

UNIVERSIDAD DE MALAGA
FACULTAD DE CIENCIAS
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y
Química Orgánica



**TRANSFORMACIONES, REACTIVIDAD Y
SINTESIS DE PROTOPINAS**

Amelia Díaz Morilla
Málaga, 2003

UNIVERSIDAD DE MALAGA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA,
BIOLOGIA MOLECULAR Y
QUIMICA ORGANICA



**TRANSFORMACIONES, REACTIVIDAD Y
SINTESIS DE PROTOPINAS**

Memoria que para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas
por la Universidad de Málaga
presenta

Amelia Díaz Morilla

A handwritten signature in blue ink that reads 'Amelia Díaz Morilla'.

Málaga, Junio de 2003

D. RAFAEL SUAU SUAREZ, CATEDRATICO DE QUIMICA ORGANICA, D^a. MARIA VALPUESTA FERNANDEZ, CATEDRATICA DE QUIMICA ORGANICA Y D. GREGORIO TORRES GARCIA PROFESOR TITULAR DE QUIMICA ORGANICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE MALAGA

CERTIFICAN:

Que la memoria adjunta, titulada “**Transformaciones, reactividad y síntesis de protopinas**”, que para optar al grado de Doctor en Ciencias, Sección Químicas, presenta D^a. Amelia Díaz Morilla, ha sido realizada bajo nuestra dirección en los laboratorios del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizamos su presentación en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.

Y para que conste, firmamos el presente certificado en Málaga a veintisiete de Junio de dos mil tres.

Fdo.: R. Suau Suárez

Fdo.: M. Valpuesta Fernández

Fdo.: G. Torres García

Una vez concluida esta Tesis me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento:

-Al Dr. D. Rafael Suau Suarez, director de esta Tesis, ya que los mejores exponentes de sus enseñanzas han sido sin duda su vocación y ejemplos personal y académico. De igual forma quiero manifestar mi gratitud por el interés mostrado y por su ayuda.

-A la Dra. Dña. María Valpuesta Fernández, directora de esta Tesis, quien con su plena dedicación me ha inculcado la disciplina, metodología y amor por la Investigación. Así como por su preocupación, confianza, paciencia, generosidad y amistad, me gustaría que esta Tesis fuera el término de mi más profundo reconocimiento y enorme cariño.

-Al Dr. D. Gregorio Torres García, director de esta Tesis, por su empuje y confianza, así como su amistad, ayuda y apoyo incondicional en cualquier momento. Por supuesto no puedo dejar escapar mi gratitud por la difícil tarea que ha realizado con el estudio de los cálculos teóricos.

-Al Dr. D. Jorge López Herrera, aunque no puedo hacerlo personalmente, por su ayuda desinteresada. *“Gracias Jorge por ese ímpetu que transmitías a todo el que estaba a tu alrededor”.*

-Al Dr. D. Victoriano Valpuesta Fernández, por la confianza depositada en mi y por su apoyo a mi Investigación.

-A los profesores del Departamento de Química Orgánica, Rodrigo Rico, Ezequiel Perez de Inestrosa, Manolo López, Francisco Sarabia. Muy especialmente a Rafael García, Marisol Pino y Francisco Nájera por sus buenos consejos y amistad.

-Al Dr. D. Javier Sardina por la realización de los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de 750 MHz de la Universidad de Santiago de Compostela.

-A los Servicios de Espectrometría de Masas de las Universidades de Santiago de Compostela y de Vigo.

-A mis compañeros de laboratorio, Jose y Carmen, por esa simpatía, cariño, alegría y compañerismo que infunden en el laboratorio.

-A mis compañeros del laboratorio de fotoquímica, Silvia, Daniel y Javi y muy especialmente a Yolanda y Maribel.

-A mis compañeros del laboratorio de azúcares, Carmen, Bea, Laura, Samy, Antonio y Noe.

-A un compañero más, por supuesto nuestro Técnico de Laboratorio, Pepe Beltran, por esa disposición que tiene en todo momento a ayudarnos.

-A los que han sido mis compañeros de laboratorio y con los que mantengo una buena amistad: Ana Carmen Lopez, Sheima, Paco Sanchez y por supuesto Teresa Narbona por su ayuda y por los buenos momentos que hemos disfrutado.

-A mi madre por el apoyo y ánimos que me ha infundido durante estos años.

-A mis amigos, por haber estado siempre que los he necesitado.

Finalmente quiero agradecer a todas aquellas personas que no he nombrado, pero que con su granito de arena han hecho realidad esta labor.

A mi padre y a mi madre

1. INTRODUCCION.....	3
1.1. Alkaloides: definición y clasificación.....	3
1.2. Alkaloides isoquinolínicos.....	6
1.3. Protopinas.....	9
1.3.1. Biosíntesis de protopinas	13
1) Biosíntesis de (S)-reticulina	14
2) (S)-Reticulina precursora de (S)-tetrahidroprotoberberinas (berbinas) 2,3-sustituidas	15
3) (S)-Tetrahidroprotoberberinas precursoras de protopinas.....	16
1.3.2. Catabolismo de protopinas.....	18
1.3.2.1. Biosíntesis de benzofenantridinas.....	18
1.3.2.2. Biosíntesis de rhoeadinas.....	20
1.3.2.3. Biosíntesis de ribasinas	22
2. OBJETIVOS	27
3. REACTIVIDAD DE PROTOPINAS	33
3.1. Antecedentes.....	33
3.2. Aislamiento de Protopinas de fuente natural. Estudio de <i>Romneya coulteri</i>	36
3.3. Reacciones de N-óxidos de protopinas. Obtención de 9 , 10 , 11 y 12	38
3.4. Uso de reactivos de contraataque.....	42
3.4.1. Reactivos de contraataque: Aspectos generales	42
3.4.2. Reacciones de protopinas con reactivos de contraataque.....	45
3.4.2.1. Reacciones de protopinas con Bromuro de cianógeno. Obtención de 14 y 15	46
3.4.2.2. Reacciones de protopinas con ClCO_2Et . Obtención de 16 , 17 , 18 y 19	49
3.4.2.3. Reacciones de protopinas con Cl_2SO y $(\text{ClCO})_2$. Obtención de las deshidroberbinas 20 y 21	52
3.4.3. Síntesis de berbinas a través de deshidroberbinas. Obtención de (\pm)-estilopina (23) y (\pm)-1-metoxiestilopina (24)	54

3.5. Reducción de protopinas y ciclaciones estereoselectivas a berbinas	58
3.5.1. Obtención de las dihidroprotopinas 25 y 26	58
3.5.2. Ciclaciones estereoselectivas de dihidroprotopinas. Obtención de las sales de trans-N-metilberbinio 27 y 28	59
3.6. N-metilación de berbinas. Asignación configuración relativa en base a sus datos de RMN	60
3.7. Análisis conformacional mediante modelización molecular. Cálculos por modelización molecular y ab initio.....	67
3.7.1. Estudio conformacional en berbinas.....	67
3.7.2. Estudio conformacional en azaciclodecanos.....	71
4. SINTESIS DE PROTOPINAS.....	81
4.1. Antecedentes	81
4.2. Resultados y discusión	84
4.2.1. Primera aproximación: Uso de reactivos de contraataque.....	84
4.2.1.1. Reactividad de canadina (29) con BrCN. Obtención de 41 , 42 , 43 , 44 , 45	86
4.2.1.2. Reactividad de canadina con ClCO ₂ Et. Obtención de 46 , 47 y 48	91
4.2.2. Segunda aproximación. Eliminación de Hofmann en sales de N-metil berbinio.....	95
4.2.2.1. Eliminación de Hofmann de yoduro de N-metil canadino. Obtención de 49 , 50 , 51	96
4.2.3. Síntesis de protopinas vía eliminación de Hofmann.....	100
4.2.3.1. Hidroboración de 3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[c][1,3]benzodioxolo[5,6-g]azecina (50).....	101
4.2.3.2. Síntesis de dihidroalocriptopina (52)	101
4.2.3.3. Obtención de alocriptopina (53)	103
4.2.4. Eliminación de Hofmann en sales de N-bencil canadino. Competencia con transposición de Stevens	105
4.2.4.1. Síntesis de los bromuro de N-bencil (54 cis y trans) y N-parametoxibencil canadino (55 cis y trans).....	105

4.2.4.2. Eliminación de Hofmann en bromuros de N-bencil canadino. Obtención de 56 y 57	107
4.2.5. Síntesis de N-bencil-N-norprotopinas vía eliminación de Hofmann en sales de N-bencil canadino.....	109
4.2.5.1. Aislamiento de los 14-boranil derivados 58 y 59	109
4.2.5.2. Síntesis de N-bencil-N-nordihydroalocriptopina (60).....	110
4.2.5.3. Síntesis de N-Bencil-N-noralocriptopina (61).....	112
4.2.6. Transposición de Stevens. Síntesis estereoespecífica de 8- bencil- y 8-parametoxibencilcanadina.....	113
4.2.6.1. Aspectos Generales.....	113
4.2.6.2. Transposición de Stevens en sales de N-bencil berbinios.....	115
4.2.6.3. Bencilberbinas en la naturaleza.....	118
4.2.6.4. Optimización de las condiciones de obtención de las 8- bencilcanadina. Síntesis de 62 , 63 , 64 y 65	119
5. PARTE EXPERIMENTAL	127
5.1. Técnicas Experimentales	127
5.2. Aislamiento de alcaloides de <i>Romneya coulteri</i>	129
5.2.1. Caracterización de los alcaloides aislados.....	130
(+)-Romneina (1).....	130
Coulteropina (2).....	131
Protopina (3).....	131
13-oxopropina (4).....	132
(-)-Coulteroberbinona (5).....	132
(+)-Escholinina (cloruro) (6).....	133
5.3. Reactividad de los N-óxidos de protopinas	133
5.3.1. Obtención de los N-óxidos de protopinas	133
N-óxido de protopina (7).....	134
N-óxido de coulteropina (8).....	134
5.3.2. Pirólisis de N-óxidos de protopinas	135
5.3.2.1. Pirólisis de N-óxido de protopina (7).....	135
Compuesto 9 , 6-metil-4,7,8,15-tetrahidrodif[1,3]benzodioxolo[5,6- e:5,4-i][1,2]oxazacicoundecin-14(6H)-ona	136

Compuesto 10 , 2-(4-[[hidroxi(metil)amino]metil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(6-vinil-1,3-benzodioxol-5-il)-1-etanona.....	136
5.3.2.2. Pirólisis de N-óxido de coulteropina (8).....	137
Compuesto 11 , 13-metoxi-6-metil-4,7,8,15-tetrahidrodif[1,3]benzodioxolo[5,6-e:5,4-i][1,2]oxazacicoundecina-14(6H)-ona.....	137
Compuesto 12 , 2-(4-[[hidroxi(metil)amino]metil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(4-metoxi-6-vinil-1,3-benzodioxol-5-il)-1-etanona.....	138
5.4. Reactividad de protopinas con BrCN.....	138
5.4.1. Reacción de protopina con BrCN. Obtención de 14	139
5.4.2. Reacción de coulteropina con BrCN. Obtención de 15	140
5.5. Reactividad de protopinas con ClCO ₂ Et.....	141
5.5.1. Reacción de protopina (3) con ClCO ₂ Et a T ^a ambiente. Obtención de 16	141
5.5.2. Reacción de protopina con ClCO ₂ Et en benceno a reflujo. Obtención del yoduro de coptisina (17).....	142
5.5.3. Termólisis del aducto 16 . Obtención del cloruro de coptisina (17) y de 8-oxocoptisina (18).....	143
5.5.4. Reacción de coulteropina (2) con ClCO ₂ Et. Obtención de 19	144
5.6. Síntesis de (±)-estilopina (23) y (±)-1-metoxiestilopina (24).....	145
5.6.1. Obtención del cloruro de N-metil-13,14-dideshidroestilopinio (20).....	146
5.6.2. Obtención del cloruro de N-metil-13,14-dideshidro-1-metoxiestilopinio (21).....	147
5.6.3. Obtención del cloruro de coptisina (17).....	148
5.6.4. Obtención del cloruro de 1-metoxicoptisina (22).....	148
5.6.5. Obtención de (±)-estilopina (23).....	149
5.6.6. Obtención de (±)-1-metoxiestilopina (24).....	150
5.7. Síntesis estereoselectiva de sales de trans NMe berbinio.....	150
5.7.1. Obtención de dihidroprotopina (25).....	151
5.7.2. Obtención de dihidrocoulteropina (26).....	151

5.7.3. Obtención del cloruro de (\pm)-trans-N-metil estilopinio (27 trans).....	152
5.7.4. Obtención del yoduro de (\pm)-trans-N-metil-1-metoxiestilopinio (28 trans)	153
5.8. Obtención de sales de N-metil berbinio.....	154
5.8.1. Obtención de sales de N-metil berbinas 2,3 sustituidas	155
N-metilación de (\pm)-estilopina (23).....	155
Yoduro de (\pm)-trans-N-metil estilopinio (27 trans).....	155
Yoduro de (\pm)-cis-N-metil estilopinio (27 cis).....	156
N-metilación de (\pm)-canadina (29).....	156
Yoduro de (\pm)-trans-N-metil canadino (31 trans).....	156
Yoduro de (\pm)-cis-N-metil canadino (31 cis)	157
N-metilación de (\pm)-xilopinina (30).....	158
Yoduro de (\pm)-trans-N-metil xilopinio (32 trans)	158
5.8.2. Obtención de sales de N-metil berbinio 1,2 sustituidas	158
Yoduro de (-)-cis-N-metil caseaminio (37 cis).....	159
Yoduro de (-)-cis-N-metil caseadino (38 cis).....	159
Yoduro de (-)-cis-N-metil-O-metilcaseadino (39 cis).....	160
Yoduro de (-)-cis-N-metil-O-O-diacetilcaseaminio (40 cis)	161
5.8.3. Síntesis de yoduro de (\pm)-cis-N-metil-1-metoxiestilopinio (28 cis)	161
5.9. Reactividad de (\pm)-canadina con BrCN: Obtención de los derivados 41 (dibenzoazecina), 42 (3-arilisoquinolina), 43 (1-bencilisoquinolina).....	162
a) Reacción en C ₆ H ₆	163
b) Reacción en THF.....	163
c) Reacción en CHCl ₃	163
5.9.1. Caracterización de los productos 41 , 42 , 43	164
Compuesto 41 , 3,4-Dimetoxi-7,8-dihidro-5H-benzo[c][1,3]benzodioxolo[5,6-g]azecina-6-carbonitrilo.....	164
Compuesto 42 , 3-[2-(2-Bromoetil)-4,5-metilendioxo fenil]-2-ciano-7,8-dimetoxi-tetrahydroisoquinolina	165

Compuesto 43 , 1-(2-bromometil-3,4-dimetoxibencil)-2-ciano-6,7-metilendioxo-tetrahidroisoquinolina	165
5.9.2. Reducción de 42 . Obtención de 3-(2-etil-4,5-metilendioxo fenil)-2-ciano-7,8-dimetoxi-tetrahidroisoquinolina (44)	166
5.9.3. Reducción de 43 . Obtención de 2'-metil-(±)-N-nor romneina (45)	167
5.10. Reactividad de (±)-canadina con CIC ₆ Et. Obtención de los derivados 46 (1-bencilisoquinolina) y 47 (3-arilisoquinolina)	168
a) Reacción bajo condiciones de Schotten-Bauman	168
b) Reacción en presencia de INa (CH ₃ COCH ₃)	168
5.10.1. Caracterización de 46 y 47	169
Compuesto 46 , 2'-clorometil-N-etoxicarbonil-(±)-N-nor romneina	169
Compuesto 47 , 3-[2-(2-Cloroetil)-4,5-metilendioxo fenil]-7,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de etilo	169
5.10.2. Reducción de 46 . Obtención de 2'-metil (±)-romneina (48)	170
5.11. Eliminación de Hofmann de sales de (±)-N-metil canadino. Síntesis de alocriptopina (53)	171
5.11.1. Eliminación de Hofmann de hidróxido de (±)-trans-N-metil canadino. Obtención de 3-(2-vinil-4,5-metilendioxo-fenil)-7,8-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (49)	171
5.11.2. Eliminación de Hofmann de yoduro de (±)-N-metil canadino con HNa y DMSO	172
5.11.3. Reacciones del yoduro de (±)-trans-N-metil canadino con bases en fase sólida	173
5.11.4. Eliminación de Hofmann de yoduro de (±)-trans-N-metil canadino con HNa/DMSO en benceno. Preparación de 3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[c][1,3]benzodioxolo[5,6-g]azecina (50)	173
5.11.5. Eliminación de Hofmann de yoduro de (±)-cis-N-metil canadino con HNa/DMSO en benceno	174

5.11.6. Síntesis de yoduro de 3,4-dimetoxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[c][1,3]dioxolo[4', 5'; 4,5]benzo[1,2-g]azecinio (51)	174
5.11.7. Síntesis de (±)-dihidroalocriptopina (52).....	175
5.11.8. Síntesis de alocriptopina (53)	176
5.12. Preparación de los bromuros de (±)-cis- y (±)-trans-N-bencil y N-parametoxibencil canadinio	177
5.12.1. Preparación de los bromuros de (±)-cis- y (±)-trans-N-bencil canadinio (54).....	177
5.12.2. Preparación de los bromuro de (±)-cis- y (±)-trans-N-parametoxibencil canadinio (55)	179
5.13. Eliminación de Hofmann de sales de (±)-N-bencil canadinio. Síntesis de N-bencil-N-noralocriptopina (61)	182
5.13.1. Eliminación de Hofmann en los bromuros (±)-N-bencil canadinio (54) con HNa/DMSO en C ₆ H ₆ . Datos espectroscópicos de 57.....	182
5.13.2. Eliminación de Hofmann de bromuro de (±)-cis-N-bencil canadinio (54 cis) con HNa en C ₆ H ₆ . Obtención de 56	183
5.13.3. Síntesis de N-bencil-14-boranil-14-desoxi-N-nordihidroalocriptopina (58).....	184
5.13.4. Síntesis de 14-boranil-N-parametoxibencil-14-desoxi-N-nordihidroalocriptopina (59).....	185
5.13.5. Síntesis de N-bencil-N-nordihidroalocriptopina (60).....	186
5.13.6. Síntesis de N-bencil-N-noralocriptopina (61)	187
5.14. Reacciones de transposición de Stevens de los bromuros de (±)-N-bencil y (±)-N-parametoxibencil canadinio	188
5.14.1. Síntesis de (8R,14S)(8S,14R)-8-bencilcanadina (62).....	189
5.14.2. Síntesis de (8S,14S)(8R,14R)-8-bencilcanadina (63).....	189
5.14.3. Síntesis de (8R,14S)(8S,14R)-8-parametoxibencilcanadina (64)	190

5.14.4. Síntesis de (8S,14S)(8R,14R)-8-parametoxibencilcanadina (65).....	191
6. CONCLUSIONES	195

Abreviaturas

amb.	Ambiente
a	Ancho (junto a la abreviaturas s, d)
AcOH	Acido acético
AcONa	Acetato sódico
AMCPB	Acido <i>meta</i> cloroperbenzoico
Arilo	Arilo
aprox.	Aproximadamente
Bn	Bencilo
C _{arom}	Carbono aromático
c.c.	Cromatografía en columna
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
CH	Carbono sp ² aromático
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
conf.	Confórmeros
conc.	Concentrado
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Doblete
δ	Desplazamiento químico
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
dt	doble triplete
DMSO	Dimetilsulfoxido
EM	Espectro de masas
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
H _{arom}	proton aromático

FAB	Bombardeo de átomos pesados
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
IR	Infrarrojo
m	Multiplete
MCPBA	Acido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
min	Minuto
Nu	Nucleófilo
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
PCC	Clorocromato de piridinio
p. f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PMB	<i>Parametoxifenilo</i>
ppm	partes por millón
py	Piridina
s	Singlete
SEFT	<i>Spin-Echo Fourier Transform Spectroscopy</i>
t	Triplete
t. a.	Temperatura ambiente
TFA	Acido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
uma	Unidad de masa atómica
UV	Ultravioleta

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1. Alcaloides: definición y clasificación

1.2. Alcaloides isoquinolínicos

1.3. Protopinas

1.3.1. Biosíntesis de protopinas

1.3.2. Catabolismo de protopinas

1.3.2.1. Biosíntesis de benzofenantridinas

1.3.2.2. Biosíntesis de rhoeadinas

1.3.2.3. Biosíntesis de ribasinas

1.1. Alcaloides: definición y clasificación

El nombre de alcaloide, que significa "*análogo a los álcalis*" se asignó originalmente a *todas las bases orgánicas aisladas de las plantas*. Esta definición comprende una gran variedad de compuestos, y a medida que progresó el estudio de los alcaloides fue cambiando la definición.

Las características más destacadas que durante mucho tiempo se han mantenido asociadas al término alcaloide son: el carácter básico que les confiere la presencia de un átomo de nitrógeno, su distribución en el reino vegetal y una actividad fisiológica significativa sobre animales y humanos.

Sin embargo muchos compuestos considerados alcaloides no estarían incluidos aquí, y por ello S. W. Pelletier (1982) sugiere la siguiente definición : "*Un*

alcaloide es un compuesto orgánico cíclico conteniendo nitrógeno en un estado negativo de oxidación y que es de distribución limitada entre los organismos vivos".¹ Esta definición está de acuerdo con los compuestos que son considerados alcaloides y excluye a compuestos nitrogenados como aminas simples, aminoácidos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, nucleótidos, porfirinas, vitaminas y nitro y nitroso compuestos.

La razón principal de esta exclusión es que los alcaloides son *metabolitos secundarios*, es decir sustancias naturales de distribución restringida y *no vitales* para el organismo que las produce. Por el contrario, de todos es bien conocido el papel importante que la clorofila, la hemoglobina o las bases púricas y pirimidínicas juegan en los procesos de la vida.

Los alcaloides representan el grupo más amplio y variado de metabolitos secundarios, lo cual dificulta su clasificación. A menudo se clasifican de acuerdo con el heterociclo presente en su estructura, ej. alcaloides pirrolidínicos, pirrolizidínicos, piperidínicos, quinolizidínicos, isoquinolínicos, alcaloides del indol, etc. Sin embargo la complejidad estructural de algunos de ellos incrementa el número de subdivisiones.

El átomo de nitrógeno de los alcaloides proviene de un aminoácido, y en general el esqueleto carbonado del aminoácido precursor se retiene en la estructura del alcaloide mientras que la función ácido se elimina por descarboxilación.

Muchos alcaloides incorporan en su esqueleto restos carbonados procedentes de otras rutas biosintéticas: de acetato, del shikimato (ac. antranílico), del mevalonato (terpenos o esteroides) o del metabolismo de los hidratos de carbono.

A pesar del gran número de alcaloides conocidos, son pocos los aminoácidos que participan en su biosíntesis, siendo los principales los aminoácidos alifáticos ornitina y lisina, y los aromáticos tirosina y triptófano.

¹ Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Jonh Wiley, New York, 1983, vol.1, p. 1

Hay también un grupo de alcaloides que adicionan sus átomos de nitrógeno *vía* reacciones de transaminación, incorporando del aminoácido sólo el átomo de nitrógeno mientras que el resto de la molécula deriva de acetato o shikimato o puede ser un terpeno o esteroide su precursor.

De acuerdo con esto los alcaloides son clasificados en función del aminoácido que proporciona el átomo de nitrógeno y la porción principal de su esqueleto carbonado.

Así el aminoácido ornitina es el precursor de los alcaloides pirrolidínicos, los alcaloides del tropano (ej. cocaína) y los alcaloides pirrolizidínicos (también conocidos como alcaloides del Senecio, ej. *N*-óxido de indicina)

La lisina da lugar a los alcaloides piperidínicos (ej. piperina), quinolizidínicos (ej. esparteina) e indolizidínicos (ej. catanospermina).

El ácido nicotínico, cuya biosíntesis en plantas (*Nicotiana*) proviene del 3-fosfogliceraldehido y del ácido *L*-aspártico da lugar a los alcaloides piridínicos (alcaloides del tabaco, ej. nicotina).

La tirosina es precursora de un gran número de alcaloides entre los que se encuentran las β -fenetilaminas (ej. mescalina), los alcaloides isoquinolínicos (grupo muy numeroso de alcaloides que comentaremos posteriormente), las fenetilisoquinolinas (ej. colchicina), las tetrahidroisoquinolinas-terpenoides (ej. emetina) y alcaloides de Amarilidáceas (ej. galantamina).

Los alcaloides derivados del triptófano constituyen un grupo muy numeroso e incluye desde estructuras muy simples (número muy reducido, ej. psilocibina, harmina) a estructuras muy complejas como los alcaloides indólicos-monoterpénicos. A este segundo grupo pertenecen compuestos con importante actividad biológica como la estricnina, reserpina, quinina, vincristina y vimblastina. También derivan del triptófano los alcaloides del Ergot como el ácido lisérgico que incorpora además un resto isoprenoide.

Menos numerosos son los alcaloides que derivan del ácido antranílico (intermedio en la biosíntesis del triptófano) que proporciona el resto C_6N a los alcaloides quinazolínicos y acridínicos o de la histidina que da lugar al reducido grupo de alcaloides del imidazol (ej. pilocarpina).

Entre los alcaloides que sólo toman del aminoácido el átomo de nitrógeno y lo incorporan sobre otros sustratos precursores destacaremos: alcaloides derivados de acetatos (ej. efedrina), alcaloides terpenoides (ej. aconitina) y alcaloides esteroidales (ej. solasodina). Los alcaloides purínicos son elaborados gradualmente con pequeños componentes del metabolismo primario siendo la glicina la que aporta el mayor resto, C₂N (ej. cafeína).

Puesto que el presente trabajo se centra en las protopinas, un grupo de alcaloide isoquinolínicos, haremos una pequeña introducción sobre las estructuras que este tipo de alcaloides engloba para centrar en ellos las protopinas.

1.2. Alcaloides isoquinolínicos

Los alcaloides isoquinolínicos constituyen uno de los grupos más numerosos de alcaloides (más de 15.000), importantes tanto por el potencial químico que supone la gran variabilidad de sus estructuras como por las propiedades farmacológicas que presentan algunos de ellos.

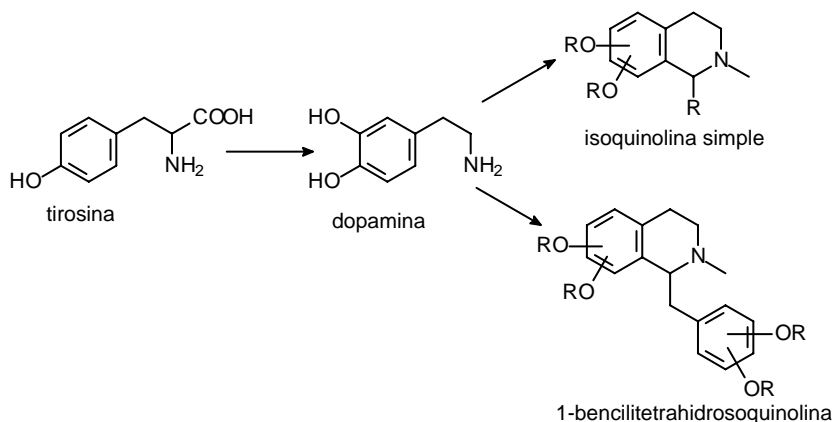
Se caracterizan estructuralmente por tener en común un esqueleto de isoquinolina (frecuentemente como tetrahydroisoquinolina). Modificaciones posteriores en su estructura, tales como nuevos anillos y sustituyentes, conducen a una amplia variabilidad estructural, por lo que este grupo de alcaloides comprende desde compuestos sencillos como las isoquinolinas simples hasta estructuras complejas como la cancentrina o las recientemente aisladas Ecteinascidinas, potentes agentes antitumorales aislados de tunicados *Ecteinascidia turbinata* (esponjas del género *Reniera*).

Los alcaloides isoquinolínicos derivan del aminoácido tirosina, el cual mediante una serie de hidroxilaciones y metilaciones sucesivas, puede dar simples derivados de β-fenetilamina, o bien mediante una reacción tipo Mannich formar el anillo de tetrahydroisoquinolina. El ácido fórmico y la metionina actúan como

fuentes de fragmentos de un átomo de carbono. Con estos precursores y mediante reacciones enzimáticas se lleva a cabo la formación de estos alcaloides.

Los alcaloides isoquinolínicos más sencillos junto con las isoquinolinas simples son las 1-bencilisoquinolinas.

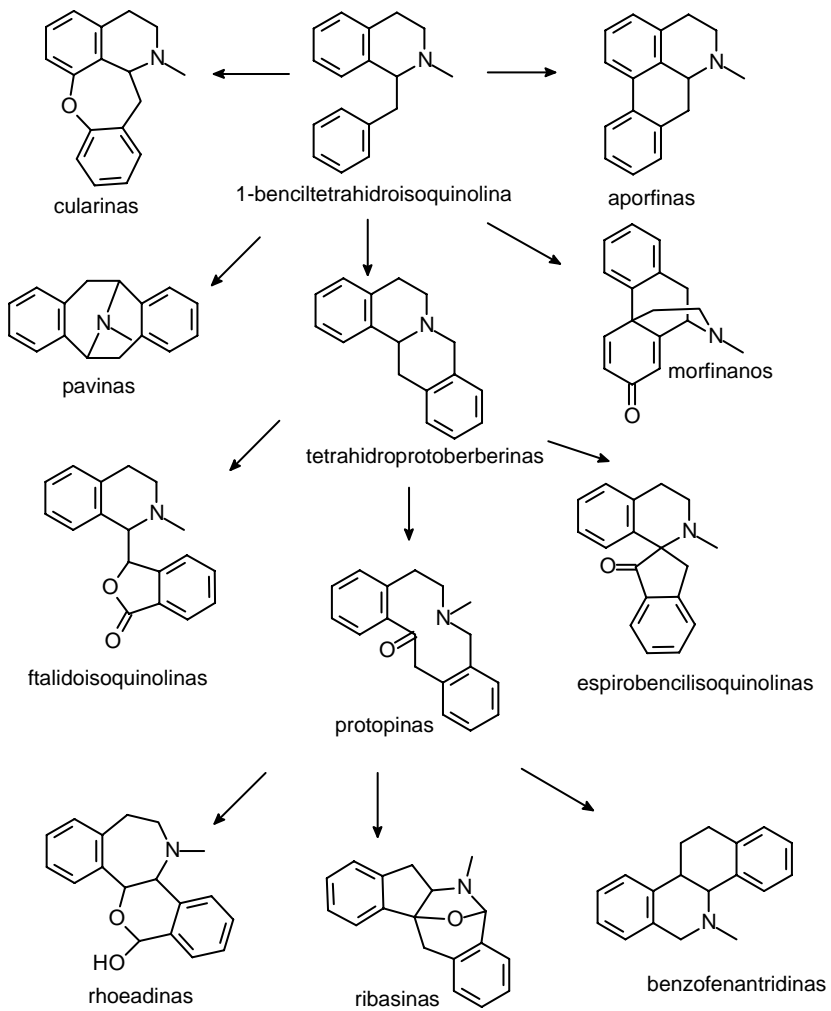
Esquema 1.1: Biosíntesis del anillo de isoquinolina



Las 1-benciltetrahydroisoquinolinas son los precursores biogénicos más directos de la mayoría de los alcaloides isoquinolínicos y mediante reacciones de acoplamiento fenólico oxidativo o reacciones tipo Mannich dan lugar a los siguientes tipos de esqueletos, Esquema 1.2.

Como se observa en dicho esquema, de las tetrahydroprotoberberinas (berbinas) derivan un cierto número de alcaloides entre los que se encuentran las protopinas. Aunque las protopinas no tienen incorporado en su esqueleto el anillo de isoquinolina, debido a su origen biogénico quedan incluidas dentro de los alcaloides isoquinolínicos.

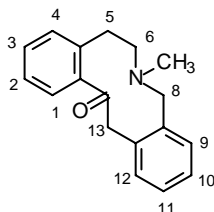
Esquema 1.2: Tipos estructurales de alcaloides isoquinolínicos



1.3. Protopinas

Constituyen un grupo de alcaloides isoquinolínicos, que se caracterizan por poseer una estructura tricíclica con la presencia de un anillo de diez miembros, que contiene un átomo de nitrógeno terciario y un grupo carbonilo.² De acuerdo con la IUPAC se nombran como 6-metil-5,7,8,14-tetrahidro dibenzo[c,g]azecin-13(6H)-ona, sin embargo nos referiremos a ellos con el nombre genérico de "protopinas". Asimismo la numeración comúnmente aceptada para este grupo de alcaloides de acuerdo con su procedencia biogénica es la que se indica a continuación:

Figura 1.1: Esqueleto básico de las protopinas



El primer alcaloide de este tipo fue aislado del opio por O.Hesse (1871) y le dió el nombre de protopina (ver tabla 1.1) del que posteriormente deriva el nombre de la serie.

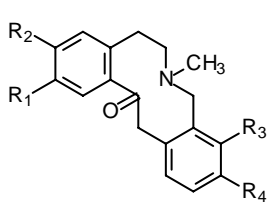
La mayoría de las protopinas presentan sustituyentes (-OMe, -OH, -OCH₂O-) en las posiciones 2,3,9,10 ó 2,3,10,11. Muchas de ellas presentan la posición 13 funcionalizada con un carbonilo, hidroxilo o metilo. Se conocen algunas con un metoxilo adicional en la posición 1. Recientemente se han descrito algunas con sustituyentes adicionales en las posiciones 8 o 12 e incluso monosustituidas en los anillos aromáticos o con un modelo de sustitución distinto.

² a) Shamma, M. *The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, Academic Press, New York, 1972, vol. 25, cap. 18, p. 345, b) Shamma, M.; Moniot, J. L. *Isoquinoline Alkadooids Research*, 1972-1977, Plenum Press, New York,1978, cap. 23, p. 299

Se conocen muy pocas protopinas (aproximadamente 25) y aunque en pequeña cantidad están ampliamente distribuidas en plantas de las familias de Berberidáceas, Fumariáceas, Papaveráceas, Rutáceas y Ranunculáceas.³

En las siguientes tablas, ordenadas según el modelo de sustitución, se recogen todas las protopinas descritas hasta la fecha.⁴

Tabla 1.1: Protopinas 2,3,9,10-sustituidas



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Nombre
OMe	OMe	OMe	OMe	muramina (criptopalmatina)
OMe	OMe	OCH ₂ O		criptopina (criptocavina)
	OCH ₂ O	OMe	OMe	alocriptopina (fagarina)
	OCH ₂ O	OCH ₂ O		protopina
OMe	OMe	OH	OMe	protothalipina
	OCH ₂ O	OH	OMe	hunnemanina
OMe	OH	OCH ₂ O		izmirina
	OCH ₂ O	OMe	OH	talictricina (talictrisina)
OH	OH	OMe	OMe	vaillantina

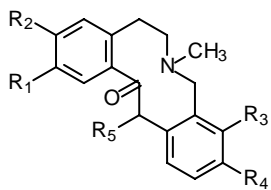
También se han aislado derivados de algunos de estos alcaloides como el *N*-óxido de protopina, el hidróxido *N*-metil protopínio y la 12-metoxialocriptopina.^{4c}

³ Preininger, V. *The Alkaloids*, Brossi, A. (Ed.), Academic Press, New York, 1986, vol. 29, cap. 1

⁴ a) Guinaudeau, H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 237, b) Southon, I. W.; Buckingham, J. *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London, 1989

^{4c} Raynie, D. A.; Lee, M. L.; Nelson, D. R. *Biochem. Syst. Ecol.* **1990**, *18*, 45

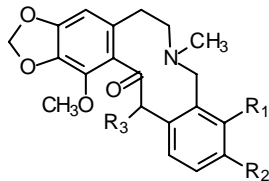
Tabla 1.2: Protopinas 2,3,9,10,13-sustituidas



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	protopina
OMe	OMe	OMe	OMe	=O	13-oxomuramina
OMe	OMe	OCH ₂ O		=O	13-oxocriptopina
	OCH ₂ O	OCH ₂ O		=O	13-oxopropopina
	OCH ₂ O	OMe	OMe	=O	13-oxoalocriptopina
	OCH ₂ O	OMe	OMe	OMe	oreofilina
	OCH ₂ O	OMe	OMe	Me	(+) y (±)-coricavidina
	OCH ₂ O	OCH ₂ O		Me	(+) y (±)-coricavina
	OCH ₂ O	OCH ₂ O		OH	(+)-ochrobirina

También está descrita la 8,13-dioxopropopina que recibe el nombre de leptocarpina, ya que ha sido aislada de *Hypocoum leptocarpum*^{4d}

Tabla 1.3: Protopinas 1,2,3,9,10-sustituidas



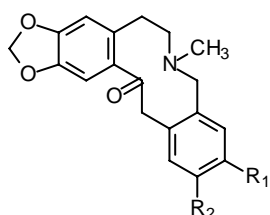
R ₁	R ₂	R ₃	protopina
	OCH ₂ O	H	coulteropina
OMe	OMe	H	1-metoxialocriptopina ^{4e}
OMe	OMe	=O	1-metoxi-13-oxoalocriptopina

^{4d} Zang, G. L.; Ruecker, R.; Breitmaier, E. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1813

Taborska, H.; Borchorakova, H.; Sedmera, P.; Valka, I.; Simanek, V. *Heterocycles* **1995**, *41*, 799

^{4e} Sariyar, G.; Baytop, T.; Phillipson, J. D. *Planta Méd.* **1989**, *55*, 89

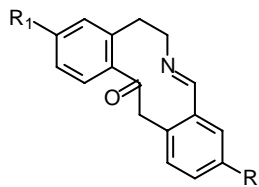
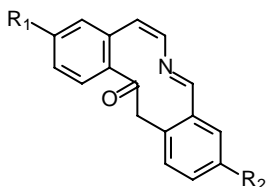
Tabla 1.4: Protopinas 2,3,10,11-sustituidas



R ₁	R ₂	protopina
OCH ₂ O		pseudoprotopina
OMe	OMe	fagarinall

En la siguiente tabla se recogen una serie de protopinas aisladas recientemente de *Aristolochia constricta*^{4f} con un modelo de sustitución distinto a lo representado anteriormente.

Tabla 1.5: Protopinas atípicas

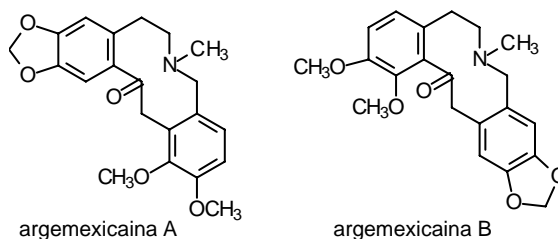


protopina	R ₁	R ₂	protopina
constrictosina	OH	OH	5,6-dihidroconstrictosina
O-metilconstrictosina	OMe	OH	
O,O-dimetilconstrictosina	OMe	OMe	O,O-dimetil-5,6-dihidro constrictosina

Ultimamente también han sido aisladas de *Argemone mexicana*^{4g} dos protopinas con un modelo de sustitución distinto:

^{4f} Rastrelli, L.; Capasso, A.; Pizza, C.; De Tommansi, N.; Sorrentino, L. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1065

^{4g} Chang, Y. C.; Hsieh, P. W.; Chang, F. R.; Wu, R. R.; Liaw, C. C.; Lee, K. H.; Wu, Y. C. *Planta Méd* **2003**, *69*, 148



1.3.1. Biosíntesis de protopinas

En los últimos años se ha dedicado especial atención al estudio de las rutas naturales de síntesis de los metabolitos secundarios, de tal manera que cada vez se asocia más el estudio de los productos naturales con sus rutas biosintéticas. Al principio de una manera menos precisa, basándose en experimentos de alimentación de plantas con precursores marcados con isótopos radioactivos. De estudio en plantas se pasa a cultivos de tejidos y de células. Se usan isótopos que permitan el estudio por RMN de los diversos intermediarios; se aíslan y se caracterizan las enzimas que participan en la biosíntesis de estos metabolitos; y de las enzimas se pasa a los genes que las codifican.

Algunas rutas biogénicas, especialmente en el campo de los alcaloides isoquinolínicos han sido totalmente dilucidadas y las correspondientes enzimas caracterizadas.

De los estudios biosintéticos realizados en protopinas se ha demostrado que el precursor biogénico inmediato de estos alcaloides son las tetrahidroprotoberberinas (berbinas) tras una *N*-metilación (estereoespecífica *cis*) inicial y posterior hidroxilación en C-14.

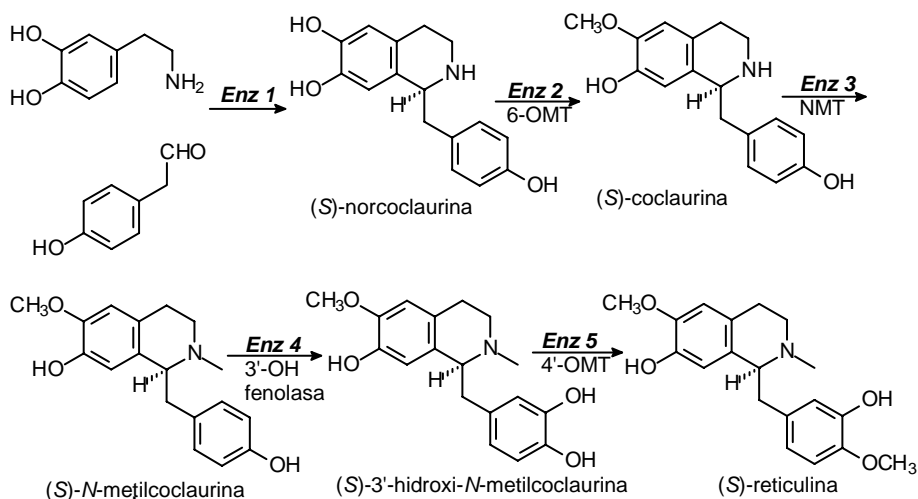
Por otro lado las rutas biosintéticas desde dopamina a (*S*)-reticulina (la 1-bencil tetrahidroisoquinolina precursora de la mayor parte de alcaloides isoquinolínicos) (Esquema 1.3) y desde (*S*)-reticulina hasta las tetrahidroprotoberberinas 2,3-sustituidas precursoras de protopinas (Esquema 1.4) han sido totalmente estudiadas, no solo a nivel de marcadores sino también a nivel enzimático. De esta forma la biosíntesis de protopinas ha quedado bien establecida

aislándose y caracterizándose las enzimas que participan en el proceso, tal como se indica a continuación.

1) Biosíntesis de (S)-reticulina

La biosíntesis de la (S)-reticulina comenzó a estudiarse en los años ochenta mediante experimentos de alimentación de plantas o cultivos celulares con precursores marcados (tritio, 13-carbono, 14-carbono), que permitieron identificar a la dopamina y el 4-hidroxifenil acetaldehído como los precursores iniciales. Las secuencias en que transcurren las etapas de *N*- y *O*-metilación han sido modificadas a lo largo de estos años, pero tras el aislamiento y caracterización de las enzimas que participan en el proceso, el esquema biosintético queda como se indica a continuación.⁵

Esquema 1.3: Biosíntesis de la (S)-reticulina



Enz 1: (S)-norcoclaurina sintasa; no específica

Enz 2: 6-O-metil transferasa

Enz 3: *N*.metil transferasa; muestra especificidad a sustratos *S*

Enz 4: 3'-hidroxilasa; citocromo P-450 monooxigenasa

Enz 5: 4'-O-metil transferasa; regio- y estereoespecífica

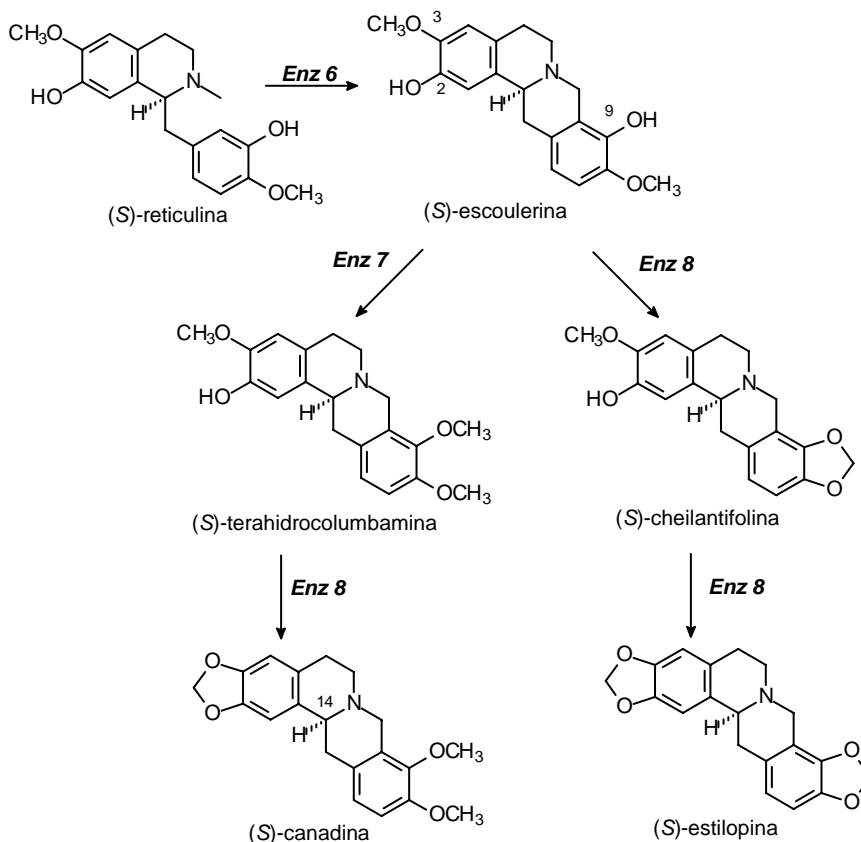
⁵ a) Stadler, R.; Zenk, M. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 555, b) Kutchan, T. M.; Dittrich, H.; Bracher, D.; Zenk, M. H. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5945

Las secuencias de *O*- y *N*- metilaciones vienen gobernadas por la acción de enzimas estereoselectivas y no selectivas, dando la (*S*)-reticulina de gran potencial para transformaciones posteriores.

2) (*S*)-Reticulina precursora de (*S*)-tetrahidroprotoberberinas (berbinas) 2,3-sustituidas

La ruta biosintética desde (*S*)-reticulina hasta las berbinas 2,3-sustituidas ha sido estudiada, tanto a nivel de marcadores como a nivel enzimático, aislándose y caracterizándose las enzimas que participan en el proceso.

Esquema 1.4: De (*S*)-reticulina a berbinas 2,3-dioxigenadas



Enz 6: BBE; estereoespecífica sobre sustratos *S*

Enz 7: SMT; Metil transferasa

Enz 8: citocromos P-450; sistemas enzimáticos que en presencia de NADPH y O₂ forman los metilendioxo

La (S)-reticulina por la acción de una enzima altamente específica, *Enzima 6*, la BBE (formadora del puente berbina)⁶, cicla para dar (S)-escoulerina. Esta tetrahidroprotoberberina es la precursora inmediata de las restantes alcaloides protoberberínicos, es decir las berbinas con otros sustituyentes sobre los anillos aromáticos, las que presentan el anillo C aromático (las sales de protoberberinio) así como las berbinas de configuración (R).⁷

La *enzima 7* cataliza la transferencia del grupo S-metilo de la S-adenosil-L-metionina (SAM) al hidroxilo en C-9 de la (S)-escoulerina para formar la (S)-tetrahidrocolumbamina.⁸

Las *enzimas 8* son las encargadas de la formación del anillo de metilendioxo, mediante eliminación de un hidrógeno del metoxilo que es reemplazado por el oxígeno fenólico. Son citocromos P-450 conteniendo enzimas complejos que en presencia de O₂ y NADPH conducen a la formación de (S)-canadina⁹ o de (S)-estilopina¹⁰. Se ha estudiado también las implicaciones estereoquímicas en la formación de estos anillos.¹¹

3) (S)-Tetrahidroprotoberberinas precursoras de protopinas

Las (S)-tetrahidroprotoberberinas 2,3-dioxigenadas son las precursoras de las correspondientes protopinas mediante una N-metilación (estereoespecífica *cis*) inicial y posterior hidroxilación en C-14. Han sido aisladas y caracterizadas por Zenk las enzimas que participan en estas etapas de la biosíntesis de dos protopinas (alocriptopina y protopina) a partir de las correspondientes tetrahidroprotoberberinas.¹²

⁶ Steffen, P.; Nagakura, N.; Zenk, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 951; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2577

⁷ Rueffer, M.; Bauer, W.; Zenk, M. H. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 170

⁸ a) Sato, F.; Takeshita, N.; Fitchen, J. H.; Fujiwara, H.; Yamada, Y. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 659, b) Fujiwara, H.; Takeshita, N.; Terano, Y.; Fitchen, J. H.; Tsujita, T.; Katagiri, Y.; Sato, F.; Tamada, Y. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 949

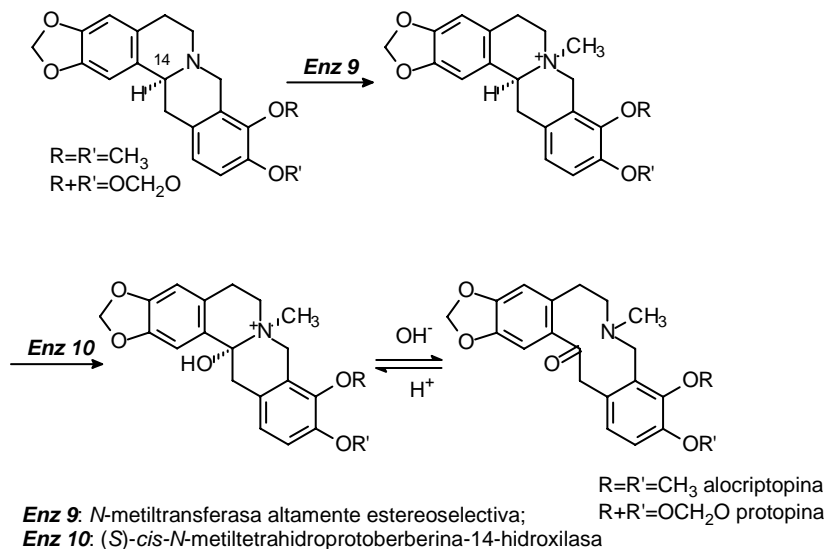
⁹ Rueffer, M.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 1219

¹⁰ Bauer, W.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2953

¹¹ Bjorklund, J. A.; Frenzel, T.; Rueffer, M.; Kobayashi, M.; Mocek, U.; Fox, C.; Beale, J. M.; Gröger, S.; Zenk, M. H.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1533

¹² Kutchan, T. M.; Dittrich, H.; Bracher, D.; Zenk, M. H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5945

Esquema 1.5: De berbinas 2,3-sustituidas a protopinas



La primera etapa es catalizada por una *N*-metiltransferasa (*Enzima 9*) que en presencia de (*S*)-adenosilmetionina forma la sal de (*S*)-*cis*-*N*-metiltetrahidroprotoberberinio¹³. Esta enzima es altamente estereoselectiva, solo *N*-metila alcaloides tetrahydroisoquinolínicos de configuración (*S*); el modelo de sustitución en los anillos A y D también gobierna la especificidad del sustrato, siendo (*S*)-escoulerina inactiva al sustrato y mostrando (*S*)-estilopina máxima actividad. Esta especificidad de la NMT evita que la *N*-metilación ocurra antes que la formación del grupo metilendioxo.

En la siguiente etapa participa la *Enzima 10*, un citocromo P-450 conteniendo un complejo sistema enzimático NADPH y O₂ dependiente, que hidroxila estereo y regioespecíficamente la posición 14 para biosintetizar alcaloides protopínicos.¹⁴

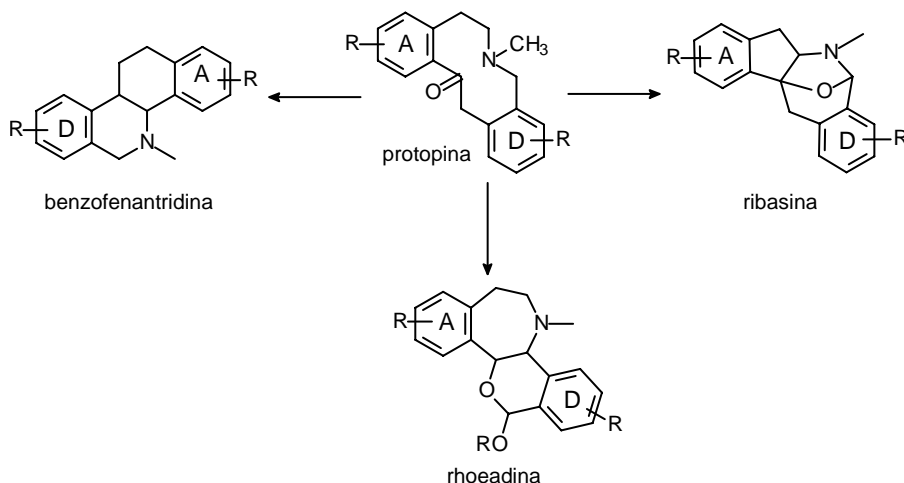
¹³ a) Rueffer, M.; Zenk, M. H., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5603, b) Rueffer, M.; Zumstein, G.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1990**, 29, 3727

¹⁴ Rueffer, M.; Zenk, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5307

1.3.2. Catabolismo de protopinas¹⁵

Un aspecto importante a considerar es el papel que juegan las protopinas en la biosíntesis de otros alcaloides isoquinolínicos como es el caso de benzofenantridinas, rhoeadinas y ribasinas.

Esquema 1.6: Catabolismo de protopinas



1.3.2.1. Biosíntesis de benzofenantridinas

Los alcaloides benzofenantridínicos¹⁶ como su propio nombre indica se caracterizan por poseer un esqueleto básico de benzo[c]fenantridina, presentando algunos de ellos los anillos B y C hidrogenados. El primer alcaloide de este tipo se aisló en 1908 y en la actualidad se conocen casi un centenar de estructuras ampliamente distribuidas en plantas de la familia de las Papaveráceas.

