

00573.  
lej.  
5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PRIMERA PARTE

- a- Preparación de 2-Bencil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazinas sustituidas.
- b- Síntesis total formal de O-metil joubertiamina.

SEGUNDA PARTE

Síntesis de (+) N-metansulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4 - Metilaminoetil-ciclohex-2-en-1-ona un sintón avanzado en la síntesis total de alcaloides del género Sceletium (Aizoaceae).

TERCERA PARTE

Estudio de la transformación perezona-pipitzol catalizada por trifloruro de boro.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA:

RICARDO YAÑEZ ORTEGA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

00573.  
lej.  
5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PRIMERA PARTE

- a- Preparación de 2-Bencil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazinas sustituidas.
- b- Síntesis total formal de O-metil joubertiamina.

SEGUNDA PARTE

Síntesis de ( $\pm$ ) N-metansulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4 - Metilaminoetil-ciclohex-2-en-1-ona un sintón avanzado en la síntesis total de alcaloides del género Sceletium (Aizoaceae).

TERCERA PARTE

Estudio de la transformación perezona-pipitzol catalizada por trifloruro de boro.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA:  
RICARDO YAÑEZ ORTEGA

México, D. F.

Julio 1983

## INDICE

### PRIMERA PARTE

- a.- Preparación de 2-bencil-4,4,6-trimetil-5,6- dihidro  
-I,3-oxazinas sustituidas.
- b.- Síntesis total formal de O-Metil joubertiamina.

Introducción	1
Discusión	5
Parte Experimental	13
Conclusiones	23

### SEGUNDA PARTE

Síntesis de (+) N-metansulfonil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)  
-4-metilaminoetil-ciclohex-2-en-I-ona, un sintón avanza-  
do en la síntesis total de alcaloides del genero Sceletium  
(Aizoaceae)

Introducción	24
Discusión	30
Parte Experimental	37
Conclusiones	48

### TERCERA PARTE

Estudio de la transformación perezona-pipitzol catalizada  
por trifluoruro de boro.

Introducción	49
Discusión	54
Parte Experimental	60
Conclusiones	63

BIBLIOGRAFIA	64
--------------	----

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

00573  
les.  
5

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. FRANCISCO SANCHEZ-VIESCA  
SECRETARIO: DR. EUGENE BRATOEFF  
VOCAL: DR. LUIS A. MALDONADO GRANIEL  
PRIMER SUPLENTE: DR. GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA  
SEGUNDO SUPLENTE: DR. EDUARDO DIAZ TORRES

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN:  
EL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA DE LA DIVISION  
DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUIMICA,  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

SUSTENTANTE:

Q.F.B. RICARDO YAÑEZ ORTEGA

ASESOR DEL TEMA:

DR. IGANCIO H. SANCHEZ FLORES.

## PRIMERA PARTE

- A) Preparación de 2-bencil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazinas sustituidas.
  
- B) Síntesis total formal de O-Metil joubertiamina.

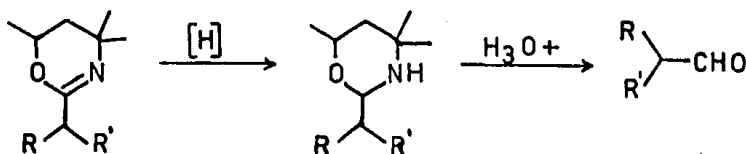
## INTRODUCCION

Dentro de los puntos que debe ser considerados para realizar la síntesis de un compuesto orgánico, uno que reviste gran importancia, es el de la manipulación adecuada de los grupos funcionales presentes en la molécula. Del gran número de grupos funcionales que existen, es el carbonilo al que mas frecuentemente se recurre, ya sea para realizar una adición de tipo 1,2 sobre éste; adición de tipo 1,4 si existe adyacente a un doble enlace; o simplemente para impartir un carácter ácido a los protones  $\alpha$  a él, pudiendo de esta forma generar un anión estabilizado que puede ser utilizado en procesos alquilativos y/o adición. En nuestros estudios de alcaloides del Sceletium el carbonilo (ésta vez, como aldehído), también tiene un papel importante. En este punto cabe mencionar que si bien, en teoría, los aldehídos que poseen hidrógenos en la posición, pueden ser utilizados en procesos alquilativos, rara vez son utilizados como tales, puesto que éstos tienden a dar condensaciones de tipo aldólico, antes que producto de alquilación, es por esta razón que en este tipo de reacciones se utilizan precursores o equivalentes sintéticos de ellos.

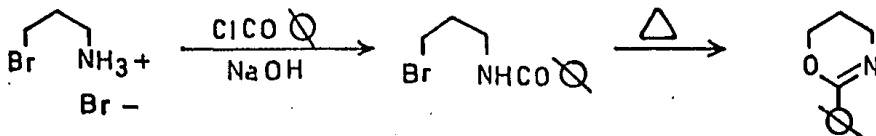
Dentro de los compuestos que pueden ser utilizados como equivalentes sintéticos de aldehídos, estan los nitrilos, ácidos, ésteres, compuestos nitro y oxazinas. Estas últimas han sido desarrolladas recientemente en este uso por Meyers<sup>I</sup>, y son de gran interés las 2-alkil-5,6-dihidro-1, 3-oxazinas

en la síntesis de alcaloides del Sceletium puesto que al ser sometidas a un proceso alquilativo, solo se mono-alquilan.

La oxazina después de ser alquilada, es reducida en condiciones suaves y posteriormente hidrolizada al aldehído correspondiente.



Existen varios métodos para la preparación de 5,6-dihidro-1,3-4H-oxazinas. El primer método fue reportado por Gabriel y Efeldt<sup>2</sup> en 1891 y consiste en la benzoilación de  $\gamma$ -bromo-propilamina y posterior ciclización por calentamiento de la bromoamida resultante esquema (I)

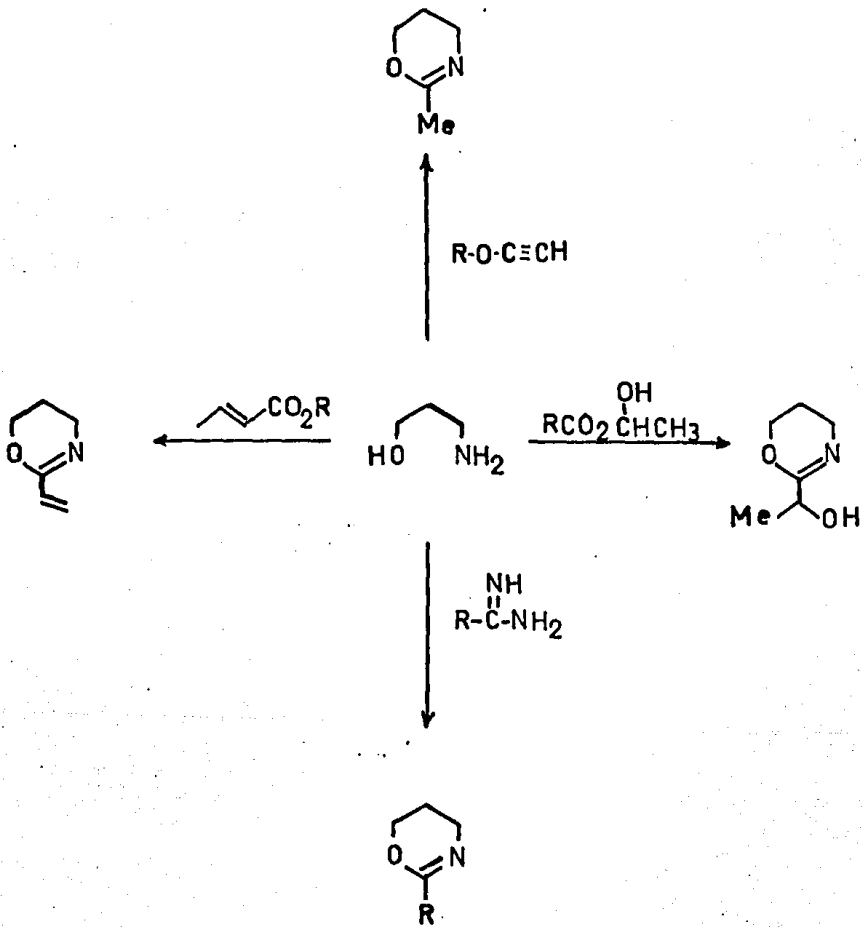


ESQUEMA I



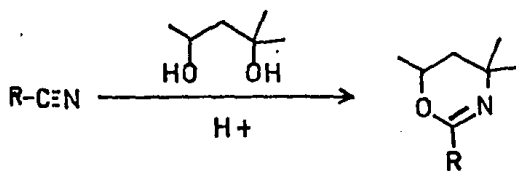
Variando el cloruro de ácido se prepararon varias 2-alquil y 2-aryl-oxazinas.

Las propanolaminas han sido utilizadas en la elaboración de 5,6-dihidro-1,3-4H-oxazinas. Utilizando para ellos varios reactivos ciclizantes,<sup>3</sup> los que se resumen en el esquema (2)



ESQUEMA 2

En 1957 Tillmanns y Ritter,<sup>4</sup> describieron la formación de este tipo de heterociclos, haciendo reaccionar 2-metil-2,4-pentandiol con diversos nitrilos en medio ácido.



El presente estudio está constituido por dos partes. La primera de ellas trata sobre la preparación de varias 2-bencil-5,6-dihidro-1,3-4H-oxazinas sustituidas, a partir de 2-metil-2,4-pentandiol y arilacetoneitrilos, introduciendo como innovación el uso de  $\text{BF}_3$  como catalizador ácido, para este tipo de reacción. En la segunda parte se hace uso de la 2-(4-metoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina como equivalente sintético del arilacetaldehído correspondiente, en la síntesis formal del alcaloide O-Metil Joubertiamina.<sup>5</sup>

## DISCUSION

El método para preparar 5,6-dihidro-1,3-oxazinas, por medio de una ciclodeshidratación utilizando 2-metil-2,4-pentandiol y un nitrilo en medio ácido, fue descrito por primera vez en 1957 por Tillmans y Ritter,<sup>4</sup> quienes utilizaron ácido sulfúrico al 92% obteniendo un rendimiento de 44% para la 2-metil-oxazina. En 1976 Meyers,<sup>1</sup> mediante este mismo proceso pero utilizando ácido sulfúrico al 96%, obtuvo un rendimiento de 65% para la 2-metil-oxazina y 50% para la 2-benciloxazina.

En base a estos antecedentes, nuestro primer intento en la preparación de 2-bencil-oxazinas sustituidas, fue el de hacer reaccionar 2-metil-2,4-pentandiol y el nitrilo correspondiente en ácido sulfúrico al 96%.

Si bien en estas condiciones, se obtiene la 2-benciloxazina con el rendimiento reportado, al introducir en el anillo sustituyentes metoxilo y metilendioxilo, no se observa la formación del heterociclo deseado, también se utilizaron ácido polifosfórico y mezclas ácido acético-sulfúrico, sin resultado satisfactorio en cuanto a la obtención de la oxazina. Al hacer reaccionar un equivalente de 2-metil-2,4-pentandiol, 1 eq. de fenilacetronitrilo y 2 eq. de trifluoruro de boro, en cloroformo anhídrido a temperatura ambiente por 15 horas, se obtiene la oxazina correspondiente en un 40% de rendimiento. Si bien este rendimiento es menor que el reportado por Meyers para la 2-bencil-oxazina, el método es adecuado

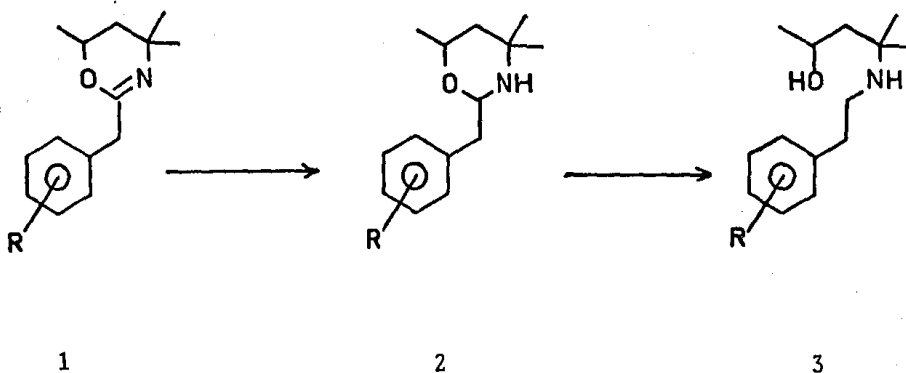
do para la obtención de 2-bencil-oxazinas sustituidas que -- por el método de Meyers no es posible preparar, (Tabla I).

