



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Aplicacions sintètiques de les 2-aril-4-piperidones: una nova síntesi de benzo(a)- i indolo(2,3 a)quinolizidin-2-ones

Anna Díez Pascual

**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.

APLICACIONES SINTÉTICAS DE LES 2-ARIL-4-PIPERIDONES.  
UNA NOVA SÍNTESI DE BENZO|a|- I INDOLO|2,3-a|QUINOLIZIDIN-2-ONES



FARMACIA

Memòria presentada per  
Na. Anna Diez i Pascual  
per a optar al grau de  
Doctor en Farmàcia

Revisada per

Dr. Joan Bosch i Cartés

Dr. Mario Rubiralta i Alcañiz

Barcelona, Novembre 1987

Part experimental capítol 4

### N-Fenilsulfonilindole (32)

Una mescla d'indole (11.7 g, 0.1 mol), bisulfat de tetrabutilamoní (0.8 g, 2.3 mmol), benzè (300 ml) i hidròxid sòdic aquós al 50% (100 ml) s'agità a temperatura ambient durant 5min. Una dissolució de clorur de fenilsulfonil (19 ml, 0.15 mol) en benzè (150 ml), s'addicionà lentament sobre l'emulsió formada, i s'agità 15h a temperatura ambient. La fase orgànica separada, es rentà amb aigua, s'eixugà i s'evaporà proporcionant l'N-fenilsulfonilindole (25 g, 98%) en forma de sòlid blanc.

Pf: 77-78°C (diclorometà) (lit.<sup>183</sup>, 78-79°C)

IR (KBr): 1365 i 1175  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

<sup>1</sup>H-RMN (60MHz): 6.4 (d,  $\underline{J}$ =4Hz, 1H, 2-H), 6.8-8.0 (m, 10H, Ar-H).

### N-Fenilsulfonilindole-2-carbaldehid (33)

A una dissolució de diisopropilamina (6.15 ml, 43.7 mmol) en tetrahidrofuran anhidre a -70°C, s'addicionà n-butilliti 1.6M en hexà (29 ml, 47.3 mmol) gota a gota. Al cap de 30min d'agitació a -70°C, es deixà augmentar la temperatura a 0°C per addicionar N-fenilsulfonilindole (10 g, 39 mmol) dissolt en tetrahidrofuran (75 ml). Al cap de 30min d'agitació a 0°C es refredà novament a -70°C i s'afegí N,N-dimetilformamida anhidra (6.4ml, 83 mmol) dissolta en tetrahidrofuran anhidre (30 ml) i s'agità 5h a temperatura ambient. La mescla de reacció s'abocà sobre clorur amònic aquós saturat i s'extragué primer amb èter i seguidament amb diclorometà. Els extractes orgànics s'eixugaren i evaporaren obtenint-se l'aldehid 33 (9.15 g, 78%) en forma de sòlid groc.

Pf: 98-99°C ( $\text{CHCl}_2$ -hexà) (lit.<sup>183</sup>, 97°C)

IR (KBr): 1665 (C=O), 1360 i 1175  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

<sup>1</sup>H-RMN (60MHz): 7.6-8.6 (m, 10H, Ar-H), 10.8 (s, 1H, CHO).

### 2-Etil-3,3-etilendioxi-N-(1-fenilsulfonil-2-indolilmetil)-butilamina (34)

Una solució de l'aminoacetal 2 (7.28 g, 46 mmol) i N-fenilsulfonilindole-2-carbaldehid (13.04 g, 46 mmol)

en benzè anhidre (175 ml) s'agità a 0°C 30min, 15h a temperatura ambient i a reflux 3h. L'aigua es destil·là amb un sistema de Dean-Stark, refluïnt durant 16h més. El dissolvent s'evaporà per a obtenir la imina **34** (19.3 g, 99%) que es cromatografià en columna d'alúmina eluïnt amb hexà-èter (3:7).

IR (NaCl): 1630 (C=N), 1370 i 1175  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN (60MHz): 0.96 (t,  $\underline{J}$ =6Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.3 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.9-7.9 (m, 10H, Ar-H), 8.7 (s, 1H, =CH).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 64.71; H, 6.09; N, 6.50. Trobada: C, 64.75; H, 5.91; N, 6.20.

#### Acetal etilènic de la trans-5-etil-2-(1-fenilsulfonyl-2-indolil)-4-piperidona (**35**)

Una solució d'àcid p-toluensulfònic monohidrat (3.87g, 20.3 mmol) en benzè (100 ml) s'eixugà amb un sistema de Dean-Stark durant 4h. Una solució de l'iminoacetal **34** (3.67 g, 86 mmol) en benzè anhidre s'addicionà lentament i s'agità a reflux durant 1h en atmosfera de nitrogen. Un cop refredada, la barreja de reacció es rentà amb carbonat sòdic aquós. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà **35** (18.4 g, 99%) que es cristallitzà d'hexà-acetat d'etil (8:2).

Pf: 136-138°C (hexà-acetat d'etil).

IR (KBr): 3280 (NH), 1370 i 1165  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.93 (t,  $\underline{J}$ =8Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.92-1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.63 (t,  $\underline{J}$ =12Hz, 1H, 3-Ha), 1.52-1.86 (m, 2H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$  i 5-Ha), 2.07 (s, 1H, NH), 2.25 (dd,  $\underline{J}$ =12, 2.4Hz, 1H, 3-He), 2.76 (t,  $\underline{J}$ =12Hz, 1H, 6-Ha), 3.26 (dd,  $\underline{J}$ =12, 4.8Hz, 1H, 6-He), 3.90-4.08 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.54 (dd,  $\underline{J}$ =12, 2.4Hz, 1H, 2-Ha), 6.65 (s, 1H, 3'-H), 7.16-7.52 (m, 7H, Ar-H), 7.76 (dt,  $\underline{J}$ =7, 2Hz, 1H, 7'-H), 8.2 (dd,  $\underline{J}$ =7, 2Hz, 1H, 4'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 12.0 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.2 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 42.3 (t, C-3), 46.6 (d, C-5), 49.1 (t, C-6), 52.5 (d, C-2), 64.8 i 64.9 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 108.7 (d, C-3'), 109.2 (s, C-4), 115.0 (d, C-7'), 120.7 (d, C-5'), 123.7 (d, C-4'), 124.5 (d, C-6'), 126.3 (d, C-o), 129.1 (d, C-m), 129.5 (s, C-3á),

133.6 (d, C-p), 137.3 (s, C-7<sup>á</sup>), 138.7 (s, C-ipso), 143.8 (s, C-2<sup>´</sup>).

EM m/e (%): 426 (M<sup>+</sup>, 0.1), 381 (1), 285 (3), 219 (2), 170 (3), 169 (2), 150 (3), 142 (10), 115 (15), 84 (45), 49 (100), 43 (65).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.1/2H<sub>2</sub>O: C, 63.43; H, 6.25; N, 6.43; S, 7.34. Trobada: C, 63.54; H, 6.27; N, 6.24; S, 6.47.

Acetal etilènic de la trans-5-etil-2-(N-fenilsulfonil-2-indolil)-1-(2-hidroxiètil)-4-piperidona (36)

A una barreja de la piperidina **35** (5 g, 11.7 mmol) i carbonat sòdic anhidre (5 g) en etanol absolut (100 ml), s'addicionà gota agota 2-bromoetanol (1.67 ml, 23.4 mmol) i s'agità a reflux durant 15h en atmosfera de nitrogen. L'etanol s'evaporà, el residu resultant es dissolgué en diclorometà i es rentà amb aigua. La fase orgànica eixugada i evaporada proporcionà l'aminoalcohol **36** (55g, 94%) que es purificà per columna "flash" eluint amb èter-dietilamina (99.5:0.5).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3500-3200 (OH), 1360 i 1170 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.93 (t, J= 7 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.98-1.24 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66 (t, J=12Hz, 1H, 3-Ha), 1.58-1.74 (m, 2H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66 (t, J=12Hz, 1H, 3-Ha), 1.8-1.9 (m, 1H, 5-Ha), 1.96 (dd, J=12, 2.4Hz, 1H, 3-He), 2.16 (t, J=12Hz, 1H, 6-Ha), 2.3-2.6 (sa, 1H, OH), 2.6-2.7 (ddd, J=10, 8, 4.2Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.22 (dd, J=12, 4Hz, 1H, 6-He), 3.10-3.36 (td, part B de AA'BB', J=4.2, 2.1Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.42-3.68 (td, part B' de AA'BB', J=9.6, 3.5Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.89-4.01 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.36 (dd, J=12, 2.4Hz, 1H, 2-Ha), 6.71 (s, 1H, 3<sup>-</sup>H), 7.2-7.56 (m, 7H, Ar-H), 7.78 (dt, J=7.2, 1.5Hz, 1H, 7<sup>-</sup>H), 8.3 (dd, J=7, 1.5Hz, 1H, 4<sup>-</sup>H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.1 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.4 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 43.4 (t, C-3), 44.9 (d, C-5), 54.4 (t, C-6), 54.7 (t, NCH<sub>2</sub>), 58.0 (d, C-2), 58.3 (t, CH<sub>2</sub>OH), 64.8 i 64.9 (2t, OCH<sub>2</sub>), 108.3 (s, C-4), 109.8 (d, C-3<sup>´</sup>), 114.9 (d, C-7<sup>´</sup>), 120.8 (d, C-5<sup>´</sup>), 123.7 (d, C-4<sup>´</sup>), 124.5 (d, C-6<sup>´</sup>), 126.5 (d, C-o), 129.2 (d, C-m), 129.3 (s, C-3<sup>á</sup>), 133.8 (d, C-p), 137.1

(s, C-7a'), 139.7 (s, C-ipso), 142.7 (s, C-2').

EM m/e (%): 470 (M<sup>+</sup>, 0.1), 439 (12), 184 (2), 170 (8), 168 (5), 156 (77), 127 (74), 115 (79), 77 (100), 55 (41), 42 (70).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 63.8; H, 6.42; N, 5.95. Trobada: C, 64.30; H, 6.80; N, 5.55.

trans-5-Etil-4,4-etilendioxi-2-(N-fenilsulfonil-2-indolil)-1-piperidinaacetaldehid (37)

Sobre una dissolució de clorur d'oxalil (0.5 ml, 5.84 mmol) en diclorometà anhidre (10 ml), en atmosfera de nitrogen i a -70°C, s'addicionà lentament dimetilsulfòxid (0.88 ml, 12.6 mmol). Al cap de 30min d'agitació a -70°C s'addicionà l'aminoalcohol **36** (2.5 g, 5.3 mmol) dissolt en clorur de metilè anhidre (10 ml), mantenint l'agitació a baixa temperatura durant 1h. A continuació s'afegí trietilamina (3.68 ml, 26.4 mmol) a un ritme de 0.2 ml/min., es deixà pujar la temperatura a 25°C i s'addicionà aigua (20 ml) agitant 10min més abans de separar les fases. La capa orgànica es rentà amb aigua, s'eixugà i s'evaporà proporcionant l'aldehid **37** (2.3 g, 92%) en forma d'espuma groga molt inestable.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1720 (C=O), 1365 i 1170 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (60 MHz): 0.9 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.8 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.2 (dd, J=12, 3Hz, 1H, 2-Ha), 6.5 (s, 1H, 3'-H), 7.0-7.7 (m, 8H, Ar-H), 8.0-8.2 (m, 1H, 4'-H), 9.2 (sa, 1H, CHO).

Acetal etilènic de la trans-5-etil-2-(2-indolil)-4-piperidona (41)

Una solució de la piperidina **35** (2 g, 4.6 mmol) en etanol (200 ml) i hidròxid sòdic aquós al 10% (20 ml), s'agità a reflux durant 12h. S'evaporà el dissolvent i el residu, dissolt en diclorometà, es rentà amb aigua. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà la piperidina **41** (0.8 g, 62%) en forma de sòlid, que es cromatografià a pressió eluint amb èter-dietilamina (98:2). Pf: 210-212°C (èter-DEA).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3445 i 3300 cm<sup>-1</sup> (NH).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.93 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.98-1.24 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50-1.84 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.72 (t, J=12Hz, 1H, 3-Ha), 1.86 (s, 1H, NH), 2.12 (dd, J=12, 2.4Hz, 1H, 3-He), 2.86 (t, J=12Hz, 1H, 6-Ha), 3.24 (dd, J=12, 4.2Hz, 1H, 6-He), 4.0 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.1 (dd, J=12, 2.4Hz, 1H, 2-Ha), 6.32 (s, 1H, 3'-H), 7.1-7.2 (2td, J=7, 1.2Hz, 2H, 5'-H i 6'-H), 7.32 (da, J=7Hz, 1H, 7'-H), 7.54 (dd, J=7, 1.2Hz, 1H, 4'-H), 8.7 (sa, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.0 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.2 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 42.2 (t, C-3), 47.1 (d, C-5), 48.6 (t, C-6), 53.0 (d, C-2), 65.0 i 65.2 (2t, OCH<sub>2</sub>), 98.5 (d, C-3'), 109.2 (s, C-4), 110.7 (d, C-7'), 119.5 (d, C-5'), 120.2 (d, C-4'), 121.6 (d, C-6'), 128.1 (s, C-3a'), 135.8 (s, C-7a'), 140.8 (C-2').

EM m/e (%): 286 (M<sup>+</sup>, 71), 285 (10), 241 (70), 199 (14), 171 (16), 170 (15), 158 (29), 157 (59), 144 (79), 143 (91), 142 (45), 130 (65), 115 (57), 87 (39), 86 (63), 84 (74), 49 (100).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 67.08; H, 7.94; N, 9.20. Trobada: C, 67.03; H, 7.59; N, 9.11.

Acetal etilènic de la trans-5-etil-1-(2-hidroxiètil)-2-(2-indolil)-4-piperidona (42)

Mètode A: Una mescla de l'alcohol **36** (1 g, 2.1 mmol) en etanol (150 ml) i hidròxid sòdic aquós al 10% s'agità 15h a reflux. L'etanol s'evaporà i el residu, dissolt en diclorometà, es rentà amb aigua. La fase orgànica, eixugada i evaporada es cromatografià a pressió eluint amb èter-dietilamina (99:1), proporcionant **42** (0.60 g, 86%) en forma de sòlid groc.

Pf: 128-130°C (èter-acetona).

IR (KBr): 3500-3200 cm<sup>-1</sup> (OH i NH).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.93 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.96-1.29 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56-1.76 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.95 (t, J=10.8Hz, 1H, 3-Ha), 1.78-1.96 (m, 1H, 5-Ha), 1.93 (m, 1H, 3-He), 2.19 (t, J=12Hz, 1H, 6-Ha), 2.12-2.26 (m, part d'AA'BB', 1H, NCH<sub>A</sub>), 2.76 (ddd, part d'AA'BB', J=13.2, 9, 4.2Hz, 1H, NCH<sub>A</sub>), 3.20 (dd, J=12, 4.2Hz, 1H, 6-He), 3.38 (ddd, part d'AA'BB', J=11.4, 10.8, 4.2Hz, 1H, CH<sub>B</sub>-OH), 3.64 (ddd,



part d'AA'BB',  $J=11.4, 9, 3.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_B\text{OH}$ ), 3.95 (sa, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (dd,  $J=10.8, 4.8\text{Hz}$ , 1H, 2-Ha), 6.34 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H, 3'-H), 7.0 i 7.12 (2td,  $J=7, 2\text{Hz}$ , 1H cadascun, 5'-H i 6'-H), 7.28 (dd,  $J=7.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H, 7'-H), 7.5 (dd,  $J=7.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H, 4'-H), 8.85 (sa, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 12.1 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.5 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 42.7 (t, C-3), 45.3 (d, C-5), 54.6 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 55.1 (t, C-6), 58.8 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 59.7 (d, C-2), 64.9 i 65.1 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 101.0 (d, C-3'), 108.6 (s, C-4), 111.0 (d, C-7'), 119.6 (d, C-5'), 120.1 (d, C-4'), 121.6 (d, C-6'), 127.9 (s, C-3a'), 136.3 (s, C-7a'), 139.4 (s, C-2').

EM m/e (%): 330 ( $\text{M}^+$ , 11), 299 (19), 185 (7), 156 (100), 143 (27), 115 (88), 99 (16), 83 (19), 69 (34), 55 (36).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 69.06; H, 7.93; N, 8.47. Trobada: C, 68.98; H, 7.96; N, 8.22.

Mètode B: A una mescla de la piperidina **41** (1.7 g, 5.9 mmol) i carbonat sòdic anhidre (2 g), en etanol absolut (50 ml) s'addicionà 2-bromoetanol (0.9 ml, 12 mmol) gota a gota i s'agità 15h a reflux en atmosfera de nitrogen. L'etanol s'evaporà i el residu, dissolt en clorur de metilè, es rentà amb aigua. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà l'alcohol **42** (5,5 g, 94%), que es purificà com en el cas anterior, i s'identificà per les seves dades espectroscòpiques.

8-Cloro-5-etil-6,6-etilendioxi-1-hidroxipirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indole (43)

Sobre una dissolució de clorur d'oxalil (0.23 ml, 2.73 mmol) en diclorometà anhidre (10 ml) a  $-70^{\circ}\text{C}$  i en atmosfera inerta, s'addicionà dimetilsulfòxid (0.35 ml, 4.9 mmol). Al cap de 10 min d'agitació s'afegí gota a gota una solució de l'alcohol **42** (820 mg, 2.48 mmol) en clorur de metilè anhidre (20 ml) i es mantingué l'agitació a  $-70^{\circ}\text{C}$  durant 30 min. Seguidament s'addicionà trietilamina (1.7 ml, 12.4 mmol) a un ritme de 0.2 ml/min, es deixà augmentar la temperatura a  $25^{\circ}\text{C}$ , i s'addicionà aigua (10 ml), agitant deu min abans de separar les fases. La capa orgànica es rentà amb aigua, s'eixugà i evaporà proporcionant **43** (730 mg, 89%) en forma de sòlid.

Pf:  $202-204^{\circ}\text{C}$  (acetona).

IR (KBr):  $3100-3000\text{ cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H-RMN}$ : 0.92 (t,  $\underline{J}=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.8-1.2 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.5-1.88 (m, 2H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$  i 5-Ha), 1.74 (t,  $\underline{J}=12\text{ Hz}$ , 1H, 7-Ha), 2.12 (dd,  $\underline{J}=12.8, 3.2\text{ Hz}$ , 1H, 2-Ha), 2.86 (dd,  $\underline{J}=12, 3\text{ Hz}$ , 1H, 7-He), 3.0 (t,  $\underline{J}=12\text{ Hz}$ , 1H, 4-Ha), 3.56 (dd,  $\underline{J}=12, 1.6\text{ Hz}$ , 1H, 4-He), 3.8-4.2 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 (sa, 1H, OH), 3.96 (dd,  $\underline{J}=12.8, 1.6\text{ Hz}$ , 1H, 2-He), 4.46 (dd,  $\underline{J}=12, 3\text{ Hz}$ , 1H, 7a-Ha), 5.7 (sa, 1H, 1-He), 7.0-7.3 (m, 3H, 10-H, 11-H i 12-H), 7.4-7.6 (m, 1H, 9-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 11.3 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 17.7 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 33.86 (t, C-7), 41.6 (d, C-5), 53.8 (t, C-2), 54.0 (d, C-7a), 56.2 (t, C-4), 64.6 i 64.7 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 74.0 (d, C-1), 99.9 (s, C-8), 108.4 (s, C-6), 110.4 (d, C-12), 116.9 (d, C-10), 120.4 (d, C-9), 121.9 (d, C-11), 126.0 (s, C-8a), 130.7 (s, C-7b), 133.5 (s, C-12a).

EM m/e (%): 364 ( $\text{M}^++2$ , 12), 362 ( $\text{M}^+$ , 35), 333 (42), 317 (54), 275 (13), 247 (11), 234 (15), 220 (18), 183 (13), 164 (27), 156 (98), 127 (53), 115 (100), 87 (62), 69 (29), 55 (41).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : C, 62.88; H, 6.38; N, 7.72; Cl, 9.78. Trobada: C, 62.69; H, 6.18; N, 7.50; Cl, 9.60.

Acetal etilènic de la 2-(3-cloro-2-indolil)-5-etil-1-metil-4-piperidona (48)

Operant com en el cas anterior, a partir de clorur d'oxalil (.13 ml, 1.46 mmol), dimetilsulfòxid (0.18 ml, 2.66 mmol), la piperidinaacetal 47 (0.4 g, 1.33 mmol), trietilamina (0.9 ml, 6.65 mmol) i diclorometà anhidre (20 ml), s'obtingué un oli que es cromatografià a pressió eluint amb èter-diclorometà (85:15) proporcionant el cloroderivat 48 (190 mg, 43%).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3450 cm<sup>-1</sup> (NH).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.96 (t,  $\underline{J}$ =7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.0-1.2 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.6-1.8 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.9-2.0 (m, 1H, 5-Ha), 1.8 (t,  $\underline{J}$ =11 Hz, 1H, 3-Ha), 1.94 (dd,  $\underline{J}$ =11, 3.5 Hz, 1H, 3-He), 2.12 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.28 (t,  $\underline{J}$ =12 Hz, 1H, 6-Ha), 3.08 (dd,  $\underline{J}$ =12, 4Hz, 1H, 6-He), 3.74 (dd,  $\underline{J}$ =11, 3.5 Hz, 1H, 2-Ha), 3.9-4.1 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.1-7.3 (m, 2H, 5'-H i 6'-H), 7.31 (d,  $\underline{J}$ =7Hz, 1H, 7'-H), 7.56 (dd,  $\underline{J}$ =7, 1 Hz, 1H, 4'-H), 8.6 (sa, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN: 11.9 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 41.0 (d, C-3), 43.0 (d, C-5), 45.3 (q, NCH<sub>3</sub>), 58.0 (t, C-6), 58.6 (d, C-2), 65.1 i 65.2 (2t, OCH<sub>2</sub>), 108.0 (s, C-4), 111.5 (d, C-7'), 118.0 (d, C-5'), 120.3 (d, C-4'), 121.8 (s, C-2'), 123.0 (d, C-6'), 127.9 (s, C-3á), 131.6 (s, C-7á), 134.4 (s, C-2').

EM m/e (%): 336 (M<sup>+</sup>+2, 17), 334 (M<sup>+</sup>, 53), 289 (10), 273 (7), 204 (100), 183 (26), 177 (43), 140 (14), 115 (24), 99 (31), 70 (29), 42 (23).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl: C, 64.55; H, 6.87; N, 8.36. Trobada: C, 64.83; H, 6.68; N, 8.39.

En fer el tractament amb dimetilsulfòxid (0.09 ml, 1.36 mmol) i clorur d'oxalil (0.06 ml, 0.75 mmol) a la piperidinaacetal 60 (0.3 g, 0.68 mmol), seguit d'addició de trietilamina (0.46 ml, 3.4 mmol), operant com en els cassos anteriors, es recuperà el producte de partida que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques.

8-Cloro-5-etil-6,6-etilendioxipirido|1',2':1,2|pirazino  
|4,3-a|indole (44)

A una barreja de l'alcohol **43** (730 mg, 2 mmol), àcid trifluoroacètic (1.82 ml, 24 mmol) i clorur de metilè anhidre (20 ml) en atmosfera inerta, s'addicionà trietilsilà (1.22 ml, 7.7 mmol) gota a gota i s'agità a reflux durant 24h. La mescla de reacció es basificà amb carbonat sòdic anhidre i s'abocà sobre aigua-gel. Es separaren les fases i la capa orgànica es rentà amb aigua, s'eixugà, s'evaporà i es cromatografià en columna a pressió eluint amb èter-dietilamina (99:1). S'obtingué així un sòlid blanc (200 mg, 29%) que s'identificà com a **44**.

Pf: 144-146°C (èter).

IR (KBr):

<sup>1</sup>H-RMN: 0.96 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.0-1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.6-1.8 (m, 1H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$ ), 1.71 (dd,  $J=13.5, 12\text{Hz}$ , 1H, 7-Ha), 1.84-2.06 (m, 1H, 5-Ha), 2.48 (t,  $J=11$  Hz, 1H, 4-Ha), 2.8 (ddd,  $J=11, 9, 5.5$  Hz, 1H, 2-Ha), 3.04 (dd,  $J=13.5, 2.5$  Hz, 1H, 7-He), 3.11 (dd,  $J=11, 4.3$  Hz, 1H, 4-He), 3.2 (dt,  $J=11, 3.4$  Hz, 1H, 2-He), 3.82 (dd,  $J=11, 2.5$  Hz, 1H, 7a-H), 3.9-4.2 (m, 6H,  $\text{OCH}_2$  i 1-H), 7.0-7.3 (m, 3H, 10-H, 11-H i 12-H), 7.54 (dt,  $J=7, 0.7$  Hz, 1H, 9-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.0 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.3 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 37.1 (t, C-7), 42.6 (t, C-1), 45.1 (d, C-5), 50.0 (t, C-2), 57.0 (d, C-7a), 57.7 (t, C-4), 65.0 i 65.1 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 99.3 (s, C-8), 108.7 (d, C-12), 108.8 (s, C-6), 117.6 (d, C-10), 120.2 (d, C-9), 121.9 (d, C-11), 126.1 (s, C-8a), 131.3 (s, C-7b), 134.3 (s, C-12a).

EM m/e (%): 348 ( $M^++2$ , 4), 346 ( $M^+$ , 13), 301 (40), 285 (3), 259 (15), 231 (13), 204 (33), 178 (13), 149 (29), 127 (26), 97 (37), 69 (96), 55 (100), 43 (84).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 65.89; H, 6.65; N, 8.09; Cl, 10.11. Trobada: C, 65.75; H, 6.71; N, 7.89; Cl, 9.80.

5-Etil-6,6-etilendioxi-1-hidroxipirido|1',2':1,2|pirazino  
|4,3-a|indole (45)

A una barreja de l'alcohol **42** (1.24 g, 3.75 mmol), dicitclohexilcarbodiimida (2.38 g, 11.6 mmol) en dimetilsulfòxid

(33 ml), s'addicionà àcid ortofosfòric (122.5 mg, 1.25 mmol) i s'agità 4h 30min a temperatura ambient en atmosfera de nitrogen. La mescla de reacció es filtrà al buit i es rentà el sòlid amb tetraclorur de carboni. El líquid filtrat es basificà amb una dissolució aquosa saturada de carbonat sòdic i s'extragué amb diclorometà. La fase orgànica s'eixugà, s'evaporà i es cromatografià a pressió eluint amb èter-dietilamina (99:1) obtenint-se dos compostos, identificats com a **45** (520 mg, 42%) i **46** (260 mg, 18%).

i) **46**: IR (NaCl):  $3400\text{ cm}^{-1}$  (NH).

$^1\text{H-RMN}$  (60MHz): 0.9 (t,  $\underline{J}=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.0 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.8 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.4 (s, 2H,  $\text{SCH}_2\text{O}$ ), 6.1 (sa, 1H, 3'-H), 6.6-7.5 (m, 4H, Ar-H), 8.6 (sa, 1H, NH).

ii) **45**: IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $3450\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H-RMN}$ : 0.88 (t,  $\underline{J}=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.9-1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.5-1.7 (m, 1H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$ ), 1.67 (dd,  $\underline{J}=13$ , 11 Hz, 1H, 7-Ha), 1.7-1.9 (m, 1H, 5-Ha), 2.14 (dd,  $\underline{J}=13$ , 3 Hz, 1H, 7-He), 2.16 (t,  $\underline{J}=12$  Hz, 1H, 4-Ha), 2.26 (dd,  $\underline{J}=12$ , 8 Hz, 1H, 2-Ha), 2.84 (dd,  $\underline{J}=11$ , 4 Hz, 1H, 4-He), 3.16 (dd,  $\underline{J}=12$ , 5 Hz, 1H, 2-He), 3.4 (dd,  $\underline{J}=11$ , 3 Hz, 1H, 7a-H), 3.8-4.0 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.6 (dd,  $\underline{J}=8$ , 5 Hz, 1H, 1-Ha), 6.08 (s, 1H, 8-H), 7.0-7.4 (m, 2H, 10-H i 11-H), 7.48 (m, 1H, 12-H), 7.62 (m, 1H, 9-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 11.9 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.2 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 38.8 (t, C-7), 44.5 (d, C-5), 56.6 (t, C-2), 57.0 (t, C-4), 58.9 (s, C-7a), 65.1 i 65.3 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 76.1 (d, C-1), 96.9 (d, C-8), 108.8 (s, C-6), 111.4 (d, C-12), 120.1 (d, C-10), 120.4 (d, C-9), 121.4 (d, C-11), 128.8 (s, C-8a), 136.0 (s, C-7a), 138.2 (s, C-12a).

EM m/e (%): 328 ( $\text{M}^+$ , 60), 311 (100), 283 (37), 241 (14), 204 (11), 185 (13), 156 (44), 127 (37), 99 (20), 55 (20), 43 (13).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 69.48; H, 7.36; N, 8.53. Trobada: C, 69.79; H, 7.01; N, 8.21.

5-Etil-6,6-etilendioxipirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indole (49)

Una mescla de l'alcohol **45** (160 mg, 0.48 mmol), trietil-silà (0.27 ml, 1.68 mmol) i àcid trifluoroacètic (0.39 ml, 5.28 mmol) en diclorometà anhidre (10 ml) s'agità a reflux en atmosfera inerta durant 24h. La mescla de reacció es basificà amb carbonat sòdic anhidre i s'abocà sobre aigua-gel. La capa orgànica es rentà amb aigua, s'eixugà, s'evaporà i es cromatografià a pressió eluint amb èter-dietilamina (99:1), obtenint-se així **49** (70 mg, 47%) en forma de sòlid blanc.

Pf: 166°C.

<sup>1</sup>H-RMN: 0.95 (t,  $J=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.0-1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.6-1.8 (m, 1H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$ ), 1.8 (dd,  $J=12, 11$  Hz, 1H, 7-Ha), 1.8-2.0 (m, 1H, 5-Ha), 2.3 (t,  $J=11.7$  Hz, 1H, 4-Ha), 2.35 (dd,  $J=13, 3$  Hz, 1H, 7-He), 2.78 (td,  $J=11.7, 4.5$  Hz, 1H, 2-Ha), 3.11 (dd,  $J=11.7, 4.5$  Hz, 1H, 4-He), 3.19 (ddd,  $J=11.7, 4.5, 1$  Hz, 1H, 2-He), 3.5 (ddd,  $J=12, 3, 0.7$  Hz, 1H, 7a-H), 3.8-4.2 (m, 6H,  $\text{OCH}_2$  i 1-H), 6.18 (t,  $J=0.7$  Hz, 1H, 8-H), 7.0-7.3 (m, 3H, 10-H, 11-H i 12-H), 7.55 (dt,  $J=7, 0.7$  Hz, 1H, 9-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 11.3 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 17.7 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 39.1 (t, C-7), 41.4 (t, C-1), 45.3 (d, C-5), 51.1 (t, C-2), 57.1 (t, C-4), 57.2 (d, C-7a), 64.6 i 64.7 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 94.7 (d, C-8), 107.9 (d, C-12), 108.2 (C-6), 119.1 (d, C-10), 119.5 (d, C-9), 120.1 (d, C-11), 127.6 (s, C-8a), 135.4 (s, C-7b), 137.5 (s, C-12a).

EM m/e (%): 312 ( $\text{M}^+$ , 100), 281 (2), 267 (52), 225 (36), 197 (41), 184 (33), 170 (61), 156 (35), 127 (27), 115 (24), 86 (27), 55 (27).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 70.99; H, 7.52; N, 8.71. Trobada: C, 71.03; H, 7.57; N, 8.55.

5-Etilpirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indole-6-ona (40)

Una barreja de l'acetal **49** (60 mg, 0.17 mmol), metanol (3ml) i àcid clorhídric aquós 4N (6 ml) s'agità a reflux durant 5h. La mescla de reacció es basificà amb carbonat sòdic i s'extragué amb diclorometà. Els extractes orgànics,

secs i evaporats, es cromatografiaren a pressió eluint amb èter-dietilamina (99:1), proporcionant **40** (20 mg, 40%). IR (NaCl):  $1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-RMN}$  (60MHz): 0.9 (t,  $\underline{J}=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.8-4.2 (m, 2H, 1-H), 5.9 (s, 1H, 8-H), 6.7-7.5 (m, 4H, Ar-H).

Tractament de l'acetal etilènic de la trans-5-etil-2-(N-fenilsulfonil-2-indòlil)-1-(2-hidroxiètil)-4-piperidona (**36**) amb terc-butòxid potàssic

Una mescla de l'alcohol **36** (3.2 g, 7.5 mmol) i terc-butòxid potàssic recent sublimat (1.6 g, 14.2 mmol) en tetrahidrofuran anhidre (50 ml) s'agità a  $0^\circ\text{C}$  durant 30 min en atmosfera de nitrogen. La barreja resultant s'abocà sobre una solució aquosa de clorur amònic i s'extragué amb èter. La fase orgànica, eixugada i evaporada, proporcionà una mescla equimolecular de **49** i de **50**, (2.2 g, 96%) que es separà per cromatografia a pressió eluint amb èter-hexà (7:3).

i) 5-Etil-6,6-etilendioxi-pirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indole (**49**) (1.05 g, 46%). Constituï la primera fracció i s'identificà per comparació de les seves dades espectroscòpiques amb les obtingudes en la reducció de l'alcohol **45** amb trietilsilà.

ii) Acetal etilènic de la (3R\*, 12bR\*)-3-etil-1,2,3,4,6,7,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizin-2-ona (**50**) (0.98 g, 42%). En forma d'espuma groga, constituï la segona fracció. IR (KBr):  $2860\text{-}2750\text{ cm}^{-1}$  (bandes de Bohlmann).

$^1\text{H-RMN}$ : 0.95 (t,  $\underline{J}=7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.0-1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.5-1.8 (m, 1H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$ ), 1.74 (t,  $\underline{J}=12\text{ Hz}$ , 1H, 1-Ha), 1.8-2.1 (m, 1H, 3-Ha), 2.15 (dd,  $\underline{J}=12, 2.4\text{ Hz}$ , 1H, 1-He), 2.36 (t,  $\underline{J}=12\text{ Hz}$ , 1H, 4-Ha), 2.63 (td,  $\underline{J}=11, 4\text{ Hz}$ , 1H, 6-Ha), 2.74 (da,  $\underline{J}=14\text{ Hz}$ , 1H, 7-He), 2.88-3.05 (m, 1H, 7-Ha), 3.0-3.2 (m, 1H, 6-He), 3.12 (dd,  $\underline{J}=12, 4.5\text{ Hz}$ , 1H, 4-He), 3.5 (dd,  $\underline{J}=12, 2.4\text{ Hz}$ , 1H, 12b-Ha), 3.9-4.1 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.0-7.2 (m, 2H, 9-H i 10-H), 7.28 (dd,  $\underline{J}=7, 1.4\text{ Hz}$ , 1H, 11-H), 7.46 (dd,  $\underline{J}=7, 1.4\text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.76 (sa, 1H, NH).  $^{13}\text{C-RMN}$ : 11.9 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.4 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 21.8 (t, C-7), 39.5 (t, C-1), 46.2 (d, C-3), 52.3 (t, C-6), 57.0 (d, C-4),

57.7 (t, C-12b), 65.1 i 65.3 (2t, OCH<sub>2</sub>), 108.2 (s, C-7a), 109.3 (s, C-2), 110.7 (d, C-11), 118.1 (d, d, C-9), 119.3 (d, C-8), 121.3 (d, C-10), 127.4 (s, C-7b), 134.5 (s, C-11a), 136.0 (s, C-12a).

EM m/e (%): 313 (M<sup>+</sup>+1, 1), 312 (M<sup>+</sup>, 9), 311 (M<sup>+</sup>-1, 9), 197 (4), 184 (2), 170 (5), 169 (7), 156 (7), 127 (9), 84 (83), 69 (29), 55 (25), 51 (35), 49 (100), 43 (25), 41 (25).

El clorhidrat de 50 fongué a 288-290°C (acetona-metanol).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.40; H, 7.22; N, 8.03; Cl, 10.17. Trobada: C, 65.34; H, 7.20; N, 8.00; Cl, 10.12.

(3R<sup>\*</sup>, 12bR<sup>\*</sup>)-5-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizin-2-ona (39)

Una barreja de l'acetal 50 (200 mg, 0.6 mmol), metanol (20 ml) i àcid clorhídric aquós 4N (20 ml) s'agità a reflux durant 24h. El brut de reacció es basificà amb carbonat sòdic i s'extragué amb diclorometà. Els extractes orgànics, secs i evaporats es cromatografiaren a pressió eluint amb èter-dietilamina (99:1) proporcionant 39 (160 mg, 86%) en forma d'agulles blanques.

Pf: 208°C (acetona) (lit. :207°C)

IR (KBr): 3320 (NH), 1690 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.98 (t, J=7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.2 -1.4 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.8-2.0 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 2.46 (t, J=11 Hz, 1H, 1-Ha), 2.6-2.8 (m, 1H, 3-Ha), 2.64 (ta, J=11 Hz, 1H, 6-Ha), 2.72 (t, J=10.3 Hz, 1H, 4-Ha), 2.82 (ddd, J=14, 5, 2 Hz, 1H, 7-He), 3.0 (dd, J=11, 2.3 Hz, 1H, 1-He), 3.0-3.1 (m, 1H, 7-Ha), 3.27 (ddd, J=11, 5, 2 Hz, 1H, 6-He), 3.4 (dd, J=11, 4.7 Hz, 1H, 4-He), 3.64 (da, J=11 Hz, 1H, 12b-Ha), 7.0-7.2 (m, 2H, 9-H i 10-H), 7.3 (dt, J=7, 1.4 Hz, 1H, 11-H), 7.48 (dd, J=7, 1.4 Hz, 1H, 8-H), 7.74 (sa, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN: 11.7 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 19.4 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 21.9 (t, C-7), 45.9 (t, C-1), 51.6 (t, C-6), 51.7 (d, C-3), 59.4 (d, C-12b), 60.4 (t, C-4), 108.6 (s, C-7a), 111.0 (d, C-11), 118.3 (d, C-9), 119.7 (d, C-8), 121.9 (d, C-10), 127.0 (s, C-7b), 133.2 (s, C-11a), 136.2 (s, C-12a), 208.9 (s, C-2).



EM m/e (%): 268 ( $M^+$ , 60), 267 (79), 225 (18), 213 (8),  
184 (20), 169 (40), 129 (33), 97 (42), 69 (100), 60 (86).  
Anàlisi elemental calculada per  $C_{17}H_{20}N_2O$ : C, 76.09; H,  
7.51; N, 10.44. Trobada: C, 76.35; H, 7.54; N, 10.71.

Part experimental capitol 5

Acetal etilènic de la 1-(2-cloroacetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (51a)

A una barreja de la piperidina 15a (5 g, 17.9 mmol) i carbonat sòdic anhidre (5 g) en cloroform anhidre (250 ml) s'addicionà gota a gota una solució de clorur de 2-cloroacetil (2.1 ml, 26.8 mmol) en cloroform anhidre (10 ml). S'agità a temperatura ambient durant 1h 30min en atmosfera de nitrogen i s'afegí aigua (50 ml), agitant 10min abans de separar les fases. La capa orgànica es rentà amb bicarbonat sòdic aquós al 10%, s'eixugà i s'evaporà proporcionant un oli que es cromatografià eluint amb benzè-cloroform (40:60) obtenint-se 51a (4.45 g, 70%). IR (NaCl):  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN: 1.7-2.0 (m, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 2.16 (dd,  $\underline{J}=14.3$  Hz, 1H, 3-He), 2.44 (ddd,  $\underline{J}=14, 3.3, 1.7$  Hz, 1H, 5-He), 3.32 (ta,  $\underline{J}=14$  Hz, 1H, 6-Ha), 3.7-3.9 (sa, 1H, 6-He), 3.8-4.0 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 i 3.92 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (d, part A sistema AB,  $\underline{J}=12$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_A\text{Cl}$ ), 4.16 (d, part B sistema AB,  $\underline{J}=12$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_B\text{Cl}$ ), 5.5-5.7 (sa, 1H, 2-Ha), 6.8-7.0 (m, 3H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 35.1 (t,  $\text{COCH}_2\text{Cl}$ ), 36.7 (d, C-5), 39.6 (senyal ample, C-6), 41.3 (t, C-3), 53.0 (senyal ample, C-2), 55.9 i 56.0 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 64.2 i 64.6 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 106.6 (s, C-4), 109.7 (d, C-2'), 111.1 (d, C-5'), 118.2 (d, C-6'), 131.9 (s, C-1'), 148.1 (s, C-4'), 149.0 (s, C-3'), 166.1 (s, C=O).

EM m/e (%): 357 ( $\text{M}^++2$ , 5), 355 ( $\text{M}^+$ , 14), 340 (1), 320 (46), 292 (13), 278 (8), 276 (10), 235 (11), 234 (20), 206 (17), 205 (20), 192 (66), 163 (90), 151 (84), 128 (26), 99 (100), 55 (24), 42 (26).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_5$ : C, 57.38; H, 6.23; N, 3.93; Cl, 9.96. Trobada: C, 57.06; H, 6.31; N, 3.77; Cl, 9.99.

Acetal etilènic de la trans-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (51b)

Operant com en el cas anterior, a partir de la piperidi-

na **15b** (4.7 g, 15.3 mmol), carbonat sòdic anhidre (5 g), i clorur de 2-cloroacetil (1.8 ml, 22.8 mmol) en cloroform anhidre (200 ml) s'obtingué la cloroacetamida **51b** que es purificà per cromatografia en columna eluint amb benzè-cloroform (1:1) (4.6 g, 80%).

IR (NaCl):  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ : 0.9-1.1 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.02 (t,  $\underline{J}=7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1-1.4 (m, 1H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$ ), 3.38 (da,  $\underline{J}=13\text{ Hz}$ , 1H, 6-He), 3.7-4.0 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 i 3.87 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 4.0 (d, part A sistema AB,  $\underline{J}=12\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{COCH}_A\text{Cl}$ ), 4.16 (d, part B sistema AB,  $\underline{J}=12\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{COCH}_B\text{Cl}$ ), 5.3-5.5 (sa, 1H, 2-Ha), 6.76 (d,  $\underline{J}=8\text{ Hz}$ , 1H, 5'-H), 6.82 (s, 1H, 2'-H), 6.84 (d,  $\underline{J}=8\text{ Hz}$ , 1H, 6'-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 12.7 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 19.5 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 33.9 (t,  $\text{COCH}_2\text{Cl}$ ), 41.1 (senyal ample, C-6), 41.3 (t, C-3), 45.1 (d, C-5), 53.5 (senyal ample, C-2), 55.9 i 56.0 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 64.2 i 64.4 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 108.4 (s, C-4), 109.2 (d, C-2'), 111.1 (d, C-5'), 117.7 (d, C-6'), 132.0 (s, C-1'), 147.9 (s, C-4'), 149.0 (s, C-3'), 166.9 (s, C=O).

EM m/e (%): 385 ( $\text{M}^++2$ , 2), 383 ( $\text{M}^+$ , 5), 192 (26), 167 (40), 171 (40), 149 (78), 125 (52), 119 (55), 117 (53), 105 (27), 91 (38), 86 (69), 84 (100).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5$ : C, 59.45; H, 6.82; N, 3.65; Cl, 9.23. Trobada: C, 60.03; H, 7.02; N, 3.82; Cl, 9.01.

#### Acetal etilènic de la trans-1-(2-cloroacetil)-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona (52)

Operant com en el cas anterior, a partir de la piperidina **35** (3 g, 7 mmol), carbonat sòdic anhidre (3 g), clorur de 2-cloroacetil (0.8 ml, 10.5 mmol) en cloroform anhidre (100 ml) s'obtingué la cloroacetamida **52** que es cromatografià eluint amb benzè-cloroform (8:2), obtenint-se en forma de sòlid blanc (2.76 g, 78%).

Pf: 190-192°C (metanol).

IR (KBr):  $1670\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1365\text{ i }1170\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H-RMN}$ : 0.97 (t,  $\underline{J}=7\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.2-1.7 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.1-2.6 (m, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 3.2-3.4 (m, 3H,

3-He, 6-Ha i 6-He), 3.6-3.9 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.47 (d, part A sistema AB,  $\underline{J}$ =12 Hz, COCH<sub>A</sub>Cl), 4.6 (d, part B sistema AB,  $\underline{J}$ =12 Hz, 1H, COCH<sub>B</sub>Cl), 6.0-6.3 (sa, 1H, 2-Ha), 6.68 (s, 1H, 3<sup>-</sup>H), 7.1-7.7 (m, 3H, Ar-H), 7.8-8.0 (m, 2H, 4<sup>-</sup>H i 7<sup>-</sup>H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.4 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 19.2 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 35.2 (t, COCH<sub>2</sub>Cl), 42.2 (t, C-3), 43.5 (d, C-5), 43.8 (senyal ample, C-6), 48.3 (senyal ample, C-2), 63.71 i 63.74 (2t, OCH<sub>2</sub>), 107.4 (s, C-4), 110.2 (senyal ample, C-3<sup>-</sup>), 114.9 (d, C-7<sup>-</sup>), 120.7 (d, C-5<sup>-</sup>), 124.1 (d, C-4<sup>-</sup>), 124.2 (d, C-6<sup>-</sup>), 126.5 (d, C-o), 129.3 (d, C-m), 129.8 (s, C-3a<sup>-</sup>), 134.4 (d, C-p), 136.1 (s, C-7a<sup>-</sup>), 136.9 (senyal ample, C-ipso), 141.7 (senyal ample, C-2<sup>-</sup>), 166.3 (s, C=O).

EM m/e (%): 504 (M<sup>+</sup>+2, 0.04), 502 (M<sup>+</sup>, 0.12), 214 (2), 184 (1), 183 (1), 170 (5), 156 (2), 142 (10), 128 (9), 127 (100), 115 (8), 99 (5), 77 (23), 55 (4).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 59.69; H, 5.41; N, 5.57; Cl, 7.05; S, 6.37. Trobada: C, 59.90; H, 5.08; N, 5.76; Cl, 7.03; S, 5.99.

#### Acetal etilènic de la trans-N-cloroacetil-2-(2-indolil)-4-piperidona (53)

Operant com en el cas anterior, a partir de la piperidina 41 (1 g, 3.5 mmol), carbonat sòdic anhidre (1 g) i clorur de cloroacetil (0.4 ml, 5.25 mmol) en diclorometà anhidre (50 ml) s'obtingué la cloroacetamida 53 que es purificà per cromatografia en columna eluint amb benzè-cloroform (60:40) obtenint-se en forma de sòlid blanc. Pf: 173°C (metanol).

IR (KBr): 3450-3300 (NH), 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.9-1.1 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.0 (t,  $\underline{J}$ =7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1-1.4 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.5-1.7 (m, 1H, 5-Ha), 1.6 (m, 1H, 3-Ha), 2.1 (ta,  $\underline{J}$ =14 Hz, 1H, 6-Ha), 2.1-2.3 (m, 1H, 3-He), 3.1-3.5 (sa, 1H, 6-He), 3.9-4.2 (m, 6H, OCH<sub>2</sub> i COCH<sub>2</sub>Cl), 5.5-5.8 (sa, 2-Ha), 6.2 (sa, 1H, 3<sup>-</sup>H), 6.7-6.9 (m, 2H, 5<sup>-</sup>H i 6<sup>-</sup>H), 7.0 (dd,  $\underline{J}$ =7, 1 Hz, 1H, 7<sup>-</sup>H), 7.2 (dd,  $\underline{J}$ =7, 1 Hz, 1H, 4<sup>-</sup>H), 11.0 (sa, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.7 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 19.2 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 32.7 (t,

COCH<sub>2</sub>Cl), 41.3 (t, C-3), 42.1 (senyal ample, C-6), 45.0 (d, C-5), 47.4 (senyal ample, C-2), 64.5 i 64.6 (3t, OCH<sub>2</sub>), 101.9 (d, C-3'), 108.3 (s, C-4), 111.1 (d, C-7'), 119.7 (d, C-5'), 120.5 (d, C-4'), 122.0 (d, C-6'), 127.7 (s, C-3a'), 136.0 (s, C-7a'), 137.5 (s, C-2'), 166.5 (s, C=O). EM m/e (%): 364 (M<sup>+</sup>+2, 7), 362 (M<sup>+</sup>, 20), 313 (44), 281 (4), 213 (6), 171 (40), 127 (100), 115 (53), 89 (32), 77 (40), 55 (69), 43 (43).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.89; H, 6.34; N, 7.72; Cl, 9.77. Trobada: C, 62.85; H, 6.67; N, 7.67; Cl, 9.70.

#### Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-1-metoxiacetil-4-piperidona (54)

Una dissolució de la cloroacetamida 51b (0.5 g, 1.3 mmol) en metanol (100 ml) i carbonat potàssic anhidre (0.5 g) s'irradià durant 3h a temperatura ambient amb una làmpara de vapor de mercuri de mitja pressió de 125W, en un reactor d'immersió de quartz. El dissolvent s'evaporà i el residu, dissolt en aigua, s'extragué amb diclorometà. Els extractes orgànics, secs i evaporats, es cromatografiaren. Les fraccions eluides amb benzè-cloroform (1:1) es recromatografiaren en capa fina preparativa eluint amb èter-acetona (90:10) obtenint-se 54 (160 mg, 32%).

IR (NaCl): 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 1.02 (t, J=7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.9-1.1 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.2-1.4 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.5-1.8 (m, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 2.2 (da, J=6.4 Hz, 1H), 3.36 (t, J=12.8 Hz, 1H, 6-Ha), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.8-3.9 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.86 i 3.87 (2s, 3H cadascun, OCH<sub>3</sub>), 4.0 (d, part B d'AB, J=13.6 Hz, 1H, COCH<sub>A</sub>O), 4.2 (d, part B d'AB, J=13.6 Hz, 1H, COCH<sub>B</sub>O), 5.3-5.5 (sa, 1H, 2-Ha), 6.7-6.9 (m, 3H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.6 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 19.6 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 34.0 (t, COCH<sub>2</sub>O), 40.1 (t, C-3), 45.0 (d, C-5), 52.6 (d, C-2), 55.9 i 56.0 (2q, OCH<sub>3</sub>), 59.2 (q, OCH<sub>3</sub>), 64.2 i 64.4 (2t, OCH<sub>2</sub>), 71.7 (t), 108.6 (s, C-4), 109.5 (d, C-2'), 111.1 (d, C-5'), 117.8 (d, C-6'), 132.6 (s, C-1'), 147.9 (s, C-4'), 149.0 (s, C-3'), 169.3 (s, C=O).

EM m/e (%): 379 ( $M^+$ , 15), 364 ( $M^+-CH_3$ , 2), 348 ( $M^+-OCH_3$ , 4), 334 ( $M^+-CH_2OCH_3$ , 7), 318 (6), 306 (3), 302 (2), 262 (5), 235 (2), 206 (4), 192 (9), 178 (12), 170 (21), 151 (17), 127 (100), 115 (11), 99 (23), 55 (19), 45 (16).

Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-1-metoxietil-4-piperidona (56)

Sobre una dissolució de 54 (130 mg, 0.34 mmol) en tetrahidrofuran anhidre (10 ml) s'addicionà mica a mica  $LiAlH_4$  (50 mg, 1.3 mmol) i s'agità a reflux en atmosfera de nitrogen durant 2h. Lentament, s'afegí aigua (15 ml) i s'extraigué amb diclorometà. Els extractes orgànics, secs i evaporats, proporcionaren 56 (80 mg, 60%).

$^1H$ -RMN (60 MHz): 0.9-1.4 (m, 5H,  $CH_3CH_2$ ), 1.4-1.9 (m, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 2.3-2.9 (m, 3H, 3-He, 6-Ha i 6-He), 3.5-3.7 (m, 1H, 2-Ha), 3.73 i 3.74 (2s, 6H i 3H respectivament,  $OCH_3$ ), 4.1 (sa, 4H,  $NCH_2CH_2O$ ), 6.5-6.8 (m, 3H, Ar-H).  
EM m/e (%): 365 ( $M^+$ , 4), 335 (10), 320 (99), 304 (32), 198 (11), 190 (56), 184 (16), 177 (28), 167 (23), 156 (100), 151 (24), 135 (19), 127 (98), 115 (95), 99 (29), 91 (34), 69 (24), 55 (31), 42 (34).

Acetal etilènic de la 9,10-dimetoxi-3-etil-6-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizin-2-ona (55)

Una dissolució de la cloroacetamida 51b (0.5 g, 1.3 mmol) en acetonitril (100 ml) i carbonat potàssic anhidre (0.5 g) s'irradià i es treballà com en el cas anterior. En eluir amb hexà-acetat d'etil (90:10) s'aïllà 55 (100 mg, 22%) en forma d'agulles blanques.

Pf: 194-195°C (acetona).

IR (KBr):  $1625\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1H$ -RMN (60 MHz): 0.9-1.1 (m, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 3.5 (sa, 2H,  $COCH_2Ar$ ), 3.7 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.9 (sa, 4H,  $OCH_2$ ), 4.8 (dd,  $J=12, 6\text{ Hz}$ , 1H, 2-Ha), 6.35 (s, 2H, 8-H i 11-H).

Anàlisi elemental calculada per  $C_{19}H_{25}NO_5$ : C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03. Trobada: C, 65.50; H, 7.51; N, 3.78.

Acetal etilènic de la 3-etil-9,10-dimetoxibenzo|a|quinolizidin-2-ona (50)

Sobre una dissolució de 55 (90 mg, 0.25 mmol) en tetrahidrofuran anhidre (10 ml) s'addicionà mica a mica  $\text{LiAlH}_4$  (15 mg, 0.4 mmol) i s'agità a reflux en atmosfera inerta durant 4h. Lentament, s'afegí aigua (15 ml) i s'extragué amb diclorometà. Els extractes orgànics secs i evaporats proporcionaren 50 (70 mg, 80%) que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques i el seu Rf.

Acetal etilènic de la 3-etil-12-fenilsulfonil-6-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo|2,3-a|quinolizin-2-ona (57)

Una dissolució de la cloroacetamida 52 (1 g, 2.0 mmol) en acetonitril (200 ml) i carbonat sòdic anhidre (1 g) s'irradià i treballà com en el cas anterior. El brut de reacció es cromatografià a pressió eluint isocràticament amb èter-dietilamina (99:1) i el producte obtingut es netejà cromatografiant amb benzè-cloroform (60:40) aïllant així 57 (100 mg, 11%) en forma de sòlid.

Pf: 241-242°C (èter).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1690 i 1650 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1360 i 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN: 1.03 (t,  $\underline{J}=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.1-1.4 (m, 1H,  $\text{CH}_A\text{CH}_3$ ), 1.58 (t,  $\underline{J}=12.5$  Hz, 1H, 1-Ha), 1.5-1.7 (m, 1H,  $\text{CH}_B\text{CH}_3$ ), 1.7-1.9 (m, 1H, 3-Ha), 2.74 (dd,  $\underline{J}=12.5, 2.5$  Hz, 1H, 1-He), 2.76 (t,  $\underline{J}=12$  Hz, 1H, 4-Ha), 3.9-4.2 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.66 (dd,  $\underline{J}=17.5, 0.7$  Hz, 1H, 7-He), 4.7 (d,  $\underline{J}=17.5$  Hz, 1H, 7-Ha), 4.9 (dd,  $\underline{J}=12.5$  Hz, 1H, 4-He), 5.52 (dd,  $\underline{J}=12, 2$  Hz, 1H, 12b-Ha), 7.2-7.4 i 7.4-7.6 (2m, 5H,  $\phi$ -H, 9-H i 10-H), 7.9-8.1 (m, 2H, 8-H i 11-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.6 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.1 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 34.8 (t, C-7), 44.2 (t, C-1), 45.7 (d, C-3), 53.3 (t, C-4), 56.8 (d, C-12b), 64.9 i 65.4 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 109.7 (s, C-2), 109.8 (s, C-7a), 111.3 (d, C-11), 120.1 (d, C-9), 123.6 i 123.8 (2d, C-8 i C-10), 126.2 (d, C-o), 129.1 (d, C-m), 129.5 (s, C-7b). La resta de senyals queden emmascarats en el soroll de fons de l'espectre.

EM m/e (%): 466 ( $\text{M}^+$ , 37), 449 (4), 421 (12), 380 (25), 325 (98), 296 (18), 252 (11), 223 (14), 183 (9), 154 (23), 127 (100), 99 (19), 77 (30), 55 (58).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ : C,



58.70; H, 6.10; N, 5.47; S, 6.25. Trobada: C, 58.85; H, 5.68; N, 5.27; S, 5.91.

Acetal etilènic de la 5-etil-2-oxo-pirino|1',2':1,2|pi-razino|4,3-a|indol-6-ona (58)

Una solució de la cloroacetamida 53 (0.4g, 1.1 mmol) en acetonitril (100 ml) i carbonat potàssic anhidre (0.5 g) s'irradià i es treballà com en els cassos anteriors. En columnar a pressió el brut de reacció eluint isocràticament amb èter-dietilamina (99:1) s'obtingué 58 (40 mg, 11%).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1620 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.99 (t,  $\underline{J}$ =7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.9-1.1 (m, 1H, CH<sub>A</sub>CH<sub>3</sub>), 1.1-1.3 (m, 1H, CH<sub>B</sub>CH<sub>3</sub>), 1.6-1.9 (m, 1H, 5-Ha), 2.3-2.9 (m, 4H, 4-H i 7-H), 3.5-4.3 (m, 7H, OCH<sub>2</sub>, 1-H i 7a-H), 6.74 (s, 1H, 8-H), 7.1 i 7.2 (2t,  $\underline{J}$ =7 Hz, 1H cadascun, 10-H i 11-H), 7.34 (dt,  $\underline{J}$ =7, 1 Hz, 1H, 12-H), 7.56 (dt,  $\underline{J}$ =7, 1 Hz, 1H, 9-H).

EM m/e (%): 326 (M<sup>+</sup>, 23), 325 (3), 284 (77), 253 (10), 225 (18), 211 (40), 183 (60), 170 (63), 142 (72), 127 (100), 115 (64), 99 (55), 69 (44), 55 (98).

Part experimental capítol 6

Acetal etilènic de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)

Sobre una dissolució de la piperidonaacetal 35 (21.5 g, 50.5 mmol) en acetona anhidra (250 ml) contenint un excés de carbonat potàssic anhidre (15 g) s'addicionà lentament iodur de metil (3.1 ml, 50.5 mmol) i s'agità a 0°C en atmosfera inerta durant 3 h. La mescla de reacció es filtrà, i s'evaporà el dissolvent del líquid filtrat obtenint-se la piperidina 60 que es purificà per cromatografia en columna a pressió eluint amb Et<sub>2</sub>O-DEA (98:2). A més a més de l'isòmer *trans* (16.7 g, 75%), s'aïllà una petita proporció de l'isòmer *cis* (70 mg, 1%) de les primeres fraccions eluides.

*trans*-60. IR (KBr) 1370 i 1170 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.92 (t,  $\underline{J}$ = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.0-1.2 (m, part A sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.58 (dd,  $\underline{J}$ = 12.8 i 11.5 Hz, 1H, 3Ha), 1.6-1.8 (m, part B sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85-2.0 (m, 1H, 5-Ha), 1.92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.08 (dd,  $\underline{J}$ = 12.9 i 2.7 Hz, 1H, 3-He), 2.20 (t,  $\underline{J}$ = 11.5 Hz, 1H, 6-Ha), 3.02 (dd,  $\underline{J}$ = 11.5 i 4 Hz, 1H, 6-He), 3.8-4.1 (m, 4H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (dd,  $\underline{J}$ = 12.9 i 2.7 Hz, 1H, 2-Ha), 6.71 (s, 1H, 3'-H), 7.2-7.6 (m, 7H, Ar-H), 7.80 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 7'-H), 8.30 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.0 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 42.8 (q, NCH<sub>3</sub>), 43.1 (t, C-3), 45.2 (d, C-5), 59.2 (t, C-6), 59.4 (d, C-2), 64.7 i 64.9 (2t, OCH<sub>2</sub>), 108.4 (s, C-4), 109.2 (d, C-3), 114.9 (d, C-7'), 120.7 (d, C-4'), 123.6 (d, C-5'), 124.3 (d, C-6'), 126.5 (d, C-o), 129.1 (d, C-m), 129.6 (s, C-3a'), 133.7 (d, C-p), 137.2 (s, C-7a'), 139.8 (s, C-i), 142.9 (s, C-2').

EM m/e (%): 440 (M<sup>+</sup>, 27), 395 (25), 394 (100), 354 (3), 299 (64), 283 (51), 254 (14), 213 (16), 185 (43), 171 (18), 156 (25), 142 (44), 130 (42), 115 (45), 99 (30), 77 (57), 70 (19), 42 (13).

Pf: 108-110 °C (hexà-èter)

Anàlisi elemental calculada per  $C_{24}H_{28}N_2O_4S$ : C, 65.43; H, 6.4; N, 6.36; S, 7.28. Trobada: C, 65.42; H, 6.27; N, 6.08; S, 7.21.

*cis*-60.  $^1H$ -RMN: 0.98 (t,  $J= 7.4$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.48 (dd,  $J= 10.2$  Hz, 1H, 3-He), 1.72 (t,  $J= 10.2$  Hz, 1H, 3-He), 1.89 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.54 (dd,  $J= 11.5$  i 2.8 Hz, 1H, 6-Ha), 2.88 (dd,  $J= 11.5$  i 2.3 Hz, 1H, 6-He), 3.8-4.1 (m, 5H,  $OCH_2$  i 2-Ha), 6.74 (s, 1H, 3'-H), 7.1-7.6 (m, 7H, Ar-H), 7.76 (d,  $J= 8$  Hz, 1H, 7'-H), 8.28 (d,  $J= 8$  Hz, 1H, 4'-H).

Acetal etilènic de la *trans* -5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (61)

una dissolució de la piperidina 60 (2.8 g, 6.4 mmol) en etanol destil·lat (250 ml) i hidròxid sòdic aquós al 10% (28 ml), s'agità a la temperatura de reflux durant 15 h. La mescla de reacció s'evaporà a sequetat i el residu, dissolt en aigua, s'extragué amb clorur de metilè. La fase orgànica, eixugada i evaporada es columnà a pressió eluint amb hexà-acetat d'etil (8:2), proporcionant 61 en forma pura (1.0 g, 83 %).

IR (KBr):  $3330\text{ cm}^{-1}$  (NH).

$^1H$ -RMN: 0.94 (t,  $J= 7$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.0-1.2 (m, part A sistema AB, 1H,  $CH_3CH_3$ ), 1.6-1.8 (m, part B sistema AB, 1H,  $CH_3CH_2$ ), 1.90 (m, 1H, 3-Ha), 1.92 (t,  $J= 10.4$  Hz, 1H, 3-Ha), 1.9-2.0 (m, 1H, 5-Ha), 2.09 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.18 (t,  $J= 11.6$ , 1H, 6-Ha), 3.04 (dd,  $J= 11.6$  i 4.3 Hz, 1H, 6-He), 3.4 (dd,  $J= 10.4$  i 4.6 Hz, 1H, 2-Ha), 3.94-4.05 (m, 4H,  $OCH_2$ ), 6.35 (s, 1H, 3'-H), 7.08 i 7.14 (2t,  $J= 8$  Hz, 1H cadascún, 5'-H i 6'-H), 7.32 (d,  $J= 8$  Hz, 1H, 4'-H), 7.54 (d,  $J= 8$  Hz, 1H, 7'-H), 8.40 (m, 1H, NH).

$^{13}C$ -RMN: 12.0 (q,  $CH_3CH_2$ ), 18.3 (t,  $CH_3CH_2$ ), 42.8 (q,  $NCH_3$ ), 43.4 (t, C-3), 45.7 (d, C-5), 58.7 (t, C-6), 60.9 (d, C-2), 65.0 i 65.1 (2t,  $OCH_2$ ), 100.5 (d, C-3'), 108.6 (s, C-4), 110.8 (d, C-7'), 119.6 (d, C-5'), 120.2 (d, C-4'), 121.6

(d, C-6'), 128.1 (s, C-3a'), 136.0 (s, C-7a'), 139.9 (s, C-2').  
EM m/e (%): 300 (M<sup>+</sup>, 26), 241 (13), 184 (12), 171 (45),  
143 (100), 130 (54), 115 (48), 99 (35), 70 (16), 42 (22).

L'hydroclorur de **61** fongué a 227 °C ( èter-acetona)

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.01 (t,  $\underline{J}$ = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1-1.3  
(m, part A sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.7-1.9 (m, part B  
sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.32 (da,  $\underline{J}$ = 12.6 Hz, 1H, 3-He),  
2.52 (t,  $\underline{J}$ = 12.6 Hz, 1H, 3-Ha), 2.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.16  
(m, 1H, 6-Ha), 3.73 (m, 1H, 6-He), 4.40 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>),  
4.54 (da,  $\underline{J}$ = 12.6 Hz, 1H, 2-Ha), 6.72 (s, 1H, 3'-H), 7.06  
i 7.18 (2t,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H cadascun, 5'-H i 6'-H), 7.42 (d,  
 $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 7'-H), 7.56 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 4'-H).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>18</sub> H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.1/2H<sub>2</sub>O: C,  
62.50; H, 7.52; N, 8.10. Trobada: C, 62.58; H, 7.57; N, 8.02.

#### 5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)

Una dissolució de la piperidina **60** (14.5 g, 33 mmol)  
en metanol (300 ml) i àcid clorhídric 4N (300 ml) s'agità  
a reflux durant 15 h. La mescla de reacció, basificada  
amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, s'extragué amb diclorometà. La fase orgànica,  
eixugada i evaporada proporcionà la piperidona **62** que es  
cromatografià eluint amb hexà-acetat d'etil. En eluir amb  
una proporció 8:2 s'obtingué una mescla (2:1) dels isòmers  
*cis* i *trans*-**62** (5 g, 38%). En eluir amb una proporció 7:3  
s'aïllà l'isòmer *cis*-**62** (2 g, 15%).

*cis*-**62**. IR (NaCl): 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.85 (t,  $\underline{J}$ = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.8-1.0  
( m, part A sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1-1.3 (m,  
part B sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.7-1.9 (m, 1H,  
5-He), 2.3-2.5 (m, 1H, 6-Ha), 2.48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>),  
2.60 (dd,  $\underline{J}$ = 8 i 4 Hz, 1H, 3-He), 2.88 (dd,  $\underline{J}$ = 8  
i 4 Hz, 1H, 6-He), 4.92 (dd,  $\underline{J}$ = 6 i 3.4 Hz, 1H,  
2-He), 6.53 (s, 1H, 3'-H), 7.1-7.5 (m, 7H, Ar-H),  
7.76 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 7'-H), 8.21 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H,  
4'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 11.6 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 41.4  
(q, NCH<sub>3</sub>), 41.7 (t, C-3), 48.2 (d, C-5), 54.1 (t,

C-6), 59.0 (d, C-2), 110.1 (d, C-3'), 115.1 (d, C-7'), 120.9 (d, C-5'), 121.9 (d, C-4'), 123.8 (d, C-6'), 128.9 (s, C-3a'), 129.2 (d, C-m), 132.8 (d, C-o), 133.8 (d, C-p), 137.3 (s, C-7a'), 139.4 (s, C-i), 142.1 (s, C-2'), 210.3 (s, C-4).

EM m/e (%): 396 (M<sup>+</sup>, 19), 381 (7), 332 (2), 283 (61), 255 (100), 212 (21), 184 (41), 170 (31), 156 (16), 142 (68), 130 (34), 115 (53), 89 (15), 77 (83), 70 (23), 42 (31).

*trans*-62. IR (NaCl): 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.95 (t,  $\underline{J}$ = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1-1.3 (m, part A sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.4-1.6 (m, part B sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.8-2.0 (m, 1H, 5-Ha), 2.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.38 (t,  $\underline{J}$ = 11.2 Hz, 1H, 3-Ha), 2.55 (t,  $\underline{J}$ = 11.2 Hz, 1H, 6-Ha), 3.20 (dd,  $\underline{J}$ = 11.2 i 5.6 Hz, 1H, 6-He), 4.36 (dd,  $\underline{J}$ = 11.2 i 4.2 Hz, 1H, 2-Ha), 6.78 (s, 1H, 3'-H), 7.2-7.6 (m, 7H, Ar-H), 7.78 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 7'-H), 8.30 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 11.7 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 19.6 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 41.1 (q, NCH<sub>3</sub>), 47.2 (t, C-3), 50.5 (d, C-5), 60.4 (t, C-6), 60.6 (d, C-2), 111.1 (d, C-3'), 114.9 (d, C-7'), 121.0 (d, C-5'), 123.6 (d, C-4'), 124.9 (d, C-6'), 125.9 (d, C-o), 128.6 (s, C-3a'), 128.8 (d, C-m), 133.3 (d, C-p), 137.5 (s, C-7a'), 140.2 (s, C-i), 140.9 (s, C-2'), 208.2 (s, C-4).

EM m/e (%): 396 (M<sup>+</sup>, 16), 381 (6), 332 (5), 283 (48), 255 (66), 212 (16), 184 (28), 170 (27), 156 (16), 142 (46), 130 (29), 115 (40), 89 (13), 77 (100), 70 (17), 51 (24), 42 (22).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O  
C, 58.60; H, 5.99; N, 6.21. Trobada: C, 58.48;  
H, 5.49; N, 6.49.

Acetal etilènic de la 5-etil-2-(3-hidroxietiloxietil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (64)

A una dispersió de magnesi (10 atomg) en èter anhidre

(20 ml) s'addicionà lentament iodur de metil (0.62 ml, 10 mmol) i s'agità a temperatura ambient fins total formació del magnesià. A la solució resultant s'addicionà la piperidina **61** (0.3 g, 1 mmol) dissolta en THF (20 ml) i diclorometà (30 ml) i s'agità a reflux durant 3 h. S'afegí una dissolució etèrea 5M d'òxid d'etilè (2 ml, 10 mmol), i s'agità a temperatura ambient durant 1h i a reflux 2 h més. La mescla de reacció s'abocà sobre una solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> i s'extragué amb èter. La fase organica, eixugada i evaporada es cromatografià a pressió eluint amb Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85:15), aïllant-se **64** (120 mg, 31%).

IR (NaCl): 3500-3000 (OH), 3460 cm<sup>-1</sup> (NH).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.94 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.9-4.1 (m, 5H, OCH<sub>2</sub> i 2-Ha), 7.0 i 7.13 (2t, J= 8 Hz, 1H, 5'-H i 6'-H), 7.3 (d, J= 8 Hz, 1H, 7'-H), 7.62 (d, J= 8 Hz, 1H, 4'-H), 8.74 (sa, 1H, NH).

EM m/e (%): 387 (M<sup>+</sup>-1, 7), 385 (26), 342 (35), 324 (5), 300 (4), 242 (8), 215 (11), 183 (14), 169 (36), 115 (100), 99 (29), 42 (42).

#### Acetal etilènic de la 5-etil-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)-4-piperidona (65)

Sobre una dissolució de clorur d'oxalil (0.8 ml, 9 mmol) en clorur de metilè anhidre (10 ml) a 0°C i en atmosfera inerta, s'addicionà lentament la piperidina **61** (1 g, 4.2 mmol) en clorur de metilè anhidre (20 ml). Es mantingué l'agitació a temperatura ambient durant 3 h i a reflux 1 h. S'evaporà el dissolvent i el residu resultant es dissolgué en metanol, agitant a temperatura ambient durant 15 h. Després s'evaporà el metanol, i el residu dissolt en una solució aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH=8), s'extragué amb diclorometà. La fase orgànica, eixugada i evaporada es cromatografià a pressió eluint amb Et<sub>2</sub>O-DEA (96:4) obtenint-se **65** (550 mg, 49%).

IR (NaCl): 3450 (NH), 1740 i 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.94 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.0-1.2 (m, part A sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.6-1.8 (m, part B sistema AB,

1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.62 (t,  $\underline{J}$ = 13 Hz, 1H, 3-Ha), 1.8-2.0 (m, 1H, 5-Ha), 2.14 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.18 (dd,  $\underline{J}$ = 13 i 3 Hz, 1H, 3-He), 2.27 (t,  $\underline{J}$ = 12 Hz, 1H, 6-Ha), 3.08 (dd,  $\underline{J}$ = 12 i 4 Hz, 1 H, 6-He), 3.88 (dd,  $\underline{J}$ = 13 i 3 Hz, 1H, 2-Ha), 3.9-4.1 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.2-7.3 (m, 1H, 6'-H), 7.4 (dd,  $\underline{J}$ = 8 i 2 Hz, 1H, 7'-H), 8.0 (dd,  $\underline{J}$ = 8 i 2 Hz, 1H, 4'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.9 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.2 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 41.1 (t, C-3), 43.6 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 45.1 (d, C-5), 52.6 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 58.7 (t, C-6), 59.5 (d, C-2), 64.8 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 65.1 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 107.6 (s, C-4), 111.7 (d, C-7'), 113.1 (d, C-3'), 121.0 (d, C-4'), 123.0 (d, C-5'), 123.9 (d, C-6'), 126.3 (s, C-3a'), 135.2 (s, C-7a'), 149.6 (s, C-2'), 166.3 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 203.0 (s,  $\text{COCOOCH}_3$ ).

EM m/e (%): 386 ( $\text{M}^+$ , 15), 326 (21), 311 (9), 297 (17), 265 (15), 225 (25), 213 (57), 184 (75), 170 (65), 142 (46), 127 (68), 115 (84), 99 (100), 86 (90), 70 (49), 42 (48).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{H}_5\text{O}_{10}$ : C, 52.68; H, 4.71; N, 11.38. Trobada: C,

### Acetal etilènic de la 5-etil-2-(3-hidroxietil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (63)

A una dissolució de la piperidina 65 (1 g, 2.6 mmol) en THF anhidre (30 ml) s'addicionà  $\text{LiAlH}_4$  (760 mg, 0.02 mol) a 0°C, en atmosfera inerta. La dispersió s'agità a reflux durant 3 h. La mescla de reacció s'abocà sobre una solució aquosa saturada de tartrat sòdic-potàssic i s'extragué amb èter. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà la piperidina 63 que es purificà per cromatografia a pressió eluint amb  $\text{Et}_2\text{O}$ -DEA (95:5) obtenint-se 63 pura (0.81g, 92%).

IR (NaCl): 3500-3100  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H}$ -RMN: 0,94 (t,  $\underline{J}$ = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,0-1,2 (m, part A sistema AB, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.6-1.8 (m, part B sistema AB, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,23 (t,  $\underline{J}$ = 11,2 Hz, 3-Ha),



1,9-2,1 (m, 1H, 5-Ha), 3,06 (dd,  $J= 8$  i 4 Hz, 1H, 6-He), 3,03 (t,  $J= 8$  Hz, 1H, 6-Ha), 3,58 (dd,  $J= 4,8$  i 11 Hz, 1H, 2-Ha), 3,87 (t,  $J= 6,4$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,92-3,97 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,0-7,2 (m, 2H, 5'-H i 6'-H), 7,3 (dd,  $J= 7$  i 1 Hz, 1H, 4'-H), 7,55 (dd,  $J= 7$  i 1 Hz, 1H, 7'-H), 8,65-8,72 (sa, 1H, NH).

EM m/e (%): 344 ( $\text{M}^+$ , 7), 314 (8), 283 (10), 250 (6), 227 (15), 215 (11), 183 (19), 169 (13), 156 (56), 127 (22), 115 (100), 99 (20), 86 (31), 70 (30), 42 (17).

5-Etil-2-(3-hidroxietyl-2-indolil)-1-metil-4-piperidona  
(66)

Una solució de l'acetal etilènic **63** (440 mg, 1,27 mmol) en etanol (5 ml) i HCl 4N (30 ml) s'agità a 70 °C durant 1h 30 min. La mescla de reacció es basificà amb  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i s'extragué amb diclorometà. La fase orgànica eixugada i evaporada proporcionà 290 mg (76%) d'un oli que es cromatografià en columna a pressió eluint amb  $\text{Et}_2\text{O}$ -DEA (92:8), obtenint-se d'aquesta manera **66** en forma pura (195 mg, 51%). IR (NaCl): 3500-3200 (OH),  $1710\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN: 0,96 (t,  $J= 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,1-1,2 (m, part A sistema AB, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,8-2,0 (m, part B sistema AB, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,14 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,22 (dd,  $J= 10,4$  i 12 Hz, 1H, 3-Ha), 3,66 (dd,  $J= 12$  i 4 Hz, 1H, 2-Ha), 3,8-4,0 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7,05-7,25 (m, 2H, 5'-H i 6'-H), 7,35 (dd,  $J= 7$  i 1 Hz, 1H, 4'-H), 7,55 (dd,  $J= 7$  i 1 Hz, 1H, 7'-H), 8,6 (sa, 1H, NH).

EM m/e (%): 300 ( $\text{M}^+$ , 18), 270 (7), 257 (9), 227 (15), 215 (32), 212 (11), 187 (22), 183 (56), 172 (18), 168 (24), 156 (100), 154 (23), 144 (23), 130 (29), 115 (30), 86 (12), 77 (11), 70 (29), 55 (15), 42 (22).

5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-  
 $\Delta^{4,\alpha}$ -acetat de metil (67)

A una dispersió d'hidrur sòdic (0.2 g, 4.6 mmol) en DME anhidre (10 ml) s'addicionà metoxicarbonilmetilfosfonat de dietil (1.1 g, 5.1 mmol) en DME (15 ml). Quan la solució és totalment transparent, s'addicionà la piperidona *cis*-62 (1.6 g, 4 mmol) en DME (15 ml). La mescla s'agità a 70-75°C durant 3 h, s'abocà sobre aigua-gel i s'extragué amb cloroform. La fase orgànica es rentà amb una solució aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20%, s'eixugà i evaporà, proporcionant un oli (1.73 g) que es microdestil·là (120°C, 0.01 mmHg) per eliminar-ne el fosfonat que l'impurificava. En cromatografiar l'oli així obtingut a pressió eluint amb hexà-acetat d'etil (8:2) s'aïllà l'isòmer *cis*-67 com una mescla equimolecular de les olefines Z i E.

(E)-*cis*-67. IR (NaCl): 1710 (C=O), 1650 (C=C), 1370 i 1175 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (60 MHz): 0.86 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.8 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.73 (senyal complex, 1H, 2-Ha), 5.43 (sa, W<sub>1/2</sub>= 2 Hz, 1H, =CH), 6.6 (s, 1H, 3'-H), 6.86-7.4 (m, 7H, Ar-H), 7.4-7.7 (m, 1H, 7'-H), 7.9-8.1 (m, 1H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.1 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 25.2 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 33.8 (d, C-3), 43.5 (q, NCH<sub>3</sub>), 47.4 (d, C-5), 50.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 60.7 (t, C-6), 61.3 (d, C-2), 110.1 (d, C-3'), 114.6 (d, C-7), 115.2 (d, C-α), 120.7 (d, C-4'), 123.7 (d, C-5'), 124.5 (d, C-6'), 126.5 (d, C-o), 129.2 (d, C-m), 129.7 (s, C-3a'), 133.9 (d, C-p), 137.2 (s, C-7a'), 139.7 (s, C-i), 143.9 (s, C-2'), 160.1 (s, C-4), 166.8 (s, COOCH<sub>3</sub>).

EM m/e (%): 452 (2), 350 (5), 325 (9), 311 (93), 268 (35), 236 (20), 208 (40), 194 (22), 171 (33), 130 (40), 115 (15), 77 (100), 51 (18).

(Z)-*cis*-67. <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz): 0.83 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.9 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96

(senyal complex, 1H, 2-Ha), 5.55 (sa,  $W_{1/2} = 4$  Hz, =CH), 6.6 (s, 1H, 3'-H), 6.86-7.4 (m, 7H, Ar-H), 7.4-7.7 (m, 1 H, 7'-H), 7.9-8.1 (m, 1H, 4'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.8 (q,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ), 25.2 (t,  $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 39.0 (d, C-5), 41.9 (t, C-3), 43.3 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 50.8 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 60.6 (t, C-6), 63.1 (d, C-2), 109.2 (d, C-3'), 114.6 (d, C-7'), 115.0 (d, C- ), 120.7 (d, C-4'), 123.7 (d, C-5'), 124.4 (d, C-6'), 126.4 (d, C-o), 129.1 (d, C-m), 129.5 (s, C-3'), 133.7 (d, C-p), 137.2 (s, C-7a'), 139.2 (s, C-i), 143.7 (s, C-2'), 160.0 (s, C-4), 166.6 (s,  $\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ ).

Operant com en el cas anterior, a partir d'hidruir sòdic (al 55%, 0.17 g, 3.9 mmol), fosfonat (1.3 g, 4.2 mmol), i una mescla de piperidones *cis* i *trans*-62 (1.4 g, 3.5 mmol) en DME (30 ml), s'obtingué una barreja d'isòmers *cis*-67 (Z,E) i *trans*-67 (Z,E) (880 mg, 56%).

(Z,E)-*trans*- 67.  $^1\text{H}$ -RMN (60 MHz, de l'espectre de la barreja): 0.7-0.8 (m, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ), 1.60 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.86 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.23 i 5.33 (2 sa,  $W_{1/2} = 2$  i 4 Hz, 1H cadascun, =CH), 6.30 i 6.43 (2 s, 1H cadascun, 3'-H), 6.7-7.3 (m, 8H, Ar-H), 7.3 (m, 1H 7'-H), 7.7-8.0 (m, 1H, 4'-H).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.07; H, 6.29; N, 6.07. Trobada: C, 65.27; H, 6.75, N, 5.87.

#### 5-Ètil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68) i (69)

Una dissolució de (Z,E)-*cis*-67 (570 mg, 1.26 mmol) en etanol absolut (80 ml) s'hidrogenà a pressió (150 psi) a temperatura ambient durant 24 h emprant  $\text{PtO}_2$  (26 mg) com a catalitzador. La mescla de reacció es filtrà i el dissolvent s'evaporà proporcionant una mescla d'epímers

**68a** i **68b** (500 mg) que es separaren per cromatografia a pressió eluint amb hexà-acetat d'etil (8:2), aïllant-se **68a** de les primeres fraccions (4-7) (310 mg, 54%) i **68b** de les fraccions 8-12 (150 mg, 26%).

**68a.** IR (NaCl): 1730 (C=O), 1370 i 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN (80 MHz): 0.8-1.1 (m, part A sistema AB, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.9 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.25 (d,  $\underline{J}$ = 5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.7 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (dd,  $\underline{J}$ = 15 i 2 Hz, 1H, 6-He), 3.9-4.2 (senyal complex, 1H, 2-Ha), 6.75 (s, 1H, 3'-H), 7.2-7.6 (m, 7H, Ar-H), 7.65-7.9 (m, 1H, 4'-H), 8.15-8.40 (m, 1H, 7'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN : 12.6 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 17.5 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 36.8 (s, C-4), 37.0 (t, C-3), 37.8 (t,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 39.0 (d, C-5), 44.1 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 51.4 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 59.2 (t, C-6), 62.2 (d, C-2), 108.9 (d, C-3'), 115.0 (d, C-7'), 120.7 (d, C-4'), 123.7 (d, C-5'), 124.4 (d, C-6'), 126.4 (d, C-o), 129.2 (d, C-m), 129.7 (s, C-3a'), 133.7 (d, C-p), 137.1 (s, C-7a'), 139.6 (s, C-i), 144.9 (q, C-2'), 173.0 (s,  $\text{COOCH}_3$ ).

EM m/e (%): 454 ( $\text{M}^+$ , 3), 395 (2), 313 (59), 299 (4), 268 (4), 239 (13), 198 (14), 180 (11), 171 (27), 130 (62), 115 (31), 77 (100), 70 (15), 42 (15).

**68b.** IR (NaCl): 1730 (C=O), 1370 i 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.91 (t,  $\underline{J}$ = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.2-1.4 (m, part A sistema AB, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.5-1.7 (m, part B sistema AB, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.6 (dd,  $\underline{J}$ = 14.8 i 7.4 Hz, 1H, 3-He), 1.8-1.95 (m, 1H, 6-Ha), 1.91 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.1-2.3 (m, 1H, 3-Ha), 2.36 (dd,  $\underline{J}$ = 12.5 i 3.4 Hz, 1H, 6-He), 2.50 (t,  $\underline{J}$ = 7 Hz, 1H, 6-Ha), 2.5-2.7 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 3.7 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (dd,  $\underline{J}$ = 8.5 i 4.3 Hz, 1H, 2-Ha), 6.75 (s, 1H, 3'-H), 7.16-7.56 (m, 7H, Ar-H), 7.74 (da,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1 H, 4'-H), 8.24 (d,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, 7'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 12.1 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 25.1 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 32.0 (s, C-4), 34.7 (t, C-3), 37.5 (t,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 39.0 (d, C-5), 43.8 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 51.5 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 54.6 (t, C-6), 57.2 (d, C-2), 109.4 (d, C-3'), 114.9 (d, C-7'),

120.5 (d, C-4'), 123.6 (d, C-5'), 124.1 (d, C-6'),  
126.1 (d, C-o), 129.1 (d, C-m), 129.6 (s, C-3a'),  
133.5 (d, C-p), 137.3 (s, C-7a'), 139.6 (s, C-i),  
144.2 (s, C-2'), 173.3 (s, COOMe).

EM m/e (%): 454 (M<sup>+</sup>, 2), 313 (43), 283 (2), 270 (1),  
239 (9), 198 (15), 183 (7), 168 (17), 130 (39), 115  
(17), 77 (100), 42 (17).

Operant com en el cas anterior, a partir d'una barreja  
d'isòmers *cis*--67 i *trans*-67 (2.0 g, 4.4 mmol) en etanol  
absolut (100 ml) i diòxid de platí (150 mg), s'obtingué  
una mescla que es cromatografià a pressió eluint amb hexà-  
acetat d'etil (8:2). De les primeres fraccions s'obtingué  
una mescla equimolecular dels isòmers 68a i 69a (350 mg,  
18%) que no es pogueren separar en cromatografies posteriors.  
De les fraccions intermitges s'aïllà 68b en forma pura  
(260 mg, 13%), i de les darreres fraccions, l'isòmer 69b  
en forma pura (

69a. <sup>1</sup>H-RMN (60 MHz, de l'espectre de la barreja): 0.7-1.1  
(m, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.8 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
6.46 (s, 1H, 3'-H), 6.9-7.3 (m, 6H, Ar-H), 7.4-7.6  
(m, 2H, 7'-H i Ar-H), 7.9-8.1 (m, 1H, 4'-H).

69b. <sup>1</sup>H-RMN: 0.83 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.1-1.3 (m,  
part A sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.7-1.9 (m, part B  
sistema AB, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.38  
(ba, W<sub>1/2</sub>= 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COOMe), 2.68 (da, J= 10 Hz,  
1H, 6-He), 3.6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.8 (dd, J= 10 i 3 Hz,  
1H, 2-Ha), 6.67 (s, 1H, 3'-H), 7.0-7.5 (m, 7H, Ar-  
H), 7.64 (d, J= 8 Hz, 1H, 7'-H), 8.14 (d, J= 8 Hz,  
1H, 4'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 11.6 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 23.8 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 31.7  
(s, C-4), 39.9 (t, C-3), 30.5 (t, CH<sub>2</sub>COOMe), 40.5  
(d, C-5), 43.8 (q, NCH<sub>3</sub>), 51.6 (q, OCH<sub>3</sub>), 57.7 (t,  
C-6), 57.0 (d, C-2), 109.3 (d, C-3'), 114.9 (d, C-  
7'), 120.6 (d, C-4'), 123.6 (d, C-5'), 124.2 (d, C-6'),  
126.4 (d, C-o), 129.2 (d, C-m), 129.7 (s, C-3a'),  
133.7 (d, C-p), 137.2 (s, C-7a'), 139.6 (s, C-i),  
148.6 (s, C-2'), 173.7 (s, COOMe).

EM m/e (%): 454 (M<sup>+</sup>, 3), 395 (4), 313 (61), 299 (6),

263 (6), 239 (11), 198 (18), 183 (11), 171 (22), 130 (56), 115 (29), 77 (100), 55 (18).

Anàlisi elemental calculada per  $C_{25}H_{30}N_2O_4S \cdot 1/2 H_2O$ :  
C, 64.79; H, 6.69; N, 6.04. Trobada: C, 64.83; H, 6.68; N, 5.49.

#### 5-Etil-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (70)

Una solució de la piperidina **68-69** (1 g, 2 mmol), etanol absolut (100 ml) i hidròxid sòdic aquós al 10% (10 ml) es manté a reflux durant 15 h. S'evapora l'etanol i el residu resultant, dissolt en aigua s'extrau amb diclorometà. La fase orgànica s'evapora a sequetat, addicionant àcid clorhídric al 10% fins un pH=6-7, tornant a evaporar a sequetat. El residu es digereix en etanol durant 4 h, es filtra, s'evapora l'etanol, es dissol en clorur de metilè i es torna a filtrar. La solució filtrada s'evapora i s'hi addiciona metanol-clorhídric 4N (100 ml), agitant a temperatura ambient durant 15 h. S'evapora el metanol, es dissol el residu amb una solució saturada de  $Na_2CO_3$ , i s'extrau amb diclorometà. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà **70** (0.5 g, 71%).

IR (NaCl): 3300 (NH), 1730  $cm^{-1}$  (C=O).

$^1H$ -RMN (80 MHz): 0.85 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.95, 2.0, 2.05 i 2.1 (4 s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.65 (sa, 3H,  $OCH_3$ ), 5.7 i 6.3 (2 s, 1H, 3'-H), 7.0-7.5 (m, 4H, Ar-H), 8.5-9.0 (2 ba, 1H, NH).

EM m/e (%): 314 ( $M^+$ , 5), 312 ( $M^+-2$ , 11), 281 (3), 258 (12), 240 (8), 210 (32), 180 (28), 143 (100), 130 (80), 115 (29), 89 (17), 77 (29), 42 (20).

Anàlisi elemental calculada per  $C_{19}H_{26}N_2O_2$ : C, 72.6; H, 8.28; N, 8.91. Trobada: C,

5-Etil-4-hidroxiethyl-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina (71)

A una solució de la piperidina **68-69** (0.5 g, 1.1 mmol) en èter anhidre (30 ml), s'addicionà lentament  $\text{LiAlH}_4$  (0.54 g, 14 mmol), agitant a la temperatura de reflux durant 5 h. La mescla de reacció s'abocà lentament sobre aigua-gel i s'extragué amb èter. La fase etèrea, eixugada i evaporada proporcionà **71** (0.33 g, 90%).

IR (NaCl): 3430 (OH), 3310  $\text{cm}^{-1}$  (NH).

$^1\text{H}$ -RMN (80 MHz): 0.9 (t,  $\underline{J}$ = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.0 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.0-4.2 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$  i 2-Ha), 5.5 (t,  $\underline{J}$ = 8 Hz, 1H, OH), 6.3 (s, 1H, 3'-H), 6.9-7.5 (m, 1H, 6'-H), 7.5-7.7 (m, 1H, 4'-H), 8.65 (ba, 1H, NH).

EM m/e (%): 288 ( $\text{M}^+$ , 2), 284 (17), 258 (36), 210 (24), 198 (9), 170 (43), 158 (35), 143 (87), 130 (100), 117 (70), 90 (25), 77 (43), 41 (3).

Anàlisi elemental calculada per

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O  
2.56  
2.56  
2.56

5-Etil-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)piperidina-4-acetat de metil (72)

A una dissolució de clorur d'oxalil (0.07 ml, 0.7 mmol) en diclorometà anhidre (10 ml), a 0°C i en atmosfera inerta, s'addicionà lentament la piperidina **70** (0.3 g, 0.95 mmol) en diclorometà (15 ml). L'agitació es manté a temperatura ambient durant 3h, i a reflux 1h. S'evaporà el dissolvent, el residu resultant es dissolgué en metanol absolut, mantenint l'agitació a temperatura ambient durant 15 h. El residu resultant de l'evaporació del metanol, dissolt en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquós saturat, s'extragué amb clorur de metilè. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà **72** que es purificà per cromatografia en columna a pressió eluint amb hexà-acetat d'etil (9:1 fins 7:3), obtenint **72** pur (200 mg, 54 %).

IR (NaCl): 3400 (NH), 1730 i 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-RMN}$  (80 MHz): 0.9 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.1 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.3 (ba, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 3.2 (dd,  $J=14$  i 2 Hz, 1H, 6-He), 3.6-3.9 (m, 1H, 2-Ha), 3.7 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  d'acetat), 4.0 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  de glioxalat), 7.1-7.5 (m, 3H, Ar-H), 7.8-8.0 (m, 1H, 4'-H), 8.8-9.0 (sa, 1H, NH).

EM m/e (%): 400 ( $\text{M}^+$ , 21), 369 (4), 340 (38), 311 (37), 279 (17), 267 (100), 239 (45), 198 (26), 149 (99), 130 (56), 115 (49), 83 (38), 41 (51).

Anàlisi elemental calculada per

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

66%  
70%  
2.2%

5-Etil-4-hidroxietyl-2-(3-hidroxietyl-2-indolil)-1-metilpi-  
peridina (73)

A una dissolució de **72** (80 mg, 0.2 mmol) en THF anhidre (20 ml) s'addicionà lentament  $\text{LiAlH}_4$  (70 mg, 1.8 mmol) a 0°C i en atmosfera inerta. La mescla de reacció s'agità a reflux durant 4 h 30 min, i s'abocà sobre una solució saturada de tartrat sòdic-potàssic i s'extragué amb èter. La fase etèrea es rentà amb  $\text{NaHCO}_3$  aquós al 10%, s'eixugà i evaporà, proporcionant **73** que es cromatografià a pressió eluint amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -DEA (99:1) aïllant-se **73** en forma pura (20 mg, 30%).

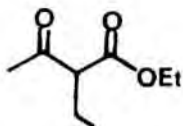
IR (NaCl): 3500-3200  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H-RMN}$  (80 MHz): 0,9-1,1 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,00-2,15 (4s, 3H cadascún,  $\text{NCH}_3$ ), 3,5-3,9 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ )  
7,0-7,4 (m, 3H, Ar-H), 7,5-7,7 (m, 1H, 7'-H), 8,5-8,9 (2sa, NH).

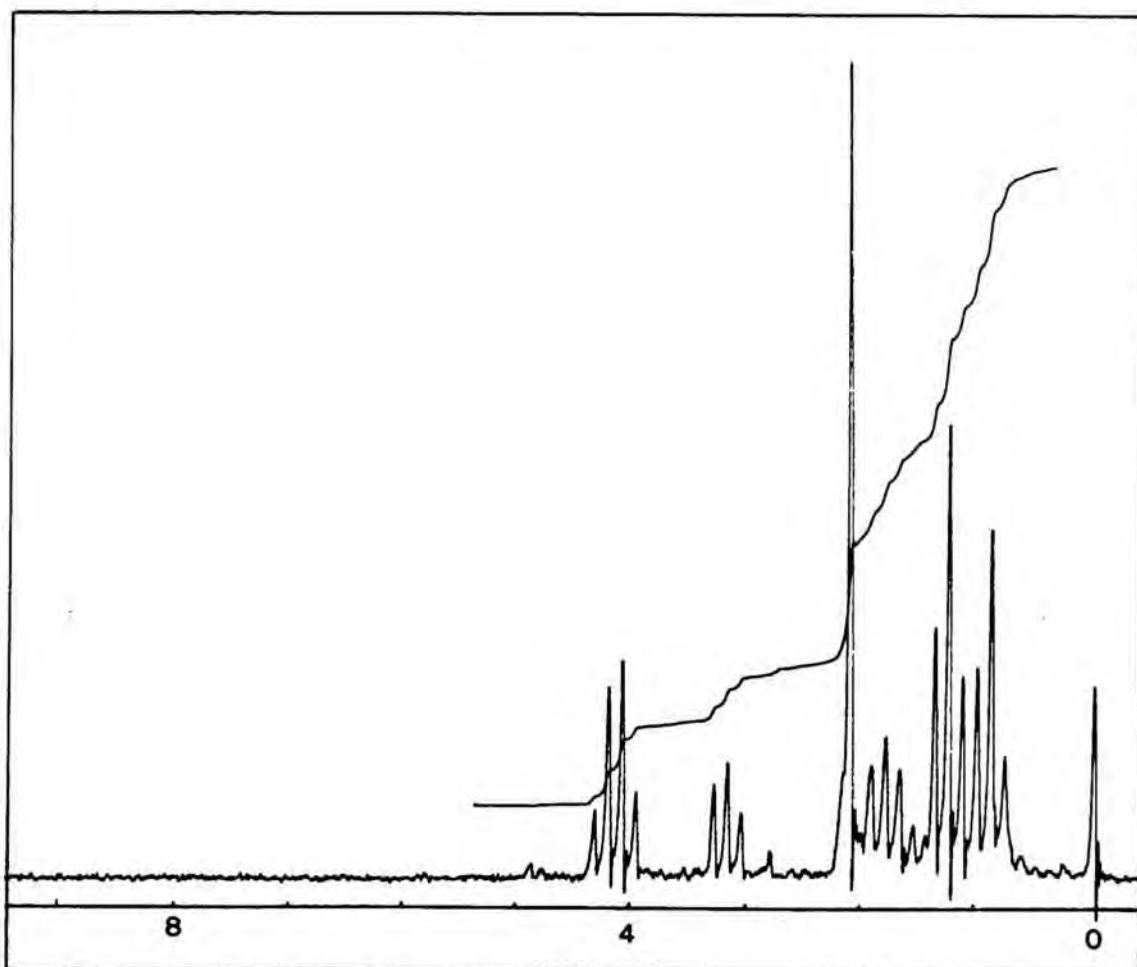
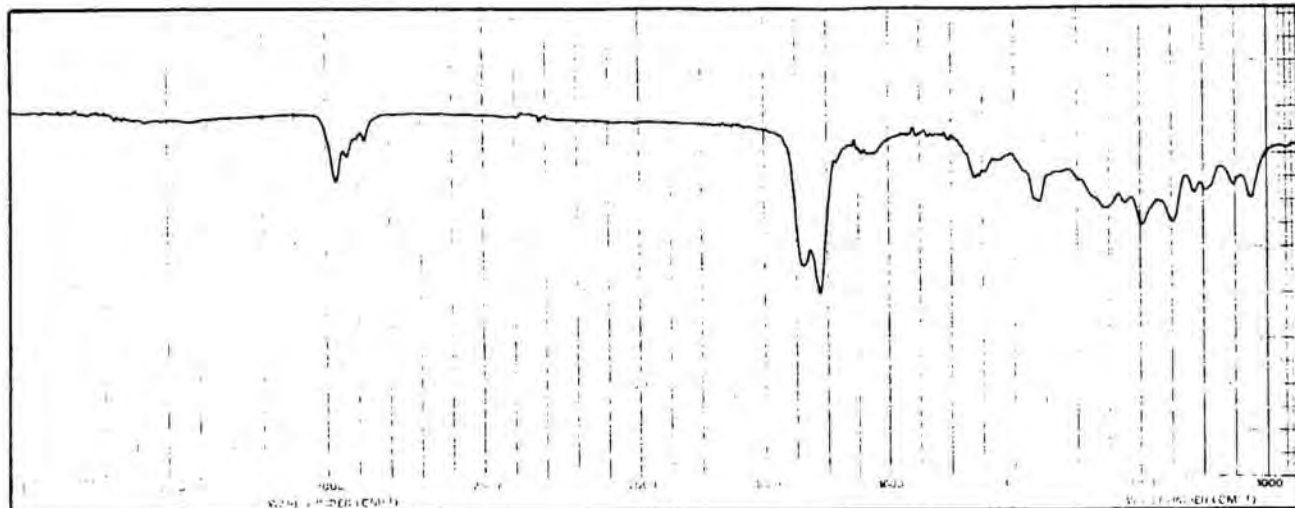


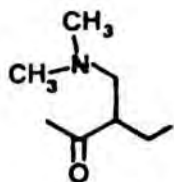
Espectres d'IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  
 $^{13}\text{C}$ -RMN i EM

Espectres corresponents  
al capítol 2

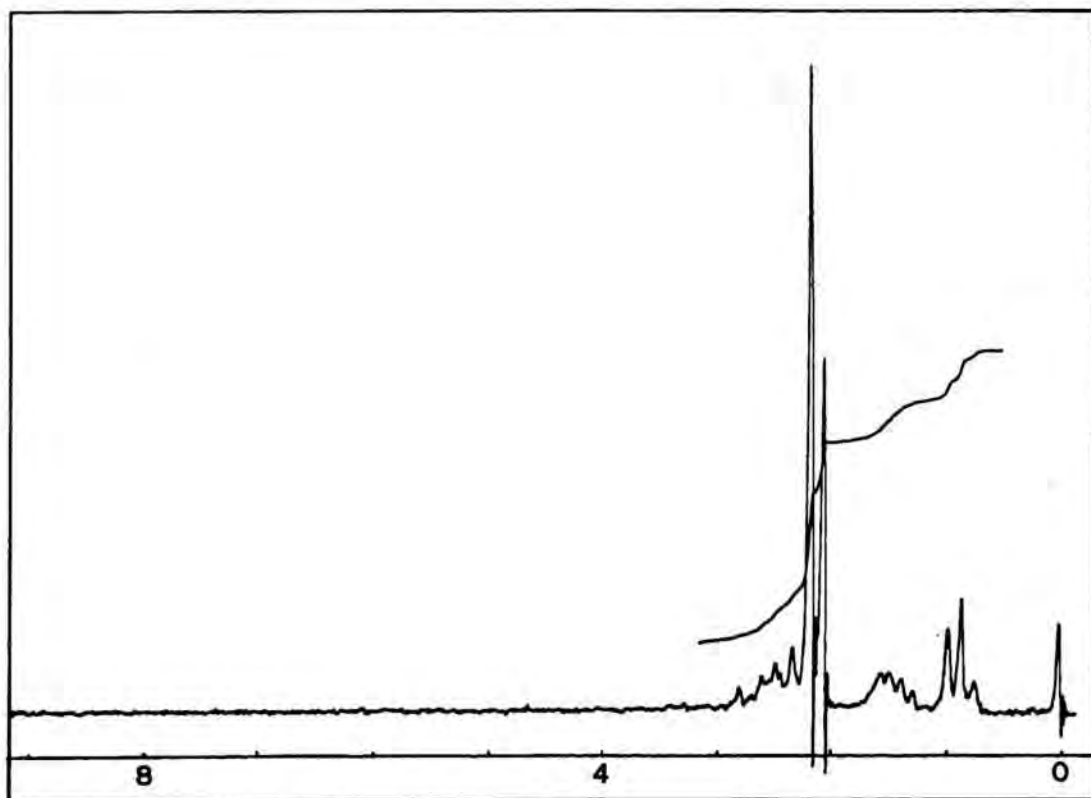
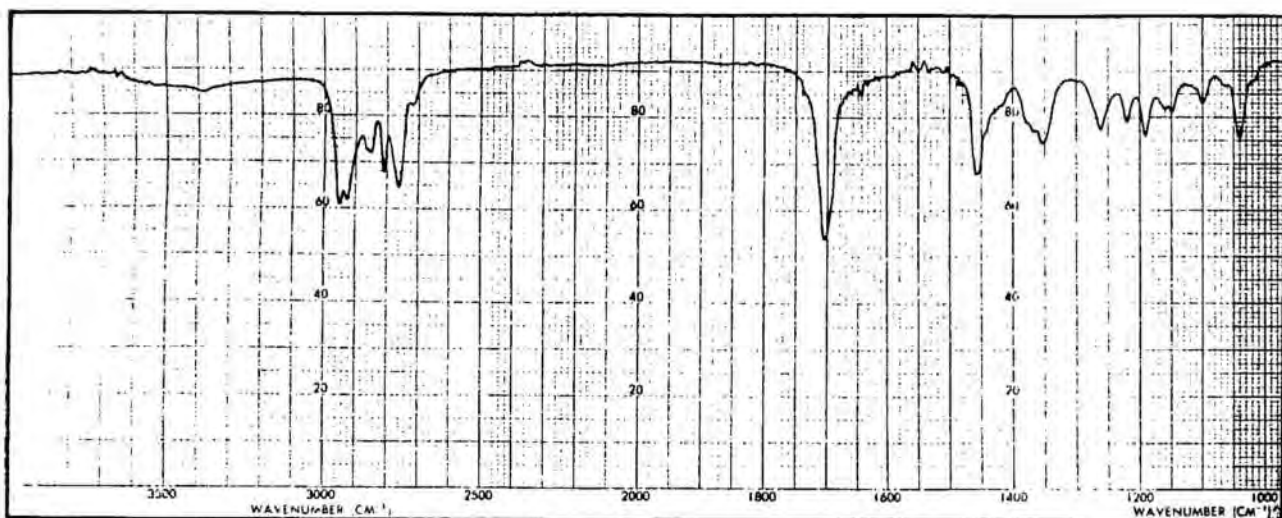


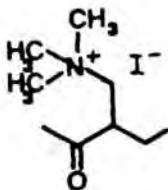
2-Etil-3-oxobutirat d'etil (5)



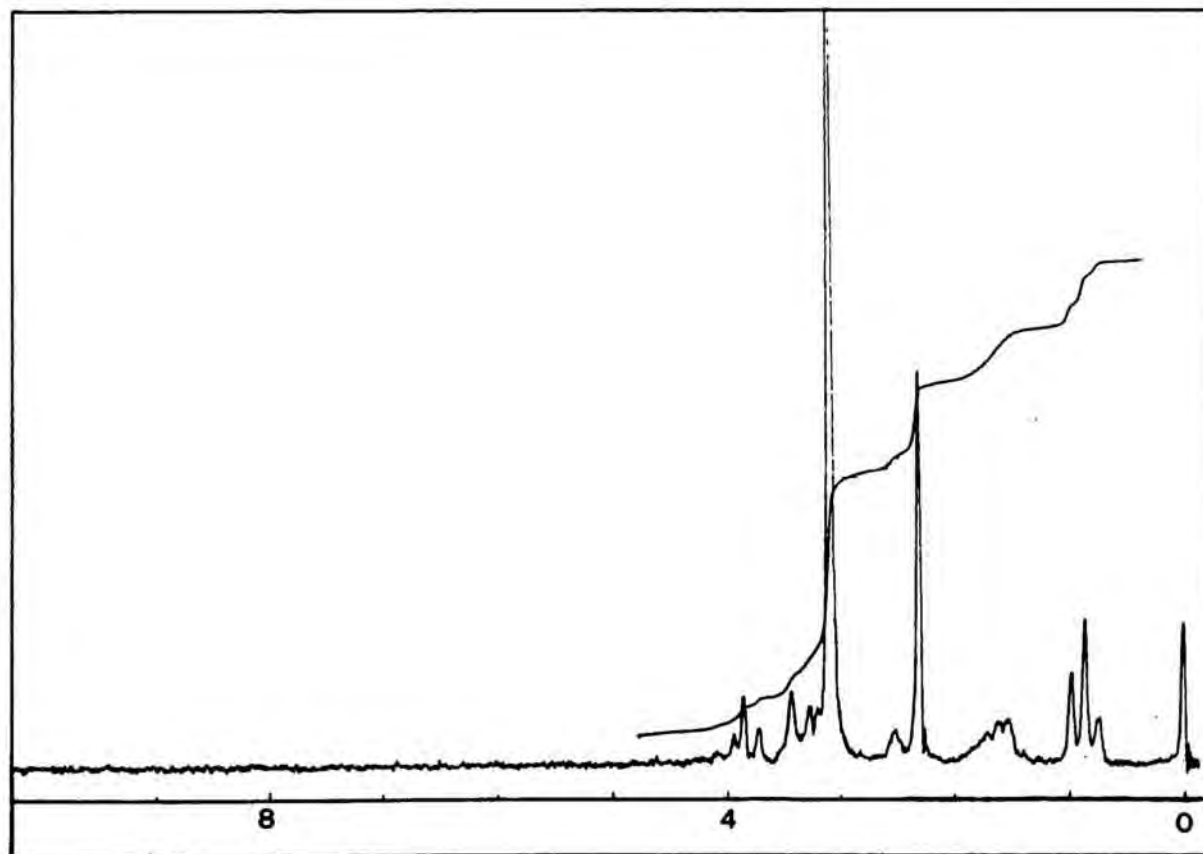
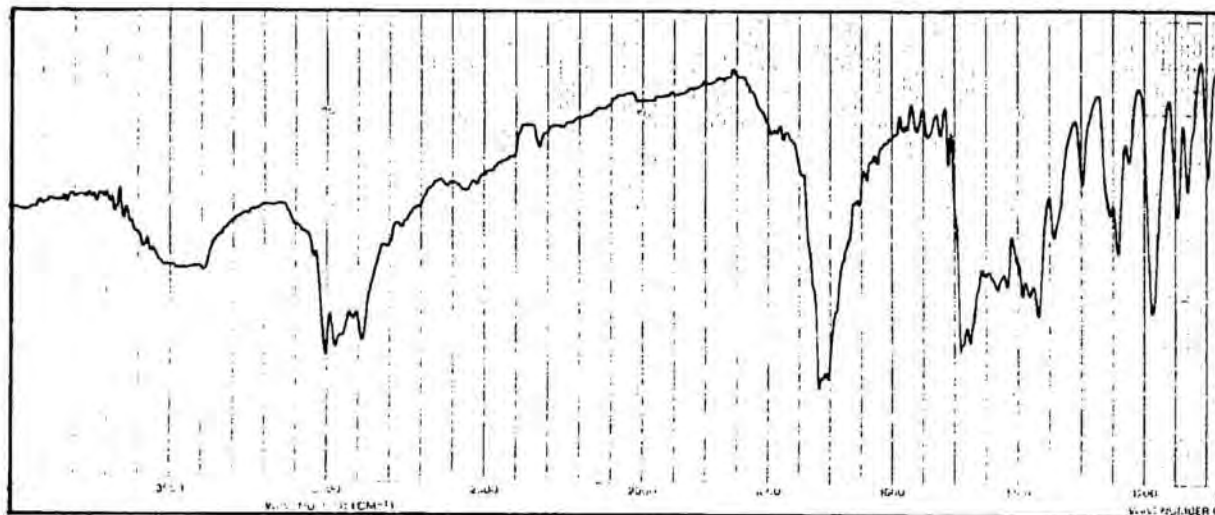


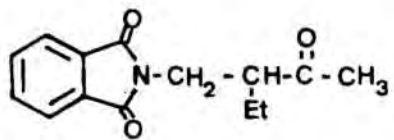
3-Dimetilaminometil-2-pentanona (6)



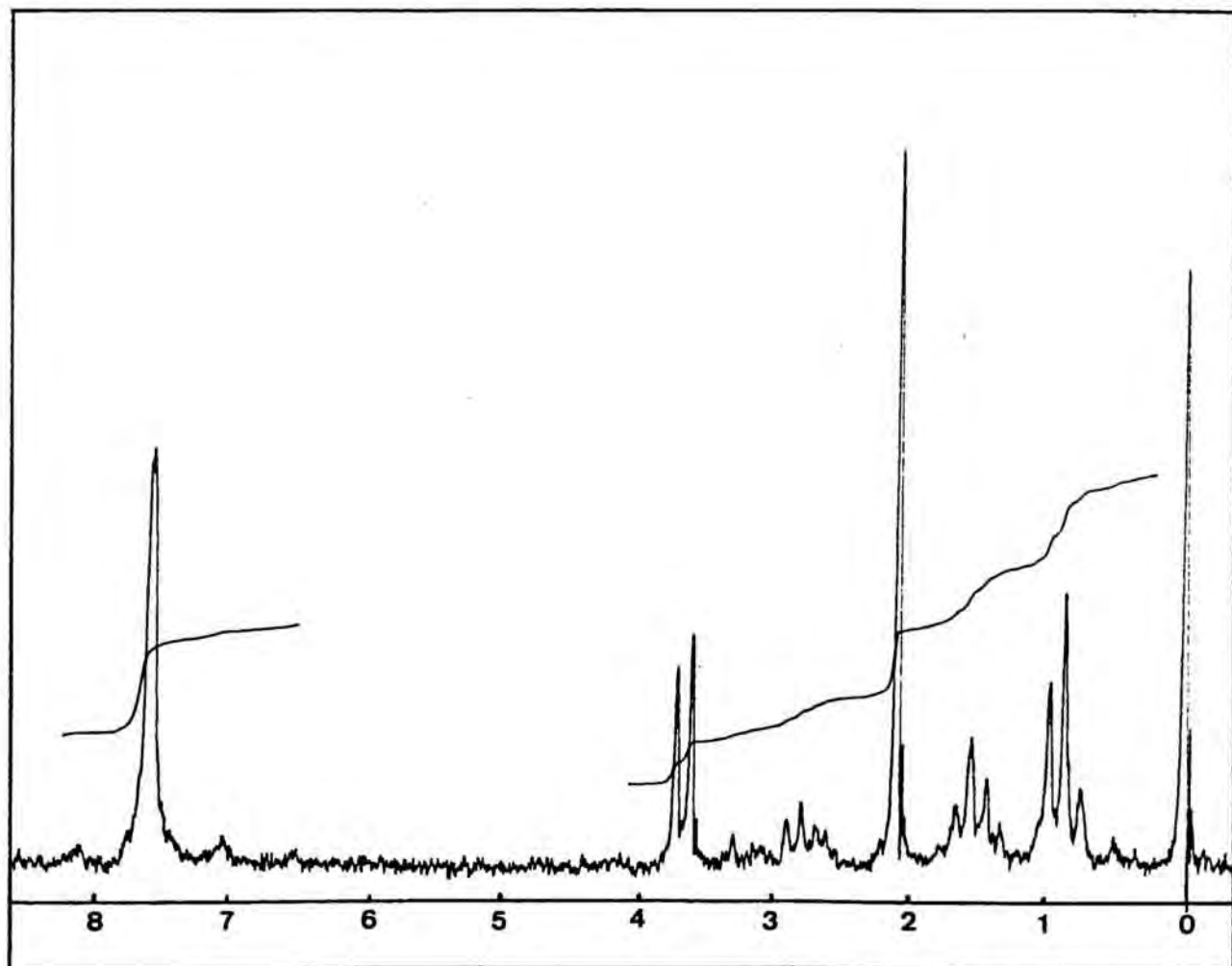
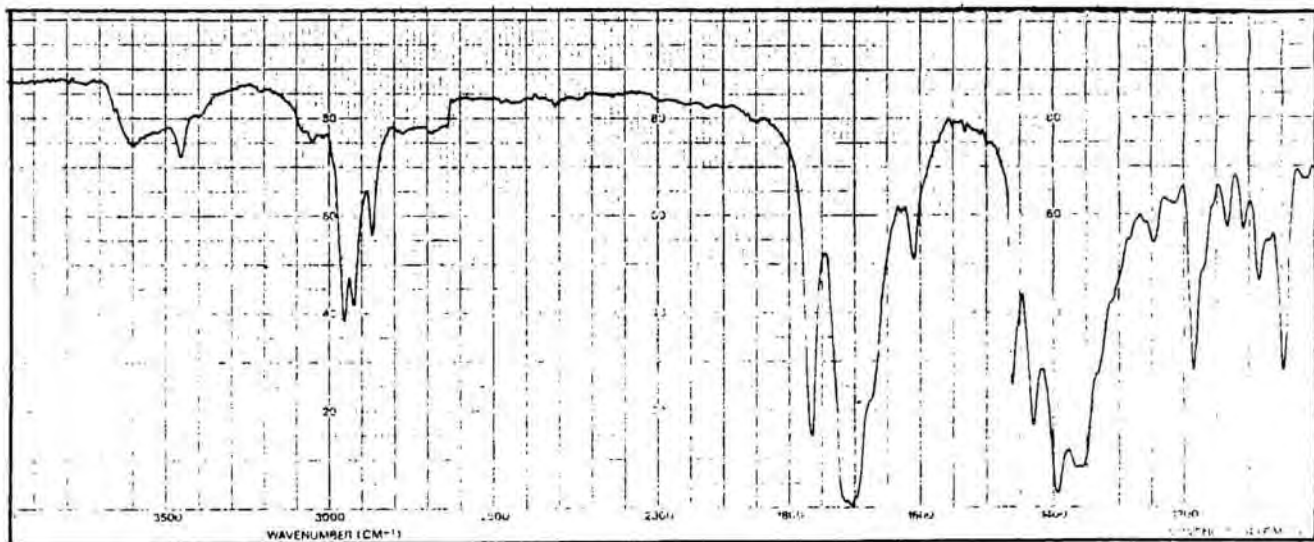


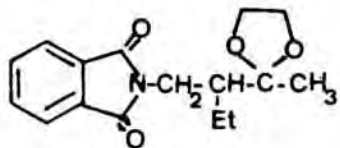
Iodur de 2-etil-3-oxobutil trimetilamoni (8)



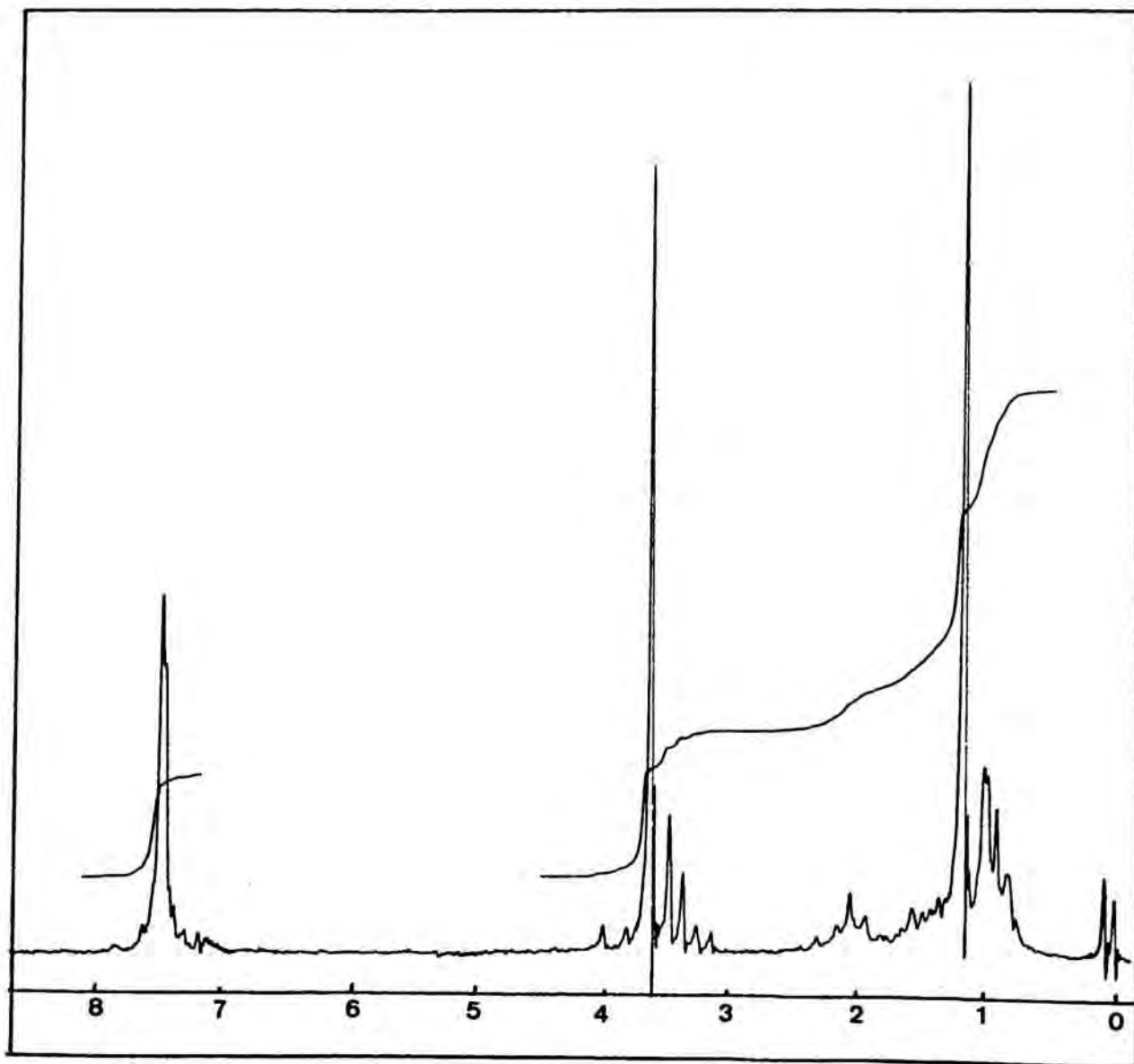
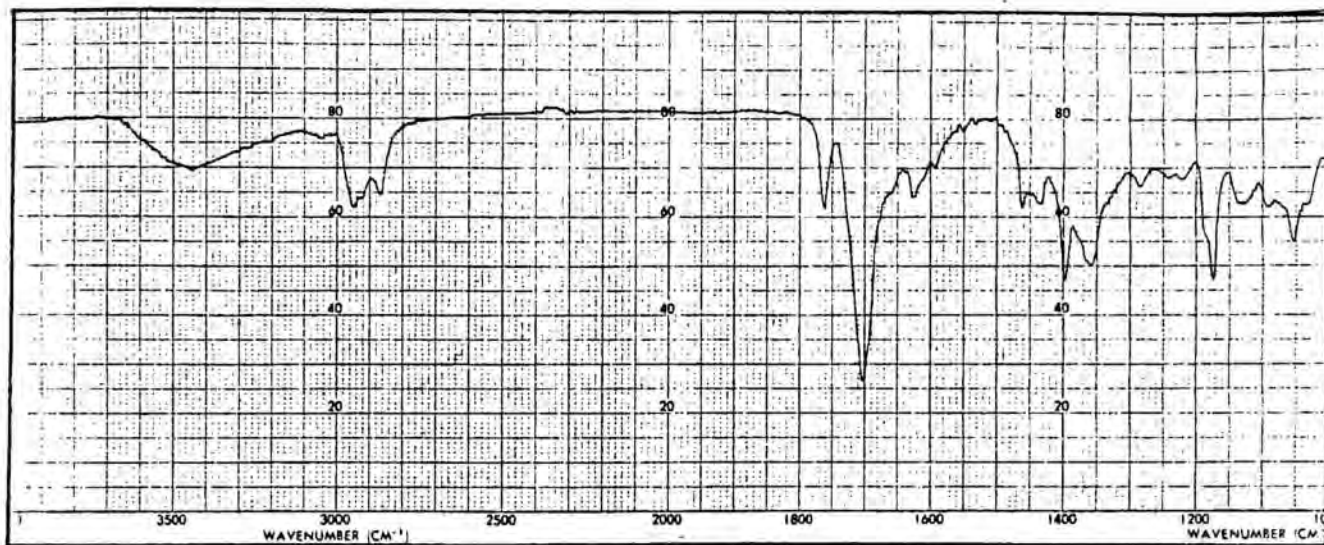


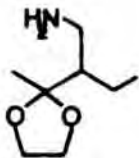
3-Fthalimidometil-2-pentanona (9)



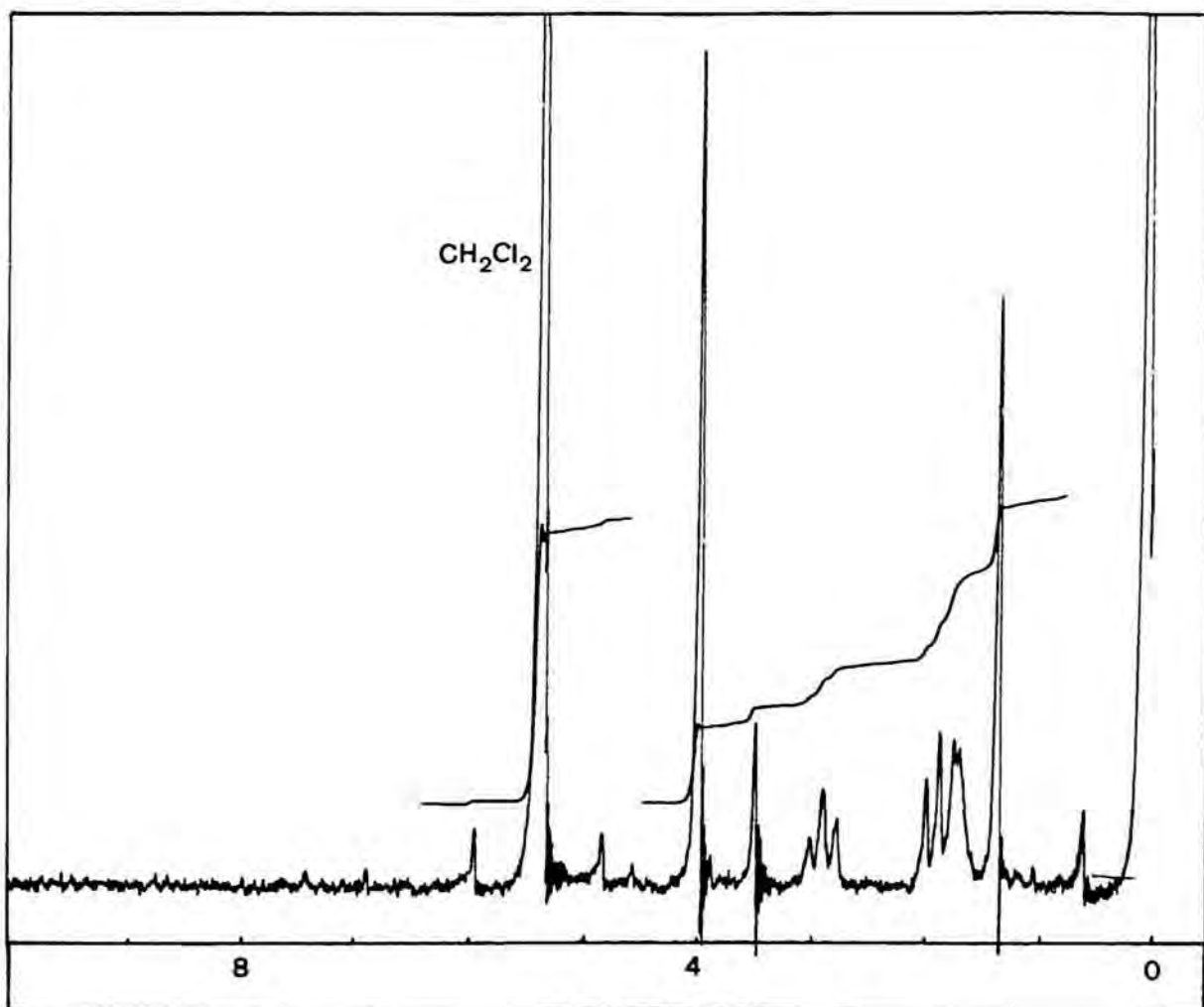


Acetal etilènic de la 3-ftalimidometil-2-pentanona (4)