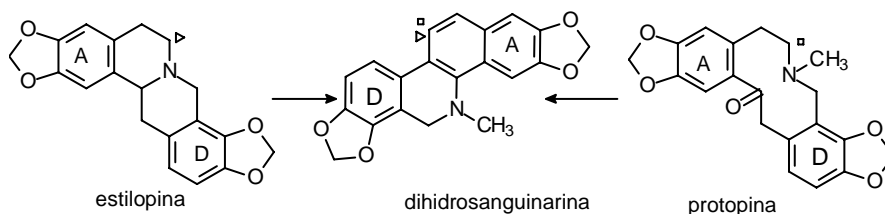
Respecto a su biosíntesis, los primeros estudios basados en experimentos de alimentación de plantas con precursores marcados establecieron la relación

¹⁵ Iwasa, K., en *The Alkaloids*, Brossi, A., Cordell, G. A. (Eds.); Academic Press, New York, 1995, vol. 46, cap. 5, p. 273

¹⁶ Krane, B. D.; Fagbule, M. O.; Shamma, M. J. *Nat. Prod.* **1984**, 47, 1

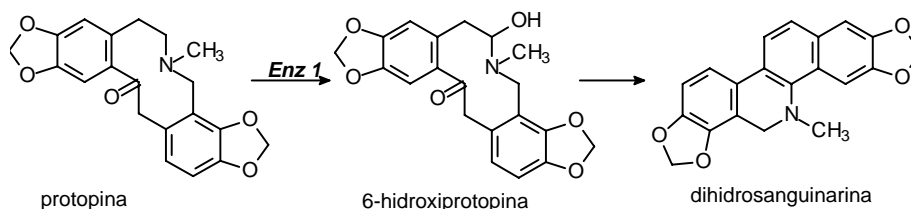
biogénica entre las berbinas y las benzofenantridinas¹⁷. Nuevos experimentos sitúan a las protopinas como paso intermedio en esta transformación.¹⁸

Esquema 1.7: Benzofenantridinas: Precursores marcados



Estudios posteriores a nivel enzimático, han permitido el aislamiento de la enzima que inicia el proceso. Esta enzima, protopina 6-hidroxilasa (*Enz 1*), es una monooxigenasa que en presencia de NADPH y O₂ hidroxila específicamente la posición 6 de protopina¹⁹. La 6-hidroxiopropina espontáneamente sufre transposición para dar dihidrosanguinarina; se ha postulado que esta reacción espontánea puede tener lugar en la superficie de la enzima, pero aún es una etapa desconocida.

Esquema 1.8: De protopinas a benzofenantridinas



Enz 1: protopina 6-hidroxilasa

La secuencia en que transcurre las distintas etapas en la transformación de la protopina a dihidrosanguinarina ha sido estudiada preparando hipotéticos

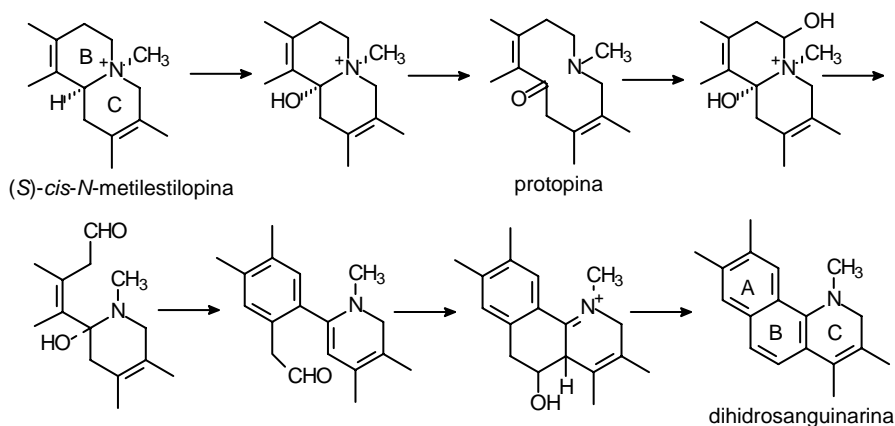
¹⁷ Shamma, M. "The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology", Academic Press, New York, 1972, vol. 25, cap. 17, p. 315

¹⁸ Rueffer, M.; Zenk, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5307

¹⁹ Tanahashi, T.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1990**, 29, 1113

intermedios marcados y analizando su incorporación en cultivos de células de *Corydalis incisa*.²⁰ Tras estos estudios, se ha propuesto que la transformación de berbina en benzofenantridinas, *vía* el hipotético aldehído, requiere: *N*-metilación, rotura oxidativa C₆-N, eliminación de tres hidrógenos, H-6, H-13 y H-14, adición de la enamina al aldehído que cicla, y eliminación de agua; podría transcurrir según se indica en el siguiente esquema.

Esquema 1.9: Secuencia de etapas de protopinas a benzofenantridinas



1.3.2.2. Biosíntesis de rhoeadinas

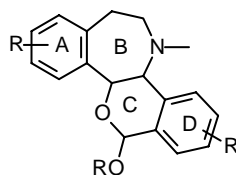
Las rhoeadinas²¹ son un pequeño grupo de alcaloides, aproximadamente treinta, aislados en su mayoría del género *Papaver*.

No poseen en su estructura el esqueleto de isoquinolina, pero se incluyen dentro de los alcaloides isoquinolínicos por su procedencia biogenética. Estructuralmente presentan un resto de isocromano unido a uno de benzazepina, por lo que según la IUPAC se nombran como: 4b,6,10b,11,12,13-hexahidro isocromeno [3,4-a][3]benzazepina.

²⁰ Iwasa, K.; Kamigauchi, M.; Takao, N.; Cushman, M.; Chen, J.; Wong W. C.; McKenzie, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7925

²¹ Rönsch, H., *The Alkaloids*, Brossi, A. (Ed.), Academic Press, New York, 1986, vol. 28, cap. 1, p. 1

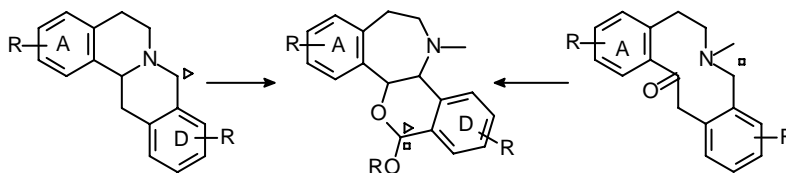
Figura 1.2: Esqueleto básico de rhoeadinas



Los anillos B y C pueden presentar unión *cis* o *trans*, y el centro estereogénico del anillo C configuración *S* o *R*.

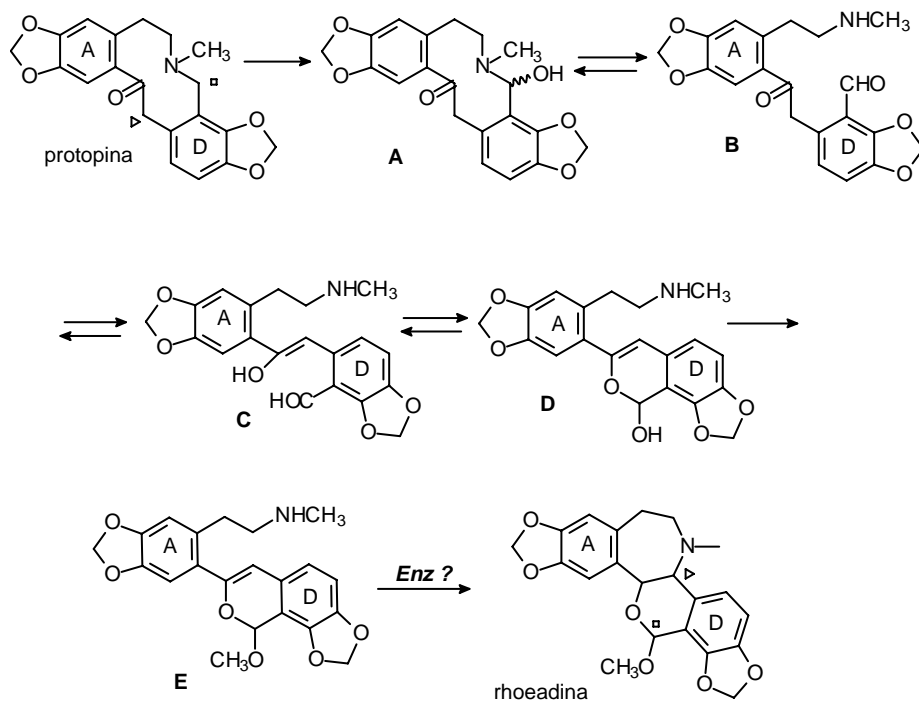
La biosíntesis de este tipo de alcaloides, al igual que en el caso de las benzofenantridinas, transcurre a través de las protopinas, según se deduce de los experimentos usando precursores marcados.

Esquema 1.10: Incorporación de precursores marcados



La secuencia de etapas que se han postulado para la transformación biogenética de protopinas en rhoeadinas podría iniciarse con la hidroxilación en C-8 para formar la carbinolamina A y transcurrir vía una serie de intermedios en equilibrios $A \rightleftharpoons D$, siendo atrapado D por metilación para dar E. La adición final de la amina secundaria al doble enlace "activado por una enzima" daría las rhoeadinas.

Esquema 1.11: Secuencia biogenética para la formación de rhoedinas



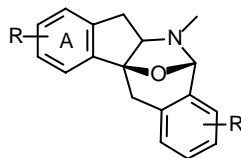
Aunque esta secuencia biogenética es solo una hipótesis, los estudios biosintéticos en *Papaver sp.* están en curso.

1.3.2.3. Biosíntesis de ribasinas

Los alcaloides ribasínicos fueron aislados en los años ochenta de algunas especies de *Sarcocapnos* y *Corydalis claviculata* y se les asignó una estructura de indano[2,1-c][c]benzoazepina.²² Constituyen un número muy reducido de alcaloides, siendo el ejemplo más representativo la ribasina.

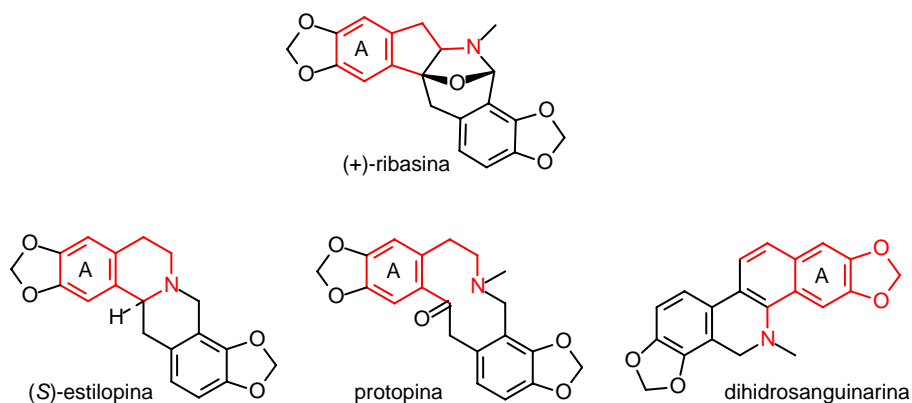
²² a) Boente, J.M.; Castedo, L.; Cuadros, R.; Saá, J. M.; Suau, R.; Perales, A.; Martínez-Ripoll, M.; Fallos, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2029 b) Boente, J.M.; Campello, M. J.; Castedo, L.; Domínguez, D.; Saá, J. M.; Suau, R.; Vidal, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4481 c) Allais, D.P.; Guinaudeau, H.; Freyer, A. J.; Shamma, M.; Guagnli, N. C.; Talapatra, B.; Talapatra, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2445 d) Allais, D.P.; Guinaudeau H., *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 1280

Figura 1.3: Esqueleto básico de Ribasinas



Aunque no presentan unidades de isoquinolina, su biosíntesis se relaciona con la de estos alcaloides tanto por su procedencia, en plantas ricas en alcaloides isoquinolínicos, como por su relación estructural.

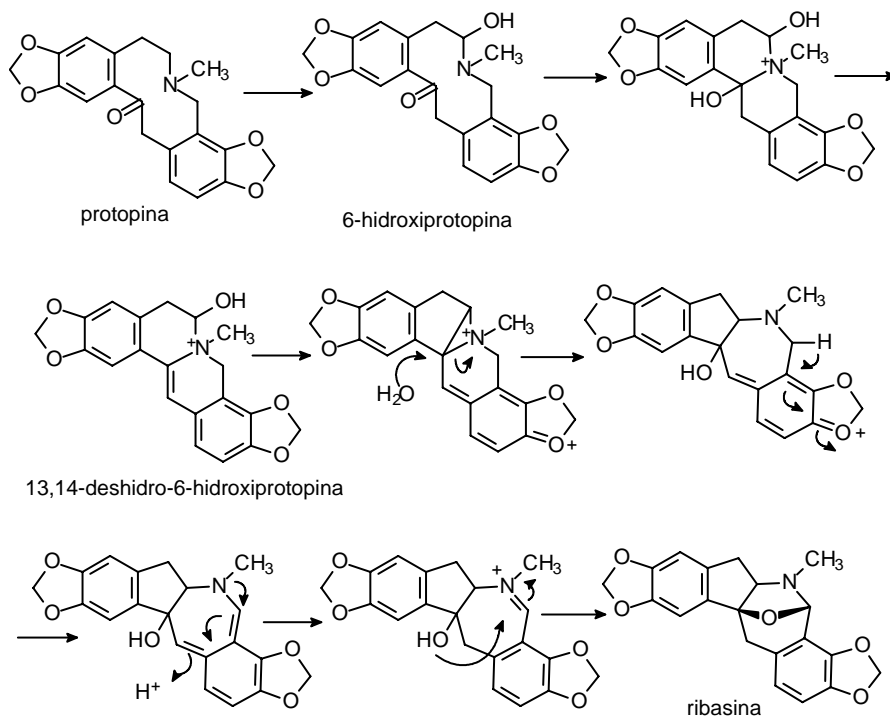
Esquema 1.12: Reconocimiento de fragmentos estructurales



Aunque no se han realizado estudios biosintéticos a nivel del uso de precursores marcados, entre las biosíntesis propuestas las más razonables son las que la relacionan con estilopina-protopina-benzofenantridina.

Un mecanismo postulado supone la formación a partir de protopina del 6-hidroxi-13,14-deshidroderivado como intermedio clave. La formación del aziridinio y su apertura por ataque nucleofílico da lugar al reordenamiento de la dibenzoquinolizidina al esqueleto de indanobenzazepina.

Esquema 1.13: Secuencia biogénica para la formación de ribasinas



Nuestro interés por el conocimiento de las rutas biosintéticas que los relacionan, si bien como objetivo a largo plazo, nos ha llevado a estudiar previamente aquí la reactividad de protopinas así como la interconversión berbinas - protopinas.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

La Tesis se enmarca dentro de la línea de investigación que sobre Alcaloides Isoquinolínicos desarrolla el grupo de investigación al que estoy integrada.

La búsqueda de nuevas estructuras, el estudio de reactividad y síntesis, su posible actividad biológica y otros aspectos relacionados con su biosíntesis, son los objetivos generales que en esta línea queremos alcanzar.

Dentro de este contexto, la Tesis se ha centrado en el estudio de los ***Alcaloides Protopínicos: su Reactividad y Síntesis.***

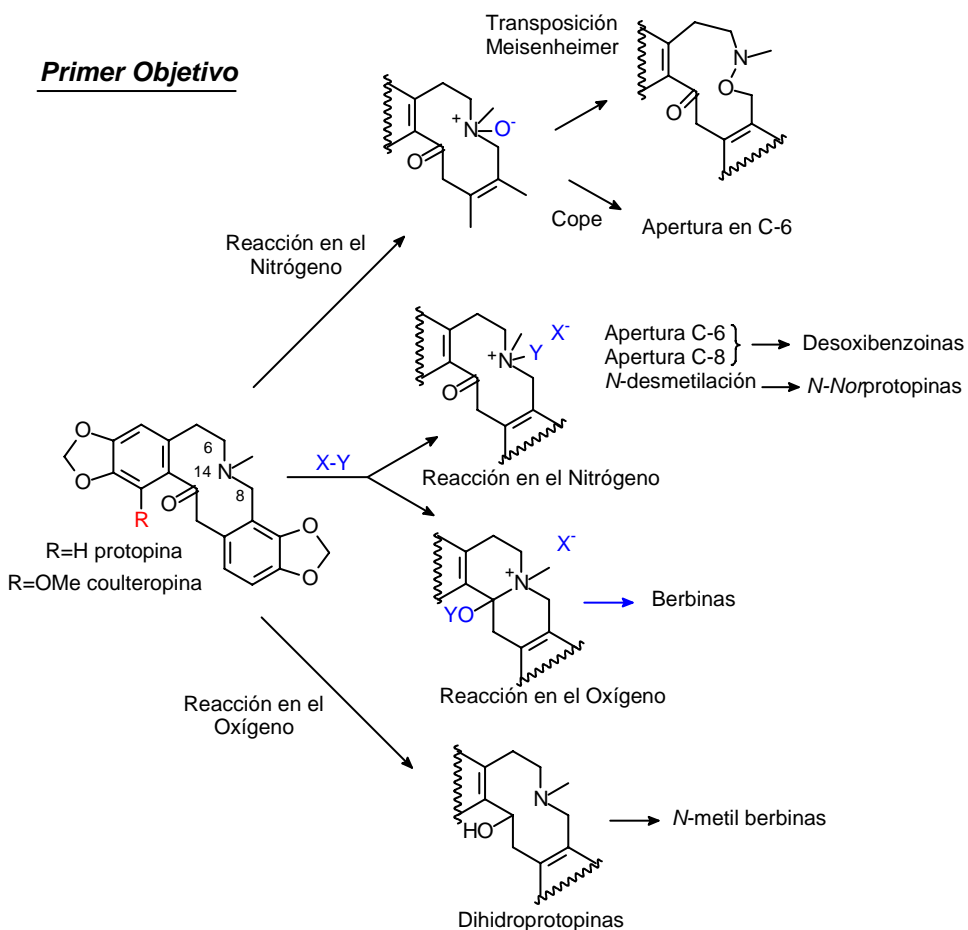
Las protopinas poseen un nitrógeno terciario y un grupo ceto integrado en un anillo de 10 eslabones. Su reactividad será la de sus grupos funcionales, si bien la presencia de una interacción transanular, no sólo modificará su reactividad sino que permitirá la ciclación a dibenzo[c,g]quinolizidinas, esqueleto básico de los alcaloides protoberberínicos.

Como ***Primer Objetivo*** se estudiará la reactividad de dos protopinas aisladas de fuente natural: protopina y coulteropina, centrandó nuestra atención en esta última debido a la presencia de un sustituyente adicional en la posición 1 que puede modificar su reactividad. Por otro lado este alcaloide, nos puede permitir su transformación en nuevas estructuras de alcaloides con un modelo de sustitución no encontrado en los aislados de fuente natural.

Los alcaloides isoquinolínicos sustituidos en C-1 resultan interesantes desde un punto de vista biogénico, y aunque este estudio no se abordará aquí, pensamos que pueda ser un objetivo a más largo plazo. El conocimiento de su reactividad y el disponer de estas nuevas estructuras puede ser un primer paso para estudios posteriores.

Este **primer objetivo** se concretará en los siguientes puntos:

- 1- Oxidación en el nitrógeno y transformación posterior de los *N*-óxidos. La pirólisis de estos nos permitirá, como ya ha sido descrito para protopina, la inserción del oxígeno en el anillo (*transposición de Meisenheimer*) o la apertura del anillo para dar desoxibenzoinas (*eliminación de Cope*).
- 2- Uso de reactivos de contraataque (BrCN, ClCO₂R, Cl₂SO, (ClCO)₂, ClSiMe₃) que bien pueden reaccionar por el nitrógeno dando posteriormente apertura del anillo, o bien reaccionar por el oxígeno lo que nos permitiría la ciclación al esqueleto de las berbinas. Dado el papel que estos alcaloides tienen como precursores de otros alcaloides isoquinolínicos, intentaremos dentro de este punto optimizar la síntesis de berbinas.
- 3- Reducción del carbonilo y posterior ciclación de las dihidroprotopinas obtenidas a las correspondientes sales de *N*-metilberbinas. Se estudiará en este caso la estereoselectividad en la ciclación, y la asignación configuracional se realizará mediante espectroscopía de RMN. Para una mejor correlación de datos se prepararán otras sales de berbinas con distinto modelo de sustitución.



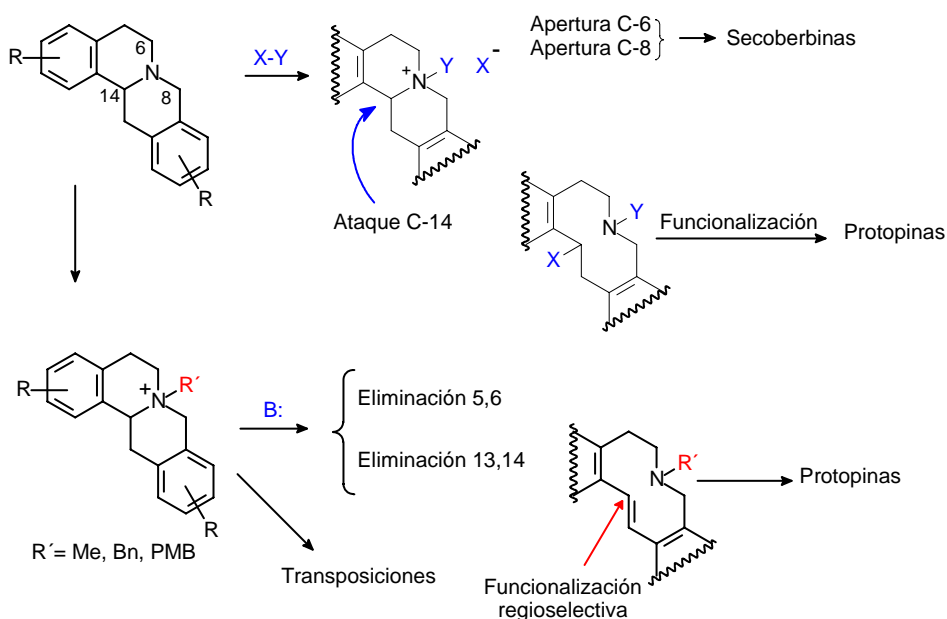
Como **Segundo Objetivo** se estudiará la síntesis de protopinas por apertura de los anillos B/C de las berbinas de acuerdo con el modelo biogenético. Ello supone la rotura del enlace C₁₄-N que se abordará usando dos estrategias sintéticas:

- 1- Uso de reactivos de contraataque electrófilos que reaccionarán con el nitrógeno terciario de la berbina para dar una sal inicial más o menos estable. Si el grupo saliente del reactivo ataca a la posición 14 de la berbina, la rotura del enlace C₁₄-N dará el anillo de azaciclododecano, fácil de funcionalizar posteriormente a protopinas. Sin embargo hay que tener en

cuenta otras posiciones reactivas de las berbina como C-8 y C-6, que pueden competir para dar *secoberbinas*.

- 2- Eliminación de Hofmann en sales de *N*-metil- o *N*-bencilberbinas, con control de la regioselectividad para favorecer la formación del producto resultante de la 13,14-eliminación sobre el de 5,6-eliminación. El uso de las condiciones básicas requeridas en la reacción de Hofmann puede presentar nueva competencia entre reacciones de transposición y de β -eliminación.

Segundo Objetivo



Como berberina modelo para poner a punto su transformación en protoberbinas se elegirá (\pm)-canadina que puede obtenerse por reducción del cloruro de berberinio comercialmente asequible.

La aplicación posterior a berbinas 1,2-sustituidas, aisladas por nosotros de fuente natural, nos permitiría la obtención de protoberbinas con igual modelo de sustitución en el anillo A, no conocidas hasta la fecha.

REACTIVIDAD DE PROTOPINAS

3. REACTIVIDAD DE PROTOPINAS

3.1. Antecedentes

3.2. Aislamiento de Protopinas de fuente natural. Estudio de *Romneya coulteri*

3.3. Reacciones de N-óxidos de protopinas. Obtención de 9, 10, 11 y 12

3.4. Uso de reactivos de contraataque

3.4.1. Reactivos de contraataque: Aspectos generales

3.4.2. Reacciones de protopinas con reactivos de contraataque

3.4.3. Síntesis de berbinas a través de deshidroberbinas. Obtención de (±)-estilopina (23) y (±)-1-metoxiestilopina (24)

3.5. Reducción de protopinas y ciclaciones estereoselectivas a berbinas

3.5.1. Obtención de las dihidroprotopinas 25 y 26

3.5.2. Ciclaciones estereoselectivas de dihidroprotopinas. Obtención de las sales de trans-N-metilberbinio 27 y 28

3.6. N-metilación de berbinas. Asignación configuración relativa en base a sus datos de RMN

3.7. Análisis conformacional mediante modelización molecular. Cálculos por modelización molecular y ab-initio

3.7.1. Estudio conformacional en berbinas

3.7.2. Estudio conformacional en azaciclodecanos

3.1. Antecedentes

La característica fundamental de las protopinas, desde el punto de vista de su reactividad, es que no presentan propiedades cetónicas a pesar de tener un grupo carbonilo. La presencia de una interacción transanular entre el par electrónico del nitrógeno y el carbonilo $\text{CH}_3\text{-N:} \rightarrow \text{C=O}$ en un anillo de diez miembros

hace que éste presente cierto carácter amídico¹. Esta característica va a gobernar notablemente su reactividad.

De acuerdo con sus centros reactivos, las reacciones de protopinas pueden transcurrir a través del nitrógeno, a través del carbonilo o debido a esa interacción transanular reacciones en las que se involucran los dos. La reactividad de los anillos aromáticos no será considerada en este estudio.

La reactividad de protopinas ha sido poco estudiada y las reacciones involucradas dentro de la química de las protopinas que se han llevado a cabo, pueden enmarcarse en cuatro tipos:

- oxidación
- ruptura de esqueleto
- ciclación
- reacciones de sustitución aromática electrófila

Entre las reacciones de oxidación son de destacar las que se producen en el nitrógeno con la formación de *N*-óxidos² o las reacciones de oxidación en α al carbonilo para formar las 13-oxo protopinas. En este último caso la oxidación se realiza con acetato mercuríco o con $I_2/AcONa$ en etanol, controlando la temperatura para evitar la formación del esqueleto de isoindolobenzazepina.³

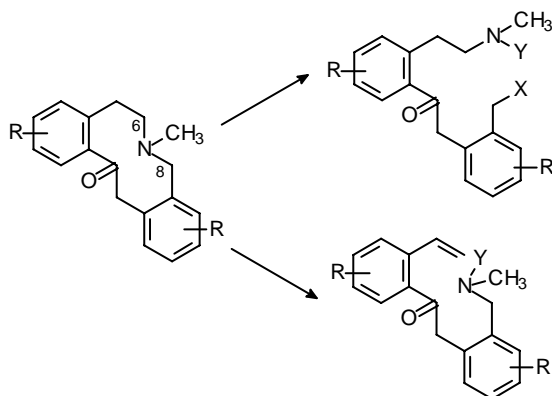
Las reacciones de ruptura de esqueleto transcurren previa cuaternización del nitrógeno y posterior ruptura del enlace N-C₈ o N-C₆, conduciendo a las desoxibenzoínas.

¹ Griffith, R.; Yates, B. F.; Bremner, J. B.; Titmuss, S. J. *J. Mol. Graph. Modell* **1997**, 15, 91

² Iwasa, K.; Okada, M.; Takao, N. *Phytochemistry* **1983**, 22, 627

³ Puga Trigás, L. A. *Tesis doctoral*, **1984**, Universidad de Santiago de Compostela

Esquema 3.1: Apertura de protopinas



La ruptura del enlace N-C₈ ha sido descrita mediante tratamiento con Me₂SO₄ y posterior reducción con Na/Hg⁴ o bien por tratamiento con bromuro de cianógeno.⁵ La ruptura del anillo de diez miembros en el enlace N-C₆, puede ocurrir mediante la eliminación de Cope de los *N*-óxidos de protopinas⁶ o mediante la eliminación de Hofmann de las sales correspondientes⁷.

Las reacciones de ciclación más comunes son las que dan lugar al esqueleto de protoberberinas; así por tratamiento con oxiclورو de fósforo⁸ o cloroformiato de etilo⁹ se han obtenido deshidroberberinas, y por irradiación en cloroformo o metanol se han obtenido las sales de berberinio¹⁰.

⁴ Perkin, W. H. Jr. *J. Chem. Soc., London* **1916**, 109, 815; **1918**, 113, 402; **1919**, 115, 713

⁵ a) Shamma, M.; Moniot, J. L., "Isoquinoline Alkaloids Research", 1972-1977, Plenum Press, New York 1978. b) Nalliah, B.; Manske, R. H.; Rodrigo, R. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2853

⁶ a) Iwasa, K.; Sugiura, M.; Takao, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 998; b) Iwasa, K.; Takao, N. *Heterocycles* **1983**, 20, 1535; c) Gözler, B.; Shamma, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1983**, 2431

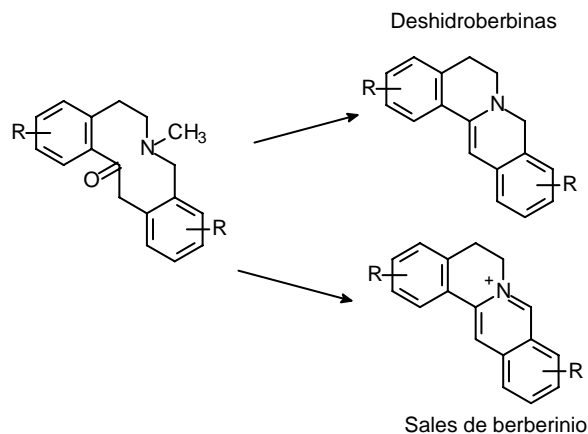
⁷ Lu, S.; Tsai, I. *Heterocycles* **1988**, 27, 751

⁸ Jeffs, P. W.; Scharver, J. D. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 644

⁹ Castedo, L.; Peralta, A.; Puga, A.; Saá, J.; Suau, R. *Heterocycles* **1986**, 24, 5

¹⁰ Domínguez, X. A.; García Delgado, J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 26, 2493

Esquema 3.2: Ciclaciones de protopinas



Respecto a las reacciones de sustitución aromática, ha sido descrita la bromación y nitración regioselectiva de protopina, obteniéndose los correspondientes 12-bromo y 12-nitroderivados.⁹

3.2. Aislamiento de Protopinas de fuente natural. Estudio de *Romneya coulteri*

El estudio de la reactividad de las protopinas se ha realizado de forma paralela con dos alcaloides protopínicos: protopina (**3**) y coulteropina (**2**), que al no estar comercializados han sido aislados de fuente natural.

Protopina (**3**) está ampliamente distribuida, aunque en pequeñas cantidades, entre determinados géneros de Papaveráceas. En nuestro caso se ha aislado de una mezcla de *Fumarias*, (*F. macrosepala*, *F. parviflora*, *F. bastardii*, *F. petteri*, *F. capreolata*, *F. officinalis*, *F. muralis*, *F. agraria*) obteniéndose unos 4 g de protopina por Kg de planta seca.

Coulteropina (**2**) es uno de los alcaloides mayoritario de *Romneya coulteri* Harv. var. *trichocalix*, llamada "Matilija poppy", especie perteneciente al género *Romneya* Harv. de la familia de Papaveráceas. Es un arbusto o subarbusto glauco,

muy ramificado, de unos 90-200 cm de altura, de hojas pinnatífidas de 5-10 cm de longitud, con los lóbulos estrechamente lanceolados. Presenta flores fragantes, blancas, de unos 15 cm de diámetro, sépalos setosos y cápsula pelosa. Florece a finales de primavera o principios de verano.



De sus raíces ya había sido descrito¹¹ el aislamiento de protopina (**3**) y coulteropina (**2**). Nosotros hemos estudiado las hojas¹² cuyo contenido en alcaloides difiere del de las raíces siendo ahora coulteropina el segundo alcaloide en abundancia. El aislamiento de los alcaloides resulta sencillo ya que contiene poca variedad en cuanto a estructuras, siendo cuatro alcaloides los más abundantes. El estudio de los alcaloides cuaternarios ha sido interesante por el aislamiento de (-)-coulteroberbinona¹³ (**6**), un nuevo alcaloide que puede tener un papel importante como intermedio en la biosíntesis de otros alcaloides isoquinolínicos.

En el siguiente esquema indicamos junto a los alcaloides aislados el porcentaje de ellos en función del peso seco de planta.

¹¹ a) Stermitz, F. R.; Chen, L.; White, J. I. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1095; b) Stermitz, F. R.; Chen, L. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *17*, 1601; c) Stermitz, F. R.; Kim, D. K.; Teng, L. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 2644

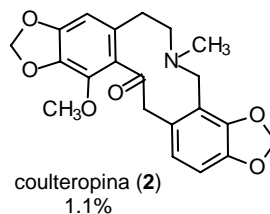
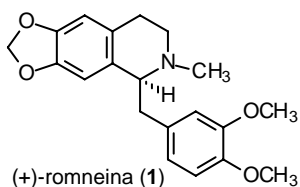
¹² Díaz Morilla, A., *Tesis de licenciatura*, Universidad de Málaga, **1998**

¹³ Valpuesta, M.; Díaz, A.; Suau, R. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1157

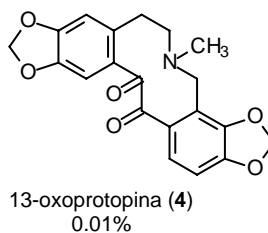
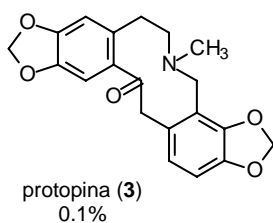
Esquema 3.3: Alcaloides de *Romneya coulteri*

Alcaloides terciarios

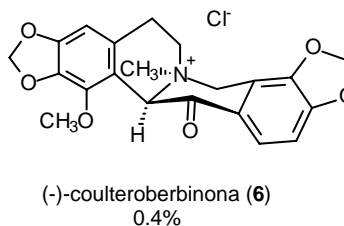
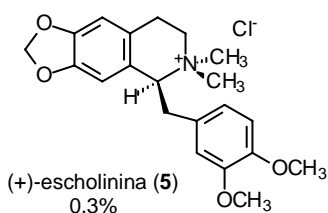
Mayoritarios



Minoritarios



Alcaloides cuaternarios



Comenzaremos el estudio de la reactividad de protopinas llevando a cabo la oxidación en el nitrógeno y posterior transformación de los *N*-óxidos.

3.3. Reacciones de *N*-óxidos de protopinas. Obtención de 9, 10, 11 y 12

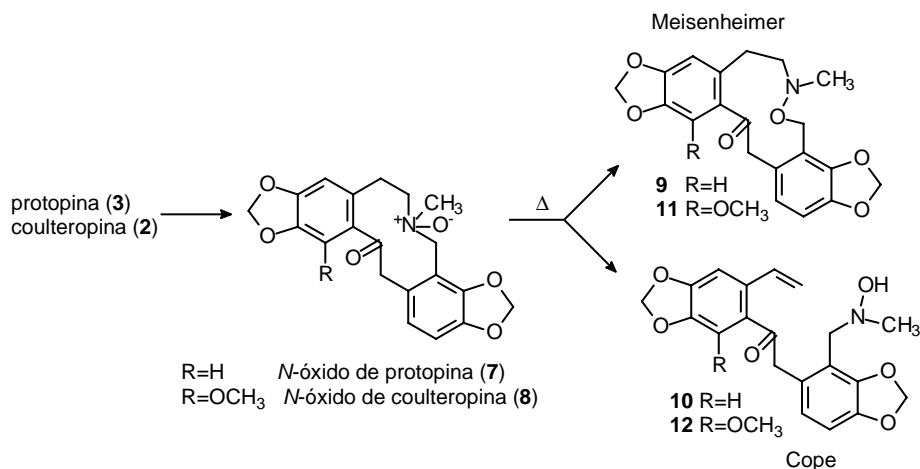
Los *N*-óxidos de protopinas pueden ser punto de partida para la síntesis de otros alcaloides isoquinolínicos, de ahí el interés por su estudio.

El tratamiento de protopina (3) y coulteropina (2) con AMCPB en diclorometano da los correspondientes *N*-óxidos (7) y (8) con muy buenos rendimientos. Como datos característicos de estos compuestos podemos destacar que sus espectros de ^1H -RMN están más resueltos que los de los productos de

partida, sobre todo en su parte alifática. Se aprecian bien los sistemas AX de los hidrógenos geminales de C-8 y de C-13, indicando una rigidez del anillo de diez miembros que no presentan las protopinas. Como consecuencia uno de los H-13 se muestra muy desapantallado por su relación espacial con el *N*-óxido (ver Tabla 3.1).

Cuando se calientan los *N*-óxidos de protopina⁶ (**7**) y coulteropina (**8**) en THF se obtienen los productos resultantes de la transposición de Meisenheimer, compuestos **9** y **11** y de la reacción de Cope, compuestos **10** y **12**.

Esquema 3.4: Pirólisis de *N*-óxidos de protopinas



Ambas reacciones han sido estudiadas en los *N*-óxidos de aminas terciarias. La *transposición de Meisenheimer* tiene lugar cuando se calientan ciertos *N*-óxidos de aminas y se forman derivados de hidroxilamina. El grupo que migra debe ser alilo o bencilo, mientras que los otros grupos pueden ser alquilos o arilos. El mecanismo de la reacción de Meisenheimer depende de la naturaleza del sustituyente que se transpone. En el caso que el sustituyente sea un bencilo, el producto de termólisis es el resultante de una transposición [1,2], con ruptura homolítica del enlace N-C bencilico y formación de un par de radicales que recombinan para dar una *O*-bencil hidroxilamina. Si el sustituyente es alilo, ocurre

una transposición sigmatrópica [3,2] para formar la O-alil hidroxilamina mediante un proceso concertado.

Si uno de los grupos tiene hidrógeno en β al nitrógeno, *la eliminación de Cope* compite con esta reacción.

En nuestro caso se forman los dos productos, ya que se cumplen ambos requisitos, un sustituyente bencílico sobre el nitrógeno e hidrógenos en β , separándose ambos productos por cromatografía preparativa.

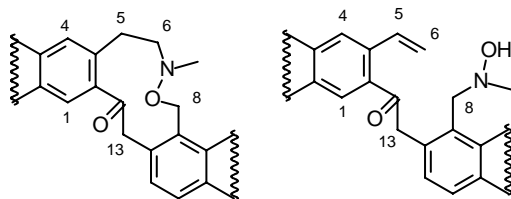
El compuesto menos polar se caracteriza como el resultante de la transposición de Meisenheimer con la incorporación del oxígeno al anillo que ocurre entre el nitrógeno y el C-8.

El producto más polar es el resultante de la *eliminación de Cope* que se caracteriza por la presencia en resonancia magnética nuclear del sistema vinílico terminal. La proporción en la que obtenemos ambos compuestos depende del sustrato, en el caso de protopina (**3**) el producto resultante de la transposición de Meisenheimer es el mayoritario (4:1) mientras que en coulteropina (**2**) ambos productos se obtienen en una relación 1:1.

La formulación de estos compuestos de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC resulta complicada por el número de ciclos condensados y sustituyentes que presentan, por lo que nos referiremos a ellos como producto de Meisenheimer o producto de Cope, o bien haciendo referencia a su esqueleto básico. Así los productos resultantes de la transposición de Meisenheimer **9**, **11** presentan un anillo central de tetrahidro-1-oxa-2-aza-cicoundecin-7(H)-ona, y los resultantes de la transposición de Cope **10**, **12** pueden considerarse derivados de desoxibenzoina. No obstante en la Parte Experimental indicamos el nombre IUPAC para estos compuestos.

La numeración que indicamos en la siguiente figura es la que se ha seguido para la asignación de los protones y carbonos; no sigue las normas IUPAC, pero se ha mantenido la misma que en protopinas para que sea más fácil su correlación.

Figura 3.1: Numeración seguida en los productos de Meisenheimer y Cope



Los compuestos de transposición de Meisenheimer, **9** y **11**, al igual que las protopinas, deben presentar una conformación poco rígida de tal manera que sus espectros de $^1\text{H-RMN}$ presentan una parte alifática muy poco resuelta, y como es de esperar tanto los hidrógenos H-8 como el carbono correspondiente aparecen desapantallados. En la siguiente tabla se indican algunos datos de RMN representativos de estos compuestos.

Tabla 3.1: Datos más significativos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de protopinas y derivados

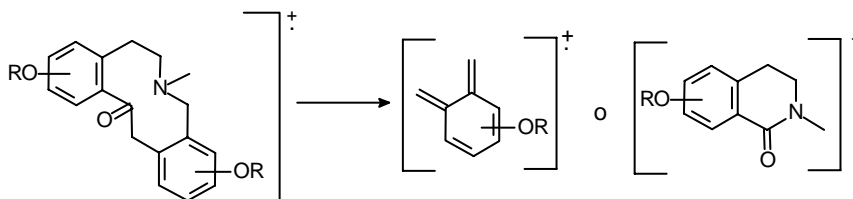
	$^1\text{H-RMN}$			$^{13}\text{C-RMN}$			
	H-8, H-8'	H-13, H-13'	NMe	C-6	C-8	NMe	C-13
protopina (3) ^a	3.9-3.4		1.89	57.7	50.7	41.4	46.4
7 ^b	4.79, 4.36 dos d $J=14.2$	4.67, 3.39 dos d $J=16.0$	3.04	65.2, 62.0		57.3	41.7
9 ^a	4.6	4.0	2.52	62.1	64.6	44.9	46.8
coulteropina (2) ^a	3.9-3.4		2.03	58.0	51.7	41.7	50.0
8 ^a	4.77, 4.42 dos d $J=14.1$	4.56, 3.51 dos d $J=17.0$	3.14	63.9, 62.8		58.1	45.1
11 ^a	4.8	4.3	2.58	61.7	64.7	45.0	48.2

δ (ppm) J (Hz); Disolvente a) CDCl_3 b) $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$

El modelo de fragmentación de estos compuestos en espectrometría de masas difiere mucho de los de protopinas.

Las protopinas presentan un espectro de masas característico; dan poca fragmentación, destacándose junto a un ion molecular de baja intensidad (normalmente menor del 10%), los iones correspondientes al fragmento quinoideo del anillo D (generalmente el pico base del espectro) y la lactama que incorpora el anillo A.

Esquema 3.5: Modelo de fragmentación (EM/IE) de protopinas



Por el contrario los compuestos de Meisenheimer dan mucha fragmentación, apreciándose la pérdida de pequeños fragmentos (hidroxiamina, nitronas, cetena) que generan iones muy intensos. El ión molecular presenta una intensidad media (15-20%) y el fragmento quinoideo en una intensidad de 60-70%.

3.4. Uso de reactivos de contraataque

Entre las reacciones más interesantes de protopinas caben destacar las ciclaciones para dar lugar a esqueleto de protoberberinas y su competencia con reacciones de apertura del anillo de diez miembros. Estos procesos pueden llevarse a cabo con reactivos de contraataque, por lo que nosotros lo aplicaremos a los alcaloides protopínicos.

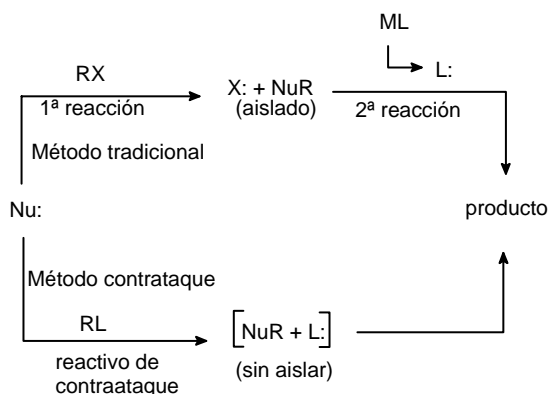
3.4.1. Reactivos de contraataque: Aspectos generales

El uso de reactivo de contraataque permite que reacciones complicadas sean efectuadas sin aislamiento de intermedios, en "one pot".

Los “reactivos de contraataque”¹⁴ se definen como compuestos que efectúan en “one pot”, dos transformaciones diseñadas para dar un producto (Ver Esquema 3.6). En la primera transformación el sustrato ataca al reactivo de contraataque para dar un intermedio estable. En la segunda transformación el grupo saliente del “reactivo de contraataque” contraataca al intermedio generado de la primera transformación.

Los reactivos de contraataque pueden ser electrófilos o nucleófilos, y se usaran en función del sustrato con que reaccionan. En el siguiente esquema comparamos el método tradicional con el que usa reactivos de contraataque para un sustrato nucleófilo.

Esquema 3.6: Reactivos de contraataque



Según el método tradicional el sustrato nucleófilo (Nu:) reacciona con RX para generar NuR como primera reacción. Después de su aislamiento puede reaccionar con un segundo nucleófilo (L:) para dar el producto de la segunda reacción.

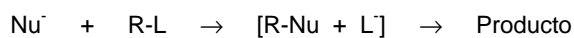
¹⁴ a) Hwu, J. R.; Gilbert, B. A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1233, b) Hwu, J. R.; Tsay, S. *Chem. Commun.* **1998**, 161, c) Hwu, J. R.; Tseng, W. N.; Patel, H. V.; Wong, F. F.; Horng, D.; Liaw, B. R.; Lin, L. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2211

En las estrategias de contraataque se combinan estas dos buscando así procesos que permitan con eficacia y mínimo número de operaciones la transformación de materiales de partida a moléculas interesantes.

Los reactivos de contraataque se clasifican en dos categorías: electrófilo y nucleófilo.

Entre las características más significativas de reactivos de contraataque electrófilo cabe destacar:

- En las reacciones de reactivo de contraataque electrófilo con sustratos cargados (especies aniónicas) deben dar un intermedio estable, no cargado y un grupo saliente con un par de electrones. El grupo saliente puede actuar como un nucleófilo dando reacciones de sustitución, adición o eliminación. Alternativamente, el grupo saliente puede actuar como base para eliminar un protón ácido del producto de la primera transformación.



- En las reacciones de reactivo de contraataque electrófilo con una base suave, tal como una amina, o un sulfuro, debe formarse una sal estable en la que el grupo saliente forma parte de la sal. Posteriormente este grupo saliente con carga negativa ataca la especie catiónica correspondiente para dar el producto.



El reactivo de contraataque depende de su función en una reacción específica. El mismo compuesto puede ser reactivo de contraataque en una circunstancia y no en otra.

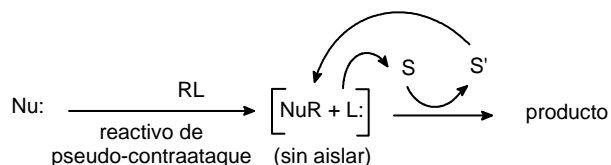
Estos reactivos pueden ser desde moléculas muy simples hasta más complicadas como una enzima. Ejemplos de reactivos de contraataque electrófilos

pueden ser $\text{Me}_3\text{SiOOSiMe}_3$, $(\text{PhSeO})_2\text{O}$, Me_3SiCl , Cl_2SO , CH_3I , BrCN , ClCOOEt , ClCOOPh , etc.

Otros métodos alternativos son: el de pseudo-contrataaque y de contrataaque intramolecular.

En el método de pseudo-contrataaque el grupo saliente (L) del reactivo de pseudo-contrataaque resultante de la primera transformación, reacciona con otro reactivo S que genera S', que es el que ataca al intermedio NuR in situ.

Esquema 3.7: Reactivos de pseudocontrataaque



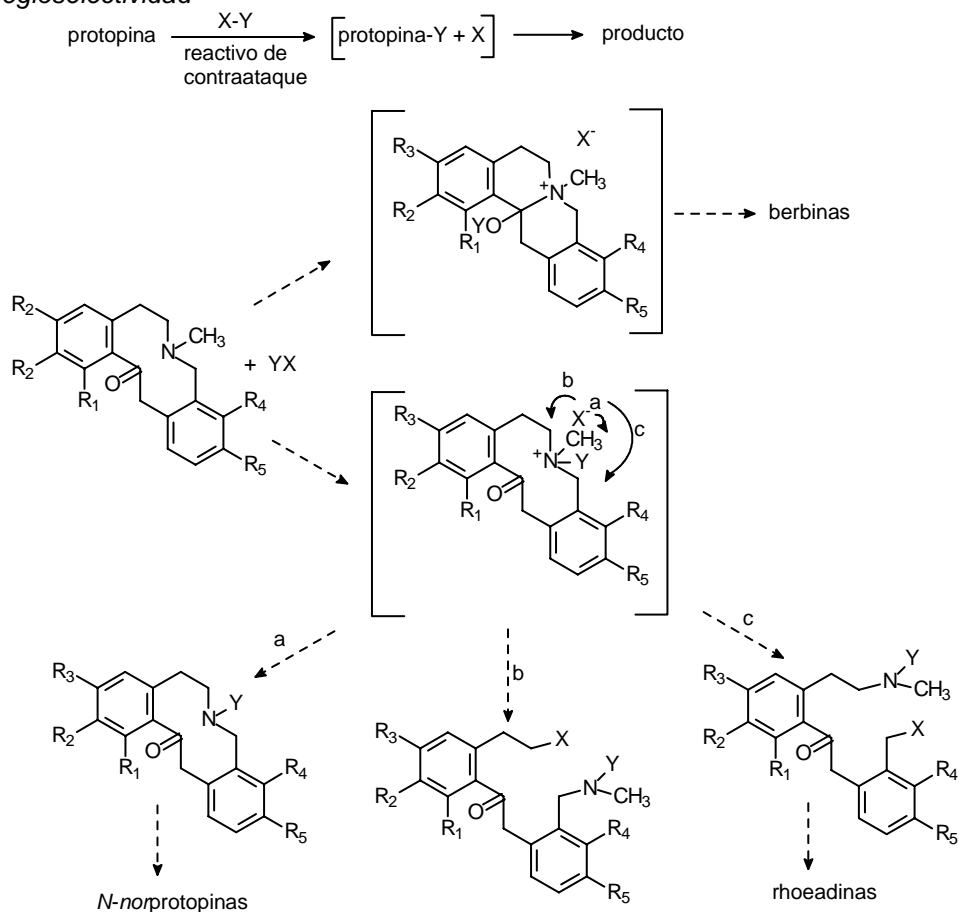
En el caso de contrataaque intramolecular tanto el producto de partida como el reactivo de contrataaque se encuentran en la misma estructura.

3.4.2. Reacciones de protopinas con reactivos de contrataaque

Al presentar el esqueleto de protopinas por un lado un grupo NMe y por otro lado un carbonilo con carácter amídico, debido a la interacción transanular, (dos centros nucleófilos), decidimos estudiar su reactividad con diferentes reactivos de contrataaque como BrCN , ClCO_2Et , $(\text{ClCO})_2$, Cl_2SO .

En función del centro reactivo y la posterior evolución se podría llegar a diversas estructuras, como berbina, *N-nor*protopinas e incluso intermedios útiles en la síntesis de rhoeadinas, tal como se aprecia en el esquema siguiente.

Esquema 3.8: Protopina con reactivos de contraataque: problemas de quimio- y regioselectividad



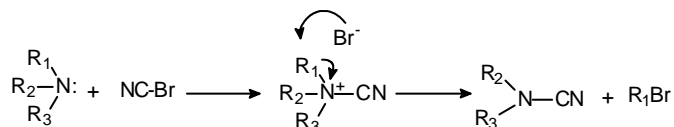
3.4.2.1. Reacciones de protopinas con bromuro de cianógeno. Obtención de 14 y 15

-Aspectos generales de la reacción de von Braun

La reacción de von Braun consiste en el tratamiento de aminas terciarias con bromuro de cianógeno para dar cianamidas *N,N*-disustituidas y bromuros de alquilo. En esta reacción el bromuro de cianógeno actúa como reactivo de contraataque. En una primera transformación la amina ataca al BrCN para dar un

aducto iónico, estable a baja temperatura, y en la segunda transformación el bromuro ataca a la posición más electrófila o más accesible estéricamente.

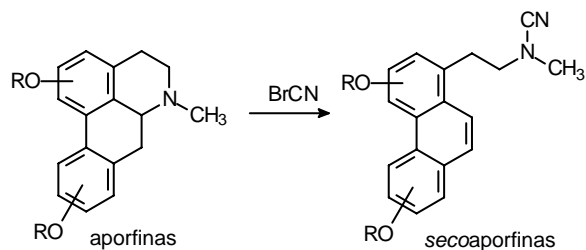
Esquema 3.9: La reacción de von Braun



En el caso de aminas cíclicas hay competencia entre el ataque del bromuro al sustituyente acíclico sobre el nitrógeno y el ataque al ciclo para dar su apertura. El resultado depende de la naturaleza del anillo, más o menos tensionado, y de la accesibilidad del bromuro al centro más reactivo.

En el campo de los alcaloides podemos encontrar ejemplos ilustrativos de ello. Las aporfinas cuando se tratan con BrCN, tras la formación del aducto iónico el bromuro ataca a la posición bencílica abriendo el anillo B. El bromoderivado formado pierde fácilmente HBr para dar derivados de fenantrenos.¹⁵

Esquema 3.10: Ruptura del enlace N-C-bencílico

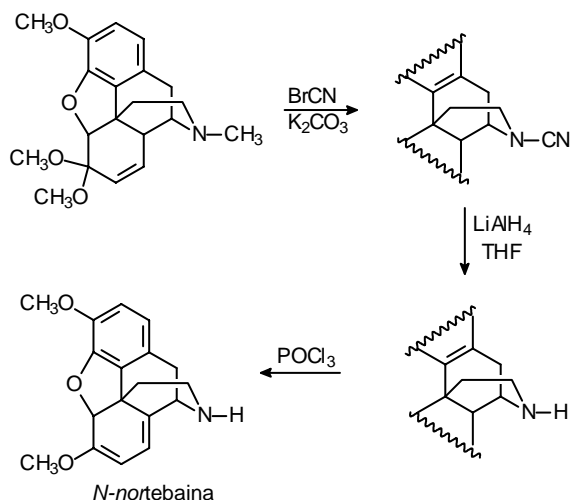


Los morfinaños que presentan un mayor apiñamiento estérico, con BrCN pueden sufrir *N*-desmetilación y así se ha aplicado para preparar *N*-nor-tebaína¹⁶ intermedio importante para la síntesis de análogos de tebaína *N*-sustituida.

¹⁵ a) Lee, S.; Li, Y.; Chen, M.; Wu, Y.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6309, b) Lee, S.; Doskotch, R. W. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 738

¹⁶ Rapoport, H.; Lovell, C. H.; Reist, H. R.; Warren Jr, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1942

Esquema 3.11: Ruptura del enlace N-Me

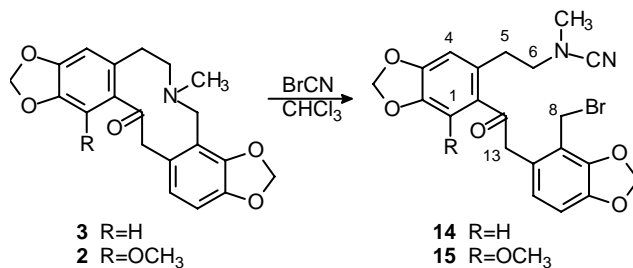


En el caso de los alcaloides protopínicos se ha descrito que el tratamiento con BrCN da *N*-desmetilación¹⁷ o bien la apertura del anillo en posición bencílica⁵ con sustratos similares y sin diferencia en las condiciones experimentales usadas.

