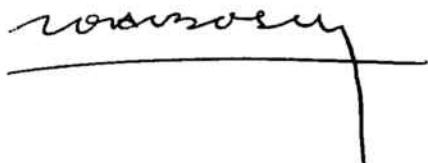


CATEDRA DE QUIMICA ORGANICA. FACULTAD DE FARMACIA
DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

"ANALOGOS PIRROLICOS DE ALCALOIDES INDOLICOS.
SINTESIS DE PIRROLO[2,3-g]MORFANOS Y PIRROLO
[3,2-g]MORFANOS"

Dirigida por el Dr.
D. Joan Bosch Cartes.



Tesina presentada por Dña.
Mercedes Amat Tusón para
optar al grado de Licenciado
en Farmacia.
Barcelona, Febrero 1980.



Debo expresar mi agradecimiento al Dr. D. Joan Bosch Cartes, profesor agregado de Química Orgánica y Director de este trabajo, por su constante atención al desarrollo del mismo. Asimismo agradezco al Dr. D. Ricardo Granados Jarque, Catedrático del departamento de Química Orgánica, el haber permitido la realización de esta Tesina.

A D. David Mauleón Casellas mi más profunda gratitud por su contribución decisiva, tanto en el aspecto teórico como en el práctico, en la realización de este trabajo.

Y quiero también hacer constar mi agradecimiento a todos aquellos que en algún momento me ayudaron durante el desarrollo de esta Tesina.

INDICE

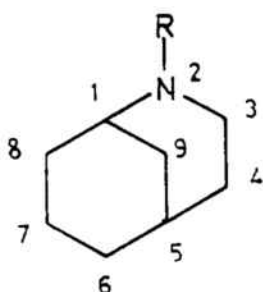
1.- INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO	1
2.- PARTE TEORICA	
2.1- <u>Estudio de la síntesis de los alcaloides uleina y dasicarpidona</u>	9
2.1.1.- Síntesis a través de piridinas	11
2.1.2.- Síntesis a través de piperidinas y tetrahidropiridinas	14
2.2- <u>Preparación de la 1-metil-4-metoxicarbonil-2-piperidona</u>	19
2.2.1- Obtención del isonicotinato de metilo	19
2.2.2- Obtención del ácido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico	20
2.2.3- Obtención de la 1-metil-4-metoxicarbonil-2-piperidona	23
2.3- <u>Estudio de la reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold sobre el pirrol</u>	29
2.3.1- Reacción de formilación de pirroles	32
2.3.2- Reacción de acilación y aroilación	36
2.3.3- Resultados propios. Condensación entre el 1-metilpirrol y el 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo	42
2.4- <u>Síntesis de 7,8-pirrolomorfanos</u>	46
2.4.1- Reacciones de ciclación	46
2.4.2- Reducción de las pirroloazocinas II y IV	50

3.- PARTE EXPERIMENTAL	
3.1- Isonicotinato de metilo	54
3.2- Ioduro de 1-metil-4-metoxycarbonilpiridinio	54
3.3- Acido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico	55
3.4- 1-Metil-2-piridona-4-carboxilato de metilo	
a)- A través del cloruro de ácido	56
b)-Por esterificación de Fischer	57
3.5- 1-Metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo	58
3.6- 1-Metil-2-(1-metil-3-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo y 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo	59
3.7- 1,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro- 5H -5,9-metanopirrolo 2,3-c azocin-4-ona	62
3.8- 1,8-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-5,9-metanopirrolo 2,3-c azocina	63
3.9- 1,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro- 4H -4,8-metanopirrolo 3,2-c azocin-9-ona	64
3.10- 1,5-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanopirrolo 3,2-c azocina	65
4.- ESPECTROS DE IR Y RMN	67
5.- CONCLUSIONES	87
6.- BIBLIOGRAFIA	90

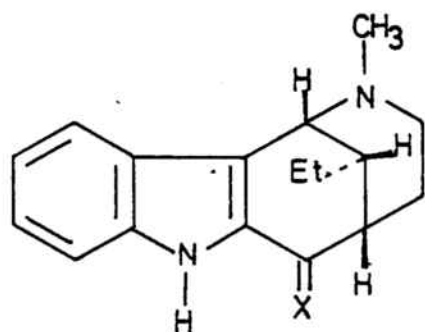
1.-INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO

Entre los productos naturales que presentan un interés terapéutico, es bien conocida la importancia de los alcaloides y en particular del grupo clasificado como alcaloides indólicos, por contener el núcleo heterocíclico del indol. Estos alcaloides, generalmente aislados de plantas de las familias Apocináceas, Loganiáceas y Leguminosas tienen un origen biogénético común a partir del aminoácido triptófano, aunque sus estructuras muestren una gran diversidad. Así, se conocen numerosas familias de alcaloides indólicos de núcleos tan heterogéneos como el tricíclico de la fisostigmina, el tetracíclico del ácido lisérgico o los pentacíclicos de la reserpina y la vincamina.

Una de las estructuras más características que se hallan formando parte de algunos alcaloides indólicos es la del 2-azabicyclo [3.3.1] nonano o morfano.

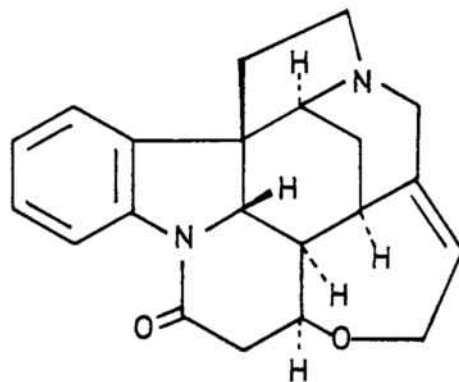


Los compuestos que contienen esta agrupación no se hallan reunidos en una única familia sino que, debido a su origen botánico y biogénético, se han clasificado dentro de varias familias de las mismas. Asimismo, en estos alcaloides puede apreciarse una gradación de complejidad que va desde el sistema tetracíclico más sencillo de la uleína y dasicarpidona hasta el heptacíclico de la estricnina que es el compuesto natural más complejo en relación a su peso molecular. Entre ambos se hallan numerosas estructuras penta o hexacíclicas como pueden ser la fluorocurarina o C-curarina III, aislada del curare de calabaza y la akuammina o vincamajoridina, obtenida de las Apocináceas Picalima nítida y Vinca major.

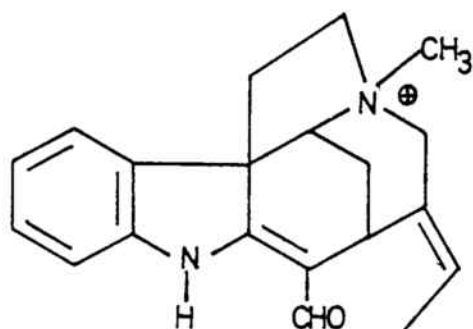


X = O Dasycarpidona

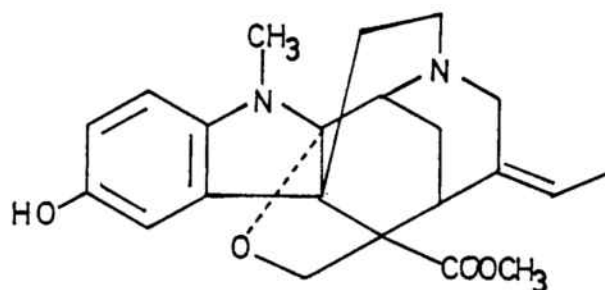
X = CH₃ Uleina



Estricnina



C-Curarina — III o
Fluorocurarina

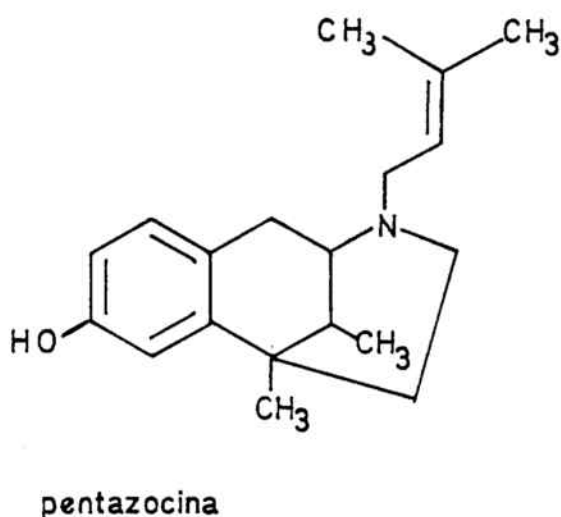
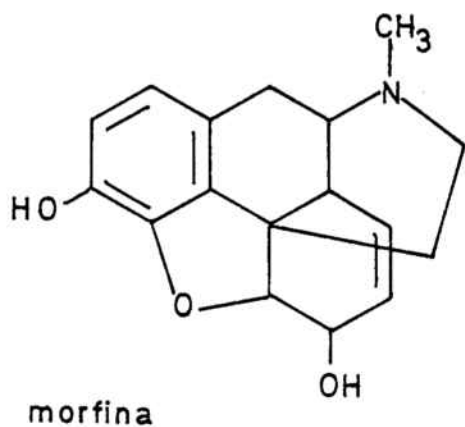


Akuamina o
Vincamajoridina

En todos los casos existe una condensación directa entre el núcleo del indol y las posiciones 7 y 8 del 2-azabicyclo[3.3.1]nonano.

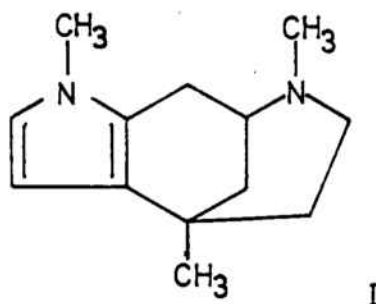
La actividad farmacológica de los alcaloides de este grupo es muy diversa, hallándose entre ellos fármacos curarizantes como las curarinas y toxiferinas, estimulantes medulares como la estricnina y otros.

La agrupación del 2-azabicyclo[3.3.1]nonano se halla también en algunos alcaloides que no contienen el núcleo del indol, siendo los más importantes de ellos el analgésico morfina y sus derivados codeína y tebaina. La modificación molecular de la morfina ha dado lugar a numerosos fármacos de síntesis en los que puede identificarse también el núcleo bicíclico del morfano; este es el caso de los morfinaños y de los benzomorfanos, que han recibido aplicación terapéutica como analgésicos.



Tanto en la morfina como en sus modificaciones moleculares hallamos un núcleo aromático condensado con las posiciones 6 y 7 del 2-azabicyclo[3.3.1]nonano, a diferencia de lo que sucede en los alcaloides indólicos que contienen dicha agrupación, donde el indol esta condensado entre las posiciones 7 y 8 de aquel.

Una de las modificaciones moleculares estudiadas en el campo de los analgésicos ha sido la sustitución isostérica del anillo bencénico de los benzomorfanos por uno de tipo heterocíclico aromático. De este modo en trabajos anteriores llevados a cabo en nuestra Cátedra (1) se ha preparado el pirrolo[3,2-f]morfano (I), en el cual el anillo pirrólico se halla fusionado a las posiciones 6 y 7 del morfano.

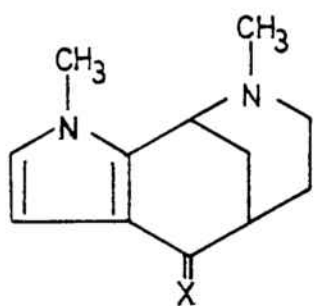


En relación con todo lo expuesto, el objetivo del presente trabajo consiste en la preparación de análogos pirrólicos de alcaloides indólicos que contienen el núcleo del 2-azabicyclo[3.3.1]nonano, lo cual implica una condensación de las posiciones 7 y 8 del mismo con el pirrol. La síntesis de estos compuestos presenta un interés tanto farmacológico como químico.

Se trata de estructuras procedentes por una parte

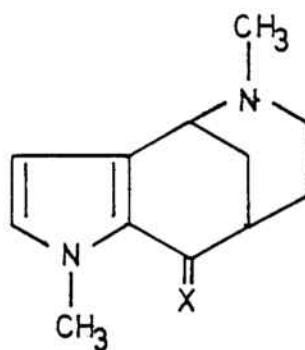
de la modificación molecular por supresión del anillo bencénico de alcaloides indólicos con actividad farmacológica y por otra de los benzomorfanos, útiles analgésicos de síntesis. Por todo ello, presentarán un potencial interés como fármacos del sistema nervioso central, principalmente como analgésicos. El interés químico de su preparación se centra en la extensión y generalización de los métodos desarrollados para la obtención de alcaloides indólicos a la síntesis de análogos con otros heterociclos, como el pirrol. A diferencia de lo que sucede con el indol, existen muy pocos métodos generales de síntesis que conduzcan a estructuras policíclicas conteniendo el anillo del pirrol y en general, la química del mismo se halla poco estudiada en comparación con la de otros heterociclos pentagonales. Sin embargo, la similar reactividad del pirrol y del anillo nitrogenado del indol, así como su parecido grado de sensibilidad a los agentes oxidantes o a los ácidos permiten suponer que los métodos de síntesis desarrollados para el indol podrán aplicarse a la preparación de estructuras análogas con el pirrol, aunque tal generalización se ha llevado a cabo en muy pocas ocasiones.

Nos hemos propuesto en concreto la síntesis de las estructuras II, III, IV y V, análogos pirrólicos de la dasi-carpidona, por un procedimiento que ha sido empleado anteriormente para la preparación de este alcaloide (2) y que se extiende por primera vez a la obtención de sistemas policíclicos con el pirrol.



II: X=O

III: X=H, H

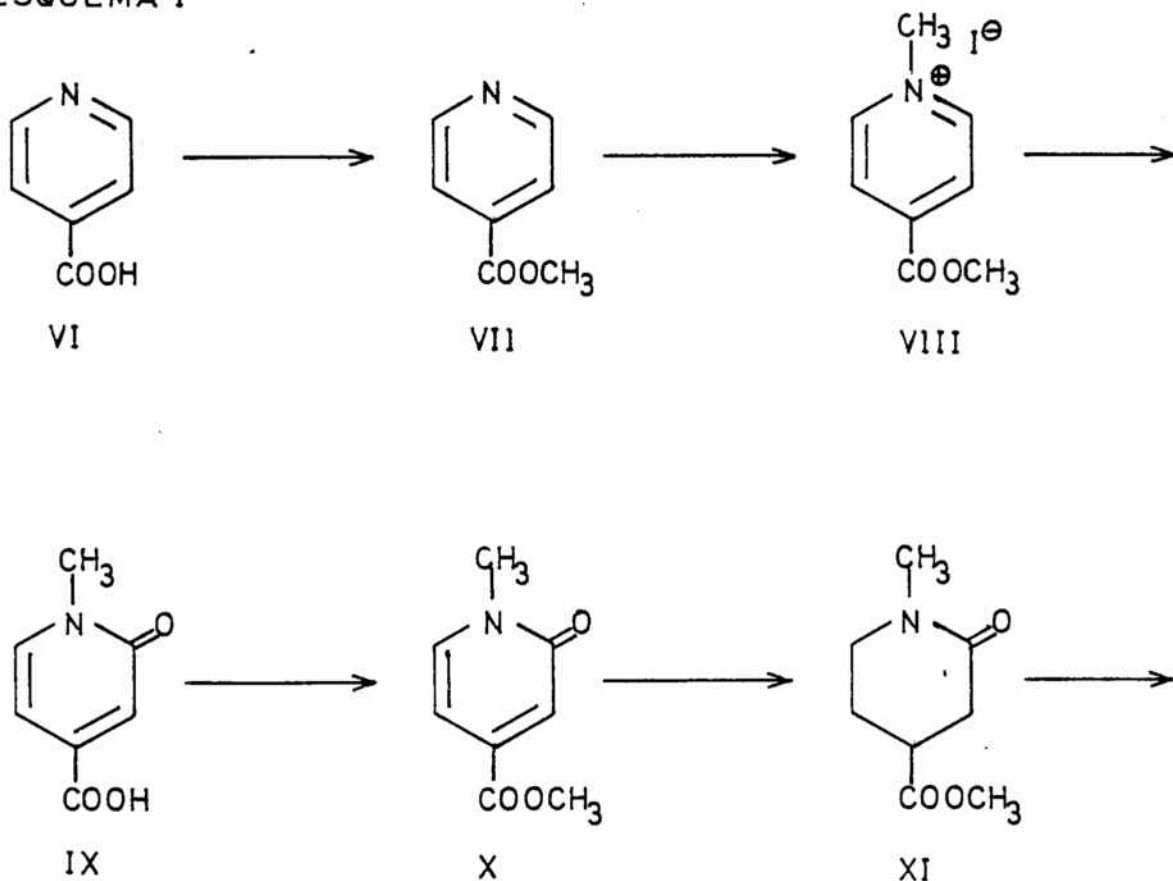


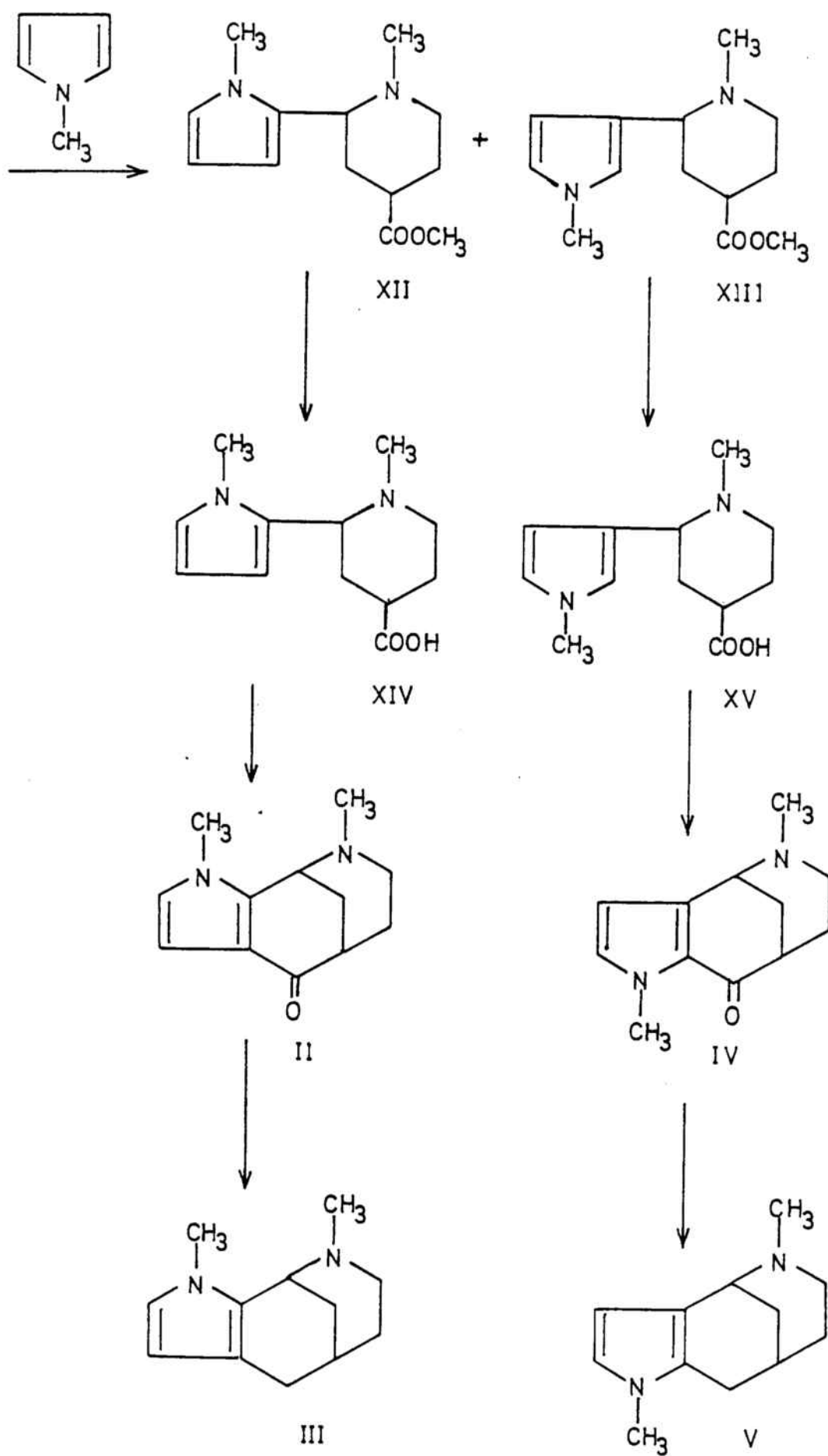
IV: X=O

V: X=H, H

La síntesis de estos 7,8-pirrolomorfanos implica la condensación entre el N-metilpirrol y una lactama adecuada mediante una reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold modificada seguida de una ciclación de un ácido carboxílico sobre el núcleo del pirrol (Esquema 1).

ESQUEMA I





Los 7,8-pirrolomorfanos objetivo de este trabajo pueden considerarse estructuras modelo que nos permitirán poner a punto los métodos de síntesis que posteriormente puedan utilizarse para la preparación de análogos pirrólicos de alcaloides indólicos más complejos.

Por un lado, la posibilidad de obtener dos isómeros en la orientación de condensación entre el pirrol y el morfano puede permitir el acceso a análogos de alcaloides como la akuamina, en la que el anillo del indol tiene una orientación contraria a la que hallamos en la mayoría de alcaloides de este grupo.

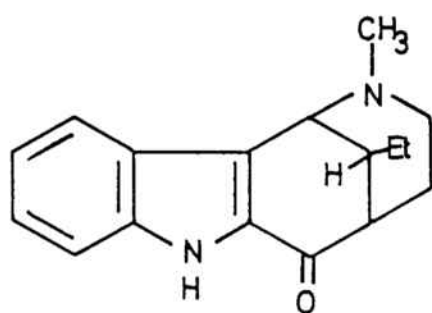
Por otro lado la presencia de un grupo carbonilo en los compuestos II y IV da una mayor versatilidad al método sintético desarrollado puesto que permite la posterior introducción de sustituyentes o bien la formación de nuevos anillos, haciendo posible de este modo la obtención de análogos pirrólicos de alcaloides con mayor complejidad estructural.

En este trabajo hemos procedido a la reducción de dicha función con el fin de preparar el esqueleto tricíclico básico de los 7,8-pirrolomorfanos, III y V.

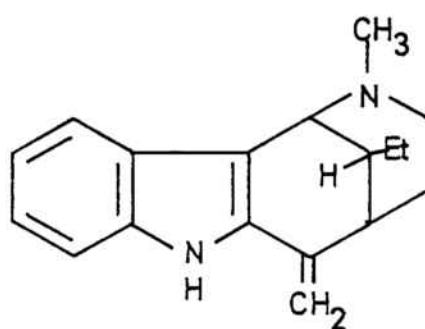
2.-PARTE TEORICA

2.1.- ESTUDIO DE LA SINTESIS DE LOS ALCALOIDES ULEINA Y DASICARPIDONA.

Los alcaloides indólicos más sencillos que contienen la agrupación del 2-azabicyclo [3.3.1] nonano son la dasicarpidona y su homólogo la uleina, aislados de las plantas del género Aspidosperma (A. dasicarpon y A. ulei, respectivamente).



dasicarpidona



uleina

De acuerdo con el objetivo del presente trabajo, y en el contexto de las investigaciones sobre heteromorfanos que vienen realizándose en nuestro Laboratorio, nos hemos propuesto la síntesis de 7,8-pirrolomorfanos, estructuras que proceden de la modificación molecular de los alcaloides indólicos uleina y dasicarpidona. La preparación de dichos compuestos, tal como se ha indicado en la introducción de esta tesina, se ha llevado a cabo empleando una estrategia sintética paralela a la que se halla descrita para la síntesis de los propios alcaloides indólicos naturales. Con ello se pretende, por una parte, generalizar dichos métodos sintéticos al caso en que el heterociclo fundamental sea distinto del indol, y por otra, aportar nuevos conocimientos acerca de la preparación de sistemas policíclicos que incluyan el anillo heteroaromático del pirrol, de los cuales se hallan pocos ejemplos en la literatura química.

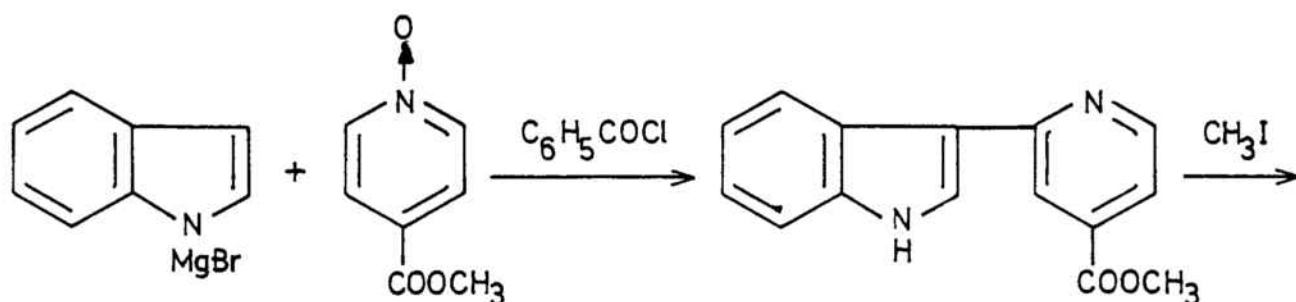
Para llevar a cabo la parte experimental del presente trabajo ha sido preciso, en consecuencia, realizar previamente un exhaustivo estudio bibliográfico de las diferentes síntesis existentes para los alcaloides uleina o dasicarpidona y sus análogos desetilados, cuyos resultados se resumen a continuación.

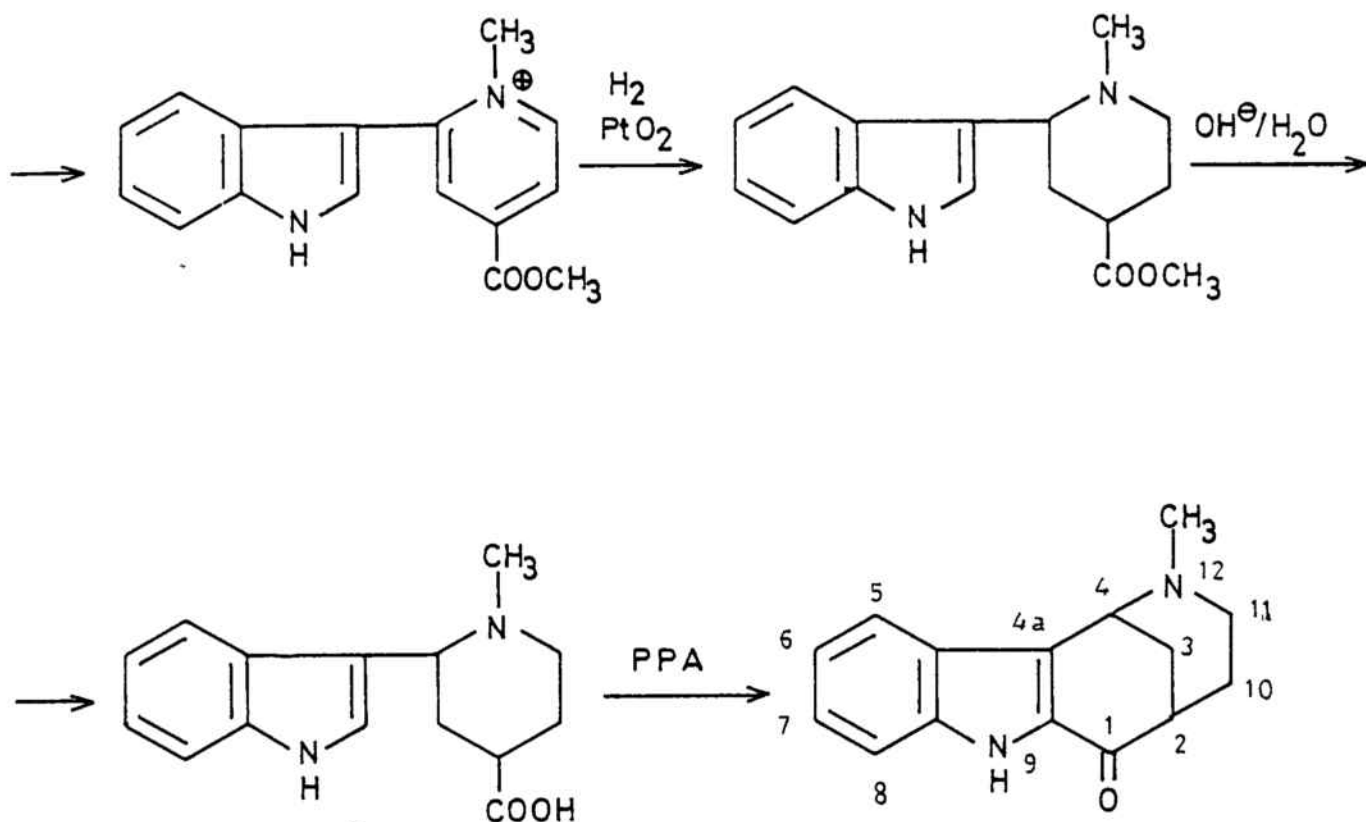
2.1.1.- Síntesis a través de piridinas.

