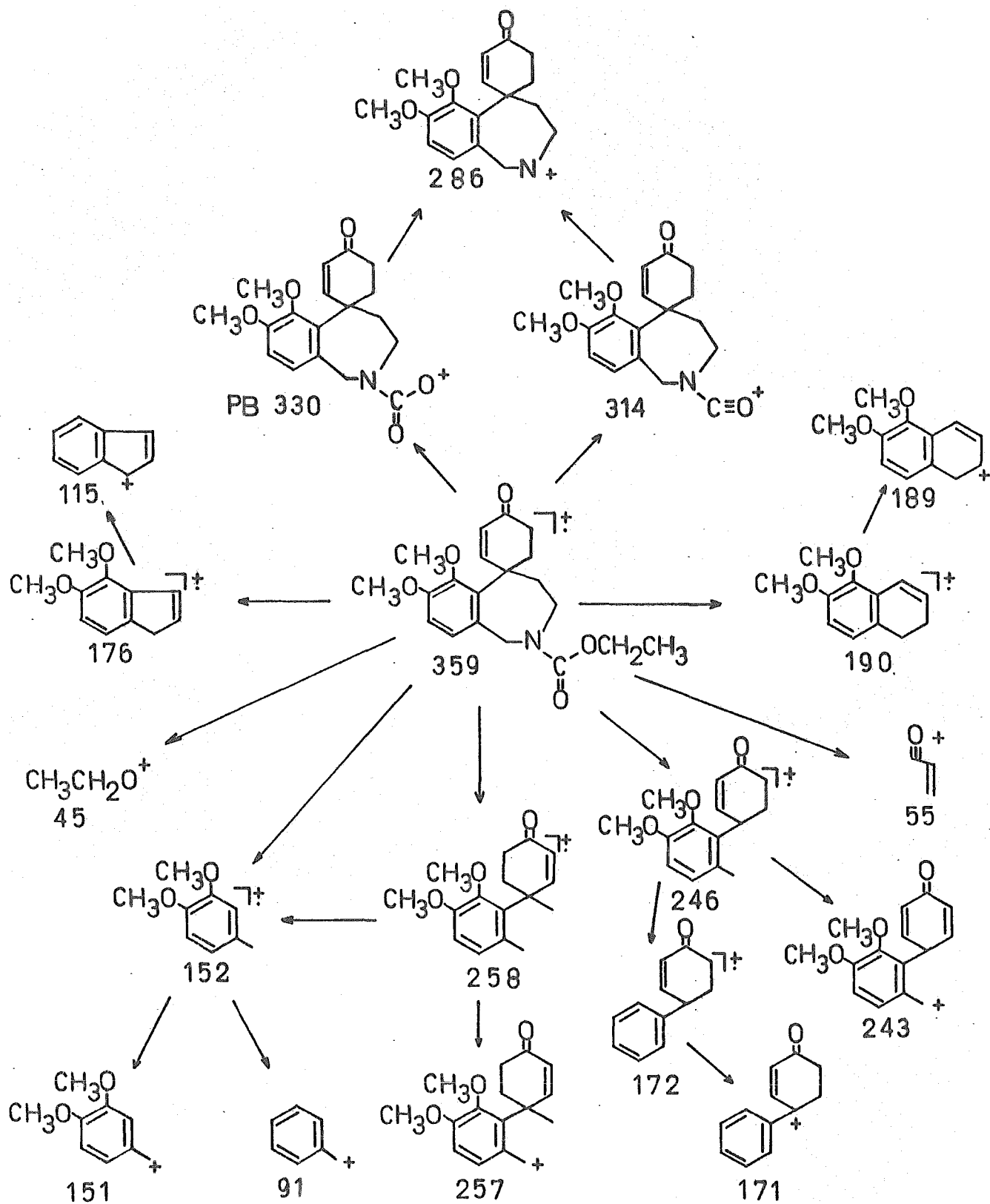
En la figura 16 puede observarse la W formada entre el protón vinílico β y el protón del metileno β' al carbonilo de la enona, lo que explica el acoplamiento 4σ observado con valor de 1.5Hz.

El espectro de masas de la enona 22 mostró el ión molecular en 359 e/m y los siguientes fragmentos:

e/m	% Abundancia
359	83
330	100
314	6
286	40
258	20
257	50
246	3
243	55
190	10
189	62
176	10
172	24
171	30
152	20
151	70.7
115	69.2
91	30
55	32
45	10

Un posible patrón de fragmentación para la espirociclohexenona 22 es el que se muestra en el esquema 18.

La enona 22 se adicionó sobre una solución de tricloruro de aluminio anhidro y sulfuro de dietilo en diclorometano a temperatura ambiente y se dejó reaccionar por espacio de 24 horas. Se obtuvo una mezcla de dos productos uno de los cuales resultó ser el dihidro benzofurano esperado 23, que se aisló en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75%. El segundo resultó ser el análogo desmetilado en C-7, 24, que se aisló en forma de un sólido blanco con p.f.=179-180°C (cloroformo-hexano) y con un rendimiento



Esquema 18. Patrón de fragmentación propuesto para la enona 22.

del 15%.

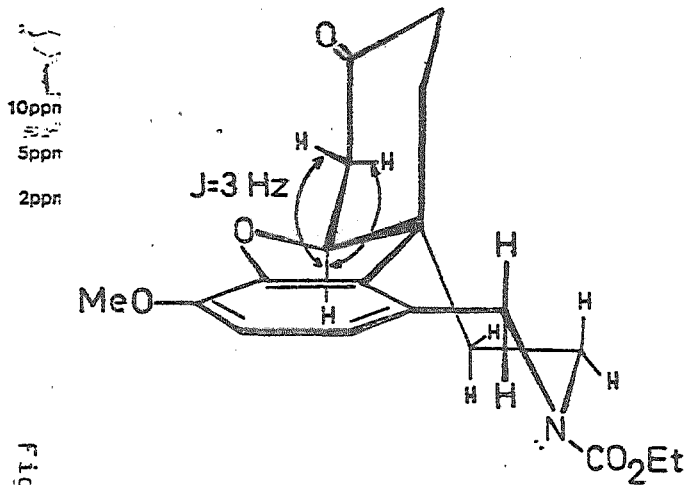
En el espectro de i.r. de 23 aparece en 1735 la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C=O de la cetona y en 1700 cm^{-1} se observa la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. se observa un sistema -AXY para los protones del metileno α al carbonilo de la cetona y el protón del metino base de la fusión entre el anillo furánico y el anillo de ciclohexanona. Aparece en δ 2.56 un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=18\text{ Hz}$ y $J=3\text{ Hz}$, que se asigna al protón ecuatorial del metileno α al carbonilo (-OCH-CH_{ec}-C=O), en 2.98 aparece un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=18\text{ Hz}$ y $J=3\text{ Hz}$, que se asigna al protón axial del metileno α al carbonilo (-OCH-CH_{ax}-C=O) y en 4.7 ppm aparece un triplete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de $J=3\text{ Hz}$ y que se asigna al protón del metino base de la fusión de los ciclos furánico y ciclohexanónico (-OCH-CH₂-C=O). Como puede observarse en la figura 17 se presentan el espectro con irradiaciones y la conformación preferida para el intermediario 23.

En el espectro de i.r. del fenol 24 aparece en 3290 la banda debida a la vibración longitudinal del enlace -OH del fenol, en 1735 aparece la banda debida a la vibración longitudinal del enlace C=O de la cetona y en 1695 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace C=O del uretano. En r.m.p. aparece en δ 2.63 un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=17\text{ Hz}$ y $J=3\text{ Hz}$, que se asigna al protón ecuatorial del metileno α al carbonilo (-OCH-CH_{ec}-C=O), en 2.93 aparece un doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de $J=17\text{ Hz}$ y $J=3\text{ Hz}$, que se asigna al protón axial del metileno α al carbonilo (-OCH-CH_{ax}-C=O), entre 3.9-4.56 aparece un multiplete (intercambiable con D₂O) que integra para un protón y que se asigna al protón del fenol (-OH) y en 4.7 ppm aparece un triplete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de $J=3\text{ Hz}$ y que se asigna al protón base de la fusión de los ciclos furánico y ciclohexanónico (-OCH-CH₂-C=O).

