



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Primera síntesis total y reasignación estereoquímica del alcaloide indólico vinoxina

M. Lluïsa Bennasar Fèlix

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.


**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

"PRIMERA SINTESIS TOTAL Y REASIGNACION ESTEREOQUIMICA  
DEL ALCALOIDE INDOLICO VINOXINA"

Memoria presentada para  
aspirar al grado de  
Doctor en Farmacia por  
D<sup>a</sup> M. Luisa Bennasar Félix

Revisada:

  
Dr. D. Joan Bosch Cartes  
Barcelona, Mayo de 1984

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700083965

Los trabajos contenidos en esta Memoria se han llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia, dirigido por el Dr. D. Ricardo Granados Jarque, desde Octubre de 1980 hasta el presente.

Durante todo este tiempo, he de agradecer vivamente al Dr. D. Joan Bosch Cartes no sólo la dirección científica del trabajo sino, de manera muy especial, el estímulo y la confianza recibidos. La combinación de estos tres factores ha posibilitado que en todo momento el obvio interés de la investigación se haya visto acompañado del entusiasmo y la ilusión indispensables.

También valiosa ha sido la ayuda recibida por el Dr. Miguel Feliz, colaborador en la dirección de las etapas iniciales de esta Tesis, por su trabajo en el Servicio de Espectroscopía de la Universidad de Barcelona y, por encima de todo, entrañable compañero.

No puedo dejar de mencionar por la colaboración prestada en el trabajo experimental a Lluïsa Juan, Ramon Vila y, muy especialmente, Ester Zulaica.

Por último, y no por ello menos importante, a todos los compañeros del Departamento que en un momento u otro me han prestado su apoyo moral, mi gratitud y mi más sincera amistad.

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETIVO DEL TRABAJO.....	1
2. APROXIMACIONES SINTETICAS BASADAS EN LA REACTIVIDAD DE LAS 2-CIANOTETRAHIDROPIRIDINAS Y 2-CIANOPIPERIDINAS.....	10
2.1. Síntesis del esqueleto tetracíclico fundamental del alcaloide vinoxina <u>1</u> .....	10
2.1.1. Obtención de la 2-cianopiperidina <u>5</u> a partir de la 2-cianotetrahidropiridina <u>4</u> .....	12
2.1.2. Obtención de la 2-cianopiperidina <u>5</u> a partir de la 2-piperidona <u>7</u> .....	16
2.1.3. Síntesis del 5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol ( <u>1</u> ).....	19
2.2. Síntesis de 5-alcoxi-2-cianotetrahidropiridinas <u>19</u> y estudio de su ciclación en medio ácido.....	20
2.2.1. Obtención de 1-(3-alcoxi-4-piridilmetil)-indoles.....	21
2.2.2. Cianación reductora de las sales de piridinio <u>18</u> .....	27
2.2.3. Ensayos de ciclación de las 2-cianotetrahidropiridinas <u>19</u> .....	29
2.3. Síntesis del esqueleto fundamental de la vinoxina funcionalizado en el carbono <u>20</u> .....	33
2.3.1. Obtención del 1-(3-hidroxi-4-piridilmetil)-indol ( <u>27</u> ).....	34
2.3.2. Cianación reductora de la sal de 3-hidroxipiridinio <u>28</u> .....	37
2.3.3. Síntesis de los hidroxidiazocinoindoles <u>31</u> ....	42
2.4. Introducción del grupo metoxicarbonilo. Limitaciones de la estrategia sintética basada en la reactividad de las 2-cianotetrahidropiridinas.....	45
2.4.1. Metoxicarbonilación del 1-(4-piridilmetil)-indol ( <u>2</u> ).....	46
2.4.2. Intentos de cianación reductora de la sal de piridinio <u>33</u> .....	51
3. CICLACION OXIDATIVA CON ACETATO MERCURICO: SINTESIS DE LA 19,20-DIHIDRO-16-EPIVINOXINA.....	57
3.1. Síntesis del destiliden análogo de la vinoxina <u>38</u> ...	57

3.1.1. Hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano <u>34</u> .....	60
3.1.2. Ciclación oxidativa de la piperidina <u>39</u> .....	61
3.2. Síntesis de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina.....	65
3.2.1. Preparación del $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indol-acetato de metilo ( <u>46</u> ).....	68
3.2.2. Obtención e hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano <u>48</u> .....	71
3.2.3. Ciclación oxidativa de la piperidina <u>49a</u> . Obtención de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina..	82
4. SINTESIS Y REASIGNACION ESTEREOQUIMICA DE LA VINOXINA.....	92
4.1. Planteamiento sintético.....	92
4.2. Síntesis del tetrahidrometano [1,4] diazocino [1,2-a]-indol-3-acrilato de metilo <u>57</u> .....	98
4.3. Síntesis de la vinoxina y de la 16-epivinoxina. Reasignación estereoquímica.....	107
ANEXO AL CAPITULO 4: ELABORACION DEL SUSTITUYENTE ETILIDENO EN LA SINTESIS DE ALCALOIDES INDOLICOS. REVISION BIBLIOGRAFICA	
1. Introducción y consideraciones biogenéticas.....	112
2. Reacción de Wittig.....	118
3. A partir de 3-acetil-2-piperideínas y compuestos relacionados.....	121
4. Procesos de eliminación.....	126
5. Transposición de Claisen.....	133
6. Transposición de $\alpha$ -metileno lactamas.....	141
7. Procedimientos más recientes.....	148
5. EXPERIMENTAL.....	150
5.0. Datos generales.....	150
5.1. Hidrocloruro de la 4-clorometilpiridina.....	151
5.2. 1-(4-piridilmetil)indol ( <u>2</u> ).....	151
5.3. Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio ( <u>3</u> )....	151
5.4. 1-(1-Metil-4-piperidilmetil)indol ( <u>6</u> ).....	152
5.5. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-2-piperidona ( <u>7</u> ).....	152
5.6. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo ( <u>4</u> ).....	153
5.7. <u>trans</u> -4-(1-Indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo ( <u>5</u> ).....	154

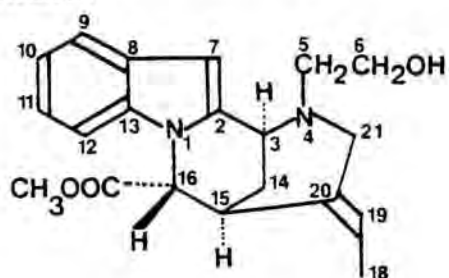
5.8.	5-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazo- cino [1,2-a]indol (1).....	155
5.9.	3-Bromo-4-metilpiridina (8).....	156
5.10.	Acido 3-bromo-4-piridinacarboxílico (9).....	156
5.11.	3-Bromo-4-piridinacarboxilato de metilo (10).....	157
5.12.	3-Metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a).....	157
5.13.	Hidrocloruro de 3-metoxi-4-piridinametanol (15a).....	158
5.14.	Hidrocloruro de 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a)..	158
5.15.	1-(3-Metoxi-4-piridilmetil)indol (17a).....	159
5.16.	Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipi- ridinio (18a).....	160
5.17.	1-(1-Metil-3-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilme- til)indol (20).....	160
5.18.	4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-piperidona (21).....	161
5.19.	4-(1-Indolilmetil)-1-metil-5-metoxi-1,2,3,6-tetrahi- dropiridina-2-carbonitrilo (19a).....	161
5.20.	N-Oxido de 4-piridinacarbonitrilo (12).....	162
5.21.	3-Cloro-4-piridinacarbonitrilo (13).....	162
5.22.	3-Benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14).....	163
5.23.	3-Benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b)....	163
5.24.	Hidrocloruro de 3-benciloxi-4-piridinametanol (15b)..	164
5.25.	Hidrocloruro de 3-benciloxi-4-clorometilpiridina (16b).....	164
5.26.	1-(3-Benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b).....	165
5.27.	Yoduro de 3-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil- piridinio (18b).....	166
5.28.	5-Benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-te- trahidropiridina-2-carbonitrilo (19b).....	166
5.29.	Acido 3-hidroxi-4-piridinacarboxílico (23).....	167
5.30.	3-Hidroxi-4-piridinacarboxilato de metilo (24).....	167
5.31.	Hidrocloruro de 3-hidroxi-4-piridinametanol (25).....	168
5.32.	Hidrocloruro de 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26)..	168
5.33.	1-(3-Hidroxi-4-piridilmetil)indol (27).....	169
5.34.	Yoduro de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpi- ridinio (28).....	169
5.35.	4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-oxidopiridinio (28')....	170

5.36.	5-Hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiperidina- 2-carbonitrilo (30).....	171
5.37.	rel-(2R, 3S, 6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexa- hidro-2,6-metano [1,4]diazocino [1,2-a]indol (31a).....	172
5.38.	rel-(2R, 3R, 6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexa- hidro-2,6-metano [1,4]diazocino [1,2-a]indol (31b).....	173
5.39.	$\alpha$ -(4-Piridil)-1-indolacetato de metilo (32).....	173
5.40.	$\alpha$ -(1-Metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34).....	174
5.41.	$\alpha$ -(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1-indol- acetato de metilo (36).....	175
5.42.	$\alpha$ -(1-Metil-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (39).....	176
5.43.	Ciclación oxidativa de la piperidina 39 .....	176
5.44.	Acido 3-etil-4-piridinacarboxílico (41).....	177
5.45.	3-Etil-4-piridinacarboxilato de metilo (42).....	178
5.46.	3-Etil-4-piridinametanol (43).....	178
5.47.	Hidrocloruro de 4-clorometil-3-etilpiridina (44).....	179
5.48.	1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (45).....	179
5.49.	$\alpha$ -(3-Etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46)...	180
5.50.	(Z)- $\alpha$ -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1- indolacetato de metilo (47).....	181
5.51.	(Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piri- diliden]-1-indolacetato de metilo (48).....	182
5.52.	Hidrogenación catalítica del (Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)- 3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48).....	182
5.53.	Ciclación oxidativa de la piperidina 49a .....	184
5.54.	19,20-Dihidro-16-epivinoxina.....	185
5.55.	Acido (E)-3-(3-piridil)acrílico (53).....	186
5.56.	(E)-3-(3-Biridil)acrilato de metilo (54).....	186
5.57.	Bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3-[(E)-2-metoxicarbonil- vinil]piridinio (55).....	187
5.58.	Acido 1-indolacético (56).....	187
5.59.	1-Indolacetato de metilo (51).....	188
5.60.	Condensación del 1-indolacetato de metilo (51) con	

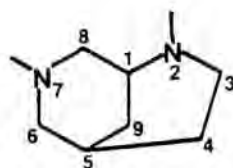
el bromuro de piridinio <u>55</u> .....	188
5.61. Vinoxina y 16-epivinoxina.....	190
6. ESPECTROS DE IR Y RMN.....	192
7. CONCLUSIONES.....	266
8. BIBLIOGRAFIA.....	272

1. INTRODUCCION Y OBJETIVO  
DEL TRABAJO

La vinoxina es un alcaloide indólico minoritario aislado<sup>1</sup> en 1967 de la apocinácea Vinca minor L., cuya constitución y estereoquímica se determinaron algunos años más tarde.<sup>2</sup> Su estructura es poco común ya que carece de la unidad de triptamina, característica de una gran mayoría de alcaloides indólicos, y, al mismo tiempo, posee un núcleo de 2,7-diazabicyclo [3.3.1]-nonano.

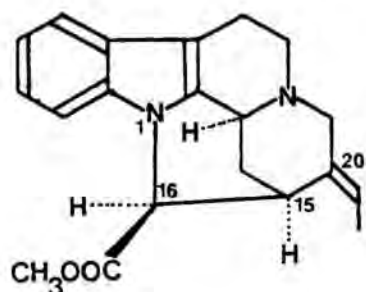


VINOXINA

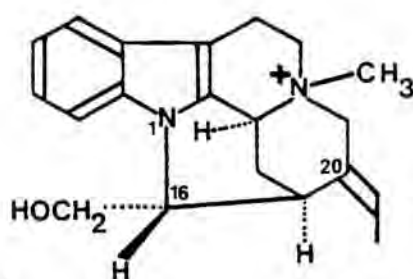


2,7-DIAZABICICLO[3.3.1]NONANO

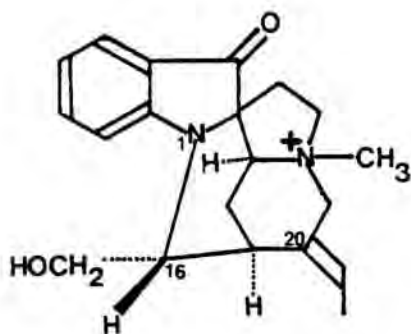
Este núcleo también se halla presente en la pleiocarpamina,<sup>3</sup> análogo pentacíclico de la vinoxina aislado de diversas especies de apocináceas como Pleiocarpa mutica,<sup>4</sup> Hunteria eburnea<sup>5</sup> y Amsonia elliptica,<sup>6</sup> y en algunos alcaloides aislados del curare de la calabaza como la C-mavacurina,<sup>7</sup> la C-fluorocurina<sup>8</sup> y el C-alcaloide Y<sup>9</sup> (alcaloides pertenecientes al grupo de la C-mavacurina).<sup>3</sup>



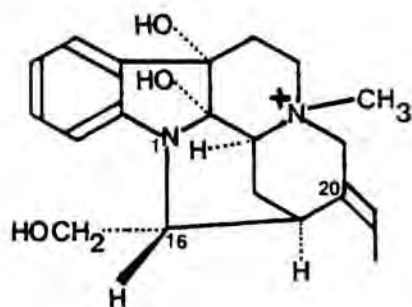
PLEIOCARPAMINA



C-MAVACURINA



C-FLUOROCURINA



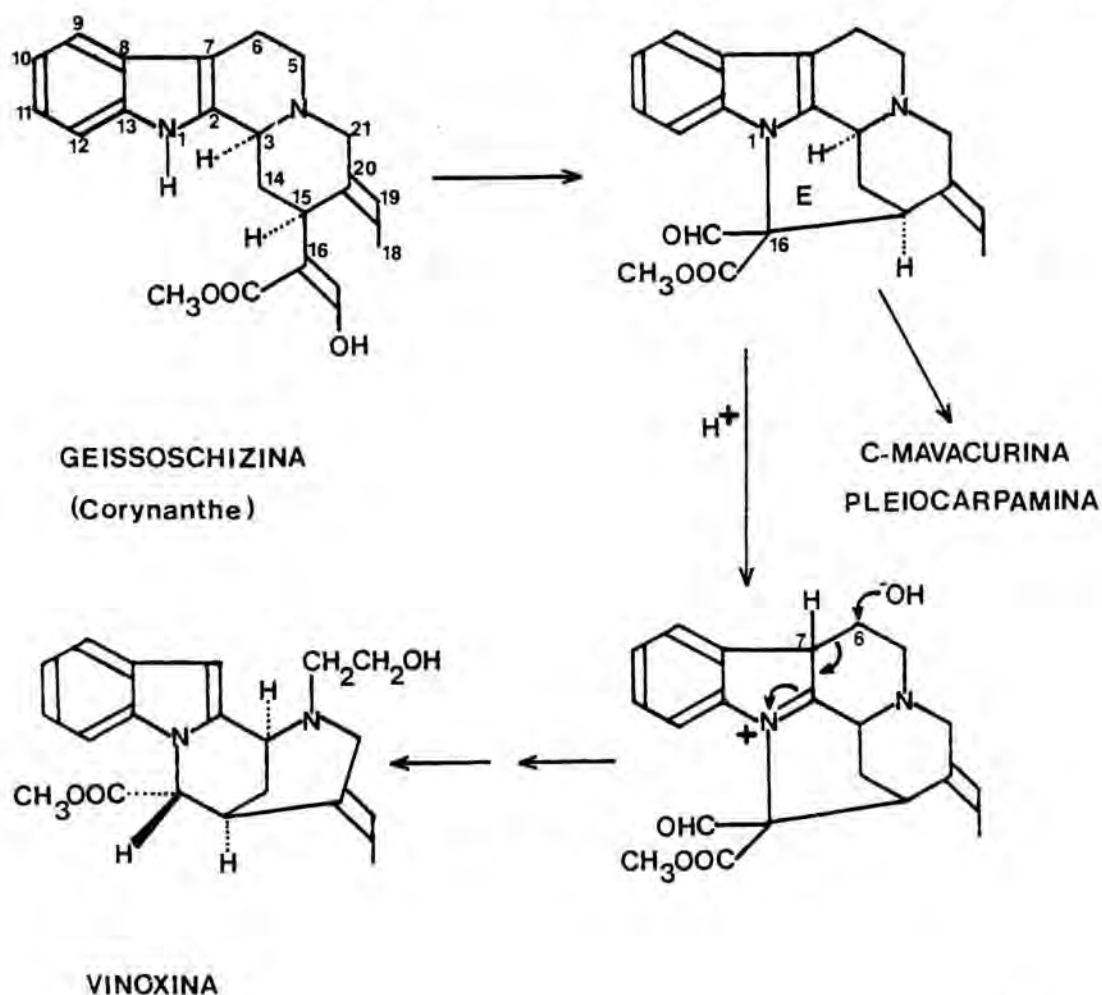
C-ALCALOIDE Y

Otros aspectos estructurales de la vinoxina que merecen un comentario especial son la presencia de un sustituyente etilideno sobre el carbono 20\* con la configuración  $\underline{E}$ , característica común a un número reducido de alcaloides indólicos, y la de un grupo metoxicarbonilo en el carbono 16 al igual que la pleiocarpamina. En referencia a este último aspecto es interesante destacar que la configuración relativa del carbono 16 de la vinoxina se ha descrito<sup>2</sup> como la opuesta a la de la pleiocarpamina, lo que implica para el primer alcaloide una disposición relativa trans entre los hidrógenos de las posiciones 15 y 16. La determinación de la configuración del carbono 16 en la vinoxina<sup>2</sup> se llevó a cabo a partir del análisis de los valores de desplazamiento químico del protón de la posición 16 en el espectro de resonancia magnética nuclear ya que este desplazamiento químico ( $\delta_{4,84}$ ) se

\* A lo largo de toda la Memoria, para los alcaloides indólicos y compuestos relacionados se ha utilizado la numeración biogénica propuesta por J. Le Men y W. I. Taylor.<sup>10</sup>

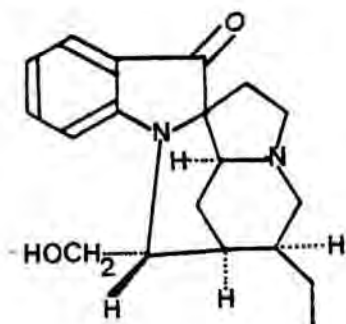
consideró similar al observado en la 16-epipleiocarpamina<sup>3</sup> (84,74) pero distinto al descrito para la pleiocarpamina<sup>3</sup> (85,26).

Por otro lado, la vinoxina se encuentra íntimamente relacionada, tanto desde el punto de vista estructural como biogénético, con los alcaloides del tipo Corynanthe, diferenciándose de éstos por la presencia de un nuevo anillo E formado por la unión de las posiciones 1 y 16. A pesar de que su origen biogénético no se halle bien establecido, se postula<sup>11</sup> que deriva de la geissoschizina por cierre del nuevo anillo E, ya sea por desplazamiento de un grupo saliente adecuado o bien por ciclación oxidativa, y ruptura hidrolítica posterior del enlace entre las posiciones 6 y 7. Su biosíntesis, que procedería a través de intermedios comunes a la de la pleiocarpamina y a la de los alcaloides pertenecientes al grupo de la C-mavacurina, representa una desviación de la vía biogénética más importante de los alcaloides indólicos según la cual<sup>12</sup> la geissoschizina se transforma en los alcaloides del tipo Strychnos y, posteriormente, en los de las series



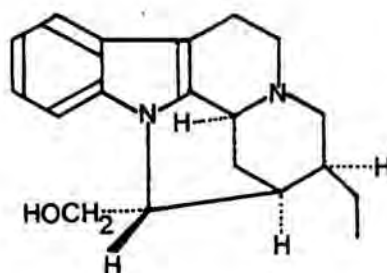
Iboga y Aspidosperma por ciclación oxidativa sobre la posición 3 del núcleo indólico seguida de transposición.

Se han descrito diversas rutas sintéticas conducentes a estructuras pentacíclicas relacionadas con la pleiocarpamina y con los alcaloides pertenecientes al grupo de la C-mavacurina; todas ellas se basan en la elaboración de un sistema de indolo-[2,3-a]quinolizidina y en la formación posterior del enlace entre las posiciones 1 y 16. Así, se ha descrito la síntesis<sup>13</sup> de la 19,20-dihidronorfluorocurina y la 19,20-dihidronormavacurina (19,20-dihidroepipleiocarpaminol), la síntesis parcial de la 20 $\alpha$ -etil-19,20-dihidroepipleiocarpamina<sup>14,16</sup> y de la 16-epipleiocarpamina<sup>15,16</sup> a partir de la hirsutina o la dihidrocorinanteina y el éter metílico de la geissoschizina, respectivamente, y la síntesis total<sup>17</sup> de la C-mavacurina junto con la de la 16-epipleiocarpamina y la normavacurina.

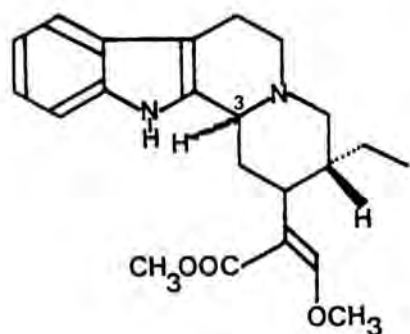


(ref.13)

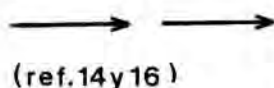
19,20-DIHIDRONORFLUOROCURINA



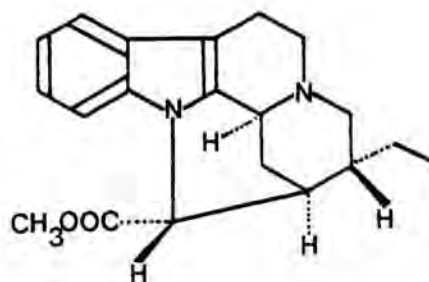
19,20-DIHIDRONORMAVACURINA

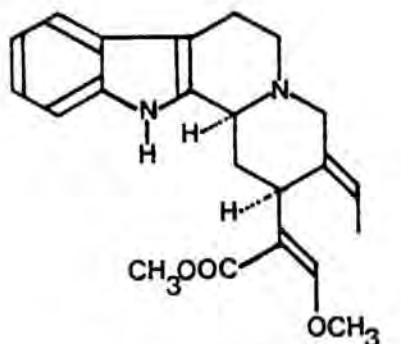


3-HB HIRSUTINA

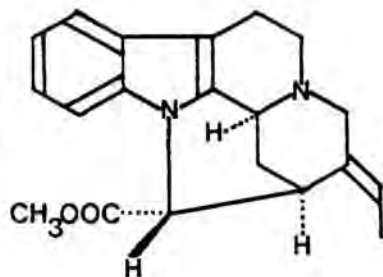
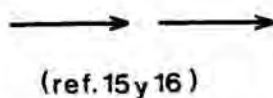
3-H $\alpha$  DIHIDROCORINANTEINA

(ref.14 y 16)

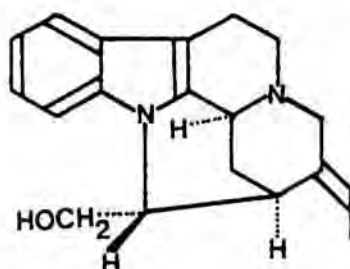
20 $\alpha$ -ETIL-19,20-DIHIDRO-  
-16-EPIPLEIOCARPAMINA



ETER METILICO DE LA  
GEISSOSCHIZINA



16-EPIPLEIOCARPAMINA



NORMAVACURINA

(ref. 17)

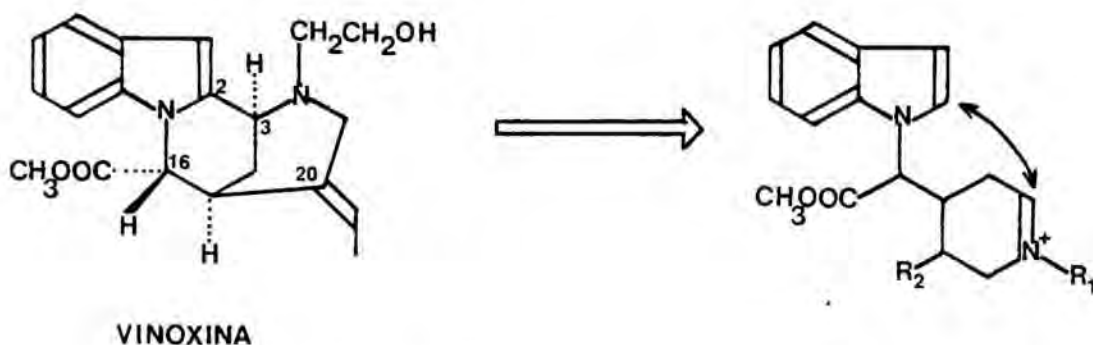
Por el contrario, no existe hasta el presente ningún precedente de síntesis para el alcaloide indólico vinoxina. En este contexto, el objetivo de la presente Tesis ha consistido en el estudio y desarrollo de vías de síntesis conducentes a análogos estructurales del alcaloide vinoxina con el fin de alcanzar en una última etapa la primera síntesis total del mismo.

Independientemente del interés intrínseco que posee la primera síntesis de un producto natural, la síntesis del citado alcaloide, así como la de análogos estructurales simplificados, presenta para nosotros un interés adicional ya que, por un lado, puede permitir el desarrollo de nuevos métodos de síntesis o contribuir a la generalización de los ya existentes; por otro, dado que se trata de un alcaloide minoritario en la planta, su preparación permitirá disponer de la cantidad necesaria del mismo para la realización de posteriores estudios ya sean de índole estructural o farmacológica. En este primer sentido, tal como se discutirá en el Capítulo 4, la síntesis de la vinoxina efectuada en la presente Tesis ha posibilitado la reasignación estereoquímica en lo referente a la configuración relativa del

carbono 16 de este alcaloide. Por otro lado, es bien conocida la actividad farmacológica<sup>18</sup> de otros alcaloides pertenecientes al género Vinca, tales como la vincamina, que ha recibido amplia aplicación por sus propiedades vasodilatadoras.

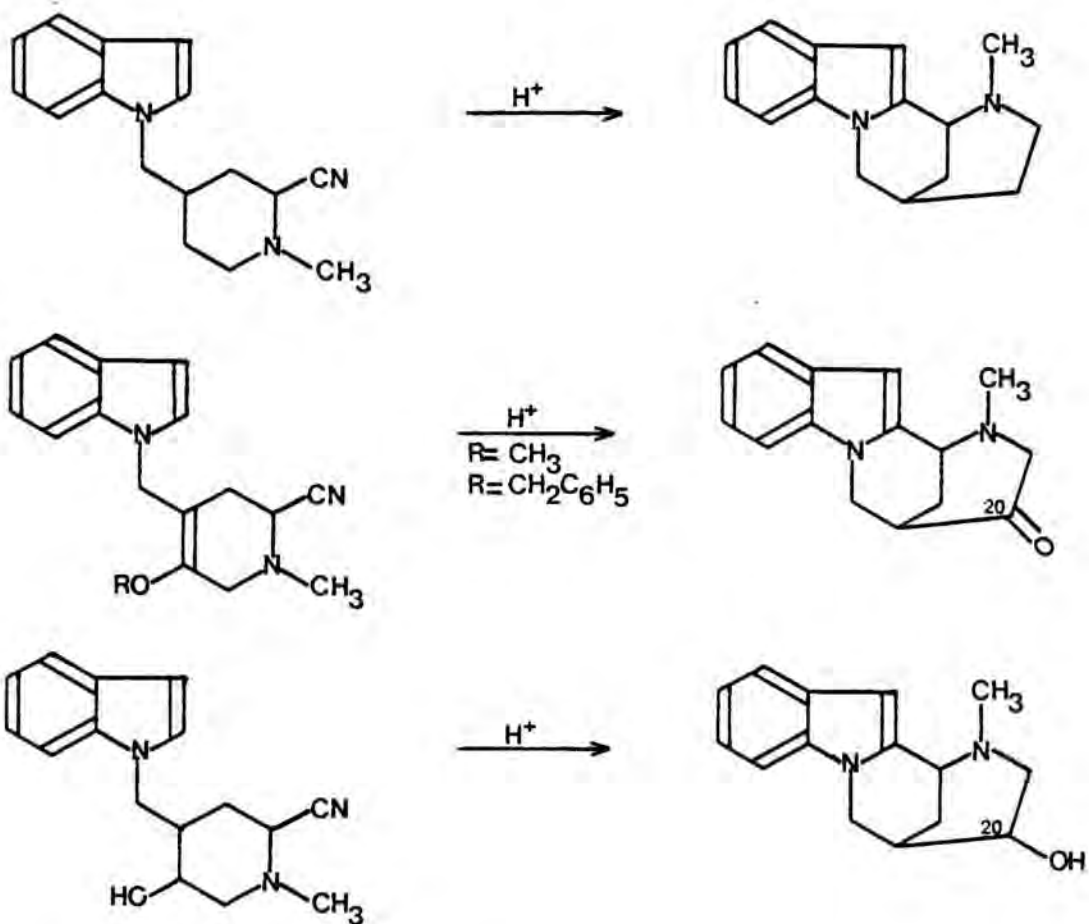
El principal problema sintético que se plantea a partir del análisis de la estructura de la vinoxina es la necesidad de disponer de un procedimiento adecuado para elaborar el esqueleto tetracíclico del alcaloide que permita, simultáneamente, la introducción de su funcionalización característica con su estereoquímica adecuada (el grupo metoxicarbonilo en el carbono 16, el sustituyente 2-hidroxietilo sobre el nitrógeno piperidínico, y el grupo etilideno E en el carbono 20).

Nuestra aproximación sintética a la estructura tetracíclica de la vinoxina ha consistido, en todos los casos, en la formación del enlace entre los carbonos 2 y 3 en las etapas finales de la síntesis mediante ciclación electrófila intramolecular entre el núcleo indólico y una sal de iminio adecuada.



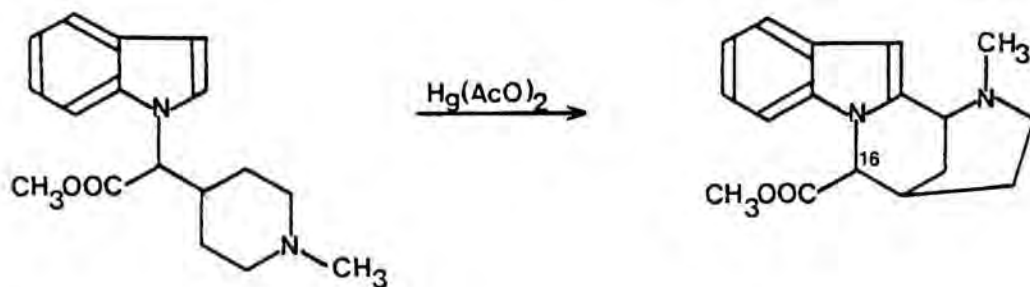
De acuerdo con el procedimiento utilizado para generar la sal de iminio requerida para la ciclación final, la presente Memoria se ha desglosado en los siguientes apartados:

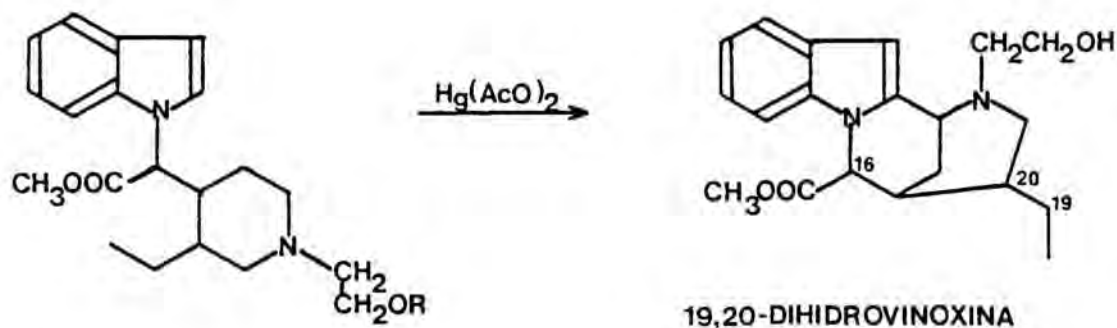
a) Utilización de 2-cianotetrahidropiridinas y 2-cianopiperidinas como  $\alpha$ -aminonitrilos precursores de sales de iminio. Ello se ha concretado, por un lado, en la síntesis del esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina mediante ciclación en medio ácido de una 2-cianopiperidina y, por otro, en la preparación y estudio de la ciclación en medio ácido de 2-cianopiperidinas y 2-cianotetrahidropiridinas funcionalizadas en la posición 5 del anillo.



Tal como se comentará con detalle en el Capítulo 2 de esta Memoria, este procedimiento permite efectuar con elevados rendimientos y regioselectividad la etapa de ciclación aunque no es adecuado para la introducción del grupo metoxicarbonilo presente en el carbono 16 de la vinoxina.

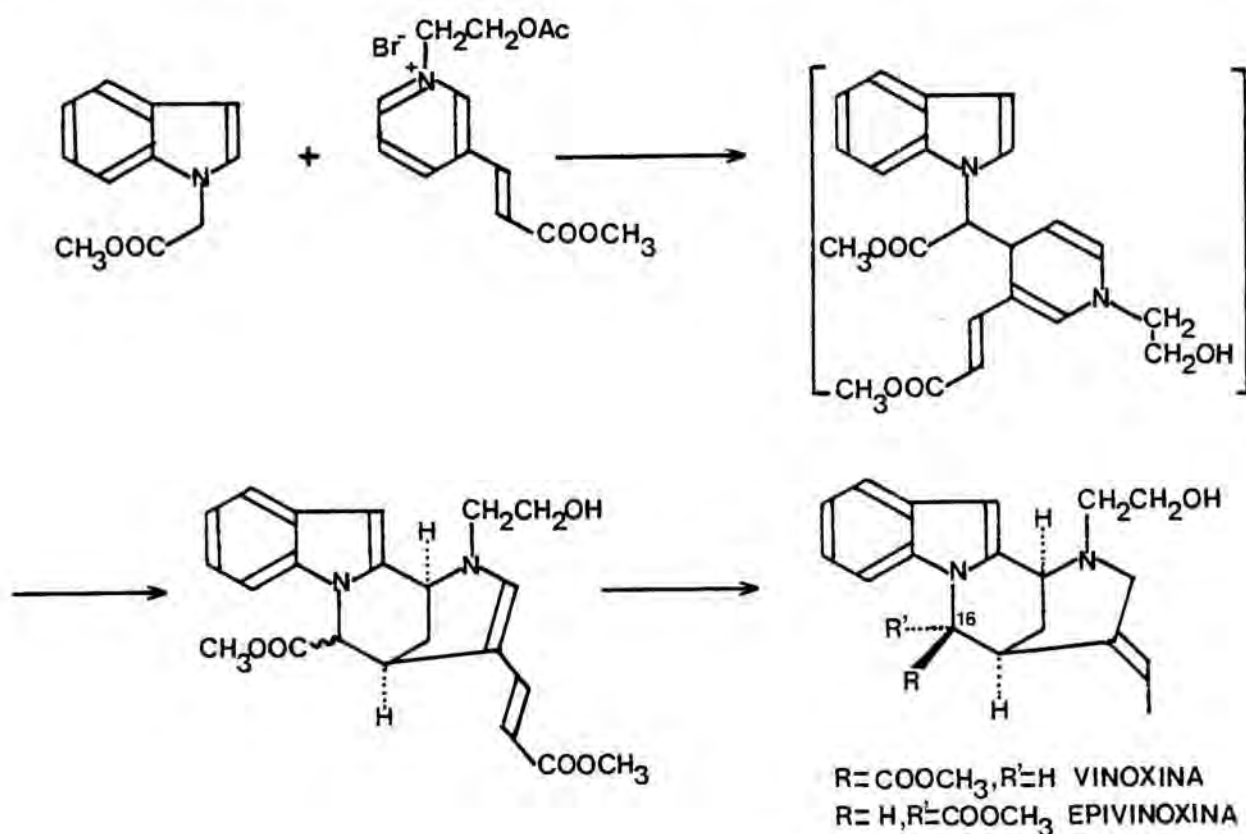
b) Oxidación con acetato mercúrico de piperidilmetilindoles adecuadamente sustituidos. Ello se ha concretado en la síntesis de un desetiliden análogo de la vinoxina y de un 19,20-dihidroderivado de la vinoxina.





Mediante este procedimiento es posible la introducción de los sustituyentes metoxicarbonilo y 2-hidroxietilo presentes en la vinoxina, aunque, a través de esta aproximación sintética, la elaboración del sustituyente etilideno parece ser una tarea difícil.

c) Protonación regioselectiva de 1,4-dihidropiridinas sustituidas en su posición  $\beta$  por un grupo atrayente de electrones, tal como una cadena de acrilato de metilo, capaz de transformarse en el sustituyente etilideno presente en el alcaloide. Tal como se expondrá en la revisión bibliográfica del Anexo al Capítulo 4, la hidrólisis y descarboxilación seguida de reducción de sistemas de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil)acrilato de metilo constituye un excelente procedimiento para la elaboración



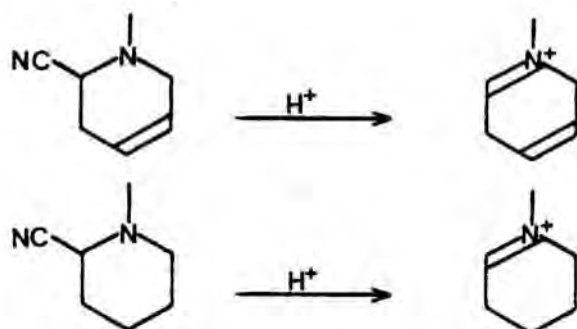
del sustituyente etilideno con la estereoquímica E presente en determinados alcaloides indólicos. Esta metodología ha permitido culminar con éxito la primera síntesis total de la vinoxina así como la de su epímero en el carbono 16, según la secuencia de reacciones que se esquematiza en la página anterior.

El análisis detallado de los datos espectroscópicos de ambos isómeros y de sus precursores sintéticos ha hecho posible la reasignación de la configuración del carbono 16 del alcaloide.

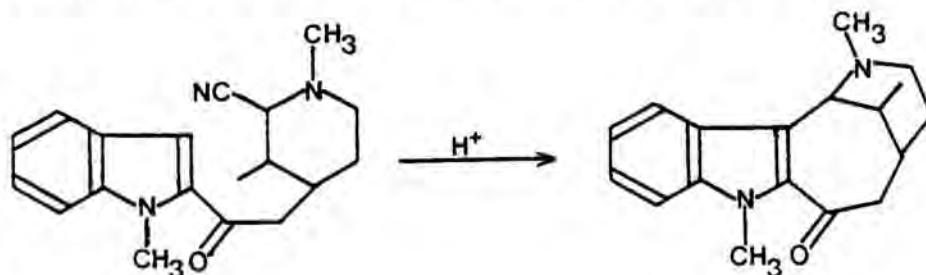
2. APROXIMACIONES SINTETICAS BASADAS EN  
LA REACTIVIDAD DE LAS 2-CIANOTETRAHI-  
DROPIRIDINAS Y 2-CIANOPIPERIDINAS

## 2.1. SINTESIS DEL ESQUELETO TETRACICLICO FUNDAMENTAL DEL ALCALOIDE VINOXINA 1.

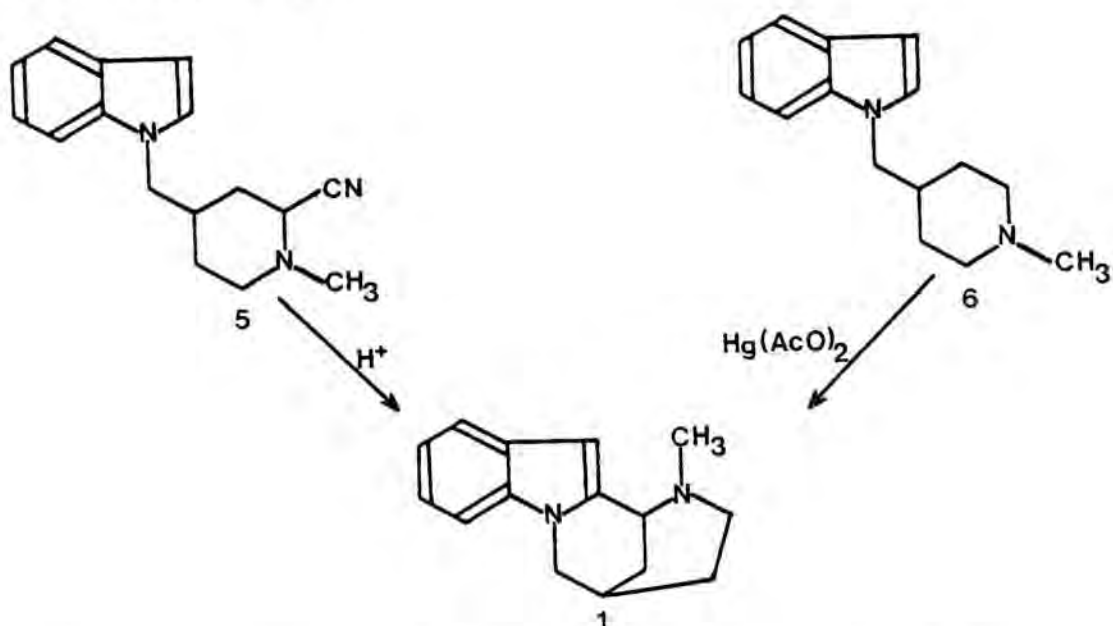
Las 2-cianotetrahidropiridinas y las 2-cianopiperidinas pueden considerarse como formas latentes de sales de iminio debido a su capacidad de perder un ion cianuro por tratamiento ácido.<sup>19-23</sup> Por este motivo, estos compuestos se han utilizado frecuentemente como intermediarios en la síntesis de alcaloides,<sup>24</sup> especialmente en la de alcaloides indólicos.<sup>25-28</sup> En este con-



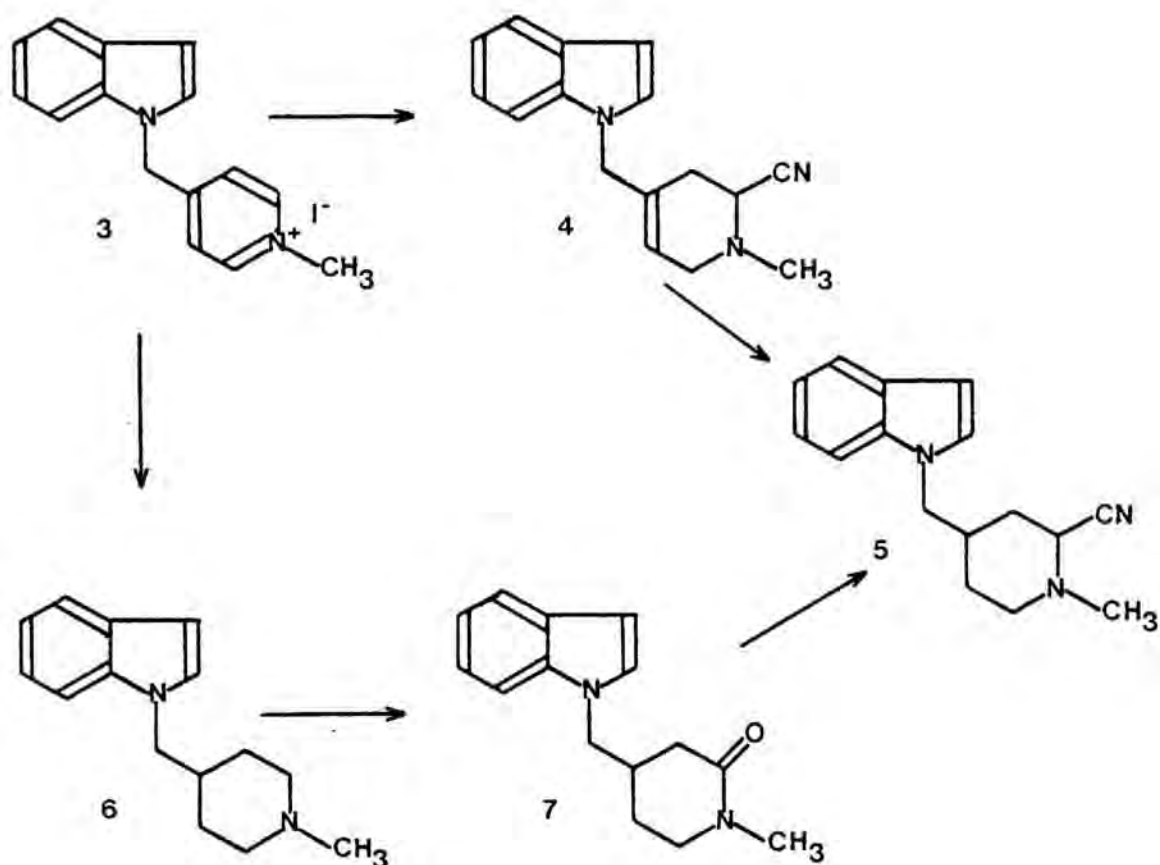
texto merecen una consideración especial las síntesis que implican una ciclación intramolecular sobre el núcleo indólico por ataque electrófilo de una sal de iminio generada a partir de una 2-cianotetrahidropiridina o una 2-cianopiperidina.<sup>29-32</sup> La aplicación de este tipo de ciclaciones se ha limitado a la obtención de sistemas con anillos condensados, como el de hexahidroindolo-[2,3-a]quinolicidina presente en la dihidrogambirtanina<sup>29b</sup> o la deplancheina,<sup>31</sup> existiendo escasos ejemplos en los que esta propiedad se haya extendido a la síntesis de sistemas policíclicos con puente condensados con el núcleo indólico; tal es el caso de la síntesis del esqueleto fundamental de la ervitsina<sup>33</sup> por ciclación en medio ácido de una 2-cianopiperidina adecuada.



De acuerdo con el planteamiento general indicado en la parte introductoria de la presente Tesis, el primer objetivo de la misma ha consistido en la síntesis del sistema de hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol 1, esqueleto tetracíclico fundamental de la yinoxina, mediante ciclación en medio ácido de una 4-(1-indolilmetil)-2-cianopiperidina adecuada tal como 5. La preparación del compuesto tetracíclico 1 se había llevado a cabo con anterioridad en nuestro laboratorio<sup>34</sup> por ciclación oxidativa con acetato mercúrico de la correspondiente indolilmetilpiperidina 6.

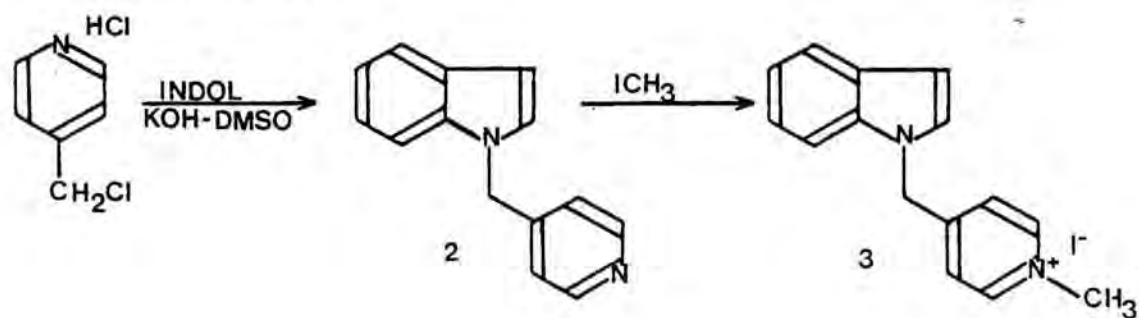


Para la preparación de la 2-cianopiperidina 5 hemos escogido dos procedimientos alternativos. El primero de ellos se fundamenta en la reducción del doble enlace carbono-carbono de la 2-cianotetrahidropiridina 4, pues es conocido que las 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas son fácilmente accesibles por cianación reductora<sup>19</sup> de las correspondientes sales de piridinio. El segundo procedimiento se basa en la reducción controlada seguida de cianación de la 2-piperidona 7, preparada<sup>34</sup> por oxidación con acetato mercúrico en medio alcalino de la piperidina 6.

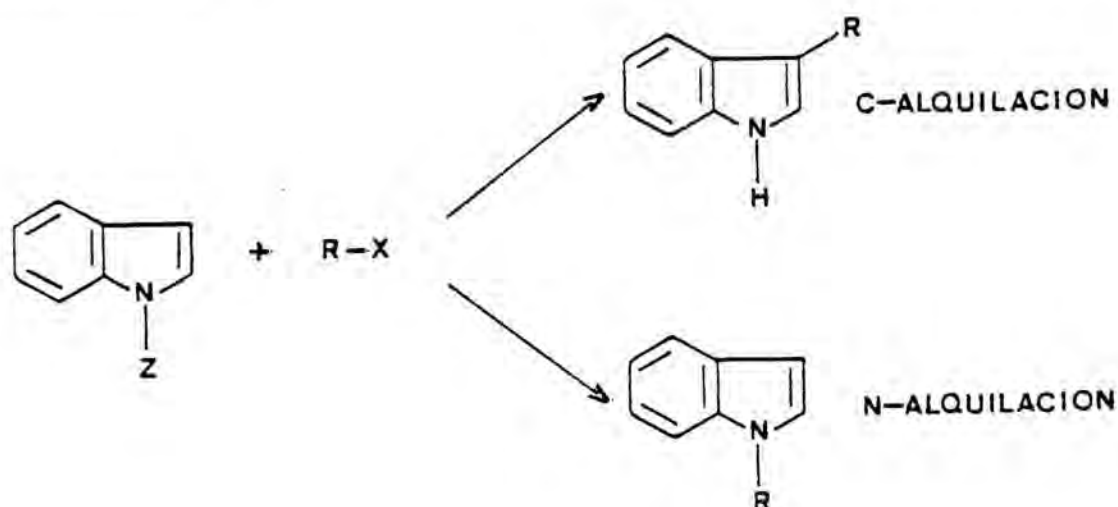


### 2.1.1. Obtención de la 2-cianopiperidina 5 a partir de la 2-cianotetrahidropiridina 4.

Tal como se ha comentado anteriormente, el yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (3) es el precursor sintético de la 2-cianotetrahidropiridina 4 y, con ello, de la 2-cianopiperidina 5. La sal de piridinio 3 se preparó según una vía de síntesis ya desarrollada en nuestro laboratorio<sup>34</sup> consistente en la cuaternización con yoduro de metilo del 1-(4-piridilmetil)indol (2) resultante de la condensación entre la sal potásica del indol y el hidrocloreuro de la 4-clorometilpiridina<sup>35</sup> en el seno de dimetilsulfóxido.

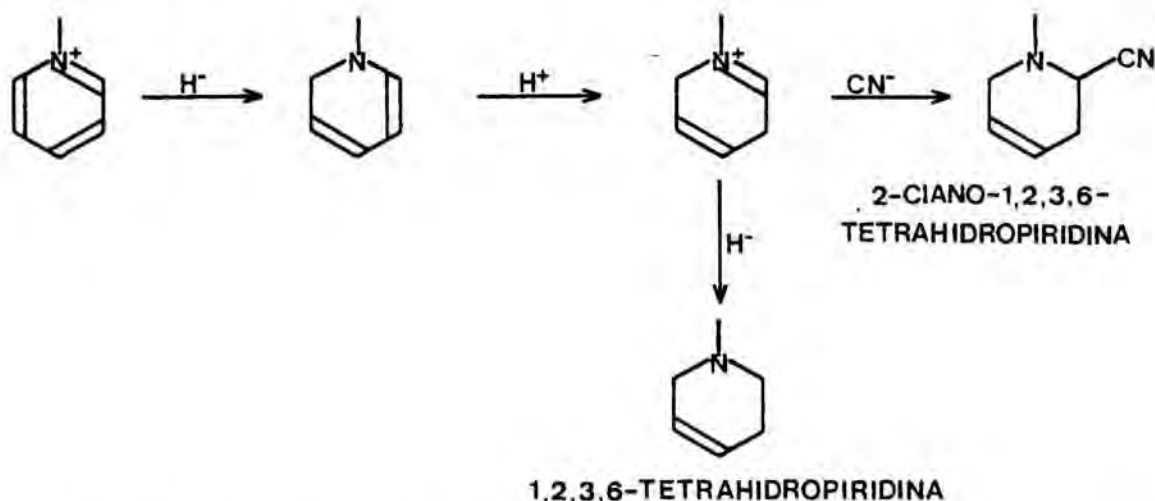


En referencia a esta reacción, frecuentemente utilizada a lo largo de la presente Tesis, es interesante destacar que las alquilaciones de las sales del indol con halogenuros de alquilo pueden conducir a mezclas de los correspondientes N- y 3-alkilindoles dado el carácter nucleófilo ambidentado de este núcleo aromático. No obstante, es posible la obtención, de forma predominante o incluso exclusiva, de cada uno de los isómeros por separado si se utiliza un disolvente de un poder ionizante adecuado y una sal de un metal conveniente.<sup>36</sup> Así, las reacciones de alquilación sobre el nitrógeno indólico se hallan tanto más favorecidas frente a las de C-alquilación cuánto más elevado es el poder ionizante del disolvente y cuánto más electropositivo es el metal utilizado para formar la sal del indol.<sup>36</sup> Por ello, la alquilación de la sal potásica del indol en un disolvente dipolar y aprótico como el dimetilsulfóxido conduce, exclusivamente y con elevados rendimientos, a los correspondientes N-alkilindoles.<sup>37</sup>

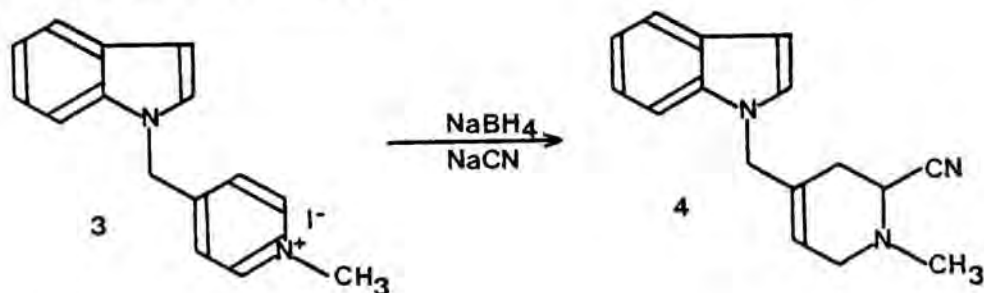


La cianación reductora<sup>19</sup> de sales de 1-alkilpiridinio constituye uno de los procedimientos más generales para la preparación de 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas y consiste en efectuar la reducción de dichas sales con borohidruro sódico en presencia de iones cianuro. Esta reacción tiene lugar a través de un mecanismo análogo al de la reducción de sales de piridinio con borohidruro sódico para dar tetrahidropiridinas,<sup>38</sup> aunque,

en presencia de iones cianuro, éstos compiten eficazmente con los iones hidruro en el ataque a la dihidropiridina protonada, obteniéndose una 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

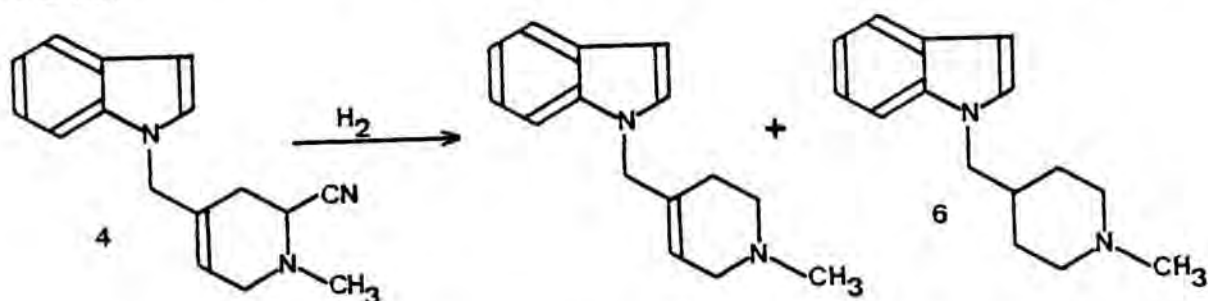


En nuestro caso, el tratamiento de la sal de piridinio 3 con borohidruro sódico en presencia de un exceso de iones cianuro en un sistema bifásico de agua-éter condujo al 4-(1-indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (4) con un 67% de rendimiento.

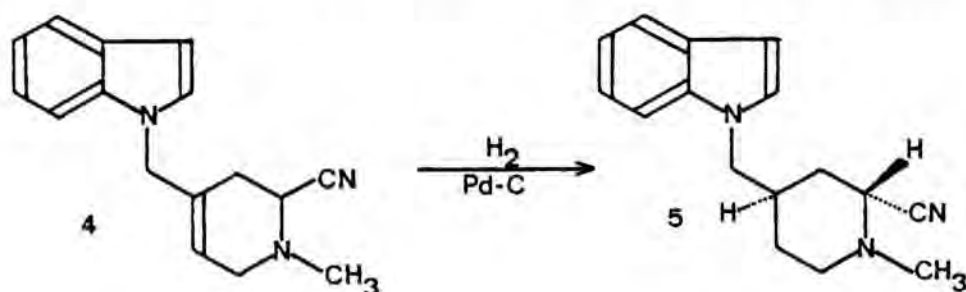


En el espectro de infrarrojo de la 2-cianotetrahidropiridina 4 se observa una señal débil a  $2220\text{ cm}^{-1}$  debido a la vibración de tensión del grupo ciano, mientras que las señales más características de su espectro de resonancia magnética nuclear son un doble doblete a  $\delta_{3,4}$  y un singulete a  $\delta_{4,4}$ , debidos al protón metínico de la posición 2 del anillo piridínico y al grupo metileno interanular, respectivamente, una banda ancha a  $\delta_{5,3}$ , asignable al protón vinílico, y las señales correspondientes al anillo indólico 1-sustituído.

Nuestros primeros intentos de reducción del doble enlace de la 2-cianotetrahidropiridina 4 mediante hidrogenación catalítica utilizando óxido de platino o paladio sobre carbón como catalizadores resultaron infructuosos. Los únicos productos que se aislaron del medio de reacción fueron, dependiendo de las condiciones experimentales, las correspondientes tetrahidropiridina o piperidina procedentes de la hidrogenólisis del grupo ciano.



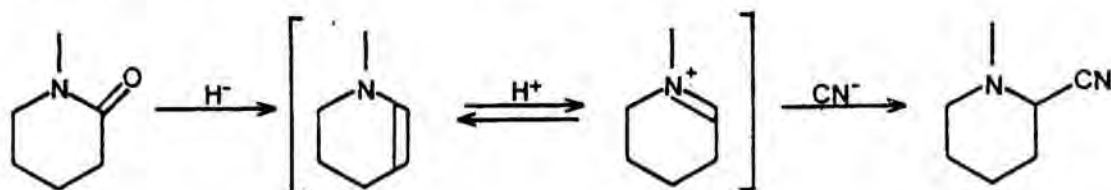
Sin embargo, cuando la hidrogenación se llevó a cabo en disolución metanólica a presión atmosférica en presencia de un 35% en peso de paladio-carbón al 10%, de acuerdo con las condiciones experimentales descritas por Husson para la reducción de diversas 2-ciano-1,2,5,6-tetrahidropiridinas,<sup>21,24,39-41</sup> se obtuvo el 4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo (5) con un rendimiento del 50% y un elevado grado de pureza.



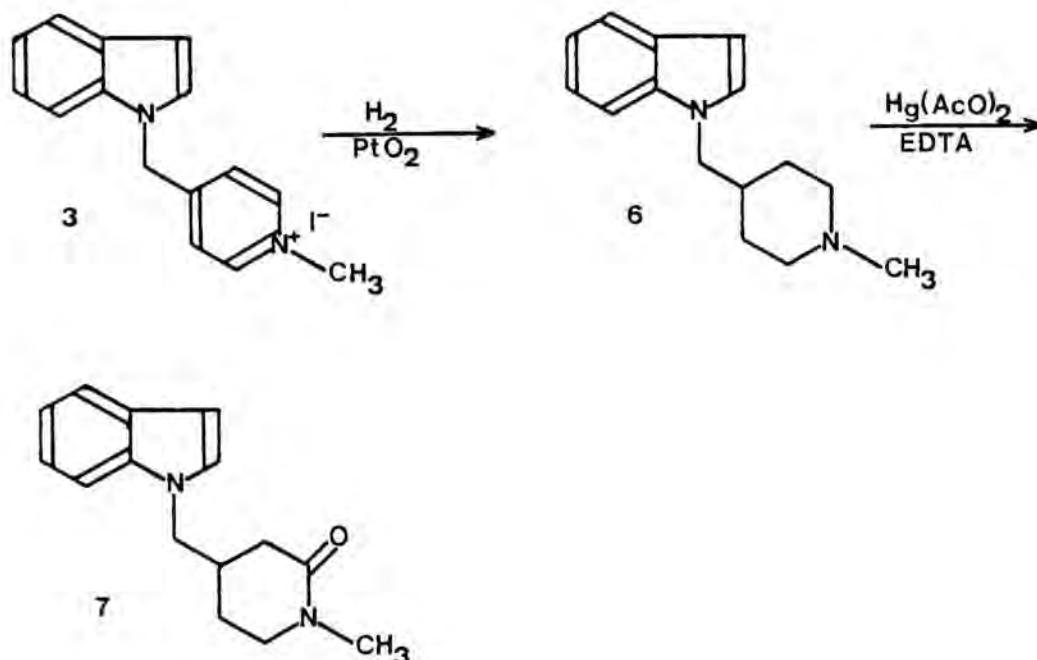
Las características espectroscópicas y la estereoquímica del producto obtenido se comentan con detalle en el apartado siguiente.

### 2.1.2. Obtención de la 2-cianopiperidina 5 a partir de la 2-piperidona 7.

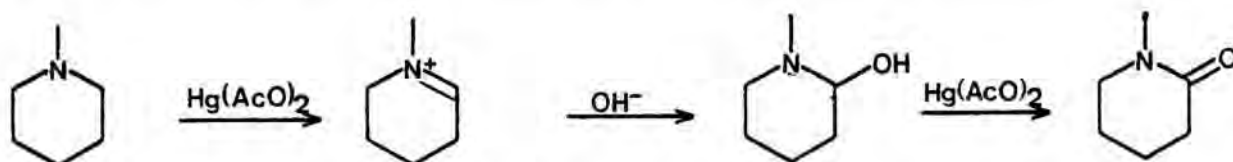
La reducción controlada de 2-piperidonas<sup>42</sup> o 2-pirrolidonas<sup>43,44</sup> seguida de adición de un ion cianuro a la sal de iminio-enamina resultante se ha aplicado con éxito a la síntesis de 2-cianopiperidinas o 2-cianopirrolidinas utilizando diversos hidruros mixtos tales como el hidruro de aluminio y litio,<sup>42</sup> el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL),<sup>42</sup> el hidruro de trietoxi-aluminio y litio,<sup>42</sup> el hidruro de dietoxialuminio y litio,<sup>42</sup> el hidruro de aluminio y sodio<sup>43</sup> y el RED-Al.<sup>44</sup>



La 2-piperidona 7, producto necesario para efectuar esta transformación, se preparó con un 70% de rendimiento mediante un procedimiento descrito y ensayado con anterioridad en nuestro laboratorio<sup>34</sup> basado en la oxidación con acetato mercúrico-EDTA en medio alcalino del 1-(1-metil-4-piperidilmetil)indol (6), a su vez asequible por hidrogenación catalítica de la sal de piridinio 3.



La oxidación de aminas terciarias con acetato mercúrico constituye un método general para la obtención de sales de iminio (véase una discusión detallada en el Capítulo 3). Cuando esta oxidación se efectúa en presencia de EDTA y en medio fuertemente alcalino, la sal de iminio formada evoluciona por ataque de un ion hidroxilo para dar una carbinolamina que se oxida posteriormente al correspondiente compuesto carbonílico.<sup>34</sup>

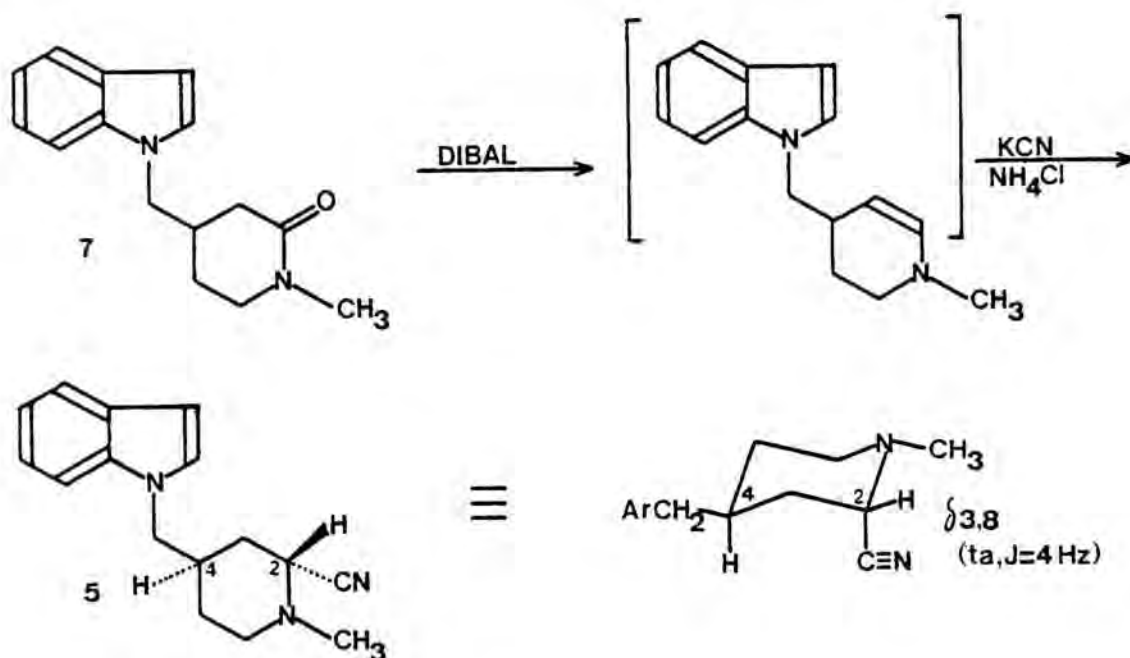


La 4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidona (7) presenta una absorción a  $1630\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo, característica del carbonilo lactámico, mientras que las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son un singulete a  $\delta 2,82$  debido al grupo N-metilo, un doble doblete a  $\delta 3,11$  correspondiente al metileno contiguo al nitrógeno lactámico y un doblete a  $\delta 3,92$  asignable al metileno interanular.

Tal como se pretendía, la transformación de la 2-piperidona 7 en la 2-cianopiperidina 5 se llevó a cabo con un 61% de rendimiento mediante reducción controlada con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL)<sup>42,45</sup> seguida de adición de cianuro potásico a la sal de iminio-enamina resultante. Al operar en estas condiciones se obtuvo una 2-cianopiperidina 5 cuyos datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los del producto obtenido con anterioridad por hidrogenación catalítica de la 2-cianotetrahidropiridina 4.

La 2-cianopiperidina 5 presenta una absorción característica a  $2220\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo debida al grupo ciano así como un espectro de resonancia magnética nuclear concordante con la estructura propuesta.

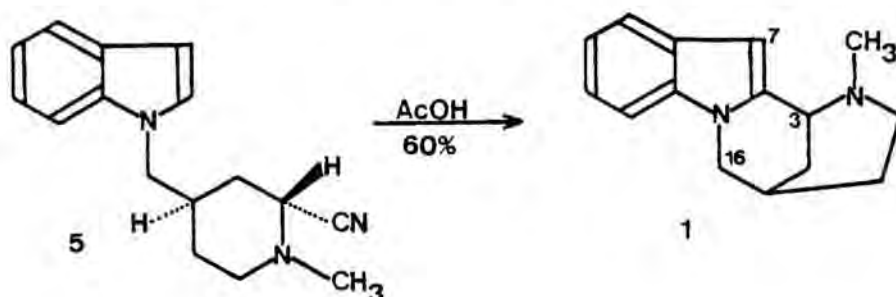
Debido a la presencia de dos centros quirales en los carbonos 2 y 4 del anillo piperidínico son posibles dos diastereómeros para la 2-cianopiperidina 5. Sin embargo, es interesante destacar que, independientemente del método de preparación, se



detectó únicamente el diastereómero con una disposición relativa trans entre los hidrógenos de las posiciones 2 y 4 del anillo. Así, la señal para el protón metínico del carbono 2 aparece como un triplete aparente de  $J=4$  Hz, lo que indica claramente la orientación ecuatorial de este protón y, en consecuencia, la disposición axial del grupo ciano. Al mismo tiempo, la multiplicidad de los hidrógenos axiales de las posiciones 3 y 5 confirma la disposición ecuatorial esperada para el sustituyente 4-indolilmetilo.

Tanto la preferencia del grupo ciano para adoptar una disposición axial como la facilidad con que tiene lugar la epimerización ecuatorial-axial de este grupo, habían sido observadas con anterioridad por otros autores en sistemas de 2-cianopiperidinas.<sup>40,41</sup> Por otro lado, se ha descrito que la adición de un ion cianuro a sales de 3,4,5,6-tetrahidropiridinio sustituidas en su posición 4 transcurre de manera estereoespecífica para dar los diastereómeros trans en los que el grupo ciano adopta de nuevo una orientación axial.<sup>32,33,46</sup>

2.1.3. Síntesis del 5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-[1,4]diazocino[1,2-a]indol (1).



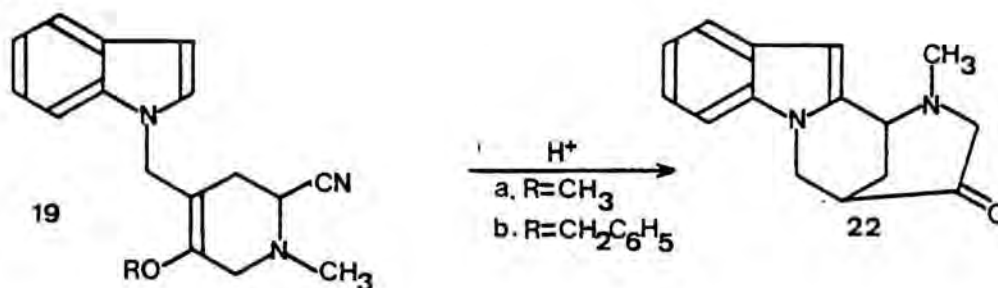
Tal como era de esperar, el tratamiento ácido de la 2-cianopiperidina 5 condujo a una sal de iminio capaz de ciclar sobre la posición 2 del núcleo indólico. Así, la calefacción de una disolución del 4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo (5) en ácido acético acuoso rindió el 5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol (1), esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina, con un rendimiento del 70%, mucho mayor que el obtenido previamente<sup>34</sup> por ciclación oxidativa de la piperidina 6.

Las señales más características del espectro de resonancia magnética nuclear del diazocinoindol 1 son un singulete a  $\delta 2,3$  correspondiente al grupo N-metilo, un triplete aparente a  $\delta 3,9$  debido al protón del carbono 3 unido a la cabeza de puente contigua al átomo de nitrógeno, un doblete a  $\delta 4,1$  asignable al grupo metileno de la posición 16 y un singulete a  $\delta 6,2$  correspondiente al protón de la posición 3 del núcleo indólico (posición 7). La multiplicidad de esta última señal indica claramente que se trata de un producto de ciclación.

El éxito obtenido tanto en la preparación de la 2-cianopiperidina 5 como en su ciclación en medio ácido, demuestra la utilidad de las 2-cianopiperidinas como formas latentes de sales de iminio así como su aplicación a la síntesis de sistemas policíclicos con puente condensados con el núcleo indólico tales como el diazocinoindol 1, esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina.

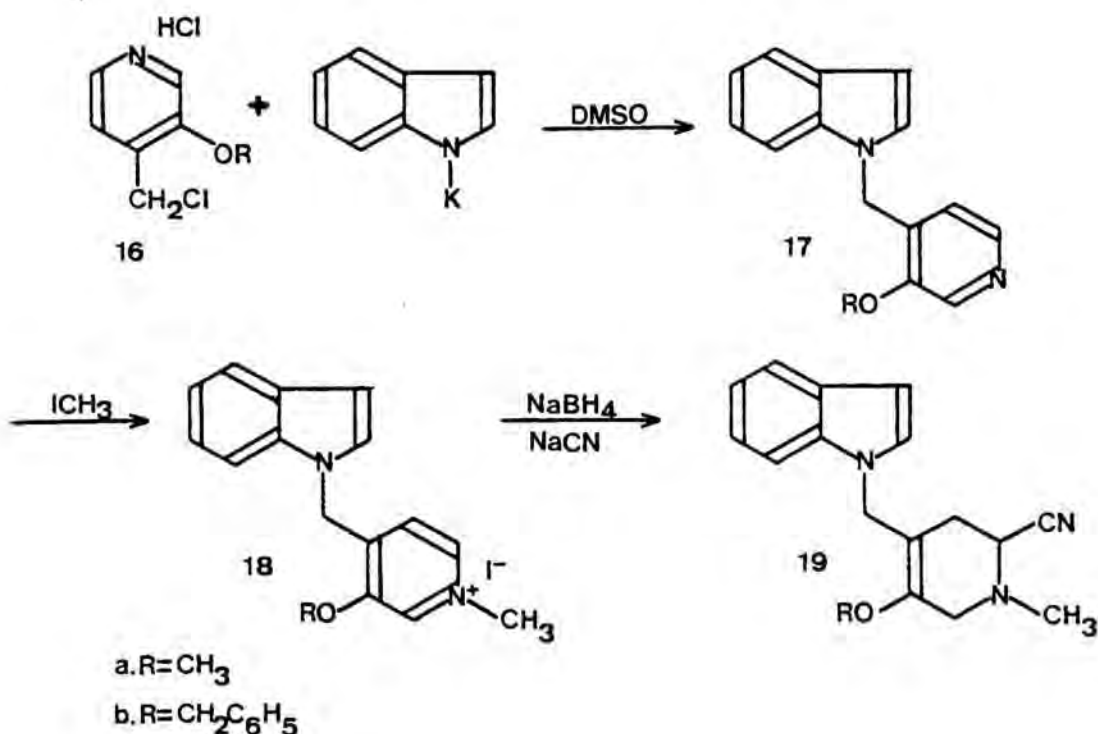
## 2.2. SINTESIS DE 5-ALCOXI-2-CIANOTETRAHIDROPIRIDINAS 19 Y ESTUDIO DE SU CICLACION EN MEDIO ACIDO.

Los resultados satisfactorios obtenidos en la preparación del diazocinoindol 1 por tratamiento ácido de la 2-cianopiperidina 5, nos estimularon a estudiar una ciclación similar a partir de las 2-cianotetrahidropiridinas 19 que poseen un grupo alcoxi (metoxi o benciloxi) en la posición 5 del anillo piridínico.



El interés de estos compuestos radica no sólo en la presencia de la agrupación  $\alpha$ -aminonitrilo capaz de generar una sal de iminio en medio ácido, sino también en que poseen la función éter de enol, transformable en el correspondiente compuesto carbonílico por hidrólisis en el mismo medio. Así, las 2-cianotetrahidropiridinas 19 son precursores potenciales de la cetona tetracíclica 22, que posee la funcionalización necesaria en el anillo piperidínico para la introducción posterior del grupo etilideno presente en la vinoxina.

Las 2-cianotetrahidropiridinas 19 se han preparado de manera análoga a la 2-cianotetrahidropiridina 4, es decir, por cianación reductora<sup>19</sup> de las sales de piridinio 18. A su vez, estas sales de piridinio han resultado asequibles por cuaternización con yoduro de metilo de los piridilmetilindoles 17, resultantes de la condensación del indol con las clorometilpiridinas 16, tal como se refleja en el siguiente esquema.



### 2.2.1. Obtención de 1-(3-alcoxi-4-piridilmetil)indoles.

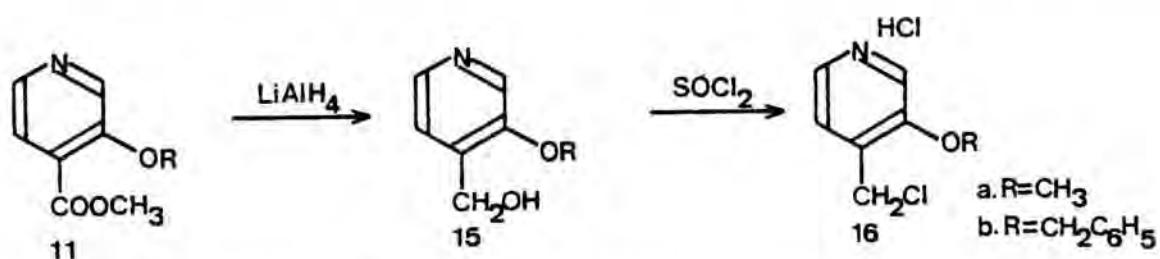
Tal como se ha indicado en el apartado anterior, los hidroclo-  
 ruros de la 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a) y de la 3-  
 benciloxi-4-clorometilpiridina (16b) son los productos de par-  
 tida para la preparación de las 2-cianotetrahidropiridinas 19a  
 y 19b.

El sustituyente clorometilo de la posición 4 permitirá la  
 condensación con el indol y, por tanto, la obtención del siste-  
 ma de 1-(4-piridilmetil)indol, mientras que los sustituyentes  
 metoxi o benciloxi podrán transformarse en la agrupación éter  
 de enol en posteriores etapas de síntesis.

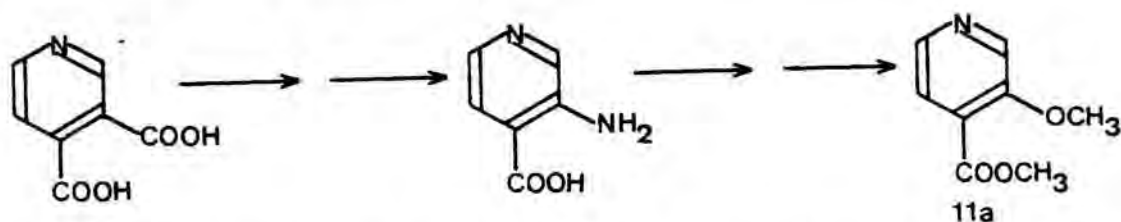
Una de las vías de síntesis más usuales de 4-clorometilpi-  
 ridinas<sup>35</sup> consiste en el tratamiento con cloruro de tionilo de  
 los correspondientes piridilmetanoles, procedentes a su vez de  
 la reducción con hidruro de aluminio y litio de esteres del áci-  
 do isonicotínico, compuestos que son comercialmente disponibles.

En nuestro caso, la síntesis de las clorometilpiridinas 16,  
 no descritas en la bibliografía, la hemos realizado en base al

anterior planteamiento a partir de los correspondientes esteres 11.

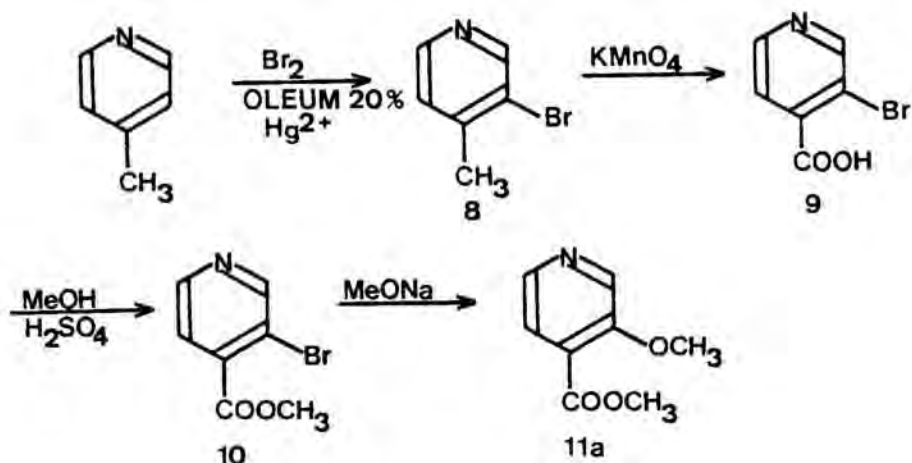


Se han descrito dos procedimientos para la síntesis del 3-metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a). El primero de ellos<sup>47</sup> parte del ácido 3-amino-4-piridinacarboxílico, preparado a partir del ácido 3,4-piridinadicarboxílico según el método de Gabriel y Colman.<sup>48</sup>



El segundo procedimiento, utilizado por nosotros en el presente trabajo, se ha descrito<sup>49</sup> en el contexto de la preparación de productos de partida para la síntesis de azacumarinas y parte de la 4-picolina. La etapa clave de la secuencia sintética consiste en la bromación<sup>50</sup> de este compuesto en presencia de ácido sulfúrico fumante y de sales mercúricas, según una modificación experimental del método descrito inicialmente por Palat.<sup>50c</sup> La 3-bromo-4-metilpiridina (8) así obtenida se convirtió en el 3-metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a) en tres etapas, consistentes en la oxidación con permanganato potásico, esterificación del bromoácido resultante y sustitución nucleófila del átomo de bromo con metóxido sódico.

La transformación de la 4-picolina en la 3-bromo-4-metilpiridina (8) por la acción del bromo en presencia de ácido sulfúrico fumante al 20% y de sales mercúricas transcurrió con rendimientos variables, siempre inferiores a los señalados en la bibliografía.<sup>49</sup> La 3-bromo-4-metilpiridina (8) se aisló del me-



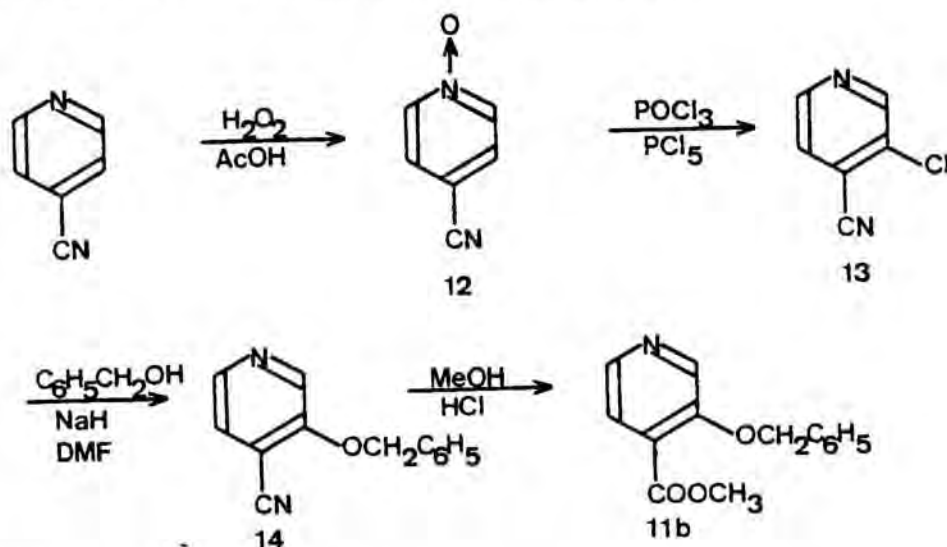
dio de reacción junto con la 4-picolina sin reaccionar mediante destilación por corriente de vapor de agua. Ambos compuestos se separaron por destilación a presión atmosférica, identificándose la 3-bromo-4-metilpiridina (8) por sus datos espectroscópicos concordantes con los descritos en la bibliografía.<sup>49</sup>

Siguiendo el método de Dejardin y Lapière,<sup>49</sup> la halopiridina 8 se sometió a oxidación con permanganato potásico proporcionando, con rendimientos superiores a los obtenidos por estos autores,<sup>49</sup> el ácido 3-bromo-4-piridinacarboxílico (9), que identificamos por su punto de fusión. Su esterificación según Fischer con metanol y ácido sulfúrico rindió, con moderados rendimientos, el 3-bromo-4-piridinacarboxilato de metilo (10). Su espectro de resonancia magnética nuclear muestra, como señales más características, un singulete a  $\delta 3,91$  debido al grupo O-metilo y las señales correspondientes al núcleo piridínico 3,4-disustituído. Por otro lado, su espectro infrarrojo presenta una banda de absorción a  $1730 \text{ cm}^{-1}$  característica del grupo carbonilo de ester.

El tratamiento del haloéster 10 con metóxido sódico en el seno de metanol a reflujo durante 60 horas condujo al 3-metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a) que mostró dos singuletes a  $\delta 3,92$  y  $3,84$  asignables a los grupos metilo unidos a oxígeno de las funciones ester y éter, respectivamente, como señales más significativas en su espectro de resonancia magnética nuclear.

Por otro lado, la preparación del 3-benciloxi-4-piridina-

carboxilato de metilo (11b), compuesto no descrito en la bibliografía, se llevó a cabo por metanolisis del 3-benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14), cuya síntesis se había descrito con anterioridad<sup>51,52</sup> a partir del 4-piridinacarbonitrilo, de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones.



Así, el tratamiento del 4-piridinacarbonitrilo con peróxido de hidrógeno en ácido acético proporcionó, con un 83% de rendimiento, su N-óxido correspondiente 12 que se identificó por su punto de fusión, concordante con el descrito.<sup>53</sup>

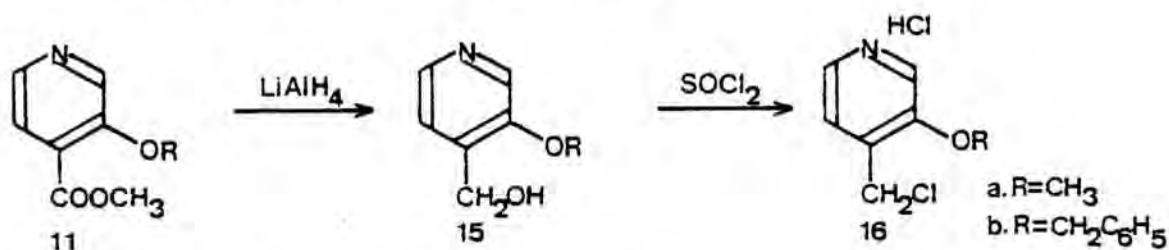
El N-óxido 12 se transformó en el 3-cloro-4-piridinacarbonitrilo (13) por la acción del cloruro de fosforilo y del pentacloruro de fósforo, según el método señalado por Rokach y Girard.<sup>51</sup> El espectro infrarrojo de la cloropiridina 13 presenta una señal aguda a  $2220\text{ cm}^{-1}$  debida al grupo ciano, mientras que en su espectro de resonancia magnética nuclear se observa un singulete y dos dobletes a  $\delta 8,7$ ,  $8,55$  y  $7,55$  correspondientes a los protones de las posiciones 2,6 y 5 del anillo piridínico, respectivamente.

La sustitución del átomo de cloro de 13 por un grupo benciloxi se llevó a cabo a temperatura ambiente mediante tratamiento con la sal sódica del alcohol bencilico en el seno de *N,N*-dimetilformamida.<sup>52</sup> El espectro de resonancia magnética nuclear del 3-benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14) así obtenido presenta, como señales más significativas, un singulete a  $\delta 5,25$  debido al

grupo metileno, un multiplete a  $\delta 7,3$  correspondiente a los protones aromáticos del núcleo bencénico y las señales características del anillo piridínico.

Finalmente, la metanolisis del grupo ciano del compuesto 14 por tratamiento con una disolución metanólica saturada de cloruro de hidrógeno condujo al 3-benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b) que se identificó por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su hidrocioruro. Su espectro infrarrojo presenta una banda de absorción a  $1735\text{ cm}^{-1}$ , característica del grupo carbonilo de ester, mientras que las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 3,8$  y  $5,1$  debidos a los grupos metilo y metileno, respectivamente.

La reducción con hidruro de aluminio y litio de los esteres 11a y 11b siguiendo el método de Heinert y Martell<sup>54</sup> por el que se ha descrito la reducción del primero de ellos, proporcionó los correspondientes piridilmetanoles 15a y 15b, que se aislaron del medio de reacción en forma de hidrocioruro con rendimientos variables entre un 30 y un 50%.

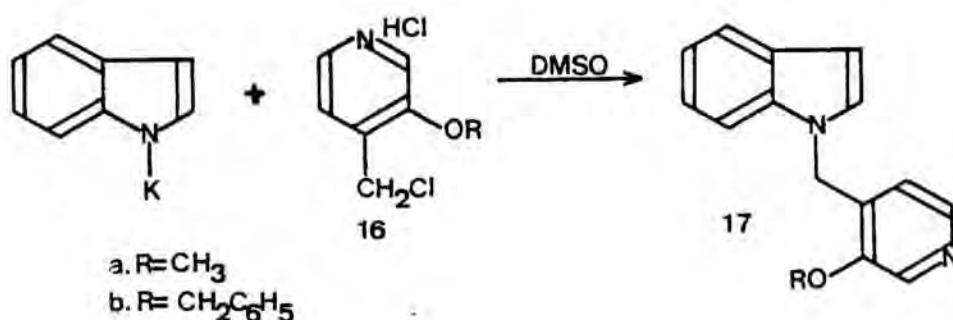


La señal más característica del espectro de resonancia magnética nuclear de los alcoholes 15 es un singulete a  $\delta 4,6$  debido al grupo metileno contiguo al grupo hidroxilo. Asimismo, el espectro de 15a presenta un singulete a  $\delta 4,0$  correspondiente al grupo O-metilo, mientras que el espectro de 15b muestra un singulete a  $\delta 5,85$  debido al grupo metileno contiguo al anillo bencénico y un multiplete a  $\delta 7,25$  correspondiente a los protones aromáticos de dicho anillo.

La última etapa de la secuencia sintética requerida para la preparación de los hidrocioruros de las clorometilpiridinas 16 consistió en el tratamiento con cloruro de tionilo de los

piridilmetanoles 15. Los compuestos obtenidos se identificaron por sus datos espectroscópicos y sus análisis elementales, siendo la señal más característica de su espectro de resonancia magnética nuclear un singulete a  $\delta 4,85$  asignable al grupo metileno contiguo al átomo de cloro, desplazado  $0,2$  ppm a campos más bajos que el correspondiente al metileno de los alcoholes de partida 15.

Finalmente, los piridilmetilindoles 17, necesarios para la síntesis de las 2-cianotetrahidropiridinas 19, se prepararon por alquilación de la sal potásica del indol con las clorometilpiridinas 16 en el seno de dimetilsulfóxido, condiciones óptimas para que se produzca la *N*-alquilación<sup>37</sup> de este heterociclo aromático, tal como se ha comentado en el apartado 2.1.1.



Así, haciendo reaccionar el indol (2 equivalentes) con un exceso de hidróxido potásico en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y añadiendo a continuación el hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a), se obtuvo con un excelente rendimiento (98%) el 1-(3-metoxi-4-piridilmetil)indol (17a). De manera análoga, a partir del hidrocloreuro de 3-benciloxi-4-clorometilpiridina (16b) se obtuvo el 1-(3-benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b), aunque con rendimiento inferior (68%).

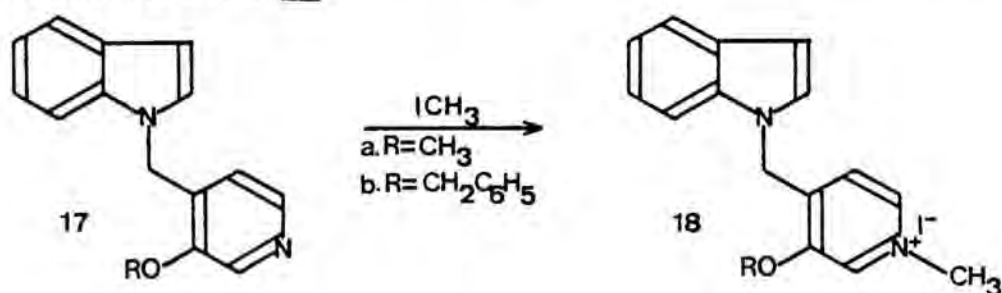
Ambos compuestos, 17a y 17b, se identificaron por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su picrato y base libre, respectivamente. En sus espectros de infrarrojo no aparecen señales asignables al enlace N-H del indol en la zona de  $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ . Sus espectros de resonancia magnética nuclear muestran, además de las señales para los grupos metoxi o benciloxi, un singulete a  $\delta 5,1$  debido al metileno interanular, un do-

blete a  $\delta 6,4$  correspondiente al protón de la posición 3 del indol y las señales características de los protones del núcleo piridínico 3,4-disustituído.

Con la preparación de los piridilmetilindoles 17 se dispone de una molécula con el esqueleto carbonado adecuado para la preparación de las 2-cianotetrahidropiridinas 19 ya que para ello únicamente se requieren transformaciones funcionales en la porción piridínica de la molécula.

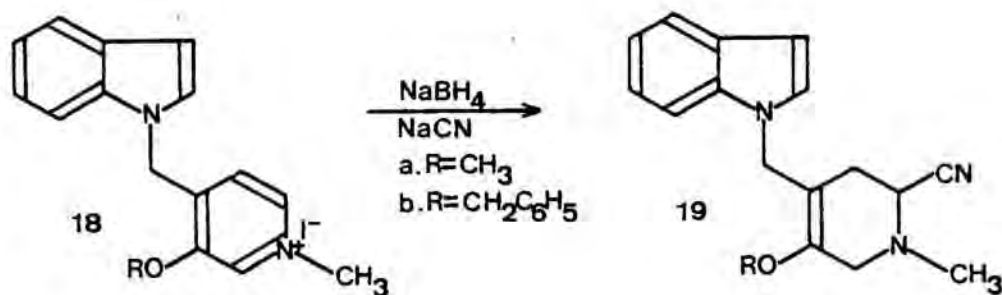
### 2.2.2. Cianación reductora de las sales de piridinio 18.

Las sales de piridinio 18, requeridas para la síntesis de las 2-cianotetrahidropiridinas 19, se prepararon con excelente rendimiento por cuaternización con yoduro de metilo de los piridilmetilindoles 17.



Las señales más características de sus espectros de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 4,2$  y  $5,6$  debidos al grupo N-metilo y al metileno interanular, respectivamente. Las señales presentes en la zona aromática del espectro son compatibles con las estructuras 18, apareciendo los protones piridínicos a campos más bajos que en los compuestos de partida 17 debido al efecto ejercido por el átomo de nitrógeno cargado positivamente.

La reducción de las sales de piridinio 18a y 18b con borohidruro sódico en un sistema bifásico de agua-éter en presencia de un exceso de iones cianuro, de acuerdo con las condiciones experimentales descritas para este tipo de reacciones,<sup>19</sup> proporcionó las 2-cianotetrahidropiridinas 19a y 19b con rendimientos del 48 y 65%, respectivamente.



Las 2-cianotetrahidropiridinas 19 se extrajeron 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.

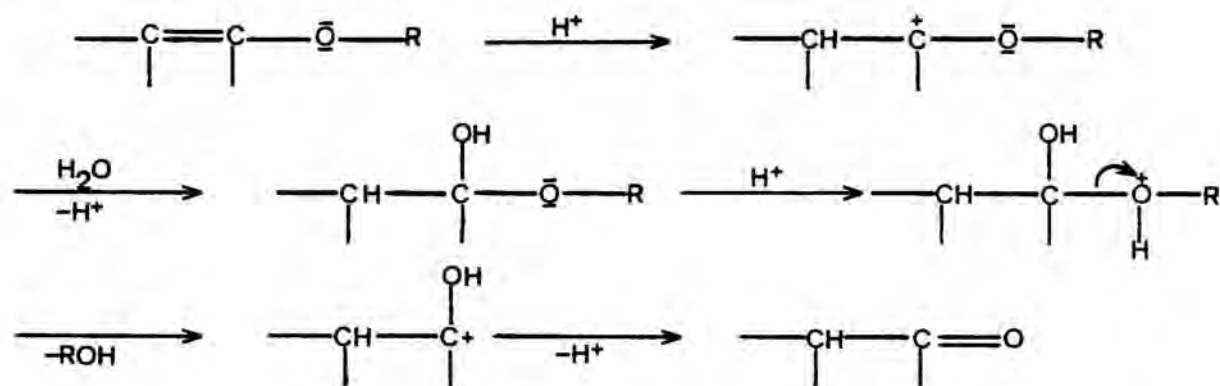
En sus espectros de infrarrojo se observa una señal a  $2220\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración de tensión del enlace  $\text{C}\equiv\text{N}$  y otra, a  $1690\text{ cm}^{-1}$ , característica de la vibración de tensión del enlace  $\text{C}=\text{C}$  de la agrupación éter de enol.<sup>55</sup> Por otro lado, las señales más características del espectro de resonancia magnética nuclear del 4-(1-indolilmetil)-1-metil-5-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19a) son dos singuletes a  $\delta_{2,3}$  y  $3,6$  correspondientes a los grupos N- y O-metilo, respectivamente, y un doble doblete centrado a  $\delta_{3,5}$  asignable al protón metínico de la posición 2 del anillo de tetrahidropiridina. Por su parte, el espectro del 5-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19b) presenta dos singuletes a  $\delta_{2,3}$  y  $4,6$  correspondientes al grupo N-metilo y al grupo metileno contiguo a oxígeno, respectivamente, y un multiplete centrado a  $\delta_3$ , que comprende al protón metínico de la posición 2 del anillo de tetrahidropiridina y al grupo metileno contiguo a nitrógeno.

En ambos compuestos 19a y 19b, los protones del metileno interanular son diastereotópicos debido a la existencia de un centro quiral en la posición 2 del anillo, por lo que se manifiestan como magnéticamente no equivalentes y aparecen en forma de dos dobletes con una constante de acoplamiento de 15 Hz. Ambos dobletes se hallan ensanchados como consecuencia de un acoplamiento homoalílico<sup>56</sup> con los protones de la posición 6.

### 2.2.3. Ensayos de ciclación de las 2-cianotetrahidropiridinas 19.

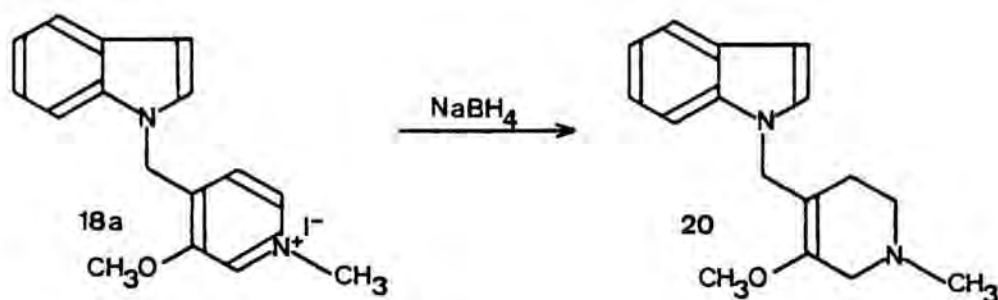
Las 2-cianotetrahidropiridinas 19 son precursoras de la cetona tetracíclica 22 ya que el sustituyente metoxi o benciloxi de la posición 5 forma parte de una agrupación éter de enol cuya capacidad para generar compuestos carbonílicos por hidrólisis ácida es bien conocida.

El mecanismo de esta hidrólisis implica<sup>57</sup> la protonación inicial sobre el carbono  $\beta$  como etapa lenta y determinante de la velocidad de reacción, seguida de adición de agua al carbocatión formado, protonación del hemiacetal y posterior pérdida de una molécula de alcohol.



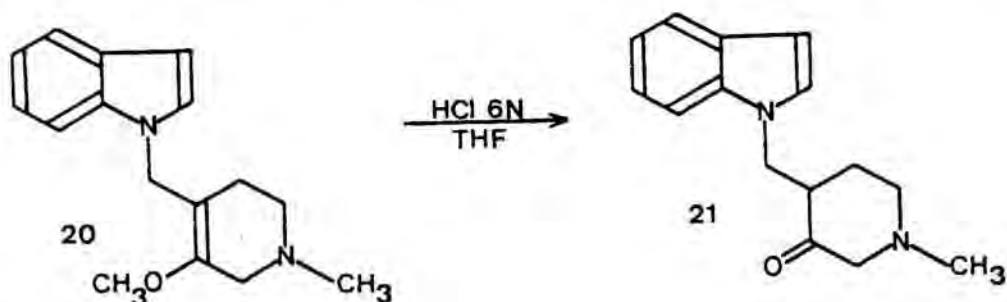
Se han descrito diversas condiciones experimentales para la transformación de un éter de enol en cetona. La mayoría de ellas utilizan ácidos protónicos tales como el ácido clorhídrico, sulfúrico o acético a distintas temperaturas y tiempos de reacción.

Con el fin de establecer las condiciones óptimas de la hidrólisis del éter de enol presente en las cianotetrahidropiridinas 19, decidimos efectuar ensayos previos sobre la tetrahidropiridina 20, que presenta la misma agrupación y es fácilmente asequible a partir de la sal de piridinio 18a. Así, la reducción del yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a) con borohidruro sódico<sup>38</sup> en el seno de metanol proporcionó, con un 75% de rendimiento, un único compuesto identificado como la tetrahidropiridina 20 por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su oxalato.



La banda de absorción más característica de su espectro infrarrojo es la correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=C de la agrupación éter de enol<sup>55</sup> situada a  $1690\text{ cm}^{-1}$ . Por otro lado, las señales más características de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 2,2$  y  $3,5$  asignables, respectivamente, a los grupos N- y O-metilo, y dos dobletes a  $\delta 6,35$  y  $6,95$  correspondientes a los protones de las posiciones 3 y 2 del núcleo indólico, respectivamente. La señal debida a los protones del metileno interanular aparece como un singulete ancho a  $\delta 4,65$  debido al acoplamiento homoalílico<sup>56</sup> con los protones de la posición 2 del anillo de tetrahidropiridina.

El tratamiento de la tetrahidropiridina 20 disuelta en tetrahidrofurano, con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6N a la temperatura de  $50^\circ\text{C}$ <sup>58</sup> durante tres horas y media condujo a un crudo de reacción formado básicamente por la 3-piperidona esperada 21, acompañada de una pequeña proporción de material de polimerización. Los ensayos iniciales, realizados en

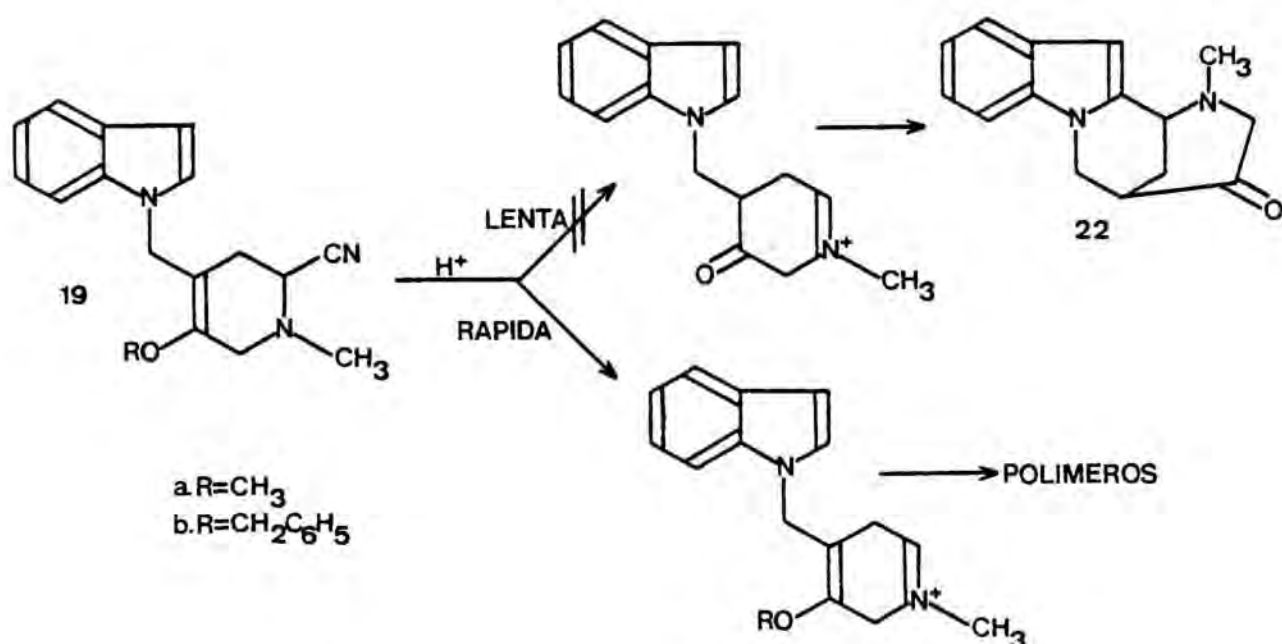


condiciones más enérgicas, condujeron a mezclas complejas no identificables, mientras que operando en condiciones más suaves se recuperó el producto de partida inalterado.

La formación de polímeros en el transcurso de reacciones llevadas a cabo en medio ácido sobre compuestos que poseen el núcleo del indol con sus posiciones 2 y 3 libres es un proceso bastante frecuente debido a la fácil protonación del indol en medio ácido.<sup>59</sup> La protonación puede conducir a la formación de productos aislables, tales como dímeros o trímeros,<sup>60</sup> o bien, como en nuestro caso, a productos de polimerización no identificables.

Por todo ello fue necesaria la purificación cromatográfica del producto obtenido en la anterior hidrólisis, aislándose con un 40% de rendimiento la 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-piperidona (21) como un aceite que oscurecía rápidamente en contacto con el aire. Esta rápida oxidación parcial, ya descrita en otras 3-piperidonas,<sup>61</sup> imposibilitó la obtención de un análisis elemental correcto para este compuesto, tanto en forma de base libre como de picrato u oxalato. A pesar de ello, la estructura de 3-piperidona 21 se determinó de manera inequívoca en base a sus datos espectroscópicos. Así, su espectro de infrarrojo confirma la presencia de un carbonilo cetónico por su banda de absorción a  $1720\text{ cm}^{-1}$ ; por otro lado, las señales más características de su espectro de resonancia magnética nuclear son un singulete a  $\delta 2,12$  correspondiente al grupo N-metilo, un doblete a  $\delta 6,35$  asignable al protón de la posición 3 del indol y dos multipletes centrados alrededor de  $\delta 7,0$  y  $7,5$  debidos a los restantes protones de dicho heterociclo. Los protones del metileno interanular aparecen como un par de dobles dobletes, a  $\delta 3,93$  y  $4,57$ , debidos a los acoplamientos geminal (15 Hz) y vecinal (7,5 y 5,5 Hz), ya que son magnéticamente no equivalentes al estar contiguos a un centro quiral.

A pesar del éxito obtenido en la hidrólisis del éter de enol 20, resultaron infructuosos los diversos ensayos efectuados a fin de lograr la hidrólisis de los éteres de enol 19a y 19b con ciclación simultánea al sistema tetracíclico 22. Así, el tratamiento de las 2-cianotetrahidropiridinas 19a y 19b con ácidos clorhídrico, sulfúrico o acético, a distintas temperaturas, concentraciones y tiempos de reacción, únicamente condujo a mezclas complejas de reacción constituídas básicamente por productos de

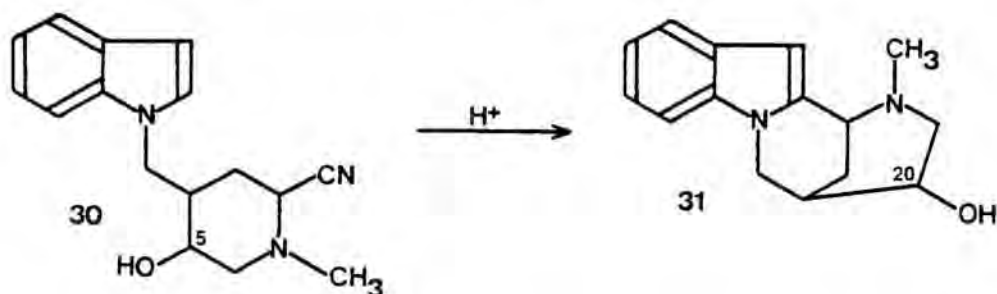


polimerización. Este resultado puede atribuirse a que la hidrólisis del éter de enol ocurre más lentamente que la formación de la sal de iminio a partir de la agrupación de  $\alpha$ -aminonitrilo. En esta situación, la ciclación sobre la posición 2 del indol se halla totalmente desfavorecida ya que conduciría a un sistema con un doble enlace situado en cabeza de puente. En consecuencia, la sal de iminio ataca intermolecularmente al núcleo indólico produciendo la polimerización.

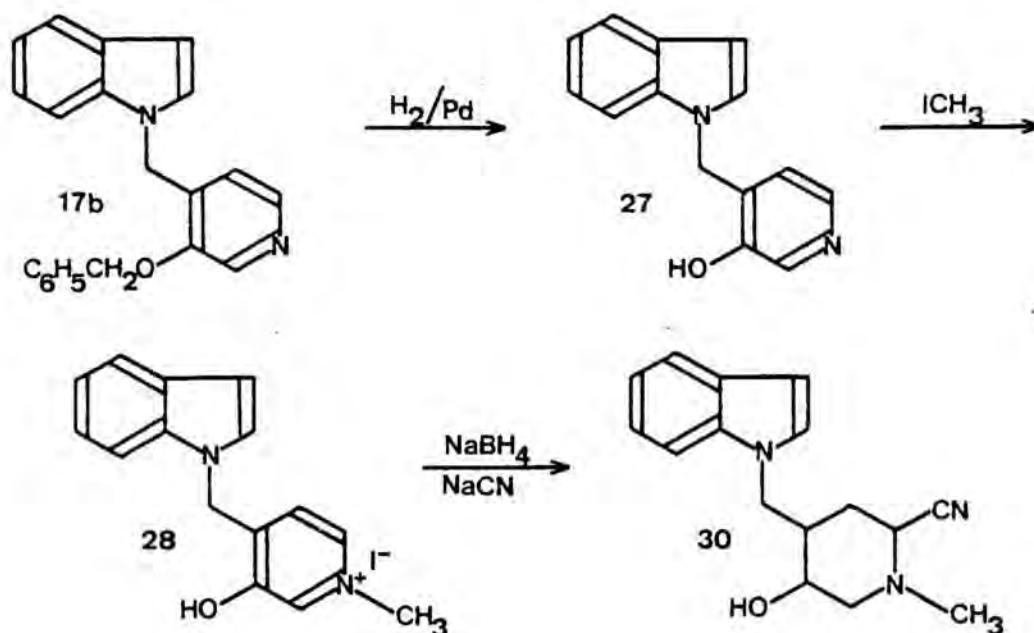
### 2.3. SINTESIS DEL ESQUELETO FUNDAMENTAL DE LA VINOXINA FUNCIONALIZADO EN EL CARBONO 20

Para la preparación de análogos estructurales de la vinoxina funcionalizados en el carbono 20 aprovechando la reactividad de los  $\alpha$ -aminonitrilos en la etapa de ciclación, resultó indispensable desarrollar una vía de síntesis que permitiera la funcionalización del carbono 5 del anillo de 2-cianopiperidina pero que no implicara la presencia de un doble enlace entre los carbonos 4 y 5.

Con este fin, decidimos ensayar la ciclación en medio ácido de la 2-cianopiperidina 30, que carece del doble enlace tetrahidropiridínico y, al mismo tiempo, se halla sustituida en la posición 5 del anillo por un grupo hidroxilo. Este compuesto puede considerarse como un precursor potencial del alcohol 31, esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina funcionalizado en el carbono 20 para la introducción posterior del sustituyente etilideno presente en el producto natural.



El 2-cianopiperidinol 30 resultó asequible por cianación reductora de la sal de piridinio 28, que se preparó según el procedimiento usual, es decir, por cuaternización con yoduro de metilo del 1-(3-hidroxi-4-piridilmetil)indol (27) resultante de la hidrogenólisis del 1-(3-benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b), cuya obtención hemos descrito en el apartado anterior.

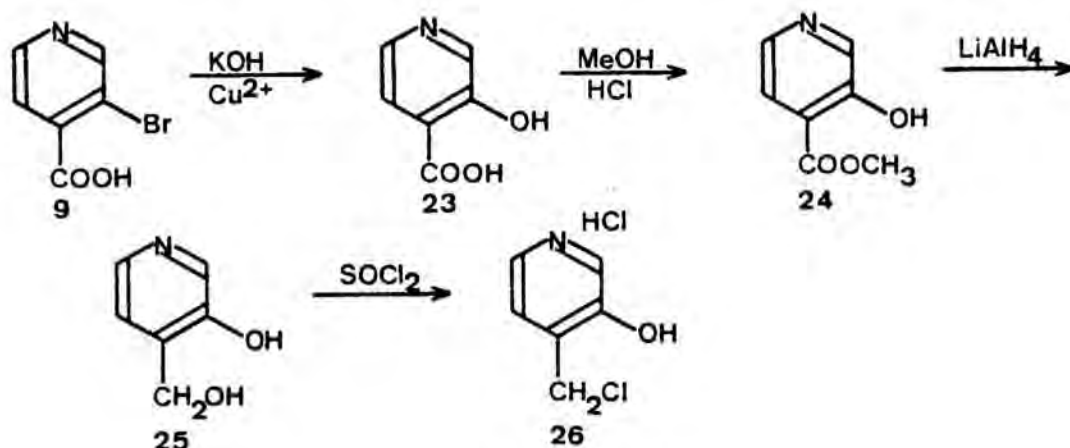


### 2.3.1. Obtención del 1-(3-hidroxi-4-piridilmetil)indol (27).

El piridilmetilindol 27 es el producto de partida necesario para el desarrollo de la secuencia sintética propuesta ya que posee el esqueleto carbonado adecuado para la síntesis del cianopiperidinol 30. Para su preparación escogimos inicialmente un procedimiento análogo al utilizado en la síntesis de los piridilmetilindoles 2 y 17, basado en la condensación de la sal potásica del indol con una clorometilpiridina adecuada en el seno de dimetilsulfóxido.

El hidrocioruro de la 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26), producto no descrito en la bibliografía y necesario para efectuar la condensación con el indol, se obtuvo por tratamiento con cloruro de tionilo del correspondiente piridilmetanol 25, asequible a su vez a través de una secuencia de reacciones que parte del ácido 3-bromo-4-piridinacarboxílico (9).<sup>47,49,54</sup>

Así, el tratamiento del bromoácido 9 con hidróxido potásico en presencia de sales cúpricas proporcionó con un 85% de rendimiento el ácido 3-hidroxi-4-piridinacarboxílico (23) que se identificó por su punto de fusión, concordante con el indicado por Dejardin y Lapiere.<sup>49</sup> Su esterificación<sup>47</sup> con una disolución metanólica de cloruro de hidrógeno rindió con un 60% de rendi-



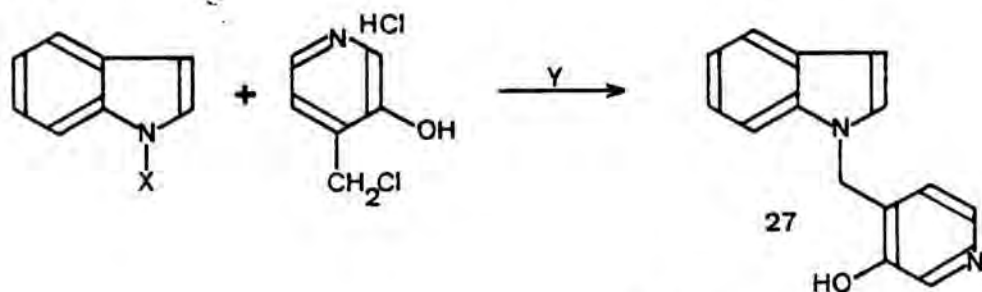
miento el 3-hidroxi-4-piridinacarboxilato de metilo (24). Su espectro de resonancia magnética nuclear muestra, como señales más características, dos singuletes a  $\delta 3,9$  y  $10,1$  debidos a los grupos O-metilo e hidroxilo, respectivamente, y las señales correspondientes al núcleo piridínico 3,4-disustituído.

La reducción del ester 24 con un exceso de hidruro de aluminio y litio según el procedimiento desarrollado por Heinert y Martell,<sup>54</sup> condujo al piridilmetanol 25, áltamente soluble en agua, que se aisló del medio de reacción en forma de hidrocloreuro con un rendimiento del 40%. La señal más significativa de su espectro de resonancia magnética nuclear es un singulete a  $\delta 4,6$  debido al grupo metileno contiguo al grupo hidroxilo.

Finalmente, el tratamiento del alcohol 25 con cloruro de tionilo rindió con elevados rendimientos (93%) el hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26) que se identificó por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental. En su espectro de resonancia magnética nuclear destaca un singulete a  $\delta 4,8$ , asignable al grupo metileno contiguo al átomo de cloro, de nuevo desplazado  $0,2$  ppm a campos más bajos que el correspondiente al alcohol de partida 25.

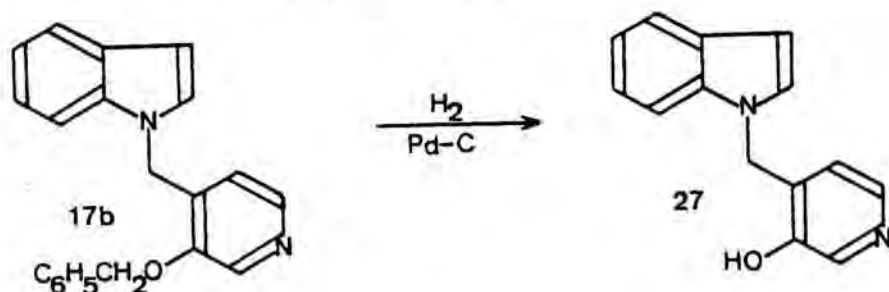
Al contrario de lo que sucedía con las clorometilpiridinas 16, los intentos de N-alquilación del núcleo indólico con el hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26) utilizando hidróxido potásico como base y dimetilsulfóxido como disolvente<sup>37</sup> resultaron infructuosos. Tampoco se obtuvo ningún resultado satisfactorio cuando se utilizó como base el anión del dimetilsulfóxido generado in situ por la acción del hidruro sódico so-

bre este disolvente de acuerdo con el procedimiento descrito por Corey.<sup>62</sup> Sólo al trabajar con hidruro sódico como base y tetrahidrofurano como disolvente,<sup>36a</sup> se aisló el piridilmetilindol 27, aunque con rendimientos inferiores al 5%, detectándose asimismo el producto procedente de la C-alquilación del núcleo indólico



X=K , Y=DMSO (ref. 37) R=0%  
 X=Na , Y=DMSO (ref. 62) R=0%  
 X=Na , Y= THF (ref. 36a) R≤5%

El bajo rendimiento de la anterior condensación nos obligó a desarrollar un procedimiento alternativo para la preparación del piridilmetilindol 27 basado en la desbencilación del 1-(3-benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b) mediante hidrogenolisis<sup>63</sup> en presencia de paladio sobre carbón como catalizador. De esta manera, se obtuvo el compuesto deseado 27 con un rendimiento del 97% y un elevado grado de pureza.

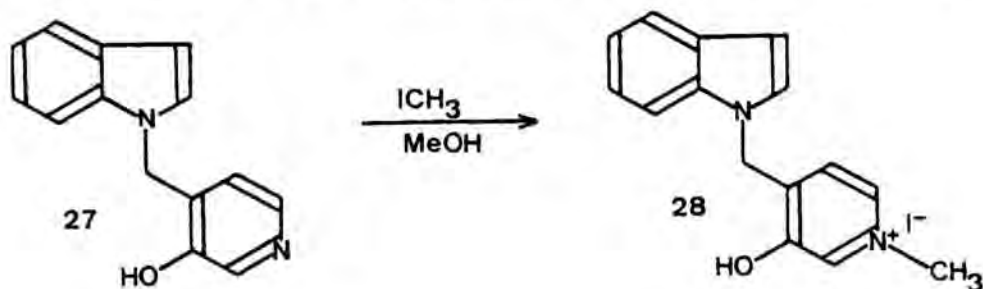


Los datos espectroscópicos y el análisis elemental fueron concordantes con la estructura propuesta. Así, en su espectro infrarrojo se observa una señal a  $1600\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al anillo piridínico, mientras que no aparecen señales asignables al enlace N-H del indol en la zona de  $3200\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ . Las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética

nuclear son un singulete a  $\delta 5,25$  debido al metileno interanular, un doblete a  $\delta 6,45$  correspondiente al protón de la posición 3 del núcleo indólico y las señales características del anillo piridínico.

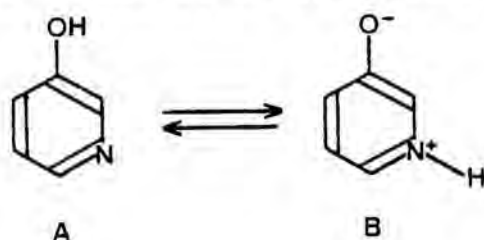
### 2.3.2. Cianación reductora de la sal de 3-hidroxipiridinio 28.

La sal de 3-hidroxipiridinio 28, requerida para la síntesis del cianopiperidinol 30, se preparó por cuaternización del piridilmetilindol 27 con un gran exceso de yoduro de metilo en el seno de metanol a la temperatura ambiente durante siete días.

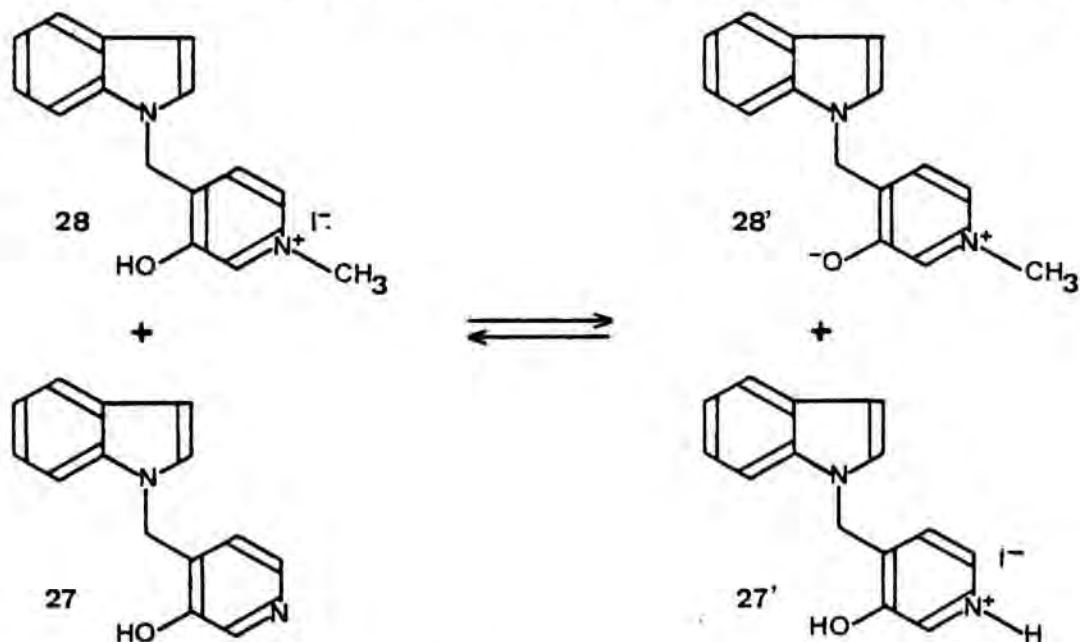


El yoduro de piridinio 28 se caracterizó por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su picrato. Así, en su espectro de resonancia magnética nuclear se observan dos singuletes a  $\delta 4,1$  y  $5,5$  debidos a los grupos N-metilo y al metileno interanular, respectivamente, mientras que la zona aromática es totalmente análoga a la correspondiente a las sales de piridinio 18.

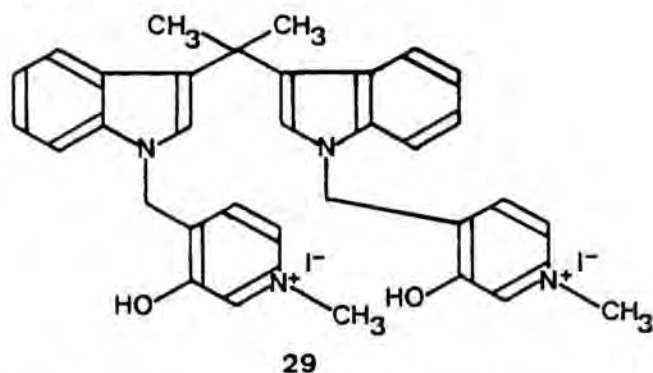
Sin embargo, es interesante destacar que la cuaternización procedió a menor velocidad que la habitual en estas reacciones, debido fundamentalmente a dos motivos. En primer lugar, es conocido<sup>64</sup> que las 3-hidroxipiridinas tales como 27 existen en disolución como la forma neutra A y como un ion dipolar (zwitterion o betaína) B estabilizado por resonancia; el equilibrio existente entre las dos formas se desplaza hacia A a medida que disminuye la constante dieléctrica del disolvente.



En segundo lugar, dado su carácter ácido, la sal de piridinio 28 una vez formada es capaz de protonar al piridilmetilindol 27 de partida, hallándose en equilibrio con su base conjugada (la betaína 28') y el ácido conjugado de 27 (el hidroyoduro 27').



