



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Síntesis de los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina

Ester Zulaica Gallego



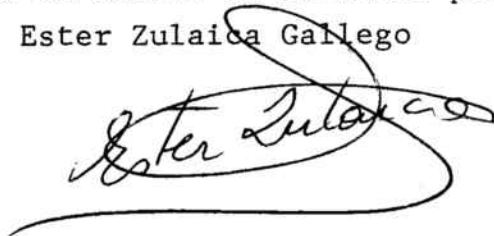
Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

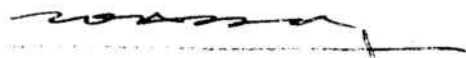
This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

"SINTESIS DE LOS ALCALOIDES INDOLICOS
NGOUNIENSINA Y EPINGOUNIENSINA"

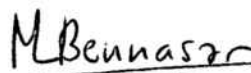
Memoria presentada para aspirar al
grado de Doctor en Farmacia por
Dña. Ester Zulaica Gallego



Revisada por



Dr. Joan Bosch Cartes



Dra. M. Luisa Bennasar Félix

Barcelona, Julio de 1987

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700081381

A José Antonio y a nuestros
hijos, Ester y Javier

Los trabajos contenidos en la presente Memoria, han sido realizados en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona desde Febrero de 1984 hasta el presente.

La dirección del trabajo ha sido llevada a cabo conjuntamente por el Dr. D. Joan Bosch Cartes, Catédrtico de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, al que deseo expresar mi agradecimiento por su orientación y constante supervisión, y por la Dra. Dña. M. Luisa Bennasar Félix, profesor titular de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, a quien muy especialmente agradezco su dedicación, consejos y ayuda recibida en todo momento, y que ha hecho posible la culminación de este trabajo.

Asimismo, hacer constar mi gratitud al Dr. D. Miguel Angel Miranda Alonso, profesor titular de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, por la realización de los ensayos iniciales de fotoquímica, y al Dr. D. Josep Bonjoch Sesé, profesor titular de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, por su colaboración en las etapas iniciales del trabajo.

También deseo expresar mi agradecimiento a D. Ramón Vila i Rovira, por la colaboración prestada en la realización del trabajo experimental.

Por último, mi agradecimiento a todos los compañeros del departamento que con su amistad, han contribuido a hacer más grato el trabajo iniciado.

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETIVO DEL TRABAJO	1
2. APROXIMACION A LA SINTESIS DE LA NGOUNIENSINA BASADA EN LA CICLACION DE 2-ACETIL-1-(INDOLILETIL)PIPERIDINAS . . .	14
2.1. Obtención del 5-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,3,6- tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (<u>3</u>)	17
2.2. Obtención de la 2-acetiltetrahidropiridina <u>6</u>	21
2.3. Obtención de la 2-acetilpiperidina <u>10</u>	24
2.4. Ensayos de ciclación de la 2-acetiltetrahidropiri- dina <u>6</u> y de la 2-acetilpiperidina <u>10</u>	30
3. PREPARACION DE CETONAS TETRACICLICAS PRECURSORAS DE LA NGOUNIENSINA. FOTOCICLACION DE CLOROACETAMIDAS	33
3.1. Preparacion del etilen acetal de la <u>cis</u> -5-etil-2- piperidil 2-indolil cetona (<u>19</u>)	36
3.1.1. Obtención de la 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona (<u>17</u>)	36
3.1.2. Hidrogenación catalítica de la piridina <u>18</u> . Preparación de la <u>cis</u> -piperidina <u>19</u>	39
3.2. Fotociclación del etilen acetal de la <u>cis</u> -1-cloro- acetil-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (<u>20</u>). . .	43
3.2.1. Precedentes	43
3.2.2. Preparación de la cloroacetamida <u>20</u> . Aspectos configuracionales y conformacionales.	46
3.2.3. Fotociclación de la cloroacetamida <u>20</u>	51
3.3. Preparación de las cetonas tetracíclicas <u>25</u> y <u>26</u> . . .	56
3.3.1. Obtención de la cetona <u>25</u>	56
3.3.2. Obtención de la cetona <u>26</u>	60
4. PREPARACION DE CETONAS TETRACICLICAS PRECURSORAS DE LA NGOUNIENSINA. CICLACION DE ACIDOS 1-(INDOLILETIL)-2- PIPERIDINACARBOXILICOS	63
4.1. Preparación de los ácidos 1-(indoliletíl)-2-piperi- dinacarboxílicos <u>29</u> y <u>33</u>	65
4.1.1. Obtención del amidoácido <u>29</u>	65
4.1.2. Obtención del amidoácido <u>33</u>	73
4.2. Síntesis de las cetonas tetracíclicas <u>25</u> y <u>26</u> . . .	78
4.2.1. Ciclación de los ácidos <u>29</u> y <u>33</u>	78
4.2.2. Aspectos estereoquímicos de la cetona <u>25a</u> . . .	82
5. INTRODUCCION DEL SUSTITUYENTE METILENO. SINTESIS DE LA (⁺)-NGOUNIENSINA Y LA (⁻)-EPINGOUNIENSINA	85

5.1.	Intentos de integración del sustituyente metileno por reacciones de Wittig o de Peterson a partir de las cetonas <u>25</u> y <u>26</u>	87
5.2.	Deshidratación de los carbinolos <u>38</u> . Síntesis de la ($^+$)-ngouniensina y de la ($^+$)-epingouniensina . .	93
5.2.1.	Preparación de los metilcarbinolos <u>38</u> . . .	93
5.2.2.	Síntesis de la ($^+$)-ngouniensina y la ($^+$)-epingouniensina	97
6.	PARTE EXPERIMENTAL	102
6.0.	Datos generales	102
6.1.	3-(2-Bromoetil)indol. Bromuro de triptofilo (<u>1</u>) . .	103
6.2.	Bromuro de 3-etil-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (<u>2</u>)	103
6.3.	Cianación reductora de la sal de piridinio <u>2</u> . . .	104
6.4.	Hidrólisis del complejo aminaborano <u>5</u>	105
6.5.	3-[2-(2-Acetil-5-etil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)etil]indol (<u>6</u>)	106
6.6.	3-[2-[5-Etil-2-(1,1-etilendioxi)etil]-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil]etil]indol (<u>7</u>)	107
6.7.	Hidrogenación catalítica de <u>7</u>	108
6.8.	<u>trans</u> -3-[2-(2-Acetil-5-etil-1-piperidil)etil]indol (<u>10</u>)	109
6.9.	1-Bencenosulfonilindol (<u>11</u>)	110
6.10.	Acido 5-etil-2-piridinacarboxílico (<u>12</u>)	111
6.11.	2-Litio-1-bencenosulfonilindol (<u>13</u>)	111
6.12.	Condensación del 2-litio-1-bencenosulfonilindol (<u>13</u>) con el cloruro de ácido <u>14</u>	111
6.13.	5-Etil-2-piridil 2-indolil cetona (<u>17</u>)	113
6.14.	Etilen acetal de la 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona (<u>18</u>)	113
6.15.	Etilen acetal de la <u>cis</u> -5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (<u>19</u>)	114
6.16.	Etilen acetal de la <u>cis</u> -1-cloroacetil-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (<u>20</u>)	115
6.17.	Fotociclación de la cloroacetamida <u>20</u>	116
6.18.	Reducción de la lactama <u>21</u>	117
	A. Reducción con hidruro de aluminio y litio . . .	117
	B. Reducción con diborano	118

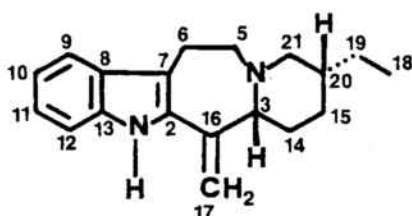
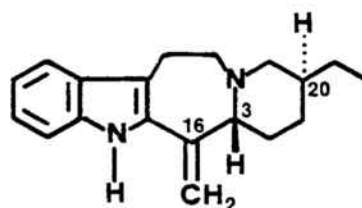
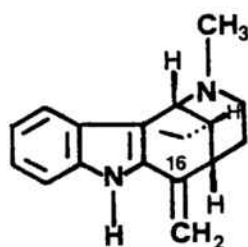
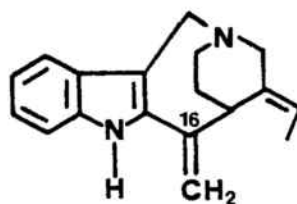
6.19.	9-Etil-6-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido [1',2':1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>25</u>)	119
6.20.	<u>cis</u> -9-Etil-6,12-dioxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octa- hidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>26</u>)	119
6.21.	5-Etil-2-piperidinacarboxilato de metilo (<u>27</u>)	120
6.22.	5-Etil-1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxi- lato de metilo (<u>28</u>)	121
6.23.	9-Etil-6-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido [1',2':1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>25</u>)	122
	A. Saponificación del ester <u>28a</u>	122
	B. Ciclación del aminoácido <u>29</u> con ácido polifos- fórico	122
6.24.	Cloruro de 3-indolilacetilo (<u>30</u>)	123
6.25.	Anhídrido del ácido 3-indolacético (<u>31</u>)	123
6.26.	5-Etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidinacarboxila- to de metilo (<u>32</u>)	124
	Método A. Por condensación entre el cloruro de 3-indolilacetilo (<u>30</u>) y la piperidina <u>27</u>	124
	Método B. Por condensación entre el anhídrido del ácido 3-indolacético (<u>31</u>) y la piperidi- na <u>27</u>	125
6.27.	Acido <u>cis</u> -5-etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidina carboxílico (<u>33</u>)	125
6.28.	<u>cis</u> -9-Etil-6,12-dioxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahi- dropirido[1',2':1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>26</u>)	126
6.29.	2-Piperidinacarboxilato de metilo (<u>34</u>)	127
6.30.	1-[2-(3-Indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (<u>35</u>)	127
6.31.	6-Oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2': 1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>37</u>)	128
	A. Saponificación del ester <u>35</u>	128
	B. Ciclación del aminoácido <u>36</u> con ácido polifos- fórico	128
6.32.	9-Etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-oc- tahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>38</u>)	129
6.33.	(6 <u>RS</u> , 6a <u>SR</u>)-6-Hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13 octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5- <u>b</u>]indol (<u>39</u>)	130
6.34.	($\pm$)-Ngouniensina	130

6.35. ($\pm$)-Epingouniensina	131
7. ESPECTROS DE IR Y RMN	132
8. CONCLUSIONES	187
9. BIBLIOGRAFIA	193

1. INTRODUCCION Y OBJETIVO DEL TRABAJO

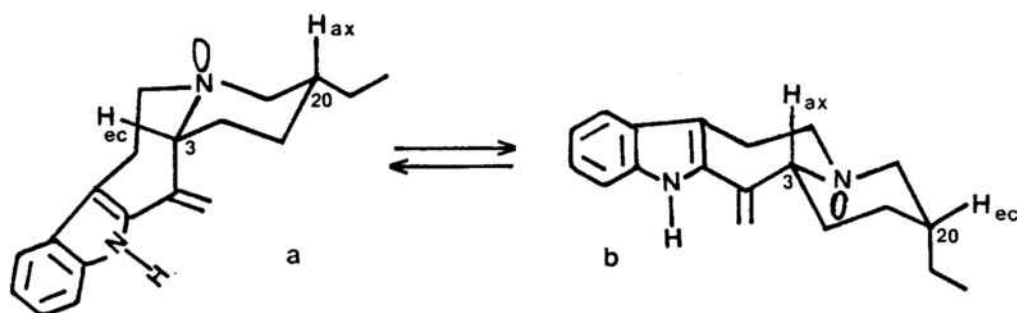
La ngouniensina es un alcaloide indólico mayoritario aislado en 1982 de Strychnos ngouniensis^{1,2} para el que no existe ningún precedente de síntesis en la bibliografía. Este alcaloide presenta una estructura inédita entre los esqueletos conocidos de alcaloides indólicos puesto que es el primero en el que se ha observado un enlace entre los carbonos 3 y 16.* Otros aspectos estructurales de la ngouniensina que merecen un comentario especial son la presencia de un sustituyente etilo sobre el carbono 20, característica común a la mayoría de alcaloides indólicos,⁴ y la de un grupo metileno exocíclico sobre el carbono 16 tal como sucede en la uleína⁵ y aparicina.⁶

* A lo largo de toda la Memoria, para la ngouniensina y compuestos relacionados se ha utilizado la numeración biogenética propuesta por J. Le Men y W. I. Taylor.³

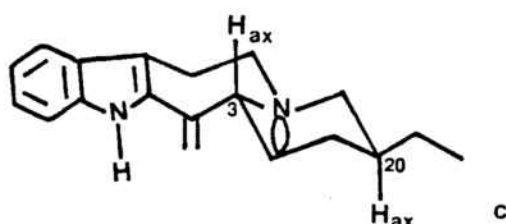
**NGOUNIENSINA****EPINGOUNIENSINA****ULEINA****APARICINA**

Posteriormente se aisló de la misma planta un nuevo alcaloide que se identificó como un epímero de la ngouniensina, la epingouniensina.² Así, la relación cis entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 20 define la configuración relativa de la ngouniensina mientras que la relación trans entre los hidrógenos de las mismas posiciones define la de la epingouniensina. En ambos casos no se ha establecido aún la configuración absoluta.

La distinta configuración relativa de estos alcaloides determina notables diferencias conformacionales. Así, la ngouniensina presenta un equilibrio conformacional ($a \rightleftharpoons b$) originado por la inversión del anillo piperidínico, consecuencia de la preferencia similar de los sustituyentes de las posiciones 3 y 20 para adoptar una disposición ecuatorial, y por la inversión del átomo de nitrógeno. De este modo, las conformaciones a y b quedan definidas por el tipo de fusión, cis ó trans, respectivamente, entre los anillos de seis y siete miembros. En cambio, la epingouniensina presenta una única conformación rígida (c), definida por la fusión trans entre los anillos de seis y siete miembros, en la que los dos sustituyentes del anillo piperidínico se encuentran en disposición ecuatorial.



NGOUNIENSINA H-3/ H-20 cis



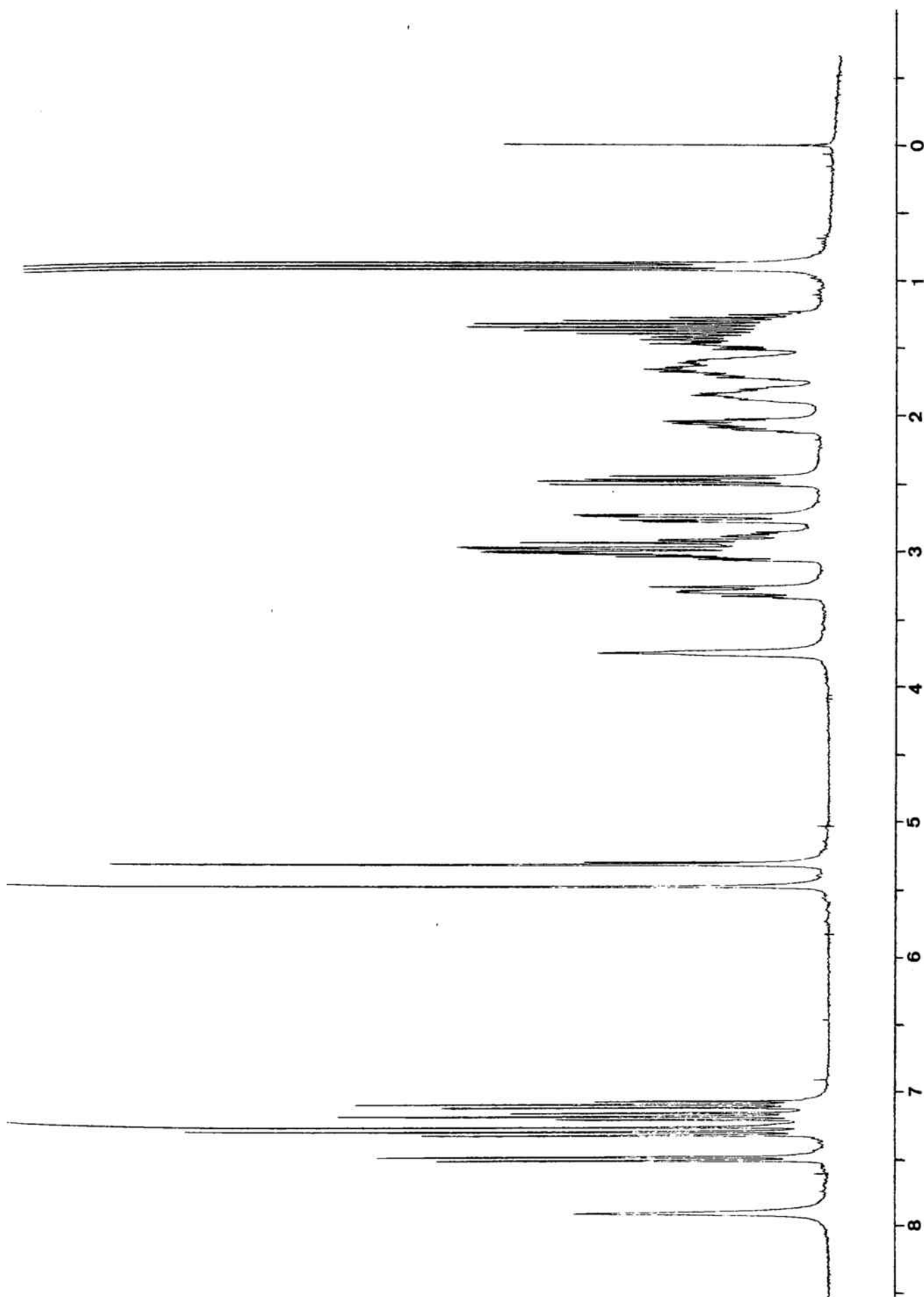
EPINGOUNIENSINA H-3/ H-20 trans

La anterior asignación estereoquímica se efectuó a partir del análisis de los espectros de ^1H -RMN (véase la tabla 1 y los espectros 1 y 2), especialmente en base al valor de las constantes de acoplamiento de las señales debidas a los hidrógenos de la posición 21.^{1,2} Con respecto a los espectros de ^{13}C -RMN,^{1,2} cuyos valores de desplazamiento químico se detallan en la tabla 2, las diferencias más notables entre ambos alcaloides se observan para los carbonos del anillo piperidínico, que aparecen más desapantallados en la epíngouniensina debido a la ausencia de efectos γ -apantallantes al hallarse los sustituyentes de las posiciones 3 y 20 dispuestos ecuatorialmente.²

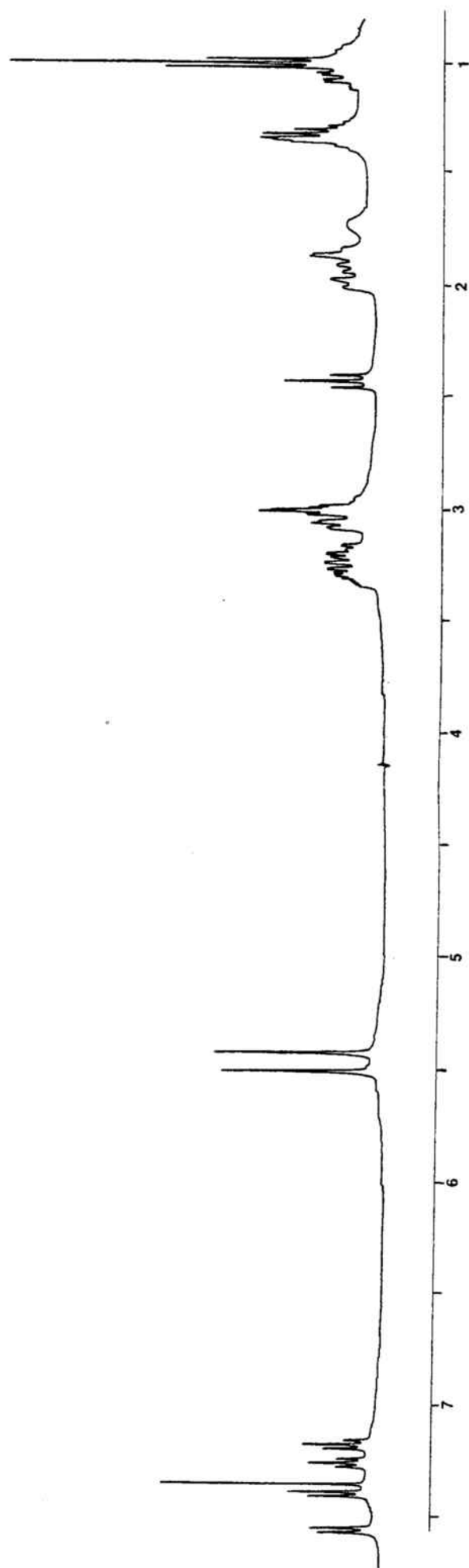
TABLA 1. Datos de ^1H -RMN de la Ngouniensina y Epingouniensina

PROTON	NGOUNIENSINA ^a	EPINGOUNIENSINA ^b
N-H	7,97 (s)	8,1 (s)
H-3	3,72 (t), $\underline{J}=5,5$ Hz	--
H-5		
H-6	3,28, 3,00 (2H) y 2,91	--
H-14 α	2,05 (m), $\underline{J}=14,5,5$ y 4 Hz	---
H-14 β	1,82 (m), $\underline{J}=14,11,5$ y 4 Hz	--
H-15 α	1,46 (m), $\underline{J}=12,11,10$ y 4 Hz	--
H-15 β	1,67 (m), $\underline{J}=12,7,5$ y 4 Hz	--
H-17	5,47 (s)	5,5 (s)
H-17'	5,31 (s)	5,35 (s)
H-18	0,90 (t), $\underline{J}=7$ Hz	0,85 (m)
H-19	1,38 (m)	---
H-19'	1,32 (m)	--
H-20 β	1,58 (m), $\underline{J}=10,8,7,7$ y 4 Hz	--
H-21 α	2,48 (dd), $\underline{J}=11$ y 4 Hz	--
H-21 β	2,75 (dd), $\underline{J}=11$ y 8 Hz	2,4 (t), $\underline{J}=15$ Hz

^a402 MHz, CDCl_3 -TMS. Referencia 1^b60 MHz, CDCl_3 -TMS. Referencia 2



Espectro 1: NGOUNIENSINA (300 MHz, CDCl_3 -TMS). Gentileza del Profesor G. Massiot



Espectro 2: EPINGOUNIENSINA (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$). Gentileza del Profesor G. Massiot

TABLA 2. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de la Ngouniensina y Epingouniensina

CARBONO	NGOUNIENSINA ^{a,b,c}	EPINGOUNIENSINA ^b
C-2	142,2	143,2
C-3	62,3	67,8
C-5	56,4	55,8
C-6	22,5	22,2
C-7	115,2	114,3
C-8	128,9	128,8
C-9	118,7	118,5
C-10	122,5	122,3
C-11	119,4	119,3
C-12	110,7	110,7
C-13	135,7	135,7
C-14	27,8	31,0 ^d
C-15	26,0	27,1 ^d
C-16	135,7	135,7
C-17	112,1	112,0
C-18	11,7	11,3
C-19	29,1	32,7
C-20	37,7	38,1
C-21	55,2	61,8

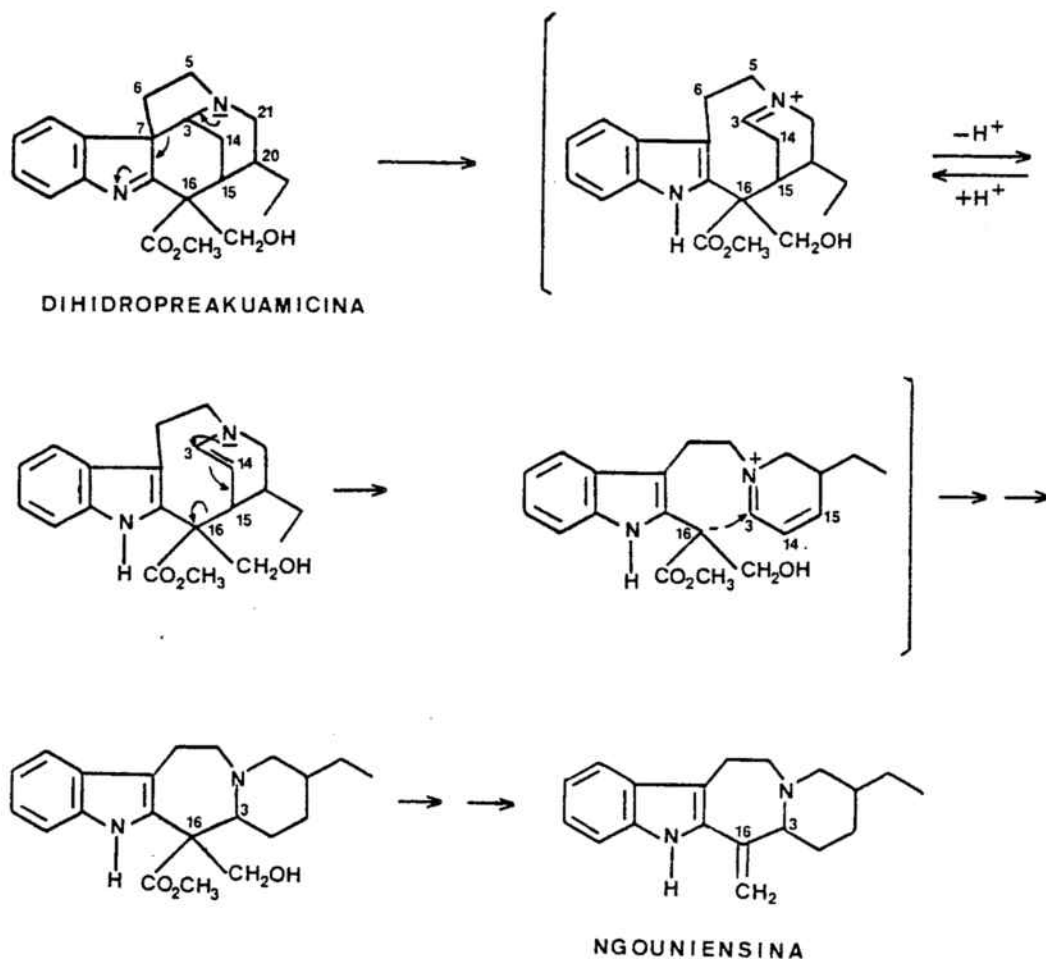
^aReferencia 1

^bReferencia 2

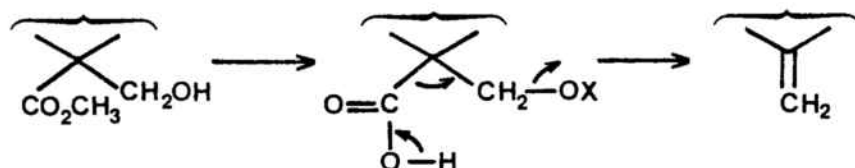
^cAsignación confirmada por el espectro de RMN de correlación heteronuclear (^1H - ^{13}C). G. Massiot, comunicación personal.

^dValores intercambiables

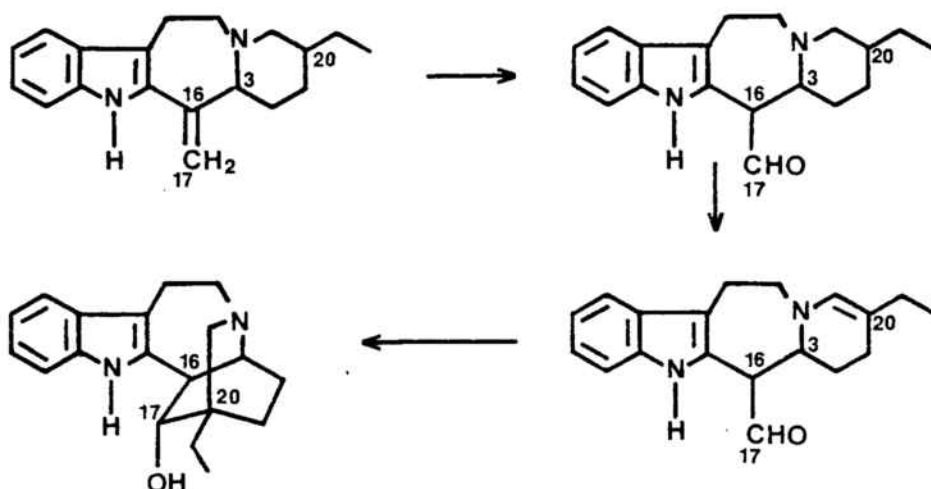
En relación con su origen biogénico se postula^{1,7} que la ngouniensina deriva de la dihidropreakuamicina, compuesto relacionado con intermediarios clave en la biogénesis de los alcaloides indólicos del tipo Strychnos.⁸ Esta transformación se iniciaría mediante la ruptura del enlace entre los carbonos 3 y 7 de la dihidropreakuamicina según un proceso de fragmentación del tipo a-b-c-d-x para dar una sal de iminio. Este compuesto, a través de la correspondiente enamina, experimentaría la ruptura del enlace entre los carbonos 15 y 16 mediante un nuevo proceso de fragmentación para dar una sal de 2,3-dihidropiridinio. La posterior ciclación 1,2 seguida de la reducción del doble enlace carbono-carbono y de la formación final del grupo metileno exocíclico según un mecanismo concertado de descarboxilación-deshidratación conduciría a la ngouniensina.⁷



El mismo mecanismo concertado se postula para la formación biogénica del grupo metileno exocíclico presente en la uleína y la aparicina.⁹

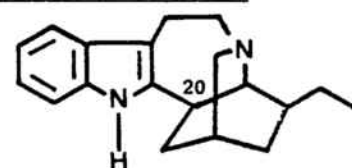


Por otro lado, la ngouniensina podría estar relacionada biogénicamente con la 17-hidroxi-allo-ibogamina,^{10,*} componente minoritario de *Strychnos ngouniensis*, mediante una secuencia de reacciones que implicaría la oxidación a aldehído y la formación posterior del enlace entre los carbonos 17 y 20 a través de la correspondiente enamina.¹⁰



17-HIDROXI-allo-IBOGAMINA**

*El esqueleto allo-Iboga es característico de una serie de compuestos, generalmente no naturales, isómeros constitucionales de los alcaloides Iboga.¹¹

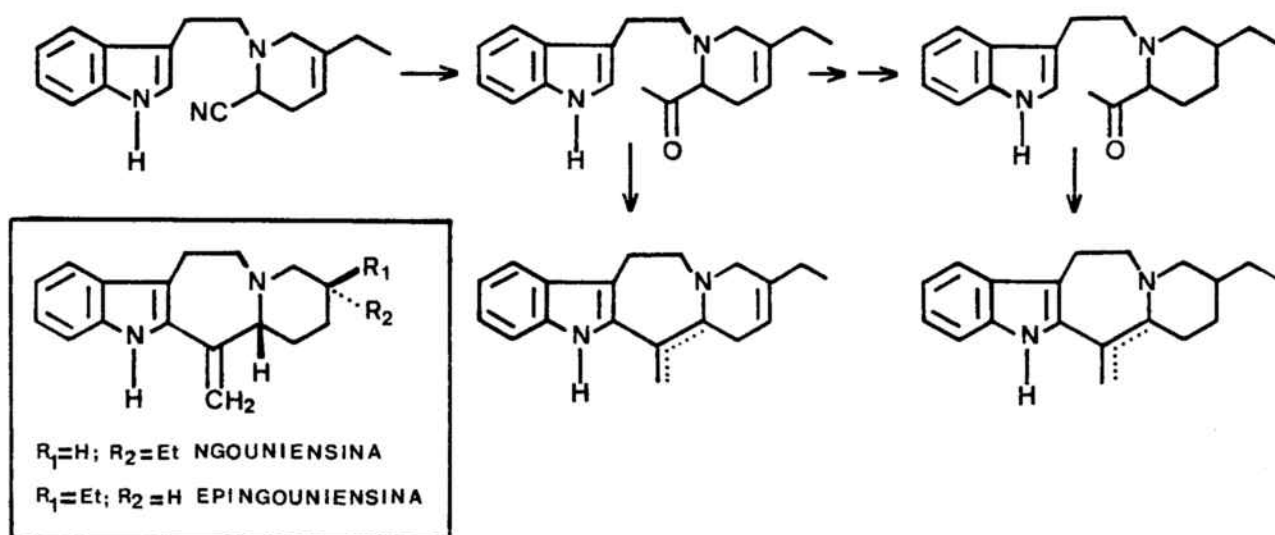


IBOGAMINA

**Sorprendentemente, en la referencia 10 este (esqueleto IBOGA) alcaloide recibe el nombre de 16-hidroxi-allo-ibogamina.

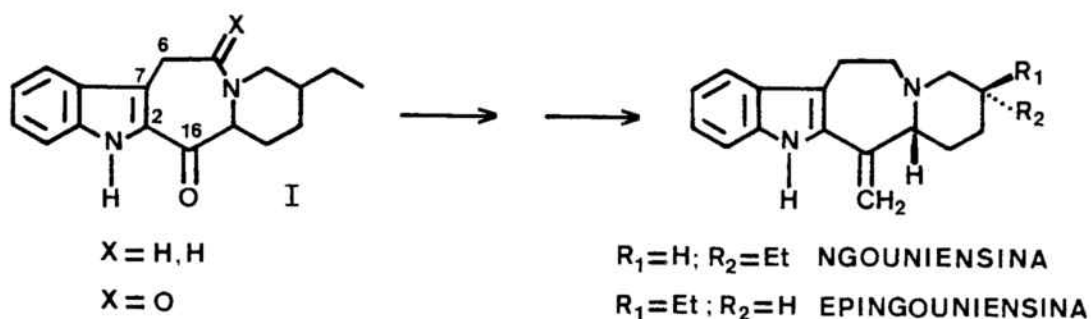
Como objetivo de la presente Tesis nos planteamos efectuar la primera síntesis total de los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina.

En una primera fase del trabajo nos propusimos estudiar las posibilidades que ofrecía la ciclación electrófila de 2-acetil-1-(3-indoliletil)piperidinas ó bien de las correspondientes 1,2,3,6-tetrahidropiridinas como vía de acceso al sistema tetracíclico presente en los alcaloides.



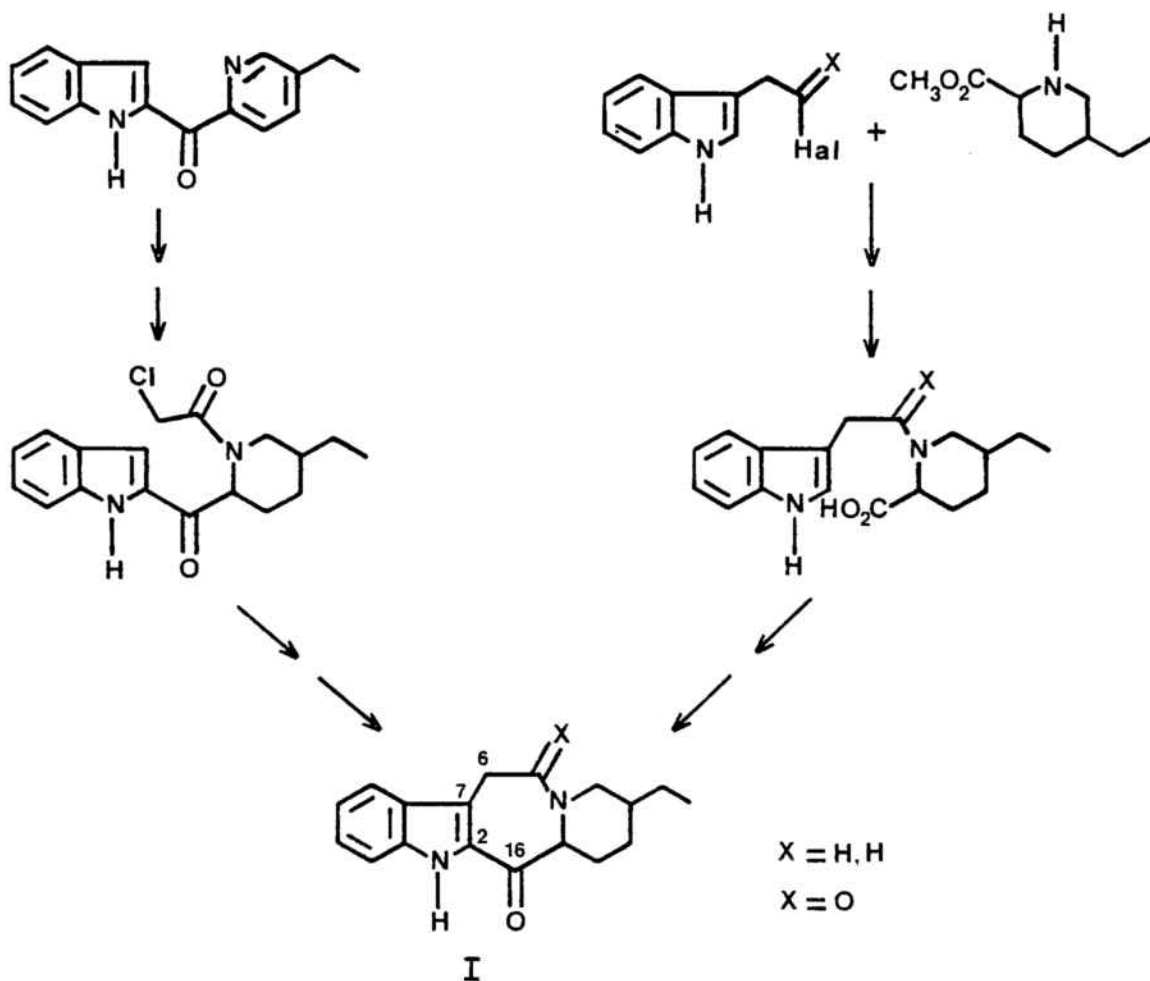
Tal como se comentará con detalle en el capítulo 2 de la presente Memoria, estos compuestos fueron asequibles a partir de la correspondiente 2-cianotetrahidropiridina, pero todos los intentos de ciclación sobre la posición 2 del núcleo indólico resultaron infructuosos.

Una metodología distinta consistió en la introducción del grupo metileno exocíclico en una etapa posterior a la elaboración del esqueleto del alcaloide, aprovechando la reactividad del grupo carbonilo 2-acilindólico presente en una cetona tetracíclica adecuada tal como I.



Para la preparación de los intermedios clave I nos planteamos evaluar dos vías alternativas. La primera de ellas se fundamenta en la formación del enlace entre los carbonos 6 y 7 mediante fotociclación de un 2-(N-cloroacetil-2-piperidilmetil)indol convenientemente sustituido. La obtención de este compuesto a partir de la 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona y su transformación posterior en las cetonas I se discuten en el capítulo 3 de la Memoria.

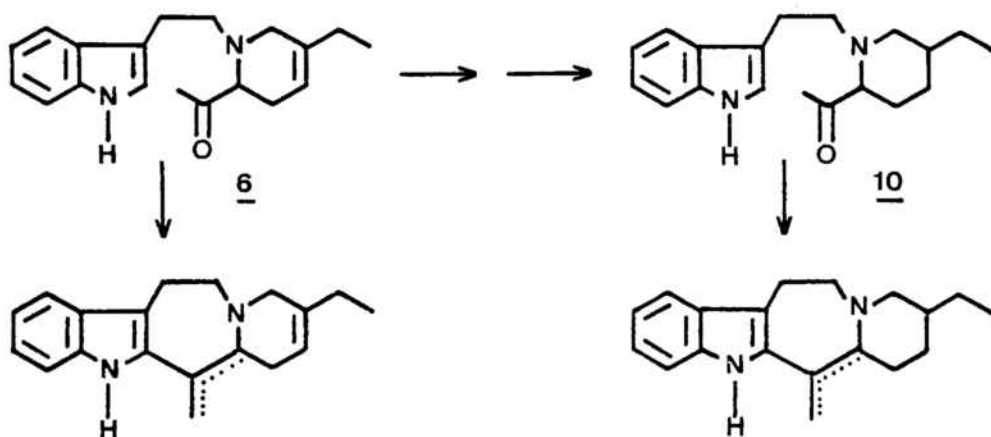
La segunda vía de síntesis, detallada en el capítulo 4, se basa en la formación del enlace entre los carbonos 2 y 16 del sistema mediante ciclación electrófila de un ácido 1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxílico, asequible por alquilación ó acilación del 5-etil-2-piperidinacarboxilato de metilo con un derivado indólico adecuado.



Finalmente, en el Capítulo 5 se exponen los diversos ensayos efectuados con objeto de introducir el sustituyente metileno presente en los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina, ensayos que han culminado en la primera síntesis total de los mismos.

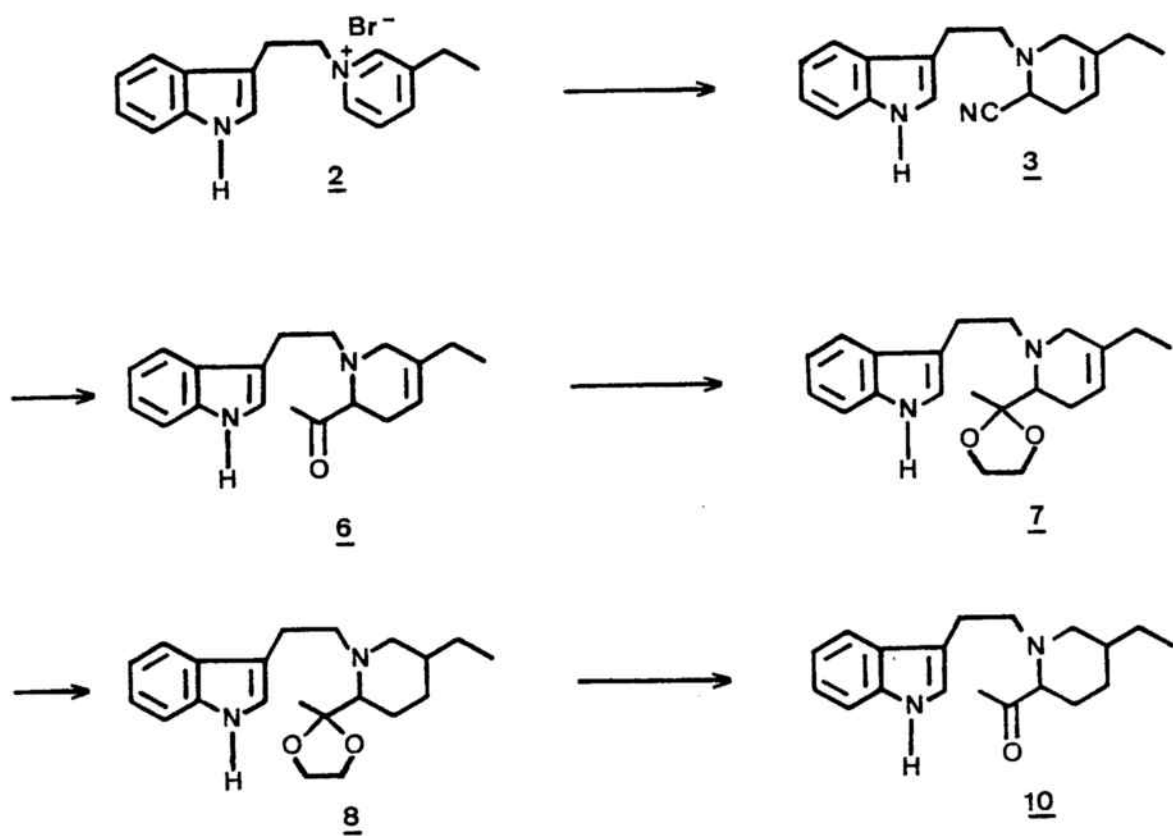
2. APROXIMACION A LA SINTESIS DE LA
NGOUNIENSINA BASADA EN LA CICLACION
DE 2-ACETIL-1-(INDOLILETIL)PIPERIDINAS

De acuerdo con el planteamiento general expuesto en la parte introductoria de la Memoria, el primer objetivo de la presente Tesis ha consistido en el estudio de la ciclación electrófila de la 2-acetiltetrahidropiridina 6 y de la 2-acetilpiperidina 10, como posibles procedimientos para la construcción del sistema tetracíclico presente en los alcaloides ngouniensina y epingouniensina.



Para la preparación de las cetonas 6 y 10 hemos desarrollado una vía sintética común que se inicia con la cianación reductora de la sal de piridinio 2 para dar la 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina 3. Este compuesto se consideró un precursor adecuado de la 2-acetiltetrahidropiridina 6 ya que es bien conocido que los sistemas de α -aminonitrilo proporcionan α -aminocetonas mediante tratamiento con un organolítico adecuado. Por su parte, la 2-acetilpiperidina 10 se preparó a partir de la 2-acetiltetrahidropiridina 6 mediante una secuencia sintética que implica la formación del correspondiente etilenacetal 7, reducción del doble enlace carbono-carbono mediante hidrogenación catalítica y

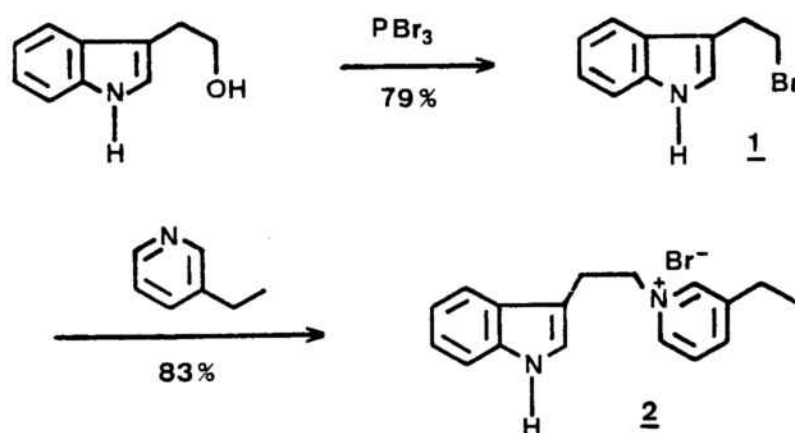
desprotección del grupo carbonilo.



2.1. OBTENCION DEL 5-ETIL-1-[2-(3-INDOLIL)ETIL]-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA-2-CARBONITRILO (3)

Tal como se ha comentado anteriormente, el bromuro de 3-etil-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (2) es el producto de partida necesario para la preparación de la 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina 3 y, con ello, de las cetonas 6 y 10 que constituyeron el primer objetivo sintético del presente trabajo.

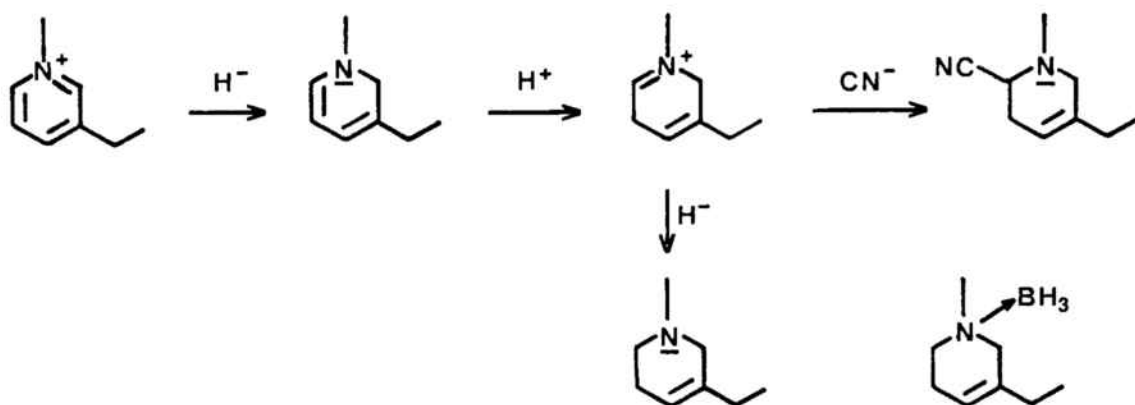
La sal de piridinio 2 se preparó según un procedimiento descrito en la literatura¹²⁻¹⁴ consistente en la alquilación de la 3-etilpiridina con bromuro de triptofilo en ausencia de disolvente a la temperatura de 80°C. A su vez, el bromuro de triptofilo (1) se había preparado con anterioridad¹⁵ mediante el tratamiento del triptofol con tribromuro de fósforo. En nuestro caso, ambas reacciones transcurrieron con rendimientos similares a los descritos.



Las señales más características en el espectro de ^1H -RMN de la sal de piridinio 2 son un triplete y un cuadruplete a δ 1,0 y 2,6, respectivamente, debidos a los hidrógenos del grupo etilo, dos triplete a δ 3,4 y 4,7 correspondientes a los protones de la unidad de triptamina, así como las señales asignables a los hidrógenos de las posiciones 2 y 6 del anillo piridínico, fuertemente desapantallados (δ 8,2 y 8,4) al hallarse contiguos al átomo de nitrógeno cargado positivamente.

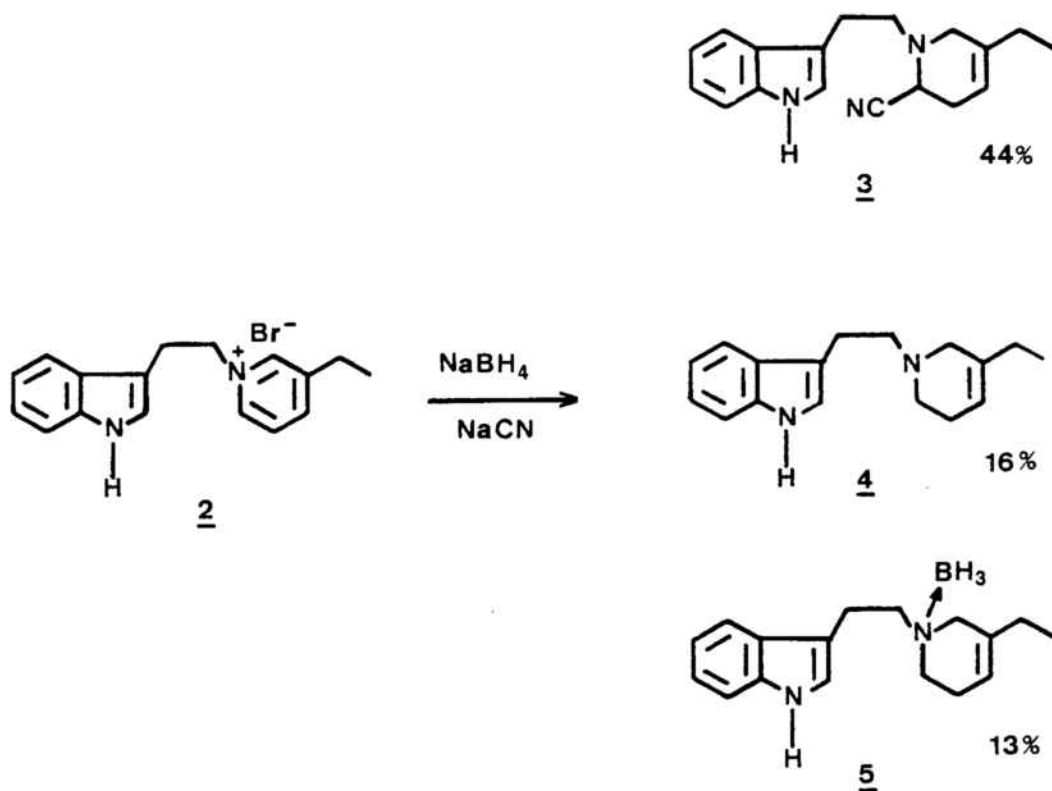
La cianación reductora^{13,16} de sales de 1-alkilpiridinio constituye un procedimiento general para la preparación de 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas y se efectúa mediante tratamiento

de dichas sales con borohidruro sódico en presencia de un exceso de iones cianuro. El proceso consta de tres etapas: a) ataque inicial de un ión hidruro sobre la posición 2 de la sal de piridinio tal como es habitual en la reducción de sales de 1,3-dialquilpiridinio por la acción del borohidruro sódico;¹⁷ b) protonación sobre la posición central del sistema dienamínico resultante;¹⁷ y c) ataque del ión cianuro sobre el doble enlace carbono-nitrógeno para dar la 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina. Como subproductos de la reacción se obtienen generalmente las correspondientes tetrahidropiridinas, como tales o en forma de complejos con borano, procedentes del ataque competitivo de un ión hidruro en la última etapa del proceso.



En nuestro caso, el tratamiento de la sal de piridinio 2 con borohidruro sódico en presencia de un exceso de iones cianuro en un sistema bifásico de agua-éter condujo al 5-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (3) con un 44% de rendimiento, acompañado de la tetrahidropiridina 4 (16%) y del complejo amina-borano 5 (13%) como subproductos minoritarios.

La 2-cianotetrahidropiridina 3 se extrajo junto con la fracción no aminada de la mezcla de reacción dado su débil carácter básico motivado por el fuerte efecto electrón-atrayente que ejerce el grupo ciano. Su espectro infrarrojo presenta una señal débil a 2220 cm^{-1} debida al grupo ciano y otra, a 1620 cm^{-1} , correspondiente al doble enlace de la tetrahidropiridina. Por otro lado, el análisis de su espectro de ^1H -RMN permite establecer

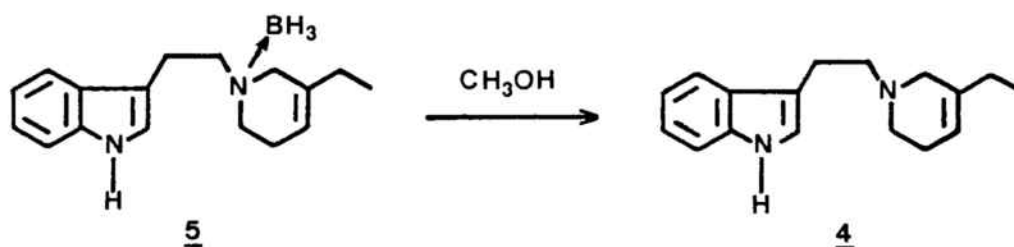


la posición del grupo ciano y del doble enlace carbono-carbono, descartándose así cualquier posible estructura regioisómera. Así, la multiplicidad del doble doblete observada para la señal a δ 3,8 atribuible al protón metínico en α respecto al grupo ciano, y la integración de la señal a δ 5,3 debida al protón del doble enlace, ponen de manifiesto la existencia de un metileno vecino al carbono que soporta el grupo ciano y de un sólo protón de doble enlace, respectivamente.

Los datos espectroscópicos de la tetrahidropiridina **4** fueron concordantes con los descritos con anterioridad por otros autores.^{12,14,18} Así, en su espectro infrarrojo se observa una señal a 1620 cm^{-1} originada por el doble enlace carbono-carbono mientras que su espectro de ^1H -RMN presenta, como señal más significativa, un singlete ancho a δ 5,3 debido al protón olefínico del anillo de tetrahidropiridina.

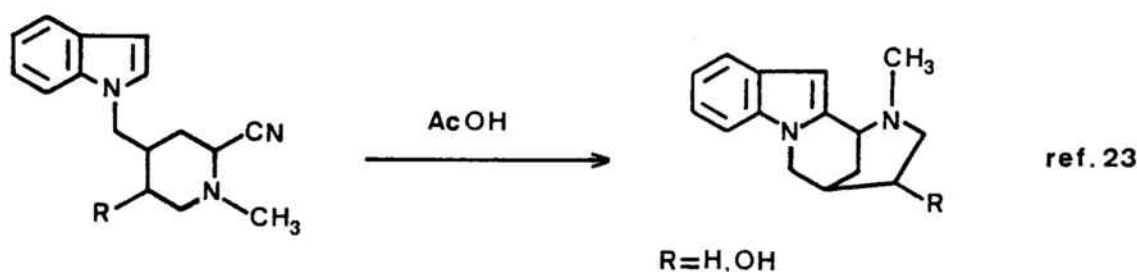
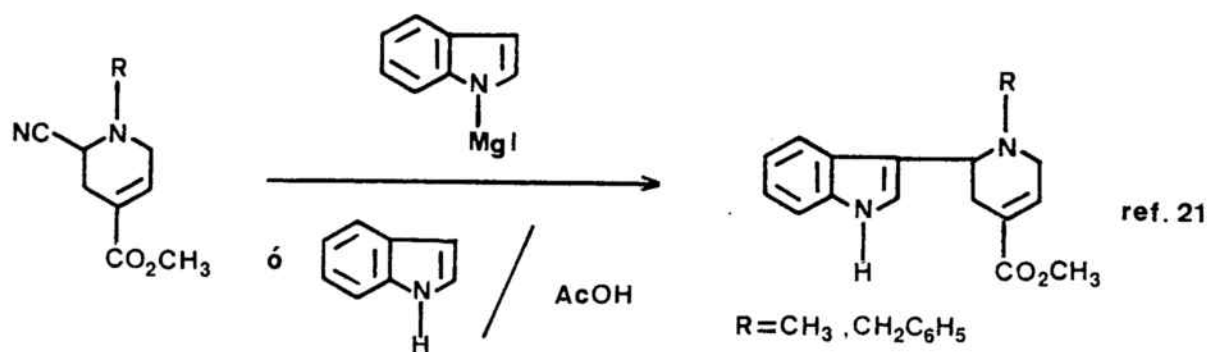
La identificación del complejo tetrahidropiridina-borano **5** se efectuó a partir de los datos extraídos del espectro de ^1H -RMN, muy similar al correspondiente a la tetrahidropiridina **4**, y del espectro infrarrojo, cuya absorción más destacable es la debida

al enlace B-H que aparece a $2370\text{--}2260\text{ cm}^{-1}$. Finalmente, su estructura se determinó de manera inequívoca puesto que mediante calefacción en una disolución metanólica se transformó en la tetrahidropiridina 4.

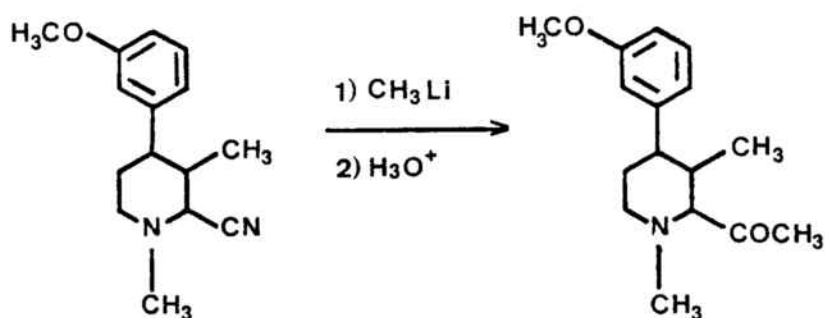


2.2. OBTENCION DE LA 2-ACETILTETRAHIDROPIRIDINA 6

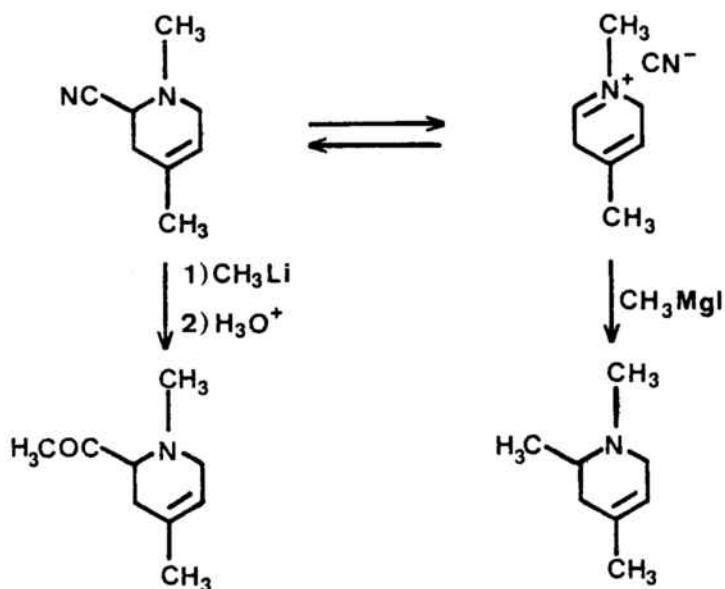
Las 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas y las 2-cianopiperidinas constituyen intermediarios de síntesis versátiles puesto que pueden experimentar una gran variedad de transformaciones funcionales. Así, pueden considerarse como formas latentes de sales de iminio por pérdida de un ión cianuro y, como tales, experimentar la sustitución del grupo ciano de la posición 2 mediante reacción con magnesianos¹⁹⁻²¹ o bien con núcleos aromáticos activados como el indol.²¹ Esta propiedad se ha utilizado ampliamente en nuestro Laboratorio para la preparación del sistema de 3-(2-piperidil)indol^{21,22} presente en los alcaloides indólicos del tipo Strychnos y para la síntesis de compuestos tetracíclicos relacionados con el alcaloide indólico vinoxina.²³



A diferencia de lo que sucede con los magnesianos, la reacción entre 2-cianotetrahidropiridinas ó 2-cianopiperidinas y derivados organolíticos proporciona cetonas procedentes de la adición del reactivo sobre el grupo ciano y posterior hidrólisis de la imina resultante.^{20,24}



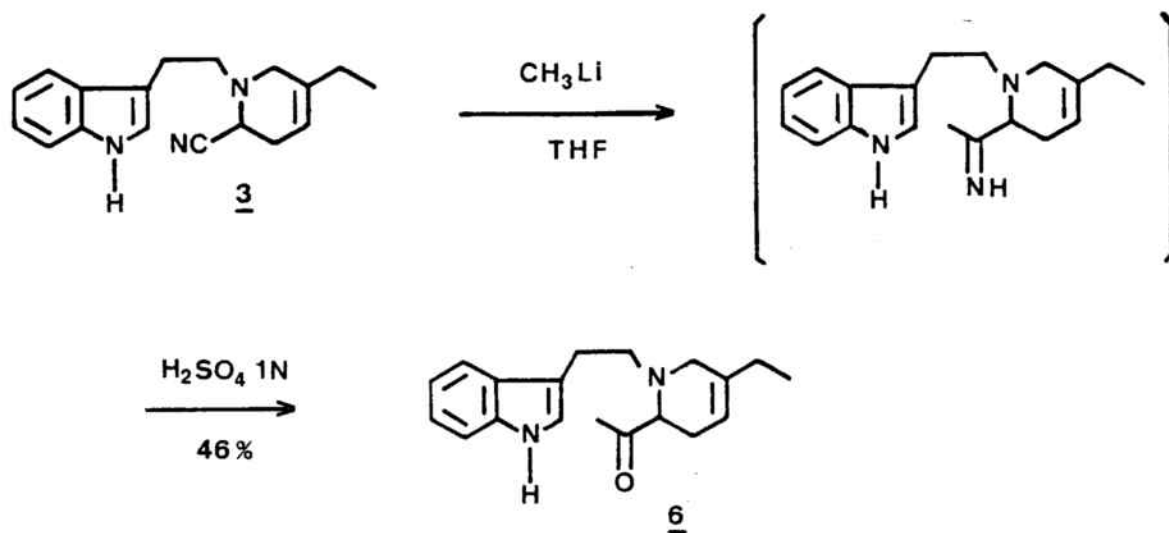
El distinto comportamiento de los sistemas de α -aminonitrilo frente a los magnesianos y derivados organolíticos se ha interpretado^{20,25} en base al mayor carácter nucleófilo de los derivados líticos que, por tanto, se adicionan más rápidamente sobre el grupo ciano con formación exclusiva de cetonas, antes de que pueda establecerse el equilibrio entre el nitrilo y la sal de iminio. En el caso de los magnesianos, este equilibrio puede hallarse desplazado hacia la sal de iminio como consecuencia del carácter de ácido de Lewis del cloruro magnésico presente en el medio.



Más modernamente, la distinta quimioselectividad de la reacción entre α -aminonitrilos y derivados organometálicos, según sean magnesianos o derivados organolíticos, se ha interpretado en base al principio HSAB²⁶ que establece que las bases duras

(organolíticos) prefieren coordinarse con ácidos duros (carbono electrófilo del nitrilo), mientras que las bases blandas (magnesianos) lo hacen preferentemente con ácidos blandos (carbono electrófilo de la sal de iminio).

En nuestro caso, la transformación del grupo ciano presente en la 2-cianotetrahidropiridina 3 en el grupo acetilo necesario para ensayar, en etapas posteriores de la síntesis, la ciclación electrófila sobre la posición 2 del núcleo indólico, se efectuó mediante tratamiento con metil-litio seguido de hidrólisis ácida de la imina intermedia. De esta manera se obtuvo el 3-[2-(2-acetil-5-etil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)etil]indol (6) con un rendimiento del 46%.

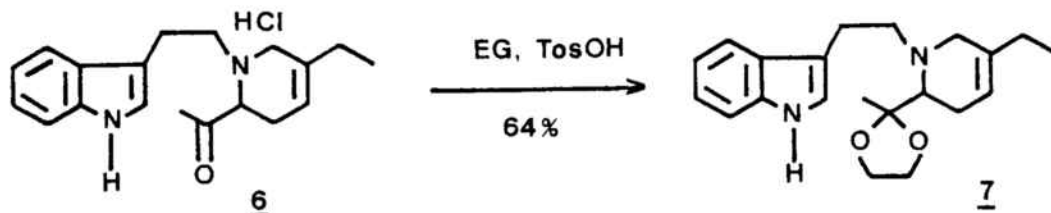


La absorción más notoria del espectro infrarrojo de la acetiltetrahidropiridina 6 es la debida al grupo carbonilo de cetona que aparece a 1710 cm^{-1} . Su espectro de ^1H -RMN presenta, como señales más significativas, un singulete a $\delta 2,1$ correspondiente al sustituyente metilo contiguo al grupo carbonilo, un triplete aparente a $\delta 3,2$ y un singulete ancho a $\delta 5,3$, asignables a los protones de las posiciones 2 y 4 del anillo de piridina respectivamente, y un doblete ($J=2\text{ Hz}$) atribuible al protón de la posición 2 del anillo indólico. Finalmente, los datos extraídos del espectro de ^{13}C -RMN (véase Parte Experimental) son perfectamente concordantes con la estructura propuesta.

2.3. OBTENCION DE LA 2-ACETILPIPERIDINA 10

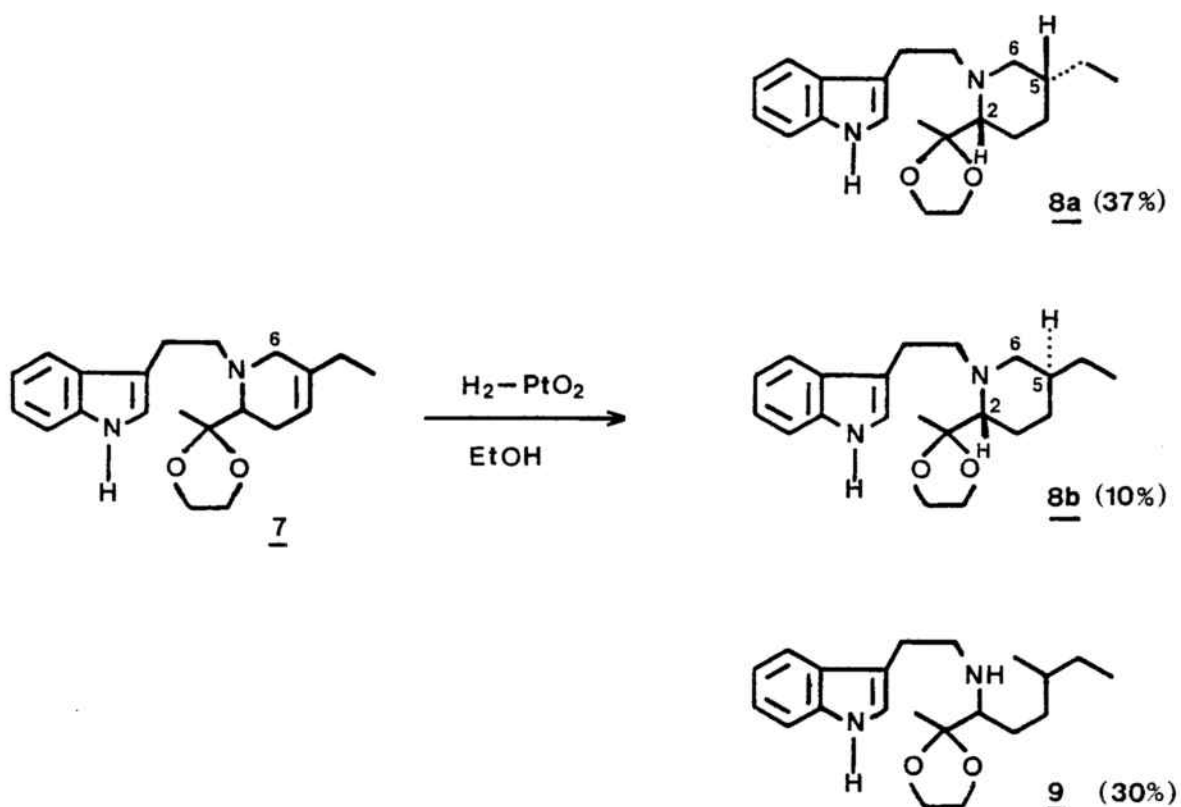
Para la obtención de la 2-acetilpiperidina 10 a partir de la 2-acetiltetrahidropiridina 6 únicamente restaba efectuar la reducción del doble enlace carbono-carbono. No obstante, los ensayos de hidrogenación catalítica de 6 utilizando paladio sobre carbón o bien dióxido de platino como catalizadores resultaron infructuosos. En el primer caso se recuperó exclusivamente el producto de partida inalterado, mientras que en el segundo se observó la reducción simultánea del grupo carbonilo. Por ello, se consideró necesario proceder a la protección previa del grupo carbonilo en forma de etilenacetal.

La transformación de la acetiltetrahidropiridina 6 en el correspondiente etilenacetal 7 se llevó a cabo con un 64% de rendimiento de acuerdo con las condiciones experimentales usuales para este tipo de reacciones, es decir, mediante calefacción a reflujo de una disolución bencénica del hidrocloreto de 6 y etilenglicol en presencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador.

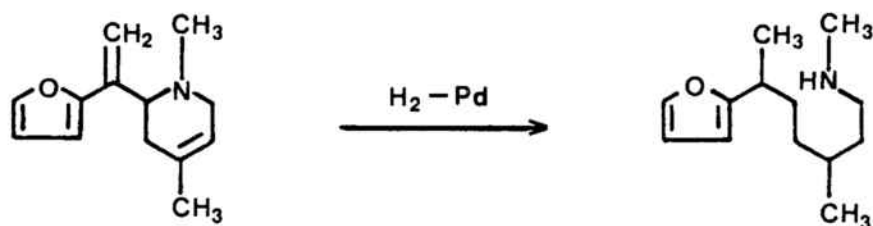


En el espectro infrarrojo de 7 cabe destacar la ausencia de la absorción debida al grupo carbonilo, mientras que las señales más significativas de su espectro de ^1H -RMN son dos singuletes a δ 1,4 y 3,8 correspondientes al grupo metilo unido al carbono acetalico y a los metilenos de la función acetal, respectivamente.

La hidrogenación catalítica de la tetrahidropiridina 7 se efectuó en disolución etanólica, a presión atmosférica en presencia de dióxido de platino como catalizador. Tras separación cromatográfica de la mezcla de reacción se aislaron tres compuestos: Las piperidinas cis 8a (37% de rendimiento) y trans 8b (10% de rendimiento), y el 3-[4-(1,1-etilendioxietyl)-7-metil-3-azanonil] indol (9) (30%).



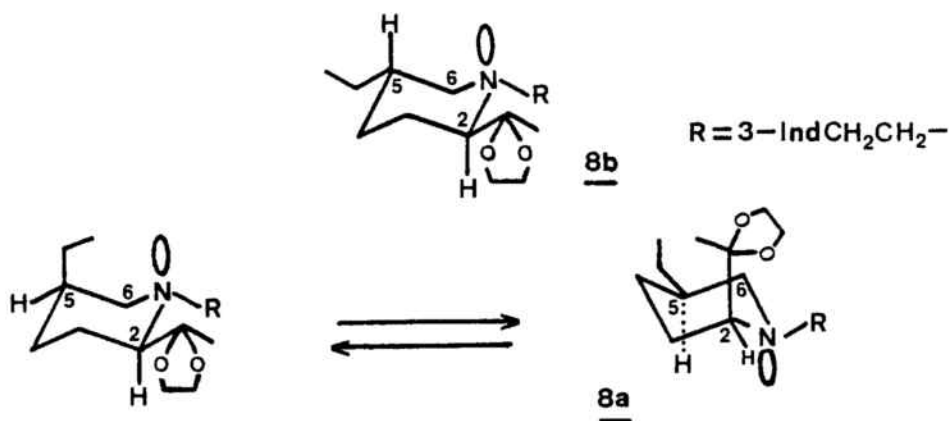
La formación inesperada de la amina secundaria **9** puede interpretarse considerando que, previamente a la reducción del doble enlace carbono-carbono del anillo de tetrahidropiridina, se produce la hidrogenólisis del enlace entre el nitrógeno y el carbono alílico de la posición 6 del anillo, proceso del que se conocen diversos precedentes.^{27,28} Así, a título de ejemplo, en el contexto de la síntesis de furomorfanos se ha descrito²⁸ un mecanismo similar para explicar la formación minoritaria de una amina secundaria en el transcurso de la hidrogenación catalítica de la tetrahidropiridina representada.



La asignación estereoquímica de la piperidina *trans* **8b** se efectuó a partir de los datos extraídos del espectro de ^1H -RMN

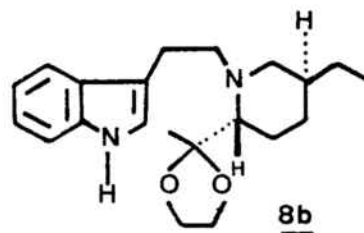
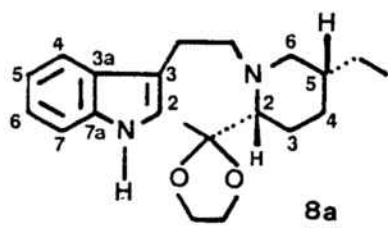
(200 MHz). La relación trans entre los hidrógenos de las posiciones 2 y 5 del anillo piperidínico, que supone la disposición diecuatorial para los sustituyentes de estas posiciones, se dedujo a partir de la multiplicidad observada para las señales debidas a los hidrógenos de las posiciones 2 y 6. En efecto, el protón axial de la posición 6 aparece como un triplete a δ 2,10 como consecuencia del acoplamiento geminal (12 Hz) y vecinal (12 Hz) con el hidrógeno axial de la posición 5, lo que establece la disposición ecuatorial del grupo etilo. Por otro lado, el protón axial de la posición 2 resuena como un doble doblete a δ 2,46 como resultado de dos acoplamientos vecinales con el protón axial (12 Hz) y ecuatorial (4 Hz) de la posición 3.

En relación con la piperidina cis 8a, su espectro de ^1H -RMN no permite un análisis detallado como en el caso anterior dado que la zona comprendida entre δ 1,00-3,20 es sumamente compleja, probablemente como consecuencia de la inversión conformacional del anillo piperidínico.



La comparación de los espectros de ^{13}C -RMN de ambos isómeros 8a y 8b (véase tabla 3) permitió confirmar la anterior asignación. Las diferencias más notables se observan para los carbonos 2 y 5 del anillo piperidínico que aparecen más apantallados en el isómero cis 8a puesto que ambos soportan un sustituyente axial en cada una de las conformaciones representadas. Por otro lado, los carbonos 3,4 y 6 del anillo aparecen a campos más bajos en el isómero trans 8b al no estar expuestos a efectos γ -apantallantes por parte de los sustituyentes, dispuestos ecuatorialmente.