Cuando nosotros hemos llevado a cabo la reacción de protopina (**3**) y coulteropina (**2**) con BrCN en cloroformo, en ambos casos se obtiene como único producto de reacción el resultante de la apertura en C-8, compuestos **14** y **15** respectivamente. La presencia del metoxilo en C-1 de coulteropina no afecta la reactividad del sustrato, lo que es de esperar dada la lejanía del sustituyente con el centro reactivo, si bien si se han observado mayores tiempos de reacción para el caso de coulteropina. Al igual que hemos hecho en algunos casos anteriores, mantenemos para las cianamidas obtenidas **14**, **15** la misma numeración que en las protopinas de partida tal como se indica el siguiente esquema.

¹⁷ Bentley, K. W.; Murray, A. W. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2497

Esquema 3.12: Ruptura enlace N-C-bencílico en protopinas



Como datos de resonancia magnética nuclear característicos que evidencian estas estructuras destacamos las señales del carbonilo aproximadamente a 200 ppm y las señales a 25 ppm y a 4.4 ppm correspondientes al metileno en C-8 que soporta el bromo.

3.4.2.2. Reacciones de protopinas con ClCO₂Et. Obtención de 16, 17, 18 y 19

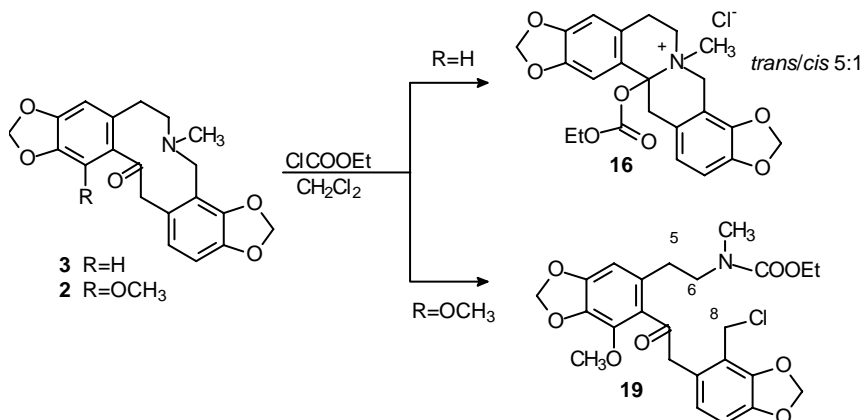
El cloroformiato de etilo es otro reactivo de contraataque que se ha utilizado en el campo de los alcaloides aporfínicos para su transformación en derivados fenantrénicos.¹⁸

En el caso de los alcaloides protopínicos, debida a la interacción anular que presentan, la reacción parece transcurrir por el oxígeno y esta estrategia se ha utilizado para la preparación de deshidroberbinas. Así cuando protopina se calienta con cloroformiato de etilo en benceno a reflujo se aísla 13,14-deshidroestilopina.⁹

Cuando nosotros llevamos a cabo la reacción de protopina (**3**) y coulteropina (**2**) con ClCOOEt a temperatura ambiente en diclorometano observamos un comportamiento diferencial entre ambos alcaloides. Mientras que protopina reacciona por el oxígeno para dar el aducto con estructura de quinolizidina **16**, coulteropina reacciona por el nitrógeno como le ocurre en la reacción con BrCN.

¹⁸ Blanco, O. M.; Castedo, L.; Villaverde, M. C., *Phytochemistry* **1993**, 32, 1055

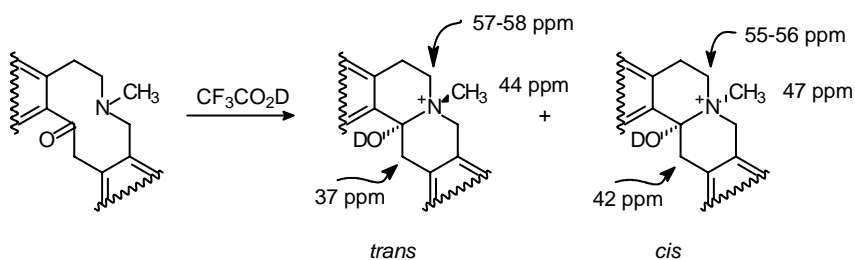
Esquema 3.13: Protopinas con cloroformiato de etilo



En la reacción de protopina (3) el análisis mediante RMN revela la formación de dos aductos (16) en una relación 5:1. Mediante cristalización se obtiene el isómero mayoritario puro, y una mezcla enriquecida en el minoritario de la que se obtienen los datos de ¹³C-RMN de ese isómero, y en base a los cuales se realiza la asignación de la esteoquímica relativa.

Aductos similares se obtienen cuando se registra el espectro de RMN de las protopinas en medio ácido dando lugar a la ciclación intramolecular con formación de las correspondientes *cis* y *trans* quinolizidinas, que presentan espectros muy característicos.

Esquema 3.14: Ciclación de protopinas en medio ácido



De datos de la bibliografía¹⁹ así como los obtenidos por nosotros, se observa una buena correlación entre los datos de los desplazamientos químicos en ¹³C-RMN para C-6, C-13 y NMe, y la estereoquímica de unión de los anillos.

De estos valores se observa que mientras que el carbono C-6 se muestra más apantallado en los isómeros *cis* que en los *trans* (δ C-6 *cis* < δ C-6 *trans*), a los carbonos C-13 y el metilo del nitrógeno les ocurre lo contrario (δ C-13 *cis* > δ C-13 *trans*, δ NMe *cis* > δ NMe *trans*). Esta misma correlación de los desplazamientos químicos se ha observado entre los isómeros *cis* y *trans* de sales (Ver Figura 3.3).

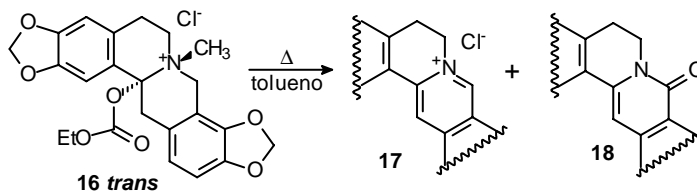
De acuerdo con estos datos el isómero mayoritario lo caracterizamos como el cloruro de *trans*-14-etoxicarboniloxi-*N*-metilestilopinio (**16 trans**). La ciclación a berbinas hace que el ¹H-RMN se resuelva muy bien, siendo muy significativo la presencia de dos sistemas AX de los protones geminales sobre C-8 y C-13.

Cuando coulteropina (**2**) se trata con ClCO₂Et en idénticas condiciones que las de protopina (**3**), se observa no sólo que la reacción es mucho más lenta sino además que el producto **19** obtenido es el resultante del ataque inicial sobre el nitrógeno y posterior apertura de anillo en C-8. Las fragmentaciones observadas en su EM, así como los desplazamiento químico para H-8 (4.63 ppm) confirman la apertura en esta posición. El espectro de ¹H-RMN muestra algunas señales dobles y ancheadas, debido a la presencia de rotámeros. Es muy significativo en ¹³C-RMN la duplicidad de las señales de los carbonos C-5, C-6 y NMe que se resuelven cuando el espectro se registra a 50° C.

Los aductos **16** que se forman entre protopina y cloroformiato de etilo son muy estables, sin embargo cuando se calientan sufren doble eliminación para dar sales de berberinio. Así, cuando el aducto **16 trans** se calienta en tolueno a reflujo, aislamos tras purificación cromatográfica cloruro de coptisina (**17**) y 8-oxocoptisina (**18**). Resultados similares se obtienen cuando la reacción de protopina (**3**) y ClCO₂Et se realiza con calentamiento.

¹⁹ Fazal Hussain, S.; Gözler, B.; Fajardo, V.; Freyer, A. J.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.*, **1983**, *46*, 251

Esquema 3.15: Eliminación en el aducto



Aunque el cloroformiato de etilo puede ser un reactivo útil para la transformación de protopinas en berbinas, la reacción no es efectiva cuando en C-1 existe un sustituyente como ocurre en el caso de coulteropina (**3**).

Debido a nuestro interés en sintetizar berbinas 1-sustituidas o bien *N*-norprotopinas se llevó a cabo el estudio con otros reactivos de contraataque en los que el centro electrófilo sea más duro y que además presenten menos impedimentos estéricos para el ataque al centro carbonilo.

3.4.2.3. Reacciones de protopinas con Cl_2SO y $(\text{ClCO})_2$. Obtención de las deshidroberbinas **20** y **21**

Analizamos aquí el comportamiento de protopinas, **2** y **3**, con otros reactivos de contraataque Cl_2SO , ClSO_2Me , ClSiMe_3 , $(\text{COCl})_2$, ICH_3 . Los primeros ensayos se han realizado a nivel de RMN, utilizando como disolvente CDCl_3 . Cuando la reacción tiene lugar por el oxígeno del carbonilo se observa por ^1H -RMN la formación de los intermedios ciclados con obtención del esqueleto de dibenzoquinolizidina.

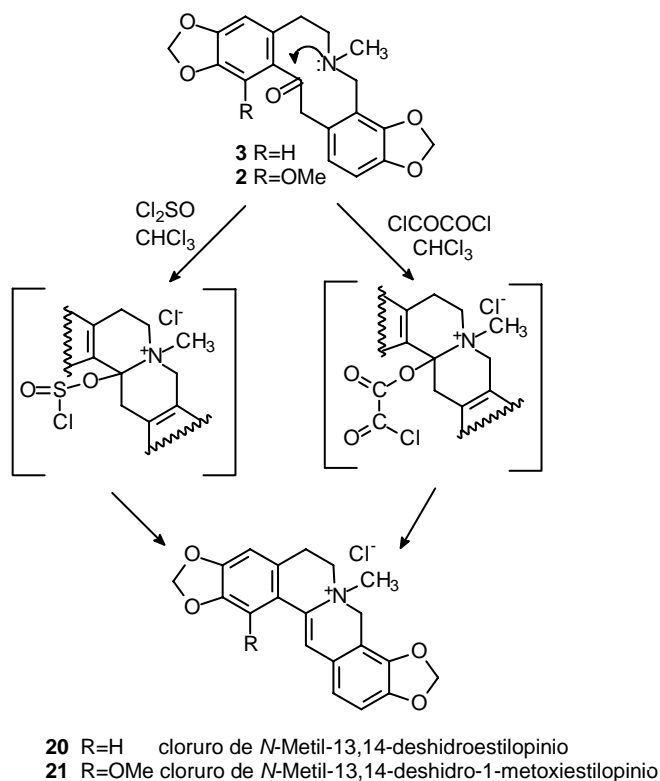
El empleo de ICH_3 , da lugar tal como cabría esperar a las correspondientes sales cuaternarias *N*-metiladas, reaccionando exclusivamente a través del nitrógeno con tiempos de reacción largos.

En el resto de los casos el centro electrófilo duro de esos reactivos reacciona con el oxígeno del carbonilo dando los intermedios ciclados, que al calentar evolucionan para dar los productos de eliminación **20** y **21** (Esquema 3.16).

Esta reacción es muy rápida y limpia cuando usamos Cl_2SO o $(\text{COCl})_2$, por lo que estos reactivos son los que utilizamos a escala preparativa.²⁰

Aunque está descrita en bibliografía la preparación de la sal **20** por tratamiento de protopina con POCl_3 ,⁸ cuando la hemos aplicado a coulteropina (**2**) el análisis del crudo de reacción mostró una mezcla compleja de productos que no estudiamos.

Esquema 3.16: Formación de deshidroberbinas



Por el contrario por el procedimiento arriba indicado se obtienen los cloruros de *N*-metil-13,14-deshidroestilopinio (**20**) y *N*-metil-13,14-deshidro-1-metoxiestilopinio (**21**) con rendimientos de 83 y 94% respectivamente. La caracterización de estos compuestos es fácil, destacando en ^1H -RMN el

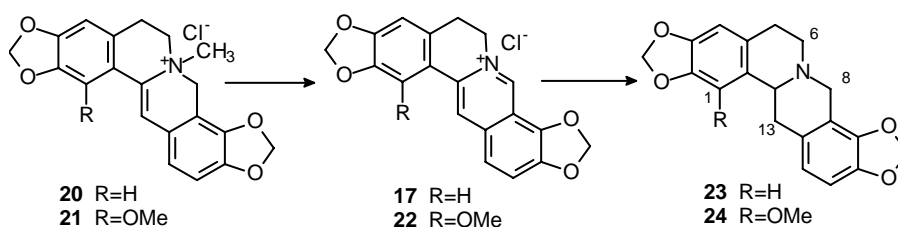
²⁰ Valpuesta, M.; Díaz, A.; Torres, G.; Suau, R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5053

desplazamiento químico alrededor de 7.5 ppm de H-13. La zona alifática se muestra muy resuelta en especial cuando se usa CD_3CN como disolvente. En los espectros de ^{13}C -RMN en CDCl_3 +TFA junto a las señales características del nuevo sistema vinílico y desapantallamiento de los carbonos alfa al nitrógeno, destacamos el desplazamiento químico de C-5 alrededor de 25 ppm, valor característico cuando C-5 forma parte del anillo de isoquinolina, frente al valor de aproximadamente 31 ppm en el anillo de diez miembros de protopinas. En los espectros de masas dan muy poca fragmentación, pues pierden el sustituyente sobre el nitrógeno y aromatizan para dar las sales de protoberberinio como pico base del espectro.

3.4.3. Síntesis de berbinas a través de deshidroberbinas. Obtención de (\pm)-estilopina (**23**) y (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**)

La desmetilación y aromatización de estas sales ha sido descrita para coptisina bajo condiciones pirolíticas fuertes (10^{-3} mm Hg / 270°C).⁸ Un procedimiento alternativo, que conlleva condiciones más suaves de reacción y mejores rendimientos es el que aquí describimos. Cuando calentamos los cloruros de *N*-metil-13,14-deshidroestilopinio (**20**) y *N*-metil-13,14-deshidro-1-metoxiestilopinio (**21**) en una disolución de DMSO a 115°C durante aproximadamente 1 hora se observa un intenso color amarillo debido a la formación de las correspondientes sales de protoberberinio, los cloruros de coptisina (**17**) y 1-metoxicoptisina (**22**). El aislamiento de estas, se realiza por eliminación del DMSO a vacío y posterior cristalización de cloroformo-metanol.

Esquema 3.17: Obtención de las berbinas



Datos característicos de ^1H -RMN de las sales de berberinio (**17** y **22**) son los protones a campo muy bajo correspondientes a H-8 (δ 9.5 ppm) y H-13 (δ alrededor de 8.5 ppm) y una parte alifática que se simplifica mucho mostrando el sistema A_2X_2 de los hidrógenos metilénicos de C-5 y de C-6 (δ 3.2 y 4.8 ppm).

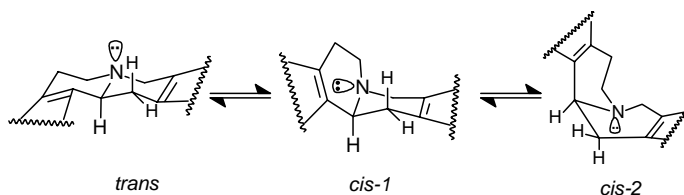
La reducción de las sales de berberinio **17**, **22** con NaBH_4 en MeOH da de forma prácticamente cuantitativa las correspondientes berbina: (\pm)-estilopina (**23**) y (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**).

(\pm)-Estilopina (**23**) es una berbina bien conocida y para la que se ha descrito actividad biológica frente a bacterias gram-positivo y gram-negativo²¹.

Por el contrario 1-metoxiestilopina (**24**) no ha sido sintetizada ni aislada de fuente natural, a pesar de que podría ser el precursor biogenético de coulteropina, el alcaloide mayoritario de *Romneya coulteri* (Ver Esquema 3.3). Por otro lado (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**) también mantiene una relación estructural clara con (-)-coulteroberbinona (**6**), el siguiente alcaloide en abundancia en *Romneya coulteri* y de aquí nuestro interés por sintetizar esta berbina.

Las dos berbina sintetizadas, muestran diferencias importantes en RMN, hecho asociado a la distinta conformación que presenta el núcleo de dibenzo[a,g]quinolizidina. Es bien conocido desde hace tiempo que el nitrógeno de las berbina puede sufrir inversión piramidal por lo que las berbina en disolución pueden existir como mezcla en equilibrio con tres tipos diferentes de conformación una *trans* B/C quinolizidina y dos *cis* B/C quinolizidinas.

Esquema 3.18: Equilibrio conformacional en quinolizidinas



²¹ Abbasoglu, U.; Sener, B.; Gunay, Y.; Temizer, H., *Arch. Pharm.*, **1991**, 324, 379

Se han correlacionado los datos espectroscópicos²² con la conformación preferente que deben mostrar las berbinas en solución. Así una mayor contribución de la forma *trans* se asocia a la presencia de bandas de Bohlmann* a 2800 y 2750 cm^{-1} en IR y a un desplazamiento del protón angular por debajo de 3.8 ppm en ^1H -RMN. Por el contrario la ausencia de bandas de Bohlmann y un desplazamiento del protón angular mayor de 3.8 ppm se asocia a una mayor contribución de la forma *cis*. En ^{13}C -RMN los carbonos más afectados por el cambio conformacional son C-6, C-13 y C-14 siendo los valores de sus desplazamientos químicos de utilidad para la asignación de la conformación preferente.

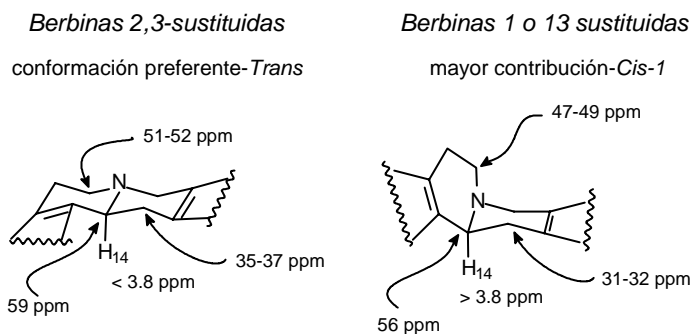
Por otro lado la conformación de las berbinas está influenciada fuertemente por el modelo de sustitución y por el grado de interacción estérica entre el sustituyente en C-13 y el H-1, o entre el sustituyente en C-1 y los hidrógenos de C-13, o entre el sustituyente en C-13 y el par electrónico del átomo de nitrógeno. Por tanto se ha establecido que las berbinas 2,3-sustituidas existen principalmente en la conformación termodinámicamente más estable de *trans* B/C quinolizidinas, mientras que en las berbinas con sustituyentes en C-1 o C-13 existen principalmente como *cis* B/C quinolizidinas.

En la siguiente figura se indican los datos de RMN más significativos de las berbinas en función de la conformación preferente de *cis*- o *trans*-quinolizidinas.

²² a) Kametani, T.; Fukumoto, K.; Ihara, M.; Ujiie, A.; Koizumi, H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3280, b) Takao, N.; Iwasa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 3185, c) Tourwé, D.; Van Binst, G.; Kametani, T. *Org. Magn. Reson.* **1977**, *9*, 341, d) Sugiura, M.; Takao, N.; Iwasa, K.; Sasaki, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1168, e) Iwasa, K.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 545, f) Suau, R.; Silva, M. V.; Valpuesta, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4421, g) Memetizidis, G.; Jung, L.; Stambach, J.F. *Heterocycles* **1993**, *36*, 107

* Bandas de Bohlmann: Se aplican en análisis conformacional de estructuras heterocíclicas con un nitrógeno cabeza de puente y se asignan a las vibraciones de tensión de enlaces C-H de las porciones 6, 8, 14 que son axiales y *trans* al par de electrones del nitrógeno.

Figura 3.2: Datos de RMN asociados al modelo de sustitución vs conformación en berbinas



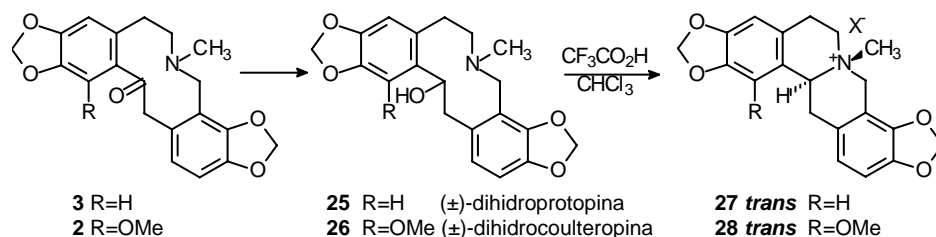
Del análisis de estos valores se comprueba que mientras (\pm)-estilopina (**23**) en disolución presenta una conformación preferente de *trans* B/C quinolizidina, (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**), presenta una mayor contribución de la conformación *cis 1* en el equilibrio, lo que está de acuerdo con la presencia del sustituyente en C-1. La contribución de la conformación *cis 2* se descarta, o debe ser mínima, en función del valor de la constante de acoplamiento que presenta H-14 con los hidrógenos H-13. La ausencia de bandas de Bolhman en el espectro de IR de (\pm)-1-metoxiestilopina está de acuerdo con la mayor contribución de la forma *cis 1*.

Para complementar y confirmar este análisis conformacional se han hecho cálculos por MM3 y por métodos semiempíricos y *ab initio* que se comentan en el Apartado 3.7.

3.5. Reducción de protopinas y ciclaciones estereoselectivas a berbinas

La reducción del carbonilo de las protopinas y posterior ciclación de las dihidroprotopinas resultantes **25** y **26** permite la obtención estereoselectiva de las berbinas *N*-metiladas **27** y **28** de configuración relativa *trans*.

Esquema 3.19: De protopinas a *trans*-*N*-metil berbinas



3.5.1. Obtención de las dihidroprotopinas **25** y **26**

La reducción de protopina (**3**) transcurre suavemente con NaBH_4 en metanol a temperatura ambiente, sin embargo para reducir coulteropina (**2**) se necesitan condiciones más fuertes por lo que se realizó con LiAlH_4 . En ambos casos se obtienen los correspondientes dihidroderivados **25**, **26** con buenos rendimientos. Estos derivados presenta en sus espectros de ^1H -RMN una parte alifática muy bien resuelta lo que contrasta con lo que ocurre en las protopinas y en general en los anillos de azaciclodecano. Así, tanto los hidrógenos geminales en C-8 como los hidrógenos sobre carbonos C-13 y C-14 dan sistemas de espines bien resueltos, si bien en este último caso sólo se observa acoplamiento del H-14 con uno de los H-13. En la siguiente tabla se indica los datos de resonancia magnética nuclear más significativos de estos compuestos. El desplazamiento químico del grupo *N*-metilo a campo alto (2.1-2.0 ppm) así como el desplazamiento del C-5 a 33 ppm, son valores característicos del anillo de protopina.

Tabla 3.2: Datos de RMN más característicos de dihidroprotopinas

		(±)-dihidroprotopina (25)	(±)-dihidrocoulteropina (26)
¹ H-RMN	H-14	5.26 d J=7.5	5.17 t J=7.3
	H-13	3.48 d J=14.0	3.54 d J=14.4
	H-13'	2.66 dd J=14.0 y 7.5	2.96 dd J=14.4 y 7.3
	H-8	3.98 d J=15.1	3.96 d J=15.2
	H-8'	3.42 d J=15.1	3.44 d J=15.2
	NMe	2.09 s	2.11 s
	¹³ C-RMN	C-6	59.7
C-8		52.3	52.2
C-13		46.8	46.1
C-5		33.1	33.3

δ (ppm) J (Hz), disolvente CDCl₃

3.5.2. Ciclaciones estereoselectivas de dihidroprotopinas. Obtención de las sales de *trans*-N-metilberbinio **27** y **28**

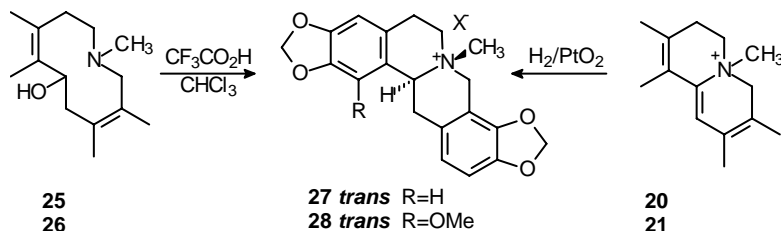
El tratamiento de (±)-dihidroprotopina (**25**) y (±)-dihidrocoulteropina (**26**) con TFA en CHCl₃ permite la ciclación estereoselectiva a las correspondientes sales de (±)-*trans*-N-metil estilopinio (**27 trans**) y (±)-*trans*-N-metil-1-metoxiestilopinio (**28 trans**). La asignación de la estereoquímica relativa se ha realizado por correlación de sus datos espectroscópicos con algunos descritos en bibliografía²³ así como con los de otras sales preparadas por nosotros. Ver datos y discusión en el Apartado 3.6.

Estas mismas sales **27 trans** y **28 trans** se han obtenido por hidrogenación catalítica de las deshidroberbinas **20**, **21** anteriormente sintetizadas. (ver Apartado 3.4.2). La adición *syn* de hidrógeno se produce por la cara opuesta al metilo que

²³ a) Takao, N.; Iwasa, K.; Kamigauchi, M.; Sugiura, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1426, b) Iwasa, K.; Sugiura, M.; Takao, N. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4275, c) Iwasa, K.; Kamigauchi, M.; Takao, N. *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 1232, d) Sariyar, G.; Sari, A.; Freyer, A.J.; Guinaudeau, H.; Shamma. M. *J. Nat. Prod.*, **1990**, *53*, 1302, e) Kanyinda, B.; Vanhaelen-Fastre, R.; Vanhaelen, M.; Ottinger, R. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 607

soporta el nitrógeno, dando las sales **27** y **28** de configuración *trans* con total control de la estereoselectividad.

Esquema 3.20: Sales de *trans*-*N*-metilberbinas



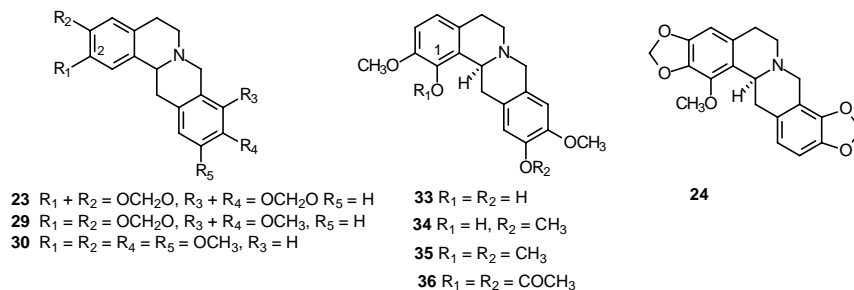
3.6. *N*-metilación de berbinas. Asignación configuración relativa en base a sus datos de RMN

Dado el papel que juegan las sales de *N*-metilberbinio (de configuración *cis*) como intermedios en la biosíntesis de protopinas, y otros alcaloides relacionados, hemos estudiado la reacción de *N*-metilación de distintas berbinas prestando especial atención a su estereoquímica.

Se han elegido para este estudio las berbinas anteriormente sintetizadas (\pm)-estilopina (**23**), (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**), así como otras berbinas con distinto modelo de sustitución en el anillo A, debido a la distinta conformación del anillo de quinolizidina que presentan las berbinas en función de la presencia o no de sustituyente en C-1.

En la Tabla 3.3 se destacan los datos más característicos de RMN asociados a la conformación preferente en estas berbinas. Se incluyen aquí para su posterior comparación con los datos de las sales *N*-metiladas (Tabla 3.4).

Tabla 3.3: Datos de RMN asociados al modelo de sustitución vs conformación en berbinas



<i>berbina</i>	C-8	C-6	C-14	C-13	H-14	Conformación preferente
(±)-estilopina ^a (23)	52.9	51.2	59.7	36.4	3.52 dd $J=11.3, 3.7$	B/C <i>trans</i>
(±)-canadina ^a (29)	53.9	51.3	59.6	36.4	3.52 dd $J=11.4, 3.6$	B/C <i>trans</i>
(±)-xilopinina ^a (30)	58.1	51.3	59.5	36.3	3.57 dd $J=11.4, 3.6$	B/C <i>trans</i>
(-)-caseamina ^b (33)	56.7	47.3	55.1	30.3	3.98 ^b dd $J=11.1, 4.0$	B/C <i>cis</i>
(-)-caseadina ^b (34)	57.0	47.9	55.5	31.2	4.06 ^a dd $J=11.0, 3.7$	B/C <i>cis</i>
(-)-O-metilcaseadina ^a (35)	57.2	47.2	55.1	31.7	4.11 dd $J=11.0, 4.3$	B/C <i>cis</i>
(-)-O-O-diacetilcaseamina ^a (36)	57.3	47.2	54.7	31.2	4.0-3.8 m	B/C <i>cis</i>
(±)-1-metoxiestilopina ^a (24)	52.0	47.2	54.8	31.8	4.0 dd $J=11.1, 3.8$	B/C <i>cis</i>

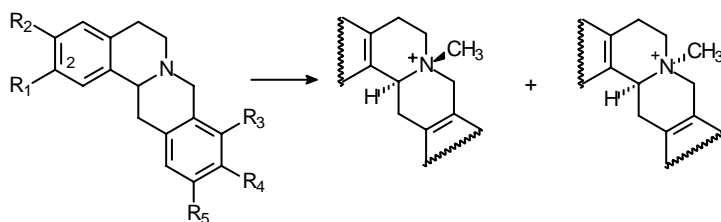
δ (ppm). J (Hz); Disolvente a) CDCl_3 , b) $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$

Se incluyen en la tabla los datos de desplazamiento químico del C-8, cuyos valores en las berbinas dependen fundamentalmente del modelo de sustitución en el anillo D. Cuando no hay sustituyentes en C-9, el desplazamiento químico de C-8 está en el rango 52-54 ppm (compuestos **23**, **29** y **24**) y este valor aumenta a 56-58 ppm cuando la posición 9 está sustituida (compuestos **30**, **33-36**). Los restantes

datos (C-6, C-14, C-13 y H-14) están de acuerdo para una conformación preferente de *trans*-quinolizidinas en las berbinas 2,3-sustituidas, y una mayor contribución de *cis*-quinolizidinas en las restantes.

Cuando las berbinas 2,3-sustituidas, (\pm)-estilopina (**23**), (\pm)-canadina (**29**), (\pm)-xilopinina (**30**) se tratan con ICH_3 se obtienen siempre las sales *N*-metiladas de configuración relativa *trans* y *cis*. En todos los casos el isómero *trans* es el mayoritario pero la proporción entre ellos depende del sustrato de partida, tal como indicamos en el siguiente esquema.

Esquema 3.21: *N*-metilación de berbinas 2,3-sustituidas



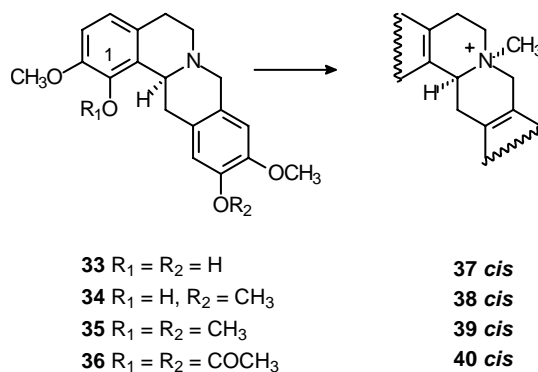
23 $R_1 + R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R_3 + R_4 = \text{OCH}_2\text{O}$ $R_5 = \text{H}$	27 <i>trans</i> (66%)	27 <i>cis</i> (33%)
29 $R_1 = R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $R_3, R_4 = \text{OCH}_3$, $R_5 = \text{H}$	31 <i>trans</i> (80%)	31 <i>cis</i> (20%)
30 $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$	32 <i>trans</i> (84%)	32 <i>cis</i> (16%)

En las mismas condiciones de *N*-metilación las berbinas sustituidas en C-1 dan únicamente las sales de configuración *cis*. No hay descritas sales de berbinas 1,2-disustituidas en el anillo A, de hecho sólo se han aislado de fuente natural cinco berbinas con este modelo de sustitución y dos de ellas han sido aisladas por nosotros de *Ceratocarpus heterocarpa*.²⁴ El disponer de estos sustratos nos ha permitido no sólo sintetizar sus sales sino completar la serie de datos espectroscópico que permiten la asignación configuracional. Así cuando (-)-caseamina (**33**), (-)-caseadina (**34**), (-)-*O*-metilcaseadina (**35**) y (-)-*O,O*-diacetylcaseamina (**33**) se tratan con yoduro de metilo en las condiciones descritas en parte experimental se obtienen en todos los casos sólo las sales de configuración *cis* y con rendimientos prácticamente cuantitativos. De igual forma

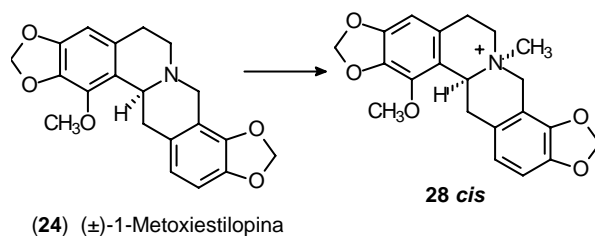
²⁴ Suau, R.; Valpuesta, M.; Silva, M. V.; Pedrosa, A. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1920

transcurre la *N*-metilación de (\pm)-1-metoxiestilopina obteniéndose en este caso la sal de configuración opuesta a la obtenida por ciclación directa de dihidrocoulteropina.

Esquema 3.22: *N*-metilación de berbinas con sustituyentes en C-1



Esquema 3.23: *N*-metilación de berbina 1,2,3-sustituida



Este resultado viene condicionado por la conformación preferente que presenta el núcleo de dibenzo[a,g]quinolizidina en las berbinas de partida, conformación que depende del modelo de sustitución en el anillo A, y que puede asociarse con ciertos datos espectroscópicos tal como se indica en la siguiente tabla. (Ver también Figura 3.2)

En la Tabla 3.4 incluimos los datos de RMN más significativos de los yodometilatos obtenidos directamente a partir de las berbinas correspondientes, a excepción del yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil-1-metoxiestilopinio (**28** *trans*) que se obtiene por ciclación estereoselectiva de la dihidrocoulteropina (**26**) (Ver Apartado 3.5.2).

Tabla 3.4: Datos de RMN de berbinas N-metiladas (yoduros)

Sales	C-8	C-6	C-13	NMe	NMe	H-14
2,3-sustituidas						
<i>trans</i> -N-metil estilopinio ^b (27 trans)	62.5	61.3	29.1	39.4	2.97	4.81 dd J=11.0, 5.0
<i>cis</i> -N-metil estilopinio ^b (27 cis)	59.3	53.4	33.8	51.2	3.43	4.70 dd J=10.0, 4.8
<i>trans</i> -N-metil canadinio ^b (31 trans)	61.9	61.7	28.8	39.5	2.93	4.81 dd J=12.3, 4.7
<i>cis</i> -N-metil canadinio ^a (31 cis)	59.6	52.7	33.4	50.5	3.41 ^b	4.90 ^b dd J=12.1, 5.2
<i>trans</i> -N-metil xilopinio ^c (32 trans)	65.3	61.4	29.4	38.6	3.01	4.54 dd J=11.9, 6.7
1,2-sustituidas						
<i>cis</i> -N-metil caseamino ^b (37)	65.8	51.1	32.3	50.6	3.29	4.85 dd J=11.0, 6.1
<i>cis</i> -N-metil caseadino ^b (38)	65.8	51.1	32.5	50.7	3.35	4.88 dd J=11.0, 6.7
<i>cis</i> -N-metil-O-metil caseadino ^a (39)	64.6	50.2	33.1	49.9	3.55	5.07 dd J=11.0, 6.5
<i>cis</i> -N-metil-O,O-diacetil caseamino ^a (40)	64.2	50.4	32.7	49.7	3.47	5.17 dd J=10.4, 6.3
1,2,3-sustituidas						
<i>cis</i> -N-metil-1- metoxiestilopinio ^b (28 cis)	61.2	51.3	33.1	51.0	3.31	4.88 dd J= 11.2, 5.3
<i>trans</i> -N-metil-1- metoxiestilopinio ^b (28 trans)	61.5	61.0	28.1	39.8	3.11	4.96 dd J=12.4, 3.8

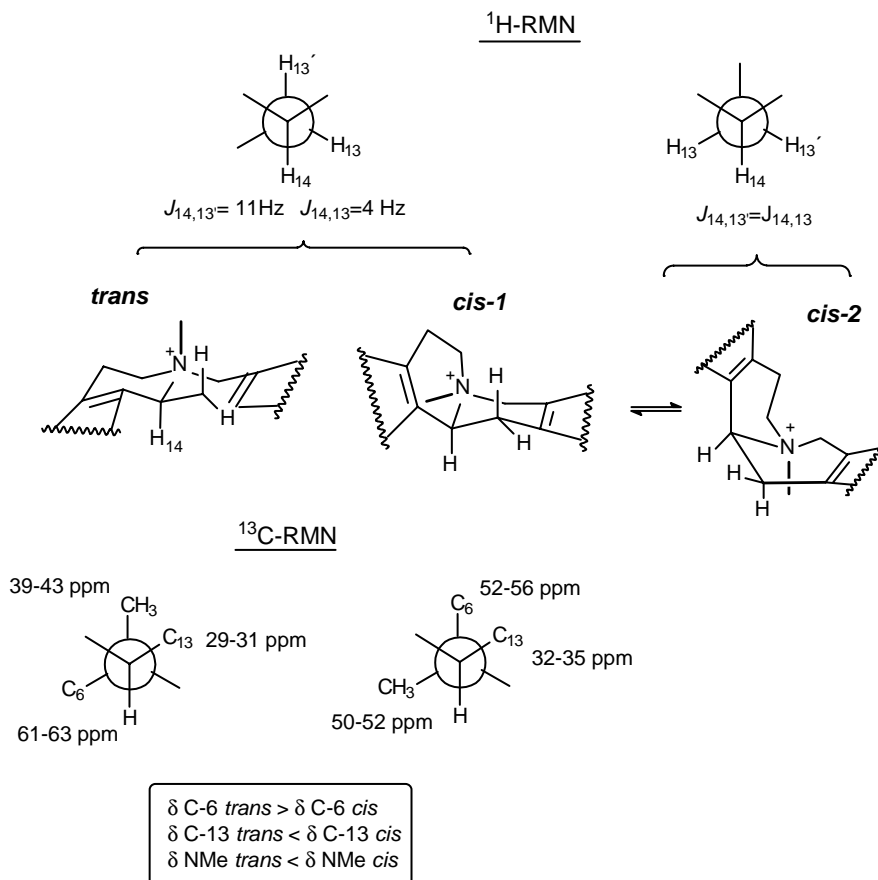
δ (ppm) J (Hz); Disolvente a) CDCl₃, b) CDCl₃ + TFA (1 gota), c) CDCl₃ + CD₃OD (1-2 gotas)

Los espectros de RMN se han registrados en otros disolventes además de los aquí indicados, debido a la baja solubilidad de algunos derivados. Cuando empleamos CDCl₃ o bien CDCl₃ con una o dos gotas de TFA o CD₃OD los datos de ¹³C-RMN no muestran variaciones significativas, así como tampoco le influye el

anión de la sal (yoduro o cloruro). Los datos de $^1\text{H-RMN}$ son más sensibles al disolvente e incluso a la concentración en que se registra el espectro.

La cuaternización del nitrógeno va a desapantallar a los carbonos C-6, C-8 y C-14 con respecto a las berbinas de partida, pero la magnitud de este efecto va a ser distinta de una configuración a otra, en especial el C-6 donde una mayor compresión estérica en la forma *cis* 1 lo apantalla de 8-10 ppm con respecto a la forma *trans*. También es muy significativo el efecto estérico del NMe sobre el C-13 mostrando ahora estos carbonos apantallamiento en la forma *trans*. El desplazamiento químico de C-8 al igual que en las berbinas depende del modelo de sustitución del anillo D.

En las sales de configuración *cis* la mayor o menor contribución de la forma *cis* 2 al equilibrio conformacional puede valorarse en función de las $J_{14,13}$ y $J_{14,13'}$ que en el caso de la *cis* 2 deben ser aproximadamente iguales.

Figura 3.3: Datos de RMN asociados a la configuración de sales de *N*-metilberbinas


Como resumen podemos concluir, que mientras que la *N*-metilación de berbinas 2,3-sustituidas (de conformación preferente *trans*) conduce a una mezcla de sales de configuración *cis* y *trans*, la *N*-metilación de berbinas 1,2- ó 1,2,3-sustituidas (con una mayor contribución de la forma *cis 1* al equilibrio conformacional) da sólo las sales de configuración *cis*.

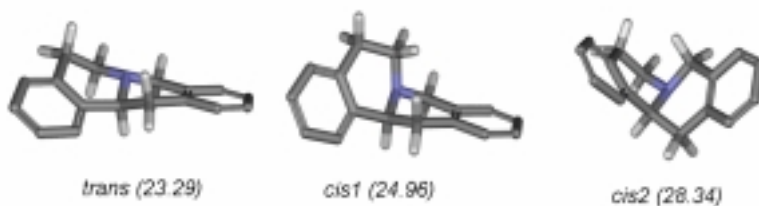
En el caso de la (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**), la sal de configuración *trans* se ha obtenido por ciclación de la correspondiente dihidroprotopina (**26**).

3.7. Análisis conformacional mediante modelización molecular. Cálculos por modelización molecular y *ab initio*

3.7.1. Estudio conformacional en berbinas

Al objeto de confirmar de forma teórica los aspectos relacionados con el equilibrio conformacional en berbinas (Esquema 3.18) se llevo a cabo un estudio sobre el efecto que el modelo de sustitución presente en la berbina tiene sobre el equilibrio conformacional de esta. Inicialmente se realizó una búsqueda conformacional sobre una berbina sin sustituyentes haciendo uso del programa *Scan* perteneciente al paquete de modelización molecular *Tinker*²⁵ y con el campo de fuerzas MM3.²⁶ Tal como se observa en la Figura 3.4 se encontraron por este método las tres conformaciones de las berbinas: *trans*, *cis 1* y *cis 2*, siendo la primera de ellas la más favorable energéticamente.

Figura 3.4: Búsqueda conformacional en berbina no sustituida (Energía: Kcal/mol)



El equilibrio entre las conformaciones *trans* y *cis 1* debe tener lugar probablemente por un proceso acoplado de inversión de nitrógeno e inversión

²⁵ a) Ren, P.; Ponder, J. W. *J. Comput. Chem.*, **2002**, 23, 1497, b) Pappu, R. V.; Hart, R. K.; Ponder, J. W. *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, 9725, c) Kong, Y.; Ponder, J. W. *J. Chem. Phys.*, **1997**, 107, 481, d) Hodsdon, M. E.; Ponder, J. W.; Cistola, D. P. *J. Mol. Biol.*, **1996**, 264, 585

²⁶ a) Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8551, b) Lii, J.-H.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8566, c) Allinger, N. L.; Geise, H. J.; Pyckhout, W.; Paquette, L. A.; Gallucci, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1106, d) Allinger, N. L.; Li F.; Yan, L. *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 848, e) Lii; J.-H.; Allinger, N. L. *J. Phys. Org. Chem.*, **1994**, 7, 591, f) Lii, J.-H.; Allinger, N. L., *J. Comput. Chem.*, **1998**, 19, 1001

anular (RINI) similar al que transcurre en quinolizidinas.²⁷ Recientemente se ha descrito el estudio conformacional sobre benzoquinolizidinas²⁸ haciendo uso del campo de fuerzas MM3 y se ha demostrado su utilidad en la evaluación de las energías conformacionales. Sin embargo, a diferencia de las alquil aminas²⁹, las alil o bencilaminas no han sido parametrizadas explícitamente en el campo de fuerzas MM3.²⁶ El problema de la ausencia de parámetros explícitos en el campo de fuerzas MM3 se resolvió llevando a cabo la optimización y evaluación de la energía de estos mismos derivados a nivel *ab initio* (B3LYP/6-31G**) haciendo uso del programa Gaussian 98.³⁰

La influencia que sobre la posición del equilibrio conformacional tienen los sustituyentes aromáticos se evaluó siguiendo el procedimiento anterior sobre varias dibenzo[a,g]quinolizidinas sustituidas con grupos hidroxilo en diversas posiciones de los anillos A y D. (Tabla 3.5).

Tal como se observa en la tabla, las diferencias energéticas de las conformaciones *cis 1* y *cis 2* respecto a la conformación *trans* fueron positivas en todos los casos, confirmando que la disposición *trans* diaxial del par electrónico del nitrógeno y el hidrógeno H-14 generan la estructura más estable independientemente del modelo de sustitución. La conformación *cis 2* no debe estar presente en el equilibrio conformacional ya que posee en todos los casos una energía superior en unas 5 Kcal/mol respecto a la más estable. Sin embargo, la diferencia energética entre las conformaciones *trans* y *cis 1* está muy influenciada por el modelo de sustitución presente y decrece fuertemente al introducir un

²⁷ a) Belostotskii, A. M.; Gottlieb, H. E.; Aped, P.; Hassner, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 449, b) Belostotskii, A. M.; Markevich, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3055

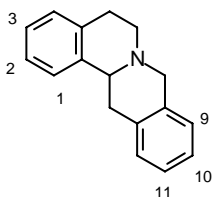
²⁸ Belostotskii, A. M.; Shokhen, M.; Gottlieb, H. E.; Hassner, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4715

²⁹ Schmitz, L. R.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8307

³⁰ Gaussian 98 (Revision A.9), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.

sustituyente en posición C-1 (Entradas a, c, e y f) convirtiendo a ambos conforméros en estructuras prácticamente isoenergéticas.

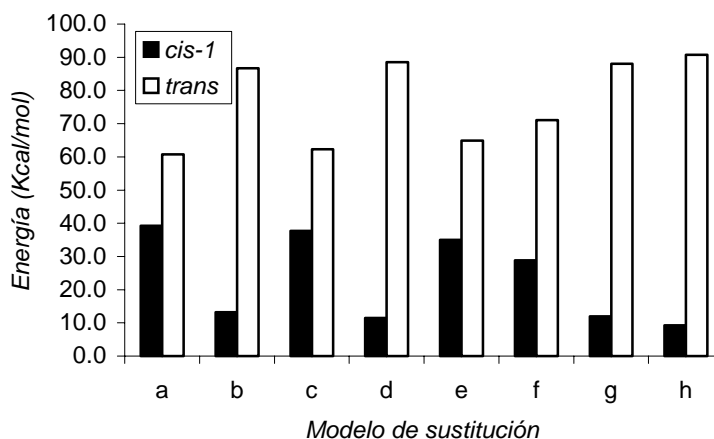
Tabla 3.5: Diferencias energéticas relativas calculadas de las conformaciones *cis 1* y *cis 2* (Kcal/mol) referidas al conforméromo *trans* en distintas berbinas hidroxiladas.



Entrada	Posición del grupo -OH	<i>cis 1</i>	<i>cis 2</i>
a	C-1	0.26	5.76
b	C-2	1.11	5.80
c	C-1, C-2	0.30	5.69
d	C-2, C-3	1.21	5.78
e	C-1, C-2, C-9, C-10	0.53	6.15
f	C-1, C-2, C-10, C-11	0.36	5.75
g	C-2, C-3, C-9, C-10	1.35	6.16
h	C-2, C-3, C-10, C-11	1.18	5.73

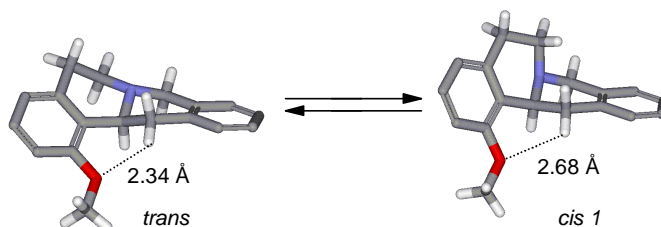
La representación de las poblaciones *trans* y *cis 1* (Figura 3.5) presentes en el equilibrio para estos sistemas muestra claramente como al introducir un sustituyente en posición C-1 la proporción de *cis 1* se incrementa sustancialmente.

Figura 3.5: Distribución de poblaciones en berbinas hidroxiladas



La razón más probable para la estabilización de la conformación *cis 1* en sistemas 1-sustituídos debe ser la disminución de las interacciones no enlazantes entre el sustituyente en C-1 y los hidrógenos H-13 debido al incremento de la distancia entre estos centros, tal como se observa en la Figura. 3.6.

Figura 3.6: Interacción de H-13 en berbinas sustituidas en C-1



Es necesario destacar, que el proceso de interconversión *trans* \rightleftharpoons *cis 1* en las berbinas es muy rápido en disolución, y por ello, la espectroscopía de RMN muestra, a temperatura ambiente, un espectro promedio de ambas conformaciones que solo pueden ser aisladas a baja temperatura (< -88 °C).²³ Consecuentemente, cuando las berbinas se someten a yodometilación son las velocidades de *N*-alquilación de ambas conformaciones las que determinan la relación final de las sales obtenidas.

De forma general, las berbinas de conformación *cis* disponen el par electrónico del nitrógeno en una zona de la molécula estéricamente más accesible que la conformación *trans* mostrando una cinética de alquilación mucho más alta.^{22g}

En conclusión, es razonable esperar que aquellas berbinas de conformación preferencialmente *trans* (no sustituidas en C-1) den lugar a mezclas de ambas sales diastereoméricas a temperatura ambiente, mientras que las berbinas donde la conformación *cis 1* predomina en el medio de reacción (sustituidas en C-1) rindan exclusivamente las sales de configuración *cis*. De hecho, cuando la alquilación de las berbinas no sustituidas en C-1 se lleva a cabo a baja temperatura la única sal obtenida es aquella de configuración *trans*.

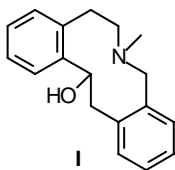
3.7.2. Estudio conformacional en azaciclododecanos

Tal como indicamos en el Apartado 3.5 los dihidroderivados **25** y **26** obtenidos por reducción de las correspondientes protopinas mostraron espectros de ^1H -RMN totalmente resueltos y fácilmente asignables. Esta diferencia espectroscópica con las propias protopinas puede ser debida a dos razones bien distintas: a) la presencia de dos o más conformaciones cuya velocidad de intercambio sea mucho más rápida que la escala de tiempos del espectrómetro de resonancia magnética nuclear o b) la presencia de una estructura única con una conformación rígida.

Al objeto de evaluar este efecto, y alcanzar un mayor conocimiento del comportamiento de estos sistemas, decidimos abordar el estudio conformacional de estas estructuras. En la actualidad cuatro son los métodos utilizados en el problema de optimización del mínimo global de una estructura dada:³¹ a) métodos determinísticos (sistemáticos), b) métodos estocásticos (aleatorios) c) métodos heurísticos y d) métodos de suavizado. De estos cuatro métodos de optimización global de la estructura hemos escogido el último de ellos, ya que se ha demostrado su utilidad sin requerimientos altos de tiempo de computación en sistemas de alta flexibilidad conformacional.

Se llevó a cabo la optimización global de un modelo relativamente simple, el 6-metil-5,6,7,8,13,14-hexahidro-dibenzo[a,g]azecin-13-ol (**I**) (Figura 3.7). Este modelo mimetiza los mismos grados de libertad que las propias dihidroprotopinas obtenidas sin presentar sustituyentes en los anillos aromáticos y evitando así la obtención de conformaciones duplicadas debidas a la rotación de estos.

Figura 3.7: Modelo de dihidroprotopina utilizado en la búsqueda conformacional



³¹ Pappu, R. V.; Hart; R. K. Ponder, J. W. *J. Phys. Chem. B*, **1998**, 102, 9725

La búsqueda conformacional se realizó haciendo uso del programa *Scan* perteneciente al paquete de modelización molecular *Tinker*.²⁵ Es necesario destacar que cada uno de los mínimos encontrados fue obtenido haciendo uso de los algoritmos de optimización BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno)³² o OCVM³³ (Optimally Conditioned Variable Metric) por medio de una modificación del programa original, ya que el algoritmo de optimización TNCG (Truncated Newton Conjugated Gradient)³⁴ no fue satisfactorio en sistemas muy apartados de la geometría de equilibrio.

Esta búsqueda conformacional dio lugar a un total de 45 estructuras con una energía dentro del intervalo de 10 Kcal/mol respecto al mínimo global. En las búsquedas conformacionales sobre hidrocarburos es norma el usar una energía de corte de 3 Kcal/mol, lo que equivale a una relación entre los isómeros de mínima y máxima energía de 99.4 a 0.6. Sin embargo, cuando la molécula presenta grupos funcionales polares, como es nuestro caso, es una buena práctica ampliar esta energía de corte entre 7 y 10 Kcal/mol para asegurar la presencia del mínimo global dentro de la familia de conformaciones generadas.³⁵ Por ello cabe, esperar que en esta familia de 45 conformeros se encuentre el mínimo global de estos derivados.

Al igual que en el caso de las berbinas, la ausencia de parametrización para alil o bencilaminas en el campo de fuerzas MM3,²⁶ nos llevó a realizar la optimización y evaluación de la energía a distintos niveles de calculo *ab initio* haciendo uso del programa Gaussian 98.³⁰

La Figura 3.8 muestra el equilibrio conformacional entre las estructuras de más baja energía según el método B3LYP/6-31G** (**a-e**). Tal como se observa el equilibrio completo describe el aleteo del anillo D en la dihidroprotopina modelo a través de procesos de inversiones anulares (RI) y procesos acoplados de inversión de nitrógeno e inversión anular (RINI).²⁷

³² Lui, D. C.; Nocedal, J., *Math. Program.*, **1989**, *45*, 503-528

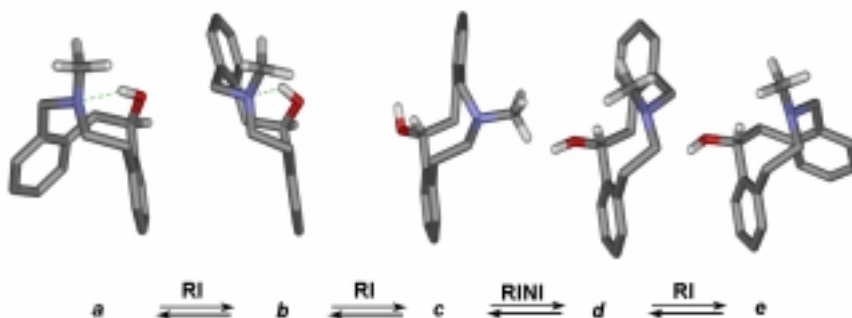
³³ Shanno, D. F.; Phua, K.-H. *J. Optimiz. Theory App.* **1978**, *25*, 507

³⁴ Ponder, J. W.; Richards, F. M., *J. Comput. Chem.*, **1987**, *8*, 1016

³⁵ Nevins, N.; Cicero, D.; Snyder, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3979

Dos de estos conformémeros presentan un puente de hidrógeno intramolecular que podría inducir una estabilización adicional de la estructura.

