

SINTESIS DE SISTEMAS TETRACICLICOS FUNCIONALIZADOS  
PRECURSORES DE ALCALOIDES DEL TIPO STRYCHNOS

Tesina presentada por  
Antoni Camins Espuny  
para aspirar al grado de  
Licenciado en Farmàcia.

Dirigida por:

Dra. Dña. Mercedes Alvarez Domingo.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701739348

Quiero agradecer al Dr. Joan Bosch y Cartés el haberme permitido realizar el presente trabajo en el departamento de Química Orgánica.

Deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Dña. Mercedes Alvarez Domingo por su dirección, apoyo y por los conocimientos que me ha dado dentro del complejo campo de la Química Orgánica, así mismo, quiero agradecer al Dr. Lavilla Grifols el apoyo recibido en todo momento para la realización del presente trabajo así como haberme prestado su amistad.

Quiero agradecer a todos los integrantes del departamento de Química Orgánica la ayuda que me han ofrecido en todo momento y su amistad.

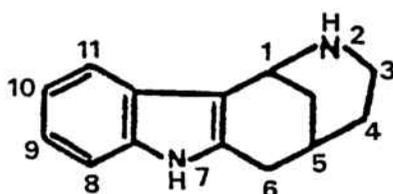
INDICE

|    |  |     |
|----|--|-----|
| 1. | INTRODUCCION Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....                                      | 1   |
| 2. | ADICION DE CARBANIONES ESTABILIZADOS A<br>SALES DE PIRIDINIO.....              | 13  |
| 3. | FORMACION DEL ETILIDENO.....   | 25  |
| 4. | HIDROGENACION CATALITICA DEL ETILIDENO.....                                    | 33  |
| 5. | REACCION DE OXIDACION Y TRANSFORMACION<br>EN EL CORRESPONDIENTE TIOACETAL..... | 44  |
| 6. | PARTE EXPERIMENTAL.....  | 57  |
| 7. | ESPECTROS DE IR y RMN.....   | 87  |
| 8. | CONCLUSIONES.....  | 106 |
| 9. | BIBLIOGRAFIA.....  | 112 |

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

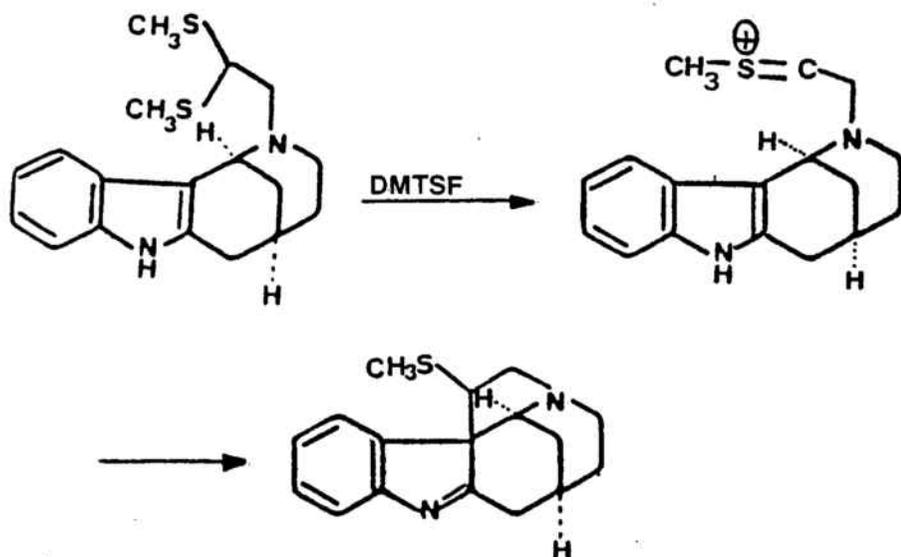
Los alcaloides indólicos del tipo Strychnos constituyen un extenso grupo de productos naturales que, a diferencia de otras familias de alcaloides, ha sido muy poco estudiada desde el punto de vista sintético.<sup>1</sup>

En nuestro laboratorio se ha desarrollado en la última década una nueva vía sintética para la preparación de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos, este procedimiento consiste en la formación del anillo de pirrolidina (anillo E) en las últimas etapas de la síntesis a partir de un sistema tetracíclico de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol adecuadamente sustituido.



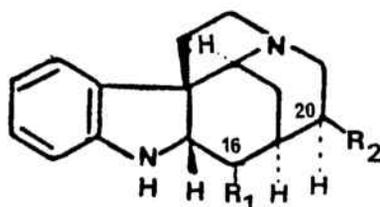
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazozino[4,3-b]indol.

La introducción de una cadena de dos átomos de carbono convenientemente funcionalizada sobre el nitrógeno piperidínico del sistema tetracíclico constituye una de las etapas necesarias para la formación del anillo E. En nuestro procedimiento sintético la introducción del sustituyente bis(metiltio)etilo permite generar, por la acción del fluoroborato de dimetilmetiliosulfonio (DMTSF), una sal de tionio que actúa como electrófilo frente a la posición 3 del núcleo indólico y permite el cierre del anillo pentagonal.<sup>2\*</sup>

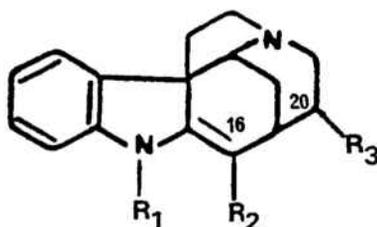


Esta estrategia ha sido aplicada con éxito en nuestro laboratorio a la síntesis total de la (±) tubifolidina al-

caloide pentacíclico del tipo Strychnos no funcionalizado.<sup>2b</sup> En la naturaleza se encuentran un gran número de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos<sup>2b</sup> la mayoría de los cuales poseen un carbono funcionalizado sobre la posición 16 y un radical etilo o etilideno sobre la posición 20\*, entre ellos destacamos los siguientes.



|                   | R <sub>1</sub>               | R <sub>2</sub>                            |
|-------------------|------------------------------|---|
| TUBIFOLINA        | H                            | $\beta$ -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| GEISOSCHIZOLINA   | $\alpha$ -CH <sub>2</sub> OH | $\beta$ -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| RETULINA          | $\alpha$ -CH <sub>2</sub> OH | <u>E</u> -etilideno                       |
| 18-DESOXIWIELAND- | CHO                          | <u>E</u> -etilideno                       |
| GUMLICH ALDEHIDO  |                              |   |

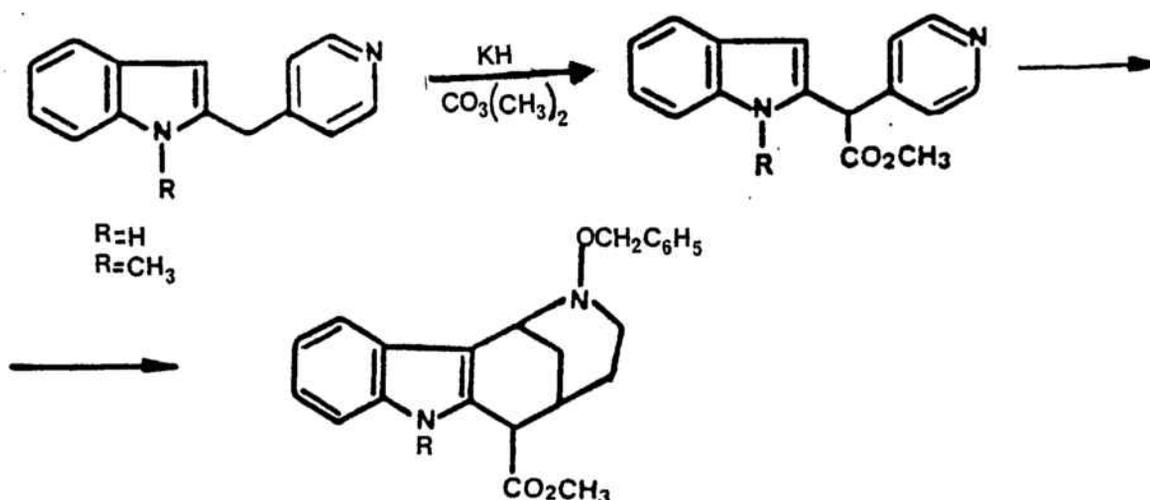


|                  | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>      |
|------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------|
| NORFUOROCURARINA | H               | CHO                             | <u>E</u> -etilideno |
| AKUAMICINA       | H               | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | <u>E</u> -etilideno |
| ESTRICHNOFUORINA | CH <sub>3</sub> | CHO                             | $\beta$ -etilo      |

\* la numeración utilizada para estos alcaloides a lo largo de la presente memoria de licenciatura es la propuesta por Le Men y Taylor<sup>4</sup> y obedece a criterios biogenéticos.

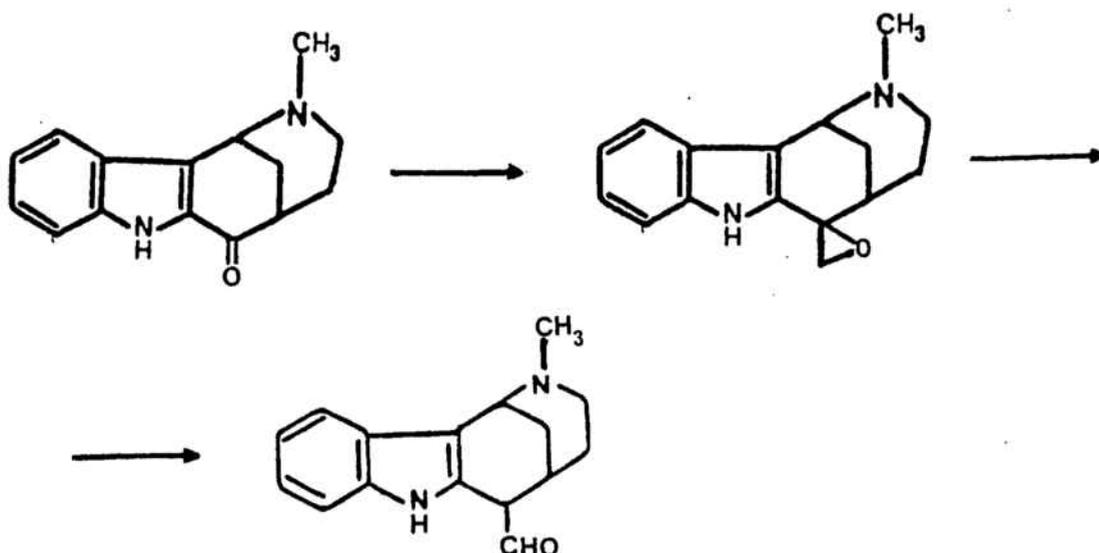
Puesto que la mayoría de los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos poseen un átomo de carbono funcionalizado adicional en la posición 16 y un radical etilo o etilideno en la posición 20 para aplicar la estrategia comentada anteriormente a la síntesis de los mismos, debíamos desarrollar un procedimiento rápido y eficaz para la obtención del sistema tetracíclico de hexahidrometanoazocinoindol con la funcionalización adecuada en sus posiciones 2, 4 y 6 (numeración sistemática de los compuestos tetracíclicos).

La introducción de un sustituyente de metoxicarbonilo sobre la posición 6 del sistema tetracíclico se ha realizado aprovechando el carácter ácido del metileno interanular de un 2-(4-piridilmetil)indol.<sup>25</sup>

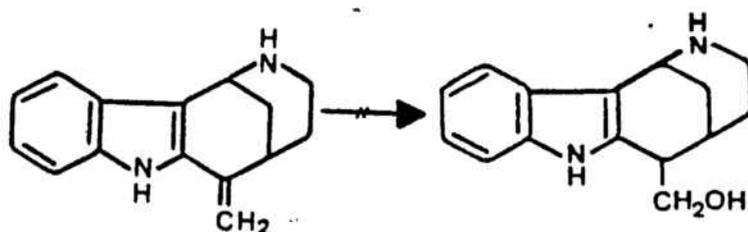


No obstante, el elevado número de pasos de la secuencia anterior y el bajo rendimiento de alguno de ellos hace que dicho procedimiento no sea el adecuado para la preparación de los sistemas tritracíclicos funcionalizados necesarios para el estudio de la formación del quinto anillo.

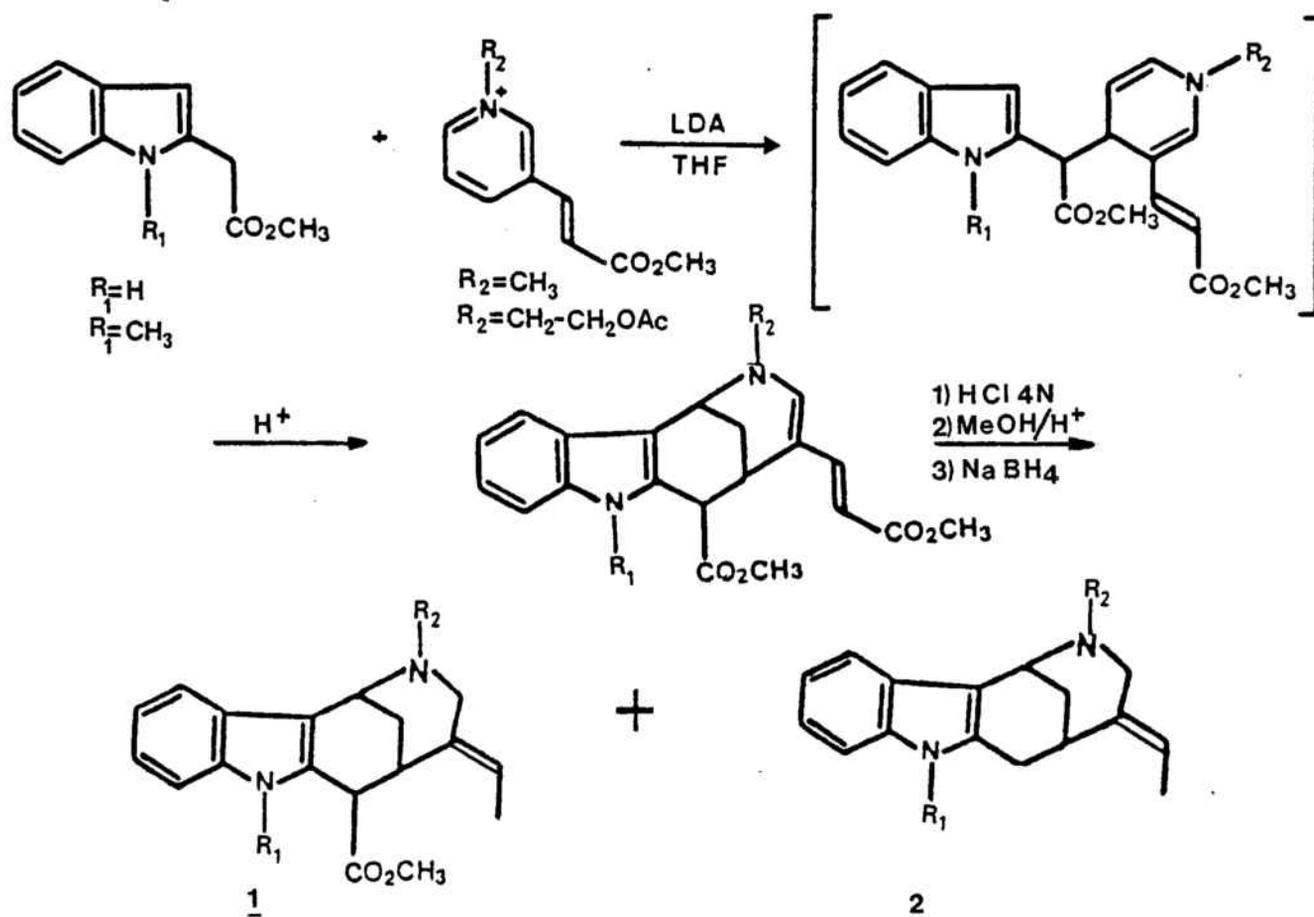
La integración de un átomo de carbono funcionalizado sobre un sistema de 2-acilindol se ensayó sobre la desetilasicarpidona, sin poderse preparar de esta forma el 6-formilhexahidrometanoazocinoindol en cantidad sintéticamente útil.<sup>4</sup>



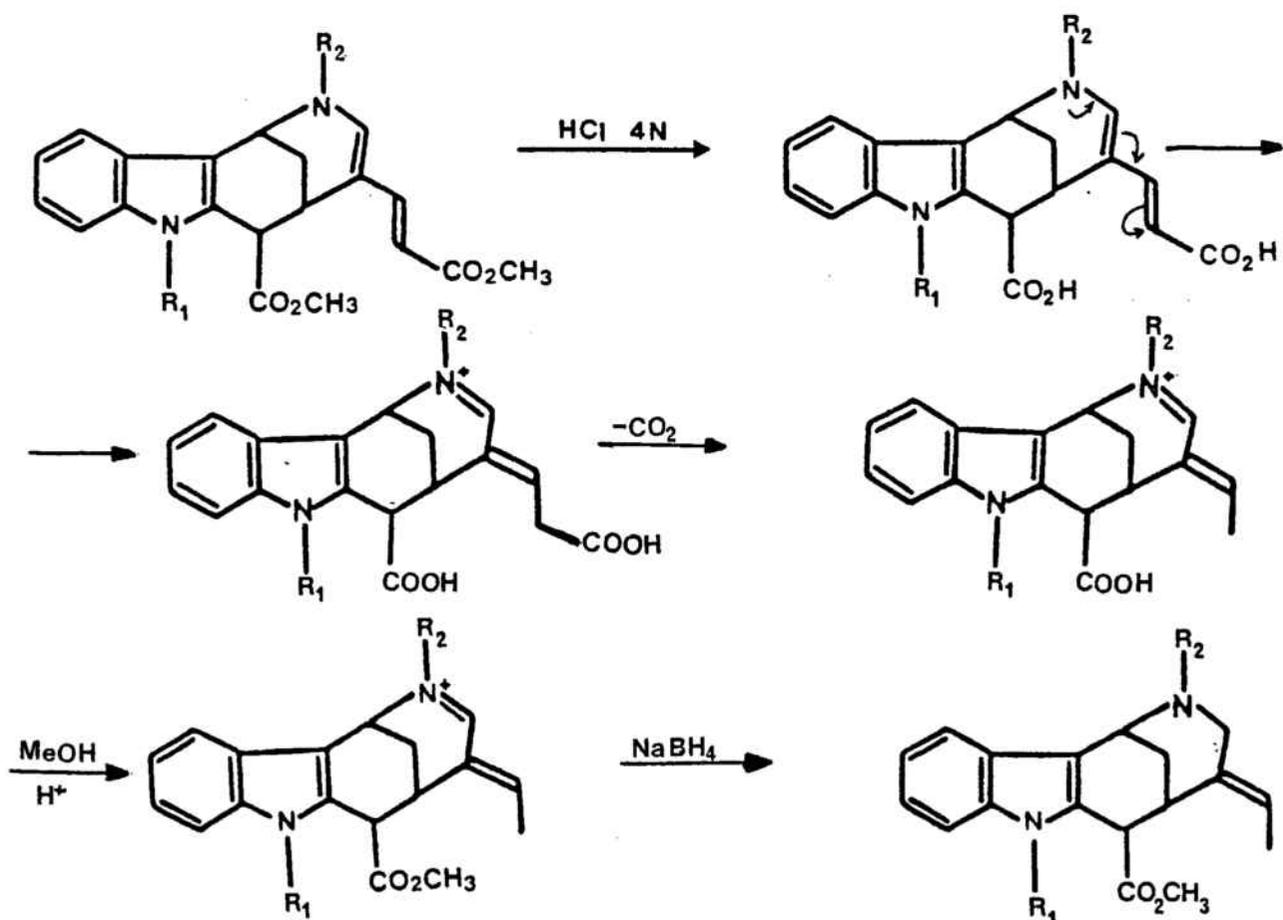
Tampoco fué posible la hidrobioración de la 4-desetil-2-desmetiluleína.<sup>5</sup>