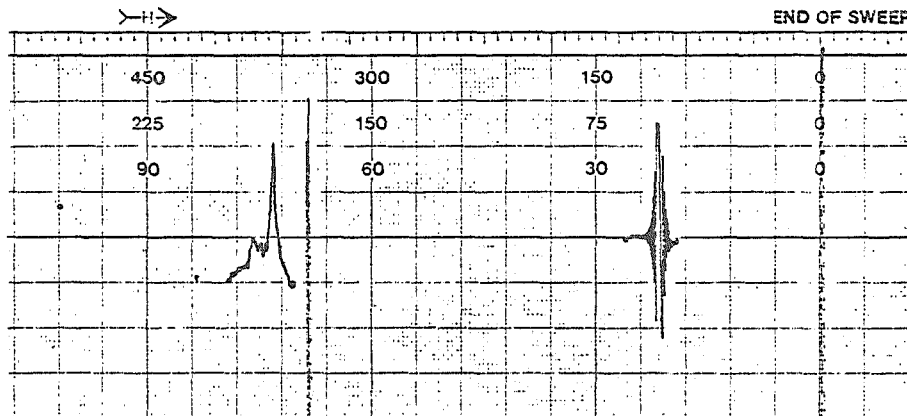
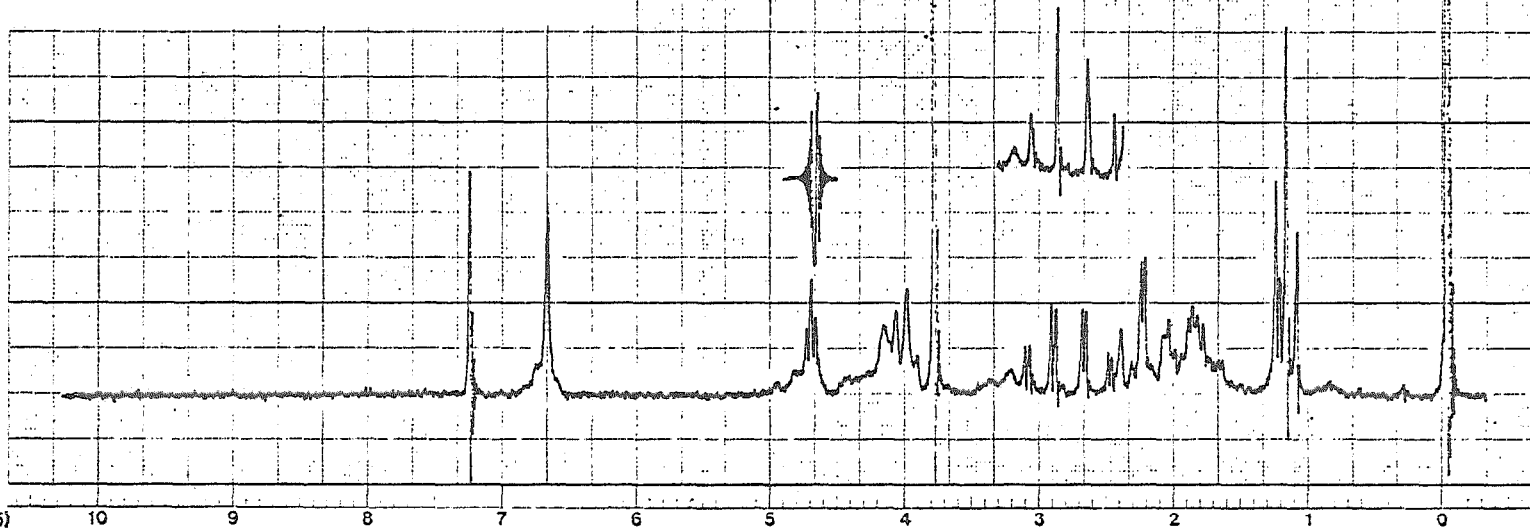
varian instrument division

palo alto, california

Figure 1A



10ppm
5ppm
2ppm



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 24 ± 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS ¹H SAMPLE: Subs 5 OPERATOR Aljoubin
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 74.5 DATE 29-10-62
 DECOUPLE POS. _____ ppm RF POWER 0.25 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: CDCl₃ SPECTRUM NO. 0007
 DECOUPLING POWER _____ mG

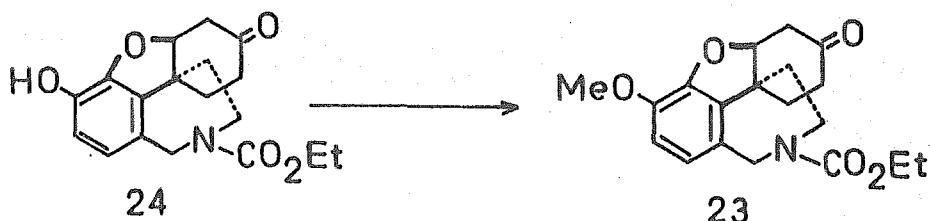


Figura 18.

El fenol 24 se transformó cuantitativamente en la cetona 23 (Figura 18), tratándolo con yoduro de metilo y carbonato de potasio en acetona anhidra; se obtuvo la cetona 23 con los datos anteriormente reportados.

En la figura 17 se puede observar que de acuerdo a la conformación de 23 la reducción del carbonilo de la cetona, por el lado menos impedido, dará como resultado el oxhidrilo β de la licoramina. Así se redujo la cetona 23 con hidruro doble de litio y aluminio en dimetoxietano, bajo condiciones controladas; primero se mantuvo la temperatura a -78°C de tal manera de reducir estereoselectivamente la cetona al alcohol, posteriormente se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se calentó a reflujo para conseguir la reducción del carbamato al N-metilo⁴⁸. Se obtuvo la (+)-licoramina en forma de un aceite ligeramente amarillo con un 76% de rendimiento. No se detectó la aparición del epímero (irenina) como resultado de la reducción por la cara opuesta del carbonilo.

En su espectro de i.r. aparece en 3380 la banda correspondiente a la vibración longitudinal del enlace -OH del alcohol y se observa la desaparición de las bandas debidas a las vibraciones de los carbonilos anteriormente en 1735 y 1695 cm⁻¹, pertenecientes a la cetona y el uretano. En r.m.p. se observa entre δ 1.3-2.13 un multiplete que integra para ocho protones, que se asigna a los cuatro protones de los metilenos del anillo de seis miembros junto con el protón axial del metileno α al carbono base del oxhidrilo (-CH-

ax-CHOH-CH₂CH₂-) y a los dos protones del metileno β al nitrógeno - junto con el protón ecuatorial del metileno α al nitrógeno (-CH₂-CH ecN), se aprecia en 2.4 un singulete que integra para tres protones y corresponde a los protones del metilo unido a nitrógeno (N-CH₃), entre 2.3-2.43 y 2.5-2.63 aparecen dos multipletes que integran para un protón y que se asignan al protón ecuatorial del metileno al carbono base del oxhidrilo (-CHec-CHOH-), en 2.9 aparece un singulete ancho (intercambiable con D₂O) que integra para un protón y que corresponde al protón del alcohol (-OH), en 3.06 aparece un doblete de doblete de dobletes que integra para un protón, con constantes de acoplamiento de J=15Hz, J=11Hz y J=3Hz, que corresponde al protón axial del metileno α al nitrógeno (-CH₂-CHaxN), en 3.6 se aprecia un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de J=15Hz y que corresponde al protón ecuatorial del metileno bencílico (Ar-CHecN), en 3.86 aparece un singulete que integra para tres protones y corresponde a los protones del metoxilo (Ar-OCH₃), en 4.0 aparece un doblete que integra para un protón, con constante de acoplamiento de J=15Hz, que corresponde al protón axial del metileno bencílico (Ar-CHaxN), entre 4.0-4.16 aparece un multiplete que integra para un protón, con una W_{1/2} de 9Hz y que corresponde al protón del carbono base del alcohol (-CH-OH), en 4.33 aparece un triplete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de J=3Hz y que corresponde al protón del metino base de la fusión del anillo furánico y del ciclohexanol, (-OCH-CH₂CH OH-), los protones aromáticos aparecen como un sistema AB, en 6.56 aparece un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de J=8Hz y corresponde al protón en posición 4 (Ar-H₄) y en 6.66 ppm aparece un doblete que integra para un protón, con una constante de acoplamiento de J=8Hz y corresponde al protón en posición 5 (Ar-H₅). El espectro de r.m.p. resultó ser idéntico con un espectro del producto natural facilitado por el Dr. Martin.²⁵

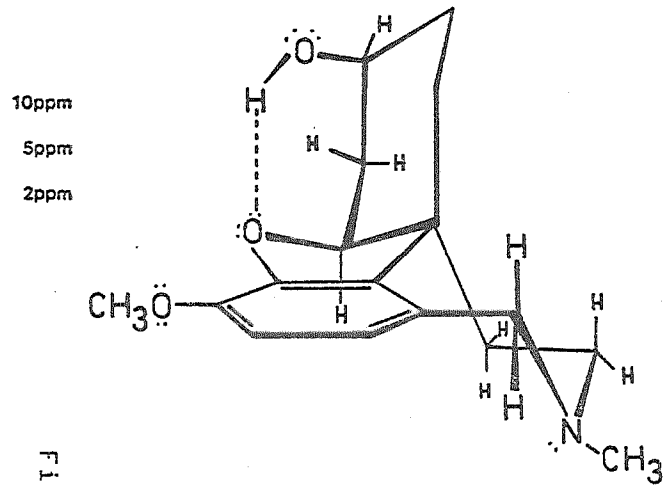
El espectro de masas de la (±)-licoramina mostró el ión molecular en 289 e/m y los siguientes fragmentos:

varian instrument division

palo alto, california

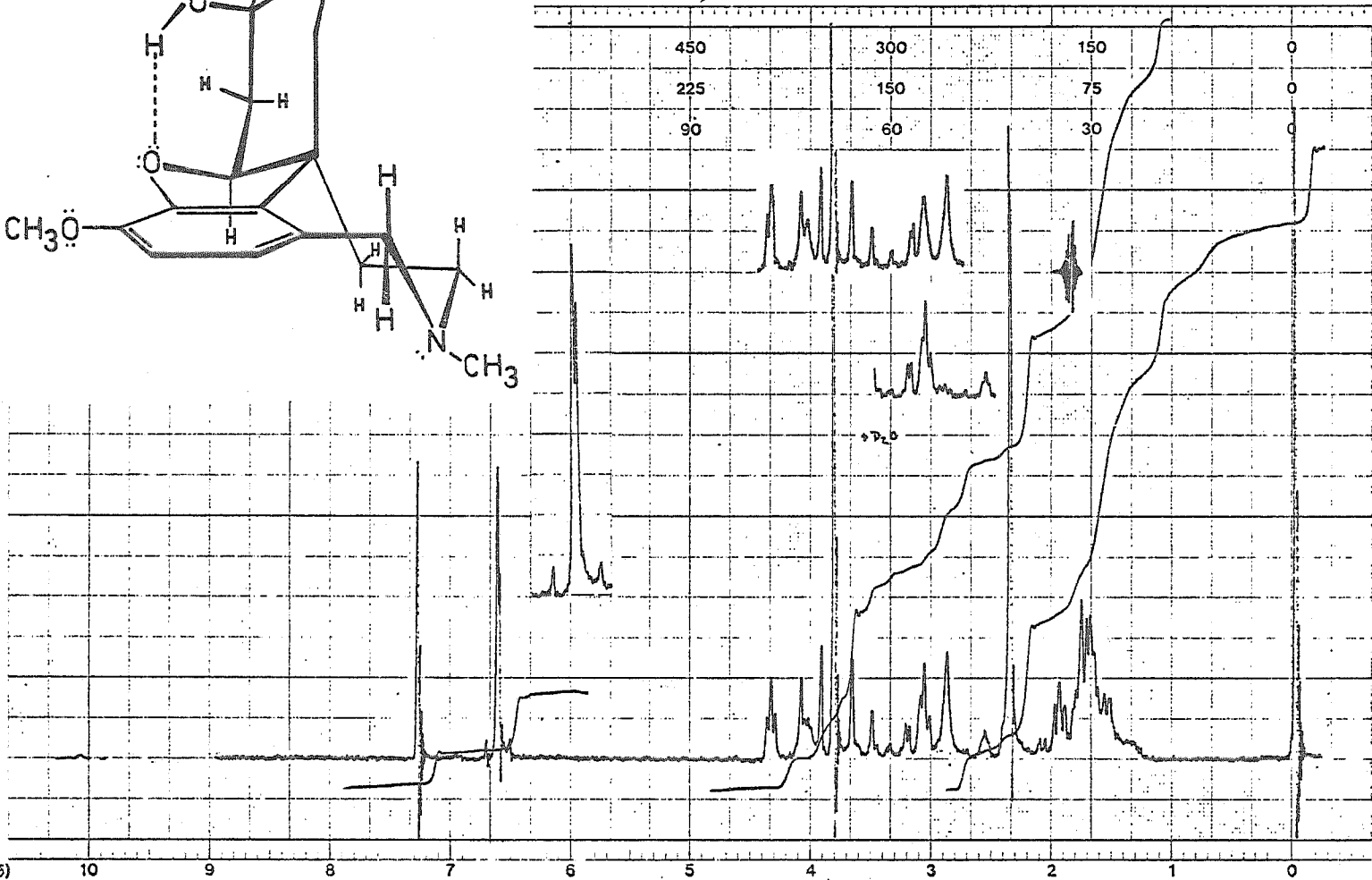


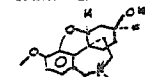
Figure 19 (+)-licoramina.



10ppm
5ppm
2ppm

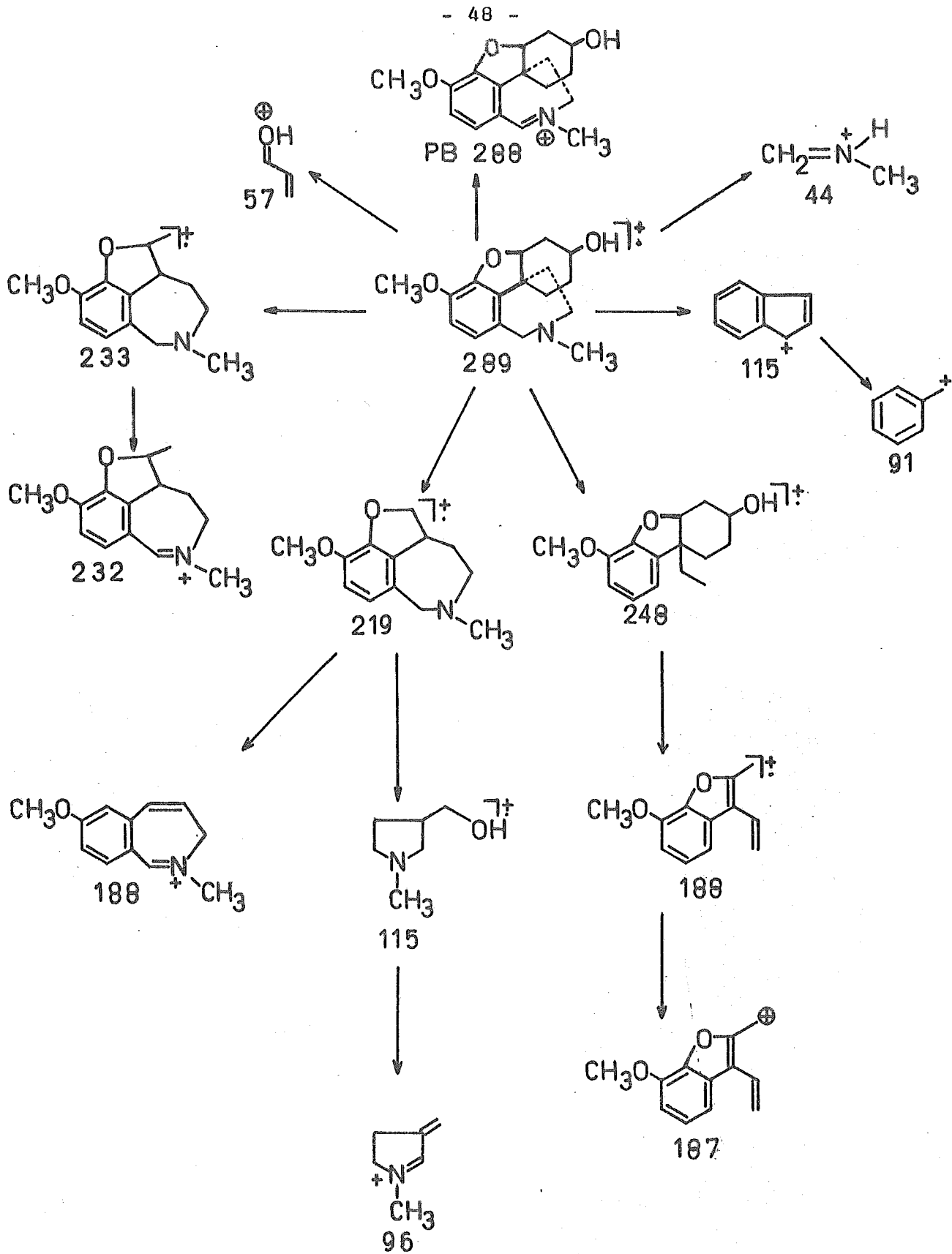
ppm (δ)



LOCK POS. _____ ppm	SPECTRUM AMPL. _____	SWEEP TIME <u>5</u> min	NUCLEUS <u>1H</u>	SAMPLE: <u>Nescho</u>	OPERATOR <u>Alyandain</u>
LOCK POWER _____ mG	FILTER _____ sec	SWEEP WIDTH <u>10</u> ppm	ZERO REF. <u>7.45</u>		DATE <u>17-2-82</u>
DECOUPLE POS. _____ ppm	RF POWER _____ mG	END OF SWEEP <u>0</u> ppm	SAMPLE TEMP. <u>1</u> °C	SOLVENT: <u>CDCl3</u>	SPECTRUM NO. <u>6124</u>

e/m	% Abundancia
289	61.4
288	100
233	5
232	11.5
219	1
188	10
187	11.7
115	15.5
96	1.5
91	10
57	6
44	8

Un posible patrón de fragmentación para la (\pm)-licoramina es el que se presenta en el esquema 19.



Esquema 19. Patrón de fragmentación propuesto para la licoramina.

PARTE EXPERIMENTAL:

Los espectros de infrarojo (i.r.) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 559 B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio para los sólidos y en película para los líquidos, usando aire como referencia. Los correspondientes de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390, en CDCl_3 y 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, q=quintuplete, dd=doblete doble, dt= doblote triple, ddd=doblete de doblote doble y m= multiplete. Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-A.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.), desarrollada en cromatoplasmas 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 sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM) ó alúmina neutra 90. En la observación de las substancias en las placas se usó una lámpara UVSL-25, en el caso de que absorbieran en el uv y como reveladores vapores de iodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30% seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler de plataforma caliente y no están corregidos.

(E)-y (Z)- 2,3- Dimetoxicinamonitrilo(2).

Se suspendieron 1.98 g (0.035 moles) de potasa en acetonitrilo seco (24 ml), se calentó a reflujo y en seguida se le añadió rápidamente una solución de 5 g (0.03 moles) de 2,3- dimetoxibenzal_{dehido} (1) en acetonitrilo seco (8 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo por 10 minutos y después la solución resultante se vertió sobre hielo, se extrajo exhaustivamente con cloroformo, se lavaron los extractos con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del cloroformo a presión reducida, dió lugar a un sólido y un aceite de color amarillo. El sólido se recristalizó de éter-hexano obteniéndose 3.14 g (0.016 moles, 55.2%) de un sólido blanco con un punto de fusión de 78-79°C y cuyos datos espectroscópicos correspondieron al isómero E. Las aguas madres y el aceite se purificaron por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20), obteniéndose 1.3 g (6.87 mmoles, 22.8%) de un aceite amarillo correspondiente a los dos isómeros.

i.r. (KBr) ν máx. 3050 (Ar-H), 2855 (Ar-OCH₃), 2220 (-CN) y 1620 cm⁻¹ (C=C).

r.m.p. (CDCl₃) (isómero E) δ 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.85 (s, 3H; Ar-OCH₃),

5.96 (d, J=17Hz, 1H; HC=CH-CN), 6.9-7.1 (m, 3H; Ar-H) y 7.69 ppm (d, J=17Hz, 1H; HC=CH-CN).

r.m.p. (CDCl₃) (isómero Z) δ 3.81 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 5.46 (d, J=12Hz, 1H; HC=CH-CN), 6.93-7.13 (m, 3H; Ar-H) y 7.56 ppm (d, J=12Hz, 2H; HC=CH-CN).