TABLA 3. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de las Piperidinas 8

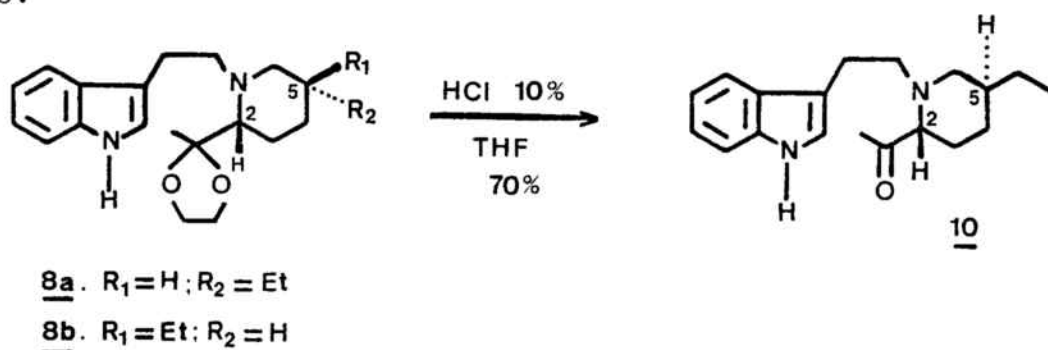


CARBONO	DESPLAZAMIENTO	CARBONO	DESPLAZAMIENTO
C-2 piperidina	62,84	C-2 piperidina	66,05
C-3 "	26,47 ^a	C-3 "	27,40 ^a
C-4 "	27,20 ^a	C-4 "	30,99 ^a
C-5 "	32,75	C-5 "	36,81
C-6 "	56,57	C-6 "	59,26
CH ₂ etilo	24,07	CH ₂ etilo	27,05
CH ₃ etilo	11,53	CH ₃ etilo	11,44
CH ₂ acetal	64,45 y 64,33	CH ₂ acetal	63,83 y 64,48
C acetal	111,89	C acetal	111,99
CH ₃ -C	22,23	CH ₃ -C	19,79
CH ₂ -N	54,55	CH ₂ -N	54,21
CH ₂ -Indol	20,78	CH ₂ -Indol	20,50
C-2 Indol	121,79	C-2 Indol	121,64
C-3 "	114,40	C-3 "	114,87
C-3a "	127,74	C-3a "	127,12
C-4 "	118,90 ^b	C-4 "	118,96 ^b
C-5 "	119,10 ^b	C-5 "	119,00 ^b
C-6 "	121,79 ^b	C-6 "	121,64 ^b
C-7 "	111,18	C-7 "	111,11
C-7a "	136,36	C-7a "	136,32

^{a, b}Valores intercambiables

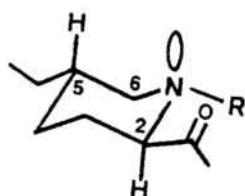
La estructura de la amina secundaria 9 se estableció fundamentalmente en base a sus datos espectroscópicos, de entre los que merecen ser destacados los siguientes: a) su espectro infrarrojo presenta como absorción más característica la debida al enlace N-H, centrada a 3480 cm^{-1} ; b) su espectro de masas presenta un pico molecular a m/e 343, superior en dos unidades al correspondiente a las piperidinas 8; y c) su espectro de ^{13}C -RMN presenta, en la zona alifática, señales debidas a tres carbonos primarios, siete carbonos secundarios y dos carbonos terciarios, de acuerdo con la estructura postulada.

De acuerdo con nuestro objetivo, para la obtención de la acetilpiperidina 10 era necesario efectuar la hidrólisis del acetal presente en las piperidinas 8. Ello se consiguió de manera satisfactoria ya que el tratamiento de una disolución del acetal cis 8a en tetrahidrofurano con ácido clorhídrico al 10% proporcionó la acetilpiperidina trans 10 con un rendimiento aproximado del 70%. El mismo compuesto 10 se obtuvo a partir del acetal trans 8b o bien a partir de una mezcla diastereomérica de los acetales 8a y 8b, poniendo ello de manifiesto la fácil epimerización del centro quiral vecino al carbonilo en las condiciones ácidas de la reacción, para dar el isómero trans, más estable ya que dispone ecuatorialmente a los sustituyentes voluminosos del anillo piperidínico.



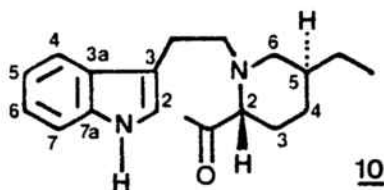
El espectro infrarrojo de la acetilpiperidina 10 presenta una absorción intensa a 1720 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo, mientras que su espectro de ^1H -RMN muestra un singulete a δ 2,10 debido al metilo contiguo al grupo carbonilo. Por otro lado, la asignación de la configuración relativa trans de los centros

quirales de las posiciones 2 y 5 del anillo piperidínico se realizó de manera análoga a la que hemos comentado anteriormente para el acetal trans 8b. De nuevo, la disposición diecuatorial de los sustituyentes del anillo se dedujo a partir de la multiplicidad observada en el espectro de ^1H -RMN (200 MHz) para las señales debidas a los protones axiales de las posiciones 6 (doble doblete, $J=11$ y 12 Hz) y 2 (doblete de multipletes, $J=11$ Hz) del anillo de piperidina



Finalmente, el espectro de ^{13}C -RMN, cuyos valores de desplazamiento químico se detallan en la tabla 4, es concordante con la estructura propuesta.

TABLA 4. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de la Acetilpiperidina 10



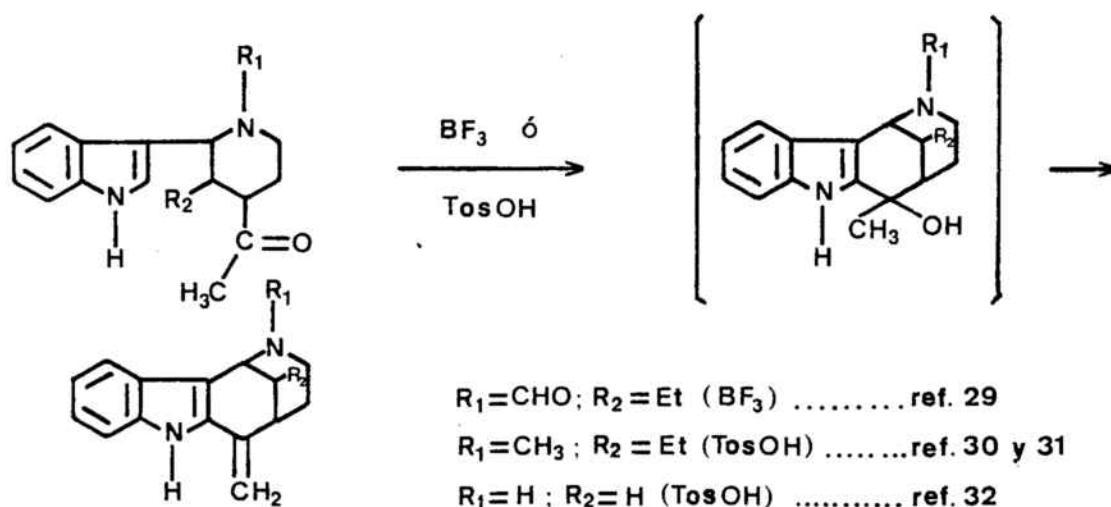
10

CARBONO	DESPLAZAMIENTO	CARBONO	DESPLAZAMIENTO
C-2 piperidina	74,18	CH ₂ -N	57,74
C-3 "	30,07 ^a	CH ₂ -Indol	22,26
C-4 "	29,16 ^a	C-2 Indol	121,95
C-5 "	37,41	C-3 "	113,56
C-6 "	57,74	C-3a "	127,47
CH ₂ etilo	27,28	C-4 "	118,58 ^b
CH ₃	11,36	C-5 "	121,69 ^b
CH ₃ -CO	25.60	C-6 "	119,03 ^b
CO	212,31	C-7 "	111,35
		C-7a "	136,35

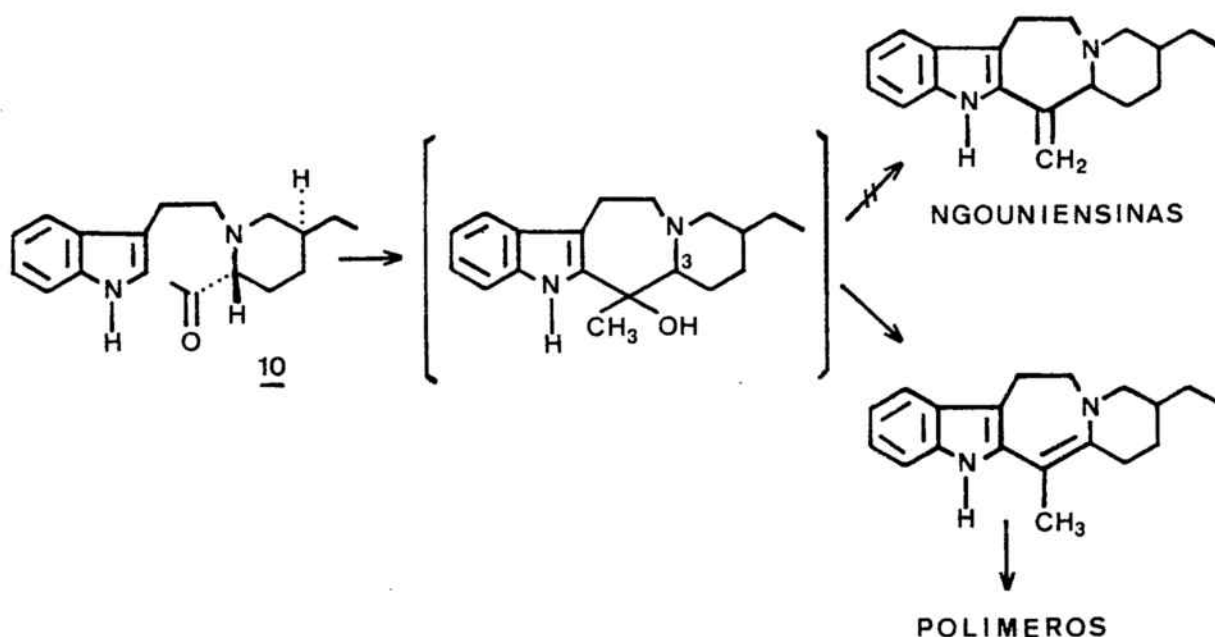
^{a,b}Valores intercambiables

2.4. ENSAYOS DE CICLACION DE LA 2-ACETILTETRAHIDROPIRIDINA 6 Y DE LA 2-ACETILPIPERIDINA 10

La ciclación electrófila de compuestos carbonílicos, aldehídos y cetonas, sobre núcleos aromáticos activados como el indol constituye la etapa clave de diversas aproximaciones sintéticas a determinados alcaloides indólicos. Así, la ciclación de metilcetonas sobre la posición 2 del indol, provocada por la acción de diversos agentes ácidos, se ha utilizado en la síntesis del alcaloide indólico uleína y compuestos tetracíclicos relacionados.²⁹⁻³² En todos los casos, la etapa de ciclación permite la elaboración del sustituyente metileno exocíclico puesto que el carbinol intermedio experimenta una deshidratación unidireccional, al hallarse unido a un carbono cabeza de puente el hidrógeno necesario para la formación del doble enlace endocíclico.



En nuestro caso, la ciclación electrófila de la acetilpiperidina 10 sobre la posición 2 del indol podía proporcionar, a priori, dos compuestos distintos dependiendo de la orientación en la deshidratación del carbinol intermedio: la propia ngouniensina (o bien la epingouniensina o mezclas de las dos), procedente de la eliminación de un hidrógeno del grupo metilo, y la enamina resultante de la pérdida del hidrógeno de la posición 3 del sistema tetracíclico, proceso mucho más probable en el medio ácido de la reacción.

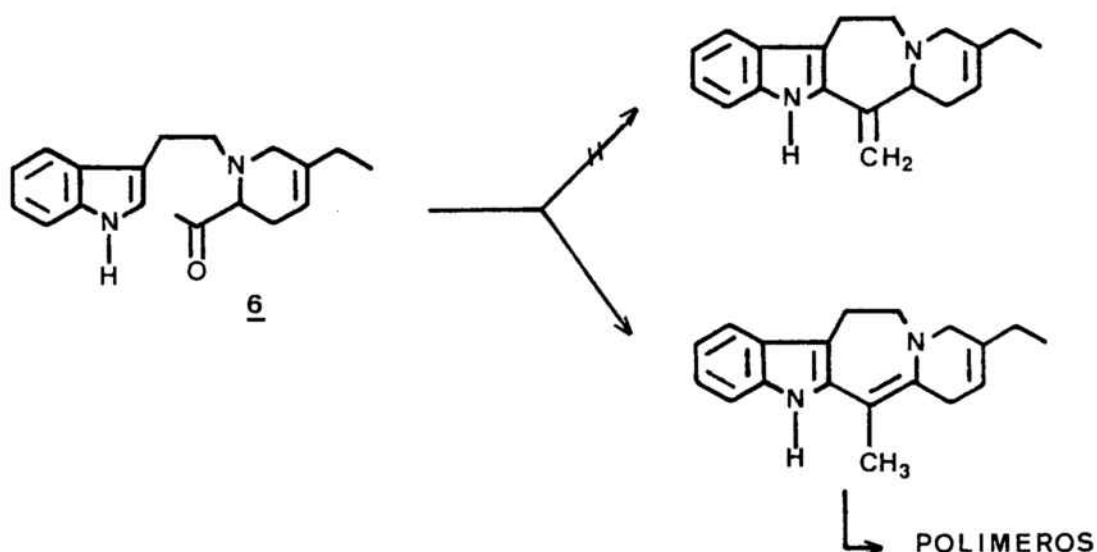


Los primeros ensayos de ciclación se efectuaron según las condiciones experimentales usuales para este tipo de reacciones,³⁰⁻³² mediante tratamiento de una disolución de **10** en cloroformo o cloruro de metileno con ácido *p*-toluensulfónico a la temperatura de reflujo y a diversos tiempos de reacción. En todos los casos, únicamente se aisló un material polimérico de difícil identificación, cuya formación puede interpretarse considerando la polimerización de la enamina en el medio ácido de la reacción.

Con el fin de determinar si era posible el aislamiento del carbinol intermedio evitando con ello su deshidratación desfavorable en el medio ácido de la reacción, decidimos ensayar la ciclación de **10** en condiciones más suaves, utilizando trifloruro de boro-eterato en cloruro de metileno a temperatura ambiente o bien a 65°C. No obstante, los resultados obtenidos tampoco fueron satisfactorios ya que, al operar en estas condiciones, únicamente se recuperó el producto de partida inalterado. Finalmente, el tratamiento de la acetilpiperidina **10** con trifloruro de boro-eterato a la temperatura de 80°C en ausencia de disolvente proporcionó de nuevo un material polimérico.

Los resultados infructuosos obtenidos en los ensayos de

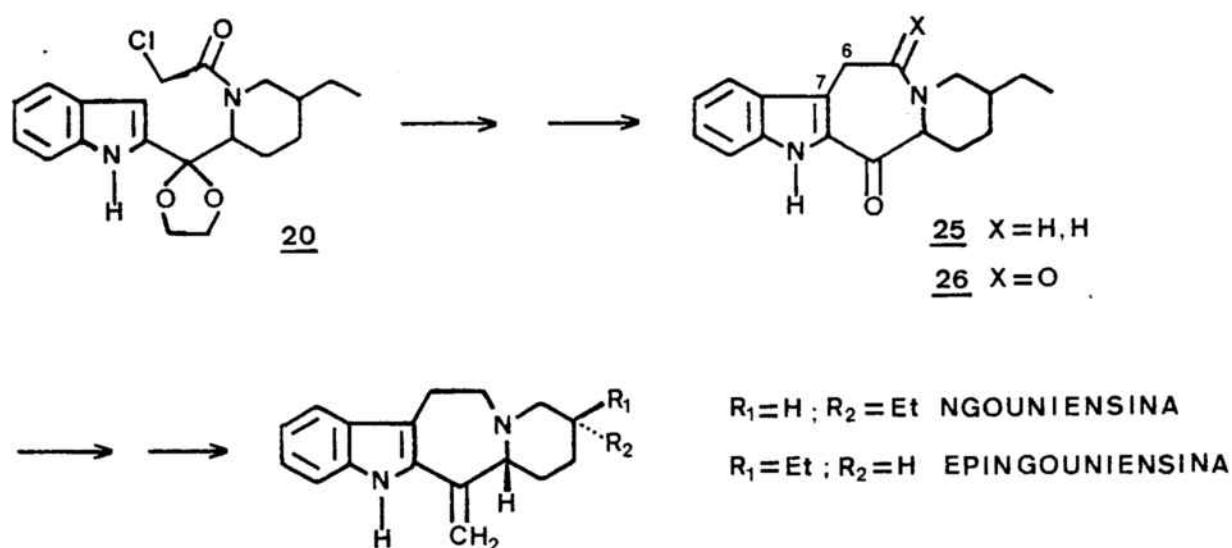
ciclación de la acetilpiperidina 10 se reprodujeron en la 2-acetiltetrahidropiridina 6, recuperándose de nuevo el producto de partida inalterado o bien materiales poliméricos dependiendo de las condiciones en que se efectuaba la reacción.



Los anteriores resultados pusieron de manifiesto que la aproximación sintética basada en la ciclación de 2-acetil-1-(indoliletil)piperidinas no constituía un procedimiento válido para la síntesis de la ngouniensina. Por este motivo nos planteamos abordar la síntesis del citado alcaloide a través de una vía sintética que implicara la elaboración del sustituyente metileno exocíclico en las últimas etapas de la síntesis a partir de una cetona tetracíclica adecuada.

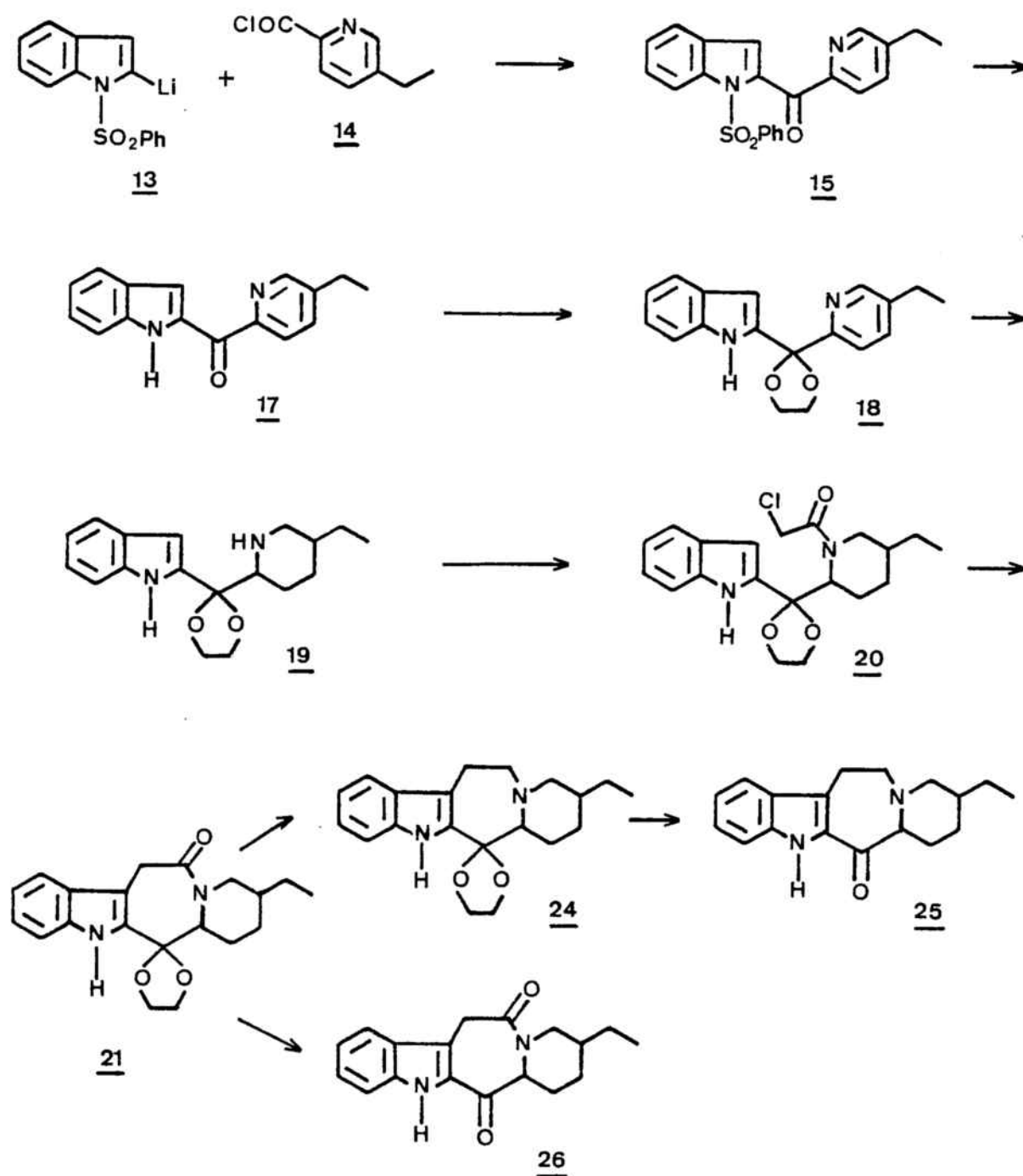
3. PREPARACION DE CETONAS TETRACICLICAS
PRECURSORAS DE LA NGOUNIENSINA.
FOTOCICLACION DE CLOROACETAMIDAS

El desarrollo de una metodología distinta para la síntesis de la ngouniensina, basada en la introducción del sustituyente metileno exocíclico en una etapa posterior a la de elaboración del esqueleto alcaloídico, requería disponer previamente de las cetonas tetracíclicas 25 ó 26. De acuerdo con este objetivo, el primer procedimiento desarrollado para la preparación de dichas cetonas se fundamenta en la formación del enlace entre los carbonos 6 y 7 mediante fotociclación de un 2-(N-cloroacetyl-2-piperidilmetil)indol adecuado, tal como 20.



La vía de síntesis que nos planteamos evaluar se esquematiza a continuación. La cloroacetamida 20 necesaria para la ciclación se prepararía por acilación de la piperidina 19, asequible por condensación entre el 2-litio-1-bencenosulfonilindol (13) y el cloruro de ácido 14, seguida de desprotección del nitrógeno indólico, protección del grupo carbonilo e hidrogenación catalítica. Finalmente, la transformación del amidoacetal tetracíclico 21, producto resultante de la fotociclación de la cloroacetamida 20,

en las cetonas 25 y 26 debería tener lugar por reducción del grupo carbonilo y posterior hidrólisis del grupo etilenacetal, o bien mediante un único tratamiento hidrolítico, respectivamente.

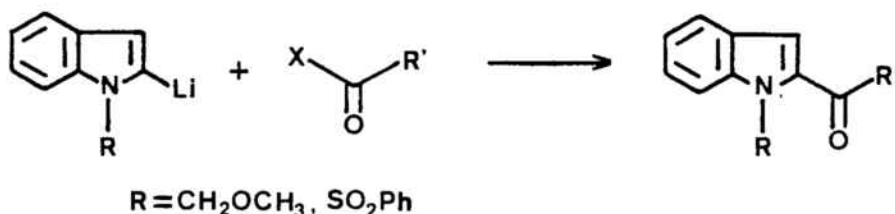


3.1. PREPARACION DEL ETILEN ACETAL DE LA cis-5-ETIL-2-PIPERIDIL 2-INDOLIL CETONA (19)

3.1.1. Obtención de la 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona (17)

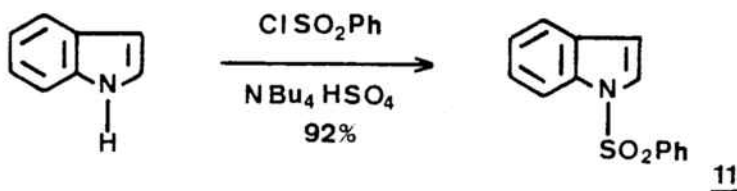
Para el desarrollo de la anterior secuencia sintética era necesario disponer de un método eficiente para la preparación de la 2-indolil piridil cetona 17.

Uno de los métodos más generales y más ampliamente aceptados para la síntesis de indoles 2-sustituídos y, en concreto, para la construcción de sistemas 2-acilindólicos, consiste en la reacción entre 2-litioindoles convenientemente protegidos en el átomo de nitrógeno y agentes acilantes adecuados, fundamentalmente derivados de ácidos carboxílicos.³³



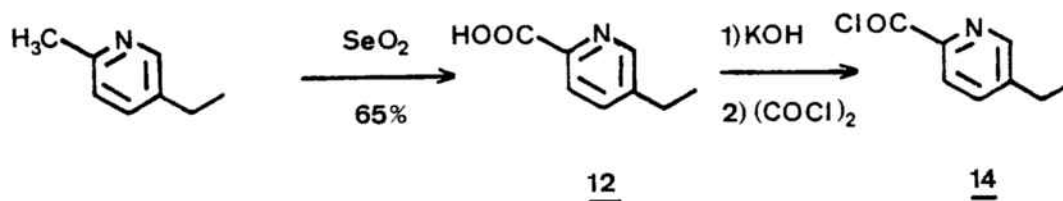
La reacción se ha ensayado con anterioridad con diversos grupos protectores del nitrógeno indólico tales como metoximetilo y bencenosulfonylo, siendo con mucho este último el que mayores ventajas presenta por su fácil introducción y eliminación.³³

En nuestro caso, la aplicación de este procedimiento implicaba la condensación entre el 2-litio-1-bencenosulfonylindol (13) y un derivado del ácido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12), tal como el cloruro 14. El 1-bencenosulfonylindol (11) se preparó con un 92% de rendimiento mediante reacción entre el indol y el cloruro de bencenosulfonylo en condiciones de transferencia de fase, según el procedimiento descrito por Illi.³⁴ El medio bifásico utilizado fué benceno-disolución de hidróxido sódico al 50% y el catalizador de transferencia de fase, hidrogenosulfato de tetrabutylamonio.



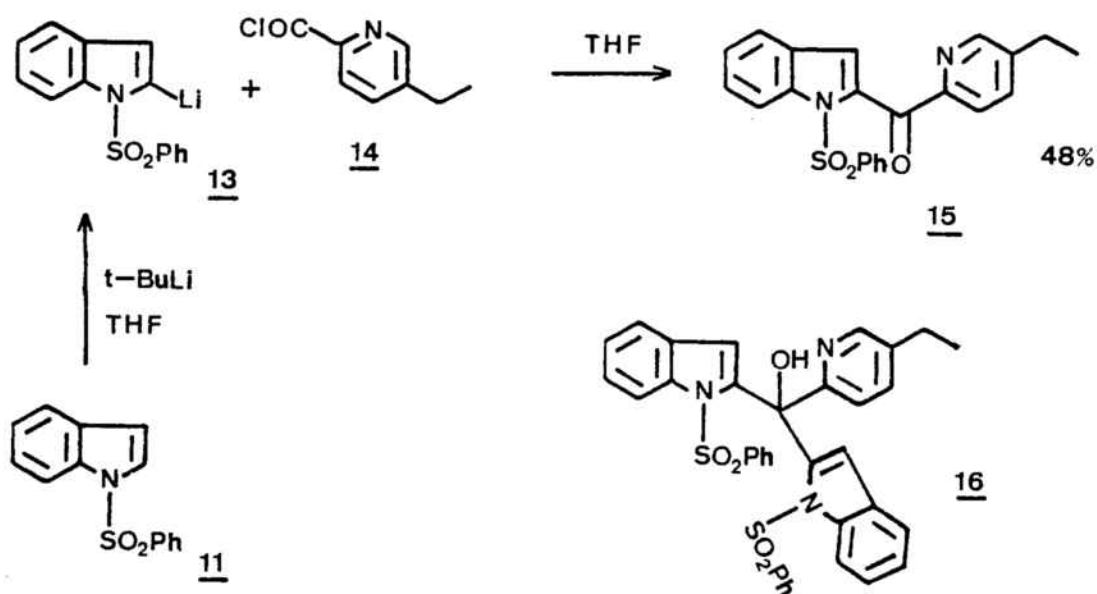
El producto obtenido se identificó por su punto de fusión, concordante con el descrito,³⁴ y por sus datos espectroscópicos, de entre los que merece destacarse la absorción característica del grupo sulfonilo en el espectro infrarrojo a 1365 y 1175 cm^{-1} .

Por otro lado, el cloruro de ácido 14 resultó asequible a partir del ácido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12), cuya preparación se encontraba descrita en la bibliografía³⁵ por oxidación de la 5-etil-2-metilpiridina, producto comercialmente disponible. Siguiendo el procedimiento descrito,³⁵ la 5-etil-2-metilpiridina se sometió a oxidación con dióxido de selenio en el seno de piridina a la temperatura de reflujo durante seis horas. Tras una laboriosa purificación del producto obtenido con el objeto de eliminar el selenio coloidal formado en la oxidación, se aisló el ácido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12) con un rendimiento del 65%.



El tratamiento de la sal potásica del ácido 12 con cloruro de oxalilo, de acuerdo con el método general para la preparación de cloruros de ácidos piridinacarboxílicos,³⁶ proporcionó el cloruro de 5-etil-2-piridinacarbonilo (14), compuesto que no se aisló y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación previa.

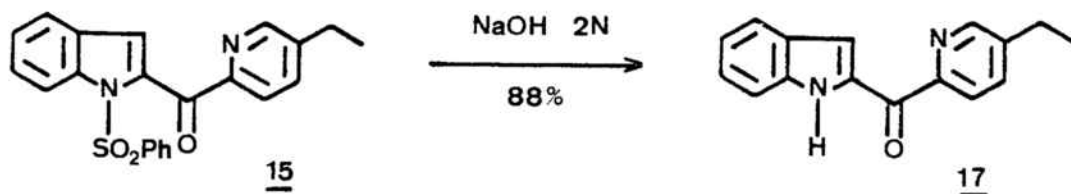
La condensación entre el cloruro de ácido 14 y el 2-litio-1-bencenosulfonilindol (13), preparado *in situ* mediante la reacción entre el indol y *terc*-butil-litio, proporcionó la 1-bencenosulfonil-2-indolil 5-etil-2-piridil cetona (15) con un rendimiento del 48%. En todos los ensayos efectuados se aisló como subproducto minoritario con rendimientos variables el carbinol 16, procedente del ataque del organolítico sobre el 2-acilindol 15 formado inicialmente.



El espectro infrarrojo del 2-acilindol **15** presenta bandas de absorción características a 1670 cm^{-1} y a 1370 y 1170 cm^{-1} , correspondientes al grupo carbonilo y al grupo sulfonilo, respectivamente, mientras que las señales más significativas de su espectro de ^1H -RMN son un cuadruplete y un triplete, debidos a los protones del grupo etilo, y un singulete a $\delta 8,4$ incluido en la compleja zona aromática, asignable al protón de la posición 6 del anillo de piridina.

Por otro lado, los datos espectroscópicos más destacables del carbinol **16** corresponden a su espectro infrarrojo que presenta una banda de absorción a 3300 cm^{-1} debida al grupo hidroxilo, mientras que no muestra absorción alguna correspondiente al grupo carbonilo en la zona de 1670 cm^{-1} .

Finalmente, la desprotección del nitrógeno indólico del 2-acilindol **15** se efectuó con excelentes rendimientos mediante hidrólisis básica con hidróxido sódico 2N a la temperatura de reflujo.

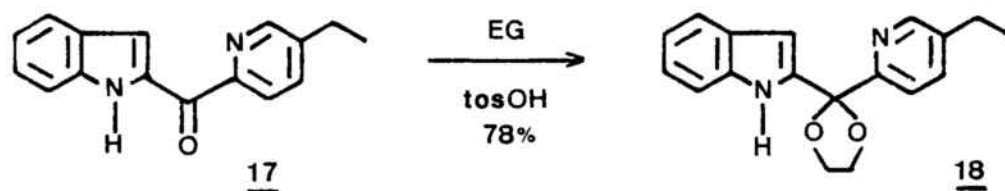


El espectro infrarrojo de 17 presenta dos absorciones a 3320 y 1625 cm^{-1} debidas al enlace N-H del indol y al grupo carbonilo 2-acilindólico, respectivamente, esta última a frecuencias considerablemente más bajas que la correspondiente al producto de partida 15. Por otro lado, su espectro de ^1H -RMN presenta las señales correspondientes al grupo etilo y una zona aromática compleja en la que se observa una señal diferenciada a δ 8,4 debida al protón de la posición 6 de la piridina.

3.1.2. Hidrogenación catalítica de la piridina 18. Preparación de la cis-piperidina 19

El método más comúnmente empleado para la conversión de piridinas en las correspondientes piperidinas es la hidrogenación catalítica efectuada por lo general en medio ácido, a presión atmosférica o bien a presiones superiores y en presencia de dióxido de platino como catalizador.³⁷

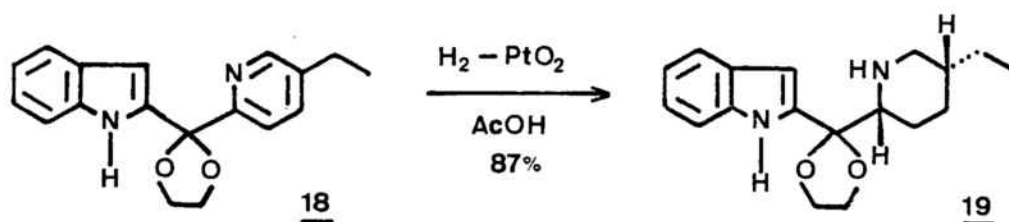
En nuestro caso, era de esperar que la reducción transcurriera de modo selectivo sobre el núcleo piridínico dada la resistencia de los anillos aromáticos π -excedentes como el indol a la reacción de hidrogenación.³⁸ No obstante, dado que los grupos carbonilo de cetona son susceptibles de reducción en las condiciones generales antes indicadas,³⁹ decidimos efectuar previamente la protección del grupo carbonilo del 2-acilindol 17 mediante la conversión en su correspondiente etilen acetal 18.



Así, la calefacción de una disolución bencénica de la cetona 17 y etilenglicol, en presencia de ácido p-toluensulfónico como catalizador, proporcionó el etilen acetal 18 con un 78% de rendimiento. El análisis de su espectro infrarrojo revela la

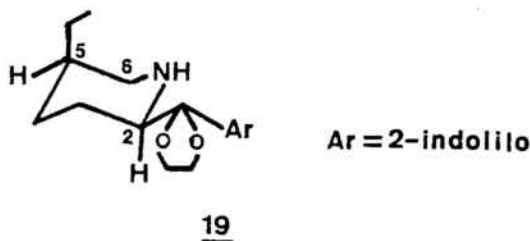
ausencia de señales en la zona de 1630 cm^{-1} , indicando claramente que la protección del grupo carbonilo ha tenido lugar. Su espectro de ^1H -RMN presenta un singulete a $\delta 4$, correspondiente a los protones del grupo etilen acetal, así como las señales debidas a los anillos de indol y de piridina, análogas a las del producto de partida.

La hidrogenación catalítica de la piridina 18 se efectuó en disolución de ácido acético glacial, a una presión de 50 psi y en presencia de dióxido de platino como catalizador, proporcionando la piperidina 19 con un 87% de rendimiento.



El análisis de su espectro de ^1H -RMN (60 MHz) permitió establecer claramente su constitución. En efecto, si se compara dicho espectro con el correspondiente a la piridina 18, se observa un aumento de la integración de las señales de la zona alifática y una disminución de la integración de la zona aromática, compatibles con la saturación del anillo piridínico. Por otro lado, se mantiene la señal debida a los protones del grupo etilen acetal que aparecen ahora como un multiplete centrado a $\delta 4$.

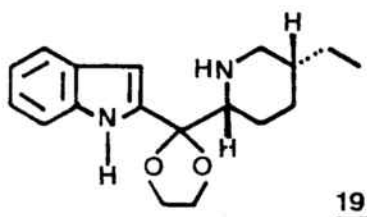
Los aspectos estereoquímicos de esta reacción merecen un comentario especial ya que con la saturación del anillo piridínico de 18 se crean dos centros quirales, siendo posible, *a priori*, la obtención de dos diastereómeros. No obstante, la hidrogenación transcurrió de manera estereoselectiva, aislándose como único producto el diastereómero *cis* 19 que se representa a continuación en su conformación más estable.



La anterior asignación estereoquímica se llevó a cabo a partir de los datos extraídos del espectro de ^1H -RMN (200 MHz). La relación cis entre los hidrógenos de las posiciones 2 y 5 del anillo piperidínico, que implica la disposición ecuatorial y axial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones, se dedujo a partir de la multiplicidad observada para la señal correspondiente al protón axial de la posición 6. Este protón aparece como doble doblete como consecuencia de un acoplamiento geminal ($J=12$ Hz) y un acoplamiento vecinal ($J=4$ Hz) con el protón ecuatorial de la posición 5, lo que establece claramente la disposición axial para el sustituyente etilo de la posición 5, únicamente compatible con la configuración relativa cis. Por otro lado, esta asignación está de acuerdo con la multiplicidad observada para las señales correspondientes al protón ecuatorial de la posición 6 y al protón axial de la posición 2 que aparecen como un multiplete centrado a $\delta 2,98$, resultado del solapamiento de dos dobles dobletes.

Finalmente, el espectro de ^{13}C -RMN (véase tabla 5) es perfectamente concordante con la estructura propuesta.

TABLA 5. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de la piperidina 19



CARBONO	DESPLAZAMIENTO
C-2 piperidina	64,45
C-3 "	23,32
C-4 "	27,32
C-5 "	34,89
C-6 "	49,41
CH ₂ etilo	21,59
CH ₃	12,05
CH ₂ acetal	64,87 y 65,34
C	107,94
C-2 Indol	135,93
C-3 "	100,60
C-3a "	127,75
C-4 "	120,54 ^a
C-5 "	119,49 ^a
C-6 "	121,82 ^a
C-7 "	111,23
C-7a "	137,61

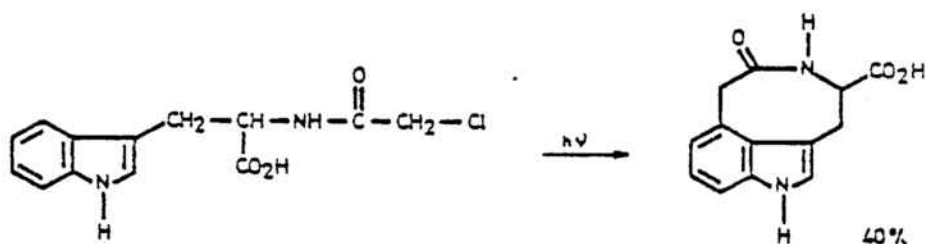
^aValores intercambiables

3.2. FOTOCICLACION DEL ETILEN ACETAL DE LA *cis*-1-CLOROACETIL-5-ETIL-2-PIPERIDIL 2-INDOLIL CETONA (20)

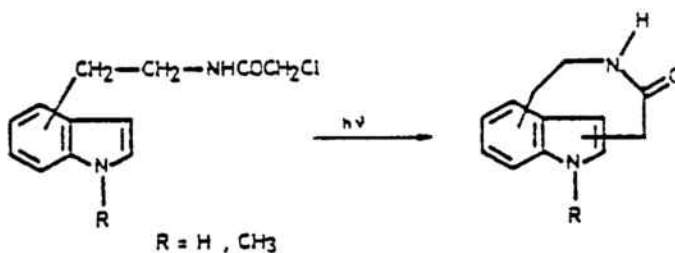
3.2.1. Precedentes

La fotociclación de cloroacetamidas sobre núcleos aromáticos ha recibido en los últimos años una atención considerable desde el punto de vista sintético, obteniéndose los mejores resultados en las alquilaciones intramoleculares sobre núcleos aromáticos activados conducentes a lactamas de tamaño medio.^{40,41}

En 1966, se describió⁴² el primer ejemplo de fotociclación de una cloroacetamida sobre el núcleo aromático del indol. En este caso, a partir de la cloroacetamida del triptófano se obtuvo una lactama de ocho miembros por ciclación sobre la posición 4 del indol.



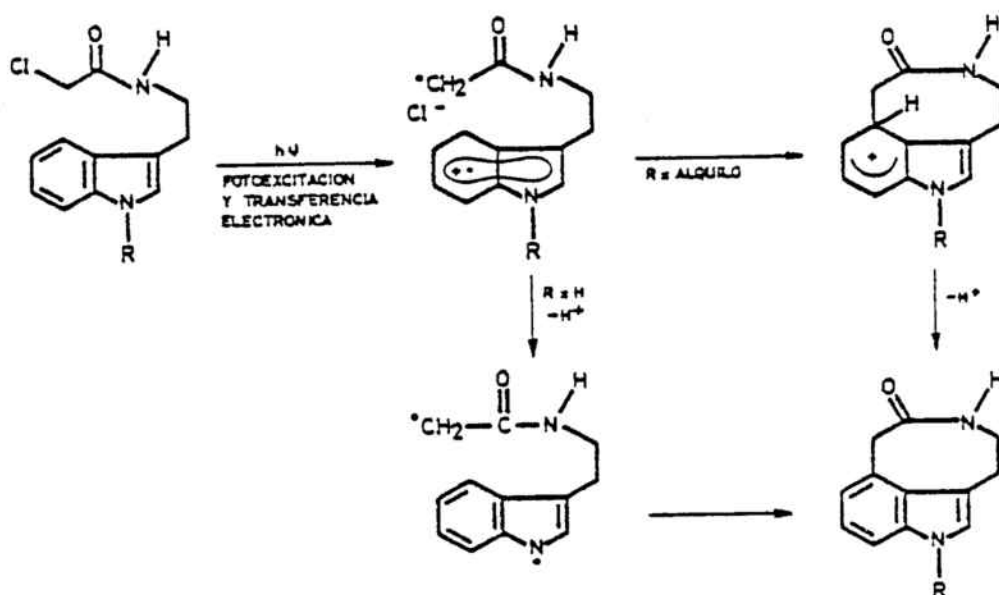
Con el objeto de estudiar la reactividad de cada una de las posiciones del indol frente a la fotociclación de cloroacetamidas, se prepararon los N-cloroacetilderivados de las siete posibles indoliletilaminas isómeras. Su irradiación condujo a los correspondientes azepinoindoles y azocinoindoles por ciclación sobre las posiciones "orto" y "peri" ($3 \rightarrow 4$ y $1 \rightarrow 7$), respectivamente.⁴³



Los resultados obtenidos permitieron establecer un orden de reactividad relativa para cada una de las siete posiciones del

anillo indólico. La posición 3 resultó ser la de mayor susceptibilidad frente a la fotociclación, seguida de las posiciones 4 y 6 que presentaron una reactividad similar. Las posiciones 2,7 y 5 fueron poco eficaces frente a este tipo de reacción, mientras que no se detectó ningún producto de fotociclación sobre la posición 1.

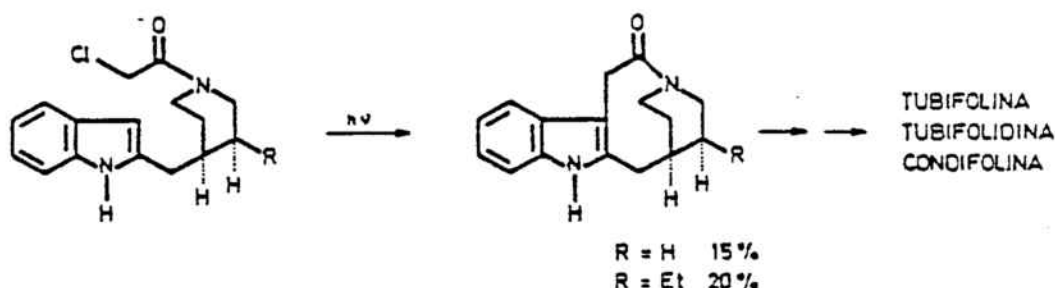
El mecanismo propuesto para la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol puede racionalizarse considerando las siguientes etapas. En primer lugar se produce la fotoexcitación del cromóforo del indol con transferencia electrónica intramolecular al cloroacetilo deficiente de electrones y formación de un catión birradical intermedio. Cuando el indol se encuentra N-alquilado, se produce el acoplamiento del radical metileno con el catión radical indolilo que conduce al producto de ciclación por pérdida de un protón. Cuando el nitrógeno indólico no se halla sustituido, como etapa previa a la de ciclación tiene lugar la pérdida del protón N-H, produciéndose el acoplamiento entre el radical indolilo neutro así formado y el radical metileno.



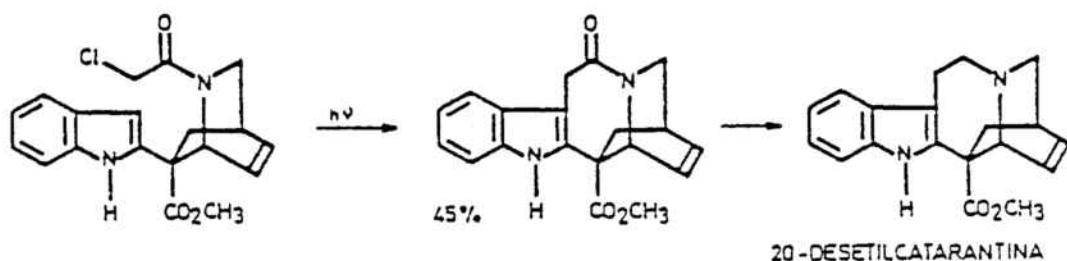
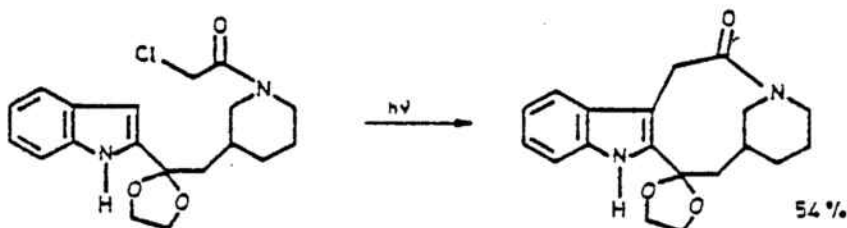
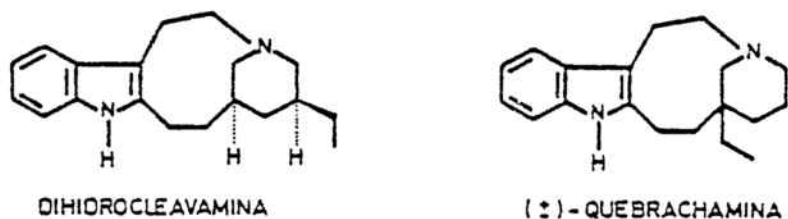
La mayor parte de los estudios realizados acerca de la fotociclación de cloroacetamidas sobre el indol se encuentra dentro del campo de la síntesis de alcaloides indólicos. Dado que la posición 3 del núcleo indólico es la posición más reactiva en la fotociclación, este método representa un procedimiento útil

para la introducción de los dos átomos de carbono triptamínicos en la síntesis de alcaloides indólicos.

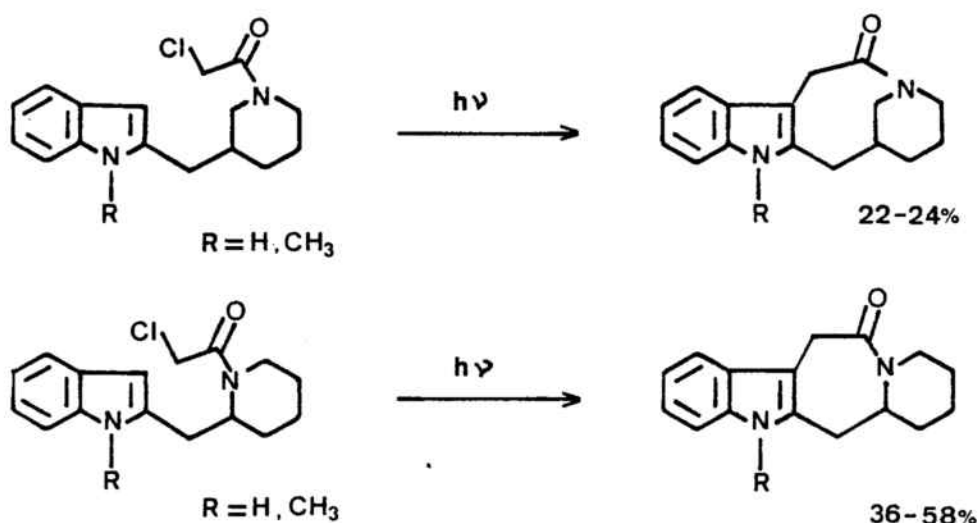
De este modo se ha preparado el sistema tetracíclico de la estemadenina,⁴⁴ precursor biogénico de diversos alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos, mediante el cierre del anillo central en las etapas finales de la síntesis por fotociclación sobre la posición 3 del indol de cloroacetamidas derivadas de 4-(2-indolilmetil)piperidinas.



Asimismo, la fotociclación de una cloroacetamida derivada de una 3-(2-indoliletil)piperidina adecuada constituye la etapa clave de la síntesis del esqueleto básico de los alcaloides indólicos quebrachamina y dihidrocleavamina,^{45,46} mientras que un proceso análogo se ha utilizado en la síntesis de la 20-dese-tilcatarantina,⁴⁷ alcaloide indólico del tipo Iboga.

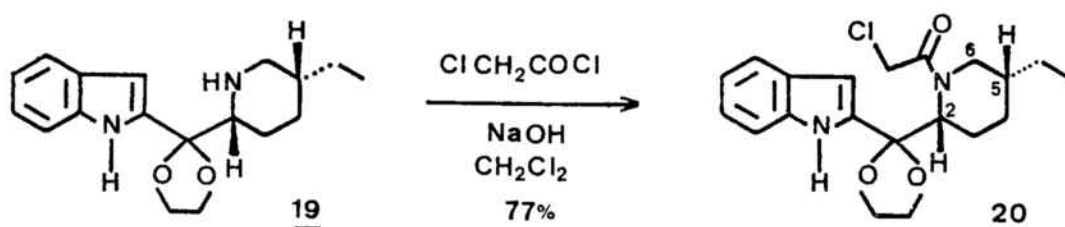


Independientemente del estudio de la fotociclación de cloroacetamidas en la síntesis de alcaloides indólicos, R. J. Sundberg⁴⁵ describió la preparación de diversas lactamas de ocho y siete miembros por irradiación fotoquímica de los *N*-cloroacetyl-derivados de una serie de 3- y 2-(2-indolilmetil)piperidinas, respectivamente. Cabe destacar que los productos obtenidos en el segundo caso poseen el esqueleto tetracíclico del alcaloide ngouniensina, lo que representa una aproximación sintética a la estructura de dicho alcaloide efectuada años antes de su aislamiento.

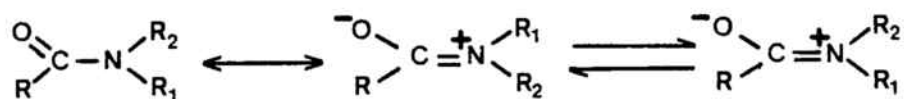


3.2.2. Preparación de la cloroacetamida 20. Aspectos configuracionales y conformacionales

La cloroacetamida 20, requerida para la reacción de fotociclación, se preparó por acilación de Schotten-Baumann de la *cis*-piperidina 19, mediante la acción del cloruro de cloroacetyl en presencia de una disolución acuosa de hidróxido sódico.

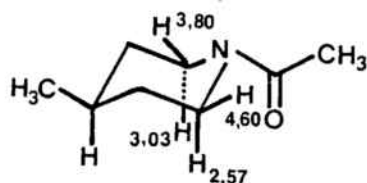


El espectro infrarrojo de 20 muestra las absorciones debidas al enlace N-H del indol y al grupo carbonilo de amida, a 3220 y 1620 cm^{-1} , respectivamente. Por otro lado, en el espectro de ^1H -RMN (200 MHz) se observa un desdoblamiento de señales, especialmente de las correspondientes a los protones de las posiciones 2 y 6 del anillo piperidínico, atribuible a la existencia de dos isómeros rotacionales⁴⁸ originados por el carácter parcial de doble enlace que posee el enlace C-N de las amidas.



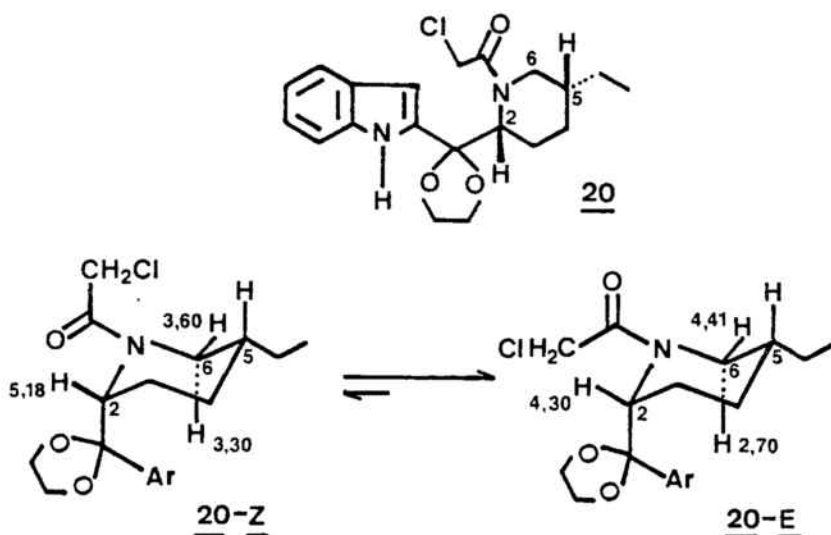
A temperatura ambiente, en la mayoría de amidas N,N-disustituidas, la barrera de rotación alrededor del enlace C-N impide la rápida interconversión de los isómeros rotacionales o rotámeros, traducándose este hecho en que el entorno magnético para un determinado protón situado sobre un átomo de carbono contiguo al nitrógeno es distinto según que el oxígeno carbonílico se halle en posición relativa syn o anti con respecto al mismo.⁴⁹

En el caso de amidas en las que los protones unidos a los átomos de carbono contiguos al nitrógeno no poseen libre giro, tal es el caso de las N-acilpiperidinas, los protones ecuatoriales unidos a los carbonos α del anillo de piperidina aparecen más desapantallados cuando se encuentran en disposición syn respecto al átomo de oxígeno carbonílico. Ello es debido al efecto de anisotropía magnética ejercido sobre dichos protones que se hallan rígidamente situados en el mismo plano de la amida. Sin embargo, los protones axiales, que se encuentran fuera del plano de la amida, aparecen más desapantallados cuando el oxígeno carbonílico se halla en disposición relativa anti.^{50,51}



En base a los anteriores datos fué posible la asignación de los protones de las posiciones 2 y 6 de la piperidina en el espectro de ^1H -RMN de la cloroacetamida 20.

En la figura adjunta se indican los valores de desplazamiento químico encontrados experimentalmente para los dos rotámeros E y Z. Para su representación se ha tenido en cuenta la previsible configuración relativa cis de los centros quirales de las posiciones 2 y 5 del anillo de piperidina que implica, en este caso, la disposición axial y ecuatorial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones. La diferente conformación del anillo de piperidina respecto a la del producto de partida, la piperidina cis 19, se debe a que los sustituyentes situados sobre el carbono α en N-acilpiperidinas se encuentran preferentemente en disposición axial con el fin de minimizar las interacciones estéricas con el grupo carbonilo de amida.^{51,52}



Tal como puede observarse, el protón ecuatorial de las posiciones 2 ó 6 del anillo piperidínico se encuentra más desapantallado en el rotámero en el que guarda una relación syn respecto al oxígeno carbonílico, mientras que en la misma situación el correspondiente protón axial de la posición 6 aparece a campos más altos. También es de destacar que la diferencia de desplazamientos químicos para las dos señales asignables a un mismo protón, originadas por la existencia de rotámeros, es menor para

los protones axiales (0,6 ppm) que para los ecuatoriales (0,8 ppm) debido a que el efecto de anisotropía magnética del grupo carbonilo sobre estos últimos es superior al encontrarse en su mismo plano.

Por otro lado, se apreció una diferente proporción relativa de ambos rotámeros, siendo E el mayoritario, a pesar de que es bien conocido que, en compuestos relacionados, el oxígeno carbonílico tiende a situarse preferentemente en disposición syn respecto al más voluminoso de los sustituyentes,⁵³ situación presente en el rotámero 20-Z. La mayor proporción del rotámero 20-E en el equilibrio puede interpretarse considerando las interacciones desfavorables existentes entre el grupo etilen acetal y el átomo de oxígeno carbonílico en el rotámero 20-Z.

A partir de la multiplicidad de las señales debidas a los protones de las posiciones 2 y 6 en cualquiera de los dos rotámeros fué posible confirmar la configuración relativa cis de los centros quirales de las posiciones 2 y 5 del anillo piperidínico de 20. Así, el protón axial de la posición 6 se observa como un triplete como consecuencia de un acoplamiento geminal ($J=12$ Hz) y un acoplamiento vecinal ($J=12$ Hz) con el protón axial de la posición 5, lo que establece claramente la disposición ecuatorial del sustituyente etilo. A su vez, el protón de la posición 2 aparece como un doblete ($J=5,4$ Hz) que confirma su disposición ecuatorial y, por tanto, la disposición axial para el sustituyente indolilmetilo de esta posición.

En el espectro de ^{13}C -RMN de la cloroacetamida 20 (véase tabla 6), también se observa el desdoblamiento de las señales para los dos rotámeros. La diferencia más notable se observa entre los carbonos contiguos al nitrógeno piperidínico y la asignación de las señales para cada uno de los rotámeros se efectuó en base a la diferente intensidad de absorción y utilizando el criterio que establece que los carbonos syn respecto al oxígeno carbonílico de amida se encuentran apantallados respecto a los correspondientes carbonos en anti.⁵⁴ Así, en el rotámero mayoritario 20-E, el carbono 6 de la piperidina se halla en disposición syn respecto al oxígeno carbonílico, mientras que el carbono 2 se encuentra en esta disposición en el rotámero 20-Z.

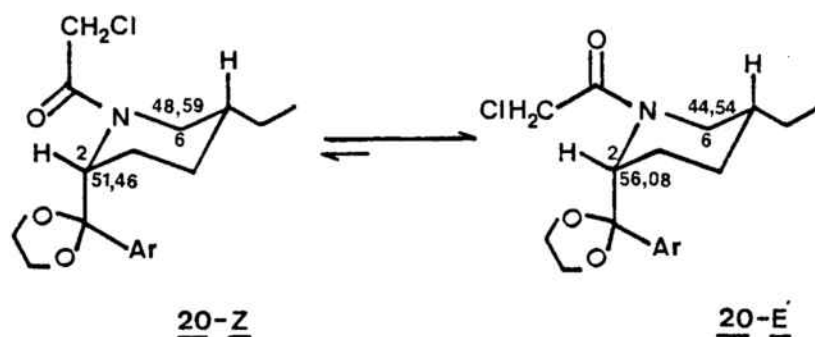
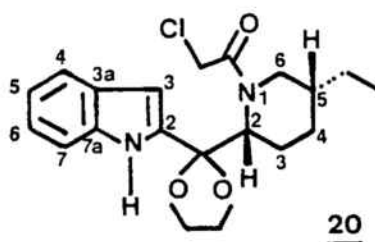


TABLA 6. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de la cloroacetamida 20

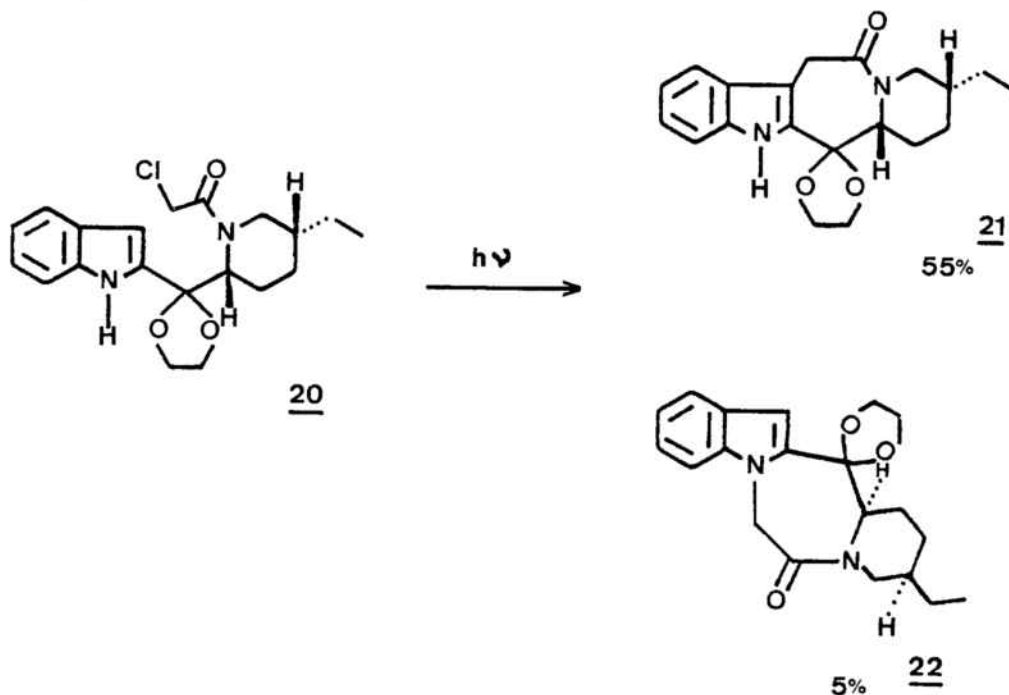


CARBONO	DESPLAZAMIENTO		CARBONO	DESPLAZAMIENTO	
	<u>20-E</u>	<u>20-Z</u>		<u>20-E</u>	<u>20-Z</u>
C-2 piperidina	56,08	51,46	CO	167,46	167,46
C-3 "	26,73 ^a	26,09 ^a	C-2 indol	136,51	136,51
C-4 "	25,37 ^a	26,46	C-3 "	100,59	100,32
C-5 "	36,79	37,94	C-3a "	127,47	127,47
C-6 "	44,54	48,59	C-4 "	120,19 ^b	120,00 ^b
CH ₃ etilo	10,82	10,82	C-5 "	119,18 ^b	118,95 ^b
CH ₂	24,45	23,44	C-6 "	121,52 ^b	121,24 ^b
CH ₂ -Cl	42,24	41,28	C-7 "	111,32	111,43
CH ₂	64,23	64,49	C-7a "	136,82	136,82
CH ₂ acetal	64,87	64,04			
C	109,59	109,59			

^{a,b}Valores intercambiables

3.2.3. Fotociclación de la cloroacetamida 20

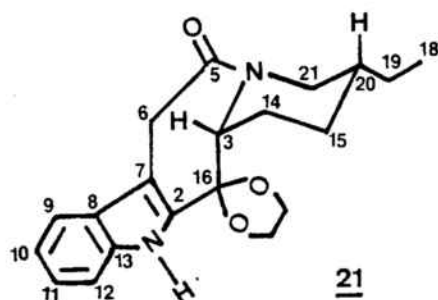
La fotociclación de la cloroacetamida 20 se efectuó por irradiación durante una hora de una disolución metanólica diluida (0,6 g/650 ml) en presencia de carbonato potásico con el fin de evitar la hidrólisis del grupo acetal. De esta forma se aisló, con un rendimiento aproximado del 55%, el compuesto tetracíclico deseado 21, acompañado de la lactama 22 (5%) como subproducto minoritario de la reacción. Cuando la irradiación se efectuó operando con disoluciones metanólicas más concentradas (1 g/100 ml), aumentó considerablemente el rendimiento de la lactama 22 (18%), produciéndose una disminución del correspondiente a la lactama 21 (35%).



El espectro infrarrojo de la lactama 21 presenta dos bandas de absorción características a 3210 y 1625 cm^{-1} , debidas al enlace N-H del indol y al grupo carbonilo de lactama, respectivamente. Por otro lado, si se compara su espectro de ^1H -RMN con el correspondiente a la cloroacetamida 20, se observa la desaparición de la señal correspondiente al protón de la posición 3 del indol, indicando con ello que la ciclación había tenido lugar

sobre esta posición.

La asignación estereoquímica de la lactama 21 se efectuó en base a la estereoquímica del producto de partida, la cloroacetamida cis 20, y se confirmó a partir del análisis del espectro de ^1H -RMN (200 MHz). La relación cis entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 20, que implica de nuevo la disposición axial y ecuatorial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones, se dedujo a partir de la multiplicidad observada para la señal correspondiente al protón axial de la posición 21. Este protón aparece como un triplete, cuya constante de acoplamiento ($J=12$ Hz) establece la disposición axial del protón de la posición 20 y, por tanto, la disposición ecuatorial del sustituyente etilo. En este caso, no puede utilizarse como criterio la multiplicidad de la señal debida al protón de la posición 3 puesto que se halla enmascarada bajo el multiplete atribuible al grupo etilen acetal.



Numeración biogenética

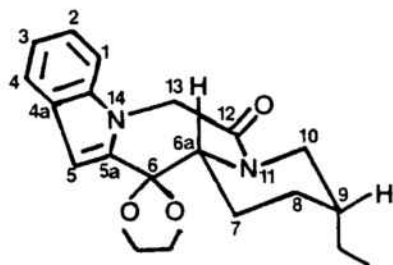
Por otro lado, el análisis de los datos espectroscópicos así como de los datos aportados por el análisis elemental de la lactama 22, subproducto de la reacción de fotociclación, permitió establecer que se trataba de un isómero constitucional de 21.

En el espectro infrarrojo de 22 cabe destacar la señal a 1630 cm^{-1} debida al grupo carbonilo de lactama así como la ausencia de la señal correspondiente al enlace N-H del indol. A su vez, su espectro de ^1H -RMN presenta las señales debidas al protón de la posición 3 del indol y al grupo metileno contiguo al nitrógeno indólico (posición 13) a $\delta 6,6$ y 5, respectivamente.

La multiplicidad de las señales correspondientes a los

protones de las posiciones 6a y 10 de nuevo es compatible con la configuración relativa cis de los centros quirales de las posiciones 6a y 9, lo que implica, en este caso, la disposición ecuatorial* y axial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones.

En efecto, el protón axial de la posición 10 aparece como un doble doblete, resultado de un acoplamiento geminal ($J=13,6$ Hz) y vecinal ($J=3,2$ Hz) con el protón ecuatorial de la posición 9, lo que establece la disposición axial del sustituyente etilo. Por otro lado, el protón de la posición 6a resuena como un doble doblete cuyas constantes de acoplamiento ($J=11$ y $2,4$ Hz) son concordantes con su disposición axial y, por tanto, con la disposición ecuatorial del sustituyente de esta posición.

**22**

Numeración sistemática

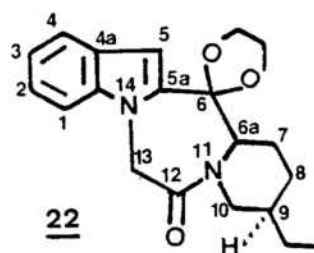
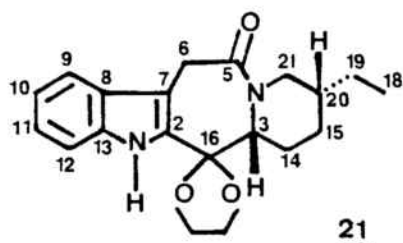
La comparación de los espectros de ^{13}C -RMN de las lactamas 22 y 21 (véase tabla 7) permitió confirmar la anterior asignación configuracional y conformacional de ambos isómeros. En efecto, el sustituyente etilo en disposición axial de 22 ejerce un efecto γ -apantallante sobre el carbono 7, mientras que el sustituyente axial de la posición 3 de 21 ejerce un efecto similar sobre el carbono 21. Por otro lado, se observa el mayor apantallamiento de los carbonos sustituidos del anillo piperidínico en el isómero en el que soportan un sustituyente axial (3 en 21 y 9 en 22).

La formación minoritaria de la lactama 22 en el curso de la

*La disposición ecuatorial del sustituyente de la posición 2 del anillo piperidínico de 22 es la contraria a la que cabría esperar para un sistema de N-acilpiperidina 2-sustituido.^{51,52}

reacción de fotociclación de la cloroacetamida 20 es el resultado de la ciclación sobre la posición 1 del núcleo indólico, proceso del que no existen precedentes en la literatura.

TABLA 7. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de las Lactamas 21 y 22



CARBONO	DESPLAZAMIENTO	CARBONO	DESPLAZAMIENTO
C-2	135,80	C-5a	135,59
C-3	58,94	C-6a	67,45
C-5	176,61	C-12	166,43
C-6	33,11	C-13	65,23
C-7	107,83 ^b	C-5	101,32
C-8	127,44	C-4a	127,03
C-9	120,00 ^c	C-4	121,09 ^c
C-10	118,96 ^c	C-3	120,09 ^c
C-11	123,50 ^c	C-2	122,48
C-12	112,24	C-1	109,29
C-13	137,00	C-14a	137,37
C-14	27,84 ^d	C-7	24,05
C-15	26,87 ^d	C-8	28,50
C-16	107,56 ^b	C-6	105,51
C-18	11,44	CH ₃	12,21
C-19	22,32	CH ₂ etilo	23,12
C-20	37,10	C-9	35,97
C-21	45,28	C-10	49,16
CH ₂ acetal	67,09 y 66,87	CH ₂ acetal	65,81

^aDebido a la distinta numeración de los compuestos 21 y 22, la ordenación de los átomos de carbono de 22 se ha realizado de forma que sean comparables los valores de desplazamiento de una misma línea.

^{b,c,d}Estos valores pueden intercambiarse

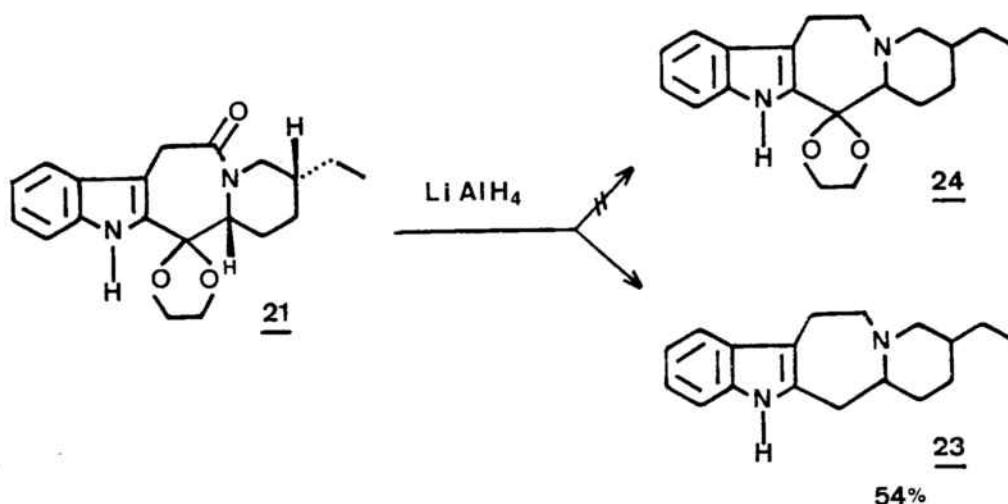
3.3. PREPARACION DE LAS CETONAS TETRACICLICAS 25 Y 26

3.3.1. Obtención de la cetona 25

De acuerdo con nuestro objetivo, la lactama 21, producto mayoritario de la fotociclación de la cloroacetamida 20, podía considerarse como un precursor de la cetona 25 mediante reducción del grupo carbonilo de amida e hidrólisis del etilen acetal.



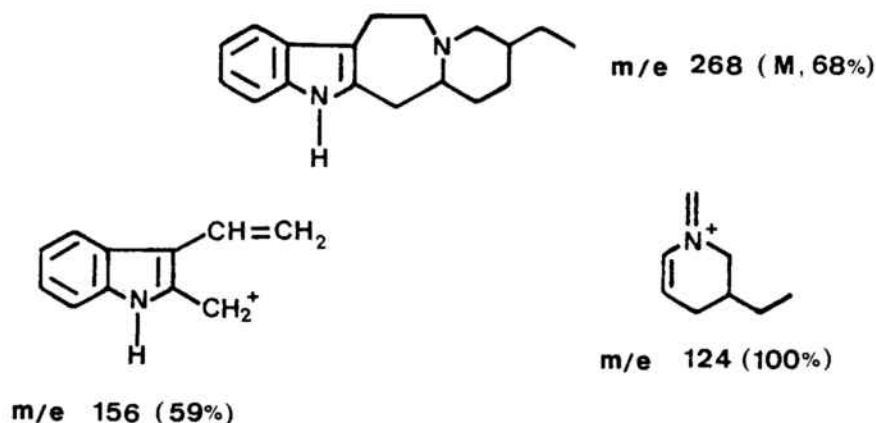
No obstante, cuando se ensayó la reducción de la lactama 21 con un exceso de hidruro de aluminio y litio a la temperatura de reflujo de tetrahydrofurano durante 24 horas, sorprendentemente no se obtuvo el aminoacetal deseado sino que en su lugar se aisló la desmetilennngouniensina (23) como único producto.



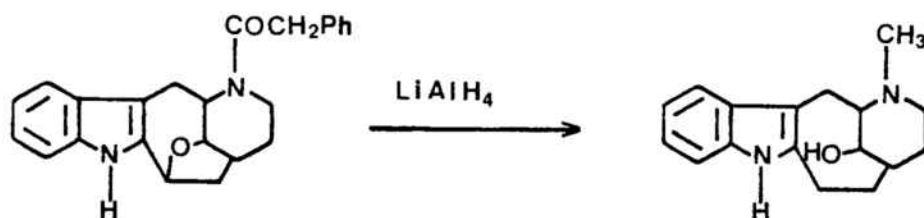
La estructura de 23 se estableció en base a sus datos espectroscópicos y a su análisis elemental. Así, en su espectro infrarrojo no se observan las absorciones correspondientes al grupo carbonilo ni al enlace C-O del grupo acetal, a 1630 y $\sim 1100 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Por otro lado, su espectro de ^1H -RMN

no presenta las señales características del grupo etilen acetal, a 4.

A continuación se esquematizan las fragmentaciones más significativas deducidas a partir del espectro de masas de la desmetilennngouniensina (23), similares a las descritas en la bibliografía,¹ para el producto natural, la ngouniensina.



La formación de la desmetilennngouniensina (23) a partir de la lactama 21 por la acción del hidruro de aluminio y litio puede interpretarse considerando la ruptura del enlace C-O del grupo acetal de manera simultánea a la reducción del grupo carbonilo de amida, proceso del que se conocen algunos precedentes. Así, en el contexto de la síntesis de estructuras relacionadas con los alcaloides indólicos del tipo sarpagina-vobasina⁵⁵ se ha observado una ruptura similar en los intentos de reducción de la amida representada.



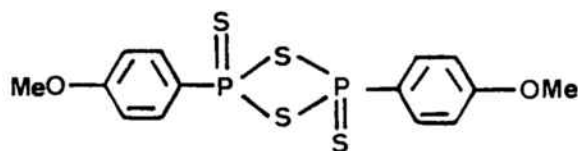
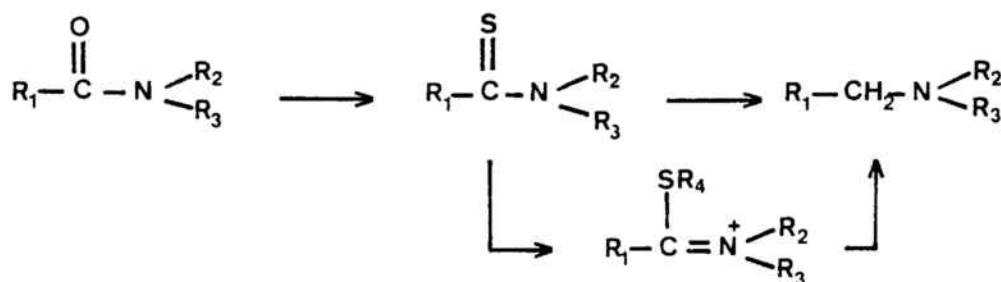
La ruptura de enlaces C-O contiguos a la posición 2 del anillo indólico se ha interpretado⁵⁶ a través de una secuencia de eliminación-adición iniciada con la pérdida del protón N-H del indol y que implica la participación de un 2-alkilidén-2H-indol como intermedio. Un mecanismo análogo se ha descrito para

la ruptura en las mismas condiciones de 3-indolilcarbinos⁵⁷ y 2- y 3-pirrolilcarbinos⁵⁸ no sustituidos sobre el átomo de nitrógeno.