El sistema de hexahidrometanoazocinoindol con un elevado grado de funcionalización se ha sintetizado aprovechando la reactividad de las sales de piridinio frente a iones enolato estabilizados.<sup>7</sup> La condensación entre el enolato de 2-indolacetato de metilo y una sal de *N*-alquil-3-[(*E*)-2-metoxicarbonilvinil]piridinio conduce regioselectivamente a una 1,4-dihidropiridina. La ciclación regioespecífica de la 1,4-dihidropiridina sobre la posición 3 del anillo indólico rinde el esqueleto tetracíclico del metanoazocinoindol funcionalizado con un sustituyente metoxicarbonilo sobre la posición 6 y un doble vinílogo de uretano en la posición 4. El radical 2-metoxicarbonilvinilo de la sal de piridinio posee una doble función: favorece la condensación estabilizando la 1,4-dihidropiridina, y por otro lado es un precursor latente de los radicales etilideno o presentes en un elevado número de alcaloides indólicos.

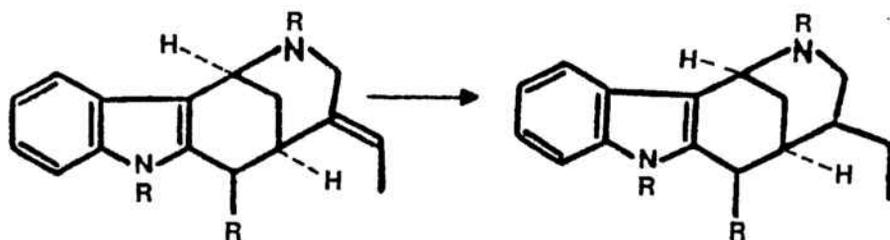


La transformación del doble vinílico de uretano en el radical etilideno tiene lugar de forma estereoselectiva mediante una secuencia de reacciones que implica la hidrólisis de los ésteres, descarboxilación del doble vinílico de ácido carbámico, reesterificación del ácido de la posición 6 y por último reducción de la sal de iminio generada.



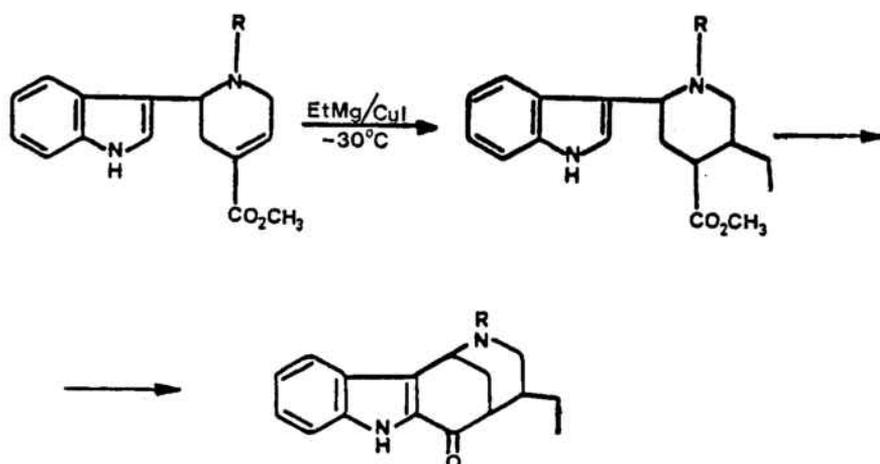
La anterior secuencia ha permitido<sup>9</sup> la preparación de los compuestos 1 ( $R_1 = \text{CH}_3$  y  $R_2 = \text{CH}_3$  ó  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ): en cambio no pudo obtenerse el compuesto 1 ( $R_1 = \text{H}$  y  $R_2 = \text{CH}_3$ ), en las condiciones usuales, ya que la formación del etilideno rendía únicamente el compuesto 2 que carece del sustituyente metoxicarbonilo en la posición 6 del sistema tetracíclico ya que la formación del compuesto tetracíclico 2 se debe a la descarboxilación de la agrupación de 2-indolacético en la primera etapa de formación del etilideno. Se habían realizado ensayos de formación del etilideno en la serie  $R_1 = \text{H}$  en condiciones más suaves, si bien, el proceso no estaba optimizado.

Por otro lado se encuentran en la naturaleza alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos (Strychnofluorina, Geissoschizolina, Tubifolidina y Tubifolina) que poseen un radical etilo en su posición 20 y por tanto cabía estudiar la reducción del sustituyente etilideno del sistema tetracíclico y la estereoselectividad de esta transformación.



El sistema de 4-etilhexahidrometanoazocinoindol se había obtenido previamente<sup>9</sup> por adición conjugada de un compuesto organocúprico sobre la unidad del ester  $\alpha,\beta$ -in-

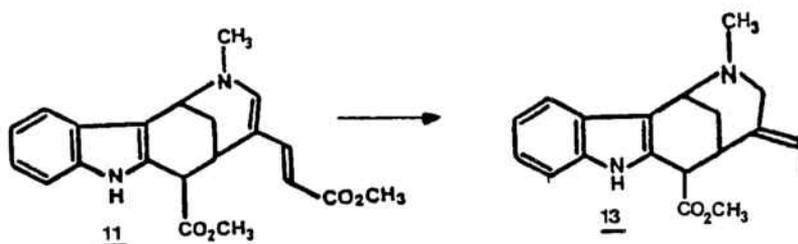
saturada de una 2-(3-indolil)tetrahidropiridina-4-carboxilato de metilo seguida de ciclación sobre la posición 2 del anillo indólico.



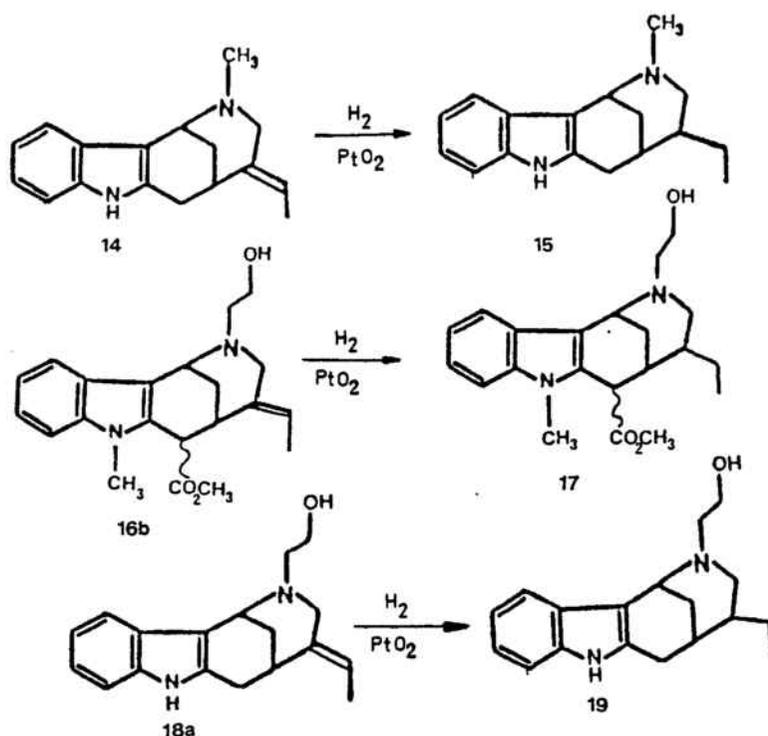
La adición del compuesto organocúprico es altamente regioselectiva, en cambio, no es estereoselectiva puesto que, tras la ciclación, se obtiene una mezcla prácticamente equimolecular de los epímeros en el carbono 4 del sistema tetracíclico.

Con los anteriores precedentes los objetivos del presente trabajo de licenciatura son:

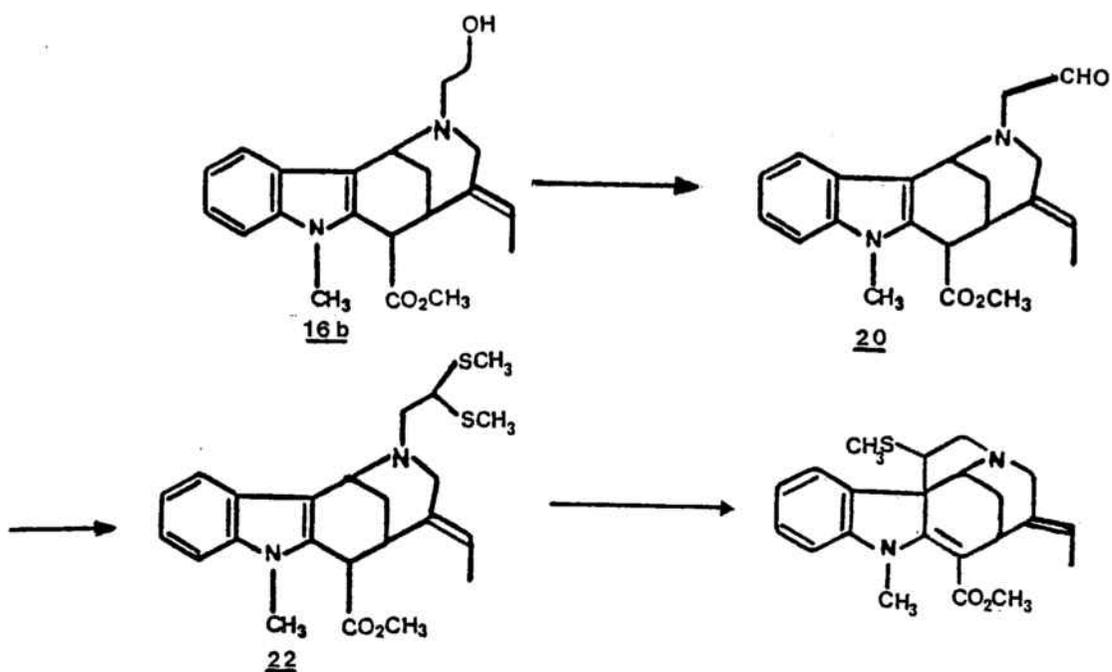
1) Estudio de las condiciones óptimas para la obtención de 4-(E)-etiliden-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo (13) a partir del 2-metil-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)-acriato de metilo(11).



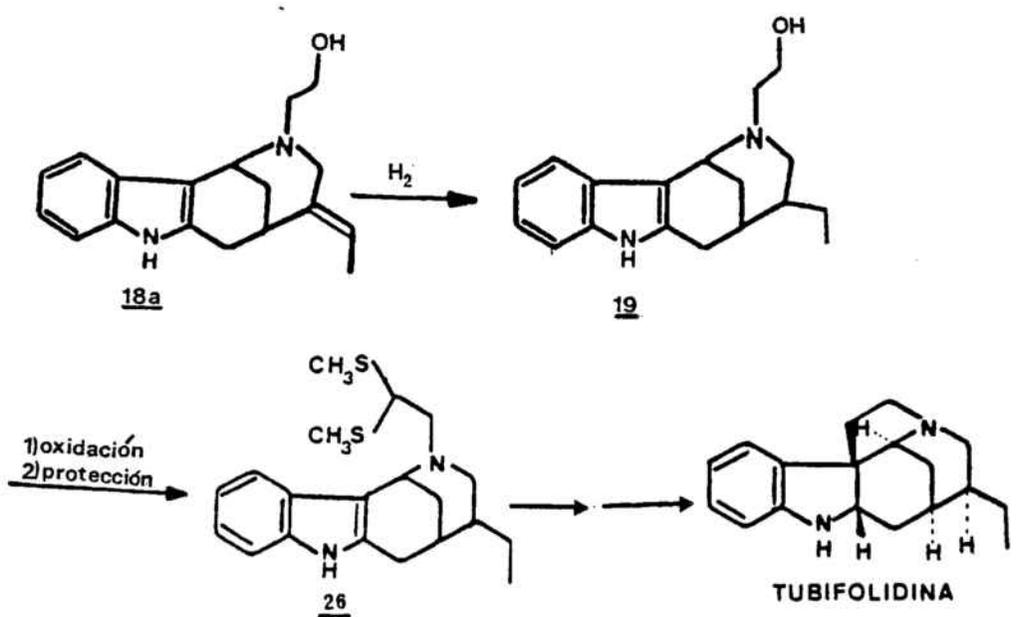
2) Reducción del radical 4-etilideno en sistemas tetracíclicos que posean o no el sustituyente 6-metoxicarbonilo y estudio de la estereoselectividad de la misma.



3) Oxidación del alcohol primario del sustituyente N-(2-hidroxi-etilo) a aldehído y transformación del mismo en el ditiacetal adecuado para ensayar la formación del anillo de pirrolidina.

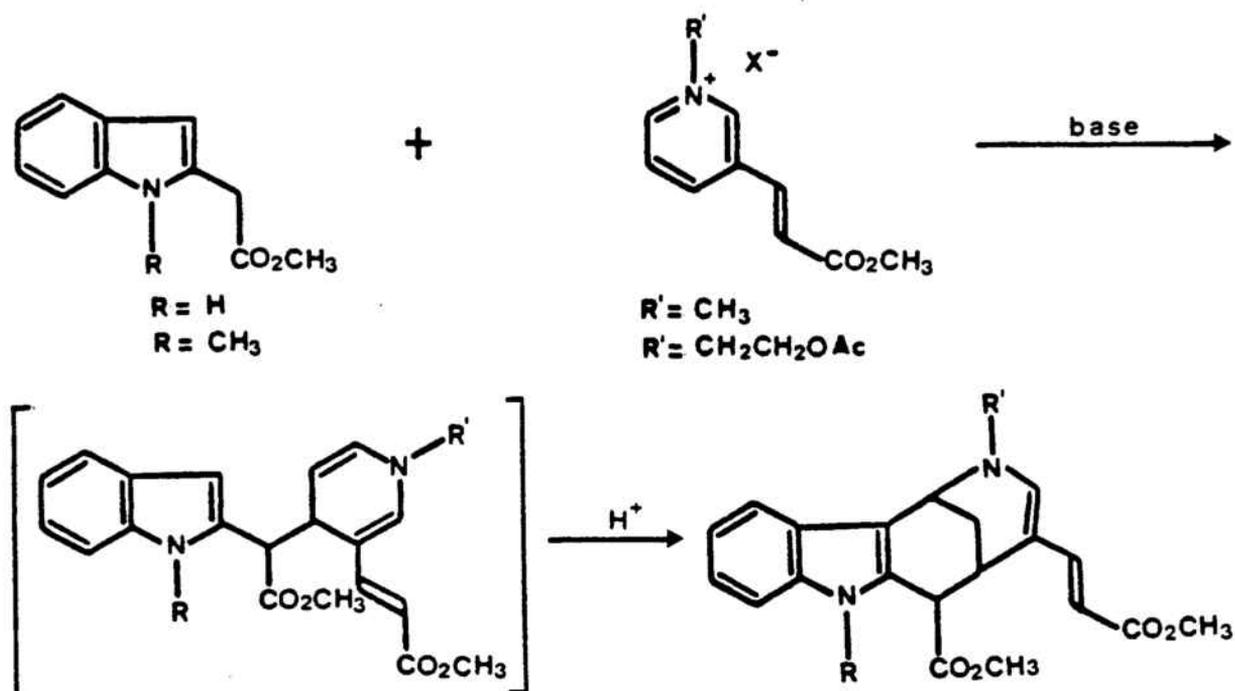


Esta misma secuencia aplicada tras hidrogenar el compuesto 18a constituye una síntesis formal de los alcaloides tubifolina y tubifolidina.



2. ADICION DE CARBANIONES ESTABILIZADOS A SALES  
DE PIRIDINIO.

Como ya se ha indicado en la introducción la obtención de estructuras tetracíclicas de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol, consistía en la adición intermolecular de carbaniones estabilizados a sales de N-alquilpiridinio<sup>7</sup> seguida de ciclación en medio ácido anhidro de la dihidropiridina formada.