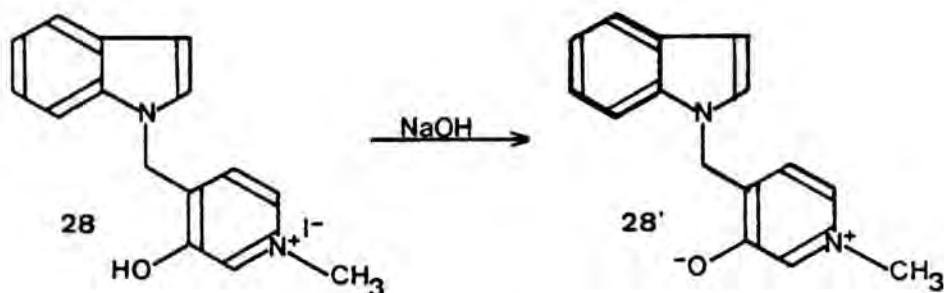
El carácter ácido de la sal de piridinio 28 se puso también de manifiesto al efectuar la cuaternización del piridilmetilindol 27 utilizando acetona como disolvente. Al operar en estas condiciones, se aisló la sal de piridinio dimérica 29. La interacción del núcleo indólico con cetonas en condiciones ácidas es un proceso bien conocido.<sup>65</sup>



El dímero 29 se identificó por su espectro de resonancia magnética nuclear, coincidente con el de la sal de piridinio 28 a excepción de un singulete a  $\delta 1,8$  debido a los grupos metilo y de la ausencia de la señal característica del protón 3 del

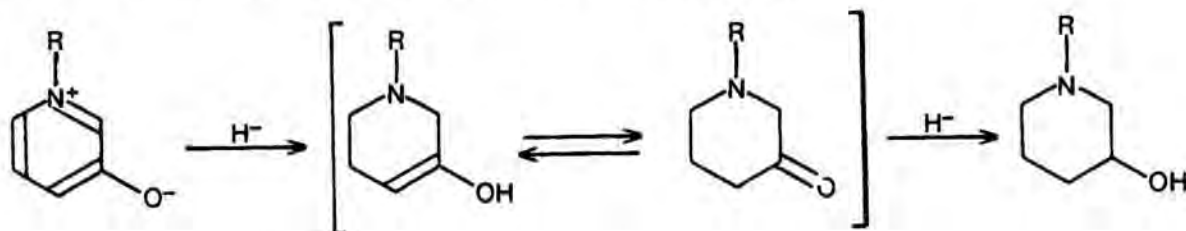
indol, y por el análisis elemental de su dipicrato.

Por otro lado, el tratamiento de la sal de piridinio 28 con hidróxido sódico condujo a la betaína 28', cuyo picrato resultó idéntico al obtenido a partir de la propia sal de piridinio 28. El espectro de resonancia magnética nuclear de la betaína 28' consta de las mismas señales que el compuesto de partida, aunque desplazadas a campos más altos; así, los singletes debidos a los grupos N-metilo y metileno interanular aparecen a  $\delta$ 3,6 y 5,2, respectivamente, 0,5 y 0,3 ppm más apantallados que los correspondientes a la sal de piridinio 28.

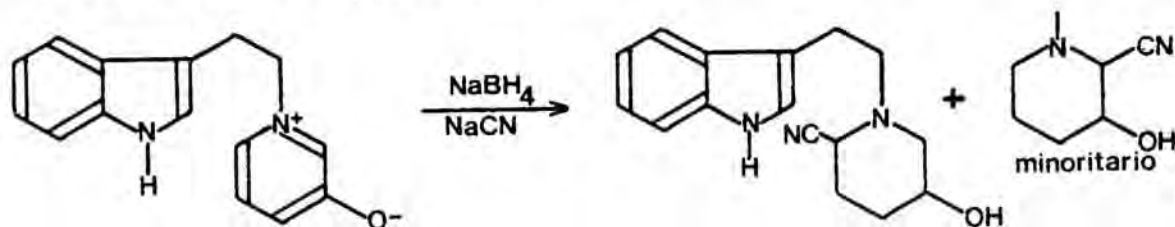


A pesar de que la reducción de sales de piridinio es un proceso bien conocido,<sup>38</sup> la reducción de sales de 3-hidroxipiridinio o de sus betaínas correspondientes ha merecido comparativamente una escasa atención.<sup>66,67</sup>

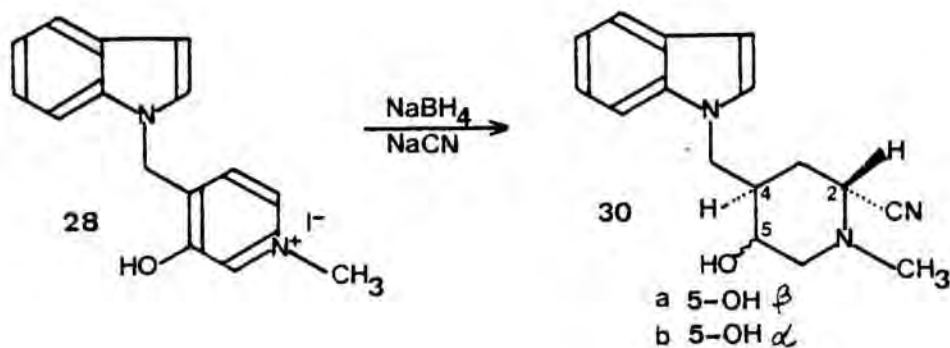
En este contexto, sólo recientemente se ha estudiado<sup>31b</sup> la reducción de 1-aryl- y 1-alkil-3-oxidopiridinos con hidruros metálicos complejos con el fin de disponer de sintones adecuados para la síntesis de alcaloides. Así, se ha descrito<sup>31b</sup> la reducción de estos compuestos con borohidruro sódico para dar los correspondientes hexahidroderivados a través de un mecanismo análogo al de la reducción de sales de piridinio a tetrahidropiridinas; en este caso, el enol intermedio es atacado nuevamente por un ion hidruro a través de su tautómero cetónico para dar el 3-piperidinol correspondiente.



Análogamente,<sup>31b</sup> la reducción de 1-[2-(3-indolil)etil]-3-oxidopiridinio con borohidruro sódico en presencia de iones cianuro conduce mayoritariamente al correspondiente 2-ciano-5-piperidinol, acompañado de una pequeña proporción de su regioisómero, 2-ciano-3-piperidinol.



En nuestro caso, la exposición prolongada (siete días) del yoduro de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (28) a una mezcla de borohidruro sódico y cianuro sódico en un sistema de agua-éter-metanol condujo, con un 19% de rendimiento, a una mezcla estereoisomérica de los cianopiperidinoles 30.



En ninguno de los ensayos realizados se detectó la formación de la estructura regioisomérica C. La formación de los cianoalcoholes 30 puede racionalizarse considerando el ataque del ion hidruro sobre la posición 2 del anillo piridínico seguido de protonación sobre la posición central no sustituida de la dienamina intermedia; la reducción del correspondiente tautómero cetónico y el ataque final de un ion cianuro sobre el doble enlace carbono-nitrógeno da lugar al 2-cianopiperidinol 30.



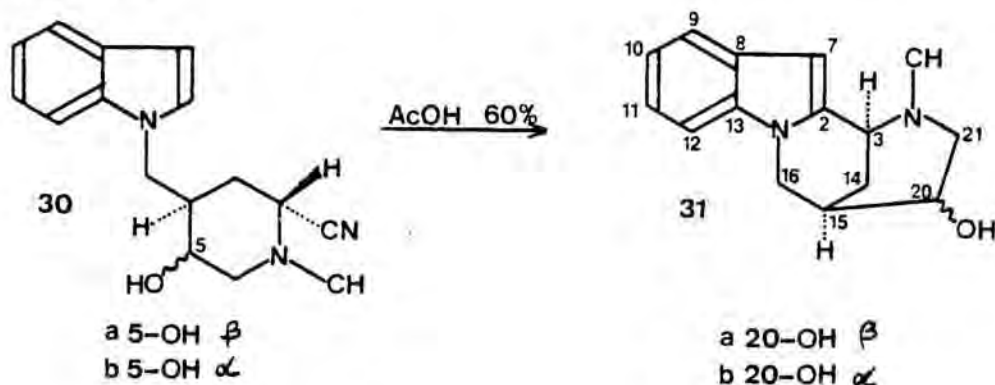
para el protón metínico del carbono 2 que aparece, en ambos casos, como un doble doblete de  $J=3$  y  $4$  Hz, indicando claramente la disposición ecuatorial de este protón y, como consecuencia, la orientación axial del grupo ciano.

Finalmente, la configuración relativa del carbono 4, idéntica para ambos isómeros 30a y 30b, se determinó en base a la multiplicidad observada para la señal correspondiente al hidrógeno axial del carbono 3, compatible con la disposición ecuatorial esperada para el sustituyente 4-indolilmetilo.

### 2.3.3. Síntesis de los hidroxidiazocinoindoles 31.

De acuerdo con los objetivos planteados en la parte introductoria del presente apartado, la última etapa de la secuencia sintética propuesta consistió en la ciclación en medio ácido de las 2-cianopiperidinas 30.

Así, la calefacción de una disolución de los cianopiperidinoles 30a ó 30b en ácido acético acuoso proporcionó los alcoholes tetracíclicos 31a ó 31b\* con rendimientos del 81 y 51%, respectivamente.



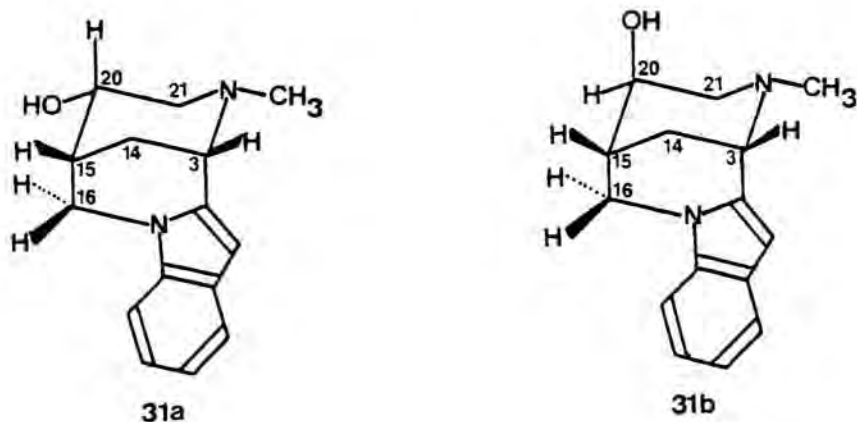
Ambos compuestos se caracterizaron por sus datos espectroscópicos como dos epímeros en el carbono 20, lo que confirmó la anterior asignación estereoquímica de los productos de partida 30a y 30b.

Sus espectros de infrarrojo presentan una banda de absorción

\* Nomenclatura sistemática: 3-hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol

entre 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$  característica de la función alcohol, mientras que las señales más significativas de sus espectros de resonancia magnética nuclear son un singulete a  $\delta 2,3$  debido al grupo N-metilo, un triplete a  $\delta 3,9$  debido al protón del carbono 3 unido a la cabeza de puente contigua al átomo de nitrógeno y un singulete a  $\delta 6,3$  correspondiente al protón de la posición 3 del núcleo indólico (posición 7). La multiplicidad de esta última señal establece claramente que se trata de dos productos de ciclación.

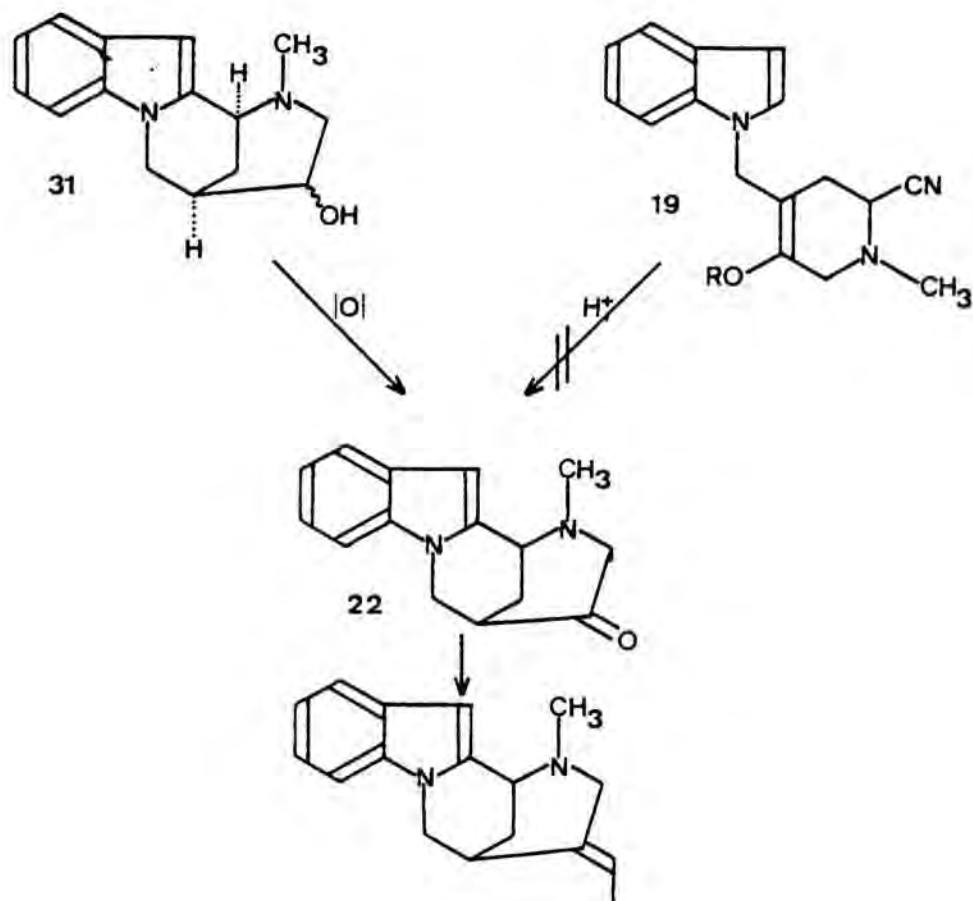
La configuración relativa del carbono 20, que implica una disposición ecuatorial para el grupo hidroxilo en el isómero 31a y axial para el mismo grupo en el isómero 31b, se confirmó a partir del análisis de los datos de resonancia magnética nuclear de 200 MHz.



En ambos isómeros los dos protones del metileno interanular del carbono 16 se manifiestan como magnéticamente no equivalentes al estar contiguos a un centro quiral y aparecen como un doblete y un doble doblete debidos a los acoplamientos geminal (12 Hz) y vecinal (0 y 6. Hz, respectivamente). No obstante, la presencia del grupo hidroxilo en disposición ecuatorial en el isómero 31a provoca entornos distintos para los dos protones del carbono 16, determinando una diferencia en los valores de desplazamiento químico de los mismos mayor que la observada en el isómero 31b.

Con la preparación de los hidroxidiazocinoindoles 31 se dispone de un análogo tetracíclico de la vinoxina adecuadamente

funcionalizado en el carbono 20 para la posterior introducción del grupo etilideno presente en el producto natural. Así, la oxidación de la función alcohol de 31 conduciría a la cetona 22, idéntica a la que se pretendía obtener por ciclación directa de las 2-cianotetrahidropiridinas 19, sobre la que podría integrarse el sustituyente etilideno mediante una reacción de Wittig con el iluro adecuado.

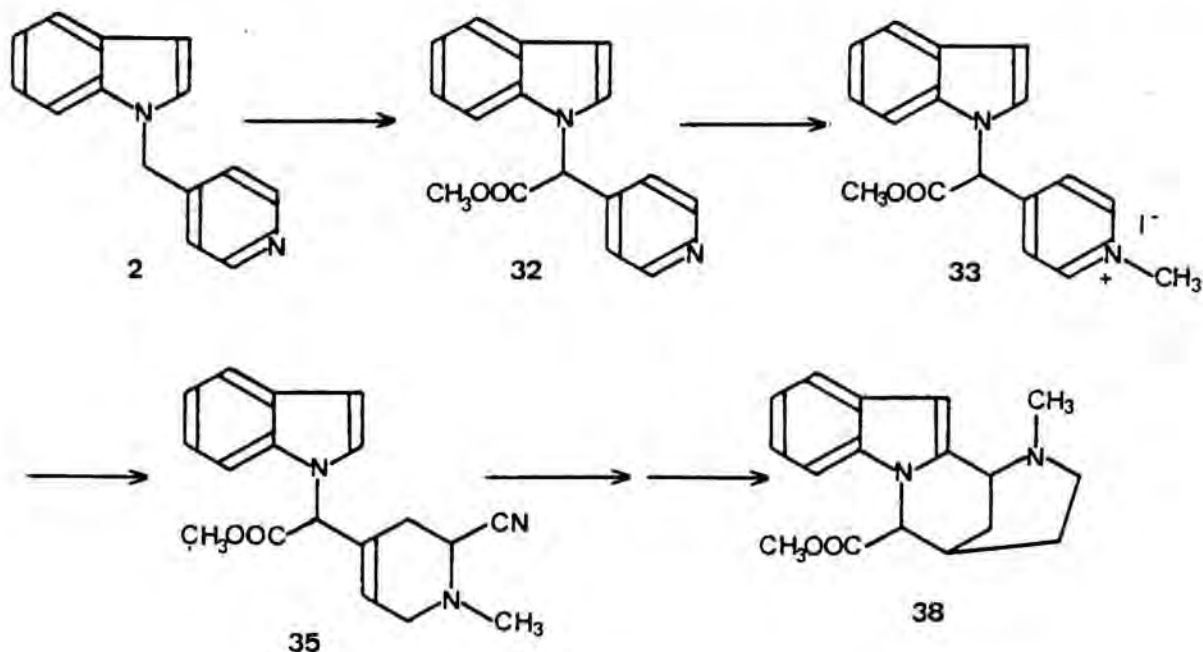


## 2.4. INTRODUCCION DEL GRUPO METOXCARBONILO. LIMITACIONES DE LA ESTRATEGIA SINTETICA BASADA EN LA REACTIVIDAD DE LAS 2-CIANOTETRAHIDROPIRIDINAS.

Una vez establecido un método de síntesis válido para la preparación de análogos estructurales de la vinoxina basado en la reactividad de las 2-cianopiperidinas que permite la funcionalización necesaria para la elaboración posterior del sustituyente etilideno, era preciso extender el procedimiento de manera que hiciera posible la integración, en algún estadio de la síntesis, del grupo metoxycarbonilo presente en el carbono 16 del producto natural.

En este contexto, decidimos ensayar la cianación reductora de la sal de piridinio 33, adecuadamente sustituida por un grupo metoxycarbonilo en el metileno interanular, con el fin de disponer de la 2-cianotetrahidropiridina 35. Este compuesto, por hidrogenación catalítica del doble enlace carbono-carbono y posterior ciclación en medio ácido según el planteamiento experimentado con éxito en el apartado 2.1 sobre estructuras modelo más sencillas, habría de conducir al sistema tetracíclico 38.

Para cubrir este objetivo resultaba evidente que la introducción del grupo metoxycarbonilo debía efectuarse a partir del



piridilmetilindol 2 aprovechando la acidez de los protones del metileno unido a la posición 4 del anillo piridínico, tal como se esquematiza en la página anterior.

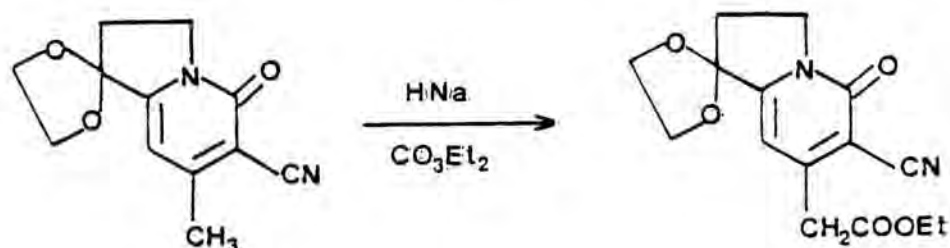
#### 2.4.1. Metoxicarbonilación del 1-(4-piridilmetil)indol (2).

Es conocida la capacidad de los protones pertenecientes a grupos alquilo directamente unidos a las posiciones 2 ó 4 de un anillo de piridina de ser abstraídos por bases fuertes como amidos, <sup>68</sup> hidruros de sodio o potasio <sup>69</sup> y alquil-líticos. <sup>70</sup> Los aniones así generados pueden reaccionar con diversos electrófilos dando lugar a compuestos de gran utilidad como intermedios en la síntesis de productos naturales.

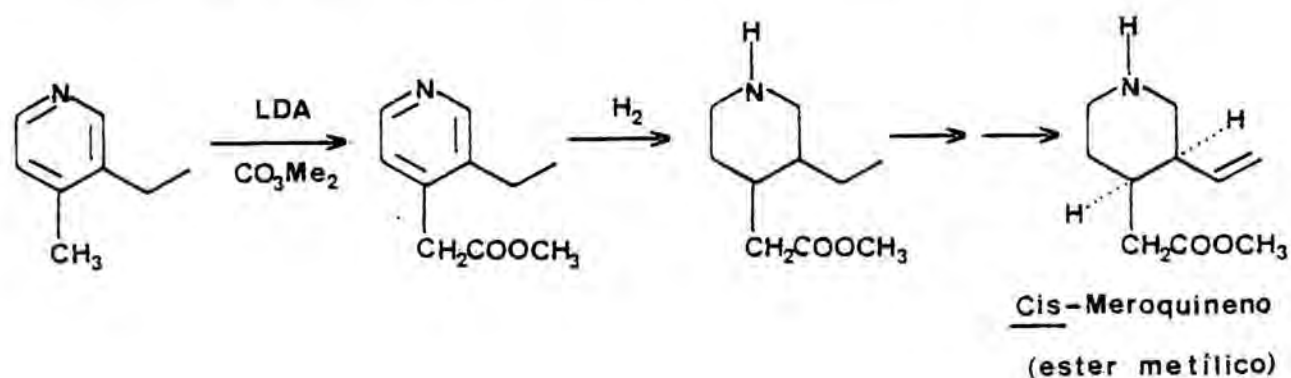
Así, por interacción del derivado lítico de la 2- ó 4-picolina con cloroformiato de etilo, carbonato de dietilo, o bien con dióxido de carbono seguido de esterificación, se han preparado los ésteres de los ácidos 2- ó 4-piridinacéticos. <sup>71</sup>



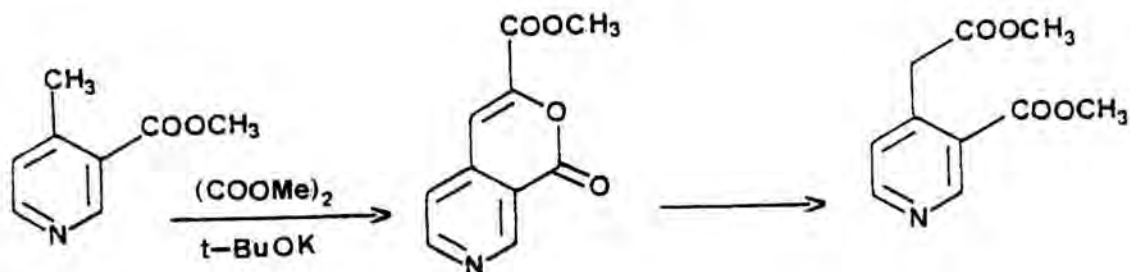
Esta propiedad se ha aprovechado en una síntesis reciente del alcaloide camptotecina, <sup>72</sup> en la que la cadena de acetato de etilo necesaria para la construcción posterior del anillo E del alcaloide se elabora a partir de una 4-metil-2-piridona, por reacción con hidruro sódico y carbonato de dietilo.



Por otro lado, a partir de una 4-metilpiridina adecuadamente sustituida se ha preparado el cis-meroquineno<sup>73</sup> (ácido 3-vinil-4-piridinacético), producto de partida para la síntesis de alcaloides de los tipos Cinchona<sup>74</sup> y heteroyohimbina.<sup>75</sup> La introducción del grupo metoxicarbonilo se efectúa por condensación entre la 3-etil-4-metilpiridina y el carbonato de dimetilo en presencia de diisopropilamido de litio (LDA) como base.



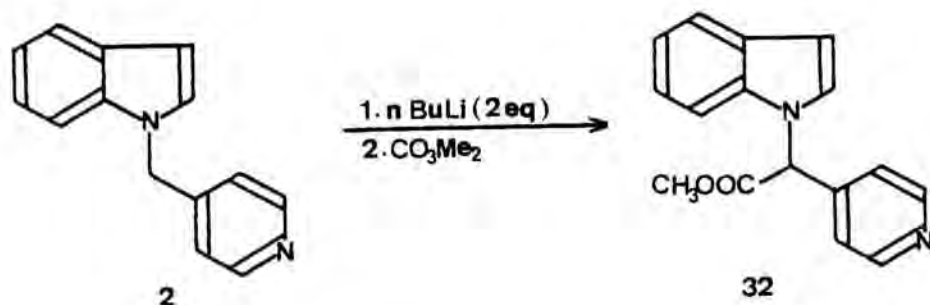
Una estrategia relacionada con la anterior se basa en el tratamiento del 4-metilnicotinato de metilo con derivados del ácido oxálico para dar una lactona que, por hidrólisis y descarboxilación en medio básico en presencia de peróxido de hidrógeno y posterior esterificación, se convierte en el 3-metoxicarbonil-4-piridinacetato de metilo. Este compuesto se ha utilizado con éxito en la síntesis de alcaloides indólicos y análogos estructurales de los mismos, como la 18,19-dihidroantirina<sup>76</sup> y la 19,20-dihidro-20-desformil-20-metoxicarbonilvallesiachotamina.<sup>77</sup>



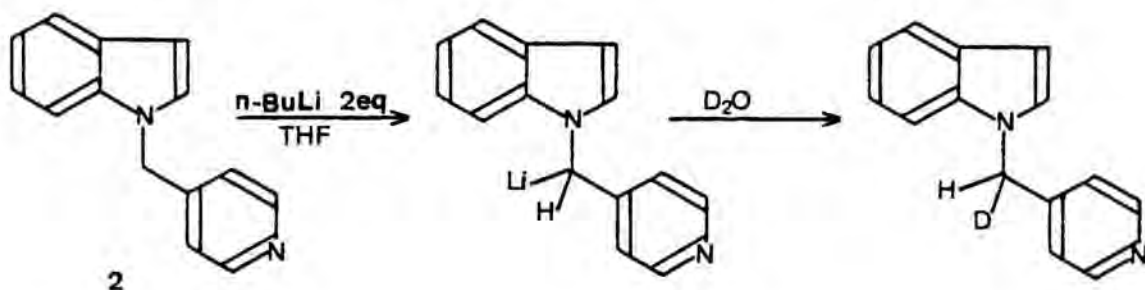
En nuestro caso, de acuerdo con el planteamiento anterior, la introducción del grupo metoxicarbonilo sobre el 1-(4-piridilmetil)indol (2) se realizó aprovechando la acidez de los proto-

nes del metileno interanular del sistema. No obstante, al contrario de lo descrito para otras 4-alkilpiridinas, bases como el hidruro sódico, hidruro potásico o el diisopropilamido de litio resultaron insuficientes para conseguir una formación satisfactoria del anión. La menor acidez del piridilmetilindol 2 puede interpretarse atendiendo a un posible efecto desestabilizador de la carga negativa por parte del nitrógeno indólico.

La utilización del n-butil-litio como base y del carbonato de dimetilo como agente acilante resultó asimismo poco satisfactoria debido a los bajos rendimientos obtenidos siempre inferiores al 50%.

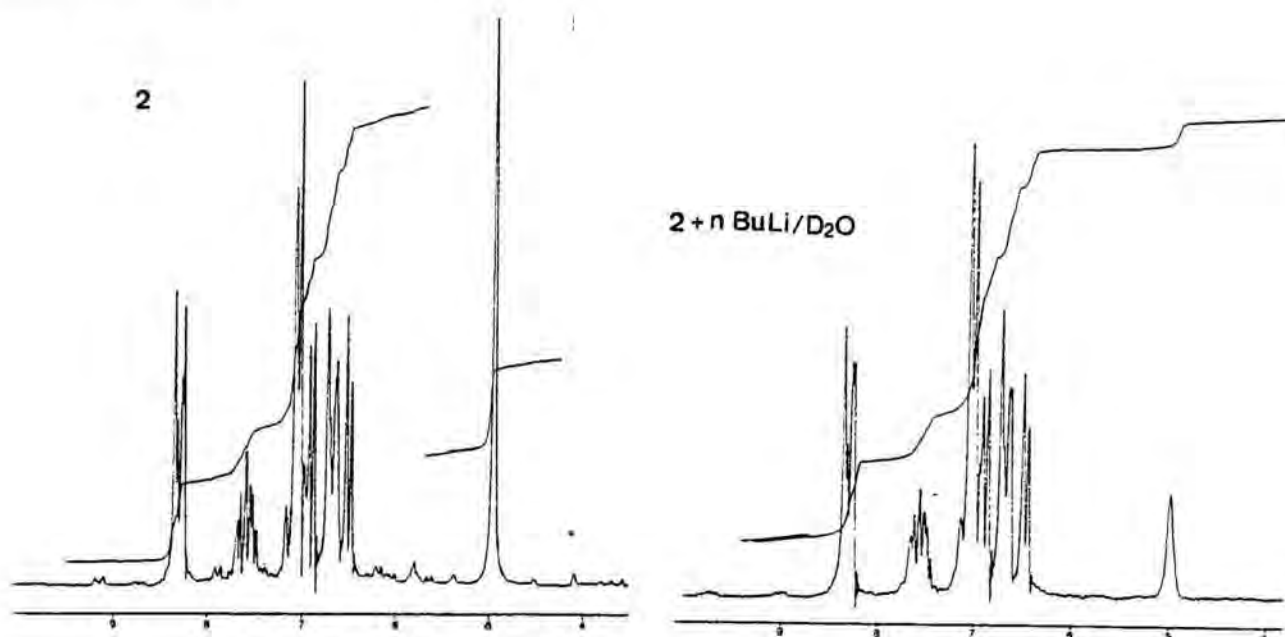


Con el fin de discernir dónde residía la dificultad de la reacción al operar en estas condiciones, decidimos determinar la extensión de la litiación<sup>78</sup> en el metileno interanular tratando una disolución del piridilmetilindol 2 en tetrahidrofurano con dos equivalentes de n-butil-litio a la temperatura de  $-30^\circ\text{C}$  y añadiendo a continuación agua deuterada.

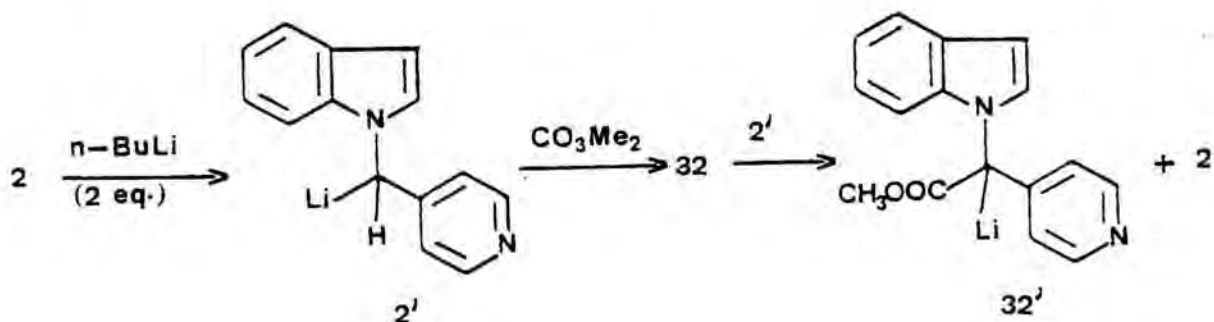


El espectro de resonancia magnética nuclear del crudo de reacción obtenido se comparó con el correspondiente al piridil-

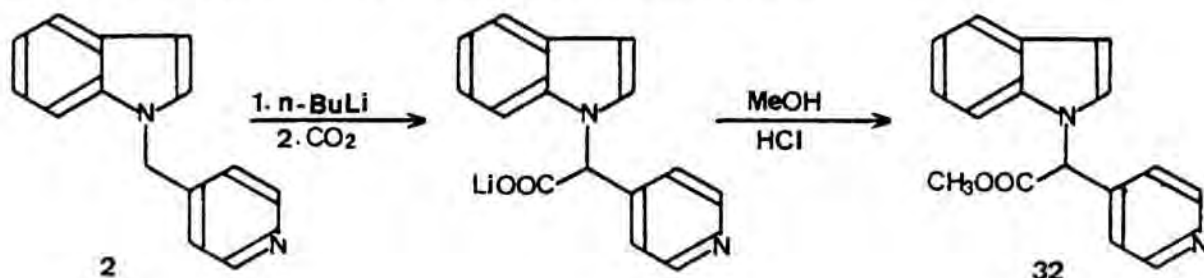
metilindol 2, analizando la integración de la señal a  $\delta 4,9$  debida a los dos protones del metileno interanular. Tal como puede observarse, la incorporación de deuterio en esta posición fue superior al 50% lo que indicaba que la extensión de la litiación era del 100%.



Este resultado ponía de manifiesto que el *n*-butil-litio conseguía la completa formación del carbanión disustituído 2'. El hecho de que la acilación procediera siempre con rendimientos inferiores al 50%, tal como ya se había observado en casos similares al utilizar bases fuertes altamente nucleófilas,<sup>79</sup> se interpretó considerando que el producto acilado 32 actuaba como ácido frente al carbanión original 2' para dar su ácido conjugado 2 (producto de partida) y un nuevo carbanión estabilizado 32'.

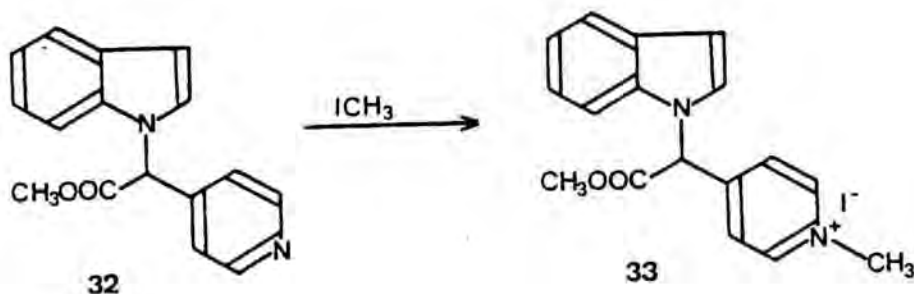


No obstante, el  $\alpha$ -(4-piridil)-1-indolacetato de metilo (32) se obtuvo con un rendimiento del 72% por carboxilación del piridilmetilindol 2 con *n*-butil-litio y dióxido de carbono seguida de esterificación del aminoácido resultante.



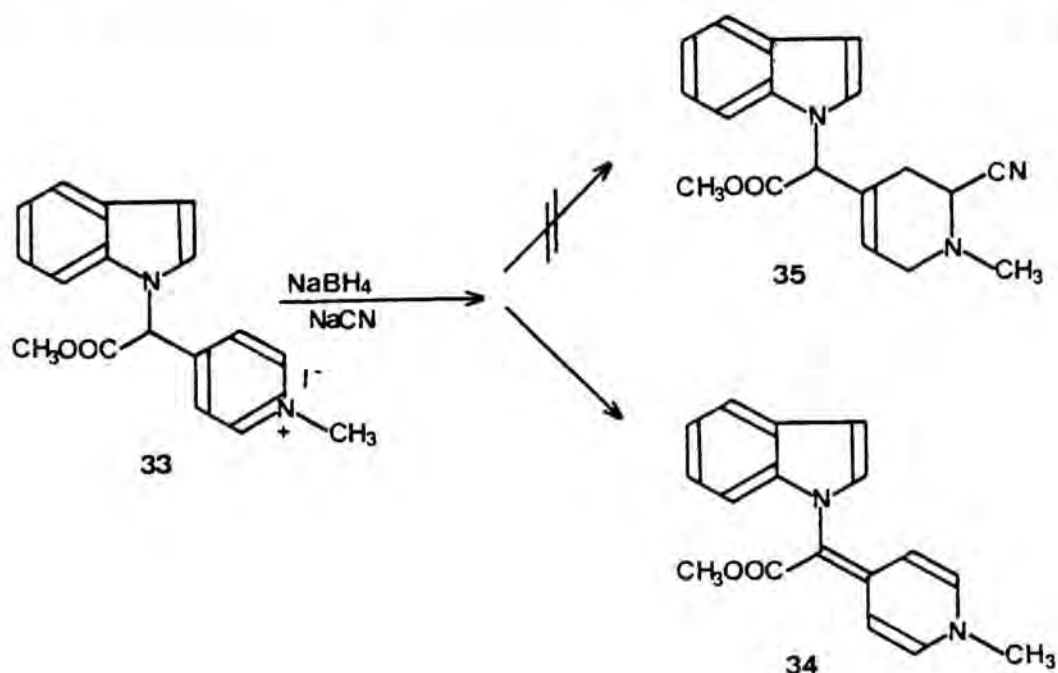
El compuesto obtenido fue áltamente inestable ya que en contacto con el aire oscurecía rápidamente, lo que imposibilitó la obtención de un análisis elemental correcto. No obstante, su estructura se determinó de manera inequívoca en base a sus datos espectroscópicos. Así, su espectro infrarrojo confirma la presencia de un carbonilo de ester por su banda de absorción a  $1745\text{ cm}^{-1}$ ; por otro lado, las señales más características de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 3,75$  y  $6,15$  debidos a los protones del grupo O-metilo y del grupo metino interanular, respectivamente.

Siguiendo el esquema sintético propuesto, la cuaternización del piridilester 32 con yoduro de metilo en el seno de acetona-benceno proporcionó la sal de piridinio 33 como un sólido amorfo áltamente inestable e higroscópico que tampoco pudo caracterizarse por su análisis elemental, aunque si mediante su espectro de resonancia magnética nuclear, en el que se observan dos singuletes a  $\delta 4,3$  y  $3,8$  debidos a los grupos N- y O-metilo, y las señales en la zona aromática concordantes con la estructura propuesta.



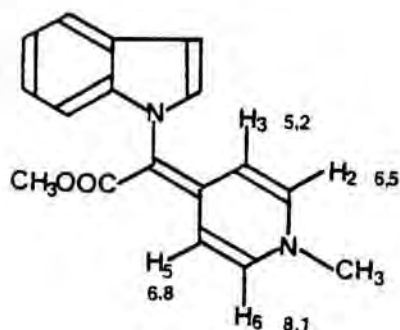
### 2.4.2. Intentos de cianación reductora de la sal de piridinio 33.

Contrariamente a nuestros deseos, la cianación reductora de la sal de piridinio 33 según las condiciones experimentales usuales para este tipo de reacciones no proporcionó la 2-cianotetrahidropiridina 35 esperada sino que, en su lugar, se aisló el vinílogo de uretano 34. El mismo compuesto se obtuvo al tratar la sal de piridinio 33 con borohidruro sódico en el seno de metanol.

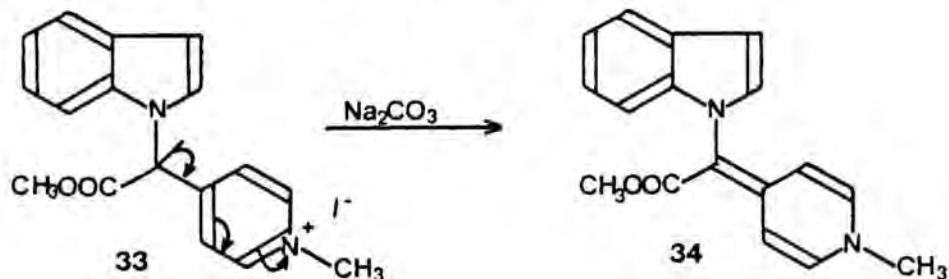


El  $\alpha$ -(1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34) se identificó mediante sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Su espectro infrarrojo presenta dos fuertes absorciones a  $1620$  y  $1660\text{ cm}^{-1}$  debidas a la vibración de tensión de los enlaces  $\text{C}=\text{C}$  y  $\text{C}=\text{O}$  del ester metílico, respectivamente, esta última a frecuencias bajas dada la conjugación a través de los dobles enlaces con el nitrógeno piridínico. Por otro lado, las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 3,3$  y  $3,4$  correspondientes a los grupos N- y O-metilo, respectivamente, y las señales del anillo piridínico de acuerdo con la estructura propuesta; así, los protones de las posiciones 6 y 3 aparecen como dos dobles dobles a  $\delta 8,1$  y  $5,2$ , este último apantallado respecto al pro-

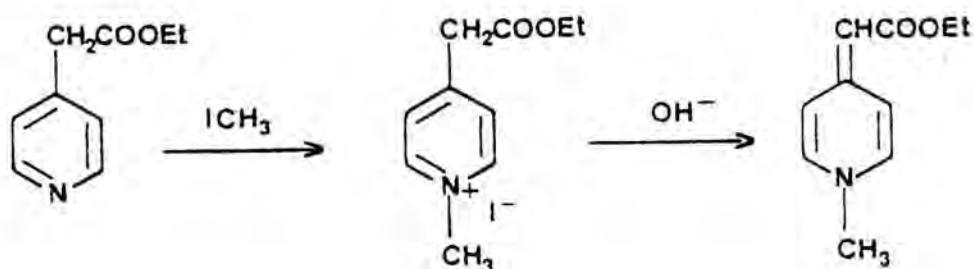
tón 5 debido al efecto anisotrópico del anillo indólico.



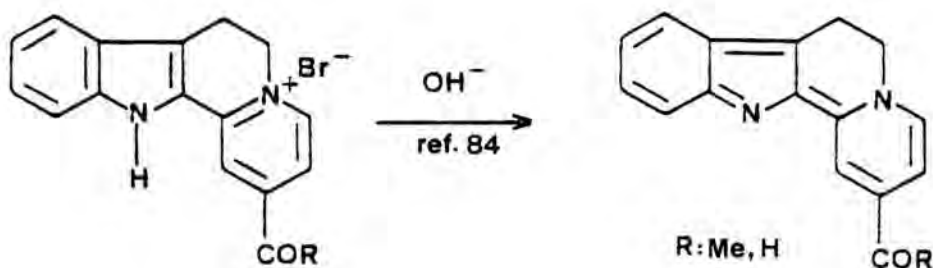
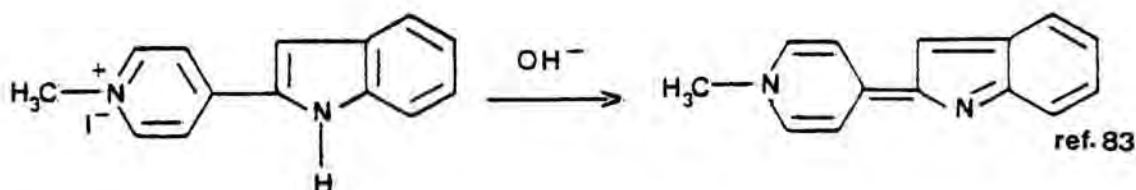
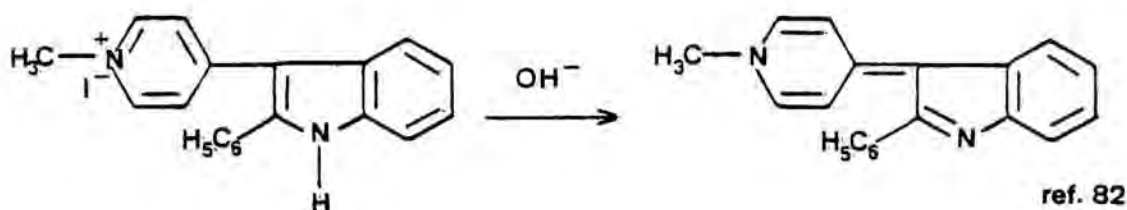
La formación de este compuesto a partir de la sal de piridinio 33 puede racionalizarse considerando la pérdida de un equivalente de ácido yodhídrico provocada por el medio básico de la reacción. Confirmando esta interpretación, el vinílogo de uretano 34 se obtuvo por tratamiento de la sal de piridinio 33 con una disolución acuosa de carbonato sódico.



La tendencia de la sal de piridinio 33 para dar un 1,4-dihidro-4-piridiliden derivado en medio básico es un fenómeno conocido en la química de ciertas sales de piridinio.<sup>80</sup> Así, se ha descrito<sup>81</sup> la formación de vinílogos de uretano por basificación de las sales de piridinio procedentes de la alquilación con yoduro de metilo de los ésteres de los ácidos 2- y 4-piridinacéticos.

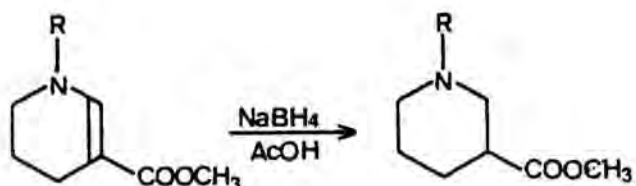


Esta transformación implica, al igual que en nuestro caso, la pérdida de un protón relativamente ácido en  $\alpha$  simultáneamente al núcleo piridínico y a un grupo ester. La formación de este tipo de compuestos, denominados en la literatura "anhydro bases", se ha observado también a partir de sales de piridinio procedentes de sistemas de 3-(4-piridil)indol,<sup>82</sup> 2-(4-piridil)indol<sup>83</sup> y 2-(2-piridil)indol,<sup>84</sup> en las que el protón abstraído pertenece al nitrógeno indólico.

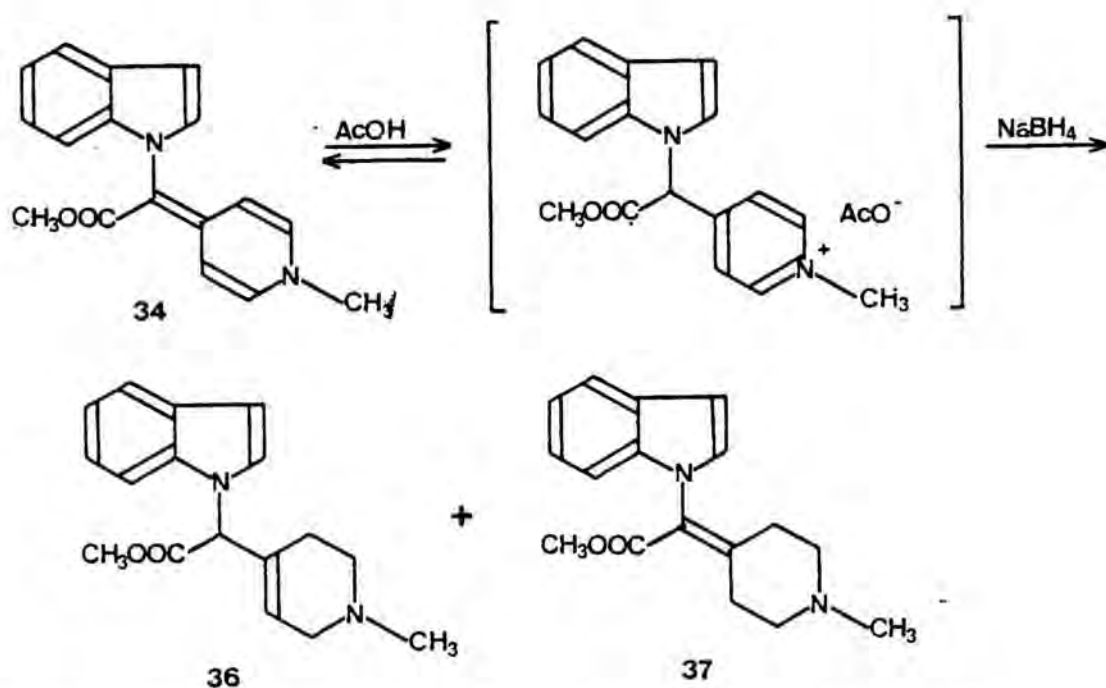


El anterior resultado puso de manifiesto la necesidad de establecer un método adecuado para la reducción de la anterior sal de piridinio como paso previo a los ensayos de cianación reductora.

En contextos diversos se ha descrito que las enaminas conjugadas con cetonas<sup>85</sup> (vinílogos de amida) o con ésteres<sup>86</sup> (vinílogos de uretano) son resistentes a la reducción con borohidruro sódico en el seno de metanol, precisando de una fuente de protones tal como el ácido acético para que la reacción tenga lugar.



Dado que en nuestro caso era preciso efectuar la reducción en medio ácido a fin de que la especie reaccionante fuera la sal de piridinio 33 en lugar de su base conjugada, el vinílogo de uretano 34, decidimos ensayar la reducción con borohidruro sódico en el seno de ácido acético. En estas condiciones se obtuvo el  $\alpha$ -(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (36) con un 20% de rendimiento, su isómero con el doble enlace exocíclico 37 como producto minoritario y una gran proporción de productos de reducción no identificables, probablemente procedentes de la reducción del anillo indólico<sup>87</sup> en las condiciones ácidas de la reacción.



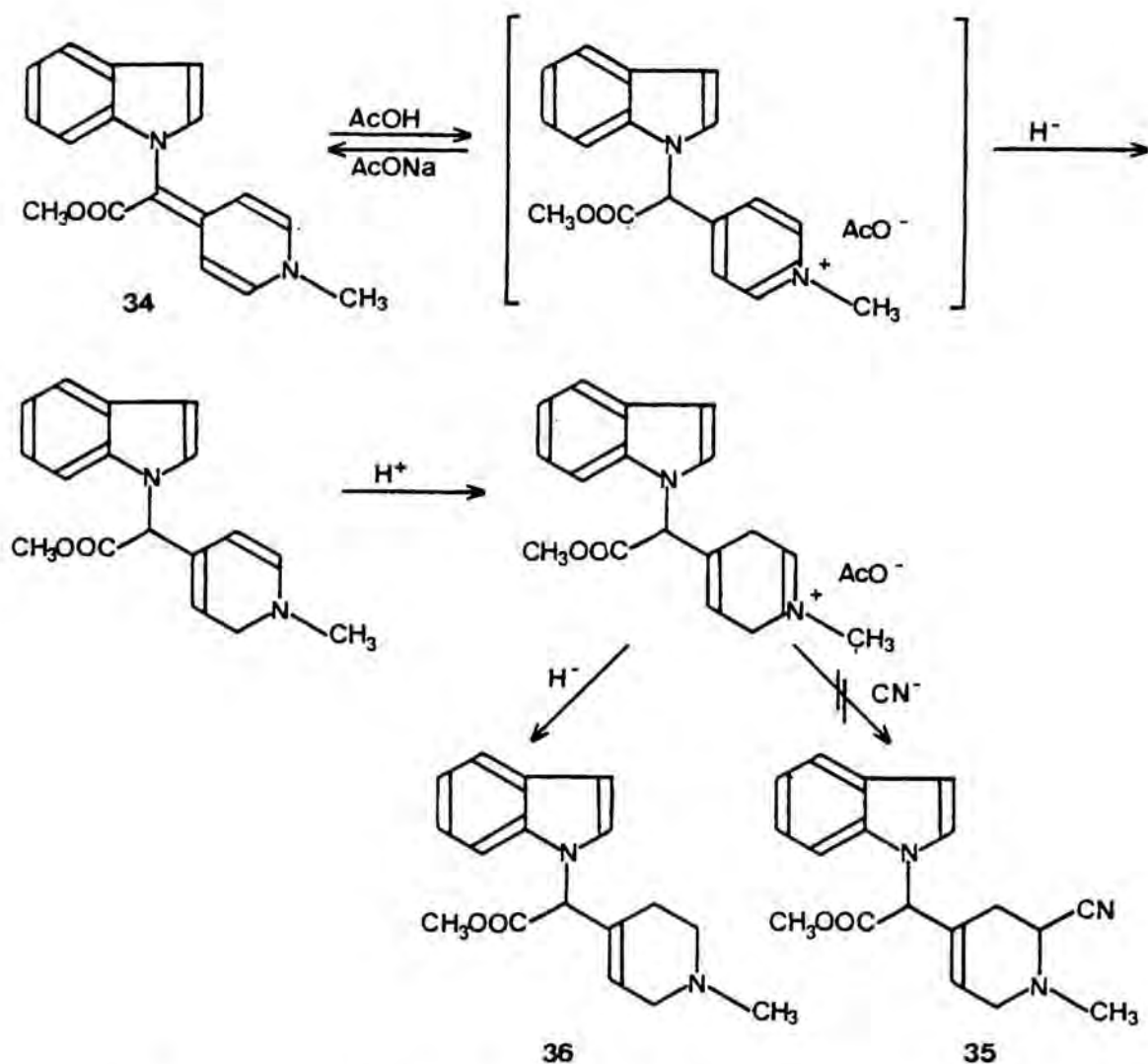
La tetrahidropiridina 36 se identificó por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su picrato. Su espectro infrarrojo presenta una banda de absorción a  $1745\text{ cm}^{-1}$  debida al carbonilo de ester y en su espectro de resonancia magnética nuclear destacan tres singuletes a  $\delta 2,3$ ,  $3,6$  y  $5,4$ , correspondientes a los grupos N-metilo, O-metilo y al metino interanular, res-

pectivamente, y una señal ancha a  $\delta 5,65$  asignable al protón vinílico del anillo de tetrahidropiridina.

Por su parte, el espectro infrarrojo de 37 presenta una banda de absorción a  $1710\text{ cm}^{-1}$  debida al grupo ester, a frecuencias inferiores dada la conjugación con el doble enlace exocíclico. Su espectro de resonancia magnética nuclear carece de las señales atribuibles a los protones metínicos o vinílicos, observándose los protones metilénicos del anillo de piperidina en la zona alifática del espectro en forma de cuatro tripletes.

Con el fin de obviar los inconvenientes derivados de la inestabilidad del borohidruro sódico en medio ácido, lo que implicaba la adición continuada de este reactivo al medio de reacción, decidimos ensayar la reducción del vinílogo de uretano 34 con cianoborohidruro sódico,<sup>88</sup> agente reductor más débil y selectivo que el borohidruro sódico, estable en medio ácido y capaz de reducir las sales de 4-alquilpiridinio a las correspondientes 1,2-3,6-tetrahidropiridinas.<sup>89</sup> No obstante, los resultados obtenidos no fueron satisfactorios ya que únicamente se obtuvieron mezclas complejas de reacción procedentes de nuevo de la reducción del anillo indólico.<sup>90</sup>

Una vez establecidas las condiciones experimentales idóneas para la reducción de la sal de piridinio 33 a un sistema de tetrahidropiridina, ensayamos la cianación reductora de aquella con borohidruro sódico y cianuro sódico en el seno de ácido acético, tamponado con acetato sódico para evitar la destrucción total del cianuro en el medio ácido de la reacción. Sin embargo, al operar en estas condiciones no se obtuvo la 2-cianotetrahidropiridina esperada 35 sino que se aisló como único producto la tetrahidropiridina 36. Este resultado puede interpretarse si se considera que en el medio ácido de la reacción (pH 4), a pesar de que es posible disponer de una concentración suficiente de iones hidruro como para provocar la reducción del anillo piridínico, no existe la concentración necesaria de iones cianuro para que éstos compitan ventajosamente frente a los iones hidruro en la última etapa del proceso, por lo que tiene lugar la formación exclusiva de la tetrahidropiridina 36.



La imposibilidad de obtener la 2-cianotetrahidropiridina 35 con el sustituyente metoxicarbonilo sobre el carbono interanular constituyó un obstáculo insalvable para la culminación con éxito nuestra estrategia de síntesis, via 2-cianotetrahidropiridinas.

Aunque mediante esta estrategia sintética ha sido posible la preparación del esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina y de un análogo funcionalizado en el carbono 20 que podría permitir la introducción del sustituyente etilideno del alcaloide, no se ha logrado la síntesis de estructuras tetracíclicas relacionadas con la vinoxina que poseyeran el grupo metoxicarbonilo presente en el producto natural.

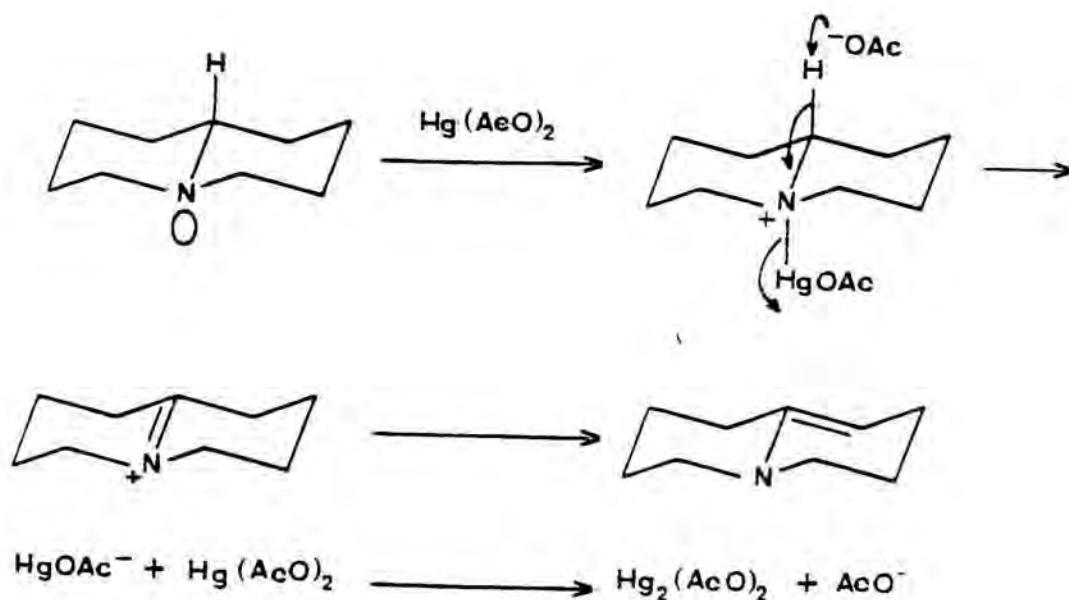
Por ello, nos planteamos desarrollar otras aproximaciones sintéticas, basadas asimismo en la formación del enlace entre las posiciones 2 y 3 en la etapa final de la síntesis por ciclación de una sal de 2,3,4,5-tetrahidropiridinio sobre la posición 2 del indol, que permitieran incorporar la compleja funcionalización presente en el alcaloide.

3. CICLACION OXIDATIVA CON ACETATO  
MERCURICO: SINTESIS DE LA 19,20-  
DIHIDRO-16-EPIVINOXINA

3.1. SINTESIS DEL DESETILIDEN ANALOGO DE LA VINOXINA 38

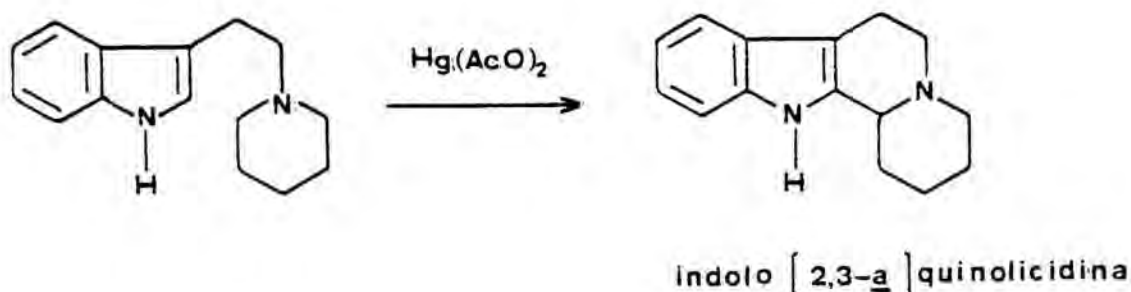
La oxidación de aminas terciarias constituye un procedimiento empleado frecuentemente para generar sales de iminio en el contexto de la síntesis de alcaloides indólicos, siendo el acetato mercúrico<sup>91</sup> el reactivo más utilizado para estos fines. Las sales de iminio así formadas pueden evolucionar por pérdida de un protón para dar enaminas,<sup>92</sup> o bien por ataque electrófilo sobre anillos aromáticos u otros centros de elevada densidad electrónica como las posiciones  $\alpha$  de cetonas enolizables.<sup>93</sup>

Los estudios de Leonard y colaboradores<sup>94</sup> referentes a la oxidación con acetato mercúrico de sistemas de quinolicidina a los correspondientes  $\Delta^{1,10}$ -deshidroderivados permiten postular el mecanismo de la reacción. El proceso implica la formación inicial de un complejo mercurial con el par de electrones no compartido del nitrógeno y la posterior abstracción del protón del carbono terciario vecino, en un proceso concertado, con formación de una sal de iminio que evoluciona hacia la enamina correspondiente. El anión  $\text{HgOAc}^-$  liberado reacciona rápidamente con el acetato mercúrico presente en el medio de reacción para dar acetato mercurioso insoluble.



A la vista del mecanismo propuesto resulta evidente que se requiere una disposición trans-diaxial entre el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno y el protón arrancado en el proceso de eliminación.

La reacción ha recibido abundantes aplicaciones en la síntesis de alcaloides indólicos y de análogos estructurales de los mismos puesto que las sales de iminio generadas por oxidación pueden actuar como electrófilos frente al indol para dar productos de ciclación. Así, se ha utilizado principalmente en el área de sistemas que contienen la agrupación de indolo [2,3-a]quinolincidina entre los que se hallan los alcaloides flavopereirina,<sup>95</sup> akuammigina,<sup>75,96</sup> ajmalicina,<sup>75</sup> hirsutina,<sup>96</sup> deserpidina,<sup>97</sup> yohimbina,<sup>96,98</sup> reserpina<sup>99</sup> y estructuras relacionadas.<sup>100</sup> En estos casos se parte de un 3-(2-piperidinoetil)indol, y la oxidación con acetato mercúrico se emplea para la formación del enlace entre la posición 2 del indol y uno de los carbonos  $\alpha$  de la piperidina.

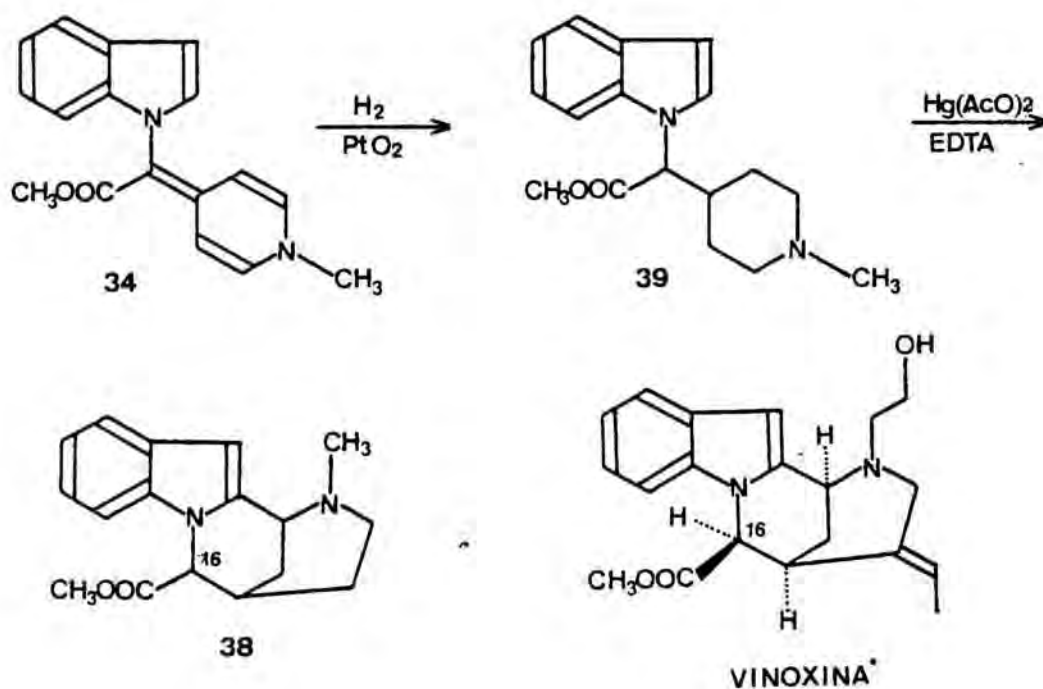


De manera similar, los 3-(2-pirrolidinoetil)indoles conducen a sistemas de indolicidino [8,7-b]indol, intermedios en la síntesis de alcaloides tales como la quebrachamina,<sup>101</sup> la vincadina<sup>101,102</sup> y la dihidroclevamina,<sup>103</sup> mientras que la ciclación transanular de sales de iminio generadas por oxidación con acetato mercúrico se ha utilizado también para la síntesis de alcaloides del tipo Iboga (coronaridina, dihidrocatarantina y catarantina)<sup>104</sup> y Aspidosperma (aspidospermidina<sup>104</sup> y estructuras relacionadas<sup>102,104,105</sup>).

Siguiendo el planteamiento general expuesto en la parte introductoria de la presente Memoria, el segundo procedimiento que nos propusimos desarrollar con el objeto de generar la sal de

iminio requerida para la ciclación final a la estructura tetracíclica de la vinoxina fue el de la oxidación de piperidinas adecuadas con acetato mercúrico.

En este contexto, nos propusimos como primer objetivo la síntesis del compuesto tetracíclico **38**, desetiliden análogo de la vinoxina que posee el grupo metoxicarbonilo presente en el carbono 16 del producto natural, por ciclación oxidativa con acetato mercúrico del piperidilmetilindol **39**. Dicho compuesto sería fácilmente asequible por hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano **34**, cuya preparación hemos descrito en el apartado 2.4.

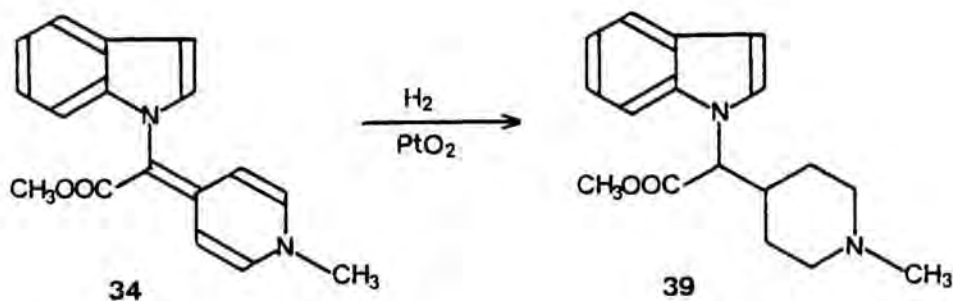


\* Se representa la configuración relativa en el carbono 16 contraria a la descrita,<sup>2</sup> según nuestra propia asignación estereoquímica (véase Capítulo 4)

### 3.1.1. Hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano 34.

El método más comúnmente empleado para la conversión de sales de piridinio a las correspondientes piperidinas es la hidrogenación catalítica, efectuada por lo general a presión atmosférica y mediante dióxido de platino como catalizador.<sup>106</sup>

En nuestro caso, era de esperar que la reducción del vinílogo de uretano 34, base conjugada de la sal de piridinio 33, transcurriera en estas condiciones de modo selectivo sobre el núcleo de piridina, dada la resistencia de los anillos aromáticos  $\pi$ -excedentes como el indol a las reacciones de hidrogenación.<sup>107</sup> En efecto, la reducción del  $\alpha$ -(1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34) efectuada sobre dióxido de platino a la temperatura ambiente y a presión atmosférica, condujo con excelentes rendimientos a un único compuesto que, por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su picrato, se identificó como el  $\alpha$ -(1-metil-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (39).

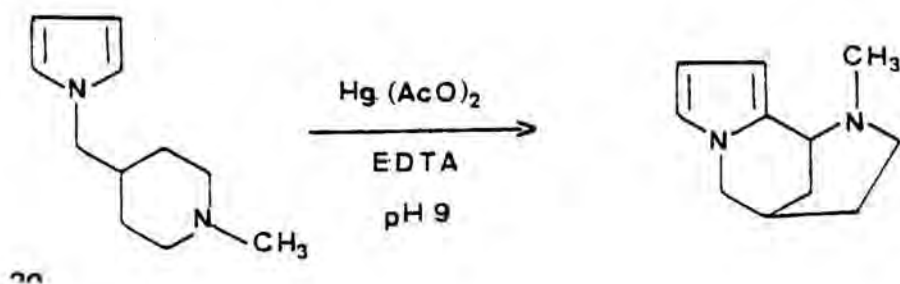


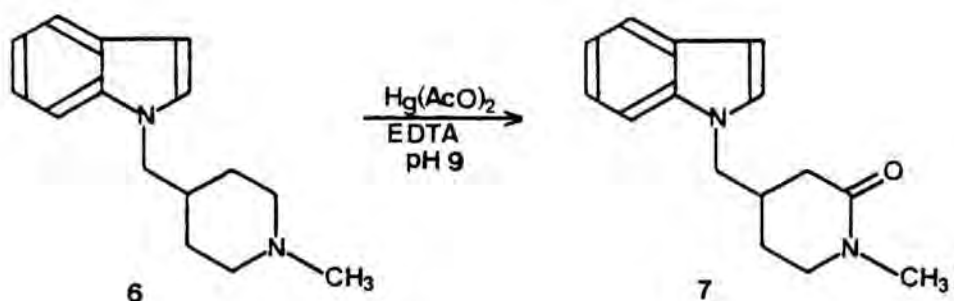
En el espectro de resonancia magnética nuclear de la piperidina 39 se observan, como señales más características, dos singuletes a  $\delta$ 2,2 y 3,55 debidos a los grupos N- y O-metilo, respectivamente, un doblete a  $\delta$ 4,7 ( $J=9$  Hz) correspondiente al metino interanular y dos dobletes a  $\delta$ 6,45 y 6,95, asignables a los protones 3 y 2 del indol, respectivamente.

### 3.1.2. Ciclación oxidativa del piperidilmetilindol 39.

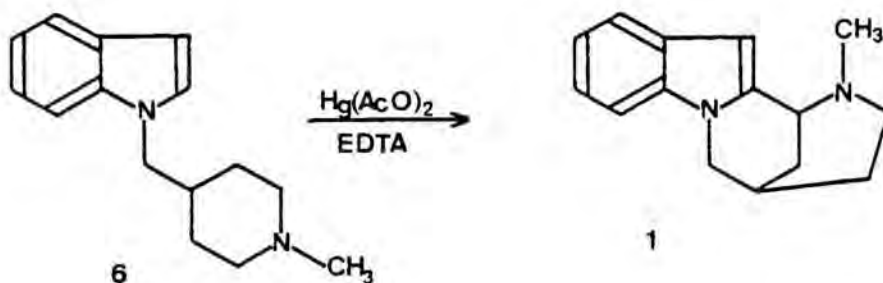
Las condiciones experimentales usuales para la reacción de ciclación oxidativa con acetato mercúrico consisten en la calefacción a reflujo de la piperidina de partida con un exceso de reactivo en una disolución de ácido acético al 5%. No obstante, en estudios realizados en nuestro laboratorio con anterioridad al presente trabajo sobre la ciclación de 4-(pirrolilmetil)piperidinas<sup>34</sup> y 4-(indolilmetil)piperidinas<sup>34</sup> a los correspondientes sistemas policíclicos con puente, se puso de manifiesto que las citadas condiciones no eran adecuadas para estos sistemas dada la elevada proporción de piperidina de partida que se recuperaba del medio de reacción. Ello se atribuyó a la mercuriación del anillo indólico<sup>108</sup> o pirrólico<sup>109</sup> que impedía la ciclación de la sal de iminio intermedia, por lo que ésta era reducida de nuevo a piperidina durante el tratamiento final con ácido sulfhídrico, que se efectúa para reducir los productos de sobreoxidación formados en el proceso. Para evitar este inconveniente se disminuyó la concentración de ión mercúrico en el medio de reacción mediante la adición de un agente acomplejante del mismo, tal como la sal sódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA). Esta modificación de la reacción de oxidación había sido introducida con anterioridad por Knabe<sup>110</sup> y aplicada a la síntesis de algunos alcaloides indólicos.

Mientras que en el caso de las ciclaciones sobre el núcleo pirrólico los mejores rendimientos se obtuvieron con la utilización de EDTA en medio alcalino, la extensión de estas condiciones a la indolilmetilpiperidina 6 condujo exclusivamente a la 2-piperidona 7, cuya formación se interpretó considerando el ataque nucleófilo del ión hidroxilo sobre la sal de iminio intermedia para dar una carbinolamina, que posteriormente evoluciona por oxidación con el acetato mercúrico (véase apartado 2.1.2).





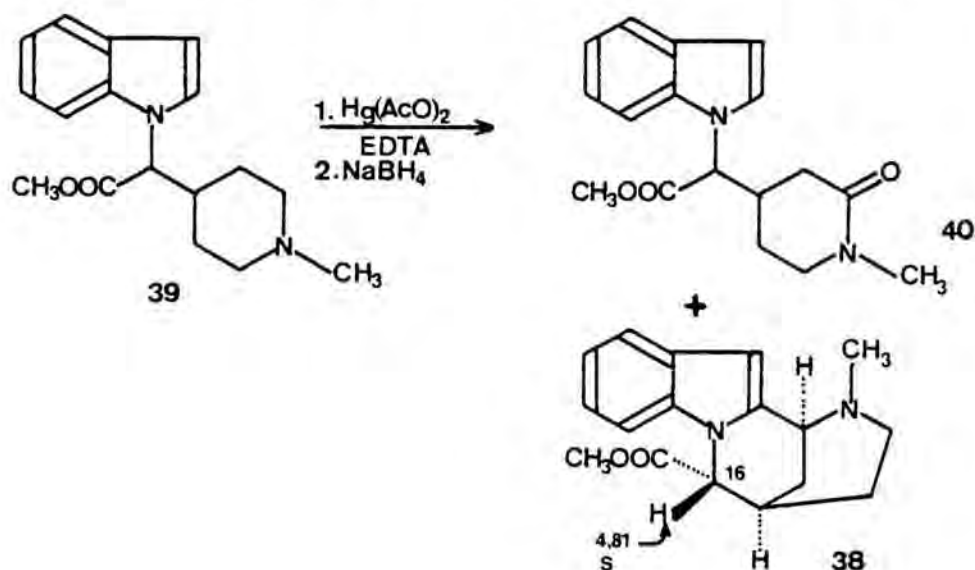
Debido al menor carácter nucleófilo del indol con respecto al pirrol, la ciclación de la sal de iminio intermedia es más lenta en estos casos que en la de análogos pirrólicos y así, el ataque del ión hidroxilo, no detectado en la serie pirrólica, se convierte en el proceso predominante. Los mejores resultados para la obtención del diazocinoindol **1** por ciclación oxidativa de la piperidina **6** se obtuvieron cuando se operó en presencia de EDTA al valor de pH que proporciona la hidrólisis de los reactivos (pH 4). En estas condiciones se aisló **1** con un 40% de rendimiento.<sup>34</sup>



Tal como era de esperar, a valores inferiores de pH el ataque del ion hidroxilo es más lento, por lo que la formación de la 2-piperidona **7** es prácticamente despreciable. No obstante, en estas condiciones se recupera de nuevo una cierta proporción de piperidina de partida debido a la mercuriación parcial del anillo indólico, ya que es conocido que la estabilidad de los complejos Metal-EDTA dependen del pH, siendo máxima a pH alcalino.<sup>111</sup>

En nuestro caso, para efectuar la ciclación oxidativa de la piperidina **39** elegimos las condiciones óptimas de ciclación de la piperidina **6** comentadas anteriormente, es decir, la calefacción a reflujo durante 45 minutos en una disolución acuosa

de acetato mercúrico y EDTA seguida de tratamiento con borohidruro sódico (para reducir los posibles productos de sobreoxidación y destruir el exceso de acetato mercúrico). De esta manera se aisló el compuesto tetracíclico deseado **38**\* con un 10% de rendimiento, acompañado de la 2-piperidona **40** (11%) y de piperidina de partida **39**. El bajo rendimiento global de la ciclación puede atribuirse a la hidrólisis parcial del grupo metoxicarbonilo en el medio ligeramente ácido de la reacción.



En el espectro infrarrojo de la piperidona **40** se observan dos fuertes absorciones a  $1740$  y  $1630 \text{ cm}^{-1}$  debidas a los grupos carbonilo de ester y amida, respectivamente, mientras que en su espectro de resonancia magnética nuclear destacan dos singuletes a  $\delta 2,85$  y  $3,55$  debidos a los grupos N- y O-metilo, respectivamente, un doblete a  $\delta 4,9$  ( $J=9 \text{ Hz}$ ) asignable al protón metínico interanular y un doblete a  $\delta 6,4$  correspondiente al protón de la posición 3 del anillo indólico.

Por su parte, el compuesto tetracíclico **38** se caracterizó por sus datos espectroscópicos y el análisis elemental de su picrato. Su espectro infrarrojo presenta una absorción a  $1745 \text{ cm}^{-1}$

\* Nomenclatura sistemática: rel-(1R, 2S, 6S)-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol-1-carboxilato de metilo.

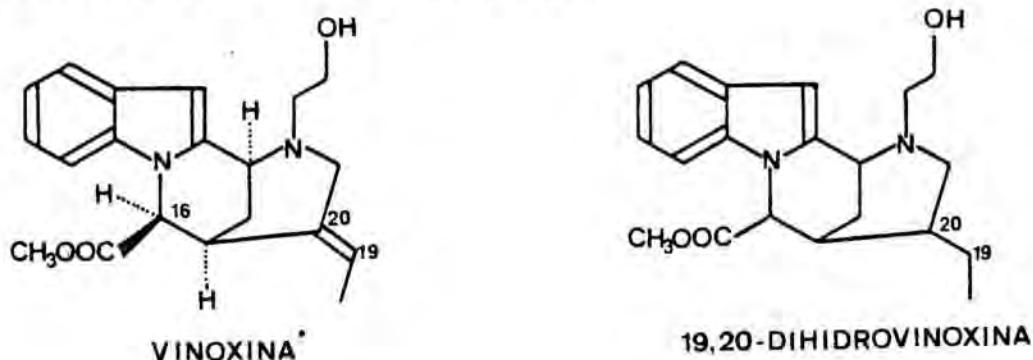
característica de la función ester y las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son los singuletes a  $\delta 2,2$  y  $3,55$  debidos a los grupos N- y O-metilo, un triplete aparente a  $\delta 3,9$  atribuible al protón metínico del carbono 3 unido a la cabeza de puente contigua al átomo de nitrógeno, un singulete a  $\delta 4,81$  asignable al protón de la posición 16 y un singulete a  $\delta 6,21$  debido al protón 3 del indol (posición 7). De nuevo la multiplicidad de esta última señal claramente pone de manifiesto que se trata de un producto de ciclación.

La configuración relativa del carbono 16, que implica una disposición  $\alpha$  para el grupo metoxicarbonilo, se dedujo a partir de la multiplicidad de la señal correspondiente al protón 16. Así, la constante de acoplamiento observada ( $J=0-1$  Hz) es el valor esperado a partir de la estereoquímica de este centro representada en la figura (relación trans entre los hidrógenos de las posiciones 15 y 16), ya que el ángulo dihedro aproximado en el sistema de enlaces  $H-C^{15}-C^{16}-H$  es de  $80^\circ$ .

### 3.2. SINTESIS DE LA 19,20-DIHIDRO-16-EPIVINOXINA

El éxito obtenido en la preparación del desetiliden análogo de la vinoxina 38 por ciclación oxidativa de la piperidina 39 nos estimuló a desarrollar la síntesis de un 19,20-dihidroderivado del alcaloide, compuesto que constitucionalmente sólo se diferencia del producto natural en el grado de insaturación de los átomos 19 y 20 del sistema, es decir, que posee un sustituyente etilo en lugar del sustituyente etilideno presente en la vinoxina.

La 19,20-dihidrovinoxina se ha descrito en la bibliografía en el contexto<sup>2</sup> de la determinación estructural del alcaloide como producto resultante de la saturación, mediante hidrogenación catalítica, del doble enlace exocíclico, aunque sin discutir la configuración relativa del carbono 20 sobre el que se halla situado el sustituyente etilo.

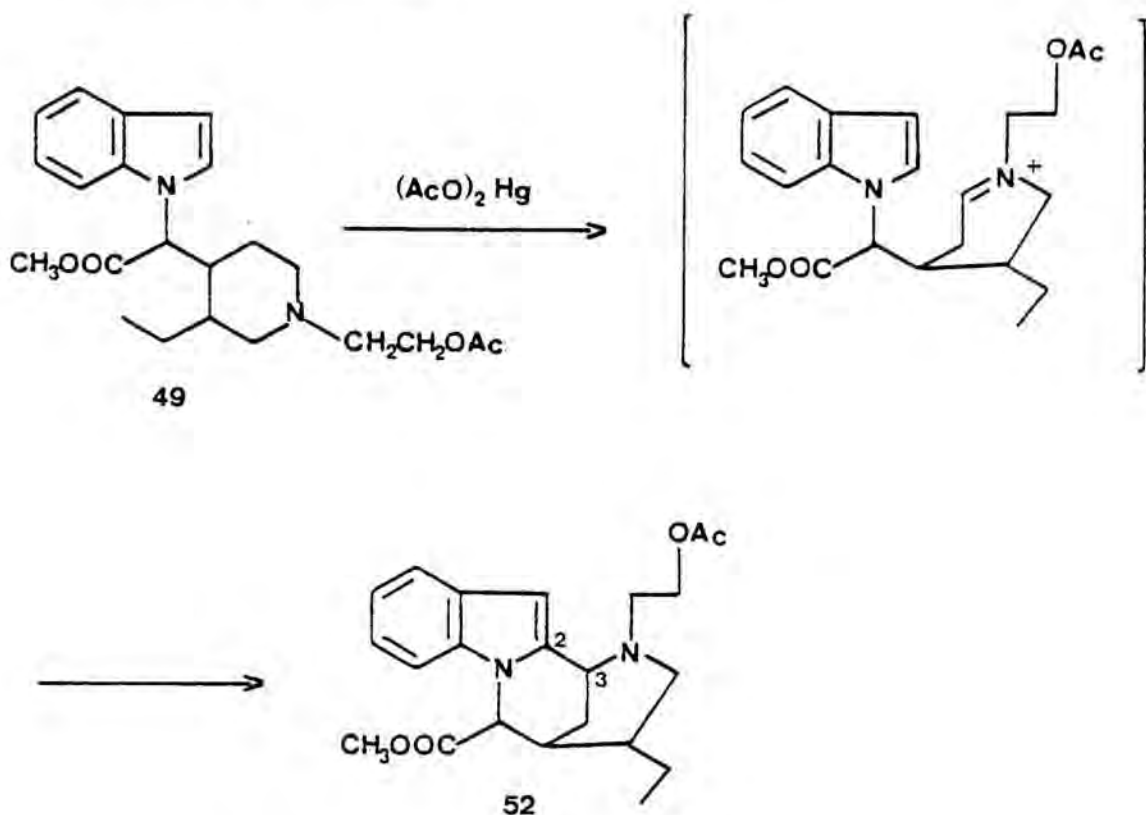


Teniendo en cuenta que con la síntesis del compuesto 38 se ha establecido un procedimiento para la elaboración del esqueleto tetracíclico fundamental del alcaloide que permite la incorporación del grupo metoxicarbonilo en la posición adecuada, era evidente que su extrapolación a substratos que poseen un sustituyente etilo en la posición 3 del anillo de piperidina debía conducir al objetivo deseado.

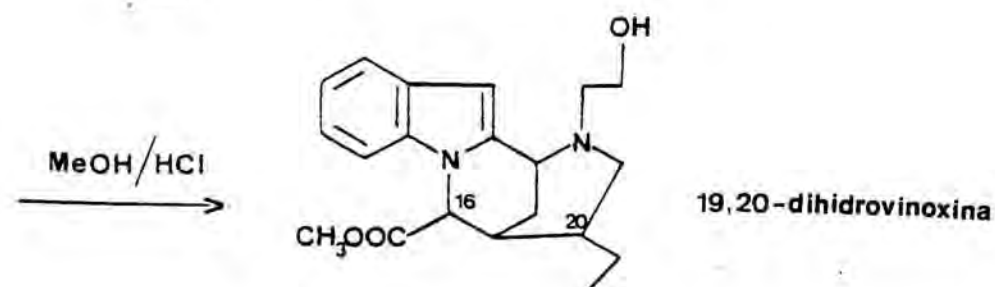
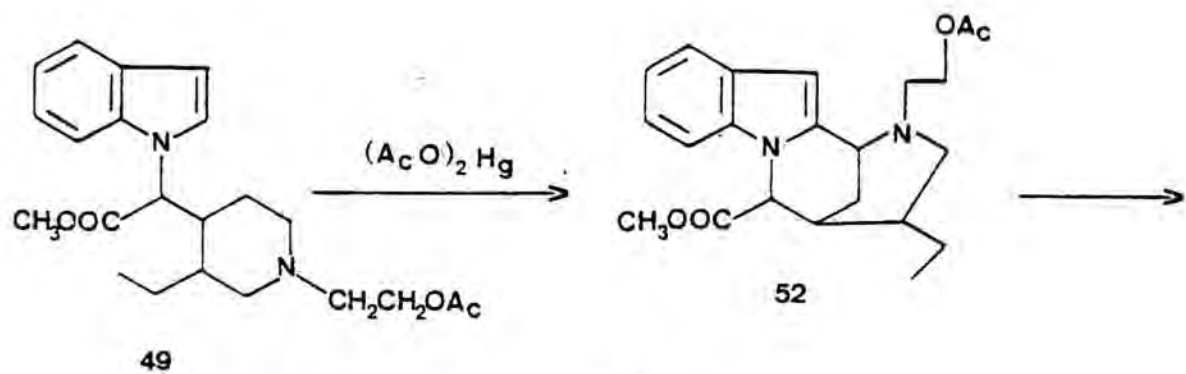
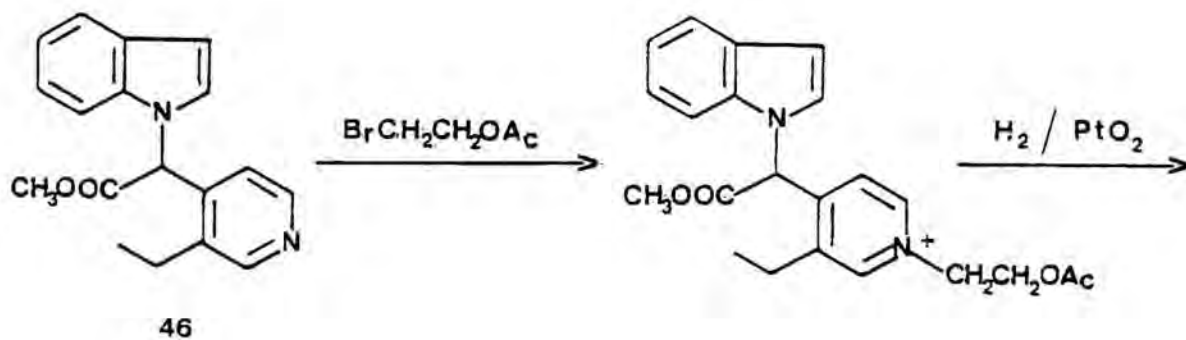
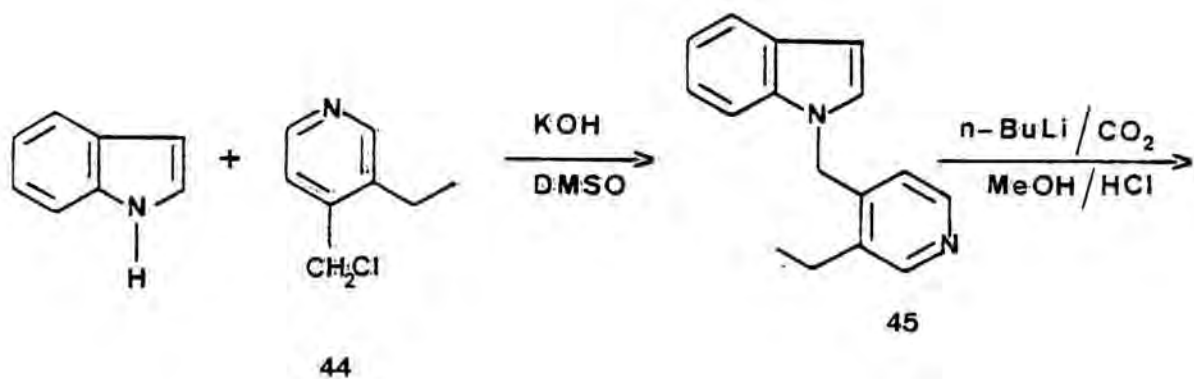
Así pues, la síntesis del 19,20-dihidroderivado de la vino-

\* Se representa la configuración relativa del carbono 16 contraria a la descrita,<sup>2</sup> de acuerdo con nuestra propia asignación estereoquímica. (Véase Capítulo 4).

xina se abordó por formación final del enlace entre los carbonos 2 y 3 a través de una sal de iminio generada por oxidación con acetato mercúrico de una piperidina adecuadamente funcionalizada y sustituida tal como 49.

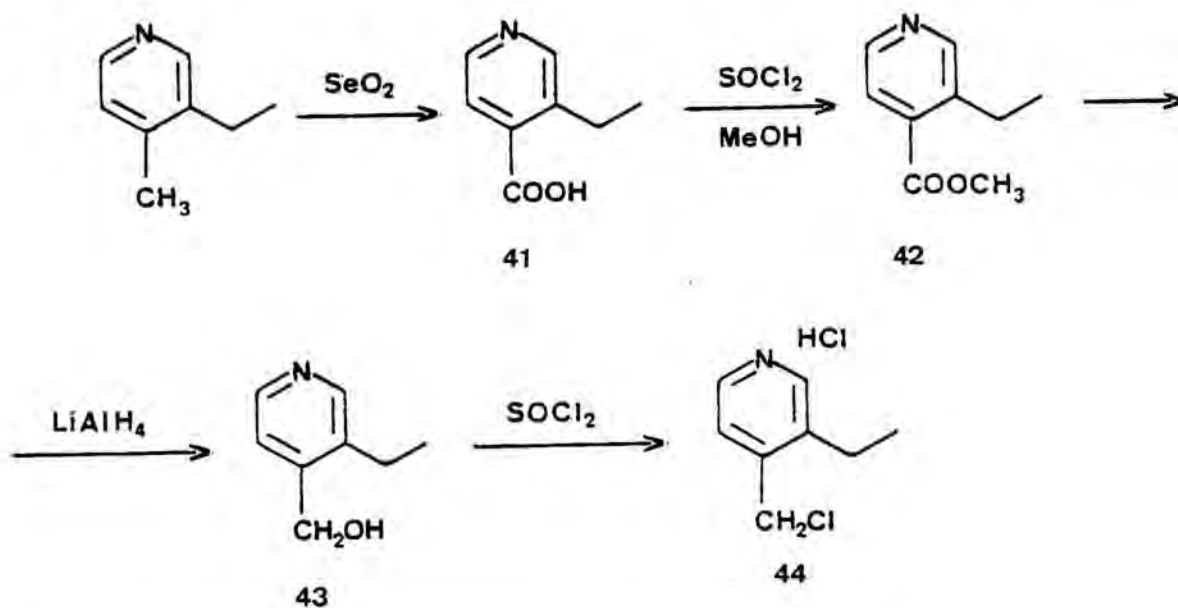


Para la preparación de la piperidina 49 planteamos una secuencia sintética paralela a la que habíamos experimentado con éxito en la síntesis del desetiliden análogo 38. Las únicas diferencias estriban en el agente alquilante que debía utilizarse en la etapa de cuaternización del anillo piridínico, acetato de 2-bromoetilo en lugar de yoduro de metilo, y que la clorometilpiridina de partida requerida para efectuar la condensación inicial con el indol debía poseer un sustituyente etilo en su posición 3. Por todo ello el esquema de síntesis a desarrollar quedó planteado tal como muestra la siguiente secuencia de reacciones.



### 3.2.1. Preparación del $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46).

El hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (44) aparece pues como el producto de partida necesario para la elaboración del anillo piperidínico de la 19,20-dihidrovinoxina. Su síntesis, no descrita en la bibliografía, se efectuó a partir del 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (42), compuesto preparado con anterioridad en el contexto de la síntesis de los alcaloides uleina y dasicarpidona,<sup>112</sup> de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones.



Así pues, para la preparación del ester 42, la 3-etil-4-metilpiridina ( $\beta$ -colidina) se sometió a oxidación con óxido de selenio en presencia de piridina como disolvente a la temperatura de 95°C, proporcionando con rendimientos concordantes con los descritos,<sup>112</sup> el ácido 3-etil-4-piridinacarboxílico (41) que identificamos por su punto de fusión.

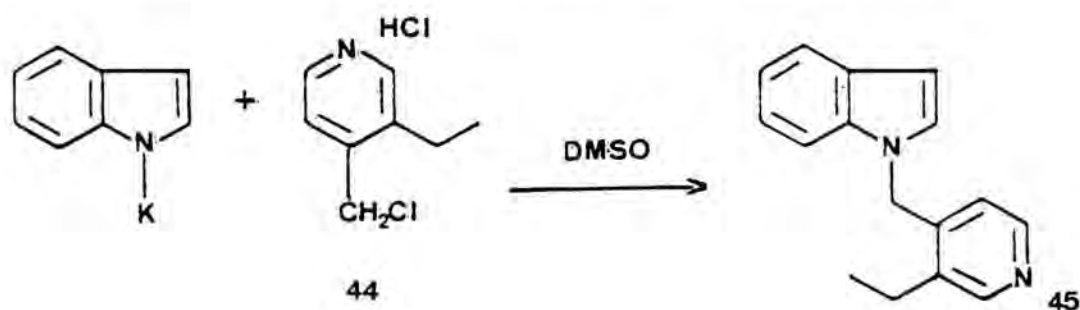
La esterificación del ácido 41 a través de su correspondiente cloruro de ácido proporcionó el 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (42). Su espectro de resonancia magnética nuclear presenta un singulete a  $\delta$ 3,8 debido al grupo O-metilo, un cuadruplete y un triplete a  $\delta$ 2,9 y 1,2, respectivamente, característicos del grupo etilo, así como las señales correspondientes a los pro-

tones del núcleo piridínico 3,4-disustituído. Por otro lado, su espectro infrarrojo presenta una banda de absorción a  $1730\text{ cm}^{-1}$ , característica del grupo carbonilo de ester.

La reducción del ester 42 con hidruro de aluminio y litio condujo con un rendimiento del 40% al 3-etil-4-piridinametanol (43) que se identificó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 5,6$  y  $4,7$  asignables al protón del grupo hidroxilo y al grupo metileno, respectivamente, mientras que la de su espectro infrarrojo es la banda ancha entre  $3500$  y  $3100\text{ cm}^{-1}$ , característica de la vibración de tensión del grupo hidroxilo.

Finalmente, el tratamiento del alcohol 43 con cloruro de tionilo a temperatura ambiente proporcionó el hidrocloreto de la 4-clorometil-3-etilpiridina (44). Este compuesto demostró ser altamente inestable e higroscópico, lo que imposibilitó la obtención de un análisis elemental correcto y obligó a utilizarlo sin purificación previa en la siguiente reacción.

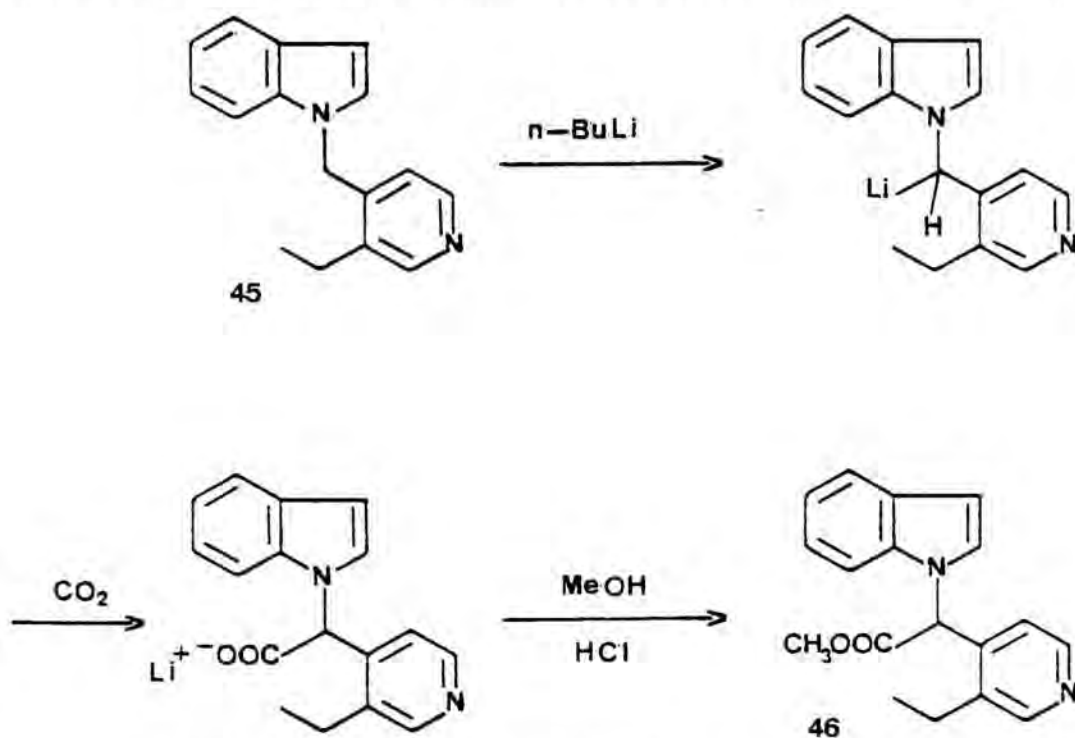
La *N*-alquilación del indol con la clorometilpiridina 44 se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 2 de la Memoria para la preparación de los piridilmetilindoles 2 y 17, utilizando hidróxido potásico como base y dimetilsulfóxido como disolvente.<sup>37</sup> Operando en estas condiciones y tras purificación cromatográfica se obtuvo, con un 68% de rendimiento, el 1-(3-etil-4-piridilmetil)indol (45).



En el espectro infrarrojo de 45 se observa una señal a  $1660\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al anillo piridínico y su espectro de resonancia magnética nuclear consta de un singulete a  $\delta 5,15$  corres-

pondiente al metileno interanular, un triplete y un cuadruplete a  $\delta 1,2$  y  $2,65$ , respectivamente, asignables a los protones del grupo etilo y las señales características del núcleo indólico y del núcleo piridínico 3,4-disustituído.

Siguiendo el esquema sintético propuesto, la introducción del grupo metoxicarbonilo sobre el piridilmetilindol 45 se llevó a cabo de manera análoga a la que habíamos efectuado con anterioridad a partir del piridilmetilindol 2, aprovechando la acidez de los protones del metileno interanular. Así, la carboxilación de 45 con *n*-butil-litio y dióxido de carbono, seguida de esterificación del aminoácido resultante con una disolución metanólica de cloruro de hidrógeno, proporcionó con un 65% de rendimiento el  $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46) que, al contrario de lo que sucedió con su desetilánálogo 32, resultó ser un sólido estable fácilmente cristalizable que pudo ser caracterizado correctamente mediante el análisis elemental



Las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 6,2$  y  $3,7$ , debidos al protón metínico y al grupo O-metilo, respectivamente, además de las señales correspondientes a los anillos indólico y piridínico. Por otro lado, su espectro infrarrojo muestra una fuerte absorción

a  $1750\text{ cm}^{-1}$ , característica del grupo carbonilo de la función ester.

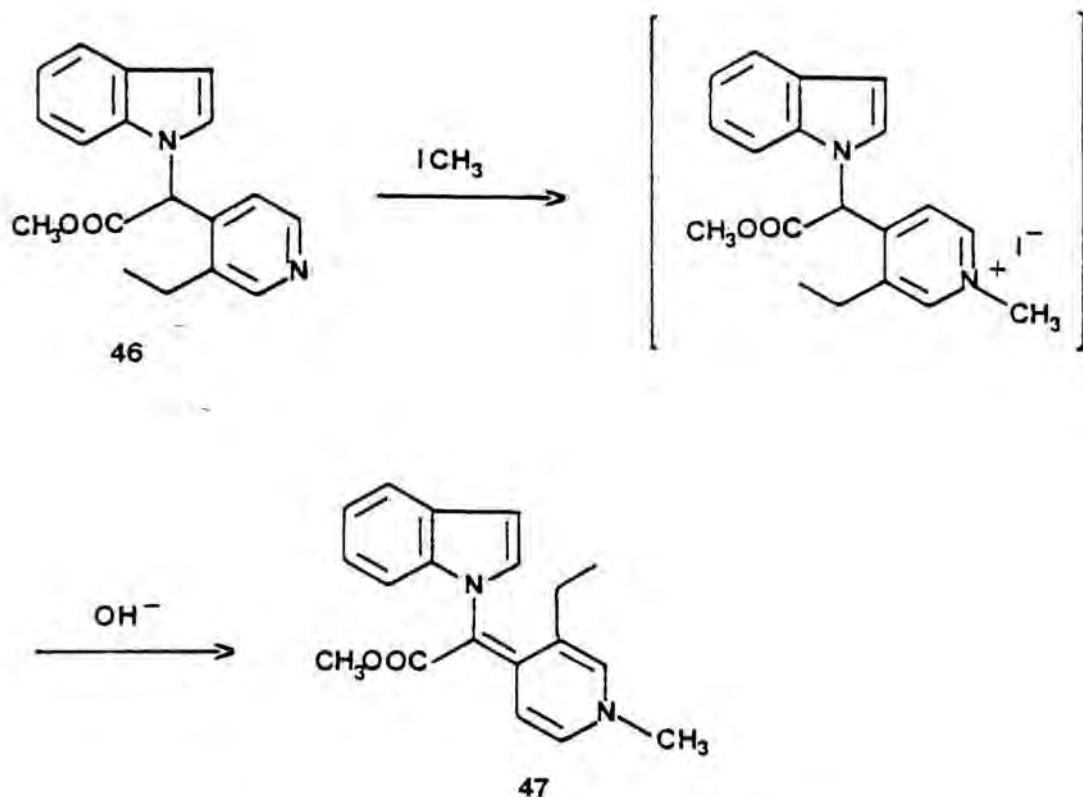
### 3.2.2. Obtención e hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano 48.

De acuerdo con los objetivos planteados en la introducción del presente apartado, el acetato de 2-bromoetilo se consideró como el reactivo de elección para efectuar la alquilación del piridilester 46 y con ello disponer de un grupo adecuado sobre el nitrógeno piridínico capaz de transformarse, en la última etapa de síntesis, en el sustituyente 2-hidroxi-etilo presente en la 19,20-dihidrovinoxina.

La reacción de piridinas con halogenuros de alquilo es un proceso de tipo general que conduce a las correspondientes sales de 1-alquilpiridinio. No obstante, no obtuvimos resultados satisfactorios cuando la alquilación del  $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indol-acetato de metilo (46) con el acetato de 2-bromoetilo se ensayó en las condiciones habituales para este tipo de reacciones, utilizando disolventes como acetona, metanol o incluso tolueno a la temperatura de reflujo en presencia de yoduro potásico.

La dificultad que presentaba la anterior alquilación era consecuencia de la menor reactividad del agente alquilante ya que al utilizar un halogenuro de alquilo fácilmente desplazable como el yoduro de metilo, la alquilación transcurrió rápidamente a temperatura ambiente en el seno de acetona-benceno. La sal de 1-metilpiridinio resultante fue un sólido amorfo inestable que, por tratamiento básico, experimentó la pérdida de un equivalente de ácido yodhídrico convirtiéndose en el vinílogo de uretano 47. Este comportamiento es análogo al que habíamos observado con anterioridad para el producto de alquilación del piridilester 32.

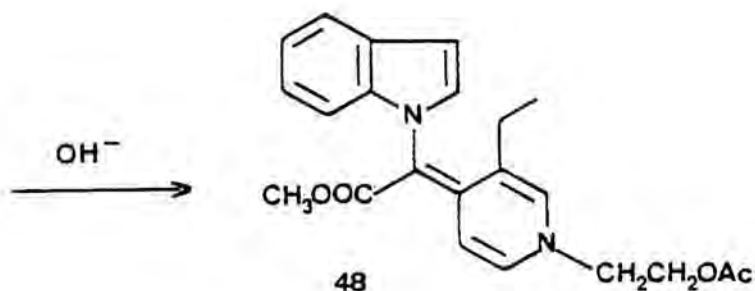
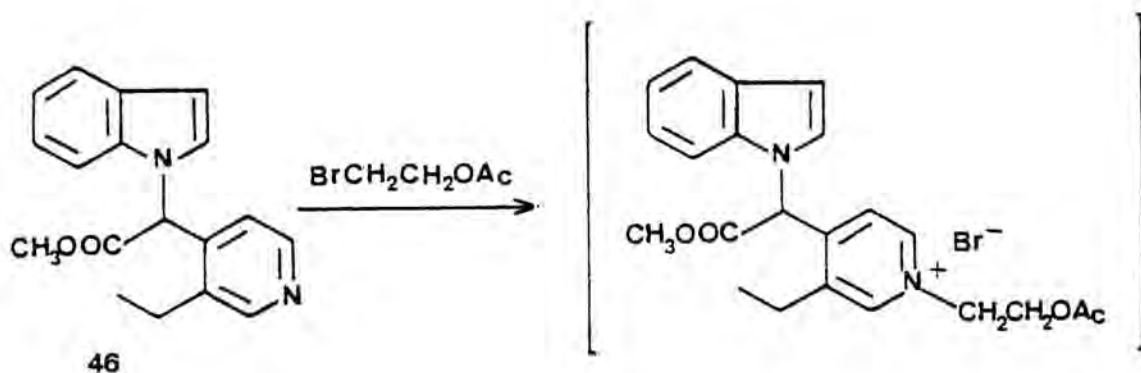
El compuesto 47 se aisló con un 42% de rendimiento (global a partir de 46) y se identificó mediante su análisis elemental y datos espectroscópicos, entre los que destacan dos fuertes absorciones a  $1620$  y  $1660\text{ cm}^{-1}$  en su espectro infrarrojo debidas a la vibración de tensión de los enlaces C=C y C=O, respectivamente, ésta última a frecuencias bajas dada la conjugación a



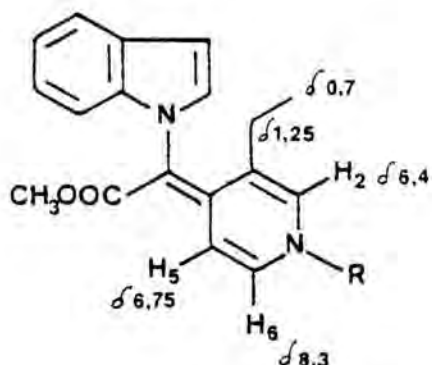
través de los dobles enlaces con el nitrógeno piridínico, y dos singuletes, a  $\delta_{3,3}$  y  $3,4$ , correspondientes a los grupos N- y O-metilo en su espectro de resonancia magnética nuclear.

Cuando la alquilación del piridilester 46 con el acetato de 2-bromoetilo se efectuó en condiciones más enérgicas, utilizando un exceso de reactivo en ausencia de disolvente a la temperatura de  $95^{\circ}\text{C}$ , la reacción transcurrió favorablemente proporcionando la correspondiente sal de piridinio que, al igual que en el caso anterior, por tratamiento básico se transformó en el vinílogo de uretano 48, con un 57% de rendimiento. De nuevo los datos espectroscópicos y el análisis elemental fueron concordantes con la estructura propuesta.

En su espectro infrarrojo, junto con las absorciones a  $1620$  y  $1660\text{ cm}^{-1}$ , idénticas a las del compuesto 47, se observa una nueva señal a  $1735\text{ cm}^{-1}$ , atribuible al grupo carbonilo del acetato. Por otro lado, las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta_{2,1}$  y  $3,4$  debidas a los protones de los metilos unidos a carbonilo y a oxígeno, así como dos triplete a  $\delta_{4,2}$  y  $5,75$ , asignables a los protones metilénicos contiguos a oxígeno y a nitrógeno, respectivamente.



Dada la rigidez del doble enlace exocíclico de los vinílogos de uretano **47** y **48** es posible la existencia de estereoisómeros E y Z. La asignación de la configuración Z para estos compuestos se realizó en base al análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear, dado el apantallamiento observado para los protones del grupo etilo ( $\delta 1,25$  para el metileno y  $\delta 0,7$  para el metilo) provocado por el anillo indólico, únicamente compatible con la estereoquímica Z. Las restantes señales correspondientes a los protones del anillo piridínico son con-



$\text{R} = \text{CH}_3$ , **47**

$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ , **48**

cordantes con las estructuras propuestas; así, el protón 6 aparece como un doblete debido al acoplamiento vecinal ( $J=8$  Hz) mientras que el protón 5 se observa en forma de doblete a  $\delta 6,75$  debido a los acoplamientos vecinal ( $J=8$  Hz) y con el protón de la posición 2 ( $J=1$  Hz).

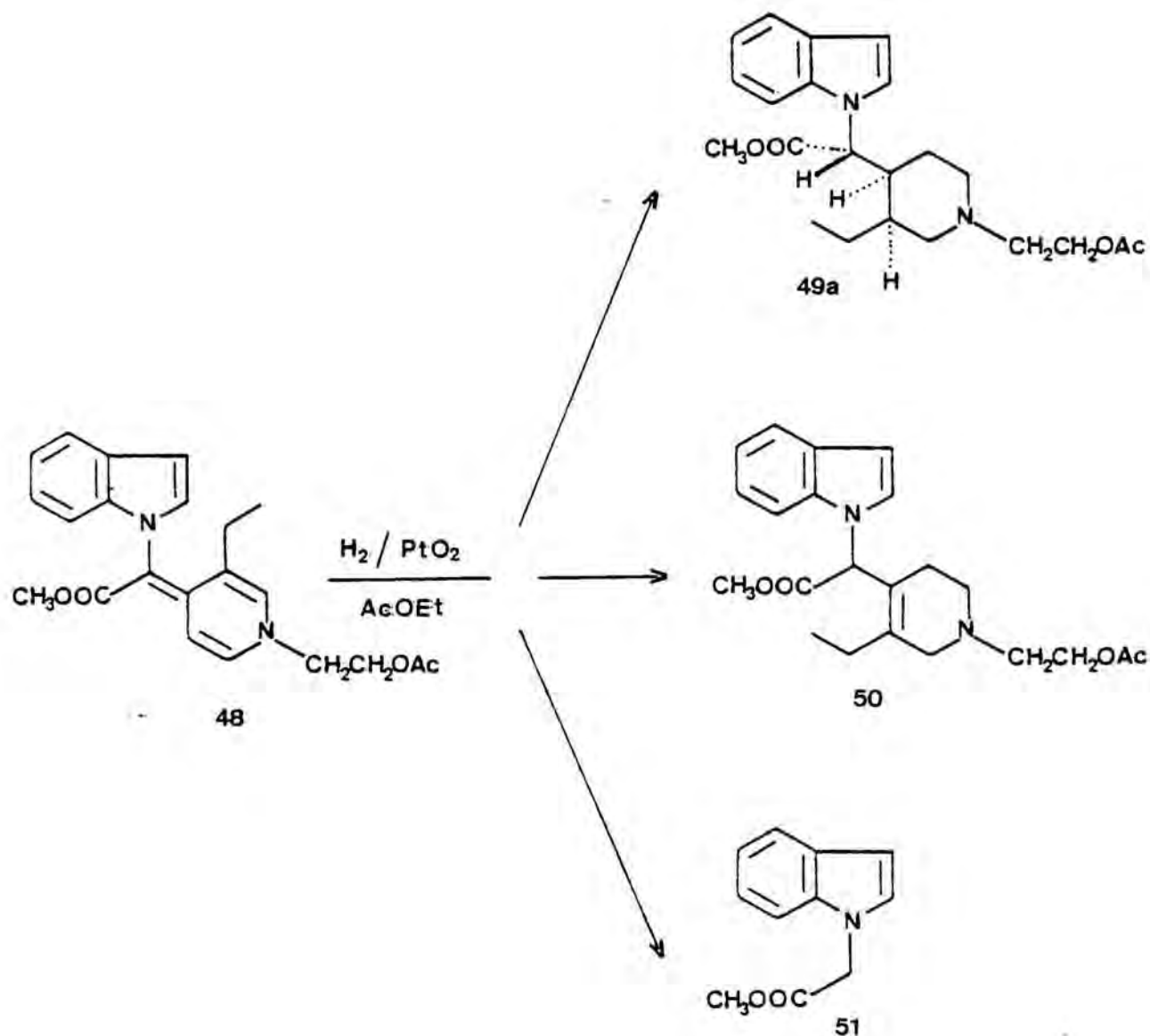
Con la preparación del (Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48) se disponía ya de una molécula con la funcionalización necesaria para cubrir la preparación de la piperidina 49 que habíamos considerado como un precursor sintético de la 19,20-dihidrovinoxina.

La hidrogenación del vinílico de uretano 48 se efectuó en presencia de óxido de platino como catalizador, en disolución de acetato de etilo o bien de ácido acético. Es interesante destacar que, aunque los alcoholes son los disolventes más usuales para este tipo de reacciones, el empleo de metanol no fue satisfactorio ya que provocó la metanolisis parcial del grupo acetato.

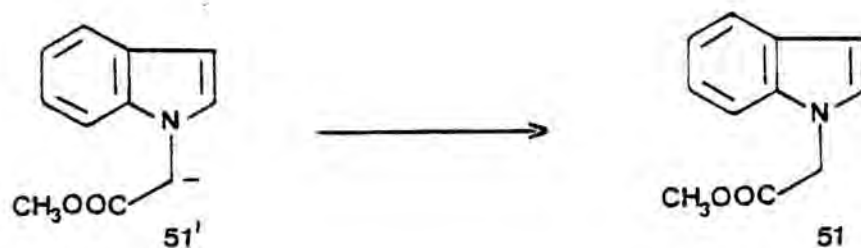
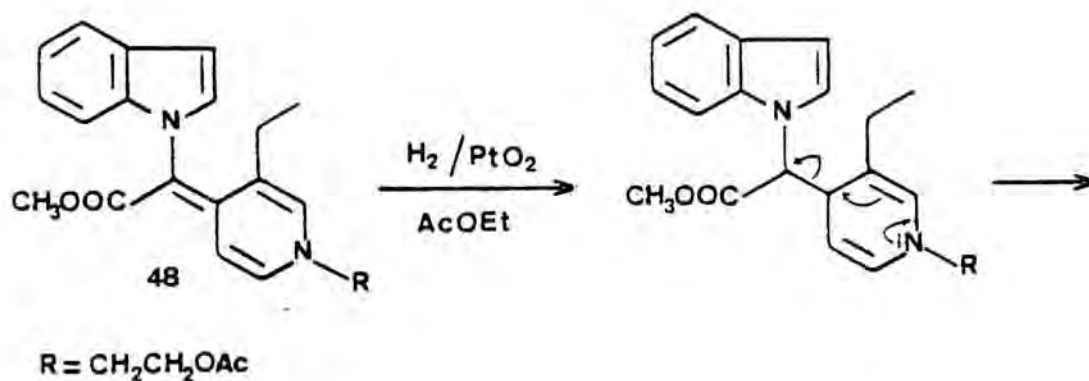
En el seno de acetato de etilo la hidrogenación catalítica de 48 proporcionó una mezcla de compuestos, de la que se aisló la piperidina esperada 49a (12% de rendimiento) acompañada del  $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-1-indolacetato de metilo (50) (20%), compuesto resultante de la hidrogenación parcial del anillo piridínico, y de un producto mayoritario (30%) identificado como el 1-indolacetato de metilo (51).

Las señales más características en el espectro de resonancia magnética nuclear de la tetrahidropiridina 50 son un singulete a  $\delta 5,8$  debido al protón metínico, dos singuletes a  $\delta 3,6$  y  $2,0$  asignables a los metilos unidos a oxígeno y al grupo carbonilo de los grupos ester, así como dos tripletes, a  $\delta 4,05$  y  $2,25$ , correspondientes a los metilenos contiguos al oxígeno y al nitrógeno, respectivamente.

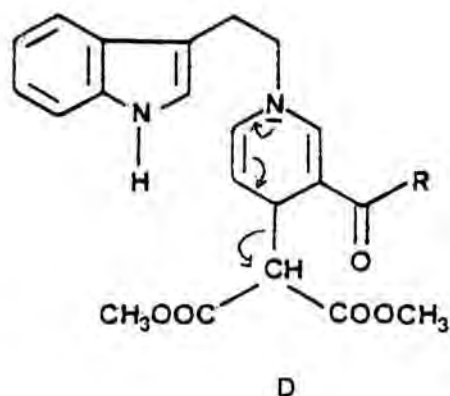
Por otro lado, el espectro de resonancia magnética nuclear de 51 revela la ausencia de señales en la zona alifática del mismo, observándose dos singuletes a  $\delta 4,65$  y  $3,6$  debidos a los protones del metileno y metilo, respectivamente.



La formación del 1-indolacetato de metilo (**51**) en el curso de la hidrogenación catalítica de **48** puede interpretarse considerando la hidrogenación inicial del doble enlace exocíclico para dar una 1,4-dihidropiridina que experimentaría un proceso de fragmentación durante el que recuperaría la aromaticidad del anillo de piridina, con la expulsión del anión estable **51'**, precursor de **51** por protonación.



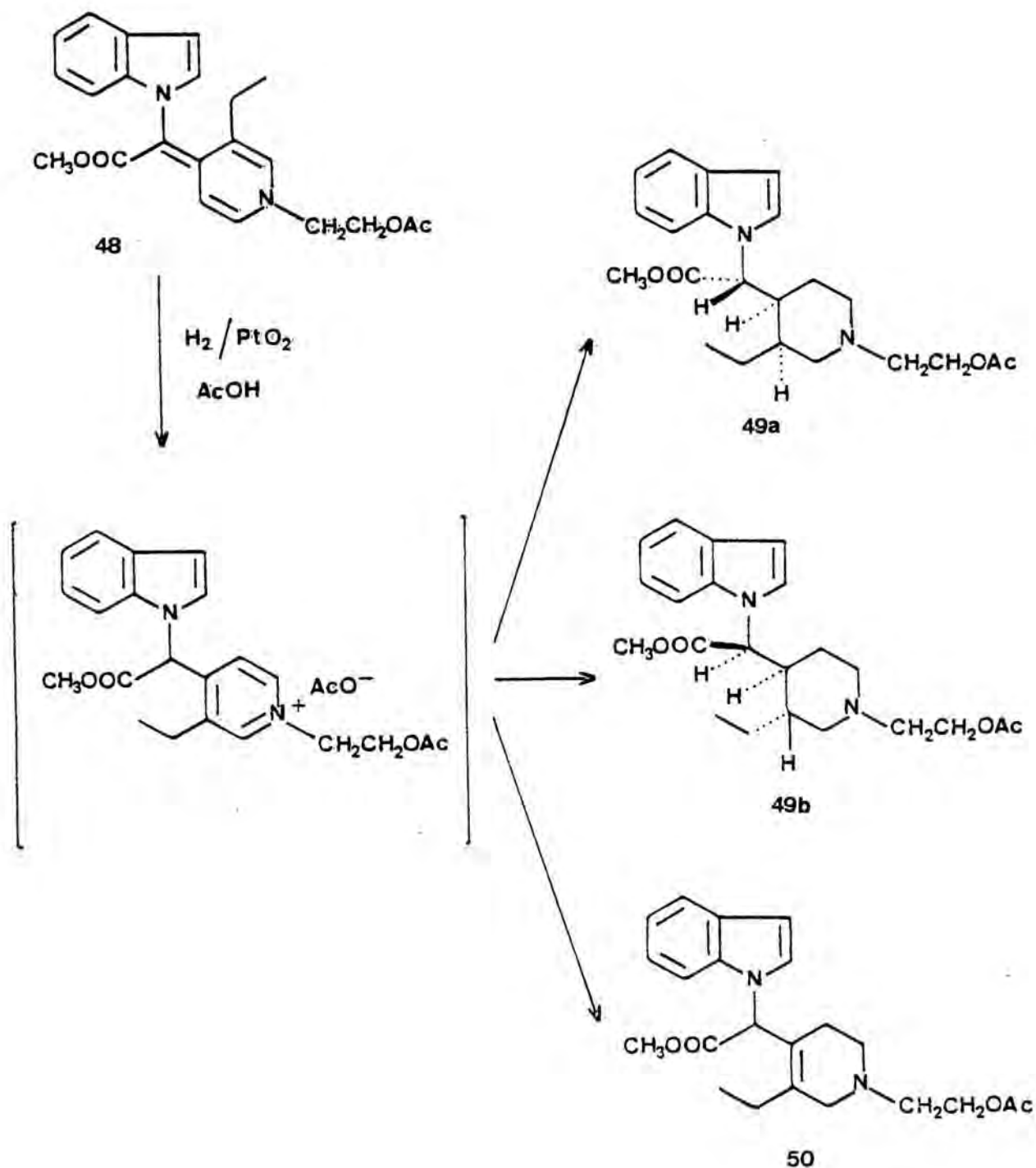
Se ha observado una fragmentación análoga durante la hidrogenación catalítica de la dihidropiridina D en el contexto de la síntesis de alcaloides del tipo yohimbina.<sup>113</sup> En este caso, del medio de reacción se aislaron únicamente productos procedentes de la extrusión de la porción de ester malónico de la molécula.



Por otro lado, la hidrogenación catalítica del vinílico de uretano 48 en el seno de ácido acético y, al igual que en el caso anterior, utilizando óxido de platino como catalizador, proporcionó una mezcla compleja de reacción, de la que se separaron tres compuestos mayoritarios: la piperidina 49a (16% de rendimiento) idéntica a la obtenida en el empleo de acetato de etilo como disolvente, la piperidina 49b (6% de rendimiento), isómera de la

anterior, y la tetrahidropiridina 50 (20% de rendimiento) como producto mayoritario.

El curso de la reacción fue en este caso claramente distinto ya que no se observó en ningún momento la formación del compuesto 51 procedente de la fragmentación antes comentada. Ello es explicable teniendo en cuenta el cambio inducido en el disolvente ácido en la especie que realmente evoluciona por hidrogenación, siendo ahora ésta la correspondiente sal de piridinio en vez del vinílogo de uretano 48.



La obtención de una elevada proporción de la tetrahidropiridina 50 en ambos casos, indica la resistencia a la hidrogenación del doble enlace tetrasustituído. Esta dificultad no ha sido superada hasta el momento ya que los ensayos de hidrogenación en condiciones más enérgicas, modificando las variables de la presión y de la proporción de catalizador, condujeron a productos de saturación del anillo indólico.

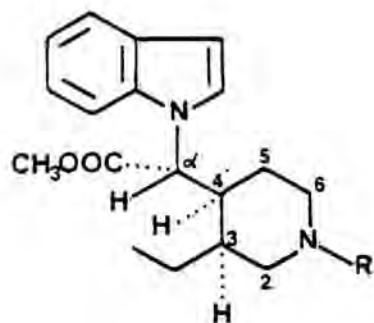
Los aspectos estereoquímicos de la reacción de hidrogenación merecen un comentario especial. Es evidente que con la saturación del vinílico de uretano 48 se crean tres centros quirales, por lo que es posible, a priori, la obtención de cuatro diastereómeros de la piperidina 49 (a--d), que se representan en su conformación más estable (a'--d') así como mediante la proyección de Newman de la misma (a''--d'') a través del enlace entre el carbono interanular y el carbono de la posición 4 del anillo piperidínico.

Para ello se ha tenido en cuenta que, en todos los casos, la conformación preferida del anillo de piperidina es necesariamente la que permite una disposición ecuatorial de la cadena voluminosa situada sobre la posición 4 del anillo, mientras que la conformación preferida de dicha cadena es, a su vez, la que permite una disposición anti entre los hidrógenos del carbono interanular ( $\alpha$ ) y de la posición 4.

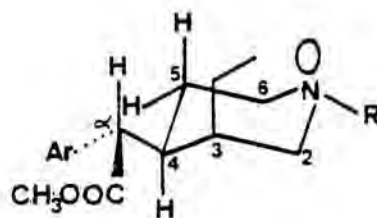
La asignación estereoquímica de las piperidinas 49a y 49b obtenidas en la hidrogenación catalítica del vinílico de uretano 48 se realizó en base al análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear registrados a 60 y 200 MHz.

Así, el espectro del rel-( $\alpha$ R, 3S, 4S)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (49a) presenta, además de los dos tripletes a  $\delta$ 4,0 y 2,45 correspondientes a los grupos metileno de la cadena sobre el nitrógeno piperidínico y de los dos singuletes a  $\delta$ 3,6 y 1,9 debidos a los grupos metilo de las funciones ester, un doblete a  $\delta$ 4,8 correspondiente al protón metínico del carbono interanular ( $\alpha$ ), cuya constante de acoplamiento (12 Hz) indica una relación anti con el protón unido al carbono 4 del anillo.

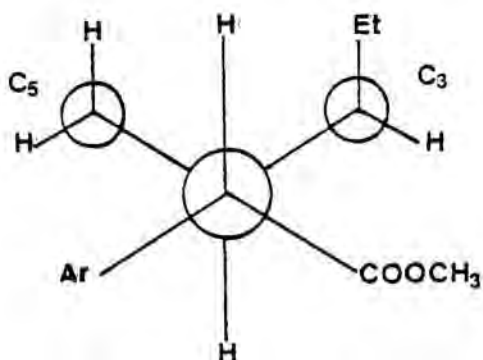
La determinación de la configuración relativa del carbono



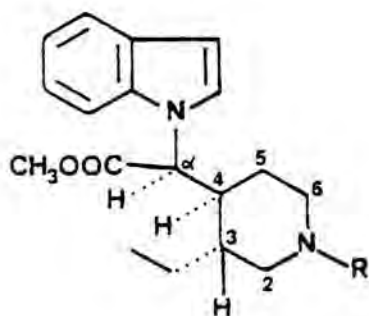
49a



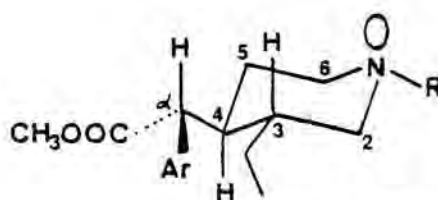
49a'

R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc

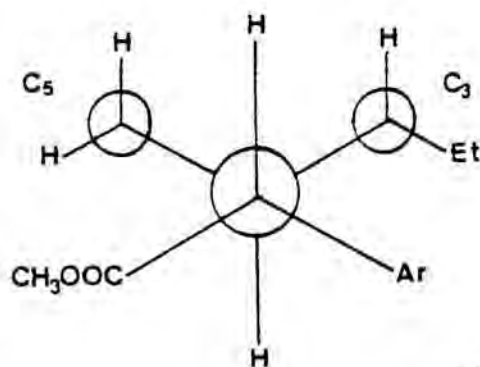
49a''



49b

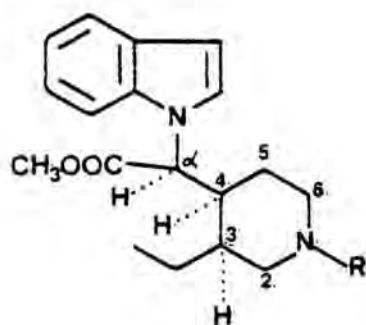


49b'

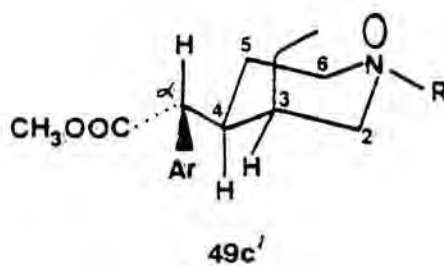


49b''

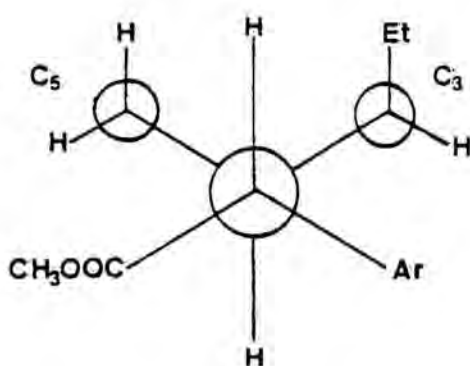
Cada compuesto quiral de la figura representa un racémico.