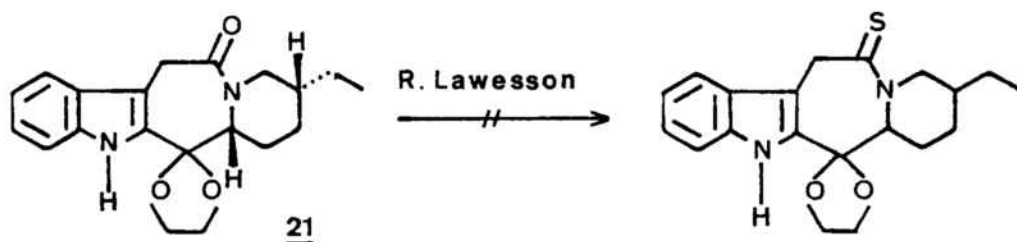
Cuando la reducción de la lactama 21 con hidruro de aluminio y litio se efectuó en condiciones más suaves, tampoco se obtuvo ningún resultado satisfactorio puesto que la reacción proporcionó mezclas complejas de productos que no pudieron separarse.

Con el objeto de lograr la reducción del grupo carbonilo de la lactama 21 sin afectar a la función acetal, decidimos ensayar un procedimiento más selectivo basado en la reducción a través de la correspondiente tiolactama. Es conocido que el tratamiento de amidas con pentasulfuro de fósforo o bien con el reactivo de Lawesson⁵⁹ proporciona tioamidas, compuestos que pueden reducirse directamente a aminas por la acción del níquel Raney.⁶⁰ Esta reducción también puede efectuarse de manera indirecta mediante la alquilación de la tioamida con tetrafluoroborato de trietiloxonio⁶¹ ó con yoduro de metilo⁶² seguida de tratamiento de la sal de alquilmercaptometileniminio formada con borohidruro⁶¹ ó cianoborohidruro sódico.⁶²

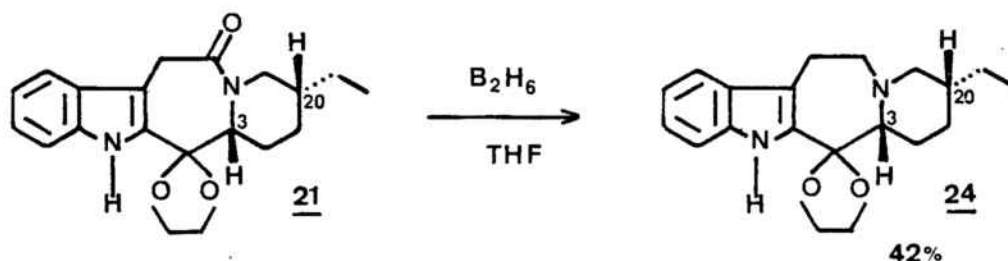


R. LAWESSON

En nuestro caso, la aplicación de este método de reducción no reportó ningún resultado positivo dado el fallo observado en la primera etapa del proceso. Cuando una disolución de la lactama 21 en benceno o tolueno a la temperatura de reflujo se trató con el reactivo de Lawesson, no se detectó en ningún caso la formación de la tiolactama deseada, aislándose el producto de partida inalterado o bien mezclas complejas de difícil identificación.



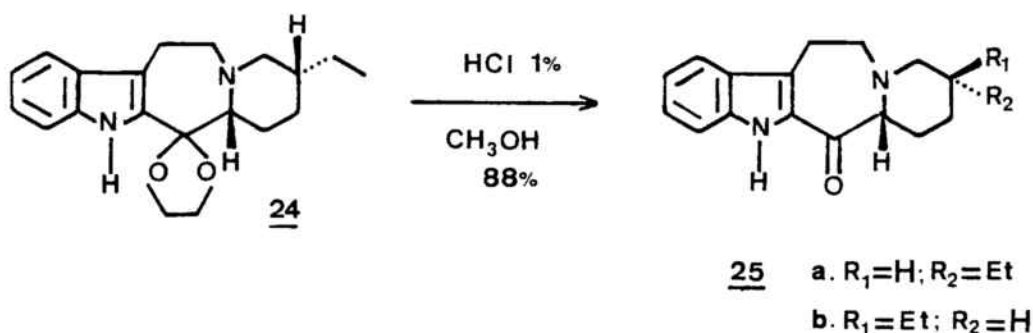
Finalmente, el aminoacetal deseado 24 se obtuvo con rendimientos moderados por calefacción prolongada de la lactama 21 en tetrahidrofurano en presencia de un exceso de diborano⁶³ como agente reductor.



En el espectro infrarrojo del aminoacetal 24 cabe destacar la ausencia de señales atribuibles al grupo carbonilo de lactama, mientras que en su espectro de ^1H -RMN se mantiene el multiplete característico del grupo etilen acetal, a δ 3,76-4,38. En este caso, la previsible configuración relativa cis de los centros quirales de las posiciones 3 y 20 no pudo confirmarse a partir del análisis del espectro de ^1H -RMN (200 MHz), dada la complejidad de las señales de la zona alifática del mismo.

Para la obtención de la aminocetona tetracíclica 25 únicamente restaba efectuar la hidrólisis del grupo etilen acetal presente en la amina 24. Ello se llevó a cabo de manera satisfactoria mediante el tratamiento de una disolución metanólica de 24 con ácido clorhídrico diluido. Se obtuvo así la cetona 25, con un

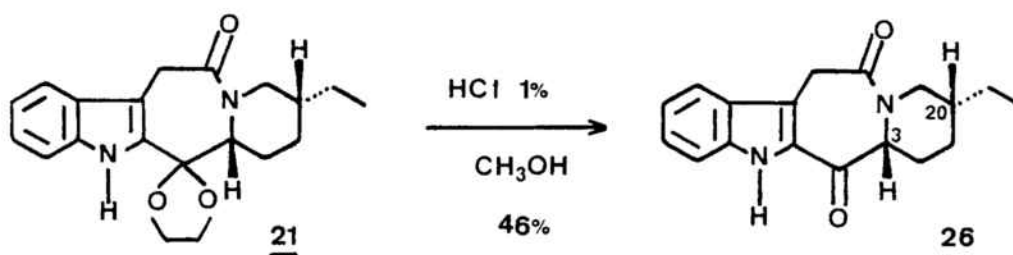
rendimiento del 88%, como una mezcla de diastereómeros cis-trans.



Las cetonas 25 resultaron idénticas en sus datos espectroscópicos y en su comportamiento cromatográfico a las descritas en el capítulo 4, obtenidas por un procedimiento alternativo. Allí se discute con detalle la epimerización en medio ácido y los aspectos estereoquímicos de estos compuestos, en especial de la cetona cis 25a, obtenida por cristalización fraccionada de la mezcla diastereomérica.

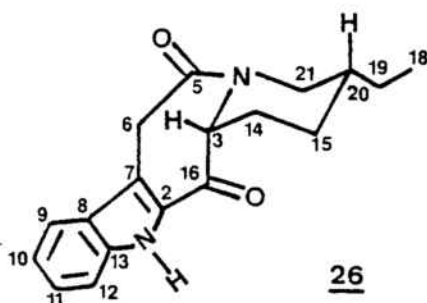
3.3.2. Obtención de la cetona 26

La cetolactama 26 se preparó fácilmente a partir de la lactama 21 por hidrólisis del grupo acetal. Así, operando de manera análoga a la descrita en el apartado anterior para la transformación del aminoacetal 24 en la cetona 25, a partir de la lactama 21 se obtuvo la cetolactama 26 con un rendimiento del 46%.



Su espectro infrarrojo presenta una banda ancha centrada a 1650 cm^{-1} , resultado de la absorción de los dos grupos carbonilo de la molécula. Por otro lado, el análisis de su espectro de ^1H -RMN (200 MHz) permitió la asignación de la configuración rela-

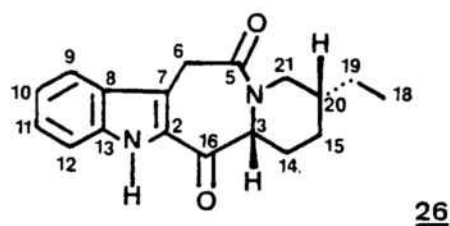
tiva cis de los centros quirales de las posiciones 3 y 20 así como de la conformación predominante del anillo piperidínico que implica, de manera análoga al producto de partida 21, la disposición axial y ecuatorial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones.



La disposición ecuatorial del sustituyente etilo se dedujo a partir de la multiplicidad del protón axial de la posición 21, que aparece como un doble doblete ($J=13,2$ y $11,2$ Hz), resultado de un acoplamiento geminal y vecinal con el protón de la posición 20. A su vez, el valor de la constante de acoplamiento para el doblete correspondiente al protón de la posición 3 ($J=5$ Hz) es concordante con la disposición axial del sustituyente acilo de esta posición. Merece destacarse el desapantallamiento ejercido por el grupo carbonilo de la posición 16 sobre el protón ecuatorial de la posición 14, que resuena a campos considerablemente más bajos ($\delta 2,45$) que en la lactama 21.

Finalmente, los datos extraídos del espectro de ^{13}C -RMN (véase tabla 8) permitieron confirmar la estructura de la cetona 26.

TABLA 8. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de la Cetolactama 26



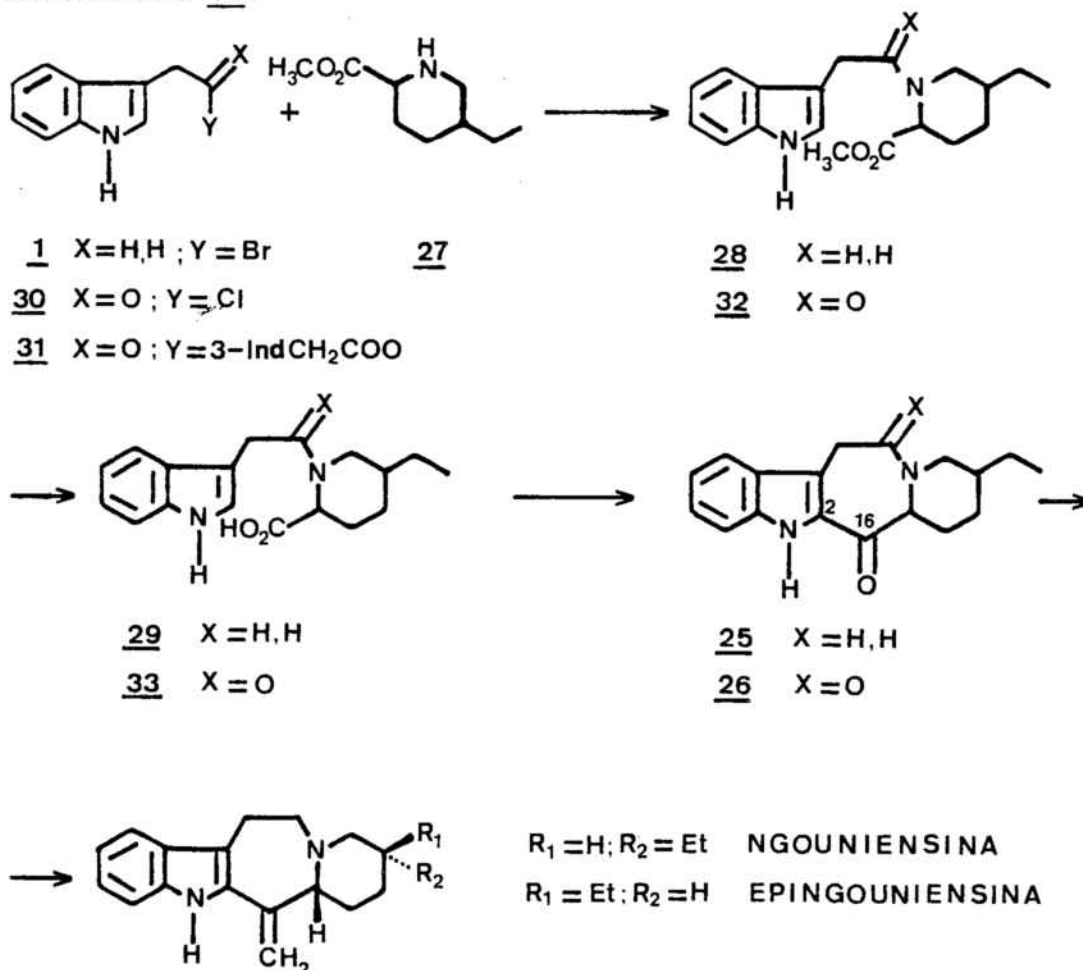
CARBONO	DESPLAZAMIENTO
C-2	130,90
C-3	58,51
C-5	172,63
C-6	36,65
C-7	119,43
C-8	126,64
C-9	121,05 ^a
C-10	121,05 ^a
C-11	127,33 ^a
C-12	112,35
C-13	136,90
C-14	26,90 ^b
C-15	26,71 ^b
C-16	187,48
C-18	11,10
C-19	22,98
C-20	34,85
C-21	46,53

^{a, b} Estos valores pueden intercambiarse

4. PREPARACION DE CETONAS TETRACICLICAS
PRECURSORAS DE LA NGOUNIENSINA.
CICLACION DE ACIDOS 1-(INDOLILETIL)-2-
PIPERIDINACARBOXILICOS

El segundo procedimiento que nos propusimos desarrollar para la preparación de las cetonas tetracíclicas 25 y 26, necesarias para su transformación posterior en el alcaloide ngouniensina, se basa en la formación del enlace entre los carbonos 2 y 16 mediante la ciclación electrófila de un ácido 1-(indoliletil)-2-piperidina-carboxílico adecuado, tal como 29 ó 33.

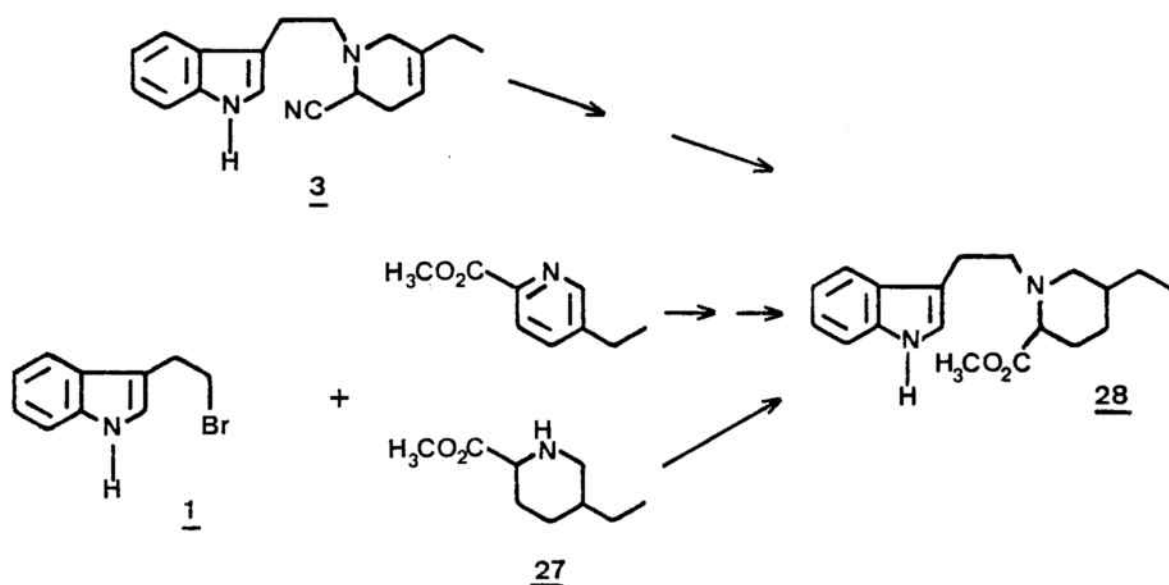
El aminoácido 29 se preparó por alquilación de la piperidina 27 con bromuro de triptofilo (1) seguida de saponificación del amioester 28 resultante. Por otro lado, el desarrollo de una secuencia similar iniciada con la acilación de la piperidina 27 con un derivado del ácido 3-indolacético (el cloruro 30 ó el anhídrido 31), permitió, tras la saponificación del amidoester 32, la síntesis del amidoácido 33.



4.1. PREPARACION DE LOS ACIDOS 1-(INDOLILETIL)-2-PIPERIDINA-CARBOXILICOS 29 Y 33

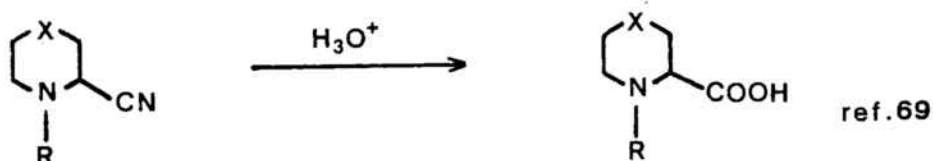
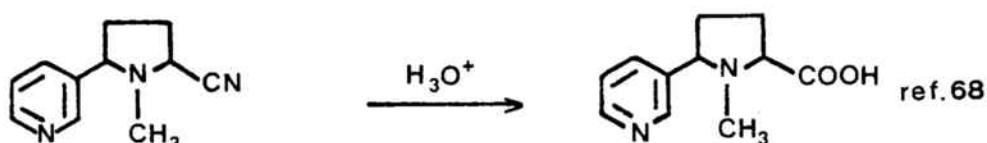
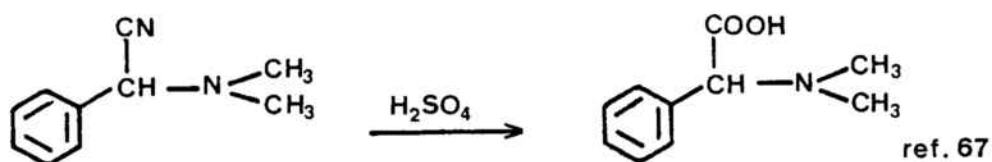
4.1.1. Obtención del aminoácido 29

La secuencia sintética planteada para la preparación de la cetona 25 requería disponer previamente del aminoéster 28. La síntesis de este compuesto podía abordarse a priori a través de dos procedimientos distintos a partir de compuestos fácilmente asequibles: a) por hidrólisis de la 2-cianotetrahidropiridina 3, que habíamos utilizado como intermedio en la preparación de la acetilpiperidina 10 (véase capítulo 2); y b) por alquilación del 5-etil-2-piridinacarboxilato de metilo ó de su correspondiente piperidina 27 con bromuro de triptofilo (1).

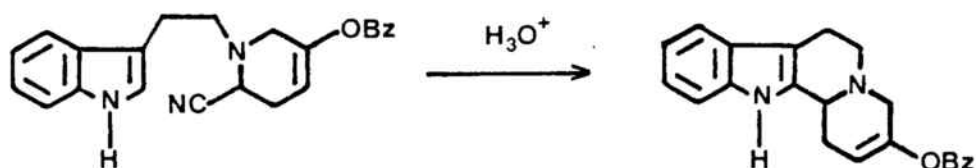


Aunque es conocido que los α -aminonitrilos cuyo grupo amino es primario o secundario se hidrolizan con facilidad a α -aminoácidos en medio ácido,⁶⁴ cuando el nitrógeno se halla trisustituido, tal es el caso de la 2-cianotetrahidropiridina 3, la pérdida de ión cianuro compite con la reacción de hidrólisis, pudiéndose aislar productos procedentes de la correspondiente sal de iminio.^{65,66} Con todo, se han descrito diversas transformaciones de α -aminonitrilos terciarios a α -aminoácidos que transcurren de

manera satisfactoria.⁶⁷⁻⁶⁹

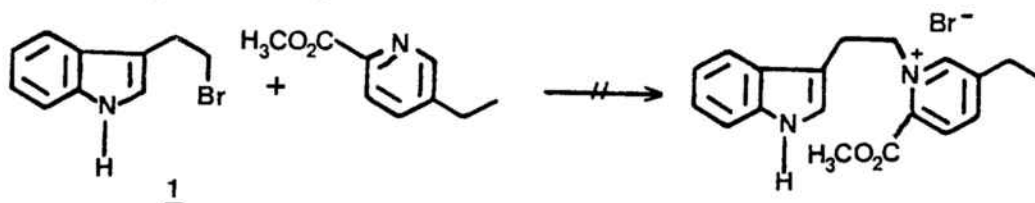


No obstante, esta reacción parece no ser compatible con la presencia de núcleos aromáticos activados como el indol, ya que las condiciones ácidas requeridas son similares a las descritas para la síntesis de sistemas de indolo[2,3-a]quinolizidina por ciclación de 2-ciano-1-(3-indoliletil)piperidinas⁷⁰ relacionadas con nuestra 2-cianopiperidina 3. En estas circunstancias el ataque del indol sobre la sal de iminio, en equilibrio con el α -aminonitrilo, es más rápido que el del agua sobre el grupo ciano. Por todo ello, renunciamos a desarrollar el procedimiento basado en la hidrólisis de la 2-cianotetrahidropiridina 3 para la preparación del aminoéster 28.

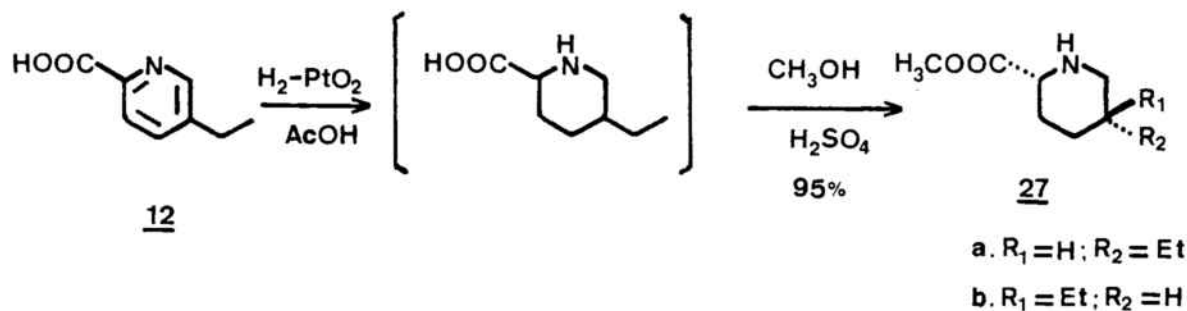


Por otro lado, la alquilación con bromuro de triptofilo del 5-etil-2-piridinacarboxilato de metilo, producto de la esterificación del aminoácido 12 cuya preparación hemos descrito en el apartado 3.1 de la Memoria, no condujo a la correspondiente sal de piridinio, recuperándose únicamente los productos de partida

inalterados. La dificultad observada en esta reacción puede interpretarse considerando el efecto atrayente de electrones que ejerce el sustituyente acilo de la posición 2 sobre el nitrógeno piridínico, disminuyendo su carácter nucleófilo.



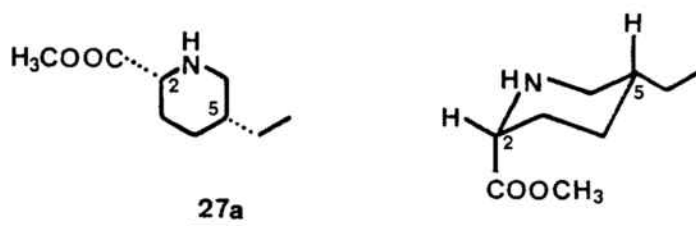
Finalmente, la síntesis del aminoéster 28 se abordó por alquilación con bromuro de triptofilo del 5-etil-2-piperidina-carboxilato de metilo (27), compuesto que a su vez se preparó a partir del ácido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12). Así, la hidrogenación catalítica del aminoácido 12 en el seno de ácido acético glacial, a la presión de 100 psi y en presencia de dióxido de platino, condujo al correspondiente producto de saturación del anillo piridínico,⁷¹ el cual, sin proceder a su aislamiento, se sometió a esterificación con metanol y ácido sulfúrico. De esta manera se obtuvo con excelente rendimiento (95%) la piperidina 27 como una mezcla de diastereómeros cis-trans en la que predominaba mayoritariamente el diastereómero cis 27a (proporción aproximada 10:1).



Las absorciones más significativas del espectro infrarrojo de las piperidinas 27 son las originadas por el grupo carbonilo de ester y el enlace N-H de la molécula, que aparecen a 1725 y 3310 cm^{-1} , respectivamente. Por otro lado, en su espectro de ^1H -RMN destacan un triplete y un singulete a δ 0,9 y 3,75, correspondientes a los protones de los metilos del grupo etilo y de la función ester, respectivamente.

El análisis detallado del espectro de ^1H -RMN (200 MHz) de la mezcla diastereomérica de las piperidinas 27 permitió la

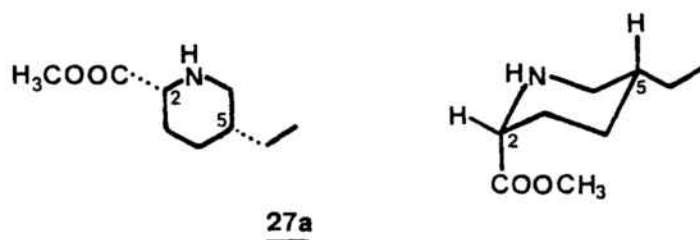
asignación de las señales correspondientes al diastereómero mayoritario cis 27a, posibilitando con ello su determinación configuracional y conformacional. En efecto, la disposición relativa cis de los hidrógenos de las posiciones 2 y 5 del anillo, que supone la disposición axial y ecuatorial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones, se dedujo a partir de la multiplicidad de los protones axial de la posición 6 y ecuatorial de la posición 2. El primero de ellos aparece como un doble doblete ($J=10$ y 11 Hz) mientras que el segundo resuena como un triplete cuya constante de acoplamiento (5Hz) establece su disposición ecuatorial y, por tanto, la disposición axial del grupo metoxycarbonilo.



El predominio de la conformación representada en la anterior figura puede interpretarse considerando no sólo la mayor tendencia del grupo etilo, con respecto al grupo metoxycarbonilo, para adoptar una disposición ecuatorial, sino también teniendo en cuenta un efecto anomérico^{72,73} similar al observado inicialmente en anillos de tetrahidropirano sustituidos en la posición 2 por un grupo hidroxilo o alcóxido y, más recientemente, en sistemas de 2-cianopiperidina²³ y 4-alkil-2-piperidinacarboxilato de etilo.⁷⁴

La anterior asignación estereoquímica de la piperidina 27a es concordante con los datos extraídos del espectro de ^{13}C -RMN (tabla 9).

TABLA 9. Valores de Desplazamiento Químico^a en el Espectro de ¹³C-RMN correspondientes a la Piperidina cis 27a

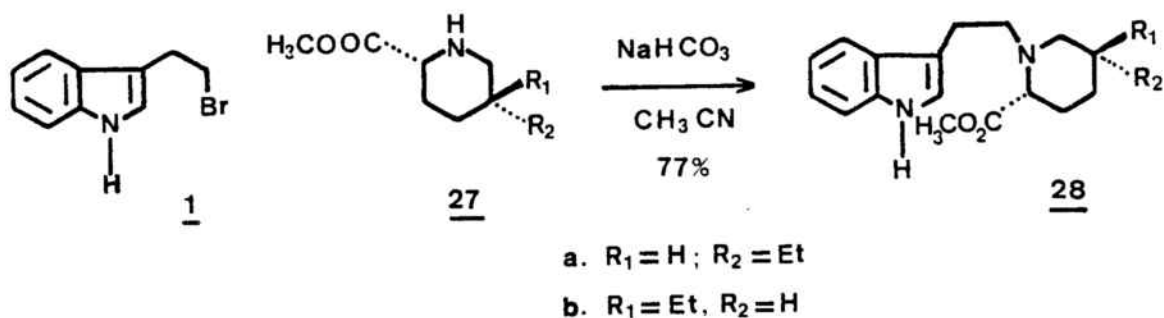


CARBONO	DESPLAZAMIENTO
C-2	56,33
C-3	28,01 ^b
C-4	26,57 ^b
C-5	37,11
C-6	49,82
CH ₃	11,42
CH ₂ etilo	26,21
OCH ₃	52,22
CO	174,59

^aDatos obtenidos a partir de la mezcla diastereomérica de las piperidinas 27.

^bEstos valores pueden intercambiarse

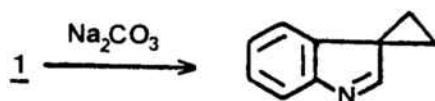
La reacción del bromuro de triptofilo (1) con la mezcla diastereomérica de las piperidinas 27 en el seno de acetonitrilo en presencia de bicarbonato sódico,* proporcionó, con un rendimiento del 77%, el aminoéster 28, de nuevo como una mezcla de diastereómeros cis-trans, 28a y 28b, en la que predominaba el diastereómero cis 28a. Ambos compuestos pudieron separarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice.



La configuración relativa de los centros quirales de las posiciones 2 y 5 del anillo piperidínico de los aminoésteres cis 28a y trans 28b, deducida a partir de los datos espectroscópicos, supone que ambos isómeros se encuentran predominantemente en las conformaciones que se representan a continuación.



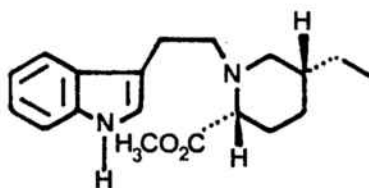
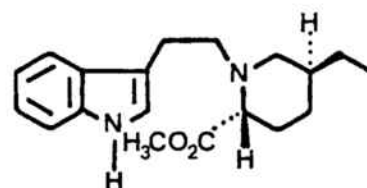
*El uso de bases más fuertes como el carbonato sódico disminuye drásticamente el rendimiento de este tipo de alquilaciones ya que el bromuro de triptofilo evoluciona a través de una sustitución nucleófila intramolecular para dar una espiro[ciclopropano-1,3'-indolenina].⁷⁵



En los espectros de ^1H -RMN (200 MHz) el protón de la posición 2 de 28a resuena a δ 3,64 como una señal enmascarada por el singlete debido al grupo O-metilo, mientras que el protón de la misma posición de 28b resuena como un doble doblete ($J=11$ y 3 Hz) a δ 3,32. El distinto desplazamiento químico observado para estas señales así como los anteriores valores de las constantes de acoplamiento son consistentes con la disposición axial y ecuatorial, respectivamente, para el sustituyente metoxicarbonilo.

Las diferencias más notables entre ambos isómeros se observan en los espectros de ^{13}C -RMN (tabla 10), especialmente en el valor del desplazamiento químico del carbono piperidínico de la posición 2 (δ 60,4 en 28a y δ 67,00 en 28b), más apantallado en el isómero que soporta un sustituyente en disposición axial. Adicionalmente, el grupo metoxicarbonilo en disposición axial de 28a ejerce un efecto σ -apantallante⁷⁶ sobre el carbono 6, que resuena a $\sim\delta$ 4 ppm más apantallado que en 28b.

TABLA 10. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN de los Aminoesteres 28

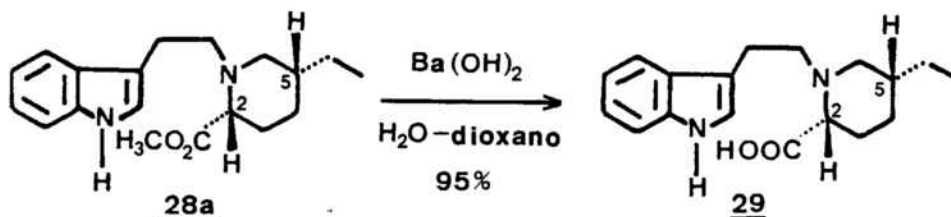
28a28b

CARBONO	DESPLAZAMIENTO	DESPLAZAMIENTO
C-2 piperidina	60,0	67,00
C-3 "	27,0 ^a	29,99 ^a
C-4 "	27,8 ^a	30,07 ^a
C-5 "	37,4	37,28
C-6 "	53,2	57,45 ^b
CH ₂ etilo	26,6	27,24
CH ₃	11,4	11,33
OCH ₃	50,6	51,92
CO	173,2	174,67
CH ₂ N	56,2	57,80 ^b
CH ₂ -indol	24,0	22,02
C-2 indol	122,0	121,87
C-3 "	114,0	114,04
C-3a "	127,2	127,46
C-4 "	118,4 ^c	118,75 ^c
C-5 "	121,6 ^c	121,59 ^c
C-6 "	119,2 ^c	119,15 ^c
C-7 "	110,4	111,14
C-7a "	136,0	136,28

a,b,c Estos valores pueden intercambiarse

La saponificación de la función ester se efectuó por tratamiento de una disolución en dioxano del aminoéster cis 28a con una suspensión acuosa de hidróxido bórico, aislándose el aminoácido cis 29 resultante por evaporación del disolvente, previa precipitación de las sales de bario en forma de carbonato.

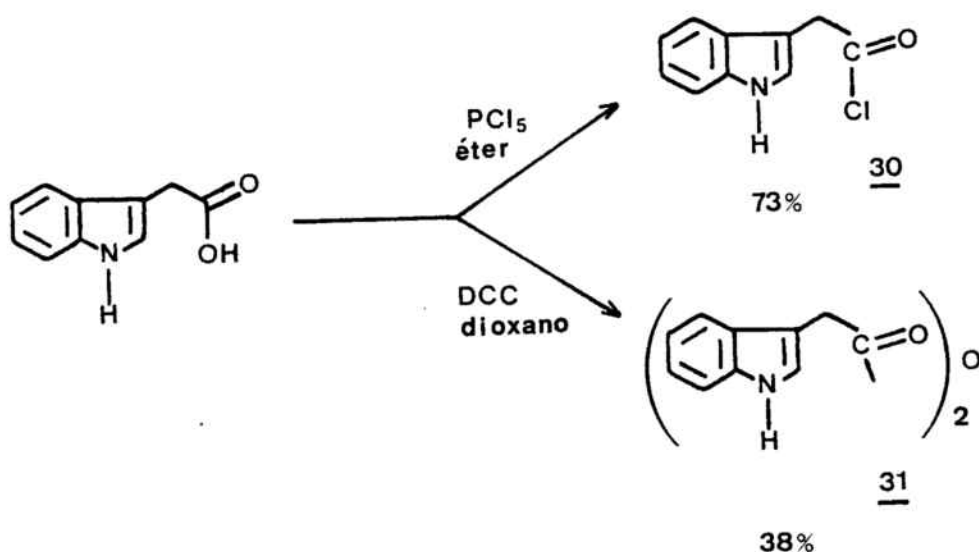
Si bien el aminoácido 29 no se purificó especialmente para ser utilizado en la siguiente reacción, la configuración relativa cis de sus centros quirales pudo determinarse mediante un procedimiento indirecto. Cuando una muestra de 29 se sometió a reesterificación en condiciones neutras con un exceso de diazometano en metanol se obtuvo el aminoéster cis 28a, lo que indicaba que en las condiciones de la saponificación no se producía la epimerización del centro quiral vecino al grupo carbonilo.



4.1.2. Obtención del amidoácido 33

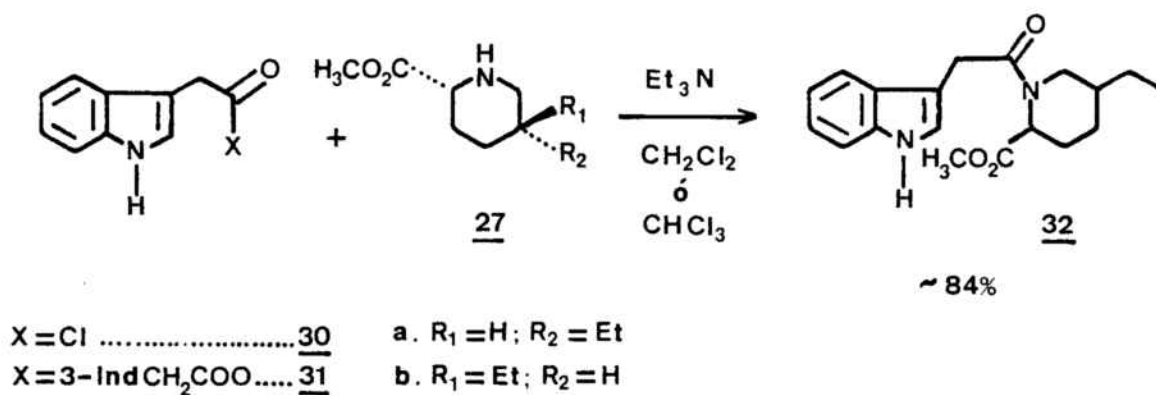
La síntesis del amidoácido 33, precursor de la cetona tetracíclica 26, exigía la preparación previa de un derivado del ácido 3-indolacético apto para efectuar la acilación de la piperidina 27. Para ello centramos nuestra atención en el cloruro de 3-indolilacetilo⁷⁷ (30) y en el anhídrido del ácido 3-indolacético⁷⁸ (31).

El cloruro 30 se preparó⁷⁷ con un rendimiento del 73% mediante tratamiento del ácido correspondiente con pentacloruro de fósforo en disolución etérea. La reacción resultó, en ocasiones, difícil de reproducir dada la tendencia de 30 a experimentar hidrólisis o bien polimerización. Por otro lado, el tratamiento del ácido 3-indolacético con dicitclohexilcarbodiimida en disolución de dioxano⁷⁸ proporcionó, con un 38% de rendimiento, el anhídrido 31, compuesto que demostró ser más estable y más fácilmente manipulable que el cloruro 30.



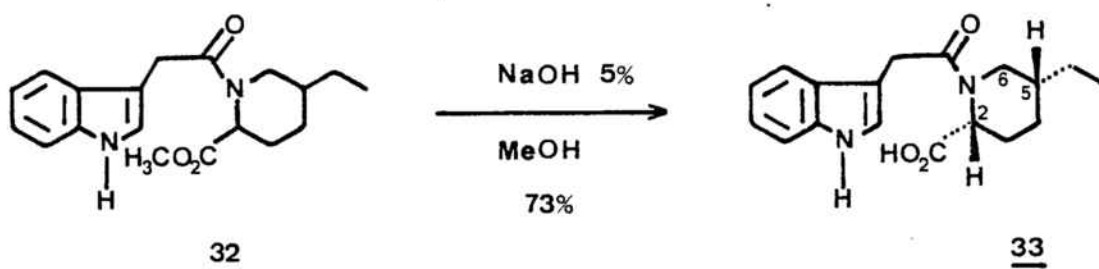
La condensación entre el cloruro de ácido **30** o el anhídrido **31** y la mezcla diastereomérica de piperidinas **27** se efectuó en disolución de cloroformo o de cloruro de metileno anhidro, en presencia de trietilamina como base. Se obtuvo así, con rendimientos del orden del 84%, el 5-etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidina carboxilato de metilo (**32**) probablemente como una mezcla diastereomérica que no se estudió desde el punto de vista estereoquímico.

Es importante destacar que la acilación de las piperidinas **27** con el cloruro **30** en condiciones de Schotten-Baumann, utilizando un sistema bifásico de cloruro de metileno-hidróxido sódico 1N, transcurrió con un rendimiento inferior (68%), debido probablemente a la hidrólisis parcial del cloruro de ácido.



En el espectro infrarrojo del amidoester 32 se observan, como señales más significativas, las absorciones debidas a los grupos carbonilo de ester y amida, a 1730 y 1625 cm^{-1} , respectivamente. Su espectro de ^1H -RMN (60 MHz) presenta dos singuletes a $\delta 3,5$ y $3,7$, debidos al grupo O-metilo y al metileno contiguo al indol, respectivamente, y una señal ancha a $\delta 5,35$, atribuible al protón de la posición 2 del anillo piperidínico.

Finalmente, el tratamiento de una disolución metanólica del amidoester 32 con hidróxido sódico al 5% consiguió la hidrólisis selectiva de la función ester, aislándose el amidoácido cis 33 con un rendimiento del 73%. La obtención de un único distereómero a partir de la mezcla diastereomérica de las piperidinas 27 pone de manifiesto que en las condiciones básicas de la acilación y/o de la saponificación se produce la epimerización del centro quiral vecino al carbonilo para dar el isómero cis, más estable puesto que permite la disposición ecuatorial del sustituyente etilo y la disposición axial del grupo carboxilo.*

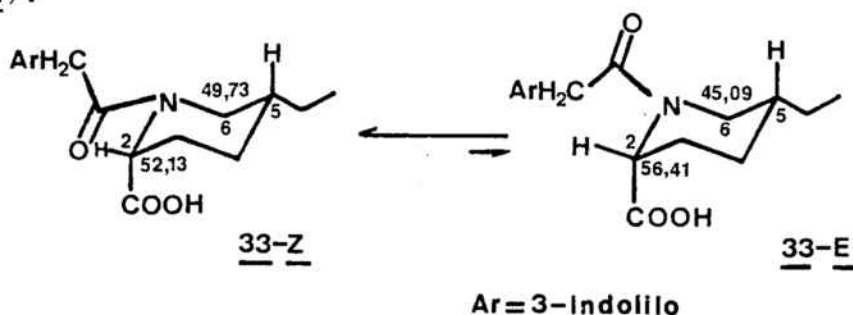


La configuración relativa cis del amidoácido 33 resultó evidente a partir del valor de las constantes de acoplamiento observadas para el protón de la posición 2 del anillo piperidínico ($\delta 5,14$, d, $J=4$ Hz) y el protón axial de la posición 6 ($\delta 2,70$, t, $J=12$ Hz) en el espectro de ^1H -RMN (200 MHz), concordante con la disposición axial y ecuatorial, respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones.

*De nuevo se ilustra la tendencia de los sustituyentes de la posición 2 de N-acilpiperidinas a adoptar una disposición axial.^{51,52}

En dicho espectro de RMN se observa, al igual que en el correspondiente a la cloroacetamida 20 descrita en el apartado 3.2.2, el desdoblamiento de las señales atribuido a la existencia de dos rotámeros originados por el carácter parcial de doble enlace que posee el enlace C-N de la función amida. No obstante, en este caso sólo fué posible la asignación de las señales originadas por el rotámero mayoritario.

En cambio, a partir del análisis del espectro de ^{13}C -RMN (tabla 11) de 33 si fué posible efectuar la asignación parcial de ambos rotámeros y determinar el predominio del rotámero Z (disposición syn del oxígeno carbonílico respecto al más voluminoso de los sustituyentes) en el equilibrio, tal como es habitual en este tipo de compuestos⁵³ y al contrario de lo que sucede en la cloroacetamida 20. Así, se observa el apantallamiento de los carbonos contiguos al nitrógeno piperidínico en el rotámero en el que guardan una relación syn con respecto al oxígeno carbonílico (C-2 en 33-Z y C-6 en 33-E), mientras que los mismos carbonos aparecen más desapantallados en el rotámero en el que presentan una relación anti con dicho heteroátomo (C-2 en 33-E y C-6 en 33-Z).⁵⁴



Asimismo, el espectro infrarrojo del amidoácido 33 registrado en bromuro potásico presenta las bandas debidas a los grupos carbonilo de ácido carboxílico y de amida, a 1720 y 1580 cm^{-1} respectivamente. La baja frecuencia de absorción de este grupo puede atribuirse a su participación en un puente de hidrógeno intramolecular con el hidrógeno del grupo carboxilo, únicamente posible en el rotámero 33-Z.

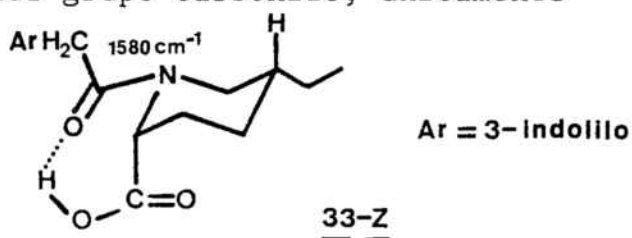
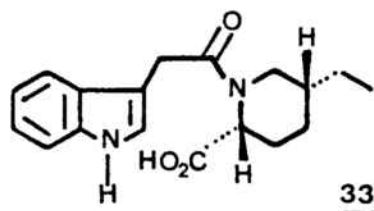


TABLA 11. Valores de Desplazamiento Químico en el Espectro de ^{13}C -RMN del Amidoácido cis 33



CARBONO	DESPLAZAMIENTO	
	33-Z	33-E
C-2 piperidina	52,13	56,41
C-3 "	26,69 ^a	27,19 ^a
C-4 "	27,59 ^a	27,27 ^a
C-5 "	37,98	37,28
C-6 "	49,73	45,09
CH ₃ etilo	10,90	11,04
CH ₂ etilo	26,63	27,08
CH ₂ -CO	31,73	31,98
C-2 indol	123,00	
C-3 "	108,14	
C-3a "	127,13	
C-4 "	118,38 ^b	
C-5 "	119,30 ^b	
C-6 "	121,94 ^b	
C-7 "	111,53	
C-7a "	136,53	
CO	172,71	
	173,51	

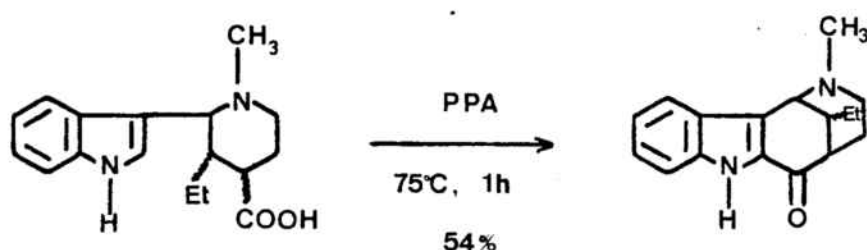
^{a,b}Estos valores pueden intercambiarse

4.2. SINTESIS DE LAS CETONAS TETRACICLICAS 25 Y 26

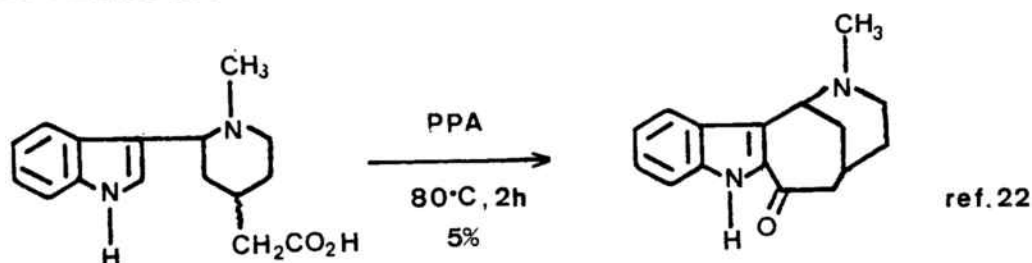
4.2.1. Ciclación de los ácidos 29 y 33

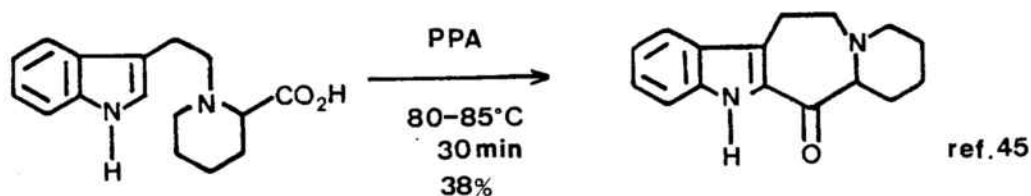
La ciclación de ácidos carboxílicos sobre la posición 2 del núcleo indólico constituye una reacción frecuentemente empleada para la preparación de sistemas 2-acilindólicos, siendo el ácido polifosfórico el agente más utilizado para estos fines. El tamaño del anillo formado oscila entre cinco y nueve miembros y los rendimientos obtenidos así como la temperatura y tiempos de reacción son variables.⁷⁹

La reacción ha sido objeto de una atención considerable en el campo de la síntesis de alcaloides indólicos. Así, la ciclación de ácidos 2-(3-indolil)-4-piperidinacarboxílicos ha permitido la formación del anillo C de seis miembros de la dasicarpidona⁸⁰ y diversas estructuras relacionadas.^{21,22}

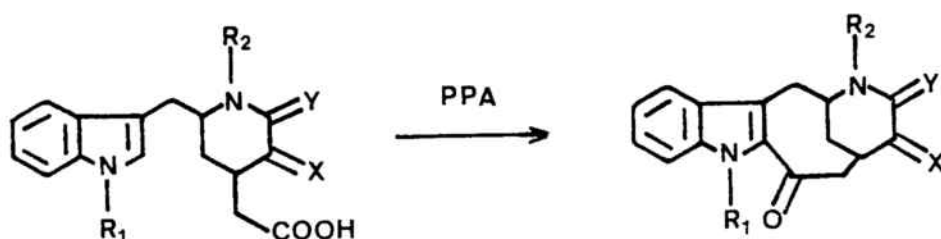


La síntesis de los esqueletos tetracíclicos fundamentales de los alcaloides ervitsina²² y ngouniensina⁴⁵ a partir de ácidos 2-(3-indolil)-4-piperidinaacéticos y 1-(3-indoliletil)-2-piperidinacarboxílicos, respectivamente, ilustra la formación de anillos de siete miembros.



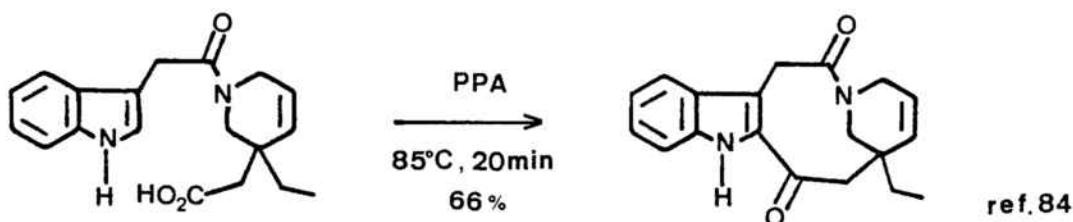
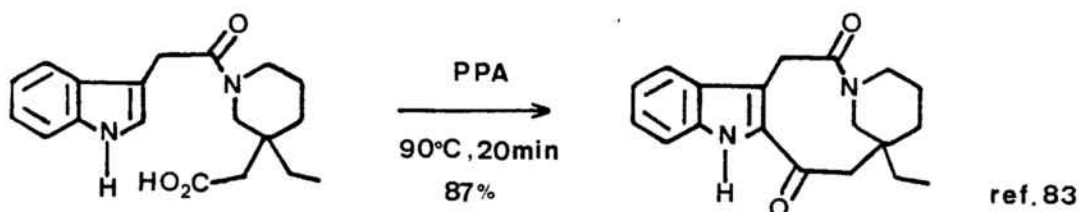


Asimismo, la formación del anillo central de ocho miembros de diversos análogos estructurales de la vobasina^{81,82} se ha llevado a cabo utilizando la ciclación de ácidos 2-(3-indolilmetil)-4-piperidinaacéticos.

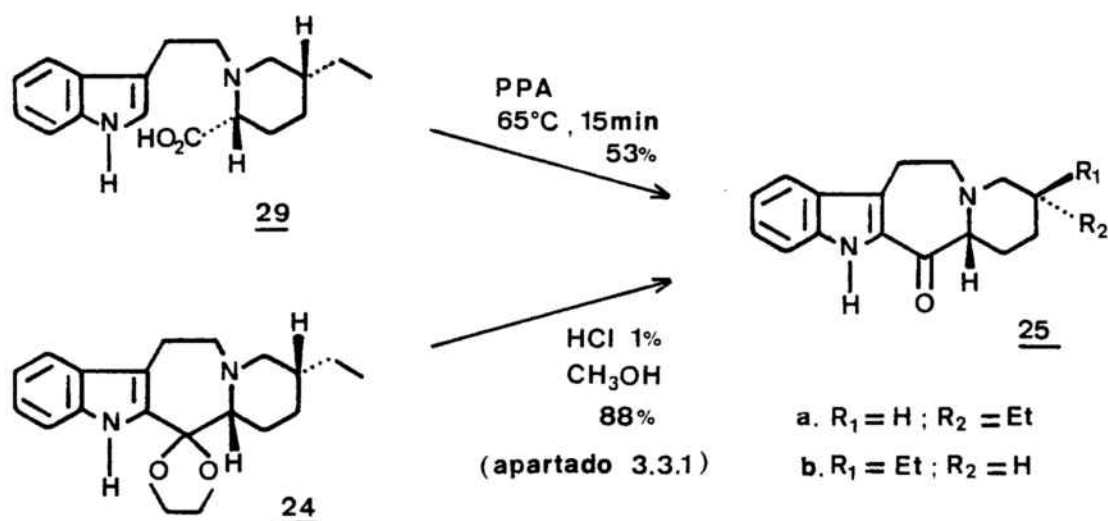


R ₁	R ₂	X	Y	%	Condiciones	
H	CH ₂ C ₆ H ₅	H,H	O	12	100°C, 30min	ref. 81
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H,H	O	57	" "	"
CH ₃	H	H,H	O	15	" "	"
H	CH ₃	=CH-CH ₃	H,H	8	75°C, 3h	ref 82

Por último, cabe destacar los excelentes rendimientos obtenidos en la ciclación de ácidos 1-(3-indoliletil)-3-piperidinaacéticos para dar anillos de nueve miembros, en el contexto de la síntesis de la quebrachamina⁸³ y tabersonina.⁸⁴



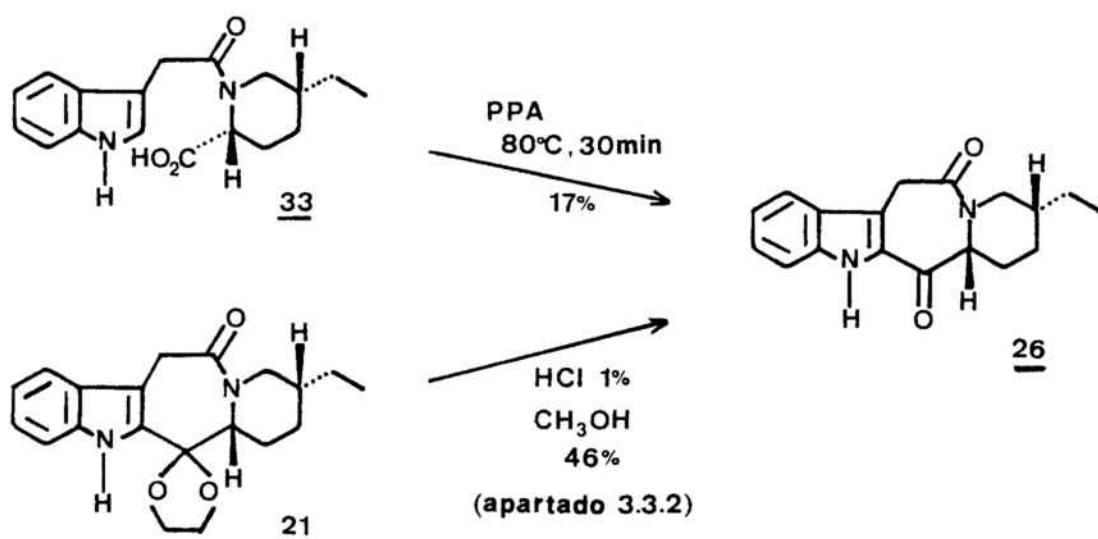
En nuestro caso, la ciclación del aminoácido cis 29 con un exceso de ácido polifosfórico se efectuó a la temperatura de 65°C durante quince minutos,* proporcionando, con un rendimiento del 53%, la cetona 25 como una mezcla prácticamente equimolecular de los diastereómeros cis 25a y trans 25b.



La formación de mezclas diastereoméricas de la cetona 25 tanto por hidrólisis del aminoacetal cis 24 (véase apartado 3.3.1) como por ciclación del aminoácido cis 29 es una consecuencia de la epimerización del centro quiral vecino al grupo carbonilo en el medio ácido de ambas reacciones.

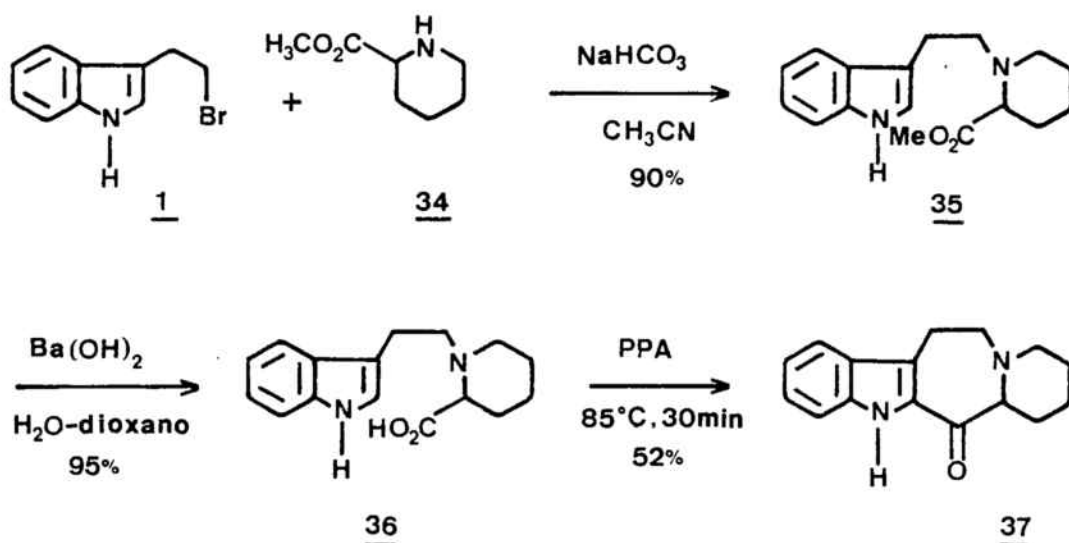
Por otro lado, la ciclación del amidoácido cis 33 precisó condiciones de ciclación ligeramente más energéticas (80°C durante treinta minutos) y, en ningún caso, el rendimiento superó el 17%. La cetona cis 26 obtenida resultó idéntica a la que se describe en el apartado 3.3.2, preparada por hidrólisis del amidoacetal tetracíclico cis 21. En este caso, la ausencia de epimerización del centro quiral vecino al grupo carbonilo pone de manifiesto la mayor estabilidad de la configuración relativa cis en sistemas de N-acilpiperidina 2,5-disustituidas.

* Cuando se operó en condiciones de ciclación más energéticas únicamente se aisló un material polimérico.



Con el objeto de disponer de un modelo simplificado que permitiera la comparación de los datos espectroscópicos de las cetonas 25 así como la realización, en posteriores etapas de la síntesis, de ensayos de integración del sustituyente metileno, se consideró de interés sintetizar la cetona 37, desetil análogo de 25, cuya preparación se encuentra descrita en la bibliografía aunque en la correspondiente referencia⁴⁵ no se especifique ningún dato espectroscópico.

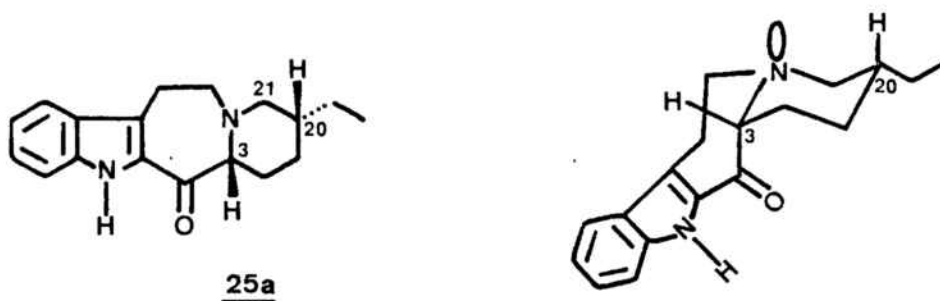
La cetona 37 se obtuvo mediante una secuencia sintética análoga a la comentada anteriormente para las cetonas 25, basada en la alquilación del 2-piperidinacarboxilato de metilo (34) con bromuro de triptofilo (1), seguida de saponificación del aminoéster resultante 35 y ciclación del aminoácido 36 con ácido polifosfórico.



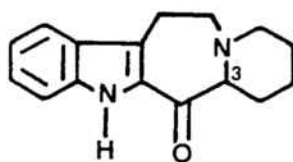
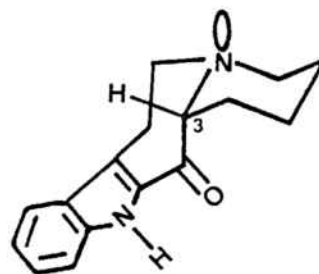
4.2.2. Aspectos estereoquímicos de la cetona 25a

Por cristalización fraccionada de la mezcla diastereomérica de las cetonas 25 se aisló una muestra analítica de la cetona cis 25a que se identificó por sus datos espectroscópicos. La presencia del grupo carbonilo 2-acilindólico se confirmó a partir de la observación de la banda a 1620 cm^{-1} en el espectro infrarrojo, a frecuencias muy bajas debido a la conjugación con el nitrógeno indólico, y los máximos de absorción a 207, 237 y $312\text{ m}\mu$ en el espectro ultravioleta característicos de este tipo de sistemas.⁸⁵

El análisis de sus datos de ^1H -RMN (200 MHz) puso de manifiesto la configuración relativa cis de los centros quirales de las posiciones 3 y 20, lo que supone, al igual que en los productos de partida 27a y 28a, la disposición axial y ecuatorial respectivamente, para los sustituyentes de estas posiciones. De nuevo esta asignación conformacional se efectuó a partir del valor de las constantes de acoplamiento para la señal correspondiente al protón de la posición 3 (t, $J=5\text{ Hz}$) y al protón axial de la posición 21 (t, $J=12\text{ Hz}$).

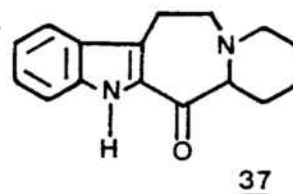
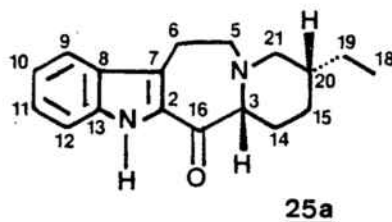


Por su parte, la cetona 37 presenta la absorción del grupo carbonilo a 1610 cm^{-1} en su espectro infrarrojo, mientras que su espectro de ^1H -RMN (200 MHz) pone de manifiesto que, en la conformación predominante, el sustituyente acilo de la posición 3 se halla en disposición axial, dado el valor de la constante de acoplamiento de la señal atribuible al protón de esta posición (dd, $J=4$ y 6 Hz).

37

La anterior asignación de las cetonas 25a y 37 está de acuerdo con el valor similar de desplazamiento químico que presentan los carbonos de la posición 3 de ambos compuestos (δ 69,21 en 25a y δ 71,54 en 37) en los correspondientes espectros de ^{13}C -RMN (tabla 12), lo que indica que ambos carbonos soportan un sustituyente axial.

TABLA 12. Valores de Desplazamiento Químico en los Espectros de ^{13}C -RMN de las Cetonas 25a y 37



CARBONO	DESPLAZAMIENTO	DESPLAZAMIENTO
C-2	133,90	132,60
C-3	69,21	71,54
C-5	54,77	55,22
C-6	25,22	22,48
C-7	122,80	123,67
C-8	127,95	127,62
C-9	121,96 ^a	121,43 ^a
C-10	120,41 ^a	120,04 ^a
C-11	126,98 ^a	126,59 ^a
C-12	112,18	111,89
C-13	137,00	136,83
C-14	27,61 ^b	25,77 ^b
C-15	27,33 ^b	26,35 ^b
C-16	198,97	197,60
C-18	11,61	-
C-19	28,04	-
C-20	38,36	29,77 ^b
C-21	52,06	51,00

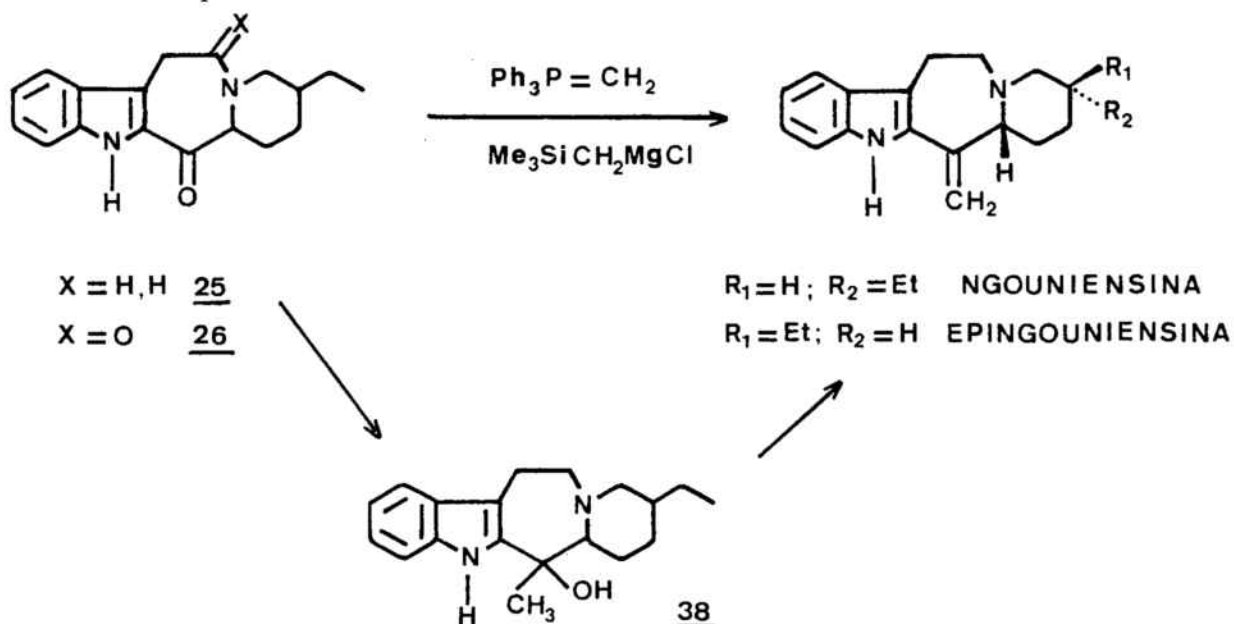
^{a,b} Estos valores pueden intercambiarse

5. INTRODUCCION DEL SUSTITUYENTE METILENO.
SINTESIS DE LA ($\pm$)-NGOUNIENSINA Y LA
($\pm$)-EPINGOUNIENSINA

De acuerdo con nuestros objetivos, para llevar a cabo la síntesis de los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina era necesaria la introducción del sustituyente metileno exocíclico sobre el grupo carbonilo 2-acilindólico presente en las cetonas tetracíclicas 25 ó 26.

Para ello nos propusimos evaluar, en primer lugar, las posibilidades que ofrecía la reacción de Wittig con trifenilmetilenfosforano o bien la reacción de Peterson con cloruro de trimetilsililmetilmagnesio, dos procesos clásicos en la síntesis de olefinas. Ambas reacciones efectuadas sobre las cetonas 25 permitirían acceder directamente a la ngouniensina y epingouniensina, mientras que en el caso de la cetona 26 sería preciso efectuar una etapa adicional de reducción.

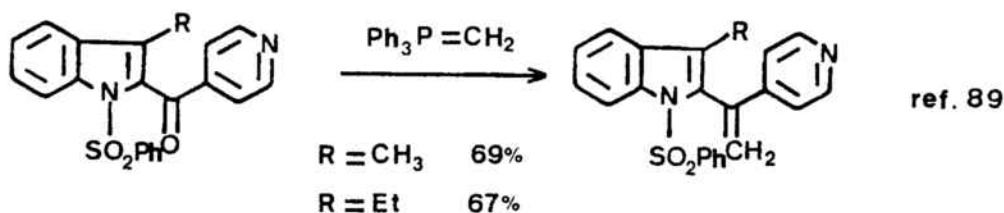
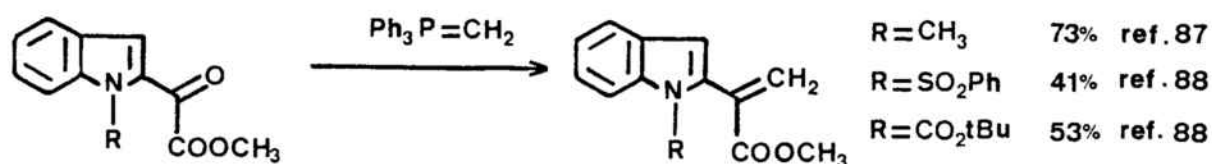
En segundo lugar, nos pareció de interés estudiar la regioselectividad de la deshidratación del metilcarbinol 38, compuesto que resultaría asequible por tratamiento de la cetona 25 con un derivado organometálico adecuado y que habíamos postulado como intermedio de la ciclación infructuosa de la acetilpiperidina 10 en medio ácido (véase apartado 2.4).



5.1. INTENTOS DE INTEGRACION DEL SUSTITUYENTE METILENO POR REACCIONES DE WITTIG O DE PETERSON A PARTIR DE LAS CETONAS 25 Y 26

El grupo carbonilo 2-acilindólico posee un carácter electrófilo moderado debido a la conjugación con el nitrógeno indólico, hecho que se refleja claramente en la disminución de la frecuencia de absorción en el espectro infrarrojo y en la aparición de máximos típicos en el espectro ultravioleta.⁸⁵ A pesar de que los estudios acerca de su reactividad son escasos y fragmentarios, es conocido que este tipo de grupo carbonilo es susceptible de ataque por hidruros mixtos y especies carbaniónicas poco estabilizadas, mientras que los resultados obtenidos con nucleófilos moderadamente activos son, en algunos casos, contradictorios.

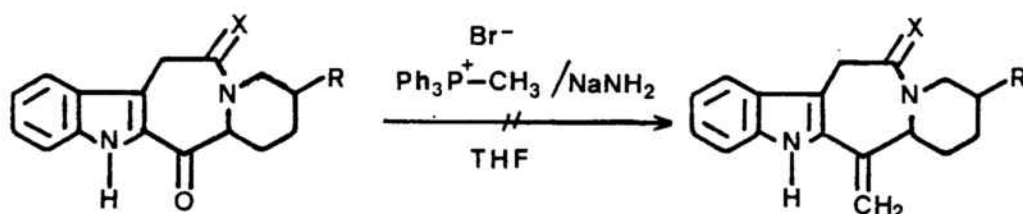
En el campo concreto de la reacción de Wittig⁸⁶ y procesos relacionados se han descrito algunos ejemplos de aplicación sobre 2-acilindoles, la mayoría de ellos en el contexto de la síntesis de alcaloides indólicos. Así, se han preparado diversos sistemas de α -(2-indolil)acrilato^{87,88} y 2-indolil 4-piridil etileno⁸⁹ por reacción de 2-indolilglioxilatos y 2-indolil 4-piridil cetonas, respectivamente, con trifenilmetilénfosforano.



De manera similar, la introducción de un átomo de carbono funcionalizado sobre el carbono 16 en compuestos tetracíclicos relacionados con la estemadenina se ha efectuado por reacción

En nuestro caso, los ensayos de introducción del sustituyente metileno mediante la reacción de Wittig se iniciaron con la cetona 37 por tratamiento con un exceso de bromuro de trifenilmetilfosfonio-amiduro sódico (Instant Ylide)* en disolución de tetrahidrofurano a la temperatura de reflujo y a diversos tiempos de reacción. En ningún caso se obtuvo el producto esperado, recuperándose el de partida inalterado o bien mezclas complejas según se operase a tiempos cortos o largos de reacción.

Los mismos resultados se reprodujeron a partir de una mezcla diastereomérica de las cetonas 25 y a partir de la cetona cis 26. La descomposición total o parcial de las cetonas 37, 25 y 26, observada en el transcurso de la reacción, refleja la conocida inestabilidad de los sistemas de α -aminocetona en medio básico.⁹⁴



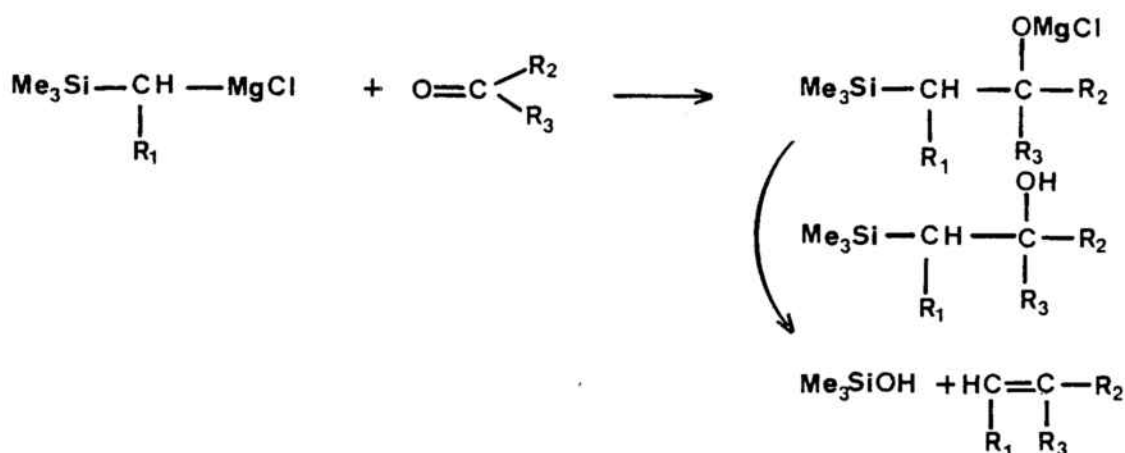
- 37 X=H,H; R=H
25 X=H,H; R=Et
26 X=O; R=Et

El fallo observado en la anterior reacción de Wittig puede atribuirse al bajo carácter electrófilo del grupo carbonilo 2-acilindólico, no sólo debido a la conjugación con el nitrógeno indólico sino también como consecuencia de la tendencia a la enolización en medio básico. Este último factor sería de gran importancia puesto que no se presenta en aquellos 2-acilindoles, como la dasicarpidona, que experimentan con éxito esta reacción.

Por otro lado, la reacción de Peterson⁹⁵ constituye una alternativa a la reacción de Wittig y procesos relacionados y se fundamenta en la capacidad del átomo de silicio para estabilizar una carga negativa, o bien un enlace carbono-metal, situado en el carbono vecino.

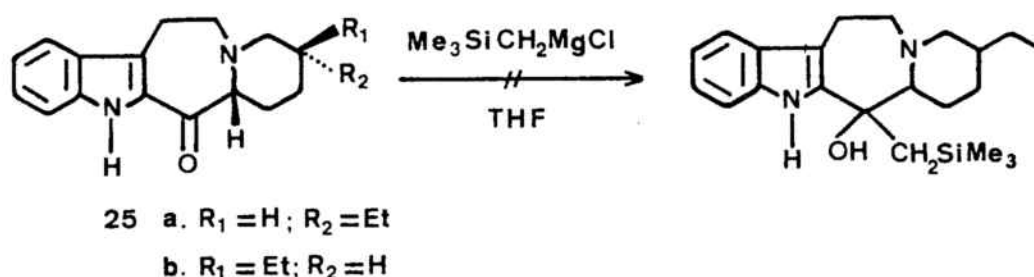
*Fluka, número de catálogo 69500

La reacción implica la adición de un carbanión trimetilsililmetilo al grupo carbonilo de un aldehído o cetona para dar un β -sililcarbinol intermedio. Este compuesto puede aislarse y descomponerse posteriormente por la acción de bases^{95,96} (hidruro sódico o potásico) o ácidos⁹⁶ (trifluoruro de boro, ácido sulfúrico) conduciendo a la correspondiente olefina y trimetilsilanol. La descomposición del carbinol intermedio puede asimismo efectuarse in situ mediante tratamiento directo con cloruro de acetilo o de tionilo⁹⁷ del alcóxido formado inicialmente en el proceso.