La síntesis del sistema tetracíclico de los alcaloides del grupo de la uleina se ha abordado por una parte a través de la condensación entre los núcleos del indol y de la piridina convenientemente funcionalizados. De este modo la etapa final de la síntesis consistirá en la formación del anillo carbocíclico central, por ciclación electrófila sobre el indol. Dicha ciclación es posible tanto sobre la posición 3 como sobre la 2 del mismo y en ello se basan dos de las estrategias sintéticas que se han empleado para la obtención del análogo desetilado de la dasicarpidona.

Así, la síntesis de la desetildasicarpidona y de la propia dasicarpidona se ha llevado a cabo (3) por ciclación electrófila de un ácido piperidina-4-carboxílico sobre la posición 2 del indol en la última etapa. La preparación del aminoácido necesario se realizó a partir de la 2-(3-indolil)-4-metoxicarbonilpiridina, obtenida por condensación entre el magnesiano del indol y el N-óxido del isonicotinato de metilo, en presencia de cloruro de benzoilo (Esquema II).

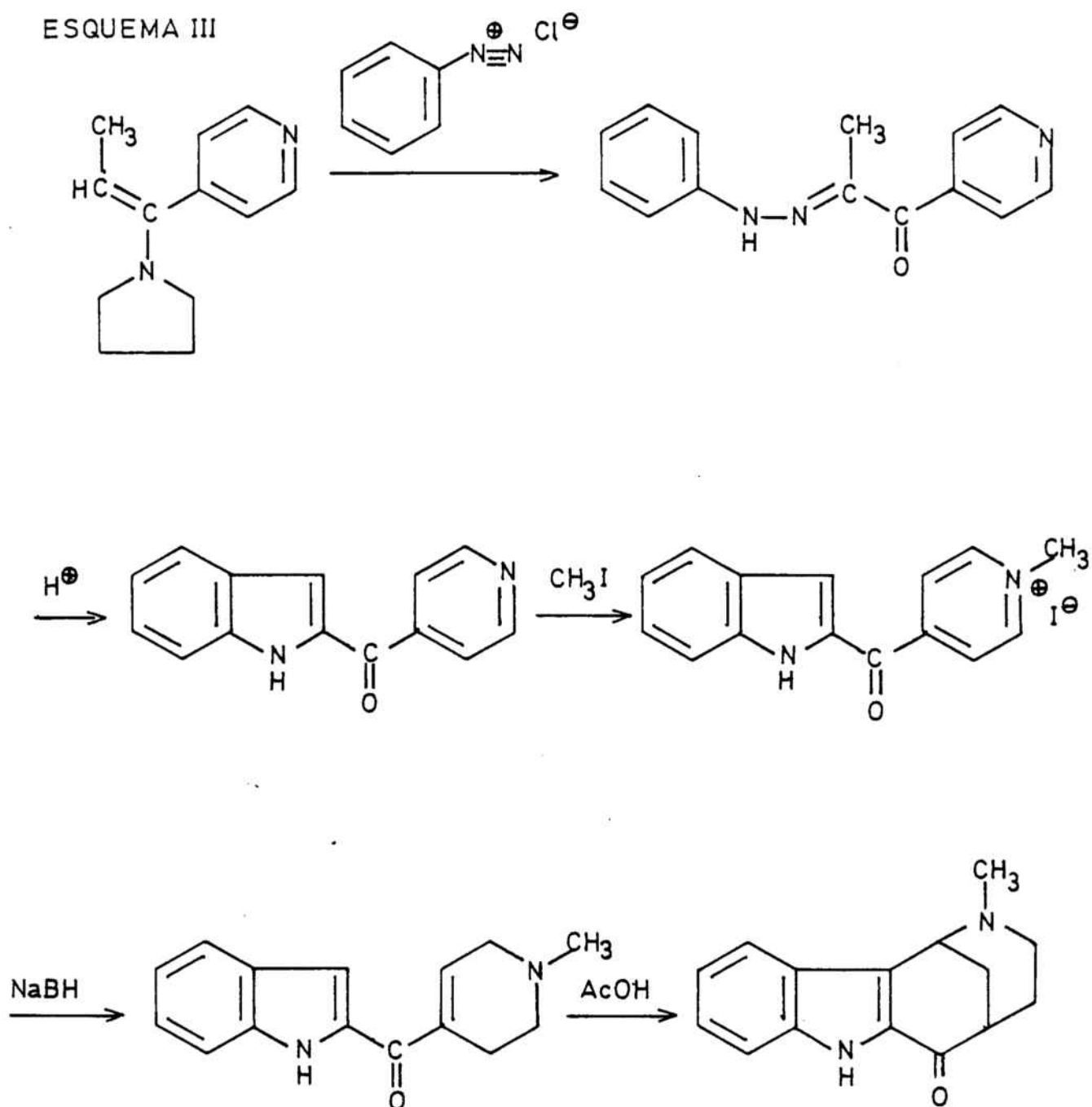
ESQUEMA II





En la condensación inicial se forma un enlace entre la posición 3 del indol y la posición 2 de la piridina, enlace que corresponde al C^4-C^{4a} en el compuesto final. Por el contrario, en la síntesis de la desetildasicarpidona descrita por Joule y colaboradores (4) este enlace se forma en último lugar, por reacción de una sal de iminio, generada a partir de una tetrahidropiridina, sobre la posición 3 del indol (Esquema III).

ESQUEMA III



La sal de iminio precursora del sistema tetracíclico se forma a partir de una 3-piperideina por isomerización del doble enlace de la misma a la posición 2, seguida de protonación en el medio ácido acético de la enamina así formada.

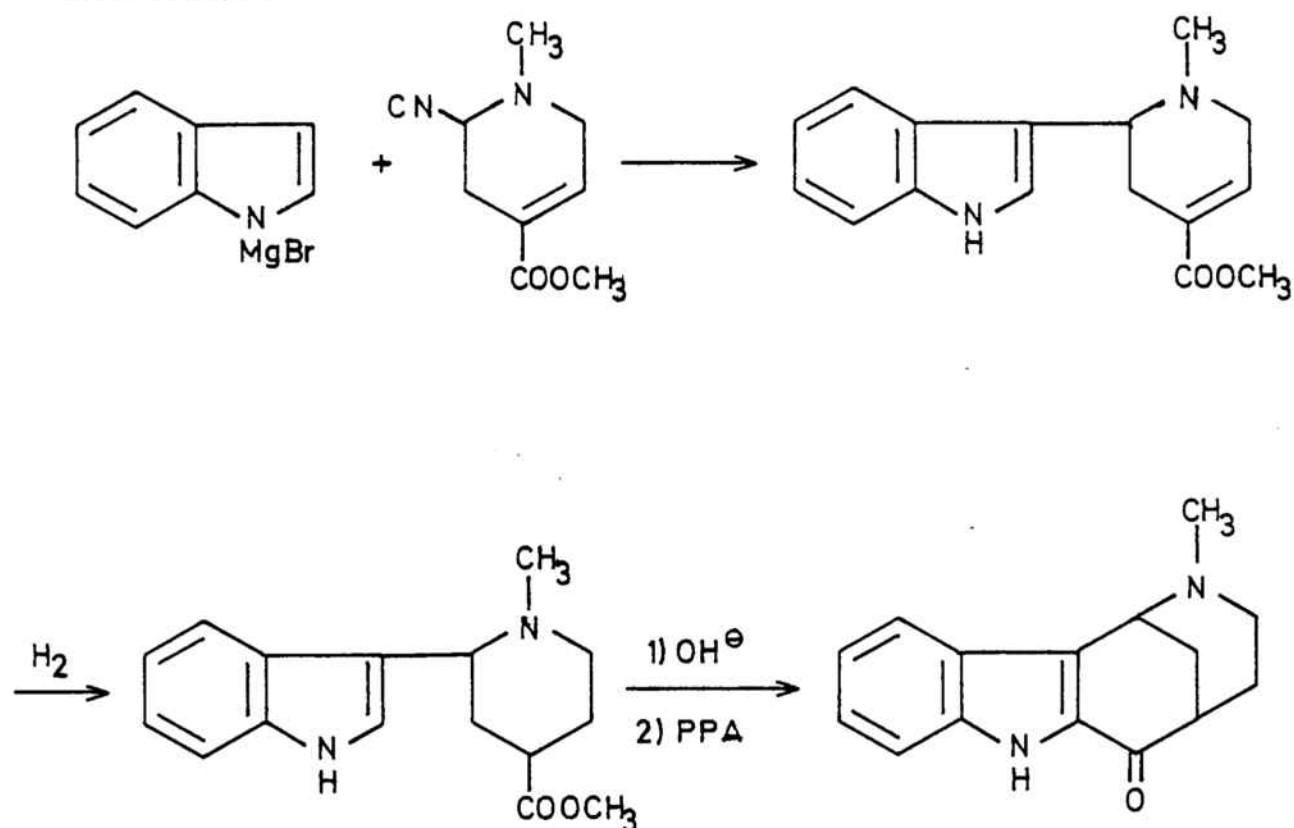
Las aproximaciones al sistema tetracíclico del 7,8-indolomorfolano que hemos comentado tienen el inconveniente de presentar un elevado número de pasos, especialmente en el segundo caso. En este último, además, se lleva a cabo una síntesis de Fischer (modificación de Japp-Klingemann) del indol partiendo de una piridilenamina difícil de preparar.

Por otra parte se han hallado dificultades al tratar de generalizar este método a la obtención de la dasicarpidona, puesto que la ciclación final en medio ácido no tiene lugar, debiendo ser reemplazada por una secuencia de dos reacciones (4).

2.1.2.- Síntesis a través de piperidinas y tetrahidropiridinas

La condensación del anillo indólico con sistemas de piperidina o tetrahidropiridina convenientes puede conducir en pocas etapas a un ácido 2-(3-indolil)piperidina-4-carboxílico, precursor inmediato, por ciclación electrófila, del sistema tetracíclico de la dasicarpidona. De este modo el análogo desetilado de la misma se ha obtenido (5) por condensación entre el magnesiano del indol y la 2-ciano-1-metil-4-metoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina seguida de reducción del doble enlace del anillo de tetrahidropiridina e hidrólisis básica del ester (Esquema IV).

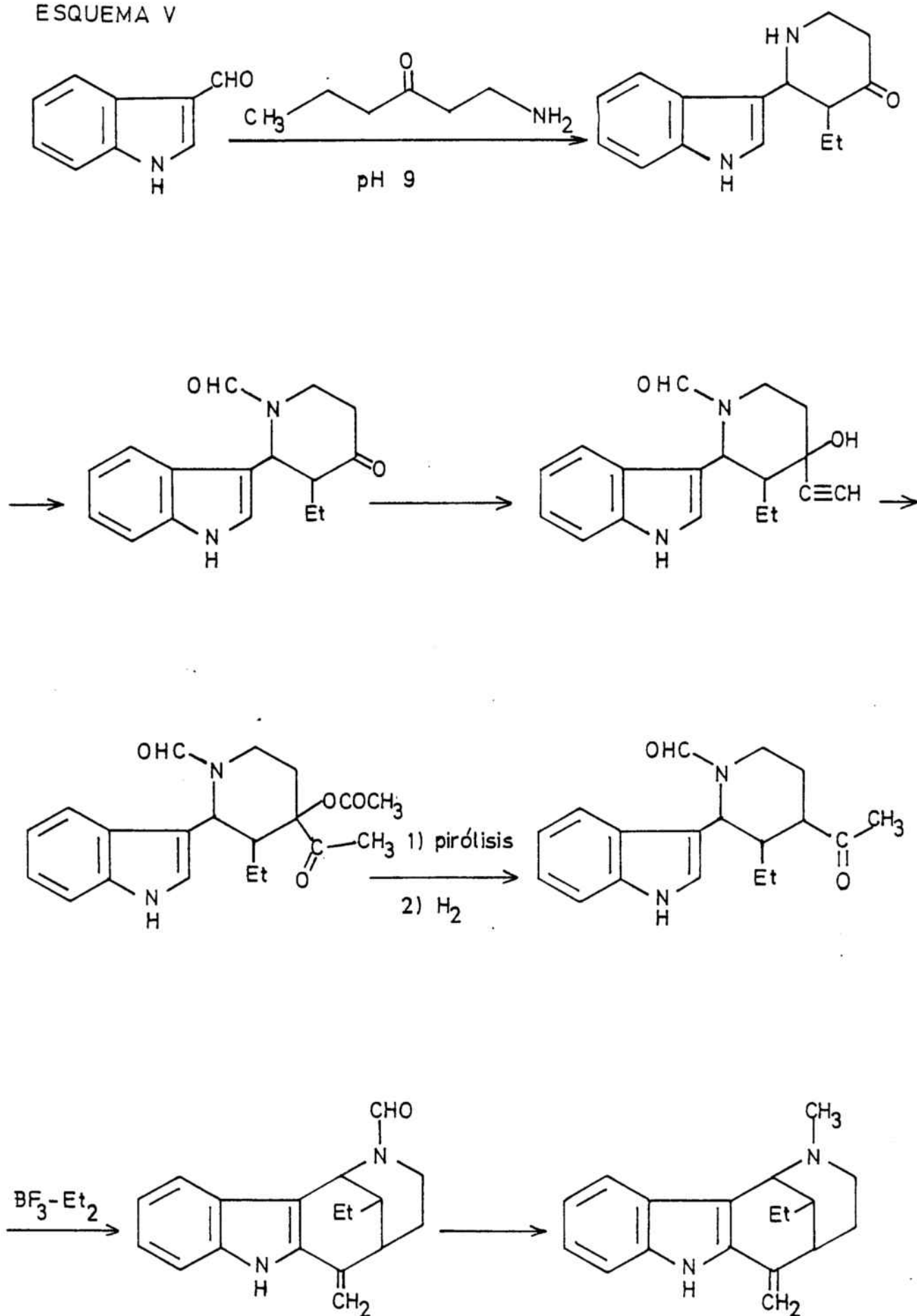
ESQUEMA IV



La desetildasicarpidona se ha obtenido también (6) por una vía menos directa, que parte del dietilacetal de la 2-ciano-4-formil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y que, tras la condensación del mismo con el magnesiano del indol, implica la reducción del doble enlace, hidrólisis del acetal, transformación de la función aldehído resultante en un nitrilo, hidrólisis básica del mismo y ciclación del aminoácido así obtenido.

El alcaloide uleina ha sido preparado (7) por una vía sintética cuya etapa clave es la ciclación electrófila de una metilpiperidilcetona sobre la posición 2 del indol (Esquema V), por la acción del trifluoruro de boro.

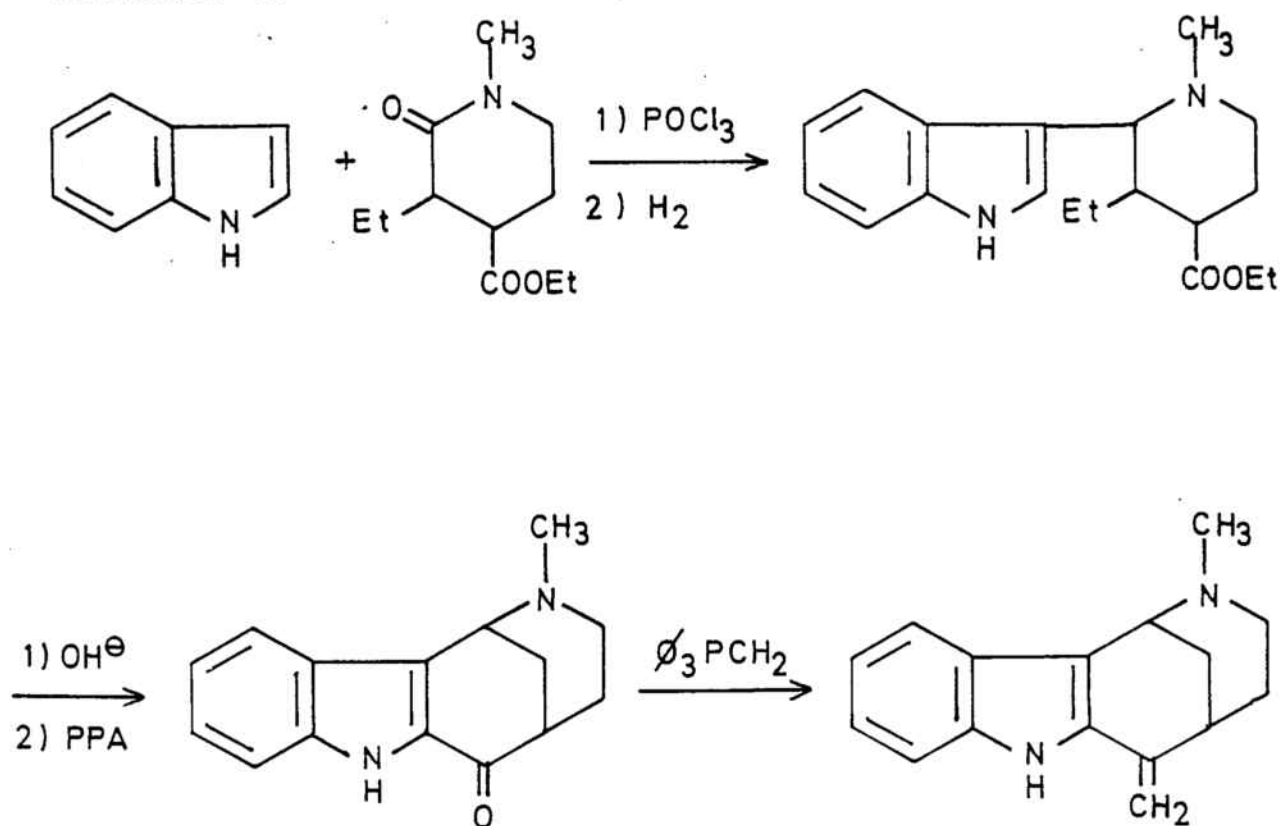
ESQUEMA V



La anterior síntesis conduce al alcaloide uleina de forma estereoespecífica, habiéndose descrito (7) una modificación que permite preparar el alcaloide diastereoisómero epiuleina (aislado del Aspidosperma subincanum).

Por otra parte el alcaloide dasicarpidona se ha obtenido (2) por una vía sintética que tiene en común con las anteriores la etapa final de ciclación, de un ácido piperidina-4-carboxílico sobre la posición 2 del indol. Sin embargo, la preparación de dicho ácido, a diferencia de los anteriores casos, se aborda por condensación en presencia de oxiclорuro de fósforo de una 4-carbetoxi-2-piperidona sobre la posición 3 del indol (8) (Esquema VI).

ESQUEMA VI



La principal ventaja de las estrategias sintéticas que emplean sistemas de piperidina o tetrahidropiridina sobre aquellos que parten de núcleos de piridina aromáticos consiste en que el anillo del indol se condensa con un intermedio ya muy elaborado, de modo que la estructura final se alcanza más directamente, con la consiguiente elevación del rendimiento global.

Por otra parte, la labilidad del indol frente a numerosos reactivos aconseja que dicho heterociclo se halle presente en el mínimo número de pasos de síntesis posible, y lo mismo puede pensarse para otros heterociclos como el pirrol. En particular el procedimiento sintético descrito en último lugar resulta especialmente adecuado para la obtención de análogos de estas estructuras en que el indol se halla sustituido por el pirrol. Así, en la síntesis descrita en el esquema IV la condensación inicial entre el magnesiano del indol y una cianotetrahidropiridina implica una sustitución del grupo ciano de ésta por el anión 3-indolilo (9), comportamiento que no es general en todos los derivados organometálicos de heterociclos y que no ha sido ensayado con anterioridad en el caso del pirrol. En cambio, se conocen condensaciones similares a la inicial del esquema VI entre amidas y anillos pirrólicos en presencia de oxidloruro de fósforo (10), que se discutirán en detalle en el apartado 2 de esta Parte Teórica.

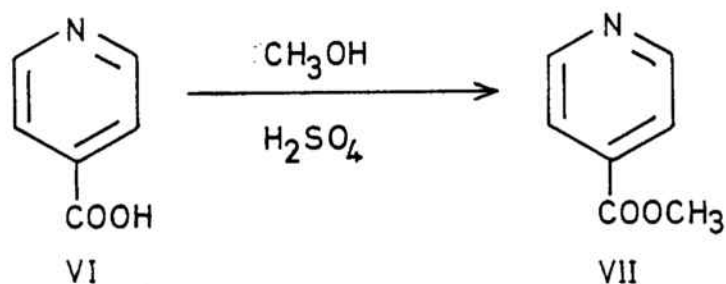
Por todo ello, para la preparación de los 7,8-pirrolomorfanos que constituyen el objeto de la presente tesis se ha escogido una vía sintética paralela a la descri-

ta en último lugar para la dasicarpidona, consistente en la condensación entre un pirrol y una 4-metoxicarbonil-2-piperidona seguida de hidrólisis del grupo ester y ciclación del aminoácido resultante (Esquema I).

2.2.- PREPARACION DE LA 1-METIL-4-METOXICARBONIL-2-PIPERIDONA (XI)

2.2.1.- Obtención del isonicotinato de metilo (VII).

La obtención del isonicotinato de metilo a partir del ácido isonicotínico (VI) se ha llevado a cabo por esterificación de Fischer con metanol y ácido sulfúrico, procedimiento general para la esterificación de ácidos carboxílicos (11). El ácido sulfúrico actúa a la vez como catalizador ácido y como agente deshidratante que elimina el agua generada en la reacción.

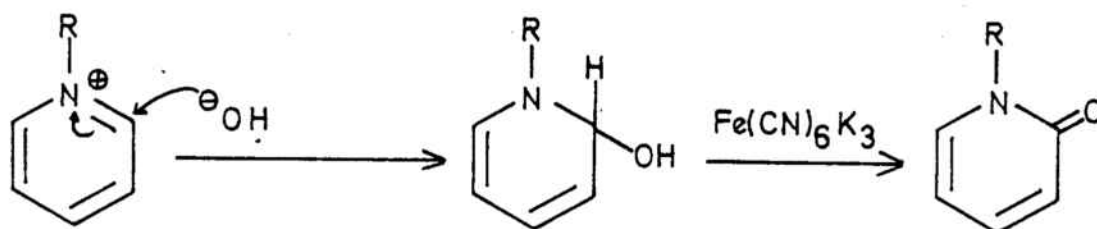


La reacción transcurre con buenos rendimientos (75%); el ester (VII) así obtenido se empleó en la siguiente reacción sin previa purificación.

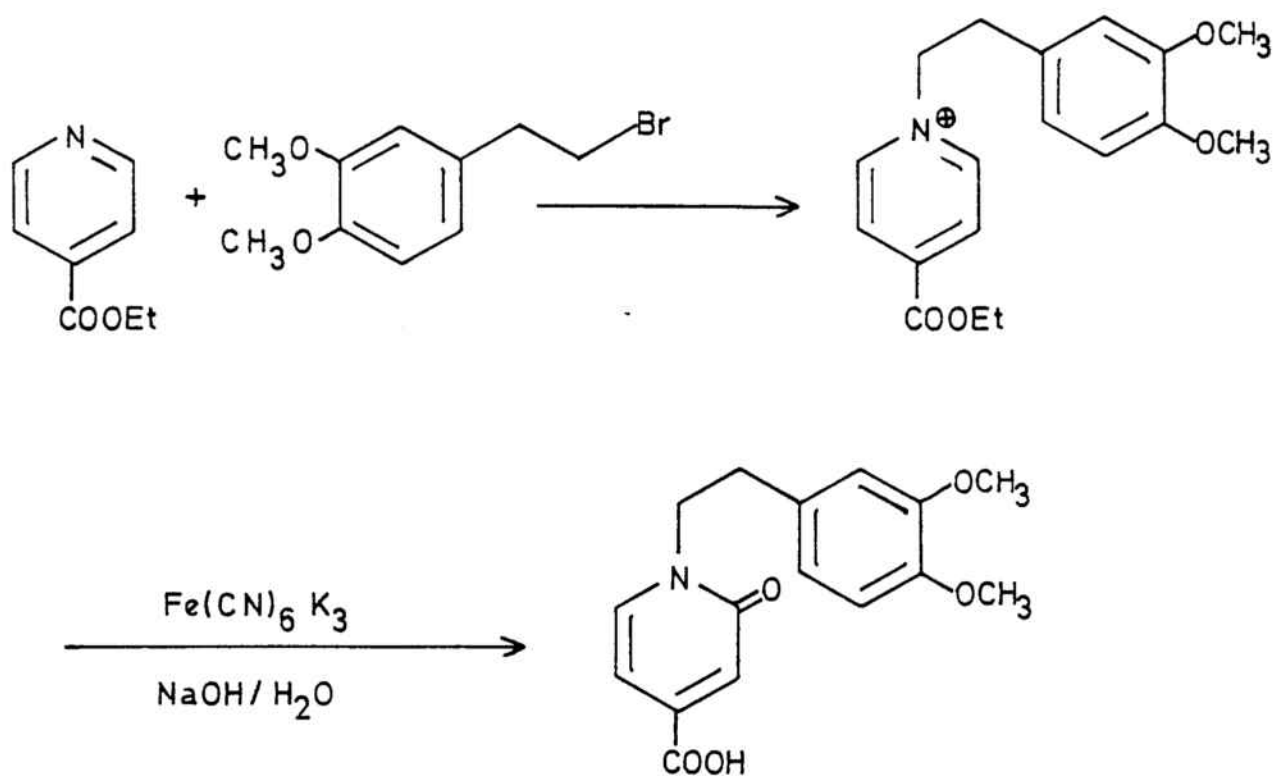
2.2.2.- Obtención del ácido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico (IX)

Un método general para la preparación de N-alquil-2-piridonas a partir de las correspondientes piridinas consiste en la cuaternización del nitrógeno piridínico con el halogenuro de alquilo adecuado, seguida de oxidación con ferricianuro potásico alcalino de la sal de piridinio resultante (12).

La reacción de oxidación de sales de piridinio con ferricianuro potásico en medio alcalino se trata de una reacción de adición nucleófila de un grupo hidroxilo sobre la posición α de aquellas, seguida de oxidación del alcohol secundario formado (16).

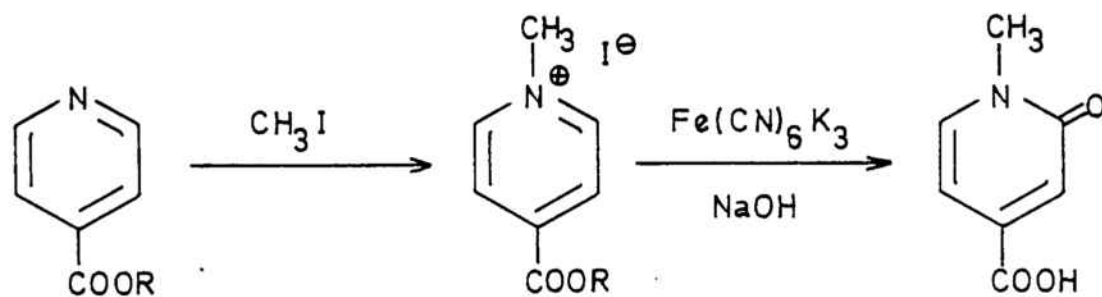


Esta secuencia de reacciones se ha empleado en numerosas ocasiones en el contexto de la síntesis de alcaloides derivados del núcleo de la benzo[a]quinolizidina y así se hallan descritas reacciones de oxidación de sales de N-feniletilpiridinio diversamente sustituidas (13).



El medio alcalino de la reacción de oxidación ocasiona la saponificación de los grupos alcoxicarbonilo de la molécula (14), obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos.

El ácido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico (IX) ha sido obtenido por este procedimiento a partir de varios ésteres del ácido isonicotínico (14).



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{-CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)$

En nuestro caso la cuaternización del isonicotinato de metilo (VII) con ioduro de metilo (15) en disolución de acetona-benceno ha conducido con excelentes rendimientos al ioduro de N-metil-4-metoxicarbonilpiridinio (VIII), cuyo espectro de IR presenta una absorción a 1715 cm^{-1} asignable al grupo carbonilo del ester. Su espectro de RMN presenta cuatro señales: dos singuletes a $\delta 3,95$ y $\delta 4,50$ correspondientes a los grupos O-metilo y N-metilo respectivamente y dos dobletes ($J=6,5\text{ Hz}$) a $\delta 8,43$ y $\delta 9,22$ debidos a los hidrógenos β y α de la piridina, respectivamente.

El rendimiento de la oxidación con ferricianuro hemos experimentado que depende en gran manera de la cantidad de la sal de piridinio inicial y de la lentitud con que se adicionan los reactivos (14). De este modo la oxidación de 2g del ioduro de piridinio VIII conduce con rendimientos del 92% al ácido IX mientras que esta misma reacción efectuada sobre 10 g del ioduro VIII tiene lugar con un rendimiento máximo del 50%. Por otra parte la velocidad óptima de adición de los reactivos ha resultado ser de 1,5 equivalentes de hidróxido sódico por hora y de 0,25 equivalentes de ferricianuro potásico por hora durante las primeras cuatro horas, seguidas de la adición de 0,25 equivalentes de ferricianuro potásico por hora durante cuatro horas más.