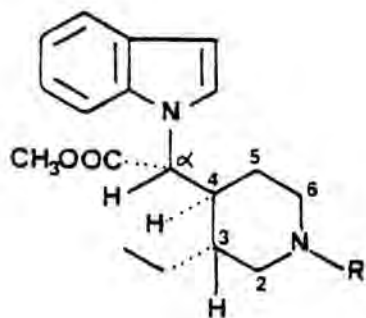
49c



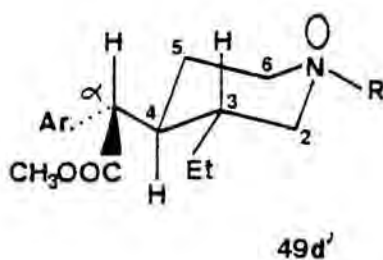
49c'

R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAc

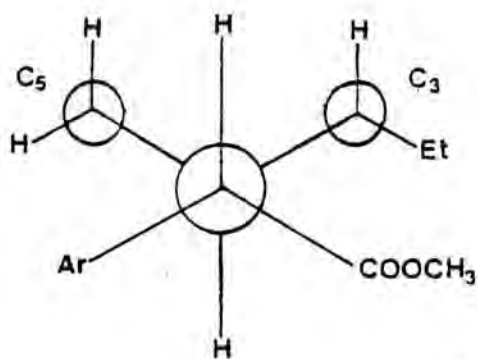
49c''



49d

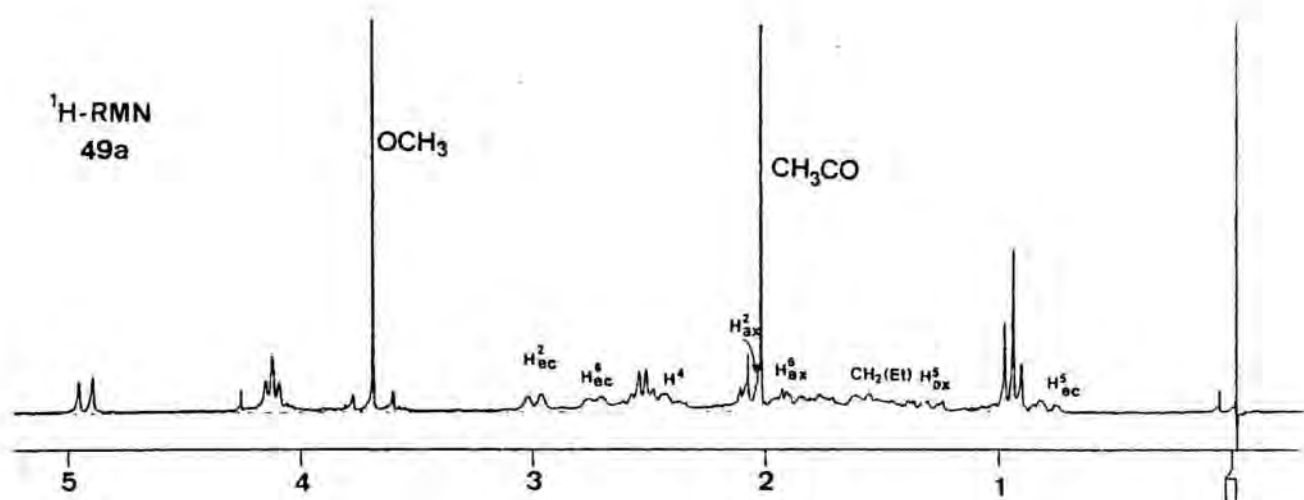


49d'



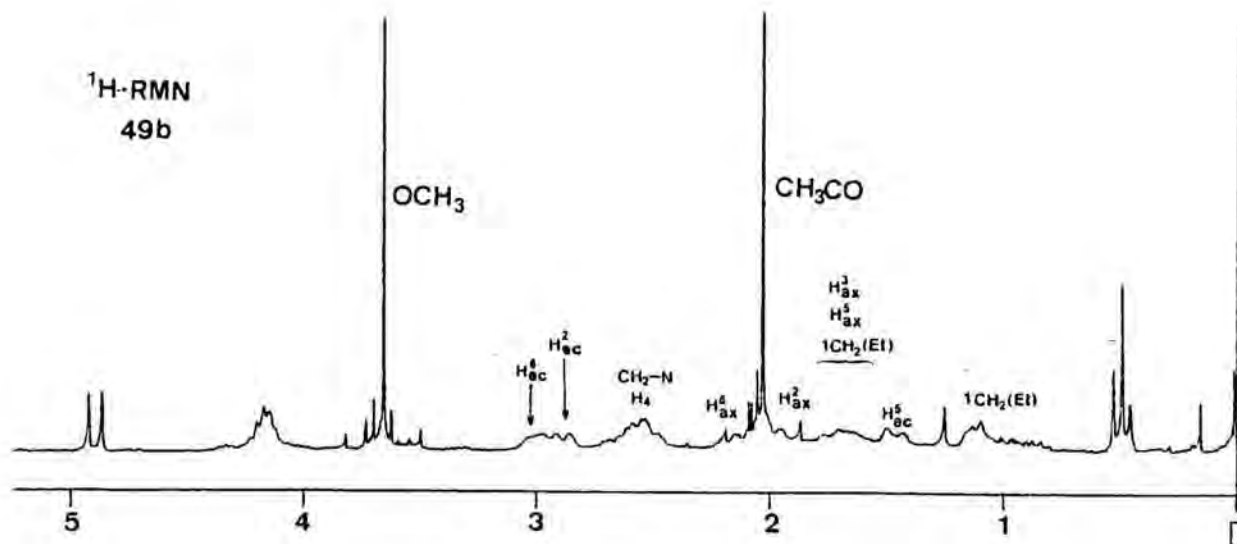
49d''

Cada compuesto quiral de la figura representa un racémico.



interanular ( $\alpha$ ) se basó en la observación del desplazamiento químico del protón ecuatorial del carbono 5 del anillo. Así, dicho protón aparece a campos anormalmente altos ( $\delta 0,8$ ) debido al efecto anisotrópico del anillo indólico (véase la proyección de Newman 49a''). Por otro lado, la asignación estereoquímica del carbono de la posición 3 del anillo se ha realizado en base al desplazamiento químico de los protones del grupo etilo. En efecto, a  $\delta 0,9$  aparece un triplete aislado debido al metilo del sustituyente etilo, indicando con ello una disposición axial ya que el metileno se halla desapantallado por el par de electrones sin compartir del nitrógeno piperidínico.<sup>114</sup> En esta situación, la diferencia de desplazamiento químico entre las señales correspondientes a los protones del metilo y del metileno es suficiente como para que la primera de ellas pueda observarse claramente en el espectro con la multiplicidad esperada. En estructuras policíclicas relacionadas conteniendo una agrupación de 3-etilpiperidina<sup>3</sup> con el sustituyente etilo en disposición ecuatorial, la señal correspondiente al metilo aparece muy deformada debido a la pequeña diferencia de desplazamiento químico entre los protones del metilo y del metileno.

La anterior asignación se confirmó observando la señal para el protón axial de la posición 4 del anillo, que aparece en forma de un triplete ancho debido al acoplamiento anti únicamente con dos protones (el metínico  $\alpha$  y el de la posición 5). Ello pone claramente de manifiesto que el protón de la posición 3 se halla en disposición ecuatorial, confirmándose la disposición axial del grupo etilo.



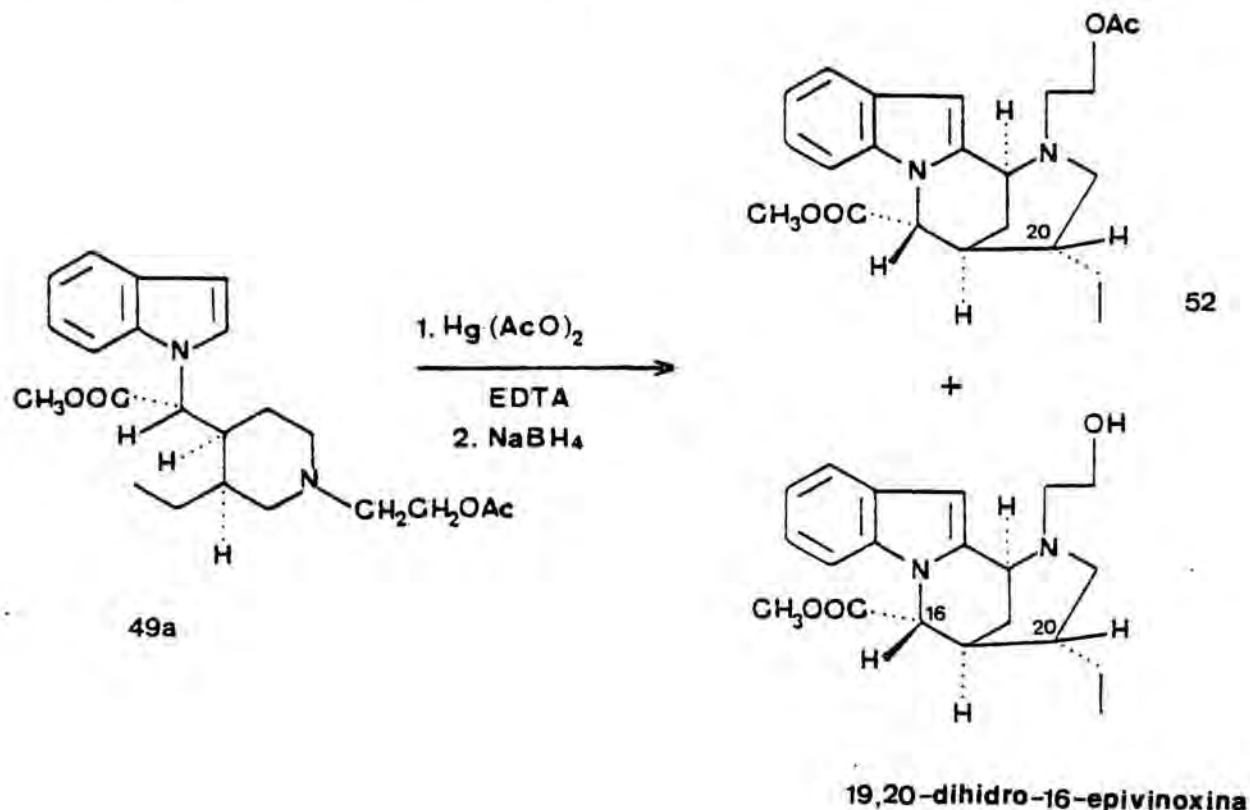
Por otro lado, el espectro del rel-( $\alpha$ R, 3S, 4R)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (49b) presenta un doblete a  $\delta$ 4,75 debido al protón del carbono  $\alpha$ , cuya constante de acoplamiento (12 Hz) indica, al igual que en el caso anterior, una relación anti con el protón de la posición 4.

El desplazamiento químico del metilo del grupo etilo, a  $\delta$ 0,4, determina en este caso la configuración relativa del carbono  $\alpha$  y del carbono 3. El apantallamiento de esta señal únicamente es compatible con el efecto ejercido por el núcleo indólico sobre el grupo etilo en disposición ecuatorial. (Véase conformaciones 49b' y 49b'').

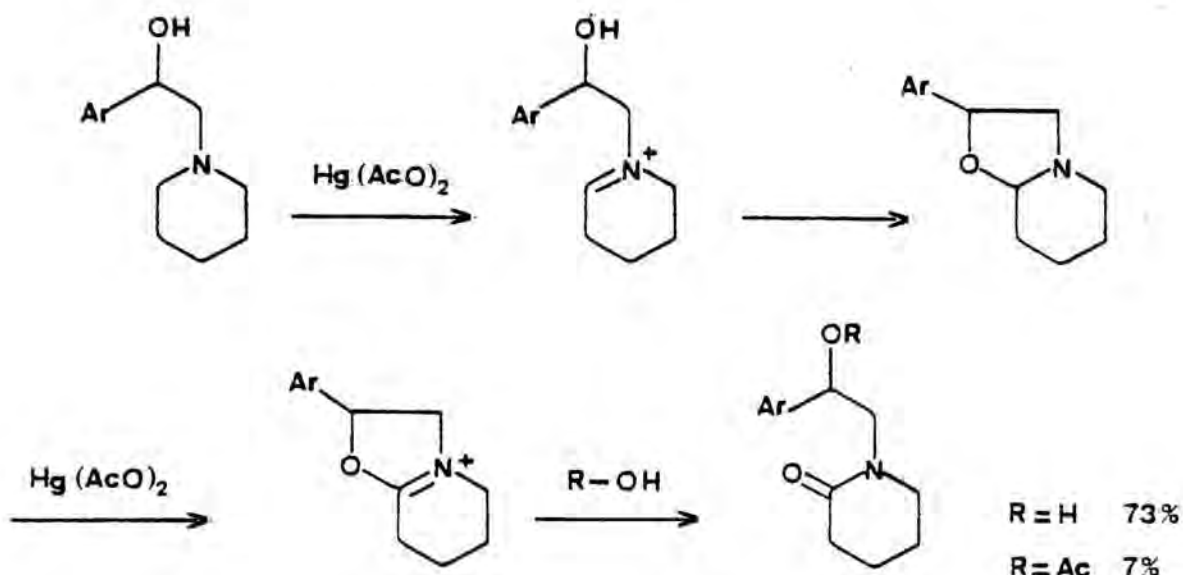
### 3.2.3. Ciclación oxidativa de la piperidina 49a. Síntesis de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina

Para efectuar la ciclación oxidativa de la piperidina 49a, isómero mayoritario obtenido en la hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano 48, elegimos las condiciones ensayadas anteriormente con éxito sobre la piperidina 39, es decir, la calefacción a reflujo durante 50 minutos de una disolución acuosa de acetato mercúrico y EDTA seguida de tratamiento con borohidruro sódico. De esta manera, obtuvimos dos productos mayoritarios que se identificaron como el acetato de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52) y la propia 19,20-dihidro-16-epivinoxina, procedente de la anterior por hidrólisis del grupo acetato. Al contrario de lo que sucedía en los ensayos de ciclación de la

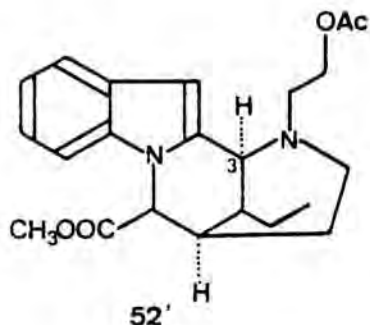
piperidina 39, no se detectaron ni piperidina de partida recuperada ni la correspondiente 2-piperidona procedente del ataque del ión hidroxilo a la sal de iminio intermedia.



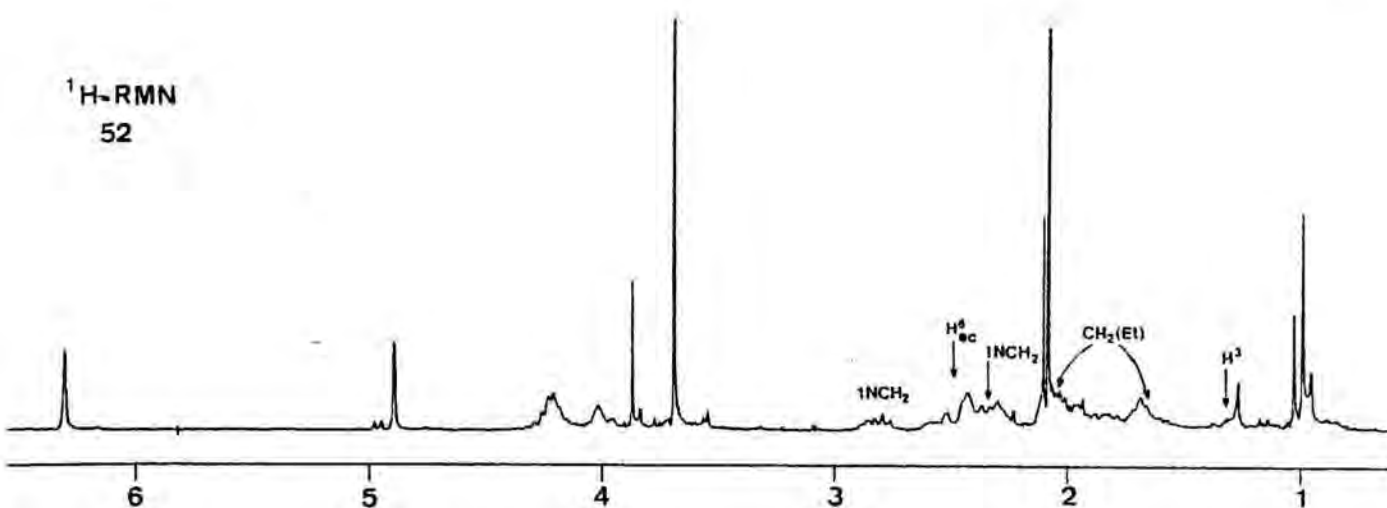
Es precisamente en esta etapa de la síntesis cuando se pusieron de manifiesto las ventajas de trabajar con el sustituyente 2-acetoxietilo sobre el nitrógeno piperidínico en lugar de hacerlo con el correspondiente derivado desacetilado, ya que es conocido que la oxidación con acetato mercúrico de 1-(2-hidroxietil)piperidinas conduce a productos procedentes del ataque del grupo hidroxilo sobre la sal de iminio intermedia, obteniéndose sistemas funcionalizados en la posición  $\alpha$  del nitrógeno, especialmente 2-piperidonas.<sup>115</sup> Así ocurre en la oxidación del 3-hidroxietil-3-azabicyclo 3.3.1 nonano<sup>116</sup> o de 1-aryl-2-piperidinoetanoles.<sup>117</sup>



Las señales más significativas del espectro de resonancia magnética nuclear del acetato de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52) son un singulete a  $\delta 6,15$  correspondiente al protón de la posición 3 del indol (carbono 7) y un triplete aparente a  $\delta 3,9$  debido al protón en cabeza de puente del carbono 3. La multiplicidad de la primera de estas señales establece que la posición 2 del indol se halla sustituida, es decir que se ha producido la ciclación, mientras que la de la segunda de ellas indica claramente que ésta ha conducido al regioisómero deseado. Si la ciclación hubiera proporcionado el regioisómero alternativo 52', el protón de la posición 3 debería esperarse en forma de doblete.



Otras señales características son un singulete a  $\delta 4,8$  debido al protón del carbono 16 contiguo al grupo metoxicarbonilo, un triplete a  $\delta 4,1$  asignable a los protones del carbono 6 unido a oxígeno, dos singuletes a  $\delta 3,6$  y  $2,0$  atribuibles a los



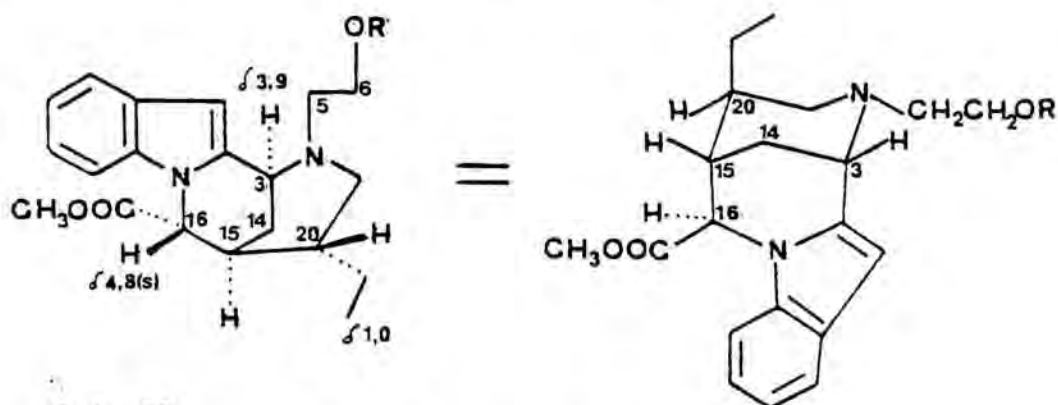
metilos de los grupos ester y un triplete a  $\delta 1,0$  correspondiente al metilo de la posición 18. Por otro lado, su espectro infrarrojo presenta una intensa absorción a  $1730\text{ cm}^{-1}$  debida a los dos grupos ester.

El espectro de resonancia magnética nuclear de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina es prácticamente coincidente con el de su derivado acetilado 52, lo que indica la misma configuración relativa de sus centros quirales. En dicho espectro no aparece el singulete a  $\delta 2,0$  característico del metilo del grupo acetato, mientras que la señal correspondiente a los protones del grupo metileno contiguo al oxígeno del grupo hidroxilo se encuentra apantallada  $0,5$  ppm en comparación con la de dichos protones en el acetato correspondiente, resonando ahora a  $\delta 3,6$ . Por otro lado, su espectro infrarrojo presenta una absorción  $1730\text{ cm}^{-1}$  debida al grupo ester y una señal ancha entre  $3600$  y  $3200\text{ cm}^{-1}$  atribuible al grupo hidroxilo.

La asignación de la configuración relativa del carbono 16, idéntica a la del compuesto 38, se llevó a cabo de manera análoga a lo descrito en el apartado 3.1.2, a partir del análisis de la multiplicidad del protón de la posición 16. Este protón resuena como un singulete, lo que indica de nuevo una relación trans entre los hidrógenos de las posiciones 15 y 16, y por tanto, la disposición  $\alpha$  del grupo metoxicarbonilo, contraria a la del alcaloide vinoxina.

A su vez, la configuración relativa del carbono 20 se dedujo de manera análoga a la de la piperidina 49a: la aparición

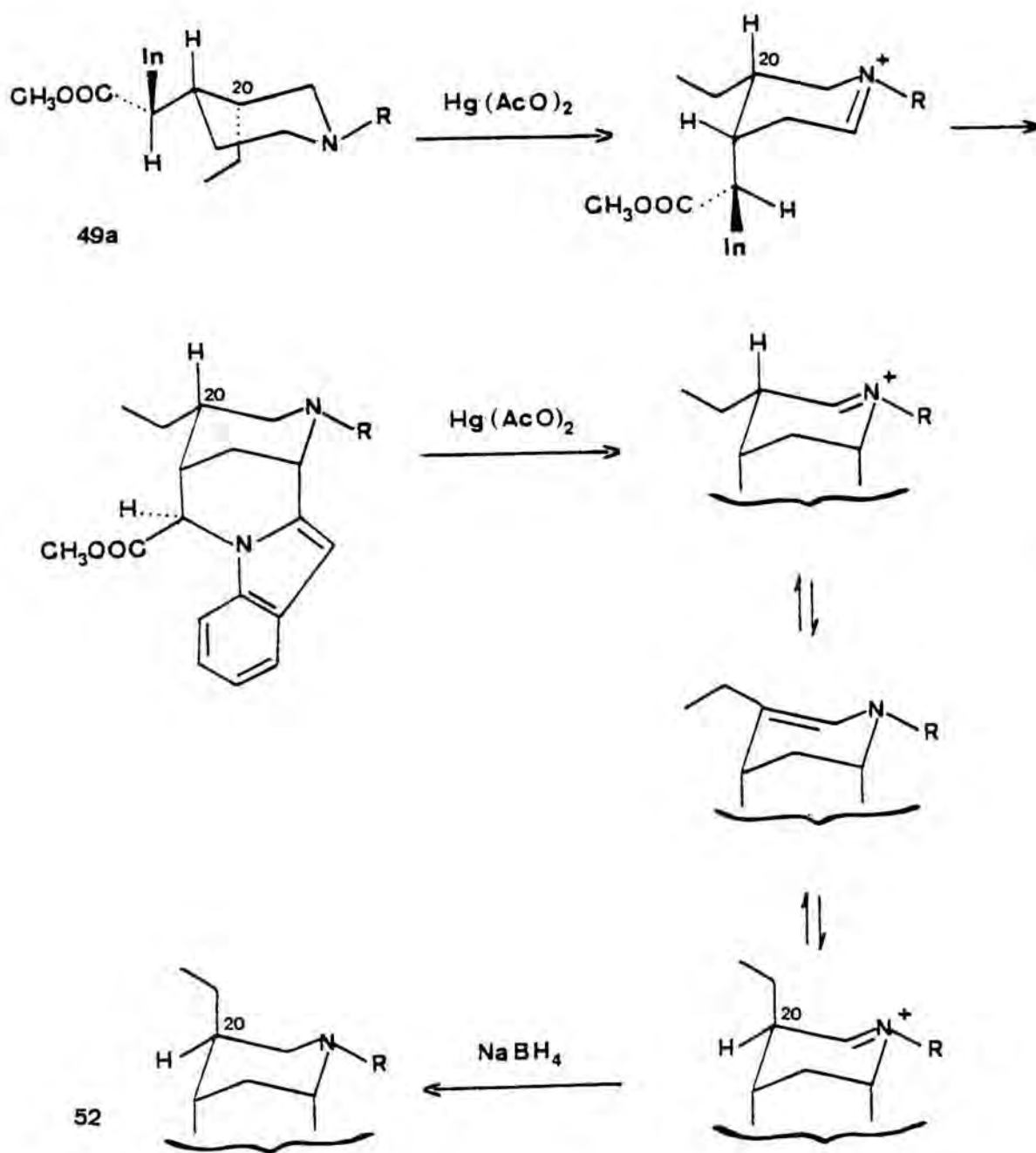
de un triplete aislado para el metilo del sustituyente etilo indica una disposición axial para este grupo ya que el metileno no se encuentra desapantallado por el par de electrones sin compartir del nitrógeno piperidínico.<sup>114</sup>



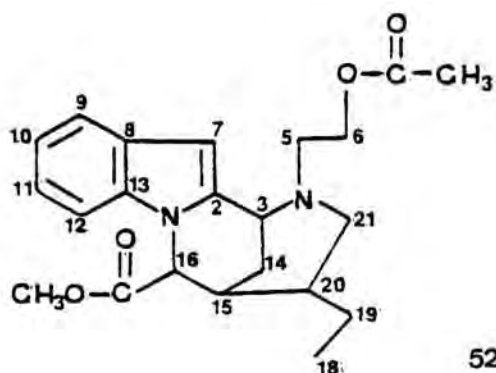
R:Ac 52

R:H. 19,20-DIHDRO-16-EPIVINOXINA

La disposición axial para el grupo etilo en los productos de ciclación obtenidos puso de manifiesto que en las condiciones de reacción se había producido la epimerización del carbono 20. Ello puede interpretarse considerando que el producto inicialmente formado en la ciclación experimenta una sobreoxidación por la acción del acetato mercúrico para dar una sal de iminio que, a través de su correspondiente enamina, epimeriza hacia la sal de iminio con el etilo axial. La posterior reducción del doble enlace carbono-nitrógeno con borohidruro sódico durante el tratamiento final de la mezcla de reacción, rinde el el compuesto tetracíclico 52. La posición del equilibrio entre las dos anteriores sales de iminio estereoisómeras, desplazado hacia aquélla que posee el sustituyente etilo en disposición pseudo-axial, no es sorprendente ya que es conocida la mayor estabilidad de los sustituyentes pseudo-axiales en una posición alílica<sup>118</sup> como la existente en las sales de iminio que consideramos.



A continuación se tabulan los valores de desplazamiento químico observados en el espectro de carbono 13 del acetato de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52), que confirman su estructura.

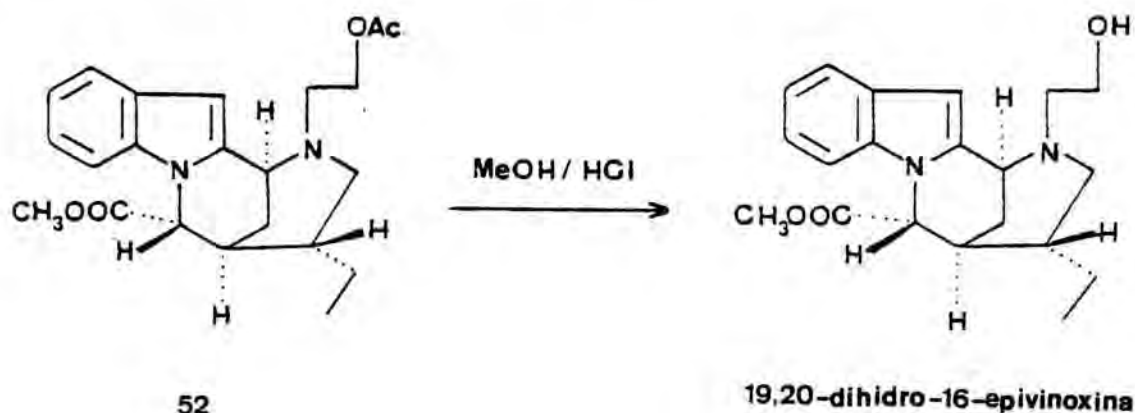


ATOMO DE C n°	DESPLAZAMIENTO	ATOMO DE C n°	DESPLAZAMIENTO
2	132,6	14	29,7
3	52,25	15	34,50
5	49,1	16	61,40
6	62,44	18	12,6
7	101,45	19	25,52
8	127,8	20	42,72
9	120,7	21	53,73
10	121,55	O-CH <sub>3</sub>	52,58
11	120,21	CH <sub>3</sub> CO	21,01
12	108,48	CH <sub>3</sub> CO	171,81*
13	136,04	COOCH <sub>3</sub>	170,98*

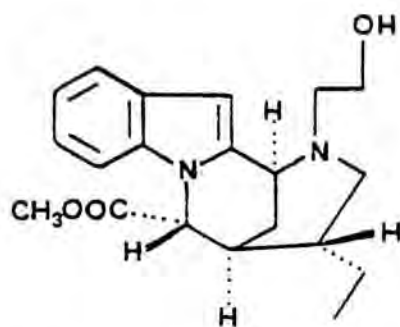
\* Estos valores pueden intercambiarse.

La última etapa de la secuencia sintética que nos propusimos desarrollar para la síntesis de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina consistía en la desprotección del grupo hidroxilo situado en la cadena unida al átomo de nitrógeno de la piperidina.

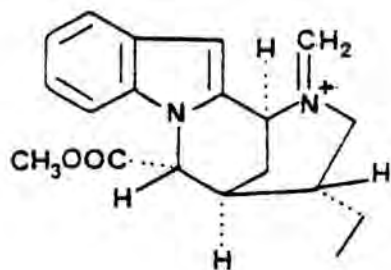
La citada desprotección no podía efectuarse por hidrólisis debido a la presencia del grupo metoxicarbonilo en la molécula. Por ello, se optó por la metanolisis del acetato mediante tratamiento con una disolución metanólica de cloruro de hidrógeno. Al operar en estas condiciones se aisló con un 90% de rendimiento la 19,20-dihidro-16-epivinoxina, idéntica en sus datos espectroscópicos a la obtenida con anterioridad en la etapa de ciclación oxidativa de la piperidina 49a.



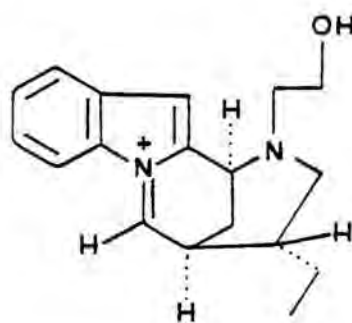
A continuación se esquematizan las fragmentaciones más significativas deducidas a partir del espectro de masas de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina sintetizada por nosotros en el presente trabajo, las cuales son semejantes a las descritas para la 19,20-dihidrovinoxina obtenida por hidrogenación catalítica de la vinoxina.<sup>2</sup>



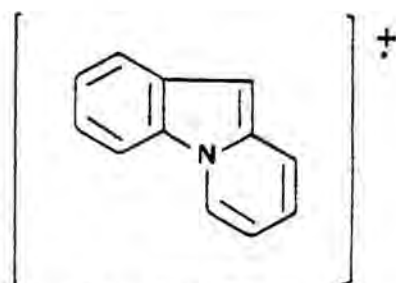
$m/e$  342 ( $M^+$ , 20%)



$m/e$  311 ( $M-31$ , 53%)



$m/e$  283 ( $M-59$ , 9%)



$m/e$  167 (74%)

La aproximación sintética a la estructura tetracíclica de la vinoxina basada en la ciclación oxidativa con acetato mercúrico de piperidilmetilindoles adecuadamente sustituidos, ha permitido la introducción del grupo metoxicarbonilo presente en el carbono 16 del producto natural y del sustituyente 2-hidroxi-etilo sobre el nitrógeno piperidínico.

No obstante, a pesar del éxito obtenido con la preparación por este procedimiento del desetiliden análogo de la vinoxina 38 y de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina, el método adolece de algunas limitaciones tales como los bajos rendimientos con que transcurren tanto la hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano 48 como la ciclación oxidativa final.

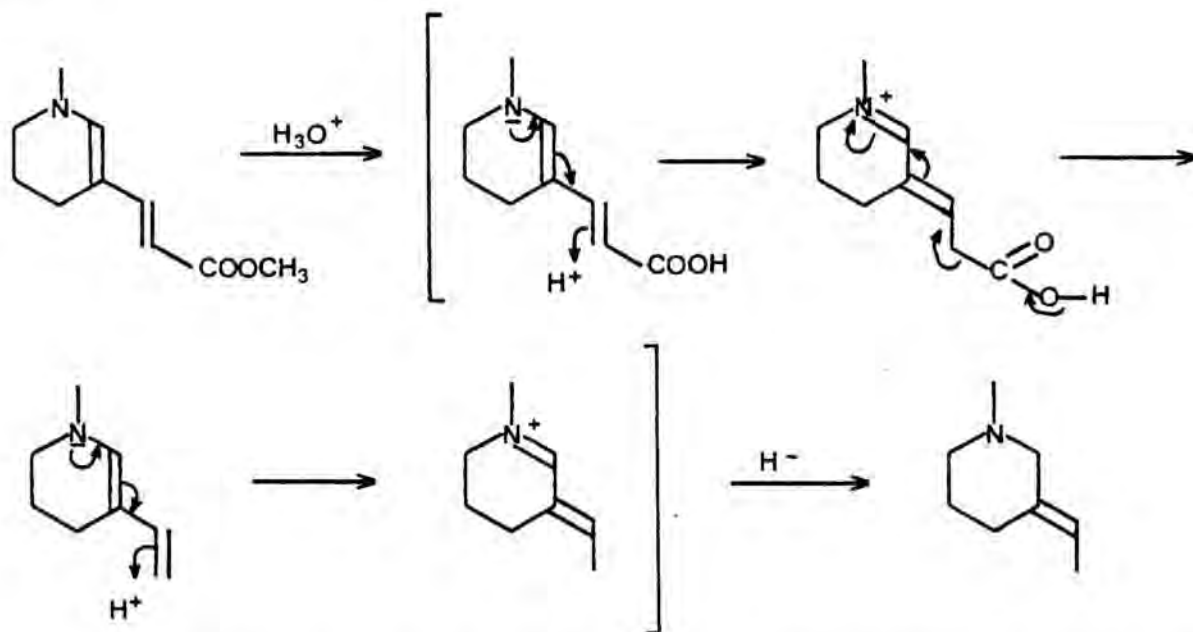
La extrapolación de esta estrategia sintética a la síntesis de la vinoxina implicaría partir de una piridina sustituida en su posición 3 por un grupo, tal como el benciloxi, que en las etapas finales pudiera dar lugar a una 3-piperidona, a partir de la cual se integraría el grupo etilideno presente en el alcaloide por reacción de Wittig. No obstante, el fallo observado en la reacción de Wittig con el etiltrifenilfosforano efectuada sobre una 3-piperidona tal como la 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-piperidona (21), relacionada con la que se requeriría para la síntesis de la vinoxina, junto con el hecho de que esta reacción conduciría a mezclas diastereoméricas E-Z en el doble enlace exocíclico, nos hicieron desistir de extender la anterior aproximación sintética a la preparación de la vinoxina.

4. SINTESIS Y REASIGNACION  
ESTEREOQUIMICA DE LA  
VINOXINA.

## 4.1. PLANTEAMIENTO SINTETICO

Una vez valoradas las posibilidades y limitaciones de las aproximaciones sintéticas que se habían ensayado hasta el momento, nos planteamos desarrollar un nuevo procedimiento que permitiera obtener simultáneamente la elevada funcionalización del alcaloide.

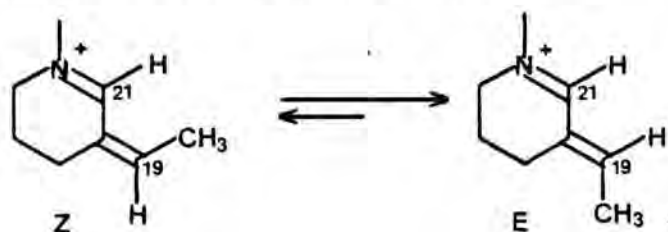
Dado que la presencia del sustituyente etilideno con la estereoquímica E en el carbono 20 de la vinoxina suponía a priori la principal dificultad de la síntesis que se pretendía llevar a cabo, efectuamos un estudio bibliográfico exhaustivo de los diferentes métodos descritos hasta el presente para la elaboración de este doble enlace exocíclico en el contexto de la síntesis de alcaloides indólicos, cuyo resultado se ha incorporado a la presente Memoria en forma de Anexo al Capítulo 4. Del análisis de los diversos procedimientos utilizados, aquél basado en la hidrólisis y descarboxilación de sistemas de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil)acrilato de metilo seguida de reducción con borohidruro sódico pareció ser el más adecuado para nuestros fines.



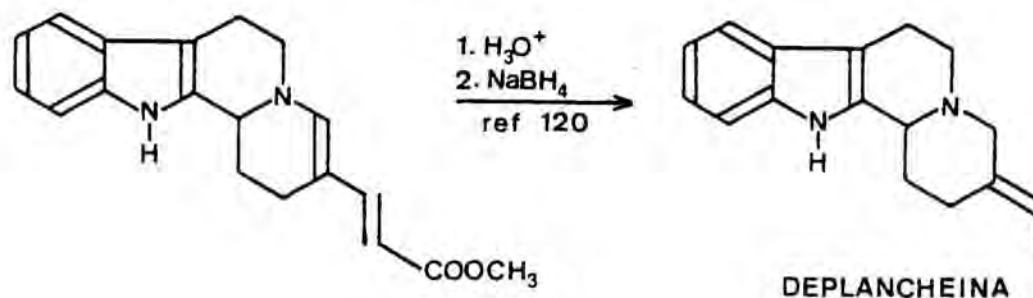
El mecanismo por el que transcurre esta reacción puede racionalizarse considerando la hidrólisis inicial de la función

ester seguida de protonación sobre el carbono terminal del sistema dienamínico para dar una sal de iminio que experimenta la descarboxilación; la 3-vinil-2-piperideína resultante se protona de nuevo sobre la posición terminal del sistema dienamínico proporcionando una sal de iminio conjugada que se reduce posteriormente a la 3-etilidenpiperidina por la acción del borohidruro sódico.

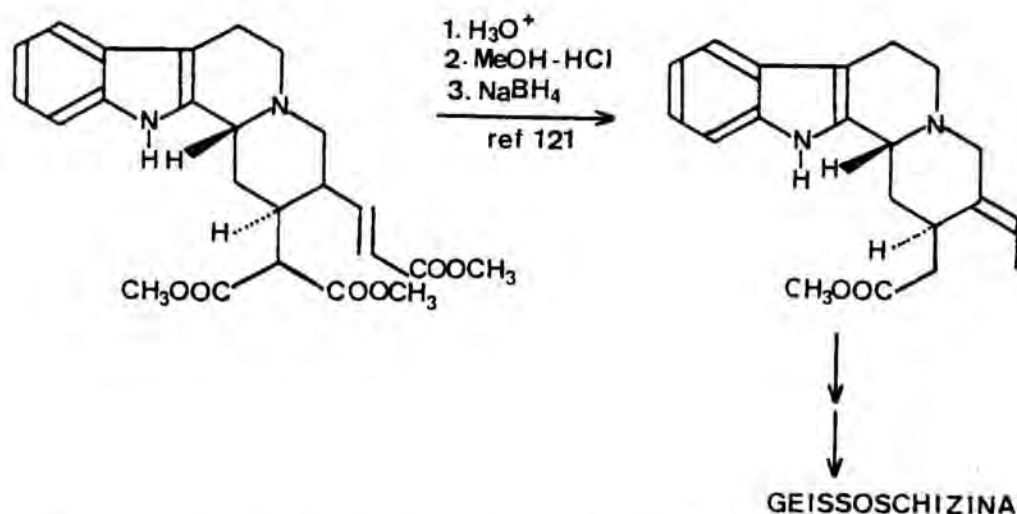
El proceso es áltamente estereoselectivo ya que únicamente se obtienen 3-etilidenpiperidinas con la estereoquímica E en el doble enlace debido a su formación por reducción de la correspondiente sal de iminio conjugada.\* Las interacciones estéricas entre el protón de la posición 21 y el grupo metilo en la sal de iminio con la configuración Z son mayores que las existentes entre el mismo protón y el átomo de hidrógeno vinílico de la posición 19 en la sal de iminio con la configuración E, lo que determina la mayor estabilidad de ésta.<sup>119</sup>



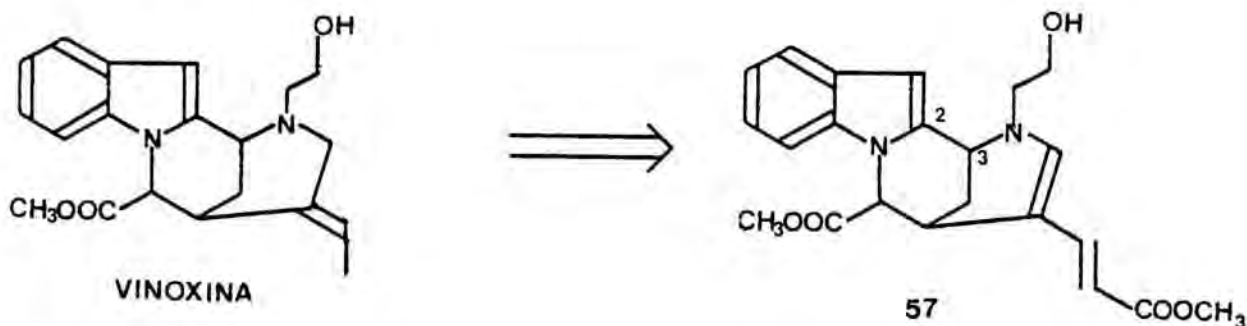
Esta metodología se ha utilizado con éxito para la introducción del sustituyente etilideno en una síntesis de los alcaloides indólicos deplancheína<sup>120</sup> y geissoschizina.<sup>121</sup>



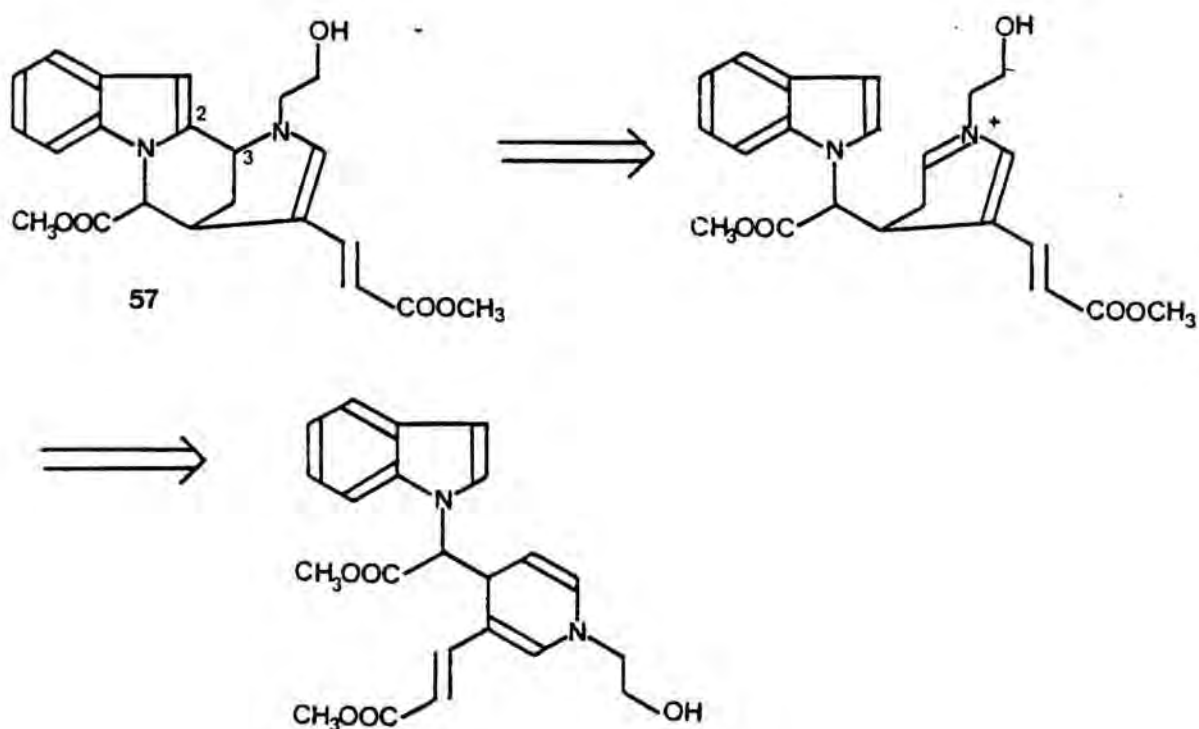
\* Para una discusión de la importancia de este hecho en la biosíntesis de los alcaloides indólicos que poseen un sustituyente etilideno, véase Anexo al Capítulo 4.



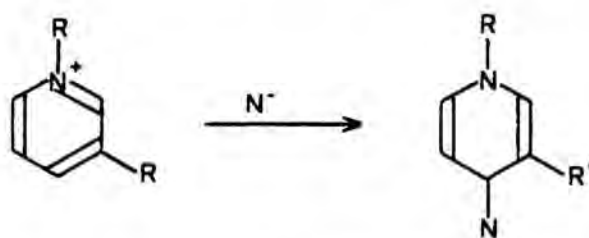
La extensión de este procedimiento a la síntesis de la vinoxina implicaba la elaboración del sustituyente etilideno en la última etapa de la síntesis a partir de un vinílogo de uretano tal como 57.



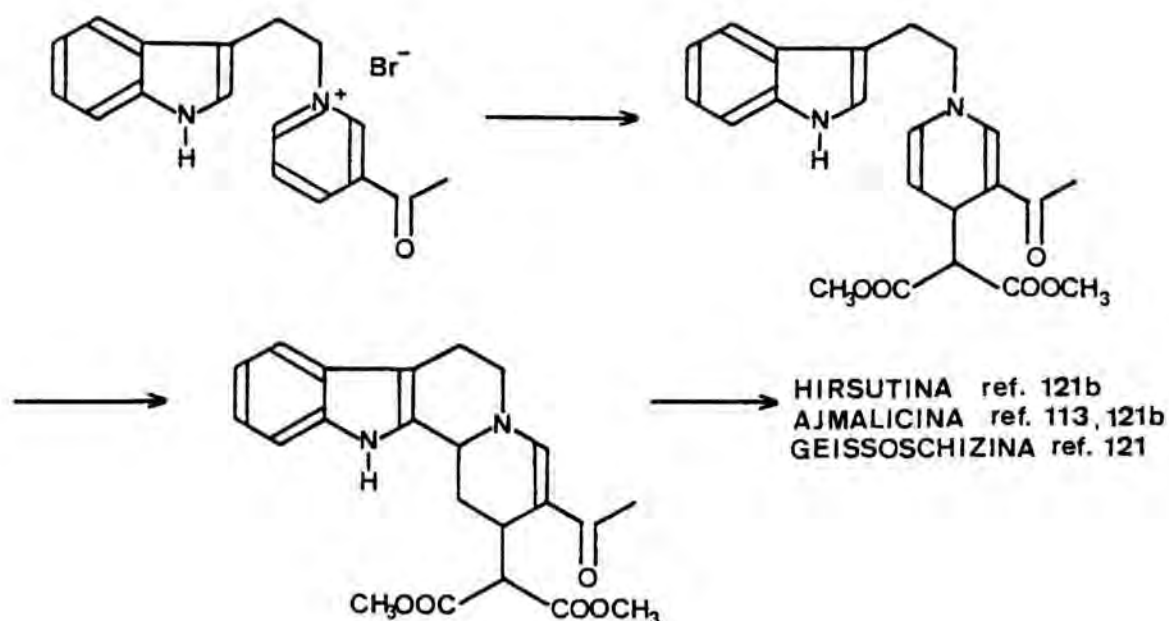
La preparación del sistema tetracíclico de diazocinoindol 57 se planteó llevar a cabo siguiendo una metodología similar a la que habíamos desarrollado en capítulos anteriores para la síntesis de sistemas tetracíclicos análogos, es decir, por formación del enlace entre los carbonos 2 y 3 mediante ciclación intramolecular sobre el indol de una sal de iminio adecuada. Es evidente que en este caso el precursor de la sal de dihidropiridinio requerida para la ciclación debía ser una 1,4-dihidropiridina que poseyera un sustituyente  $\alpha$ -(metoxicarbonil)indolilmetilo en su posición 4, tal como se esquematiza a continuación.



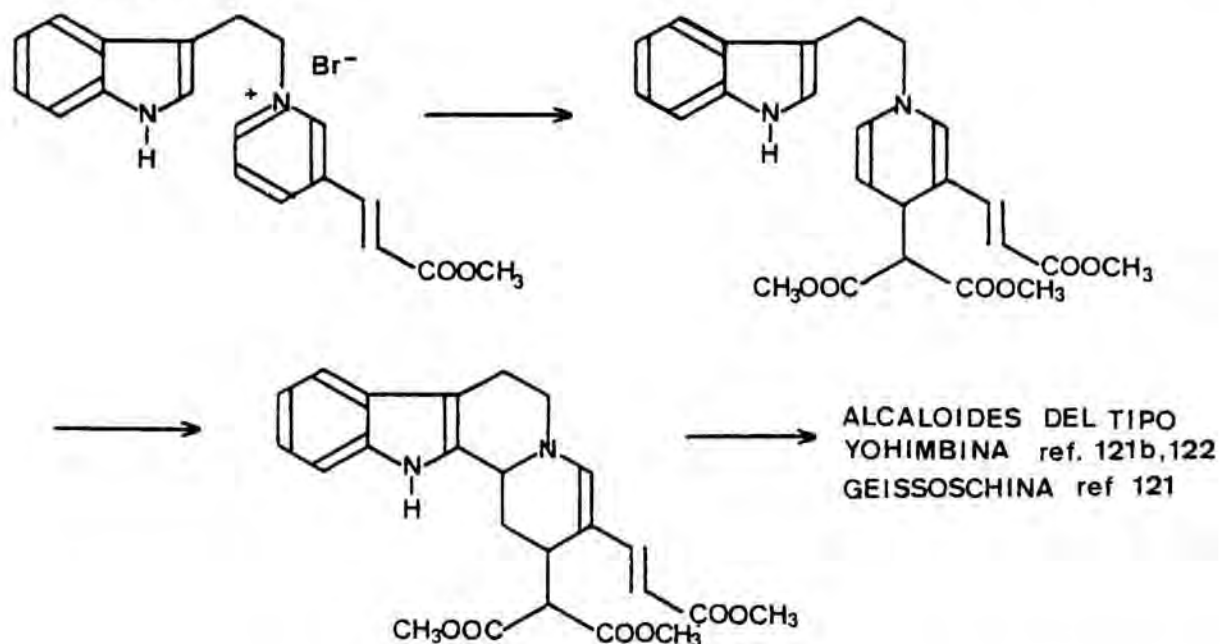
La formación de 1,4-dihidropiridinas sustituidas en su posición 4 por grupos alquilo mediante reacción entre un nucleófilo carbonado y una sal de piridinio sustituida en su posición 3 por un grupo electrón-atrayente es un proceso desarrollado en los últimos años que ha encontrado aplicación en la síntesis de alcaloides.



Así, la adición de la sal sódica del malonato de dimetilo sobre una sal de 3-acetilpiridinio seguida de ciclación en medio ácido sobre la posición 2 del núcleo indólico de la 1,4-dihidropiridina resultante constituye una de las etapas clave en una de las síntesis de los alcaloides indólicos geissoschizina,<sup>121</sup> ajmalicina<sup>113,121b</sup> e hirsutina.<sup>121b</sup>

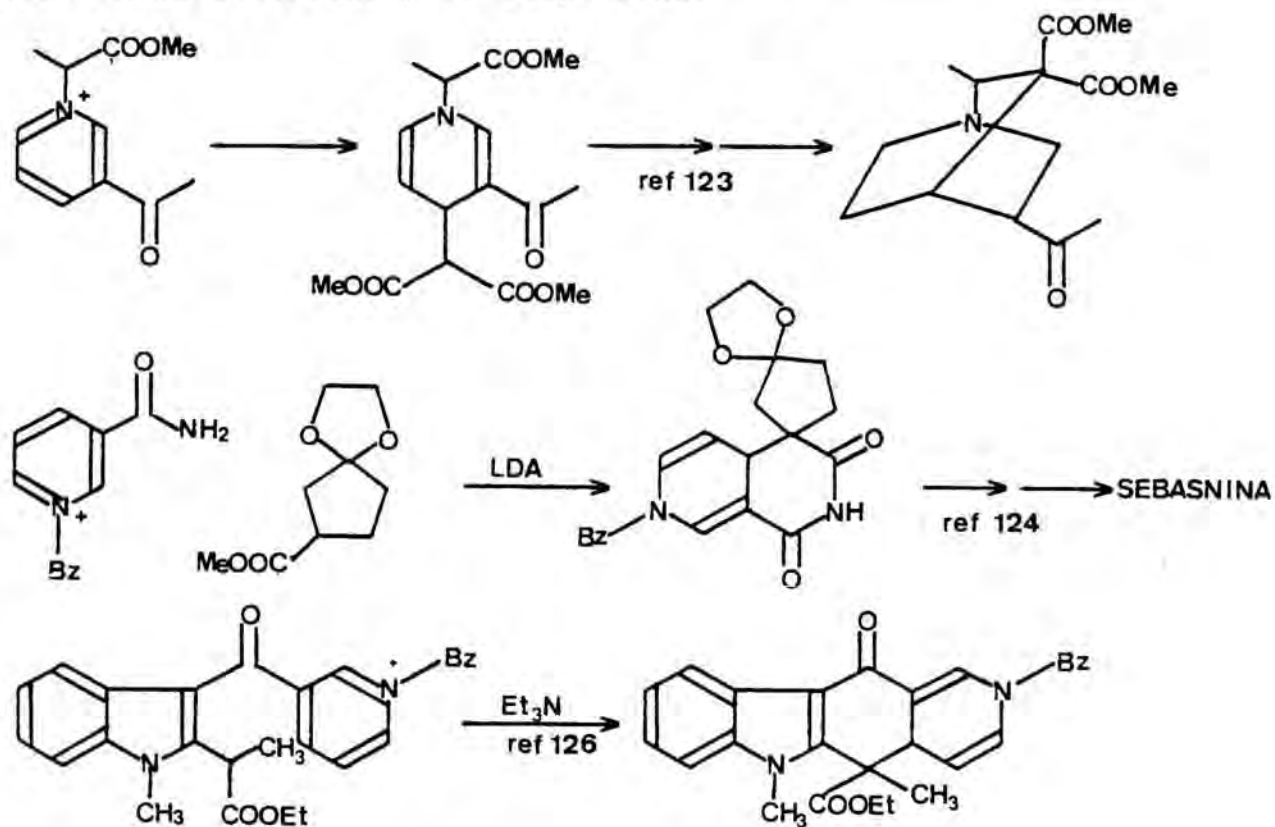


De manera análoga, esta secuencia de reacciones efectuada a partir de una sal de piridinio sustituida en su posición 3 por una cadena de acrilato de metilo se ha utilizado en una síntesis de la geissoschizina<sup>121</sup> y en la de alcaloides del tipo yohimbina.<sup>121b, 122</sup>

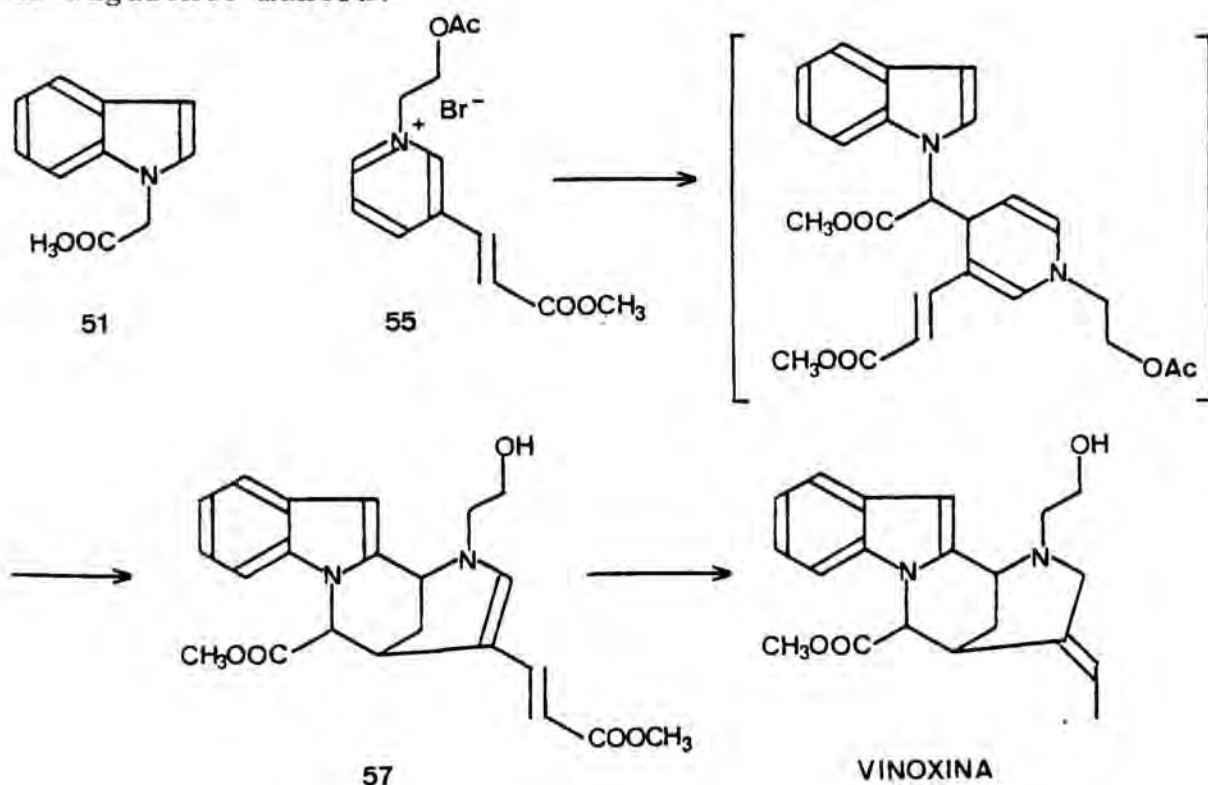


Más recientemente, la adición de nucleófilos carbonados sobre la posición 4 de sales de piridinio ha recibido aplicación en una síntesis biomimética del anillo de quinuclidina,<sup>123</sup> en la síntesis del alcaloide sebasnina<sup>124</sup> y de análogos estructu-

rales del mismo,<sup>125</sup> y en una síntesis de estructuras relacionadas con la olivacina y la elipticina.<sup>126,127</sup>



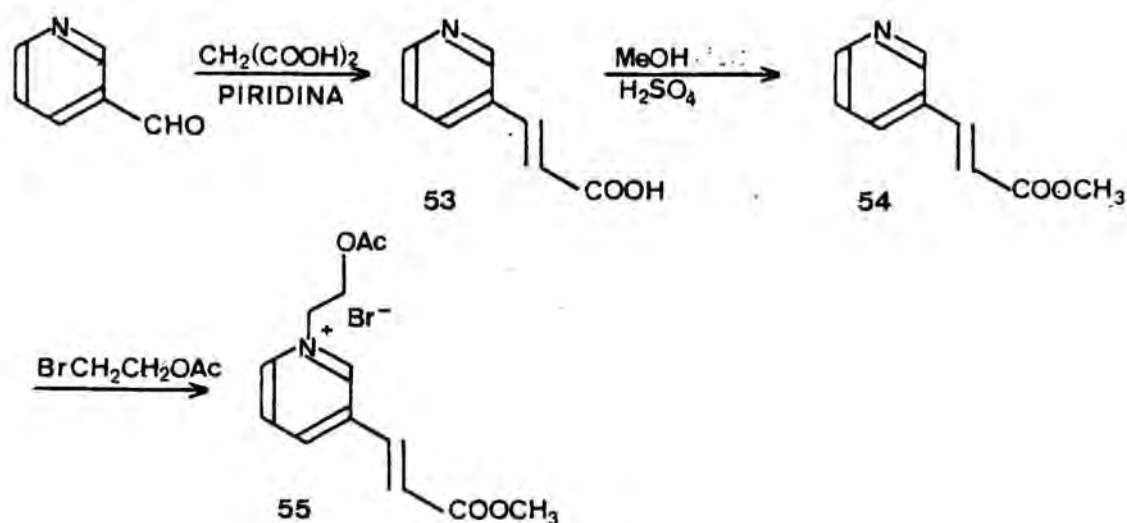
En nuestro caso, el proceso implicaría la reacción entre el 1-indolacetato de metilo (51) y el bromuro de piridinio 55, por lo que la secuencia global de síntesis se formularía de la siguiente manera:



#### 4.2. SINTESIS DEL TETRAHIDROMETANO [1,4] DIAZOCINO [1,2-a] INDOL-3-ACRILATO DE METILO 57.

El desarrollo del esquema sintético propuesto para la síntesis de la vinoxina exigió la preparación previa de los dos productos de partida, el 1-indolacetato de metilo (51) y el bromuro de piridinio 55.

El bromuro de piridinio 55, no descrito en la bibliografía, resultó accesible por alquilación del 3-(3-piridil)acrilato de metilo (54) con el acetato de 2-bromoetilo, reactivo utilizado por nosotros en la síntesis de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina y que ya en aquel caso demostró ser el adecuado para la introducción del sustituyente 2-hidroxietilo sobre el nitrógeno piperidínico. A su vez, el 3-(3-piridil)acrilato de metilo (54) se había preparado con anterioridad<sup>122</sup> a partir del 3-piridinacetaldehído, de acuerdo con el siguiente esquema.

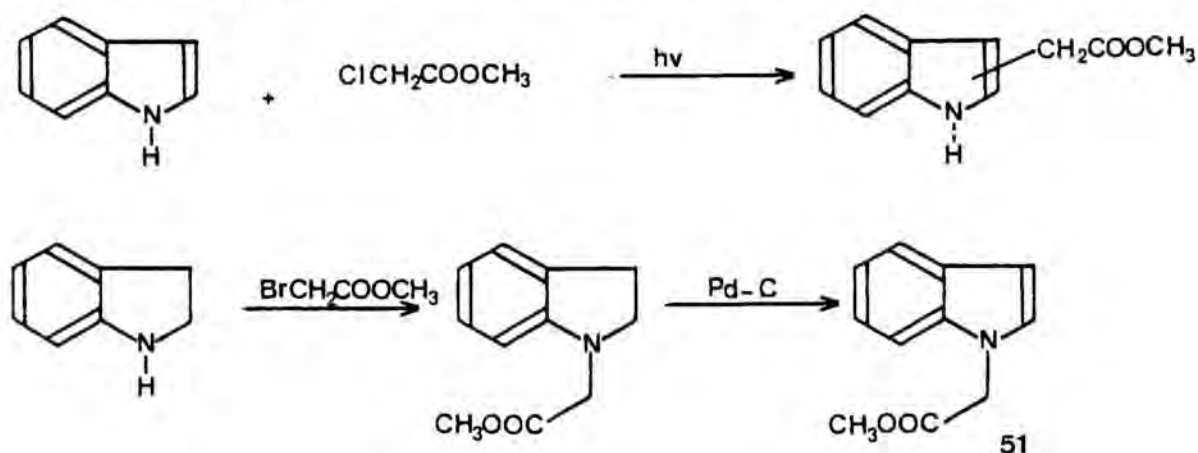


Así, la reacción de Knoevenagel entre el 3-piridinacetaldehído y el ácido malónico en presencia de piperidina, utilizando piridina como disolvente, proporcionó con elevados rendimientos el ácido 3-(3-piridil)acrílico (53). Su esterificación con metanol y ácido sulfúrico rindió su correspondiente ester 54 que se caracterizó por sus datos espectroscópicos. Su espectro infrarrojo presenta dos fuertes absorciones a  $1720$  y  $1640\text{ cm}^{-1}$  debidas a los enlaces  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}=\text{C}$ , mientras que en su espectro

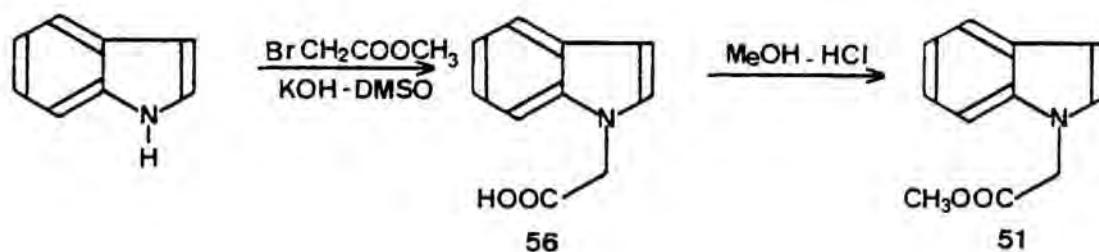
de resonancia magnética nuclear destacan un singulete a  $\delta 3,6$  correspondiente al grupo O-metilo y dos dobletes a  $\delta 6,3$  y  $7,45$  debidos a los protones vinílicos  $\beta$  y  $\alpha$  en relación al núcleo piridínico, respectivamente, cuya constante de acoplamiento ( $J=15$  Hz) indica claramente una disposición trans para los mismos.

Finalmente, la cuaternización del 3-(3-piridil)acrilato de metilo (54) con el acetato de 2-bromoetilo a la temperatura de  $90-100^{\circ}\text{C}$  en ausencia de disolvente condujo al bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3-(2-metoxicarbonilvinil)piridinio (55) con un 84% de rendimiento. En su espectro infrarrojo se observan dos bandas de absorción, a  $1715$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$ , análogas a las del compuesto de partida 54, y una nueva banda a  $1740\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la función ester de la cadena existente sobre el nitrógeno. Por otro lado, las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes a  $\delta 1,9$  y  $3,6$ , debidos a los grupos metilo unidos a carbonilo y a oxígeno, respectivamente, dos tripletes a  $\delta 4,5$  y  $4,8$  correspondientes a los protones metilénicos contiguos a oxígeno y a nitrógeno, respectivamente, así como dos dobletes a  $\delta 6,85$  y  $7,1$  asignables a los protones vinílicos.

Por su parte, el 1-indolacetato de metilo (51) se hallaba descrito en la bibliografía como uno de los productos resultantes de la alquilación fotoquímica del núcleo indólico con cloroacetato de metilo,<sup>128</sup> mientras que su preparación se había llevado a cabo de manera unívoca por reacción de la indolina con bromoacetato de metilo seguida de aromatización.<sup>129</sup>



En nuestro caso, la preparación de 51 se efectuó por el procedimiento general para la *N*-alquilación de indoles, aplicado repetidamente a lo largo de la presente Tesis a la síntesis de 1-(piridilmetil)indoles, utilizando hidróxido potásico como base, bromoacetato de metilo como agente alquilante y dimetilsulfóxido como disolvente.<sup>37</sup> Al operar en estas condiciones se obtuvo, con rendimientos prácticamente cuantitativos, el ácido 1-indolacético (56).



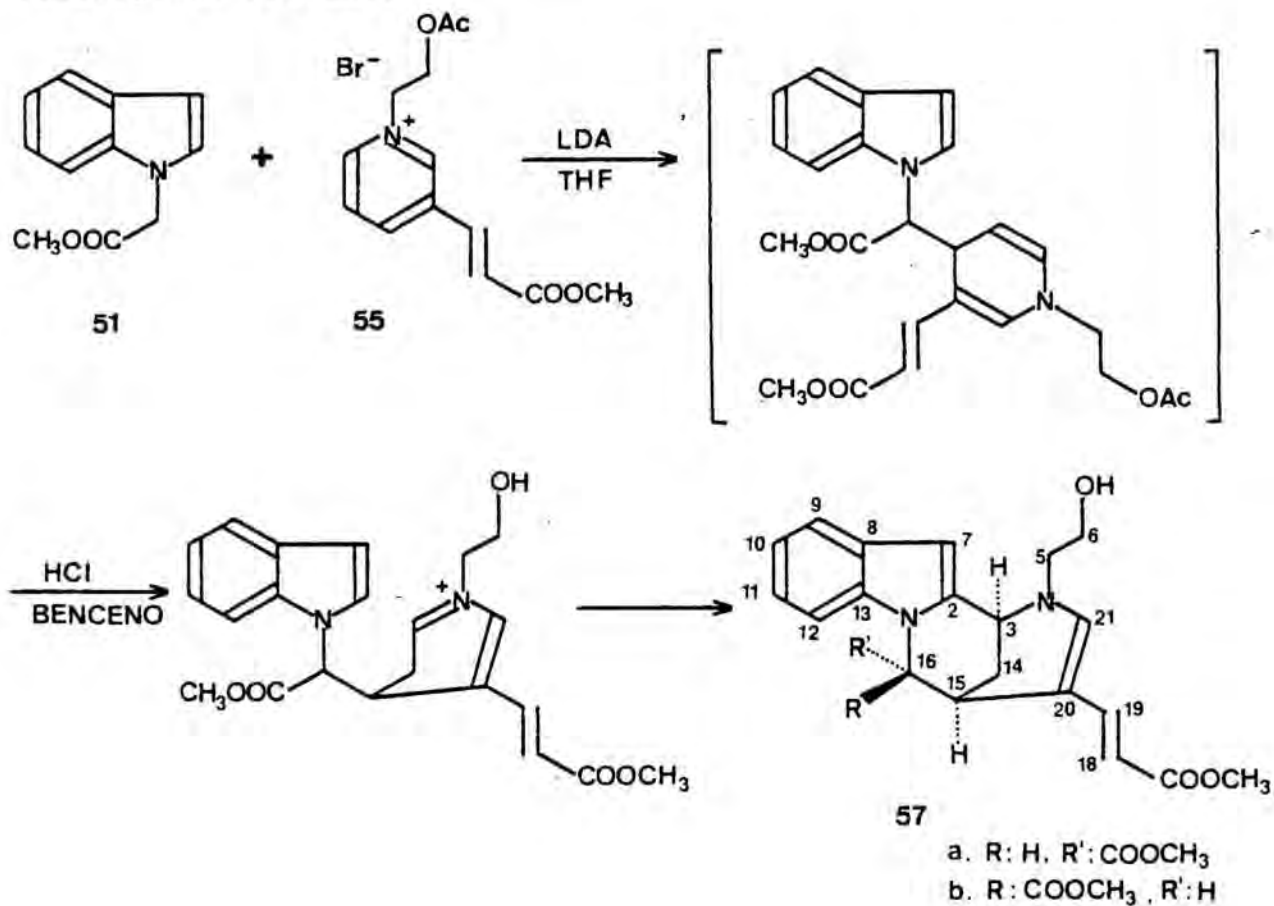
Tal como era de esperar, en las condiciones fuertemente básicas de la reacción tuvo lugar la hidrólisis del grupo ester por lo que fue necesario proceder a la esterificación del ácido 56 obtenido. Ello se llevó a cabo con excelente rendimiento con una disolución 0,1N de cloruro de hidrógeno en metanol a la temperatura ambiente. Es interesante destacar que al utilizar disoluciones de cloruro de hidrógeno más concentradas (1N) únicamente se obtuvieron productos de polimerización del anillo indólico procedentes de la protonación de dicho anillo en el medio ácido de la reacción.

El 1-indolacetato de metilo (51) así preparado resultó idéntico al que habíamos aislado con anterioridad en el contexto de la síntesis de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina, como producto de fragmentación en la hidrogenación catalítica del vinílico de uretano 48 (véase apartado 3.2).

La condensación del ester 51 con el bromuro de piridinio 55 se efectuó en presencia de diisopropilamido de litio (LDA) como base utilizando tetrahydrofurano como disolvente. La 1,4-dihidropiridina resultante no se aisló ya que era de esperar presentara una elevada inestabilidad,\* sino que sin posterior

\* Cuando en un ensayo se intentó aislar la 1,4-dihidropiridina intermedia se obtuvo una mezcla compleja de reacción de la que sólo se identificó el 1-indolacetato de metilo (51).

purificación se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno en benceno, obteniéndose con un 15% de rendimiento global, el tetrahidrodiazocinoindol **57** como una mezcla de epímeros en el carbono 16 (relación **57a/57b** 5:1). Es interesante destacar que la ciclación procedió regioespecíficamente ya que la protonación de la 1,4-dihidropiridina tiene lugar exclusivamente sobre el carbono  $\beta$  de la porción enamínica no sustituida y no en la de vinílogo de uretano.

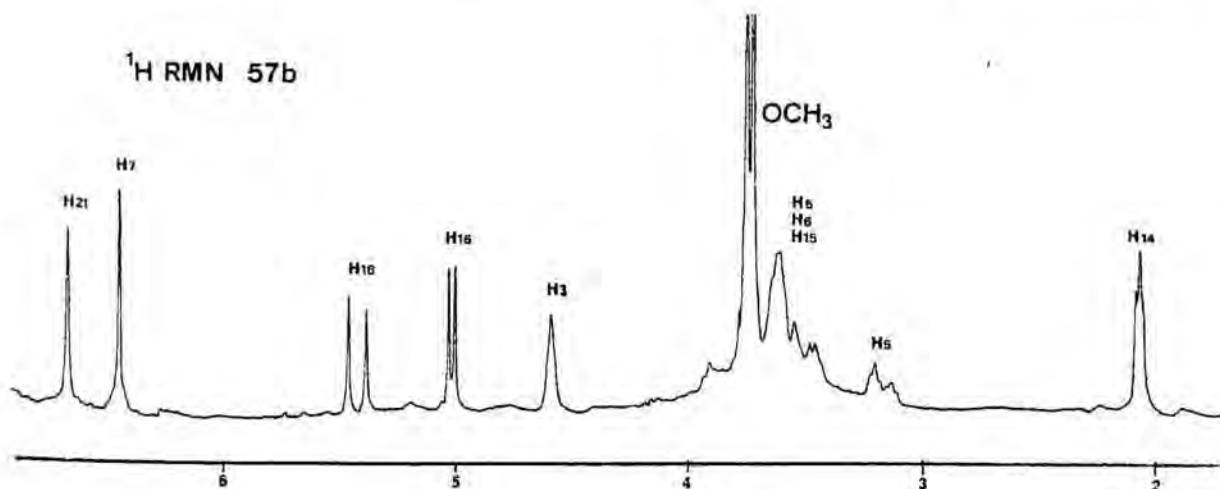
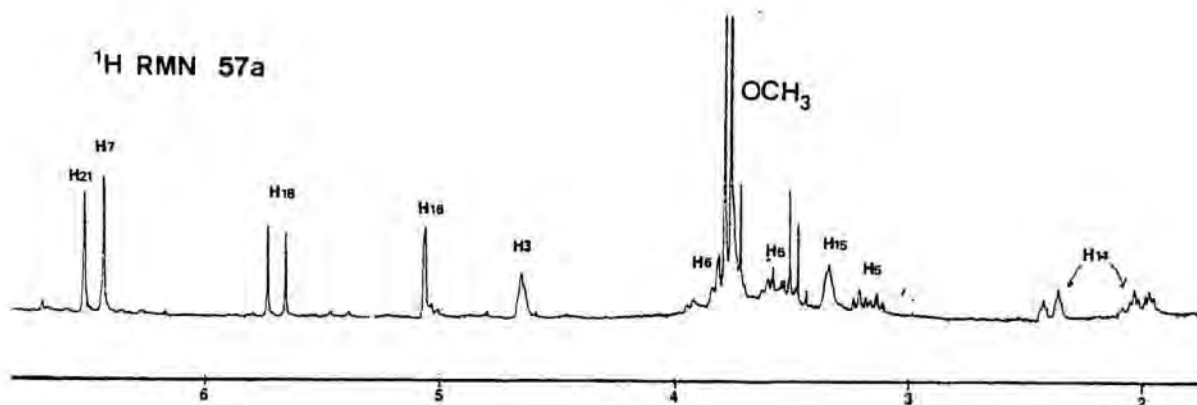


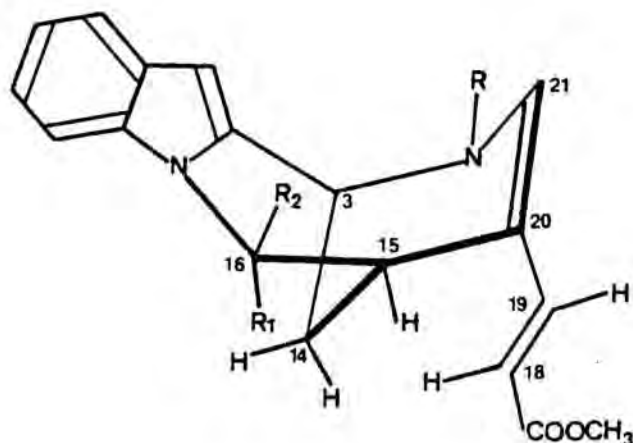
El análisis de los espectros de infrarrojo de **57**<sup>\*</sup> indica que en las condiciones de la reacción ha tenido lugar la hidrólisis del grupo acetato de la cadena sobre el nitrógeno piperidínico. Así, junto con las bandas de absorción esperadas, a 1750, 1690 y 1580 cm<sup>-1</sup> debidas al ester metílico del carbono 16, al ester

\* Nomenclatura sistemática: 5-(2-hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol-3-acrilato de metilo.

conjugado y al doble enlace carbono-carbono, respectivamente, se observa una banda ancha entre  $3600-3100\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo hidroxilo.

Por otro lado, en los espectros de resonancia magnética nuclear de ambos isómeros 57a y 57b, se observa un singulete atribuible al protón del carbono 7 (posición 3 del indol) y un triplete a parente a  $\delta 4,6$  correspondiente al protón del carbono 3 situado en la cabeza de puente contigua al átomo de nitrógeno, indicando con ello que la ciclación había tenido lugar. Otras señales características son los singuletes debidos a los grupos O-metilo y al protón enamínico de la posición 21, y los dos dobletes ( $J=15\text{ Hz}$ ) correspondientes a los protones vinílicos de las posiciones 18 y 19. Estas señales, en conjunto, son indicativas de la presencia de la unidad de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil)acrilato de metilo con una configuración E puesta de manifiesto por la anterior constante de acoplamiento de  $15\text{ Hz}$ .





$R_1: \text{COOCH}_3, R_2: \text{H}$  57a

$R_1: \text{H}, R_2: \text{COOCH}_3$  57b

La configuración relativa del carbono 16, que implica una disposición relativa  $\alpha$  para el grupo metoxicarbonilo en 57a y  $\beta$  para el mismo grupo en 57b, se determinó en base a los siguientes datos de resonancia magnética nuclear de protón:

1) La constante de acoplamiento para el doblete correspondiente al protón metínico del carbono 16 es de 1,2 Hz en el isómero mayoritario 57a y 5,4 Hz en el minoritario 57b. Estos valores son los esperados a partir de la estereoquímica relativa de este centro representada en la figura para 57a (relación trans entre los hidrógenos de las posiciones 15 y 16) y 57b (relación cis entre los mismos hidrógenos), ya que el ángulo diedro aproximado formado por el sistema de enlaces  $\text{H}-\text{C}^{15}-\text{C}^{16}-\text{H}$  es de  $80^\circ$  y  $40^\circ$ , respectivamente<sup>130</sup> (medidas realizadas sobre estereomodelos Dreiding).

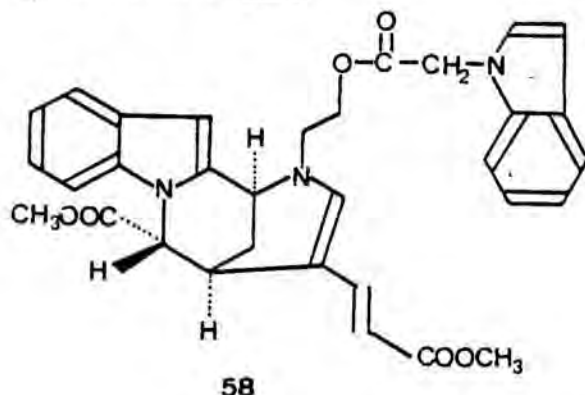
2) La existencia de un efecto nuclear Overhauser<sup>131</sup> (NOE) positivo entre los hidrógenos de las posiciones 18 y 16 en el isómero 57a y negativo en 57b establece claramente la disposición relativa  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente, del grupo metoxicarbonilo en estos compuestos.

3) Los protones de la posición 14 aparecen en forma de un multiplete centrado a  $\delta 2,0$  en el isómero 57b y como dos señales claramente diferenciadas a  $\delta 2,0$  y  $2,4$  en el isómero 57a. El desapantallamiento de 0,4 ppm que experimenta uno de los protones de la posición 14 en 57a (aquel que se halla en disposición axial respecto al anillo de ciclohexano y ecuatorial respecto al anillo de piperidina), confirma la disposición  $\alpha$  del grupo metoxicarbonilo en dicho isómero y que en dicha orientación se halla

en relación sinperiplanar respecto a aquel protón.

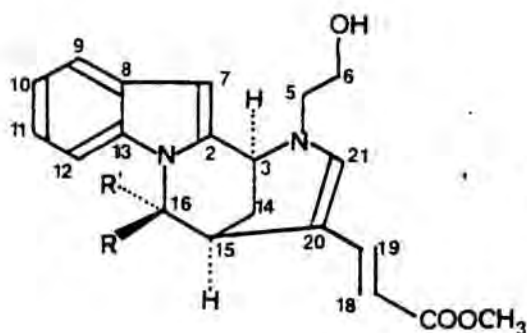
Por otro lado, los datos extraídos del análisis del espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13, cuyas señales se detallan en la tabla adjunta, reforzaron la anterior asignación. En efecto, la diferencia más notable entre los espectros de ambos isómeros es el apantallamiento de la señal para el carbono 14 observado en 57a ( $\delta 22,95$ ) con respecto a 57b ( $\delta 26,00$ ) y el apantallamiento de la señal correspondiente al carbono 20 en el isómero 57b ( $\delta 102,98$ ) con respecto a 57a ( $\delta 105,45$ ). Estas diferencias ponen de manifiesto la existencia de efectos apantallante " $\gamma$ -gauche"<sup>113,122,132</sup> ejercidos por el grupo metoxicarbonilo, sólo compatibles con una disposición para el mismo  $\alpha$  en 57a y  $\beta$  en 57b.

Como subproducto de la reacción de condensación entre el bromuro de piridinio 55 y el 1-indolacetato de metilo 51 se aisló el compuesto 58, procedente de la transesterificación del grupo ester del 1-indolacetato de metilo (51) por el grupo hidroxilo presente en la cadena sobre el átomo de nitrógeno del tetrahidroindolizocinolino 57a.



En el espectro de resonancia magnética nuclear de 58 se observan señales idénticas a las del compuesto 57a, junto con un singulete a  $\delta 4,6$  debido a los protones del metileno contiguo al nitrógeno indólico y un doblete a  $\delta 6,35$  asignable al protón de la posición 3 de un núcleo indólico cuya posición 2 se halla sin sustituir.

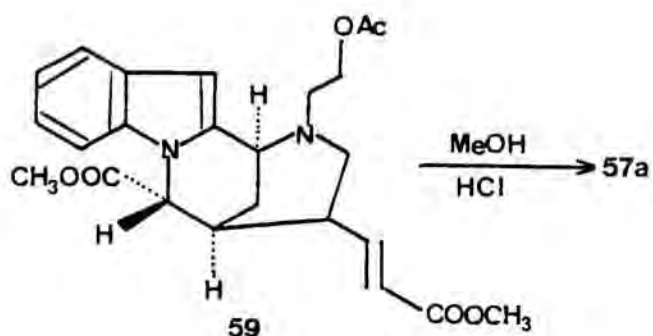
Finalmente, cabe señalar que en un ensayo de condensación, junto con los tetrahidroindolizocinolinos 57 y el compuesto 58, se aisló el acetato 59. Su espectro de resonancia magnética



57 a. R: H, R': COOCH<sub>3</sub>  
 b. R: COOCH<sub>3</sub>, R': H

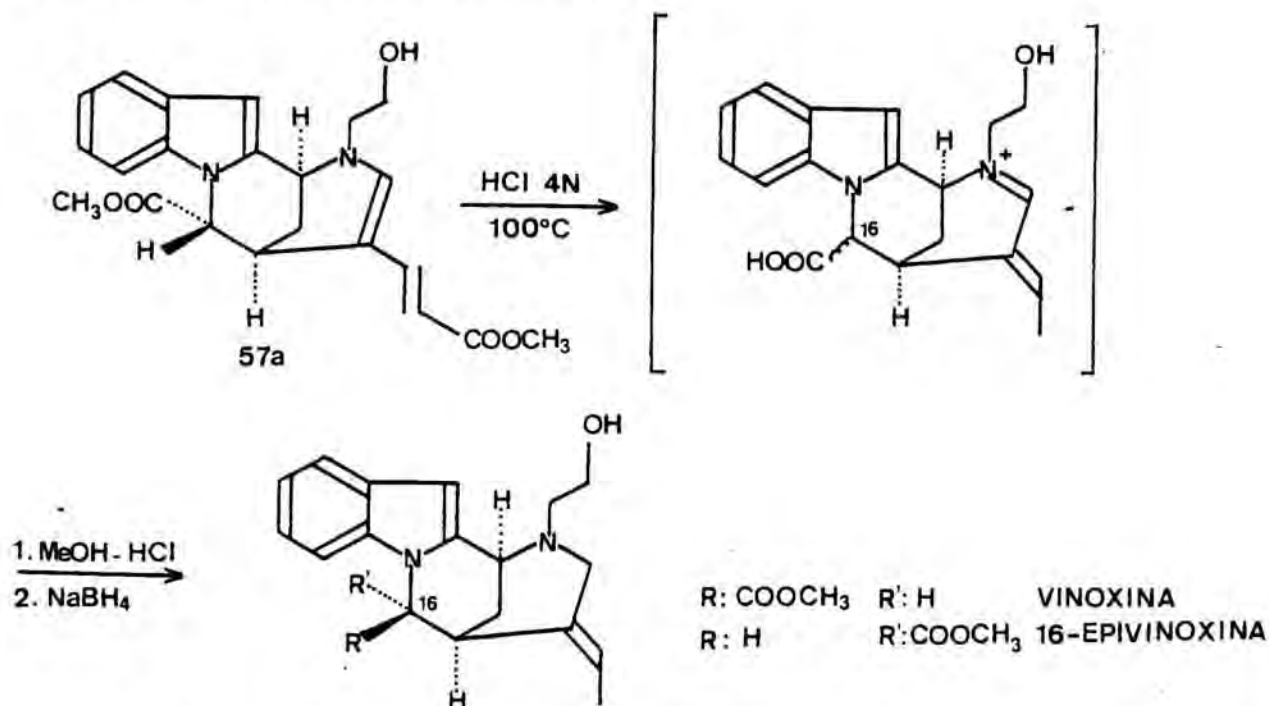
ATOMO DE C n <sup>o</sup>	57a	57b
2	135,09	136,34
3	48,93	48,64
5	55,50	56,11
6	60,65	60,62
7	99,50	99,88
8	127,77	128,13
9	120,93	120,90
10	122,42	122,25
11	120,55	120,65
12	109,09	110,45
13	136,58	136,86
14	22,95	26,00
15	29,11	27,50
16	59,14	61,99
18	103,43	103,11
19	145,18	145,46
20	105,45	102,98
21	145,59	147,03
C=O	170,76	170,35
C=O	169,15	169,29
OCH <sub>3</sub>	51,10	50,98
OCH <sub>3</sub>	52,71	52,72

nuclear fue totalmente superponible con el del correspondiente alcohol 57a, lo que indicó la misma configuración de sus centros quirales, a excepción de un singulete a  $\delta 2,1$  atribuible al metilo del grupo acetato y de la señal debida a los protones metilénicos contiguos a oxígeno, desapantallada 0,4 ppm con respecto a 57a. Por otro lado, la estructura de 59 se determinó de manera inequívoca ya que por metanolisis con una disolución 1N de cloruro de hidrógeno en metanol proporcionó el alcohol 57a.



#### 4.3. SINTESIS DE LA VINOXINA Y DE LA 16-EPIVINOXINA. REASIGNACION ESTEREOQUIMICA.

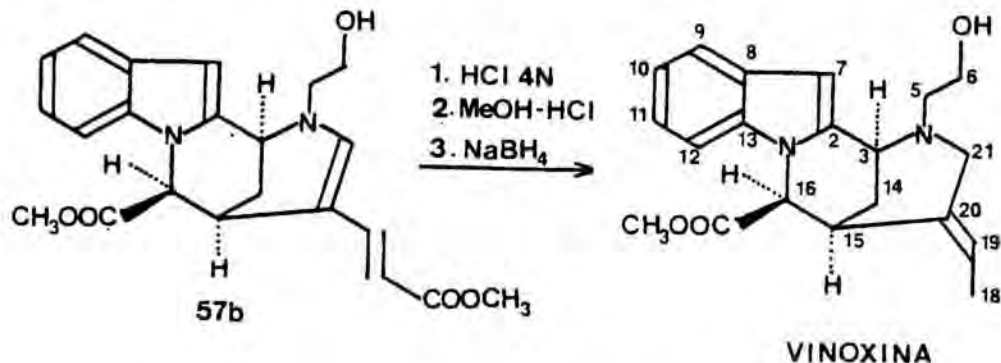
Tal como era de esperar, el tratamiento del diazocinoindol 57a con ácido clorhídrico 4N a la temperatura de reflujo provocó la hidrólisis de los dos grupos ester y la descarboxilación de la porción de ácido acrílico para dar una sal de iminio que no se aisló. La reesterificación del grupo carboxilo del carbono 16 con una disolución 1,2N de cloruro de hidrógeno en metanol, seguida de la reducción con borohidruro sódico del doble enlace carbono-nitrógeno de la sal de iminio proporcionó, con un 22% de rendimiento, una mezcla de dos compuestos que se separaron por cromatografía en columna.



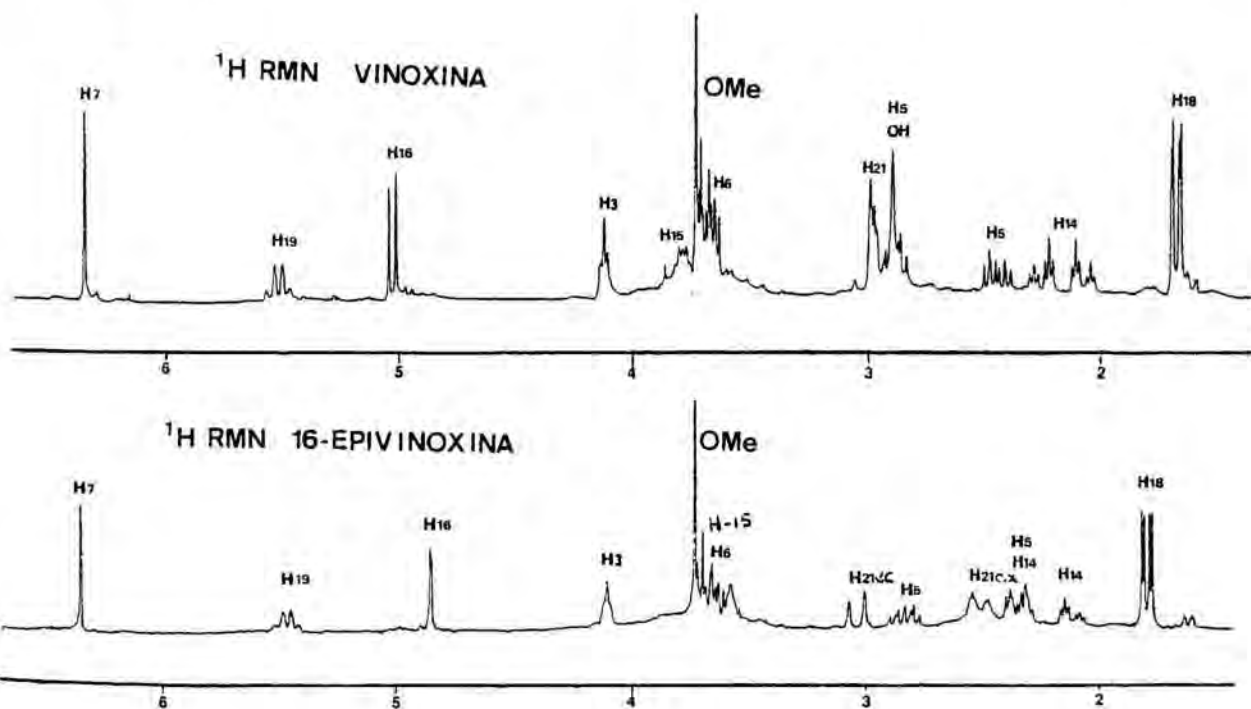
El compuesto mayoritario se identificó como la vinoxina por comparación con una muestra del producto natural. Así, la vinoxina sintetizada por nosotros resultó idéntica a la vinoxina natural<sup>2</sup> tanto en sus datos espectroscópicos (infrarrojo, resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13) como en su comportamiento por cromatografía en capa fina. Por otro lado, el compuesto minoritario se identificó por sus datos espectroscópicos como el epímero en el carbono 16 de la vinoxina, es decir, la

## 16-epivinoxina.

Cuando la misma secuencia de reacciones se llevó a cabo sobre el isómero minoritario 57b se obtuvo la vinoxina como único producto, con un rendimiento del 32%.

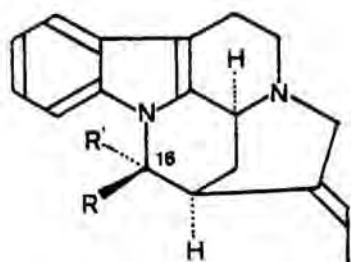


Las señales más significativas del espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la vinoxina y de la 16-epivinoxina son un doblete y un cuadruplete debidos a los protones del sustituyente etilideno (posiciones 18 y 19), un doblete de tripletes correspondiente a los protones de la posición 14, un singulete característico del grupo O-metilo, un doblete asignable al protón de la posición 16 contigua al grupo metoxicarbonylo y un singulete debido al protón del carbono 7 (posición 3 del indol).



La configuración natural E esperada para el sustituyente etilideno de ambos isómeros resultó evidente a partir de la observación de un efecto nuclear Overhauser<sup>131</sup> (NOE) positivo para la señal correspondiente al protón del carbono 15 cuando se irradió el doble doblete correspondiente al grupo metilo del carbono 18.<sup>133</sup>

La comparación de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón de la vinoxina y de la 16-epivinoxina con los correspondientes a la pleiocarpamina y 16-epipleiocarpamina<sup>3</sup> permitió la reasignación de la configuración relativa del carbono 16 de la vinoxina.<sup>2</sup> Así, la constante de acoplamiento entre los hidrógenos de las posiciones 15 y 16 en la 16-epipleiocarpamina<sup>3</sup> (relación trans) es de 1,5 Hz, valor semejante al observado por nosotros en la 16-epivinoxina ( $J=1,2$  Hz), mientras que la constante de acoplamiento entre los mismos hidrógenos de las posiciones 15 y 16 en la pleiocarpamina<sup>3</sup> (relación cis) es de 4 Hz, valor similar al observado en la vinoxina ( $J=6,14$  Hz). De acuerdo con todo ello, la vinoxina posee la misma configuración relativa en el carbono 16 que la pleiocarpamina tal como se representa en la figura.



R: COOCH <sub>3</sub> ;	R': H	PLEIOCARPAMINA
R: H;	R': COOCH <sub>3</sub>	16-EPIPLEIOCARPAMINA

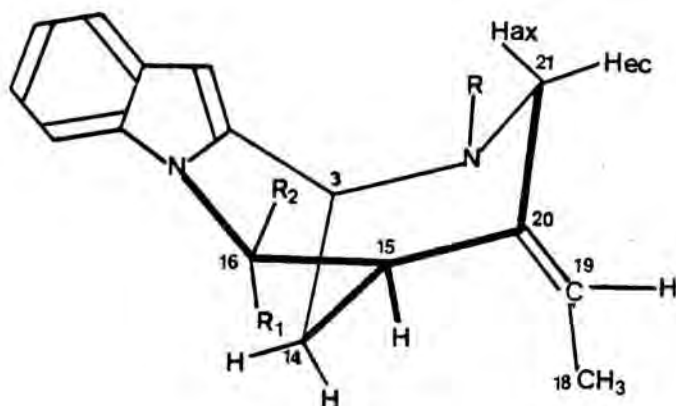
Por otro lado, la reasignación estereoquímica de la vinoxina se confirmó a partir de los siguientes datos:

1) La constante de acoplamiento entre los protones de las posiciones 15 y 16 de ambos isómeros está de acuerdo con la esperada a partir de la ecuación de Karplus<sup>130</sup> para su disposición estereoquímica.

2) El efecto nuclear Overhauser<sup>131</sup> entre el hidrógeno de la posición 16 y el grupo metilo de la posición 18, positivo en la 16-epivinoxina y negativo en la vinoxina, establece claramente

la disposición relativa del grupo metoxicarbonilo  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente, en estos isómeros.

5) Al igual que sucede en la pleiocarpamina,<sup>3</sup> el grupo metoxicarbonilo en disposición  $\beta$  provoca el desapantallamiento del hidrógeno axial de la posición 21. Así, en la 16-epivinoxina los hidrógenos de esta posición resuenan como dos señales diferenciadas a  $\delta 2,51$  (axial) y  $\delta 3,02$  (ecuatorial), mientras que en la vinoxina resuenan como una única señal en forma de multiplete centrado a  $\delta 2,98$ .



$R_1: H, R_2: COOCH_3$  VINOXINA  
 $R_1: COOCH_3, R_2: H$  16-EPIVINOXINA

Si se comparan los espectros de carbono 13 de ambos isómeros (véase tabla adjunta) de nuevo se observa el efecto " $\gamma$ -gauche"<sup>113,122,132</sup> ejercido por el grupo metoxicarbonilo sobre los carbonos 14 y 20 según sea su disposición estereoquímica  $\alpha$  o  $\beta$ , respectivamente. Así, en la 16-epivinoxina la señal debida al carbono 14 se halla apantallada ( $\delta 27,76$ ) con respecto a la misma señal en la vinoxina ( $\delta 31,0$ ), mientras que el apantallamiento de la señal correspondiente al carbono 20 se observa en la vinoxina ( $\delta 133,19$ ) con respecto a la 16-epivinoxina ( $\delta 135,08$ ).

ATOMO DE CARBONO n°	VINOXINA	16-EPIVINOXINA
2	133,81	131,95
3	51,80	51,82
5	54,97	54,34
6	57,96	57,93
7	101,76	101,42
8	128,06	127,79
9	120,58	120,74
10	121,62	120,86
11	120,33	120,35
12	110,02	108,61
13	136,51	136,27
14	31,00	27,76
15	31,10	31,80
16	60,03	59,90
18	12,58	12,59
19	122,32	121,77
20	133,19	135,08
21	56,50	56,49
OCH <sub>3</sub>	52,21	52,71
C=O	170,13	

ANEXO AL CAPITULO 4

ELABORACION DEL SUSTITUYENTE ETILIDENO EN LA SINTESIS DE  
ALCALOIDES INDOLICOS. REVISION BIBLIOGRAFICA

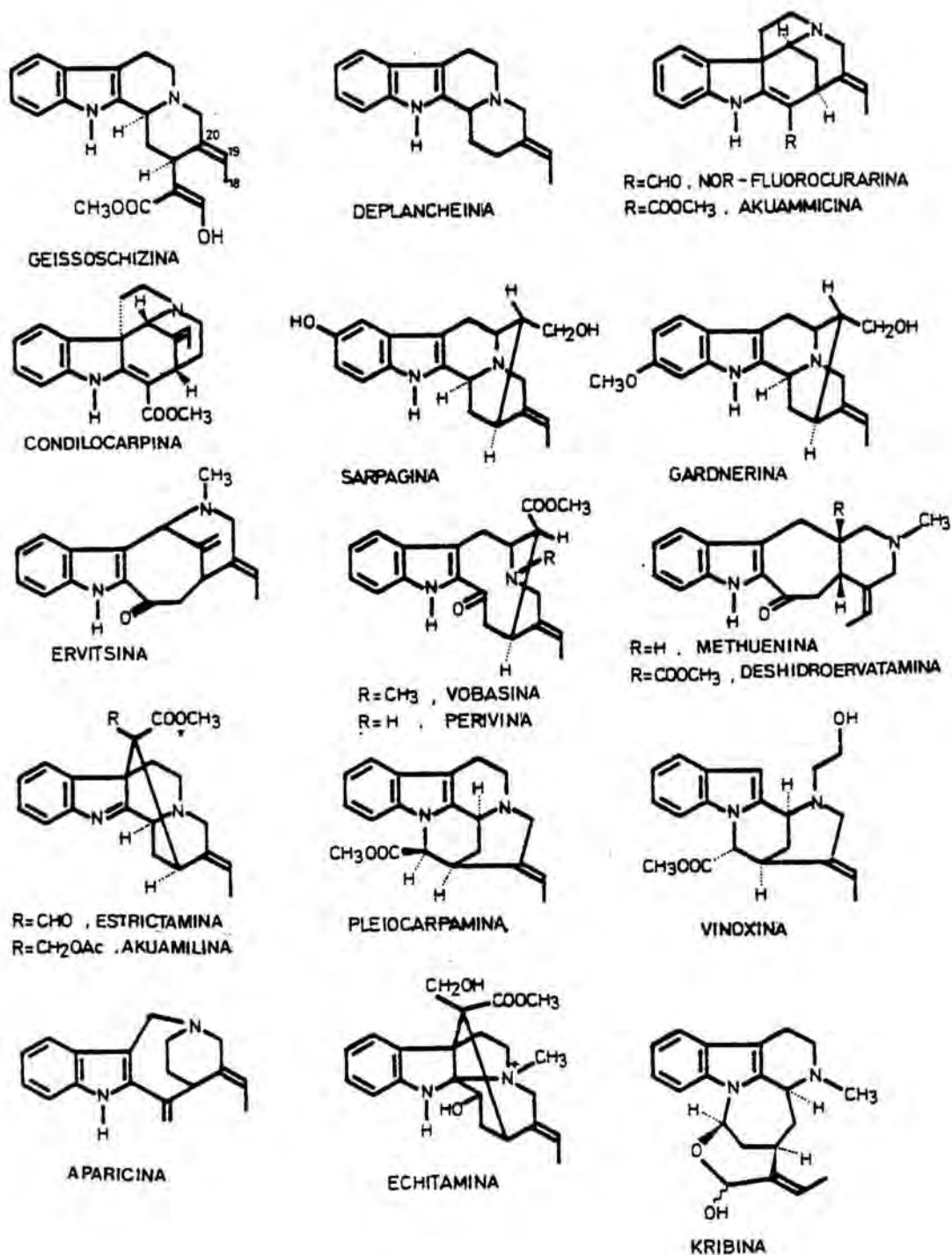
1. Introducción y consideraciones biogenéticas.

Aunque la mayoría de los alcaloides indólicos derivados biogenéticamente de la strictosidina poseen un grupo etilo sobre el carbono 20, un número relativamente reducido de ellos posee, como característica estructural común, un sustituyente etilideno sobre el mismo carbono. Estos alcaloides pertenecen a grupos heterogéneos tales como Corynanthe (geissoschizina), Strychnos (akuammicina, norfluorocurarina, cóndilocarpina), sarpagina (gardnerina), 2-acilindoles (ervitsina, vobasina, ochropina, methuenina), mavacurina (C-mavacurina, C-fluorocurina, pleiocarpamina y su análogo tetracíclico vinoxina), usambarano (usambarensina) y akagerina (akagerina, kribina). Otros ejemplos de alcaloides indólicos que poseen un grupo etilideno en C-20 son la deplancheina, la aparicina, strictamina y akuammina. Por otro lado, en algunos alcaloides indólicos (elipticina, olivacina, stricnina) este doble enlace se halla incluido en el sistema cíclico, mientras que en los alcaloides Yohimbe y del tipo heteroyohimbina estos átomos de carbono se encuentran saturados formando parte del anillo E.

Esta cadena lateral de dos átomos de carbono tiene su origen biogenético en la secologanina,<sup>134</sup> donde se halla incluida como un sustituyente vinilo. La condensación de la secologanina y la triptamina conduce a la strictosidina, intermedio clave en la biosíntesis de los alcaloides indólicos. La hidrólisis de la strictosidina seguida de ciclación e isomerización del doble enlace vinílico o, alternativamente, de isomerización a un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado y posterior ciclación, proporciona la sal de iminio 1<sup>\*</sup>, cuya reducción conduce al alcaloide

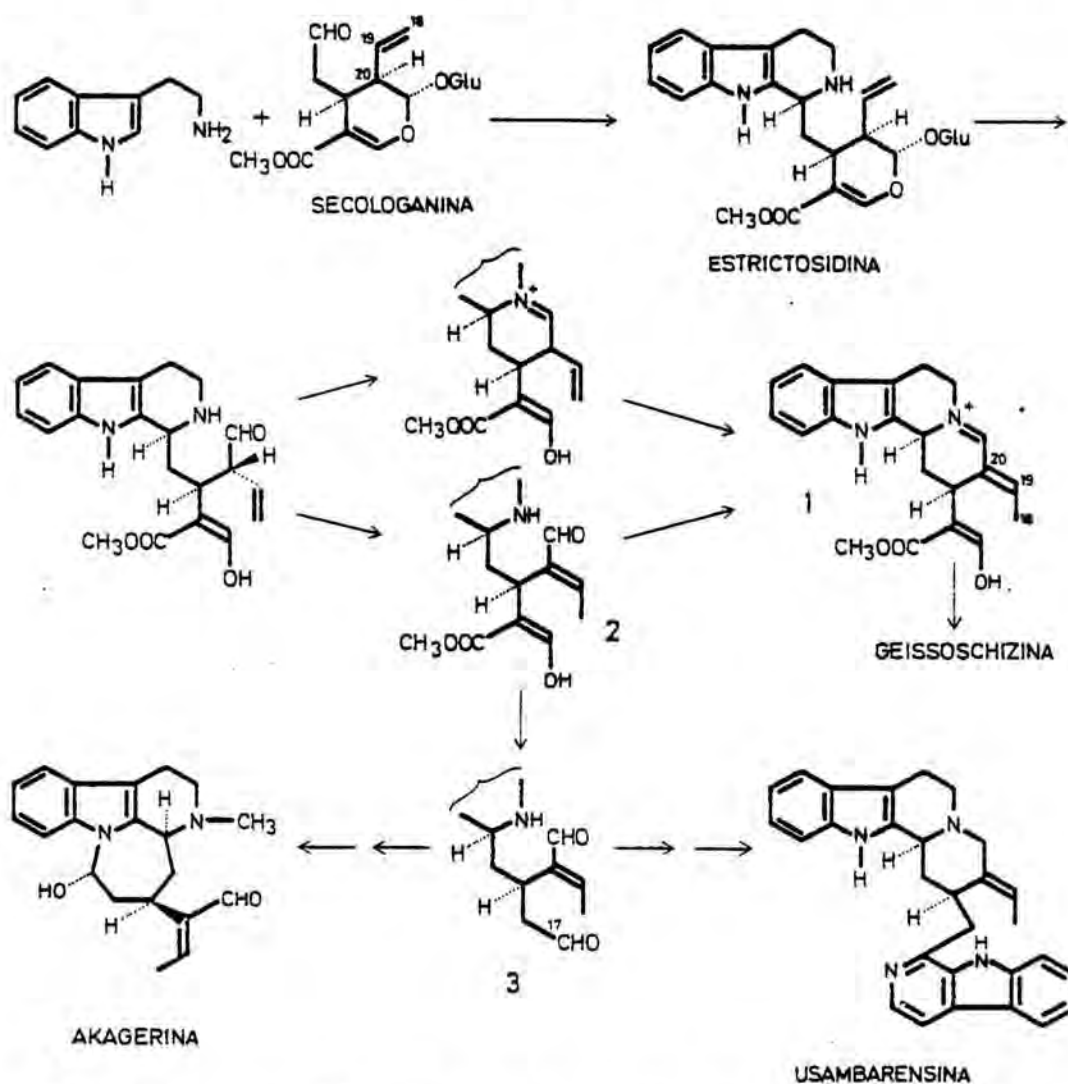
---

\* La numeración de los compuestos de este apartado es independiente a la del resto de la Memoria.



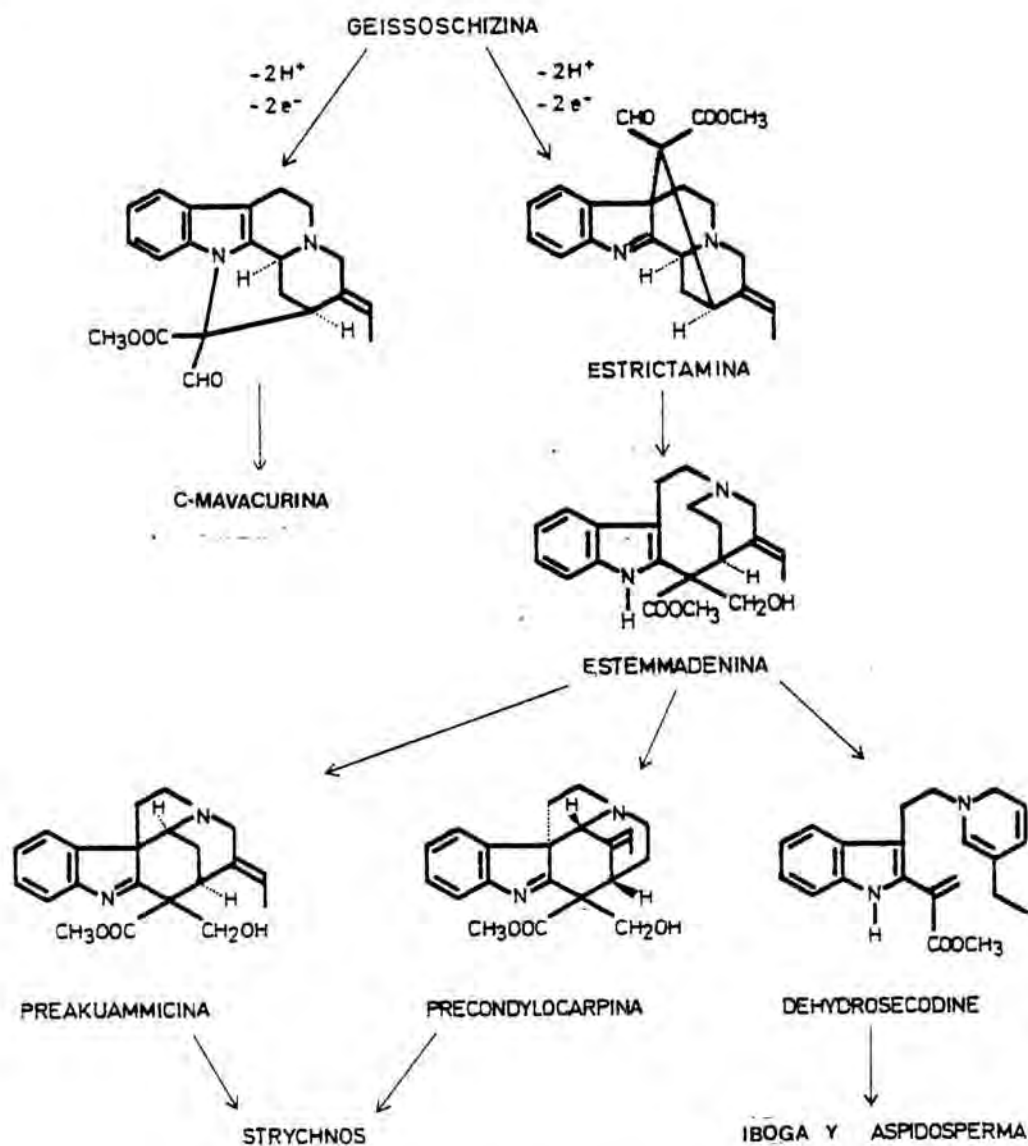
geissoschizina perteneciente al grupo Corynanthe. Es en este momento cuando se forma el grupo etilideno. Por otro lado, la descarboxilación del intermedio hipotético 2 para dar 3 seguida del cierre del anillo D y de reacción con la triptamina conduciría a los alcaloides del grupo usambarano con un grupo etilideno en C-20, tales como la usambarensina, mientras que el cierre del anillo entre el grupo aldehído en C-17 y el nitrógeno

indólico proporcionaría los alcaloides del grupo de la akagerina como la propia akagerina y la kribina.<sup>135</sup>



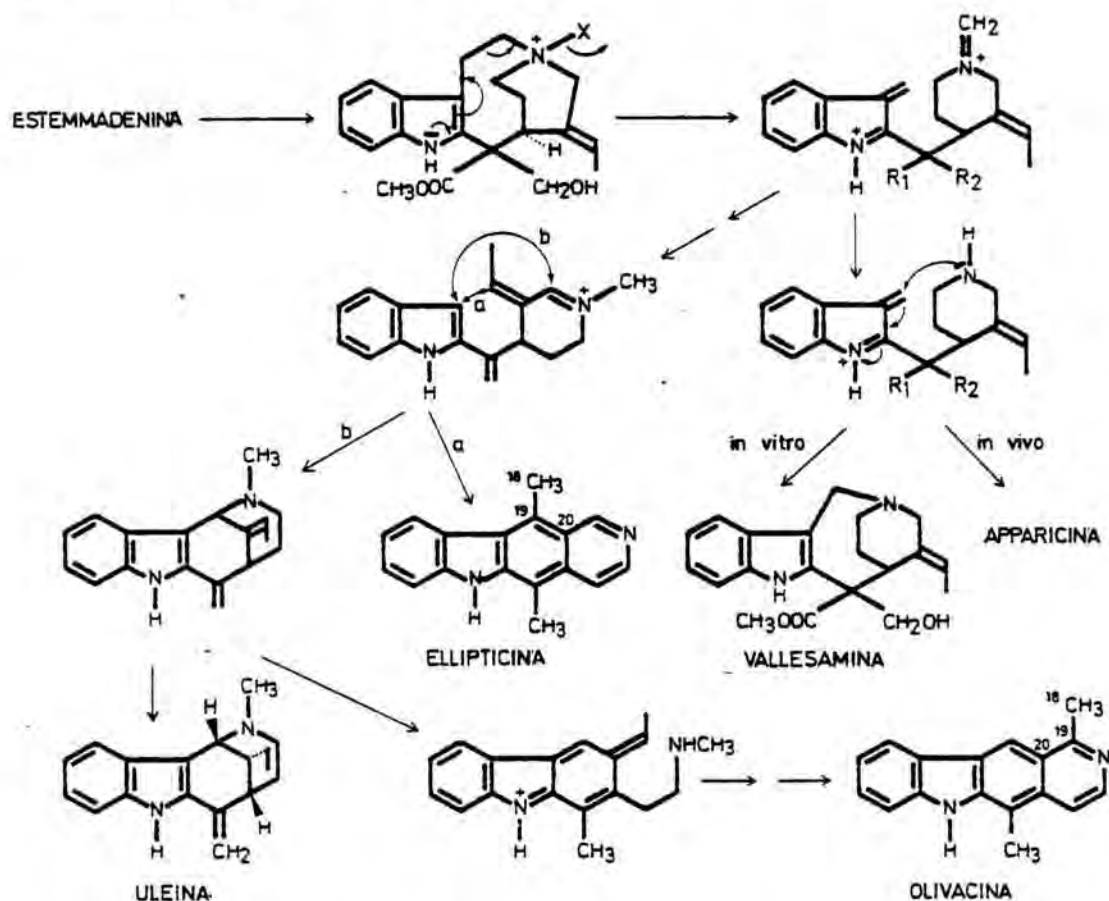
La geissoschizina puede transformarse en los alcaloides Strychnos, a través de la strictamina y la estemadenina, por ciclación oxidativa sobre la posición 3 del núcleo indólico seguida de transposición. De manera similar, los alcaloides del grupo de la C-mavacurina derivan formalmente de la geissoschizina por ciclación oxidativa entre el carbono 16 y el nitrógeno indólico.<sup>11</sup> A su vez, los alcaloides de los tipos Iboga y Aspidosperma derivan de la estemadenina a través de la deshidrosecodina.<sup>12, 134</sup> La presencia de un grupo etilo en estos alcaloides puede racionalizarse atendiendo a la isomerización del doble enlace exocíclico que tiene lugar durante la transformación de la estemadenina en la deshidrosecodina. Por otro

lado, los alcaloides del tipo Strychnos poseen en su origen un sustituyente etilideno, por lo que es de esperar que el grupo etilo se forme en etapas posteriores mediante procesos reductores.



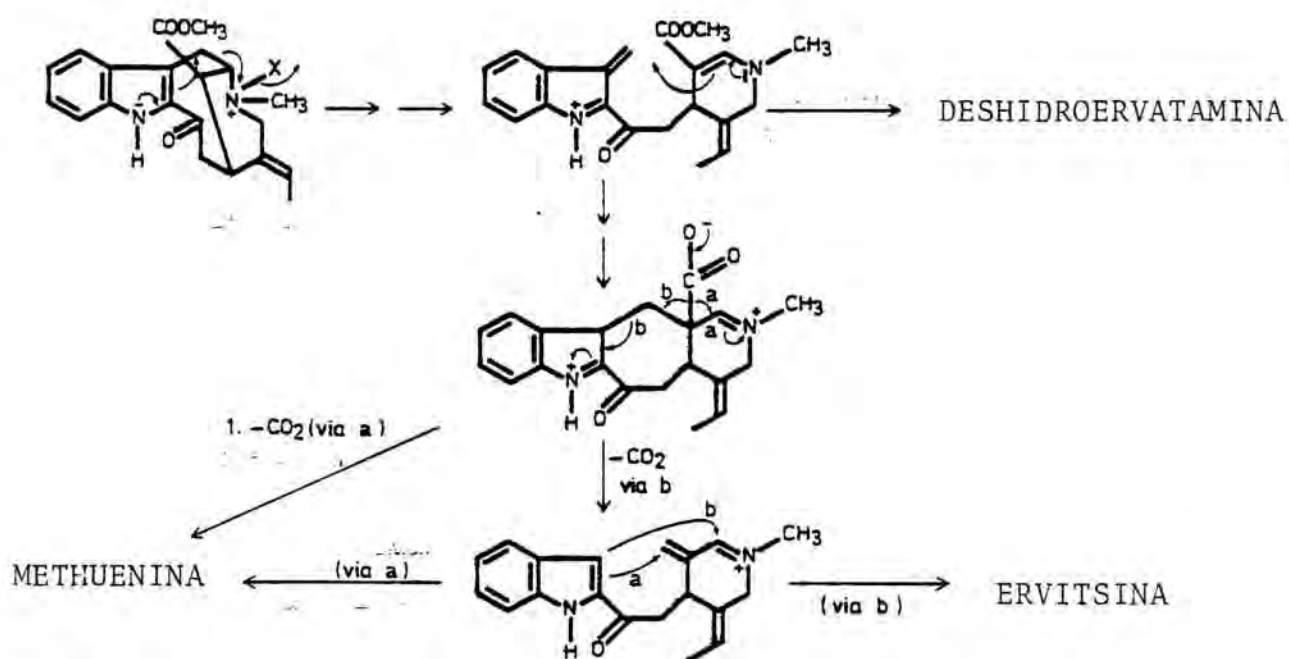
La estemmadenina es también el precursor biogénico de un pequeño grupo de alcaloides indólicos como la vallesamina,<sup>136</sup> la aparicina,<sup>136,137</sup> la uleína, la elipticina<sup>138</sup> y la olivacina<sup>138</sup> cuya característica estructural común es la ausencia de los dos átomos de carbono del puente de triptamina. La ruta biogénica sugerida por Potier para estos alcaloides<sup>139</sup> implica la intervención de una reacción biológica equivalente a la reacción de Polonovski modificada.<sup>140</sup> El sustituyente etilideno, inalterado

en los dos primeros alcaloides citados, se ha reducido a un grupo etilo en la uleina y ha sido incorporado al sistema tetracíclico de la olivacina y elipticina mediante la ciclación de una sal de iminio conjugada.

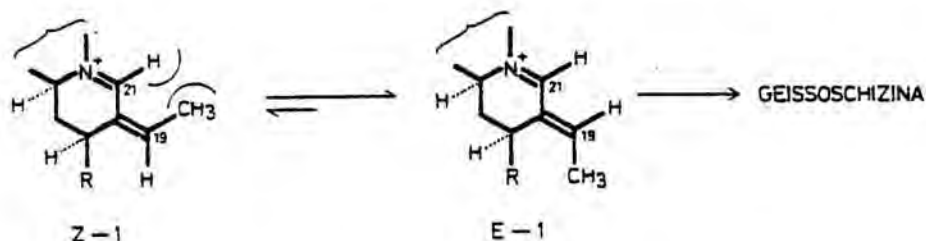


La biosíntesis de los alcaloides indólicos deshidroervatamina,<sup>141</sup> methuenina<sup>142</sup> y ervitsina,<sup>142</sup> todos ellos con un grupo etilideno en C-20, puede explicarse considerando de nuevo una reacción de Polonovski modificada aplicada a los alcaloides del grupo vobasina. La primera de estas transformaciones<sup>141</sup> así como la correlación existente entre la ervitsina y la methuenina<sup>142</sup> ha sido verificada in vitro.

El grupo etilideno presente en los alcaloides indólicos posee la configuración E como consecuencia de su origen biogénico, ya que procede de la reducción de una sal de iminio conjugada con el doble enlace exocíclico. Las interacciones estéricas entre el hidrógeno en C-21 y el grupo metilo en C-19



en la sal de iminio con la configuración Z son mayores que las existentes entre el hidrógeno en C-21 y el hidrógeno en C-19 en la sal de iminio con la configuración E.

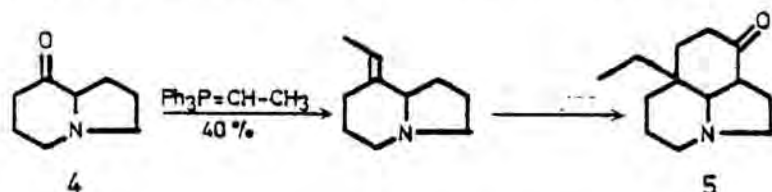


En la síntesis de alcaloides indólicos, la introducción del grupo etilideno con la configuración E implica generalmente una dificultad adicional. Probablemente, ésta sea la razón por la que existen pocos alcaloides indólicos que poseen dicha agrupación con precedentes en la literatura química. Entre ellos cabe destacar la geissoschizina, cuyo interés biogenético ha estimulado el desarrollo de diversas vías de síntesis, la deplancheina, derivada probablemente del anterior por pérdida de la cadena lateral en C-15, algunos alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo Strychnos, la C-mavacurina, la 16-epipleiocarpamina y algunos análogos estructurales de alcaloides 2-acilindólicos.

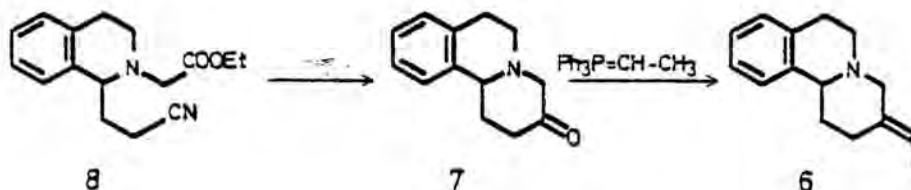
En esta revisión bibliográfica acerca de los métodos para elaborar el grupo etilideno, únicamente se considerarán aquéllos desarrollados en la síntesis de alcaloides.

## 2. Reacción de Wittig.

La reacción de Wittig<sup>143</sup> es un método general para la obtención de olefinas que ha recibido una atención considerable tanto en la química carbocíclica como heterocíclica. Un ejemplo lo constituye la integración de un grupo etilideno a partir de la indolicidona 4 en la síntesis de la cetona tricíclica 5, precursora de algunos alcaloides del tipo Aspidosperma.<sup>144</sup>



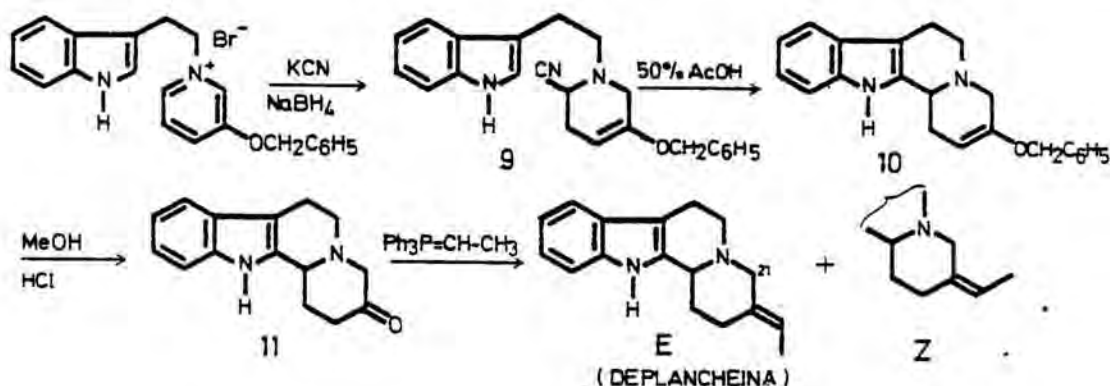
La aplicación de esta reacción a la elaboración del grupo etilideno presente en algunos alcaloides indólicos implica partir de una 3-piperidona adecuada. Uno de los procedimientos más generales para la preparación de estos sistemas es la ciclación de Dieckmann y procesos relacionados. Así, en una síntesis de la 3-etilidenbenzo[*a*]quinolicidina 6, el sustituyente etilideno se formó mediante una reacción de Wittig a partir de la 3-piperidona 7 que, a su vez, se obtuvo por ciclación del cianoester 8.<sup>145</sup>



El sistema de 3-piperidona es también fácilmente accesible por reducción con borohidruro sódico de sales de 3-alcoxipiridinio seguida de hidrólisis de la agrupación éter de enol presente en la tetrahidropiridina resultante.<sup>146</sup>

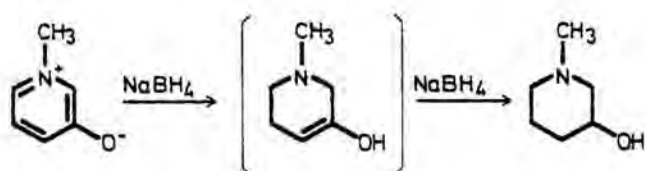
Esta estrategia sintética constituye el fundamento de una reciente síntesis de la deplancheina a partir de una sal de 3-benciloxipiridinio.<sup>31a</sup> En este caso, la reducción de la sal de piridinio se efectuó en presencia de iones cianuro<sup>19</sup> para dar la 2-cianotetrahidropiridina 9. La ciclación del  $\alpha$ -aminonitrilo

sobre la posición 2 del núcleo indólico se llevó a cabo por tratamiento ácido a través de la correspondiente sal de iminio. La posterior hidrólisis ácida del éter de enol 10 condujo a la 3-piperidona 11 sobre la que se integró el grupo etilideno. La estereoselectividad de la reacción de Wittig es baja ya que proporciona ambos isómeros, E (correspondiente al producto natural) y Z, en proporción prácticamente equimolecular.