Figura 3.8: Equilibrio conformacional básico en la dihidroprotopina modelo I



En la Tabla 3.6 se han tabulado las energías de las estructuras **b**, **c** y **d** a distintos niveles de teoría. Se han omitido las estructuras **a** y **e** que muestran una población a temperatura ambiente inferior al 1% según el método B3LYP/6-31G**. Es necesario destacar como la energía de estas conformaciones es dependiente del método de cálculo escogido.

Tabla 3.6: Energía y población relativa de los conformémeros **b**, **c** y **d** a distintos niveles de teoría

Entrada	MM3		HF/ 6-31G		B3LYP/ 6-31G		B3LYP/ 6-31G**		HF/ 6-31G		HF/ 6-31G	
	E [†]	% [‡]	E [†]	% [‡]	E [†]	% [‡]	E [†]	% [‡]	H ₂ O [§]		CHCl ₃ [§]	
	Estado Gaseoso											
b	3.33	0.3	3.42	0.3	1.02	13.6	2.44	1.5	2.89	0.7	1.41	4.9
c	0.00	81.0	1.71	5.2	1.21	9.8	1.41	8.3	0.00	98.3	0.00	51.5
d	0.88	18.0	0.00	94.5	0.00	76.6	0.00	90.2	2.72	1.0	0.01	43.6

[†] Energía en Kcal/mol referida al conformémero más estable

[‡] Población estimada de cada conformémero

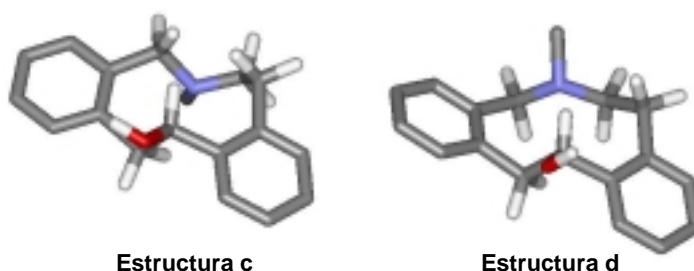
[§] Energía calculada con el método IPCM ($\epsilon(\text{H}_2\text{O}):79.3$, $\epsilon(\text{CHCl}_3):4.90$)

La dependencia de los valores energéticos con el nivel de teoría utilizado, es un efecto que ya ha sido descrito previamente en otros estudios conformacionales.^{35,36,37} Sin embargo, se pueden obtener algunas conclusiones generales de estos resultados:

- en estado gaseoso el confórmero **d** es energéticamente el más favorable
- el confórmero **c** se estabiliza fuertemente al incrementar la constante dieléctrica del disolvente, siendo isoenergético con la estructura **d** en presencia de cloroformo y energéticamente más estable cuando el medio es agua. Este calculo se llevo a cabo haciendo uso del modelo de polarización continua (IPCM)³⁸
- el confórmero **b**, el cual presenta un puente de hidrógeno intramolecular, no es el más favorecido en ningún caso.

El sistema debe encontrarse, por tanto, en disolución en un equilibrio conformacional entre las estructuras **c** y **d** estando presente adicionalmente en una baja proporción el confórmero **b** (Tabla 3.6: RHF/6-31G en CHCl₃ y Figura 3.9) Este resultado estaría de acuerdo con aspectos experimentales tales como la presencia de efecto nOe entre H-14 y H-8.

Figura 3.9: Estructura de los confórmeros **c** y **d**



³⁶ Lakdawala, A.; Wang, M.; Nevins, N.; Liotta, D. C.; Rusinzka-Roszak, D.; Lozynski, M.; Snyder, J. P. *BMC Chem. Biol.*, **2001**, 1:2

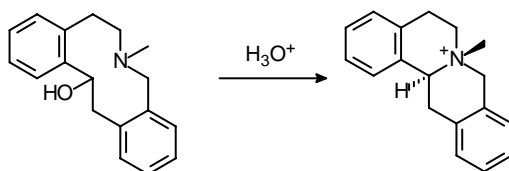
³⁷ Jagannadh, B.; Sarma, A. R. P. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 10993

³⁸ Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K.B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16098

De la observación de los conformeros **c** y **d** en la Figura 3.9 se puede deducir que el tratamiento en medio ácido del primero daría lugar por un proceso de sustitución nucleófila interna a una sal de configuración *trans*, mientras que el conformero **d** generaría la correspondiente *cis*-*N*-metil berbina.

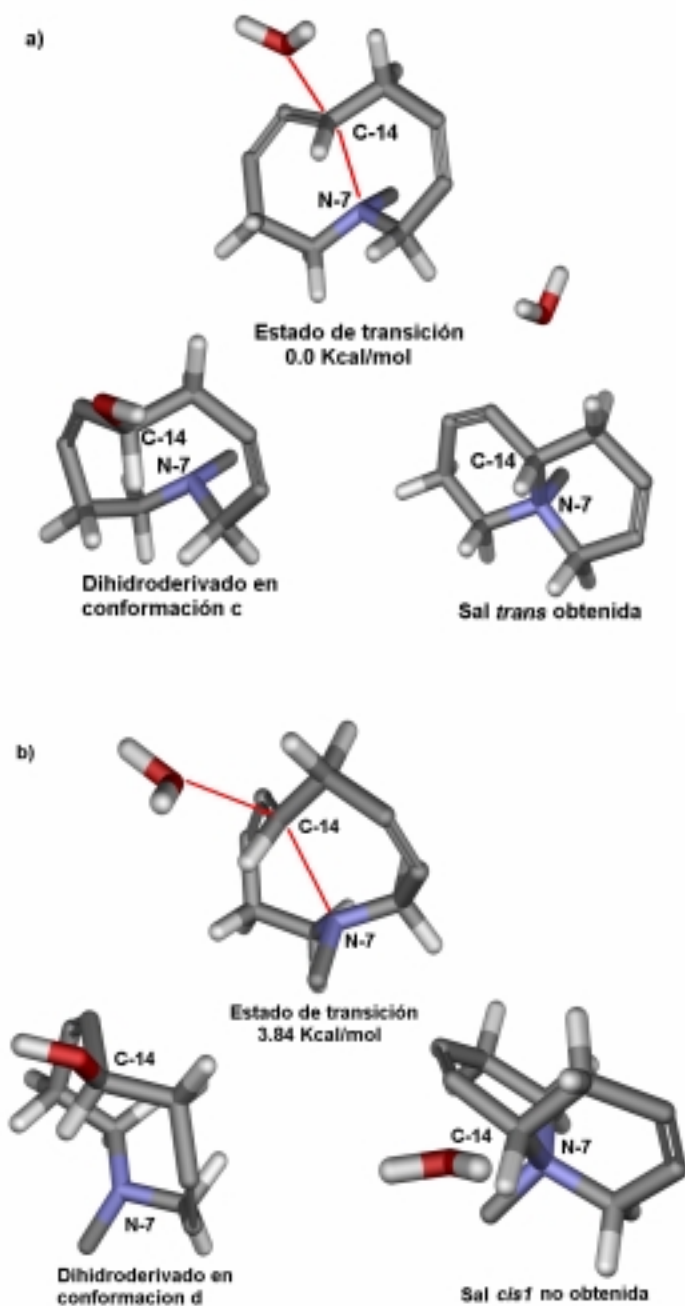
Sin embargo, ya indicamos en el Apartado 3.5.2 que las dihidroprotopinas **25**, **26** dan lugar por tratamiento en medio ácido a una única especie, la sal de berbinio de configuración *trans*.

Esquema 3.24: Ciclación intramolecular de dihidroprotopina modelo



Para justificar este resultado en base a nuestro estudio conformacional, llevamos a cabo el cálculo de los estados de transición resultantes de un proceso de sustitución nucleófila interna tras protonación inicial del grupo hidroxilo en las estructuras **b** y **c**. Desde un punto de vista mecanístico, si esta reacción transcurriera a través de un proceso de sustitución nucleófila unimolecular implicaría la generación inicial de un carbocatión bencílico, y cabría esperar una baja regioselectividad en un proceso que implicase este intermedio plano. De hecho, es bien conocido que bajo tratamiento ácido las protopinas dan lugar a una mezcla de sales diastereoméricas. Por ello la alta regioselectividad observada en esta reacción será debida a que su mecanismo transcurre a través de una sustitución nucleófila interna de modo concertado.

Figura 3.10: Estados de transición previos a la generación de las sales de configuración *trans* (a) y *cis* 1 (b).



El cálculo de los estados de transición se realizó a través del método QST2 (optimización del estado de transición guiada por búsqueda de tránsito sincrónico) implementado por Schlegel y colaboradores.³⁹ Posteriormente, se confirmó la naturaleza de este estado de transición por cálculo de la matriz de fuerzas observándose la presencia de una única frecuencia negativa, tal como es necesario para cualquier estado de transición.

En la Figura 3.10 se han representado los conformeros **c** y **d**, los estados de transición obtenidos a partir de estos y las sales *trans* (a) y *cis* 1 (b) obtenidas una vez el proceso de ciclación intramolecular ha ocurrido. La diferencia energética entre estos estados de transición conducentes a las sales *cis* 1 y *trans* fue de 3.84 Kcal/mol (HF/6-31G), lo que justifica que la única sal obtenida a temperatura ambiente tras protonación del dihidroderivado sea aquella de configuración *trans*, ya que los reactivos iniciales presentan una energía muy similar (Estructuras **c** y **d**). Es necesario destacar que el cálculo de la energía de los carbocationes bencílicos derivados de un proceso de sustitución nucleófila unimolecular indica que son estructuras energéticamente muy desfavorables en comparación con los estados de transición resultantes de un proceso concertado.

A modo de conclusión podemos indicar que las dihidroprotopinas deben encontrarse en disolución en un equilibrio conformacional por inversión del nitrógeno entre dos estructuras muy similares en energía, aunque tan solo una de ellas es susceptible de dar lugar a la ciclación intramolecular para generar las sales de berbinio de configuración trans.

³⁹ a) Peng, C.; Schlegel, H. B. *Israel J. Chem.* **1994**, 33, 449, b) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comp. Chem.* **1996**, 17, 49

SINTESIS DE PROTOPINAS

4. SINTESIS DE PROTOPINAS

4.1. Antecedentes

4.2. Resultados y discusión

4.2.1. Primera aproximación: Uso de reactivos de contraataque

4.2.2. Segunda aproximación. Eliminación de Hofmann en sales de N-metil berbinio

4.2.3. Síntesis de protopinas vía eliminación de Hofmann

4.2.4. Eliminación de Hofmann en sales de N-bencil canadino. Competencia con transposición de Stevens

4.2.5. Síntesis de N-bencil-N-norprotopinas vía eliminación de Hofmann en sales de N-bencil canadino.

4.2.6. Transposición de Stevens. Síntesis estereoespecífica de 8-bencil- y 8-parametoxibencilcanadina

4.1. Antecedentes

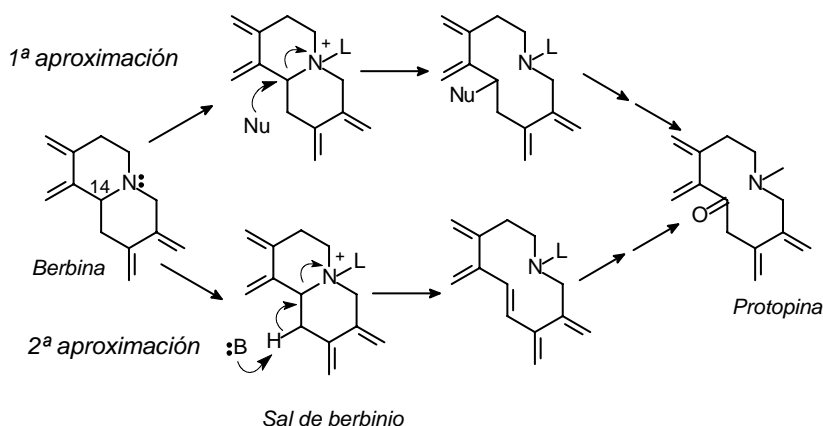
En el capítulo anterior se ha desarrollado una secuencia sintética para la transformación de protopinas en berbinas y ahora nos planteamos como principal objetivo la síntesis de protopinas (anillo de azaciclodecano) a partir de la ruptura del esqueleto de quinolizidina presente en las berbinas. De forma más detallada lo hemos indicado en nuestro segundo objetivo.

Las protopinas son alcaloides que están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, sin embargo existen pocos precedentes sobre su síntesis, y las que se han llevado a cabo siguen en general el modelo biogenético (capítulo 1). Aunque las protopinas no incorporan el esqueleto isoquinolínico derivan de los alcaloides protoberberínicos, por ello se recurre a las berbinas como material de partida.

En general, como apreciamos en el esquema siguiente, estas síntesis se basan en la formación de un nuevo enlace covalente entre el nitrógeno y un electrófilo adecuado para dar lugar a una sal de berbinio inicial, y cuya evolución posterior va a depender en gran parte de la naturaleza del electrófilo (L) que se une al nitrógeno.

Dos son las aproximaciones más utilizadas para la formación y transformación de la sal de berbinio inicial. Una de ellas implica la utilización de reactivos de contraataque y posterior apertura del esqueleto de quinolizidina mediante el ataque del nucleófilo al C-14. La segunda aproximación hace uso de reactivos *N*-alquilantes como paso previo a la posterior eliminación de Hofmann con una base adecuada. En ambos casos una vez formado el anillo de azaciclodecano es necesario la funcionalización del C-14 para su transformación en protopinas.

Esquema 4.1: Estrategias para síntesis de protopinas



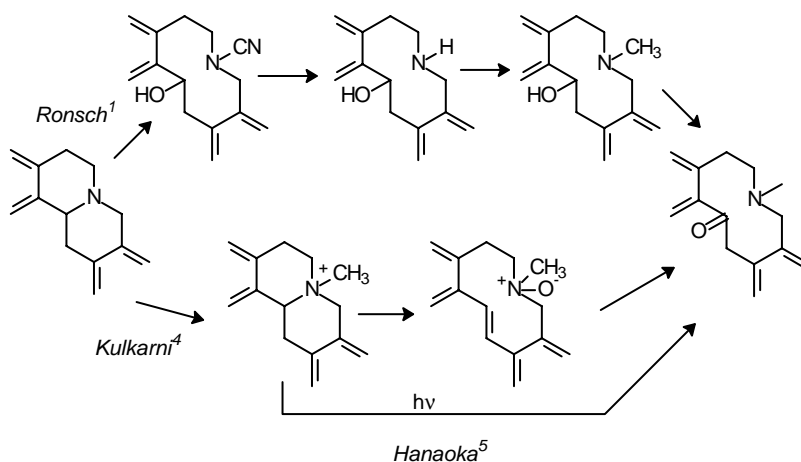
Dentro de la primera aproximación Rönsch¹ haciendo uso del reactivo de von Braun sobre una berbina consigue la generación del anillo de azaciclodecano. La apertura tiene lugar bajo condiciones solvolíticas a través del enlace N-C₁₄

¹ Rönsch, H. *Z. Chem.* **1987**, 27, 64; Rönsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 582

permitiendo la obtención de alocriptopina (protopina) en varias etapas. Sin embargo, estos resultados se contraponen con otros estudios llevados a cabo por Jeffs² y por Sallay³ acerca de la reactividad de berbinas con BrCN. Estos autores indican que existe una competencia entre la apertura del enlace N-C₁₄ y del enlace N-C₆, obteniéndose los dos productos de apertura aunque con bajos rendimientos.

Dentro de la segunda aproximación, Kulkarni⁴ *et al.* mediante la eliminación de Hofmann sobre el yoduro de *N*-metil estilopinio obtiene el esqueleto de dibenzoazecina. La posterior generación del *N*-óxido y transposición de éste permite la síntesis de protopina.

Esquema 4.2: Síntesis descritas de protopinas



Hanaoka⁵ ha descrito una alternativa fotoquímica a estos procedimientos mediante la fotooxigenación de las sales de *N*-metil berbinios, usando Rosa Bengala como sensibilizador. De esta forma obtiene protopinas en un rendimiento que no supera el 16%.

² Jeffs, P. W.; Scharver, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4301

³ Sallay, I.; Ayers, R. H. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1397

⁴ Kulkarni, B. K.; Dhar, R. K., de Souza, N. J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, *27*, 623

⁵ Hanaoka, M.; Mukai, C.; Arata, Y. *Heterocycles* **1976**, *4*, 1685

Otra síntesis fotoquímica ha sido descrita por Orito⁶, a partir de indenobenzazepinas. La fotooxigenación de la enamina en presencia de azul de metileno y posterior oxidación-reducción permite la obtención de protopinas con buen rendimiento. El principal problema que se plantea, en este caso, es la dificultad de acceder al producto de partida.

4.2. Resultados y discusión

En todas las síntesis descritas hasta la fecha los rendimientos obtenidos son bajos, siendo la regioselectividad de la reacción un problema adicional de difícil solución. La ausencia de estudios sistemáticos y la existencia de resultados poco coherentes e incluso a veces contradictorios en la bibliografía nos llevaron a evaluar la eficiencia de ambas aproximaciones.

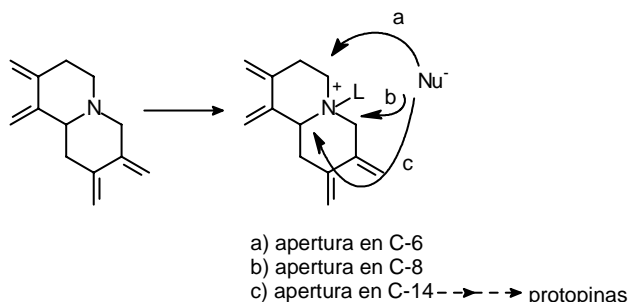
Este estudio lo llevaremos a cabo sobre (\pm)-canadina (**29**), ya que es una berbina fácilmente asequible, presentando además un modelo de sustitución que está presente en una protopina de origen natural, alocriptopina. Asimismo no descartaremos el uso de otros modelos de sustitución al objeto de reforzar las conclusiones obtenidas.

4.2.1. Primera aproximación: Uso de reactivos de contraataque

Desde un punto de vista general el tratamiento de berbinas con reactivos de contraataque genera inicialmente una sal muy reactiva. Posteriormente el contranión de esta sal actúa como nucleófilo dando lugar a la apertura del anillo de quinolizidina. En este proceso tenemos que considerar dos aspectos significativos: la estereoquímica de la sal obtenida y la regioselectividad del proceso de contraataque.

⁶ a) Orito, K.; Kudoh, S.; Yamada, K.; Itoh, M. *Heterocycles* **1980**, *14*, 11; b) Orito, K.; Kurokawa, Y.; Itoh, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 617

Esquema 4.3: Berbinas con reactivos de contraataque. Problemas de regioselectividad



En principio tres centros son susceptibles de sufrir el ataque nucleofílico, C-6, C-8 y C-14, aunque sólo este último nos permite alcanzar el esqueleto de azaciclodecano funcionalizando la posición de ataque y generando así precursores de protopinas. Por otra parte la reactividad de las sales diastereoméricas formadas puede ser distinta, afectando igualmente a la regioselectividad.

Nuestro estudio en este punto lo centraremos en determinar el reactivo de contraataque y las condiciones óptimas para conseguir una alta regioselectividad en la apertura del anillo de quinolizidina a través del enlace N-C₁₄. Para ello se intentará evaluar la influencia que la temperatura, el disolvente, factores electrónicos o estéricos pueden ejercer sobre el curso de la reacción.

En un estudio preliminar con distintos reactivos de contraataque confirmamos que (±)-canadina reacciona bien con BrCN y ClCOOEt para dar apertura del anillo de quinolizidina. Sin embargo como describiremos a continuación no siempre se consigue la regioselectividad apropiada para la posterior obtención de protopinas.

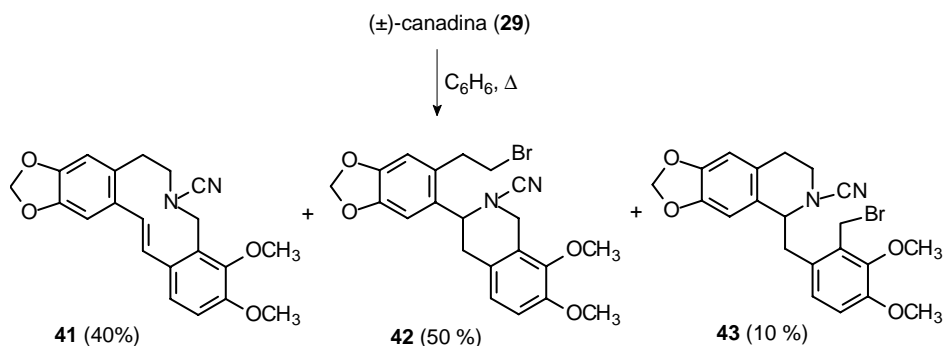
Con otros reactivos ensayados como ClCOCOCl, CH₃COCl, ClSi(CH₃)₃, CH₃SO₂Cl, Cl₂SO, Cl^tBu, ClTr, (CF₃CO)₂O, si bien en algunos casos se observa la formación de un aducto inicial, éste no evoluciona para dar la posterior apertura de anillo.

4.2.1.1. Reactividad de canadina (29) con BrCN. Obtención de 41, 42, 43, 44, 45

A pesar de que Rönsch¹ publicara la apertura del esqueleto de berbina en posición 14 con BrCN en THF:H₂O, al llevar a cabo nosotros la reacción en esas condiciones únicamente recuperamos el material de partida en forma de hidrobromuro.

Por el contrario, cuando la reacción se realiza utilizando benceno como disolvente reproduciendo las condiciones descritas por Jeffs² y Sallay,³ obtenemos los productos resultantes del ataque nucleófilo en las posiciones descritas por estos autores (C-14 y C-6) así como el producto resultante de la apertura en C-8 (Esquema 4.4). De la integración en ¹H-RMN de las señales de los protones aromáticos H-1 y H-4 obtenemos, para el crudo de reacción, la relación de productos indicada en el esquema. Los tres derivados se separan mediante cromatografía en columna utilizando cloroformo como eluyente, se caracterizan por métodos espectroscópicos y los rendimientos de productos aislados se indican en la parte experimental.

Esquema 4.4: Reactividad de canadina con BrCN en benceno a reflujo



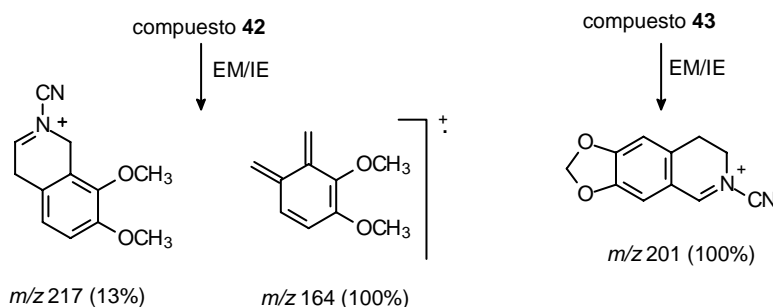
El producto **41** es el resultante del ataque del bromuro a C-14 y posterior eliminación. Su caracterización es fácil mediante RMN por la presencia del sistema vinílico. Los datos de ¹H-RMN coinciden con los descritos² y el valor de la constante de acoplamiento de los hidrógenos vinílicos nos confirman la configuración *trans* para este sistema. Asimismo, la espectroscopía de ¹³C-RMN

verifica la formación del esqueleto de dibenzoazecina ya que presenta una zona alifática más simple con la formación de dos nuevos carbonos en la zona de 137-106 ppm correspondientes al sistema vinílico.

Por el contrario, aunque el producto resultante de la apertura en C-6 es conocido no están descritos sus datos espectroscópicos, y los datos de ^1H -RMN obtenidos por nosotros para los compuestos **42** y **43** no nos permitieron la caracterización inmediata de estos derivados. Ambos compuestos deben presentar en su espectro de ^1H -RMN tres sistemas de espines distintos: un sistema ABX, un sistema AB y otro A_2B_2 pero cuyos valores de desplazamiento químico no deben diferenciarse mucho de un compuesto a otro.

Sin embargo, la espectrometría de masas constituyó una herramienta útil para la asignación estructural. Así, el compuesto **43** mostró como pico base el ion m/z 201 uma, correspondiente al fragmento isoquinolínico que sugieren una estructura de 1-benciltetrahidroisoquinolina. Por el contrario el fragmento correspondiente en la 3-ariltetrahidroisoquinolina **42** es de muy baja intensidad siendo en este caso el ión m/z 164 uma (ortoquinodimetano) el pico base del espectro.

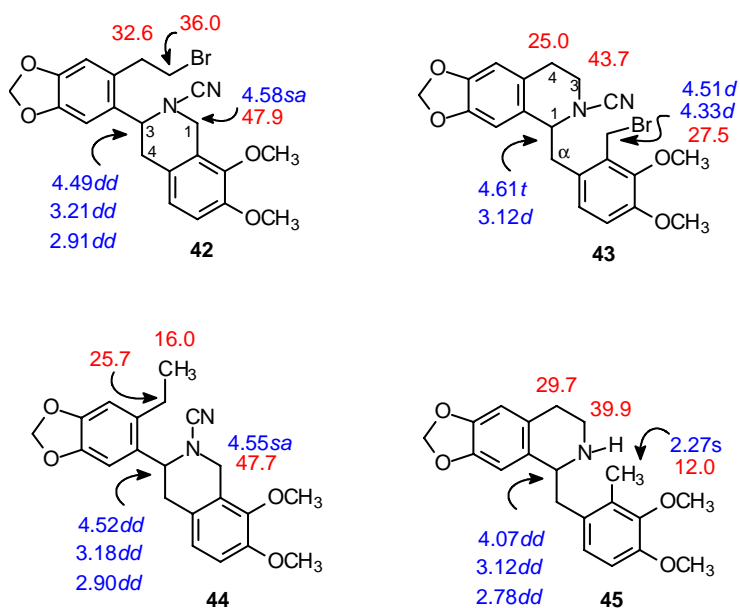
Esquema 4.5: Principales fragmentos en EM/IE de los compuestos **42** y **43**



Al objeto de confirmar la asignación estructural establecida se llevó a cabo la reducción de **42** y **43** y se correlacionaron los datos espectroscópicos de todos los compuestos.

Así, la reducción con NaBH_4 del resto bromoetilo de **42** ha permitido el aislamiento de la 3-arilisoquinolina **44** como sólido amarillo. El tratamiento de **43** con LiAlH_4 permite la eliminación de los grupos ciano y bromo para dar la 1-benciltetrahidro isoquinolina **45** que se caracteriza como (\pm)-2'-metil *N*-norromneina. En la siguiente figura resaltamos los datos de RMN más característicos de las 3-ariltetrahidroisoquinolinas (**42** y **44**) y de las 1-benciltetrahidroisoquinolinas (**43** y **45**).

Figura 4.1: Datos de RMN más característicos de **42**, **43**, **44** y **45**



Comparando las bromocianamidas **42** y **43** se observa que si bien el rango de desplazamiento químico en ^1H -RMN no varía mucho de un compuesto a otro, los datos de ^{13}C -RMN para los carbonos indicados si son significativos y concuerdan muy bien para cada tipo de estructura.

En el producto de reducción **44** las señales de los protones y carbonos del anillo de isoquinolina no muestran variación respecto al producto de partida **42**, sin embargo la presencia del etilo confirman la posición inicial del bromo. De la misma

forma el producto de reducción **45** muestra en RMN la presencia de un metilo arílico como señal más significativa de la transformación. En este caso la ausencia además del grupo ciano sobre el nitrógeno modifica los desplazamientos químicos de los protones y carbonos alfa al nitrógeno. El desapantallamiento que experimenta el C-4 es un hecho característico de las *N-Nortetrahidroisoquinolinas*.

Una vez caracterizados los productos y teniendo en cuenta la baja regioselectividad obtenida de la reacción de (\pm)-canadina **29** con BrCN en benceno decidimos abordar un estudio más profundo enfocado a determinar la influencia de la temperatura, o el disolvente sobre el curso de la reacción.

De los distintos ensayos realizados destacamos aquellos que en cierta manera nos han permitido controlar o mejorar la regioselectividad hacia una posición de apertura (Ver Tabla 4.1). La cuantificación de los productos obtenidos se ha realizado a partir de los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción, ya que al llevar a cabo procesos de purificación los bromoderivados **42** y **43** descomponen parcialmente.

Tabla 4.1: Efecto del disolvente en la distribución de productos **41**, **42**, **43**

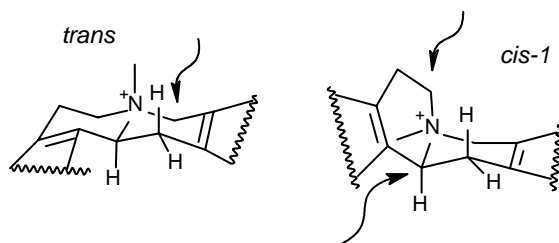
Disolvente	Relación de productos (%)		
	41	42	43
C_6H_6 , Δ	40	50	10
THF, Δ	10	50	40
CHCl_3 , Δ	10	50	40
CHCl_3 , 25°C	15	30	55
CHCl_3 , 0°C	0	0	100

En el caso de emplear como disolvente benceno y THF las reacciones se realizaron calentando a reflujo debido a la nula reactividad a temperatura ambiente. Por otro lado la mayor reactividad observada al emplear cloroformo nos permitió llevar a cabo la reacción incluso a 0°C, incrementándose como era de esperar la regioselectividad al disminuir la temperatura. En este caso obtuvimos únicamente

la 1-bencilisoquinolina resultante de la apertura en C-8. Una explicación posible a ello puede encontrarse teniendo en cuenta que la reacción debe transcurrir con la formación inicial de una sal de berbinio que posteriormente es atacada por el nucleófilo. La accesibilidad a los carbonos α al nitrógeno de la sal va a depender de la estereoquímica de la misma y ello puede condicionar el resultado obtenido.

Con la ayuda de modelos moleculares se observa que las sales de configuración *trans* presentan la posición C-8 muy accesible, mientras que aquellas de configuración *cis* poseen los carbonos C-14 y C-6 mas expuestos al ataque nucleofílico. Tal como describimos en el capítulo anterior, las berbinas 2,3 sustituidas presentan un equilibrio en disolución $cis \rightleftharpoons trans$, estando este más desplazado hacia el producto termodinámicamente más estable (*trans*), aunque es la conformación *cis* la que posee una mayor velocidad de *N*-metilación. Siguiendo este razonamiento, la sal de *N*-ciano tetrahidroprotoberberinio de configuración *trans* debe ser la única formada a baja temperatura, y por tanto la apertura en C-8 debe tener lugar preferencialmente, tal y como se observa en el siguiente esquema.

Figura 4.2: Ataques preferenciales en las sales de berbinio



Bajo condiciones de reflujo, por el contrario, existirá competencia entre las configuraciones *trans* y *cis* de las sales y por tanto cabe esperar la obtención de una mezcla de los tres productos de apertura, como efectivamente ocurre en las tres primeras entradas de la Tabla 4.1. Aunque la regioselectividad encontrada cuando se emplea THF o cloroformo a reflujo es la misma hay una diferencia apreciable con respecto a la reacción en benceno, y ello podríamos atribuirlos a factores estéricos. El uso de un disolvente apolar como benceno, el anión al

encontrarse menos solvatado (desnudo) puede competir favorablemente por el ataque nucleofílico a la posición C-14, incrementándose la proporción de este derivado.

Todos estos resultados se han observado de igual forma para (±)-xilopina una berbina que se diferencia de (±)-canadina por poseer cuatro metoxilos en las posiciones 2,3,10,11, pero presenta en disolución la misma conformación que (±)-canadina.

A la vista de estos resultados si bien hemos optimizado la reacción para la obtención de 1-benciltetrahidroisoquinolinas con funcionalización adicional en el anillo C, no hemos obtenido buenos resultados encaminados a la síntesis de protopinas. Con este objetivo estudiamos el comportamiento de berbinas con ClCOOEt.

4.2.1.2. Reactividad de canadina con ClCO₂Et. Obtención de 46, 47 y 48

En bibliografía hay disparidad en torno a los resultados obtenidos cuando se hace reaccionar berbinas con ClCO₂Et. Así, mientras que algunos autores⁷ han indicado que la apertura tiene lugar de forma regioselectiva en C-8 cuando se tratan las berbinas con ClCO₂Et en cloroformo, otros autores⁸ describen competencia entre las distintas posiciones (C-6, C-8 e incluso C-14) de apertura. Por otro lado Prior *et al.*⁹ describieron la apertura en C-14 de una berbina por tratamiento con ClCO₂Et en presencia de NaI usando acetona como disolvente.

Con estos antecedentes y a fin de obtener un precursor de protopinas, llevamos a cabo el tratamiento de (±)-canadina (**29**) con ClCO₂Et en las condiciones descritas por Prior. Bajo estas condiciones, la reacción fue lenta (40 horas a reflujo) y el análisis del crudo de reacción una vez finalizada ésta, nos reveló la formación de un único producto. El espectro de ¹H-RMN de este crudo, si bien complicado por la presencia de rotámeros, podría estar de acuerdo con una

⁷ a) Sharma, P. N., Rice, K. C., Brossi, A. *Heterocycles* **1983**, *20*, 2417, b) Hanaoka, M., Nagami, K., Yasuda, S. *Heterocycles* **1989**, *29*, 221

⁸ a) Hanaoka, M., Nagami, K., Horima, S., Imanishi, T. *Heterocycles* **1981**, *15*, 297, b) Hanaoka, M., Nagami, K., Inoue, M., Yasuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2685

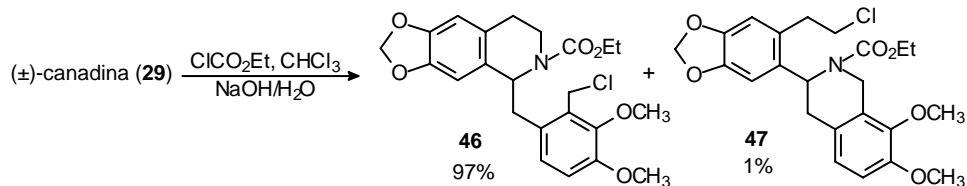
⁹ Prior, S.; Wiegrebe, W.; Nariyar, G., *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1982**, *315*, 273

estructura de 1-benciltetrahydroisoquinolina. Tras purificación mediante cromatografía en columna, este producto se caracterizó como el resultante de la apertura en C-8. No detectamos ni aislamos el producto resultante de la apertura en C-14 tal como había sido descrito en bibliografía.

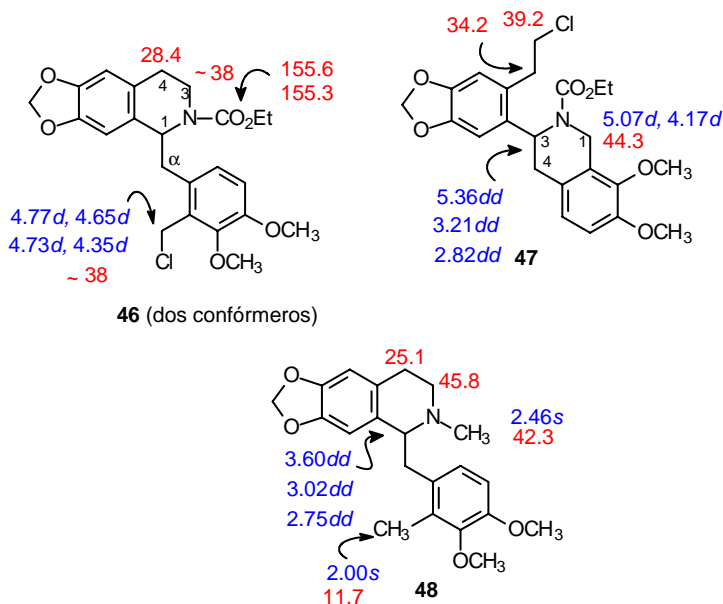
Cuando llevamos a cabo la reacción de **29** con ClCO_2Et sin disolvente o bien en cloroformo a reflujo obtenemos como producto mayoritario la 1-benciltetrahydroisoquinolina resultante de la apertura en C-8 tal como indica la bibliografía.⁷ En ambos casos obtenemos además como producto minoritario el resultante de apertura en C-6.

Los rendimientos de la reacción así como la regioselectividad han sido excelentes cuando hemos realizado la reacción bajo condiciones de Schotten-Baumann. Así, se ha obtenido el producto resultante de apertura en C-8 (**46**) con un 97% de rendimiento y de forma muy minoritaria el resultante de apertura en C-6 (**47**) (1%).

Esquema 4.6: Condiciones de Schotten-Baumann con canadina (**29**)



La caracterización de ambos productos se ha realizado por sus datos espectroscópicos, y en el caso del compuesto **46**, como el espectro de ^1H -RMN resulta complicado por la presencia de confórmeros, con objeto de confirmar la estructura se lleva a cabo la reducción del carbamato con LiAlH_4 . En la figura siguiente destacamos los datos espectroscópicos más significativos de estos compuestos así como los del producto de reducción **48**.

Figura 4.3: Datos de RMN más característicos de **46**, **47**, y **48**

El espectro de ^1H -RMN del carbamato **46** muestra casi todas las señales duplicadas por la presencia de dos confórmers en relación aproximada de 1.5:1, y mediante irradiaciones selectivas se han determinado los desplazamientos químicos de sus hidrógenos. Destacamos las señales del sistema AB que forman los hidrógenos geminales del $-\text{CH}_2\text{Cl}$ y del sistema A_2X_3 del grupo etoxicarbonilo que salen claramente diferenciadas para cada confórmer.

Estos sistemas se simplifican notablemente en el producto de reducción **48**, en el que se aprecia las señales correspondientes a los dos metilos tal como se indica en la Figura 4.3. Esta simplificación del espectro nos permite ver claramente el sistema ABX de H-1 y los hidrógenos en α , tan característico en las 1-benciltetrahidroisoquinolinas.

Los espectros de masas de los derivados **46** y **48** presentan como pico base los iones de relación m/z 248 y 190 una respectivamente. Estos iones

corresponden al fragmento isoquinolínico de la molécula y están de acuerdo con la estructura de 1-benciltetrahydroisoquinolinas que presentan estos derivados.

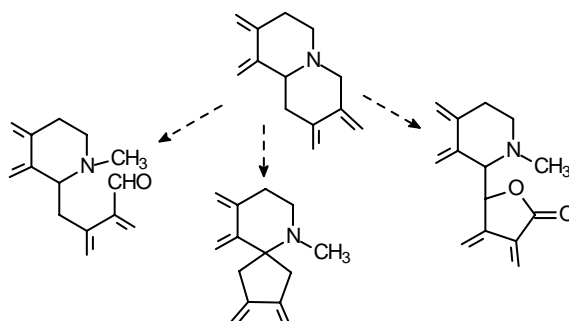
Por otro lado el estudio de resonancia magnética nuclear dinámica para el compuesto **46**, permitió establecer la temperatura de coalescencia de ambos confórmeros, que fue de 60°C.

Al producto minoritario de reacción **47**, se le asignó una estructura de 3-ariltetrahydroisoquinolina en base a sus datos de RMN, y que destacamos en la Figura 4.3. En su espectro de masa presenta un ión molecular de muy baja intensidad (m/z 447, 3%) y el pico base del espectro a m/z 164 una correspondiente al ortoquinodimetano resultante de la retro Diels Alder del anillo de tetrahydroisoquinolina.

Todos los intentos de invertir la regioselectividad de la reacción, bien por el uso de otros disolventes o por el control de la temperatura fueron infructuosos. Probablemente, la sal obtenida en la reacción de (\pm)-canadina con cloroformiato de etilo sea únicamente aquella de configuración *trans*, tanto por razones estéricas (mayor volumen del reactivo) como electrónicas (menor dureza del centro electrófilo y nucleófilo más débil). Y en este caso ello podría justificar que la apertura tenga lugar fundamentalmente en la posición C-8.

A la vista de los resultados expuestos, puede comprobarse que el uso de reactivos de contraataque con berbinas no constituye una aproximación sintética adecuada para la síntesis de protopinas. Sin embargo, la apertura regioselectiva del enlace N-C₈ es un buen método en la síntesis de secoberbinas o bien de intermedios válidos para el diseño de aproximaciones sintéticas a alcaloides isoquinolínicos alternativos tales como: espirobencilisoquinolinas o ftalidoisoquinolinas.

Esquema 4.7: Posibles esqueletos generados a partir de apertura en C-8 de (\pm)-canadina

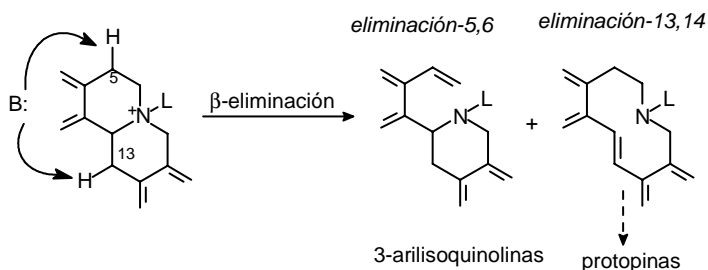


Sin embargo, dado que no logramos nuestro objetivo inicial, abordamos el estudio de la segunda estrategia propuesta para la síntesis de protopinas, basada en la eliminación de Hofmann de sales *N*-alquiladas de berbinio.

4.2.2. Segunda aproximación. Eliminación de Hofmann en sales de *N*-metil berbinio

La eliminación de Hofmann en sales de *N*-alquil berbinio por tratamiento con base puede tener lugar en dos posiciones distintas: a través de H-5 o de H-13. Mientras que la β -eliminación de H-5 daría lugar a esqueletos de 3-arilisoquinolinas, la reacción a través de H-13 generaría un precursor directo de protopinas.

Esquema 4.8: Regioselectividad en la β -eliminación



Los procesos de eliminación de Hofmann en las sales de *N*-metil canadinio fueron descritos inicialmente por Pyman¹⁰ en 1913, indicando la competencia entre los dos procesos de eliminación comentados. Sin embargo, otros autores¹¹ indican la formación exclusiva de 3-arilisoquinolinas bajo idénticas condiciones. Posteriormente Kulkarni⁴ describe su aproximación a protopinas a través de la eliminación de Hofmann en el yoduro de *N*-metil estilopinio empleando HNa en DMSO y obteniendo de forma exclusiva el producto resultante de la eliminación en 13,14. Bajo condiciones similares, otros autores indican la formación de espirocompuestos por transposición de Stevens.¹²

Ante la variabilidad de resultados, decidimos realizar el estudio de la eliminación de Hofmann evaluando la influencia que puede tener la estereoquímica de la sal inicial o la base utilizada sobre la regioselectividad del proceso. De igual forma se evaluará la posibilidad de formación de otros compuestos debido a reacciones competitivas.

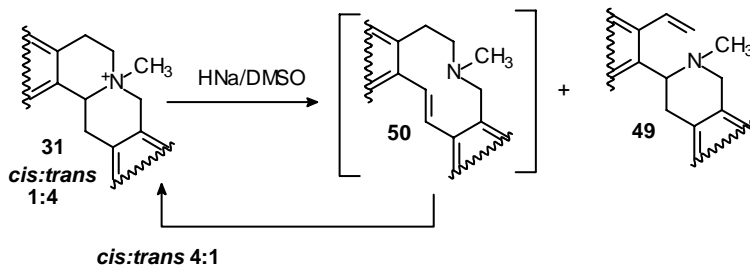
4.2.2.1. Eliminación de Hofmann de yoduro de *N*-metil canadinio. Obtención de 49, 50, 51

Abordamos inicialmente el estudio de la eliminación de Hofmann sobre una mezcla de yoduros *cis*- y *trans*- de *N*-metil canadinio (**31**, *trans/cis*, 4:1) con HNa en DMSO, mimetizando las condiciones utilizadas por Kulkarni.⁴ Tras elaborar la reacción por precipitación en H₂O-hielo se obtuvo un sólido blanco, cuyo espectro de ¹H-RMN mostraba la presencia de una mezcla de los dos productos de eliminación, no apreciándose prácticamente las sales de partida. De la integración de las señales de los protones vinílicos de estos derivados se pudo deducir la relación entre ellos. Así, el compuesto **50** resultante de la eliminación-13,14 (sistema AB, δ 7.09d, 6.43d, J=16.5 Hz) se forma en una proporción 6 veces superior al compuesto **49** resultante de la eliminación-5,6 (sistema ABX, δ 7.15dd, 5.45d, 5.15d).

¹⁰ a) Pyman, F. L., *J. Chem. Soc. London* **1913**, 103, 817 b) Pyman, F. L., *J. Chem. Soc. London* **1913**, 103, 833

¹¹ Šimánek, V. Preininger, V., Sedmera, P., Šantavý, F. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1970**, 35, 1440

¹² Imai, J.; Kondo, Y.; Takemoto, T. *Tetrahedron* **1976**, 32, 1973

Esquema 4.9: Condiciones de Kulkarni para **31**

Cuando el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna se aisló la 3-aryl isoquinolina **49** en un 12%, pero no se consiguió aislar la dibenzoazecina **50**, y sorprendentemente se recuperó el material de partida con una relación *cis:trans* distinta de la inicialmente utilizada (4:1 frente a 1:4). De este resultado se puede concluir que la sal obtenida tras purificación debe provenir de la reciclación de **50**, tal como otros autores ya habían indicado.²

A la vista de la existencia de competencia en la eliminación y los problemas adicionales de aislamiento nos planteamos realizar un estudio de la reactividad de estas sales frente a diversas bases. Evaluamos igualmente la influencia de la configuración de la sal de partida sobre la regioselectividad del proceso empleando las sales diastereoméricamente puras.

Tras un amplio barrido de condiciones experimentales y bases se comprobó que el uso de bases hidroxílicas (NaOH, KOH) en disolución metanólica favorece notablemente la eliminación-5,6 frente a la eliminación-13,14, de tal forma que este último derivado apenas se detecta en el crudo de reacción.

El desarrollo de la reacción en ausencia de disolvente,¹³ no permite modificar sustancialmente la regioselectividad, aunque el producto resultante de eliminación-5,6 sigue siendo mayoritario se observa en el crudo de reacción, de forma minoritaria, la presencia del derivado resultante de eliminación-13,14.

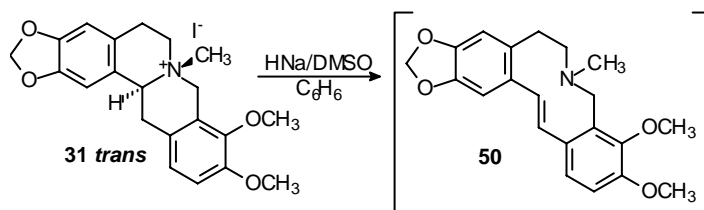
¹³ Tanaka, K., Toda, F. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1025

Empleando las condiciones clásicas de eliminación de Hofmann, calentamiento del hidróxido de amonio cuaternario con NaOH se obtiene sólo el producto resultante de la eliminación 5,6.

Este compuesto se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos. Su espectro de ^1H -RMN muestra un sistema de tres espines correspondiente a los protones vinílicos a un desplazamiento químico de 5.45, 5.15 y 7.15 ppm respectivamente. La espectrometría de masas presenta como pico base la señal debida a la fragmentación del ion ortoquinodimetano (m/z 149), resultante de la retro Diels-Alder, este comportamiento, ya había sido observado en las 3-aril isoquinolinas aisladas en los apartados precedentes (**42**, **47**). Estos datos espectroscópicos confirman, por tanto, la estructura asignada.

A la vista de estos resultados optamos por mejorar las condiciones experimentales utilizando HNa como base. Un proceso competitivo descrito cuando se usa HNa en DMSO es la transposición de Stevens¹², que nos llevaría a la formación de los espiroderivados. Para evitar esto, llevamos a cabo la reacción con HNa en benceno, al objeto de favorecer los procesos de eliminación por la naturaleza apolar del disolvente. La insolubilidad de la sal en benceno nos impedía que la reacción evolucionara, pero observamos que añadiendo una pequeña cantidad de DMSO, únicamente para disolver la sal, la reacción se completa en 4 horas.

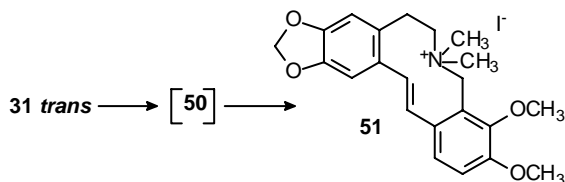
Empleamos en nuestros ensayos las sales diastereómeras puras, así, cuando el yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31**) se trata con HNa/DMSO/benceno a temperatura ambiente obtenemos un crudo de reacción cuyo espectro de ^1H -RMN nos indica la formación exclusiva del derivado estilbénico **50**.

Esquema 4.10: Eliminación regioselectiva en C₁₃-C₁₄

La inestabilidad del compuesto **50** es alta y los métodos empleados para su aislamiento, tales como cristalización en distintos disolventes, purificación por cromatografía en gel de sílice o alúmina neutra fueron infructuosos. Sin embargo, el aislamiento de una pequeña cantidad mediante cristalización en MeOH nos permitió realizar su caracterización espectroscópica. Esta inestabilidad se confirmó al registrar el espectro de ¹H-RMN bajo condiciones ligeramente ácidas, apreciándose la formación estereoselectiva de la sal **31 cis** por ciclación transanular.

Los datos de RMN de este compuesto coinciden con los descritos² y están de acuerdo con la estructura de 3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[c][1,3]benzodioxolo[5,6-g]azecina (**50**) asignada.

Al objeto de confirmar la estructura **50** procedimos a derivatizarla por yodometilación, de esta forma la captura del par electrónico del nitrógeno impediría la ciclación confiriéndole mayor estabilidad a la correspondiente sal. La yodometilación se realiza bajo condiciones inertes disolviendo el crudo de eliminación en cloroformo seco y adicionando yodometano en exceso. La purificación por cromatografía en columna permitió el aislamiento del yodometilato de dibenzoazecina **51** como un sólido amarillo que se caracteriza en base a sus datos espectroscópicos.

Esquema 4.11: Derivatización de **50**

Los datos de ^1H -, ^{13}C -RMN evidencian el sistema *trans* estilbénico (δ 7.15d, 6.39d, $J=16.9$ Hz y 135.5, 133.2 ppm) así como el agrupamiento $-\text{NMe}_2$ (δ 3.63, 3.04 ppm y 53.3, 52.5 ppm)

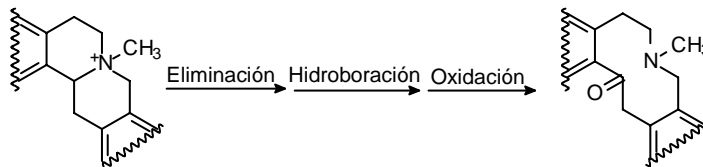
Aplicando estas condiciones de reacción (HNa/DMSO/benceno) al yoduro de (\pm)-*cis*-*N*-metil canadinio (**31 cis**) se obtienen ambos productos de eliminación **49** y **50**, en una relación aproximada de 1:4. Este resultado indica una reactividad diferencial de ambos diastereoisómeros explicable probablemente por la diferencia configuracional de estos, ya que las sales de configuración *cis* poseen las posiciones 5 y 6 más accesibles que las sales de configuración *trans*.

4.2.3. Síntesis de protopinas vía eliminación de Hofmann

A pesar de que Kulkarni⁴ publicara la formación de protopinas vía obtención del *N*-óxido de azecina y posterior transposición en medio ácido (Ver Esquema 4.2), todos los intentos desarrollados en nuestros laboratorios dieron como único producto la correspondiente sal de partida, observándose sólo a nivel de trazas el *N*-óxido correspondiente. Este resultado era de esperar, debido a la labilidad de la dibenzoazecina en medio ácido.

Por todo ello, desarrollamos una secuencia sintética alternativa basada en la hidroborcación-oxidación del *trans* estilbeno **50** al objeto de alcanzar bajo condiciones básicas la funcionalización de la posición 14. Esto permitiría una nueva aproximación sintética para la síntesis de protopinas (Esquema 4.12) siempre que la etapa de hidroborcación fuese suficientemente regioselectiva.

Esquema 4.12: Secuencia sintética de protopinas



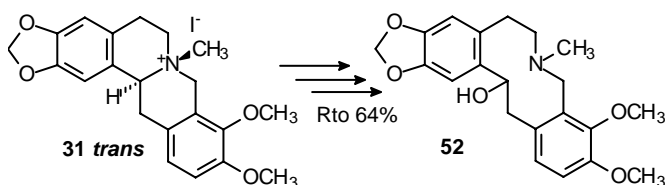
4.2.3.1. Hidroboración de 3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*c*] [1,3]benzodioxolo[5,6-*g*]azecina (**50**)

Al objeto de funcionalizar la posición 14 se ha llevado a cabo la hidroboración de **50** (sin su aislamiento) con $\text{BH}_3\text{:THF}$ empleando THF seco como disolvente. La disolución se torna incolora transcurrido un breve periodo de tiempo, y el análisis por ^1H -RMN confirma la formación de un único producto de hidroboración. Todos los intentos de aislamiento del borano formado han sido infructuosos, en todos los casos se han obtenido mezclas de producto resultantes de la descomposición del borano inicial. De igual forma los intentos de estabilización por formación del catecolborano o del dioxaborolano han sido ineficaces.

Por todo ello, se ha procedido a la oxidación directa del crudo de hidroboración al objeto de aislar productos estables y así evaluar la posición, C-13 o C-14, donde había tenido lugar el proceso de hidroboración.

4.2.3.2. Síntesis de dihidroalocriptopina (**52**)

La oxidación del crudo de hidroboración anteriormente obtenido, con H_2O_2 en medio básico permitió tras purificación por c.c.f. preparativa el aislamiento de un único producto que se identificó como la dihidroalocriptopina (**52**) en un 64% de rendimiento a partir de la sal inicial.

Esquema 4.13: Secuencia sintética de alocriptopina (**52**)

El espectro de IR de **52** presenta una banda intensa a 3450 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo presente en la molécula.

Los espectros de RMN son similares a los de la dihidroprotopina (**25**) y dihidrocoulteropina (**26**) obtenidas por reducción directa de las correspondientes protopinas (Ver Apartado 3.5.1) y en las que el grupo hidroxilo está situado de forma inequívoca en C-14. En el espectro de ^1H -RMN las señales más significativas son el sistema ABX de H-13, H-13' y H-14 encontrándose muy desapantallado éste último por el efecto del hidroxilo geminal, así como el apantallamiento del NMe típico de este tipo de esqueletos.

Destacamos en la siguiente tabla los datos de RMN más significativos que evidencian la estructura del alcohol **52** obtenido.