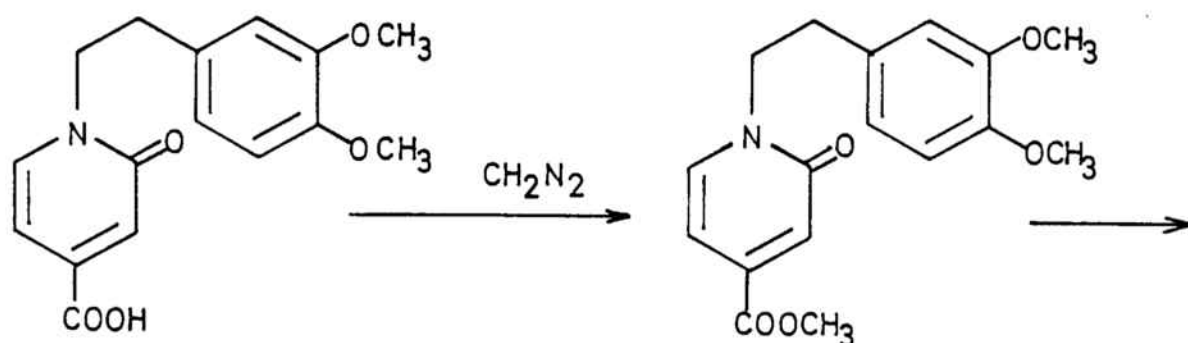
Hay que señalar que los intentos de oxidación directa de las sales de piridinio obtenidas por cuaternización del ácido isonicotínico o bien de las correspondientes betaínas, conducen en todos los casos a la recuperación del producto de partida inalterado (14), siendo por tanto nece-

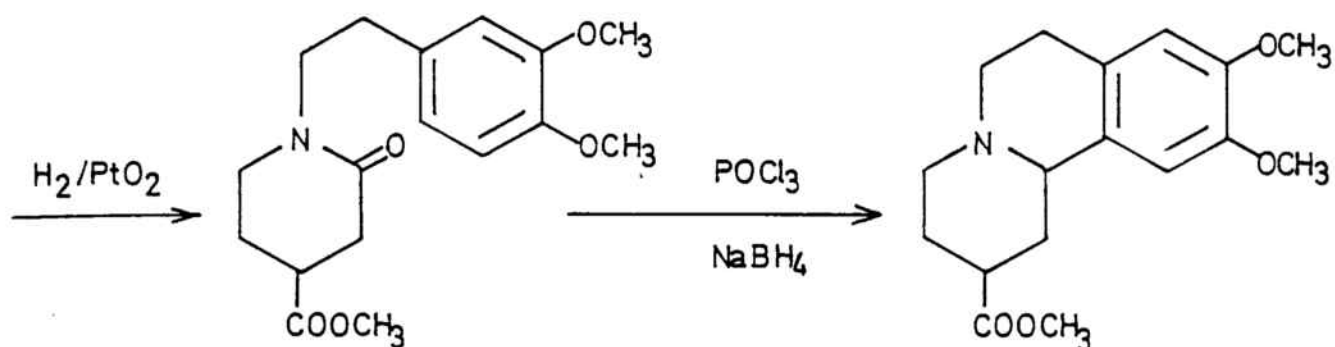
saría la esterificación previa a la cuaternización.

El espectro de IR del ácido piridonacarboxílico IX presenta absorciones en la zona $2100-3200 \text{ cm}^{-1}$, 1710 cm^{-1} y 1650 cm^{-1} , correspondientes respectivamente a las vibraciones de tensión de los grupos OH, carbonilo del ácido y carbonilo lactámico. Las señales más características del espectro de RMN de dicho compuesto son un singulete a $\delta 3,45$ debido al grupo metilo y un sistema AMX en la zona aromática correspondiente a los tres hidrógenos de la piridona.

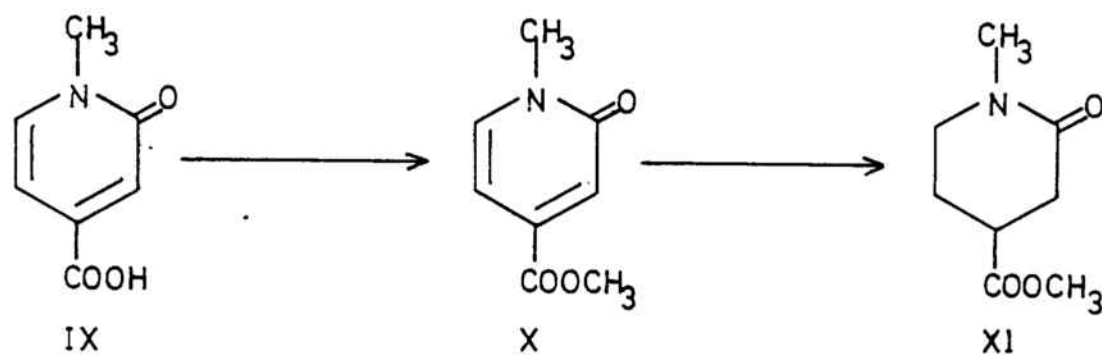
2.2.3.-Obtención de la 1-metil-4-metoxycarbonil-2-piperidona (XI)

La reducción por hidrogenación catalítica de los esteres de ácidos N-alquil-2-piridona-4-carboxílicos constituye un método general para la preparación de sistemas de 2-piperidona funcionalizados. De este modo se halla descrita en la bibliografía la síntesis de diversas 2-piperidonas precursoras, por ciclación de Bischler-Napieralski, de alcaloides derivados de la benzo[a]quinolicidina (13, 17).





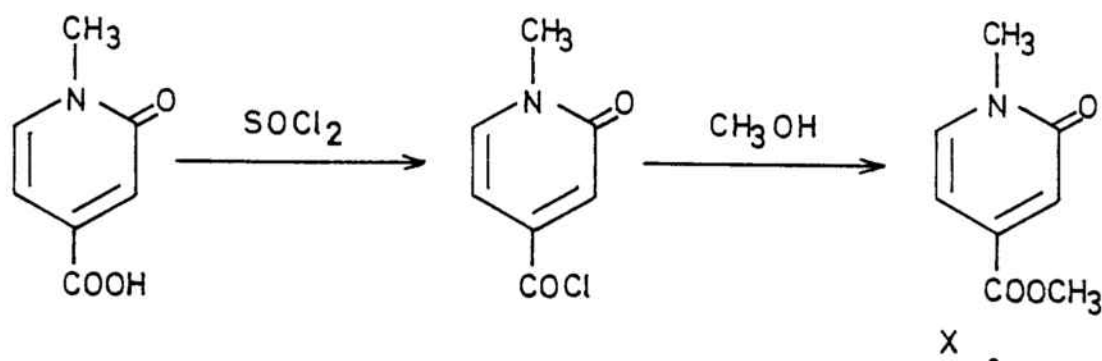
La reacción de hidrogenación catalítica transcurre igualmente sobre los correspondientes ácidos piridona-4-carboxílicos (17, 18), aunque debido a que el grupo carboxilo puede interferir en la reacción posterior con el oxloruro de fósforo, hemos llevado a cabo la esterificación.



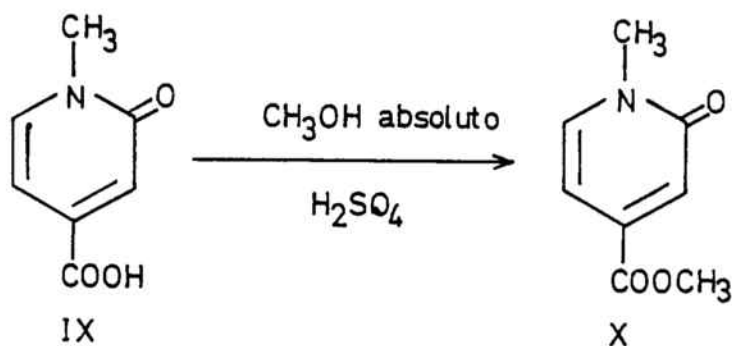
La esterificación de ácidos piridona-4-carboxílicos se ha llevado a cabo por la acción del diazometano (13) a) o, alternativamente, por transformación de los mismos en los correspondientes cloruros de acilo con cloruro de tionilo seguida de tratamiento con etanol o metanol absolutos (14). El primer procedimiento presenta los inconvenientes derivados de la peligrosidad del reactivo, pues el diazometano es altamente tóxico y muy explosivo (19).

En nuestro caso, los ensayos de esterificación a

través del cloruro de ácido transcurrieron en todos los casos con buen rendimiento (78,5 %). Sin embargo, la presencia de

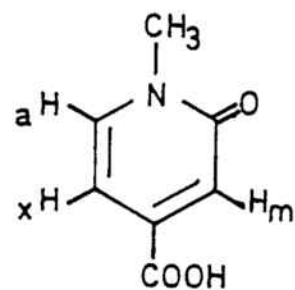
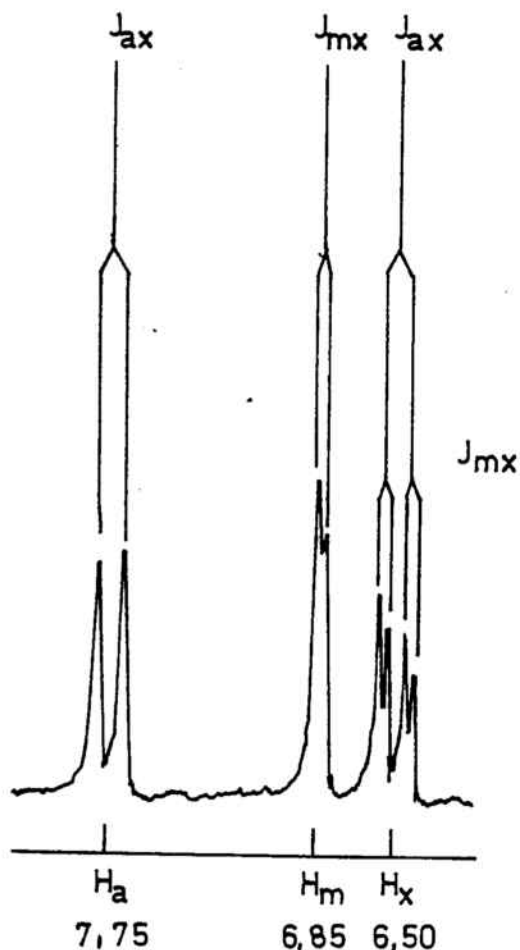


impurezas en el producto obtenido impidió la posterior hidrogenación del mismo al envenenarse el catalizador, no logrando eliminar dichas impurezas ni por recristalización del ester X, ni por cromatografía en columna del mismo. Por esta razón se procedió a la esterificación del ácido IX por el método de Fischer, obteniéndose así el compuesto X con rendimientos del 65.% y en un alto grado de pureza.



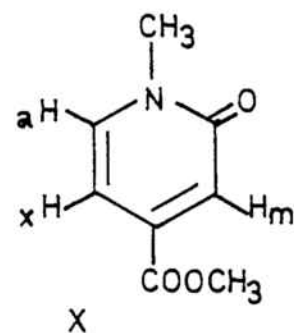
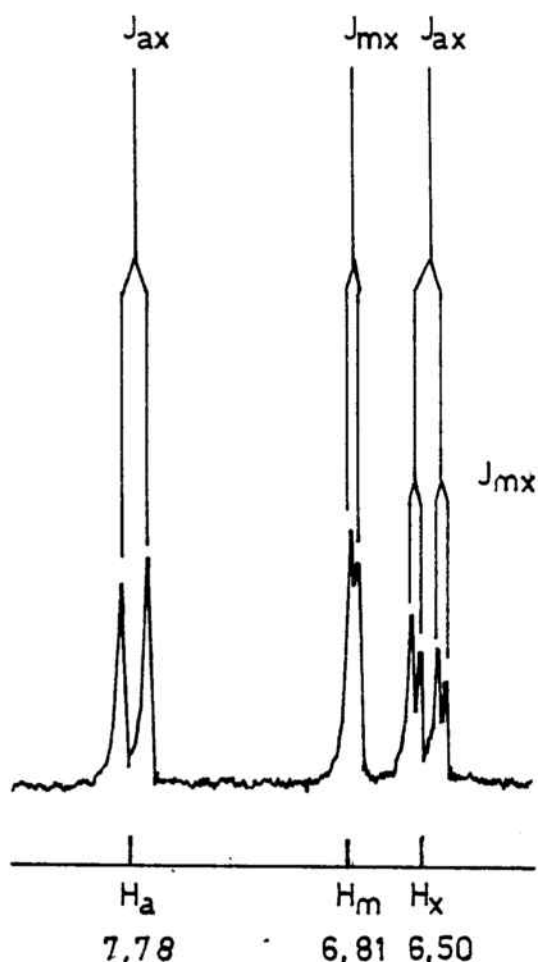
El ester X presenta en su espectro de IR absorciones a 1725 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} y 1260 cm^{-1} , correspondientes respectivamente a los grupos carbonilo del ester, carbonilo de la lactama y C-O.

Su espectro de RMN en DMSO-d₆, muy similar al del ácido IX correspondiente, presenta dos singuletes para los grupos metilo unidos al oxígeno y al nitrógeno, y un sistema ABX en la zona aromática. Dicho sistema, análogamente a lo que sucede en el ácido IX, consta de un doble doblete para un hidrógeno y de dos dobletes, situados a campos más bajos, para otros dos hidrógenos.



IX

$$\begin{aligned}
 J_{ax} &= 7,2 \text{ Hz} \\
 J_{mx} &= 2,4 \text{ Hz} \\
 J_{am} &= 0 \text{ Hz}
 \end{aligned}$$



$$J_{ax} = 7,2 \text{ Hz}$$

$$J_{mx} = 2,4 \text{ Hz}$$

$$J_{am} = 0 \text{ Hz}$$

El hidrógeno de la posición 6 (H_a) aparece a campos más bajos por hallarse contiguo al nitrógeno y manifiesta un acoplamiento orto (J_{ax}) con el protón de la posición 5 (H_x). Este se halla además acoplado con una constante meta (J_{mx}) con el protón de la posición 3 (H_m) y por tanto aparece como doble doblete. H_m aparece a campos algo más bajos que H_x a causa del efecto desapantallante del grupo carbonilo de la lactama.

Finalmente, la reacción de hidrogenación catalí-

tica de la piperidona X se ha llevado a cabo, tal como se halla descrito en la bibliografía (20), empleando como catalizador el dióxido de platino (catalizador de Adams). Se halla descrita alguna reducción análoga que emplea el paladio al 10 % sobre carbón (18), pero son más frecuentes aquellas que se efectúan en presencia de platino (13, 20).

En nuestro caso, la reducción del ester (X) obtenido a partir del correspondiente ácido IX conduce con rendimientos prácticamente cuantitativos, al 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo (XI) intermedio clave para la preparación de 7,8-pirrolomorfanos.

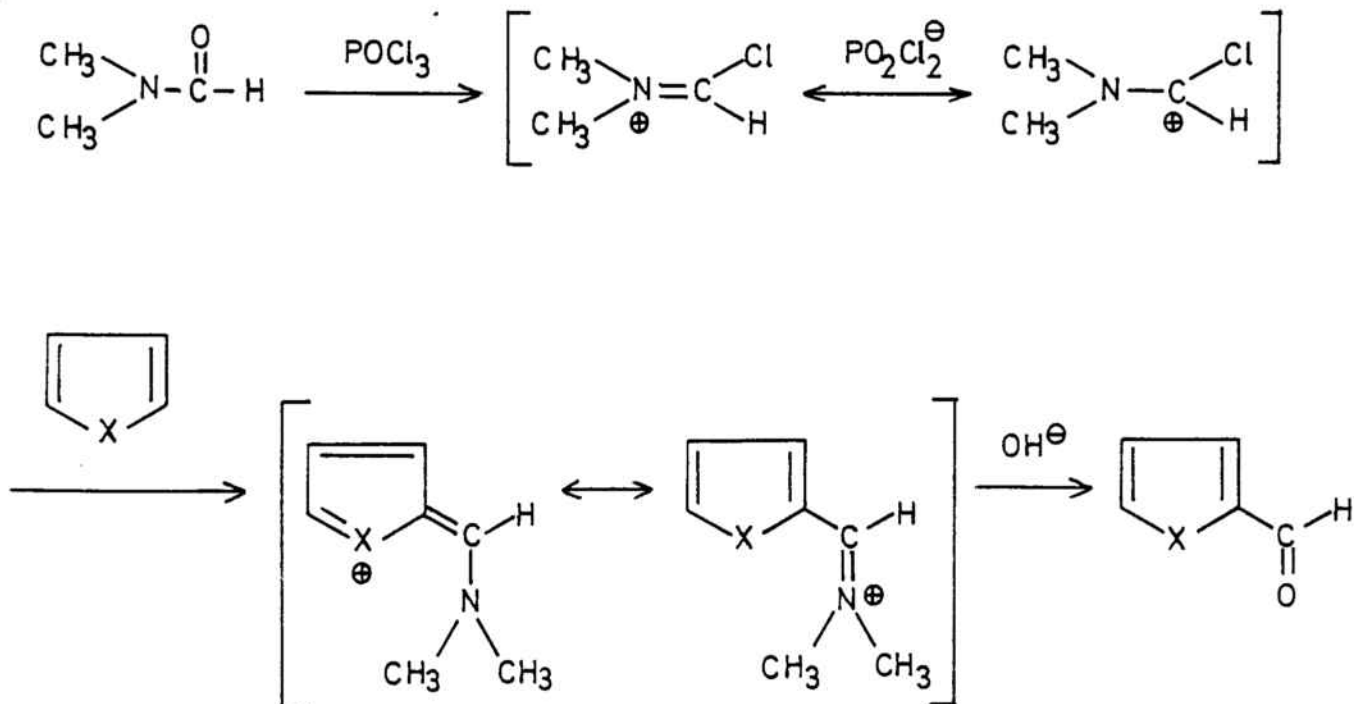
Dicho compuesto muestra en su espectro de IR absorpciones a 1728 cm^{-1} y 1630 cm^{-1} correspondientes a los grupos carbonilo de las funciones ester y lactama respectivamente.

Su espectro de RMN muestra como señales más características dos singuletes a $\delta 2,81$ y $\delta 3,63$, correspondientes a los grupos metilo unidos a nitrógeno y oxígeno respectivamente. El resto de las señales del espectro son compatibles con la estructura asignada a la piperidona XI, la cual se purificó por destilación a vacío antes de emplearla en la condensación con el pirrol.

2.3.-ESTUDIO DE LA REACCION DE VILSMEIER-HAACK-ARNOLD SOBRE EL PIRROL.

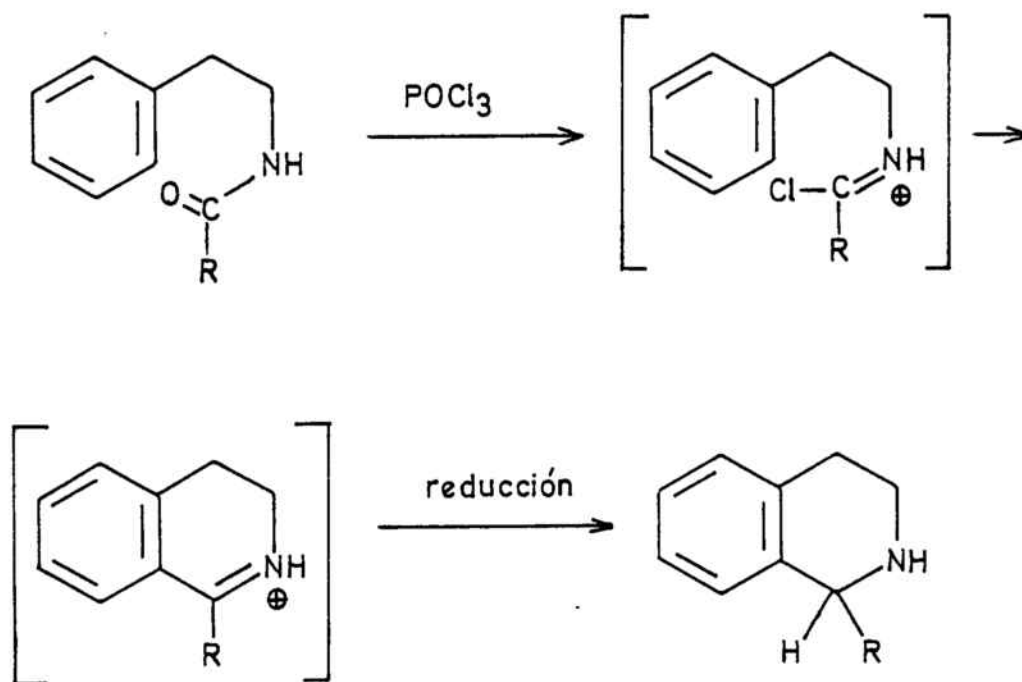
La reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold consiste en el ataque electrófilo de una sal de clorometileniminio, generada a partir de una amida terciaria por tratamiento con oxiclорuro de fósforo, sobre un anillo aromático rico en electrones (21). Así, los anillos bencénicos activados con sustituyentes dadores de electrones, como los grupos amina, fenol o metoxilo, son susceptibles de dicho ataque y lo mismo sucede en núcleos heterocíclicos π excedentes como son el furano, tiofeno, pirrol e indol. La principal aplicación sintética que ha recibido esta reacción ha sido la formilación, es decir la introducción de una función aldehído sobre un núcleo aromático por medio de la sal de clorometileniminio formada a partir de la dimetilformamida (21).

ESQUEMA VII

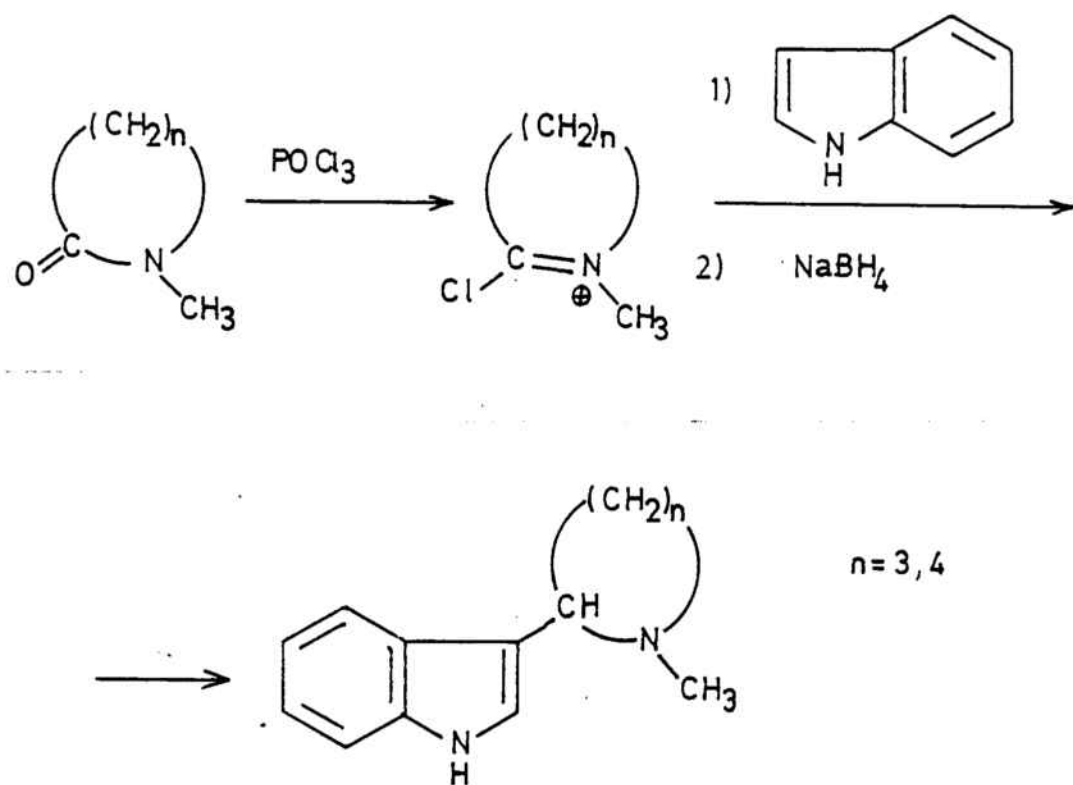


Sin embargo, la utilidad de la reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold no está limitada únicamente a la formación de anillos aromáticos, pues por una parte se ha extendido también a la formilación de otros tipos de compuestos, como son enaminas, olefinas, etc. y por otra parte, el empleo de amidas derivadas de ácidos diferentes del fórmico permite llevar a cabo reacciones de acilación y aroilación, estudiadas principalmente en el campo de la Química heterocíclica.

Cuando en este tipo de reacciones se sustituye la hidrólisis básica final por una reducción de la sal de iminio intermedia, se produce una alquilación del anillo aromático en lugar de la acilación comentada. Este es el caso de la ciclación de Bischler-Napieralski (22) cuyo fundamento es muy similar al de la reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold.



El tratamiento de γ y δ lactamas con oxicloruro de fósforo seguida de reacción con el indol y reducción de la sal de iminio así formada se ha empleado para la preparación de pirrolidinil y piperidil indoles (8, 23).



Esta misma secuencia de reacciones ha servido, como vimos en la sección I de esta parte teórica, para la obtención de los alcaloides dasicarpidona y uleina (2).

La aplicación de esta secuencia sintética al caso del pirrol no se halla descrita en la literatura por lo cual se ha creído conveniente realizar un estudio bibliográfico previo de las reacciones de Vilsmeier-Haack-Arnold.

2.3.1.-Reacción de formilación de pirroles.

El tratamiento de una N,N-dialquilformamida con oxiclорuro de fósforo conduce a una sal de clorometilenimino, que por reacción con el pirrol seguida de hidrólisis básica en disolución acuosa de hidróxido sódico o acetato sódico da lugar al 2-formilpirrol (24, 25). La amida más empleada para esta reacción ha sido la N,N-dimetilformamida (Esquema VII; X=N-H). El mecanismo de esta reacción ha sido demostrado por aislamiento del intermedio azafulveno en forma de su perclorato (26).

La sustitución electrófila sobre el anillo del pirrol, a excepción de unos pocos casos como son la nitrosación o selenocianación, ocurre preferentemente sobre la posición α del anillo (25). Además, en el caso de la formilación se obtienen siempre compuestos monosustituídos en dicha posición α , puesto que el grupo formilo desactiva el anillo frente a un segundo ataque. La existencia de sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno o sobre los carbonos del anillo del pirrol pueden modificar la posición de formilación así como el rendimiento global, dependiendo fundamentalmente del volumen de dichos sustituyentes.

TABLA 1 FORMILACIÓN DE N-ALQUILPIRROLES (25)

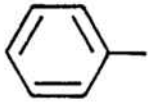
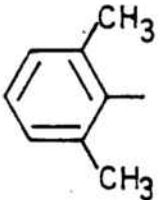
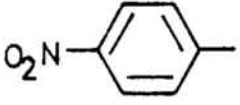
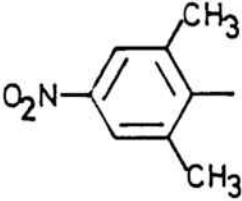
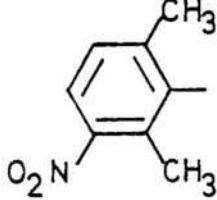
R	Relación de isómeros		Rendimiento global
	α	β	
CH ₃ -	100	—	89 %
CH ₃ CH ₂ -	92	8	85 %
(CH ₃) ₂ CH-	65	35	79 %
(CH ₃) ₃ CH-	7	93	69 %

Como se observa en la anterior tabla, a medida que aumenta el tamaño del grupo alquilo unido al átomo de nitrógeno pirrólico incrementa la proporción relativa de sustitución en la posición β , llegando a ser predominante en el caso del N-terc-butilpirrol.

Paralelamente, los rendimientos globales de la reacción disminuyen al aumentar el volumen del sustituyente. No existe evidencia de que el grupo alquilo induzca ningún cambio en la susceptibilidad relativa de las posiciones α y β del pirrol frente al ataque electrófilo, ya que el efecto dador de electrones de dicho grupo es poco señalado y además ha podido demostrarse (por estudios de momento dipolar y RMN) que el pequeño incremento de densidad electrónica es muy similar sobre ambas posiciones. En conse-

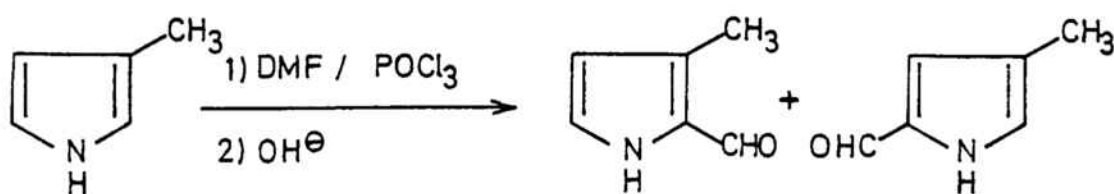
cuencia el incremento de la sustitución en β al aumentar el volumen del radical sobre el nitrógeno debe atribuirse únicamente a factores estéreos.