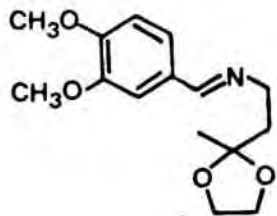




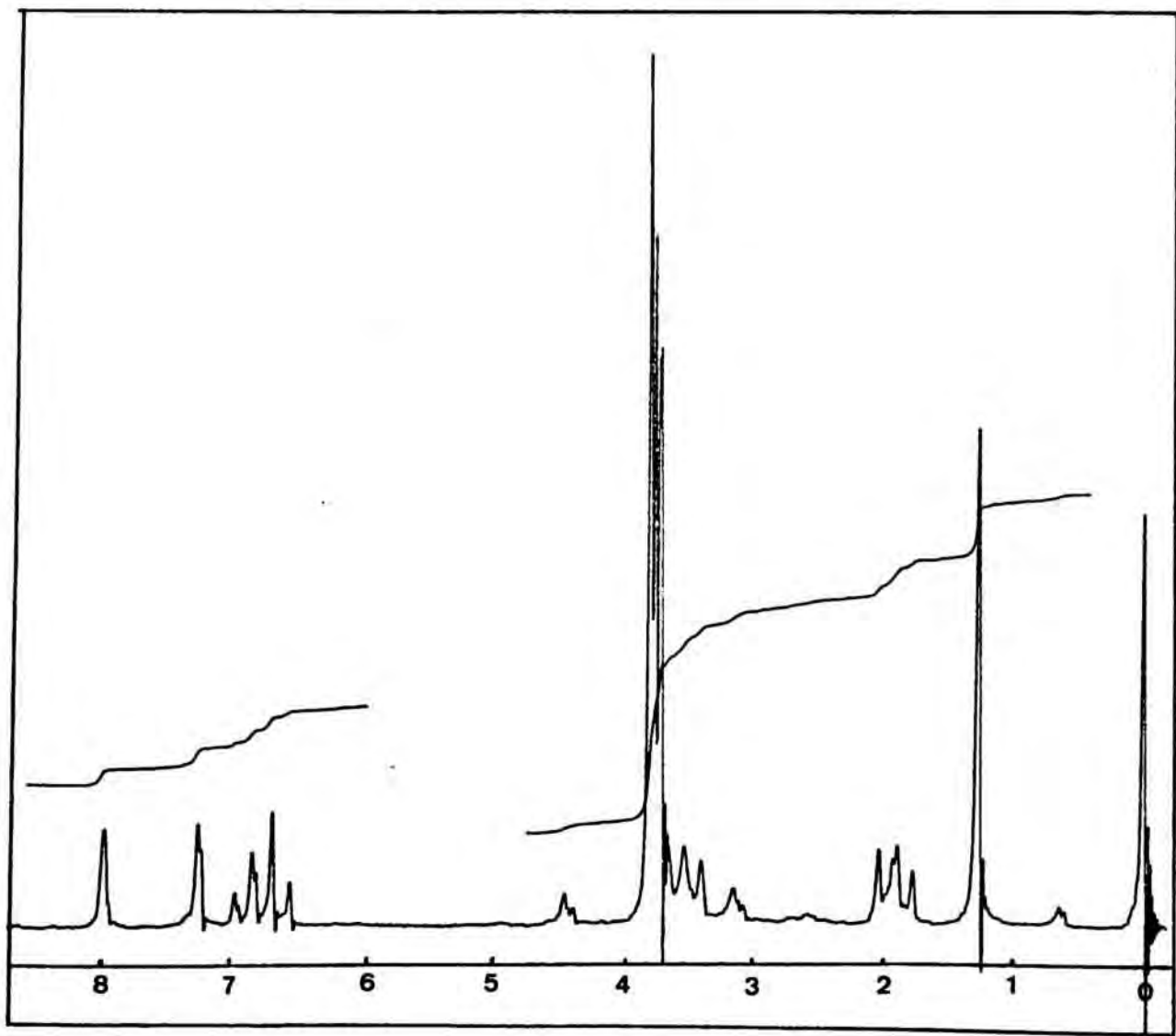
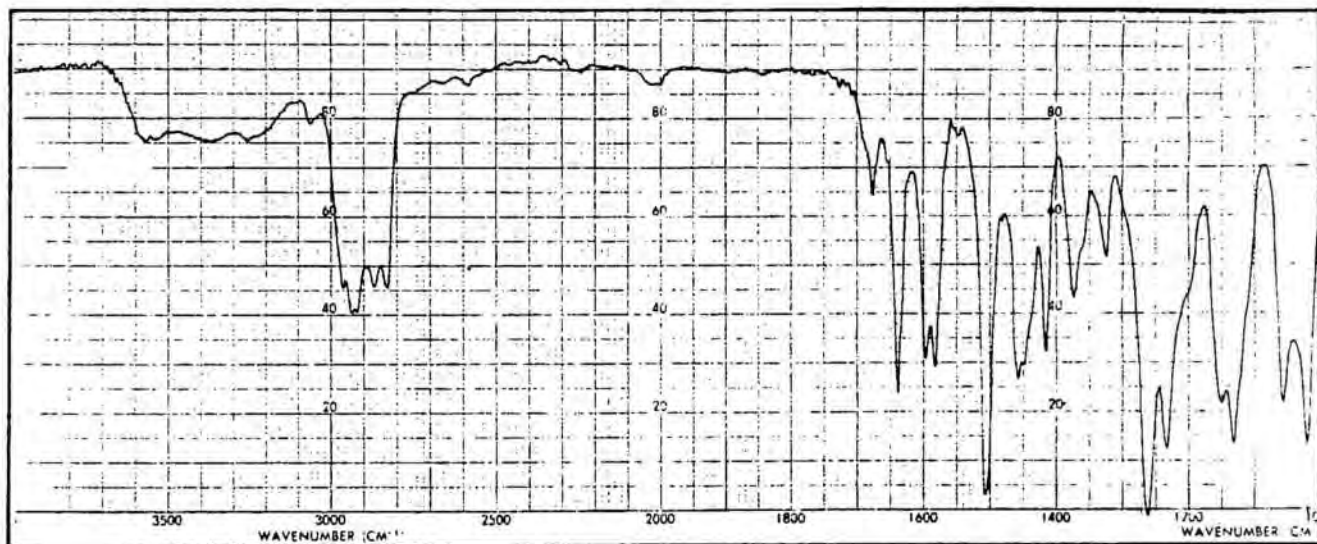
Acetal etilènic de la 3-aminometil-2-pentanona (2)

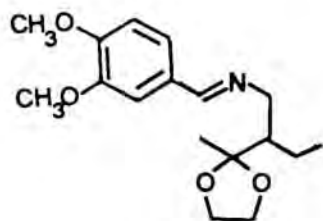




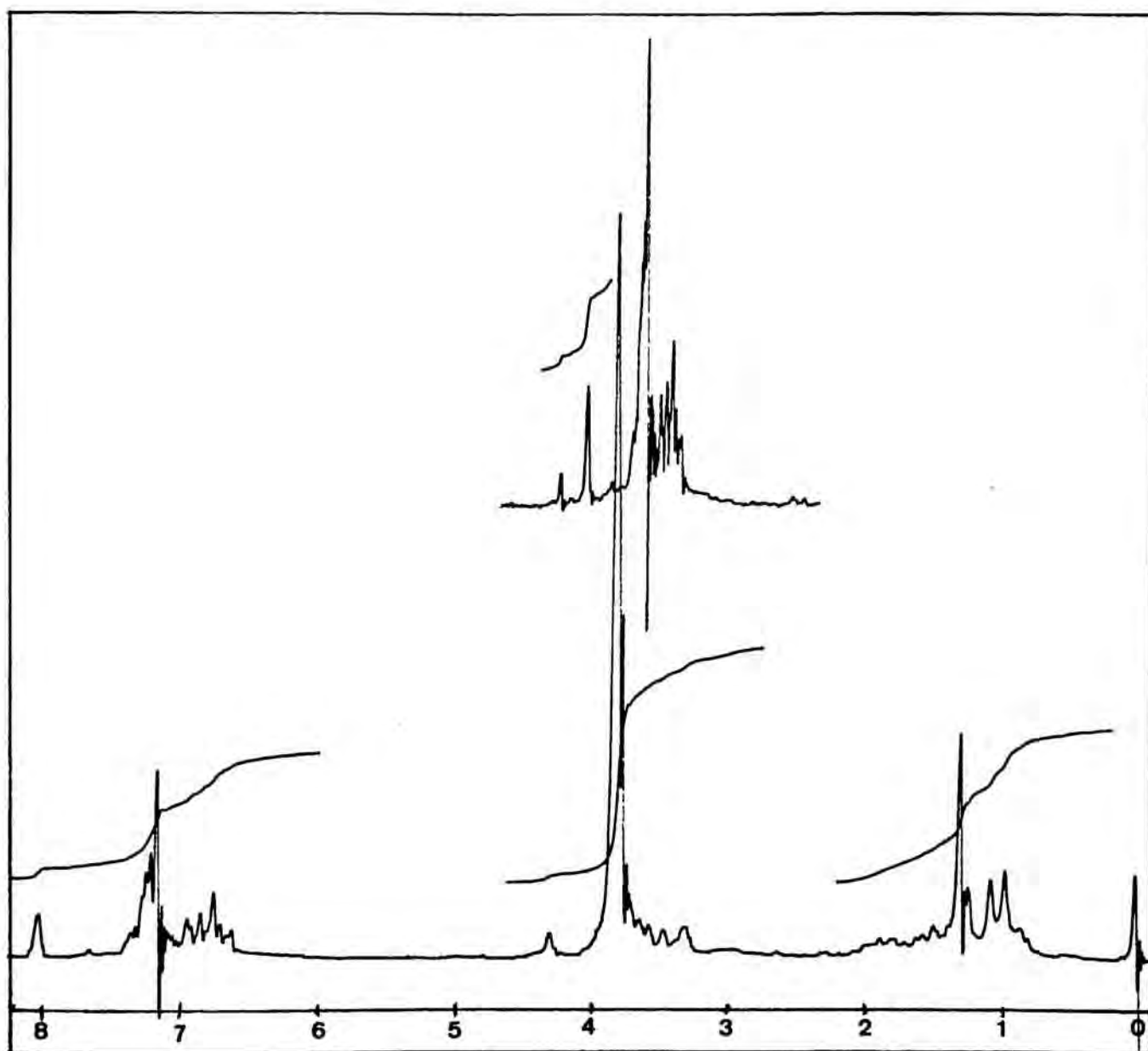


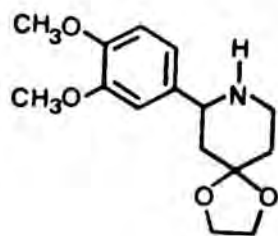
N-(3,4-Dimetoxibenziliden)-3,3-  
etilendioxibutilamina (16a)



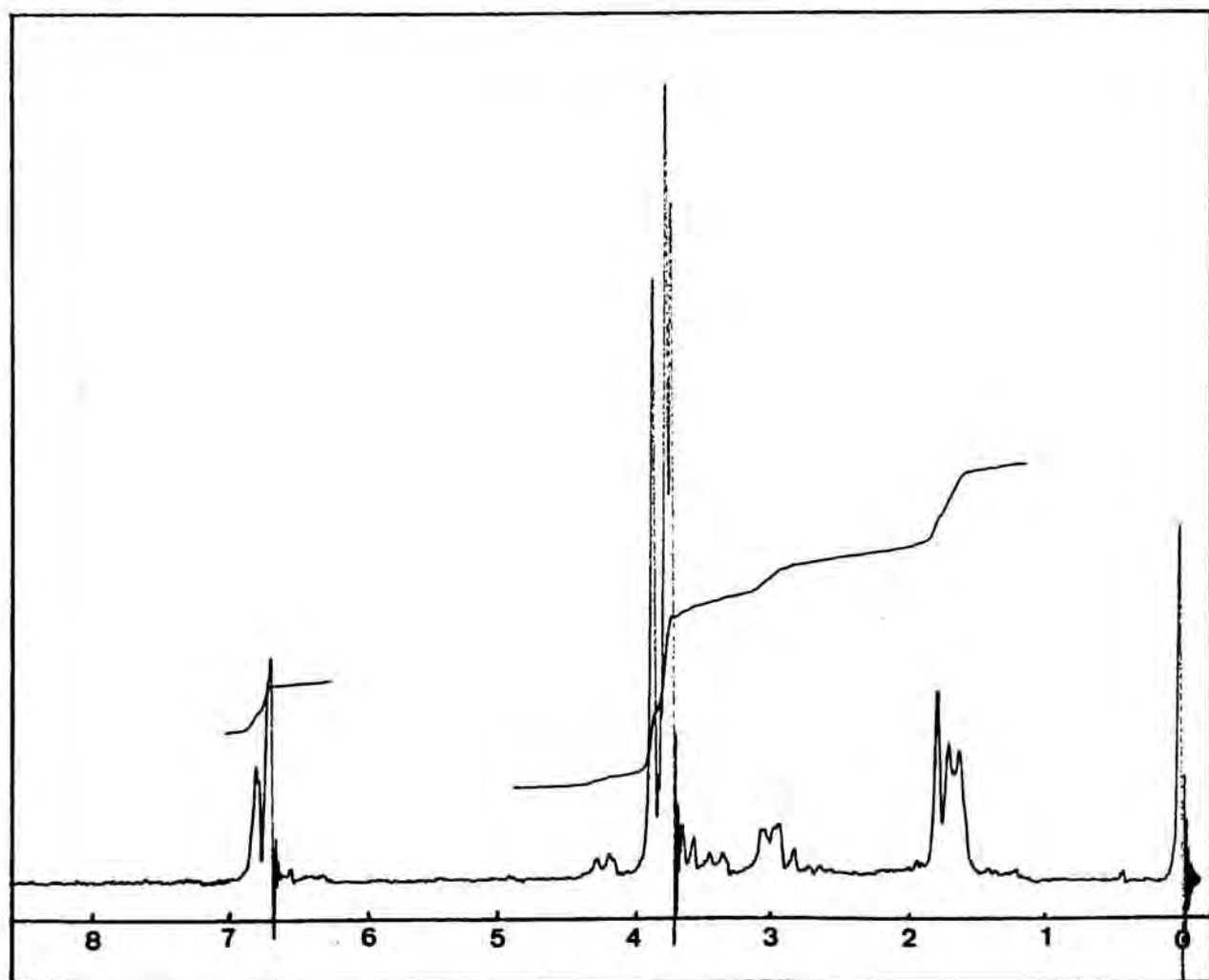
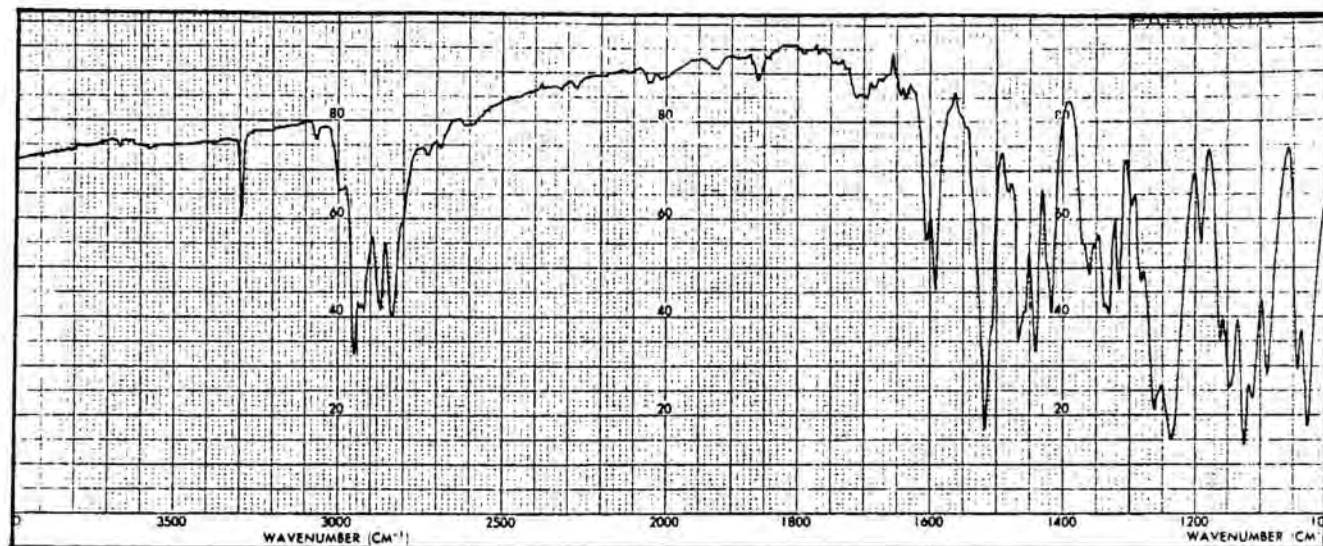


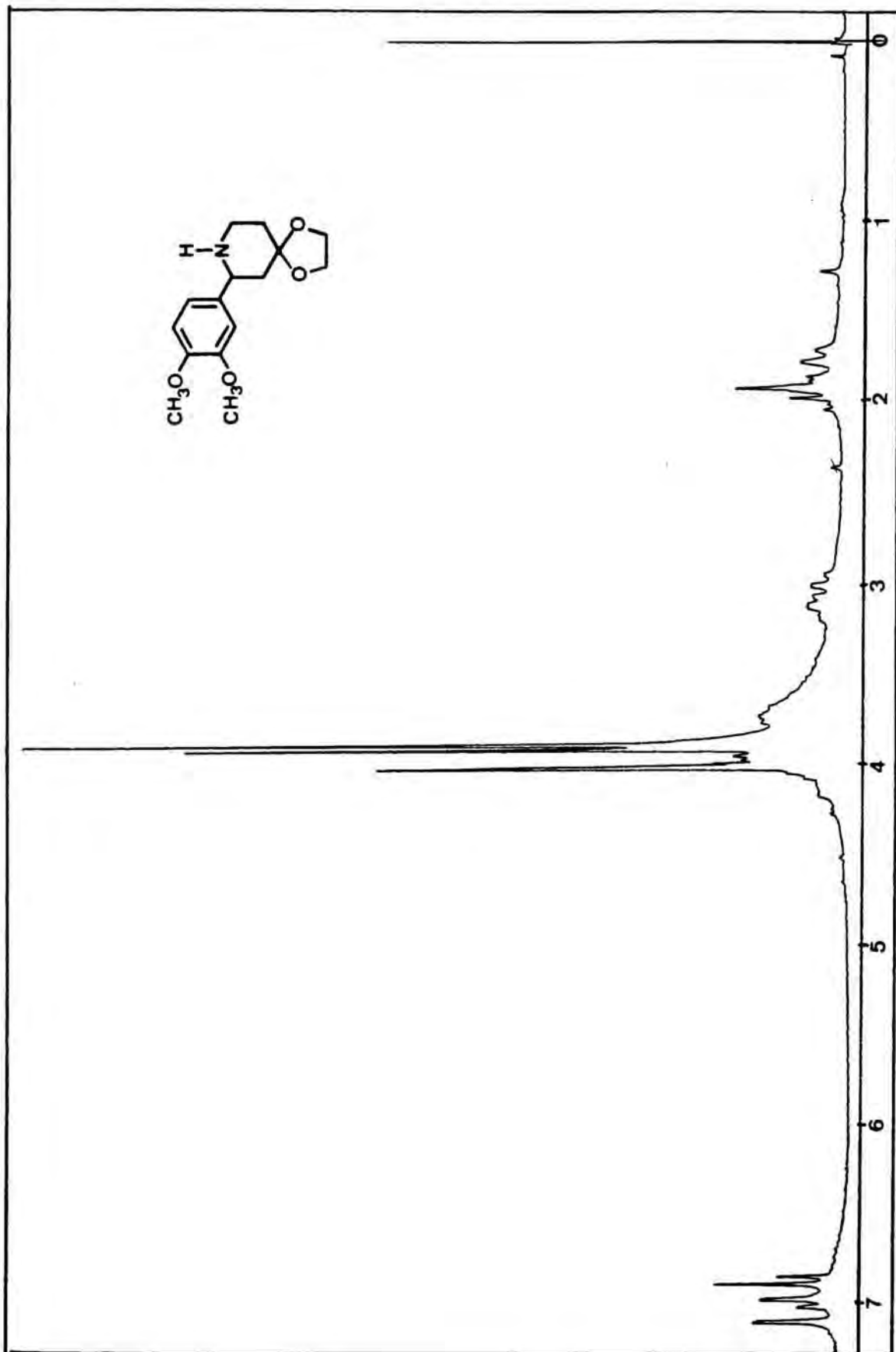
N-(3,4-Dimetoxibenziliden)-2-etil-3,3-  
etilendioxibutilamina (16b)



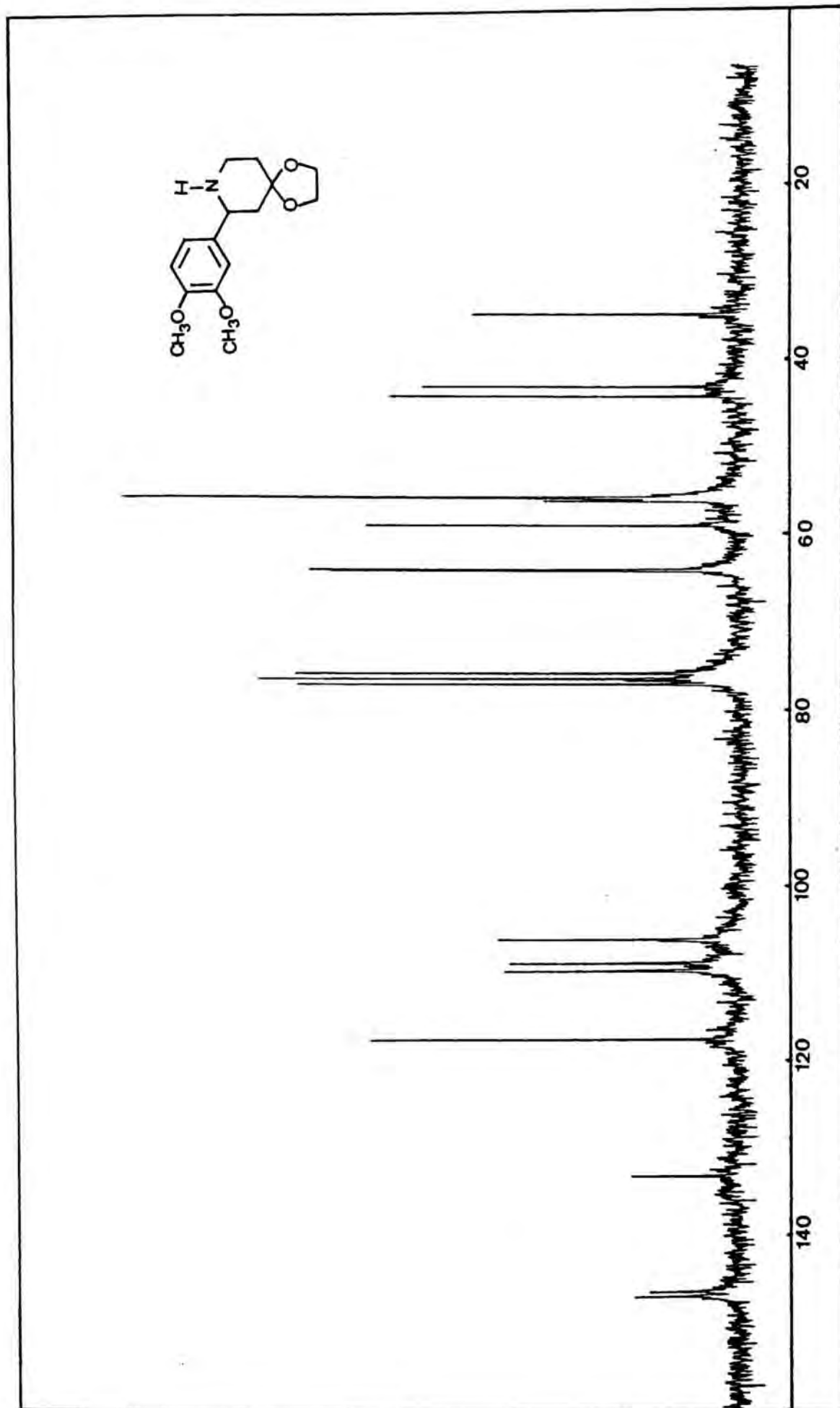


Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-  
4-piperidona (15a)

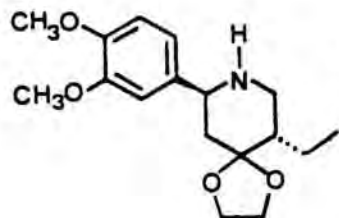




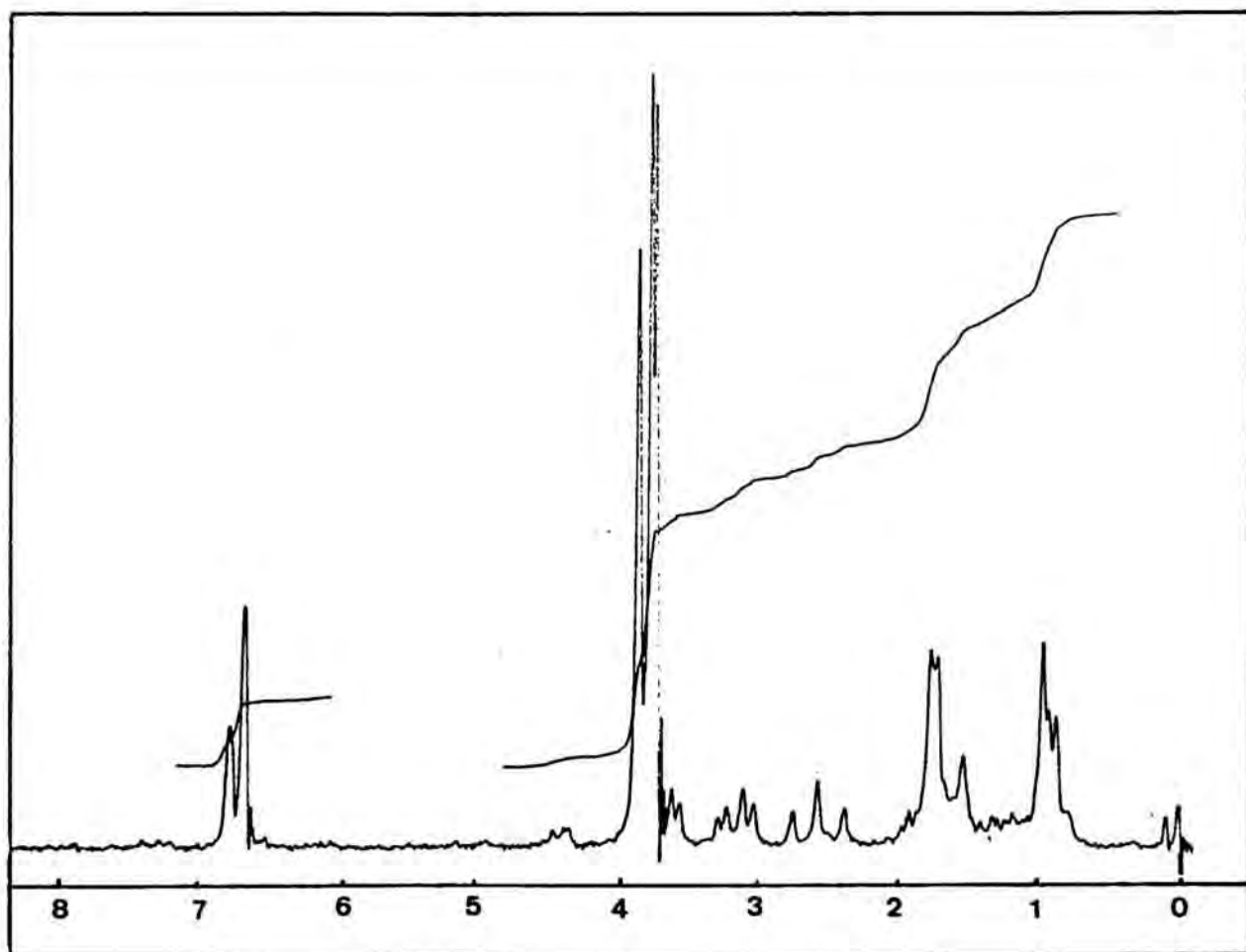
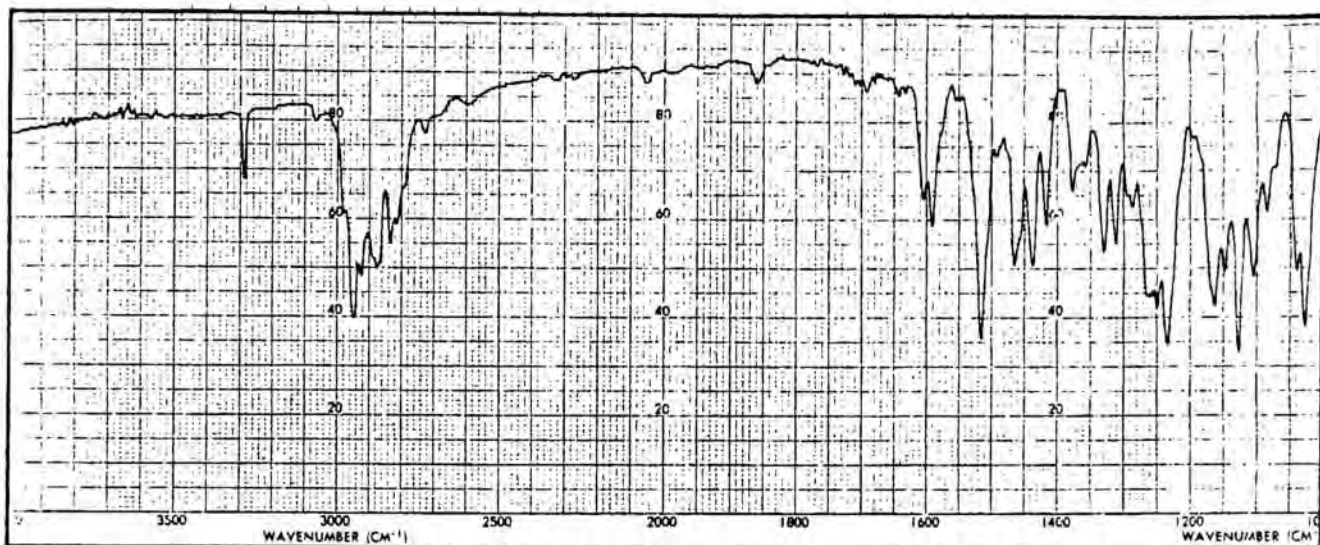
Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (15a)

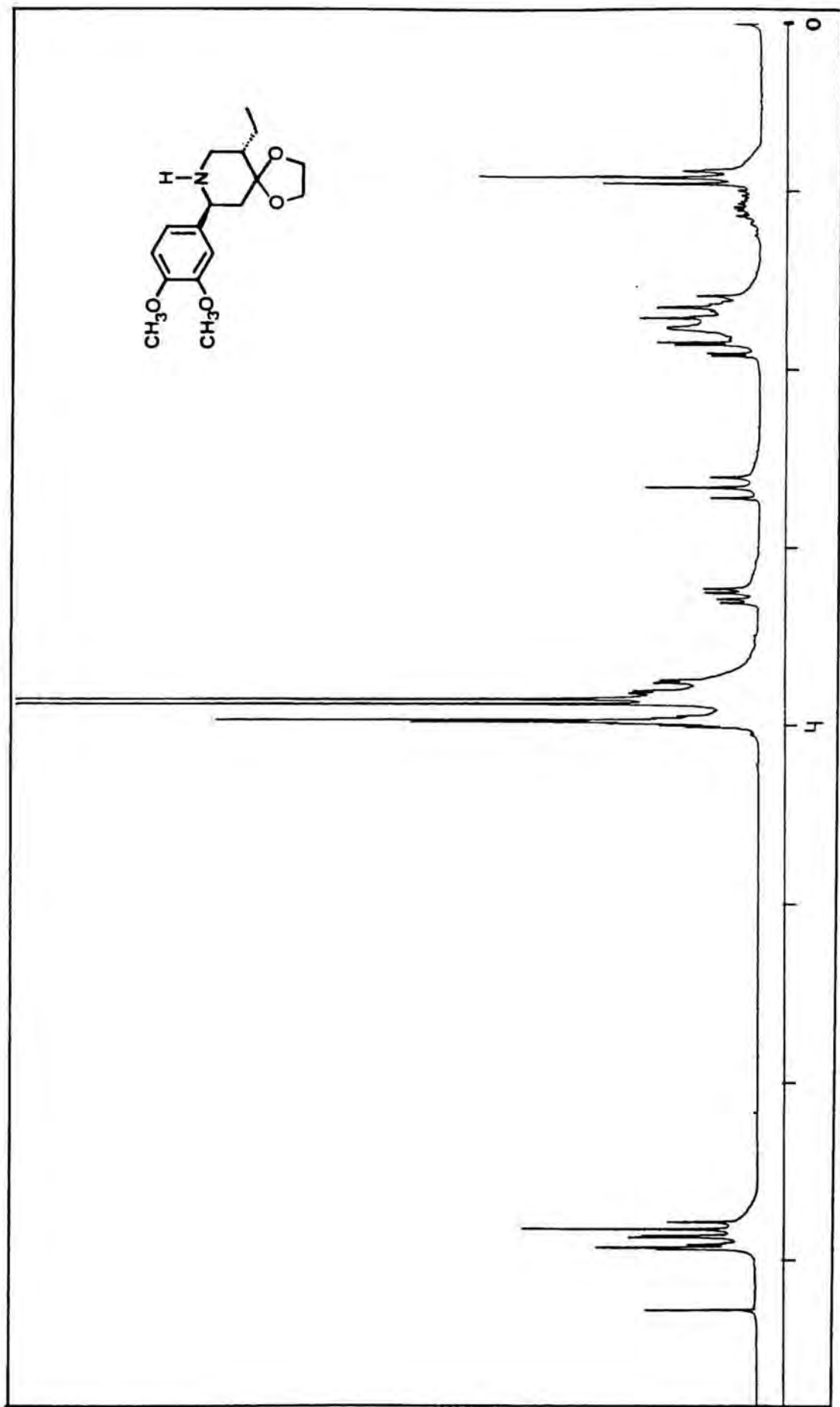


Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (15a)

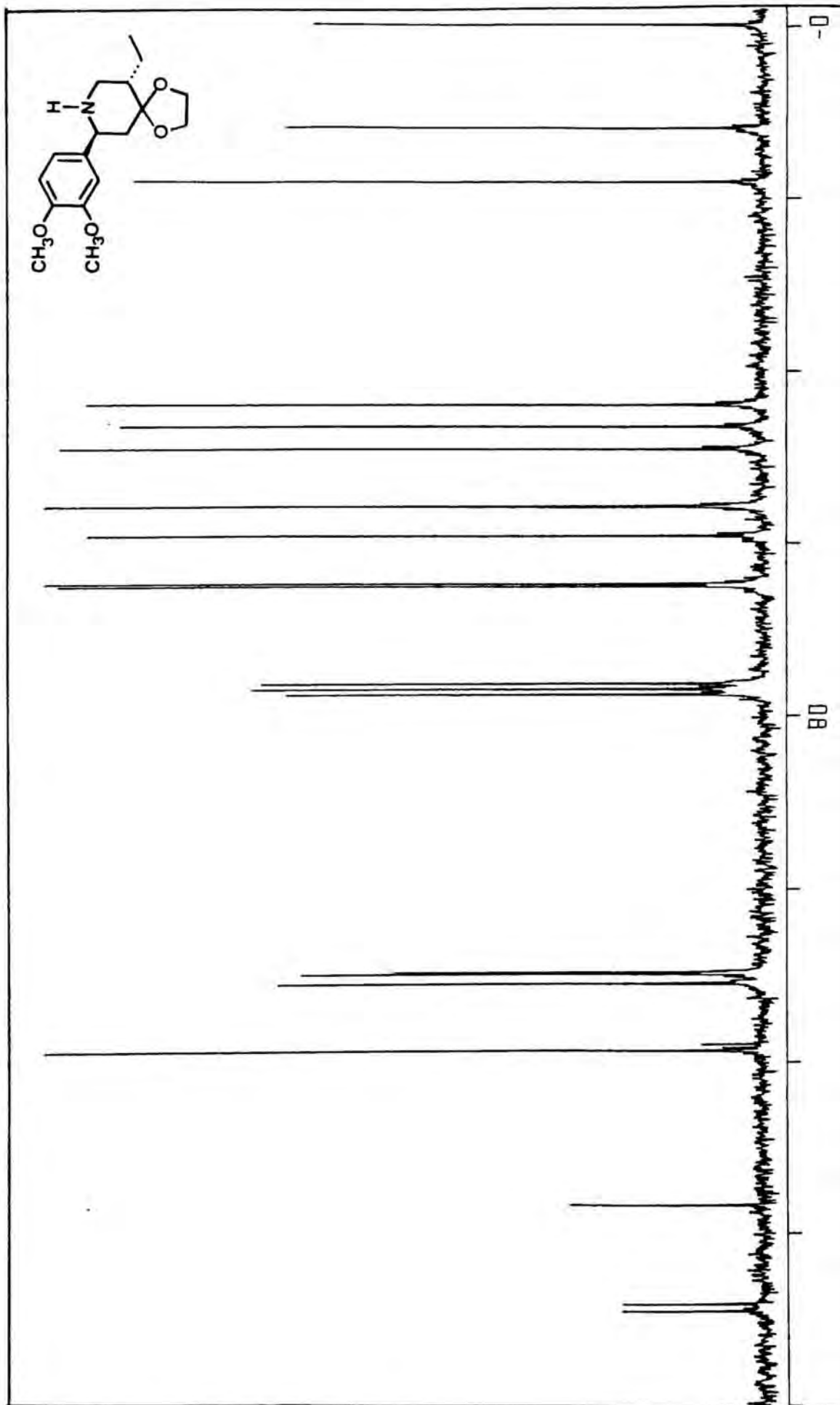


Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-  
5-etil-4-piperidona (15b)



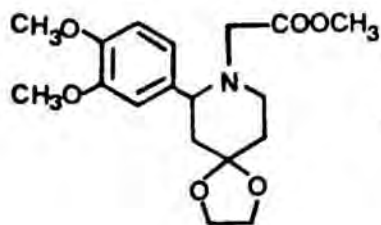


Acetal etilénic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (15b)

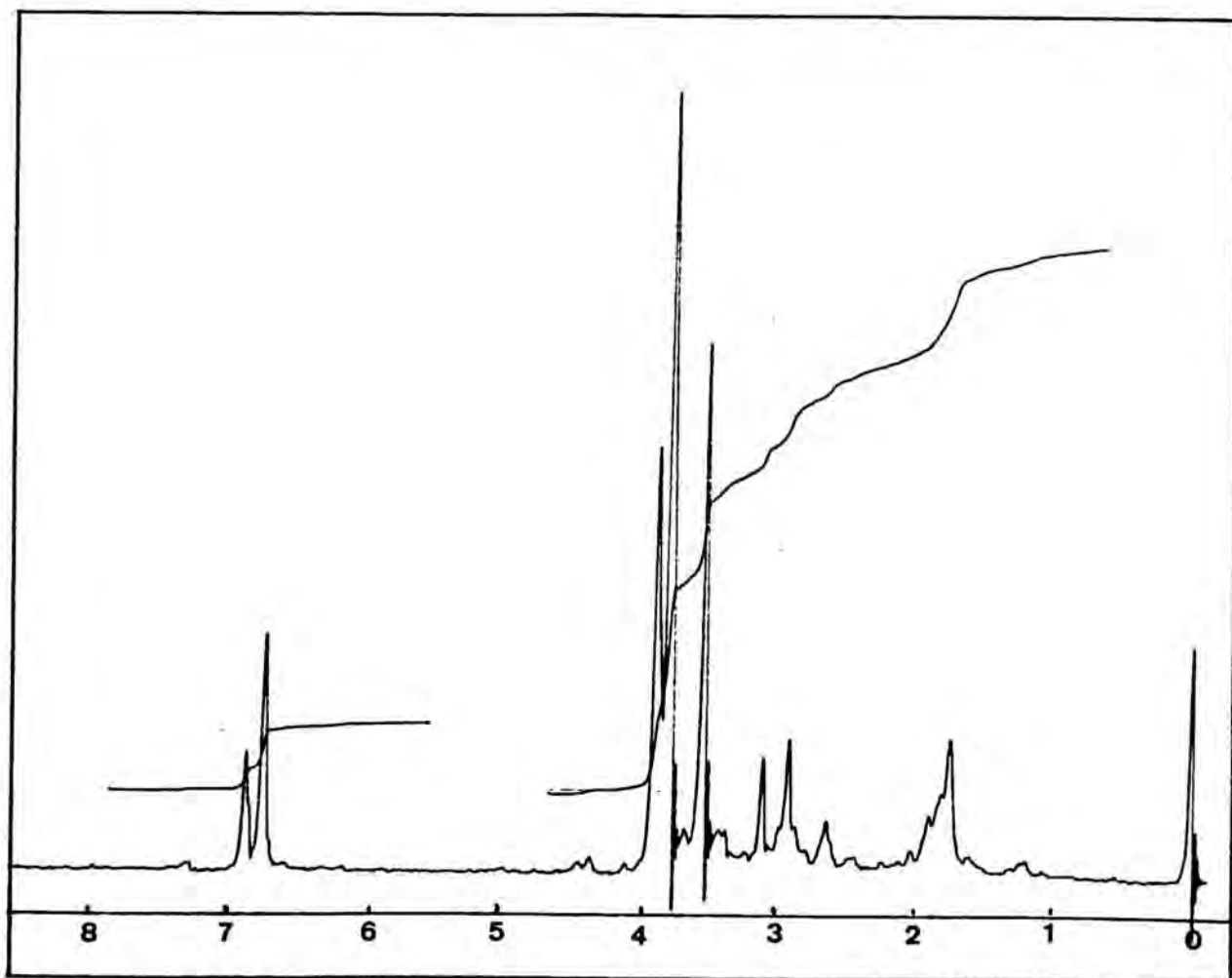
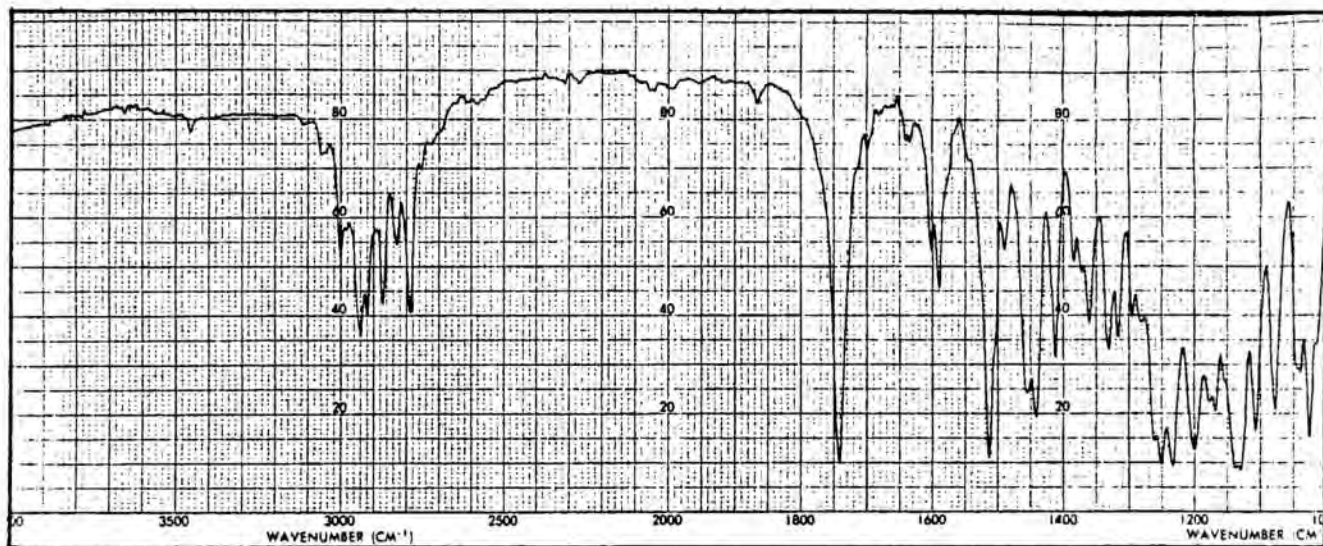


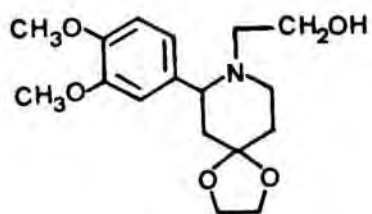
Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (15b)



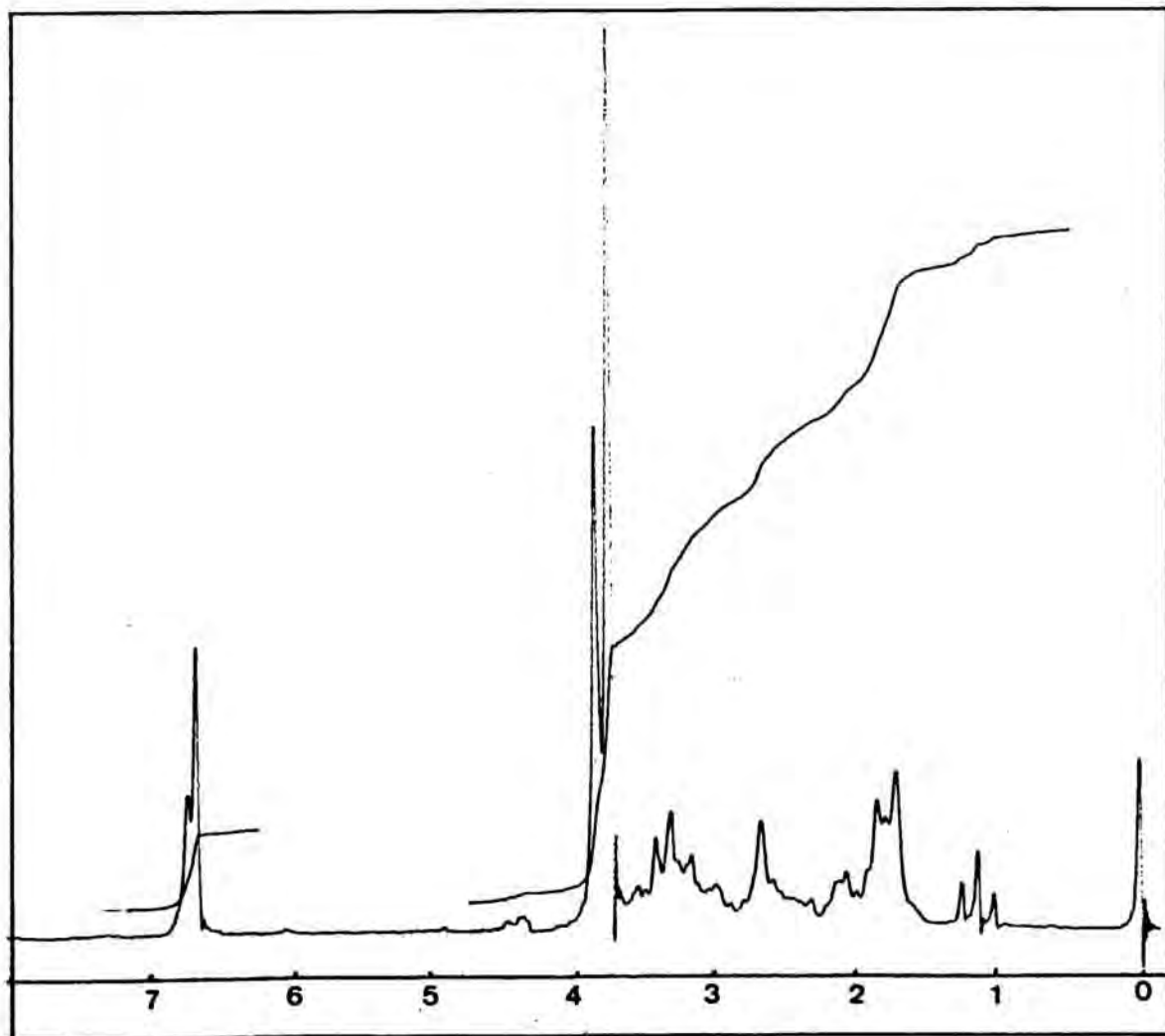
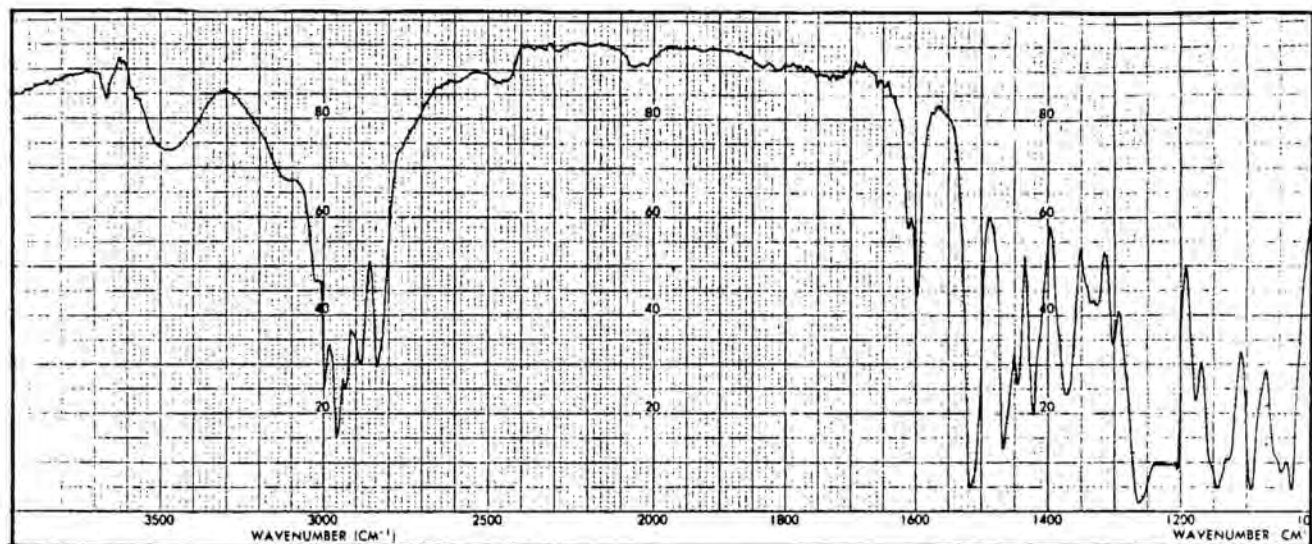


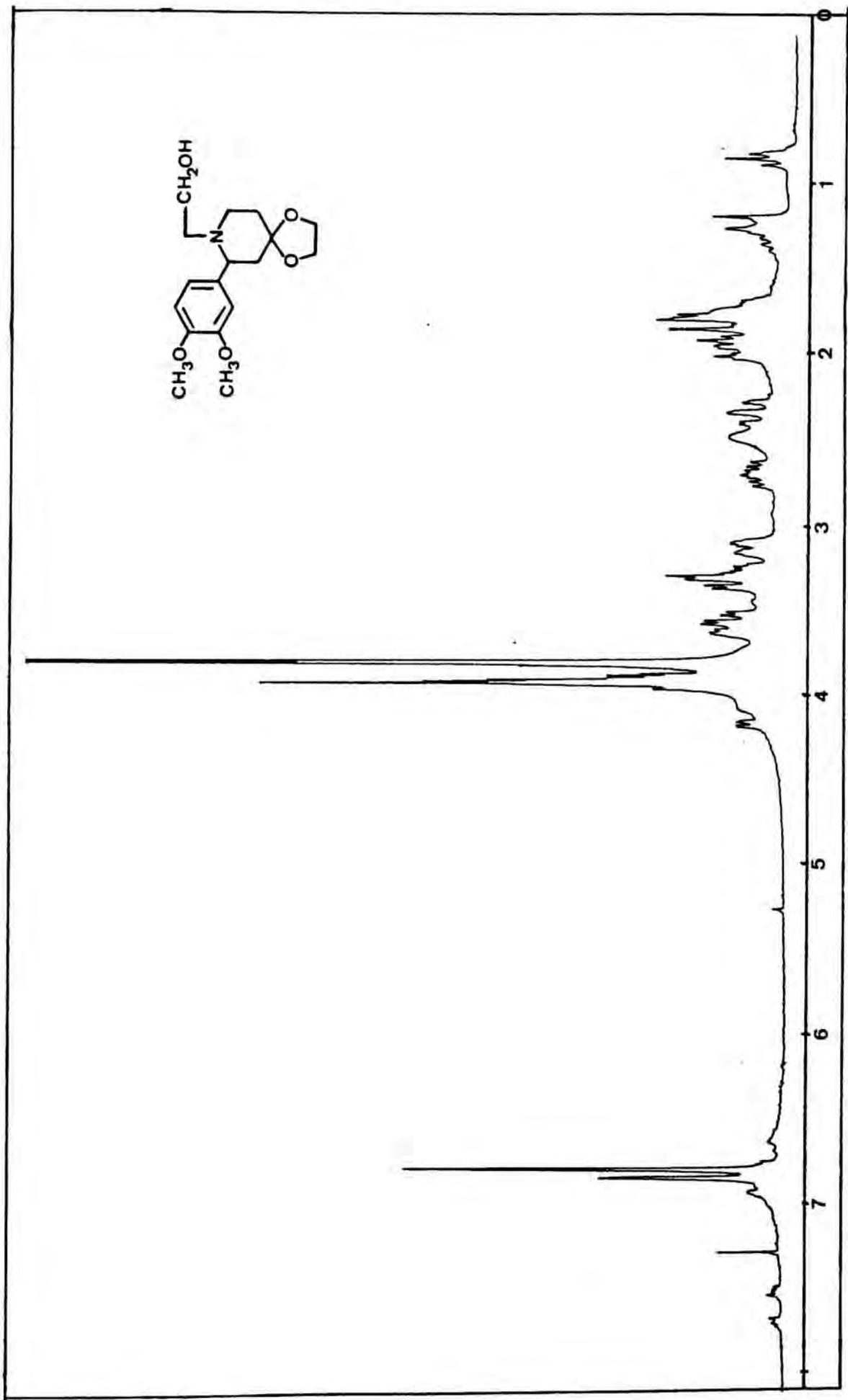
Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metoxicarbonilmetil-4-piperidona (18)



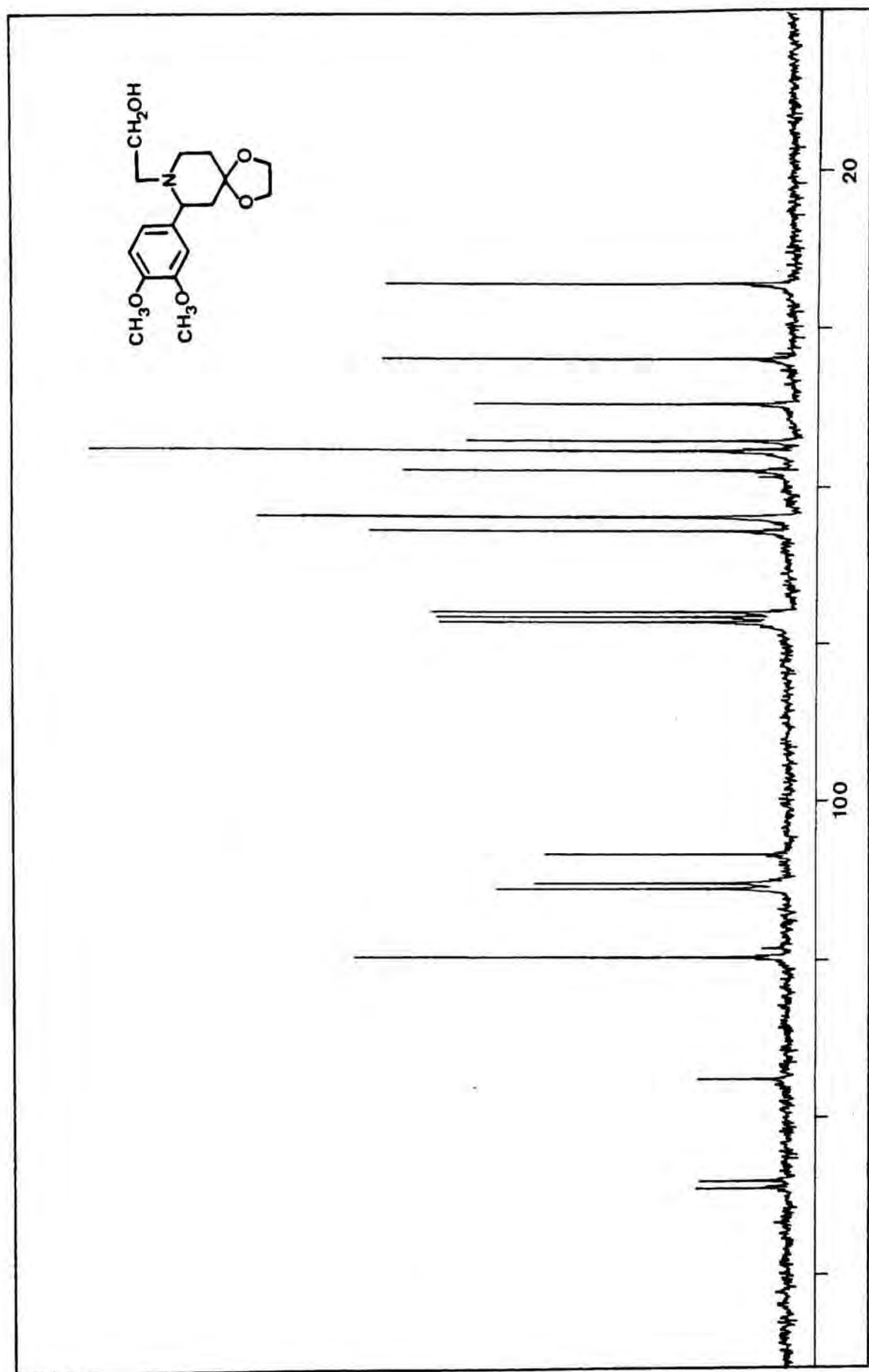


Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-hidroxiètil-4-piperidona (21a)

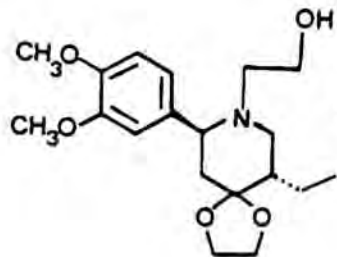




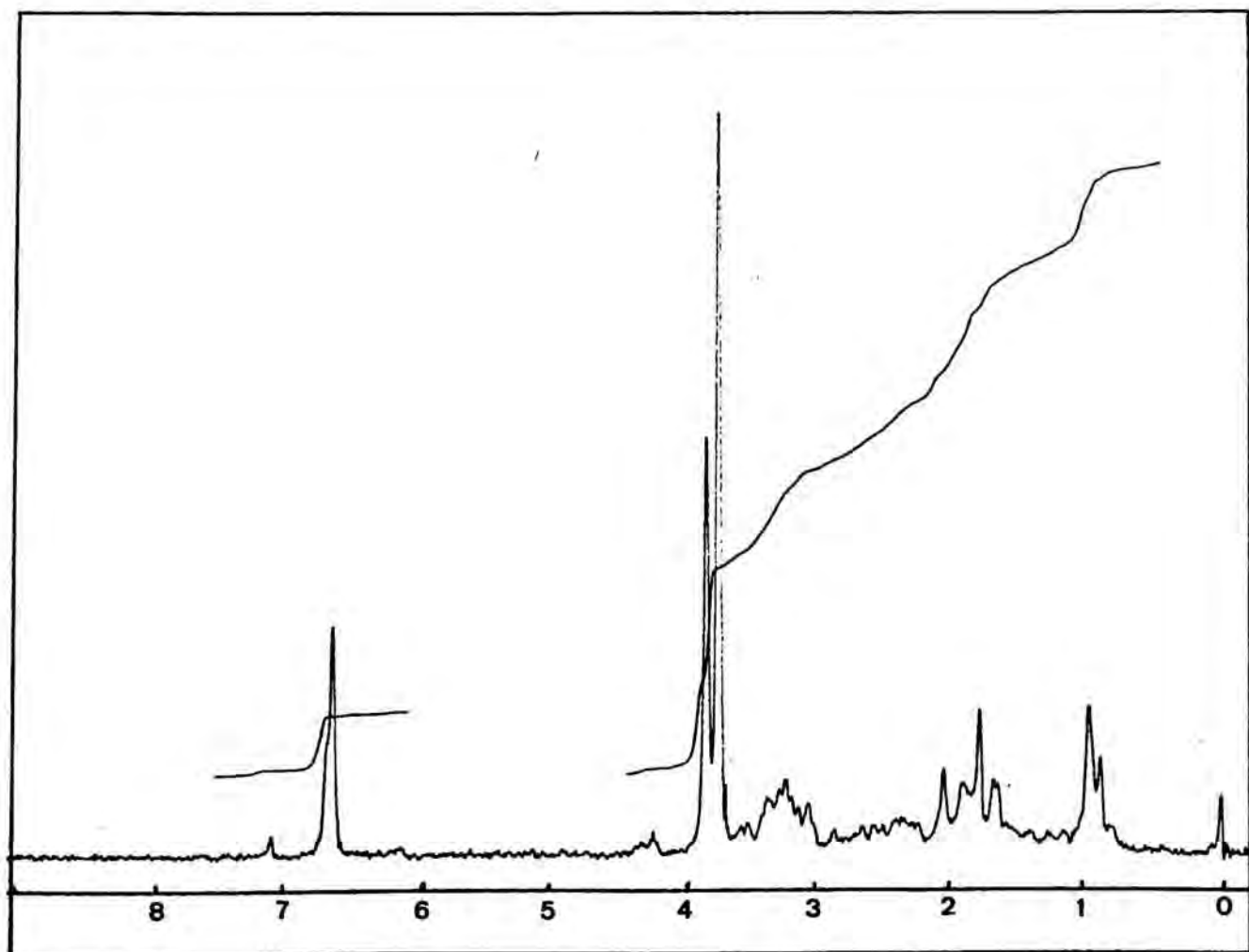
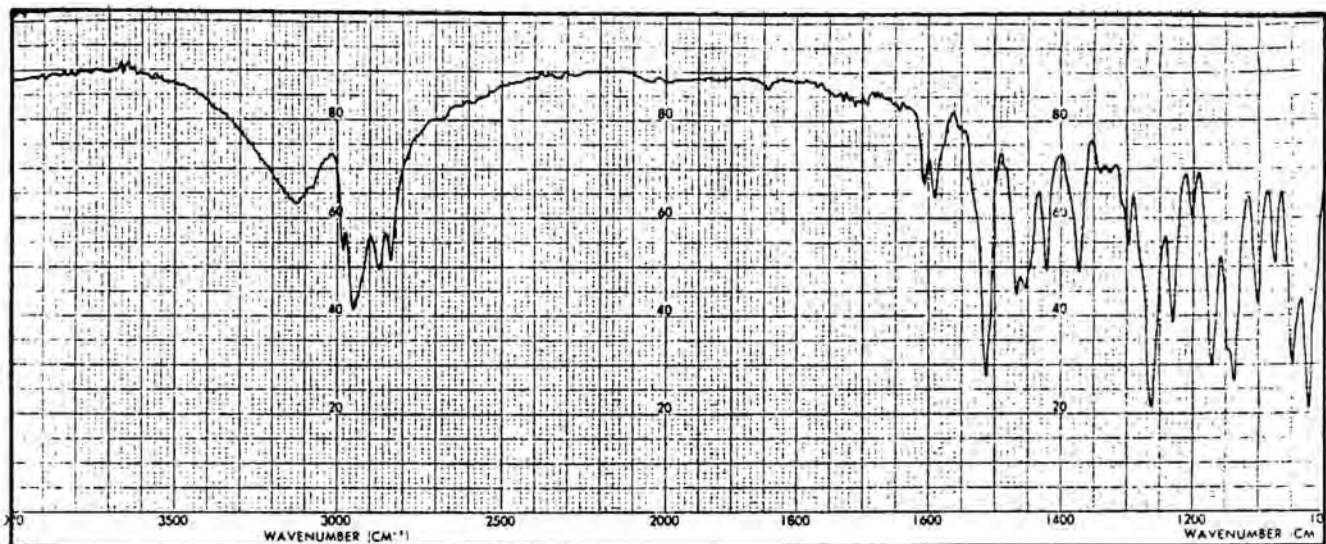
Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-hidroxiètil-4-piperidona (21a)



$^{13}\text{C}$ -RMN (50,6 MHz): Acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-hidroxiètil-4-piperidona (21a)



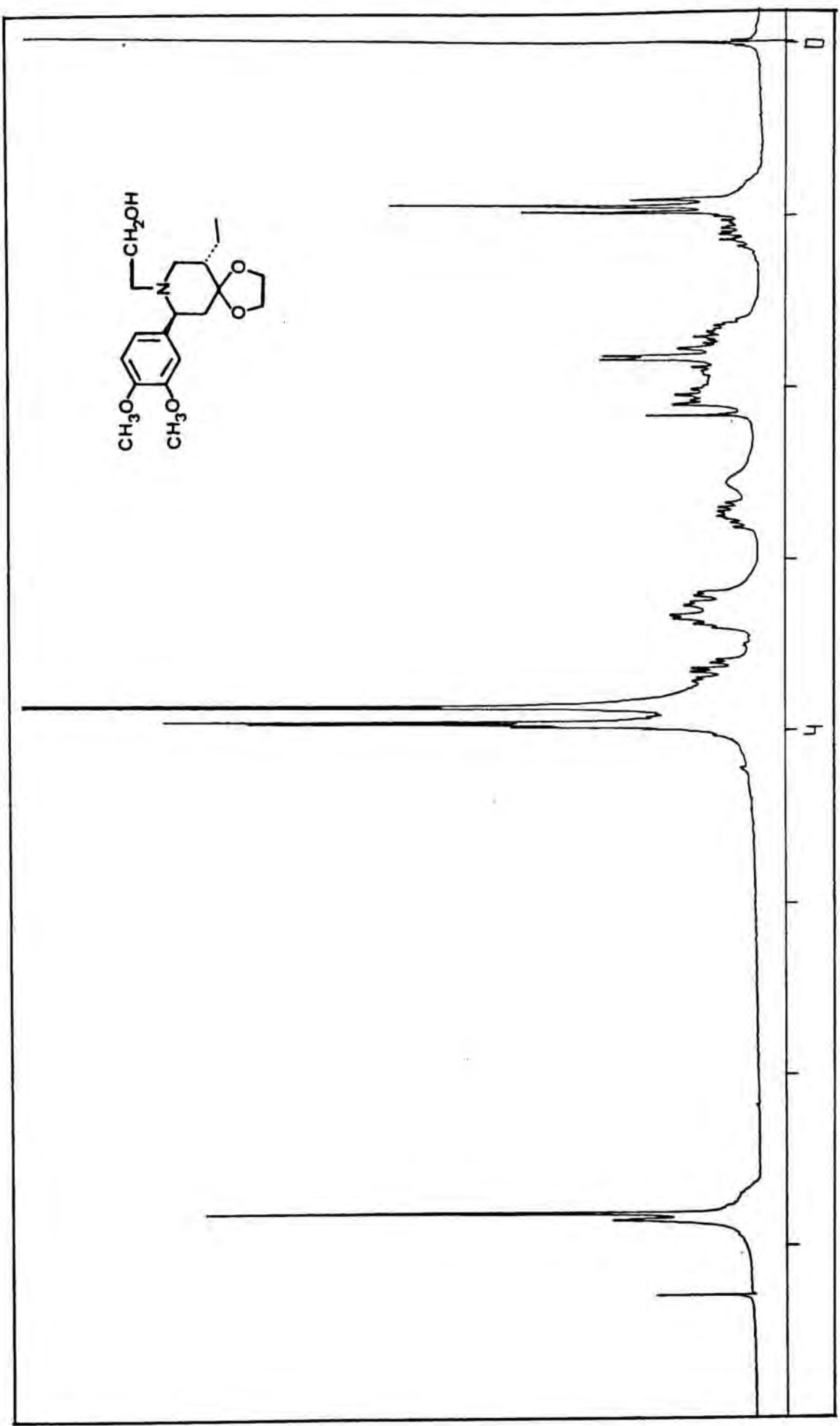
Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-  
5-etil-1-hidroxietil-4-piperidona (21b)

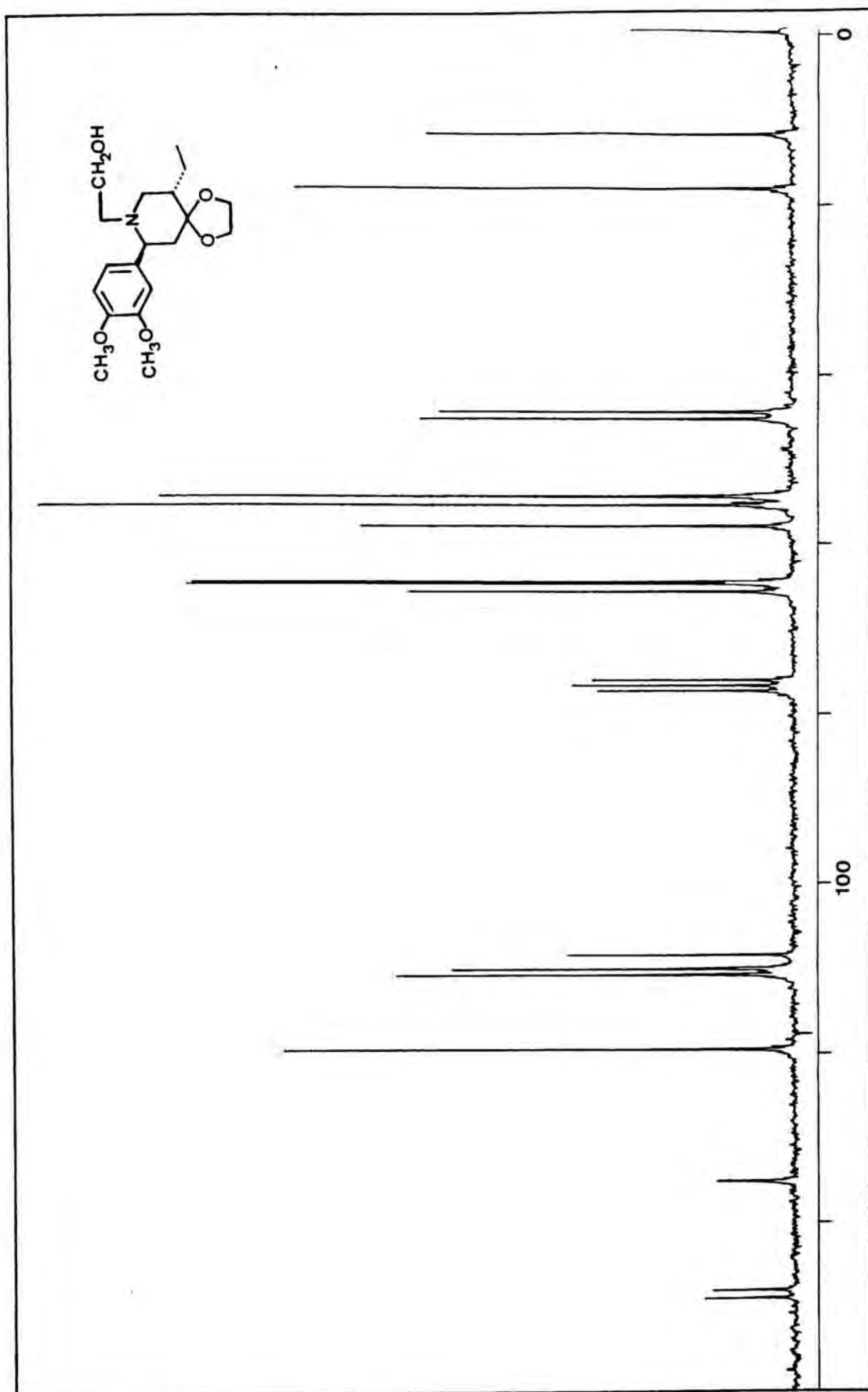




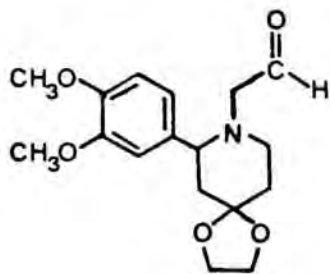
FARMACIA

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz): Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-1-hidroxiètil-4-piperidona (21b)

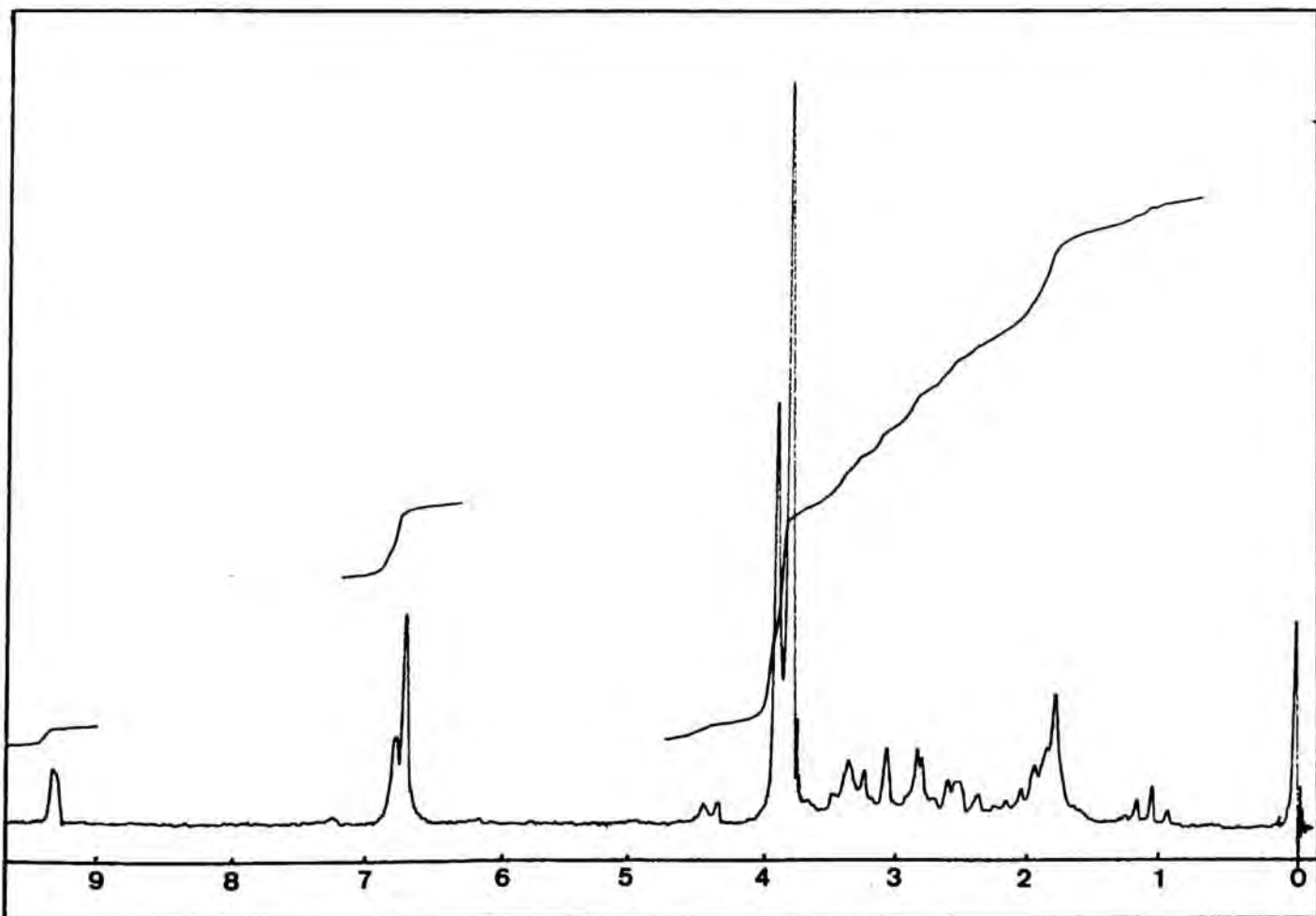
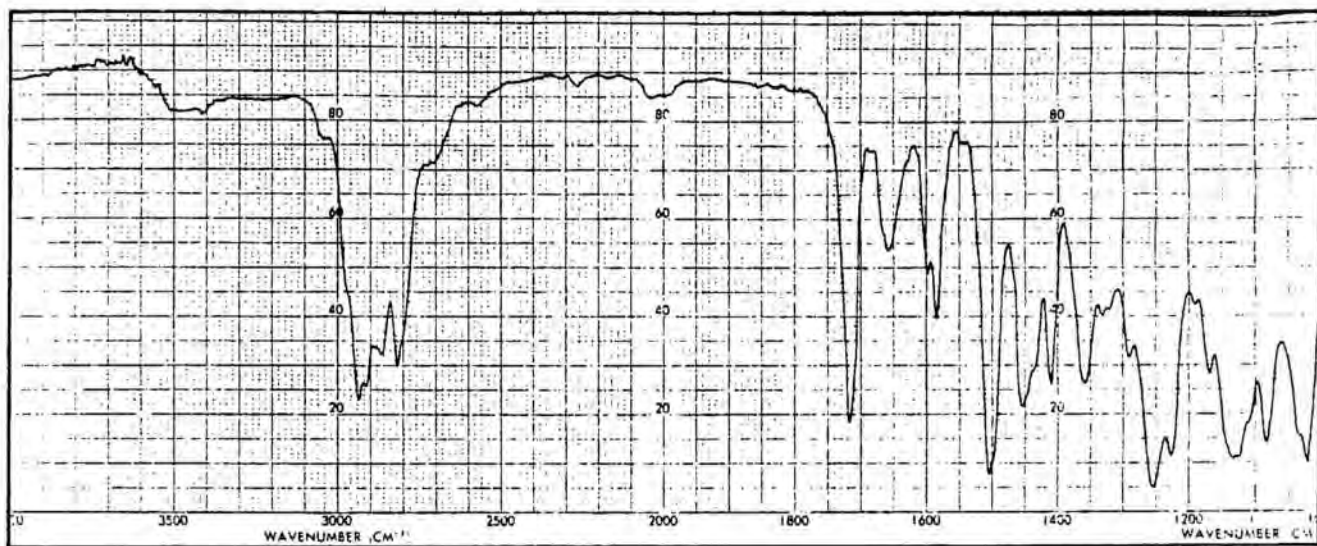




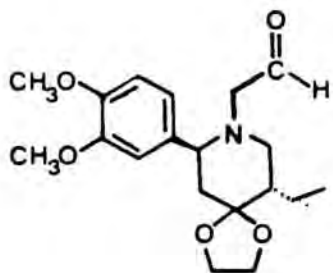
<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-1-hidroxiètil-4-piperidona (21b)



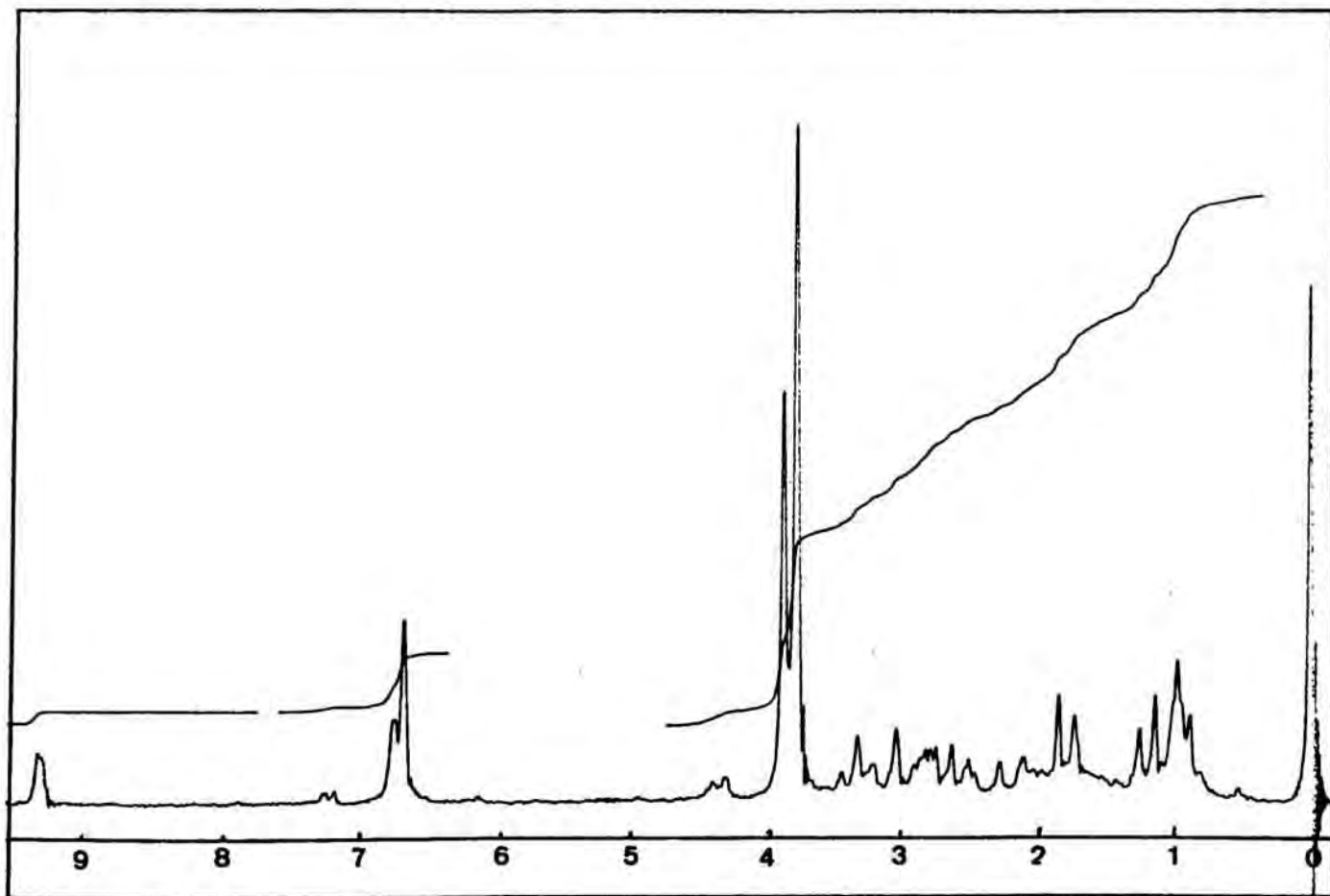
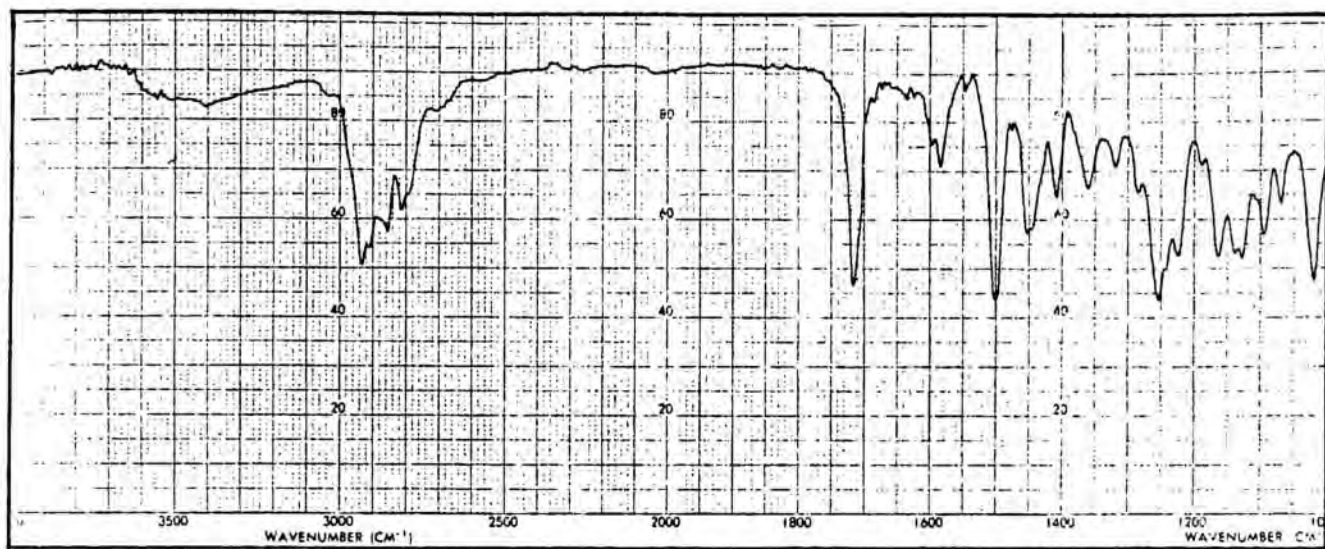
2-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-etilendioxi-1-piperidinaacetaldehid (22a)

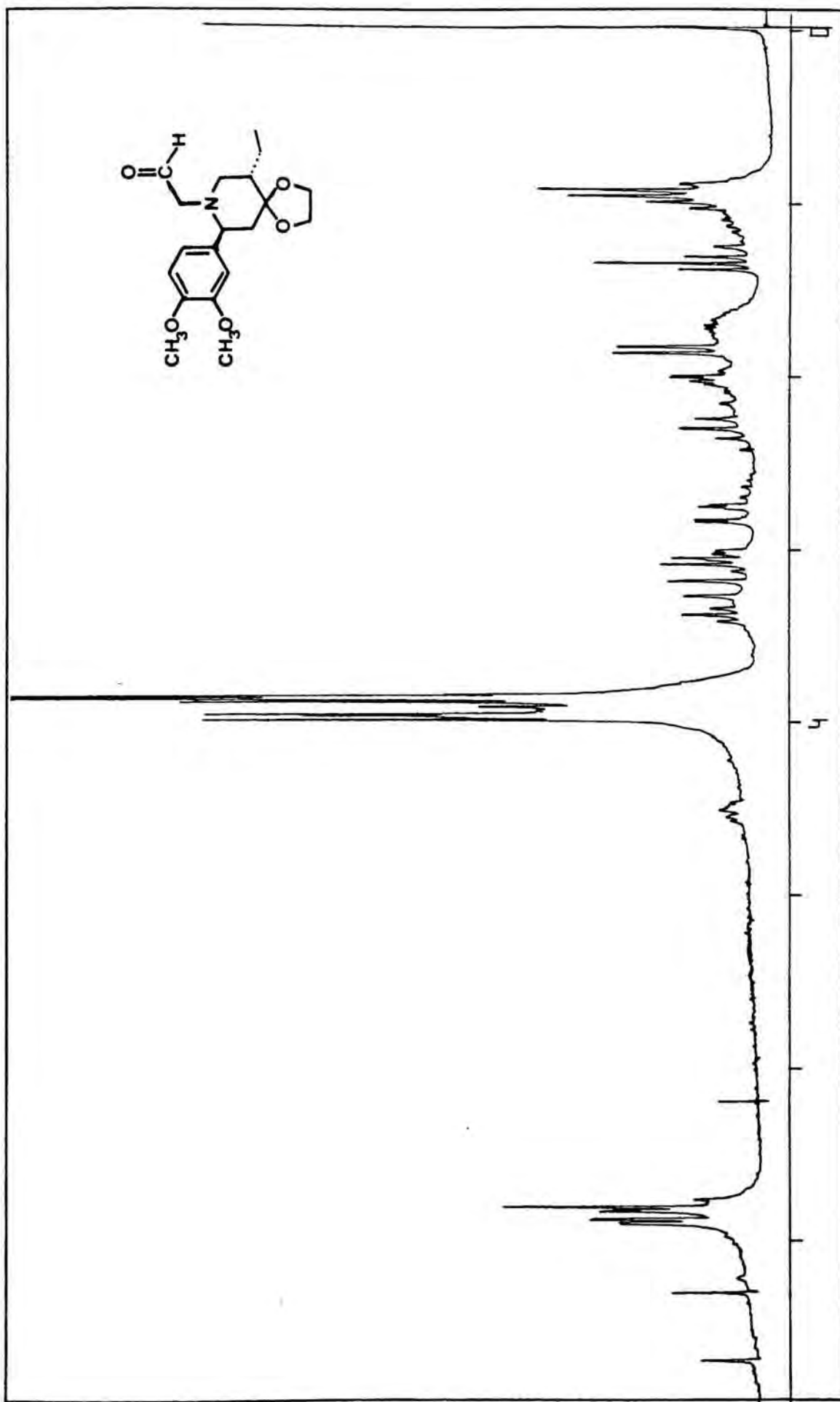




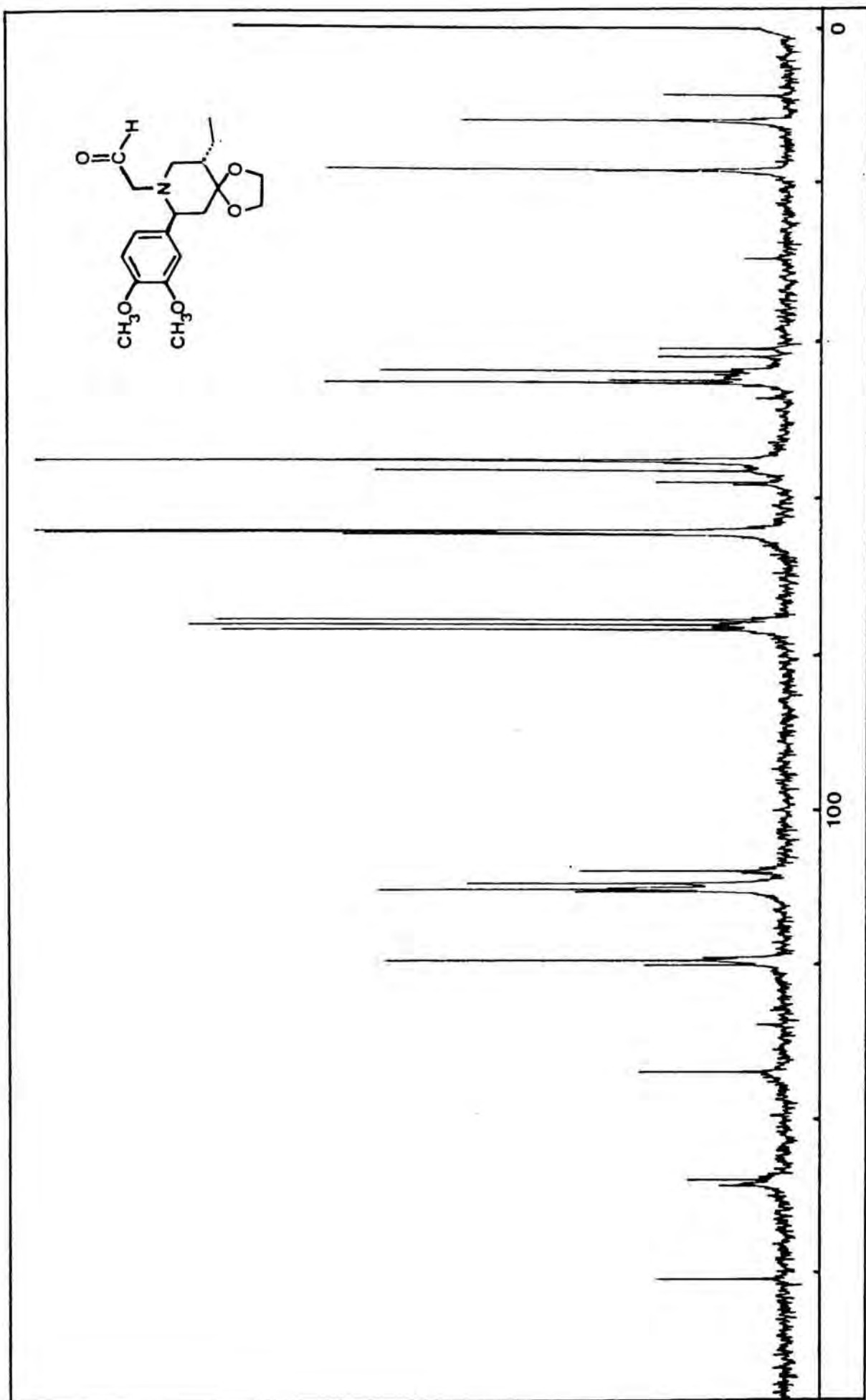


*trans*-2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-etil-4,4-  
etilendioxi-1-piperidinaacetaldehyd (22b)

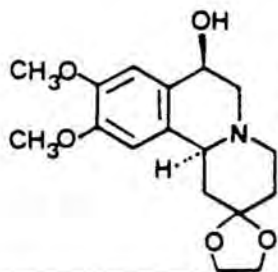




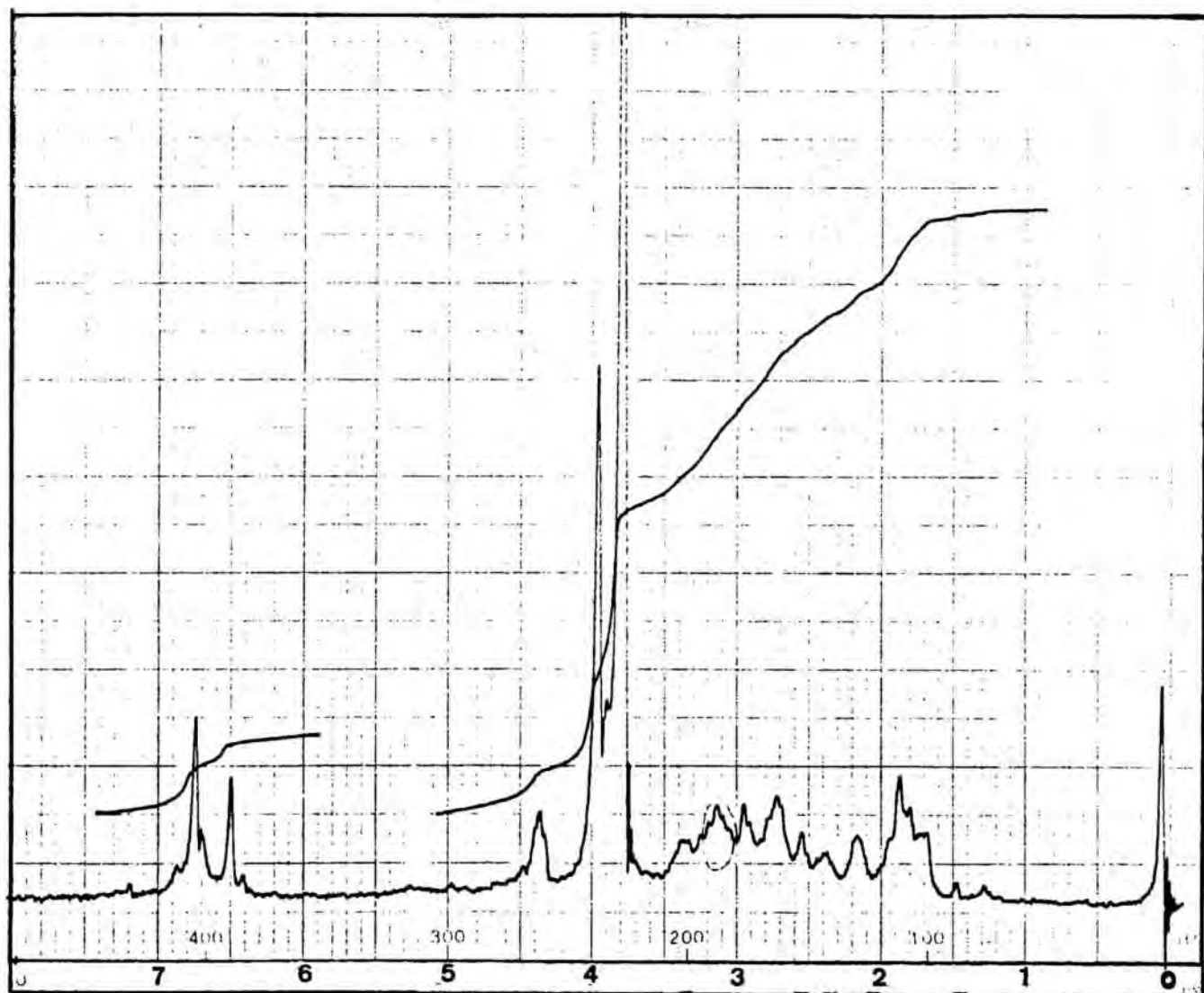
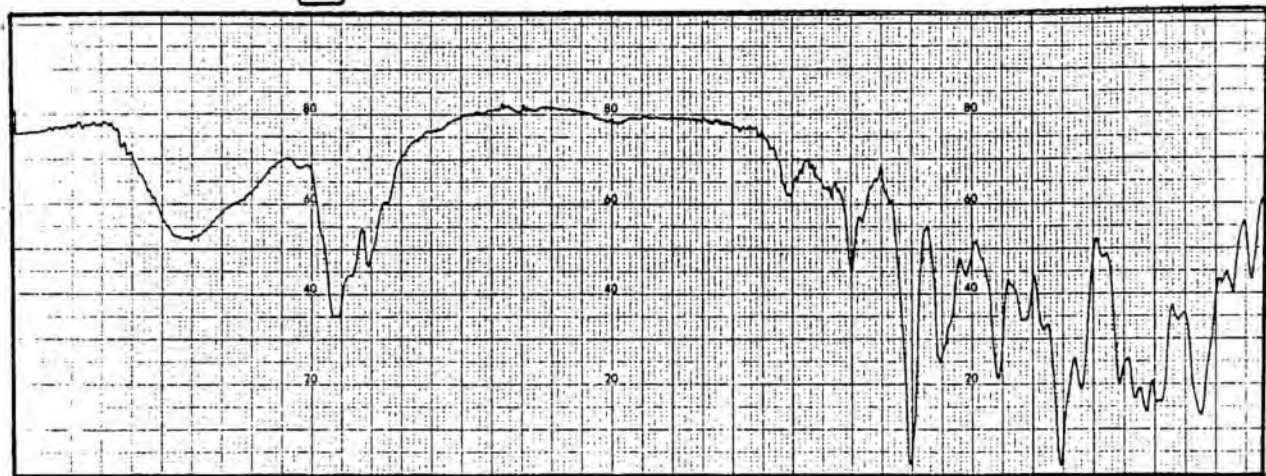
$^1\text{H}$ -RMN (200MHz): *trans*-2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-etil-4,4-etilendioxi-1-piperidina  
acetaldehid (22b)

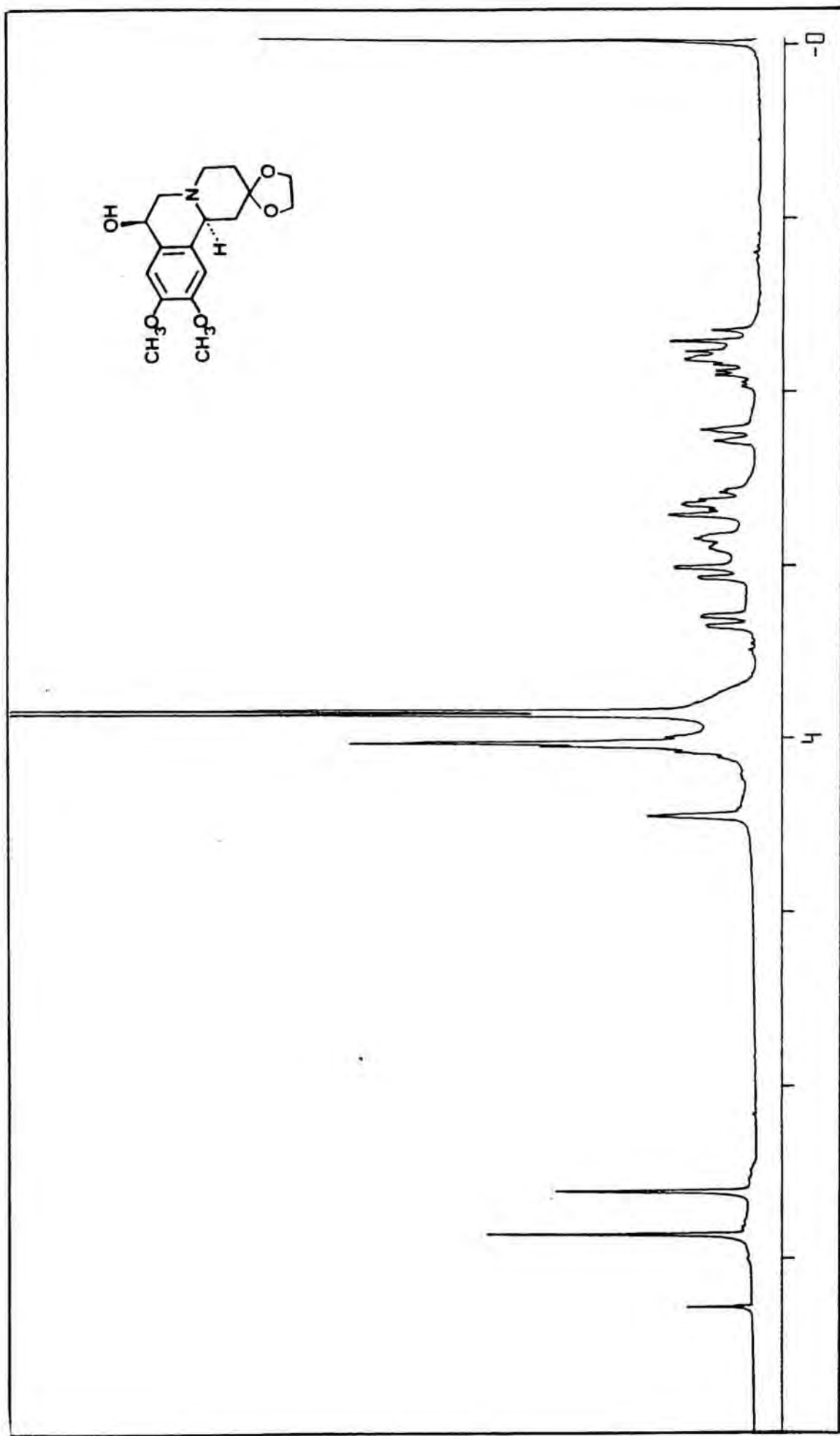


$^{13}\text{C}$ -RMN: *trans*-2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-etil-4,4-etilendioxi-1-piperidina  
acetaldehid (22b)

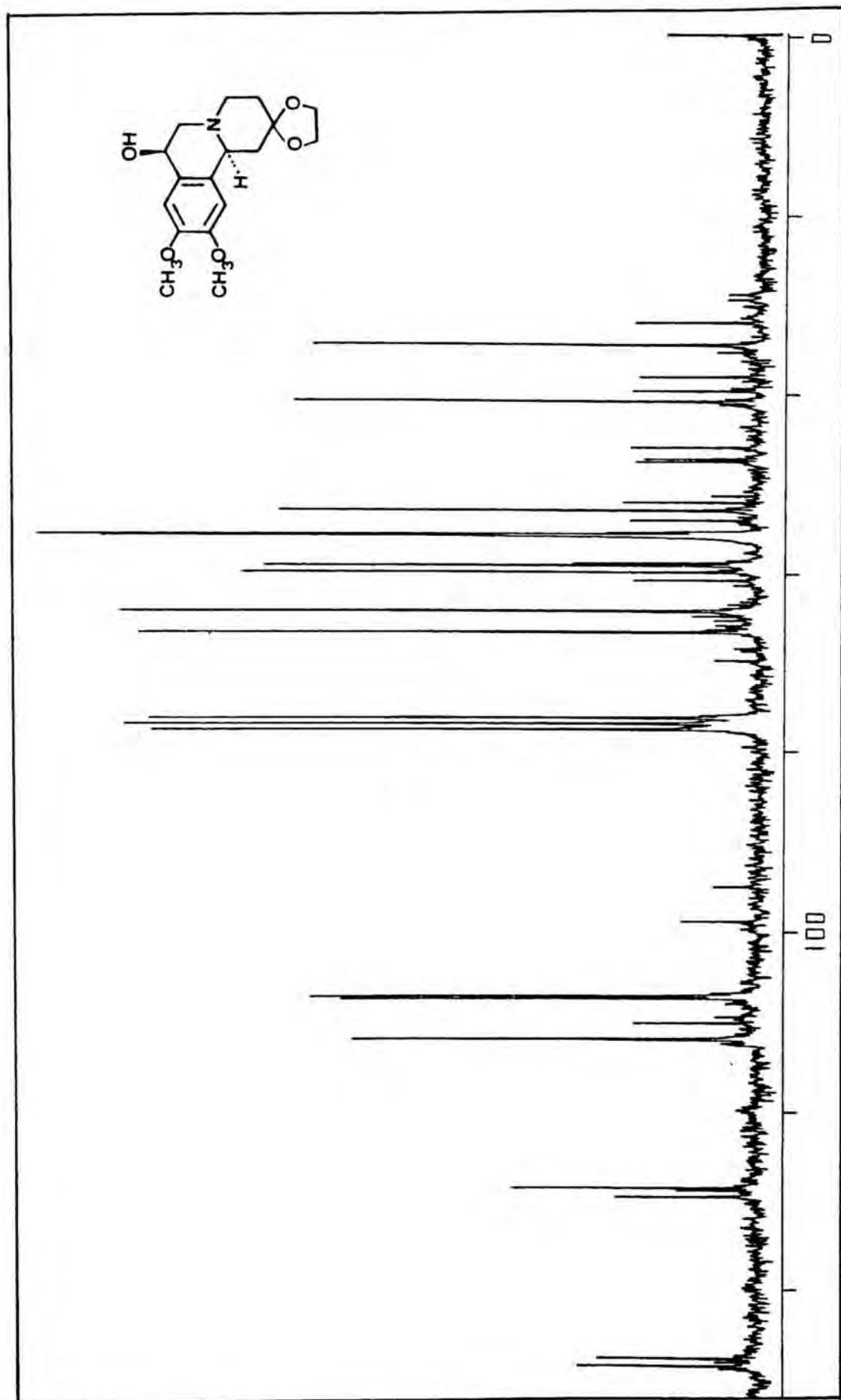


Acetal etilènic de la (7R\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (23a)

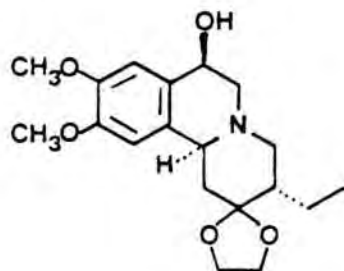




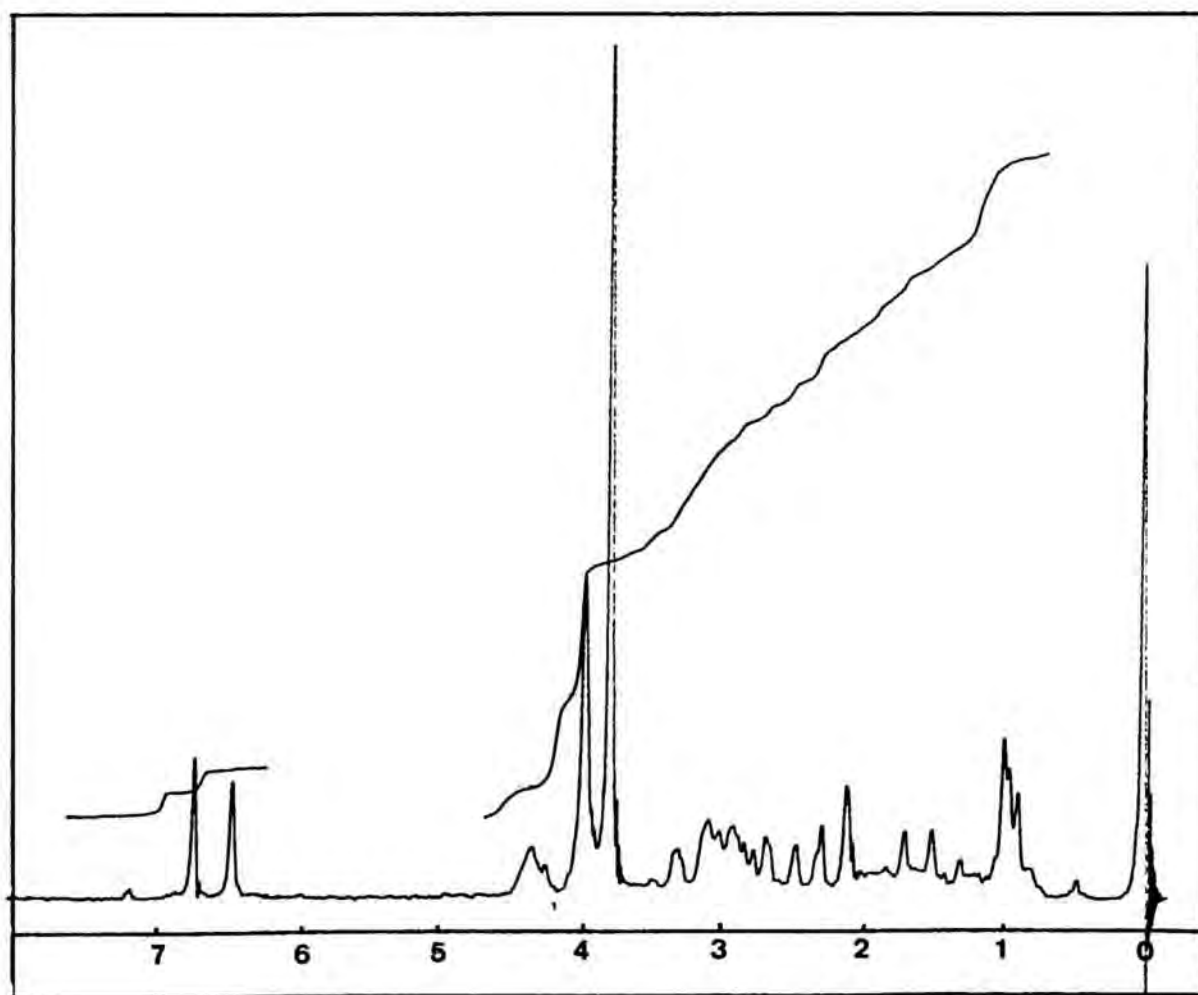
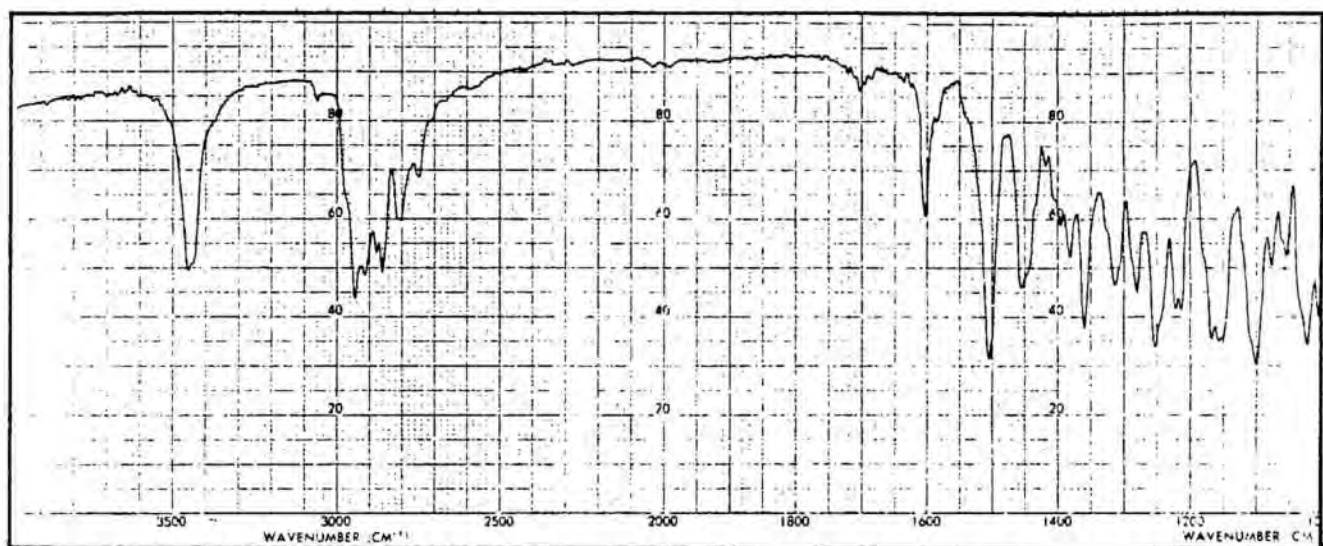
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de 1a (7R\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (23a)

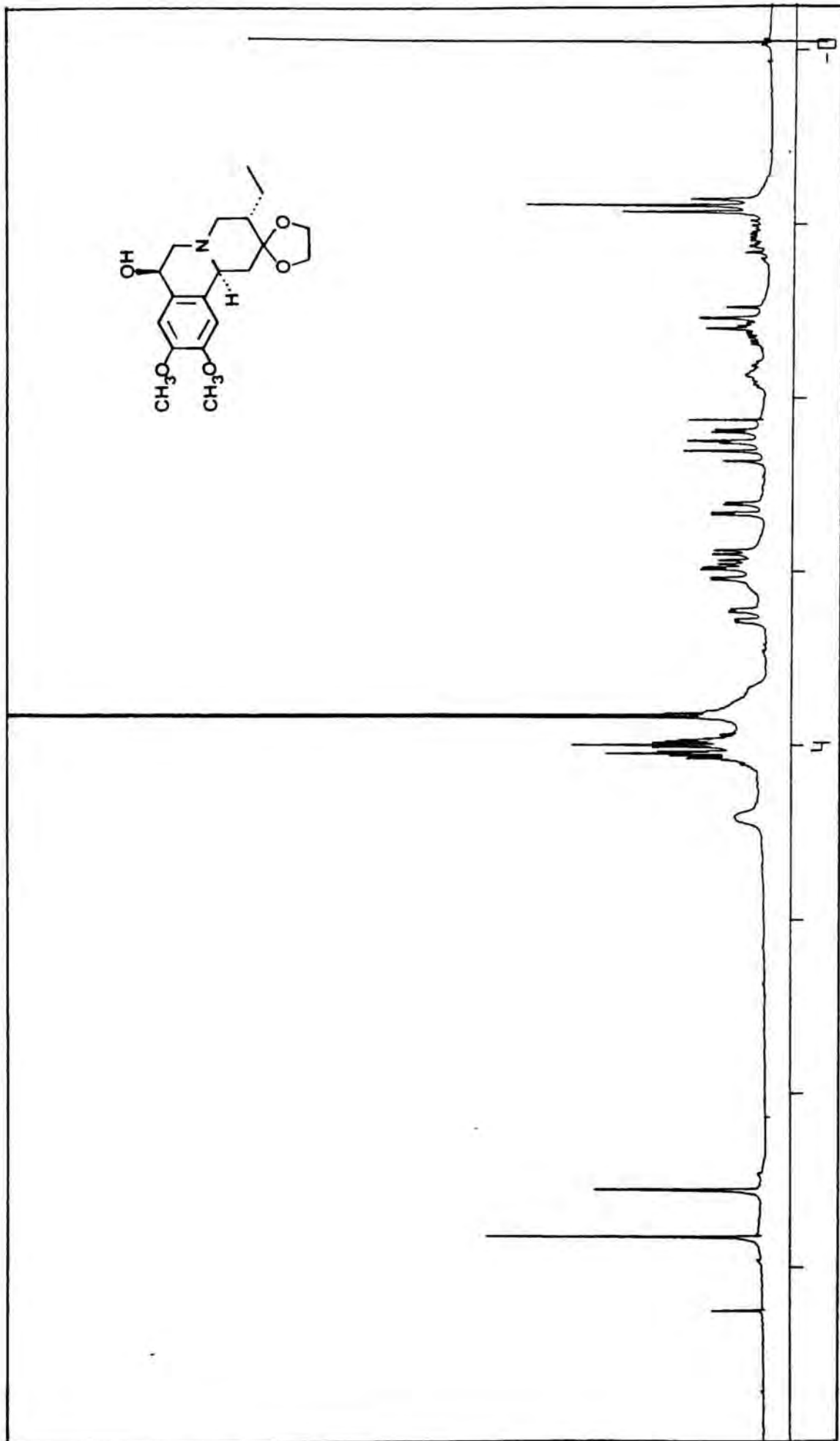


$^{13}\text{C}$ -RMN: Acetal etilènic de la (7R\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (23a)



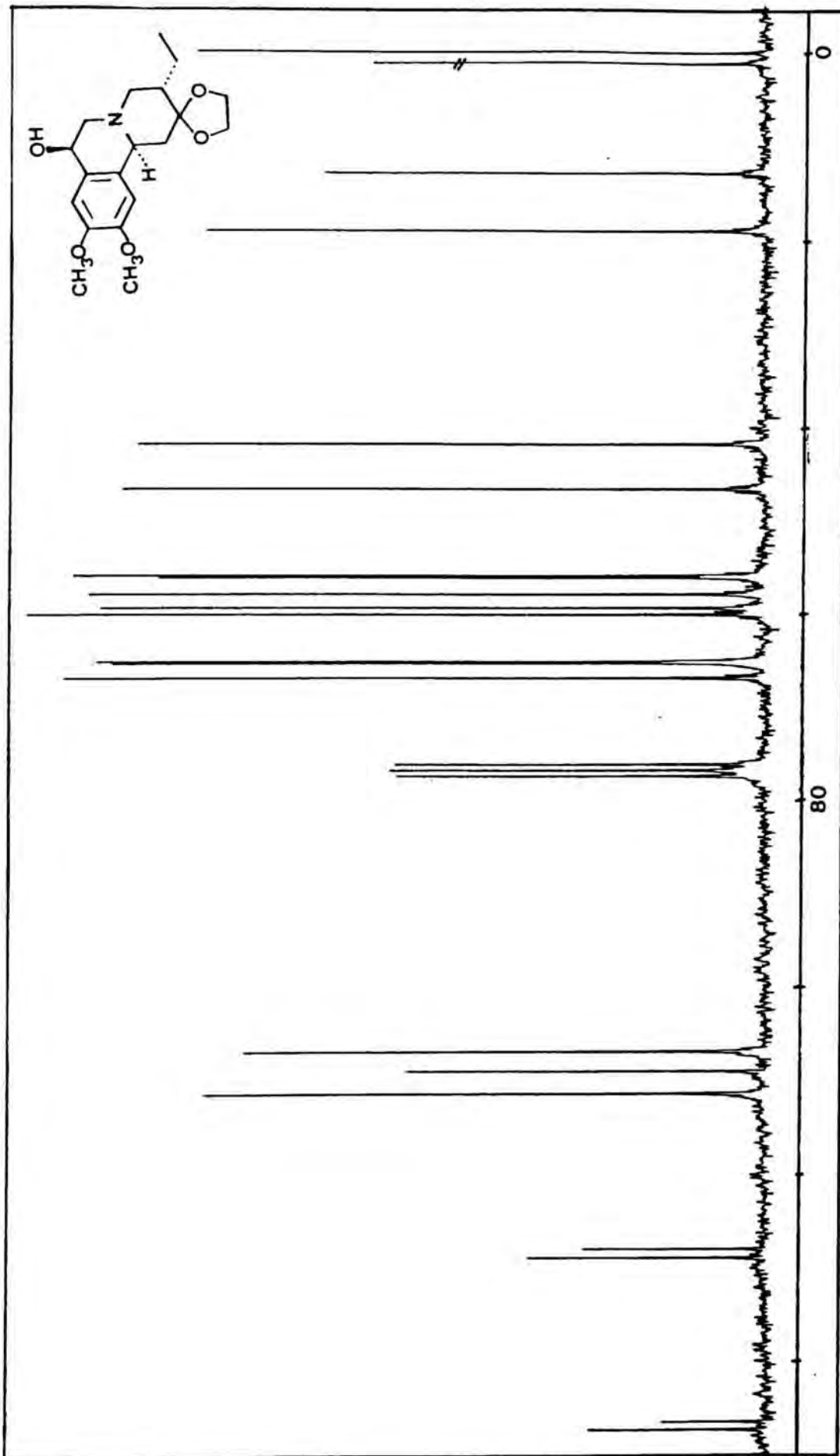
Acetal etilènic de la (3R\*, 7R\*, 11bR\*)-  
3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-  
9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-  
2-ona (23b)



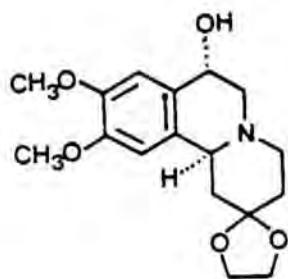


<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la (3R\*, 7R\*, 11bR\*)-3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolinizidin-2-ona (23b)