La formación de la oxazina se comprueba fácilmente por medios espectroscópicos, ya que en el infrarrojo se observa la desaparición de la banda característica para nitrilo y aparece una banda intensa, característica para todas las oxazinas, de  $1660$  a  $1665\text{ cm}^{-1}$ , atribuida a la vibración C=N.

En R.M.P. se observa que el singulete bencílico del arilcetonitrilo se desplaza a campo bajo en la oxazina, apareciendo en 3.37 para la 2-bencil-oxazina sin sustituir y en 3.47 para las 2-bencil-oxazinas sustituidas. El metino base del éter y el metileno de la posición 5 se encuentran como un sistema ABX con JAB=14 Hz, JBX=3 Hz y JAX=0 Hz, apareciendo el metino como un multiplete entre 4.07 y 4.13. Uno de los hidrógenos del metileno de la posición 5 aparece en 1.30 para todas las oxazinas y el otro de 1.67 a 1.73 p.p.m. El metilo de la posición 6 se encuentra como un doblete, J=6 Hz en 2.20 para todas las oxazinas, los metilos de la posición 4 aparecen como singuletes de 1.17 a 1.27 p.p.m.

Todas las oxazinas obtenidas fueron reducidas al hemiaminal correspondiente con  $\text{NaBH}_4$ , manteniendo la temperatura entre  $-35$  y  $-45^\circ\text{C}$  controlando el pH de la solución entre 6 y 8 adicionando pequeñas cantidades de HCl 9 N (el pH de la solución tiende a incrementar conforme avanza la reacción). Es importante mantener estas condiciones durante toda la reducción, pues se ha observado que al aumentar la temperatura, aumenta la cantidad de aminoalcohol 3, producido por el ata-

que del hidruro al hemiaminal 2. Por otro lado si el pH de la solución es suficientemente ácido (entre 3-5, debido a un exceso de HCl 9N), la cantidad de amino alcohol también se incrementa.



La hidrólisis del hemiaminal al aldehído, se llevó a cabo refluendo éste en ácido oxálico 2.7 M por 2 horas o en ácido acético al 90%. En ambos casos no fue posible aislar el arilacetaldehído, probablemente porque en estas condiciones se llevan a cabo condensaciones aldólicas.

Por esta razón, se aisló cada aldehído como su semicarbazona, haciendo reaccionar el hemiaminal con 5 equivalentes de clorhidrato de semicarbazida en etanol a reflujo por 30 minutos, obteniendo rendimientos de 61 a 68% (Tabla I).

Las semicarbazonas de los arilacetaldehidos preparados muestran en I.R las bandas características para la vibración N-H entre 3470 y 3160  $\text{cm}^{-1}$ . En todos los casos, las bandas debidas a la vibración C=N y C=O se sobreponen, exceptuando el caso de la semicarbazona del fenilacetaldehido, en la que la vibración C=N aparecen en 1710 y la vibración C=O en 1680  $\text{cm}^{-1}$ . En R.M.P. las señales características de las semicarbazonas son: en 10 p.p.m. un singulete para el hidrógeno -NH-. En el caso de los compuestos con sustitución aparece de 7.3 a 7.33 un triplete con  $J=6$  Hz, esta señal para el derivado no sustituido aparece en 7.4 p.p.m. y corresponde al protón -CH=N-. De 6.05 a 6.17 p.p.m. se encuentra un single te para -NH<sub>2</sub>.

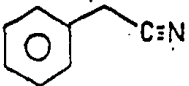
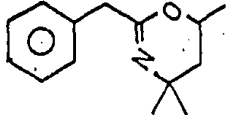
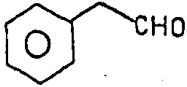
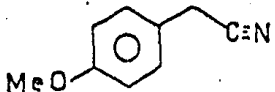
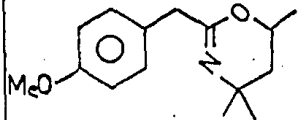
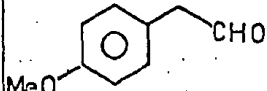
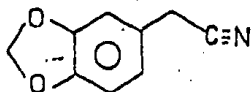
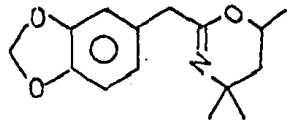
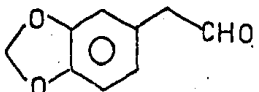
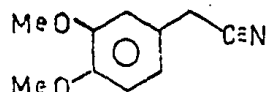
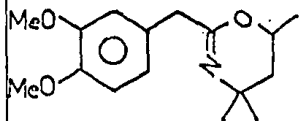
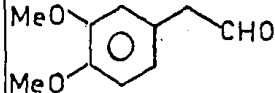
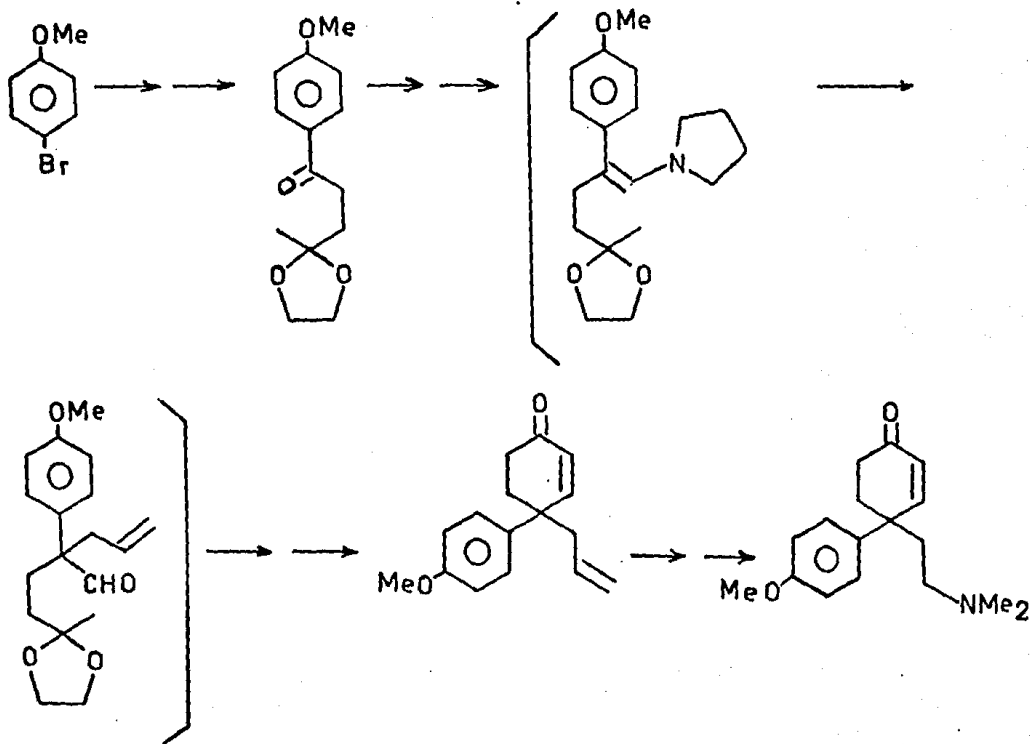
NITRILO	OXAZINA	ALDEHIDO (aislado como semi- carbazona)	RENDIMIENTO %	
			OXAZINA	SEMICARBAZONA (a partir de- tetrahidro oxazina)
			40	67
			31	65
			29	68
			26	61

Tabla 1

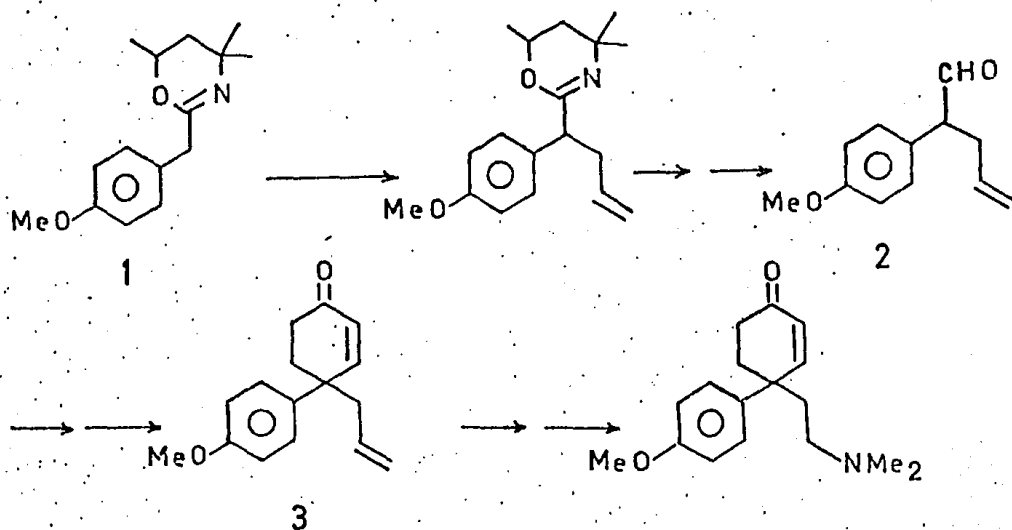
En 1978, Martin y Puckette<sup>5</sup> describieron la síntesis total de O-metil Joubertamina y la de Joubertamina. El esquema de síntesis seguido por ellos, es el siguiente, (esquema 3).



ESQUEMA 3



En nuestro estudio se utilizó la 2-(4-metoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina (1), en la elaboración de 2-(4-metoxifenil)-4-pentalenal (2). Este aldehído al adicionarsele metil-vinil cetona y posteriormente tratamiento ácido, produce la enona (3),<sup>6</sup> que por ozonolisis y aminación reductiva produce O-metil joubertiamina, (esquema 4).



ESQUEMA 4

El aldehído (2) es obtenido de la siguiente manera: La alquilación de la oxazina (1) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  con bromuro de alilo y utilizando como base n-butil litio, produce  $\alpha$ -alil-2-(4-metoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina. Como un líquido viscoso en 91% de rendimiento. El espectro de I.R. muestra en  $2840\text{ cm}^{-1}$  sobretono de  $-\text{OCH}_3$  y en  $1665\text{ cm}^{-1}$  la vibración  $\text{C}=\text{N}$  de la oxazina. En R.M.P. aparece en 5.83 un multiplete que integra para un protón vinílico, en 5.10 otro multiplete para dos protones vinílicos, en 3.47 un triplete  $j=9\text{ Hz}$ , para el metino bencílico y en 2.77 p.p.m. un multiplete para el metileno alílico.