Los pirroles N-arilsustituídos experimentan en todos los casos la formilación sobre las posiciones α y β , siendo predominante la formación de α -formilpirroles.

TABLA 2 FORMILACION DE N-ARILPIRROLES (25)			
R	Relacion de isomeros		Rendimiento global
	α	β	
	90	10	93%
	86	14	71%
	88	12	88%
	80	20	37%
	82	18	91%

A diferencia de lo observado en los N-alquilpirroles los sustituyentes N-arilo ejercen un efecto inductivo sobre el anillo pirrólico que debe tenerse en cuenta además del efecto estéreo. De este modo, al pasar del N-fenilpirrol al N-(2,6-xilil)-pirrol se pone de manifiesto un incremento de la sustitución en la posición β y una disminución del rendimiento global como corresponde al aumento de volumen del sustituyente. La presencia de un grupo nitró en la posición para del sustituyente incrementa el efecto inductivo atrayente de electrones del mismo, dificultando de este modo la sustitución electrófila (rendimiento global menor) y favoreciendo que la misma se dirija a la posición β menos desactivada que la α . Ambos efectos se manifiestan con gran intensidad en la formilación del N-(4-nitro-2,6-xilil)-pirrol.

En los pirroles C-sustituídos con grupos alquilo la formilación ocurre invariablemente sobre la posición α , cuando ésta se halla libre. Así, el 2-metilpirrol se formila en la posición 5 (27). En el caso en que ambas posiciones α se hallen libres, los efectos inductivos y estéreos del sustituyente favorecen el ataque sobre una de las mismas. De este modo el 3-metilpirrol da lugar a dos isómeros en proporción relativa 4:1.(28).

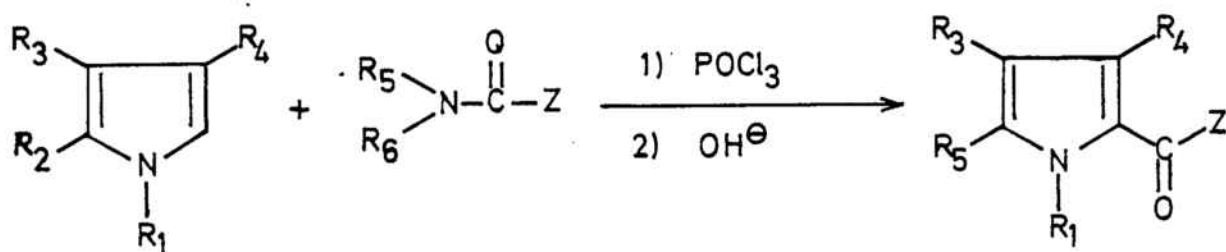


4:1

El efecto dador de electrones del grupo metilo supera al impedimento estérico que ejerce, obteniéndose de este modo el 2-formil-3-metilpirrol como isómero mayoritario.

2.3.2.-Reacción de acilación y aroilación.

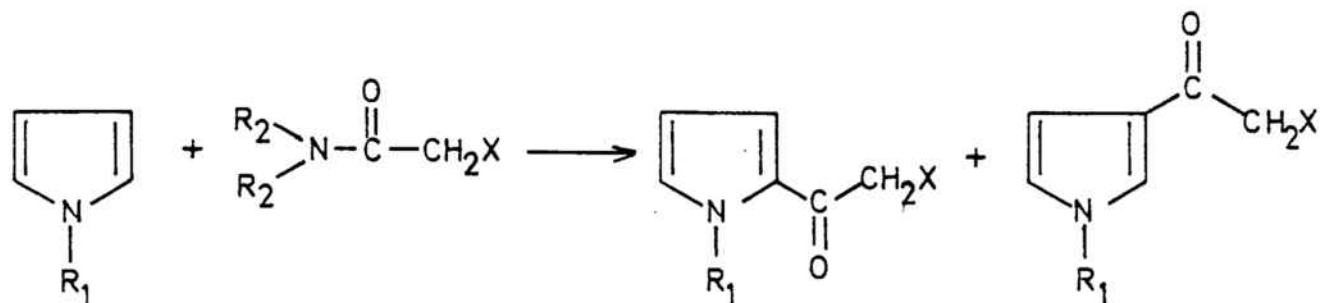
La reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold puede utilizarse como un método de acilación o aroilación de pirroles siempre que en lugar de la dimetilformamida o de otras formamidas terciarias se empleen amidas de ácidos carboxílicos distintos del ácido fórmico. Así la reacción general puede esquematizarse:



donde R_1 - R_4 son diversos sustituyentes, R_5 y R_6 son grupos alquilo y Z es un grupo alquilo en el caso de la acilación y un grupo arilo en las reacciones de aroilación.

Por este procedimiento se ha llevado a cabo la acilación de diversos pirroles con amidas terciarias derivadas de los ácidos acético, cloroacético y succínico (29).

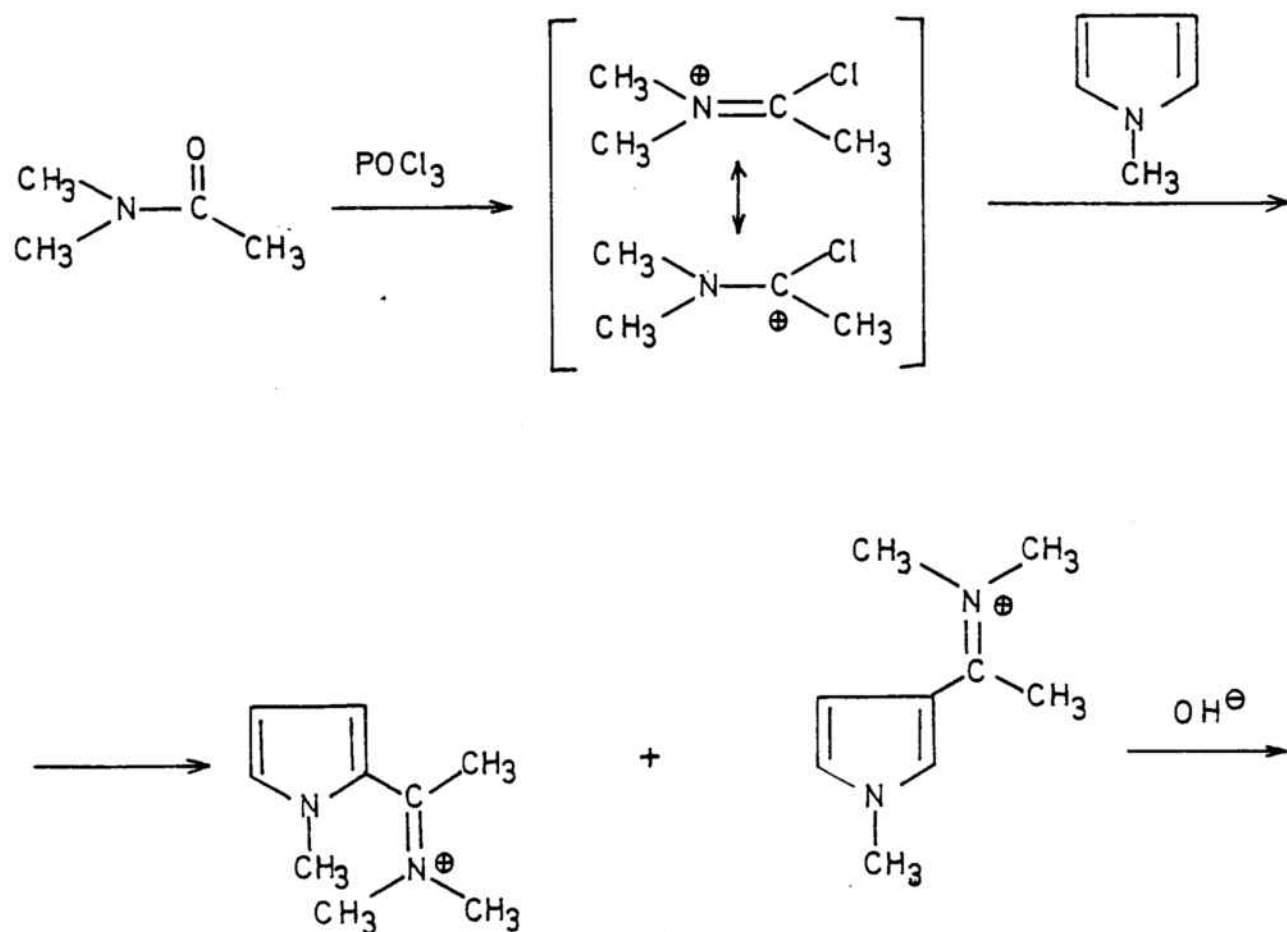
TABLA 3 Acilación de pirroles mediante la reacción de Vilsmeier-Haack-Arnold (29)



R_1	R_2	X	%rendimiento (isomero α)	%rendimiento (isomero β)	relación α/β
H	Et	Cl	54	—	—
H	Et	CH_2COOEt	71	—	—
CH_3	Me	H	40	16	2,5
CH_3	Me	H	59	25	2,36

Los anteriores resultados indican que los pirroles sin sustituyentes en el nitrógeno dan lugar a productos acilados exclusivamente en la posición α . El rendimiento de la reacción varía con el tipo de amida y también con la sustitución sobre los átomos de carbono pirrólicos; así por ejemplo, el 2,4-dimetil-3-etoxicarbonilpirrol experimenta acilación con la N,N -dietilcloroacetamida únicamente con rendimientos del 34 %. Por otra parte, el N -metilpirrol experimenta la acilación tanto en la posición α como en la β , aunque el ataque sobre la posición α tiene lugar mayoritariamente.

te, en una proporción aproximada de 5:2. Como en el caso ya estudiado de la reacción de formilación, la acilación en posición β es debida al impedimento estérico ejercido por el grupo alquilo situado sobre el átomo de nitrógeno pirrólico, aunque la proporción de acilación en β es mucho mayor que la observada en la formilación a igualdad de volumen de sustituyente N-alquilo (el N-metilpirrol se formila exclusivamente sobre la posición α). Este hecho puede atribuirse al mayor volumen de la sal de α -cloroiminio intermedia en el caso de las reacciones de acilación. Por ejemplo:

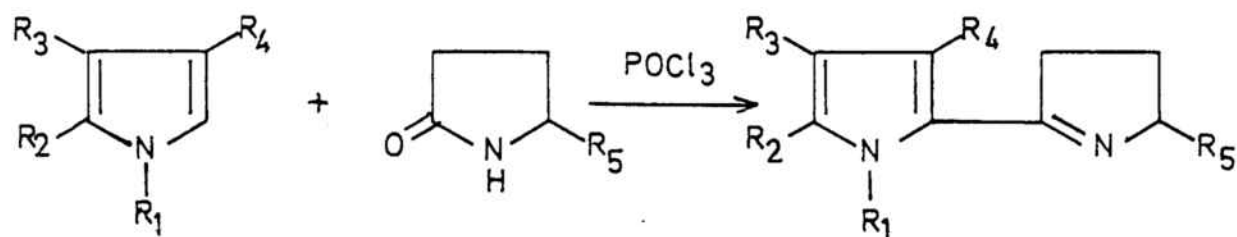


Cabe destacar que los mejores reactivos para la aroilación son aquellos en que la amida es una morfolida, excepto cuando el núcleo aromático se halla sustituido con un grupo atrayente de electrones como el nitro, en cuyo caso la dimetilamida análoga da mejores resultados. El hecho de que las morfolidas sean de 8 a 10 veces más reactivas que las correspondientes N,N-dimetilamidas se ha atribuido a la coordinación del átomo de oxígeno de las primeras con el oxiclorigenato de fósforo (30).

La presencia de un sustituyente metilo sobre el nitrógeno pirrólico disminuye la velocidad de la reacción de aroilación. Así, el pirrol reacciona unas 100 veces más rápidamente que el N-metilpirrol; ello se ha atribuido al impedimento estérico ejercido por el grupo metilo.

Una modificación interesante de las reacciones que acabamos de comentar se ha empleado para la síntesis de 2,2'-bipirroles. La primera etapa de las mismas consiste en una condensación de Vilsmeier-Haack-Arnold modificada, entre un pirrol y una 2-pirrolidona, dando lugar a un pirrolinilpirrol que por aromatización con paladio sobre carbón conduce al correspondiente 2,2'-bipirrol (10).

TABLA 4 Síntesis de pirrolinilpirroles (10c)



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendimiento
H	CH ₃	H	H	H	78 %
H	H	H	H	CH ₃	84 %
H	CH ₃	H	H	CH ₃	78 %
H	H	CH ₃	H	H	40 %
H	H	H	CH ₃	H	40 %
H	H	COOEt	CH ₃	H	37 %
H	H	H	H	COOMe	51 %
CH ₃	H	H	H	COOMe	69 %

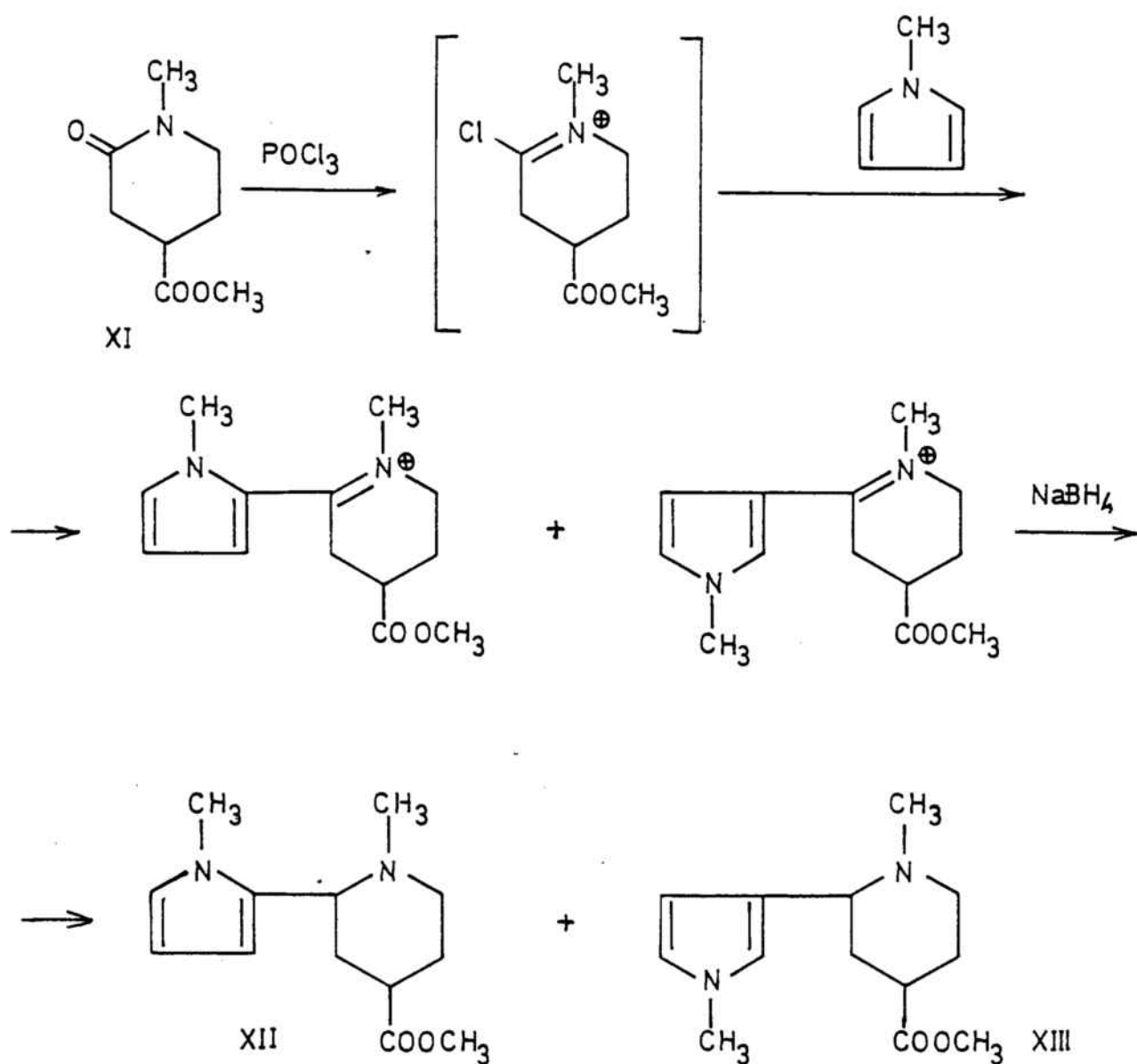
⊗ Obtenidos en una misma reacción de rendimiento global 80%

En estos casos, la presencia de un grupo metilo en la posición 3 del pirrol da lugar a la formación de dos isómeros en proporción equimolecular, procedentes del ataque sobre cada una de las dos posiciones α . Ello contrasta con la observación anteriormente comentada de que la formilación del 3-metilpirrol conduce también a dos isómeros, aunque

predominantemente (proporción 4:1) al compuesto formilado en la posición α contigua al metilo (28). La diferencia cuantitativa en la orientación de la sustitución puede atribuirse también al mayor volumen de la 2-pirrolidona con respecto a la dimetilformamida. Sin embargo, la reacción de 2-pirrolidonas con el 1-metilpirrol conduce exclusivamente al pirrolinilpirrol condensado en la posición α sin que se haya detectado el correspondiente isómero sustituido en β ; en todo caso la reacción que estamos comentando no es estrictamente comparable con las de formilación, acilación o aroilación, pues se lleva a cabo con una amida secundaria y no con una terciaria, lo cual puede hacer variar la estabilidad del intermedio azafulveno de la reacción.

2.3.3.-Resultados propios. Condensación entre el 1-metilpirrol y el 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo (XI).

En vista de los precedentes bibliográficos que hemos comentado, nos propusimos llevar a cabo la condensación entre el 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo y el 1-metilpirrol en presencia de oxiclورو de fósforo, con el objetivo de obtener las dos pirrolilpiperidinas isómeras XIV y XV.



La condensación se ha llevado a cabo en primer lugar en las condiciones descritas (10 c) para la síntesis de 2-2'-bipirroles a partir de 2-pirrolidonas, debido al parecido estructural de las mismas con la 2-piperidona XI. Así, la reacción se llevó a cabo tratando con oxocloruro de fósforo (1,5 equivalentes) durante tres horas a temperatura ambiente una disolución del 1-metilpirrol (2 equivalentes) y

de la lactama XI (1 equivalente) en 1,2-dicloroetano y procediendo a continuación a la reducción con un exceso de hidruro de boro y sodio de modo análogo a lo que se halla descrito en las reacciones de condensación entre 2-piperidonas e indoles (23). Por esta vía se obtuvieron las pirrolilpiperidinas XII y XIII en proporción relativa 3:4 (determinada por RMN) y con un rendimiento global del 35 %.

La reacción se optimizó procediendo en primer lugar a la formación del complejo entre la 2-piperidona (0,7 equivalentes) y el oxicloriguro de fósforo (1,7 equivalentes) durante siete horas a temperatura ambiente. La reacción de dicho complejo con 1-metilpirrol (1 equivalente) en 1,2-dicloroetano durante 16 horas condujo, tras reducción, a la mezcla de isómeros XII y XIII con un 66 % de rendimiento y en la misma proporción relativa.

La formación mayoritaria del isómero β sustituido XIII puede atribuirse a la conjunción de los efectos estéreos ejercidos por el grupo N-metilo del pirrol y por el elevado volumen de la sal de iminio derivada de la 2-piperidona de partida, en la cual se halla presente asimismo un grupo N-metilo. Este resultado nos permitirá desarrollar dos esquemas sintéticos paralelos conducentes a dos 7,8-pirrolomorfanos isómeros en su condensación entre el núcleo del pirrol y el sistema bicíclico del morfano.

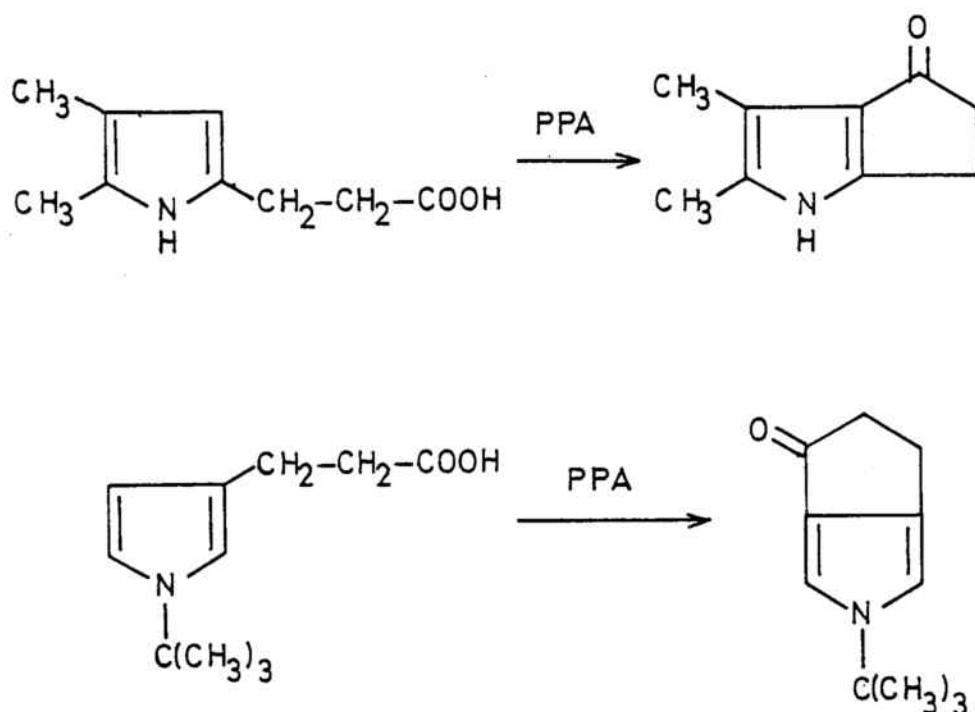
Las pirrolilpiperidinas XII y XIII fueron separadas por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El isó-

mero mayoritario XIII presenta una absorción en el IR a 1735 cm^{-1} asignable al grupo carbonilo de la función ester. Su espectro RMN muestra un singulete a $\delta\ 2,00$ correspondiente al grupo N-metilo de la piperidina y un segundo singulete agudo a $\delta\ 3,58$ que procede de seis hidrógenos, correspondientes a los grupos metilo de la función ester y sobre el nitrógeno pirrólico. La presencia de señales a $\delta\ 5,9$, correspondientes a un único protón β del pirrol, y a $\delta\ 6,33$ para dos hidrógenos α del mismo, indica que en este isómero la sustitución ha tenido lugar sobre las posiciones β , confirmando así la estructura XIII atribuida al mismo.

El isómero minoritario, XII, presenta una absorción en el IR a 1735 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo de la función ester. Su espectro RMN, muy similar al del ester XIII, muestra tres singuletes a $\delta\ 1,96$, $\delta\ 3,58$ y $\delta\ 3,70$ asignables a los grupos metilo unidos al nitrógeno de la piperidina, al ester y al nitrógeno pirrólico, respectivamente. Este último se halla ligeramente desapantallado con respecto al correspondiente isómero XIII debido a su mayor proximidad con el par de electrones del nitrógeno de la piperidina. La estructura asignada a la pirrolilpiperidina XII queda confirmada por la presencia de dos señales a $\delta\ 5,75$ y $\delta\ 6,28$ correspondientes a los dos protones β equivalentes y uno α del pirrol, respectivamente.

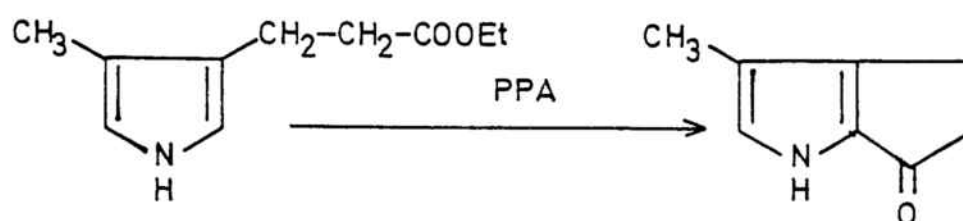
2.4.-SINTESIS DE 7,8-PIRROLOMORFANOS.2.4.1.-Reacciones de ciclación.

Las ciclaciones de ácidos carboxílicos sobre anillos aromáticos constituyen un método general para la obtención de sistemas policíclicos. De este modo la acilación intramolecular catalizada por el ácido polifosfórico se ha empleado en diversas ocasiones (31, 32) para la obtención de tales sistemas condensados con el anillo del pirrol. Por ejemplo el tratamiento de ácidos β -pirrolilpropiónicos con ácido polifosfórico conduce a derivados del azapentaleno (31, 32).

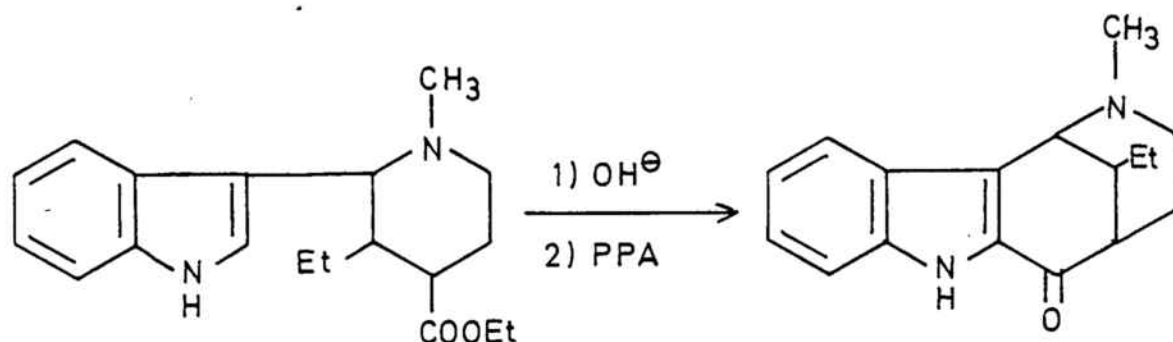


En este último caso, la presencia del terc-butilo sobre el nitrógeno pirrólico ejerce un impedimento estéreo

que dirige la ciclación sobre la posición β contigua. Las reacciones de acilación se han llevado a cabo también a partir de esteres (33), aunque los rendimientos suelen ser inferiores.

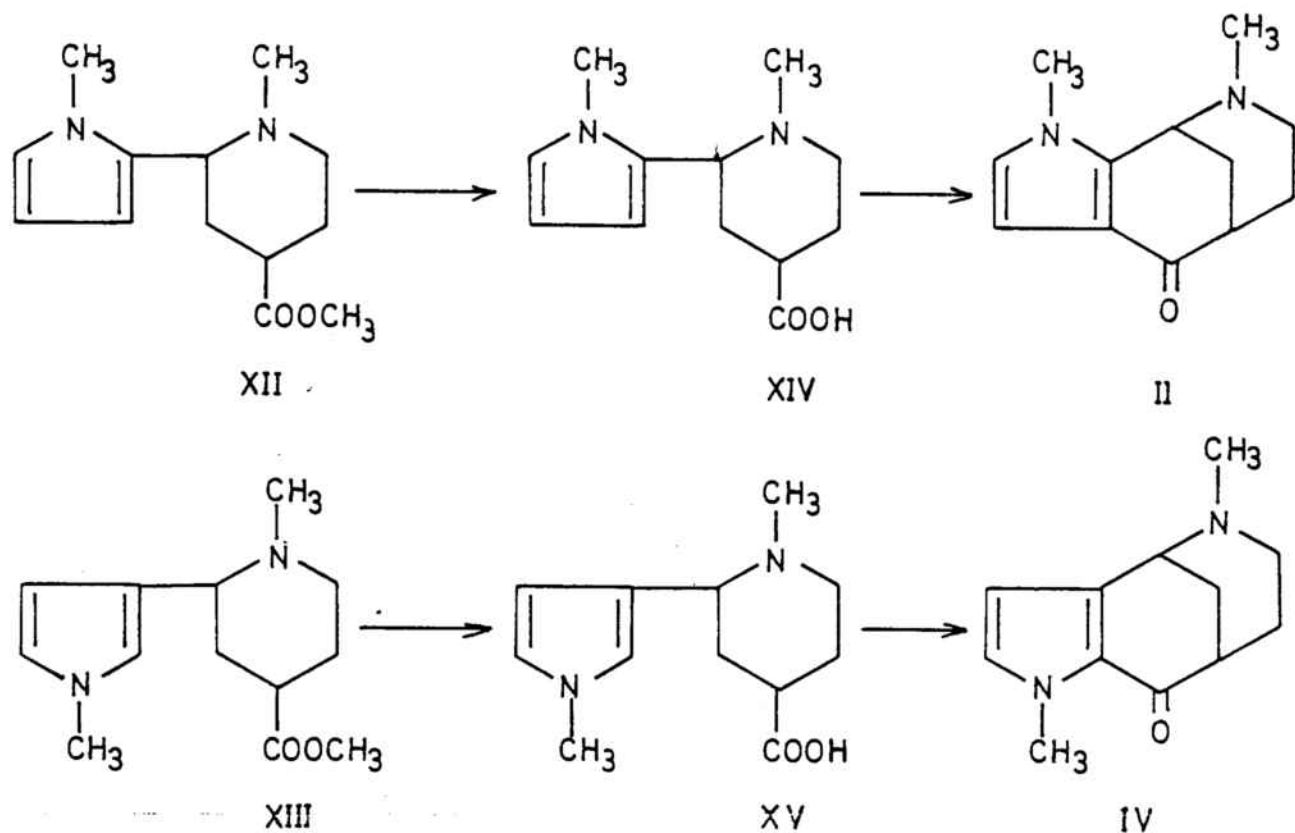


Las reacciones de ciclación de ácidos 2-(pirrolil)-piperidina-4-carboxílicos encuentran un precedente sintético, cuando se llevan a cabo sobre un anillo indólico, en la preparación del alcaloide dasicarpidona y de su análogo desetilado, descritas en la Sección 1 de esta Parte Teórica (3, 5, 8,):



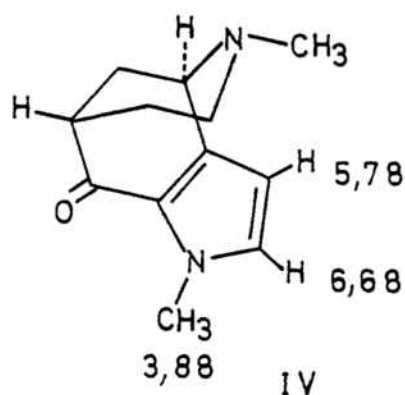
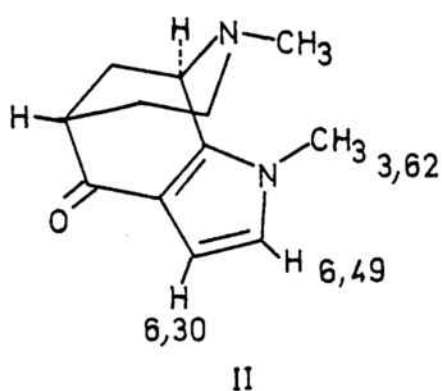
En nuestro caso se ha llevado a cabo la ciclación de los ácidos 2-(1-metil-2-pirrolil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico (XIV) y 2-(1-metil-3-pirrolil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico (XV) obtenidos por hidrólisis alcalina de sus correspondientes esteres metílicos XII y XIII. La ciclación del

aminoácido XIV conduce al pirrolomorfano II (nomenclatura sistemática: 1,8-dimetil-6,7,8,9,-tetrahidro-[5H]-5,9-metanopirrololo[2,3-c]azocin-4-ona), mientras que la ciclación de XV proporciona la cetona IV (nomenclatura: 1,5-dimetil-5,6,7,8,-tetrahidro-[4H]-4,8-metanopirrololo[3,2-c]azocin-9-ona).