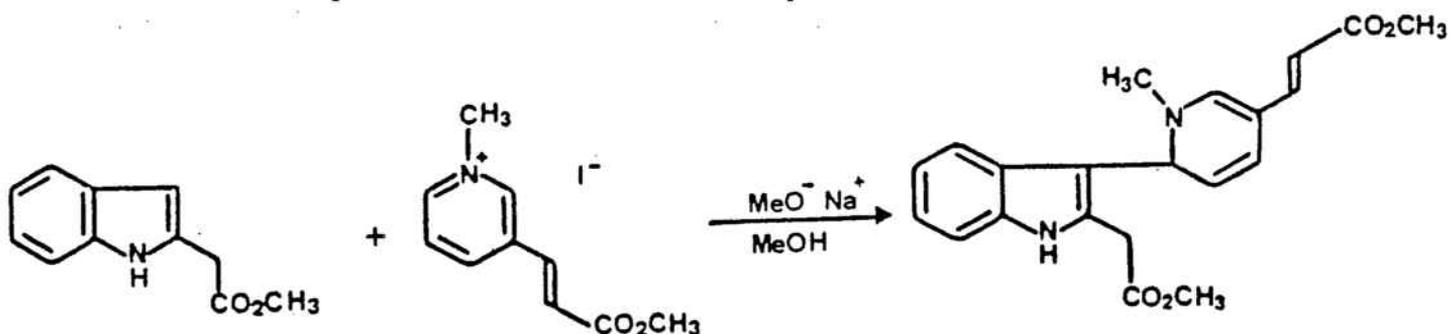


Se ha comprobado experimentalmente que para el buen funcionamiento de la reacción son necesarios una serie de requisitos tanto en los reactivos como en las condiciones experimentales.

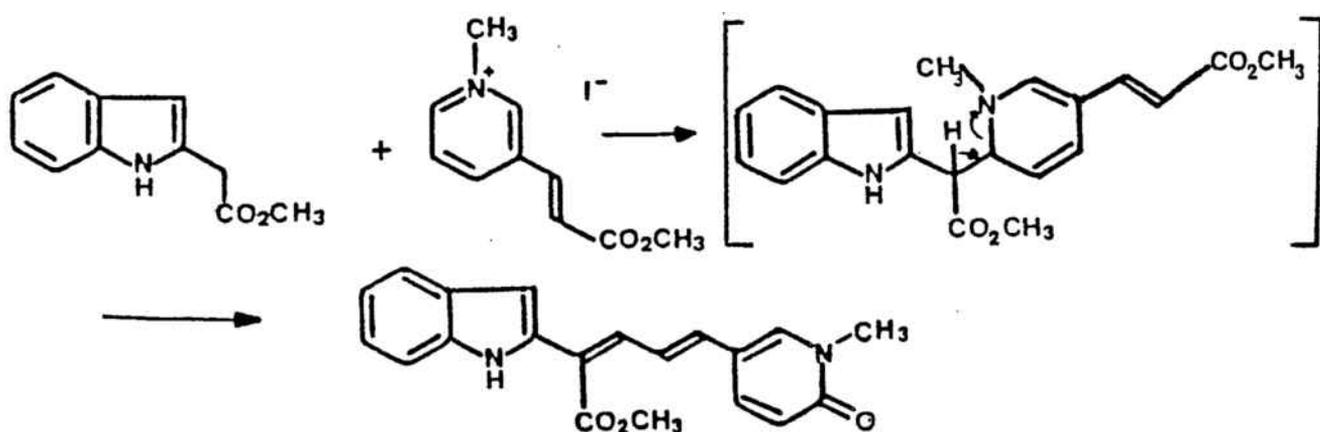
En primer lugar según la dureza del nucleófilo la condensación puede producirse regioselectivamente sobre las posiciones 2 ó 4 de la sal de piridinio, por otra parte, esta reacción procede bajo control cinético en las posiciones  $\alpha$  y control termodinámico en  $\alpha$  y  $\tau$ . En nuestro caso, por tratarse de un nucleófilo blando el ataque se produce regioselectivamente en la posición 4. En relación a la sal de piridinio la presencia de sustituyentes atrayentes de electrones en la posición tres del anillo es un requisito

indispensable para la reacción ya que aumenta el carácter electrófilo de la sal de piridinio y estabiliza la dihidropiridina que se obtiene de la condensación.

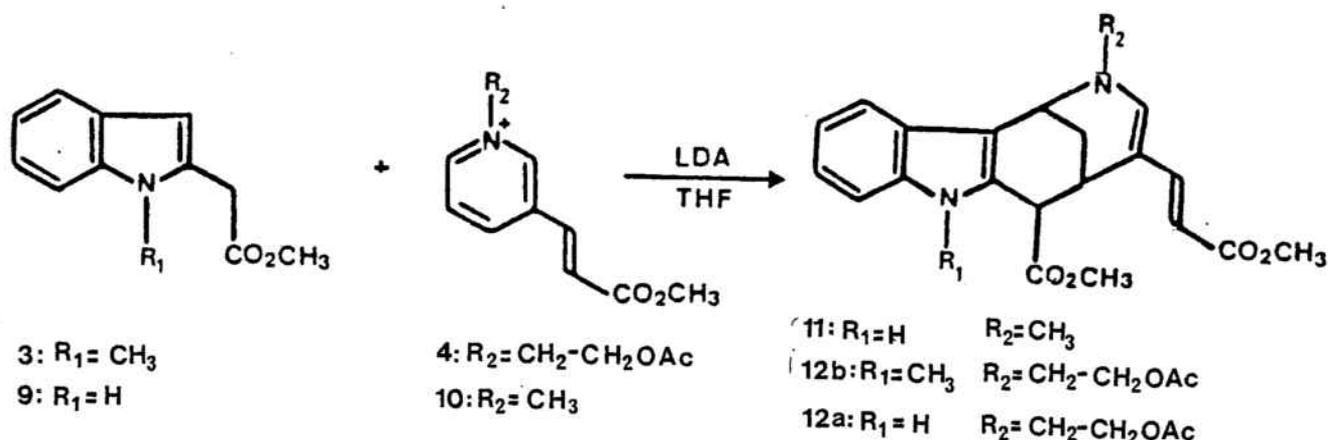
El producto obtenido de este tipo de condensaciones depende considerablemente de la base y el disolvente empleado para generar el carbanión<sup>10</sup>. Así la condensación entre el 2-indolacetato de metilo 9 y la sal de piridinio 10 utilizando metóxido sódico como base en el seno de metanol conduce a un 3-(1,2-dihidropiridil)indol acetato de metilo, procedente del ataque cinético del anión indólico por su posición 3, sobre la posición  $\alpha$  de la sal de piridinio<sup>11</sup>.



En cambio, al realizar la condensación con metóxido sódico en el seno de tetrahidrofurano se obtiene un compuesto procedente de la rotura de una 1,2-dihidropiridina obtenida por condensación del enolato sobre la posición  $\alpha$  de la sal de piridinio.



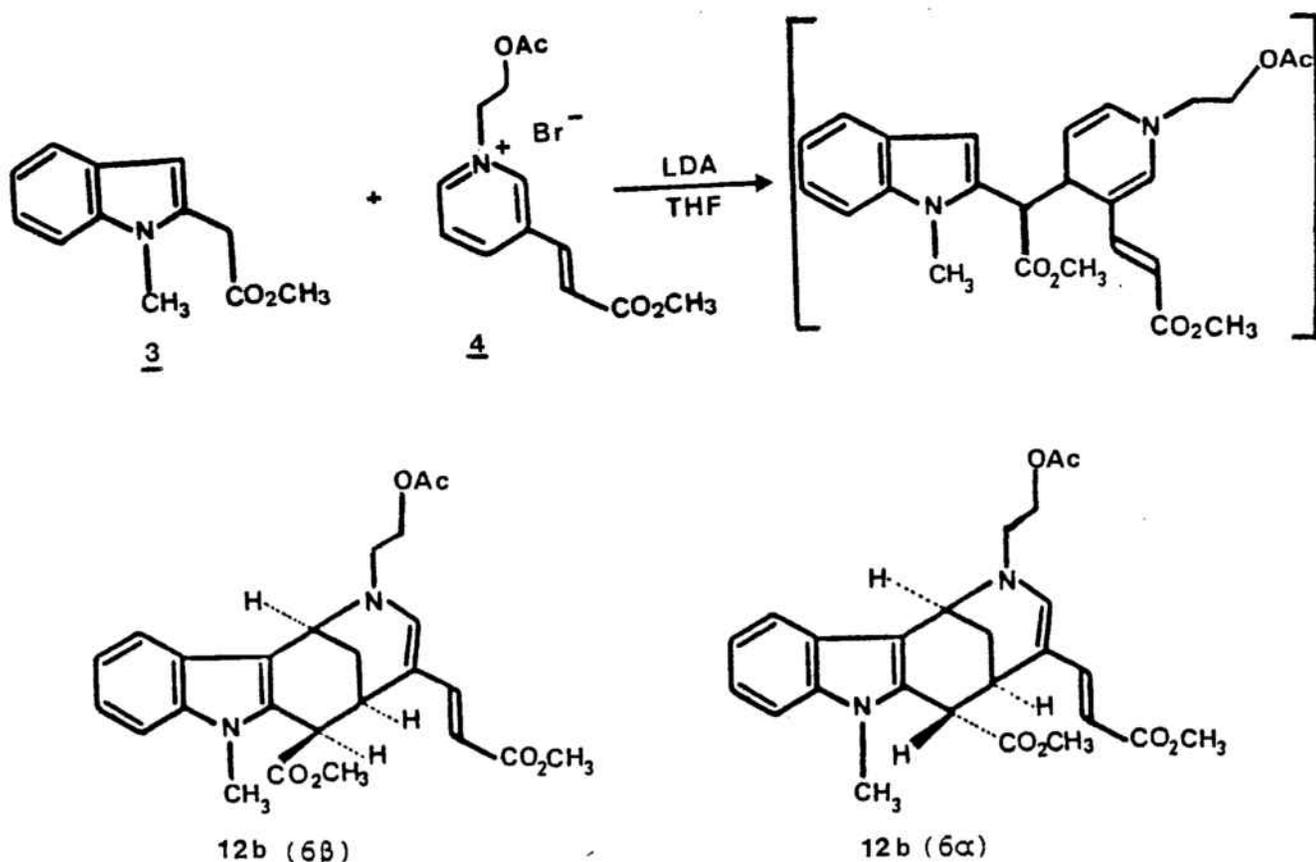
La condensación con LDA como base en el seno de THF a baja temperatura seguida de ciclación en medio ácido de la dihidropiridina resultante rindió los correspondientes 1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indol-4-(*E*)-acrilato de metilo. En un trabajo previo se habían estudiado las condensaciones entre el N-metil-2-indolacetato de metilo 3 y las sales de piridinio 4 o 10 y también entre el 2-indolacetato de metilo 9 y la sal de piridinio 10. Para cumplir los objetivos del presente trabajo debíamos repetir las condensaciones que conducen a los compuestos 11 y 12b.



Ademas debiamos estudiar y poner a punto una nueva condensación entre el 2-indolacetato de metilo 9 y la sal de piridinio 4. Los resultados obtenidos de estas condensaciones se detallan a continuación.

La condensación entre el éster 3 y la sal de piridinio 4 a -30°C en el seno de THF y con LDA como base seguida de ciclación "in situ" de la dihidropiridina formada también a baja temperatura (entre -10 y 0°C) rindió con un 85% el compuesto 12b como una mezcla de epímeros en C<sub>4</sub>. Ambos

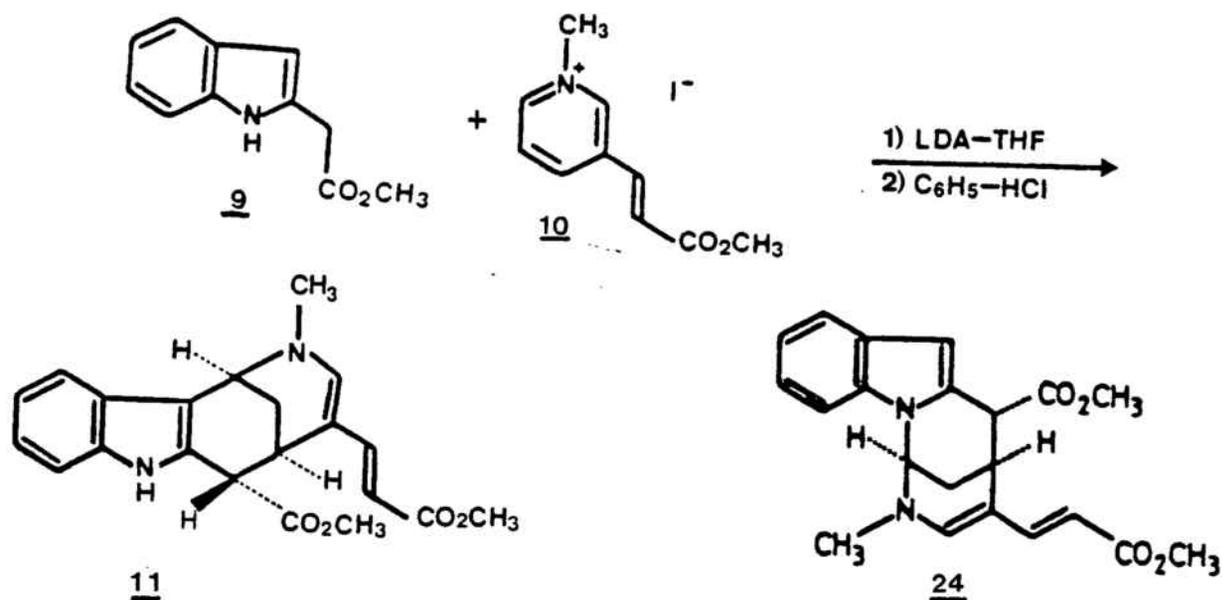
epímeros se diferencian por  $^1\text{H-RMN}$  en la constante de acoplamiento y el desplazamiento químico del protón unido al carbono  $\text{C}_6$ . Así en todos estos compuestos este protón aparece en forma de un doblete con una constante de acoplamiento pequeña ( $J=1-2$  Hz) en el isómero  $6\alpha$  y a campos más bajos con una constante de acoplamiento mayor ( $J=5-6$  Hz) el isómero  $6\beta$ . Estos datos experimentales concuerdan con los hallados por la ecuación de Karplus para unos valores de ángulo diedro  $\text{H}_5-\text{C}_5-\text{C}_6-\text{H}_6$  de  $80^\circ$  en el epímero  $6\alpha$  y  $40^\circ$  en el epímero  $6\beta$  (medidos sobre estereomodelos Dreiding<sup>®</sup>). En el compuesto  $12b$  el protón de la posición 6 se aprecia a  $\delta$  3.98 en el isómero  $6\alpha$  mientras que en el  $6\beta$  a  $\delta$  4.28.



Los dos epímeros se diferencian también en la multiplicidad de los protones unidos a  $C_{1,2}$ . En el isómero  $6\alpha$  estos protones aparecen como dos dobles tripletes, ya que el grupo metoxicarbonilo desapantalla mucho más el protón  $H_{1,2}$  axial. En cambio en el isómero  $6\beta$  el grupo metoxicarbonilo se encuentra más alejado y los protones  $H_{1,2}$  se comportan como si fueran equivalentes observándose en forma de triplete aparente. Estos protones se observan a  $\delta$  1.88 y  $\delta$  2.26 en el isómero  $6\alpha$  y a  $\delta$  2.04 en el isómero  $\beta$ . Otras señales características de estos compuestos son el triplete aparente a  $\delta$  4.68 del protón unido al  $C_1$ ; los singuletes a  $\delta$  3.66 y  $\delta$  3.70 de los grupos metilo y los multipletes centrados a  $\delta$  4.18 y 4.40 en  $6\alpha$  y a  $\delta$  4.25 y 4.52 en  $6\beta$  del metileno unido al oxígeno.

Por otro lado la adición del dianión del 2-indolacetato de metilo **9** generado con dos equivalentes de LDA sobre la sal de piridinio **10** proporcionó una mezcla compleja de difícil separación. Por cromatografía en columna pudo aislarse el compuesto **11** e indolacetato de partida. El resto fue una mezcla, aproximadamente equimolecular, del compuesto tetracíclico **24** y del compuesto esperado **11**( $6\alpha$ ). La purificación de **11** se pudo llevar a cabo satisfactoriamente mediante la cristalización fraccionada en acetona-éter de dichas mezclas. El compuesto **11** se obtuvo con un rendimiento del 46%. Esto implica la total conversión de **24** en **11** ( $6\alpha$ ) durante el proceso de cristalización. No se detectó, en este caso la existencia del otro epímero  $6\beta$ .

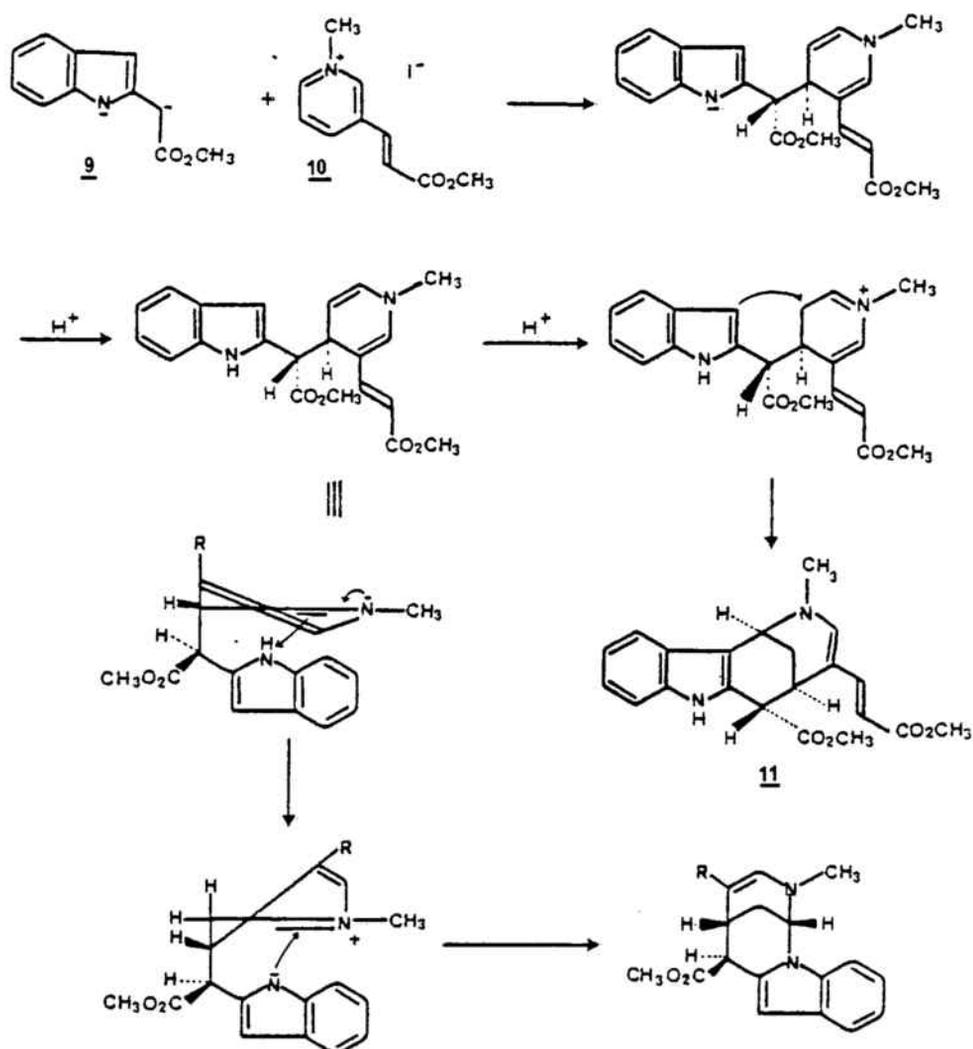
El compuesto 11 presentó unos espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN en todo análogos al descrito 12b descrito previamente.