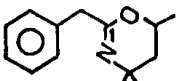
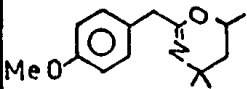
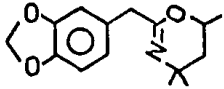
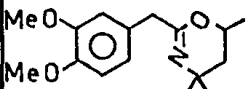
La oxazina es reducida con  $\text{NaBH}_4$  de  $-35$  a  $-45^{\circ}\text{C}$ , en una mezcla de THF: etanol (1:1), produciendo  $\alpha$ -alil-2-(4-metoxibencil)-4,4,6-trimetil-tetrahidro-1,3-oxazina como un líquido incoloro, la cual sin ser purificada, es hidrolizada con ácido acético al 90%, para producir el aldehído (2) como un líquido incoloro en 70% de rendimiento, el espectro de I.R. de este compuesto muestra en 1730 la vibración  $\text{C}=\text{O}$  del aldehído alifático, que se comprueba con la banda en  $2720\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}-\text{H}$  en aldehído. En R.M.P. se observa en 9.80 un doblete,  $J=1.5\text{ Hz}$  para el protón del aldehído, en 7.18 y 7.00 dos dobletes  $J=9\text{ Hz}$ , para los protones aromáticos, en 5.73 y 5.10 dos multipletes para los tres protones vinílicos y en 3.83 p.p.m. un singulete para  $-\text{OCH}_3$ .

## PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento general para la preparación de 5,6-dihidro-1,3-oxazina.

El arilacetnitrilo se disuelve en cloroformo seco y en fría a 0°C, se adicionan 2 equivalentes de eterato de BF<sub>3</sub>, y posteriormente gota a gota se agrega 1 equivalente de 2-metil-2, 4-pentanodiol. Después de esta adición, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita magnéticamente durante 15 horas, despues de las cuales la mezcla de reacción se vierte en agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de so dio anhidro y el disolvente es evaporado a presión reducida.

El crudo de reacción es. destilado a vacío, obteniéndo como producto un líquido viscoso amarillo.

OXAZINA	Punto de °C ebullición (mm Hg)
	124-126 (10) 110-114 (8)
	123 (3)
	135 (4)
	145 (2)

2-Bencil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina

I.R. (película) v máx: 3000 (C-H aromático), 2950 y 2915 (C-H alifático), 1660 (C=N oxazina) y 715, 695  $\text{cm}^{-1}$  (monosustitución).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36 (m, 5H, Ar-H) 4.07 (m, 1H, CH-O), 3.47 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 1.67 (dd, JAB=14 Hz, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina), 1.30 (d, JAB=14 Hz, JAX O, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina), 1.23 y 1.17 p.p.m. (2s, 9H, 3 metilos).

2-(4-Metoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina.

I.R. (película) v máx: 2970 y 2980 (C-H alcano), 2835 (Ar- $\text{OCH}_3$ ), 1660 (C=N oxazina) y 1525  $\text{cm}^{-1}$  (C-C aromático).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.3 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 4.1 (m, 1H, CH-O), 3.8 (s, 3H, Ar- $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -), 1.7 (dd, JAB=14 Hz, JBX=3 Hz, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina), 1.3 (d, JAB=14 Hz, JAX O, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina); 1.23, 1.20 y 1.17 p.p.m. (3s, 9H, 3 metilos).

2-(3,4-Metilendioxiobencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina.

I.R. (KBr) v máx: 2980 y 2940 (C-H alifático), 1665 (C=N oxazina), 1480 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (C-C aromático).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.87 (d,  $J=9$  Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, Ar-H), 6.0 (s, 2H,  $\text{CH}_2(\text{O})_2$ ), 4.13 (m, 1H, CH-O), 3.37 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -), 1.73 (dd,  $J_{AB}=14$  Hz,  $J_{BX}=3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina), 1.33 (d,  $J_{AB}=14$  Hz, JAX O, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina); 1.27, 1.23, 1.20 y 1.17 p.p.m. (4s, 9H, 3 metilos).

2-(3,4-Dimetoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3 oxazina.

I.R. (película)  $\nu$  máx: 3060 (C-H aromático), 2970 y 2940 (C-H alifático), 2840 (Ar- $\text{OCH}_3$ ), 1660 (C=N oxazina) y 1525  $\text{cm}^{-1}$  (C-C aromático).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.93 (d,  $J=10.5$  Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 4.1 (m, 1H, CH-O), 3.87 (s, 6H, Ar- $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -), 1.17 (dd,  $J_{AB}=14$  Hz,  $J_{BX}=3$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina), 1.3 (d,  $J_{AB}=14$  Hz, JAX O, 1H,  $\text{H}_5$  oxazina); 1.23, 1.20 y 1.17 (3s, 9H, 3 metilos).

Procedimiento general para la reducción de dihidroxazinas a tetrahidroxazinas.

La dihidroxazina se disuelve en una mezcla de etanol THF (1:1) y se enfría de  $-35$  a  $-45^{\circ}\text{C}$ , se lleva a pH 7 con HCl 9N y se agita magnéticamente. Se disuelve un equivalente de  $\text{NaBH}_4$  en la mínima cantidad de agua (0.1 mol en 4-5 ml de agua) y se agrega una gota de NaOH al 40%.

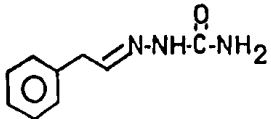
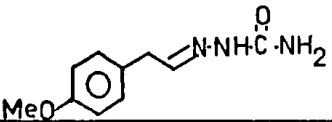
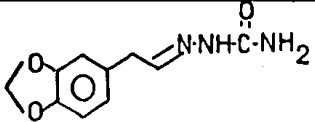
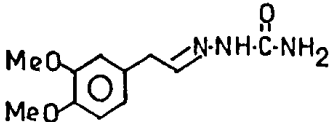
La solución de borohidruro de sodio se adiciona gota a gota a la dihidroxazina, el pH de la solución es mantenido entre 6 y 8 adicionando HCl 9N.

Durante la reducción es importante mantener la temperatura entre  $-35$  y  $-45^{\circ}\text{C}$ . Al término de la adición la mezcla de reacción se agita por 5 minutos más y se vierte sobre agua-hielo, el pH se hace básico adicionando sosa al 20% y el producto se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua y son secados sobre sulfato de sodio anhidro. El éter es evaporado en rotavapor.

El crudo de reacción así obtenido, se hace reaccionar con clorhidrato de semicarbazida para obtener directamente la semicarbazona del arilacetaldehído.

Procedimiento general para la obtención de semicarbazonas.

La tetrahidroxazina cruda, se disuelve en etanol absoluto y se agregan 5 equivalentes de clorhidrato de semicarbazida la mezcla se refluja por 30 minutos. Al término de la reacción se evapora el etanol, el residuo se suspende en agua y se extrae la semicarbazona con una mezcla de acetato de etilo:T.H.F.

SEMICARBAZONA	P. Fusión °C
	149-150
	165-166
	165-166
	154-155

## SEMICARBAZONA DEL FENIL ACETALDEHIDO

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 3470, 3270 y 3160 (N-H), 3060 y 3040 (C-H aromático) 1710 (C=N), 1680 (C=O), 1585 (C=C aromático).

R.M.P. ( $C_2D_6O$  + DMSO)  $\delta$ : 10 (1s, 1H, -NH-) 7.37 (1s, 5H, ArH), 7.4 (t, J=6 Hz, 1H,  $\underline{CH=N}$ ) 6.17 (1s, 2H,  $\underline{NH_2}$ ), 3.53 p.p.m. (d, J=6 H, 2H, Ar- $\underline{CH_2}$ -).

## SEMICARBAZONA DEL 4-METOXIFENIL ACETALDEHIDO

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 3470, 3220 y 3160 (N-H), 3060 (C-H aromático), 2960 y 2920 (C-H alifático) 2840 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 1700 (C=O y C=N), 1580  $cm^{-1}$  (C=C aromático).

R.M.P. ( $C_2D_6O$  + DMSO)  $\delta$ : 9.95 (s, 1H, -NH-), 7.33 (t=J=6 Hz, 1H,  $\underline{CH=N}$ ), 7.23 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 6.1 (s, 2H,  $\underline{NH_2}$ ) 3.77 (1s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.4 p.p.m. (d, J=6 Hz, 2H, Ar- $\underline{CH_2}$ -).



### SEMICARBAZONA DEL 3,4-DIMETOXIFENIL ACETALDEHIDO

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 3470, 3280 y 3180 (N-H), 3050 (C-H aromático), 2920 (C-H alifático), 1710 (C=O y C=N) 1580 (C=C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub> + DMSO)  $\delta$ : 10 (1s, 1H, -NH-) 7.3 (t, J=6 Hz, 1H, CH=N), 6.87 (m, 3H, Ar-H) 6.13 (1s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 6.03 (1s, 2H-O-CH<sub>2</sub>-O-) 3.43 (d, J=6 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-).

### SEMICARBAZONA DEL 3,4-METILENDIOXIFENIL ACETALDEHIDO

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 3460, 3420, 3280 y 3180 (N-H), 3040 (C-H aromático) 2960 y 2940 (C-H alifático), 2840 (Ar-OCH<sub>3</sub>) 1690 (C=O y C=N), 1595 (C=C aromático) y 1540 cm<sup>-1</sup> (C-C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub> + DMSO)  $\delta$ : 10 (1s, 1H, -NH-), 7.33 (t, J=6 Hz, 1H, CH=N), 6.9 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H) 6.83 (1s, 1H, ArH) 6.8 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 6.05 (1s, 2H, -NH<sub>2</sub>) 3.83 (1s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.47 (d, J=6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>-).

$\alpha$ -Alil-2-(4-metoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina.

En un matraz flameado y con atmósfera de nitrógeno, son adicionados 247 mg (1 mmol) de 2-(4-metoxibencil)-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3-oxazina en T.H.F. anhidro. La solución se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  con un baño de acetona-hielo seco y se agita magnéticamente, a esta temperatura se adicionan 1.1 equivalentes de butil litio en hexano y 1.1 equivalentes de bromuro de alilo en T.H.F. anhidro, la agitación se continúa por 30 minutos mas, después de los cuales la mezcla es llevada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y es extraído el producto con acetato de etilo repetidamente. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El producto es purificado por cromatografía en placa fina, eluyendo con una mezcla acetato de etilo-hexano (4:6) de esta manera se obtienen 261 mg de un líquido viscoso (91%).

I.R. (Película)  $\nu$  máx: 3070 (C-H aromático), 2970 y 2940 (C-H alifático), 2840 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 1665 (C=N) y 1515 cm<sup>-1</sup> (C-C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.40 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H),  
5.83 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.10 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>)  
3.47 (t, J=9 Hz, 1H, Ar-CH), 2.77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=)  
1.72 (d,d, JAB=14 Hz, JBX=3 Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>-O)  
1.30 (d, JAB=14 Hz, JAX O, 1H, H<sub>5</sub> oxazina)  
1.27, 1.23, 1.20 y 1.1 B (4s, 9H, 3 metilos).

## 2-(4-Metoxifenil)-4-pental

200 mg (0.7 mmol) de la dihidroxazina son disueltos con una mezcla de T.H.F.: etanol (1:1) y se enfría de -35 a -45°C, se lleva a pH 7 con HCl 9N y se agita magnéticamente.

Se disuelve un equivalente de  $\text{NaBH}_4$  en la mínima cantidad de agua (0.1 mol en 4-5 ml de agua) y se agrega una gta de NaOH al 40%.

La solución de  $\text{NaBH}_4$  se adiciona gota a gota a la Dihidroxazina, debido a que durante el transcurso de la reacción el pH se eleva, se adiciona HCl 9N para mantener el pH entre 6-8.

Durante toda la reacción es importante mantener la temperatura entre -35 y -45°C.