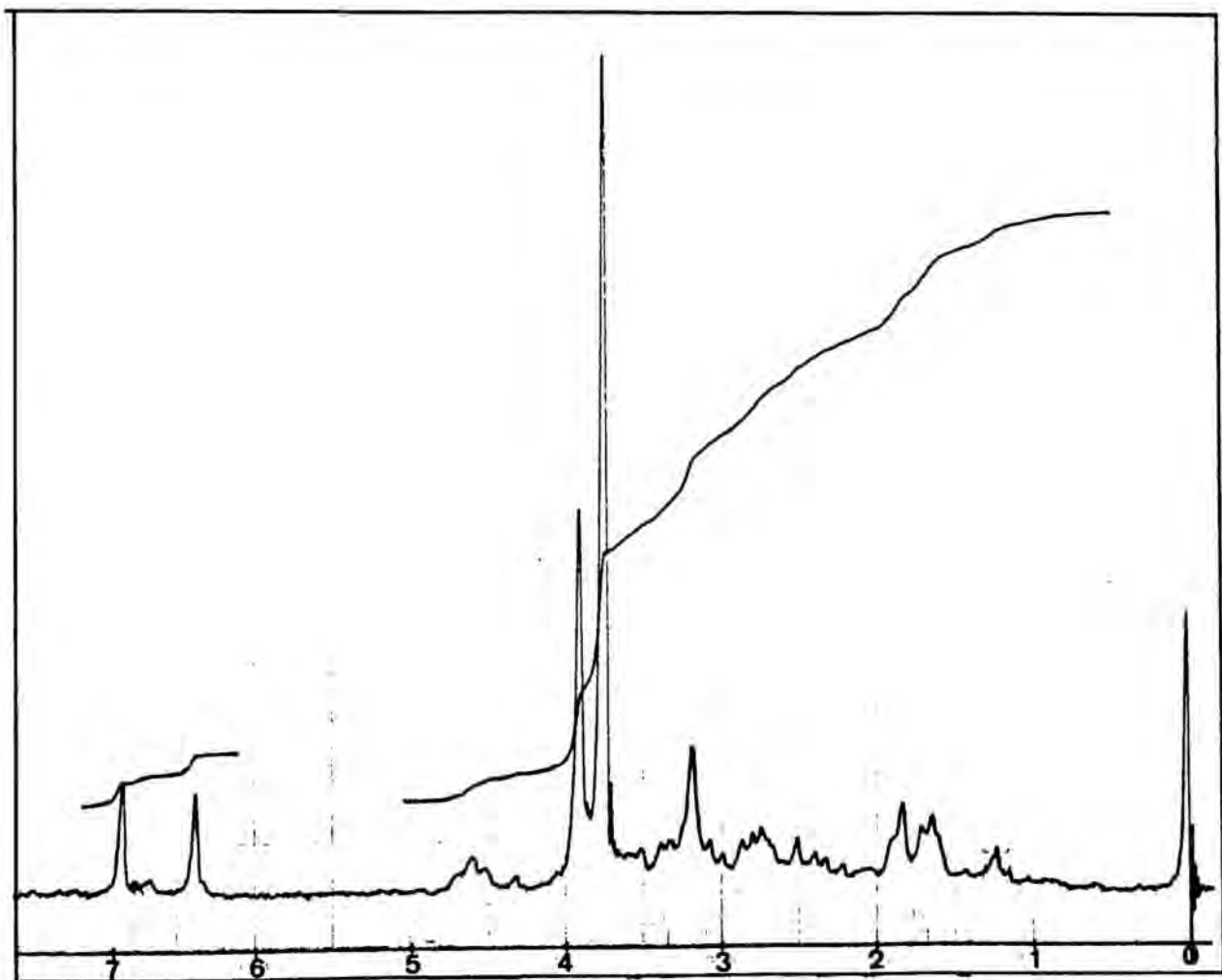
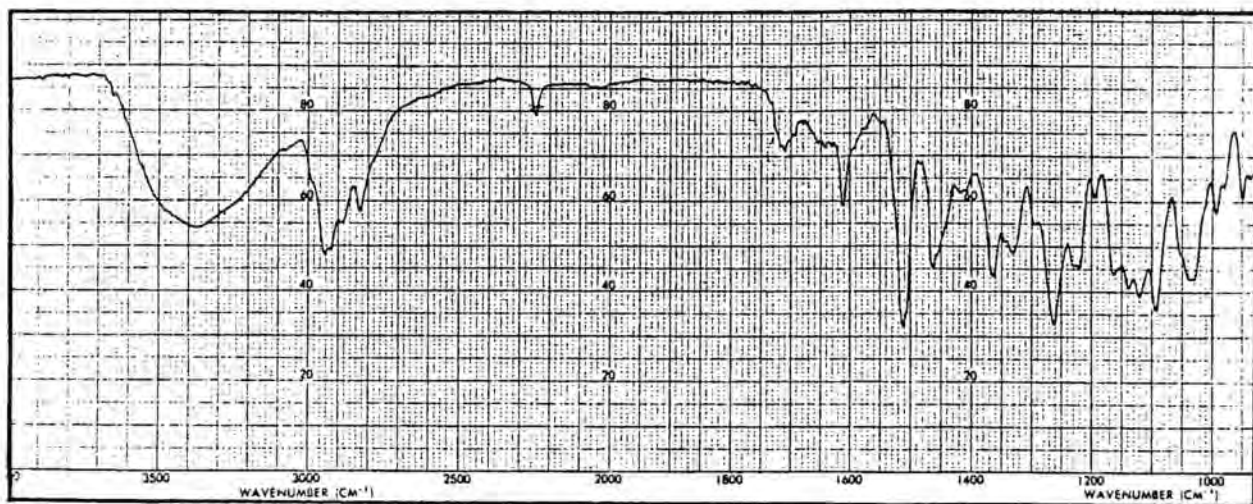


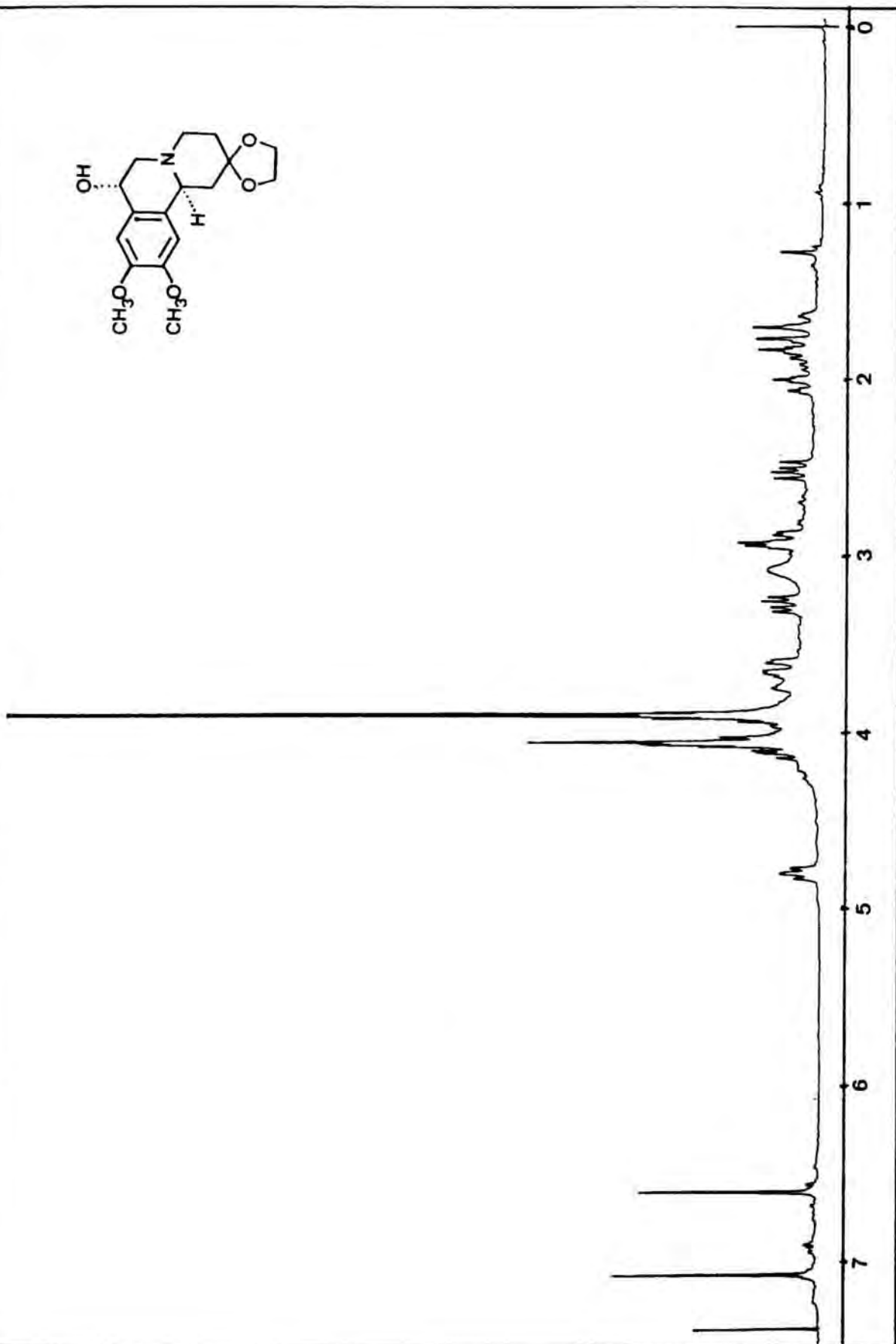
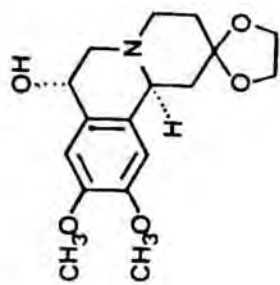


<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilènic de 1a (3R\*, 7R\*, 11bR\*)-3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (23b)



Acetal etilènic de la (7s\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (24a)

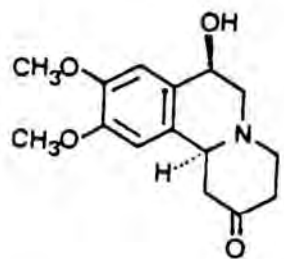




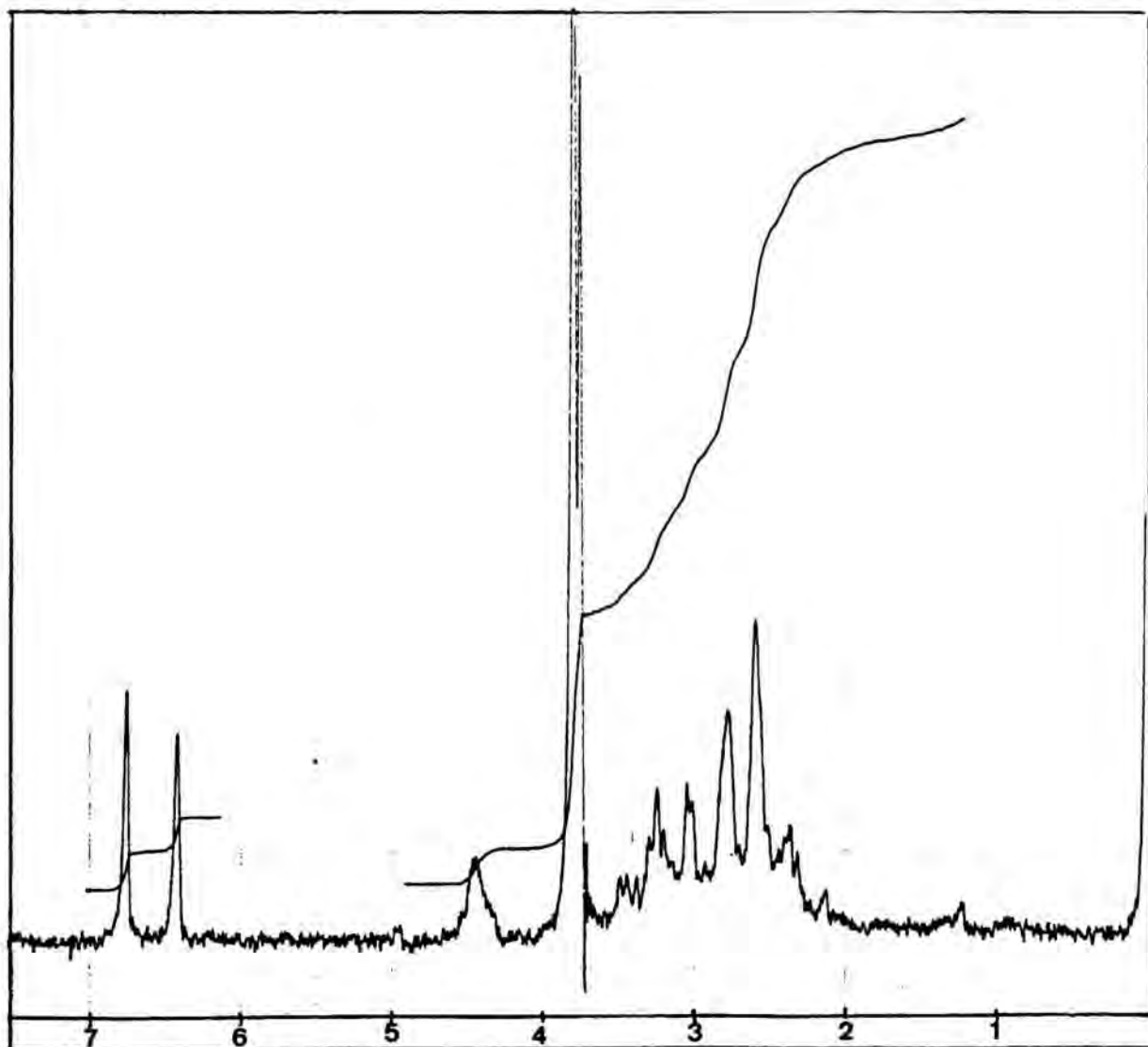
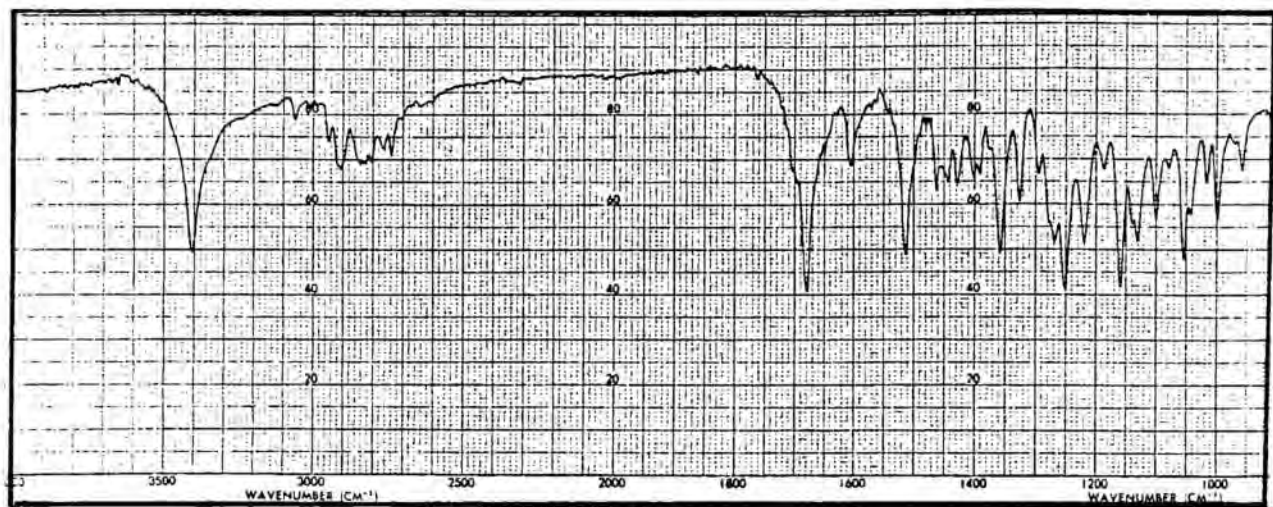
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la (7s\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (24a)

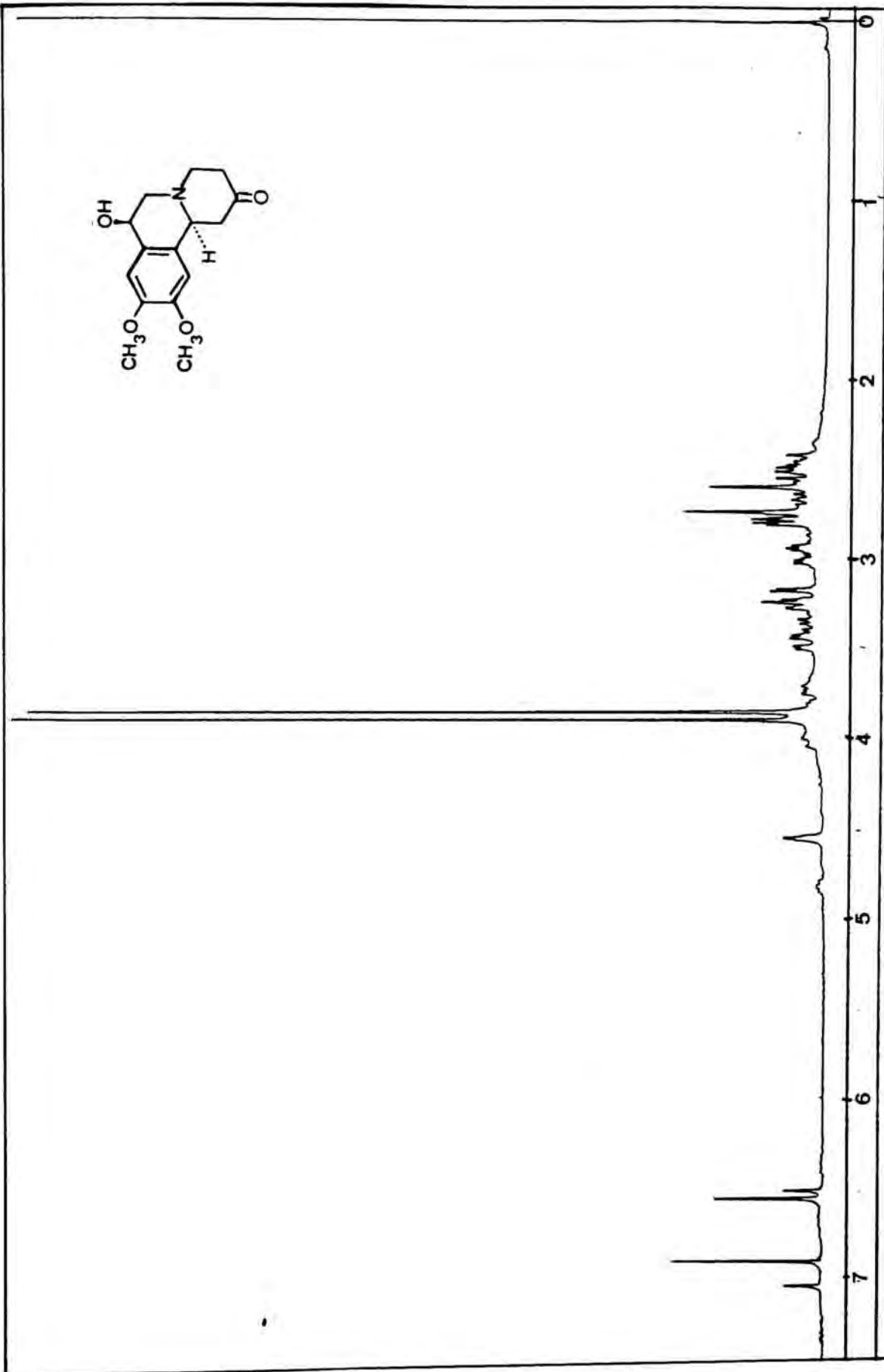
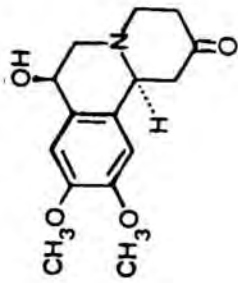


FARMACIA

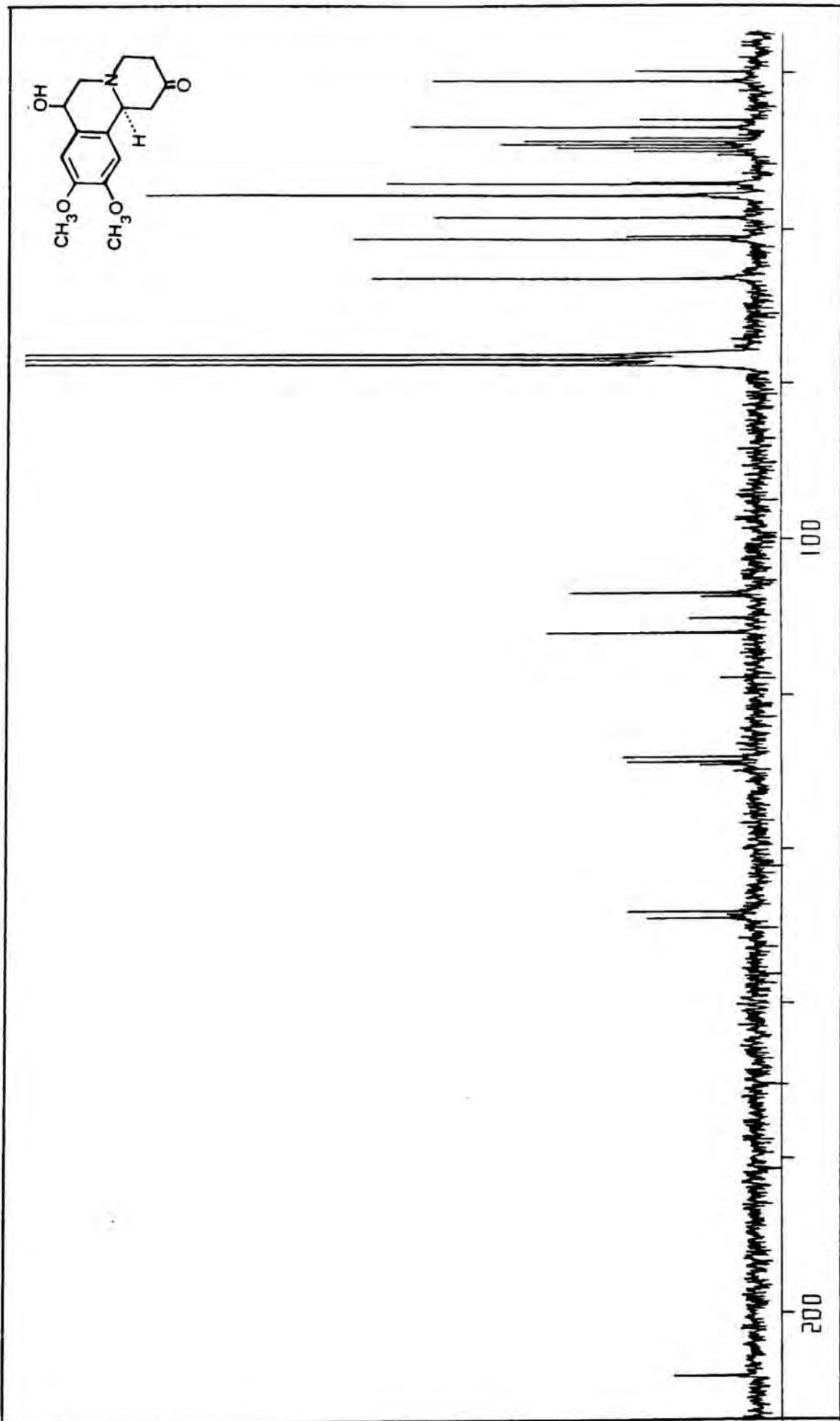


(7R\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-7-  
hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quino-  
lizidin-2-ona (25a)

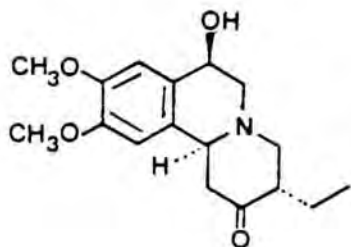




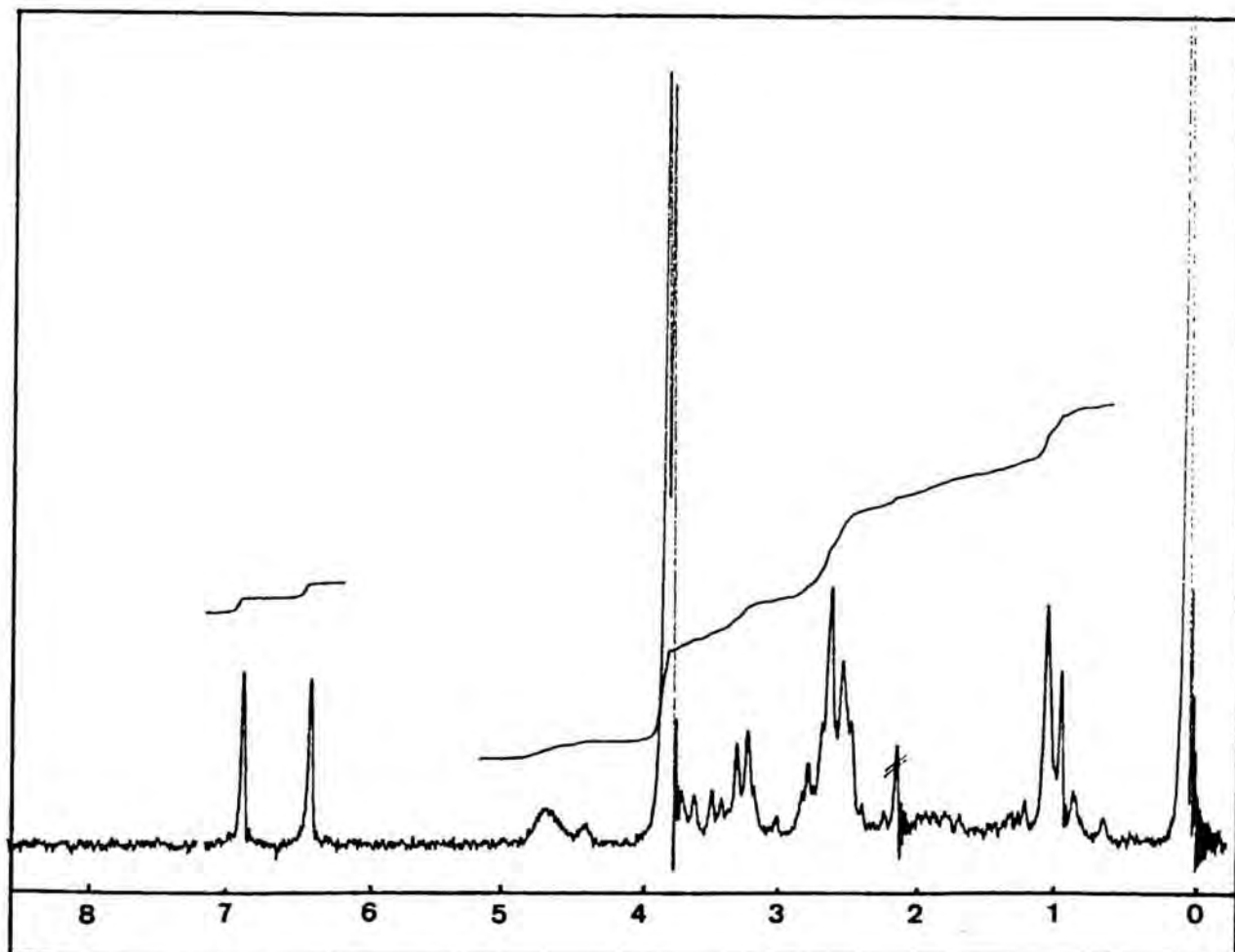
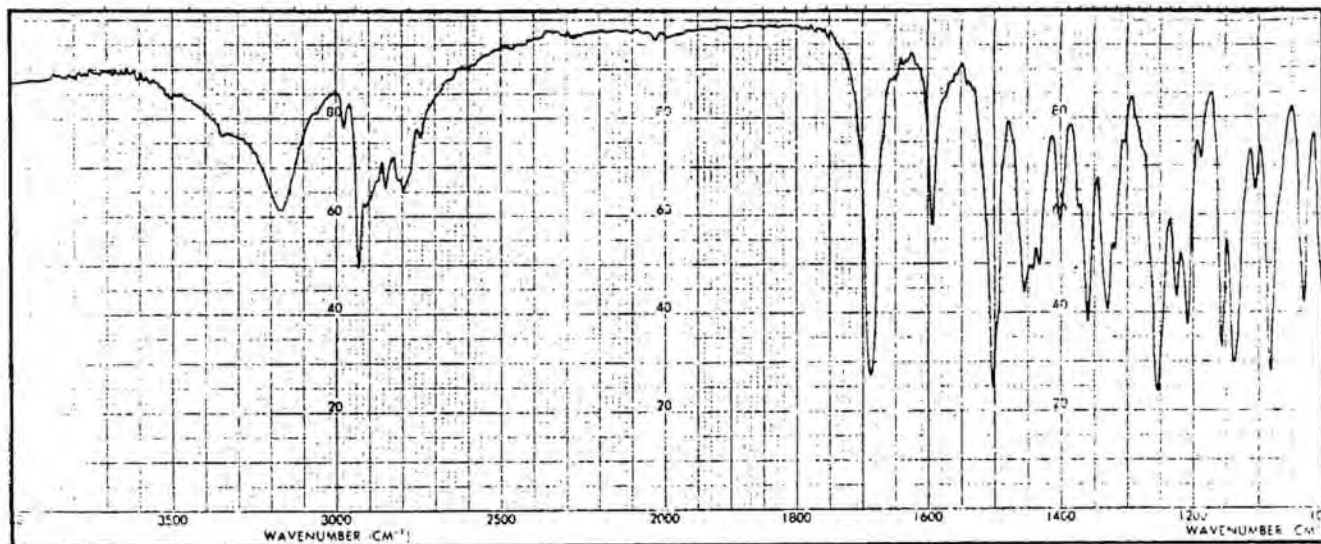
<sup>1</sup>H-RMN: (7R\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (25a)

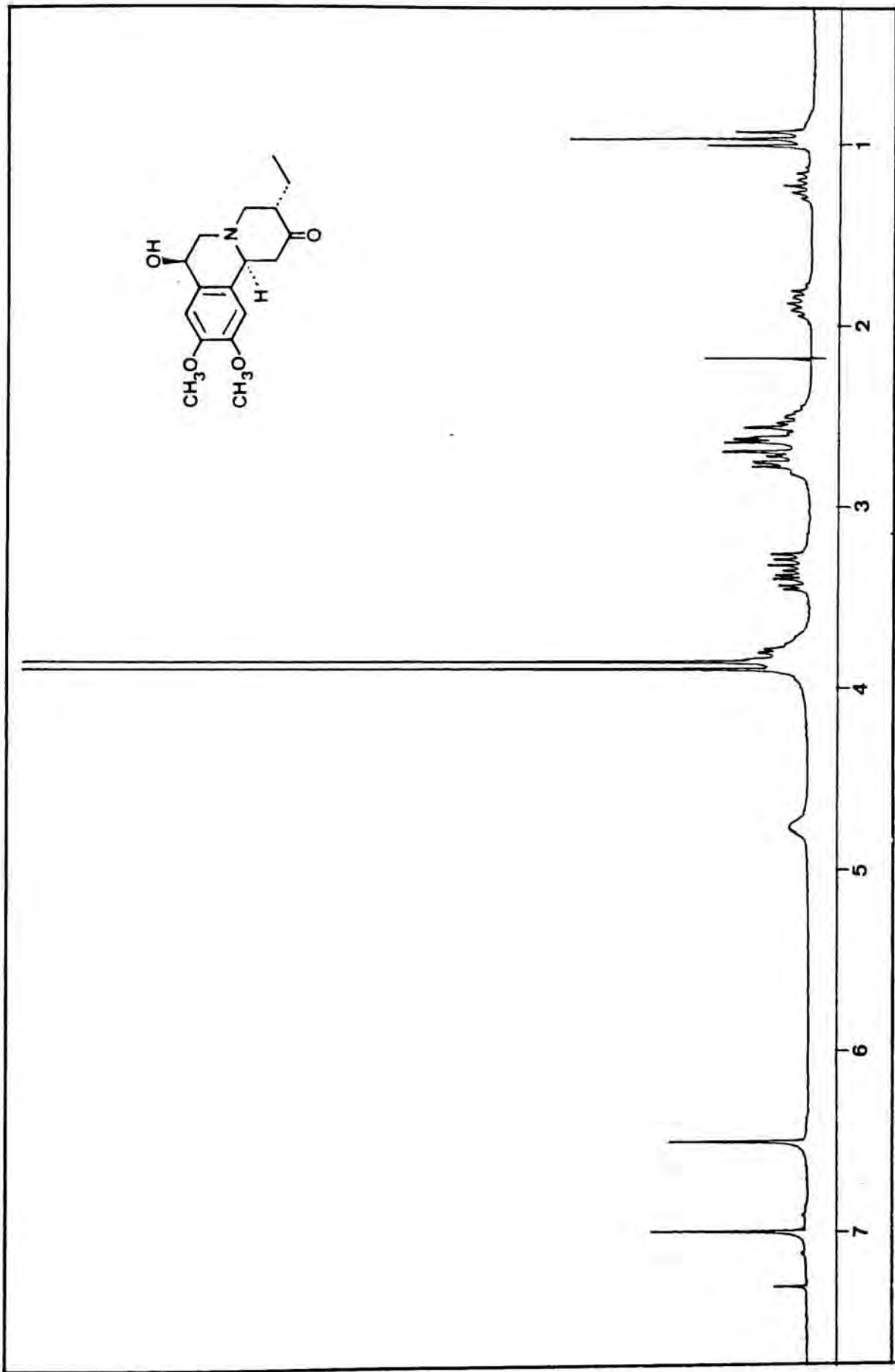


$^{13}\text{C}$ -RMN: (7R\*, 11bR\*)-1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-  
2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (25a)



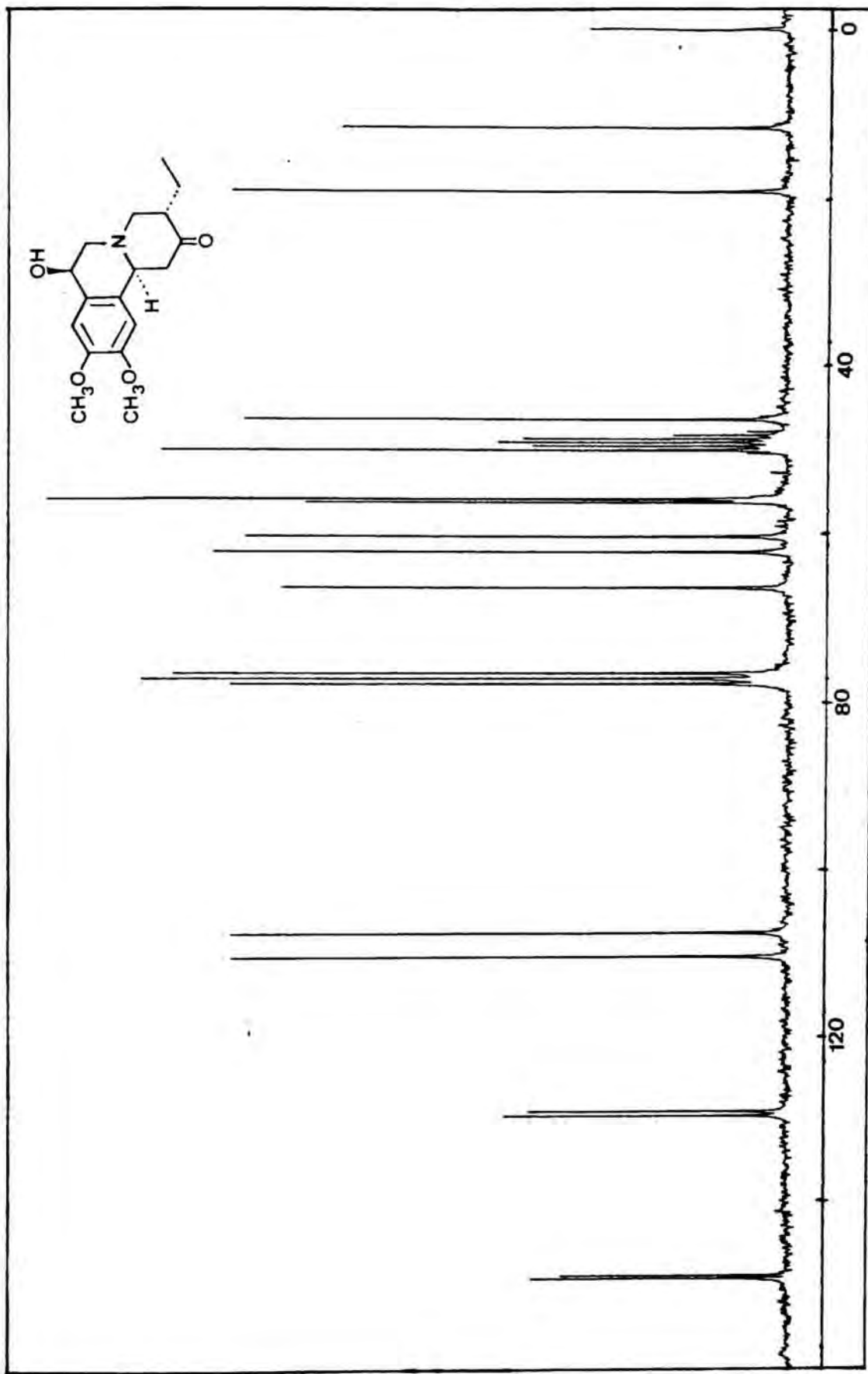
(3R\*, 7S\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoksi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (25b)



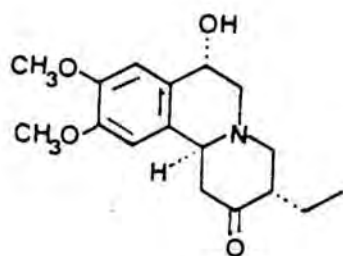


<sup>1</sup>H-RMN: (3R\*, 7S\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-  
9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (25b)

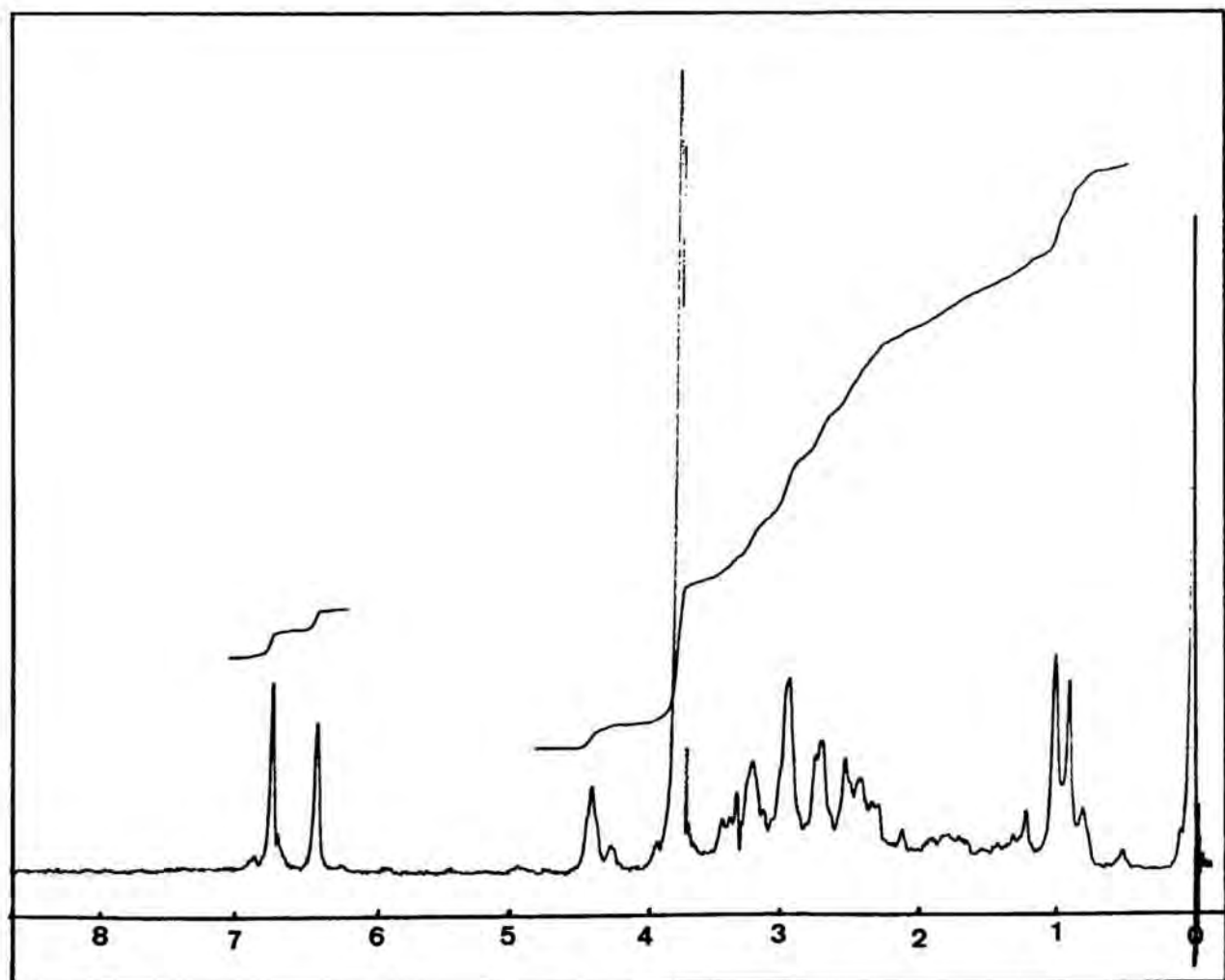
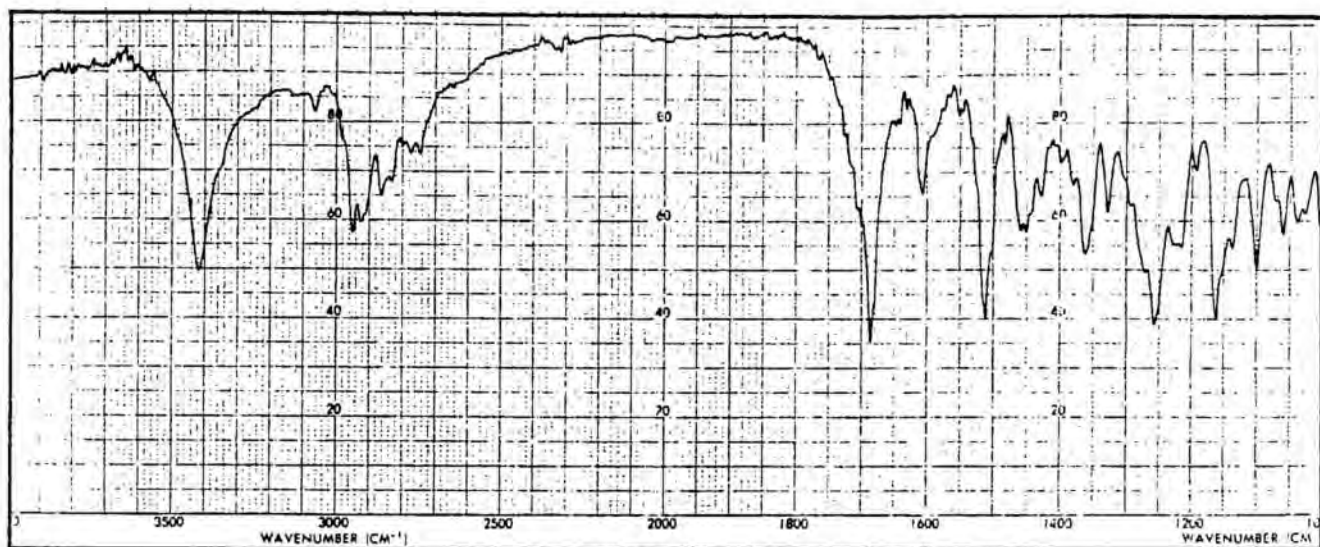


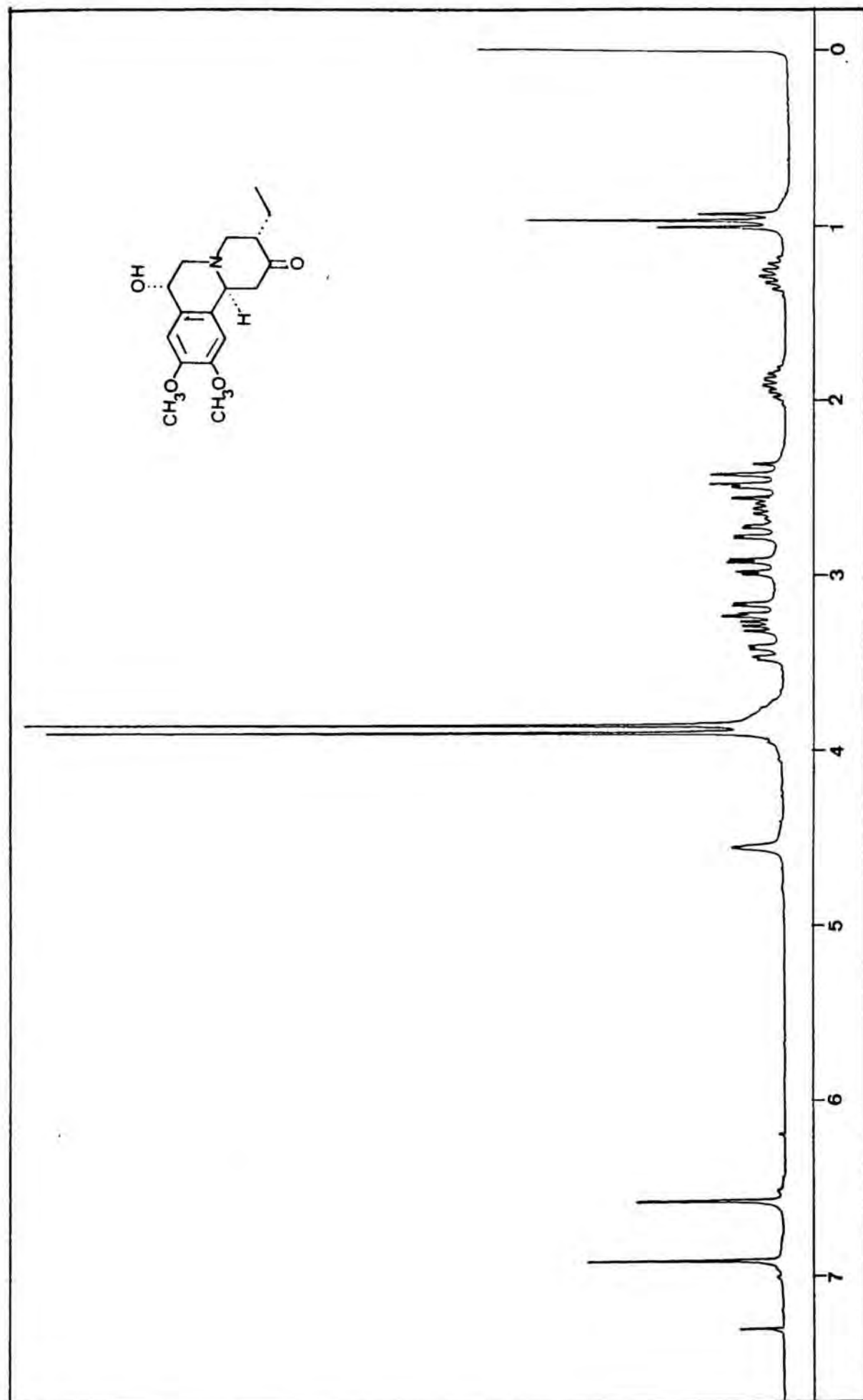


<sup>13</sup>C-RMN: (3R\*, 7S\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (25b)

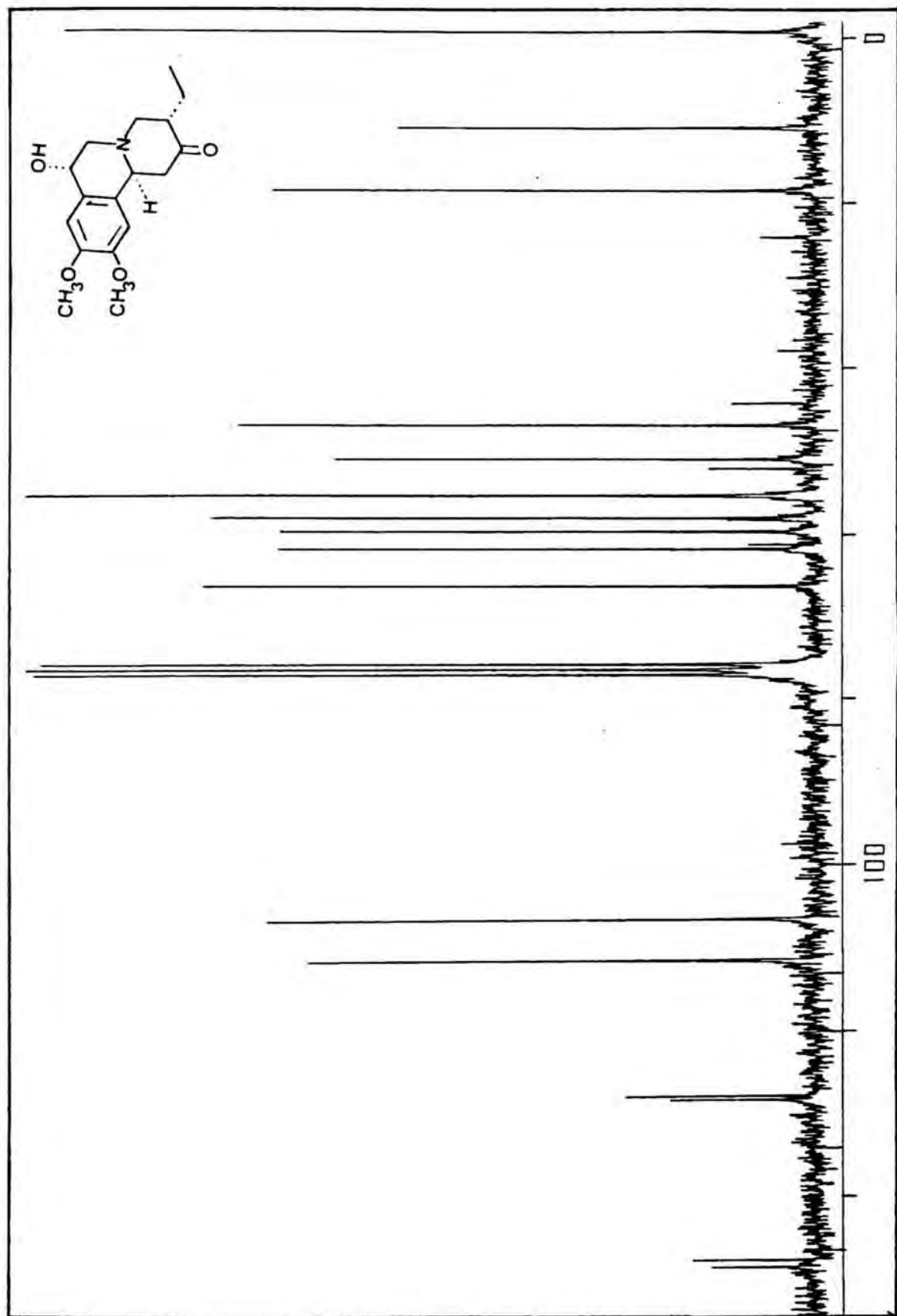


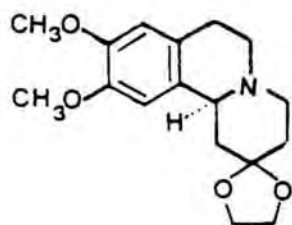
(3R\*, 7R\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoksi-2H-benzo|a|quinolizidin-2-ona (26b)



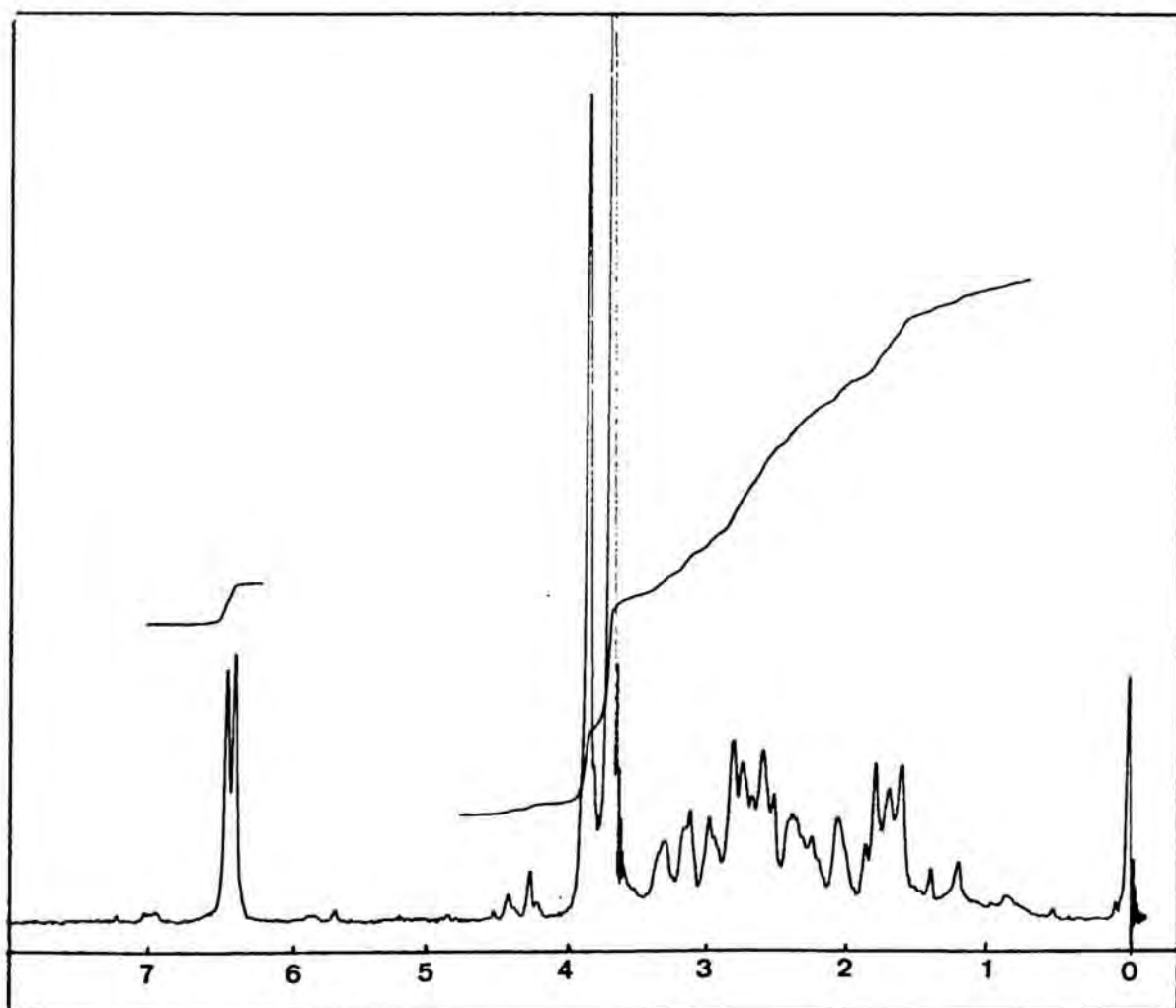
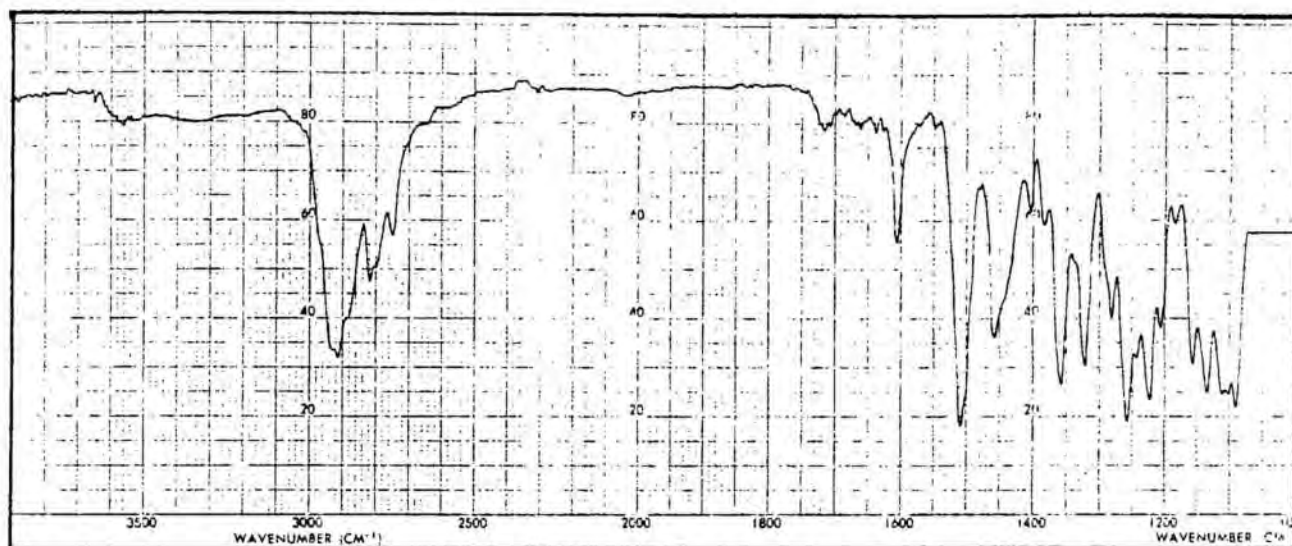


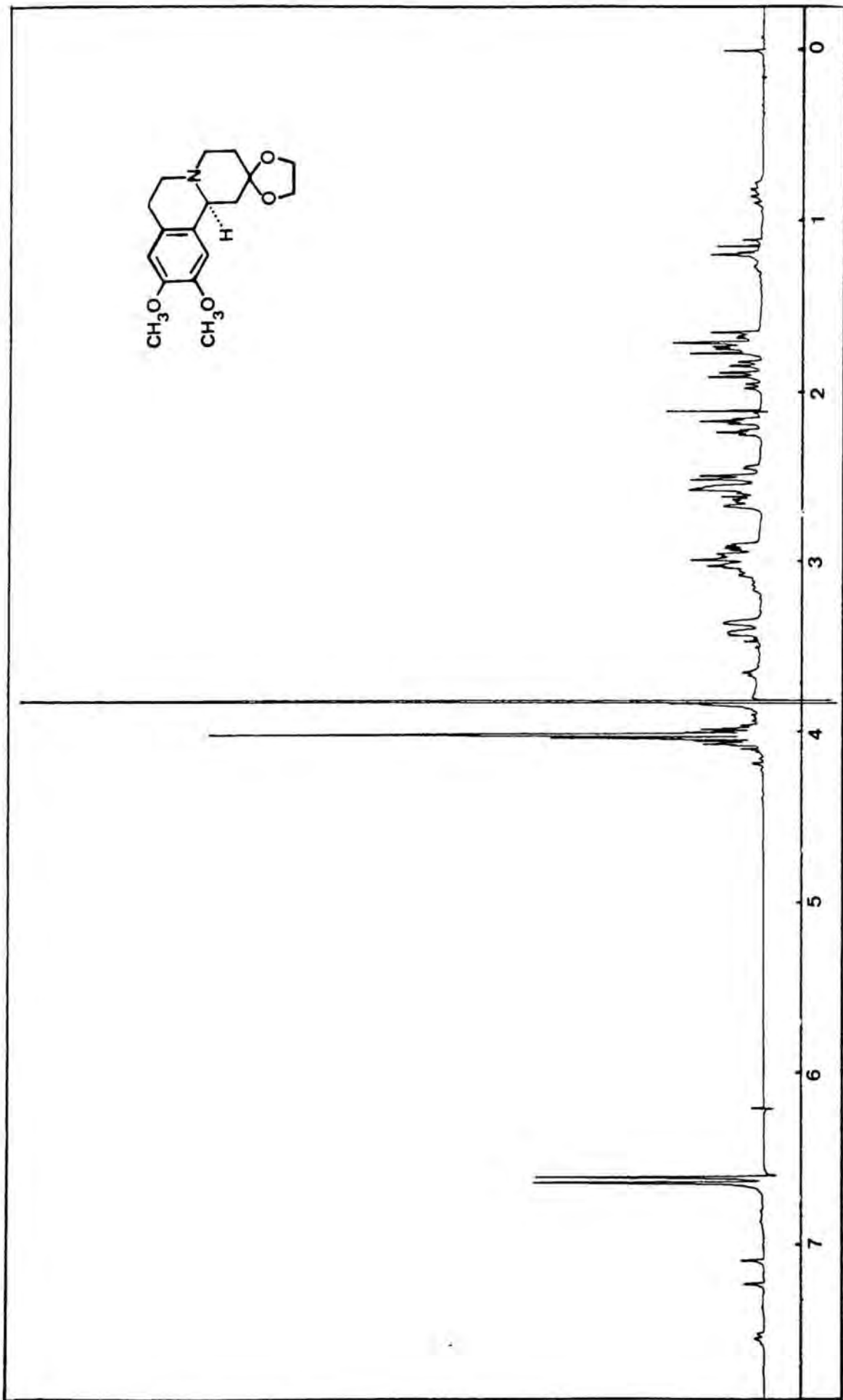
<sup>1</sup>H-RMN: (3R\*, 7R\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-7-hidroxi-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (26b)



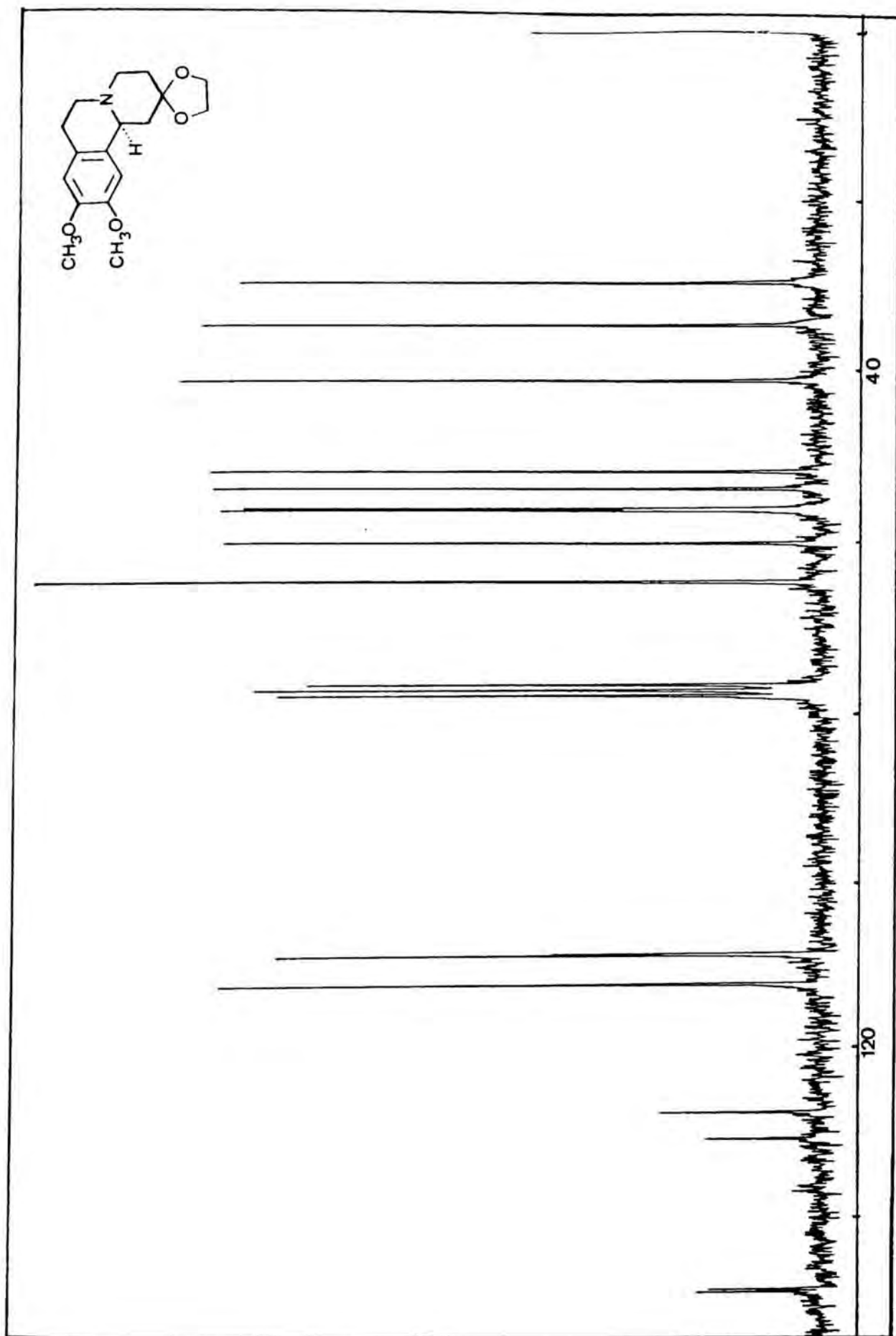


Acetal etilènic de 1',1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (30a)

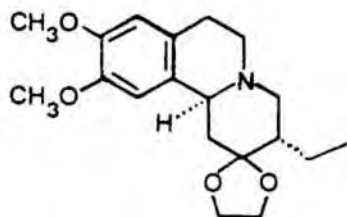




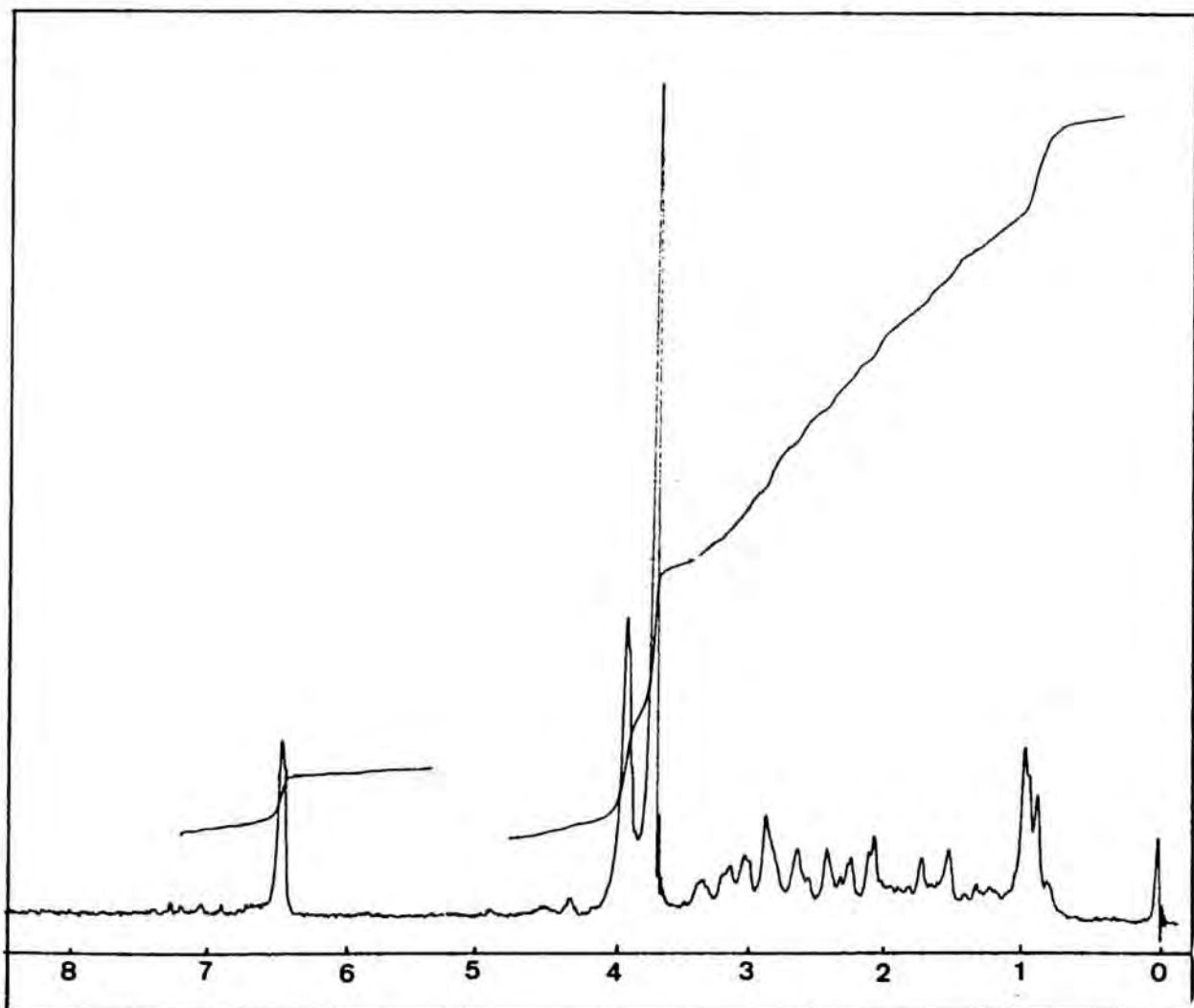
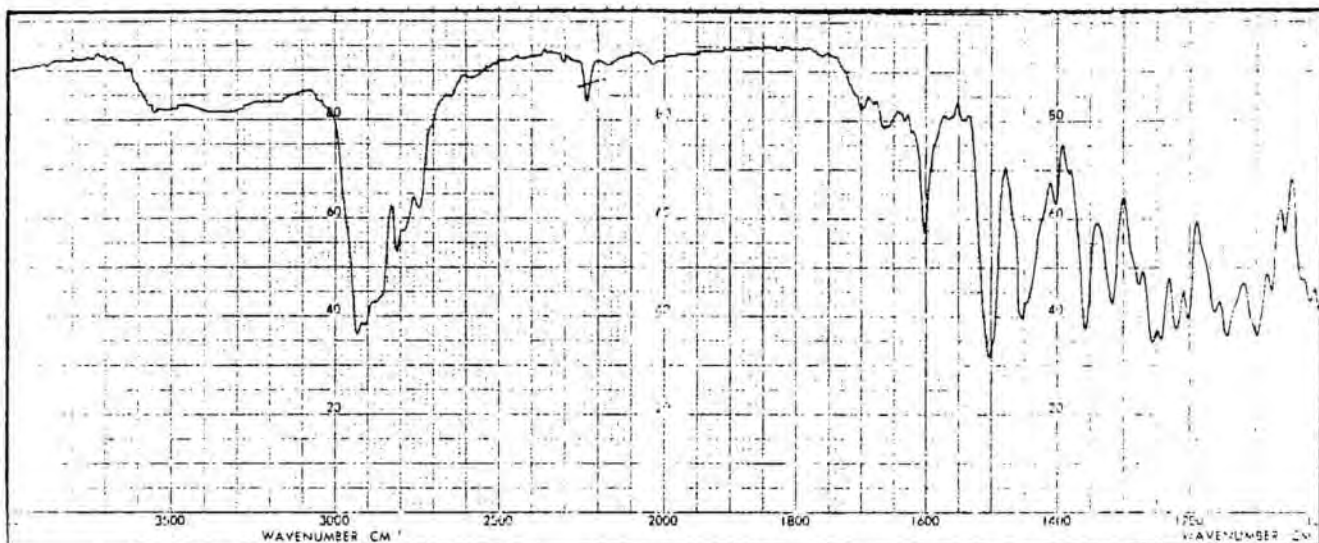
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de 1',3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-  
2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (30a)



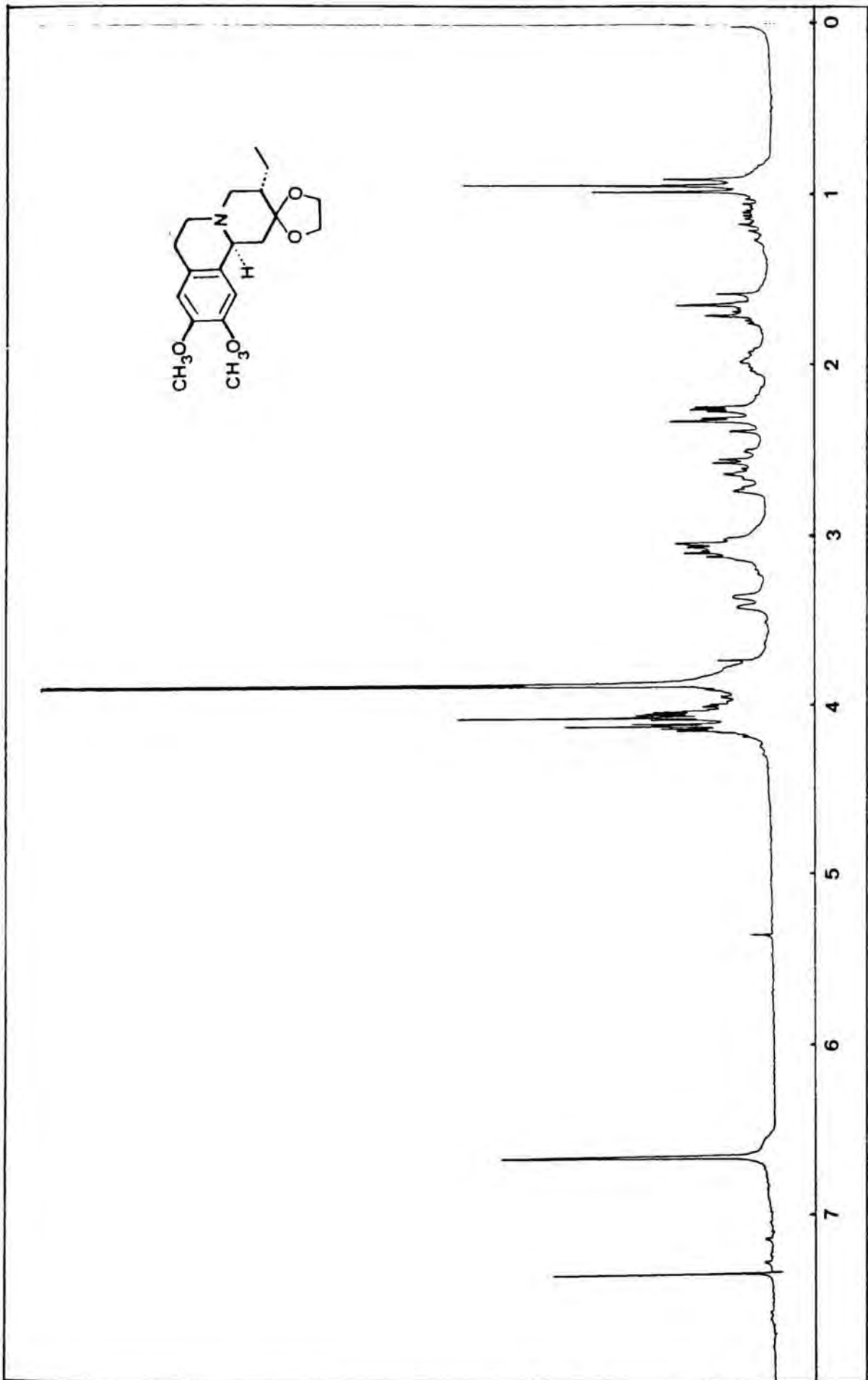
<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilènic de 1',3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (30a)



Acetal etilènic de la (3R\*, 11bR\*)-3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo|a|quinolizidin-2-ona (30b)



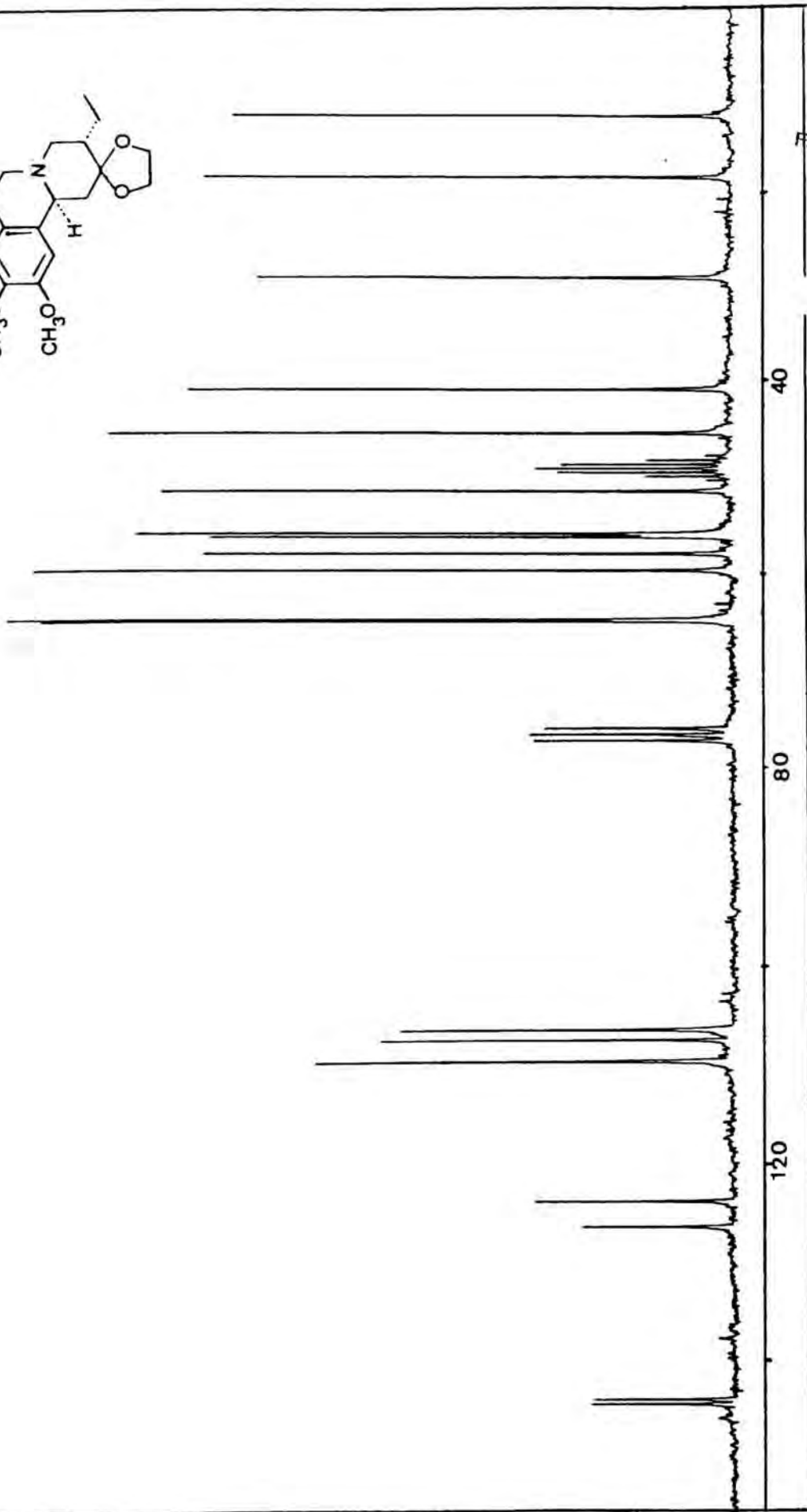
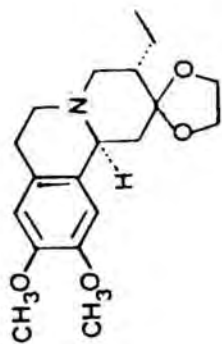




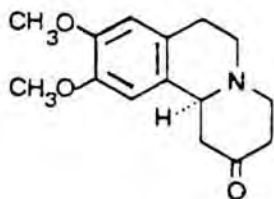
H-RMN: Acetal etilènic de la (3R\*, 11bR\*)-3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (30b)



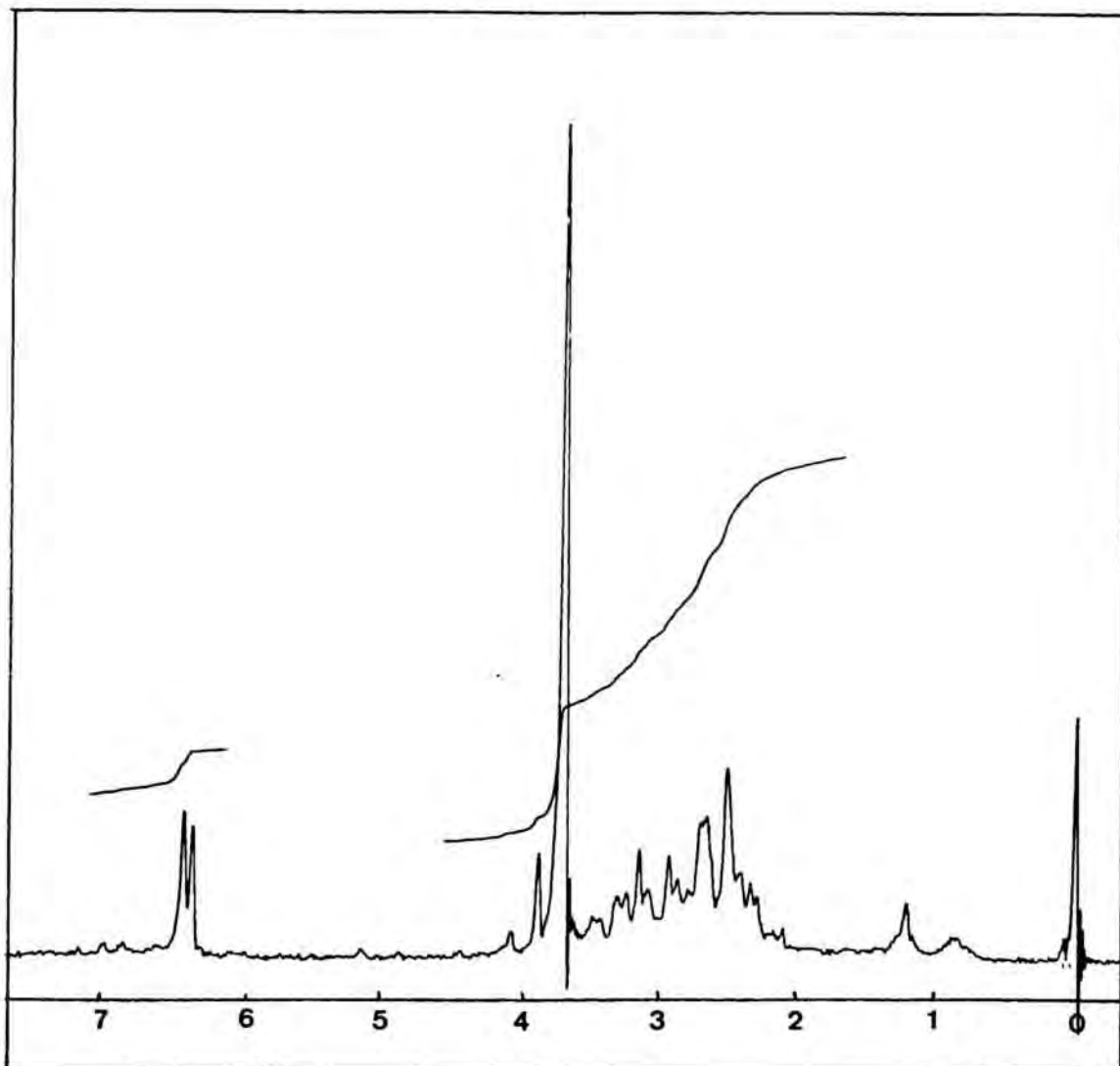
FARMÁCIA

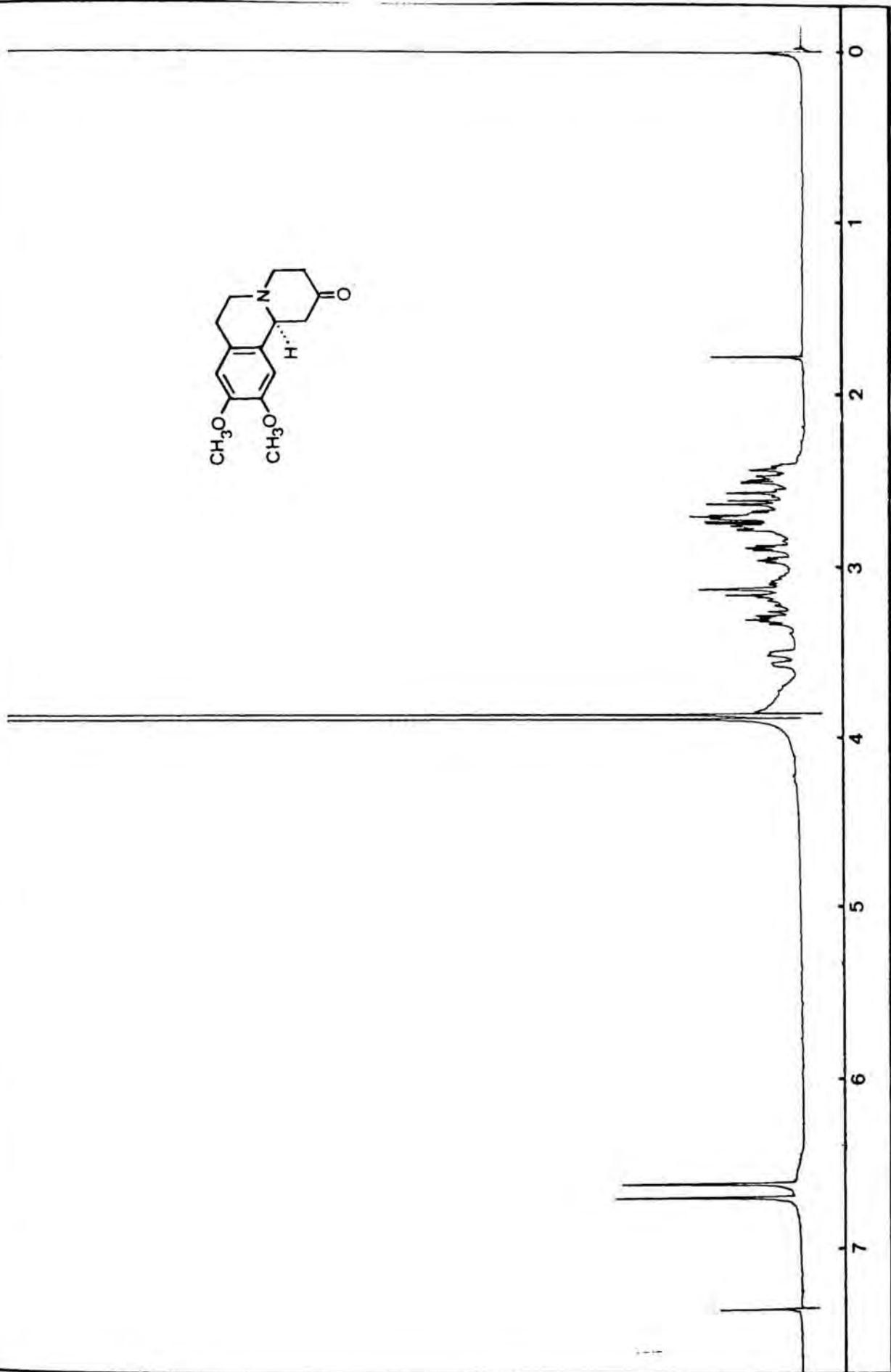
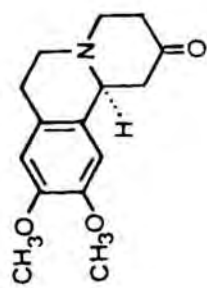


<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilènic de la (3R\*, 11bR\*)-3-etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (30b)

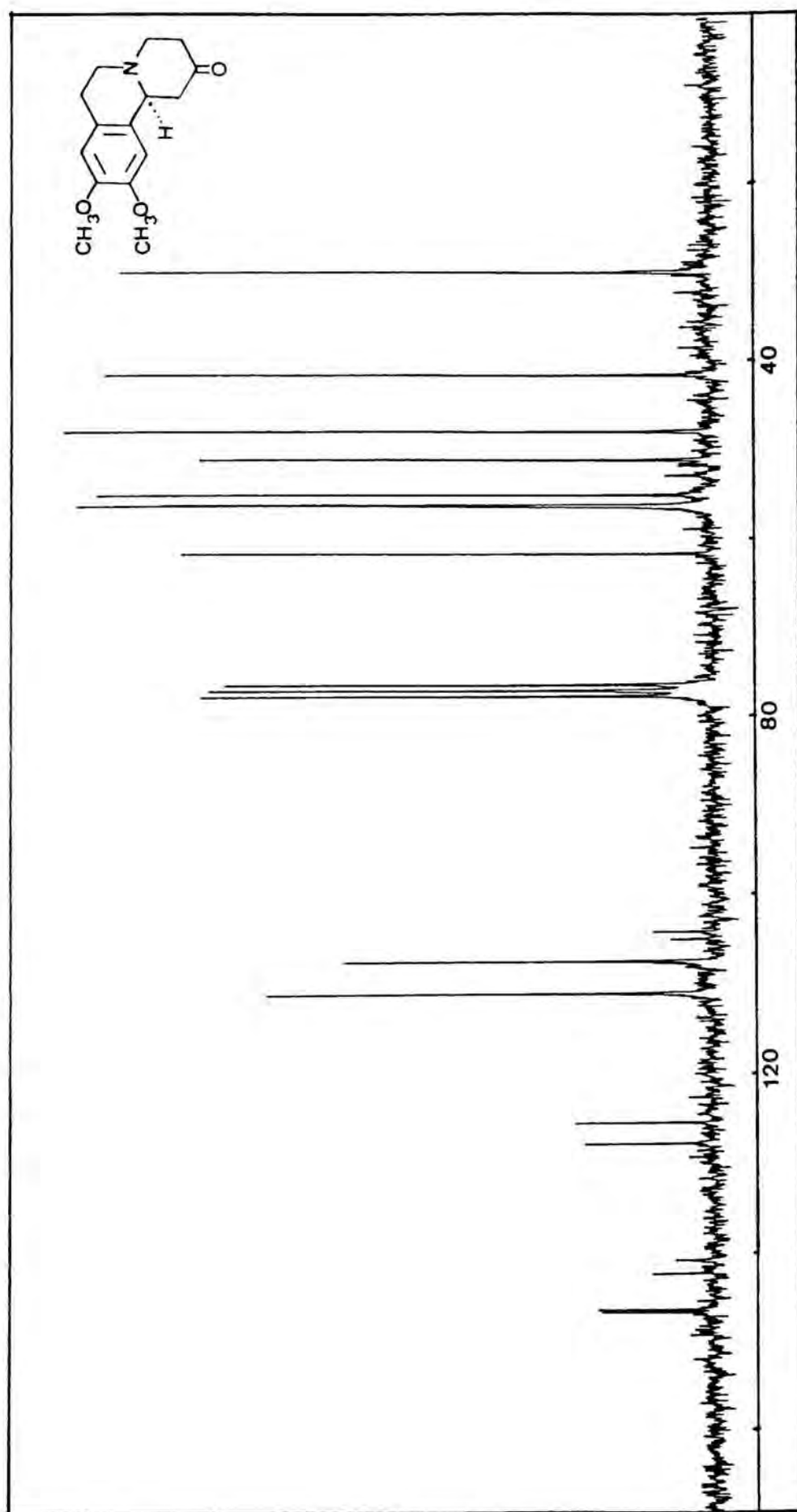


1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (31a)

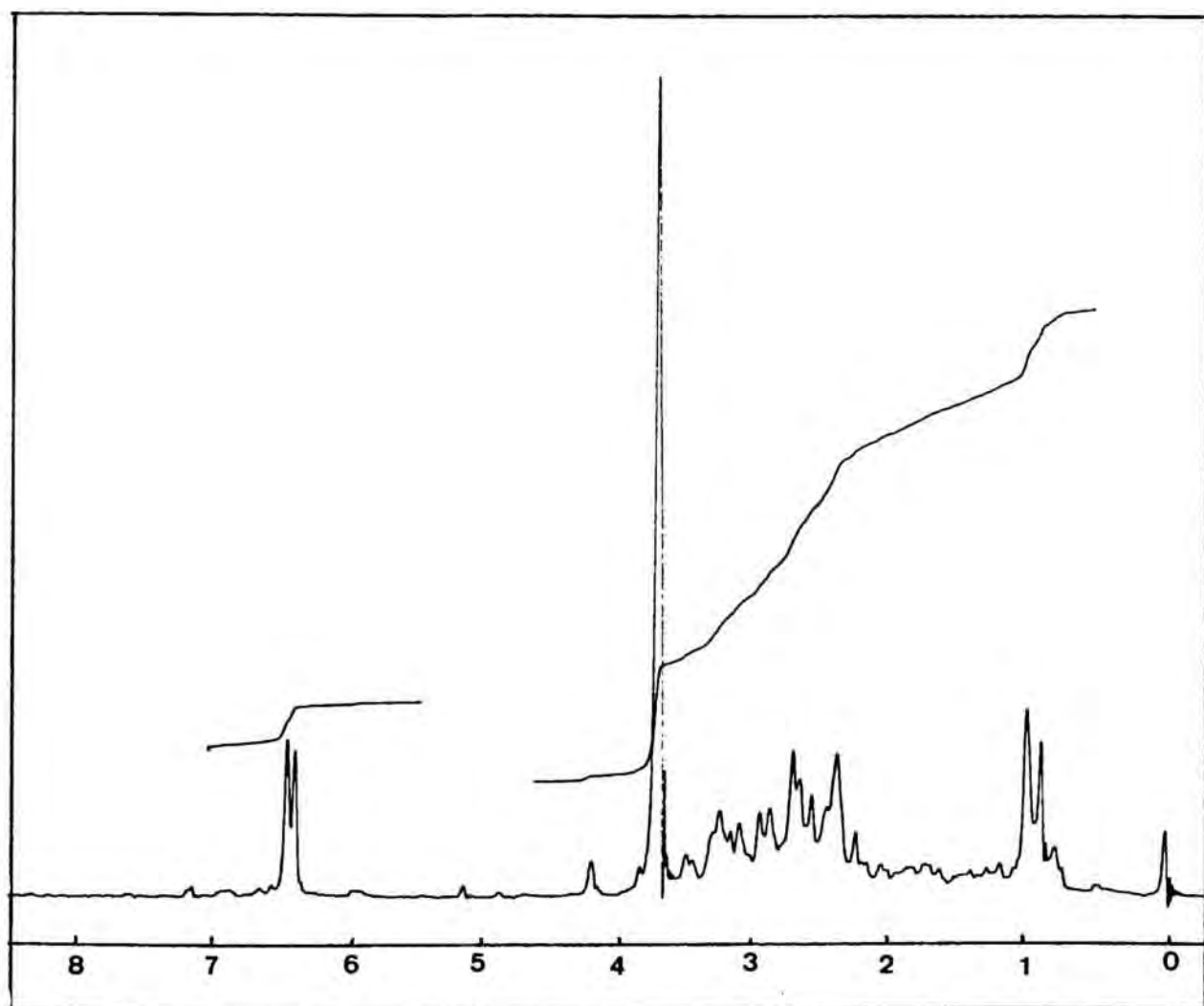
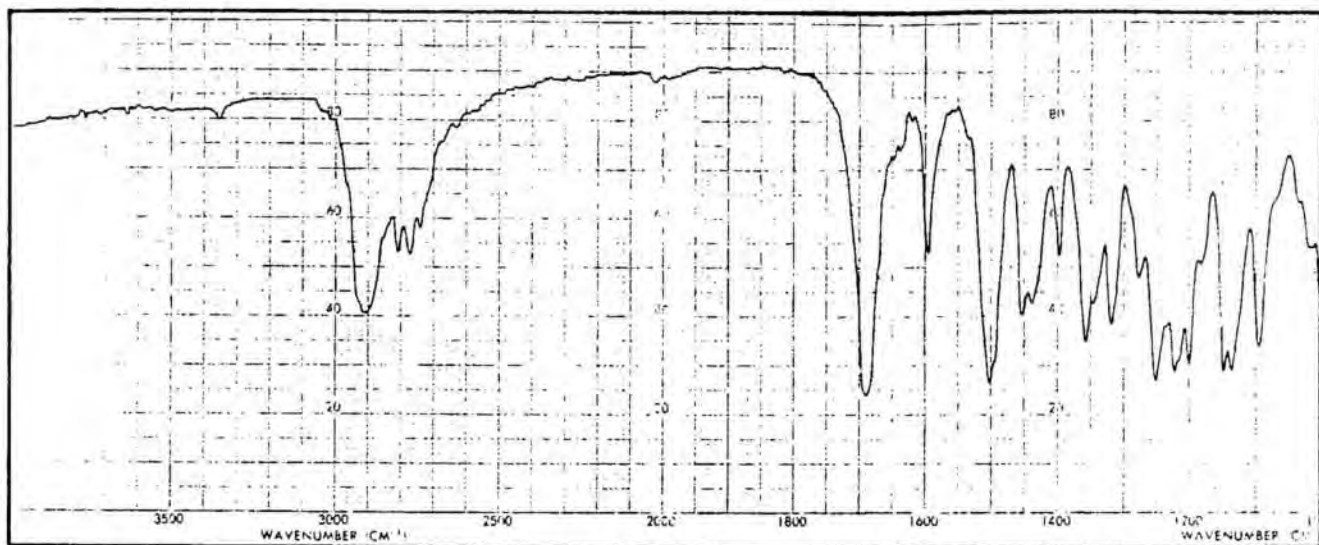
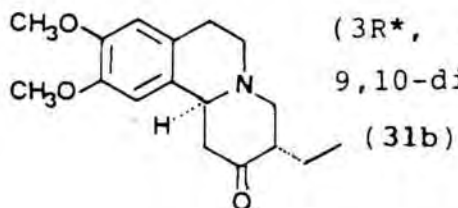


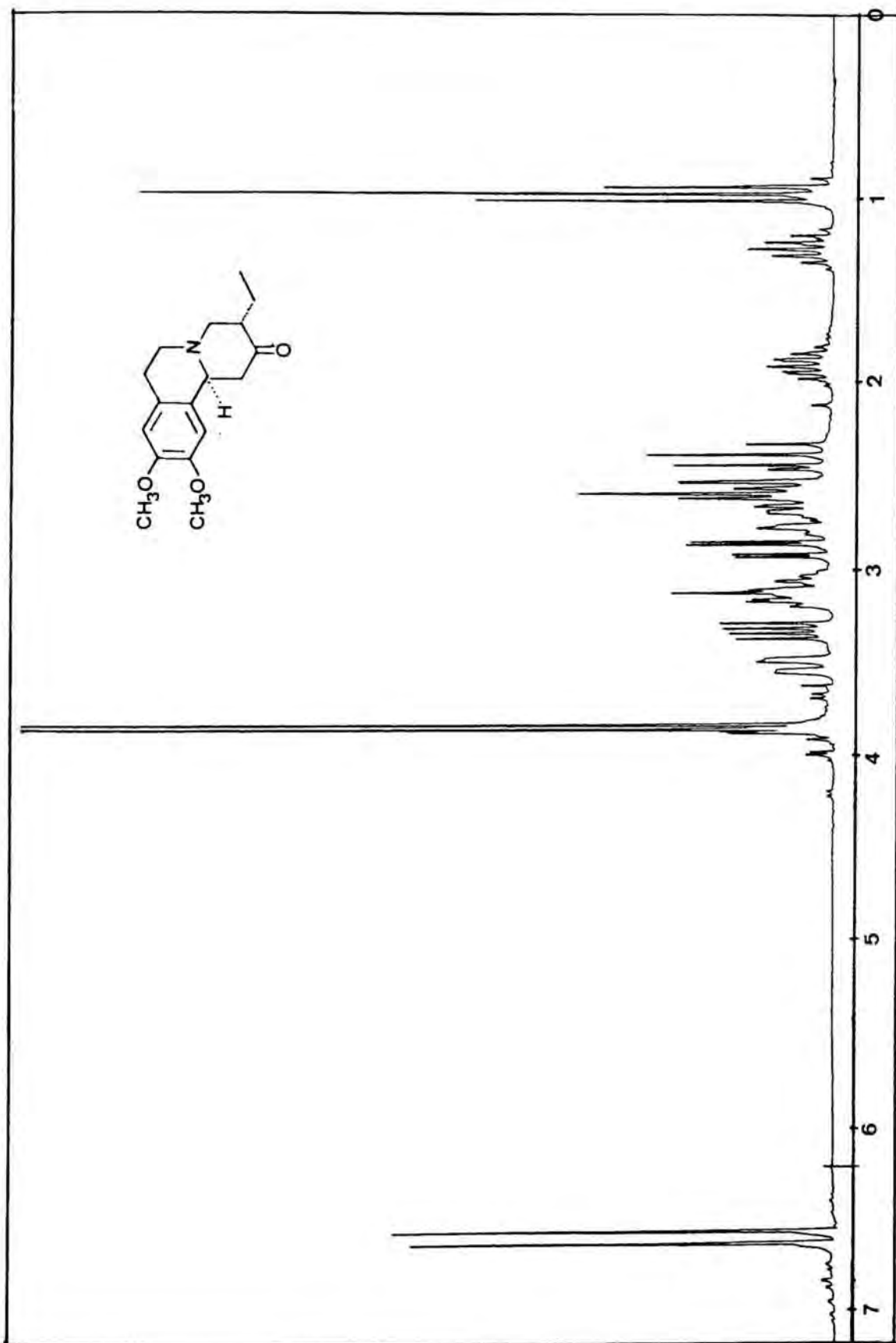


<sup>1</sup>H-RMN: 1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (31a)

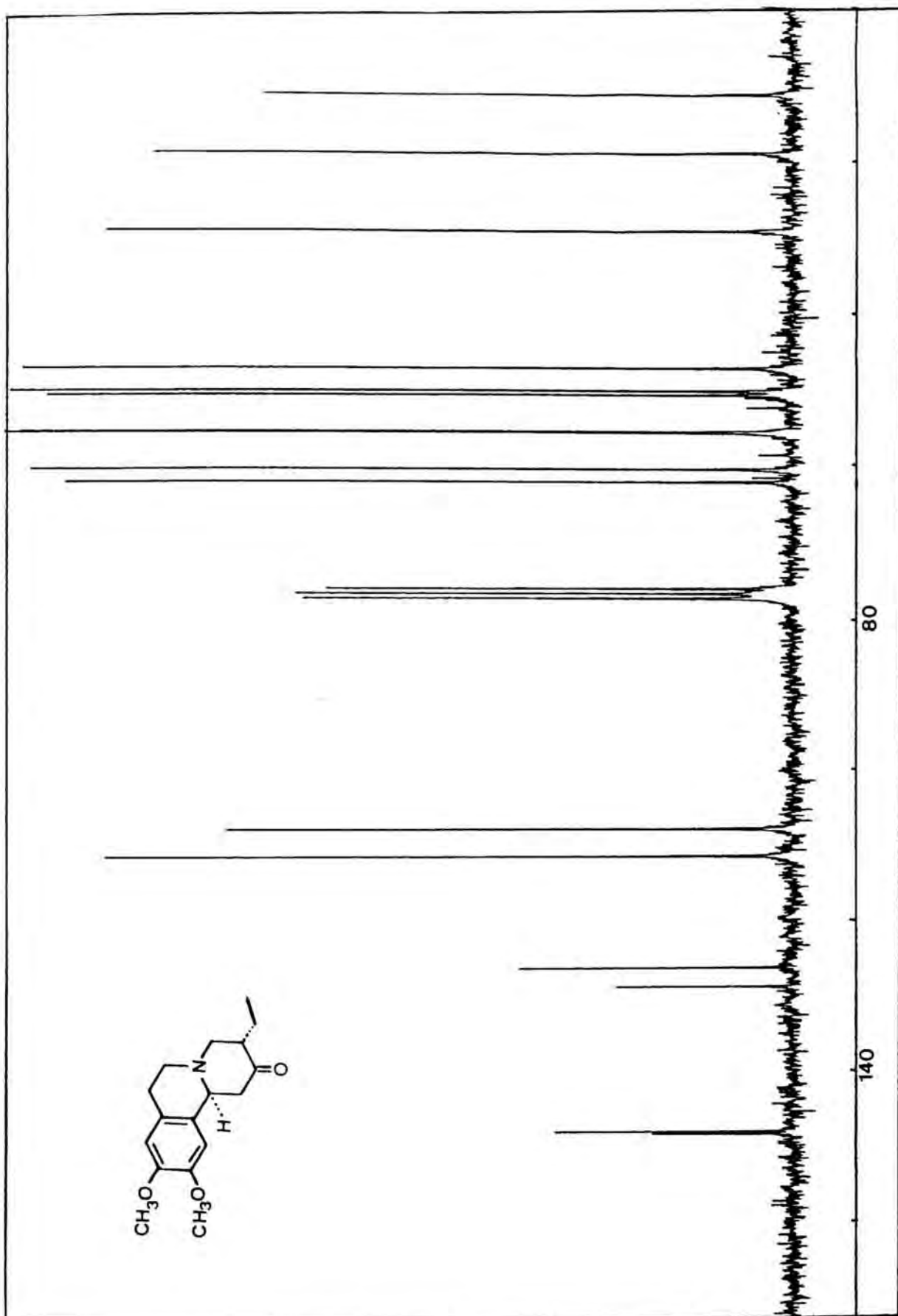
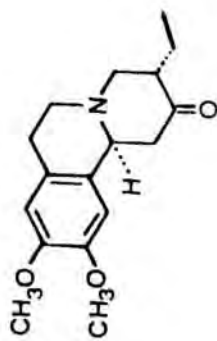


<sup>13</sup>C-RMN: 1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (31a)





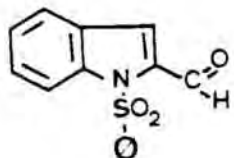
<sup>1</sup>H-RMN: (3R\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-  
2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (31b)



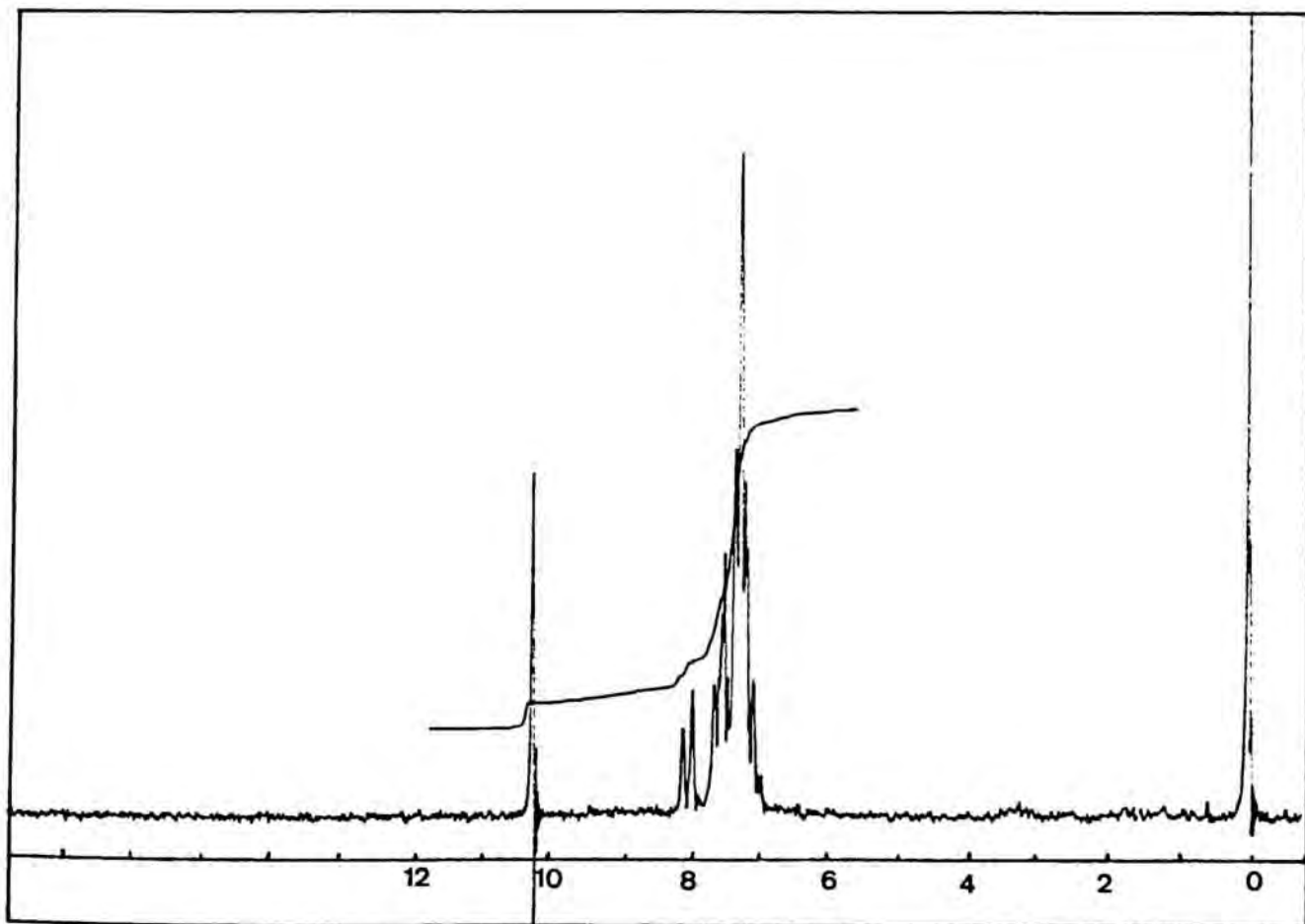
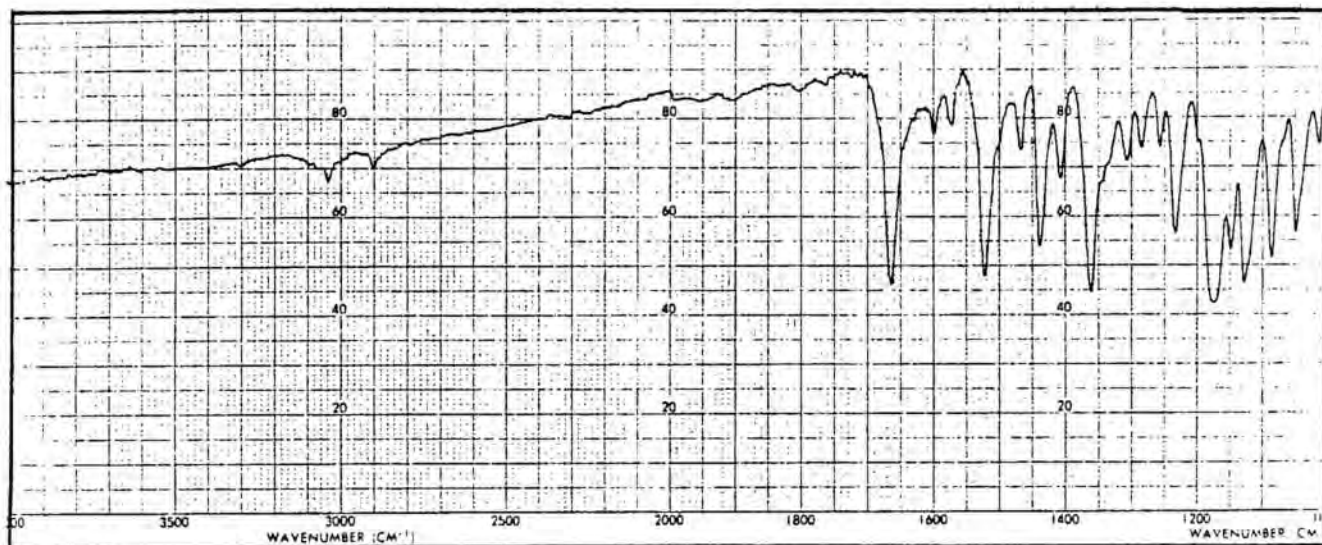
$^{13}\text{C}$ -RMN: (3R\*, 11bR\*)-3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (31b)

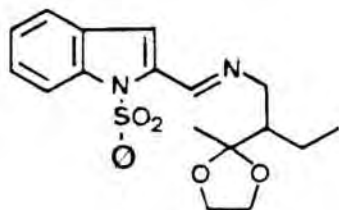


Espectres corresponents  
al capítol 4

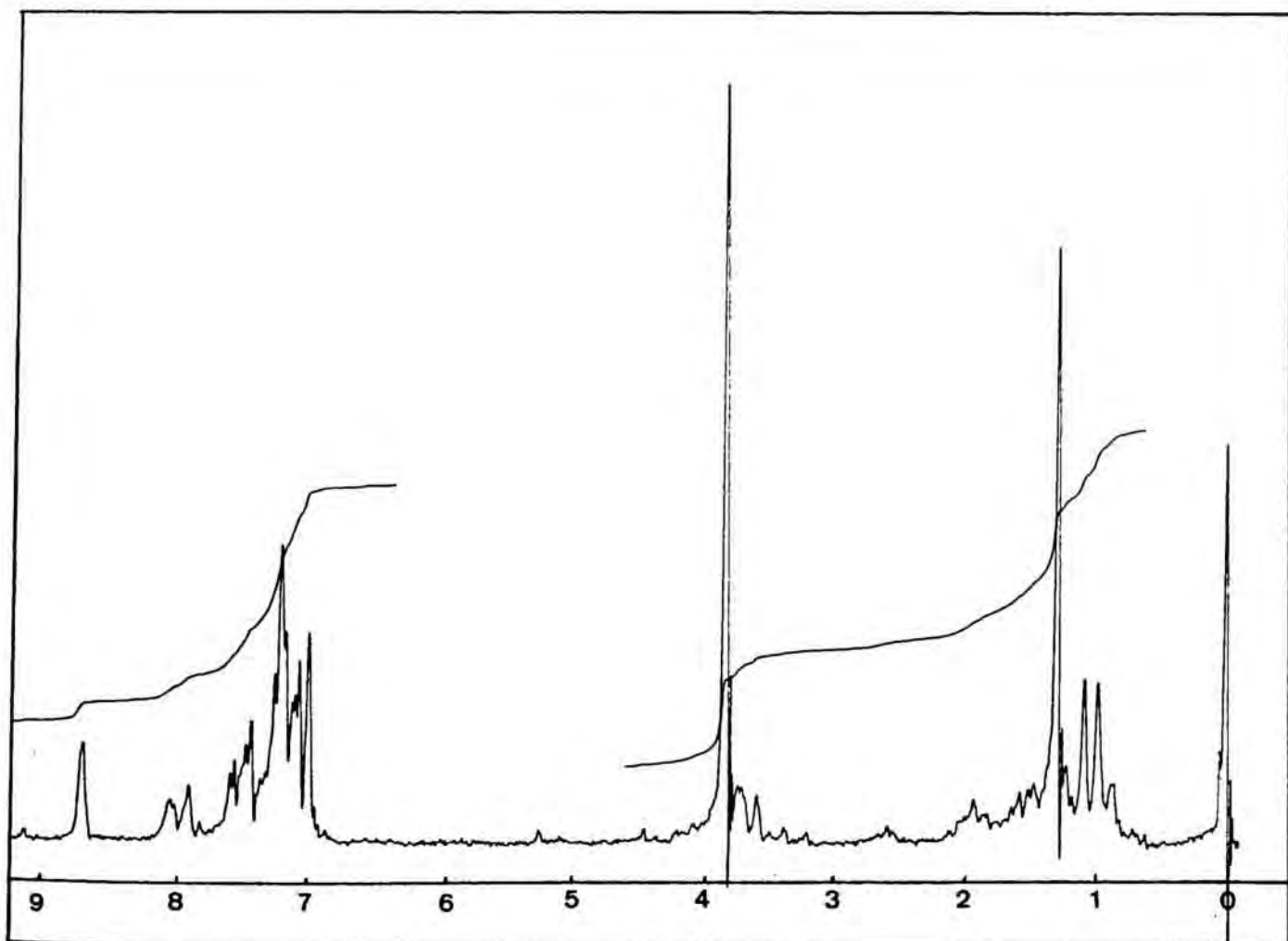
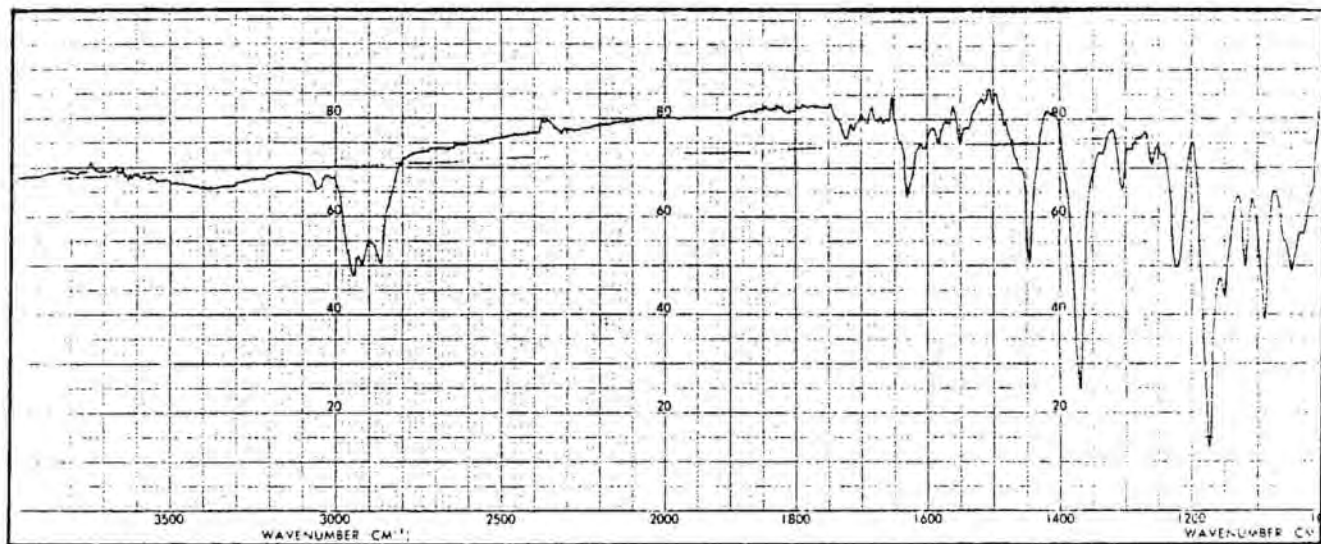


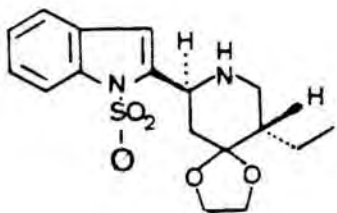
1-Fenilsulfonilindole-2-carbaldehid (33)



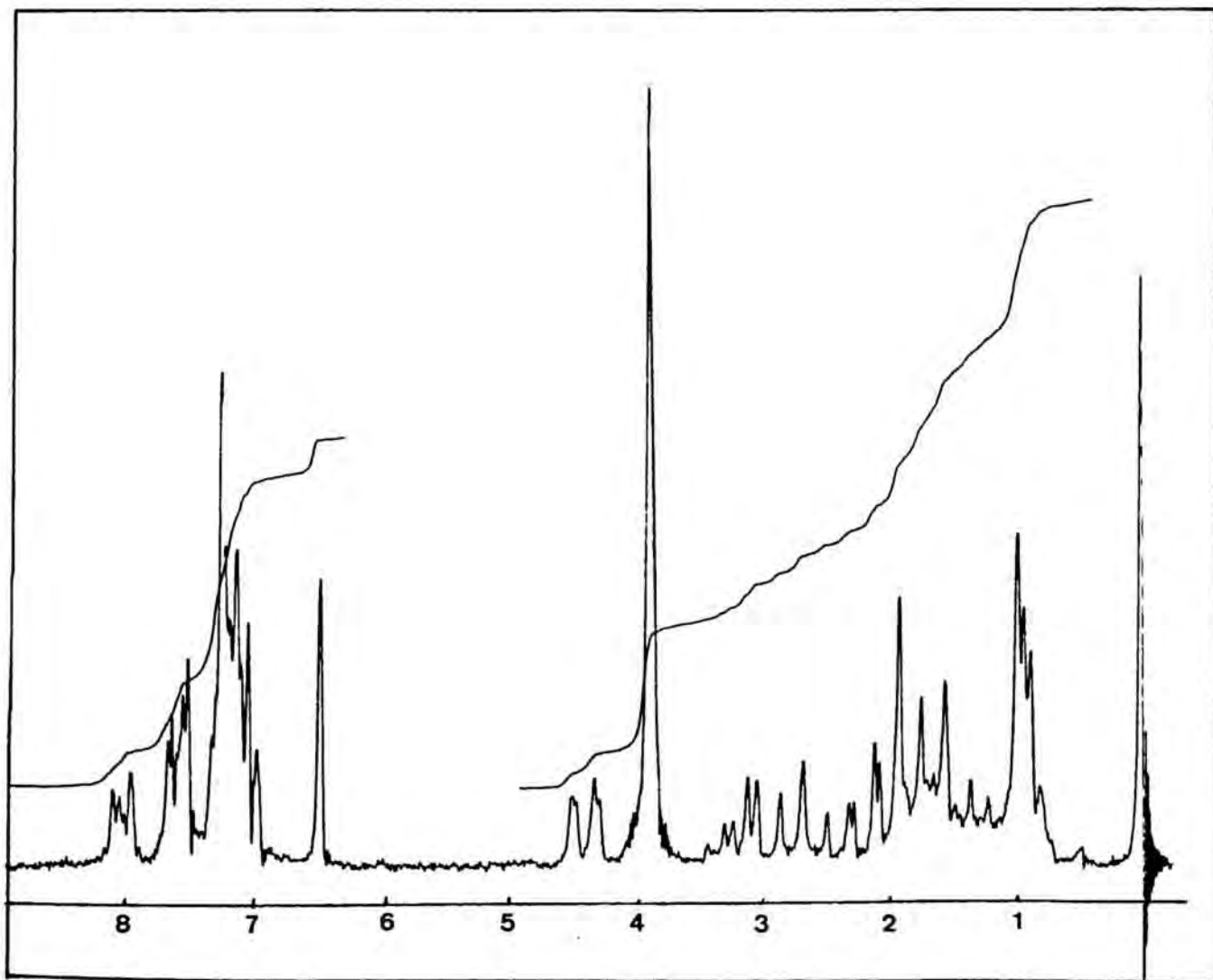
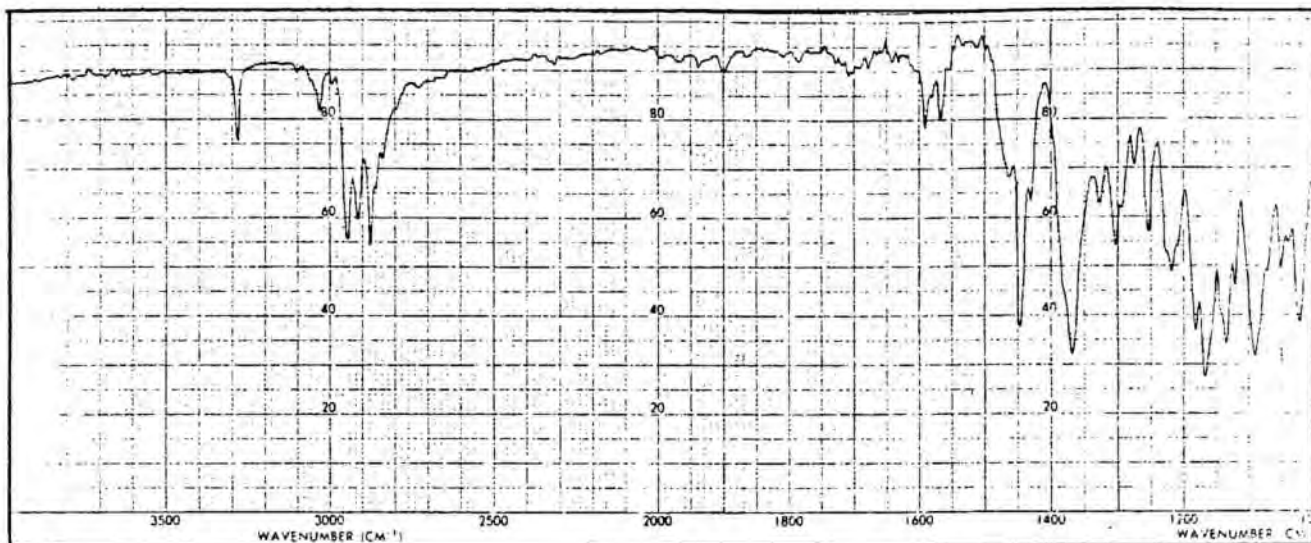