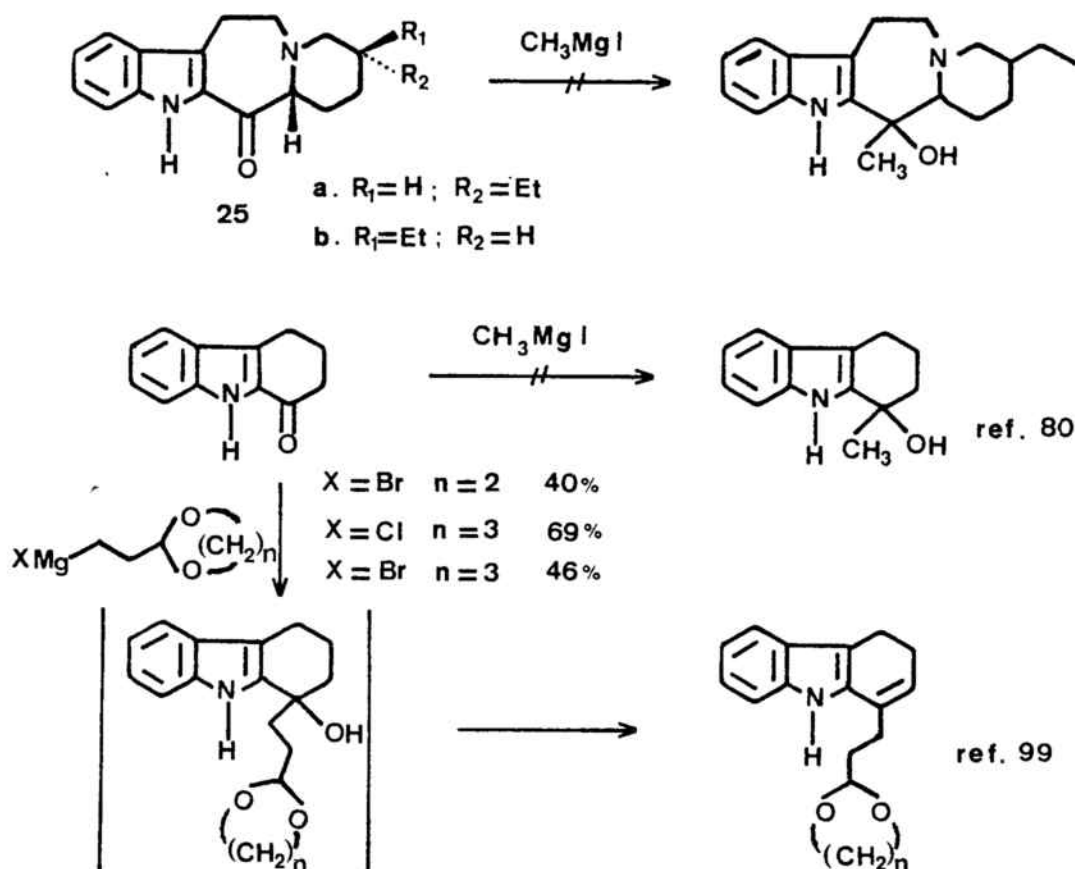
La reacción presenta dos ventajas sustanciales frente a la reacción de Wittig. En primer lugar, el subproducto de la reacción (trimetilsilanol) es volátil y, por tanto, fácilmente eliminable y, en segundo lugar, los reactivos de Peterson poseen un mayor carácter nucleófilo y son menos sensibles al impedimento estéreo que los iluros de fósforo. Por todo ello, la reacción ha merecido una considerable atención desde el punto de vista sintético, aunque no ha recibido aplicación sobre 2-acilindoles.

La reacción de Peterson se ensayó sobre una mezcla diastereomérica de las cetonas²⁵ utilizando un exceso de cloruro de trimetilsililmetilmagnesio⁹⁸ en disolución de tetrahidrofurano a la temperatura de reflujo. En ningún caso se aisló el β -sililcarbinol intermedio, recuperándose el producto de partida inalterado acompañado de productos de su descomposición.



Tal como sucedía en los ensayos de reacción de Wittig, la tendencia a la enolización de las cetonas 25 puede ser el factor responsable de este resultado negativo.

Finalmente, la baja reactividad del grupo carbonilo 2-acilindólico de la cetona 25 se puso de manifiesto en el fallo de la reacción con yoduro de metilmagnesio, nucleófilo más potente que los iluros de Wittig y los reactivos de Peterson. Aunque se ha descrito el resultado negativo de la reacción entre el mismo magnesiano y el 1-oxotetrahidrocarbazol,⁸⁰ este 2-acilindol experimenta con éxito la adición de diversos magnesianos derivados del 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano y del 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano.⁹⁹

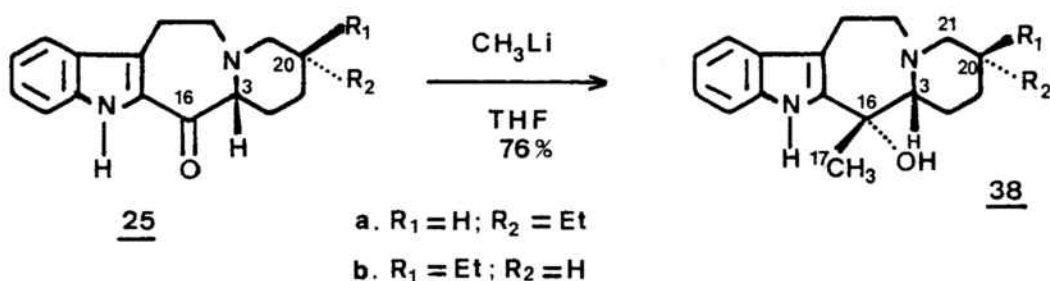


La imposibilidad de integrar el sustituyente metileno exocíclico presente en los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina en una sola etapa a partir de las cetonas 25 y 26 nos obligó a desarrollar un procedimiento indirecto basado en la deshidratación regioselectiva del carbinol 38. Tal como comentaremos, este compuesto resultó asequible por tratamiento de las cetonas 25 con metil-litio, reactivo eficaz para conseguir la interacción con el grupo carbonilo 2-acilindólico.

5.2. DESHIDRATACION DE LOS CARBINOLES 38. SINTESIS DE LA ($\pm$)-NGOUNIENSINA Y DE LA ($\pm$)-EPINGOUNIENSINA

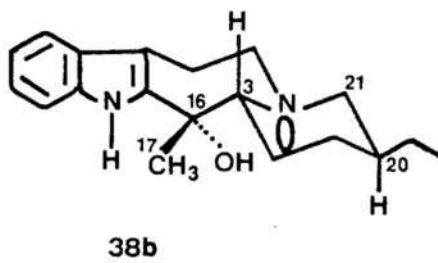
5.2.1. Preparación de los metilcarbinoles 38

El tratamiento de una mezcla diastereomérica de las cetonas 25 con un exceso de metil-litio en disolución de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente proporcionó, con un 76% de rendimiento, una mezcla diastereomérica de los carbinoles 38.

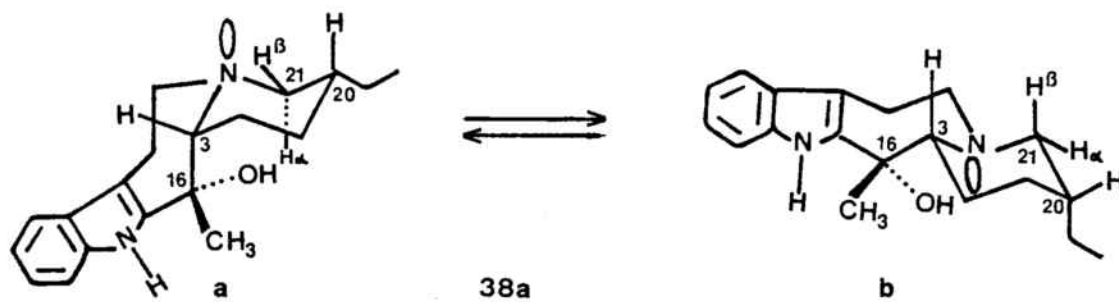


Debido a la presencia de tres centros quirales (carbonos 16, 3 y 20) es posible la existencia de cuatro diastereómeros (cada uno de ellos en forma racémica) para los carbinoles 38. Sin embargo, tras la separación cromatográfica de la mezcla de reacción únicamente se aislaron dos diastereómeros que, por sus datos de RMN, se asignaron como los carbinoles cis 38a y trans 38b.

Así, la configuración relativa trans de los centros quirales de las posiciones 3 y 20 del carbinol 38b se dedujo a partir de la multiplicidad y el valor de las constantes de acoplamiento de las señales correspondientes al protón axial y ecuatorial de la posición 21 (δ 2,60, t, $J=12$ Hz y δ 3,10, dm, $J=12$ Hz, respectivamente) y al protón axial de la posición 3 (δ 2,82, dd, $J=11$ y 4 Hz). Todo ello es concordante con la existencia de una única conformación rígida que dispone ecuatorialmente a los dos sustituyentes del anillo piperidínico.



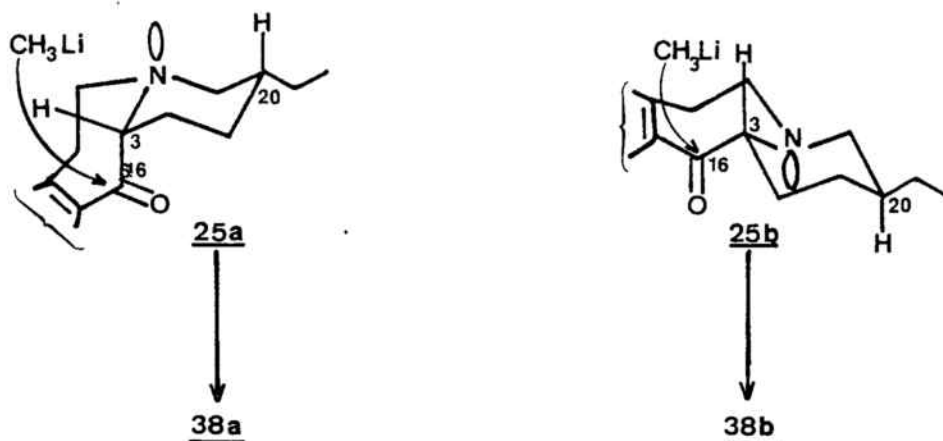
En relación con el isómero cis 38a, el análisis detallado del valor de las constantes de acoplamiento de las señales correspondientes a los protones de la posición 21 reveló la existencia de un equilibrio conformacional ($a \rightleftharpoons b$) análogo al descrito para la ngouniensina¹ (véase Introducción). La señal a δ 2,70, cuyas constantes de acoplamiento son 13,5 y 4,5 Hz se atribuyó al protón β de la posición 21, axial en la conformación b y ecuatorial en la conformación a, mientras que la señal a δ 2,84, cuyas constantes de acoplamiento son 13,5 y 9 Hz, se asignó al protón α de esta misma posición, ecuatorial en la conformación b y axial en la conformación a. En este caso no puede utilizarse como criterio la señal debida al protón de la posición 3, al hallarse enmascarada bajo el multiplete correspondiente a los protones del puente triptamínico.



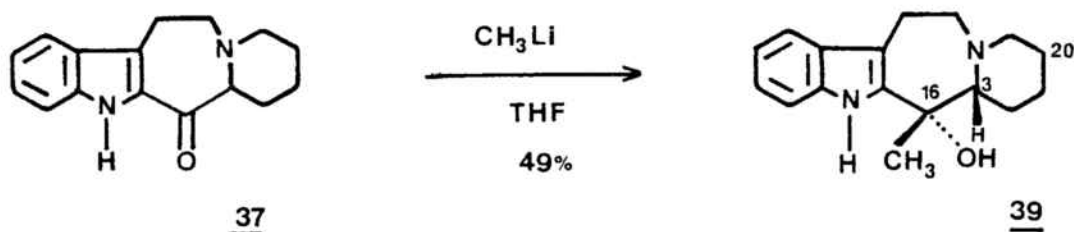
Las diferencias más significativas en los espectros de ¹³C-RMN de ambos isómeros (Tabla 13) se observan para los carbonos del anillo piperidínico, que aparecen más desapantallados en el isómero 38b debido a no hallarse expuestos a efectos γ -apantallantes por parte de los sustituyentes, en disposición ecuatorial. Adicionalmente, el carbono de la posición 3 resuena 5,6 ppm más apantallado en el isómero 38a al soportar en una de sus conformaciones el sustituyente alquilo en disposición axial.

La configuración relativa del carbono 16, que implica para ambos isómeros 38a y 38b la relación cis entre el grupo metilo y el hidrógeno de la posición 3, se dedujo por consideraciones mecanísticas. En efecto, esta estereoquímica es el resultado del ataque del metil-litio por la cara menos impedida de las cetonas 25a y 25b, tal como se observa en estereomodelos Dreiding.*

* Para su construcción se ha tenido en cuenta que el anillo de ciclohepteno se encuentra predominantemente en conformación silla.¹⁰⁰



Por otro lado, el tratamiento de la cetona 37 con metil-litio proporcionó, con un 49% de rendimiento, el carbinol 39 como un único diastereómero al que se le asignó la relación cis entre el grupo metilo y el hidrógeno de la posición 3. Esta asignación se efectuó por analogía con los carbinoles 38 ya que la ausencia del grupo etilo sobre el carbono 20 no modifica esencialmente la anterior consideración mecanística.



La previsible disposición ecuatorial del sustituyente alquilo de la posición 3 se dedujo a partir del espectro de ^{13}C -RMN (Tabla 13), dado el desplazamiento químico del carbono de esta posición, similar y superior, respectivamente, a los correspondientes a los carbinoles 38b y 38a.

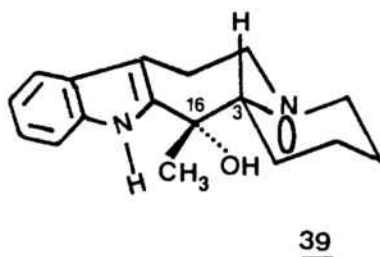
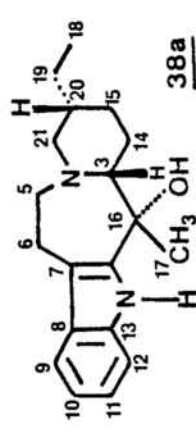
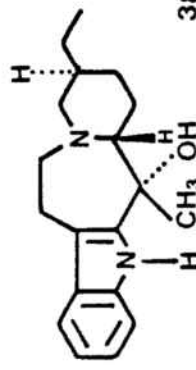
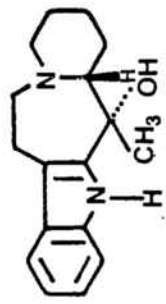


TABLA 13. Valores de Desplazamiento Químico en los Espectros de ^{13}C -RMN de los Carbinoles 38a, 38b y 39

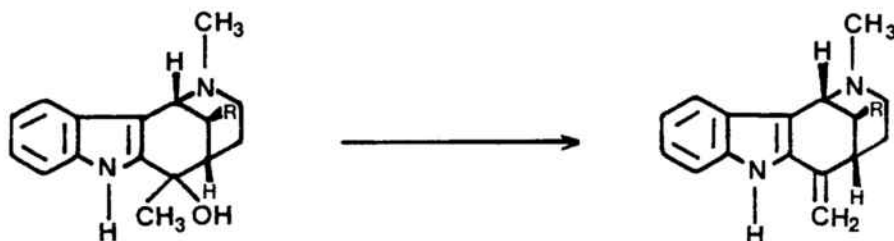
CARBONO	DESPLAZAMIENTO	DESPLAZAMIENTO	DESPLAZAMIENTO
			
C-2	134,25	133,91	133,93
C-3	63,98	69,59	69,21
C-5	56,91	52,22	51,06
C-6	21,47	20,10	19,33
C-7	109,30	108,03	108,66
C-8	127,54	127,79	128,04
C-9	118,39 ^a	117,61 ^a	117,67 ^a
C-10	122,25 ^a	121,32 ^a	121,04 ^a
C-11	119,51 ^a	119,33 ^a	119,17 ^a
C-12	111,50	111,21	111,07
C-13	139,78	139,16	139,54 ^b
C-14	27,21	26,85 ^b	22,72 ^b
C-15	27,21	30,36 ^b	24,19 ^b
C-16	73,74	72,20	72,96
C-17	25,49	27,44	25,49
C-18	11,59	11,03	-
C-19	25,59	21,90	-
C-20	32,87	32,08	20,09 ^b
C-21	56,18	64,17	58,47

^{a,b}Estos valores pueden intercambiarse

Finalmente, los valores de desplazamiento químico de los carbonos 16 y 17, similares en los tres carbinoles 38a, 38b y 39, son concordantes con la asignación de la misma configuración relativa del carbono 16 en los tres compuestos.

5.2.2. Síntesis de la (+)-ngouniensina y la (+)-epingouniensina.

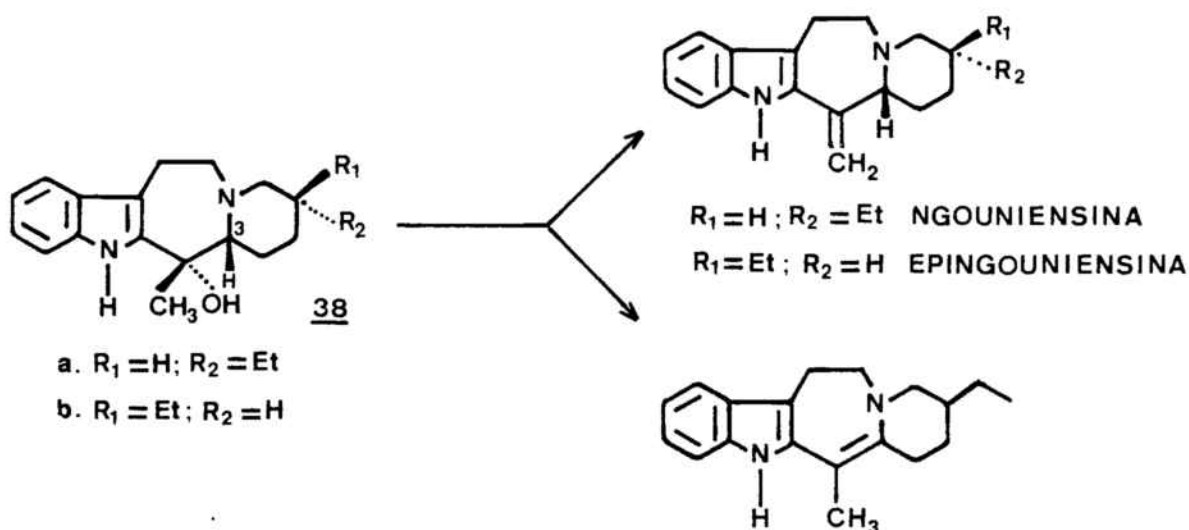
La deshidratación de metilcarbinoles se ha utilizado con éxito para la elaboración del sustituyente metileno exocíclico presente en el alcaloide indólico epiuleína⁸⁰ y estructuras relacionadas.¹⁰¹ La reacción transcurre unidireccionalmente puesto que el hidrógeno necesario para la formación del doble enlace endocíclico se encuentra unido a un carbono cabeza de puente.



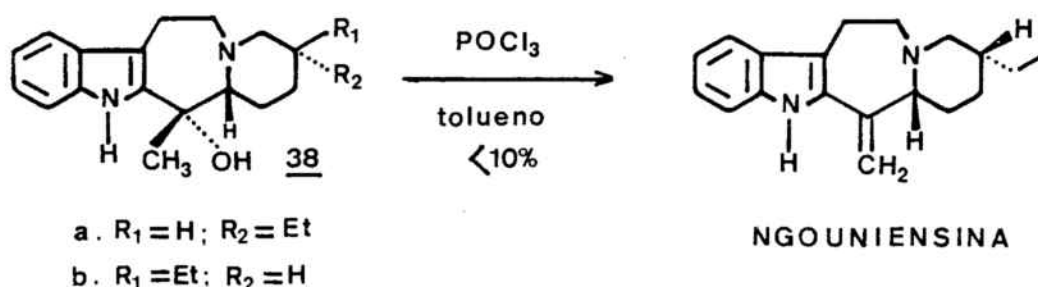
R = Et, Al_2O_3 , 77% ref. 80

R = H, CF_3COOH , 100% ref. 101

En nuestro caso, la deshidratación de los carbinoles 38 podía proporcionar dos compuestos constitucionalmente distintos dependiendo de la orientación de la eliminación: la ngouniensina o epingouniensina según se partiera del carbinol 38a ó 38b, procedentes de la eliminación de un hidrógeno del grupo metilo, y la enamina resultante de la pérdida del hidrógeno de la posición 3 del sistema, proceso favorecido en condiciones termodinámicas.



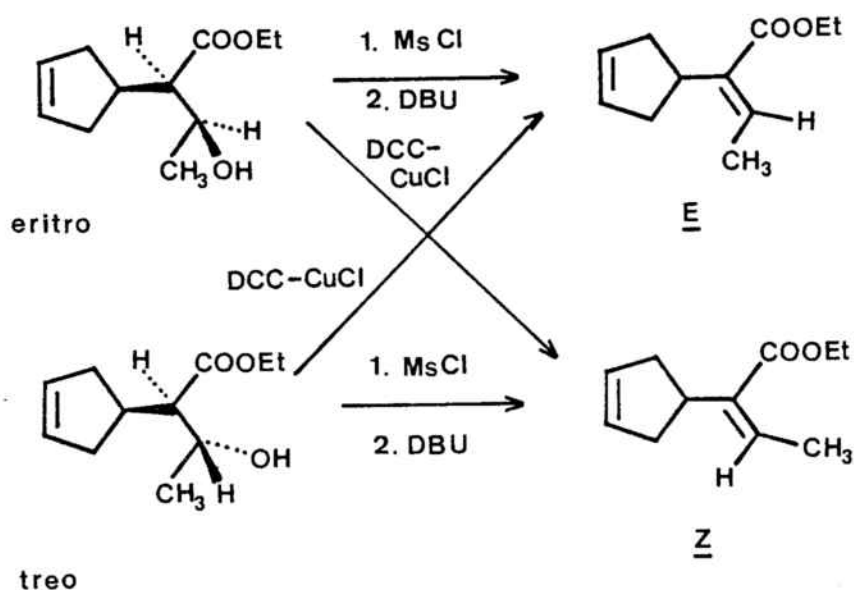
En efecto, la ciclación en medio ácido de la acetilpiperidina 10 (véase apartado 2.4), que presumiblemente transcurriría por deshidratación del carbinol 38 intermedio, conducía únicamente a productos de polimerización procedentes de la enamina endocíclica. Adicionalmente, el tratamiento de una mezcla diastereomérica de los carbinos 38 con oxiclورو de fósforo en el seno de tolueno a la temperatura de reflujo proporcionó la ngouniensina con rendimientos inferiores al 10%, acompañada de nuevo de una elevada proporción de productos de polimerización.*



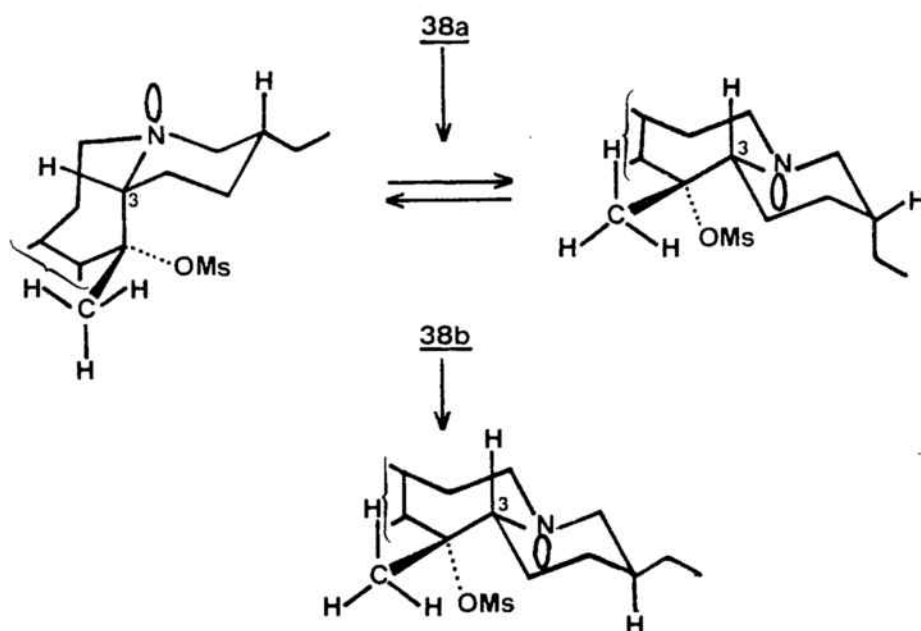
Por lo tanto, para obtener los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina con rendimientos aceptables a partir de los carbinos 38a y 38b era necesario controlar la regioselectividad de la deshidratación mediante un proceso de eliminación en condiciones cinéticas.

* La epingouniensina no se hallaba presente en el medio de reacción. G. Massiot, comunicación personal.

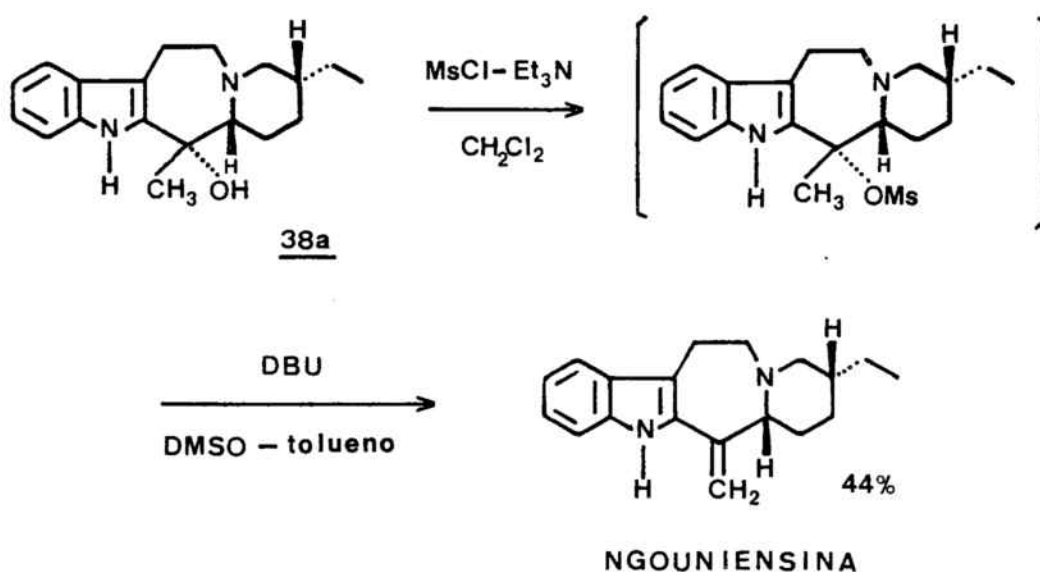
Aunque el tratamiento de alcoholes con diciclohexilcarbodiimida en presencia de cloruro cuproso se ha utilizado para estos fines,^{102,103} las condiciones más usuales implican la conversión en el correspondiente mesilato y su posterior tratamiento con bases tales como hidruro potásico,¹⁰⁴ DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno),¹⁰³ trietilamina¹⁰⁵ y DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno).¹⁰⁵ Es importante destacar la elevada estereoespecificidad con que transcurren estas reacciones. Así, la deshidratación con diciclohexilcarbodiimida-cloruro cuproso es estereoespecífica syn mientras que la deshidratación via mesilato-DBU es estereoespecífica anti, tal como se pone de manifiesto en la deshidratación por uno u otro procedimiento de los alcoholes diastereómeros representados en la figura.¹⁰³



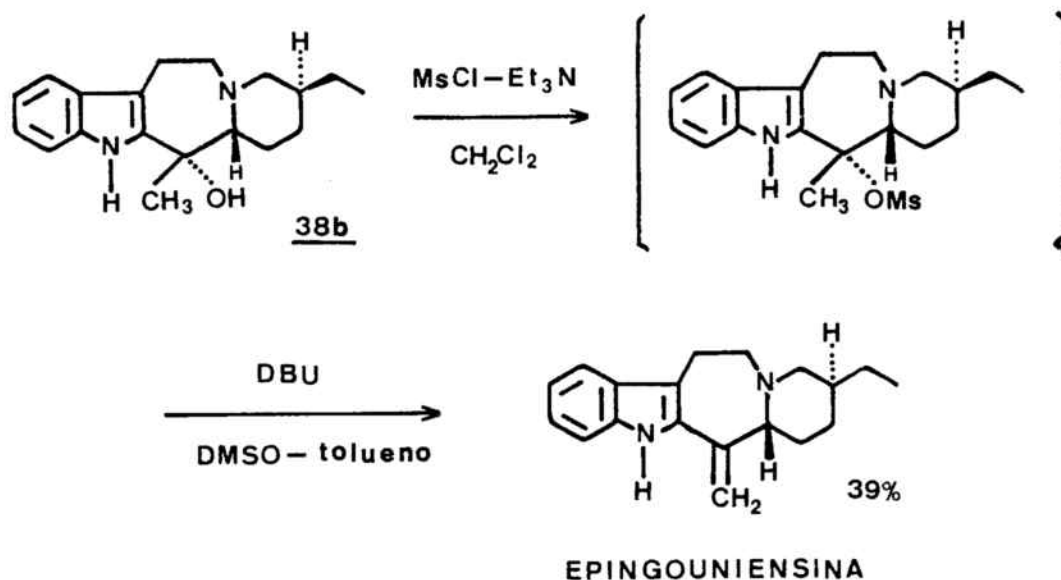
Con estos precedentes decidimos ensayar la deshidratación de los carbinos 38 a través de los correspondientes mesilatos en medio básico. Si bien tanto el hidrógeno del grupo metilo como el hidrógeno de la posición 3 se encuentran en disposición anti con respecto al grupo saliente, tal como se observa en los estereomodelos Dreiding de los mesilatos procedentes de los carbinos 38a y 38b, el uso de una base voluminosa como el DBU debería favorecer la pérdida del hidrógeno del grupo metilo, más accesible desde el punto de vista estérico.



Así, el tratamiento del carbinol cis **38a** con cloruro de mesilo en el seno de cloruro de metileno en presencia de trietilamina como base a la temperatura de 0°C, proporcionó el correspondiente mesilato que, sin proceder a su aislamiento, se trató con DBU en disolución de tolueno-dimetilsulfóxido a la temperatura ambiente durante una noche. Tras purificación cromatográfica del crudo de reacción se aisló la (+)-ngouniensina con un rendimiento del 44%.



Cuando la misma secuencia de reacciones se efectuó a partir del carbinol trans **38b** se obtuvo la ($\pm$)-epingouniensina con un rendimiento global del 39%.



Las ngouniensinas sintéticas preparadas en el presente trabajo resultaron idénticas a los productos naturales* en sus datos espectroscópicos y comportamiento cromatográfico.

*Agradecemos al Profesor G. Massiot la donación de una muestra de ngouniensina y epingouniensina.

6. PARTE EXPERIMENTAL

DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1430. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en espectrómetro Perkin-Elmer modelo R-24B (60 MHz) o Varian XL-200 (200 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ¹³ (50,6 MHz) se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. Como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en valores δ en partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de bandas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; dd, doble doblete; ta, triplete aparente; c, cuádruplete; dm, doble multiplete; sa, singulete ancho; sc, señal compleja. Los espectros de masas se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard 5930A. Los puntos de fusión se han realizado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no se han corregido. Para la cromatografía en columna se han utilizado como adsorbentes gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200) (Ref. 7734) o alúmina neutra actividad I (Merck, ref. 1077), según los casos. Para la cromatografía en capa fina se han utilizado cromatoplasas de gel de sílice Merck HF₂₅₄ (Ref. 5554), localizándose las manchas por luz ultravioleta o mediante una disolución 1:1 de yoduro potásico al 10% y de ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. El eluyente empleado ha sido éter:acetona:dietilamina en proporción 70:25:5 excepto para los compuestos 38, 39, ngouniensina y epingouniensina, en que la proporción de la misma mezcla de disolventes fue de 95:3:2. Para los compuestos 15 a 18 se utilizó una mezcla de hexano:acetato de etilo en proporción 1:1. Todas las concentraciones se realizaron a presión reducida. Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Perkin-Elmer modelo 240, en el Instituto de Química Bioorgánica de Cataluña.

6.1. 3-(2-Bromoetil)indol. Bromuro de triptofilo (1).¹⁵

En un matraz provisto de agitación mecánica se disolvieron 10 g (62 mmoles) de triptofol en 750 ml de benceno anhidro conteniendo unas gotas de piridina, y se añadieron a continuación 4,6 ml (47 mmoles) de tribromuro de fósforo. La disolución resultante se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Se formó un precipitado naranja y el sobrenadante se decantó sobre 300 ml de agua fría. La mezcla se agitó vigorosamente y se neutralizó con una disolución al 5% de bicarbonato sódico. Se separó la capa bencénica y se lavó sucesivamente con una disolución de bicarbonato sódico al 5% y una disolución saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y evaporaron obteniéndose 11 g (rendimiento 79%) de bromuro de triptofilo (1) como un sólido blanco que, una vez seco, fundió a 95-96°C (Lit^{15a} 100-102°C).

IR (KBr): 3400 (NH); 610 (C-Br) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 3,0-3,6 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 6,6 (s, 1H, H-2 indol); 6,7-7,1 (m, 3H, indol); 7,3 (m, 1H, H-4 indol).

6.2. Bromuro de 3-etil-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (2).¹²

En un matraz provisto de agitación se añadieron sucesivamente 3,4 g (15 mmoles) de bromuro de triptofilo (1) y 3,1 ml (30 mmoles) de 3-etilpiridina y la mezcla se calentó a 80-100°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Sobre la disolución resultante se añadieron 50 ml de éter anhidro, formándose un precipitado que se filtró y se lavó varias veces con éter anhidro. Una vez seco, el sólido pesó 4,17 g, lo que representa un rendimiento del 83% de bromuro de piridinio 2.

Una muestra recristalizada de acetona-metanol fundió a 131-132°C (Lit¹² 137-140°C).

IR (KBr): 3420 (NH) cm^{-1} .

RMN (CD_3OD): 1,0 (t, $\underline{J}=7$ Hz, 3H, CH_3); 2,6 (c, $\underline{J}=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,4 (t, $\underline{J}=5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,7 (t, $\underline{J}=5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 6,9 (s, 1H, H-2 indol); 6,9-7,1 (m, 4H, indol); 7,7 (m, 1H, H-5 piridina); 8,1 (d, 1H, H-4 piridina); 8,2 (s, 1H, H-2 piridina); 8,4 (d, 1H, H-6 piridina).

6.3. Cianación reductora de la sal de piridinio 2.

Sobre una disolución de 2 g (40 mmoles) de cianuro sódico en 33 ml de agua, se añadieron 66 ml de éter y a continuación 2,8 ml de ácido clorhídrico 6N. Durante el transcurso de la adición la temperatura se mantuvo por debajo de 15°C . Tras agitar durante unos minutos se adicionaron en pequeñas porciones 4 g (12 mmoles) de bromuro de piridinio 2 y a continuación 0,54 g (14,4 mmoles) de borohidruro sódico. Se dejó que la disolución alcanzase la temperatura ambiente, agitándose a continuación durante 3 horas, transcurridas las cuales se decantó la fase etérea y se extrajo la disolución acuosa con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%, y a continuación se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 1,8 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 1:9 proporcionaron 0,4 g (rendimiento 13%) del complejo 3-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridinaborano (5).

IR (CHCl_3): 3480-3200 (NH); 2370-2260 (BH); 1620 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 0,9 (t, $\underline{J}=7$ Hz, 3H, CH_3); 1,7 (c, $\underline{J}=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,2 (sa, 2H, H-5 piridina); 2,6-3,5 (m, 8H, $\text{IndCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, H-2 y H-6 piridina); 5,4 (sa, 1H, H-4 piridina); 6,8 (d, $\underline{J}=2$ Hz, 1H, H-2 indol); 6,9-7,2 (m, 3H, indol); 7,5 (m, 1H, H-4 indol); 7,9 (sa, 1H, NH).

Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 2:8 proporcionaron 1,5 g (rendimiento 44%) del 5-etil-1-[2-(3-indolil)

etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (3).

IR (CHCl_3): 3480-3250 (NH); 2220 (CN); 1620 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,1 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 2,0 (c, $J=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,3 y 2,8 (2m, 8H, $\text{IndCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, H-3 y H-6 piridina); 3,8 (dd, 1H, H-2 piridina); 5,35 (sa, 1H, H-4 piridina); 6,8 (d, $J=2$ Hz, 1H, H-2 indol); 6,9-7,3 (m, 3H, indol); 7,5 (m, 1H, H-4 indol); 8,0 (sa, 1H, NH).

Una muestra del hidrocloreuro del nitrilo 3 recristalizada de acetona-éter fundió a 120-121°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3$: C, 68,43; H, 7,02; N, 13,31; Cl, 11,23. Hallado: C, 68,40; H, 7,22; Cl, 11,39; N, 13,13.

La disolución acuosa ácida inicial se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 1 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 6:4 proporcionaron 0,5 g (rendimiento 16%) del 3-[2-(3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)etil]indol (4).¹²

IR (CHCl_3): 3500-3100 (NH); 1620 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,0 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,9 (c, $J=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,1 (m, 2H, H-5 piridina); 2,6 (t, 2H, H-6 piridina); 2,8 (m, 6H, H-2 piridina, $\text{IndCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,3 (sa, 1H, H-4 piridina); 6,6 (sa, 1H, H-2 indol); 6,8-7,1 (m, 3H, indol); 7,3-7,5 (m, 1H, H-4 indol); 8,6 (sa, 1H, NH).

6.4. Hidrólisis del complejo aminaborano 5.

Se disolvieron 0,7 g (2,6 mmoles) del complejo tetrahidropiridinaborano 5 en 30 ml de metanol y la disolución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo con éter. Los ex-

tractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,54 g (rendimiento 81%) de la tetrahidropiridina 4, idéntica en sus datos espectroscópicos a la obtenida como subproducto en la reacción de obtención del nitrilo 3.

6.5. 3-[2-(2-Acetil-5-etil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)etil]indol (6).

Sobre una disolución de 11,1 ml (17,9 mmoles) de metil-litio 1,6M en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente una disolución de 1,8 g (6,4 mmoles) del nitrilo 3 en 20 ml de tetrahidrofurano y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación se adicionaron lentamente 23 ml de una disolución acuosa de ácido sulfúrico 1N y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Transcurrido este tiempo, el contenido del matraz de reacción se vertió sobre una disolución saturada de carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 2,1 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 2:8 proporcionaron 0,8 g (rendimiento 46%) de la cetona 6. Una muestra recristalizada de etanol-éter fundió a 98-99°C.

IR (CHCl_3): 3490 (NH); 1710 (CO); 1620 (C=C) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 0,9 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,9 (c, $J=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,1 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 2,3 y 2,8 (2m, 8H, Ind $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, H-3 y H-6 piridina); 3,2 (ta, 1H, H-2 piridina); 5,3 (sa, 1H, H-4 piridina); 6,7 (d, $J=2$ Hz, 1H, H-2 indol); 6,8-7,1 (m, 3H, indol); 7,3 (m, 1H, H-4 indol) 8,5 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 12,04 CH_3CH_2 ; 23,61 CH_2 ; 25,61 CH_3CH_2 ; 26,49 CH_3CO ; 27,62 C-3 piridina; 52,58 y 55,50 C-6 piridina y

CH₂N; 67,59 C-2 piridina; 111,14 C-7 indol; 113,93 C-3 indol; 115,21 C-4 piridina; 118,62, 119,12 y 121,60 C-4, C-5 y C-6 indol; 121,80 C-2 indol; 127,39 C-3a indol; 136,19 C-7a indol; 137,45 C-5 piridina; 210,77 CO.

Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₂O: C, 77,00; H, 8,16; N, 9,46. Hallado: C, 77,03; H, 8,55; N, 9,24.

6.6. 3-[2-[5-Etil-2-(1,1-etilendioxietil)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil]etil]indol (7).

En un matraz provisto de un separador Dean-Stark se disolvieron 0,39 g (2 mmoles) de ácido p-toluensulfónico monohidrato, 12,4 ml (220 mmoles) de etilenglicol y 1,4 g (4,1 mmoles) del hidrocloreuro de la cetona 6 en 200 ml de benceno anhidro y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. A continuación se enfrió la disolución, se alcalinizó con una disolución de bicarbonato sódico al 5% y se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron, proporcionando 1,1 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 2:8 proporcionaron 0,9 g (rendimiento 64%) del acetal 7.

IR (CHCl₃): 3480 (NH); 1620 (C=C) cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): 0,9 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 1,4 (s, 3H, CH₃); 1,8 (c, 2H, -CH₂CH₃); 2,0 (m, 2H, -CH₂CH₂N); 2,9 (m, 5H, H-2, H-3 y H-6 piridina); 3,2 (m, 2H, -CH₂CH₂N); 3,8 (s, 4H, CH₂acetal); 5,4 (sa, 1H, H-4 piridina); 6,8 (d, J=2 Hz, 1H, H-2 indol); 6,9-7,2 (m, 3H, indol); 7,4 (m, 1H, H-4 indol); 8,1 (sa, 1H, NH).

Una muestra del hidrocloreuro del acetal 7, recristalizada de acetona-metanol fundió a 205-207°C.

Análisis calculado para C₂₁H₂₉ClN₂O₂: C, 66,91; H, 7,75; N, 7,43; Cl, 9,40. Hallado: C, 66,58; H, 7,67; N, 7,48; Cl, 9,41.

6.7. Hidrogenación catalítica de 7.

Una disolución de 2,2 g (6,4 mmoles) del acetal 7 en etanol absoluto se sometió a hidrogenación catalítica en presencia de óxido de platino (110 mg) como catalizador. Finalizada la absorción, la suspensión resultante se filtró y evaporó, proporcionando 2,2 g de un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 1:9 proporcionaron 0,8 g (rendimiento 37%) del cis- $\left\{2-[5\text{-etil-2-(1,1-etilendioxietil)-1-piperidil}]\text{etil}\right\}$ indol (8a).

IR (CHCl_3): 3480 (NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,89 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,39 (s, 3H, CH_3); 1,00-1,80 (sc, 7H); 2,50-3,20 (sc, 7H); 3,97 (s, 4H, CH_2 acetal); 6,94 (sa, 1H, H-2 indol); 7,05-7,30 (m, 3H, indol); 7,60 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-4 indol); 8,03 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 27.

EM (m/e, %): M^+ , 341 (0,2); 253 (100).

Una muestra del hidrocloruro del acetal cis 8a recristalizada de acetona fundió a 150-151°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 65,01; H, 8,31; N, 7,22; Cl, 9,15. Hallado: C, 65,13; H, 8,20; N, 6,97; Cl, 8,68.

Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 2:8 proporcionaron 0,2 g (rendimiento 10%) del trans- $\left\{3-2-[5\text{-etil-2-(1,1-etilendioxietil)-1-piperidil}]\text{etil}\right\}$ indol (8b).

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,92 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,00 (m, 4H); 1,22 (m, 1H, H-4ax); 1,38 (s, 3H, CH_3); 1,90 (m, 2H, alicíclicos); 2,10 (dd, $J=12$ y 12 Hz, 1H, H-6ax); 2,46 (dd, $J=12$ y 3 Hz, 1H, H-2ax); 3,03 (dd, $J=12$ y 4 Hz, 1H, H-6ec); 2,95 y 3,16 (2m, 4H, CH_2N y CH_2indol); 3,90 (m, 4H, CH_2 acetal); 6,92 (d, $J=1,8$ Hz, 1H, H-2 indol); 7,02-7,34 (m, 3H, indol); 7,60 (dd, $J=7$ y 1 Hz, 1H, H-4indol); 8,05 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 27.

EM (m/e, %): M^+ , 341 (0,3); 255 (100).

Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 3:7 proporcionaron 0,7 g (rendimiento 33%) del 3-[4-(1,1-etilendioxi-etil)-7-metil-3-azanoni]indol (9).

IR (CHCl_3): 3480 (NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,80 (m, 6H, CH_3CH y H-9); 1,29 (s, 3H, CH_3 acetal); 0,90-2,00 (sc, 8H, alifáticos); 2,44 (m, 1H,); 2,98 (m, 4H, H-1 y H-2); 3,80 (m, 4H, CH_2 acetal); 7,00 (d, $J=2$ Hz, 1H, H-2 indol); 7,06-7,38 (m, 3H, indol); 7,60 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-4 indol); 8,20 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 11,21 C-9; 19,12 CH_3CH ; 20,30 CH_3 acetal; 25,91 C-1; 28,19, 34,64 y 29,43 C-5, C-6 y C-8; 33,87 C-7; 49,18 C-2; 64,13 C-4; 64,50 y 64,42 CH_2 acetal; 111,17 C-7 indol; 111,89 C acetal; 113,34 C-3 indol; 118,72, 118,98 y 121,73 C-4, C-5 y C-6 indol; 122,28 C-2 indol; 127,37 C-3a indol; 136,46 C-7a indol.

EM (m/e, %): M^+ , 343 (0,3); 257 (100).

Una muestra del hidrocloreuro de 9 recristalizada de acetona, fundió a 155-156°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 66,44; H, 8,23; N, 7,38; Cl 9,49. Hallado: C, 66,33; H, 8,38; N, 7,25; Cl, 9,40.

6.8. trans-3[2-(2-Acetil-5-etil-1-piperidil)etil]indol (10).

A una disolución de 0,8 g (2,3 mmoles) de una mezcla diastereomérica de los acetales 8 en 40 ml de tetrahydrofurano, se añadieron 16,6 ml de ácido clorhídrico al 10% y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de 60°C durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el tetrahydrofurano y el residuo se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,77 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 2:8 proporcionaron 0,52 g (rendimiento 74%)

de la cetona 10.

IR (CHCl_3): 3480 (NH); 1720 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,93 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,20 1,80 (sc, 7H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 1,73 (dd, $J=12$ y 11 Hz, 1H, H-6ax); 2,10 (s, 3H, COCH_3); 2,50 y 2,56 (2m, 2H, NCH_2); 2,82 (dd, $J=12$ y 3 Hz, 1H, H-6 ec); 2,97 (m, 2H, CH_2Indol); 3,30 (dm, $J=11$ Hz, 1H, H-2ax); 6,93 (d, $J=1,8$ Hz, 1H, H-2 indol); 7,05-7,35 (m, 3H, indol); 7,56 (dd, $J=7$ y 1,8 Hz, 1H, H-4 indol); 8,35 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3); Véase texto pag. 29.

Una muestra del picrato de la cetona 10, recristalizado de éter-acetona, fundió a 72-73°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 56,90; H, 5,54; N, 13,28. Hallado: C, 56,75; H, 5,37; N, 13,01.

6.9. 1-Bencenosulfonilindol(11).³⁴

Sobre una suspensión mantenida en agitación de 11,7 g (100 mmoles) de indol y 0,8 g de hidrogenosulfato de tetrabutylamonio en 300 ml de benceno y 100 ml de una disolución de hidróxido sódico al 50%, se adicionó lentamente una disolución de 26,5 g (150 mmoles) de cloruro de bencenosulfonilo en 150 ml de benceno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase bencénica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, proporcionando un sólido que se recristalizó de diclorometano-hexano. Una vez seco pesó 23,7 g, lo que representó un rendimiento del 92%.

Punto de fusión: 75-77°C (Lit.³⁴ 79°C).

IR (KBr): 1365 y 1175 (SO_2N) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 6,4 (d, $J=4$ Hz, 1H, H-3); 6,9-8,0 (m, 10H, ArH).

6.10 Acido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12).³⁵

Sobre una disolución mantenida en agitación de 20 g (160 mmoles) de 5-etil-2-metilpiridina en 200 ml de piridina anhidra, se adicionaron 27,5 g (240 mmoles) de óxido de selenio y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. El precipitado aparecido se filtró y se lavó repetidas veces con agua. El filtrado se sometió a destilación por corriente de vapor de agua con el fin de eliminar el producto de partida y el disolvente de la reacción. La suspensión resultante se filtró, se trató con carbón activo en caliente, se filtró de nuevo y se evaporó, obteniéndose un residuo que se sometió a digestión con tetracloruro de carbono. La evaporación de los extractos orgánicos proporcionó un sólido que se cristalizó de tetracloruro de carbono. Una vez seco pesó 16 g (rendimiento 65%).

Punto de fusión: 101-104°C. (Lit.³⁵ 110-112°C).

6.11. 2-Litio-1-bencenosulfonilindol (13).³³

Sobre una disolución de 8 g (31 mmoles) de 1-bencenosulfonilindol (11) en 40 ml de tetrahidrofurano mantenida a la temperatura de -15°C, se adicionaron lentamente 26,6 ml (37 mmoles) de terc-butil-litio 1,4M en pentano y la suspensión resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 15-20 minutos.

6.12. Condensación del 2-litio-1-bencenosulfonilindol (13) con el cloruro de ácido 14.

Sobre una disolución de 5 g (33 mmoles) del ácido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12) en 20 ml de metanol se adicionó una disolución de 1,8 g (33 mmoles) de hidróxido potásico en 30 ml de metanol. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se suspendió en 40 ml de benceno anhidro. Sobre esta suspensión, enfriada a 0°C, se adicionaron 2,8 ml (33 mmoles) de cloruro

de oxalilo disueltos en 10 ml de benceno anhidro. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación a la temperatura de reflujo durante 40 minutos. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano. Sobre esta disolución, mantenida a la temperatura de -65°C , se adicionó lentamente la suspensión de 2-litio-1-bencenosulfonilindol (13) en tetrahidrofurano preparada según el apartado anterior. Finalizada la adición se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 1 hora y sobre la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de hidróxido sódico 0,04N. Se evaporó el tetrahidrofurano y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%, se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron proporcionando un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 9:1 proporcionaron 400 mg (rendimiento 2%) del alcohol 16. Una muestra recristalizada de éter presentó un punto de fusión de $234-237^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3300 (OH); 1370 y 1180 (SO_2N) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,3 (t, $\underline{J}=7$ Hz, 3H, CH_3); 2,7 (c, $\underline{J}=7$ Hz, 2H, CH_2); 6,1 (s, 1H, OH); 6,9-8,3 (m, 23H, ArH).

Análisis calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C, 64,94; H, 4,68; N, 6,31; S, 9,63. Hallado: C, 65,20; H, 4,43; N, 6,27; S, 9,64.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 7:3 proporcionaron 6 g (rendimiento 48%) de 1-bencenosulfonil-2-indolil 5-etil-2-piridil cetona (15).

IR (KBr): 1670 (CO); 1370 y 1175 (SO_2N) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,2 (t, $\underline{J}=7$ Hz, 3H, CH_3); 2,6 (c, $\underline{J}=7$ Hz, 2H, CH_2); 7,0-8,0 (m, 12H, ArH); 8,4 (s, 1H, H-6 piridina).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 66,13; H, 4,79; N, 7,01; S 8,03. Hallado: C, 66,28; H, 4,70; N, 6,96;

S, 7,96.

6.13. 5-Etil-2-piridil 2-indolil cetona (17).

Una disolución de 3,9 g (10 mmoles) de la cetona 15 en 100 ml de metanol y 20 ml de hidróxido sódico 2N se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez lavados con agua, se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y evaporaron, proporcionando 2,2 g (rendimiento 88%) de la cetona 17. Una muestra recristalizada de acetona-éter fundió a 137-138°C.

IR (KBr): 3320 (NH); 1625 (CO) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,2 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 2,6 (c, $J=7$ Hz, 2H, CH_2); 6,9-8,1 (m, 7H, ArH); 8,4 (s, 1H, H-6 piridina).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 77,01; H, 5,63; N, 11,19. Hallado: C, 77,18; H, 5,52; N, 11,14.

6.14. Etilen acetal de la 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona (18).

Una disolución de 2,7 g (10,8 mmoles) de la cetona 17, 2,8 g (16,3 mmoles) de ácido p-toluensulfónico y 34 ml de etilen glicol en 550 ml de benceno anhidro, se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas en un matraz provisto de un separador Dean-Stark. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, se desecaron y evaporaron proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 3:2 proporcionaron 2,4 g (rendimiento 78 %) del acetal 18. Una muestra recristalizada de acetona fundió a 167-168°C.

IR (KBr): 3180 (NH) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,1 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 2,5 (c, $J=7$ Hz, 2H, CH_2); 4,0 (s, 4H, CH_2); 6,4 (s, 1H, H-3 indol); 6,8-7,5 (m, 6H, ArH); 8,3 (s, 1H, H-6 piridina); 9,1 (s, 1H, NH).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73,44; H, 6,16; N, 9,51. Hallado: C, 73,45; H, 6,07; N, 9,56.

6.15. Etilen acetal de la cis-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (19).

Una disolución de 3,4 g (11,5 mmoles) de la piridina 18 en 50 ml de ácido acético glacial se sometió a hidrogenación catalítica a temperatura ambiente y a una presión de 50 psi en presencia de 0,2 g de óxido de platino durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la suspensión resultante se filtró, se diluyó con agua, se neutralizó con hidróxido sódico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando 3 g (rendimiento 87%) de la piperidina 19. Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a 170°C .

IR (KBr): 2500-3500 (NH Indol, NH piperidina) cm^{-1} .

RMN ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 200 MHz): 0,88 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 1,10-1,74 (sc, 7H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 2,76 (dd, $J=4$ y 12 Hz, 1H, H-6ax); 2,98 (m, 2H, H-6ec y H-2ax); 4,00 (m, 4H, CH_2 acetal); 6,48 (d, $J=1$ Hz, 1H, H-3 indol); 7,01-7,40 (m, 3H, indol); 7,56 (m, 1H, H-4 indol).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 42.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71,95; H, 8,05; N, 9,33. Hallado: C, 71,84; H, 8,27; N, 9,40.

6.16. Etilen acetal de la cis-1-cloroacetil-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (20).

Sobre una disolución de 2,1 g (6,9 mmoles) de la piperidina 19 en 100 ml de cloruro de metileno y 74 ml de hidróxido sódico 1N, se adicionaron lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,1 ml (13,6 mmoles) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 35 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron y evaporaron, proporcionando un residuo que se purificó por cristalización de acetona. Una vez seco, pesó 2 g, lo que representó un rendimiento del 77% en la cloroacetamida 20. Una muestra analítica, recrystalizada de acetona, presentó un punto de fusión de 160-161°C.

IR (KBr): 3220 (NH); 1620 (CO) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3 - CD_3OD , 200 MHz): 0,92 (m, 3H, CH_3); 1,16-1,90 (sc, 7H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 2,70 (t, $J=12$ Hz, H-6ax, rotámero E mayoritario); 3,30 (t, $J=12$ Hz, H-6ax, rotámero Z minoritario); 3,60 (dd, $J=5$ y 12 Hz, 1H, H-6ec rotámero Z minoritario); 3,79 (m, 4H, CH_2 acetal, rotámero Z minoritario); 4,02 (m, 4H, CH_2 acetal, rotámero E mayoritario); 4,18 (d, $J=14$ Hz, 1H, CH_2Cl , rotámero E mayoritario); 4,30 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, H-2ec, rotámero E mayoritario); 4,41 (dd, $J=5$ y 12 Hz, 1H, H-6ec, rotámero E mayoritario); 4,65 (d, $J=14$ Hz, 1H, CH_2Cl , rotámero E mayoritario); 5,18 (d, $J=5,4$ Hz, 1H, H-2ec, rotámero Z minoritario); 6,45 (d, $J=1$ Hz, H-3 indol, rotámero Z minoritario); 6,52 (d, $J=1$ Hz, 1H, H-3 indol, rotámero E mayoritario); 7,02-7,60 (m, 4H, indol); 10,74 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 50.

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 63,71; H, 6,76; Cl, 9,41; N, 7,43. Hallado: C, 63,78; H, 6,91; Cl, 9,31; N, 7,23.

6.17. Fotociclación de la cloroacetamida 20.

Los ensayos de fotociclación de la cloroacetamida 20 se realizaron utilizando una lámpara de vapor de mercurio de media presión de 125 W y un reactor de inmersión de cuarzo.

Una disolución de 0,8 g (2,1 mmoles) de la cloroacetamida 20 en 650 ml de metanol conteniendo 1,28 g (9,2 mmoles) de carbonato potásico se irradió a temperatura ambiente durante una hora. Media hora antes de la irradiación y durante la misma se hizo fluir una corriente de nitrógeno a través de la disolución metanólica. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 4:1 proporcionaron 40 mg (rendimiento 5%) de cis-9-etil-6,6-etilendioxi-12-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,7][1,4]diazepino[4,5-a]indol (22). Una muestra recrystalizada de acetona cloruro de metileno mostró un punto de fusión de 127-129°C.

IR (NaCl): 1630 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,86 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3); 1,02-1,90 (sc, 7H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 2,90 (dd, $J=13,6$ y 3,2 Hz, 1H, H-10ax)*; 3,62 (dd, $J=11$ y 2,4 Hz, 1H, H-6a); 3,98-4,22 (m, 4H, CH_2 acetal); 4,60 (dm, $J=13,6$ Hz, 1H, H-10ec); 5,06 (d, $J=17$ Hz, 1H, H-13); 5,16 (d, $J=17$ Hz, 1H, H-13); 6,60 (d, $J=0,7$ Hz, 1H, H-5); 7,08-7,44 (m, 3H, indol); 7,60 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-1).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag.55.

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,55; H, 7,11; N, 8,23. Hallado: C, 70,55; H, 7,59; N, 8,31.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 3:2 proporcionaron 0,41 g (rendimiento 55%) de cis-9-etil-6,6-etilendioxi-12-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidro[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (21). Una muestra recrystalizada de acetona-metanol

*Numeración sistemática.

fundió a 247-248°C.

IR (KBr): 1625 (CO); 3210 (NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 - CD_3OD , 200 MHz): 0,94 (t, $J=7$ Hz, 3H, H-18)*; 1,20-1,90 (sc, 7H, H-19 y alicíclicos); 2,60 (t, $J=12$ Hz, 1H, H-21ax); 3,76 (d, $J=16$ Hz, 1H, H-6); 3,90 (d, $J=16$ Hz, 1H, H-6); 4,01-4,54 (m, 6H, CH_2 acetal, H-3ec y H-21ec); 6,90-7,30 (m, 3H, indol); 7,48 (m, 1H, H-9).

^{13}C -RMN (CDCl_3 - CD_3OD): Véase texto, pag. 55.

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70,55; H, 7,11; N, 8,23. Hallado: C, 70,10; H, 7,19; N, 7,88.

6.18. Reducción de la lactama 21.

A. Reducción con hidruro de aluminio y litio

Sobre una disolución de 0,5 g (1,47 mmoles) de la lactama 21 en 200 ml de tetrahidrofurano se adicionaron lentamente 2,4 g (63 mmoles) de hidruro de aluminio y litio y la suspensión resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y, manteniendo la temperatura externa a 0°C con un baño de agua-hielo, se añadieron 10 ml de agua. La suspensión resultante se extrajo repetidas veces con cloruro de metileno y los extractos orgánicos, una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados, proporcionaron un sólido que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 99:1 proporcionaron 215 mg (rendimiento 54%) de la desmetilennngouniensina (23)**. Una muestra recristalizada de acetona-éter presentó un punto de fusión de 172-174°C.

*Numeración biogenética

**Nomenclatura sistemática: 9-Etil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2,]azepino[4,5-b]indol.

IR (KBr): 3120 (NH) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 0,9-3,8 (sc, 19H, alifáticos); 6,7-7,3 (m, 4H, indol); 7,6 (s, 1H, NH).

EM (m/e, %): M^+ , 268 (68); M-29, 239 (4); 156 (59); 124 (100).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 79,22; H, 9,04; N, 10,26. Hallado: C, 79,51; H, 9,46; N, 10,23.

B. Reducción con diborano

Sobre una disolución de 0,2 g (0,58 mmoles) de la lactama 21 en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida a la temperatura de 0-5°C, se adicionaron a intervalos de dos horas 1,7 ml de diborano 1M en tetrahidrofurano hasta un total de 7 ml (7 mmoles), lo que representó cuatro adiciones. Durante los intervalos de las adiciones y adicionalmente durante toda una noche la disolución se calentó a la temperatura de reflujo. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro se filtraron y evaporaron proporcionando 0,2 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con éter de petróleo-éter 2:8 proporcionaron 80 mg (rendimiento 42%) de cis-9-etil-6,6-etilendioxi-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (24).

IR (CHCl_3): 3450 (NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,91 (t, $\underline{J}$ =7 Hz, 3H, H-18)*; 1,20 1,80 (sc, 7H); 2,64-3,56 (sc, 7H); 3,76-4,38 (m, 4H, CH_2 acetal); 7,10-7,40 (m, 3H, indol); 7,52 (dd, $\underline{J}$ =7 y 2 Hz, 1H, H-9); 8,2 (sa, 1H, NH).

De una muestra se precipitó su picrato que recristalizado de acetona-éter fundió a 192-193°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9$: C, 56,21; H, 5,26; N, 12,60. Hallado: C, 56,18; H, 5,23; N, 12,35.

*Numeración biogenética

6.19. 9-Etil-6-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (25).

Una disolución de 40 mg (0,12 mmoles) del aminoacetal 24 en 10 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico al 1% se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el metanol a presión reducida y la disolución acuosa se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 30 mg (rendimiento 88%) de la cetona 25 idéntica a la que se describe en el apartado 6.23.

6.20. cis-9-Etil-6,12-dioxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (26).

Una disolución de 100 mg (0,29 mmoles) del acetal 21 en 20 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico al 1% se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el metanol y la disolución acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 40 mg (rendimiento 46%) de la cetolactama 26. Una muestra recristalizada de acetona-éter fundió a 207-209°C.

IR (KBr): 3300 (NH); 1650 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 - CD_3OD , 200 MHz): 0,92 (t, $J=7$ Hz, 3H, H-18)*; 1,20-1,94 (sc, 6H, H-19 y alicíclicos); 2,12 (dd, $J=13,2$ y 11,2 Hz, 1H, H-21ax); 2,45 (dm, $J=13$ Hz, 1H, H-14ec); 4,15 (s, 2H, H-6); 4,46 (dd, $J=13,2$ y 3,2 Hz, 1H, H-21ec); 4,80 (d, $J=5$ Hz, 1H, H-3ec); 7,08-7,48 (m, 3H, indol); 7,62 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-9).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 62.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$: C, 72,44; H,

*Numeración biogenética

6,89; N, 9,01. Hallado: C, 72,21; H, 6,49; N, 8,70.

6.21. 5-Etil-2-piperidinacarboxilato de metilo (27).

Una disolución de 10 g (66 mmoles) de ácido 5-etil-2-piridinacarboxílico (12) en 50 ml de ácido acético glacial se hidrogenó en presencia de 500 mg de óxido de platino a temperatura ambiente y a la presión de 100 psi durante 36 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El sólido así obtenido se disolvió en 90 ml de benceno anhidro, 50 ml de metanol absoluto y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y la disolución resultante se mantuvo a reflujo durante 36 horas. El crudo de reacción, una vez frío, se vertió sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 11,3 g (rendimiento 95%) de la piperidina 27 como una mezcla 10:1 de diastereómeros cis-trans. Isómero cis 27a (datos obtenidos a partir de la anterior mezcla diastereómerica):

IR (NaCl): 3310 (NH); 1725 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,90 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,10-2,20 (sc, 7H, CH_3CH_2 y alicíclicos); 2,50 (dd, $J=10$ y 11 Hz, 1H, H-6ax); 2,88 (dd, $J=11$ y 1,4 Hz, 1H, H-6ec); 3,60 (t, $J=5$ Hz, 1H, H-2ec); 3,75 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 - CD_3OD): Véase texto, pag. 69.

De una muestra se precipitó su picrato que recristalizado de acetona-éter, mostró un punto de fusión de 125-126°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9$: C, 44,98; H, 5,03; N, 14,00. Hallado: C, 44,70; H, 4,98; N, 13,99.

6.22. 5-Etil-1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (28).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron 5,3 g (30 mmoles) de la piperidina 27, 6,9 g (30 mmoles) de bromuro de triptofilo (1) y 9 g de bicarbonato sódico en 25 ml de acetnitrilo y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. El contenido del matraz de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos, una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 9 g de un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 1:1 proporcionaron 6,3 g (rendimiento 66%) del ester cis 28a.

IR (NaCl): 3400 (NH); 1725 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,90 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,00-2,10 (sc, 7H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 2,68-3,02 (sc, 6H, $\text{IndCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ y H-6); 3,64 (sc, 1H, H-2ec); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 7,02 (d, $J=2,3$ Hz, 1H, H-2 indol); 7,08-7,40 (m, 3H, indol); 7,62 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-4 indol); 8,02 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 72.

De una muestra se precipitó su picrato que recrystalizado de acetona-éter mostró un punto de fusión de 147-148°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_9$: C, 55,22; H, 5,38; N, 12,89. Hallado: C, 55,22; H, 5,25; N, 12,69.

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 7:3 proporcionaron 1,1 g (rendimiento 11 %) del ester trans 28b.

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,96 (t, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 1,20-2,04 (sc, 7H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 2,60 (m, 2H, CH_2N); 2,80-3,14 (sc, 4H, IndCH_2 y H-6); 3,32 (dd, $J=11$ y 3 Hz, 1H, H-2ax); 7,00 (d, $J=2,3$ Hz, 1H, H-2 indol); 7,04-7,40 (m, 3H, indol); 7,58 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-4 indol); 8,18 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 72.

6.23. 9-Etil-6-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b] indol (25).

A. Saponificación del ester 28a

En un matraz provisto de agitación mecánica se disolvieron 5,4 g (17 mmoles) del ester 28a en 310 ml de dioxano y a la disolución resultante se añadieron 310 ml de una suspensión acuosa al 4% de hidróxido de bario. La mezcla se agitó a la temperatura de 80°C durante 15 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió dióxido de carbono sólido hasta que finalizó la precipitación de carbonato de bario. La suspensión resultante se filtró y el filtro se lavó repetidas veces con agua caliente. El filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose 5,1 g (rendimiento 96%) del aminoácido 29, que se utilizó en la siguiente reacción sin haber sido purificado.

B. Ciclación del aminoácido 29 con ácido polifosfórico

Una suspensión de 0,5 g (1,6 mmoles) del aminoácido 29 en un exceso de ácido polifosfórico se agitó mecánicamente a la temperatura de 65°C durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se vertió sobre hielo-hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida, proporcionando 0,25 g (rendimiento 53%) de la cetona 25, como una mezcla de diastereómeros cis-trans.

Por recristalización de acetona-éter se obtuvo una muestra analítica del diastereómero cis 25a que presentó un punto de fusión de 130-132°C.

IR (KBr): 3310 (NH); 1620 (CO) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,85 (t, $J=7$ Hz, 3H, H-18)*

*Numeración biogenética

0,94-1,72 (sc, 6H, H-19 y alicíclicos); 2,38 (t, $J=12$ Hz, 1H, H-21ax); 2,54 (dm, $J=12,5$ Hz, 1H, H-14ec); 2,80 (dd, $J=12$ y 4 Hz, 1H, H-21ec); 2,80, 3,40 y 3,56 (m, 4H, H-5 y H-6); 3,75 (t, $J=5$ Hz, 1H, H-3ec); 7,00-7,40 (m, 3H, indol); 7,60 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-9); 8,05 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 84.

UV (EtOH) λ max: 207 ($\log \epsilon = 5,48$), 237 ($\log \epsilon = 5,16$), 312 ($\log \epsilon = 5,18$).

EM (m/e, %): M^+ , 282 (61); 253 (100); 143 (23); 170 (20).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$: C, 75,85; H, 7,97; N, 9,43. Hallado: C, 75,93; H, 8,25; N, 9,68.

6.24. Cloruro de 3-indolilacetilo (30).⁷⁷

Sobre una disolución de 6 g (34,3 mmoles) de ácido 3-indolacético en 150 ml de éter anhidro mantenida a la temperatura de 0-5°C, se añadieron 8,1 g (38 mmoles) de pentacloruro de fósforo y la suspensión resultante se agitó hasta la completa solubilización. La disolución resultante se concentró a presión reducida a la mitad de su volumen y se diluyó con 300 ml de éter de petróleo. Transcurridas 2-3 horas, el precipitado obtenido se filtró y lavó repetidas veces con éter de petróleo. El sólido, una vez seco, pesó 4,8 g, lo que representa un rendimiento del 73% del cloruro de 3-indolilacetilo (30).

Punto de fusión: 65-66°C (Lit.⁷⁷ 68°C).

6.25. Anhídrido del ácido 3-indolacético (31).⁷⁸

Sobre una disolución de 1 g (5,7 mmoles) de ácido 3-indolacético en 10 ml de dioxano anhidro, se añadieron 0,58 g (2,85 mmoles) de dicitclohexilcarbodiimida y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se decantó la disolución del precipitado formado. Se evaporó el dioxano a presión reducida y el residuo obtenido

se trituró con benceno y se cristalizó de dioxano. El sólido así obtenido pesó 0,73 g, lo que representa un rendimiento del 38% del anhídrido del ácido 3-indolacético 31.

Punto de fusión: 142-143°C (Lit.⁷⁸ 145°C).

IR (KBr): 3380 (NH); 1815 (CO) cm^{-1} .

6.26. 5-Etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidinacarboxilato de metilo (32).

METODO A. Por condensación entre el cloruro de 3-indolil-acetilo (30) y la piperidina 27.

Ensayo 1. Sobre una disolución de 1,5 g (8 mmoles) de la piperidina 27 y 2,2 ml (16 mmoles) de trietilamina en 25 ml de cloroformo anhidro, se adicionaron lentamente 1,7 g (8 mmoles) de cloruro de 3-indolilacetilo (30) disueltos en 50 ml de cloroformo anhidro, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, la disolución clorofórmica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron, proporcionando 2,2 g (rendimiento 83%) del amidoester 32.

IR (NaCl): 3280 (NH); 1730 (CO ester); 1625 (CO amida) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 0,6-3,0 (sc, 11 H,); 3,5 (s, 3H, OCH_3); 3,7 (s, 2H, IndCH_2); 5,35 (sa, 1H, H-2); 6,7-7,1 (m, 4H, indol); 7,4 (m, 1H, H-4 indol); 8,4 (sa, 1H, NH).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$: C, 67,01; H, 7,50; N, 8,23. Hallado: C, 67,08; H, 7,66; N, 8,28.

Ensayo 2. Sobre una disolución de 0,44 g (2,85 mmoles) de la piperidina 27 en 20 ml de cloruro de metileno y 15 ml de hidróxido sódico 1N, se adicionó lentamente una disolución de 1 g (5,16 mmoles) de cloruro de 3-indolilacetilo (30) en 20 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%, se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron, proporcionando 0,6 g (rendimiento 68%) del amidoester 32.

METODO B. Por condensación entre el anhídrido del ácido 3-indolacético (31) y la piperidina 27.

Sobre una disolución de 0,3 g (1,8 mmoles) de la piperidina 27 y 0,48 ml (3,6 mmoles) de trietilamina en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, se adicionaron lentamente 0,6 g (1,8 mmoles) del anhídrido del ácido 3-indolacético (31) disueltos en 10 ml de cloruro de metileno anhidro y la disolución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la disolución orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%. Los extractos orgánicos, una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,5 g (rendimiento 84%) del amidoester 32.

6.27. Acido cis-5-etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidinacarboxílico (33).

Una disolución de 2 g (6 mmoles) del amidoester 32 en 70 ml de metanol y 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5%, se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Una vez evaporado el metanol, la disolución acuosa básica se lavó con cloruro de metileno, se acidificó con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando un sólido que se purificó por cristalización de cloruro de metileno-acetona. Una vez

seco pesó 1,3 g, lo que representa un rendimiento del 70% del amidoácido 33.

Una muestra recrystalizada de cloruro de metileno-acetona mostró un punto de fusión de 78-80°C.

IR (KBr): 3200-3500 (NH,OH); 1580 (CO amida); 1720 (CO ácido) cm^{-1} .

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz)*: 0,67 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 0,71-1,70 (sc, 6H, CH_2CH_3 y alicíclicos); 2,10 (dm, $J=12$ Hz, 1H, H-3ec); 2,70 (t, $J=12$ Hz, 1H, H-6ax); 3,26-3,97 (sc, 3H, CH_2CO y H-6ec); 5,14 (d, $J=4$ Hz, 1H, H-2ec); 6,80-7,38 (m, 4H, indol); 7,50 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-4 indol); 10,80 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 - CD_3OD): Véase texto, pag. 77.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65,04; H, 7,27; N, 8,42. Hallado: C, 64,64; H, 7,15; N, 8,61.

6.28. cis-9-Etil-6,12-dioxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido [1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (26).

Una suspensión de 0,5 g (1,59 mmoles) del amidoácido 33 en un exceso de ácido polifosfórico se agitó mecánicamente a la temperatura de 80°C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se vertió sobre hielo-hidróxido amónico concentrado y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez desecados sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,26 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 7:3 proporcionaron 0,08 g (rendimiento 17%) de la cetolactama 26, idéntica a la que se describe en el apartado 6.20.

*Los valores de desplazamiento químico corresponden a las señales originadas por el rotámero mayoritario.

6.29. 2-Piperidinacarboxilato de metilo (34).⁴⁵

Una disolución de 4 g (31 mmoles) de ácido piperidínico en 90 ml de benceno anhidro, 50 ml de metanol absoluto y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado se calentó a la temperatura de reflujo durante 36 horas. El contenido del matraz de reacción se vertió sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 3,2 g (rendimiento 72%) del ester 34.

IR (NaCl): 3310 (NH); 1730 (CO) cm^{-1} .

RMN (CCl_4): 1,2-1,7 (sc, 6H, alicíclicos); 1,7 (s, 1H, NH); 2,3-3,2 (sc, 3H, H-2 y H-6); 3,5 (s, 3H, OCH_3).

6.30. 1-[2-(3-Indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (35).⁴⁵

En un matraz provisto de agitación se suspendieron 2 g (13 mmoles) de ester 34, 3,1 g (13 mmoles) de bromuro de triptofilo (1) y 4,6 g de bicarbonato sódico en 15 ml de acetonitrilo y la mezcla resultante, se calentó a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. El contenido del matraz de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 3,7 g (rendimiento 90%) del aminoester 35.

IR (KBr): 3300 (NH); 1735 (CO) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,4-1,8 (sc, 6H, alicíclicos); 2,2-3,3 (sc, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ind}$ y alicíclicos); 3,6 (s, 3H, OCH_3); 6,8 (d, $J=2$ Hz, 1H, H-2 indol); 6,8-7,3 (m, 3H, indol); 7,3 (m, 1H, H-4 indol); 8,3 (sa, 1H, NH).

6.31. 6-Oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5,-b]indol (37).⁴⁵

A. Saponificación del ester 35

En un matraz provisto de agitación se disolvieron 3,7 g (12 mmoles) del aminoester 35 en 200 ml de dioxano. Se añadieron 200 ml de una suspensión acuosa al 4% de hidróxido bórico y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de 80°C durante 15 horas. Una vez enfriada la disolución, se añadió dióxido de carbono sólido hasta que finalizó la precipitación de carbonato de bario. La suspensión resultante se filtró, se lavó el filtro repetidas veces con agua caliente y el filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando 3,5 g (rendimiento 95%) del aminoácido 36 que se utilizó en la siguiente reacción sin haber sido purificado.

B. Ciclación del aminoácido 36 con ácido polifosfórico

En un matraz provisto de agitación mecánica se suspendieron 0,5 g (1,8 mmoles) de aminoácido 36 en un exceso de ácido polifosfórico, y se calentó a la temperatura de 85°C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. El crudo de reacción se vertió sobre hielo e hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Las fracciones etéreas, una vez desecadas sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,24 g (rendimiento 52%) de la cetona 37.

Una muestra recristalizada de acetona-éter fundió a 168-169°C (Lit.⁴⁵ 172-180°C).

IR (KBr): 3320 (NH); 1610 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 1,60 (m, 4H); 2,10 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,06-3,48 (sc, 4H); 3,60 (dd, J=6 y 4 Hz, 1H, H-3ec); 7,06-7,42 (m, 3H, indol); 7,64 (d, J=7 Hz, 1H, H-4 indol); 9,06 (sa, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃): Véase texto, pag. 84.

6.32. 9-Etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38).

Sobre una disolución de 0,5 g (1,7 mmoles) de la cetona 25 en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, se adicionaron lentamente bajo atmósfera de nitrógeno 18 ml (29 mmoles) de metil-litio 1,6N y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El contenido del matraz de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,4 g (rendimiento 76%) de un aceite, mezcla prácticamente equimolecular de los alcoholes 38a y 38b. Ambos isómeros se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando cloroformo-metanol 99:1 como eluyente.

(6RS, 6aSR, 9SR)-9-Etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38a):

Punto de fusión: 145-146°C (acetona-éter).

IR (KBr): 3100-3500 (OH y NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,91 (t, $J=7$ Hz, 3H, H-18)*; 1,18-1,90 (sc, 7H, H-19 y alicíclicos); 1,55 (s, 3H, H-17); 2,70 (dd, $J=13,5$ y 4,5 Hz, 1H, H-21 β); 2,84 (dd, $J=13,5$ y 9 Hz, 1H, H-21 α); 2,94-3,25 (m, 5H, H-3, H-5 y H-6); 7,04-7,36 (m, 3H, indol); 7,50 (d, $J=7$ Hz, 1H, H-9); 8,40 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 96.