([±])- 3-(2,3-Dimetoxifenil)-4-nitro-butironitrilo (3).

Se disolvieron 110 mg (0.58 mmoles) de 2,3-dimetoxicinamonitrilo (2) en acetonitrilo seco (3 ml), a esta solución se agregaron 0.5 ml (0.56 g, 9.17 mmoles) de nitrometano y 5 gotas de hidróxido de benciltrimetil-amonio (Tritón B). La mezcla se calentó a reflujo por espacio de 24 horas. Terminada la reacción, se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1:10), se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con

salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillo obscuro, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20), obteniéndose 140 mg (0.56 mmoles, 96%) de un aceite amarillo claro.

i.r. (película) ν máx. 3030 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH₃), 2160 (-CN) y 1515 y 1390 cm⁻¹ (-NO₂).

r.m.p. (CDCl₃) δ 2.8 (d, J=7Hz, 2H; -CH₂-CN), 3.85 (s, 3H; ArOCH₃), 3.93 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.2 (tt, J=7Hz, 1H; Ar-CH<), 4.73 (d, J=7Hz, 2H; -CH₂-NO₂), 6.76 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H; Ar-H₄), 6.98 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H; Ar-H₆), y 7.13 ppm (t, J=8Hz, 1H; Ar-H₅).

([±])-3-(2,3-Dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butironitrilo (4).

Se disolvieron 5 g (0.02 moles) de ([±])-3-(2,3-dimetoxifenil)-4-nitro-butironitrilo (3) en 47 ml de una solución 0.5N de metóxido de sodio (0.0235 moles) en metanol, la solución resultante se adicionó gota a gota sobre una solución enfriada a -35°C de 47ml de ácido sulfúrico en 181 ml de metanol. Al terminar la adición se continuó agitando la mezcla de reacción por espacio de 5 minutos a la temperatura de -35°C, posteriormente la mezcla se vertió en un litro de cloroformo, se lavó dos veces con 500 y 200 ml de agua y neutralizó con 250 ml de solución de hidróxido de sodio acuoso al 4%. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo, el cual se purificó por cromatografía en columna eluida con hexano-acetato de etilo (80:20) para obtener 4.76 g (0.0179 moles, 90%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3030 (Ar-H), 2840 (Ar-OCH₃ y CH-OCH₃) y 2250 cm⁻¹ (-CN).

r.m.p. (CDCl₃) δ 2.73 (d, J=7Hz, 2H; -CH₂-CN), 3.26 (s, 3H; -CH-OCH₃), 3.35 (s, 3H; -CH-OCH₃), 3.66-3.93 (m, 1H; Ar-CH<), 3.81 (s, 3H; Ar-OCH₃),

3.85 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.5 (d, J=7Hz, 1H; CH₃O-CH-OCH₃) y 6.76-7.13 ppm (m, 3H; Ar-H).

(⁺)-3-(2,3-Dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butilamina (5).

Se disolvieron 360 mg (1.358 mmoles) del (⁺)-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butironitrilo (4) y 1.713 g (0.0072 mmoles) de cloruro de cobalto hexhidratado en 20 ml de metanol (90%) y se agregaron 1.36 g (0.036 mmoles) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones. Después de agitación por 1 hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró lavándose con metanol, posteriormente la mezcla se diluyó con agua, se evaporó el metanol a presión reducida y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvieron 300 mg de un aceite amarillo.

(⁺)-N-Carbobenzoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butilamina (6).

El crudo de la reacción anterior 300 mg (5), se disolvió en 4 ml de diclorometano anhidro y se colocó en baño de hielo-agua, posteriormente se agregaron 0.2 ml (224 mg, 2,2 mmoles) de trietilamina y un ml de solución de cloroformiato de bencilo en tolueno la mezcla de reacción se colocó a temperatura ambiente por espacio de 20 minutos, después se agregaron unos mililitros de agua, solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio acuoso y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvieron 230 mg de un aceite ligeramente amarillo. El aceite se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 200 mg (0.496 mmoles, 36.5%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) √ máx. 3350 (N-H), 2840 (Ar-OCH₃ y CH-OCH₃) y 1720 cm⁻¹ (N-COO-).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.46-2.26 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 2.6-3.63 (m, 3H; $\text{Ar}-\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3.23 (s, 3H; $-\text{CH}-\text{OCH}_3$), 3.33 (s, 3H; $-\text{CH}-\text{OCH}_3$), 3.83 (s, 6H; $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 4.45 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H; $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{OCH}_3$), 5.05 (s, 2H; $-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 5.0-5.26 (m, 1H; $-\text{NH}-$, intercambiable con D_2O), 6.7-6.9 (m, 2H; $\text{Ar}-\text{H}_4$, $\text{Ar}-\text{H}_6$), 7.03 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{H}_5$) y 7.33 ppm (s, 5H; $-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{H}$).

(\pm)-3-(2,3-Dimetoxifenil)-2-hidroxi-1-carboxibencil-pirrolidina(7).

Se disolvieron 200 mg (0.496 mmoles) del (\pm)-N-carbobenzo-xi-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butilamina (6) en 6 ml de ácido acético glacial, la solución se enfrió a 5°C y se adicionaron 0.33 ml (351 mg, 4.36 mmoles) de clorometil-metil-éter y posteriormente 0.33 ml (1.72 mg, 0.013 mmoles) de ácido yodhídrico. Al terminar la reacción se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron primero con solución acuosa de bicarbonato de sodio y posteriormente con solución acuosa de bisulfito de sodio; después los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el acetato de etilo a presión reducida obteniéndose 80 mg de un aceite amarillo obscuro. El aceite se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20) obteniéndose 33 mg (0.098 mmoles, 20%) de un aceite amarillo.

i.r. (película) ν máx. 3450 ($-\text{OH}$), 3020 ($\text{Ar}-\text{H}$), 2840 ($\text{Ar}-\text{OCH}_3$) y 1705 cm^{-1} ($\text{N}-\text{COO}-$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.83-2.43 (m, 3H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$, $-\text{OH}$, intercambiable con D_2O), 3.16 (td, $J=10\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{CH}-$), 3.56-4.0 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3.83 (s, 3H; $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 5.16 (sa, 2H; $-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 6.16-6.33 (m, 1H; $\text{HO}-\text{CH}-\text{N}-$), 6.63-6.96 (m, 3H; $\text{CH}_3\text{O}-\text{Ar}-\text{H}$) y 7.33 ppm (s, 5H; $-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{H}$).

E.M. e/m (intensidad,%) 357(2.1), 356(12.6), 355(54.5) y 91(100).

(\pm)-3-(2,3-Dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)propionitrilo (8) y los par dl-diastereoisoméricos del 3-(2,3-dimetoxifenil)-4-metiloxi-4-[(3-mercapto-propil)-tio]-butironitrilo (9).

Se disolvieron 400 mg (1.5 mmoles) de (\pm)-3-(2,3-dimetoxifenil)-4,4-dimetiloxi-butironitrilo (4) en 10 ml de diclorometano - anhidro, con agitación magnética y a temperatura ambiente, se agregaron 0.3 ml (0.33g, 3.05 mmoles) de 1,3-propanditiol y 5 gotas de ete-rato de trifluoruro de boro. Se dejó agitar la mezcla durante 24 horas y entonces se vertió sobre una mezcla de hielo-solución de hidróxido de sodio acuoso (1N), se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron con solución de NaOH acuoso (1N) y posteriormente con agua. Por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por c.c. p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30). Así se obtuvieron 208 mg (0.673 mmoles, 44.6%) de 8 en forma de un aceite incoloro y 96 mg (0.28 mmoles, 18.7%) de 9 en forma de un aceite amarillo claro.

Datos de 8 :

i.r. (película) ν máx. 3020 (Ar-H), 2840 (Ar-OCH₃) y 2240 cm⁻¹ (-CN).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.83-2.06 (m, 2H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.73-3.0 (m, 6H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-, -CH₂-CN), 3.66-3.93 (m, 1H; Ar-CH-), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.93 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.33 (d, J=9Hz, 1H; -S-CH-S-) y 6.83-7.2 ppm (m, 3H; Ar-H).

Datos de 9 :

i.r. (película) ν máx. 3020 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH₃ y CH-OCH₃), 2570 (-SH) y 2250 cm⁻¹ (-CN).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.26 (t, J=8Hz, 1H; -CH₂-SH, intercambiable con D₂O), 1.76 (q, J=8Hz, 2H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.33-2.86 (m, 6H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-, -CH₂-CN), 3.33 y 3.42 (2s, 3H; -CH-OCH₃), 3.66-3.96 (m, 1H; Ar-CH), 3.85, 3.86 y 3.88 (3s, 6H; Ar-OCH₃), 4.56 y 4.6 (2d, J=12Hz, J=11Hz, 1H; CH₃O-CH-S-) y 6.76-7.2 ppm (m, 3H; Ar-H).