La hidrólisis de los ésteres XII y XIII se ha efectuado en ambos casos por calefacción con una disolución de hidróxido potásico. Los correspondientes aminoácidos se aíslan por extracción con etanol absoluto y se emplean sin purificar en la reacción de ciclación que se efectúa por calefacción a 100-110°C en ácido polifosfórico. Los espectros de IR de los 7,8-pirrolomorfanos II y IV presentan una gran similitud como

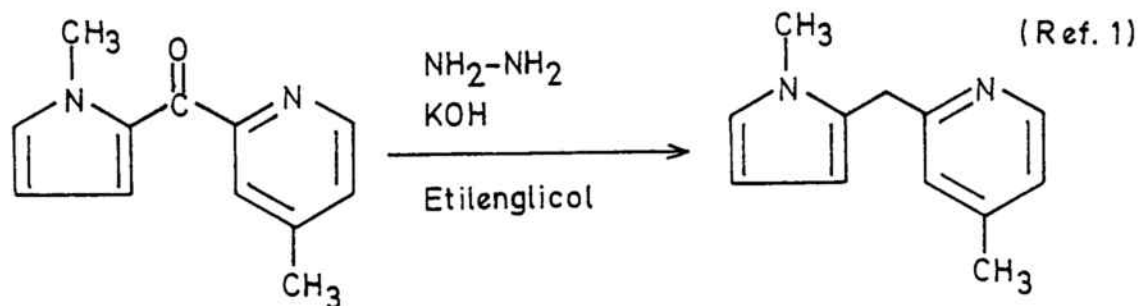
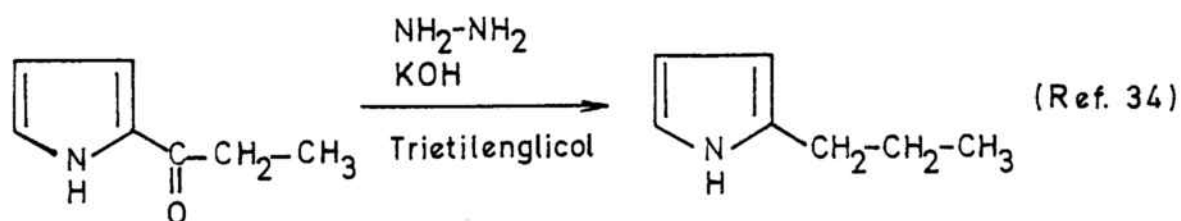
corresponde a su parecido estructural. La señal más característica es la absorción del grupo carbonilo conjugado con el anillo pirrólico, a 1640 cm^{-1} . Los espectros de RMN de los pirrolomorfanos II y IV presentan asimismo un gran parecido, pudiendo destacarse en ellos cinco grupos de señales: un multiplete correspondiente a siete hidrógenos alicíclicos, un singulete debido al grupo N-metilo alifático, otro singulete para el N-metilo del pirrol, un multiplete asignable al hidrógeno en la cabeza de puente contigua al núcleo aromático y dos dobletes procedentes de los protones del pirrol. Las principales diferencias entre los espectros de ambos compuestos se manifiestan sobre todo en los tres últimos grupos de señales. Así, el grupo metilo unido al nitrógeno pirrólico aparece a $\delta\ 3,62$ en el compuesto II mientras que el isómero IV lo hace a $\delta\ 3,88$, es decir $0,25\text{ ppm}$ a campos más bajos debido al efecto diamagnético del grupo carbonilo. Este efecto de anisotropía magnética se pone de manifiesto también en el desplazamiento químico del hidrógeno β del pirrol, que en el isómero II es de $\delta\ 6,30$ mientras que en el pirrolomorfanó IV aparece a $\delta\ 5,78$.

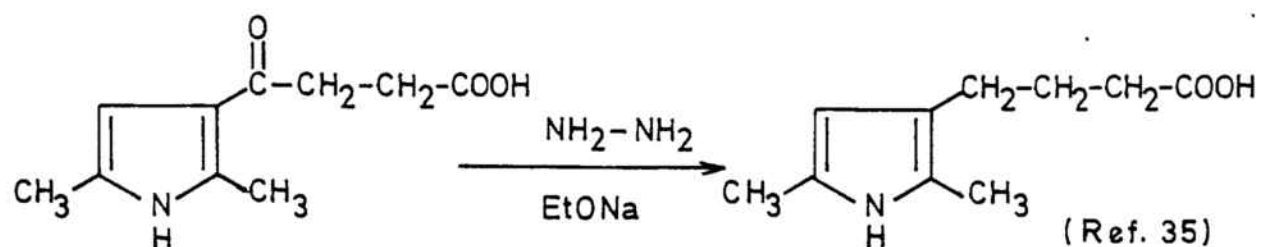


La diferencia de 0,2 ppm observada en el desplazamiento químico del protón α del pirrol en ambos isómeros puede atribuirse a que en el isómero IV el carbono que sustenta dicho hidrógeno se halla directamente conjugado con el grupo carbonilo, mientras que en el compuesto II la conjugación es cruzada.

2.4.2.-Reducción de las pirroloazocinas II y IV.

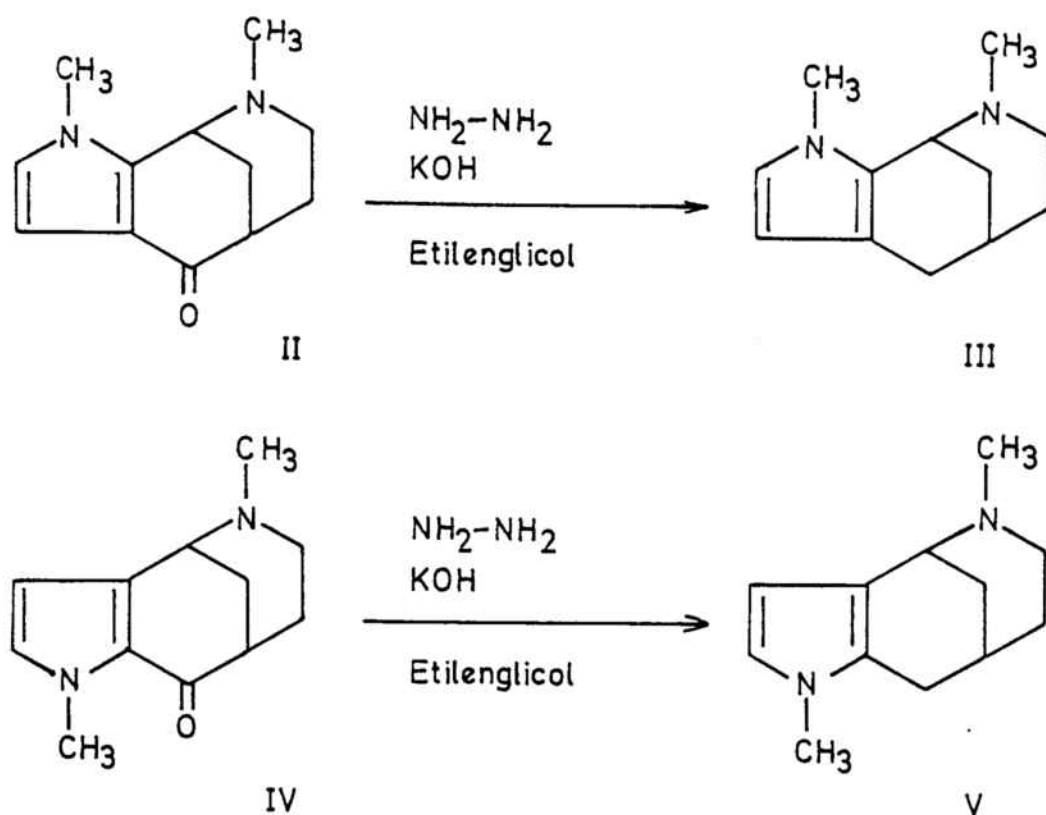
El método clásico de Wolff-Kishner para la reducción de grupos carbonilo a metilenos puede emplearse para convertir acilpirroles en los correspondientes alquilpirroles. Por este procedimiento se han descrito diversas reducciones de grupos formilo y acilo unidos a pirrol a través de sus hidrazonas (1, 34, 35).





Un método alternativo para la reducción de cetonas a metilenos es el empleo del diborano en diglíme como disolvente, el cual ha sido utilizado para la reducción de 2-pirrolilcetonas a los correspondientes pirrolilmetanos (1). Los resultados son comparables a los de la reducción de Wolff-Kishner aunque la dificultad encontrada en la purificación del producto obtenido en una reducción anterior de una pirrolilcetona (1) ha hecho que el método elegido en nuestro caso sea el de Wolff-Kishner.

Así, hemos empleado la modificación de Huang-Minlon de la reacción de reducción (36), en la cual no es preciso aislar la hidrazona intermedia que se trata in situ con hidróxido potásico. El disolvente usual en estas reducciones dietilenglicol, se ha sustituido por el etilenglicol, de menor punto de ebullición. De este modo se han obtenido las dos pirroloazocinas que constituían el objetivo experimental de este trabajo.



Los espectros de IR y-RMN de las metanopirroloazocinas III y V presentan una gran similitud a causa del parecido estructural entre ambos compuestos, mayor incluso que el existente entre las pirroloazocinas correspondientes a los grupos N-metilo, dos dobletes ($J=3$ Hz) asignables a los protones α y β del pirrol y un multiplete correspondiente a siete de los hidrógenos alicíclicos. El octavo protón alicíclico, correspondiente al grupo metino adyacente al grupo pirrólico aparece a δ 3,53 en la pirroloazocina III y a δ 3,40 en el isómero V. Esta pequeña diferencia puede atribuirse al mayor desapantallamiento que experimentan los protones de grupos alquilo unidos a una posición α del pirrol con respecto a aquellos que se hallan sobre una posición β .

Con la preparación de las estructuras tricíclicas II a V que nos habíamos propuesto se cumple el objetivo inicial de este trabajo, consistente en la síntesis de análogos pirrólicos de alcaloides indólicos.

3.-PARTE EXPERIMENTAL

3.1.-Isonicotinato de metilo.

Sobre una suspensión de 50 g (0,406 moles) de ácido isonicotínico (VI) en 125 ml de metanol absoluto se adicionan lentamente y en continua agitación 62,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La disolución resultante se calienta a reflujo durante cuatro horas, se deja enfriar, se vierte sobre hielo triturado y se alcaliniza con 135 g de carbonato sódico. A continuación se extrae con éter, los extractos orgánicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan proporcionando 41,5 g de isonicotinato de metilo (rendimiento 75,5 %) que se emplean sin purificación para la siguiente reacción.

3.2.-Ioduro de 1-metil-4-metoxicarbonilpiridinio (VIII).

En un matraz de 1000 ml se disponen 35 g (0,255 moles) de isonicotinato de metilo (VII) disueltos en 250 ml de acetona anhidra y 50 ml de benceno anhidro y se añaden 80 ml (180 g , 1,4 moles) de ioduro de metilo. La mezcla resultante se calienta a reflujo, en continua agitación y protegiendo el matraz de la luz. Se observa la aparición de un precipitado anaranjado. Al cabo de una hora se deja enfriar lentamente y se coloca en un refrigerador a 5°C durante 24 horas. La suspensión resultante se filtra al vacío, el sólido se lava con acetona y se seca obteniéndose 68 g (rendimiento 95,5 %) del ioduro de piridinio VIII. Una mues-

tra recristalizada de etanol tiene un punto de fusión de 190-192°C (descomposición).

IR (KBr) :Espectro 4.1 : $\nu_{C=O \text{ ester}} = 1715 \text{ cm}^{-1}$.

RMN (DMSO- d_6) :Espectro 4.2 : 3,95 (s, 3H, O-CH₃); 4,5 (s, 3H, N-CH₃); 8,43 (d, 2H, J=6,5 Hz, H _{β}) 9,22 (d, 2H, J=6,5 Hz, H _{α}).

3.3.-Acido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico (IX).

Se disuelven 2 g (7,17 mmoles) del ioduro de 1-metil-4-metoxicarbonilpiridinio (VIII) en 10 ml de agua. Aparte se prepara una disolución de 1,68 g (0,042 moles) de ferricianuro potásico en 8 ml de agua, calentando hasta su total disolución. A intervalos de una hora y a temperatura ambiente se adicionan porciones de 1 ml de la disolución de ferricianuro potásico (nota) sobre la disolución de la sal de piridinio, agitando cada vez. Una vez añadida la última porción de ferricianuro potásico, la mezcla de reacción se mantiene en un baño calentado a 50-55°C durante una hora. Se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico 12 N, apareciendo un precipitado que se filtra y deseca rindiendo 1,05 g (rendimiento 96 %) del producto IX. Una muestra recristalizada de metanol absoluto presenta un punto de fusión de 243-245°C (Des-

crito :251-251,5°C (14) y 260-263°C (37))

IR (KBr) :Espectro 4.3: $\nu_{\text{C=O}}$ carboxilo =1710 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ lactama =
1650 cm^{-1} .

RMN (DMSO- d_6) :Espectro 4.4: 3,45 (s, 3H, N-CH₃); 6,50 (dd,
J=2,4 Hz y J=7,2 Hz, 1H, C⁵-H);
6,85 (d, J=2,4 Hz, 1H, C³-H);
7,75 (d, J=7,2 Hz, 1H, C⁶-H).

NOTA:Es necesario calentar la disolución de ferricianuro po-
tásico antes de cada adición, a fin de evitar la preci-
pitación de cristales.

3.4.-1-Metil-2-piridona-4-carboxilato de metilo (X).

a)-A través del cloruro de ácido:

Una disolución de 8 g (0,052 moles) de ácido 1-me-
til-2-piridona-4-carboxílico (IX) y 80 ml de cloruro de tio-
nilo previamente purificado (nota 1) se calienta a reflujo
durante dos horas. La mezcla de reacción se evapora a presión
reducida a fin de eliminar el exceso de cloruro de tionilo
La masa semisólida resultante se disuelve en 150 ml de meta-
nol absoluto y se calienta a reflujo durante dos horas. Se
enfria y se evapora a presión reducida, disolviendo el pro-
ducto obtenido en cloroformo. la disolución clorofórmica se

lava con una disolución acuosa de carbonato sódico. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan, obteniéndose 6,85 g (rendimiento 78,5 %) de un sólido amarillo que se identifica como el 1-metil-2-piridona-4-carboxilato de metilo (X).

NOTA 1: Purificación del cloruro de tionilo: 150 g del mismo y 60 ml de aceite de linaza se calientan a reflujo durante media hora. La mezcla se destila (p. eb. 76°C) obteniéndose 120 g de cloruro de tionilo purificado.

b)-Por esterificación de Fischer:

En un matraz de 1000 ml se disponen 20 g (0,130 moles) del ácido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico (IX), 420 ml de metanol absoluto y 85 ml de ácido sulfúrico. La mezcla resultante se calienta a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 48 horas. Se deja enfriar y se alcaliniza con disolución saturada de carbonato sódico, extrayendo posteriormente con cloroformo. Las capas orgánicas se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan, proporcionando el ester X, que una vez desecado pesa 14,20 g (rendimiento 65,13 %). Una porción recristalizada de cloroformo muestra un punto de fusión de 160-162°C.

IR (KBr) :Espectro 4.5: $\nu_{\text{C=O ester}} = 1725 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O lactama}} = 1660 \text{ cm}^{-1}$.

RMN(DMSO-d₆) :Espectro 4.6: 3,45 (s, 3H, N-CH₃); 3,82 (s, 3H, O-CH₃); 6,50 (dd, J=7,2 Hz y J=2,4 Hz, 1H, C⁵-H); 6,81 (d, J=2,4 Hz, 1H, C³-H); 7,78 (d, J=7,2 Hz, 1H, C⁶-H).

3.5.-1-Metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo (XI).

A una disolución de 1-metil-2-piridona-4-carboxilato de metilo (X) en 300 ml de metanol absoluto se añaden 300 mg de catalizador Adams (PtO₂). La suspensión se agita en presencia de hidrógeno hasta que se absorben 1600 ml (volumen teórico requerido 1609,5 ml) se filtra y se evapora obteniéndose 5,95 g (rendimiento 97%) de un aceite pardo que se destila a vacío para su purificación (p. eb. 150°C/1,5 mm de Hg). Se obtienen 5,40 g de un sólido de punto de fusión 32-33°C que se identifica como la piperidona XI.

IR (NaCl) :Espectro 4.7: $\nu_{C=O \text{ ester}} = 1728 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O \text{ lactama}} = 1630 \text{ cm}^{-1}$.

RMN (CCl₄) :Espectro 4.8: 1,8-3,5 (m, 7H, alicíclicos); 2,81 (s, 3H, N-CH₃); 3,63 (s, 3H, O-CH₃)

3.6.-1-Metil-2-(1-metil-3-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (XIII) y 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (XII).

En un matraz de tres bocas de 250 ml se disponen 10 g (0,058 moles) de 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo (XI) en atmósfera de nitrógeno. Desde un embudo de presión constante se adicionan 13,4 ml (0,146 moles) de oxiclorigenato de fósforo recién destilado (nota 1) enfriando exteriormente con un baño de agua-hielo y en continua agitación. Acabada la adición se agita a temperatura ambiente durante siete horas observándose un oscurecimiento de la mezcla de reacción.

Finalizado este tiempo se añaden lentamente en atmósfera de nitrógeno 60 ml de 1,2-dicloroetano recién destilado (nota 2) y 7,82 ml (0,088 moles) de 1-metilpirrol recién destilado (nota 3) disuelto en 60 ml de 1,2-dicloroetano. Se mantiene la agitación durante 16 horas más, se añaden 100 ml de metanol absoluto y seguidamente se adiciona una disolución de hidróxido amónico del 12 % hasta reacción alcalina enfriando con un baño de agua-hielo. A continuación se adicionan 4 g de hidruro de boro y sodio disueltos en 20 ml de metanol y se agita durante 15-30 minutos, tras lo cual se evaporan el metanol y el 1,2-dicloroetano a presión reducida. Se añaden 100 ml de agua a la mezcla resultante. Se extrae con cloroformo y las capas orgánicas se extraen con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa ácida se alcaliniza con carbonato sódico extrayendo a continuación con

cloroformo, el cual una vez seco y evaporado proporciona 9,1 g (rendimiento 65,9 %) de una mezcla de los isómeros XIII y XII en proporción 4:3 (calculada por espectroscopía de RMN). Ambos isómeros se separaron por cromatografía sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con cloroformo 100 % se identifican como el 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (XII), (peso 2,6 g). De una fracción del mismo se precipita en picrato, que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión de 161-163°C.

IR (NaCl) :Espectro 4.9: $\nu_{C=O}$ ester = 1735 cm^{-1} .

RMN (CCl_4) :Espectro 4.10: 1,96 (s, 3H, N- CH_3); 1,5-3,5 (m, 8H, alicíclicos); 3,85 (s, 3H, O- CH_3); 3,7 (s, 3H, N_{pirrol}- CH_3); 5,75 (m, 2H, C_{pirrol}- $\text{H}\beta$); 6,28 (m, 1H, C_{pirrol}- $\text{H}\alpha$).

Las fracciones eluidas con metanol al 3 % en cloroformo se identifican como el 1-metil-2-(1-metil-3-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (XIII), (peso 3,85 g). De una fracción del mismo se precipita el picrato, que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión de 165-167°C.

IR (NaCl) :Espectro 4.11: $\nu_{C=O}$ ester = 1735 cm^{-1} .

RMN (CCl_4) :Espectro 4.12: 2,00 (s, 3H, N- CH_3); 1,5-3,5 (m, 8H, alicíclicos); 3,58 (s, 6H, O- CH_3 y N_{pirrol}- CH_3); 5,9 (m, 1H, C_{pirról}- H^β) 6,33 (m, 2H, C_{pirról}- H^α).

(nota 1):La purificación del oxiclورو de fósforo se realizó por destilación (p. eb. 105°C).

(nota 2): El 1,2-dicloroetano fué purificado por destilación sobre pentóxido de fósforo (p. eb. 83°C)

(nota 3): La purificación del 1-metilpirrol fué realizada por destilación (p. eb. 111-115°C).

3.7.- 1,8-dimetil-6,7,8,9 -tetrahidro-[5H]-5,9-metanopirrol-1o[2,3-c]azocin-4-ona (II).

a)-Hidrólisis del 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (XII).

Sobre una disolución de 2,6 g (0,011 moles) del compuesto XII en 10 ml de etanol, se adiciona una disolución de 5,2 g (0,091 moles) de hidróxido potásico en 52 ml de agua y 70 ml de etanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 5 horas, al cabo de las cuales se enfría y neutraliza con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 6-7, evaporando a continuación el disolvente a presión reducida. El residuo sólido obtenido se deseca al vacío y se extrae varias veces con etanol absoluto calentando a reflujo durante unos minutos en cada extracción. La disolución etanólica se evapora a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que se emplea sin purificación en la siguiente reacción.

b)-Ciclación del ácido 2-(1-metil-2pirrolil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico (XIV).

En un matraz de tres bocas se dispone el aminoácido XIV obtenido anteriormente y se adicionan 15 g de ácido polifosfórico. La mezcla resultante se calienta a 100-110°C en atmósfera de nitrógeno y en continua agitación durante tres horas. Una vez fría se vierte sobre una disolución de hidróxido amónico concentrado y hielo agitando hasta completa disolución, y se extrae con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se desecan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y evaporan proporcionando 1,39 g (rendimiento con

respecto al ester XII (61,77 %) de la cetona II que se destila (p. eb. 150°C/ 1 mm de Hg) para su purificación. De una porción de la misma se precipita su picrato, que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión de 195-197°C.

IR (KBr) :Espectro 4.13: $\nu_{C=O}$ cetona = 1640 cm^{-1} .

RMN (CCl_4) :Espectro 4.14: 2,15 (s, 3H, N- CH_3); 1,5-2,6 (m, 7H, alicíclicos); 3,62 (s, 3H, N_{pirrol}- CH_3); 3,85 (t, 1H, C_{pirrol}- CH-N); 6,30 (d, 1H, J=3 Hz, H β); 6,49 (d, 1H, J=3 Hz, H α)

3.8- 1,8-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-5,9-metanopirrololo[2,3-c]-azocina (III).

A una disolución de 400mg (7 mmoles) de hidróxido potásico en 5 ml de etilenglicol se añaden 400 mg (2 mmoles) de la cetona II y 0,4 g de hidrato de hidracina. La mezcla se calienta a reflujo durante 45 minutos, se destilan todos los productos que hierven por debajo de 190°C y se calienta de nuevo a reflujo durante tres horas. Se deja enfriar y se vierte sobre agua-hielo triturado extrayendo con éter. La capa etérea se lava con agua, se deseca con sulfato sódico anhidro y se evapora obteniéndose 200 mg (rendimiento 52,6 %) de la azocina III, que se purifica por destilación (p. eb. 120°C/ 0,15 mm de Hg). Una porción de la misma se convierte en su picrato, que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión

de 160-162°C.

IR (NaCl) :Espectro 4.15.

RMN (CCl_4) :Espectro 4.16: 2,05 (s, 3H, N- CH_3); 1,3-2,8 (m, 9H, alicíclicos); 3,41 (s, 3H, $\text{N}_{\text{pirrol}}-\text{CH}_3$); 3,57 (t, 1H, $\text{C}_{\text{pirrol}}-\text{CH}-\text{N}$); 5,66 (d, J=3 Hz, 1H, H_β); 6,24 (d, J=3 Hz, 1H, H_α).

3.9- 1,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-[4H]-4,8-metanopirrolo[3,2-c]-azocin-9-ona (IV).

a)-Hidrólisis del 1-metil-2-(1-metil-3-pirrolil)-piperidina-4-carboxilato de metilo (XIII).

Se disuelven 3,8 g (0,016 moles) del ester XIII en 15 ml de etanol, añadiéndose a continuación 7,3 g (0,128 moles) de hidróxido potásico disueltos en 100 ml de etanol y 70 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante seis horas. Se deja enfriar, se neutraliza con ácido clorhídrico 12 N y se evapora a presión reducida. Se obtiene un sólido que se deseca a vacío y se extrae en caliente con etanol absoluto. La disolución etanólica se evapora a presión reducida rindiendo un sólido esponjoso que se emplea sin purificar en la siguiente reacción.

b)-Ciclación del ácido 2-(1-metil-3-pirrolil)-1-metilpiperidina-4-carboxílico (XV)..

El aminoácido XV obtenido tal como se describe en

en el apartado anterior se adiciona sobre 20 g de ácido polifosfórico y la mezcla se calienta a 100-110°C en continua agitación y en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de tres horas se enfría y se vierte sobre una disolución de hidróxido amónico concentrado y hielo. Una vez totalmente disuelto se extrae con cloruro de metileno, se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora, obteniéndose 3 g (rendimiento con respecto al ester XIII: 91,5 %) de la cetona IV que se destila (p. eb. 175°C/ 1 mm de Hg) para su purificación; De una porción de la misma se precipita su picrato, que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión de 188-189°C.

IR (NaCl) :Espectro 4.17: $\nu_{C=O}$ cetona = 1640 cm^{-1} .

RMN (CCl_4) :Espectro 4.18: 2,00 (s, 3H, N- CH_3); 1,5-2,6 (m, 7H, alicíclicos); 3,65 (m, 1H, $\text{C}_{\text{pirrol}}-\text{CH}-\text{N}$); 3,88 (s, 3H, $\text{N}_{\text{pirrol}}-\text{CH}_3$); 5,78 (d, $J=3$ Hz, 1H, H_β); 6,68 (d, $J=3$ Hz, 1H, H_α).

3.10- 1,5-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanopirrolo[3,2-c]-azocina (V).