El compuesto 24 presenta en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN algunas particularidades dignas de mención: los dos singuletes a  $\delta$  6,43 y  $\delta$  6,29 que corresponden al protón H<sub>5</sub> del indol y a la posición 3 del anillo de tetrahidropiridina respectivamente; el protón H<sub>1</sub> se observa, como es típico en estos sistemas tetracíclicos en forma de triplete aparente a  $\delta$  5,66 a campos más bajos de lo normal debido a que el carbono que soporta dicho protón se halla unido a dos nitrógenos; el protón de la posición 6 se observa como un doblete a  $\delta$  4,13 con una constante de acoplamiento muy pequeña ( $J=1,1$  Hz), esta constante de acoplamiento pequeña indica una relación estereoquímica *trans* entre H<sub>5</sub> y H<sub>6</sub>; también es remarcable la diferencia de desplazamiento químico que presentan los dos protones de la posición 12 ( $\delta$  2,09 y  $\delta$  2,72), esta diferencia se debe en parte al efecto

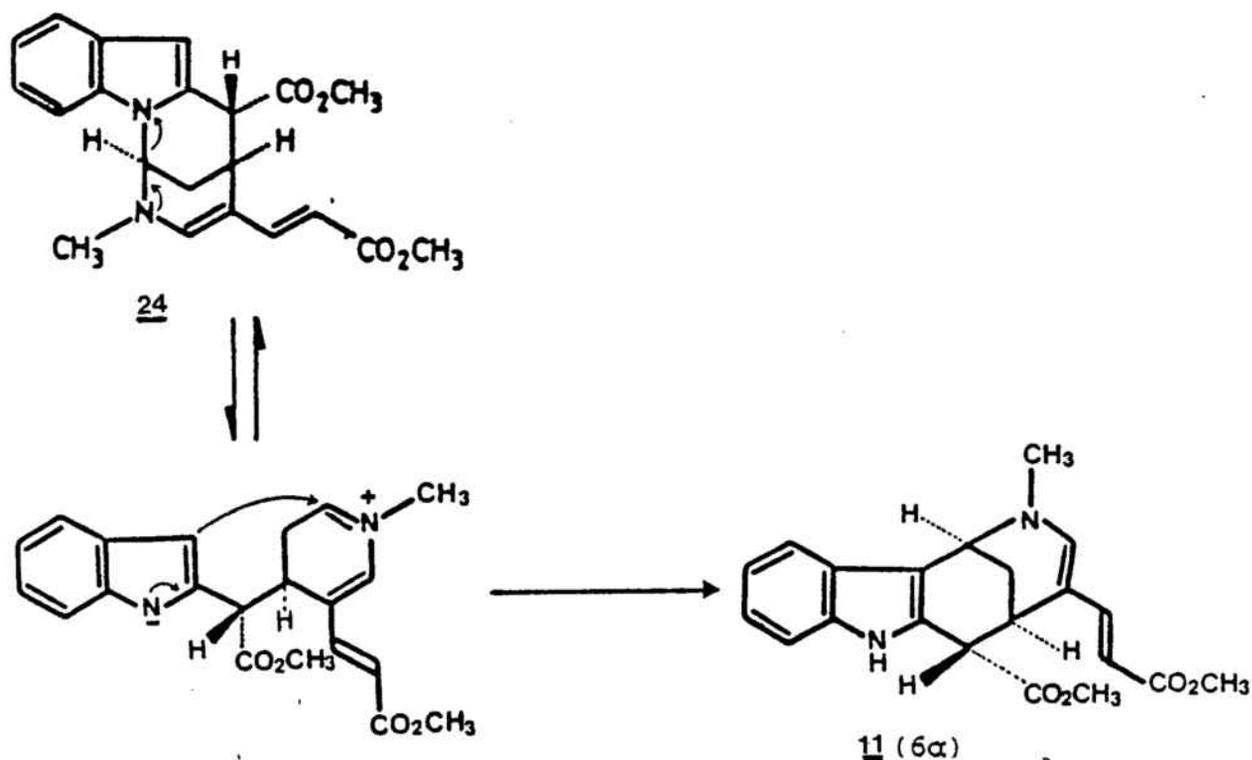
de desapantallamiento adicional que ejerce el nitrógeno indólico sobre el protón  $H_{\alpha}$  ecuatorial respecto al anillo de piperidina.

La formación del compuesto **24**, sistema tetracíclico del que existen precedentes aunque en otro contexto, se puede interpretar considerando el ataque nucleófilo del nitrógeno indólico sobre la sal de iminio, tal como se esquematiza a continuación:



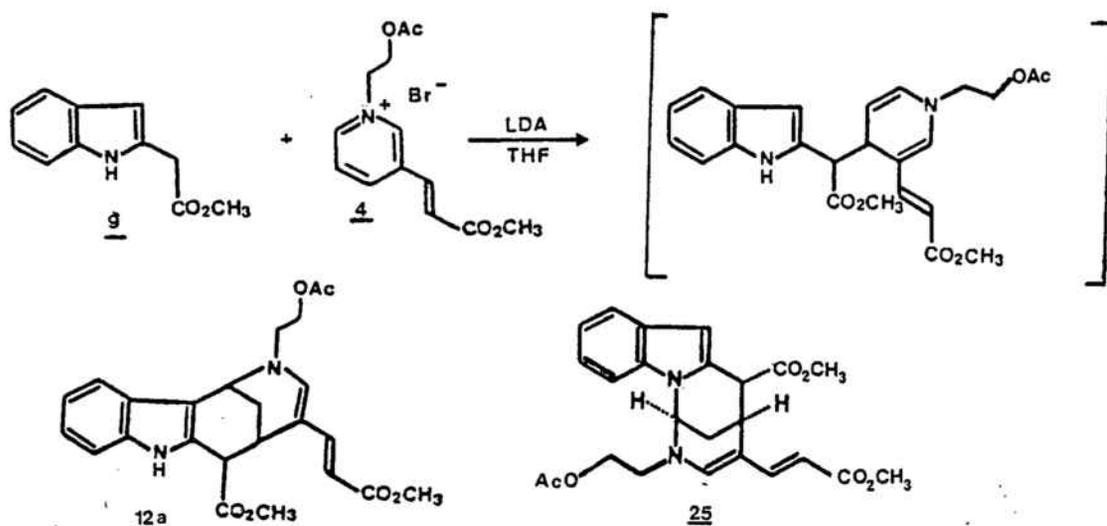
Este mecanismo implica una protonación intramolecular y posterior ciclación del nitrógeno cargado negativamente sobre la sal de iminio. Es posible, también, que la ciclación tenga lugar en la etapa de adición, debido a la protonación de la diisopropilamina.

La conversión del compuesto 24 en 11 ( $6\alpha$ ) durante la cristalización se podría explicar por heterólisis del enlace  $N_{1,2,3,4}-C_1$  para generar una sal de iminio. Esta sal de iminio actuaría como electrófilo sobre la posición 3 del indol, cuya nucleofilia se hallaría exaltada por resonancia con la carga negativa del nitrógeno indólico. Esta última ciclación es irreversible.



La condensación entre el 2-indolacetato de metilo 9 y

la sal de piridinio **4** requirió la presencia de un exceso de tres moles de LDA por mol de 2-indolacetato de metilo.

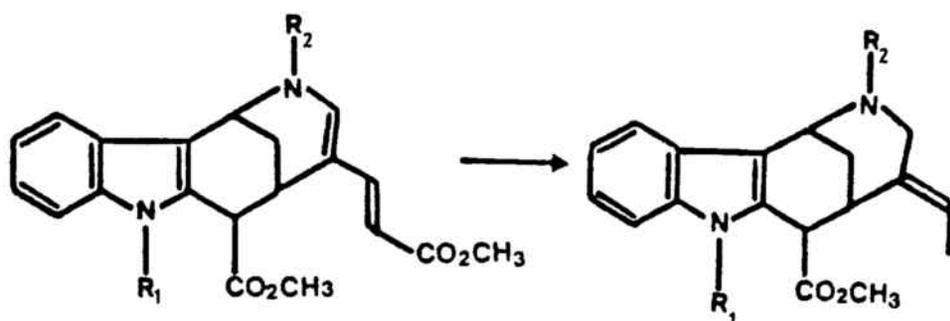


Ensayos realizados en las mismas condiciones que con la sal de piridinio **10** proporcionaron después de la ciclación el compuesto tetracíclico **12a** con un rendimiento que en ningún caso llegó a ser del 10%. En las condiciones de condensación mencionadas se aisló después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice el compuesto tetracíclico **12a** con un rendimiento del 43%. En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de este compuesto se detectan trazas del producto del producto **25** procedente de la ciclación de la DHP sobre el átomo de N<sub>indolico</sub>.

Los datos más característicos del compuesto 12a son: tres singuletes a  $\delta$  2.48,  $\delta$  3.72 y  $\delta$  3.78 correspondientes a los tres grupos metilo; un doblete ( $J=1$  Hz) a  $\delta$  3.88 correspondiente al protón  $C_4-H$  esta constante de acoplamiento indica la relación estereoquímica **trans** entre este protón y el de la posición 5; a  $\delta$  4.15 y  $\delta$  4.45 se aprecian dos multipletes correspondientes a los protones diastereotópicos del metileno unido al oxígeno y por último el triplete aparente a  $\delta$  4.65 del protón  $C_1$ .

### 3. FORMACION DEL ETILIDENO

El siguiente paso sintético consistía en la transformación del sistema de  $\beta$ -(1,4,5,6-tetrahidro-3-piridil) acrilato de metilo de los compuestos 11, 12a y 12b en una 3-etilidenpiperidina 13, 16a y 16b.



11;  $R_1 = H$

$R_2 = CH_3$

13;  $R_1 = H$

$R_2 = CH_3$

12a;  $R_1 = H$

$R_2 = CH_2-CH_2OAc$

16a;  $R_1 = H$

$R_2 = CH_2-CH_2OAc$

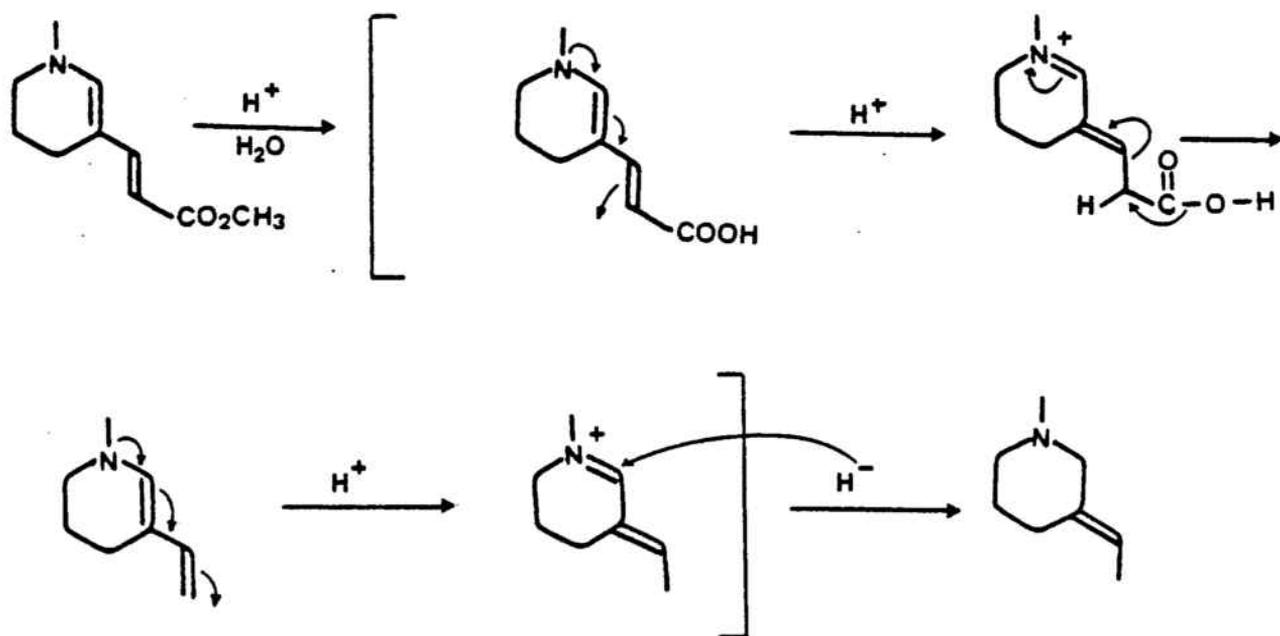
12b;  $R_1 = CH_3$

$R_2 = CH_2-CH_2OAc$

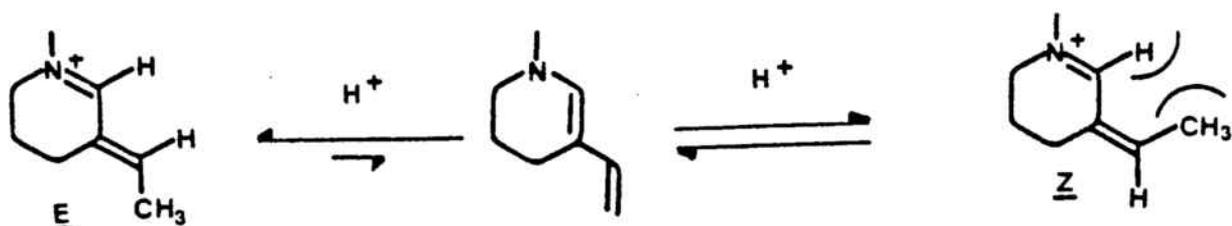
16b;  $R_1 = CH_3$

$R_2 = CH_2-CH_2OAc$

Dicha transformación había sido aplicada anteriormente a la síntesis de la deplancheina<sup>12</sup> y la vinoxina.<sup>13</sup> La formación del etilideno transcurre en varias etapas: en medio ácido acuoso se produce la hidrólisis del éster y la protonación de la dienamina en su posición  $\delta$  para originar un ácido  $\beta,\gamma$ -insaturado que descarboxila térmicamente. Una nueva protonación del sistema de dienamina resultante y la posterior reducción con borohidruro de la sal de iminio origina el radical E-etilideno.

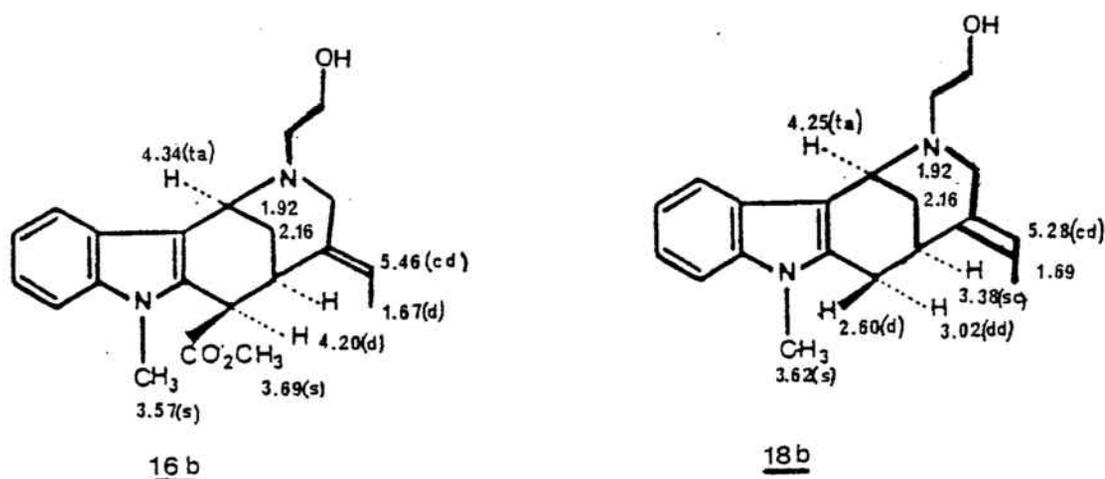


La estereoselectividad del proceso tiene su origen en que la protonación de las 3-vinil-1,4,5,6-tetrahidropiridinas sólo proporciona las sales de iminio con un etilideno E, al tener menor repulsión estérica que el Z.



En nuestro caso, al existir otra agrupación éster en la molécula, a las etapas de hidrólisis ácida y reducción, deberá adicionarse un proceso de reesterificación.

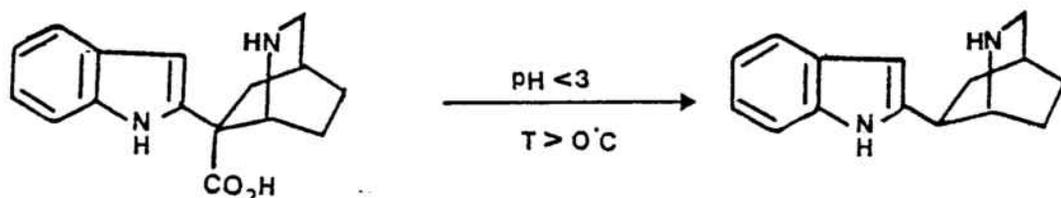
El tratamiento de 12b (mezcla de epímeros en C<sub>α</sub>) en las condiciones usuales tiene una doble finalidad: la formación del sustituyente E-etilideno y la desprotección de la cadena sobre el nitrógeno por hidrólisis del acetato. De la mezcla de reacción pudieron separarse por cromatografía en columna los los compuestos 16b y 18b, con un rendimiento del 32% y 20% respectivamente.