Al término de la adición de borohidruro de sodio, la mezcla se agita por 5 minutos mas y se vierte sobre agua-hielo, el pH se hace básico, el producto se extrae con éter repetidamente. Los extractos orgánicos se lavan con agua y son secados sobre sulfato de sodio anhidro, el éter es evaporado en rotavapor.

La tetahidro oxazina así obtenida es disuelta en ácido acético al 90% y se refluja por 15 minutos.

La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y se

neutraliza con NaOH al 40% y el producto se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con agua y secados sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente es evaporado en rotavapor. El producto es purificado en cromatografía de capa fina utilizando como mezcla eluyente acetato de etilo:hexano (4:6). Obteniendo 93 mg de un líquido viscoso (70.3%).

I.R. (película)  $\nu$  máx: 3070 y 3000 (C-H aromático), 2960 y 2930 (C-H alifático), 2840 (Ar-OCH<sub>3</sub>), 2720 (C-H aldehído), 1730 (C=O), 1610 (C=C aromático), 1515 cm<sup>-1</sup> (C-C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.80 (d, J=1.5 Hz, 1H, -CO-H), 7.18 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 7 (d, J=9 Hz, 2H, Ar-H), 5.73 (m, 1H, -CH+CH<sub>2</sub>), 5.1 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.57 (td, Jt=9 Hz, Jd=1.5 Hz, 1H, Ar-CH), 2.6 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=).

## CONCLUSIONES

- 1.- Se prepararon varias 2-bencil-oxazinas sustituidas, mediante una ciclodeshidratación, utilizando un glicol y un nitrilo, que por los métodos descritos no fue posible preparar.
- 2.- Las 2-bencil-oxazinas, son equivalentes sintéticos útiles de arilacetaldehidos y sólo permiten mono-alquilación de la posición bencílica, hecho que fue utilizado en la síntesis total formal de O-metil-joubertiamina.

## SEGUNDA PARTE

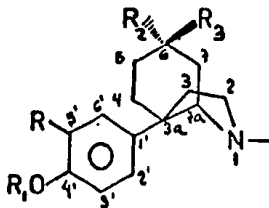
Síntesis de (±) N-metansulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilaminoetil-ciclohex-2-en-1-ona, un sintón avanzado en la síntesis total de alcaloides del género Sceletium (Aizoaceae).

## INTRODUCCION

En el suroeste de Africa existen algunas tribus que utilizan como estimulante una droga obtenida al fermentar ciertas especies del género Scelletium (Fam. Aizoaceae) y que se conoce como "CHANNA" o "KOEKOED".<sup>7</sup> El efecto que produce esta preparación al ser masticada es de narcosis que en algunos aspectos es parecida a la generada por la cocaína.<sup>8</sup>

El hecho de que el "CHANNA" tenga actividad farmacológica, motivó a los químicos a establecer su composición. En 1896 Meiring<sup>9</sup> logró detectar alcaloides y actualmente se conocen cuando menos 9 de ellos. En 1914 Hartwich y Zwicky<sup>10</sup> dieron el nombre de mesembrina (el género Scelletium se conocía como mesembryathemun) a una base amorfa, que en realidad consistía de una mezcla, siendo la más abundante la que hoy se conoce como mesembrina.

La estructura de la mesembrina fue elucidada por Popelak y colaboradores en 1960. Resultando ser la N-metil-3a-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-octahidroindol Ia.



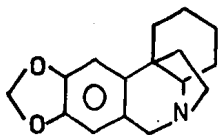
A la fecha se conocen 10 alcaloides que tienen la estructura base N-metil-3a-aril-cis-octahidroindol tabla I.

T A B L A I

SUSTITUYENTES	NOMBRE
$R = -OMe, R_1 = Me$ $R_2, R_3 = O$ insaturado en 4,5	mesembrinina o mesembrenona
$R = -OMe, R_1 = Me$ $R_2, R_3 = O$ insaturado en 7,8	<sup>7</sup> Δ mesembrenona o mesembrinina
$R = -OMe, R_1 = H$ $R_2 R_3 = O$ insaturado en 4,5	4-O-demetil mesembrenona
$P = -OMe, R_1 = Me$ $R_2 = H, R_3 = -OH$	mesembranol
$R = -OMe, R_1 = Me$ $R_2 = H, R_3 = OH$ y $R_3 = -OAc$ insaturado en 4,5	mesembrenol y O-acetil mesembrenol
$R = OMe, R_1, R_2 = H$ $R_3 = OH$	4'-O-demetil mesembranol
$R = OMe, R_1, R_2 = H$ $R_3 = OH$ insaturado en 4,5	4-O-demetil mesembrenol
$R = H, R_1 = Me$ $R_2, R_3 = O$ insaturación en 4,5	Scelentenona



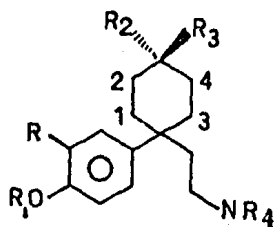
Es interesante observar que el esqueleto carbonado de la mesembrina guarda estrecha relación estructural con el crina-no (5,10b-etanofenantridina), que es el núcleo base de un gru-po de alcaloides de las Amarilidaceas.



Estudiando otras especies de *Scelletium*, Arndt y Krueger<sup>12</sup> en 1970 aislaron en *Scelletium joubertii* L. 3 alcaloides que si bien no tienen el esqueleto base de la mesembrina, guarda estrecha relación estructural y biogénética con ésta. A este tipo de alcaloides se les conoce como secomesembranos.

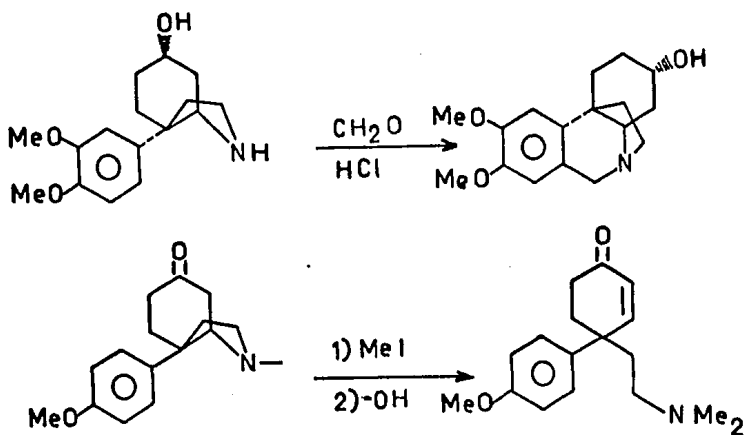
Posteriormente también fue encontrado en *Scelletium joubertii* la O-metil joubertiamina y en 1973 Psotta<sup>13</sup> aisló joubertinamina (tabla II).

TABLA II.



SUSTITUYENTES	NOMBRES
$R, R_1 = H ; R_2, R_3 = O$ $R_4 = Me$ insaturado en 3,4	Joubertiamina
$R, R_1 = H ; R_2, R_3 = O$ $R_4 = Me$ insaturado en 3,4 y 1,2	Dehidrojoubertiamina
$R, R_1 = H ; R_2, R_3 = O$ $R_4 = Me$	Dihidrojoubertiamina
$R = H ; R_2, R_3 = O$ $R_1, R_4 = Me$ insaturado en 3,4	O-Metil Joubertiamina
$R = OMe ; R_1, R_4 = Me$ $R_2 = H, R_3 = OH$ insaturado en 3,4	Joubertinamina

Para los químicos orgánicos sintéticos la relación estructural que guardan los alcaloides secomesembranos, de la mesembrina y del crinano, es de gran importancia ya que es posible pasar de una serie de alcaloides a otra utilizando reacciones químicas adecuadas,<sup>14</sup> como se observa en el esquema I.

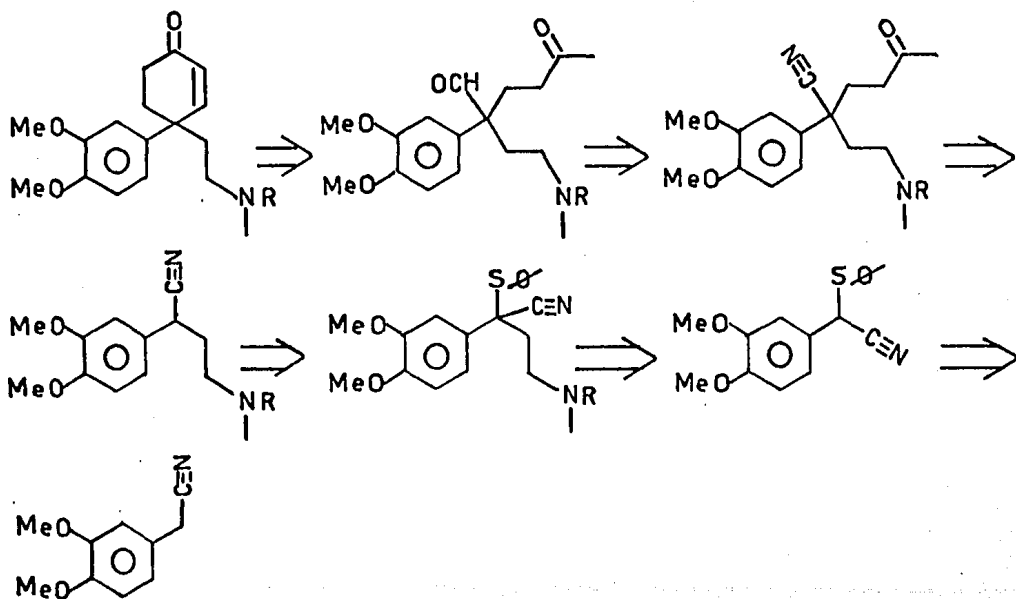


ESQUEMA I

Es por ésta razón que consistentemente se estudian nuevas rutas sintéticas, que nos lleven a obtener estos compuestos por rutas cortas y en altos rendimientos.

En el presente estudio se realizó la síntesis de N-metánsulfonyl-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilaminoetil-ciclo-hex-2-en-1-ona, que es modelo en la preparación de alcaloides de tipo mesembrano y secomesembrano. Este trabajo tiene como innovación el uso de un arilacetnitrilo- $\alpha$ -sulfenilado como un equivalente sintético de un arilacetaldehido y que solo permite la monoalquilación en la posición bencílica libre con una cadena aminada (protegida como sulfonamida) que posee el número adecuado de átomos de carbono.

El siguiente esquema muestra el análisis antitético para nuestro estudio.



## DISCUSION

Para la obtención de 3,4-dimetoxi-benzaldehido<sup>15</sup> (veratraldehido)<sup>I</sup> se tomó como materia prima 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehido (vainillina), metilando el oxhidrilo fenólico con yoduro de metilo e hidróxido de sodio en etanol a reflujo, el producto es un sólido blanco con p.f. 42-43°C.

El espectro de I.R. muestra la desaparición de la banda en 3200 debida al oxhidrilo fenólico, observándose además las bandas 1140 y 2835 para los metoxilos aromáticos, en 1690  $\text{cm}^{-1}$  aparece la banda debida a la vibración del carbonilo conjugado al anillo aromático. En R.M.P. se observa un singulete para un hidrógeno aldehídico, y en 4.00 y 3.97 p.p.m. dos singuletes para los metoxilos aromáticos.

El alcohol 3,4-dimetoxibencílico<sup>16</sup> (2) se prepara cuantitativamente, disolviendo veratraldehido en metanol y haciéndolo reaccionar con exceso de Borhidruro de sodio a temperatura ambiente, el producto es un líquido incoloro con punto de ebullición 172°C/12 mmHg 157-60/5 mmHg. En su espectro de I.R. se observa la desaparición de la banda en 1690 de carbonilo y aparece una banda ancha en 3450  $\text{cm}^{-1}$  debida a oxidrilo. En R.M.P. desaparece el singulete en 10 del protón aldehídico y aparece en 4.50 p.p.m. un singulete ancho que integra para tres protones, perteneciendo dos de ellos al metileno bencílico y el tercero al protón del alcohol.