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: C, 76,46; H, 8,78; N, 9,38. Hallado: C, 76,32; H, 8,64; N, 9,24.

(6RS, 6aSR, 9RS)-9-Etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38b):

IR (KBr): 3100-3500 (OH y NH) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 0,86 (t, $J=7$ Hz, 3H, H-18); 0,96-2,04 (sc, 7H, H-19 y alicíclicos); 1,74 (s, 3H, H-17); 2,60 (t, $J=12$ Hz, 1H, H-21 α x); 2,82 (dd, $J=11$ y 4 Hz, 1H, H-3 α x);

* Numeración biogenética

2,86, 2,94 y 3,26 (m, 4H, H-5 y H-6); 3,10 (d, $J=12$ Hz, 1H, H-21ec); 7,04-7,36 (m, 3H, indol); 7,48 (m, 1H, H-9); 8,34 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 96.

6.33. (6RS, 6aSR)-6-Hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol(39).

Sobre una disolución de 0,8 g (3 mmoles) de la cetona 33 en tetrahidrofurano anhidro, se adicionaron lentamente 29 ml (47 mmoles) de metil-litio 1,6N y la disolución resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron proporcionando 0,65 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 99:1 proporcionaron 0,4 g (rendimiento 49%) del alcohol 39.

IR (KBr): 3100-3500 (OH y NH) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): 1,1-1,9 (sc, 8H); 1,6 (s, 3H, CH_3); 2,7-3,1 (sc, 5H); 4,2-4,8 (sa, 1H, OH); 6,8-7,1 (m, 3H, indol); 7,2 (m, 1H, H-4 indol); 8,6 (sa, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): Véase texto, pag. 95.

De una muestra se precipitó su oxalato que recristalizado de acetona-metanol fundió a 169-170°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$: C, 64,25; H, 7,10; N, 7,30. Hallado; C, 64,45; H, 6,90; N, 7,40.

6.34. ($\pm$)-Ngouniensina.

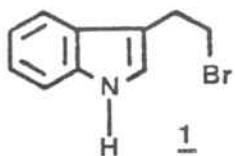
Sobre una disolución de 60 mg (0,2 mmoles) del alcohol 38a en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, se añadieron sucesivamente 0,023 ml de cloruro de mesilo (0,3 mmoles) y 0,04 ml (0,36 mmoles) de trietilamina y la disolución resultante se

agitó a la temperatura de 0°C durante 2 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se desecó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se disolvió en 10 ml de tolueno-dimetil-sulfóxido (9:1) y sobre la disolución resultante se añadieron 0,056 ml (0,37 mmoles) de DBU. La disolución obtenida se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó repetidas veces con agua. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron proporcionando 50 mg de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 7:3 proporcionaron 21 mg (rendimiento 44%) de ($\pm$)-ngouniensina.

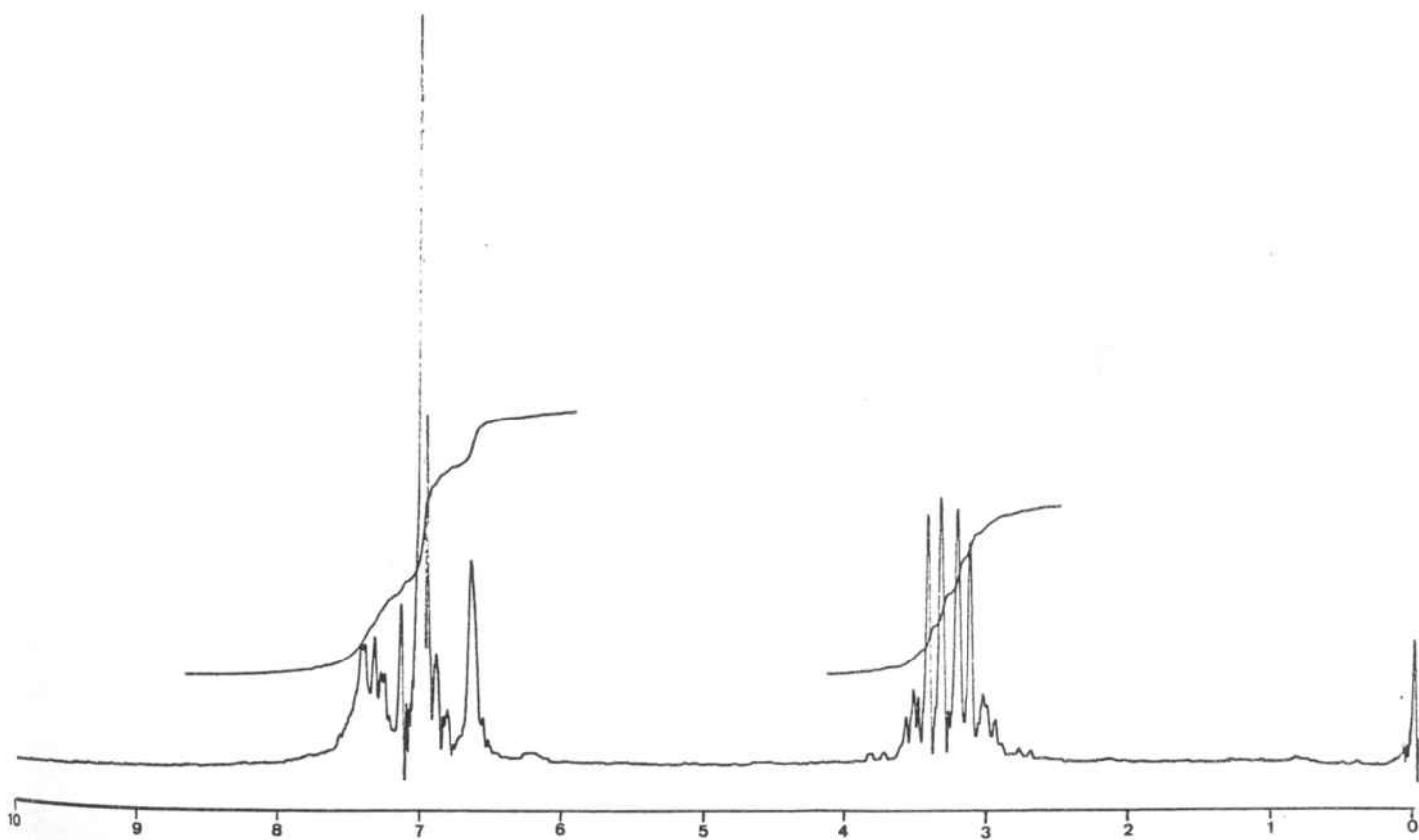
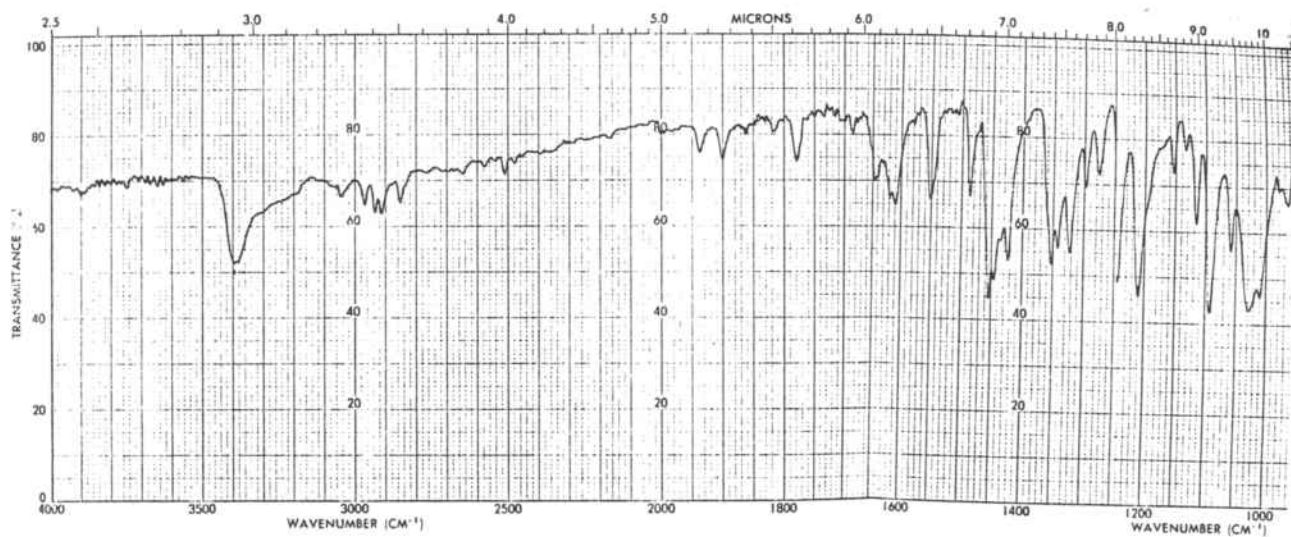
6.35. ($\pm$)-Epingouniensina.

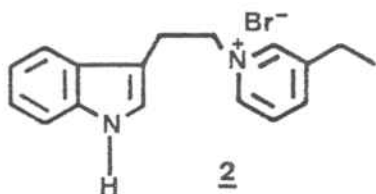
Operando de manera análoga al apartado anterior, a partir de 40 mg (0,13 mmoles) del alcohol 38b, 0,015 ml (0,2 mmoles) de cloruro de mesilo, 0,032 ml (0,24 mmoles) de trietilamina y 0,037 ml (0,24 mmoles) de DBU se obtuvieron 35 mg de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 1:1 proporcionaron 15 mg (rendimiento 39%) de ($\pm$)-epingouniensina.

7. ESPECTROS DE IR Y RMN

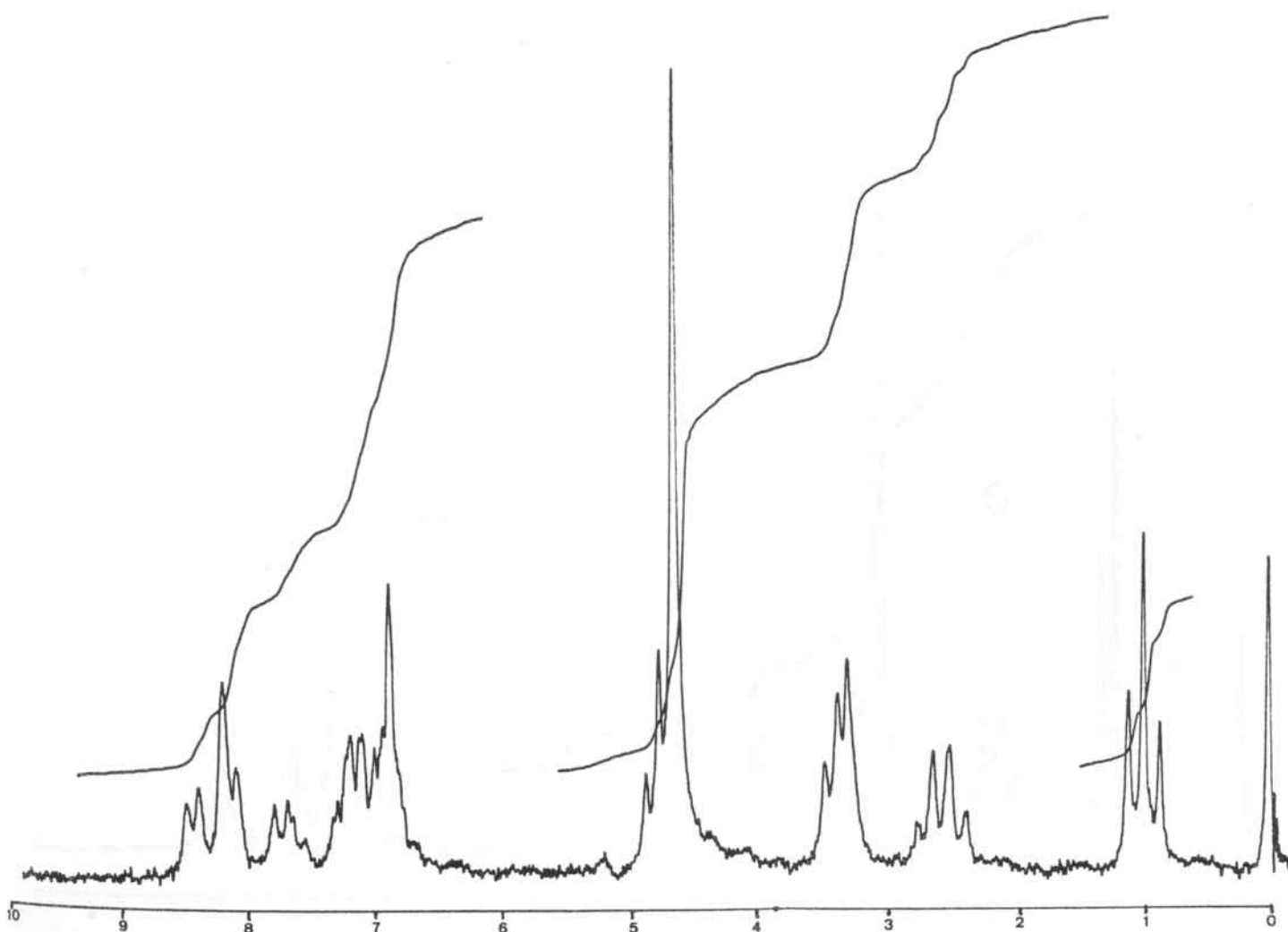
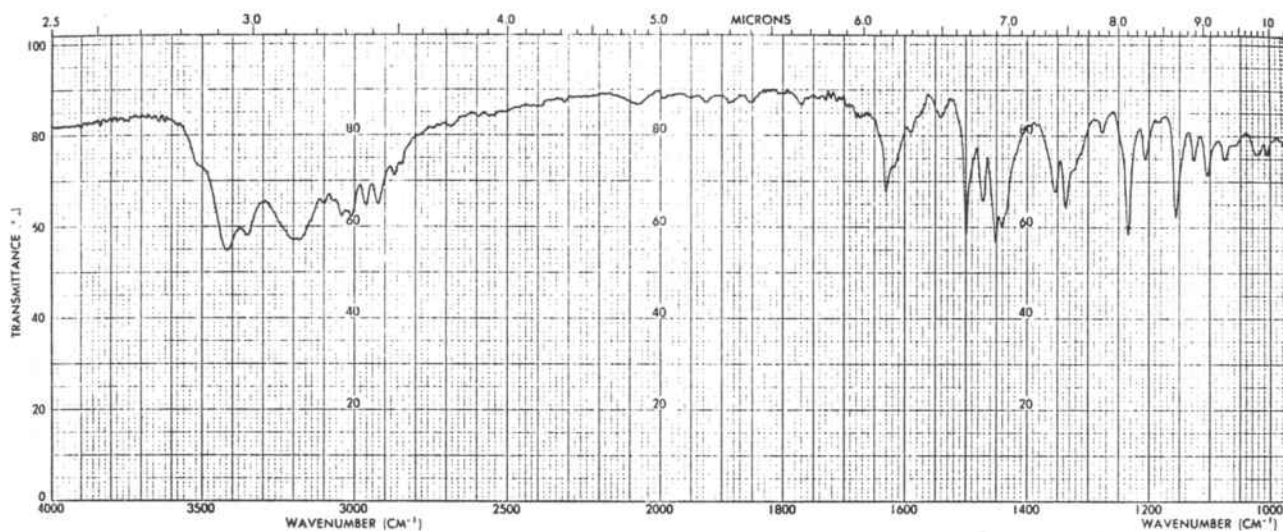


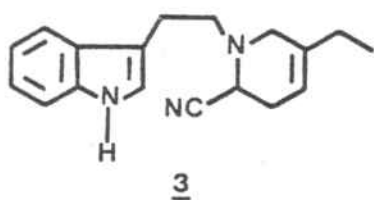
3-(2-Bromoetil)indol. Bromuro de triptofilo (1).



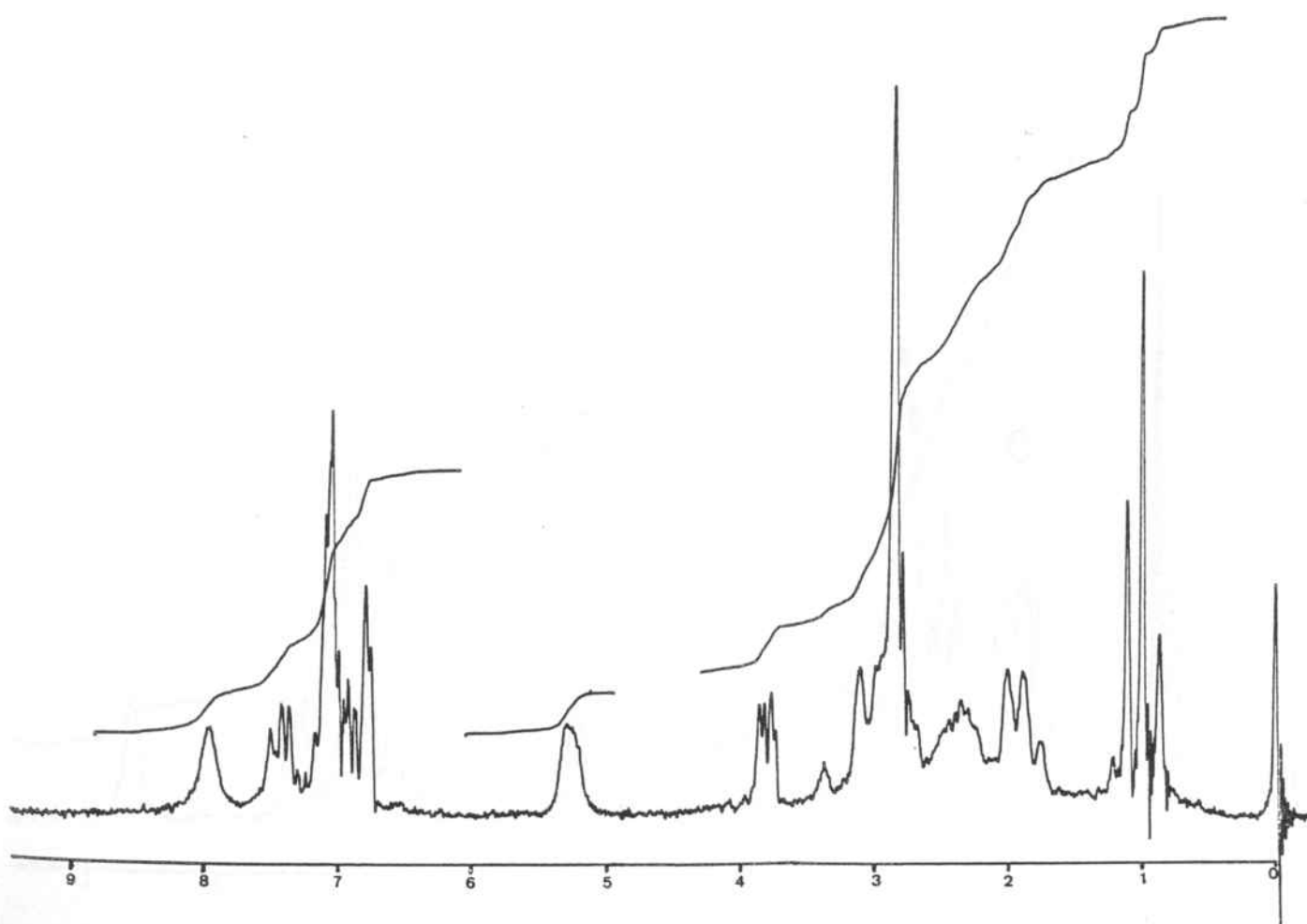
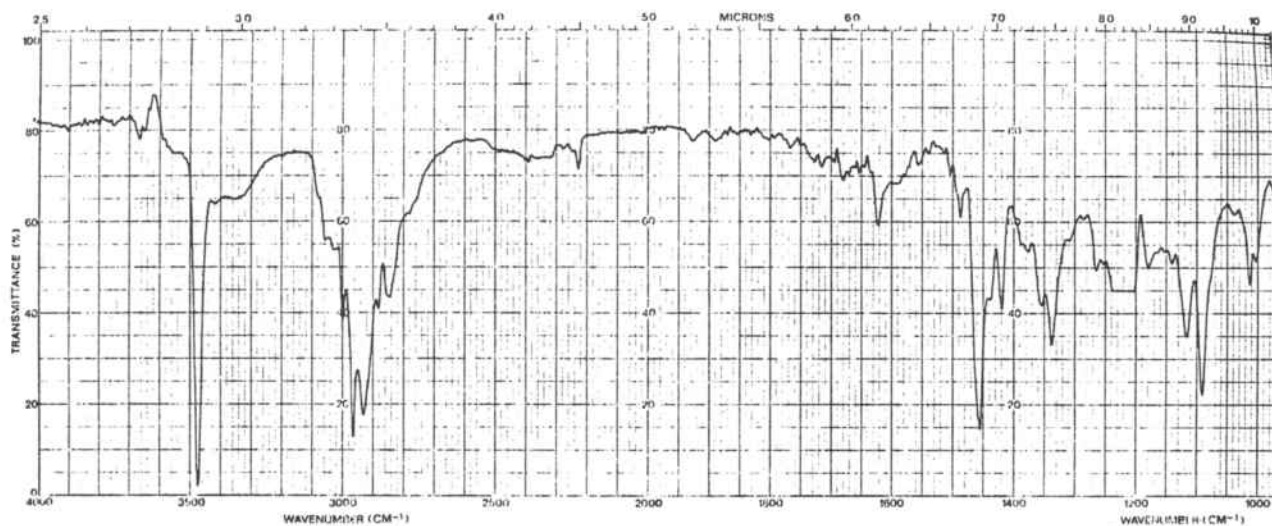


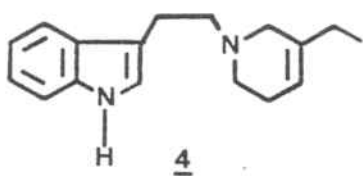
Bromuro de 3-etil-1-[2-(3-indolil)etil]piridinio (2).



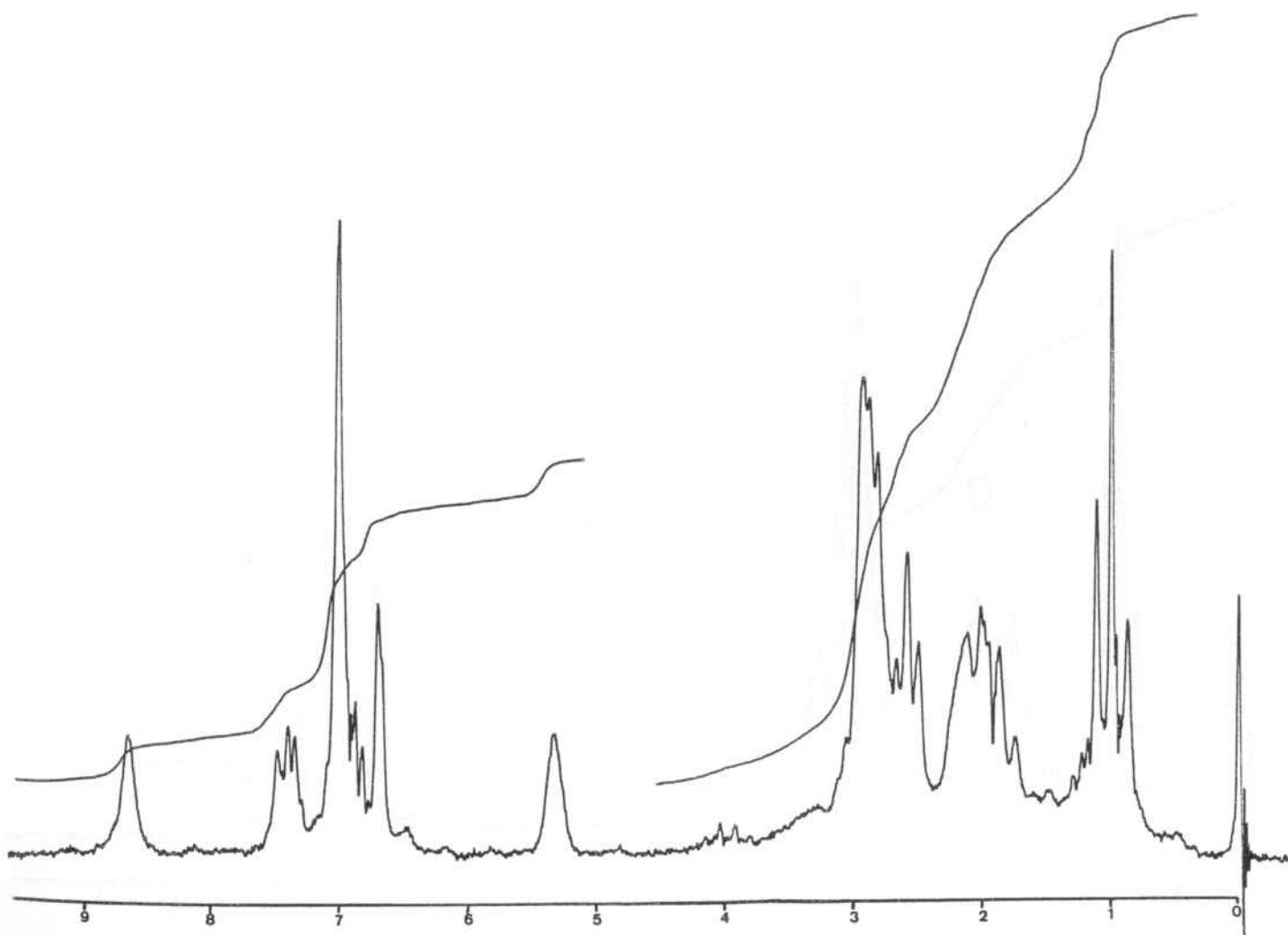
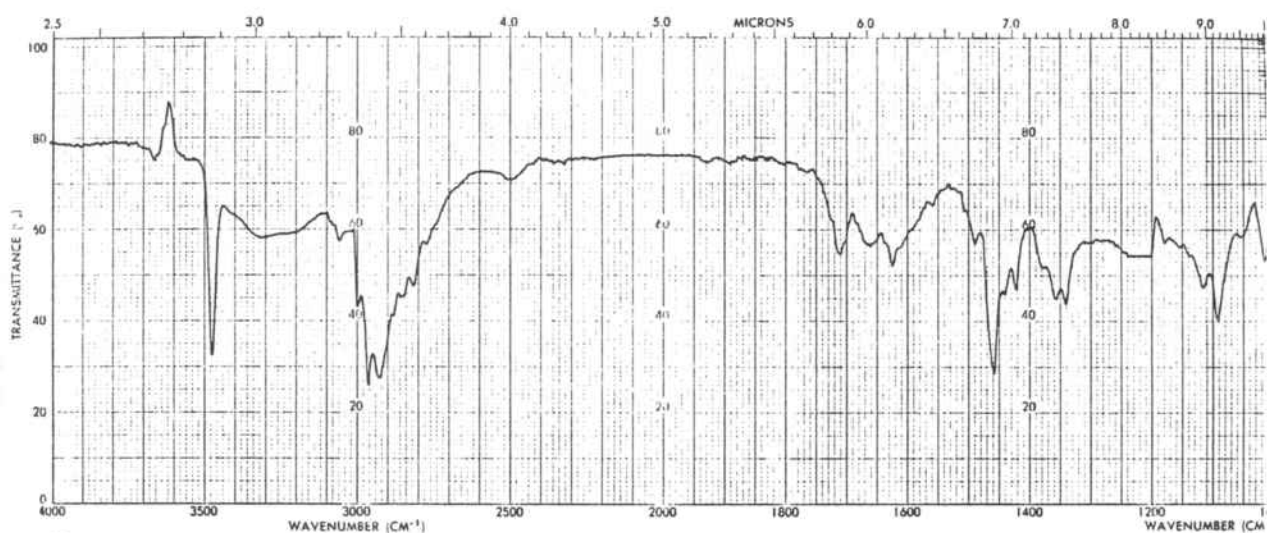


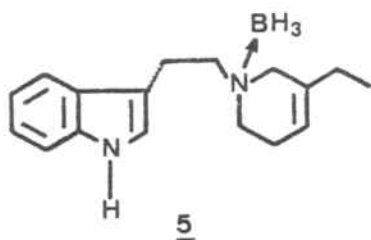
5-Etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (3).



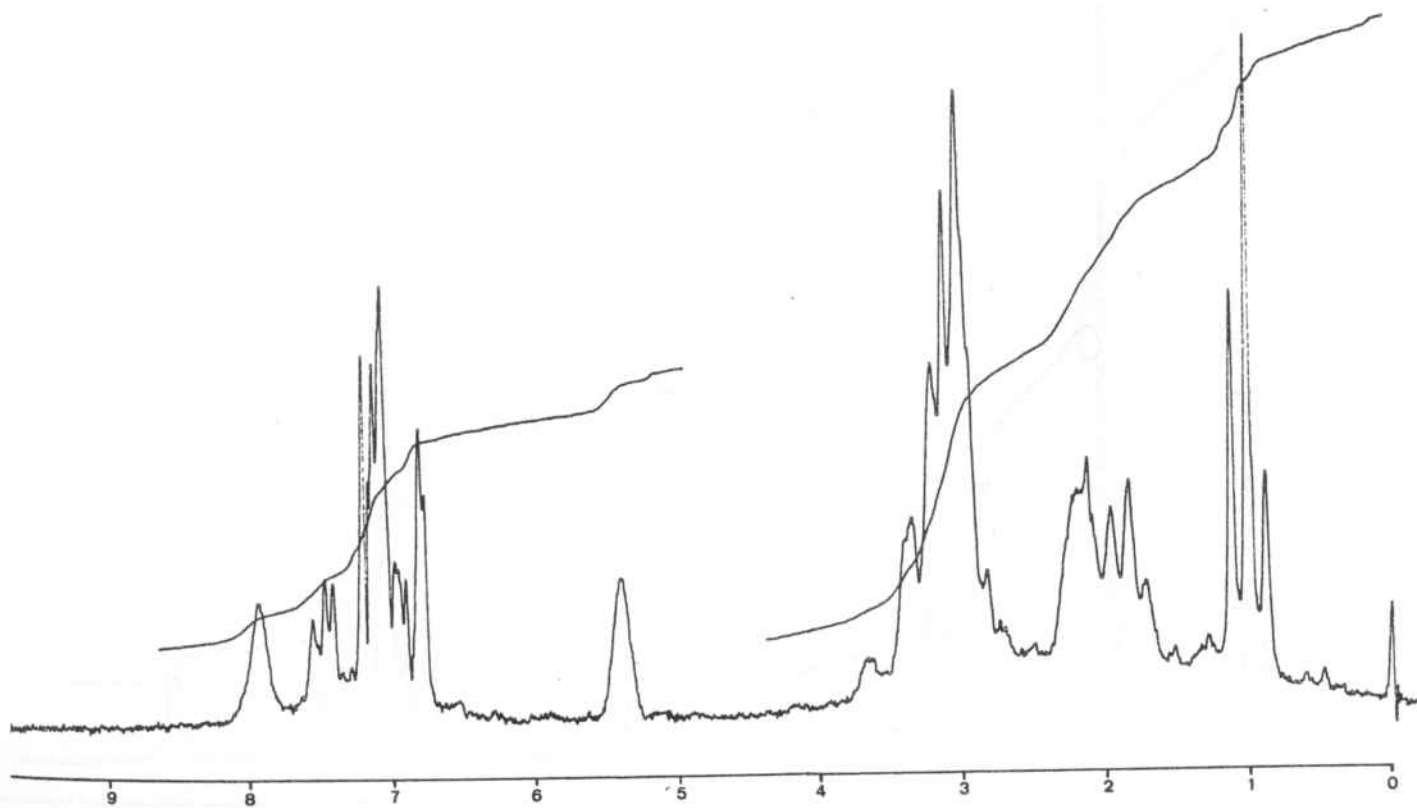
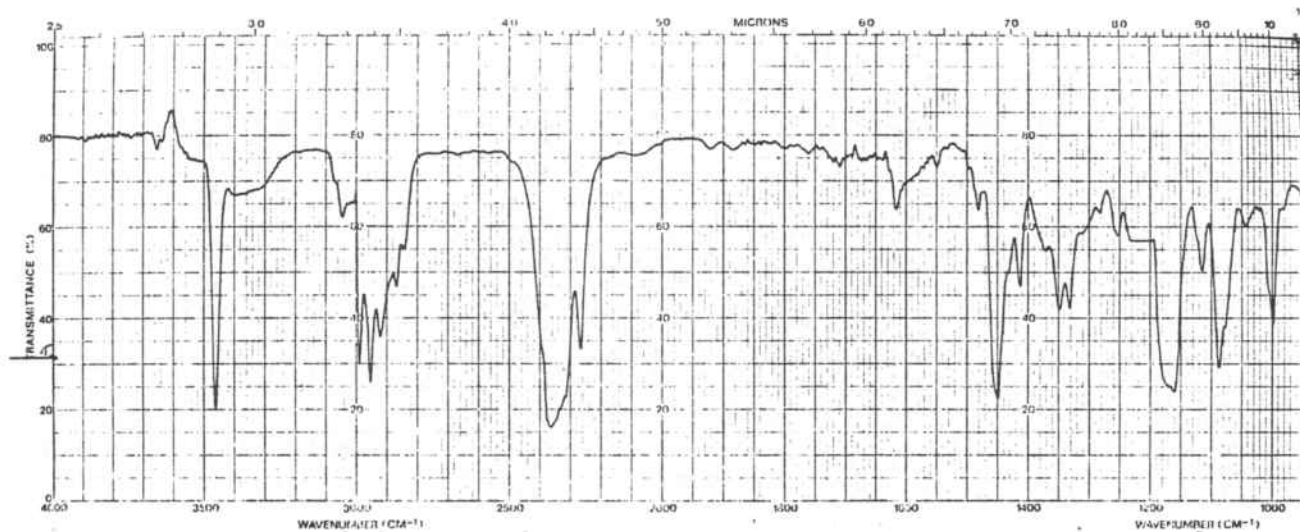


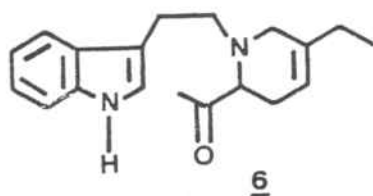
3-[2-(3-ethyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)ethyl]indol (4).



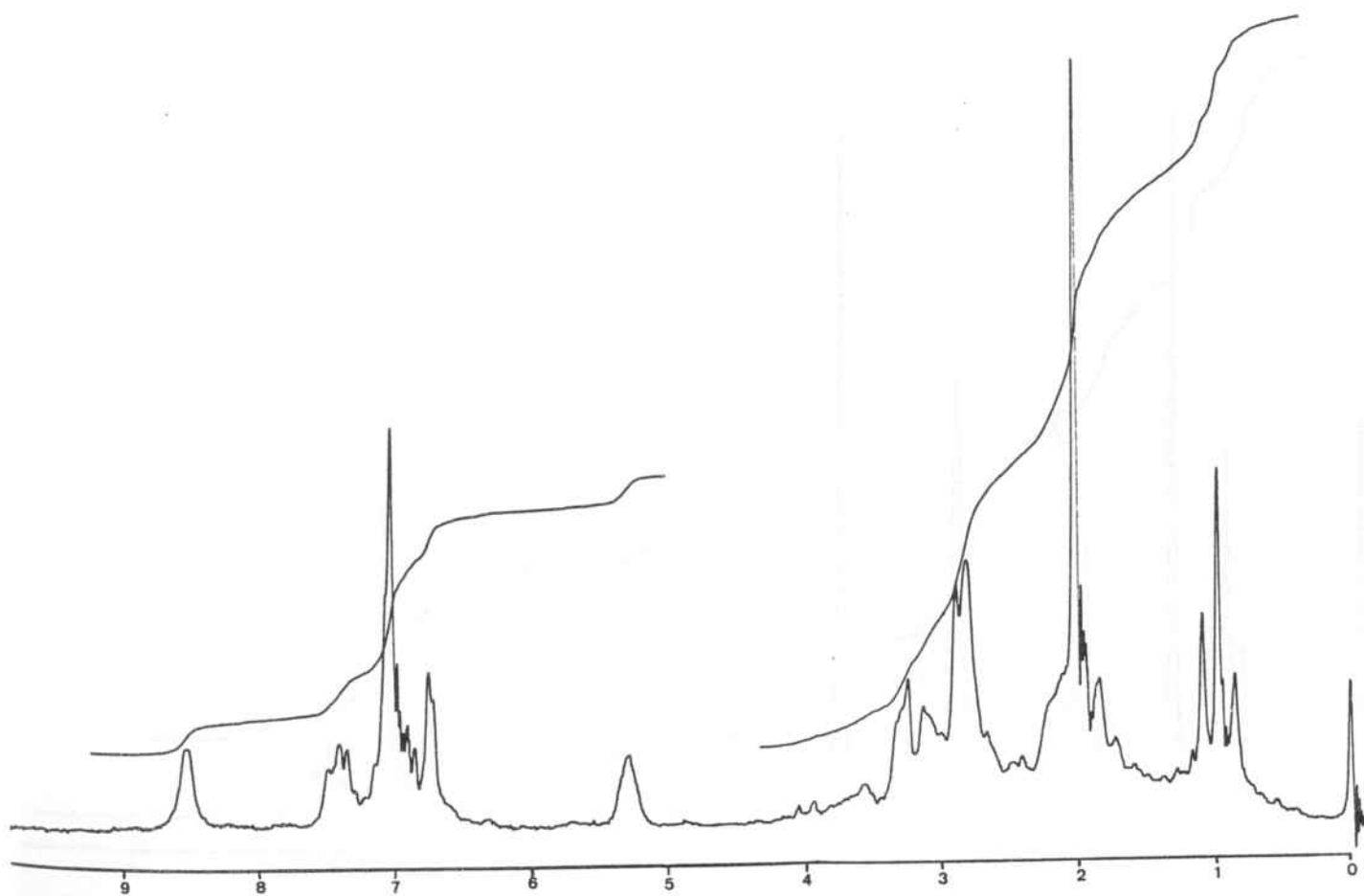
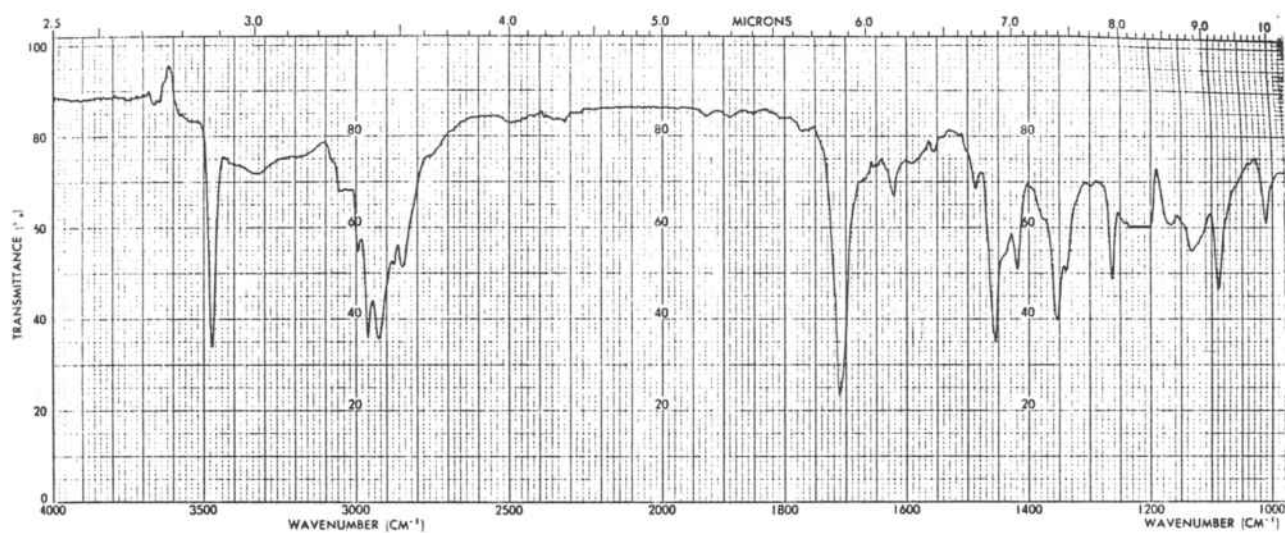


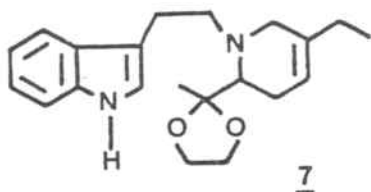
3-Etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,
5,6-tetrahidropiridinaborano (5).



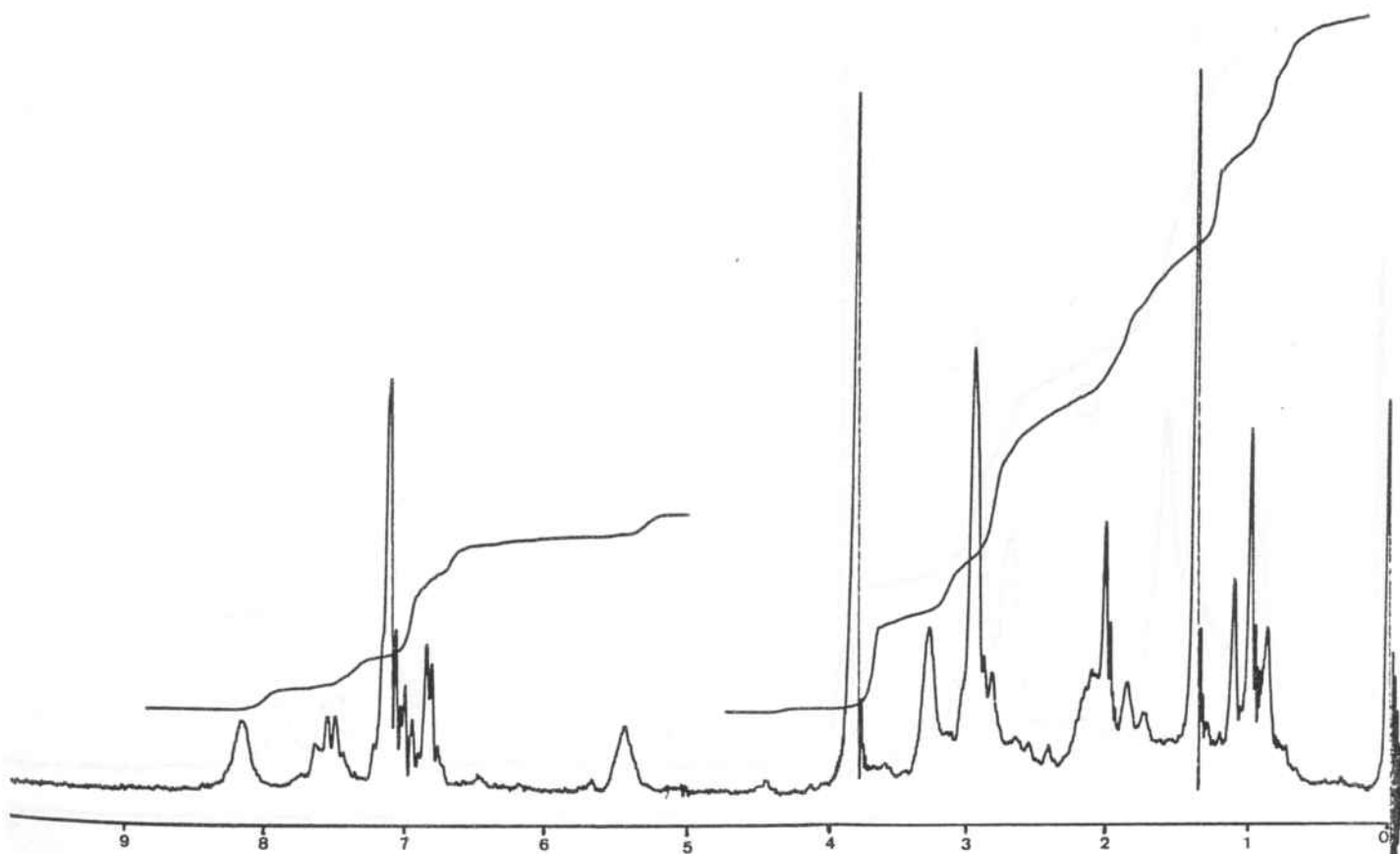
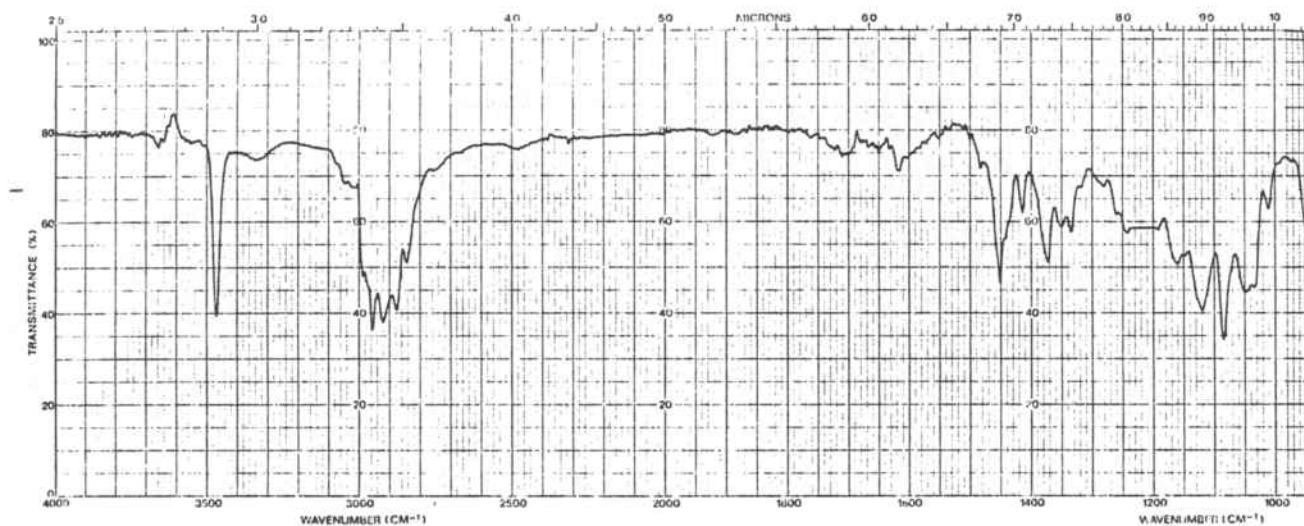


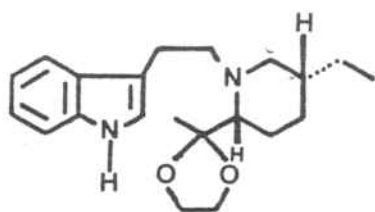
3-[2-(2-Acetyl-5-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridinyl)ethyl]indol (**6**).



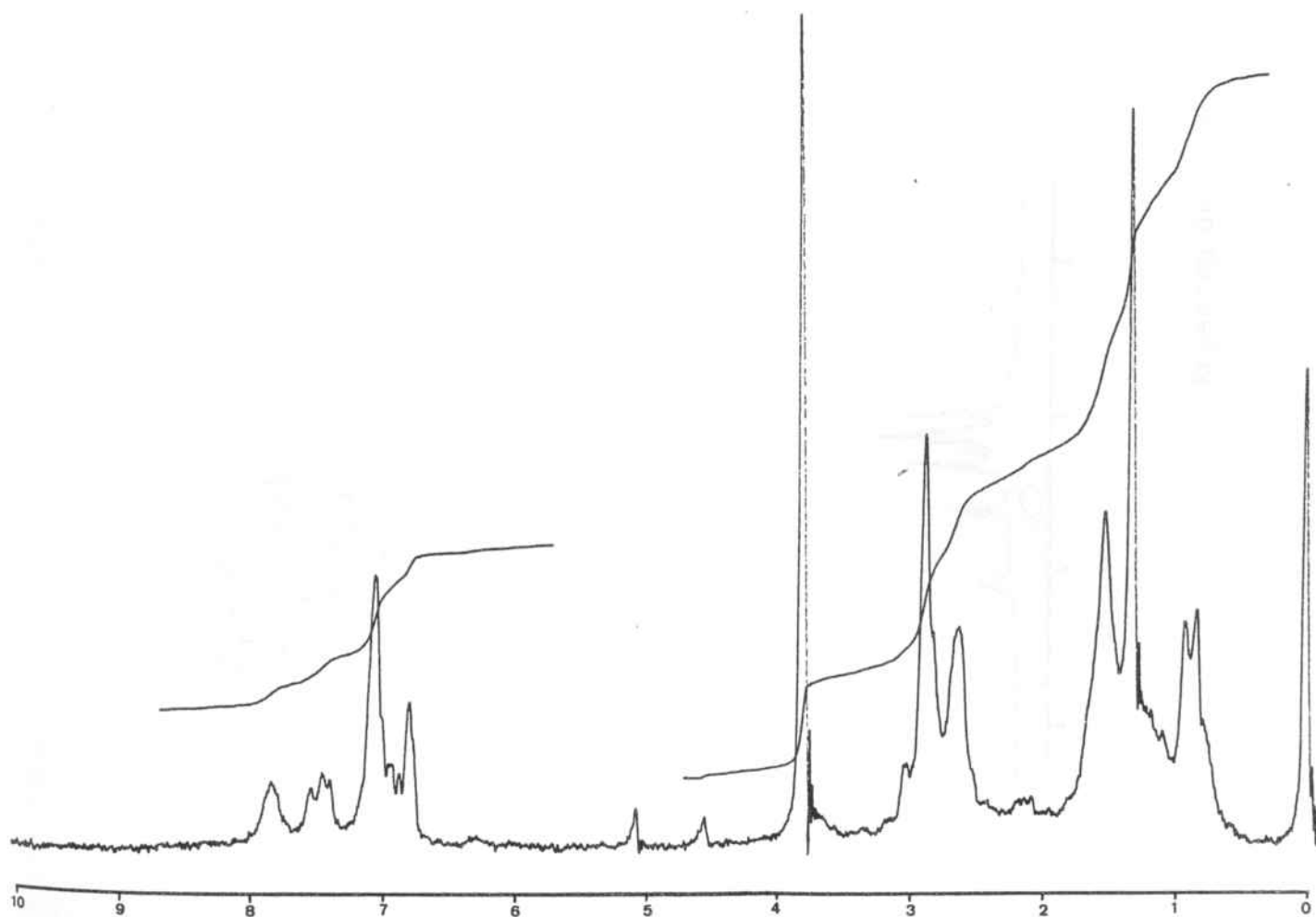
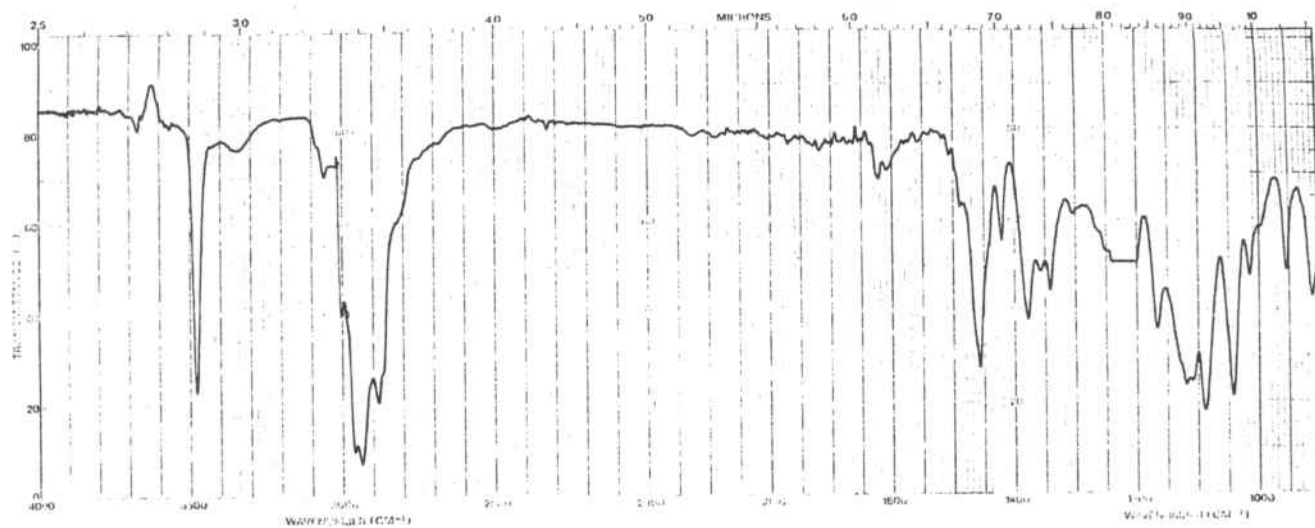


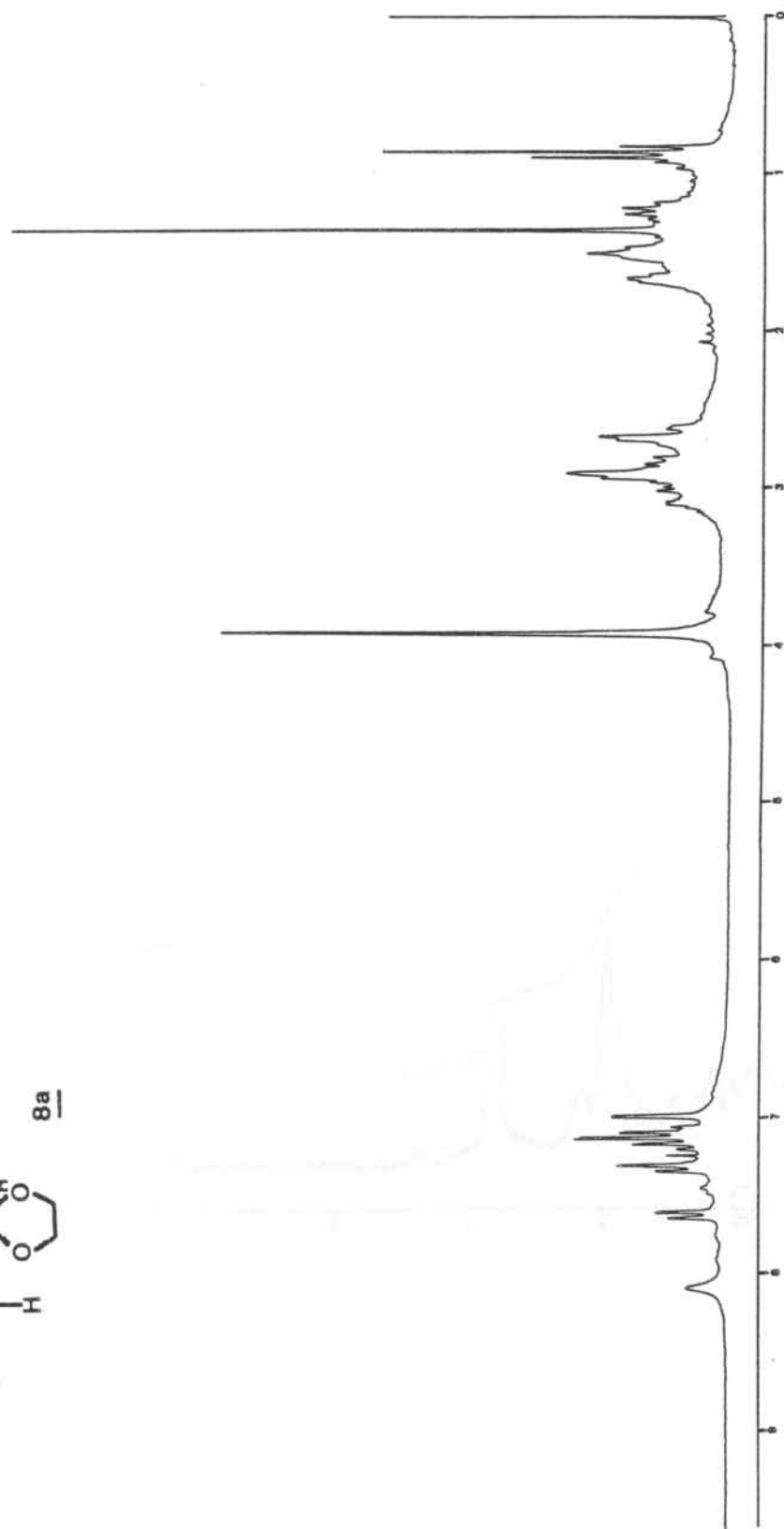
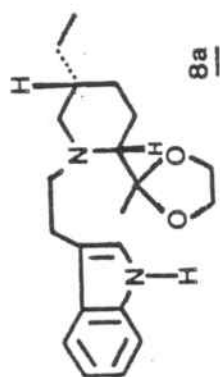
3-{2-[5-Ethyl-2-(1,1-ethyldioxiethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-piridil]ethyl}indol (7).



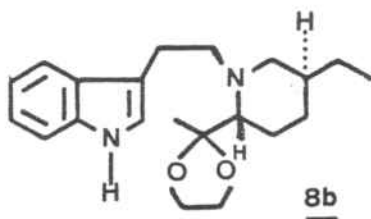


cis-3-{2-[5-etil-2-(1,1-etilendioxie-
til)-1-piperidil]etil}indol (8a).

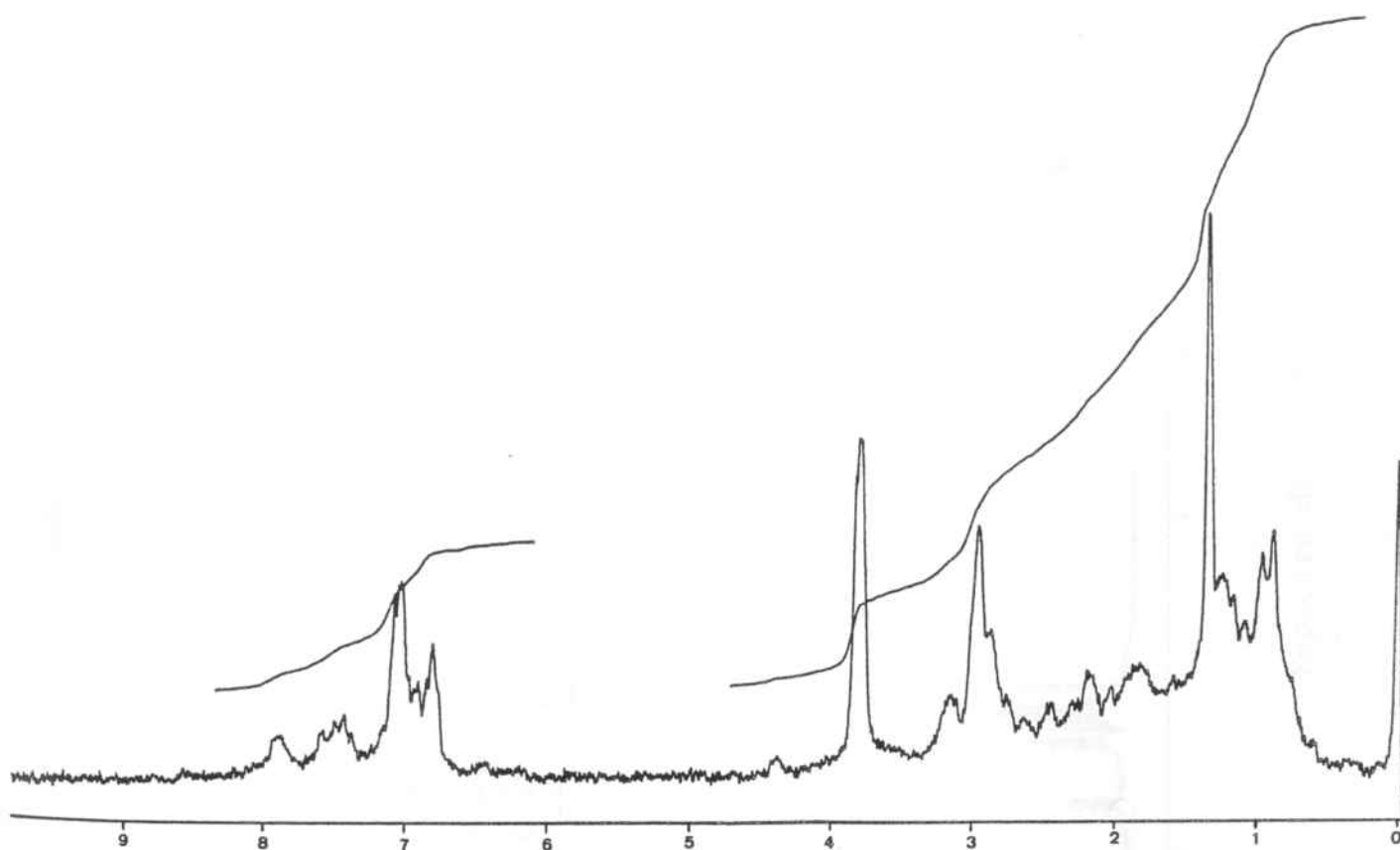


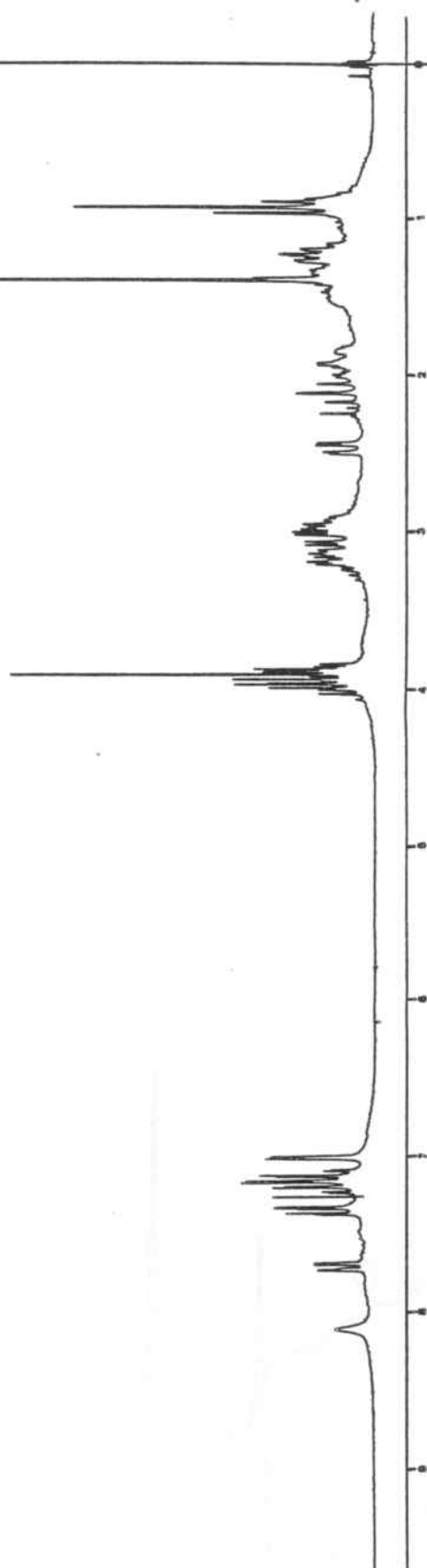
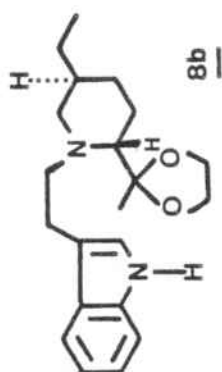


Espectro de ¹H-RMN (200 MHz): cis-piperidina **8a**.

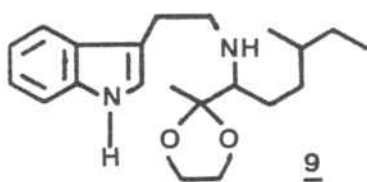


trans-3-{2-[5-ethyl-2-(1,1-ethylenedioxy)-1-piperidyl]ethyl}indol (8b).

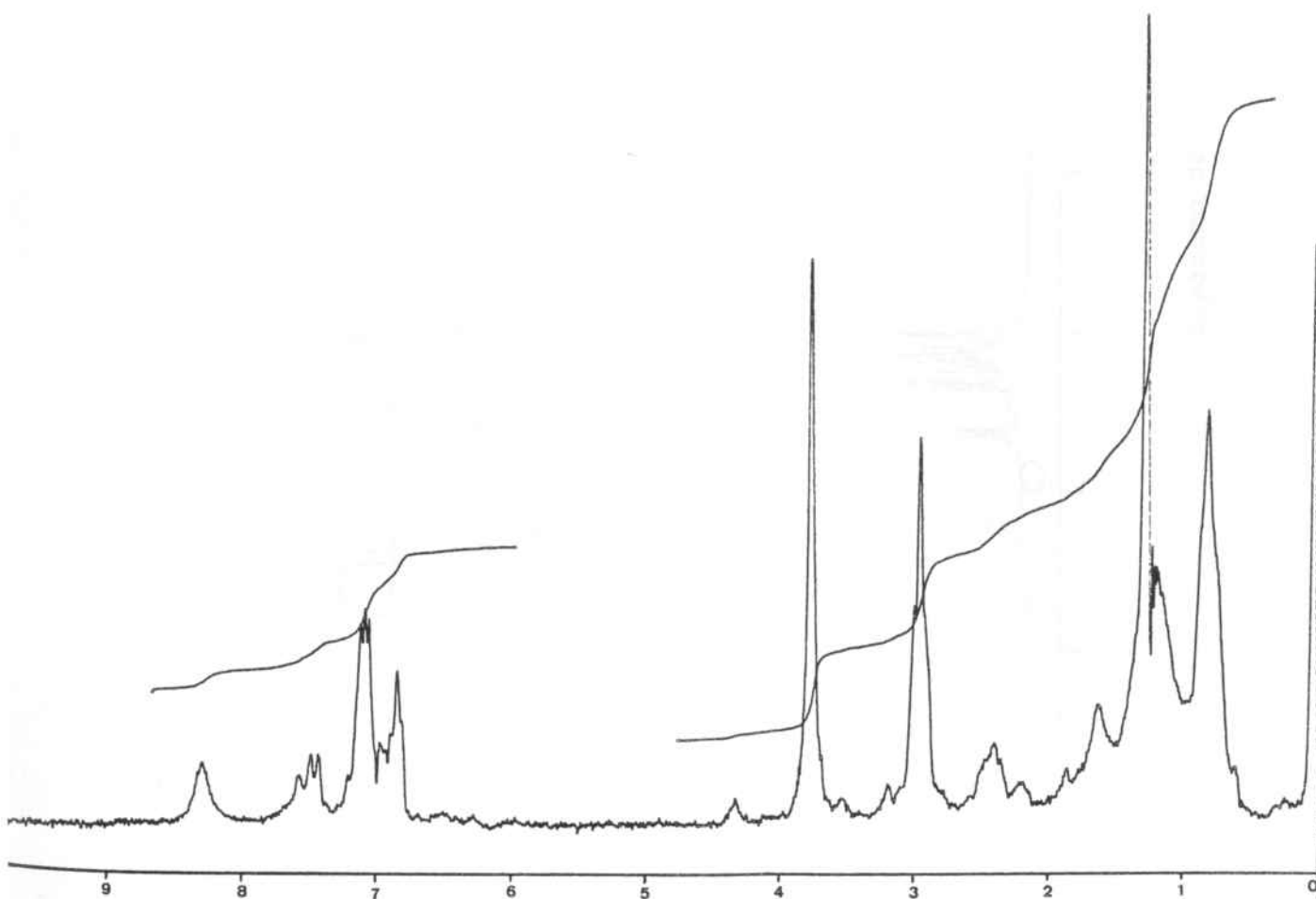
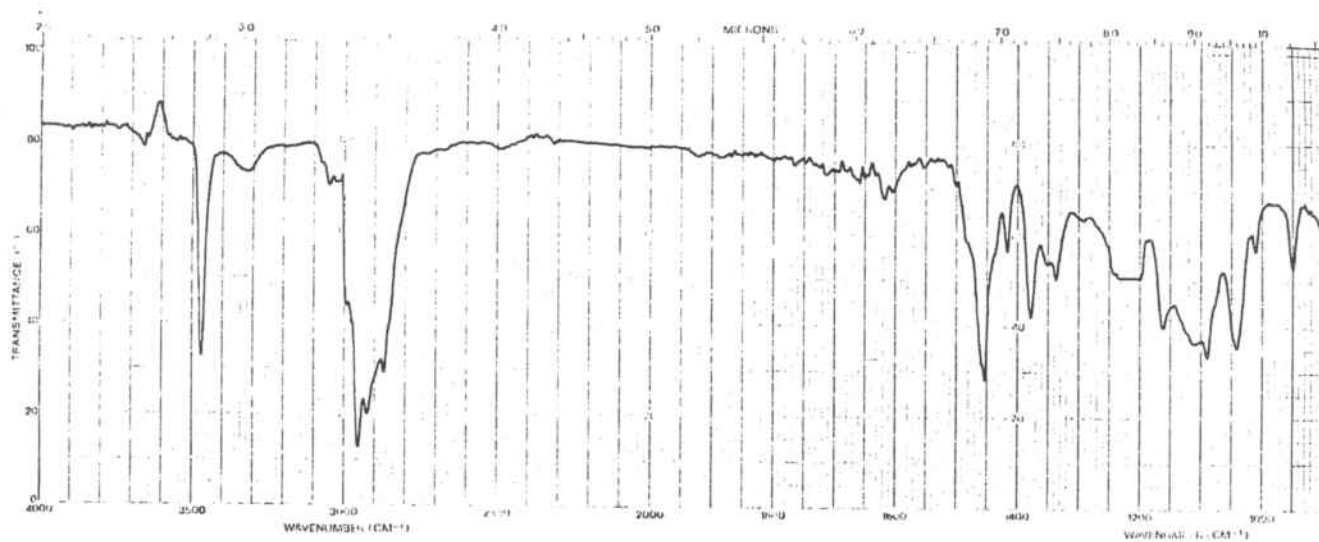


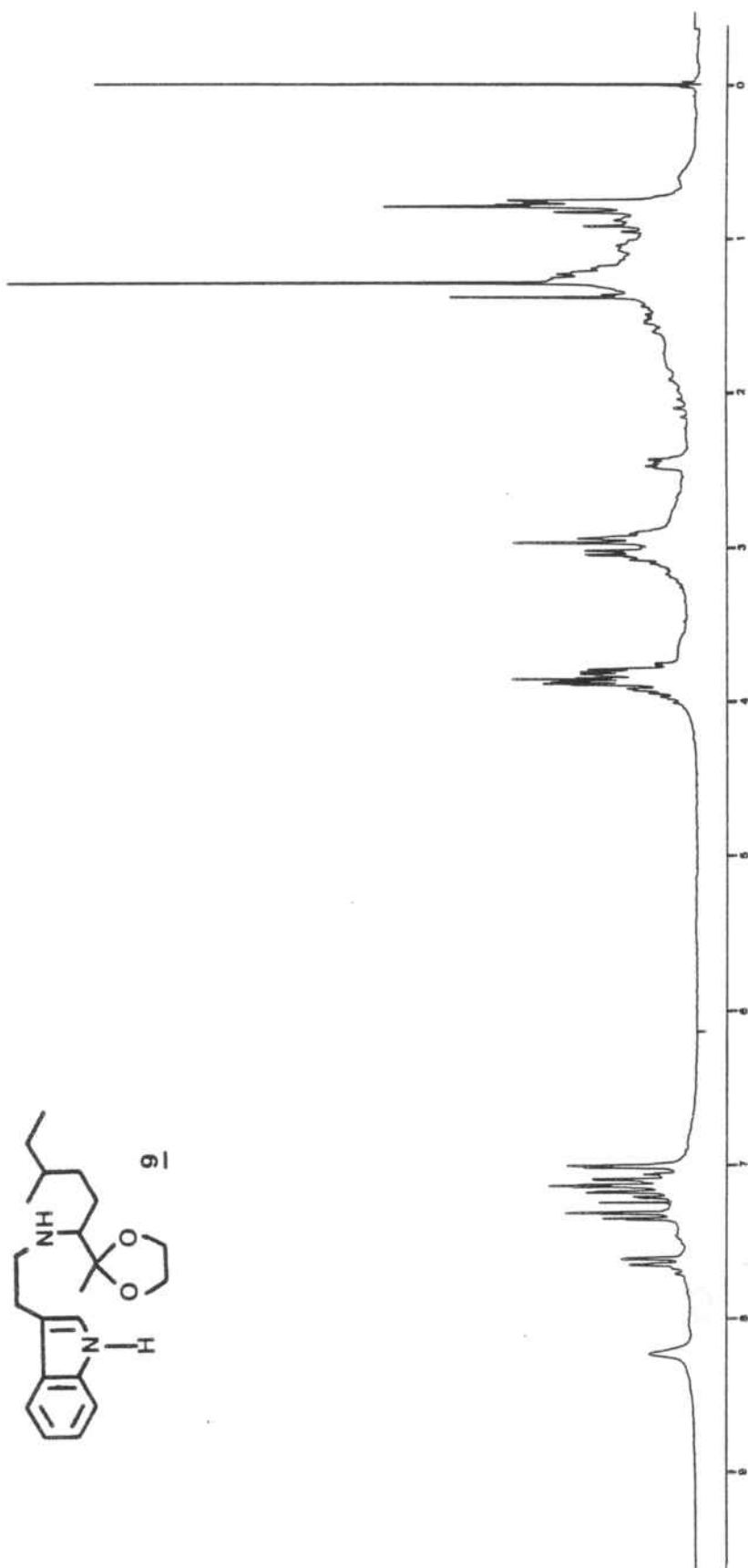


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): trans-piperidina 8b.

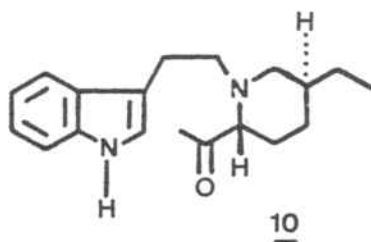


3-[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-7-metil-3-azanoni]indol (9).