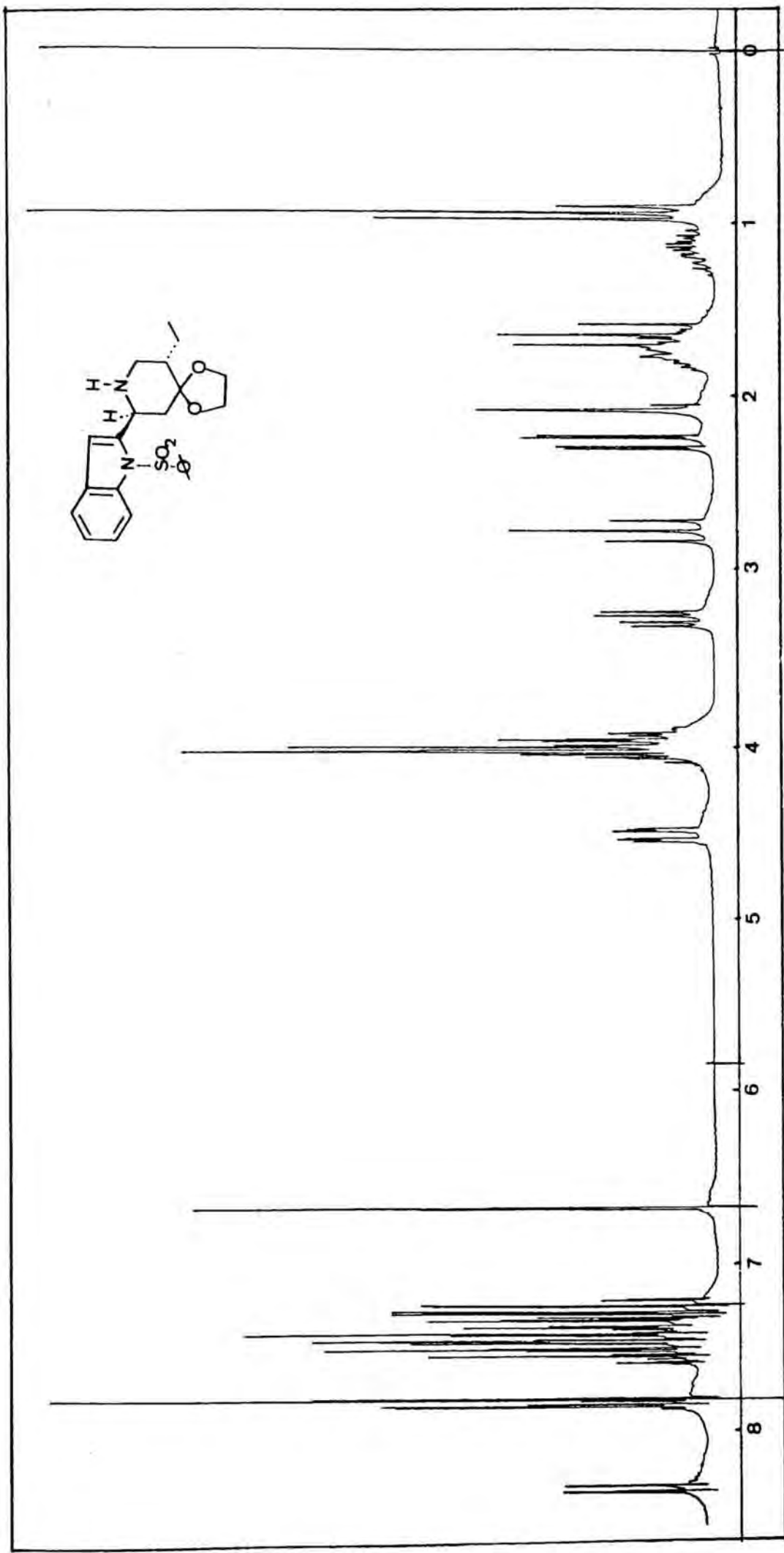
2-Etil-3,3-etilendioxi-N-(1-fenilsulfonil-2-indolilmetiliden)butilamina (34)



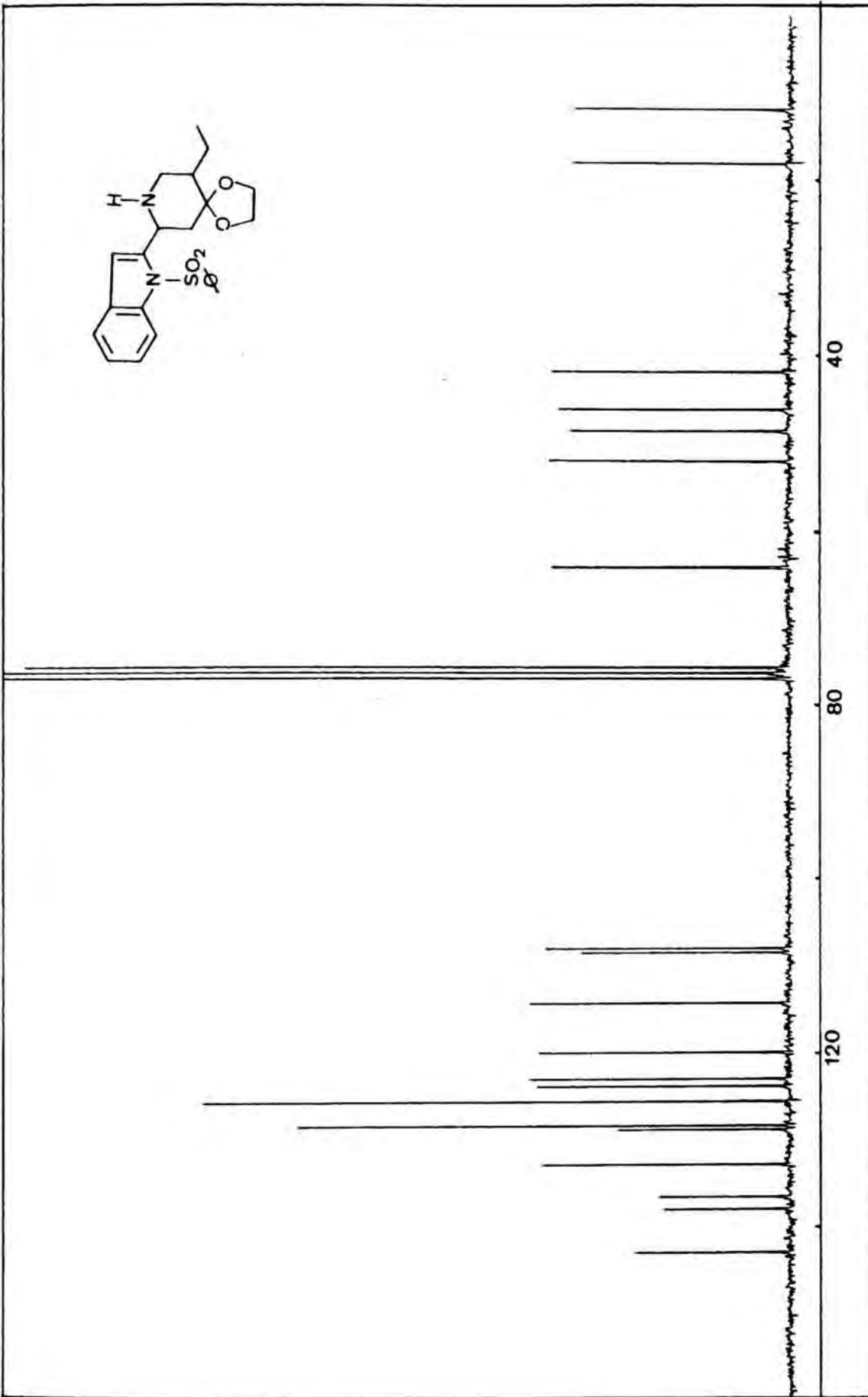


Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona (35)

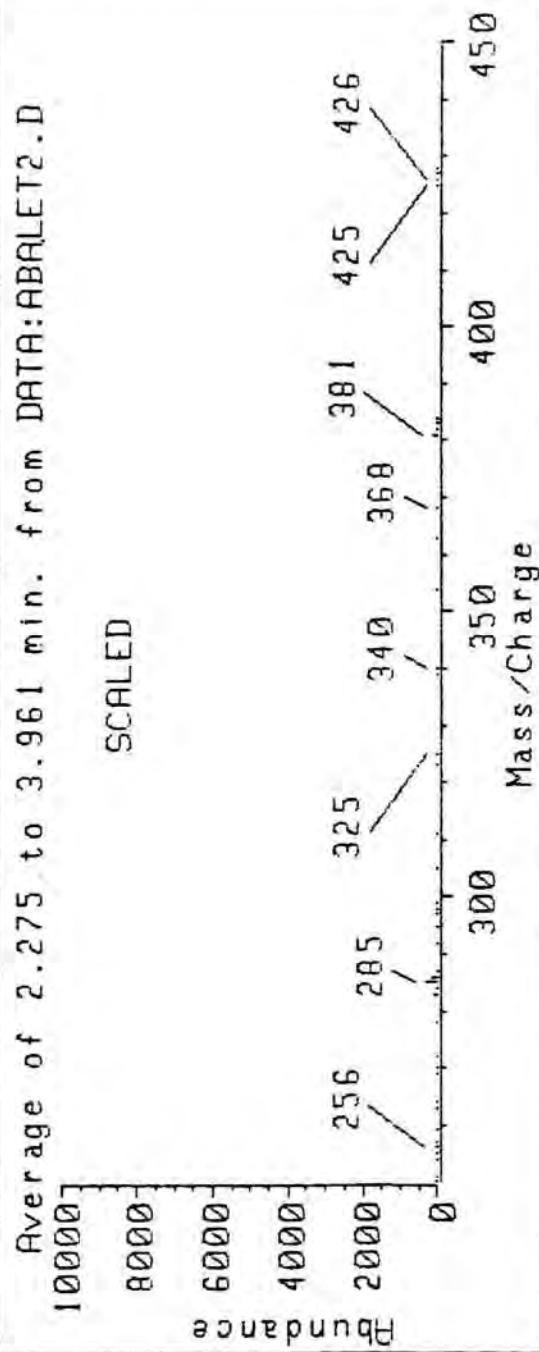
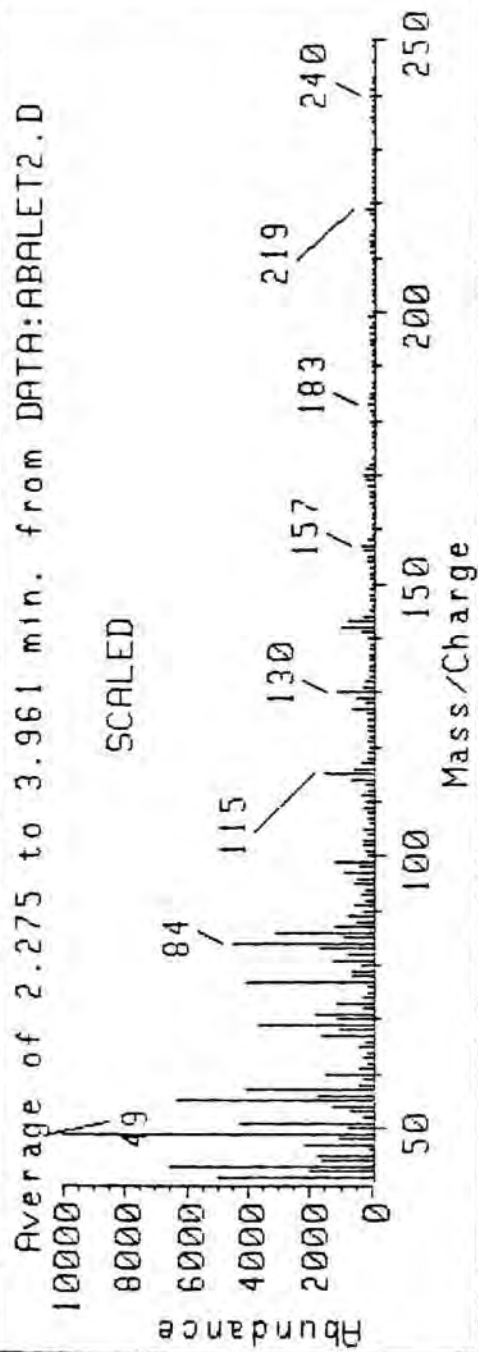
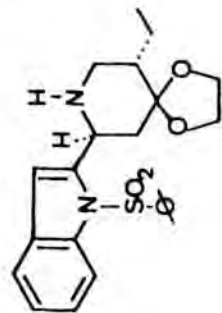




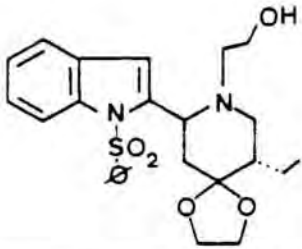
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona (35)



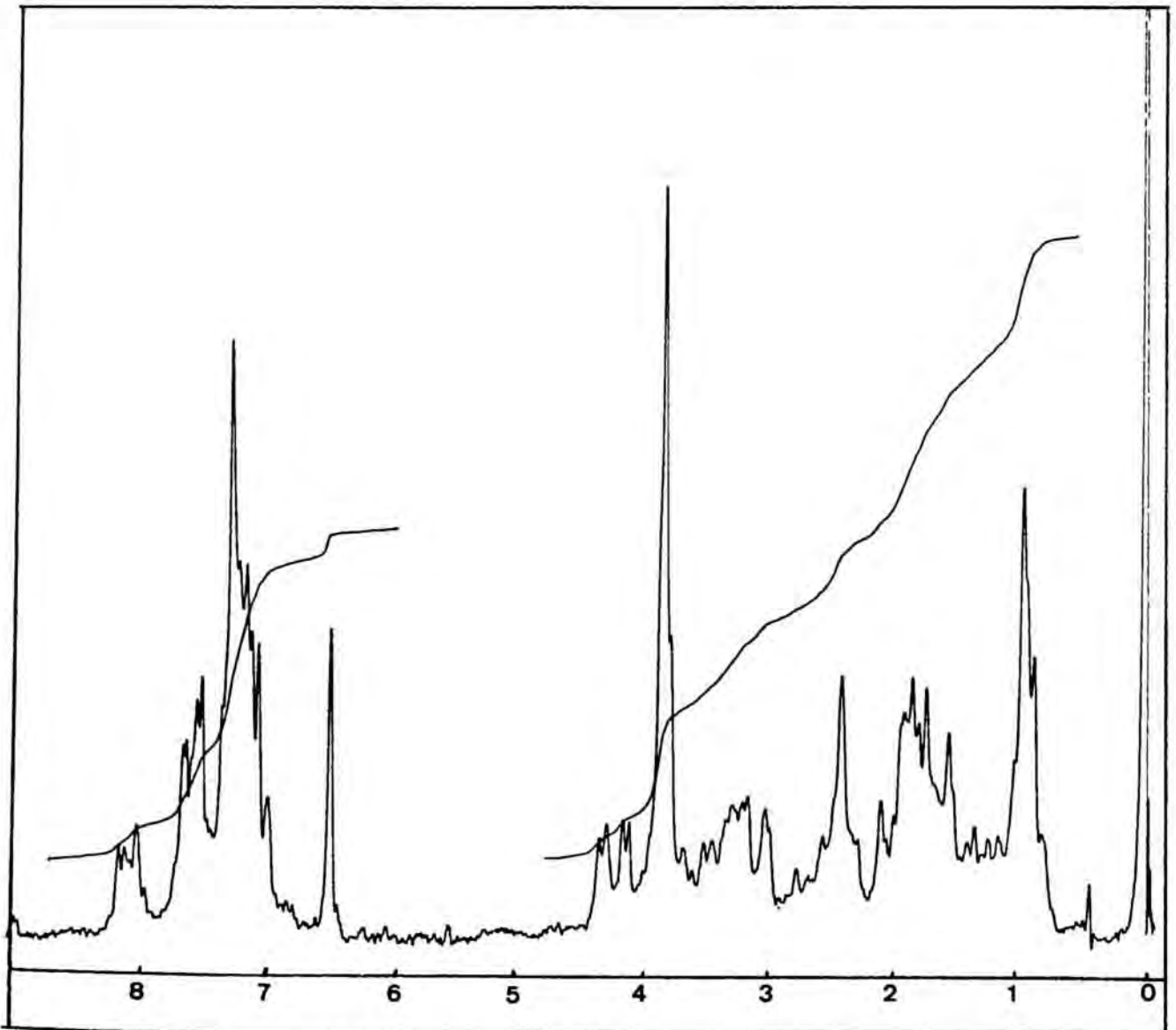
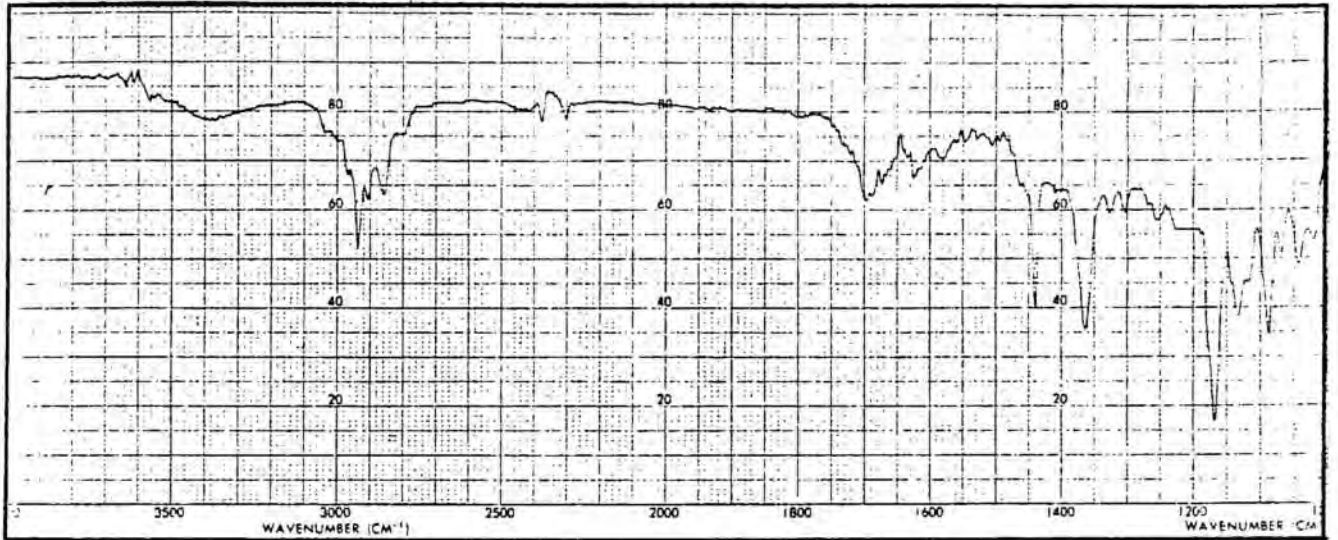
<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona (35)



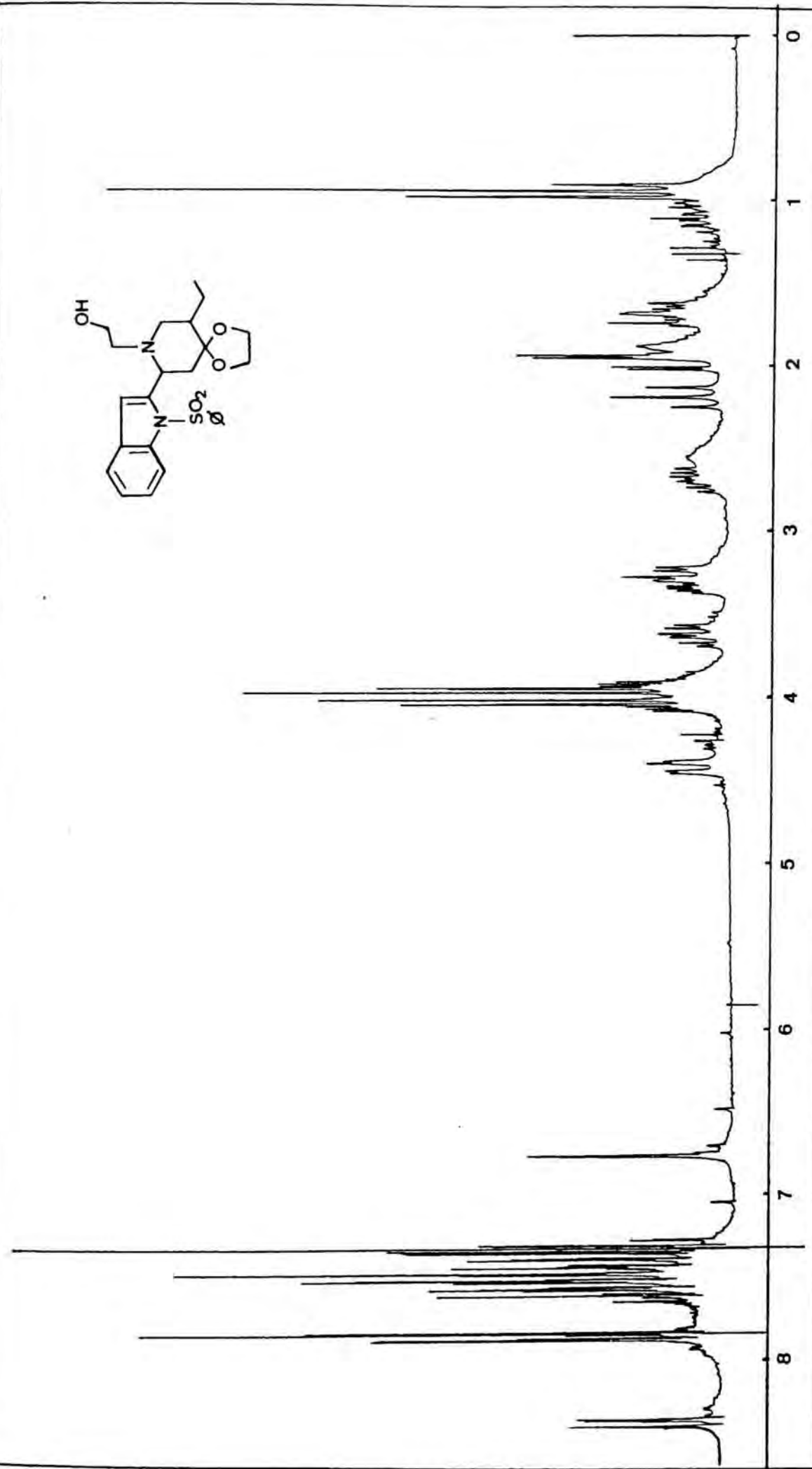
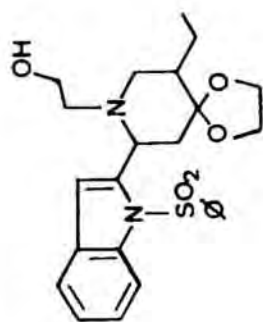
EM: Acetal etilénic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona (35)



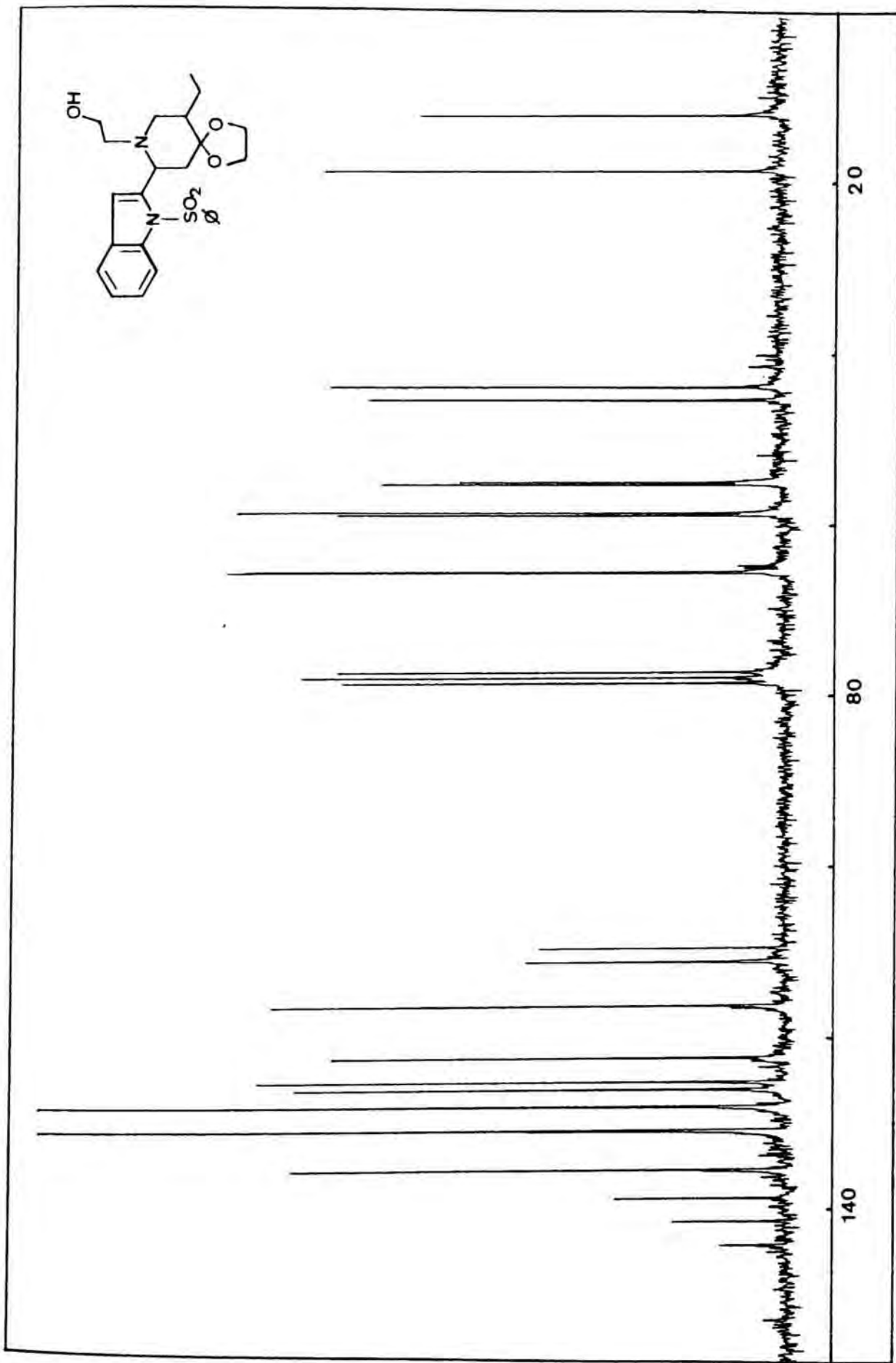
Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-hidroxiètil-4-piperidona (36)



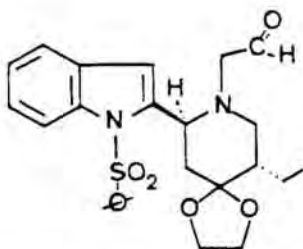




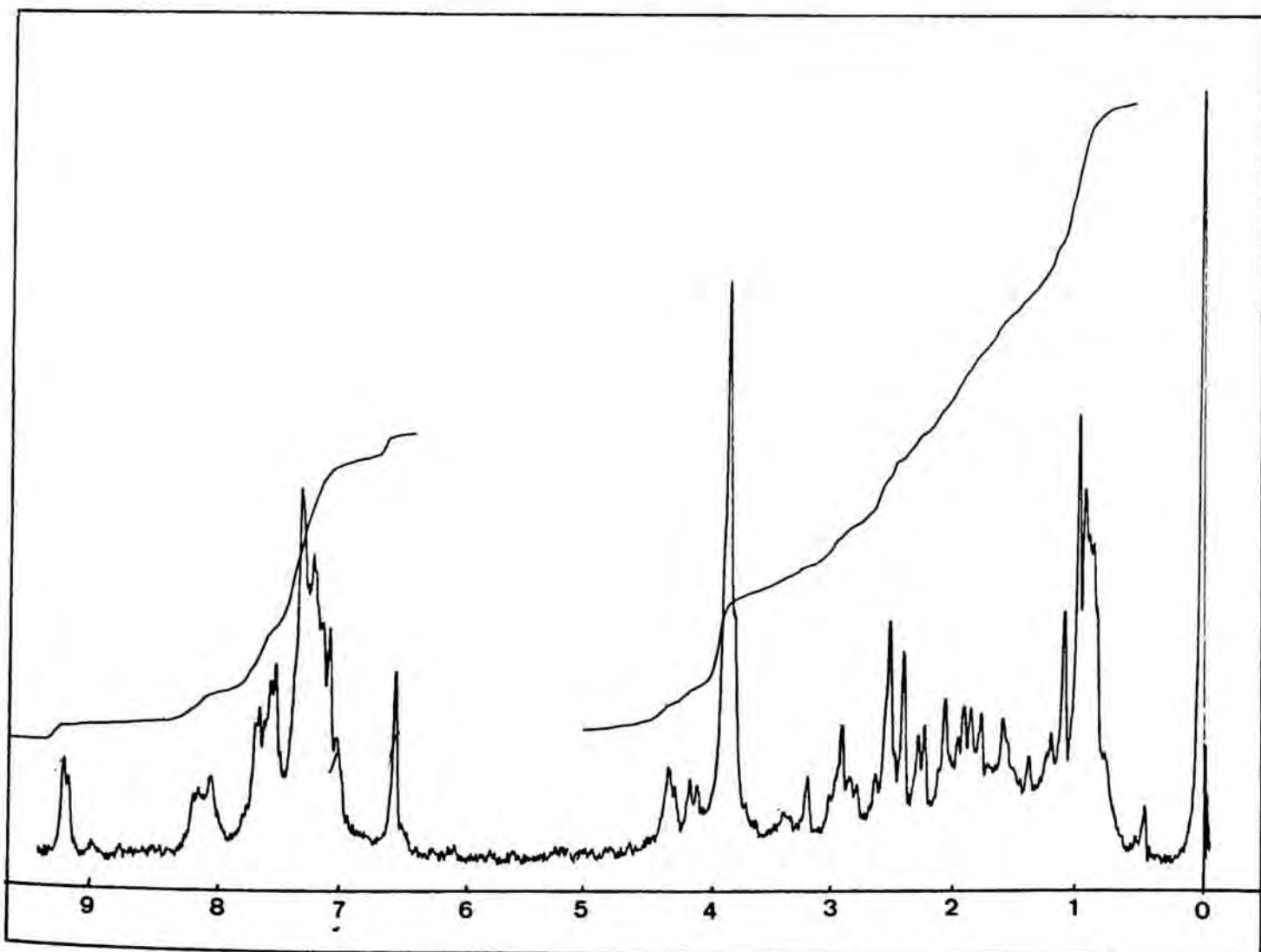
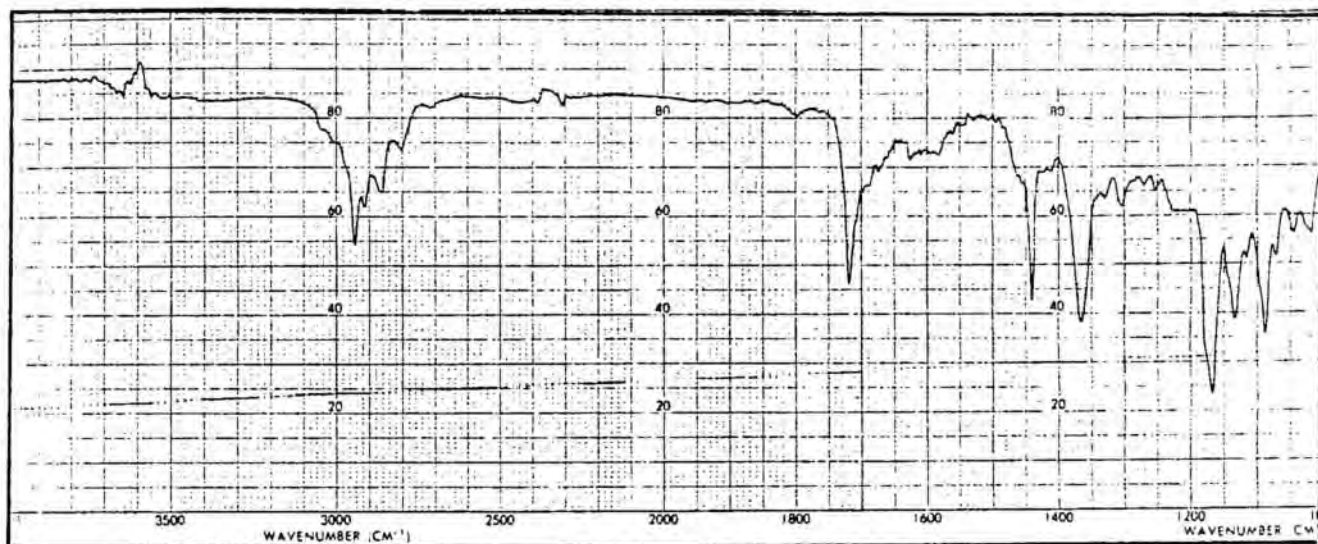
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilénic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonyl-2-indolil)-1-hidroxiethyl-4-piperidona (36)

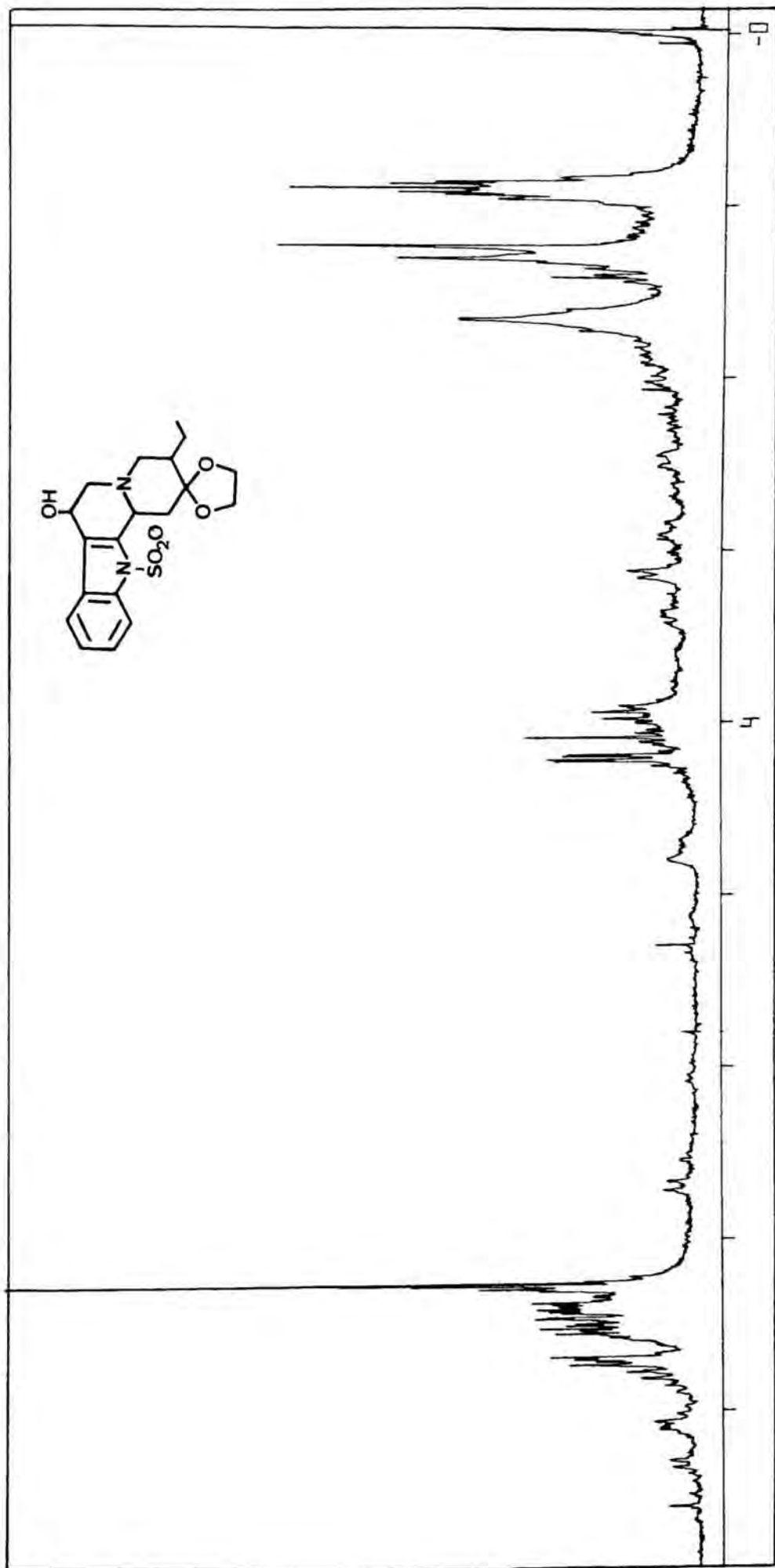


$^{13}\text{C}$ -RMN: Acetal etilénic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-hidroxiethyl-4-piperidona (36)

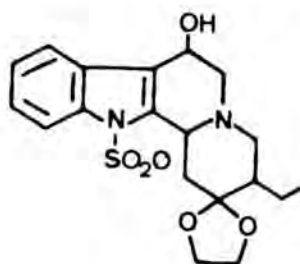


*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-2-(1-fenil-sulfonil-2-indolil)-1-piperidinaacetaldehid (37)

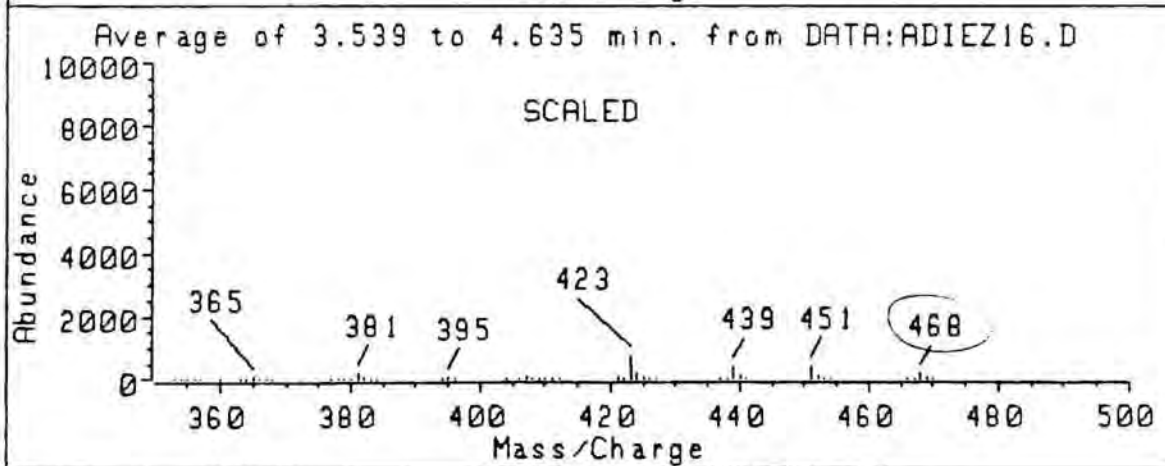
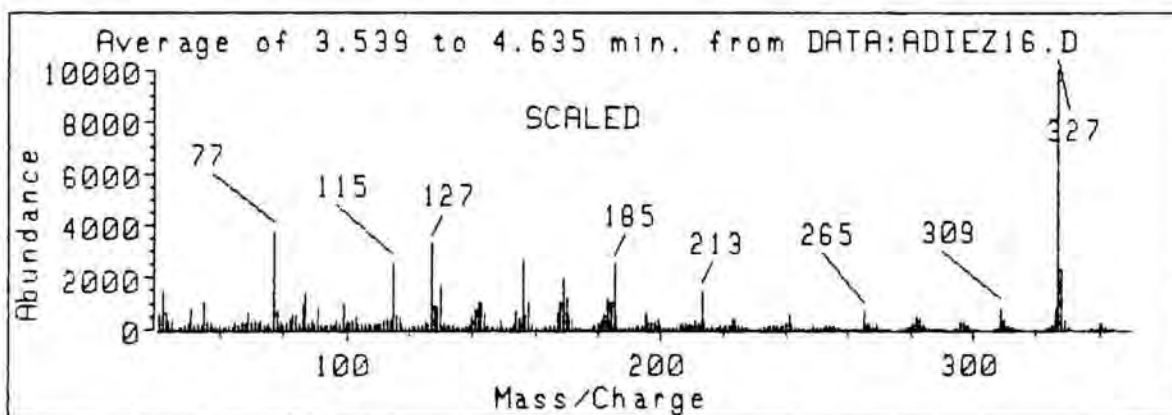
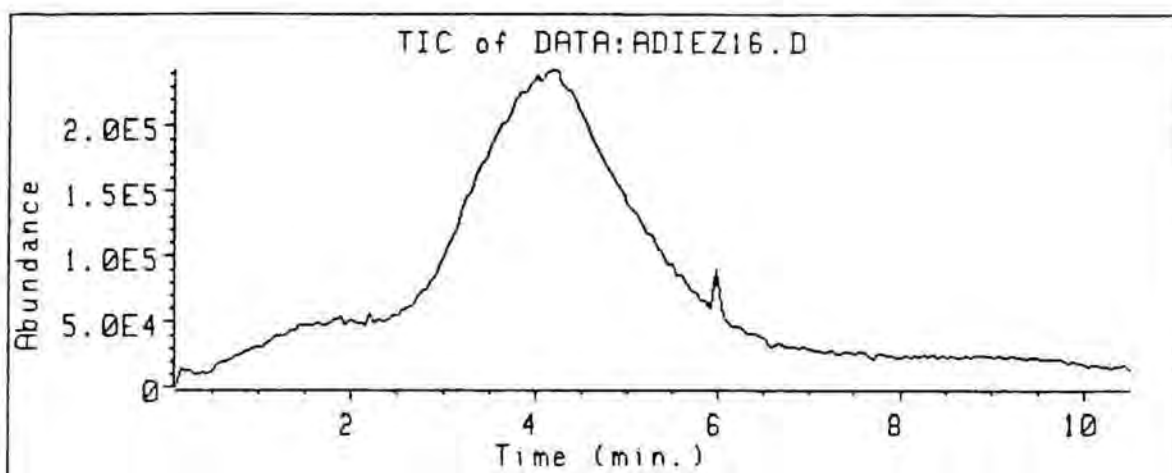


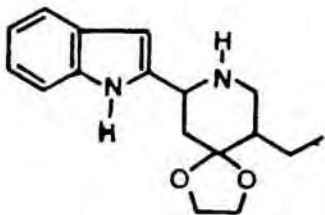


Acetal etilénic de la 3-etil-12-fenilsulfonil-7-hidroxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (38)

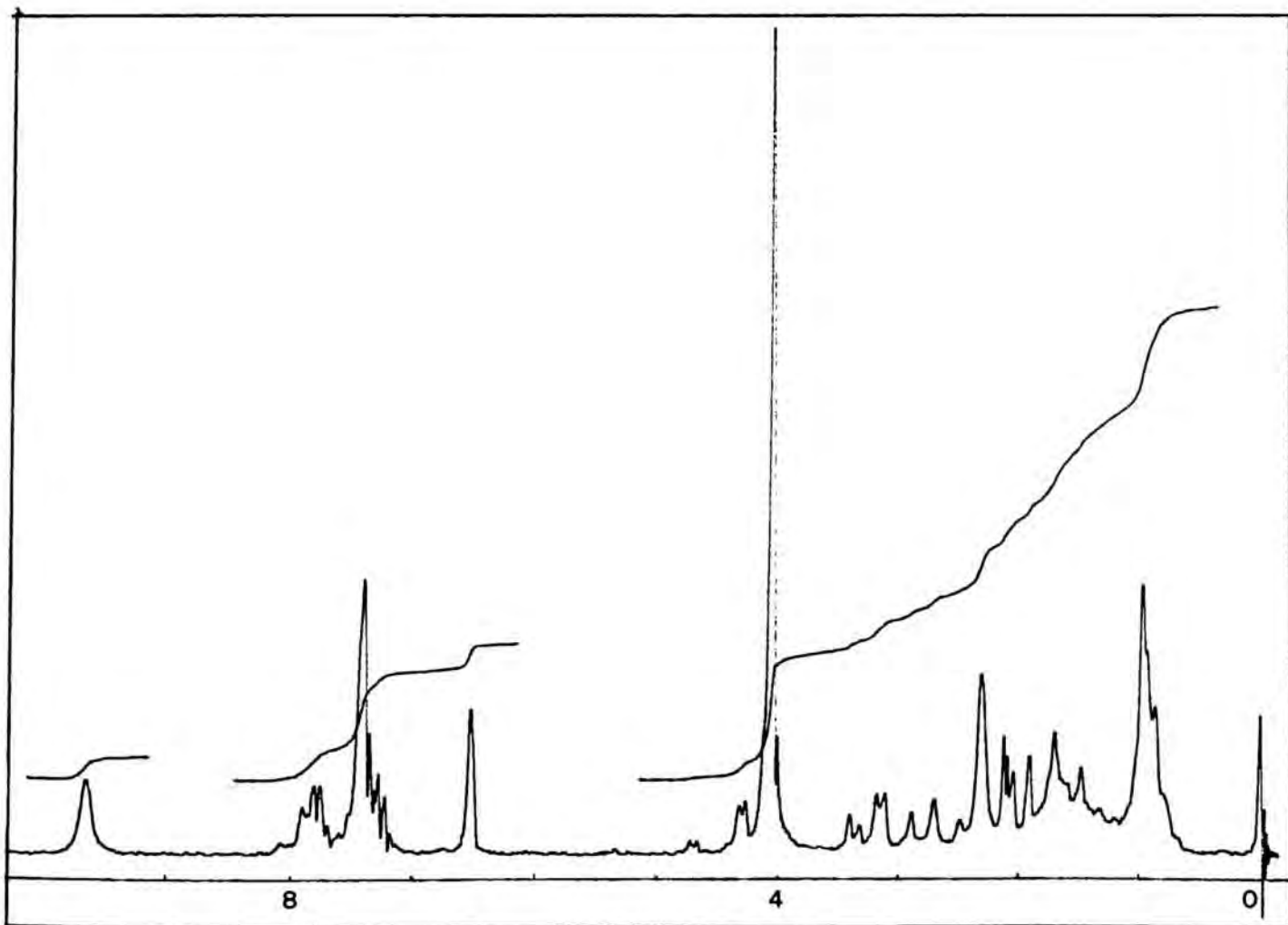
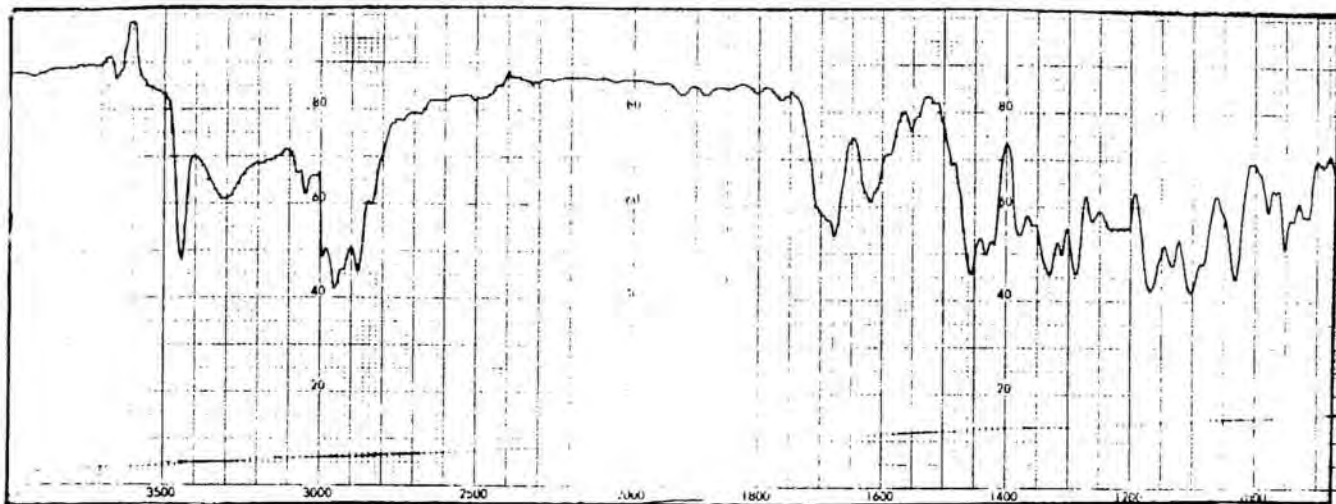


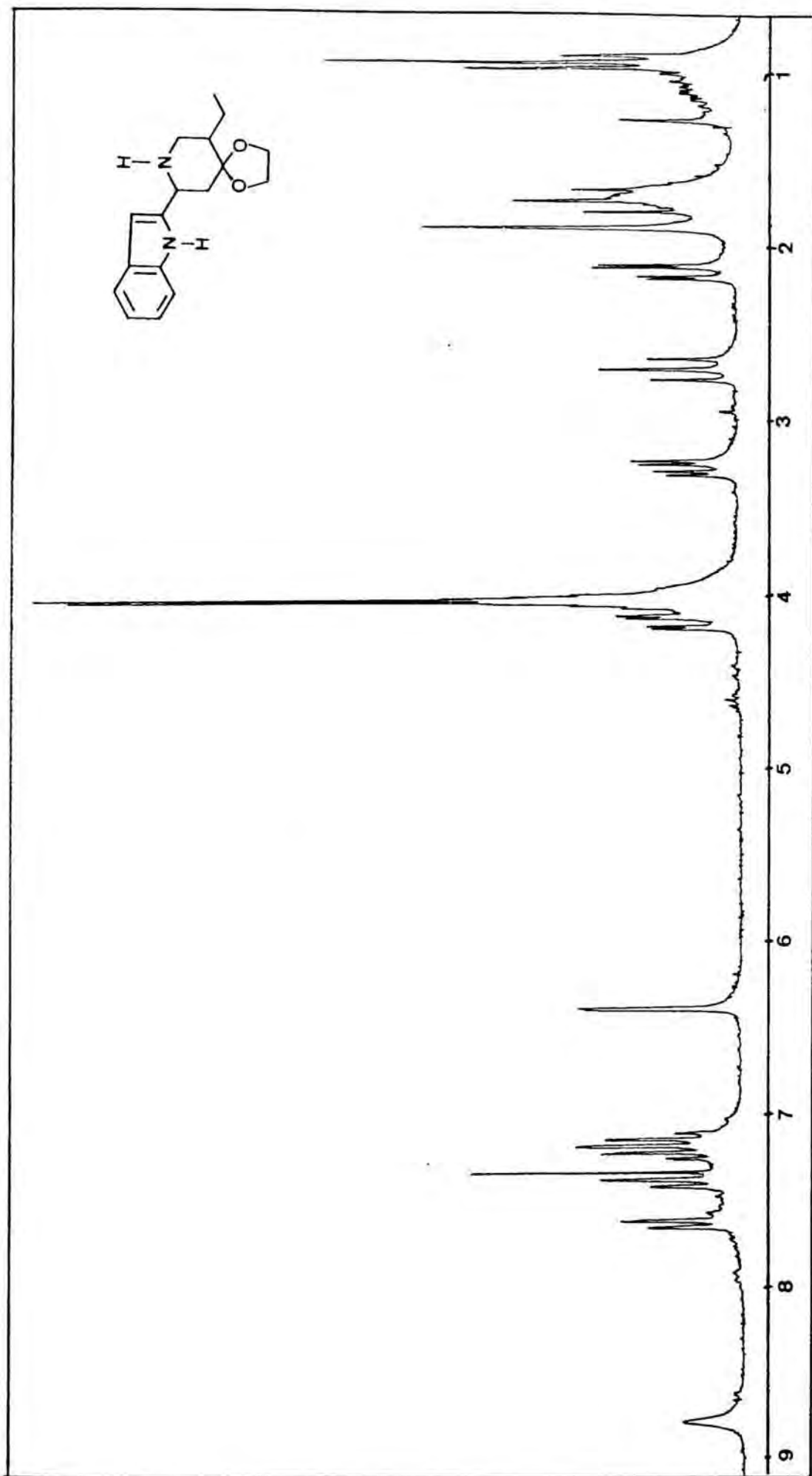
Acetal etilènic de la 3-etil-12-fenil sulfonil-7-hidroxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (38)



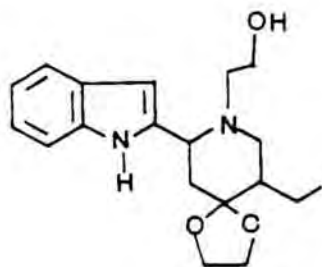


Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(2-indolil)-4-piperidona (41)

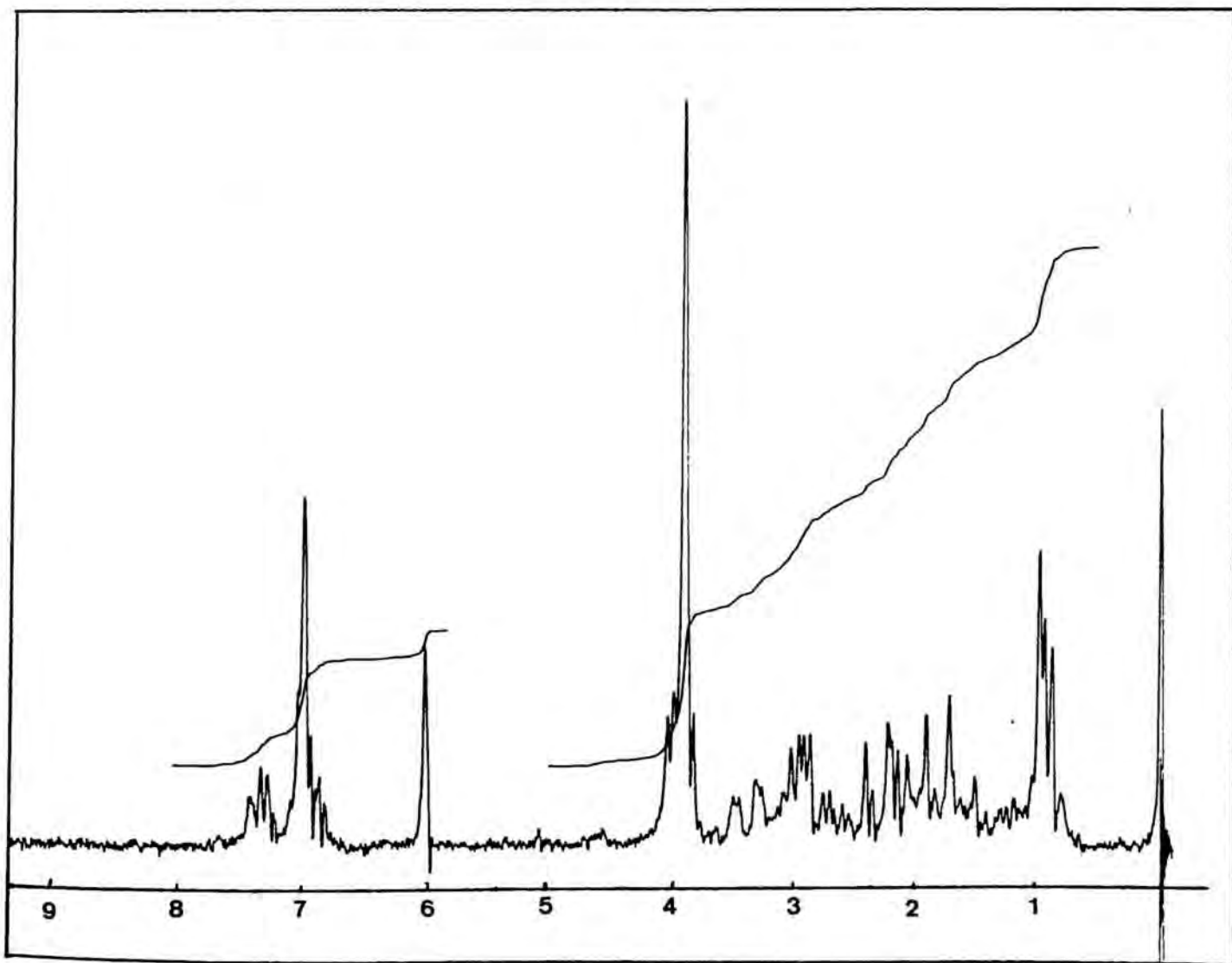
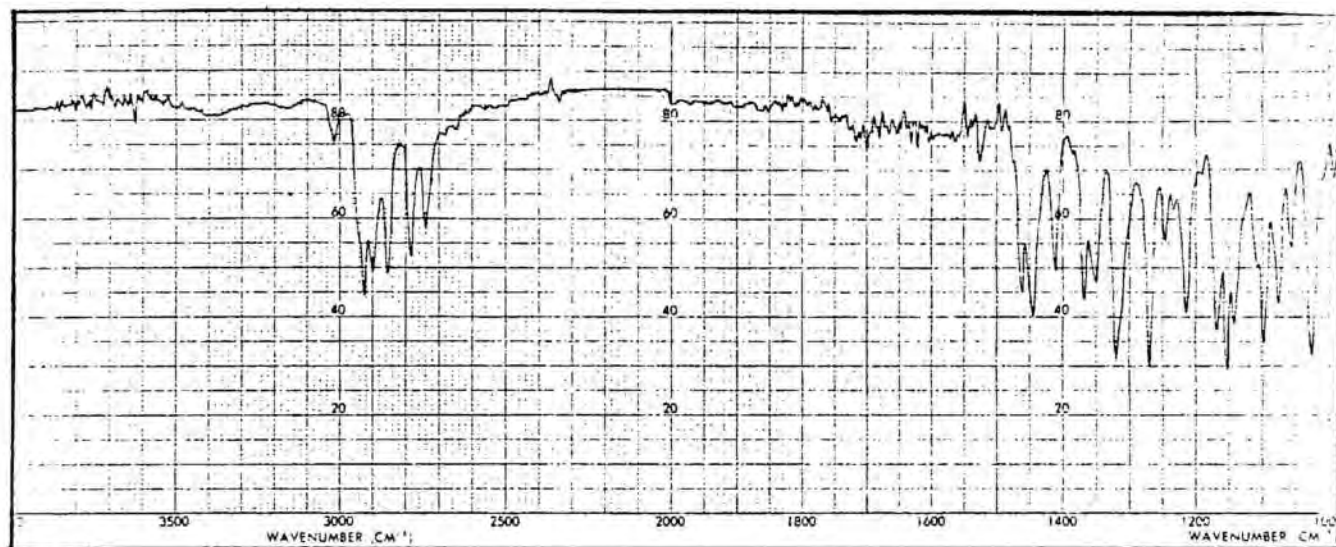




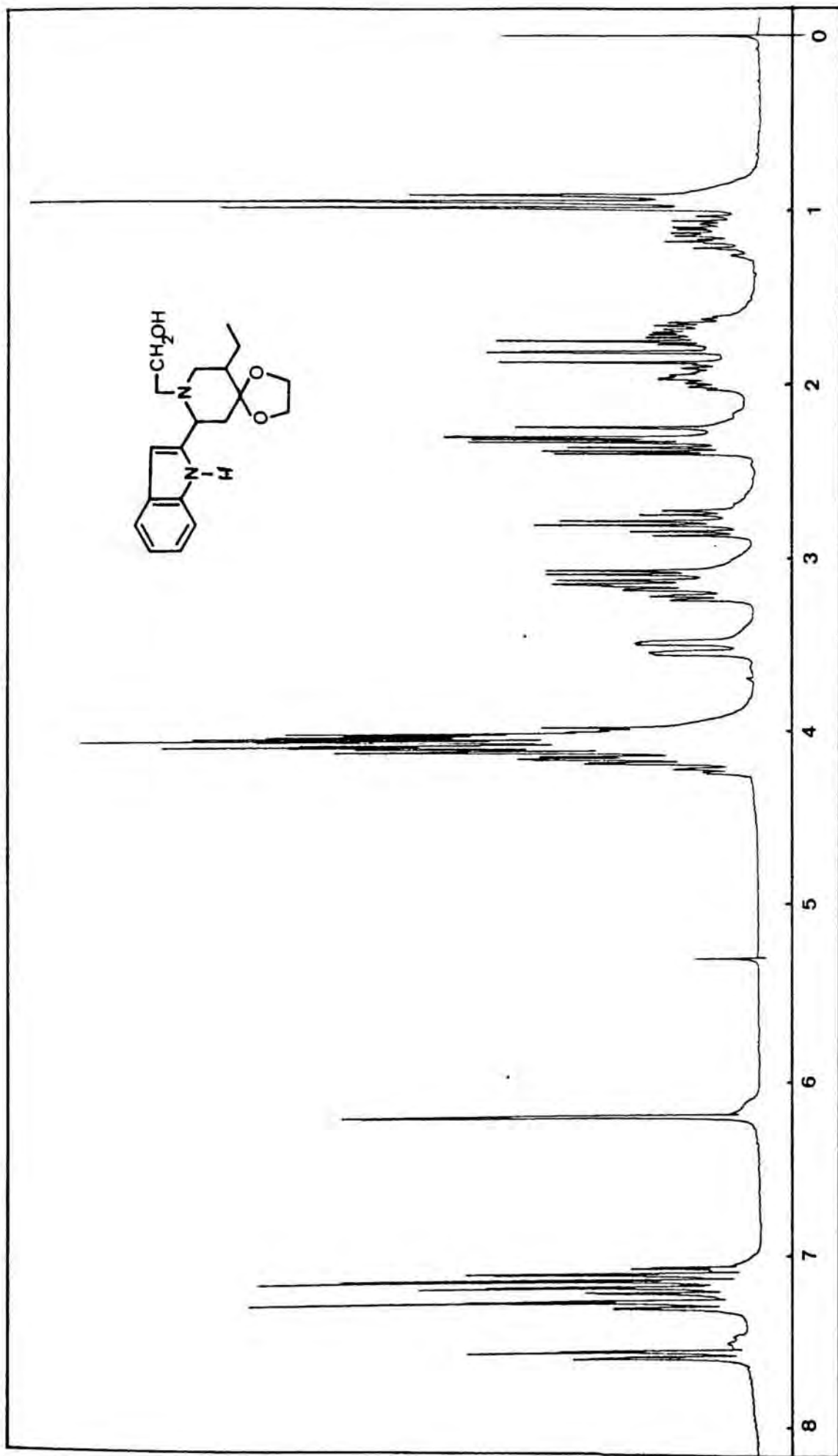
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(2-indolil)-4-piperidona (41)



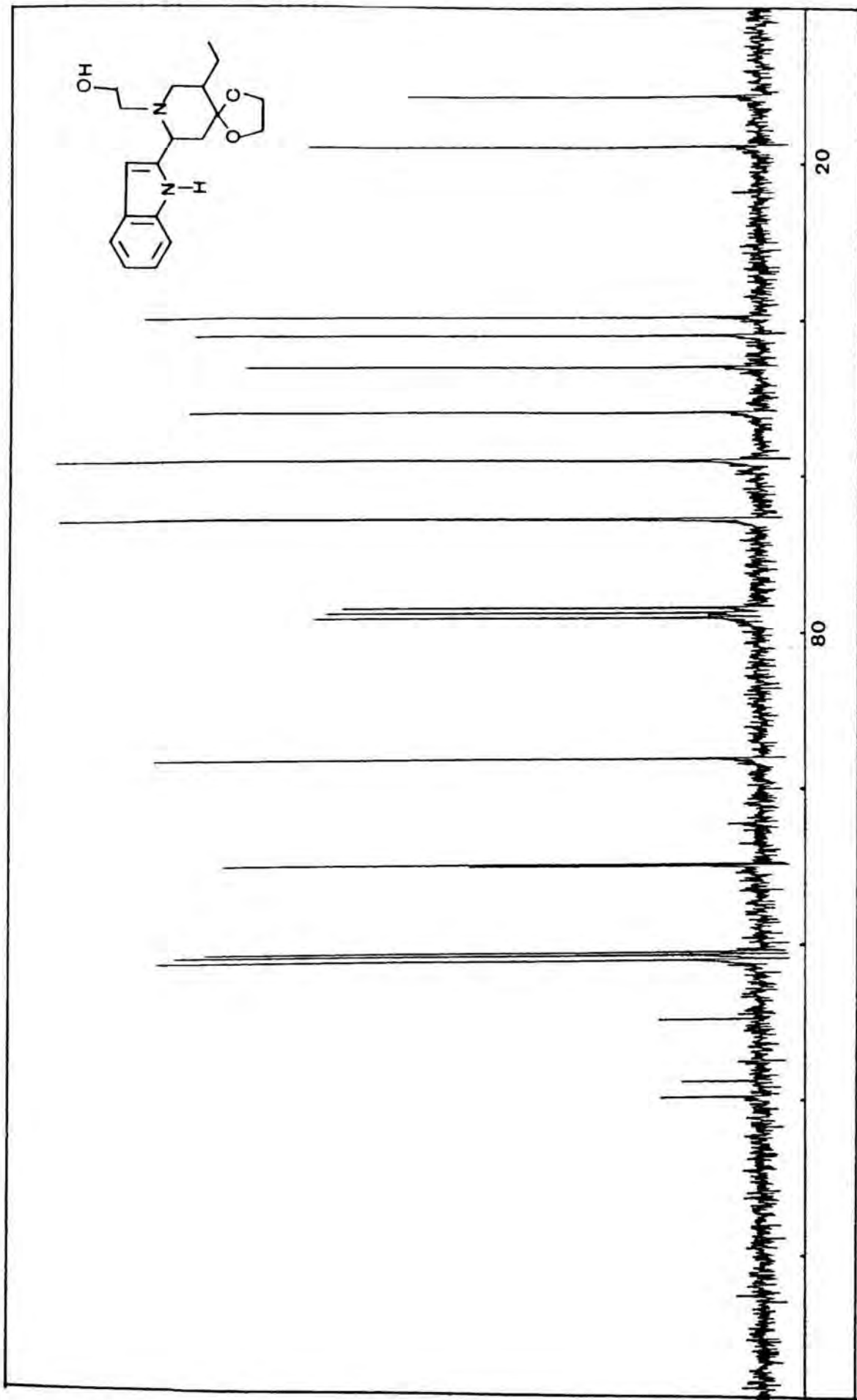
Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-1-hidroxiètil-2-(2-indolil)-4-piperidona  
(42)



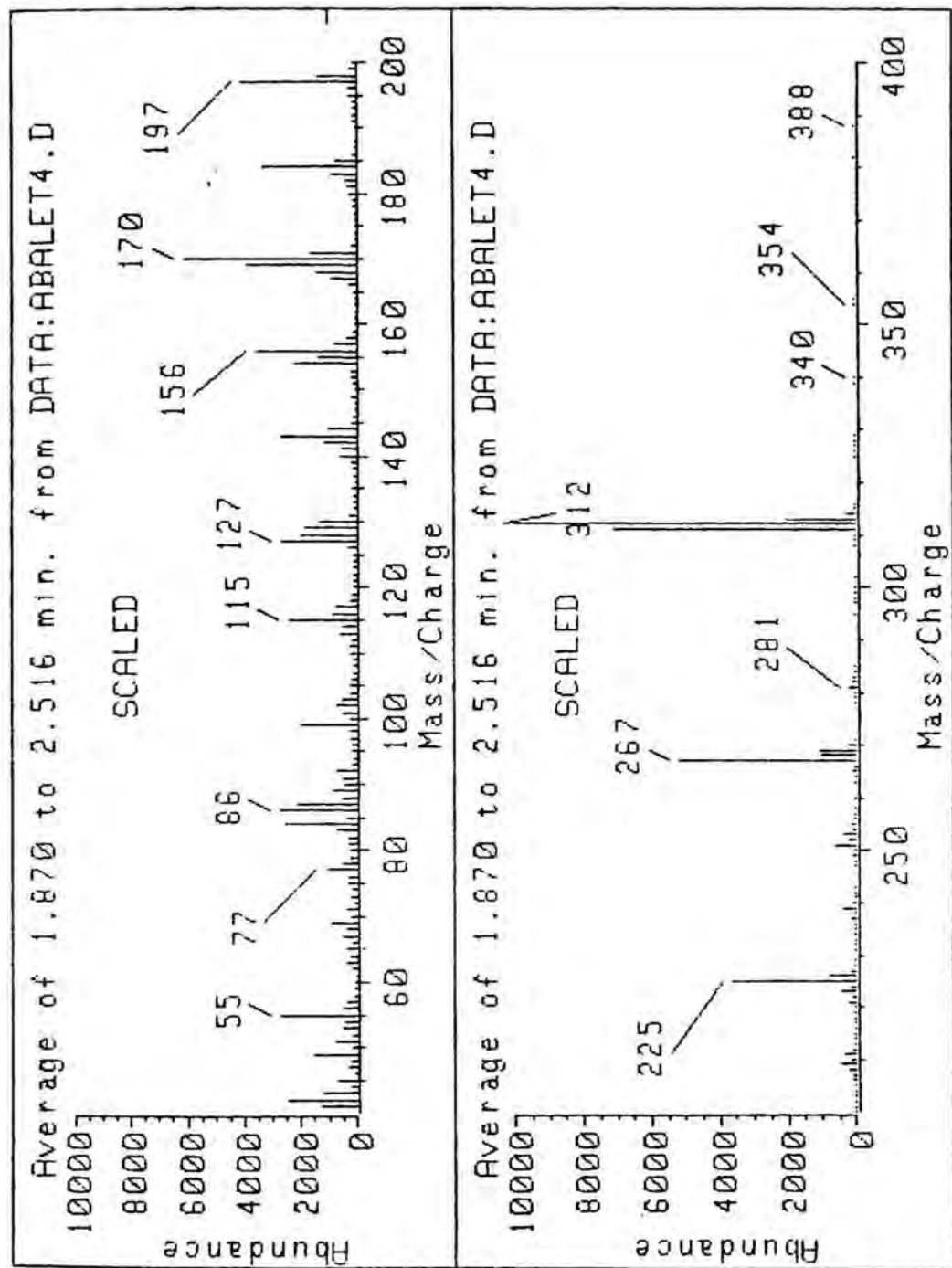
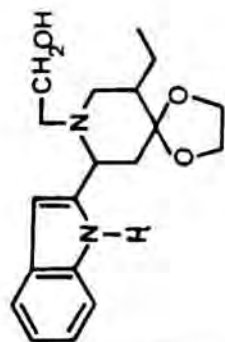




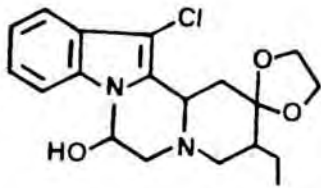
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-1-hidroxiètil-2-(2-indolil)-4-piperidona (42) i -



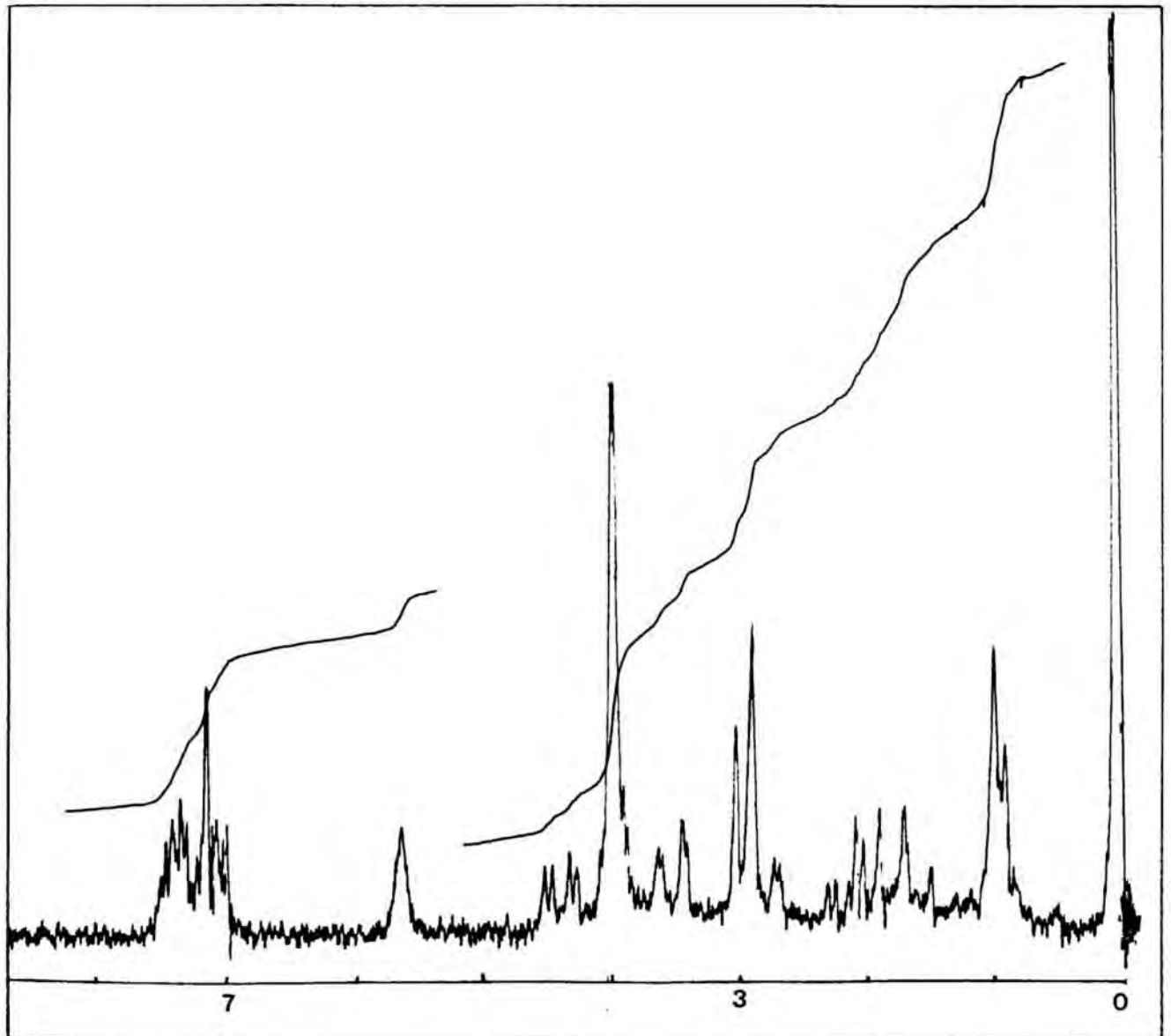
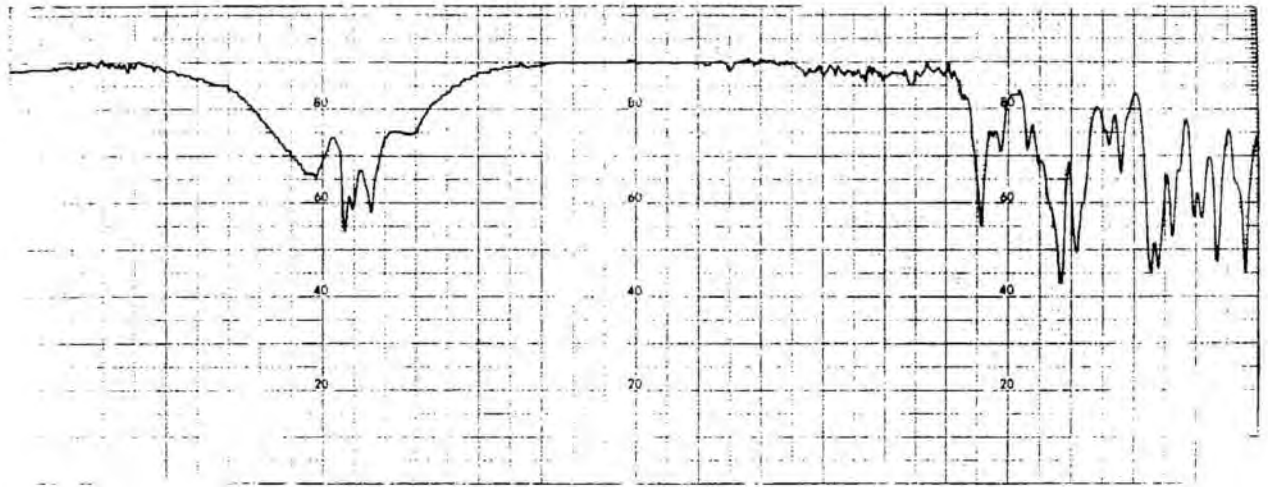
$^{13}\text{C}$ -RMN: Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-1-hidroxiètil-2-(2-indolil)-4-piperidona (42)

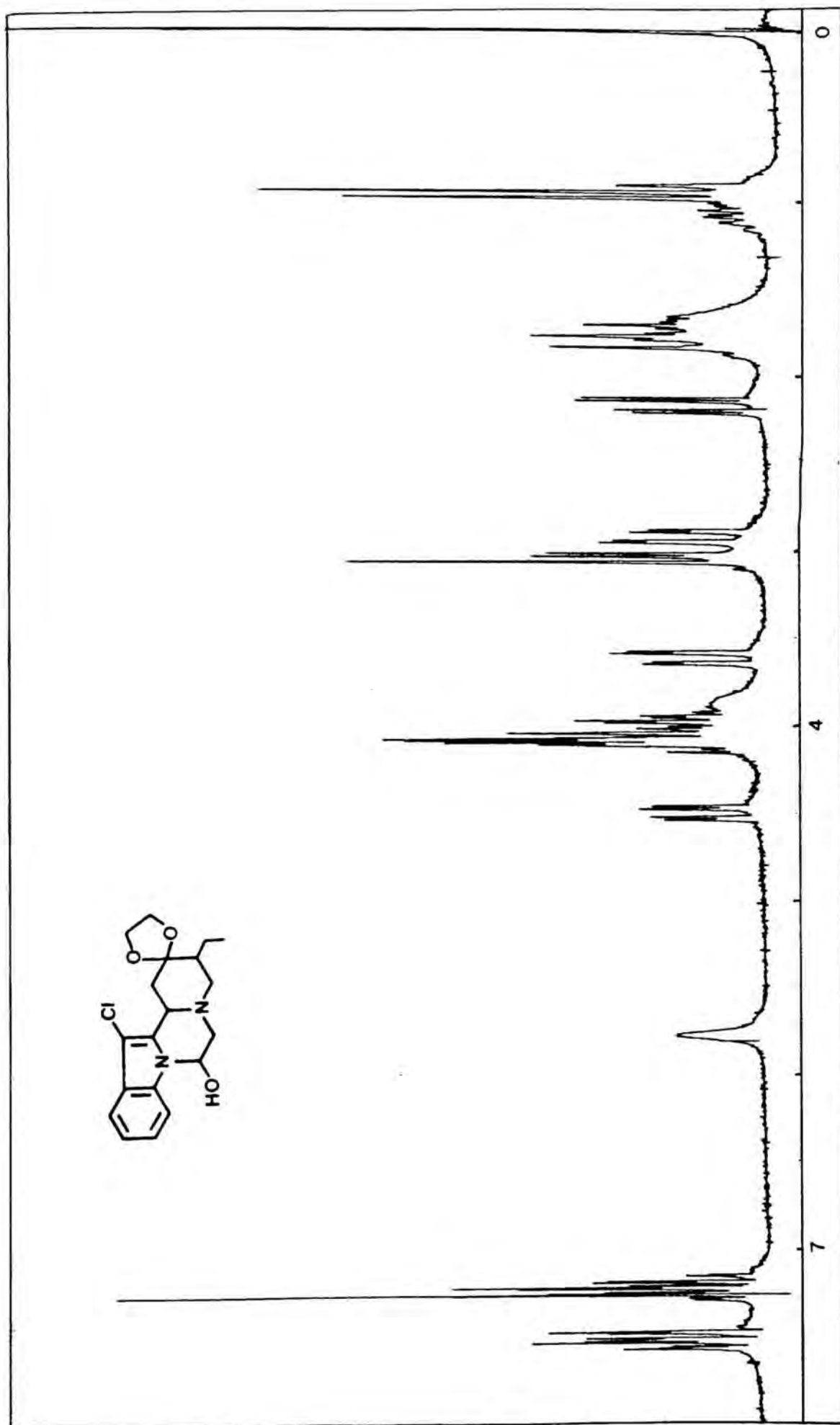


EM: Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-1-hidroxiètil-2-(2-indolil)-  
4-piperidona (42)

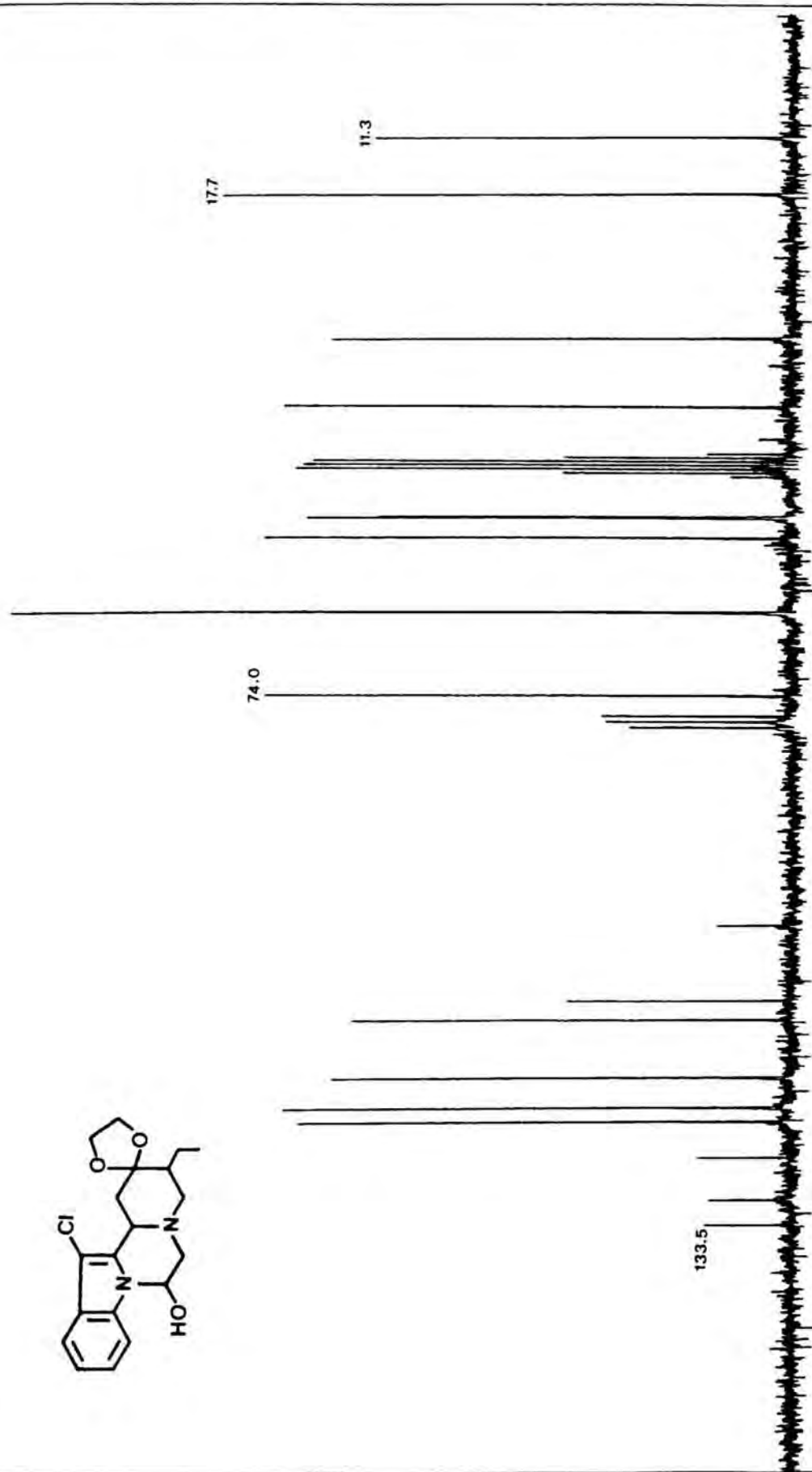
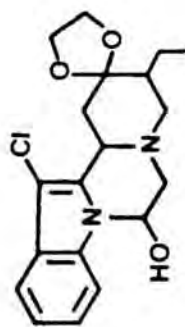


Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1-  
hidroxi-1,2,4,5,7,7a- hexahidropirido  
|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (43)



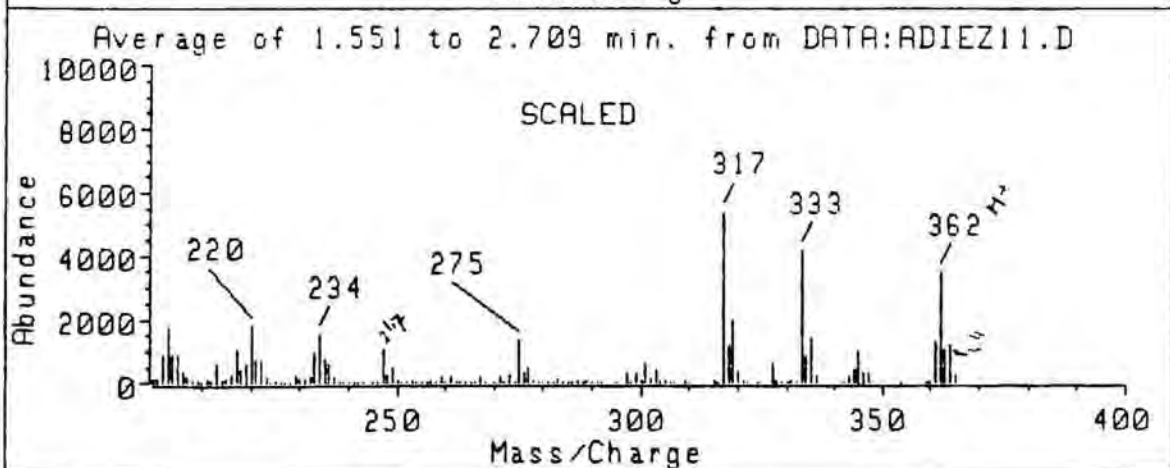
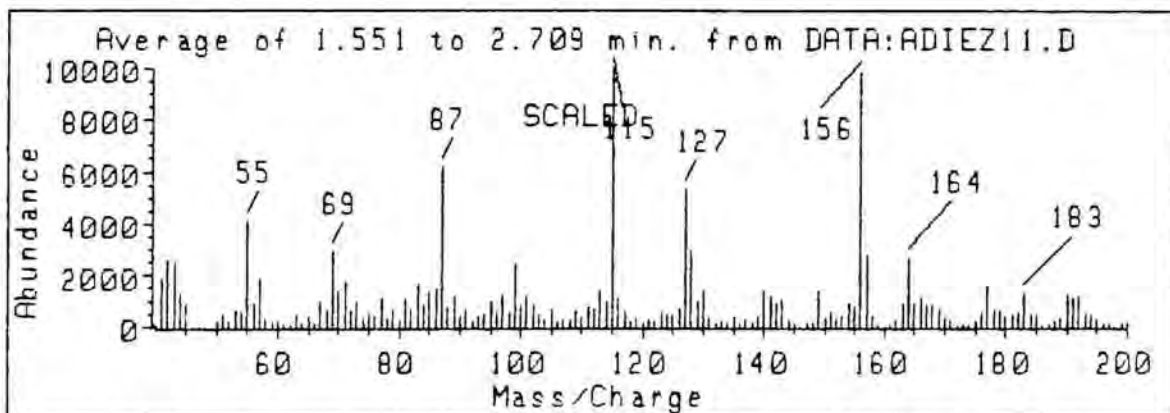
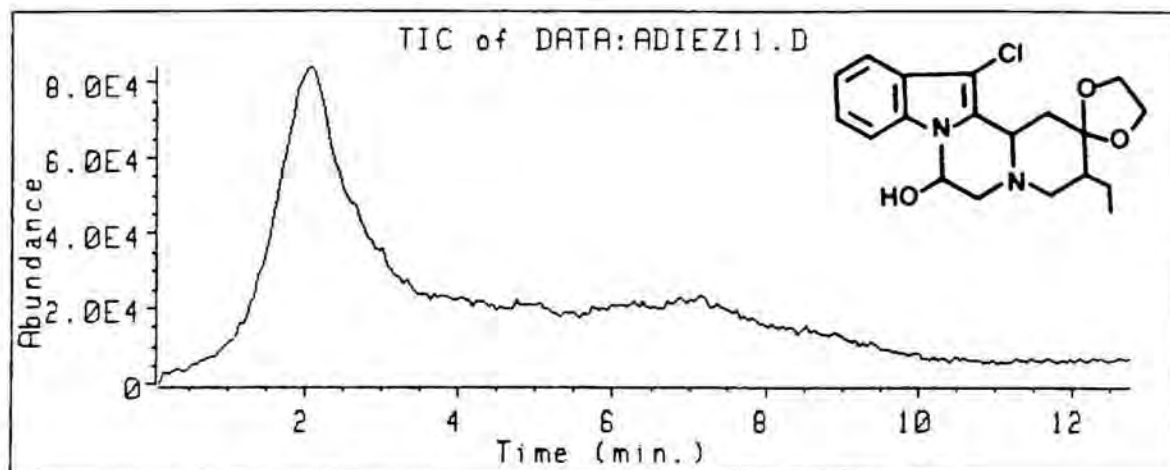


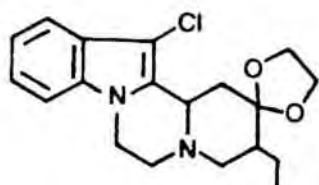
Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indolo-6-ona (43)



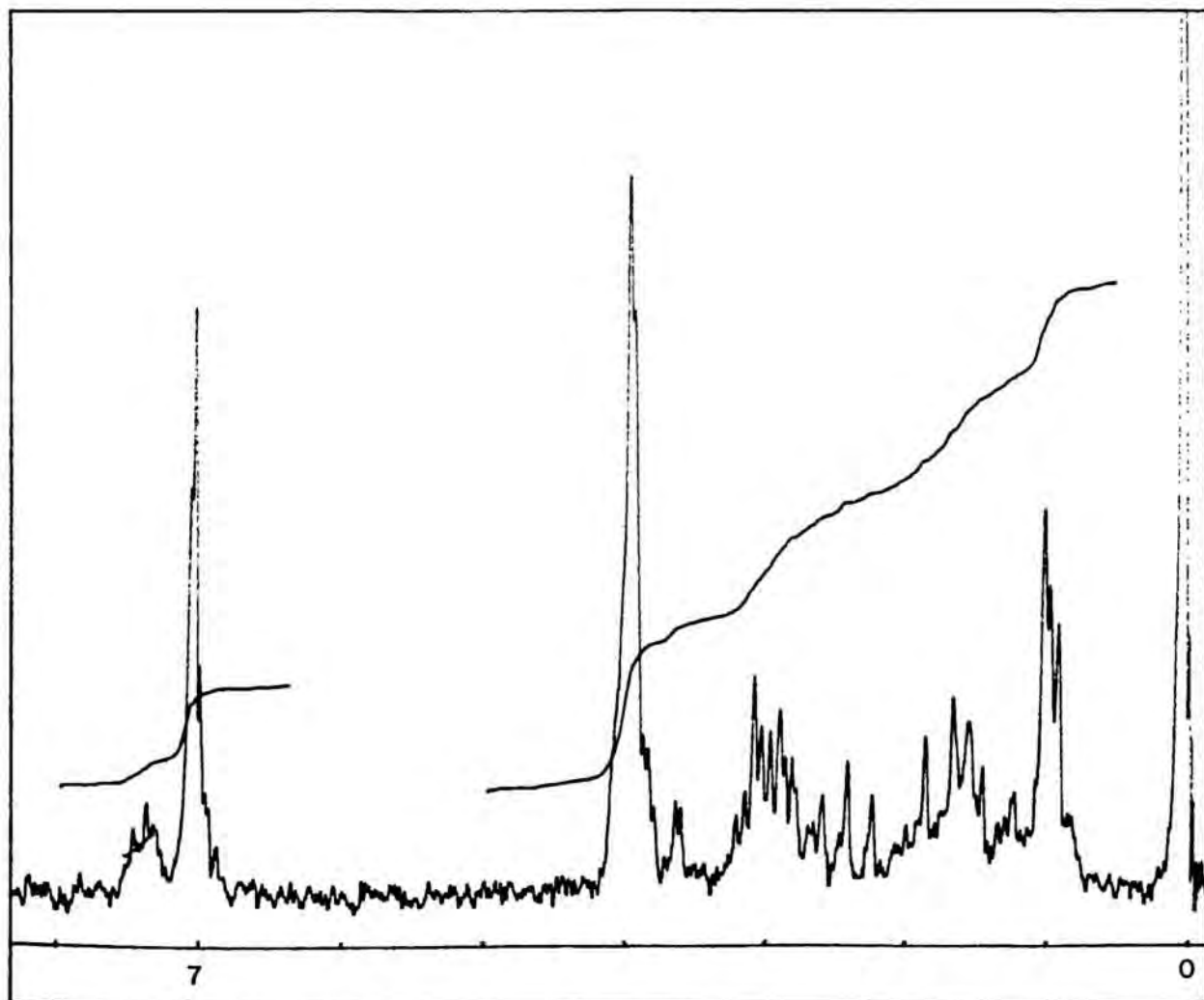
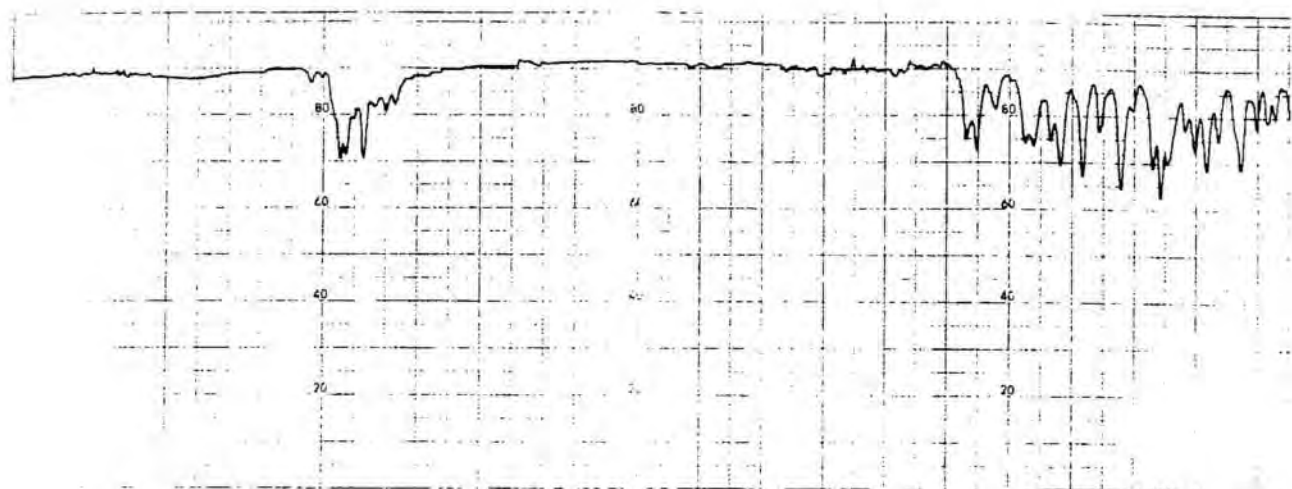
Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indolo-6-ona (43)

Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indolo-6-ona (43)

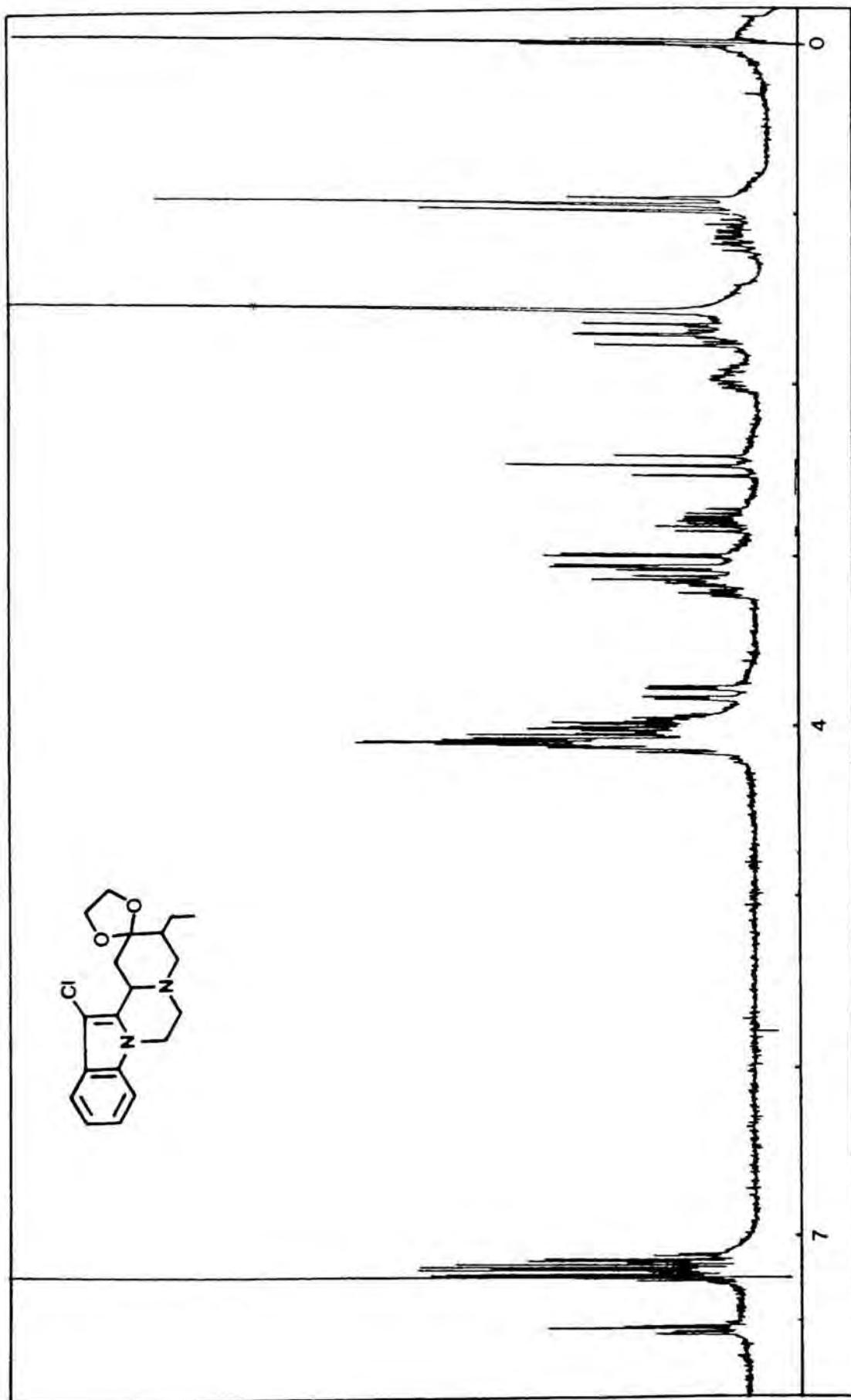




Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (44)



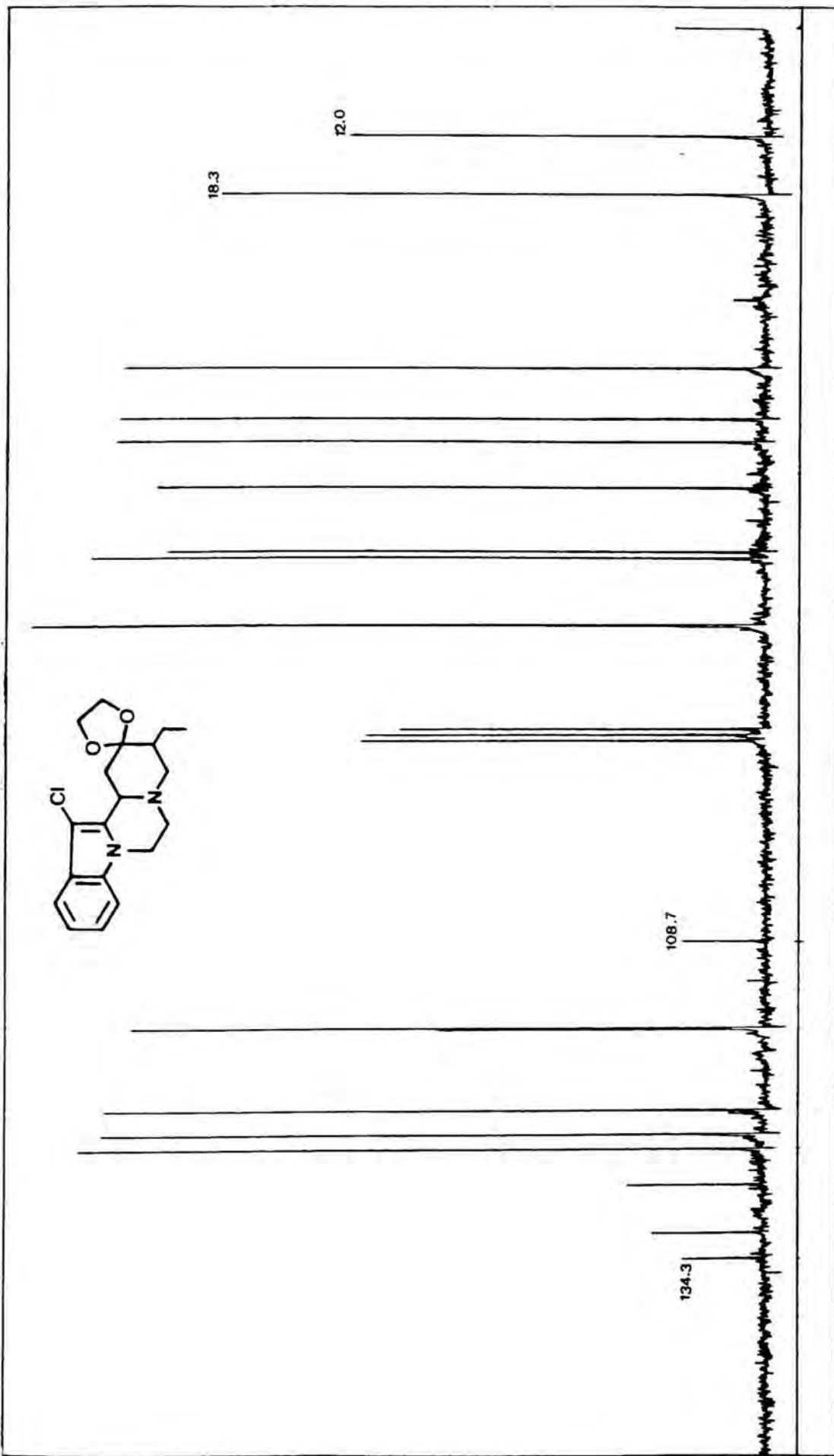




Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido

|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (44)

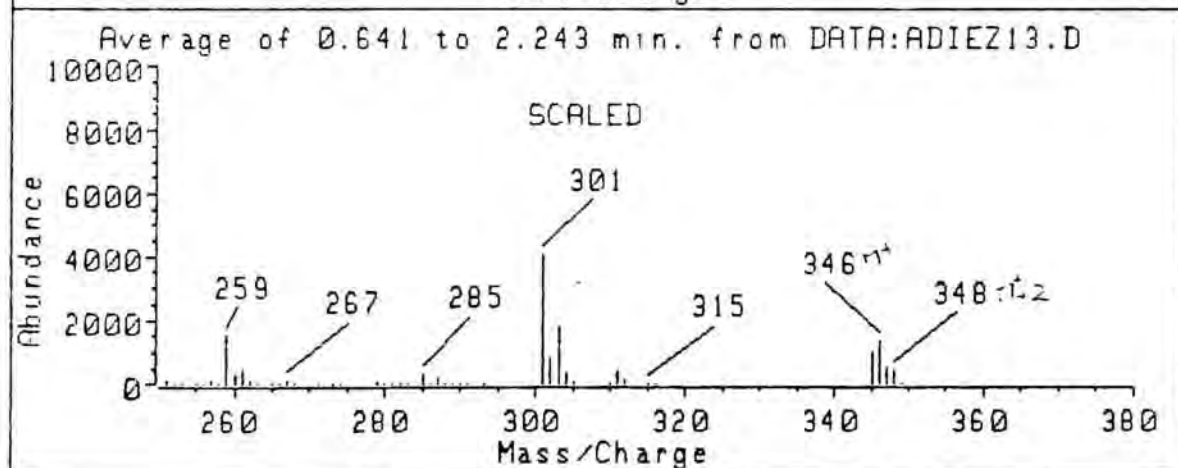
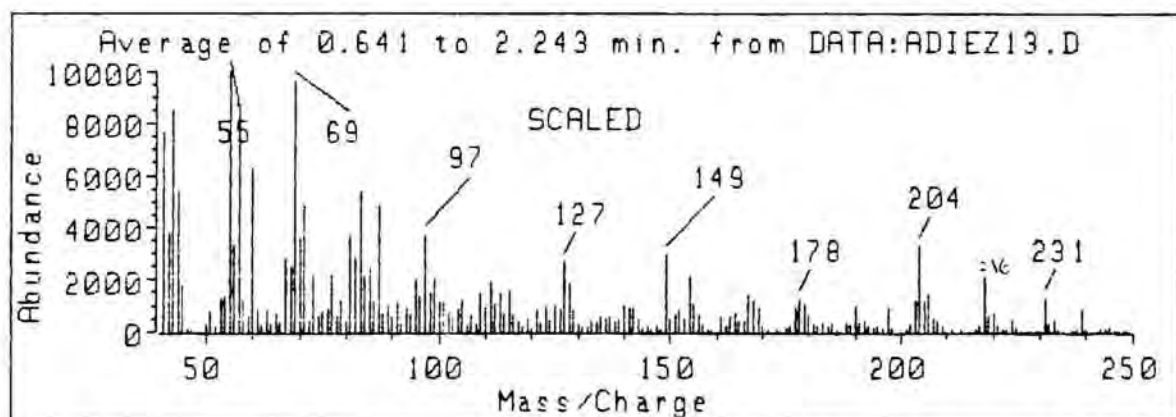
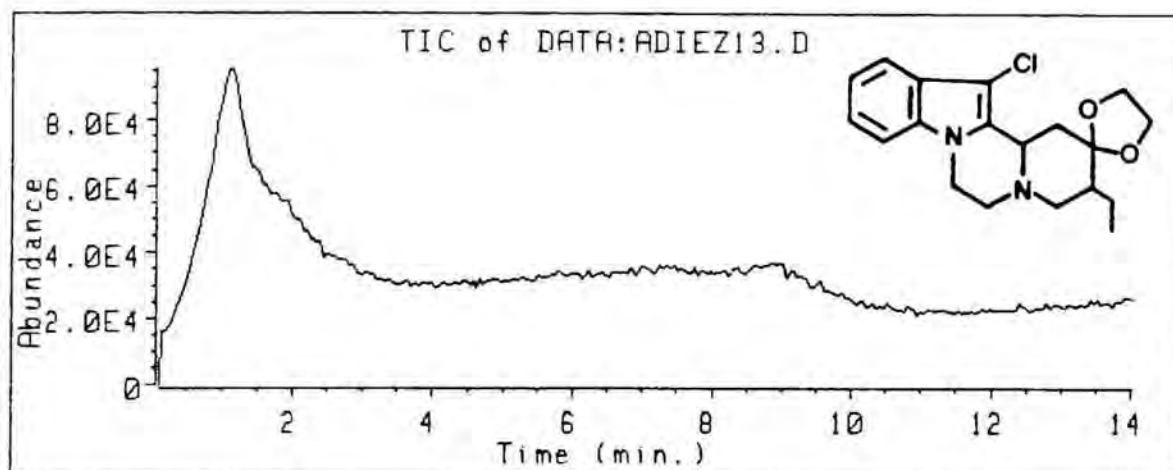


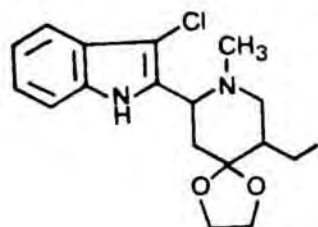


Acetal etilénic del 8-cloro-5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido

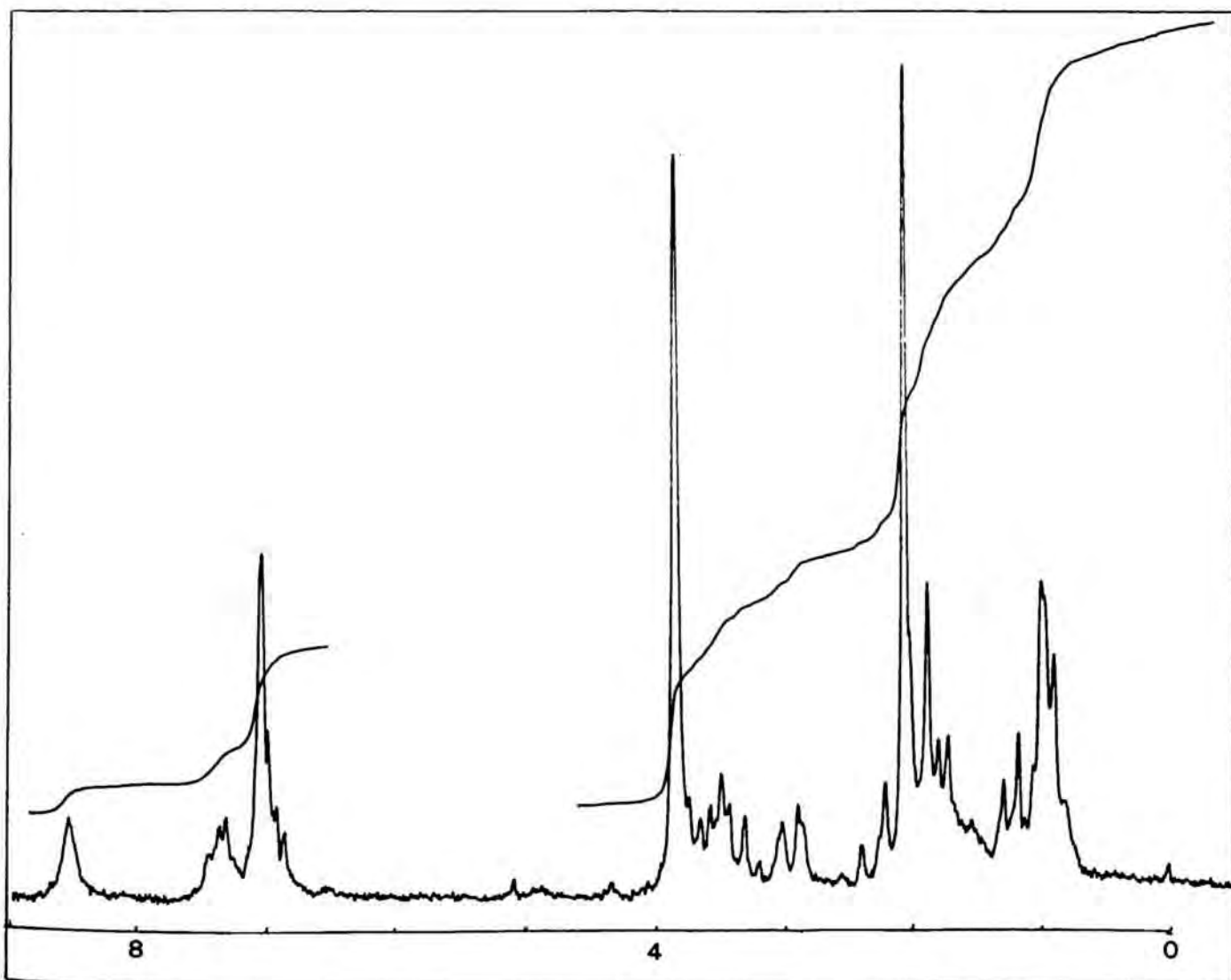
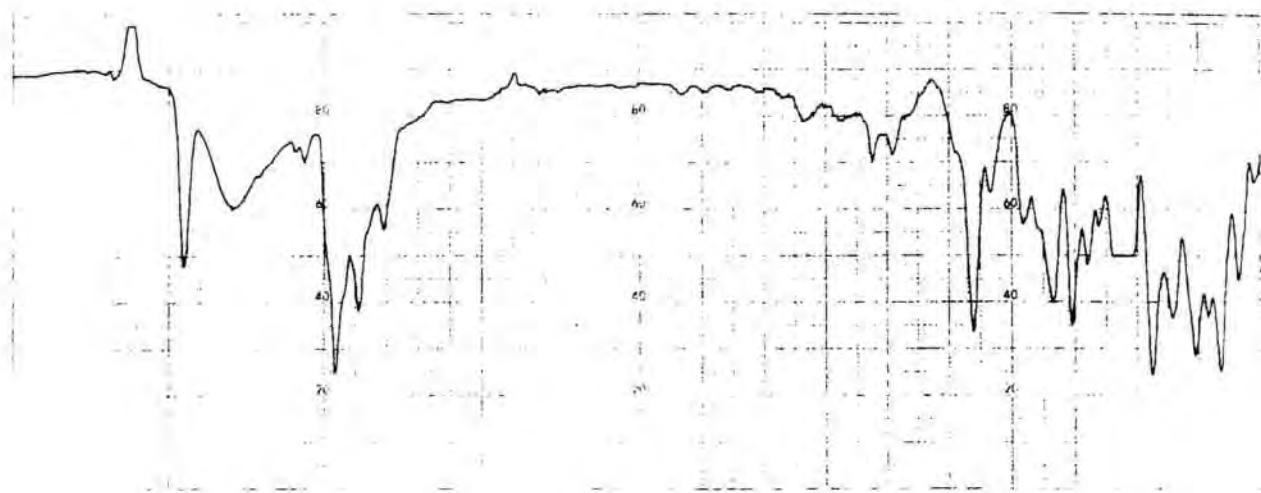
|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (44)

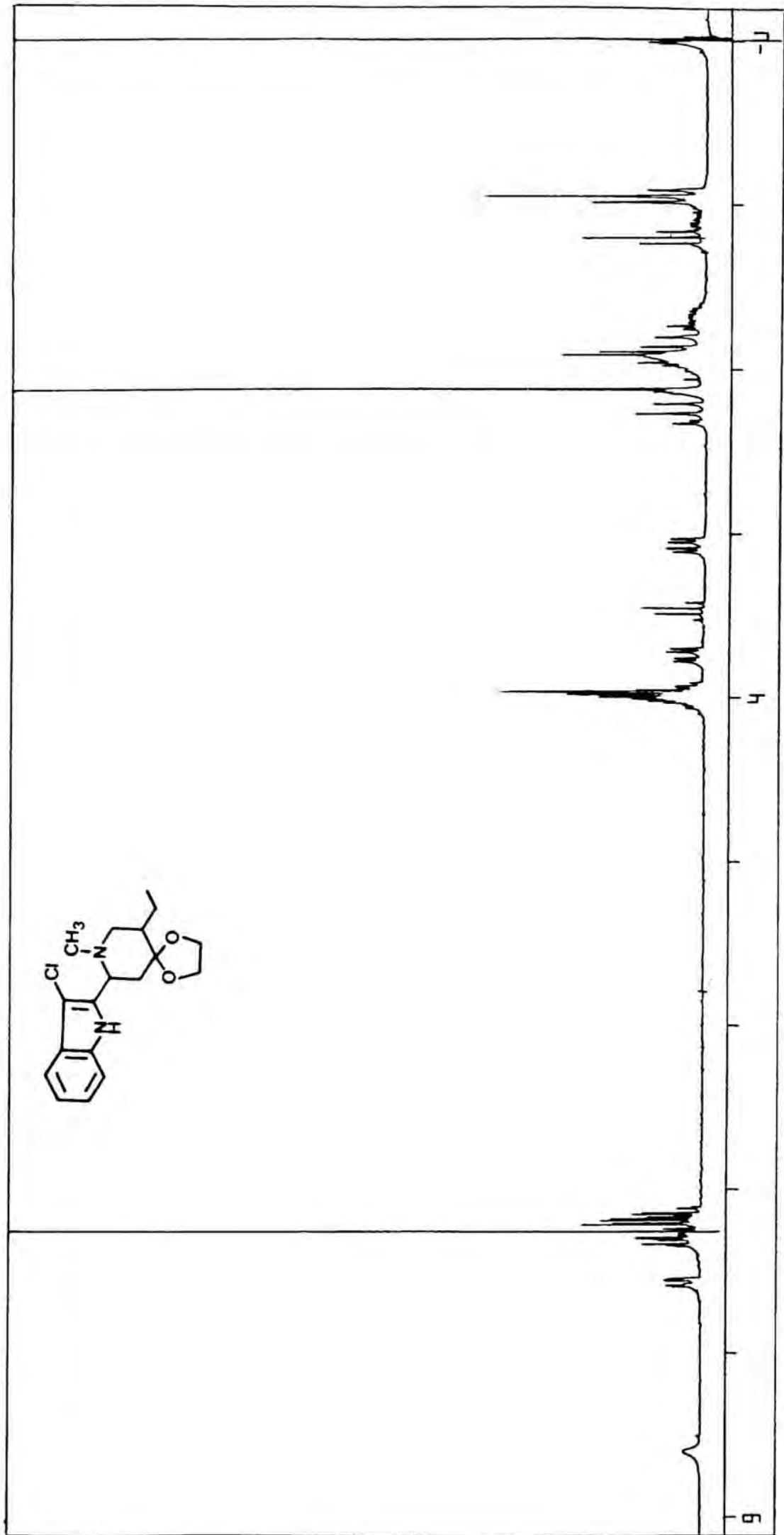
Acetal etilènic del 8-cloro-5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido  
 |1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (44)



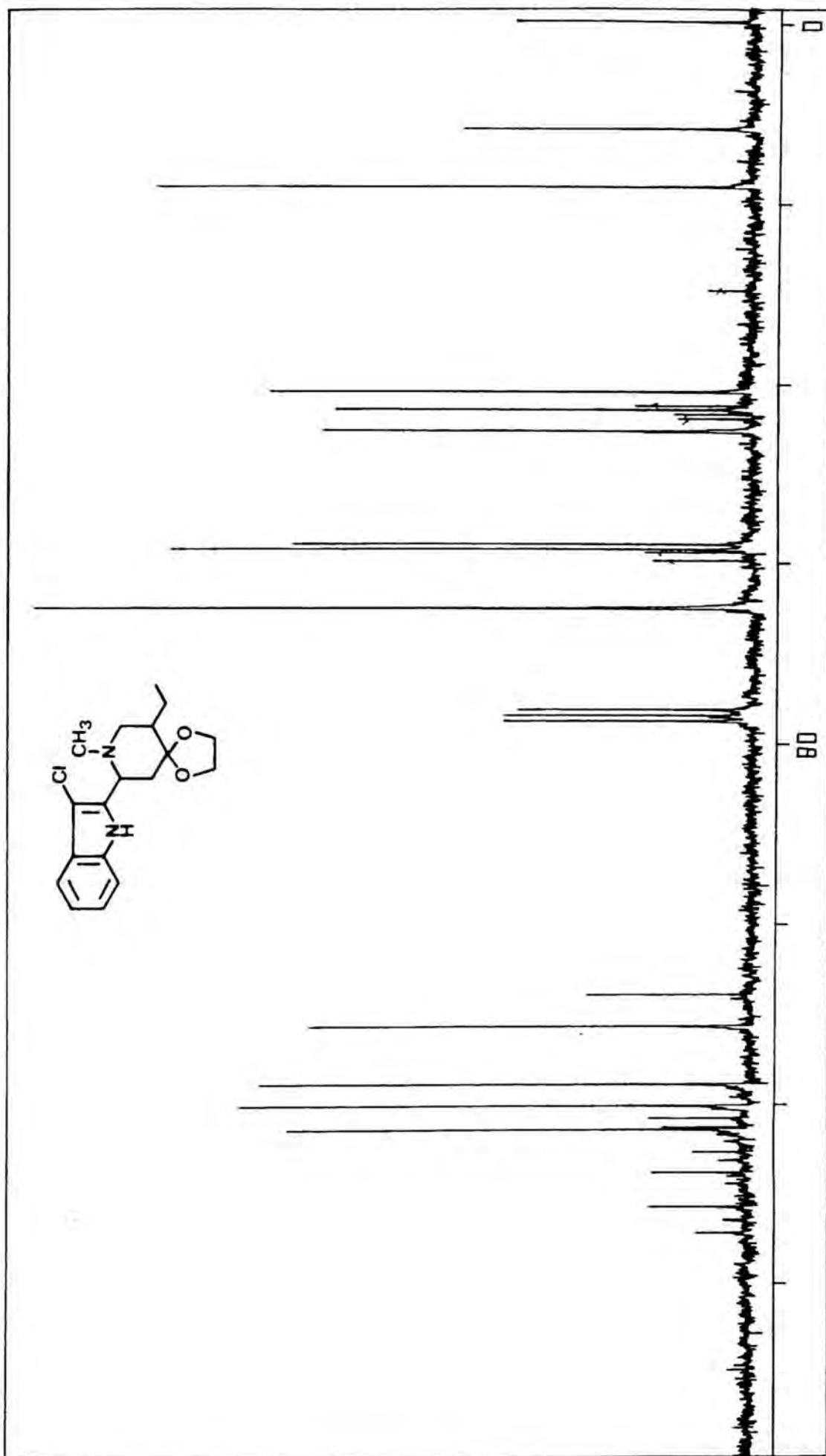


Acetal etilènic de la 2-(3-cloro-2-indolil)-  
5-etil-1-metil-4-piperidona (48)



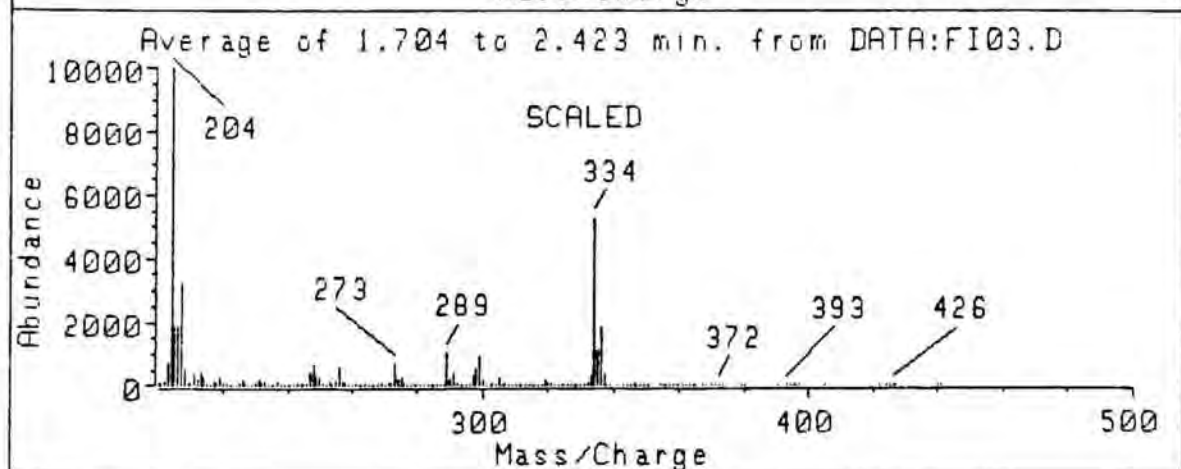
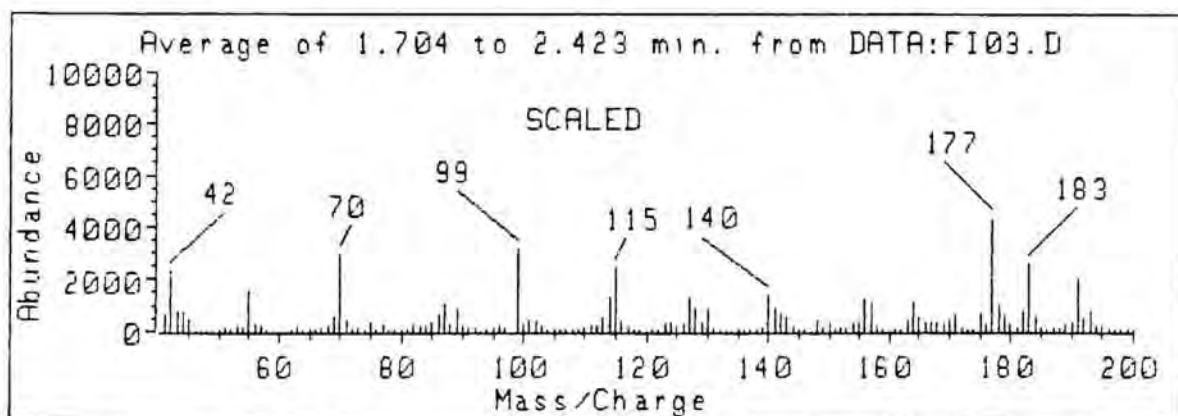
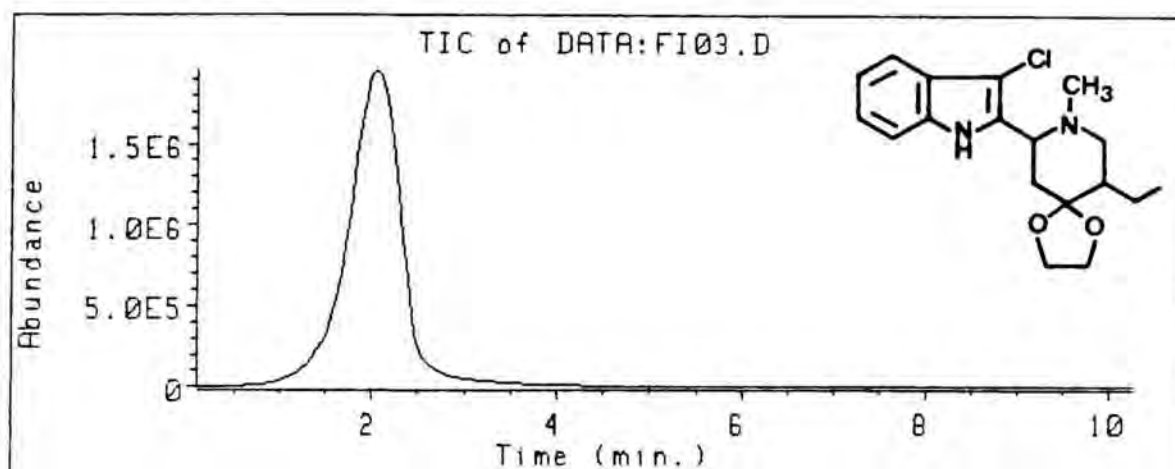