Para la preparación de 3,4 dimetoxifenilacetoni-trilo<sup>17</sup> (3) se disuelve el alcohol 2 en éter anhidro, se enfría a 0°C y se burbujea HCl seco obteniendo así el cloruro de 3,4 -dimetoxibencilo. El crudo de reacción del cloruro (este producto no es purificado, debido a la alta reactividad de este tipo de cloruros) es tratado con cianuro y yoduro de potasio en acetona seca a reflujo para obtener el arilacetoni-trilo deseado como un sólido blanco con p.f. 63-64°C en 56% de rendimiento en base al alcohol. En su espectro de I.R. se observa que la banda de 3450 desaparece, y aparece en 2240  $\text{cm}^{-1}$  la banda correspondiente al grupo nitrilo. En R.M.P. se observa el desplazamiento del singulete bencílico de 4.50 en el alcohol a 3.70 p.p.m. en el nitrilo.

La preparación de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencensulfenil acetoni-trilo<sup>18</sup> (4), se lleva a cabo haciendo reaccionar el nitrilo (3) con disulfuro de difenilo e hidróxido de potasio pulverizado en THF seco. El producto sulfenilado es un sólido blanco con p.f. 84-85°C (acetato de etilo-hexano) y se obtienen con un rendimiento del 99%. El espectro de I.R. de este compuesto muestra una banda característica para la vibración C-S en 750 y dos bandas una en 715 y otra en 690  $\text{cm}^{-1}$  que indican monosustitución en el anillo aromático. En R.M.P. se observa la introducción de un nuevo sistema aromático para 5 hidrógenos, que aparece como un multiplete entre 7.3 y 7.7; también se observa que el singulete de la posición bencílica se desplaza a campo mas bajo, apareciendo en 4.98 p.p.m. e integrando ahora para un protón.

Como se observa en el esquema VI, se debe introducir en el arilacetonitrilo- $\alpha$ -sulfenilado la cadena aminada protegida como sulfonamida, mediante un proceso alquilativo. En este caso el agente alquilante elegido fue la O,N-dimetánsulfonil-N-metil-etanolamina (5), la cual fue preparada por reacción de N-metil-etanolamina con cloruro de metánsulfonilo y trietilamina en cloroformo.<sup>19</sup> El producto es un sólido blanco con p.f. 38-39°C y se obtienen con un rendimiento de 77%. El espectro de I.R. de este compuesto muestra la desaparición de la banda en 3400 debida a -OH y -NH del alcohol y la amina respectivamente, en 1360 y 1170 aparecen las bandas características para el sulfonato, y en 1330 y 1145  $\text{cm}^{-1}$  para la sulfonamida. En R.M.P. aparece en 4.40 un triplete con  $J=6$  Hz para el metileno unido a oxígeno, otro triplete en 3.57 y  $J=6$  Hz para el metileno unido a nitrógeno; en 3.10, 3.00 y 2.90 p.p.m. se encuentran tres singuletes que corresponden a N-metilo y los metilos del sulfonato y sulfonamida respectivamente.

El nitrilo sulfenilado (4) se trata con el sulfonato-sulfonamida (5) e hidruro de sodio en una mezcla 1:1 THF-benceno secos y bajo atmósfera de nitrógeno, el producto de alquilación 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-bencensulfenil-4-(N-metil-N-metánsulfonamido) butironitrilo (6) se obtiene como un aceite ligeramente amarillo con 94% de rendimiento. Su espectro de I.R. muestra en 2240 la banda característica de nitrilo y en 1330 y 1145  $\text{cm}^{-1}$  las bandas para la sulfonamida. En el espectro de R.M.P. se observa que el singulete debido al metino bencílico del nitrilo sulfenilado desaparece, además se observa la aparición de dos multipletes, uno en 3.23 que inte

gra para dos hidrógenos del metileno unido a nitrógeno y el otro en 2.63 p.p.m. que integra para dos hidrógenos del metileno  $\beta$  a nitrógeno. En 2.83 y 2.77 p.p.m. se observan dos singuletes para 6 hidrógenos que corresponden a los metilos de la sulfonamida.



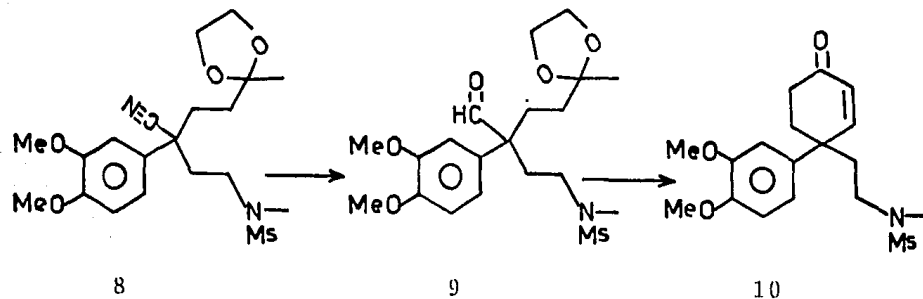
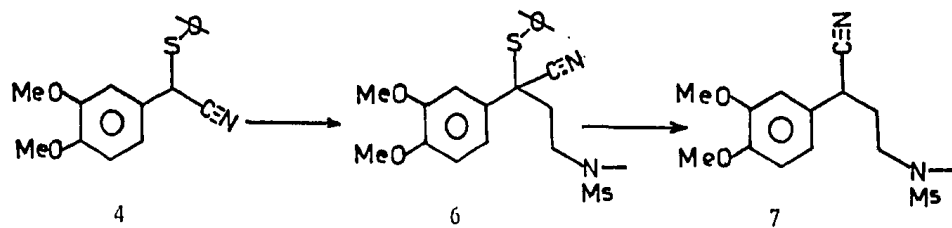
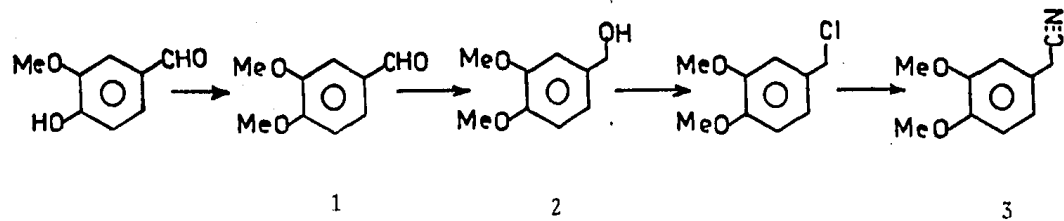
La obtención del 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metil-N-metánsulfonamida)-butironitrilo (7), se lleva a cabo haciendo reaccionar el nitrilo (6) con níquel Raney<sup>20</sup> preparado se gún la modificación de Urushibara, en acetona en reflujo, el producto se obtiene como un aceite incoloro en 95% de ren dimiento. El espectro de I.R. muestra en  $2240\text{ cm}^{-1}$  la banda característica de nitrilo. En R.M.P. se observa en 3.97 y 3.93 dos singuletes que integran para 7 hidrógenos, 6 de estos pertenecen a los dos metoxilos aromáticos y el restante pertenece al metino bencílico, en 3.27 se encuentra un triplete con  $J=6\text{ Hz}$  para el metileno unido a nitrógeno y en 2.22 p.p.m. un cuarteto dobleteado con  $jd=3\text{ Hz}$  para el metileno a nitrógeno.

La preparación del etilen cetal de la 3-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metil-N-metánsulfonamido)-heptan-2-ona (8), se lleva a cabo disolviendo el nitrilo en THF seco y unas gotas de hexametilfosforamida (HMPA), formando el anión con sodamida y utilizando como agente alquilante 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano, el cetal se obtiene con un 60% de rendimiento.

En el espectro de I.R. se observa en  $1150\text{ cm}^{-1}$  la banda para la vibración C-O en el cetal. En R.M.P. se observa en 3.93 y 3.90 dos singuletes que integran para 10 hidrógenos y que son debidos a los dos metoxilos y los dos metilenos del etilen cetal, además en 1.27 p.p.m. aparece un singulete para tres hidrógenos del metilo unido al dioxolano.

La reducción del nitrilo del compuesto (8) con hidruro

de diisobutil aluminio<sup>22</sup> (Dibal) en tolueno a  $-78^{\circ}\text{C}$ , produjo el etilen cetal de la 5-formil-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metil-N-metánsulfonamido)-heptan-2-ona (9). Este producto es un líquido viscoso incoloro y el rendimiento obtenido es de 90%. Su espectro de I.R. muestra en  $1725\text{ cm}^{-1}$  la absorción característica para carbonilo alifático. En R.M.P. se observa en 9.67 p.p.m. un singulete que integra para un hidrógeno y que es debido al protón aldehídico. La obtención de N-metansulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(N-metilaminoetil)-ciclohex-2-en-1-ona<sup>23</sup> (10) se realiza por tratamiento de ácido clorhídrico metanólico del aldehído-cetal y se obtiene como un líquido viscoso, ligeramente amarillo, en un rendimiento de 32%. El espectro de I.R. muestra el desplazamiento de la banda para carbonilo a  $1690\text{ cm}^{-1}$  que es característico para un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado. En R.M.P. se observa en 7.16 un doblete con  $j=10.5\text{ Hz}$  para el protón vinílico del sistema de la ciclohexanona, el protón vinílico aparece en 6.23 como un doblete y  $j=10.5\text{ Hz}$ , en 3.93 se observa un singulete que integra para 6 hidrógenos de los dos metoxilos aromáticos, en 3.06 aparece un triplete con  $j=9\text{ Hz}$  para el metileno unido a nitrógeno, en 2.80 y 2.73 existen dos singuletes para los metilos de la sulfonamida, los cuatro hidrógenos restantes del sistema de la ciclohexenona y el metileno  $\beta$  a nitrógeno aparece como un multiplete centrado en 2.23 p.p.m.



## PARTE EXPERIMENTAL

### 3,4-Dimetoxi-benzaldehido (1)

Se disuelven 50 g (0.33 M) de 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldehido en 200 ml de etanol absoluto, se agregan 200 ml de una solución 2N de hidróxido de sodio (0.40 M) y después 50 ml de yoduro de metilo (0.8 M), la mezcla de reacción se agita magnéticamente y se refluja por 15 horas, al término de las cuales, se agrega agua y la mayor parte de etanol es destilado en rotavapor, el producto es extraído con éter repetidamente, los extractos orgánicos son lavados con agua y secados sobre sulfato de sodio anhidro, el éter es destilado en rotavapor. El compuesto así obtenido es purificado por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice y como eluyente mezcla acetato de etilo-hexano (1:2). El rendimiento obtenido es 73% de un sólido blanco con P.F. 42-43°C.

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 2900 (C-H aromático), 2830 (sobre tono de -O-CH<sub>3</sub>), 2930 (sobre tono C-H aldehido), 1690 (C=O carbonilo) y 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  p.p.m: 10 (s, 1H, -CHO) 7.53 (d, J=7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H) 7.15 (d, J=7.5 Hz, 1H, Ar-H), 4.00 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>) 3.97 (s, 3H, ArOCH<sub>3</sub>).

## Alcohol -3,4-dimetoxi-bencílico (2)

37 g (0.223 M) del aldehído (1) se disuelven en 350 ml de metanol, la solución se enfría con baño de hielo a 0°C, y se agrega lentamente 2.8 g (0.074 M) de borhidruro de sodio. El proceso de la reacción se sigue por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente mezcla acetato de etilo-hexano (1:2). Al término de la reacción se agrega agua y se acidula con HCl al 10%, el metanol es destilado en rotavapor y el alcohol es extraído con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y con agua, para después ser secados sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente es destilado en rotavapor. El alcohol es purificado por destilación.