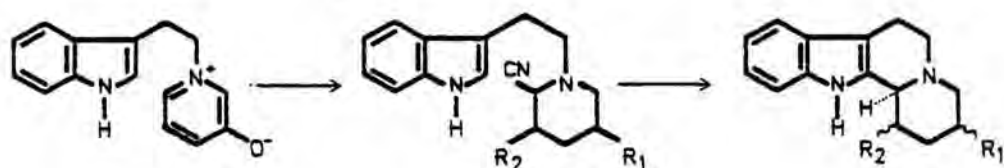


Ambos isómeros pueden diferenciarse por resonancia magnética nuclear de protón. En el isómero Z se observa un doblete a  $\delta 3,9$  ( $J=12$  Hz) debido al protón ecuatorial en C-21, a campos más bajos que cualquier señal debida a los protones alifáticos del isómero E. Adicionalmente, el isómero no natural Z presenta una señal debida al protón olefínico a campos más altos ( $\delta 5,4$  comparado con  $\delta 5,5$ ) y una señal debida al metilo a campos más bajos ( $\delta 1,8$  comparado con  $\delta 1,7$ ) que el isómero natural E.

Cuando la reducción con borohidruro sódico se lleva a cabo sobre una sal de 3-hidroxipiridinio, el enol intermedio es nuevamente atacado, a través de su tautómero cetónico, por un ion hidruro para dar una 3-hidroxipiperidina,<sup>31b</sup> la cual puede oxidarse a una 3-piperidona.<sup>147</sup>



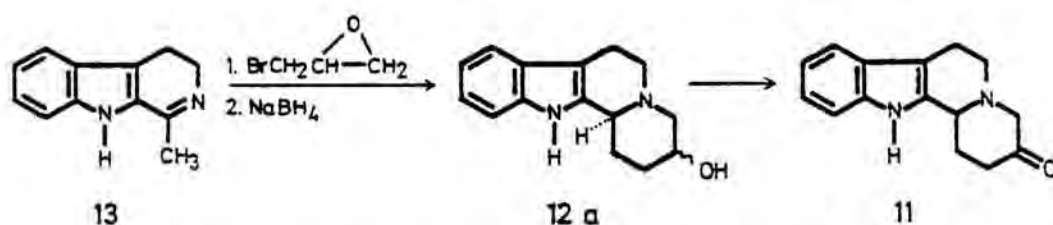
Así, la reducción con borohidruro sódico de 1-[2-(3-indolil)-etil]-3-oxidopiridinios en presencia de cianuro sódico condujo a una mezcla de cianoalcoholes, capaces de ciclar por tratamiento ácido acuoso.<sup>31b</sup>



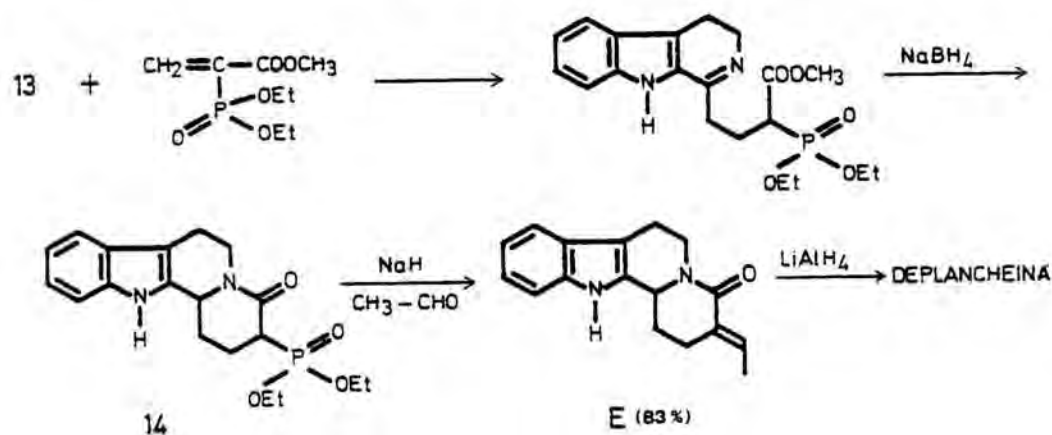
a.  $R_1 = \text{OH}$  .  $R_2 = \text{H}$

b.  $R_1 = \text{H}$  .  $R_2 = \text{OH}$

Una vía sintética alternativa conducente a los sistemas de indoloquinolicidin-3-ol 12a está basada en la alquilación de la imina-enamina 13 con 1-bromo-2,3-epoxipropano seguida de reducción. La oxidación de la mezcla diastereomérica resultante proporcionó la 3-piperidona 11, precursora de la deplancheina.<sup>147</sup>

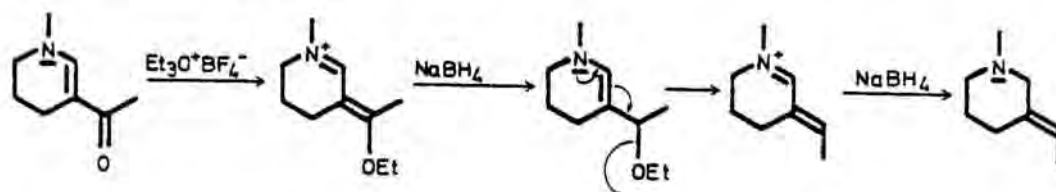


La reactividad de la imina 13 como nucleófilo ambidentado permite la síntesis del amidofosfonato 14 a partir del cual se ha desarrollado una síntesis estereoselectiva de la deplancheina mediante una reacción de Wittig-Horner con acetaldehído y la reducción posterior del grupo carbonilo de la enamida.<sup>147</sup>

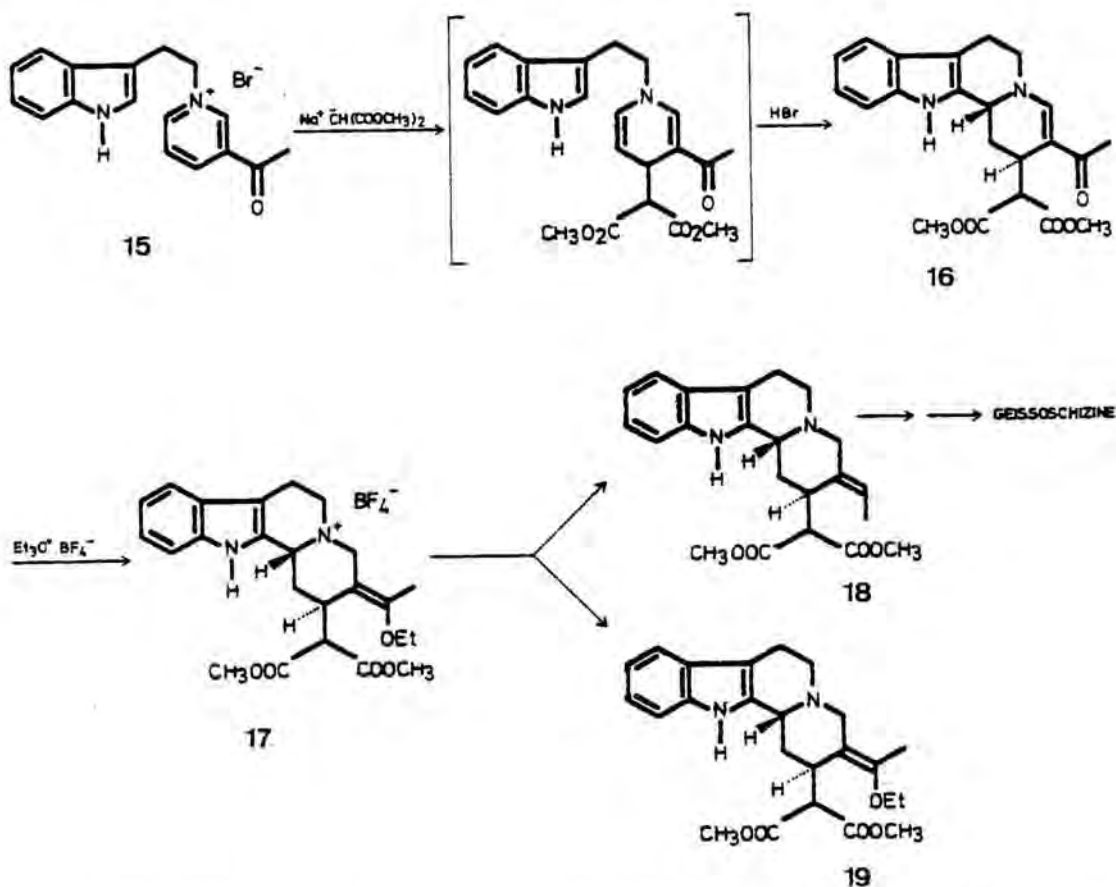


### 3. A partir de 3-acetil-2-piperideínas y compuestos relacionados.

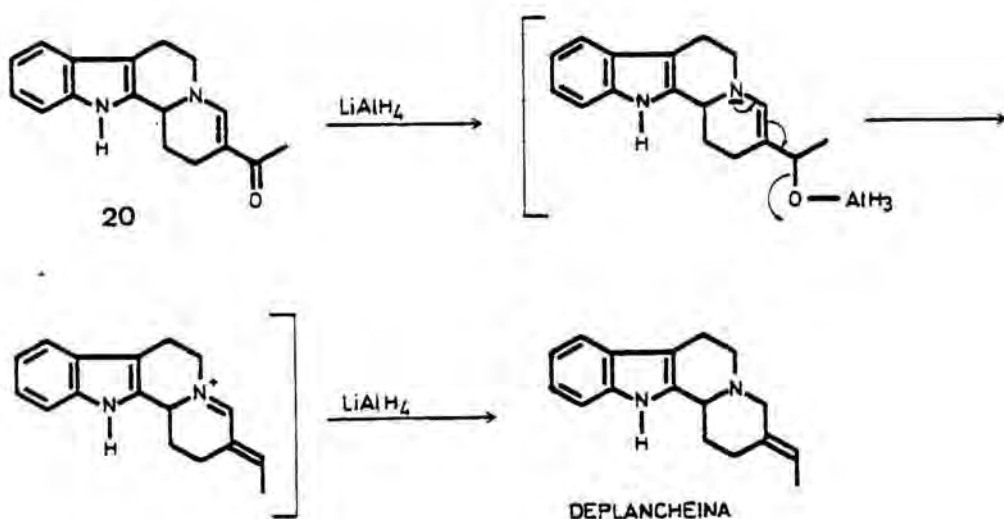
La reducción de una amida terciaria, ya sea directamente con hidruro de aluminio y litio o a través de su correspondiente iminoéter con borohidruro sódico, tiene lugar por ataque inicial de un ion hidruro seguido de eliminación para dar una sal de iminio que se reduce posteriormente por un nuevo ion hidruro.<sup>148</sup> Cuando estas reacciones se efectúan sobre 3-acetil-2-piperideínas, compuestos que pueden considerarse como vinílogos de amida, el procedimiento resulta excelente para la preparación de 3-etilidenpiperidinas.



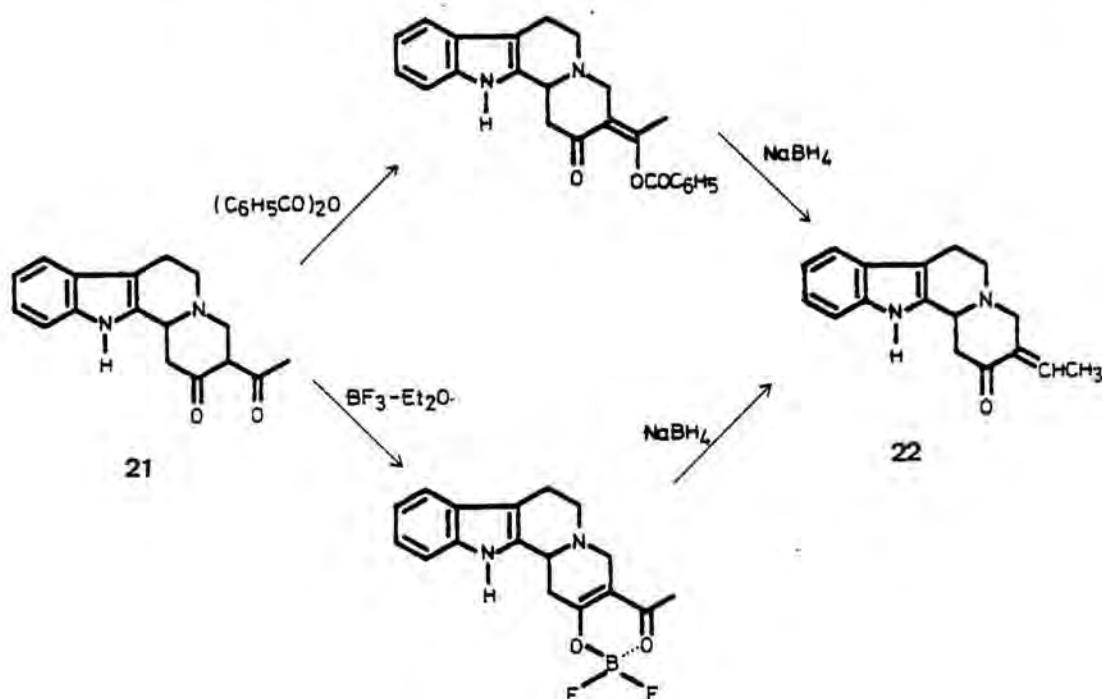
Así, el tratamiento de 3-acetil-2-piperideínas con tetrafluoroborato de trietiloxonio seguido de reducción con borohidruro sódico, se ha aplicado con éxito para la elaboración del grupo etilideno en una síntesis de la geissoschizina.<sup>121</sup> La 3-acetil-2-piperideína requerida 16 se obtuvo a partir de la sal de 3-acetilpiridinio 15 por ataque nucleófilo de la sal sódica del malonato de dietilo sobre la posición 4 del anillo piridínico<sup>113,122</sup> seguido de protonación de la porción enamínica no conjugada de la 1,4-dihidropiridina resultante y ciclación sobre la posición 2 del núcleo indólico. El tratamiento del vinílogo de amida 16 con tetrafluoroborato de trietiloxonio condujo a la sal de iminio 17 que proporcionó, por reducción con borohidruro sódico, una mezcla compuesta por el diester deseado 18 con la estereoquímica olefínica E, su isómero Z (en menor proporción) y el éter de enol 19 formado por un proceso de reducción 1,2. El diester 18 se convirtió en la geissoschizina a través de dos secuencias de reacción alternativas,<sup>121</sup> una de las cuales constituye una síntesis total formal del alcaloide en conexión con una síntesis anterior.<sup>149</sup>



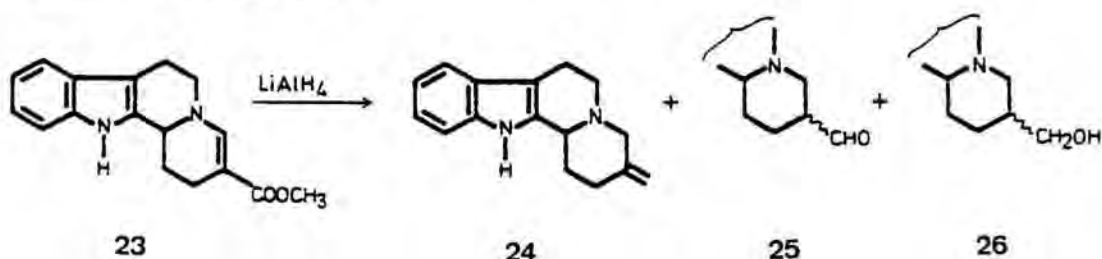
Similarmente, la reducción con hidruro de aluminio y litio de 3-acetil-2-piperideínas conduce en una sola etapa a 3-etilidempiperidinas. Este procedimiento ha sido aplicado por Lounasmaa a la síntesis de la deplancheina<sup>150</sup> y puede considerarse como una ruta extraordinariamente directa para crear una cadena lateral de etilideno con la estereoquímica E en la posición 3 del esqueleto de indolo[2,3-a]quinolicidinas (correspondiente a la posición 20 de la numeración biogenética). La 3-acetil-2-piperideína 20 se obtuvo<sup>151</sup> por reducción con ditionito sódico<sup>152</sup> de la sal de 3-acetilpiridinio 15 seguida de ciclación ácida de la 1,4-dihidropiridina intermedia.



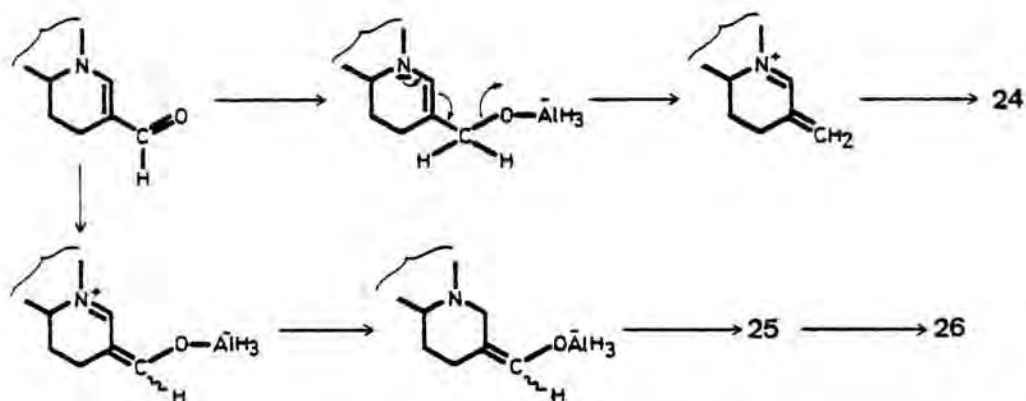
Una estrategia sintética relacionada está basada en la reducción con borohidruro sódico de esteres de enol<sup>153</sup> o de complejos borofluorados<sup>154</sup> obtenidos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos. La 3-acetil-4-piperidona 21, preparada por ciclación de Dieckmann del aminoéster adecuado,<sup>153</sup> se convirtió en la 3-etiliden-4-piperidona 22 mediante dos secuencias sintéticas alternativas, tal como se indica en el siguiente esquema:



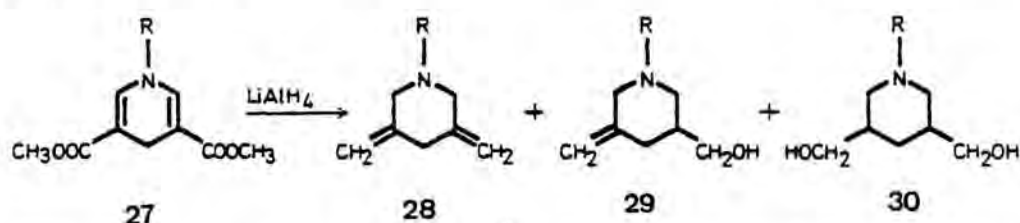
Recientemente, se ha estudiado la reducción con hidruro de aluminio y litio de vinílogos de uretano con el fin de preparar sustituyentes metileno exocíclicos en derivados de piperidina.<sup>155</sup> Cuando el compuesto 23 se redujo con hidruro de aluminio y litio se obtuvieron cuatro productos: el derivado metilénico 24 (20%) (18-nordeplancheina), el aldehído 25 (8%) y los dos alcoholes epiméricos 26 (33%).



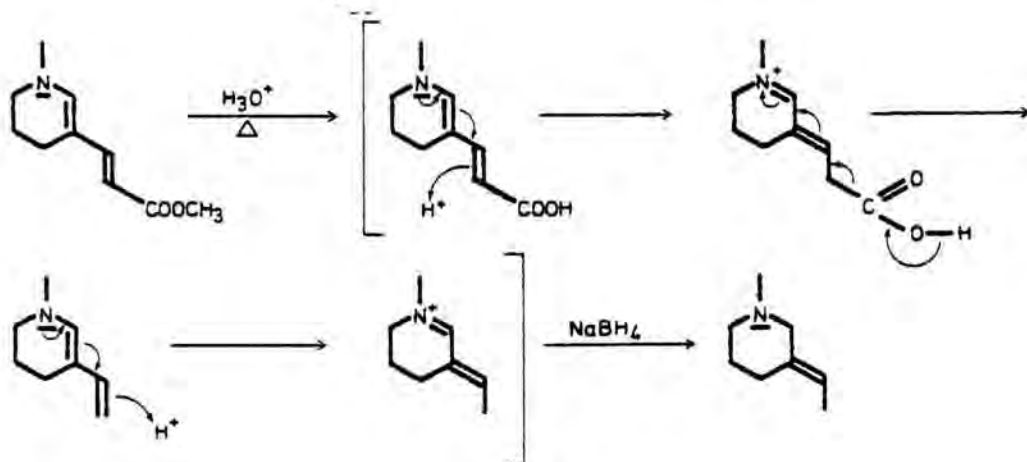
Esta transformación puede explicarse por reducción inicial del grupo metoxicarbonilo al correspondiente aldehído, el cual puede reducirse posteriormente por dos vías alternativas:



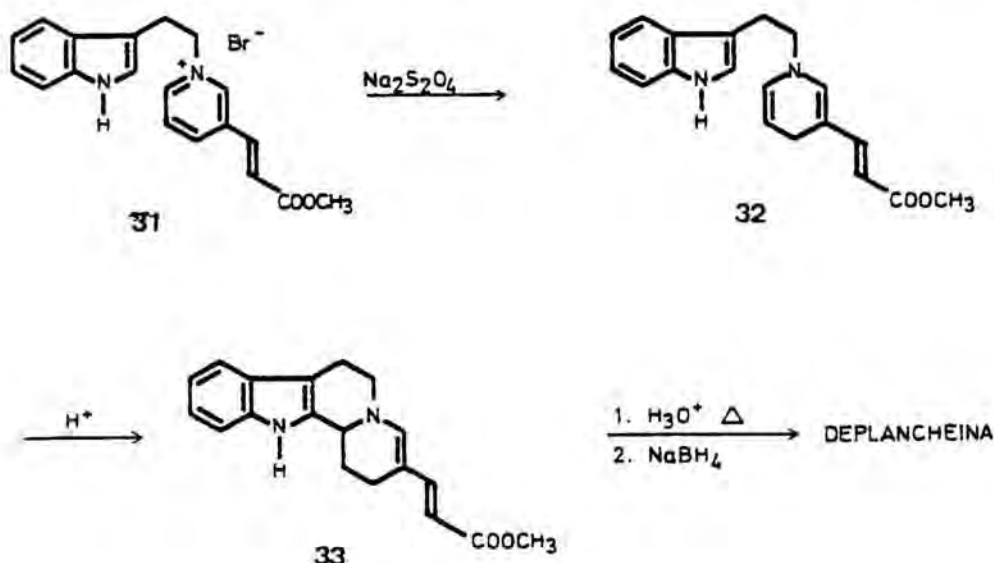
Un tratamiento similar a partir de 27 dió una mezcla de dimetilen-, monometilen- y bis(hidroximetil)-piperidinas (28, 29 y 30, respectivamente).



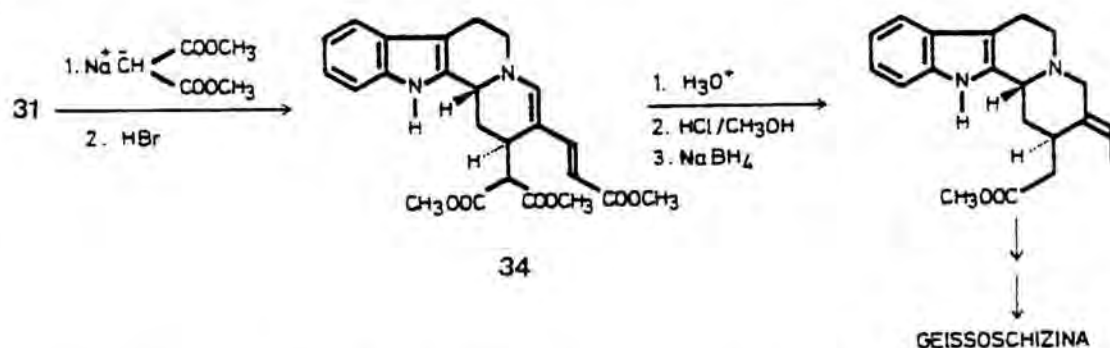
Por otro lado, los sistemas de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil)acrilato de alquilo, los cuales pueden considerarse como vinílogos de uretano, pueden transformarse en 3-etilidenpiperidinas a través de una secuencia sintética que implica hidrólisis ácida de la función ester seguida de descarboxilación del ácido resultante, para dar una sal de iminio que se reduce posteriormente con borohidruro sódico. Las 3-etilidenpiperidinas así formadas poseen la configuración E en el doble enlace debido a su formación por reducción de una sal de iminio conjugada.



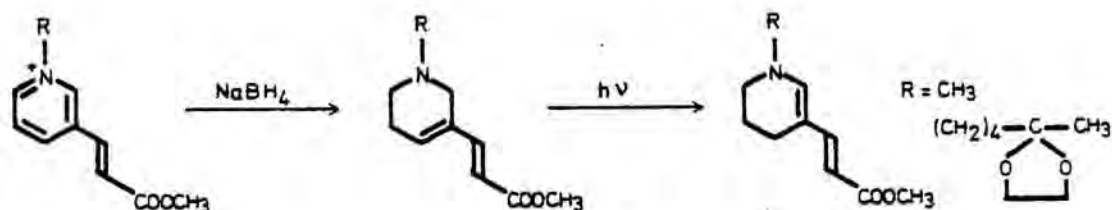
Esta metodología constituye el fundamento de una síntesis de la deplancheina.<sup>120</sup> La 2-piperideína requerida **33** se obtuvo por reducción con ditionito sódico<sup>152</sup> de la sal de piridinio **31** seguida de ciclación ácida de la dihidropiridina intermedia **32**.



El sustituyente etilideno de la geissoschizina se ha elaborado de manera similar<sup>121</sup> a partir de la 2-piperideína **34**, preparada a partir de la sal de piridinio **31** mediante una secuencia de dos pasos basada en la reacción con la sal sódica del malonato de dimetilo<sup>113,122</sup> y posterior ciclación por tratamiento ácido.

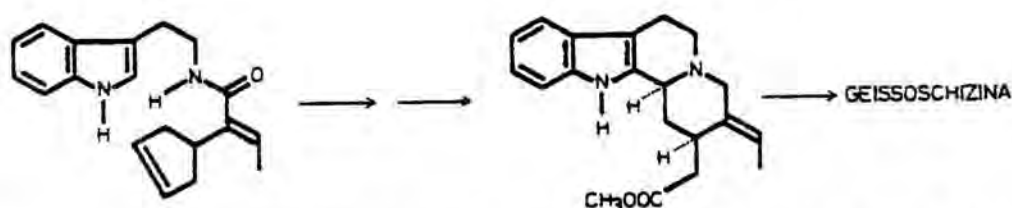
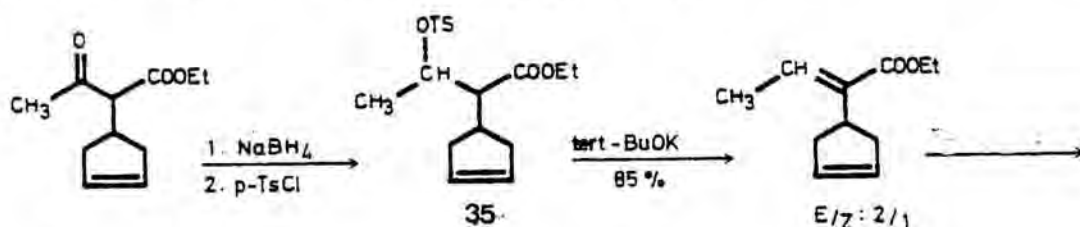


Alternativamente, el sistema de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil)acrilato puede prepararse por isomerización fotoquímica de 3-piperideínas apropiadas,<sup>156</sup> a su vez fácilmente asequibles por reducción con borohidruro sódico de sales de piridinio.<sup>38</sup>

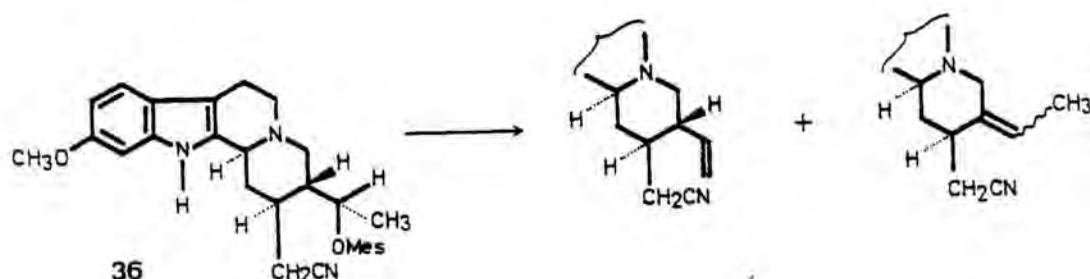


#### 4. Procesos de eliminación.

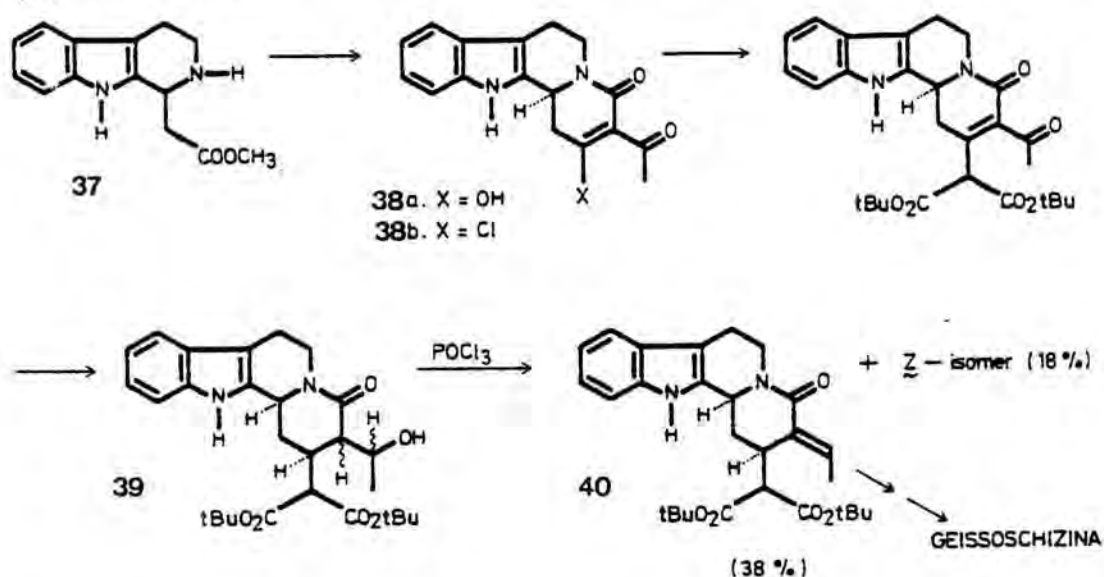
Las reacciones de  $\beta$ -eliminación constituyen un método general para la obtención de olefinas y, a consecuencia de ello, se han utilizado ampliamente para la elaboración del sustituyente etilideno presente en diversos alcaloides indólicos. Así, en la primera síntesis total de la geissoschizina,<sup>149</sup> el grupo etilideno se formó en las etapas iniciales de la síntesis por eliminación catalizada por base del tosilato **35**, de manera previa a la formación del anillo de piperidina.



Una eliminación relacionada tuvo lugar cuando se trató con una base el mesilato **36**, un compuesto derivado de la tetrafilina. Se obtuvo así una mezcla de los correspondientes derivados vinílico (9%) y etilidénico (9%).<sup>157</sup>

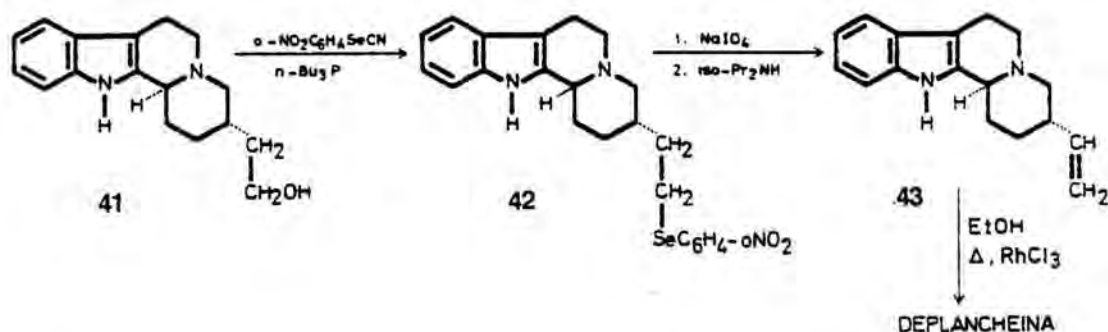


El doble enlace exocíclico con la configuración E presente en la geissoschizina se ha elaborado mediante un proceso de eliminación a partir de una mezcla diastereomérica de los alcoholes 39.<sup>158</sup> Así, la reacción de la tetrahidrocarbolina 37 con la dicetena seguido de ciclación con terc-butóxido potásico condujo a la piperidinadiona 38a, que posee un grupo acetilo sobre el carbono 20. La adición de Michael con el malonato de di-terc-butilo sobre el cloruro 38b y la posterior reducción del doble enlace carbono-carbono (adición 1,4 con borohidruro cálcico) y del grupo carbonilo cetónico (borohidruro sódico) proporcionó los alcoholes 39. La deshidratación de 39 se efectuó con cloruro de fosforilo en piridina para dar una mezcla de la lactama 40, precursora de la geissoschizina, y del isómero no natural Z, en proporción 2:1.<sup>158</sup>



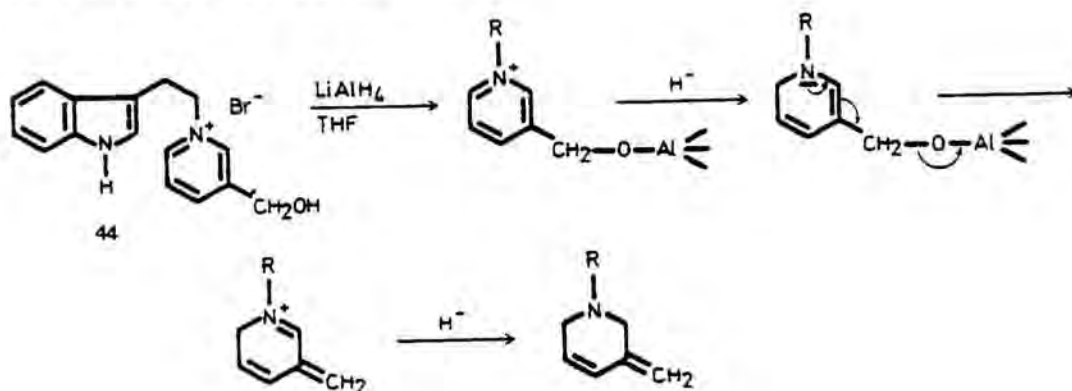
El grupo etilideno de la deplancheina se ha elaborado con baja selectividad y con un rendimiento global del 58% a partir del alcohol 41, a través de una secuencia de tres pasos que implica una reacción de eliminación para formar un doble enlace y su isomerización posterior.<sup>147</sup> El alcohol 41 se preparó a partir de la imina 13 por reacción con la  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolactona seguida de reducción con hidruro de aluminio y litio, de acuerdo con la metodología de anelación utilizada en la preparación de 12a y 14 (véase sección 2 de esta revisión). En esta síntesis, el alcohol 41 se convirtió en el selenuro 42, cuya posterior

oxidación y eliminación catalizada por base condujo a la vinilquinolicidina 43. Finalmente 43 evolucionó por migración del doble enlace por calefacción con etanol en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de rodio trihidratado. De esta manera se obtuvo una mezcla 6:3:1 de la deplancheina, su isómero Z y producto de partida.

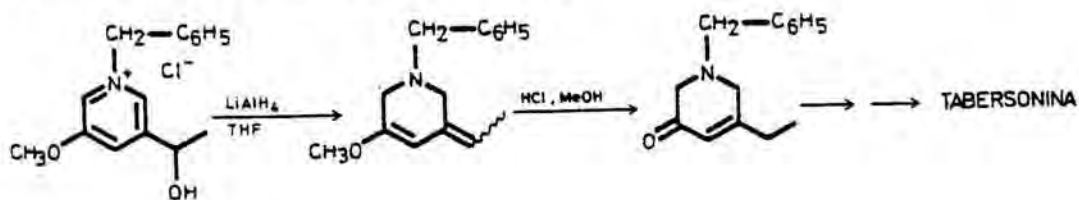


En esta sección merecen una atención especial las eliminaciones reductoras y la descomposición térmica catalizada por base de tosilhidrazonas.

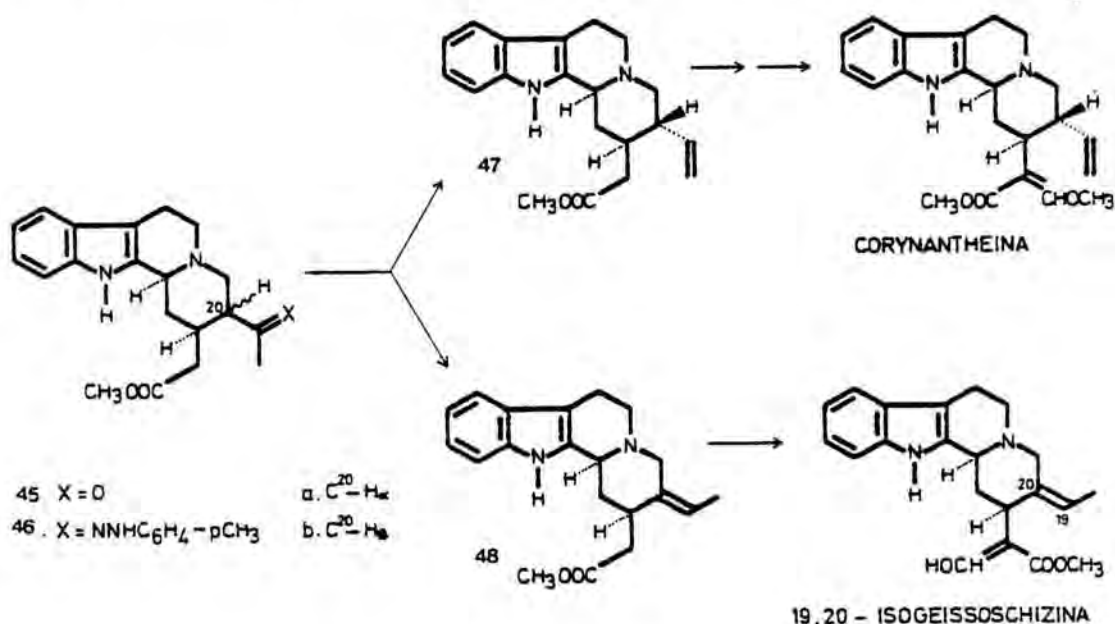
Cuando la sal de piridinio 44 se redujo con hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano tuvo lugar una reacción de eliminación para dar un dieno.<sup>159</sup>



Esta observación resultó ser útil posteriormente para la formación del sustituyente etilo de la tabersonina<sup>160</sup> en las etapas iniciales de la síntesis.

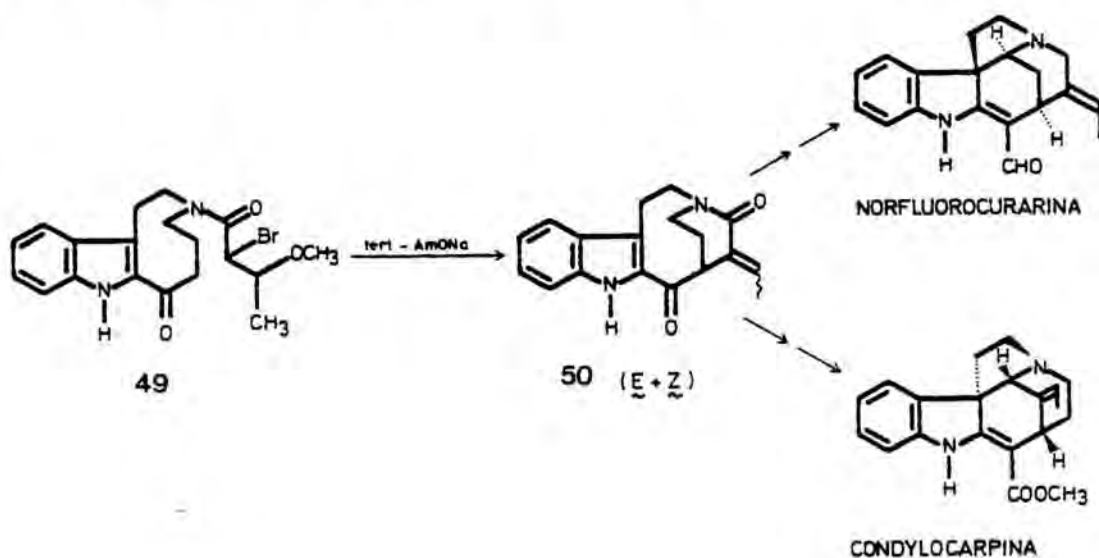


Por otro lado, la descomposición térmica de sulfonilhidrazonas es un método conocido para la obtención de olefinas.<sup>161</sup> La utilización de esta reacción para llevar a cabo la transformación del cetoester 45 en compuestos insaturados ha encontrado aplicación en la primera síntesis total de la corinanteína y en la de una estructura relacionada con la geissoschizina.<sup>162</sup> La mezcla epimérica de cetoesteres 45 se convirtió en una mezcla de las correspondientes sulfonilhidrazonas 46. Cuando el isómero trans 46b se calentó a la temperatura de reflujo del diglimer en presencia de metóxido sódico se obtuvieron dos productos mayoritarios, las vinyl- y Z-etiliden-piperidinas 47 y 48, respectivamente. Por el contrario, la descomposición del isómero cis 46a dió lugar a una mezcla compleja de reacción de la que se aisló el diastereómero E de 48. La diferencia de comportamiento entre las tosilhidrazonas isómeras 46 frente a la descomposición se debe probablemente a factores estéricos. La formilación del ester vinílico 47 seguida de tratamiento con diazometano condujo a la corinanteína, mientras que la formilación del derivado etilidénico 48 condujo al isómero Z de la geissoschizina.<sup>162</sup>



Un método general para la introducción del sustituyente E-etilideno basado en un proceso de eliminación ha sido el desarrollado por Harley-Mason para la síntesis de los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos norfluorocurarina<sup>163,164</sup> y condilo-

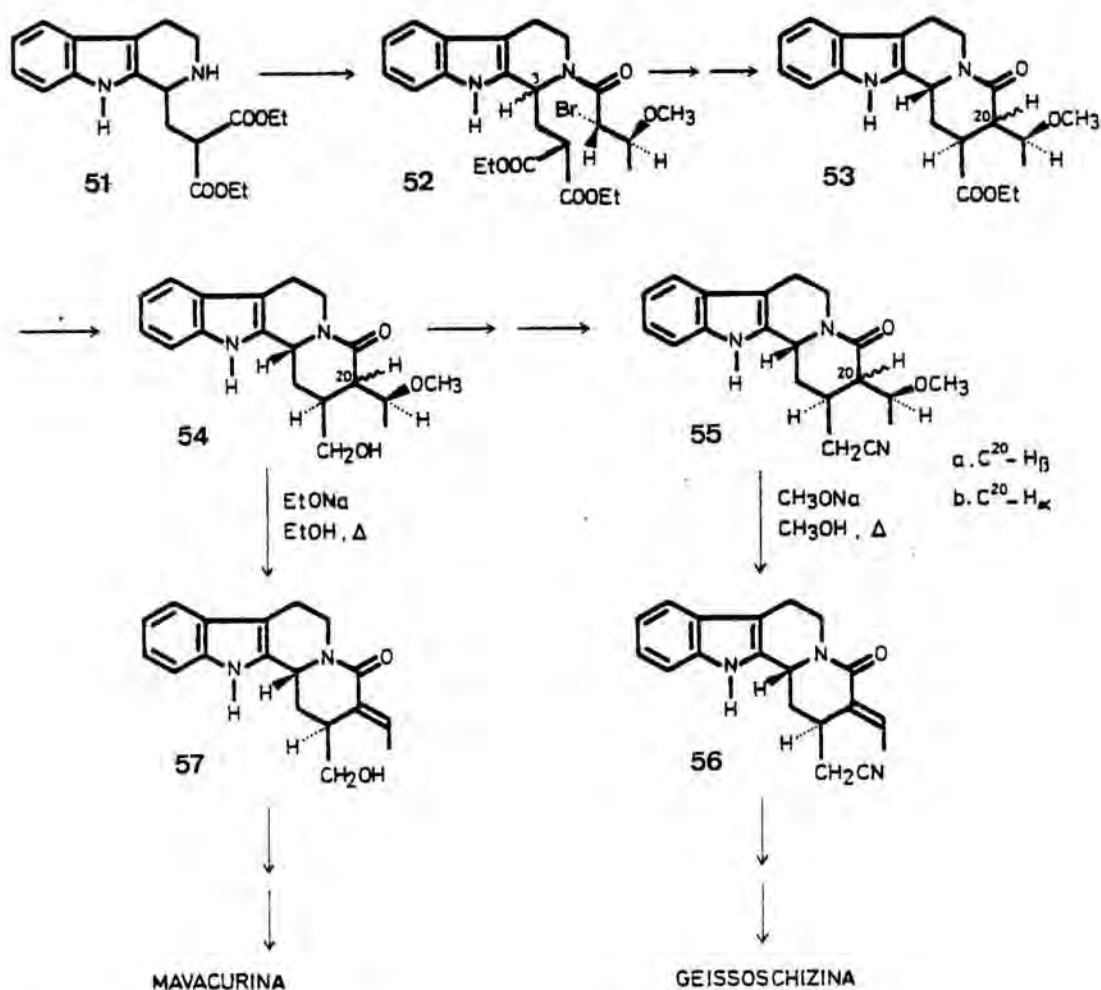
carpina.<sup>163</sup> El grupo etilideno de estos alcaloides se formó simultáneamente al anillo de piperidina mediante eliminación de metanol catalizada por base. La cetoamida 49 evolucionó por un proceso de ciclación-eliminación por tratamiento con un exceso de terc-amilóxido sódico para dar una mezcla de las cetolactamas E y Z 50. El isómero no natural Z no se despreció ya que pudo equilibrarse con el isómero natural por tratamiento con metóxido sódico a través de un proceso de adición-eliminación.<sup>163</sup>



Esta estrategia ha resultado útil para el establecimiento de una nueva síntesis de la geissoschizina<sup>165</sup> así como de la primera síntesis total de los alcaloides del grupo de la C-mavacurina<sup>17</sup> a partir de intermedios comunes. La condensación del aminodiéster 51 con el cloruro de eritro-2-bromo-3-metoxibutirilo condujo a la bromoamida 52 en forma de una mezcla de epímeros en C-3. La ciclación de esta mezcla con hidruro sódico seguida de hidrólisis y descarboxilación dió una mezcla prácticamente equimolecular de los ésteres 53, epímeros en C-20, que se separaron y se redujeron a los alcoholes epiméricos 54 y posteriormente se convirtieron en sus correspondientes nitrilos 55. La eliminación estereoespecífica de metanol llevada a cabo sobre el nitrilo 55a condujo, con un 68% de rendimiento, al nitrilo que posee el grupo etilideno con la estereoquímica E 56. Cuando esta reacción se llevó a cabo sobre el isómero 55b se obtuvo el

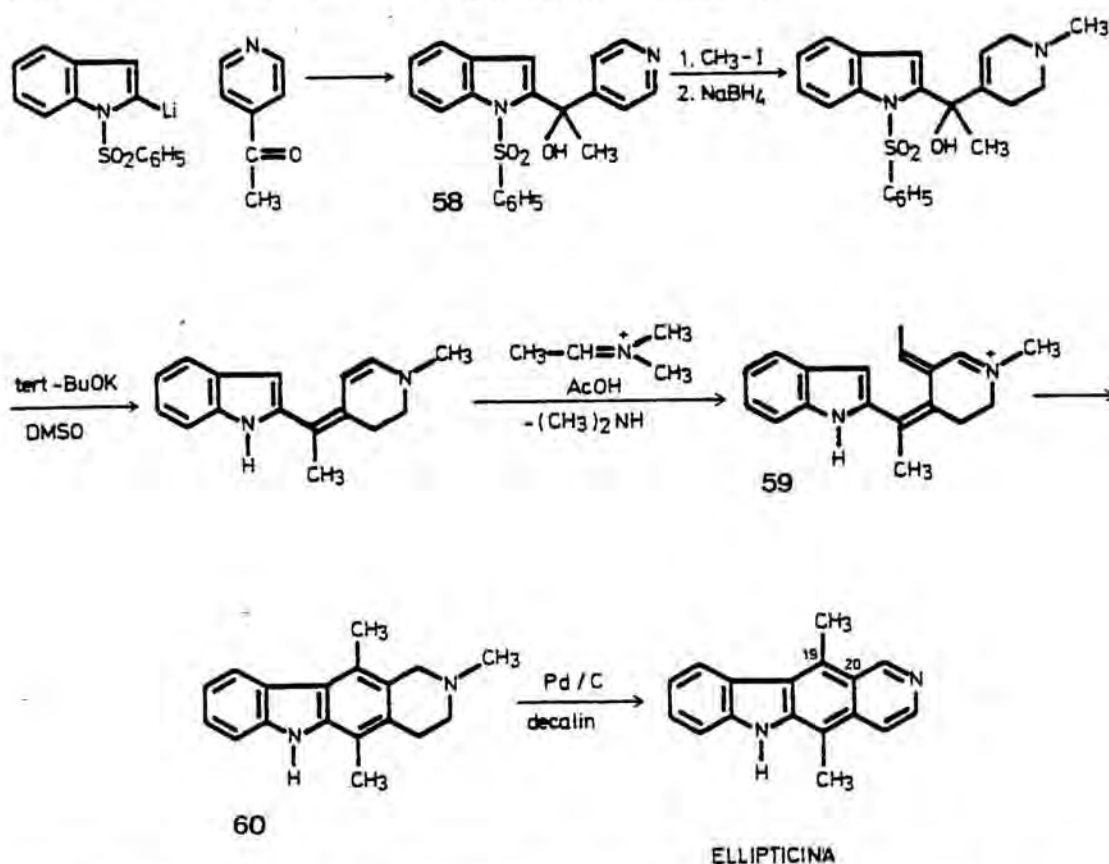
mismo producto 56, precursor de la geissoschizina.<sup>165</sup>

De manera similar, la eliminación de metanol efectuada sobre la mezcla de alcoholes 54 condujo, con un 79% de rendimiento al alcohol 57 con el sustituyente E-etilideno (de nuevo cada epímero por separado proporcionó el mismo compuesto),<sup>165</sup> a partir del cual se ha descrito la primera síntesis total de la C-mavacurina a través de la 16-epipleiocarpamina y de la normavacurina (epipleiocarpaminol) así como la síntesis total de la  $\epsilon_2$ -dihidromavacurina.<sup>17</sup>

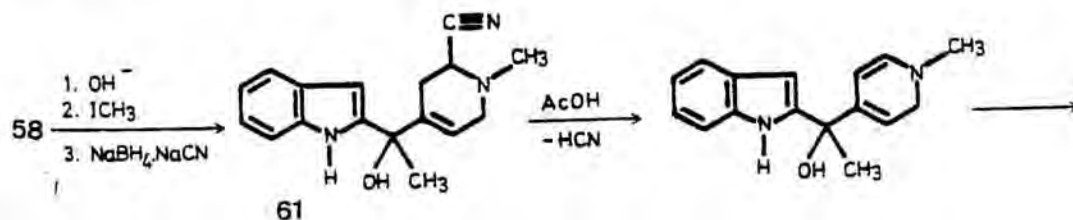


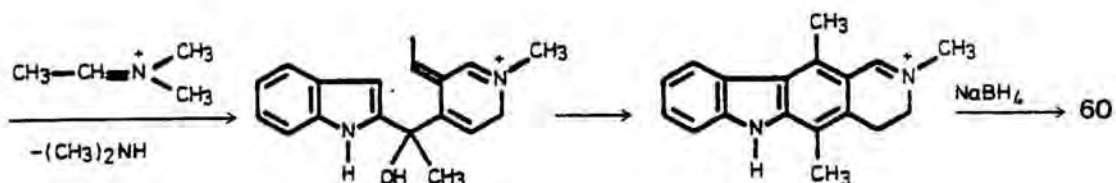
Finalmente, es interesante comentar una síntesis biomimética de la elipticina,<sup>25</sup> alcaloide que carece del sustituyente etileno en C-20 ya que el doble enlace exocíclico se halla formando parte del anillo C. La síntesis implicó la preparación de una sal de iminio conjugada con un grupo etilideno que cicló

espontáneamente sobre el núcleo indólico. El grupo etilideno se introdujo por reacción entre la dienamina adecuada y el reactivo de Mannich preparado a partir del acetaldehído y la dimetilamina. La dienamina necesaria se obtuvo como una mezcla de isómeros mediante una secuencia de tres pasos a partir del carbinol 58, tal como se ilustra en el siguiente esquema:



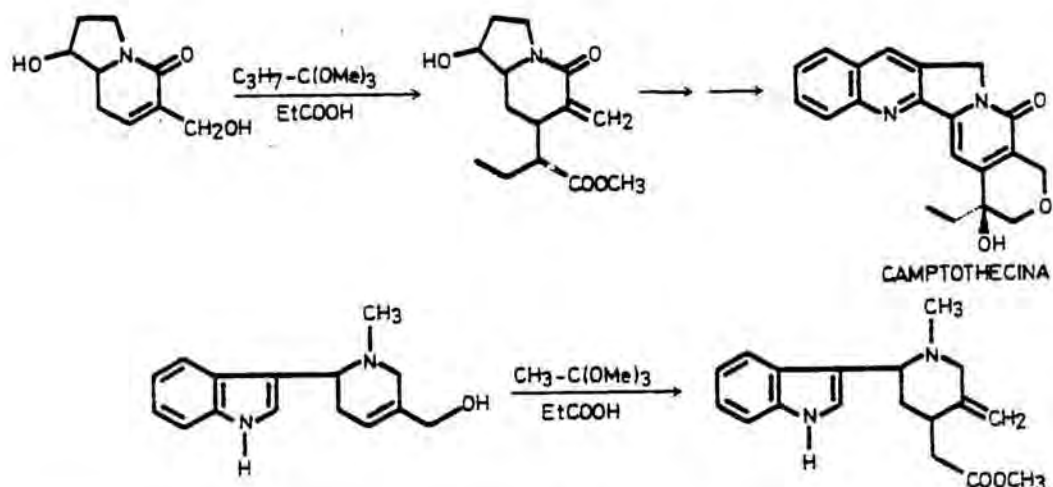
Posteriormente al ataque electrófilo del reactivo de Mannich, tuvo lugar una eliminación de dimetilamina para dar la sal de iminio 59 cuya ciclación condujo a la *N*-metiltetrahydroelipticina (60). El mismo compuesto 60 se obtuvo de manera similar, con un 24% de rendimiento, por reacción de Mannich entre la 2-cianotetrahidropiridina 61 seguida de reducción con borohidruro sódico.





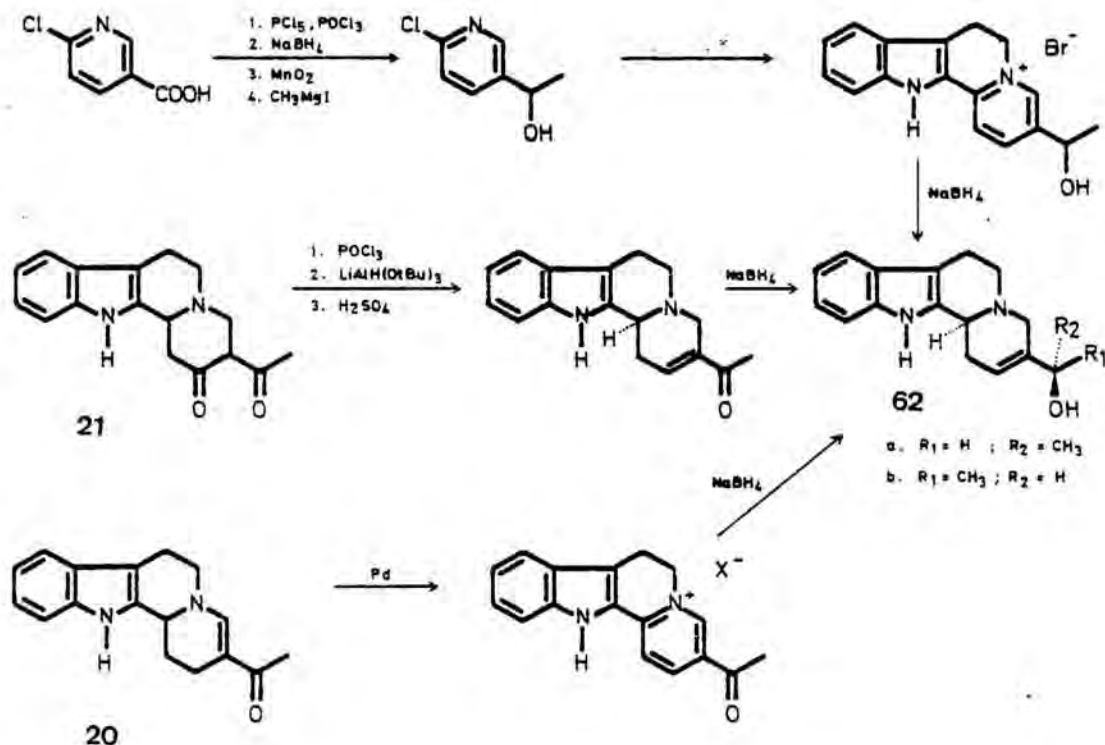
## 5. Transposición de Claisen.

La transposición sigmatrópica  $[3,3]$  de alil vinil éteres, conocida como transposición de Claisen,<sup>166</sup> se ha utilizado con frecuencia en la síntesis de alcaloides.<sup>167</sup> Así, dicha transposición se ha utilizado en la síntesis total del alcaloide tabersonina<sup>160</sup> (*Aspidosperma*) así como también para la introducción de un sustituyente metileno en la posición 3 de un anillo de piperidina en una síntesis de la camptotecina<sup>168</sup> y en el contexto de estudios sintéticos sobre la ervitsina.<sup>169</sup>



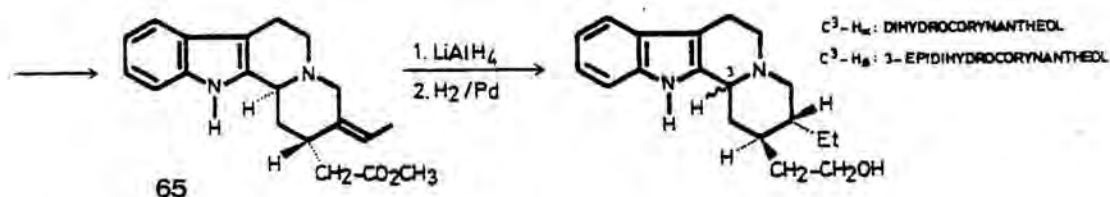
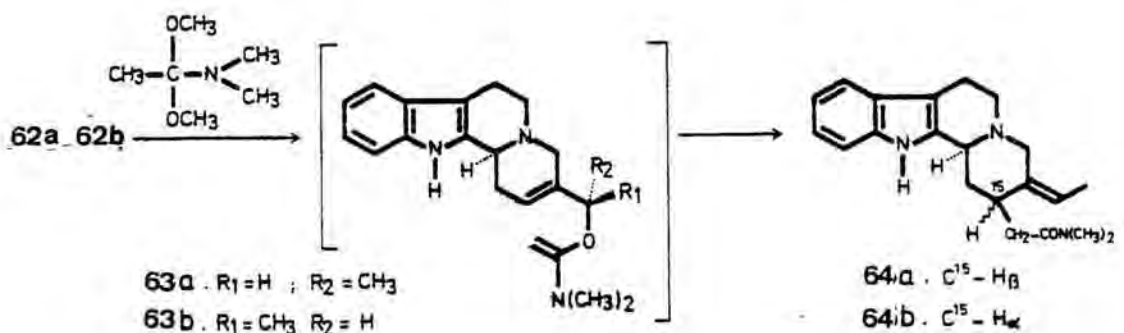
Esta reacción permite obtener 3-etilidenpiperidinas con una cadena de dos átomos de carbono funcionalizada en la posición 4 del anillo. En este contexto, se ha utilizado como etapa clave en una síntesis del dihidro- y 3-epidihidrocorinanteol en la que el grupo etilo en C-20 se formó por hidrogenación catalítica de un grupo etilideno z.<sup>170</sup> Los alcoholes alílicos necesarios 62 se obtuvieron en seis etapas a partir del ácido 6-cloronicotínico. Posteriormente, se ha descrito la preparación de la misma mezcla diastereomérica de alcoholes 62 median-

te dos secuencias sintéticas alternativas, a partir de la 3-acetil-4-piperidona 21<sup>153,171</sup> y a partir de la 3-acetil-2-piperidona 20,<sup>151</sup> respectivamente.

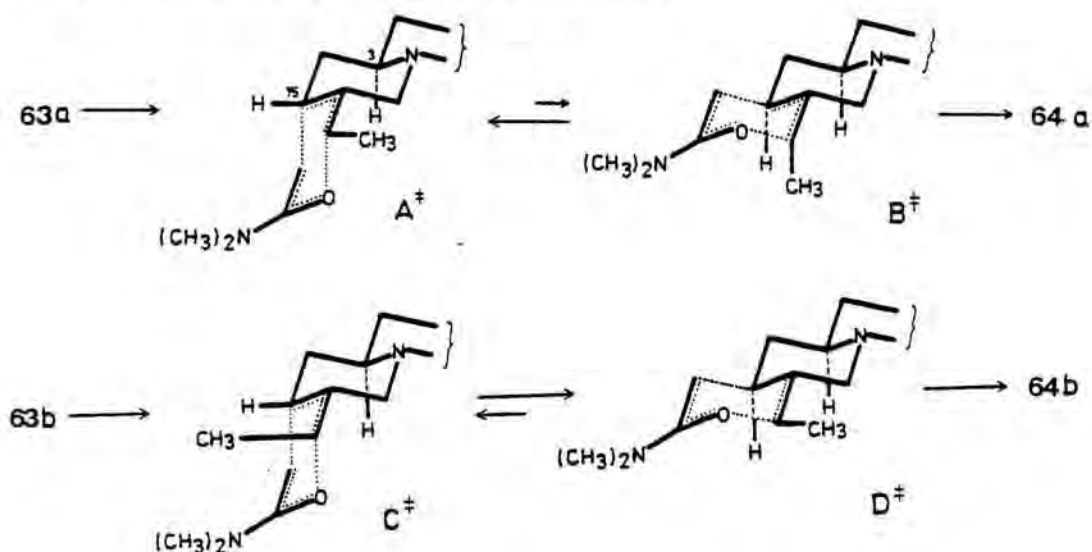


Cuando la mezcla de alcoholes 62a y 62b se sometió a la transposición de Claisen empleando la técnica de Eschenmoser,<sup>172</sup> se obtuvieron las amidas 64a y 64b.<sup>167,170</sup> El método implica la calefacción de un alcohol alílico con el acetal dimetílico de la dimetilacetamida para dar el éter vinílico 63 que se transpone *in situ* a la amida  $\gamma, \delta$ -insaturada 64. La hidrólisis alcalina de 64 seguida de esterificación proporcionó el compuesto 65, precursor del dihidrocorinanteol y de su epímero en C-3 por reducción con hidruro y posterior hidrogenación catalítica.

La estereoselectividad en la transposición de los anteriores alcoholes 62 es alta. Los posibles estados de transición favorecen la presencia de un grupo metilo en disposición ecuatorial y una conformación de silla del anillo de piperidina. Así, los estados de transición  $\text{A}^\#$  y  $\text{D}^\#$  están favorecidos con respecto a  $\text{B}^\#$  (que conduciría a la estereoquímica correcta de la geissoschizina) y con respecto a  $\text{C}^\#$ , respectivamente, con



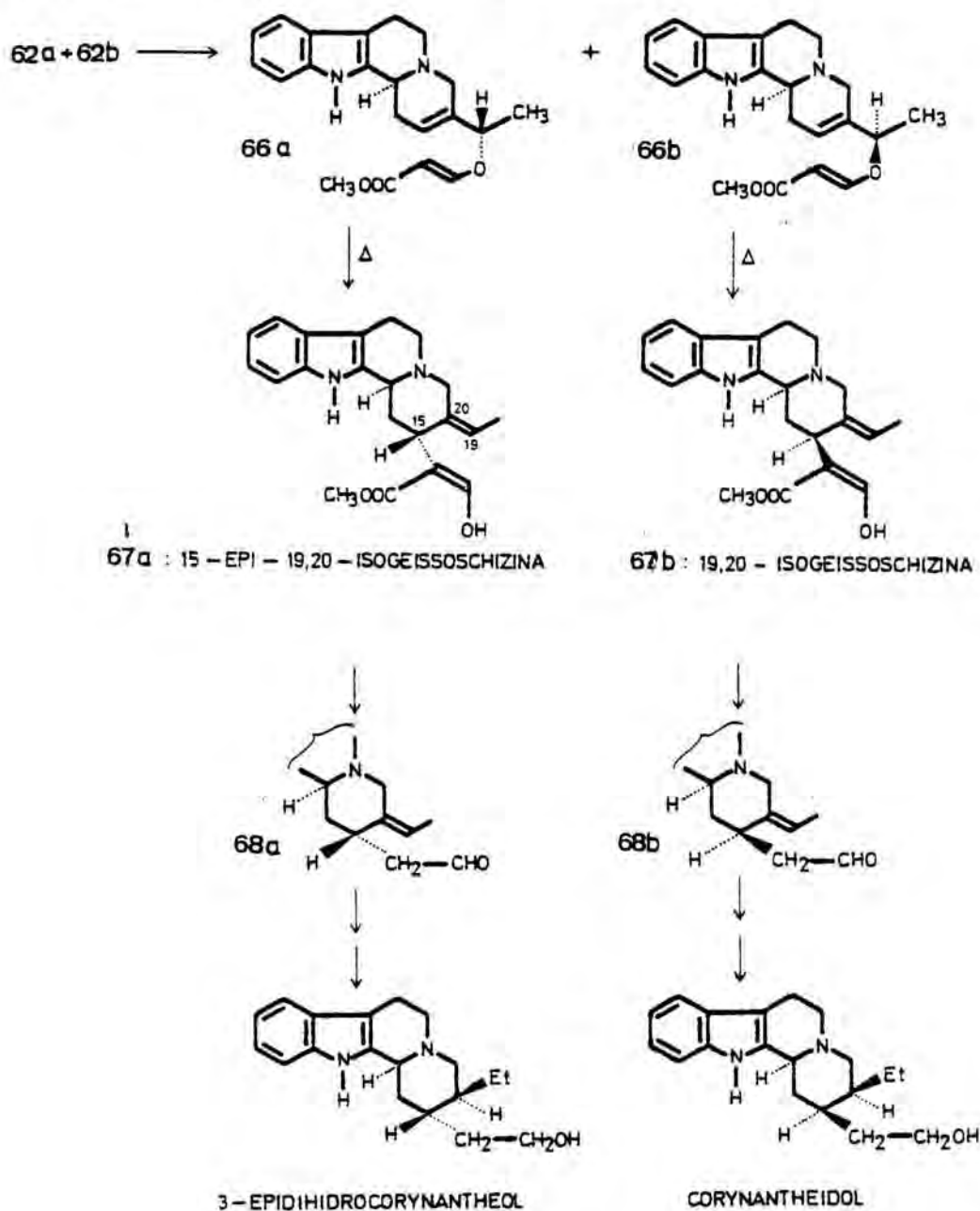
el fin de evitar las interacciones 1,3-pseudodiaxiales entre el grupo metilo y el grupo dimetilamino.



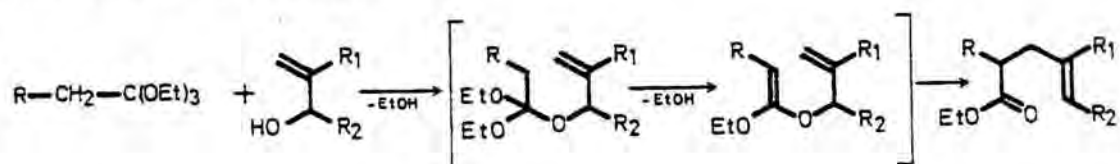
Los anteriores resultados ponen en evidencia que la estereoquímica correcta E del grupo etilideno no puede alcanzarse mediante la transposición de Claisen. En este contexto, Winterfeldt ha demostrado<sup>171</sup> que el doble enlace Z de la 19,20-isogeissoschizina puede introducirse a través de una transposición de Claisen altamente estereoselectiva y estereoespecífica. El tratamiento de la mezcla diastereomérica de alcoholes 62 con propiolato de metilo condujo a una mezcla de los éteres de enol 66, que evolucionaron mediante una transposición sigmatrópica térmica ha-

cia las 19,20-isogeissoschizinas 67a y 67b a través de unos estados de transición análogos a los mencionados anteriormente. La configuración de los productos obtenidos se demostró por correlación con los productos naturales, mediante una secuencia sintética de tres etapas que implica una hidrólisis y descarboxilación seguida de reducción con borohidruro e hidrogenación catalítica.

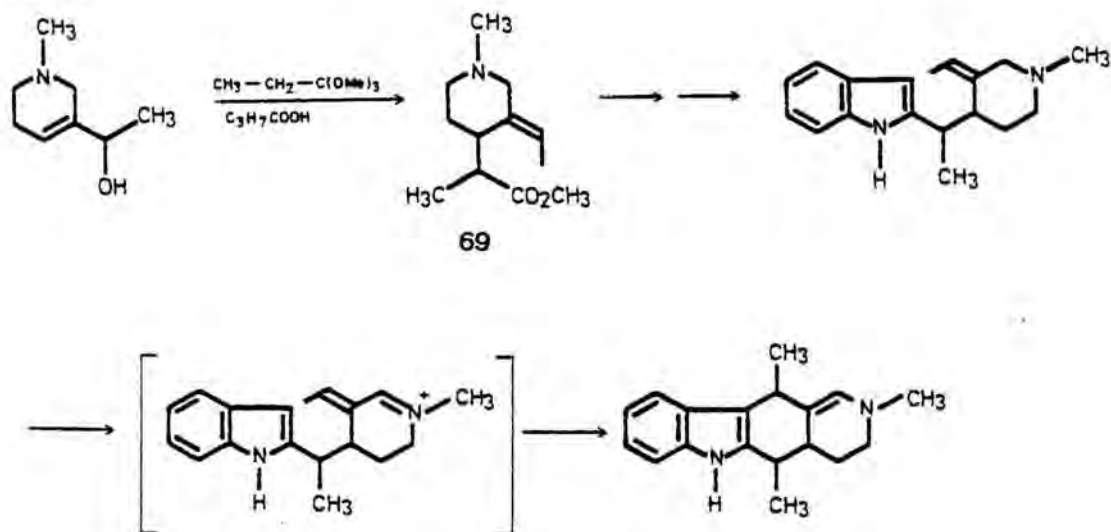
Los aldehídos 68, así como sus correspondientes alcoholes, existen exclusivamente en la conformación de trans-quinolicidina, demostrando que la configuración no natural Z del doble enlace etilidénico es compatible con las dos combinaciones posibles para la configuración en los carbonos 3 y 15.<sup>173</sup>



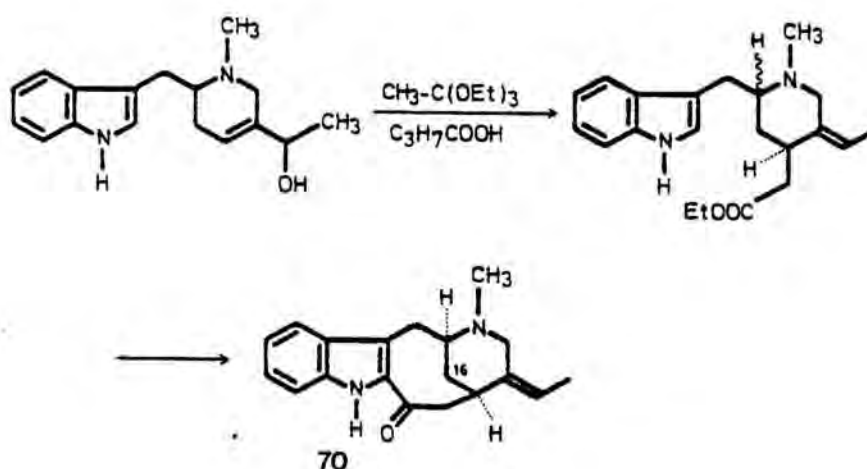
La transposición de Claisen de ortoesteres<sup>174</sup> tiene lugar al calentar un alcohol alílico con un exceso de ortoester en presencia de trazas de un ácido débil. En primer lugar se forma un ortoester mixto que evoluciona por pérdida de alcohol para dar un acetal de cetena (éter vinílico) que se transpone a un ester olefínico.



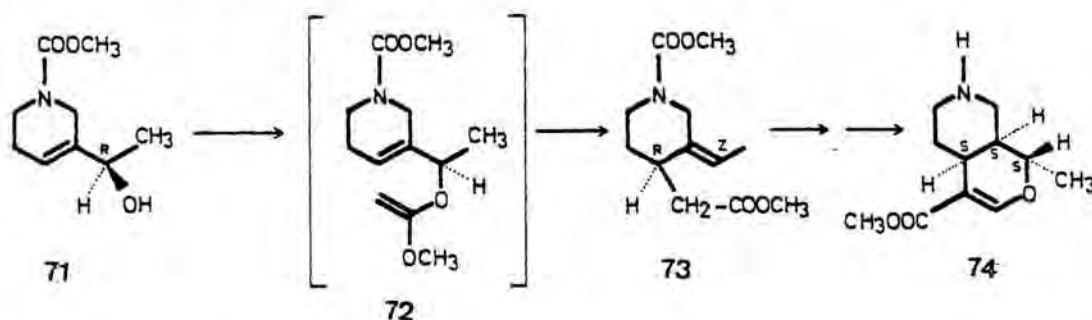
Mediante este procedimiento se ha obtenido la 3-etilidenpiperidina **69** como mezcla de diastereómeros en una síntesis biomimética de la elipticina.<sup>175</sup> La ciclación al sistema tetracíclico requerido se efectuó en una etapa posterior a la de la síntesis del indol de Fischer, mediante ataque electrófilo de una sal de iminio conjugada sobre la posición 3 del anillo indólico.



La transposición de Claisen de ortoesteres se ha aplicado también<sup>176</sup> para elaborar el grupo etilideno presente en la 16-desmetoxicarbonilvobasina (**70**). En dicha síntesis, se aprovechó la cadena de acetato de etilo resultante en la posición 4 del anillo de piperidina para la construcción final del sistema 2-acilindólico.



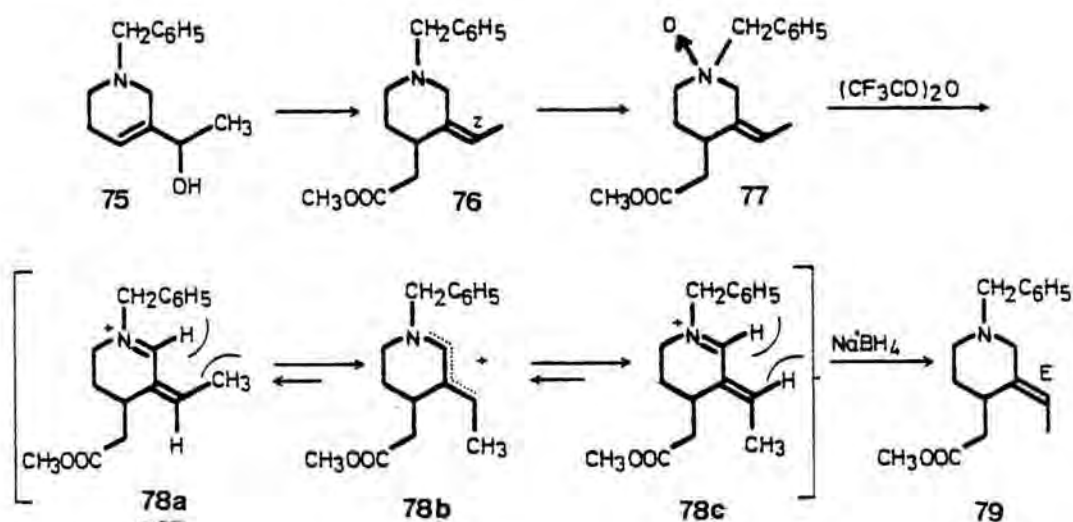
La transposición de Claisen de ortoésteres constituye también la etapa clave de una síntesis asimétrica y estereoespecífica del aminoéster bicíclico 74, importante intermedio para la síntesis de los alcaloides del tipo allo-heteroyohimbina.<sup>119</sup> El ester requerido 73, con un grupo etilideno Z, se preparó a partir del alcohol alílico 71 a través de una transposición sigmatrópica [3,3] del piroéster intermedio 72.



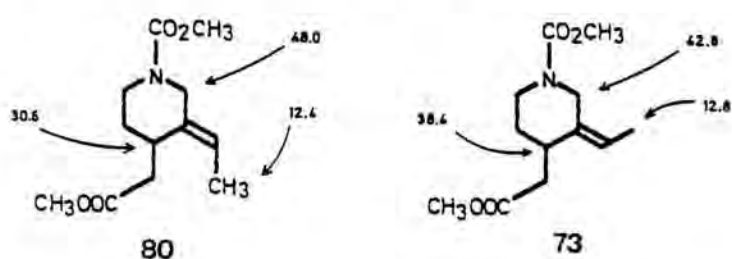
El mecanismo concertado por el que transcurre dicha reacción permite la transferencia de quiralidad desde la cadena lateral hasta el carbono 4 a través del estado de transición más estable, que posee el grupo metilo en disposición ecuatorial.

La isomerización del doble enlace etilidénico Z a la configuración natural E se ha efectuado<sup>119</sup> sobre el 1-bencil-3-etilidienpiperidina-4-acetato de metilo (76). La secuencia de inversión se basa en la consideración de las distintas interacciones estéricas existentes entre el hidrógeno en C-2 y el metilo alílico en 78a o el hidrógeno vinílico en 78c. El ester olefínico racémico Z 76, preparado a partir del alcohol alílico 75, se convirtió en su correspondiente N-óxido 77 y posteriormente se so-

metió a la reacción de Polonovski modificada<sup>140</sup> con anhídrido trifluoroacético para dar la sal de iminio conjugada Z **78a** que evolucionó espontáneamente hacia el isómero más estable **78c**. La reducción final con borohidruro sódico proporcionó el ester olefínico E **79**.

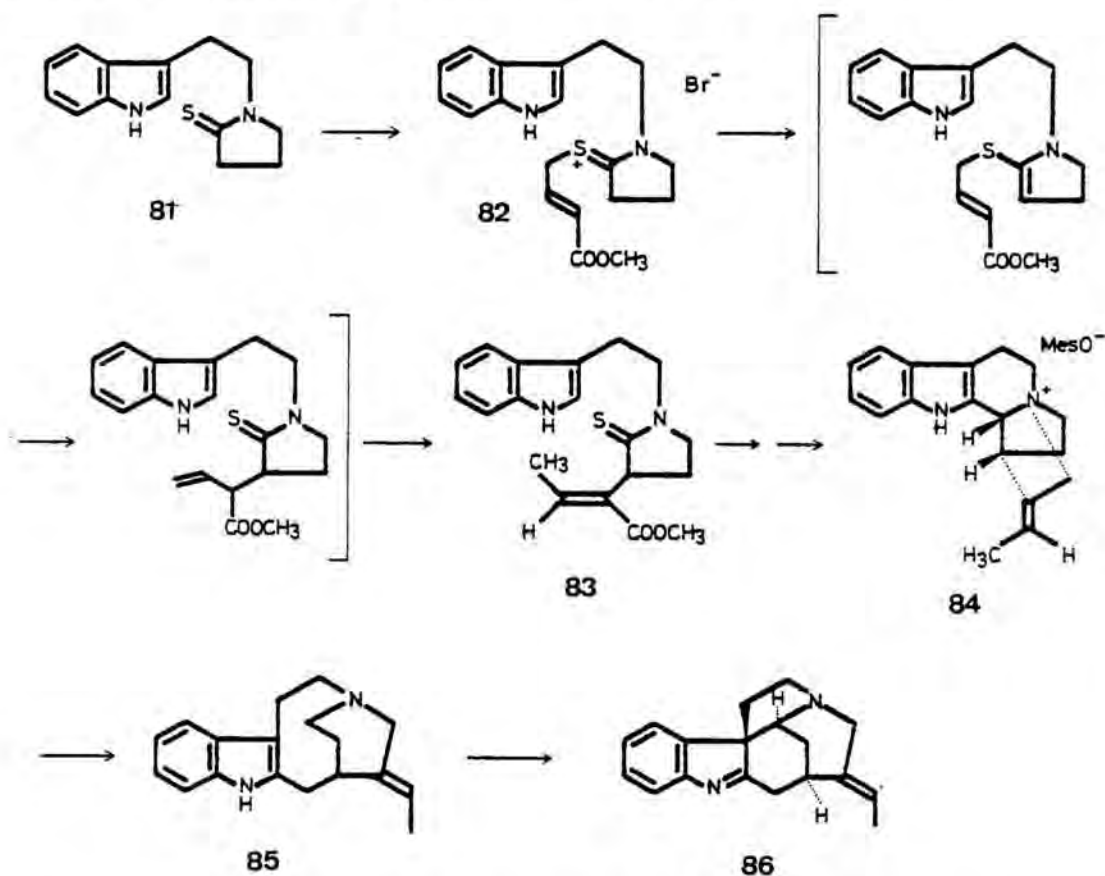


El intercambio del grupo N-bencilo por el grupo N-metoxi-carbonilo proporcionó el isómero E **80**, que se comparó con su correspondiente isómero Z **73** por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono 13.<sup>119</sup>



Recientemente se ha descrito una vía de síntesis sencilla y selectiva para los alcaloides del tipo Strychnos que poseen un grupo E-etilideno en C-20 basada en una transposición de tío-Claisen.<sup>177</sup> Al reaccionar la tiolactama **81** con el  $\gamma$ -bromocrotonato de metilo se obtuvo la sal de sulfonio **82** que, tratada con metóxido sódico, evolucionó mediante la formación de un tioaminoacetal de cetena, transposición sigmatrópica [3,3]

y migración estereoselectiva del doble enlace, para dar el ester  $\alpha,\beta$ -insaturado E **83** con un 83% de rendimiento.

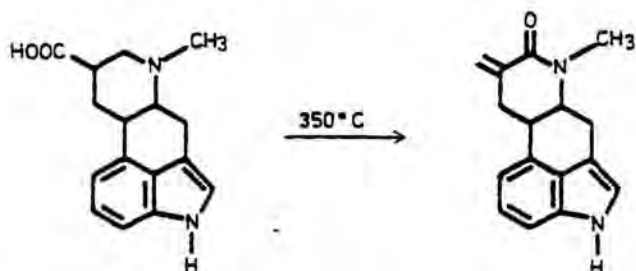


La posterior ciclación de la tiolactama **83** con cloruro de fosforilo seguida de reducción con borohidruro sódico e hidru-ro de diisobutilaluminio, formación del mesilato del alcohol alílico resultante y alquilación intramolecular espontánea, condujo a la sal amónica **84**. El tratamiento de **84** con sodio metal en el seno de amoníaco líquido proporcionó la amina tetra-cíclica **85** a partir de la cual se ha descrito con anterioridad<sup>178</sup> la síntesis de los alcaloides saturados del tipo *Strychnos* tubifolina, tubifolidina y condifolina.

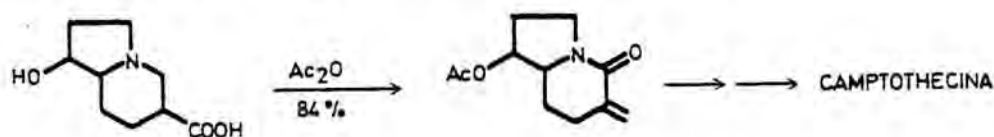
Finalmente, cuando el *N*-óxido de esta amina se sometió a las condiciones de la reacción de Polonovski modificadas<sup>140</sup> se aisló el compuesto **86** como único producto, con la estereo-química E en el doble enlace.

## 6. Transposición de $\alpha$ -metileno lactamas

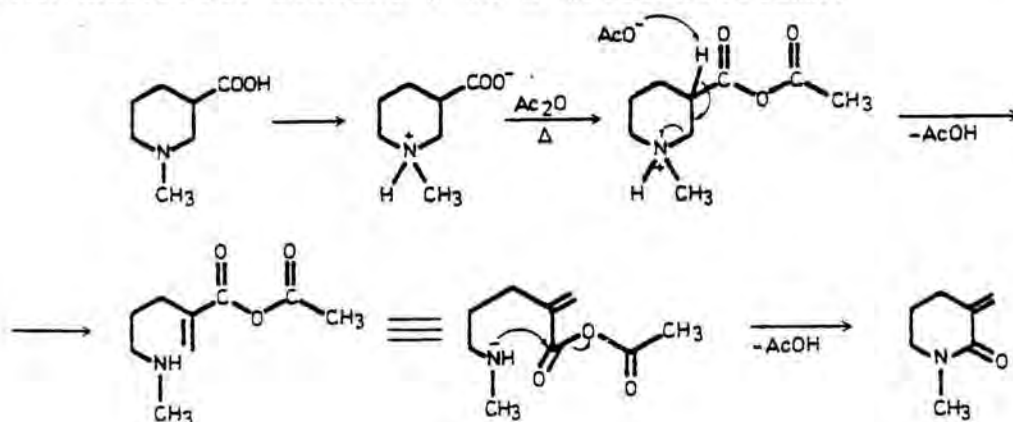
Los estudios sobre la transposición de  $\beta$ -aminoácidos cíclicos a  $\alpha$ -metileno lactamas se iniciaron a partir de una observación casual: al intentar la purificación por sublimación del ácido dihidrolisérgico se obtuvo una lactama.<sup>179</sup>



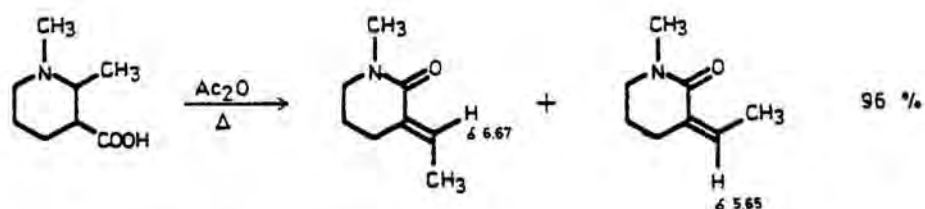
Posteriormente, esta reacción se ha efectuado con buenos rendimientos por calefacción con anhídrido acético.<sup>180</sup> En estas condiciones el método resulta ser bastante general y tiene lugar con facilidad conduciendo a un único producto en sistemas cíclicos de seis miembros. Esta transposición recibió un impulso notable cuando se demostró su utilidad en la síntesis de la camptotecina y análogos estructurales de ésta.<sup>168</sup>



La transposición de  $\alpha$ -metileno lactamas transcurre por un mecanismo<sup>181</sup> que implica la formación de la forma dipolar del aminoácido y de un anhídrido mixto con el anhídrido acético que evoluciona por  $\beta$ -eliminación. El posterior ataque nucleófilo de la amina secundaria sobre el grupo carbonilo de la función anhídrido conduce a la  $\alpha$ -metileno lactama.



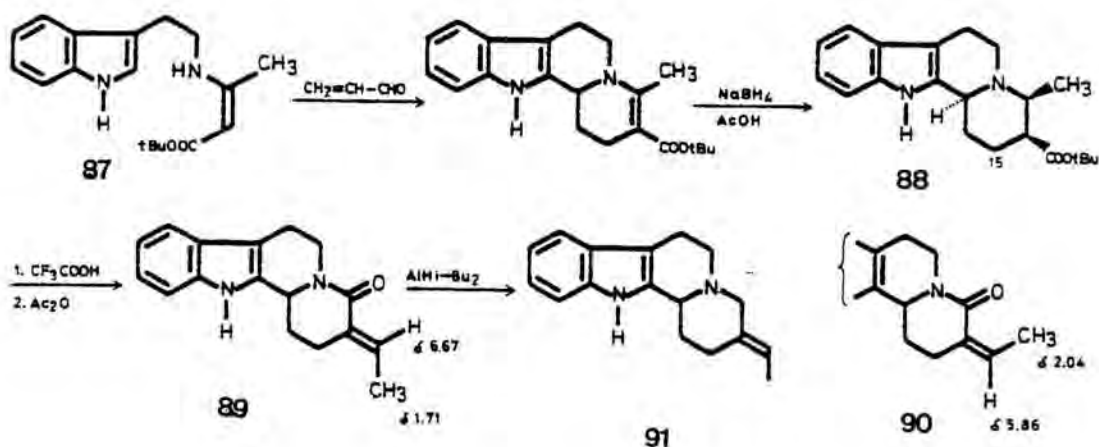
Esta transposición es compatible con una gran variedad de sustituyentes sobre el nitrógeno y sobre las posiciones  $\alpha$  respecto al nitrógeno. Cuando los derivados del ácido 2-metilnipe-cótico se trataron en las condiciones habituales de reacción se obtuvieron las correspondientes 3-etiliden-2-piperidonas. Consecuentemente, la transposición es potencialmente útil para incorporar el sustituyente etilideno presente en algunos alcaloides indólicos



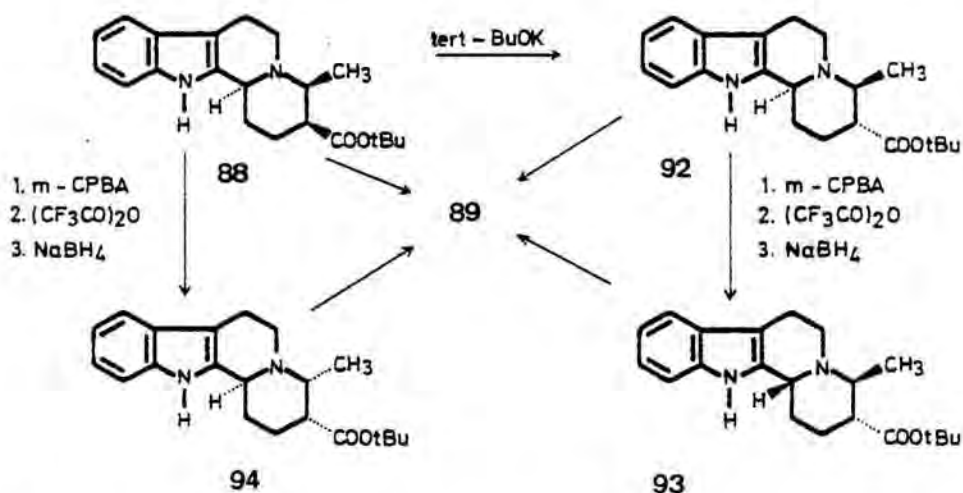
La asignación de la configuración E y Z se basó en el desplazamiento químico del protón olefínico que resuena a campos más bajos ( $\delta 6,67$ ) en el isómero E (protón en cis con respecto al carbonilo de amida) que el correspondiente al isómero Z ( $\delta 5,65$ ).<sup>181</sup>

Esta reacción se ha utilizado con éxito en la síntesis de algunos alcaloides indólicos y estructuras relacionadas conteniendo el grupo etilideno en C-20.<sup>173</sup> Así, en 1974 se aplicó a la síntesis de un compuesto tetracíclico<sup>182,183</sup> que años más tarde se demostró que era el alcaloide deplancheina.<sup>120</sup> Cuando el ester terc-butílico 88, preparado a partir de la enamina 87 y la acroleína, se trató con ácido trifluoroacético y el aminoácido resultante se calentó en presencia de anhídrido acético, se obtuvo una mezcla de las E- (62%) y Z- (7%) etilidenlactamas 89 y 90, respectivamente. La reducción de la lactama mayoritaria 89 con hidruro de diisobutilaluminio condujo al alcaloide deplancheina 91.

A partir del ester 88 se han preparado las indolo[2,3-a]-quinolicidinas estereoisómeras 92, 93 y 94 de manera estereoselectiva y posteriormente se han tratado de acuerdo con las condiciones de la transposición de  $\alpha$ -metilénlactama. En todos los casos se obtuvo la misma lactama 89 con el doble enlace e exocíclico E.<sup>182,183</sup> Así pues, esta transposición constituye

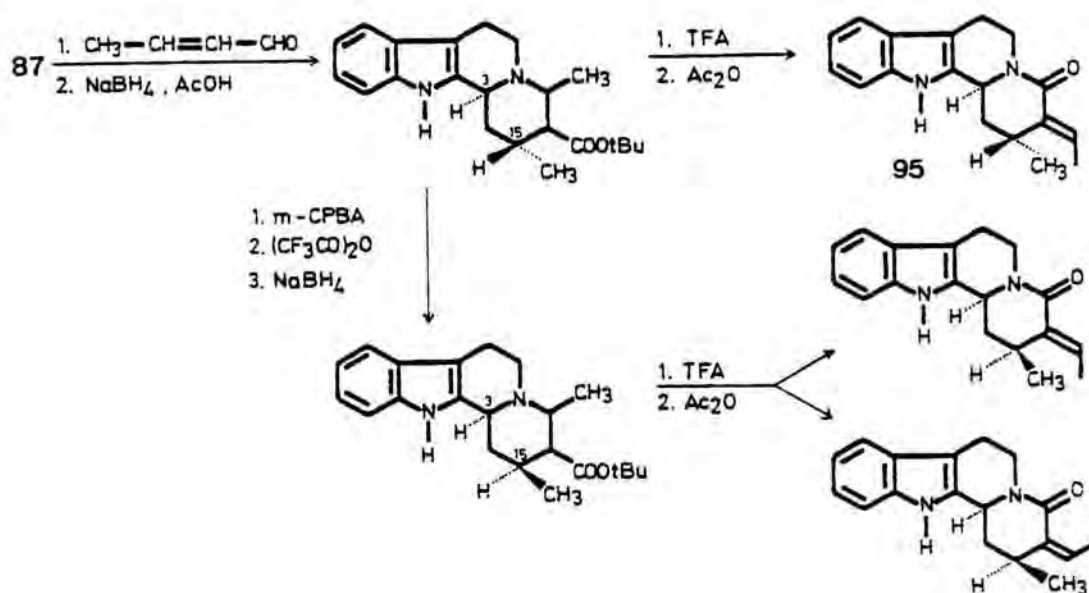


una vía de síntesis áltamente estereoselectiva para conseguir un doble enlace exocíclico con la configuración E, al menos en el caso de indolo[2,3-a]quinolicidinas no sustituidas en C-15.

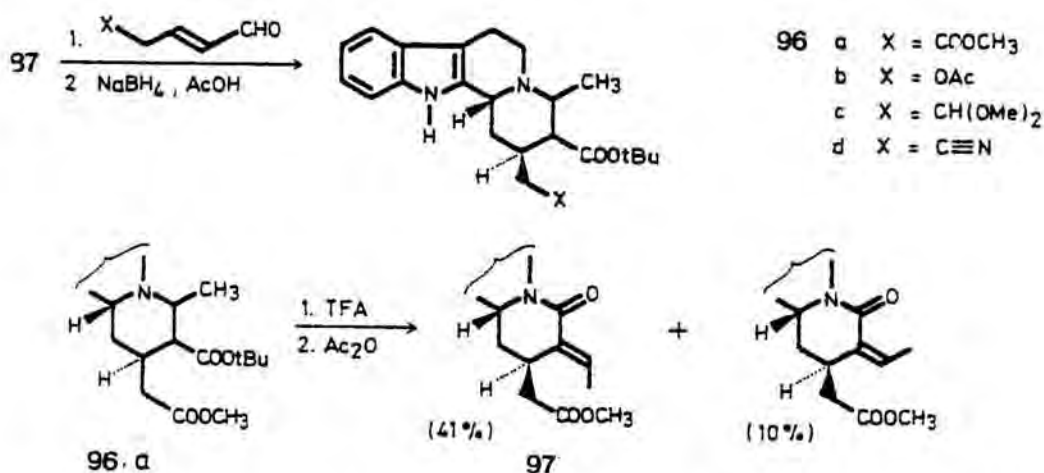


Con el fin de estudiar el curso estereoquímico de la transposición de  $\alpha$ -metilenlactama, se prepararon diversas indolo[2,3-a]quinolicidinas estereoisómeras sustituidas en C-15 por un grupo metilo, de manera análoga a las series no sustituidas en C-15, a través de una ciclación de Pictet-Spengler y posterior reducción con borohidruro sódico. A partir de la serie C-3/C-15 trans se obtuvo, con un 23% de rendimiento, la lactama 95 con la estereoquímica E como único producto, mientras que a partir de la serie C-3/C-15 cis se obtuvo una mezcla de las lactamas E y Z.<sup>185</sup>

De manera similar, las indoloquinolicidinas sustituidas en el carbono 15 con una cadena de acetato de metilo, con una dis-



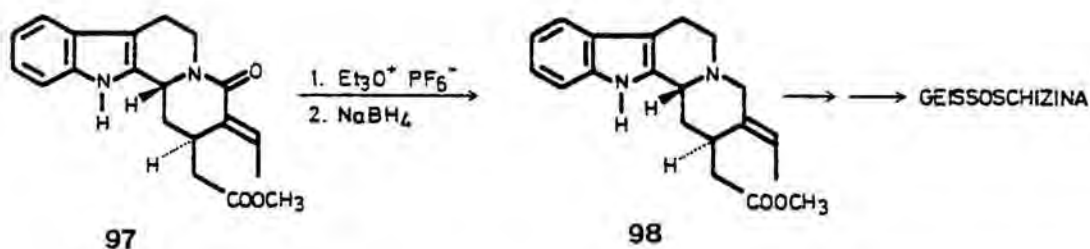
posición estereoquímica trans entre los hidrógenos en C-3 y C-15, se transponen con elevada estereoselectividad hacia las lactamas insaturadas con un grupo etilideno E.<sup>184</sup> En este caso, los compuestos 96a-c se prepararon como en el caso anterior, mientras que 96d se obtuvo en tres etapas a partir de 96b ó 96c.



Mediante tratamiento sucesivo con anhídrido trifluoroacético, el isómero trans 96a condujo a las dos posibles configuraciones del doble enlace aunque, de nuevo, el isómero natural E fue el producto principal. De manera similar, por transposición del nitrilo 96d se obtuvo, como producto mayoritario, la correspondiente lactama con la estereoquímica E en el doble enlace.

La lactama 97 se redujo<sup>184</sup> a través de su imidato al ester 98 trans que constituye un intermedio en la primera síntesis

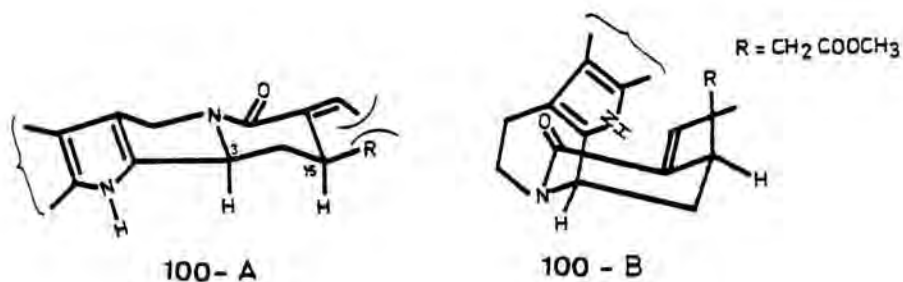
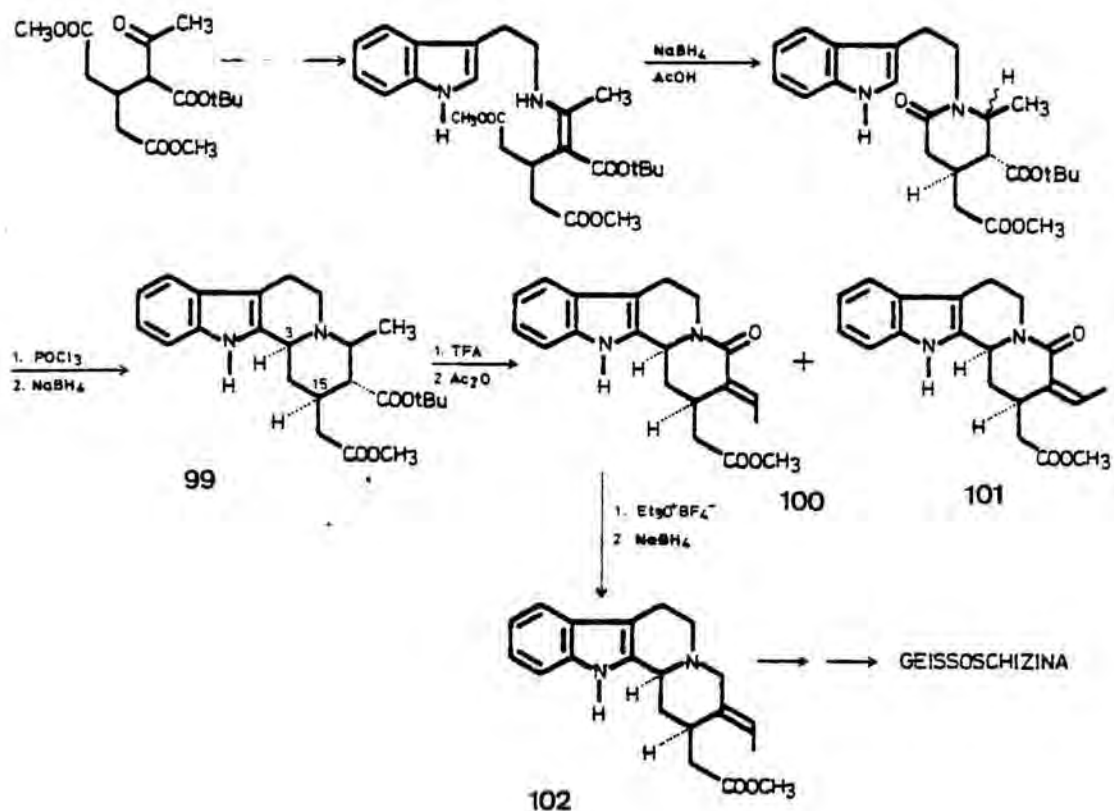
sis total de la geissoschizina.<sup>149</sup>



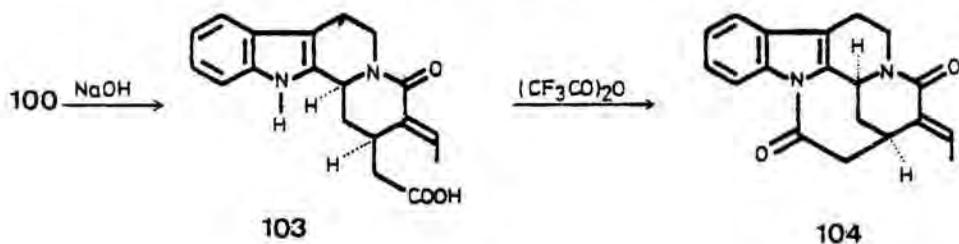
Winterfeldt *et al.* han descrito una síntesis total estereoselectiva de la geissoschizina de la que la transposición de  $\alpha$ -metileno lactamas constituye la etapa clave.<sup>158</sup> La indolo[2,3-*a*]quinolicidina necesaria 99 con una disposición *cis* entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 15, se preparó por una reacción de Bischler-Napieralski, tal como muestra el siguiente esquema. La hidrólisis ácida del grupo *terc*-butilo y la posterior calefacción del aminoácido resultante con anhídrido acético proporcionó una mezcla diastereomérica de las etiliden lactamas E (28%) y Z (12%) que, en este caso, se separaron. El isómero Z 101 se equilibró con un 57% de rendimiento a una mezcla 2:1 de 100 y 101, respectivamente, por tratamiento con anhídrido acético y ácido trifluoroacético. La reducción del carbonilo amídico de 100, a través de su correspondiente imidato, condujo al ester 102, precursor conocido de la geissoschizina.<sup>149</sup>

Con el fin de evitar la anterior etapa de separación, se estudiaron las posibilidades de isomerización Z-E.<sup>185,186</sup> Mientras que en el caso de las lactamas no sustituidas en C-15, tales como 89, sólo se obtuvo la configuración E en el doble enlace al operar en condiciones de control cinético, cuando se trata de las lactamas sustituidas en C-15, especialmente en la serie C-3/C-15 *cis*, tuvo lugar la formación competitiva del isómero Z. Este hecho pudo interpretarse considerando las interacciones estéricas entre el grupo metilo y el grupo R en la conformación más estable 100-A.

Esta interacción disminuye en la conformación 100-B, conformación poco poblada a no ser que se considere la formación de un enlace entre el grupo R y el nitrógeno indólico.

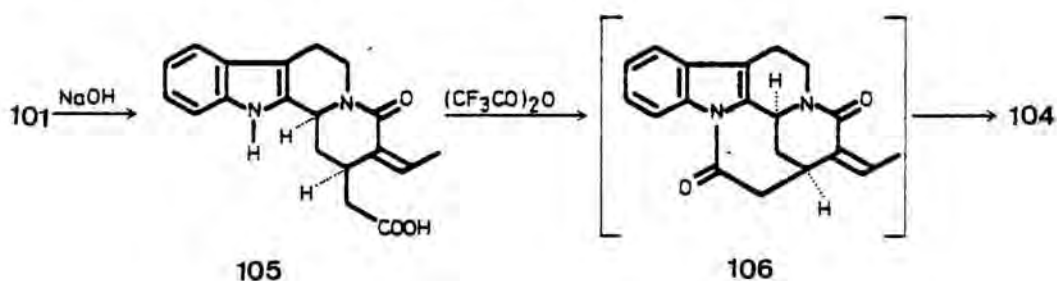


Esto se consiguió<sup>185,186</sup> con un 82% de rendimiento por saponificación seguida de tratamiento con anhídrido trifluoroacético del ácido lactámico resultante 103.

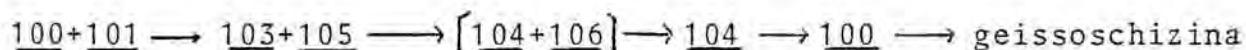


La misma lactama pentacíclica 104, con la configuración natural E, se obtuvo con un 83% de rendimiento a partir del isómero Z 101. El cierre del anillo vino acompañado de una isomeriza-

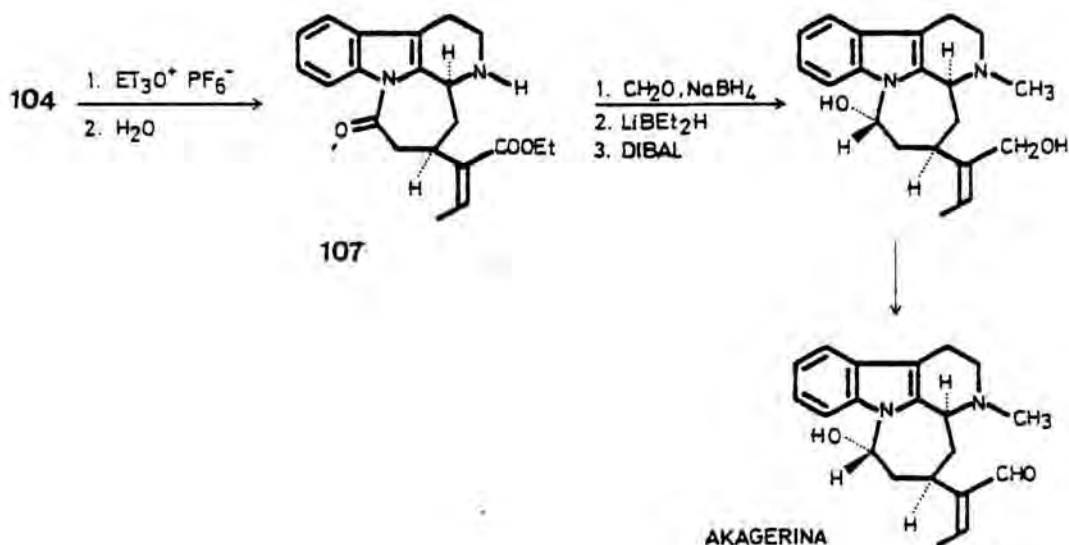
ción espontánea del doble enlace. Sin embargo, una inspección más atenta de la ciclación del ácido 105 reveló la formación de dos lactamas 104 y 106 tras breves tiempos de reacción. La dilactama 104 puede considerarse como el producto de control termodinámico de la reacción ya que la dilactama 106 evoluciona hacia aquélla por tratamiento posterior.<sup>186</sup>



La apertura regioselectiva de la dilactama 104 con metóxido sódico en metanol condujo al ester lactámico 100 con rendimientos prácticamente cuantitativos<sup>185</sup>. De esta manera, la síntesis se convirtió en estereoconvergente a través del intermedio 104. Así, la mezcla de etilidenlactamas 100 y 101 se hidrolizó, sin separación previa, a una mezcla de los ácidos lactámicos 103 y 105 capaces de ciclar hacia una única dilactama 104.<sup>185</sup>



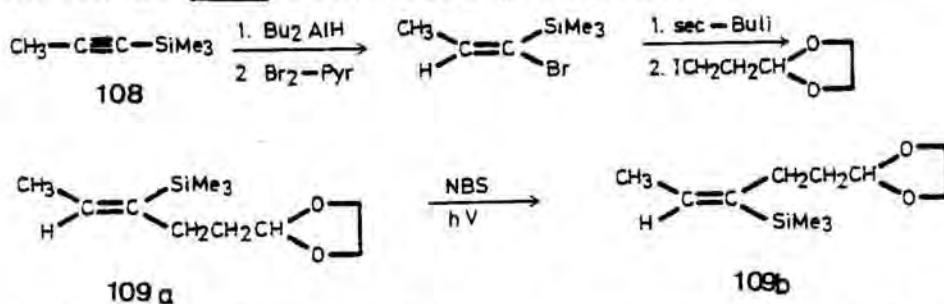
Recientemente, se ha descrito<sup>186</sup> la síntesis de la akagerina, alcaloide indólico que posee un grupo etilideno, a partir de la dilactama 104. En dicha síntesis, la apertura del anillo D tuvo lugar de manera selectiva y estereoespecífica mediante tratamiento con el reactivo de Meerwein seguido de adición de agua para dar el ester 107. Su metilación en el nitrógeno secundario seguida de reducción de los carbonilos de ester y lactama condujo a un diol cuya oxidación con peróxido de níquel dió lugar a la akagerina.



## 7. Procedimientos más recientes.

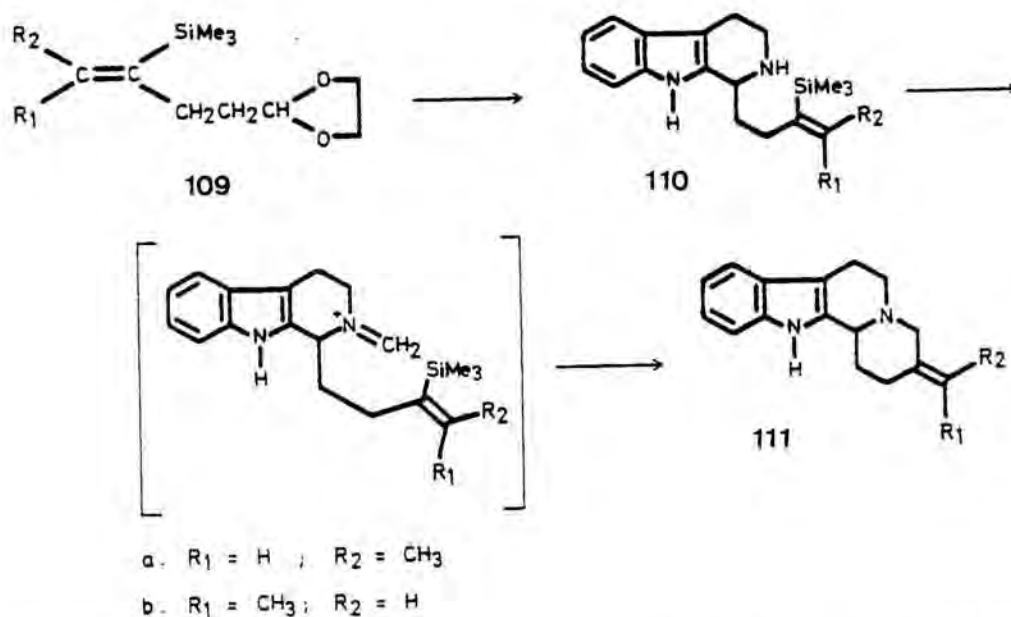
Recientemente se ha desarrollado<sup>187</sup> una síntesis estereocontrolada de dobles enlaces exocíclicos trisustituídos a través de una ciclación estereoespecífica entre un ion iminio y un vinilsilano. Dado que existen numerosos métodos para la preparación de vinilsilanos<sup>188</sup> esta metodología constituye una vía general para la preparación de 3-alkilidenazabicyclos y se ha utilizado con éxito en la síntesis de las 3-etilidenindoquinolicidinas 111a y 111b (deplancheina).

El Z-vinilsilano 109a se preparó con un rendimiento global del 61% a partir del 1-(trimetilsilil)propino 108, disponible comercialmente, tal como se muestra en el siguiente esquema, mientras que su correspondiente isómero E 109b se obtuvo por isomerización de 109a catalizada por bromo.



La hidrólisis ácida de los acetales 109a y 109b seguida de condensación de Pictet-Spengler de los aldehídos resultantes con el hidrocloreuro de triptamina, proporcionó las tetrahidrocarboli-

nas 110a y 110b, respectivamente. La reacción de los vinilsilanos Z y E así obtenidos con paraformaldehído tuvo lugar con una retención de la configuración superior al 98% para dar las indoloquinolicidinas 111a y 111b, respectivamente, con rendimientos excelentes. De esta manera, la deplancheina 111b, isoméricamente pura, se preparó con un 26% de rendimiento global a partir de 108. Así pues, esta reacción constituye un método excelente para la preparación de cualquiera de los dos isómeros de un alqueno exocíclico debido a que la ciclación de ambos isómeros transcurre con retención de la configuración.



Se ha descrito una nueva síntesis de la deplancheina<sup>189</sup> en la que el grupo etilideno se formó con un rendimiento del 100% y con completa estereoselectividad mediante la adición 1,4 de hidrógeno promovida por el complejo de tolueno-tricarbonil-cromo sobre la 3-vinil-1,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3-a]quino-licina.

## 5. EXPERIMENTAL

## 5.0. DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 577. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer, modelo R-24B (60 MHz). Como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en valores  $\delta$  en partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de bandas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; sa, señal ancha; se, señal enmascarada; dd, doblete de dobletes; ddd, triplete de dobletes; dt, doblete de tripletes; ta, triplete aparente; td, triplete de dobletes; ca, cuadruplete aparente; cd, cuadruplete de dobletes. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) y de carbono 13 (50,6 MHz) se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. 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 Buchi y no se han corregido. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200 mm) como absorbente y para la capa fina gel de sílice Merck HF<sub>254</sub>, 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 95:3:2 excepto para el compuesto 27 (éter-metanol en proporción 95:5). Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Perkin-Elmer, modelo 240, en el Instituto de Química Bioorgánica de Cataluña.

### 5.1. Hidrocloruro de la 4-clorometilpiridina.<sup>35</sup>

Se disolvieron en frío 7 g (48 mmoles) del hidrocloruro de 4-piridinametanol en 28,3 ml de cloruro de tionilo y la disolución se calentó ligeramente hasta el inicio de una reacción vigorosa. A continuación se calentó a la temperatura de reflujo durante una hora y media. La disolución se enfrió y se añadieron lentamente 47 ml de benceno anhidro, formándose un precipitado que se filtró y lavó varias veces con benceno anhidro. Una vez seco, pesó 7 g, lo que representó un rendimiento del 88% en el hidrocloruro de la 4-clorometilpiridina.

### 5.2. 1-(4-Piridilmetil)indol (2).<sup>34</sup>

En un matraz provisto de agitación bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 34 g (0,6 moles) de hidróxido potásico previamente triturado en 200 ml de dimetilsulfóxido anhidro, tras lo cual se adicionaron a temperatura ambiente 20 g (0,17 moles) de indol y se agitó durante una hora y media. A continuación se adicionaron en pequeñas porciones 10 g (61 mmoles) del hidrocloruro de la 4-clorometilpiridina y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se extrajo varias veces con éter. Los extractos etéreos se extrajeron a su vez con una disolución de ácido clorhídrico al 10%. La disolución acuosa se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron y evaporaron, proporcionando 12 g (rendimiento 94%) del 1-(4-piridilmetil)indol (2).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,9 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,50 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,65 (d,  $J=6$  Hz, 2H, H- $\beta$  piridina); 6,8-7,3 (m, 4H, H-indol); 7,45-7,8 (m, 1H, H-7 indol); 8,30 (d,  $J=6$  Hz, 2H, H- $\alpha$  piridina)

### 5.3. Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (3).<sup>34</sup>

Sobre una disolución de 12 g (57 mmoles) de 1-(4-piridilmetil)indol (2) en 76 ml de acetona anhidra se adicionaron len-

tamente 14 ml (0,22 moles) de yoduro de metilo disueltos en 15 ml de benceno anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante diez horas. Se filtró, obteniéndose 18 g (rendimiento 90%) del yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (3).

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,3 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 5,9 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,6 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 7-7,9 (m, 7H, H-indol, H- $\beta$  piridina); 8,9 (d,  $J=6$  Hz, 2H, H- $\alpha$  piridina).

#### 5.4. 1-(1-Metil-4-piperidilmetil)indol (6).<sup>34</sup>

Una suspensión de 11 g (31 mmoles) del yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (3) y 0,5 g de óxido de platino en 200 ml de etanol se agitó en presencia de hidrógeno hasta que cesó la absorción. Tras filtrar y evaporar a sequedad, el residuo resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 6,3 g (rendimiento 89%) del 1-(1-metil-4-piperidilmetil)indol (6).

RMN ( $CDCl_3$ ): 2,1 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 3,7 (d,  $J=6$  Hz, 2H,  $ArCH_2$ ); 6,4 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,85 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-2 indol); 6,9-7,3 (m, 3H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-7 indol).

#### 5.5. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-2-piperidona (7).<sup>34</sup>

Una disolución de 0,5 g (2,19 mmoles) del 1-(1-metil-4-piperidilmetil)indol (6), 3,5 g (11 mmoles) de acetato mercúrico y 4,8 g (13 mmoles) de EDTA.2Na en 100 ml de agua, se ajustó a pH 9-10 y se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. El contenido del matraz de reacción, una vez frío, se vertió sobre agua-hielo, se trató con 100 ml de metanol y 0,5 g de borohidruro sódico y se filtró. La disolución acuoso-metanólica se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 0,45 g de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 70:30 y cloroformo proporcionaron 0,38 g (rendimiento

71%), de la 4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidona (7).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1630 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,82 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,11 (dd, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,92 (d,  $J=6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{ArCH}_2$ ); 6,45 (d,  $J=4 \text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,97 (d,  $J=4 \text{ Hz}$ , 1H, H-2 indol); 7,0-7,4 (m, 3H, H-indol); 7,5-7,8 (m, 1H, H-7 indol).

#### 5.6. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (4).

Sobre una disolución de 2,75 g (56 mmoles) de cianuro sódico en 70 ml de agua mantenida en agitación, se añadieron 125 ml de éter y, a continuación, 3,8 ml de ácido clorhídrico 6N (temperatura inferior a  $15^\circ\text{C}$ ). Tras agitar durante unos minutos, se adicionaron cuidadosamente 5 g (14,2 mmoles) del yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (3) y, a continuación, 0,7 g (18,4 mmoles) de borohidruro sódico. Se dejó que la disolución alcanzase la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 horas, tras lo cual se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se extrajeron a su vez con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. La fase acuosa se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 2,4 g (rendimiento 67%) de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (4). Una muestra cristalizada de etanol absoluto fundió a  $55-56^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$ : C: 76,46; H: 6,81; N: 16,72. Hallado: C: 76,18; H: 6,83; N: 16,55.

IR (KBr):  $2220 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,2 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,4 (dd, 1H,  $\text{NCH}$ ); 4,4 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,3 (sa, 1H,  $=\text{CH}$ ); 6,3 (d,  $J=4 \text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,7 (d,  $J=4 \text{ Hz}$ , 1H, H-2 indol); 6,8-7,1 (m, 3H, H-indol); 7,2-7,5 (m, 1H, H-7 indol).

5.7. trans-4-(1-Indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo (5).

a) A partir de la 2-cianotetrahidropiridina 4.

Una disolución de 0,5 g (1,99 mmoles) de la 2-cianotetrahidropiridina 4 en 15 ml de metanol se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica sobre 175 mg de paladio sobre carbon al 10% (Merck). Una vez absorbido el volumen de hidrógeno correspondiente a un equivalente, se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 60:40 proporcionaron 0,25 g (rendimiento 50%) de trans-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo (5).

Análisis elemental calculado para  $C_{16}H_{19}N_3$ : C: 75,85; H: 7,55; N: 16,58. Hallado: C: 75,54; H: 7,75; N: 16,18.

IR (NaCl):  $2220\text{ cm}^{-1}$  ( $C\equiv N$ ).

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,35 (cd,  $J=4,2$  y  $12$  Hz, 1H, H-5ax); 1,62 (td,  $J=4,2$  y  $12$  Hz, 1H, H-3ax); 1,74-2,07 (m, 2H, H-3ec y H-5ec); 2,16 (m, 1H, H-4ax); 2,20 (td,  $J=2,8$  y  $12,8$  Hz, 1H, H-6ax); 2,34 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,70 (dt,  $J=3,6$  y  $12$  Hz, 1H, H-6ec); 3,78 (ta,  $J=4$  Hz, 1H, H-2ec); 3,96 y 4,02 (2dd, 1H cada uno,  $J=7,0$  y  $16,8$  Hz,  $ArCH_2$ ); 6,48 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H, H-3 indol); 7,00 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H, H-2 indol); 7,00-7,32 (m, 3H, H-indol); 7,59 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H, H-7 indol).

b) A partir de la 2-piperidona 7.

Sobre una disolución de 1 g (4,1 mmoles) de la 2-piperidona 7 en 10 ml de tetrahydrofurano anhidro mantenida a la temperatura de  $-70^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron lentamente 4,78 ml (5,74 mmoles) de una disolución 1,2M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en tolueno. La mezcla se agitó a la temperatura de  $-70^\circ\text{C}$  durante una hora y se dejó que alcanzara la temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . Tras añadir 10 ml de metanol y 20 ml de una disolución 1N de hidróxido sódico, la disolución resultante se agitó durante 20 minutos y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se evaporaron y el residuo obtenido se disolvió en una disolución de 3 g (46,1 mmoles) de cianuro potásico y 2,4 g (44,8 mmoles) de cloruro amónico en 100 ml de

etanol-agua (4:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se eliminó el disolvente, el residuo se disolvió en 20 ml de metanol y se calentó a la temperatura de reflujo durante una hora. Se evaporó el metanol y el aceite resultante se disolvió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas, una vez secas y evaporadas, proporcionaron 0,9 g de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 60:40 rindieron 0,65 g (rendimiento 61%) de la 2-cianopiperidina 5.

Las fracciones eluidas con cloroformo proporcionaron 0,15 g de la piperidona 7 de partida.

Cuando esta reacción se efectuó a temperaturas más altas o durante tiempos más largos, se aisló la correspondiente piperidina 6.

#### 5.8. 5-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol (1).

Una disolución de 0,13 g (0,5 mmoles) de 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo (5) en 10 ml de ácido acético al 60% se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de 70-80°C durante 10 horas. La disolución se enfrió, se alcalinizó con una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 0,11 g de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo proporcionaron 0,08 g (rendimiento 70%) de 5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol (1).<sup>34</sup>

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,9 (ta, 1H, ArCH); 4,1 (d, J=4 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>); 6,2 (s, 1H, H-3 indol); 7-7,4 (m, 3H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-7 indol).

### 5.9. 3-Bromo-4-metilpiridina (8).<sup>49</sup>

En un reactor de un litro provisto de refrigerante de doble camisa y agitación mecánica se introdujeron 637 ml de ácido sulfúrico fumante al 30% y 6 g de sulfato de mercurio (II). A continuación, se adicionaron lentamente 126 g (1,35 moles) de 4-picolina y la mezcla se calentó a 190°C mediante un baño de aceite termostatzado. Una vez alcanzada esta temperatura, se adicionaron gota a gota 200 g (1,25 moles) de bromo cubiertos por 20 ml de ácido sulfúrico fumante al 30% durante 6 horas y se mantuvo la calefacción y la agitación durante una noche. Al día siguiente, se quitó el refrigerante para permitir la evaporación del exceso de bromo, y el contenido del reactor, una vez frío, se vertió cuidadosamente sobre tres kilos de hielo. A través de la disolución resultante, se hizo borbotear una corriente de dióxido de azufre para eliminar el bromo presente y la disolución se alcalinizó por adición de una disolución de hidróxido sódico al 30% (1200 g en 4 l de agua). La disolución alcalina se destiló por corriente de vapor de agua hasta la obtención de 2 litros de un destilado que se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto procedente de cuatro bromaciones, como la descrita anteriormente, se destiló a presión atmosférica recoigiéndose, a la temperatura de 197°C, 306,6 g (rendimiento 33%) de 3-bromo-4-metilpiridina (8).