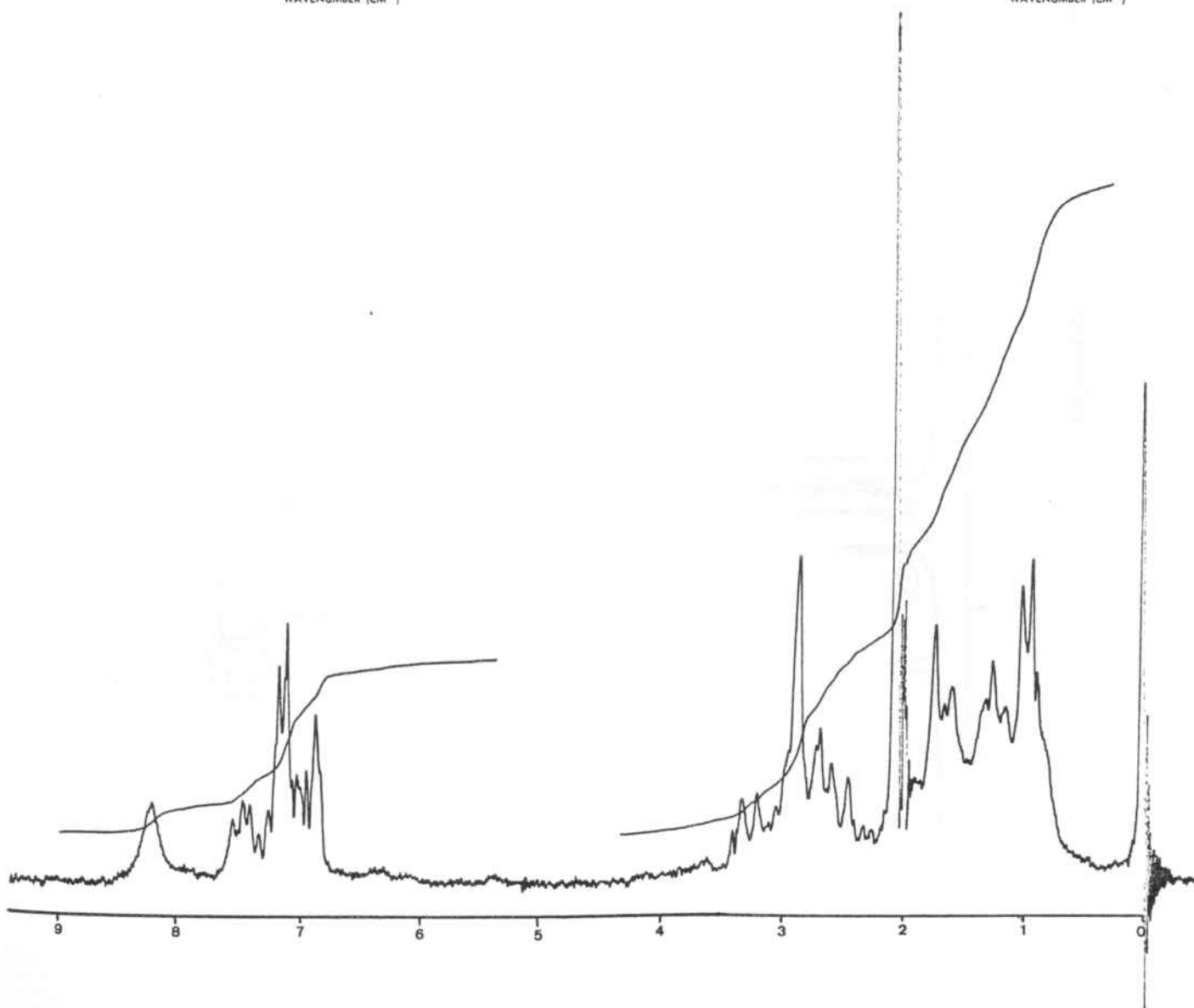
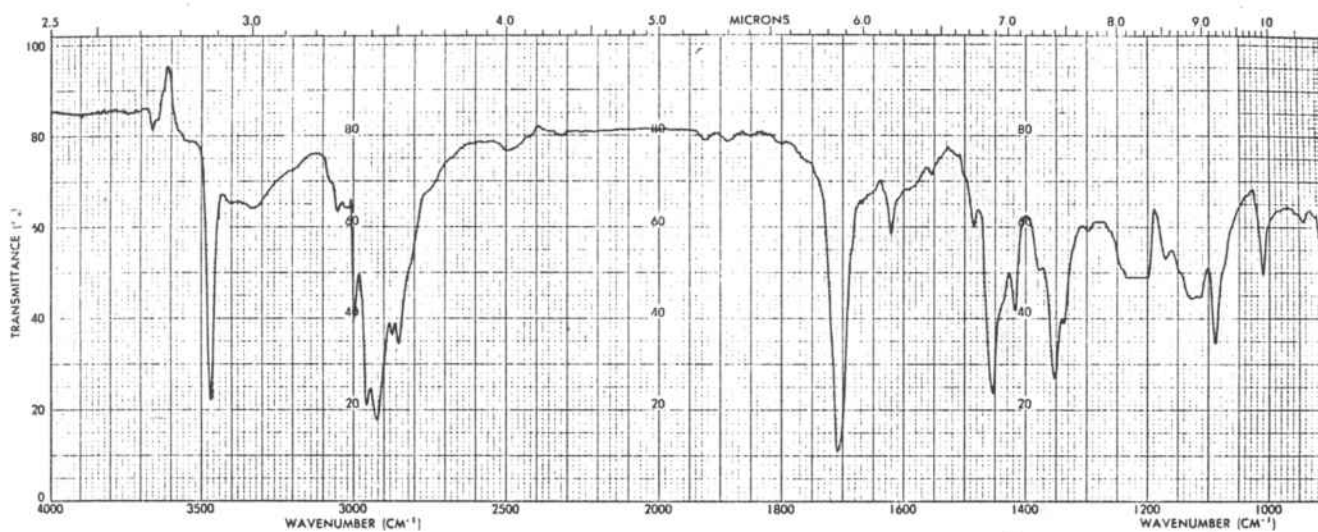


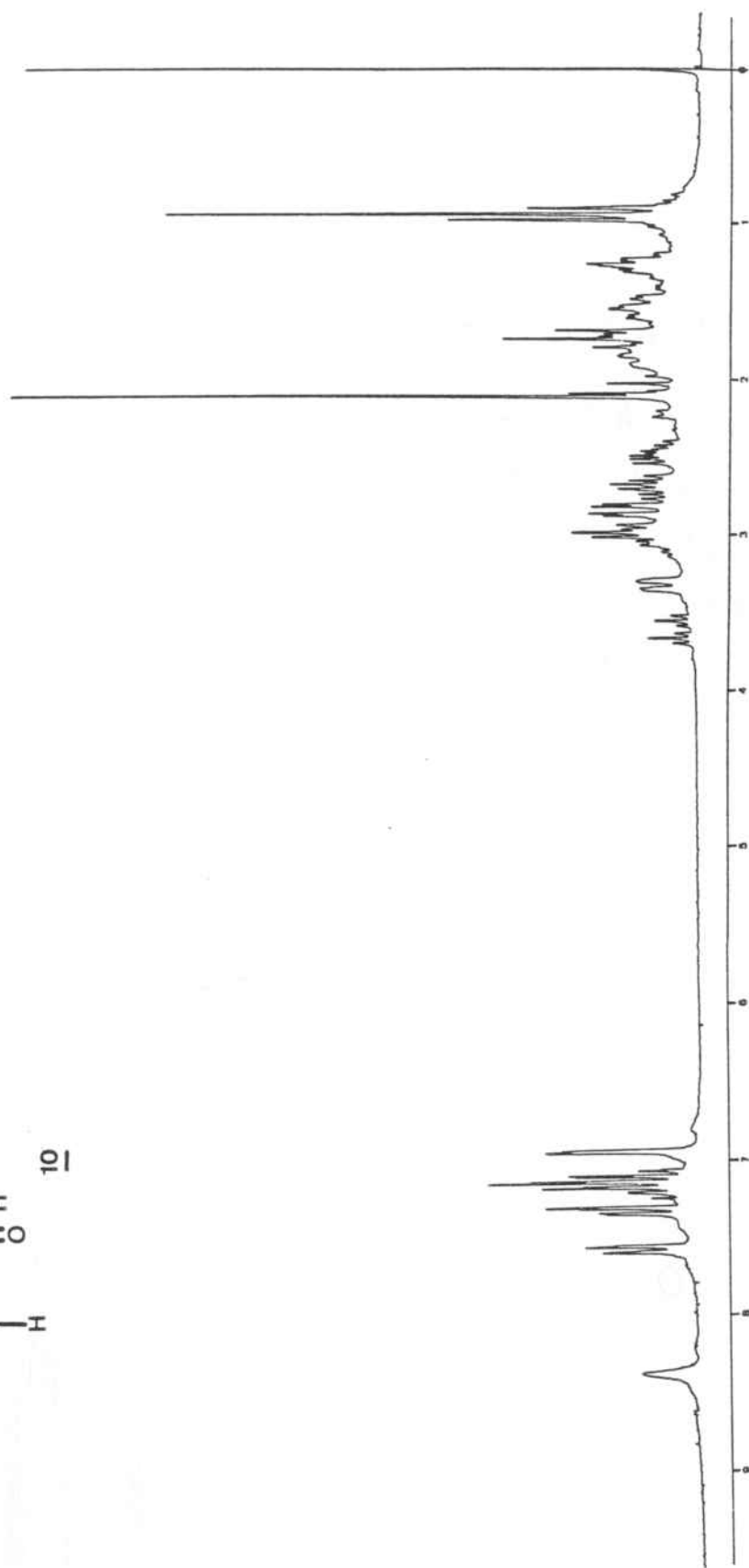
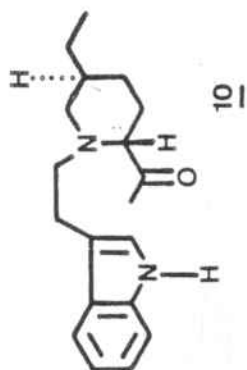


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz); compuesto **9**.

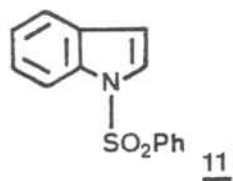
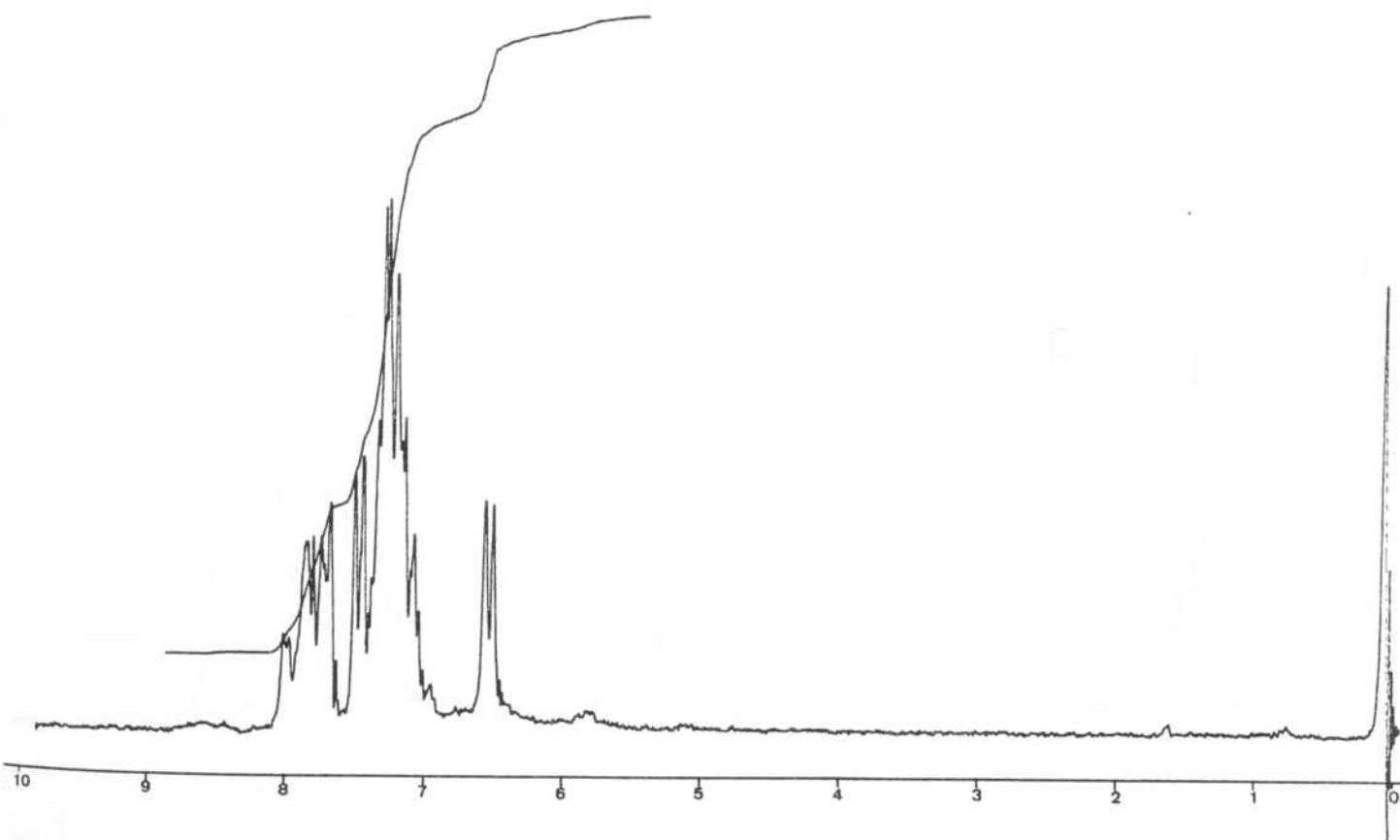
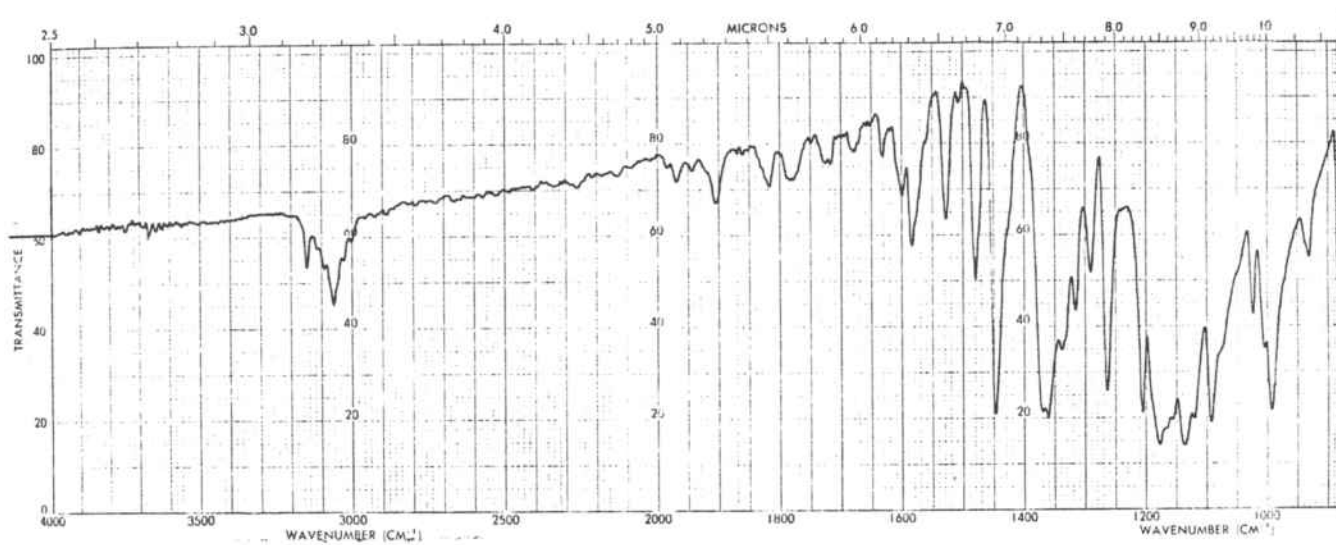


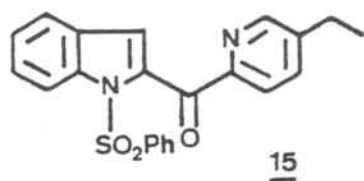
trans-3-[2-(2-acetyl-5-ethyl-1-piperidyl)
ethyl]indol (10).



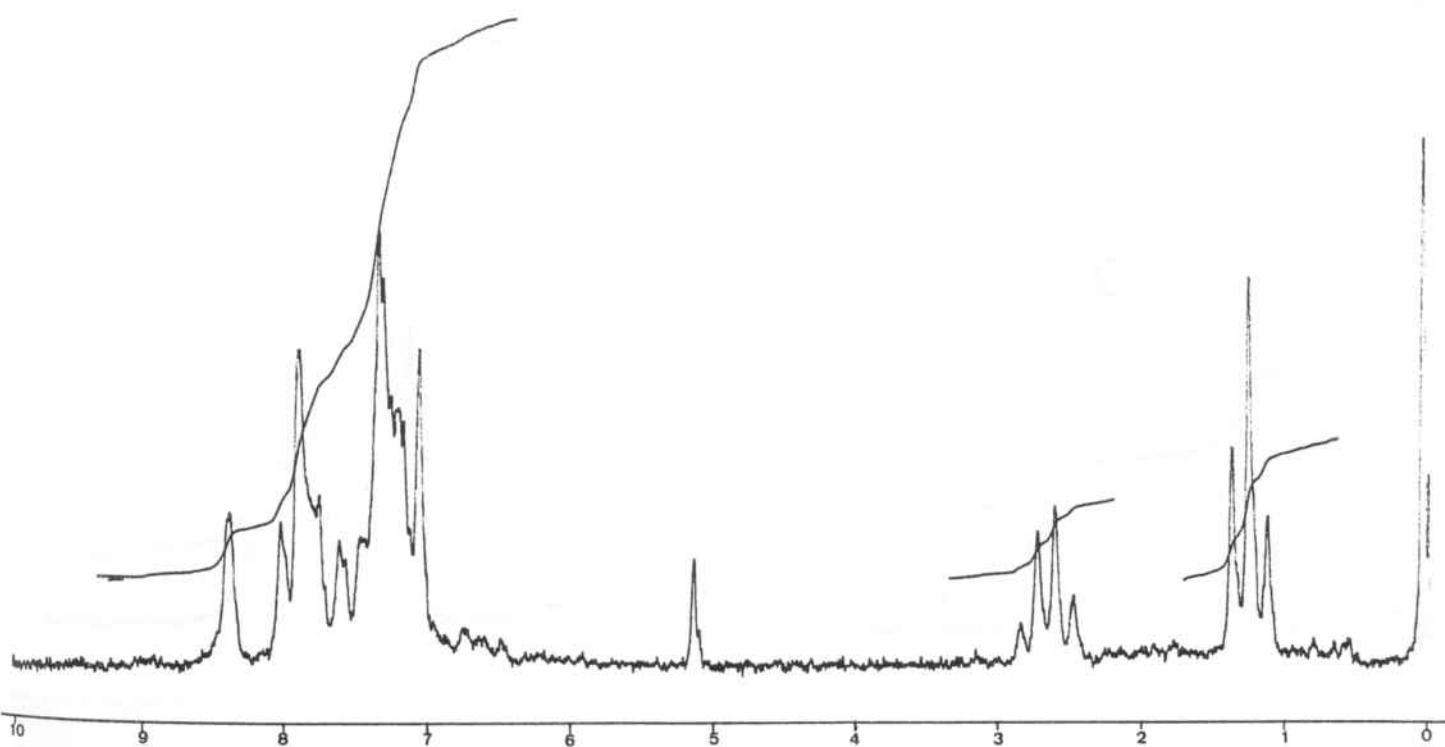
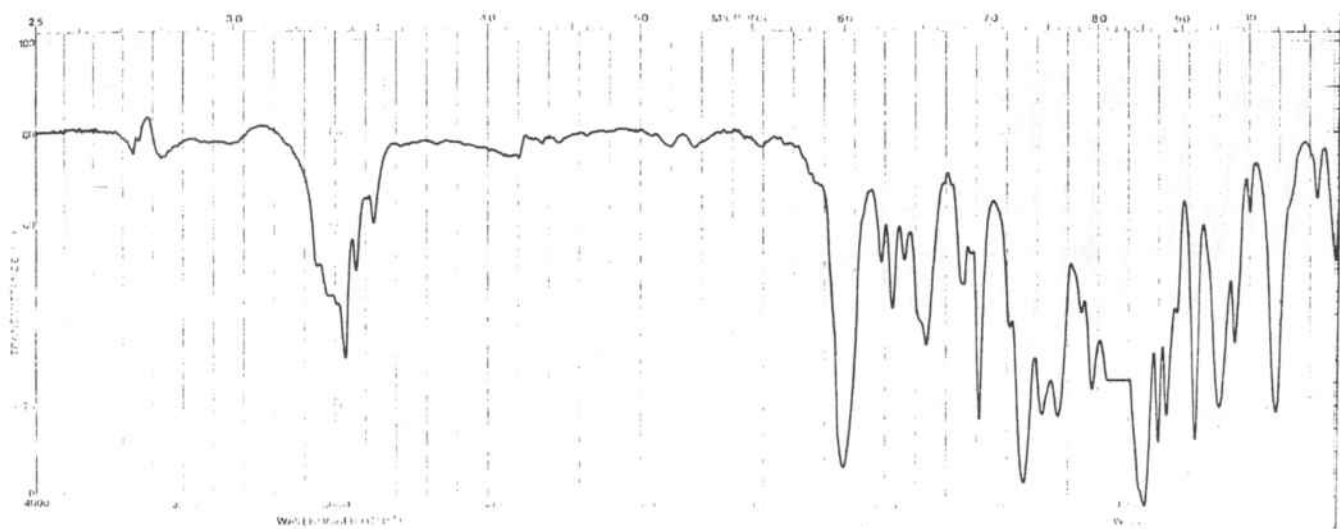


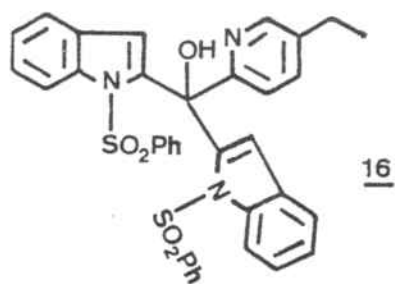
Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): trans-cetona 10.

1-Bencenosulfonilindol (11).

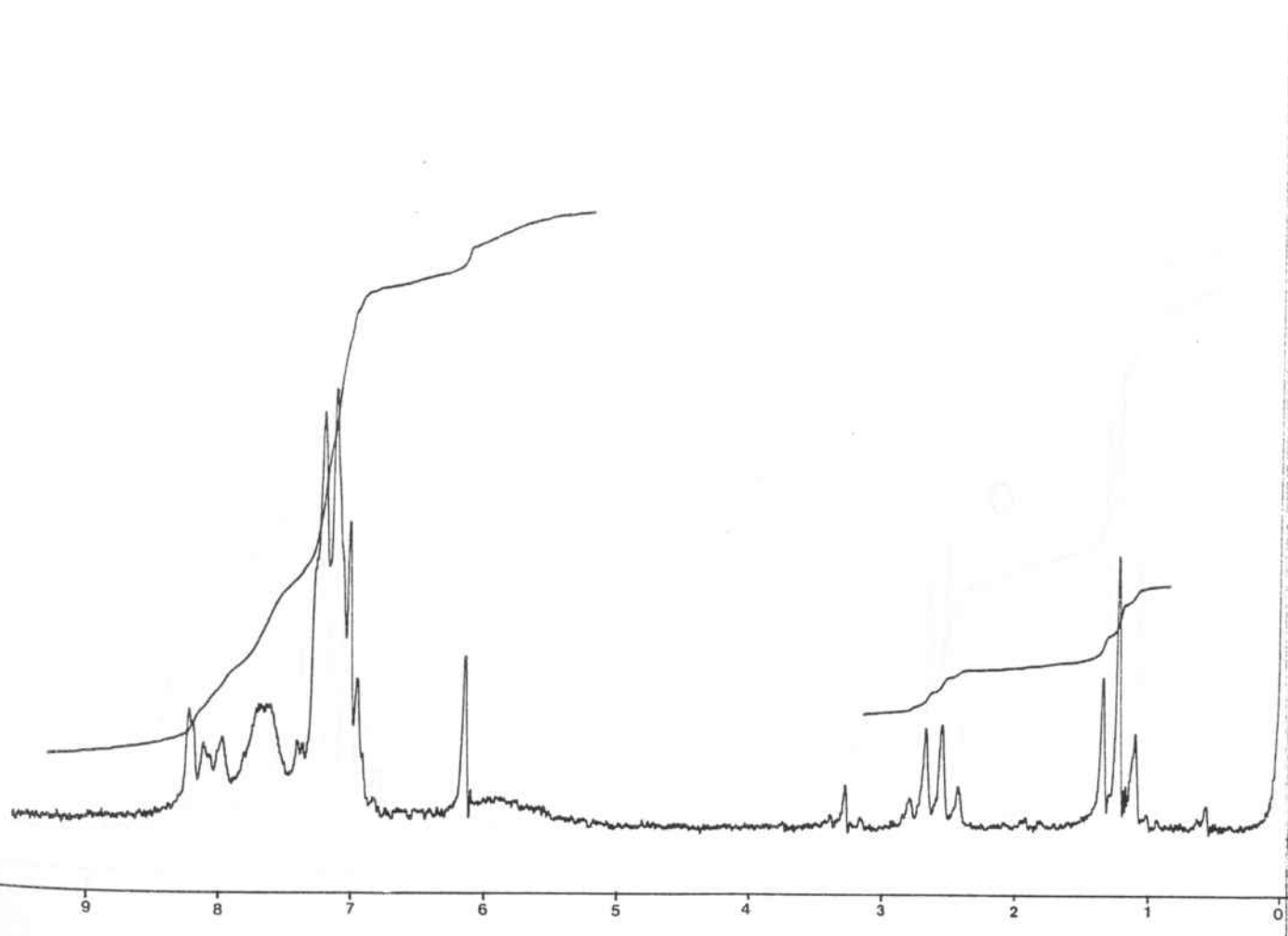
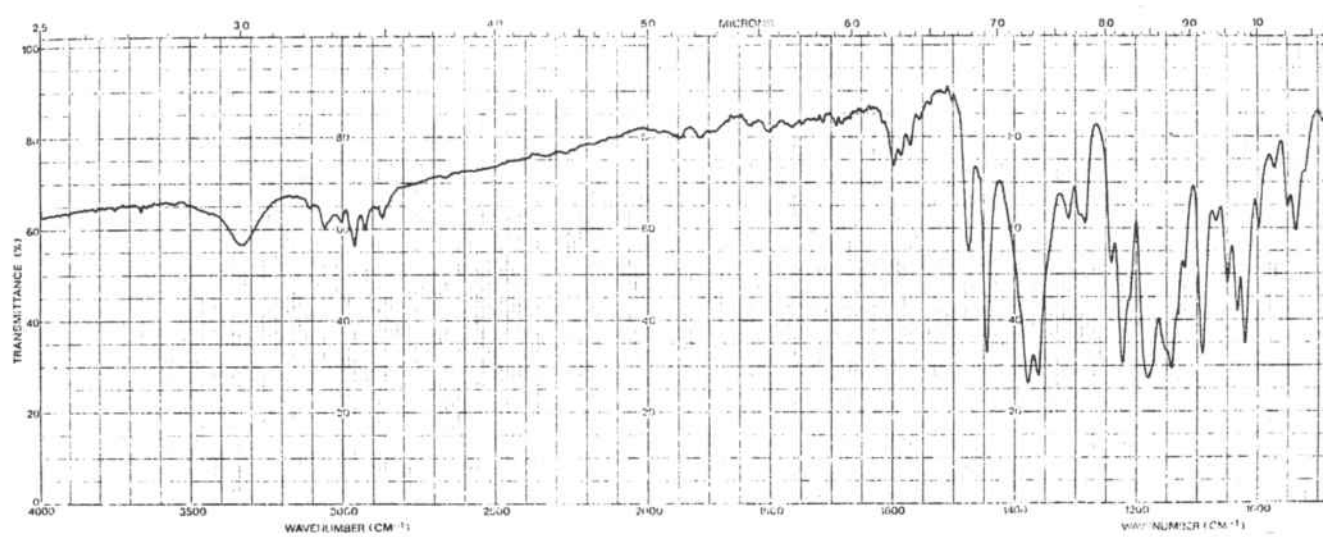


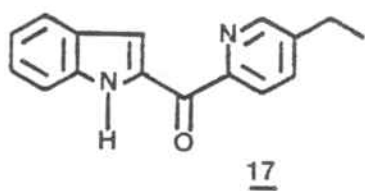
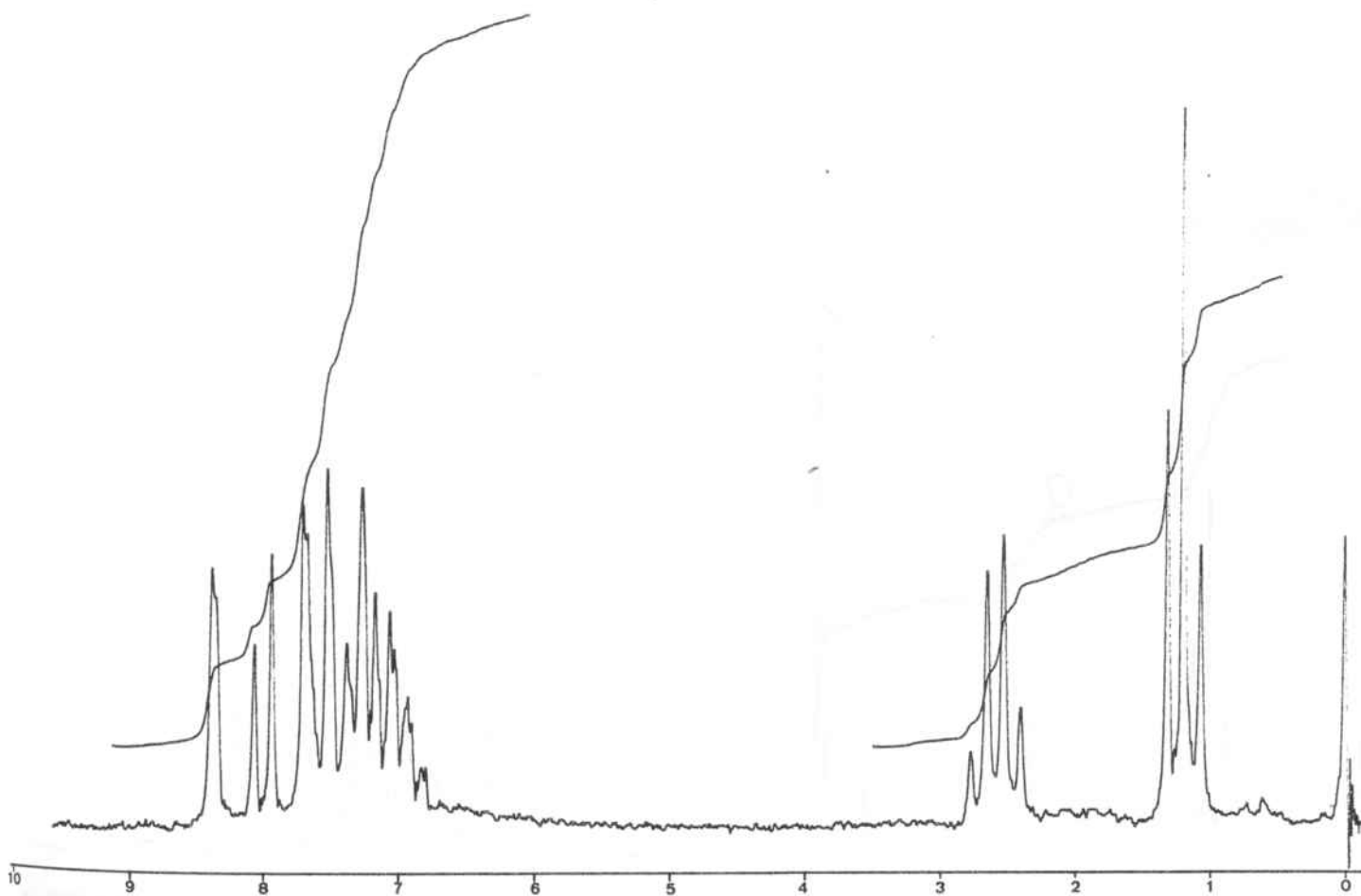
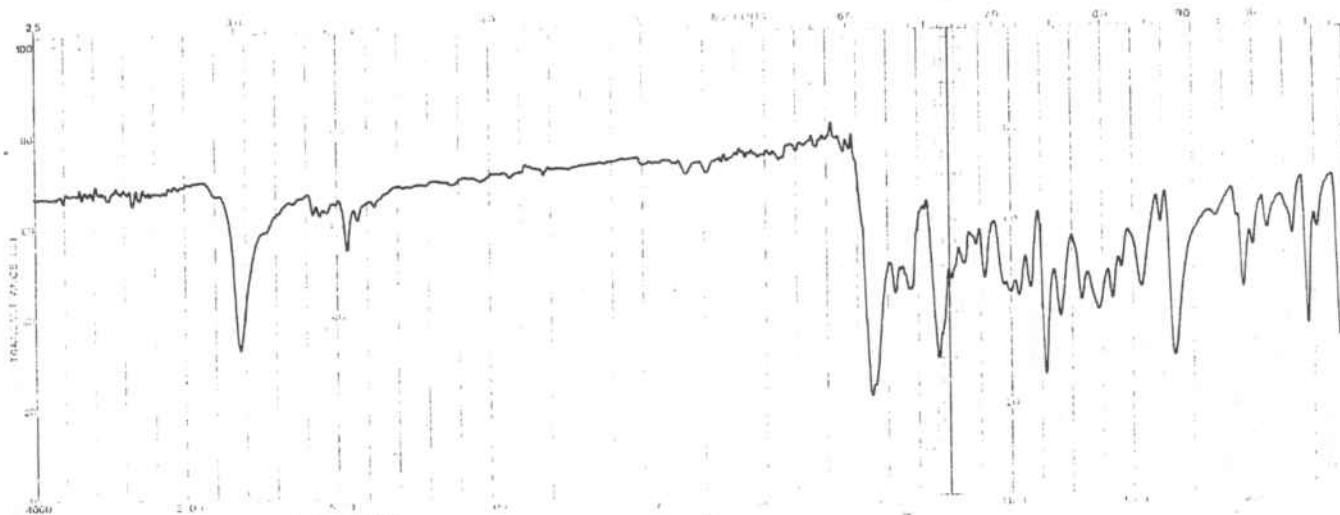
1-Bencenosulfonil-2-indolil 5-etil-
piridil cetona (15).

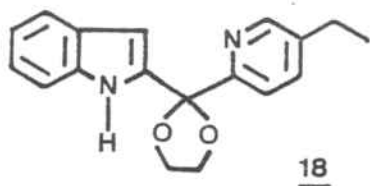




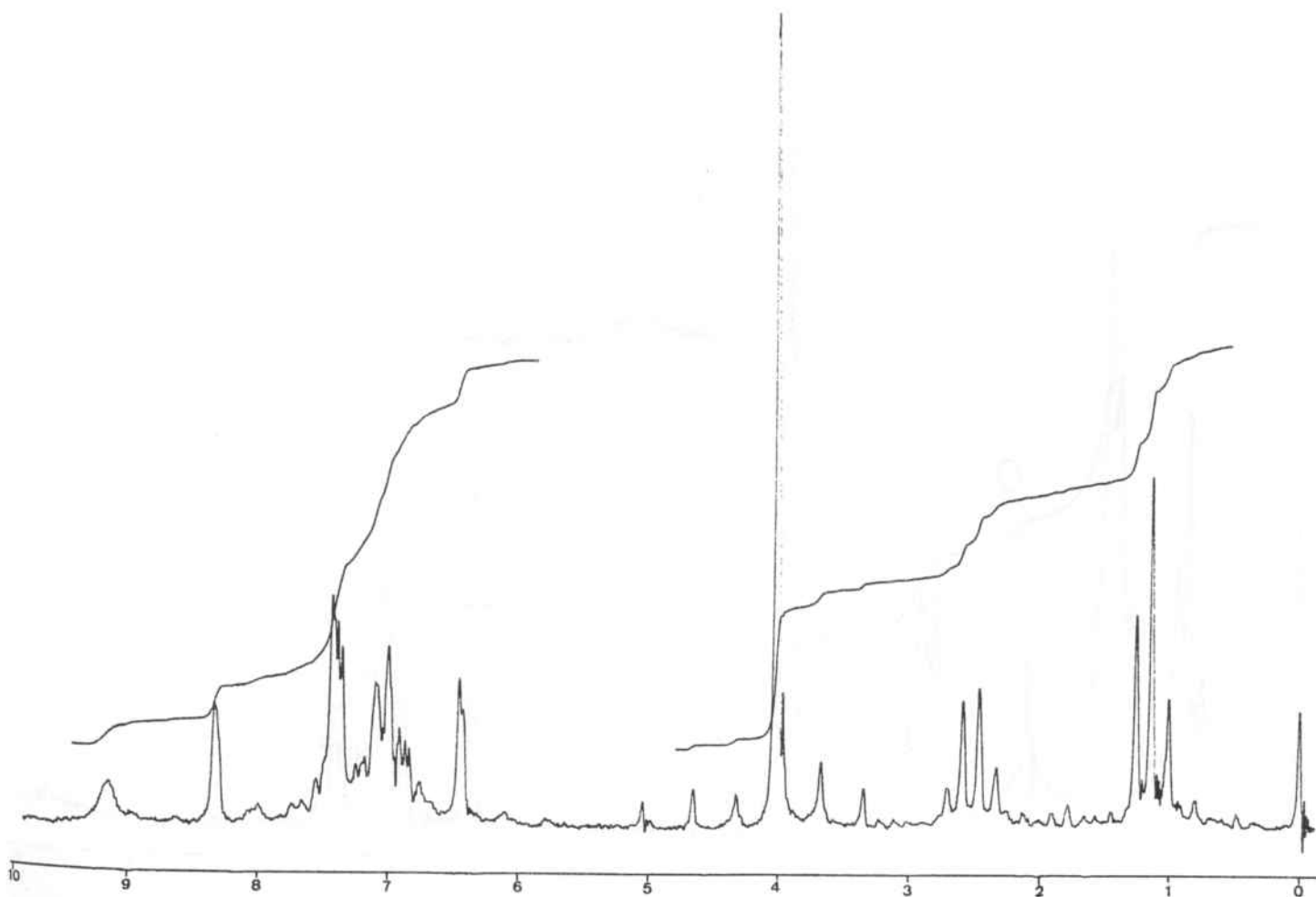
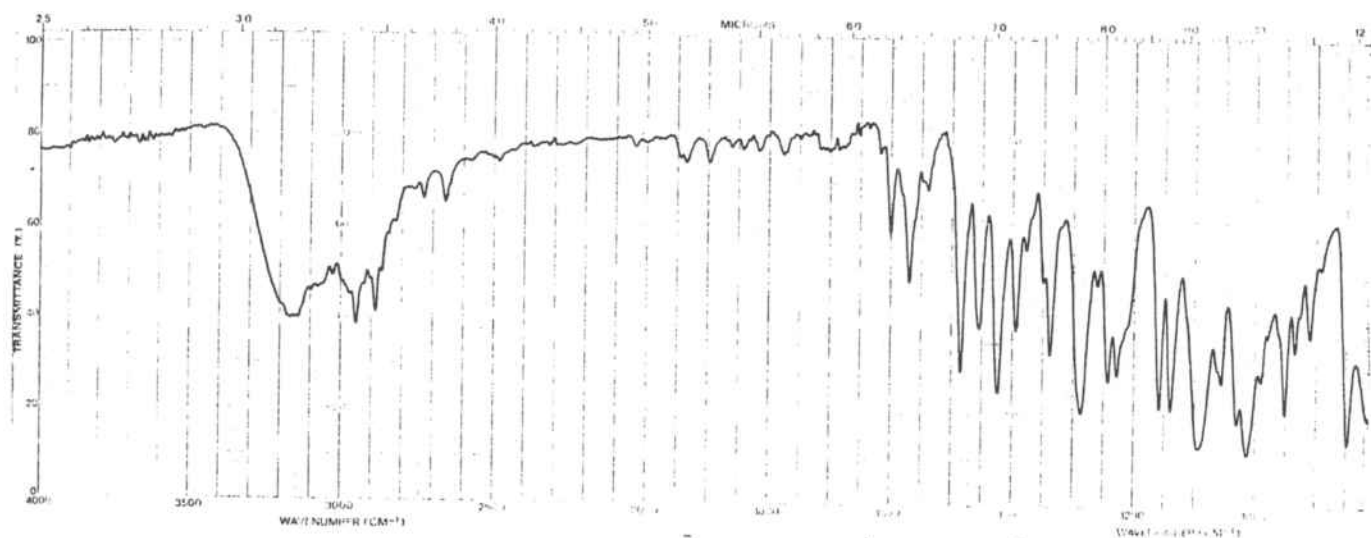
Bis(1-benzenesulfonyl-2-indolyl)-5-ethyl-2-pyridylcarbinol (16).

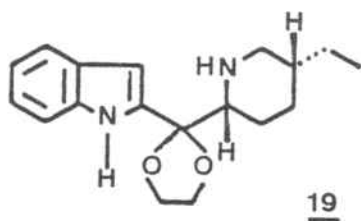


5-Etil-2-piridil 2-indolil cetona (17).

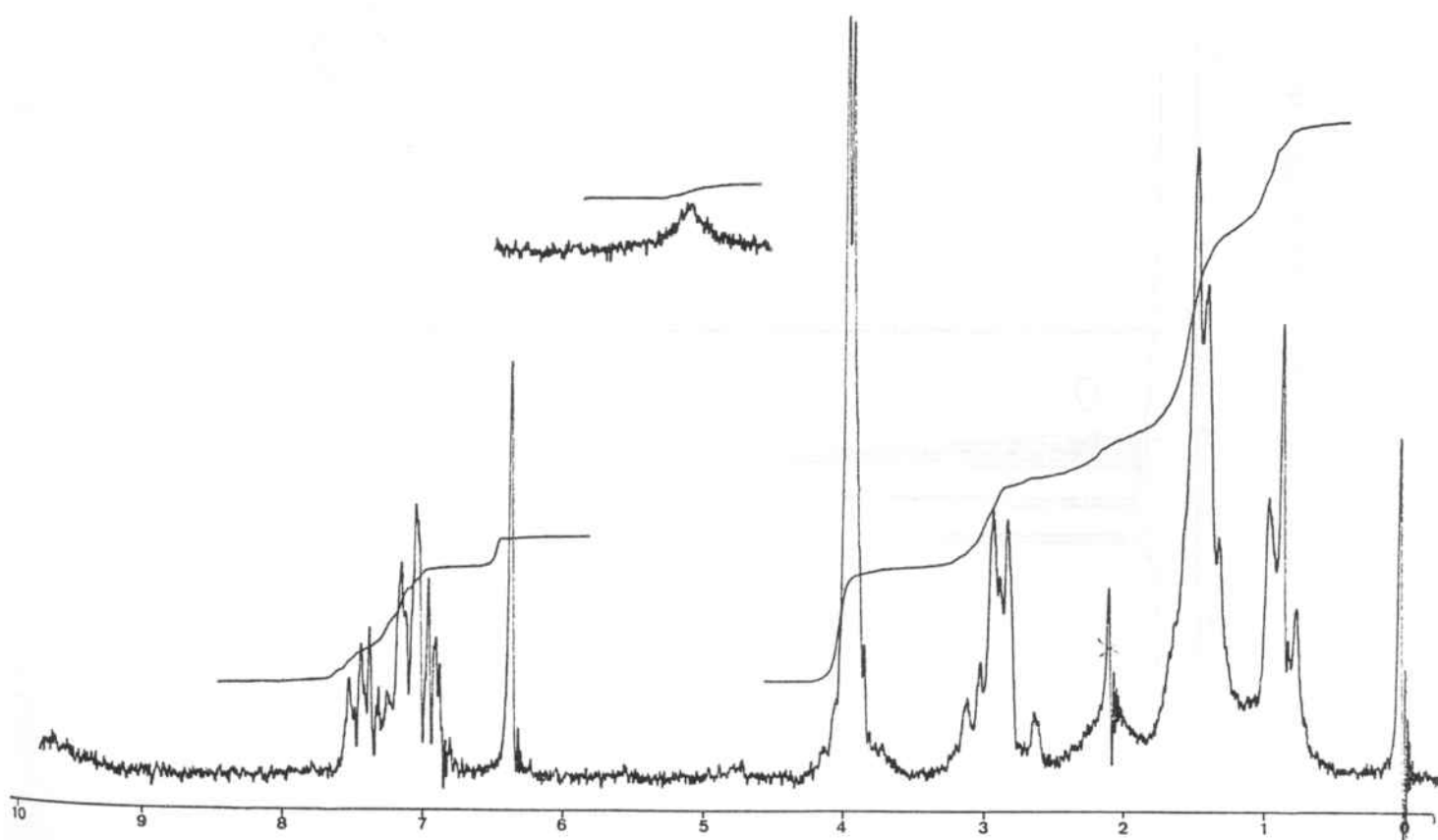
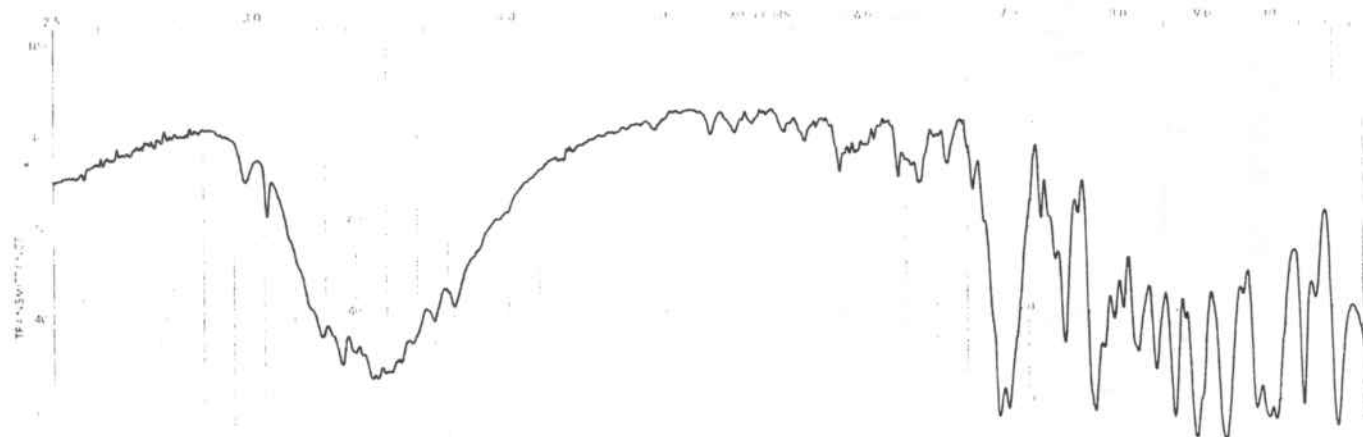


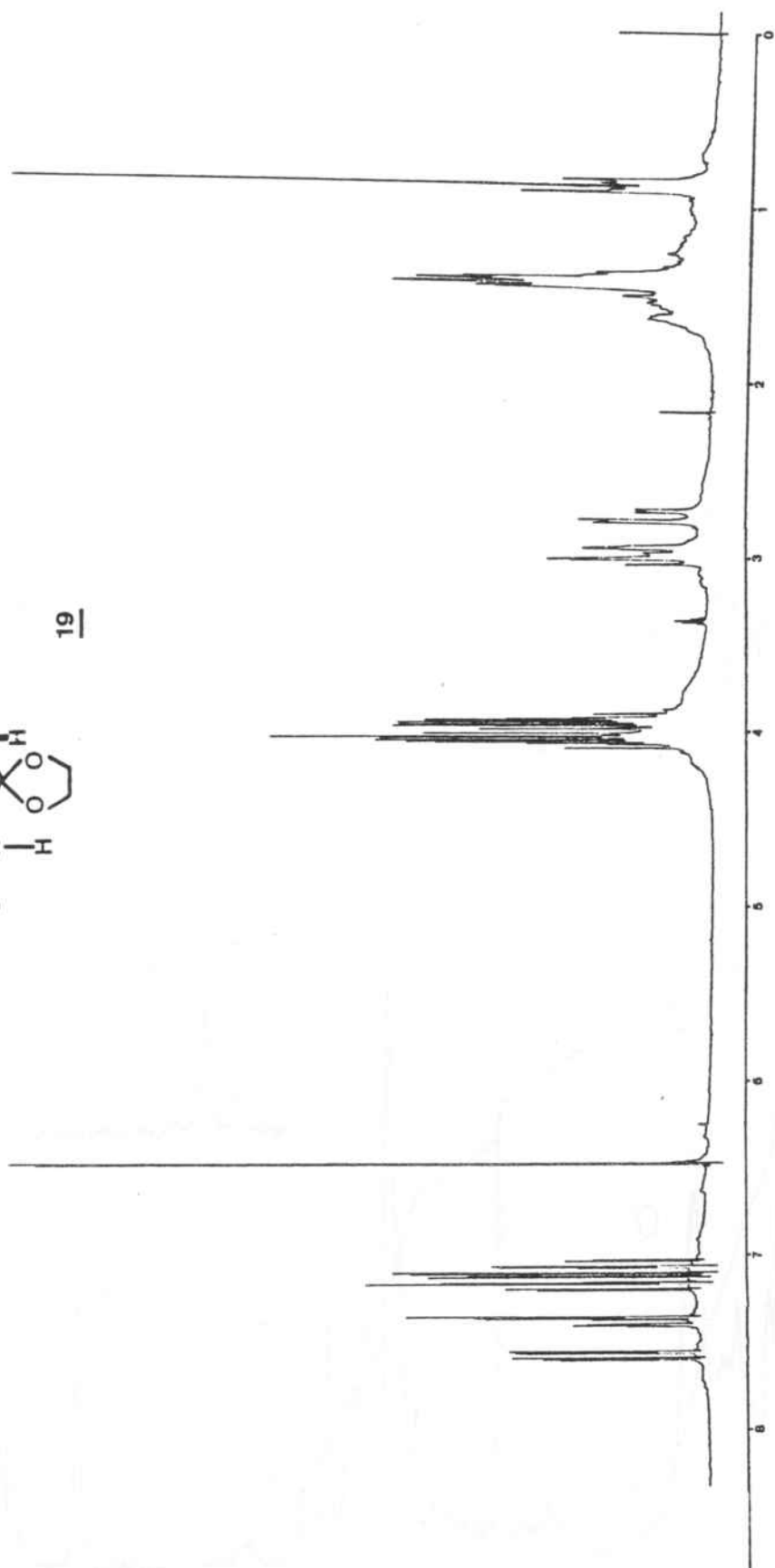
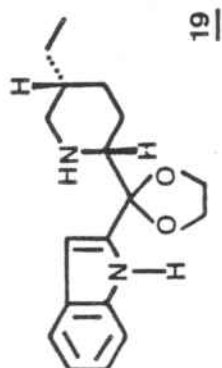
Etilen acetal de la 5-etil-2-piridil
2-indolil cetona (18).





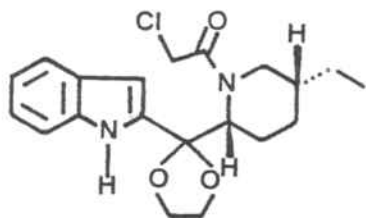
Etilen acetal de la cis-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (19).



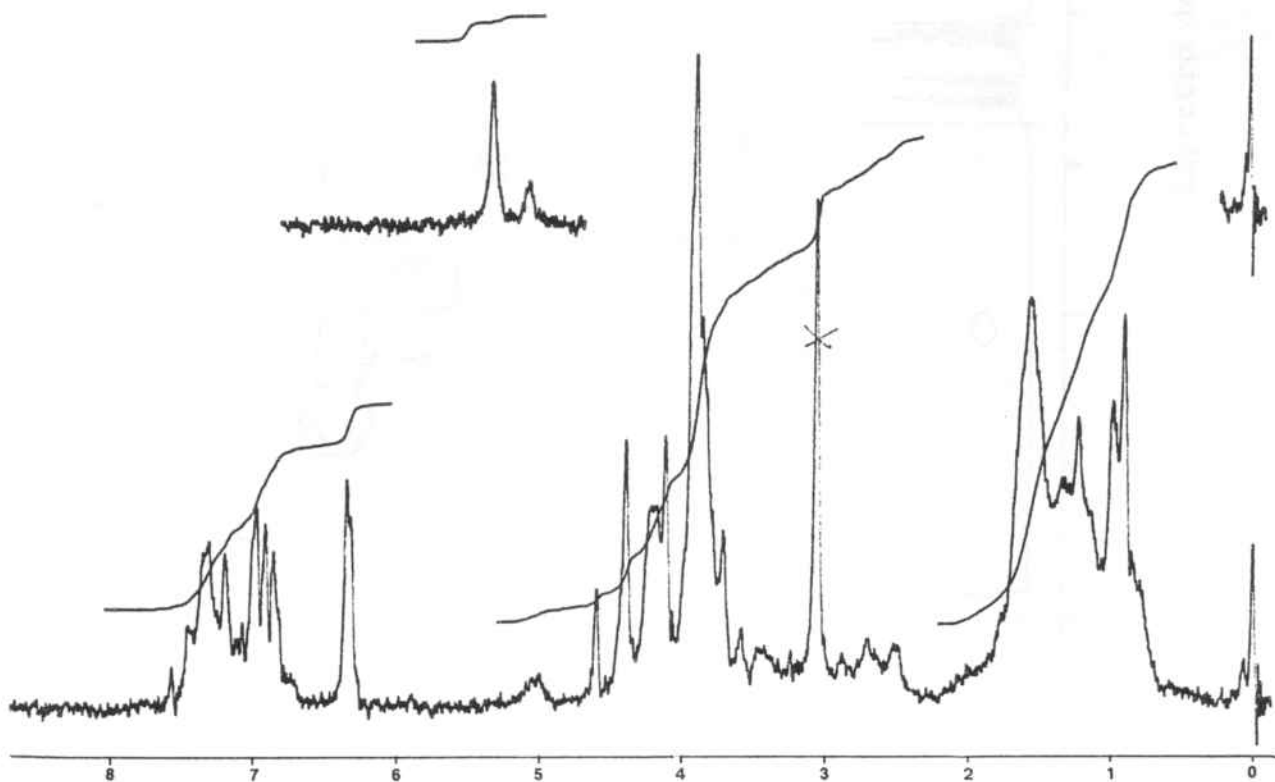
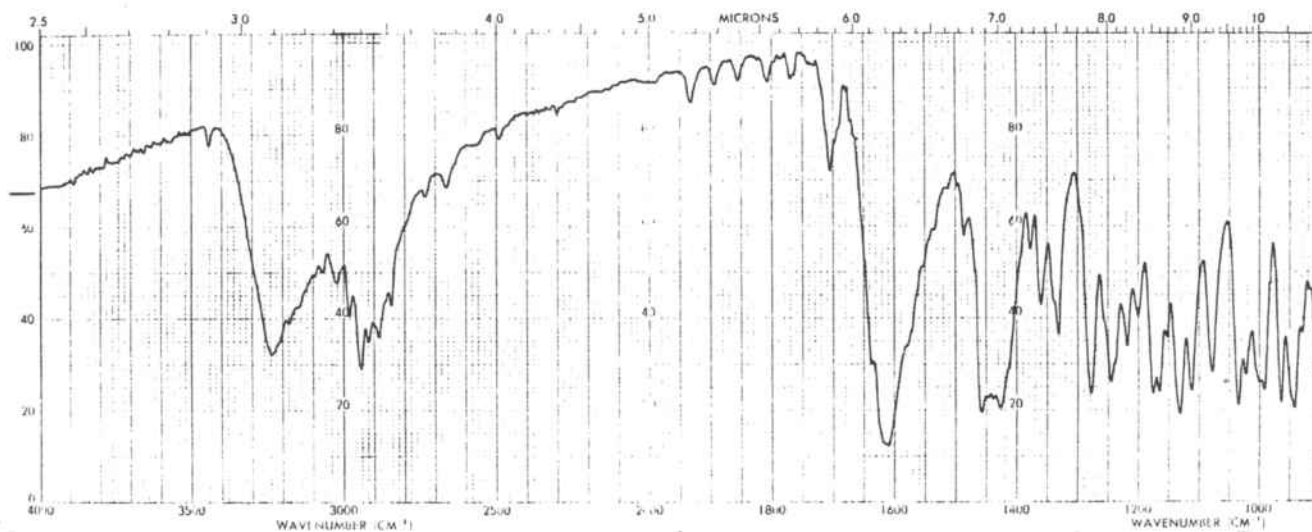


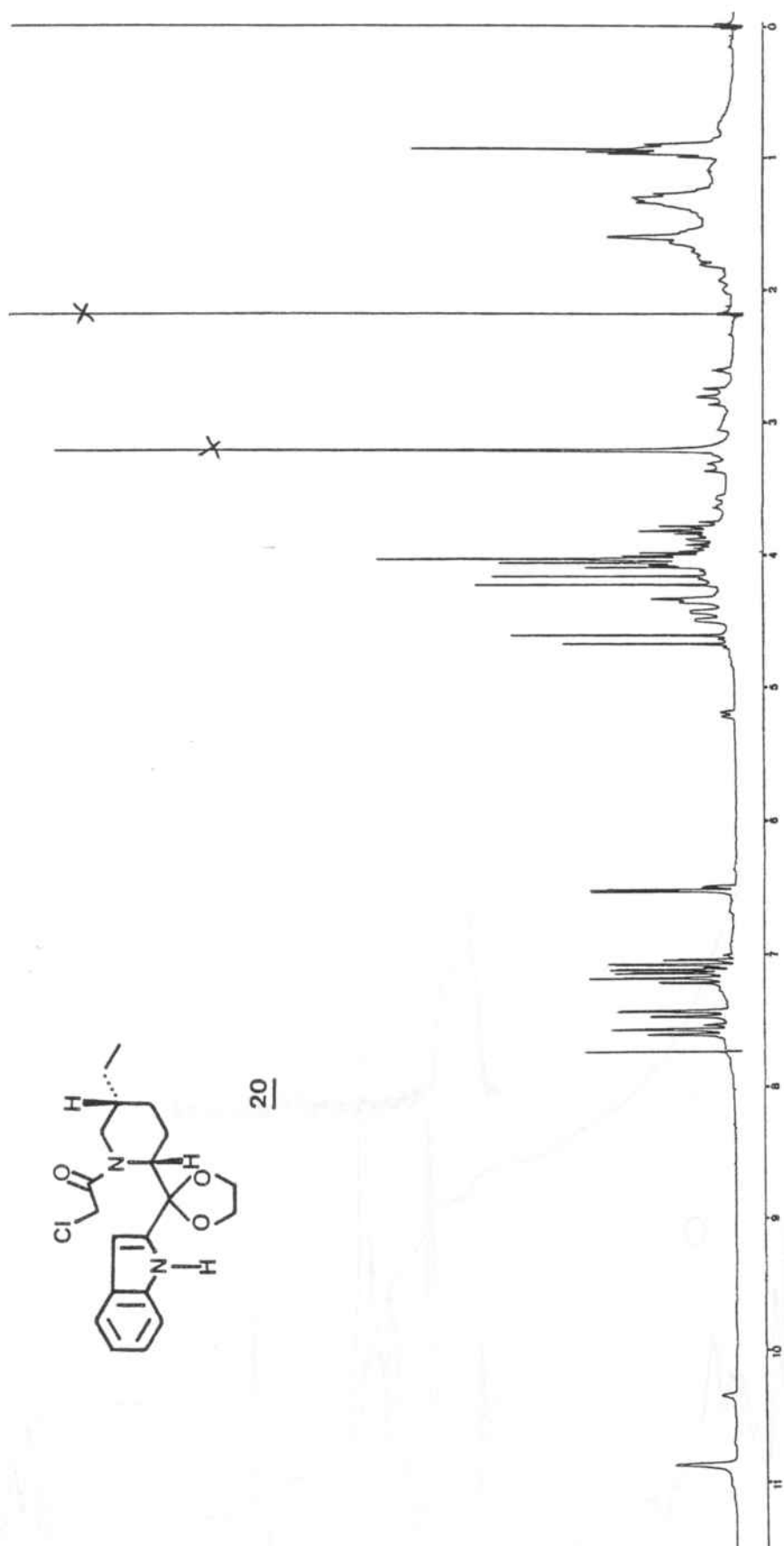
Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): cis-piperidina 19.

Etilen acetal de la cis-1-cloroacetil-
5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (20).

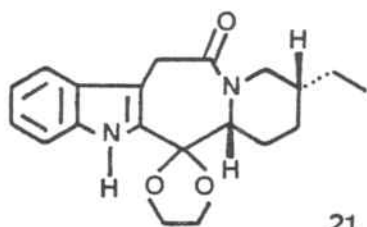


20

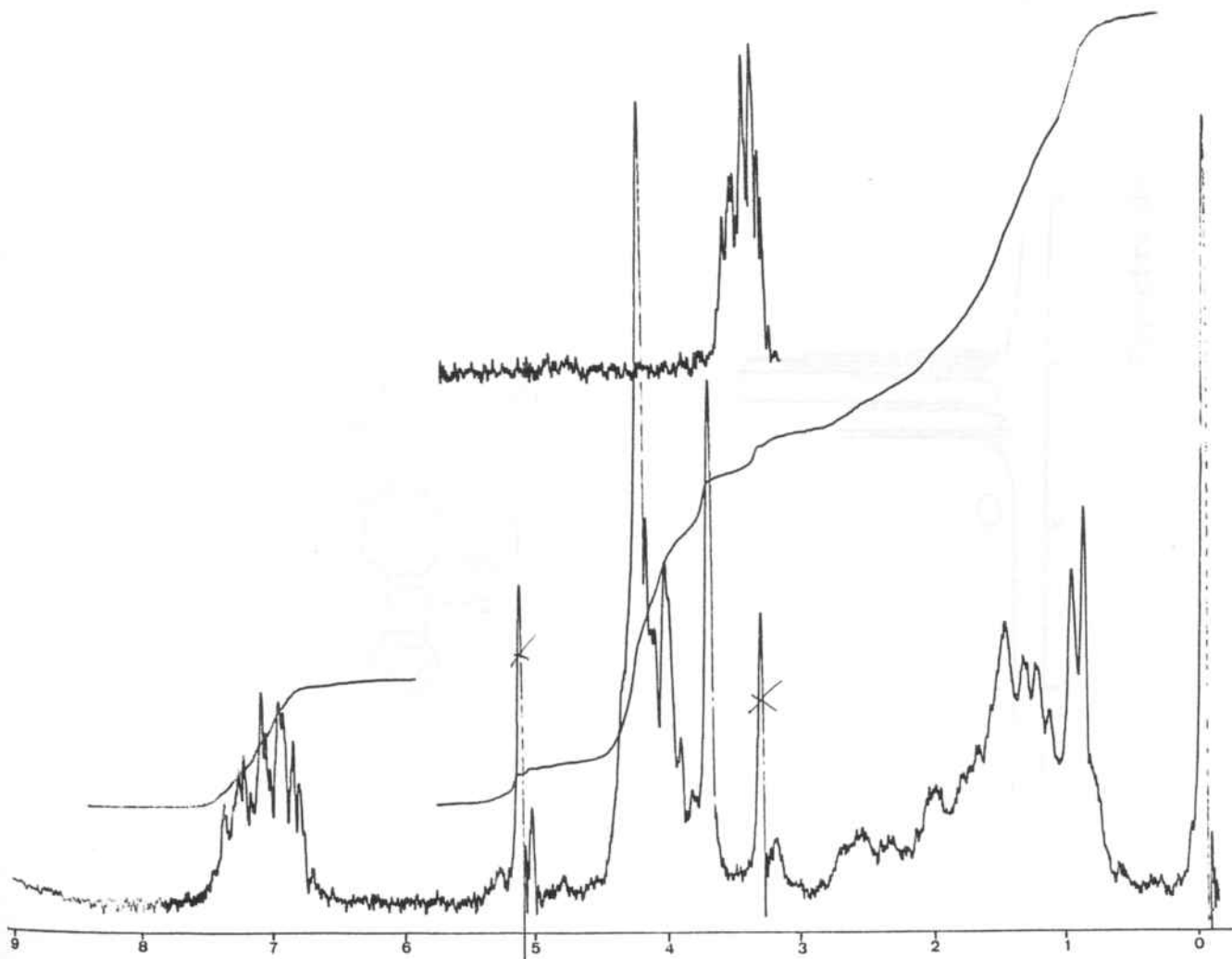
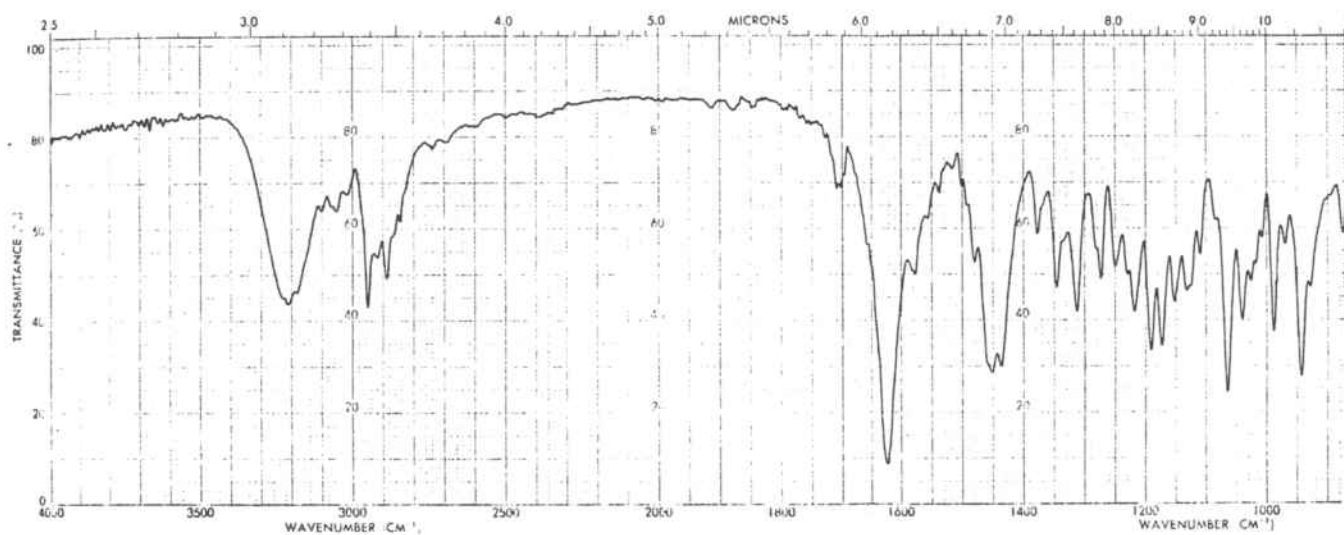


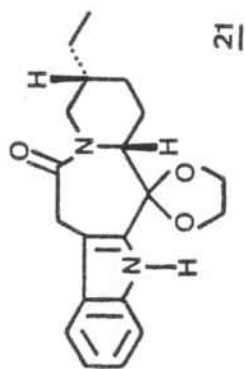
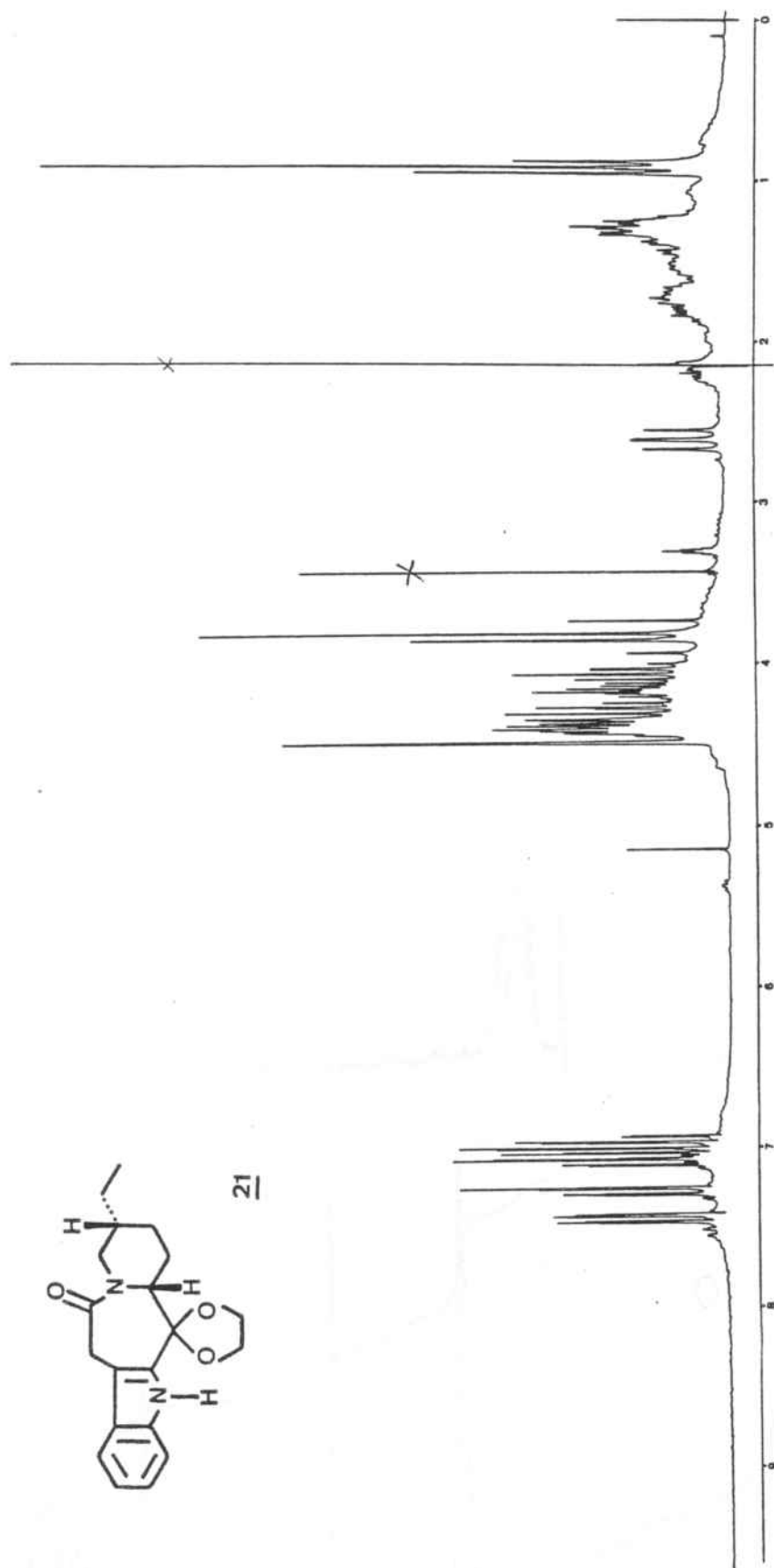


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): cloroacetamida **20**.

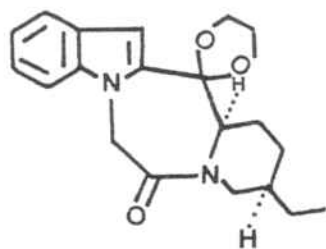
21

cis-9-Etil-6,6-etilendioxi-12-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidro[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (21).

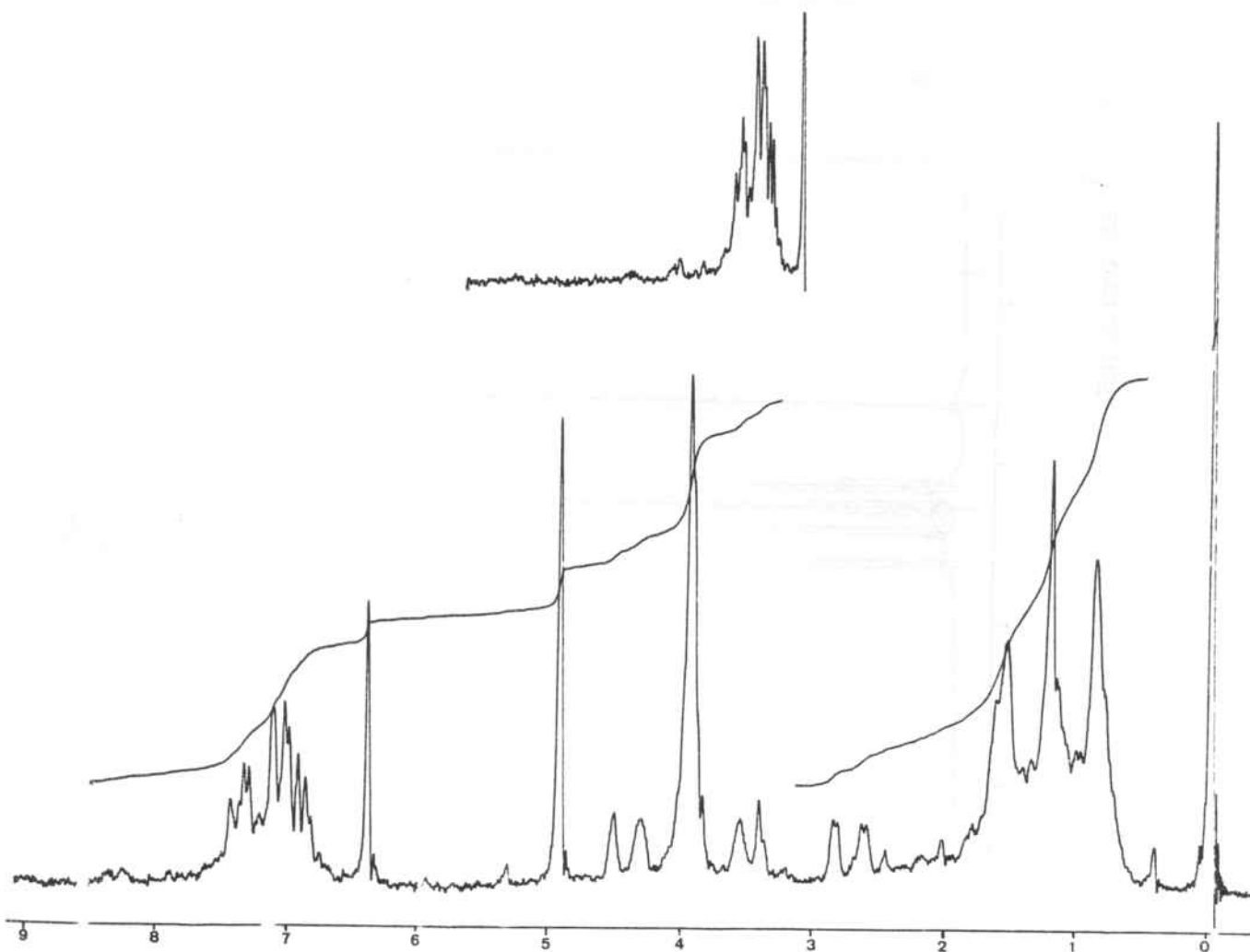
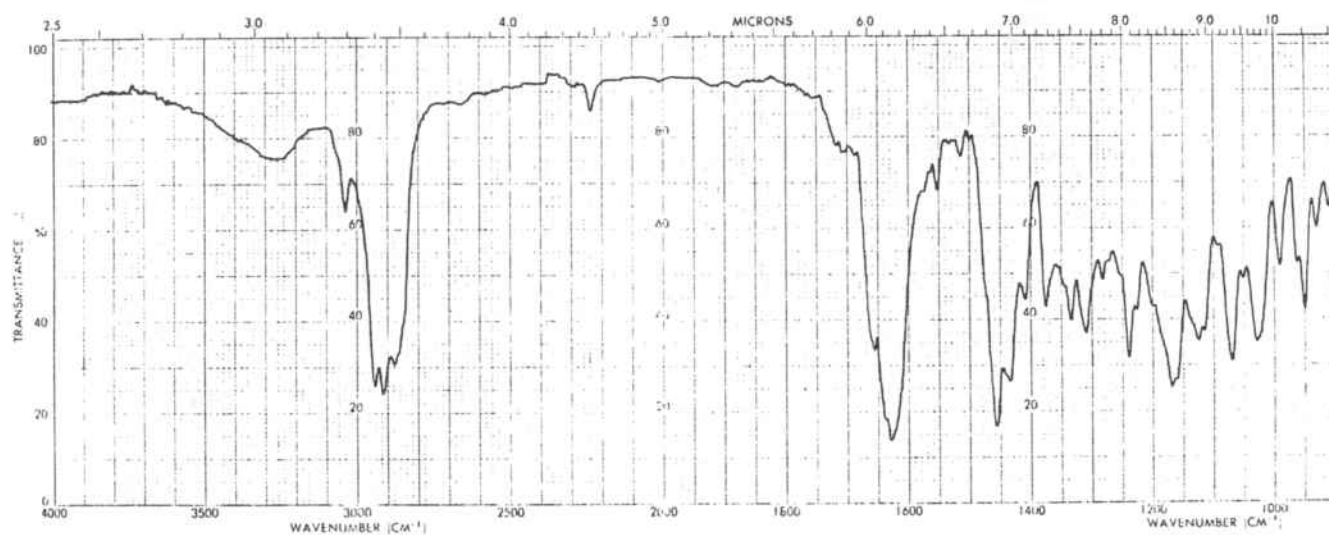


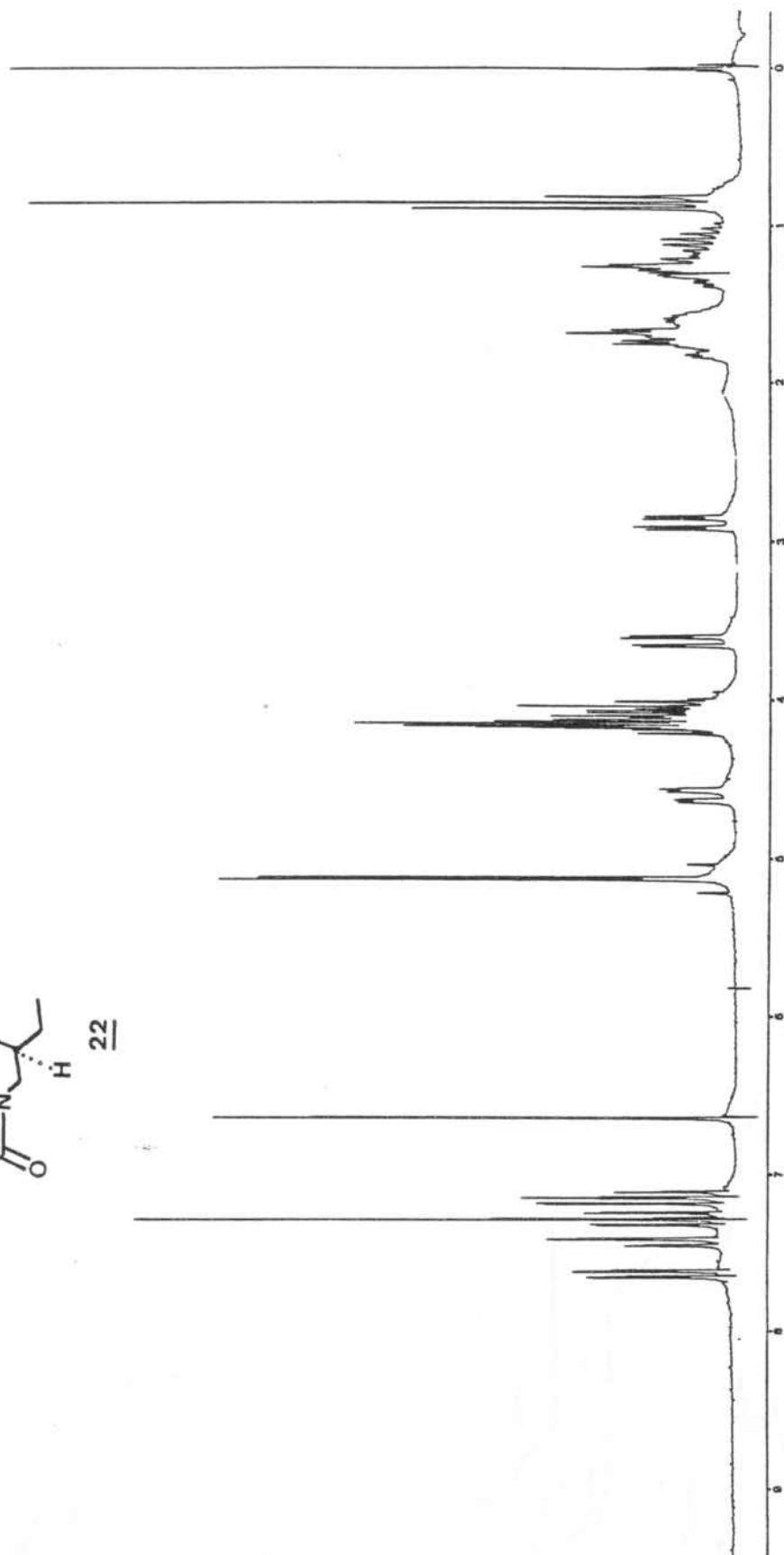
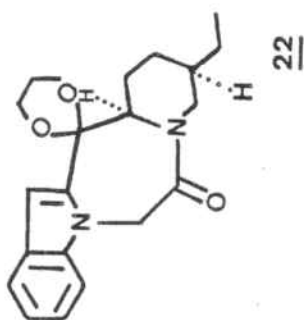


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz); lactama **21**.