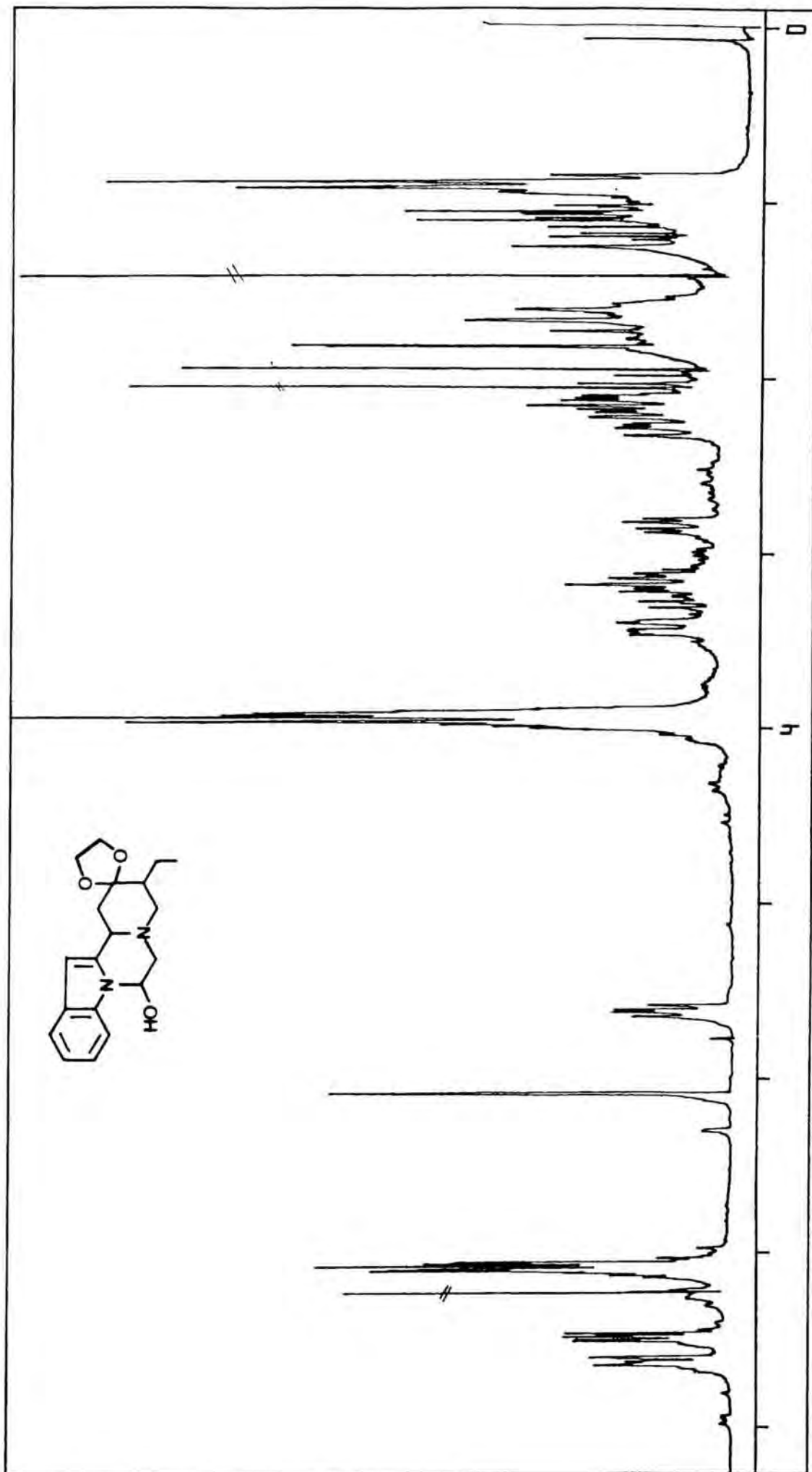
Acetal etilènic de la 2-(3-cloro-2-indolil)-5-etil-1-metil- 4-piperidona (48)



Acetal etilènic de la 2-(3-cloro-2-indolil)-5-etil-1-metil-4-piperidona (48)

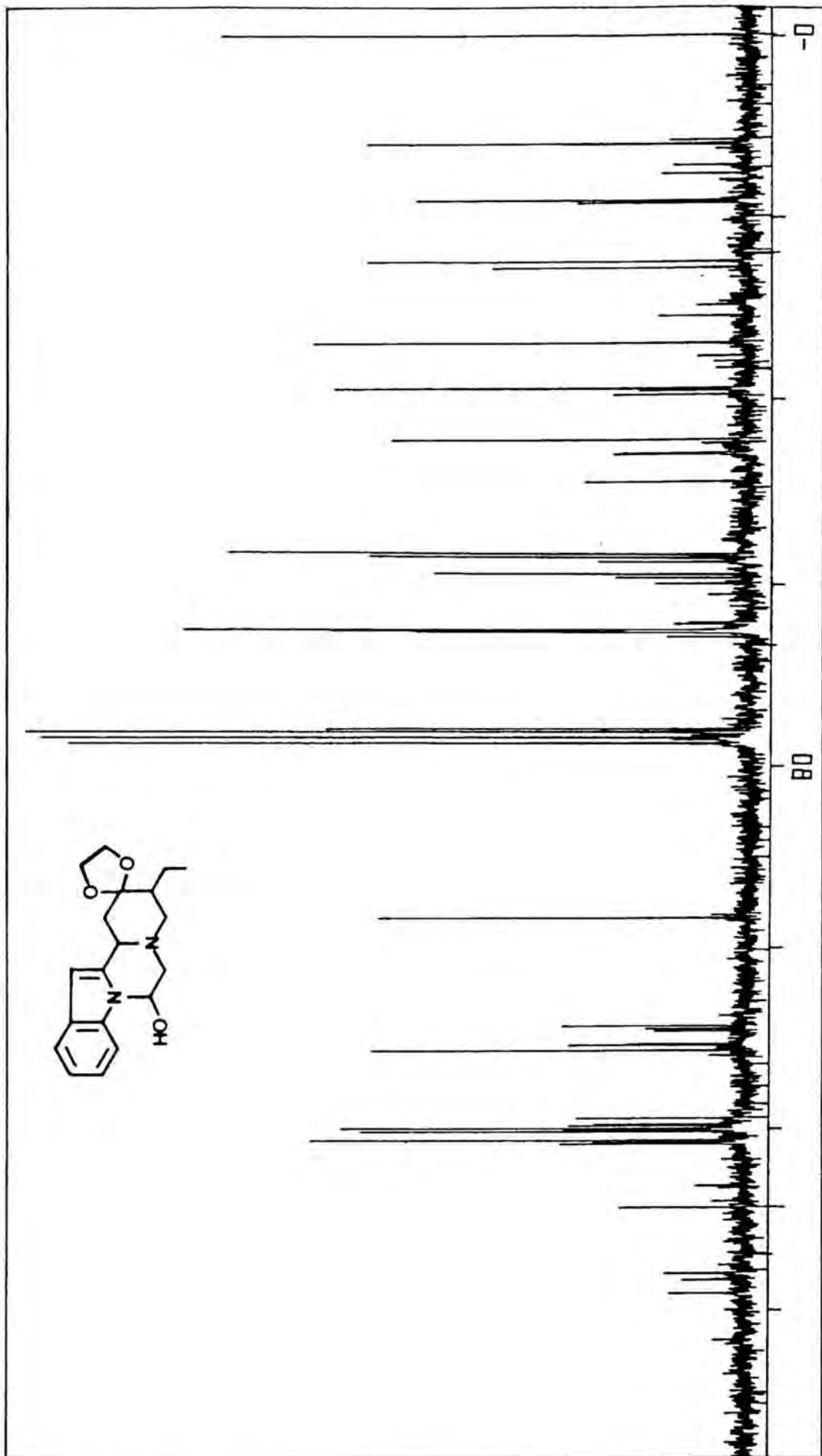
Acetal etilènic de la 2-(3-cloro-2-indolil)-5-etil-1-metil-4-piperidona (48)



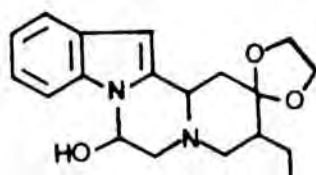


Acetal etilènic del 5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidro-  
 pirido|1',2':1,2|pirazino|3,4-a|indolo-6-ona (45)

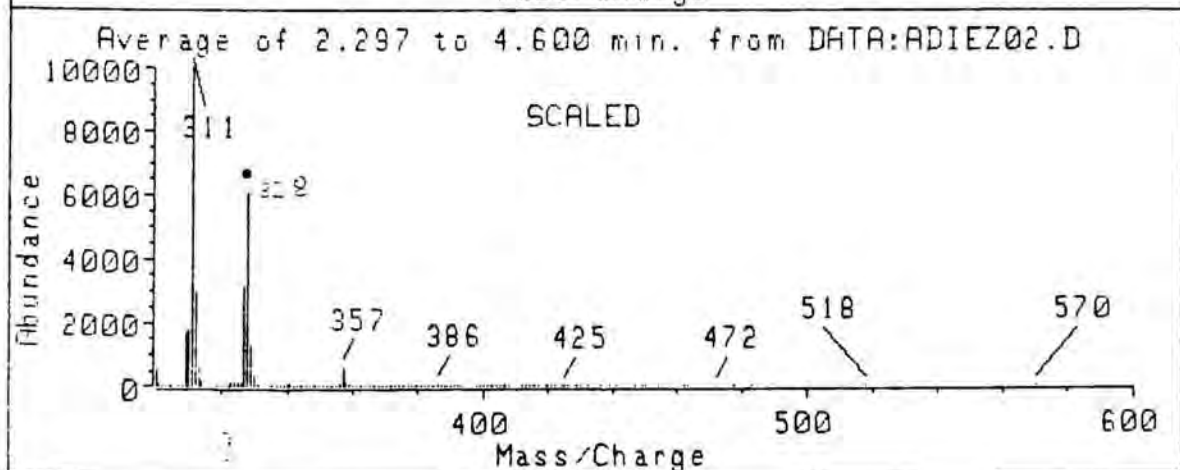
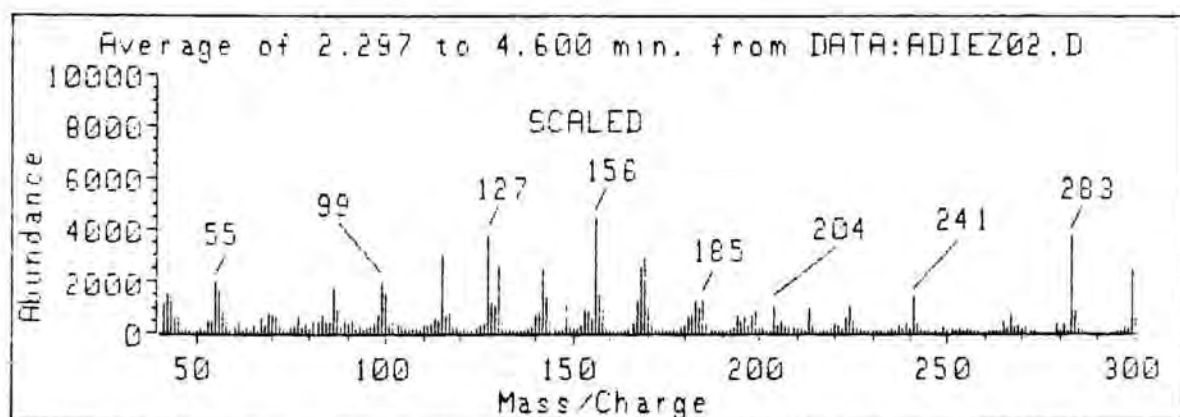
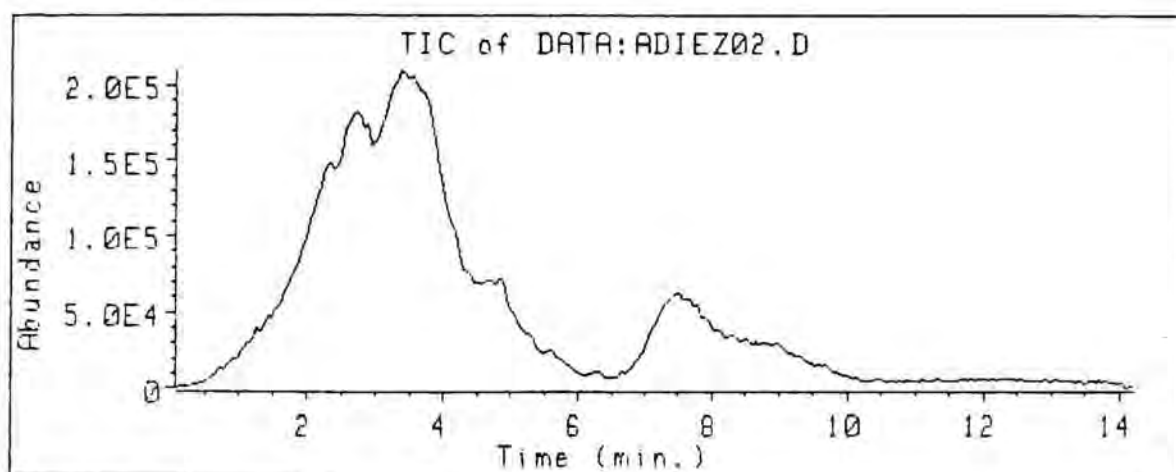


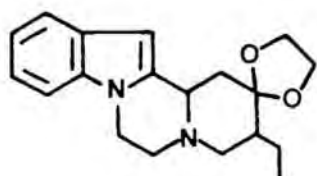


Acetal etilènic del 5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidro-  
 pirido|1',2':1,2|pirazino|3,4-a|indolo-6-ona (45)

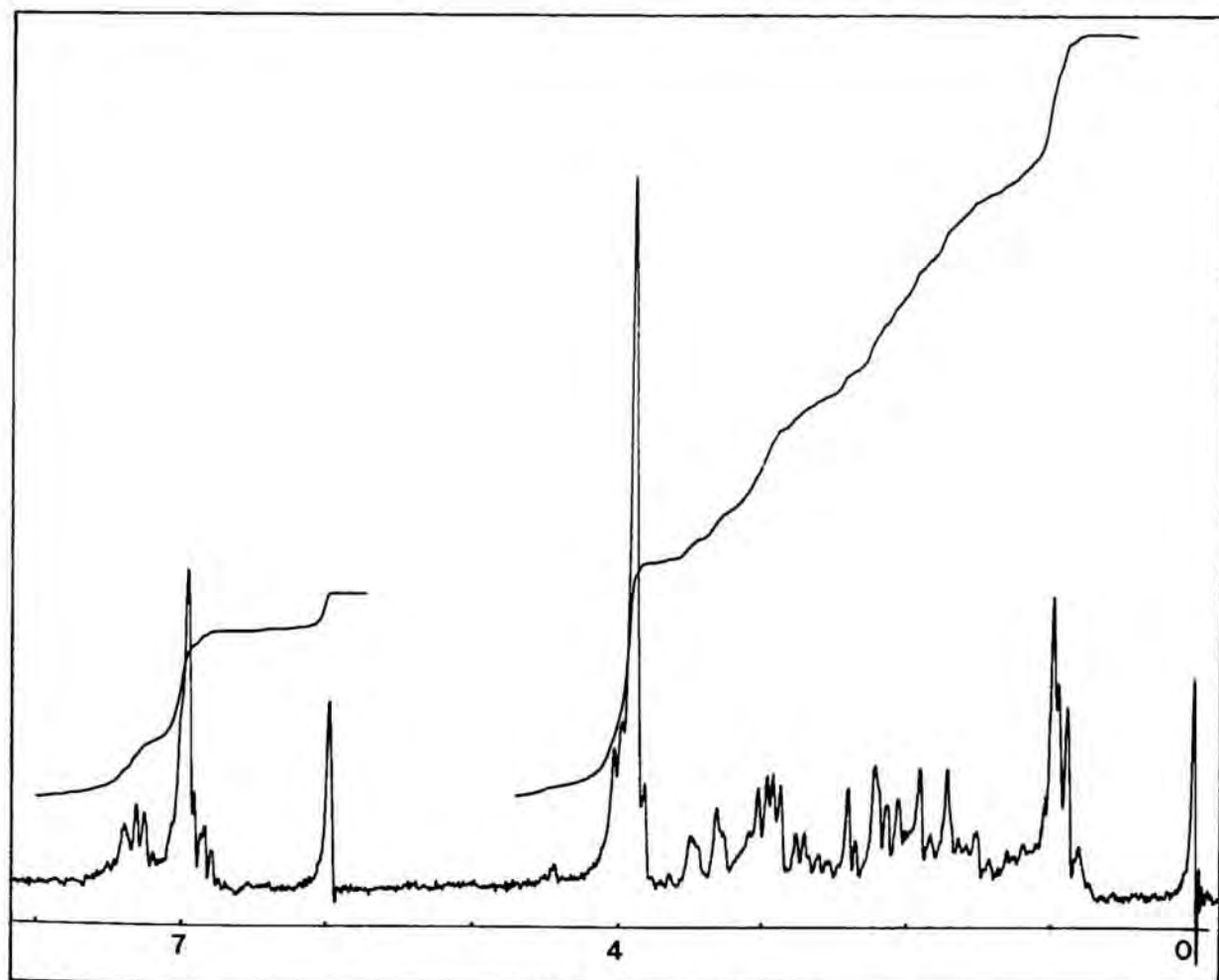
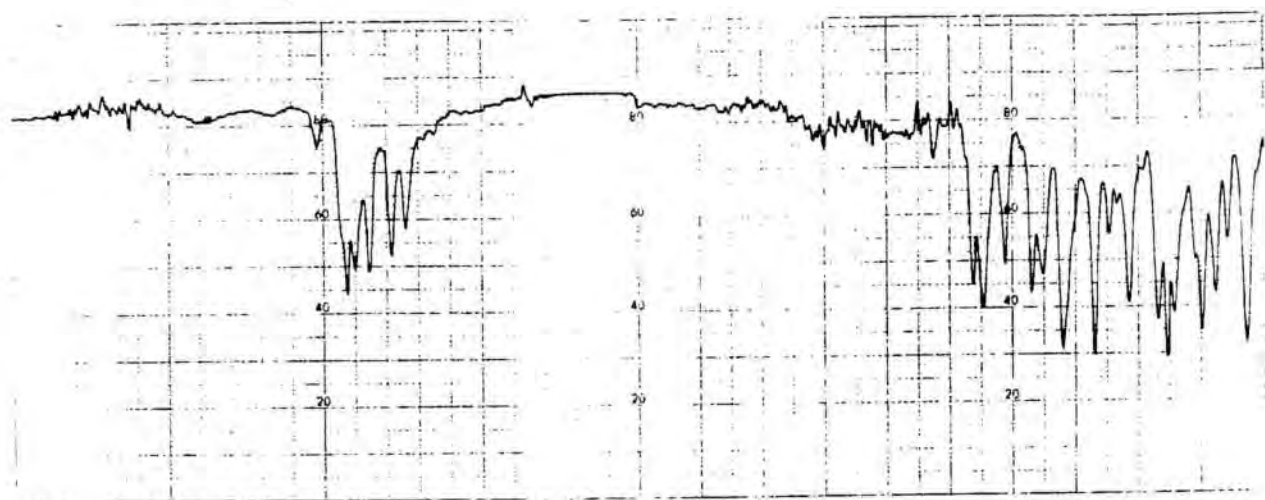


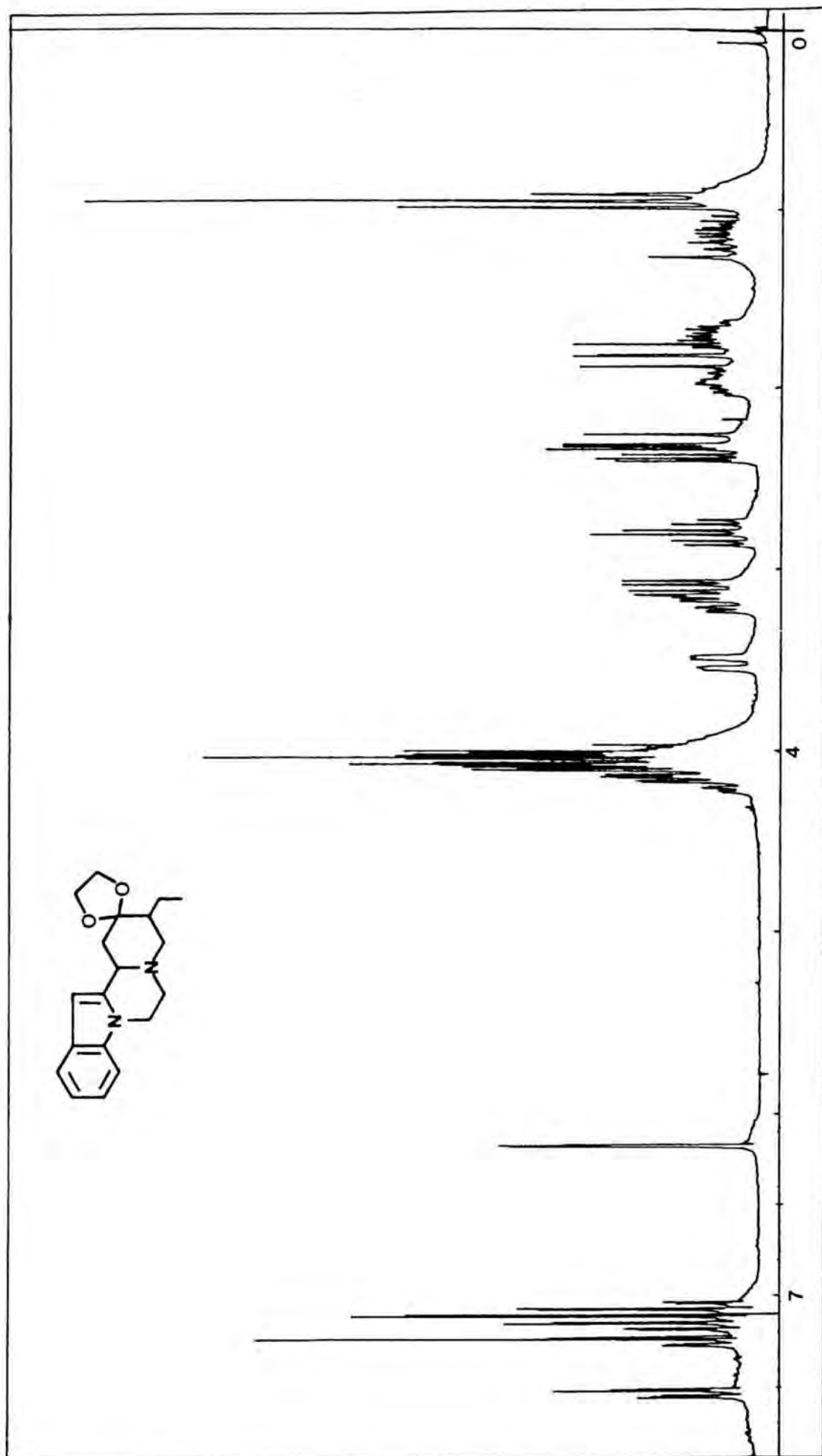
Acetal etilènic del 5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidro-pirido[1',2':1,2]pirazino[3,4-a]indolo-6-ona (45)



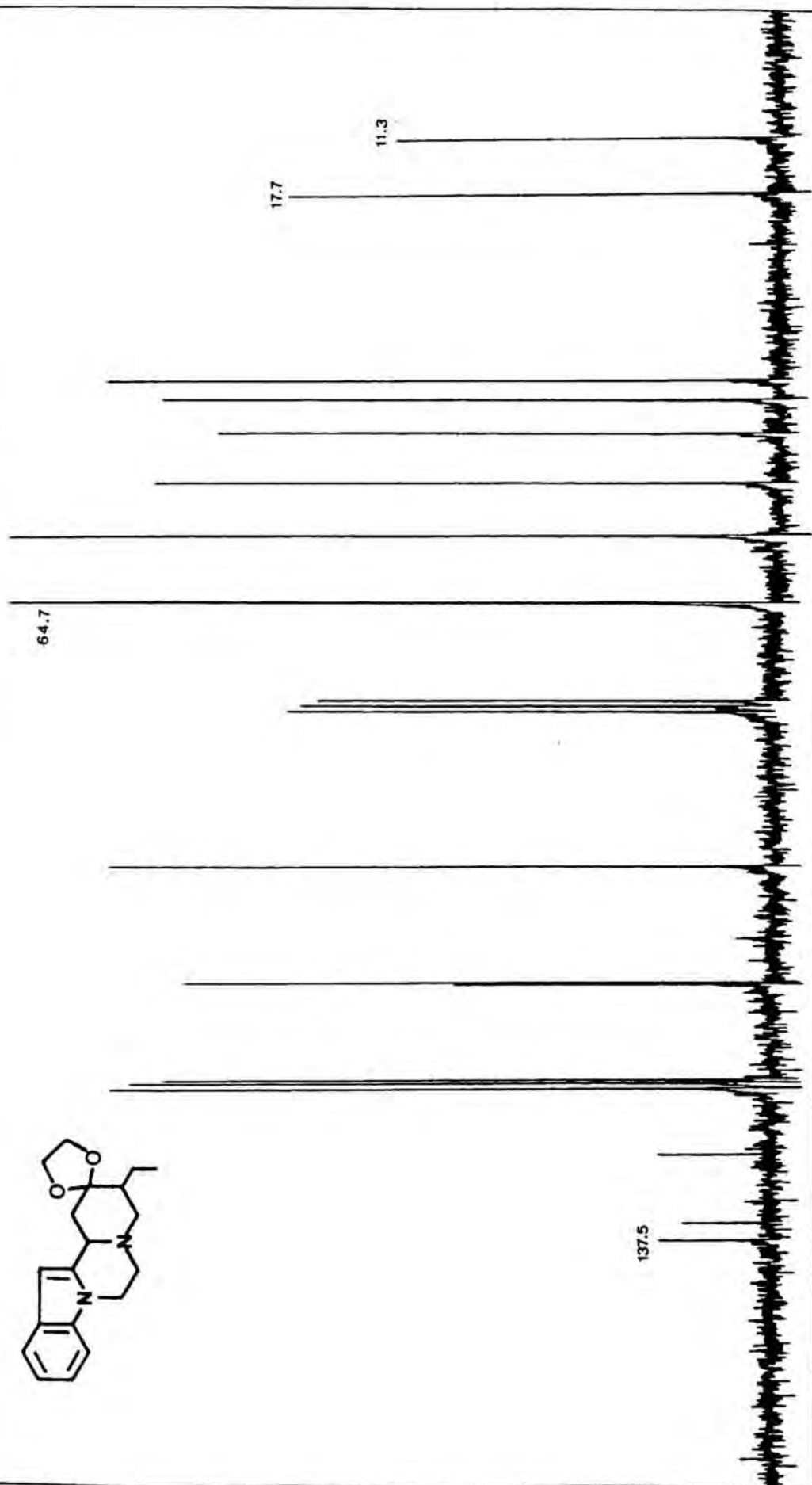
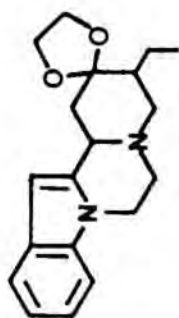


Acetal etilènic del 5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (49)



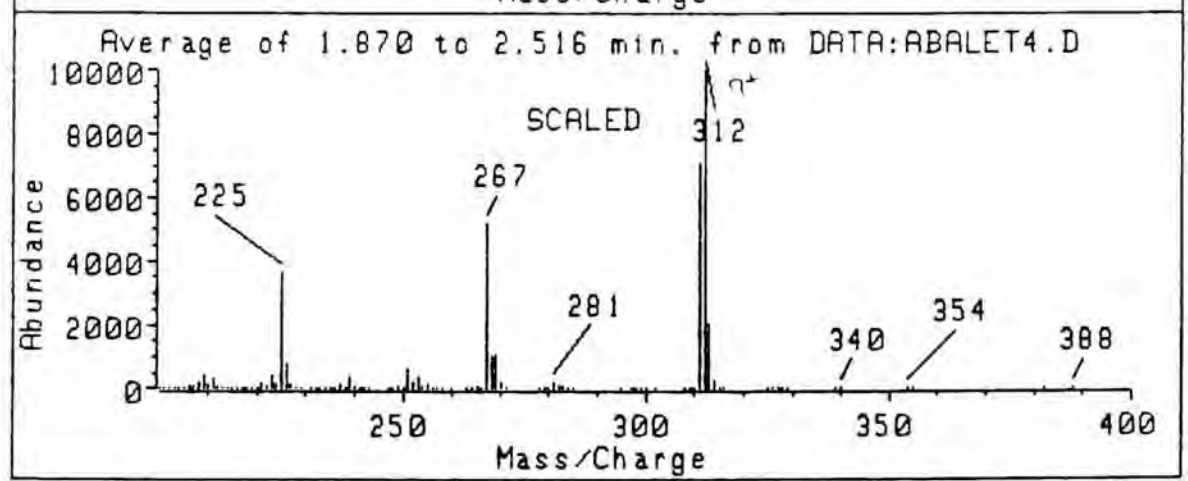
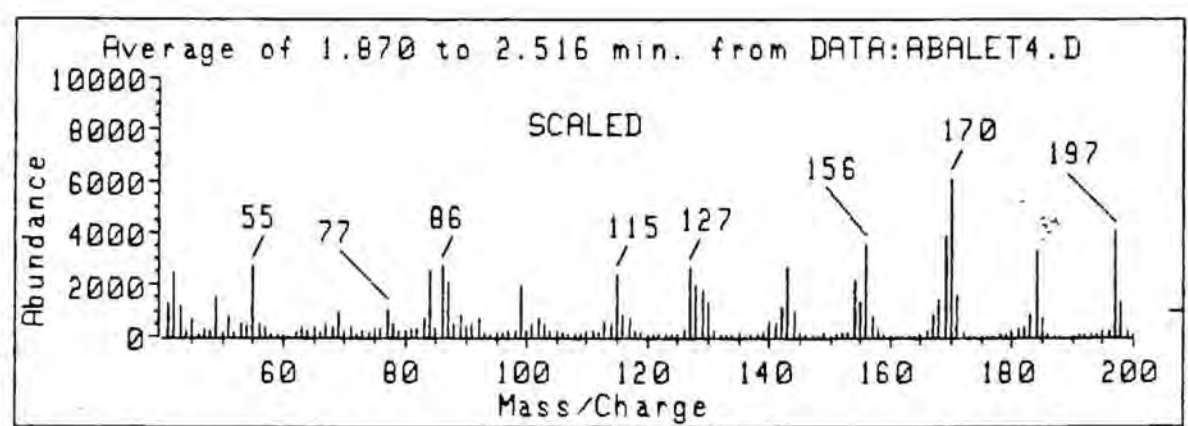
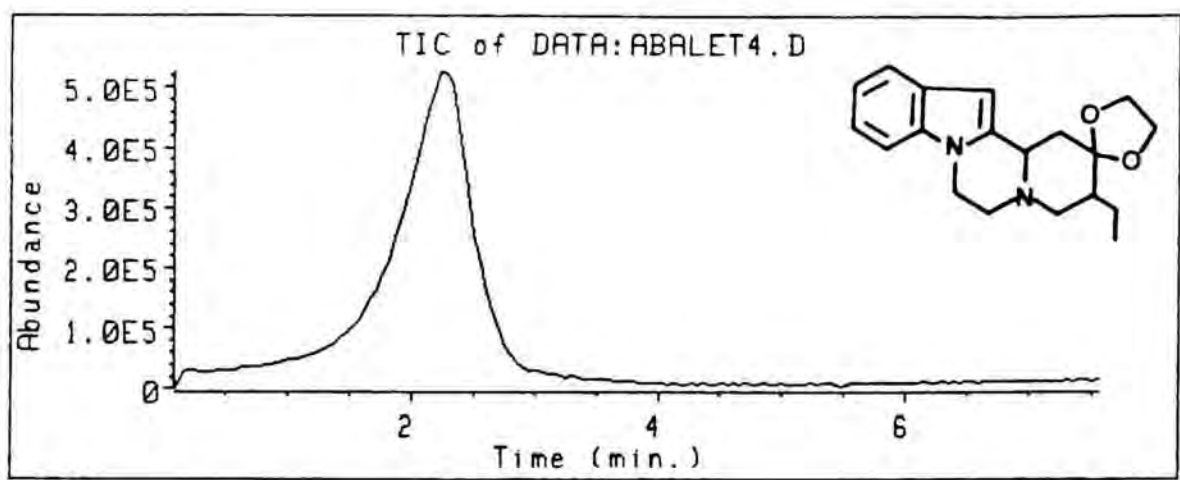


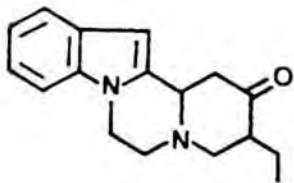
Acetal etilènic del 5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]  
pirazino[4,3-a]indolo-6-ona (49)



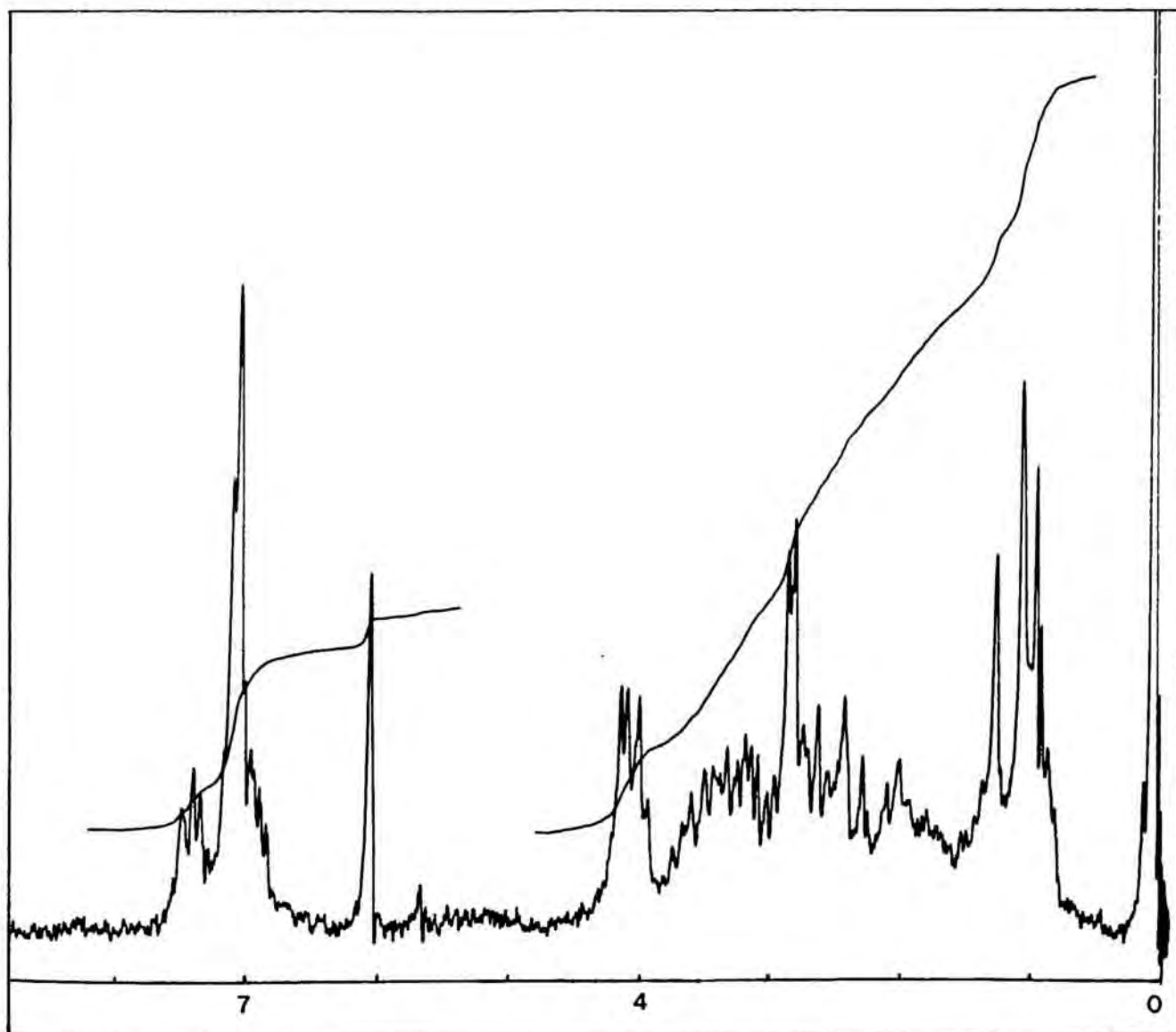
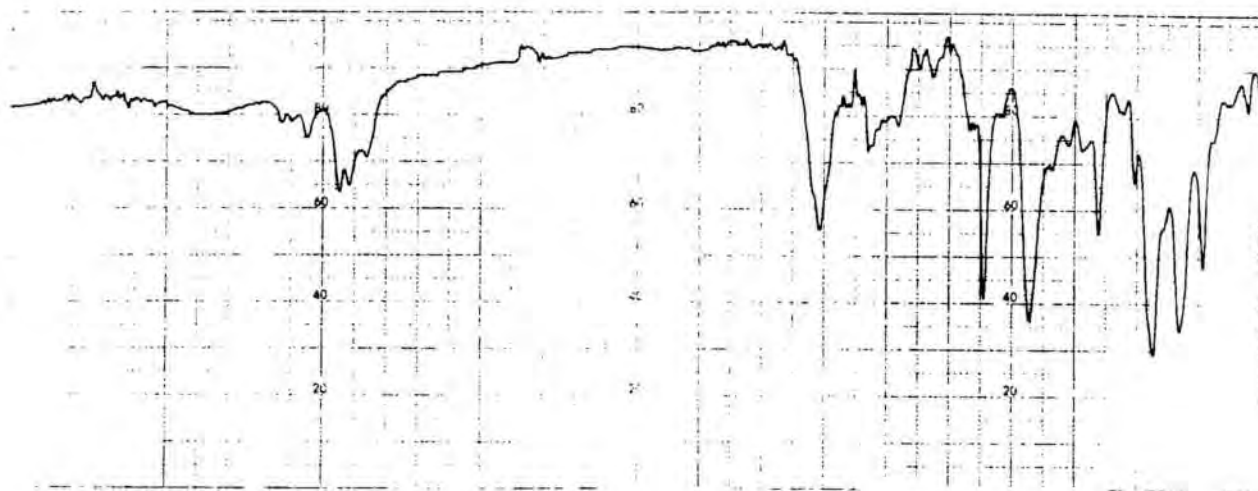
Acetal etilènic del 5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]-pirazino[4,3-a]indolo-6-ona (49)

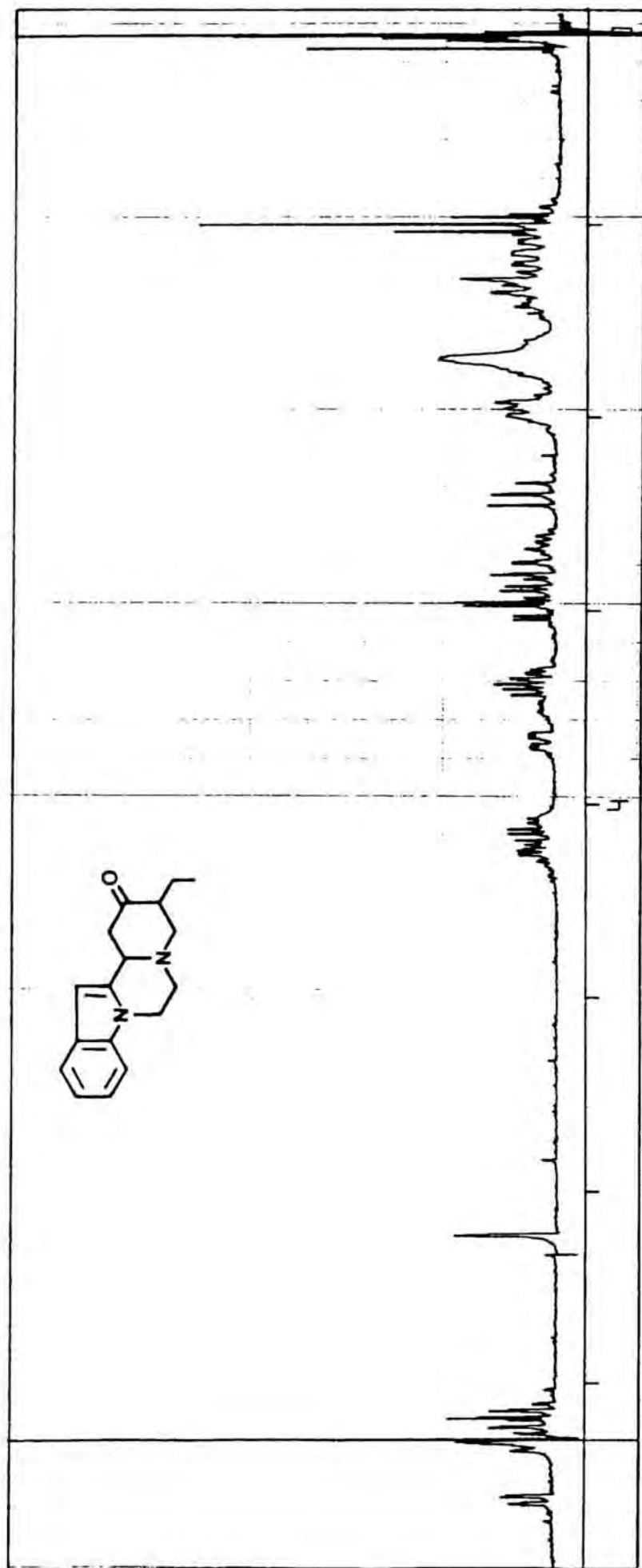
Acetal etilènic del 5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indolo-6-ona (49)





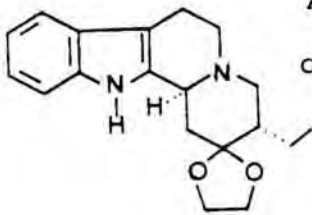
5-Etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido|1',2':1,2|  
pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (40)



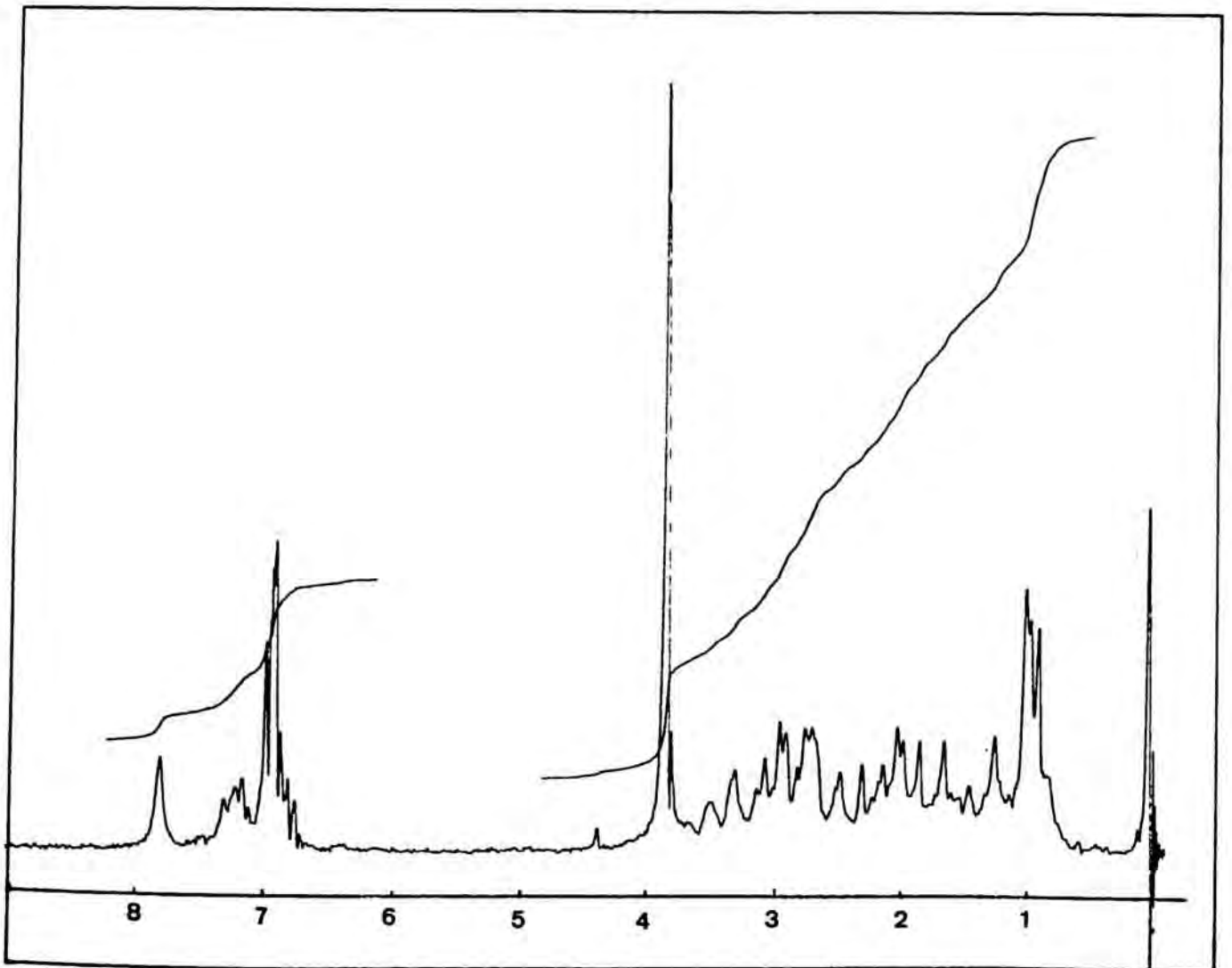
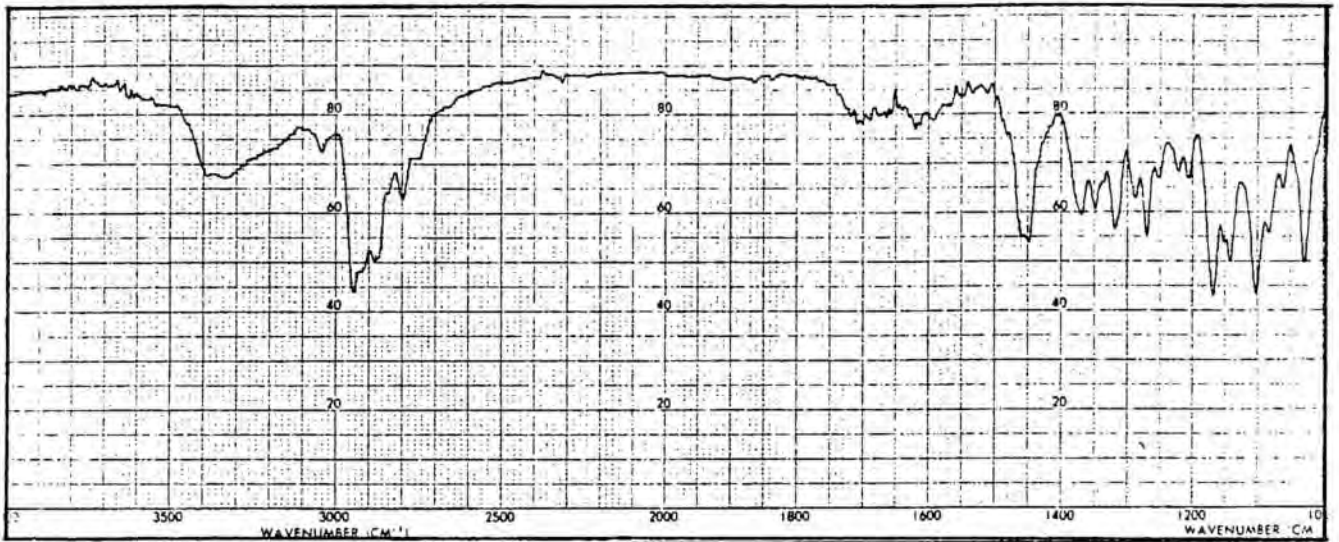


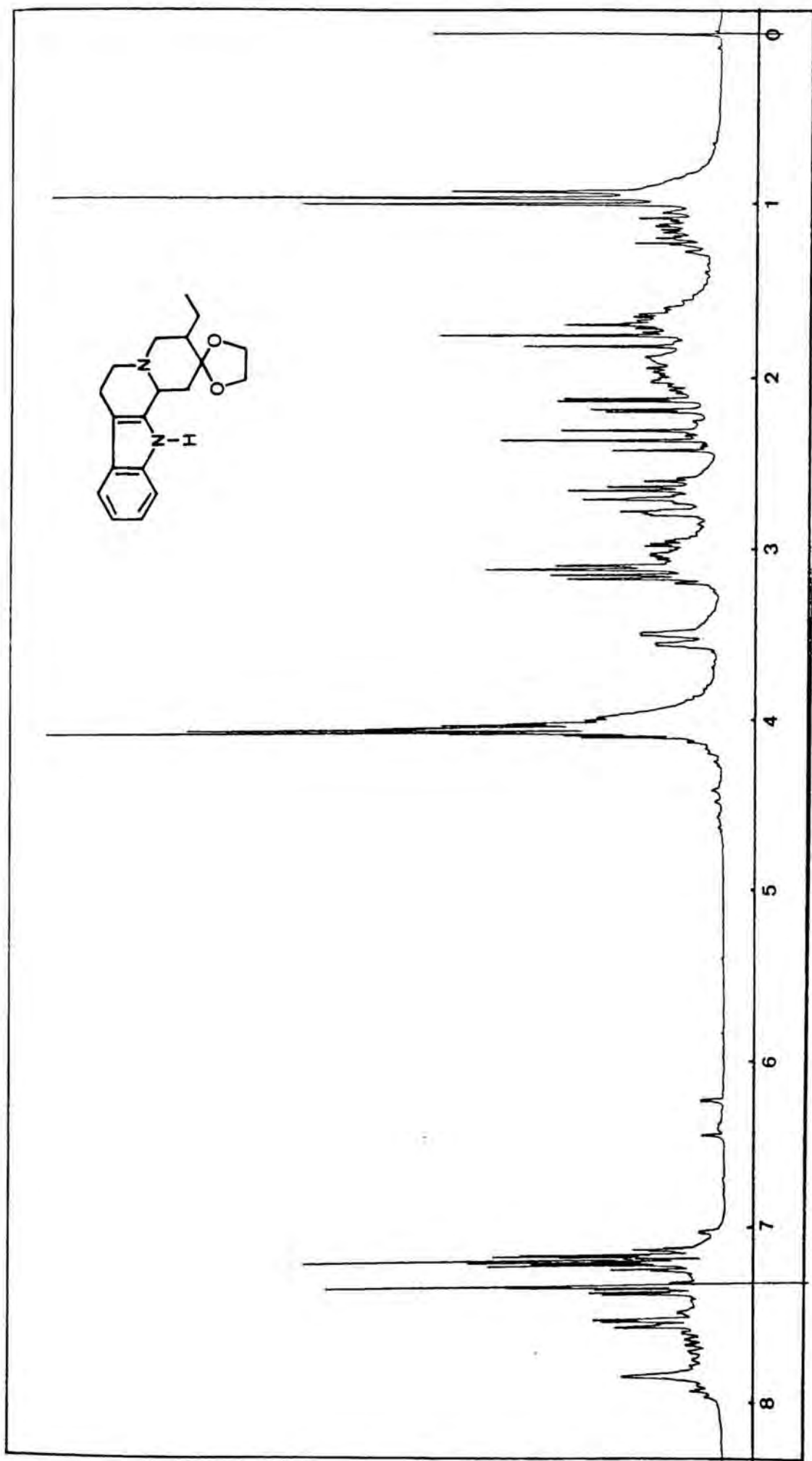
5-Etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]  
indolo-6-ona (40)



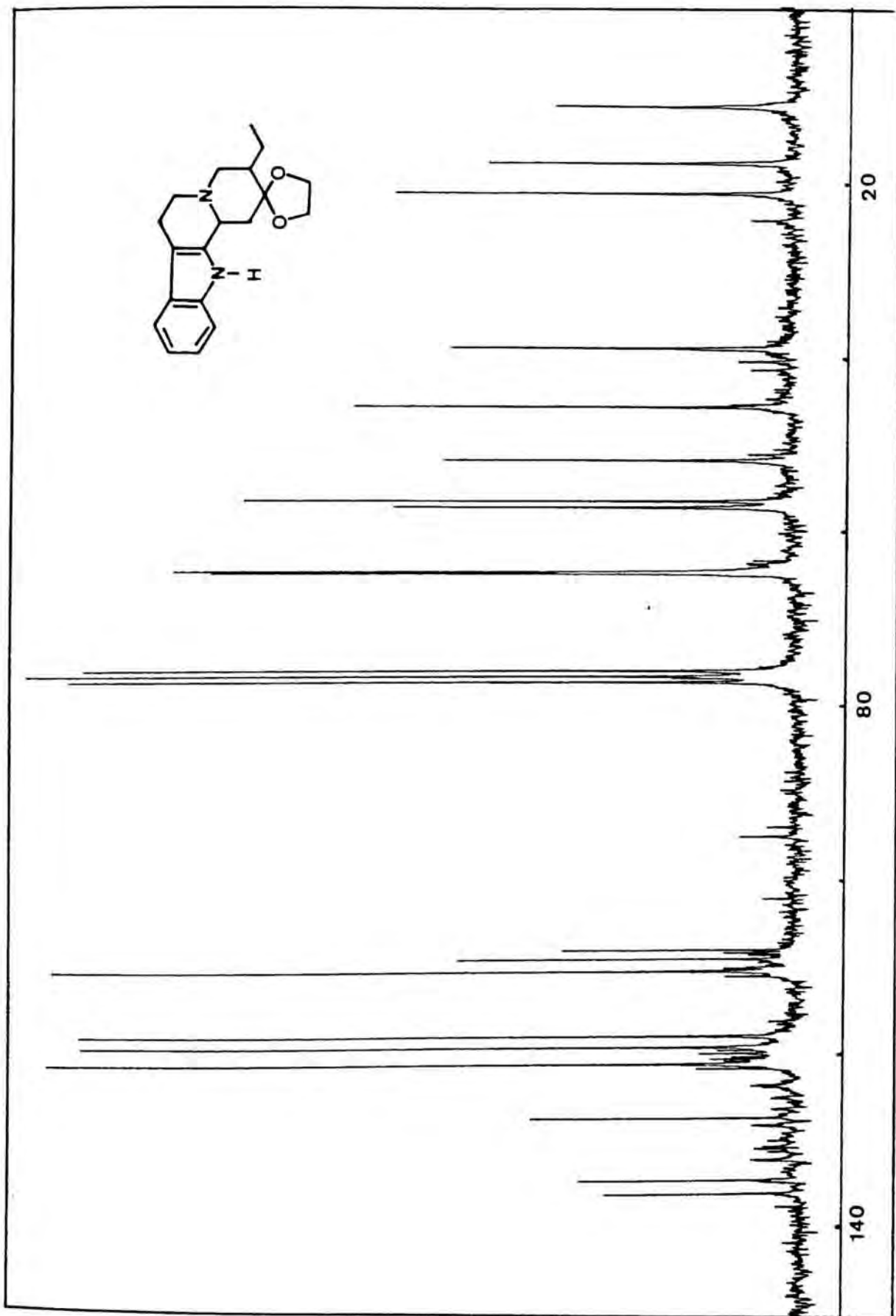


Acetal etilènic de la 3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-  
octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (50)

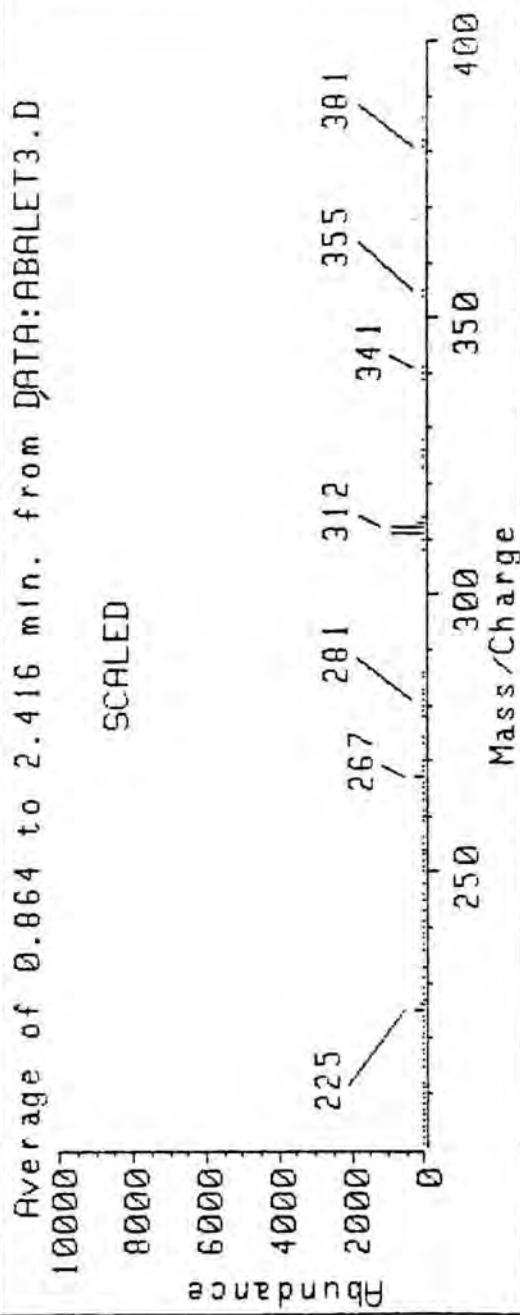
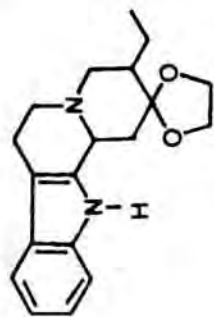




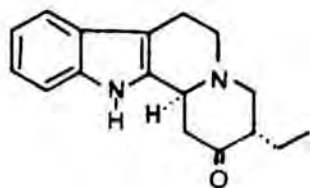
Acetal etilènic de la 3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo  
 |2,3-a|quinolizidin-2-ona (50)



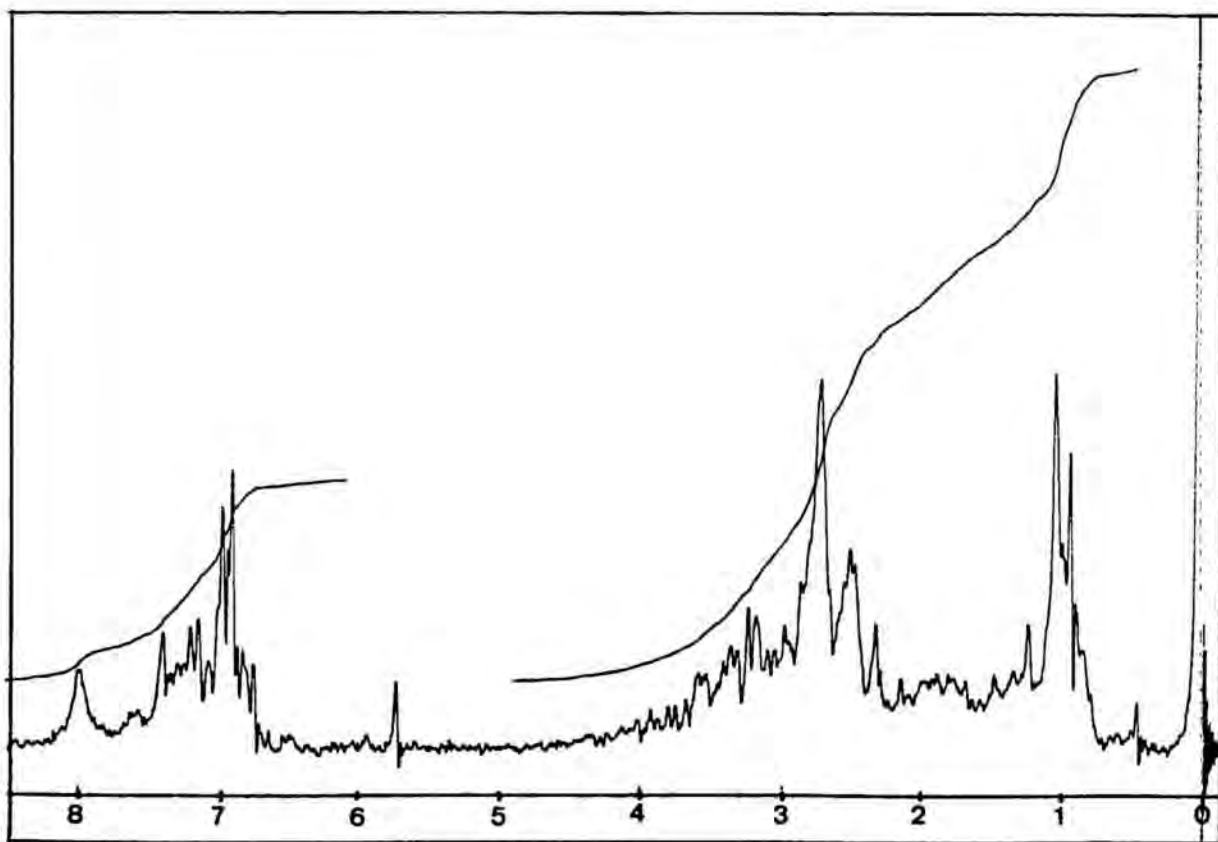
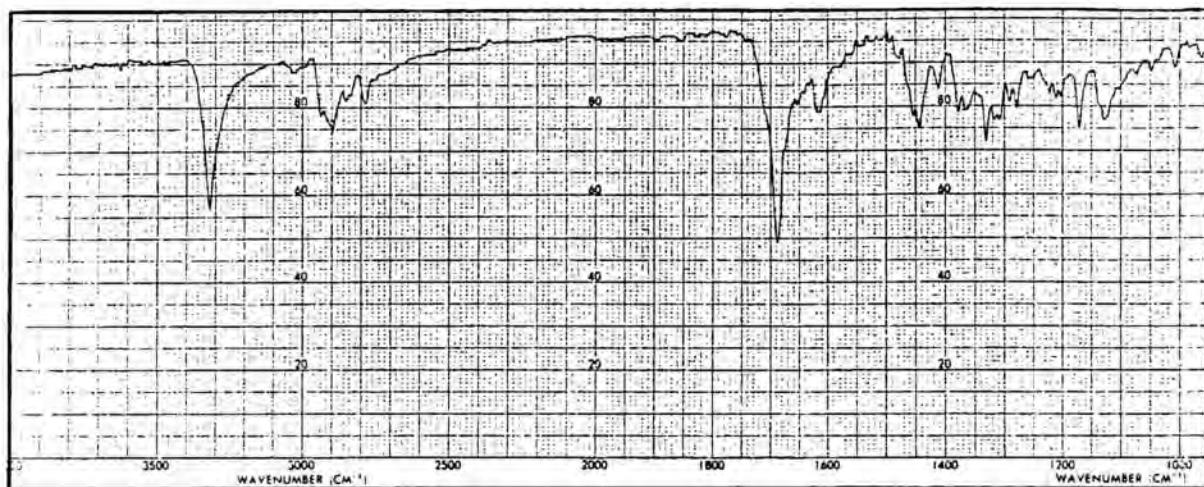
Acetal etilènic de la 3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo  
 | 2,3-a|quinolizidin-2-ona (50)

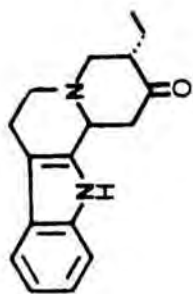
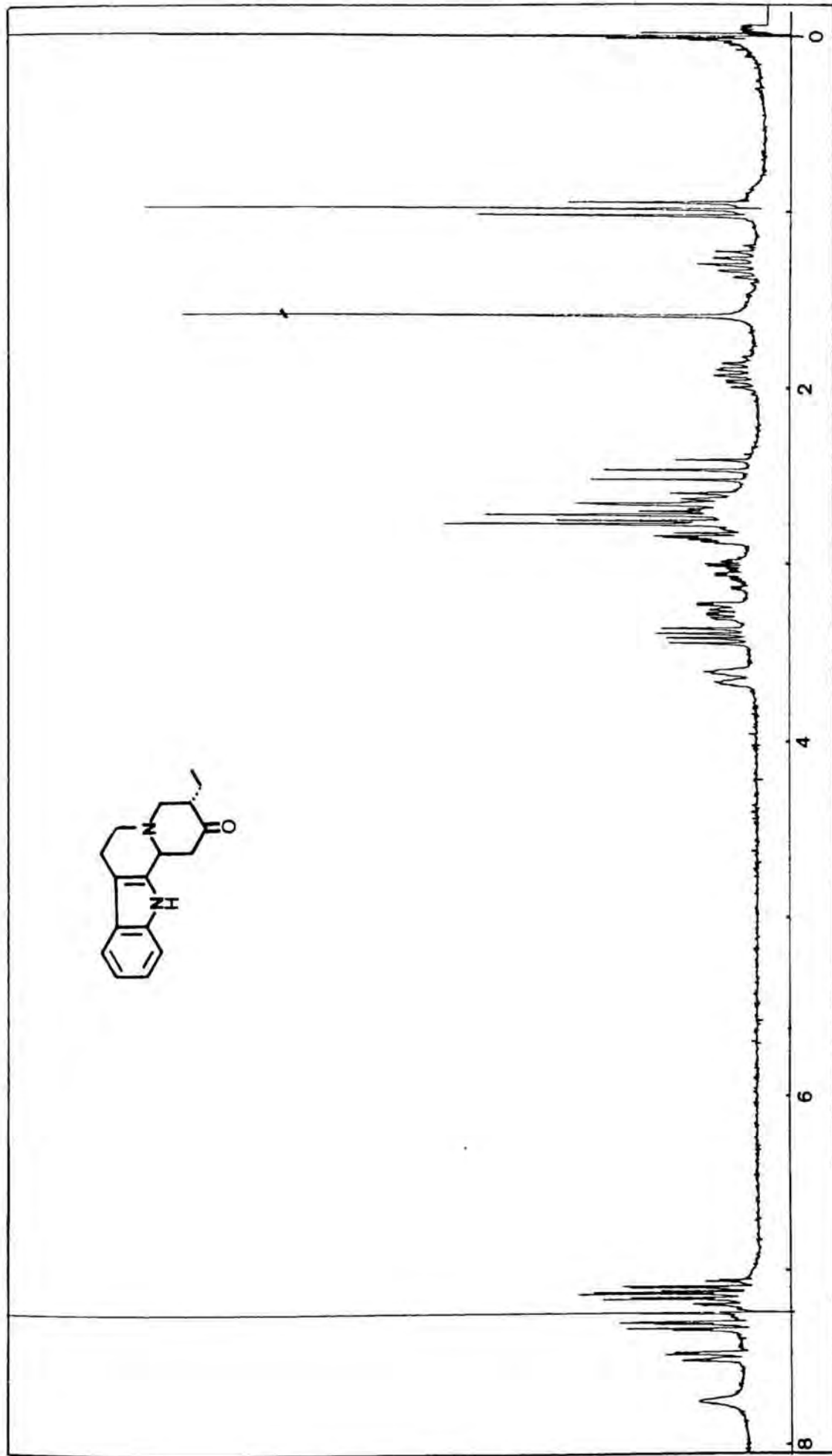


EM: Acetal etilénic de la 3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo  
 |2,3-a|quinolizidin-2-ona (50)

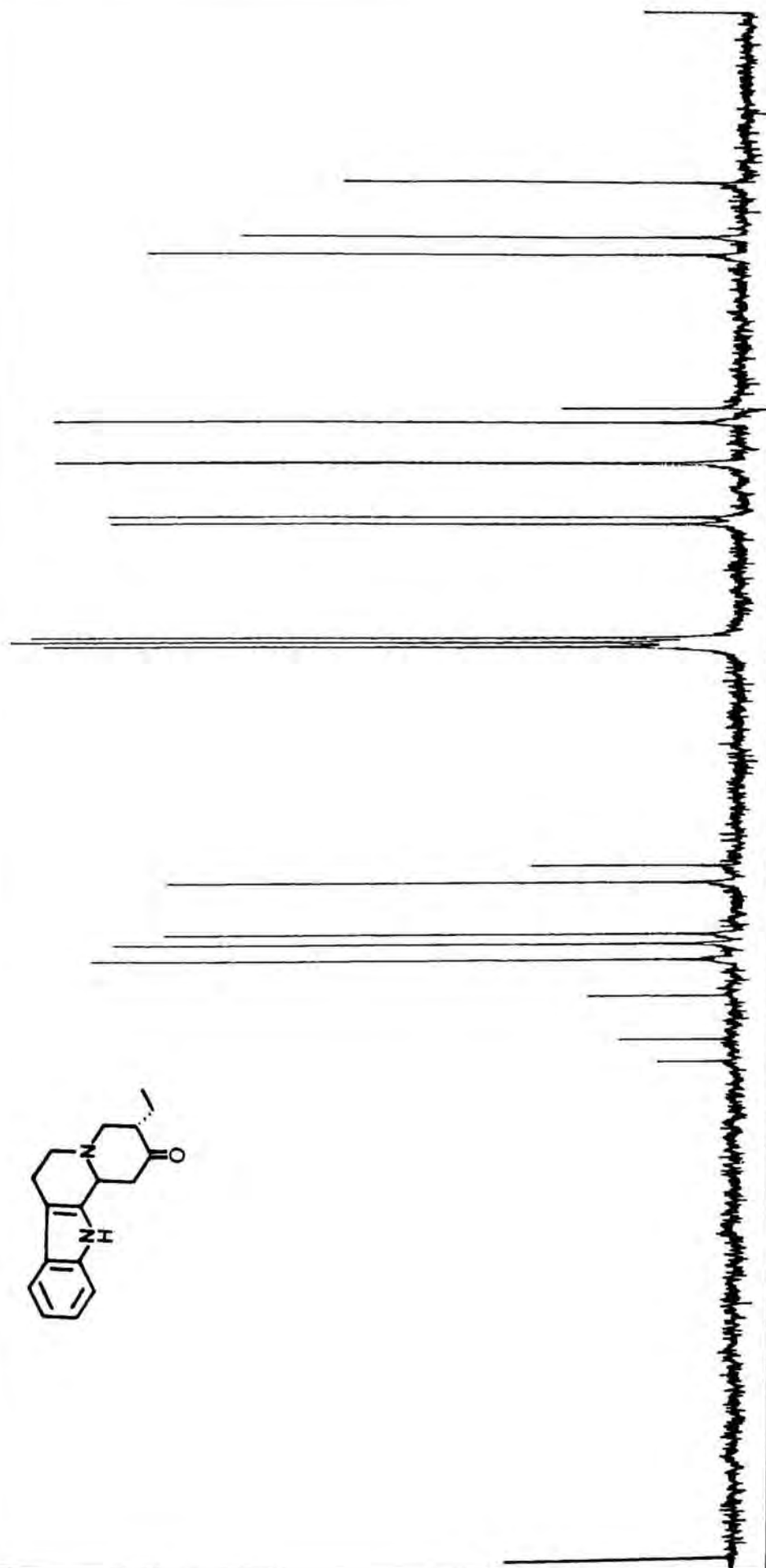
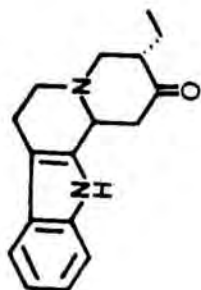


3-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo  
|2,3-a|quinolizidin-2-ona (39)



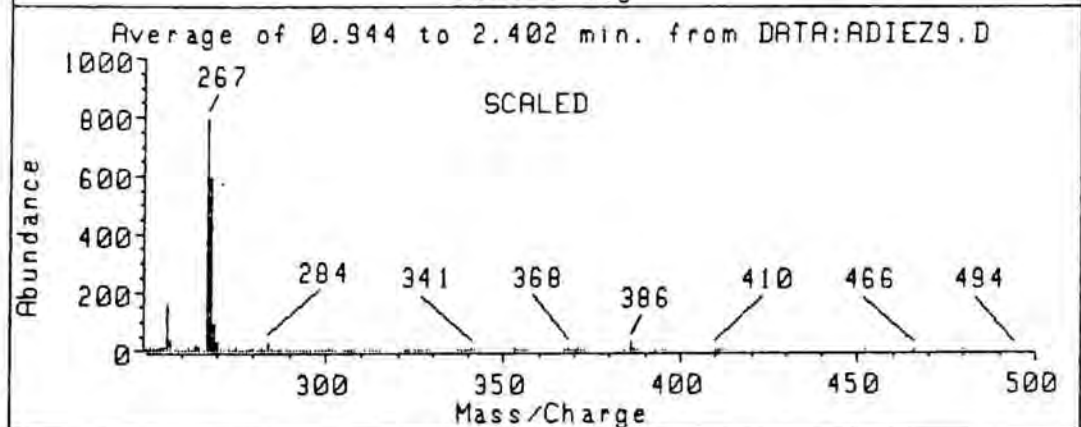
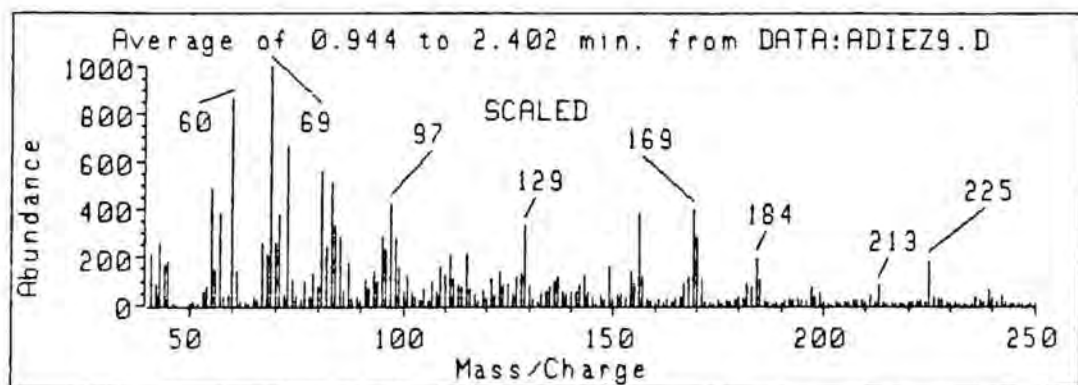
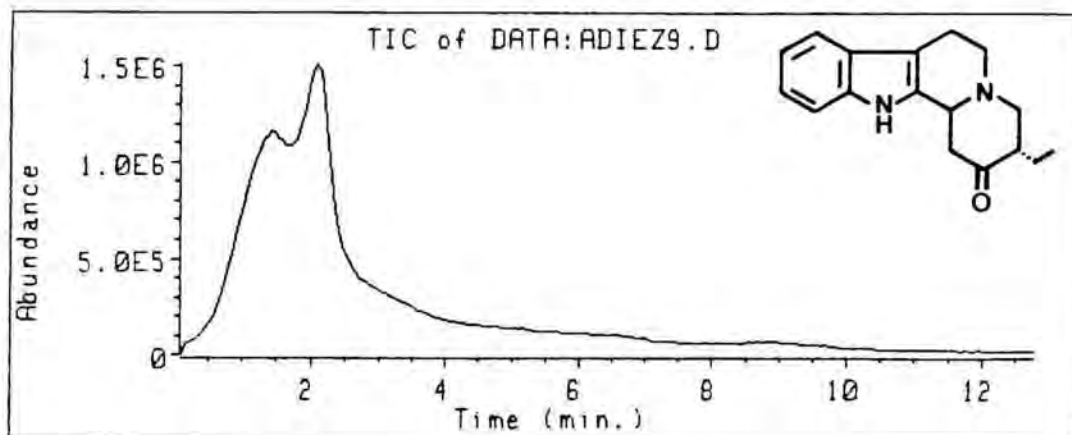


3-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (39)



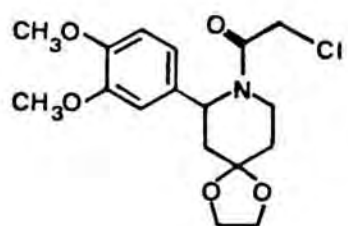
3-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (39)

3-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]  
quinolizidin-2-ona (39)

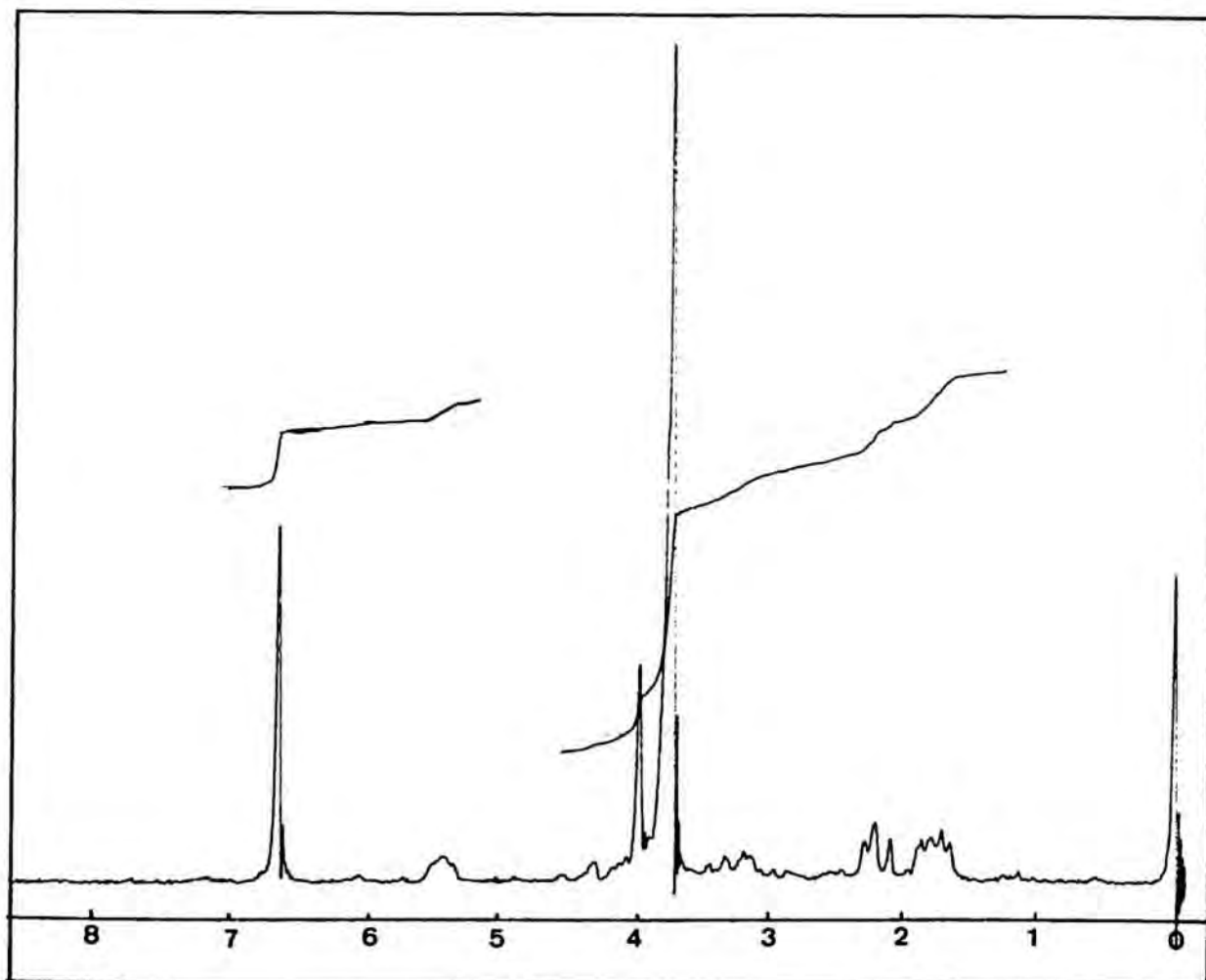
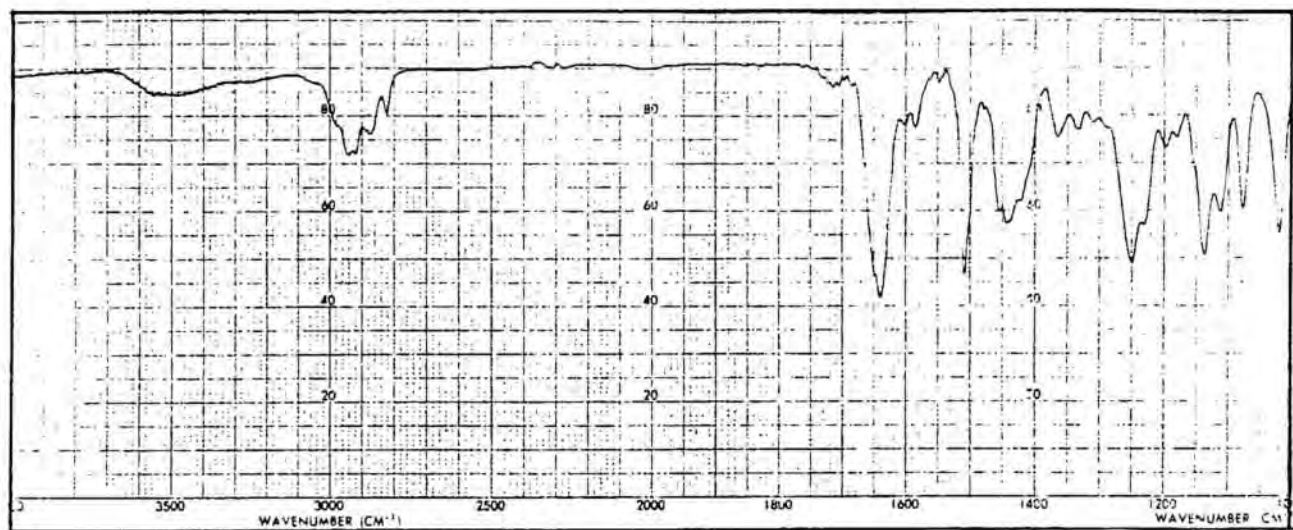


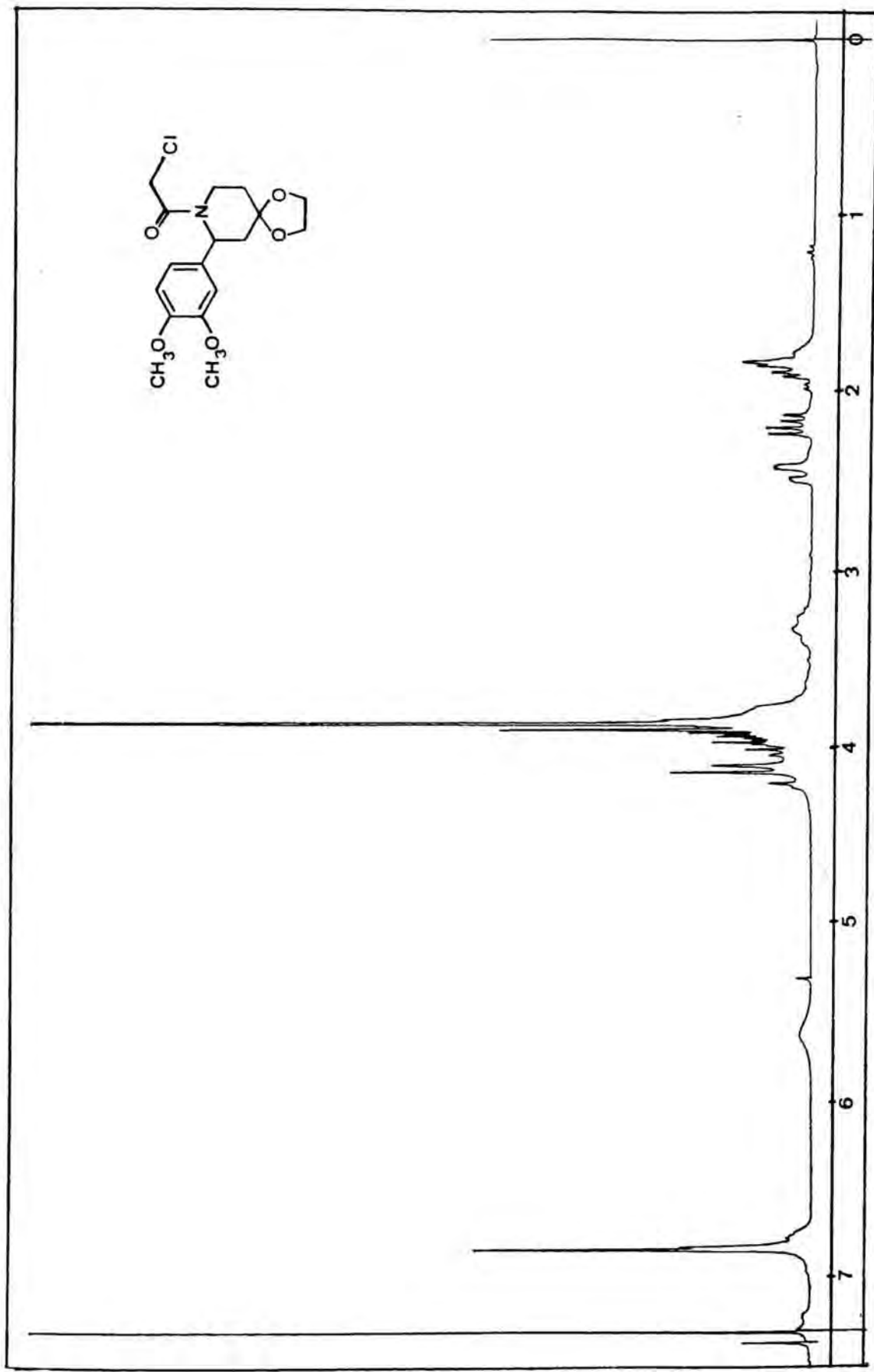


Espectres corresponents  
al capítol 5

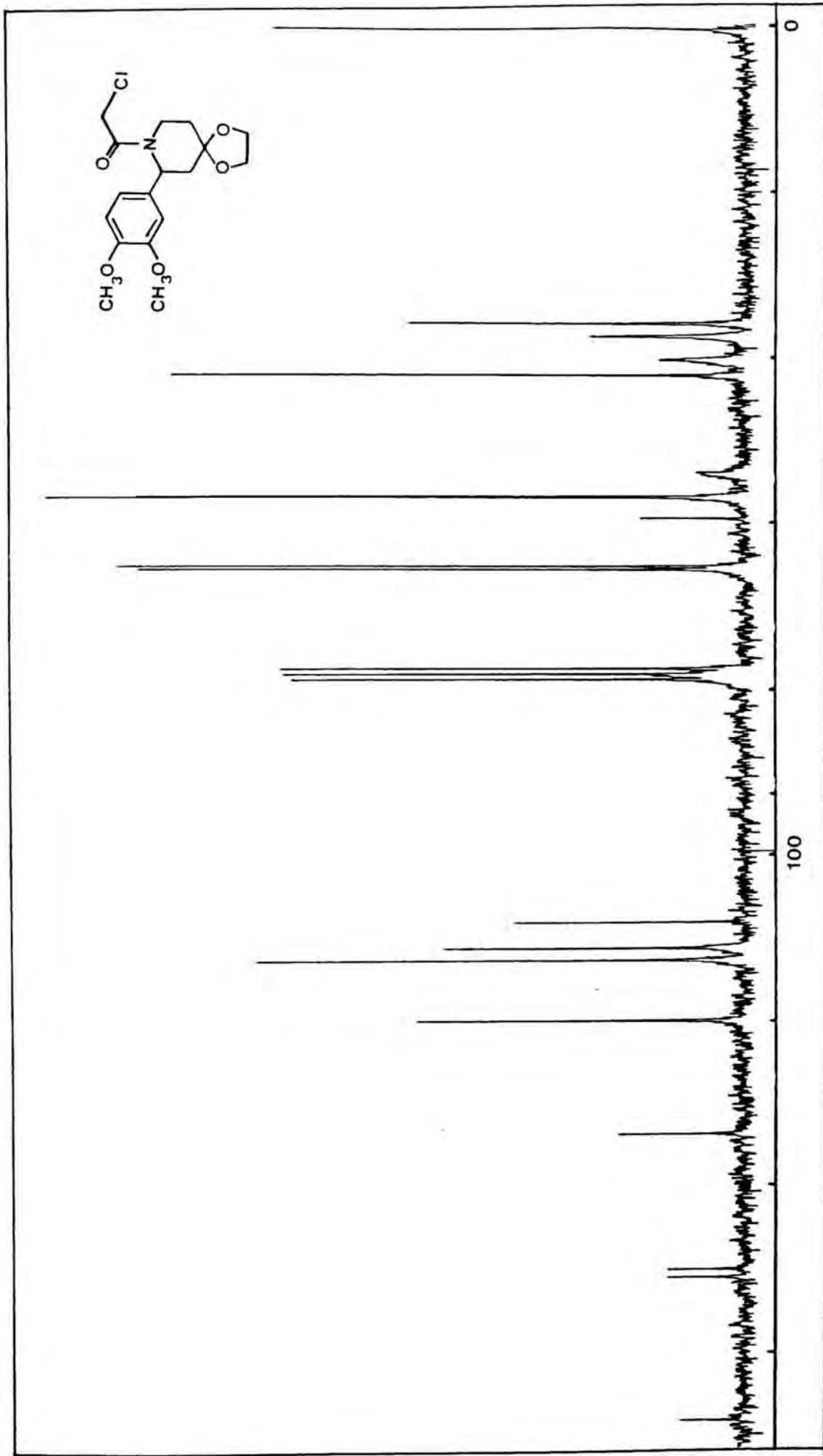


Acetal etilènic de 1'-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (51a)

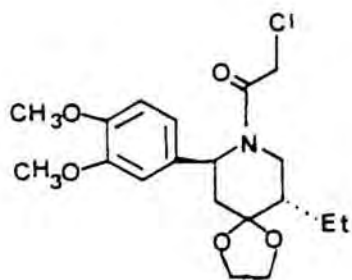




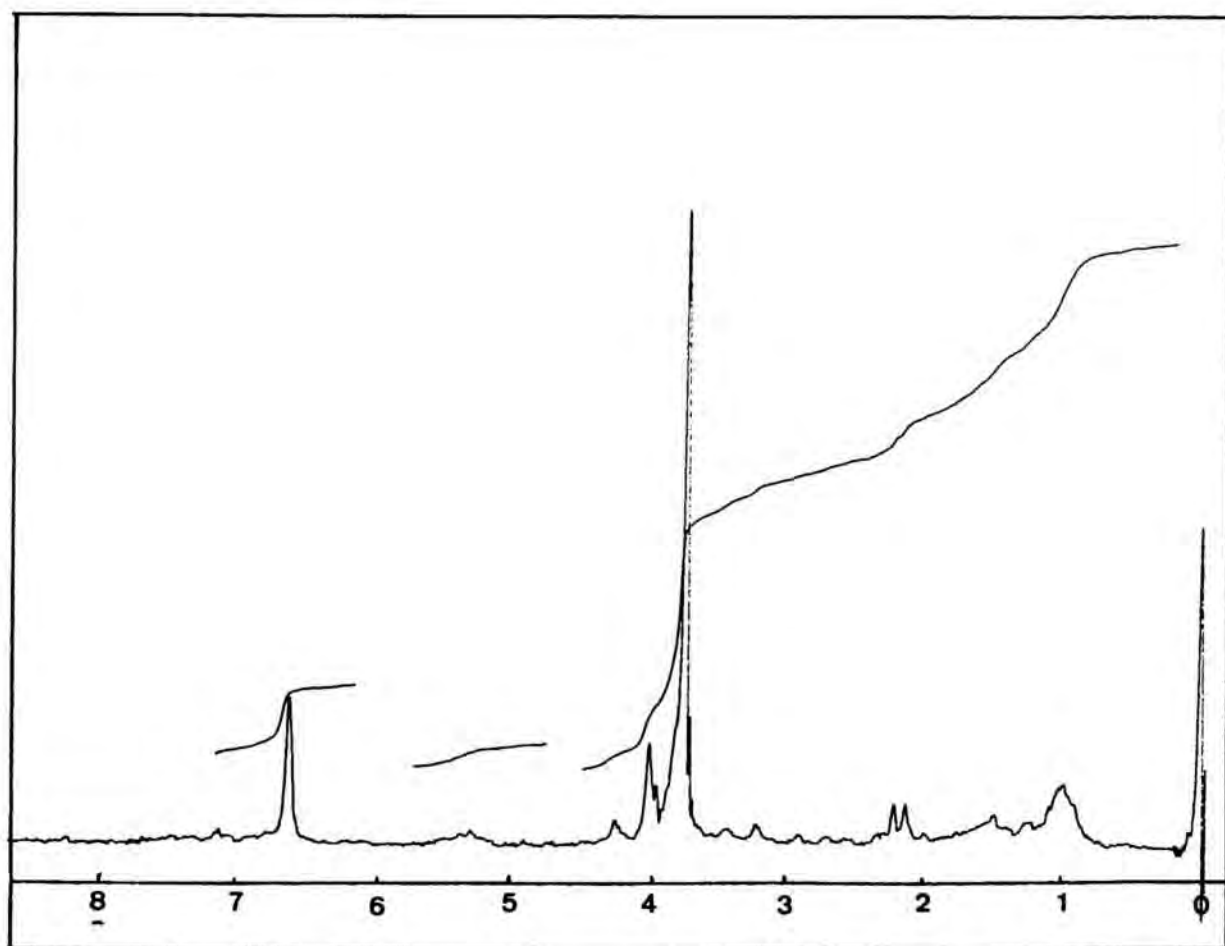
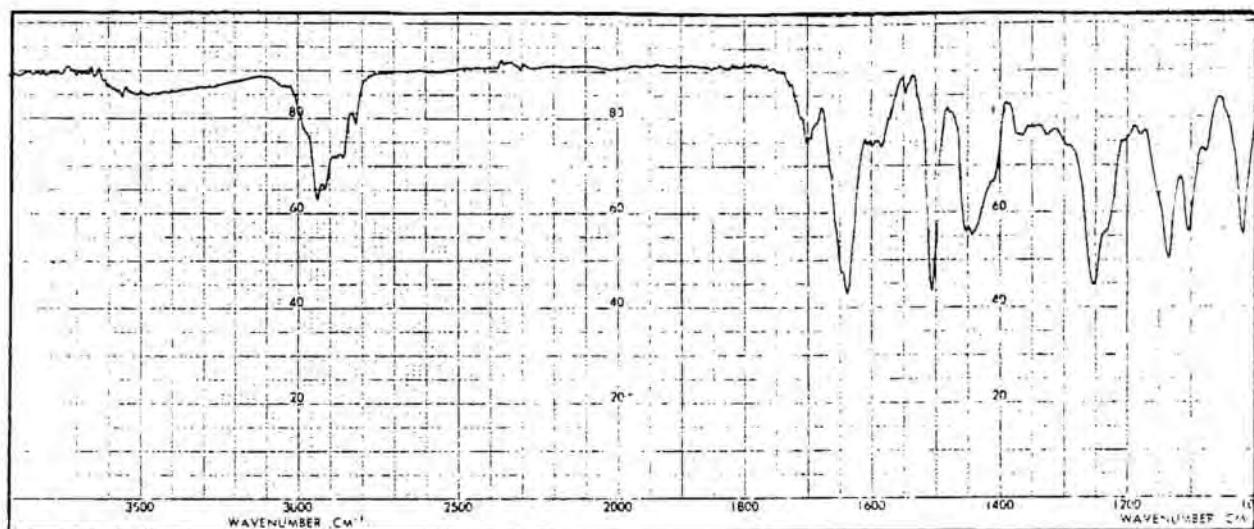
<sup>1</sup>H-RMN (200MHz): Acetal etilènic de 1'-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (51a)

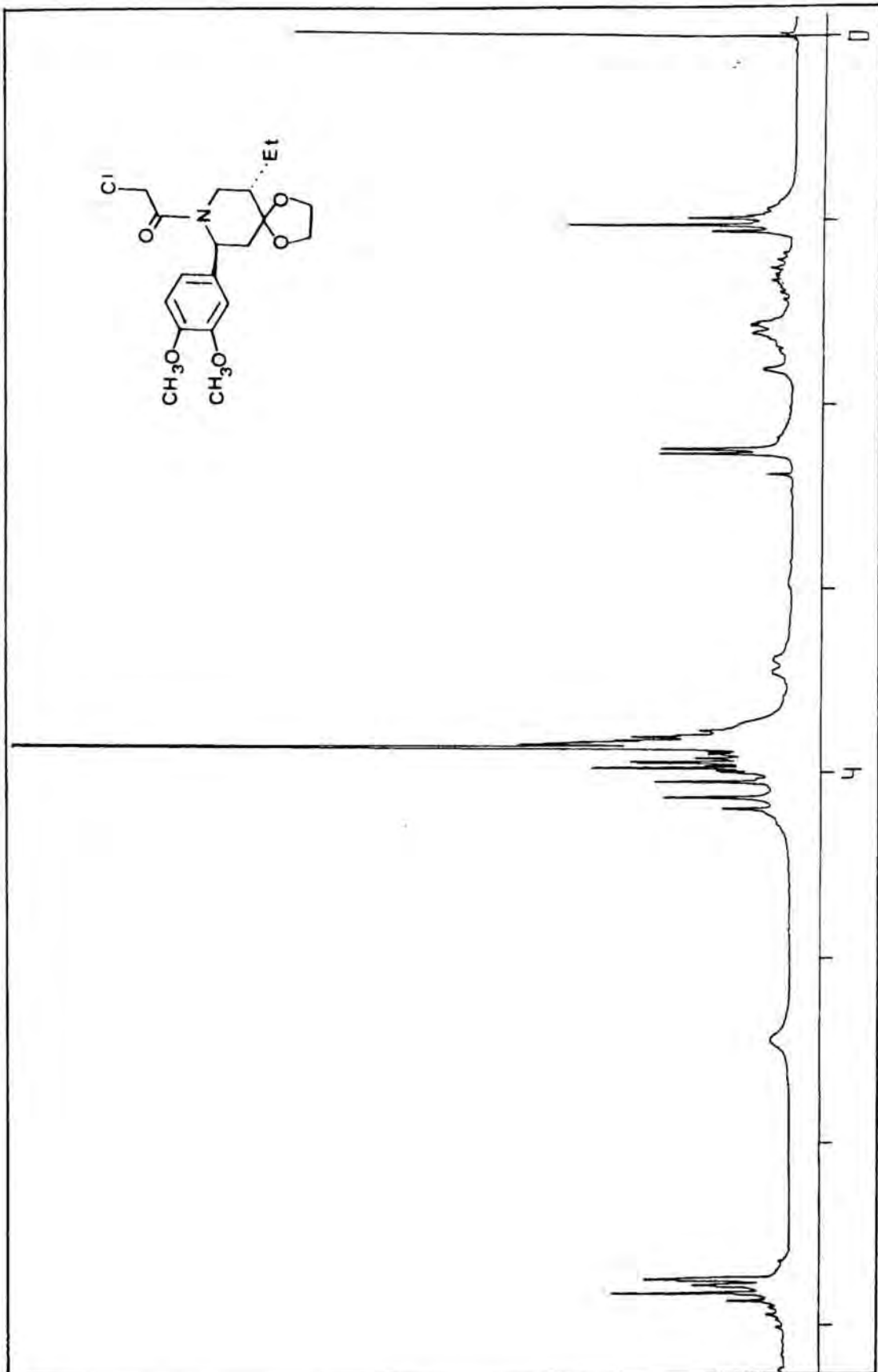


<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilènic de 1'-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (51a)

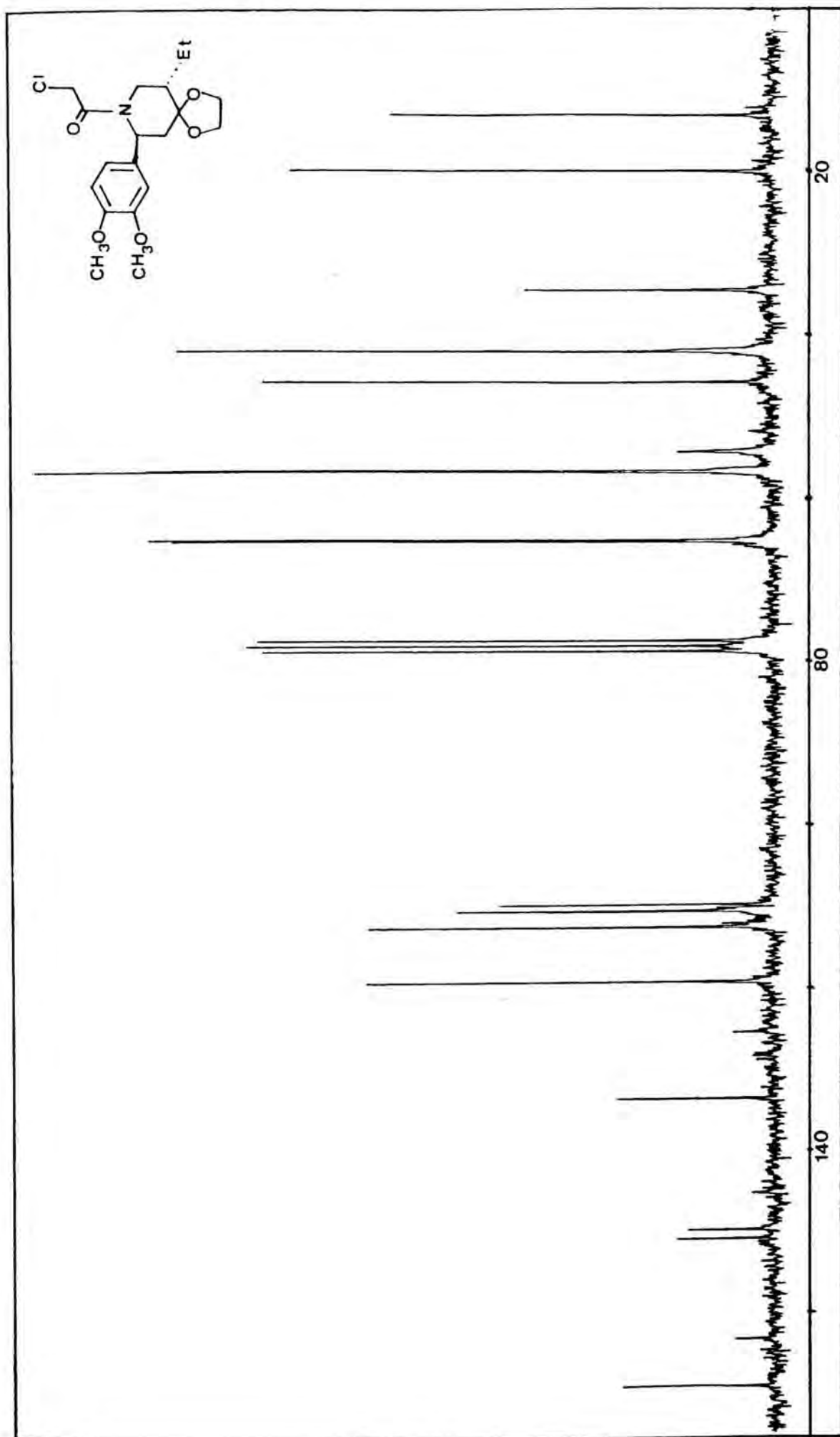


Acetal etilènic de la *trans*-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (51b)

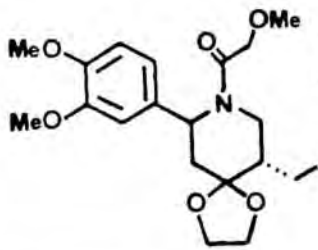




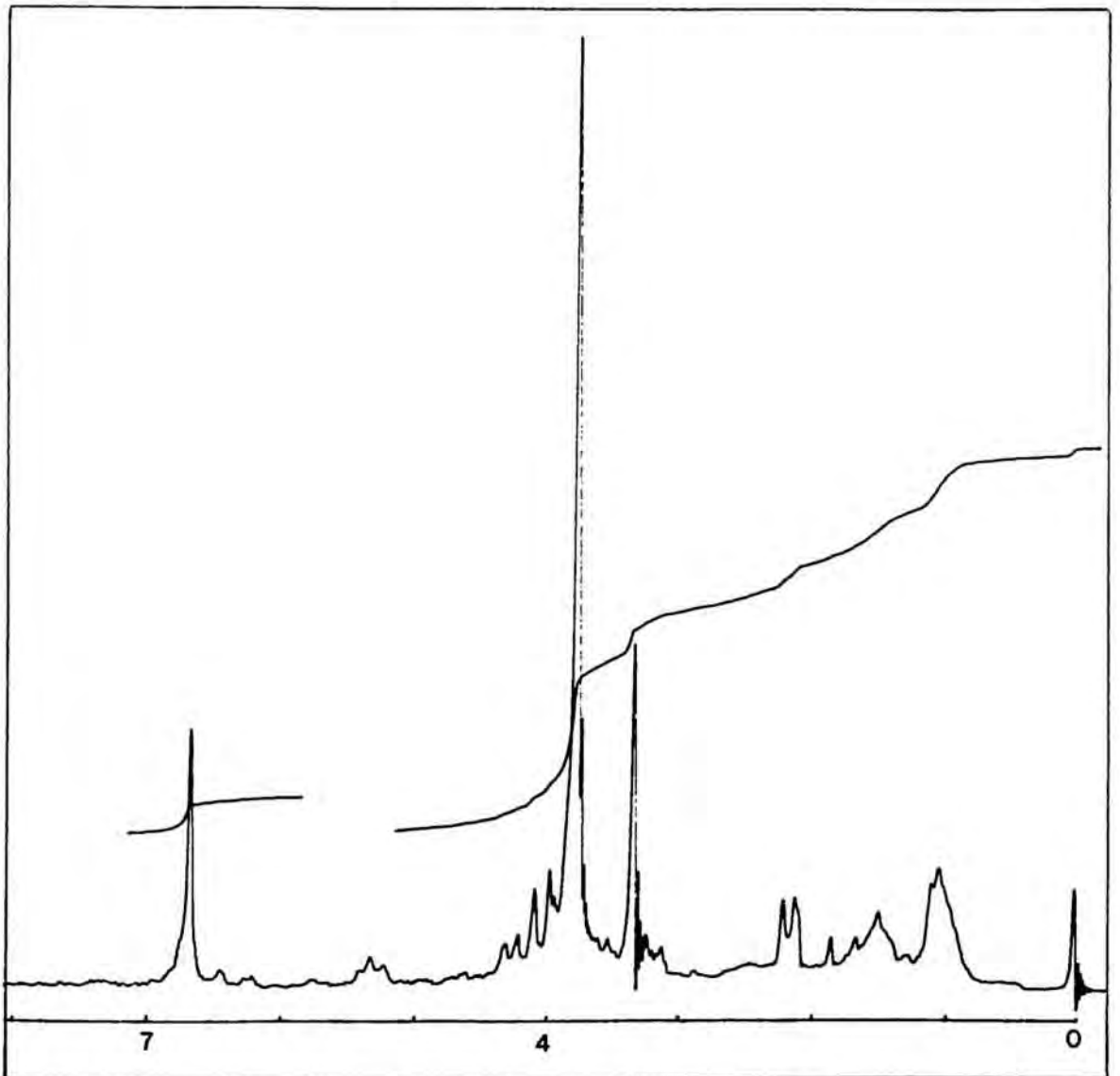
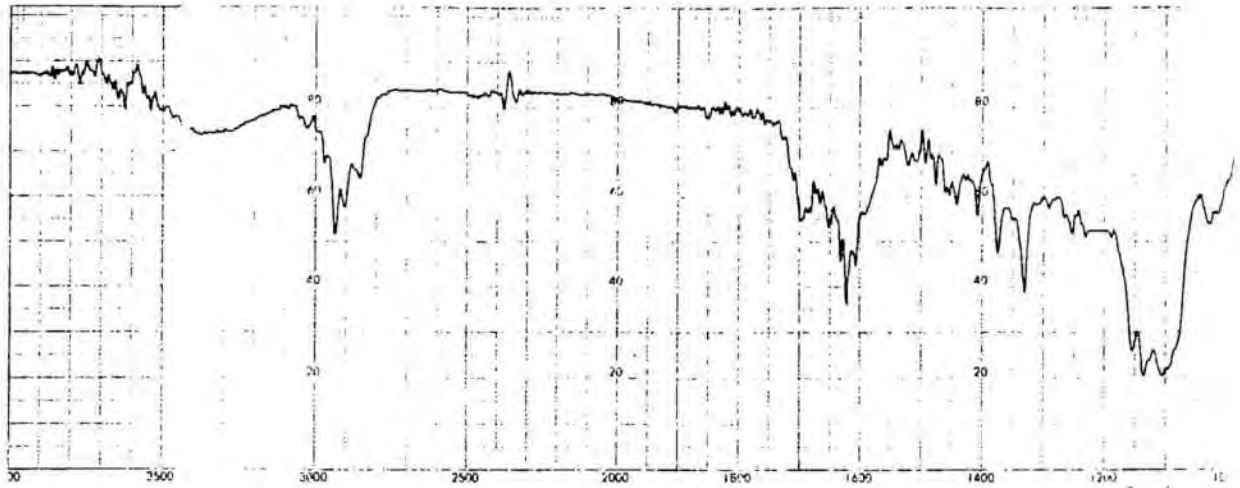
<sup>1</sup>H-RMN (200MHz): Acetal etilènic de la *trans*-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (51b)



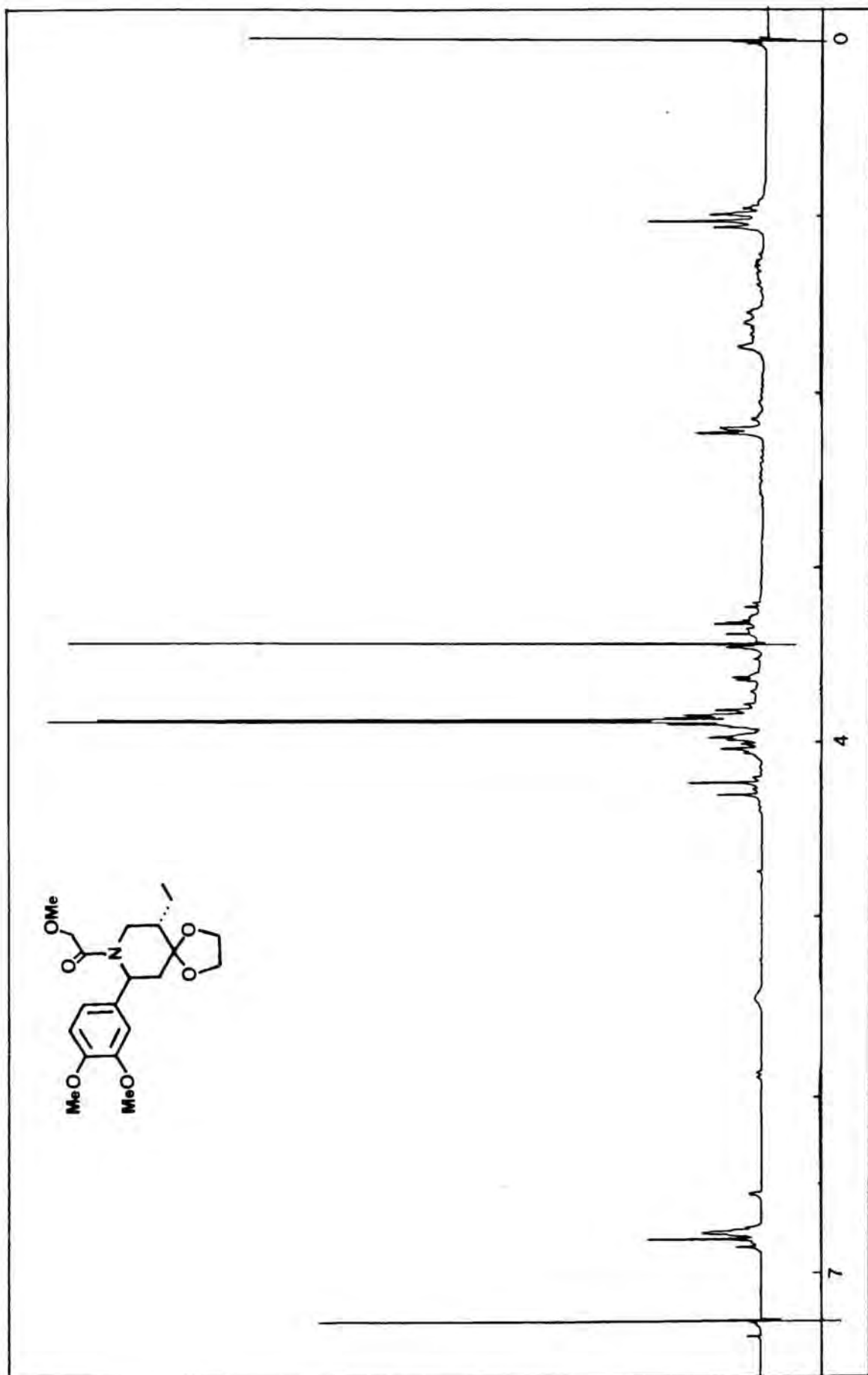
$^{13}\text{C}$ -RMN: Acetal etilénic de la *trans*-1-cloroacetil-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (51b)



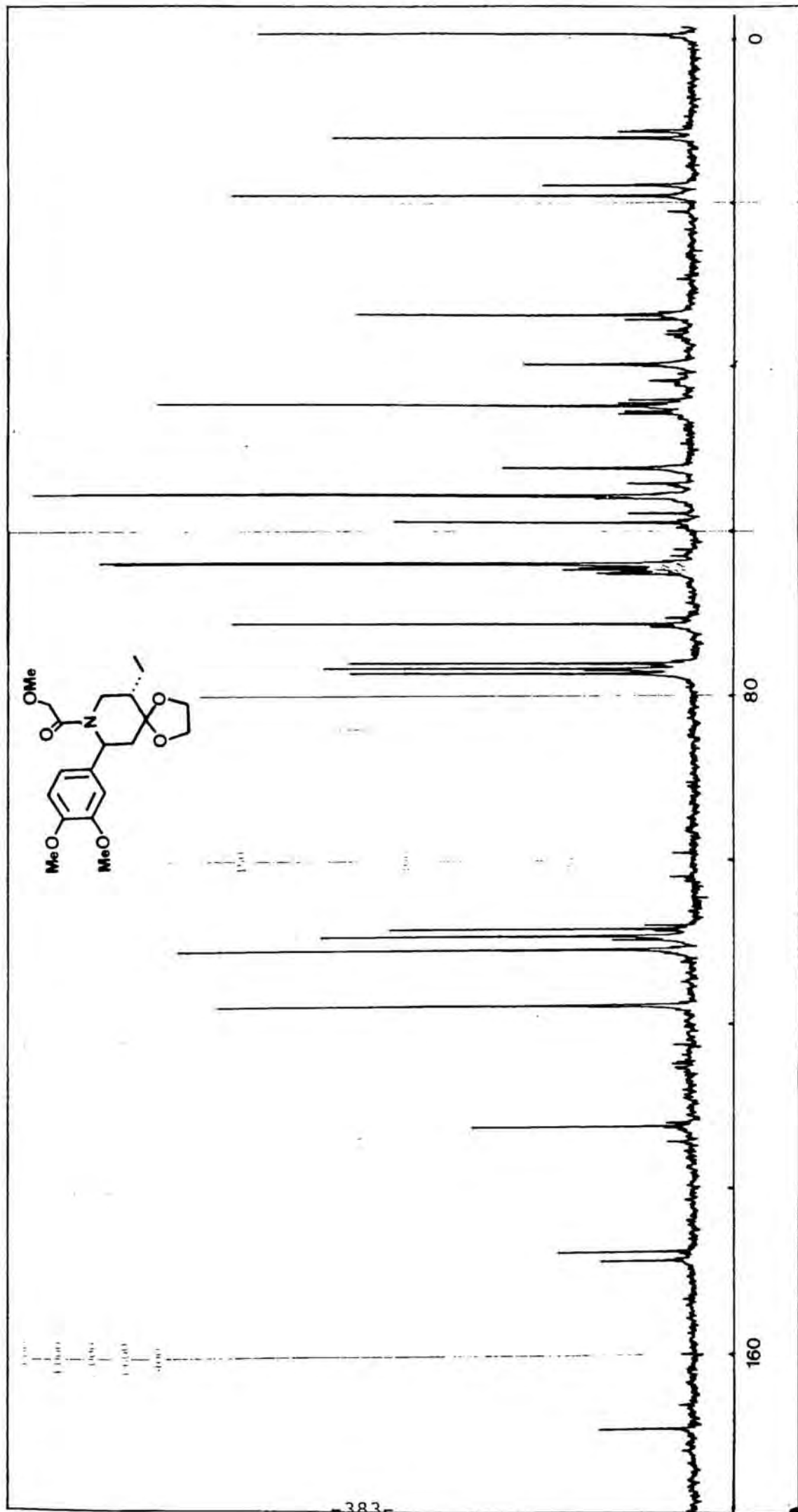
Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-  
5-etil-1-metoxiacetil-4-piperidona (54)

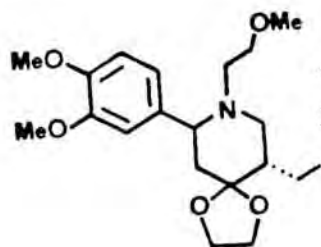




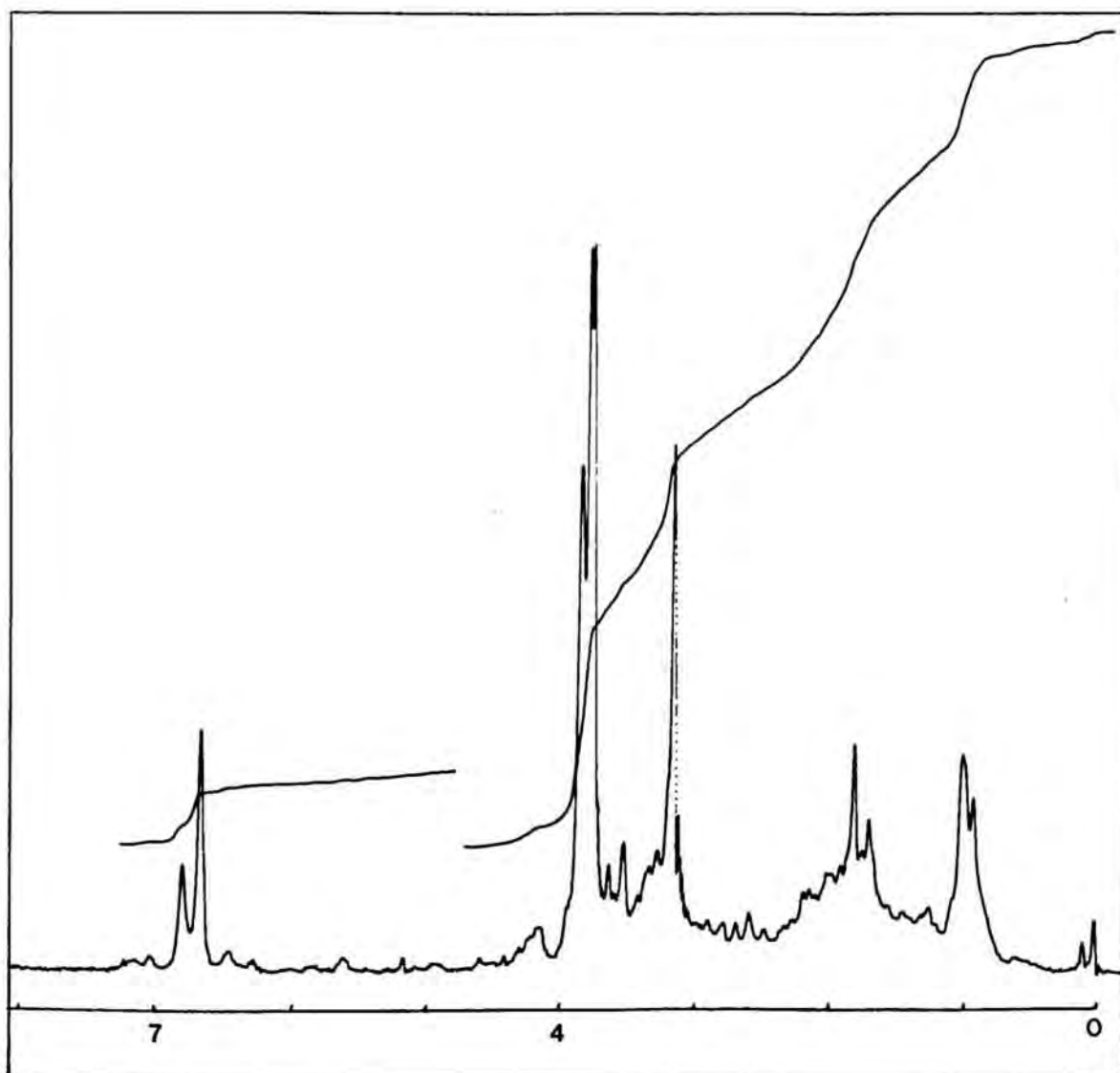
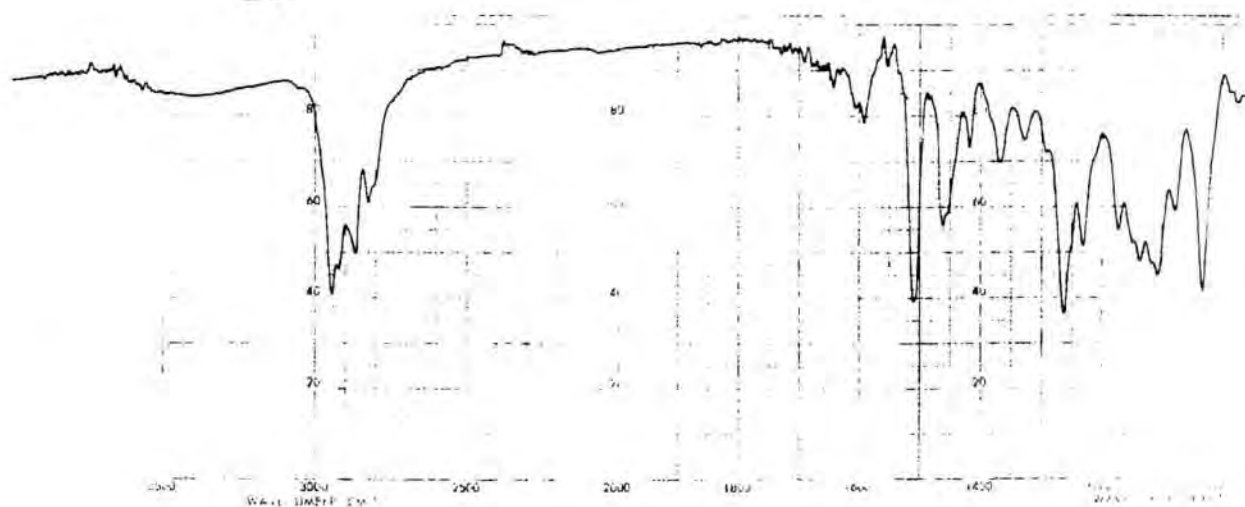


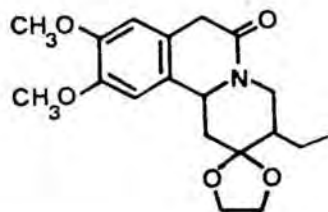
Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-1-metoxiacetil-4-piperidona (54)