RMN (CCl<sub>4</sub>): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,94 (d, J=5 Hz, H-5); 8,1 (d, J=5 Hz, 1H, H-6); 8,38 (s, 1H, H-2).

### 5.10. Acido 3-bromo-4-piridinacarboxílico (9).<sup>49</sup>

En un reactor de cinco litros se calentó a reflujo y bajo enérgica agitación una mezcla de 100 g (0,58 moles) de 3-bromo-4-metilpiridina (8) en 1000 ml de agua. A intervalos de 15 minutos, se adicionaron por el refrigerante 8,70 g de permanganato potásico hasta un total de 208,8 g (1,32 moles), lo que representó 24 adiciones. Después de cada adición, el refrigerante se lavó con 107 ml de agua de manera que el volumen final fuese de

3,5 litros aproximadamente. Una vez decolorada la disolución, se dejó reposar durante 30 minutos, se filtró al vacío y se destiló por corriente de vapor de agua hasta la obtención de un destilado transparente. La extracción de este destilado con cloruro de metileno permitió recuperar 25 g de 3-bromo-4-metilpiridina (8). La disolución acuosa se concentró hasta un volumen de 350 ml, se acidificó hasta un pH 2-3 por adición lenta de 80 ml de ácido clorhídrico 12N y se dejó en reposo a 5°C durante dos horas. El precipitado aparecido se filtró, se lavó con agua y se secó a 100°C. Una vez seco, pesó 70 g (rendimiento 60%).

Punto de fusión 228-230°C (Lit.<sup>49</sup> 237-238°C).

#### 5.11. 3-Bromo-4-piridinacarboxilato de metilo (10).<sup>49</sup>

Una disolución de 100 g (0,49 moles) de ácido 3-bromo-4-piridinacarboxílico (9), 400 ml de metanol y 80 ml de ácido sulfúrico se calentó a la temperatura de reflujo durante 36 horas. El contenido del matraz de reacción, una vez frío, se vertió sobre agua-hielo, se alcalinizó cuidadosamente con bicarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando un líquido que se purificó por destilación a presión reducida (18 mm de mercurio). La fracción que destiló a 135°C pesó 54 g (rendimiento 51%) y se identificó como 3-bromo-4-piridinacarboxilato de metilo (10).

IR (NaCl): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,56 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5); 8,55 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6); 8,8 (s, 1H, H-2).

#### 5.12. 3-Metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a).<sup>49</sup>

Sobre una disolución de metóxido sódico, preparada a partir de 6,3 g (0,27 moles) de sodio y 185 ml de metanol, se adicionaron 50 g (0,23 moles) de 3-bromo-4-piridinacarboxilato de metilo (10). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 60 horas, se vertió sobre una mezcla de hielo triturado y 50 ml

de ácido clorhídrico concentrado, se alcalinizó con bicarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas desecadas y evaporadas proporcionaron 23 g (rendimiento 60%) de 3-metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,92 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 7,43 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-5); 8,22 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-6); 8,34 (s, 1H, H-2).

#### 5.13. Hidrocloruro de 3-metoxi-4-piridinametanol (15a).<sup>54</sup>

Sobre una suspensión de 9,5 g (0,25 moles) de hidruro de aluminio y litio en 250 ml de éter anhidro mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente una disolución de 16,7 g (0,1 moles) de 3-metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a) en 250 ml de éter anhidro. Finalizada la adición, se añadieron sucesivamente 35,2 g (0,4 moles) de acetato de etilo y 18 ml (1 mol) de agua a la temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . La disolución etérea se separó por filtración y el sólido se digirió dos veces con 100 ml de éter. Las capas etéreas reunidas, desecadas sobre sulfato sódico anhidro y evaporadas, proporcionaron 10 g de un aceite que se disolvió en éter-etanol. A la disolución resultante se adicionó, gota a gota, otra de cloruro de hidrógeno en éter hasta pH ácido. Al filtrar el precipitado formado se obtuvieron 8 g (rendimiento 46%) del hidrocloruro de 3-metoxi-4-piridinametanol (15a).

RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 4,0 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,61 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,95 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-5); 8,5 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-6); 8,51 (s, 1H, H-2).

#### 5.14. Hidrocloruro de 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a).

Se disolvieron en frío 8 g (45,5 mmoles) del hidrocloruro de 3-metoxi-4-piridinametanol (15a) en 26,5 ml de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante una hora y media. La disolución se enfrió y se añadieron lentamente 77 ml de benceno anhidro, formándose un precipitado que se filtró y se lavó varias

veces con benceno anhidro. Una vez seco, pesó 3,6 g, lo que representó un rendimiento del 40% en el hidrocloreuro de 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a). Una muestra recristalizada de etanol-éter fundió a 217-218°C.

Análisis calculado para  $C_7H_9Cl_2NO$ : C: 43,32; H: 4,67; N: 7,21; Cl: 36,54. Hallado: C: 43,32; H: 4,80; N: 7,34; Cl: 36,51.

RMN ( $DMSO-d_6$ ): 4,09 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,85 (s, 2H,  $CH_2$ ); 8,05 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5); 8,55 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6); 8,67 (s, 1H, H-2).

#### 5.15. 1-(3-Metoxi-4-piridilmetil)indol (17a).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 9,3 g (0,166 moles) de hidróxido potásico previamente triturado en 55 ml de dimetilsulfóxido recién destilado, tras lo que se adicionaron a temperatura ambiente 5,48 g (0,046 moles) de indol y se agitó durante una hora y media. A continuación se adicionaron en pequeñas porciones 3,3 g (0,017 moles) de hidrocloreuro de 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter. Las capas etéreas se lavaron con agua y se extrajeron con una disolución de ácido clorhídrico al 10%. La disolución acuosa se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Las capas etéreas se desecaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron proporcionando 4 g (rendimiento 98%) de 1-(3-metoxi-4-piridilmetil)indol (17a) en forma de aceite.

RMN ( $CDCl_3$ ): 3,8 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 5,17 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,3 (d,  $J=6$  Hz, 1H, H-5 piridina); 6,47 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 7,2-6,9 (m, 4H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-7 indol); 7,92 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6 piridina); 8,15 (s, 1H, H-2 piridina).

De una muestra se precipitó su picrato que, recristalizado de etanol, fundió a 180°C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{17}N_5O_8$ : C: 53,97; H: 3,66; N: 14,98. Hallado: C: 53,70; H: 3,56; N: 14,69.

5.16. Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a).

Sobre una disolución de 3,85 g (16,17 mmoles) de 1-(3-metoxi-4-piridilmetil)indol (17a) en 22 ml de acetona anhidra se adicionaron lentamente 4 g (0,07 moles) de yoduro de metilo disueltos en 4 ml de benceno anhidro. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, tras lo que se filtró, obteniéndose 5,25 g (rendimiento 86%) de yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a). Una muestra recristalizada de etanol fundió a 170-174°C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{17}IN_2O$ : C: 50,54; H: 4,50; N: 7,36; I: 33,37. Hallado: C: 50,55; H: 4,38; N: 7,32; I: 33,60.

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,08 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,25 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 5,55 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,46 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,65-7,65 (m, 6H, H-5 piridina, H-indol); 8,36 (d,  $J=6$  Hz, 1H, H-6 piridina); 8,85 (s, 1H, H-2 piridina).

5.17. 1-(1-Metil-3-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilmetil)indol (20).

A una disolución de 3 g (7,89 mmoles) del yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a) en 60 ml de metanol y 20,7 ml de hidróxido sódico 0,1N se añadieron 0,69 g (18,55 mmoles) de borohidruro sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, tras lo que se evaporó a sequedad, se añadió agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 1,52 g (rendimiento 75%) de 1-(1-metil-3-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilmetil)indol (20) en forma de aceite.

IR ( $CHCl_3$ ):  $1690\text{ cm}^{-1}$  (C=C éter de enol).

RMN ( $CDCl_3$ ): 2,2 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 3,5 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,65 (s, 2H,  $ArCH_2$ ); 6,35 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,95 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-2 indol); 7-7,7 (m, 4H, H-indol).

Una muestra del oxalato de la tetrahidropiridina 20 recristalizado de etanol-éter presentó un punto de fusión de 162-163°C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{22}N_2O_5$ : C: 62,42; H: 6,40; N: 8,08. Hallado: C: 62,21; H: 6,49; N: 8,04.

5.18. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-piperidona (21).

Sobre una disolución de 1,56 g (6,09 mmoles) de 1-(1-metil-3-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilmetil)indol (20) en 39 ml de tetrahidrofurano se adicionaron cuidadosamente 19,5 ml de ácido clorhídrico 6N. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 3 horas y media, tras lo que se añadió agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 1,3 g de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo rindieron 0,6 g (rendimiento 40%) de un aceite que se identificó como la 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-piperidona (21).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,12 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,93 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15$  Hz,  $J_{\text{BX}}=7,5$  Hz,  $\text{IndCH}_A\text{H}_B$ ); 4,57 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15$  Hz,  $J_{\text{AX}}=5,5$  Hz,  $\text{IndCH}_A\text{H}_B$ ); 6,35 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,8-7,3 (m, 4H, H-indol); 7,35-7,65 (m, 1H, H-7 indol).

5.19. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-5-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19a).

Sobre una disolución, mantenida en agitación, de 1,84 g (37,55 mmoles) de cianuro sódico en 45 ml de agua, se añadieron 83 ml de éter y a continuación, lentamente, 2,5 ml de ácido clorhídrico 6N, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Tras unos minutos de agitación, se adicionaron cuidadosamente 3,82 g (10,05 mmoles) de yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a) y a continuación 0,46 g (12,10 mmoles) de borohidruro sódico. Se dejó que la disolución alcanzase la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 horas, tras lo que se vertió sobre agua, se decantó la fase etérea y se extrajo la acuosa con éter. Los extractos etéreos se lavaron con una disolución de ácido clorhídrico al 5%, se secaron y evaporaron, proporcionando un aceite que se sometió a digestión con metanol a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con éter. Los extractos

etéreos se lavaron cuidadosamente con una disolución de ácido clorhídrico al 5%, se secaron y evaporaron proporcionando 1,36 g (rendimiento 48%) de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-5-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19a) en forma de aceite.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N_3O$ : C: 72,57; H: 6,80; N: 14,93. Hallado: C: 72,76; H: 6,87; N: 14,58.

IR (NaCl):  $2220\text{ cm}^{-1}$  ( $C\equiv N$ );  $1690\text{ cm}^{-1}$  ( $C=C$ , éterde enol).

RMN ( $CDCl_3$ ): 2,3 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 3,5 (dd, 1H,  $NCH$ ); 3,6 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,55 y 4,87 (2d, 1H cada uno,  $J=15\text{ Hz}$ ,  $ArCH_2$ ); 6,36 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,8-7,35 (m, 4H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-7 indol).

#### 5.20. N-Oxido de 4-piridinacarbonitrilo (12).<sup>53</sup>

Una disolución de 50 g (0,48 moles) de 4-piridinacarbonitrilo en 500 ml de ácido acético y 100 ml de peróxido de hidrógeno al 30% se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 12 horas. Se enfrió, se adicionaron 500 ml de agua y se evaporó a sequedad, proporcionando un sólido blanco que se recristalizó de agua. Se filtró y secó, rindiendo 48 g (rendimiento 83%) del N-óxido de 4-piridinacarbonitrilo (12).

Punto de fusión:  $210^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>53</sup>  $224-226^\circ\text{C}$ ).

#### 5.21. 3-Cloro-4-piridinacarbonitrilo (13).<sup>51</sup>

Una mezcla de 20 g (0,16 moles) del N-óxido de 4-piridinacarbonitrilo (12), 64 ml de cloruro de fosforilo y 48 g de pentacloruro de fósforo se calentó a la temperatura de  $120-130^\circ\text{C}$  durante una hora y media. Transcurrido este tiempo, el contenido del matraz de reacción se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de agua-hielo, se alcalinizó con bicarbonato sódico y se extrajo repetidas veces con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 20 g de un residuo que se digirió con hexano. La evaporación de los extractos orgánicos proporcionó 17 g (rendimiento 75%) de 3-cloro-4-piridinacarbonitrilo (13).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $2220 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,55 (d,  $J=5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5); 8,55 (d,  $J=5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6); 8,7 (s, 1H, H-2).

### 5.22. 3-Benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14).<sup>52</sup>

Se disolvieron en frío 6,4 g (0,13 moles) de una dispersión al 50% de hidruro sódico en parafina en 100 ml de alcohol bencílico. A continuación se adicionaron 17 g (0,12 moles) de 3-cloro-4-piridinacarbonitrilo (13) disueltos en 250 ml de dimetilformamida y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El contenido del matraz de reacción se vertió sobre agua y se extrajo repetidas veces con tolueno. Las capas orgánicas, una vez lavadas con agua, desecadas y evaporadas, proporcionaron un residuo que se cristalizó de éter-hexano. El precipitado se filtró y secó para dar 10 g (rendimiento 40%) de 3-benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $2200 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,3 (m, 6H, ArH); 8,2 (d,  $J=5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6); 8,4 (s, 1H, H-2).

### 5.23. 3-Benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b).

Sobre 250 ml de una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol se adicionaron 20 g (0,095 moles) de 3-benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 7 horas. Se filtró y se evaporó para dar un residuo que se disolvió en agua y se extrajo con una pequeña porción de éter. Las fases acuosas se alcalinizaron con hidróxido amónico y se extrajeron con éter. Los extractos etéreos se secaron y evaporaron, proporcionando 17 g (rendimiento 74%) de 3-benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b).

IR ( $\text{NaCl}$ ):  $1735 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,8 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,1 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,25 (m, 5H, ArH); 7,45 (d,  $J=5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5); 8,15 (d,  $J=5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6);

8,35 (s, 1H, H-2).

De una muestra se precipitó el hidrocloreto, que recristalizado de etanol-éter fundió a 140-141°C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{14}ClNO_3$ : C: 60,11; H: 5,04; N: 5,00; Cl: 12,67. Hallado: C: 59,83; H: 4,99; N: 5,02; Cl: 12,76.

#### 5.24. Hidrocloreto de 3-benciloxi-4-piridinametanol (15b).

Sobre una suspensión de 7,6 g (0,2 moles) de hidruro de aluminio y litio en 200 ml de éter anhidro mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente una disolución de 20 g (0,08 moles) de 3-benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b) en 200 ml de éter anhidro. Finalizada la adición, se añadieron sucesivamente 30 g (0,34 moles) de acetato de etilo y 20 g (1,1 moles) de agua a la temperatura de 0°C. La disolución etérea se separó por filtración y el sólido se digirió con éter (2x100) y con cloruro de metileno (2x100). Los extractos orgánicos reunidos, desecados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados, proporcionaron 15 g de un aceite que se disolvió en éter-etanol. A la disolución resultante se adicionó, gota a gota, otra de cloruro de hidrógeno en éter hasta pH ácido. Al filtrar el precipitado formado se obtuvieron 10 g (rendimiento 49%) del hidrocloreto de 3-benciloxi-4-piridinametanol (15b). Una muestra recristalizada de etanol-éter fundió a 164°C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{14}ClNO_2$ : C: 62,03; H: 5,60; N: 5,56; Cl: 14,08. Hallado: C: 61,69; H: 5,65; N: 5,69; Cl: 14,22.

IR (KBr): 2500-3400  $cm^{-1}$  (OH, NH<sup>+</sup>).

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 5,25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,25 (m, 5H, ArH); 7,85 (d, J=5 Hz, 1H, H-5); 8,4 (d, J=5 Hz, 1H, H-6); 8,55 (s, 1H, H-2).

#### 5.25. Hidrocloreto de 3-benciloxi-4-clorometilpiridina (16b).

Se disolvieron en frío 15 g (0,059 moles) del hidrocloreto de 3-benciloxi-4-piridinametanol (15b) en 30 ml de cloruro

de tionilo y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución se enfrió a 0°C y se añadieron lentamente 50 ml de éter anhidro, formándose un precipitado que se filtró y lavó varias veces con éter anhidro. Una vez seco, pesó 15 g, lo que representó un rendimiento del 94% en el hidrocloreto de 3-benciloxi-4-clorometilpiridina (16b). Una muestra recristalizada de etanol fundió a 190°C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{13}Cl_2NO$ : C: 57,79; H: 4,85; N: 5,18; Cl: 26,24. Hallado: C: 57,84; H: 4,88; N: 4,90; Cl: 26,33.

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,85 (s, 2H,  $CH_2Cl$ ); 5,4 (s, 2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 7,35 (m, 5H, ArH); 7,95 (d, J=5 Hz, 1H, H-5); 8,5 (d, J=5 Hz, 1H, H-6); 8,7 (s, 1H, H-2).

#### 5.26. 1-(3-Benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 31,1 g (0,55 moles) de hidróxido potásico en 300 ml de dimetilsulfóxido, tras lo que se adicionaron a temperatura ambiente 16,2 g (0,138 moles) de indol y se agitó durante una hora y media. A continuación se adicionaron en pequeñas porciones 15 g (0,055 moles) del hidrocloreto de 3-benciloxi-4-clorometilpiridina (16b) y se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter y benceno. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se desecaron y evaporaron para dar 29,7 g de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 40:60 y cloroformo proporcionaron 11,8 g (rendimiento 68%) de 1-(3-benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b). Una muestra recristalizada de éter-cloroformo fundió a 94-95°C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{18}N_2O$ : C: 80,23; H: 5,77; N: 8,91. Hallado: C: 80,21; H: 5,77; N: 8,79.

RMN ( $CDCl_3$ ): 5,1 (s, 2H, Ind $CH_2$ ); 5,2 (s, 2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 6,35 (d, J=5 Hz, 1H, H-5 piridina); 6,45 (d, J=4 Hz, 1H, H-3 indol); 6,9-7,2 (m, 4H, H-indol); 7,3 (s, 5H, ArH); 7,4-7,7

(m, 1H, H-7 indol); 7,95 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6 piridina); 8,2 (s, 1H, H-2 piridina).

5.27. Yoduro de 3-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (18b).

Sobre una disolución de 2,5 g (7,9 mmoles) de 1-(3-benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b) en 25 ml de acetona anhidra, se adicionaron lentamente 2 ml (0,035 moles) de yoduro de metilo disueltos en 5 ml de benceno anhidro. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, tras lo cual se filtró, obteniéndose 3 g (rendimiento 83%) del yoduro de 3-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (18b). Una muestra cristalizada de etanol absoluto fundió a 159-160°C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{21}IN_2O$ : C: 57,90; H: 4,63; N: 6,13; I: 27,81. Hallado: C: 58,05; H: 4,61; N: 6,15; I: 27,79.

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,2 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 5,3 (s, 2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 5,6 (s, 2H,  $IndCH_2$ ); 6,7-7,7 (m, 11H, H-indol, H-5 piridina y ArH); 8,35 (d,  $J=5$  Hz, H-6 piridina); 8,9 (s, 1H, H-2 piridina).

5.28. 5-Benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19b).

Sobre una disolución mantenida en agitación de 1 g (0,02 moles) de cianuro sódico en 30 ml de agua, se añadieron 60 ml de éter y, a continuación lentamente, 1,4 ml de ácido clorhídrico 6N, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Tras unos minutos de agitación, se adicionaron 2,56 g (5,6 mmoles) del yoduro de 3-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (18b) y posteriormente 0,25 g (6,5 mmoles) de borohidruro sódico. Se dejó que la disolución alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas, tras lo que se vertió sobre agua, se decantó la fase etérea y se extrajo la acuosa con éter. Los extractos etéreos se lavaron cuidadosamente con una disolución de ácido clorhídrico al 5%, se secaron y evaporaron, proporcionando 1,3 g (rendimiento 65%) del 5-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-

metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19b). Una muestra cristalizada de etanol-éter fundió a 79-80°C.

Análisis calculado para  $C_{23}H_{23}N_3O$ : C: 77,26; H: 6,49; N: 11,76. Hallado: C: 77,23; H: 6,62; N: 11,58.

RMN ( $CDCl_3$ ): 2,3 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,8-3,4 (m, 3H, NCH y  $NCH_2$ ); 4,3 y 4,65 (2d, 1H cada uno,  $J=15$  Hz,  $IndCH_2$ ); 4,6 (s, 2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 6,3 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,7 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-2 indol); 6,8-7,3 (m, 3H, H-indol); 7,4-7,6 (m, 1H, H-7 indol).

#### 5.29. Acido 3-hidroxi-4-piridinacarboxílico (23).<sup>49</sup>

En un matraz de un litro se disolvieron 81 g (0,4 moles) del ácido 3-bromo-4-piridinacarboxílico (9) y 128 g de hidróxido potásico en 160 ml de agua. A continuación se adicionaron 5 g de sulfato de cobre (II) y la disolución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se adicionaron 400 ml de agua y la calefacción se prolongó durante 15 minutos. La mezcla resultante, una vez fría, se filtró y el líquido filtrado se acidificó mediante adición de 120 ml de ácido nítrico 14N hasta un pH 3-4. El precipitado aparecido se filtró y lavó con agua. Una vez recristalizado de agua y seco pesó 47 g, lo que representó un rendimiento del 85%.

Punto de fusión: 305-307°C (Lit.<sup>49</sup> 316-319°C).

#### 5.30. 3-Hidroxi-4-piridinacarboxilato de metilo (24).<sup>47</sup>

Sobre 400 ml de una disolución metanólica que contenía 109 g de cloruro de hidrógeno, se adicionaron 90 g (0,64 moles) de ácido 3-hidroxi-4-piridinacarboxílico (23) y la mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Se neutralizó hasta pH 7,2 mediante adición de una disolución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 60 g (rendimiento 60%) de 3-hidroxi-4-piridinacarboxilato de metilo (24). Las fases acuosas se concentraron hasta el volumen de 1 l y se acidificaron con ácido clorhídrico con-

centrado hasta pH 4-5, lo que condujo a la precipitación de 25 g de aminoácido de partida sin reaccionar.

IR (KBr):  $1670\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,9 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,4 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-5); 8,1 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-6); 8,3 (s, 1H, H-2); 10,1 (s, 1H, OH).

### 5.31. Hidrocloruro de 3-hidroxi-4-piridinametanol (25).<sup>54</sup>

Sobre una suspensión de 8,5 g (0,23 moles) de hidruro de aluminio y litio en 250 ml de éter anhidro, se adicionaron lentamente 15,3 g (0,1 moles) de 3-hidroxi-4-piridinacarboxilato de metilo (24) disueltos en 250 ml de éter anhidro. Finalizada la adición, la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación se adicionaron 27 g de acetato de etilo y 20 ml de agua manteniendo la temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se filtró y el sólido obtenido se digirió en caliente con etanol (2x250 ml) y con agua (2x250 ml). Los extractos acuoso-etanólicos se acidificaron hasta pH 4 mediante la adición de ácido acético y se evaporaron. El aceite obtenido se disolvió en una mezcla de 50 ml de etanol y 500 ml de acetona. Se filtró y el líquido filtrado se concentró hasta 500 ml. A la disolución resultante se le adicionó cloruro de hidrógeno en éter hasta pH ácido y se filtró, obteniéndose 6,6 g (rendimiento 40%) de hidrocloruro de 3-hidroxi-4-piridinametanol (25).

RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 4,6 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,85 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-5); 8,35 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-6); 8,35 (s, 1H, H-2).

### 5.32. Hidrocloruro de 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26).

Operando de manera análoga a lo descrito en apartado 5.14, a partir de 3,3 g (20,4 mmoles) de hidrocloruro de 3-hidroxi-4-piridinametanol (25) y 25 ml de cloruro de tionilo se obtuvieron 3,4 g (rendimiento 93%) de hidrocloruro de 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26). Una muestra cristalizada de etanol-éter fundió a  $170^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $C_6H_7Cl_2NO$ : C: 40,02; H: 3,91; N: 7,78; Cl: 39,38. Hallado: C: 40,42; H: 3,98; N: 7,97; Cl: 39,34.

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,8 (s, 2H,  $CH_2$ ); 8,0 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5); 8,45 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6); 8,55 (s, 1H, H-2).

### 5.33. 1-(3-Hidroxi-4-piridilmetil)indol (27).

En un matraz de hidrogenación se suspendieron 11,8 g (37,5 mmoles) de 1-(3-benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b) y 1,77 g de paladio sobre carbón al 10% en 200 ml de metanol y se agitó en presencia de hidrógeno hasta que cesó la absorción. Se filtró y se evaporó para dar 8,2 g (rendimiento 97%) de 1-(3-hidroxi-4-piridilmetil)indol (27). Una muestra recristalizada de éter-metanol fundió a 210°C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{12}N_2O \cdot H_2O$ : C: 69,41; H: 5,82; N: 11,56. Hallado: C: 69,54; H: 5,52; N: 11,24.

RMN ( $CDCl_3$ - $CD_3OD$ ): 5,25 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,3 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5 piridina); 6,45 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,8-7,3 (m, 4H, H-indol); 7,4-7,8 (m, 2H, H-7 indol, H-6 piridina); 8,0 (s, 1H, H-2 piridina).

### 5.34. Yoduro de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (28).

Sobre una disolución de 12 g (53,5 mmoles) de 1-(3-hidroxi-4-piridilmetil)indol (27) en 350 ml de metanol se adicionaron lentamente 35 ml (0,6 moles) de yoduro de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante siete días. Se evaporó a sequedad para dar 18,5 g (rendimiento 94%) del yoduro de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (28).

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,1 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 5,5 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,4 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,6-7,6 (m, 7H, H-indol, H-5 piridina y OH); 8,15 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6 piridina); 8,2 (s, 1H, H-2 piridina).

De una disolución del yoduro de piridinio 28 se precipitó su picrato mediante la adición de una disolución acuosa de picrato sódico. El picrato, recristalizado de etanol, presentó un

punto de fusión de 203-205°C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{17}N_5O_8$ : C: 53,97; H: 3,66; N: 14,98. Hallado: C: 54,11; H: 3,67; N: 14,66.

RMN (DMSO- $d_6$ ): 4,1 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 5,5 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,4 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,6-7,6 (m, 7H, H-indol, H-5 piridina, OH); 8,15 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6 piridina); 8,2 (s, 1H, H-2 piridina); 8,4 (s, 2H, ArH).

Cuando se utilizó acetona como disolvente se aisló como único producto el dímero 29. De una muestra se precipitó su picrato mediante la adición de una disolución acuosa de picrato sódico. Recristalizado de etanol, fundió a 215-216°C.

Análisis calculado para  $C_{45}H_{38}N_{10}O_{16}$ : C: 54,45; H: 3,92; N: 14,37. Hallado: C: 54,81; H: 4,14; N: 13,99.

RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,85 (s, 6H,  $CH_3$ ); 4,15 (s, 6H,  $NCH_3$ ); 5,5 (s, 4H,  $CH_2$ ); 6,5-8,1 (m, 16H, H-indol, H-piridina); 8,4 (s, 4H, ArH).

### 5.35. 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-oxidopiridinio (28').

Una disolución de 0,7 g (1,9 mmoles) del yoduro de piridinio 28 en 10 ml de metanol y 5 ml de hidróxido sódico 1N se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El contenido del matraz de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se digirió con cloroformo. La evaporación de los extractos orgánicos proporcionó 0,5 g de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 95:5 proporcionaron 50 mg (rendimiento 11%) de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-oxidopiridinio (28').

RMN ( $CDCl_3$ - $CD_3OD$ ): 3,6 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 5,2 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,05 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5 piridina); 6,4 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,6-7,15 (m, 5H, H-indol, H-6 piridina); 7,25 (s, 1H, H-2 piridina); 7,2-7,6 (m, 1H, H-7 indol).

De una muestra se precipitó el picrato, que resultó idéntico en sus datos físicos y espectroscópicos al descrito en el apartado 5.34. , obtenido a partir del yoduro de piridinio 28.

5.36. 5-Hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbo-  
nitrilo (30).

En un matraz provisto de agitación se disolvieron 4,6 g (93,8 mmoles) de cianuro sódico en 50 ml de agua, se añadieron 50 ml de éter y 100 ml de metanol y, a continuación, lentamente, 6,4 ml de ácido clorhídrico 6N, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Tras unos minutos de agitación se adicionaron cuidadosamente 5 g (13,6 mmoles) del yoduro de piridinio 28 y, a continuación, 1 g (26,3 mmoles) de borohidruro sódico. Se dejó que la disolución alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante siete días. El contenido del matraz de reacción se evaporó hasta la cuarta parte de su volumen y se extrajo repetidas veces con éter. Las capas etéreas, una vez secas y evaporadas, proporcionaron 1,2 g de un aceite. El producto de dos cianaciones reductoras como la descrita anteriormente se cromatografió en columna sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 40:60 proporcionaron 560 mg (rendimiento 7,6%) de rel-(2R, 4R, 5S)-5-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo (30a) en forma de aceite.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2210 cm<sup>-1</sup> (C≡N); 3300-3600 cm<sup>-1</sup> (OH).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,68 (dt, J=1 y 13,5 Hz, 1H, H-3ec); 1,96 (td, J=4,8 y 13,5 Hz, 1H, H-3ax); 2,1-2,3 (m, 1H, H-4ax); 2,36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2,48 (s, 1H, OH); 2,50 (dd, J=1,6 y 13 Hz, 1H, H-6ax); 2,74 (dd, J=4 y 13 Hz, 1H, H-6ec); 3,52 (sa, 1H, H-5ec); 3,82 (dd, J=3,2 y 4,8 Hz, 1H, H-2ec); 4,06 (dd, J=6,4 y 14,4 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>); 4,24 (dd, J=8,8 y 14,4 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>); 6,50 (d, J=3,1 Hz, 1H, H-3 indol); 7,10-7,42 (m, 4H, H-indol); 7,63 (d, J=7 Hz, 1H, H-7 indol).

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 70:30 proporcionaron 870 mg (rendimiento 12%) de rel-(2R, 4R, 5R)-5-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo (30b). Una muestra recristalizada de éter fundió a 106-107°C.

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: C: 71,35; H: 7,11; N: 15,60; Hallado: C: 71,30; H: 7,13; N: 15,45.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2210 cm<sup>-1</sup> (C≡N); 3300-3600 cm<sup>-1</sup> (OH).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,54 (td,  $J=4,8$  y  $13,6$  Hz, 1H, H-3ax); 1,78 (dt,  $J=3,2$  y  $13,6$  Hz, 1H, H-3ec); 1,9-2,18 (m, 1H, H-4ax); 2,26 (d,  $J=12$  Hz, 1H, H-6ax); 2,29 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,4 (s, 1H, OH); 2,84 (dd,  $J=4,8$  y  $12$  Hz, 1H, H-6ec); 3,45 (t ancho,  $J=12$  Hz, 1H, H-5ax); 3,62 (dd,  $J=3,2$  y  $4,3$  Hz, 1H, H-2ec); 4,16 (dd,  $J=7,2$  y  $16$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ); 4,4 (dd,  $J=4$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ); 6,5 (d,  $J=3,1$  Hz, 1H, H-3 indol); 7,0-7,42 (m, 4H, H-indol); 7,62 (d,  $J=7$  Hz, 1H, H-7 indol).

5.37. rel-(2R, 3S, 6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol (31a).

Una disolución de 1g (3,7 mmoles) de la 2-cianopiperidina 30a en 50 ml de ácido acético al 60% se calentó a la temperatura de 70-80°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Se enfrió, se diluyó con 50 ml de agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. La disolución etérea se secó y evaporó para dar 1 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 95:5 proporcionaron 0,71 g (rendimiento 81%) del alcohol tetracíclico 31a. Una muestra cristalizada de acetona-éter fundió a 128°C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O} \cdot 1/4\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ : C; 70,69; H: 7,91; N: 9,99. Hallado: C: 70,77; H: 7,61; N: 10,01.

IR (KBr): 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,82 (ta,  $J=12$  Hz, 1H, H-21ax)\*; 2,16 (dt,  $J=3,6$  y  $13,2$  Hz, 1H, H-14ec); 2,30 (se, 1H, H-14ax); 2,33 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,50-2,64 (m, 1H, H-15); 2,72 (dd,  $J=5,6$  y  $12$  Hz, 1H, H-21ec); 3,34 (sa, 1H, OH); 3,92 (t,  $J=4$  Hz, 1H, H-3); 3,92 (dd,  $J=6$  Hz y  $12$  Hz, 1H, H-16); 4,2 (ca,  $J=5,6$  Hz, 1H, H-20ax); 4,58 (d,  $J=12$  Hz, 1H, H-16); 6,26 (s, 1H, H-7); 7,06-7,40 (m, 3H, H-indol); 7,60 (d,  $J=7$  Hz, 1H, H-12).

\* Numeración biogenética

5.38. rel-(2R, 3R, 6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol (31b).

Operando de manera análoga al apartado anterior, a partir de 1,5 g (5,57 mmoles) de la 2-cianopiperidina 30b y 75 ml de ácido acético al 60% se obtuvo 1,5 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 98:2 proporcionaron 0,72 g (52% rendimiento) del alcohol tetracíclico 31b. Una muestra recristalizada de acetona-éter fundió a 164-165°C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{18}N_2O$ : C: 74,35; H: 7,48; N: 11,56. Hallado: C: 74,33; H: 7,58; N: 11,56.

IR (KBr): 3000-3500  $cm^{-1}$  (OH).

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,86 (dt,  $J=1$  y 12 Hz, 1H, H-14ec)\*; 2,04 (dd,  $J=6$  y 13,2 Hz, 1H, H-21ax); 2,25 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 2,3 (m, 1H, H-15); 2,50 (dd,  $J=1$  y 13,2 Hz, 1H, H-21ec); 2,58 (dt,  $J=1$  y 13,2 Hz, 1H, H-14ax); 3,38 (sa, 1H, OH); 3,8 (sa, 2H, H-3 y H-20ec); 4,0 (d,  $J=12$  Hz, 1H, H-16); 4,10 (dd,  $J=6$  y 12 Hz, 1H, H-16); 6,24 (s, 1H, H-7 indol); 7,1-7,3 (m, 3H, H-indol); 7,60 (d,  $J=7$  Hz, 1H, H-12 indol).

5.39.  $\alpha$ -(4-Piridil)-1-indolacetato de metilo (32).

Sobre una disolución de 10 g (48 mmoles) de 1-(4-piridilmetil)indol (2) en 250 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida en agitación a la temperatura de -30°C, se adicionaron lentamente 48 ml de *n*-butil-litio 2N (96,1 mmoles). Finalizada la adición, se dejó que la disolución alcanzase la temperatura de -10°C y se agitó a esta temperatura durante 45 minutos, transcurridos los cuales la disolución se saturó con una corriente de dióxido de carbono y se dejó en reposo durante una hora. A la suspensión resultante se adicionaron 20 ml de agua y se evaporó el tetrahidrofurano obteniéndose un residuo que se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 3,3 g de producto de partida

\* Numeración biogenética

sin reaccionar. La fase acuosa se evaporó proporcionando 10 g de un sólido que, una vez seco, se disolvió en 300 ml de metanol. A la disolución resultante se adicionaron 140 ml de una disolución 5N de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 9,3 g (rendimiento 73%) del  $\alpha$ -(4-piridil)-1-indolacetato de metilo (32) en forma de un aceite áltamente inestable.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1745 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,15 (s, 1H, CH); 6,52 (d,  $J=4 \text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,95-7,25 (m, 6H, H-indol, H- $\beta$  piridina); 7,40-7,85 (m, 1H, H-7 indol); 8,5 (d,  $J=6 \text{ Hz}$ , 2H, H- $\alpha$  piridina).

#### 5.40. $\alpha$ -(1-Metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34).

Sobre una disolución de 9,28 g (34,8 mmoles) de  $\alpha$ -(4-piridil)-1-indolacetato de metilo (32) en 80 ml de acetona anhidra, se adicionaron 8,6 ml (0,15 moles) de yoduro de metilo disueltos en 15 ml de benceno anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La disolución resultante se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. La disolución etérea se extrajo con ácido clorhídrico acuoso al 5%. Los extractos acuosos se alcalinizaron con carbonato sódico y se extrajeron con éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua, se descartaron y evaporaron proporcionando 6,5 g (rendimiento 66,5%) de  $\alpha$ -(1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34). Una muestra recristalizada de acetona-éter fundió a  $168-169^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : C: 72,81; H: 5,75; N: 10,00. Hallado: C: 72,58; H: 5,74; N: 9,85 .

IR (KBr):  $1620 \text{ cm}^{-1}$  (C=C);  $1670 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,3 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,2

(dd,  $J_{3,2}=8$  Hz,  $J_{3,6}=2$  Hz, H-3 piridina); 6,35-6,55 (m, 2H, H-3 indol, H-2 piridina); 6,75-7,25 (m, 5H, H-indol, H-5 piridina); 7,35-7,75 (m, 1H, H-7 indol); 8,1 (dd,  $J_{6,5}=8$  Hz,  $J_{6,3}=2$  Hz, 1H, H-6 piridina).

5.41.  $\alpha$ -(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (36).

Sobre una disolución de 1 g (3,57 mmoles) de  $\alpha$ -(1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34) en 150 ml de ácido acético se adicionaron cuidadosamente a intervalos de 20 minutos 0,1 g de borohidruro sódico hasta un total de 2,4 g, lo que representó 24 adiciones. Se dejó toda la noche a temperatura ambiente y al día siguiente se repitió el proceso. Se adicionaron 200 ml de agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 0,7 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 99:1 proporcionaron 0,1 g de producto de partida sin reaccionar.

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 98:2 proporcionaron 50 mg (rendimiento 5%) de  $\alpha$ -(1-metil-4-piperidiliden)-1-indolacetato de metilo (37).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1710\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,25 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,5 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,8-7,3 (m, 4H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-7 indol).

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 97:3 rindieron 0,2 g (rendimiento 20%) de  $\alpha$ -(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (36).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1745\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,2 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,45 (s, 1H, CH); 5,65 (sa, 1H, =CH); 6,45 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,9-7,3 (m, 4H, H-indol); 7,4-7,65 (m, 1H, H-7 indol).

De una muestra se precipitó su picrato que, recristalizado de acetona-éter fundió a  $140-150^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $C_{23}H_{23}N_5O_9$ : C: 53,80; H: 4,51; N: 13,64. Hallado: C: 53,83; H: 4,51; N: 13,47.

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 96:4 y 95:5 proporcionaron mezclas complejas no identificables.

#### 5.42. $\alpha$ -(1-Metil-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (39).

Una disolución de 3,5 g de  $\alpha$ -(1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34) en 200 ml de metanol se sometió a hidrogenación catalítica en presencia de 0,175 g de óxido de platino. Finalizada la absorción, la suspensión resultante se filtró y evaporó proporcionando 3,4 g (rendimiento 95%) de  $\alpha$ -(1-metil-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (39).

IR ( $CHCl_3$ ):  $1735\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $CDCl_3$ ): 2,25 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 3,55 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,7 (d,  $J=9\text{ Hz}$ , 1H, CH); 6,45 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,95 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-2 indol); 7,05-7,75 (m, 4H, H-indol).

De una muestra se precipitó su picrato que, recristalizado de acetona-éter, fundió a  $186-187^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $C_{23}H_{25}N_5O_9$ : C: 53,59; H: 4,88; N: 13,58; Hallado: C: 53,52; H: 5,01; N: 13,17.

#### 5.43. Ciclación oxidativa de la piperidina 39.

En un matraz provisto de agitación se disolvieron 2,5 g (8,74 mmoles) de la piperidina 39, 13,9 g (0,043 moles) de acetato mercúrico y 17,2 g (0,046 moles) de EDTA.2Na en 300 ml de agua y se calentó a  $90-100^\circ\text{C}$  durante 45 minutos. El contenido del matraz de reacción, una vez frío, se vertió sobre agua-hielo, se trató con 100 ml de metanol y 0,3 g de borohidruro sódico y se filtró. La disolución acuoso-metanólica se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 1,69 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 99:1 propor-

cionaron 0,3 g (rendimiento 11%) de  $\alpha$ -(1-metil-2-oxo-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (40). Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a 198°C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{20}N_2O_3$ : C: 67,98; H: 6,71; N: 9,32. Hallado: C: 67,79; H: 6,74; N: 9,13.

IR (KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, ester); 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, amida).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,85 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,7 (d,  $J=9$  Hz, 1H, CH); 6,4 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,25-7,25 (m, 4H, H-indol); 7,35-7,7 (m, 1H, H-7 indol).

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 98:2 proporcionaron 0,2 g (rendimiento 9%) de rel-(1R, 2S, 6S)-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol-1-carboxilato de metilo (38).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1745  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,2 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,9 (ta, 1H, H-3)\*, 4,81 (s, 1H, H-16); 6,21 (s, 1H, H-7); 6,95-7,3 (m, 3H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-12).

De una muestra se precipitó su picrato que, recristalizado de acetona-éter, fundió a 201-202°C.

Análisis calculado para  $C_{23}H_{23}N_5O_9$ : C: 53,80; H: 4,51; N: 13,64; Hallado: C: 54,02; H: 4,58; N: 13,39.

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 97:3 y 95:5 proporcionaron 0,35 g de la piperidina 39 de partida.

#### 5.44. Acido 3-etil-4-piridinacarboxílico (41).<sup>112</sup>

En un matraz provisto de agitación se suspendieron 20 g (0,16 moles) de 3-etil-4-metilpiridina y 28 g (0,25 moles) de dióxido de selenio en 120 ml de piridina. La mezcla se calentó a la temperatura de 95 °C durante dos horas y, una vez fría, se filtró y evaporó, proporcionando un residuo semisólido que fue digerido con cloruro de metileno. El sólido obtenido, una vez seco, pesó 16,4 g, lo que representó un rendimiento del 66% en el ácido 3-etil-4-piridinacarboxílico (41).

\* Numeración biogenética

Una muestra recristalizada de etanol fundió a 205°C. (Lit.<sup>112</sup> 210°C).

#### 5.45. 3-Etil-4-piridinacarboxilato de metilo (42).<sup>112</sup>

Se disolvieron en frío 16,45 g (0,10 moles) de ácido 3-etil-4-piridinacarboxílico (41) en 55 ml de cloruro de tionilo y se calentó a la temperatura de reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en frío con 55 ml de metanol. Tras calentar a reflujo durante una hora, se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando 14 g (rendimiento 78%) de 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (42).

IR (NaCl): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 1,2 (t, J=7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,9 (c, J=7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,8 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,4 (d, J=5 Hz, 1H, H-5); 8,35 (d, J=5 Hz, 1H, H-6); 8,4 (s, 1H, H-2).

#### 5.46. 3-Etil-4-piridinametanol (43).

Sobre una suspensión de 10,35 g (0,272 moles) de hidruro de aluminio y litio en 250 ml de éter anhidro, se adicionó lentamente bajo atmósfera de nitrógeno una disolución de 18 g (0,109 moles) de 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (42) en 250 ml de éter anhidro. Terminada la adición, se añadieron sucesivamente 38 g (0,436 moles) de acetato de etilo y 19,6 ml de agua (1,09 moles) a la temperatura de 0°C. La disolución se separó por filtración y el sólido se digirió tres veces con 100 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando 15,7 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 30:70 y cloroformo rindieron 6,87 g (rendimiento 46%) de 3-etil-

4-piridinametanol (43). Una muestra recristalizada de éter anhidro fundió a 52-53,5°C.

Análisis calculado para  $C_8H_{11}NO$ : C: 70,04; H: 8,08; N: 10,21. Hallado: C: 69,96; H: 8,16; N: 10,19.

IR ( $CHCl_3$ ): 3500-3100  $cm^{-1}$  (OH).

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 2,55 (c,  $J=7$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 4,7 (s, 2H,  $CH_2OH$ ); 5,6 (s, 1H, OH); 7,35 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5); 8,15 (s, 1H, H-2); 8,25 (d,  $J=6$  Hz, 1H, H-6).

#### 5.47. Hidrocloruro de 4-clorometil-3-etilpiridina (44).

En un matraz provisto de agitación se disolvieron en frío 13,75 g (0,10 moles) de 3-etil-4-piridinametanol (43) en 46 ml de cloruro de tionilo y la disolución resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante una hora y media. Tras enfriar y evaporar el cloruro de tionilo, se obtuvieron 17 g (rendimiento 88%) de un sólido altamente higroscópico que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

Resultaron infructuosos los intentos de obtención de una muestra pura del hidrocloruro 44 por cristalización de etanol-éter.

#### 5.48. 1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (45).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno 48 g (0,85 moles) de hidróxido potásico previamente triturado en 250 ml de dimetilsulfóxido, tras lo que se adicionaron a temperatura ambiente 28,3 g (0,238 moles) de indol y se agitó durante una hora y media. A continuación se adicionaron en pequeñas porciones 17 g (0,088 moles) del hidrocloruro de 4-clorometil-3-etilpiridina (44) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter. Las capas etéreas se lavaron con agua y se extrajeron con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. La disolución acuosa se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter.

Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron proporcionando 19,2 g de un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 60:40 proporcionaron 14,2 g (rendimiento 68%) de 1-(3-etil-4-piridilmetil)indol (45). Una muestra recristalizada de hexano-éter fundió a 79,5-80,5°C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{16}N_2$ : C: 81,32; H: 6,82; N: 11,85. Hallado: C: 81,35; H: 6,86; N: 11,72.

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 2,65 (c,  $J=7$ Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 5,15 (s, 2H,  $ArCH_2$ ); 6,25 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-5 piridina); 6,45 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,8-7,2 (m, 4H, H-indol); 7,4-7,7 (m, 1H, H-7 indol); 8,2 (d,  $J=5$  Hz, 1H, H-6 piridina); 8,3 (s, 1H, H-2 piridina).

#### 5.49. $\alpha$ -(3-Etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46).

Sobre una disolución de 11,5 g (48,6 mmoles) de 1-(3-etil-4-piridilmetil)indol (45) en 280 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida en agitación a la temperatura de -30°C, se adicionaron lentamente 60 ml (97,2 mmoles) de *n*-butil-litio 1,6N. Finalizada la adición, se dejó que la disolución alcanzase la temperatura de -10°C y se agitó durante 45 minutos, transcurridos los cuales la disolución se saturó con una corriente de dióxido de carbono y se dejó en reposo durante una hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se disolvió en 20 ml de agua y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez desecados y evaporados, proporcionaron 4,2 g de producto de partida sin reaccionar. La fase acuosa se evaporó a sequedad proporcionando 11 g de un sólido que, una vez seco, se disolvió en 344 ml de metanol. A la disolución resultante se le adicionó 150 ml de otra de cloruro de hidrógeno 5N en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se eliminó el disolvente y al residuo resultante se añadió agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez desecados y evaporados, proporcionaron 9,35 g (rendi-

miento 65%) de  $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46). Una muestra recristalizada de éter-cloruro de metileno fundió a 127-128,5°C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{18}N_2O_2$ : C: 73,45; H: 6,16; N: 9,51. Hallado: C: 73,14; H: 6,13; N: 9,52.

IR (KBr):  $1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O);

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,1 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 3H,  $CH_3$ ); 2,5 (c,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H,  $CH_2$ ); 3,7 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 6,2 (s, 1H, CH); 6,4 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,7 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-2 indol); 6,9-7,2 (m, 4H, H-indol, H-5 piridina); 7,3-7,6 (m, 1H, H-7 indol); 8,3 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H, H-6 piridina); 8,35 (s, 1H, H-2 piridina).

5.50. (Z)- $\alpha$ -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (47).

Sobre una disolución de 300 mg (1,02 mmoles) de  $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46) en 1,4 ml de acetona anhidra, se adicionaron lentamente 0,25 ml (4,4 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en 0,25 ml de benceno anhidro, agitándose a temperatura ambiente durante cinco horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en agua. La disolución acuosa se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, desecados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados, proporcionaron 150 mg (rendimiento 42%) del (Z)- $\alpha$ -(3-etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (47). Una muestra recristalizada de acetona-éter fundió a 162-163°C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{20}N_2O_2$ : C: 74,00; H: 6,53; N: 9,08. Hallado: C: 74,05; H: 6,54; N: 9,06.

IR (KBr):  $1620\text{ cm}^{-1}$  (C=C);  $1660\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $CDCl_3$ ): 0,7 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 3H,  $CH_3$ ); 1,25 (c,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H,  $CH_2$ ); 3,3 (s, 3H,  $NCH_3$ ); 3,4 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 6,3-6,6 (m, 2H, H-2 piridina, H-3 indol); 6,75 (dd,  $J_{5,2}=1\text{ Hz}$ , 1H, H-5 piridina); 6,9-7,2 (m, 4H, H-indol); 7,3-7,7 (m, 1H, H-7 indol); 8,3 (d,  $J_{6,5}=8\text{ Hz}$ , 1H, H-6 piridina).

5.51. (Z)- $\alpha$ -[1-(2-Acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48).

Se disolvieron 3 g (10,2 mmoles) de  $\alpha$ -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46) en 10 ml (15,14 g, 90 mmoles) de acetato de 2-bromoetilo y la disolución resultante se calentó a la temperatura de 90-100°C durante cinco horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo repetidas veces con éter. Los extractos etéreos se reunieron y se extrajeron a su vez con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. La disolución acuosa ácida se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, desecados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados, proporcionaron 2,22 g (rendimiento 56,7%) de (Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48). Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a 132-133°C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_4$ : C: 69,46; H: 6,35; N: 7,36. Hallado: C: 69,54; H: 6,47; N: 7,47.

IR (KBr): 1620  $cm^{-1}$  (C=C); 1660  $cm^{-1}$  (C=O conjugado); 1735  $cm^{-1}$  (C=O).

RMN ( $CDCl_3$ ): 0,65 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ); 1,2 (c,  $J=7$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ); 2,1 (s, 3H,  $CH_3CO$ ); 3,4 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,75 (t,  $J=6$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ); 4,2 (t,  $J=6$  Hz, 2H,  $CH_2O$ ); 6,3-6,6 (m, 2H, H-2 piridina, H-3 indol); 6,75 (dd,  $J_{5,6}=8$  Hz,  $J_{5,2}=1$  Hz, 1H, H-5 piridina); 6,9-7,2 (m, 4H, H-indol); 7,6-7,7 (m, 1H, H-7 indol); 8,3 (d,  $J_{6,5}=8$  Hz, 1H, H-6 piridina).

5.52. Hidrogenación catalítica del (Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48).

a) Utilizando acetato de etilo como disolvente.

En un matraz de hidrogenación se suspendieron 2,8 g (7,49 mmoles) de (Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48) y 0,142 g de óxido de platino en 60 ml de acetato de etilo y se agitó en presencia de

hidrógeno hasta que cesó la absorción. Tras filtrar y evaporar a sequedad, el residuo resultante se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 90:10 proporcionaron 0,43 g (rendimiento 30%) de 1-indolacetato de metilo (51).

IR (NaCl):  $1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,65 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,4 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,9 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-2 indol); 7,0-7,3 (m, 3H, H-indol); 7,3-7,7 (m, 1H, H-7 indol).

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 70:30 y 60:40 proporcionaron 0,34 g (rendimiento 12%) de rel-( $\alpha$ R, 3S, 4S)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (49a).

IR (NaCl):  $1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,9 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,45 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,0 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,8 (d,  $J=12\text{ Hz}$ , 1H, CH); 6,4 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,8-7,3 (m, 4H, H-indol); 7,3-7,6 (m, 1H, H-7 indol).

De una muestra se precipitó su oxalato que, recristalizado de etanol, fundió a  $170\text{-}171^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}_2$ : C: 60,50; H: 6,76; N: 5,80. Hallado: C: 60,57; H: 6,77; N: 5,80.

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 70:30 y 80:20 proporcionaron 0,56 g (rendimiento 19%) de  $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-1-indolacetato de metilo (50).

IR (NaCl):  $1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,85 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,5 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,0 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,8 (s, 1H, CH); 6,35 (d,  $J=4\text{ Hz}$ , 1H, H-3 indol); 6,8-7,2 (m, 4H, H-indol); 7,3-7,6 (m, 1H, H-7 indol).

De una muestra se precipitó su oxalato que, recristalizado de etanol, fundió a  $103\text{-}104^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ : C: 60,73; H: 6,37; N: 5,98. Hallado: C: 60,49; H: 6,45; N: 5,80.

b) Utilizando ácido acético como disolvente.

En un matraz de hidrogenación se suspendieron 3,3 g (8,6

mmoles) del vinílico de uretano 48 y 0,165 g de óxido de platino en 60 ml de ácido acético y se agitó en presencia de hidrógeno hasta que cesó la absorción. Tras filtrar, la disolución resultante se diluyó con agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Las capas etéreas una vez secas y evaporadas proporcionaron 3 g de un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 70:30 proporcionaron 0,53 g (rendimiento 16%) de la piperidina 49a idéntica en sus datos físicos y espectroscópicos a la descrita en el apartado anterior.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 40:60 proporcionaron 0,2 g (rendimiento 6,3%) de rel-( $\alpha$ R, 3S, 4R)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (49b).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,4 (t, J=7 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,9 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,4 (t, J=6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,0 (t, J=6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,75 (d, J=12 Hz, 1H, CH); 6,35 (d, J=4 Hz, 1H, H-3 indol); 6,8-7,2 (m, 4H, H-indol); 7,2-7,5 (m, 1H, H-7 indol).

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 30:70 proporcionaron 0,65 g (rendimiento 20%) de la tetrahidropiridina 50, idéntica en sus datos físicos y espectroscópicos a la descrita en el apartado anterior.

### 5.53. Ciclación oxidativa de la piperidina 49a.

En un matraz provisto de agitación se disolvieron 820 mg (2,12 mmoles) de la piperidina 49a, 1,62 g (5 mmoles) de acetato mercúrico y 1,94 g (5,2 mmoles) de EDTA.2Na en 66 ml de agua y se calentó a la temperatura de 90-100°C durante 50 minutos. El contenido del matraz de reacción, una vez frío, se vertió sobre agua-hielo, se trató con 100 ml de metanol y 0,5 g de borohidruro sódico y se filtró. La disolución acuoso-metanólica se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 640 mg de un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con clo-

roformo-benceno 30:70 proporcionaron 50 mg (rendimiento 6%) del acetato de 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1730 \text{ cm}^{-1}$  (C=O):

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0 (t,  $J=7 \text{ Hz}$ , 3H, H-18)\*; 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,9 (ta, 1H, H-3); 4,1 (t,  $J=6 \text{ Hz}$ , 2H, H-6); 4,8 (s, 1H, H-16); 6,15 (s, 1H, H-7); 6,9-7,2 (m, 3H, H-indol); 7,3-7,7 (m, 1H, H-12).

De una muestra se precipitó su oxalato que, recristalizado de acetona, fundió a  $142-143^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$ : C: 60,73; H: 6,37; N: 5,98. Hallado: C: 60,56; H: 6,39; N: 5,76.

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 90:10 proporcionaron 40 mg (rendimiento 5%) de 19,20-dihidro-16-epivinoxina.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1730 \text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $3200-3600 \text{ cm}^{-1}$  (OH).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,0 (t,  $J=7 \text{ Hz}$ , 3H, H-18)\*; 3,6 (t,  $J=6 \text{ Hz}$ , 2H, H-6); 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,9 (ta, 1H, H-3); 4,8 (s, 1H, H-16); 6,15 (s, 1H, H-7); 6,9-7,2 (m, 3H, H-indol); 7,3-7,7 (m, 1H, H-12).

EM (m/e, %):  $\text{M}^+$ , 342 (20); M-31, 311 (53); M-59, 283 (9); 167 (74).

De una muestra se precipitó su oxalato que, recristalizado de acetona-benceno, fundió a  $162-163^\circ\text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1/4\text{C}_6\text{H}_6$ : C: 62,40; H: 6,58; N: 6,19. Hallado C: 62,12; H: 6,94; N: 5,86.

#### 5.54. 19,20-Dihidro-16-epivinoxina.

Se disolvieron 50 mg (0,13 mmoles) de acetato de 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52) en 5 ml de una disolución 2,5N de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos

\* Numeración biogenética

etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 40 mg (rendimiento 90%) de 19,20-dihidro-16-epivinoxina, idéntica en sus datos físicos y espectroscópicos a la descrita en el apartado anterior.

#### 5.55. Acido (E)-3-(3-Piridil)acrílico (53).<sup>122</sup>

Una disolución de 53,5 g (0,5 moles) de 3-piridinacetaldehído, 120 g (1,15 moles) de ácido malónico y 5 ml de piperidina en 200 ml de piridina, se calentó a la temperatura de 90°C durante una hora y a la de 130°C durante tres horas más. La mezcla de reacción se diluyó con un litro de éter. El precipitado formado se filtró y lavó con éter, proporcionando 63 g (rendimiento 82%) del ácido (E)-3-(3-piridil)acrílico (53).

Punto de fusión: 224-225°C (Lit.<sup>122</sup> 234-235°C).

#### 5.56. (E)-3-(3-piridil)acrilato de metilo (54).<sup>122</sup>

Sobre una suspensión de 30,5 g (0,2 moles) de ácido (E)-3-(3-piridil)acrílico (53) en 70 ml de metanol y 120 ml de benceno anhidro se adicionaron 24 ml de ácido sulfúrico y se calentó a la temperatura de reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos, una vez lavados con agua, desecados y evaporados, proporcionaron 31,7 g (rendimiento 95%) de (E)-3-(3-piridil)acrilato de metilo (54).

IR (KBr): 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,3 (d,  $J=15$  Hz, 1H H- $\beta$ ); 7,1 (dd,  $J=8,5$  y 4 Hz, 1H, H-5); 7,45 (d,  $J=15$  Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 7,65 (dt,  $J=8,5$  y 2 Hz, 1H, H-4); 8,4 (dd,  $J=5,2$  y 2 Hz, 1H, H-6); 8,5 (d,  $J=2$  Hz, 1H, H-2).

5.57. Bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3-[(E)-2-metoxicarbonilvinil] piridinio (55).

Una disolución de 10 g (0,059 moles) de (E)-3-(3-piridil)-acrilato de metilo (54) en 8 ml (12,1 g, 0,072 moles) de acetato de 2-bromoetilo, se calentó a la temperatura de 90-100°C durante una hora. La mezcla se diluyó con éter anhidro y el precipitado aparecido se lavó con éter y se filtró, proporcionando 16,4 g (rendimiento 84%) del bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3-[(E)-2-metoxicarbonilvinil] piridinio (55). Una muestra recristalizada de acetona-metanol fundió a 170-171°C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}BrNO_4$ : C: 47,30; H: 4,88; N: 4,24; Br: 24,20. Hallado: C: 47,30; H: 4,83; N: 4,10; Br: 24,59.

IR (KBr): 1740  $cm^{-1}$  (C=O); 1715  $cm^{-1}$  (C=O conjugado); 1650  $cm^{-1}$  (C=C).

RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,9 (s, 3H,  $CH_3CO$ ); 3,6 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,5 (t, 2H,  $CH_2O$ ); 4,8 (t, 2H,  $CH_2N$ ); 6,85 (d,  $J=15$  Hz, 1H, H- $\beta$ ); 7,1 (d,  $J=15$  Hz, 1H, H- $\alpha$ ); 8,0 (m, 1H, H-5); 8,9 (m, 2H, H-4, H-6); 9,5 (s, 1H, H-2).

5.58. Acido 1-indolacético (56).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno 23,5 g (0,41 moles) de hidróxido potásico previamente triturado en 135 ml de dimetilsulfóxido, tras lo que se adicionaron a temperatura ambiente 10 g (85 mmoles) de indol y se agitó durante una hora y media. A continuación, se adicionaron a temperatura ambiente 5,15 ml (8,49 g, 55 mmoles) de bromoacetato de metilo y se agitó durante 4 horas. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se lavó con éter. La disolución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez desecados y evaporados, proporcionaron 9,5 g (rendimiento 98%) de ácido 1-indolacético (56).

RMN ( $CDCl_3$ ): 4,6 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,3 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-3 indol); 6,85 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-2 indol); 6,9-7,2 (m, 3H, H-indol);

7,2-7,6 (m, 1H, H-7 indol); 8,6 (s, 1H, OH);

5.59. 1-Indolacetato de metilo (51).

Sobre una disolución de 17,4 g (99 mmoles) de ácido 1-indolacético (56) en 340 ml de metanol se adicionaron 10,6 ml de una disolución metanólica de cloruro de hidrógeno 5N y se agitó 36 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Las capas etéreas, una vez secas y evaporadas, proporcionaron 17,7 g (rendimiento 94%) de 1-indolacetato de metilo (51), idéntico en sus datos físicos y espectroscópicos al descrito en el apartado 5.52.

5.60. Condensación de 1-indolacetato de metilo (51) con el bromuro de piridinio (55).

Sobre una disolución de 2,54 ml (1,8 g, 17,9 mmoles) de diisopropilamina en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro a la temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$ , se adicionaron lentamente y bajo atmósfera de nitrógeno 11,36 ml (18 mmoles) de *n*-butil-litio 1,6M y se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, tras lo que se añadieron 3,42 g (18 mmoles) de 1-indolacetato de metilo (51) disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agitó a la misma temperatura durante una hora. A continuación se adicionaron 4 g (12 mmoles) del bromuro de piridinio 55, se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante una hora y media. Se eliminó el tetrahidrofurano y el residuo resultante se disolvió en benceno anhidro y se acidificó hasta pH 3,5-4 con una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en benceno anhidro, calentándose a la temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$  durante tres horas. El contenido del matraz de reacción se vertió sobre agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con benceno y benceno-cloroformo 90:10 proporcionaron 0,46 g de 1-indolacetato de metilo 55.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 50:50 proporcionaron 0,8 g (rendimiento 12%) de rel-(1R, 2R, 6S)-1-indolacetato de 1-metoxicarbonil-3-[(E)-2-metoxicarbonilvinil]-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol-5-etilo (58). Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a 167-169°C.

Análisis calculado para  $C_{32}H_{31}N_3O_6$ : C: 69,43; H: 5,64; N: 7,59. Hallado: C: 69,26; H: 5,76; N: 7,68.

IR (KBr): 1745  $cm^{-1}$  (C=O); 1695  $cm^{-1}$  (C=O conjugado); 1580  $cm^{-1}$  (C=C).

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2-1,7 (m, 1H, H-14)\*; 1,8-2,2 (m, 1H, H-14); 3,0-3,3 (m, 3H, H-5, H-15); 3,6 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,65 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,9-4,2 (m, 3H, H-3, H-6); 4,6 (s, 2H,  $NCH_2CO$ ); 4,8 (s, 1H, H-16); 5,55 (d, J=15 Hz, 1H, H-18); 5,85 (s, 1H, H-21); 6,15 (s, 1H, H-7); 6,35 (d, J=4 Hz, 1H, H-3 indol); 6,7-7,5 (m, 10H, H-19, H-indol).

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 90:10 y cloroformo proporcionaron 0,4 g (rendimiento 8,5%) de rel-(1R, 2R, 6S)-5-(2-hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol-3-(E)-acrilato de metilo (57a). Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a 109-110°C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_5 \cdot 1H_2O$ : C: 63,76; H: 6,32; N: 6,76. Hallado: C: 63,60; H: 6,01; N: 6,54.

IR (KBr): 3600-3100  $cm^{-1}$  (OH); 1750  $cm^{-1}$  (C=O); 1690  $cm^{-1}$  (C=O conjugado); 1580  $cm^{-1}$  (C=C).

RMN ( $CDCl_3$ ): 2,0 (dt, J=3,6 y 13,2 Hz, 1H, H-14)\*; 2,4 (dt, J=3 y 13,2 Hz, 1H, H-14); 3,18 (dt, J=5,2 y 15 Hz, 1H, H-5); 3,24 (sa, 1H, H-15); 3,56 (dt, J=6,5 y 15 Hz, 1H, H-5); 3,68-3,86 (se, 2H, H-6); 3,75 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,77 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 4,64 (ta, 1H, H-3); 5,04 (d, J=1,2 Hz, 1H, H-16); 5,67 (d, J=15 Hz, 1H, H-18); 6,40 (s, 1H, H-7); 6,47 (s, 1H, H-21); 7,02-7,16 (m, 3H, H-indol); 7,26 (d, J=15 Hz, 1H, H-19); 7,58 (dt, J=1 y 7 Hz, 1H, H-12).

Las fracciones eluidas con cloroformo y cloroformo-metanol

\* Numeración biogenética

99:1 proporcionaron 145 mg (rendimiento 3%) de rel-(1R, 2S, 6R)-5-(2-hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano[1,4] diazocino[1,2-a]indol-3-(E)-acrilato de metilo (57b).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3100 cm<sup>-1</sup> (OH); 1750 cm<sup>-1</sup> (C=O); 1690 cm<sup>-1</sup> (C=O conjugado); 1580 cm<sup>-1</sup> (C=C).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,04 (sa, 2H, H-14)\*; 3,16 (dt, J=5 y 15 Hz, 1H, H-5); 3,42-3,84 (m, 4H, H-5, H-6, H-15); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,57 (ta, 1H, H-3); 4,99 (d, J=5,4 Hz, 1H, H-16); 5,39 (d, J=15 Hz, 1H, H-18); 6,41 (s, 1H, H-7); 6,63 (s, 1H, H-21); 7,04-7,20 (m, 3H, H-indol); 7,26 (d, J=15 Hz, 1H, H-19); 7,58 (m, 1H, H-12).

#### 5.61. Vinoxina y 16-epivinoxina.

Una disolución de 0,35 g (0,88 mmoles) de 57a en 16 ml de ácido clorhídrico 4N se calentó a 100°C durante dos horas. Se evaporó a sequedad y el residuo resultante, una vez seco, se disolvió en 24 ml de una disolución 1,2N de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en 10 ml de metanol y se trató con borohidruro sódico a la temperatura de 0°C durante una hora. De nuevo se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron y evaporaron para dar 70 mg (rendimiento 22%) de una mezcla de vinoxina y 16-epivinoxina que se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloroformo y cloroformo-metanol 99:1 proporcionaron la 16-epivinoxina.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3300-3600 cm<sup>-1</sup> (OH); 1750, 1730 cm<sup>-1</sup> (C=O).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,79 (dd, J=2,1 y 6,8 Hz, 3H, H-18)\*; 2,11 (dt, J=4 y 12 Hz, 1H, H-14); 2,35 (m, 2H, H-14, H-5); 2,51 (d ancho, J=14 Hz, 1H, H-21ax); 2,83 (ddd, J=4,8, 7,8 y 13,2 Hz, 1H, H-5); 3,02 (d, J=14 Hz, 1H, H-21ec); 3,58 (sa, 1H, H-15); 3,68 (m, 2H, H-6); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,10 (t, J=1Hz, 1H, H-3); 4,85 (d, J=

\* Numeración biogenética

1,14 Hz, 1H, H-16); 5,45 (cd,  $J=2,1$  y  $6,8$  Hz, 1H, H-19); 6,35 (s, 1H, H-7); 7,09-7,20 (m, 3H, H-indol); 7,61 (m, 1H, H-12).

Las fracciones eluidas con cloroformo-metanol 99:1 y 98:2 proporcionaron el alcaloide vinoxina.<sup>2</sup>

IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3300-3600\text{ cm}^{-1}$  (OH);  $1750,1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

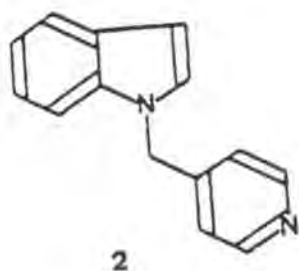
RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,67 (dd,  $J=1,4$  y  $6,8$  Hz, 3H, H-18)\*; 2,08 (dt,  $J=3$  y  $13,5$  Hz, 1H, H-14); 2,26 (dt,  $J=4$  y  $13,5$  Hz, 1H, H-14); 2,44 (m, 1H, H-5); 2,82-2,94 (se, 1H, H-5); 2,89 (s, 1H, OH); 2,98 (sa, 2H, H-21); 3,68 (m, 2H, H-6); 3,72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,80 (m, 1H, H-15); 4,10 (ta,  $J=2\text{Hz}$ , 1H, H-3); 5,02 (d,  $J=6,14$  Hz, 1H, H-16); 5,51 (cd,  $J=1,4$  y  $6,8$  Hz, 1H, H-19); 6,34 (s, 1H, H-7); 6,9-7,0 (m, 1H, H-indol); 7,09-7,23 (m, 2H, H-indol); 7,61 (m, 1H, H-12).

Operando de manera análoga, a partir de 0,27 g (0,68 mmoles) de 57b y tras purificación cromatográfica (cloroformo-metanol 99:1) se obtuvieron 75 mg (rendimiento 32%) de vinoxina.

---

\* Numeración biogenética

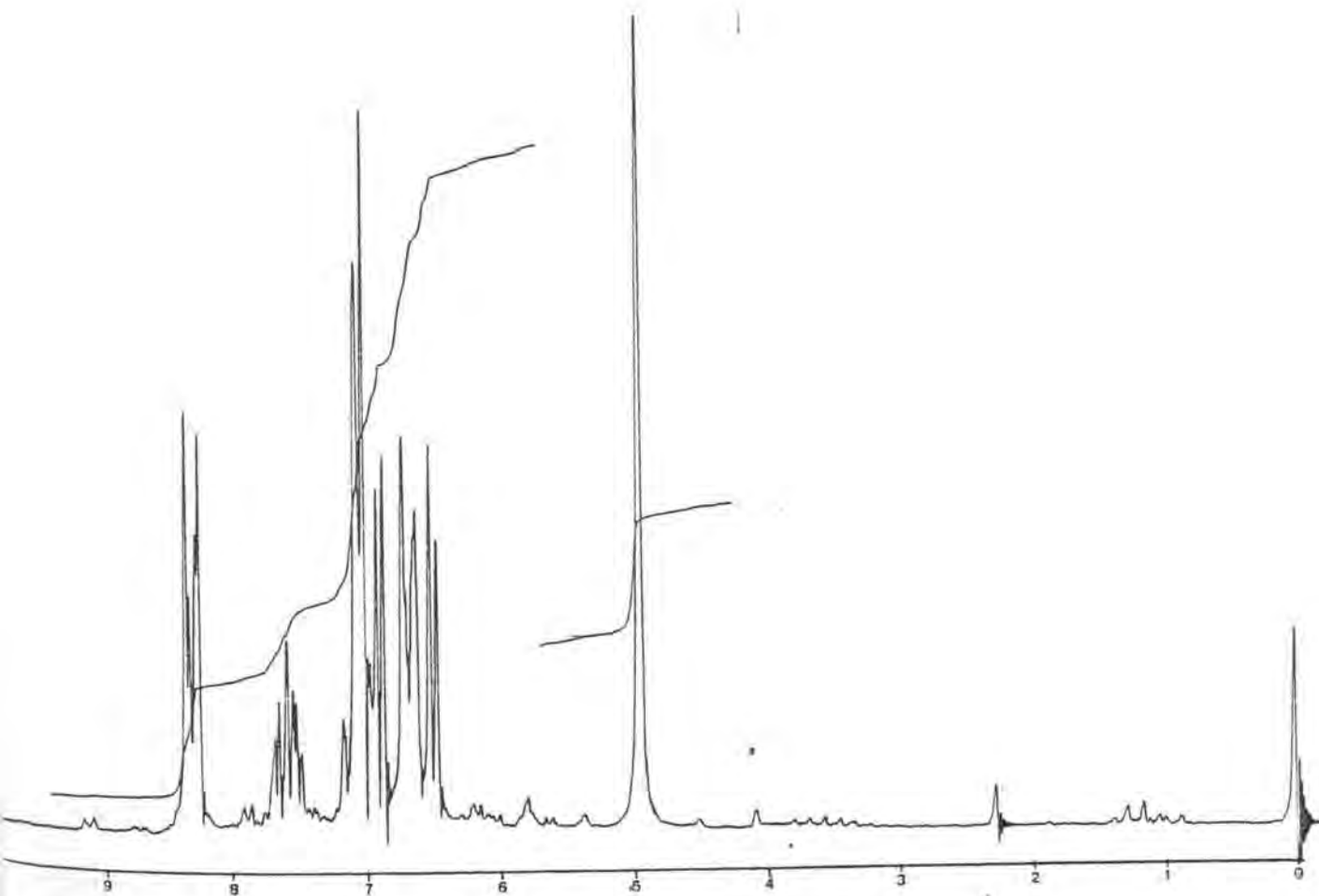
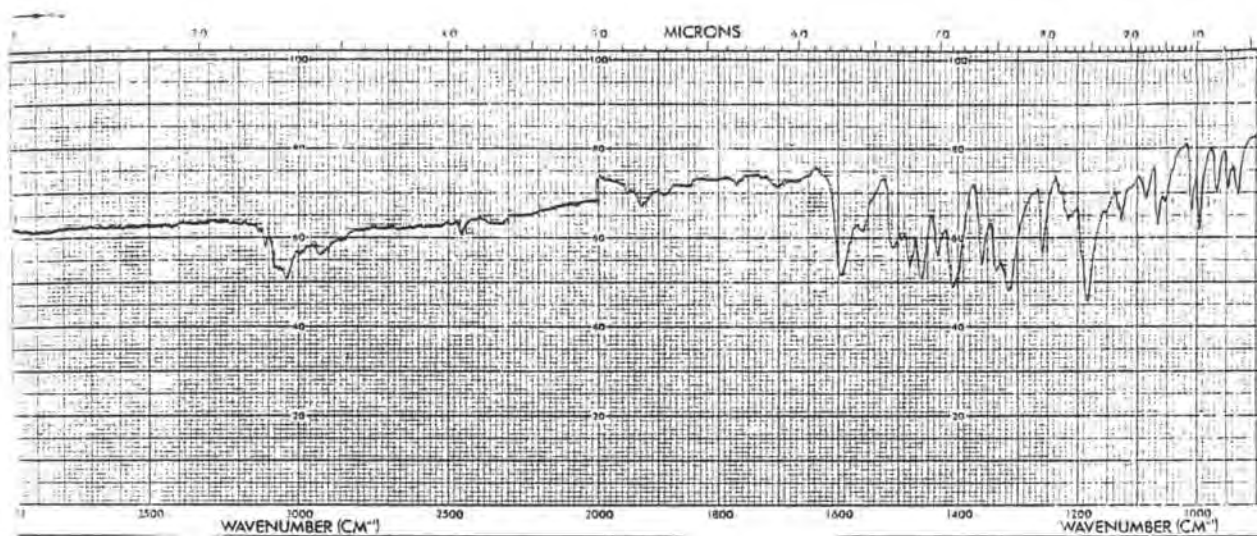
## 6. ESPECTROS DE IR Y RMN

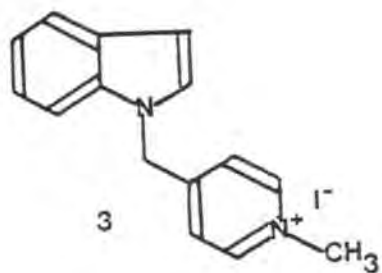


2

Espectros 1 y 2

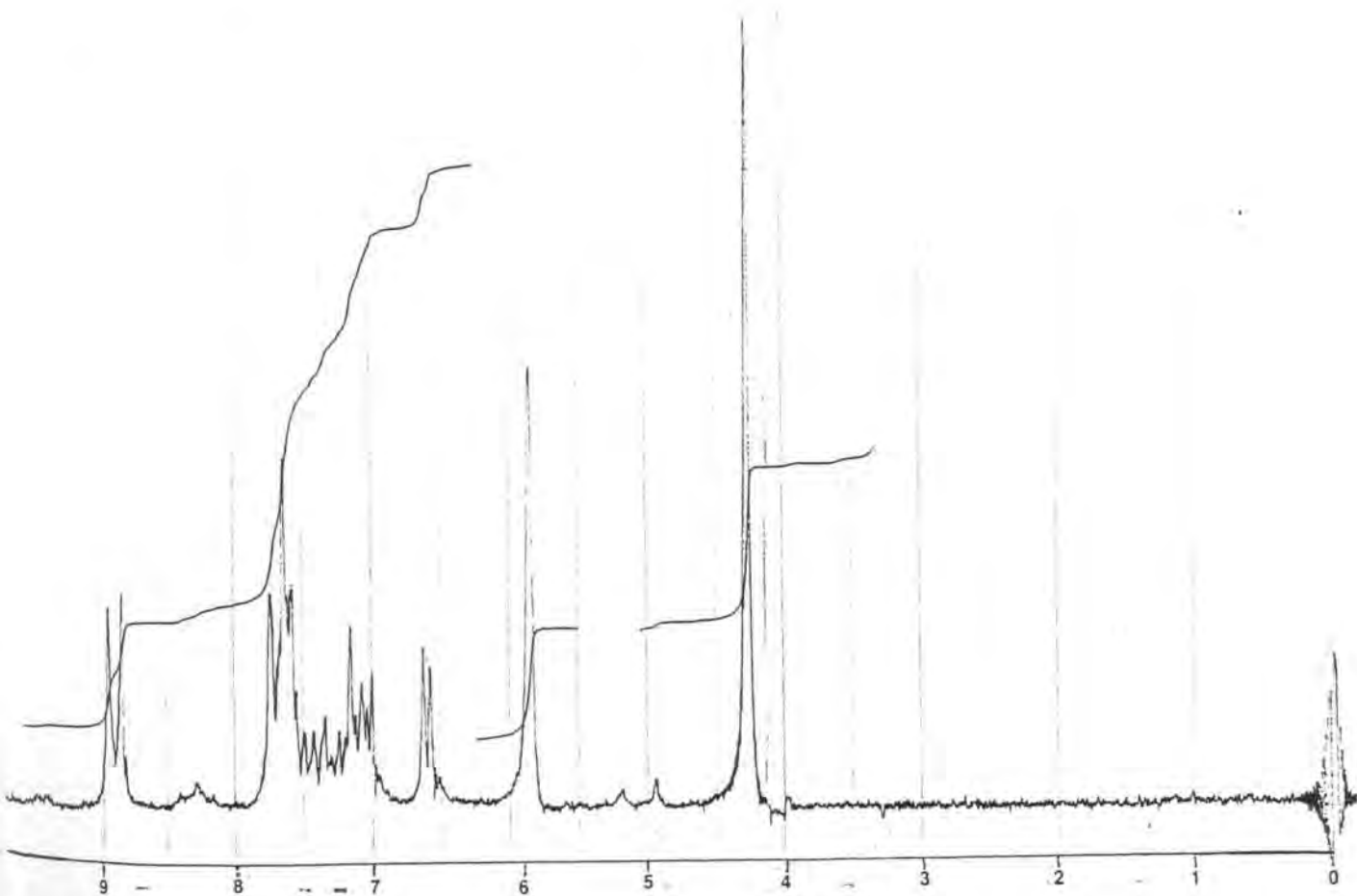
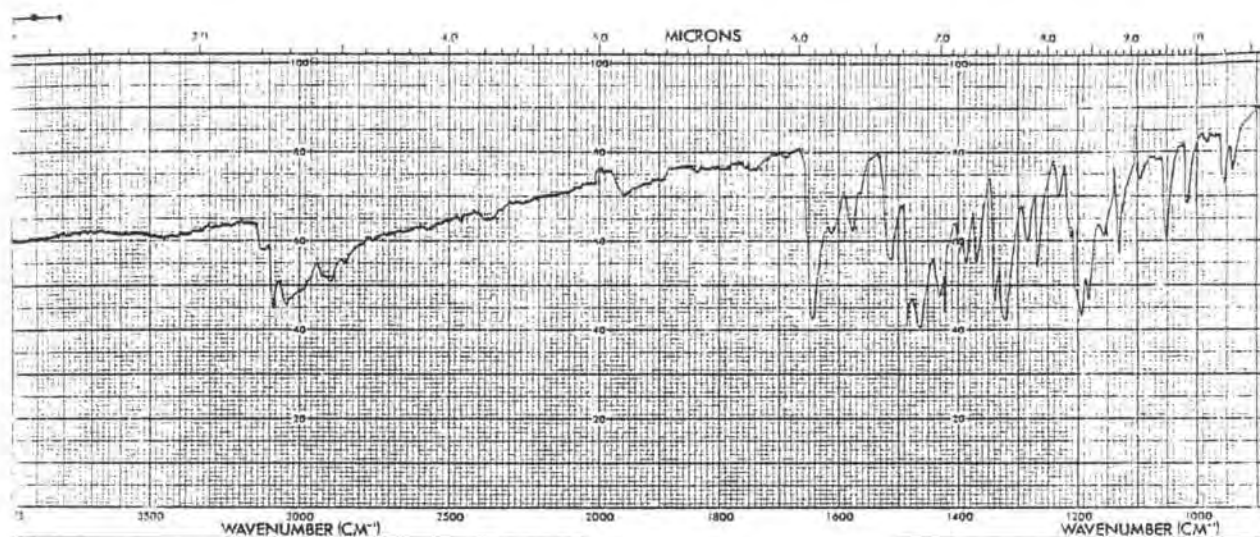
1-(4-piridilmetil)indol (2)

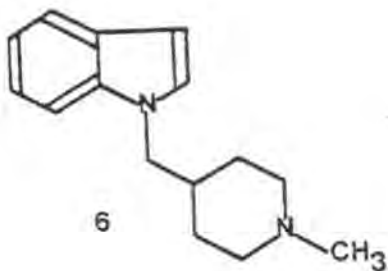




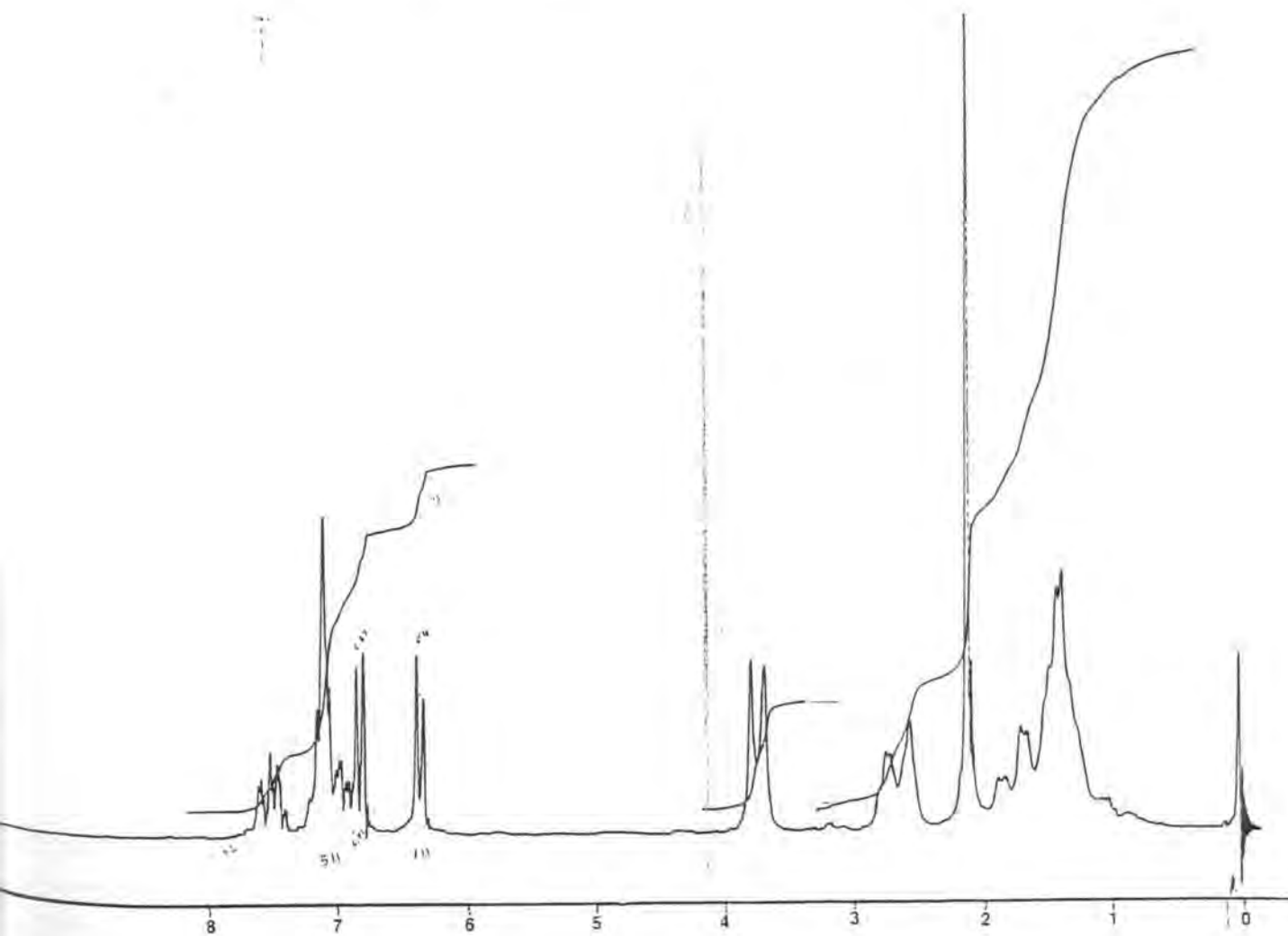
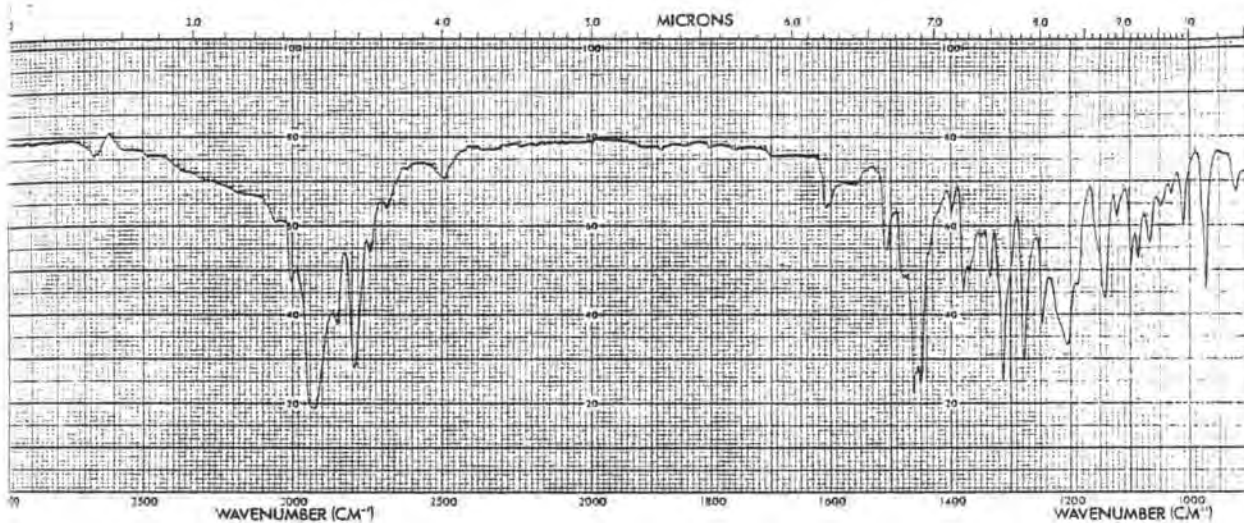
Espectros 3 y 4

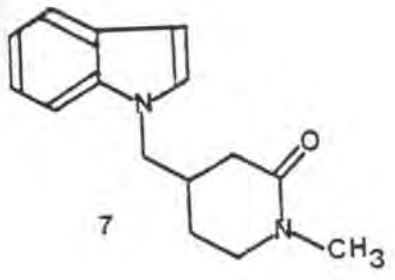
Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-piridinio (3)



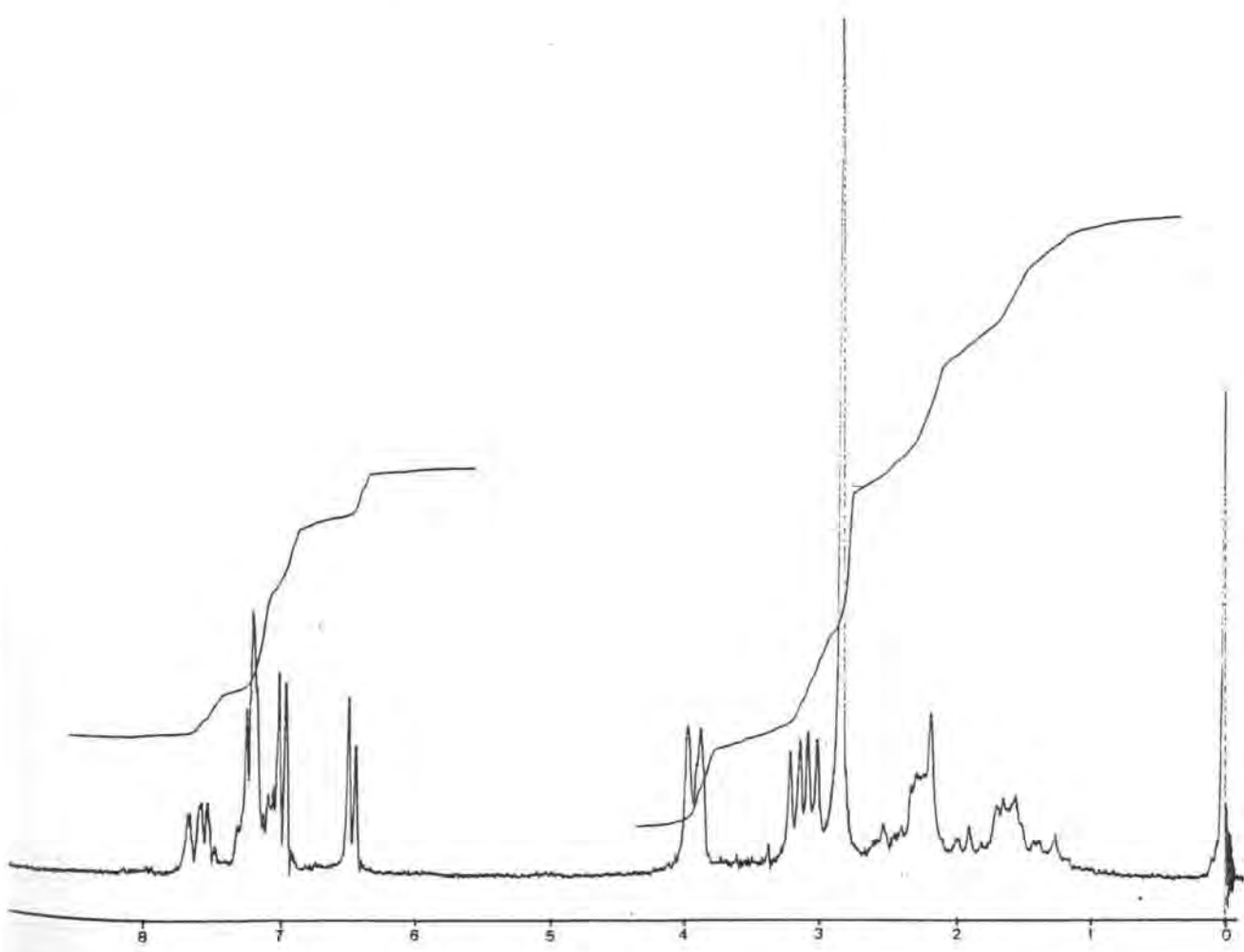
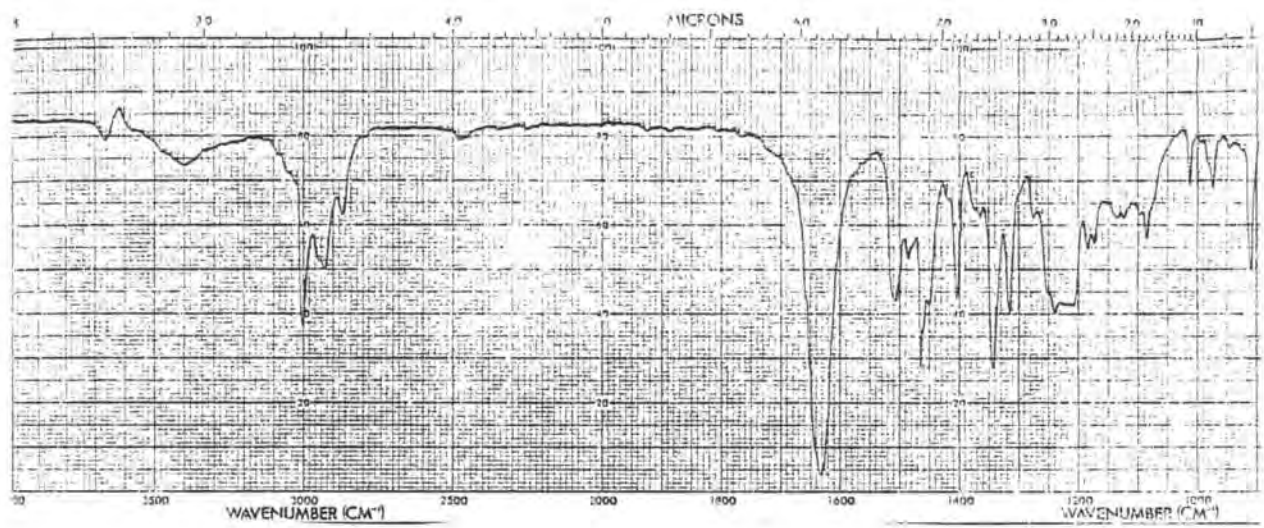


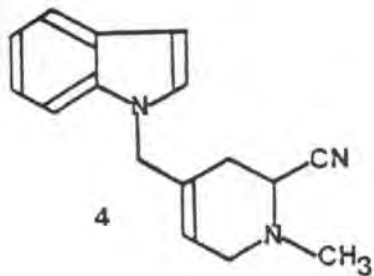
Espectros 5 y 6  
1-(1-Metil-4-piperidilmetil)-  
indol (6)





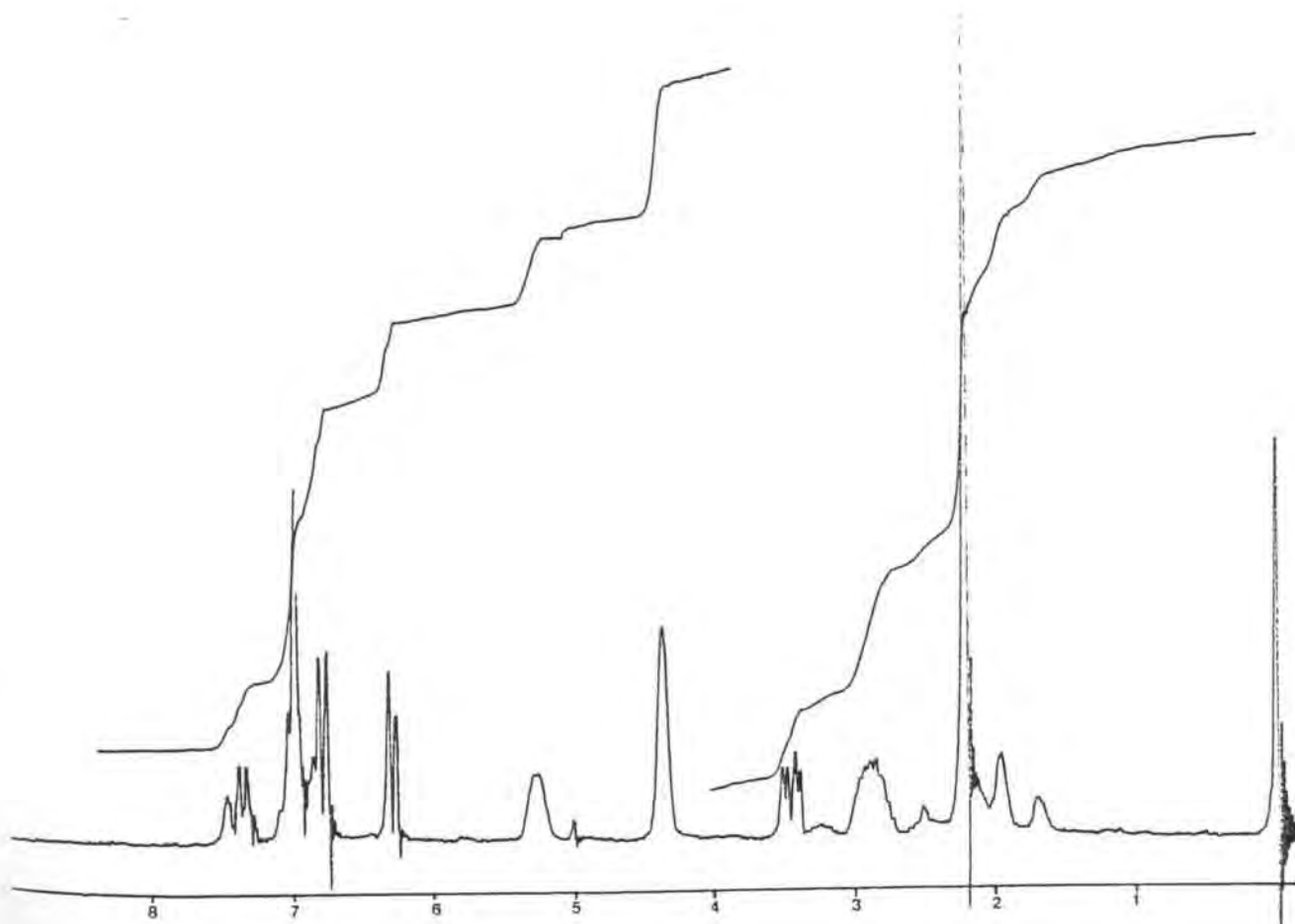
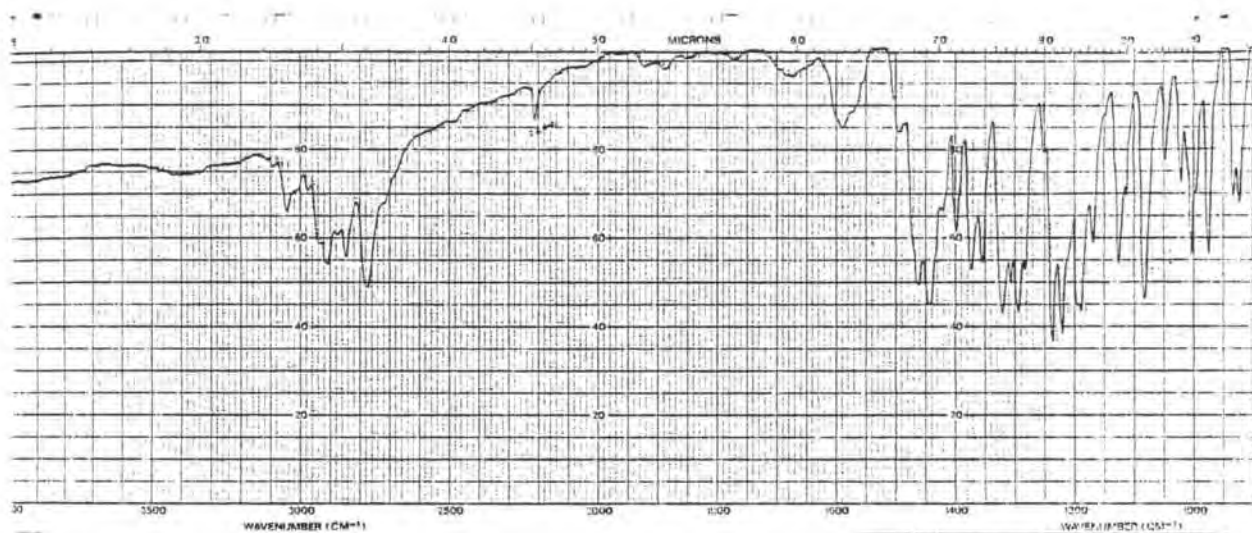
Espectros 7 y 8  
4-(1-Indolilmetil)-1-metil-  
2-piperidona (7)

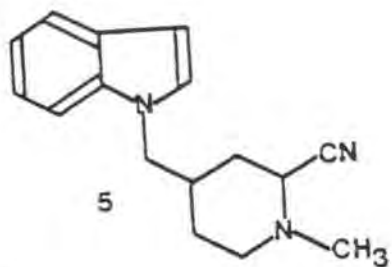




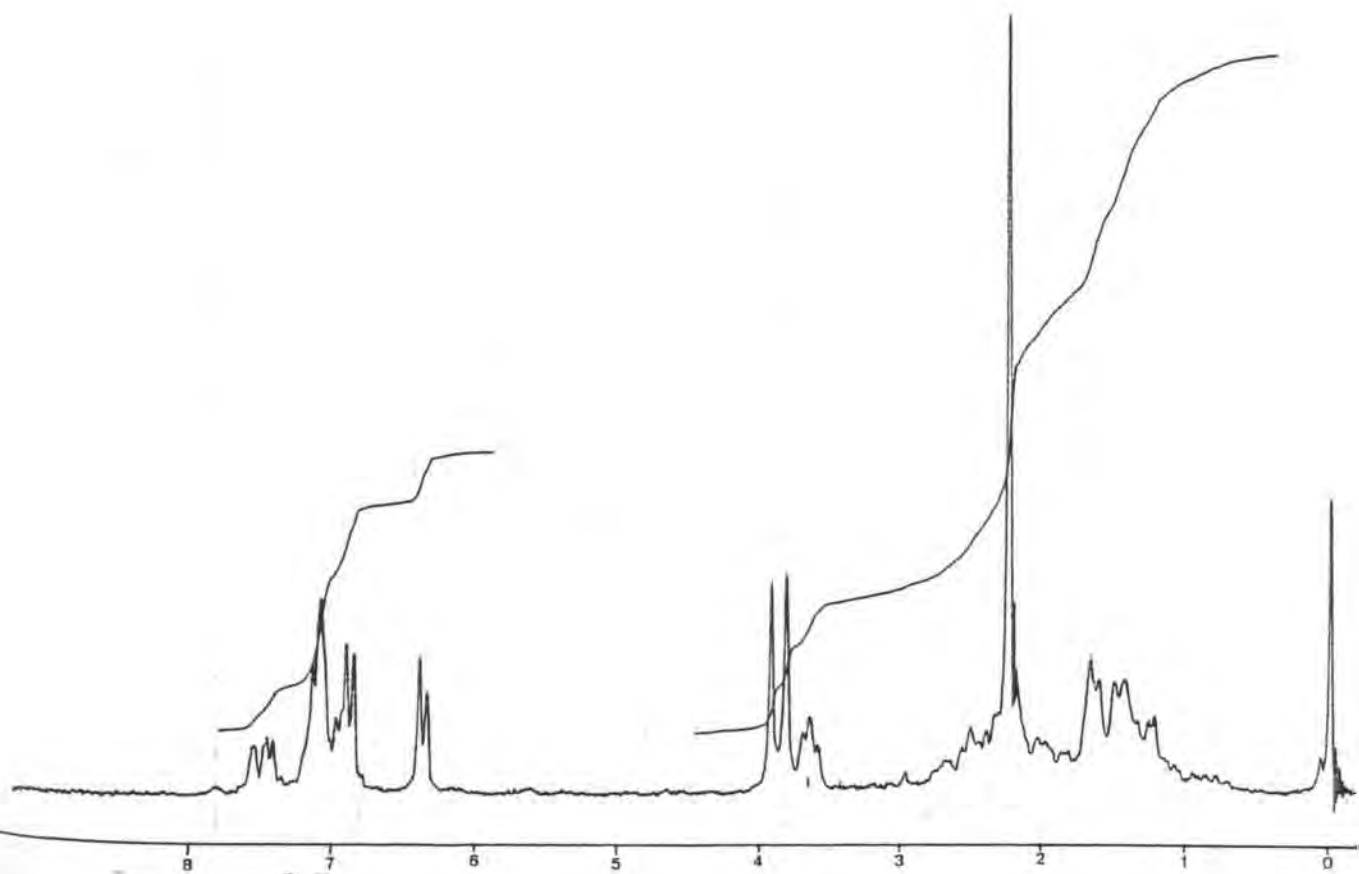
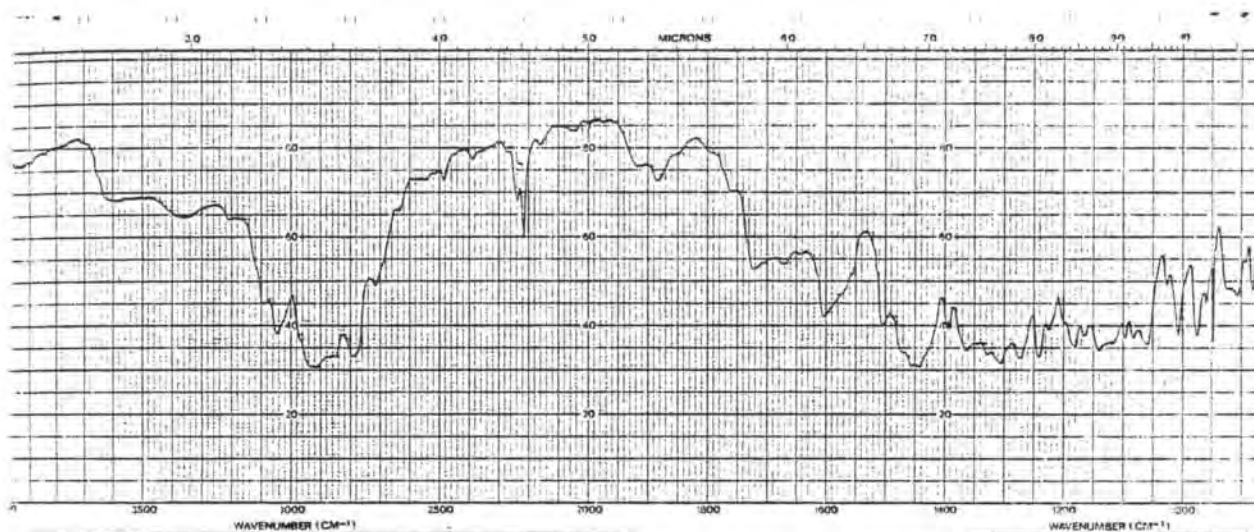
Espectros 9 y 10

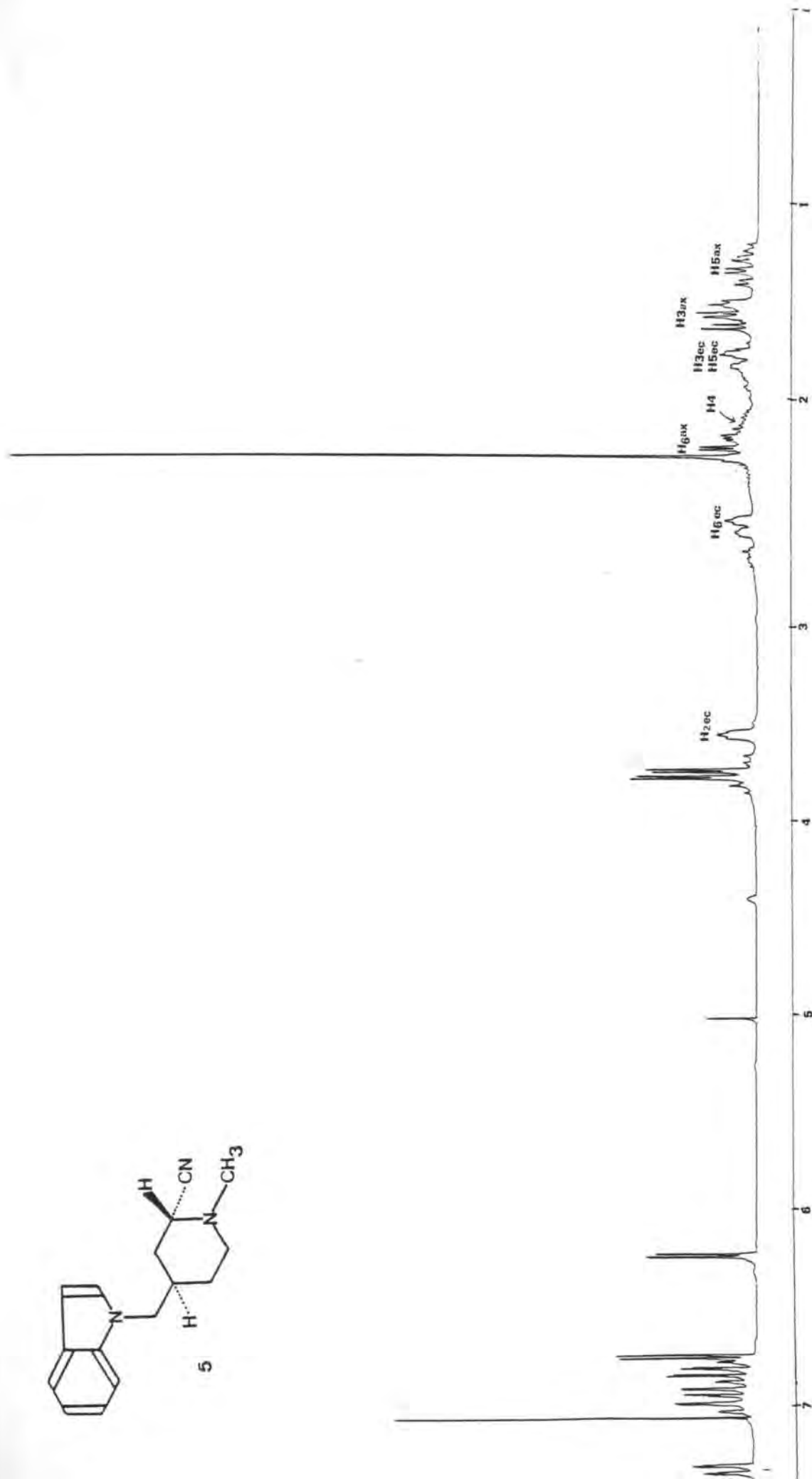
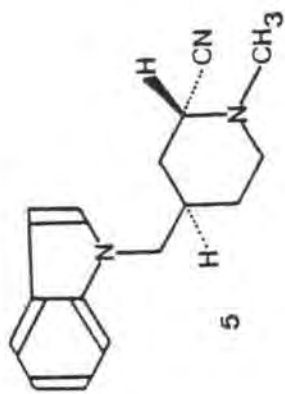
4-(1-Indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo  
(4)



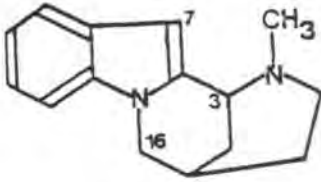


Espectros 11 y 12  
 4-(1-Indolilmetil)-1-metilpiperidina-  
 2-carbonitrilo (5)





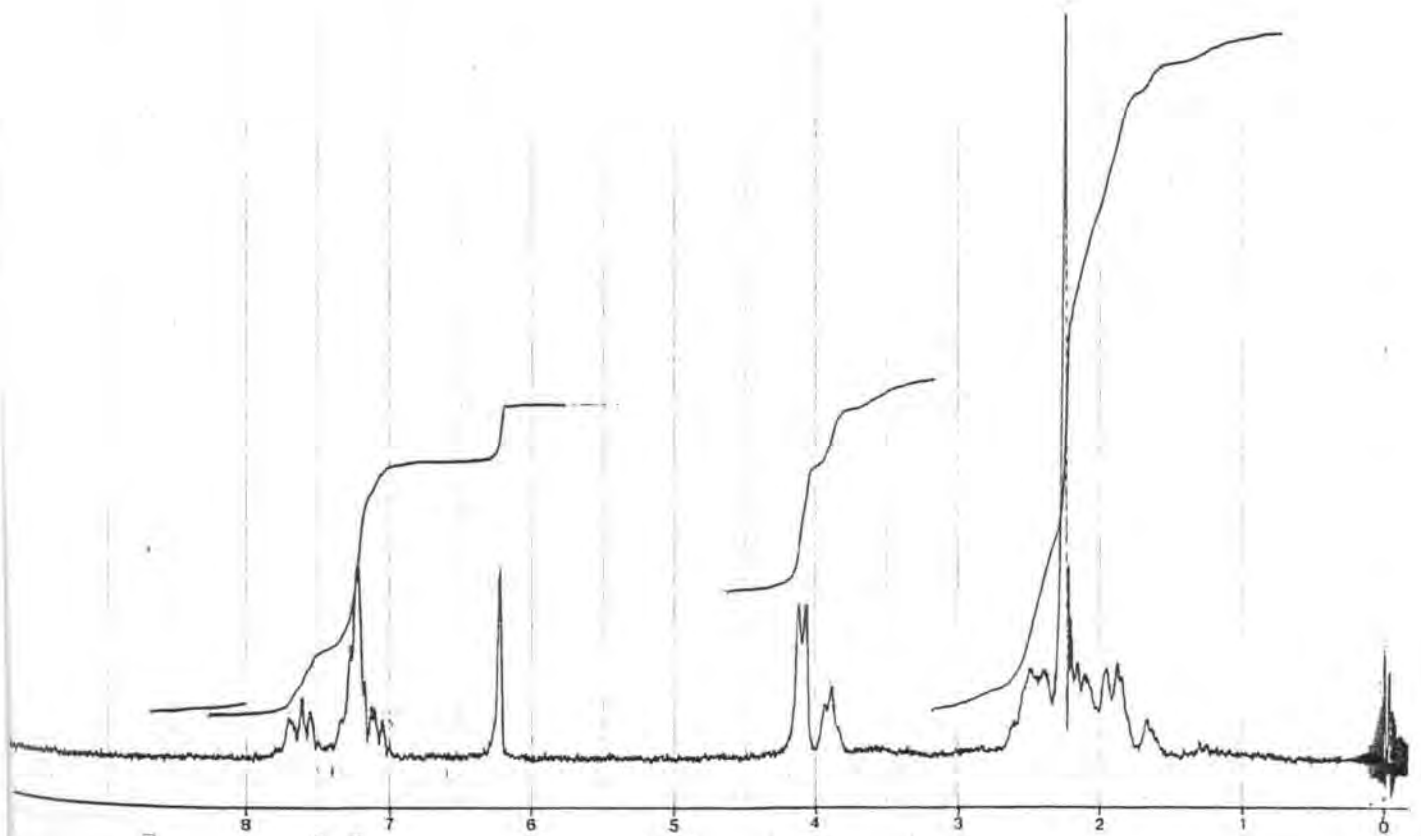
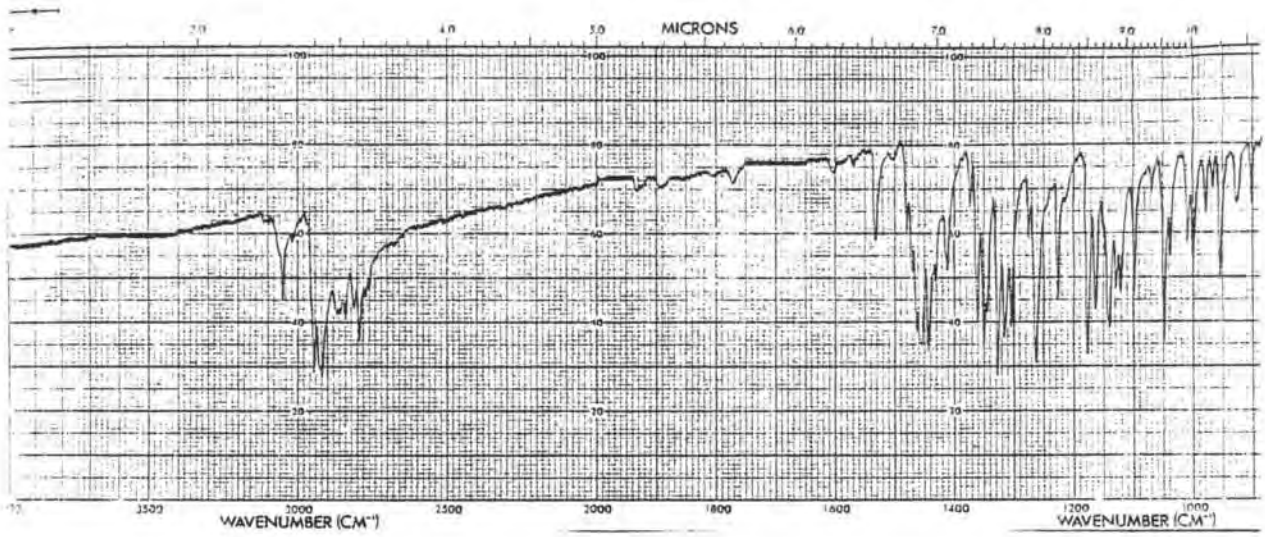
Espectro 13 ( $^1\text{H}$  200MHz): trans-4-(1-Indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo (5)

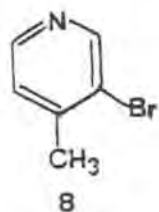


1

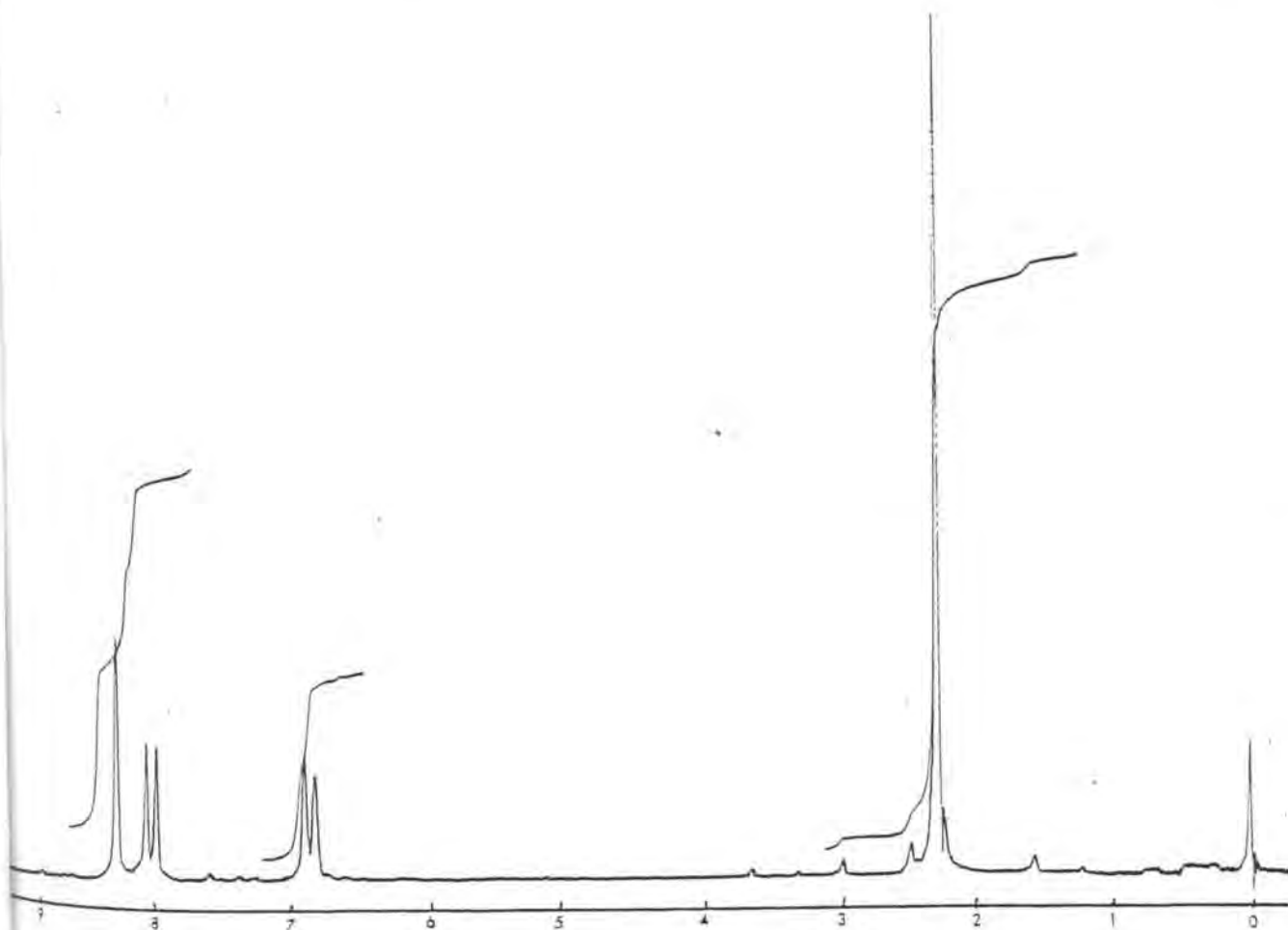
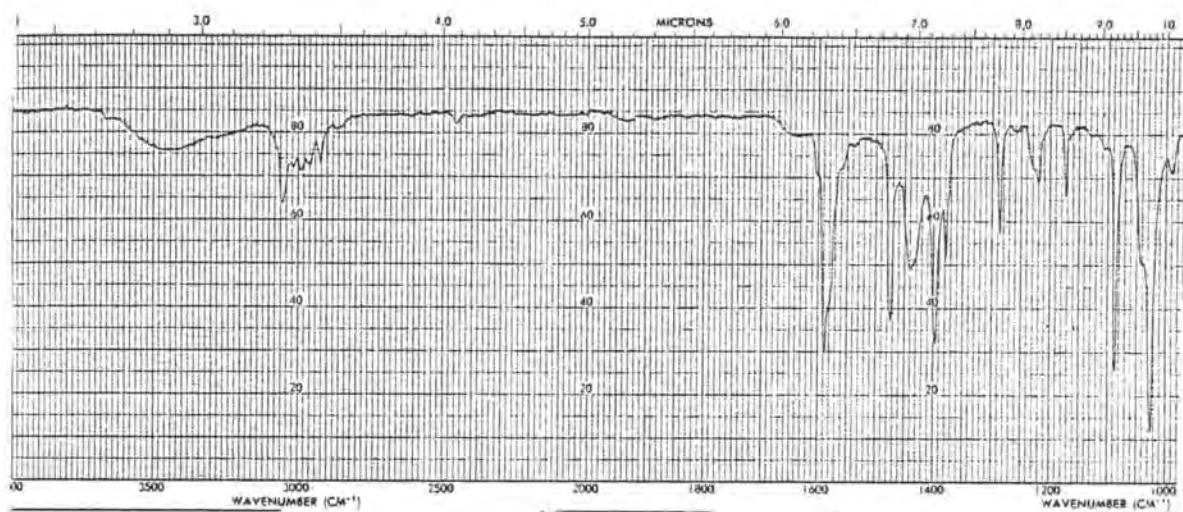
Espectro 14 y 15

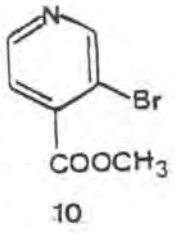
5-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol (1)





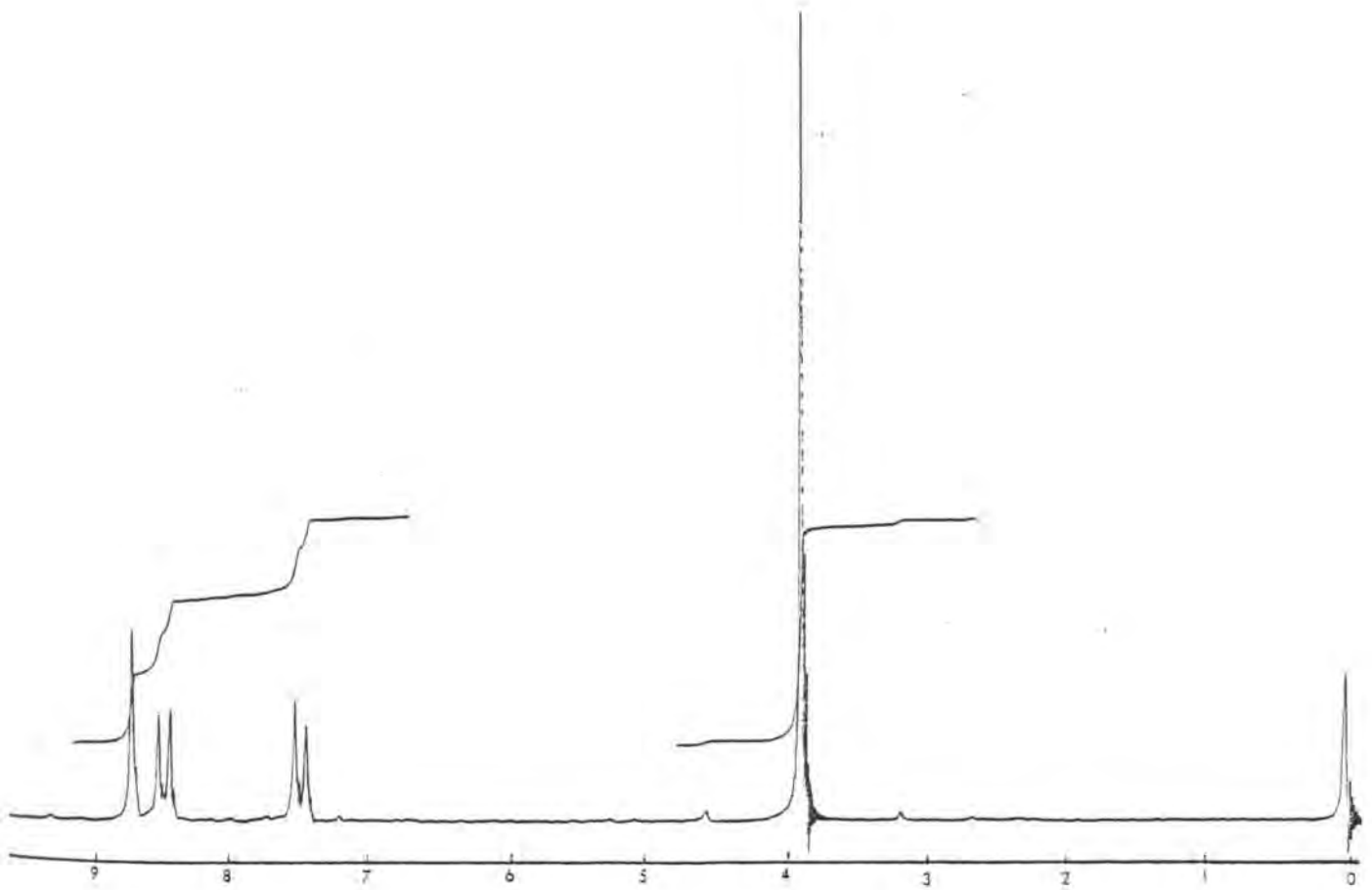
Espectros 16 y 17  
3-Bromo-4-metilpiridina (8)