I.R. (película)  $\nu$  máx: 3400 (O-H asociado), 2840 (-OCH<sub>3</sub> sobre tono), 1520 (C-C en aromático) y 1030 cm<sup>-1</sup> (O-H alcohol primario).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.93 y 7.83 (2s, 3H, Ar-H), 4.50 (señal ancha, 3H, Ar-CH<sub>2</sub>- y -OH), 3.80 y 3.77 p.p.m., (2s, 6H, -OCH<sub>3</sub>).

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 2900 (C-H alifático), 2830 (-OCH<sub>3</sub> sobre tono), 2240 (C-N en nitrilo) y 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.93 (s, 3H, Ar-H), 3.93 (s, 6H, Ar-OCH<sub>3</sub>) y 3.70 p.p.m. (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>).

## 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-bencensulfenil-acetonitrilo (4)

En un matraz son colocados a temperatura ambiente 3 g (1.7 mmol) de nitrilo (3), 3.3 g (60 mmol) de hidróxido de potasio pulverizado y 3.8 g (17.5 mmol) de difenildisulfuro, se agregan 75 ml de THF seco y la mezcla se agita vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Al término de la reacción, se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se neutraliza con ácido clorhídrico al 10%, el producto es extraído con acetato de etilo repetidamente y los extractos orgánicos son lavados con solución saturada de cloruro de sodio y con agua, para posteriormente ser secados sobre sulfato de sodio anhidro.

El nitrilo sulfenilado es purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente, mezcla de acetato de etilo-hexano (4:6), obteniéndose 4.8 g (16.3 mmol) 99.3% de un sólido blanco, p.f. 84-85°C.

I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3050 (C-H en aromático), 2830 (-OCH<sub>3</sub> sobre tono), 2240 (C-N en nitrilo), 1600 (C=C en aromático) 715 y 690 cm<sup>-1</sup> (mono sustitución en aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.5 (m, 5H, Ar-H), 6.37 (m, 3H, Ar-H), 4.97 (s, 1H, -C-H), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>) y 3.83 p.p.m. (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>).

### O,N-Dimetansulfonil-N-metil-etanolamina (5)

Se disuelven 20 g (270 mmol) de N-metil etanolamina en 200 ml de diclorometano, la solución se enfría a 0°C, y se adiciona 80.8 g (800 mmol) de trietilamina y lentamente 91.6 g (800 mmol) de cloruro de metansulfonilo disuelto en 70 ml de diclorometano. Una vez terminada esta adición se agita durante dos horas más a temperatura ambiente, al término de la reacción se agregan 200 ml de agua y se agita en un embudo de separación, la fase orgánica se separa y lavada con dos porciones de 100 ml de ácido clorhídrico al 10% y dos porciones de NaOH 2N, para después ser secada sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente es removido en rotavapor.

El producto se purificó por percolación, eluyendo con acetato de etilo. De esta manera se obtiene 47.6 g (206 mmol) 77% de un sólido blanco con p.f. 38-39°C (acetato de etilo-éter).

I.R. (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$ : 2940 (C-H alifático), 1360 y 1170 (sulfonato), 1330 y 1145  $\text{cm}^{-1}$  (sulfonamida).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.4 (t, J=6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 3.57 (t, J=6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 3.10, 3.00 y 2.90 p.p.m. (3s, 9H, N- $\text{CH}_3$ ,  $\text{NSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_3\text{CH}_3$ ).



2-(3,4-Dimetoxi fenil)-2-bencen sulfenil-4-(N-metil-N-metansulfonamido)-butironitrilo (6)

Se hace una suspensión a temperatura ambiente de 0.81 g (33.6 mmol) de hidruro de sodio y 300 ml de una mezcla (1:1) tetrahidrofurano (T.H.F.)-Benceno secos. Esta suspensión se agita magnéticamente y se burbujea nitrógeno durante 15 minutos, entonces se adiciona 8 g (28 mmol) de nitrilo sulfenilado (4), se continua el burbujeo de nitrógeno por 5 minutos más, después de los cuales se adiciona a través de un embudo de adición 23.1 g (100 mmol) de sulfonato-sulfonamida (5) disueltos en 100 ml de mezcla T.H.F.-benceno. Después de esta adición, la mezcla se calienta a reflujo por 3 horas 30 minutos. Al término de la adición se vierte sobre agua-hielo y se acidula con ácido clorhídrico al 10%, el producto es extraído con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua y secan sobre sulfato de sodio anhidro, el acetato de etilo es evaporado en rotavapor.

El producto alquilado se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla hexano-acetato de etilo (6:4). Obteniéndose 11 g (262 mmol) 94% de un líquido ligeramente amarillo.

I.R. (película) v máx: 3025 (C-H aromático), 2830 (Ar-OCH<sub>3</sub>) 2240 (C-N nitrilo), 710 y 690 cm<sup>-1</sup> (monosustitución).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ ) p.p.m: 7.43 (m, 5H, Ar-H), 7.3 (d, J=9 Hz, 1H, ArH), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 3.90 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.23 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{N}$ ), 2.83 y 2.77 (2s, 6H,  $-\text{NCH}_3$ ) y 2.63 p.p.m. (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ ).

2-(3,4-Dimetoxi fenil)-4-(N-metil-N-metansulfonamido) butilo-nitrilo (7).

11 g (26.2 mmol) de nitrilo (6), son disueltos en 200 ml de acetona seca y se adicionan 110 g de niquel-Raney activado, en acetona. La mezcla se agita magnéticamente y se refluja por 3 horas 30 minutos. Después de las cuales la mezcla se filtra sobre celita y la base filtrante se lava con acetato de etilo en varias ocasiones. El disolvente se evapora en rotavapor.

El producto desulfurado es purificado por cromatografía en columna. Utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo-hexano (4:6). Se obtiene 7.8 g de un líquido incoloro (0.025 M) 95%.

I.R. (película)  $\nu$  máx: 3000 (C-H aromático) 2950 y 2925 (C-H alifático), 2830 (sobretono-OCH<sub>3</sub>), 2240 (C-N en nitrilo) y 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.00 (s, 3H, Ar-H) 3.97 y 3.93 (2s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.27 (t, J=6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-N), 2.80 y 2.73 p.p.m. (2s, 6H, NCH<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 2.22 (cd, Jc=7 Hz, Jd=3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

(±) Etilen cetal de la 5-ciano-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metil-N-metansulfonamido)-heptan-2-ona (8).

5 g (16 mmol) de nitrilo (7) se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano seco, se agita magnéticamente y se burbujea nitrógeno 15 minutos. Se adicionan 2 ml de Hexametil fosforamida (H.M.P.A.), 690 mg (17.6 mmol) de sodamida y 3.4 g (17.6 mmol) de 2-(2-bromoetil)-2-metil-1,3-dioxolano. La mezcla es refluada durante una hora. Al término de la reacción se vierte sobre agua-hielo y se neutraliza cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio, el producto es extraído con cloroformo, los extractos orgánicos son secados sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente es evaporado en rotavapor.

La purificación del nitrilo-cetal se hace por cromatografía en placa fina, utilizando como eluyente acetato de etilo-hexano (4:6). Se obtiene 4 g (9.6 mmol) 60% de un líquido incoloro.

I.R. (película)  $\nu$  máx: 2835 (sobretono  $-\text{OCH}_3$ ), 2235 (C-N en nitrilo), 1150 (C-O, cetal)  $1600\text{ cm}^{-1}$  (C=C aromático).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p.p.m: 7 (m, 3H, Ar-H), 3.93 y 3.90 (2s, 10H, 2  $\text{Ar-OCH}_3$ ) y  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 2.07 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ ) 1.27 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

(±) Etilen cetal de la 5-formil-5-(3,4-dimetoxifenil)-7-(N-metil-N-metansulfonamido)-heptan-2-ona (9).

1 g (2.35 mmol) de nitrilo cetal (8) es disuelto en 15 ml de tolueno seco, la solución es enfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  con un baño de acetona-hielo seco y se adiciona 0.67 g (4.7 mmol) de hidruro de diisobutil aluminio (dibal). La mezcla se agita durante 45 minutos. Al término de la reacción, la aldmina es hidrolizada, agregando ácido clorhídrico al 10% y agitando por 20 minutos más a temperatura ambiente. El producto es extraído con cloroformo, los extractos orgánicos son lavados con solución saturada de cloruro de sodio y con agua, para posteriormente ser secados sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente es removido en rotavapor.

El aldehido se purifica por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente mezcla de acetato de etilo-hexano (4:6). Se obtiene 0.907 g (2.1 mmol) 90% de un líquido incoloro.

I.R. (película) v máx: 2930 y 2875 (C-H alifático) 2830 sobretono de  $-\text{OCH}_3$ ), 1725 (C=O) 1600 (C=C aromático).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  p.p.m: 9.67 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ), 6.9 (m, 3H, Ar-H) 4.00 y 3.97 (2s, 10H, 2- $\text{OCH}_3$  y -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O) 3 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ -N), 2.86 y 2.76 (2s, 6H,  $\text{NCH}_3$  y  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ) 2.17 (m, 4H, 2 metilenos carbonilo) 1.56 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ - unido a dioxolano) 1.33 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ).

(±) N-metansulfonil-4-(3,4-dimetoxifenil)-4-metilaminoetil-ciclohex-2-en-ona (10).

0.907 g (2 mmol) de aldehido (9) se disuelve en 90 ml de ácido clorhídrico en metanol, la mezcla se refluja con agitación por 45 minutos.

Al término de la reacción la mezcla se diluye con agua, y se evapora el metanol en rotavapor. El producto es extraído con acetato de etilo, los extractos orgánicos son lavados con salmoera y secados sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente es removido en rotavapor.

El producto se purifica por cromatografía en placa preparativa, utilizando como eluyente mezcla acetato de etilo hexano (3:7). Se obtiene 0.25 g de un líquido viscoso incoloro (0.68 mmol) 32%.

U.V. (Metanol)  $\lambda$  máx: 229.5 (log=4.22), 278.5 m $\mu$  (log=3.20)

I.R. (película)  $\nu$  máx: 2935 (C-H alifático), 2840 (sobretono de OCH<sub>3</sub>), 1690 (C=O  $\alpha$ , $\beta$  insaturado) y 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C aromático).

R.M.P. (CDCl<sub>3</sub>) p.p.m: 7.16 (d, J=10, 5H, 1H, =CH) 6.93 (s, 3H, ArH), 6.23 (d, J=10, 5Hz, 1H, =CH) 3.93 (s, 6H, 2 Ar OCH<sub>3</sub>), 3.06 (t=, J=9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N) 2.8 y 2.73 (2s, 6H, NCH<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2.23 (m, 6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> deciclohexona y -CH<sub>2</sub>-cadena lateral).

## CONCLUSIONES

- 1.- Se obtuvo, a partir de materias primas sencillas, un sintón avanzado, que posee la versatibilidad de poder ser transformado mediante reacciones químicas adecuadas, en alcaloides del tipo mesembrano y secomesembrano del Sceletium (Aizoaceae).
- 2.- Se presenta también, como innovación en la síntesis de alcaloides del Sceletium, arilcetonitrilos- $\alpha$ - sulfenilados que son utilizados como equivalentes sintéticos de arilacetaldehidos y que permiten, en un proceso alquilativo, la monoalquilación de la posición bencílica.
- 3.- Se utiliza por primera vez en la síntesis de alcaloides del Sceletium, una cadena alquílica aminada, que posee el número adecuado de carbonos, para formar el anillo de pirrolidina en alcaloides mesembranos o la cadena lateral aminada en alcaloides secomesembranos.