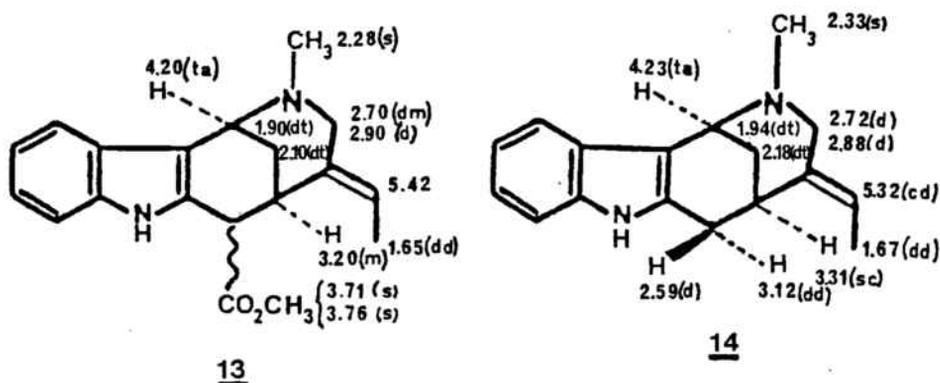
Los datos del espectro de <sup>1</sup>H-RMN más significativos de estos compuestos se indican en la figura y los de <sup>13</sup>C-RMN en la tabla A.

La formación del compuesto 18b se debe a la doble descarboxilación del ácido intermedio en la elaboración del etilideno. Dicho ácido es equivalente al 2-indolacético que también tiene tendencia a la descarboxilación. Un ejemplo

relacionado de descarboxilación lo proporcionan compuestos de la serie Iboga<sup>14</sup>, en los que la presencia de esta agrupación causa especiales problemas en su manipulación.

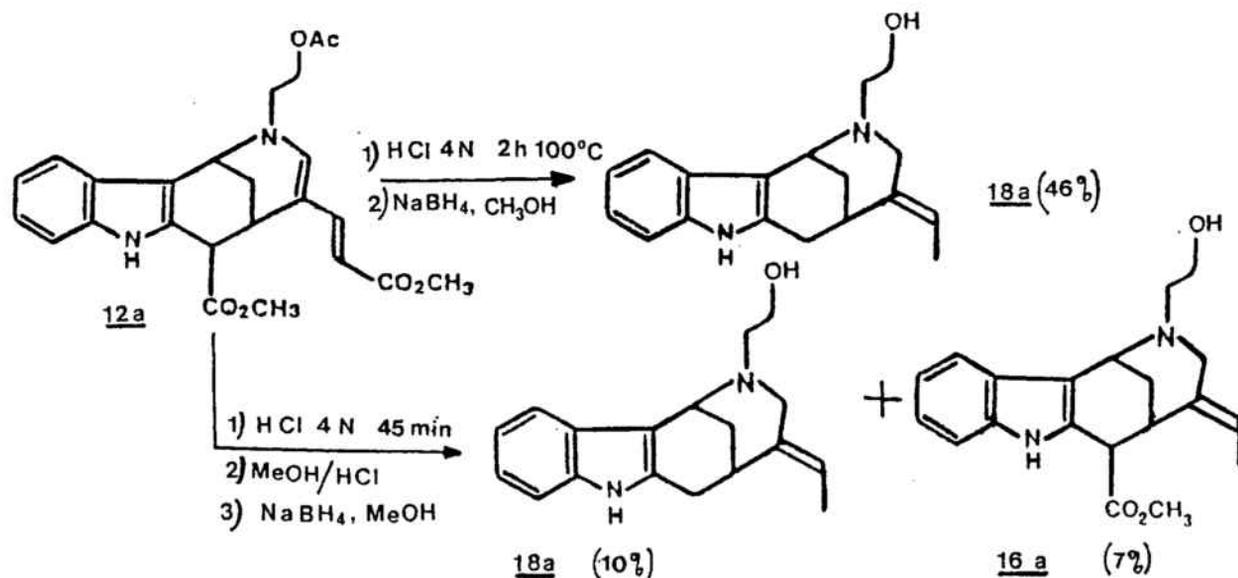


Al intentar la formación del etilideno sobre el compuesto 11 (6 $\alpha$ ) en las mismas condiciones que los anteriores experimentos, el único producto que obtuvimos fué el procedente de la doble descarboxilación . 14. Sin embargo al acortar el tiempo de hidrólisis ácida y simultaneamente, disminuir la temperatura, obtuvimos un bruto de reacción que, tras purificación rindió el compuesto 13 con un rendimiento global del 14% como mezcla de epimeros en C<sub>6</sub>. Los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos 13 y 14 se indican en la siguiente figura y los de <sup>13</sup>C-RMN en la tabla A.



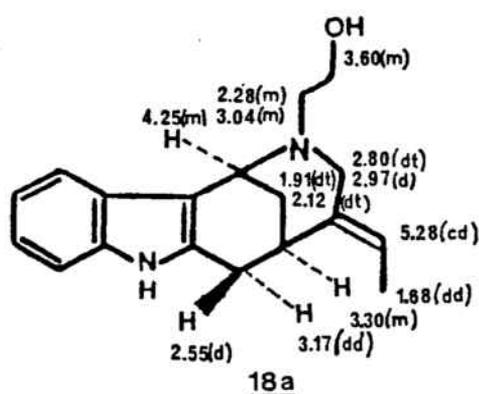
En estas condiciones se logra la descarboxilación selectiva del ácido acrílico sin afectar a la agrupación del ácido 2-indolacético, no obstante, el bajo rendimiento de esta reacción limita su aplicación a procesos largos.

De forma análoga, la transformación del sistema de tetrahidropiridilacrilato de metilo en una 3-etilidenpiperidina en el compuesto **12a** transcurre, al hidrolizar con HCl 4N durante 2 horas a 100°C. con una doble descarboxilación y desprotección simultánea del hidroxilo del radical que sustituye al nitrógeno piperidínico obteniéndose el compuesto **18a** con un 46%.



Al disminuir el tiempo de hidrólisis a 45 minutos disminuye el rendimiento del producto de doble descarboxilación **18a** al 10% no obstante sólo se aísla el compuesto

16a con un 7% de rendimiento. Estas han sido las condiciones óptimas, encontradas siguiendo este procedimiento, para obtener el compuesto 16a a partir del compuesto 12a ya que se ensayaron otras condiciones de hidrólisis con hidróxido sódico en metanol en diversas proporciones (base/acrilato) variando también los tiempos de reacción a fin de conseguir la hidrólisis selectiva de los ésteres menos impedidos sin resultado satisfactorio, únicamente se consiguió aislar de una mezcla de reacción compleja el producto de doble descarboxilación 18a con un 5% de rendimiento. Las señales más características del espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del compuesto 18a se indican en la siguiente figura:



El compuesto 16a se obtenido como mezcla de epímeros en  $C_6$  y únicamente se ha caracterizado en base a su espectro de  $^1\text{H-RMN}$ . Las señales más características del espectro de dicha mezcla son: un doble doblete a  $\delta$  1.43 del metilo del radical etilideno; dos singuletes a  $\delta$  3.65 y  $\delta$  3.69 de los metilos del éster de ambos isómeros; un triplete aparente a  $\delta$  4.28 del  $C_1\text{-H}$  y un multiplete a  $\delta$  5.60 del protón sobre

el carbono  $sp^2$  del radical etilideno. Debido al bajo rendimiento con que se obtiene el compuesto 16a deberá buscarse un procedimiento sintéticamente útil para la preparación del compuesto 16a.

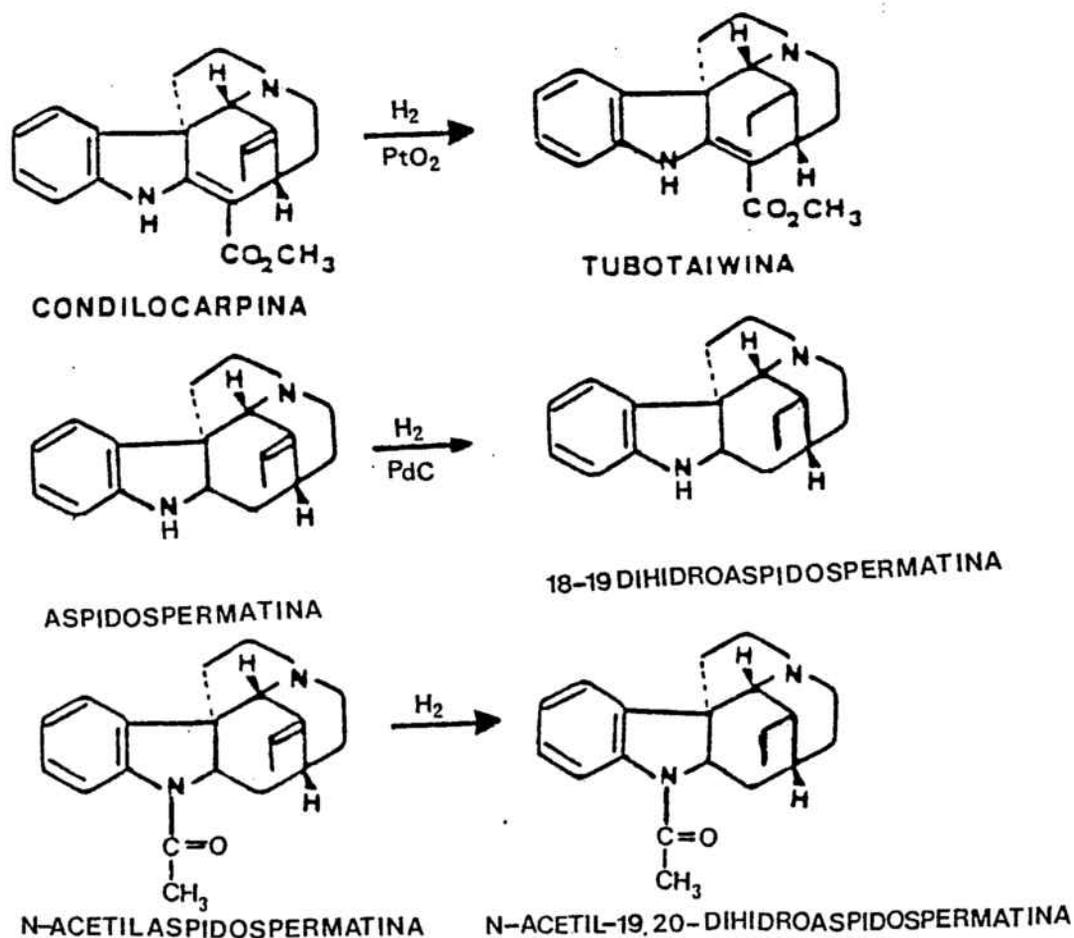
Los resultados obtenidos demuestran la validez y utilidad del método sintético que ha permitido la preparación de los compuestos 13, 16a y 16b y de los sistemas tetracíclicos que carecen del carbono funcionalizado sobre C-6 14, 18a, 18b.

4. HIDROGENACION CATALITICA DEL ETILIDENO

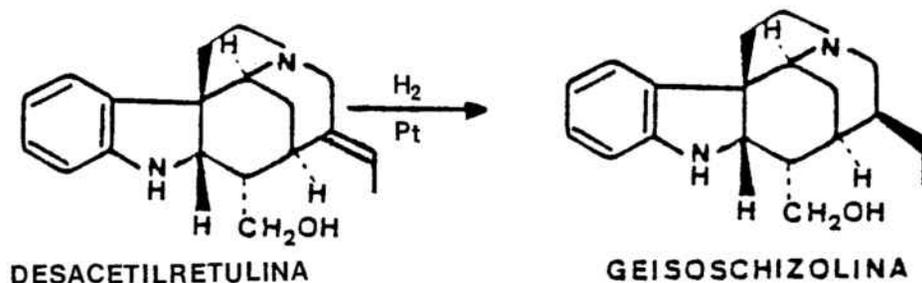
Los alcaloides indólicos del tipo Strychnos poseen. la mayoría de ellos, un radical etilideno o etilo en el carbono 20. En el capítulo anterior detallábamos el procedimiento que hemos desarrollado para la obtención de compuestos tetracíclicos que poseen en su átomo de carbono 20 un radical etilideno. En este capítulo veremos el proceso de transformación de la función etilideno en etilo que permitirá disponer de los sistemas tetracíclicos precursores de alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos con dicho radical en su posición 20. La hidrogenación catalítica de radicales etilideno ha sido un proceso ampliamente utilizado

para la elucidación estructural de alcaloides Strychnos debido a la elevada estereoselectividad de dicha reacción.

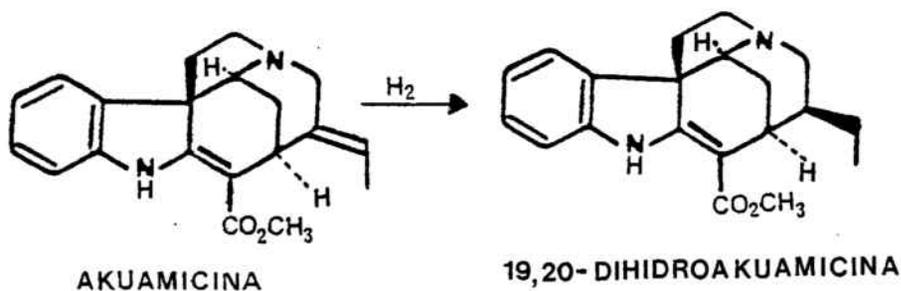
Entre los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos con esqueleto de aspidoespermato la hidrogenación del etilideno de la posición 20 tiene lugar de forma estereoselectiva con adición de hidrógeno por la cara  $\beta$  que es la que sufre menor impedimento debido al anillo de pirrolidina (anillo E). De esta forma puede hidrogenarse la condilocarpina para dar la tubotaiwina,<sup>15</sup> la aspidoespermato rindiendo la 19,20-dihidroaspidoespermato,<sup>16</sup> o la N-acetilaspidoespermato proporcionandola N-acetil-19,20-dihidroaspidoespermato.<sup>17</sup>



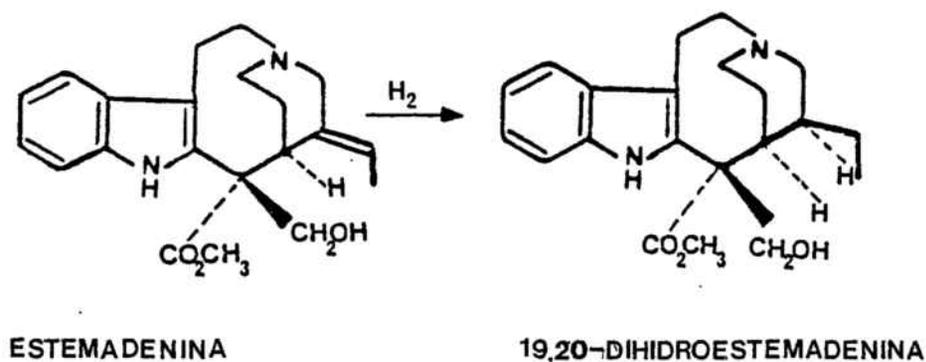
La hidrogenación catalítica en alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos con esqueleto strychnano tiene lugar también estereoselectivamente adicionándose el hidrógeno por la cara  $\alpha$ . Así la hidrogenación de la desacetilretulina conduce a la geisoschizolina.<sup>18</sup>



En estudios sobre la determinación estructural de la akuamicina<sup>19</sup> se detallan algunas etapas de hidrogenación del radical etilideno.

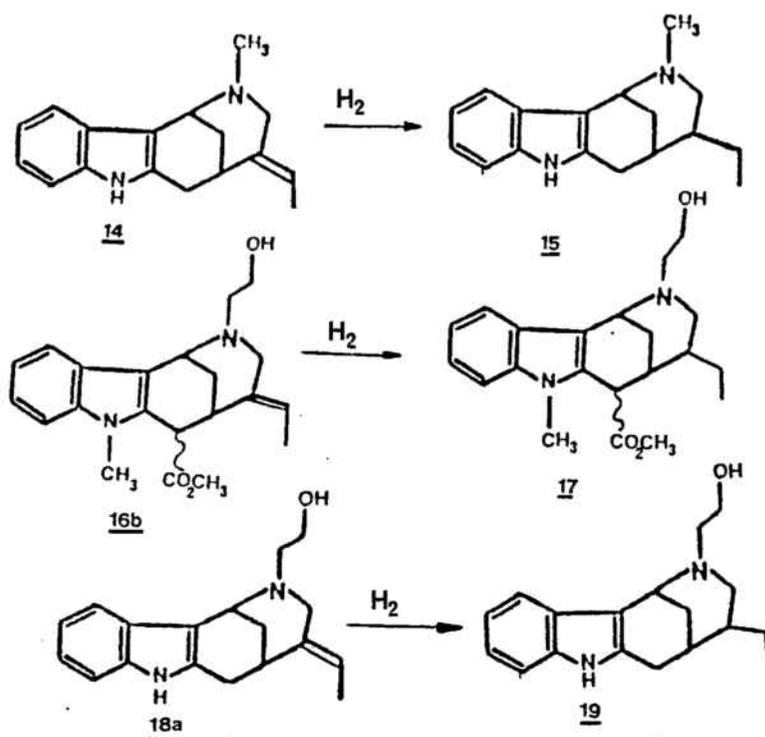


En sistemas tetracíclicos tal como la estemadenina la hidrogenación catalítica es también un proceso estereoselectivo así la hidrogenación catalítica de la estemadenina conduce a la 19,20-dihidroestemadenina.<sup>20</sup>



En todos los casos anteriores la elevada estereoselectividad puede atribuirse a razones estéricas ya que la adición de hidrógeno tiene lugar por la cara menos impedida, es decir, por el lado contrario al que están situados los dos átomos de carbono que unen al anillo de indolina o indolenina con el nitrógeno piperidínico. También se observa que la sustitución o no del carbono 16 o el grado de sustitución no afecta a la estereoselectividad de la hidrogenación. En cambio, no se encuentran precedentes bibliográficos de hidrogenaciones de radicales etilideno en sistemas tetracíclicos de hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol como los que nosotros estamos estudiando. En este caso, a diferencia de los mencionados anteriormente, no existe el puente de dos átomos de carbono entre el N-piperidínico y la posición 3 del anillo de indol.