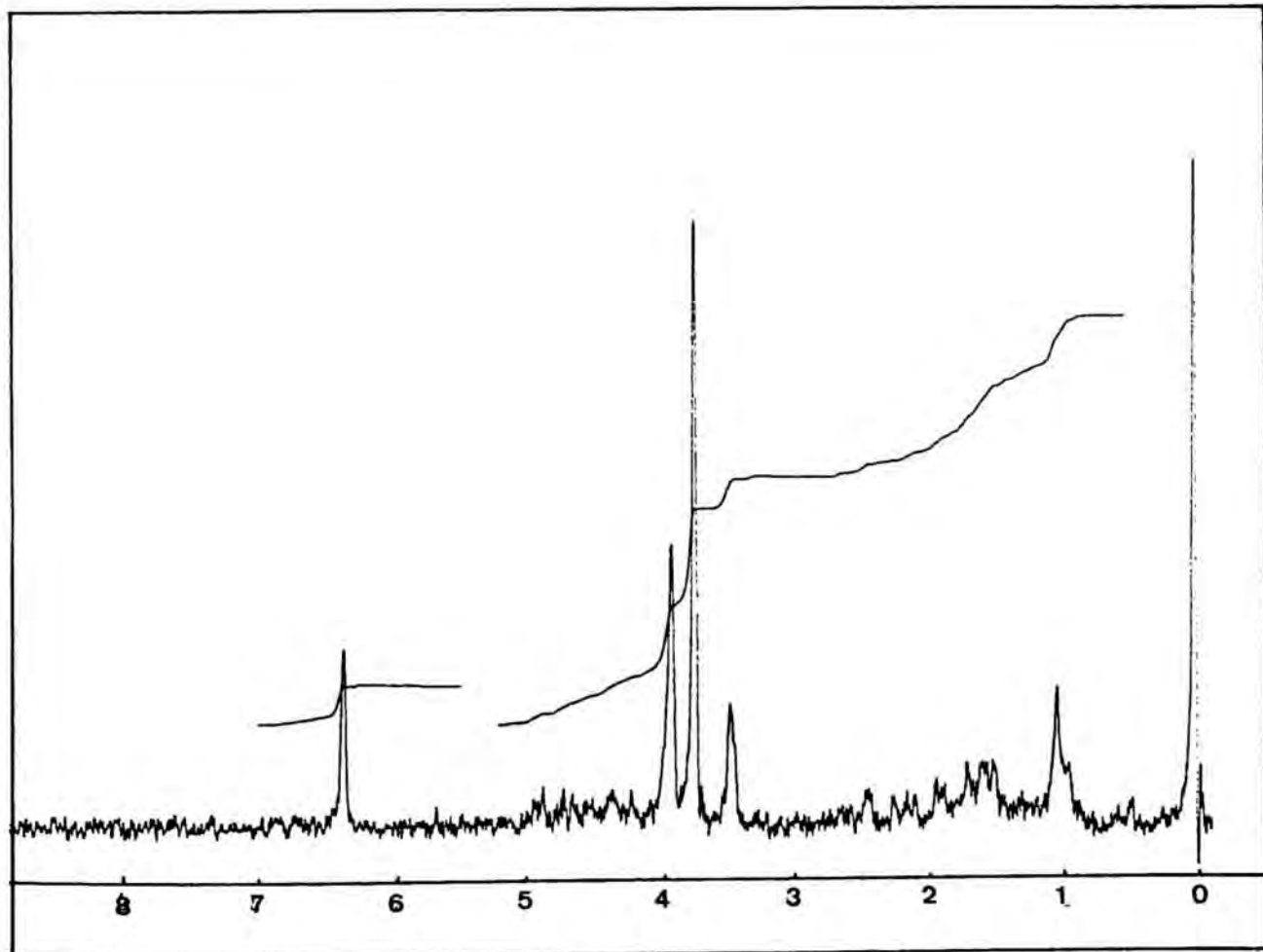
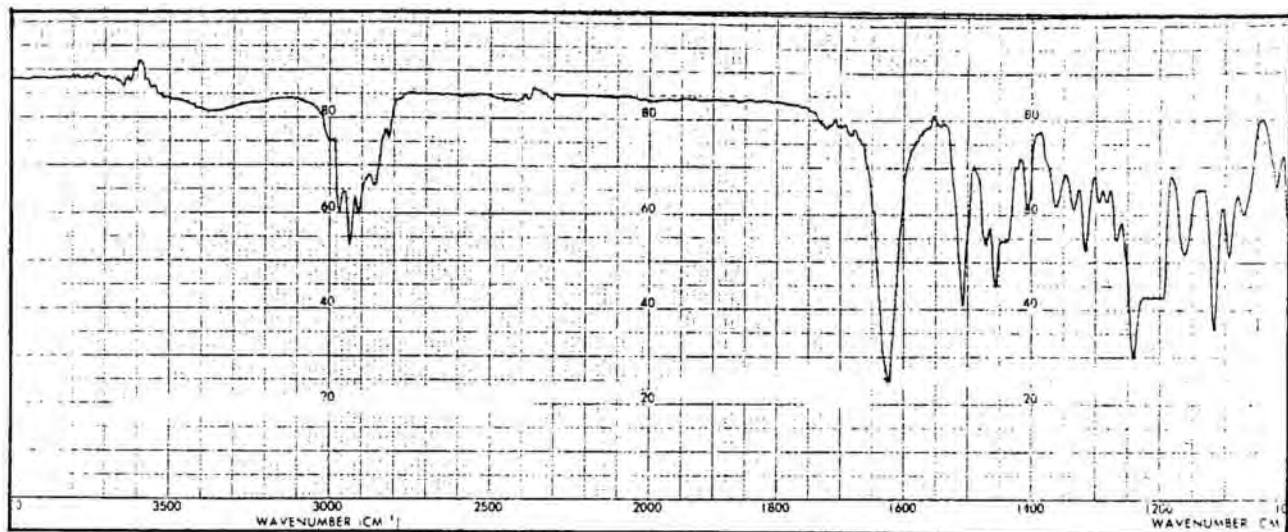


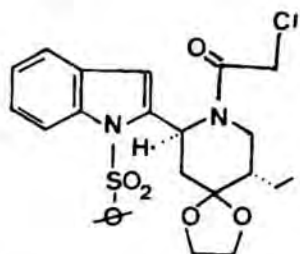
Acetal etilènic de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-  
5-etil-1-metoxietil-4-piperidona (56)



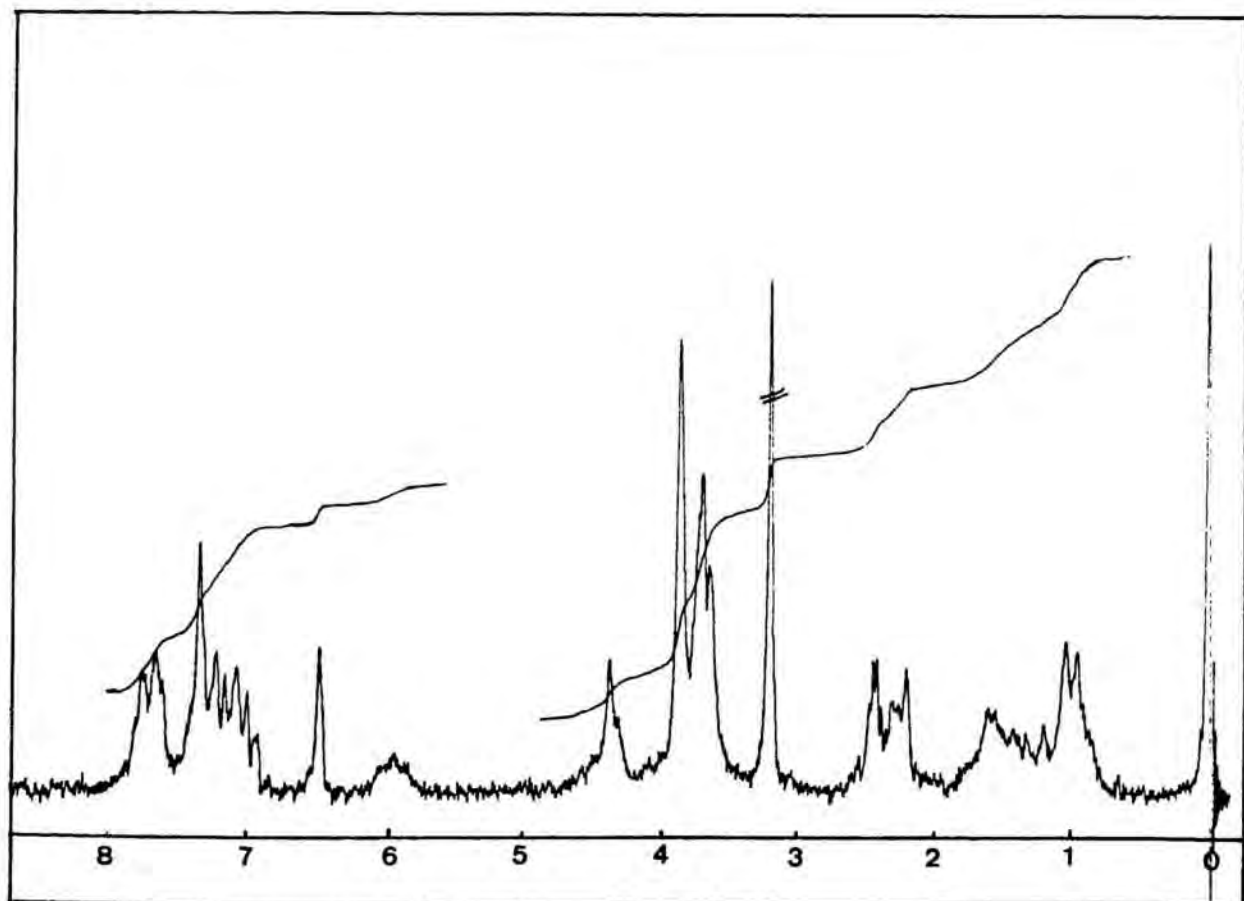
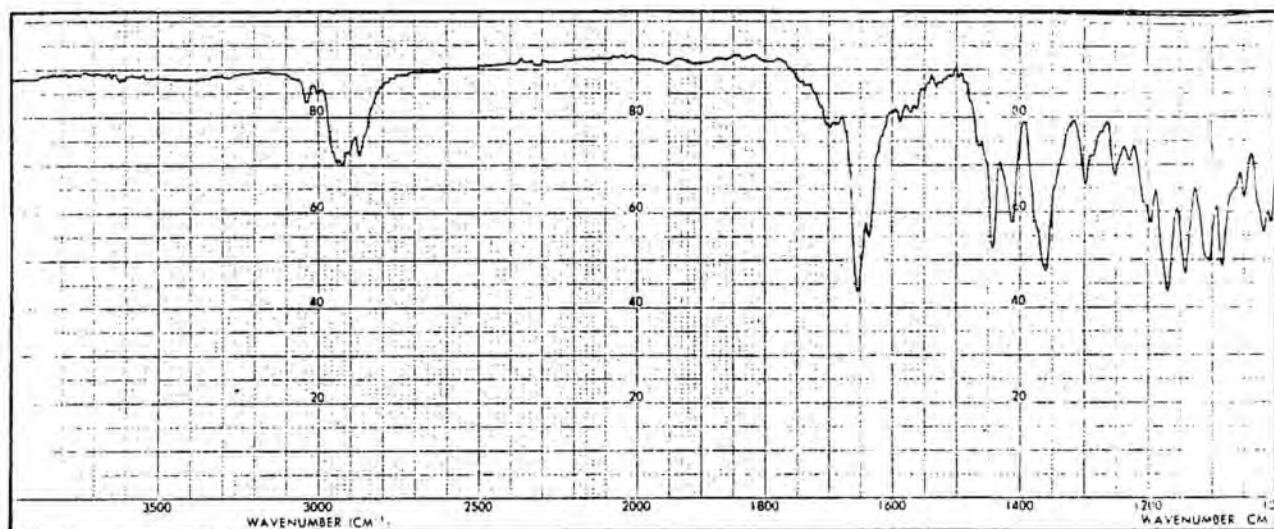


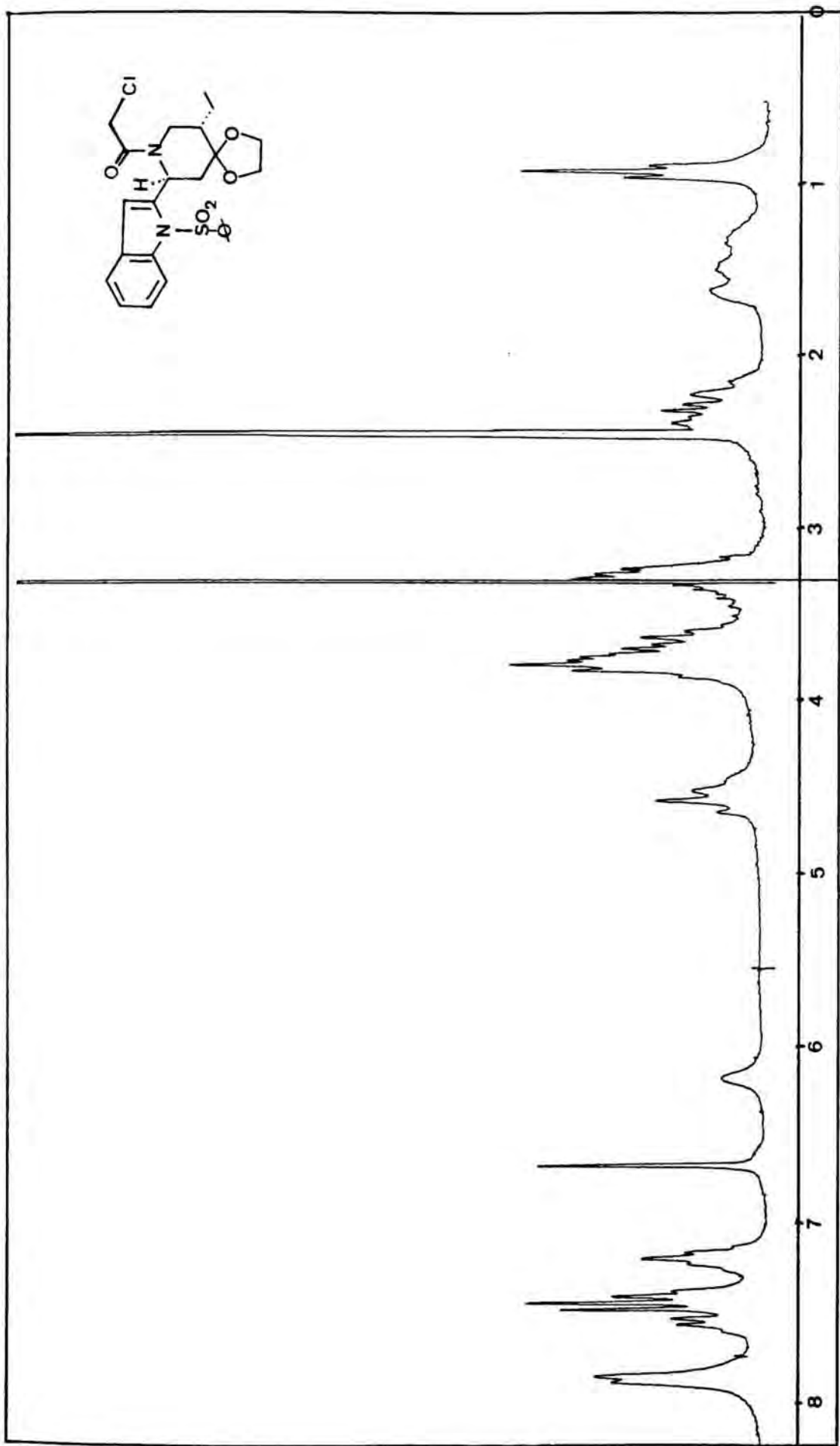
3-Etil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-  
6-oxo-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ona (55)



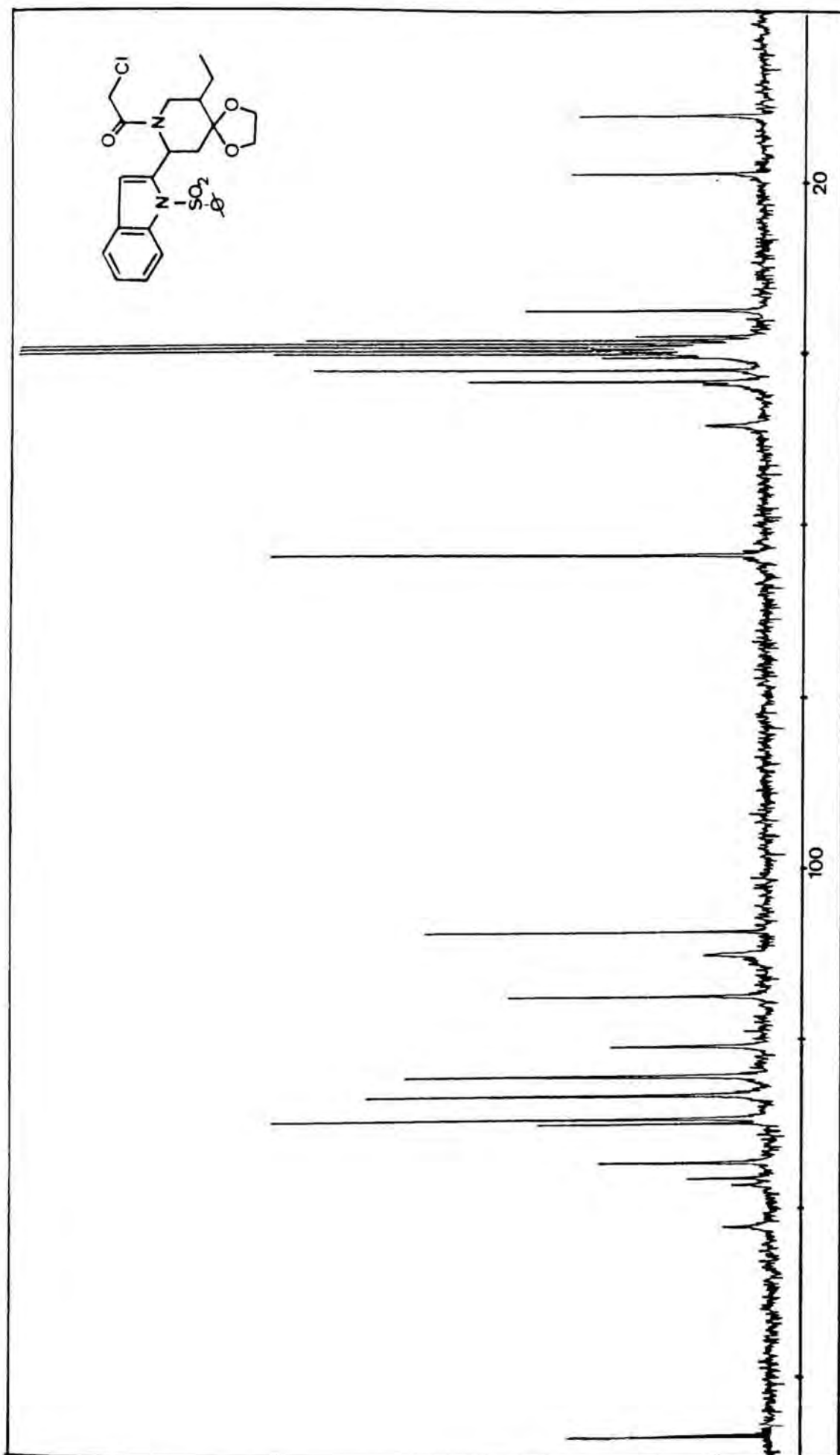


Acetal etilènic de la *trans*-1-cloroacetil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-5-etil-4-piperidona (52)

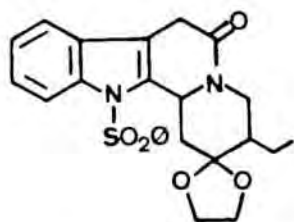




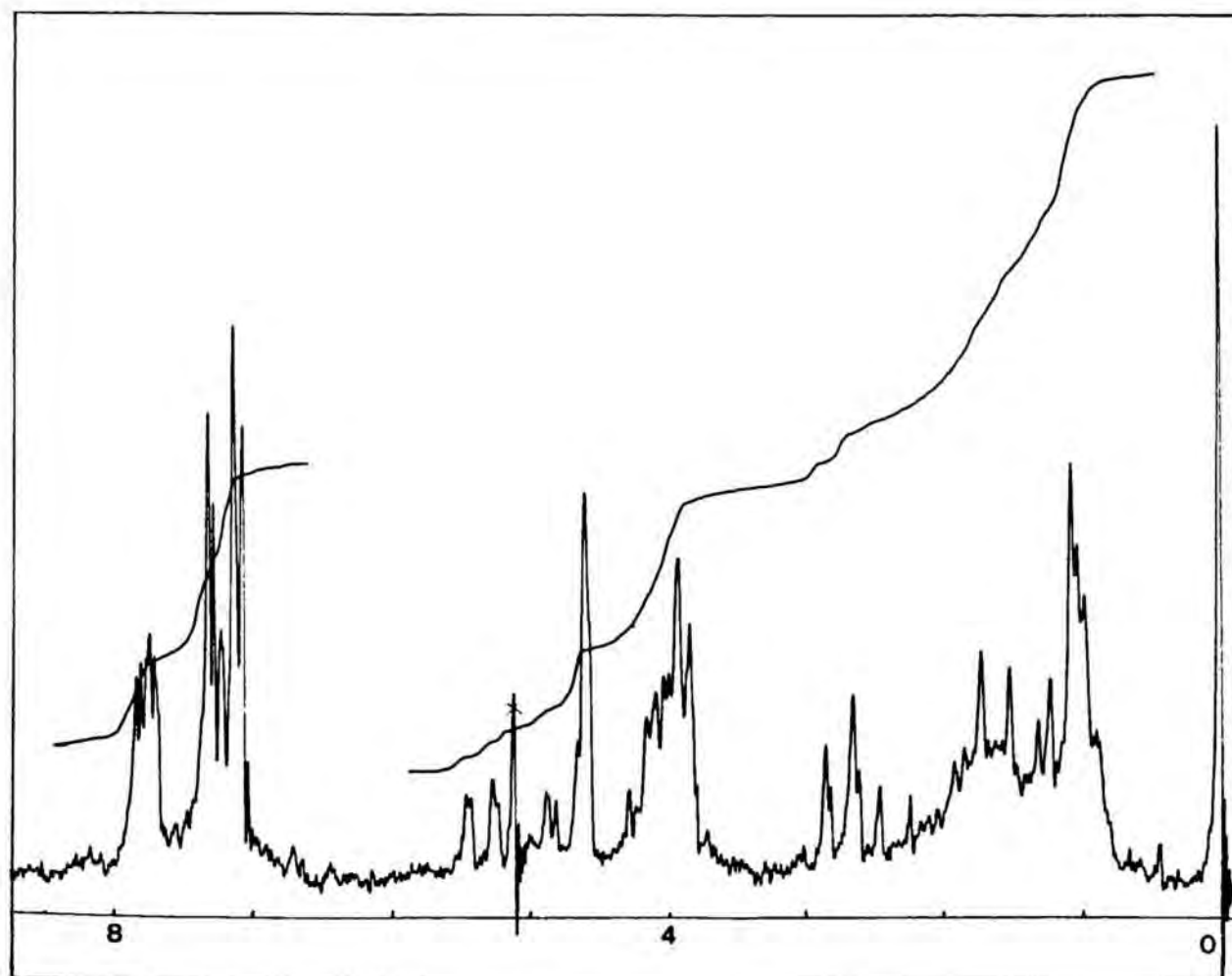
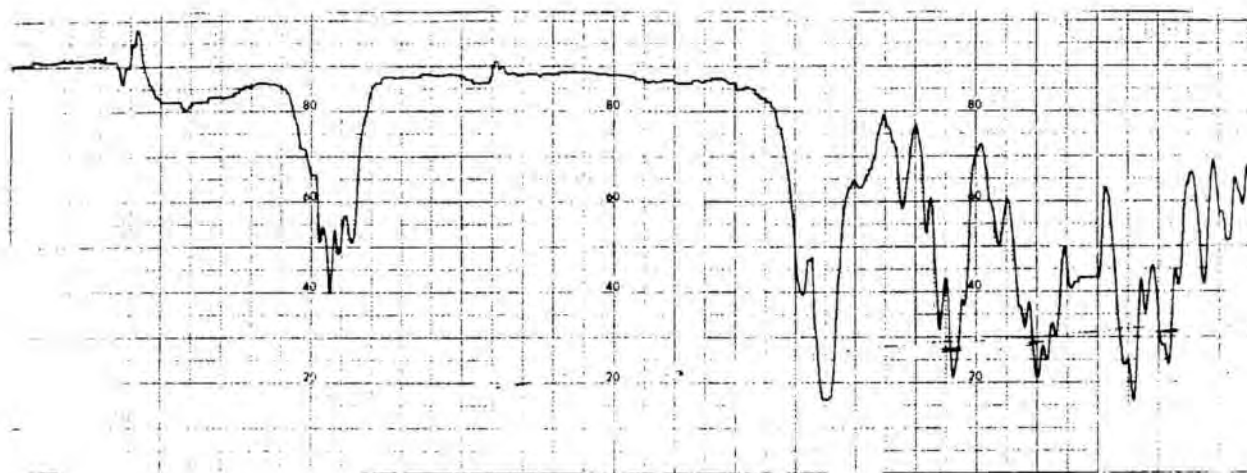
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-1-clorocacetil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-5-etil-4-piperidona (52)



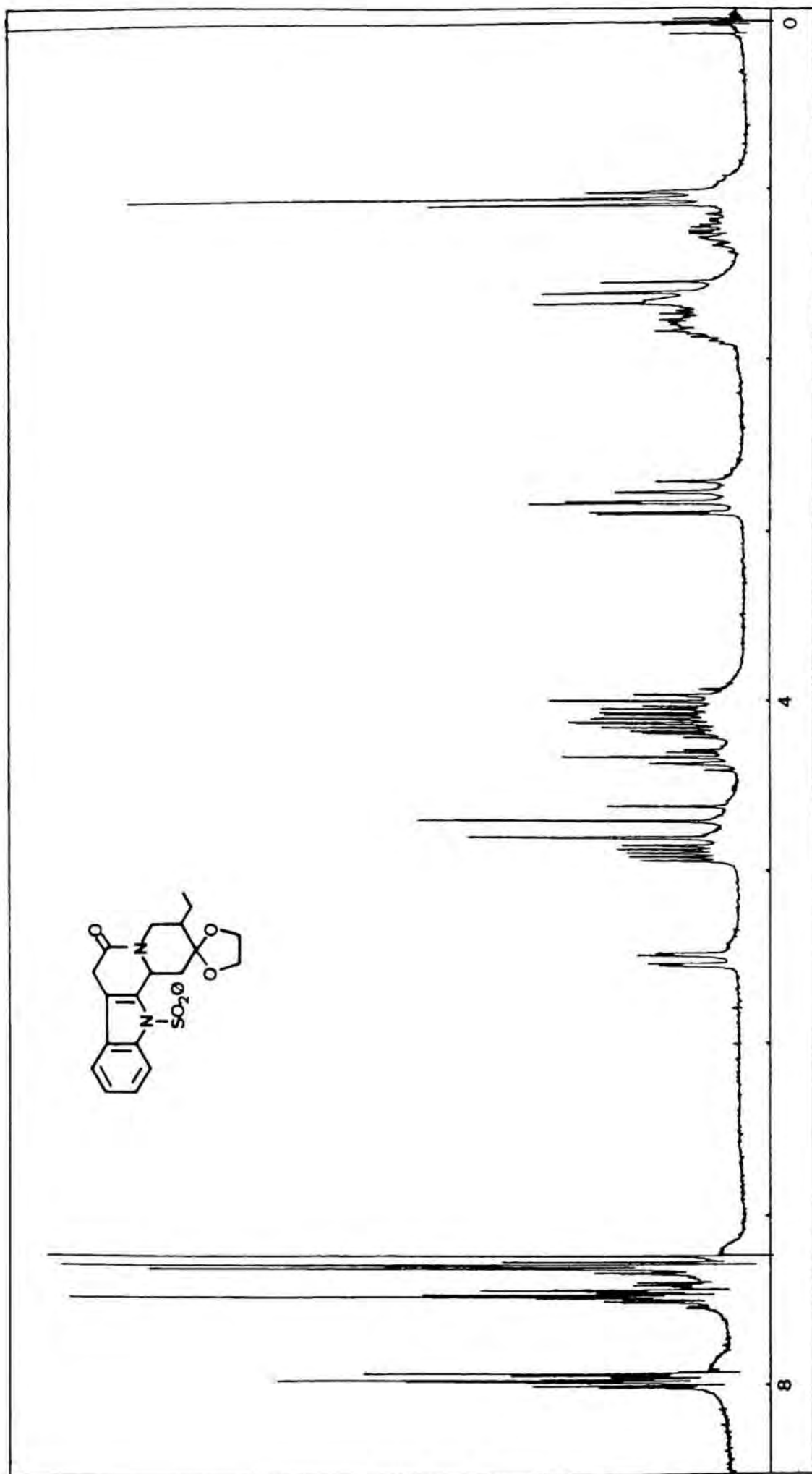
<sup>13</sup>C-RMN: Acetal etilénic de la *trans*-1-cloroacetil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-5-etil-4-piperidona (52)



Acetal etilènic de la 3-etil-12-fenilsulfonil-  
6-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]  
quinolizidin-2-ona (57)

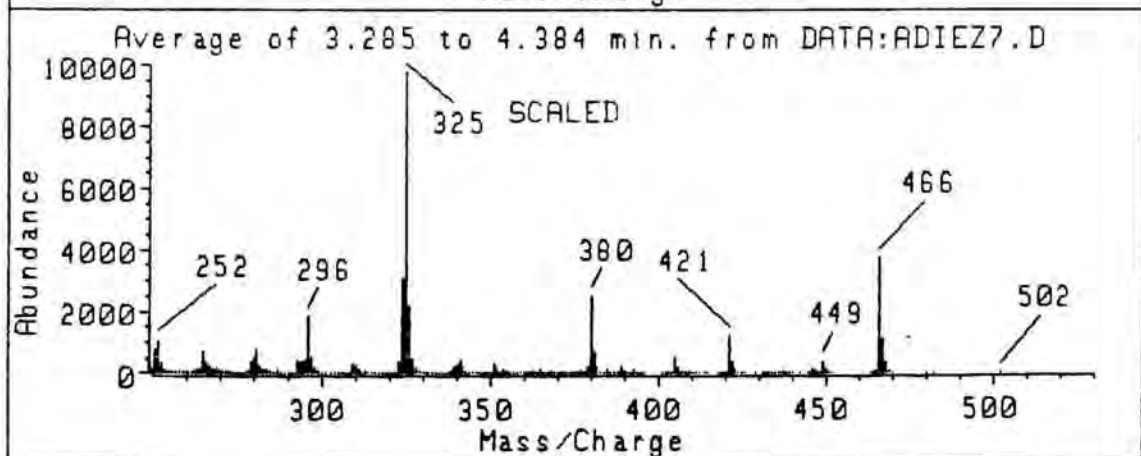
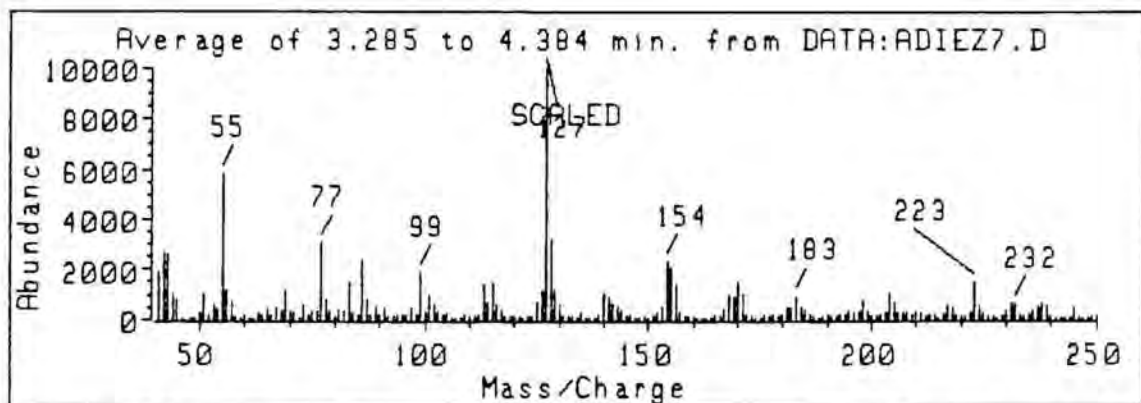
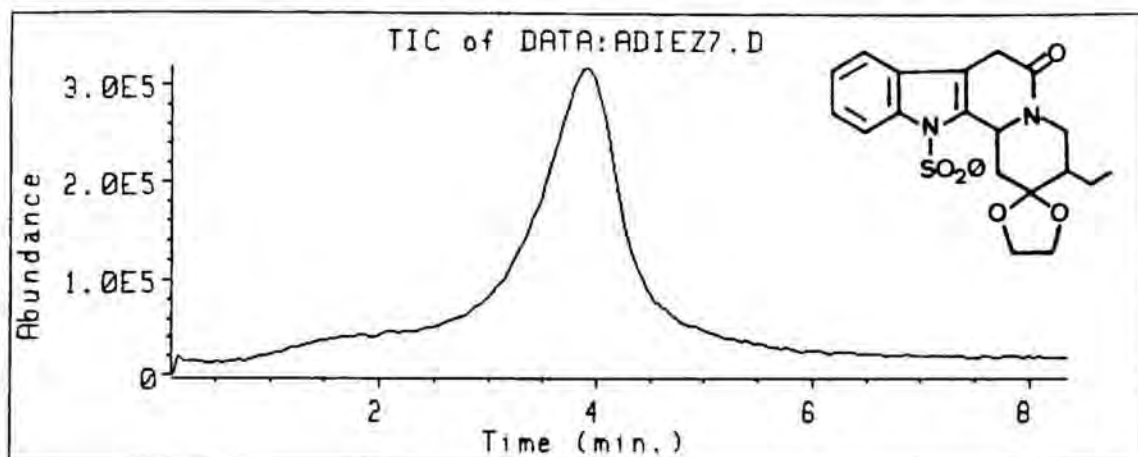


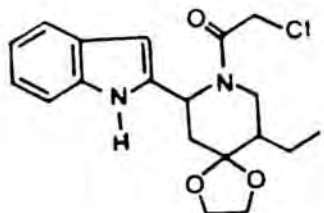




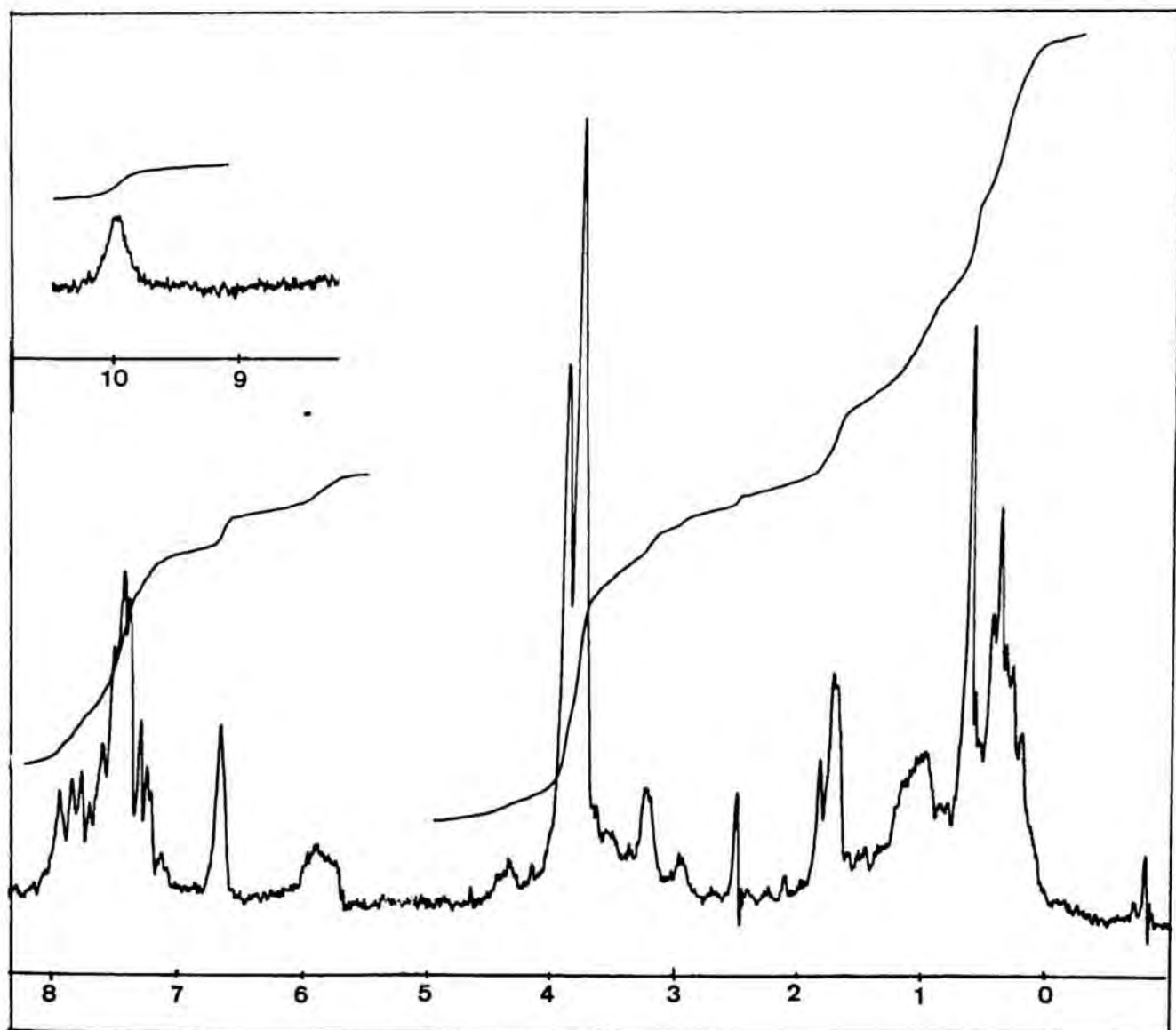
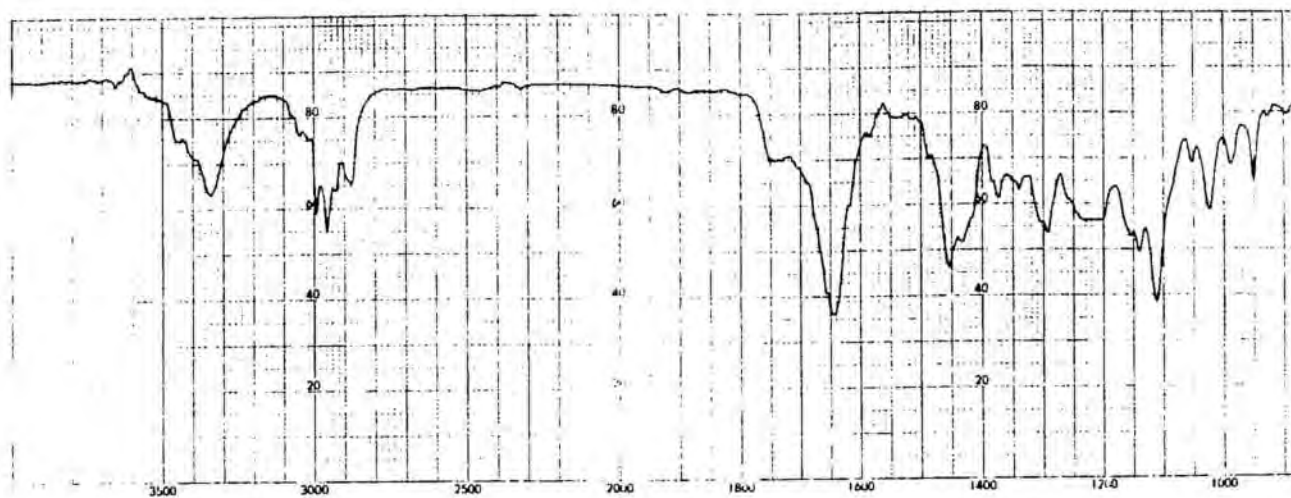
Acetal etilénic de la 3-etil-12-fenilsulfonil-6-oxo-1,2,3,4,  
6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (57)

Acetal etilènic de la 3-etil-12-fenilsulfonil-6-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (57)



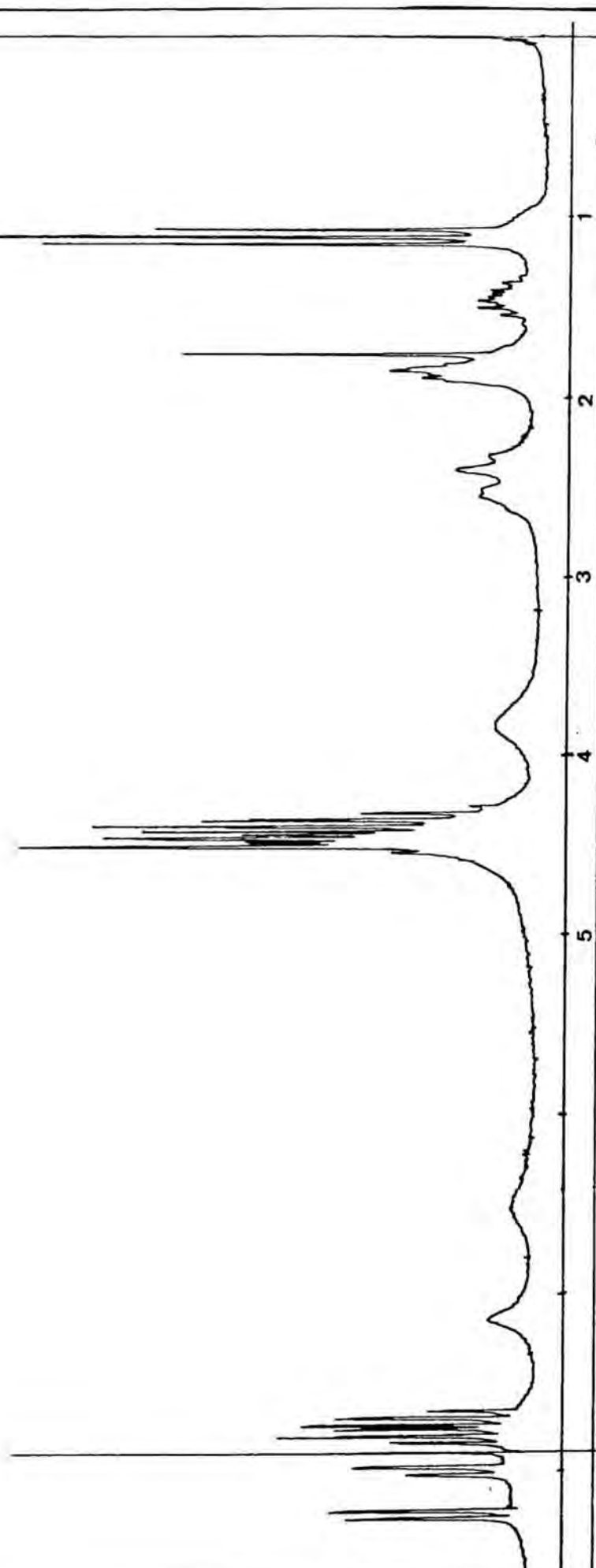
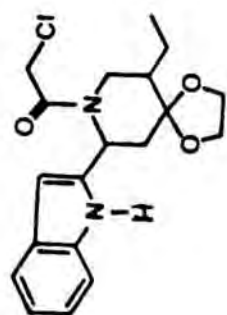


Acetal etilènic de la *trans*-cloroacetil-2-(2-indolil)-5-etil-4-piperidona (53)

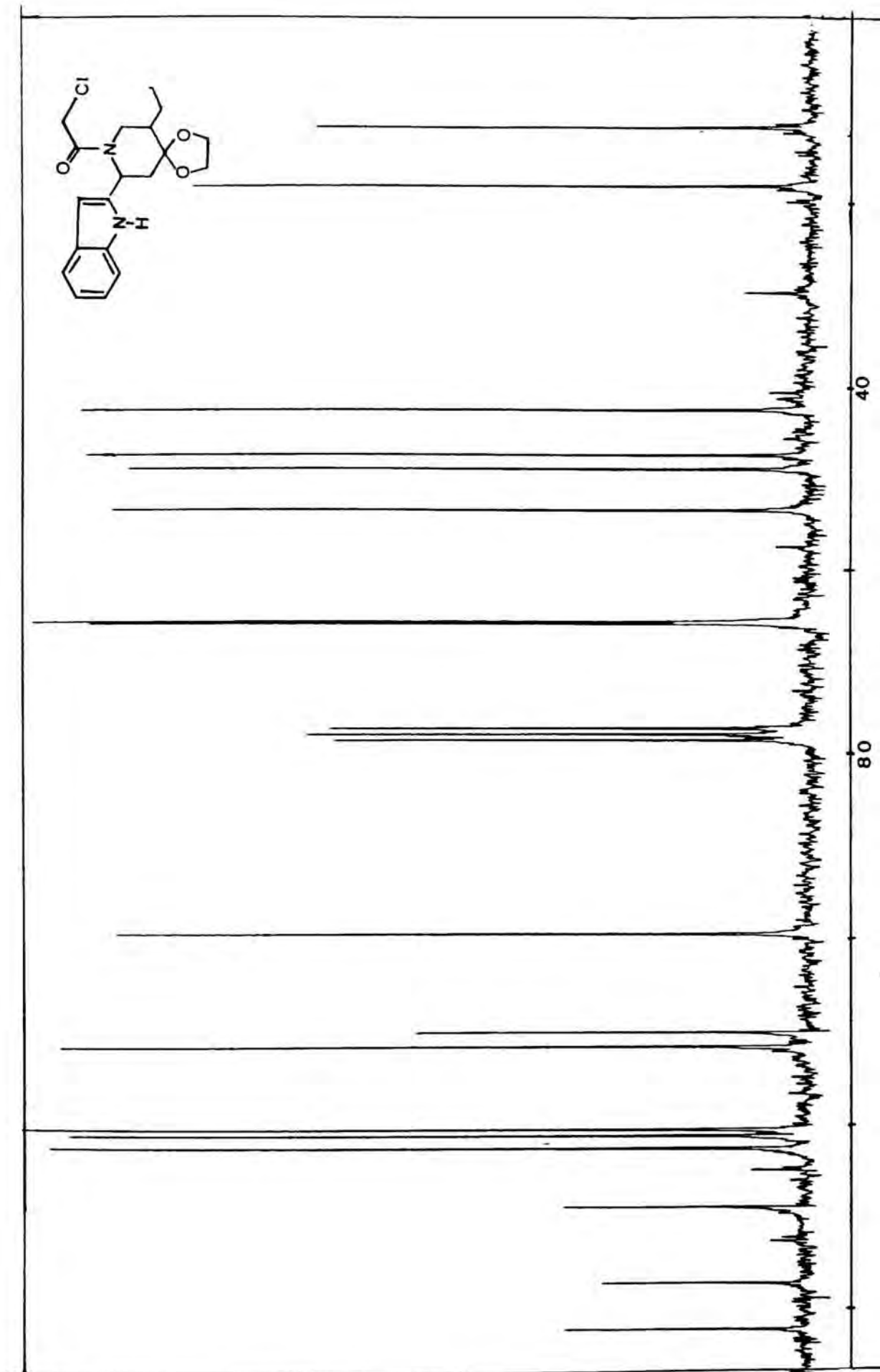




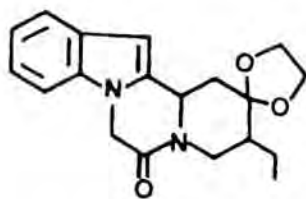
FARMACIA



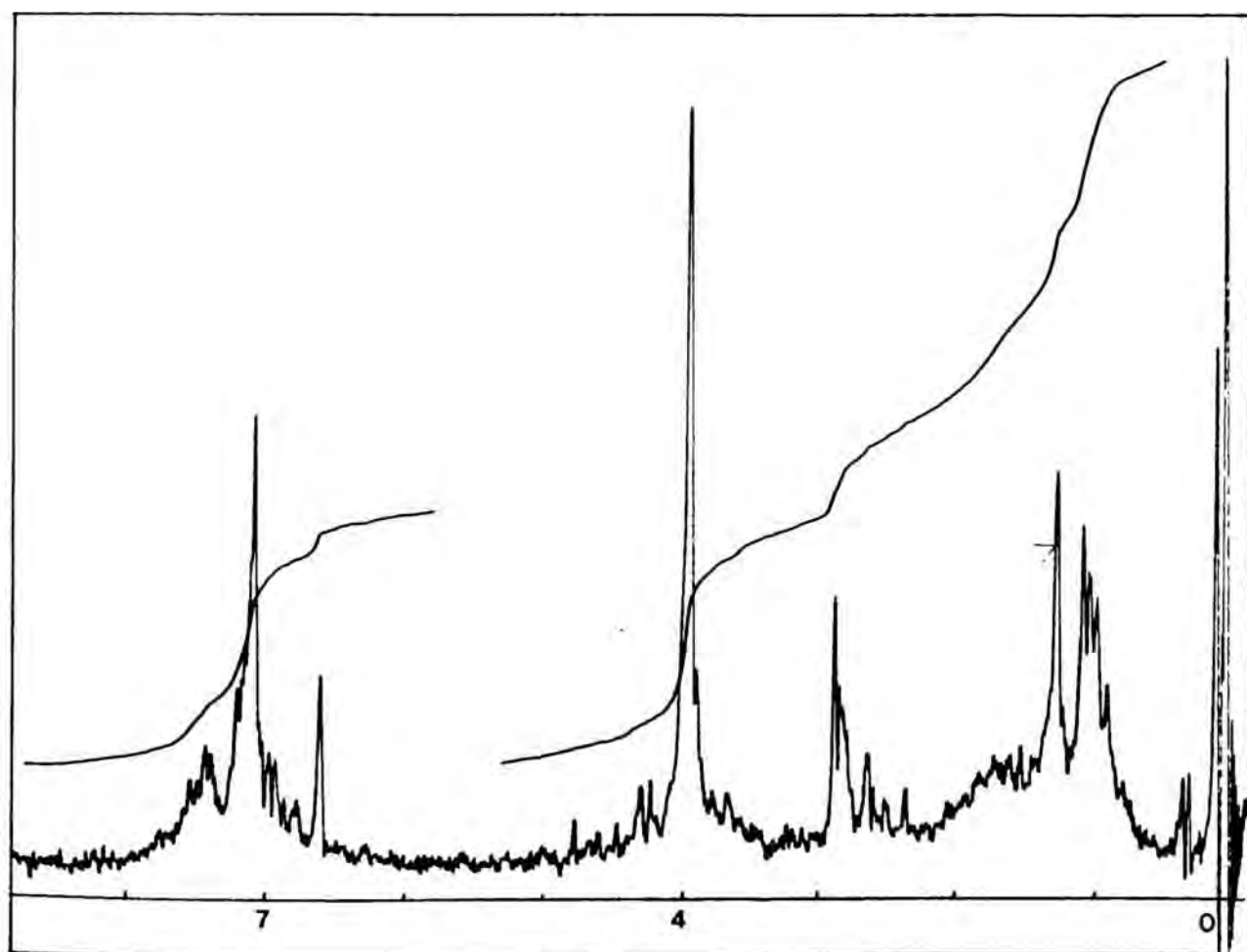
<sup>1</sup>H-RMN: Acetal etilènic de la *trans*-cloroacetil-2-(2-indolil)-5-etil-4-piperidona (53)

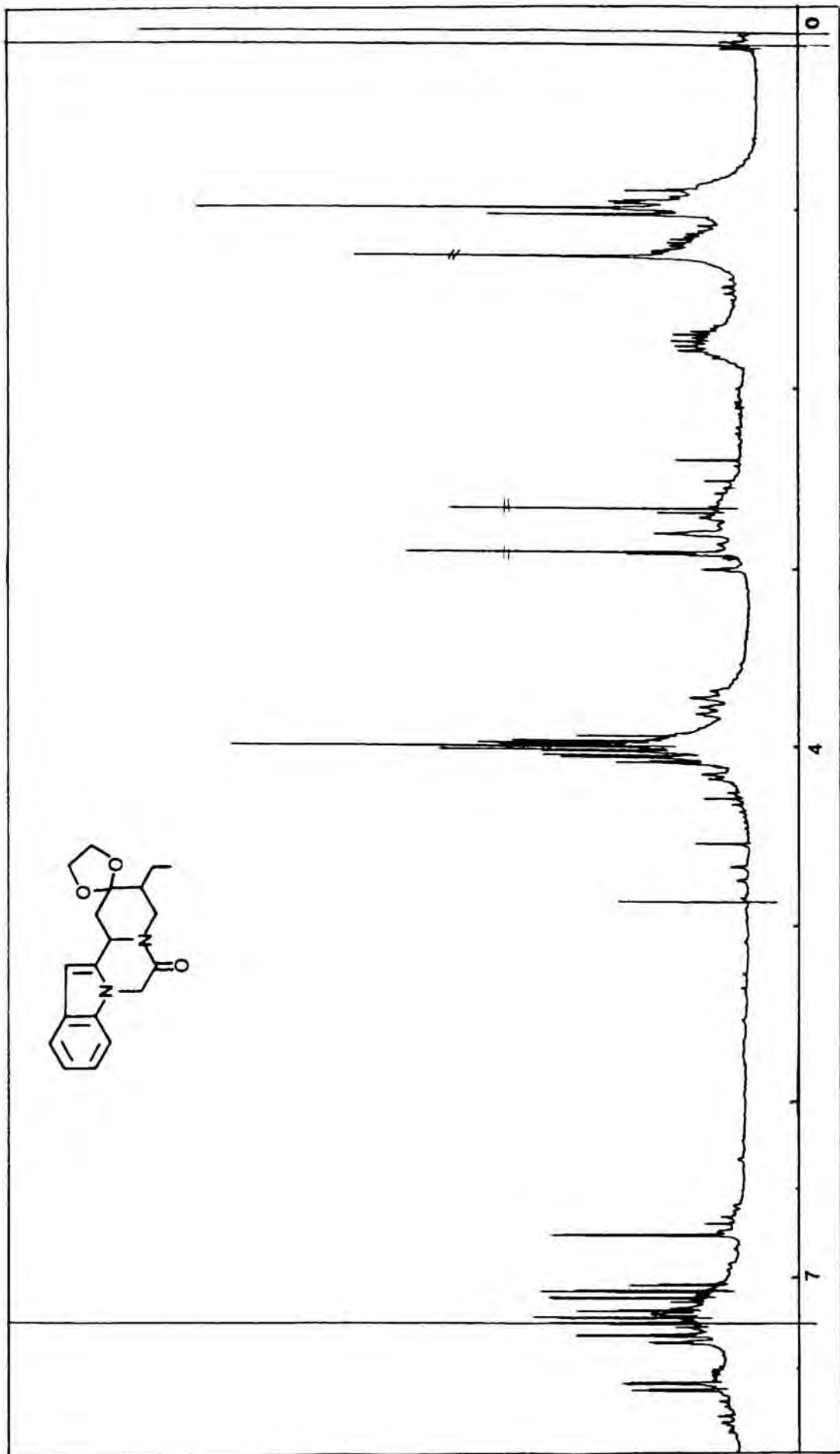


$^{13}\text{C}$ -RMN: Acetal etilénic de la *trans*-cloroacetil-2-(2-indolil)-5-etil-4-piperidona (53)



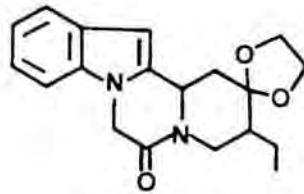
Acetal etilènic de la 5-etil-2-oxo-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido  
 |1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (58)



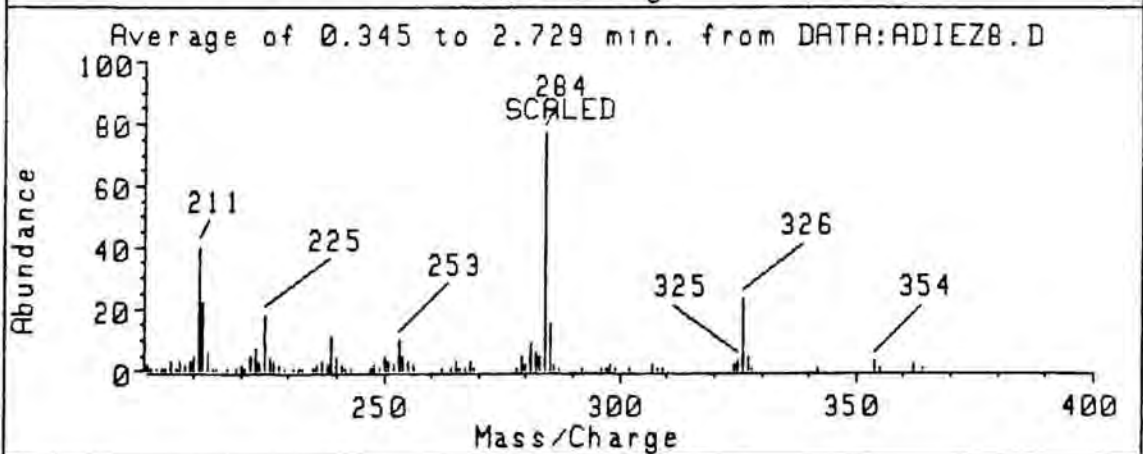
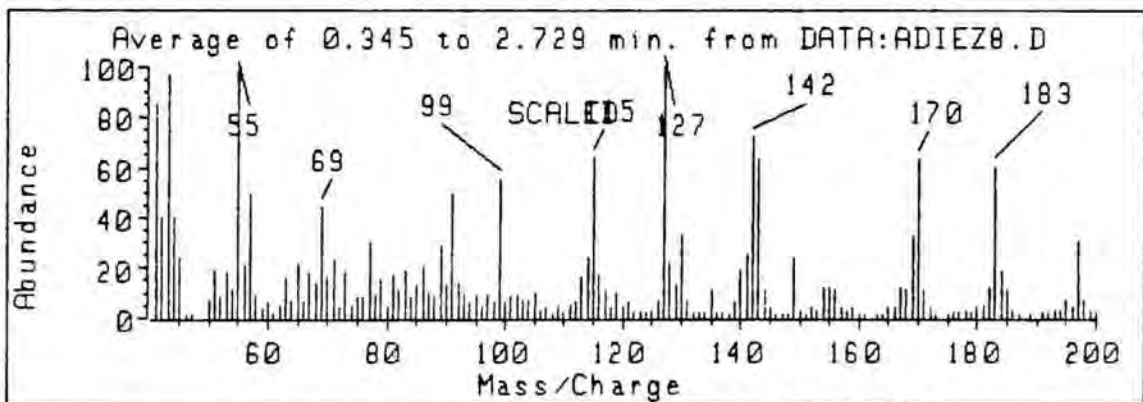
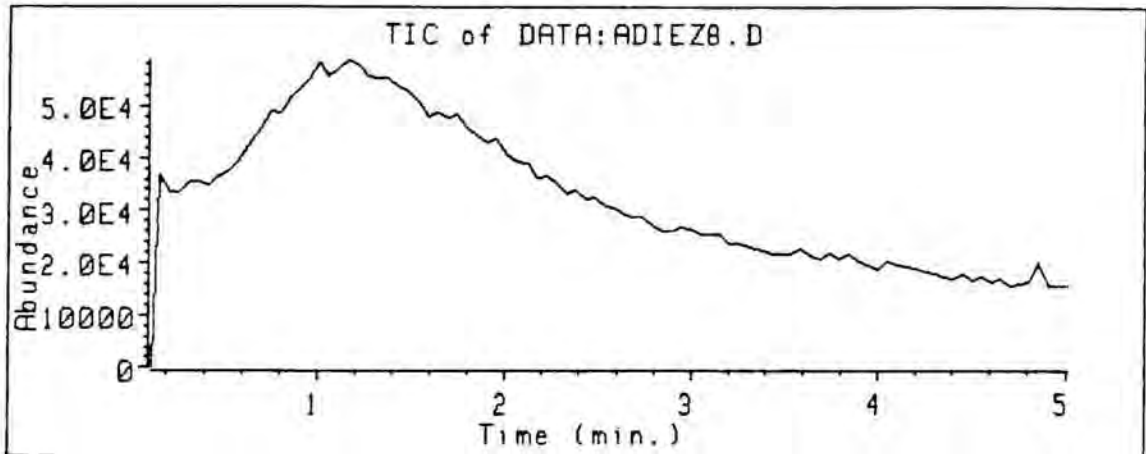


Acetal etilénic de la 5-etil-2-oxo-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indolo-6-ona

(58)

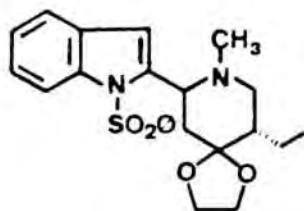


Acetal etilènic dela5-etil-2-oxo-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido  
 |1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (58)

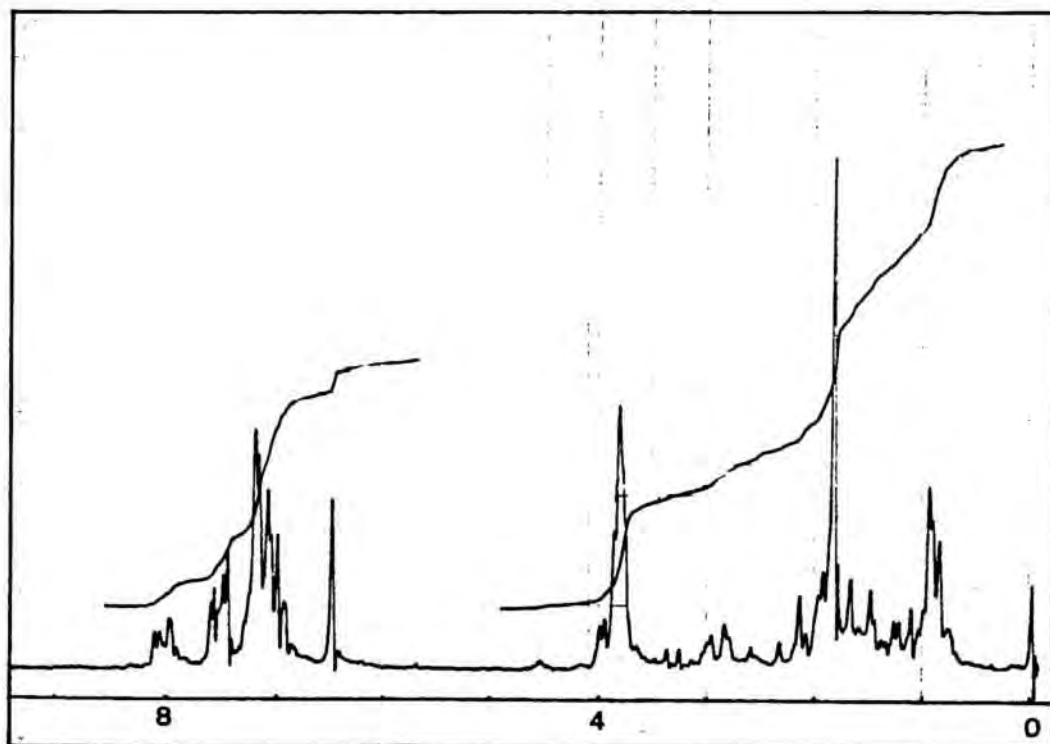
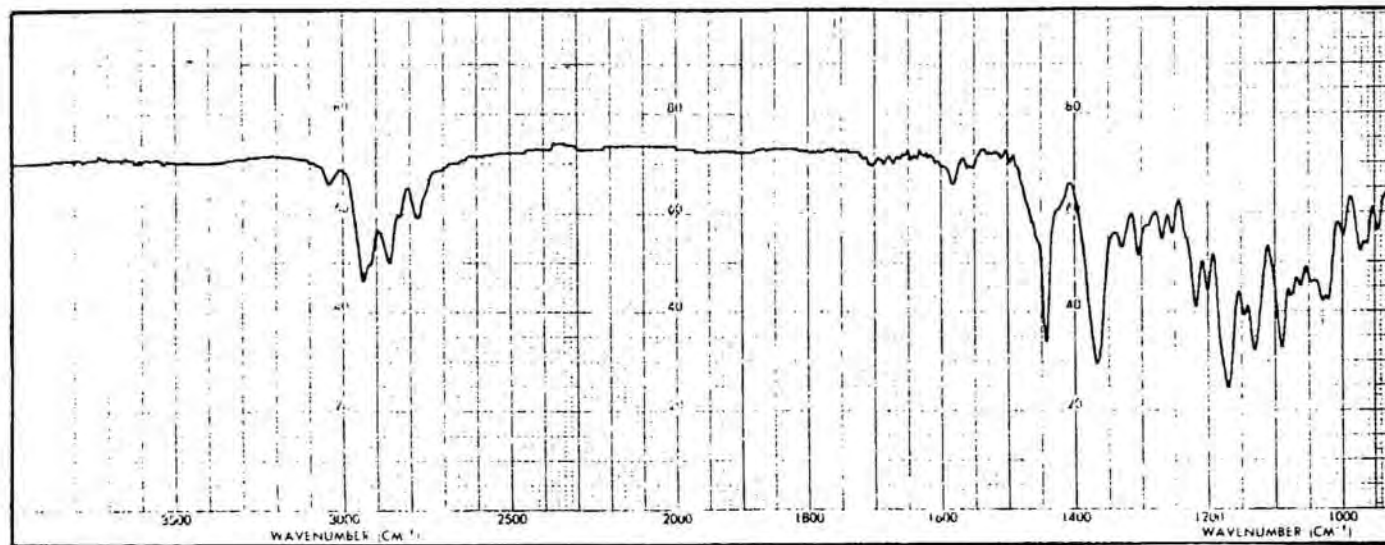


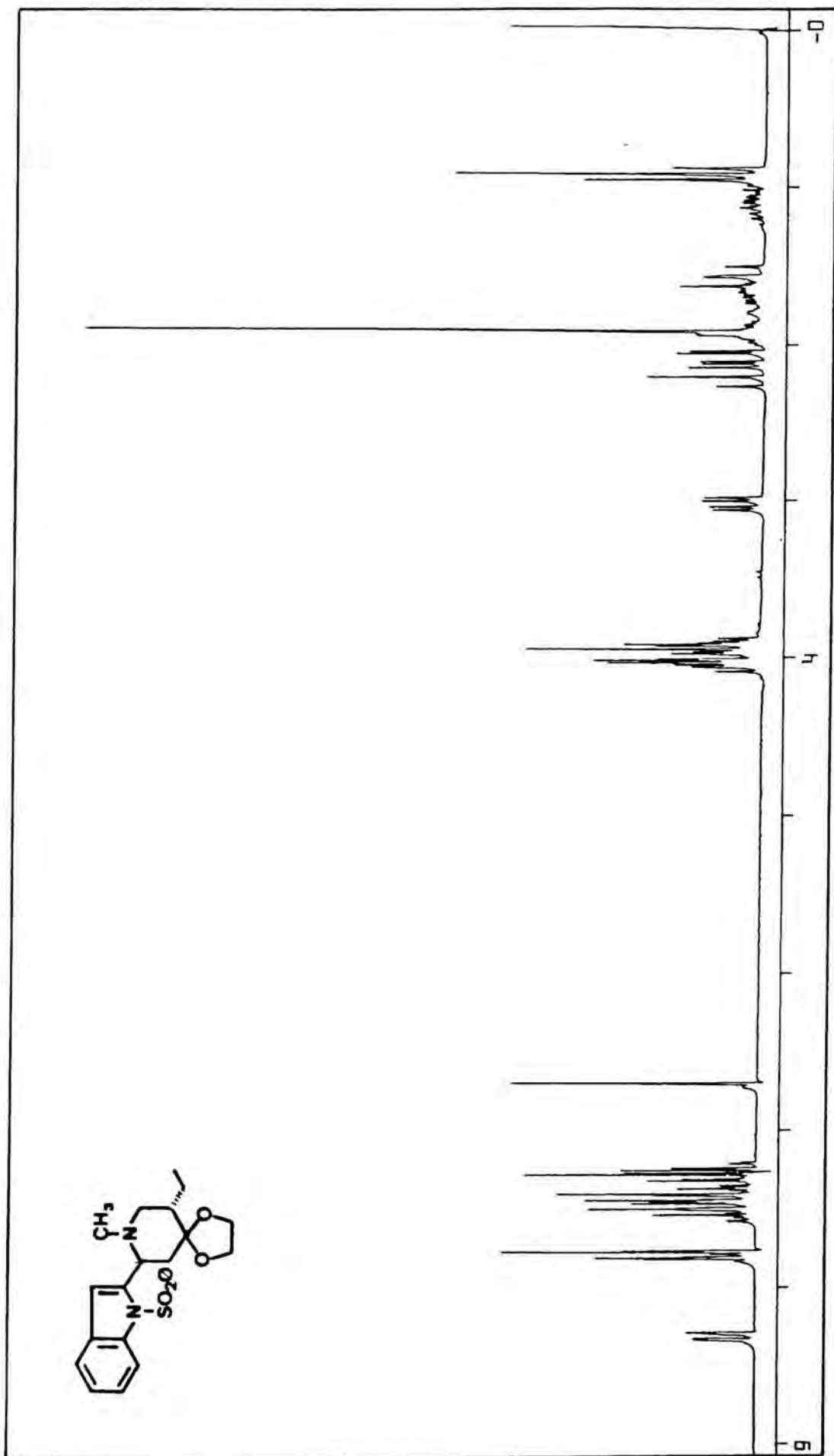
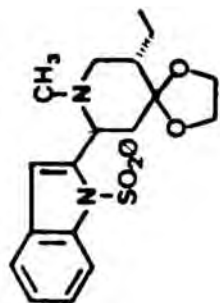


Espectres corresponents  
al capítol 6

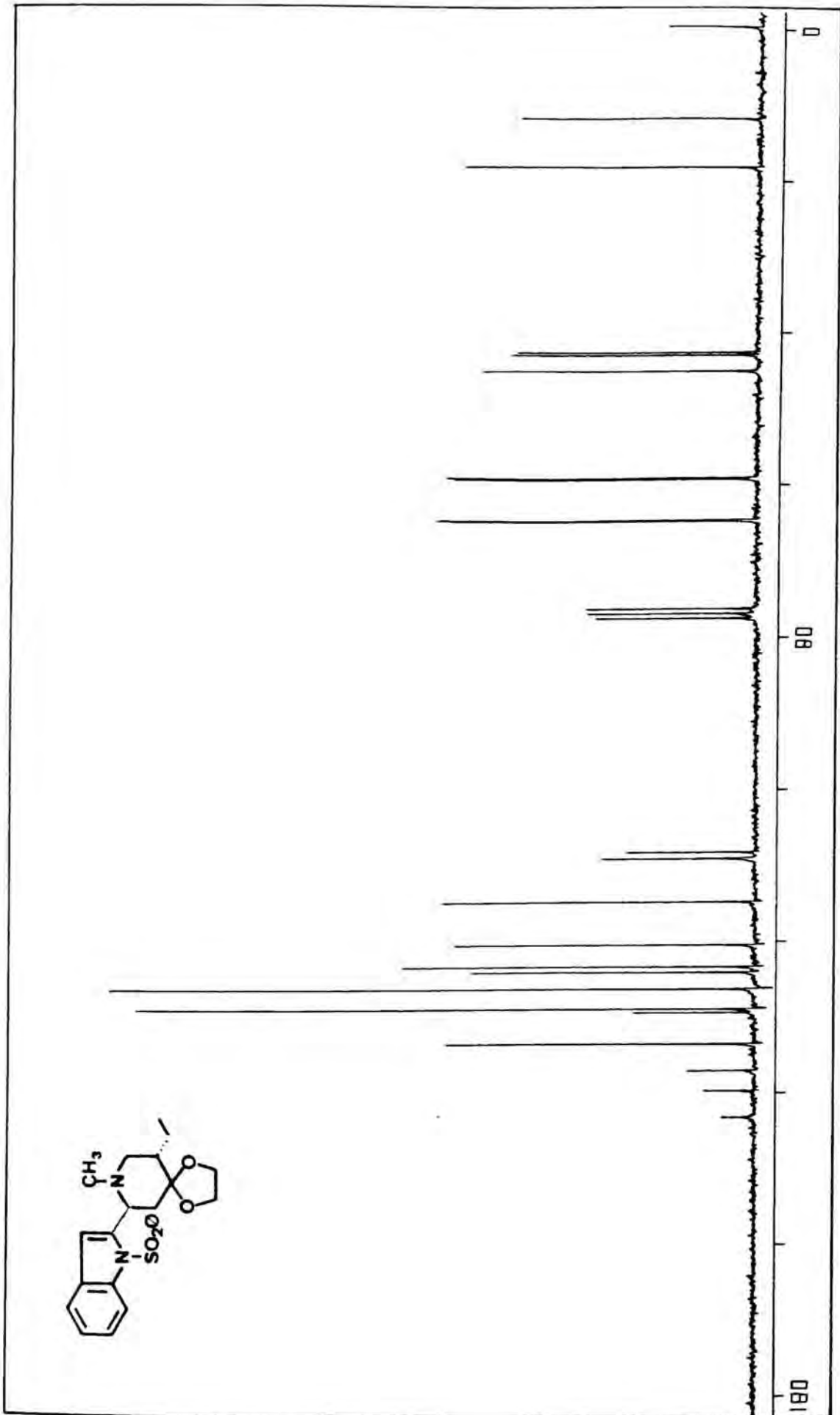


Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)



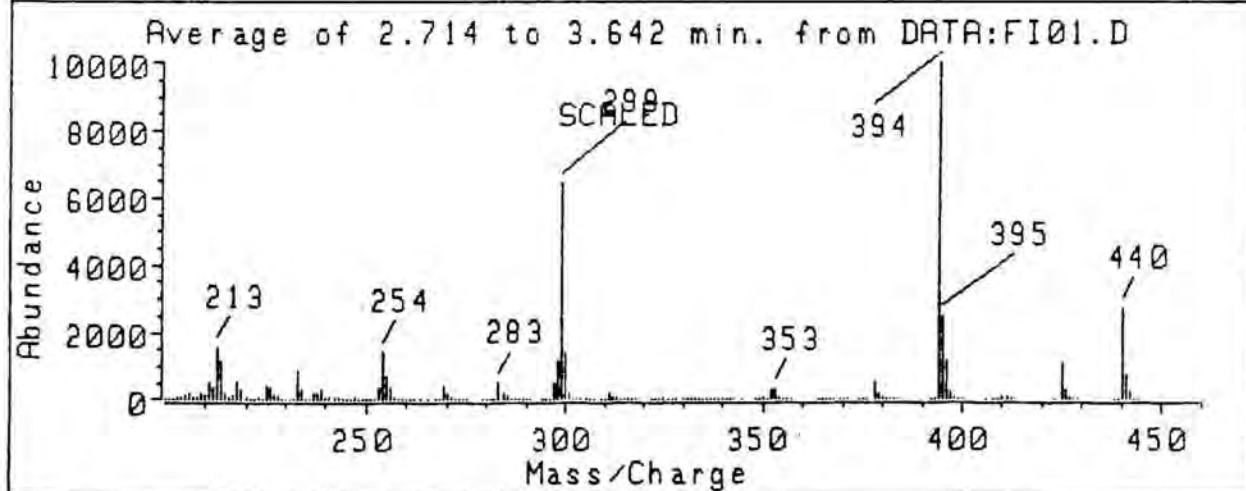
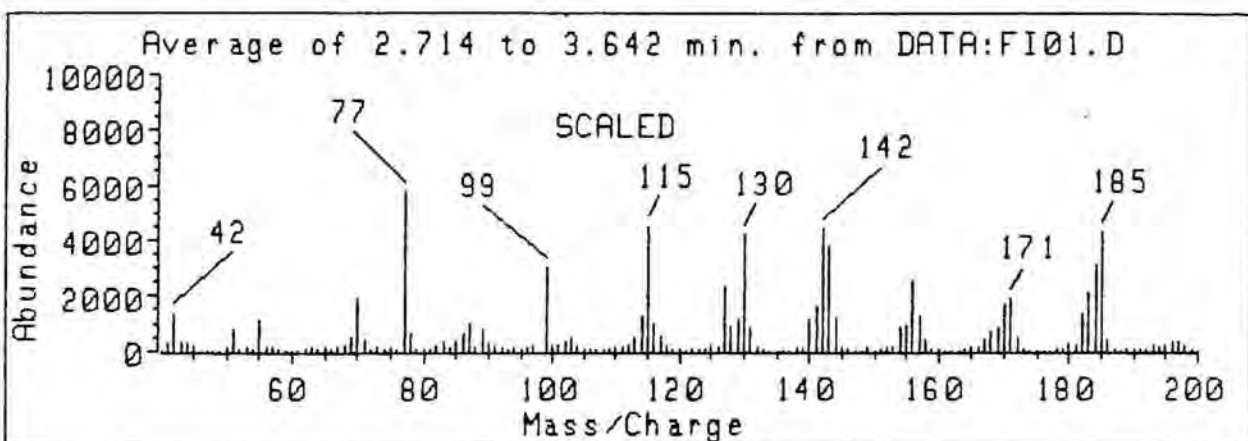
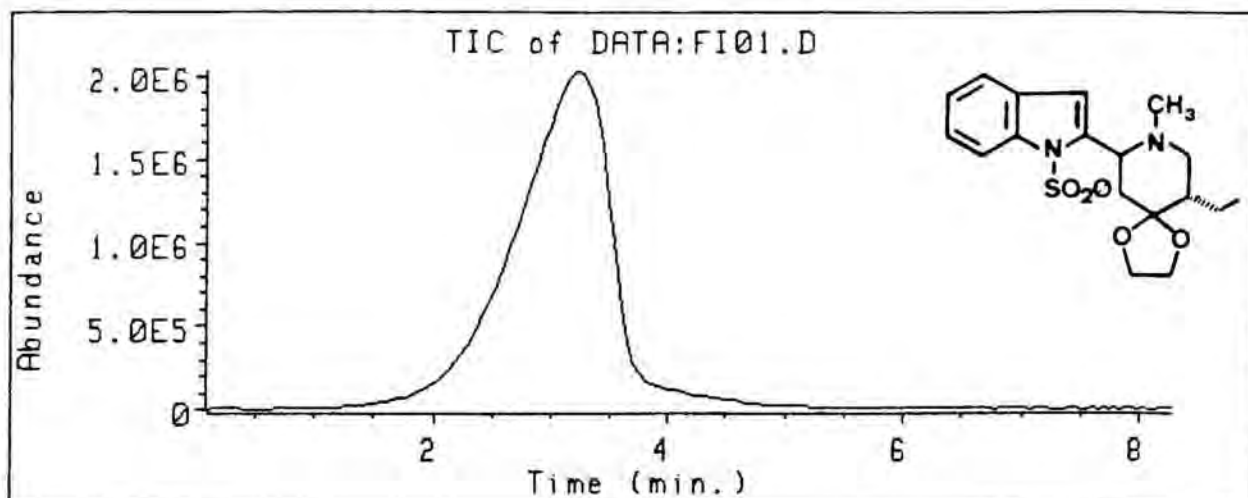


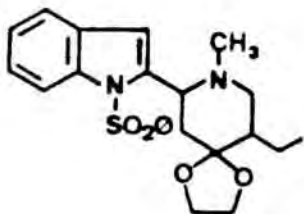
<sup>1</sup>H-NMR Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)



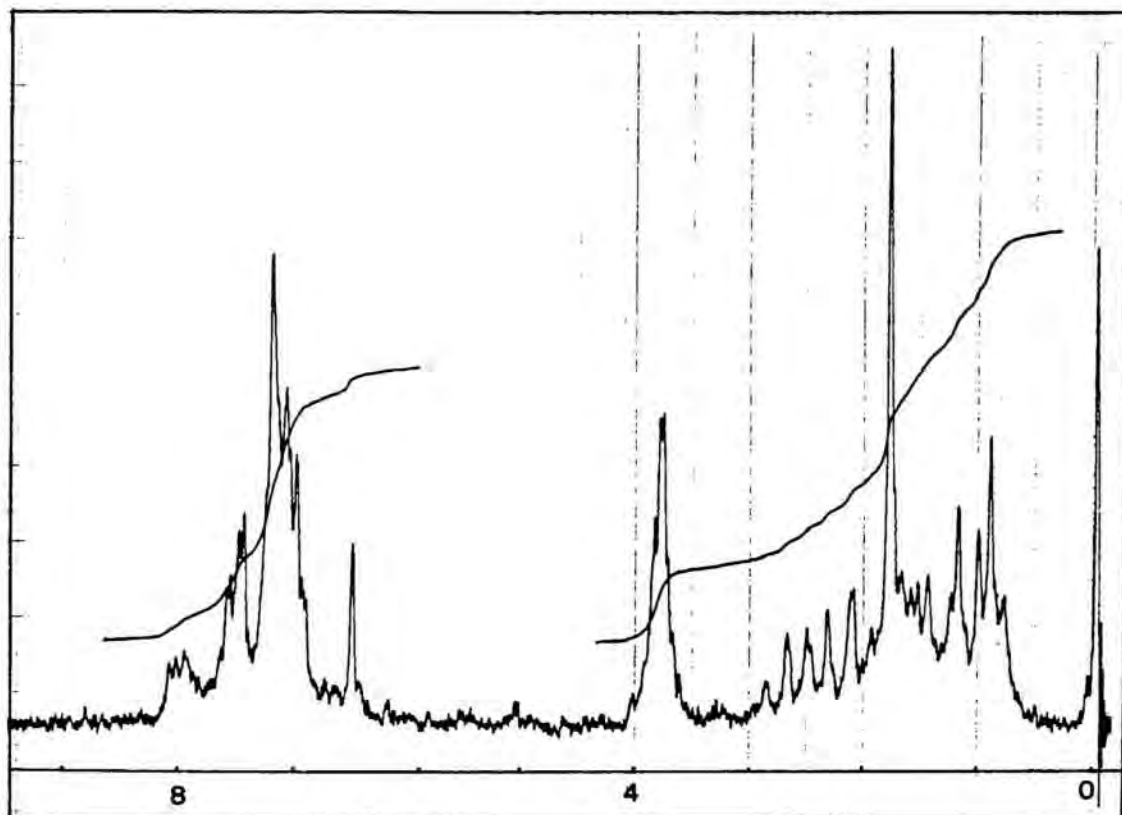
<sup>13</sup>C-RMN Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)

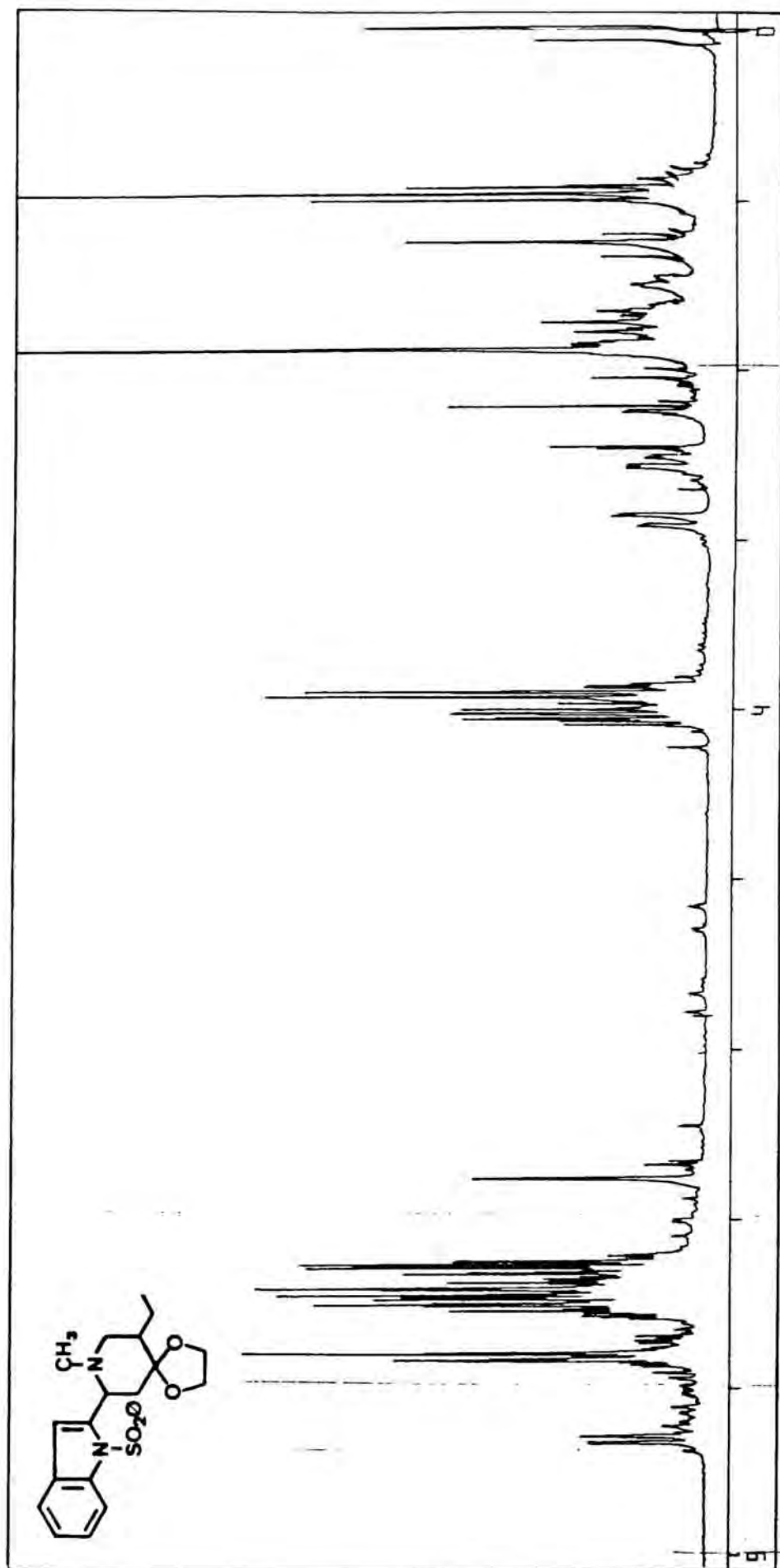
Acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)



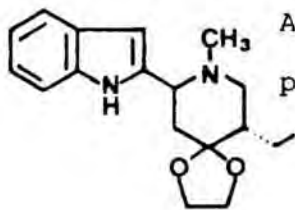


Acetal etilènic de la *cis*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)

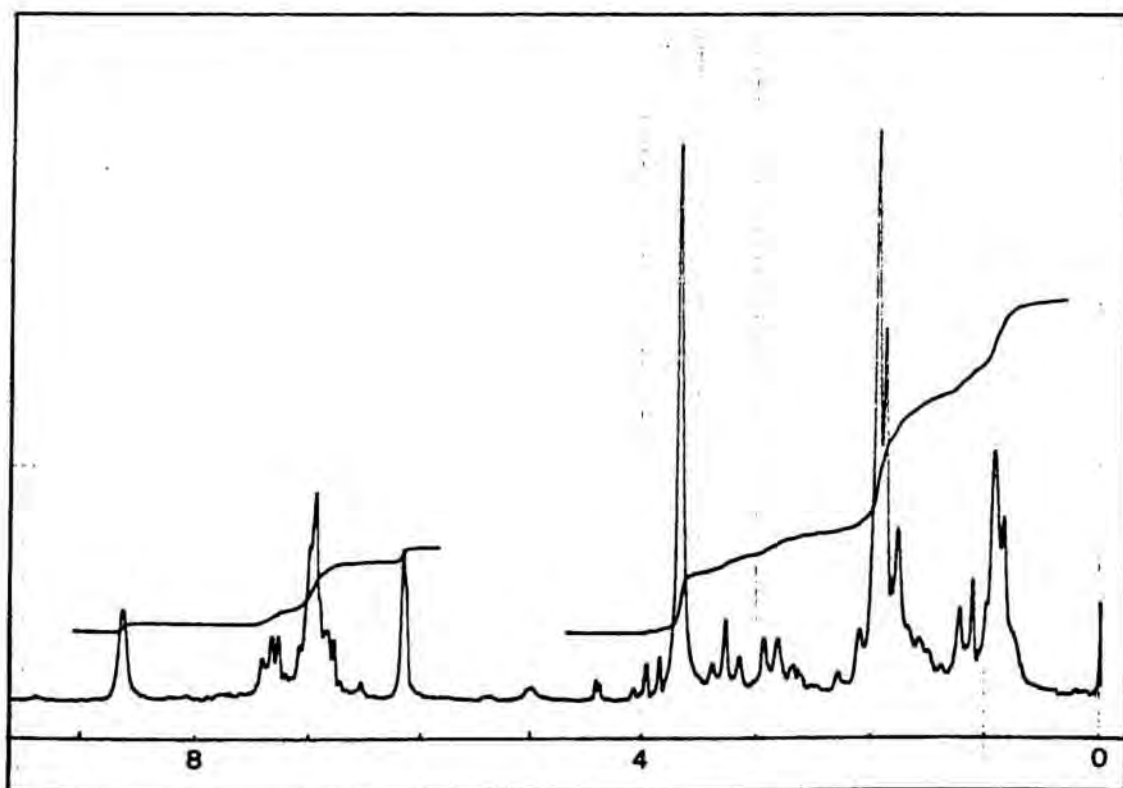
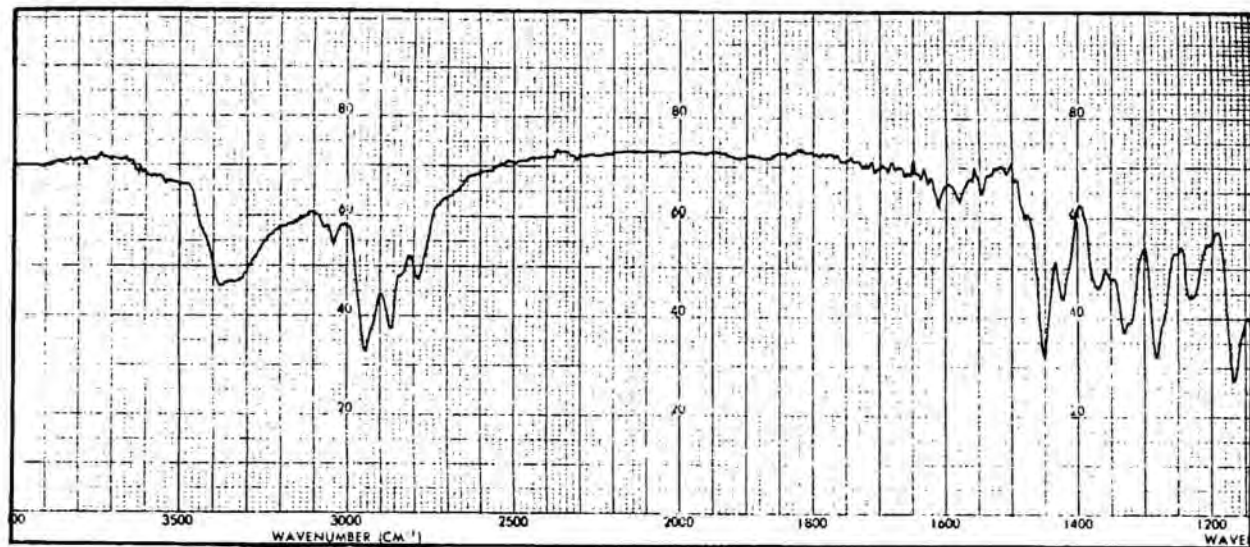




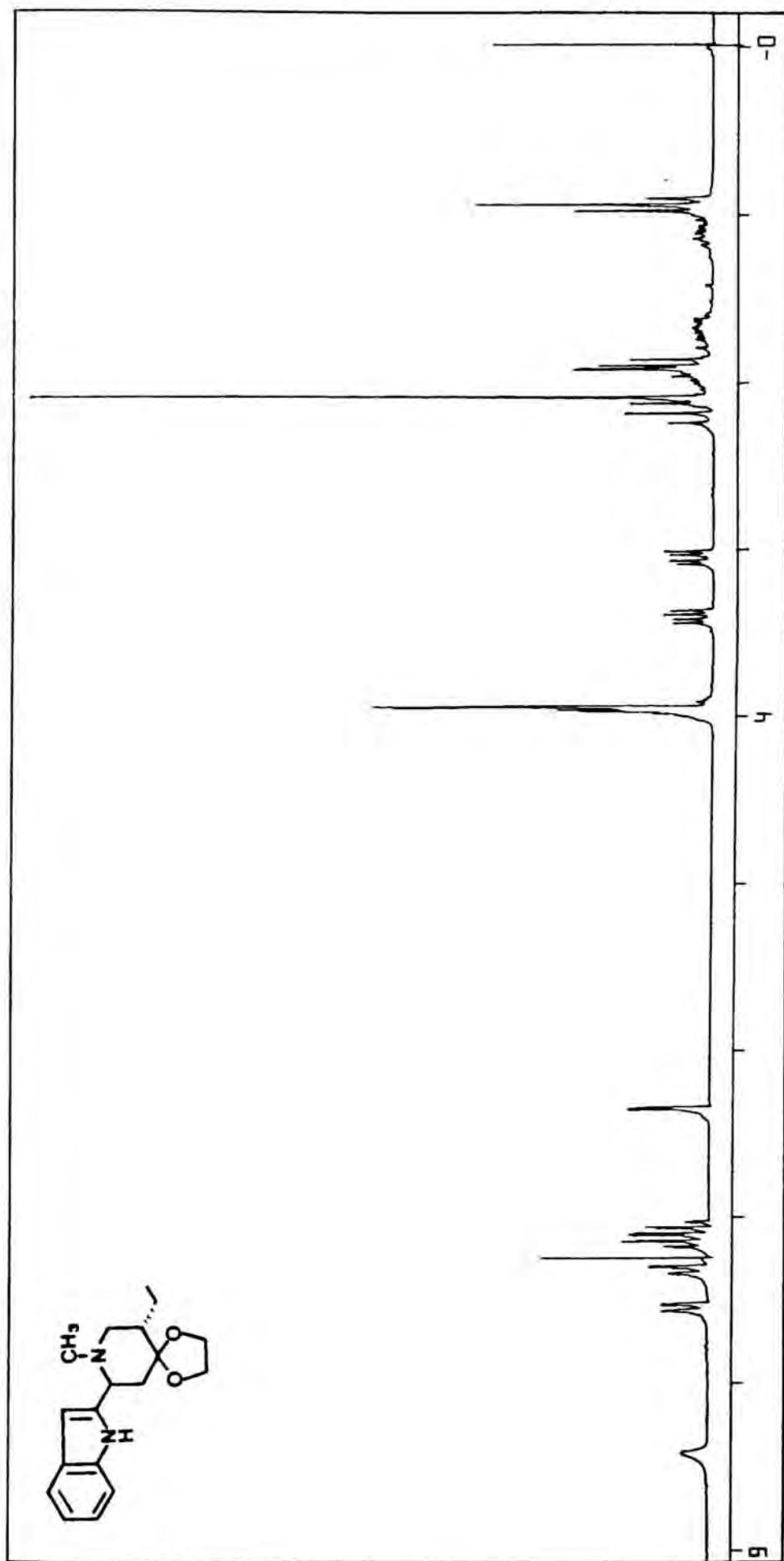
<sup>1</sup>H-NMR Acetal etilènic de la *cis*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)



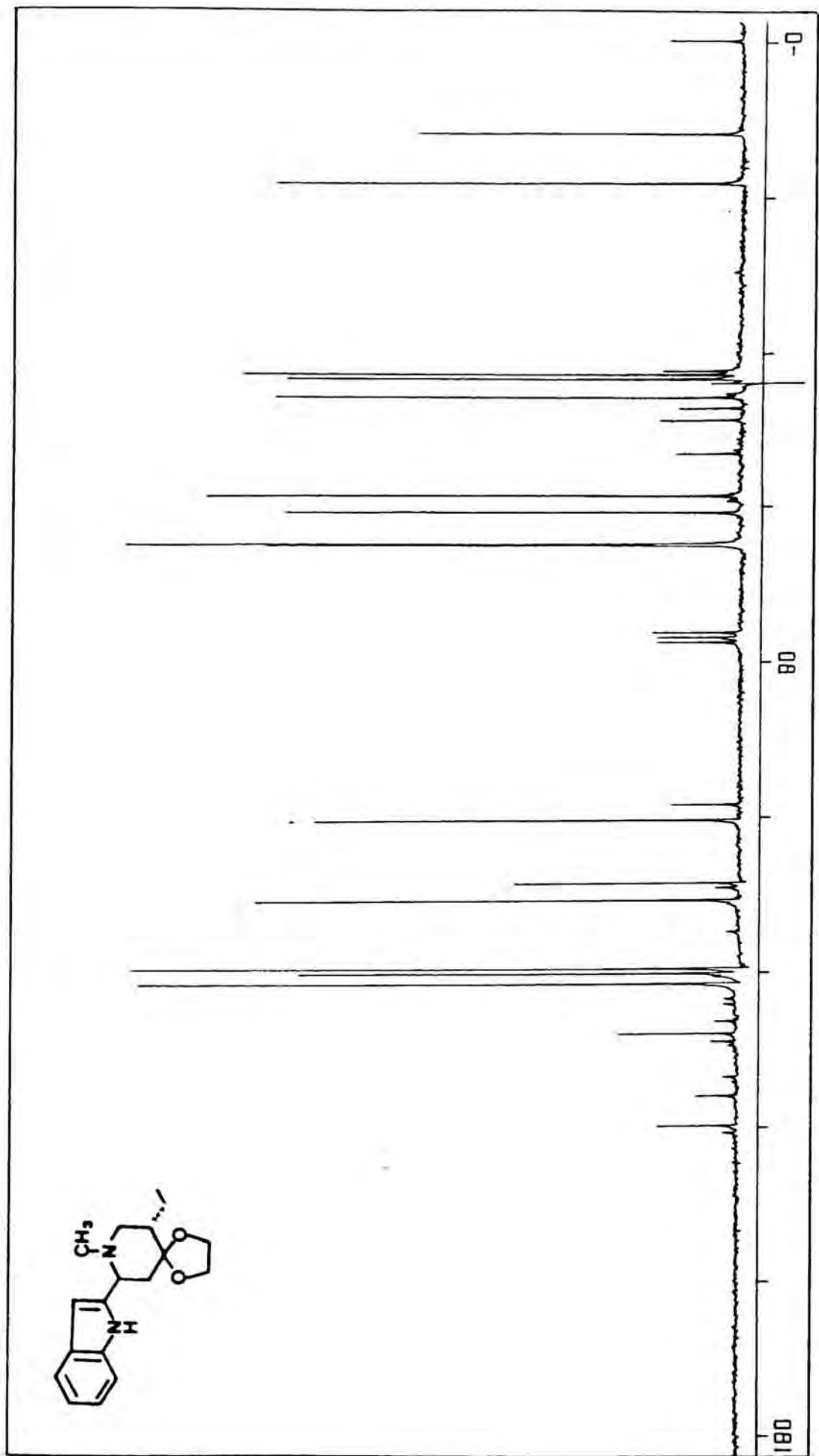
Acetal etilènic de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (61)





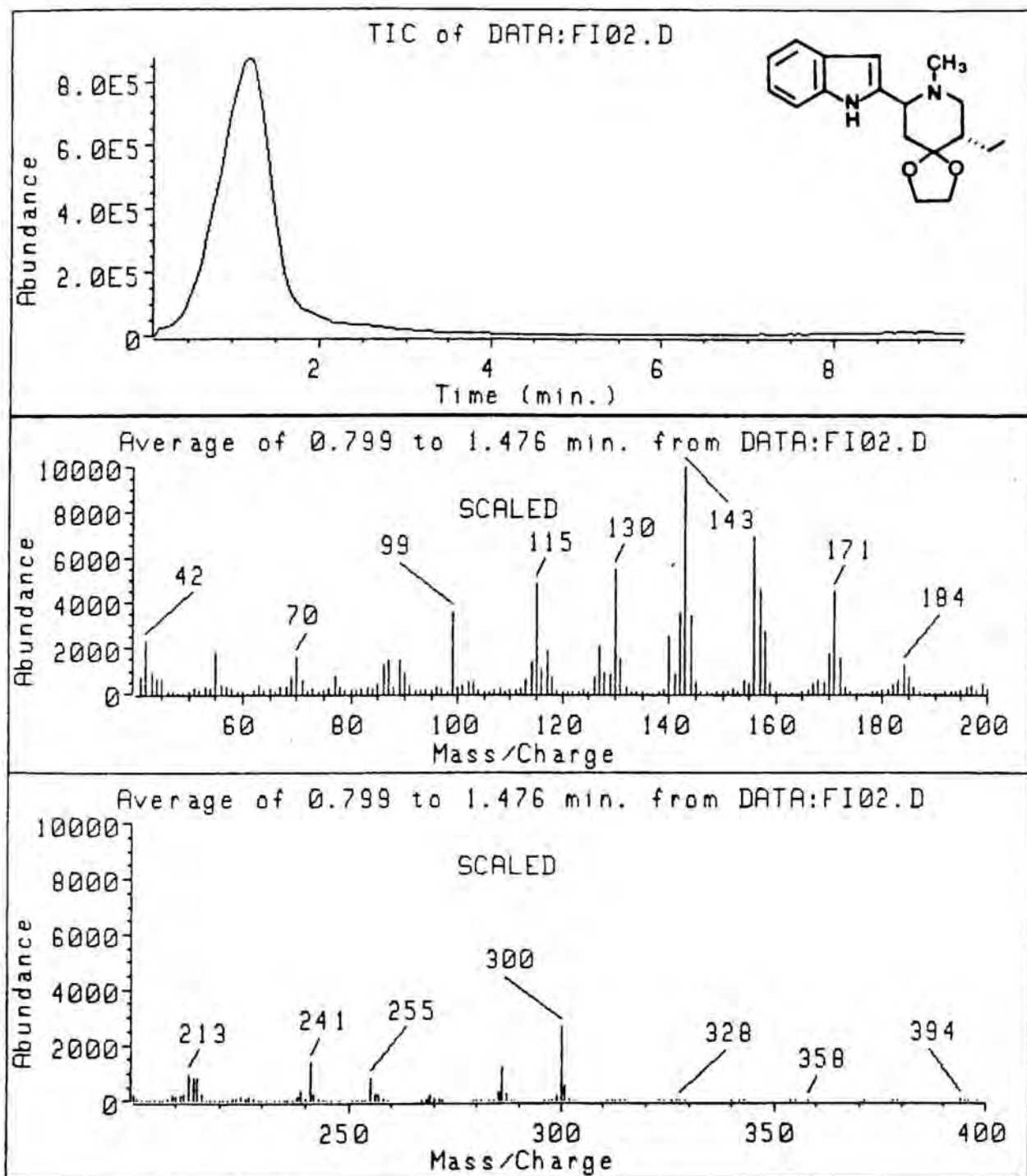


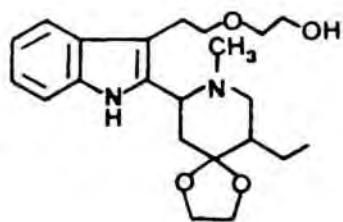
<sup>1</sup>H-NMR Acetal etilènic de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (61)



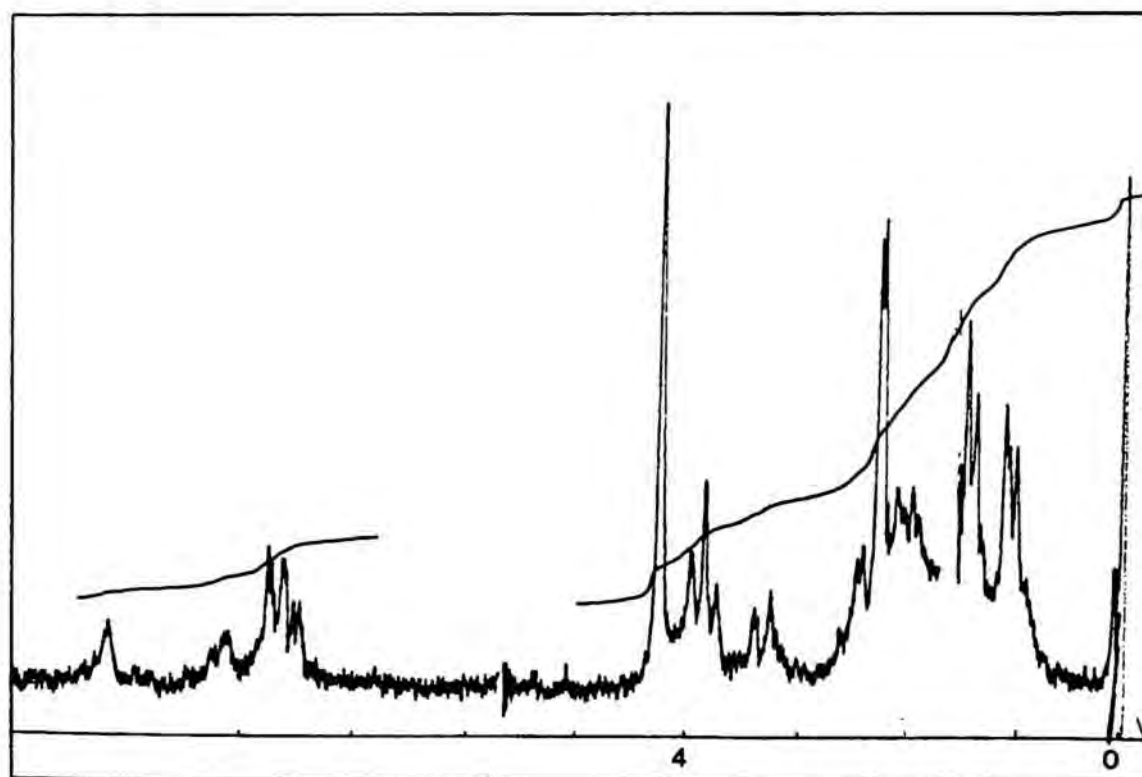
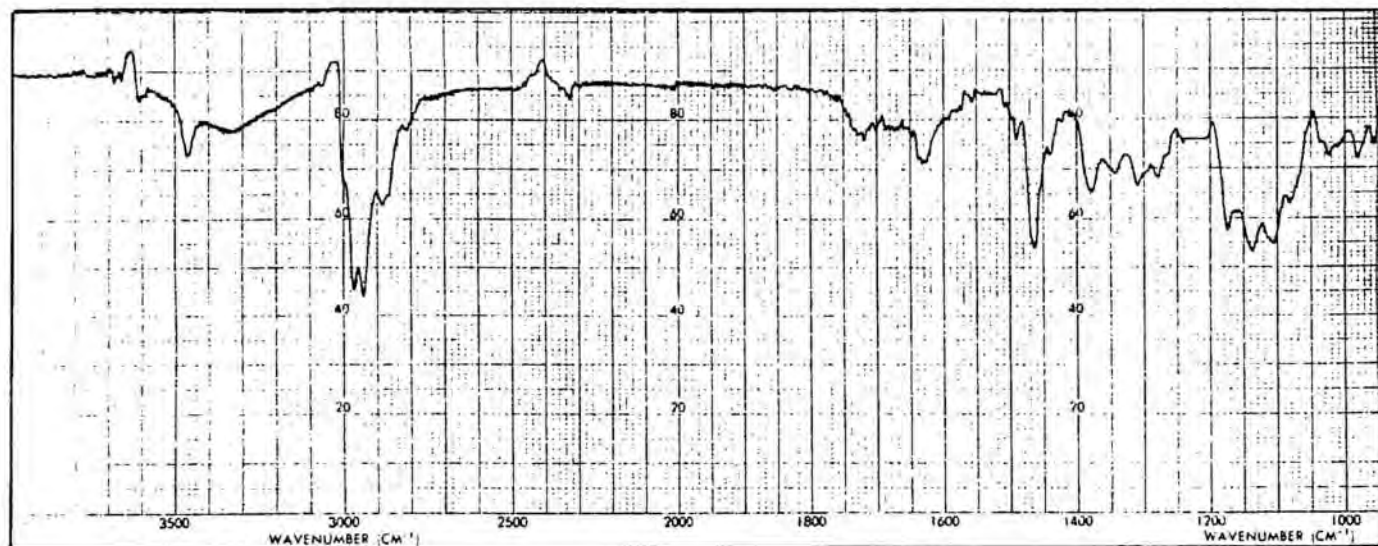
$^{13}\text{C}$ -RMN Acetal etilénic de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (61)

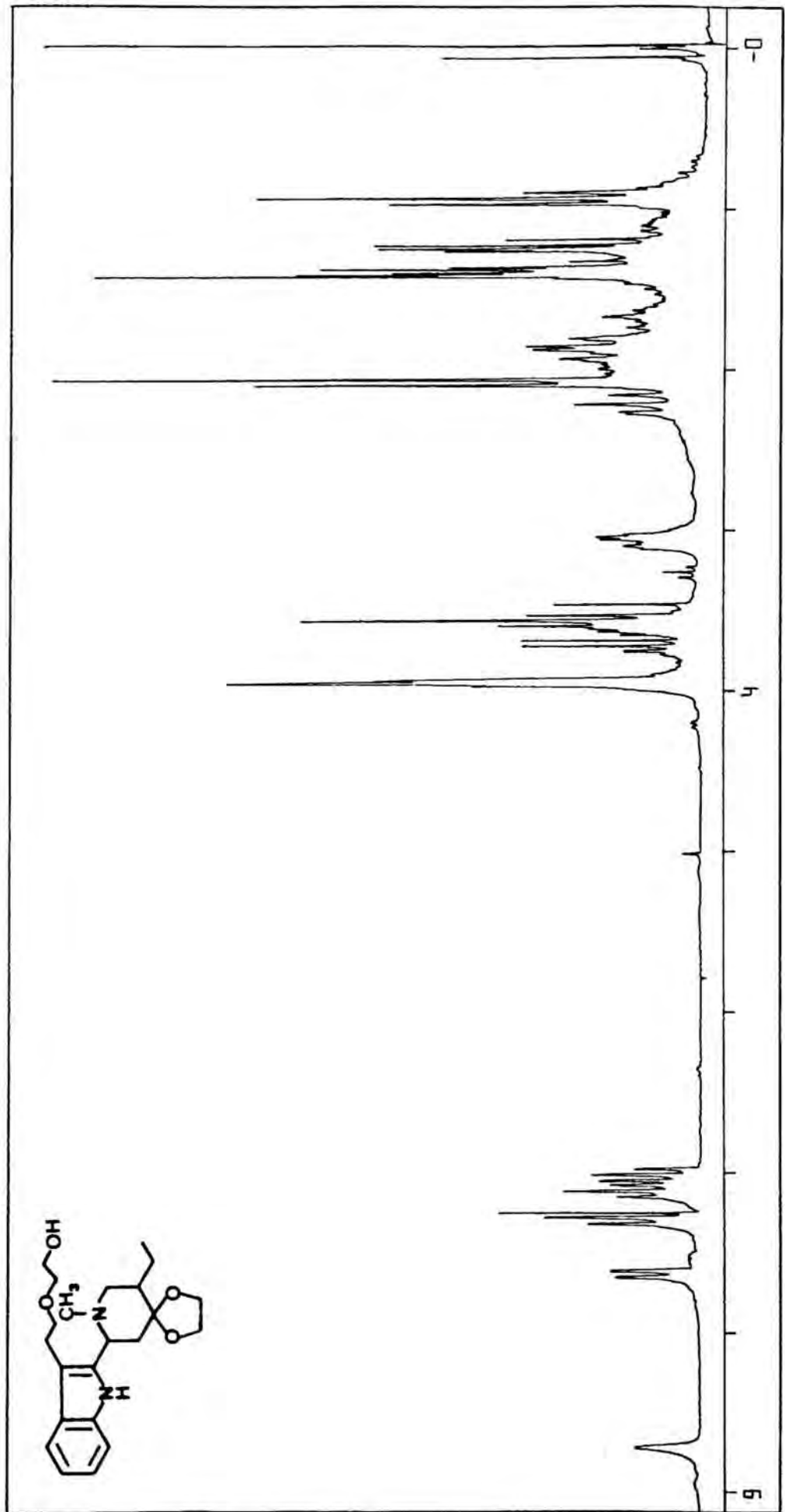
Acetal etilènic de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (61)





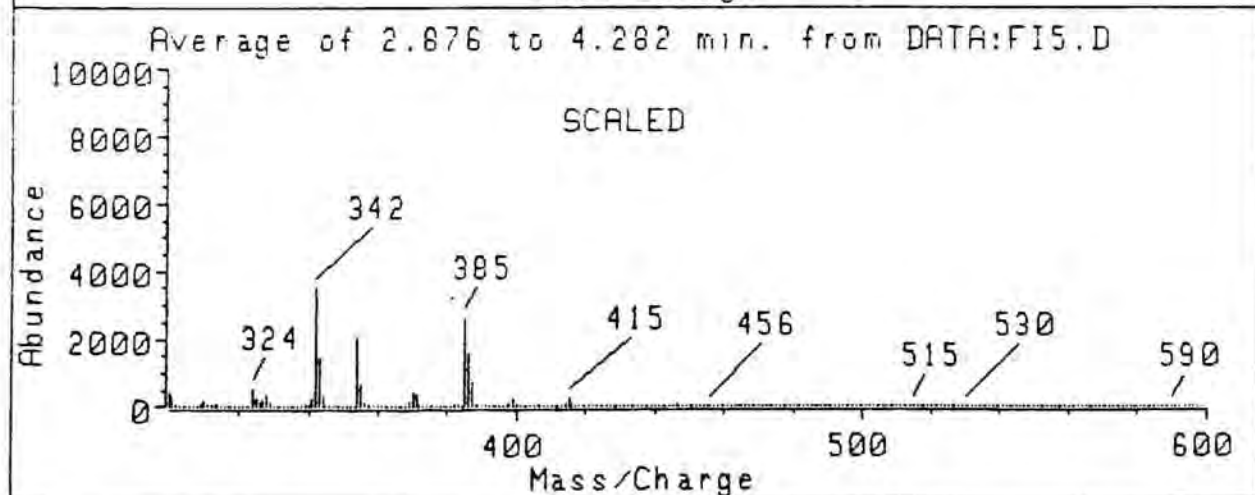
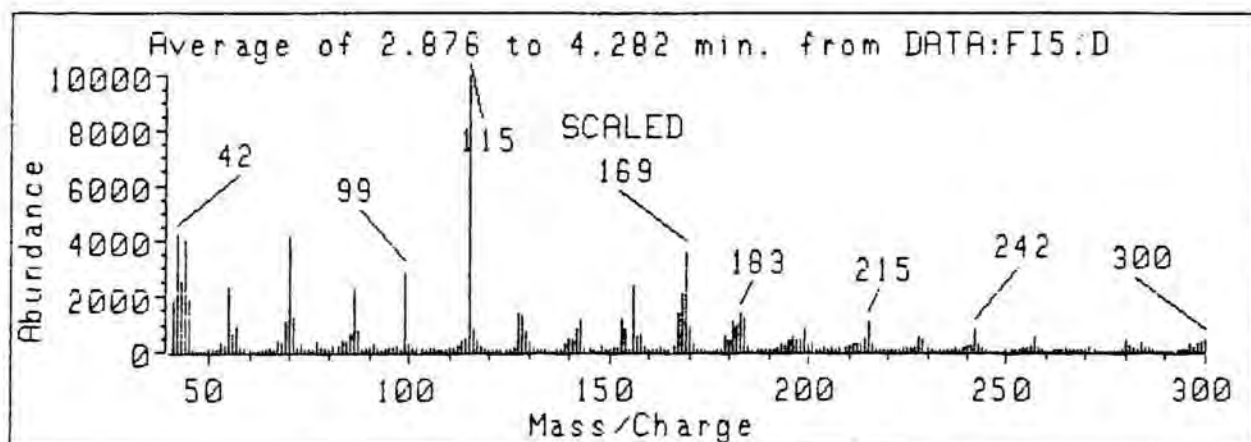
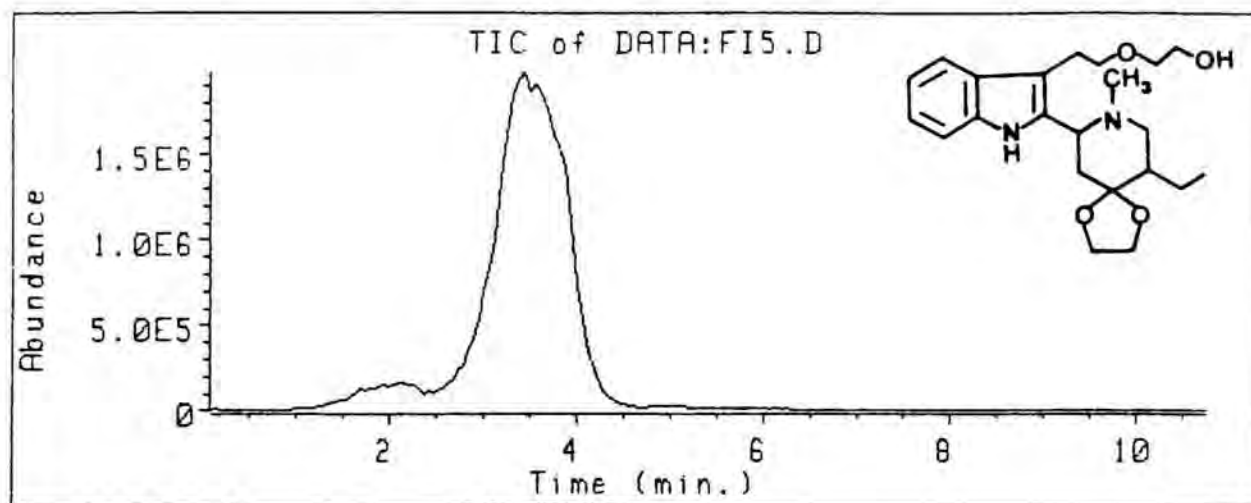
*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-2-(3-hidroxi etiloxietil-2-indolil)-1-metilpiperidina (64)

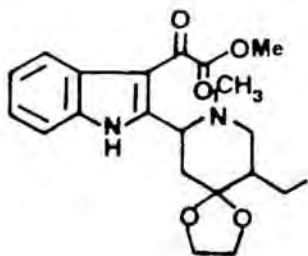




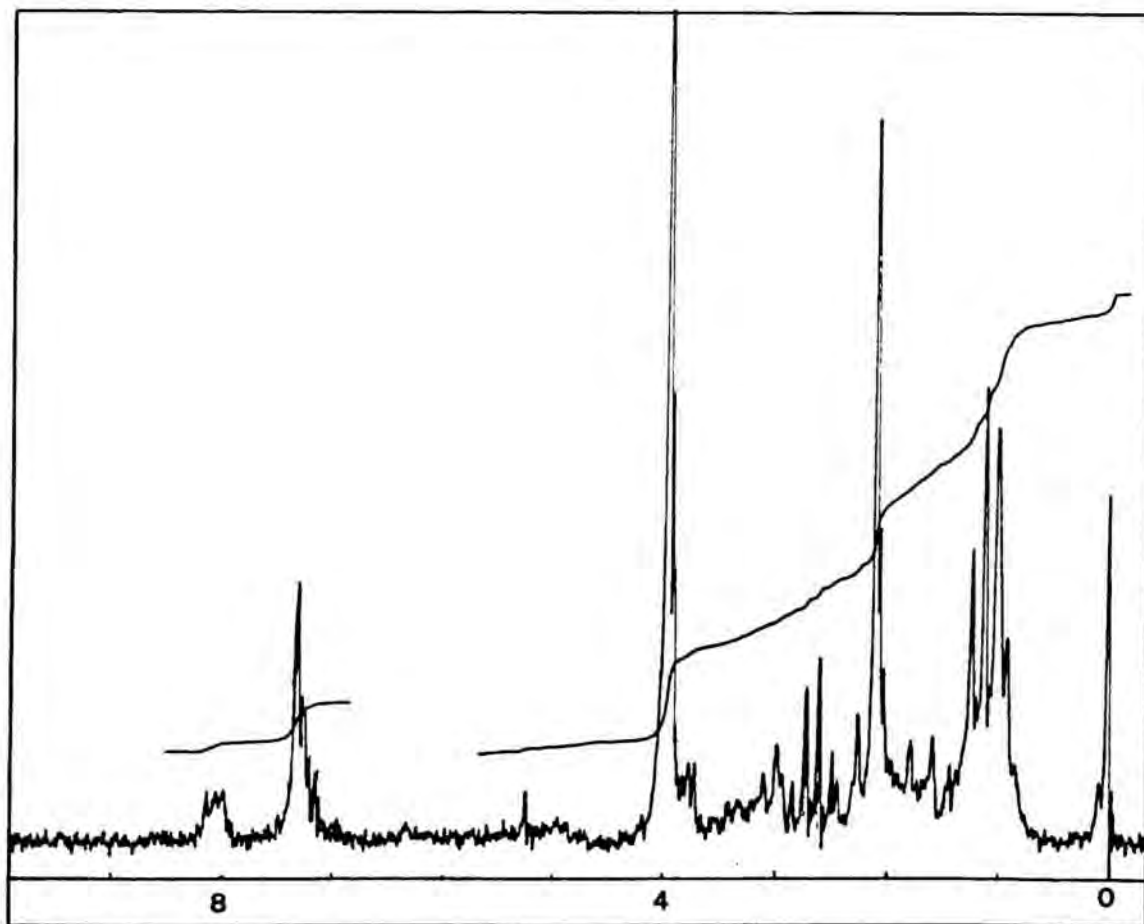
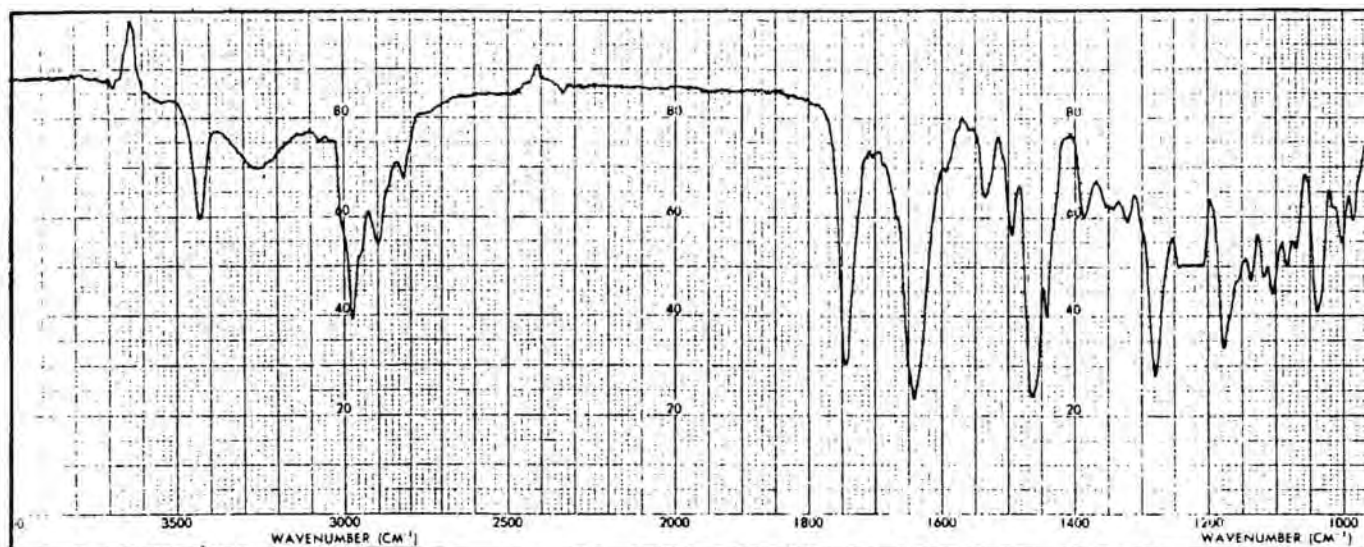
*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-2-(3-hidroxi-etil-oxietil-2-indolil)-1-metilpiperidina (64)