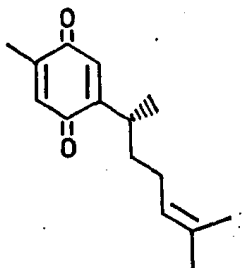
## TERCERA PARTE

Estudio de la Transformación perezona-pipitzol catalizada  
por trifluoruro de boro.

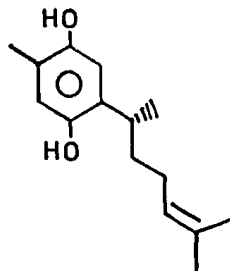


## INTRODUCCION

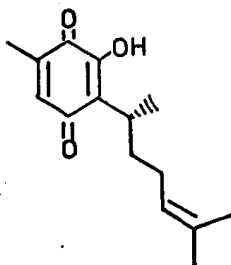
A mediados del siglo pasado en México, fue aislado de la raíz de pitizahuac por el Doctor Leopoldo Rio de la Loza, un compuesto el cual tendría una gran repercusión científica, como lo demuestra el número de publicaciones originadas de este hallazgo.<sup>24</sup> Este compuesto que originalmente se le designó como ácido pipitzaico y que posteriormente, ya en este siglo se le denominó como perezona, es una quinona sesquiterpénica. Otras quinonas sesquiterpénicas han sido aisladas, y poseen todas ellas el mismo esqueleto carbonado de la perezona, variando el estado de oxidación (hidroxilación) para los diferentes compuestos (fig. 1).



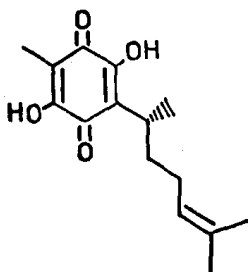
1



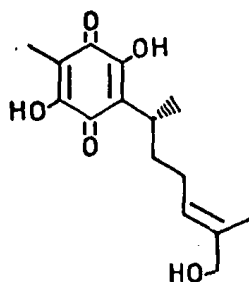
2



3



4



5

Desde su descubrimiento, la perezona ha sido sometida a numerosas reacciones. Tal vez la reacción mas interesante por su propia naturaleza, es aquella que sufre la perezona por simple calentamiento. En 1885, Anchütz<sup>25</sup> observó que los cristales amarillos de la perezona, se transformaban en cristales blancos al ser calentados. A este producto se le denominó "pipitzol" por creerse que era un solo compuesto. En realidad el "pipitzol" consiste en dos compuestos estructuralmente relacionados ( $\alpha$  y  $\beta$ -pipitzol) y que en la mezcla se encuentran en relación 1:1, como fue demostrado en 1965 por Walls y colaboradores<sup>26</sup> (fig. 2).

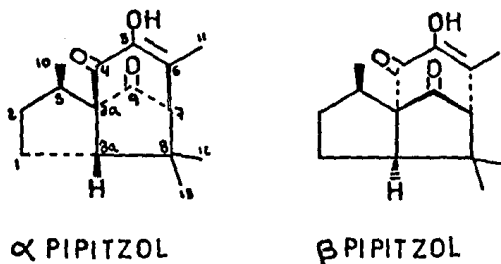
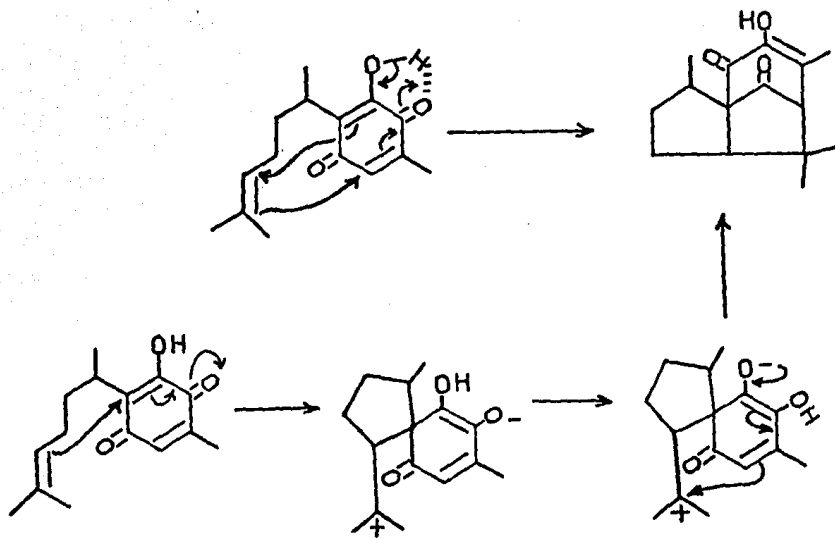


FIGURA 2

Para explicar mecanísticamente esta transformación, se propu-  
sieron dos alternativas, una concertada y otra por pasos<sup>27</sup>  
(esquema I).



ESQUEMA 1

Para poder establecer el mecanismo operante en la  
termólisis, en 1977 Joseph-Nathan,<sup>28</sup> propone deutero-  
los metilos de la doble ligadura de la cadena lateral de la

perezona (figura 3). Si la transformación ocurre por el mecanismo concertado, entonces solo uno de los metilos de cada pipitzol se encontrará marcado, pero si el mecanismo operante es el iónico, entonces la marca se encontrará en ambos metilos de cada pipitzol.

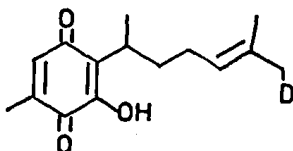


FIGURA 3

Los resultados obtenidos al realizar la térmolisis con el compuesto deuterado (fig. 3) están de acuerdo con el mecanismo concertado.

En el presente trabajo reportamos la transformación perezona-pipitzol, catalizada por trifloruro de boro.<sup>29</sup> En es

tas condiciones, se observa un cambio en el mecanismo de reacción. De las evidencias obtenidas, se concluye que la transformación ocurre a través del mecanismo por pasos en lugar del mecanismo concertado.

Dos hechos importantes observados en esta transformación es que el rendimiento obtenido es de 98% (el mejor rendimiento obtenido en la termólisis es de 70%) y además existe un alto grado de estereoselectividad con respecto al  $\alpha$ -pipitzol (la relación  $\alpha$ : $\beta$ -pipitzol es 9:1), hecho que es atribuido a la inducción asimétrica del centro quiral presente en la perezona.

## DISCUSION

La transformación perezona-pipitzol por medio de termólisis es conocida desde el siglo pasado.<sup>2 5</sup> Esta reacción es de rendimiento moderado (70% por reflujo de perezona en cumeno por 20 hs) y se obtienen proporciones iguales de  $\alpha$  y  $\beta$ -pipitzol.

Cuando esta transformación se lleva a cabo con catálisis ácida de trifloruro de boro a 0°C, se observa un alto grado de estereoselectividad hacia el isomero  $\alpha$ . Este resultado es atribuído a la inducción asimétrica producida por el centro quiral presente en la perezona.

La determinación de la proporción  $\alpha/\beta$  pipitzol se realizó espectroscópicamente. En R.M.P. se observa que el protón de la posición 7 (fig. 2), aparece como un singulete en 2.82 para el isómero  $\beta$  y en 2.77 p.p.m para el isómero  $\alpha$ , siendo la relación entre estas dos señales de 9:1 (fig. 5). Un hecho interesante observado, es que el rendimiento obtenido de pipitzoles, varía al modificar la cantidad de trifloruro de boro adicionado. Con 0.1 equivalentes del ácido de Lewis, se obtiene 29% de pipitzoles (siempre con relación 9:1) y 30% de dímero de perezona (fig. 4).

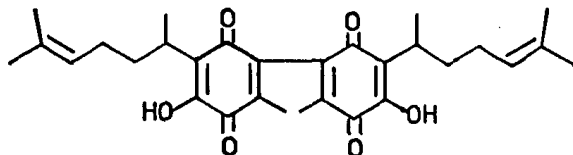


FIGURA 4

Al aumentar la proporción de ácido, la cantidad de pipitzo-  
les se incrementa, en tanto que la de dímero disminuye; con  
8 equivalentes de trifluoruro de boro, se obtiene 98% de pi-  
pitzoles y no se detecta dímero (tabla I)

TABLA I

Relación molar de $BF_3$	% Pipitzoles	% Diperezona
0.1	29	30
0.4	32	27
0.8	37	20
1.2	65	13
4.0	76	9
8.0	98	-

Con el fin de establecer el mecanismo operante en la transformación perezona pipitzol en medio ácido, se sometió a estas condiciones de reacción la perezona monodeuterada.

En la R.M.P. de la mezcla de pipitzoles obtenida por catálisis ácida de perezona no-deuterada, se observan dos singuletes en 1.07 y 1.03 p.p.m. para los metilos 12 y 13 de  $\alpha$ -pipitzol (figura 3 y 5) (estos dos metilos aparecen en 1.07 p.p.m. para el  $\beta$  pipitzol, pero su contribución para la intensidad de la señal en 1.07 de  $\alpha$ -pipitzol, es pequeña, por la relación en que se encuentra). Si el mecanismo que se lleva a cabo en medio ácido es concertado, en la mezcla de pipitzoles obtenida de deuteroperezona, una señal de los metilos disminuiría su intensidad. En tanto que si el mecanismo es por pasos, se esperaría que la intensidad de estas dos señales disminuya en forma equivalente, puesto que el ión carbono terciario generado, tendría libre rotación y la marca se observaría en ambos metilos. Los resultados obtenidos están de acuerdo con el mecanismo por pasos (figura 5).