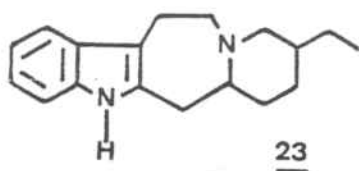
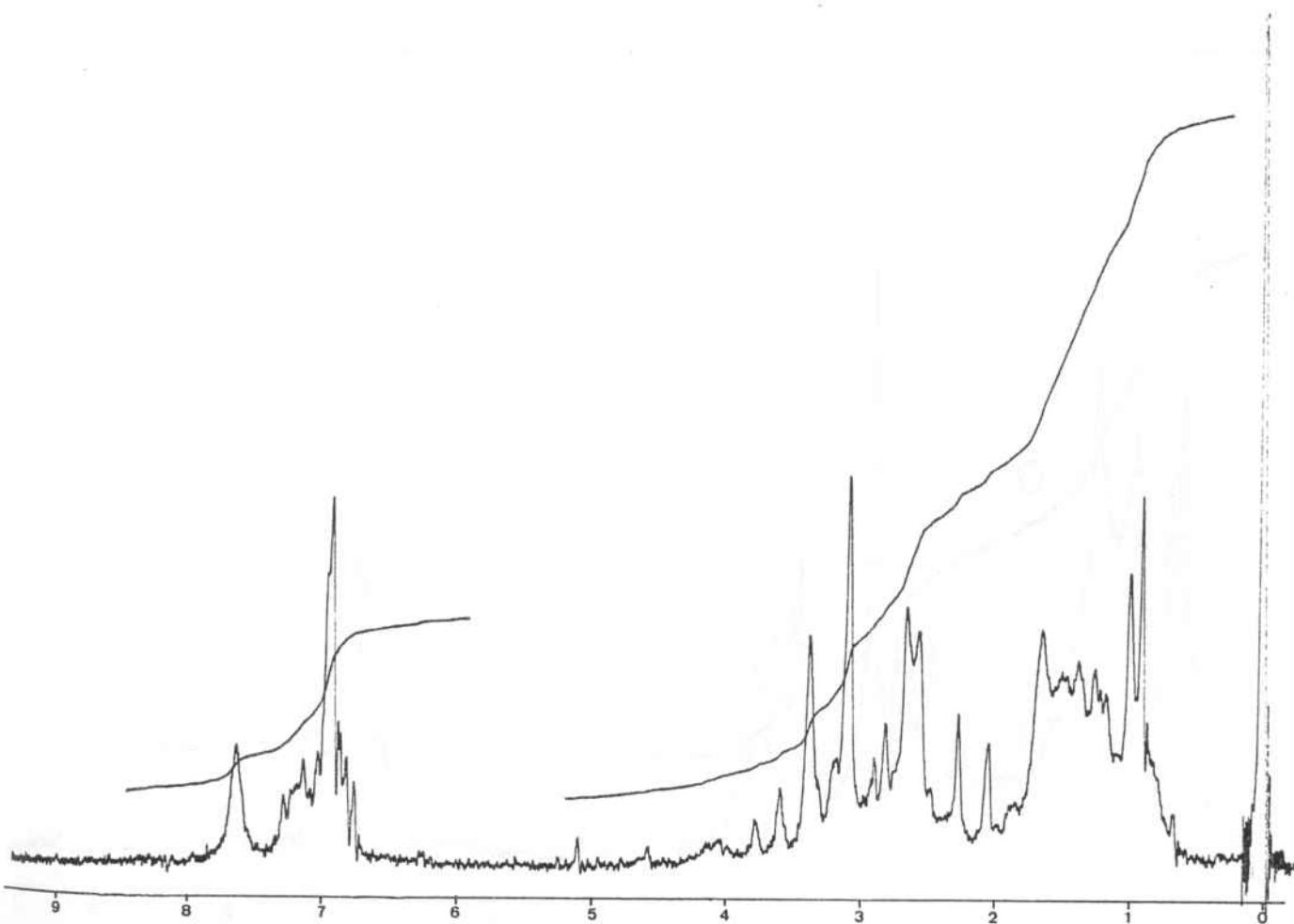
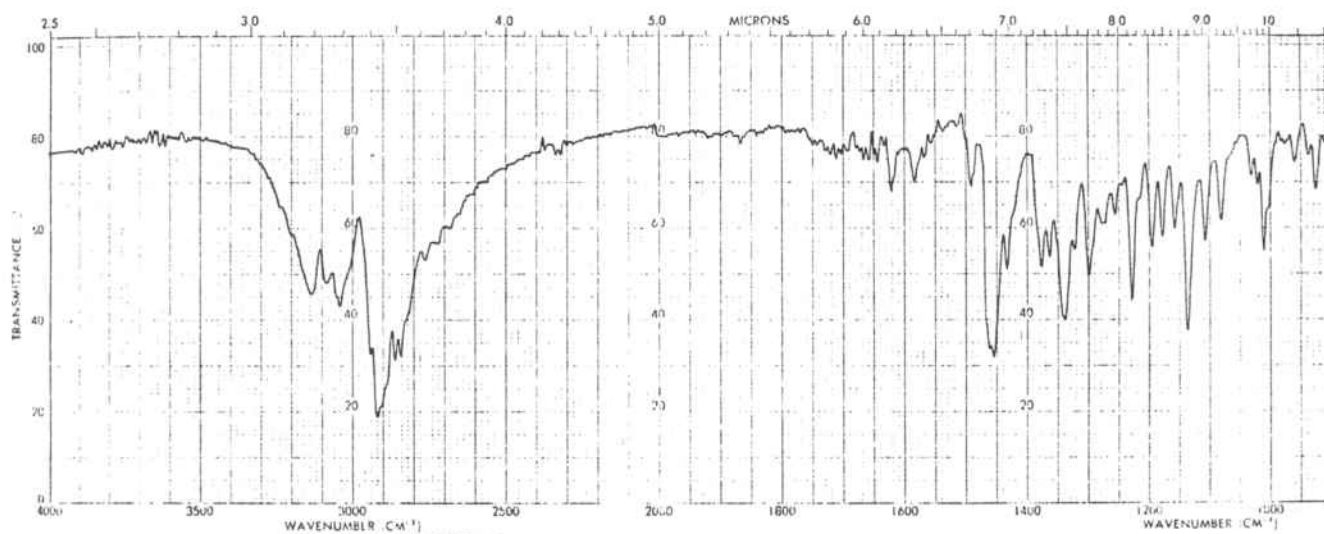
**22**

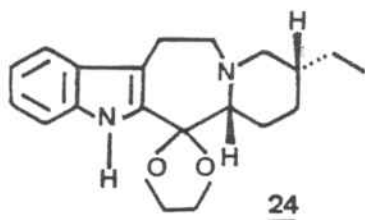
cis-9-Etil-6,6-etilendioxi-12-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2][1,4]diazepino[4,5-b]indol (22).



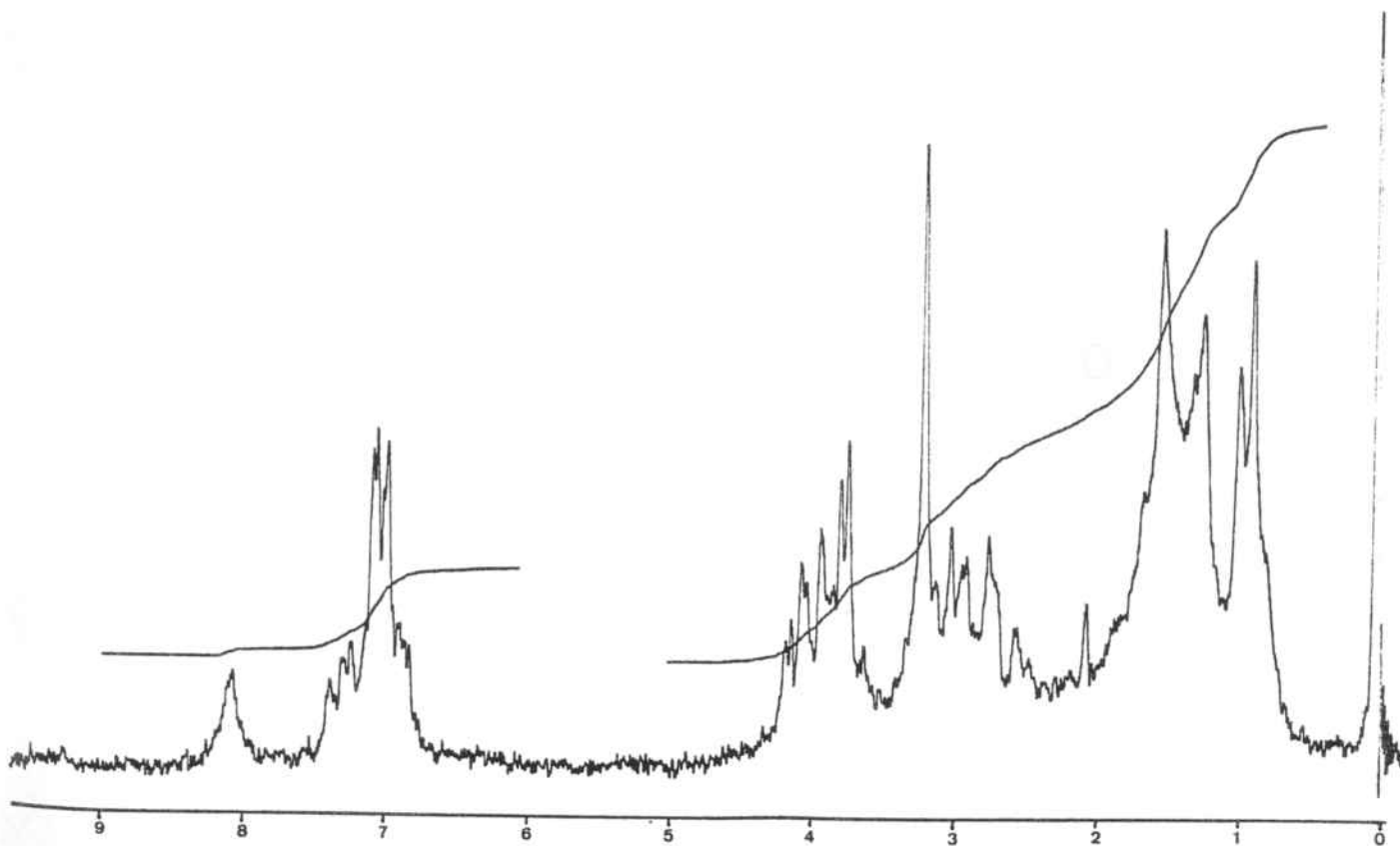
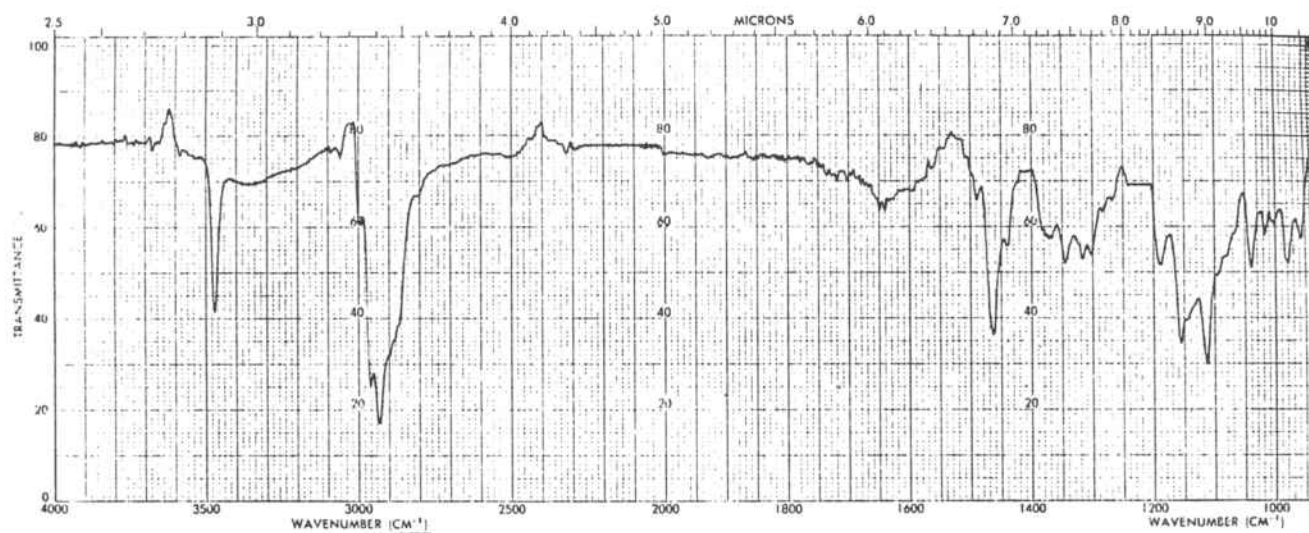


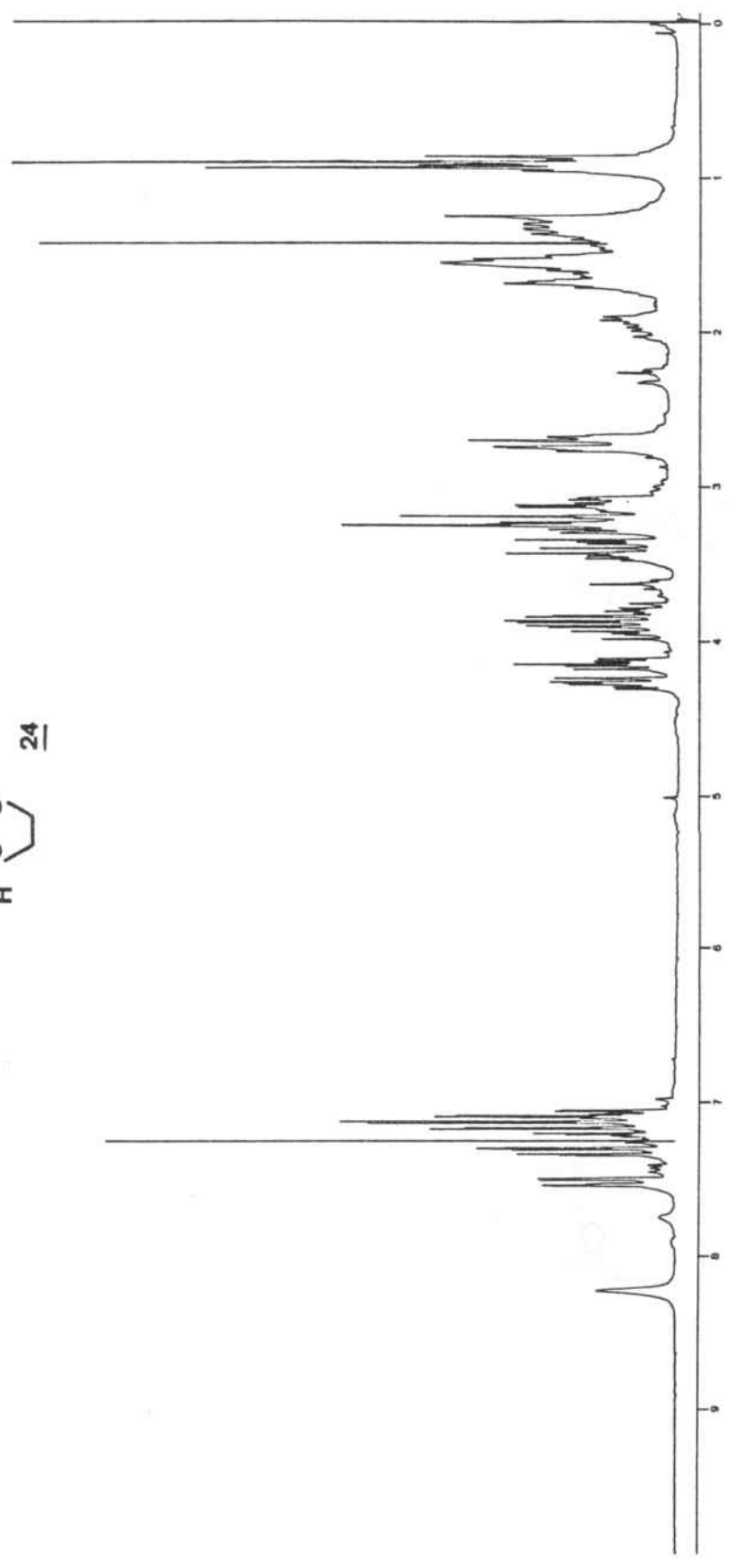
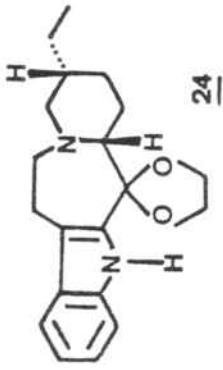
Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): lactama 22.

Desmetilenngouniensina (23).

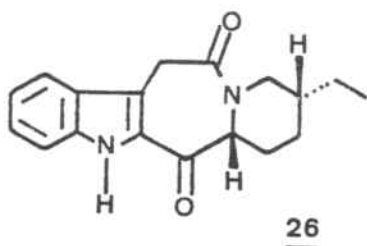


cis-9-Etil-6,6-etilendioxi-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (24).

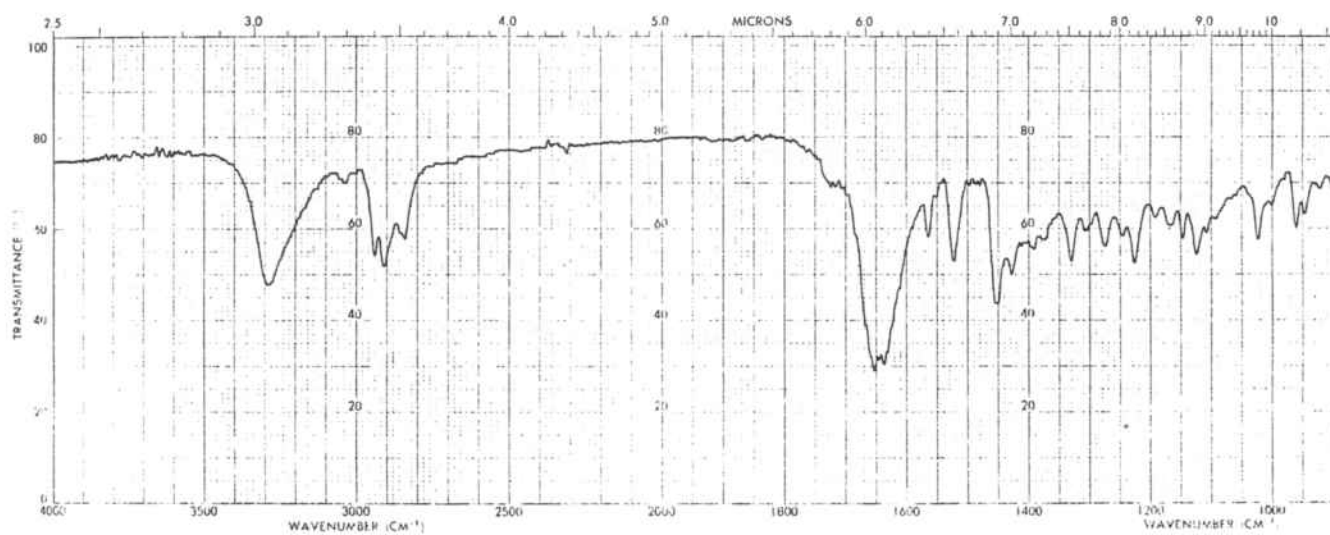


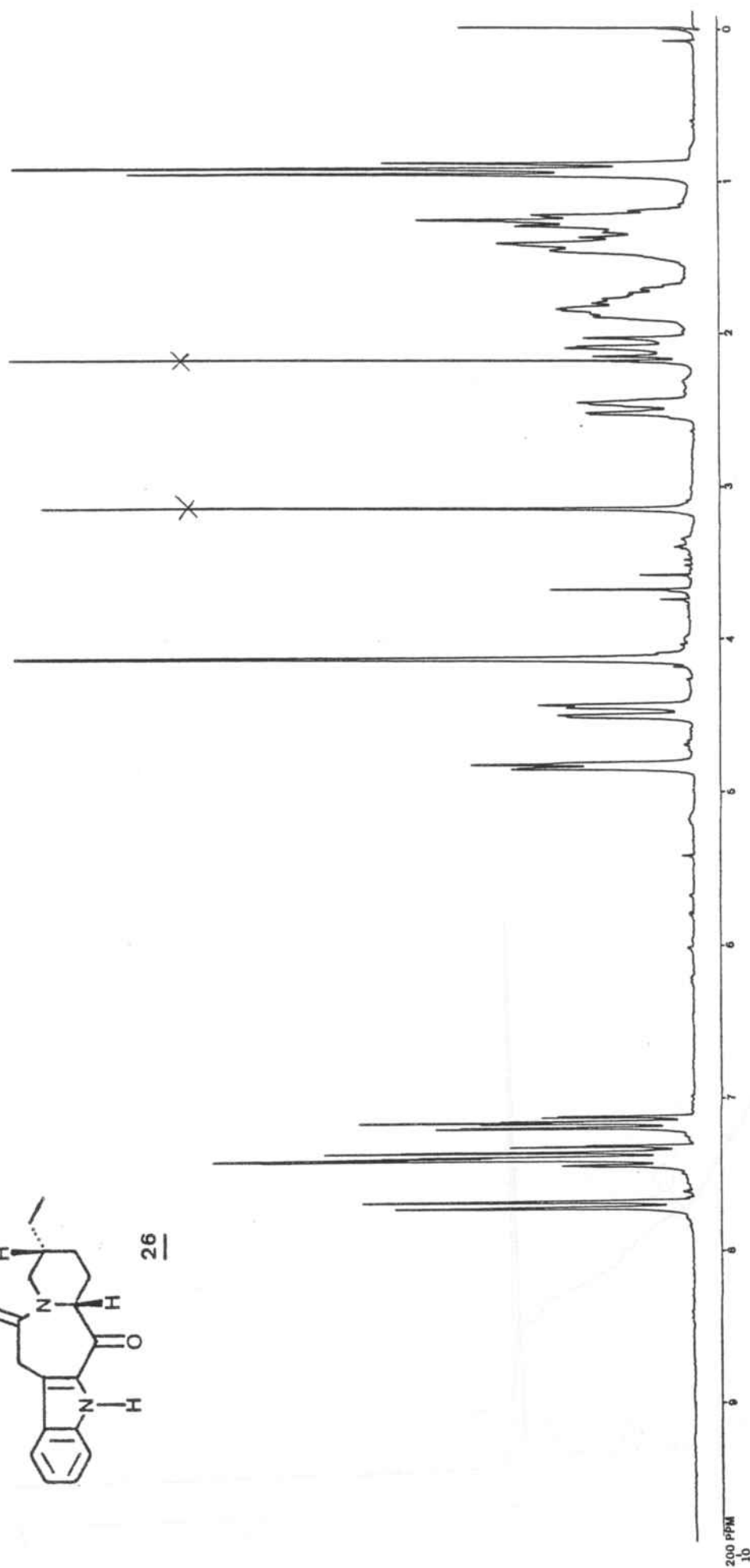
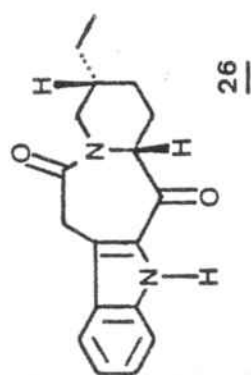


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): compuesto **24**.

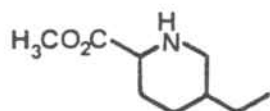


cis-9-Ethyl-6,12-dioxo-6,6a,7,8,9,10,
12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepi-
no[4,5-b]indol (26).

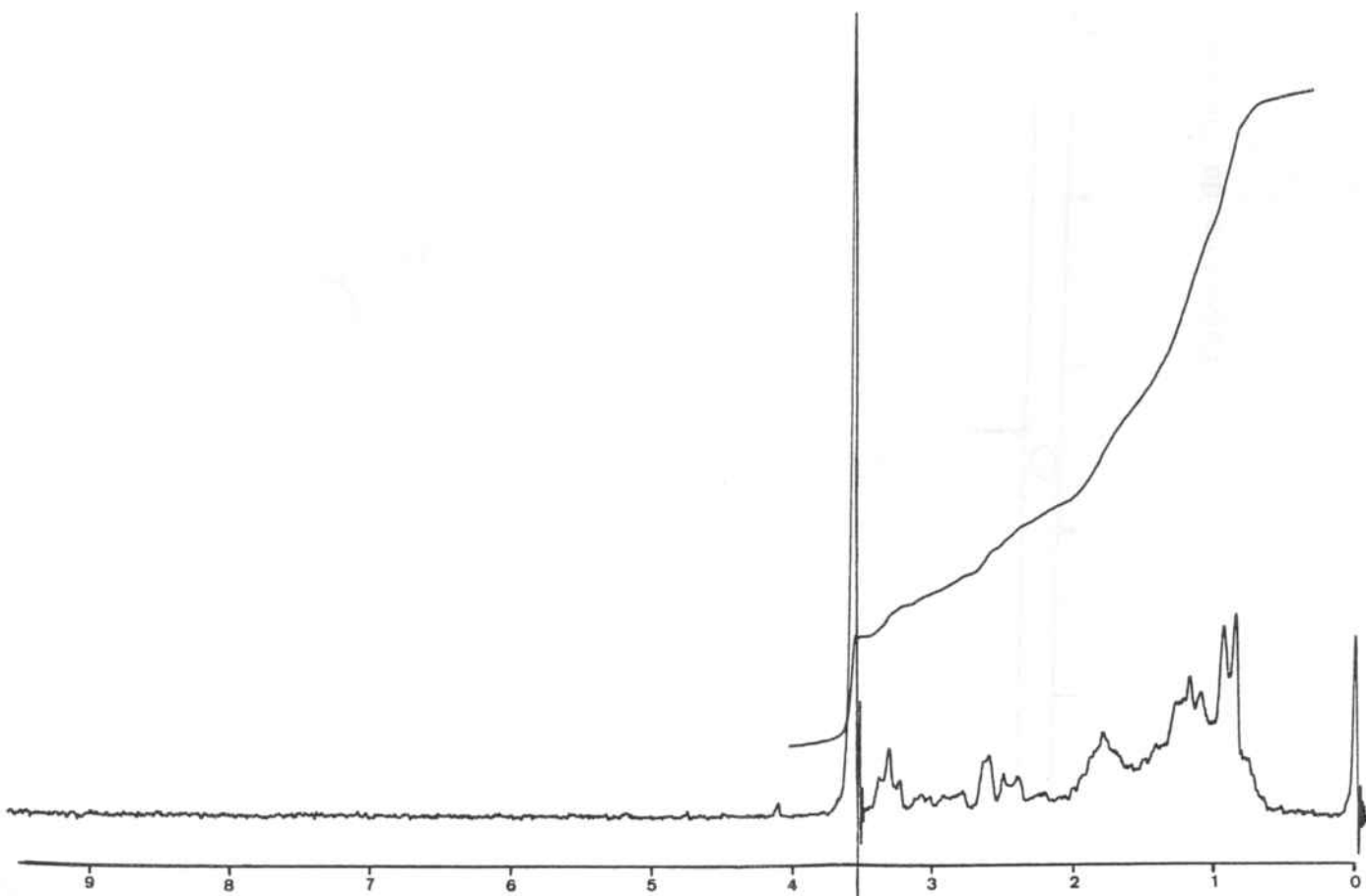
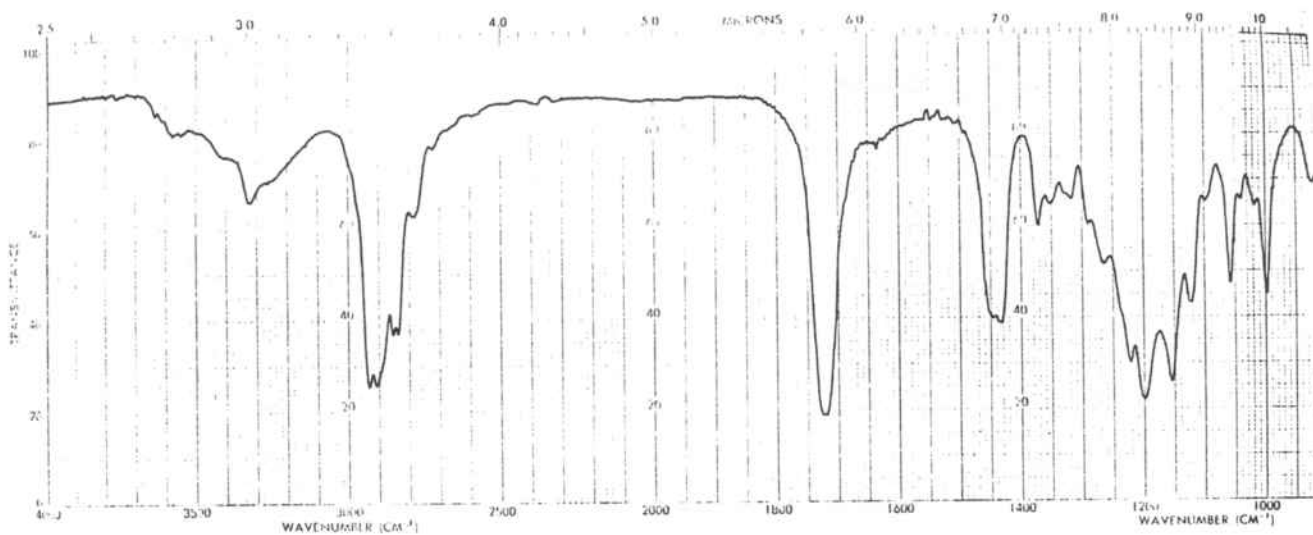


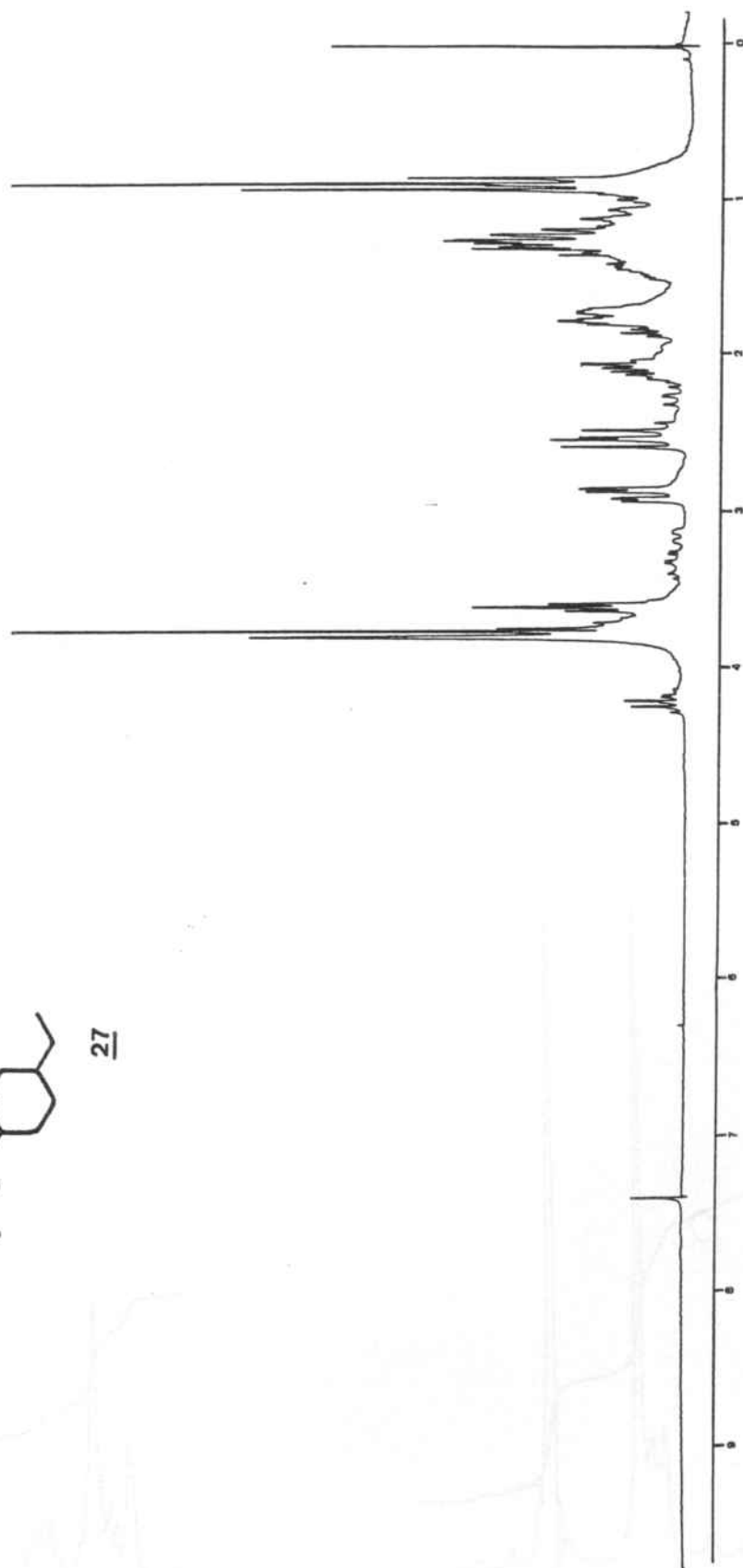
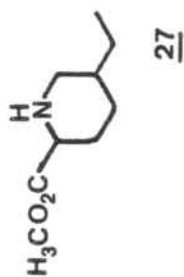


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): cetolactama 26.

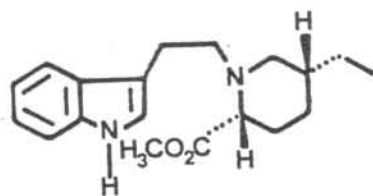
27

5-Etil-2-piperidinacarboxilato de metilo (27).



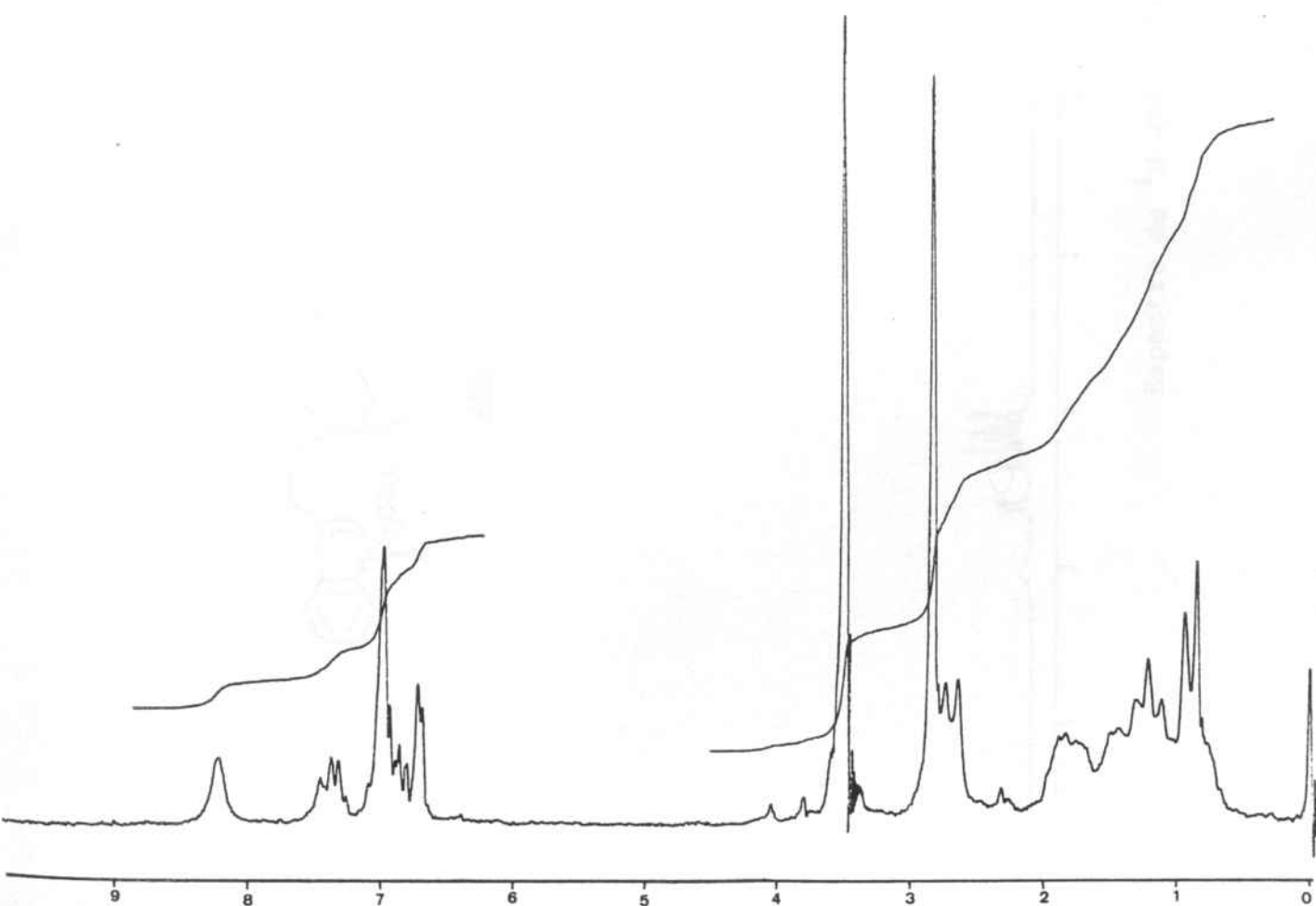
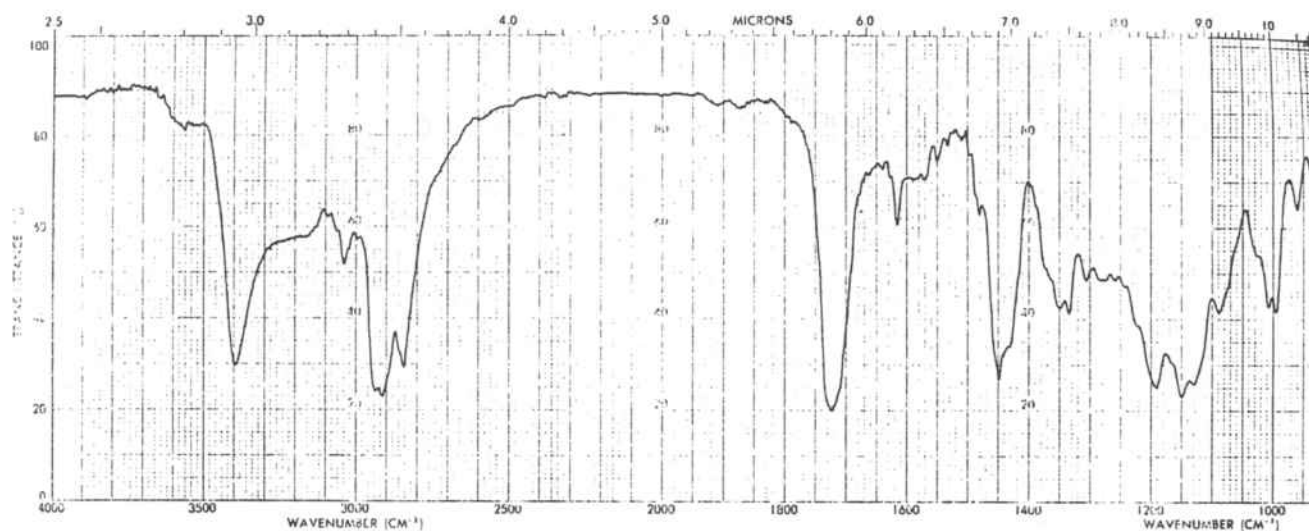


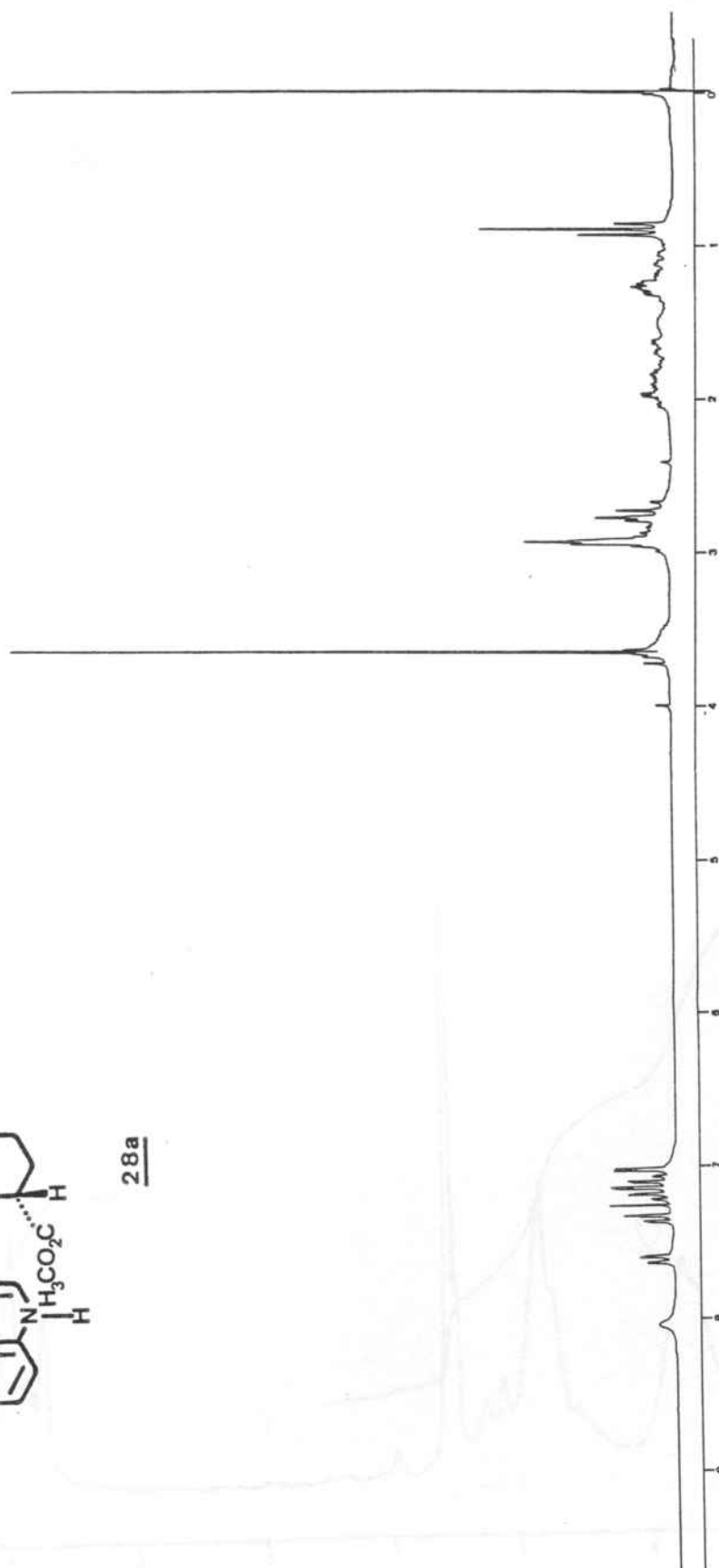
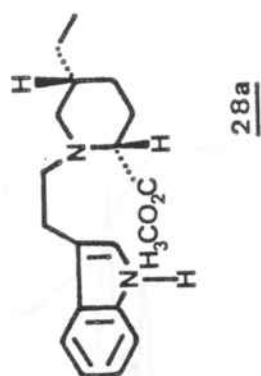
Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): piperidina 27.

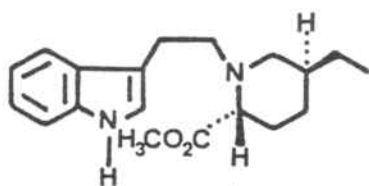


cis-5-Etil-1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (28a).

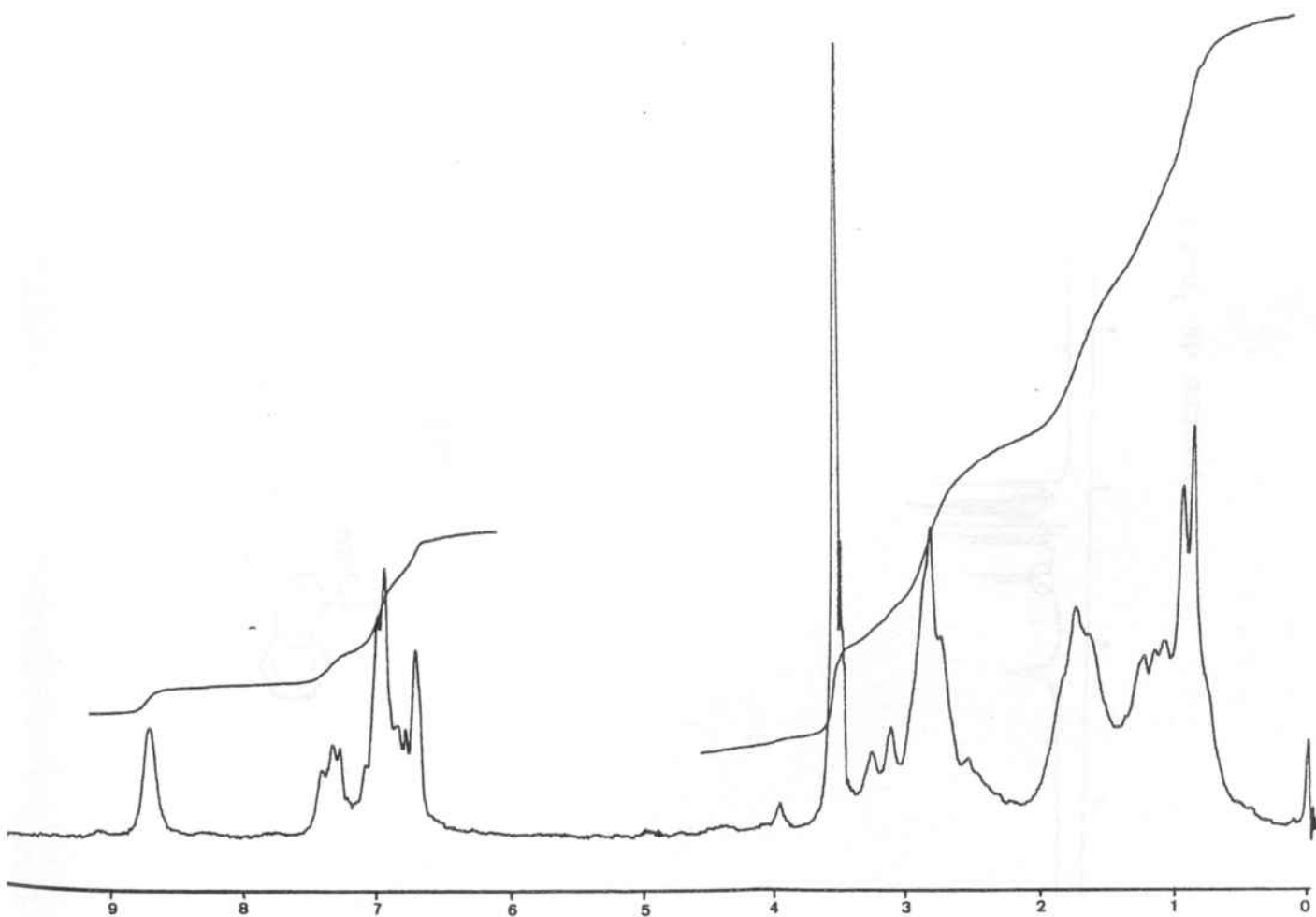
28a

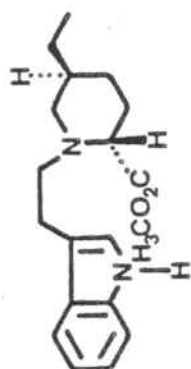
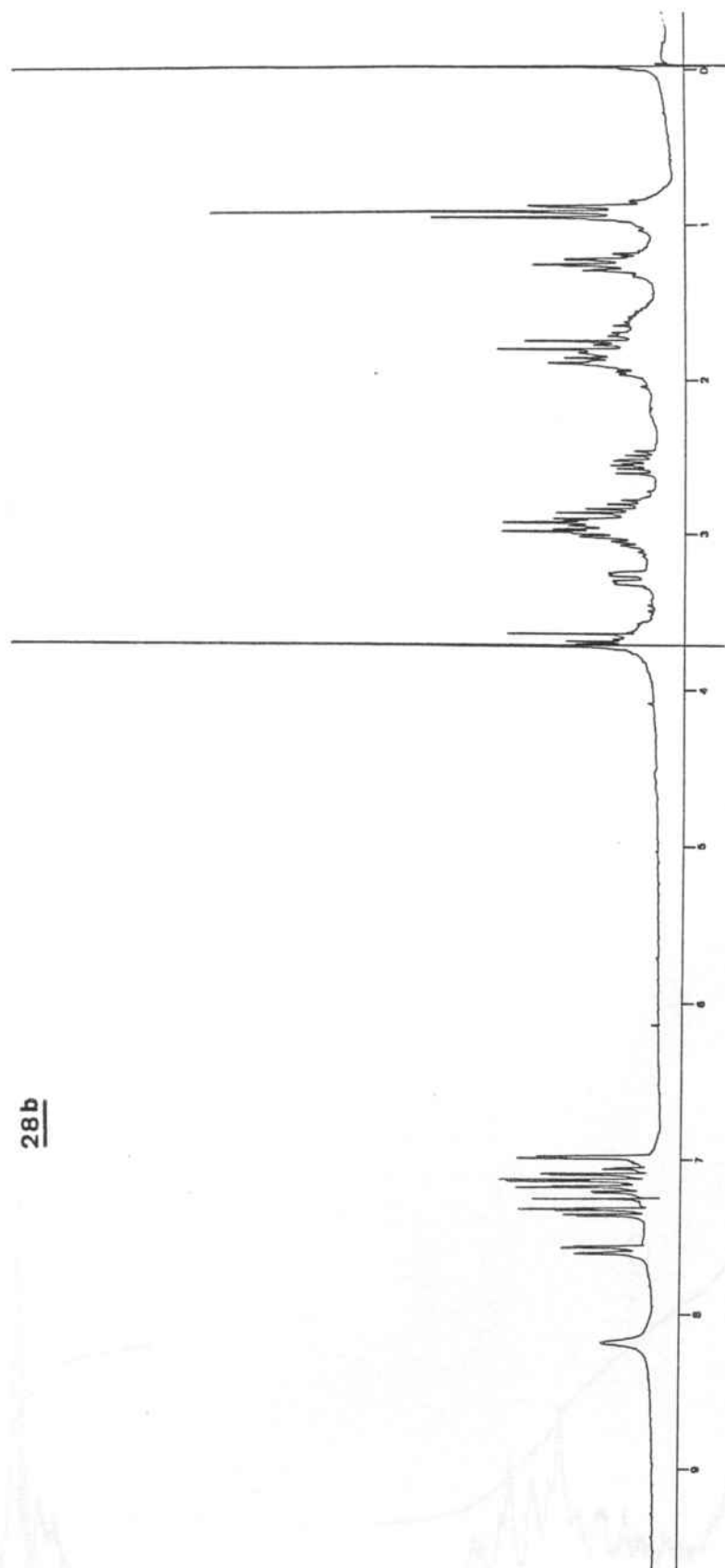


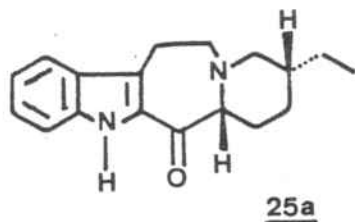


28b

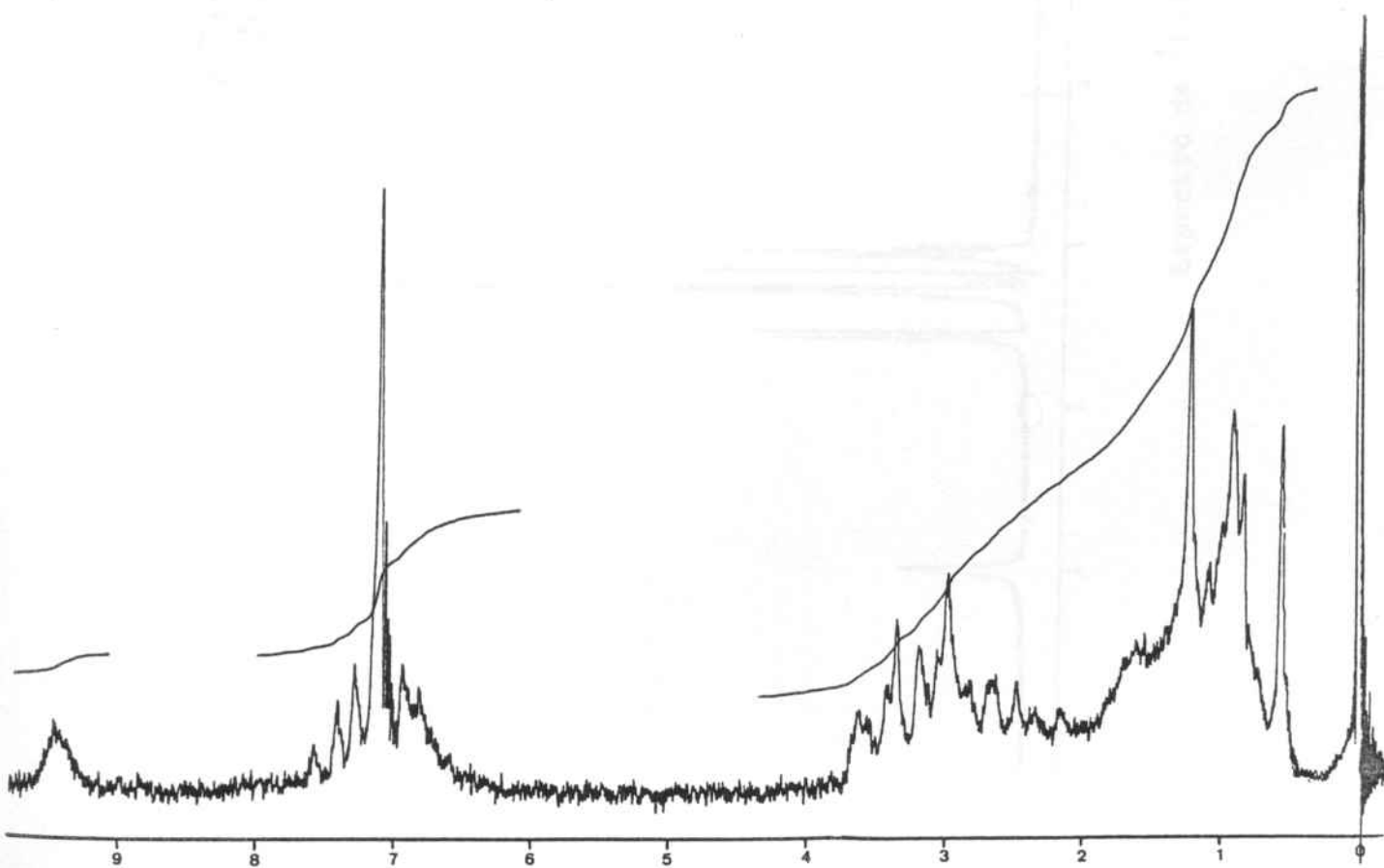
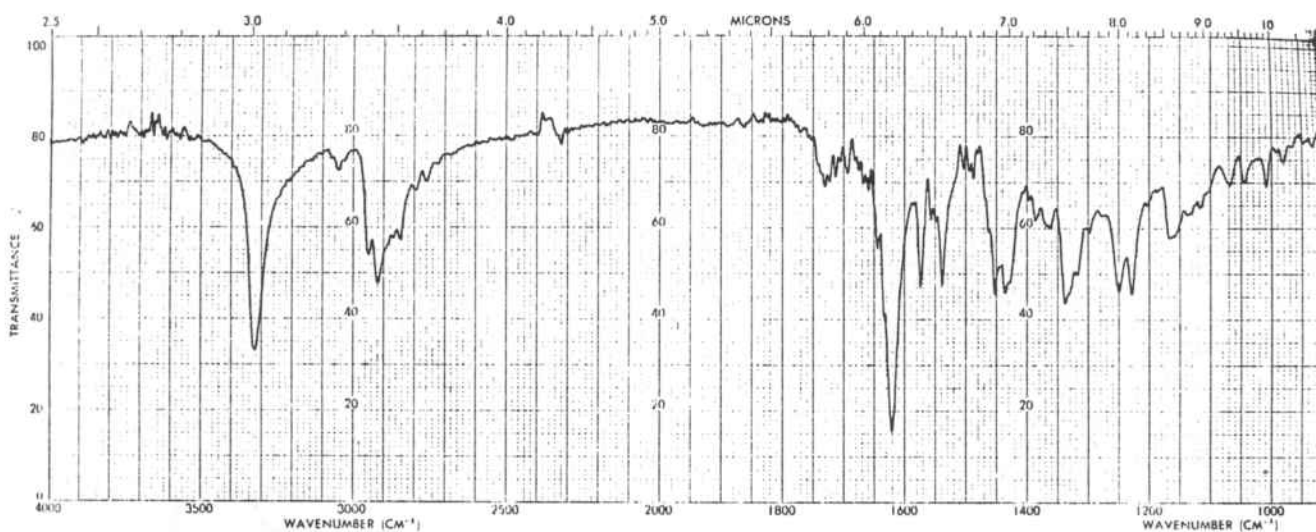
trans-5-Etil-1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (28b).

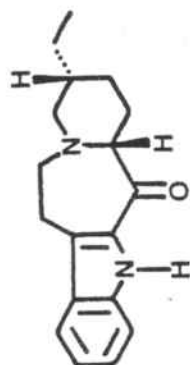
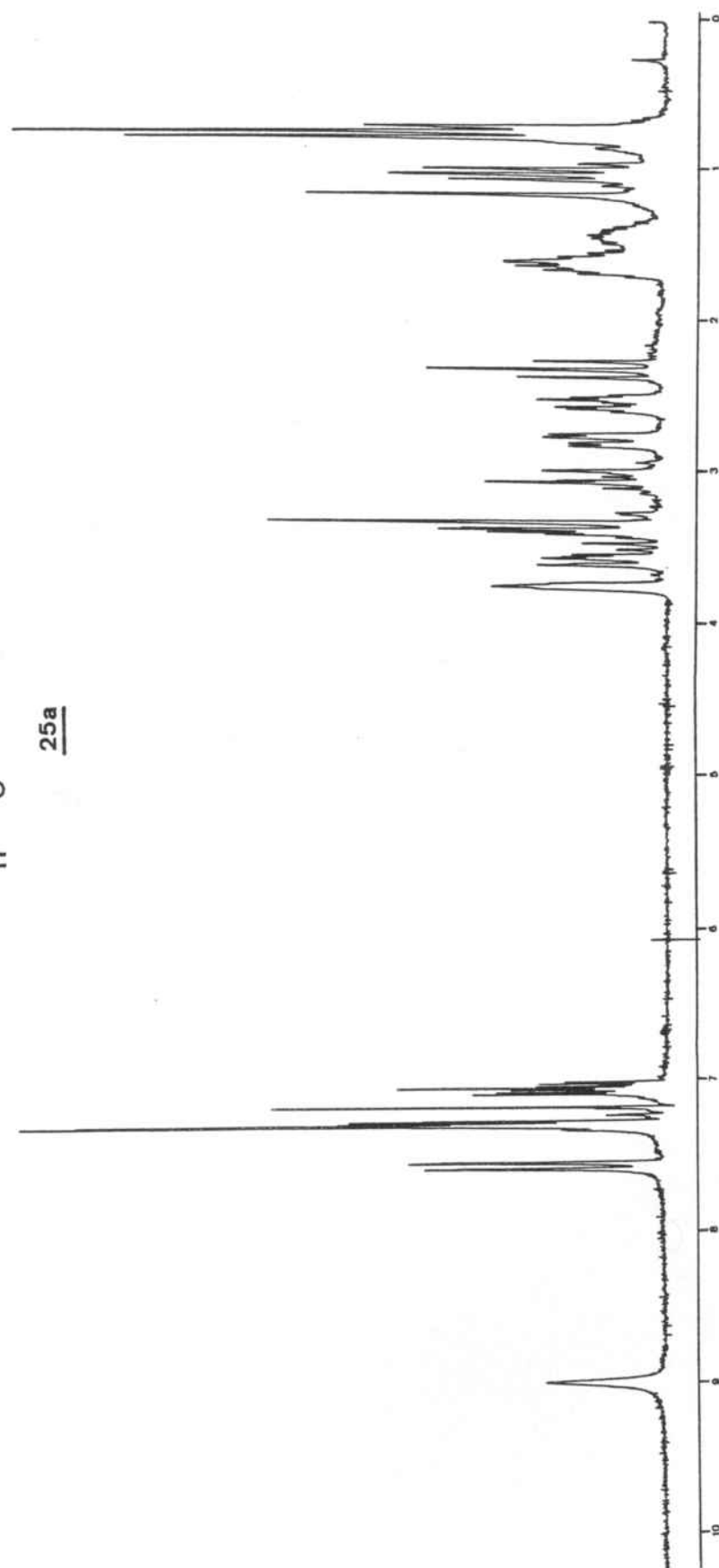


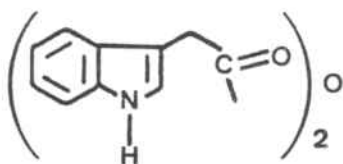
**28b**Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): ester **28b**.



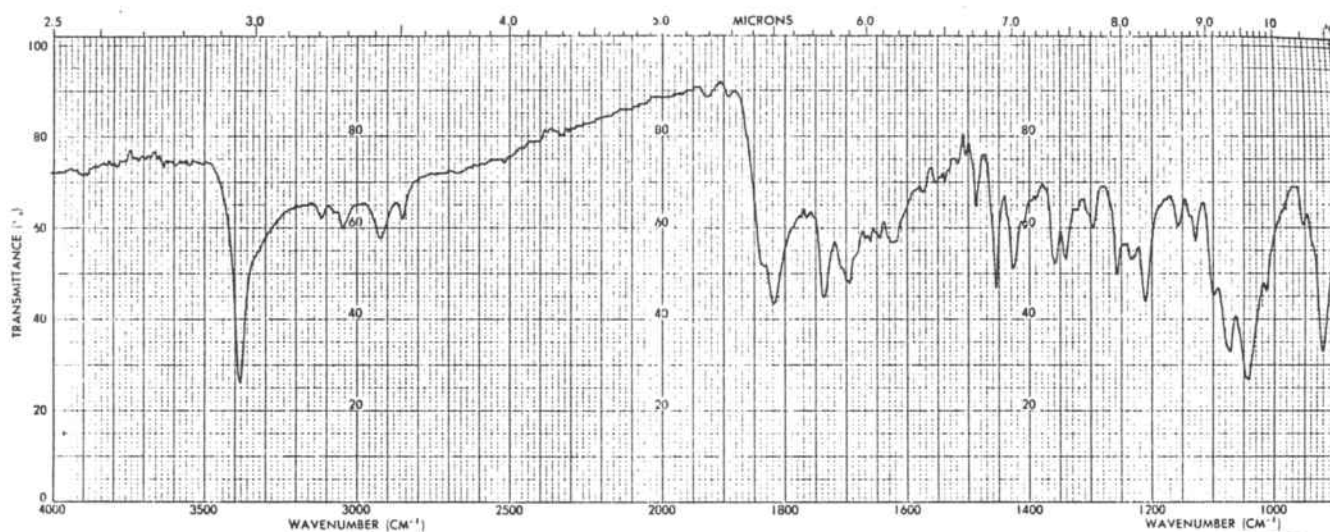
cis-9-Ethyl-6-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (25a).

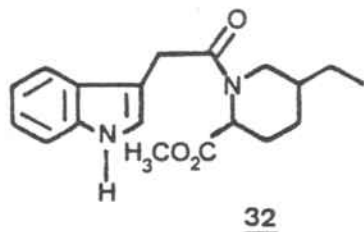


25aEspectro de ^1H -RMN (200 MHz); cetona 25a.

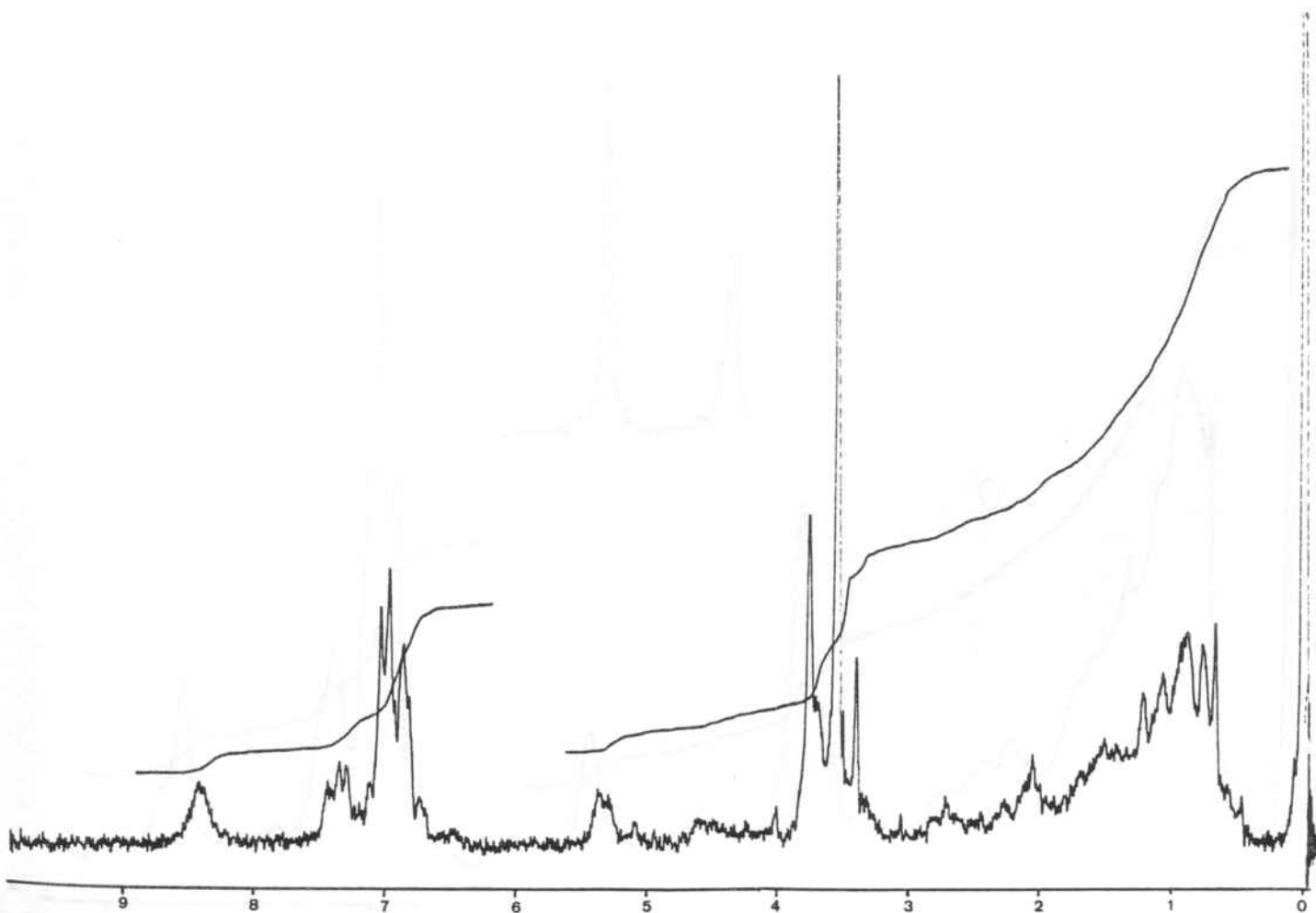
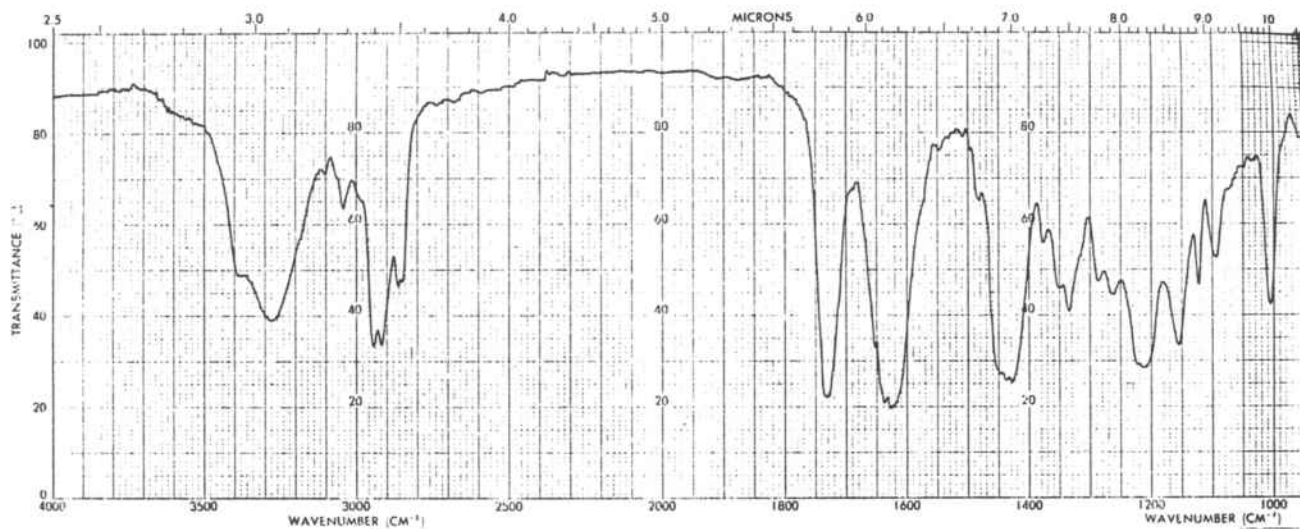
31

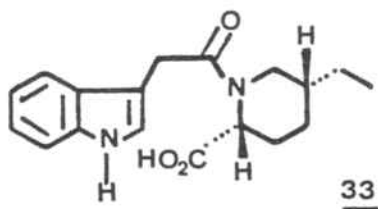
Anhídrido del ácido 3-indolacético (31).