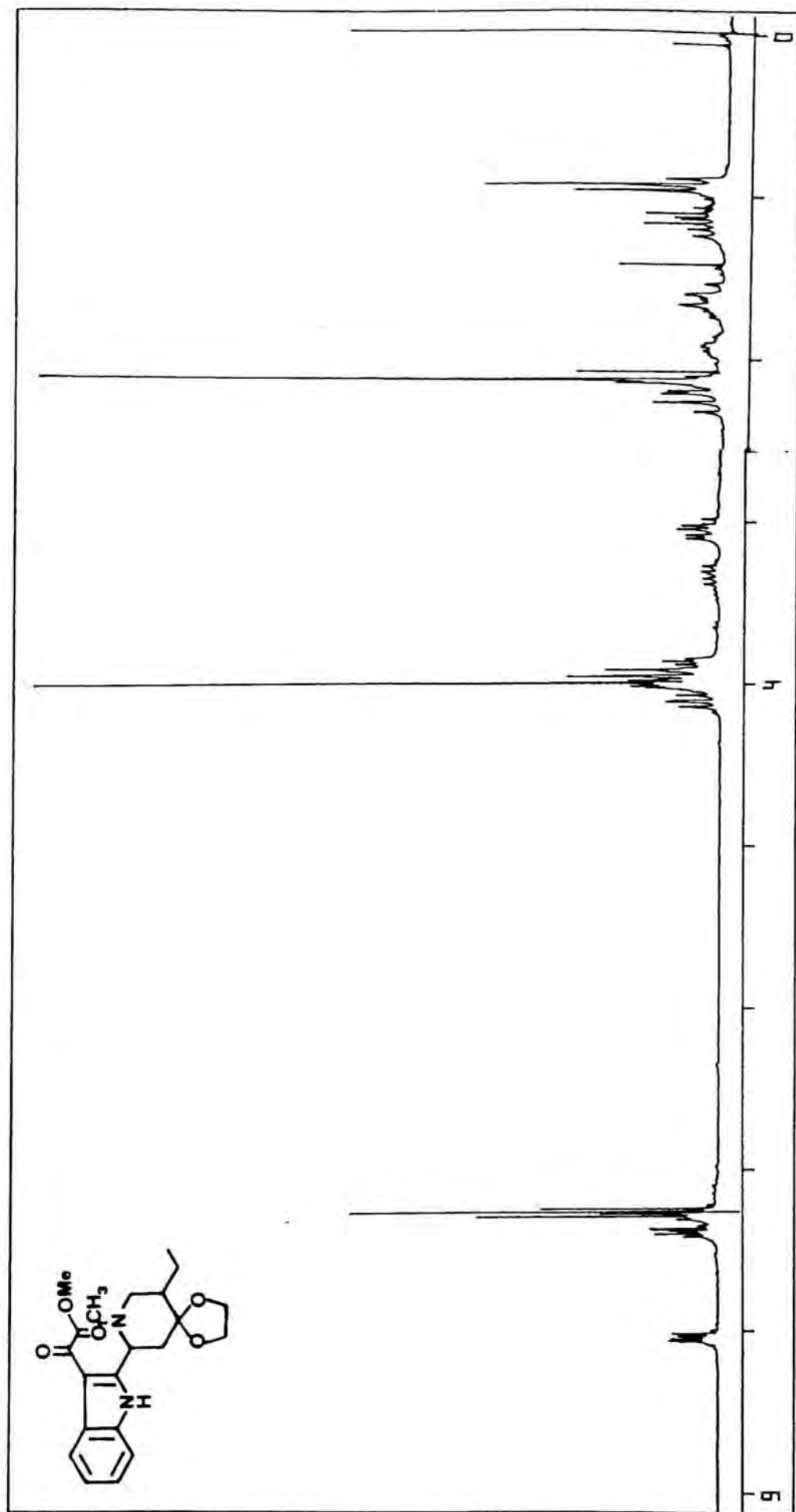
*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-2-(3-hidroxi-etiloxi-etil-2-indolil)-1-metilpiperidina (64)





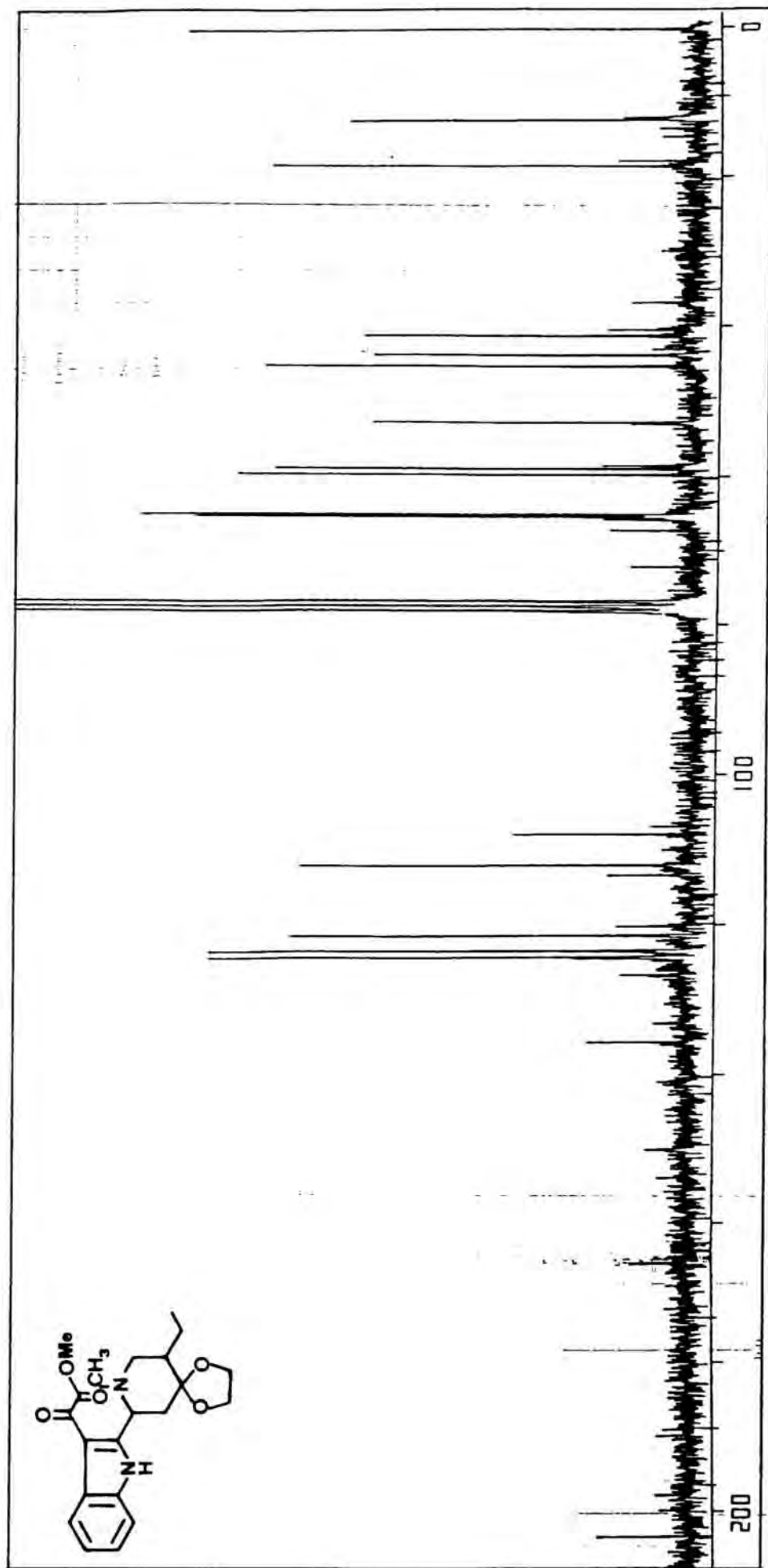
*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)piperidina (65)





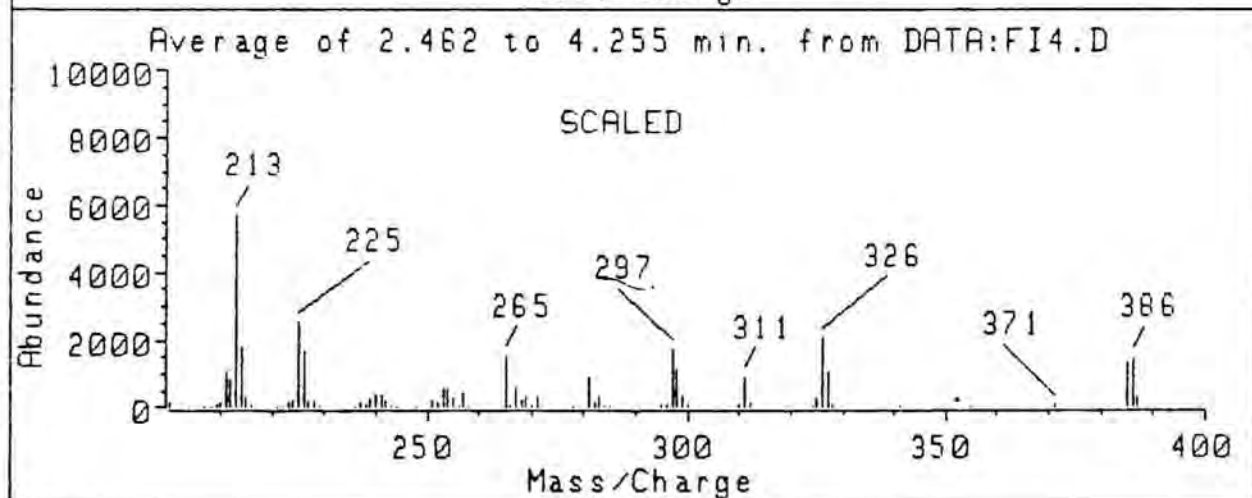
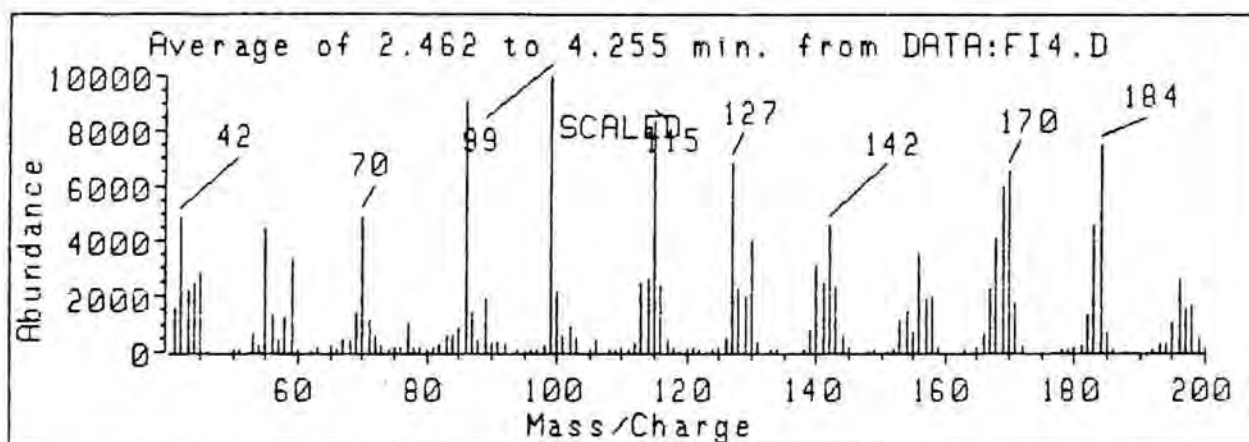
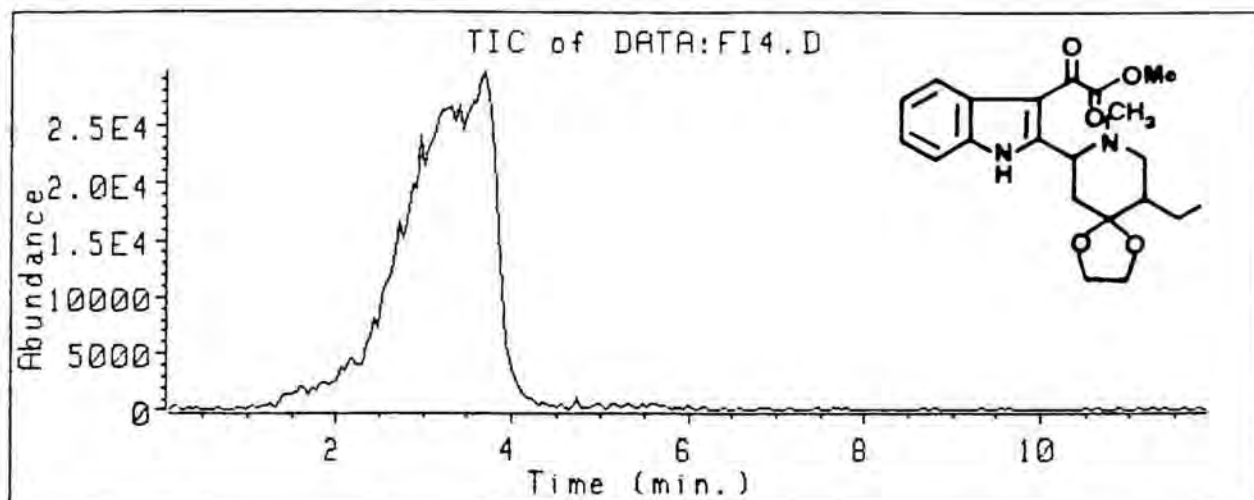
*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-1-metil-2-(3-metoxialil-2-indolil)piperidina (65)

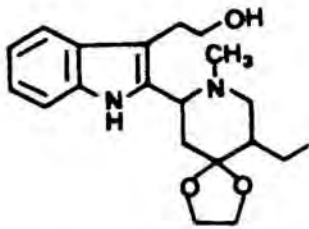




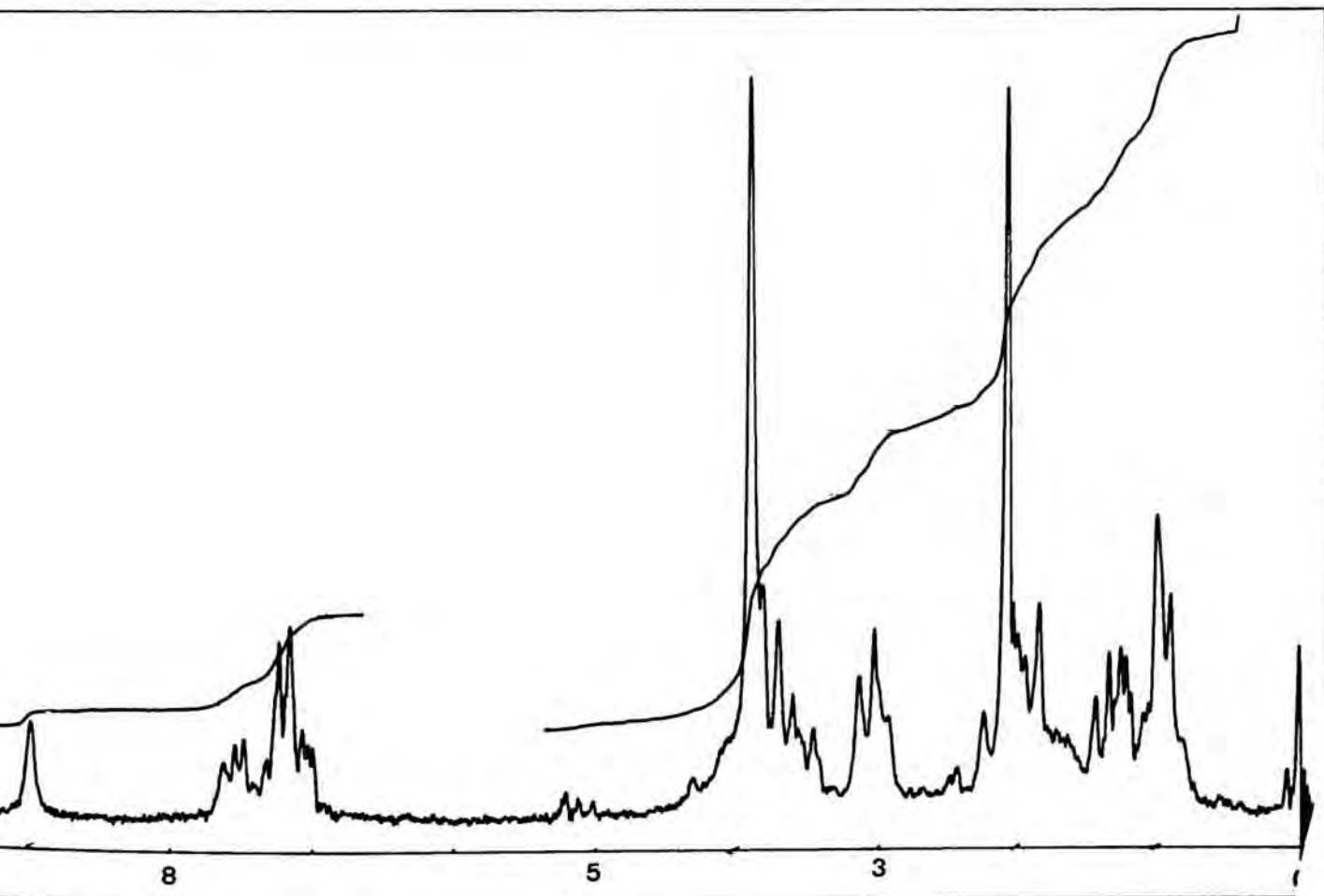
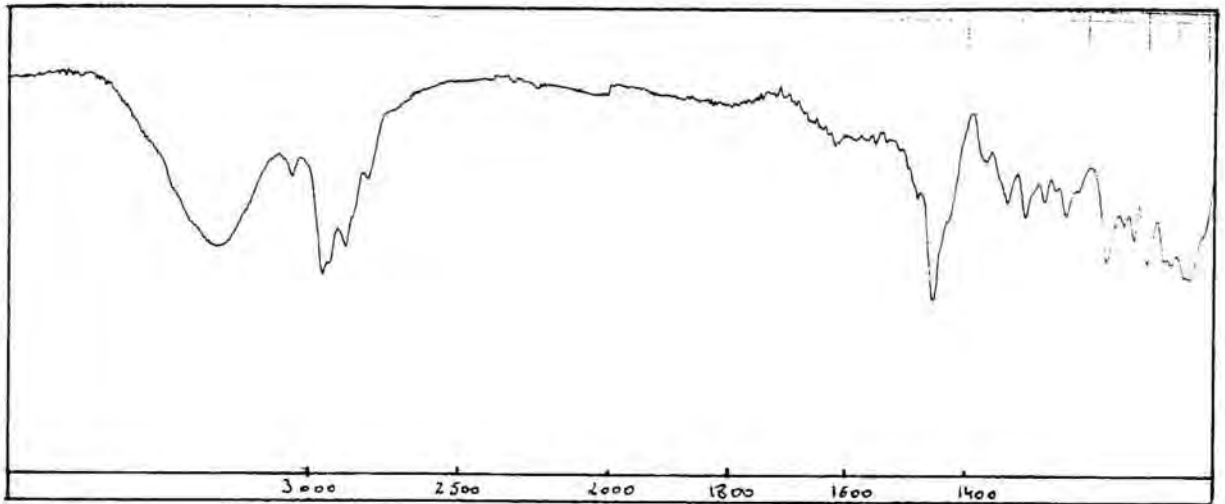
$^{13}\text{C}$ -RMN *trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)piperidina (65)

*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)-piperidina (65)



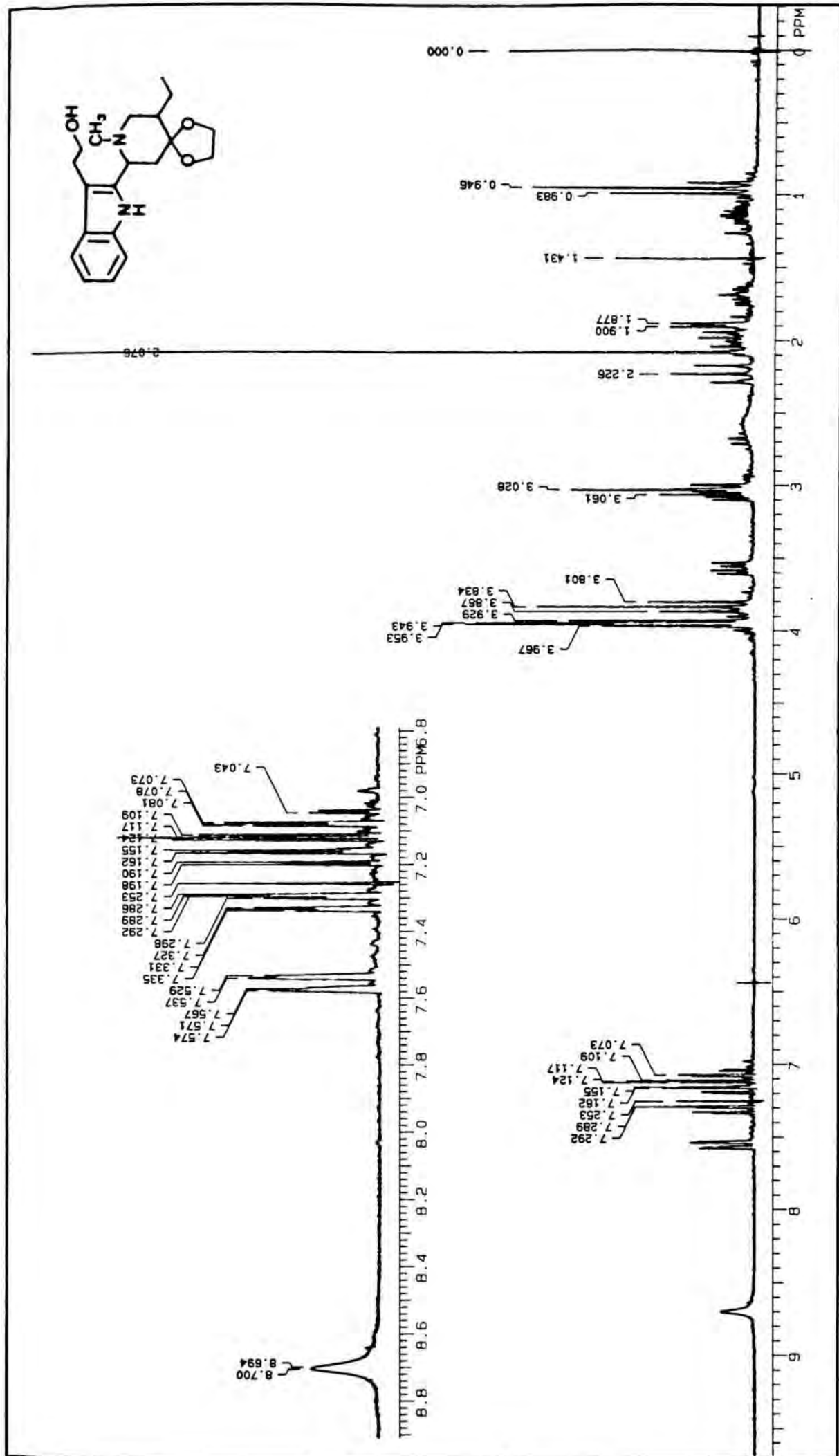


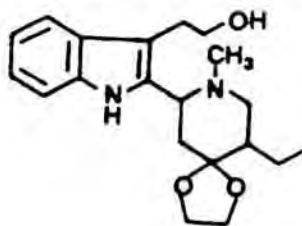
*trans*-5-Etil-4,4-etilendioxi-2-3-(2-hidroxi-2-etil)-2-indolil|-1-metilpiperidina (63)



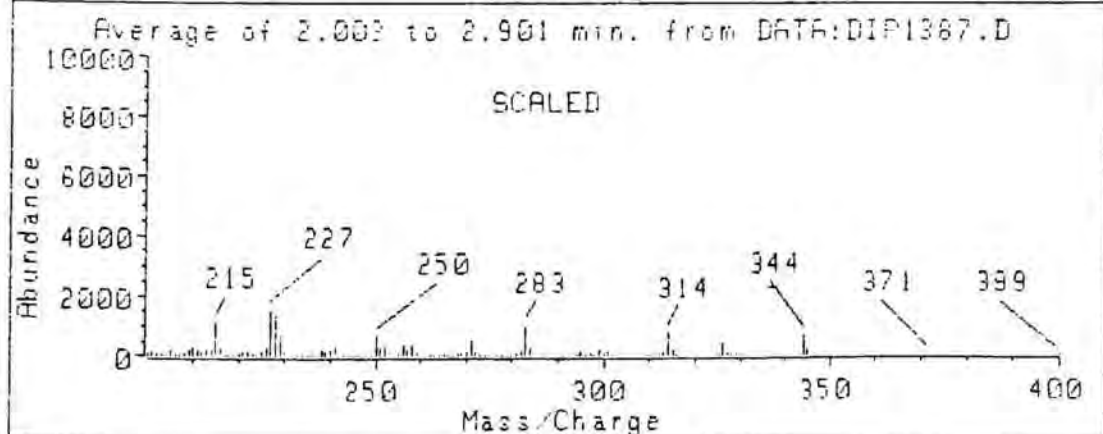
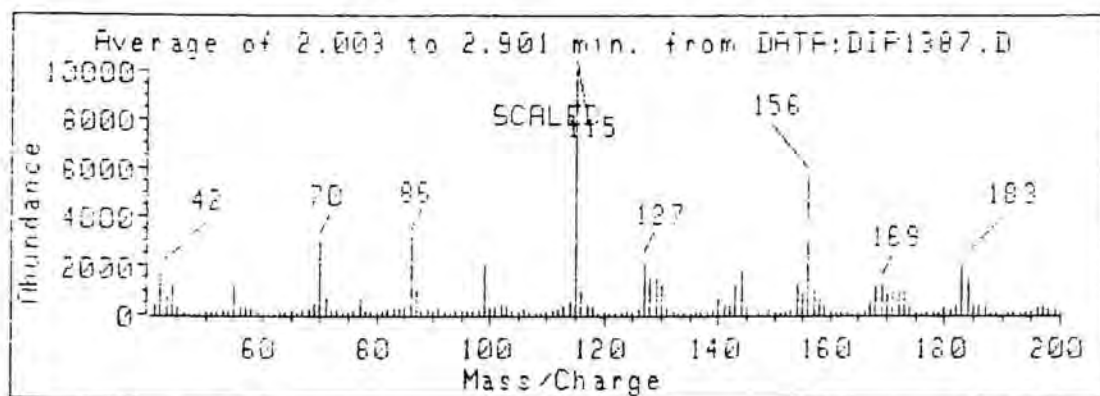
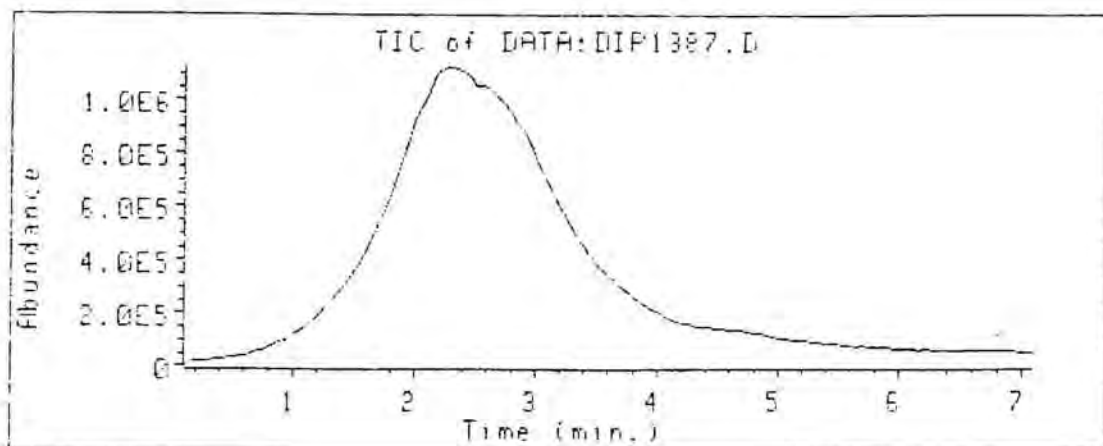
*trans*-5-Etil-4,4 -etilendioxi-2- [3-(2-hidroxi-1-metilpiperidina)-2-indolil]

1-metilpiperidina (63)



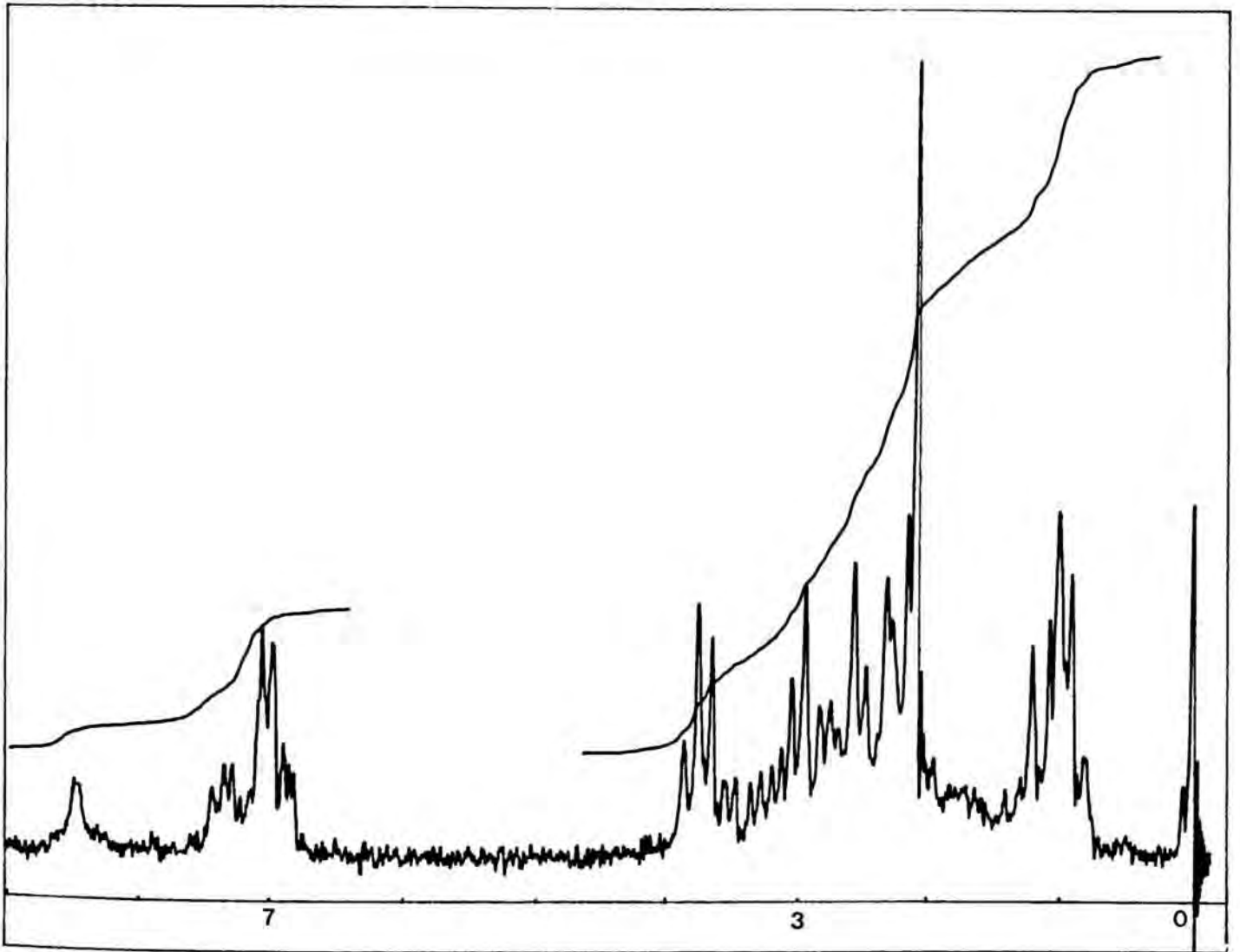
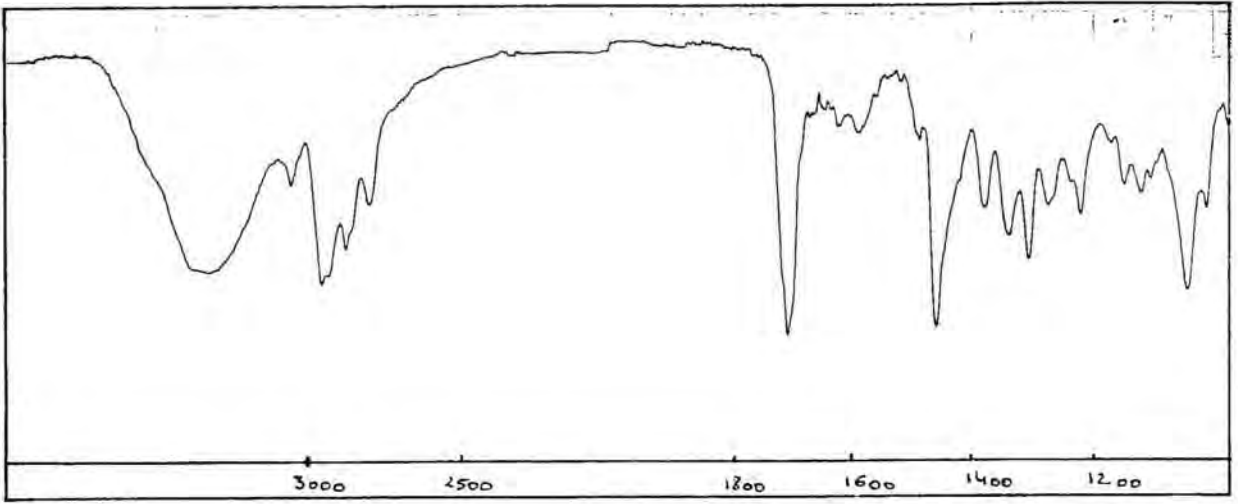


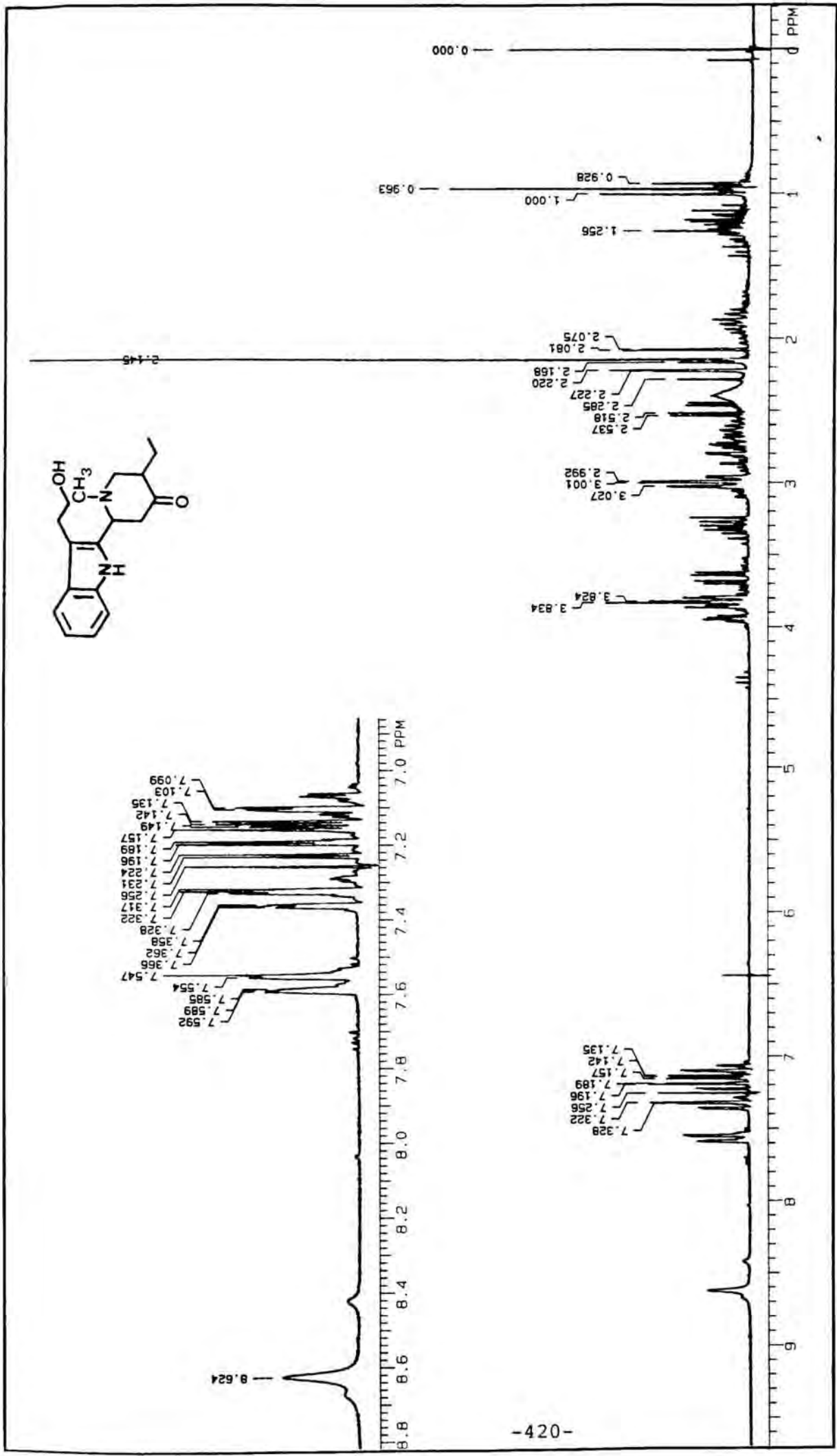
*trans*-5-Etil-4,4 -etilendioxi-2-[3-(2-hidroxietyl)-2-indolil]-1-metilpiperidina (63)



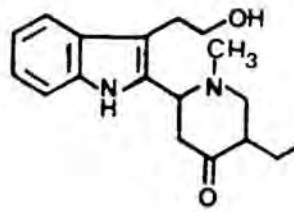


*trans*-5-Etil-2-(3-hidroxietil-2-indolil)-  
1-metil-4-piperidona (66)

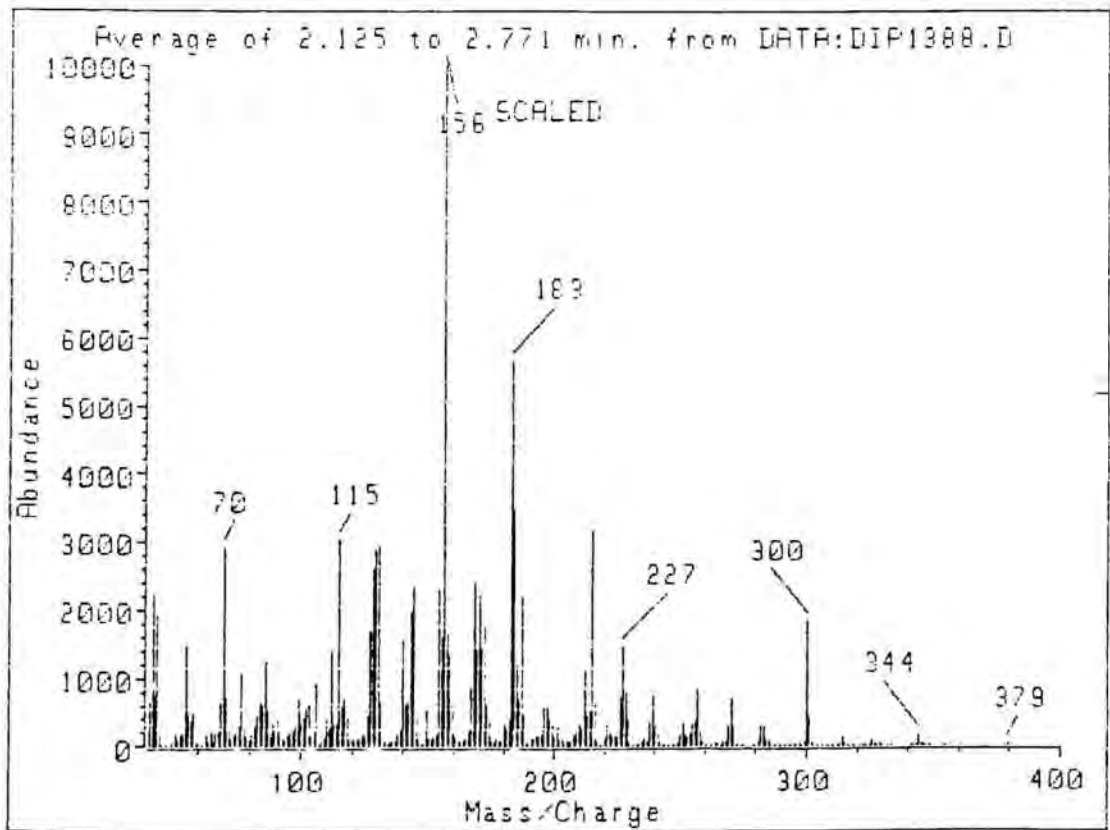
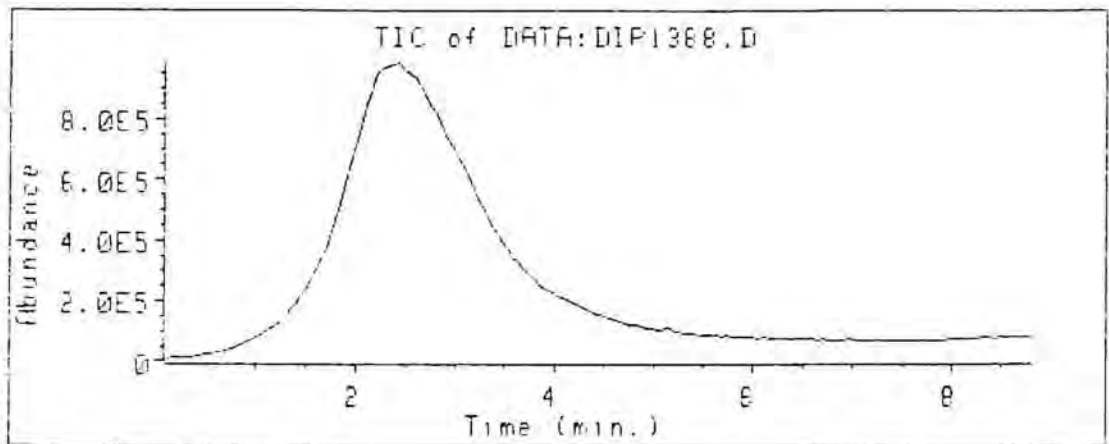




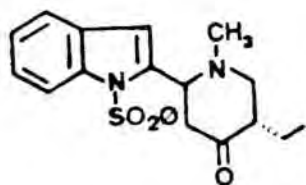
*trans*-5-Etil-2-(3-hidroxietyl-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (66)



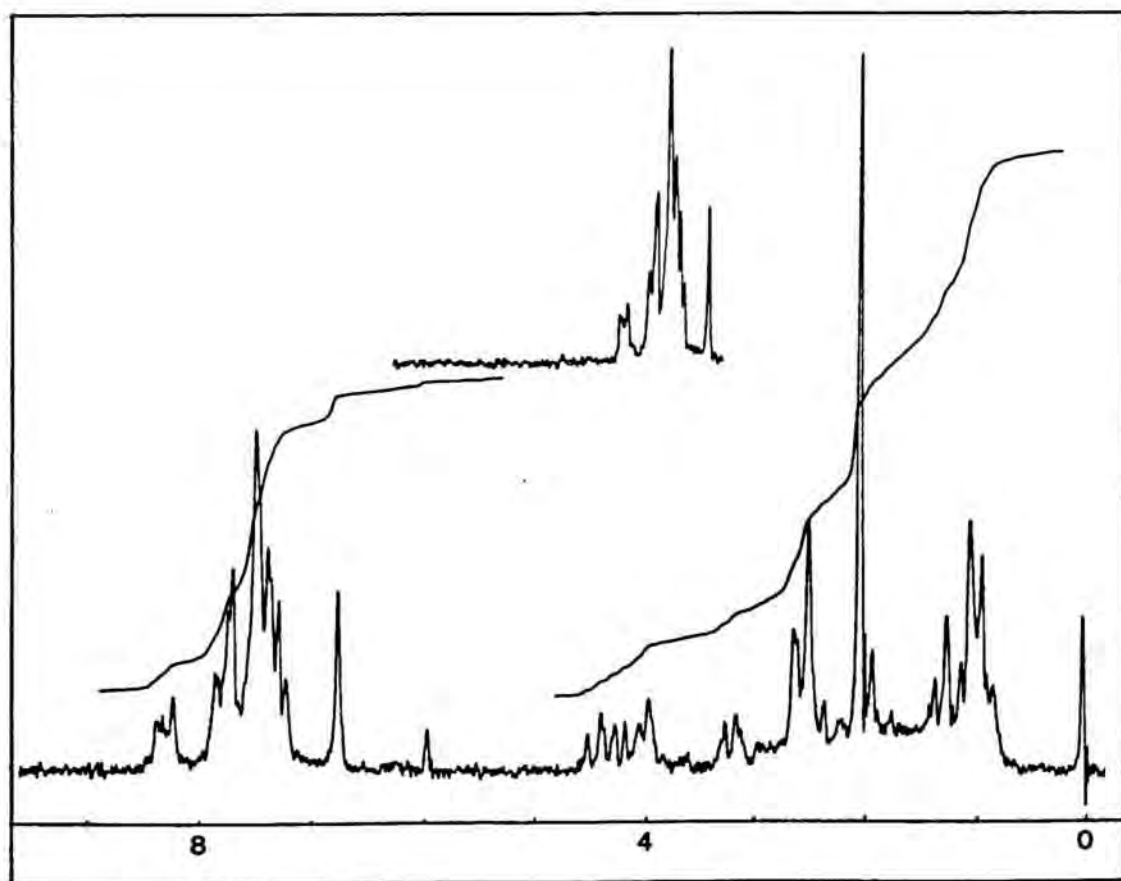
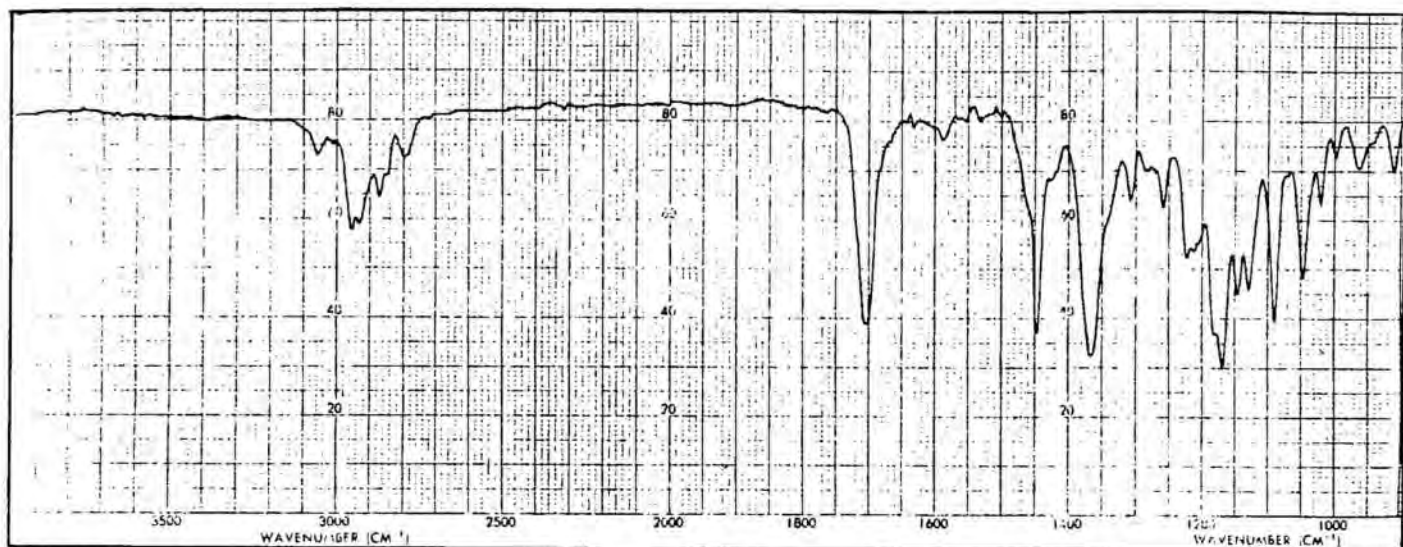
*trans*-5-Etil-2-(3-hidroxietil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (66)

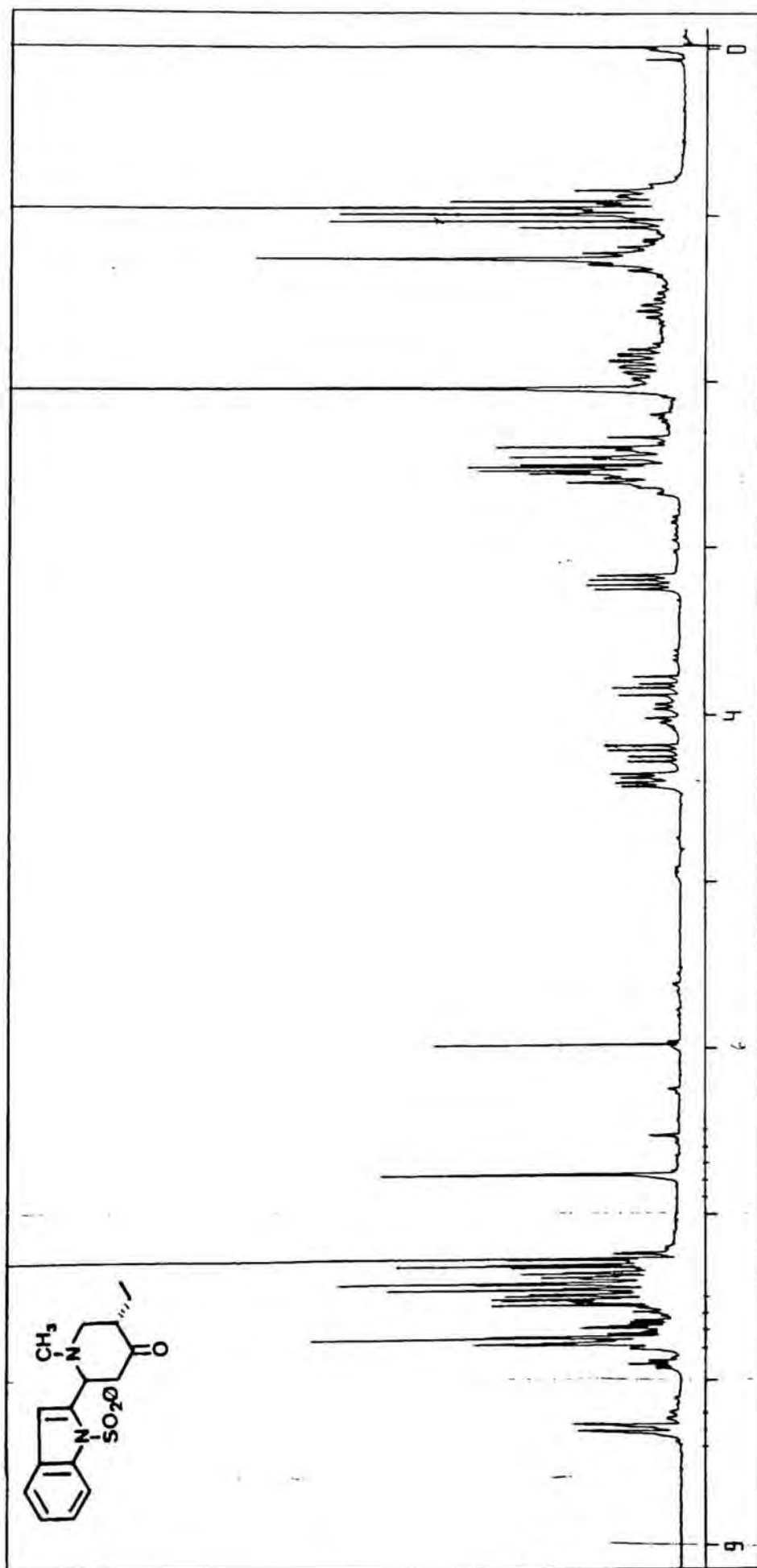




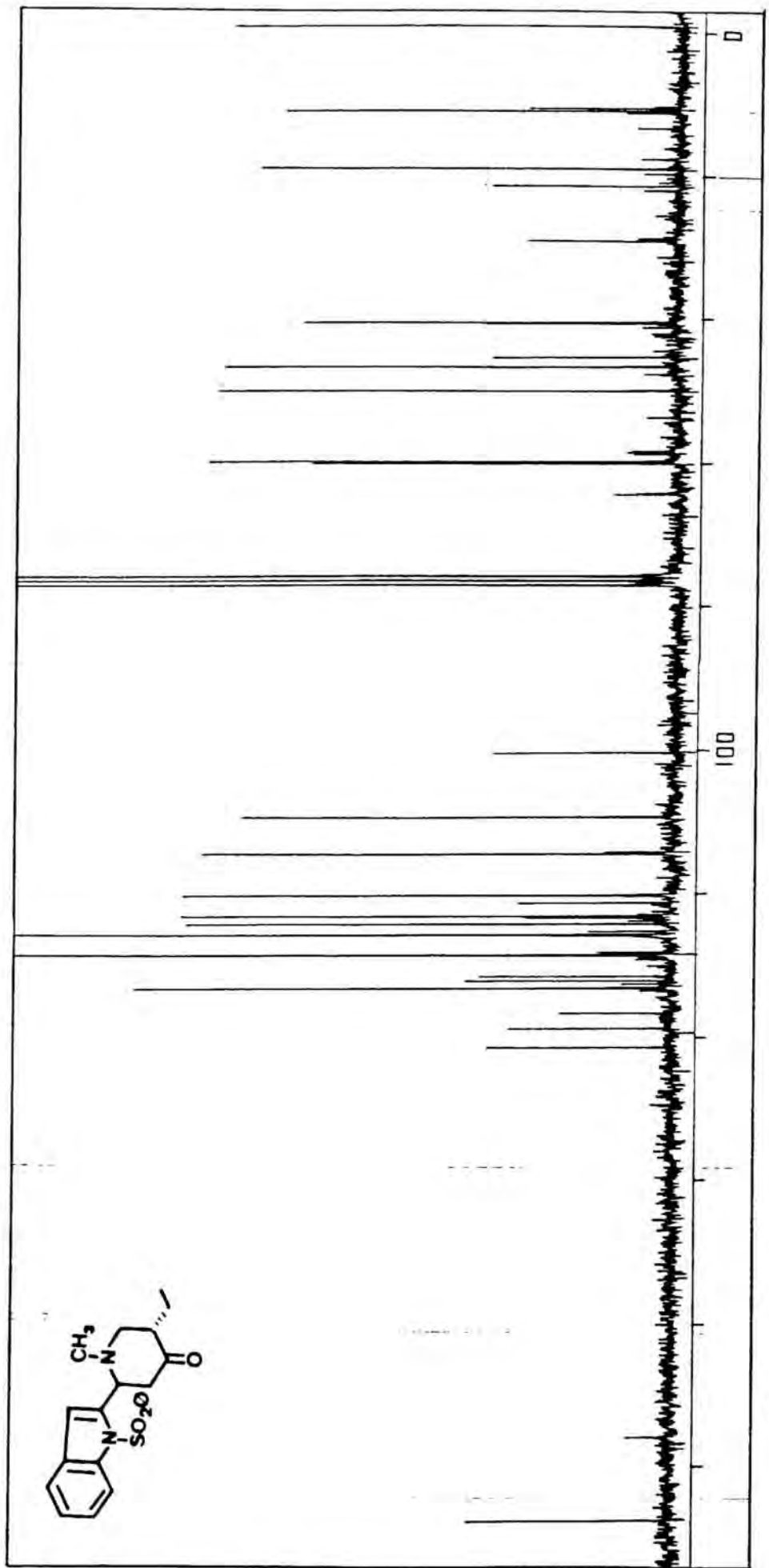


*trans*-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)



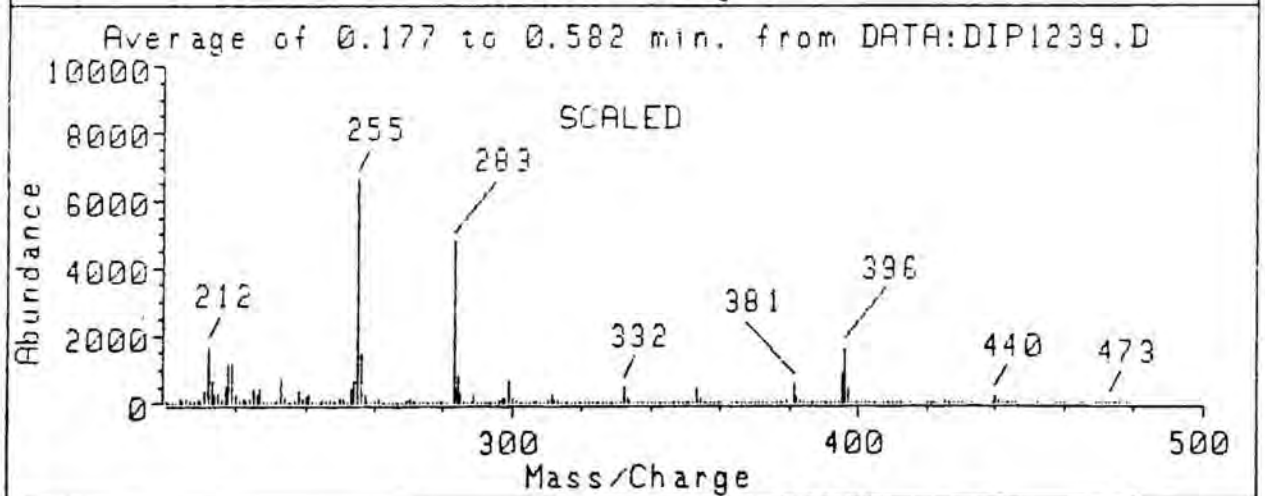
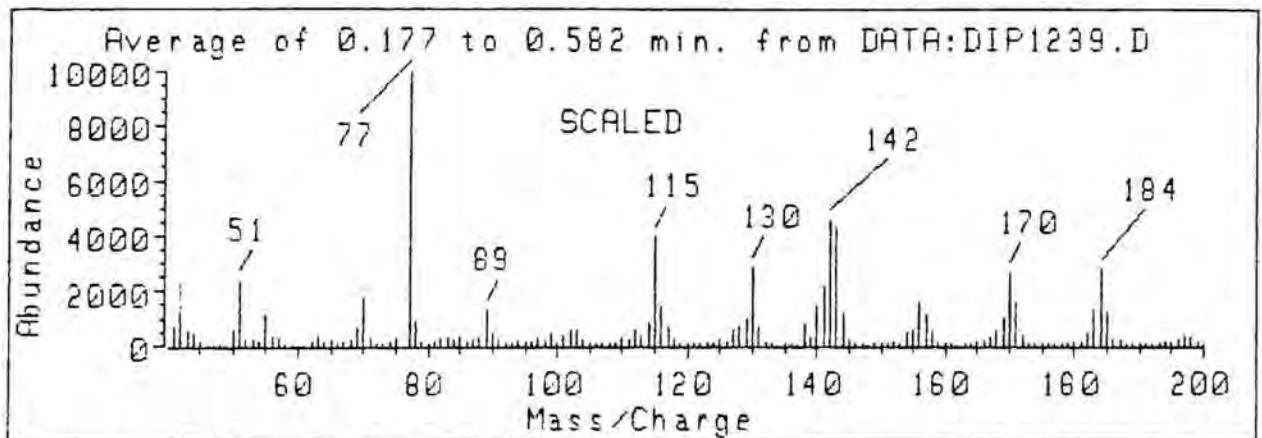
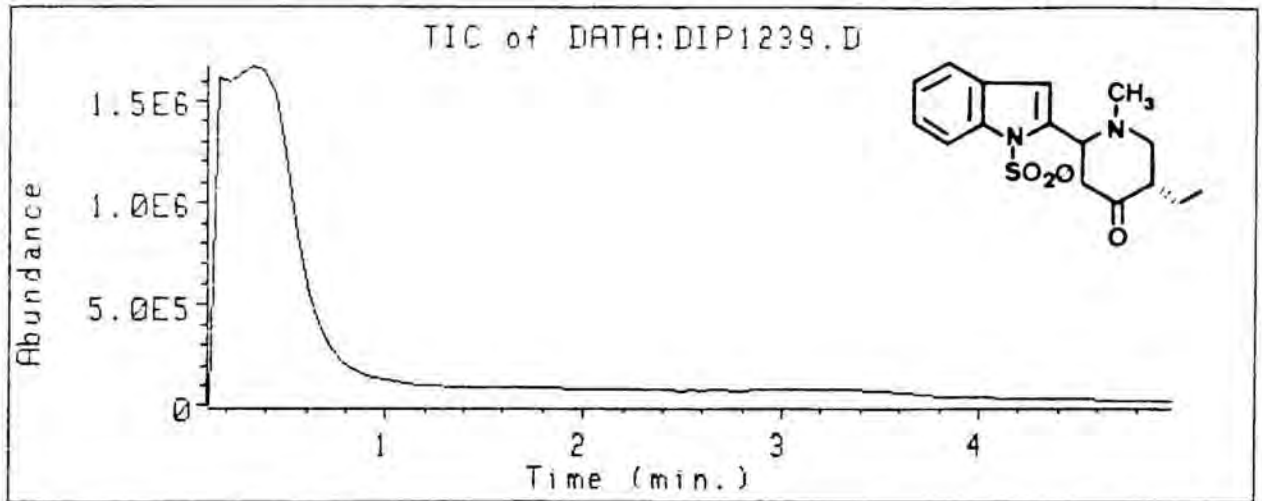


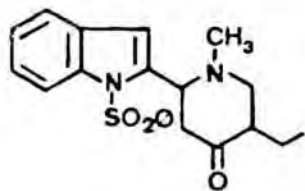
<sup>1</sup>H-NMR *trans*-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)



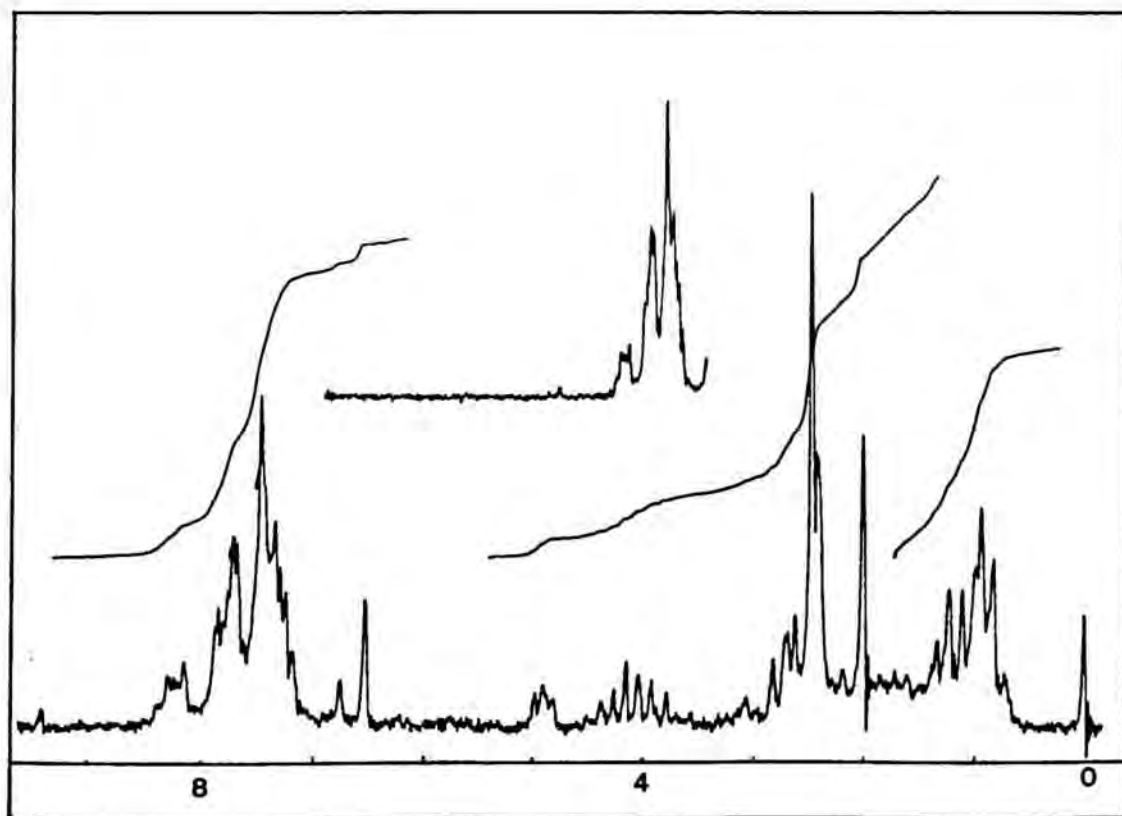
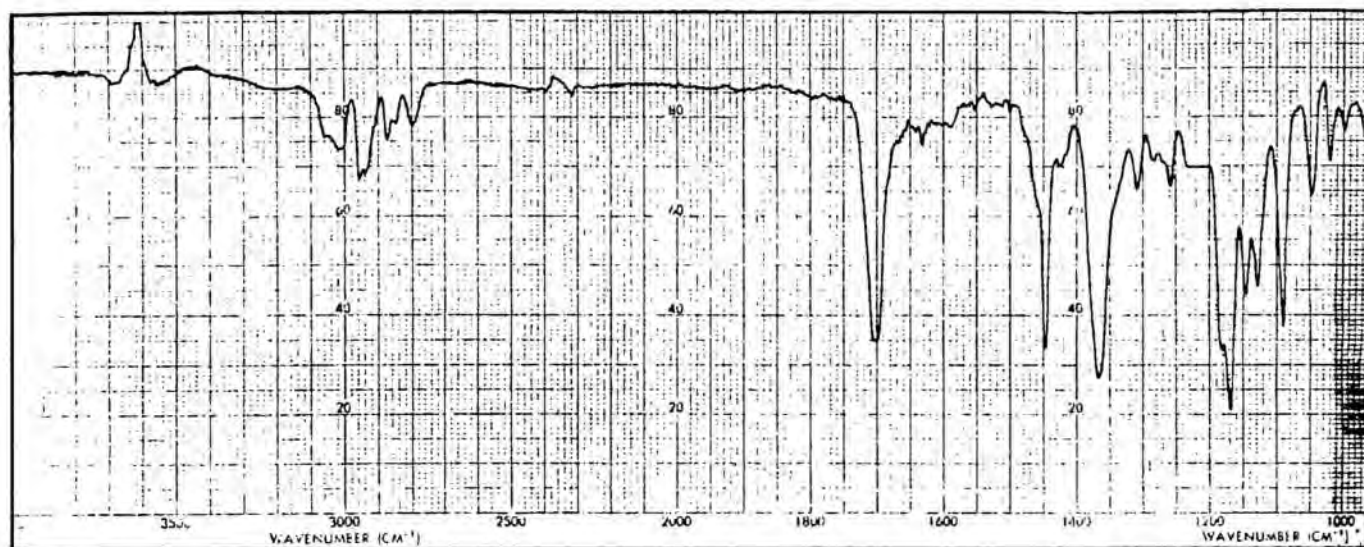
$^{13}\text{C}$ -RMN *trans*-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)

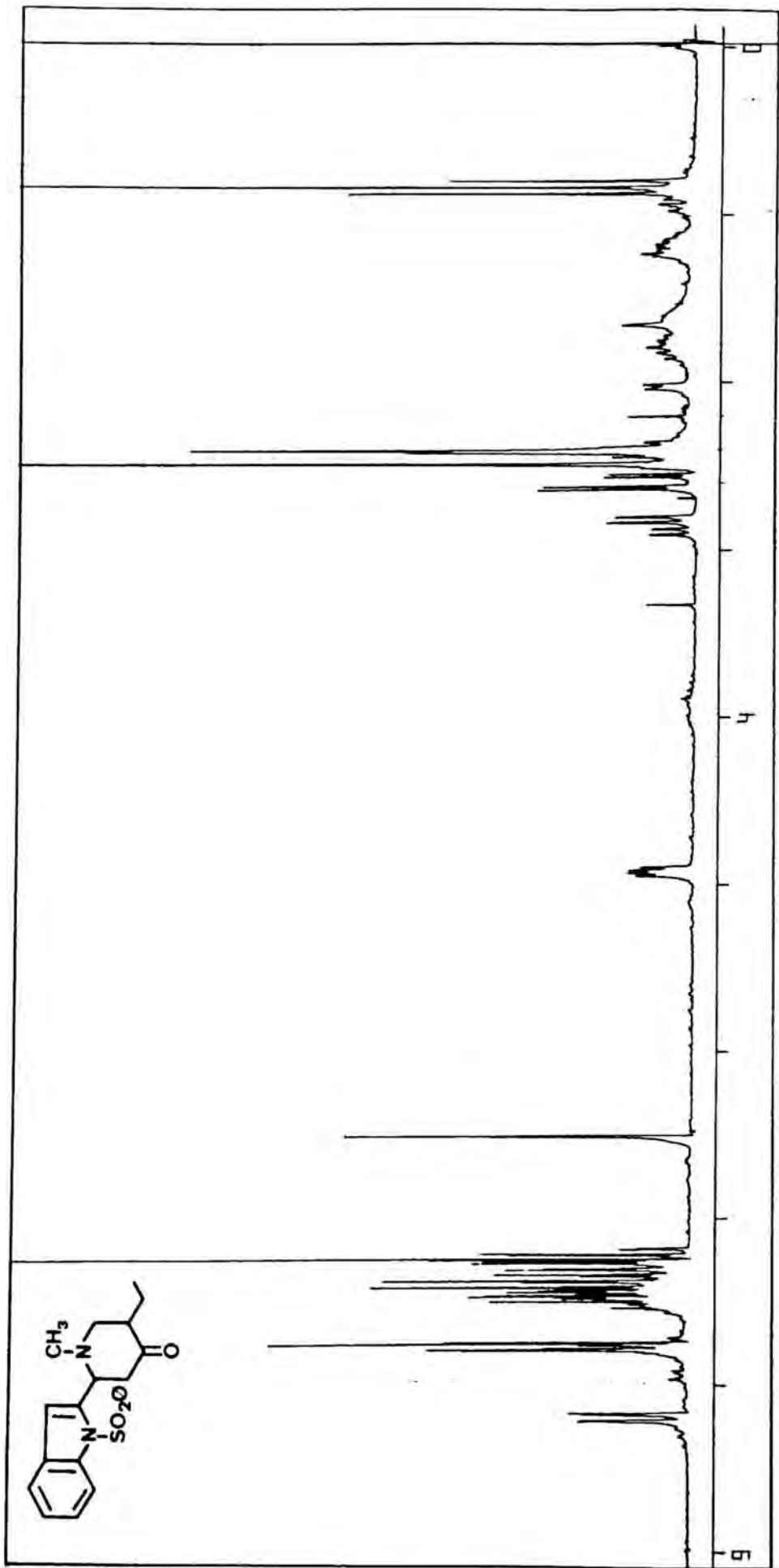
*trans*-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)



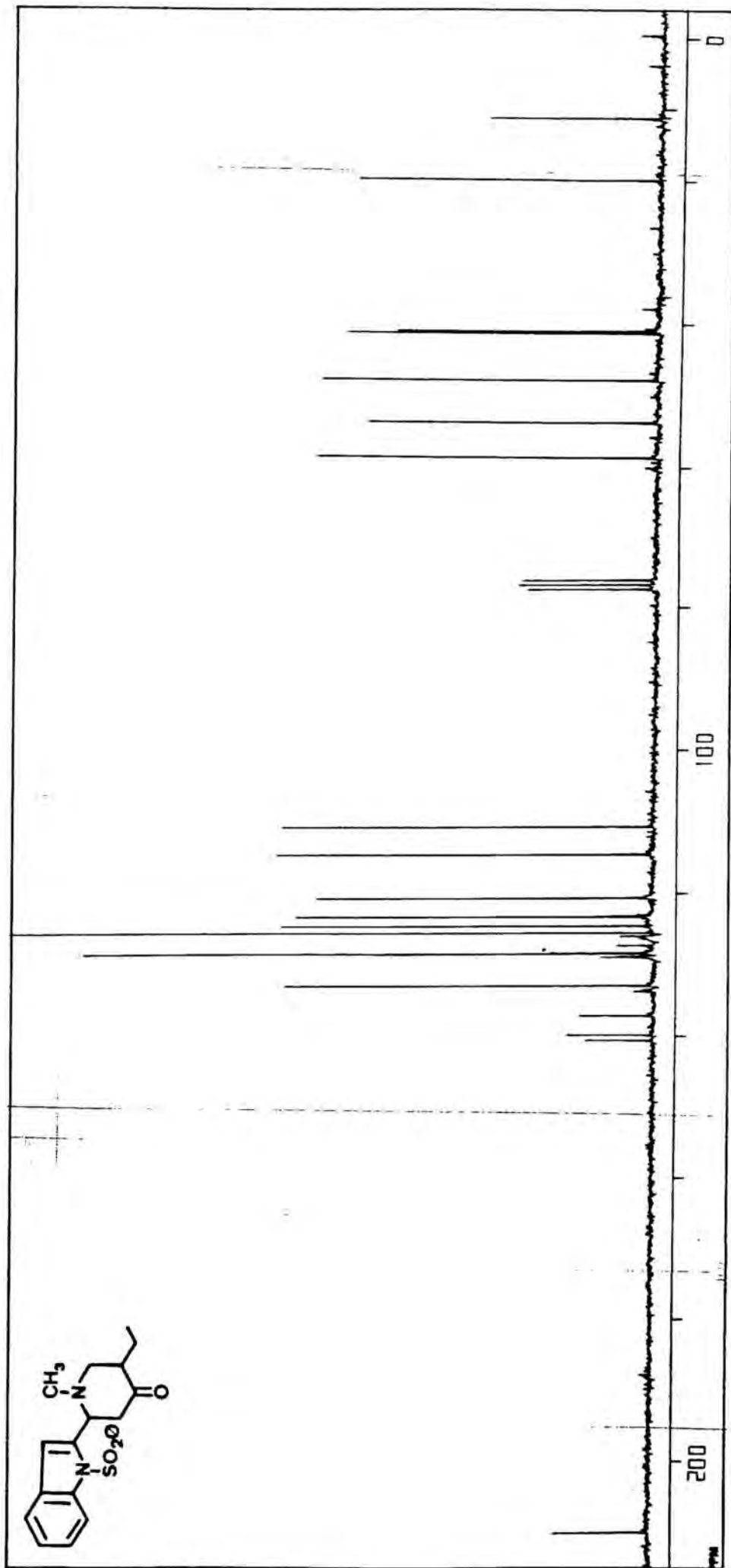


*cis* -5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-  
1-metil-4-piperidona (62)



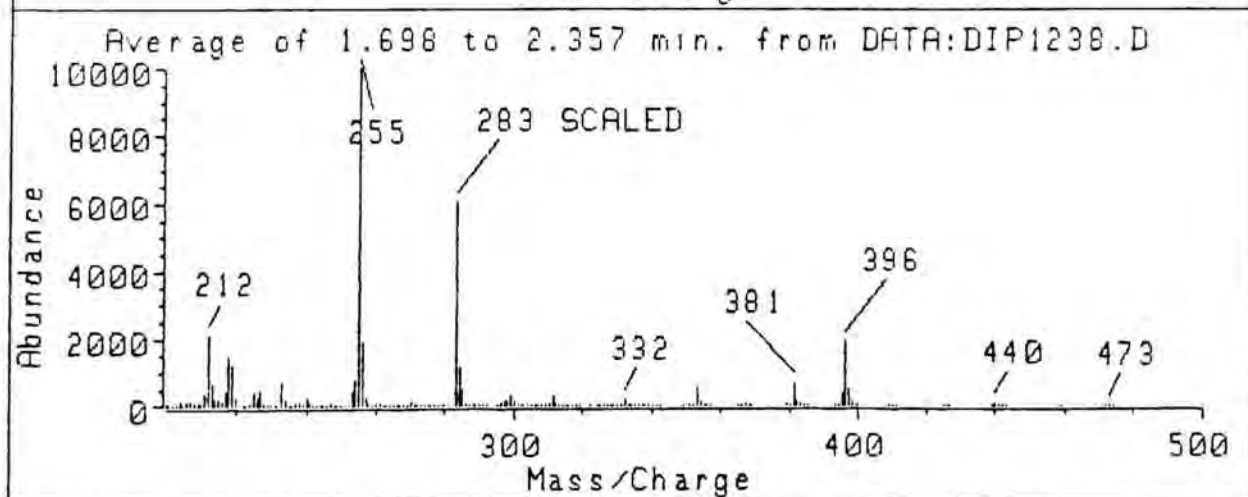
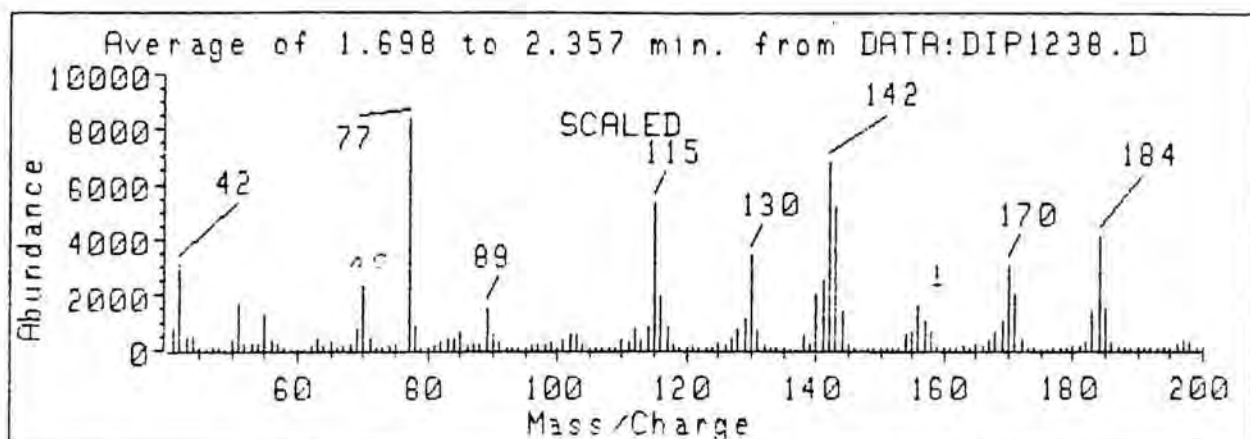
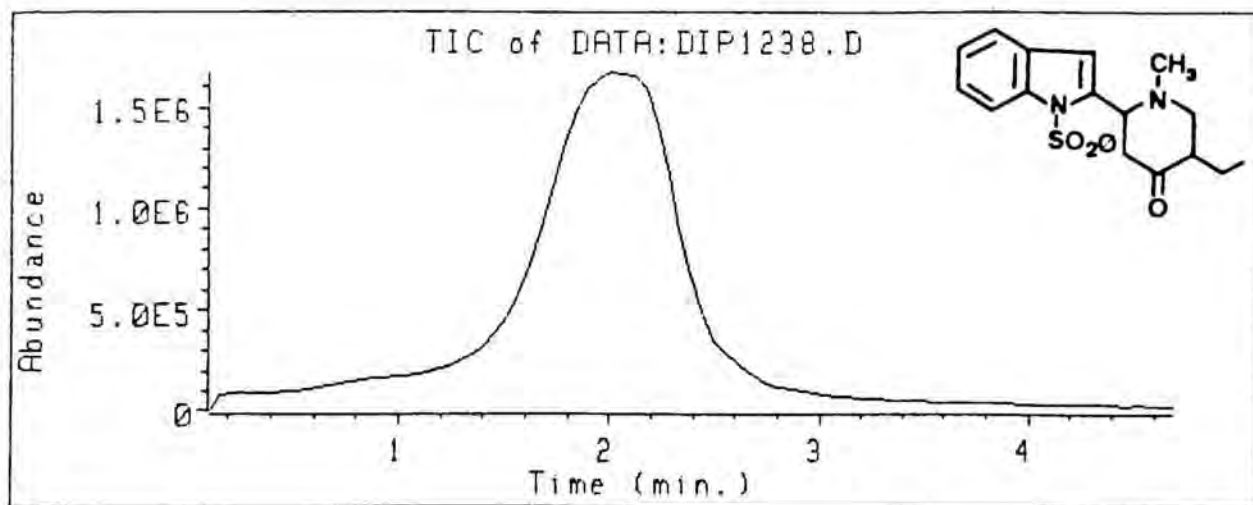


<sup>1</sup>H-NMR c/s -5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)

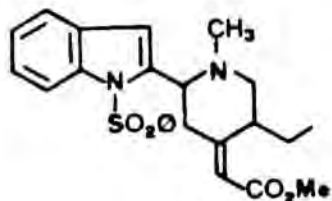


$^{13}\text{C}$ -NMR  $\alpha/\alpha$  -5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)

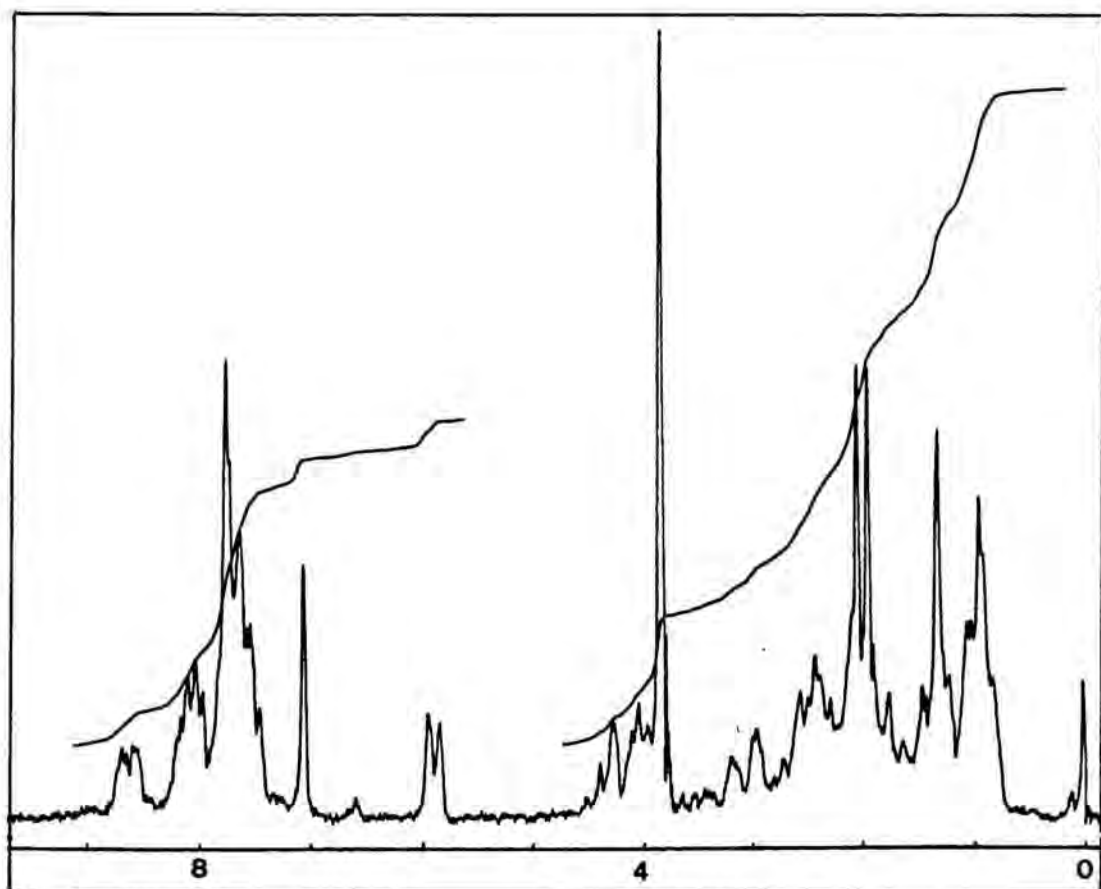
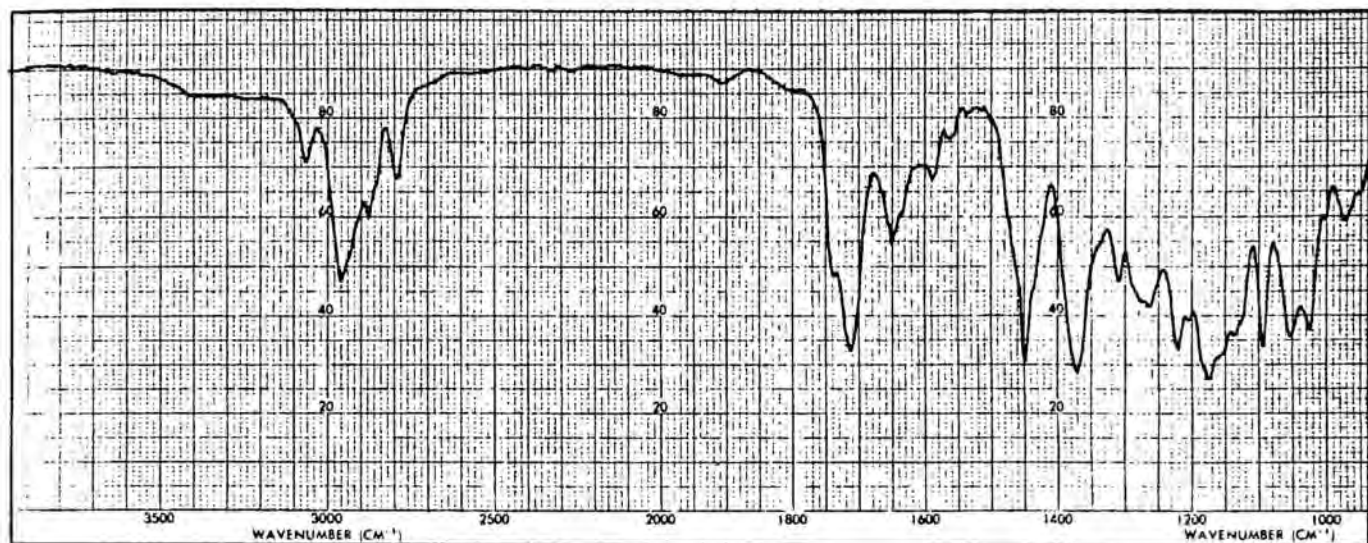
*cis*-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62)

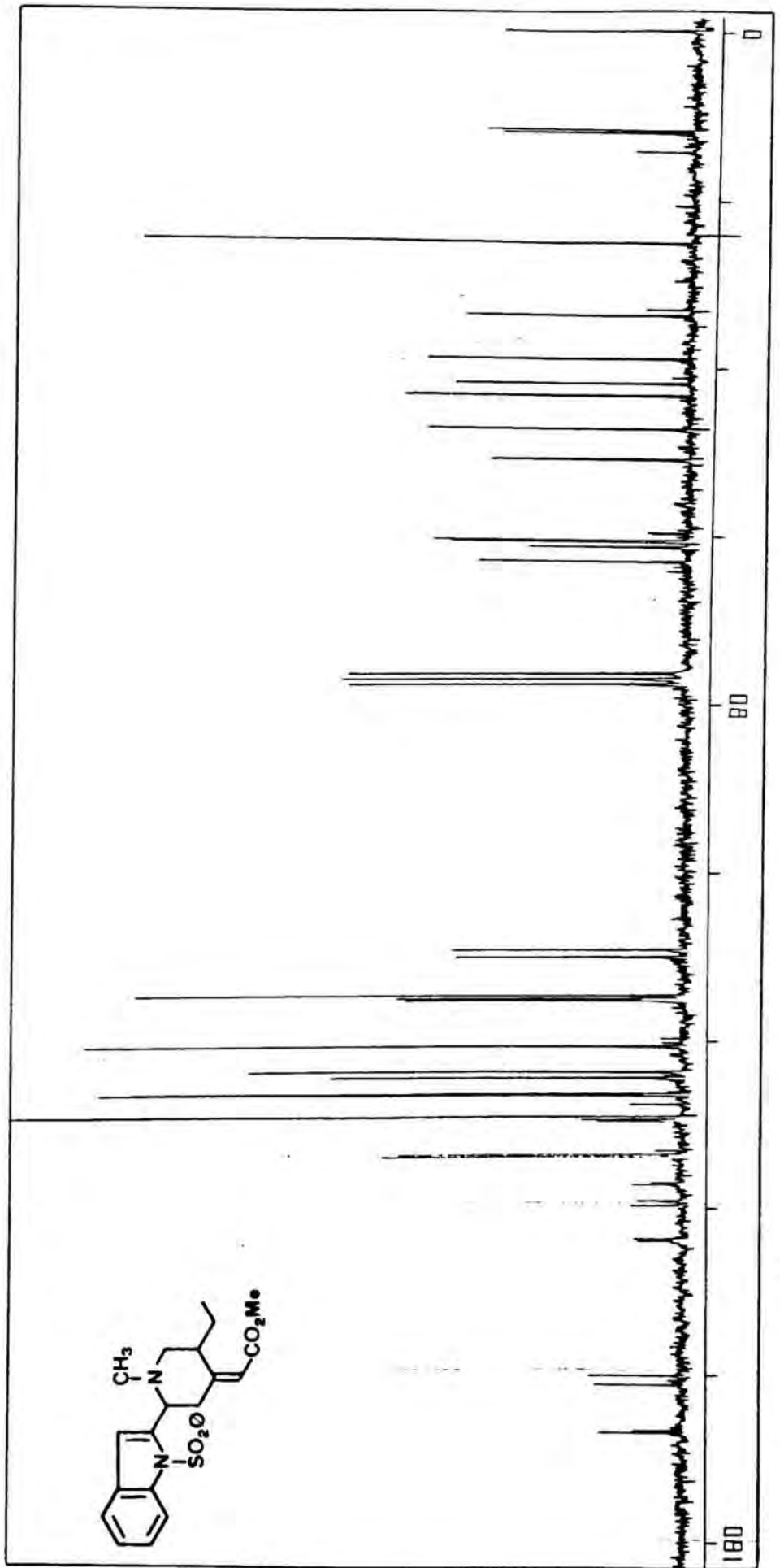




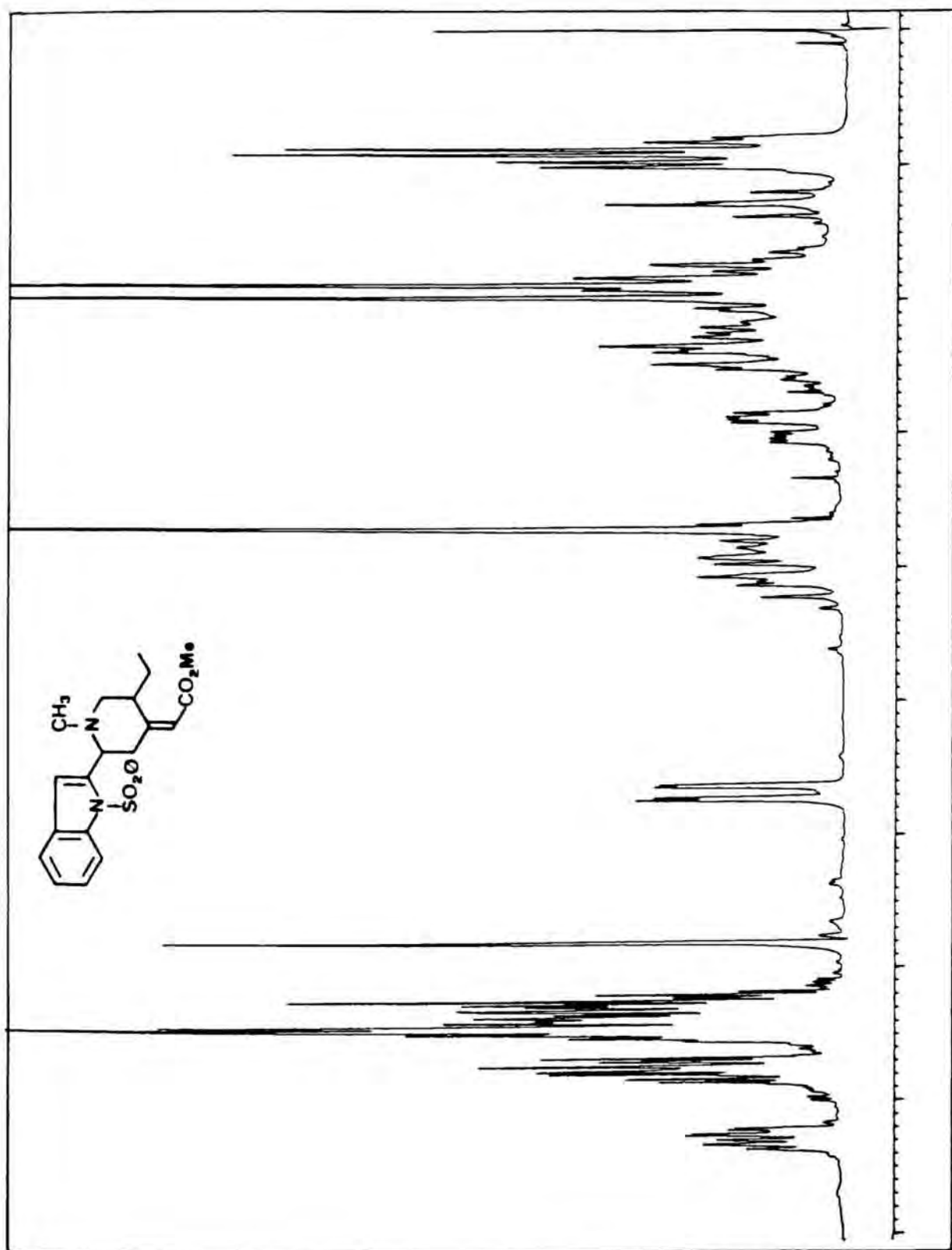


5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina- $\Delta^{4,\alpha}$ -acetat de metil (67)



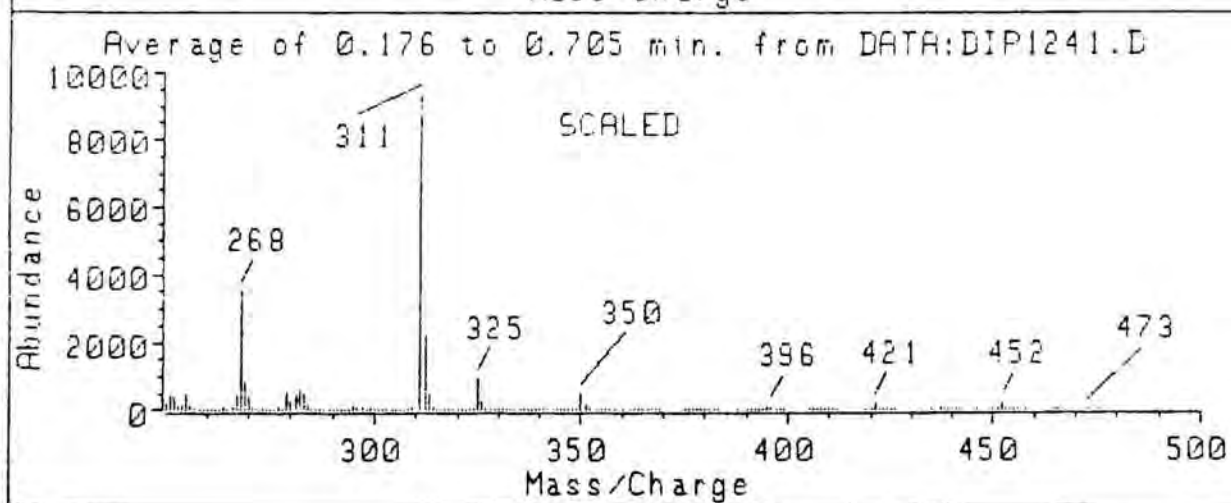
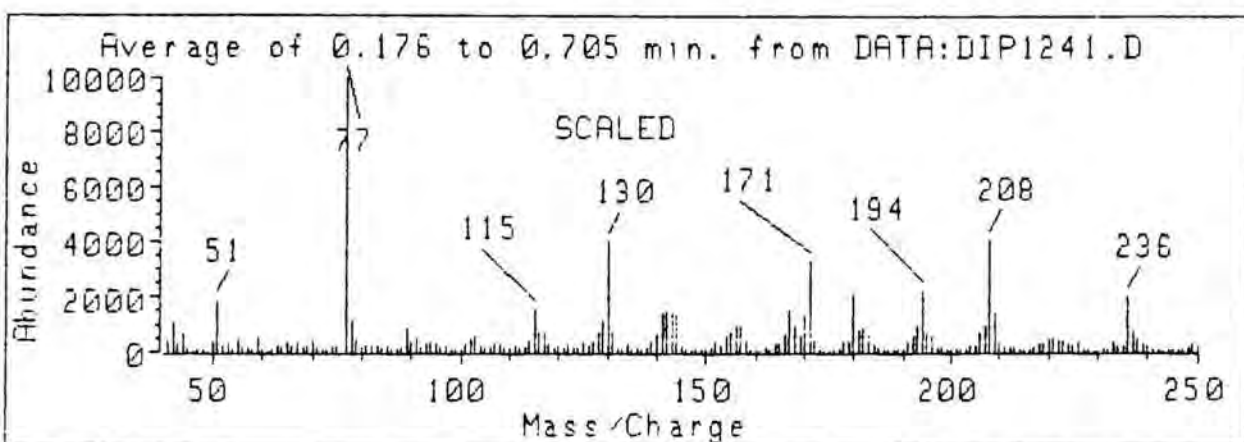
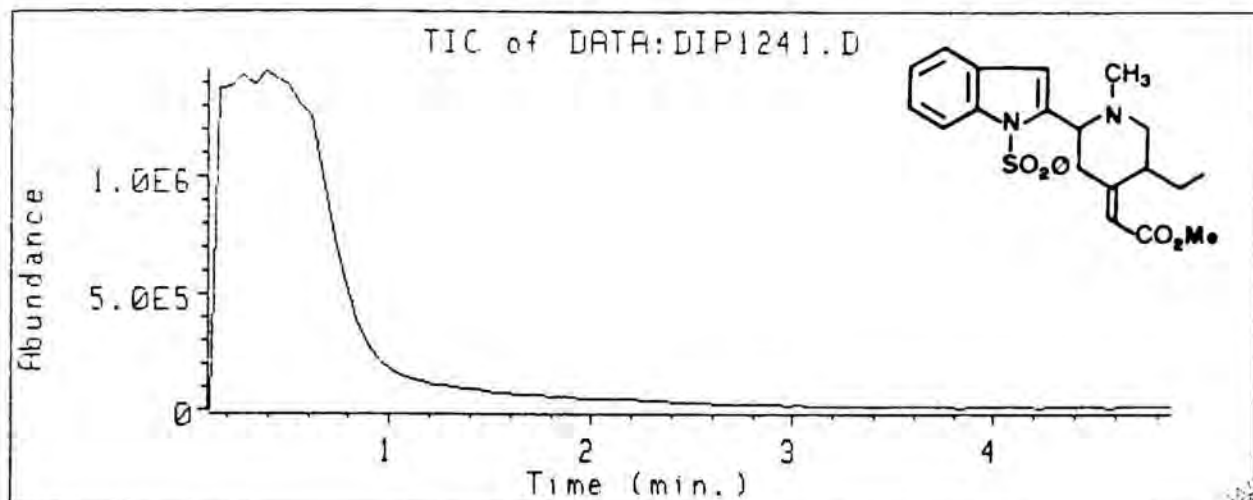


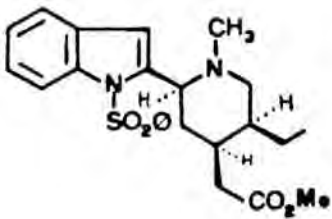
5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-Δ<sup>4,α</sup>-acetat de metil (67)



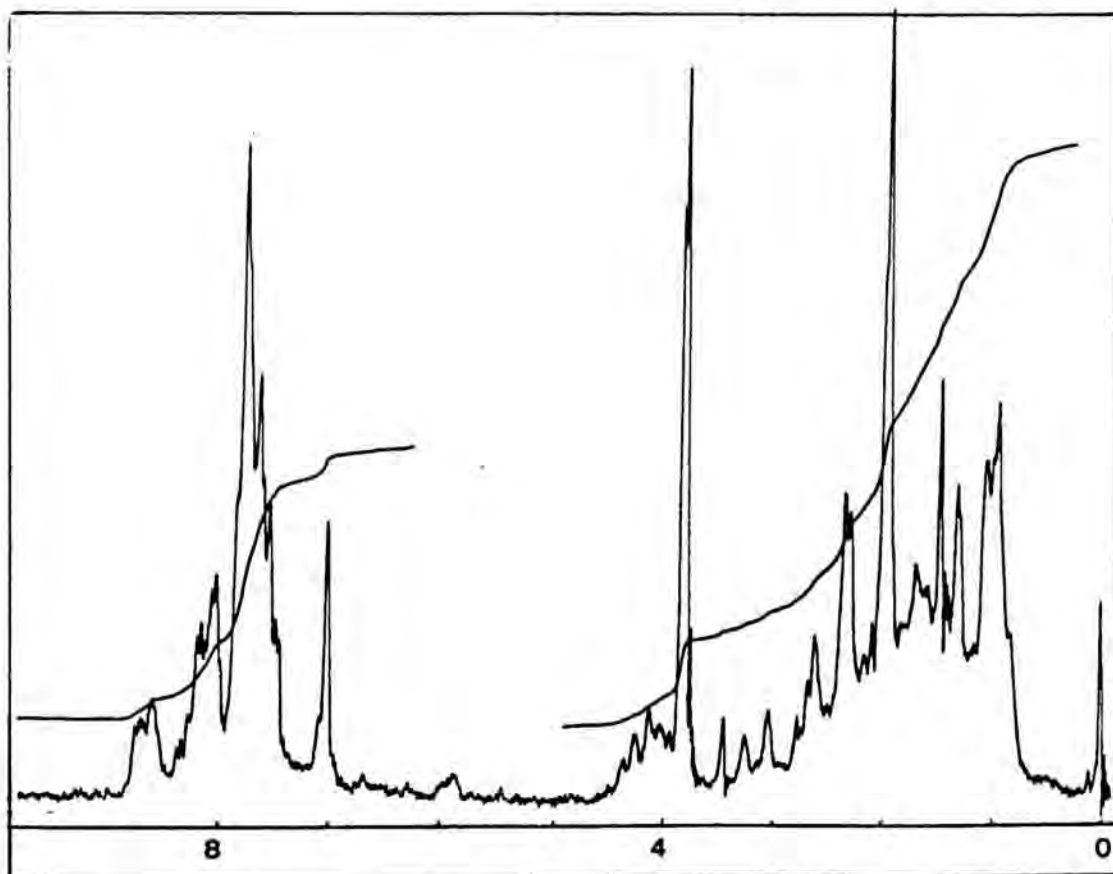
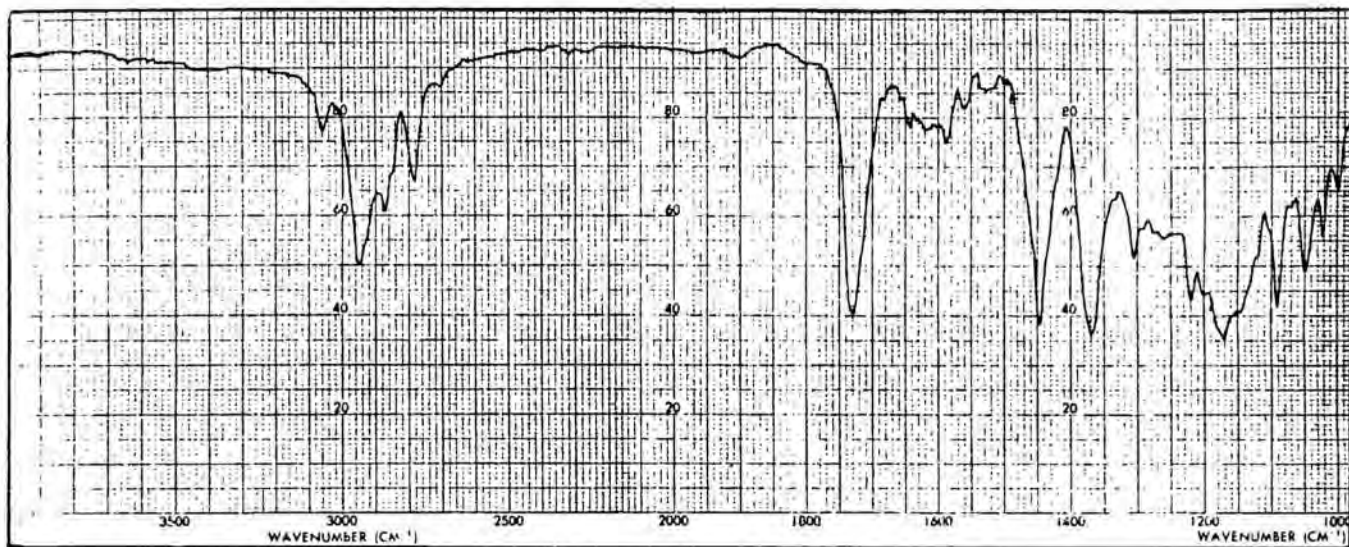
<sup>1</sup>H-NMR 5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-Δ<sup>4,α</sup>-acetat de metil (67)

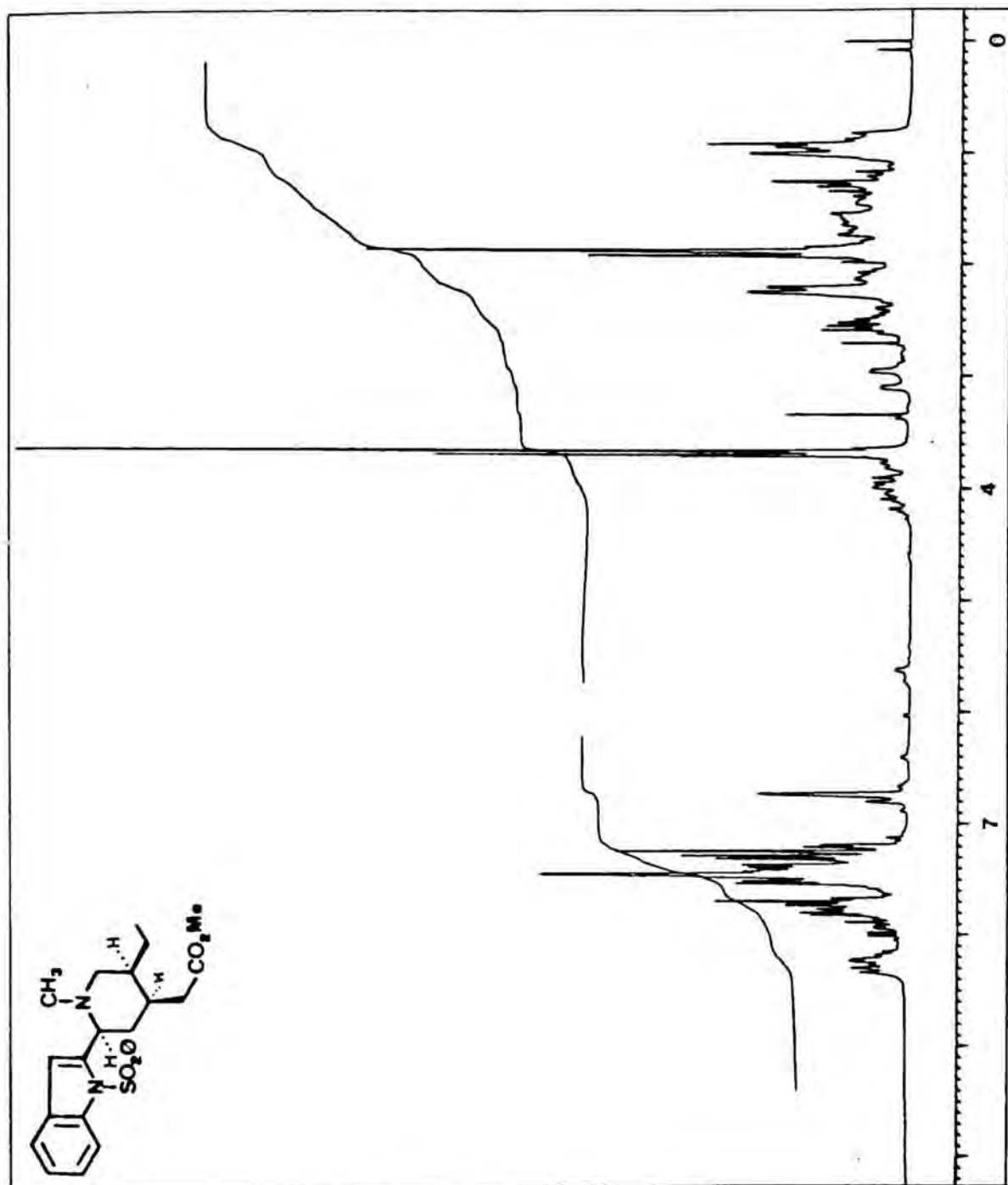
5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-  
 $\Delta^{4,\alpha}$ -acetat de metil (67)



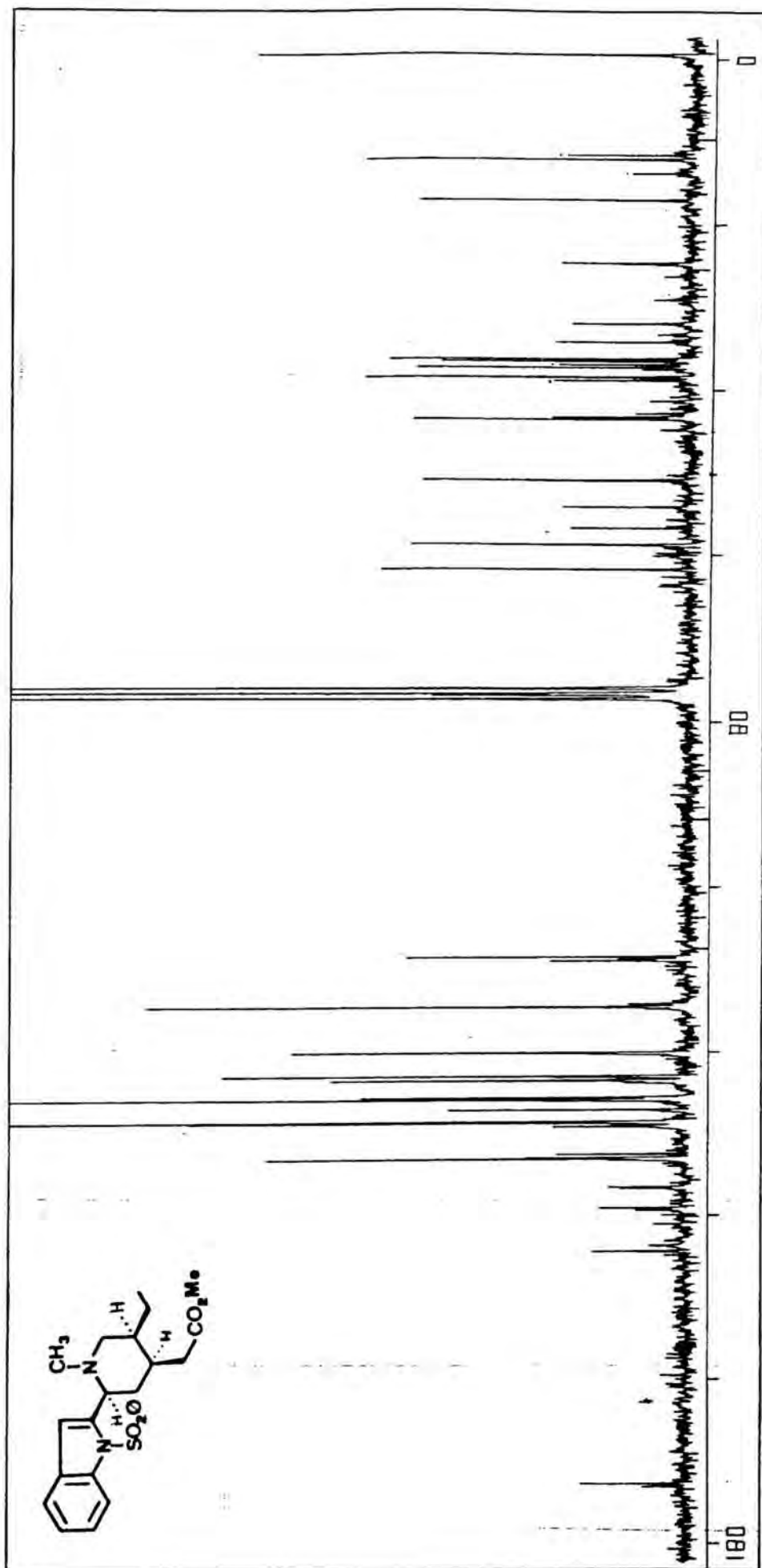


(2S\*, 4R\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1- metilpiperidina-4-acetat de metil (68a)



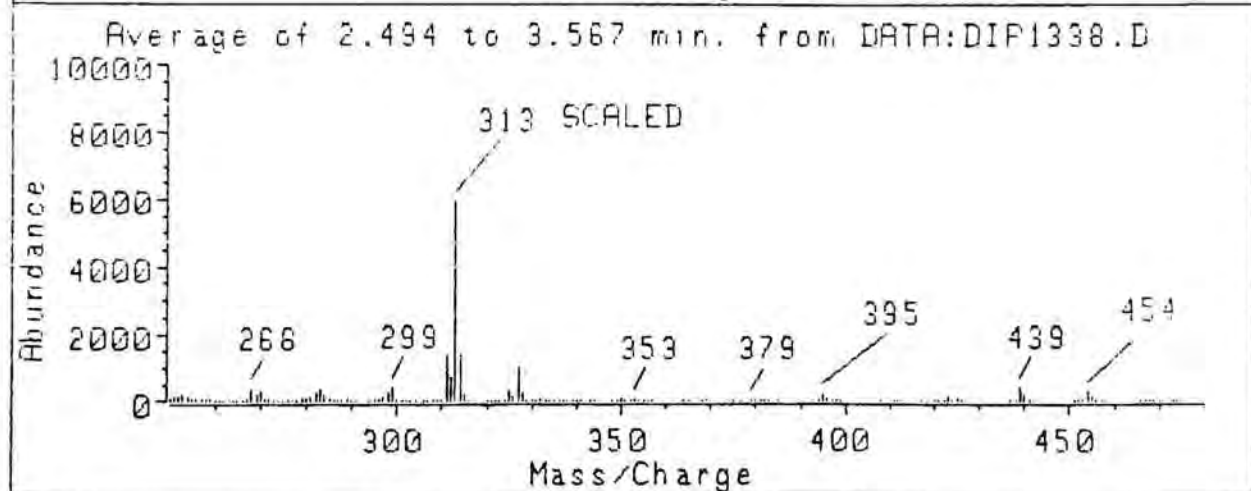
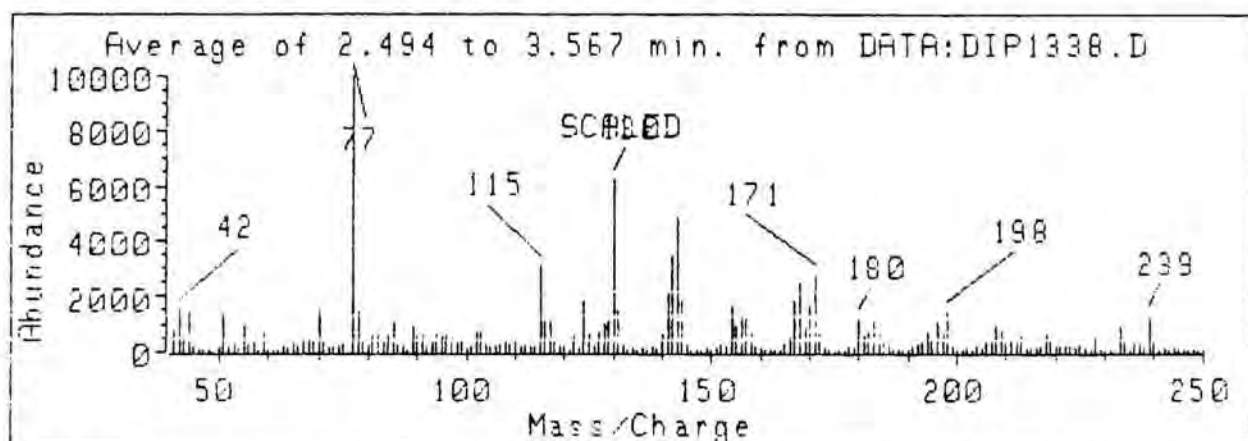
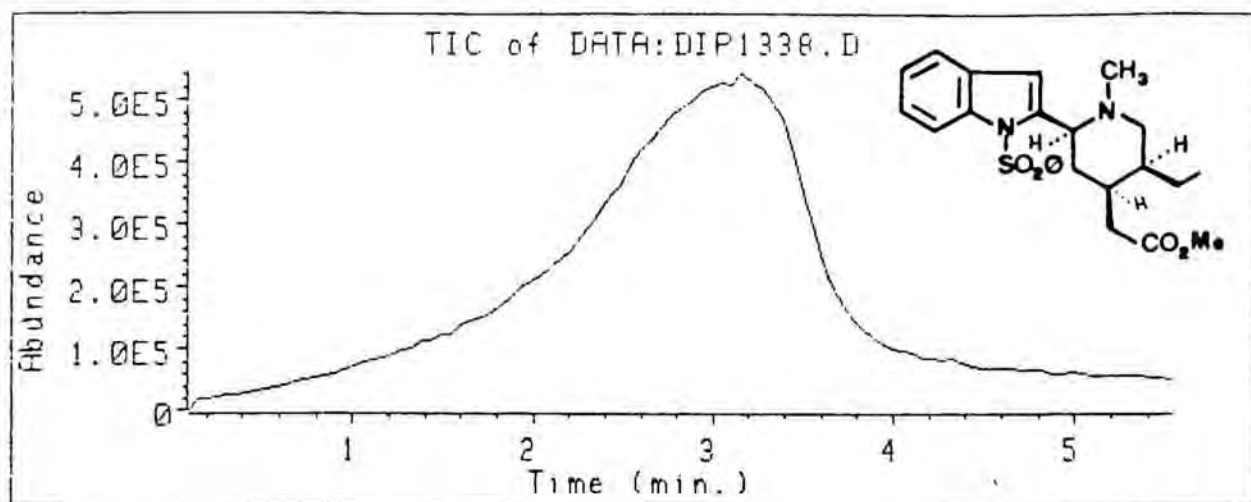


(2S\*, 4R\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68a)

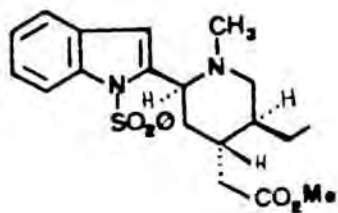


(2S\*, 4R\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68a)

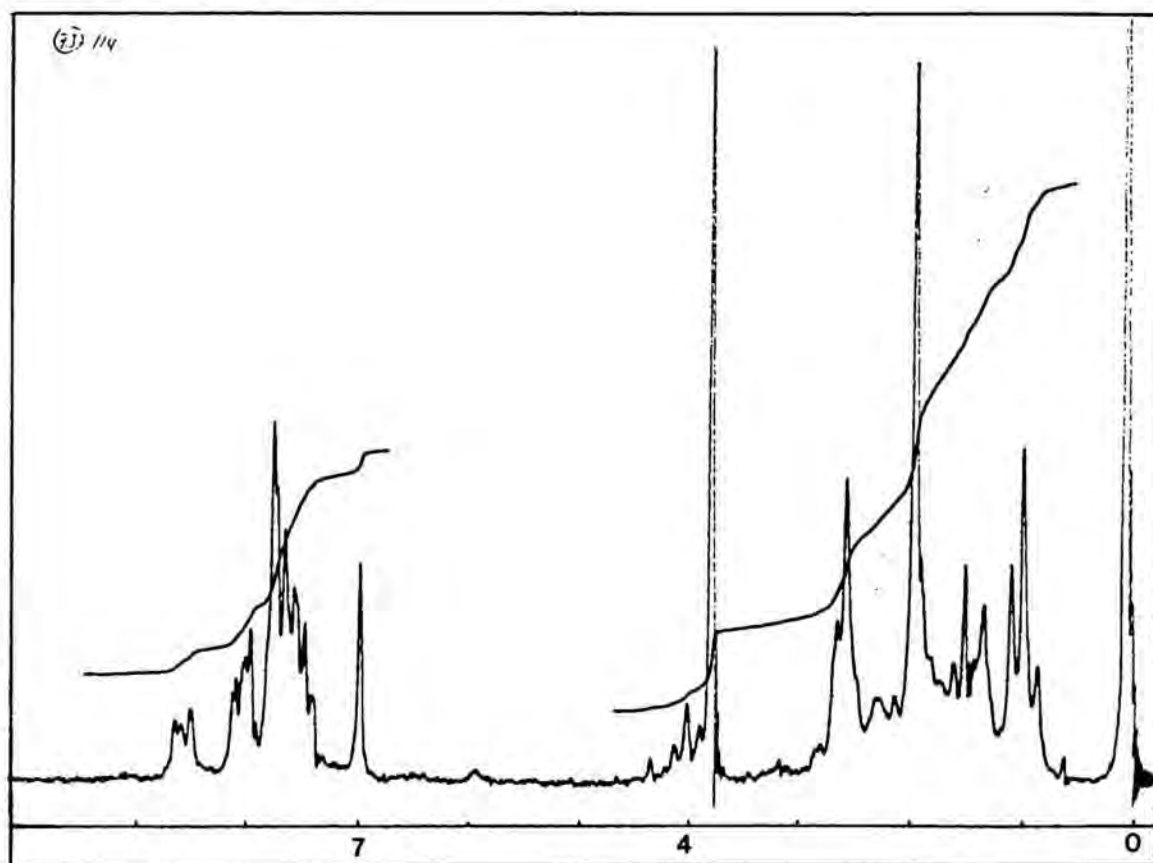
(2S\*, 4R\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68a)