DEUTEROPITZOLES

PIPITZOLES

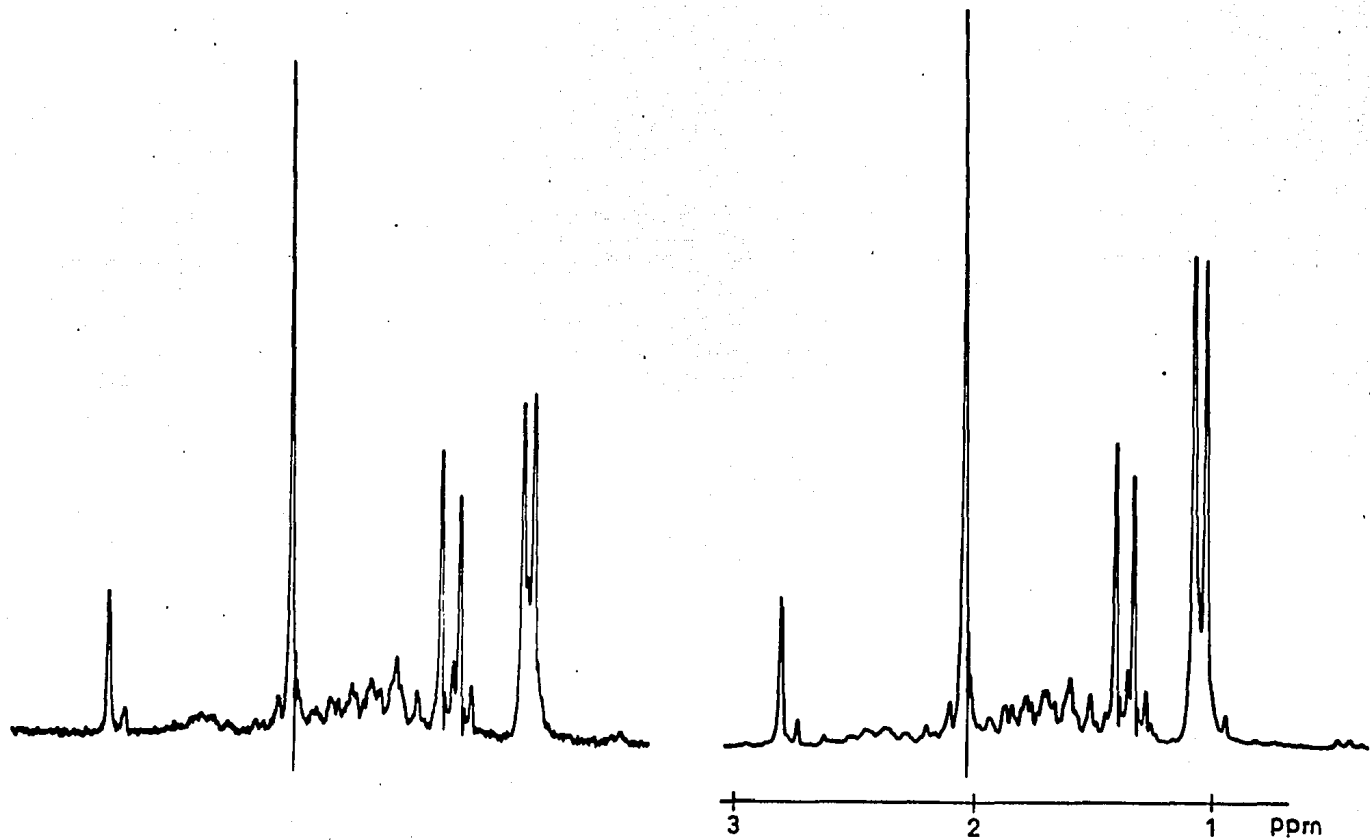


FIGURA 5

De la raíz de *Perezia hebeclada* y de otra especie de *Perezia*, se aisló el monoangelato de hidróxiperezona, monoisovalerato de hidróxiperezona así como  $\alpha$  (1a),  $\beta$  (3a), y (2a) perezoles<sup>30</sup> (fig. 6).

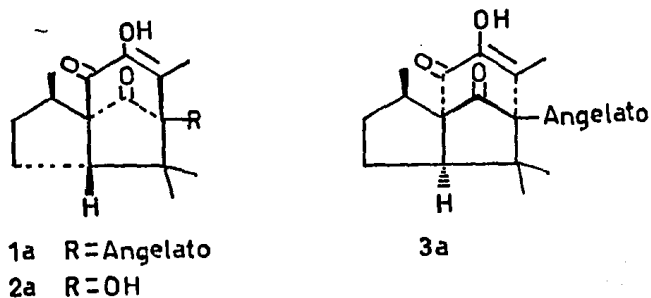


FIGURA 6

Es conocido que el mono-angelato de hidróxiperezona produce  $\alpha$  y  $\beta$ -perezoles,<sup>30</sup> si bien, cuando la hidróxiperezona es tratada con ácido sulfúrico produce perezinona Ib, que es un compuesto tricíclico (fig. 7).

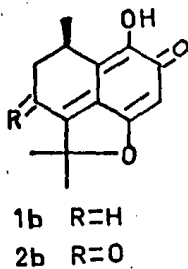


FIGURA 7

Teniendo un método mediante el cual ocurría en condiciones suaves la transformación perezona-pipitzol rápidamente y en alto rendimiento, se pensó en someter a estas condiciones de reacción a la hidróxiperezona con la finalidad de obtener  $\gamma$ -perezol, compuesto que tiene la misma configuración que  $\alpha$ -pipitzol. El producto de esta reacción no es  $\gamma$ -perezol, sino oxoperezinona (2b) (fig. 7), producto que es formado por oxidación aérea de la perezinona, la formación de oxoperezinona es eliminada cuando la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Obtención de pipitzoles.

Soluciones conteniendo 149 mg (0.6 mmol) de perezona en 10 ml de diclorometano anhidro, se enfriaron a 0°C y se adicionaron cantidades variables de trifluoruro de boro recién destilado (0.1, 0.4, 0.8, 1.2, 4.0 y 8.0 eq.) en 1 ml de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después de los cuales es vertida sobre agua hielo. y el producto es extraído con acetato de etilo repetidamente, los extractos orgánicos son lavados con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente es destilado en rotavapor. El producto es purificado por cromatografía en placa fina preparativa ( $R_f$  de la mezcla de pipitzoles es 0.53) eluyendo con una mezcla de hexano:benceno:cloroformo:metanol (20:20:1:1), p.f. 133-134°C (éter-hexano), para rendimientos ver la tabla I.

### Mezcla pipitzoles (9:1)

I.R. (KBr) v máx: 3400 (-OH asociación interna); 2960, 2935 (C-H alifático), 1755 (C=O en anillo de 5 miembros), 1665 y 1630  $\text{cm}^{-1}$  (dicetona enolizada).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.3 (señal ancha, 1H,  $-\text{OH}$ ), 2.83 (s, 1H,  $\text{H}_7$  pipitzol), 2.4 (m, 1H,  $\text{H}_3$  pipitzoles), 2.07 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  vinílico) 1.37 (d,  $J=8$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$  secundario), 1.07 y 1.03 p.p.m. (2s, 6H, gem dimetilo).

Mezcla deuteropipitzoles (9:1).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.3 (señal ancha, 1H,  $-\text{OH}$ ), 2.83 (s, 1H,  $\text{H}_7$   $\beta$ -pipitzol), 2.77 (s, 1H,  $\text{H}_7$   $\alpha$ pipitzol), 2.40 (m, 1H,  $\text{H}_3$  pipitzoles), 2.07 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  vinílico), 1.37 (d,  $J=8$  Hz, 3H, metilo secundario), 1.07 y 1.03 p.p.m. (2s, 5H, gem dimetilo).

I.R. (KBr)  $\nu$  máx: 3380 ( $-\text{OH}$  asociación interna); 2910 (C-H alifático), 1735 (C=O en anillo de 5), 1655 y 1620  $\text{cm}^{-1}$  (dicetona endolizada).

Tratamiento de hidróxiperezona con  $\text{BF}_3$

150 mg (0.57 mmol) son disueltos en 10 ml de diclorometano anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionan 8 equivalentes de  $\text{BF}_3$  en 10 ml de diclorometano anhidro, posteriormente la mezcla de reacción se calienta a  $30^\circ\text{C}$  por 30 minutos. Al término del tiempo la mezcla reactiva se vierte sobre agua-hielo y el producto es extraído con acetato de etilo repetidamente. Los extractos orgánicos son lavados con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente es destilado en rotavapor.

El producto es purificado por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente la mezcla hexano:benceno:cloroformo:metanol (20:20:1:1), de esta forma se obtuvieron 35 mg de perezinona.

I.R. (película)  $\nu$  máx: 3295 (-OH asociación interna), 2920 y 2840 (C-H en alifático), 1670 (C=O  $\alpha,\beta$  insaturado), 1620 y 1570 (C-C en doble ligadura), 1385 y 1360  $\text{cm}^{-1}$  (C-H en gem dimetilo).

R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.26 (c,  $J=7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$  perezinona), 2.43 (t,  $J=5$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$  perezinona), 1.97 (s, 3H, metilo vinílico), 1.53 (s, 6H, gem dimetilo), 1.27 p.p.m. (d,  $J=7.5$  Hz, 3H, metilo secundario).

## CONCLUSIONES

- 1.- La transformación perezona-pipitzol catalizada por trifloruro de boro, ocurre bajo condiciones suaves, rápidamente y en alto rendimiento.
- 2.- En estas condiciones, el mecanismo por el cual transcurre la reacción no es concertado sino por pasos.
- 3.- En esta transformación, se obtiene en un alto grado de estereoselectividad el  $\alpha$ -pipitzol. La relación  $\alpha$ : $\beta$ -pipitzol es de 9:1.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) A.I. Meyers, J. Org. Chem., 38, 36 (1973).
- 2) S. Gabriel y P. Efeldt, Ber. Deut. Chem. Ges., 24, 3213 (1891).
- 3) a.- I.J. Rinkes, Rec. Trav. Chim., 46, 268 (1927).  
b.- P. Oxley y W.F. Short, J. Chem. Soc., 1100 (1950).  
c.- W.P. Ratchford, J. Am. Chem. Soc., 72, 3297 (1950).
- 4) E.J. Tillmanns y J.J. Ritter, J. Org. Chem., 22, 839 (1957).
- 5) S.F. Martin y T.A. Puckette, Tetrahedron Lett., 4229 (1978).
- 6) "Síntesis Total de O-Metil-Joubertiamina"  
Guadalupe Machín R.,  
División de Estudios Superiores, Facultad de Ciencias  
Químicas e Industriales, UAEM, en preparación, 1980.
- 7) E.M. Holmes, Pharm. J. Trans., 9, 810 (1874).
- 8) J. Watt y M. Breyer-Brandwijk  
"The medicinal and poisonous plants of southern and  
eastern of Africa", E. and S. Livingstone Ltd. London,  
1962.



- 9) I. Meiring, Trans. S. Afr. Phil. Soc., 9, 48 (1898).
- 10) G. Hartwich, E. Swicky, Deut. Apotheker, Ztg., 925 (1925).
- 11) A. Popelak, E. Haack, G. Lettenbauer y H. Spingler Naturwissenschaften, 47, 156 (1960).
- 12) R.R. Arndt y P.E.J. Kruger, Tetrahedron Lett., 3237 (1970).
- 13) K. Psotta, F. Strelow y A. Wiechers, J. Chem. Soc. Perkin I, 1063 (1979).
- 14) a.- H. Taguchi, T. Oh-ishi y H. Kugita, Chem. Pharm. Bull., 18, 1008 (1970).
- 15) W. Williamson, J. Chem. Soc., 4; 106, 229 (1852).  
W.N. Haworth, J. Chem. Soc., 107, 8 (1915).
- 16) H.C. Brown y S. Krishnamurthy, Tetrahedron, 35, 567 (1979).
- 17) a.- F. Leonard, A. Wajngurt, M. Klein y S.M. Smith, J. Org. Chem., 26, 4062 (1961).  
b.- E.R. Shepard y J. F. Noth, J. Am. Chem. Soc., 72, 4362 (1950).

- 18) E. Marchand, G. Morel y A. Foucaud, *Synthesis*, 360 (1978).
- 19) Fieser y Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. I, p. 1180, John Wiley and Sons., (1967).
- 20) H. Hauptman y W.F. Walter, *Chem. Rev.*, 62 347 (1962).
- 21) L. Willimann y H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, 32 2151 (1949).
- 22) E. Winterfeldt, *Synthesis*, 617 (1975).
- 23) A. De Groot y B. J. Jansen, *Tetrahedron Lett.*, 2709 (1976).
- 24) P. Joseph-Nathan, *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 18, 226 (1974).
- 25) R. Anschütz, *Chem. Ber.*, 18, 709 (1885).
- 26) F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, M. Salmón y J. Romo, *Bol. Inst. Quím. Univ. Nal. Autón. Méx.*, 17, 3 (1965).
- 27) a.- F. Walls, J. Padilla, P. Joseph-Nathan, M. Salmón y J. Romo, *Bol. Inst. Quím. Univ. Nal. Autón. Méx.*, 17, 3 (1965).

- 28) P. Joseph-Nathan, V. Mendoza y E. García, *Tetrahedron*, 33, 1573 (1977).
- 29) I.H. Sánchez, P. Joseph-Nathan, R. Yáñez y R. Enríquez, *J. Org. Chem.*, 13, 2818 (1981).
- 30) a.- Pedro Joseph-Nathan, Ma. P. González y V. M. Rodríguez, *Phytochemistry*, II, 1803 (1972).
- b.- Pedro Joseph-Nathan, Ma. P. González y E. García, *Tetrahedron*, 30, 3461 (1974).