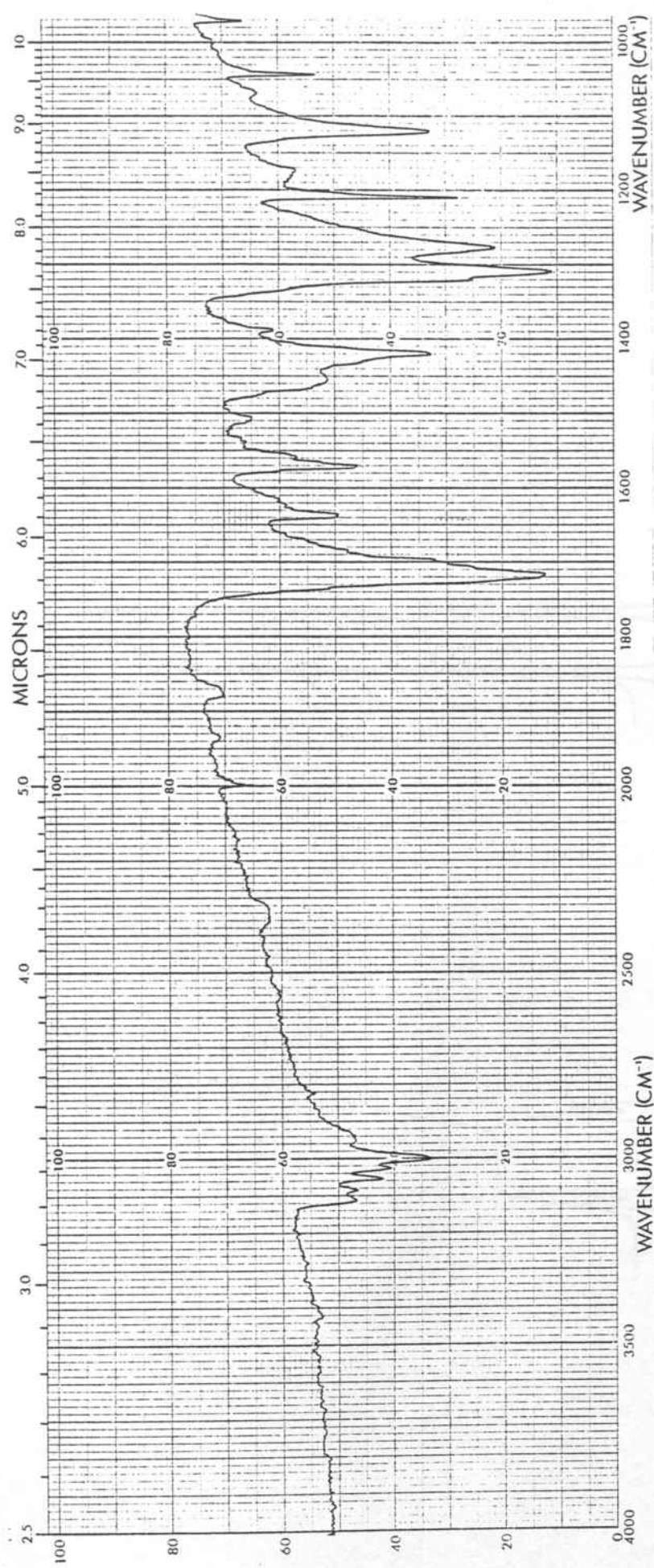
Se prepara una disolución de 1,1 g (0,020 moles) de hidróxido potásico en 15 ml de etilenglicol a la que se añaden 1,00 g (4,9 moles) de la cetona IV y 1,1 g de hidrato de hidracina al 80 %. La mezcla homogénea resultante se ca-

lenta a reflujo durante dos horas, se destilan todos los productos que hierven por debajo de 195°C y se calienta de nuevo a reflujo (195-200°C) durante tres horas. Una vez fría se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua-hielo, extrayendo a continuación con éter. Las capas etéreas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan, proporcionando 750 mg (rendimiento 80,5 %) de la azocina V, que se purifica por destilación (p. eb. 150°C/1 mm de Hg). Una porción de la misma se convierte en su picrato, que recristalizado de etanol tiene un punto de fusión de 173-174°C.

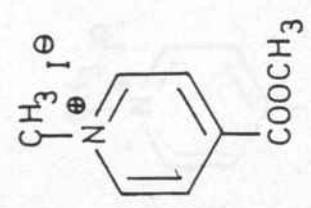
IR (NaCl) :Espectro 4.19.

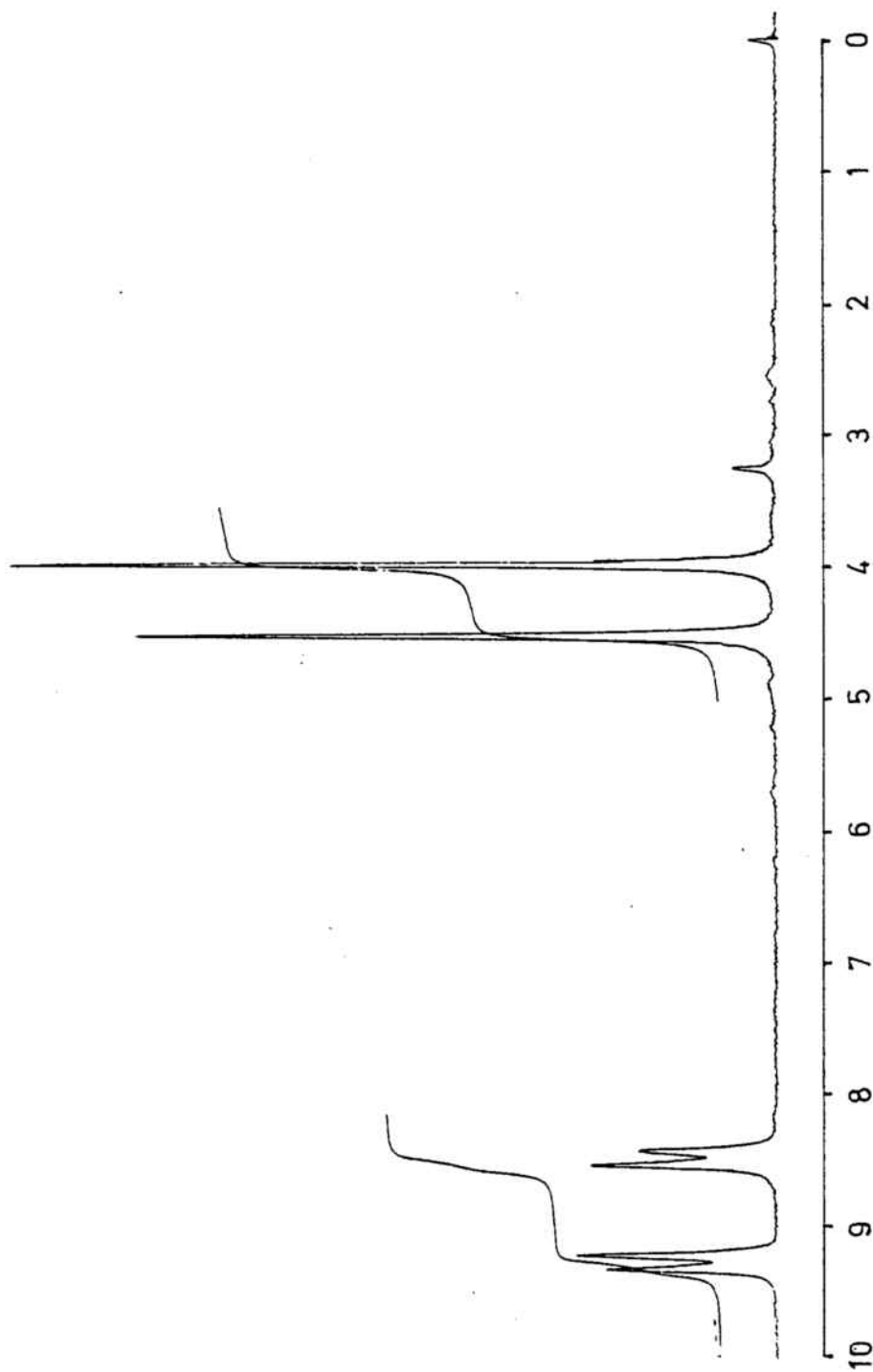
RMN (CCl₄) :Espectro 4.20: 1,98 (s, 3H, N-CH₃); 1,2-3,1 (m, 9H, alicíclicos); 3,4 (s, 4H, N_{pi}-rrol-CH-N; 5,60 (d, J=3 Hz, 1H, H_β); 6,19 (d, J=3 Hz, 1H, H_α).

4.-ESPECTROS DE IR Y RMN

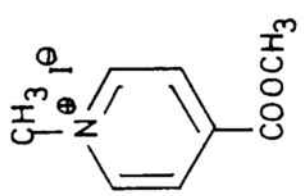


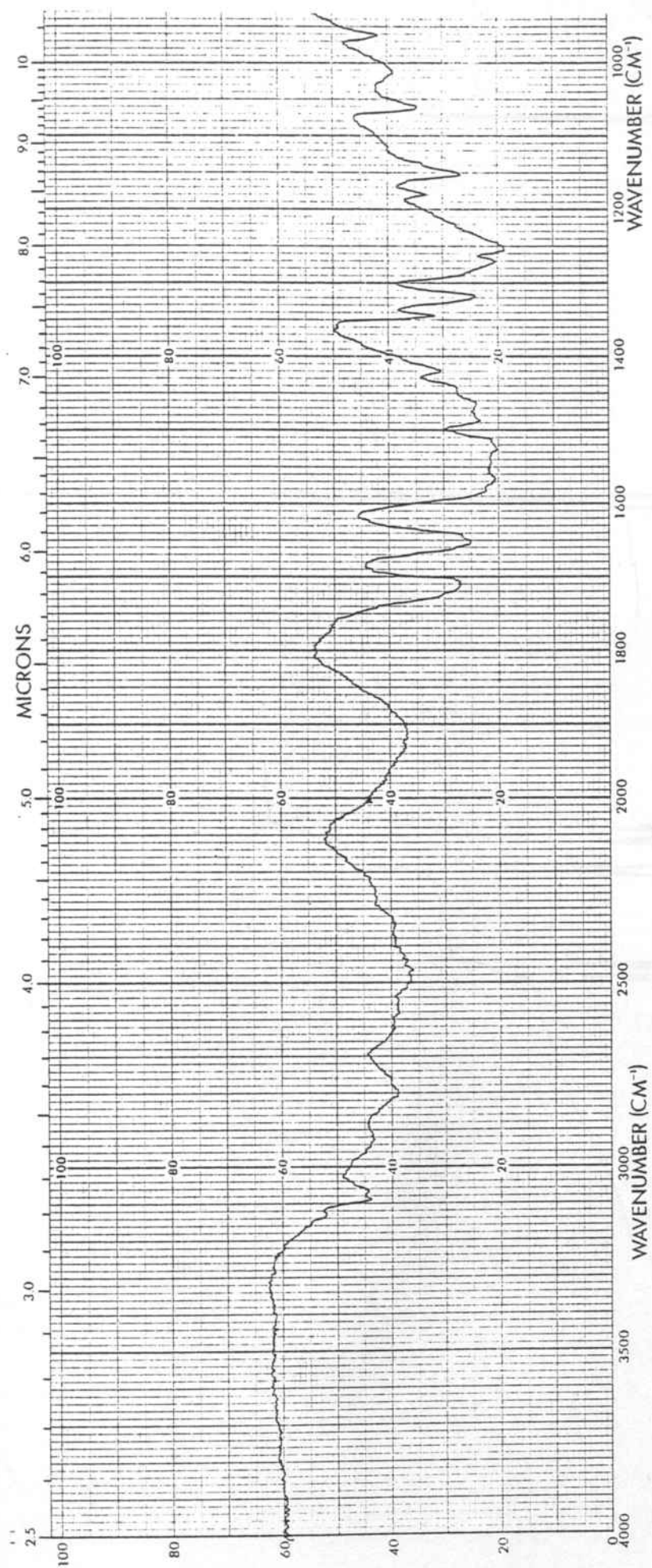
Espectro 4.1 IR (KBr) Ioduro de 1-metil-4-metoxicarbonilpiridinio. (VIII).



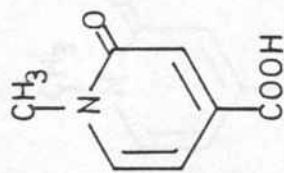


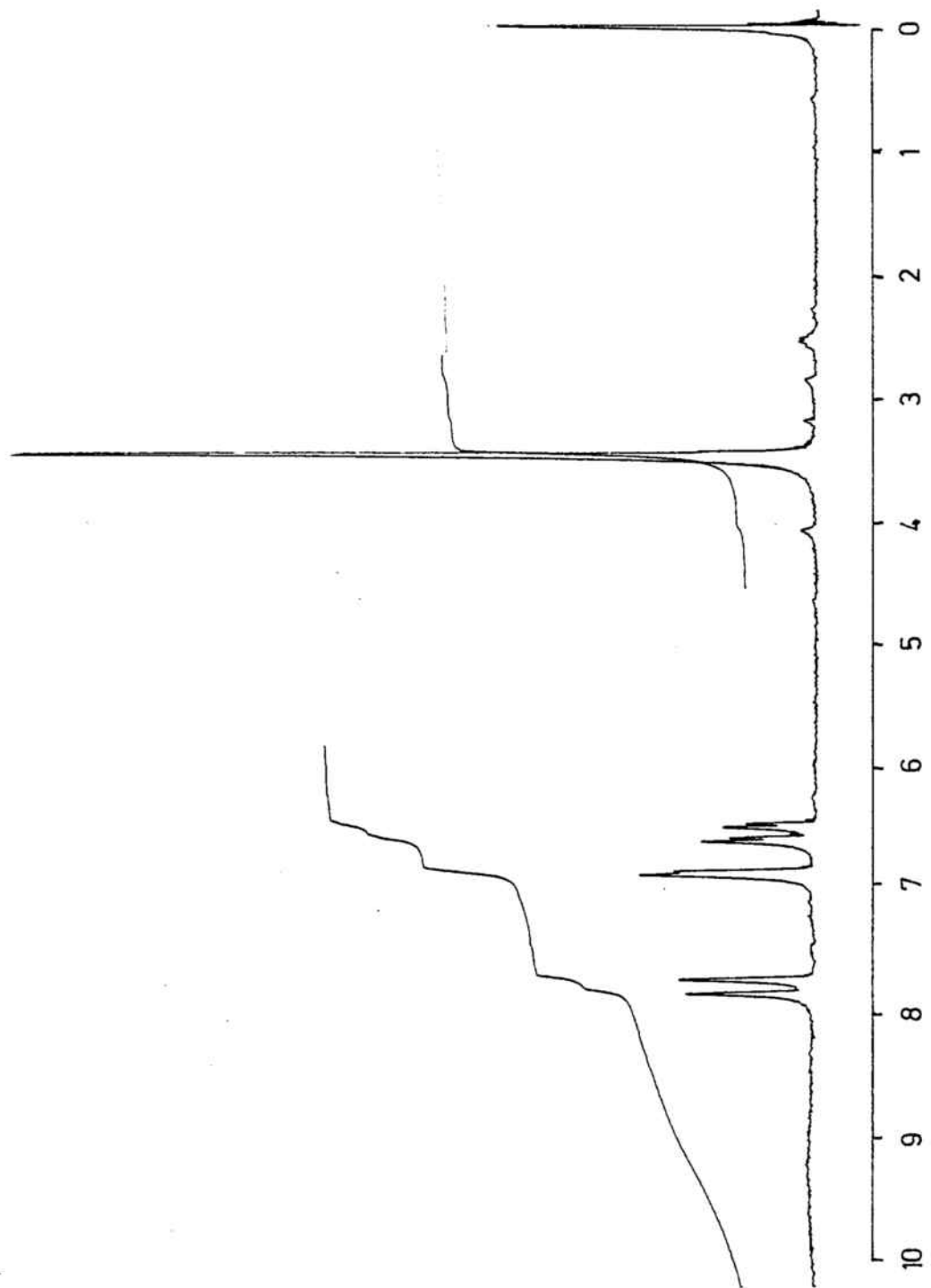
Espectro 4.2 RMN (DMSO-d₆) Ioduro de 1-metil-4-metoxicarbonilpiridinio (VIII).



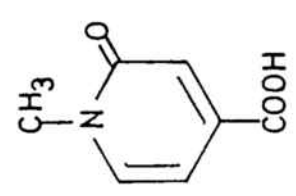


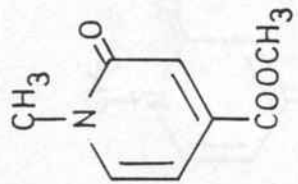
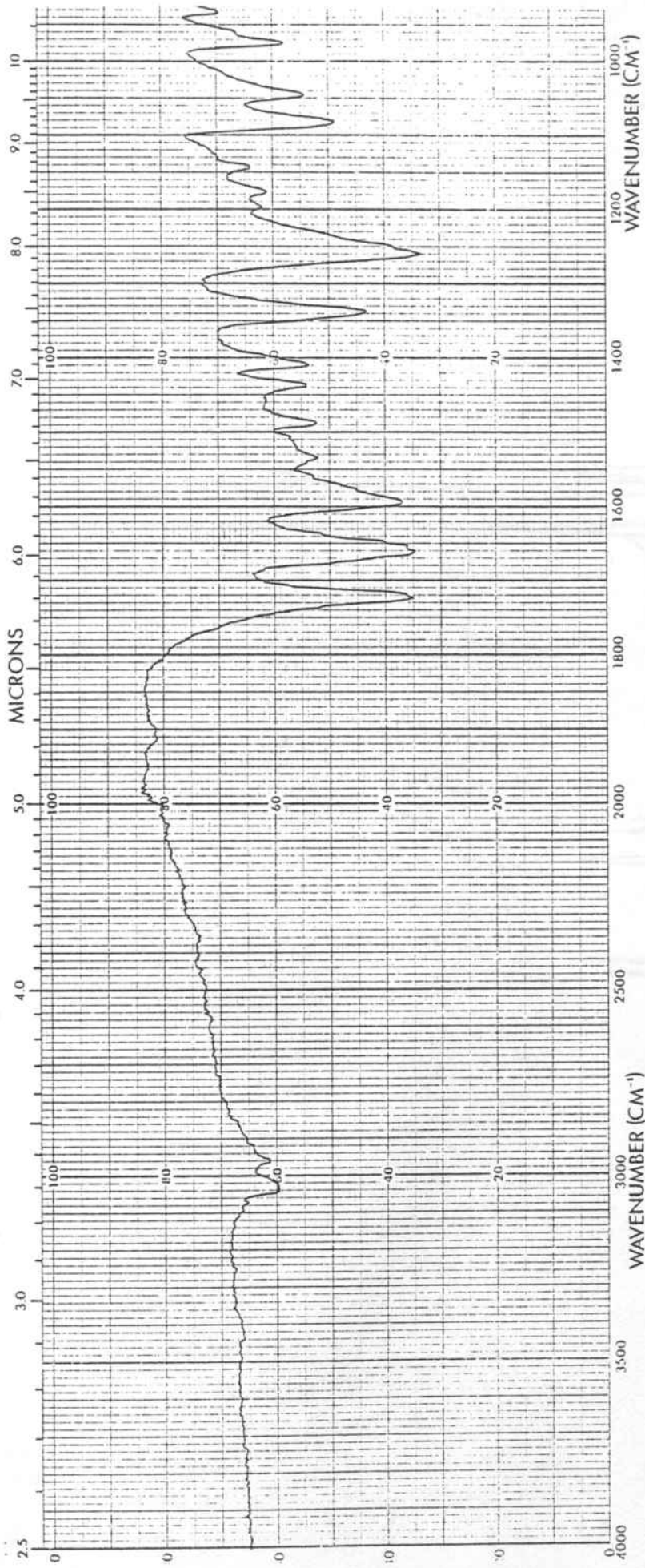
Espectro 4.3 IR (KBr) Acido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico (IX).



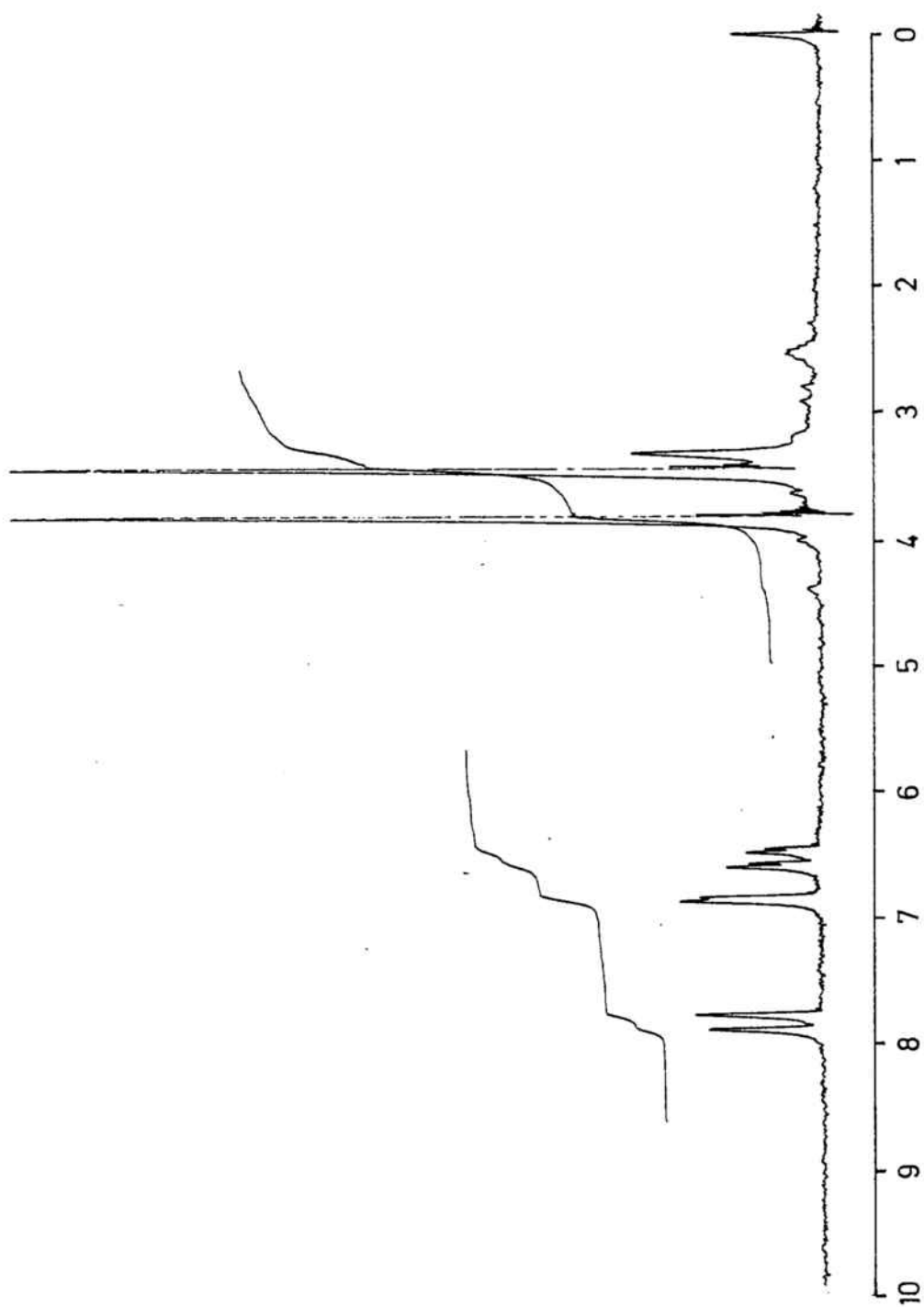


Espectro 4.4 RMN (DMSO-d₆) Acido 1-metil-2-piridona-4-carboxílico (IX).

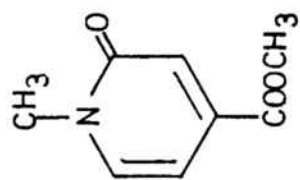


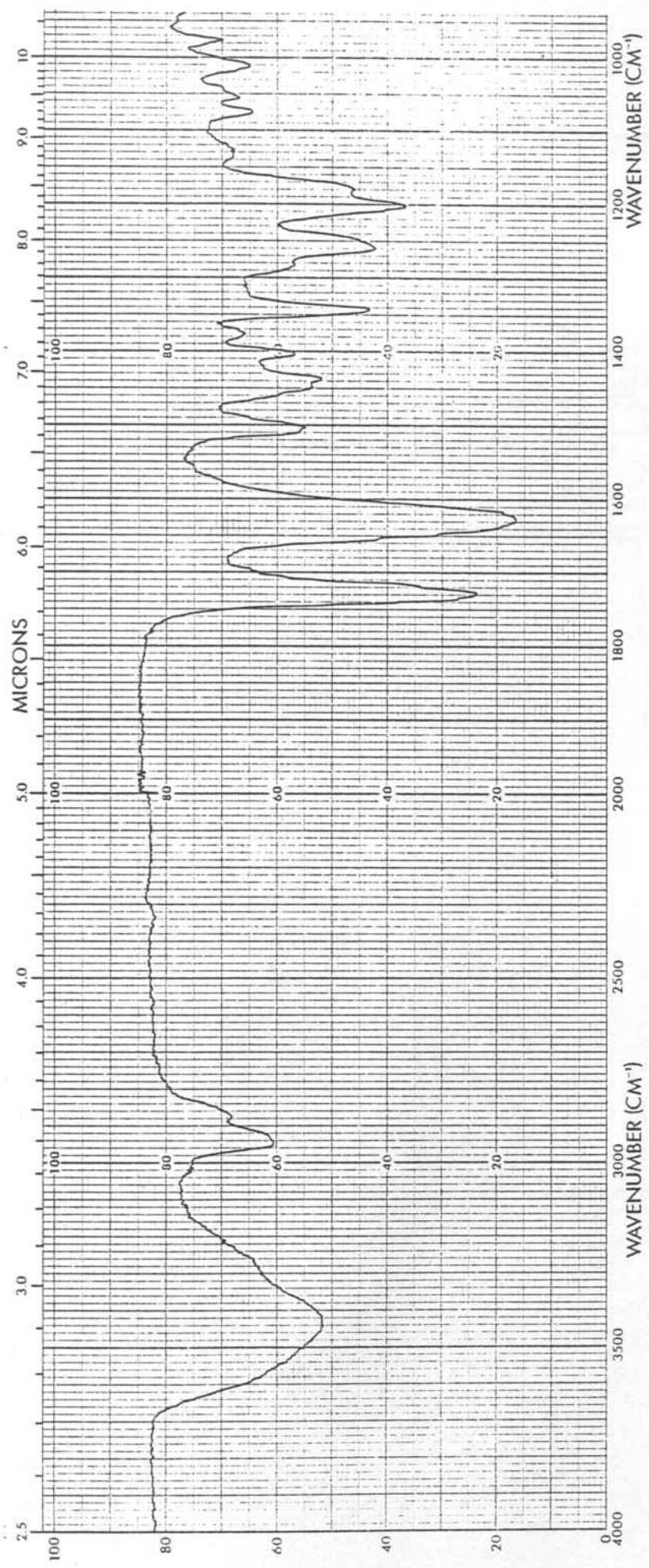


Espectro 4.5 IR (KBr) 1-Metil-2-piridona-4-carboxilato de metilo (X).

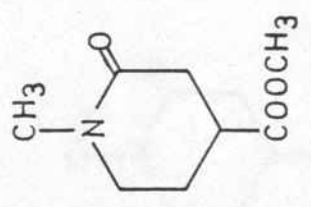


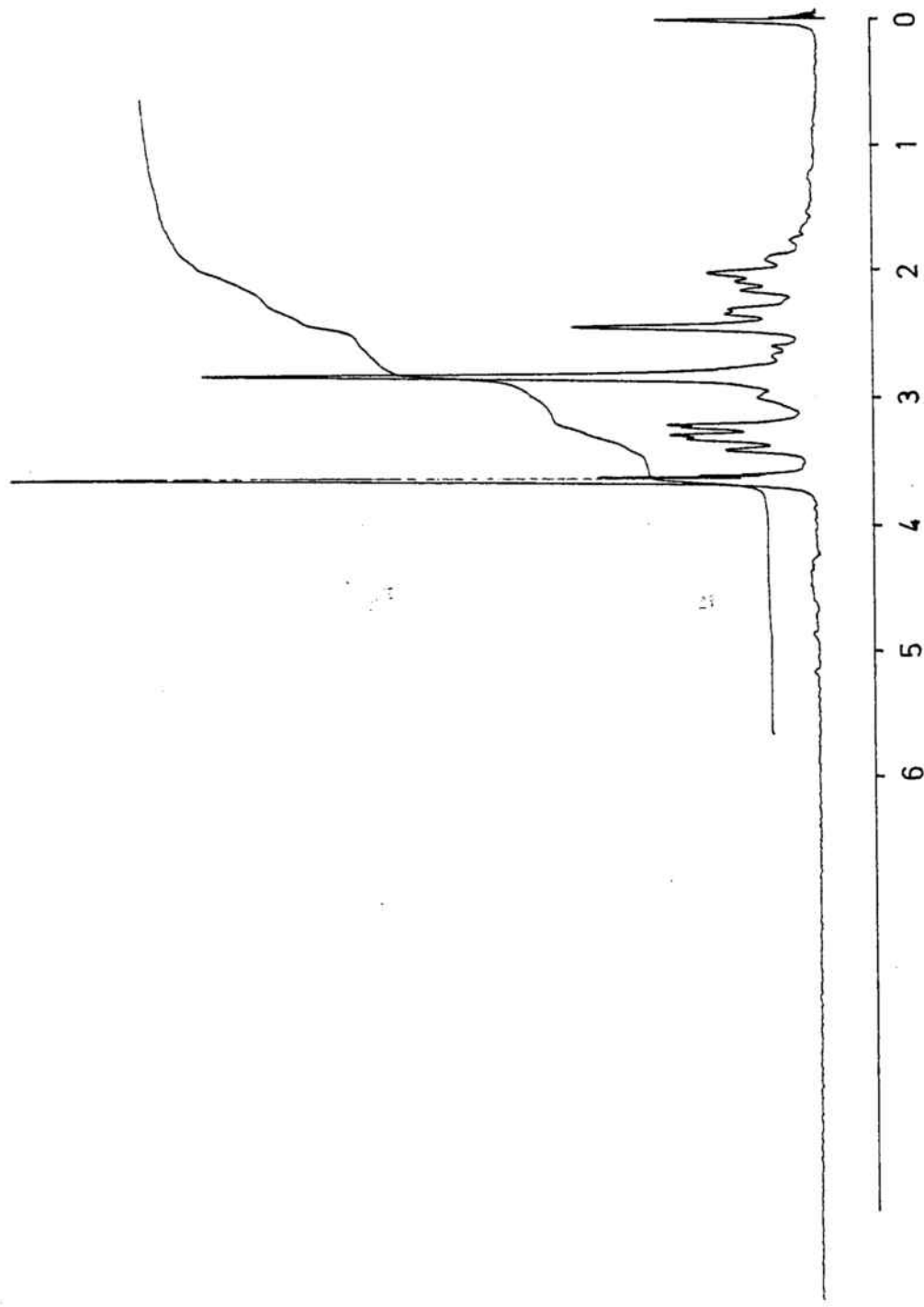
Espectro 4.6 RMN (DMSO-d₆) 1-Metil-2-piridona-4-carboxilato de metilo (X).