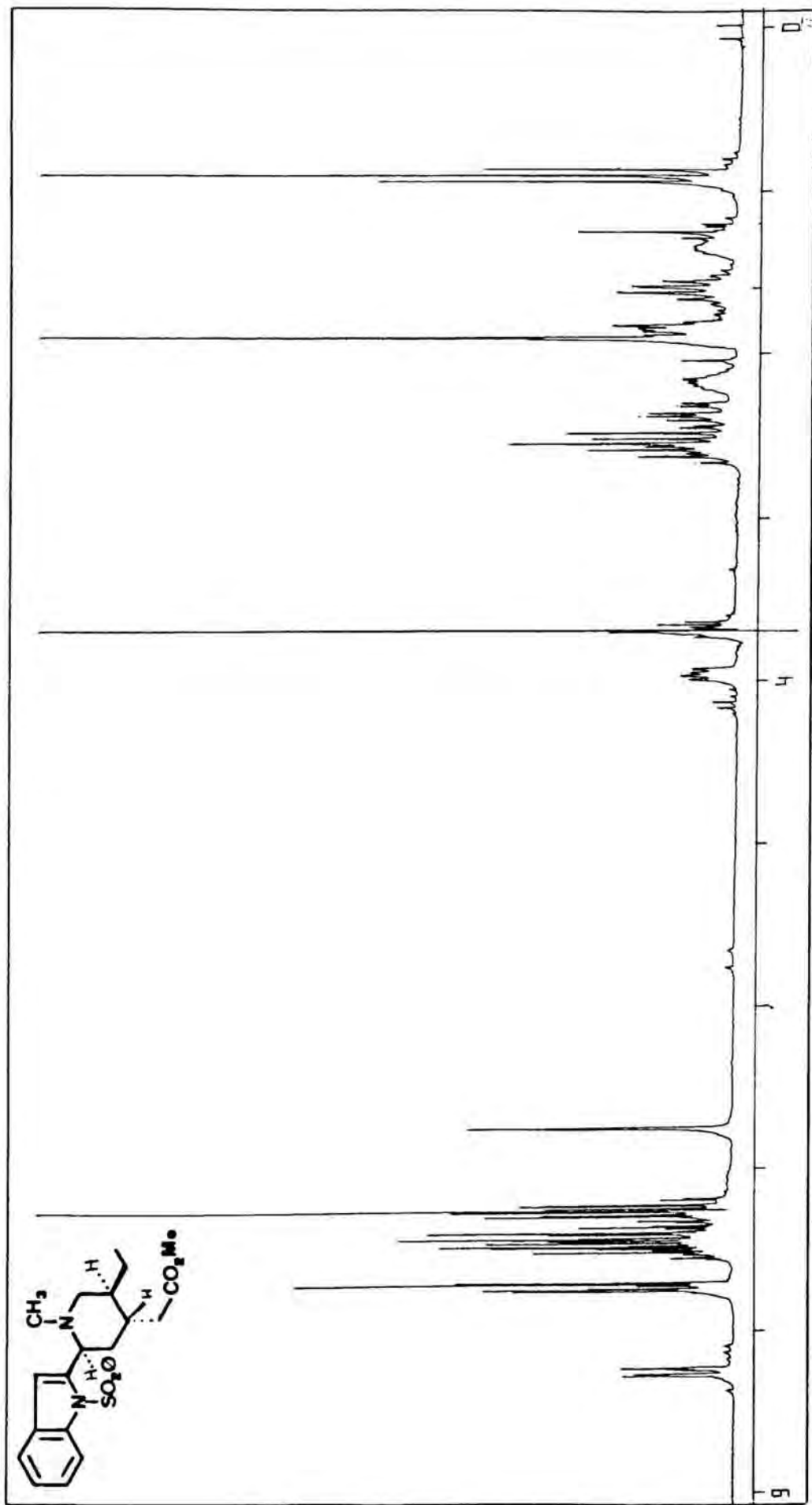




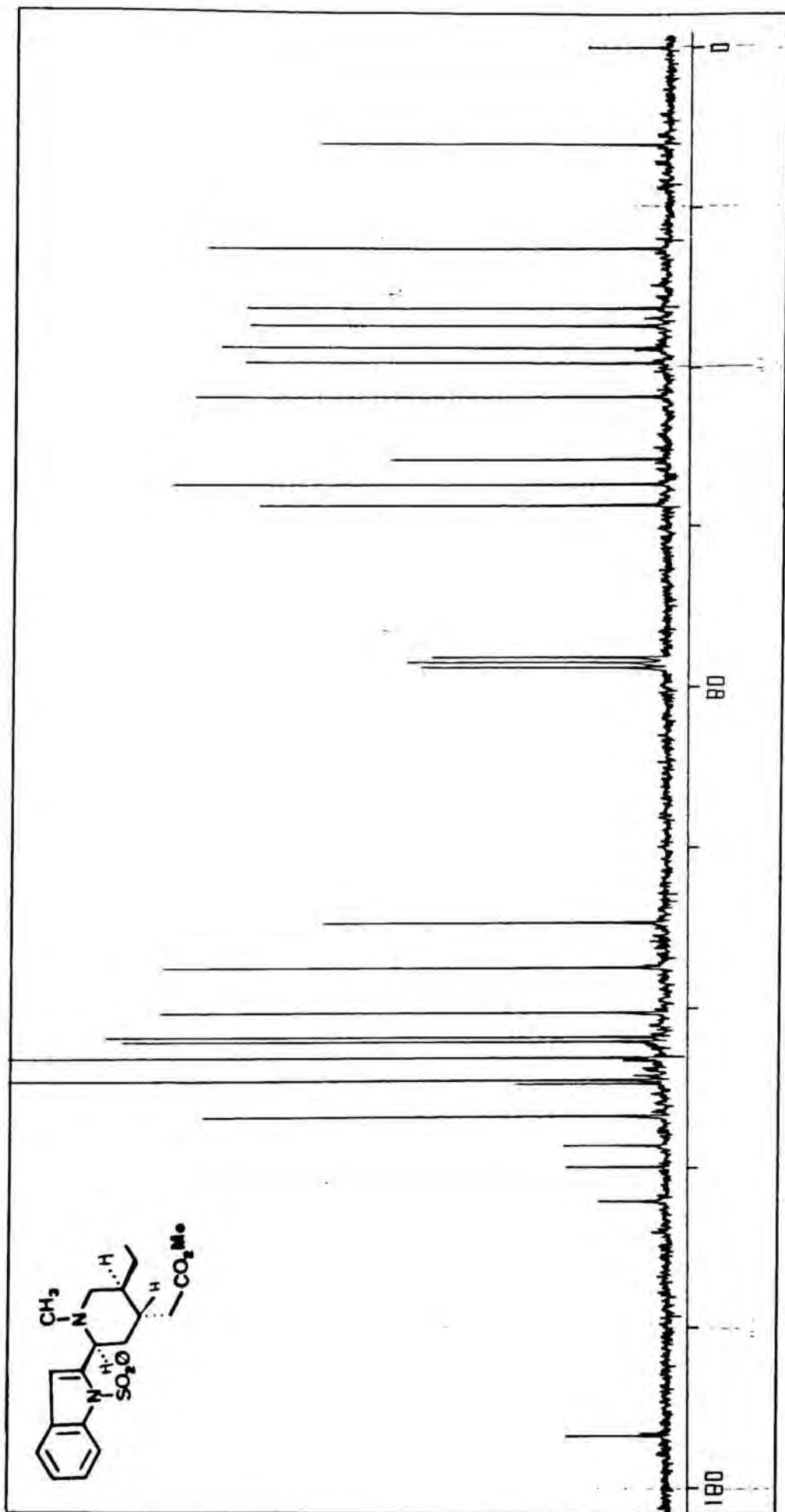


(2S\*, 4S\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68b)



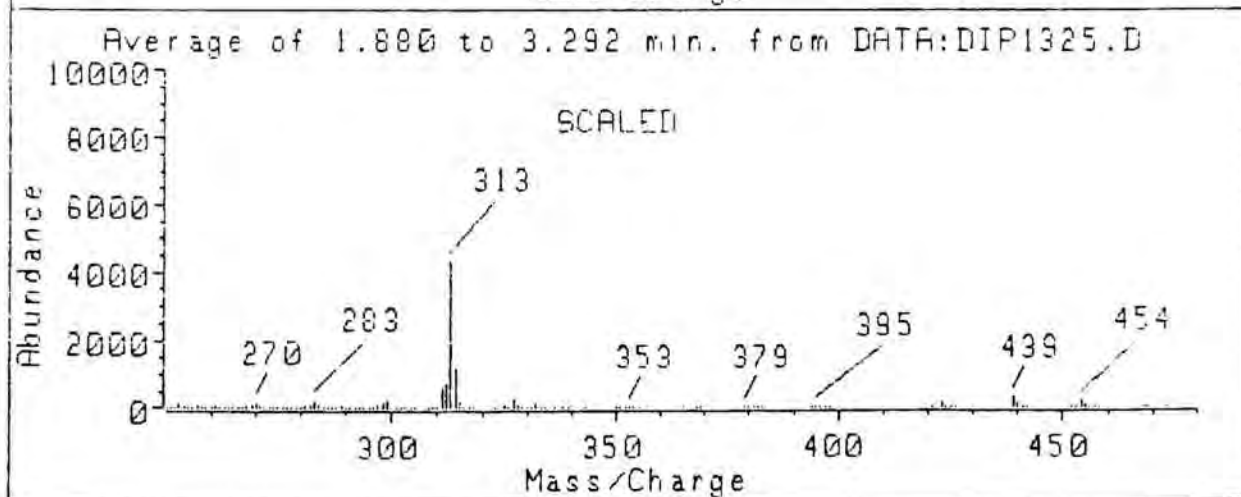
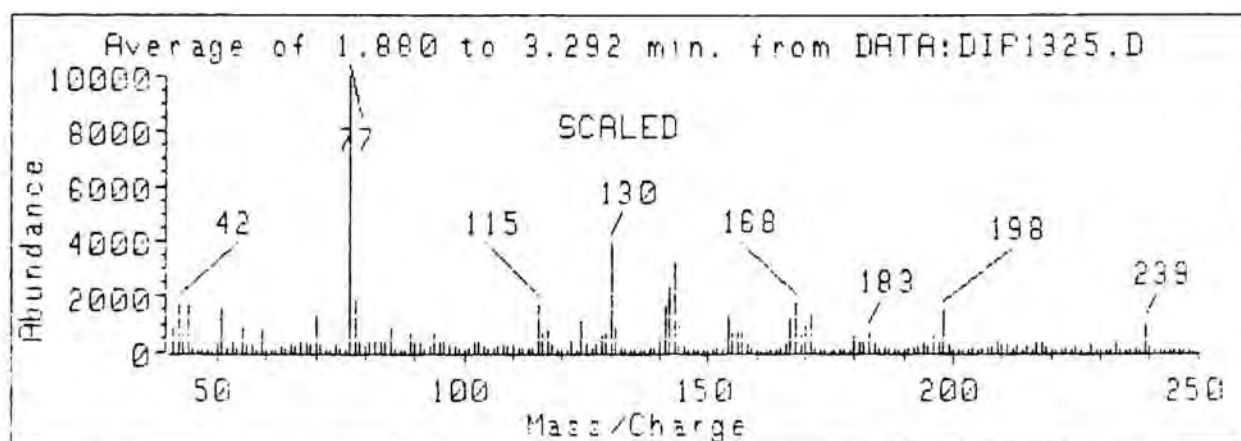
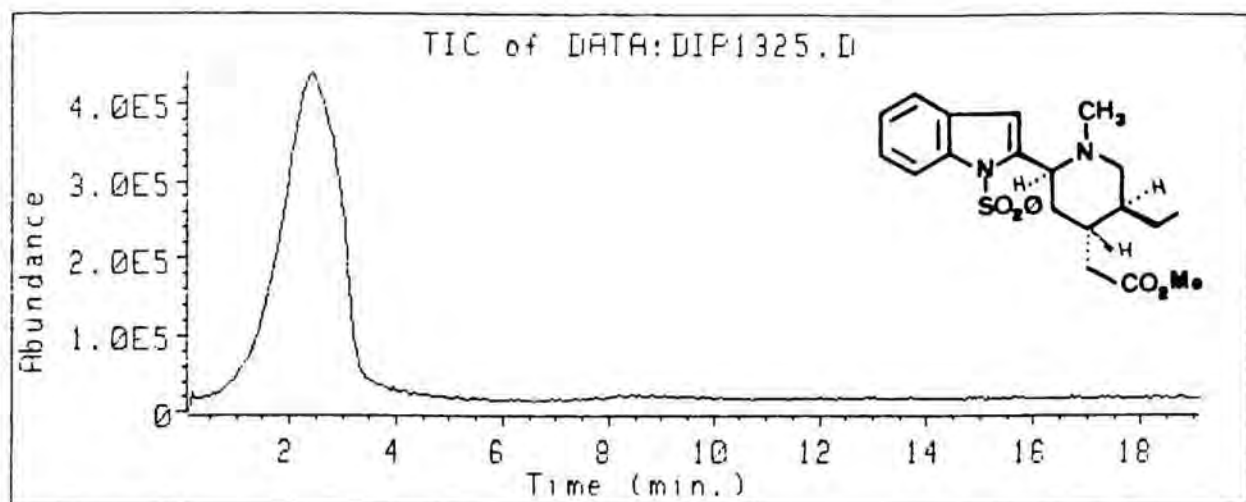


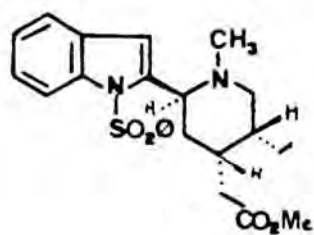
(2S\*, 4S\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68b)



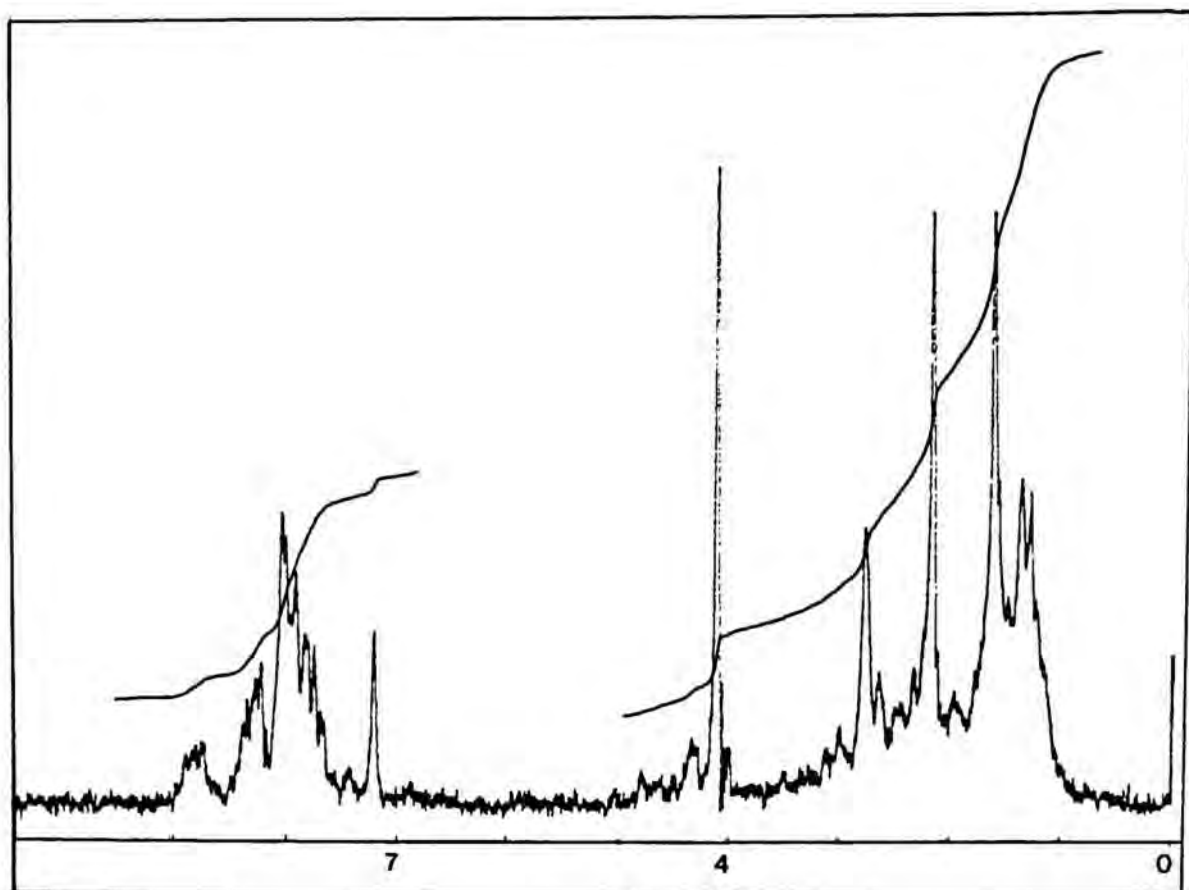
(2S\*, 4S\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68b)

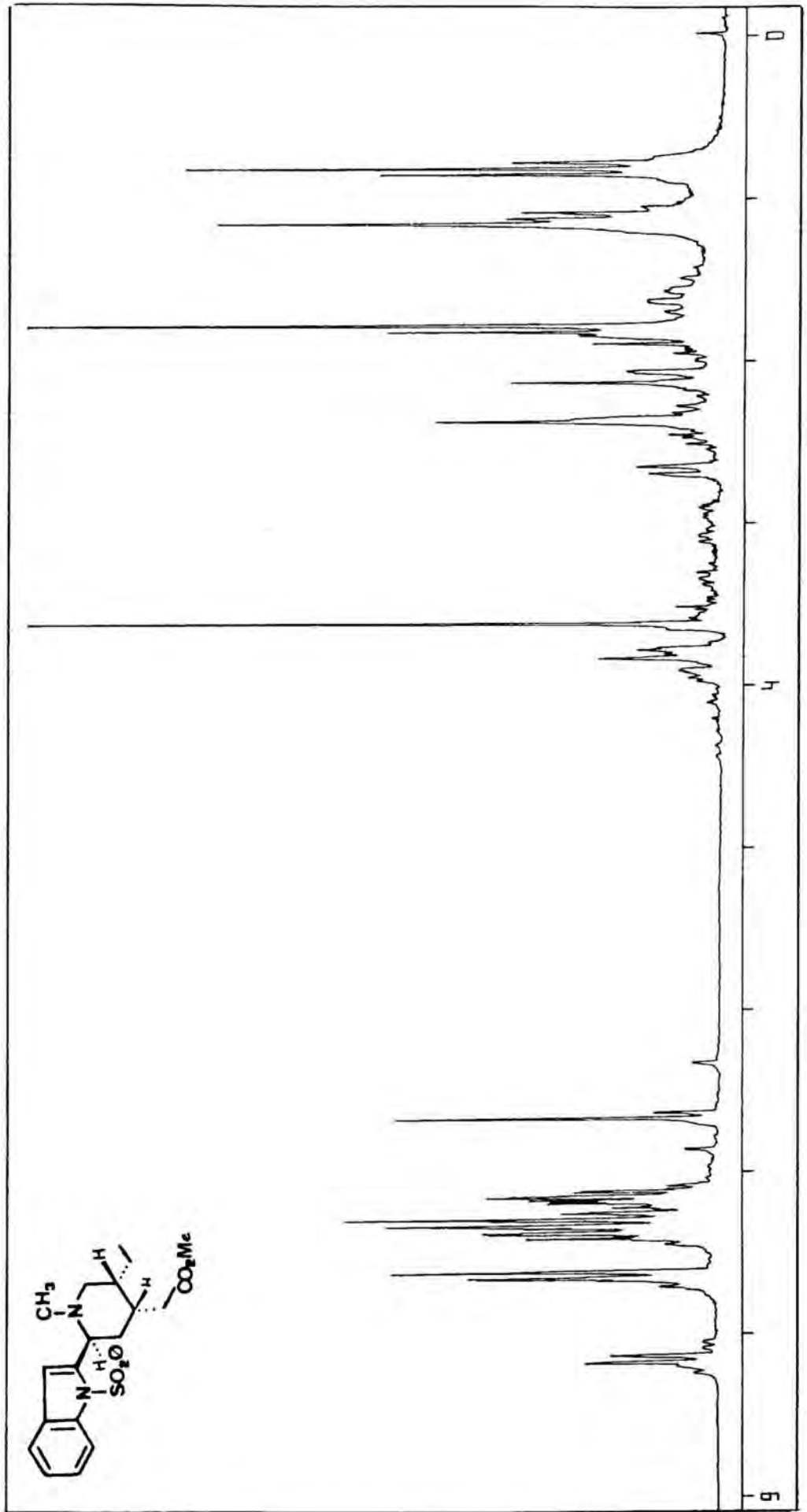
(2S\*, 4S\*, 5S\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (68b)



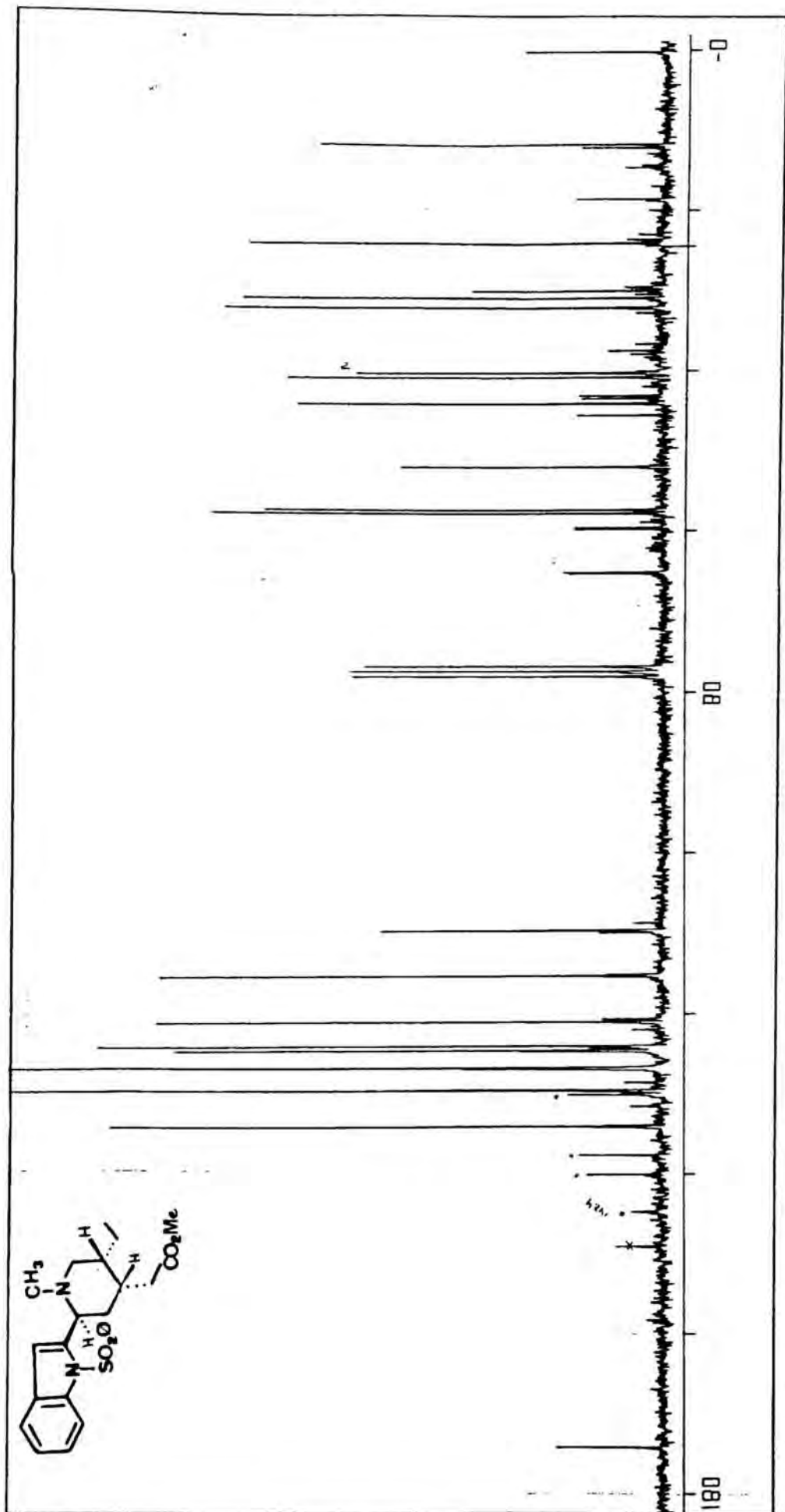


(2S\*, 4S\*, 5R\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (69b)



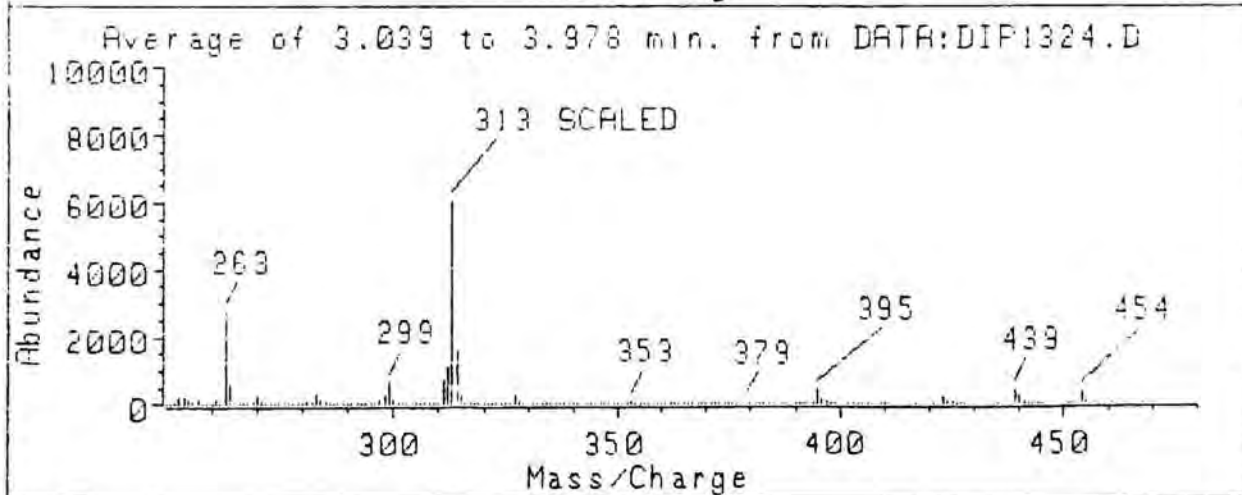
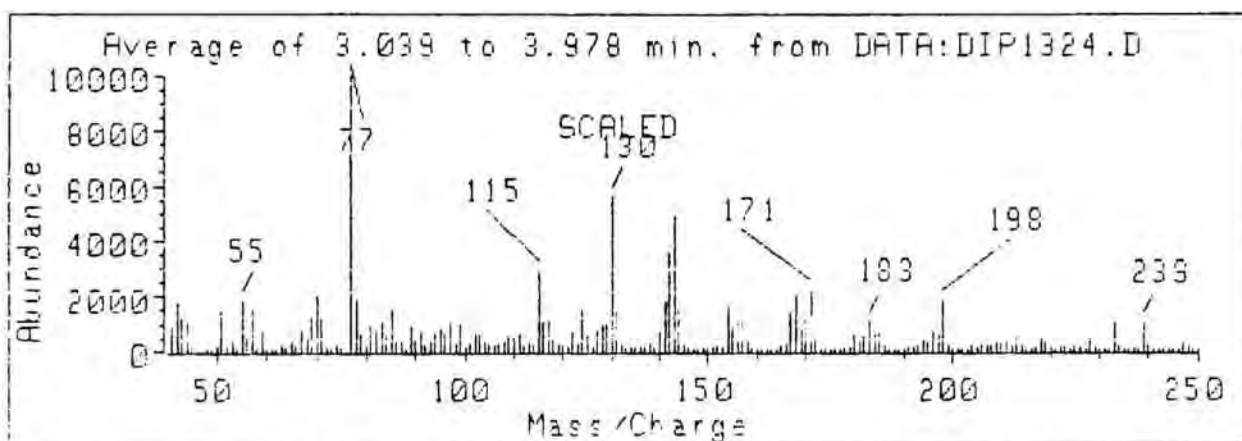
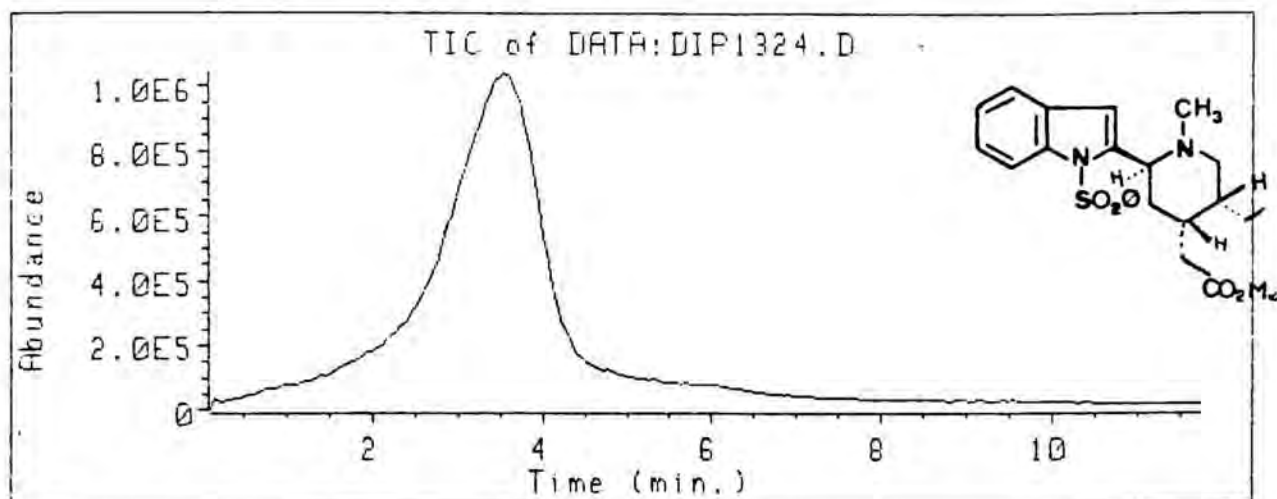


(2S\*, 4S\*, 5R\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (69b)

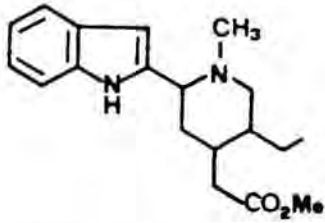


(2S\*, 4S\*, 5R\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (69b)

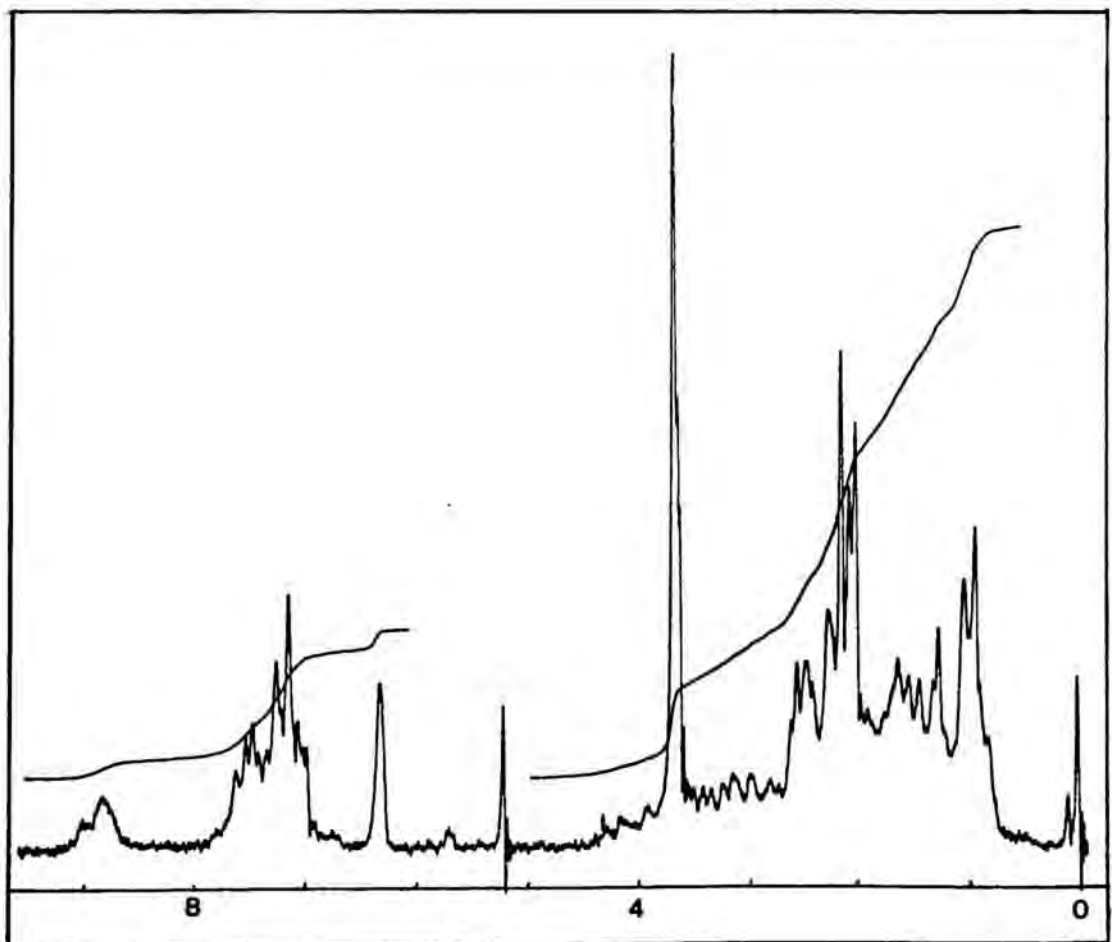
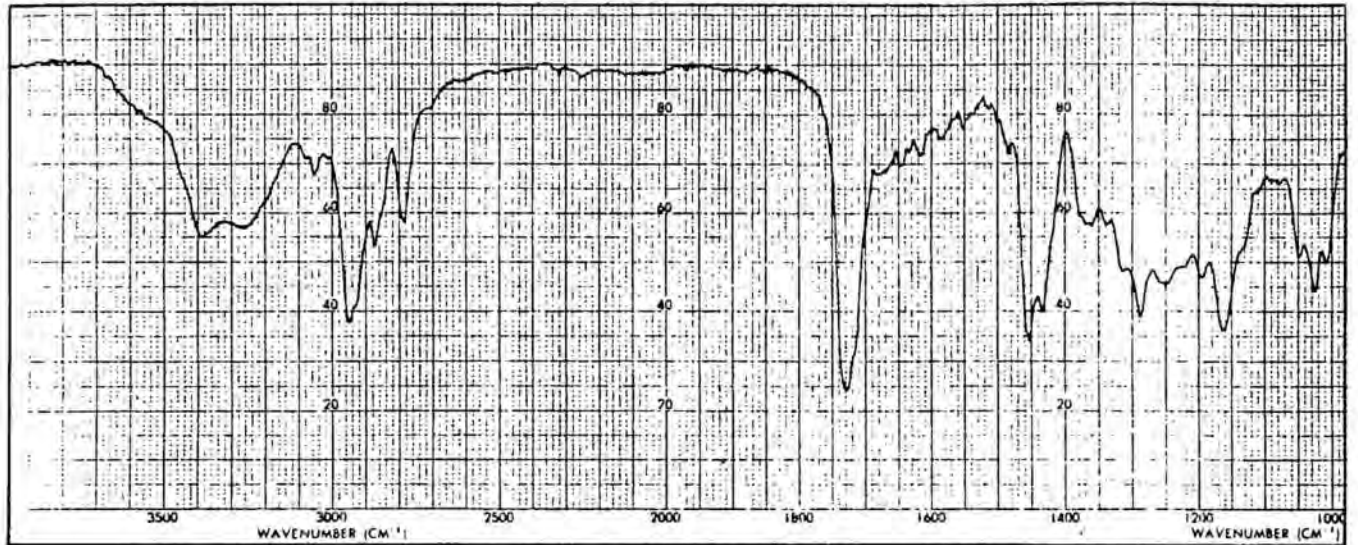
(2S\*, 4S\*, 5R\*)-5-Etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (69b)

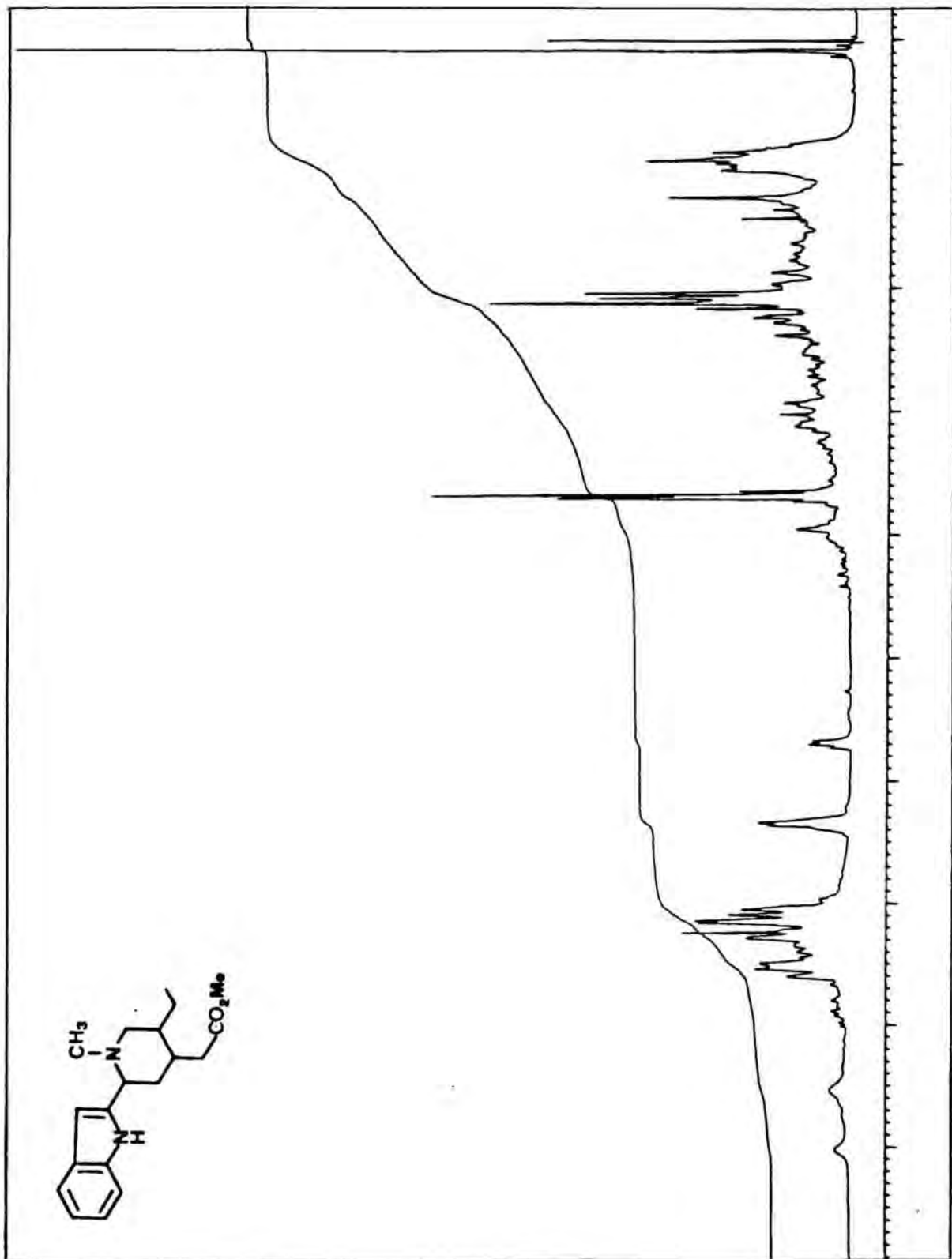
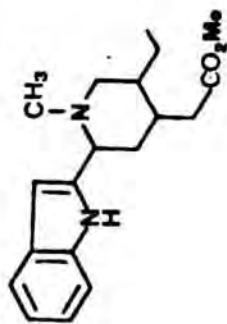






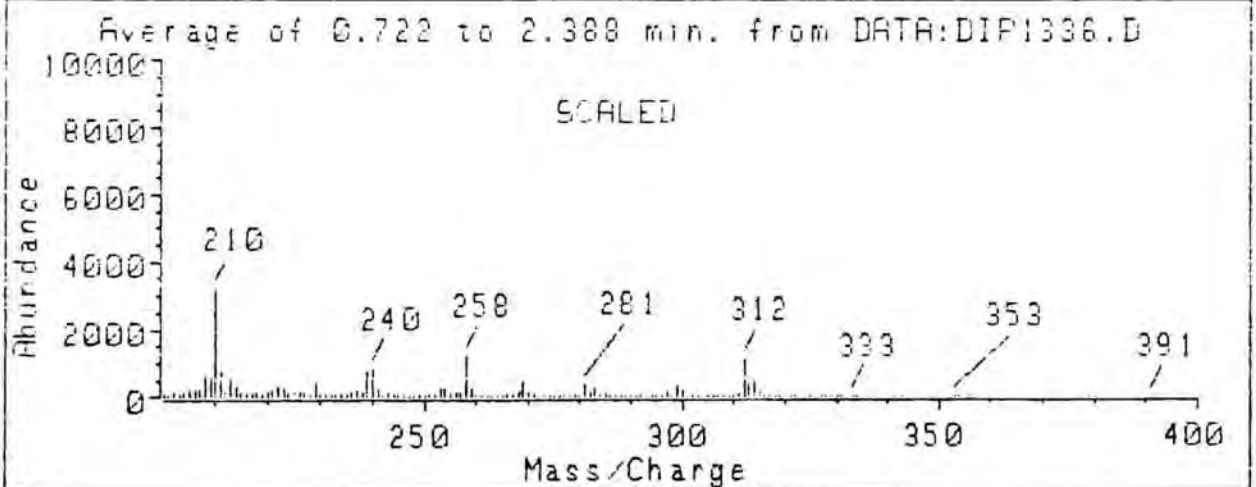
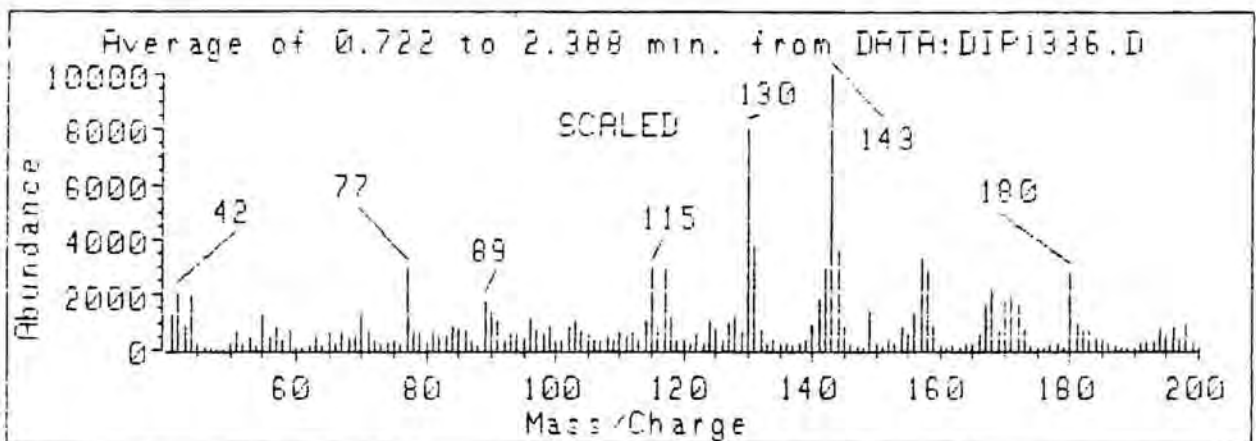
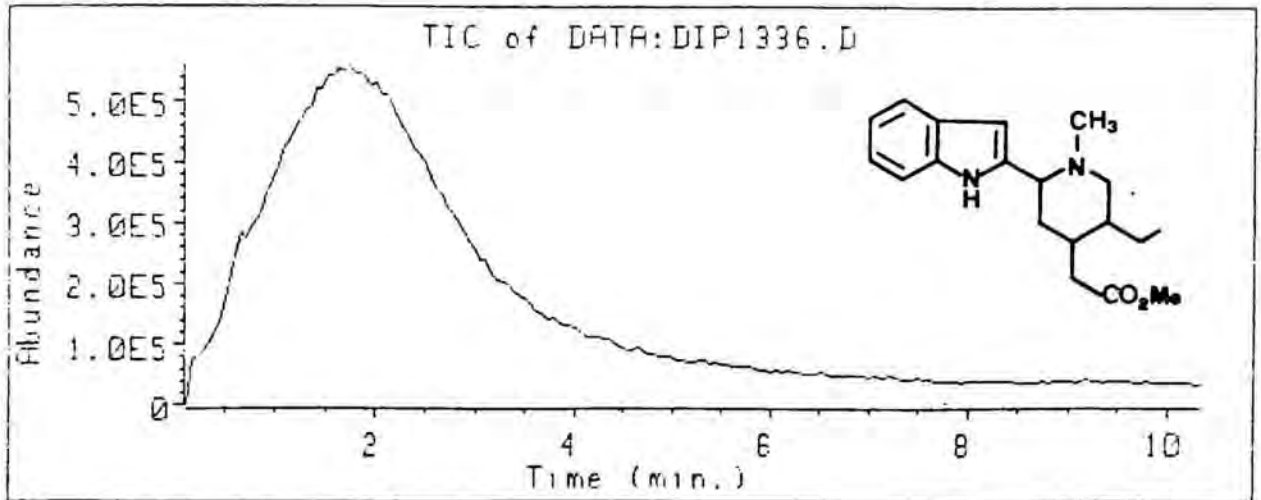
5-Etil-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (70)

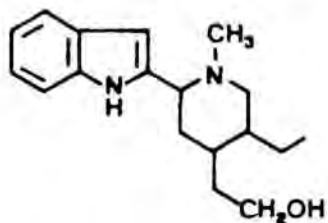




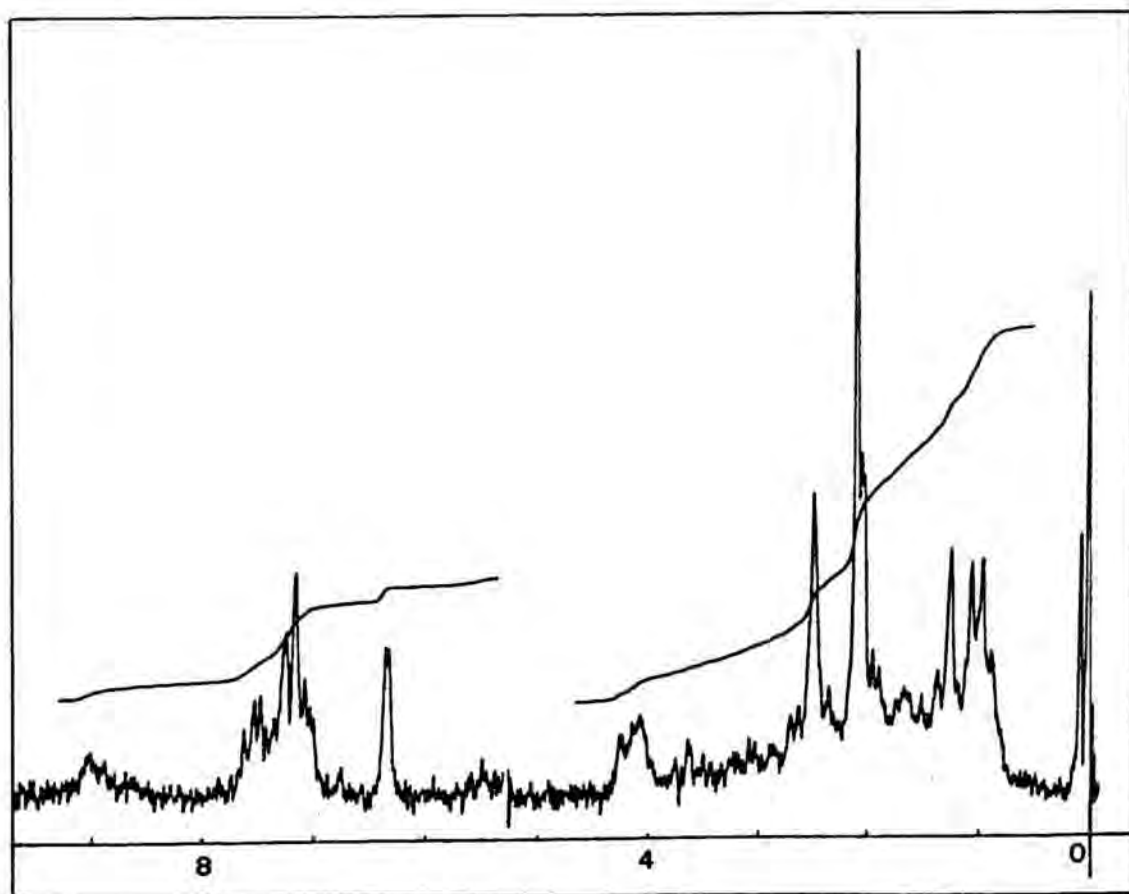
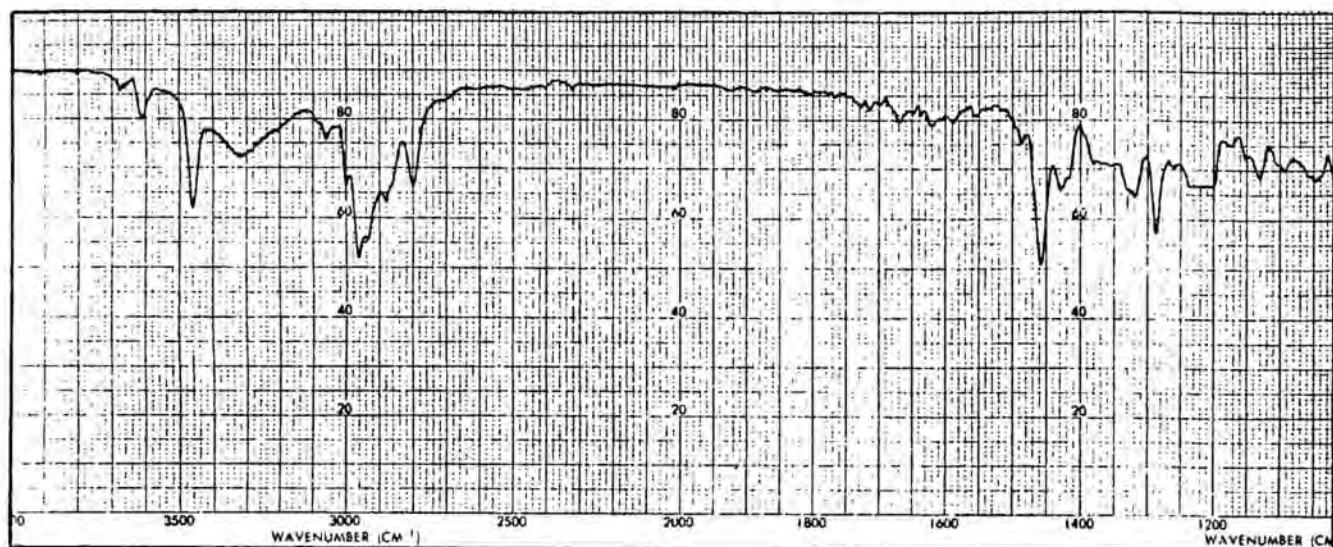
5-Etil-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (70)

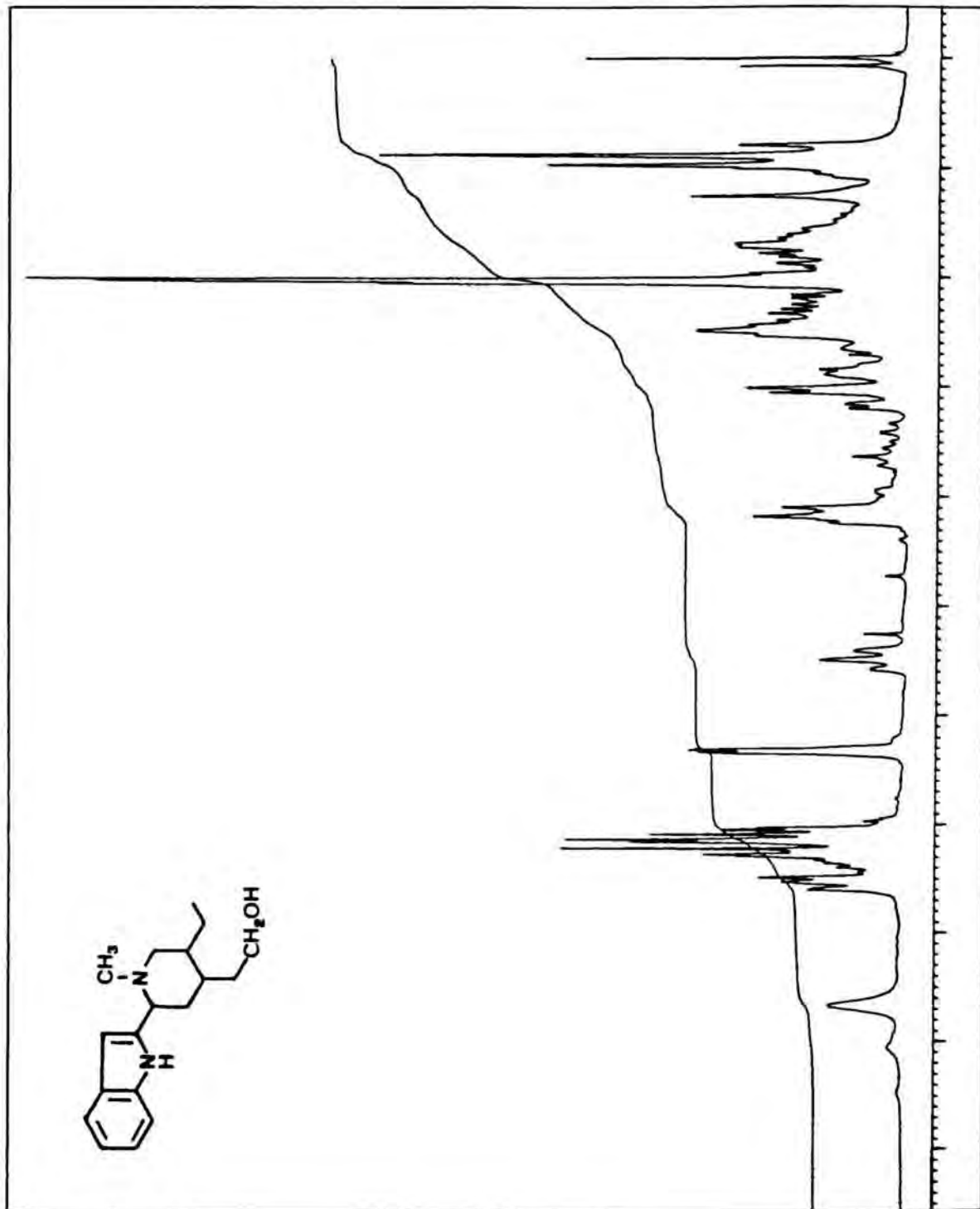
5-Etil-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (70)





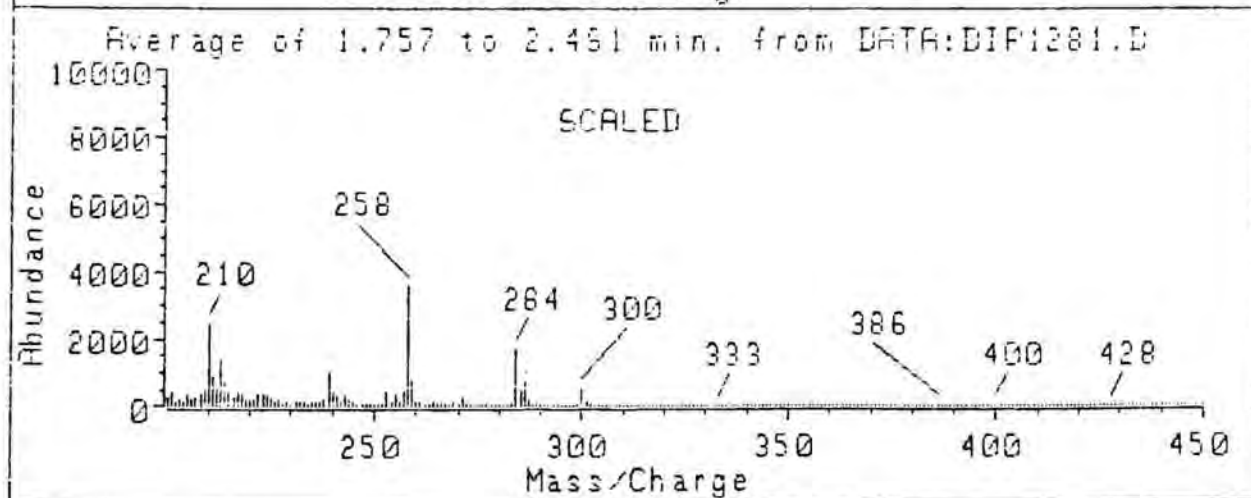
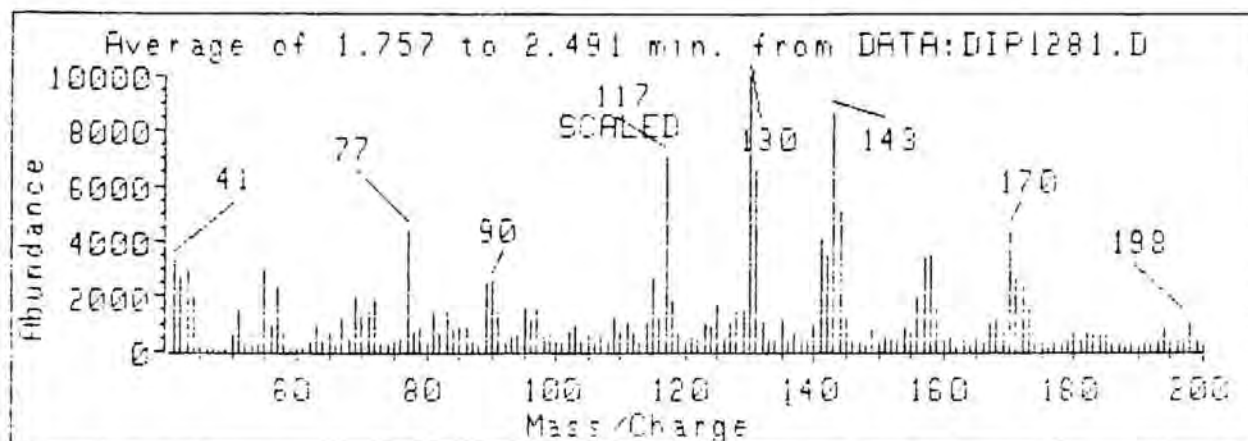
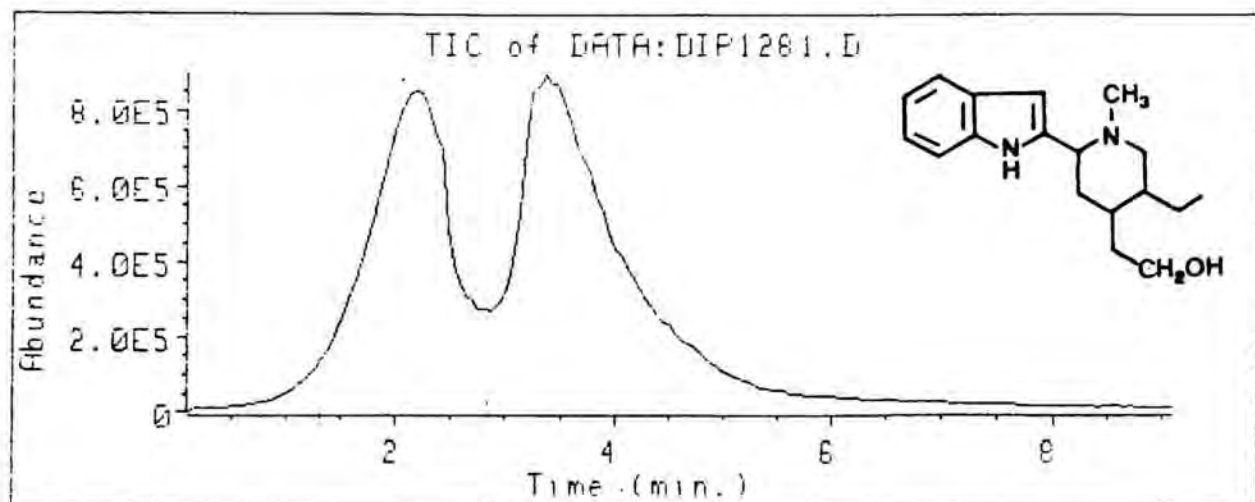
5-Etil-4-(2-hidroxietil)-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina (71)

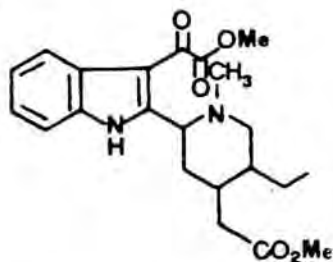




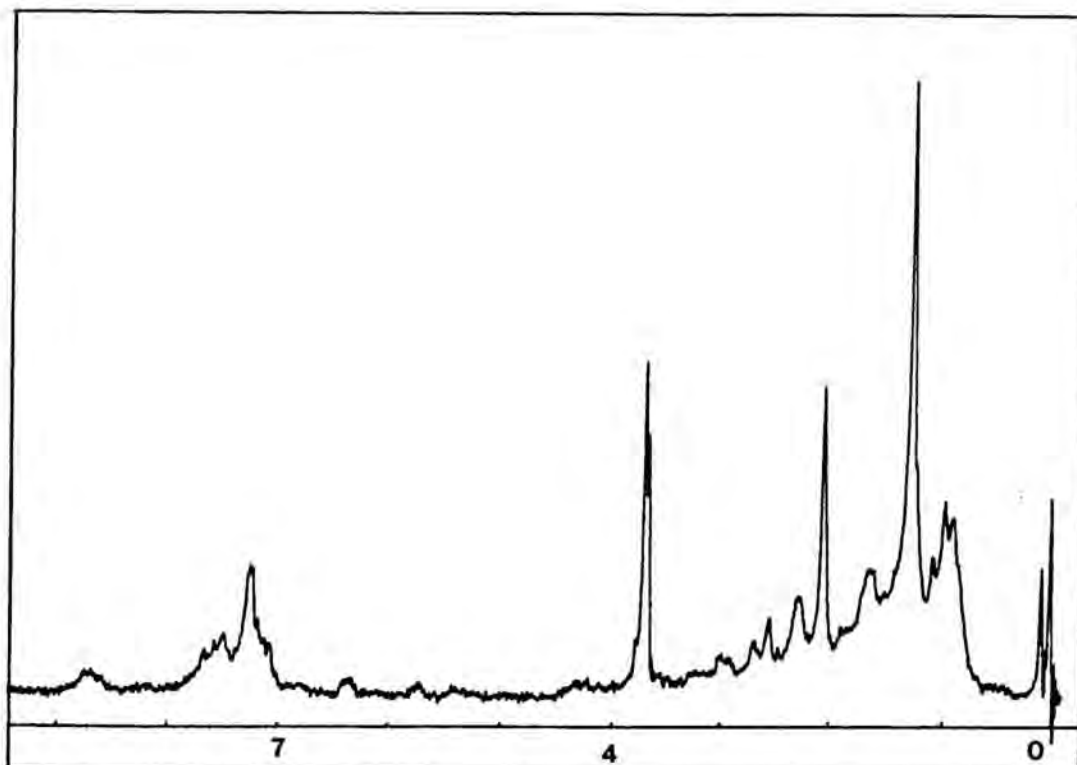
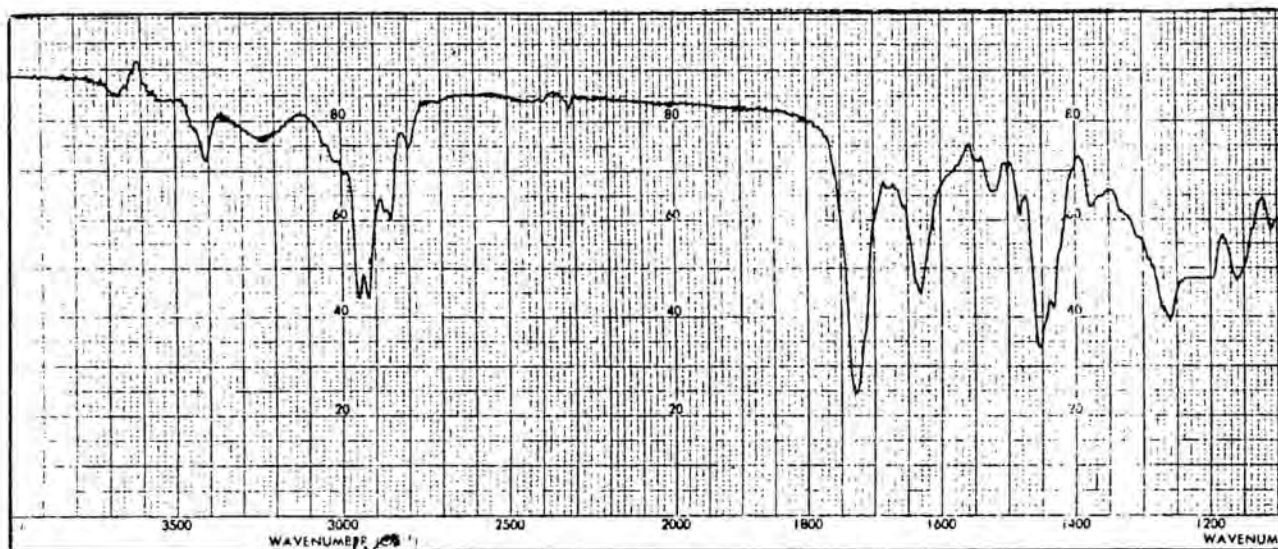
<sup>1</sup>H-NMR 5-Etil-4-(2-hidroxietyl)-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina (71)

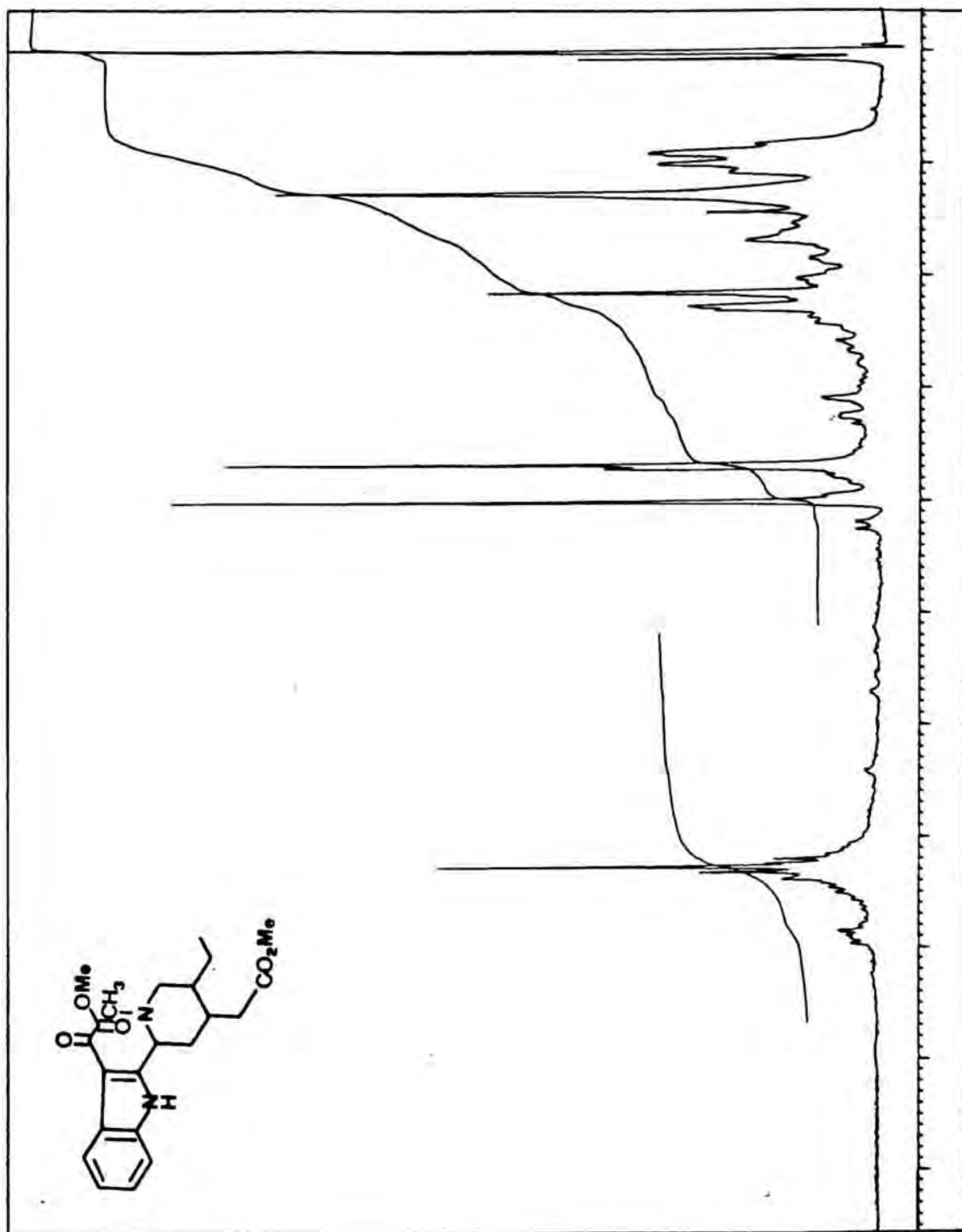
5-Etil-4-(2-hidroxietyl)-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina (71)





5-Etil-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)  
piperidina-4-acetat de metil (72)



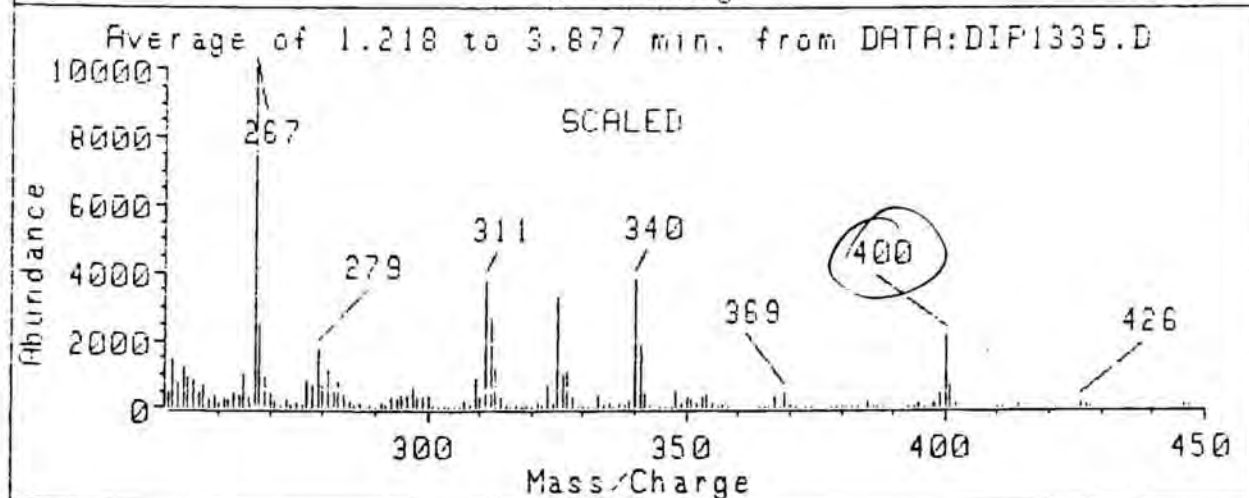
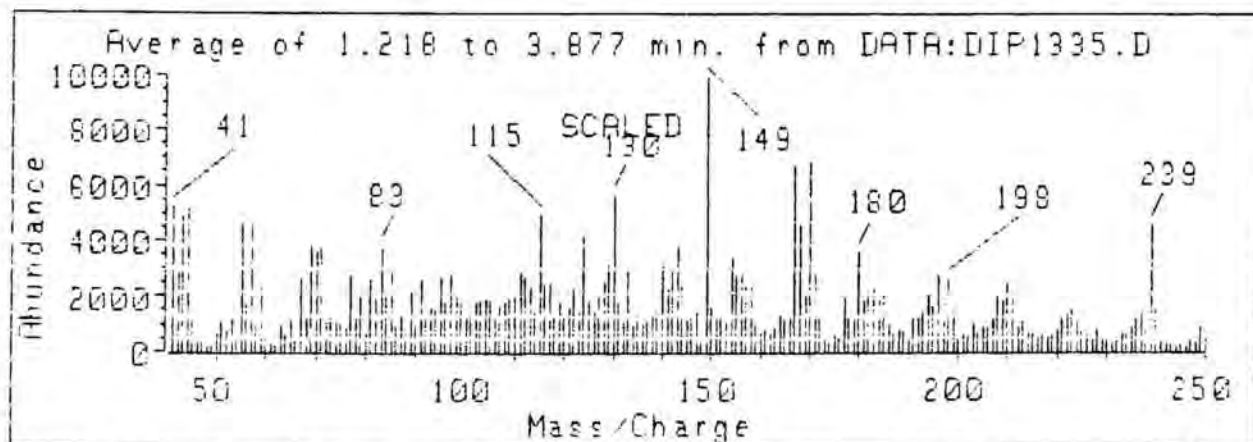
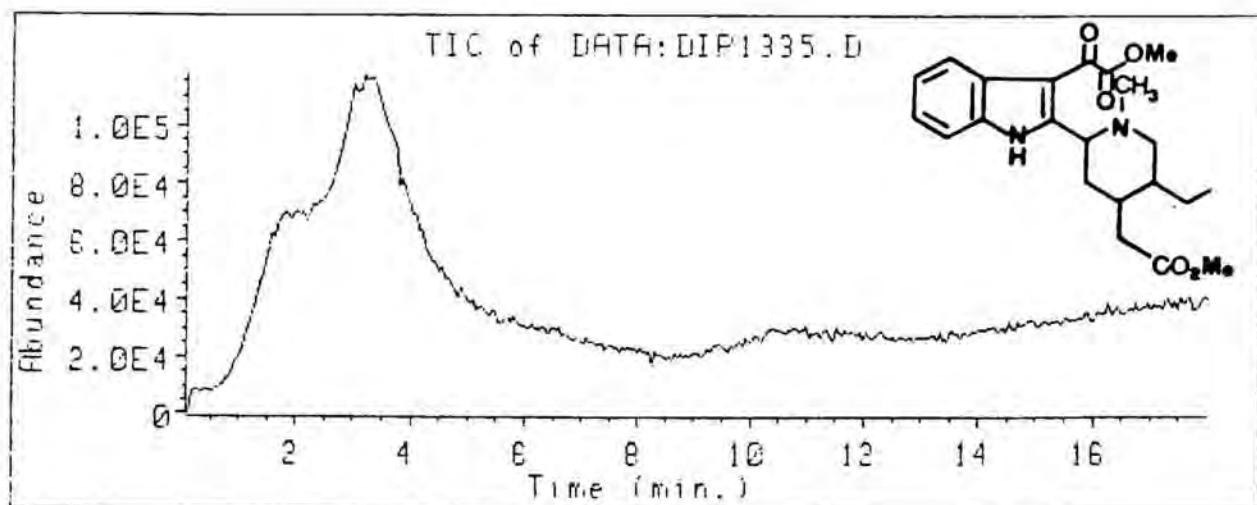


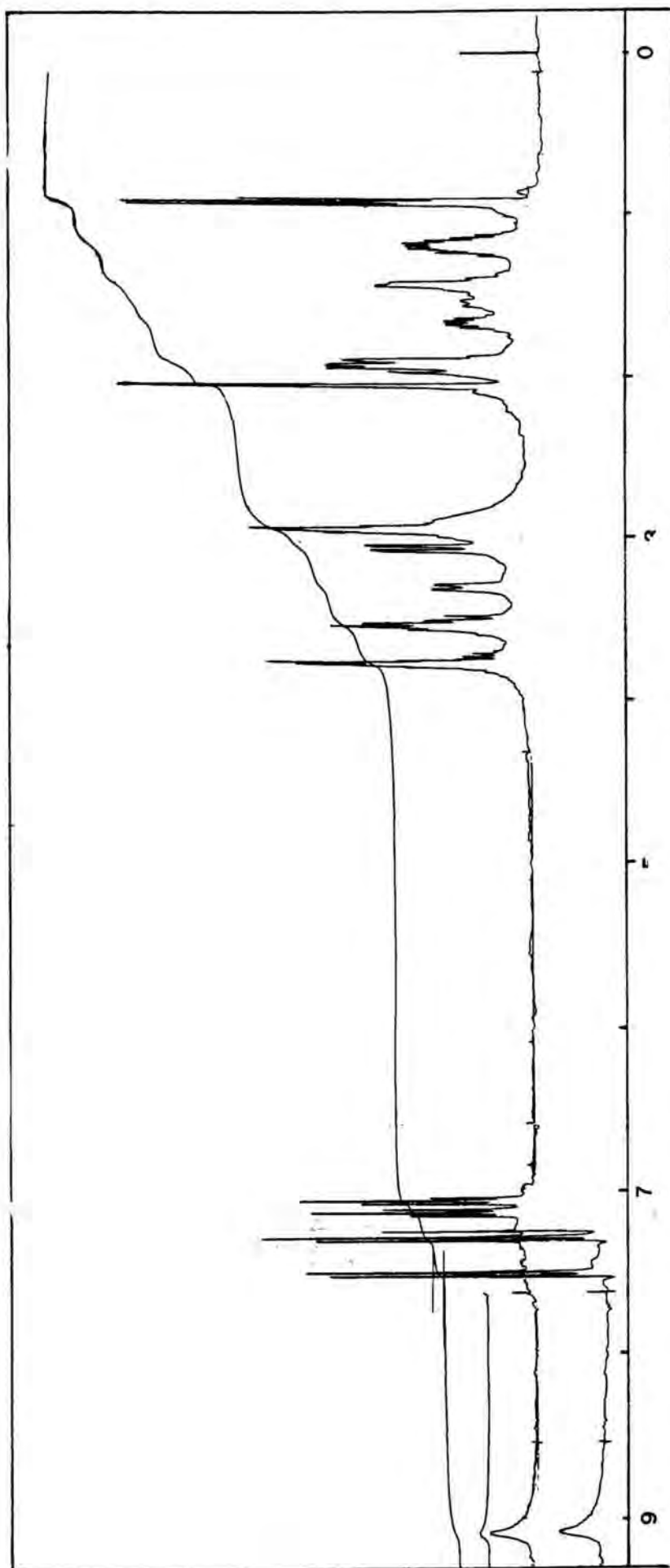
$^1\text{H-NMR}$  5-Etil-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)piperidina-4-acetat de metil (72)



5-Etil-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)piperidina-4-acetat de metil (72)

FARMACIA





Espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de l'alcaloïde GUETTARDINA. Cedit pel Professor H.-P. Husson i col.  
(400 MHz)

## Conclusions

1. Els acetals etilènics de les 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidones **15a** i **15b** constitueixen sintons adequats per a la preparació de les 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-2H-benzo[a]quinolizidin-2-ones **31a** i **31b**. La ruta sintètica desenvolupada a partir d'ells representa una nova síntesi formal de l'alcaloide emetina, i alhora, és una versàtil via d'accés per als sistemes de benzo[a]quinolizidina, ja que permet diverses substitucions, tant sobre el nucli aromàtic com sobre l'anell de piperidina.
2. La ciclació intramolecular de tipus Mannich de l'iminoacetal **16b** dona lloc de forma estereoespecífica a l'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-aril-4-piperidona **15b**. Aquesta estereoquímica és l'adiant per a la preparació de l'emetina i compostos relacionats. Els bons rendiments en l'etapa de ciclació posen de manifest la utilitat sintètica d'aquesta nova metodologia, prèviament desenvolupada en el nostre Laboratori.
3. La ciclació dels 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-etilendioxo-1-piperidina acetaldehids **22a** i **22b** amb àcid clorhídric 4N a 0°C, condueix de forma estereoespecífica a les (7R\*, 11bR\*)-7-hidroxibenzo[a]quinolizidines **23a** i **23b**, amb rendiments de l'ordre del 80%.  
La preparació dels aldehids **22a** i **22b** s'ha dut a terme satisfactòriament per alquilació de les arilpiperidines **15a** i **15b** amb 2-bromoetanol i posterior oxidació dels alcohols amb DMSO activat amb clorur d'oxalil (mètode de Swern).
4. Malgrat la coneguda facilitat d'hidrogenolisi dels alcohols benzílics, la reducció de la funció alcohol de les 7-hidroxibenzo[a]quinolizidines **23a** i **23b** ha resultat infructuosa. No obstant això, la reducció d'aquests alcohols s'aconseguí amb l'ús de trietilsilà i TFA, obtenint-se els acetals etilènics de les benzo[a]quinolizidin-2-ones **30a** i **30b**, amb rendiments de l'ordre del 50%.

5. L'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona **35** constitueix un sintó adient per a la síntesi de la (3R\*, 12bR\*)-3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona (**39**). Així, el tractament de l'acetal etilènic del *trans*-3-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-(2-hidroxietyl)-4-piperidona **36** amb *tert*-butòxid potàssic condueix a una mescla equimolecular de la indolo|2,3-a|quinolizidina **50** i del 5-etil-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indole **49** amb un 80% de rendiment. La hidròlisi àcida dels acetals de **49** i **50** conduïa als corresponents indolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona **39** i hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona **40**. Aquest procediment constitueix una nova metodologia per a la síntesi d'alcaloides indòlics de les sèries *Corynanthe* i *Iohimbe*.
6. Contràriament als resultats descrits anteriorment, el tractament amb àcid clorhídric 4N del *trans*-5-etil-4,4-etilendioxi-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-piperidina acetaldehid **37**, no va proporcionar la 3-etil-7-hidroxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona etilen acetal **38**, recuperant-se el producte de partida inalterat. Tanmateix, el tractament de la 2-indolilpiperidina **37** amb TiCl<sub>4</sub> en diclorometà conduïa a la 7-hidroxi-indolo|2,3-a|quinolizidina **38**, amb un rendiment de l'11%.
7. L'oxidació de l'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(2-indolil)-1-hidroxietyl-4-piperidona (**42**), amb DMSO/(COCl<sub>2</sub>) dóna lloc a la cloració de la posició 3 del sistema indòlic. Quan la oxidació es porta a terme amb DMSO/DCC, s'obté l'acetal etilènic de la 5-etil-1-hidroxi-1,2,4,5,7,7a-hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indolo-6-ona (**45**), compost resultant de la ciclació de l'aldehid format en el medi de reacció sobre el nitrogen de l'indole.

8. La utilitat de les tècniques espectroscòpiques bidimensionals i de l'anàlisi cristal·logràfic per raigs X, s'ha posat de manifest en l'estudi estructural de les benzo|a|quinolizidines 23a, 23b, 30a i 31a. A més a més, el seu estudi espectroscòpic ha permès l'assignació dels desplaçaments químics en  $^1\text{H-RMN}$  dels protons del sistema quinolizidínic per primera vegada.
  
9. La preparació de les cloroacetamides 51a, 51b, 52 i 53 s'ha efectuat satisfactòriament a partir de les 2-arilpiperidines 15a, 15b, 35 i 41, respectivament, per acilació de l'àtom de nitrogen piperidínic amb clorur de cloroacetil. La presència de l'anell de dioxolà sobre la posició 4 de l'anell de piperidina obliga que els substituents aromàtics de la posició 2 adoptin una disposició equatorial, demostrant que la repulsió 1,3-diaxial entre el substituent aromàtic i l'oxigen acetàlic és superior a l'interacció  $A^{1,3}$  existent entre els sistemes aromàtics i l'agrupació acetamida.
  
10. La fotociclació de les N-cloroacetamides 51b i 52 sobre el nucli aromàtic, condueix als acetals etilènics de la 3-etilbenzo|a|quinolizidin-2-ona 55 i de la 3-etilindolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona 57, respectivament. No obstant això, aquest no constitueix un bon mètode de síntesi per a aquests sistemes quinolizidínics degut al seu baix rendiment (11%). La fotociclació de la cloroacetamida 53, en què el nucli indòlic es troba desprotegít, dóna lloc a l'hexahidro pirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indole 58, resultant de la ciclació sobre el nitrogen de l'indole.
  
11. L'acilació de l'acetal etilènic de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (61) amb clorur d'oxalil, seguida de tractament amb metanol, proporciona satisfactòriament (34%) el corresponent acetal etilènic de la 5-etil-1-metil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)piperidina (65),

que per reducció amb  $\text{LiAlH}_4$ , permet accedir a la unitat de triptofol. El tractament de l'acetal etilènic de la piperidina 61 amb iodur de metilmagnesi, seguit de reacció amb l'èter benzil 2-bromoetilic o òxid d'etilè, no és un mètode adient per a la introducció d'una cadena de 2-hidroxietil sobre la posició 3 de l'anell indòlic de la piperidina 61.

12. La hidròlisi de l'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60) proporciona una mescla de les piperidones *cis*-62 i *trans*-62, difícils de separar per mètodes cromatogràfics. Aquesta epimerització constitueix el primer inconvenient de l'estratègia sintètica proposada per a l'obtenció de l'alcaloide indòlic guettardina. Tanmateix, la hidròlisi de l'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(3-hidroxietil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (63) proporciona la *trans*-5-etil-2-(3-hidroxietil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (66) de forma exclusiva.
13. La preferència conformacional del grup fenilsulfonilindole per a una disposició axial en front de l'etil de la posició 5 que es disposa equatorialment, en la *cis*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62) es demostra mitjançant tècniques espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN.
14. La reacció de Wadsworth-Emmons del metoxicarbonilmetilfosfonat de dietil sobre la *cis*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (62) emprant un petit excés de metoxicarbonilmetilfosfonat de dietil respecte a l'hidrur sòdic, proporciona exclusivament el 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina- $\Delta^{4,\alpha}$ -acetat de metil (67) amb el doble enllaç exocíclic, en forma d'una barreja equimolecular dels isòmers E i Z. La hidrogenació de 67 transcorre sense control estereoquímic obtenint-se una mescla de piperidines-4-acetat

de metil **68** i **69**, encara que s'observa un lleuger predomini del producte d'hidrogenació resultant de l'entrada d'hidrogen per la cara  $\beta$ , menys impedida.

15. La reducció del 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (**68+69**) amb un excés d' $\text{LiAlH}_4$ , permet la desprotecció de l'indole i la reducció de la cadena d'acetat a hidroxietil de forma simultània. Alternativament, la hidròlisi de la sulfonamida s'ha dut a terme per tractament de les piperidines **68+69** amb hidròxid sòdic aquós i posterior reesterificació amb  $\text{MeOH-HCl}$  de l'aminoàcid resultant.



## Bibliografia

1. J. Bosch, M. Rubiralta, M. Moral i J. Bolós, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1984, 1459.
2. J. Bosch, M. Rubiralta, M. Moral i J. Ariño, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1986, 1533.
3. G. Büchi, S. J. Gould i F. Näf, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2492.
4. a) J. Bosch, M. Rubiralta, J. Bolós i J. Trapé, "XX Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química", Castelló, 1984; b) J. Bosch, M. Rubiralta, J. Bolós i J. Trapé, "Fifth International Conference on Organic Synthesis", Freiburg, Alemanya, 1984.
5. J. Bolós, tesi doctoral "Síntesi d'anàlegs simplificats de l'alcaloide indòlic ervitsina". Barcelona, 1987.
6. Per a un review sobre 4-piperidones veure N. S. Protakov i L. A. Gaivoronskaya, *Russ. Chem. Rev.*, 1978, **47**, 447.
7. J. Bosch, A. Domingo, F. López i M. Rubiralta, *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, **17**, 241.
8. a) J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo i J. Sistaré, *J. Heterocyclic Chem.*, 1981, **18**, 47; b) J. Bosch i M. Rubiralta, *An. Quím.*, 1983, **79C**, 27.
9. J. Bosch, M. Rubiralta, M. Moral i M. Valls, *J. Heterocyclic Chem.*, 1983, **20**, 595.
10. a) W. Wiegrebe, W. J. Kramer i M. Shamma, *J. Nat. Prod.*, 1984, **47**, 397; b) T. Fujii, M. Ohba, H. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 1023; c) T. Fujii i M. Ohba, "The Alkaloids", vol. XXII, A. Brossi ed., Academic Press, New York, 1983.
11. R. T. Brown, "The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids", J. D. Phillipson, M. F. Roberts i M. H. Zenk ed., Springer-Verlag, Berlin, 1985; b) Ap Simon, "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1977.
12. C. Kaiser, P. E. Seller, "Antipsychotic Agents" a "Burger's Medicinal Chemistry", M. E. Wolff ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1981.
13. a) B. Lal, A. N. Dohadwalla, V. A. A. Aroskar, N. K. Dadkar, H. Dornauer, J. Mascarenas i J. de Souza, *Eur. Pat. Appl.* EP75, 1965 (1983); C. A., 1083, **99**, 122487h.

- b) B. Lal, A. D'Sa, A. N. Dohadwalla, N. J. de Souza i H. Dornauer, *Ger. Offen.* DE3, 126, 837 (1983); *C. A.*, 1983, **98**, 198282h; c) J. W. Van Dyke, H. J. Havera i R. D. Johnson, *J. Med. Chem.*, 1972, **15**, 91; d) H. J. Havera i W. G. Strycker, *Ger. Offen.* 2, 946, 613 (1980); *C. A.*, 1980, **93**, 168147x; e) J. M. Caroon, R. D. Clark, A. F. Kluge, C. H. Lee i A. M. Strossberg, *J. Med. Chem.*, 1983, **26**, 1426; f) J. L. Archibald, R. Beardsley, T. J. Ward, J. F. Waterfall i J. F. White, *J. Med. Chem.*, 1983, **26**, 416.
14. C. Szántay, L. Szabó, L. Toeke, I. Toth, S. Virág, E. Kanyó i A. David, US4, 32, 871 (1982); *C. A.*, 1982, **97**, 216035r.
  15. F. D. Popp i R. F. Watts, *J. Pharm. Sci.*, 1978, **67**, 871.
  16. A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter i O. Schnider, *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 119.
  17. D. Beke i C. Szántay, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 2132.
  18. C. Szántay i J. Rohály, *Chem. Ber.*, 1965, **98**, 557.
  19. B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, R. J. Taylor, Jr. i J. F. Gardocki, *J. Med. Chem.*, 1981, **24**, 79.
  20. A. Buzas, R. Cavier, F. Cossais, J.-P. Finet, J.-P. Jacquet, G. Lavielle i N. Platzer, *Helv. Chim. Acta*, 1977, **60**, 2122.
  21. N. Itoh i S. Sugasawa, *Tetrahedron*, 1959, **6**, 16.
  22. A. Buzas, F. Cossais i J.-P. Jacquet, *Bull. Soc. Chim. France*, 1971, 1701.
  23. A. Buzas, F. Cossais, J.-P. Jacquet, L. Novák i C. S. Szántay, *J. Heterocycl. Chem.*, 1974, **11**, 175.
  24. N. Itoh i S. Sugasawa, *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 2042.
  25. T. Shono, M. Sasaki, K. Nagami i H. Hamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 97.
  26. Kin-ya Akiba, M. Nakatani, M. Wada i Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 63.
  27. C. Kan-Fan, R. Freire, H.-P. Husson, T. Fujii i M. Ohba, *Heterocycles*, 1985, **23**, 1089.
  28. R. P. Evstigneeva i N. A. Preobrazensky, *Tetrahedron*, 1958, **4**, 223.
  29. A. R. Battersby i J. C. Turner, *J. Chem. Soc.*, 1960, 717.

30. A. W. Burgstahler i Z. J. Bithos, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 5466.
31. D. E. Clark, P. G. Holton, R. F. K. Meredith, A. C. Richtie, T. Walker i K. D. E. Whiting, *J. Chem. Soc.*, 1962, 2479.
32. N. Whittaker, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 94.
33. T. Kametani, S. A. Surgenor i K. Fukumoto, *Heterocycles*, 1980, **14**, 303.
34. E. E. van Tamelen, G. P. Schiemenz i H. L. Arons, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 1005.
35. E. E. van Tamelen, C. Placeway, G. P. Schiemenz i I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 7359.
36. M. Barash, J. M. Osbond i J. C. Wickens, *J. Chem. Soc.*, 1959, 3530.
37. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 731.
38. Per una aplicació d'aquesta estratègia a la síntesi de la (*d,l*)-2,3-*cis*-emetina, veure T. Fujii i S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, **27**, 2497.
39. Per una aplicació d'aquesta estratègia a la síntesi de ( $\pm$ )-9-desmetil- i ( $\pm$ )-10-desmetilpsicotrina, veure T. Fujii i M. Ohba, *Heterocycles*, 1979, **12**, 1463.
40. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 1539.
41. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, **27**, 1486.
42. A. R. Battersby i J. C. Turner, *J. Chem. Soc.*, 1960, 717.
43. Per una aplicació d'aquesta estratègia a la síntesi de l'ankorina, veure a) T. Fujii, S. Yoshifuji i H. Ito, *Heterocycles*, 1977, **7**, 149; b) T. Fujii, S. Yoshifuji i K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1527; c) T. Fujii i S. Yoshifuji, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1965.
44. A. Brossi i O. Schnider, *Helv. Chim. Acta*, 1962, **45**, 1899.
45. A. R. Battersby, H. T. Openshaw i H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2463.
46. a) H. T. Openshaw i N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1461; b) H. T. Openshaw, N. C. Robson i N. Whittaker, *J. Chem. Soc (C)*, 1969, 101.
47. C. Szántay, L. Töke i P. Kolonits, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 1447.
48. A. Grüssner, E. Jaeger, J. Hellerbach i O. Schnider,



- Helv. Chim. Acta*, 1959, **42**, 2431.
49. S. Takano, M. Sasaki, H. Kanno, K. Shishido i K. Ogasawara, *Heterocycles*, 1977, **7**, 143.
50. T. Kametani, Y. Suzuki, H. Terasawa i M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1979, 1211.
51. R. T. Brown i M. F. Jones, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 3127.
52. a) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata i I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, **34**, 3530; b) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata i I. Ninomiya, *JCS, Chem. Commun.*, 1985, 1611.
53. a) J. M. Osbond, *J. Chem. Soc.*, 1961, 4711; b) N. Itoh i S. Sugasawa, *J. Org. Chem.*, 1959, **24**, 2042.
54. H. T. Openshaw i N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1449.
55. a) D. Beke i C. Szántay, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 2132; b) H. T. Openshaw i N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1449; c) C. Szántay i J. Rohály, *Chem. Ber.*, 1965, **98**, 557; d) N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, 1969, 85.
56. a) I. Ninomiya, T. Kiguchi i Y. Tada, *Heterocycles*, 1977, **6**, 1799; b) I. Ninomiya, Y. Tada, T. Kiguchi, O. Yamamoto i T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1984, 2035.
57. T. Shono, H. Hamoguchi, M. Sasaki, S. Fujita i K. Nagami, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 1621.
58. G. A. Cordell, "Introduction to Alkaloids", Wiley Interscience, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1981; b) "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", ed. J. D. Phillipson and M. H. Zenk, Academic Press, Inc., London, 1980.
59. S. B. Mandal i S. C. Pakrashi, *Heterocycles*, 1987, **26**, 1557.
60. Atta-ur-Rahman, Habib-ur-Rehman i Sohail Malik, *Heterocycles*, 1986, **24**, 703.
61. Per alguns exemples, veure a) F. Klatte, U. Rosentreter i E. Winterfeldt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1977, **16**, 878; b) J. L. Herrmann, G. R. Kieczkowski, S. E. Normandin i R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 801; c) C. Thal, T. Imbert, H.-P. Husson i P. Potier, *Bull. Chem. Soc. France*, 1973, **6**, 2010; d) C. Thal, T. Imbert, H.-P. Husson i P. Potier, *Bull. Chem. Soc. France*, 1973, **6**, 2013.
62. D. D. O'Rell, F. G. H. Lee i V. Boekelheide, *J. Am. Chem.*

Soc., 1972, **94**, 3205.

63. Per alguns exemples, veure a) C. Szántay, K. Honty, L. Töke, A. Buzas i J.-P. Jacquet, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 4871; b) L. Töke, Z. Gombos, G. Blaskó, K. Honty, L. Szabó, J. Tamás i C. Szántay, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 2501; c) C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, L. Szabó i L. Töke, *Heterocycles*, 1977, **7**, 155
  
64. E. Wenkert i B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 4914.
65. T. Imanishi, M. Inove, Y. Wada i M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, **31**, 1551.
66. S. F. Martin, S. Grzejszczak, H. Rüeger i S. A. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 4072.
67. N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai i J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1081.
68. G. Stork i R. N. Guthikonda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 5109.
69. E. Wenkert, R. A. Massy-Westropp i R. G. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 3732.
70. K. T. Potts, D. R. Lilfegren, *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 3066.
71. a) K. T. Potts i I. D. Nasri, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 3407; b) E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 2463.
72. E. Wenkert i B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 1580.
73. a) E. Wenkert, K. G. Dave i F. Haglid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 5461; b) E. Wenkert, K. G. Dave, R. G. Lewis i P. W. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 6741.
74. M. Lounasmaa i M. Puhakka, *Acta Chim. Scand. (B)*, 1978, **32**, 216.
75. Per un review sobre la síntesi d'alcaloides indòlics per addició de carbanions estabilitzats sobre sals d'N-alquilpiridini, veure M. L. Bennasar, R. Lavilla, M. Alvarez i J. Bosch, *Heterocycles*, 1987, en premsa.
77. M. Lounasmaa, C.-J. Johansson i J. Svensson, *Acta Chim. Scand. (B)*, 1976, **30**, 251.
78. R. T. Brown, M. F. Jones i M. Wingfield, *JCS, Chem. Commun.*, 1984, 847.
79. G. Kalasus, P. Györy, M. Kajtár-Peredy, L. Radics, L. Szabó

- i C. Szántay, *Chem. Ber.*, 1981, **114**, 1476.
80. A. R. Stoit i U. K. Pandit, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 3345.
81. G. Massiot, F. Sousa Oliveira i J. Lévy, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 177.
82. E. Wenkert, Y. D. Vankar i J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7971.
83. P. Potier, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 1978, **9**, 47.
84. Per una síntesi del nucli bàsic d'indolo[2,3-a]quinolizidina via N-òxid, veure *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 1083.
85. H.-P. Husson, L. Chevelot, Y. Langlois, C. Thal i P. Potier, *JCS, Chem. Commun.*, 1972, 930.
86. a) L. Chevelot, H.-P. Husson, C. Kan-Fan, H.-P. Husson i P. Potier, *Bull. Soc. Chim. France*, 1976, 1222; b) A. Tolvanen i M. Lounasmaa, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1123.
87. S.-I. Sakai, N. Saito, N. Hirose i E. Yamanaka, *Heterocycles*, 1982, **17**, 99.
88. M. Lounasmaa, R. Jokela i T. Tamminen, *Heterocycles*, 1985, **23**, 1367.
89. M. Lounasmaa i R. Jokela, *Heterocycles*, 1986, **24**, 1663.
90. J. E. Johansen, B. D. Christie i H. Rappoport, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 4914.
91. G. Costerousse, J. Buendia, E. Toromanoff i J. Martel, *Bull. Soc. Chim. France*, 1978, II-355.
92. P. Pfäffli, W. Oppolzer, R. Wenger i H. Hanth, *Helv. Chim. Acta*, 1975, **58**, 1131.
93. J. L. Herrmann, R. J. Cregge, J. E. Richman, G. R. Kieczkowski, S. N. Normandin, M. L. Quesada, C. L. Semmelhack, A. J. Poss i R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **101**, 1540.
94. S. Takano, S. Hatakeyama i K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Perkin Tans. 1*, 1980, 457.
95. M. Isobe, N. Fukami i T. Goto, *Chem. Lett.*, 1985, 71.
96. S. Hatakeyama, K. Saijo i S. Takano, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 865.
97. a) M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 2946; b) J. E. D. Barton i J. Harley-Mason, *Chem. Commun.*, 1965, 298; c) J. E. D. Barton, J. Harley-Mason i K. C. Yates, *Tetra-*

- hedron Lett.*, 1965, 3669; d) J. Harley-Mason i M. Kaplan, *Chem. Commun.*, 1967, 915.
98. E. Yamanaka, M. Narushima, K. Inukai i S.-I. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, **34**, 77.
99. E. E. van Tamelen, L. K. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 2136.
100. a) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm i P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 7315; b) T. Suzuki, E. Sato, K. Unno i T. Kametani, *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, **34**, 3135.
101. a) L. H. Groves i G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1952, 650; b) G. B. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 2251.
102. T. Kametani, Y. Hirai, M. Kajiwara, T. Takahashi i K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, **23**, 2634.
103. S. B. Mandal i S. C. Pakrashi, *Heterocycles*, 1985, **23**, 931.
104. F. V. Brutcher, Jr., W. D. Vanderwerft i B. Dreikorn, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 297.
105. A. A. Akhrem i Y. G. Chernov, *Synthesis*, 1985, 411.
106. G. Massiot i T. Mulamba, *JCS, Chem. Commun.*, 1983, 1147.
107. J. Kervagoret, J. Nemlin, Q. Khuong-Huu i A. Pancrazi, *JCS, Chem. Commun.*, 1983, 1120.
108. T. Naito, O. Miyata i I. Ninomiya, *Heterocycles*, 1987, **26**, 1739.
109. C. Szántay i L. Töke, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 251; b) C. Szántay, L. Töke i K. Honti, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 1665; c) C. Szántay, L. Töke, K. Honti i G. Kalas, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 423; d) L. Nývák i C. Szántay, *Chem. Ber.*, 1969, 3959; e) J. Kardos, G. Blaskó, M. Simonyi i C. Szántay, *Eur. J. Med. Chem.*, 1986, **21**, 151; f) L. Nývák, J. Rohály i C. Szántay, *Heterocycles*, 1977, **6**, 1149.
110. W. Oppolzer, H. Hanth, P. Pfáffli i R. Wenger, *Helv. Chim. Acta*, 1977, **60**, 1801.
111. B. C. Maiti i S. C. Pakrashi, *Heterocycles*, 1984, **22**, 2043.
112. a) Atta-ur-Rahman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 731; b) T. Kametani, N. Kanaya, H. Hino, S.-P. Huang i M. Ihara, *Heterocycles*, 1980, **14**, 1771.



113. B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano i S. Tollari, *Synthesis*, 1984, 353.
114. B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano i S. Tollari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1984, 1237.
115. B. Danieli, G. Lesma i G. Palmisano, *JCS, Chem. Commun.*, 1980, 860.
116. a) B. Danieli, G. Lesma i G. Palmisano, *JCS, Chem. Commun.*, 1980, 109; b) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata i I. Ninomiya, *Heterocycles*, 1986, **24**, 2117.
117. H. Rischke, J. D. Wilcock i E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, 1973, **106**, 3106.
118. J. P. Vacca, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 1277.
119. L. E. Overman, M. Sworin i R. M. Burk, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2685.
120. Y. Langlois, N. Langlois i P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 955.
121. J. Kökosi, I. Hermeecz, G. Szász i J. Mészáros, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 4861.
122. a) S. I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 6762; b) Y. Ban, T. Oishi, M. Ochiai, T. Wakamatsu i Y. Fujimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 6385; c) Y. Ban, T. Wakamatsu, Y. Fujimoto i T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3383; d) M. Ikezaki, T. Wakamatsu i Y. Ban, *JCS, Chem. Commun.*, 1969, 88; e) R. L. Augustine i W. G. Pierson, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1070.
123. a) G. Grethe, H. L. Lee i M. R. Uskoković, *Synth. Commun.*, 1972, 55; b) R. L. Augustine i S. F. Wanat, *Synth. Commun.*, 1972, 63.
124. W. A. Reckhow i D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4960.
125. G. R. Clemo i G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1946, 617.
126. I. S. Cloudsdale, A. F. Kluge i N. L. McLure, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 919.
127. a) C. Thal, T. Sevenet, H.-P. Husson i P. Potier, *Compt. Rend.*, 1972, **275C**, 1295; b) C. Szántay, L. Szabó i G. Kalaus, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 191.
128. a) E. Winterfeldt, H.-E. Radunz i T. Korth, *Chem. Ber.*, 1968, **101**, 3172; b) E. Winterfeldt, J. A. Gaskell,

- T. Korth, H.-E. Radunz i M. Walkowiak, *Chem. Ber.*, 1969, **102**, 3558.
129. J. Ficini, A. Guingant i J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 1318.
130. a) F. E. Ziegler i E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 3492; b) F. E. Ziegler i E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 7146.
131. a) R. J. Sundberg i J. D. Bloom, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 3382; b) R. J. Sundberg i J. D. Bloom, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 5157.
132. H.-P. Husson, C. Thal, P. Potier i E. Wenkert, *Chem. Commun.*, 1970, 480.
133. a) M. Natsume i I. Utsunomiya, *Heterocycles*, 1982, **17**, 111; b) I. Utsunomiya i M. Natsume, *Heterocycles*, 1984, **21**, 726.
134. a) T. Gallagher i P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1140; b) T. Gallagher i P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 2086.
135. T. Gallagher, P. Magnus i J. C. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 4750.
136. J. Bosch i M. Amat, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 4951.
137. R. J. Sundberg, M. Amat i A. M. Fernando, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3151.
138. D. Badia, E. Dominguez i C. Iriondo, "Fourth European Symposium on Organic Chemistry", Aix-en-Provence, 1985.
139. M. H. Brillanceau, C. Kan-Fan, S. K. Kan i H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 2767.
140. La preparació de l'amina primària 1 s'ha efectuat segons el mètode descrit anteriorment en el nostre Laboratori. M. Moral, tesi doctoral "Síntesi d'anàlegs dels 6,7-benzomorfans: 7,8-benzomorfans i B-norbenzomorfans". Barcelona, 1984.
141. a) C. Szántay i J. Rohály, *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 1788; b) Per les dades físiques de l'olefina 7, veure M. M. J. Colonge i L. Cumet, *Bull. Soc. Chim. France*, 1947, 838.
142. a) M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard i H. R. Dave, *Chem. Rev.*, 1970, **70**, 439; b) O. A. Moe i D. T. Warner,

- J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1251; la reacció de substitució de la ftalimida potàssica sobre compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats, halogenurs d'alquil i sals amòniques és general per a l'obtenció de reactius de Gabriel, c) *C. A.*, 1958, **52**, 16303.
143. J. Bornstein, P. E. Drummond i S. F. Bedell, *Org. Synth.*, 1958, **38**, 81.
144. H. Booth, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 615.
145. a) W. J. Gensler, *Org. Reactions*, 1951, **6**, 191; b) P. Fritsch, *Berichte*, 1893, 419; c) P. Fritsch, *Annalen*, 1895, **286**, 1.
146. J. M. Bobbit, J. M. Kiely, K. L. Khanna i R. Ebermann, *J. Org. Chem.*, 1965, 2247.
147. a) T. Kametani, S. Shibuya i I. Noguchi, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1965, **85**, 667; b) R. B. Woodward i W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 860.
148. a) N. Vinot, *Ann. Chim.*, 1958, **13**, 475; b) N. Vinot, *Bull. Soc. Chim. France*, 1959, 1164; c) N. Vinot, *Bull. Soc. Chim. France*, 1960, 617; d) J. M. Bobbit, J. McNew Kiely, K. L. Khanna i R. Ebermann, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 2247; e) J. M. Bobbit i J. C. Sih, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 856; f) J. M. Bobbit, A. S. Steinfield, K. H. Weisgraber i S. Dutta, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 2478; g) J. M. Bobbit i S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 1181; h) M. Sainsbury, D. W. Brown, S. F. Dyke i G. Hardy, *Tetrahedron*, 1969, **25**, 1881; i) S. F. Dyke i E. P. Tiley, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 561; j) S. Yamamura, K. Oda, S. Saito, M. Yamazaki, Y. Iwasawa, A. Kiyomoto i K. Abe, *Heterocycles*, 1977, **8**, 211; k) H. Hara, R. Shirai, O. Hoshino i B. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 3107; l) M. R. Everby i R. D. Waigh, *J. Chem. Research*, (S), 1987, 36; m) J. M. Bobbit i A. J. Bourque, *Heterocycles*, 1987, **25**, 601.
149. J. M. Bobbit, D. N. Roy, A. Marchand i C. W. Allen, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 2225.
150. a) K. Omura, A. K. Sharma i D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 957; b) S. L. Huang, K. Omura i D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 3329; c) S. L. Huang, K. Omura

- i D. Swern, *Synthesis*, 1978, 297; d) N. Finch, J. J. Fitt, I. H. S. Hsu, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 206.
151. a) K. Omura i D. Swern, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 1651; b) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165; c) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2480; d) A. J. Mancuso, D. S. Brownfain i D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 4148.
152. a) R. K. Hill i T.-H. Chan, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 2015; b) R. E. Lyle i J. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 897; c) E. Giralt, "Introducción a la estereoquímica de los compuestos orgánicos", ed. Reverté, S.A., Barcelona, 1984.
153. W. E. Solomons, *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, **19**, 1035.
154. a) R. T. Dean, H. C. Padgett, H. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 7448; b) I. G. Csendes, Y. Y. Lee, H. C. Padgett i H. Rappoport, *J. Org. Chem.*, 1979, **23**, 4173; c) S. N. Falling i H. Rappoport, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1260.
155. R. T. Dean i H. Rappoport, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2115; b) R. T. Dean i H. Rappoport, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 4183.
156. a) K. Kanematsu, R. T. Parfitt, A. E. Jacobson, J. H. Ager, E. L. May, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 1064; b) K. Kanematsu, M. Takeda, A. E. Jacobson i E. L. May, *J. Med. Chem.*, 1969, **12**, 405; c) A. Copado C., M. T. Grande G., G. G. Trigo i M. M. Schöhlhuber K., *J. Heterocycl. Chem.*, 1986, **23**, 601; d) R. J. Sundberg i F. X. Smith, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 2613; e) R. J. Sundberg i F. X. Smith, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 2613.
157. F. Morlacchi i V. Losacco, *J. Heterocycl. Chem.*, 1976, **13**, 165.
158. C. Vetuschi, A. Ottolino i V. Tortorella, *Gazzeta Chim. Italiana*, 1975, **105**, 935.
159. F. Vlaeminck, E. De Cock, D. Tourwé i G. Van Binst, *Heterocycles*, 1981, **15**, 1213.
160. J. S. L. Ibaceta-Lizana, R. Iyer, A. H. Jackson i P. V. R. Shannan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1978, 733.
161. B. E. Maryanoff i D. F. McComsey, *J. Heterocycl. Chem.*,

- 1985, 22, 911.
162. a) T. A. Crabb i A. R. Katritzky, "Conformational Equilibria", *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1984, 36, 1; b) J. Skolik, P. J. Krueger i M. Wiewiorowski, *Tetrahedron*, 1968, 24, 5439; c) veure també referències 156 a, c i e.
163. a) M. Sugiura, N. Takao, K. Iwasa i Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 1901; b) M. Sugiura, N. Takao, K. Iwasa i Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 1168; M. Sugiura, N. Takao, K. Iwasa i Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 27, 3144; d) M. Uskoković, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams i A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3364; e) A. Buzas, F. Cossais, J.-P. Jacquet, *Bull. Soc. Chim. France*, 1971, 1701; f) A. Buzas, F. Cossais, J.-P. Jacquet, L. Novak i C. J. Szántay, *J. Heterocycl. Chem.*, 1974, 11, 175; g) T. A. Crabb, R. F. Newton i D. Jackson, *Chem. Rev.*, 1971, 71, 109; h) R. Cahill i T. A. Crabb, *Org. Magn. Reson.*, 1972, 4, 259; i) D. Tourwé, G. Van Binst, T. Kametani, *Org. Magn. Reson.*, 1977, 9, 341; j) L. Szabó, K. Nográdi, T. Tóth, C. Szántay, L. Radics, S. Virág i E. Kanyós, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 1979, 100, 19; k) veure també referència 19.
164. a) G. W. Gribble, R. B. Nelson, J. L. Johnson i G. C. Levy, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3720; b) D. Tourwé i G. Van Binst, *Heterocycles*, 1978, 9, 507; c) veure també referències 20, 155a i 156j.
165. A. F. Casy, *Experientia*, 1964, 20, 437.
166. a) N. K. Wilson i J. B. Stothers, *Topics Stereochem.*, 1974, 8, 58; b) E. Breitmaier, W. Voelter, "Monographs in Modern Chemistry", vol. 5, "<sup>13</sup>C-RMN Spectroscopy", 2a ed., Verlag Chemie-Weinheim. New York, 1978.
167. a) R. L. Augustine, "Catalytic Hydrogenation", Marcel Dekker, Inc., New York, 1965; b) T. Fujii i M. Ohba, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33, 583.
168. "The Aldrich Library of NMR Spectra", 9, 114D. C. J. Pouchert i J. R. Campbell.

169. a) G. A. Kraus, K. A. Frazier, B. D. Roth, M. J. Taschner i K. Nevenschwander, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2417; b) J. L. Fry, M. Orfanopoulos, M. G. Adlington, W. R. Dittman, Jr., S. B. Silverman, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 374; c) J. L. Fry, S. B. Silverman, i M. Orfanopoulos, *Org. Synth.*, 1981, **60**, 108; d) I. H. Sánchez i col. *Tetrahedron*, 1985, **41**, 2355; e) D. L. Comins i E. D. Stroud, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 1869.
170. a) Z. N. Parnes, M. E. Volpin i D. N. Kursanov, *Tetrahedron Lett.*, 1960, 20; b) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, G. I. Bassova, N. M. Loim i V. I. Zdanovich, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 2235; c) F. A. Carey i H. S. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 2578; d) F. A. Carey, H. S. Tremper, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 758; e) C. W. Bird i A. L. Brown, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 221; f) C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooitra i M. P. Doyle, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 2675; g) l'oxidació del trietilsilà en medi àcid ha estat estudiada. H. H. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5083; h) C. W. Bird, A. L. Brown, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 221; i) F. A. Carey i H. S. Tremper, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 758; j) C. T. West, S. J. Donnelly, D. A. Kooistra i M. P. Doyle, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 2675; k) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, G. I. Bassova, N. M. Loim i V. I. Zdanovich, *Tetrahedron*, 1967, **23**, 2235.
171. a) T. Fujii, M. Ohba, *Heterocycles*, 1985, **23**, 1089; b) D. Tourwé i G. Van Binst, *Heterocycles*, 1978, **9**, 507; c) veure també referències 156, 157e i 163.
172. H. Budziewicz, C. Djerassi i D. H. Williams, "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry", vol. 1, "Alkaloids", Holden-Day, San Francisco, 1964.
173. T. M. Moyenehan, K. Schofield, R. A. Y. Jones i R. A. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, 1962, 2637.
174. Per un efecte similar del parell d'electrons de l'oxigen d'un alcohol pseudoequatorial sobre el protó aromàtic vicinal en tetrahidroprotoberberines, veure D. Badia, E. Dominguez i C. Iriondo, *J. Heterocycl. Chem.*, 1986, **23**, 1599.
175. Els desplaçaments químics del compost **23a** estan d'acord

- amb els desapantallaments observats per a l'hidroclorur respecte a la base. Dades de **23a.HCl** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz): 1.01 (t, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.2 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.8 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.0 (dd,  $\underline{J}$ = 13 i 12 Hz, 1H, 1-Ha), 2.3 (m, 1H, 3-Ha), 2.74 (da,  $\underline{J}$ = 13 Hz, 1H, 1-He), 3.0-3.7 (m, 3H, 4-He i 6-H), 3.89 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.0-4.2 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.42 (dd,  $\underline{J}$ = 13 i 3.2 Hz, 1H, 11b-H), 4.93 (t,  $\underline{J}$ = 2.6 Hz, 7-He), 6.79 (s, 1H, 11-H), 7.06 (s, 1H, 8-H).  $^{13}\text{C}$ -RMN de **23a.HCl** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 36.3 (C-1), 41.4 (C-3), 54.1 i 54.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 (C-6), 59.9 (C-4), 62.0 (C-11b), 64.2 ( $\text{OCH}_2$  i C-7), 105.1 (C-2 i C-11), 110.7 (C-8), 121.8 (C-7a), 124.7 (C-11a), 148.1 i 148.3 (C-9 i C-10).
176. A. Bax, "Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids", Delft University Press. Delft, Holanda, 1982.
177. a) M. M. A. Hassan i A. F. Casy, *Org. Magn. Reson.*, 1969, **1**, 389; b) M. M. A. Hassan i A. F. Casy, *Org. Magn. Reson.*, 1970, **2**, 197.
171. Per un exemple similar d'acoblament homobenzílic, veure a) A. C. Huitric, B. R. Lowry i A. E. Weber, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 965; b) veure també referència 166.
179. Aquests valors estan d'acord amb les dades de  $^1\text{H}$ -RMN descrites per la benzo|a|quinolizidin-2-ona **31b**. Veure referències 56a i 56b.
180. a) H. Budzikiewicz, C. Djerassi i D. H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco, 1967; b) W. M. Bryant III, A. L. Burlingame H. O. House, C. G. Pih i B. A. Tefertiller, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 3120.
181. M. G. Saulnier i G. W. Gribble, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 757.
182. L'N-metilindole es litia sobre la posició 2 per tractament amb n-BuLi en èter. D. A. Shirley i P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 375.
183. a) R. J. Sundberg, H. F. Russell, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3324; b) R. J. Sundberg, F. X. Smith, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 2613; c) R. J. Sundberg i R. L. Parton, *J.*

- Org. Chem.*, 1976, **41**, 163.
184. I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. Chang Lin, F. W. Fowler A. B. Levy, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 157.
185. a) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya i S. Hibino, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 3856; b) T. Itahara, K. Kawasaki, F. Ouselo, *Synthesis*, 1984, 236.
186. M. G. Saulnier i G. Gribble, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 2691.
187. R. J. Sundberg i J. D. Bloom, *J. Org. Chem.*, 1982, **46**, 2836.
188. a) S. Kano, E. Sugino i S. Hibino, *JCS, Chem. Commun.*, 1980, 1241; b) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya i S. Hibino, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2979; c) veure també referències 183a i 184.
189. Els senyals de  $^{13}\text{C}$ -RMN d'N-fenilsulfonilindoles-2-substituïts no es troben assignats en la literatura. Les dades s'han calculat segons E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl i W. Simon, "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", col. Vertix, ed. Alhambra, S.A., Madrid, 1980.
190. M. Shamma, i D. M. Hindenlang, " $^{13}\text{C}$ -NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", Plenum Press, New York, 1979.
191. Per una alquilació anàloga amb l'acetal etilènic del 2-bromoacetaldehid, veure D. Badía, E. Dominguez, I. Garrido, E. Lete, E. Martínez de Marigorta i M. J. Villa "XII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. Grupo de Química Orgánica", Córdoba, 1987.
192. J. C. Powers, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 2627; b) J. C. Powers, "Heterocyclic Compounds". "Indoles part II", Houlihan ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1972.
193. El tractament de l'anàleg N-fenilsulfonilat **60** amb  $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2$  no donà lloc a la cloració de la posició 3 del sistema indòlic.



194. a) T. Durst, "DMSO in Organic Synthesis", *Adv. Org. Chem.*, vol. 6, E. C. Taylor i H. Wynberg ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1969; b) K. E. Pfitzner i J. Moffatt *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 5661; c) C. S. F. Tang, C. J. Morrow i H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 159; d) F. W. Sweat i W. W. Epstein, *J. Org. Chem.*, 1967, **32**, 835.
195. J. Bosch, M.-L. Bennasar, E. Zulaica i M. Feliz, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 3119.
196. R. J. Sundberg, *Org. Photochem.*, 1983, **6**, 121.
197. a) J. D. Coyle, *Chem. Rev.*, 1978, **78**, 97; b) T. Iwakuma, H. Nakai, O. Yonemitsu, D. S. Jones, I. L. Karlo i B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 5136.
198. a) O. Yonemitsu, P. Cerutti i B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 3941; b) K. S. Bhandari, J. A. Eenkhoorn, A. Wu i V. Snieckus, *Synth. Commun.*, 1975, **5**, 79.
199. O. Yonemitsu, T. Tokuyama, M. Chaykovsky i B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 776.
200. Y. Okuno, K. Hemmi i O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, **20**, 1164.
201. J. March, "Advanced Organic Chemistry", cap. 7, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1985; b) O. Yonemitsu, H. Nakai, Y. Okuno, S. Naruto, K. Hemmi i B. Witkop, *Photochem. Photobiol.*, 1972, **15**, 509.
202. O. Yonemitsu, Y. Okuno, Y. Kanaoka i B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5686.
203. a) A. Zweig, W. G. Hodgson i W. H. Jura, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 4124; b) T. Hamada, M. Ohmori i O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1519.
204. a) S. Naruto i O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28**, 900; b) D. V. Bent i E. Haynon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 2612.
205. a) R. Santus i L. I. Grossweiner, *Photochem. Photobiol.*, 1972, **15**, 101; b) D. V. Bent i E. Hayon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 2612.
206. Y. Okuno i O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, **23**, 1039.
207. La presència de rotàmers ha estat observada amb anterioritat: a) veure cita 5; b) R. A. Johnson, *J. Org. Chem.*,

- 1968, **33**, 3627.
208. a) M. Ikeda, Ken-ichi Hirao, Y. Okuno i O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 1181; b) T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, T. Nishi i O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, **29**, 128.
209. B. Kumar, R. M. Mehta, S. C. Kalra i G. S. Manku, *JCS, Chem. Commun.*, 1976, 971.
210. a) R. H. F. Manske, "The Alkaloids", vol. III, p 243, W. I. Taylor, Academic Press, New York, 1965; b) veure també referències 11 i 58; c) Atta-ur-Rahman i A. Basha "Biosynthesis of Indole Alkaloids", Claredon Press, 1983.
211. a) E. Leete, *Acc. Chem. Res.*, 1969, **2**, 59; b) A. R. Battersby i R. J. Parry, *Chem. Commun.*, 1971, 31.
212. Per un procés similar, veure M. Nakasaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1959, **32**, 588.
213. L. Randriambola, J.-C. Quinion, C. Kan-Fan i H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2123.
214. a) M. Arnaud, *C. r. hebd. Séanc. Acad. Sci.*, 1881, **93**, 593; b) R. Goutarel, M.-M. Janot, V. Prelog i W. I. Taylor, *Helv. Chim. Acta*, 1950, **33**, 150; c) Y. K. Sava i H. Matsumura, *Tetrahedron*, 1970, **26**, 2923.
215. C. C. J. Culvenor, L. J. Goldsworthy, K. S. Kirby i Sir R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1485.
216. R. P. Evstigneeva, C. Chang-pai i N. A. Preobrazenskii, *J. Gen. Chem. USSR* 1960, **30**, 495.
217. G. Grethe, H. L. Lee i M. R. Uskoković, *Synth. Commun.*, 1972, **2**, 55.
218. R. L. Augustine, A. J. Gustavsen, S. F. Wanat, I. C. Pattison, K. S. Houghton i G. Koletar, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3004.
219. G. Grethe, H. L. Lee i M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta*, 1976, **59**, 2268.
220. A. B. Smith *et al.*, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 2960.
221. a) Houlihan, "Heterocyclic Compounds", "Indoles. Part III", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1972.  
b) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New York, 1970.
222. R. W. Jackson, *J. Biol. Chem.*, 1930, **88**, 659.
223. a) T. Suehiro i M. Nutsu, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1971, **44**, 550; b) F. Erlich, *Chem. Ber.*, 1912, **45**, 883.

224. G. Tacconi, *Farm. (Pavia), Ed. Sci.*, 1965, **20**, 891.
225. a) H. R. Snyder i F. J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3770; b) M. J. Fish, N. M. Johnson i E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **78**, 3668; c) R. C. Elderfield, B. Fischer i J. M. Lagowski, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 1376.
226. a) K. Eiter i O. Svierak, *Monatsh. Chem.*, 1952, **83**, 1453; b) E. Ochiai, M. Takahashi, Y. Tamai i H. Kataoka, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1963, **11**, 137; c) veure també referència 212.
227. E. Wenkert, K. G. Dave, C. T. Gnewuch i P. W. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 5251.
228. a) Y. Ban i M. Seo, *Tetrahedron*, 1961, **16**, 5; b) veure també referència 225a.
229. a) R. C. Elderfield i B. A. Fischer, *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 332; b) R. C. Elderfield i B. A. Fischer, *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 949.
230. a) T. Nogrady i T. W. Doyle, *Can. J. Chem.*, 1964, **42**, 485; b) Upjohn Co., Brit. Patent 778, 823 (1957); C. A., 1958, **52**, 1265.
231. R. G. Taborsky i P. Delvigs, *J. Med. Chem.*, 1966, **9**, 251.
232. P. L. Feldman i H. Rappoport, *Synthesis*, 1986, 735.
233. H.-P. Husson i col·laboradors, resultats no publicats.
234. R. Littell i G. R. Allen, Jr., *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 1504.
235. M. E. Speeter i W. C. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 6208.
236. B. Oddo i F. Cambieri, *Gazz. Chim. Ital.*, 1939, **69**, 19.
237. T. Hoshino i K. Shimodaira, *Ann.*, 1935, **520**, 19.
238. a) M. Julia, H. Igolen i J. Lenzi, *Bull. Soc. Chem. France*, 1966, 2291; b) M. Julia, H. Silva i P. Cambère, *Bull. Soc. Chim. France*, 1966, 3359.
239. S. von Wittenau i H. Els, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3425.
240. Per la utilització d'òxid d'etilè sobre 2-oxoindoles, veure a) R. B. Longmore i B. Robinson, *Chem. Ind. (London)*, 1965, 1297; b) E. Wenkert i E. C. Blossey, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 4656.

241. a) S. Sugasawa, M. Terashima i Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1956, **4**, 16; b) C.-B. Chen, R. P. Evstigneeva i N. A. Preobrazenskaya, *Zh. Obsch. Khim.*, 1958, **28**, 3085; C. A., 1959, **53**, 10215.
242. D. Grobelny, P. Maślak i S. Witek, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **28**, 2639.
243. a) R. L. Augustine, A. J. Gustaven, S. F. Wanat, I. C. Pattison, K. S. Houghton i G. Koletar, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3004; b) M. E. Zimmermann i C. J. Samuel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 4025; c) R. F. Borne, M.-Y. Aboul-Enein, *J. Heterocycl. Chem.*, 1972, **9**, 869; d) T. Imanishi, M. Inove, Y. Wada i M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, 1551.
244. a) R. J. Sundberg i F. O. Holcombe, Jr., *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 3273; b) R. J. Sundberg, F. X. Smith i L.-S. Lin, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 1433.
245. J. L. Kraus i G. Sturtz, *Bull. Soc. Chem. France*, 1974, 943.
246. J. Bonjoch, A. Linares, M. Guardiola i J. Bosch, *Heterocycles*, 1987, **26**, 2165.
247. D. J. Collins, J. J. Hobbs i S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 197; b) D. J. Collins, J. J. Hobbs i S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 1072.
248. a) H. Hauth, D. Stauffacher, P. Niklaus i A. Melera, *Helv. Chim. Acta*, 1965, **48**, 1087; b) L. Mamlock i L. Lacombe, *Bull. Soc. Chim. France*, 1973, 1524.
249. J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo, J. Bolós, A. Linares, C. Minguillón, M. Amat i J. Bosch, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 1517.



FARMÀCIA

A les persones que estimo i que m'estimen,  
No oblideu  
Que el temps,  
La distància,  
O les circumstàncies  
No poden canviar-ho.