Tabla 4.2: Datos espectroscópicos de dihidroprotopinas

RMN	25	26	52
H-14	5.26 d, $J=7.5$	5.17 d, $J=7.3$	5.31 d, $J=7.3$
H-13	3.48 d, $J=14.0$	3.54 d, $J=14.4$	3.41 d, $J=14.1$
H-13'	2.66 dd, $J=14.0, 7.5$	2.99 dd, $J=14.0, 7.3$	2.65 dd, $J=14.1, 7.3$
C-13	46.8	46.1	46.9
C-14	71.0	71.9	71.0

δ (ppm) J (Hz); Disolvente CDCl_3

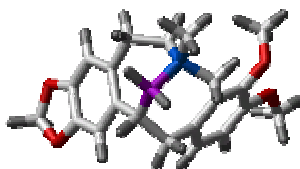
Por espectrometría de masas no se observa el ion molecular, pero si distinguimos la pérdida de 18 uma (m/z 353 uma, 12%), el pico base corresponde al ion ortoquinodimetano del anillo D, estando presente asimismo el fragmento isoquinolínico.

Es destacable que los intentos de acetilación de este derivado conducen de forma exclusiva a la correspondiente sal de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31 trans**), confirmando así la posición de este grupo en la estructura. Asimismo, experimentos de HMBC corroboran la funcionalización en C-14 de forma exclusiva. En ningún momento se aislaron otros derivados resultantes de la hidrobioración en posición 13.

El aislamiento y caracterización de **52** indica que la etapa de hidrobioración se ha llevado de forma regioselectiva en la posición 14 de la *trans-N*-metil azecina **50**. Esta regioselectividad se puede basar en la formación inicial de un complejo aminoborano que sufre posteriormente la hidrobioración de forma intramolecular. El correspondiente biciclo inicial está más favorecido en el caso de que se formen dos anillos fusionados de 7 miembros (1-aza-11-bora biciclo[4,4,1]-undecano) que en caso de fusión de dos anillos de 6 y 8 miembros (1-aza-11-bora biciclo[5,3,1]-undecano).

En la siguiente figura representamos una modelización molecular del aminoborano que debe formarse en la reacción.

Figura 4.4: Complejo inicial de aminoborano



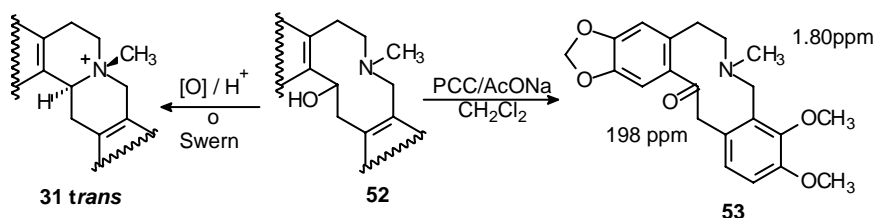
4.2.3.3. Obtención de alocriptopina (**53**)

La oxidación de las dihidroprotopinas debe realizarse en ausencia de medio ácido debido a la facilidad de ciclación intramolecular para dar el esqueleto de berbinas. Los intentos de oxidación del dihidroderivado **52** con DMSO y distintos activadores fueron ineficaces. Bajo condiciones de Swern, a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en presencia de trietilamina el producto obtenido tras elaboración fue la correspondiente sal de (\pm)-*trans-N*-metil canadinio (**31 trans**).

Cuando se llevó a cabo la oxidación de este dihidroderivado **52** con PCC en CH_2Cl_2 seco bajo atmósfera inerte observamos de nuevo como el proceso de ciclación transanular compite de forma efectiva con la oxidación del resto hidroxílico. Sin embargo, la presencia en el medio de reacción de AcONa y tamiz

molecular¹⁴ nos dio el esqueleto de protopina obteniéndose alocriptopina (**53**) como un sólido blanco cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos.¹⁵

Esquema 4.14: Oxidación de **52**



La secuencia sintética completa de obtención de alocriptopina (**53**) a partir de (\pm)-canadina (**29**) posee un rendimiento excelente debido a la ausencia de reacciones secundarias que permiten llevar a cabo todo el proceso sin necesidad de purificaciones intermedias. Este procedimiento es, en principio, igualmente aplicable a cualquier otra tetrahidroprotoberberina 2,3-disustituida cuya sal de configuración *trans* se puede obtener de forma diastereoselectiva por yodometilación a baja temperatura, y constituye una alternativa adecuada para la obtención de protopinas marcadas isotópicamente en el grupo *N*-metilo.

Basándonos en esta secuencia sintética consideramos interesante abordar la síntesis de análogos de protopinas modificados en el resto alquílico unido al nitrógeno al objeto de comparar su actividad biológica con aquella obtenida para los derivados naturales.

Por ello abordamos la síntesis de sales de berbinio *N*-benciladas para su transformación posterior en protopinas con diferentes sustituyentes sobre el nitrógeno.

¹⁴ a) Tanahashi, T.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1113 b) Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M.; Pérez-Encabo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1817

¹⁵ Guinaudeau, H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 237

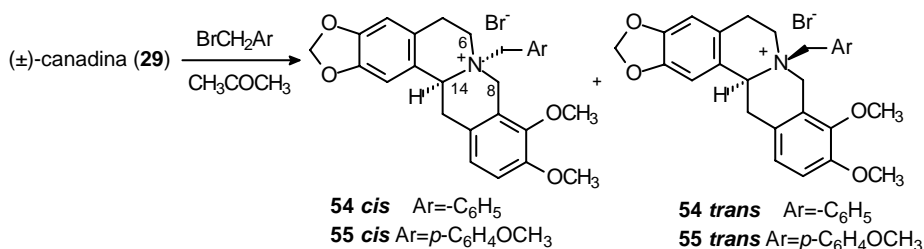
4.2.4. Eliminación de Hofmann en sales de *N*-bencil canadino. Competencia con transposición de Stevens

4.2.4.1. Síntesis de los bromuro de *N*-bencil (54 *cis* y *trans*) y *N*-parametoxibencil canadino (55 *cis* y *trans*)

Cuando (\pm)-canadina (**29**) se trata con bromuro de bencilo en acetona a temperatura ambiente se obtienen las correspondientes sales *N*-benciladas **54** en una relación *cis/trans* 8:1 ($^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción). La menor solubilidad del isómero *trans* hace que precipite del medio de reacción facilitando así su aislamiento. El isómero *cis* se purifica mediante cromatografía en columna.

Esta relación entre los isómeros **54 cis/54 trans** difiere notablemente con la obtenida en la *N*-metilación de (\pm)-canadina en donde el isómero mayoritario es el de configuración *trans* (relación *cis:trans* 1:4). Este hecho puede atribuirse a factores de tipo estérico que promueven el predominio de la sal cinéticamente más favorable, debido a la mayor accesibilidad del par electrónico del nitrógeno en la conformación *cis* de la berbina de partida.

Esquema 4.15: Sales de *N*-bencil- y *N*-parametoxibencil canadino



Cuando se lleva a cabo la reacción de (\pm)-canadina con bromuro de *parametoxibencilo*, se obtienen las correspondientes sales **55** pero en una relación *cis/trans* 4:1. Las características predominantemente cinéticas de esta alquilación hacen que el uso de un reactivo más blando, incremente la formación del isómero *trans* termodinámicamente más estable con respecto a la *N*-bencilación.

La caracterización de los compuesto se ha realizado en base a sus datos espectroscópicos. Las técnicas de RMN bidimensionales ($^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$ y $^1\text{H}, ^{13}\text{C-HMQC}$) nos

han permitido realizar la asignación completa de hidrógenos y carbonos. La determinación de la estereoquímica relativa de cada compuesto se ha hecho teniendo en cuenta los valores de los desplazamiento químicos de los átomos que indicamos en la siguiente tabla, y que son los más afectados por el cambio configuracional.

Tabla 4.3: Datos más significativos de sales de *N*-bencil o *N*-parametoxibencil canadino

Sales	C-8	C-6	C-14	C-13	<i>N</i> -CH ₂ Ar	H- α	H- α'	H-14
54 trans	57.4	56.2	67.3	29.2	52.0	4.09	4.05	5.68 dd <i>J</i> =11.7, 5.3
54 cis	53.6	49.5	62.7	33.2	62.4	5.46	5.05	5.27 dd <i>J</i> =8.9, 6.0
55 trans	56.7	55.9	66.8	29.0	51.5		4.03	5.59 dd <i>J</i> =12.5, 5.8
55 cis	53.4	49.6	62.4	33.3	62.4	5.33	4.94	5.12 dd <i>J</i> =9.3, 6.0

δ (ppm) *J* (Hz); Disolvente, Sales *trans*: CDCl₃/TFA; *cis*: CDCl₃

Tal como se puede observar en la tabla, la tendencia de los valores al comparar las sales de configuración *cis* y *trans* es idéntica que en el caso de las sales *N*-metiladas de berbinas (Ver Tabla 3.4 y Figura 3.3). Así, en ambos casos las sales de configuración *cis* presentan un desplazamiento químico menor para los carbonos endocíclicos directamente unidos al nitrógeno (C-6, C-8 y C-14) que en el caso de las sales *trans*. El desplazamiento químico del C-6 mantiene unos valores muy constantes en todas las berbinas *N*-benciladas (sales) dependiendo únicamente de la configuración de la sal. Sin embargo el valor de C-8 se va a ver afectado por el modelo de sustitución en el anillo D y el valor de C-14 por la existencia o no de sustituyente en C-1.

Al igual que en las sales *N*-metiladas, el efecto estérico del sustituyente sobre el nitrógeno produce apantallamiento de C-13 en las sales de configuración *trans*. Este efecto se aprecia de igual forma en el carbono del metileno bencilico.

En el espectro de ^1H -RMN se aprecia que los hidrógenos de este metileno son diastereotópicos con una diferencia de desplazamiento químico más apreciable en el caso de configuración *cis*.

En la siguiente tabla indicamos los datos de RMN más útiles para la asignación de la configuración *cis/trans* en sales de *N*-bencil berbinas.

Tabla 4.4: Datos de RMN vs. configuración en sales de *N*-bencil berbinas

	Sales <i>N</i> -CH ₂ -aril canadino δ (ppm)			
	C-6	C-13	<i>N</i> -CH ₂ -Ar	<i>N</i> -CH ₂ -Ar
<i>cis</i>	49	33	62	~5.4 (1H), ~5.0 (1H)
<i>trans</i>	56	29	52	~4.0 (2H)

4.2.4.2. Eliminación de Hofmann en bromuros de *N*-bencil canadino. Obtención de 56 y 57

Con la experiencia adquirida al realizar el estudio de la eliminación de Hofmann sobre las sales de *N*-metil canadino **31**, aplicamos a las sales *N*-benciladas **54**, **55** las condiciones idóneas que nos permitiese obtener el producto de eliminación-13,14, para su posterior funcionalización a protopinas.

La mayor disponibilidad de las sales *N*-benciladas de configuración *cis*, hizo que estudiáramos inicialmente la reacción sobre estos sustratos.

Así al hacer reaccionar a temperatura ambiente el bromuro de **54 cis** con una suspensión de HNa y DMSO y utilizando como disolvente benceno apreciamos al cabo de cinco horas que la reacción había finalizado. El espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción presentó las siguientes características:

-Ausencia de señales en la zona de 5.7 a 4.5 ppm, lo que nos indicaba claramente que no quedaba producto de partida (el H-14, y los dos sistemas AB de los H-8, H-8' y H- α , H- α' se aprecia en esta zona) y que no se había formado el producto de eliminación-5,6 (los hidrógenos del vinilo terminal también aparecen en esta zona).

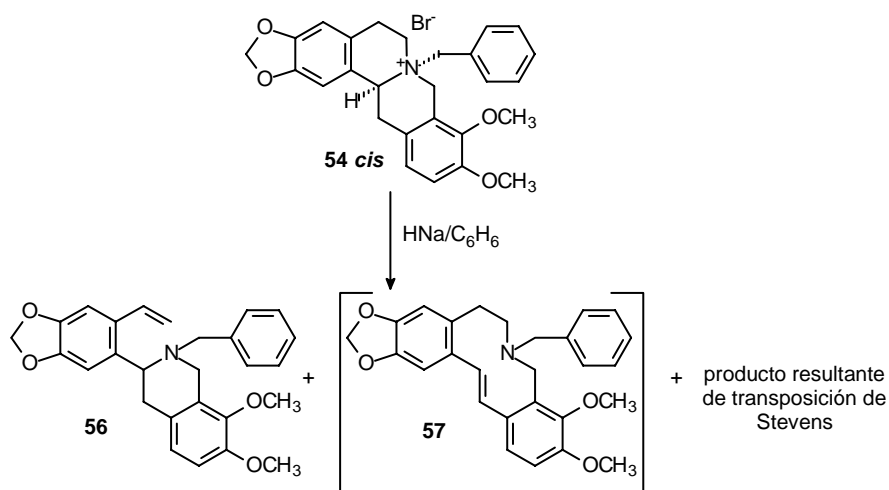
-Cuatro señales de metoxilos y una zona compleja entre 3.5 y 2.5 ppm.

-Una zona aromática difícil de interpretar pero en la que se aprecia de forma mayoritaria dos dobletes a 7.10 y 6.50 con una $J=16.4$ Hz correspondientes a un *trans* estilbénico.

Todo ello nos indicaba la presencia de dos productos, siendo el mayoritario el derivado resultante de la β -eliminación de H-13, **57**, de acuerdo con sistema vinílico AB con configuración *trans*. El segundo producto ha sido identificado posteriormente como el resultante de una transposición de Stevens, **62**, y que se describirá en el Apartado 4.2.6.2.

Cuando la sal anterior se trata con HNa en benceno en ausencia de DMSO como codisolvente, el sistema no evoluciona a temperatura ambiente, debido a la baja solubilidad de la sal en este disolvente. Sin embargo cuando se calienta a reflujo al cabo de 15 horas de reacción, el análisis del crudo por $^1\text{H-RMN}$ nos indica la formación del producto de β -eliminación en H-5, **56**, en adición a los obtenidos anteriormente, el de β -eliminación en H-13, **57**, y el de transposición. La relación aproximada entre ellos obtenida de integración en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ es de 10:75:15 respectivamente.

Esquema 4.16: Competencia entre eliminación de Hofmann y transposición de Stevens



El derivado **56** se aisló tras purificación por cromatografía en columna, y se caracterizó fácilmente por $^1\text{H-RMN}$ ya que presenta entre las señales más significativas tres sistemas de espines muy bien resueltos; el sistema vinílico (δ 7.20 dd , 5.49 d y 5.19 d), y los sistemas ABX (δ 3.95 dd , 3.05 d y 2.85 d), y AB (δ 4.09 d , 3.34 d) del anillo de tetrahydroisoquinolina.

Cuando la sal de configuración *trans*, **54 trans**, se trata con HNa, DMSO y benceno en las condiciones antes descritas, después de tres horas de reacción, la espectroscopía de $^1\text{H-RMN}$ indica la formación prácticamente cuantitativa de la dibenzoazecina **57**. Sin embargo los intentos de aislamiento de esta fueron infructuosos debido a la alta velocidad del proceso de ciclación *trans* anular.

Este comportamiento de ambas sales se confirmó igualmente con los bromuros *cis* y *trans* de *N-parametoxibencil* canadino.

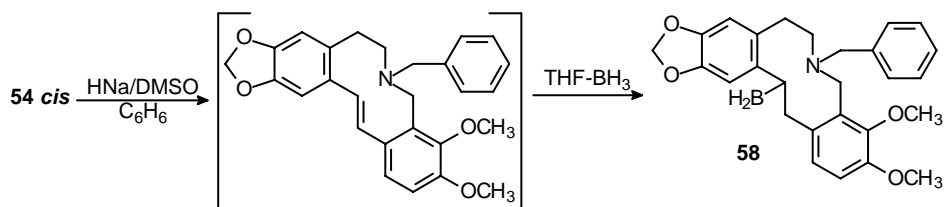
Aunque tenemos optimizadas las condiciones para la formación del derivado resultante de la β -eliminación de H-13, **57**, ante la imposibilidad de su aislamiento decidimos llevar a cabo el proceso de hidroborcación sin aislamiento previo, mimetizando así el procedimiento seguido para las sales *N*-metiladas.

4.2.5. Síntesis de *N*-bencil-*N*-norprotopinas vía eliminación de Hofmann en sales de *N*-bencil canadino.

4.2.5.1. Aislamiento de los 14-boranil derivados **58** y **59**

El crudo de reacción obtenido cuando el bromuro de *N*-bencil canadino **54 cis** se trata con HNa/C₆H₆/DMSO en las condiciones antes descritas para dar el producto de eliminación **57**, se somete a hidroborcación con THF-BH₃. Después de 30 minutos de reacción el análisis por $^1\text{H-RMN}$ muestra un crudo muy limpio con la presencia de un único producto de hidroborcación.

Esquema 4.17: Síntesis de boranilderivado **58**



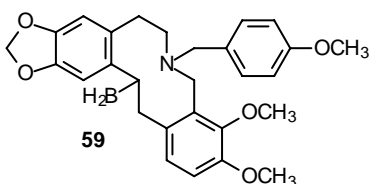
Este boranil derivado a diferencia del 14-boranil derivado de dihidroalocriptopina, es mucho más estable de tal modo que pudo ser aislado por c.c.f. preparativa aunque con considerable pérdida de rendimiento (42%). Se caracterizó como (\pm)-*N*-bencil-14-boranil-14-desoxi-*N*-nordihidroalocriptopina (**58**).

Su espectro de masas aunque muestra los picos isotópicos correspondientes a la presencia de boro, no es muy significativo ya que presenta poca fragmentación dando como pico base el ión correspondiente al fragmento bencilico.

Es de interés su espectro de ^1H -RMN ya que muestra una zona alifática muy bien resuelta a pesar de poseer un anillo de diez miembros. Cabe destacar el apantallamiento de H-14 a 2.12 ppm debido al efecto del boro. De igual forma el ^{13}C -RMN muestra C-14 muy apantallado a 38.3 ppm y anheado.

A fin de disponer de más datos sobre los boranil derivados y siguiendo la misma metodología se aisló el (\pm)-14-boranil-*N*-*parametoxibencil*-14-desoxi-*N*-nordihidroalocriptopina (**59**) que posee características espectroscópicas muy similares al anterior.

Figura 4.5: Boranil derivado **59**

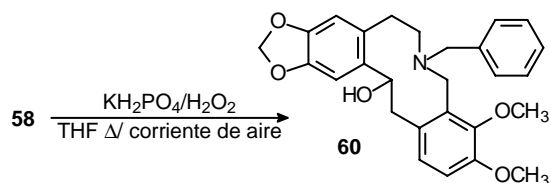


4.2.5.2. Síntesis de (\pm)-*N*-bencil-*N*-nordihidroalocriptopina (**60**)

La oxidación del 14-boranil derivado **58** requirió condiciones algo más fuertes (Esquema 4.18) que en el caso de su análogo metilado, debido a su estabilidad adicional, siendo necesario corriente de aire para completar la reacción. Tras purificación se aisló el dihidroderivado correspondiente **60** como sólido blanco en buen rendimiento. Su espectro de masas presenta un ion molecular m/z 447 una de baja intensidad y como pico base del espectro el correspondiente fragmento bencilico. Una de las fragmentaciones más intensas correspondió al ión

ortoquinodimetano resultante de la retro Diels-Alder, tal como ocurre en las dihidroprotopinas.

Esquema 4.18 : Síntesis de dihidroderivado **60**



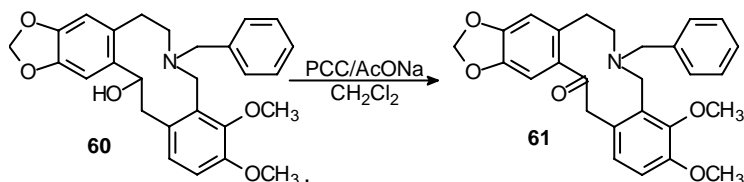
La espectroscopia de ^1H -RMN muestra en la zona alifática dos sistemas AB debido a los hidrógenos de C-8 y C- α y asimismo la presencia de un sistema ABX correspondiente a los hidrógenos H-14, H-13 y H-13' (δ 5.41d, 3.81d, 2.72dd ppm respectivamente). La asignación completa de la estructura se hizo en base a los experimentos de HMBC y HMQC, de esta forma se confirma la posición del grupo hidroxilo sobre el C-14 debido a la correlación a tres enlaces presente entre H-14 y C-1.

Tabla 4.5: Asignación completa de **60**

	¹ H-RMN (400 MHz)	Correlación HMBC (J ²)	Correlación HMBC (J ²)	Correlación HMQC (J ¹)
H-2', H-6' (Bn)	6.9-6.7	C-4'	C-3'	128.8
H-3', H-5' (Bn)	7.2-7.0	C-1'	C-2', C-4'	127.9
H-4' (Bn)	6.9-6.7		C-3'	126.5
H-1	7.11	C-3, C-14	C-2	105.4
H-12	6.92	C-8a, C-10, C-13		126.7
H-11	6.73	C-9, C-12a	C-10, C-12	110.2, 110.1
H-4	6.50	C-2, C-5	C-3	
OCH ₂ O	5.93	C-2, C-3		100.7
H-14	5.41	C-4a, C-12a, C-1	C-13	70.3
H-8	4.13	C-6, C-α, C-9, 12a	C-8a	49.6
H-8'	3.89	C-α, C-9, 12a	C-8a	
OCH ₃ (C-9)	3.83	C-9		55.8
OCH ₃ (C-10)	3.76	C-10		60.7
H-α	3.63	C-6, C-8, C-2'	C-1'	58.3
H-α'	3.29	C-6, C-8, C-2'	C-1'	
H-13	3.81			46.9
H-13'	2.72	C-8a, C-12	C-14	
H-6	2.70			55.8
H-6'	2.60			
H-5	3.09			33.2
H-5'	2.39	C-4		

4.2.5.3. Síntesis de *N*-bencil-*N*-norallocriptopina (**61**)

El hidroxiderivado anterior **60** se oxidó al correspondiente derivado de protopina **61** utilizando PCC en CH₂Cl₂ en presencia de AcONa. Después de 2.5 horas de reacción se obtiene *N*-bencil-*N*-norallocriptopina con un rendimiento del 60%.

Esquema 4.19: Síntesis de *N*-bencil-*N*-norallocriptopina (**61**)

El aislamiento de este derivado demuestra la utilidad de esta metodología en la obtención de protopinas con diferente funcionalización en el nitrógeno.

En un trabajo posterior aplicaremos esta metodología para la obtención de protopinas con distinto modelo de sustitución en los anillos aromáticos y en particular a aquellas que presentan sustituyentes adicionales en C-1.

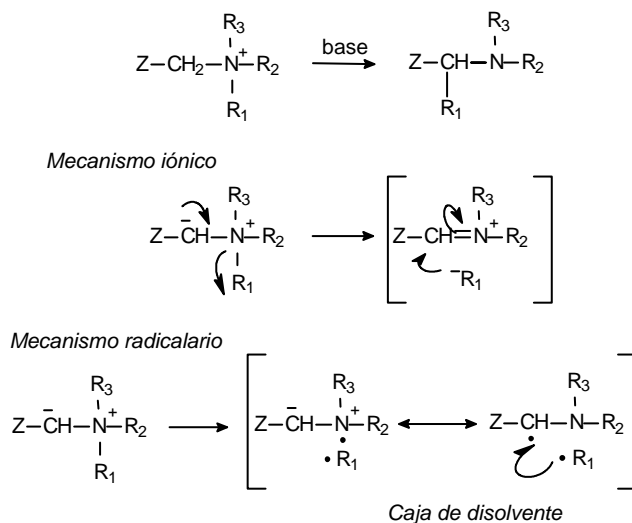
4.2.6. Transposición de Stevens. Síntesis estereoespecífica de *8*-bencil- y *8*-parametoxibencilcanadina

Tal como se indicó en el Apartado 4.2.4, al llevar a cabo la eliminación de Hofmann con las sales *N*-benciladas de canadina se aisló un producto secundario que competía con los procesos de β -eliminación. Este producto representó un problema adicional en la reactividad de las sales *N*-benciladas que no se observó en el caso de los análogos *N*-metilados, y se caracterizó como un derivado resultante de la transposición de Stevens.

4.2.6.1. Aspectos Generales

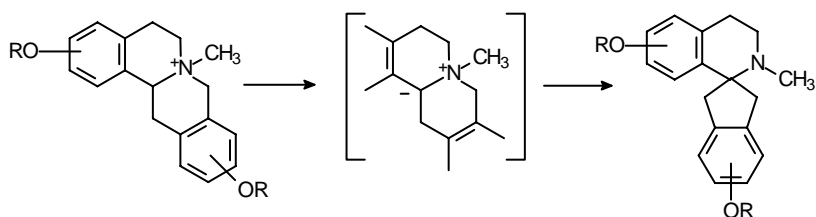
De forma general una sal de amonio cuaternaria que contenga hidrógenos ácidos en α al nitrógeno al tratarla con base fuerte puede dar lugar a la transposición de Stevens. Esta reacción se lleva a cabo por pérdida del protón ácido, generación de un iluro de nitrógeno intermedio y posterior transposición. Dos mecanismos son generalmente admitidos para esta transposición, bien por formación de un par iónico o a través de un mecanismo de radicales libres, en ambos casos las especies formadas permanecen en el interior de una caja de disolvente.

Esquema 4.20: Transposición de Stevens



Aunque en las reacciones llevadas a cabo sobre las sales *N*-metiladas (**31** *cis* o *trans*) en ningún momento hemos observado la competencia con los procesos de eliminación, la literatura indica que la formación de espirocompuestos tiene lugar a partir de estos derivados por tratamiento con reactivos organometálicos o bases fuertes.¹²

Esquema 4.21: Transposición de Stevens en sales *N*-metiladas¹²

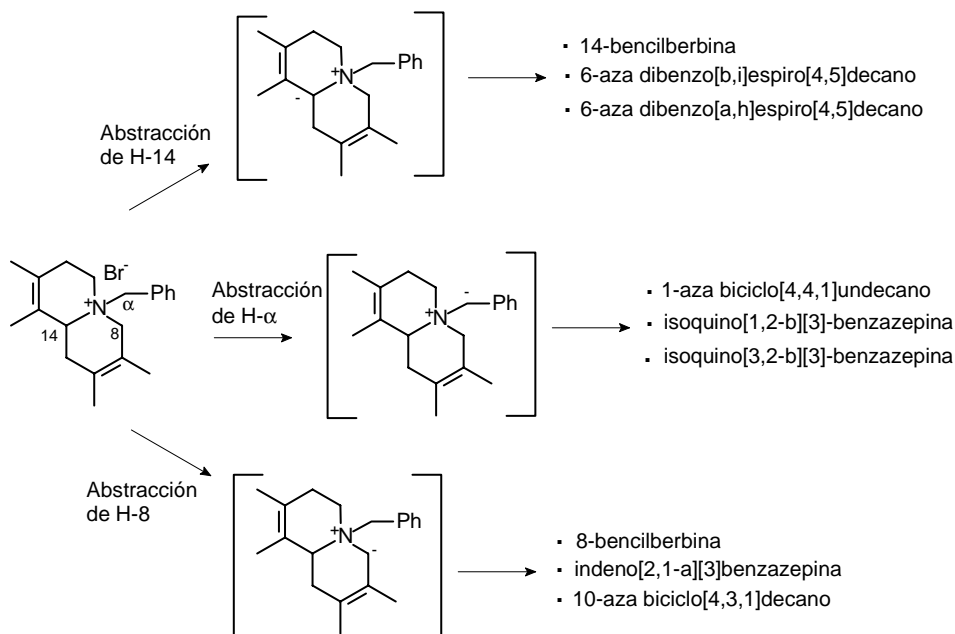


4.2.6.2. Transposición de Stevens en sales de *N*-bencil berbinios

En el caso de las sales *N*-benciladas de berbinas la pérdida de proton puede tener lugar, en principio, en cualquiera de las posiciones ácidas de éstas, siendo posible la formación de tres iluros de nitrógeno distintos.

Estos iluros se han representado en el Esquema siguiente ilustrando los posibles productos de transposición generados tras la migración 1,2.

Esquema 4.22: Posibles esqueletos formados por transposición de Stevens



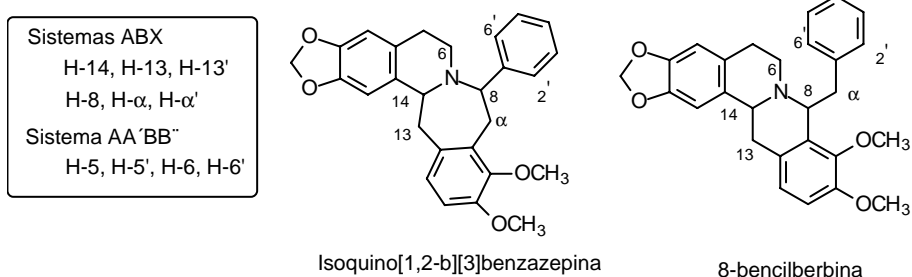
La generación del iluro en C-14 daría lugar a 14-bencilberbinas o a espirobencilisoquinolinas tras la migración. El iluro generado por pérdida de H- α daría lugar a isoquinobenzazepinas o derivados de 1-aza biciclo[4,4,1]undecano. Alternativamente el sistema podría evolucionar a berbinas 8-sustituidas, a indenobenzazepinas o derivados de 1-aza biciclo[4,3,1]decano por generación del iluro sobre C-8.

En nuestro caso, el espectro de ^1H -RMN del compuesto aislado (Apartado 4.2.4.2, *Stevens*) al llevar a cabo la eliminación de Hofmann del bromuro de (\pm)-*cis*

N-bencil canadinio (**54 cis**) no aporta información definitiva sobre su estructura. Se aprecia un alto solapamiento de las señales en la zona alifática, sin embargo, el espectro de H,H-COSY revela la existencia de tres sistemas de espines: dos sistemas ABX y otro AA'BB'.

Entre las posibles estructuras derivadas de la transposición de Stevens tan solo los esqueletos de isoquino[1,2-b][3]benzazepina o de 8-berbinas presentan estos tres sistemas de espines como se indica a continuación.

Figura 4.6: Posibles esqueletos del producto de transposición



La asignación de todos los carbonos[#] del compuesto aislado se ha realizado por medio de espectroscopía de correlación heteronuclear en fase inversa (HMQC y HMBC), Tabla 4.6. Así la presencia de un metileno (H- α , H- α') cuyo carbono presenta una correlación a tres enlaces con los protones H-2' y H-6' en el espectro de HMBC nos ha permitido confirmar la formación de la 8-bencilcanadina (**62**) (Ver pag. 117).

Por otro lado la pérdida de 91 uma en espectrometría de masas para dar el ion m/z 338 como pico base de espectro está de acuerdo con la presencia de un sustituyente bencilo alfa al nitrógeno.

[#] La numeración que indicamos para la asignación de los protones y carbonos no sigue las normas IUPAC, pero se ha mantenido la misma que en berbinas al objeto de facilitar su correlación.

Tabla 4.6: Correlación heteronuclear J^1, J^2 y J^3 de **62**

	$^1\text{H-RMN}$ (750 MHz)*	Correlación HMBC (J^3)	Correlación HMBC (J^2)	Correlación HMQC (J^1)
H-2', H-6' (Bn)	7.34	C- α , C-4'	C-3', C-5'	129.4
H-3', H-5' (Bn)	7.24		C-2', C-4'	127.9
H-4' (Bn)	7.16		C-3'	125.8
H-11	6.78	C-9, C-12a	C-10, C-12	111.7
H-12	6.78	C-8a, C-13, C-10	C-12a	123.8
H-1	6.65	C-3, C-14	C-2, C-14a	106.0
H-4	6.54	C-2, C-5	C-3, C-4a	108.9
OCH ₂ O	5.90	C-2, C-3		100.6
H-14	4.41	C-1, C-6, C-4a	C-14a	50.5
H-8	4.19		C- α , C-8a	62.9
OCH ₃ (C-9)	3.90	C-9		60.5
OCH ₃ (C-10)	3.86	C-10		56.0
H- α	3.03	C-2', C-6'	C-8, C-1'	40.6
H- α'	2.92	C-2', C-6'	C-1'	
H-6	2.90			46.8
H-6'	2.54			
H-13, H-13'	2.80	C-12, C-8a	C-14, C-12a	31.9
H-5	2.78		C-4a	30.0
H-5'	2.54			

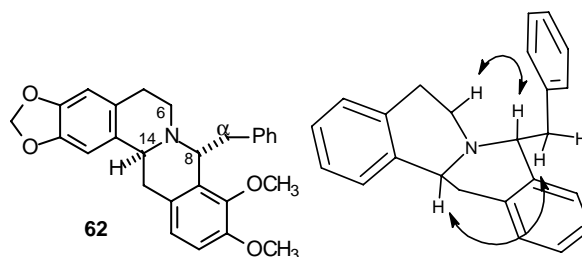
*Espectro realizado en aparato Bruker de la Universidad de Santiago de Compostela

En este compuesto el protón H-14 presenta un desplazamiento químico de 4.41 ppm ($J=10.3$ y 6.1 Hz) y los carbonos C-6 y C-13 a 46.8 y 31.9 ppm respectivamente. Todos estos valores se pueden asociar a la presencia, de forma mayoritaria, de una conformación de *cis* B/C-quinolizidina, donde posiblemente el efecto γ gauche y factores anisotrópicos se asocian cooperativamente para disminuir el valor de C-14 a un desplazamiento químico de 50.5 ppm.

Para establecer la configuración relativa de H-14 y H-8 se han realizado experimentos de detección bidimensional de efecto nOe (H,H-NOESY). El

resultado más relevante fue la existencia de efecto nOe entre H-8 y uno de los H-6 (2.54 ppm) y entre H-14 con uno de los H- α . Estos datos son consistentes con una relación *cis* entre H-14 y el resto bencilo.

Figura 4.7: Efecto nOe en 8-bencilcanadina (**62**)



La obtención de forma diastereoespecífica de la 8-bencilberbina de configuración relativa *cis* entre el hidrógeno H-8 y el resto bencilo hace pensar que la reacción tiene lugar por formación inicial del iluro en posición 8 y posterior transposición del resto bencilo.

4.2.6.3. Bencilberbinas en la naturaleza

La teoneberina¹⁶ fue la primera 8-bencilberbina aislada de fuente natural y se obtuvo de esponjas marinas del género *Theonella* presentando en su estructura átomos de bromo adicionales. Posteriormente se han descrito una decena de este tipo de alcaloides aislados de plantas. Así los aislados de *Aristolochia gigantea*¹⁷ y *Aristolochia constricta*¹⁸ responden a la estructura general representada en la Figura 4.8. En ellos el hidroxilo de la posición 10 está generalmente en forma de glicósido y se han aislado tanto estereoisómeros *cis* como *trans*. Este mismo modelo de sustitución presentan dos alcaloides aislados de *Gnetum parvifolium*.¹⁹

¹⁶ Kobayashi, J.; Kondo, K.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Mikami, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6680

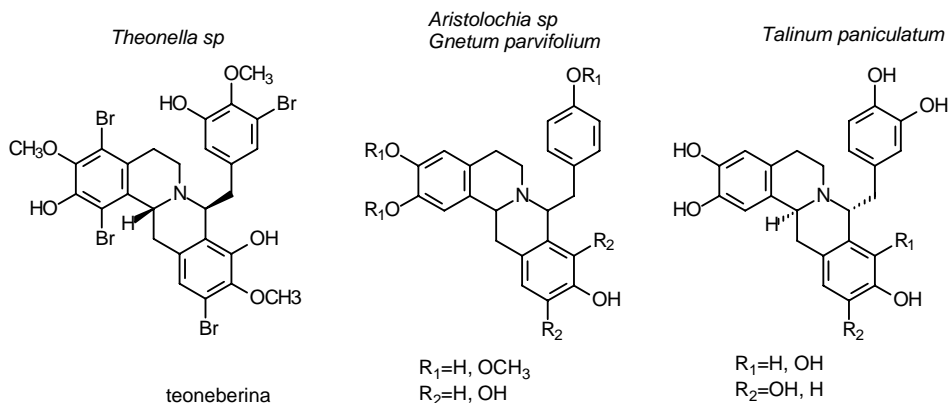
¹⁷ a) Lopes, L. M. X. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4005, b) Lopes, L. M. X., Humpfer, E. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 431

¹⁸ Rastrelli, L.; Capasso, A.; Pizza, C.; De Tommasi, N. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1065

¹⁹ Xu, Q.; Lin, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1025

Dos derivados con seis hidroxilos fenólicos han sido aislados de las raíces de *Talinum panisulatum*²⁰ comúnmente llamado "Ginseng Java".

Figura 4.8: Bencilberbinas en la naturaleza



El aislamiento de estos alcaloides nos hizo reexaminar el tratamiento de las sales *N*-benciladas al objeto de optimizar la formación de los 8-bencil derivados.

4.2.6.4. Optimización de las condiciones de obtención de las 8-bencilcanadina. Síntesis de 62, 63, 64 y 65

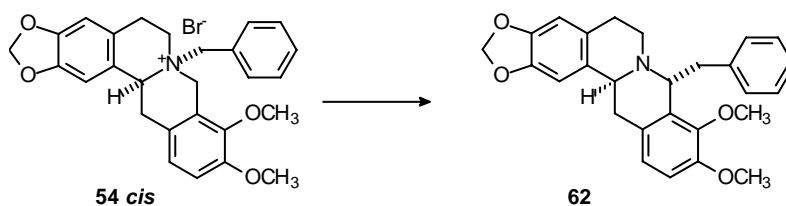
Esencialmente al tratarse de una reacción donde la generación de un iluro de nitrógeno es la etapa inicial es posible que el empleo de disolventes polares incremente su estabilidad favoreciendo este proceso frente a la eliminación.

Al objeto de evaluar la influencia del disolvente y de la base sobre la reacción realizamos un barrido de condiciones experimentales que nos permitieran determinar aquellas más favorables para la formación del producto de transposición de Stevens. Las conclusiones principales de este estudio nos permitieron establecer que en presencia de disolventes polares y bases fuertes y voluminosas el producto resultante de la transposición de Stevens se ve altamente favorecido. Este resultado era de esperar teniendo en cuenta que se trata de una reacción donde la generación del iluro de nitrógeno es la etapa clave.

²⁰ Shimoda, H.; Nishida, N.; Ninomiya, K.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Heterocycles* **2001**, 55, 2043

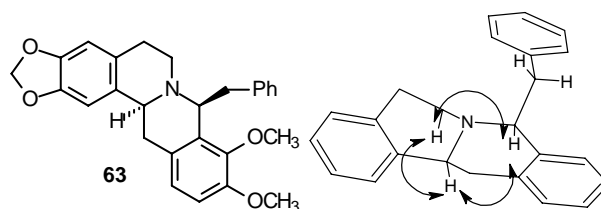
Así, al llevar a cabo la reacción con el bromuro de (\pm)-*cis*-*N*-bencil canadino (**54 cis**) en DMSO usando dimsil sodio como base se comprueba que al cabo de 5 horas a temperatura ambiente se obtiene un crudo de reacción en el que se observa por $^1\text{H-RMN}$ un único producto cuyos datos espectroscópicos coinciden con (8*R*,14*S*)(8*S*,14*R*)-8-bencilcanadina (**62**) anteriormente descrita. Tras purificación por cromatografía se aísla en un rendimiento del 45%, apreciándose pérdida de rendimiento debido a procesos de oxidación.

Esquema 4.23: Síntesis de la 8-bencilberbina **62**



Cuando esta misma reacción se lleva a cabo con bromuro de (\pm)-*trans*-*N*-bencil canadino (**54 trans**) el producto obtenido presentó un espectro de masas con idénticas fragmentaciones a la 8-bencilberbina **62** anteriormente descrita. Sin embargo, su espectro de $^1\text{H-RMN}$ presenta una zona alifática bastante más resuelta donde fácilmente se asignaron los dos sistemas ABX por espectroscopía de correlación homonuclear (H,H-COSY). Esto nos llevó a pensar que el derivado obtenido debía ser el epímero en C-8 del compuesto **62**, por lo que le asignamos la estructura de (8*S*,14*S*)(8*R*,14*R*)-8-bencilcanadina **63** donde el sustituyente bencilico y el H-14 se encuentran en una configuración relativa *trans*.

Figura 4.9: Efecto *nOe* en 8-bencilcanadina (**63**)



Por otro lado los anillos B y C presentan una conformación preferente de B/C *trans* quinolizidina de acuerdo con los datos de RMN para H-14 (δ 3.47 ppm) y los desplazamientos químicos de los carbonos C-14, C-6 y C-13 a 58.9, 50.2 y 36.8 ppm respectivamente (Tabla 3.3). Admitiendo esta conformación preferente, la presencia de efecto nOe entre H-8, H-6 axial y H-14 confirma esta estructura.

A través de experimentos de espectroscopia de correlación heteronuclear en fase reversa (HMBC y HMQC) se realizó la asignación completa de la estructura y en la siguiente tabla se indican las correlaciones más relevantes.

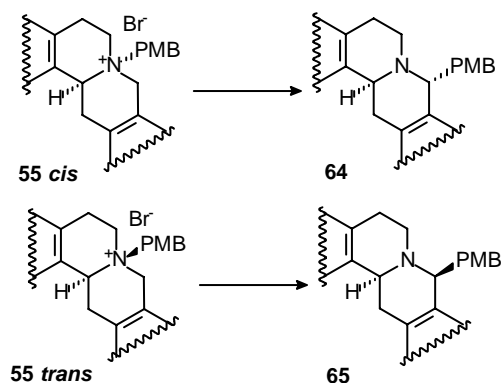
Tabla 4.7: Correlación heteronuclear J^1 , J^2 y J^3 de **63**

	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz)	Correlación HMBC (J^3)	Correlación HMBC (J^2)	Correlación HMQC (J^1)
H-2', H-6'	7.0	C- α , C-4'	C-3', C-5', C-1'	130.4
H-3', H-5'	7.05	C-1'	C-2', C-6'	127.2
H-4'	7.05	C-2', C-6'		125.5
H-11	6.72	C-9	C-12	110.3
H-12	6.71	C-13, C-10	C-12a, C-11	122.7
H-1	6.67	C-3, C-14	C-2, C-14a	105.5
H-4	6.54	C-2, C-5	C-3, C-4a	108.4
OCH ₂ O	5.86	C-2, C-3		100.6
H-14	3.47	C-4a	C-14a	58.9
H-8	4.20	C-6, C-9, C-1', C-12a	C- α , C-8a	62.0
OCH ₃ (C-9)	3.95	C-9		60.4
OCH ₃ (C-10)	3.89	C-10		55.8
H- α	3.14		C-8, C-1'	42.5
H- α'	2.95	C-2', C-6'	C-8, C-1'	
H-6	2.96	C-14, C-8, C-4a	C-5	50.2
H-6'	2.54	C-14		
H-13	2.82	C-12, C-14a	C-14, C-12a	36.8
H-13'	2.19	C-12	C-14, C-12a	
H-5	3.0	C-14a	C-6, C-4a	30.3
H-5'	2.46	C-4	C-4a	

De estos resultados se deduce que la reacción transcurre con completa estereoespecificidad. Así a partir de la sal de configuración *cis* se obtiene únicamente la 8-bencilberbina (**62**) en la que el H-14 y el sustituyente en C-8 se encuentran en configuración relativa *cis*. De igual forma si se parte de la sal *trans* se obtiene la 8-bencilberbina (**63**) de configuración *trans*.

Al objeto de confirmar este comportamiento se realizaron igualmente las transposiciones de Stevens de las sales *cis* y *trans* de *N*-parametoxibencil canadino (**55 cis** y **trans**) obteniéndose idénticos resultados.

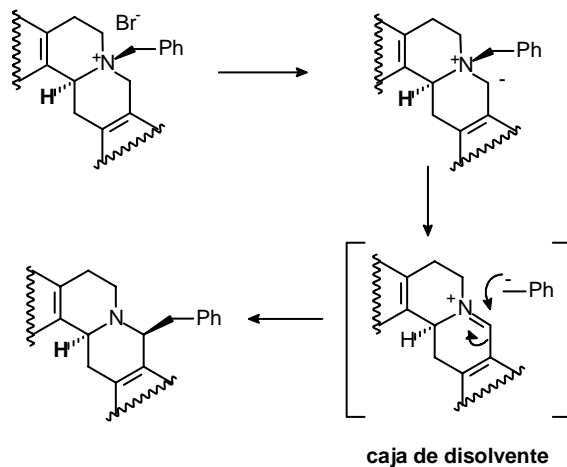
Esquema 4.24: Transposición de Stevens en sales de *N*-parametoxibencil canadina **64**, **65**



Así el derivado **55 cis** condujo bajo tratamiento con dimsil sodio a la correspondiente (8*R*,14*S*)(8*S*,14*R*)-8-*parametoxibencilberbina* (**64**) mientras que su sal diastereoisomérica (**55 trans**) da lugar a la (8*S*,14*S*)(8*R*,14*R*)-8-*parametoxibencilberbina* (**65**). Al igual que en el caso anterior la asignación configuracional y conformacional se ha llevado a cabo mediante espectroscopia de RMN (1D y 2D).

La estereoquímica observada en el proceso de transposición podría explicarse basándonos en los mecanismos ya descritos para la reacción de Stevens, que implican la formación a partir del iluro inicial de un par iónico dentro de una caja de disolvente. De esta manera la estereoquímica de la sal de partida es la que determina la configuración relativa del sustituyente en posición C-8.

Esquema 4.25: Estereoespecificidad en la transposición de Stevens



Por consiguiente podemos decir de forma general que el tratamiento de las sales de N-bencilberbinios con base puede controlarse experimentalmente, para obtener con rendimientos adecuados protopinas por medio de una eliminación de Hofmann regioselectiva o bien 8-bencilberbinas diastereoespecíficamente por simple transposición de Stevens en condiciones polares.

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Técnicas Experimentales

5.2. Aislamiento de alcaloides de *Romneya coulteri*

5.3. Reactividad de los N-óxidos de protopinas

5.4. Reactividad de protopinas con BrCN

5.5. Reactividad de protopinas con ClCO₂Et

5.6. Síntesis de (±)-estilopina (17) y (±)-1-metoxiestilopina (22)

5.7. Síntesis estereoselectiva de sales de trans NMe berbinio

5.8. Obtención de sales de N-metil berbinio

5.9. Reactividad de (±)-canadina con BrCN: Obtención de los derivados 41 (dibenzoazecina), 42 (3-arilisoquinolina), 43 (1-bencilisoquinolina)

5.10. Reactividad de (±)-canadina con ClCO₂Et. Obtención de los derivados 46 (1-bencilisoquinolina) y 47 (3-arilisoquinolina)

5.11. Eliminación de Hofmann de sales de (±)-N-metil canadinio Síntesis de alocriptopina (53)

5.12. Preparación de los bromuros de (±)-cis- y (±)-trans-N-bencil y N-parametoxibencil canadinio

5.13. Eliminación de Hofmann de sales de (±)-N-bencil canadinio. Síntesis de N-bencil-N-noralocriptopina (61)

5.14. Reacciones de transposición de Stevens de los bromuros de (±)-N-bencil y (±)-N-parametoxibencilcanadinio

5.1. Técnicas Experimentales

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H se registraron a 200, 400, 500 o 750 MHz en aparatos Bruker AC 200, Bruker ARX-400, Bruker AMX-500 o en equipo Bruker de 750 MHz de la Universidad de Santiago de Compostela.

Las frecuencias de trabajo para ^{13}C 50.3, 100.6, 125.6 y 188.6 respectivamente. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm, empleando como referencia interna los valores de desplazamientos químicos de los disolventes referidos al TMS. Los valores de las constantes de acoplamiento están expresadas en Hz y en cada caso se indica la multiplicidad de las señales como: s, sa, d, t, c, m. Con objeto de facilitar la elucidación de los espectros se emplearon allí donde fue necesario las siguientes técnicas: H,H-COSY, SEFT, CH-correlated, NOEDIFF, H,H-NOESY, HMQC y HMBC.

Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico se han obtenido en un espectrómetro Hewlett-Packard 5988A a 70 eV, por inyección directa de la muestra (DIP) o a través de un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5890A, con una columna capilar HP1 (crosslinked methyl silicone gum) de 12 m x 0.2 mm x 0.33 μm y temperatura del inyector 250°C. Se ha usado el programa: temperatura inicial y final del horno, 80 y 250°C respectivamente, velocidad de calentamiento 30°C/min. Los espectros de masas de alta resolución y los EM-FAB se han realizado en un *Kratos MS 50* (Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela) y en un espectrómetro *VG Autospec* (C.A.C.T.I. de la Universidad de Vigo). Los datos obtenidos están expresados en unidades de masa (m/z) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas respecto del pico base (100%).

Los espectros de IR están registrados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer IR-883 y en pastillas de KBr (sólidos) o en disolución de cloroformo en ventanas de KBr (aceites). En cada caso únicamente se citan las bandas de absorción más características (cm^{-1}).

Los valores de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin Elmer 241, empleando una célula de 10 cm de longitud y luz amarilla de sodio ($\lambda = 5893 \text{ \AA}$) a una temperatura de 25°C.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp en tubos capilares abiertos y están sin corregir.

La cromatografía en capa fina (c.c.f.) se ha realizado en cromatoplasmas de gel de sílice 60 F_{254} (Merck 5719). La cromatografía en capa fina preparativa se ha

llevado a cabo sobre placas preparadas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck 7747) ó sobre cromatoplasas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck 13895). Los productos se han visualizado con luz UV (254nm) o revelándolas con yodo.

Las cromatografía en columna se han realizado con gel de sílice 60 (63-200 µm, Merck 7734) en las de presión atmosférica y con gel de sílice 60 H (Merck 7736) en las cromatografías líquidas a vacío.

Las evaporaciones de los disolventes se han efectuado a temperaturas inferiores a 60°C, a presión reducida (10 a 25 mm de Hg). Cuando los disolventes tuvieron que emplearse anhidros o con elevado grado de pureza se han seguido los procedimientos habituales descritos en la bibliografía.¹

Los cálculos semiempíricos se han llevado a cabo usando el paquete de programas MOPAC 6.0. Los cálculos *ab initio* se han llevado a cabo con los paquetes Gaussian 98 o Gamess.

5.2. Aislamiento de alcaloides de *Romneya coulteri*

Romneya coulteri ha sido recolectada en la finca La Cónsula de Málaga. Las hojas una vez secas y trituradas (165 g) se extraen en un soxhlet con MeOH (1200 mL) hasta reacción negativa del test de Mayer.

Los extractos metanólicos se concentran a presión reducida y se realiza un tratamiento ácido con posterior extracción en diclorometano, obteniéndose un *Extracto A*. Su análisis por CG/EM revela la presencia mayoritaria de una 1-bencilisoquinolina, (+)-romneina (**1**). Por tratamiento de esta fracción con MeOH saturado de cloruro de hidrógeno se obtienen el hidrocloreto de romneina (1.79 g), resultando el *Extracto B* que no ha sido estudiado.

Tras el tratamiento básico de la fase acuosa ácida y extracción con diclorometano se obtiene el *Extracto C*. Mediante cristalización fraccionada de dicho extracto se aíslan coulteropina (**3**) (1.82 g) y en menor proporción protopina (**2**) (160 mg) y resultando el *Extracto D*. Por cromatografía líquida a vacío de dicho extracto se aísla 13-oxoprotopina (**4**) (10 mg).

¹ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D., *Purification of laboratory chemicals*,. Butterworth Heinemann, 1998

Finalmente la fase acuosa alcalina resultante se acidifica y se trata con reactivo de Mayer, precipitando las bases cuaternarias solubles en agua, como un complejo insoluble. Por tratamiento de una solución metanólica de dichos complejos con resina IRA 400 (Cl⁻) y posterior purificación por cromatografía en columna se aíslan por orden de elución: una sal de *N*-metil-13-oxo-berbinio (-)-coulteroberbinona (**5**) (576 mg) y una sal *N*-metilada de 1-bencilisoquinolina (+)-escholinina (**6a**) (464 mg).

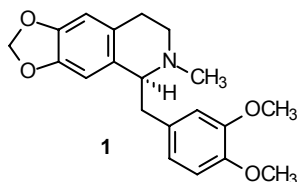
5.2.1. Caracterización de los alcaloides aislados

(+)-Romneina (**1**)

Se aísla fundamentalmente del extracto ácido (extracto A) del que se cristaliza como hidrocloreuro.

Sólido blanco de p.f. 230-231°(hidrocloreuro). [Bib.²: p.f. 224-231°C (hidrobromuro)].

[α]= +63 (c 0.5, CHCl₃), [Bib.³: [α]=+40 (c 0.26 EtOH)]



La base libre es un sólido amorfo que presenta los siguientes datos espectroscópicos:

UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃CN): 206 (4.12), 242 (3.43), 288 (3.17).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.75 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-5'), 6.65 (dd, 1H, *J*=8.0, 1.7 Hz, H-6'), 6.58 (d, 1H, *J*=1.7 Hz, H-2'), 6.51 (s, 1H, H-5), 6.24 (s, 1H, H-8), 5.84 (s, 2H, OCH₂O), 3.84 (s, 3H, 4'-MeO), 3.78 (s, 3H, 3'-MeO), 3.66 (t, 1H, *J*=6.0 Hz, H-1), 3.10 (m, 1H, H-3), 3.04 (dd, 1H, *J*=14.0, 6.0 Hz, H- α), 2.80 (dd, 1H, *J*=14.0, 6.0 Hz, H- α'), 2.80-2.60 (m, 2H, H-3', H-4), 2.55-2.45 (m, 1H, H-4'), 2.46 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 148.4, 147.2, 145.7, 145.2 (C-3', C-4', C-6, C-7), 132.3 (C-1'), 130.6 (C-8a), 127.4 (C-4a), 121.5 (C-6'), 112.7 (C-5'), 110.8 (C-2'), 108.3 (C-5), 107.8 (C-8), 100.5 (OCH₂O), 65.1 (C-1), 55.7 (2 x OMe), 46.8 (C-3), 42.7 (NMe), 41.1 (C- α), 25.8 (C-4).

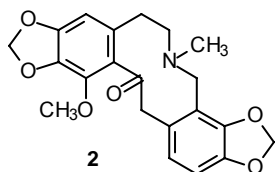
EM *m/z* (%): 341 (M⁺, 1), 190 (100).

² Stermitz, F. R.; Chen, L.; White, J. I. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1095

³ Stermitz, F. R.; Chen, L. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *17*, 1601

Coulteropina (2)

Aislada del extracto básico (extracto C) de *Romneya coulteri* por cristalización. Cristales amarillos de p.f. 169-170°C (MeOH). [Bib.²: p.f. 168-170°C (Benceno)].



UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃CN): 206 (3.85), 234 (3.30), 290 (2.90)

IR ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 1684 (ν CO), 1612, 1498, 1476 (esqueletales aromáticas).

¹H-RMN (CDCl₃-T 50°C) δ (ppm): 6.69 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, H-12), 6.59 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, H-11), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.87 (s, 4H, 2xOCH₂O), 4.00 (s, 3H, MeO), 3.9-3.4 (m, 4H, H-8, H-8', H-13, H-13'), 2.5-2.2 (m, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 2.03 (s, 3H, NMe).

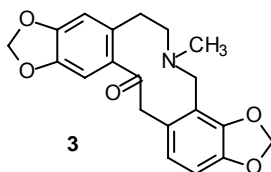
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 198.9 (C=O), 148.8, 146.1, 145.6, 140.0 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.4, 133.6, 128.8, 119.2, (C-2, C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 124.9 (C-12), 106.3, 104.9 (C-4, C-11), 100.9, 100.7 (2xOCH₂O), 59.8 (MeO), 58.0* (C-6), 51.7 (C-8), 50.0 (C-13), 41.7* (NMe), 30.4 (C-5).

EM m/z (%): 383 (M⁺, 10), 193 (19), 148 (100).

Protopina (3)

Se aísla del extracto C mediante cristalización.

Sólido amorfo blanco de p.f. 208-209°C (MeOH). [Bib.⁴ p.f. 207-208°C (MeOH)].



IR ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 1670 (ν CO).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.68 (s, 1H, H-1), 6.65, 6.62, 6.60 (tres s, 1H cada, H-4, H-11, H-12), 5.92, 5.90 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 3.90-3.45 (m, 4H, H-8, H-8', H-13, H-13'), 2.90-2.40 (m, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 1.89 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 194.8 (C=O), 147.9, 146.3, 145.9, 145.8 (C-2, C-3, C-9, C-10), 136.1 (C-4a), 132.7, 128.9 (C-12a, C-14a), 125.0 (C-12), 117.8 (C-8a),

* Cuando el espectro se realiza a 50°C las señales ancheadas colapsan a singletes

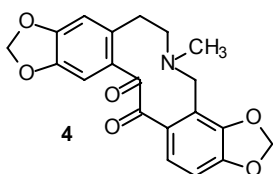
⁴ Guinaudeau, H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 237

110.4, 108.1, 106.7 (C-1, C-4, C-11), 101.1, 100.8 (2xOCH₂O), 57.7 (C-6), 50.7 (C-8), 46.4 (C-13), 41.4 (NMe), 31.7 (C-5).

EM *m/z* (%): 353 (M⁺, 1), 148 (100).

13-oxoprotopina (4)

Se aísla de la cromatografía en columna del extracto básico, una vez separado de él por cristalización coulteropina y protopina.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-12), 7.2 (s, 1H, H-1), 6.85 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, H-11), 6.65 (s, 1H, H-4), 6.05 y 5.95 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 4.2-2.5 (m, 6H), 2.25 (s, 3H, NMe).

EM *m/z* (%): 367 (M⁺, 2), 162 (100), 134 (18).

(-)-Coulteroberbinona (5)

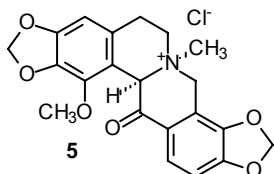
Se aísla por precipitación con reactivo Mayer.

Sólido blanco amorfo de p.f. 212-213°C (CHCl₃-MeOH).

[α]_D = -53 (c 0.4, MeOH)

UV λ_{max} nm (log ε) (CH₃OH): 212 (4.54), 238 (4.19), 284 (3.95), 322 (3.75).

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 1682 (ν CO conjugado), 1632, 1478 (esqueletales aromáticas), 1374 (σ CH₃), 1270 (ν C-O éter).



¹H-RMN (500 MHz) (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm) : 7.60 (d, 1H, *J*=8.3 Hz, H-12), 6.86 (d, 1H, *J*=8.3 Hz, H-11), 6.29 (s, 1H, H-4), 6.10 (sa, 2H, OCH₂O), 5.88 (s, 2H, OCH₂O), 5.64 (s, < de 1H, H-14), 5.26 (d, 1H, *J*=15.8 Hz, H-8), 5.15 (d, 1H, *J*=15.8 Hz, H-8'), 3.94 (s, 3H, MeO), 3.8 (m, 1H, H-6), 3.5 (m, 1H, H-6'), 3.36 (s, 3H, NMe), 3.20 (m, 1H, H-5), 2.84 (dd, 1H, *J*=18.3, 6.3 Hz, H-5').

¹³C-RMN (125 MHz) (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 182.9 (C=O), 154.3 (C-10), 150.8 (C-3), 144.9 (C-9), 141.8 (C-1), 135.3 (C-2), 124.9 (C-12), 121.8 (C-4a), 120.9 (C-12a), 111.7 (C-8a), 110.6 (C-14a), 109.7 (C-11), 103.7 y 101.5 (2xOCH₂O), 102.1 (C-4), 70.0 (C-14), 59.6 (OMe), 58.5 (C-8), 53.7 (C-6), 50.8 (NMe), 23.5 (C-5).

EM m/z (%): 367 (M-15, 37), 338 (M-15-29, 100), 204 (14), 189 (22), 162 (21), 135 (35)

EM alta resolución: calculado para $C_{21}H_{20}NO_6$ 382.1291, encontrado 382.1291.

(+)-Escholinina (cloruro) (6)

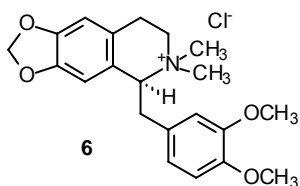
Se aísla por precipitación con reactivo Mayer.

Sólido amarillo de p.f. 199-200°C (cloruro). [Bib.⁵ p.f. 197-198°C (MeOH, yoduro)].

$[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$ (c 0.22 MeOH)

[Bib.⁵: $[\alpha]_D^{25} = +74^\circ$ (c 0.31 MeOH, perclorato)]

UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH): 208 (4.15), 226 (3.92), 288 (3.53).



¹H-RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ (ppm): 6.70 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H-5'), 6.59 (s, 2H, H-5, H-2'), 6.52 (dd, 1H, $J=8.2$,

2.1 Hz, H-6'), 5.92 (s, 1H, H-8), 5.87, 5.85 (dos d, 1H cada, $J=0.9$ Hz, OCH_2O), 5.02 (dd, 1H, $J=8.7$, 3.2 Hz, H-1), 3.80, 3.77 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.8-3.5 (m, 2H, H-3, H-3'), 3.58 (dd, 1H, $J=13.3$, 3.2 Hz, H- α), 3.69, 3.36 (dos s, 3H cada, 2 x NMe), 3.2-2.9 (m, 2H, H-4, H-4'), 2.91 (dd, 1H, $J=13.3$, 8.7 Hz, H- α')

¹³C-RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) δ (ppm): 148.9, 148.2, 148.1, 146.2 (C-6, C-7, C-3', C-4'), 126.5, 122.8, 121.5 (C-4a, C-8a, C-1'), 122.2 (C-6'), 112.9, 111.1, 108.4, 108.0 (C-5, C-8, C-2', C-5'), 101.3 (OCH_2O), 72.3 (C-1), 55.8, 55.7 (2xOMe), 54.3 (C-3), 52.4, 50.8 (2 x NMe), 37.8 (C- α), 23.7 (C-4).

EM m/z (%): 356 (M^+ , 1), 355 (M-1, 4), 190 (100), 58 (57).

5.3. Reactividad de los N-óxidos de protopinas

5.3.1. Obtención de los N-óxidos de protopinas

A una disolución de la protopina (1 mmoles) en CH_2Cl_2 (70 mL) se le adiciona una disolución de AMCPB (1.5 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) durante 15 minutos. La mezcla se mantiene en agitación hasta la completa desaparición del

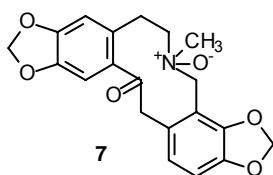
⁵ a) Slavik, J.; Dolejs, L.; Sedmera, P. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 2597

b) Slavik, J.; Dolejs, L. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 3514

producto de partida. La disolución se lava con Na_2CO_3 (10%, 2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se recristaliza de cloroformo obteniéndose los correspondientes *N*-óxidos.

***N*-óxido de protopina (7)**

Sólido blanco. Rendimiento 75% tras recristalización en $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$. P.f. 151-152°C. [Bib.⁶: p.f. 156-157°C].



UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3CN): 204 (3.55), 234 (3.34), 304 (2.93).

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 1672 (ν CO), 1610, 1473 y 1452 (esqueletales aromáticas).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 7.13 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H-12), 7.04 (s, 1H, H-1), 6.92 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H-11), 6.72 (s, 1H, H-4), 6.02-5.94 (m, 4H, $2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 4.79 (d, 1H, $J=14.2$ Hz, H-8), 4.67 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-13), 4.36 (d, 1H, $J=14.2$ Hz, H-8'), 3.90 (m, 1H, H-6), 3.5-3.2 (m, 3H, H-5, H-5', H-6'), 3.39 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-13'), 3.04 (s, 3H, NMe).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 202 (C=O), 152.0, 149.0, 147.9, 147.1 (C-2, C-3, C-9, C-10), 133.7, 130.6, 127.7 (C-4a, C-12a, C-14a), 127.8 (C-12), 111.0 (C-8a), 111.4, 110.4, 110.3 (C-1, C-4, C-11), 101.9, 101.5 ($2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 65.2*, 62.0* (C-6, C-8), 57.3* (NMe), 41.7 (C-13), 30.4 (C-5).

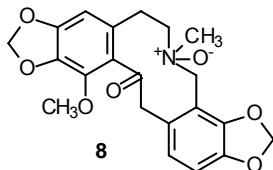
EM m/z (%): 369 (M^+ , 8), 353 (M-16, 3), 352 (M-17, 14), 310 (M-59, 36), 267 (35), 206 (30), 175 (50), 148 (100), 147 (36).

***N*-óxido de coulteropina (8)**

Sólido blanco. Rendimiento de 87% tras recristalización en $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$. P.f. 148-149°C.

⁶ Gözler, B.; Shamma, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 2431

* Señal anheada



UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃CN): 206 (3.74), 234 (3.37), 296 (3.09).

IR ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 1684 (v CO), 1607, 1475 y 1451 (esqueletales aromáticas).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.01, 6.94 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11, H-12), 6.46 (s, 1H, H-4), 6.05-5.94

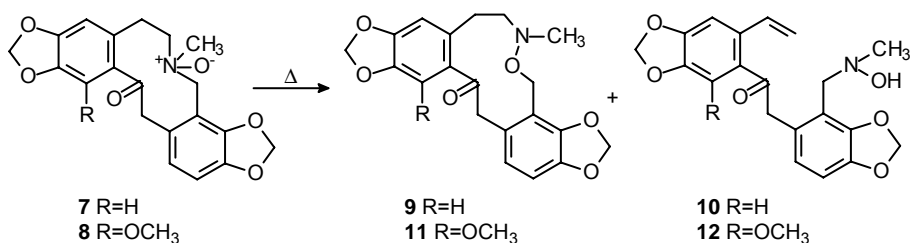
(m, 4H, 2xOCH₂O), 4.77 (d, 1H, $J=14.1$ Hz, H-8), 4.56 (d, 1H, $J=17.0$ Hz, H-13), 4.42 (d, 1H, $J=14.1$ Hz, H-8'), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.9-3.6 (m, 1H, H-6), 3.51 (d, 1H, $J=17.0$ Hz, H-13'), 3.4-3.0 (m, 3H, H-5, H-5', H-6'), 3.14 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 200.7 (C=O), 150.7, 148.8, 146.5, 141.7 (C-1, C-3, C-9, C-10), 136.6 (C-2), 127.9 (C-12), 128.2, 127.3, 127.2, (C-4a, C8a, C12a), 111.4 (C-14a), 110.1, 106.1 (C-4, C-11), 101.4, 101.7 (2xOCH₂O), 63.9*, 62.8* (C-6, C-8), 60.7 (OMe), 58.1 (NMe), 45.1 (C-13), 30.2 (C-5).

EM m/z (%): 399 (M⁺, 4), 383 (M-16, 4), 382 (M-17, 12), 340 (M-59, 11), 297 (18), 236 (10), 205 (100), 148 (29), 178 (24), 177 (30).

EM alta resolución: calculado para C₂₁H₂₁NO₇ 399.1318, encontrado 399.1316.

5.3.2. Pirólisis de N-óxidos de protopinas



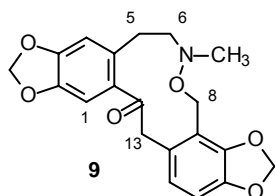
5.3.2.1. Pirólisis de N-óxido de protopina (7)

Una disolución del N-óxido de protopina (**7**) (188 mg, 0.51 mmoles) en THF (30 mL) se calienta a reflujo (aproximadamente 6 horas). Trascurrido este tiempo, el disolvente se elimina a vacío y el residuo se separa mediante c.c.f. preparativa

* Señal ancheada

(CHCl₃, dos eluidas) obteniéndose por orden de elución el correspondiente producto de Meisenheimer **9** (128 mg, 68%) y el compuesto resultante de la eliminación de Cope **10** (30 mg, 16%).

Compuesto 9, 6-metil-4,7,8,15-tetrahidrodi[1,3]benzodioxolo[5,6-e:5,4-i][1,2]oxazacicoundecin-14(6H)-ona[#]



Sólido amorfo blanco de p.f. 156-157°C. [Bib.⁶: p.f. 164-166°C].

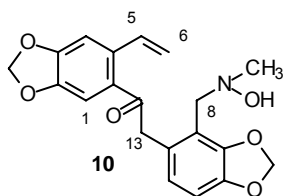
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (s, 1H, H-1), 6.78, 6.74 (dos d, 1H cada, *J*=8.0 Hz, H-11, H-12), 6.69 (s, 1H, H-4), 5.95, 5.93 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 4.60 (sa, 2H, H-8, H-8'), 4.00 (sa, 2H, H-13, H-13'), 3.4-2.7 (m,

4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 2.52 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 200.3 (C=O), 149.2 (C-3), 148.0, 146.5, 145.3 (C-2, C-9, C-10), 135.3, 134.4 (C-4a, C-14a), 129.8 (C-12a), 124.7 (C-12), 116.2 (C-8a), 110.2, 108.3, 106.6 (C-1, C-4, C-11), 101.5, 101.4 (2xOCH₂O), 64.6 (C-8), 62.1 (C-6), 46.8 (C-13), 44.9 (NMe), 28.6 (C-5).

EM m/z (%): 369 (M⁺, 19), 352 (30), 310 (M-59, 99), 281 (37), 267 (90), 251 (25), 206 (49), 162 (25), 163 (37), 148 (71), 134 (90), 60 (100).

Compuesto 10, 2-(4-[[hidroxi(metil)amino]metil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(6-vinil-1,3-benzodioxol-5-il)-1-etanona[#]



Sólido amorfo blanco de p.f. 138-139°C [Bib.⁷: p.f. 149-150°C].

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (s, 1H, H-1), 7.12 (dd, 1H, *J*=17.2, 11.0 Hz, H-5), 7.01 (s, 1H, H-4), 6.71 y 6.58 (dos d, 1H cada, *J*=7.9 Hz, H-11 y H-12), 6.01 y 5.94 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 5.50 (dd, 1H, *J*=17.2, 1.0 Hz, H-6), 5.21 (dd, 1H, *J*=11.0, 1.0

[#] La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en protopina por razones de homogeneidad.

⁷ Iwasa, K.; Takao, N. *Heterocycles* **1983** 20, 1535

Hz, H-6'), 4.18 (s, 2H, H-8, H-8'), 3.72 (s, 2H, H-13, H-13'), 2.53 (s, 3H, NMe).

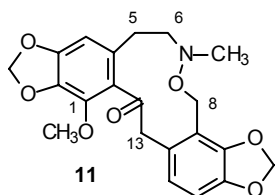
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 136 (C-5), 124 (C-12), 109, 108, 107 (C-1, C-4, C-11), 115, (C-6), 102, 102 (2xOCH₂O), 58 (C-8), 47 (NMe), 45 (C-13).

EM m/z (%): 369 (M⁺, 1), 352 (9), 175 (100), 148 (30), 147 (6).

5.3.2.2. Pirólisis de N-óxido de coulteropina (8)

Bajo condiciones idénticas a las anteriormente descritas se realizó la pirólisis del N-óxido de coulteropina (8) (200 mg, 0.50 mmoles) obteniéndose el producto de Meisenheimer 11 (82 mg, 41%) y el compuesto resultante de la eliminación de Cope 12 (96 mg, 48%).

Compuesto 11, 13-metoxi-6-metil-4,7,8,15-tetrahidrodi[1,3]benzodioxolo[5,6-e:5,4-i][1,2]oxazacicoundecin-14(6H)-ona[#]



Sólido amorfo amarillo de p.f. 164-165°C.

UV λ_{max} (log ε) (CH₃CN): 206 (3.91), 236 (3.38), 294 (3.08), 332 (2.25).

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 1683 (v CO), 1612, 1482 y 1453 (esqueletales aromáticas), 1284, 1253, 1236, 1218.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.82, 6.76 (dos d, 1H cada, J=7.9 Hz, H-11, H-12), 6.42 (s, 1H, H-4), 5.93, 5.91 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 4.80 (sa, 2H, H-8, H-8'), 4.30 (sa, 2H, H-13, H-13'), 4.02 (s, 3H, OMe), 3.4-2.7 (m, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 2.58 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 199.3 (C=O), 150.1, 147.1, 146.2, 140.3 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.0, 133.9, 129.3, 128.5 (C-2, C-4a, C-8a, C-12a), 125.3 (C-12), 116.3^{*} (C-14a), 108.2, 103.8 (C-4, C-11), 101.1 (2xOCH₂O), 64.7 (C-8), 61.7 (C-6), 59.7 (OMe), 48.2 (C-13), 45.0 (NMe), 28.1^{*} (C-5).

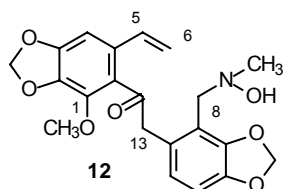
EM m/z (%): 399 (M⁺, 12), 382 (28), 340 (M-59, 40), 311 (13), 297 (100), 281 (65), 236 (56), 192 (40), 163 (84), 148 (61), 134 (56), 60 (65).

[#] La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en protopina por razones de homogeneidad.

^{*} Señal ancheada

EM alta resolución: Calculado para $C_{21}H_{21}NO_7$ 399.1318, encontrado 399.1319.

Compuesto 12, 2-(4-[[hidroxi(metil)amino]metil]-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(4-metoxi-6-vinil-1,3-benzodioxol-5-il)-1-etanona[#]



Sólido amorfo blanco de p.f. 162-163°C.

UV λ_{\max} (log ϵ) (CH_3CN): 204 (3.71), 286 (2.98).

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1704, 1600, 1495, 1450, 1270, 1250, 1050.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 6.74 (s, 1H, H-4), 6.69, 6.57 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11, H-12), 6.51 (dd, 1H, $J=17.3$, 11.0 Hz, H-5), 5.94, 5.92 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 5.51 (dd, 1H, $J=17.3$, 0.8 Hz, H-6), 5.15 (dd, 1H, $J=11.0$, 0.8 Hz, H-6'), 4.14 (s, 2H, H-8, H-8'), 3.98 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 2H, H-13, H-13'), 2.56 (s, 3H, NMe).

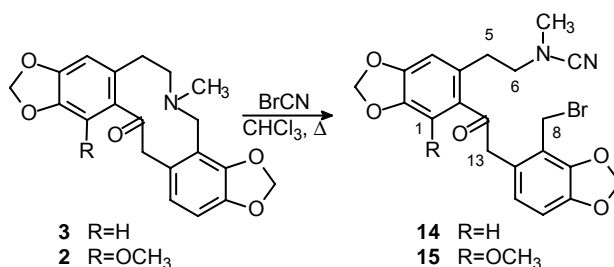
^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 198.4 (C=O), 150.2, 147.4, 146.2, 139.7 (C-1, C-3, C-9, C-10), 135.6 (C-2), 133.0 (C-5), 129.9, 127.7, 127.6 (C-4a, C-8a, C-12a), 123.9 (C-12), 118.5 (C-14a), 115.4 (C-6), 107.5 (C-11), 101.4, 100.9 (2xOCH₂O), 99.8 (C-4), 60.0 (OMe), 57.3 (C-8), 48.9 (C-13), 47.9 (NMe).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 198.4 (C=O), 150.2, 147.4, 146.2, 139.7 (C-1, C-3, C-9, C-10), 135.6 (C-2), 133.0 (C-5), 129.9, 127.7, 127.6 (C-4a, C-8a, C-12a), 123.9 (C-12), 118.5 (C-14a), 115.4 (C-6), 107.5 (C-11), 101.4, 100.9 (2xOCH₂O), 99.8 (C-4), 60.0 (OMe), 57.3 (C-8), 48.9 (C-13), 47.9 (NMe).

EM m/z (%): 399 (M^+ , 19), 382 (8), 205 (100), 178 (35), 177 (10), 148 (10).

EM alta resolución: calculado para $C_{21}H_{21}NO_7$ 399.1318, encontrado 399.1315.

5.4. Reactividad de protopinas con BrCN

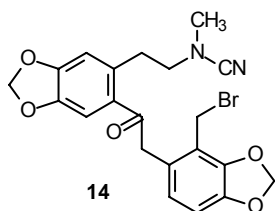


[#] La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en protopina por razones de homogeneidad.

Sobre una disolución de la protopina (0.50 mmol) en CHCl_3 (6 mL) se gotea mediante embudo de adición compensada, una disolución de BrCN (0.75 mmoles) en CHCl_3 (2 mL). La mezcla se mantiene en agitación a reflujo hasta la completa desaparición del producto de partida (aproximadamente 4 horas para protopina y 8 horas para coulteropina). Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, usando CHCl_3 como eluyente, se obtienen las correspondientes cianamidas.

5.4.1. Reacción de protopina con BrCN . Obtención de 14

N-[6-[4-(bromometil)-1,3-benzodioxol-5-il]acetil]-1,3-benzodioxol-5-il]etil]-*N*-metilcianamida[#](14)



Sólido blanco. Rendimiento 85%. P.f. 114-115°C ($\text{CHCl}_3\text{:Et}_2\text{O}$).

UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3CN): 228 (3.52), 278 (2.92), 310 (2.08).

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 2209 (v CN), 1670 (v CO), 1609, 1489 y 1456 (esqueletales aromáticas).

¹H-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 7.40 (s, 1H, H-1), 6.80 (s, 1H, H-4), 6.72, 6.58 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11, H-12), 6.06, 6.03 (dos s, 2H cada, $2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 4.43 (s, 2H, CH_2Br), 4.25 (s, 2H, H-13), 3.16 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, H-6), 3.01 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, H-5), 2.78 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 198.3 (C=O), 150.7, 146.8, 146.7, 146.6 (C-2, C-3, C-9, C-10), 135.3, 129.9, 127.3, 118.5, 118.1 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a, CN), 123.9 (C-12), 112.3, 109.5, 108.6 (C-1, C-4, C-11), 102.1, 101.7 ($2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 54.2 (C-6), 43.9 (C-13), 39.0 (NMe), 33.0 (C-5), 24.6 (CH_2Br).

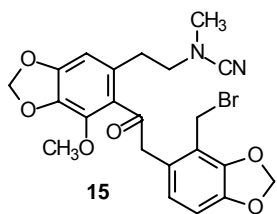
EM m/z (%): 460 (6), 458 (65), 379 (30), 378 (100), 267 (8), 231 (16), 203 (30), 148 (12).

[#] La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en protopina por razones de homogeneidad.

EM alta resolución: Calculado para $C_{21}H_{19}N_2O_4Br$ 458.0477, encontrado 458.0494.

5.4.2. Reacción de coulteropina con BrCN. Obtención de 15

***N*-[6-[[4-(bromometil)-1,3-benzodioxol-5-il]acetil]-7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il]etil]-*N*-metilcianamida[#](15)**



Sólido blanco. Rendimiento 80%. P.f. 174-175°C (CHCl₃:Et₂O).

UV λ_{max} (log ϵ) (CH₃CN): 210 (4.06), 270 (3.43), 304 (3.12).

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 2215 (ν CN), 1698 (ν CO), 1616, 1482 y 1464 (esqueletales aromáticas).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.71, 6.57 (dos d, 1H cada, $J=7.9$ Hz, H-11, H-12), 6.44 (s, 1H, H-4), 6.03, 5.97 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 4.51 (s, 2H, CH₂Br), 4.18 (s, 2H, H-13), 4.12 (s, 3H, OMe), 3.06 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, H-6), 2.73 (s, 3H, NMe), 2.54 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, H-5).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 203.2 (C=O), 150.5, 146.8, 146.7, 140.7 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.6, 129.8, 126.8, 126.6, 118.5, 118.2 (C-2, C-4a, C-8a, C-12a, C-14a, CN), 124.1 (C-12), 108.6 (C-11), 104.6 (C-4), 101.7, 101.5 (2xOCH₂O), 60.0 (OMe), 54.4 (C-6), 47.9 (C-13), 39.0 (NMe), 31.4 (C-5), 24.7 (CH₂Br).

EM m/z (%): 490 (M+2, 4), 488 (M⁺, 18), 409 (45), 408 (100), 381 (12), 297 (12), 261 (90), 233 (26), 218 (37), 148 (10).

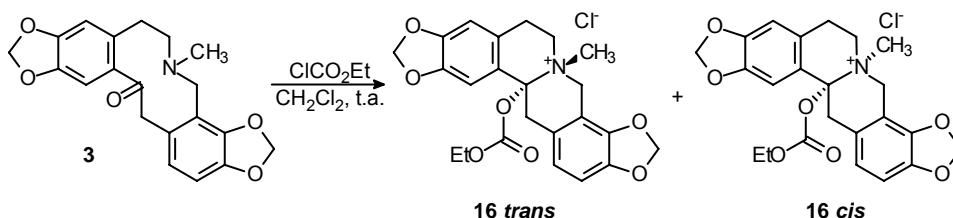
EM (IQ) m/z (%): 491 (7), 489 (6), 411 (90), 235 (100).

EM alta resolución: Calculado para $C_{22}H_{21}N_2O_5Br$ 488.0583, encontrado 488.0577.

La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en protopina por razones de homogeneidad.

5.5. Reactividad de protopinas con ClCO_2Et .

5.5.1. Reacción de protopina (3) con ClCO_2Et a T° ambiente. Obtención de 16



Sobre una disolución de protopina (353 mg, 1mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se adiciona ClCO_2Et (118 μl , 1.2 mmoles), la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Finalizada la reacción se elimina el disolvente a vacío y el análisis por ^1H -RMN indica la presencia de dos isómeros **16** en una relación molar 1:5. Mediante cristalización fraccionada se obtiene el isómero mayoritario puro **16 trans** (350 mg, 76 %) y una mezcla enriquecida en el minoritario.

Cloruro de (\pm)-trans-14-etoxicarboniloxi-N-metilestilopinio (16 trans)

Sólido amorfo amarillo de p.f. 148-149°C ($\text{CH}_3\text{OH}:\text{Et}_2\text{O}$).

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 1757 (ν C=O), 1620, 1502, 1464 (esqueletales aromáticas), 1271, 1240, 1218 (ν C-O éter y ester).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 7.28 (s, 1H, H-1), 6.83 y 6.74 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11, H-12), 6.70 (s, 1H, H-4), 6.1-6.0 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{O}$), 5.63 (d, 1H, $J=16$ Hz, H-8), 5.34 (m, 1H), 4.90 (d, 1H, $J=18.5$ Hz, H-13), 4.58 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-8'), 4.10 (m, 1H), 4.01 (c, 2H, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 3H, NMe), 3.50 (m, 1H), 3.32 (d, 1H, $J=18.5$ Hz, H-13'), 3.13 (dd, 1H, $J=18.5, 5.5$ Hz, H-5), 1.16 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 150.0, 149.5, 146.9, 146.8, 144.1 (C-2, C-3, C-9, C-10, C=O), 121.9 (C-12), 125.5, 118.9, 118.6, 107.4 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 109.0, 108.7, 108.2 (C-1, C-4, C-11), 102.1, 101.9 ($2 \times \text{OCH}_2\text{O}$), 94.4 (C-14), 65.0

(OCH₂CH₃), 57.0 (C-8), 54.9 (C-6), 42.5 (NMe), 30.4 (C-13), 23.8 (C-5), 13.5 (OCH₂CH₃).

EM *m/z* (%): 425 (M-1, 1), 353 (2), 322 (33), 321 (94), 320 (100), 292 (12), 204 (12), 148 (75).

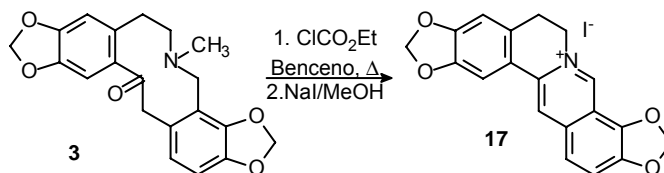
EM alta resolución: Calculado para C₂₃H₂₃NO₇ (M-1) 425.14745, encontrado 425.14713.

Cloruro de (±)-*cis*-14-etoxicarbonilo-N-metilestilopinio (16 *cis*)

Datos espectroscópicos obtenidos de la mezcla de diastereoisómeros

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 150.3, 149.7, 146.6, 144.4 (C-2, C-3, C-9, C-10, C=O), 121.0 (C-12), 126.0, 119.9, 118.1, 107.2 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 109.3, 108.3, 107.5 (C-1, C-4, C-11), 101.0, (2xOCH₂O), 94.8 (C-14), 65.3 (CH₂CH₃), 55.5 (C-8), 54.1 (C-6), 46.3 (NMe), 31.5 (C-13), 23.3 (C-5), 13.6 (CH₂CH₃).

5.5.2. Reacción de protopina con ClCO₂Et en benceno a reflujo. Obtención del yoduro de coptisina (17)

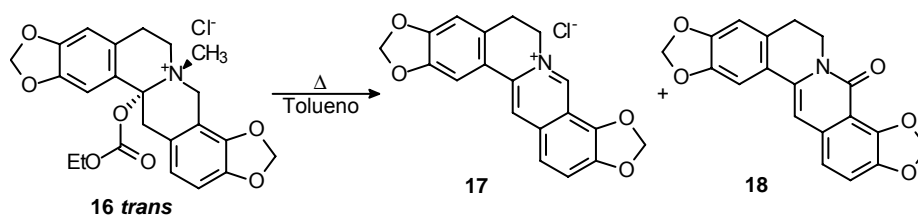


En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética y embudo de adición, se introduce una disolución de protopina (**3**) (353 mg, 1 mmol) en benceno (150 mL). Sobre esta disolución se gotea ClCO₂Et (118 μL, 1.2 mmoles) durante un periodo de 20 min. a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla se calienta a reflujo hasta la completa desaparición del producto de partida (15 horas). Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se

disuelve en MeOH saturado de NaI (50 mL) obteniéndose un sólido anaranjado de p.f. >300°C que se identifica como yoduro de coptisina⁸ (**17**) (55 mg, 44%).

¹H-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 9.54 (s, 1H, H-8), 8.30 (s, 1H, H-13), 7.75, 7.68 (dos d, 1H cada, J=8.8 Hz, H-11, H-12), 7.36 (s, 1H, H-1), 6.84 (s, 1H, H-4), 6.40, 6.09 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 4.90 (m, 1H, H-6), 3.26 (m, 1H, H-5).

5.5.3. Termólisis del aducto **16**. Obtención del cloruro de coptisina (**17**) y de 8-oxocoptisina (**18**)



Una disolución de **16 trans** (150 mg, 0.32 mmoles) en tolueno (60 mL) se refluxe durante 2 horas y transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a vacío. El crudo de reacción así obtenido se disuelve en CHCl₃ (30 mL) y se lava con agua (2x25 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El extracto se purifica por c.c.f. preparativa (CHCl₃/MeOH 9:1) aislándose por orden de elución 8-oxocoptisina (**18**) (33 mg, 29%), resultante de la oxidación en placa, y cloruro de coptisina (**17**) (35 mg, 30%).

8-oxocoptisina (**18**)

Sólido amorfo amarillo. P.f. 283-284°C [Bib⁹: p.f. 149-150°C].

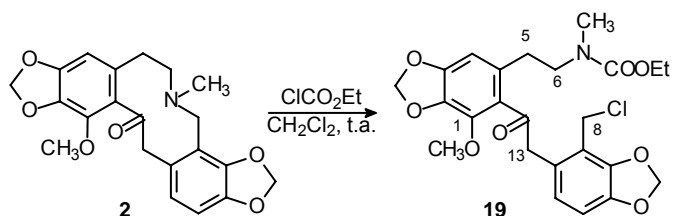
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7.14 (s, 1H, H-13), 7.11, 6.98 (dos d, 1H cada, J=8.3 Hz, H-11, H-12), 6.68 (s, 1H, H-1), 6.66 (s, 1H, H-4), 6.17, 5.96 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 4.23 (t, 2H, J=6.1 Hz, H-6), 2.84 (t, 2H, J=6.1 Hz, H-5).

⁸ Southon, I. W.; Buckingham, J. *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London (1989)

⁹ Chrzanowska, M. *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 401

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 159.8 (C=O), 148.3, 147.1, 146.2, 145.9 (C-2, C-3, C-9, C-10), 135.0, 131.6, 129.5, 123.2 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 119.1, 113.9, 107.6, 104.4 (C-1, C-4, C-11, C-12), 110.0 (C-14), 102.4, 101.2 ($2 \times \text{OCH}_2\text{O}$), 102.3 (C-13), 39.0 (C-6), 28.1 (C-5).

5.5.4. Reacción de coulteropina (2) con ClCO_2Et . Obtención de 19



Sobre una disolución de coulteropina (383 mg, 1mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se adiciona ClCO_2Et (420 μl , 4.5 mmoles), y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 21 días. Transcurrido este periodo de tiempo se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se somete a c.c.f. preparativa ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1), obteniéndose el carbamato **19** (306 mg, 63%) como un sólido blanco cristalino de p.f. 121-122°C.

(2-{6-[2-(4-clorometil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acetil]-7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil)-carbamato de etilo[#] (19)

UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3OH): 214 (4.34), 234 (4.08), 298 (3.66).

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr) 1700-1690 (ν C=O), 1614, 1485, 1462 (esqueletales aromáticas).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, H-11), 6.61 (d*, 1H, $J=7.9$ Hz, H-12), 6.40* (s, 1H, H-4), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 5.93 (s, 2H, OCH_2O), 4.63 (s, 2H, CH_2Cl), 4.18 (sa, 2H, H-13), 4.09 (c, 2H, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.07 (s, 3H, OMe), 3.32 (t, 2H, $J=7.4$ Hz, H-6), 2.76 (sa, 3H, NMe), 2.49* (t, 2H, $J=7.4$ Hz, H-5), 1.21* (t, 3H, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

[#] La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en protopina por razones de homogeneidad.

* Señal desdoblada

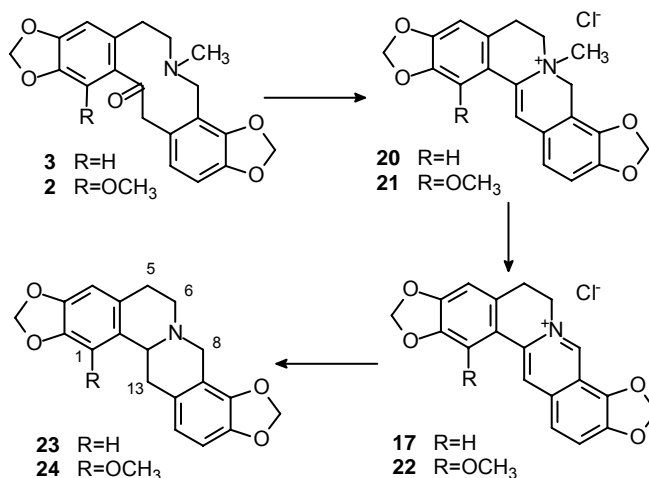
¹H-RMN (CDCl₃- T^a 50°C) δ (ppm): 6.71 (d, 1H, *J*=7.9 Hz, H-11), 6.61 (d, 1H, *J*=7.9 Hz, H-12), 6.40 (sa, 1H, H-4), 5.99 (s, 2H, OCH₂O), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 4.63 (s, 2H, CH₂Cl), 4.18 (s, 2H, H-13), 4.09 (c, 2H, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.07 (s, 3H, OMe), 3.32 (t, 2H, *J*=7.5 Hz, H-6), 2.75 (s, 3H, NMe), 2.49 (t, 2H, *J*=7.5 Hz, H-5), 1.21 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 203.0* (C=O), 156.1 (COOEt), 150.2, 146.7, 146.6, 140.2 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.1, 131.0, 126.9, 118.3 (C-2, C-4a, C-12a, C-8a, C-14a), 124.0 (C-12), 108.4 (C-11), 104.4 (C-4), 101.4, 101.2 (2xOCH₂O), 61.0 (OCH₂CH₃), 59.7 (OMe), 50.5* (C-6), 47.9 (C-13), 37.5 (CH₂Cl), 34.5* (NMe), 31.4* (C-5), 14.6 (OCH₂CH₃).

EM *m/z* (%): 493 (M+2, 2), 491 (M⁺, 8), 308 (66), 236 (100), 221 (41), 192 (19), 183 (9), 148 (18), 116 (31).

EM alta resolución: Calculado para C₂₄H₂₆O₈NCl 491.13469, encontrado 491.13433.

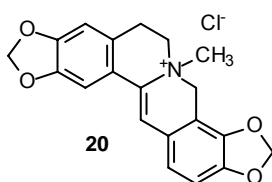
5.6. Síntesis de (±)-estilopina (23) y (±)-1-metoxiestilopina (24)



* Señal desdoblada

5.6.1. Obtención del cloruro de *N*-metil-13,14-dideshidroestilopinio (**20**)

Sobre una disolución de protopina (**3**) (353 mg, 1 mmol) en CHCl_3 (15 mL) se gotea $(\text{ClCO})_2$ (0.8 mL) durante 5 min. La mezcla se refluje durante 1 hora y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción así obtenido se disuelve en la mínima cantidad de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1) y se precipita con Et_2O , obteniéndose el cloruro de *N*-metil-13,14-dideshidroestilopinio (**20**) (307 mg, 83%) como un sólido amarillo pálido de p.f. 162-163°C ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Cl} \times 2 \text{H}_2\text{O}$). [Bib.¹⁰: p.f. 193-195°C].



UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH): 220 (4.06), 258 (3.70), 358 (4.21), 374 (4.15).

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 1613, 1600, 1470 (esqueletales aromáticas), 1270, 1250, 1060.

¹H-RMN (CD_3CN) δ (ppm): 7.36 y 7.27 (dos s, 1H cada, H-1, H-13), 7.01 y 6.92 (dos d, 1H cada, $J=8.1$ Hz, H-11, H-12), 6.76 (s, 1H, H-4), 6.12 y 6.08 (dos sa, 1H cada, OCH_2O), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 4.87 (d, 1H $J=14.7$ Hz, H-8), 4.75 (d, 1H $J=14.7$ Hz, H-8'), 4.06 (dd, 1H, $J=12.0, 5.0$ Hz, H-6), 3.92 (ddd, 1H, $J=12.0, 12.4, 4.2$ Hz, H-6'), 3.41 (ddd, 1H, $J=17.8, 12.4, 5.0$ Hz, H-5), 3.10 (m, 1H, H-5'), 3.09 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ (ppm): 150.2, 150.0, 148.8, 145.4 (C-2, C-3, C-9, C-10), 134.8 (C-14), 125.1, 122.0, 117.6, 104.4 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 122.2 (C-12), 115.7 (C-13), 109.8, 108.7, 102.8 (C-1, C-11, C-4), 102.9, 102.1 (2x OCH_2O), 62.2, 61.0 (C-6, C-8), 45.9 (NMe), 24.2 (C-5).

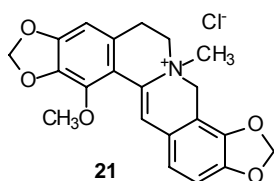
EM m/z (%): 336 (M^+ , 1), 321 (M-15, 74), 320 (100).

Análisis elemental: Para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Cl} \times 2 \text{H}_2\text{O}$ calculado C 58.90%, H 5.44%, N 3.43%, encontrado C 59.11%, H 5.06%, N 3.56%.

¹⁰ Jeffs, P. W.; Scharver, J. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 644

5.6.2. Obtención del cloruro de *N*-metil-13,14-dideshidro-1-metoxi-estilopinio (21)

Siguiendo el mismo procedimiento anteriormente descrito se realizó el tratamiento de coulteropina (**2**) (383 mg, 1 mmol) con cloruro de oxalilo obteniéndose el cloruro de *N*-metil-13,14-dideshidro-1-metoxi-estilopinio (**21**) (375 mg, 94%) como un sólido ligeramente amarillo de p.f. 158-160°C.



UV λ_{\max} (log ϵ) (MeOH): 224 (4.19), 262 (3.97), 350 (4.27), 366 (4.06)

IR ν_{\max} cm^{-1} (KBr): 1615, 1600, 1470 (esqueletales aromáticas), 1270, 1250, 1050.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3CN) δ (ppm): 7.72 (s, 1H, H-13), 7.03 y 6.96 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11 y H-12), 6.61 (s, 1H, H-4), 6.12 (s, 2H, OCH_2O), 6.04, 6.03 (dos d, 1H cada, $J=1.1$ Hz, OCH_2O), 4.85 (d, 1H, $J=14.7$ Hz, H-8), 4.72 (d, 1H $J=14.7$ Hz, H-8'), 4.04 (s, 3H, OMe), 3.96 (m, 1H, H-6), 3.70 (ddd, 1H, $J=11.0$, 6.7, 4.3 Hz, H-6'), 3.3-3.0 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.08 (s, 3H, NMe).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ (ppm): 150.5, 150.0, 145.3, 141.9 (C-1, C-3, C-9, C-10), 137.1, 132.3 (C-2, C-14), 128.7, 128.6, 111.5, 104.8 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 122.5, 121.8 (C-12, C-13), 109.6 (C-11), 103.1 (C-4), 102.8, 101.9 ($2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 62.9, 59.6 (C-6, C-8), 60.0 (OMe), 48.5 (NMe), 25.5 (C-5).

EM m/z (%): 351 (M-15, 92), 350 (M-15-1, 100).

EM alta resolución (FAB): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ 366.1341, encontrado 366.1323.

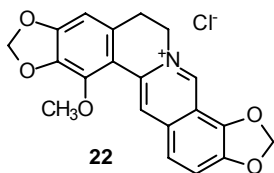
Análisis elemental: Para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{Cl} \times 2 \text{H}_2\text{O}$ calculado C 57.60%, H 5.52%, N 3.20%, encontrado C 57.20%, H 5.22%, N 3.41%.

5.6.3. Obtención del cloruro de coptisina (17)

Una disolución de cloruro de *N*-metil-13,14-dideshidroestilopinio (**20**) (186 mg, 0.5 mmoles) en DMSO (10 mL) se calienta durante 1.5 h en baño de aceite a 115°C y posteriormente se elimina el disolvente a 50°C bajo presión reducida. El producto se purifica por recristalización de CHCl₃/CH₃OH (10:1) añadiendo Et₂O hasta turbidez obteniéndose el cloruro de coptisina (**17**) como un sólido ligeramente amarillento (143 mg, 81%) de p.f. > 300 °C. El yoduro de coptisina se obtuvo por disolución del cloruro en CH₃OH y posterior precipitación con CH₃OH saturado de IK, cuyos datos espectroscópicos están descritos en anteriormente.

5.6.4. Obtención del cloruro de 1-metoxicoptisina (22)

Siguiendo el procedimiento descrito arriba, por calentamiento en DMSO del cloruro de *N*-metil-13,14-dideshidro-1-metoxiestilopinio (**21**) (200 mg, 0.5 mmoles) se obtiene el cloruro de 1-metoxicoptisina (**22**) (155 mg, 81%) como un sólido anaranjado de p.f. > 300°C.



IR ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 3030, 2950-2890, 1615, 1570, 1480, 1280, 1210, 1040.

¹H-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 9.53 (s, 1H, H-8), 8.84 (s, 1H, H-13), 7.69 y 7.60 (dos d, 1H cada, $J=8.8$ Hz, H-11, H-12), 6.57 (s, 1H, H-4), 6.37 y 6.06 (dos s, 4H, 2xOCH₂O), 4.80 (t, 2H, $J=5.2$ Hz, H-6, H-6'), 4.11 (s, 3H, OMe), 3.13 (t, 2H, $J=5.2$ Hz, H-5, H-5').

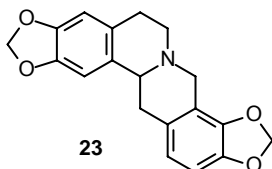
¹³C-RMN (CDCl₃ + TFA) δ (ppm): 151.8, 148.0, 144.5, 142.1 (C-1, C-3, C-9, C-10), 143.3 (C-8), 136.8, 134.9 (C-2, C-14), 132.4, 131.9 (C-4a, C-12a), 125.5, 121.7, 121.1 (C-12, C-11, C-13), 112.4, 111.9 (C-14a, C-8a), 125.5, 121.7, 121.1 (C-12, C-11, C-13), 103.3 (C-4), 104.7, 102.1 (2xOCH₂O), 60.4 (OMe), 56.5 (C-6), 28.4 (C-5).

EM m/z (%): 350 (M⁺, 64), 142 (44).

EM alta resolución (FAB): Calculado para C₂₀H₁₆NO₅ 350.1028, encontrado 350.1025.

5.6.5. Obtención de (±)-estilopina (23)

Sobre una dispersión de cloruro de coptisina (17) (118 mg, 0.33 mmoles) en CH₃OH (10 mL) se adiciona en pequeñas porciones NaBH₄ (50 mg, 1.3 mmoles) durante 15 minutos. La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta completa desaparición del producto de partida, 24 h. El disolvente se elimina a vacío, se añade agua (5 mL) y se extrae con CHCl₃ (2x10 mL). Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄, se concentran bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (CHCl₃) obteniéndose (±)-estilopina (23) como un sólido blanco (91 mg, 85%) de p.f. 193-194°C. [Bib.¹¹: p.f. 194-195°C (EtOH)]



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.70 (s, 1H, H-1), 6.67, 6.57 (dos d, 1H cada, J=8.0 Hz, H-11, H-12), 6.57 (s, 1H, H-4), 5.93-5.89 (m, 4H, OCH₂O), 4.07 (d; 1H, J=15.4 Hz, H-8), 3.52 (dd, 1H, J=11.3, 3.6 Hz, H-14), 3.51 (d, 1H, J=15.4 Hz, H-8'), 3.21 (dd, 1H, J=16.0, 3.6 Hz, H-13), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.77 (ddd, 1H, J=16.0,

11.3 Hz, H-13'), 2.6-2.5 (m, 2H).

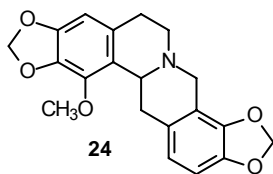
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 146.1, 145.9, 144.9, 143.2 (C-2, C-3, C-9, C-10), 130.6, 128.5, 127.7 (C-4a, C-12a, C-14a), 121.1 (C-12), 116.4 (C-8a), 108.4, 106.7, 105.5 (C-1, C-11, C-4), 101.0, 100.7 (2xOCH₂O), 59.7 (C-14), 52.9 (C-8), 51.2 (C-6), 36.4 (C-13), 29.5 (C-5)

EM m/z (%): 323 (M⁺, 17), 174 (13), 148 (100).

¹¹ Narasimham, N. S.; Mali, R. S.; Kulkarni, B. K. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1975

5.6.6. Obtención de (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**)

Siguiendo el procedimiento descrito arriba, por reducción del cloruro de 1-metoxicoptisina (**22**) (128 mg, 0.33 mmoles) con NaBH_4 y posterior purificación se aísla (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**) (104 mg, 89%) como un sólido blanco de p.f. 160-161°C.



UV λ_{max} (log ϵ) (MeOH): 244 (4.03), 286 (3.83).

IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 3030, 2950-2870, 1600, 1580, 1470, 1450, 1270.

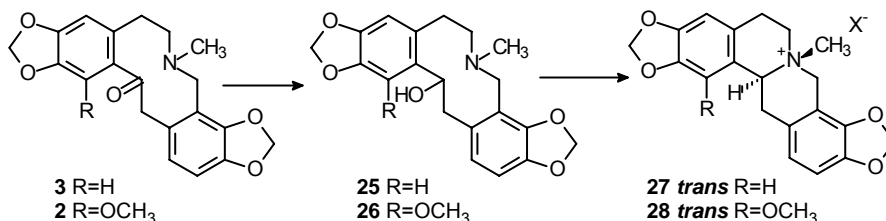
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.65, 6.55 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11, H-12), 6.33 (s, 1H, H-4), 5.92, 5.90 (dos d, 1H cada, $J=1.2$ Hz, OCH_2O), 5.88, 5.86 (dos d, 1H cada, $J=1.2$ Hz, OCH_2O), 4.1-3.9 (m, 2H, H-8, H-8'), 4.00 (dd, 1H, $J=11.1$, 4.8 Hz, H-14), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.28 (dd, 1H, $J=16.4$, 3.8 Hz, H-13), 3.05 (ddd, 1H, $J=11.0$, 6.0, 4.5 Hz, H-6), 2.9-2.8 (m, 2H, H-5, H-6'), 2.65 (dd, $J=16.4$, 11.1 Hz, H-13'), 2.60 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 147.8, 144.8, 143.6, 140.3 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.5 (C-2), 128.9, 128.5, 123.2 (C-4a, C-12a, C-14a), 116.0 (C-8a), 121.1 (C-12), 106.7 (C-11), 103.0 (C-4), 101.0, 100.6 ($2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 59.3 (OMe), 54.8 (C-14), 52.0 (C-8), 47.2 (C-6), 31.8 (C-13), 30.0 (C-5).

EM m/z (%): 353 (M^+ , 14), 352 (16), 204 (29), 148 (100).

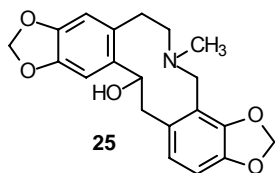
EM alta resolución: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 353.1263, encontrado 353.1251.

5.7. Síntesis estereoselectiva de sales de *trans* NMe berbinio



5.7.1. Obtención de dihidroprotopina (25)

A una disolución de protopina (**3**) (75 mg, 0.21 mmol) en metanol (7 mL) se le adiciona NaBH_4 (30 mg, 0.8 mmol) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina el disolvente a vacío, al residuo se le adiciona agua (1 mL) y se extrae con CHCl_3 (2x15mL). El extracto orgánico se seca con MgSO_4 anhidro, se concentra y se purifica mediante c.c.f. preparativa ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:1) obteniéndose dihidroprotopina (**25**) (52 mg, 69%) como sólido blanco cristalino de p.f. 147-148°C. [Bib. 143-144°C (etanol)].



IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3530-3480 (OH), 1617, 1480, 1445, 1250, 1235, 1040.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.06 (s, 1H, H-1), 6.68, 6.61 (dos d, 1H cada, $J=7.9$ Hz, H-11, H-12), 6.58 (s, 1H, H-4), 5.90-5.85 (m, 4H, 2x OCH_2O), 5.26 (d, 1H, $J=7.5$ Hz, H-14), 3.98 (d, 1H, $J=15.1$ Hz, H-8), 3.48 (d, 1H,

$J=14.0$ Hz, H-13), 3.42 (d, 1H, $J=15.1$ Hz, H-8'), 2.99 (ddd, 1H, $J=14.0$, 12.0, 4.0 Hz, H-5), 2.81 (ddd, 1H, $J=12.0$, 4.0, 3.0 Hz, H-6), 2.66 (dd, 1H, $J=14.0$, 7.5 Hz, H-13'), 2.6-2.4 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.09 (s, 3H, NMe).

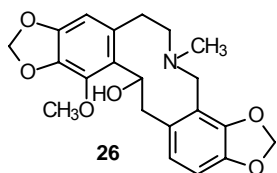
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 146.6, 146.4, 146.2, 145.5 (C-2, C-3, C-9, C-10), 139.1, 133.2, 131.6 (C-12a, C-14a, C-4a), 119.1 (C-8a), 123.7 (C-12), 110.2, 106.3, 105.6 (C-1, C-4, C-11), 100.8, 100.6 (2x OCH_2O), 71.0 (C-14), 59.7 (C-6), 52.3 (C-8), 46.8 (C-13), 42.6 (NMe), 33.1 (C-5).

EM m/z (%): 355 (M^+ , 1), 337 (M-18, 21), 188 (24), 148 (100).

5.7.2. Obtención de dihidrocoulteropina (26)

A una disolución de coulteropina (**2**) (150 mg, 0.39 mmoles) en C_6H_6 seco (15 mL) se le añade una suspensión de LiAlH_4 (15 mg, 0.39 mmoles) en éter etílico seco (15 mL). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra a vacío. El crudo de reacción se lava con HCl (5%, 2 mL) y se extrae con CHCl_3 (2x20 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro, se concentra a vacío y se cristaliza de C_6H_6 /éter de petróleo obteniéndose

dihidrocoulteropina (**26**) (142 mg, 94%) como un sólido blanco de p.f. 189-190°C (benceno-eter de petroleo). [Bib.²: p.f. 193-194°C (benceno-eter de petroleo)].



UV λ_{max} (log ϵ) (CH₃CN): 208 (3.81), 240 (3.03), 288 (2.69).

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr) 3560 (ν OH), 1615, 1480, 1445, 1235, 1225, 1055.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.66, 6.58 (dos d, 1H cada, $J=7.8$ Hz, H-11, H-12), 6.32 (s, 1H, H-4), 5.88, 5.87 (dos s, 2H cada, 2xOCH₂O), 5.17 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, H-14), 4.11 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, H-8), 3.54 (d, 1H, $J=14.4$ Hz, H-13), 3.5-3.4 (sa, OH), 3.44 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, H-8'), 2.96 (dd, 1H, $J=14.4, 7.3$ Hz, H-13'), 3.0-2.9 (m, 1H, H-5), 2.71 (dt, 1H, $J=12.5, 3.6, 3.6$ Hz, H-6), 2.5-2.4 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.11 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 146.6, 145.2, 141.4 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.8, 133.4, 133.2, 129.2 (C-2, C-4a, C-8a, C-12a), 124.0 (C-12), 118.7 (C-14a), 106.2, 104.9 (C-4, C-11), 100.7, 100.5 (2xOCH₂O), 71.9 (C-14), 59.6 (OMe), 59.8-59.3* (C-6), 52.2 (C-8), 46.1 (C-13), 43.0 (NMe), 33.3 (C-5).