Por otro lado nos proponemos trabajar con mezclas epiméricas en el carbono 6, en el caso de encontrarse sustituido, ya que la estereoquímica de este centro desaparecerá en los correspondientes compuestos pentacíclicos. Nosotros hemos realizado el proceso de hidrogenación catalítica utilizando como catalizador óxido de platino y metanol como disolvente a presión atmosférica con tres moléculas distintas. El compuesto 14 fué reducido como molécula modelo para realizar el estudio estereoquímico y los compuestos 16b y 18a son ya precursores de productos naturales.

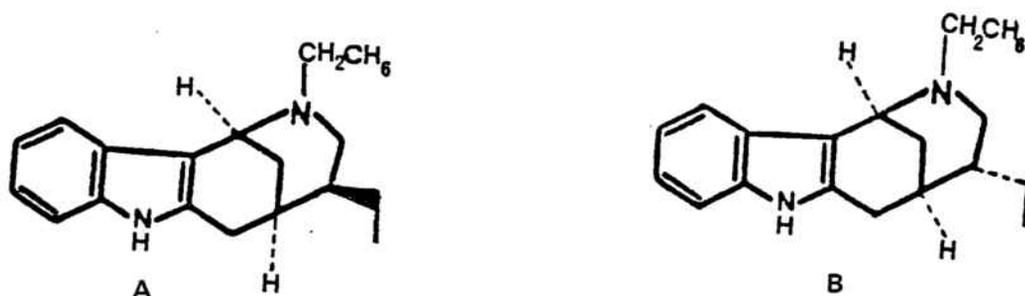


La hidrogenación del radical etilideno en el compuesto **14** proporcionó de forma prácticamente cuantitativa el compuesto **15** con una estereoquímica definida para el grupo etilo de la posición 4. Lo mismo ocurrió al reducir el compuesto **18a**. En cambio la reducción de **16b** se realizó sobre una mezcla de epímeros en el carbono 6 y se obtuvo también una mezcla de epímeros en C-6; en ambos epímeros la estereoquímica del carbono 4 era la misma que la obtenida en la reducción de los compuestos anteriores.

La asignación de la configuración relativa del carbono 4 de estos compuestos se ha realizado en base a sus datos

espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. El hecho de que en todas las hidrogenaciones realizadas obtuvieramos un único epímero en el carbono 4 y siempre el mismo dificultaba la asignación de la estereoquímica.

En nuestro laboratorio se ha sintetizado una serie de compuestos que poseen el núcleo de hexahidro-1,5-metano-azocino[4,3-*b*]indol<sup>2,1</sup> con un radical etilo en la posición 4 y se han separado las parejas de epímeros en el carbono 4. Si de esta serie tomamos una pareja de compuestos que se diferencian en la configuración del carbono 4 tales como:



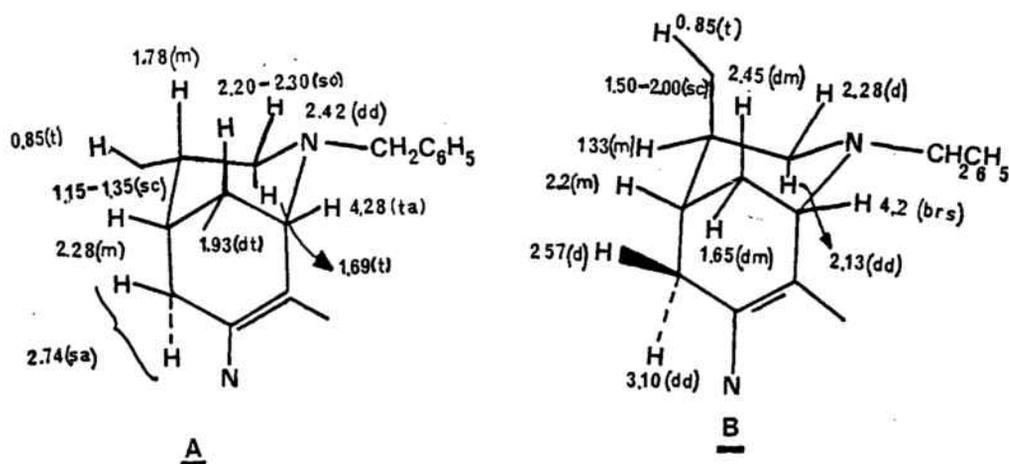
Los datos que han permitido asignar la estereoquímica del sustituyente etilo de la posición 4 de A y B han sido:

- En los compuestos tetracíclicos pertenecientes a la misma serie que B los protones del metileno del sustituyente etilo, que se halla en disposición axial, aparecen a campos más bajos ( $\delta$  1.5-2.0) que en aquellos que pertenecen a la misma serie que en el compuesto A ( $\delta$  1.0-1.5) en los que el etilo se encuentra en disposición ecuatorial. Ello puede atribuirse al efecto anisotrópico que ejerce el par

de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno de la piperidina sobre dicho metileno que desapantalla al que guarda con él una relación 1,3-diaxial.

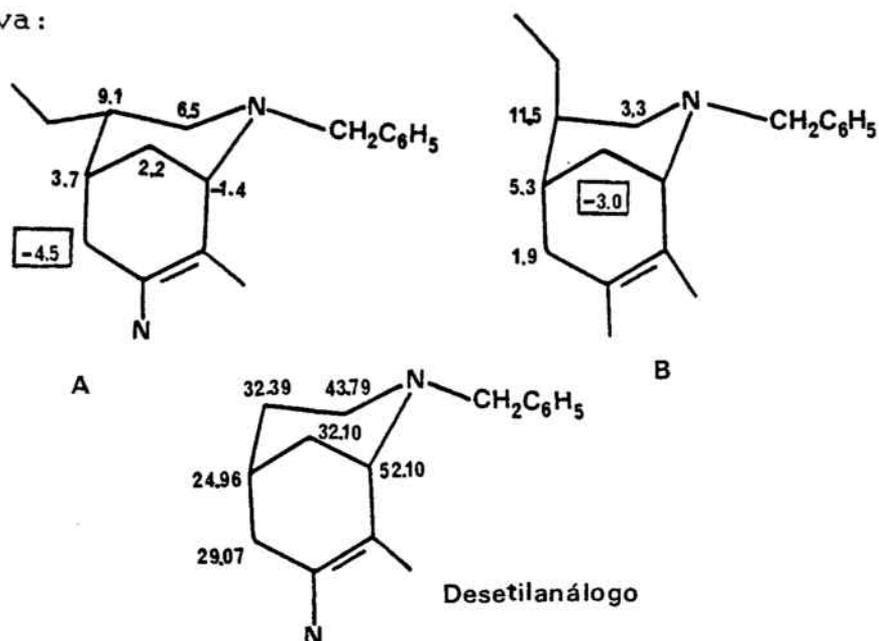
- En la serie de compuestos a los que pertenece A el protón  $3\beta$  (axial) aparece en todos los compuestos como un triplete y siempre a campos más altos que el protón  $3\alpha$  (ecuatorial). Esta multiplicidad se debe a que la constante de acoplamiento funcional  $H3\alpha-H4\beta$  coincide con la transdiaxial  $H3\beta-H4\alpha$ . El valor de estas constantes está comprendido entre 11 y 12 Hz.

En la figura siguiente se observan los datos de  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos A y B.



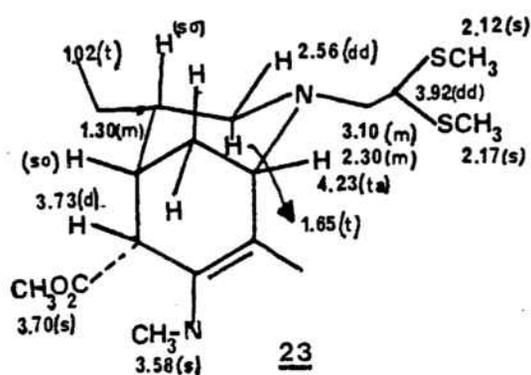
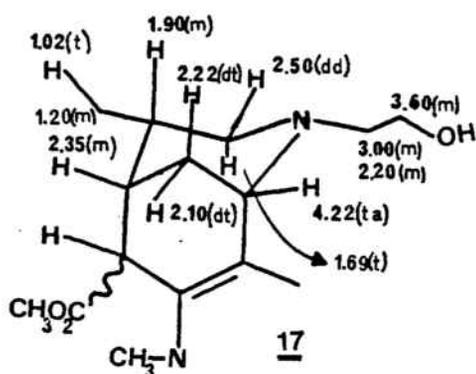
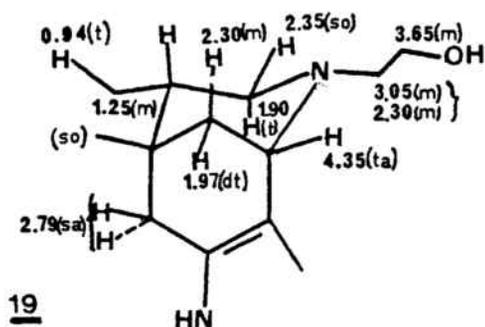
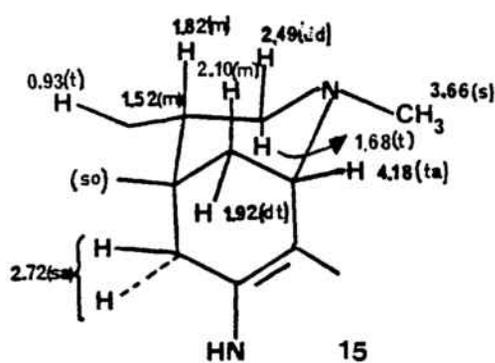
En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN el dato más significativo que permite distinguir los compuestos epimeros de ambas series es el efecto  $\tau$  que se observa sobre el carbono de la posición 6 en los compuestos de la misma serie que A y sobre el carbono de la posición 12 en los de la serie B.

Al comparar los valores de los desplazamientos químicos de los compuestos A y B con su desetilanólogo se observa:

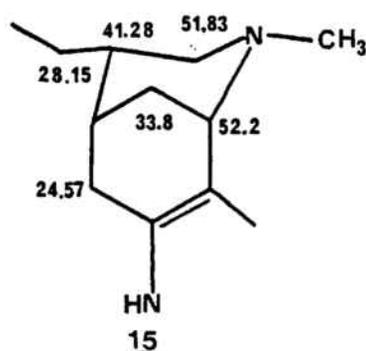


Aplicando los mismos criterios a los compuestos 15, 17, 19 y al compuesto 23 (cuya preparación veremos en el capítulo siguiente) podemos observar: el metileno del radical etilo en todos ellos como un multiplete entre  $\delta$  1.20 y 1.30; el  $H_{\beta}$  axial como un triplete a  $\delta$  entre 1.60 y 1.70 este triplete no puede apreciarse en el compuesto 19 por colapsar con el doble doblete del protón  $H_{1\beta}$  axial y con el multiplete de  $H_{\beta}$ ; un doble doblete a  $\delta$  comprendida entre 2.50 y 2.70 de  $H_{\beta}$  ecuatorial. Utilizando el criterio establecido anteriormente, estos desplazamientos químicos están en concordancia con una disposición ecuatorial para el radical etilideno. La asignación total de los datos de  $^1H$ -RMN de los anillos C y D de estos etilderivados se

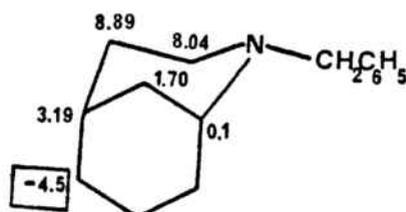
muestran en la siguiente figura:



Esta estereoquímica se confirma por el desplazamiento químico de los átomos de carbono del compuesto 15 en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN que se indica en la siguiente figura.



Los anteriores datos suponen respecto al desetil-análogo de la estructura A las siguientes diferencias:



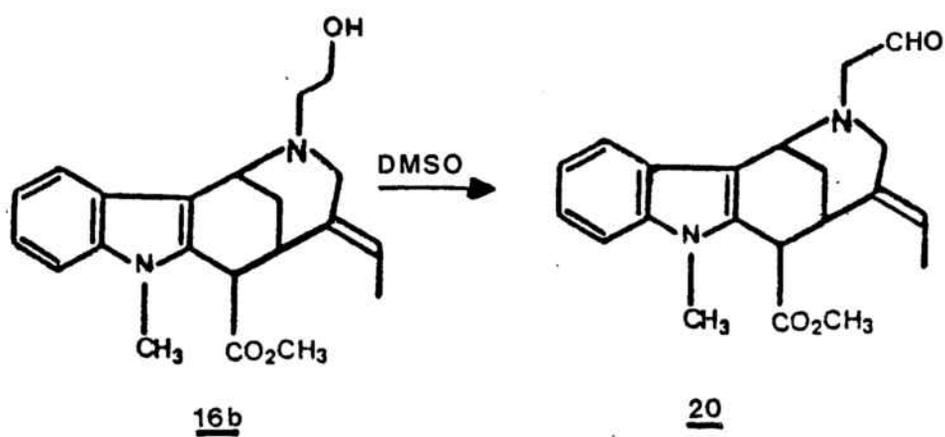
El apantallamiento que sufre el carbono 6 de 15 respecto al producto que no posee el grupo etilo confirma una disposición ecuatorial para dicho radical, tal como se había establecido por los datos de  $^1\text{H-RMN}$  de estos copuestos.

Los anteriores datos espectroscópicos permiten asignar al radical etilo del carbono 4 de los compuestos 15, 17, 19 y 23 una disposición ecuatorial, es decir la misma que posee este apéndice en los productos sintéticos de los que algunos de estos compuestos son precursores sintéticos.

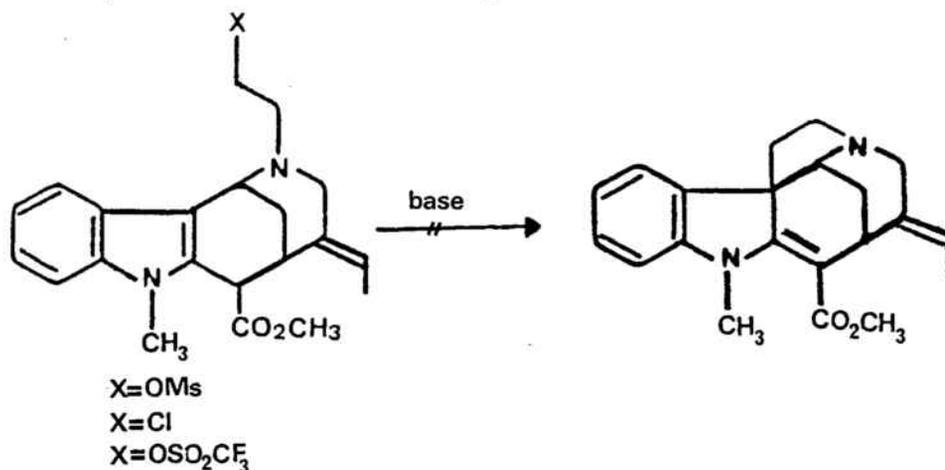
La elevada estereoselectividad de la hidrogenación de estos compuestos tetracíclicos que carecen del puente de dos átomos de carbono entre el nitrógeno piperidínico y la posición 3 del indol puede ser debida al impedimento estéreo que ejerce el puente constituido por el carbono 12 entre las posiciones 1 y 5 del sistema tetracíclico a la entrada de hidrógeno por la cara  $\beta$ . De nuevo puede apreciarse que la estereoquímica del  $\text{C}_6$  no afecta al proceso de hidrogenación y tampoco es afectada por la sustitución sobre el nitrógeno indólico.

5. REACCION DE OXIDACION Y TRANSFORMACION EN EL  
CORRESPONDIENTE TIOACETAL. ENSAYOS DE CICLACION.

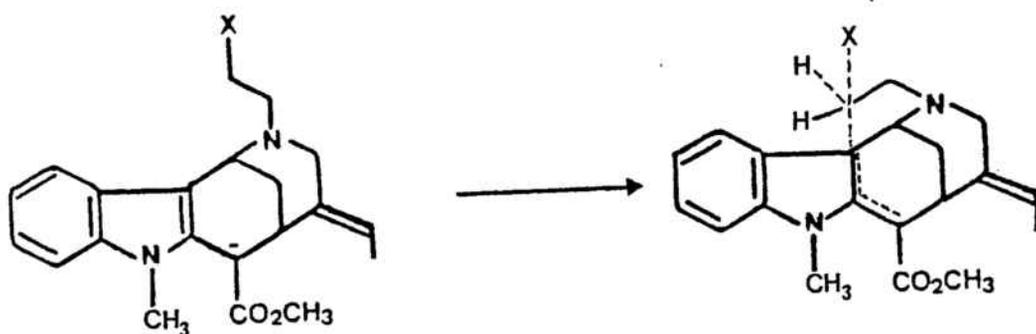
La etapa previa a la formación del anillo E consistía en la oxidación del alcohol de la cadena de N-(2-hidroxietilo) en un grupo carbonilo y la transformación del mismo en un tioacetal derivado.



Esta transformación funcional es necesaria que ya fueron infructuosos.<sup>223</sup> los ensayos previos de ciclación realizados sobre un sistema tetracíclico en el que el carbono que actuaba como electrófilo frente al anillo indólico poseía hibridación  $sp^3$ .



Los anteriores resultados negativos parecen confirmar la hipótesis de Gallagher y Magnus<sup>223</sup> en el sentido de que la formación del enlace entre la posición 3 del indol y el carbono que soporta el grupo saliente mediante un proceso intramolecular del tipo  $SN_2$  se halla altamente desfavorecido desde el punto de vista estérico por la congestión existente en esta parte de la molécula.