(\pm)-3-(2,3-Dimetoxifenil)-3-formil-propionitrilo (10).

A una solución de 95 mg (0.358 mmoles) de (\pm)-3-(2,3-dime-

toxifenil)-4,4-dimetioxi-butironitrilo (4) en tetrahidrofurano (6 ml), con agitación magnética a temperatura ambiente, se adicionaron 2 ml de solución de ácido clorhídrico acuoso (1:10) y se continuo agitando por espacio de 30 minutos a una temperatura de 40°C. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con agua y posteriormente con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el acetato de etilo a presión reducida obteniéndose 81 mg de un aceite ligeramente amarillo, que se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20) dando como resultado 78.5 mg (0.358 mmoles, 100%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3020 (AR-H), 2840 (Ar-OCH₃), 2250 (-CN) y 1730 cm⁻¹ (HC=O).

r.m.p. (CDCl₃) δ 2.63 (dd, J=17Hz, J=8Hz, 1H; -CH_a-CN), 3.03 (dd, J=17 Hz, J=6Hz, 1H; -CH_b-CN), 3.88 (s, 6H; Ar-OCH₃), 4.05 (dd, J=8Hz, J=6Hz, 1H; Ar-CH-), 6.7 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H; Ar-H₄), 6.91 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H; Ar-H₆), 7.09 (t, J=8Hz, 1H; Ar-H₅) y 9.6 ppm (s, 1H; HC=O).

(±)-3-(2,3-Dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propio nitrilo (8).

Se disolvieron 78.5 mg (0.358 mmoles) de (±)-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-formil-propionitrilo (10) en 5 ml de diclorometano anhidro, con agitación magnética y en baño de agua-hielo, se agregaron 0.05 ml (54 mg, 0.5 mmoles) de 1,3-propanditiol y 3 gotas de ete-ra to de trifluoruro de boro. Terminada la adición se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la mezcla sobre un baño de agua durante 3 horas. Entonces la reacción se virtió sobre una mezcla de hielo-solución de hidróxido de sodio acuoso (1N), se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron primero con solución de hidróxido de sodio acuoso (1N) y posteriormente con agua. Se evaporó el cloroformo a presión reducida y se obtuvieron 112 mg de un aceite ligeramente amarillo, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30), dando como resultado 108.5 mg (0.351 mmoles, 98%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3020 (Ar-H), 2840 (Ar-OCH₃) y 2240 cm⁻¹ (-CN).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.83-2.06 (m, 2H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.73-3.0 (m, 6H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-, -CH₂-CN), 3.66-3.93 (m, 1H; Ar-CH), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.93 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.33 (d, J=9Hz, 1H; -S-CH₂-S-) y 6.83-7.2 ppm (m, 3H; Ar-H).

([±])-3-(2,3-Dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)propilamina (11).

a) Método de NaBH₄/CoCl₂.

Se disolvieron 900 mg (2.91 mmoles) del ([±])-3-(2,3-dimetoxifenil-3-(1,3-ditian-2-il)-propionitrilo (8) y 1.385 g (5.82 mmoles) de cloruro de cobalto hexahidratado en 35 ml de metanol (99%), posteriormente se adicionaron 1.1 g (29.1 mmoles) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones, dejando la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente por una hora. Posteriormente se adicionaron 15 ml de ácido clorhídrico 3N, se evaporó el metanol a presión reducida, la mezcla se neutralizó con hidróxido de amonio y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del cloroformo se obtuvieron 400 mg de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna de alúmina y usando como eluyente una mezcla cloroformo-metanol (99.5-0.5%), obteniéndose 380 mg (1.21 mmoles, 41.7%) de un aceite ligeramente amarillo.

b) Método de LiAlH₄/AlCl₃

A una suspensión de 49.5 mg (1.3 mmoles) de hidruro doble de litio y aluminio en tetrahydrofurano anhidro (5 ml), con agitación magnética y en baño de agua, se agregaron rápidamente 174 mg (1.3 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro disueltos en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro. Después de 5 minutos de agitación se agregó gota a gota una solución de 200 mg (0.647 mmoles) de ([±])-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propionitrilo (8) disueltos en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro. Una vez terminada la adición se retiró el baño de agua y la mezcla se calentó a 40°C por una hora y media. Posteriormente la mezcla se enfrió en baño de hielo y

se agregó gota a gota una solución de sulfato de sodio acuoso, se extrajo con éter y los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el éter a presión reducida dando como resultado 210 mg de un aceite rojizo, el cual se purificó por cromatografía en columna, desarrollada en una mezcla de cloroformo-metanol (99.5:0.5) obteniéndose 200 mg (0.638 mmol, 98.7%) de un aceite ligeramente amarillo.

i.r. (película) ν máx. 3400 ($-\text{NH}_2$), 3020 (Ar-H) y 2845 cm^{-1} (Ar-OCH₃).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.43 (s, 2H; $-\text{NH}_2$, intercambiables con D₂O), 1.56-2.03 (m, 4H; $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 2.26-2.53 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 2.66-2.86 (m, 4H; $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.5 (ddd, J=12Hz, J=8Hz, J=3Hz, 1H; Ar-CH-), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.26 (d, J=8Hz, 1H; $-\text{S}-\text{CH}-\text{S}-$), 6.7-6.86 (m, 2H; Ar-H₄, Ar-H₆) y 7.02 ppm (t, J=8Hz, 1H; Ar-H₅).

([±])-N-Carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (12).

A una solución de 200 mg (0.683 mmoles) de ([±])-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (11) en 7 ml de diclorometano anhidro, con agitación magnética y baño de hielo, se agregaron 0.1 ml (77.26 mg, 0.765 mmoles) de trietil amina y luego lentamente 0.12 ml (138.6 mg, 1.27 mmoles) de cloroformiato de etilo. Terminada la adición se continuó la agitación por espacio de 30 minutos, posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con unos mililitros de agua y luego con solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con solución acuosa de bicarbonato de sodio, luego con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del acetato de etilo a presión reducida proporcionó 254 mg de un aceite ligeramente amarillo, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 246 mg (0.638 mmoles, 100%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3350 (-NH-), 2840 (Ar-OCH₃) y 1710 cm⁻¹ (-N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.6-2.0 (m, 4H; CH₂-CH₂-N-, -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.1-2.5 (m, 1H; -CH_a-N-), 2.7-2.9 (m, 4H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.86-3.3 (m, 1H; -CH_b-N-), 3.46 (ddd, J=12Hz, J=8 Hz, J=3Hz, 1H; Ar-CH-), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.92 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.05 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.31 (d, J=8Hz, 1H; -S-CH-S-), 4.07-5.06 (m, 1H; -NH-), 6.7-6.9 (m, 2H; Ar-H₄, Ar-H₆) y 7.03 ppm (t, J=8Hz, 1H; Ar-H₅).

([±])-2-Carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (14).

a) Método a partir de 12 :

Se disolvieron 135 mg (0.35 mmoles) de ([±])-N-carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (12) en 5 ml de ácido acético glacial, la solución se colocó bajo agitación magnética, a 5°C, y se adicionaron 0.23 ml (244.6 mg, 3.03 mmoles) de clorometil-metil-éter y posteriormente 0.23 ml (1.2 mg, 0.009 mmoles) de ácido yodhídrico. Al terminar la reacción esta se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron primero con solución acuosa de bicarbonato de sodio y posteriormente con solución acuosa de bisulfito de sodio, después los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 100 mg de un aceite café oscuro. El aceite se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20) obteniéndose 35 mg (0.09 mmoles, 25%) de un aceite amarillo.

b) Método a partir de 13:

Se disolvieron 114 mg (0.274 mmoles) de ([±])-N-carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-N-hidroximetil-propilamina (13) en 10 ml de benceno anhidro, se agregó una cantidad catalí

tica de ácido p-toluensulfónico y la mezcla se calentó a refujo con trampa de Dean-Starck por espacio de 30 minutos. Posteriormente la mezcla se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 105 mg de un aceite ligeramente amarillo que se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30), obteniéndose 99 mg (0.249 mmoles, 90%) de un sólido cristalino blanco con un p.f.=146-147°C (acetato de etilo-hexano).

i.r. (película) ν máx. 3020 (Ar-H), 2845 (Ar-OCH₃) y 1700 cm⁻¹ (-N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.6-2.13 (m, 4H; -CH₂-CH₂N-, -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.2-2.6 (m, 1H; -CH₂CHec-N-), 2.7-2.93 (m, 4H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 3.23-3.76 (m, 1H; -CH₂-CHax-N-), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.87-4.13 (m, 1H; Ar-CH-), 4.06 (c, J=7 Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.26 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CHec-N-), 4.5-4.9 (m, 1H; Ar-CHax-N-), 4.66 (d, J=11Hz, 1H; -S-CH-S-), 6.73 (d, J=8Hz, 1H; Ar-H₄) y 6.8-7.13 ppm (m, 1H; Ar-H₅).

E.M. e/m (intensidad, %) 397 (.62), 177 (8.9), 121 (9.7) y 119 (100).

(±)-N-Carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-N-hidroximetilpropilamina (13).

a) Método de catálisis con Tritón B.

A una solución de 190 mg (0.493 mmoles) de (±)-N-carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (12) en 5 ml de alcohol metílico, con agitación magnética y a temperatura ambiente, se agregaron 0.5 ml (540 mg, 0.018 moles) de una solución de formaldehído acuoso al 37% y 3 gotas de hidróxido de bencil-trimetilamonio (Tritón B). Terminada la adición se continuó la agita-

ción por espacio de 12 horas, posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con cloruro de amonio acuoso, se evaporó el alcohol metílico a presión reducida y la fase resultante se extrajo con cloroformo; los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvieron 180 mg de un aceite amarillo claro, que se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 84 mg (0.202 mmoles, 78.5%) de un aceite incoloro y 90 mg de materia prima recuperada.

b) Método de catálisis con NaOH.