EM m/z (%): 385 (M⁺, 10), 367 (M-18, 1), 220 (13), 148 (100).

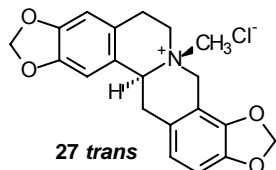
EM alta resolución: Calculado para C₂₁H₂₃NO₆ 385.1525, encontrado 385.1508.

5.7.3. Obtención del cloruro de (\pm)-*trans*-*N*-metil estilopinio (**27 trans**)

A una disolución de dihidroprotopina (**25**) (39 mg, 0.11 mmoles) en CHCl₃ (7 mL) se le añade unas gotas de TFA y se mantiene en agitación durante 50 minutos. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a vacío y el agua mediante destilación azeotrópica. El residuo obtenido se cristaliza de MeOH saturado de cloruro de hidrógeno obteniéndose el cloruro de *trans*-*N*-metil estilopinio (**27 trans**) (36 mg, 88%) como un sólido blanco de p.f. 283-284°C. [Bib.¹²: p.f. 297-298°C (hidroyoduro)].

* Señal ancha

¹² Slavík, J.; Slavíková, L. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1984**, *49*, 704



UV λ_{\max} (log ϵ) (MeOH): 208 (4.60), 246 (3.91), 288 (3.95).

IR ν_{\max} (KBr) (cm^{-1}): 1610, 1490, 1462, 1270.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 +TFA) δ (ppm): 6.86 y 6.79 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11 y H-12), 6.74 y 6.70 (dos s, 1H cada, H-1 y H-4), 6.02 (m, 4H, $2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 4.81 (dd, 1H, $J=11.0, 5.0$ Hz, H-14), 4.75 (d, 1H, $J=15.7$ Hz, H-8), 4.53 (d, 1H, $J=15.7$ Hz, H-8'), 4.07 (dd, 1H, $J=12.5, 5.5$ Hz, H-6), 3.77 (m, 2H, H-6', H-13), 3.34 (ddd, 1H, $J=18.0, 12.5, 5.5$ Hz, H-5), 3.10 (dd, 1H, $J=18.0, 5.0$ Hz, H-5'), 3.01 (dd, 1H, $J=18.0, 11.0$ Hz, H-13'), 2.97 (s, 3H, NMe).

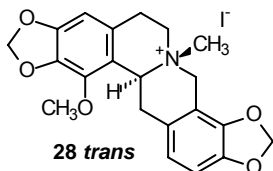
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 + TFA) δ (ppm): 148.9, 148.4, 147.2, 144.8 (C-2, C-3, C-9, C-10), 121.9, 121.2, 121.1, 106.8 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 121.8 (C-12), 109.8, 108.7, 105.4 (C-1, C-11, C-4), 102.5, 102.0 ($2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 67.4 (C-14), 62.5 (C-8), 61.3 (C-6), 39.4 (NMe), 29.1 (C-13), 23.7 (C-5).

EM m/z (%): 323 (M-15, 17), 322 (11), 174 (12), 148 (100).

Análisis elemental: Para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl} \times \text{H}_2\text{O}$ calculado C, 61.30%; H, 5.66%; N, 3.57%, encontrado C, 61.10%; H, 5.56%; N, 3.54%.

5.7.4. Obtención del yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil-1-metoxiestilopinio (**28 trans**)

A partir de dihidrocoulteropina (**26**) (64 mg, 0.17 mmoles) y por tratamiento con TFA en CHCl_3 , tal como se describe arriba, se obtiene un residuo que se disuelve en la mínima cantidad de MeOH y se precipita con MeOH saturado de IK. Se obtiene así, el yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil-1-metoxiestilopinio (**28 trans**) (62 mg, 75%) como un sólido amarillo de p.f. 268-269°C.



UV λ_{\max} (log ϵ) (MeOH): 208 (4.48), 250 (4.06), 274 (4.15).

IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} 1610, 1590, 1500, 1450, 1280.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 +TFA) δ (ppm): 6.83, 6.73 (dos d, 1H cada, $J=8.1$ Hz, H-11, H-12), 6.46 (s, 1H, H-4), 6.01 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, OCH_2O), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 5.95 (d, 1H, $J=1.0$ Hz, OCH_2O), 4.96 (dd, 1H, $J=12.4, 3.8$ Hz, H-14), 4.88 (d, 1H, $J=15.8$ Hz,

H-8), 4.74 (d, 1H, $J=15.8$ Hz, H-8'), 4.53 (dd, 1H, $J=18.5, 3.8$ Hz, H-13), 4.29 (dd, 1H, $J=11.9, 5.2$ Hz, H-6), 4.00 (s, 3H, OMe), 3.81(ddd, 1H, $J=12.0, 11.9, 4.5$ Hz, H-6'), 3.43 (ddd, 1H, $J=18.2, 12.0, 5.2$ Hz, H-5), 3.11 (s, 3H, NMe), 3.05 (dd, 1H, $J=18.2, 4.5$ Hz, H-5'), 2.84 (dd, 1H, $J=18.5, 12.4$ Hz, H-13').

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ (ppm): 150.0, 146.7, 144.6, 141.5 (C-1, C-3, C-9, C-10), 136.8 (C-2), 124.8, 123.4, 113.8, 107.4 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 121.6 (C-12), 109.2 (C-11), 103.3 (C-4), 102.2, 101.6 (2xOCH₂O), 67.7 (C-14), 61.5 (C-8), 61.0 (C-6), 59.8 (OMe), 39.8 (NMe), 28.1 (C-13), 24.1 (C-5).

EM m/z (%): 368 (M^+ , 4), 353 (M-15, 17), 205 (14), 204 (9), 148 (100).

EM alta resolución (FAB): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 368.1498, encontrado 368.1507.

5.8. Obtención de sales de *N*-metil berbinio

Las berbinas de partida utilizadas en este apartado fueron obtenidas por distintos procedimientos.

(\pm)-*Canadina* (**29**) se obtuvo cuantitativamente por reducción del cloruro de berberina comercial con NaBH_4 en CH_3OH .

(\pm)-*Xilopinina* (**30**) se sintetizó con rendimiento cuantitativo, mediante condensación de Mannich del hidrocloreuro de (\pm)-norlaudanosina, obtenido por tratamiento de homoveratrilamina con el ácido 3,4-dimetoxifenilacético.¹³

(\pm)-*Estilopina* (**23**) y (\pm)-*1-metoxiestilopina* (**24**) se obtuvieron tal como se describe en el apartado anterior.

(-)-*Caseamina*¹⁴ (**33**) se aisló en nuestros laboratorios de *Ceratocarpus heterocarpa*.

(-)-*Caseadina* (**34**) y (-)-*O-metilcaseadina* (**35**) se sintetizaron por metilación de **33** con una solución eterea de CH_2N_2 y posterior separación por c.c.f. preparativa.

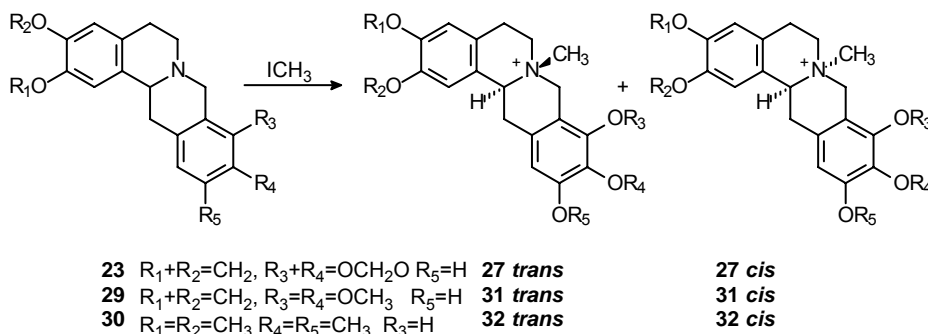
¹³ Suau, R.; Silva, M. V.; Valpuesta, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5841

¹⁴ Suau, R.; Valpuesta, M.; Silva, M. V. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1920

(-)-*O,O*-diacetilcaseamina (**36**) se preparó por acetilación de **33** con anhídrido acético en piridina.

Procedimiento general de N-metilación: Sobre una disolución de la berbina (1 mmol) en la mínima cantidad de CH_3COCH_3 (40-100 mL) se adiciona ICH_3 (2-4 mmoles). La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta comprobar por c.c.f. la completa desaparición del producto de partida. Finalizada ésta, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se analiza por ^1H -RMN para determinar la relación entre los isómeros *cis/trans*. En todos los casos se observa la formación de las correspondientes sales *N*-metiladas (uno o dos isómeros según las berbinas de partida) de forma cuantitativa.

5.8.1. Obtención de sales de *N*-metil berbinas 2,3 sustituidas



N-metilación de (\pm)-estilopina (**23**)

Relación de isómeros *trans/cis* 2:1 (^1H -RMN).

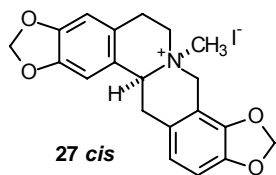
Mediante c.c.f. preparativa ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1) se obtiene el isómero mayoritario puro quedando una mezcla enriquecida en el minoritario.

Yoduro de (\pm)-*trans-N*-metil estilopinio (**27 trans**)

Sólido amarillo de p.f. 277-278°C. [Bib.¹²: p.f. 297-298°C]. Datos espectroscópicos similares al cloruro ya descrito.

Yoduro de (\pm)-*cis*-*N*-metil estilopinio (27 *cis*)

Datos espectroscópicos obtenidos de la mezcla de diastereoisómeros.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 4.70 (dd, 1H, $J=10.0$, 4.8 Hz, H-14), 3.43 (s, 3H, NMe).

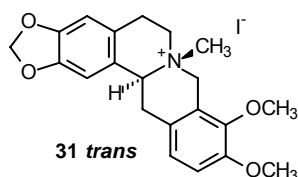
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 149.2, 148.9, 147.0, 144.5 (C-2, C-3, C-9, C-10), 123.3, 120.8, 120.7 (C-4a, C-12a, C-14a), 109.2 (C-8a), 122.8 (C-12), 109.1, 106.8, 106.5 (C-1, C-11, C-4), 102.5, 101.9

($2\times\text{OCH}_2\text{O}$), 67.0 (C-14), 59.3 (C-8), 53.4 (C-6), 51.2 (NMe), 33.8 (C-13), 23.4 (C-5).

***N*-metilación de (\pm)-*canadina* (29)**

Relación de isómeros *trans/cis* 4:1 ($^1\text{H-RMN}$).

Mediante cristalización fraccionada en acetona se obtiene el isómero mayoritario puro y una mezcla enriquecida en el minoritario. El isómero *cis* se purifica por cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1).

Yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadino (31 *trans*)

Cristales blancos de p.f. 237-238°C (CH_3OH). [Bib.¹⁵: p.f. 252-253°C].

UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3OH): 208 (4.30), 220 (3.94), 288 (3.44).

IR ν_{max} cm^{-1} (KBr): 1612, 1497, 1480, 1287.

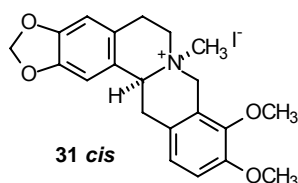
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 7.02, 6.98 (dos d, 1H cada, $J=8.3$ Hz, H-11, H-12), 6.75, 6.70 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 6.00 (s, 2H, OCH_2O), 4.81 (dd, 1H, $J=12.3$, 4.7 Hz, H-14), 4.88, 4.56 (dos d, 1H cada, $J=15.9$ Hz, H-8, H-8'), 4.2-4.0 (m, 1H, H-6), 3.88, 3.87 (dos s, 3H cada, $2\times\text{OCH}_3$), 3.76 (dd, 1H, $J=17.6$, 4.7 Hz, H-13), 3.8-3.7 (m, 1H, H-6'), 3.4-3.3 (m, H-5), 3.14 (m, 1H, H-5'), 3.00 (dd, 1H, $J=17.6$, 12.3 Hz, H-13'), 2.93 (s, 3H, NMe).

¹⁵ Slavík, J.; Slavíková, L.; Dolejš, L. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1984**, *49*, 1318

¹³C-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 151.3, 148.4, 147.9, 145.3 (C-2, C-3, C-9, C-10), 123.2, 121.8, 121.1, 119.7 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 124.4, 113.5, 108.5, 105.4 (C-1, C-4, C-11, C-12), 101.7 (OCH₂O), 66.2 (C-14), 61.9 (C-8), 61.7 (C-6), 61.3, 55.9 (2xOCH₃), 39.5 (NMe), 28.8 (C-13), 23.9 (C-5).

Análisis elemental: Para C₂₁H₂₄NO₄ · x H₂O calculado C, 50.51%; H, 5.25%; N, 2.81% encontrado C, 50.70%; H, 5.10%; N, 2.94%.

Yoduro de (±)-*cis*-N-metil canadinio (31 *cis*)



Sólido amarillo de p.f. 237-238°C [Bib.¹⁵: p.f. 249-251°C].

UV λ_{max} (log ε) (CH₃CN): 204 (4.20), 230 (3.84), 292 (3.40).

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 1600, 1500, 1485, 1280, 1230.

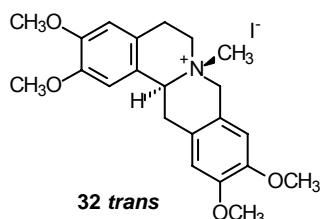
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.89, 6.83 (dos d, 1H cada, *J* = 8.5 Hz, H-11, H-12), 6.74, 6.67 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 5.96 (s, 2H, OCH₂O), 5.33 (dd, 1H, *J* = 9.4, 6.3 Hz, H-14), 5.20 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H-8), 4.99 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H-8'), 4.1-3.9 (m, 1H, H-6), 3.92, 3.83 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃), 3.8-3.6 (m, 1H, H-5), 3.64 (s, 3H, NMe), 3.45 (dd, 1H, *J* = 18.6, 6.3 Hz, H-13), 3.39 (ddd, 1H, *J* = 12.5, 12.5, 8.8 Hz, H-6'), 3.15 (dd, 1H, *J* = 18.0 y 5.0 Hz, H-5'), 3.04 (dd, 1H, *J* = 18.6, 9.4 Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 151.4, 148.7, 147.4, 145.7 (C-2, C-3, C-9, C-10), 124.4, 121.1, 120.7, 119.6 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 123.5, 113.5, 108.9, 107.0 (C-1, C-4, C-11, C-12), 101.7 (OCH₂O), 65.2 (C-14), 61.6, 56.0 (2xOCH₃), 59.6 (C-8), 52.7 (C-6), 50.5 (NMe), 33.4 (C-13), 23.8 (C-5).

N-metilación de (\pm)-xilopinina (30)

Relación de isómeros *trans/cis* 5:1 ($^1\text{H-RMN}$).

El isómero mayoritario se aisló por cristalización en acetona.

Yoduro de (\pm)-*trans*-N-metil xilopininio (32 *trans*)

Sólido blanco de p.f. 263-264°C.

UV λ_{max} (log ϵ) (CH₃OH): 210 (4.56), 222 (4.17), 284 (3.76).

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 1615, 1520, 1465, 1265, 1230.

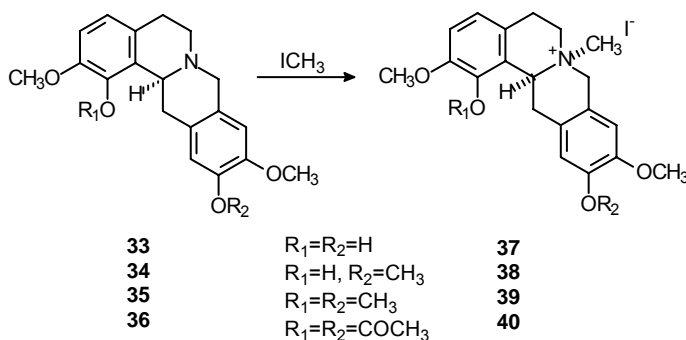
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 6.80, 6.77, 6.71, 6.70 (cuatro s, 1 H cada, H-1, H-4, H-9, H-12), 5.08 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, H-8), 4.92 (d, 1H, $J=15.2$ Hz, H-

8'), 5.1-5.0 (m, 1H), 4.54 (dd, 1H, $J=11.9, 5.7$ Hz, H-14), 4.01 (dd, 1H, $J=12.4, 5.2$ Hz, H-6), 3.88, 3.85, 3.84, 3.83 (cuatro s, 3H cada, 4xOMe), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.01 (s, 3H, NMe), 3.0-2.8 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 149.8, 149.6, 149.1, 149.0 (C-2, C-3, C-10, C-11), 122.1, 120.9, 120.6, 117.6 (C-1a, C4a, C-8a, C-12a), 111.4, 111.1, 109.5, 108.3 (C-3, C-4, C-9, C-12), 66.5 (C-14), 65.3 (C-8), 61.4 (C-6), 56.5, 56.2, 56.1, 56.0 (4XOCH₃), 38.6 (NMe), 29.4 (C-13), 23.5 (C-5).

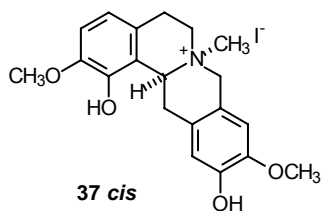
EM m/z (%): 355 (M-15, 6), 190 (17), 164 (100).

EM alta resolución (FAB): Calculado para C₂₂H₂₈NO₄ 370.2018, encontrado 370.2010.

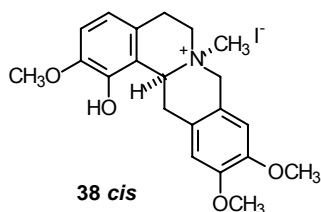
5.8.2. Obtención de sales de N-metil berbinio 1,2 sustituidas

Yoduro de (-)-cis-N-metil caseaminio (37 cis)

Sólido blanco de p.f. 161-163°C.

[α]: -247° (c 0.2, MeOH)**UV** λ_{max} (log ϵ) (CH₃OH): 210 (4.37), 226 (3.97), 286 (3.49).**IR** ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3420, 1625, 1520, 1500.**¹H-RMN** (CDCl₃ + TFA) δ (ppm): 6.90, 6.81 (dos d, 1H cada, $J=8.5$ Hz, H-3, H-4), 6.80, 6.67 (dos s, 1H cada, H-9, H-12), 4.96 (d, 1H, $J=15.3$ Hz, H-8),4.85 (dd, 1H, $J=11.0, 6.1$ Hz, H-14), 4.74 (d, 1H, $J=15.3$ Hz, H-8'), 3.92, 3.90 (2xOMe), 3.8-3.7 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.52 (dd, 1H, $J=18.6, 6.1$ Hz, H-13), 3.4-3.3 (m, 1H, H-5), 3.29 (s, 3H, NMe), 3.2-3.1 (m, 1H, H-5'), 2.85 (dd, 1H, $J=18.6, 11.3$ Hz, H-13').**¹³C-RMN** (CDCl₃ + TFA) δ (ppm): 146.7, 146.6, 145.5, 141.9 (C-1, C-2, C-10, C-11), 121.2, 119.0, 117.9, 115.9 (C-1a, C-2a, C-10a, C-11a), 120.7, 113.4, 111.7, 109.1 (C-3, C-4, C-9, C-12), 65.8 (C-8), 62.3 (C-14), 56.4, 56.3 (2xOMe), 51.1 (C-6), 50.6 (NMe), 32.3 (C-13), 22.7 (C-5).**EM** m/z (%): 327 (M-15, 12), 178 (57), 142 (100).**EM alta resolución** calculado para C₂₀H₂₄NO₄ 342.1705 encontrado 342.1716.**Yoduro de (-)-cis-N-metil caseadinio (38 cis)**

Sólido ligeramente amarillo de p.f. 120-121°C

[α]: -130° (c 0.1, MeOH).**IR** ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3430, 1620, 1520, 1500.**¹H-RMN** (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 6.85, 6.80 (dos d, 1 H cada, $J=8.4$ Hz, H-3, H-4), 6.81, 6.58 (dos s, 1H cada, H-9, H-12), 5.11 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, H-8), 4.88 (dd, 1H, $J=11.0, 6.7$ Hz, H-14), 4.78 (d, 1H, $J=15.9$ Hz, H-8'), 3.92, 3.88, 3.82 (3xOMe), 3.7-

3.4, (m, 3H), 3.35 (s, 3H, NMe), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, $J=18.4$, 11.0 Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 150.0, 149.1, 145.4, 141.8, (C-1, C-2, C-10, C-11), 120.2, 119.0, 116.5, 116.3 (C-1a, C-4a, C-8a, C-12a), 120.8, 111.6, 110.2, 109.4 (C-3, C-4, C-9, C-12), 65.8 (C-8), 62.3 (C-14), 56.3 (2xOMe), 56.0 (OMe), 51.1 (C-6), 50.7, (NMe), 32.5 (C-13), 22.8 (C-5).

Yoduro de (-)-cis-N-metil-O-metilcaseadino (39 cis)

Cristales amarillo de p.f. 109-111°C.

$[\alpha]$: -105° (c 0.2, MeOH)

UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃OH): 208 (3.81), 244 (3.25), 286 (2.97)

IR ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 1605, 1510, 1495.

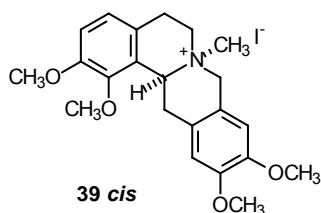
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.95, 6.89 (dos d, 1 H cada, $J=8.4$ Hz, H-3, H-4), 6.77, 6.50 (dos s, 1H cada, H-9, H-12), 5.42 (d, 1H, $J=15.3$ Hz, H-8),

5.12 (d, 1H, $J=15.3$ Hz, H-8'), 5.07 (dd, 1H, $J=11.0$, 6.5 Hz, H-14), 4.2-4.1 (dd, 1H, $J=12.5$, 7.0 Hz, H-6), 3.96, 3.84, 3.80, 3.77 (4xOMe), 3.55 (s, 3H, NMe), 3.5-3.3, (m, 3H, H-13, H-5, H-6'), 3.10 (dd, 1H, $J=17.7$, 6.7 Hz, H-5'), 2.80 (dd, 1H, $J=18.3$, 11.0 Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 151.1, 149.6, 148.7, 145.1, (C-1, C-2, C-10, C-11), 125.5, 120.4, 119.2, 117.1 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 124.7, 113.4, 110.1, 109.5 (C-3, C-4, C-9, C-12), 64.6 (C-8), 62.3 (C-14), 61.9, 56.2, 56.0, 55.9 (4xOMe), 50.2 (C-6), 49.9 (NMe), 33.1 (C-13), 22.7 (C-5).

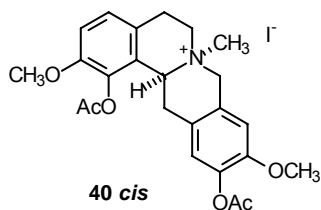
EM m/z (%): 355 (M-15, 15), 192 (2), 190 (10), 164 (100), 149 (13).

EM alta resolución: Calculado para C₂₂H₂₈NO₄ 370.2018, encontrado 370.2025.

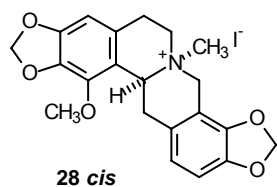


Yoduro de (-)-cis-N-metil-O,O-diacetilcaseaminio (40 cis)

Sólido amorfo de p.f. 248-249°C.

[α]: -94° (c 0.2, MeOH)**UV** λ_{\max} (log ϵ) (CH₃OH): 206 (4.11), 230 (3.80), 284 (3.54).**IR** ν_{\max} cm⁻¹ (KBr): 1770, 1620, 1520, 1500, 1455, 1195.**¹H-RMN** (CDCl₃) δ (ppm): 7.13, 6.97 (dos d, 1 H cada, $J=8.6$ Hz, H-3, H-4), 6.96, 6.75 (dos s, 1Hcada, H-9, H-12), 5.60 (d, 1H, $J=15.3$ Hz, H-8), 5.30 (d, 1H, $J=15.3$ Hz, H-8'), 5.17 (dd, 1H, $J=10.4, 6.3$ Hz, H-14), 4.3-4.2 (m, 1H, H-6), 3.80, 3.77 (2xOMe), 3.6-3.5, (m, 1H), 3.47 (s, 3H, NMe), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H, $J=18.3, 6.3$ Hz, H-13), 2.83 (dd, 1H, $J=18.3, 10.4$ Hz, H-13'), 2.25, 2.13 (dos s, 3H cada, 2xCH₃).**¹³C-RMN** (CDCl₃) δ (ppm): 168.9, 168.8 (2xCO), 150.8, 150.2, 140.2, 136.5, (C-1, C-2, C-10, C-11), 127.7, 125.7, 122.2, 120.1 (C-14a, C-4a, C-8a, C-12a), 123.9, 119.1, 113.1, 111.0 (C-3, C-4, C-9, C-12), 64.2 (C-8), 61.5 (C-14), 56.4, 56.2 (2xOMe), 50.4 (C-6), 49.7 (NMe), 32.7 (C-13), 22.5 (C-5), 21.3, 20.5 (2xCH₃).**EM** m/z (%): 411 (M-15, 2), 309 (1), 220 (3), 218 (4), 192 (3), 150 (100).**EM alta resolución:** calculado para C₂₄H₂₈NO₆ 426.1916, encontrado 426.1909.**5.8.3. Síntesis de yoduro de (\pm)-cis-N-metil-1-metoxiestilopinio (28 cis)**Se obtiene como único isómero en la yodometilación de (\pm)-1-metoxiestilopina (**24**)

Sólido amarillo de p.f. 254-255°C.

**UV** λ_{\max} (log ϵ) (MeOH): 212 (4.58), 246 (4.03), 278 (4.13).**IR** ν_{\max} (KBr)(cm⁻¹): 1615, 1495, 1465, 1270.**¹H-RMN** (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 6.81 y 6.62 (dos d, 1H cada, $J=8.0$ Hz, H-11, H-12), 6.43 (s, 1H, H-4), 6.03, 5.99, 5.97, 5.96 (4s, 1H cada, 2XOCH₂O), 4.88 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-8), 4.88 (dd, 1H, $J=11.2, 5.3$ Hz, H-14), 4.69 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-8'), 4.09 (s, 3H, OMe), 3.8-3.5 (m, 2H, H-5, H-6), 3.47 (dd, 1H, $J=18.5, 5.3$

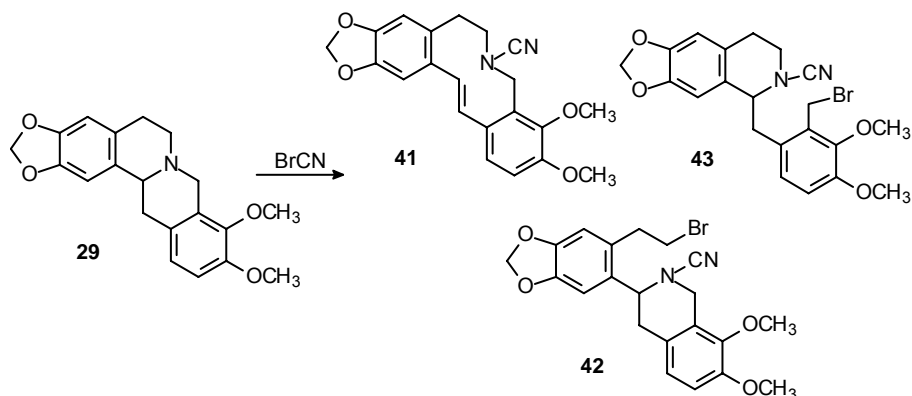
Hz, H-13), 3.31 (s, 3H, NMe), 3.30 (m, 1H, H-6'), 3.15 (dd, 1H, $J=18.5, 6.2$ Hz, H-5'), 2.85 (dd, 1H, $J=18.5, 11.2$ Hz, H-13').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 150.6, 146.9, 144.5, 139.2 (C-1, C-3, C-9, C-10), 134.6 (C-2), 121.4, 121.0, 115.5, 106.5 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 120.9 (C-12), 109.7 (C-11), 102.7 (C-4), 102.4, 101.6 (2xOCH₂O), 62.7 (C-14), 61.2 (C-8), 59.9 (OMe), 51.3 (C-6), 51.0 (NMe), 33.1 (C-13), 23.5 (C-5).

EM m/z (%): 353 (M-15, 29), 205 (15), 204 (12), 148 (100).

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ calculado C, 50.92 %; H, 4.48 %; N, 2.83 %, encontrado C, 51.17 %; H, 4.38 %; N, 2.90 %.

5.9. Reactividad de (\pm)-canadina con BrCN: Obtención de los derivados **41** (dibenzoazecina), **42** (3-arilisoquinolina), **43** (1-bencilisoquinolina)



Procedimiento general: En un matraz de dos bocas provisto de agitador magnético, embudo de adición compensada y bajo atmósfera de N_2 se introduce una disolución de (\pm)-canadina (**29**) (500 mg, 1.48 mmoles) en el disolvente de elección (aprox. 40 mL) previamente secado. Posteriormente se gotea una disolución de BrCN (280 mg, 2.64 mmoles) en el mismo disolvente (aprox. 15 mL) y la reacción se sigue por c.c.f. hasta completa desaparición del producto de partida. Finalizada la reacción se elimina el disolvente bajo presión reducida y se purifica el

crudo de reacción por cromatografía en columna (CHCl_3), obteniéndose por orden de elución la 3-arilisoquinolina **42**, la 1-bencilisoquinolina **43** y la dibenzoazecina **41**.

a) Reacción en C_6H_6

Cuando se emplea benceno como disolvente tras 24 horas a reflujo el análisis por ^1H -RMN indica una relación de productos **41/42/43** de 40:50:10. Tras purificación en c.c. se aislaron **41** (145 mg, 27%), **42** (260 mg, 40%) y **43** (32 mg, 5%).

b) Reacción en THF

Cuando se emplea THF como disolvente tras 24 horas a reflujo el análisis por ^1H -RMN indica una relación de productos **41/42/43** de 10:50:40. Tras purificación en c.c. se aislaron **41** (39 mg, 7%), **42** (315 mg, 48%) y **43** (130 mg, 20%).

c) Reacción en CHCl_3

Se llevaron a cabo tres experimentos distintos modificando la temperatura de reacción. La relación de productos observada tras registro del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción fue:

Experimento a: temperatura 60°C , relación **41/42/43** de 10:50:40.

Experimento b: temperatura 25°C , relación **41/42/43** de 15:30:55.

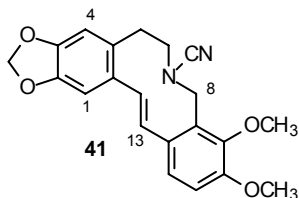
Experimento c: temperatura 0°C , relación **41/42/43** de 0:0:100.

El crudo resultante del *experimento b* se purifica por cromatografía en columna (CHCl_3) aislándose: **41** (52 mg, 10%), **42** (144 mg, 22%), **43** (216 mg, 33%).

5.9.1. Caracterización de los productos 41, 42, 43

Compuesto 41, 3,4-Dimetoxi-7,8-dihidro-5H-benzo[c][1,3]benzodioxolo[5,6-g]azecina-6-carbonitrilo#

Sólido amarillo de 180-183°C [Bib. ¹⁶: p.f. 216-217°C (Acetona)].



UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃CN): 204 (4.04), 288 (3.39).

IR ν_{\max} (KBr)(cm⁻¹): 2205, 1680, 1550, 1490, 1440.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.98 y 6.89 (dos d, 1H cada, $J=8.5$ Hz, H-11, H-12), 6.95 (s, 1H, H-1), 6.62 (s, 1H, H-4), 6.76 y 6.54 (dos d, 1H cada, $J=16.4$ Hz, H-13, H-14), 5.94 (s, 2H, OCH₂O), 4.15 (sa, 2H, H-8, H-8'), 3.95, 3.86 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃),

3.40 (sa, 2H, H-6, H-6'), 2.90 (m, 2H, H-5, H-5').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 151.6, 148.9, 146.8, 145.7 (C-2, C-3, C-9, C-10), 134.4, 132.7, 131.5, 127.8 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 137.1, 127.7, 123.4, 112.4, 110.5, 106.0 (C-1, C-4, C-11, C-12, C-13, C-14), 117.7 (CN), 101.1 (OCH₂O), 61.6, 55.8 (2xOCH₃), 56.7 (C-8), 49.8 (C-6), 34.7 (C-5).

EM: m/z (%): 364 (M⁺, 100), 363 (51), 349 (45), 333 (25), 201 (30), 189 (49), 165 (55), 164 (50), 149 (40).

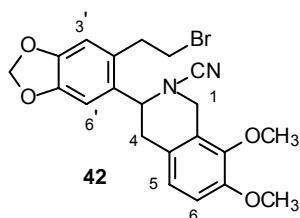
EM alta resolución: Calculado para C₂₁H₂₀N₂O₄ 364.1423, encontrado 364.1414.

La numeración que indicamos para la asignación espectroscópica es idéntica a la empleada en berbinas por razones de homogeneidad.

¹⁶ Jeffs, P. W.; Scharver, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4301

Compuesto 42, 3-[2-(2-Bromoetil)-4,5-metilendioxo fenil]-2-ciano-7,8-dimetoxi-tetrahidroisoquinolina

Sólido cristalino blanco de p.f. 165-166°C[Bib.¹⁷: p.f. 174-175°C (EtOH)].



UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃CN): 208 (4.44), 238 (3.92), 288 (3.71).

IR ν_{\max} (KBr)(cm⁻¹): 2205, 1610, 1495, 1455.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (s, 1H, H-6'), 6.85 (s, 2H, H-5, H-6), 6.71 (s, 1H, H-3'), 5.97 y 5.95 (dos d, 1H cada, $J=1.1$ Hz, OCH₂O), 4.58 (s, 2H, H-1, H-1'), 4.49 (dd, 1H, $J=10.3$ y 3.8 Hz, H-3), 3.87 (s, 6H,

2xOCH₃), 3.6-3.4 (m, 2H, CH₂CH₂Br), 3.21 (dd, 1H, $J=16.0, 10.3$ Hz, H-4), 3.16 (t, 2H, $J=8.0$ Hz, CH₂CH₂Br), 2.91 (dd, 1H, $J=16.0$ y 3.8 Hz, H-4').

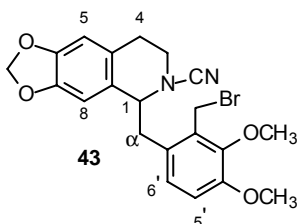
¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 150.9, 148.1, 147.2, 145.1 (C_{arom}-O), 131.8, 128.8, 125.9, 124.7 (C_{arom}-C), 123.9, 111.9, 109.9, 107.4 (C_{arom}-H), 116.7 (CN), 101.5 (OCH₂O), 60.4, 55.6 (2xOCH₃), 55.9 (C-3), 47.9 (C-1), 36.0 (CH₂CH₂Br), 33.6 (C-4), 32.6 (CH₂CH₂Br).

EM:m/z (%): 446 (M+2, 4), 444 (M⁺, 4), 217 (13), 164 (100), 149 (49).

EM alta resolución: Calculado para C₂₁H₂₁N₂O₄Br 444.0685, encontrado 444.0677.

Compuesto 43, 1-(2-bromometil-3,4-dimetoxibencil)-2-ciano-6,7-metilendioxo-tetrahidroisoquinolina

Sólido blanco que descompone a 78-80°C.



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.87 (sa, 2H, H-5', H-6'), 6.57, 6.34 (dos s, 1H cada, H-5, H-8), 5.91 y 5.90 (dos d, 1H cada, $J=1.1$ Hz, OCH₂O), 4.61 (t, 1H, $J=7.0$ Hz, H-1), 4.51, 4.33 (dos d, 1H cada, $J=9.8$ Hz, CH₂Br), 3.92, 3.85 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃), 3.6-3.4 (m, 2H, H-3, H-3'), 3.12 (d, 2H, $J=7.0$ Hz, H- α , H-

α'), 2.92 (ddd, 1H, $J=16.0, 8.5, 5.6$ Hz, H-4), 2.63 (dt, 1H, $J=16.0, 5.0$ Hz, H-4').

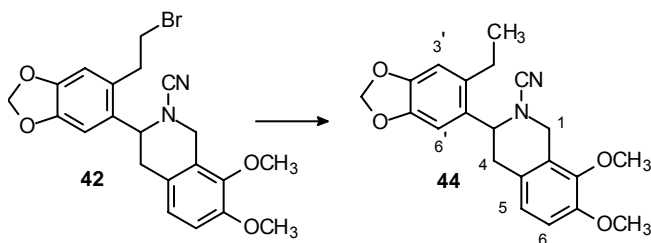
¹⁷ Sallay, I.; Ayers, R. H. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1397

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 151.7, 147.8, 147.0, 146.3 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 130.7, 128.3, 127.2, 126.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 126.4 (C-6'), 117.6 (CN), 112.7, 108.7, 106.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 101.1 (OCH_2O), 60.9 (C-1), 60.5, 55.7 ($2\times\text{OCH}_3$), 43.7 (C-3), 38.5 (C- α), 27.5 (CH_2Br), 25.0 (C-4).

EM: m/z (%): 446 ($\text{M}+2$, 1), 444 (M^+ , 1), 365 (2), 201 (100), 164 (11), 149 (14)

EM alta resolución: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ 444.0684 encontrado 444.0667.

5.9.2. Reducción de **42**. Obtención de 3-(2-etil-4,5-metilendioxo fenil)-2-ciano-7,8-dimetoxi-tetrahidroisoquinolina (**44**)

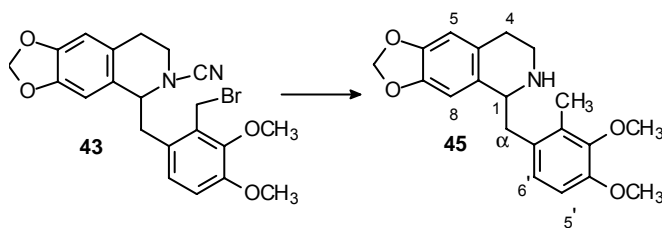


Sobre una disolución de **42** (30 mg, 0.07 mmoles) en CH_3OH (10 mL) se adiciona NaBH_4 (22 mg, 0.6 mmoles) en pequeñas porciones. La disolución se mantiene en agitación a temperatura ambiente bajo atmosfera de N_2 hasta desaparición del producto de partida (30 h). Posteriormente se elimina el disolvente a vacío, se adiciona ClH_{aq} (2%, 10 mL) y se extrae con CHCl_3 (2×10 mL). La fase orgánica se lava con disolución de K_2CO_3 (2%, 2×10 mL), agua (2×10 mL), se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. El sirupo obtenido se purifica por c.c.f. (CHCl_3 , tres eluidas), aislándose la 3-arilisoquinolina **44** (19 mg, 77%) como un sólido blanco de p.f. 165-167°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.85 (s, 1H, H-6'), 6.84 (s, 2H, H-5, H-6), 6.71 (s, 1H, H-3'), 5.93, 5.91 (dos d, 1H cada, $J=1.1$ Hz, OCH_2O), 4.55 (sa, 2H, H-1, H-1'), 4.52 (dd, 1H, $J=10.2, 3.9$ Hz, H-3), 3.85 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.18 (dd, 1H, $J=16.0, 10.2$ Hz, H-4), 2.90 (dd, 1H, $J=16.0, 3.9$ Hz, H-4'), 2.64 (c, 2H, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.20 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 150.8, 147.9, 146.1, 145.1 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 137.1, 127.8, 126.3, 125.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 123.8 (C-5), 117.0 (CN), 111.9, 109.2, 107.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 101.1 (OCH_2O), 60.4, 55.5 ($2\times\text{OCH}_3$), 55.9 (C-3), 47.7 (C-1), 33.9 (CH_2CH_3), 25.7 (C-4), 16.0 (CH_2CH_3).

5.9.3. Reducción de 43. Obtención de 2'-metil-(±)-N-nor romneina (45)

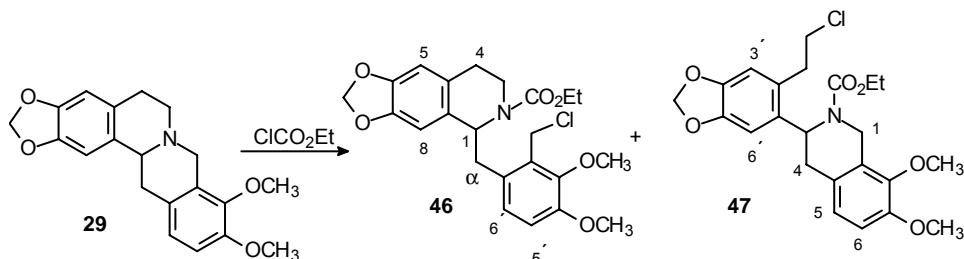


Sobre una dispersión de LiAlH_4 (40 mg, 1 mmol) en THF (10 mL) se gotea una disolución de **43** (94 mg, 0.21 mmoles) en THF (10 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se elimina a vacío casi a sequedad. El residuo resultante se lava con agua (3 mL) y se extrae con CHCl_3 (2×15 mL). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se concentran a sequedad. Tras purificación por c.c.f. preparativa se aisló la bencilisoquinolina **45** (42 mg, 59%) como un sólido blanco de p.f. 158-160°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.89, 6.72 (dos d, 1H cada, $J=8.4$ Hz, H-5', H-6'), 6.56, 6.55 (dos s, 1H cada, H-5, H-8), 5.88 (s, 2H, OCH_2O), 4.07 (dd, 1H, $J=9.6, 4.3$ Hz, H-1), 3.83, 3.77 (dos s, 3H cada, $2\times\text{OCH}_3$), 3.3-3.2 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, $J=13.9, 4.3$ Hz, H- α), 3.0-2.7 (m, 3H), 2.78 (dd, 1H, $J=13.9, 9.6$ Hz, H- α'), 2.27 (s, 3H, Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 151.3, 147.5, 145.9, 145.6 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 131.4, 130.7, 130.1, 128.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 125.5 (C-6'), 109.4, 108.8, 106.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 100.6 (OCH_2O), 60.1, 55.7 ($2\times\text{OCH}_3$), 55.6 (C-1), 39.9, 39.6 (C-3, C- α), 29.7 (C-4), 12.0 (Ar- CH_3).

5.10. Reactividad de (\pm)-canadina con ClCO_2Et . Obtención de los derivados **46** (1-bencilisoquinolina) y **47** (3-arilisoquinolina)



a) Reacción bajo condiciones de Schotten-Bauman

A una disolución de (\pm)-canadina (**29**) (500 mg, 1.48 mmoles) en CHCl_3 (25 mL) y bajo agitación magnética se le adiciona una disolución de NaOH (180 mg, 4.5 mmoles) en agua (2 mL). Sobre esta mezcla se añade ClCOOEt (500 μL , 5.05 mmoles), manteniéndola a reflujo durante 8 horas. Trascurrido este tiempo se decanta la fase orgánica y se lava con agua (2x5 mL), el extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra bajo presión reducida. El sirupo obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano: AcOEt 2:1) aislándose por orden de elución los carbamatos **47** (7 mg, 1%) y **46** (640 mg, 97%).

b) Reacción en presencia de INa (CH_3COCH_3)

Sobre una disolución de (\pm)-canadina (**29**) (500 mg, 1.48 mmoles) en acetona (35 mL) se añade una disolución de INa (315 mg, 2.1 mmoles) en acetona (15 mL) y se gotea ClCOOEt (500 μL , 5.05 mmoles) manteniendo la reacción a reflujo durante 40 horas. Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a vacío. Al sólido resultante se le añade 5 mL de agua y se extrae con CHCl_3 (2x40 mL). El extracto orgánico se seca con MgSO_4 anhidro, se concentra y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano: AcOEt 2:1) aislándose la 1-bencilisoquinolina **46** (510 mg, 77%).

5.10.1. Caracterización de 46 y 47

Compuesto 46, 2'-clorometil-N-etoxicarbonil-(±)-N-nor romneina

Sólido amarillo de p.f. 168-169°C. [Bib.¹⁸: p.f. 103-105°C].

IR ν_{\max} (KBr)(cm^{-1}): 1695, 1600, 1490, 1430, 1280.

¹H-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6.8-6.5 (m, H-5', H-6', H-5 ambos conformeros), 6.38 (s, H-8 conf. a), 6.03 (s, H-8 conf. b), 5.9-5.8 (m, OCH_2O ambos conf.), 5.3-5.0 (m, H-1 ambos conf.), 4.77, 4.65 (dos d, $J=11.0$ Hz, CH_2Cl conf. b), 4.73, 4.35 (dos d, $J=10.4$ Hz, CH_2Cl conf. a), 4.3-4.0 (m, H-3, OCH_2CH_3 conf. a), 4.0-3.7 (m, OCH_2CH_3 conf. b), 3.90, 3.87, 3.81, 3.80 (4x OCH_3), 3.7-3.3 (m, H-3, H-3' conf. b, H-3', H-4 conf. a), 3.20 (dd, $J=13.5, 5.5$ Hz, H- α conf. a), 3.1-2.9 (m, H- α' conf. a, H- α , H- α' conf. b), 2.8-2.5 (m, H-4' conf. a, H-4, H-4' conf. b), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, OCH_2CH_3 conf. a), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, OCH_2CH_3 conf. b).

¹³C-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 155.6, 155.3 (2 x CO), 151.3, 148.7, 146.4, 145.7, 145.4, 144.0 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-O}$), 130.8, 130.1, 130.0, 129.8, 129.3, 127.7, 127.5 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-C}$), 126.6, 126.5, 112.5, 108.5, 108.2, 107.9, 107.3 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$), 100.8 (OCH_2O), 61.3 (OMe), 61.2 (OCH_2CH_3), 56.6 (C-1), 55.8, 55.7 (2xOMe), 39.9, 38.9, 38.7, 38.0, 37.6 (C-3, CH_2Cl , C- α), 28.4 (C-4), 14.7 y 14.3 (OCH_2CH_3).

EM m/z (%): 411 (M-ClH, 0.5), 249 (15), 248 (100), 220 (29), 176 (21), 164 (4), 149 (17).

EM alta resolución: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{Cl}$ 447.1449, encontrado: 447.1428.

Compuesto 47, 3-[2-(2-Cloroetil)-4,5-metilendioxo fenil]-7,8-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de etilo

Sólido amarillo de p.f. 107-108°C.

¹H-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 6.84, 6.78 (dos d, 1H cada, $J=8.2$ Hz, H-5, H-6), 6.64, 6.47 (dos s, 1H cada, H-3', H-6'), 5.84 (s, 2H, OCH_2O), 5.36 (dd, 1H, $J=6.1, 4.9$ Hz, H-3), 5.07, 4.17 (dos d, 1H cada, $J=16.5$ Hz, H-1, H-1'), 4.11 (c, 2H, $J=7.3$ Hz, OCH_2CH_3), 3.85, 3.84 (dos s, 3H cada, 2x OCH_3), 3.8-3.5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.21

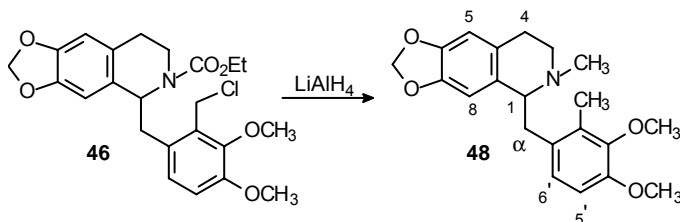
¹⁸ Prior, S.; Wiegrebe, W.; Sariyar, G.; *Arch. Pharm. (Weinheim Ger)*; **1982**, 315, 3, 273

(dd, 1H, $J=15.9$, 6.1 Hz, H-4), 3.09 (t, 2H, $J=7.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.82 (dd, 1H, $J=15.9$, 4.9 Hz, H-4'), 1.20 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 155.6 (CO), 151.1, 146.5, 146.4, 145.0 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 134.3, 128.3, 126.8, 122.9 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 123.3 (C-5), 111.3, 110.1, 106.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 101.0 (OCH_2O), 61.7 (OCH_2CH_3), 60.7, 55.9 ($2\times\text{OCH}_3$), 51.1 (C-3), 44.3 (C-1), 39.2 ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), 35.8 (C-4), 34.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 14.7 (OCH_2CH_3).

EM m/z (%): 449 (M+2, 1), 447 (M^+ , 3), 412 (M-Cl, 6), 411 (M-36, 25), 338 (20), 322 (13), 262 (11), 250 (15), 164 (100), 149 (86).

5.10.2. Reducción de 46. Obtención de 2'-metil (\pm)-romneina (48)



Cuando el compuesto **46** (100 mg, 0.22 mmoles) se trata con LiAlH_4 en las condiciones antes descritas, se obtiene la bencilisoquinolina **48** (59 mg, 74%) como un aceite. [Bib.¹⁹: p.f. 61-63°C].

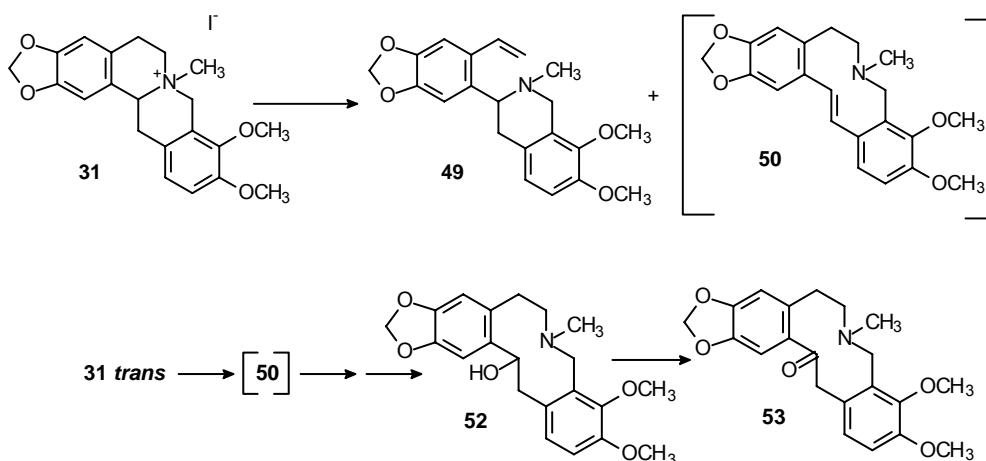
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 6.78, 6.68 (dos d, 1H cada, $J=8.4$ Hz, H-5', H-6'), 6.53 (s, 1H, H-5), 5.86 (s, 1H, H-8), 5.79 (s, 2H, OCH_2O), 3.82 y 3.73 (dos s, 3H cada, $2\times\text{OCH}_3$), 3.60 (dd, 1H, $J=7.9$, 5.9 Hz, H-1), 3.3-3.1 (m, 1H, H-3), 3.02 (dd, 1H, $J=13.8$, 5.9 Hz, H- α), 2.9-2.7 (m, 2H, H-3', H-4), 2.75 (dd, 1H, $J=13.8$, 7.9 Hz, H- α'), 2.6-2.5 (m, 1H, H-4'), 2.46 (s, 3H, NMe), 2.00 (s, 3H, Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 150.9, 147.2, 145.8, 144.9 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 131.1, 131.0, 130.2, 126.8 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 125.5, 109.3, 108.2, 108.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 100.3 (OCH_2O), 64.3 (C-1), 60.0, 55.5 ($2\times\text{OCH}_3$), 45.8 (C-3), 42.3 (NMe), 38.1 (C- α), 25.1 (C-4), 11.7 (Ar- CH_3).

EM m/z (%): 190 (100), 165 (9).

¹⁹ Rönsch, H., *Z. Chem.*, **1979**, 19, 447

5.11. Eliminación de Hofmann de sales de (\pm)-*N*-metil canadinio. Síntesis de alocriptopina (53)

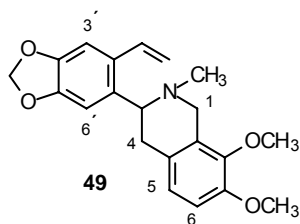


5.11.1. Eliminación de Hofmann de hidroxido de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio. Obtención de 3-(2-vinil-4,5-metilendioxo-fenil)-7,8-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (49)

A una disolución de hidroxido* de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31**) (232 mg, 0.62 mmoles) en CH₃OH, se le adiciona NaOH (100 mg, 2.5 mmoles) y se mantiene en agitación a reflujo durante 3 horas hasta comprobar el final de reacción por c.c.f. (CHCl₃:CH₃OH 8:0.1). Se elimina el disolvente a vacío y al crudo de reacción se le añade CHCl₃ (50 mL) y se lava con agua (2x30 mL) hasta pH neutro. La solución clorofórmica se seca con MgSO₄ anhidro, se concentra y el sólido resultante se cristaliza en AcOEt obteniéndose la 3-arilisoquinolina (**49**) (150 mg, 72%) como un sólido blanco de p.f. 103-104°C [Bib.²⁰: p.f. 111-112°C].

* Se obtiene a partir de una disolución metanólica del yoduro por intercambio del anión con una resina IRA-400 forma OH⁻.

²⁰ Imai, J.; Kondo, Y.; Takemoto, T. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1973



UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃CN): 206 (4.01), 290 (3.08).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1607, 1500, 1495, 1478, 1425, 1275, 1235, 1215.

¹H-RMN (400 MHz)(CDCl₃) δ ppm: 7.15 (dd, 1H, $J=17.3, 11.3$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 6.95 y 6.74 (dos s, 2H cada, H_{arom}), 6.0-5.9 (m, 2H, OCH₂O), 5.45 (d, 1H, $J=17.3$ Hz, $\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.15 (d, 1H, $J=11.3$ Hz,

$\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.25 (d, 1H, $J=15.7$ Hz, H-1), 3.84, 3.82 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃), 3.60 (dd, 1H, $J=11.3, 3.8$ Hz, H-3), 3.38 (d, 1H, $J=15.7$ Hz, H-1'), 2.96 (dd, 1H, $J=16.4, 11.3$ Hz, H-4), 2.75 (dd, 1H, $J=16.4, 3.8$ Hz, H-4'), 2.19 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 150.2, 147.7, 146.6, 144.9 (C_{arom}-O), 130.6, 128.6, 127.6, 123.0 (C_{arom}-C), 134.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 114.5 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 123.1, 110.7, 107.4, 105.7 (C_{arom}-H), 101.0 (OCH₂O), 61.6 (C-3), 60.1, 55.8 (2xOCH₃), 54.3 (C-1), 43.3 (NMe), 37.2 (C-4).

EM m/z (%): 353 (M⁺, 1), 352 (2), 206 (2), 204 (5), 189 (4), 188 (71), 164 (32), 149 (100%), 147 (11).