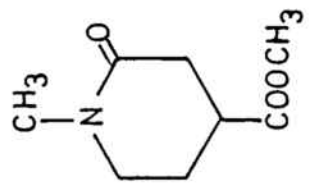


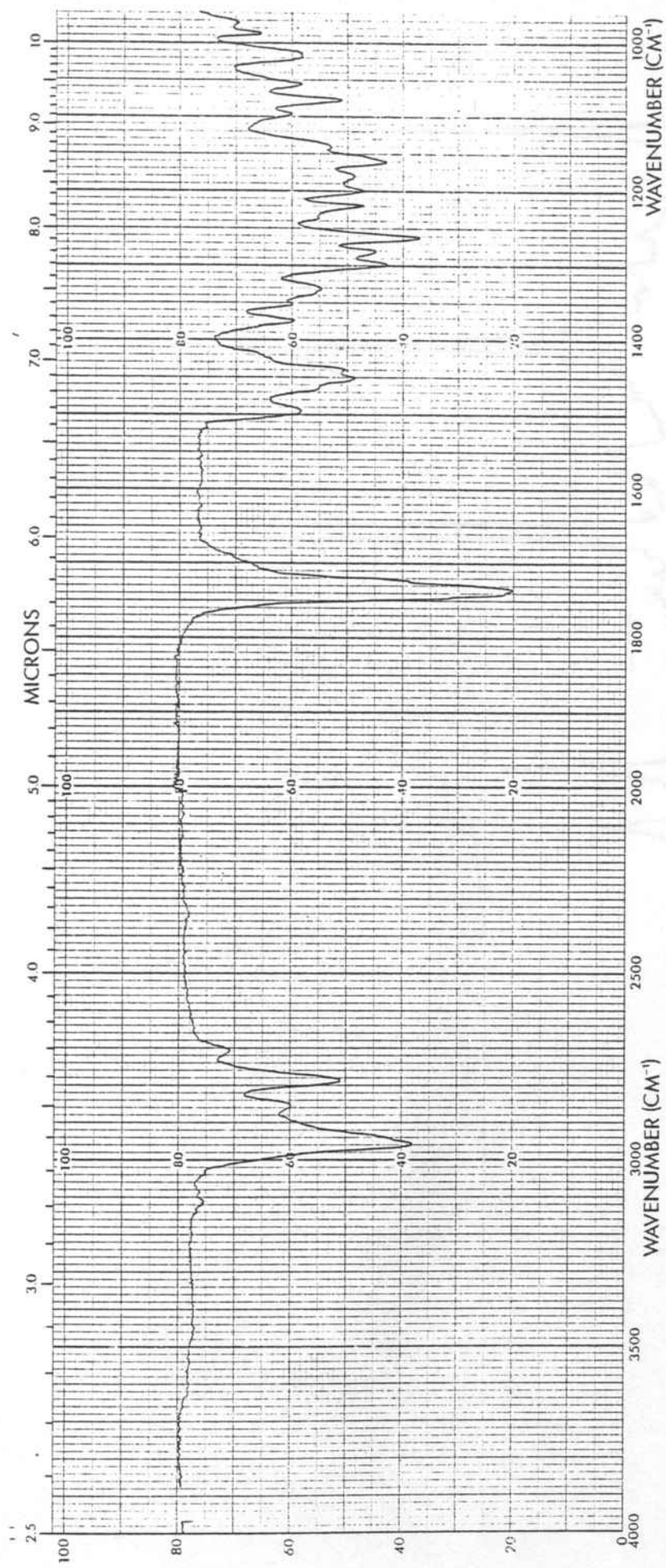
Espectro 4.7 IR (NaCl) 1-Metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo (XI).



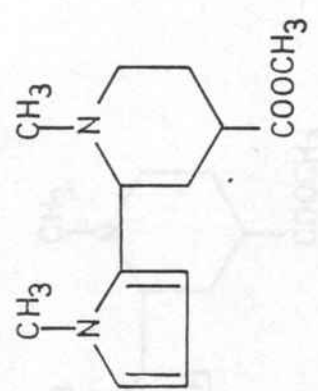


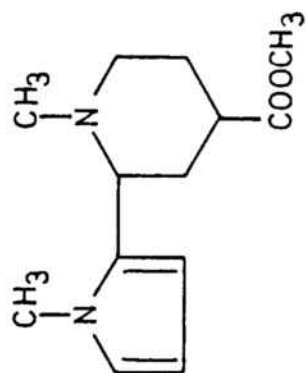
Espectro 4.8 RMN (CCl₄) 1-Metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo (XI).



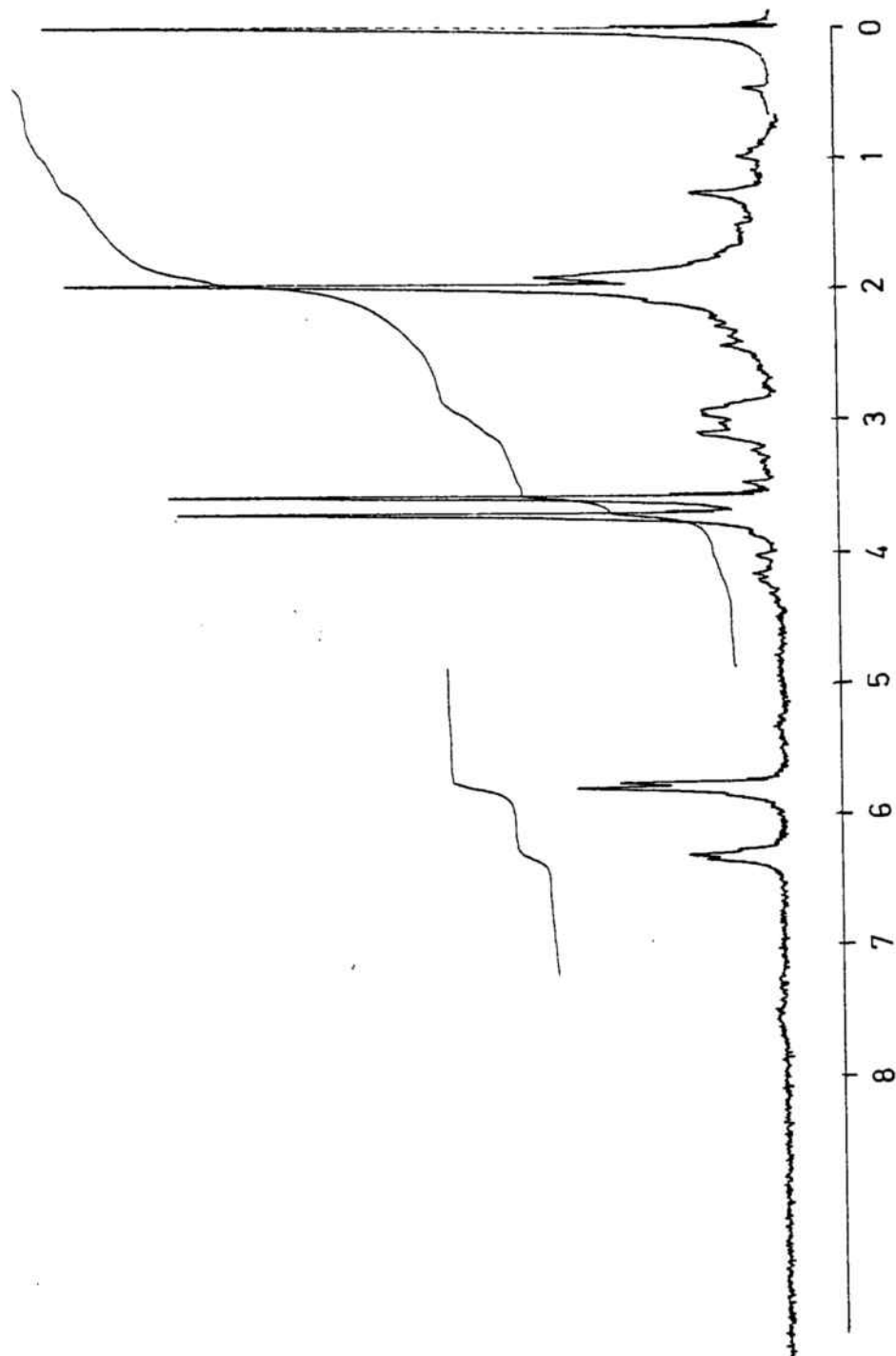


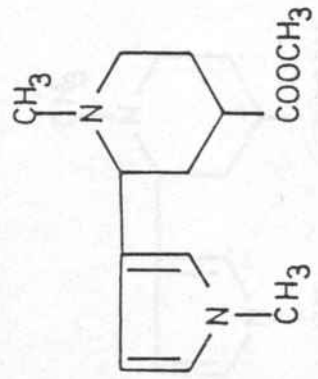
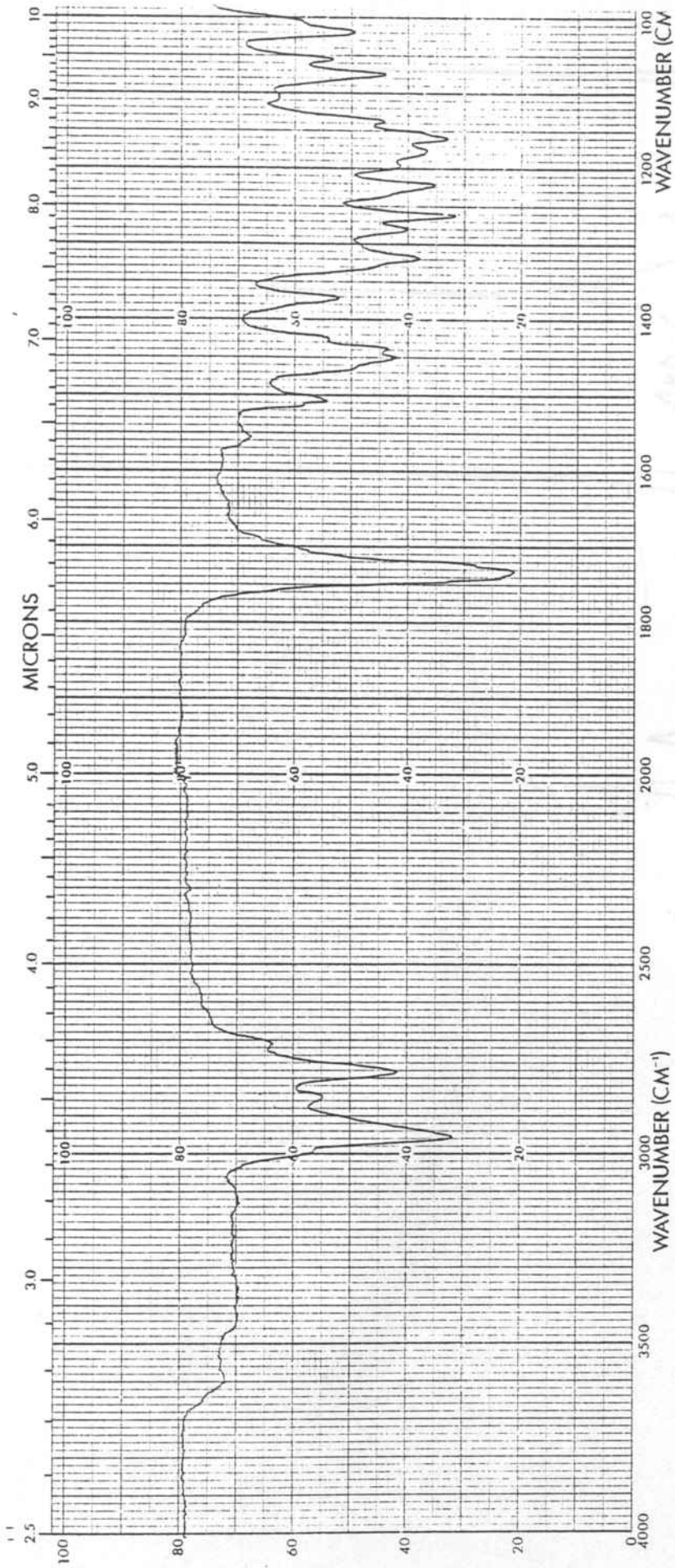
Espectro 4.9 IR (NaCl) 1-Metil-2-(1-metil-2-pirrolil)-piperidi- na-4-carboxilato de metilo (XII).



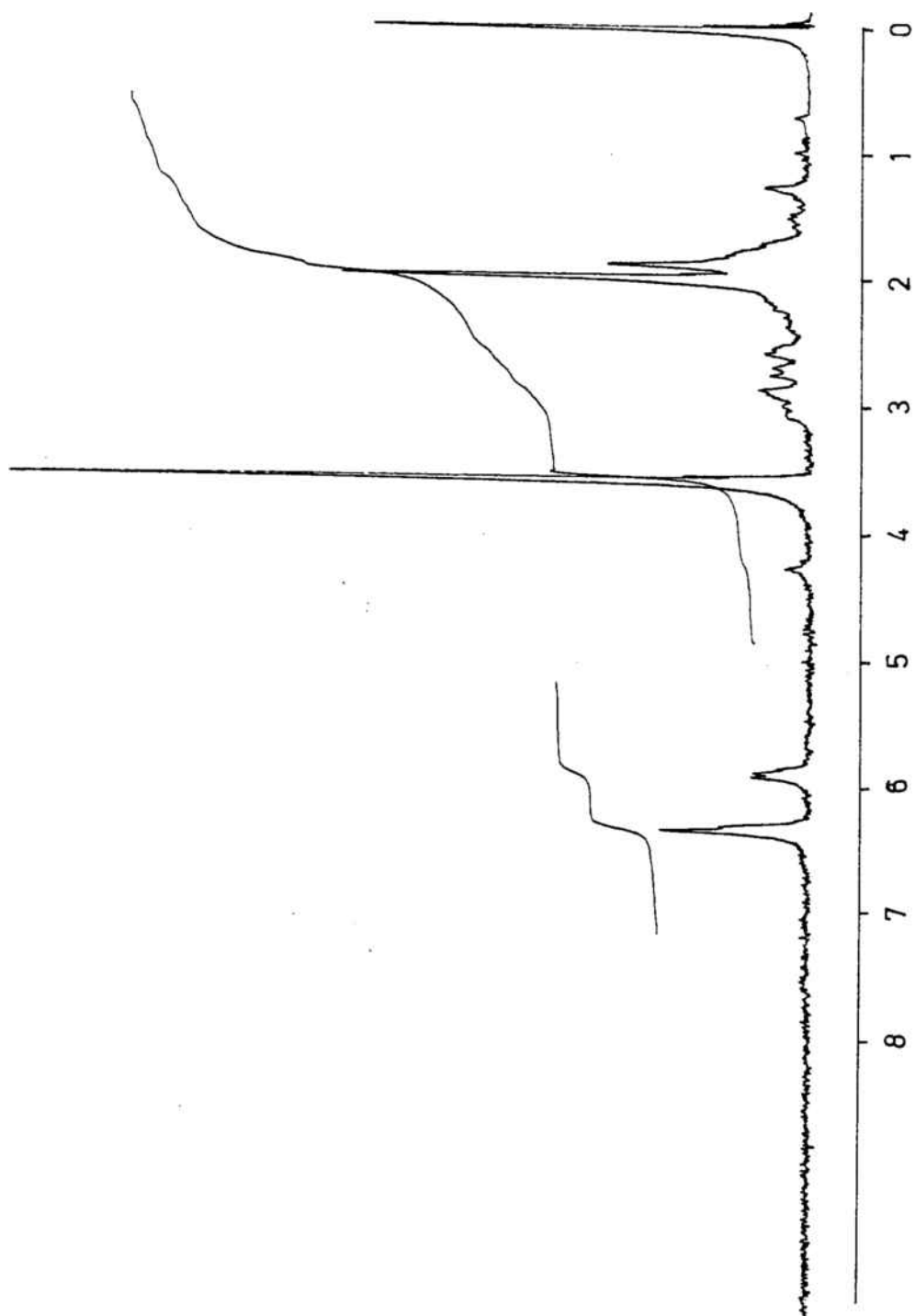


Espectro 4.10 RMN (CCl₄) 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolil)-piperi-
dina-4-carboxilato de metilo (XII).

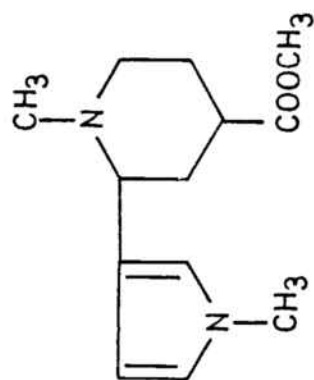


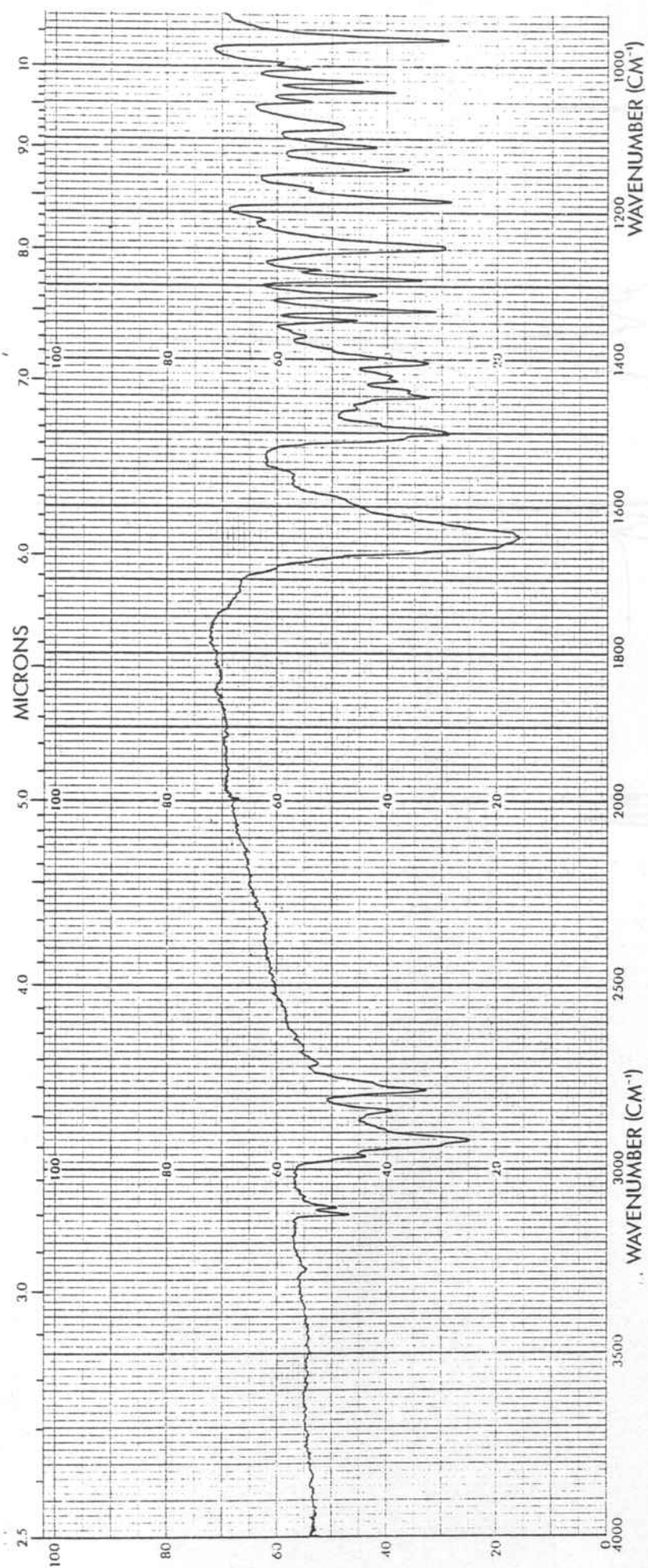


Espectro 4.11 IR (NaCl) 1-Metil-2-(1-metil-3-pirrolil)-piperi- dina-4-carboxilato de metilo (XIII).

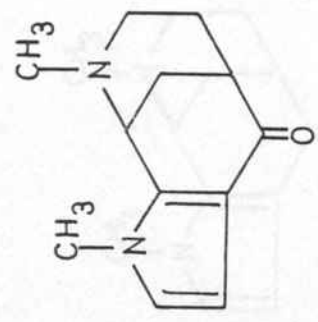


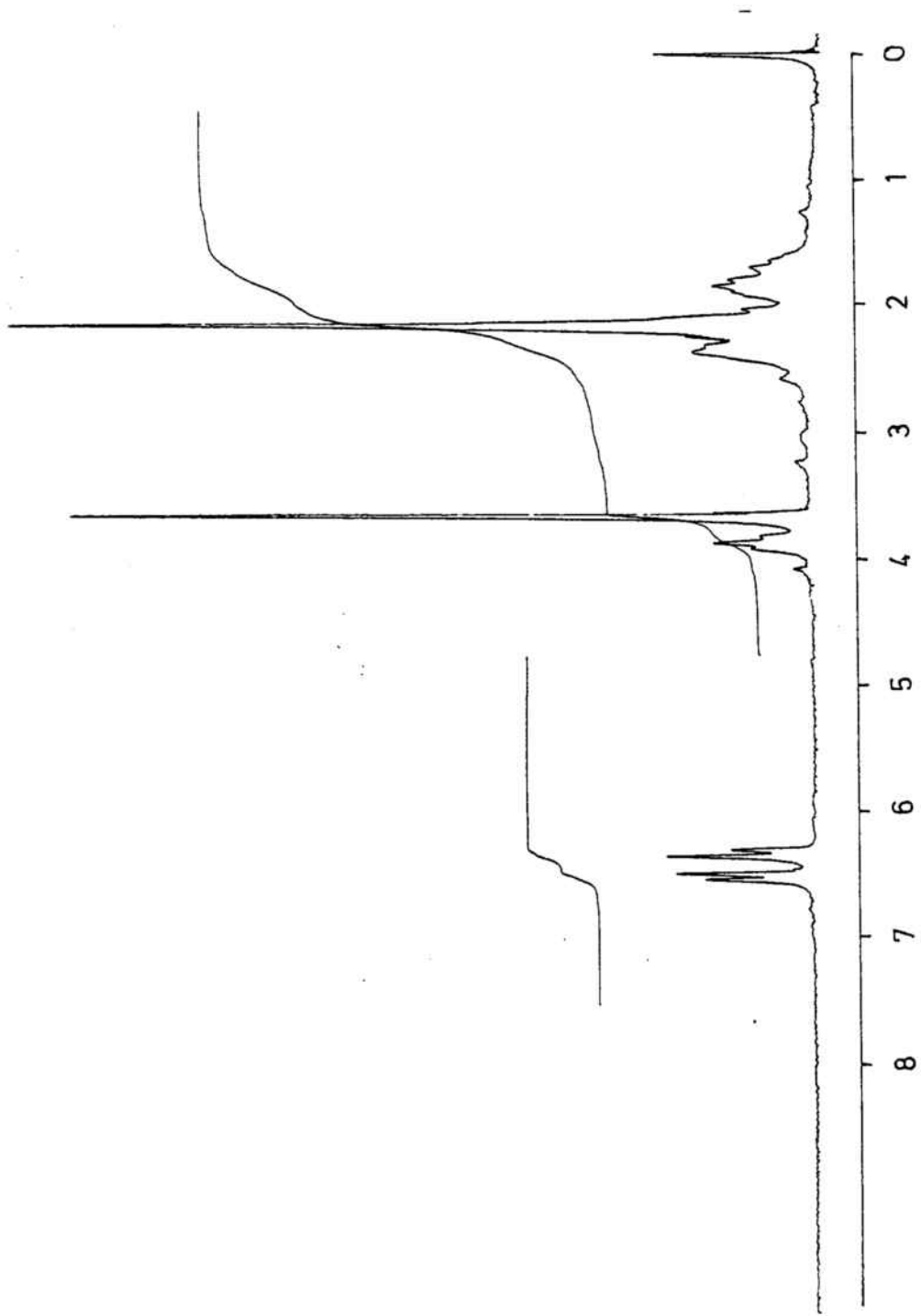
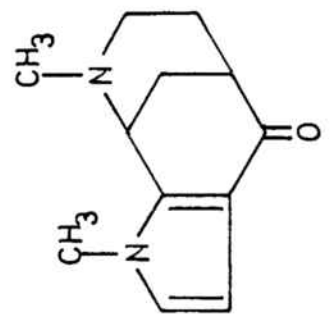
Espectro 4.12 RMN (CCl₄) 1-Metil-2-(1-metil-3-pirrolil)-piperi-
dina-4-carboxilato de metilo (XIII).



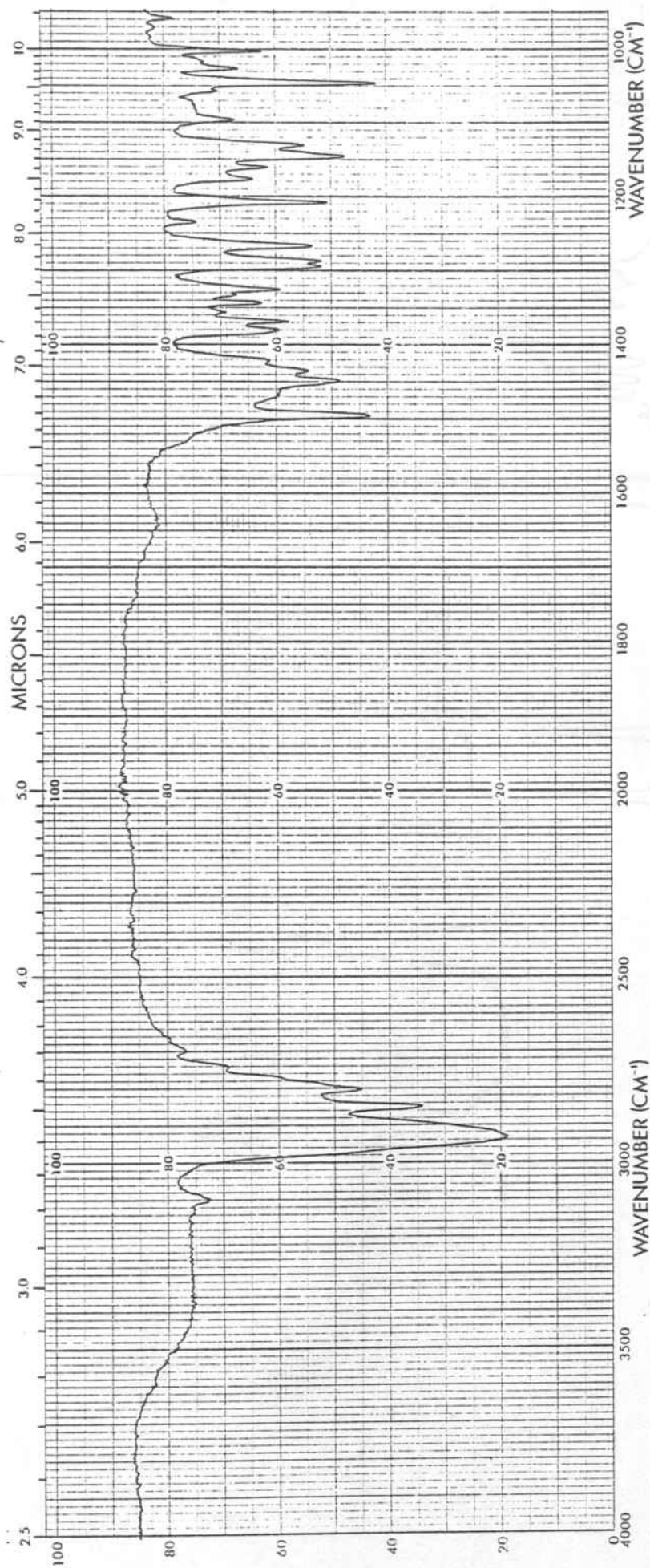


Espectro 4.13 IR (KBr) 1.8-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-[5H]-5,9-metano-2,3-c]azocin-4-ona (II).