A una solución de 120 mg (0.31 mmoles) de (+)-N-carboetoxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-3-(1,3-ditian-2-il)-propilamina (12) en 5 ml de dioxano, con agitación magnética y a temperatura ambiente, se agregaron 0.4 ml (432 mg, 0.014 moles) de una solución acuosa de formaldehído al 37% y 3 gotas de solución de hidróxido de sodio al 25%. Terminada la adición se continuó la agitación por espacio de 12 horas, posteriormente la mezcla de reacción se neutralizó con un poco de solución acuosa de cloruro de amonio, se agregó cloruro de sodio hasta saturación y la mezcla se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo; los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 130 mg de un aceite amarillo claro que se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 129 mg (0.31 mmoles, 100%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3450 (-OH), 2840 (Ar-OCH₃) y 1710 cm⁻¹ (N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.6-2.16 (m, 4H; -CH₂-CH₂N-, -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.36 (ddd, J=15Hz, J=8Hz, J=3Hz, 1H; -CH₂-CHec-N-), 2.7-2.9 (m, 4H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.96-3.2 (m, 1H; -CH₂-CHax-N-), 3.4 (ddd, J=12Hz, J=8Hz, J=3Hz, 1H; Ar-CH-), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.06 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.26 (d, J=8Hz, 1H; -S-CH-S-), 4.53-4.76 (m, 3H; N-CH₂-OH, -OH intercambiable con D₂O),

6.73-6.93 (m, 2H; Ar-H₄, Ar-H₆) y 7.04 ppm (t, J=8Hz, 1H; Ar-H₅).

(±)-2-Carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-formil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (15).

A una suspensión de 327 mg (1.51 mmoles) de óxido de mercurio en 5 ml de tetrahidrofurano acuoso al 15%, se agregaron 0.2 ml (230 mg, 1.62 mmoles) de etero de trifloruro de boro, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 3 minutos y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de 300 mg (0.75 mmoles) de (±)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (14) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de 5 minutos la mezcla se diluyó con éter, se filtró y el filtrado se lavó primeramente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y posteriormente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del éter a presión reducida se obtuvieron 192 mg de un aceite amarillo, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 188 mg (0.61 mmoles, 81%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 2850 (Ar-OCH₃), 2730 (H-C=O), 1730 (HC=O) y 1710 cm⁻¹ (N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.76-2.2 (m, 2H; -CH₂-CH₂N-), 2.43 (dt, J=15Hz, J=4Hz, 1H; -CH₂-CH_{ec}-N-), 3.46 (ddd, J=15Hz, J=10Hz, J=3Hz, 1H; -CH₂-CH_{ax}-N-), 3.7-4.0 (m, 1H; Ar-CH-), 3.75 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.93 (d, J=17Hz, 1H; Ar-CH_{ec}-N-), 4.03 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.5 (d, J=17Hz, 1H; Ar-CH_{ax}-N-), 6.8 (d, J=8Hz, 1H; Ar-H₄), 6.96 (d, J=8Hz, 1H; Ar-H₅) y 9.77 ppm (s, 1H; HC=O).

(±)-6,7-Dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (16).

Se disolvieron 130 mg (0.327 mmoles) de (±)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (14) en 10 ml de benceno anhidro, posteriormente se agregaron -

24.8 mg (0.654 mmoles) de hidruo doble de litio y aluminio y la mezcla se calentó a reflujo por espacio de 4 horas. Después la mezcla se colocó en baño de hielo, se le agregó gota a gota una solución acuosa de sulfato de sodio, 5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5%) y se extrajo exhaustivamente con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del éter a presión reducida se obtuvieron 111 mg (0.327 mmoles, 100%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3020 (Ar-H) y 2845 cm^{-1} (Ar-OCH₃).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.76-2.3 (m, 5H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-; -CH₂-CHec-N-), 2.3 (s, 3H; -N-CH₃), 2.63-2.93 (m, 4H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 3.13 (ddd, J=15Hz, J=12Hz, J=3Hz, 1H; -CH₂-CHax-N-), 3.46 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CHec-N-), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.86 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.43-4.0 (m, 1H; Ar-CH), 4.13 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CHax-N-), 4.7 (d, J=12Hz, 1H; -S-CH-S-), 6.7 (d, J=8Hz, 1H; Ar-H₄) y 6.83 ppm (d, J=8Hz, 1H; Ar-H₅).

([±])-5-(1,3-Ditian-2-il)-6-hidroxi-2-metil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (17).

A una suspensión de 15 mg (0.625 mmoles) de hidruo de sodio en dimetil formamida anhidra, con agitación magnética a -30°C, se adicionaron aproximadamente 1 ml (866 mg, 18 mmoles) de metantioil y 100 mg (0.294 mmoles) de ([±])-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (16). La mezcla se calentó a reflujo por espacio de 1 hora, después se colocó en baño de hielo y se diluyó con agua gota a gota. Se extrajo exhaustivamente con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvieron 63 mg de un aceite amarillo, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en una solución de cloroformo:trimetil-aminametanol (solución al 15%) (99.5:0.5), obteniéndose 48 mg (0.147 mmoles, 50%) de un aceite ligeramente amarillo.

i.r. (película) ν máx. 3430 (-OH) y 2850 cm^{-1} (Ar-OCH₃).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.5-2.43 (m, 5H; $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CHec}-\text{N}-$), 2.26 (s, 3H; $-\text{N}-\text{CH}_3$), 2.6-2.93 (m, 4H; $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.13 (ddd, $J=15\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H; $-\text{CH}_2-\text{CHax}-\text{N}-$), 3.43 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{CHec}-\text{N}-$), 3.83 (s, 3H; $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 3.83-4.13 (m, 1H; $\text{Ar}-\text{CH}-$), 4.2 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{CHax}-\text{N}-$), 4.7 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H; $-\text{S}-\text{CH}-\text{S}-$), 5.23-5.83 (m, 1H; $-\text{OH}$, intercambiable con D_2O), 6.56 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{H}_4$) y 6.76-6.86 ppm (m, 1H; $\text{Ar}-\text{H}_5$).

r.m.p. ($\text{Py}-\text{D}_5$) δ 1.7-2.05 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}$), 2.07-2.5 (m, 3H; $-\text{CH}_2-\text{CHec}-\text{N}$, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$), 2.25 (s, 3H; $-\text{N}-\text{CH}_3$), 2.8 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H; $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.2 (ddd, $J=15\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H; $-\text{CH}_2-\text{CHax}-\text{N}-$), 3.5 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{CHec}-\text{N}-$), 3.6 (s, 3H; $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 4.4 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{CHax}-\text{N}-$), 4.45-4.9 (m, 2H; $-\text{OH}$, $\text{Ar}-\text{CH}$), 5.03 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H; $-\text{S}-\text{CH}-\text{S}-$), 6.6 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{H}_4$) y 6.65 ppm (d, $J=9\text{Hz}$, 1H; $\text{Ar}-\text{H}_5$).

E.M. e/m (intensidad, %) 325 (72.8), 163 (52.7), 119 (100) y 103 (36.9).

(\pm)-Dimetiltioacetal del 2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-formil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (18).

A una solución de 90 mg (0.226 mmoles) de (\pm)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (14), 0.3 ml (356 mg, 2.5 mmoles) de éterato de trifluoruro de boro en 8 ml de diclorometano anhidro, con agitación magnética y a 0°C , se adicionó aproximadamente 1 ml (866 mg, 18 mmoles) de metantio. Después de 1 hora la mezcla se diluyó con agua y se vertió sobre una mezcla de hielo-solución acuosa de hidróxido de sodio (1N), se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos se lavaron primero con solución de hidróxido de sodio (0.5N) y posteriormente con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el cloroformo a presión reducida, obteniéndose 78 mg de un aceite amarillo, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniendo 64 mg (0.18 mmoles, 80%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 2850 (Ar-OCH₃) y 1705 cm⁻¹ (-N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.5-2.0 (m, 2H; -CH₂-CH₂N-), 2.05 (s, 3H; -SCH₃), 2.1 (s, 3H; -SCH₃), 2.23-2.6 (m, 1H; -CH₂-CH_{ec}-N-), 3.23-3.6 (m, 1H; -CH₂-CH_{ax}-N-), 3.73-4.03 (m, 1H; Ar-CH), 3.8 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃), 4.03 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.23 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CH_{ec}-N-), 4.3 (d, J=11Hz, 1H; -S-CH-S-), 4.46-4.93 (m, 1H; Ar-CH_{ax}-N-), 6.7 (d, J=8Hz, 1H; Ar-H₄) y 6.86-7.1 ppm (m, 1H; Ar-H₅).

(⁺)-2-Carboetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-6-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (19).