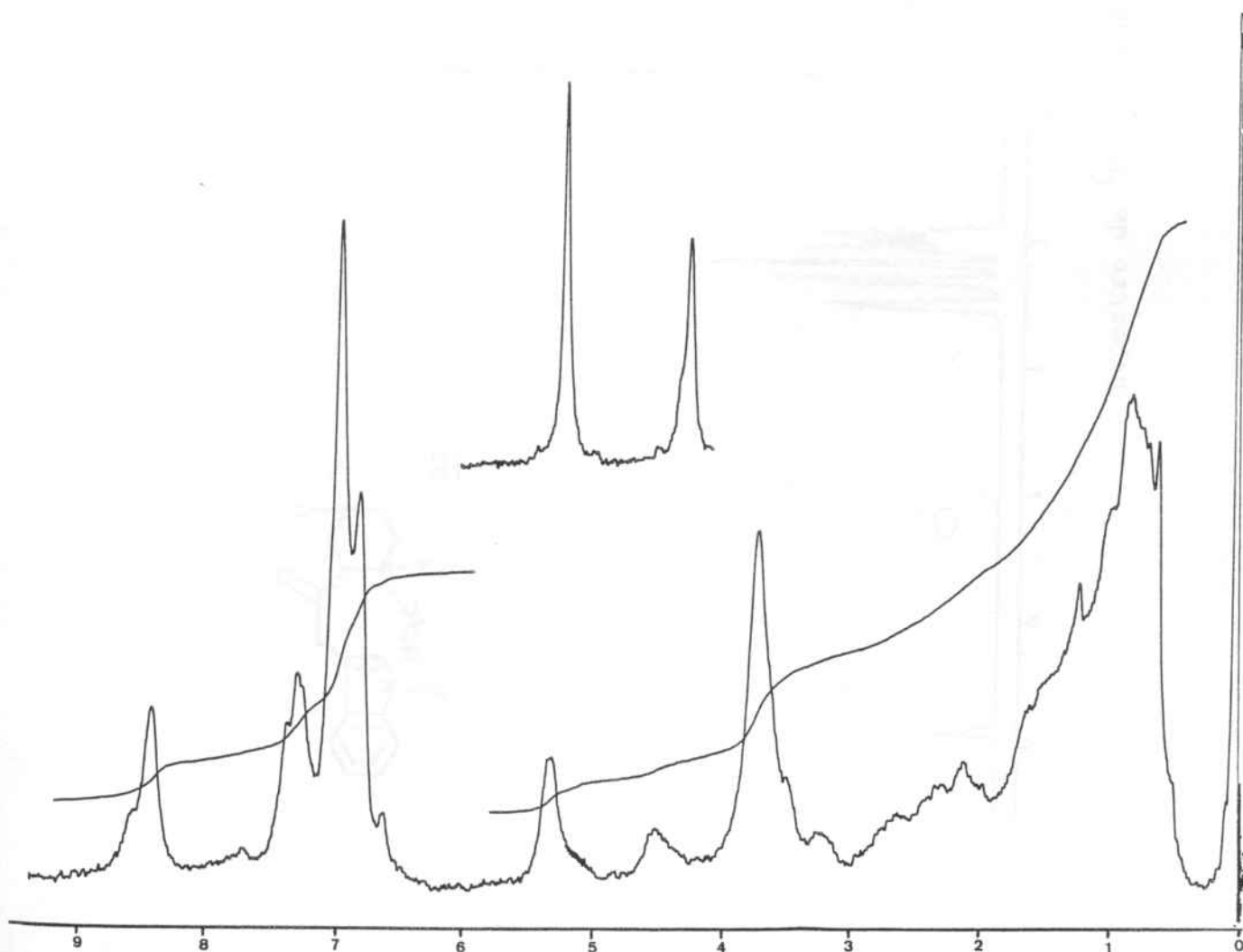
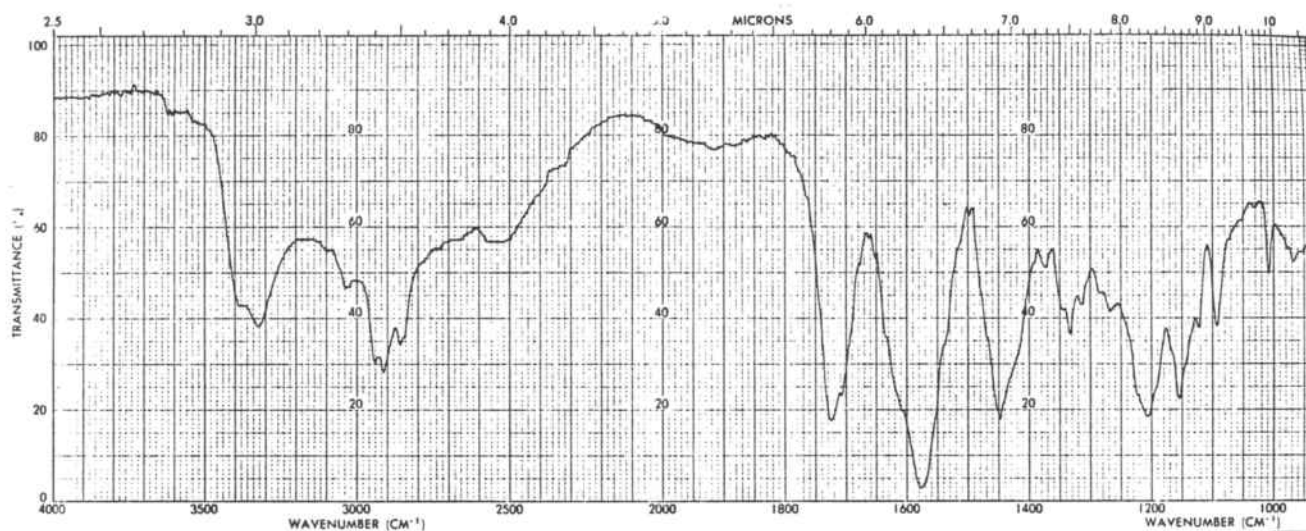


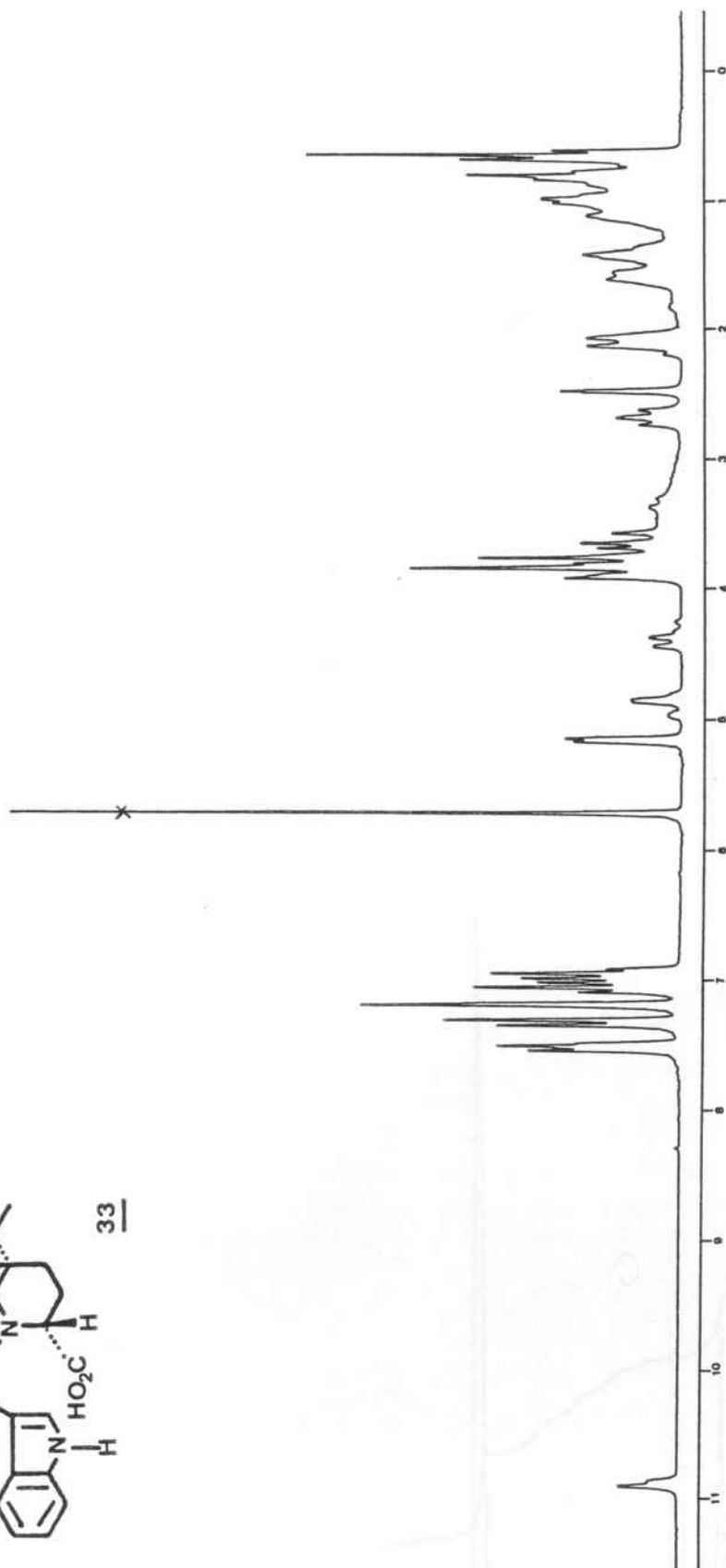
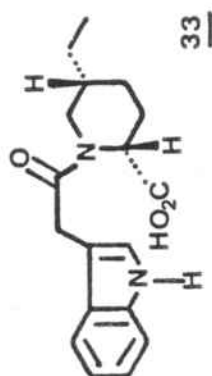
5-Etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidinacarboxilato de metilo (32).



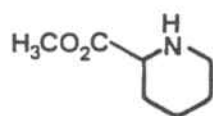
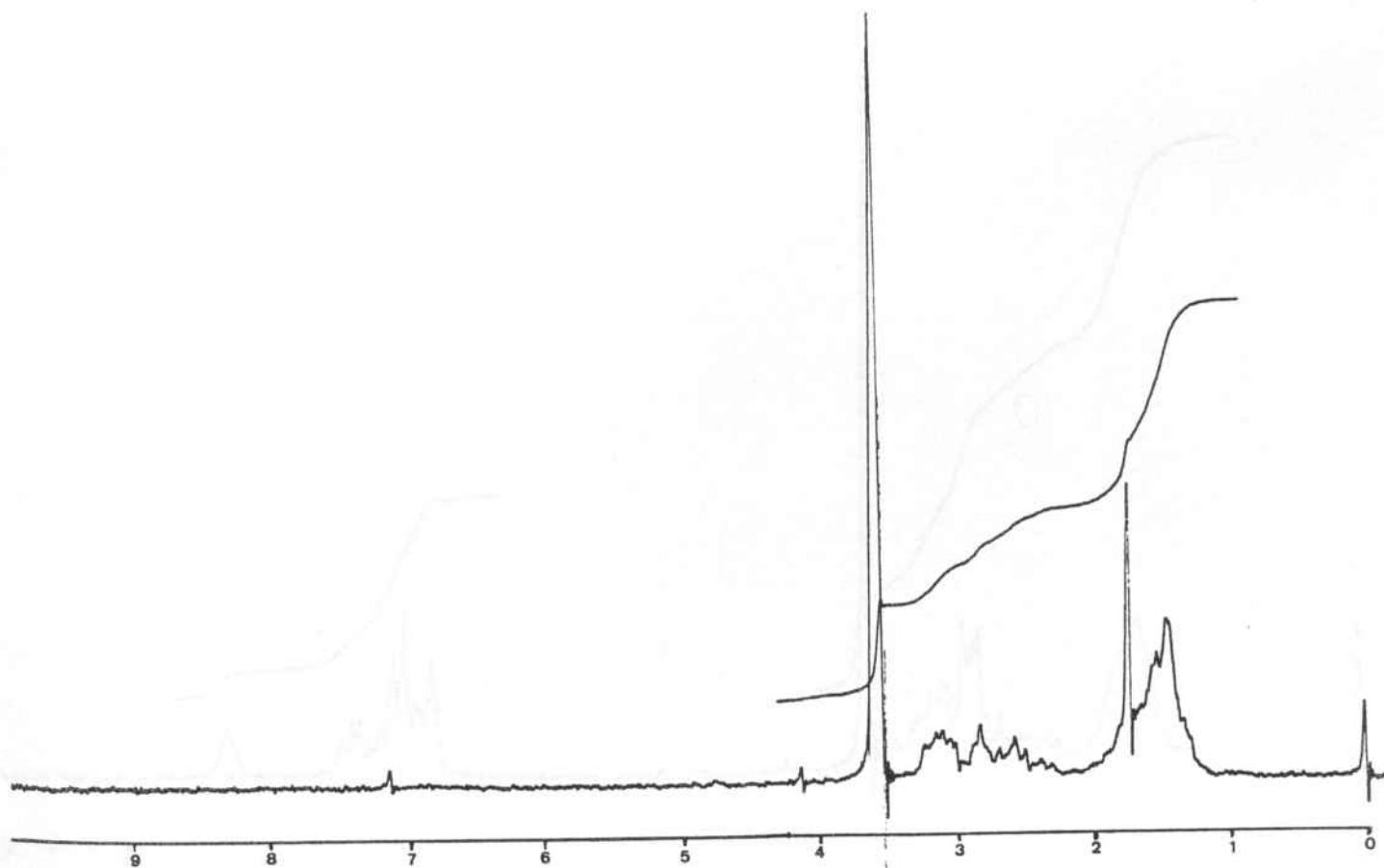
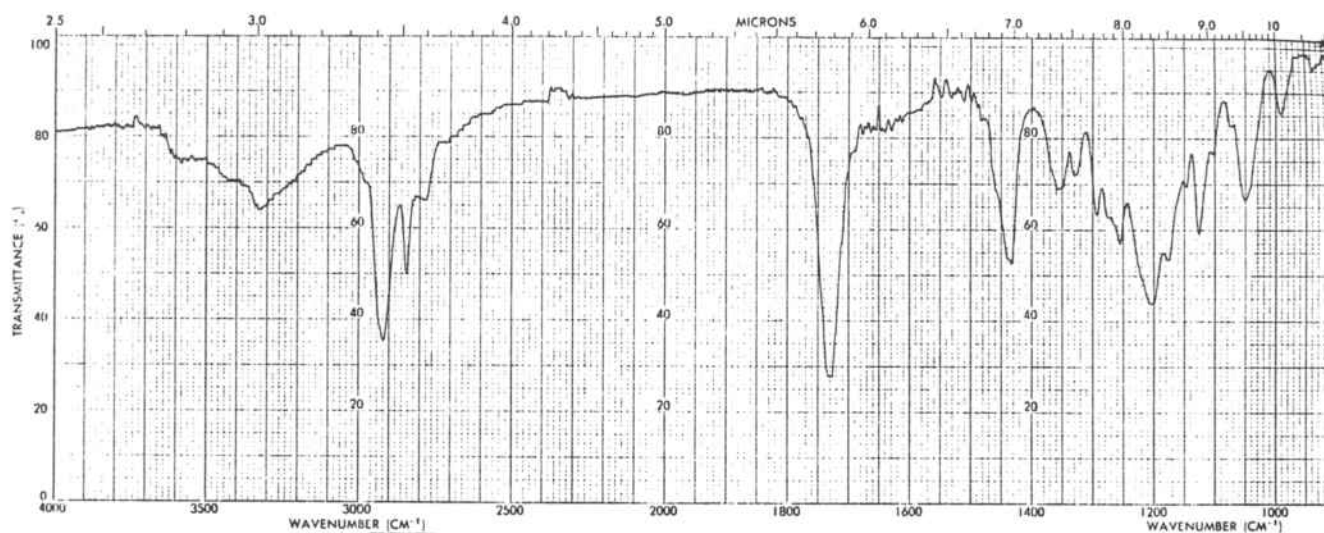


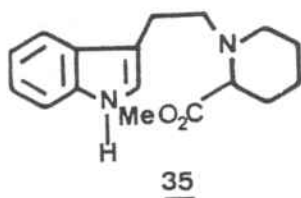
Acido cis-5-etil-1-(3-indolilacetil)-
2-piperidinacarboxílico (33).



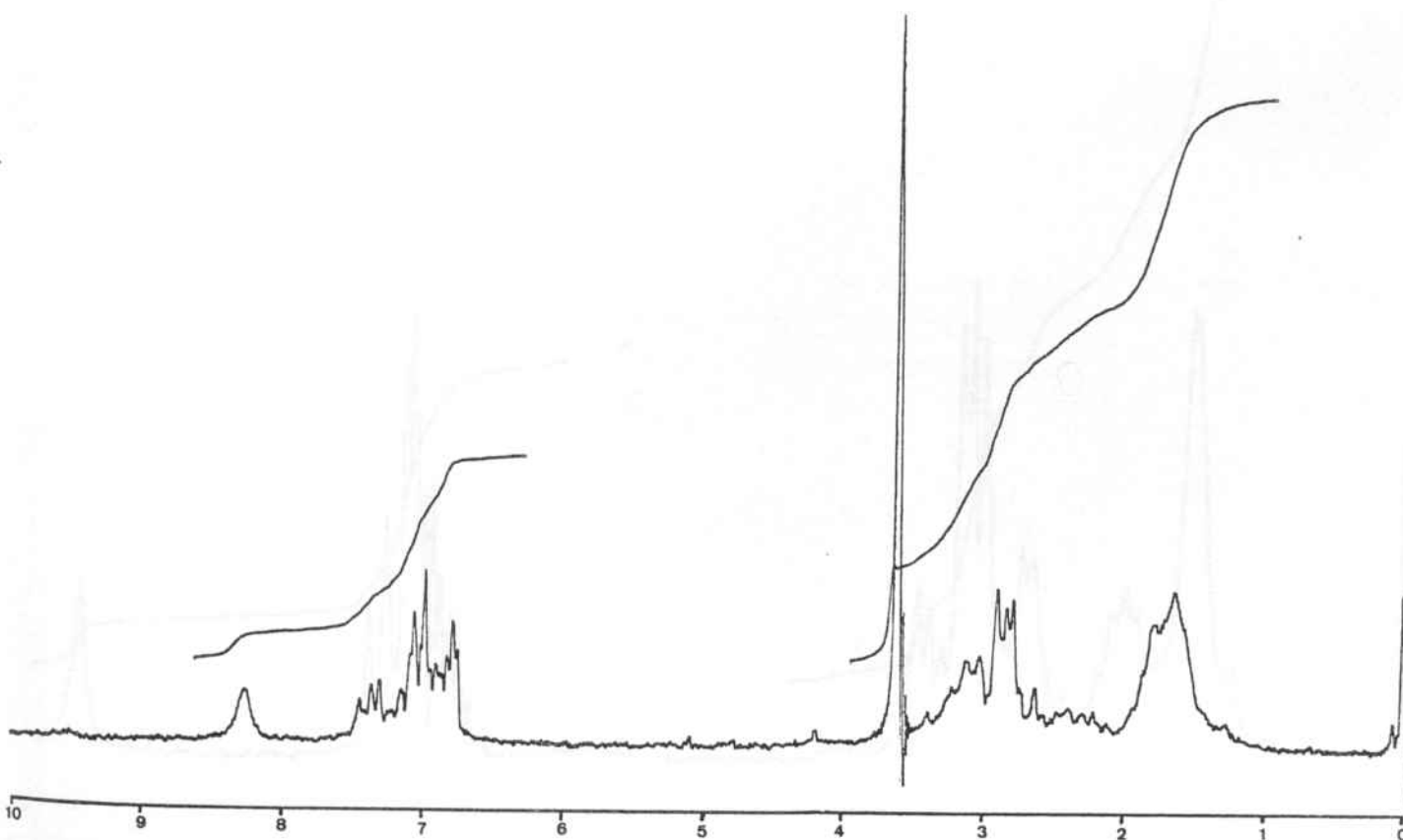
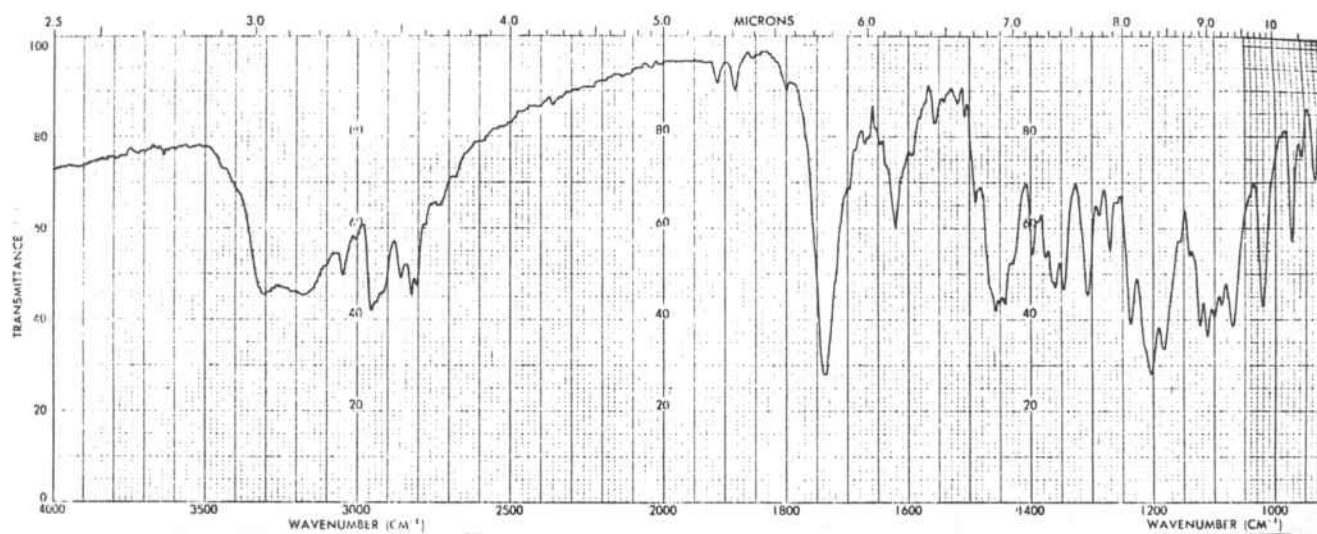


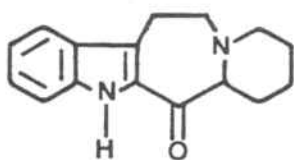
Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): cis-ácido 33.

342-Piperidinacarboxilato de metilo (34).

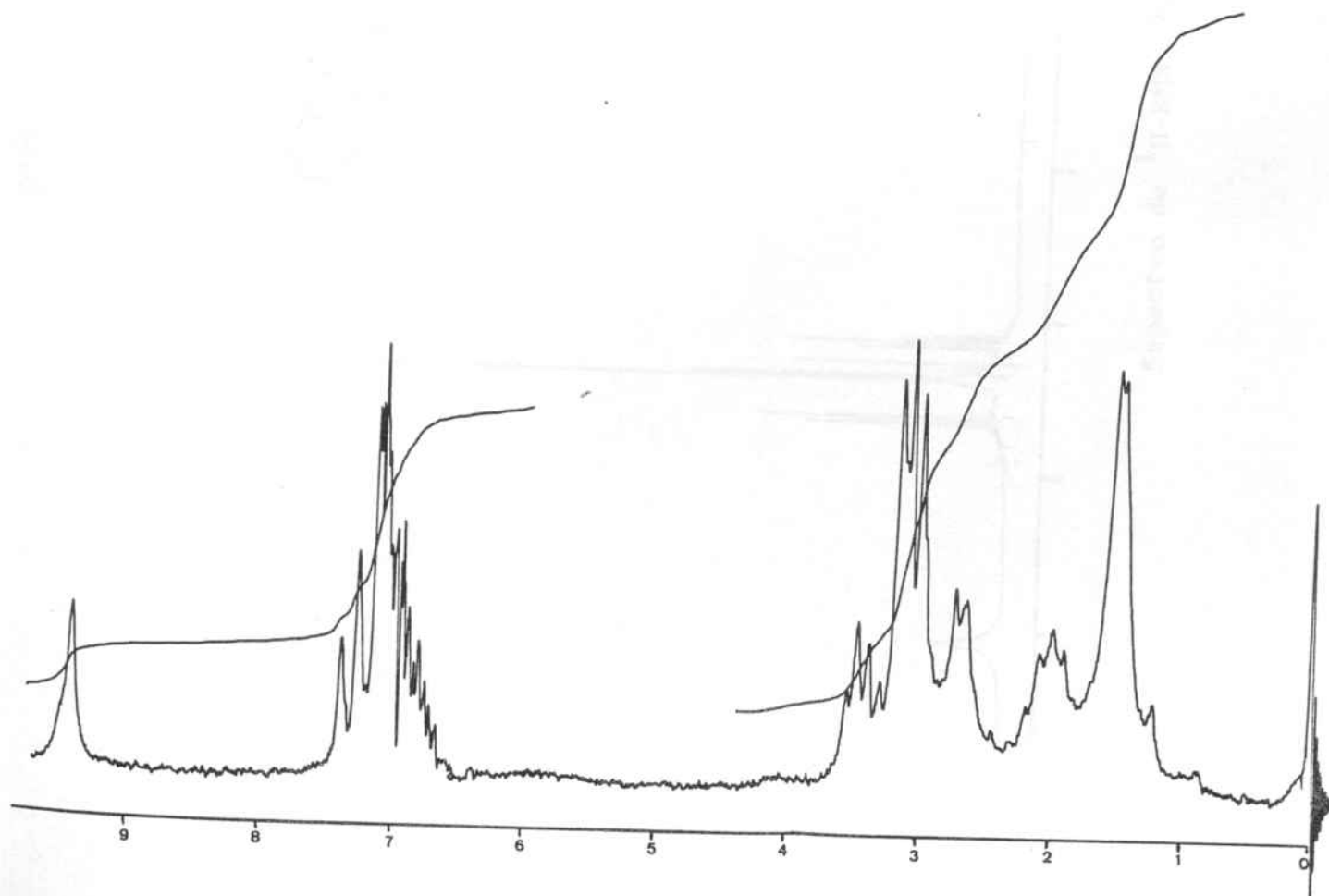
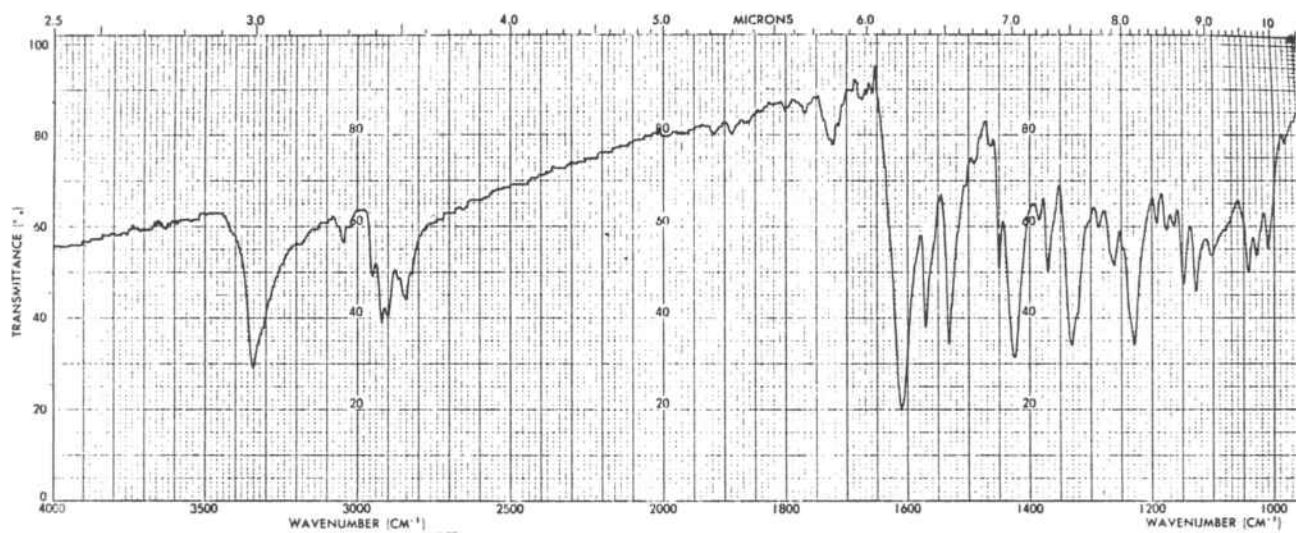


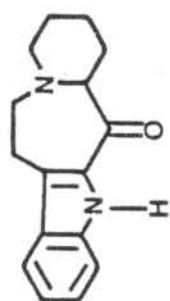
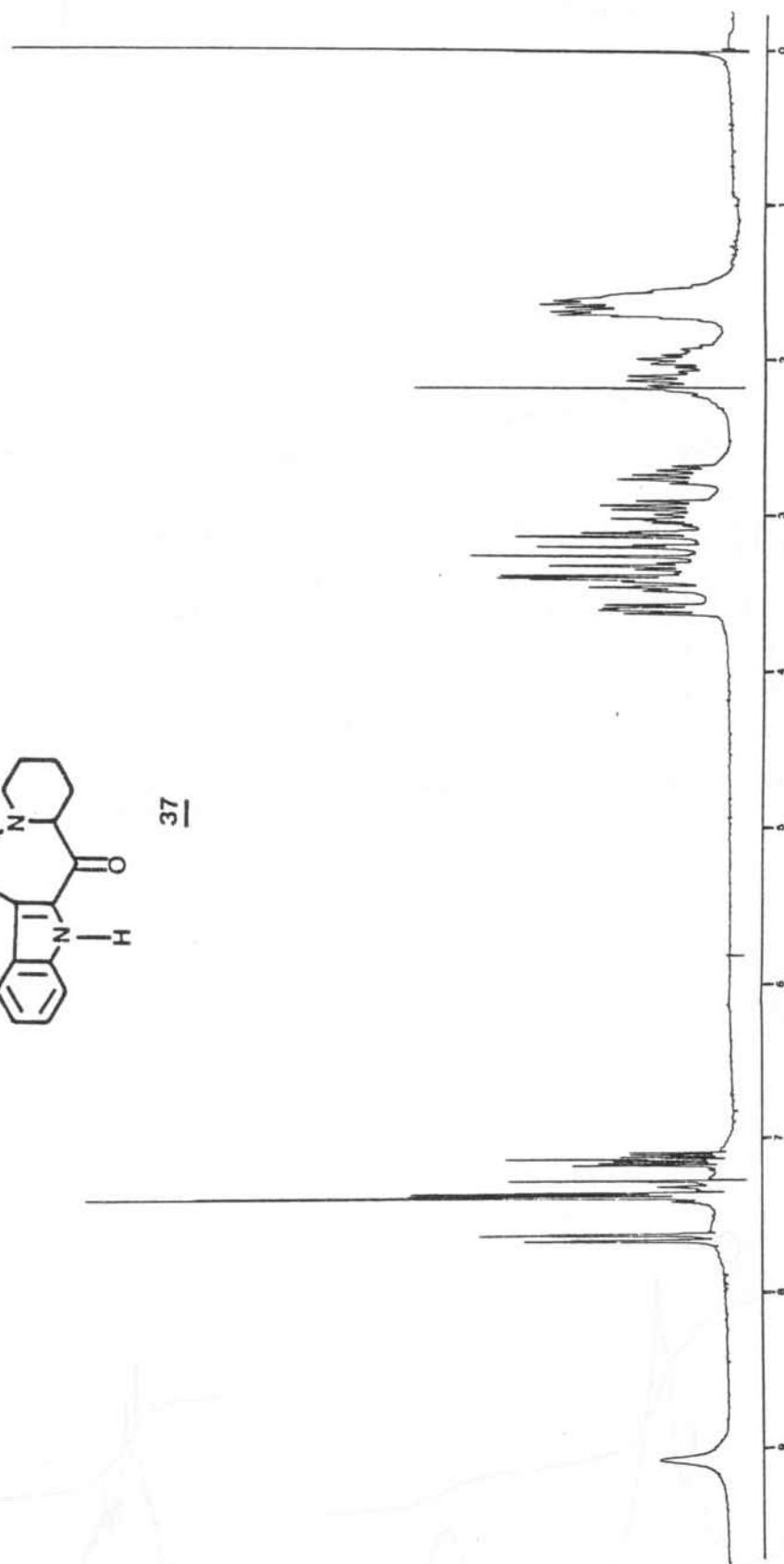
1-[2-(3-Indolyl)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (35).



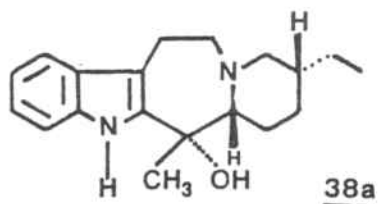
37

6-Oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropi-
rido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (37).

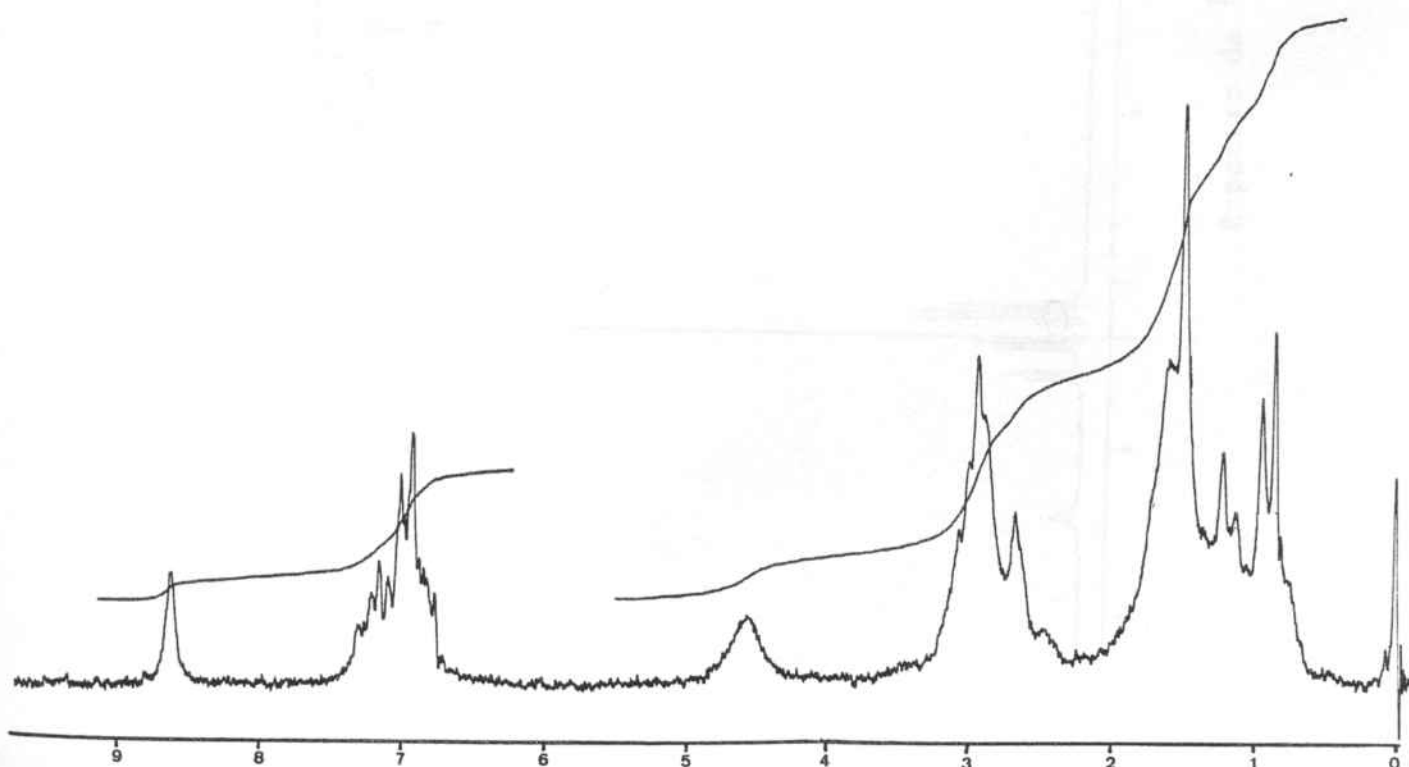
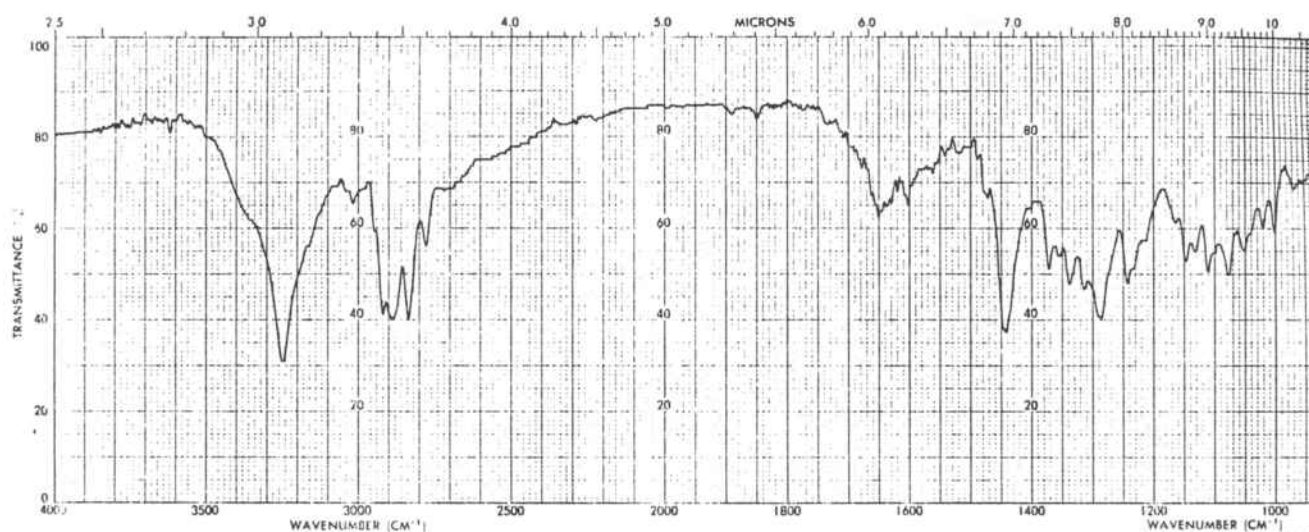


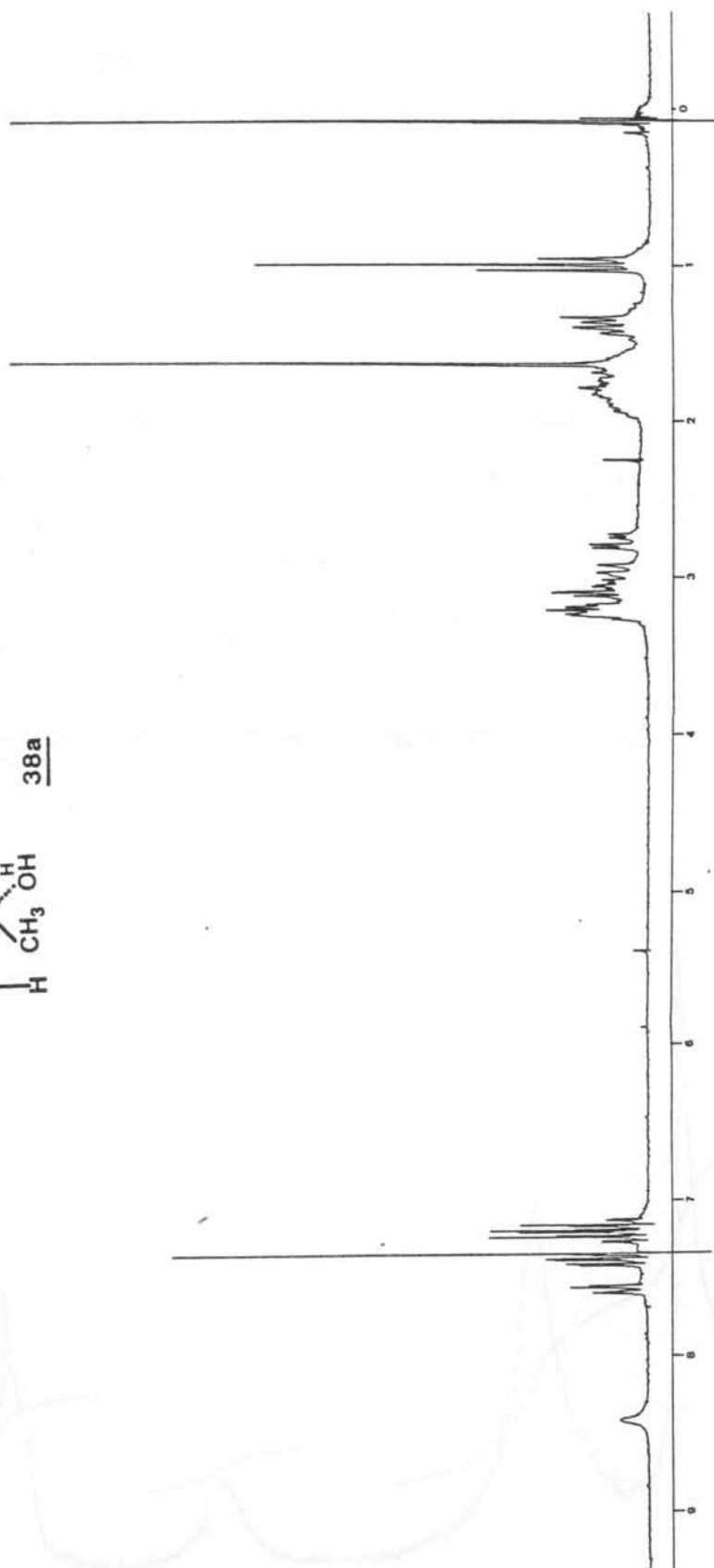
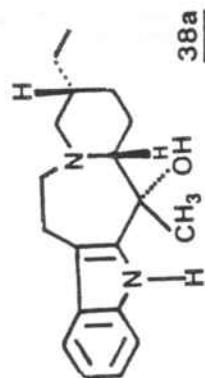
37

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): cetona 37.

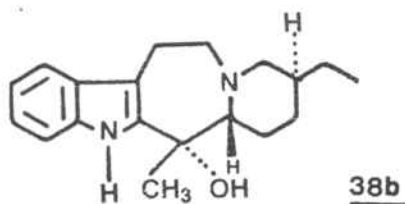


(6RS,6aSR, 9SR)-9-Etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38a).

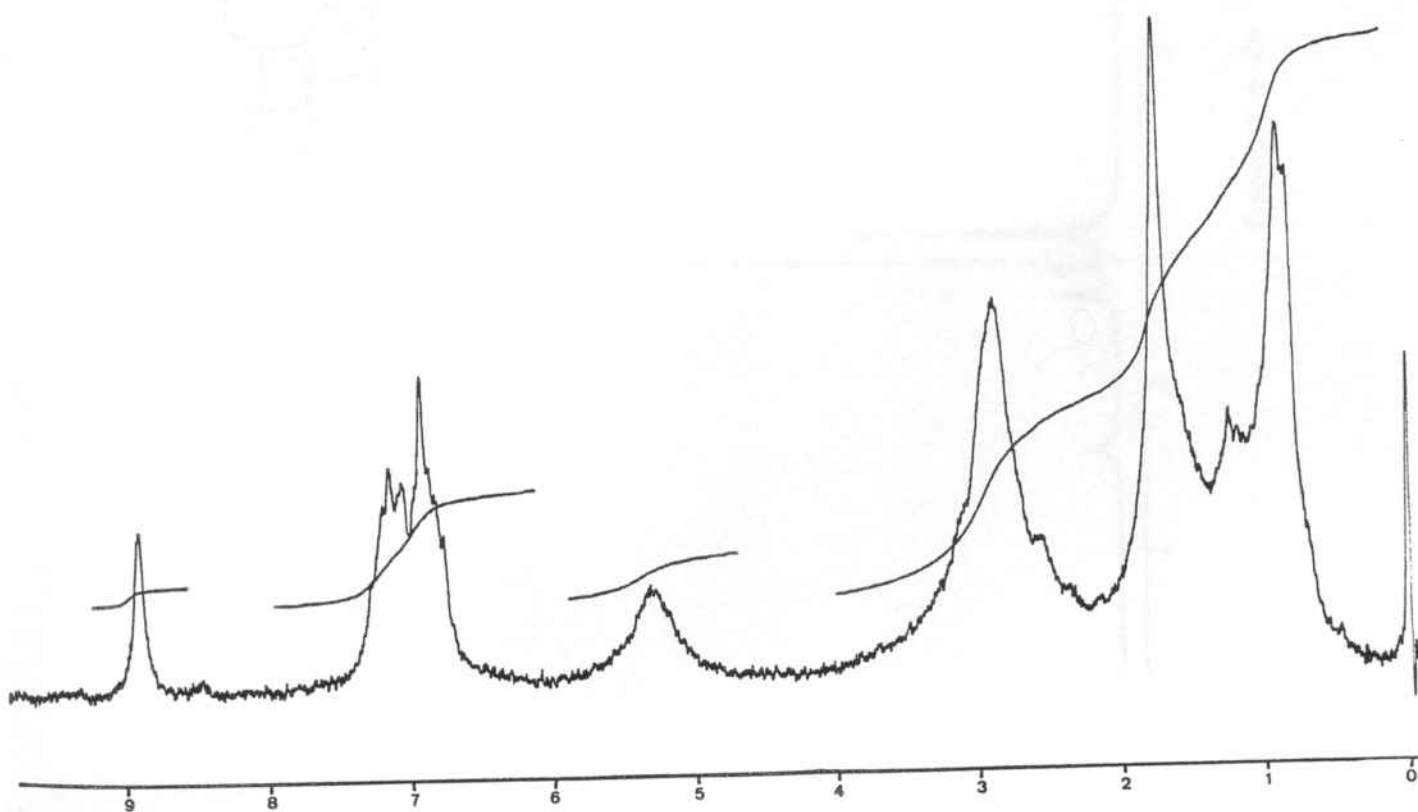
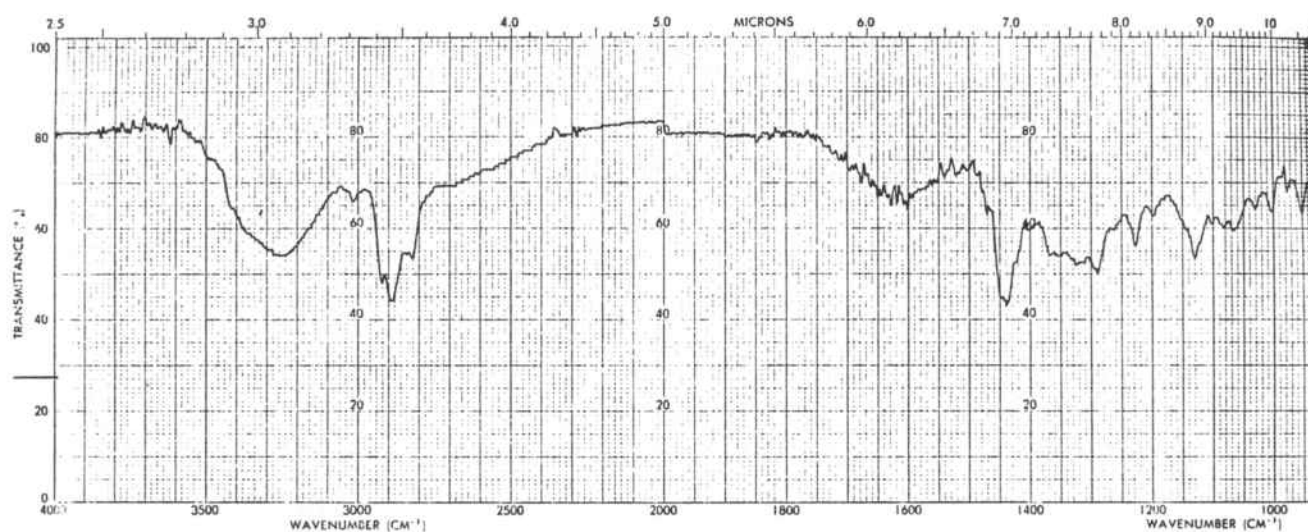


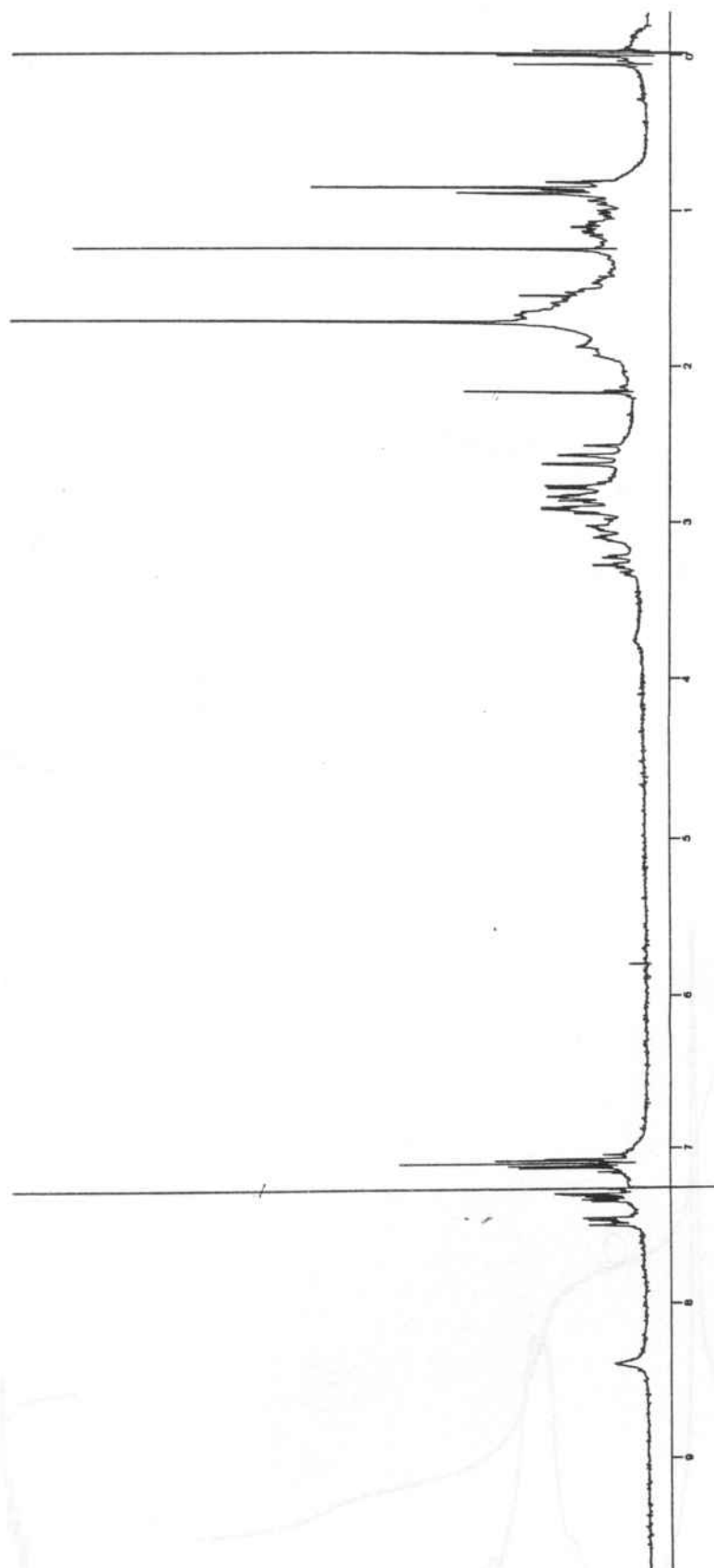
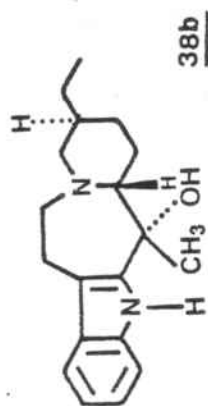


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz): alcohol **38a**.

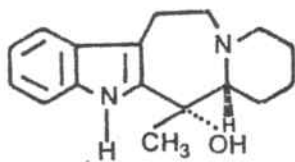


(6RS, 6aSR, 9RS)-9-Ethyl-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropi-rido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38b).

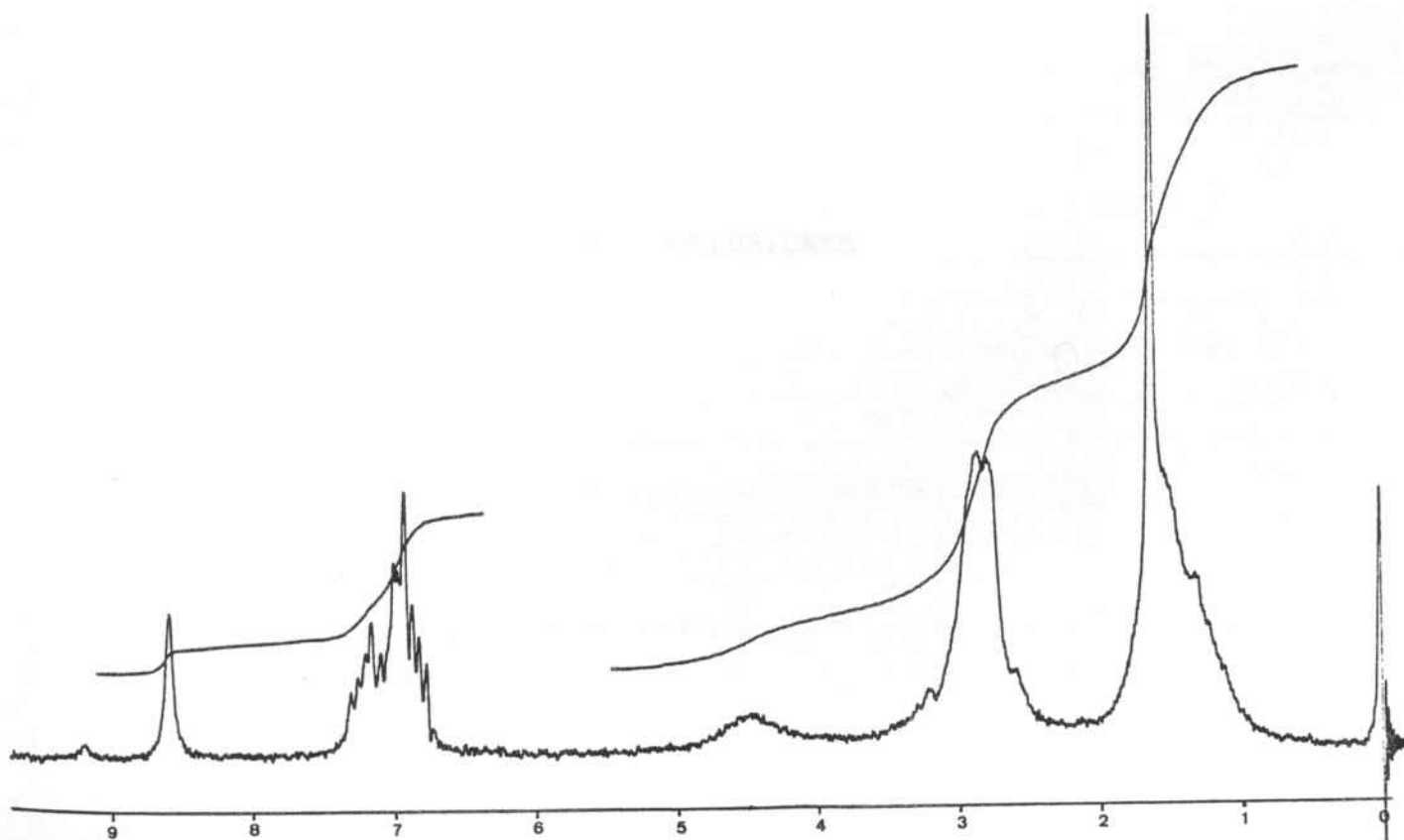
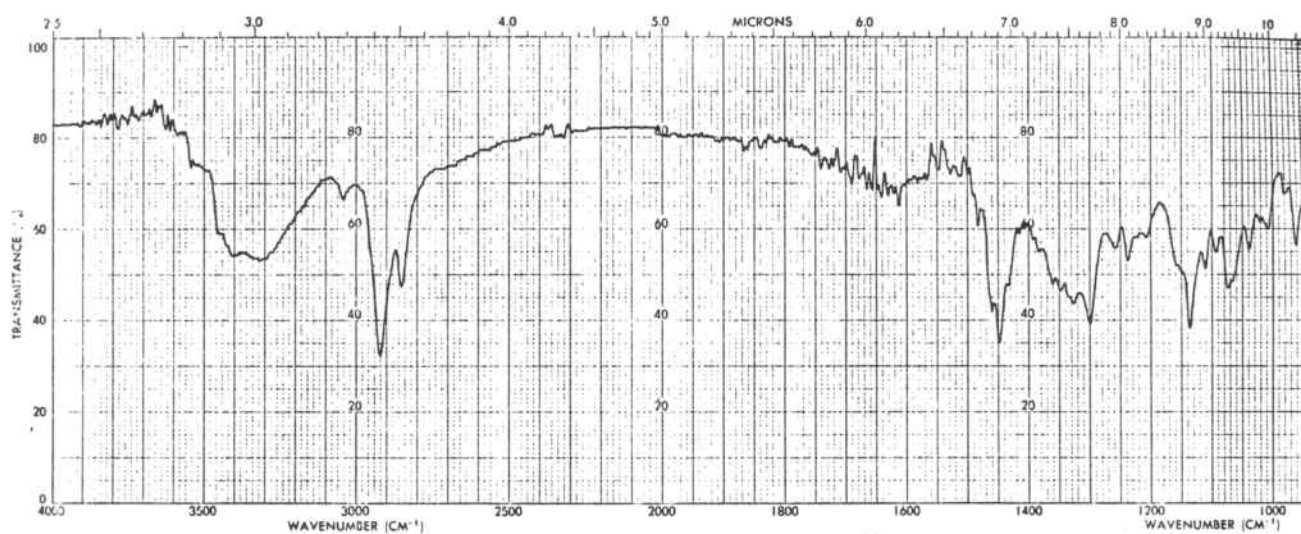




Espectro de ¹H-RMN (200 MHz): alcohol 38b.

39

(6RS, 6aSR)-6-Hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,
9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]
azepino[4,5-b]indol (39).



8. CONCLUSIONES

1. Se establece un procedimiento para la preparación de 2-acetil-1-(3-indoliletil)piperidinas basado en la cianación reductora de la correspondiente sal de piridinio y en el posterior tratamiento con metil-litio de la 2-cianotetrahidropiridina así formada. No obstante, la ciclación electrófila de este tipo de 2-acetilpiperidinas no constituye una vía de acceso al sistema tetracíclico presente en los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina: en las condiciones ácidas necesarias para la ciclación de la 2-acetiltetrahidropiridina 6 y la 2-acetilpiperidina 10, el carbionol intermedio experimenta la deshidratación con formación del doble enlace endocíclico, evolucionando por polimerización la enamina resultante.

2. Se describe la primera síntesis total de los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina. La síntesis se basa en la elaboración del sustituyente metileno exocíclico en una etapa posterior a la de construcción del esqueleto tetracíclico de los alcaloides, aprovechando la reactividad del grupo carbonilo 2-acilindólico presente en la cetona 25.

Asimismo, se establecen dos vías de síntesis alternativas para la construcción del sistema de 6-oxooctahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol característico de la cetona 25, basadas respectivamente en la formación del enlace entre los carbonos 6 y 7 mediante fotociclación de la cloroacetamida 20 y en la formación del enlace entre los carbonos 2 y 16 por ciclación electrófila del ácido 1-(3-indoliletil)-2-piperidinacarboxílico 29.

3. La primera de dichas vías consta de ocho etapas y se inicia con la condensación entre el 2-litio-1-bencenosulfonilindol (13)

y el cloruro de ácido 14 seguida de desprotección del nitrógeno indólico, protección del grupo carbonilo e hidrogenación catalítica. La acilación de la piperidina 19 con cloruro de cloroacetilo seguida de fotociclación de la cloroacetamida 20 resultante proporciona el amidoacetal tetracíclico 21, precursor de la cetona 25 por reducción del grupo carbonilo e hidrólisis del grupo etilen acetal. A pesar de que los rendimientos obtenidos a lo largo del proceso son aceptables, esta vía de síntesis adolece del inconveniente de su elevado número de etapas.

4. La fotociclación del 2-(N-cloroacetil-2-piperidilmetil)indol 20 proporciona el amidoacetal tetracíclico 21, precursor de la ngou-niensina, con un rendimiento del 55%, acompañado de la lactama 22 como subproducto minoritario procedente de la fotociclación sobre el nitrógeno indólico. La proporción de este subproducto disminuye al aumentar la dilución con que se efectúa la reacción.

5. El método de elección para la reducción del grupo carbonilo de la lactama 21 ha sido el tratamiento con diborano. De esta manera se ha obtenido el aminoacetal 24 con rendimientos moderados.

Otros procedimientos directos tales como la reducción con hidruro de aluminio y litio o bien indirectos como la reducción a través de la tiolactama han resultado infructuosos. En el primer caso se produce la ruptura reductiva de los enlaces carbono-oxígeno de la función acetal de manera simultánea a la reducción del grupo carbonilo, mientras que en el segundo, no ha sido posible la transformación de la lactama 21 en su correspondiente tiolactama por la acción del reactivo de Lawesson.

6. La segunda y más satisfactoria de las vías de síntesis que hemos desarrollado para la preparación de la cetona 25 consta únicamente de cuatro etapas e implica la condensación inicial entre la piperidina 27 y bromuro de triptofilo (1) seguida de saponificación y ciclación del aminoácido 29 resultante con ácido polifosfórico.

El desarrollo de una secuencia sintética similar iniciada con

la acilación de la piperidina 27 con un derivado del ácido 3-indolacético ha permitido la preparación de la cetolactama 26, idéntica a la obtenida por hidrólisis del amidoacetal 21.

7. Tanto la hidrólisis del aminoacetal cis 24 como la ciclación en medio ácido del aminoácido cis 29, cuyas configuraciones relativas cis derivan de la estereoselectividad con que transcurre la hidrogenación catalítica de las correspondientes piridinas 18 y 12, ocurren con epimerización del carbono 3 para dar mezclas diastereoméricas de las cetonas cis 25a y trans 25b, precursoras de la ngouniensina y epingouniensina, respectivamente.

En cambio, en la hidrólisis del amidoacetal cis 21 y la ciclación del amidoácido cis 33 para dar la cetona cis 26, se mantiene la configuración relativa del carbono 3 del sistema tetracíclico como consecuencia de la mayor estabilidad de la configuración relativa cis en sistemas de N-acilpiperidinas 2,5-disustituidas.

8. El fallo observado en la reacción de Wittig con trifenilmetilénfosforano, en la reacción de Peterson con cloruro de trimetilsililmetilmagnesio y en la reacción con yoduro de metilmagnesio, procesos efectuados sobre las cetonas 37, 25 ó 26 según los casos, refleja la escasa reactividad del grupo carbonilo 2-acilindólico de estos compuestos, no sólo como consecuencia de la conjugación con el nitrógeno indólico sino también debido a la tendencia a la enolización de estas cetonas en medio básico.

Sin embargo, el metil-litio ha demostrado ser un reactivo eficaz para conseguir la interacción con la cetona 25 ya que la reacción proporciona una mezcla diastereomérica de los carbinos cis 38a y trans 38b con un rendimiento del 76%.

9. La deshidratación regioselectiva de los carbinos cis 38a y trans 38b ha permitido la elaboración del sustituyente metileno exocíclico presente en los alcaloides indólicos ngouniensina y epingouniensina. Así, la conversión del carbinol cis 38a en su correspondiente mesilato y el posterior tratamiento de éste con

DBU proporciona, con un rendimiento global del 44%, la ($\pm$)-ngou-niensina. Cuando la misma secuencia de reacciones se efectúa a partir del carbinol trans 38b se obtiene la ($\pm$)-epingouniensina con un rendimiento global del 39%.

10. La multiplicidad de las señales debidas a los hidrógenos del anillo piperidínico contiguos al átomo de nitrógeno en el espectro de ^1H -RMN así como el valor de desplazamiento químico de las señales originadas por los carbonos de estas posiciones en el espectro de ^{13}C -RMN, son de valor diagnóstico para determinar la configuración relativa de los diversos intermedios piperidínicos 2,5-disustituidos preparados a lo largo del presente trabajo.

11. Se han preparado y caracterizado por vez primera los siguientes compuestos no descritos en la bibliografía:

- * 5-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (3).
- * 3-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridinaborano (5).
- * 3-[2-(2-acetil-5-etil-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil)etil]indol (6).
- * 3-[2-[5-etil-2-(1,1-etilendioxietyl)-1,2,3,6-tetrahidro-1-piridil]etil]indol (7).
- * cis-3-[2-[5-etil-2-(1,1-etilendioxietyl)-1-piperidil]etil]indol (8a).
- * trans-3-[2-[5-etil-2-(1,1-etilendioxietyl)-1-piperidil]etil]indol (8b).
- * 3-[4-(1,1-etilendioxietyl)-7-metil-3-azanonil]indol (9).
- * trans-3-[2-(2-acetil-5-etil-1-piperidil)etil]indol (10).
- * 1-bencenosulfonil-2-indolil 5-etil-2-piridil cetona (15).
- * bis(1-bencenosulfonil-2-indolil)-5-etil-2-piridilcarbinol (16).
- * 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona (17).
- * etilen acetal de la 5-etil-2-piridil 2-indolil cetona (18).
- * etilen acetal de la cis-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (19).
- * etilen acetal de la cis-1-cloroacetil-5-etil-2-piperidil 2-indolil cetona (20).
- * cis-9-etil-6,6-etilendioxi-12-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (21).

- * cis-9-etil-6,6-etilendioxi-12-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2][1,4]diazepino[4,5-b]indol (22).
- * 9-etil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (desmetilenngouniensina) (23).
- * cis-9-etil-6,6-etilendioxi-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (24).
- * 9-etil-6-oxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (25).
- * cis-9-etil-6,12-dioxo-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (26).
- * 5-etil-2-piperidinacarboxilato de metilo (27).
- * cis-5-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (28a).
- * trans-5-etil-1-[2-(3-indolil)etil]-2-piperidinacarboxilato de metilo (28b).
- * 5-etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidinacarboxilato de metilo (32).
- * ácido cis-5-etil-1-(3-indolilacetil)-2-piperidinacarboxílico (33).
- * (6RS, 6aSR, 9SR)-9-etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38a).
- * (6RS, 6aSR, 9RS)-9-etil-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (38b).
- * (6RS, 6aSR)-6-hidroxi-6-metil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidropirido[1',2':1,2]azepino[4,5-b]indol (39).
- * (⁺)-ngouniensina.
- * (⁺)-epingouniensina.

9. BIBLIOGRAFIA

1. G. Massiot, M. Zèches, P. Thépenier, M.-J. Jacquier, L. Le Men-Olivier y C. Delaude, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 768.
2. G. Massiot, P. Thépenier, M. -J. Jacquier, J. Lounkokobi, C. Mirand, M. Zèches y L. Le Men-Olivier, Tetrahedron, 1983, 39, 3645.
3. J. Le Men y W. I. Taylor, Experientia, 1965, 21, 508.
4. J. Bosch y M. -L. Bennasar, Heterocycles, 1983, 20, 2471.
5. J. A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert y C. Djerassi, Tetrahedron, 1965, 21, 1717.
6. J. A. Joule, H. Monteiro, L. J. Durham, B. Gilbert y C. Djerassi, J. Chem. Soc., 1965, 4773.
7. J. E. Saxton, Nat. Prod. Rep., 1984, 1, 21.
8. J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds., "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980, p. 44.
9. Atta-ur-Rahman y A. Basha, "Biosynthesis of Indole Alkaloids", Clarendon Press, Oxford, 1983, pp. 84-86.
10. G. Massiot, M. -J. Jacquier, P. Thépenier, J. Lévy, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, J. Guilhem y C. Pascard, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1983, 1018
11. G. A. Cordell en "Heterocyclic Compounds . Indoles. Part 4. The Monoterpenoid Indole Alkaloids" , J. E. Saxton, Ed., John Wiley and Sons, New York, 1983, capítulo 10.
12. E. Wenkert, R. A. Massy-Westropp y R. G. Lewis, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 3732
13. E. M. Fry y J. A. Beisler, J. Org. Chem., 1970, 35, 2809.
14. D. S. Grierson, M. Vuilhorgne, H. -P. Husson y G. Lemoine, J. Org. Chem., 1982, 47, 4439.
15. (a) M. S. Fish, N. M. Johnson y E. C. Horning, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3668; (b) J. L. Neumeyer, V. V. Moyer y J. E. Leonard, J. Med. Chem., 1969, 12, 450.
16. (a) E. M. Fry, J. Org. Chem., 1963, 28, 1869; (b) E. M. Fry, J. Org. Chem., 1964, 29, 1647.
17. (a) R. E. Lyle y P. S. Anderson, Adv. Heterocycl. Chem., 1966, 6, 45; (b) M. Ferles y J. Pliml, Adv. Heterocycl. Chem., 1970, 12, 43.
18. K. T. Potts y D. R. Liljegren, J. Org. Chem., 1963, 28, 3066.
19. R. T. Parfitt y S. M. Walters, J. Med. Chem., 1971, 14, 565.
20. J. Bosch, M. Alvarez, R. Llobera y M. Feliz, An. Quím., 1979, 75, 712.

21. M. Feliz, J. Bosch, D. Mauleón, M. Amat y A. Domingo, J. Org. Chem., 1982, 47, 2435.
22. J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo, J. Bolós, A. Linares, C. Minguillón, M. Amat y J. Bonjoch, J. Org. Chem., 1985, 50, 1516.
23. (a) J. Bosch, M. Feliz y M. -L. Bennasar, Tetrahedron, 1984, 40, 1419; (b) M. -L. Bennasar y J. Bosch, Tetrahedron, 1986, 42, 637.
24. R. D. Glessy H. Rapoport, J. Org. Chem., 1979, 44, 1324.
25. G. Chauvière, M. B. Tchoubar y Z. Welvart, Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 1428.
26. T. L. Ho, Tetrahedron, 1985, 41, 1.
27. L. Bernardi, E. Gandini y A. Temperelli, Tetrahedron, 1974, 30, 3447.
28. J. Bosch, R. Granados, R. Llobera y D. Mauleón, An. Quím., 1979, 75, 939.
29. G. Büchi, S. J. Gould y F. Näf, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2492.
30. M. Natsume y Y. Kitagawa, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 839.
31. (a) M. Harris, R. Besselièvre, D. S. Grierson y H. -P. Husson, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 331; (b) D. S. Grierson, M. Harris, y H. -P. Husson, Tetrahedron, 1983, 39, 3683.
32. M. Alvarez, R. Lavilla, C. Roure, E. Cabot y J. Bosch, Tetrahedron, 1987, 43, 2513.
33. R. J. Sundberg y H. F. Russell, J. Org. Chem., 1973, 38, 3324.
34. V. O. Illi, Synthesis, 1979, 136.
35. (a) D. Herchel, J. Heider y H. Wagner, Liebigs Ann. Chem., 1958, 613, 153; (b) Chem. Abstr., 1965, 62, 9099h.
36. H. N. Wingfield, jr., W. R. Harlan y H. R. Hanmer, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4364.
37. (a) R. L. Augustine, "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Synthesis", Marcell Dekker, Inc., New York, 1965, p. 104; (b) P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", Academic Press, New York, 1979, p. 213.
38. A. P. Gray y H. Kraus, J. Org. Chem., 1961, 26, 3368.
39. P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", Academic Press, New York, 1979, capítulo 6.
40. R. J. Sundberg en "Organic Photochemistry", A. Padwa, ed., Marcell Dekker, 1983, Vol. 6, capítulo 2.

41. (a) J. D. Coyle, Chem. Rev., 1978, 78, 97; (b) O. Yonemitsu, Yakugaku Zasshi, 1982, 102, 716.
42. O. Yonemitsu, P. Cerutti y B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 3941.
43. (a) S. Naruto y O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett., 1975, 3399; (b) S. Naruto y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1980, 28, 900.
44. (a) A. Wu y V. Snieckus, Tetrahedron Lett., 1975, 2057; (b) K. S. Bhandari, J. A. Eenkhon, A. Wu y V. Snieckus, Synth. Commun. 1975, 5, 79.
45. R. J. Sundberg y F. X. Smith, J. Org. Chem., 1975, 40, 2613.
46. R. J. Sundberg, J. G. Luis, R. L. Parton, S. Schreiber, P. C. Srinivasan, P. Lamb, P. Forcier y R. F. Bryan, J. Org. Chem., 1978, 43, 4859.
47. (a) R. J. Sundberg y J. D. Bloom, Tetrahedron Lett., 1978, 5157; (b) R. J. Sundberg y J. D. Bloom, J. Org. Chem., 1980, 45, 3382.
48. W. E. Stewart y T. H. Siddall, Chem. Rev., 1970, 70, 517.
49. L. A. La Planche y M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3728.
50. H. Paulsen y K. Todt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 899.
51. R. A. Johnson, J. Org. Chem., 1968, 33, 3627.
52. F. Johnson, Chem. Rev., 1968, 68, 335.
53. T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, T. Nishi y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 128.
54. (a) H. Fritz y T. Winkler, Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 903; (b) J. A. Hirsch, J. Org. Chem., 1979, 44, 3225.
55. R. J. Sundberg, F. X. Smith y L. -S. Lin, J. Org. Chem., 1975, 40, 1433.
56. L. J. Dolby y D. L. Booth, J. Org. Chem., 1965, 30, 1550.
57. E. Leete, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 6023.
58. R. L. Hinman y S. Theodropulos, J. Org. Chem., 1963, 28, 3052.
59. (a) S. Scheibye, B. S. Pedersen y S. O. Lawesson, Bull. Soc. Chim. Belg., 1978, 87, 229; (b) M. P. Cava y M. I. Levinson, Tetrahedron, 1985, 41, 5061.
60. E. C. Kornfeld, J. Org. Chem., 1951, 16, 131.
61. (a) S. Raucher y P. Klein, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 4061;

- (b) W. R. Roush, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 1390.
62. R. J. Sundberg, C. P. Walters y J. D. Bloom, J. Org. Chem., 1981, 46, 3730.
63. (a) H. C. Brown y P. Heim, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 3566; (b) M. J. Kornet, P. A. Thio y S. I. Tan, J. Org. Chem., 1986, 33, 3637; (c) H. C. Brown y P. Heim, J. Org. Chem., 1973, 38, 912.
64. R. Bonnet, V. M. Clark, A. Giddey y A. Todd, J. Chem. Soc., 1959, 2087.
65. G. Büchi, P. H. Liang y H. Wuest, Tetrahedron Lett., 1978, 2763.
66. E. B. Sanders, H. V. Secor y J. I. Seeman, J. Org. Chem., 1978, 43, 324.
67. G. F. Morris y C. R. Hauser, J. Org. Chem., 1961, 26, 4741.
68. E. B. Sanders, J. F. DeBardleben y T. S. Osdene, J. Org. Chem., 1975, 40, 2848.
69. V. Asher, C. Becu, M. J. O. Anteunis y C. Callens, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 141.
70. W. R. Ashcroft y J. A. Joule, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2341.
71. H. Möhrle y C. Karl, Arch. Pharm., 1968, 301, 728.
72. R. W. Frank, Tetrahedron, 1981, 19, 3251.
73. P. Deslongchamps, "Stereo-electronic Effects in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1983, capítulo 2.
74. D. E. Caddy y H. P. Utley, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1973, 1258.
75. J. E. Johansen, B. D. Christie y H. Rapoport, J. Org. Chem., 1981, 46, 4914.
76. (a) E. Wenkert, C. J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King y K. Orito, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 3645; (b) E. Wenkert, T. D. Halls, G. Kunesch, K. Orito, R. L. Stephens, W. A. Temple y J. S. Yadav, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 5370.
77. E. Shaw y D. W. Woolley, J. Biol. Chem., 1953, 203, 979.
78. J. C. Hart, W. M. Matheson y O. Hutzinger, Can. J. Chem., 1970, 48, 177.
79. K. Ishizumi, T. Shioiri y S. Yamada, Chem. Pharm. Bull., 1967, 15, 863.

80. L. J. Dolby y H. Biere, J. Org. Chem., 1970, 35, 3843.
81. T. Shioiri y S. Yamada, Tetrahedron, 1968, 24, 4159.
82. Y. Langlois y P. Potier, Tetrahedron, 1975, 31, 419.
83. F. E. Ziegler, J. A. Kloek y P. A. Zoretic, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 2342.
84. F. E. Ziegler y G. B. Bennet, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7458.
85. J. A. Ballantine, C. B. Barret, R. J. S. Beer, B. G. Boggiano, S. Eardley, B. E. Jennings y A. Robertson, J. Chem. Soc., 1957, 2227.
86. A. Maercker, Org. React. (N.Y.), 1965, 14, 270.
87. F. E. Ziegler y E. B. Spitzner, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7146.
88. I. Hasan, E. R. Marinelli, L. C. C. Lin, F. W. Fowler y A. B. Levy, J. Org. Chem., 1981, 46, 157.
89. S. Kano, E. Suggino, S. Shibuya y S. Hibino, J. Org. Chem., 1981, 46, 2979.
90. G. C. Crawley y J. Harley-Mason, Chem. Commun., 1971, 685.
91. C. Earnshaw, C. J. Wallis y S. Warren, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1979, 3099.
92. J. Bonjoch, A. Linares, L. Pérez y J. Bosch, resultados no publicados.
93. A. Jackson, N. D. V. Wilson, A. J. Gaskell y J. A. Joule, J. Chem. Soc., (C), 1969, 2738.
94. (a) P. Yates y F. Maclachlan, J. Indian. Chem. Soc., 1978, 55, 1116; (b) P. J. Schirmann, R. S. Matthews y D. C. Dittmer, J. Org. Chem., 1983, 48, 4426.
95. D. J. Peterson, J. Org. Chem., 1968, 33, 780.
96. P. F. Hudrlik y D. Peterson, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 1464.
97. T. H. Chan y E. Chang, J. Org. Chem., 1974, 39, 3264.
98. C. R. Hauser y C. R. Hance, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 5091.
99. J. Bosch, A. Linares, A. Domingo y J. Bonjoch, An. Quím. (C), 1987, 83, 131.
100. F. G. Riddell, "The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds", Academic Press, London, 1980, capítulo 7.
101. R. Besselièvre y H. -P. Husson, Tetrahedron Suppl. 1, 1981, 37, 241.
102. (a) G. Alexandre y F. Rouessac, Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 1837; (b) P. J. Jerris y A. B. Smith, III, J. Org. Chem.,

- 1981, 46, 577.
103. L. E. Overman y S. R. Angle, J. Org. Chem., 1985, 50, 4021.
104. A. S. Kende y B. H. Toder, J. Org. Chem., 1982, 47, 163.
105. D. R. St. Laurent y L. A. Paquette, J. Org. Chem., 1986, 51, 3861.