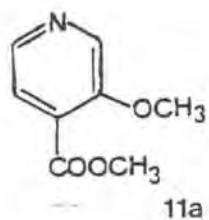




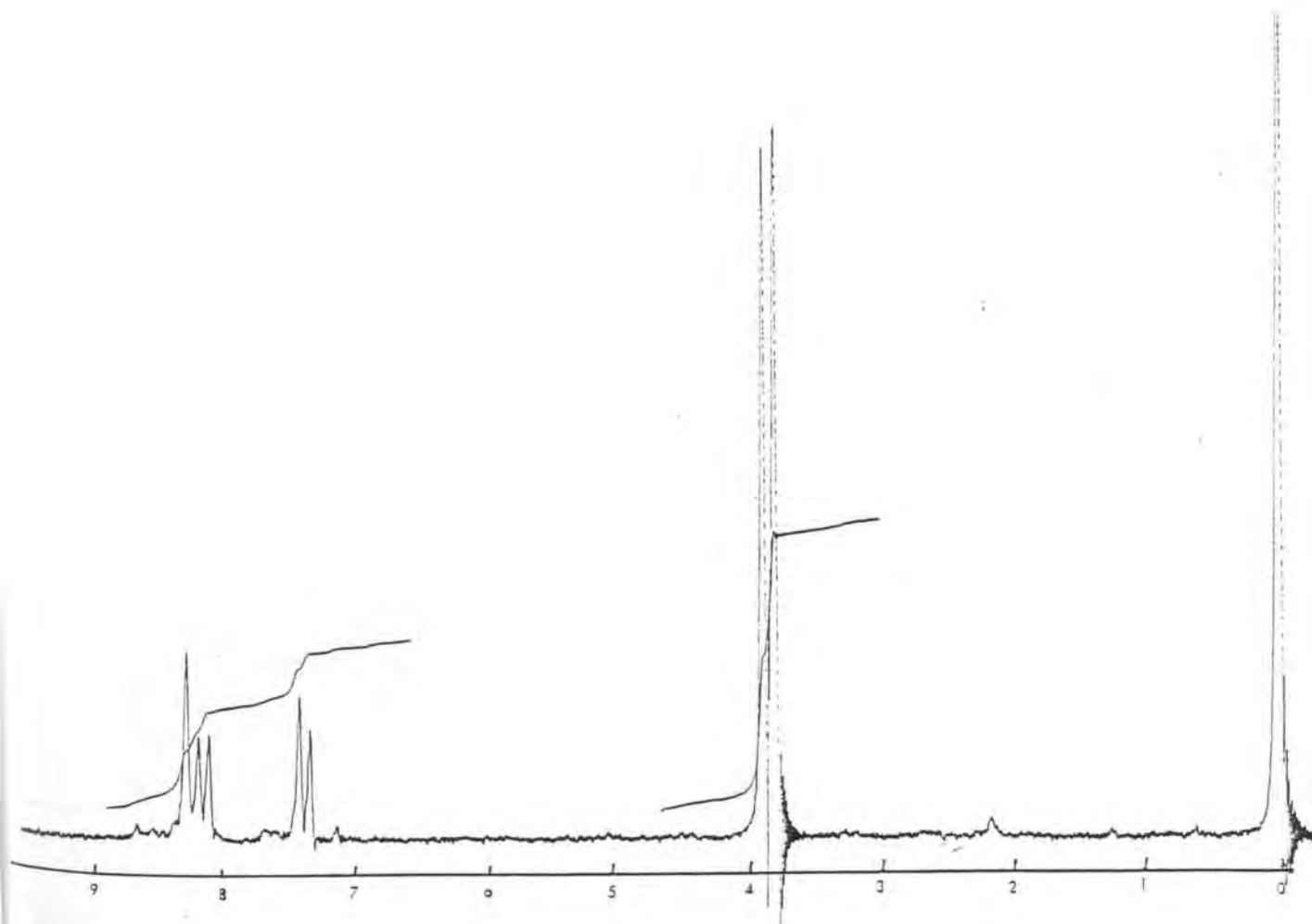
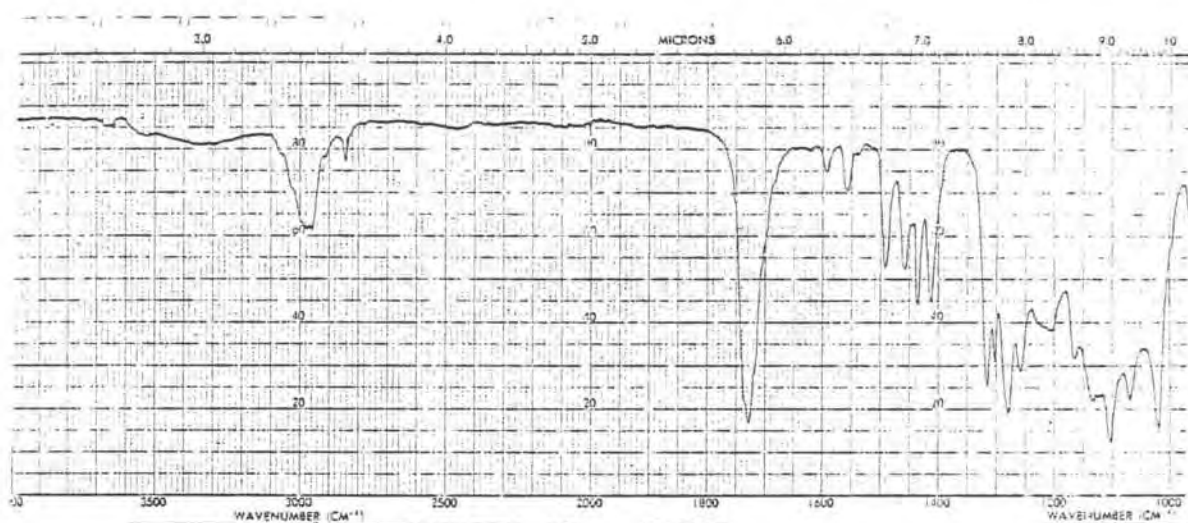
Espectro 18

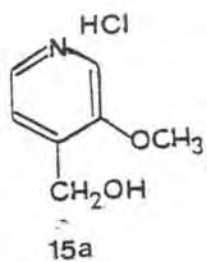
3-Bromo-4-piridinacarboxilato  
de metilo (10)



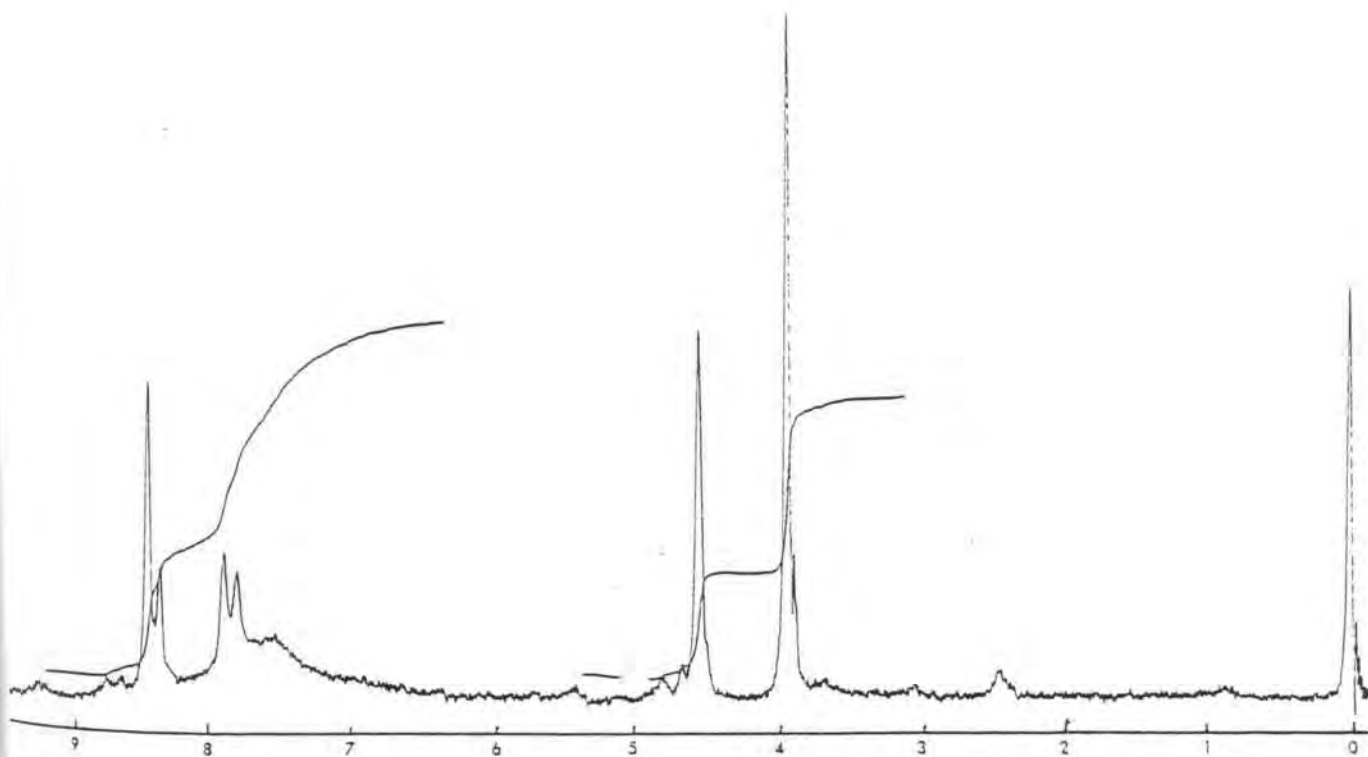
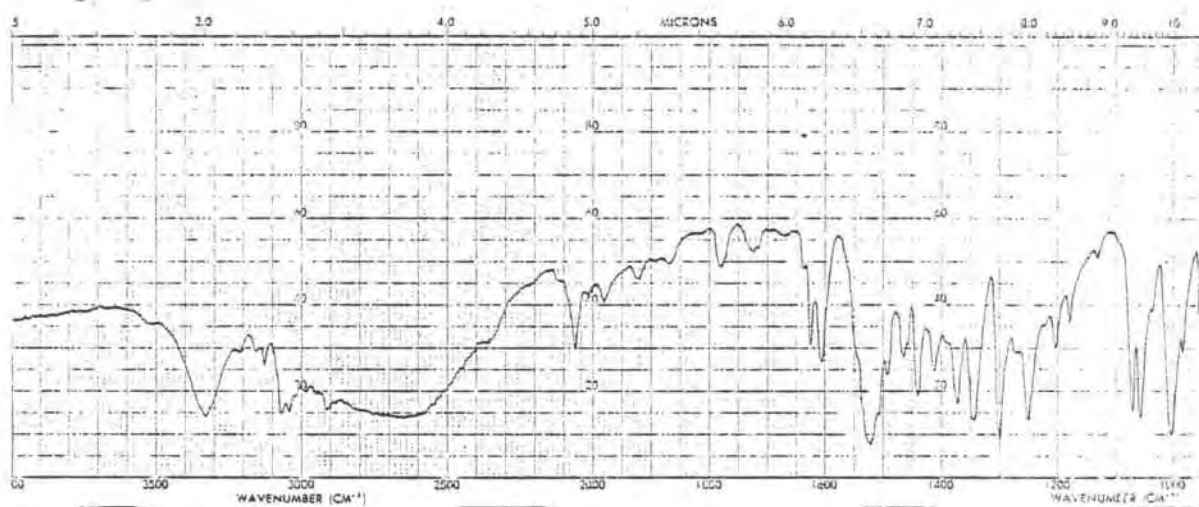


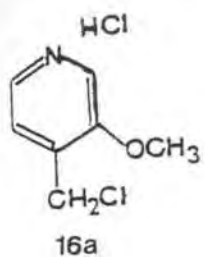
Espectros 19 y 20  
3-Metoxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11a)



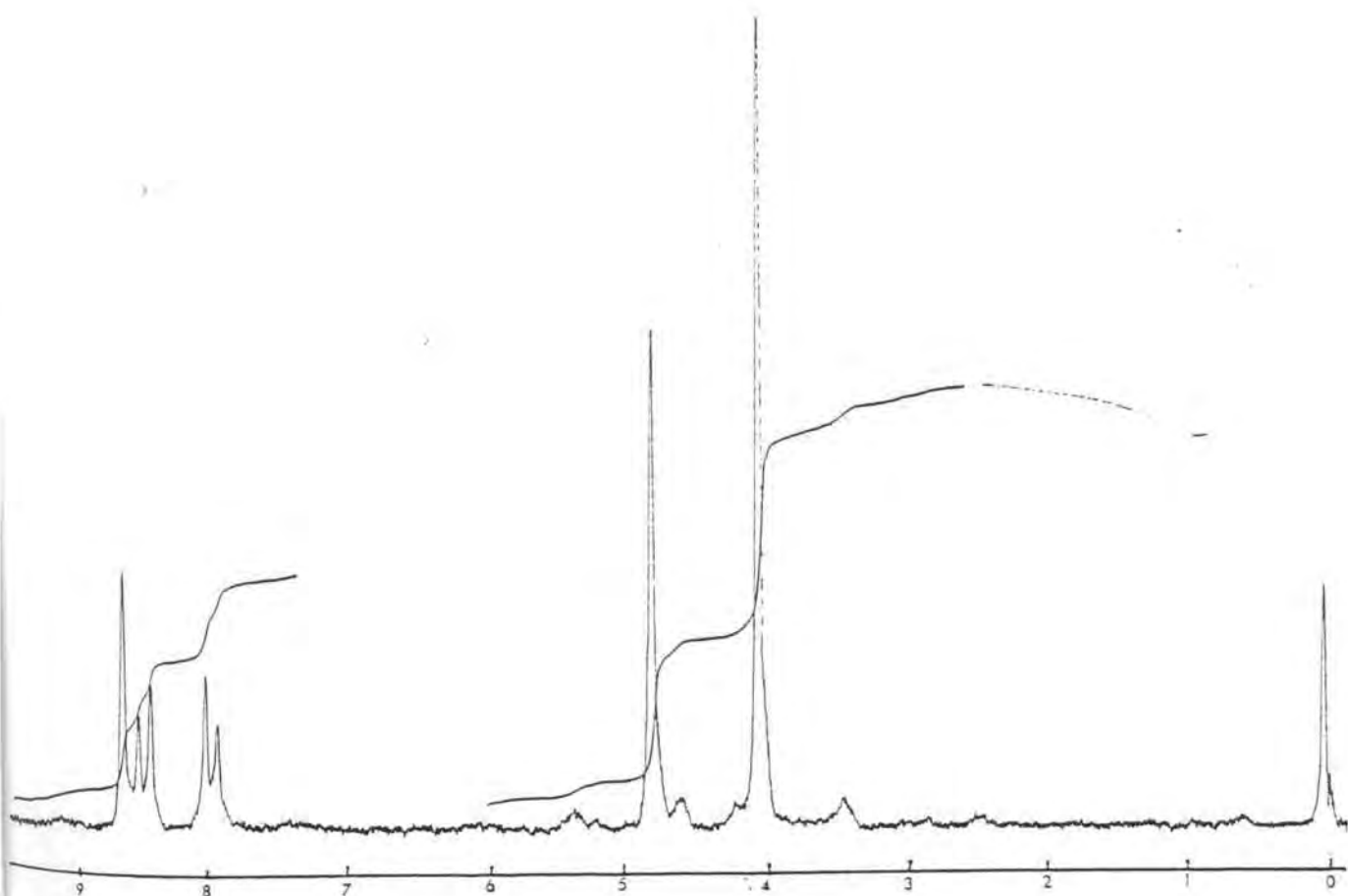
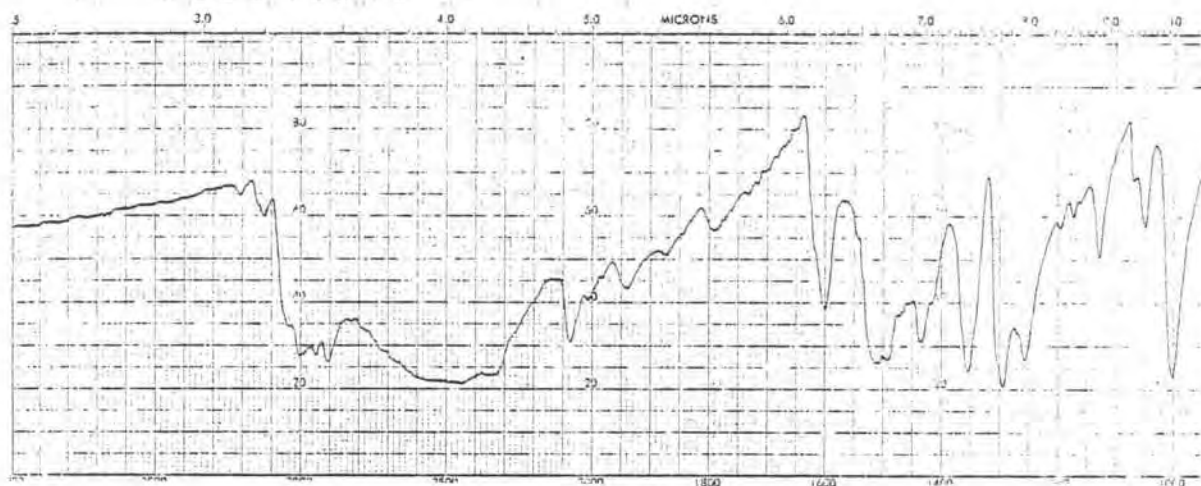


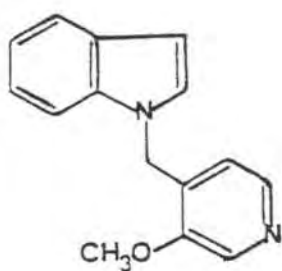
Espectros 21 y 22  
 Hidrocloruro de 3-metoxi-4-piridina-  
 metanol (15a)





Espectros 23 y 24  
 Hidrocloruro de 4-clorometil-3-me-  
 toxipiridina (16a)

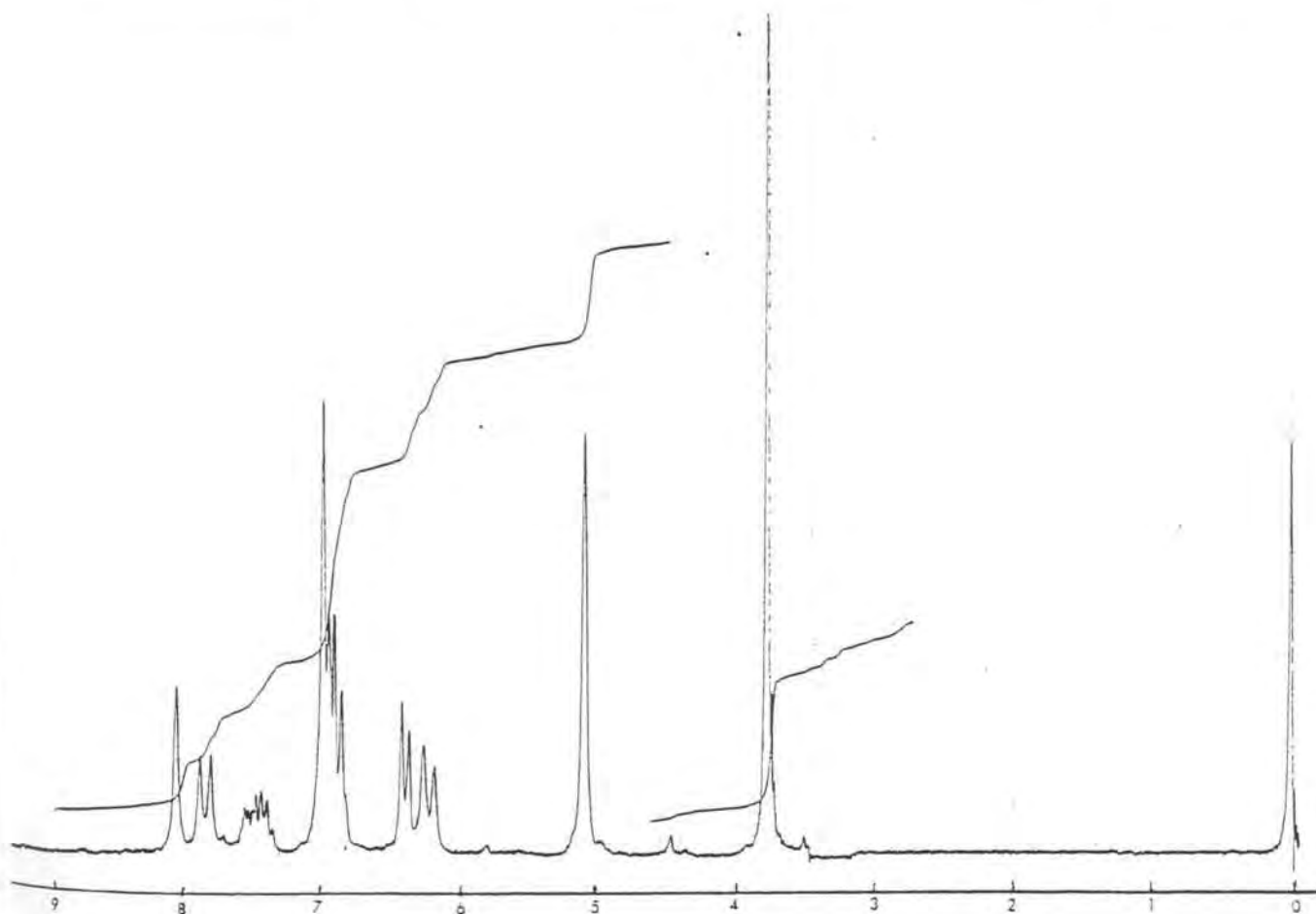
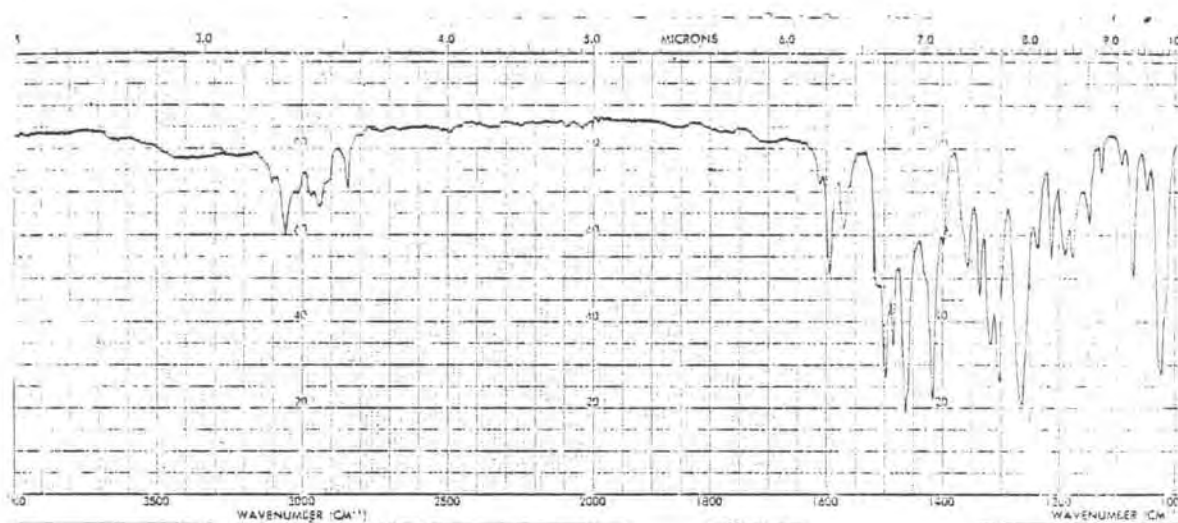


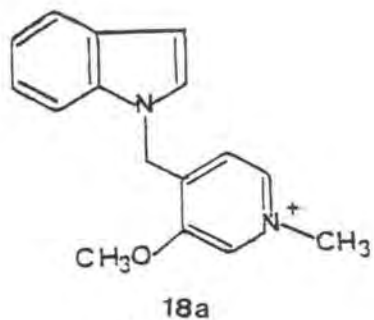


17a

Espectros 25 y 26

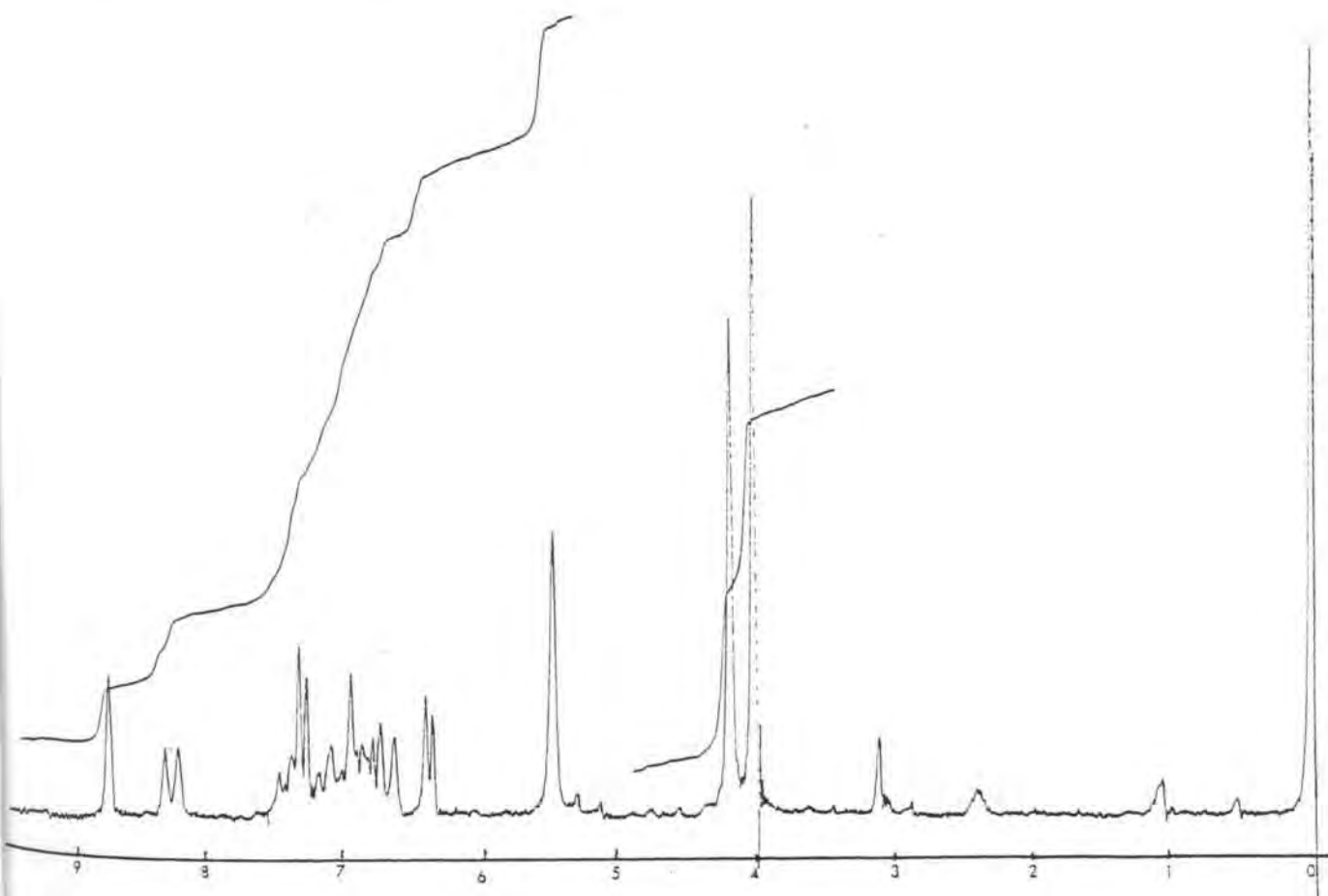
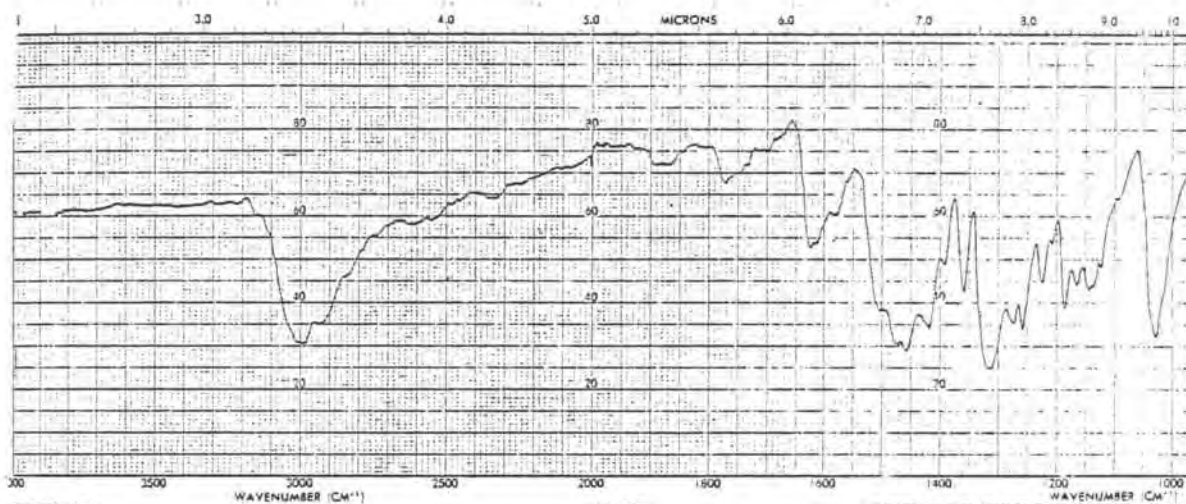
1-(3-Metoxi-4-piridilmetil)indol (17a)

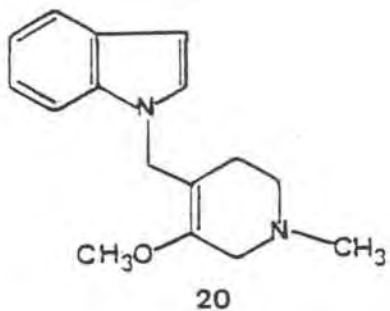




Espectro 27 y 28

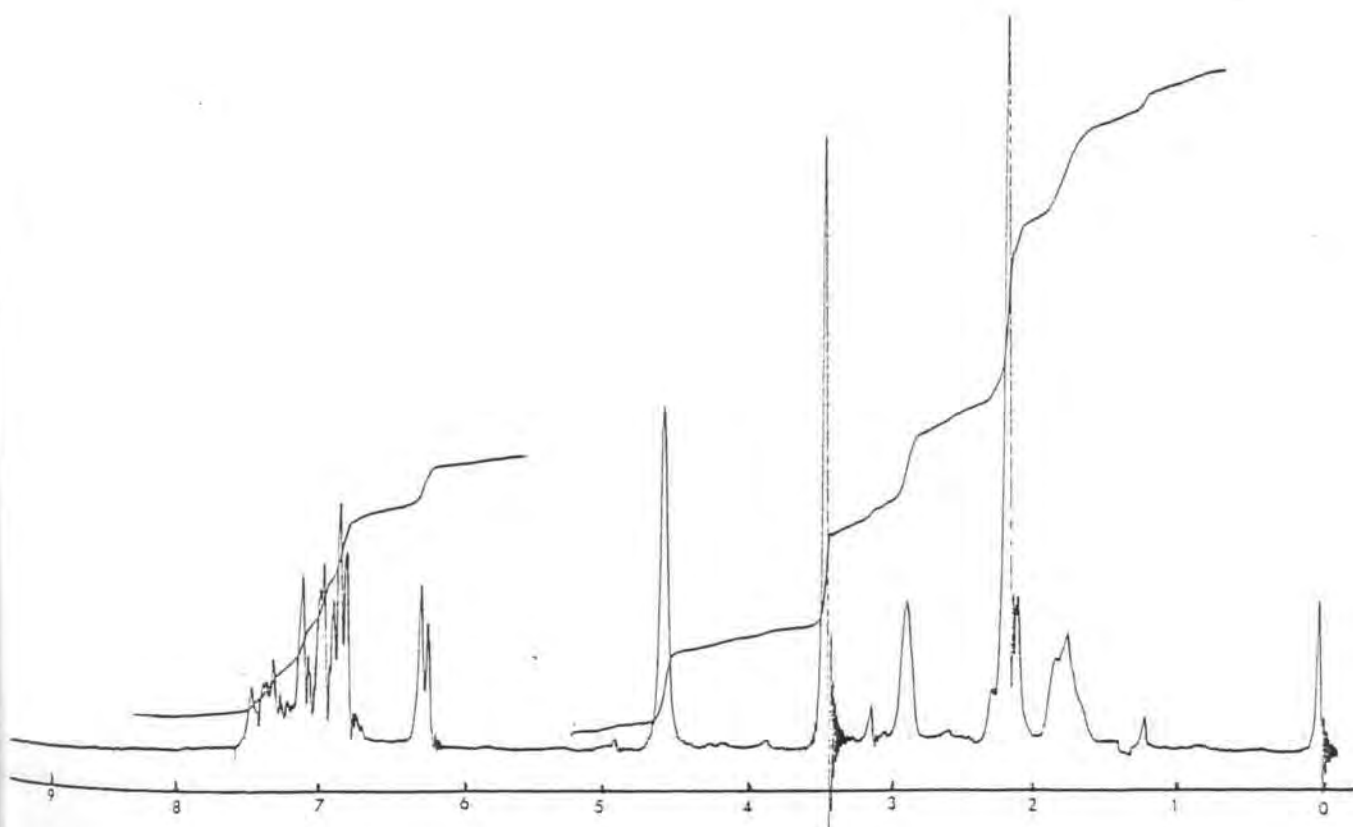
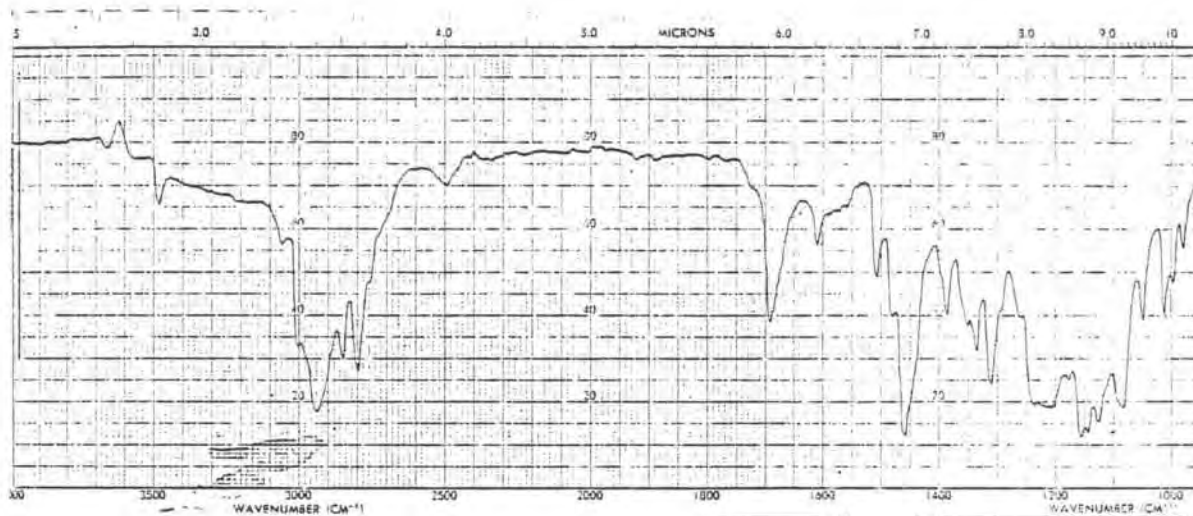
Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a)

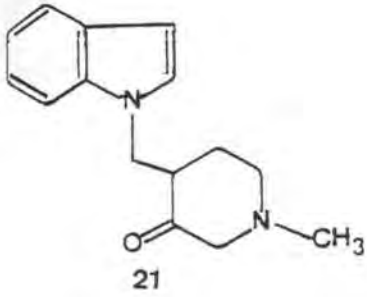




Espectro 29 y 30

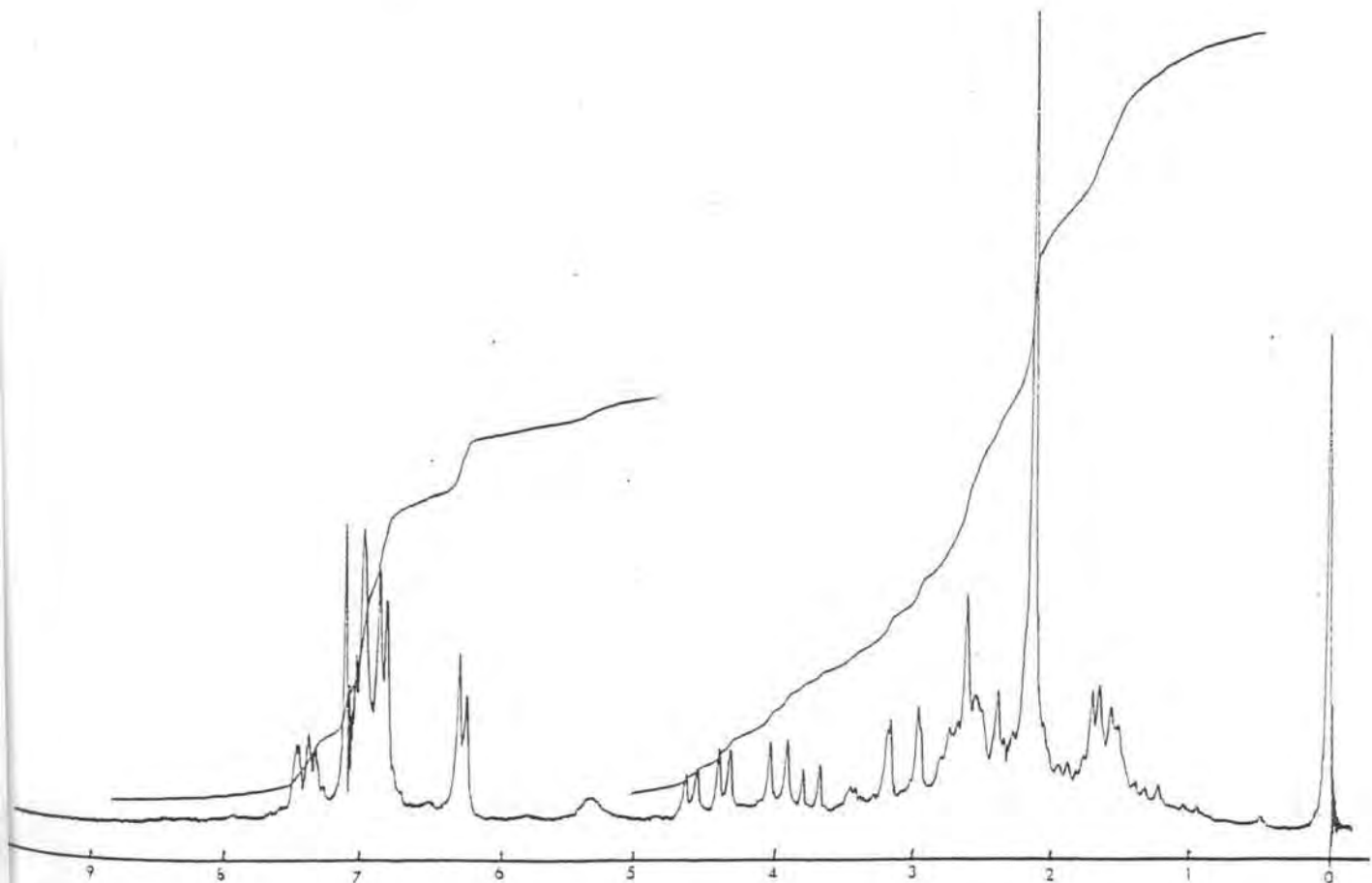
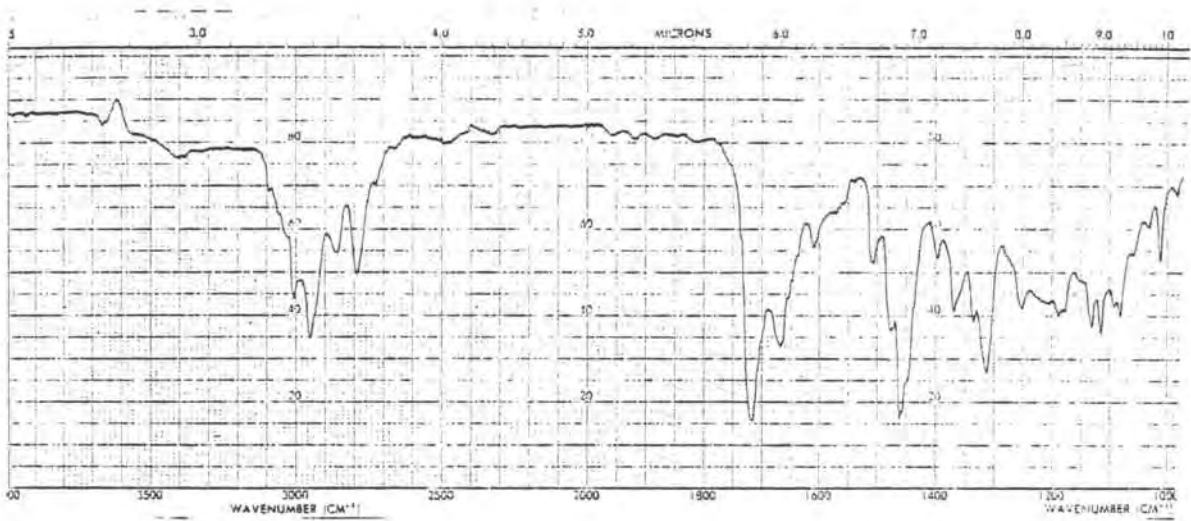
1-(1-Metil-3-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilmetil)indol (20)

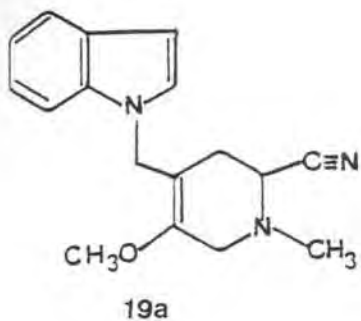




Espectros 31 y 32

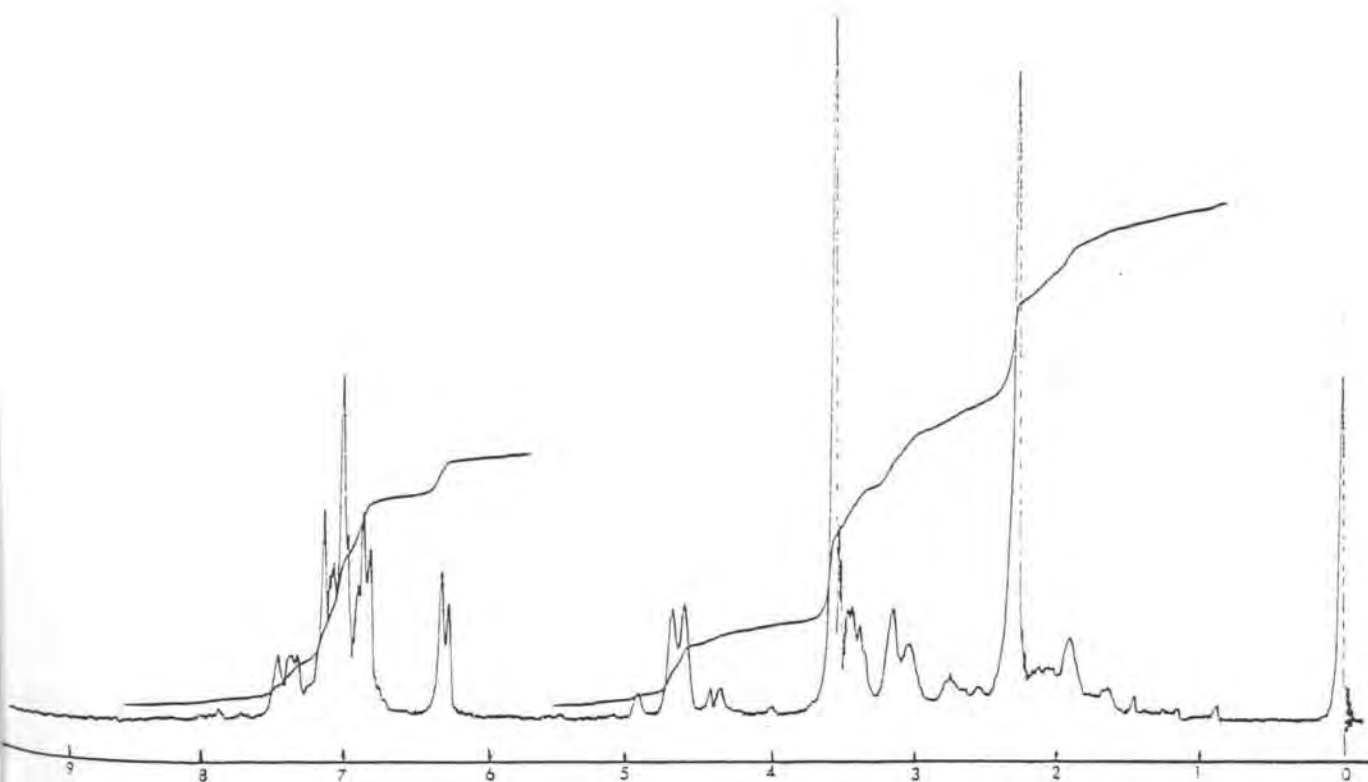
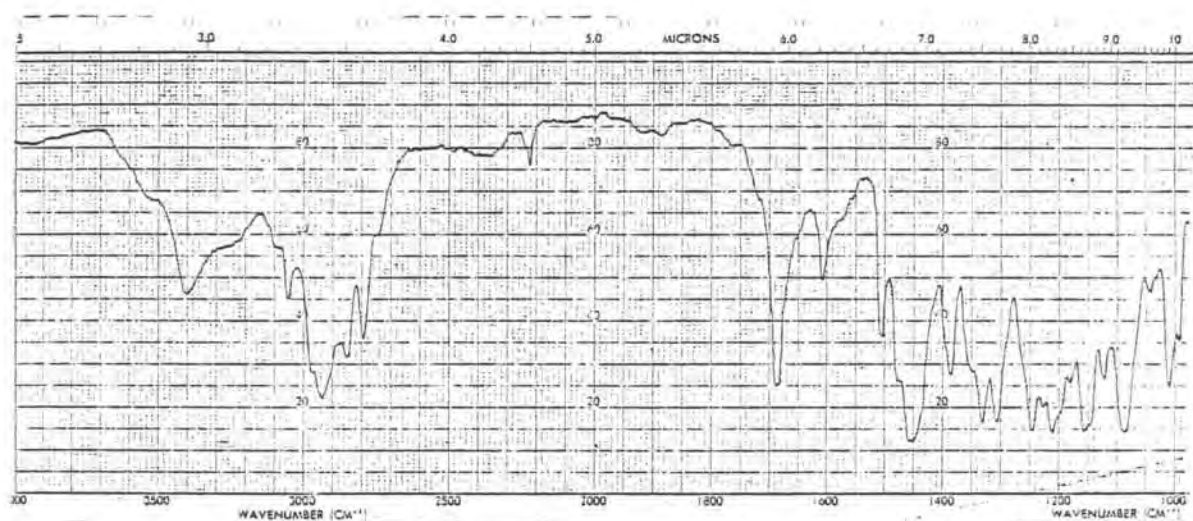
4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-piperidona  
(21)

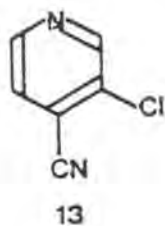




Espectros 33 y 34

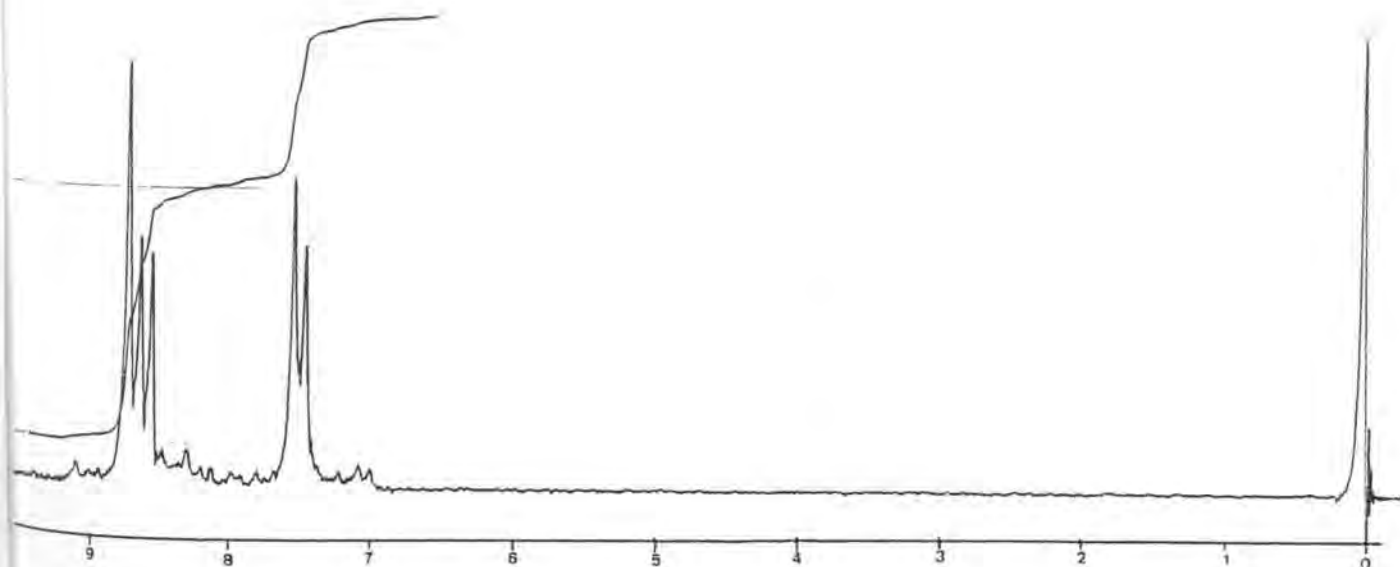
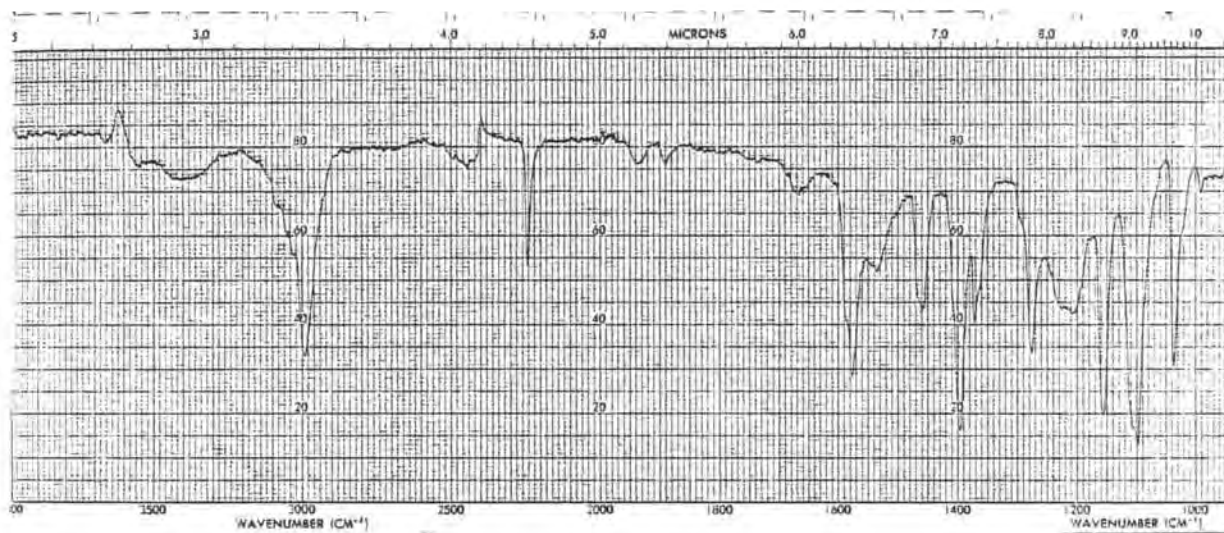
4-(1-Indolilmetil)-1-metil-5-metoxi-  
1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo  
(19a)

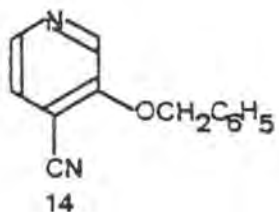




Espectros 35 y 36

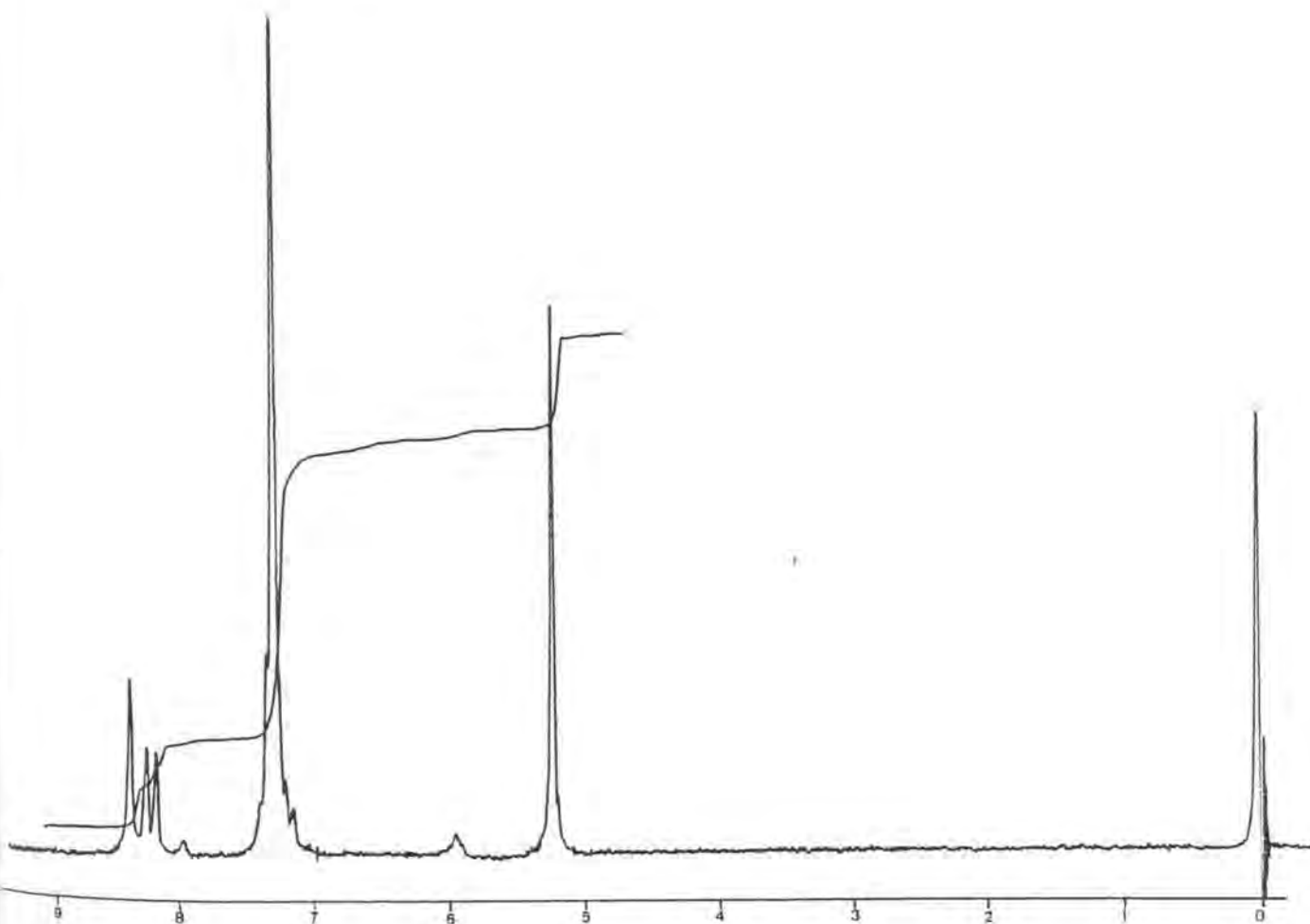
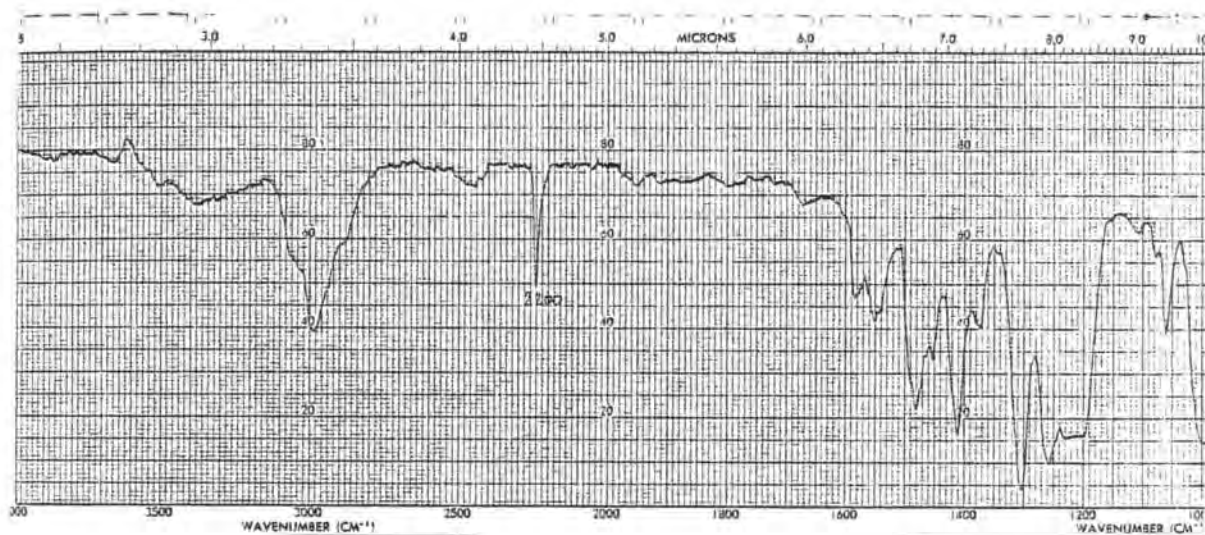
3-Cloro-4-piridinacarbonitrilo (13)

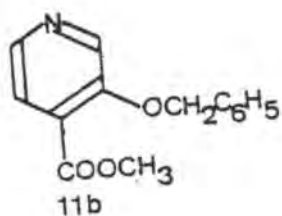




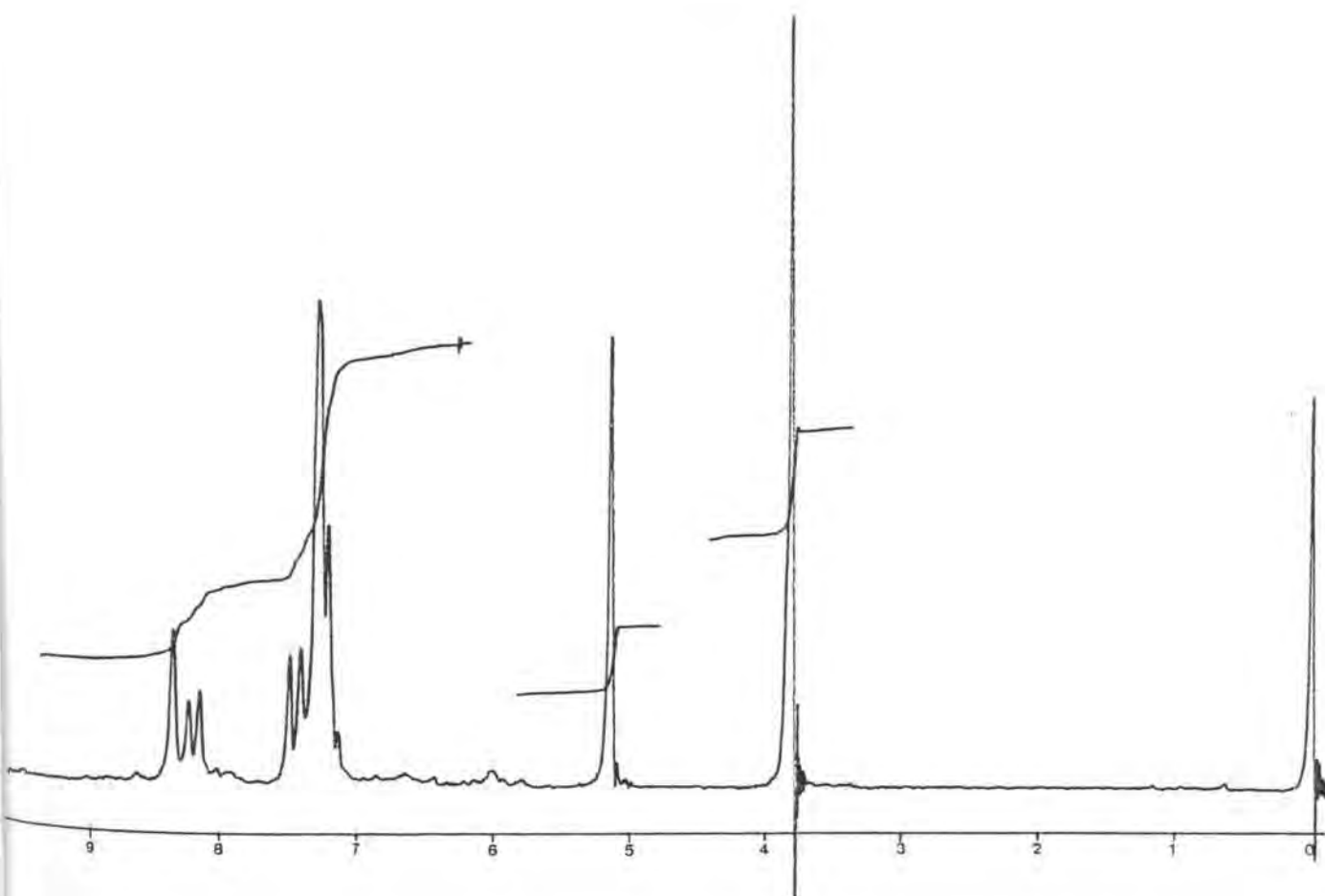
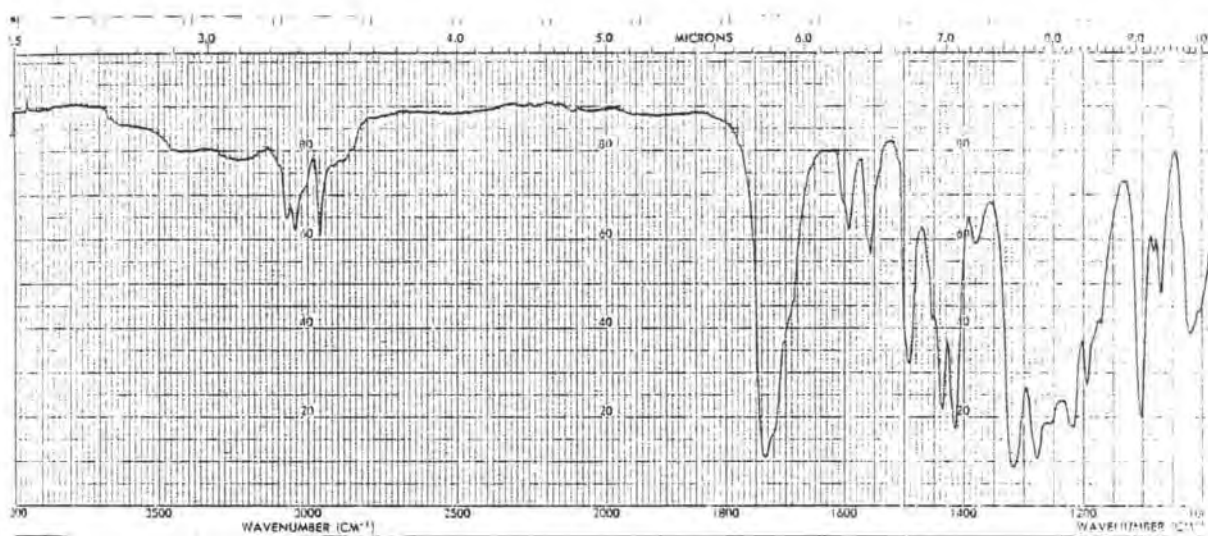
Espectros 37 y 38

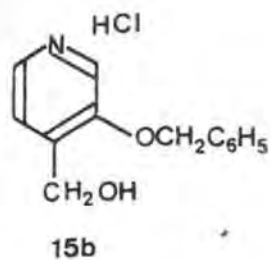
3-Benciloxi-4-piridinacarbonitrilo (14)





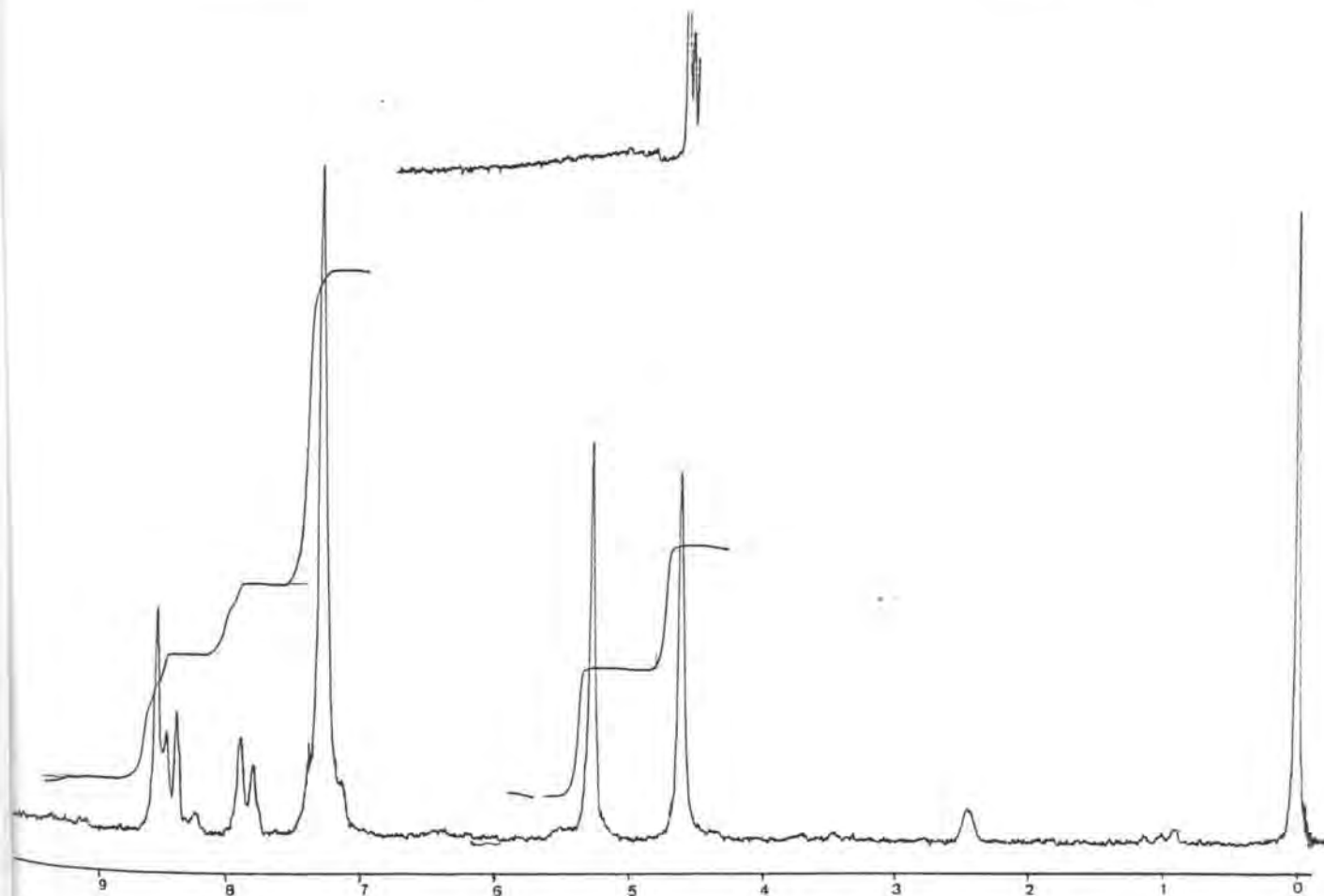
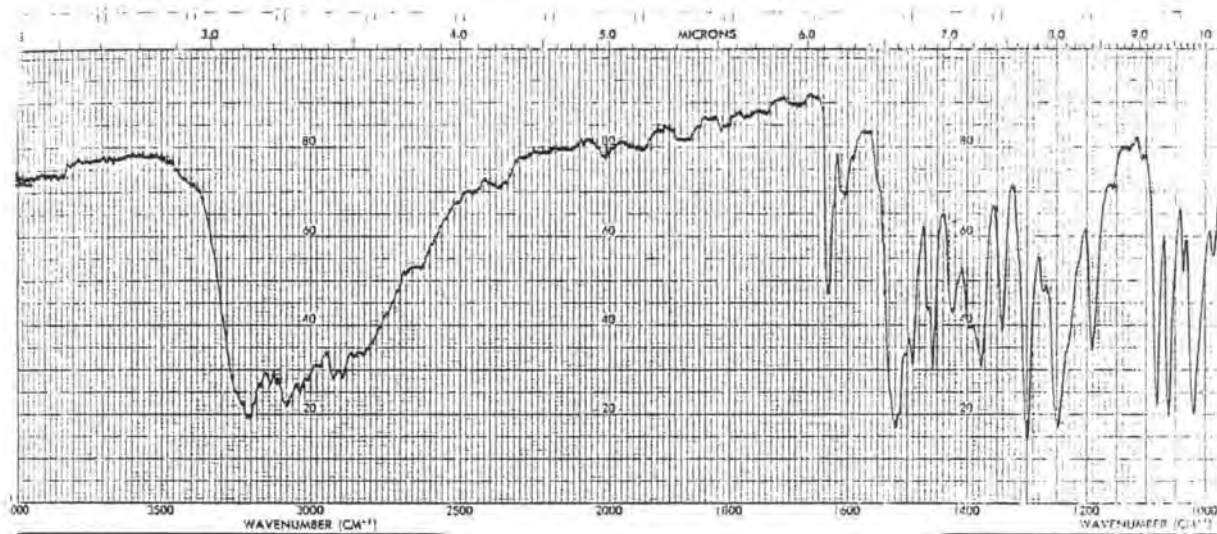
Espectros 39 y 40  
3-Benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b)

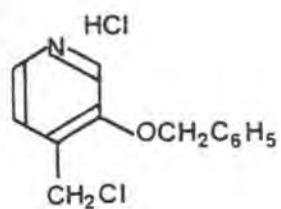




Espectros 41 y 42

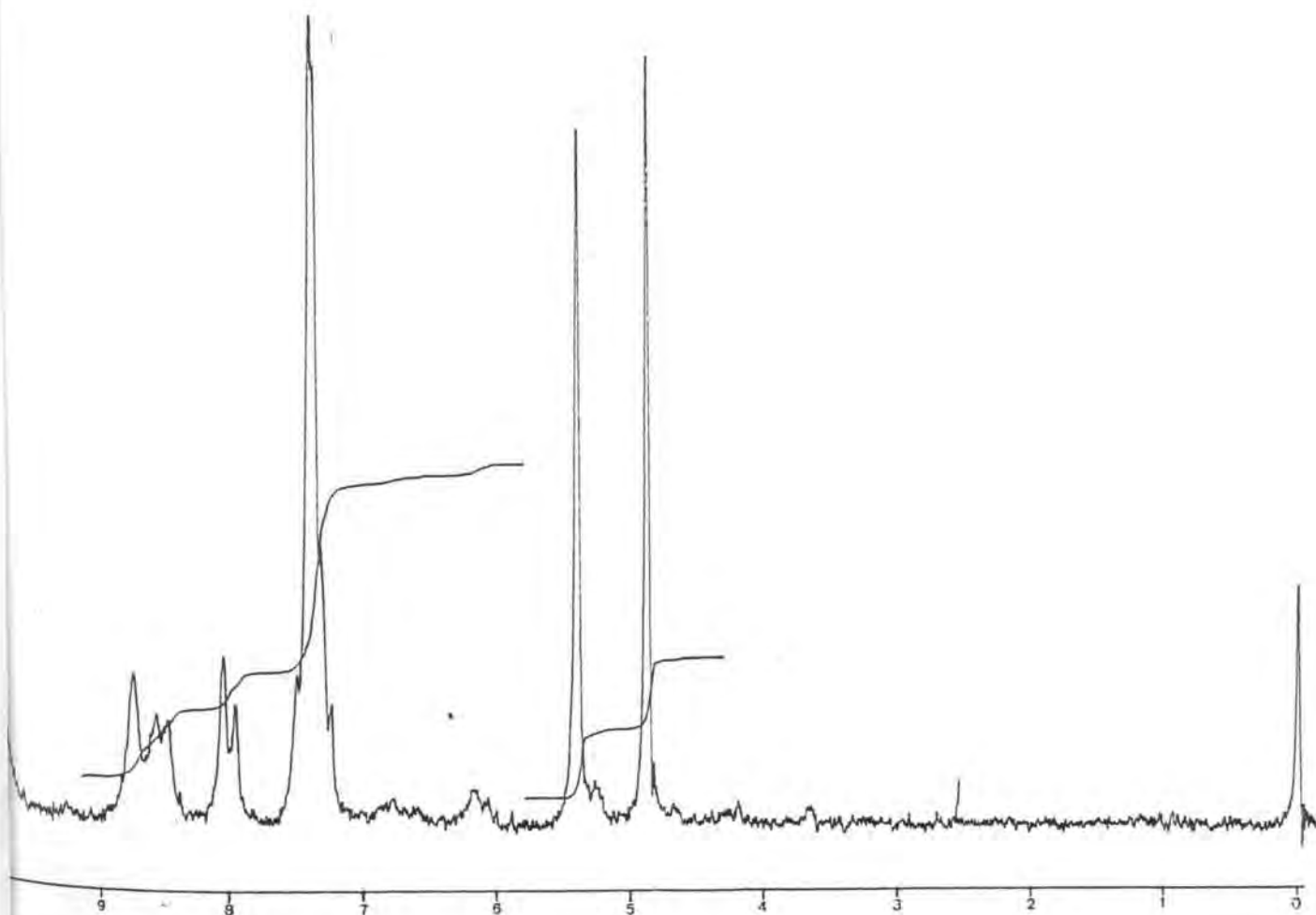
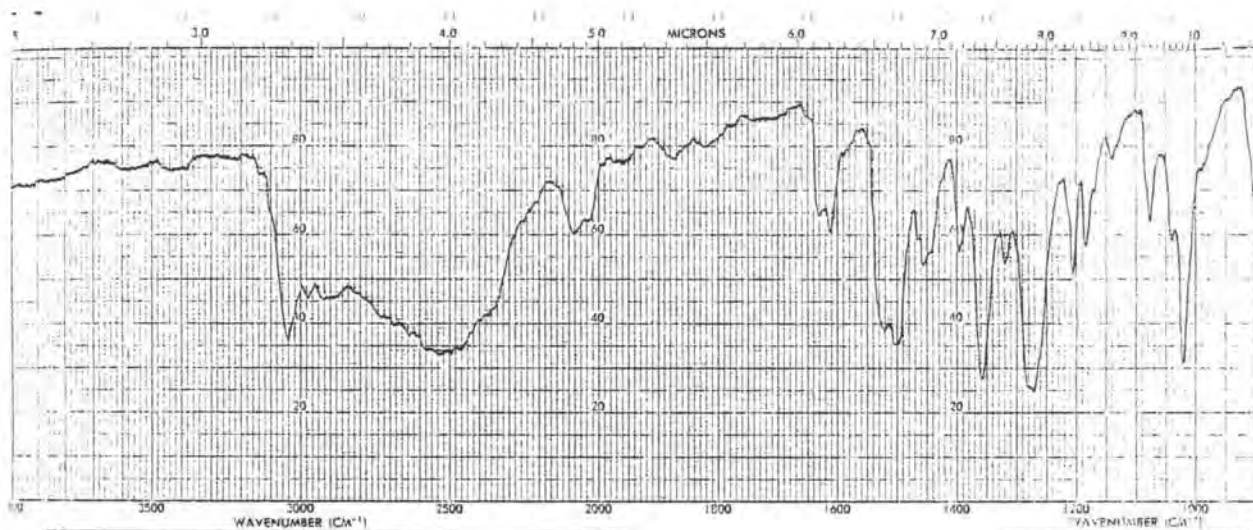
Hidrocloruro de 3-benciloxi-4-piridina-  
metanol (15b)

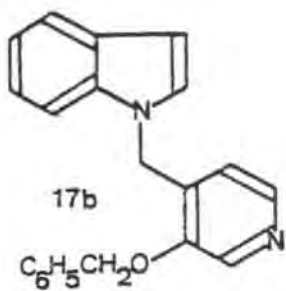




16b

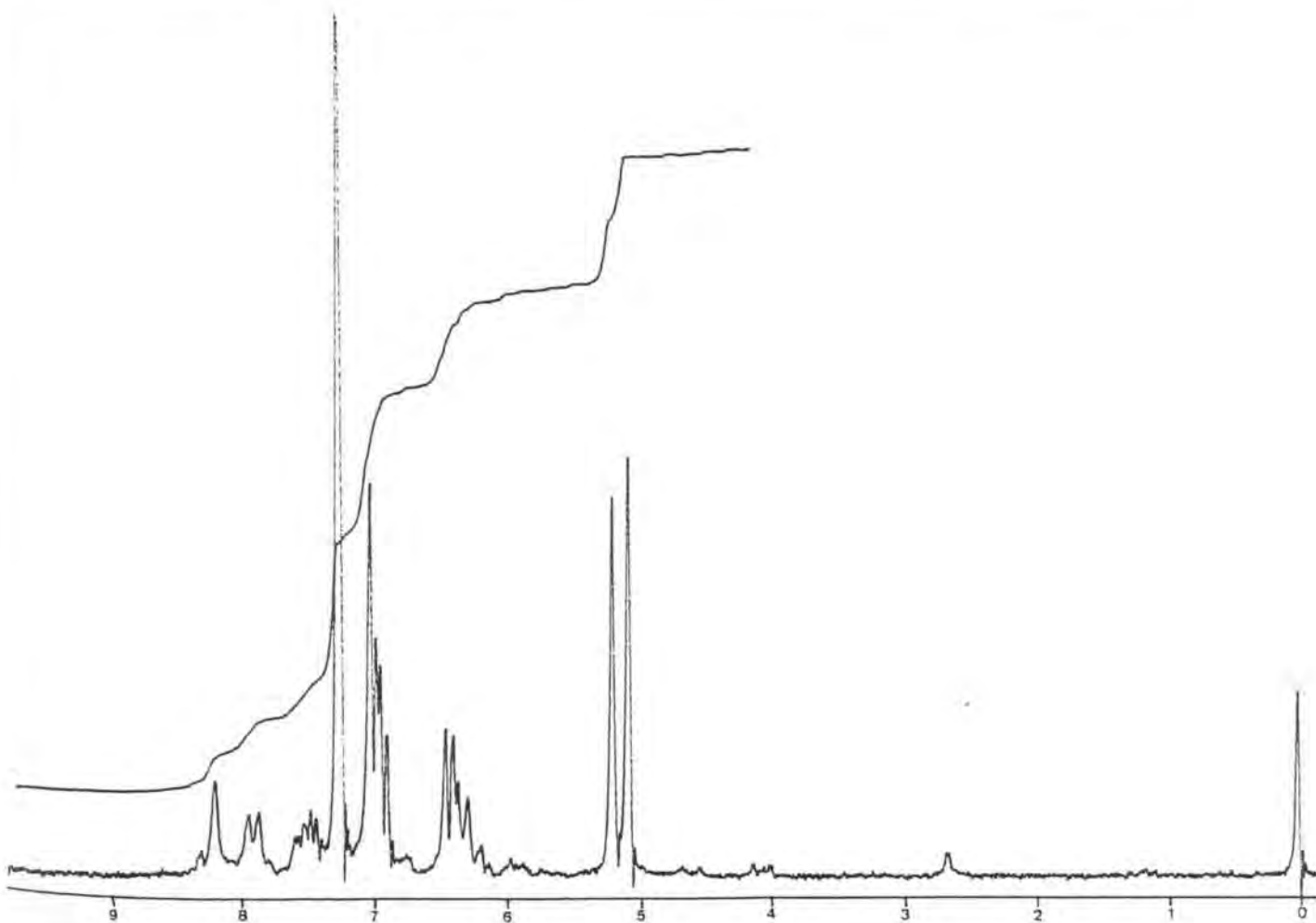
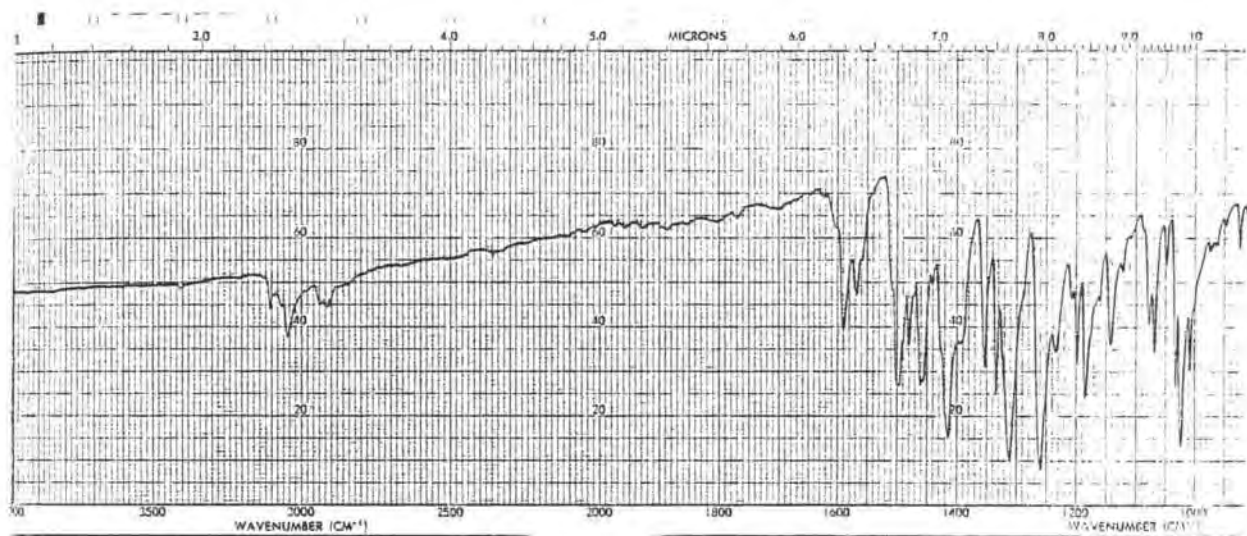
Espectros 43 y 44  
 Hidrocloruro de 3-benciloxi-4-cloro-  
 metilpiridina (16b)

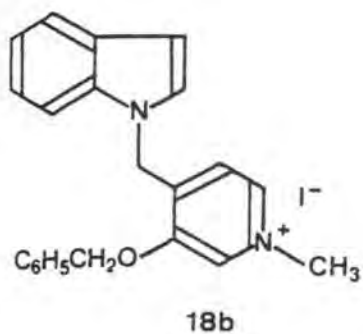




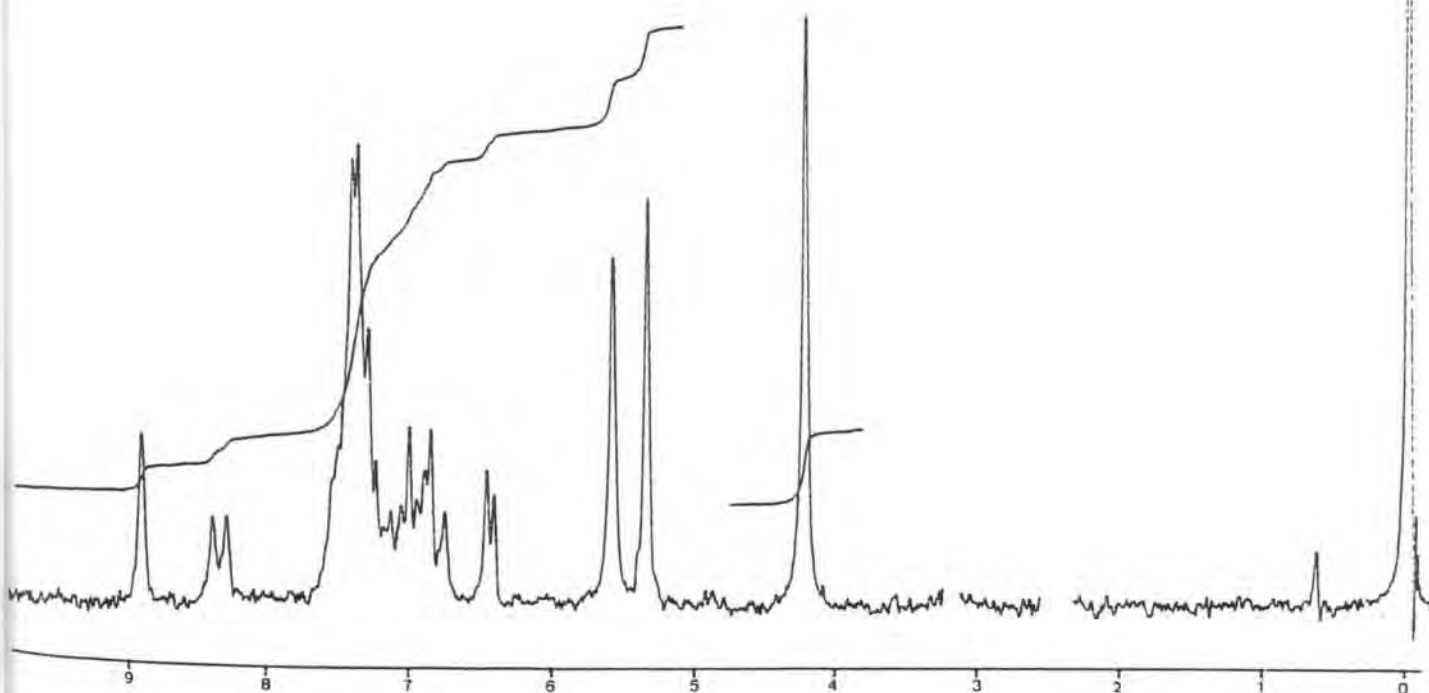
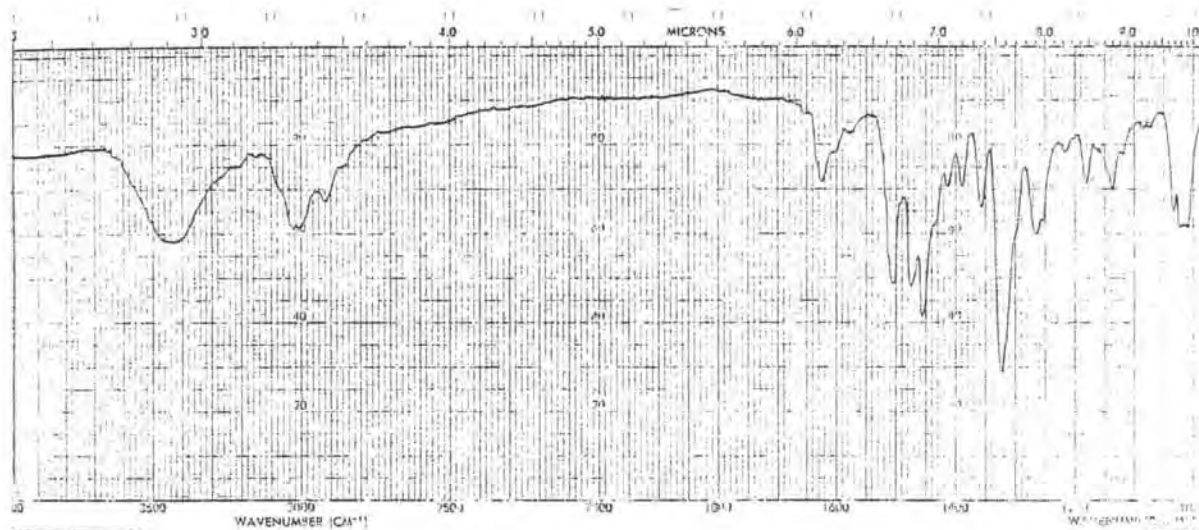
Espectros 45 y 46

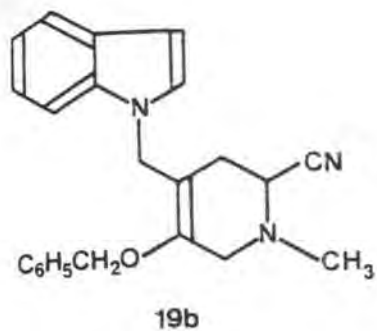
1-(3-Benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b)





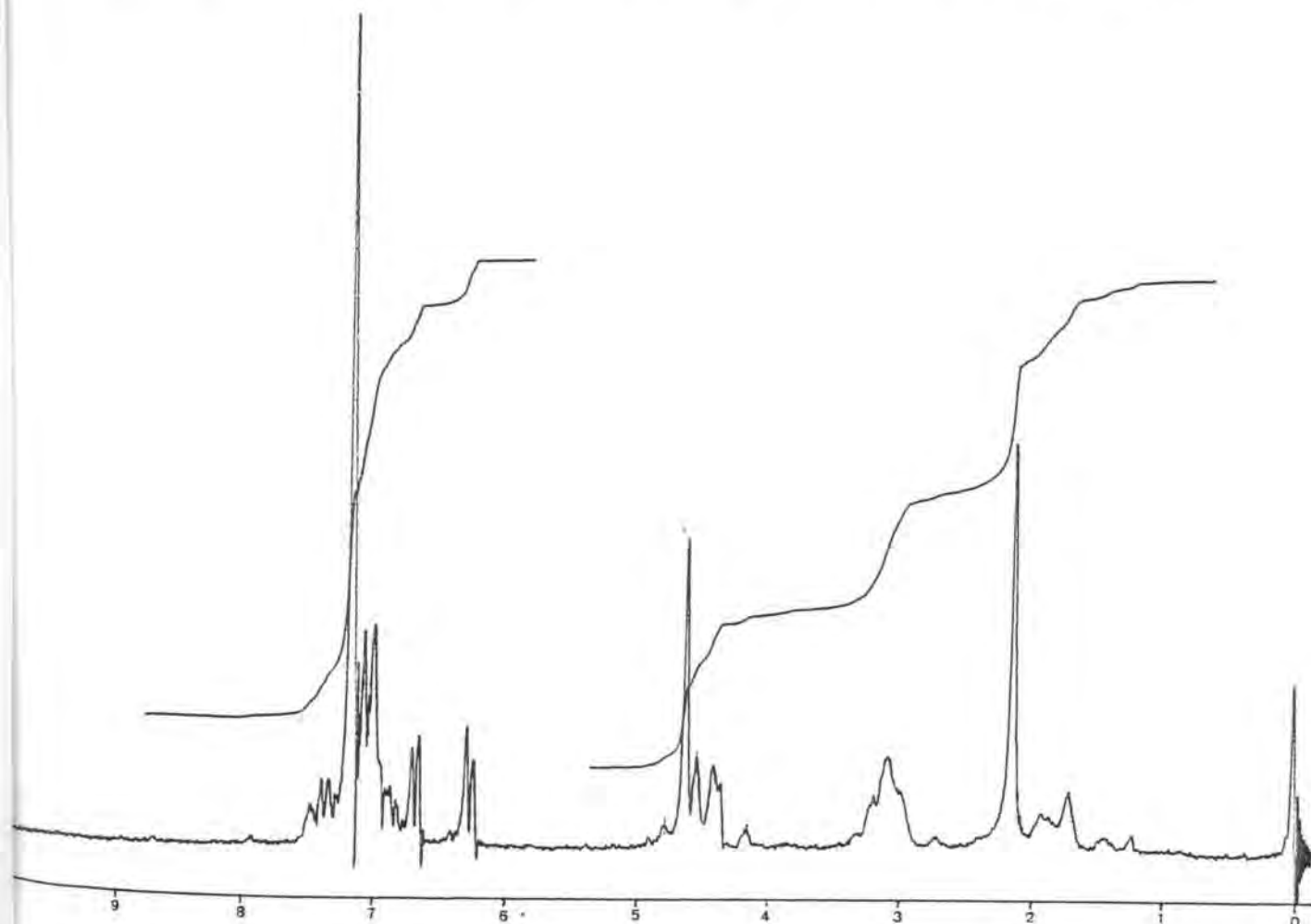
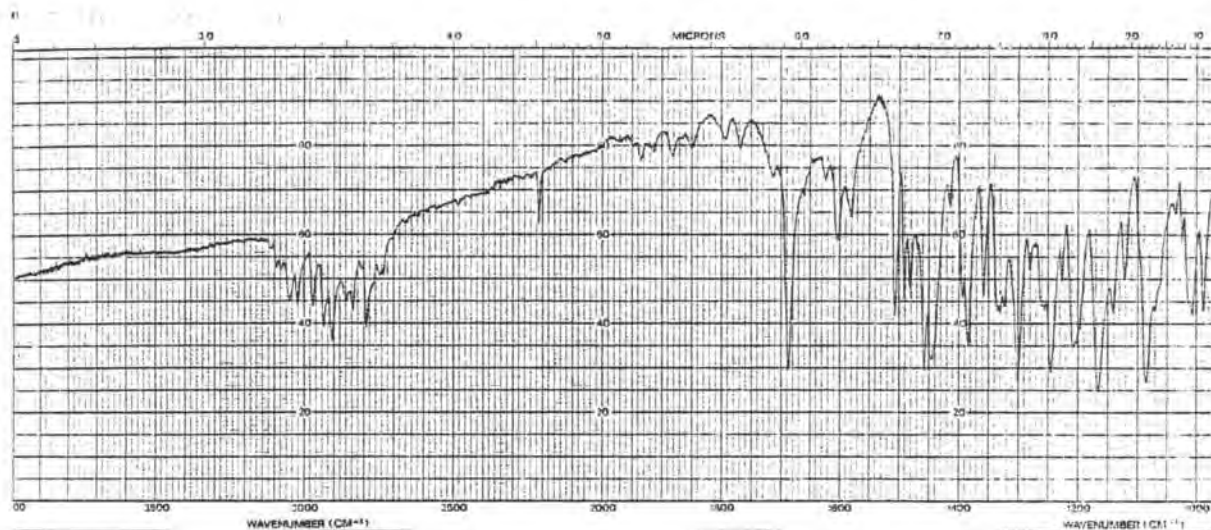
Espectro 47 y 48  
 Yoduro de 3-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-  
 1-metilpiridinio (18b)



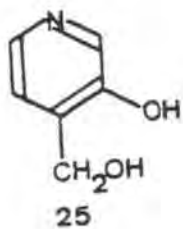


Espectros 49 y 50

5-Benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-  
1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo  
(19b)

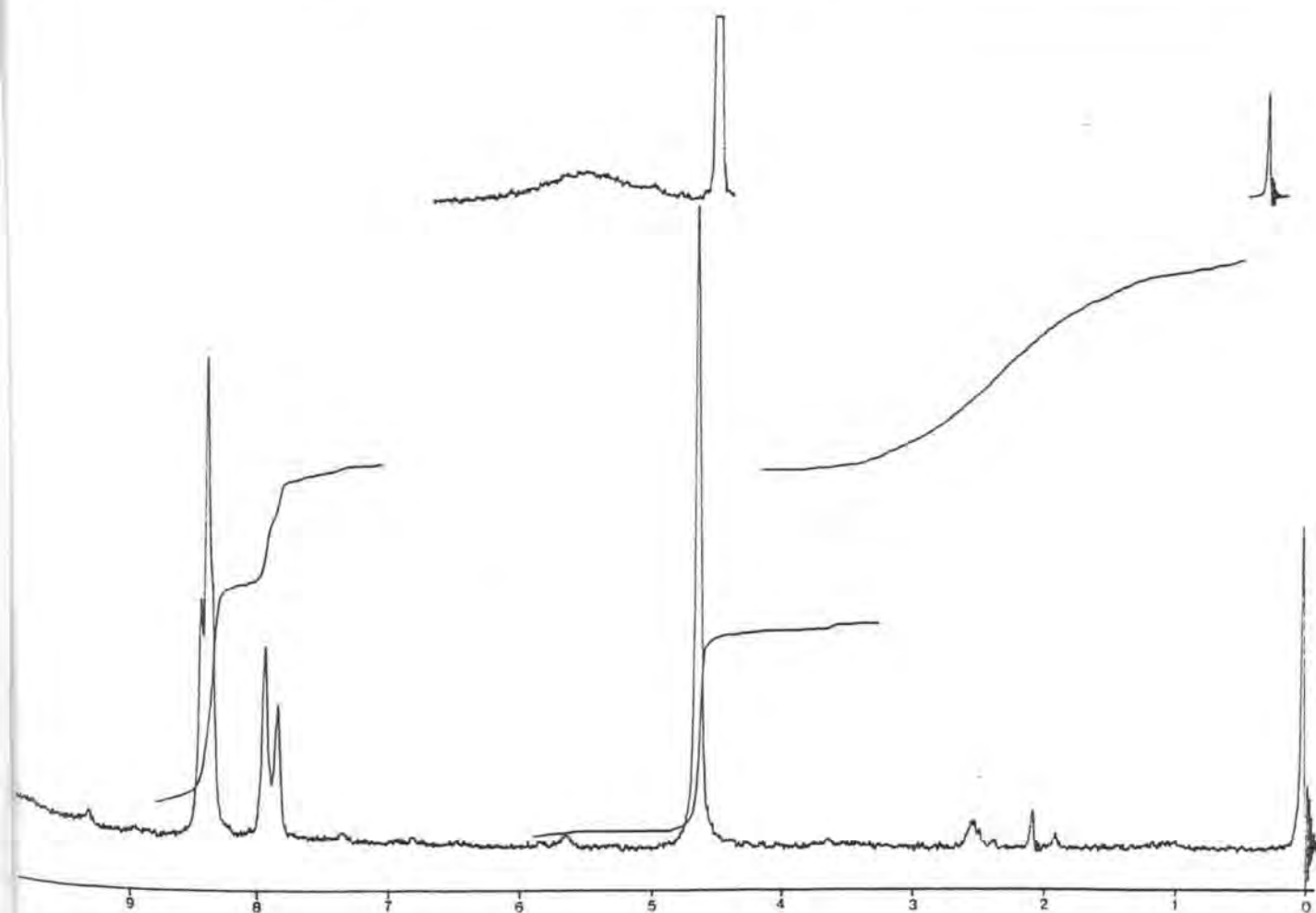
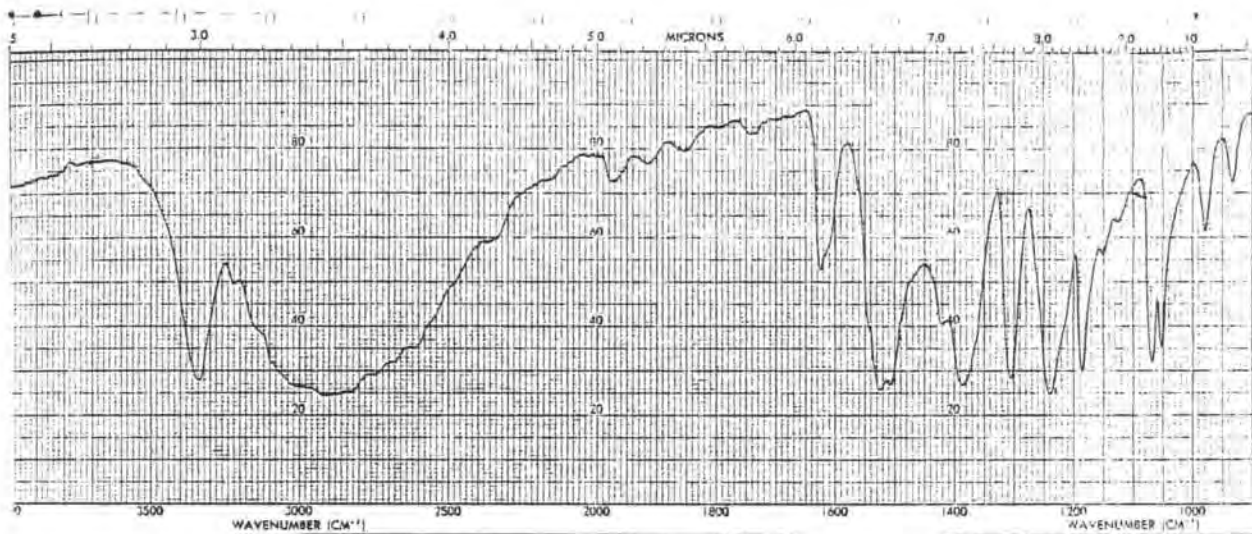


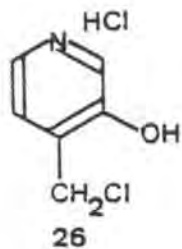




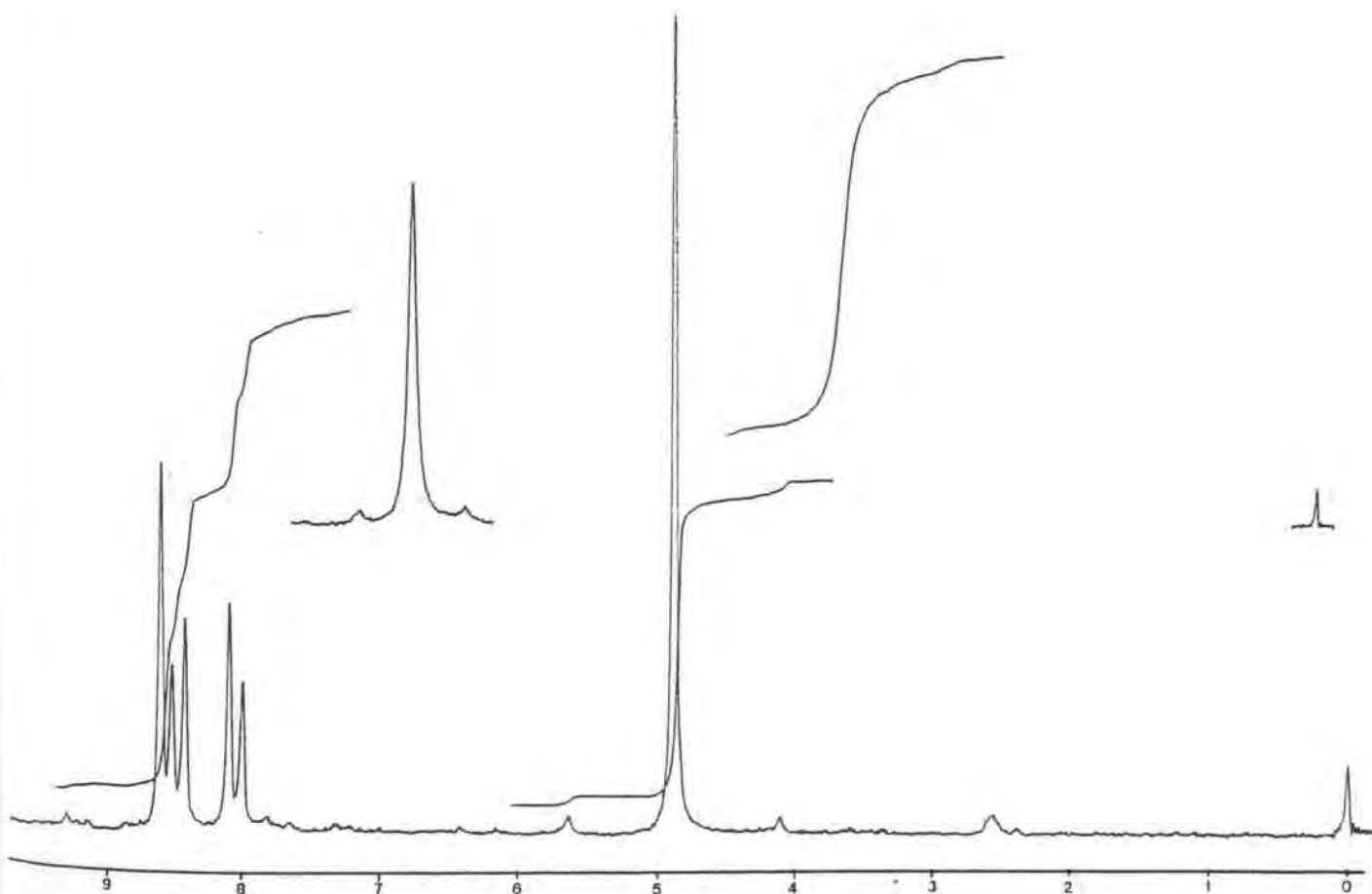
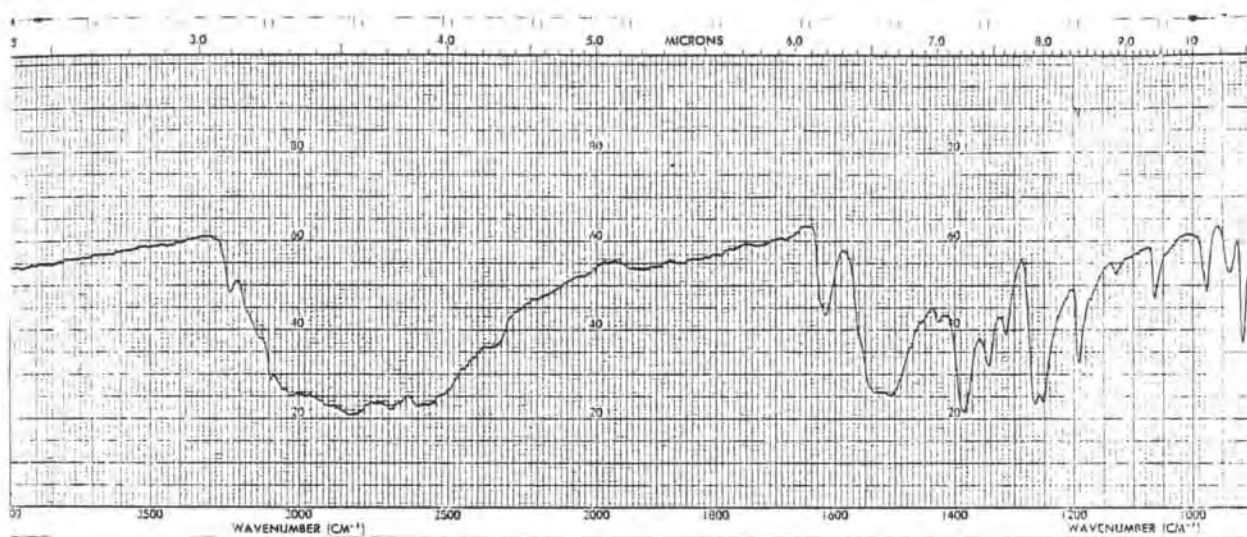
Espectros 53 y 54

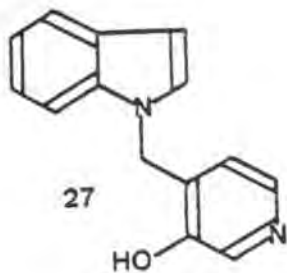
Hidrocloreuro de 3-hidroxi-4-piridiname-  
tanol (25)





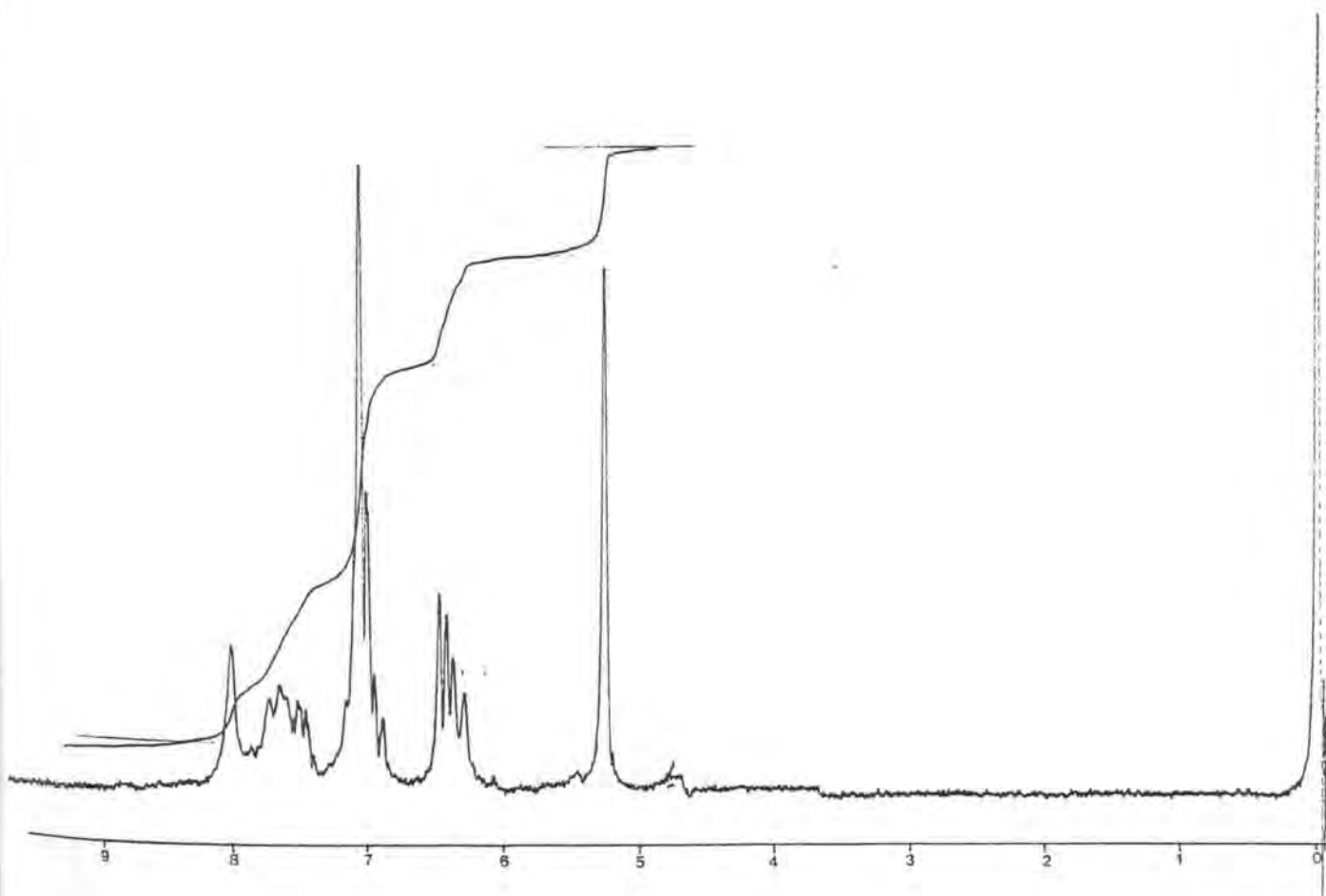
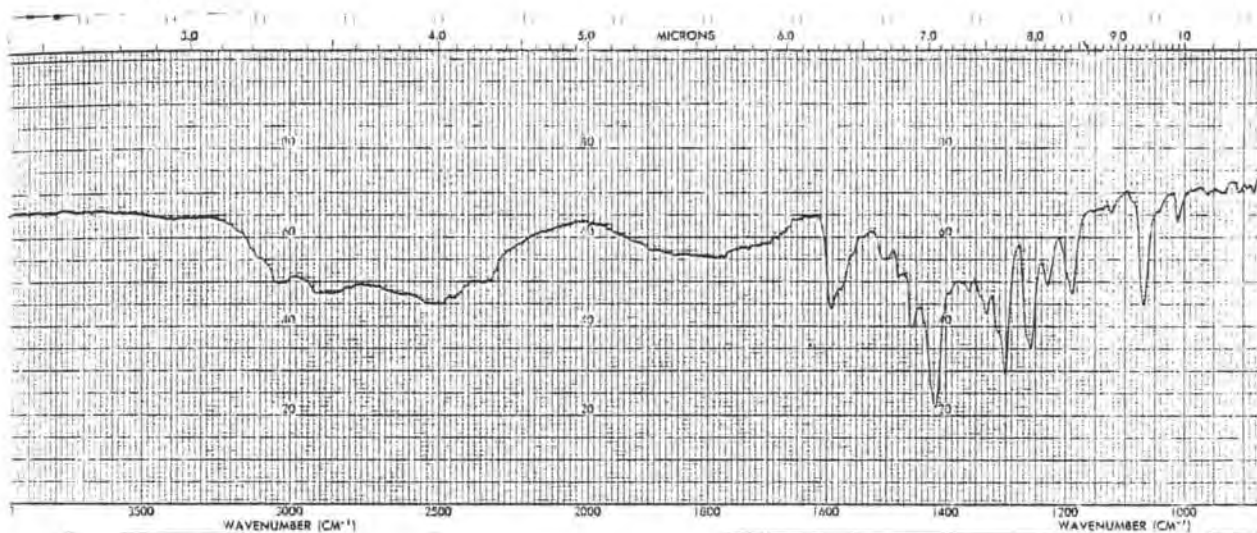
Espectros 55 y 56  
Hidrocloreuro de 4-clorometil-3-hidroxi-  
piridina (26)

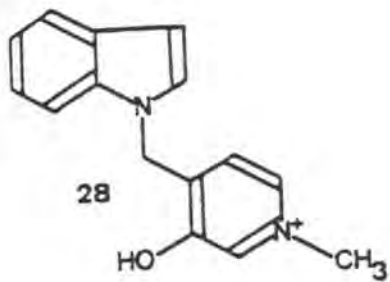




Espectros 57 y 58

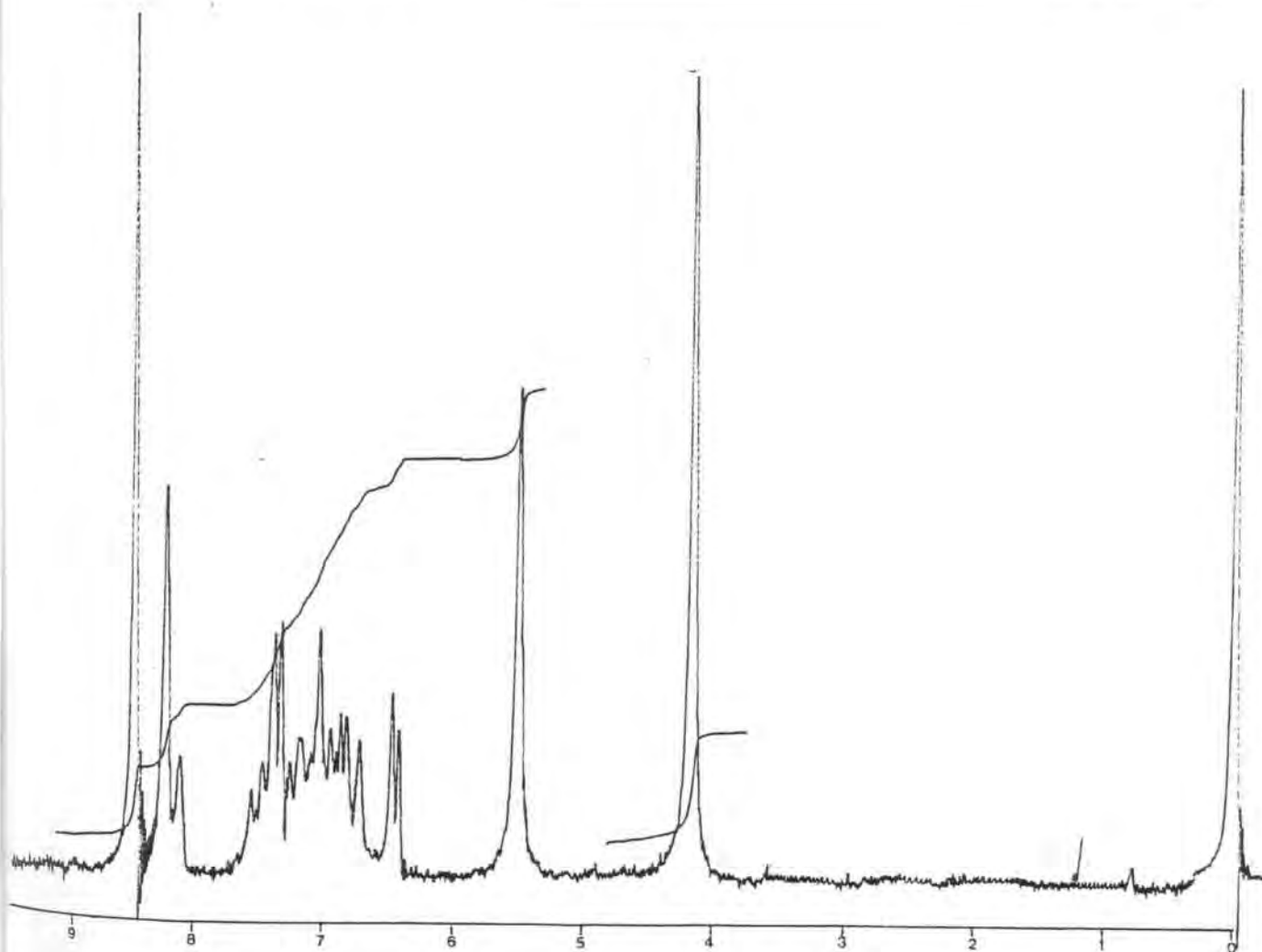
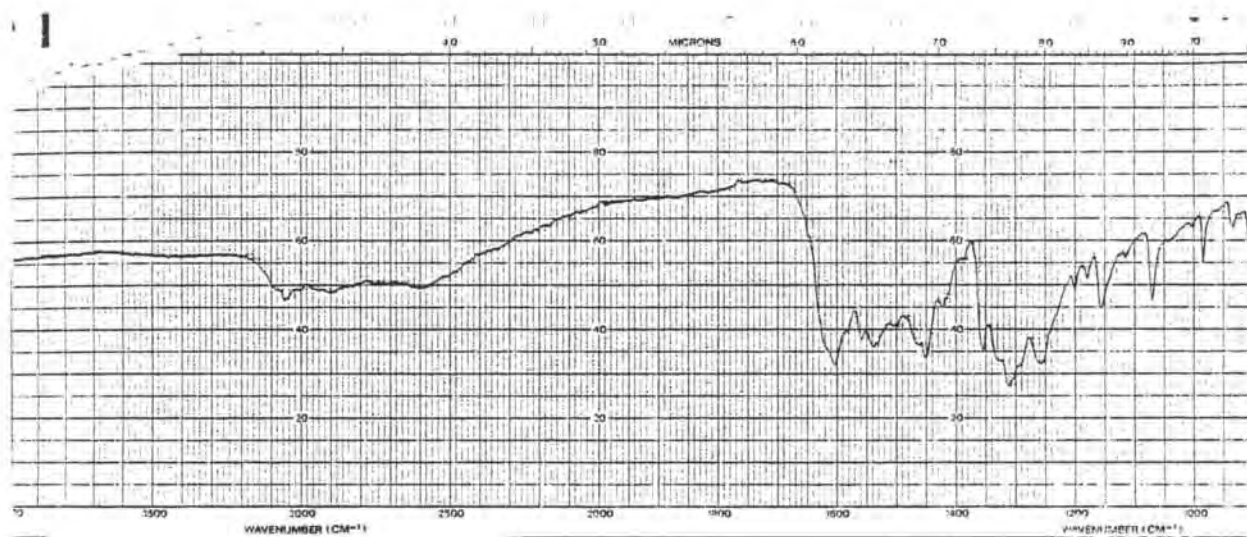
1-(3-Hidroxi-4-piridilmetil)indol (27)



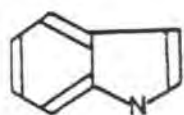


Espectros 59 y 60

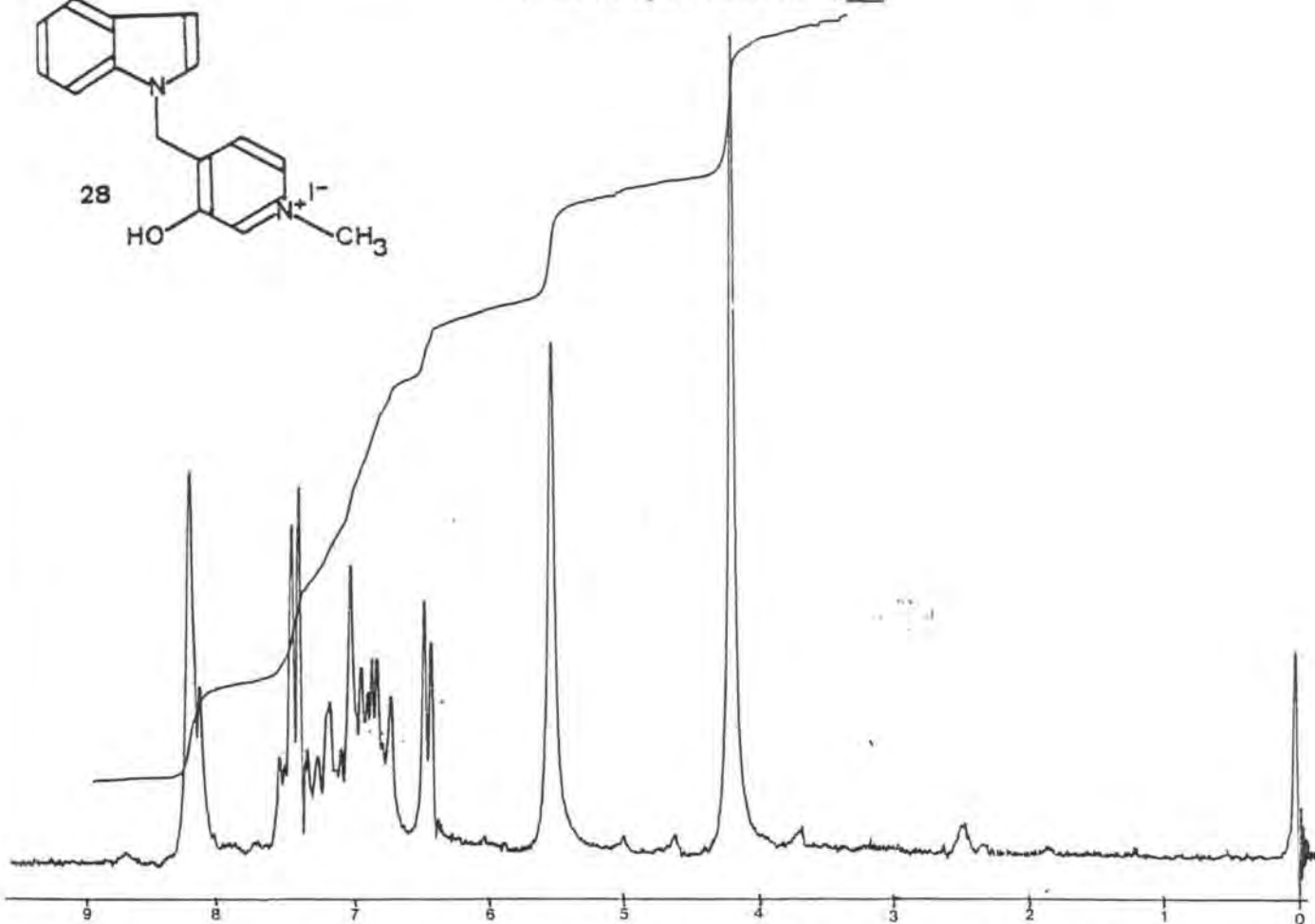
Picrato de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-  
1-metilpiridinio (28)



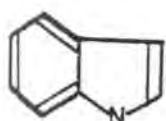
Espectro 61: Yoduro de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-  
1-metilpiridinio (28)



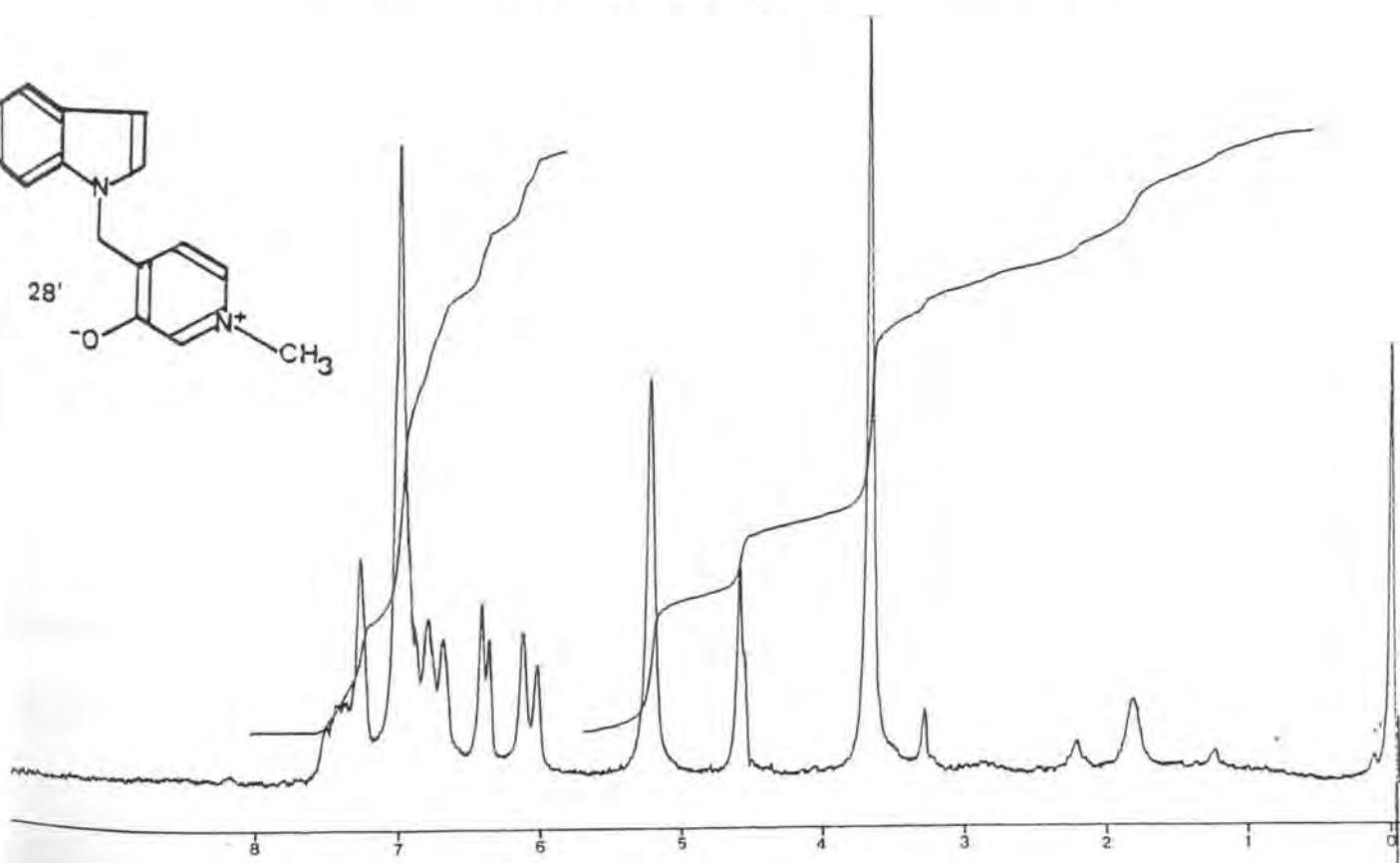
28

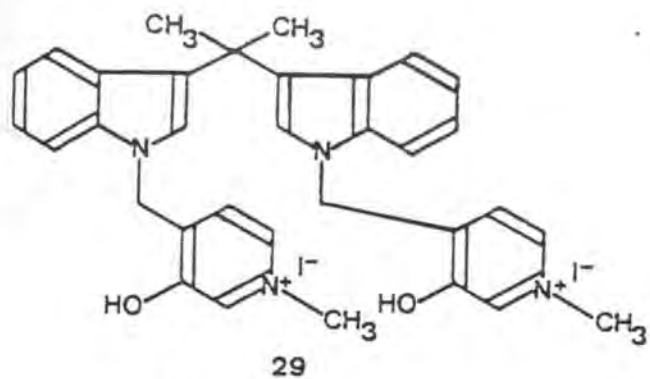


Espectro 62: 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-oxido-  
piridinio (28')