Se disolvieron en diclorometano anhidro (5 ml) a 0°C, 0.5 ml (418 mg, 4.63 mmoles) de sulfuro de dietilo y 151 mg (1.13 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro. Posteriormente la mezcla se colocó a temperatura ambiente y se adicionó lentamente una solución de 150 mg (0.377 mmoles) de (⁺)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-(1,3-ditian-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (14) en diclorometano anhidro (3 ml). Una vez terminada la adición se continuó agitando a temperatura ambiente por espacio de 20 minutos, después la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con cloroformo, los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvieron 144 mg (0.376 mmoles, 100%) de un aceite ligeramente amarillo.

i.r. (película) ν máx. 3370 (-OH), 2850 (Ar-OCH₃) y 1700 cm⁻¹ (-N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.6-2.16 (m, 4H; -CH₂-CH₂N-, -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 2.16-2.6 (m, 1H; -CH₂-CH_{ec}-N-), 2.66-2.96 (m, 4H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 3.2-3.63 (m, 1H; -CH₂-CH_{ax}-N-), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.73-4.2 (m, 1H; Ar-CH-), 4.03 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-),

4.23 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CHec-N-), 4.46-4.86 (m, 1H; Ar-CHax-N-), 4.52 (d, J=11Hz, 1H; -S-CH-S-), 5.98 (s, 1H; -OH, intercambiable con D₂O) y 6.56-6.9 ppm (m, 2H; Ar-H).

r.m.p. (Py-D₅) δ 1.12 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.65-2.25 (m, 5H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-, -CH₂-CHec-N-), 2.35-2.95 (m, 4H; -SCH₂-CH₂-CH₂S-), 3.2-3.7 (m, 1H; -CH₂-CHax-N-), 3.65 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.75-4.0 (m, 1H; Ar-CH-), 4.1 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.35 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CHec-N-, -OH), 5.07 (d, J=12Hz, 1H; -S-CH-S-), y 6.6-6.9 ppm (m, 2H; Ar-H).

Par dl-diastereoisomérico de (+)-2-carboetoxi-5-formil-6-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (20).

A una suspensión de 140 mg (0.648 mmoles) de óxido de mercurio en 3 ml de solución acuosa de tetrahydrofurano al 15%, se agregaron 0.08 ml (92 mg, 0.648 moles) de eterato de trifluoruro de boro, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 3 minutos y posteriormente se adicionó gota a gota una solución de 123 mg (0.321 mmoles) de (+)-2-carboetoxi-5-(1,3-ditiazin-2-il)-6-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (19) en tetrahydrofurano (2 ml). Después de 5 minutos de agitación la mezcla de reacción se diluyó con éter, se filtró y el filtrado se lavó primeramente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y posteriormente con salmuera, el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del éter a presión reducida se obtuvieron 75 mg de un aceite ligeramente amarillo, el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) obteniéndose 69 mg (0.235 mmoles, 73%) de un aceite incoloro.

i.r. (película) ν máx. 3380 (-OH), 2850 (Ar-OCH₃) y 1700 cm⁻¹ (-N-COO-).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.16 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.5-2.16 (m, 2H; -CH₂-CH₂N-), 2.86-3.23 (m, 1H; -CH₂-CHec-N-), 3.42 (dt, J=15Hz, J=5Hz, 1H; -CH₂-CHax-N-), 3.83 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.8-4.46 (m, 2H; Ar-CHec-N-, -

Ar-CH), 4.0 (c, J=7Hz, 2H; CH₃-CH₂O-), 4.63 (d, J=15Hz, 1H; Ar-CHax-N), 4.86-5.36 (m, 1H; -OH, intercambiable con D₂O), 5.77 y 6.03 (2d, J=5Hz, J=7Hz, 1H; -O-CH-OH) y 6.53-6.83 ppm (m, 2H; Ar-H).

(±)-2-Carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-formil-5-(3-oxo-butil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (21).

A una solución de 225 mg (0.732 mmoles) de (±)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-5-formil,2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (15) en tetrahidrofurano anhidro (5ml), con agitación magnética y a 0°C, se adicionaron 0.12 ml (65.51 mg, 1.464 mmoles) de metil-vinil-cetona recién destilada y 3 gotas de 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]-non-5-eno (DBN). Después de 3.5 horas la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 300 mg de un aceite amarillo.

(±)-2-Carboetoxi-6,7-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-espiro-[1H-2-benzazepin-5,4'-ciclohexenona] (22).

El crudo de la reacción anterior 21, 300 mg, se disolvió en 20 ml de una solución de etanol-etóxido de sodio y se calentó a reflujo con agitación magnética. Después de 45 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua, luego con solución acuosa de cloruro de amonio, se evaporó el etanol a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se evaporó el acetato de etilo a presión reducida para dar lugar a un aceite café rojizo que se purificó por c.c.p., desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20) obteniéndose 170 mg (0.473 mmoles, 65%) de un sólido cristalino blanco con p.f.= 135.5-136.5°C (acetato de etilo-hexano).

u.v. (MeOH) λ máx. (log ε) 236 (4.22) y 285 nm (3.34).

i.r. (película) ν máx. 2850 (Ar-OCH₃), 1705 (-N-COO-) y 1685 cm⁻¹ (C=C-C=O).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.23 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O-}$), 1.86-2.73 (m, 7H; $-\text{CH}_2\text{CHa-N-}$, $-\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.23-3.6 (m, 1H; $-\text{CH}_2\text{-CHb-N-}$), 3.73 (s, 3H; Ar-OCH_3), 3.81 (s, 3H; Ar-OCH_3), 3.86-4.23 (m, 3H; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O-}$, Ar-CHa-N-), 4.5-4.76 (m, 1H; Ar-CHb-N-), 5.88 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H; $-\text{CO-CH=CH-}$), 6.78 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H; Ar-H_4), 6.83-6.93 (m, 1H; Ar-H_5) y 7.03 ppm (dd, $J=10\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H; $-\text{CO-CH=CH-}$).

E.M. e/m (intensidad, %) 359 (83.1), 330 (100), 151 (70.7) y 115 (69.2).

(\pm)-N-Carboetoxi-N-desmetil-licoraminona (23).

Se disolvieron en diclorometano anhidro (5 ml) a 0°C , 0.6 ml (502 mg, 5.56 mmoles) de sulfuro de dietilo y 190 mg (1.42 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro. Posteriormente la mezcla se colocó a temperatura ambiente y se adicionó lentamente una solución de 170 mg (0.473 mmoles) de (\pm)-2-carboetoxi-6,7-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidroespiro-[1H-2-benzazepin-5,4'-ciclohexenona] (22) en diclorometano anhidro (3 ml). Una vez terminada la adición se continuó agitando a temperatura ambiente por espacio de 24 horas, después la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con cloroformo, los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del cloroformo a presión reducida se obtuvieron 150 mg de un aceite amarillo el cual se purificó por c.c.p., desarrolada en hexano-acetato de etilo (70:30), de la cual se obtuvieron 122.5 mg (0.355 mmoles, 75%) de 23 en forma de un aceite incoloro y 23.5 mg (0.07 mmoles, 15%) del fenol 24 en forma de un sólido blanco con p.f.= $179\text{-}180^\circ\text{C}$ (cloroformo-hexano).

Datos compuesto 23.

i.r. (película) ν máx. 3020 (Ar-H), 2850 (Ar-OCH_3), 1735 (C=O) y 1700 cm^{-1} ($-\text{N-COO-}$).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.18 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O-}$), 1.6-2.4 (m, 7H; $-\text{CH}_2\text{-CHa-N}$, $-\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.56 (dd, $J=18\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H; $-\text{OCH-CHec-C=O}$), 2.98 (dd, $J=18\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H; $-\text{OCH-CHax-C=O}$), 3.03-3.43 (m, 1H; $-\text{CH}_2\text{-CHb-N}$),

3.82 (s, 3H; Ar-OCH₃), 3.86-4.23 (m, 3H; CH₃-CH₂O-, Ar-CH_a-N), 4.7 (t, J=3Hz, 1H; -OCH-CH₂-C=O), 4.7-5.0 (m, 1H; Ar-CH_b-N) y 6.56-6.86 ppm (m, 2H; Ar-H).

Datos compuesto 24.

i.r. CDCl₃-(CD₃)₂CO δ 1.2 (t, J=7Hz, 3H; CH₃-CH₂O-), 1.63-2.43 (m, 7H; -CO-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH_a-N), 2.63 (dd, J=17Hz, J=3Hz, 1H; -OCH-CH_{ec}-C=O), 2.93 (dd, J=17Hz, J=3Hz, 1H; -OCH-CH_{ax}-C=O), 3.06-3.5 (m, 1H; --CH₂-CH_b-N), 3.9-4.56 (m, 4H; CH₃-CH₂O-, Ar-CH_a-N, Ar-OH, intercambiable con D₂O), 4.7 (t, J=3Hz, 1H; -OCH-CH₂-C=O), 4.7-5.0 (m, 1H; --Ar-CH_b-N) y 6.66 ppm (s, 2H; Ar-H).

E.M. e/m (intensidad, %) 331 (40.7), 303.5 (19.7), 302.5 (100) y 258 (8.5).

Preparación de (+)-N-carboetoxi-N-desmetil-licoraminona (23) a partir de (+)-N,O-bisdesmetil-N-carboetoxi-licoraminona (24).

A una solución de 20 mg (0.06 mmoles) del fenol 24 en acetona anhidra (2 ml) se adicionaron aproximadamente 20 mg (0.144 mmoles) de carbonato de potasio y 0.05 ml (0.114 mg, 0.803 mmoles) de yoduro de metilo. La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente por espacio de 14 horas. Después se diluyó con agua, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y por evaporación del acetato de etilo a presión reducida se obtuvieron 22 mg de un aceite ligeramente amarillo, el cual se purificó por c.c.p. desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) conduciendo a 21.7 mg (0.06 mmoles, 100%) del compuesto 23 en forma de un aceite incoloro.

(+)-Licoramina.