5.11.2. Eliminación de Hofmann de yoduro de (\pm)-*N*-metil canadinio con HNa y DMSO

A una suspensión de HNa al 60% en aceite mineral (90 mg, 2.23 moles) en DMSO (1.5 mL) y bajo atmósfera inerte, se adiciona goteando una disolución de yoduro de (\pm)-*N*-metil canadinio (**31**) (250 mg, 0.52 mmoles) en una relación *cis/trans* 1:4 en DMSO (1.8 mL). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente y transcurridas 4 horas, el análisis mediante ¹H-RMN de una alícuota revela la ausencia de producto de partida. A la mezcla de reacción se adiciona hielo y se extrae con CHCl₃ (2x60 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El sirupo obtenido se purifica por cromatografía en columna obteniéndose por orden de elución: la 3-arylisoquinolina **49** (22 mg, 12%) y una mezcla *cis/trans* de la sal de partida **31** en relación 4:1 (188 mg, 75%).

5.11.3. Reacciones del yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio con bases en fase sólida

Se llevaron a cabo tres experimentos empleando distintas bases siguiendo el mismo procedimiento general: A partir de yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31 trans**) y la base correspondiente se forma una pastilla prensada y se calienta a vacío durante 20 minutos a 160°C. Se mortura y se extrae con CH₂Cl₂. Se filtra y el filtrado se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra. Se obtiene un residuo en el que se evalúa por ¹H-RMN la relación entre los productos de eliminación, **49/50**. En ninguno de los casos se llevó a cabo el aislamiento de los productos obtenidos.

Experimento a: se realizó con NaOH y la relación obtenida **49/50** (75:25)

Experimento b: se realizó con KOH y la relación obtenida **49/50** (80:20)

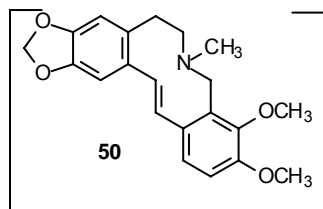
Experimento c: se realizó con Ba(OH)₂·8H₂O y la relación obtenida **49/50** (90:10)

5.11.4. Eliminación de Hofmann de yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio con HNa/DMSO en benceno. Preparación de 3,4-dimetoxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*c*] [1,3]benzodioxolo[5,6-*g*]azecina (**50**)

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno se introduce NaH (60% en aceite mineral, 180 mg, 4.46 mmoles), DMSO (0.2 mL), benceno (1 mL) y yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31 trans**) (250 mg, 0.52 mmoles). La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante ¹H-RMN de una alícuota, revela la presencia exclusiva de la dibenzoazecina **50**. El crudo de reacción se concentra a vacío no sobrepasando la temperatura de 40°C.

Los intentos de aislamiento mediante cromatografía o cristalización han sido infructuosos. En uno de ellos, mediante lavado del crudo con hexano y posterior cristalización en CH₃OH, hemos conseguido unos mg de producto que nos han permitido su caracterización. Por análisis de la solución metanólica resultante en ¹H-RMN se comprueba que el producto cicla intramolecularmente dando de nuevo la sal de partida.

Sólido blanco de p.f. 126-128°C (MeOH). [Bib.¹⁶: p.f. 129-131°C]



¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 7.09, 6.43 (dos d, 1H cada, *J*= 16.5 Hz, H-13, H-14), 6.95, 6.80 (dos d, 1H cada, *J*= 8.4 Hz, H-11, H-12), 6.91 (s, 1H, H-1), 6.64 (s, 1H, H-4), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 3.86, 3.79 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃), 3.66 (s, 2H, H-8, H-8'), 2.73 (sa, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 2.21 (s, 3H, NMe).

Debido a su inestabilidad no se puede caracterizar completamente, y debe ser preparado en el momento de utilizarlo.

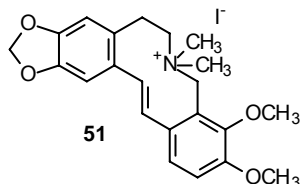
5.11.5. Eliminación de Hofmann de yoduro de (±)-*cis*-*N*-metil canadinio con HNa/DMSO en benceno

A partir de yoduro de (±)-*cis*-*N*-metil canadinio (**31 cis**) y siguiendo el procedimiento anterior se obtiene un crudo de reacción cuyo ¹H-RMN muestra una relación (**49/50**) (2:8).

5.11.6. Síntesis de yoduro de 3,4-dimetoxi-6,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[*c*][1,3]dioxolo[4', 5'; 4,5]benzo[1,2-*g*]azecinio (**51**)

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de N₂ se introduce NaH (60% en aceite mineral, 180 mg, 4.46 mmoles), DMSO (0.2 mL), benceno (1 mL) y yoduro de (±)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31 trans**, 250 mg, 0.52 mmoles). La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío.

El crudo obtenido se disuelve en CHCl₃ seco (10 mL) bajo atmósfera de N₂, se le gotea un ligero exceso de ICH₃ y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se concentra a sequedad y el extracto obtenido se lava con hexano (2x10 mL), se seca y el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna (CHCl₃:MeOH 8:0.3, incrementando la polaridad). Se obtiene el yodometilato correspondiente **51** (148 mg, 57%) como un sólido amarillo de p.f. 114-115°C.



UV λ_{max} (log ϵ) (CH₃OH): 208 (4.41), 302 (3.91).

IR ν_{max} (cm⁻¹): 1600, 1480, 1450, 1415, 1265, 1220, 1210.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 7.19, 7.08 (dos d, 1H cada, $J=8.2$ Hz, H-11, H-12), 7.15, 6.39 (dos d, 1H cada, $J=16.9$ Hz, H-13, H-14), 6.82, 6.66 (dos s, 1H cada,

H-1, H-4), 5.88 (m, 2H, OCH₂O), 5.10 (d, 1H, $J=14.0$ Hz, H-8), 4.44 (d, 1H, $J=14.0$ Hz, H-8'), 4.09 (m, 1H), 3.94, 3.84 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃), 4.0-3.5 (m, 2H), 3.63 (sa, 3H, NMe), 3.22 (m, 1H), 3.04 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: 151.4, 149.5, 147.3, 147.1 (C-2, C-3, C-9, C-10), 134.4, 130.5, 127.1, 120.1 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 135.5, 133.2 (C-13, C-14), 121.3, 115.8, 113.1, 109.1 (C-1, C-4, C-11, C-12), 101.4 (OCH₂O), 61.7 y 56.0 (2xOCH₃), 57.7 (C-8), 52.7 (C-6), 53.3, 52.5 (2xNMe), 30.2 (C-5).

EM m/z (%): 368 (M⁺, 10), 338 (7), 164 (19), 149 (21), 142 (100), 127 (50).

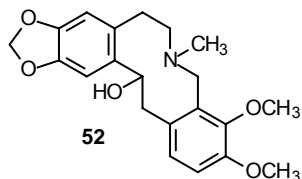
5.11.7. Síntesis de (\pm)-dihidroalocriptopina (**52**)

El crudo obtenido en la reacción del yoduro de (\pm)-*trans*-*N*-metil canadinio (**31 trans**) (250 mg, 0.52 mmoles) con NaH/DMSO/benceno en las condiciones anteriormente descritas, conteniendo la dibenzoazecina **50**, se utiliza directamente para síntesis de la dihidroalocriptopina.

Para ello se disuelve en THF seco (20 mL) y bajo atmósfera de N₂ se le adiciona goteando una disolución de BH₃:THF (1.0 M, 3 mL). Inmediatamente la disolución se torna incolora y el análisis por ¹H-RMN de una alícuota muestra la formación de un producto resultante de la hidrobioración.

A continuación se adiciona una disolución de NaOH (3 N, 1 mL) y H₂O₂ (30%, 1 mL) y la reacción se mantiene a reflujo durante 2 horas hasta confirmar por c.c.f. la completa desaparición de dicho producto. La mezcla resultante se lava con agua (2x15 ml) y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2x15 mL). Los extractos orgánicos se unen, se secan con MgSO₄ anhidro y se concentran. El residuo obtenido se cromatografía en columna de gravedad (CHCl₃:MeOH 8:0.05,

incrementando la polaridad) obteniéndose la dihidroalocriptopina (**52**) (122 mg, 64%) como un sólido blanco de p.f. 160-161°C [Bib.²¹: p.f. 169°C].



UV λ_{max} (log ϵ) (CH₃CN): 202 (3.83), 232 (3.24), 290 (2.92)

IR ν_{max} cm⁻¹ (KBr): 3450, 1600, 1480 y 1450 (esqueletales aromáticas).

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 7.10, 6.58 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 6.95, 6.73 (dos d, 1H cada, $J=7.9$ Hz, H-

11, H-12), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 5.31 (d, 1H, $J=7.3$ Hz, H-14), 4.01 (d, 1H, $J=14.6$ Hz, H-8), 3.83, 3.75 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.60 (d, 1H, $J=14.6$ Hz, H-8'), 3.41 (d, 1H, $J=14.1$ Hz, H-13), 3.0-2.9 (m, 1H, H-5), 2.82 (ddd, 1H, $J=12.2$, 3.7, 2.4 Hz, H-6), 2.65 (dd, 1H, $J=14.1$, 7.3 Hz, H-13'), 2.6-2.4 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.08 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: 151.3, 147.7, 146.2, 146.1 (C-2, C-3, C-9, C-10), 139.4, 132.4, 131.7 (C-4a, C-12a, C-14a), 126.4 (C-12), 122.8 (C-8a), 110.1, 110.0 (C-4, C-11), 105.5 (C-1), 100.7 (OCH₂O), 71.0 (C-14), 60.6, 55.6 (2xOCH₃), 59.8 (C-6), 52.2 (C-8), 46.9 (C-13), 42.1 (NMe), 33.4 (C-5).

EM m/z (%): 353 (M-18, 12), 204 (17), 188 (60), 164 (49), 149 (100).

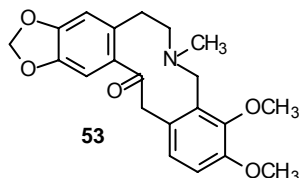
EM alta resolución: calculado para C₂₁H₂₅NO₅ 371.1733, encontrado 371.1731.

5.11.8. Síntesis de alocriptopina (**53**)

A una disolución de dihidroalocriptopina (**52**) (35 mg, 0.094 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo atmósfera de N₂ y en presencia de tamiz molecular 3Å, se le añade PCC (20 mg, 0.093 mmoles) y AcONa (16 mg, 0.19 mmoles). La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una hora. Al cabo de este periodo se añade nuevamente PCC (9 mg, 0.041 mmoles) y AcONa (7mg, 0.09 mmoles) y se sigue el curso de la reacción por c.c.f. hasta comprobar la ausencia de dihidroalocriptopina (aproximadamente 2 horas en total). El crudo de reacción se filtra y la disolución se lava con agua (3x5 mL), la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se

²¹ Rönsch, H., *Z. Chem.* **1987**, 27, 2, 64

somete a c.c.f. preparativa (CHCl₃:CH₃OH 8:0.5) obteniéndose alocriptopina **53** (17 mg, 49%) como un sólido blanco de p.f. 166-167°C [Bib.⁴: p.f. 160-161°C (EtOH-eter)].

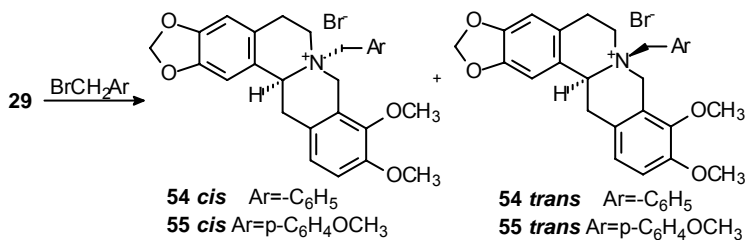


¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 7.04, 6.81 (dos d, 1H cada, *J*=8.4 Hz, H-11, H-12), 6.81, 6.61 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 5.91 (s, 2H, OCH₂O), 4.2-3.9 (m, 4H, H-8, H-8', H-13, H-13'), 3.86, 3.79 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.2-2.5 (m, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'), 1.80 (s, 3H, NMe).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: 197.9 (CO), 153.7, 146.4, 146.3, 145.9 (C-2, C-3, C-9, C-10), 134.5, 133.5, 131.4, 128.0 (C-4a, C-12a, C-8a, C-14a), 123.5 (C-12), 112.6, 110.5, 109.7 (C-1, C-4, C-11), 100.8 (OCH₂O), 60.5 (C-6), 55.8 (2xOCH₃), 51.1 (C-8), 46.3 (C-13), 42.9 (NMe), 31.3 (C-5).

EM *m/z* (%): 369 (M⁺, 2), 164 (100), 149 (40).

5.12. Preparación de los bromuros de (±)-*cis*- y (±)-*trans*-*N*-bencil y *N*-parametoxibencil canadinio

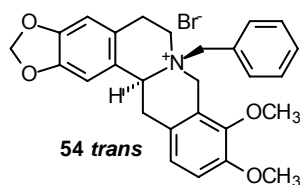


5.12.1. Preparación de los bromuros de (±)-*cis*- y (±)-*trans*-*N*-bencil canadinio (54)

A una disolución de (±)-canadina (**29**) (2 g, 5.90 mmoles) en CH₃COCH₃ (200 mL) y bajo atmósfera de argón se le adiciona goteando bromuro de bencilo (1 mL, 8.3 mmoles). La reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente

hasta comprobar por c.c.f. la completa desaparición del producto de partida (10 horas). El análisis por $^1\text{H-RMN}$ nos indica una relación de los isómeros *cis/trans*, 8:1 de los bromuros de (\pm)-*N*-bencil canadinio (**54**). El bromuro de (\pm)-*trans-N*-bencil canadinio (**54 trans**) (241 mg, 8%) precipita del medio de reacción y se recristaliza de CHCl_3 . La disolución de acetona se concentra y el sólido resutante se purifica por cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 8:0.4) obteniéndose el bromuro de (\pm)-*cis-N*-bencil canadinio (**54 cis**) (2.5 g, 84%).

Bromuro de (\pm)-*trans-N*-bencil canadinio (54 trans**)**



54 trans

Sólido blanco de p.f. 188-189°C (CHCl_3)

UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3OH): 208 (4.04), 228 (3.55), 290 (3.18).

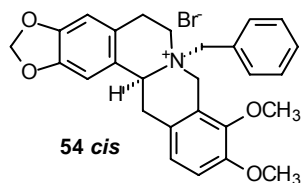
IR ν_{max} (cm^{-1}): 1610, 1500, 1460, 1280.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3+TFA) δ (ppm): 7.50 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, H-4'), 7.44 (t, 2H, $J=8.0$ Hz, H-3', H-5'), 7.14 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H-2', H-6'), 7.12 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, H-12), 7.03 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, H-11), 6.84, 6.76 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 6.01, 5.98 (dos s, 1H cada, OCH_2O), 5.68 (dd, $J=11.7, 5.3$ Hz, 1H, H-14), 4.99 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-8), 4.69 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H-8'), 4.31 (ta, 1H, H-6), 4.09, 4.05 (dos d, 1H cada, $J=13.7$ Hz, H- α , H- α'), 3.97 (dd, 1H, $J=17.7, 5.3$ Hz, H-13), 3.91, 3.83 (dos s, 3H cada, $2\times\text{OCH}_3$), 3.55-3.44 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.30 (da, 1H, H-5'), 3.22 (dd, 1H, $J=17.7, 11.7$ Hz, H-13').

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ (ppm): 151.6, 148.6, 148.0, 145.1 (C-2, C-3, C-9, C-10), 132.1 (C-2', C-6'), 131.2 (C-4'), 129.8 (C-3', C-5'), 125.4, 123.2, 122.2, 121.6, 120.2 (C-1', C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 124.7 (C-12), 113.6 (C-11), 108.6, 105.7 (C-1, C-4), 101.8 (OCH_2O), 67.3 (C-14), 61.6, 56.0 ($2\times\text{OMe}$), 57.4, (C-8), 56.2 (C-6), 52.0 (CH_2Ph), 29.2 (C-13), 24.5 (C-5).

EM m/z (%): 339 (M-91, 16), 338 (12), 174 (12), 164 (38), 149 (41), 91 (100).

EM alta resolución (FAB): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 430.2018, encontrado 430.2007.

Bromuro de (\pm)-cis-N-bencil canadinio (54 cis)

Sólido blanco de p.f. 199-201°C (CH₃COCH₃).

UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃OH): 206 (4.04), 236 (3.30), 290 (3.02).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1600, 1496, 1483, 1456, 1278.

¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ (ppm): 7.6-7.5 (m, 2H, H-2', H-6'); 7.5-7.4 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 6.85 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, H-11), 6.80 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, H-12), 6.73 (s, 2H, H-1, H-4), 6.00, 5.99 (dos s, 2H, OCH₂O), 5.46, 5.05 (dos d, 1H cada, $J=12.9$ Hz, H- α , H- α'), 5.27 (dd, 1H, $J=8.9, 6.0$ Hz, H-14), 4.98, 4.81 (dos d, $J=15.6$ Hz, H-8, H-8'), 4.6-4.4 (m, 1H, H-6), 3.89, 3.80 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.55-3.45 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.44 (dd, 1H, $J=18.3, 6.0$ Hz, H-13), 3.15 (m, 1H, H-5'), 3.11 (dd, 1H, $J=18.3, 8.9$ Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 151.3, 148.6, 147.4, 145.9 (C-2, C-3, C-9, C-10), 133.3 (C-2', 6'), 130.7 (C-4'), 129.2 (C-3', 5'), 126.7, 124.7, 121.9, 120.3, 119.8 (C-1', C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 123.3 (C-12), 113.2 (C-11), 109.1, 106.7 (C-1, C-4), 101.6 (OCH₂O), 62.7 (C-14), 62.4 (CH₂Ph), 61.3, 55.9 (2 x OMe), 53.6 (C-8), 49.5 (C-6), 33.2 (C-13), 23.7 (C-5).

EM m/z (%): 339 (M-91, 22), 338 (15), 174 (16), 164 (47), 149 (49), 91 (100).

EM alta resolución (FAB): Calculado para C₂₇H₂₈NO₄ 430.2018, encontrado 430.2001.

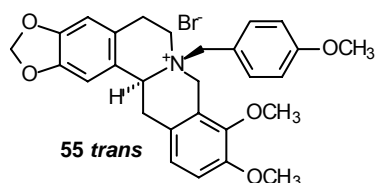
5.12.2. Preparación de los bromuro de (\pm)-cis y (\pm)-trans N-parametoxibencil canadinio (55)

A una disolución de (\pm)-canadina (**29**) (500 mg, 1.47 mmoles) en acetona seca (36 mL) se le adiciona una disolución de bromuro de parametoxibencilo* (500 mg, 2.48 mmoles) en acetona seca (10 mL) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. Al analizar por ¹H-RMN el crudo de

* Preparado a partir de 4-metilanisol y N-bromosuccinimida en CCl₄ a reflujo durante 90 minutos y en presencia de luz.

reacción indica una mezcla de isómeros *cis:trans* 4:1. El bromuro de (\pm)-*trans-N-parametoxibencil* canadino (**55 trans**) (118 mg, 15%) precipita del medio de reacción, se filtra y se lava con hexano. La disolución de acetona se concentra y el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna (CHCl₃:CH₃OH 8:0.2) obteniéndose el bromuro de *cis-N-parametoxibencil* canadino (**55 cis**) (550 g, 70%).

Bromuro de (\pm)-*trans-N-parametoxibencil* canadino (55 trans**)**



Sólido blanco de p.f. 194-195°C.

UV λ_{\max} (log ϵ) (CH₃OH): 208 (4.02), 224 (3.45), 290 (3.18).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 1610, 1514, 1500, 1460, 1280.

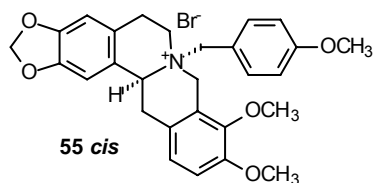
¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 7.12 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, H-12), 7.06 (d, 2H,

$J=8.8$ Hz, H-2', H-6'), 7.03 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, H-11), 6.93 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, H-3', H-5'), 6.83, 6.75 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 6.01, 5.99 (dos s, 2H, OCH₂O), 5.59 (dd, 1H, $J=12.5, 5.8$ Hz, H-14), 4.88, 4.68 (dos d, 1H cada, $J=15.9$ Hz, H-8, H-8'), 4.2-4.1 (m, 1H, H-6), 4.03 (s, 2H, H- α , H- α'), 4.0-3.9 (m, 1H, H-13), 3.92, 3.84, 3.83 (tres s, 3H cada, 3xOCH₃), 3.55 (m, 1H, H-6'), 3.45 (m, 1H, H-5), 3.30 (m, 1H, H-5'), 3.24 (dd, 1H, $J=17.4, 12.5$ Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃+TFA) δ (ppm): 161.6 (C-4'), 151.6, 148.6, 148.1, 145.0 (C-2, C-3, C-9, C-10), 133.3 (C-2', 6'), 124.7 (C-12), 123.1, 122.1, 121.6, 120.1, 116.7 (C-1', C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 115.1 (C-3', 5'), 113.6 (C-11), 108.5, 105.5 (C-1, C-4), 101.8 (OCH₂O), 66.8 (C-14), 61.3, 55.8, 55.5 (3xOMe), 56.7 (C-8), 55.9 (C-6), 51.5 (CH₂Ph), 29.0 (C-13), 24.3 (C-5).

EM m/z (%): 339 (M-121, 22), 174 (19), 164 (42), 149 (46), 121 (100).

EM alta resolución (FAB): Calculado para C₂₈H₃₀NO₅ 460.2124, encontrado 460.2102.

Bromuro de (\pm)-cis-N-parametoxibencil canadinio (55 cis)

Sólido blanco de p.f. 177-178°C.

UV λ_{max} (log ϵ) (CH₃OH): 206 (4.02), 230 (3.35), 290 (3.06).

IR ν_{max} (cm⁻¹): 1610, 1500, 1460, 1285.

¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ (ppm): 7.49 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, H-2', H-6'); 6.90 (d, 2H, $J=8.7$

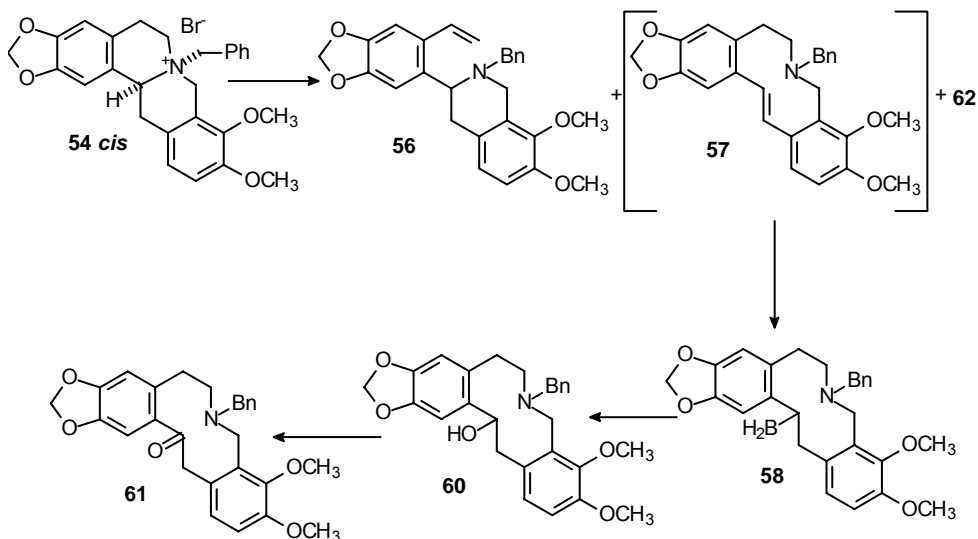
Hz, H-3', H-5'), 6.83 y 6.77 (dos d, 1H cada, $J=8.5$ Hz, H-11, H-12), 6.71 (s, 2H, H-1, H-4), 6.0-5.9 (m, 2H, OCH₂O), 5.33, 4.94 (dos d, 1H cada, $J=13.1$ Hz, H- α , H- α'), 5.12 (dd, 1H, $J=9.3, 6.0$ Hz, H-14), 4.91 y 4.79 (dos d, $J=15.9$ Hz, H-8, H-8'), 4.38 (m, 1H, H-6), 3.88, 3.79, 3.77 (tres s, 3H cada, 3xOMe), 3.55-3.45 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.41 (dd, $J=18.4, 6.0$, H-13), 3.15 (m, 1H, H-5'), 3.08 (dd, 1H, $J=18.4, 9.3$ Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 161.2 (C-4'), 151.3, 148.5, 147.3, 145.7 (C-2, C-3, C-9, C-10), 134.7 (C-2', 6'), 124.7, 122.0, 120.4, 119.9, 118.3 (C-1', C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 123.2 (C-12), 114.5 (C-3', 5'), 113.2 (C-11), 109.1, 106.6 (C-1, C-4), 101.6 (OCH₂O), 62.4 (C-14, CH₂Ph), 61.2, 55.8, 55.3 (3xOMe), 53.4 (C-8), 49.6 (C-6), 33.3 (C-13), 23.7 (C-5).

EM m/z (%): 339 (M-121, 24), 174 (16), 164 (47), 149 (46), 121 (100).

EM alta resolución (FAB): calculado para C₂₈H₃₀NO₅ 460.2124 encontrado 460.2117.

5.13. Eliminación de Hofmann de sales de (\pm)-*N*-bencil canadinio. Síntesis de *N*-bencil-*N*-norallocriptopina (**61**)



5.13.1. Eliminación de Hofmann en los bromuros (\pm)-*N*-bencil canadinio (**54**) con HNa/DMSO en C_6H_6 . Datos espectroscópicos de **57**

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de N_2 se introduce NaH (60% en aceite mineral, 165 mg, 4.01 mmoles), DMSO (0.2 mL), benceno (1 mL) y bromuro de (\pm)-*cis*-*N*-bencil canadinio (**54 cis**) (250 mg, 0.49 mmoles). La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante 1H -RMN de una alícuota, muestra una competencia entre la dibenzoazecina **57** y el producto resultante de la transposición de Stevens **62** en una relación 4:1. El crudo de reacción se concentra a vacío no sobrepasando la temperatura de 40°C.

Debido a la inestabilidad de **57**, no nos fue posible su aislamiento. Sin embargo el aislamiento y datos espectroscópicos de **62** se expondrán posteriormente.

Al hacer reaccionar el bromuro de (\pm)-*trans*-*N*-bencil canadinio (**54 trans**) (250 mg, 0.49 mmoles) bajo las mismas condiciones a las descritas en el apartado anterior, al cabo de 3 horas se obtiene un crudo de reacción en el que se aprecia como único producto de reacción **57**.

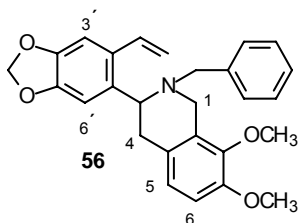
Datos más significativos de $^1\text{H-RMN}$ de **6-Bencil-3,4-dimetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[*c*][1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*g*]azecina (57)**, obtenidos a partir del espectro del crudo de reacción:

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$) δ (ppm): 7.26 (m, 2H, H-Ph); 7.12, 6.52 (dos d, 1H cada, $J=16.4$ Hz, H-13, H-14), 7.1-6.9 (m, 4H, H-12, H-Ph), 7.05 (s, 1H, H-1), 6.80 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, H-11), 5.94 (s, 2H, OCH_2O), 3.95 (sa, 2H, H- α , H- α'), 3.85, 3.78 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.50 (sa, 2H, H-8, H-8'), 2.70 (sa, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6').

5.13.2. Eliminación de Hofmann de bromuro de (\pm)-*cis*-*N*-bencil canadino (**54** *cis*) con HNa en C_6H_6 . Obtención de **56**

En un matraz de fondo redondo y bajo atmósfera inerte se introduce una suspensión de bromuro de (\pm)-*cis*-*N*-bencil canadino (**54**) (250 mg, 049 mmoles) y exceso de HNa (60% en aceite mineral, 500 mg, 12.4 mmoles) en C_6H_6 (60 mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a reflujo aproximadamente 15 horas. El análisis mediante $^1\text{H-RMN}$ de una alícuota, muestra una relación de los productos **56/57/62** de 10:75:15. Se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se lava con hexano. El precipitado obtenido se purifica por cromatografía en columna obteniéndose el producto **56** como un sólido amarillo (20 mg, 10%) y una mezcla de productos.

2-Bencil-7,8-dimetoxi-3-(2-vinil-4,5-metilendioxo-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (56)



Sólido amarillo de p.f. 114-115°C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.35-7.25 (m, 5H, H-Ph), 7.20 (dd, 1H, $J=17.0, 12.1$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.05, 6.98 (dos s, 1H cada, H-3', H-6'), 6.79, 6.72 (dos d, 1H cada, $J=8.5$ Hz, H-5, H-6), 5.9 (m, 2H, OCH_2O), 5.49 y 5.19 (dos d, 1H cada, $J=12.1$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.09 (d, 1H, $J=16.5$ Hz, H-1), 3.95 (dd, 1H, $J=9.7,$

4.1 Hz, H-3), 3.92 (d, 1H, $J=13.2$ Hz, H- α), 3.80 y 3.64 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.34 (d, 1H, $J=16.5$ Hz, H-1'), 3.10 (d, 1H, $J=13.2$ Hz, H- α'), 3.05 (dd, 1H, $J=16.5$, 9.7 Hz, H-4), 2.85 (dd, 1H, $J=16.5$, 4.1 Hz, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 150.4, 147.7, 146.8, 145.3 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 139.2, 134.7, 130.9, 128.8, 127.8 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 134.4 (CH=CH_2), 128.6, 128.1, 126.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$, Ph), 123.1 (C-5), 114.4 (CH=CH_2), 110.9, 107.4, 105.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 101.0 (OCH_2O), 60.1 (C-3), 60.0 (OMe), 58.8* (C- α), 55.3 (OMe), 50.0* (C-1), 35.9 (C-4).

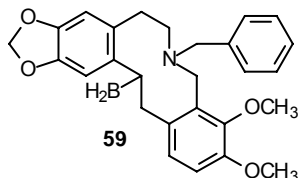
EM m/z (%): 429 (M^+ , 2), 338 (M-97), 164 (10), 149 (20), 91 (100).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 429.1940, encontrado 429.1941.

5.13.3. Síntesis de *N-bencil-14-borani-14-desoxi-N-nordihidroalocriptopina* (**58**)

El crudo obtenido en la reacción del bromuro de (\pm)-*cis*-*N*-bencil canadino (**54 cis**) (300 mg, 0.59 mmoles) con NaH/DMSO/benceno en las condiciones descritas, conteniendo la dibenzoazecina **57**, se utiliza directamente para la síntesis del *14*-boranil-*N*-bencil-*N*-noralocriptopina.

Para ello se disuelve en THF seco (20 mL) y bajo atmósfera de N_2 se le adiciona goteando una disolución de $\text{BH}_3\text{:THF}$ (1.0 M, 3 mL). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta comprobar por c.c.f. el final de la reacción. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica por c.c.f. preparativa ($\text{CHCl}_3\text{:hexano}$ 3.5:6, 7 eluidas) obteniéndose el boranilderivado **58** (110 mg, 42%) como un sólido blanco de p.f. 211-212°C.



UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3CN): 206 (3.74), 292 (2.95), 340 (2.56).

IR ν_{max} (cm^{-1}): 1582, 1485, 1447, 1270, 1250, 1205, 1072.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ ppm: 7.60 (m, 2H, H-Ph), 7.40 (m, 3H, H-Ph), 6.89 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H-12), 6.84 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, H-11), 6.68, 6.52 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 5.85 (s, 2H, OCH_2O), 4.37, 4.35 (dos d, 1H cada, $J=13.6$ Hz, H- α , H- α'), 4.10, 3.99 (dos d, 1H cada, $J=13.7$ Hz, H-8, H-8'), 3.89, 3.86 (dos s, 3H cada, 2x OCH_3), 3.69 (dd, 1H,

$J=17.0$, 12 Hz, H-5), 3.17 (t, 1H, $J=12.0$ Hz, H-6), 3.03 (m, 2H, H-13, H-13'), 2.81 (dd, 1H, $J=12.0$ y 4.7 Hz, H-6'), 2.66 (dd, 1H, $J=17.0$ y 4.7 Hz, H-5'), 2.12 (t, 1H, $J=8.2$ Hz, H-14).

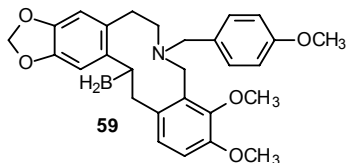
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 150.6, 147.7, 146.5, 145.9, 143.8 (C-2, C-3, C-9, C-10, C-1'), 137.7, 131.2, 129.6, 125.4 (C-4a, C-12a, C-14a, C-8a), 133.2, 128.9, 123.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.6 (C-12), 111.9 (C-11), 111.1, 110.2 (C-1, C-4), 100.4 (OCH_2O), 67.6 (C-8), 60.9 (OCH_3), 58.8 (C-6), 55.7 (OCH_3), 47.9 (CH_2Ph), 38.7 (C-13), 38.3 (C-14), 32.3 (C-5).

EM m/z (%): 443 (M^+ , 2), 442 (1), 352 (M-91, 19), 351 (12), 350 (13), 188 (13), 187 (5), 186 (4), 164 (40), 149 (33), 91 (100).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BNO}_4$ 443.2268, encontrado 443.2261.

5.13.4. Síntesis de 14-boranil-N-parametoxibencil-14-desoxi-N-nordihidroalocriptopina (59)

Al hacer reaccionar el bromuro de (\pm)-*cis*-N-parametoxibencil canadinio (**55 cis**) bajo las mismas condiciones a las descritas en el apartado anterior se obtiene el producto **59**.



Sólido blanco de p.f. 190-191°C

UV λ_{max} (log ϵ) (CH_3CN): 206 (3.74), 290 (2.92), 338 (2.60).

IR ν_{max} (cm^{-1}): 1580, 1485, 1445, 1250, 1205, 1043.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 7.52 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, H-Ph) y 6.91 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, H-Ph), 6.87, 6.82 (dos d, 1H cada, $J=8.5$ Hz, H-11, H-12), 6.66, 6.50 (dos s, 1H cada, H-1, H-4), 5.84 (s, 2H, OCH_2O), 4.34, 4.26 (dos d, 1H cada, $J=14.0$ Hz H- α , H- α'), 4.03 y 3.92 (dos d, 1H cada, $J=13.4$ Hz, H-8, H-8'), 3.87, 3.85, 3.82 (tres s, 3H cada, 3 $\times\text{OCH}_3$), 3.6-3.5 (m, 1H, H-5), 3.11 (t, 1H, $J=12.1$ Hz, H-6), 3.1-2.9 (m, 2H, H-13, H-13'), 2.81 (dd, 1H, $J=12.1$ y 4.3 Hz, H-6'), 2.65 (dd, 1H, $J=16.5$ y 4.3 Hz, H-5'), 2.11 (t, 1H, $J=8.5$ Hz, H-14).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 160.1 (C-4'), 150.6, 147.6, 146.6, 146.0, 143.9 (C-2, C-3, C-9, C-10, C-1'), 137.8, 129.6, 125.4, 123.2 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 134.4 (C-

2', C-6'), 123.6 (C-12), 113.6 (C-3', C-5'), 111.9, 111.1, 110.2 (C-1, C-4, C-11), 100.5 (OCH₂O), 67.1 (C-8), 58.6 (C-6), 61.0, 55.7, 55.3 (3xOCH₃), 47.7 (CH₂Ph), 38.7 (C-13), 38.1 (C-14), 32.3 (C-5).

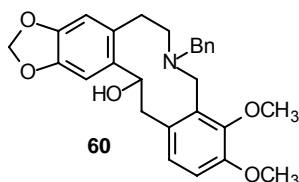
EM *m/z* (%): 473 (M⁺, 2), 352 (M-121, 14), 188 (13), 164 (6), 149 (12), 121 (100).

5.13.5. Síntesis de *N*-bencil-*N*-nordihidroalocriptopina (**60**)

En un matraz de fondo redondo con agitación magnética y bajo corriente de aire se introduce una disolución del boranilderivado **58** (60 mg, 0.13 mmoles) en THF (10 mL) y se adiciona lentamente una disolución* (1.5 mL) de KH₂PO₄ y H₂O₂. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a reflujo durante 3 horas. Se concentra prácticamente a sequedad, se disuelve en CHCl₃ (40 mL), se lava con HCl (2%, 2x15 mL) y posteriormente con agua (2x15 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra. El residuo obtenido se purifica por c.c.f. preparativa (hexano:AcOEt 7:3, dos eluidas), obteniéndose **60** (43 mg, 74%).

Sólido blanco que descompone a 93-94°C.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3420, 1590, 1485, 1470, 1280.



¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃): 7.2-7.0 (m, 2H, H-3', H-5' (H-Ph)), 7.11 (s, 1H, H-1), 6.92 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, H-12), 6.9-6.7 (m, 3H, H-2', H-4', H-6' (H-Ph)), 6.73 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, H-11), 6.50 (s, 1H, H-4), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 5.41 (d, 1H, *J*=7.0 Hz, H-14), 4.13, 3.89

(dos d, 1H cada, *J*=15.1 Hz, H-8, H-8'), 3.83, 3.76 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.81 (d, 1H, *J*=14.0 Hz, H-13), 3.63, 3.29 (dos d, 1H cada, *J*=14.0 Hz, H- α , H- α'), 3.09 (ta, 1H, H-5), 2.72 (dd, 1H, *J*=14.0, 7.0 Hz, H-13'), 2.70 (m, 1H, H-6), 2.60 (da, 1H, H-6'), 2.39 (da, 1H, H-5').

¹³C-RMN (CDCl₃): 151.4, 148.0, 146.3, 146.2 (C-2, C-3, C-9, C-10), 139.1, 137.7, 132.1, 131.4 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 130.5 (C-1'), 128.8 (C-2', C-6'), 127.9 (C-3', 5'), 126.7 (C-12), 126.5 (C-4'), 110.2, 110.1 (C-11, C-4), 105.4 (C-1), 100.7

* Disolución compuesta por una disolución saturada de KH₂PO₄ (1 mL) a la que se le ha añadido NaOH hasta pH=8 y de H₂O₂ (0.5 mL)

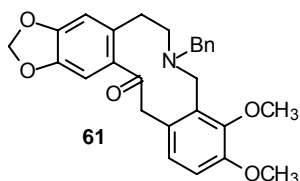
(OCH₂O), 70.3 (C-14), 58.3 (C- α), 60.7, 55.8 (2xOMe), 55.8 (C-6), 49.6 (C-8), 46.9 (C-13), 33.2 (C-5).

EM *m/z* (%): 447 (M⁺, 2), 356 (M-91, 7), 339 (M-17-91, 9), 338 (7), 174 (7), 164 (67), 149 (43), 91 (100).

EM alta resolución: calculado para C₂₇H₂₉NO₅ 447.2046, encontrado 447.2038.

5.13.6. Síntesis de *N*-bencil-*N*-noralocriptopina (**61**)

Se obtiene a partir de *N*-bencil-*N*-nordihidroalocriptopina (**60**) (20 mg, 0.04 mmoles), y por oxidación con PCC en presencia de AcONa bajo las condiciones previamente descritas. Su purificación se realiza por c.c.f. preparativa (CHCl₃:CH₃OH 8:0.1, 1 eluída) aislándose *N*-bencil-*N*-noralocriptopina (**61**) (12 mg, 60%) como un sólido blanco.



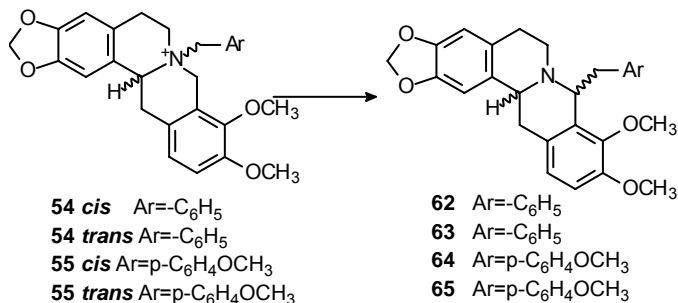
¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 7.2-7.0 (m, 5H, H-Ph), 7.00 (s, 1H, H-1), 6.92, 6.81 (dos d, 1H cada, *J*=8.2 Hz, H-11, H-12), 6.60 (s, 1H, H-4), 5.95 (s, 2H, OCH₂O), 3.90 (sa, 2H), 3.86, 3.75 (dos s, 3H cada, 2xOCH₃), 3.3-2.7 (m, 4H), 2.5-2.3 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃): 195.6 (C=O), 151.7, 148.3, 147.8, 146.1 (C-2, C-3, C-9, C-10), 136.3, 136.1, 133.2, 133.1 (C-4a, C-8a, C-12a, C-14a), 128.4 (C-1'), 130.1, 128.0 (C-3', C-5', C-2', C-6', C-4'), 126.9 (C-12), 110.7, 110.6 (C-11, C-4), 108.4 (C-1), 101.2 (OCH₂O), 61.1 (C-6), 56.1 (C- α), 55.7 (2xOMe), 53.8 (C-8), 46.7 (C-13), 31.5 (C-5).

EM *m/z* (%): 445 (M⁺, 2), 354 (M-91, 21), 164 (47), 149 (25), 91 (100).

EM alta resolución: Calculado para C₂₇H₂₇NO₅ 445.1889, encontrado 447.1911.

5.14. Reacciones de transposición de Stevens de los bromuros de (\pm)-*N*-bencil y (\pm)-*N*-parametoxibencil canadinio

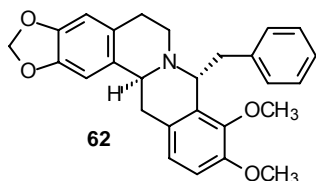


Procedimiento general: En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera inerte se prepara una disolución de dimilsodio, para ello se añade HNa (150 mg, 3.71 mmoles) en DMSO (5 mL, 65 mmoles) y se mantiene en agitación a 80°C durante 90 minutos. Sobre esta disolución se adiciona la sal de canadinio correspondiente (0.49 mmoles) y se continua en agitación hasta comprobar el final de reacción. Finalizada esta, se adiciona agua-hielo y se observa la formación de un precipitado blanco. El análisis por ¹H-RMN de este precipitado, muestra en todos los casos un crudo de reacción muy limpio con la formación de un sólo derivado. Los compuestos obtenidos se purifican por cromatografía en columna (CHCl₃), observándose una pérdida de rendimiento debido a procesos de oxidación parcial.

5.14.1. Síntesis de (8*R*,14*S*)(8*S*,14*R*)-8-bencilcanadina (62)

A partir de **54 cis** (250 mg, 0.49 mmoles) y al cabo de 5 horas de reacción se obtiene la 8-bencilcanadina **62** (90 mg, 45%)

Sólido blanco de p.f. 120-121°C.



¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm: 7.34 (d, 2H, *J*=7.5 Hz, H-2', H-6'), 7.24 (dd, 2H, *J*=7.5 y 7.0 Hz, H-3', H-5'), 7.16 (t, 1H, *J*=7.0 Hz, H-4'), 6.78 (s, 2H, H-11, H-12), 6.65 (s, 1H, H-1), 6.54 (s, 1H, H-4), 5.90 (s, 2H, OCH₂O), 4.41 (dd, 1H, *J*=10.3 y 6.1 Hz, H-14), 4.19 (dd, 1H, *J*=9.4 y 1.8 Hz, H-8), 3.90 y 3.86 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.03 (dd, 1H,

J=14.1 y 9.4 Hz, H-α), 2.92 (dd, 1H, *J*=14.1 y 1.8 Hz, H-α'), 2.90-2.70 (m, 4H, H-6, H-13, H-13', H-5), 2.57-2.51 (m, 2H, H-5', H-6').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: 150.4 (C-10), 145.9 (C-9), 145.7, 145.6 (C-2, C-3), 142.0 (C-1'), 132.6, 132.3 (C-4a, C-8a), 129.4 (C-2', C-6'), 127.9 (C-3', C-5'), 127.6, 127.0 (C-12a, C-14a), 125.8 (C-4'), 123.8 (C-12), 111.7 (C-11), 108.9 (C-4), 106.0 (C-1), 100.6 (OCH₂O), 62.9 (C-8), 60.5, 56.0 (2xOMe), 50.5 (C-14), 46.8 (C-6), 40.4 (C-α), 31.9 (C-13), 30.0 (C-5).

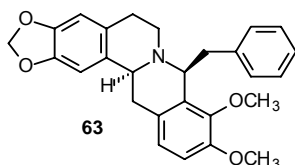
EM *m/z* (%): 429 (M⁺, 0.1), 428 (0.1), 339 (22), 338 (100), 91 (20).

EM alta resolución: calculado para C₂₇H₂₇NO₄ 429.1940, encontrado 429.1922.

5.14.2. Síntesis de (8*S*,14*S*)(8*R*,14*R*)-8-bencilcanadina (63)

A partir de **54 trans** (60 mg, 0.12 mmoles) y al cabo de 2 horas de reacción se obtiene la 8-bencilberbina **63** (25 mg, 52%).

Sólido amarillo de p.f. 122-123°C



¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm: 7.1-6.9 (m, 5H, H-2', H-6', H-3', H-4', H-5'), 6.72 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, H-11), 6.71 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, H-12), 6.67 (s, 1H, H-1), 6.54 (s, 1H, H-4), 5.86 (s, 2H, OCH₂O), 4.20 (m, 1H, H-8), 3.95, 3.89 (dos s, 3H cada, 2xOMe), 3.47

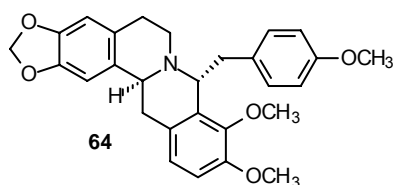
(da, 1H, H-14), 3.14 (da, 1H, H- α), 3.1-2.9 (m, 1H, H-5), 2.96 (m, 1H, H-6), 2.95 (da, 1H, H- α'), 2.82 (da, 1H, H-13), 2.54 (dt, 1H, H-6'), 2.46 (da, 1H, H-5'), 2.19 (dd, 1H, J =14.1, 10.9 Hz, H-13').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 150.7 (C-10), 145.8, 145.7, (C-2, C-3), 145.3 (C-9), 139.5 (C-1'), 131.8 (C-4a, C-8a), 130.7 (C-12a), 128.6 (C-14a), 130.4 (C-2', C-6'), 127.2 (C-3', C-5'), 125.5 (C-4'), 122.7 (C-12), 110.3 (C-11), 108.4 (C-4), 105.5 (C-1), 100.6 (OCH_2O), 62.0 (C-8), 60.4 (OMe), 58.9 (C-14), 55.8 (OMe), 50.2 (C-6), 42.5 (C- α), 36.8 (C-13), 30.3 (C-5).

5.14.3. Síntesis de (8R,14S)(8S,14R)-8-parametoxibencilcanadina (64)

A partir de **55 cis** (270 mg, 0.5 mmoles) y al cabo de 5 horas de reacción se obtiene la 8-bencilberbina **64** (142 mg, 62%).

Sólido blanco de p.f. 134-135°C



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ ppm: 7.23 (d, 2H, J =8.5 Hz, H-2', H-6'), 6.78 (s, 2H, H-11, H-12), 6.77 (d, 2H, J =8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-1), 6.54 (s, 1H, H-4), 5.86 (s, 2H, OCH_2O), 4.38 (dd, 1H, J =9.9, 7.3 Hz, H-14), 4.15 (dd, 1H, J =9.2, 3.1 Hz, H-8), 3.91, 3.85, 3.76 (tres s, 3H cada, 3xOMe), 2.99

(m, 1H, H- α), 2.83 (m, 1H, H- α'), 2.88 (m, 1H, H-6), 2.86 (m, 1H, H-13), 2.84 (m, 1H, H-13'), 2.77 (m, 1H, H-5), 2.54 (m, 1H, H-5'), 2.53 (m, 1H, H-6').

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 157.6 (C-4'), 150.4 (C-10), 145.9, 145.7, 145.5 (C-2, C-3, C-9), 134.1 (C-1'), 132.6 (C-8a), 132.3 (C-4a), 127.6 (C-14a), 127.0 (C-12a), 130.3 (C-2', C-6'), 123.7 (C-12), 113.2 (C-3', C-5'), 111.2 (C-11), 108.9 (C-4), 106.6 (C-1), 100.6 (OCH_2O), 63.1 (C-8), 60.3, 55.8, 55.1 (3xOMe), 50.1 (C-14), 47.0 (C-6), 39.6 (C- α), 31.9 (C-13), 29.9 (C-5).

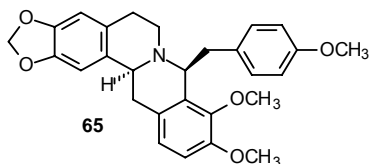
EM m/z (%): 459 (M^+ , 0.3), 458 (0.3), 339 (23), 338 (100), 121 (23).

EM alta resolución: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ 459.2046, encontrado 459.2047.

5.14.4. Síntesis de (8*S*,14*S*)(8*R*,14*R*)-8-parametoxibencilcanadina (**65**)

A partir de **55 trans** (54 mg, 0.10 mmoles) y al cabo de 2 horas de reacción se obtiene la 8-bencilberbina **65** (20 mg, 43%).

Sólido amarillo de p.f. 137-138°C



¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ ppm: 6.88 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H-2', H-6'), 6.73, 6.69 (dos d, 1H cada, *J*=8.5 Hz, H-11 y H-12), 6.60 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H-3', H-5'), 6.67 (s, 1H, H-1), 6.56 (s, 1H, H-4), 5.87 (s, 2H, OCH₂O), 4.16 (sa, 1H, H-8), 3.94, 3.87, 3.70 (tres s, 3H cada,

3xOMe), 3.46 (da, 1H, *J*=11.3 Hz, H-14), 3.05 (dd, 1H, *J*= 13.4, 3.0 Hz, H-α), 2.91 (dd, 1H, *J*= 13.4, 5.4 Hz, H-α'), 3.1-2.9 (m, 2H, H-5, H-6), 2.82 (da, 1H, H-13), 2.56 (ta, 1H, H-6'), 2.46 (da, 1H, H-5'), 2.18 (dd, 1H, *J*= 14.0, 11.3 Hz, H-13').

¹³C-RMN (CDCl₃) δ ppm: 157.6 (C-4'), 150.7 (C-10), 145.8, 145.7, 145.3 (C-2, C-3, C-9), 131.8, 131.6 (C-1', C-4a, C-8a), 130.8 (C-12a), 127.6 (C-14a), 131.2 (C-2', C-6'), 122.8 (C-12), 112.6 (C-3', C-5'), 110.4 (C-11), 108.4 (C-4), 105.5 (C-1), 100.6 (OCH₂O), 62.0 (C-8), 58.9 (C-14), 60.4, 55.9, 55.1 (3xOMe), 50.1 (C-6), 41.4 (C-α), 36.9 (C-13), 30.7 (C-5).

EM *m/z* (%): 459 (M⁺, 0.1), 458 (0.3), 339 (22), 338 (100), 121 (21).

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1.- A partir de coulteropina vía su *N*-óxido se obtienen con rendimientos excelentes dos nuevos derivados. Uno de ellos presenta un anillo de tetrahidro-1-oxa-2-aza-cicoundecin-7(H)-ona como resultado de la inserción del oxígeno entre el N y C-8. El otro es un derivado de desoxibenzoina en la que el anillo central de las protopinas se ha abierto por el enlace C₆-N. El tratamiento de coulteropina con BrCN o cloroformiato de etilo da también nuevas desoxibenzoinas resultantes en este caso de la rotura del enlace C₈-N.

2.- El tratamiento de las protopinas con Cl₂SO o (ClCO)₂ nos ha permitido acceder de forma eficiente a las correspondientes berbinas. La etapa clave es la ciclación a berbinas favorecida por el ataque inicial del reactivo sobre el oxígeno. El proceso global supone varias etapas que transcurren con muy buenos rendimientos aislándose y caracterizándose las sales de deshidroberbinas y las sales de protoberberinios intermedias. A partir de coulteropina se obtiene la (±)-1-metoxiestilopina no aislada de fuente natural.

3.- A partir de las dihidroprotopinas, obtenidas por reducción de las protopinas, se obtienen de forma totalmente estereoselectiva las sales de *N*-metil berbinas de configuración relativa *trans*. El estudio conformacional y los cálculos teóricos a nivel *ab initio* justifican este resultado como consecuencia de la baja energía de su estado de transición. Este proceso resulta especialmente útil en el caso de la preparación del yoduro de (±)-*trans-N*-metil-1-metoxiestilopinio dado que la metilación directa de (±)-1-metoxiestilopina da lugar a la sal de configuración *cis*.

4.- El tratamiento de berbinas con reactivos de contraataque (BrCN, ClCO₂Et) no resulta una estrategia sintéticamente útil para la obtención de protopinas. El ataque preferencial a las posiciones C-6 y/o C-8 de las berbinas da lugar a

obtención de forma mayoritaria de las correspondientes *secoberbinas*. El estudio de distintas condiciones de reacción nos ha permitido el control de la apertura en C-8 para dar C-*secoberbinas* de utilidad en la síntesis de otros alcaloides isoquinolínicos como *rheadinas* o *ftalidoisoquinolinas*.

5.- La eliminación de Hofmann en sales de *N*-metil berbinas y posterior funcionalización del C-14 vía hidrobtoración-oxidación ha resultado ser una alternativa sintética muy útil en la síntesis de *protopinas*. Se han optimizado las condiciones experimentales que permiten el control de la regioselectividad en la eliminación C₁₃-C₁₄ frente a la eliminación C₅-C₆. Se ha comprobado que el proceso de hidrobtoración de la *dibenzoazecina* transcurre de forma totalmente regioselectiva gracias a la particular estructura que posee este derivado. Se ha aislado y caracterizado la *dihidroalocriptopina* que posteriormente ha sido oxidada a la correspondiente *protopina*. Se ha obtenido así *alocriptopina* con un rendimiento total del 65% a partir del cloruro de berberinio comercial.

6.- Cuando se aplica la metodología anterior sobre sales de *N*-bencil berbinas la transposición de Stevens compite con los procesos de β -eliminación. La elección de las condiciones de reacción nos permite controlar ambos procesos. En la ruta hacia *protopinas* se aíslan y caracterizan los 14-*boranil*derivados que en este caso resultan particularmente estables. Su oxidación posterior nos permite la obtención de los correspondientes derivados de *protopinas*. La transposición de Stevens sobre estas sales constituyen un método sintético muy útil para la obtención de 8-*bencilberbinas*, ya que la estereoquímica del proceso viene controlada por la de la sal de partida. Esto nos ha permitido sintetizar los isómeros *cis* y *trans* de 8-*bencil*-y 8-*parametoxibencilcanadina* de forma totalmente estereoespecífica.