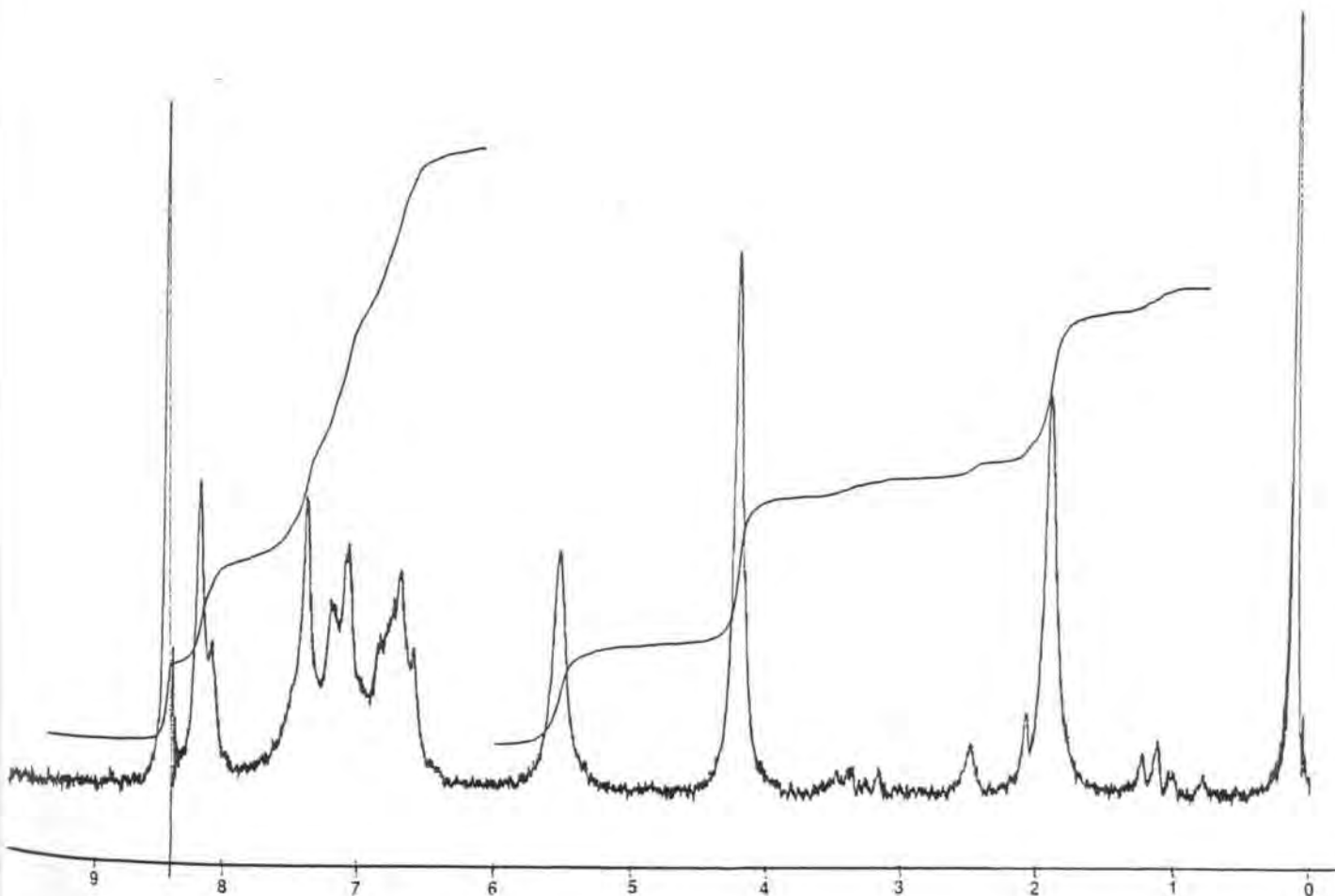
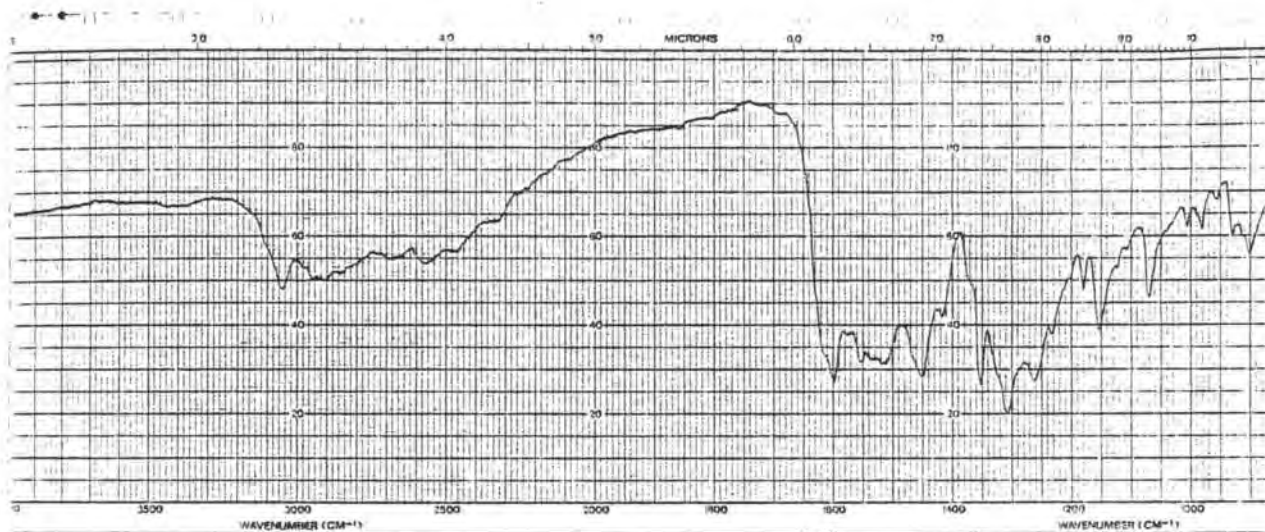


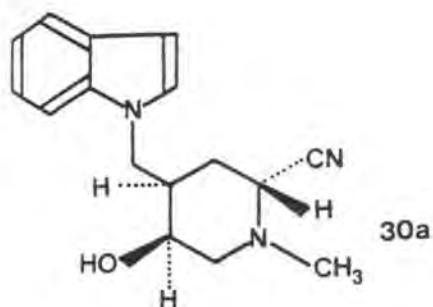
28'





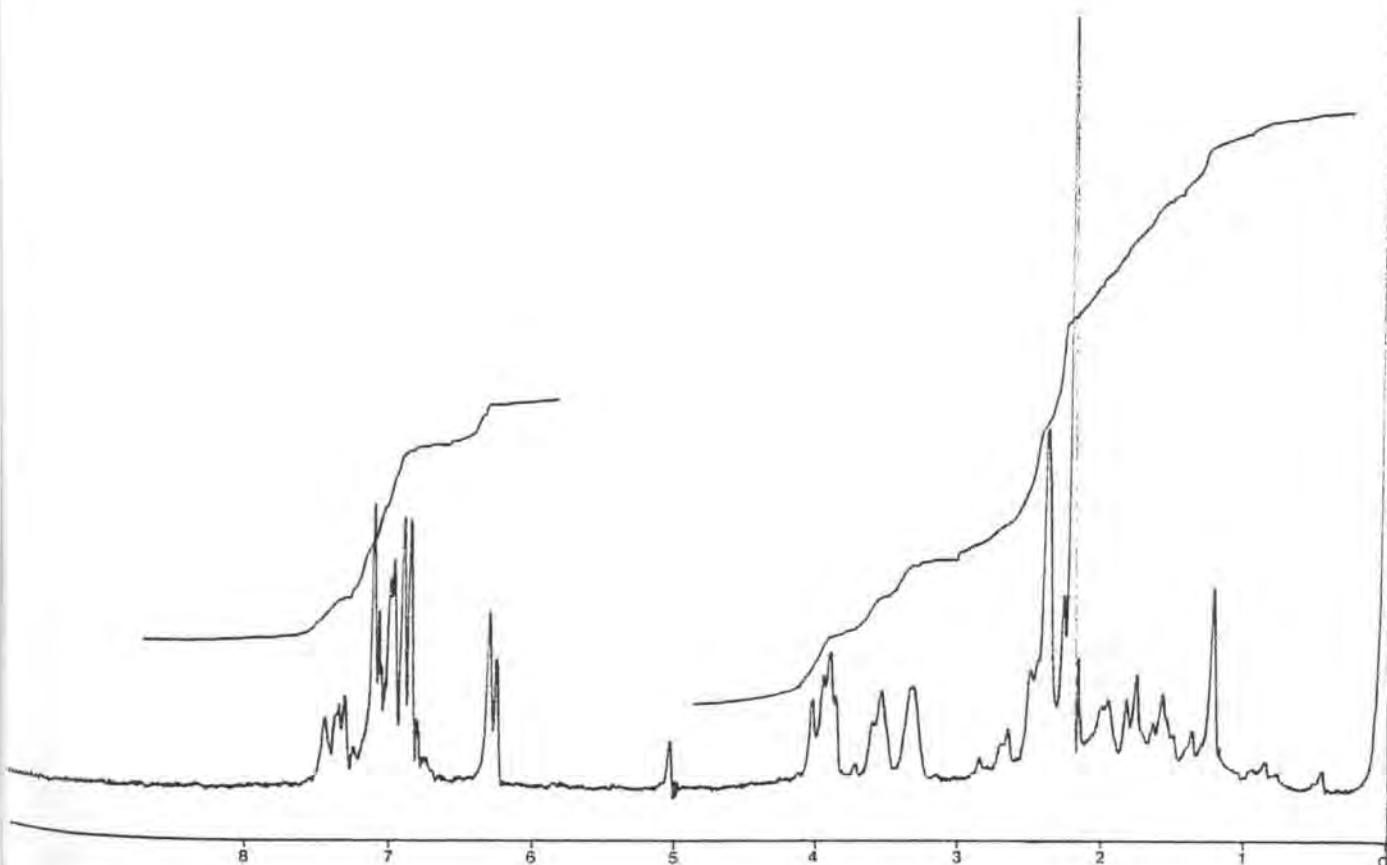
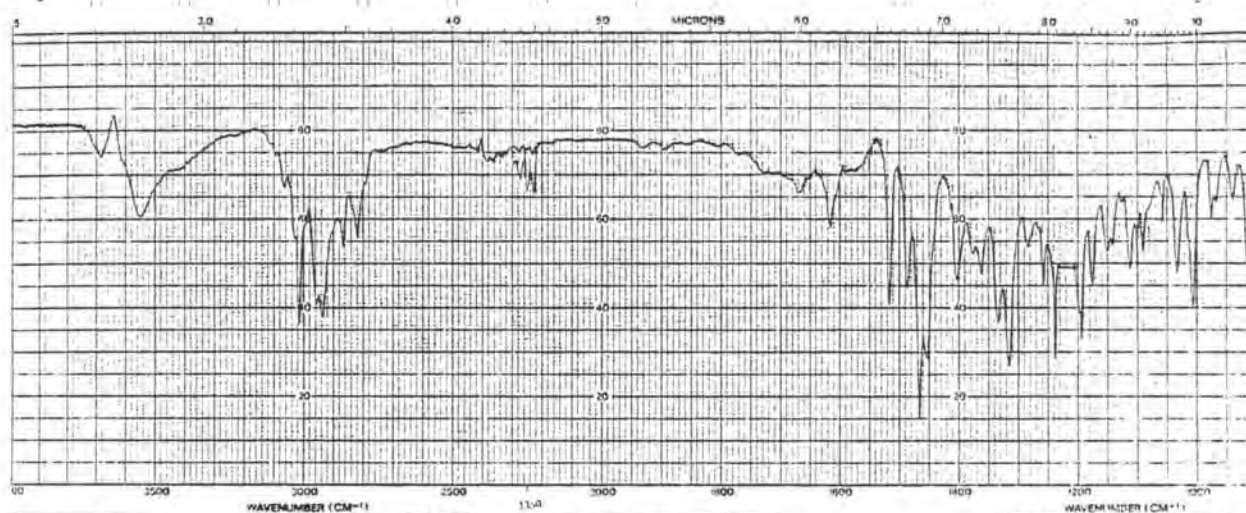
Espectros 63 y 64  
Dímero 29

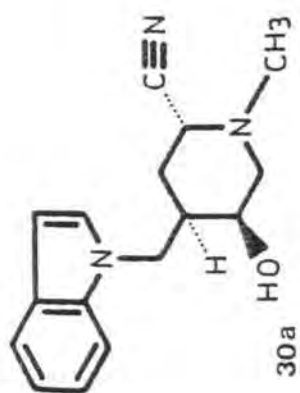




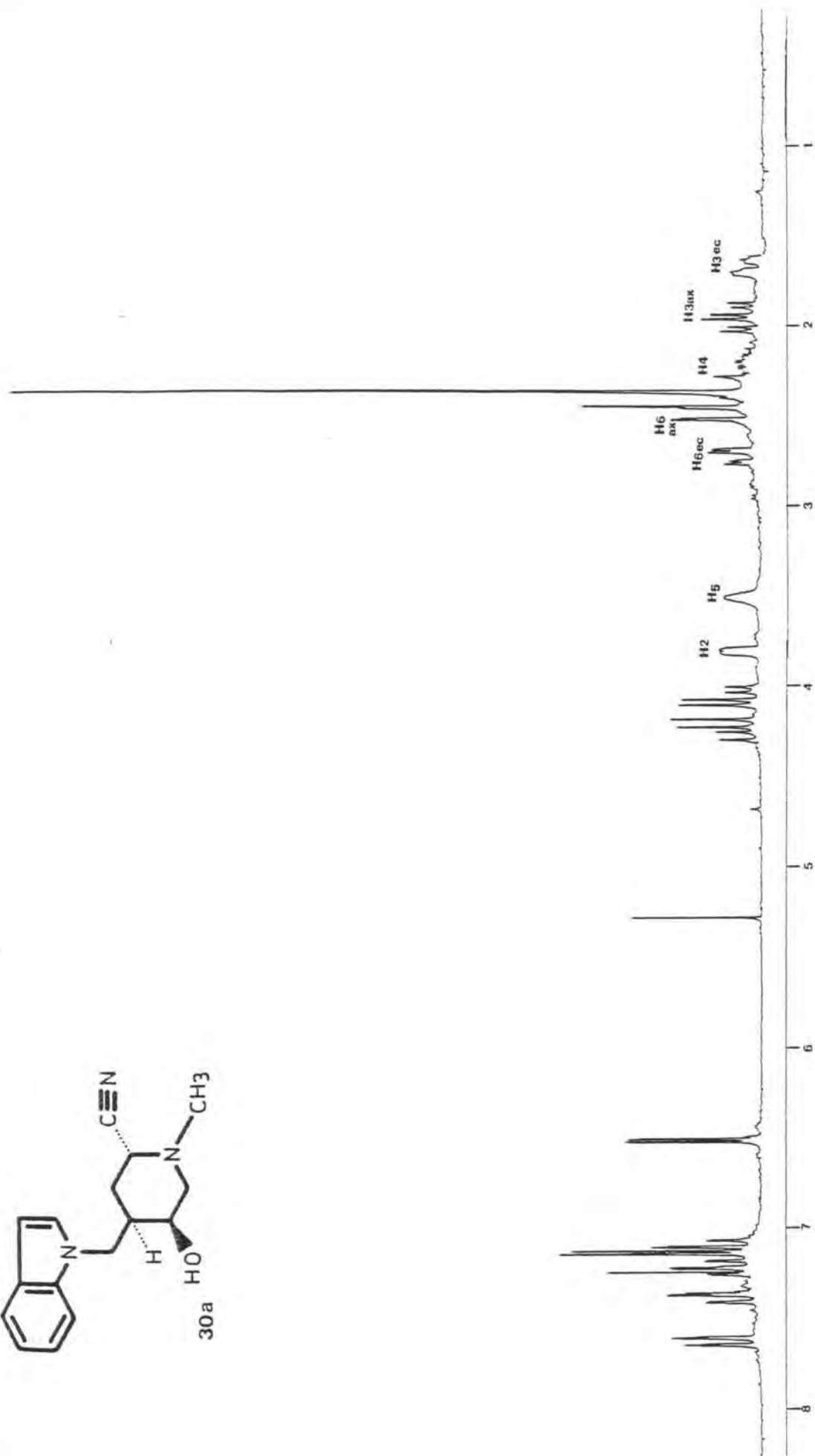
Espectros 65 y 66

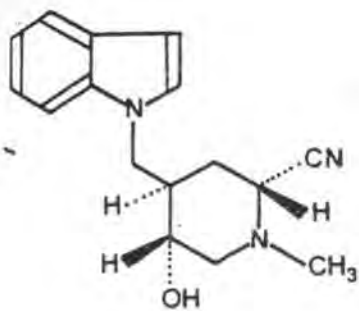
rel-(2R,4R,5S)-5-hidroxi-4-(1-indolil-  
metil-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo  
(30a)





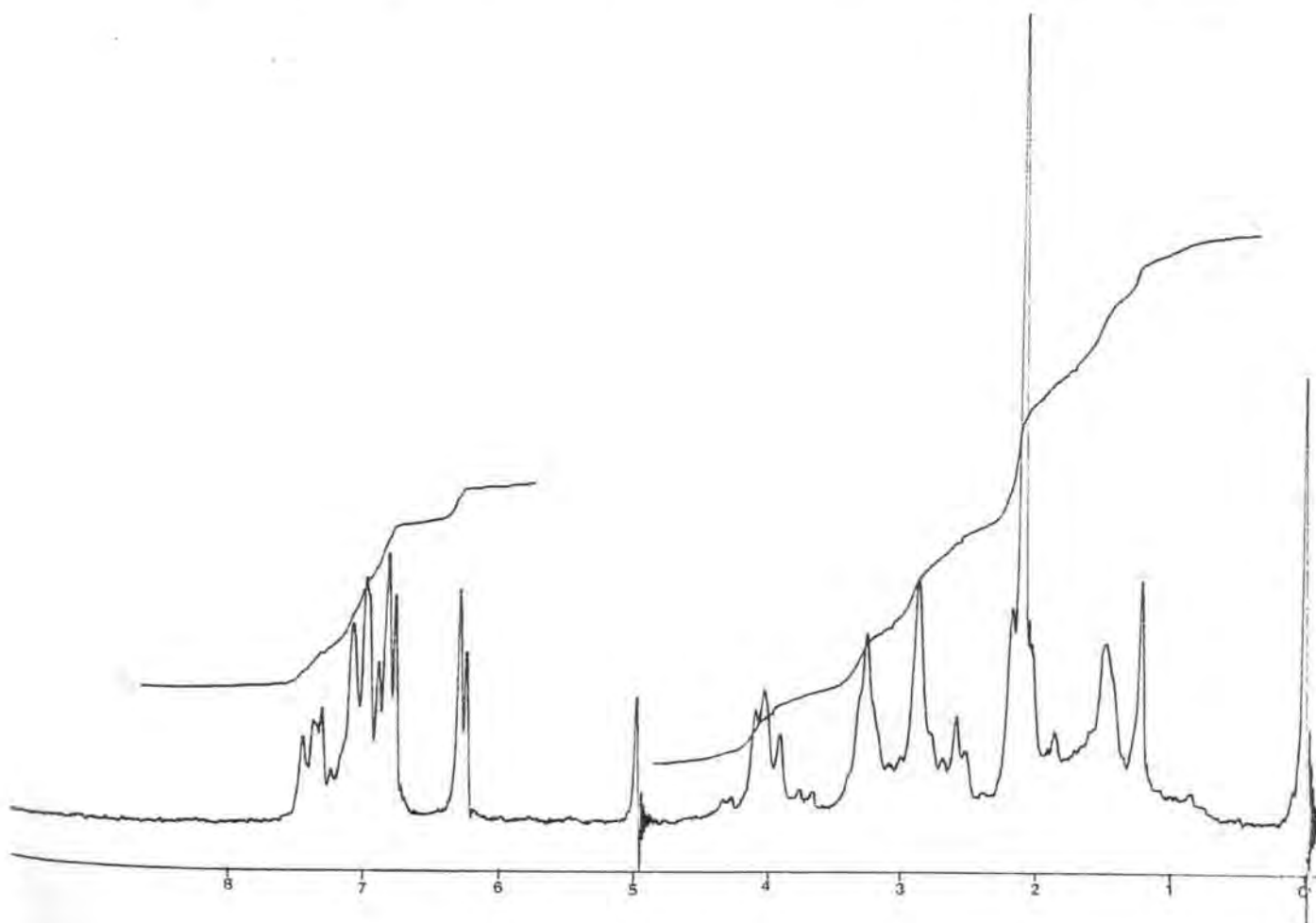
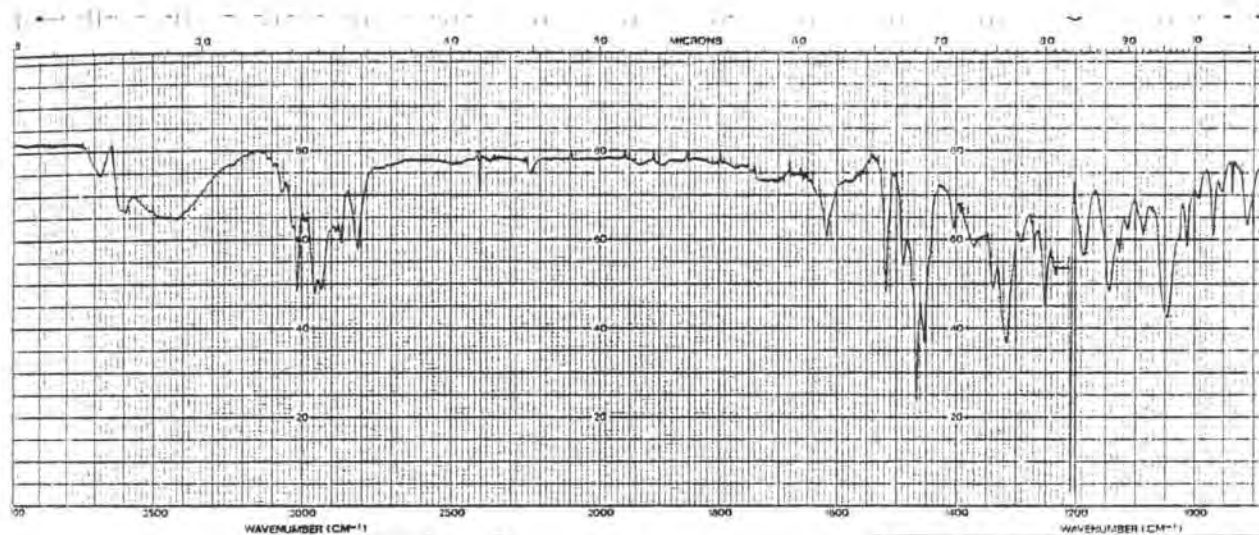
30a

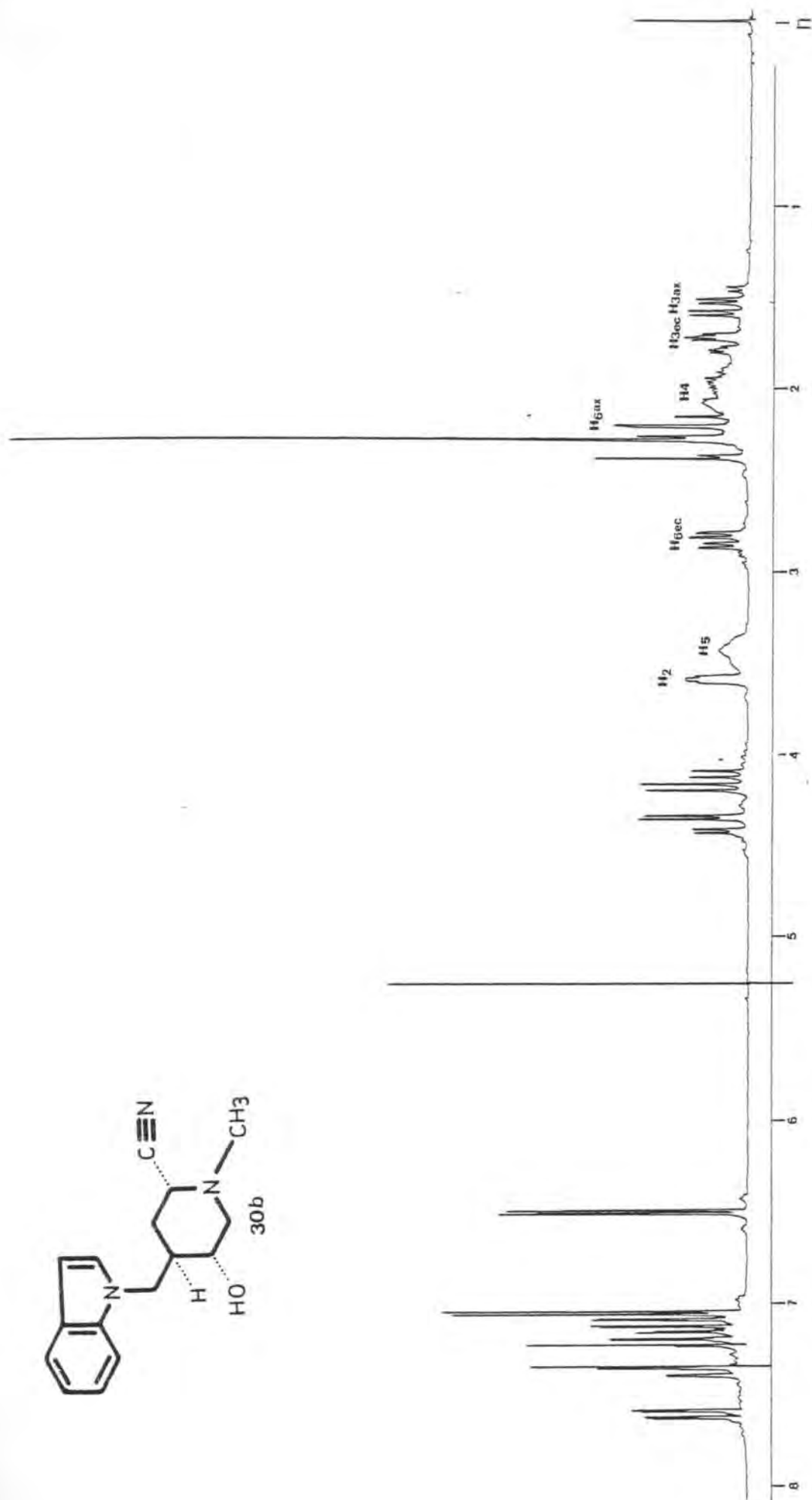
Espectro 67 (<sup>1</sup>H 200 MHz): 2-cianopiperidina 30a

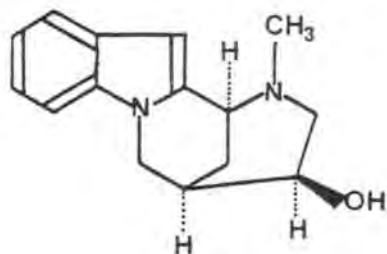


30b

Espectros 68 y 69  
rel-(2R,4R,5R)-5-Hidroxi-4-(1-indolilme-  
 til)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo  
 (30b)

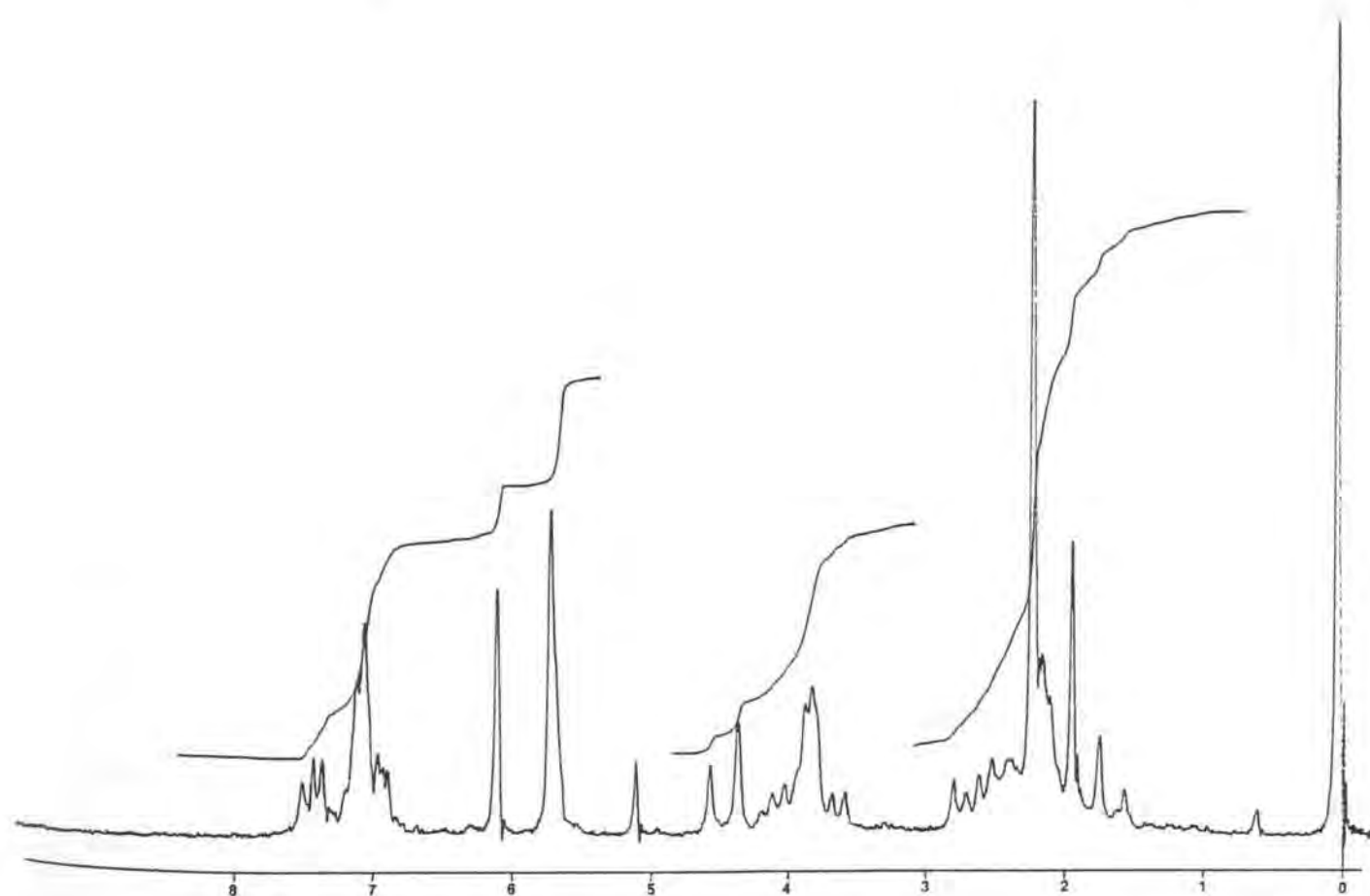
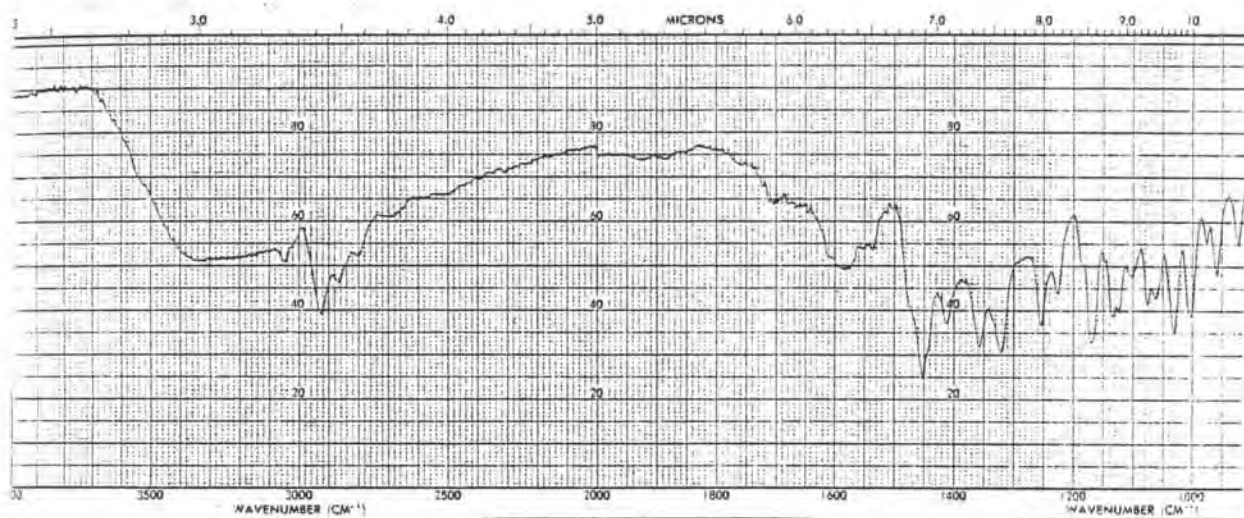


Espectro 70 (<sup>1</sup>H 200 MHz): 2-cianopiperidina 30b

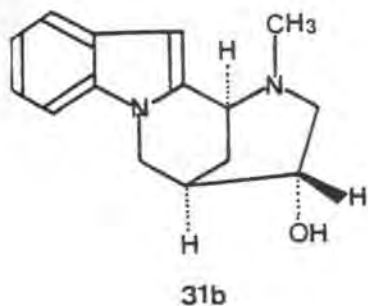


31a

Espectros 71 y 72  
rel-(2R,3S,6S)-3-Hidroxi-5-metil-  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-  
[1,4]diazocino[1,2-a]indol (31a)

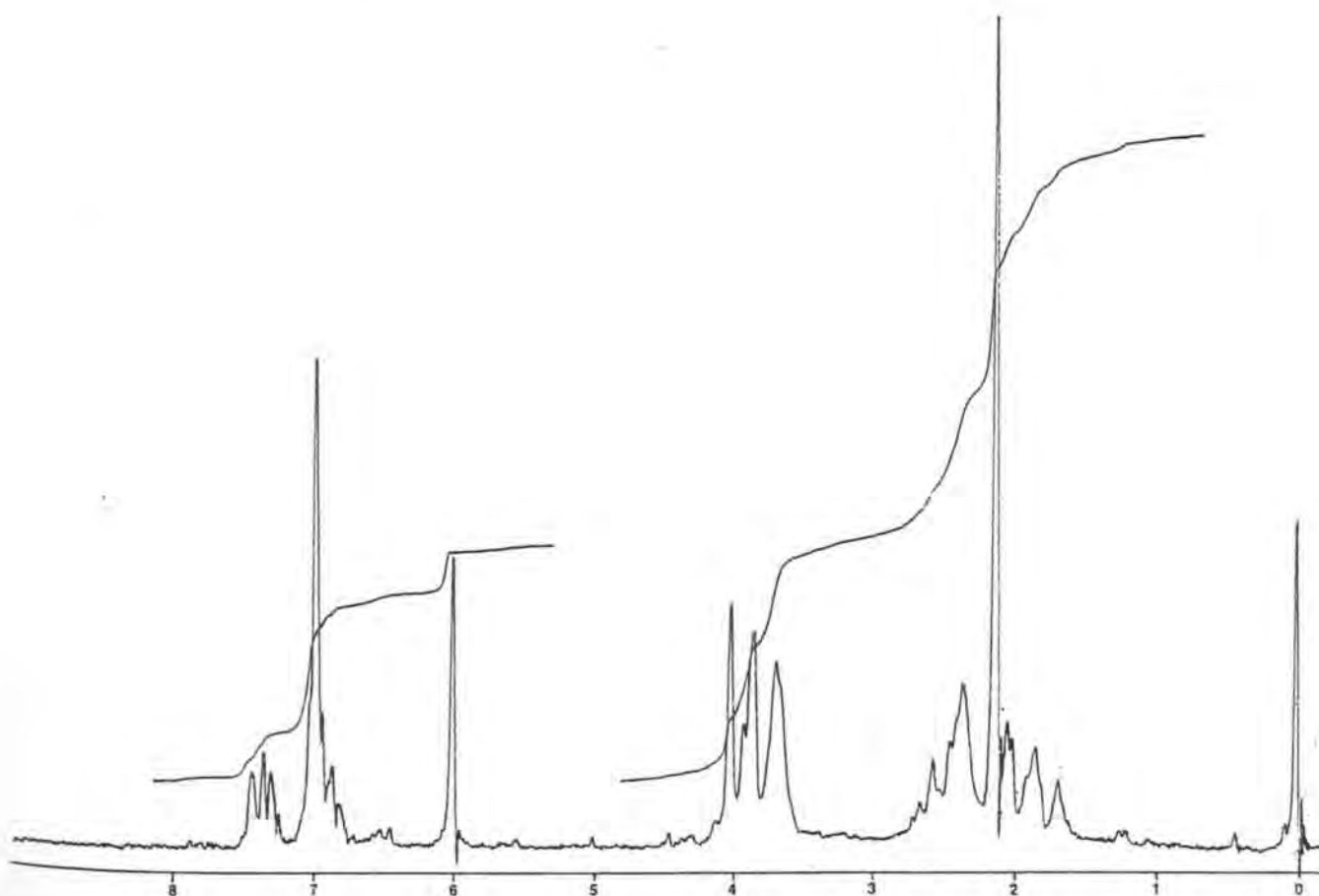
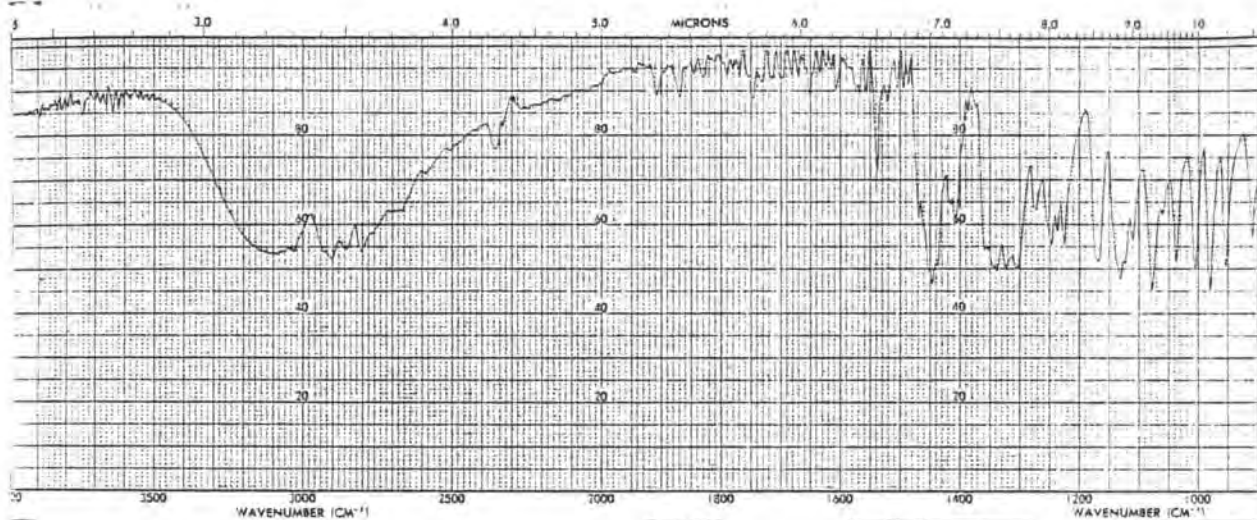


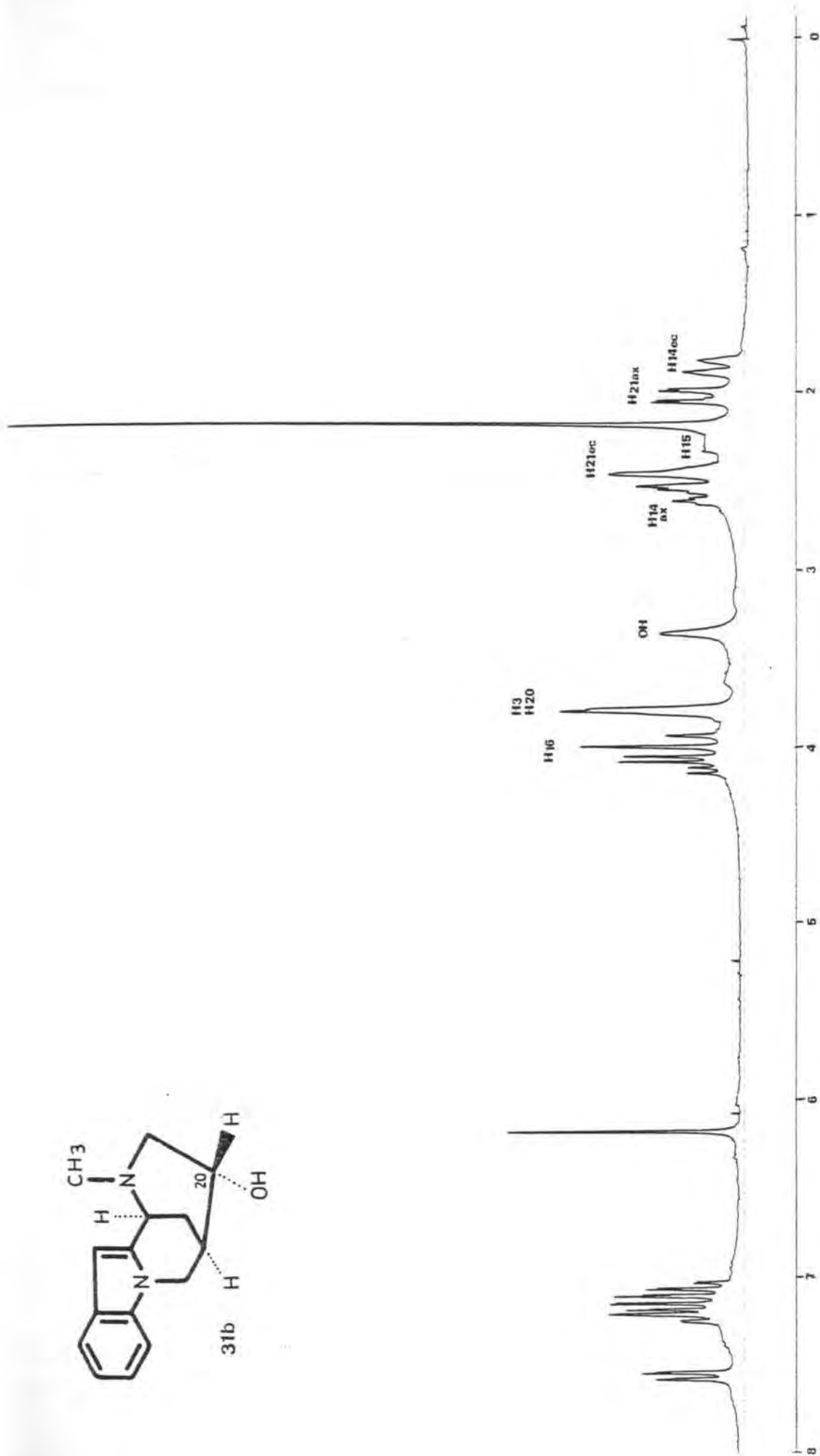


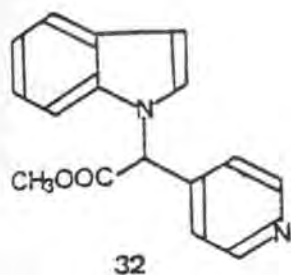


Espectros 74 y 75

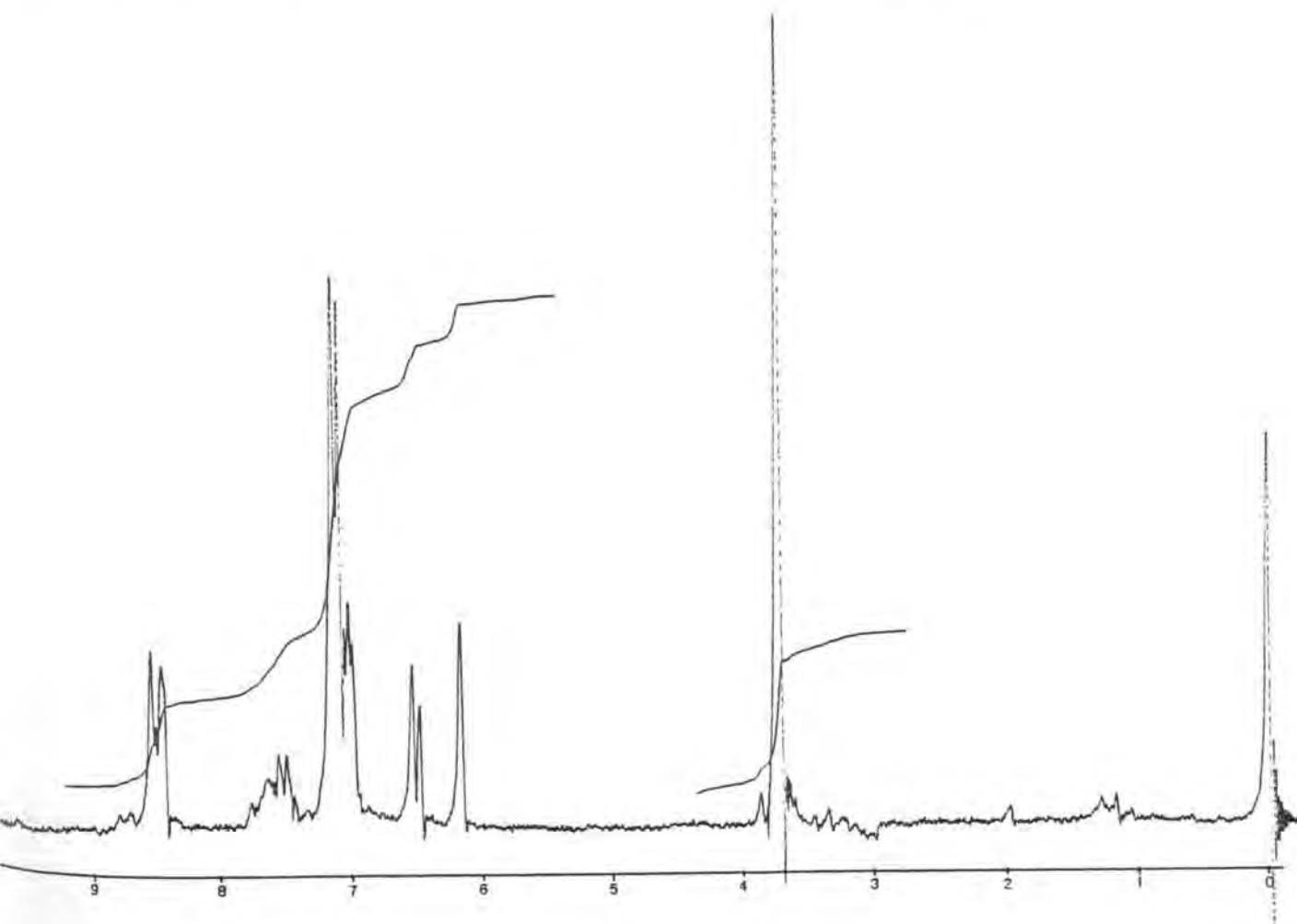
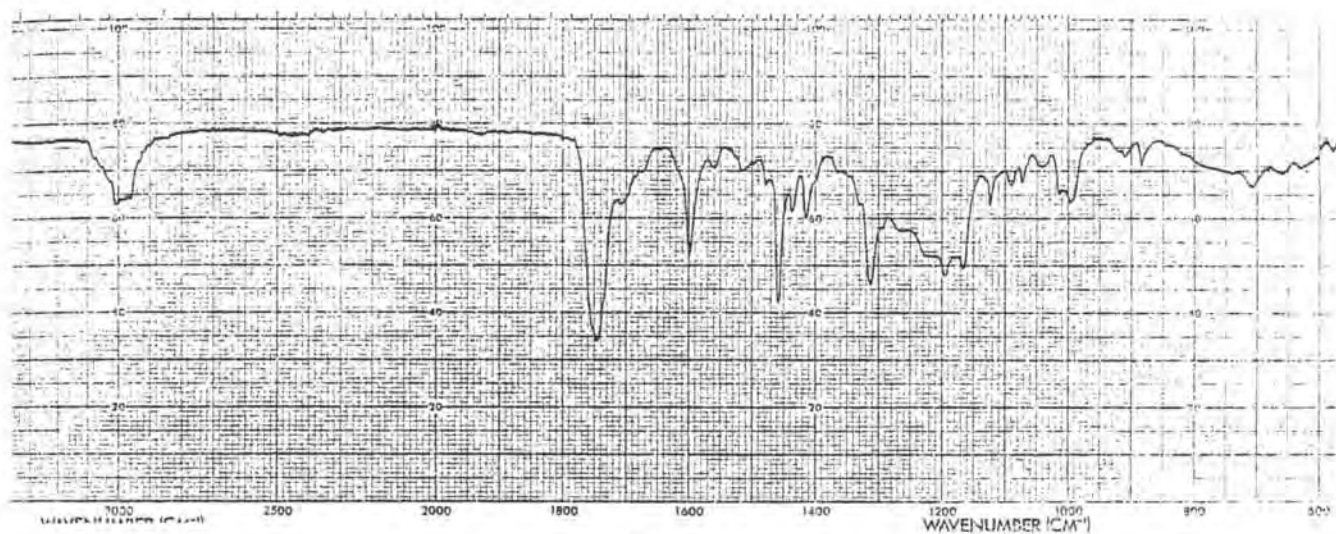
rel-(2R,3R,6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] - indol (31b)

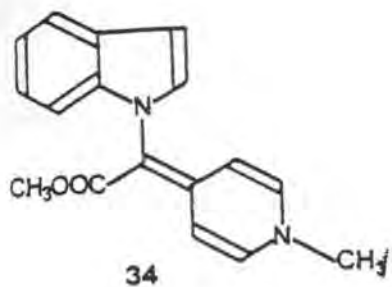


Espectro 76 ( $^1\text{H}$  200 Mhz): 31b

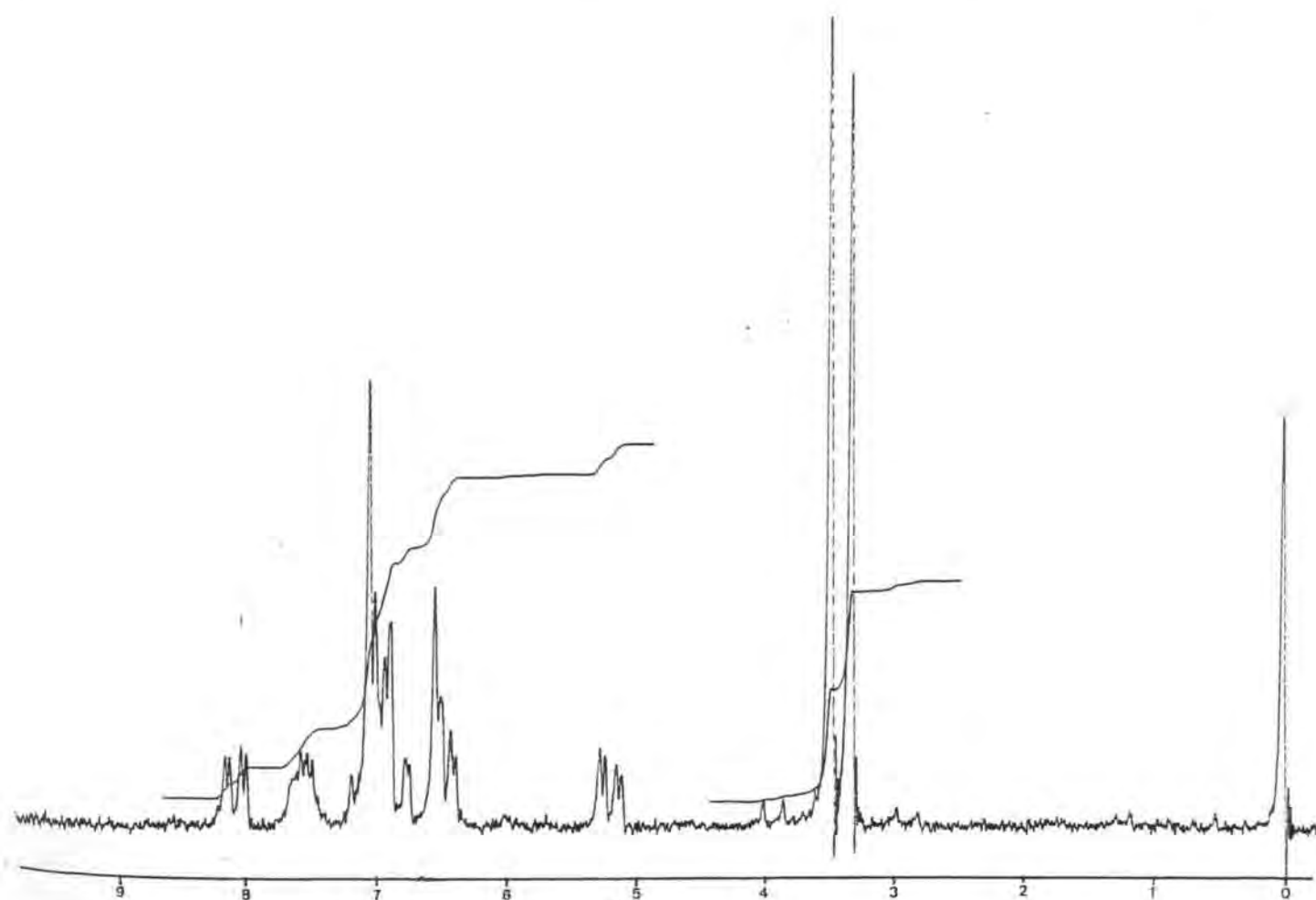


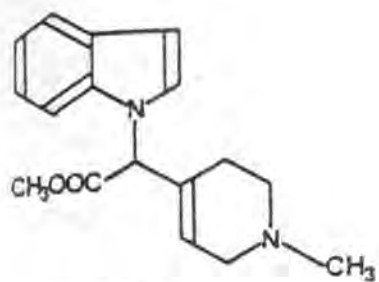
Espectros 77 y 78

 $\alpha$ -(4-Piridil)-1-indolacetato de metilo (32)



Espectros 79 y 80  
 $\alpha$ -(1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-  
1-indolacetato de metilo (34)

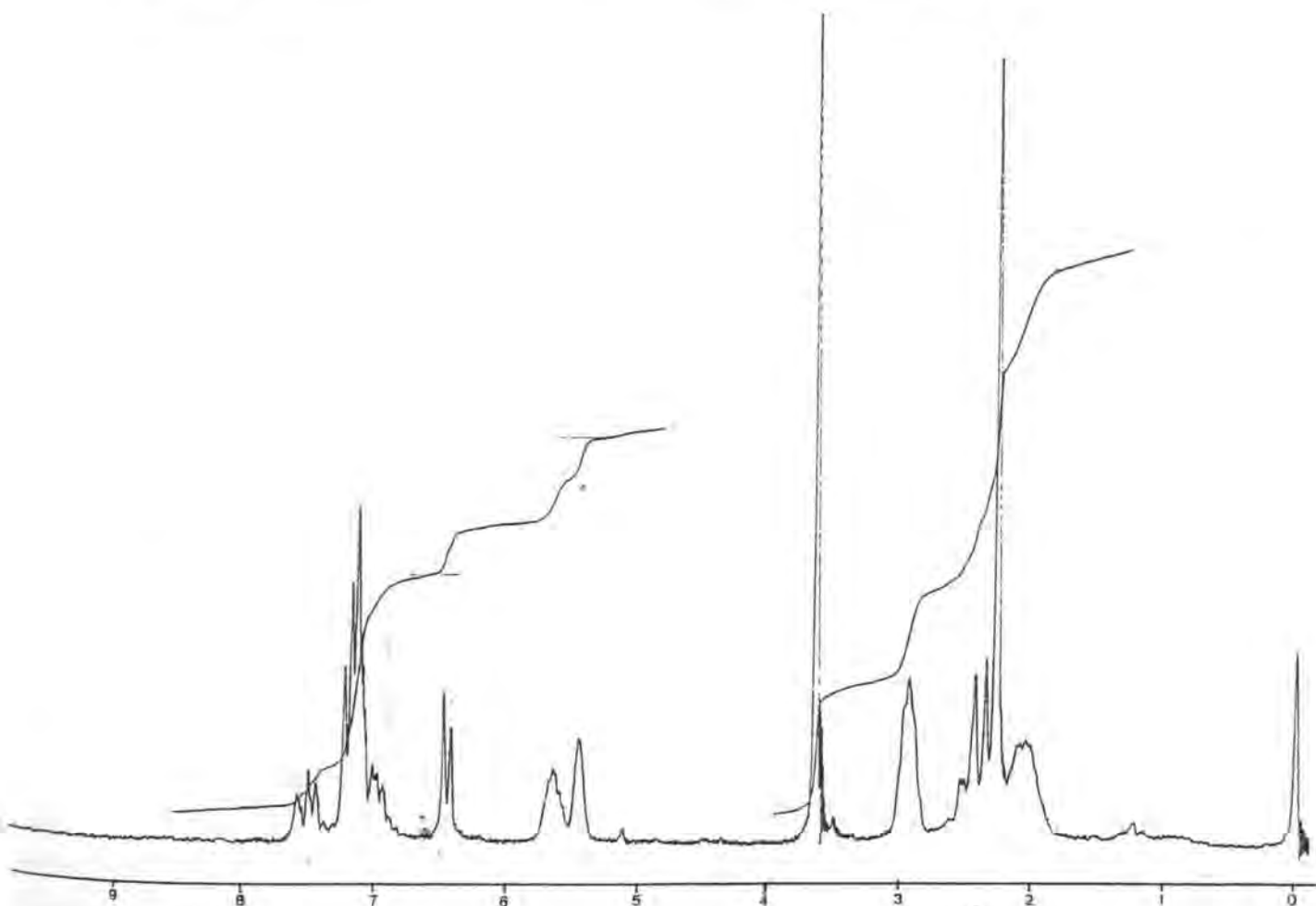


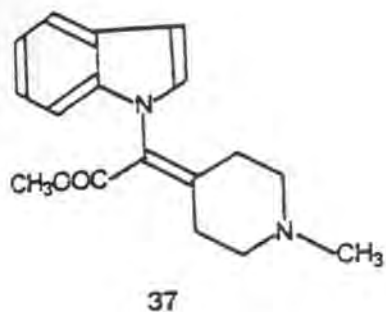


36

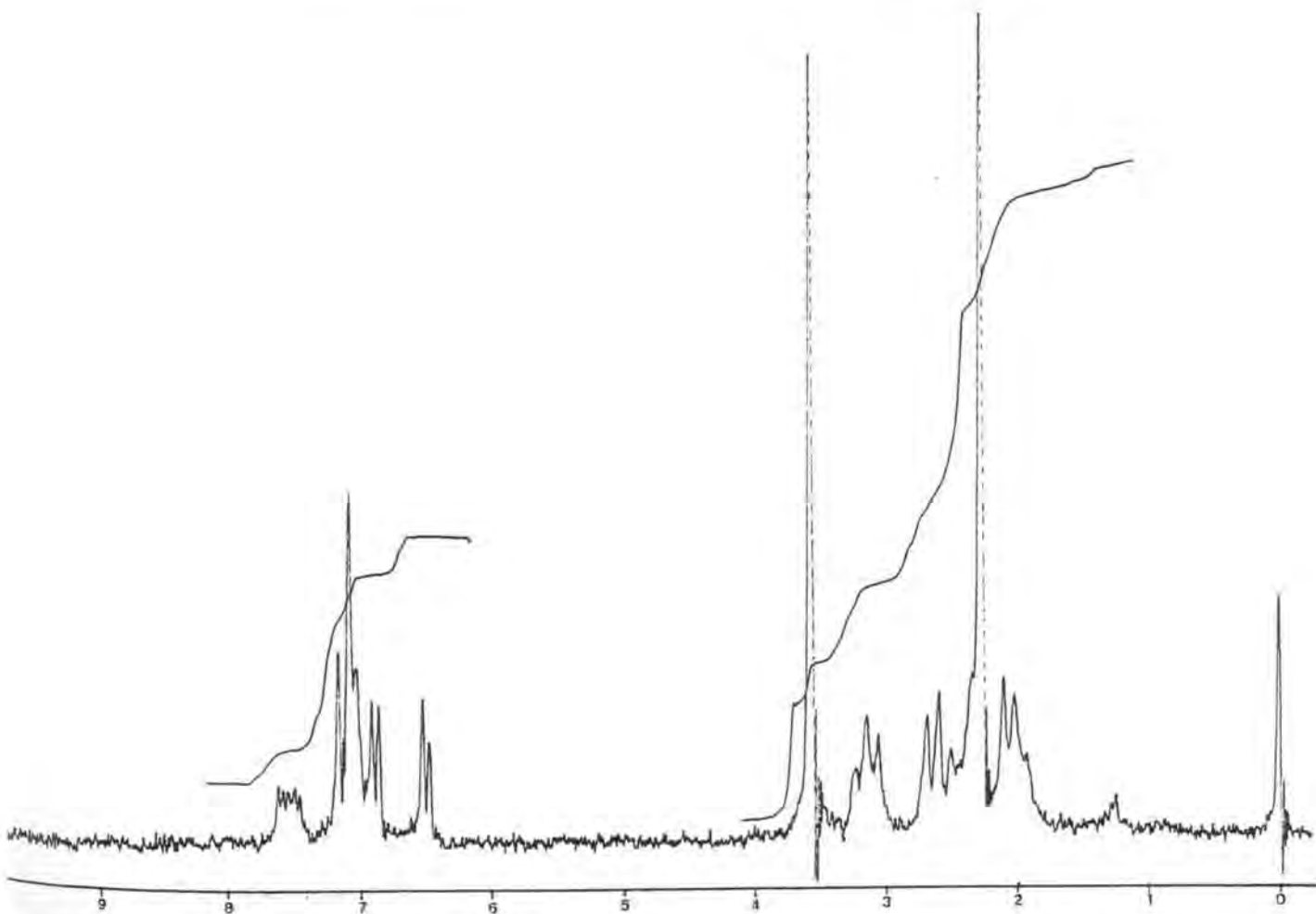
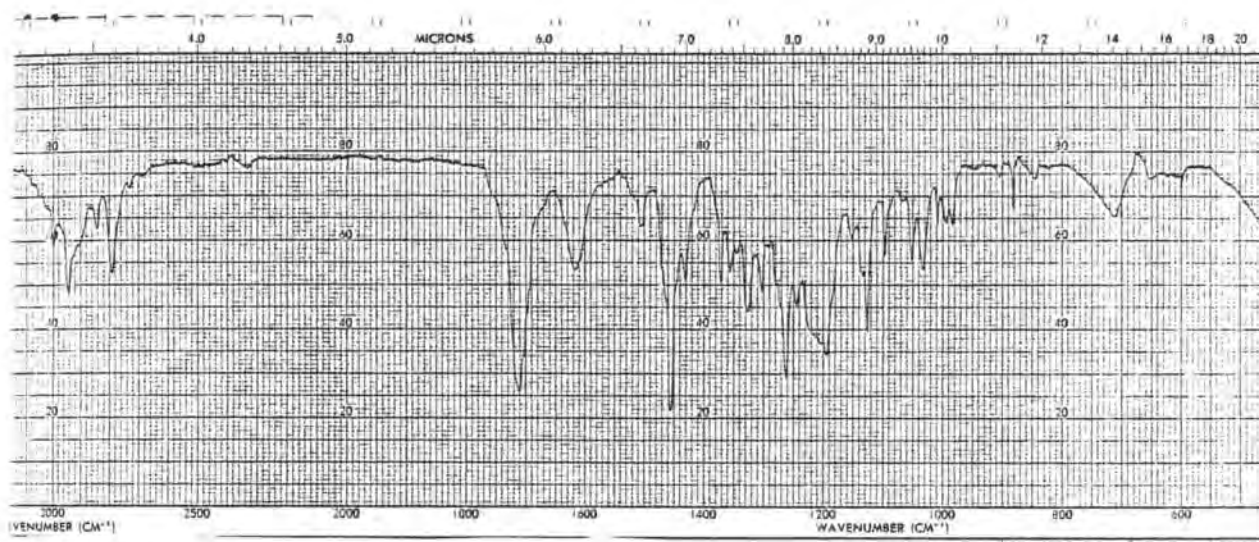
Espectros 81 y 82

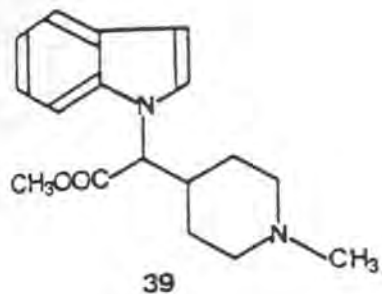
$\alpha$ -(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (36)



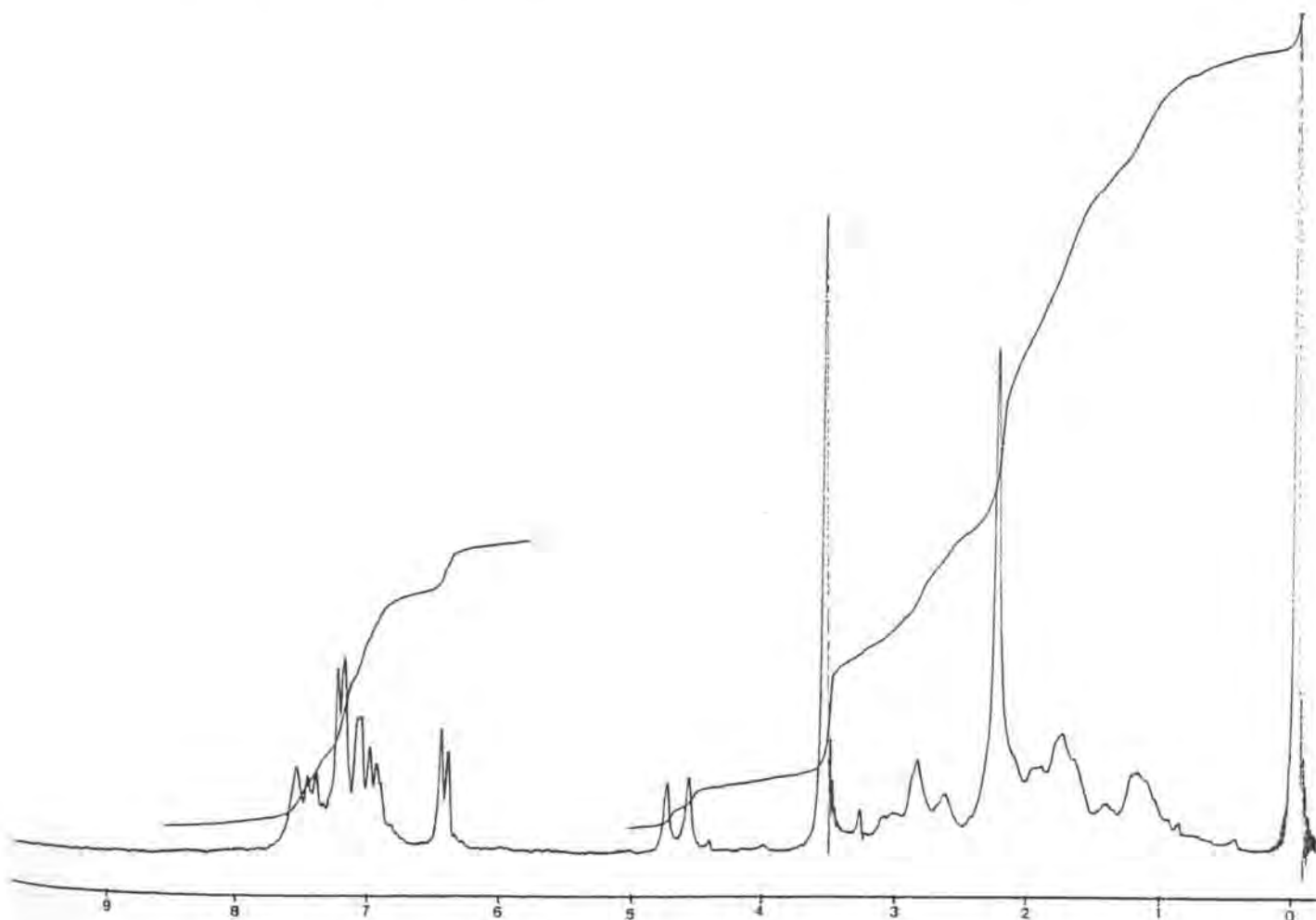
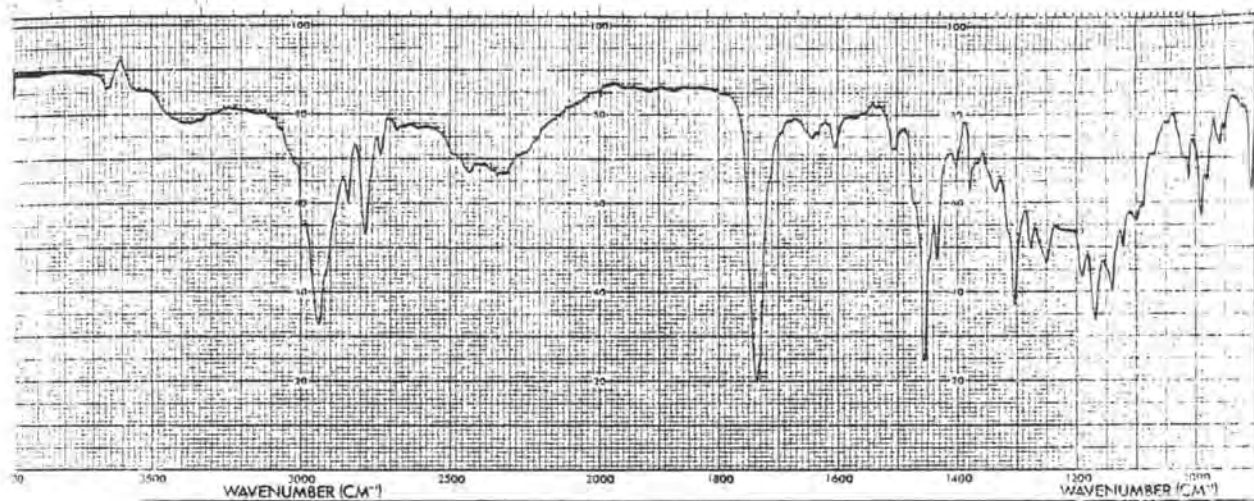


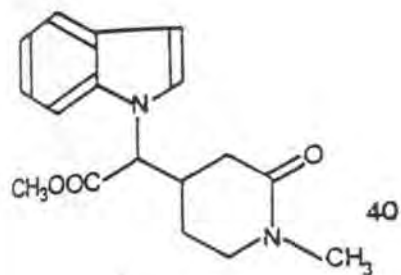
Espectros 83 y 84  
 $\alpha$ -(1-Metil-4-piperidiliden)-1-indol-  
 acetato de metilo (37)



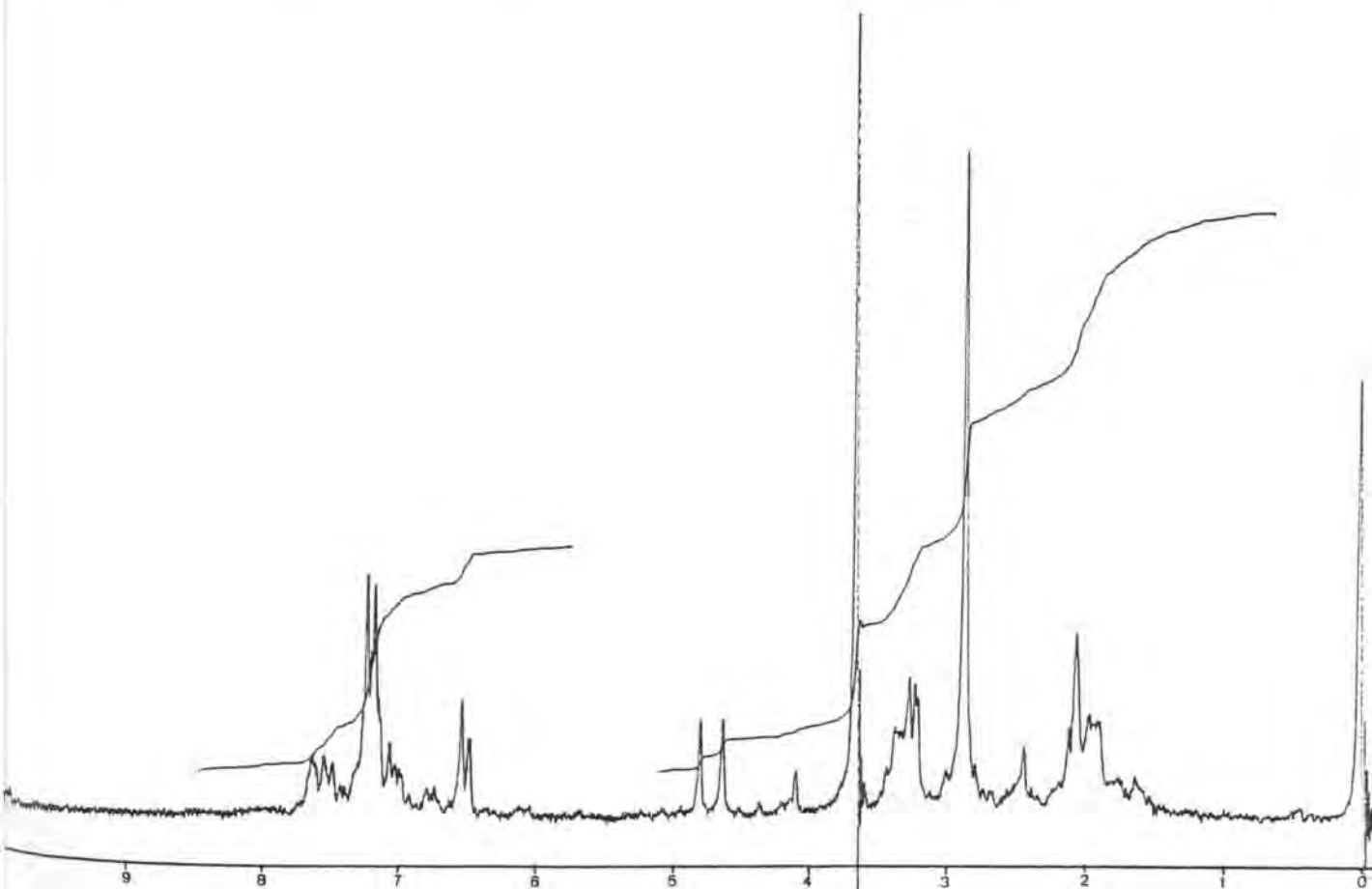
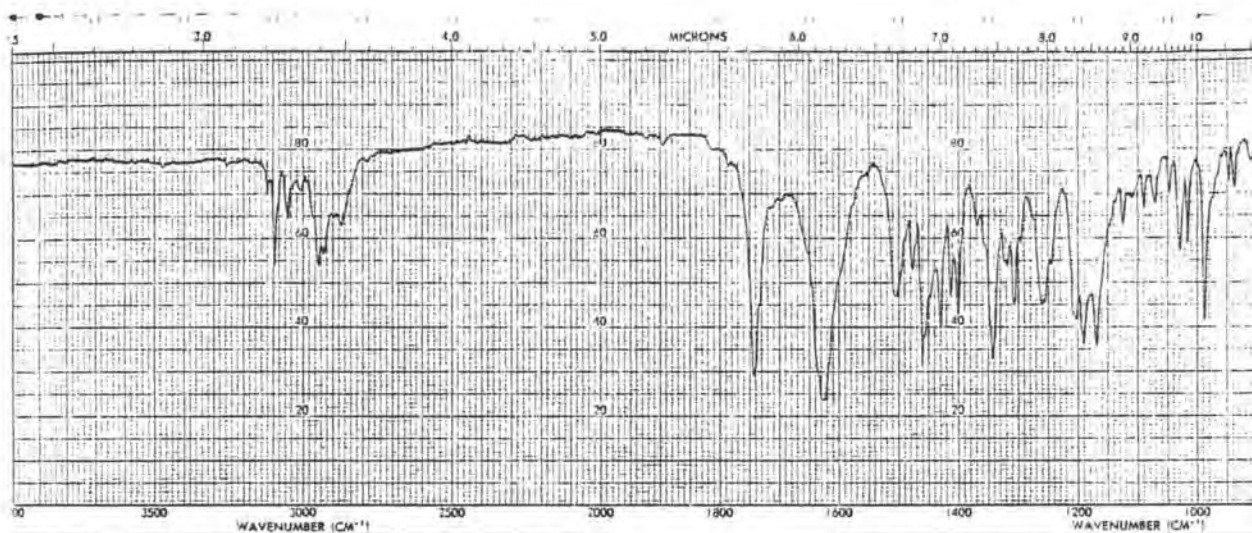


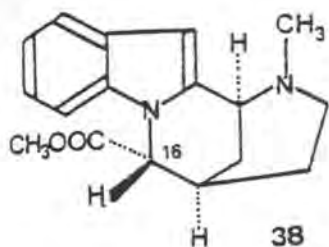
Espectros 85 y 86  
 $\alpha$ -(1-Metil-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (39)





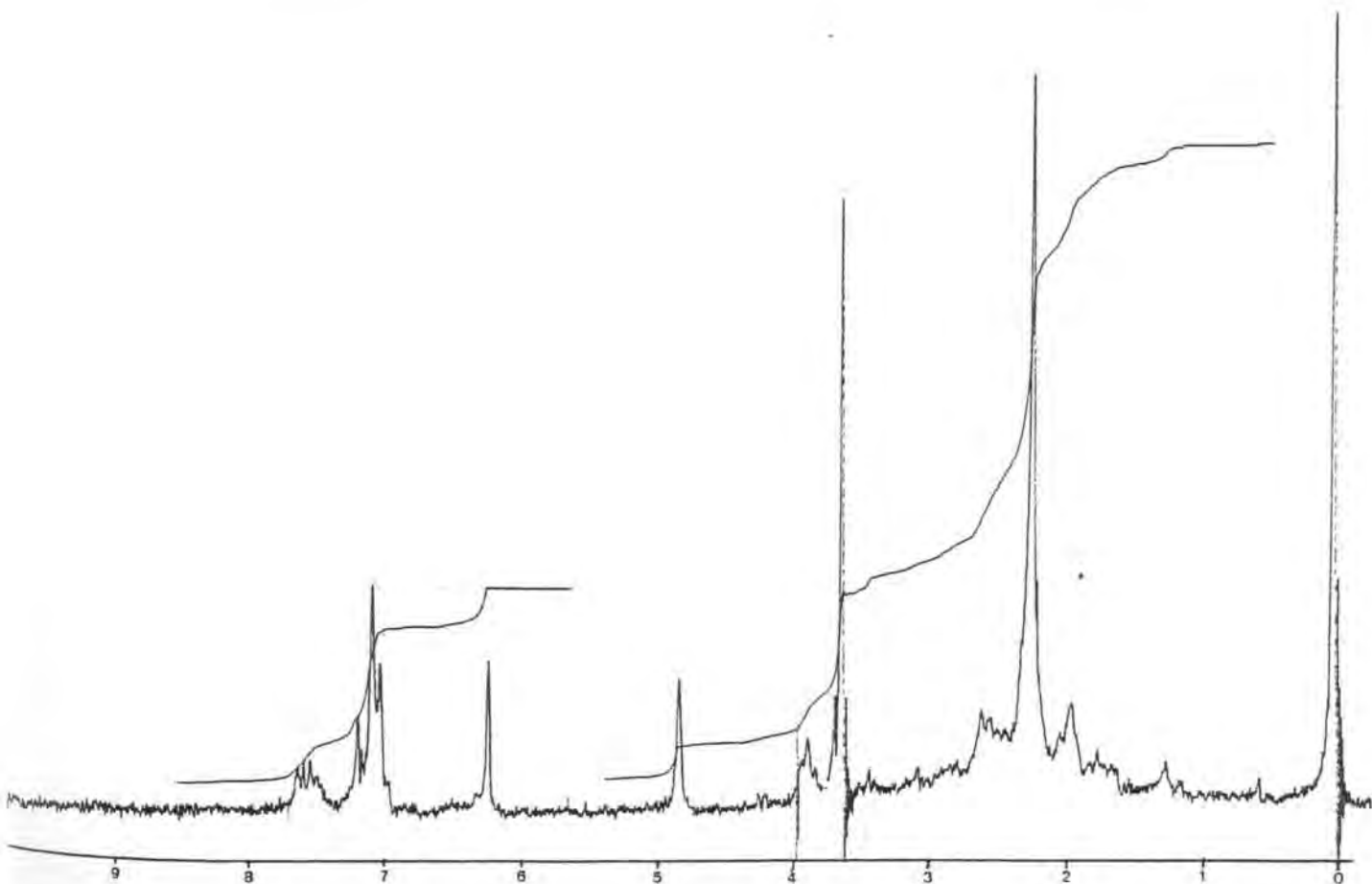
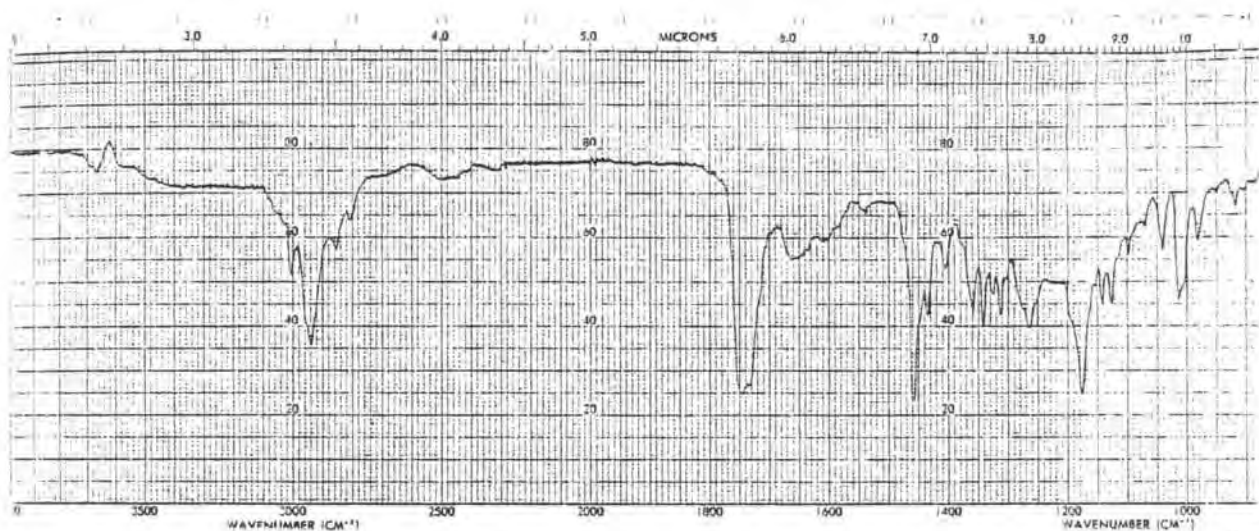
Espectros 87 y 88  
 $\alpha$ -(1-Metil-2-oxo-4-piperidil)-1-indolace-  
 tato de metilo (40)

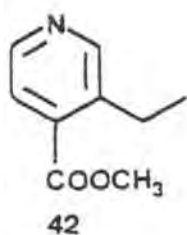




Espectros 89 y 90

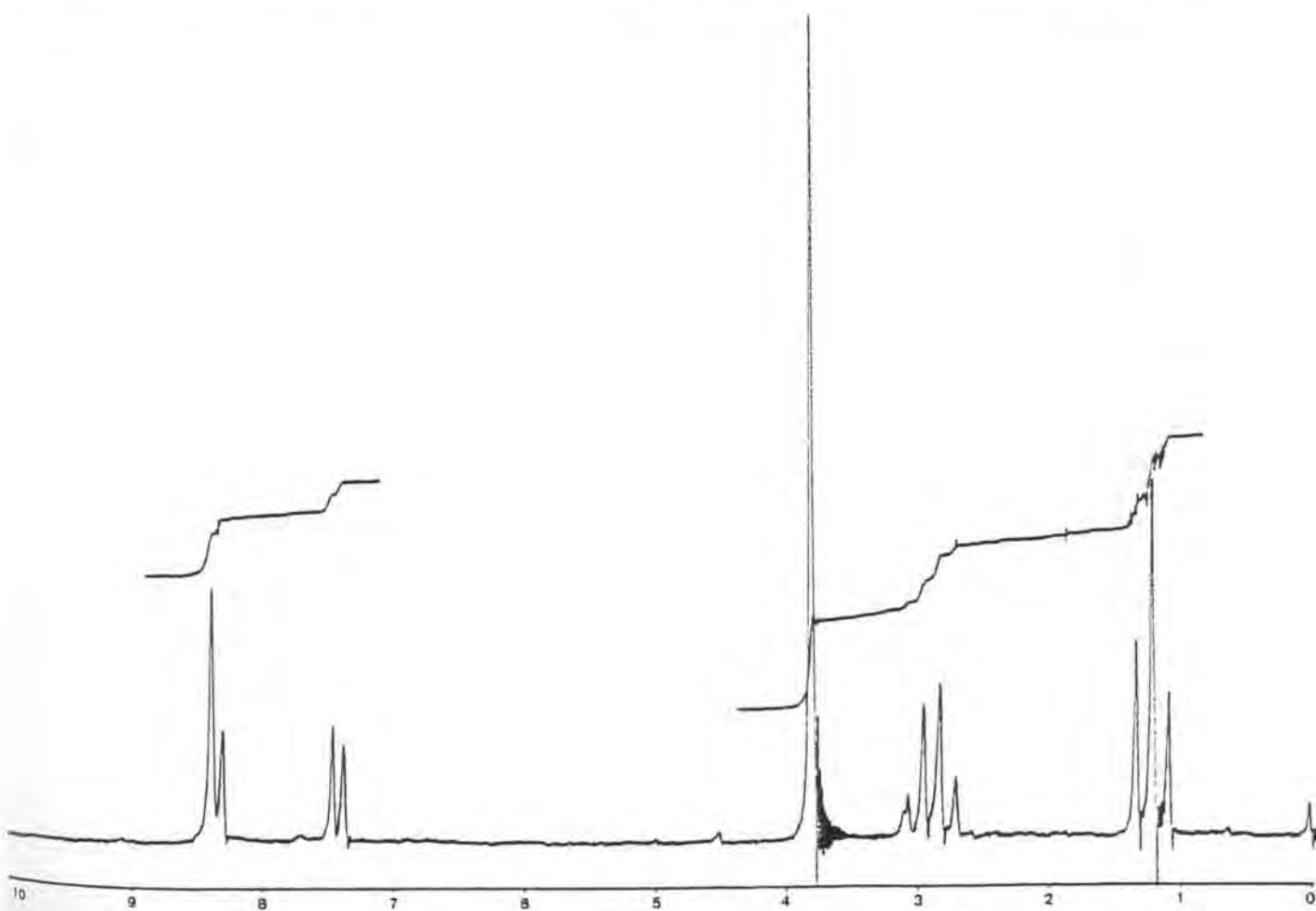
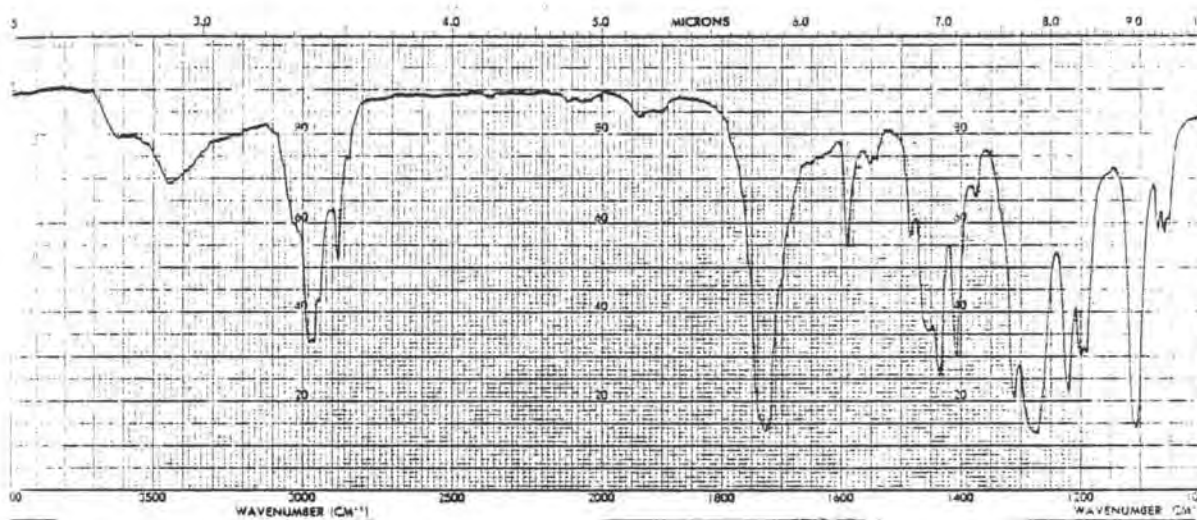
rel-(1R,2S,6S)-5-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano [1,4]diazocino [1,2-a]indol-1-carboxilato de metilo (38)

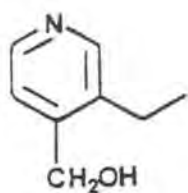




Espectros 91 y 92

3-Etil-4-piridinacarboxilato de  
de metilo (42)

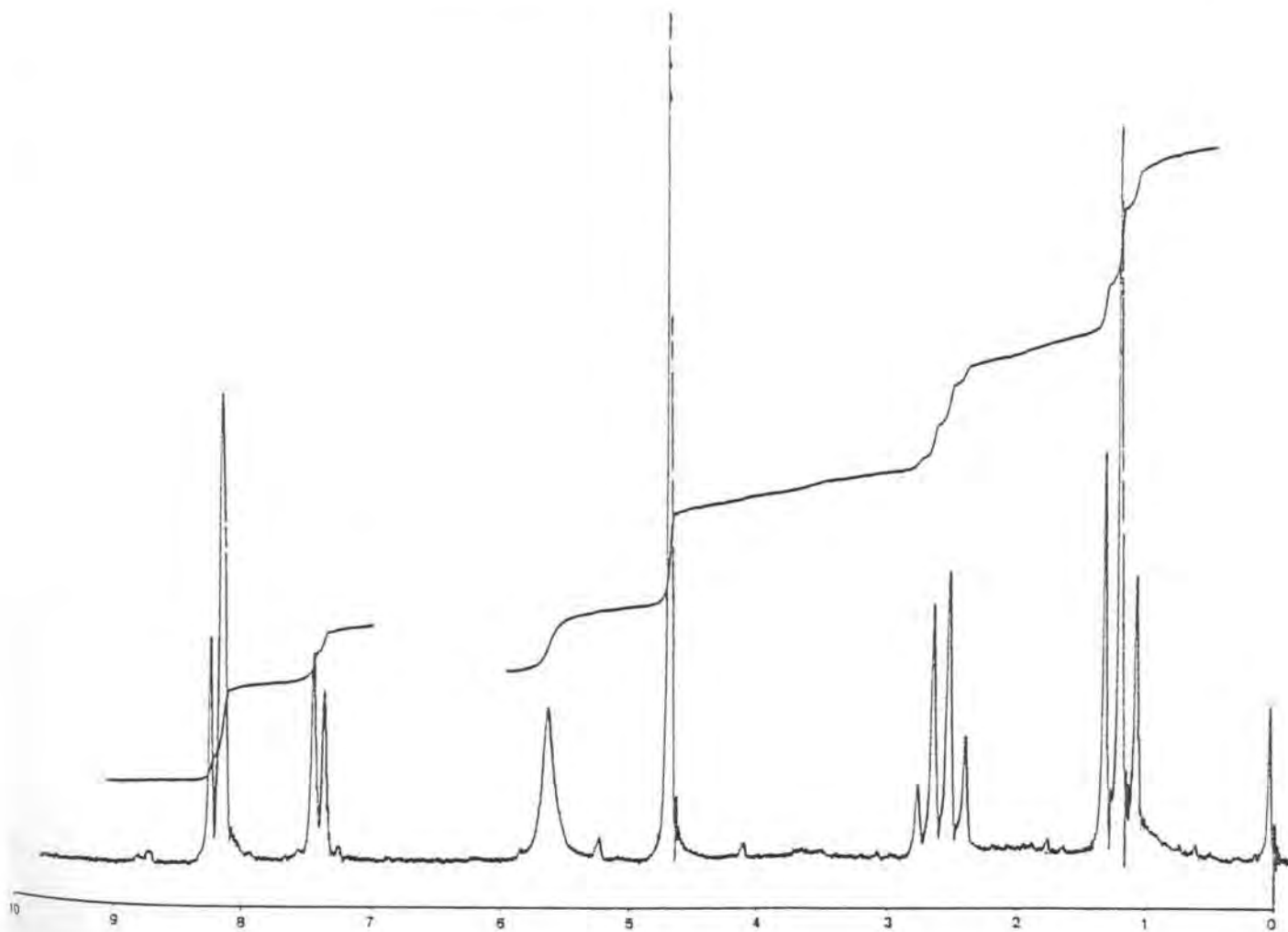
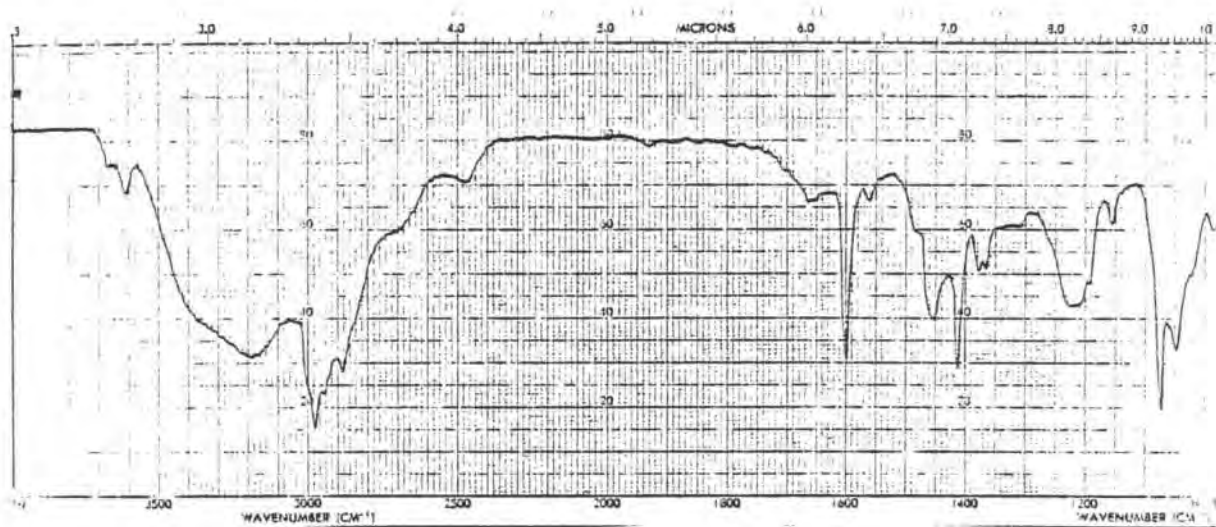


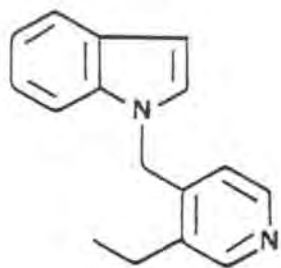


43

Espectros 93 y 94

3-Etil-4-piridinametanol (43)

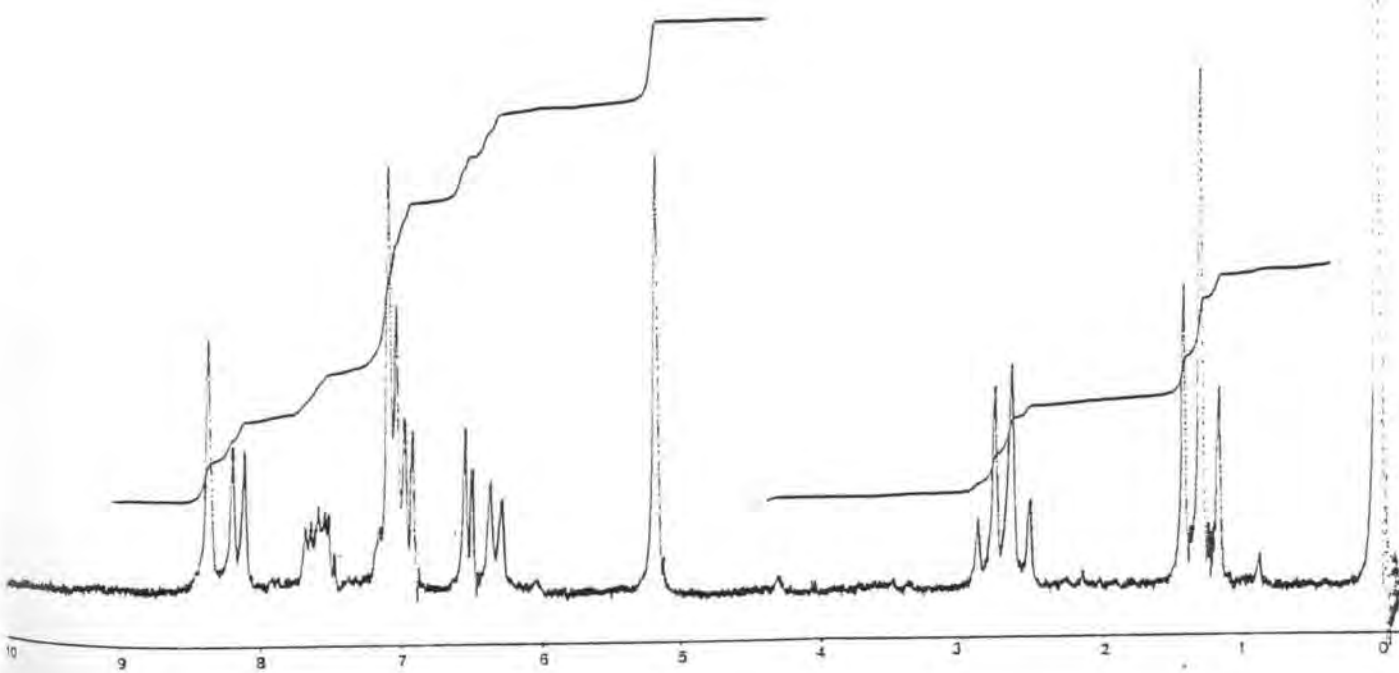
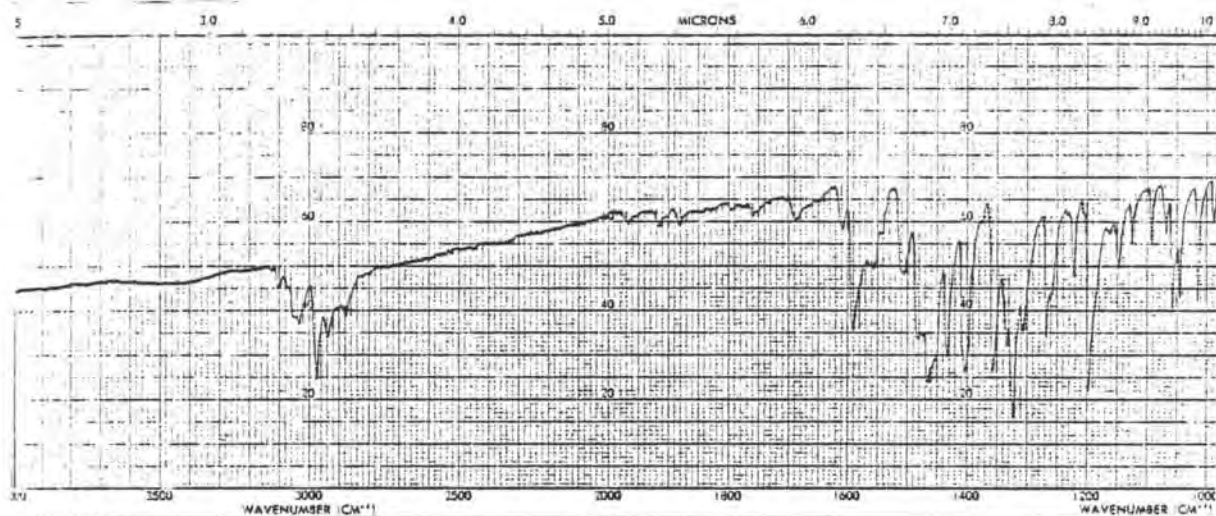


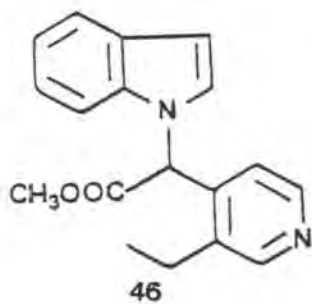


45

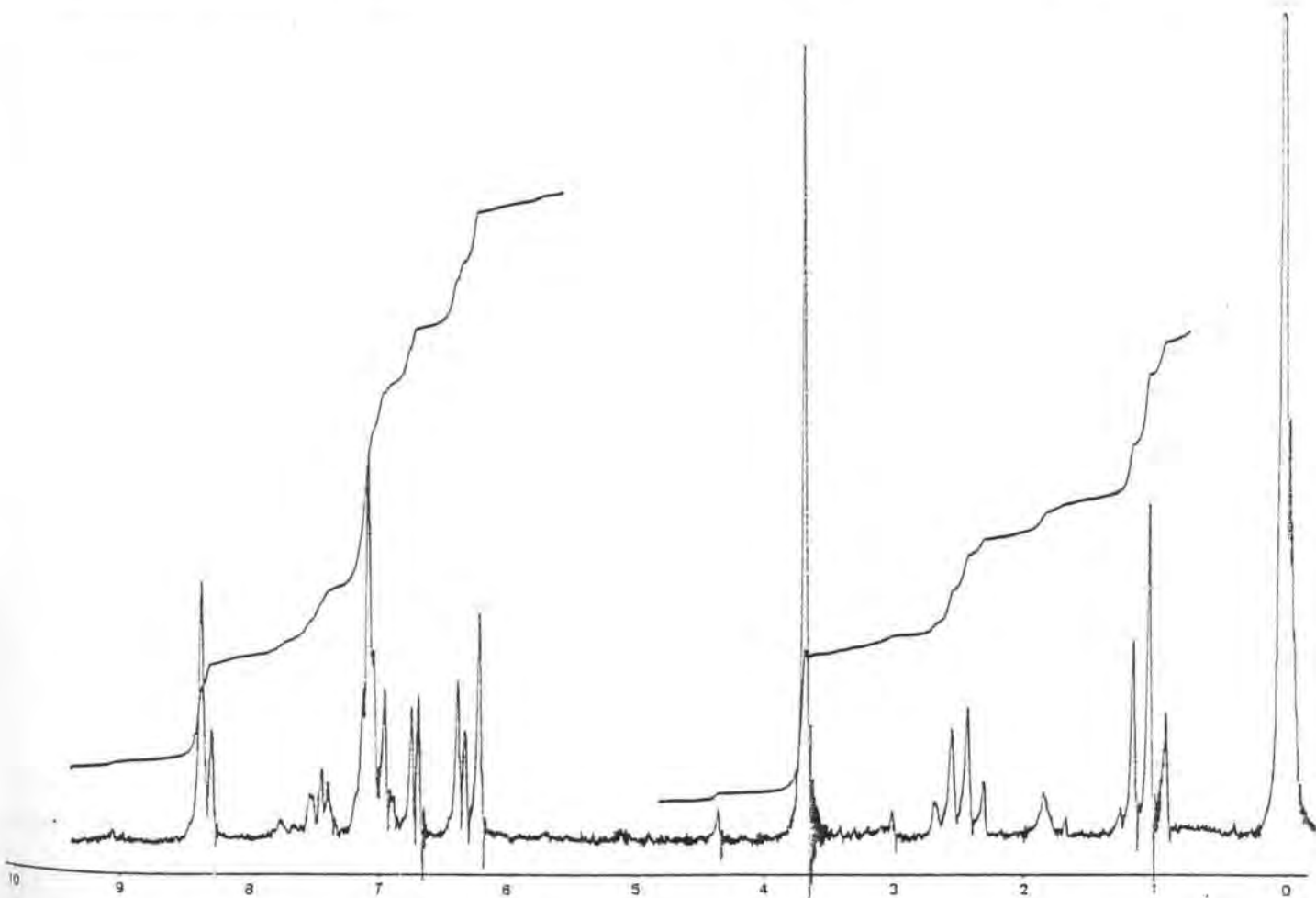
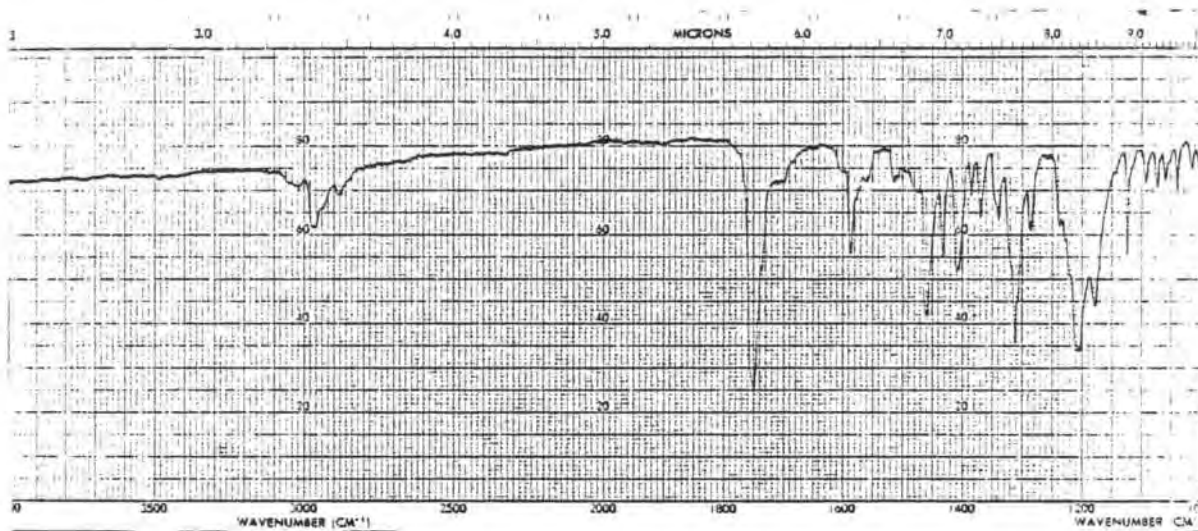
Espectros 95 y 96

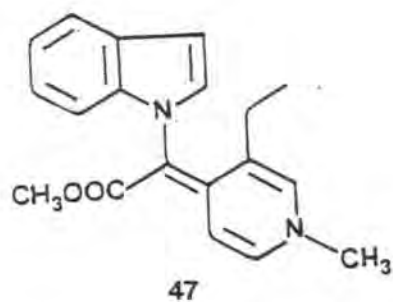
1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (45)





Espectros 97 y 98  
 $\alpha$ -(3-Etil-4-piridil)-1-indolacetato  
 de metilo (46)

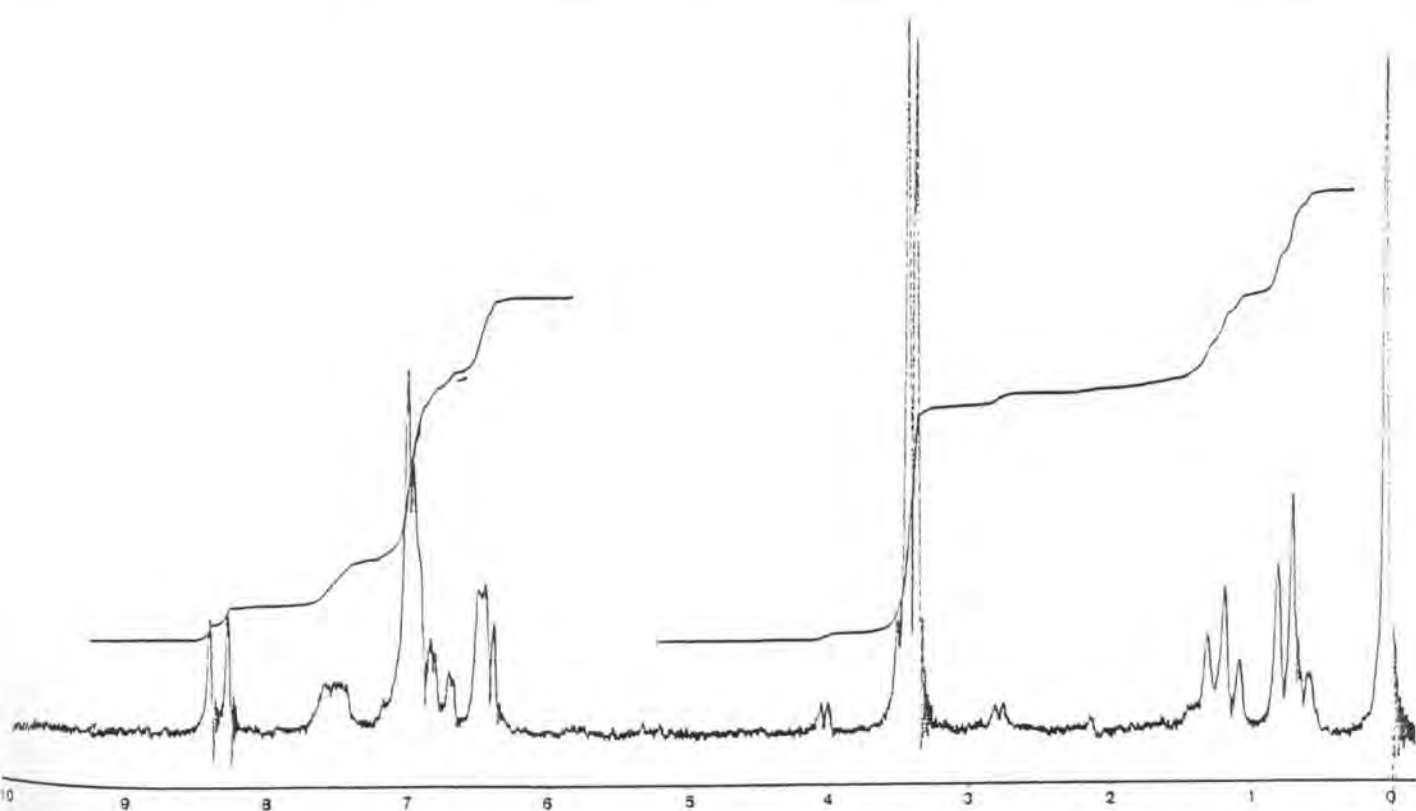
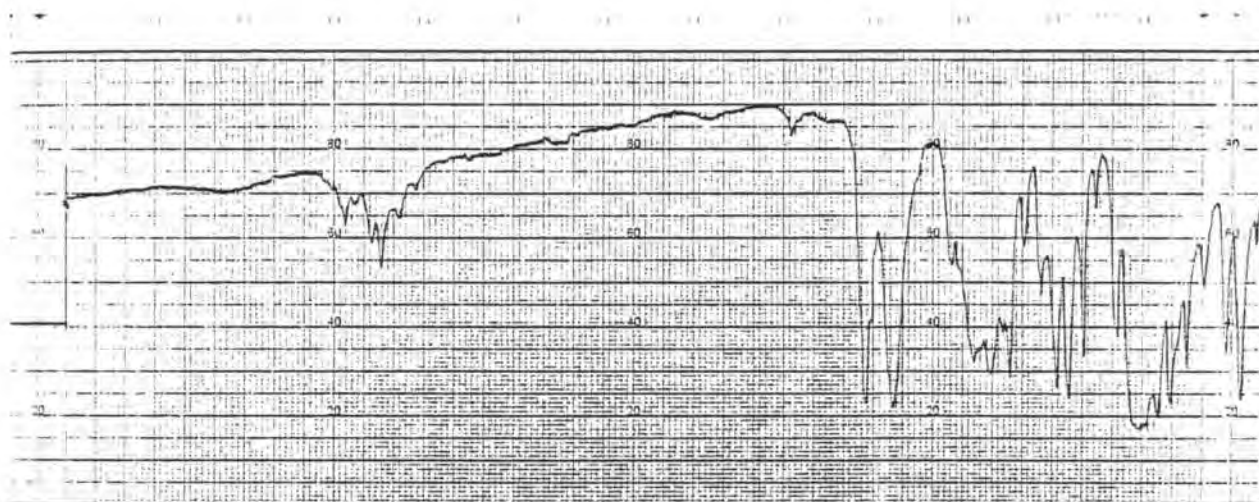


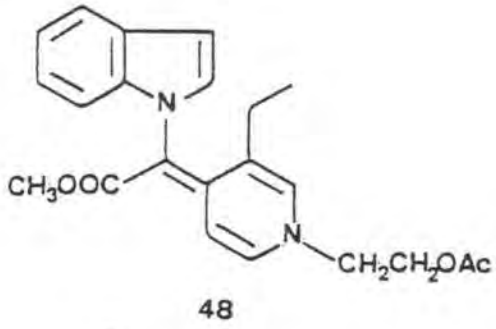


Espectros 99 y 100

(Z)- $\alpha$ -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridil)-1-indolacetato de metilo

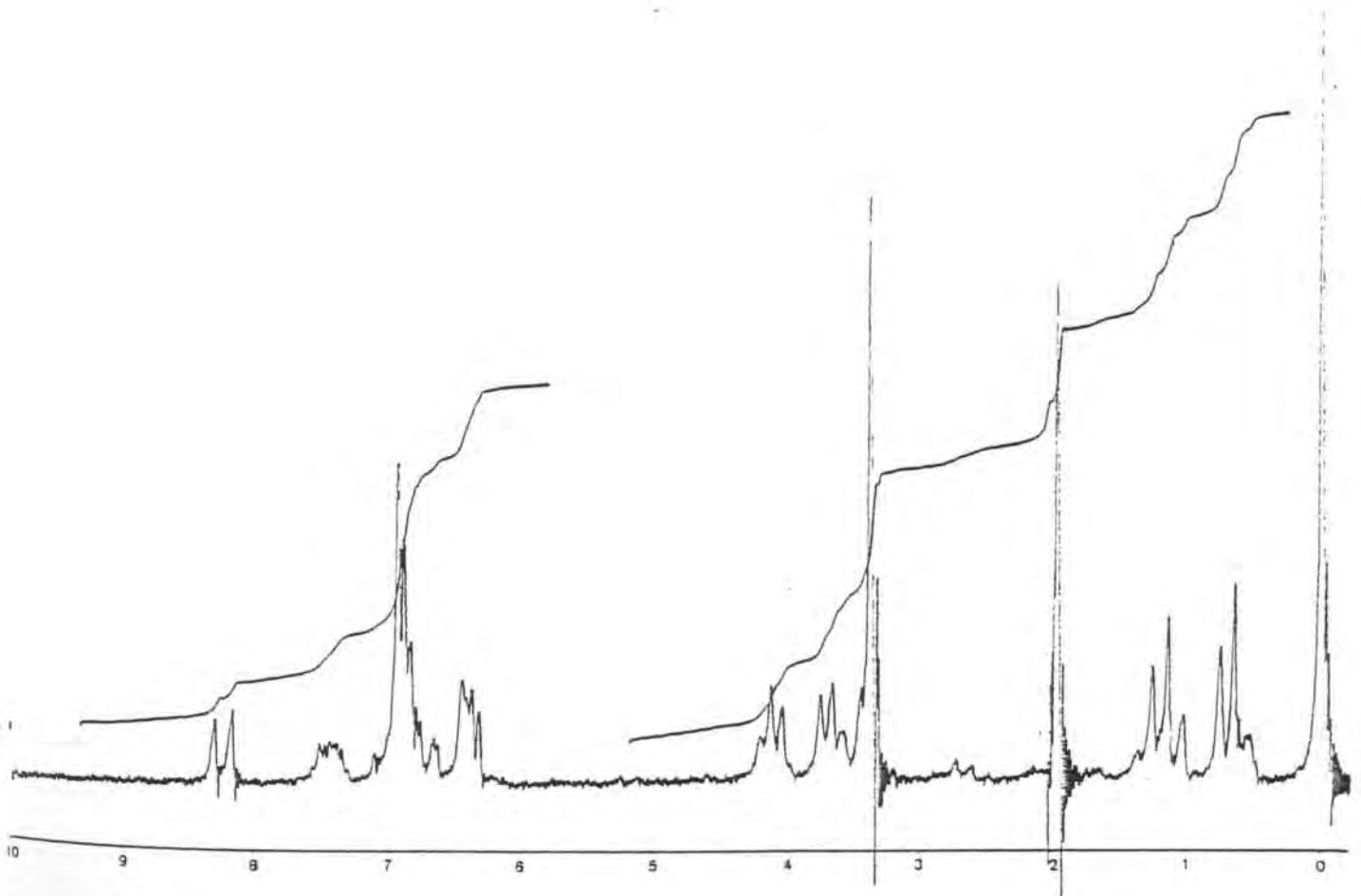
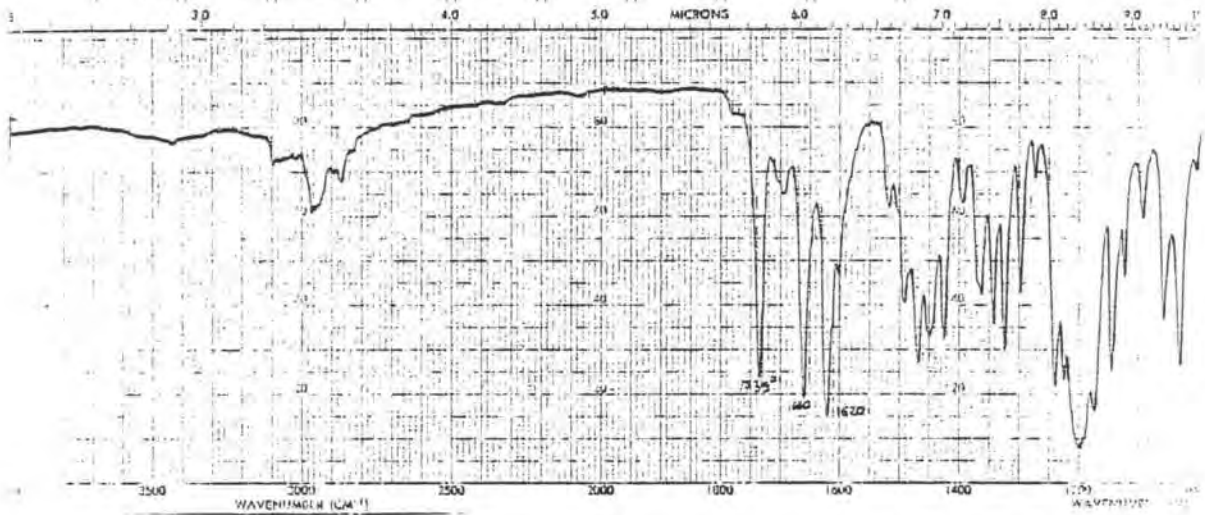
(47)





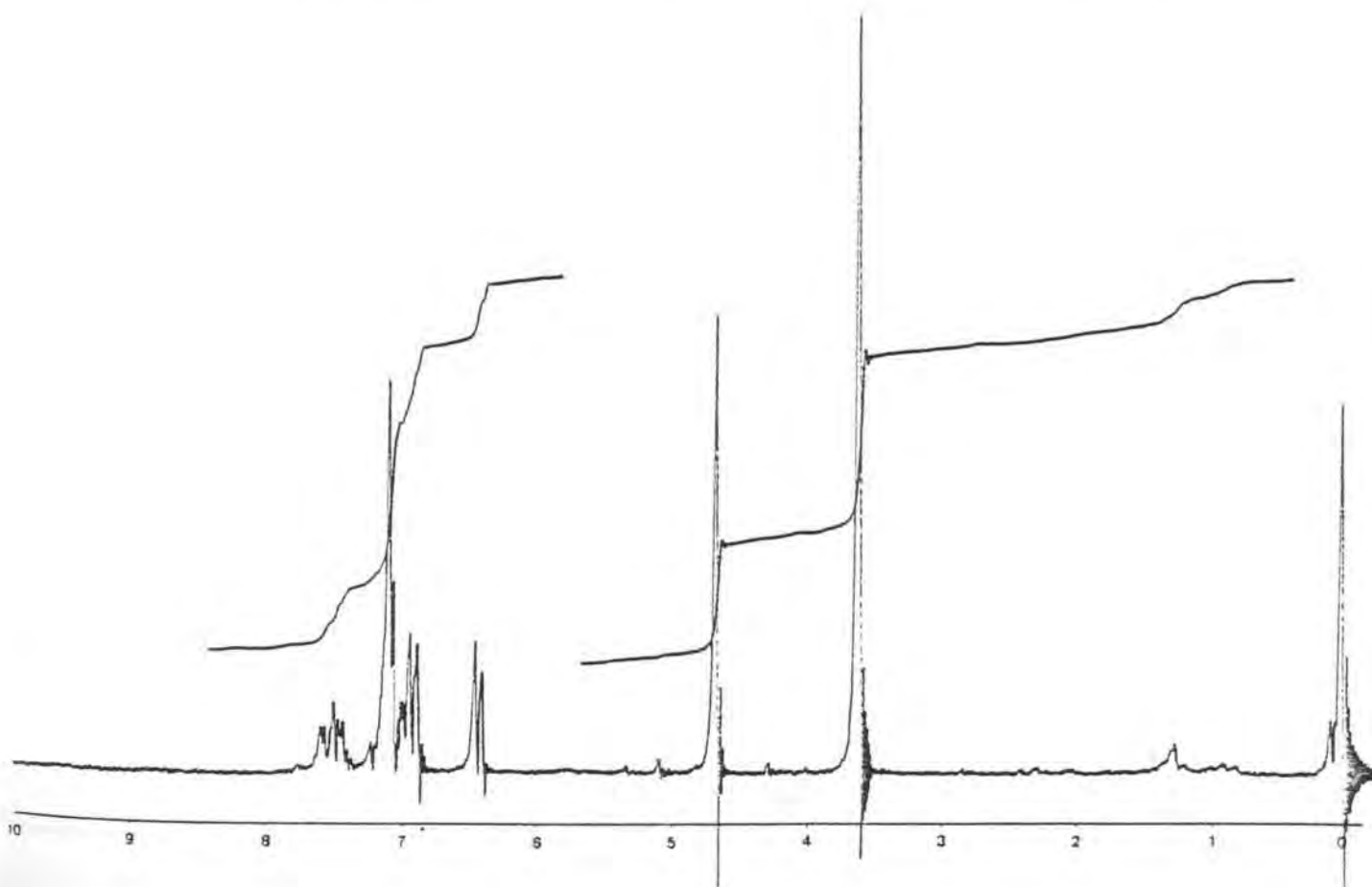
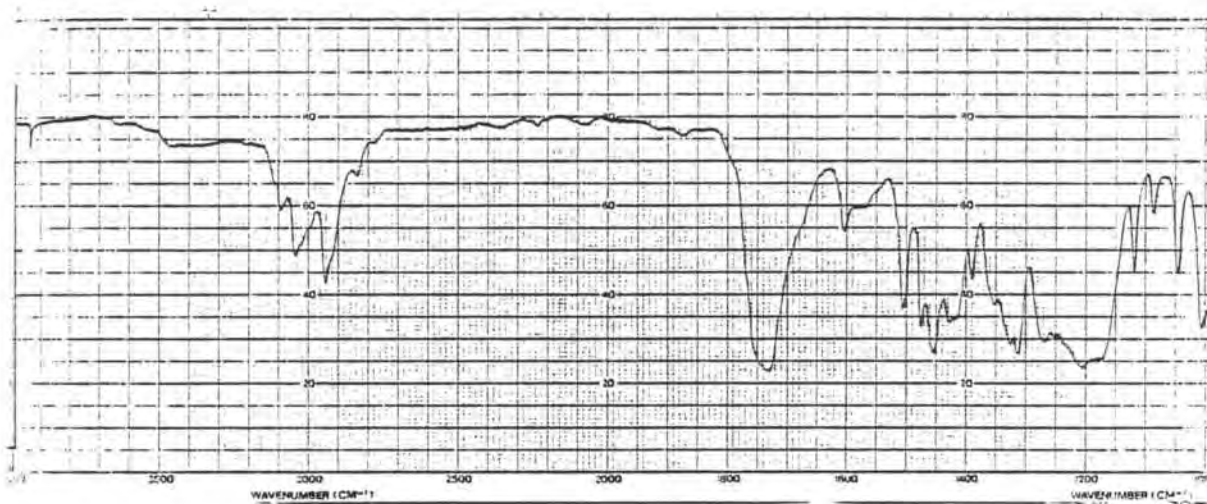
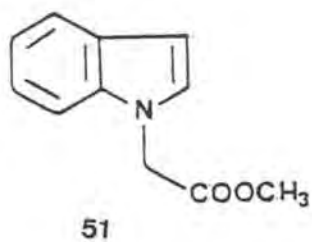
Espectros 101 y 102