Además, como ya hemos comentado en la introducción del presente trabajo la formación de la cadena de bis(metil-tio)etilo ha sido el único procedimiento que ha permitido hasta el momento la obtención del anillo E en los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos<sup>22</sup> partiendo de sistemas tetracíclicos.

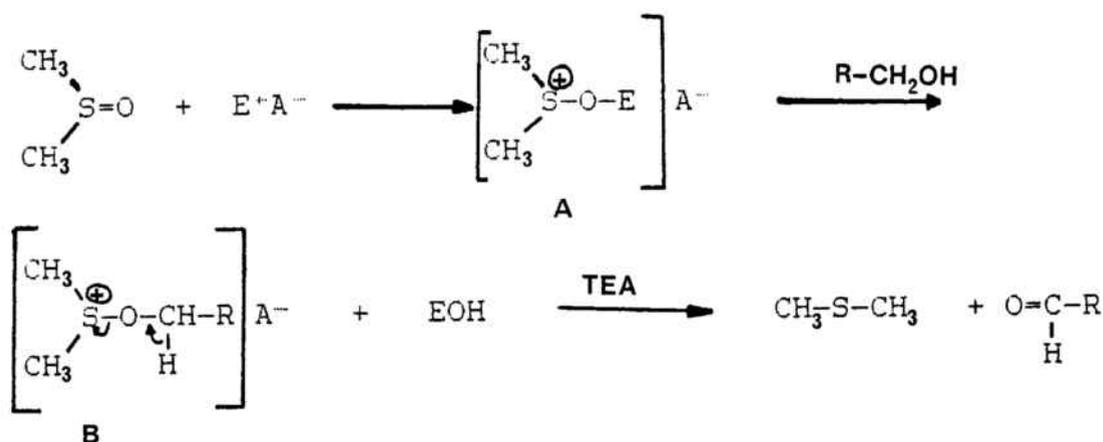
La oxidación de un alcohol a aldehído es un procedimiento que ha sido ampliamente estudiado, no obstante, el elevado grado de funcionalización de nuestras moléculas hace necesario utilizar un método de oxidación suave y altamente situselectivo, por ello, decidimos emplear el dimetilsulfóxido como agente oxidante.

La oxidación de alcoholes con dimetilsulfóxido<sup>24</sup> (DMSO) activado puede realizarse en presencia de dobles y triples enlaces o de carbonilos sin afectarlos. Dicho procedimiento consta de varias etapas:

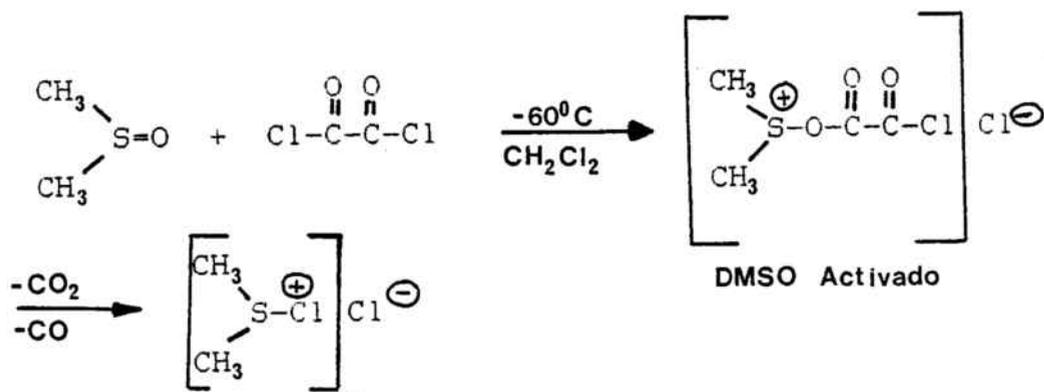
1) Reacción del DMSO con un electrófilo adecuado para la obtención del DMSO " activado".

2) Ataque del alcohol sobre el átomo de azufre del intermedio (A) con desplazamiento del grupo saliente para dar lugar a una sal de dimetilalcoxisulfonio (B).

3) Reacción de la sal (B) con una base, normalmente trietilamina para dar sulfuro de dimetilo y el correspondiente compuesto carbonílico.

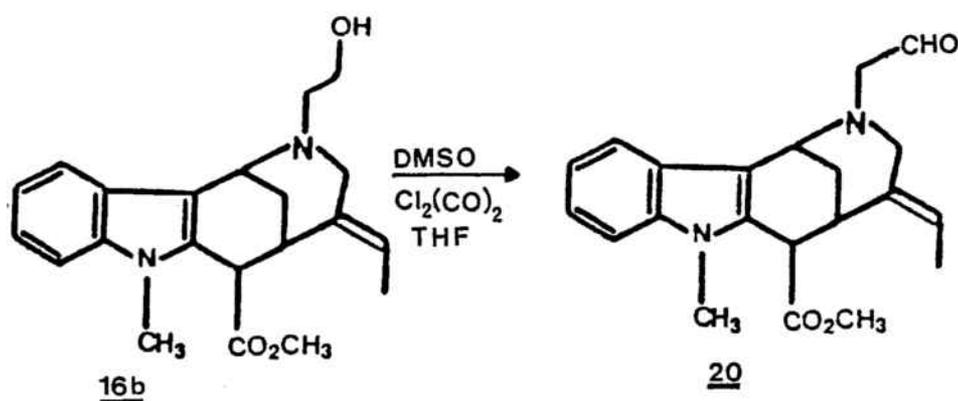


Para la obtención del DMSO "activado" pueden utilizarse diversos electrófilos<sup>24, 25</sup> tales como la dicitcloexilcarbodiimida,<sup>26, 27</sup> anhídrido trifluoroacético,<sup>28-30</sup> anhídrido acético,<sup>31</sup> cloruro de oxalilo,<sup>25-32</sup> halógenos<sup>33</sup> entre otros. En nuestro caso hemos elegido el cloruro de oxalilo como compuesto activador puesto que permite realizar este proceso en condiciones experimentales muy suaves. La activación<sup>24</sup> del DMSO con cloruro de oxalilo es violenta y exotérmica a temperatura ambiente por ello para el buen funcionamiento de la reacción es preciso trabajar a bajas temperaturas, así logramos la formación de DMSO "activado". La forma reactiva que actuará sobre nuestros productos procede de la pérdida de monóxido y de dióxido de carbono de dicho compuesto activado.



Todos los ensayos realizados utilizando cloruro de metileno como disolvente resultaron infructuosos. de ellos se obtuvieron mezclas de reacción complejas en las que espectroscópicamente no pudo detectarse la presencia del grupo aldehído. en cambio, se apreciaba la alteración del radical etilideno por la desaparición en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la señal del protón olefínico ( $\delta$  5,40). La sustitución de cloruro de metileno por THF como disolvente mejoró considerablemente el proceso de oxidación. Las condiciones óptimas para la oxidación de **16b** se consiguieron al utilizar THF y el doble número de moles de DMSO y cloruro de oxalilo que del compuesto **16b**.

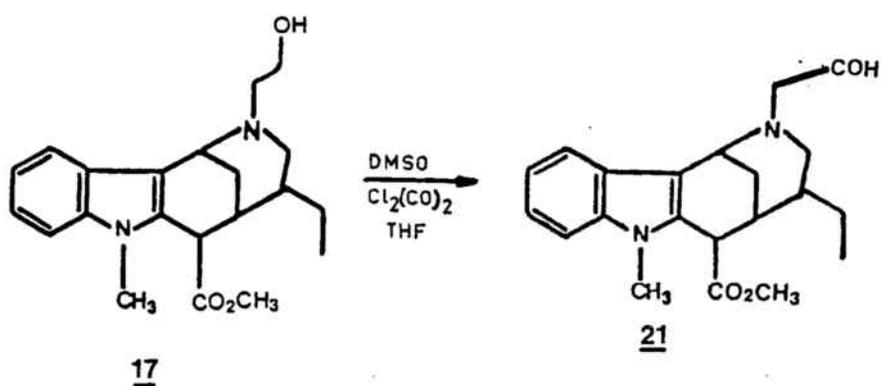
El tratamiento del alcohol **16b** como mezcla de epímeros en  $\text{C}_\alpha$  rindió el aldehído **20** también como mezcla de epímeros en el carbono  $\text{C}_\alpha$  siendo el isomero mayoritario el que posee el radical metoxicarbonilo en la cara  $\beta$ .



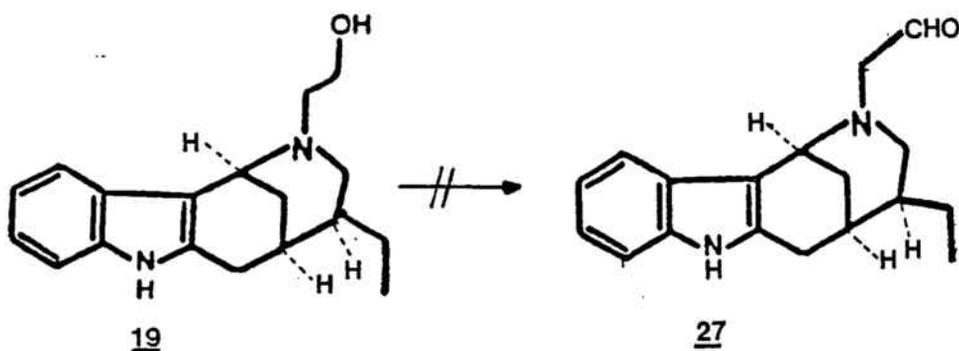
Los intentos de purificación del aldehído **20** por cromatografía en columna de gel de sílice o por cristalización fraccionada no han sido posibles, debido a

la inestabilidad de la agrupación  $\beta$ -aminoaldehído. El aldehído recién obtenido de la reacción pudo caracterizarse por  $^1\text{H-RMN}$ . las señales más significativas de su espectro son: el protón de la función aldehído que aparece como un multiplete a  $\delta$  9.82; la señal correspondiente al metino del sustituyente etilideno aparece como un cuadruplete a  $\delta$  5.37 debido a un acoplamiento con los protones del carbono adyacente y también, a través de un acoplamiento homoalílico con los protones de la posición 3. Asimismo se observa a  $\delta$  4.20 el protón de la posición  $C_{\alpha}$  como un doblete de  $J=6$  Hz; otras señales características son los singuletes a  $\delta$  3.68 y 3.74 y  $\delta$  3.56 y 3.58 de los metilos situados sobre heteroátomos ( $\text{O-CH}_3$  y  $\text{N-CH}_3$  respectivamente).

Estas mismas condiciones de reacción permitieron la oxidación del alcohol 17. al aldehído 21. En este caso también fué imposible la purificación del aldehído 21 ya sea por cristalización fraccionada o por cromatografía en columna, caracterizandose unicamente en base asu espectro de  $^1\text{H-RMN}$ ;



Las señales más características en el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto 21 son : el protón de la función aldehído que aparece a  $\delta$  9.43; un singulete correspondiente a 3 protones del radical  $-\text{OCH}_3$  a  $\delta$  3.66; Tres singuletes a  $\delta$  3.50 correspondientes a los tres protones del radical  $\text{N-CH}_3$ . En cambio la oxidación del alcohol 19 no rindió en condiciones análogas a las anteriores el correspondiente tioacetal 26 probablemente debido a la ausencia de sustituyente sobre el nitrógeno indólico que le hace más sensible<sup>34</sup> a las condiciones oxidativas utilizadas. Este resultado impide, por el momento, llevar a cabo la síntesis formal de la tubifolidina. Para ello deberá en trabajos posteriores protegerse previamente a la oxidación el anillo indólico.

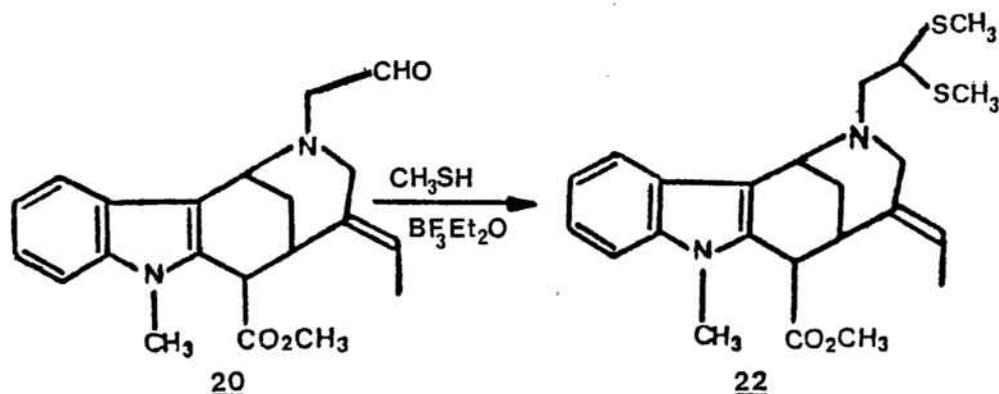


#### FORMACION DE TIOACETALES

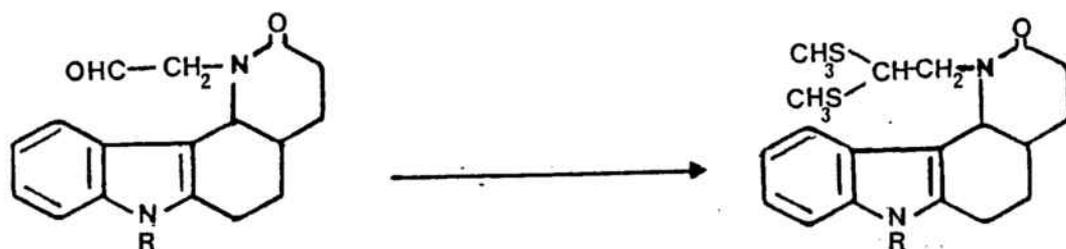
Ante la imposibilidad de purificación de los aldehídos 20 y 21, nos propusimos preparar un derivado de los mismos a fin de poderlos caracterizar. Puesto que los en-

sayos de formación del anillo E que pretendimos realizarlos sobre compuestos tetracíclicos que poseyeran sobre el nitrógeno piperidínico el radical 2.2-bis(metiltio)etilo decidimos caracterizar los anteriores aldehídos en forma de los correspondientes tioacetales. La obtención de tioacetales o tiocetales a partir de compuestos carbonílicos ha sido un procedimiento clasicamente utilizado ya sea para proteger o para reducir dichos carbonílos.<sup>35</sup>

El procedimiento general para la transformación de aldehídos en el correspondiente tioacetal consiste en el tratamiento del carbonilo con el tiol en presencia de un ácido de Lewis.<sup>36</sup>

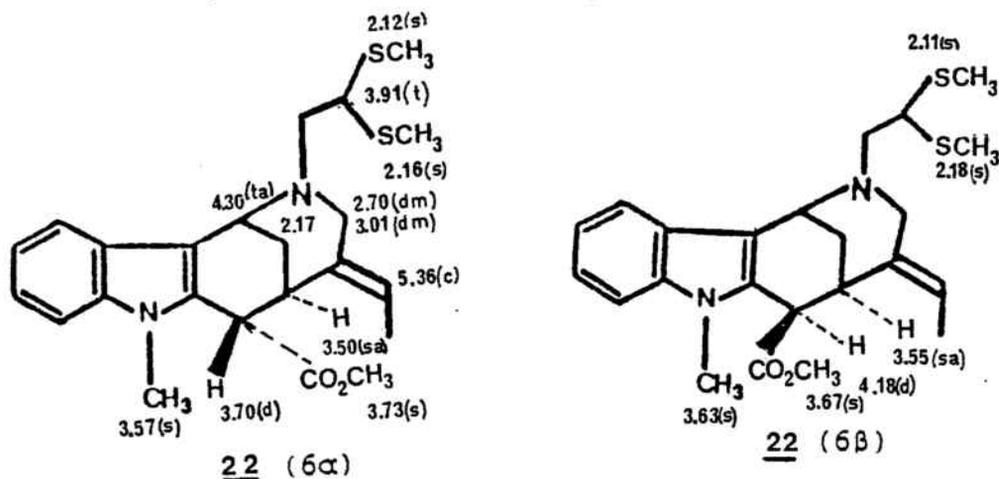


Magnus<sup>37</sup> en la síntesis de la aspidoespermina utiliza este procedimiento para una transformación similar con un rendimiento de un 59%.

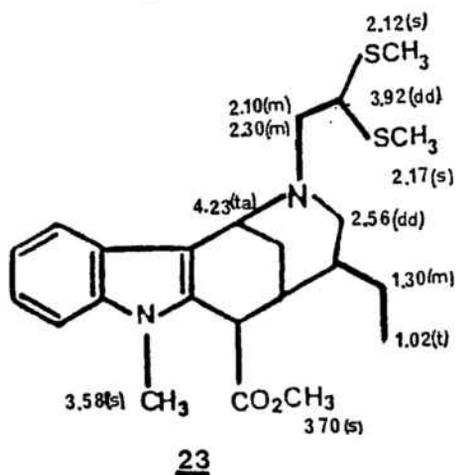


La obtención del tioacetal derivado 22 (como mezcla de epímeros en  $C_{\alpha}$ ) se ha realizado en condiciones similares al tratar el aldehído 20 (mezcla de epímeros) con metanotiol en presencia de trifluoruro de boro eterato en el seno de benceno anhidro con un rendimiento del 52% después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice.