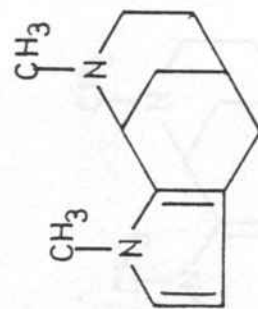


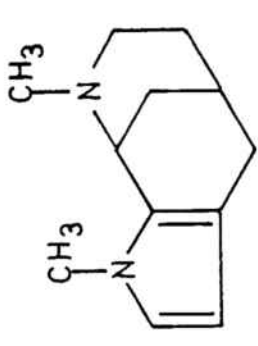
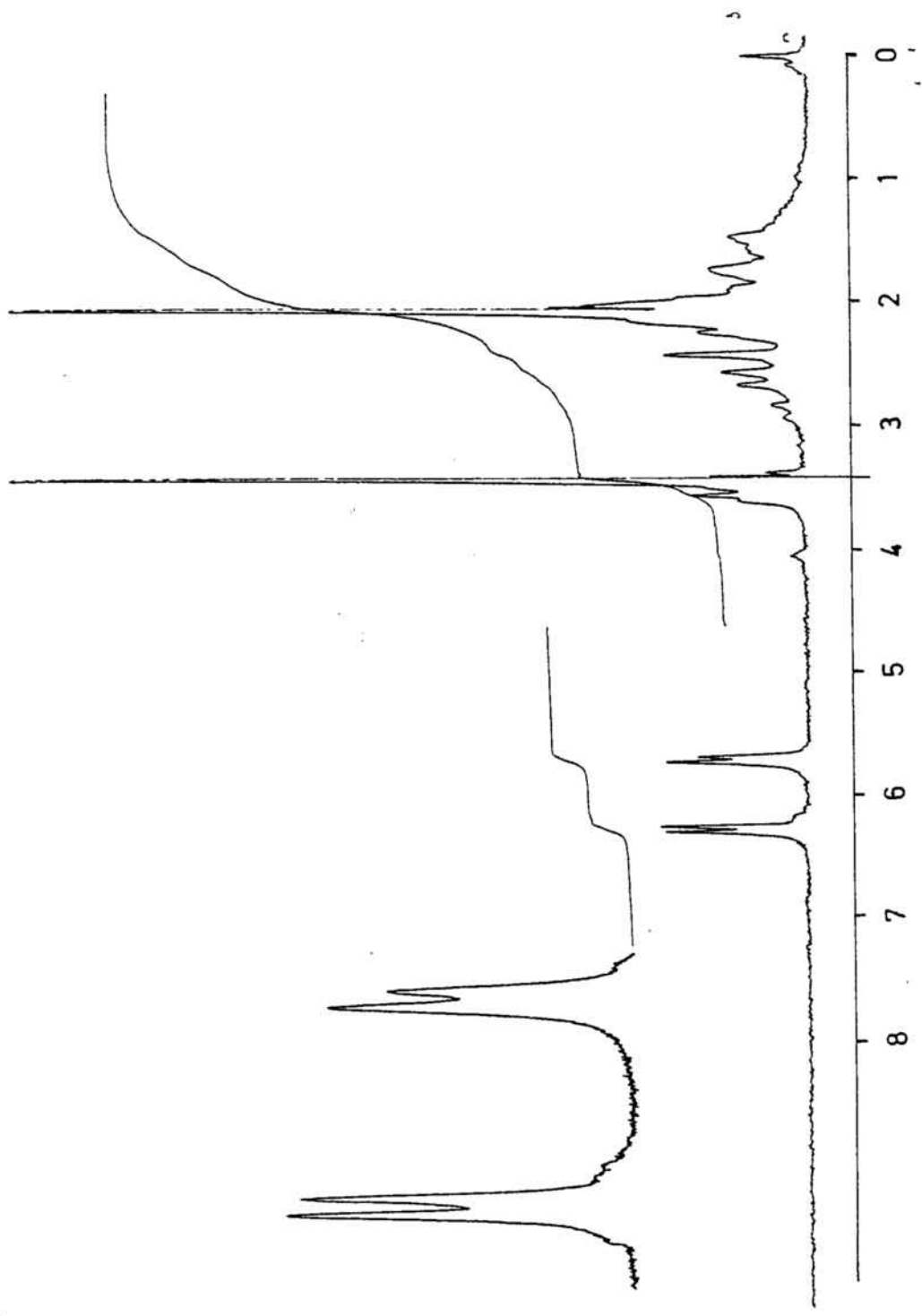


Espectro 4.14 RMN (CCl_4) 1,8-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro- [5H] -5,9-
metanopirrololo [2,3-c]azocin-4-ona (II).

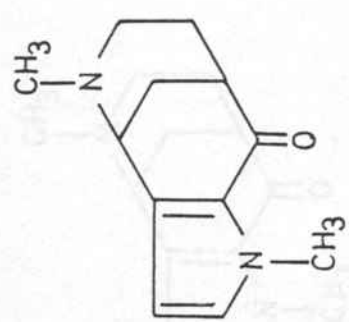
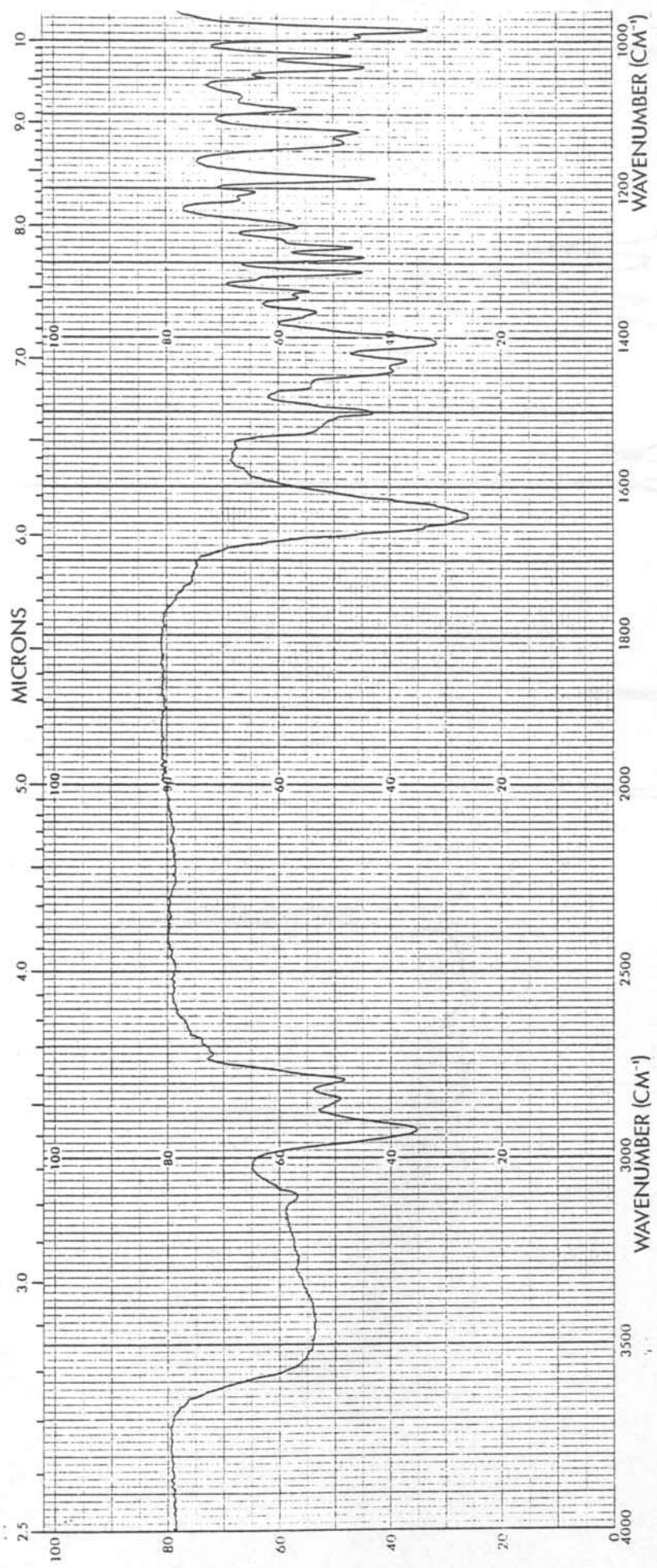


Espectro 4.15 IR (NaCl) 1,8-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-5,9-meta-
nopenirrol[2,3-c]azocina (III).

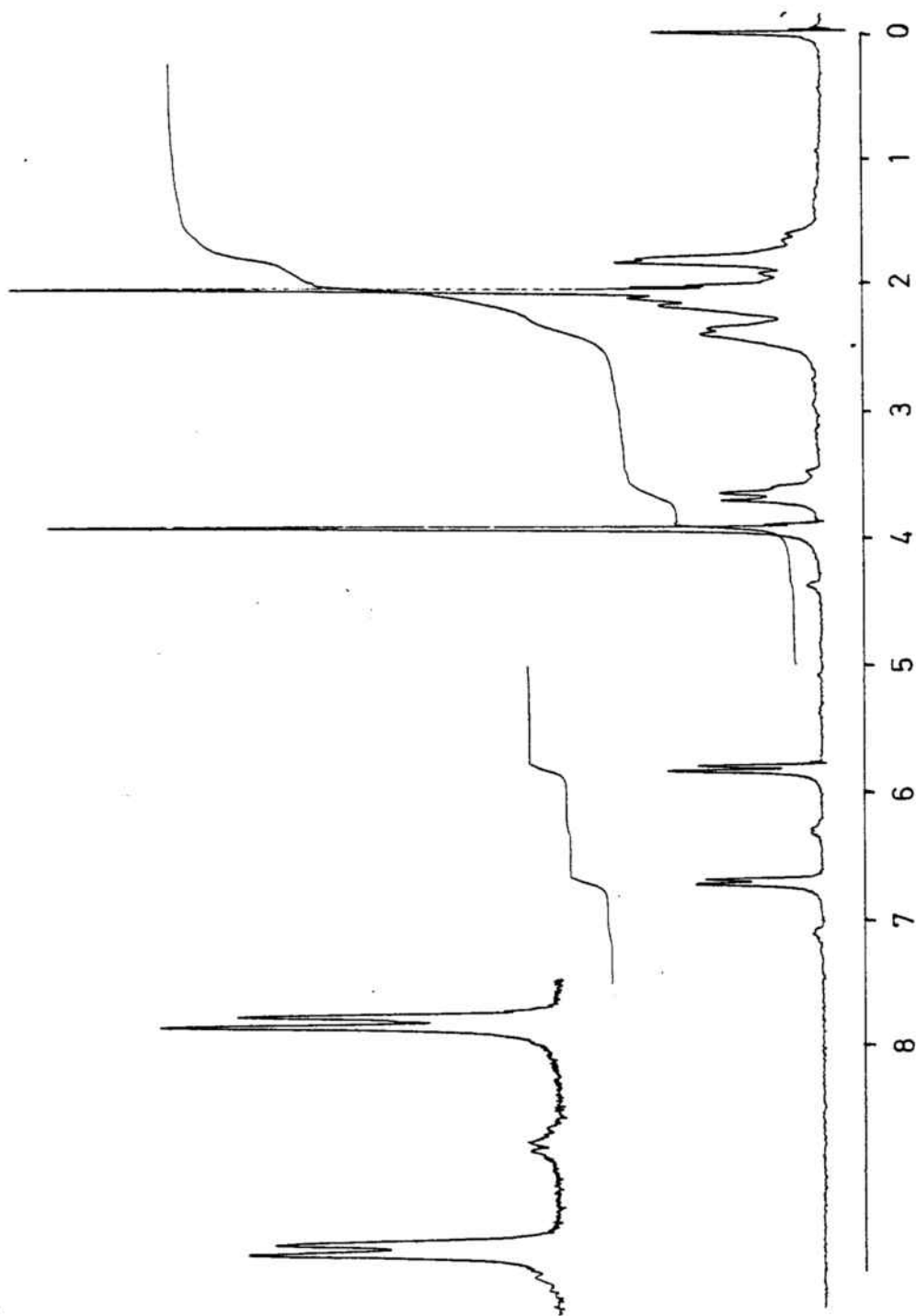




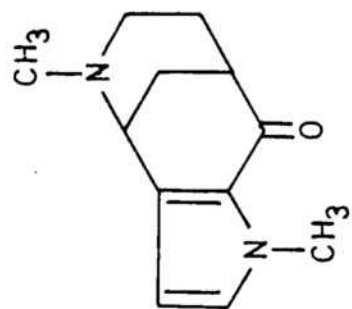
Espectro 4.16 RMN (CCl_4) 1,8-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-5,9-me-
tanopirrolo [2,3-c]azocina (III).

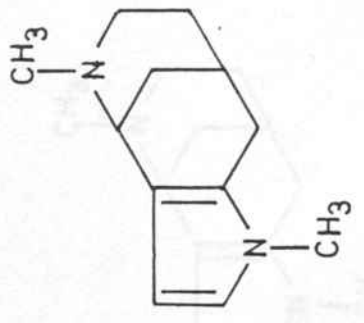
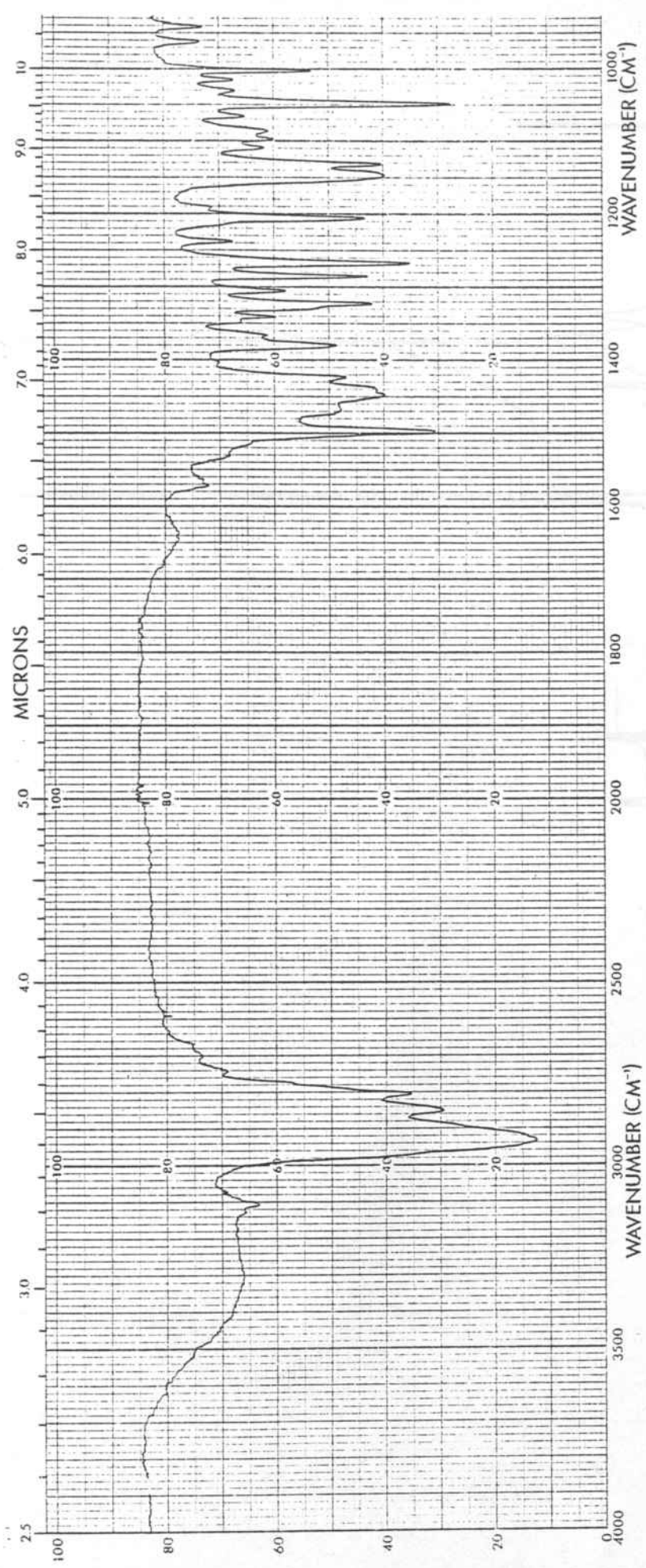


Espectro 4.17 IR (NaCl) 1,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-[4H]-4,8-me-tanopirrolo [3,2-c]azocin-9-ona (IV).

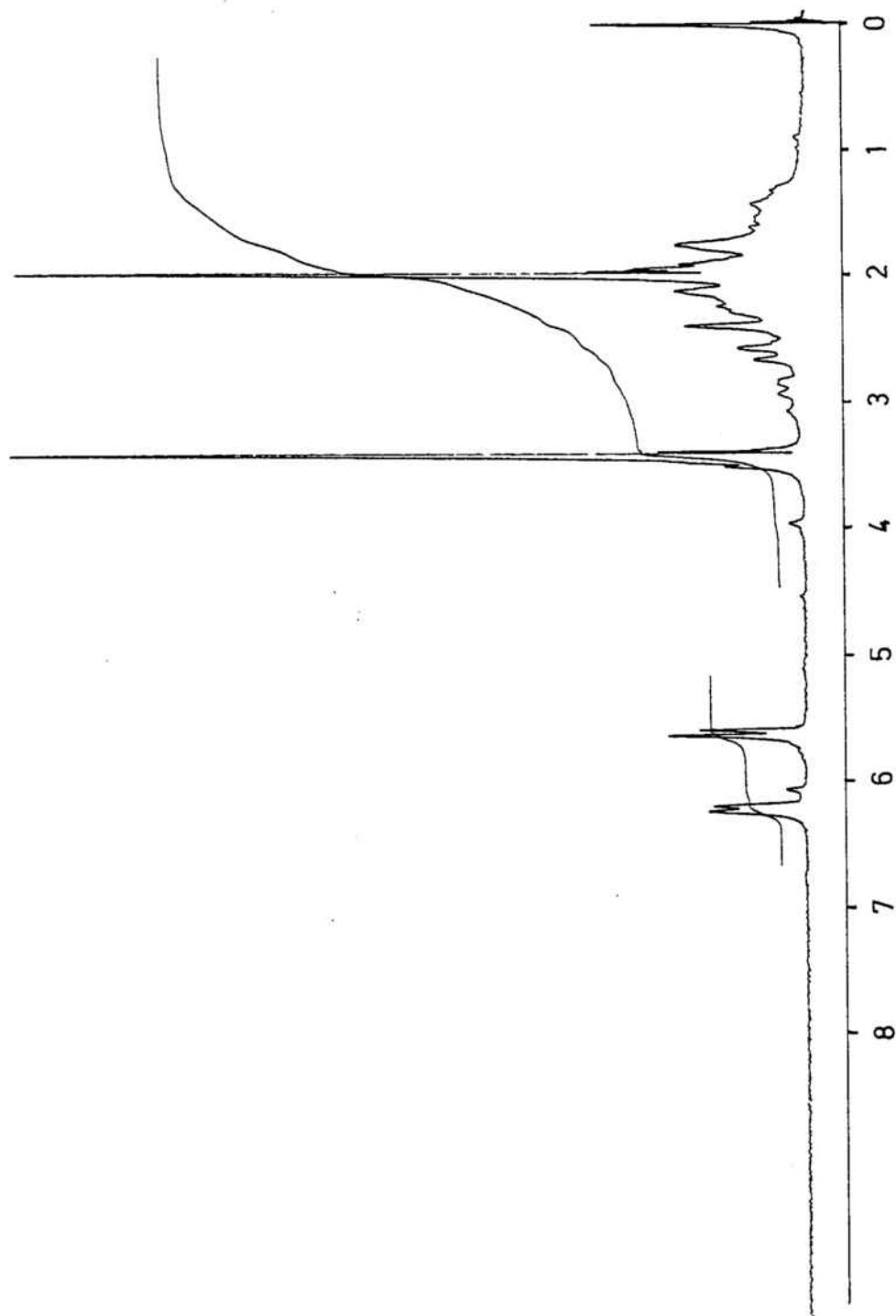
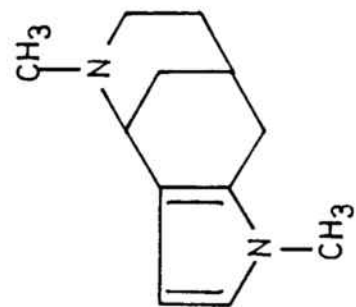


Espectro 4.18 RMN (CCl₄) 1,5-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-[4H]-4,8-me-tanopirrol[3,2-c]azocin-9-ona (IV).





Espectro 4.19 IR (NaCl) 1,5-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metano-pirrolo[3,2-c]azocina (V).



Espectro 4.20 RMN (CCl_4) 1,5-Dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-me-
tanopirrololo [3,2-c]azocina (V).

5.-CONCLUSIONES

1.- Se ha comprobado que para la preparación de análogos pirrólicos de alcaloides indólicos es posible emplear un método sintético equivalente al utilizado para la síntesis de los alcaloides uleina y dasicarpidona, consistente en la condensación catalizada por el oxiclорuro de fósforo entre una 4-metoxicarbonil-2-piperidona y el núcleo pirrólico, seguida de reducción, hidrólisis del grupo ester y ciclación del ácido carboxílico resultante.

2.- Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de las reacciones de formilación, acilación y aroilación de Vilsmeier-Haack-Arnold sobre el pirrol. Estas reacciones se han extendido por primera vez al caso de la aminoalquilación de dicho núcleo aromático.

3.- La condensación de tipo Vilsmeier-Haack-Arnold entre el N-metilpirrol y el 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de me-

tilo seguida de reducción conduce a una mezcla de 1-metil-2-(1-metil-2-pirrolil)piperidina-4-carboxilato de metilo y 1-metil-2(1-metil-3-pirrolil)piperidina-4-carboxilato de metilo en proporción 3:4, respectivamente. De este modo, el proceso resulta sintéticamente válido para la obtención simultánea de pirrolo[2,3-g]morfanos y de pirrolo[3,2-g]morfanos, estructuras isómeras en la orientación de la condensación entre el pirrol y el morfano y que se hallan relacionadas con alcaloides indólicos de distintas familias.

4.- Se ha reproducido con resultados satisfactorios la preparación del 1-metil-2-piperidona-4-carboxilato de metilo, en cinco etapas a partir del ácido isonicotínico.

5.- La acilación del pirrol con un ácido carboxílico, catalizada por el ácido polifosfórico, transcurre con buenos rendimientos tanto sobre la posición 2 como sobre la 3 del anillo, aunque dichos rendimientos son más elevados en el primer caso. El método resulta adecuado para la preparación de sistemas policíclicos que contengan el núcleo del pirrol.

6.- Se comprueba la validez del método de Wolff-Kishner para la reducción de 2- y 3-pirrolilcetonas a los correspondientes alquilpirroles.

7.- Se han obtenido e identificado por vez primera los siguientes compuestos:

- 1-metil-2(1-metil-2-pirrolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (XII).
- 1-metil-2(1-metil-3-pirrolil)piperidina-4-carboxilato de metilo (XIII).
- 1,8-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-[5H]-5,9-metanopirrolo[2,3-c]-azocin-4-ona (II).
- 1,8-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-5,9-metanopirrolo[2,3-c]-azocina (III).
- 1,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-[4H]-4,8-metanopirrolo[3,2-c]-azocin-9-ona (IV).
- 1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanopirrolo[3,2-c]-azocina (V).

6.-BIBLIOGRAFIA

- (1) I.Sanfeliu, Trabajo de licenciatura (1979)
J.Bosch, F.Boncompte y D.Mauleón, *J.Heterocyclic Chem.*,
en prensa.
- (2) a)-L.J.Dolby y H.Biere, *J.Am.Chem.Soc.*, 90, 2699 (1968)
b)-L.J.Dolby y H.Biere, *J.Org.Chem.*, 35, 3843 (1970)
- (3) a)-T.Kametani y T.Suzuki, *J.Chem.Soc.*, (C)p 1053 (1971)
b)-T.Kametani y T.Suzuki, *J.Org.Chem.*, 36, 1291 (1971)
c)-T.Kametani y T.Suzuki, *Chem.Pharm.Bull.*, 19, 1424 (1971)
- (4) A.Jackson, N.D.V.Wilson, A.J.Gaskel y J.A.Joule, *J.Chem.
Soc.*, (C), 2738 (1969)
- (5) M.Feliz, Tesis Doctoral, en curso.
- (6) J.Bosch y M.Feliz, presentado en el primer European
Symposium on Organic Chemistry. Colonia (1979)
- (7) G.Büchi, S.J.Gould y F.Näf, *J.Am.Chem.Soc.*, 93, 2492 (1971)
- (8) G.A.Youngdale, D.G.Anger, W.C.Anthony, J.P. De Vanzo,
M.E.Greig, R.V.Heinzelman, H.H.Krasling y J.Szmnszkoviez,
J.Med.Chem., 7, 415 (1964)
- (9) J.Bosch, M.Alvarez, R.Llobera y M.Feliz, *An.Quim.* 75,
712 (1979)
- (10) a)-H.Rapoport y N.Castagnoli Jr. *J.Am.Chem.Soc.*, 84,
2178 (1962)
b)-H.Rapoport, N.Castagnoli Jr. y K.G.Holden, *J.Org.Chem.*,
29, 883 (1964)
c)-H.Rapoport y J.Bordner, *J.Org.Chem.*, 29, 2727 (1964).
- (11) a)-C.R.Hauser y G.A.Reynolds, *J.Org.Chem.*, 15, 1224 (1950).
b)-H.Gilman y H.S.Broadbent, *J.Am.Chem.Soc.*, 70, 2755
(1948).

- c)-B.Prijs, A.H.Lutz y H.Erlenmeyer, *Helv.Chim.Acta*, 31, 571 (1948).
- (12) a)-E.A.Prill y S.M.McElvain, *Org.Syntheses*, Coll. Vol.II 119 (1941)
b)-B.S.Thyagarajan, *Chem.Revs*, 58, 439 (1958)
- (13) a)-M.Pailer, K.Schneglberger y W.Reifschneider, *Monatsch*, 83, 513 (1952).
b)-S.Sugasawa y Y.Suzuta, *J.Pharm.Soc.*, 71, 1159 (1951).
- (14) M.H.Fronk y H.S.Mosher, *J.Org.Chem.*, 24, 196 (1959).
- (15) J.W.Supniewske y M.Serafinowna, *Arch.Chem.Farm.*, 3, 109 (1936).
- (16) H.L.Bradlow y G.A.Vanderwerf, *J.Org.Chem.*, 16, 73 (1951)
- (17) S.Sugasawa y K.Oka, *Pharm.Bull.*, 1, 230 (1953)
- (18) G.N.Walker y B.N.Weaver, *J.Org.Chem.*, 26, 4441 (1961).
- (19) L.F.Fieser y M.Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1967 p. 192.
- (20) T.Kametani, K.Kigasawa, M.Hiragi y S.Asagi, *Yakugaku Zasshi*, 88(5), 573 (1968).
- (21) H.Böhme y H.G.Viehe, "Advances in Organic Chemistry: Methods and Results" Vol. 9 Iminium Salts in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., 1976
- (22) W.M.Whaley y T.R.Govindachari, *Org.Reactions*, 6, 74 (1951)
- (23) J.C.Powers, *J.Org.Chem.*, 30, 2534 (1965).
- (24) R.M.Silverstein, E.E.Ryskiewicz, C.Willard y N.C.Koehler, *J.Org.Chem.*, 20, 668 (1955).

- (25) C.F.Candy, R.Alan Jones y P.H.Wright, J.Chem.Soc., (C) 2563 (1970).
- (26) K.Pfeiffer, Dissertation, Technische Hochschule, Darmstadt (1970).
- (27) R.Alan Jones y G.P.Bean, "The Chemistry of Pyrroles", Academic Press, London, New York, San Francisco, (1977) p. 153.
- (28) R.L.Hinman y S.Theodoropoulos, J.Org.Chem., 28, 3052 (1963)
- (29) A.Ermili, A.J.Castro y P.A.Westfall, J.Org. Chem. 30, 339 (1965).
- (30) J.White y G.McGillivray, J.Org.Chem., 42, 4248 (1977)
- (31) H.Volz, V.Zirngibl y B.Messner, Tetrahedron Letters, 3593 (1970).
- (32) Referencia (27), p. 163.
- (33) H.Volz y R.Draese, Tetrahedron Letters, 4917 (1970).
- (34) P.S.Skell y G.P.Bean, J.Am.Chem.Soc., 84, 4655 (1962).
- (35) V.S.Patent 3.415.843; Chem.Abstr. 70, 68140 (1969).
- (36) Huang-Minlon, J.Am.Chem.Soc., 68, 2487 (1946).
- (37) P.Beak y B.Siegel, J.Am.Chem.Soc., 98, 3601 (1976).