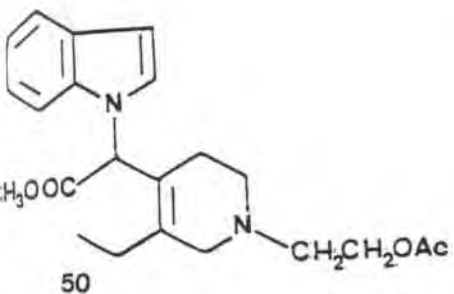
(Z)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (48)



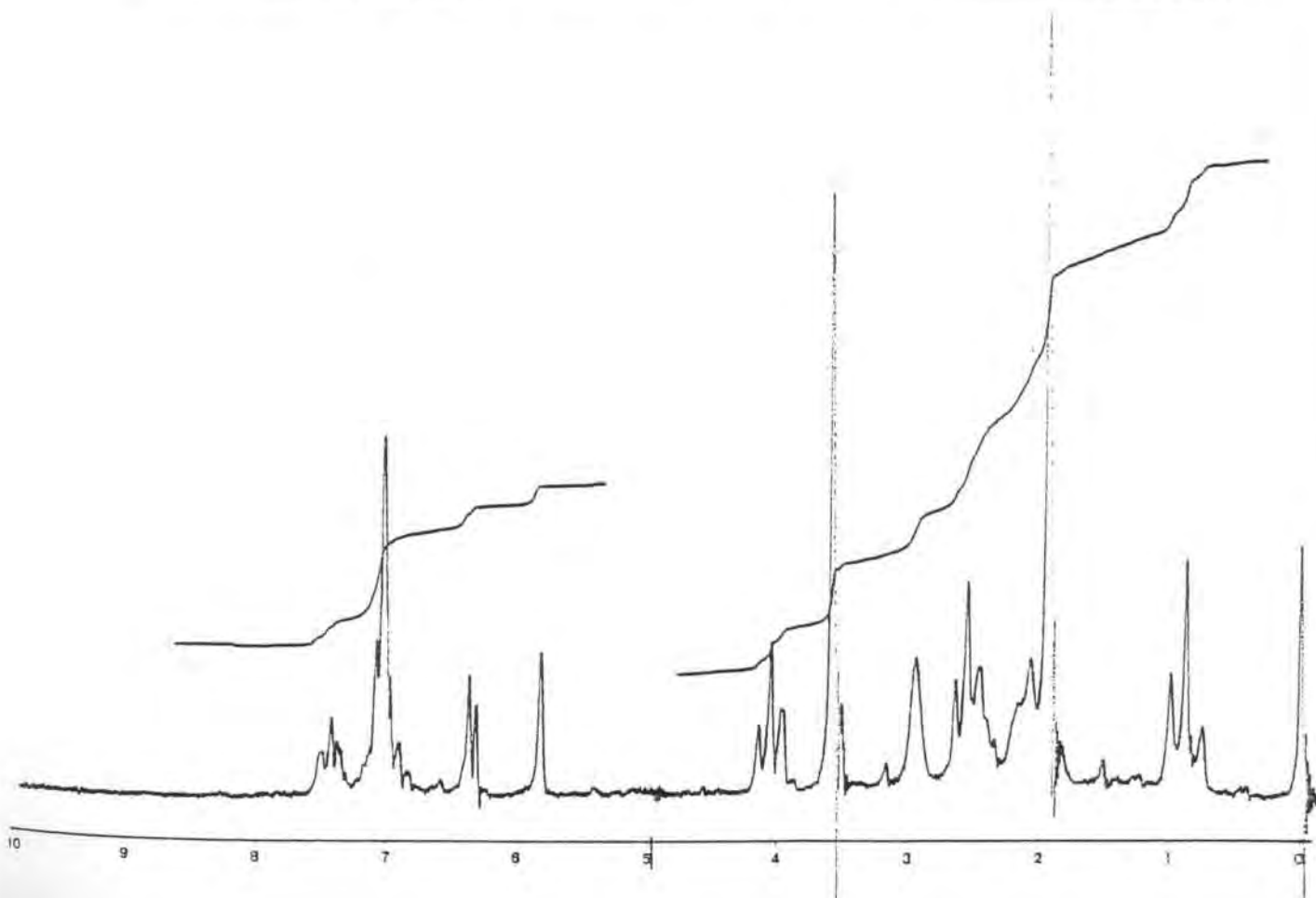
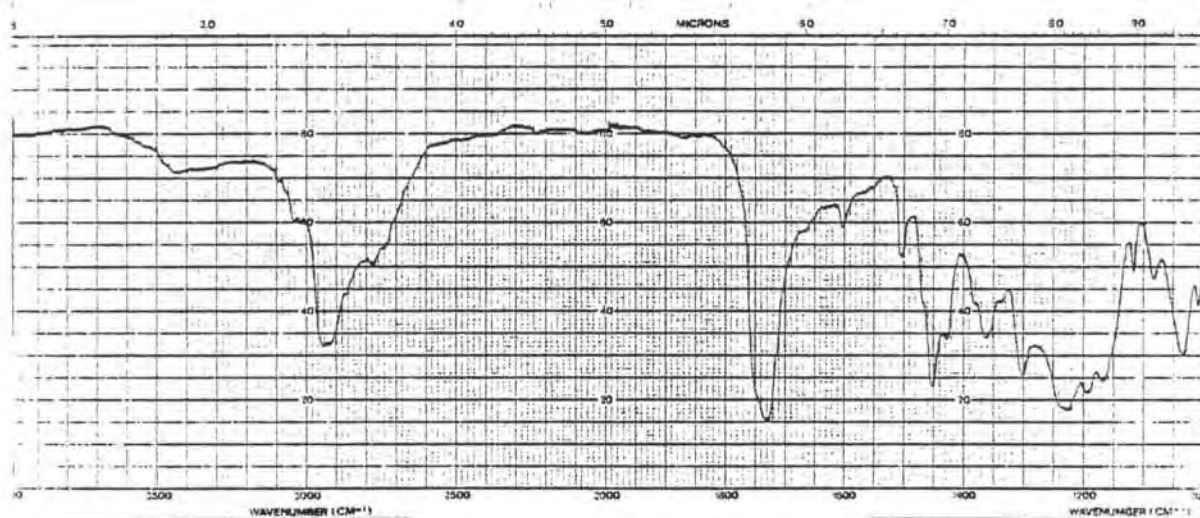
Espectros 103 y 104

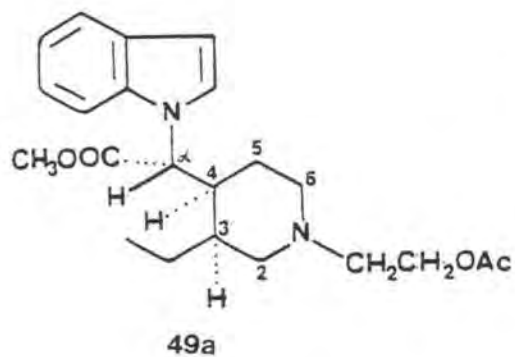
1-indolacetato de metilo (51)





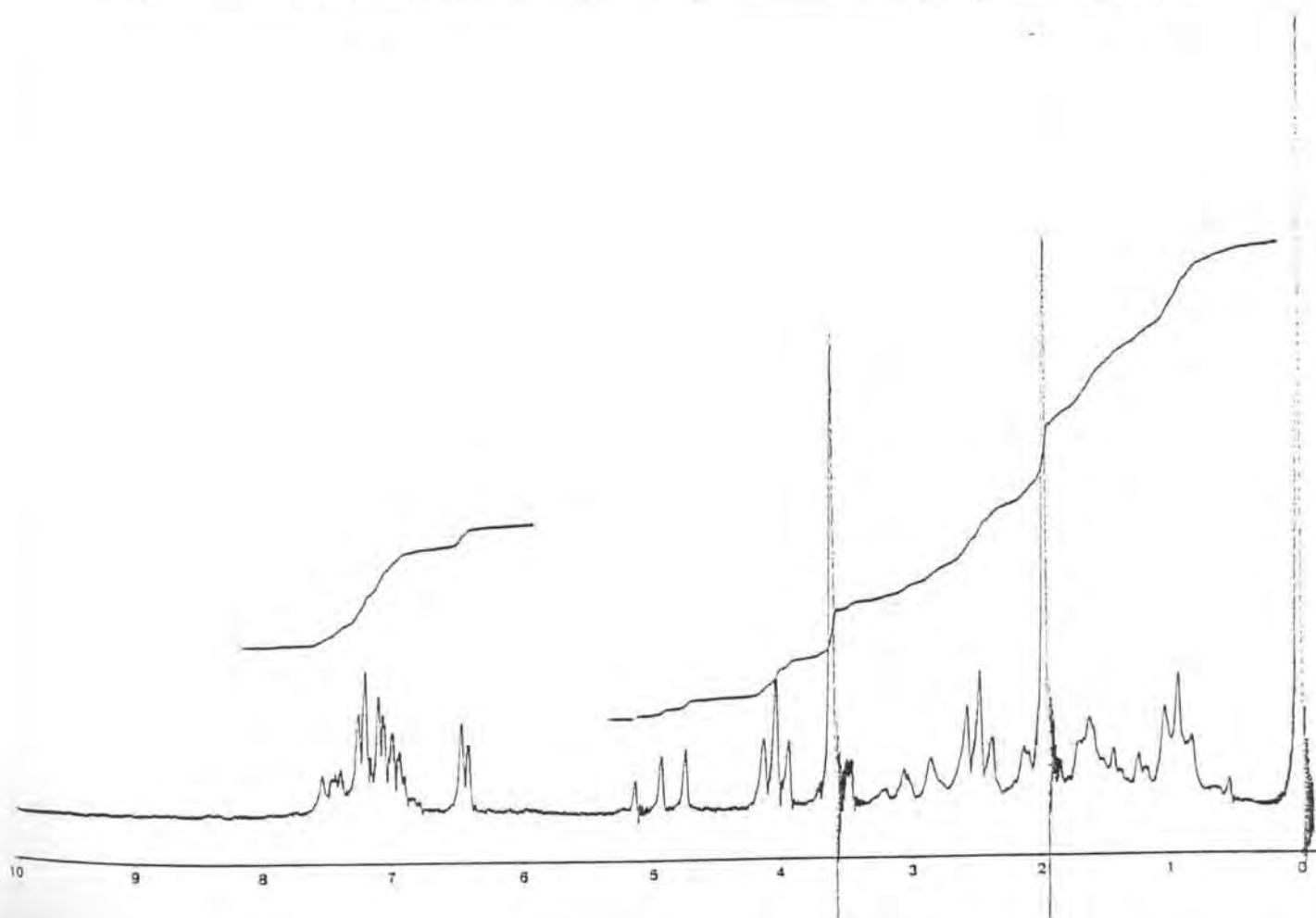
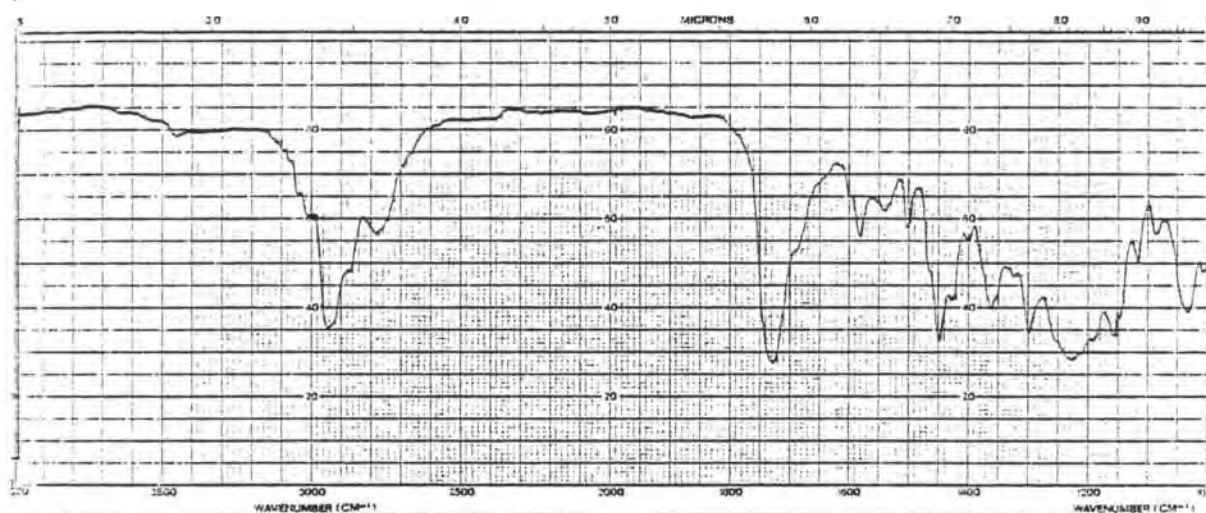
Espectros 105 y 106  
 $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetra-  
hidro-4-piridil]-1-indolacetato de metilo  
(50)

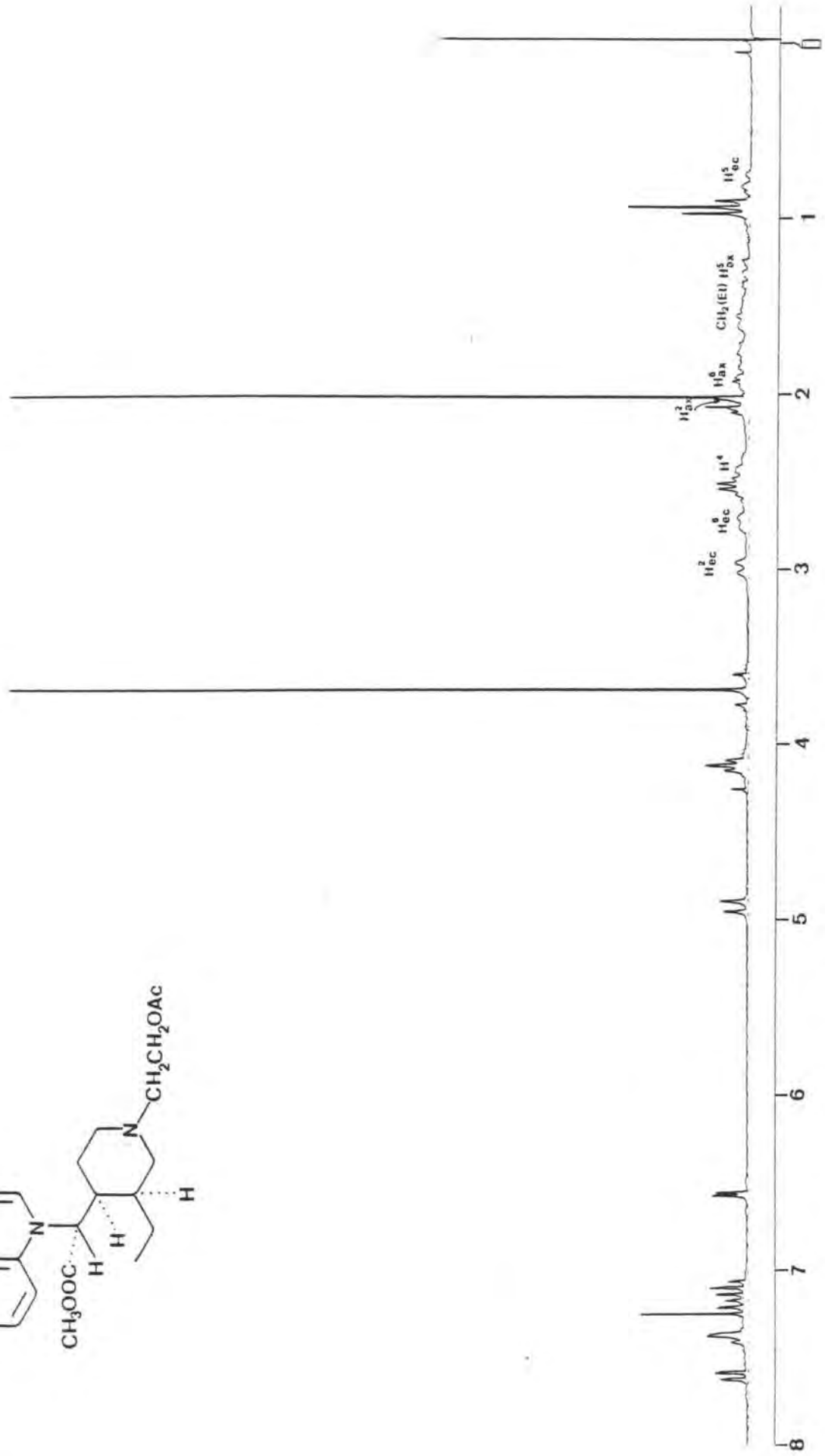
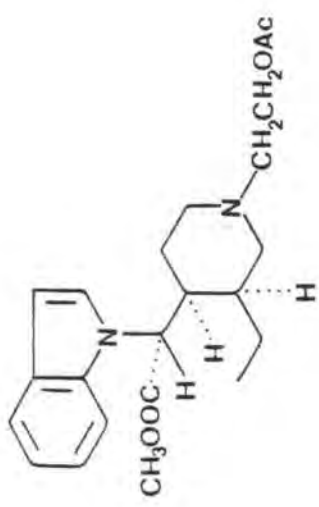




Espectros 107 y 108

rel-( $\alpha$ R,3S,4S)- $\alpha$ -[1-(2-Acetoxyetil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (49a)

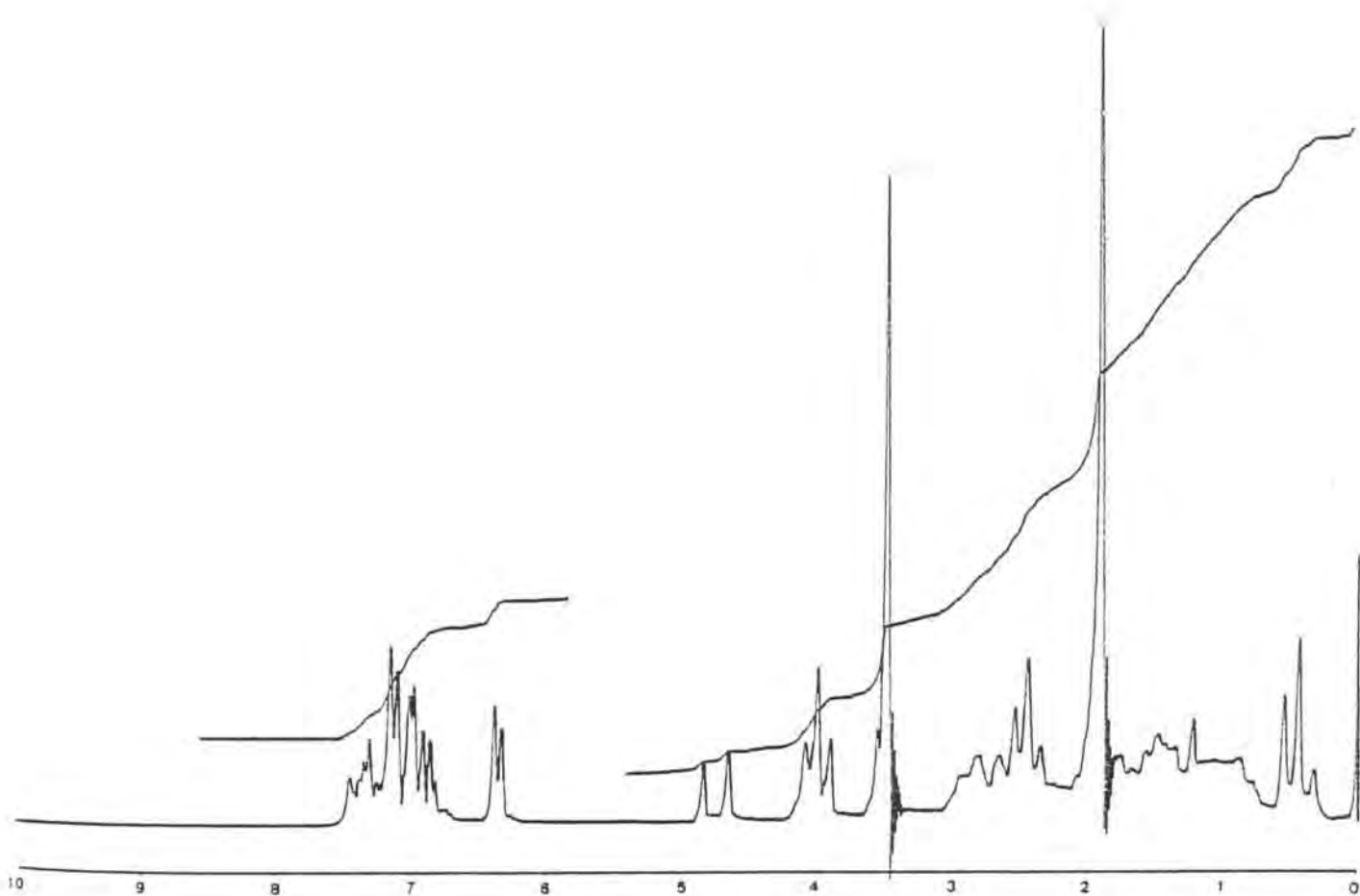
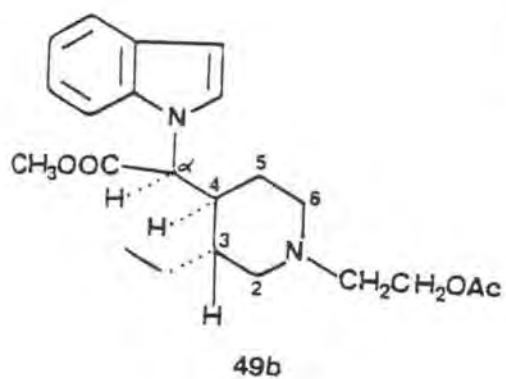


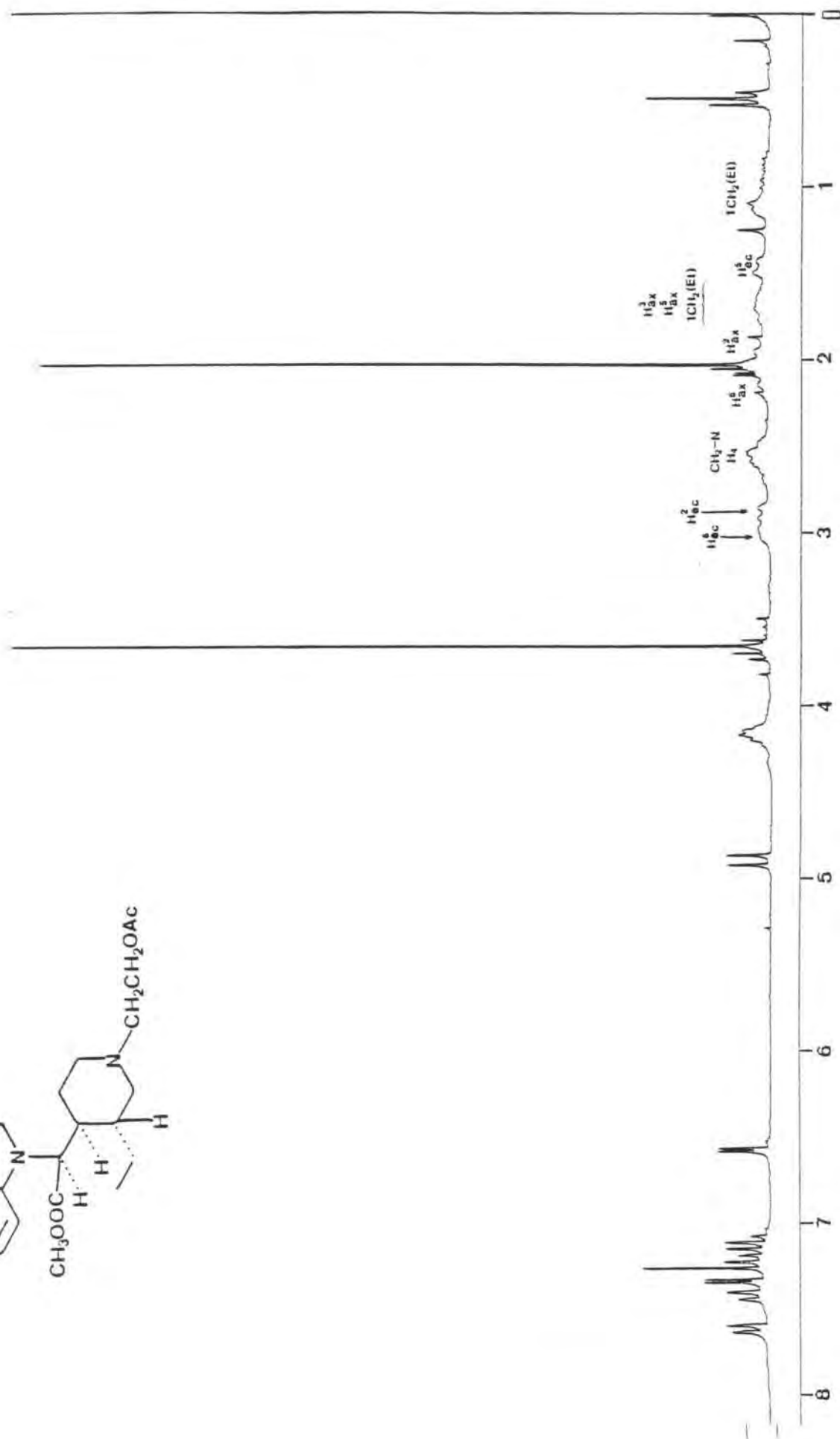
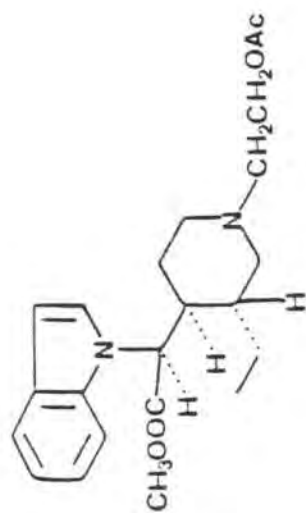


Espectro 109 (<sup>1</sup>H 200 MHz): piperidina 49a

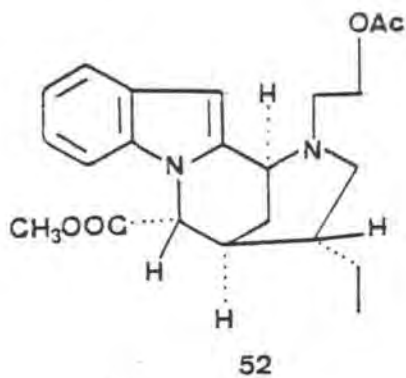
## Espectro 110

rel-( $\alpha$ R,3S,4R)- $\alpha$ -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (49b)



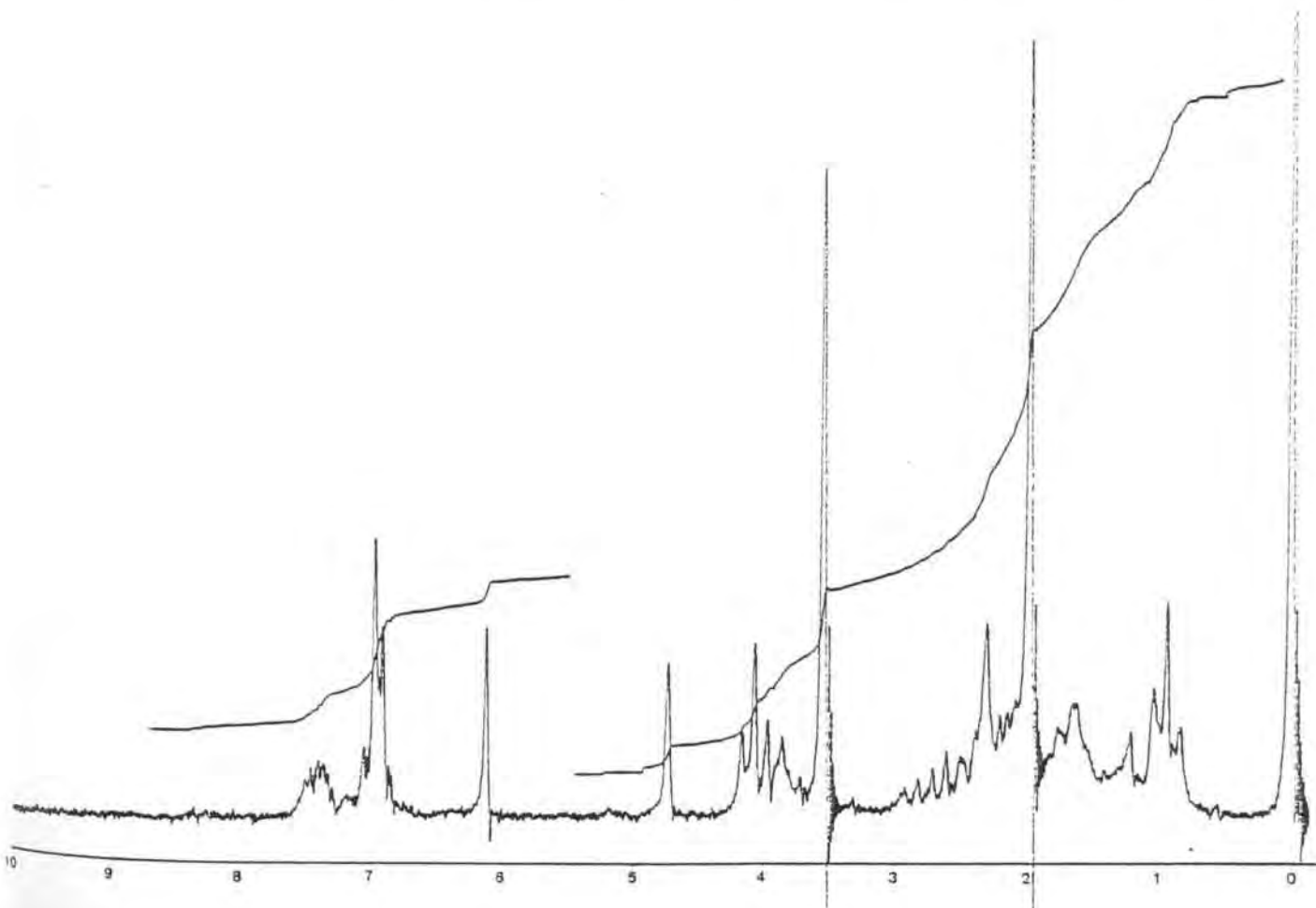
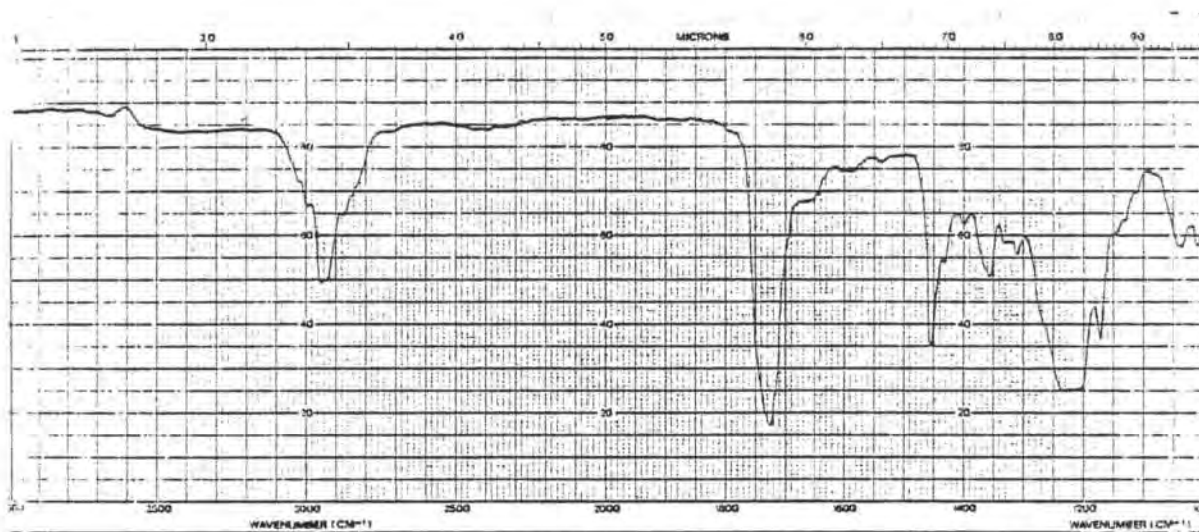


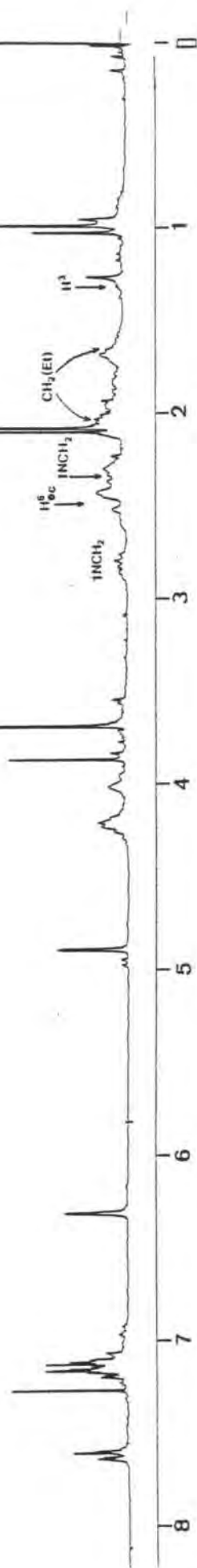
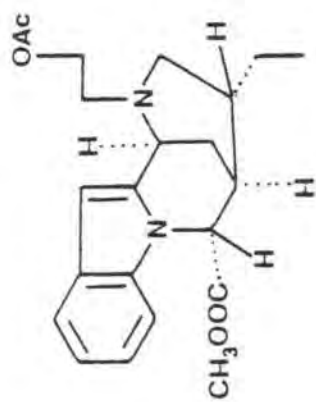
Espectro 111 ( $^1\text{H}$  200 MHz): piperidina 49b



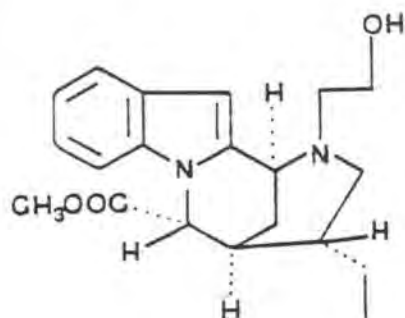
Espectros 112 y 113

Acetato de 19,20-dihidro-16-epivinoxina  
(52)

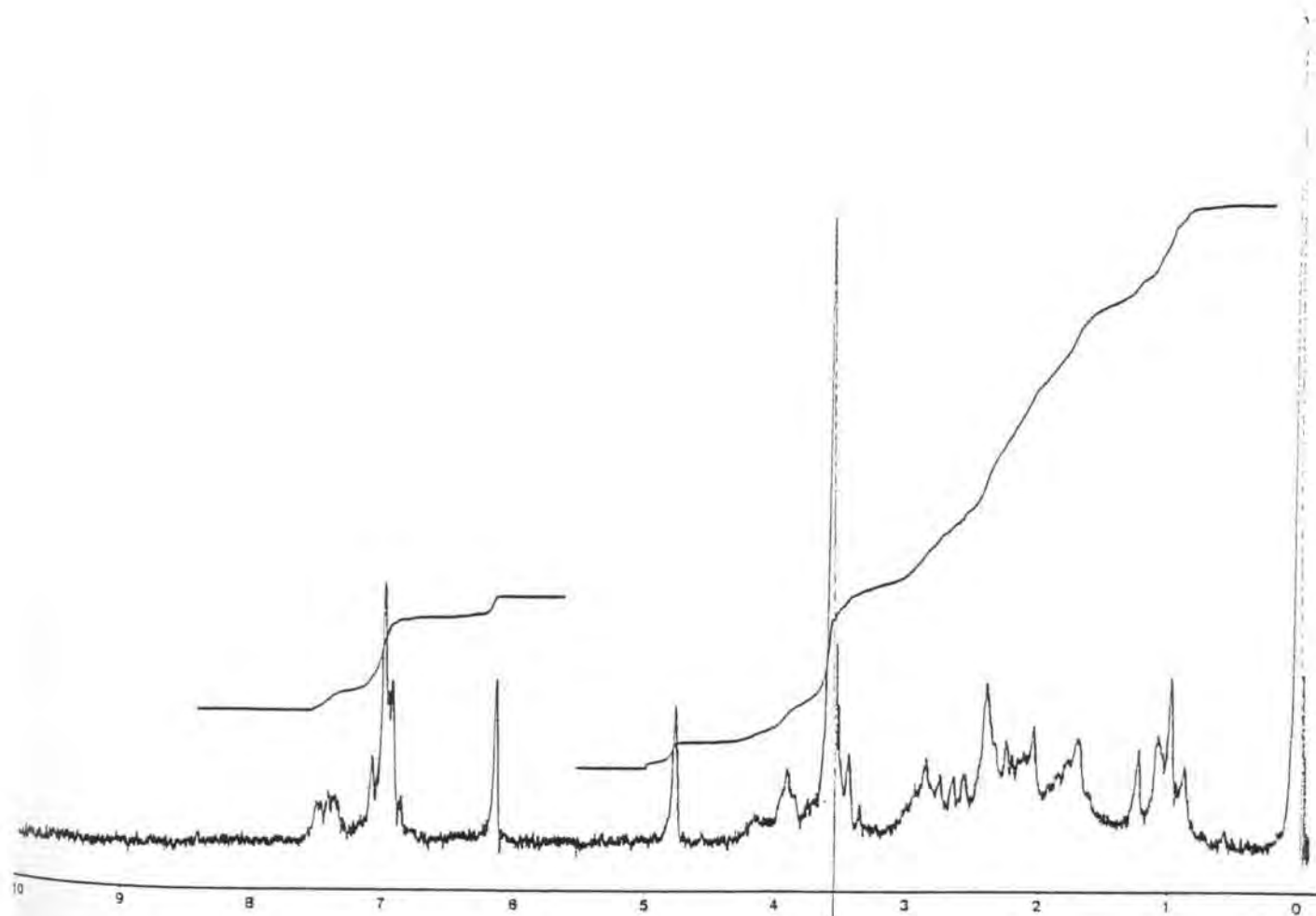
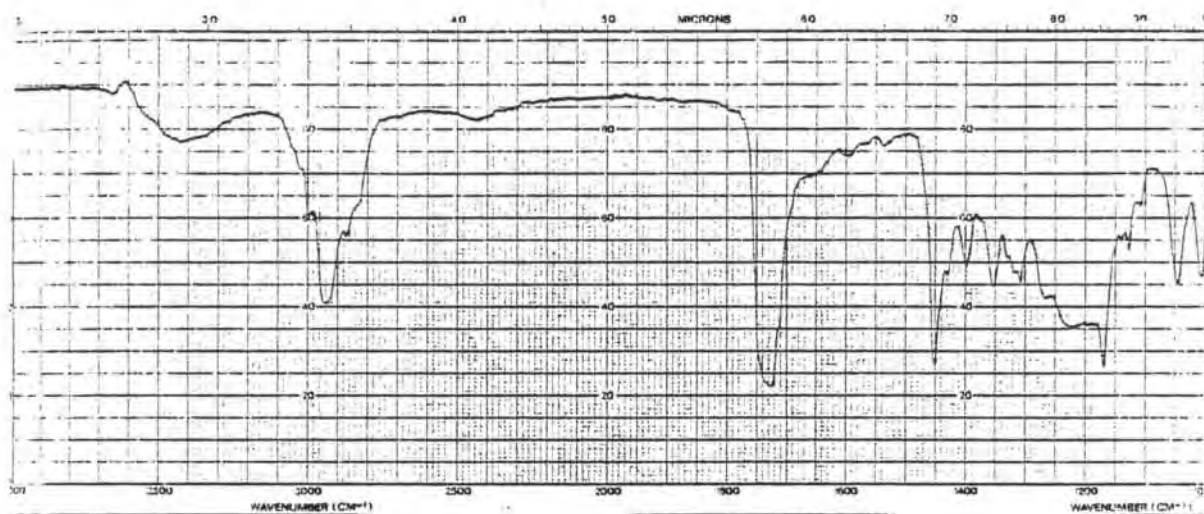


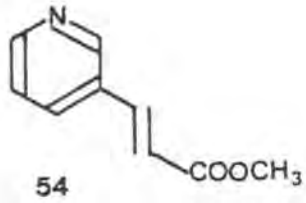


Espectro 114 (<sup>1</sup>H 200 MHz): Acetato de 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52)



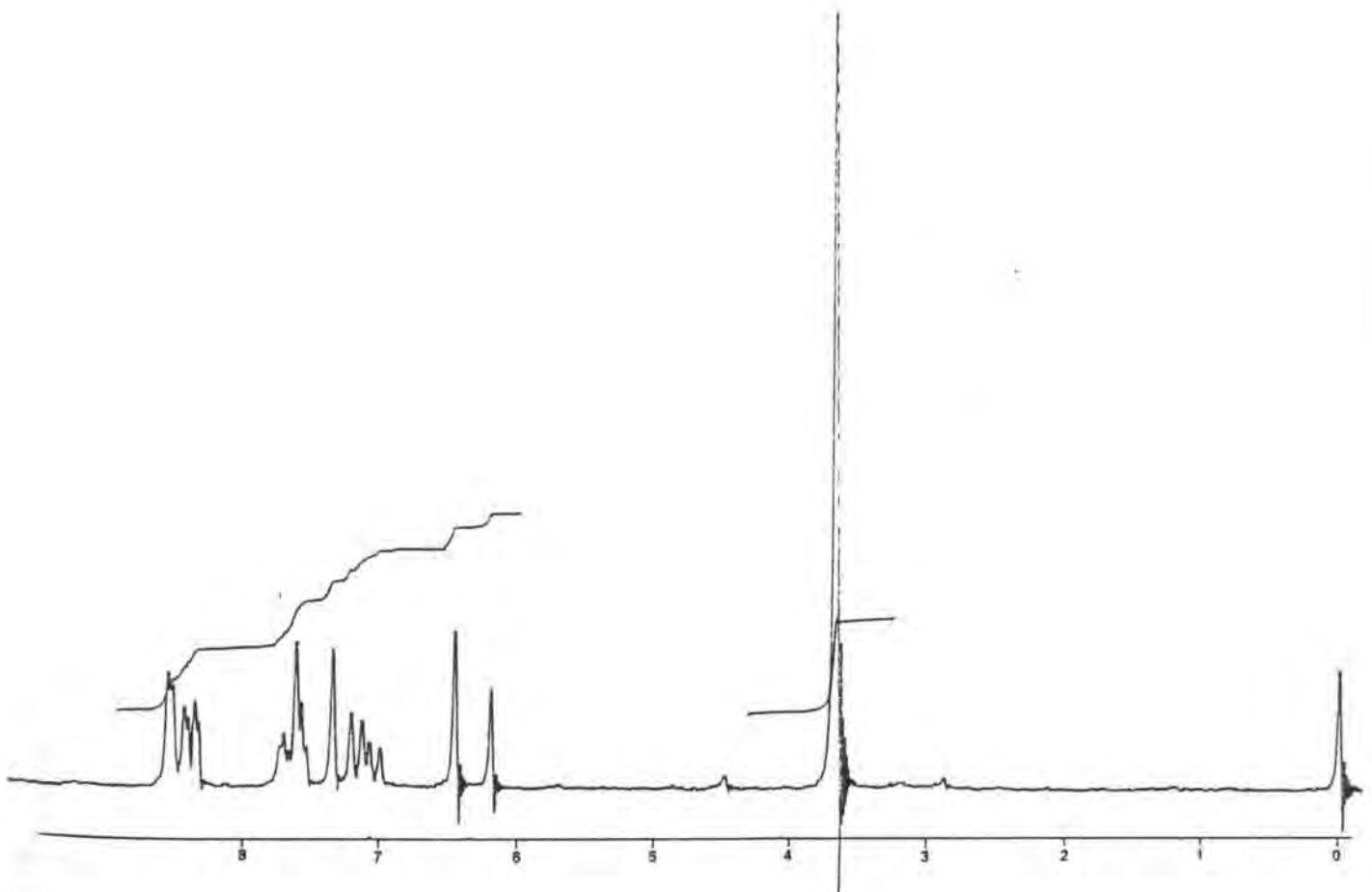
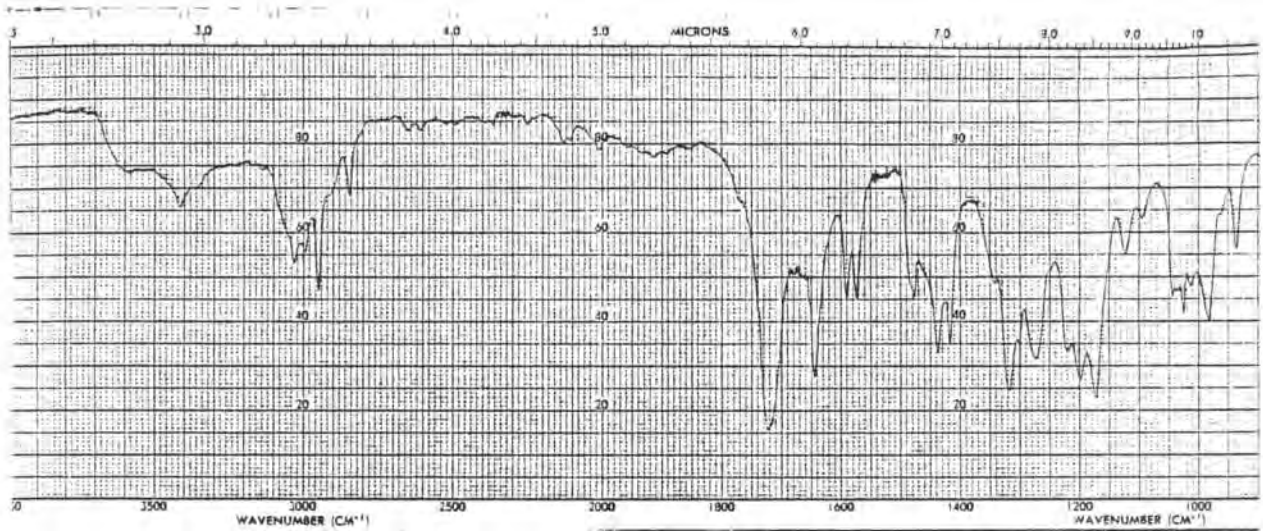
Espectros 115 y 116  
19,20-Dihidro-16-epivinoxina

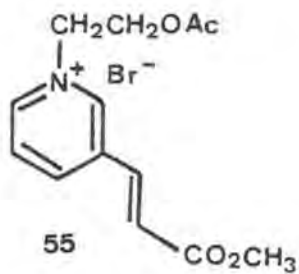




Espectros 117 y 118

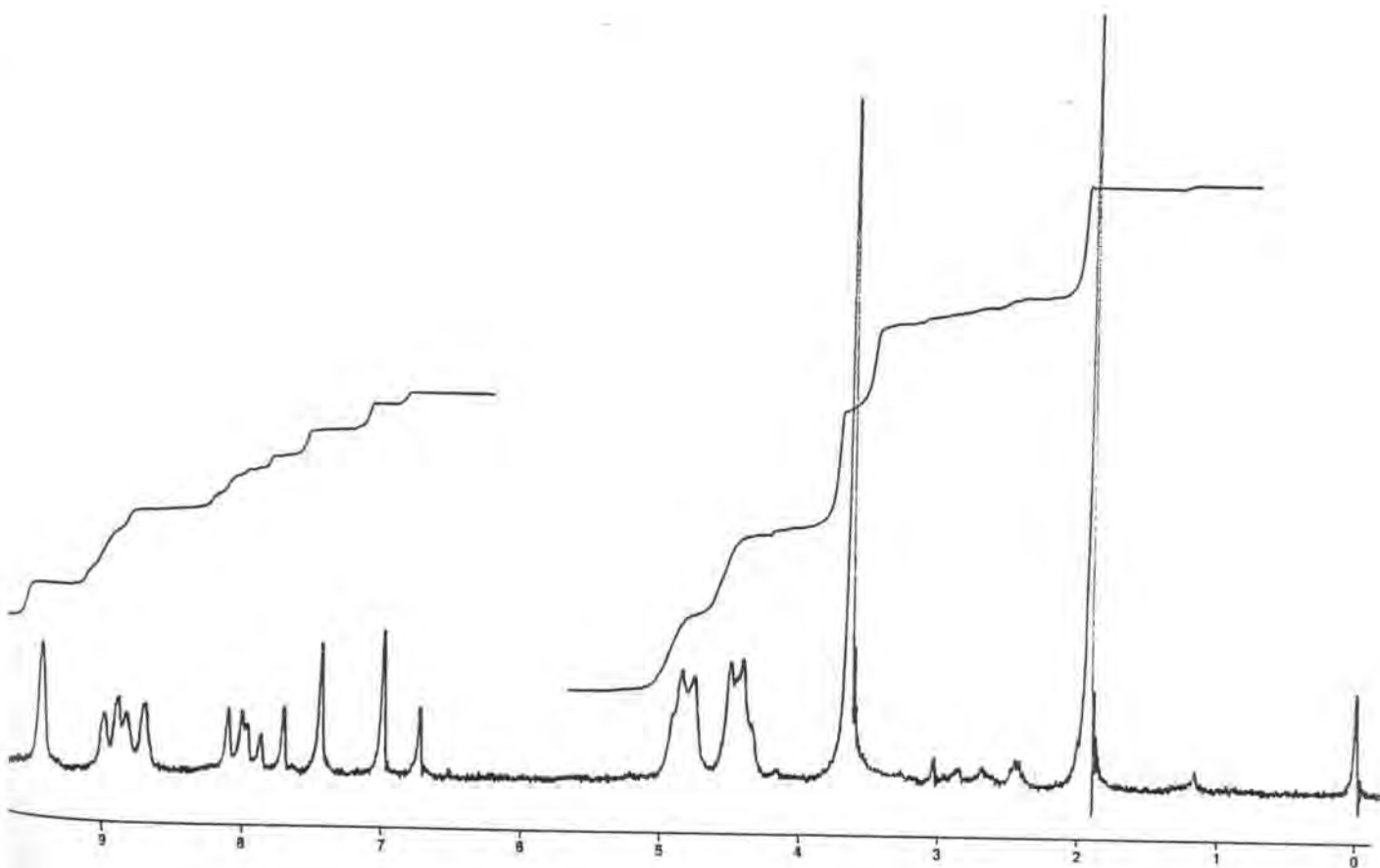
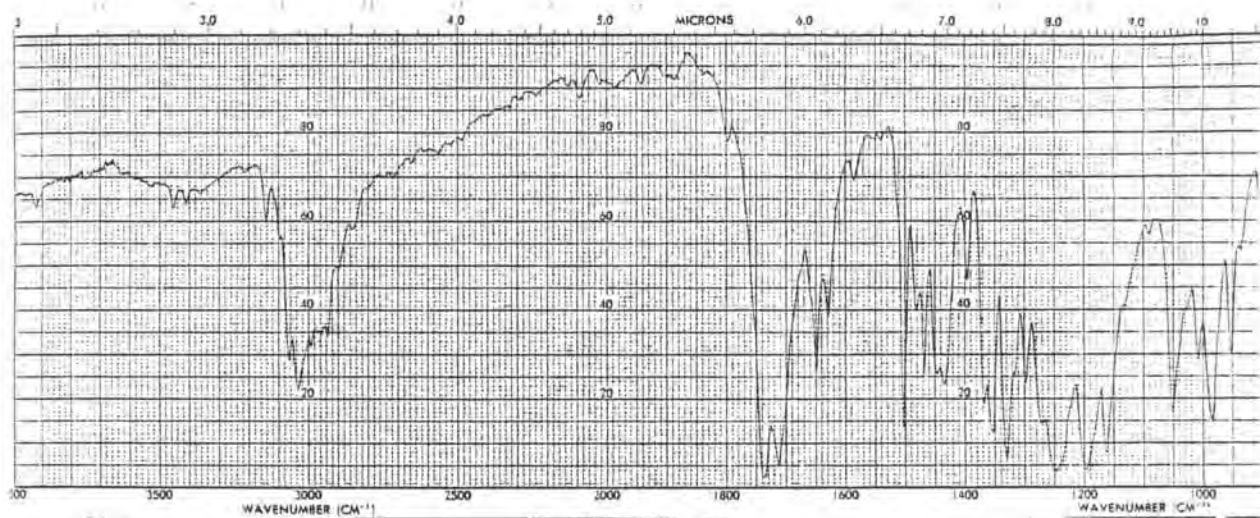
(E)-3-(3-piridil)acrilato de metilo (54)

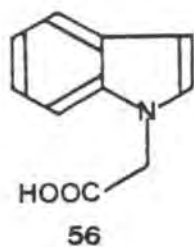




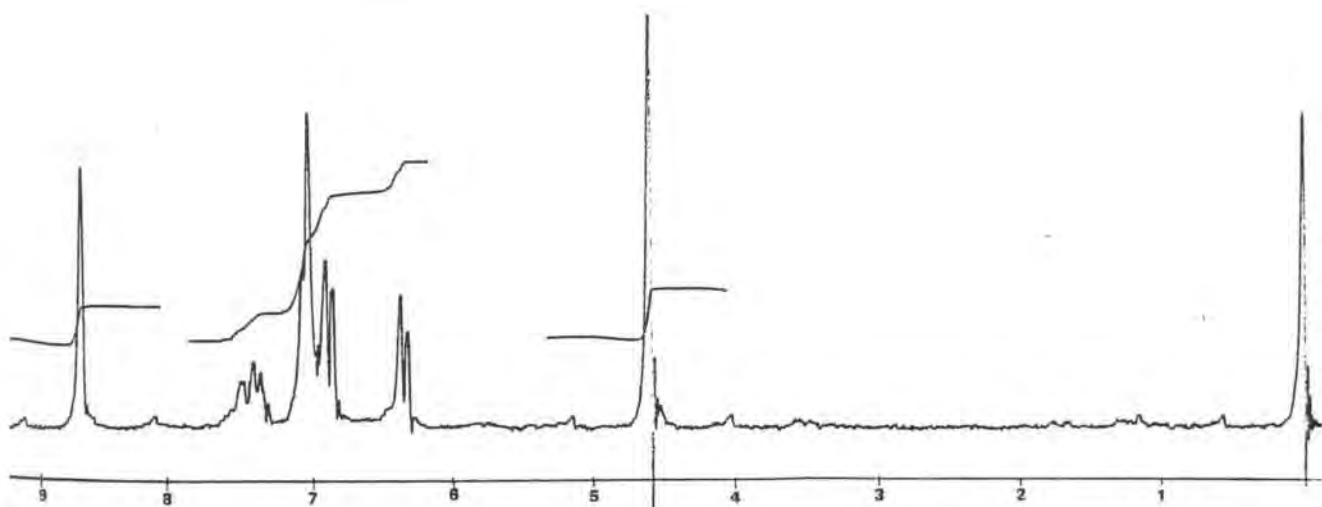
Espectros 119 y 120

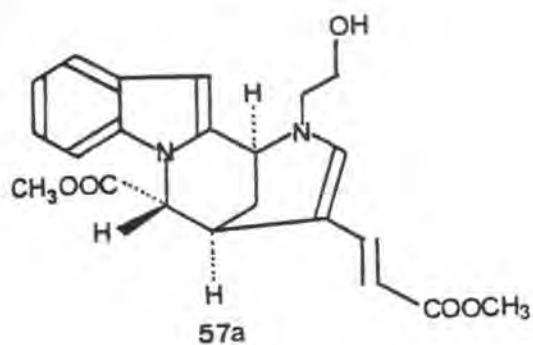
Bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3- [(E)-  
2-metoxicarbonilvinil]piridinio (55)





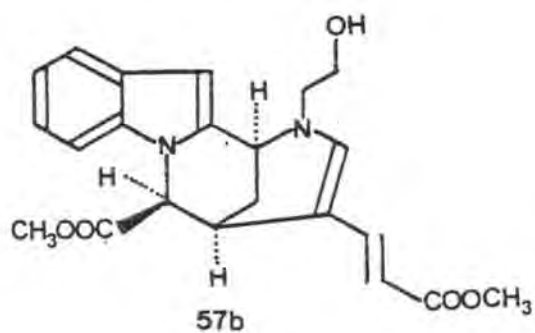
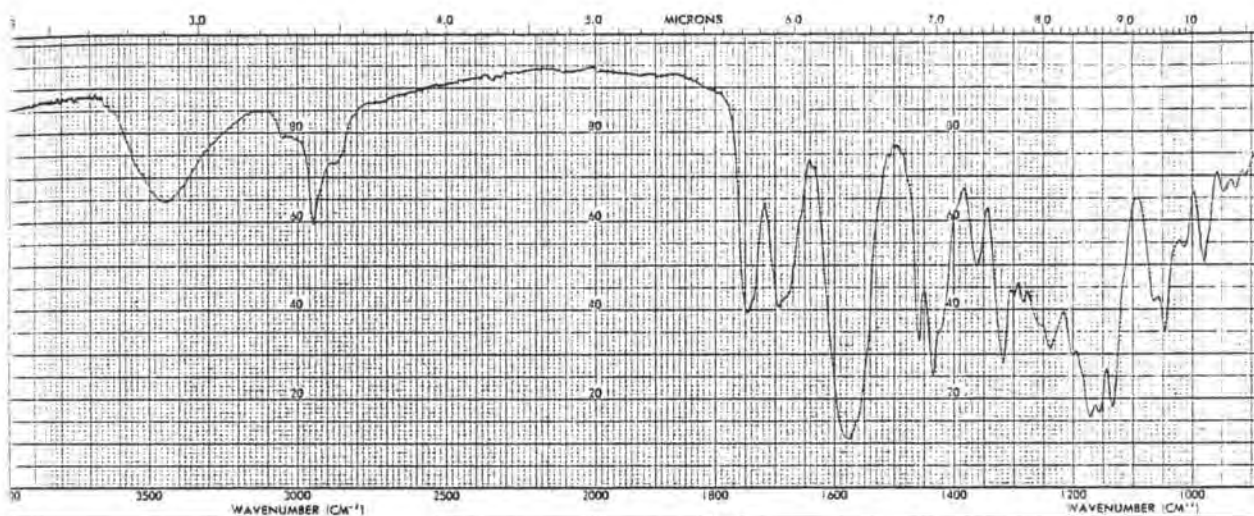
Espectro 121  
Acido 1-indolacético





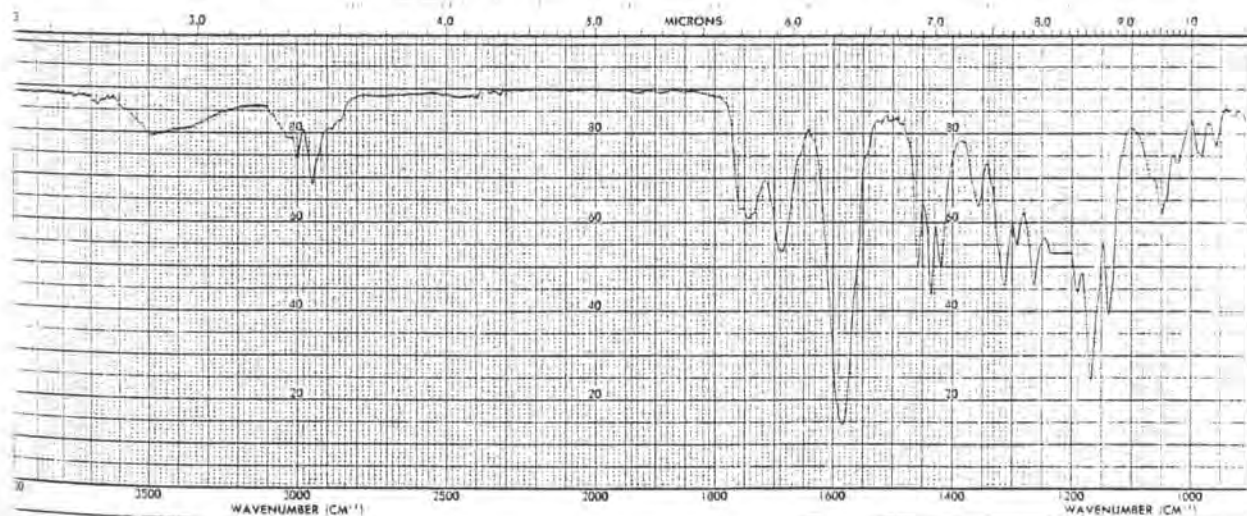
## Espectro 122

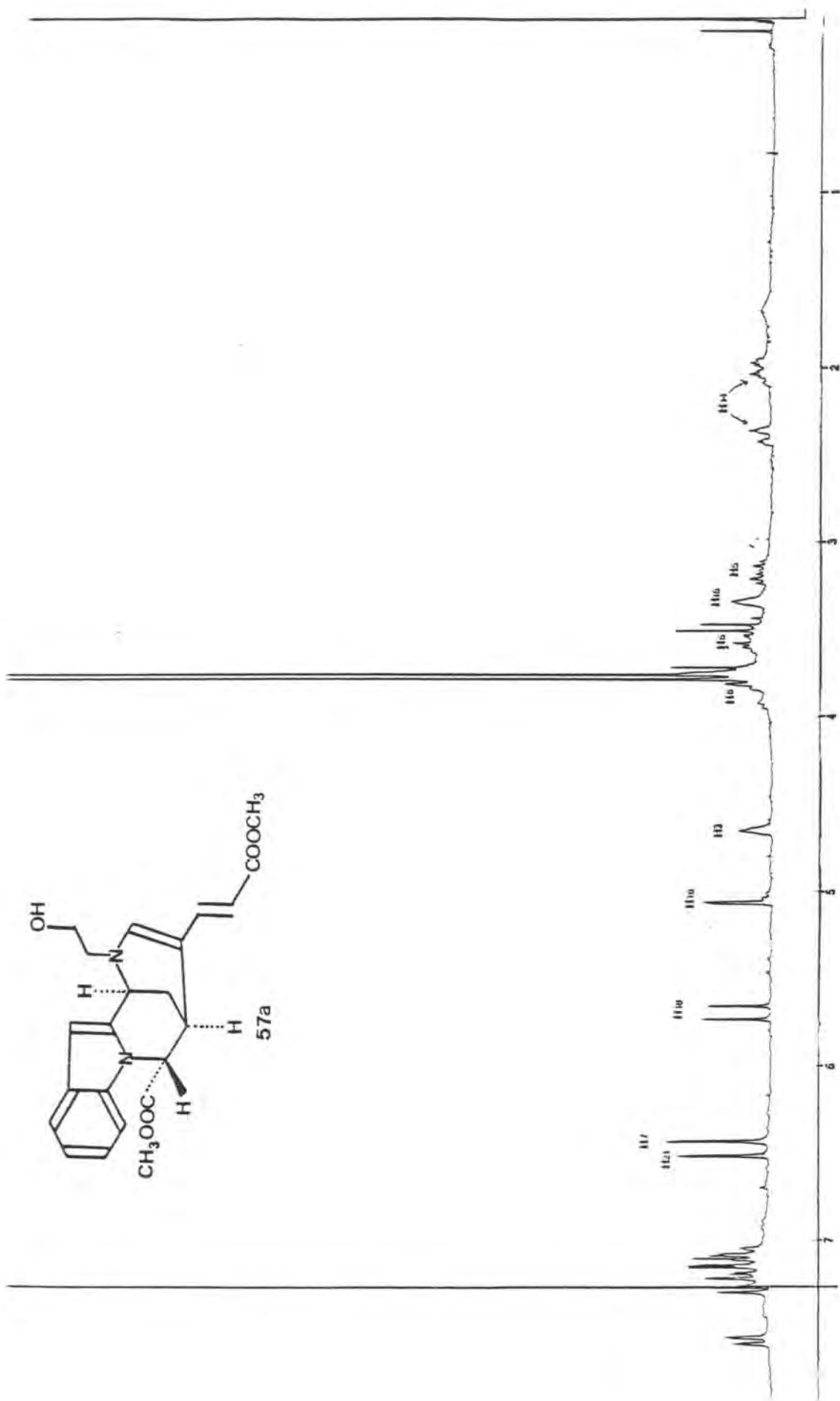
rel-(1R,2R,6S)-5-(2-Hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol-3-(E)-acrilato de metilo (57a)

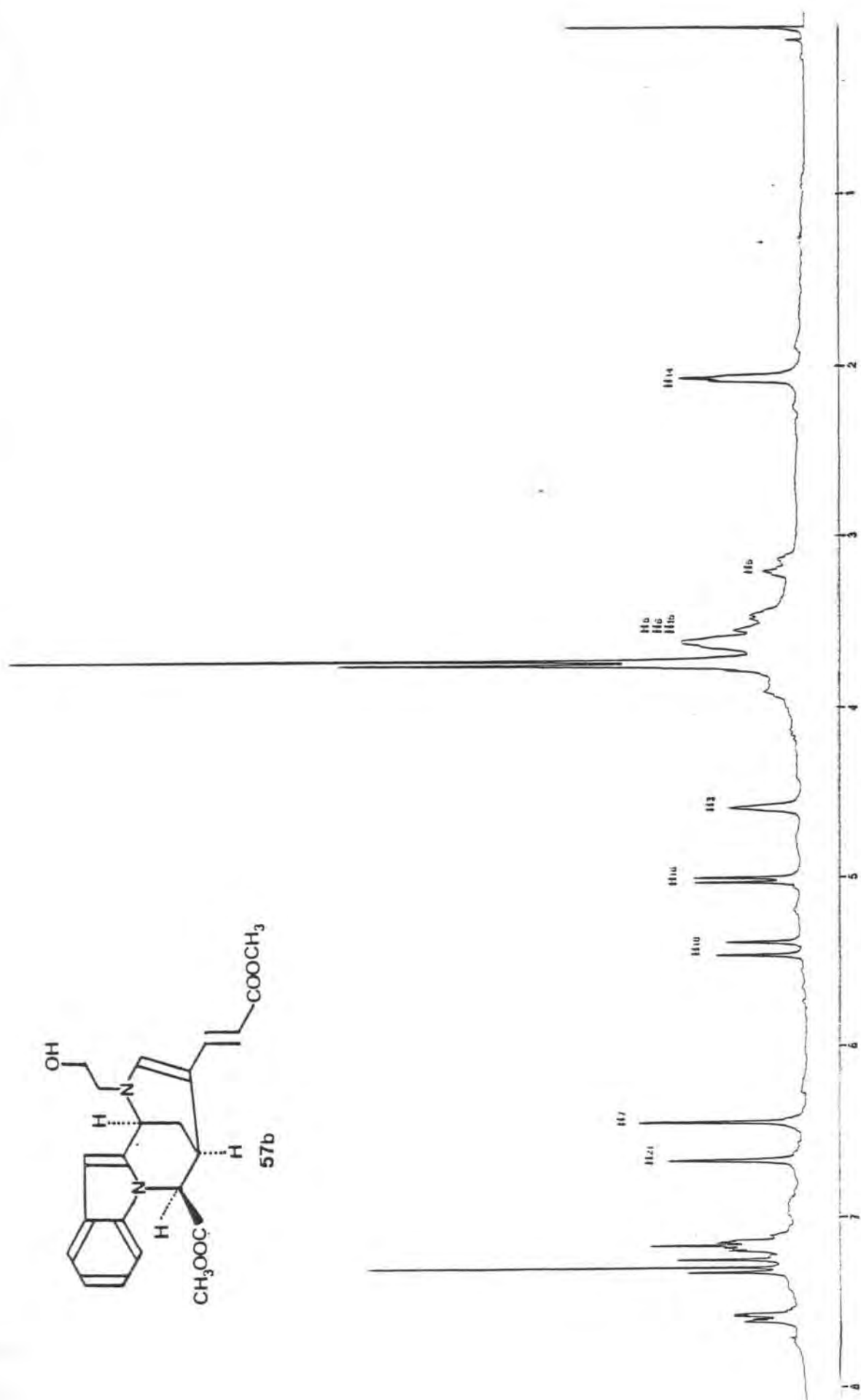


## Espectro 123

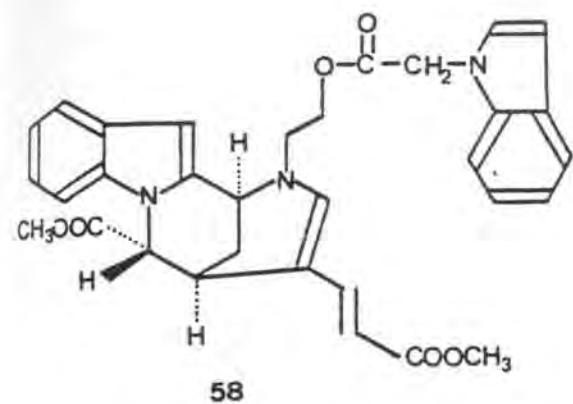
rel-(1R,2S,6R)-5-(2-hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol-3-(E)-acrilato de metilo (57b)



Espectro 124 ( $^1\text{H}$  200 MHz): Compuesto 57a

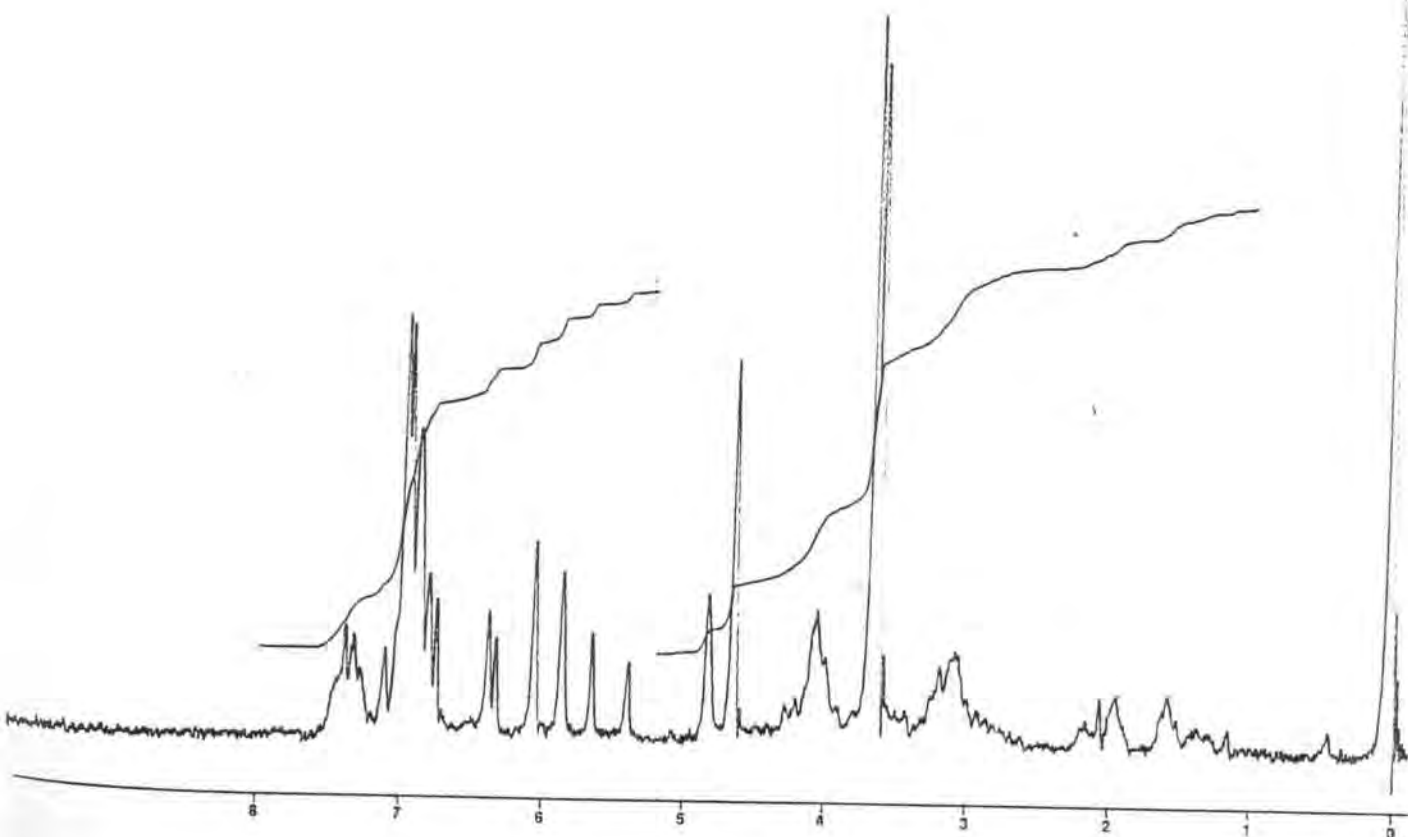
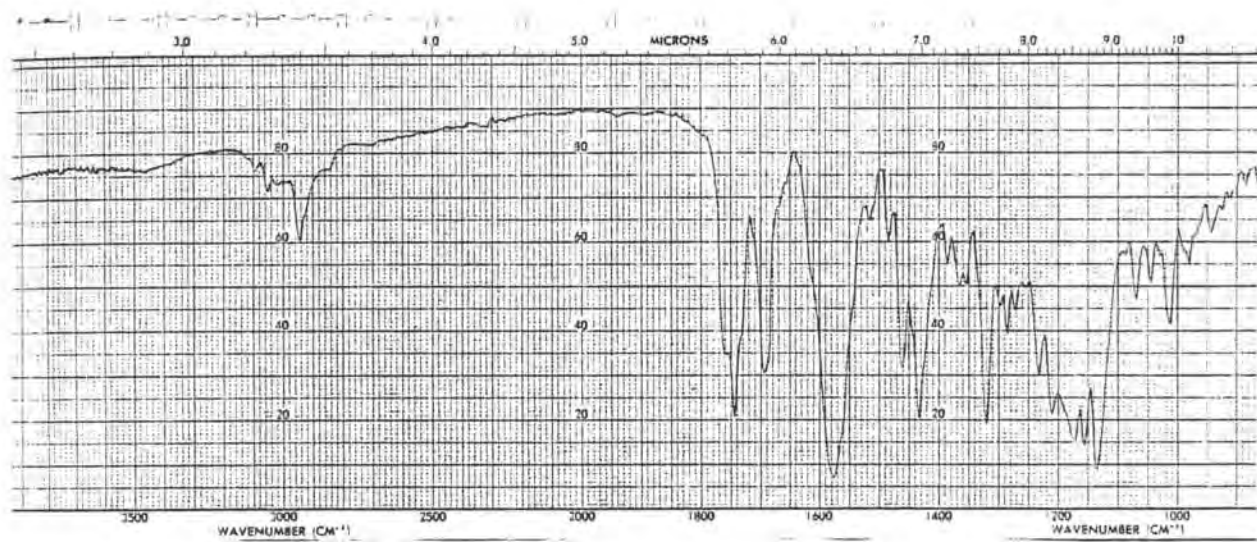


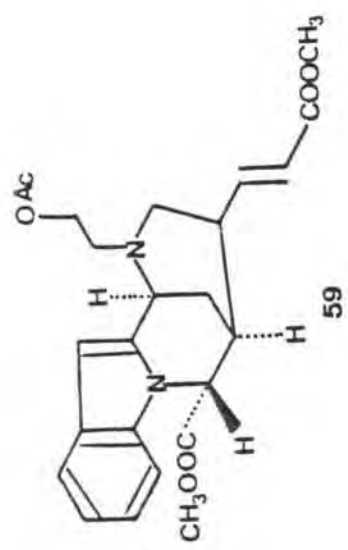
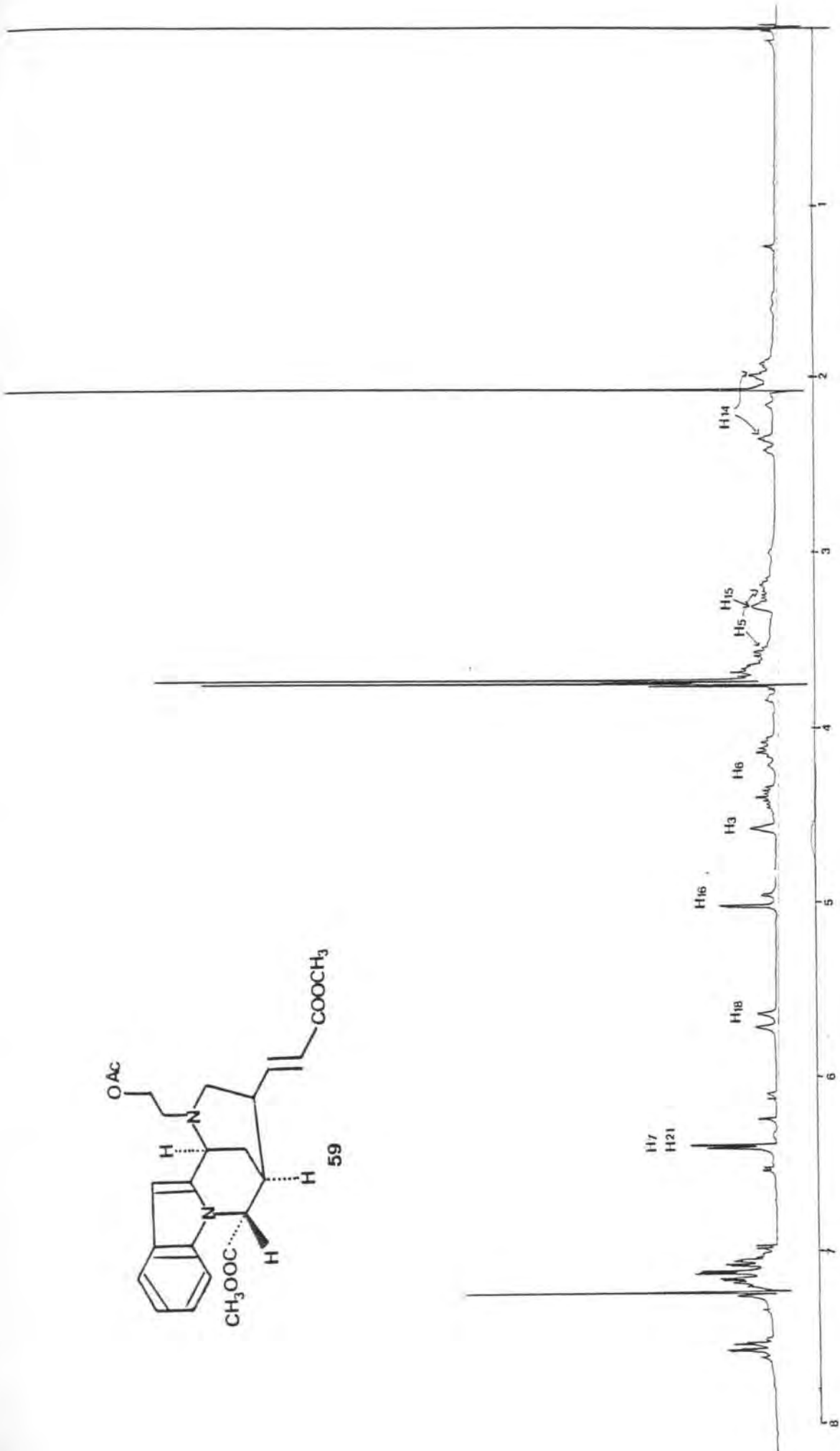
Espectro 125 ( $^1\text{H}$  200 MHz): Compuesto 57b



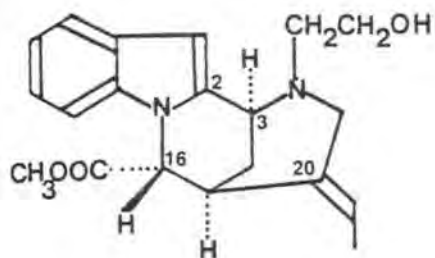
Espectros 126 y 127

rel-(1R,2R,6S)-1-indolacetato de  
1-metoxicarbonil-3-[(E)-2-metoxicarbo-  
nilvinil]-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-meta-  
no[1,4]diazocino[1,2-a]indol-5-etilo  
(58)

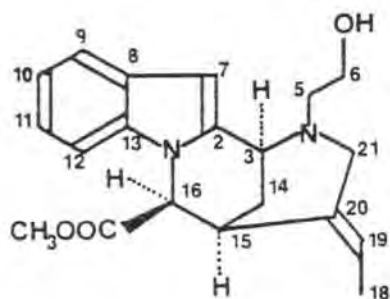
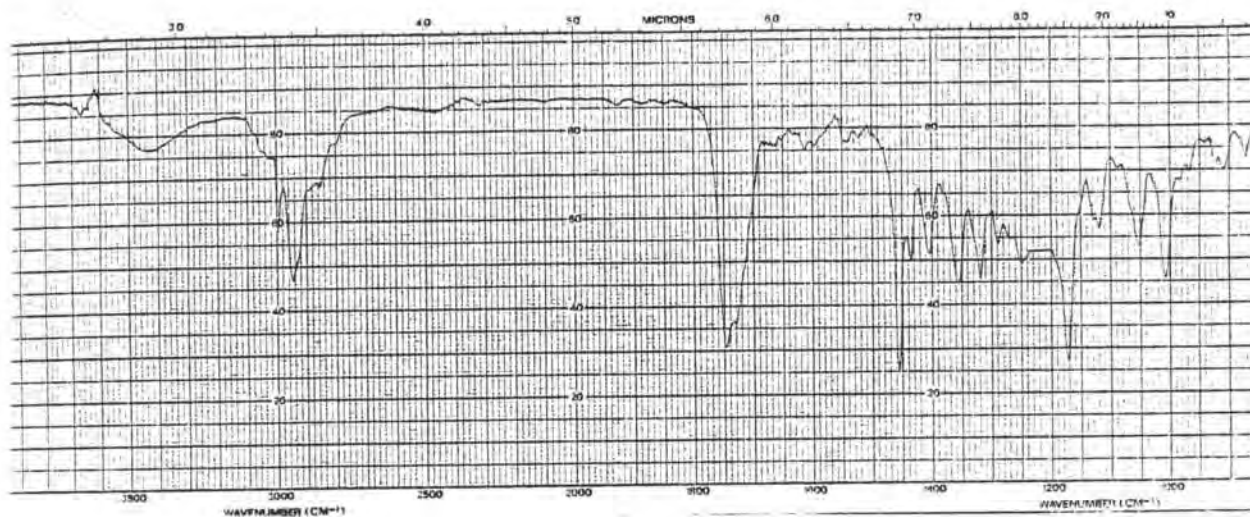




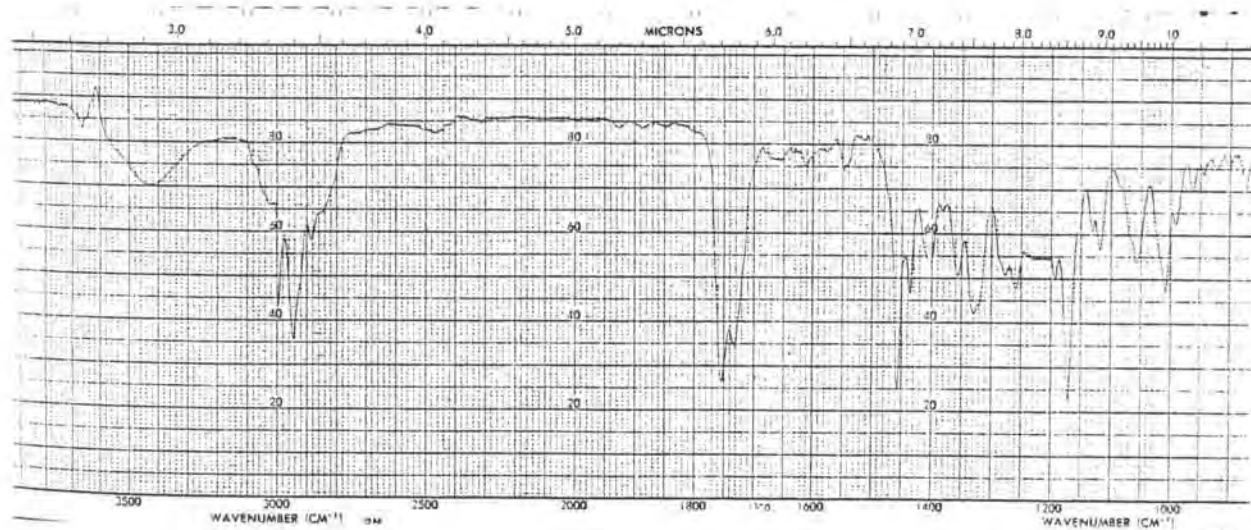
Espectro 128 (<sup>1</sup>H 200 MHz): Compuesto 59

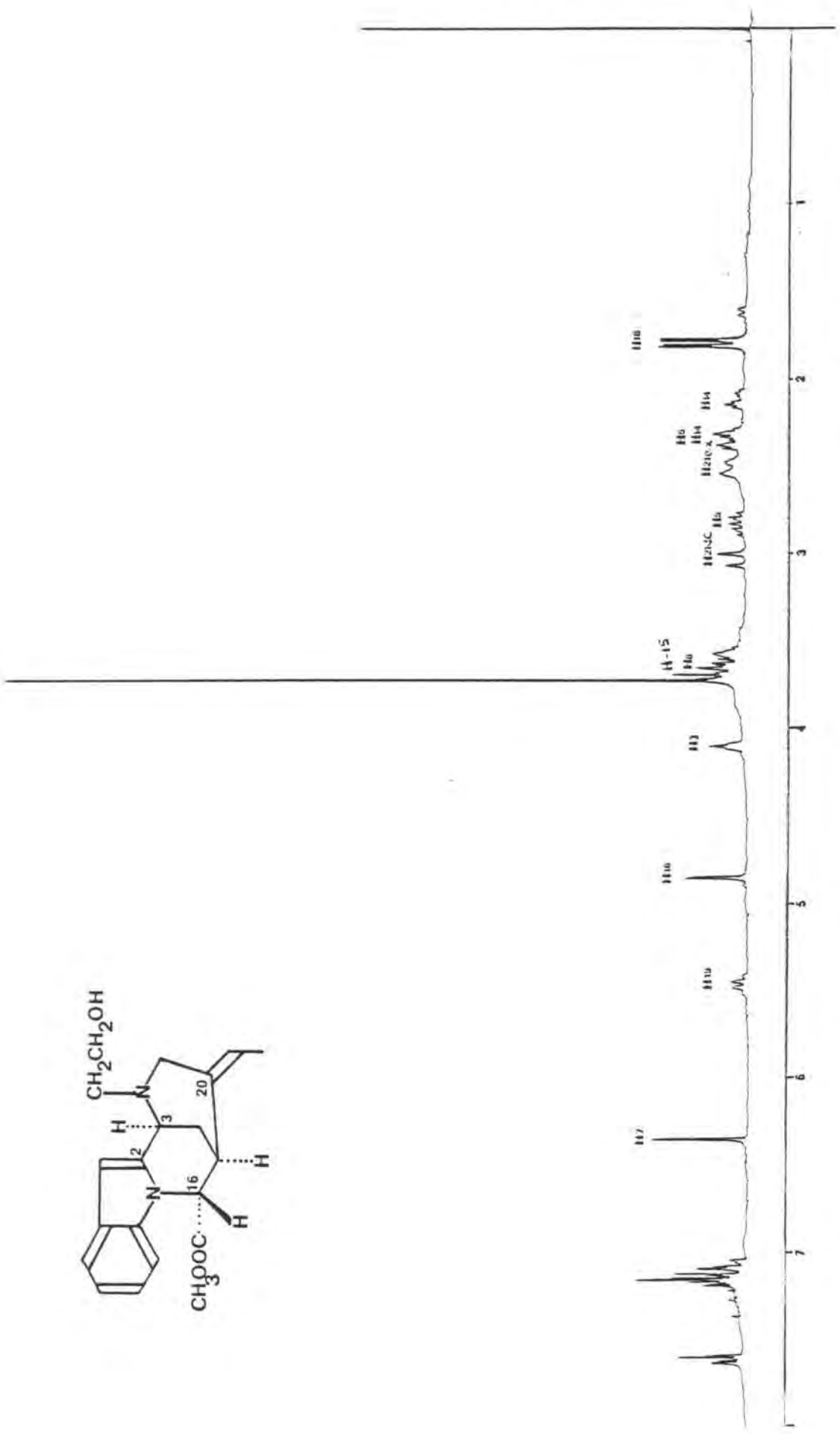
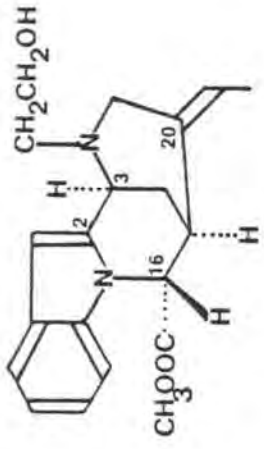


Espectro 129  
16-Epivinoxina

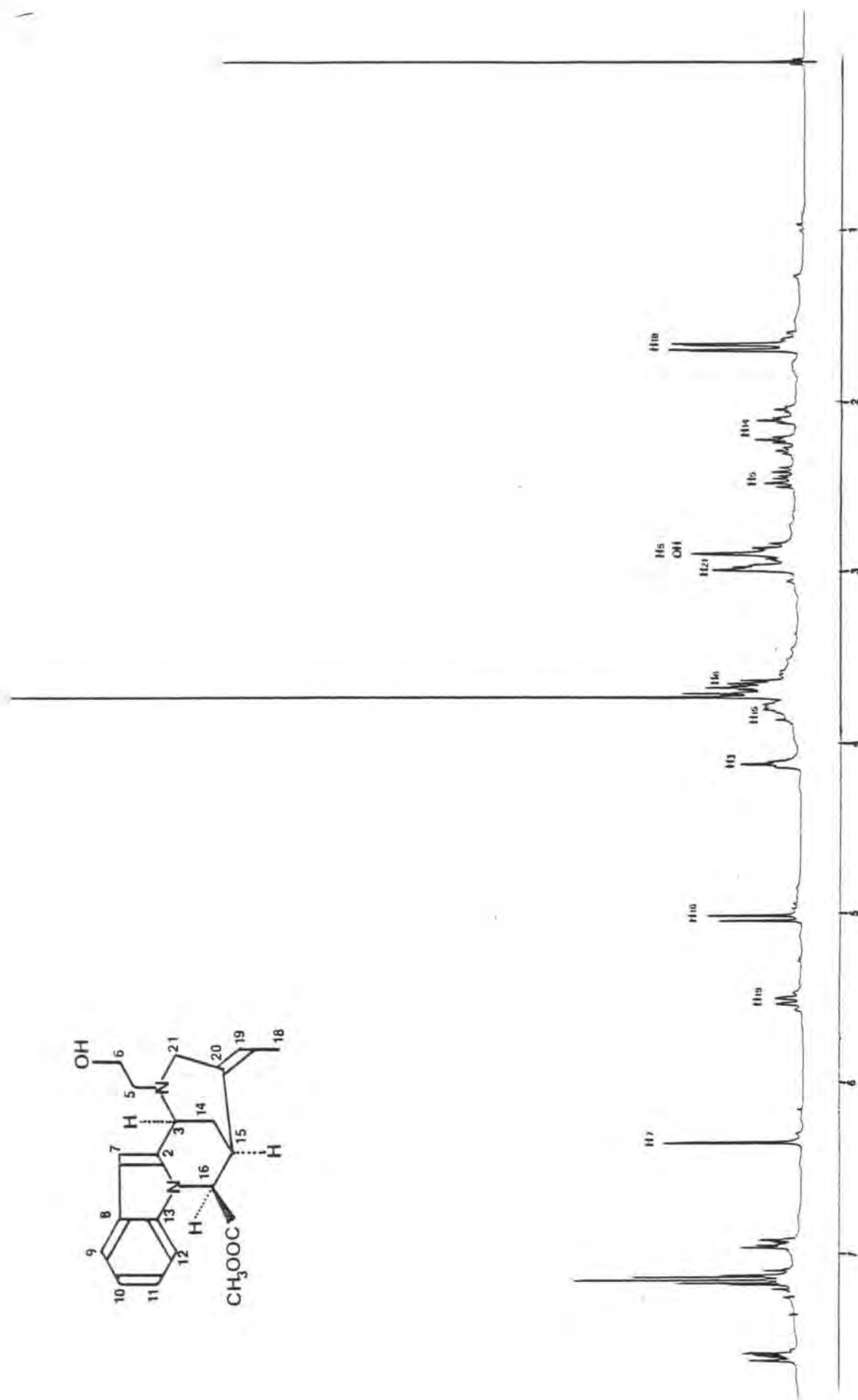
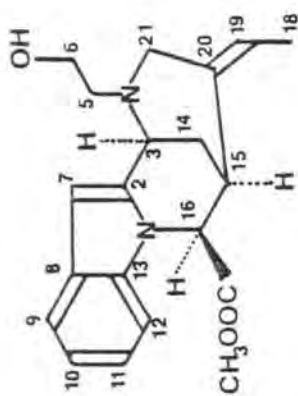


Espectro 130  
Vinoxina





Espectro 131 (<sup>1</sup>H 200 MHz): 16-Epivinoxina

Espectro 132 (<sup>1</sup>H 200 MHz): Vinoxina

## 7. CONCLUSIONES

1. Las 2-cianopiperidinas constituyen formas latentes de sales de 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, útiles en la síntesis de sistemas policíclicos con puente condensados con el indol. Así, el 4-(1-indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo (5) experimenta, con excelentes rendimientos, ciclación en medio ácido al sistema de diazocinoindol 1, esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina.

Se establecen asimismo dos procedimientos para la preparación de este tipo de 2-cianopiperidinas. El primero de ellos se basa en la hidrogenación catalítica del doble enlace carbono-carbono presente en 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas, compuestos fácilmente accesibles por cianación reductora de las correspondientes sales de piridinio. Esta reducción amplía el campo de la utilidad de las 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas a la síntesis de sistemas policíclicos con puente. El segundo procedimiento se fundamenta en la reducción controlada de 2-piperidonas por la acción de hidruros mixtos seguida de cianación de la sal de iminio-enamina intermedia.

2. Las 5-alcoxi-2-ciano-4-(1-indolilmetil)tetrahidropiridinas tales como 19 no constituyen precursores adecuados para la síntesis de sistemas de hexahidro-2,6-metano[1,4]diazocinoindol funcionalizados en la posición 3 (correspondiente a la posición 20 en la numeración biogenética). Ello es debido a que la hidrólisis de la función éter de enol ocurre más lentamente que la formación de la sal de iminio a partir de la agrupación de  $\alpha$ -aminonitrilo, por lo que la ciclación sobre la posición 2 del indol se halla impedida ya que conduciría a un sistema con un doble enlace en cabeza de puente.
3. A diferencia de las sales de piridinio, que por reducción con borohidruro sódico en presencia de iones cianuro conducen a las correspondientes 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas, las sales de 3-hidroxipiridinio tales como 28 proporcionan, mediante el mismo tratamiento, 2-ciano-5-hi-

droxipiperidinas 30. Tal como pone de manifiesto la síntesis de los alcoholes tetracíclicos 31, estos compuestos sí constituyen precursores adecuados para la preparación de análogos tetracíclicos de la vinoxina funcionalizados en el carbono 20 con un grupo hidroxilo.

4. La metoxicarbonilación del metileno interanular en 1-(4-piridilmetil)indoles, tales como 2 y 45, mediante tratamiento con *n*-butil-litio y dióxido de carbono seguido de esterificación del aminoácido resultante, constituye un excelente procedimiento para la introducción del grupo metoxicarbonilo presente en el carbono 16 de la vinoxina.

No obstante, no ha sido posible efectuar la cianación reductora de las sales de piridinio derivadas de estos sistemas dado que, en el medio básico de la reacción, éstas se convierten en los correspondientes 1,4-dihidro-4-piridiliden derivados. Ello supone una seria limitación de la estrategia sintética basada en la reactividad de las 2-cianopiperidinas ya que, mediante este procedimiento, no es posible la preparación de estructuras tetracíclicas relacionadas con la vinoxina que posean el grupo metoxicarbonilo presente en el carbono 16 del alcaloide.

5. La oxidación de piperidilmetilindoles por la acción del acetato mercúrico constituye un buen método para generar las sales de iminio requeridas para la ciclación al sistema tetracíclico de la vinoxina. Este procedimiento es compatible con la presencia de un sustituyente metoxicarbonilo sobre el carbono interanular y, por tanto, permite la síntesis de estructuras relacionadas con la vinoxina, tales como el desetiliden análogo del alcaloide 38, que poseen el grupo metoxicarbonilo presente en el producto natural.
6. La utilidad y versatilidad de la aproximación sintética basada en la ciclación oxidativa con acetato mercúrico se ilustra con la síntesis de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina, compuesto que constitucionalmente sólo se diferencia del

producto natural en el grado de insaturación de los átomos de carbono 19 y 20.

La síntesis implica la metoxicarbonilación de un 1-(4-piridilmetil)indol adecuado, la posterior alquilación del nitrógeno piridínico, la hidrogenación catalítica del vinílico de uretano resultante y la ciclación oxidativa final con acetato mercúrico.

No obstante, el procedimiento no parece adecuado para la síntesis de la propia vinoxina dada la dificultad que presenta su extrapolación para la elaboración del sustituyente etilideno presente en el carbono 20 del alcaloide.

7. Tras una exhaustiva revisión bibliográfica acerca de los procedimientos para la elaboración del sustituyente E-etilideno presente en el carbono 20 de determinados alcaloides indólicos, debido a su elevada estereoespecificidad se eligió como más adecuado para la síntesis de la vinoxina aquél basado en la hidrólisis y descarboxilación de sistemas de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil)acrilato seguida de reducción final con borohidruro sódico.

La bondad del procedimiento se comprobó experimentalmente cuando esta secuencia de reacciones se desarrolló a partir de los compuestos tetracíclicos 57: se obtuvo una mezcla de vinoxina y 16-epivinoxina, ambos compuestos con la configuración E en el doble enlace del grupo etilideno exocíclico.

8. Se describe la primera síntesis total de la vinoxina y de su epímero en el carbono 16, la 16-epivinoxina. Al igual que las síntesis de otras estructuras relacionadas efectuadas en las primeras etapas de esta investigación, la síntesis de la vinoxina se basa en el cierre del anillo C por formación del enlace  $C_2-C_3$  en las últimas etapas del proceso sintético mediante ciclación electrófila de una sal de iminio sobre la posición 2 del núcleo indólico.

La síntesis, extraordinariamente directa, consta de dos etapas, la primera de ellas consiste en la adición de un

enolato de un ester sobre la posición 4 de una sal de piridinio sustituida en su posición 3 por un grupo atrayente de electrones adecuado para su posterior transformación en el sustituyente E-etilideno. El tratamiento en medio ácido de la 1,4-dihidropiridina así formada provoca la ciclación sobre el indol para dar el tetrahidrodiazocinoindol 57, que se transforma en la vinoxina mediante hidrólisis y descarboxilación seguida de reducción con borohidruro sódico.

9. El análisis detallado de los datos de resonancia magnética nuclear de protón de la vinoxina y de la 16-epivinoxina, así como de sus precursores sintéticos 57, ha permitido la reasignación estereoquímica del alcaloide en lo referente a la configuración relativa del carbono 16 del mismo. Esta asignación está de acuerdo con los datos extraídos de los experimentos de NOE así como de los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13.

Al mismo tiempo se establece que la multiplicidad observada para el protón 16 es de suficiente valor diagnóstico para determinar la estereoquímica relativa de este centro. Este criterio ha permitido la determinación estereoquímica del desetiliden análogo de la vinoxina 38 y de la 19,20-dihidro-16-epivinoxina.

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

- \* 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (4).
- \* trans-4-(1-Indolilmetil)-1-metilpiperidina-2-carbonitrilo (5).
- \* Hidrocloruro de 4-clorometil-3-metoxipiridina (16a).
- \* 1-(3-Metoxi-4-piridilmetil)indol (17a).
- \* Yoduro de 4-(1-indolilmetil)-1-metil-3-metoxipiridinio (18a).
- \* 1-(1-Metil-3-metoxi-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilmetil)-indol (20).
- \* 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-piperidona (21).

- \* 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-5-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19a).
- \* 3-Benciloxi-4-piridinacarboxilato de metilo (11b).
- \* Hidrocloruro de 3-benciloxi-4-piridinametanol (15b).
- \* Hidrocloruro de 3-benciloxi-4-clorometilpiridina (16b).
- \* 1-(3-Benciloxi-4-piridilmetil)indol (17b).
- \* Yoduro de 3-benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (18b).
- \* 5-Benciloxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-2-carbonitrilo (19b).
- \* Hidrocloruro de 4-clorometil-3-hidroxipiridina (26).
- \* 1-(3-Hidroxi-4-piridilmetil)indol (27).
- \* Yoduro de 3-hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metilpiridinio (28).
- \* 4-(1-Indolilmetil)-1-metil-3-oxidopiridinio (28').
- \* rel-(2R, 4R, 5S)-5-Hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo (30a).
- \* rel-(2R, 4R, 5R)-5-Hidroxi-4-(1-indolilmetil)-1-metil-2-piperidinacarbonitrilo (30b).
- \* rel-(2R, 3S, 6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4] diazocino[1,2-a]indol (31a).
- \* rel-(2R, 3R, 6S)-3-Hidroxi-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano[1,4] diazocino[1,2-a]indol (31b).
- \*  $\alpha$ -(4-Piridil)-1-indolacetato de metilo (32).
- \*  $\alpha$ -(1-Metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (34).
- \*  $\alpha$ -(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (36).
- \*  $\alpha$ -(1-Metil-4-piperidiliden)-1-indolacetato de metilo (37).
- \*  $\alpha$ -(1-Metil-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (39).
- \*  $\alpha$ -(1-Metil-2-oxo-4-piperidil)-1-indolacetato de metilo (40).
- \* rel-(1R, 2S, 6S)-5-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-[1,4] diazocino[1,2-a]indol-1-carboxilato de metilo (38).
- \* 3-Etil-4-piridinametanol (43).
- \* 1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (45).
- \*  $\alpha$ -(3-Etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (46).
- \* (Z)- $\alpha$ -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (47).

- \* (Z)- $\alpha$ -1-(2-Acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden - 1-indolacetato de metilo (48).
- \* rel-( $\alpha$ R, 3S, 4S)- $\alpha$ -1-(2-Acetoxietil)-3-etil-4-piperidil - 1-indolacetato de metilo (49a).
- \* rel-( $\alpha$ R, 3S, 4R)- $\alpha$ -1-(2-Acetoxietil)-3-etil-4-piperidil - 1-indolacetato de metilo (49b).
- \*  $\alpha$ -[1-(2-Acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil] - 1-indolacetato de metilo (50).
- \* Acetato de 19,20-dihidro-16-epivinoxina (52).
- \* 19,20-dihidro-16-epivinoxina.
- \* Bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3-[(E)-2-metoxicarbonilvinil] - piridinio (55).
- \* rel-(1R, 2R, 6S)-5-(2-Hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol-3-(E) - acrilato de metilo (57a).
- \* rel-(1R, 2S, 6R)-5-(2-Hidroxietil)-1-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano[1,4]diazocino[1,2-a]indol-3-(E) - acrilato de metilo (57b).
- \* rel-(1R, 2R, 6S)-1-Indolacetato de 1-metoxicarbonil-3-[(E)-2-metoxicarbonilvinil]-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metano-[1,4]diazocino[1,2-a]indol-5-etilo (58).
- \* 16-Epivinoxina.
- \* Vinoxina.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. J. Mokřý, I. Kompiš y G. Spiteller, Coll.Czech. Chem. Commun., 1967, 32, 2523.
2. (a) Z. Votický, E. Grossmann, J. Tomko, G. Massiot, A. Ahond y P. Potier, Tetrahedron Lett., 1974, 3923; (b) Z. Votický, E. Grossmann y P. Potier, Coll. Czech. Chem. Commun., 1977, 42, 548.
3. M. Hesse, W.v. Philipsborn, D. Schumann, G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid y P. Karrer, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 878.
4. W. G. Kump y H. Schmid, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1503.
5. M. F. Bartlett, R. Sklar, A. F. Smith y W. I. Taylor, J. Org. Chem., 1963, 28, 2197.
6. S. Sakai, H. Ohtani, H. Ido y J. Haginiwa, Yakugaku Zasshi, 1973, 93, 483.
7. Th. Wieland y H. Merz, Chem. Ber., 1952, 85, 731.
8. H. Schmid y P. Karrer, Helv. Chim. Acta, 1947, 30, 2081.
9. H. Asmis, E. Bächli, E. Giesbrecht, J. Kebrle, H. Schmid y P. Karrer, Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 1968.
10. J. Le Men y W. I. Taylor, Experientia, 1965, 21, 508.
11. (a) J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds. "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980, p. 42; (b) Atta-ur-Rahman y A. Basha, "Biosynthesis of Indole Alkaloids", Clarendon Press, Oxford, 1983, p.63
12. (a) A. I. Scott, Accounts Chem. Res., 1970, 3, 151; (b) A. I. Scott y A. A. Qureshi, Tetrahedron, 1974, 30, 2993; (c) A. I. Scott y C. C. Wei, Tetrahedron, 1974, 30, 3003; (d) A. I. Scott, P. C. Cherry y C. C. Wei, Tetrahedron, 1974, 30, 3013.
13. D. D. O'Rell, F. G. H. Lee y V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 305.
14. S. Sakai y N. Shinma, Chem. Pharm. Bull., 1974, 22, 3013.
15. S. Sakai y N. Shinma, Heterocycles, 1976, 4, 985.
16. S. Sakai y N. Shinma, Yakugaku Zasshi, 1978, 98, 950.
17. M. J. Caverley, B. J. Banks y J. Harley-Mason, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 1635.
18. N. Neuss en "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds., Academic Press, London,

- 1980, capítulo 17.
19. (a) E. M. Fry, J. Org. Chem., 1963, 28, 1869; (b) E. M. Fry, J. Org. Chem., 1964, 29, 1647.
  20. N. Bodor, J. Med. Chem., 1976, 19, 102.
  21. D. S. Grierson, M. Harris y H.-P. Husson, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 1064.
  22. F. Guibe, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 5055.
  23. (a) J. Bosch, M. Alvarez, R. Llobera y M. Feliz, An. Quim., 1979, 75, 712; (b) J. Bosch y M. Feliz, An. Quim., 1982, 78C, 240.
  24. D. H. Gnecco Medina, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 2099.
  25. R. Besselièvre, C. Thal, H.-P. Husson y P. Potier, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, 90.
  26. M. Harris, R. Besselièvre, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 331.
  27. M. Feliz, J. Bosch, D. Mauleón, M. Amat y A. Domingo, J. Org. Chem., 1982, 47, 2435.
  28. D. Herlem, A. Florès-Parra, F. Khuong-Huu, A. Chiaroni y C. Riche, Tetrahedron, 1982, 38, 271.
  29. (a) E. M. Fry y J. A. Beisler, J. Org. Chem., 1970, 35, 2809; (b) J. A. Beisler, Tetrahedron, 1970, 26, 1961.
  30. C. Thal, T. Imbert, H.-P. Husson y P. Potier, Bull. Soc. Chim. France, 1973, 2010.
  31. (a) W. R. Ashcroft y J. A. Joule, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2341; (b) W. R. Ashcroft y J. A. Joule, Heterocycles, 1981, 16, 1883.
  32. D. S. Grierson, M. Vuilhorgne y H.-P. Husson, J. Org. Chem., 1982, 47, 4439.
  33. M. Harris, D. S. Grierson, C. Riche y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 1957.
  34. J. Bosch, D. Mauleón, M. Feliz y R. Granados, J. Org. Chem., 1983, 48, 4836.
  35. M. S. Mosher y J. E. Tessieri, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4925.

36. (a) B. Cardillo, G. Casnati, A. Pochini y A. Ricca, Tetrahedron, 1967, 23, 3771; (b) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New-York, 1970, pp. 19-31; (c) W. J. Houlihan, ed., "Heterocyclic Compounds. Indoles, Part II", John Wiley and Sons, New-York, 1972, pp. 72 y 152-173.
37. H. Heaney y S. V. Ley, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1973, 499.
38. (a) R. E. Lyle y P. S. Anderson, Advan. Heterocyclic. Chem., 1966, 6, 45 ; (b) M. Ferles y J. Pliml, Advan. Heterocyclic. Chem., 1970, 12, 43.
39. M. Harris, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 1511.
40. M. Bonin, J. R. Romero, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 3369.
41. M. Bonin, R. Besselièvre, D. S. Grierson y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1493.
42. R. D. Gless y H. Rapoport, J. Org. Chem., 1979, 44, 1324.
43. E. B. Sanders, J. F. DeBardelen y T. S. Osdene, J. Org. Chem., 1975, 40, 2848.
44. E. B. Sanders, H. V. Secor y J. I. Seeman, J. Org. Chem., 1978, 43, 324.
45. (a) E. Winterfeldt, Synthesis, 1975, 617; (b) W. H. Moos, R. D. Gless y H. Rapoport, J. Org. Chem. 1981, 46, 5064; (c) A. Shariff y S. McLean, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 4895.
46. M. I. Essawi y P. S. Portoghese, J. Org. Chem., 1983, 48, 2138.
47. J. D. Crum y C. H. Fuchsman, J. Heterocyclic Chem., 1966, 3, 252.
48. S. Gabriel y J. Colman, Chem. Ber., 1902, 35, 2831.
49. J. V. Dejardin y C. L. Lapière, Bull. Soc. Chim. France, 1976, 530.
50. (a) D. E. Pearson, W. W. Hargrove, C. K. Chow y B. R. Suthers, J. Org. Chem., 1961, 26, 789; (b) L. Van der Goes y H. J. Den Hertog, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 1965, 84, 951; (c)

- K. Palat, L. Novacek y M. Celadnik, Coll. Czech. Chem. Commun., 1967, 32, 1191.
51. J. Rokach e Y. Girard, J. Heterocyclic Chem., 1978, 15, 683.
52. J. LaMattina y R. L. Taylor, J. Org. Chem., 1981, 46, 4179.
53. S. Yasuyuki, Yakugaku Zasshi, 1961, 81, 917.
54. D. Heinert y A. E. Martell, Tetrahedron, 1958, 3, 49.
55. H. O. House y V. Kramar, J. Org. Chem., 1963, 28, 3362.
56. L. M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon, London, 1969, pp. 316-328.
57. A. J. Kresge y H. J. Chen, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 2818.
58. G. L. Olson, H. C. Cheung, K. D. Morgan, J. F. Blount, L. Todaro, L. Berger, A. B. Davidson y E. Boff, J. Med. Chem., 1981, 24, 1026.
59. R. L. Hinman y E. B. Whipple, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2534.
60. G. F. Smith, Advan. Heterocyclic Chem., 1963, 2, 287.
61. P. Yates y F. N. Maclachan, J. Indian. Chem. Soc., 1978, 55, 1116.
62. (a) E. J. Corey y M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 866; (b) E. J. Corey y M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1345.
63. Paul N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", Academic Press, New York, 1979, p. 271.
64. S. L. Shapiro, K. Weinberg y L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 5140.
65. W. J. Houlihan, ed., "Heterocyclic Compounds. Indoles, Part I", John Wiley and Sons, New York, 1972, p. 105.
66. (a) C. F. Koelsch y J. J. Carney, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 2285; (b) S. L. Shapiro, K. Weinberg, T. Bazga y L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 5146; (c) R. Lukěs y M. Ferles, Coll. Czech. Chem. Commun., 1957, 22, 121; (d) M. Ferles, A. H. Attia y H. Hrubá, Coll. Czech. Chem. Commun., 1971, 35, 2057; (e) A. Chatterjee y S. Mukhopadhyay, J. Indian Chem. Soc., 1977, 15, 183; (f) E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison,

- R. G. Jones y R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3087.
67. (a) Z. Takayanagi, H. Kato y M Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, 40, 2930; (b) W. D. Ollis y C. A. Ramsden, J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 642.
68. B. M. Baum y R. Levine, J. Heterocyclic Chem., 1966, 3, 272.
69. J. F. Wolfe, D. E. Portlock y D. J. Feuerbach, J. Org. Chem., 1974, 39, 2006.
70. N. N. Goldberg, L. B. Barkley y R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4361.
71. (a) N. N. Goldberg, B. M. Perfetti y R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3843; (b) H. Zimmer y D. K. George, Chem. Ber., 1956, 89, 2285; (c) G. Van Zyl, D. L. Devries, R. H. Decker y E. T. Niles, J. Org. Chem., 1961, 26, 3373; (d) G. Newcome, J. M. Robinson y N. S. Bhacca, J. Org. Chem., 1973, 38, 2234.
72. M. C. Wann, P. E. Ronman, J. T. Lindley y M. E. Wall, J. Med. Chem., 1980, 23, 554.
73. (a) M. R. Uskoković, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe y J. Gutzwiller, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5902; (b) M. R. Uskoković, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe y J. Gutzwiller, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 571.
74. J. Gutzwiller y M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 576.
75. J. Gutzwiller, G. Pizzolato y M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5907.
76. E. Wenkert, P. W. Sprague y R. L. Webb, J. Org. Chem., 1973, 38, 4305.
77. M. Lounasmaa, P. Juutinen y P. Kairisolto, Tetrahedron, 1978, 34, 2529.
78. R. J. Sundberg y H. F. Russell, J. Org. Chem., 1973, 38, 3324.
79. (a) E. M. Kaiser, L. E. Solter, R. A. Schwarz, R. D. Beard y C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4237; (b) C. R. Hauser, F. W. Swamer y J. T. Adams, Organic Reactions, 1954, 8, 113.
80. R. A. Abramovitch, ed., "Heterocyclic Compounds. Pyridine

- and its Derivatives. Part I", John Wiley and Sons, New York, 1974, p. 351.
81. A. Jones y A. R. Katritzky, Aust. J. Chem., 1964, 17, 455.
  82. T. V. Stupnipova, B. P. Zemskii, Y. B. Vysostskii, R. S. Sagitullin y K. I. Lopatinskaya, Chem. Heterocyclic Comp., 1980, 16, 743.
  83. T. V. Stupnipova, L. A. Rybenko, A. N. Kost, R. S. Sagitullin, A. I. Kolodin y V. P. Marshtupa, Chem. Heterocyclic Comp., 1980, 16, 585.
  84. Y. Ban y T. Kimura, Chem. Pharm. Bull., 1968, 16, 549.
  85. J. A. Marshall y W. S. Johnson, J. Org. Chem., 1963, 28, 421.
  86. C. Djerassi, H. J. Monteiro, A. Walser y L. J. Durham, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 1792.
  87. G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton y J. L. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 7812.
  88. C. F. Lane, Synthesis, 1975, 135.
  89. R. O. Hutchins y N. R. Natale, Synthesis, 1979, 281.
  90. G. W. Gribble y J. H. Hoffman, Synthesis, 1977, 859.
  91. R. N. Butler en "Synthetic Reagents", Vol. 4, J. S. Pizey ed., Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1981, pp. 15-145.
  92. L. J. Dolby, S. J. Nelson y D. Senkovich, J. Org. Chem., 1972, 37, 3691.
  93. (a) H. T. Openshaw y N. Wittaker, J. Chem. Soc., 1963, 1449; (b) K. Noguchi, M. Takeda y S. Nurimoto, Chem. Pharm. Bull., 1977, 25, 890; (c) J. Bonjoch, N. Casamitjana y J. Bosch, Tetrahedron, 1982, 38, 2883.
  94. N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer y V. W. Gash, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 439.
  95. E. Wenkert y B. Wickberg, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 4914.
  96. N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai y J. Haginiwa, Tetrahedron, 1973, 29, 2015.
  97. S. Sakai y M. Ogawa, Heterocycles, 1978, 10, 67.
  98. G. Stork y R. N. Guthikonda, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 5109.
  99. P. A. Wender, J. M. Schaus y A. W. White, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 6157.
  100. (a) T. Kimura e I. Ban, Chem. Pharm. Bull., 1969, 17, 296;

- (b) G. C. Morrison, W. Cetenko y J. Shavell Jr., J. Org. Chem., 1967, 32, 4089; (c) J. Bosch, A. Domingo y R. Granados, J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, 887.
101. J. P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. LeQuesne, E. Piers y I. Vlattas, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1727.
102. J. P. Kutney, K. Kong-Chan, A. Failli, J. M. Fromson, C. Gletsos y V. R. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 3891.
103. J. P. Kutney, W. J. Cretney, P. LeQuesne, B. McKague y E. Piers, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1712.
104. J. P. Kutney, R. T. Brown, E. Piers y J. R. Hadfield, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1708.
105. J. P. Kutney, E. Piers y R. T. Brown, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1700.
106. Cita 63, p. 213.
107. A. P. Gray y H. Kraus, J. Org. Chem., 1961, 26, 3368.
108. Cita 65, p. 126.
109. G. N. O'Connor, J. V. Crawford y G.-H. Wang, J. Org. Chem., 1965, 30, 4090.
110. J. Knabe, Arch. Pharm., 1959, 292, 416.
111. G. Schwarzenbach y H. Flaschka, "Complexometric Titrations", Methuen CO., London, 1969, pp. 10-15.
112. A. Jackson, N. D. V. Wilson, A. J. Gaskell y J. A. Joule, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2738.
113. E. Wenkert, C. J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagamon, J. C. King y K. Orito, J. Am. Chem. Soc., 1976, 93, 3645.
114. T. M. Moyenehan, K. Schofield, R. A. Y. Jones y R. A. Katrietzky, J. Chem. Soc., 1962, 2637
115. (a) H. Möhrle, Arch. Pharm., 1964, 297, 474; (b) H. Möhrle, Arch. Pharm., 1966, 299, 122.
116. N. J. Leonard, K. Conrow y R. L. Savers, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5185.
117. (a) T. Fujii y S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull., 1972, 20, 1451; (b) T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Michishita, M. Mitsu-kuchi y K. Yoshida, Chem. Pharm. Bull., 1973, 21, 2695; (c) T. Fujii y S. Yoshifuji, Tetrahedron Lett., 1975, 731; (d) T. Fujii, T. Hiraga y M. Ohba, Chem. Pharm. Bull., 1981

- 29, 2691.
118. F. Johnson, Chem. Rev., 1968, 68, 375.
119. M. R. Uskoković, R. L. Lewis, J.J. Partridge, C. W. Despreaux y D. L. Pruess, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 6742.
120. R. Besselievre, J.-P. Cosson, B. C. Das y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 63.
121. (a) E. Wenkert, Y. D. Vankar y J. S. Yadav, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7971; (b) E. Wenkert, Pure Appl. Chem., 1981, 53, 1271.
122. 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.
123. M. Lounasmaa y A. Koskinen, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 249.
124. M. J. Wanner, C. J. Koomen y U. K. Pandit, Heterocycles, 1981, 15, 377.
125. M. J. Wanner, C. J. Koomen y U. K. Pandit, Heterocycles, 1980, 14, 643.
126. (a) M. J. Wanner, C. J. Koomen y U. K. Pandit, Heterocycles, 1982, 17, 59; (b) M. J. Wanner, C. J. Koomen y U. K. Pandit, Heterocycles, 1982, 19, 2295.
127. M. J. Wanner, C. J. Koomen y U. K. Pandit, Tetrahedron, 1983, 39, 3673.
128. S. Naruto y O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett., 1971, 2297.
129. S. Naruto y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull., 1972, 20, 2163.
130. Cita 56, p. 281.
131. A. F. Casy, "PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry", Academic Press, London and New York, 1971, p. 102.
132. E. Breitmaier y W. Voelter, "<sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy", Ed. H.F. Ebel, Verlag Chemie, Weinheim-New York, 1978, p. 74.
133. J. C. Nouls, G. Van Binst y R. H. Martin, Tetrahedron Lett., 1967, 4065.
134. (a) A. R. Battersby, Accounts Chem. Res., 1972, 5, 148; (b) G. A. Cordell, Lloydia, 1974, 37, 219; (c) A. I. Scott, S. Lee, M. G. Culver, W. Wan, T. Hirata, F. Guéritte, R. L. Baxter, H. Nordlov, C. A. Dorschel, H. Mizukami y N. E. McKenzie, Heterocycles, 1981, 15, 1257.
135. N. G. Bisset en "Indole and Bigenetically Related Alkaloids",

- J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds., Academic Press, London, 1980, pp. 38-42.
136. A. I. Scott, C. L. Yeh y D. Greenlade, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 947.
137. (a) A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, Y. Langlois y P. Potier, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1970, 517; (b) J. P. Kutney, V. R. Nelson y D. C. Wigfield, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 4278 y 4279; (c) J. P. Kutney, Heterocycles, 1976, 4, 429.
138. R. Besselièvre y H.-P. Husson, Tetrahedron Suppl., 1971, N°1, 241.
139. P. Potier y M.-M. Janot, C. R. Acad. Sci., Paris, 1973, 276C, 1727.
140. (a) P. Potier, Rev. Latinoamer. Quím., 1978, 9, 47; (b) P. Potier en "Indole and Bigenetically Related Alkaloids", J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds., Academic Press, London, 1980, Capítulo 8.
141. A. Husson, Y. Langlois, C. Riche, H.-P. Husson y P. Potier, Tetrahedron, 1973, 29, 3095.
142. M. Andriantsiferana, R. Besselièvre, C. Riche y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1977, 2587.
143. A. Maercker, Organic Reactions, 1965, 14, 270.
144. M. E. Kuehne y C. Bayha, Tetrahedron Lett., 1966, 1311.
145. G. Van Binst y J. C. Noulis, J. Chem. Soc. (C), 1970, 150.
146. R. E. Lyle, R. E. Adel y G. G. Lyle, J. Org. Chem., 1959, 24, 342.
147. L. Calabi, B. Danieli, G. Lesma y G. Palmisano, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 2139.
148. H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Menlo Park, 1972, p. 79.
149. K. Yamada, K. Aoki, T. Kato, D. Uemura y E. E. Van Tamelen, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1974, 908.
150. M. Hämeilä y M. Lounasmaa, Acta. Chem. Scand. Ser. B, 1981, 35, 217.
151. M. Lounasmaa y M. Puhakka, Acta Chem. Scand. Ser. B, 1978, 32, 77.
152. J. H. Supple, D. A. Nelson y R. E. Lyle, Tetrahedron Lett., 1963, 1645.

153. E. Winterfeldt, H. Radunz y T. Korth, Chem. Ber., 1968, 101, 3172.
154. E. Winterfeldt, J. M. Nelke y T. Korth, Chem. Ber., 1971, 104, 802.
155. M. Hämeilä y M. Lounasmaa, Heterocycles, 1982, 19, 1517.
156. C. Besselièvre, R. Beugelmans y H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1976, 3447.
157. J. Le Men, M. Zèches y F. Sigaut, Heterocycles, 1982, 19, 1807.
158. B. Hachmeister, D. Thielke y E. Winterfeldt, Chem. Ber., 1976, 109, 3825.
159. F. E. Ziegler y J. G. Sweeny, J. Org. Chem., 1967, 32, 3216.
160. (a) F. E. Ziegler y G. B. Bennet, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5930; (b) F. E. Ziegler y G. B. Bennet, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7458.
161. R. H. Shapiro, Organic Reactions, 1976, 23, 405.
162. E. E. Van Tamelen e I. G. Wright, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 7439.
163. J. Harley-Mason, Pure Appl. Chem., 1975, 41, 167.
164. G. C. Crawley y J. Harley-Mason, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 685.
165. B. J. Banks, M. J. Caverley, P. D. Edwards y J. Harley-Mason, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 1631.
166. S. J. Rhoads y N. R. Raulins, Organic Reactions, 1975, 22, 1.
167. F. E. Ziegler, Accounts Chem. Res., 1977, 10, 227.
168. (a) J. J. Plattner, R. D. Gless y H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8613; (b) C. Tang y H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8615; (c) C. S. F. Tang, C. J. Morrow y H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 159.
169. T. Suzuki, E. Sato, K. Goto, K. Unno y T. Kametani, Heterocycles. 1980, 14, 433.
170. F. E. Ziegler y J. G. Sweeny, Tetrahedron Lett., 1969, 1097.
171. G. Rackur, M. Stahl, M. Walkoviak y E. Winterfeldt, Chem. Ber., 1976, 109, 3817.
172. (a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen y A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 2425; (b) D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick y A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta, 1969, 52, 1030.

173. E. Winterfeldt en "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds, Academic Press, London, 1980, Capítulo 12.
174. W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. Li, D. J. Faulkner y M. R. Petersen, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 741.
175. Y. Langlois, N. Langlois y P. Potier, Tetrahedron Lett., 1975, 955.
176. Y. Langlois y P. Potier, Tetrahedron, 1975, 31, 419.
177. S. Takano, M. Hiramama y K. Ogasawara, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 881.
178. (a) G. F. Smith y J. T. Wróbel, J. Chem. Soc., 1960, 792; (b) B. A. Dadson, J. Harley-Mason y G. H. Foster, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1968, 1233.
179. W. A. Jacobs y L. C. Craig, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 1701.
180. (a) A. Stoll, A. Hofmann y F. L. Troxler, Helv. Chim. Acta, 1949, 32, 506; (b) M. Ferles, Coll. Czech. Chem. Commun., 1964, 29, 2323.
181. D. L. Lee, C. J. Morrow y H. Rapoport, J. Org. Chem., 1974, 39, 893.
182. D. Thielke, J. Wegener y E. Winterfeldt, Angew. Chem., 1974, 86, 646.
183. D. Thielke, J. Wegener y E. Winterfeldt, Chem. Ber., 1975, 108, 1791.
184. J. Muller y E. Winterfeldt, Chem. Ber., 1978, 111, 1540.
185. W. Benson y E. Winterfeldt, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1979, 18, 862.
186. W. Benson y E. Winterfeldt, Heterocycles, 1981, 15, 935.
187. L. E. Overman y T. C. Malone, J. Org. Chem., 1982, 47, 5297.
188. (a) T. H. Chan y I. Fleming, Synthesis, 1979, 761; (b) I. Fleming en "Comprehensive Organic Chemistry", D. Barton y W. Ollis, eds., Pergamon Press, New York, 1979, Vol. 3, pp. 613-616.
189. P. Rosemund y M. Cassut, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1771.