A una suspensión de 39 mg (1.02 mmoles) de hidruro doble de litio y aluminio en dimetoxietano anhidro, con agitación magné-

tica, a -78°C , se adicionó lentamente una solución de 90 mg (0.26 mmoles) de (+)-N-carboetoxi-N-desmetil-licoraminona (23) en dioxetano anhidro (1.5 ml). Una vez terminada la adición se continuó agitando por espacio de 30 minutos, posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se calentó a reflujo por 15 minutos, después se adicionó gota a gota en baño de hielo una solución acuosa de sulfato de sodio, se diluyó con una solución diluida de hidróxido de sodio y se extrajo exhaustivamente con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el éter a presión reducida obteniéndose 60 mg de un aceite amarillo el cual se purificó por c.c.p., desarrollada en trimetil amina-metanol (15%): cloroformo (0.5:99.5), de la cual se obtuvieron 57 mg (0.197 mmoles, 76%) de un aceite ligeramente amarillo.

i.r. (película) ν máx. 3380 (-OH), 3020 (Ar-H), 2815 (Ar- OCH_3) y 1600 y 1510 cm^{-1} (C=C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 1.3-2.13 (m, 8H; $-\text{CH}_a-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_{\text{ec}}-\text{N}$), 2.4 (s, 3H; N- CH_3), 2.3-2.43 y 2.5-2.63 (2m, 1H; $-\text{OCH}-\text{CH}_{\text{ec}}-\text{CHOH}-$), 2.9 (s, 1H; -OH, intercambiable con D_2O), 3.06 (ddd, $J=15\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_{\text{ax}}-\text{N}$), 3.6 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H; Ar- $\text{CH}_{\text{ec}}-\text{N}$), 3.86 (s, 3H; Ar- OCH_3), 4.0 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H; Ar- $\text{CH}_{\text{ax}}-\text{N}$), 4.0-4.16 (m, $W_{\frac{1}{2}}=9\text{Hz}$, 1H; $-\text{CH}-\text{OH}$), 4.33 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H; $-\text{OCH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$), 6.56 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H; Ar- H_4) y 6.66 ppm (d, $J=8\text{Hz}$, 1H; Ar- H_5).

E.M. e/m (intensidad, %) 289 (61.4), 288 (100), 187 (11.7) y 115 (15.5).



CONCLUSIONES:

- 1) Se describe un nuevo método para la síntesis total de alcaloides de las Amarilidaceas serie de la Galantamina, que ha sido aplicado en la preparación de la (+)-Licoramina.
- 2) Se reportan dos condiciones novedosas para la elaboración de sistemas tetrahydrobenzoazepina, a partir de uretanos, consistiendo las primeras en el uso de ácido yodhídrico, clorometil-metil-éter en ácido acético glacial y las segundas utilizando primero for--maldehído en medio básico, con posterior tratamiento del intermediario con cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico a re--flujo en benceno.
- 3) El método desarrollado presenta la innovación del uso de un sistema ácido duro-nucleófilo blando, para la desmetilación situselectiva del éter metílico en posición 6 y conseguir la posterior elaboración del sistema básico de las galantaminas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Wildman, W.C., en "The Alkaloids", vol.11, p.307; Manske, R.H.F., Editor; Academic Press, N.Y. (1968).
2. Wildman, W.C., en "Chemistry of the Alkaloids", p.151; Pelletier, F.W., Editor; Van Nostrand Reinhold Co., N.Y. (1970).
3. Fuganti, C., en "The Alkaloids", vol.15, p.83; Manske, R.H.F., Editor; Academic Press, N.Y. (1975).
4. Jeffs, P.W., en MTP International Review of Science, Organic Chemistry Series. "Alkaloids", vol.9, p.273; Wiesner, K., Editor; Butterworths University Park Press.
5. Stevens, R.V., Acc. Chem. Res., 10, 193 (1977).
6. Stevens, R.V., en "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 3, p.439; ApSimon, J., Editor; Wiley-Interscience, N.Y. (1977).
7. Tsuda, Y., Heterocycles, 10, 555 (1978).
8. Jimenez, A., Santos, A., Alonso, G. y Vazquez, D., Biochem. Biophys. Acta, 425, 325 (1976).
9. Kametani, T., Seino, C., Yamaki, K., Shibuya, S., Fukumoto, K., Kigasawa, K., Satoh, F., Hiiragi, M. y Hayasaka, T., J. Chem. Soc. C, 1043 (1971).
10. Furusawa, E., Furusawa, S., Lee, J.Y.B. y Patanavanich, S., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 152, 186 (1976).
11. Kondo, H., Tomimura, K. e Ishiwata, S., J. Pharm. Soc. Japan, 52, 433 (1932).
12. Kondo, H. e Ishiwata, S., Ber., 70, 2427 (1937).
13. Barton, D.H.R. y Cohen, T., Festschr. Prof. Dr. Arthur Stoll. Siebzigstea Geburtstag 1957 p.117 (1957).
14. Barton, D.H.R., Kirby, G.W., Taylor, J.B. y Thomas, G.M., J. Chem. Soc., 4545 (1963).
15. Barton, D.H.R. y Kirby, G.W., J. Chem. Soc., 806 (1962).
16. Franck, B. y Lubs, H.J., Justus Liebigs Ann. Chem., 720, 131 (1968).

17. Kametani, T., Yamaki, K., Yagi, H. y Fukumoto, K., J. Chem. Soc. C, 2602 (1969).
18. Kametani, T., Shishido, K., Hayashi, E., Seino, C., Kohono, T., Shibuya, S. y Fukumoto, K., J. Org. Chem., 36, 1295 (1971).
19. Kametani, T., Yamaki, K., Terui, T., Shibuya, S. y Fukumoto, K., J. Chem. Soc. C, 1513 (1972).
20. Kametani, T., Yamaki, K. y Terui, T., J. Heterocycl. Chem., 10, 35 (1973).
21. Shimizu, K., Tomioka, K., Yamada, S. y Koga, K., Chem. Pharm. Bull., 26, 3765 (1978).
22. Hazama, N., Irie, H., Mizutani, T., Shingu, T., Takada, M., Uyeo, S. y Yoshitake, A., J. Chem. Soc. C, 2947 (1968).
23. Misaka, Y., Mizutani, T., Sekido, M. y Uyeo, S., J. Chem. Soc. C, 2954 (1968).
24. Schultz, A.G., Yee, Y.K. y Berger, M.H., J. Am. Chem. Soc., 99, 8065 (1977).
25. Martin, S.F. y Garrison, P.J., J. Org. Chem., 47, 1513 (1982).
26. Corey, E.J., Pure and Appl. Chem., 14, 19 (1967).
27. Corey, E.J., Quart. Revs., 25, 455 (1971).
28. Gokel, G.W., J. Org. Chem., 44, 4640 (1979).
29. Stowel, J.C., en "Carbanions in Organic Synthesis"; John Wiley and Sons, Inc. N.Y. (1979).
30. Reagents for Organic Synthesis; Fieser, M., vol.1, p.1252; John Wiley and Sons, Inc. N.Y. (1967).
31. Sánchez, I.H. y Tallabs, F.R., Chem. Letters, 891 (1981).
32. Noland, W.E., Chem. Revs., 55, 137 (1955).
33. Jacobson, R.M., Tetrahedron Lett., 3215 (1974).
34. Satoh, T. y Suzuki, S., Tetrahedron Lett., 4555 (1969).
35. Soontag, N.D.V., Chem. Revs., 52, 237 (1953).
36. Fieser, L.F., J. Am. Chem. Soc., 76, 1945 (1954).

37. Una variante de la reacción de amido alquilación aromática intramolecular de Ben-Ishai, por ejemplo ver:
- a) Ben-Ishai, D., Peled, N. y Sataty, I., *Tetrahedron Lett.*, 21, 569 (1980).
 - b) Danishefsky, S. y Berman, E., *Tetrahedron Lett.*, 21, 4819 (1980).
38. Vedejs, E. y Fuchs, P.L., *J. Org. Chem.*, 36, 366 (1971).
39. Ulrich, H., Rao, D.V., Tucker, B. y Sayigh, A.A.R., *J. Org. Chem.*, 39, 2437 (1974).
40. Carroll, J.F., Kulkowit, S. y McKervey, M.A., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 507 (1980).
41. a) Feutrill, G.I. y Mirrington, R.N., *Tetrahedron Lett.*, 1327 (1970).
- b) Feutrill, G.I. y Mirrington, R.N., *Aust. J. Chem.*, 25, 1719, 1731 (1972).
42. Fuji, K., Ichikawa, K., Node, M. y Fujita, E., *J. Org. Chem.*, 44, 1661 (1979).
43. Node, M., Nishide, K., Sai, M., Ichikawa, K., Fuji, K. y Fujita, E., *Chemistry Letters*, 97 (1979).
44. Node, M., Nishide, K., Fuji, K. y Fujita, E., *J. Org. Chem.*, 45, 4275 (1980).
45. Node, M., Nishide, K., Sai, M., Fuji, K. y Fujita, E., *J. Org. Chem.*, 46, 1991 (1981).
46. Jung, M.E., *Tetrahedron*, 32, 3 (1976).
47. Gawley, R.E., *Synthesis*, 777 (1976).
48. a) Friedman, O.M., Parameswaran, K.N. y Burstein, S., *J. Med. Chem.*, 6, 227 (1963).
- b) Weiss, B., *J. Org. Chem.*, 30, 2483 (1965).
49. Nystrom, R.F., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2544 (1955).