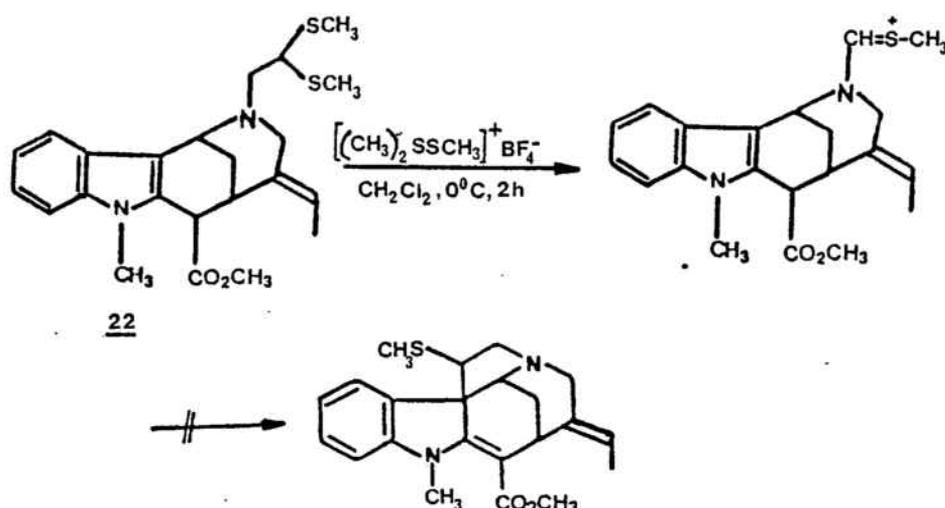
Las señales más importantes en el espectro de  $^1H$ -RMN son las representadas en la figura:



De forma análoga la obtención del tioacetal 23 se realizó siguiendo el mismo procedimiento, tratando el aldehído 21 (como mezcla de epímeros en  $C_{\alpha}$ ) siendo, en este caso, el rendimiento del 29%. Las señales más importantes del compuesto 23 se representan en la siguiente figura:



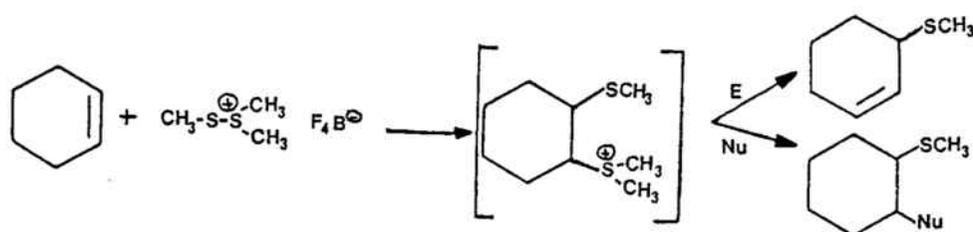
Se han realizado ensayos de formación del anillo E, para la obtención del esqueleto pentacíclico funcionalizado con un grupo metoxicarbonilo y un radical etilideno sobre el tioacetal 22 en condiciones análogas a las empleadas para la síntesis del alcaloide tubifolidina<sup>22</sup>.



Es decir tratando el tioacetal con tetrafluoroborato de dimetiltiosulfonio (DMTSF) en solución de cloruro de metileno a fin de generar una sal de tionio que debería actuar como electrófilo sobre la posición tres del indol ya sustituida.

En ninguno de los ensayos realizados, cambiando el disolvente, modificando el tiempo de reacción y la temperatura pudo detectarse el compuesto pentacíclico esperado aislandose mezclas de reacción complejas. La separación por cromatografía en columna de gel de sílice de estas mezclas no rindió en ningún caso compuestos caracterizables.

Los resultados negativos obtenidos en dicha reacción, son debidos probablemente a la interacción<sup>37</sup> entre el radical etilideno y el DMTSF. La reactividad del DMTSF frente a olefinas es un proceso conocido<sup>40</sup> que sigue el mecanismo general que se indica a continuación:



La interacción entre el DMTSF y el doble enlace del etilideno explica que en los productos de la reacción de ciclación haya desaparecido la señal correspondiente al doble enlace olefínico ( $\delta=5,40$ ) característico del radical etilideno. La imposibilidad de formar el anillo E por ciclación de una sal de tionio sobre la posición 3 del indol en presencia de un radical etilideno pone de manifiesto la necesidad de proteger el doble enlace en una etapa previa a la ciclación.

Probablemente dichos problemas no se manifestarán en la preparación del sistema pentacíclico a partir del tioacetal 23, preparado en este trabajo, precursor del alcaloide strychnofluorina.



6. PARTE EXPERIMENTAL

## DATOS GENERALES

Los espectros de infrarojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1430. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer modelo R-24B (60 MHz) o Varian XL-200 (200 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (50.6 MHz) se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. Como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en valores  $\delta$  en partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de señales son: s, singulete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; ta, triplete aparente; dt, doble triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no se han corregido. Para la cromatografía en columna se ha utilizado como adsorbentes gel de sílice Merck 60 (0.063-0.200 mm) (Ref. 7734). Para la cromatografía en columna "flash" se utilizado como adsorbente gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063 mm) (Ref. 9385). Las cromatografías en capa fina se han realizado en cromatofolios de gel de sílice Merck HF<sub>254</sub> (Ref. 5554), localizándose las manchas por luz ultravioleta o mediante una disolución 1:1 de yoduro potásico al 10% y ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. El eluyente empleado ha sido éter-acetona-dietilamina 95:3:2. Todas las concentraciones se realizaron a

presión reducida. Los análisis elementales se han efectuado en el Instituto de Química Bioorgánica de Cataluña. Para la microdestilación de pequeñas muestras se ha utilizado un horno de bolas rotatorias Büchi modelo GKR-50. Los extractos orgánicos se han desecado sobre sulfato sódico anhidro. Los espectros de masas se han realizado en un espectrofotómetro Hewlett-Packard HP-5988A.

### 1-Metilindol

Sobre una disolución de 8 g (68.4 mmoles) de indol en 200 ml de acetona anhidra, se añadieron 22.6 g (403 mmoles) de hidróxido potásico. Se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió a 0°C y se adicionaron 19.4 g (136 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en 20 ml de acetona anhidra. Terminada la adición, se agitó 1 h a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron varias veces con agua y una vez secos y evaporados, proporcionaron un aceite que se purificó por destilación a vacío (65-70°C/0.5 mm Hg), obteniéndose 8.5 g (95%) de 1-metilindol.

RMN(CCl<sub>4</sub>): 3.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>): 6.16 (d, J=3,6 Hz, 1H, H<sub>α</sub> indol) 6.56 (d, J=3,6 Hz, 1H, H<sub>α</sub> indol); 6.70-7.53 (m, 4H, ArH).

### 1-Metil-2-indolglioxalato de etilo (1)

Sobre una disolución de 70 ml de *n*-butil-litio 1.6M en 70 ml de THF anhidro, se adicionaron lentamente 12.5 g (95.4 mmoles) de 1-metilindol disueltos en 70 ml de THF, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Terminada la adición, se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas, observándose la formación de un precipitado. La solución así obtenida se añadió muy lentamente sobre una disolución for-

mada por 70 g (480 mmoles) de oxalato de dietilo en 500 ml de THF anhidro, mantenida a  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Terminada la adición, se agitó 1 h a  $0^{\circ}\text{C}$  y posteriormente, 1h a temperatura ambiente. Se añadieron 400 ml de agua, se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos, una vez secos y evaporados, proporcionaron un aceite que se destiló a presión reducida ( $100^{\circ}\text{C}/0.5$  mm Hg) para eliminar el exceso de oxalato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel ("flash", eluyente hexano-benceno 1:1). Las primeras fracciones proporcionaron 2,6 g de 1-metilindol. Posteriormente se eluyeron 14,6 g (66%) de 1-metil-2-indolglioxalato de etilo.

IR (NaCl): 1725 (C=O ester); 1645 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 1.35 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.75 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 4.20 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.65-7.40 (m, 5H, ArH).

Una muestra analítica se purificó por microdestilación ( $150^{\circ}\text{C}/0.04$  mm Hg).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : C, 67.53; H, 5.62; N, 6.06. Hallado: C, 67.57; H, 5.73; N, 6.15.

#### Acido 1-metil-2-indolacético (2)

Una disolución de 14 g (61 mmoles) de 1-metil-2-indolglioxalato de etilo, 31.2 g de hidróxido potásico y 46.8 ml de hidrato de hidrazina al 80% en 90 ml de etanol, se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron otros 31,2 g de hidróxido

potásico y se destiló el etanol a 125-130°C en corriente de nitrógeno. El residuo se calentó a 170-180°C durante 45 min. Posteriormente se enfrió a 0°C y se disolvió en agua; se acidificó con ácido clorhídrico al 5% hasta alcanzar un pH=3-4 y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 10,4 (90%) del ácido 1-metil-2-indolacético.

IR (KBr): 3300-2400 (OH); 1700 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $d_6$ -DMSO): 3,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,15 (s, 1H,  $\text{H}_\alpha$  indol); 6,70-7,35 (m, 4H, ArH).

EM (m/e,%): M. 189 (11); M-44. 145 (61); M-145. 144 (100).

### 1-Metil-2-indolacetato de metilo (3)

Sobre una disolución de 10,4 g (55 mmoles) del ácido 1-metil-2-indolacético en 200 ml de éter anhidro, mantenida a 0°C se añadieron 620 ml de una disolución 0,2-0,3M de diazometano en éter. Se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y posteriormente se añadió sulfato sódico; se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel. Las fracciones eluidas con benceno proporcionaron 0,1 g de 1,2-dimetilindol.

RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,40 (s, 3H, N- $\text{H}_3$ ); 5,85 (s, 1H,  $\text{H}_\alpha$  indol); 6,65-7,30 (m, 4H, ArH).

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 9:1 y 8:2 proporcionaron 10,9 g (97%) del ester 3.

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

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,45 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,50 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 3,55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,10 (s, 1H,  $\text{H}_\alpha$  indol); 6,75-7,30 (m, 4H, Ar).

Una muestra recristalizada en éter de petróleo fundió a 50-51°C.

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 70,93; H, 6,40; N, 6,85. Hallado: C, 71,32; H, 6,50; N, 6,85.

**Bromuro de 1-(2-acetoxietil)-3-[(E)-2-metoxicarbonil]vinil piridinio (4)**

Una disolución de 10 g (60 mmoles) de (E)-3-(3-piridil) acrilato de metilo en 8 ml (12,1 g, 72 mmoles) de acetato de 2-bromoetilo se calentó a la temperatura de 90-100°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con éter anhidro y el precipitado aparecido se lavó con éter y se filtró, proporcionando 16,4 (84%) de la sal de piridinio 4.

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

RMN ( $d_6$ -DMSO): 1,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -CO); 3,62 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 4,51 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ -O); 4,85 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ -N); 6,85 (d, J=15 Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$  acrilato); 7,15 (d, J=15 Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$  acrilato); 8,05 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 8,90 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ); 9,54 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-metanol fundió a 169-170°C.

### 1-Fenilsulfonilindol (5)

Sobre una disolución de 23,4 g (0,2 mmoles) de indol y 0,8 g. (2,36 mmoles) de bisulfato de tetrabutilamonio en 600 ml de benceno, se adicionaron 200 ml de solución de hidróxido sódico al 50%. El sistema bifásico resultante se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y seguidamente se añadieron 52,9 (0,3 mmoles) de cloruro de bencenosulfonilo en 300 ml de benceno destilado. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación se adicionó agua y se separaron las fases en un embudo de decantación. El extracto orgánico se lavó con agua y una vez seco se evaporó, proporcionando 46 g (90%) del compuesto 5. Una muestra analítica recristalizada en cloruro de metileno-hexano, fundió a 78°C.

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

RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 6,40 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H}_\beta$ indol); 6,83-8,00 (m, 10H, ArH).

### 1-Fenilsulfonil-2-indolglioxalato de etilo (6)

Sobre una disolución formada por 20 g (137 mmoles) de oxalato de dietilo en 150 ml de THF anhidro mantenido a 0°C se añadieron muy lentamente (tiempo de adición 50 min) una suspensión de 1-fenil-2-litioindol (preparada a partir de 8,6 g (33 mmoles) de 1-fenil-2-sulfonilindol). Terminada la adición, se agitó 1 h a 0°C y posteriormente 1 h a temperatura ambiente; se añadió agua y se separaron las

fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos una vez secos y evaporados, proporcionaron un aceite que se destiló a vacío (70-90°C/1 mm Hg) eliminando así el exceso de oxalato de dietilo. El residuo se cromatografió sobre sílica gel ("flash", eluyente cloroformo-hexano 3:1). Las primeras fracciones rindieron 3,6 g de 1-fenilsulfonilindol. Posteriormente se eluyeron 6,4 g (55%) del ester 6.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740 (C=O ester); 1685 (C=O); 1365 y 1170 (SO<sub>2</sub>N) cm<sup>-1</sup>.

RMN (CCl<sub>4</sub>): 1.30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.10 (c, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.75-7,80 (m, 10H, ArH).

Análisis elemental calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: C, 60,50; H, 4,23; N, 3,92; S, 8,96. Hallado C, 60,54; H, 4,63; N, 3,78; S, 9,03.

#### Acido 2-indolglioxálico (7)

Sobre una disolución de 3.7 g (10 mmoles) de 1-fenilsulfonil-2-indolglioxalato de etilo 6 en 60 ml de metanol, se añadieron lentamente 54 ml de una disolución de hidróxido sódico 2.2N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se evaporó el metanol a presión reducida y se acidificó la solución acuosa resultante con ácido clorhídrico 2N hasta un pH=2. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica, una vez seca y evaporada, rindió, 1,9 g (95%) de ácido 2-indolglioxálico 7.

IR (KBr): 3400-2000 (OH); 3320 (NH); 1710 (C=O ácido); 1640 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,8 (s. 2H. OH, N-H); 7.00-7.90 (m. 5H, Ar).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-agua fundió a 160-161°C.

#### Acido 2-indolacético (8)

Una disolución de 5.4 g (28 mmoles) de ácido 2-indolglioxalico, 10.8 g de hidróxido potásico y 16,2 ml de hidrato de hidrazina al 80% en 35 ml de etanol, se agitó a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno, durante 5 h. Se añadieron otros 10.8 g de hidróxido potásico y se evaporó el etanol a 125-130°C y en corriente de nitrógeno. Se enfrió a 0°C y a esa temperatura se disolvió en agua y se acidificó lentamente con ácido clorhídrico al 5%. Se extrajo con éter, y a la fase orgánica, una vez seca y evaporada, proporcionó 4.5 g (82%) del ácido 8 que se descompone con facilidad.

IR (KBr): 3400(N-H); 3300-2500 (OH); 1715 y 1695 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.70 (s. 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.23 (s. 1H,  $\text{H}_{\text{indol}}$ ); 6.65-7,62 (m. 4H, ArH).

#### 2-indolacetato de metilo (9)

Sobre una disolución de 4.5 g (26 mmoles) de ácido 2-indolacético (8) en 200 ml de éter anhidro, se añadieron

320 ml de una disolución 0.2-0.3M de diazometano en éter. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió sulfato sódico. Se filtró y evaporó a presión reducida, obteniéndose 4.6 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel ("flash", eluyente benceno). Las primeras fracciones rindieron 0,1 g de 2-metilindol. Posteriormente se eluyeron 4.4 g (90%) del 2-indolacetato de metilo 9.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420 (NH); 1730 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.15 (s, 1H,  $\text{H}_\beta$  indol); 6.75 (m, 4H, ArH); 8.35 (sa, 1H, NH).

#### Yoduro de 1-metil-3-[(E)-2-metoxicarbonilvinil]piridino (10)

Sobre una disolución de 30 g (180 mmoles) de (E)-3-(3-piridil)acrilato de metilo en 55 ml de acetona anhidra, mantenida a 0°C, se adicionaron lentamente 78.4 g (550 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en 75 ml de benceno anhidro. Terminada la adición, se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y el precipitado se lavó con benceno y se filtró, proporcionando 52,5 g (94%) de la sal de piridinio 10.

IR (KBr): 1705 (C=O); 1620 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $d_6$ -DMSO): 3.63 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 4.25 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 6.86 (d, J=16 Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$  acrilato); 7.45 (d, J=16 Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$  acrilato); 7.90 (m, 1H,  $\text{H}_\gamma$ ); 8.60 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ); 9.20 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ).

Una muestra analítica recristalizada en etanol absoluto presentó un punto de fusión de 130-132°C.

Análisis elemental calculado para  $C_{10}H_{12}NO_2I$ : C, 39.35; H, 3.93; N, 4.59. Hallado: C, 39.26; H, 4.13; N, 4.47.

### Condensación del 2-indolacetato de metilo (9) con la sal de piridinio 10

A una disolución de 3.12 ml (21 mmoles) de disopropilamina en 20 ml de THF, mantenida a -70°C. se le añadieron lentamente 14 ml de *n*-butil-litio 1.6M. y la disolución resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min. Seguidamente se adicionaron 2 g (10.6 mmoles) de 2-indolacetato de metilo 9 disuelto en 40 ml de THF. Terminada la adición, se agitó 1 h a -70°C. Posteriormente se añadieron, en corriente de nitrógeno, 3.2 g (10.6 mmoles) de la sal de piridinio 10. Se dejó subir la temperatura hasta -30°C y se agitó 1.5 h a esa temperatura. Se adicionó benceno-HCl hasta lograr un pH=3-4 y se agitó a -10°C durante 1.5 h. A continuación se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución de carbonato potásico en agua. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos, una vez secos y evaporados, rindieron un sólido que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 6:4 proporcionaron 0.78 g del ester de partida 9. La elución con cloroformo proporcionó

40 mg (1%) del (1RS, 5RS, 6SR)-2-metil-6-metoxicarbonil-1,2-5,6-tetrahidro-1,5-metano[1,3]diazocino[3,4-a]indol-4-(E)-acrilato de metilo (24).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1725 (C=O); 1695 (C=O acrilato) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.09, 2.72 (2 dt, 2H, H<sub>1,2</sub>); 3.09 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>); 3.24 (sc, 1H, H<sub>3</sub>); 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.75 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4.13 (d, J=1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 5.60 (d, J=15 Hz, 1H, H<sub>α</sub> acrilato); 5.65 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 6.29 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 6.43 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 7.047-7.54 (m, 5H, ArH).

La elución con cloroformo-metanol 99:1 proporcionó un sólido que recristalizado de acetona-éter, rindió 1.8 g (46%) de (1RS, 5SR, 6RS)-2-metil-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo (11).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3460 (NH); 1730 (C=O); 1690 (C=O acrilato) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 1.84 y 2.46 (2dt, 2H, H<sub>1,2</sub>); 3.12 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.60 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.78 (d, J=1,2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4.67 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 5.37 (d, J=15 Hz, 1H, H<sub>α</sub> acrilato); 6.73 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 6.93-7.34 (m, 4H, ArH); 7.63 (dd, 1H, H<sub>8</sub>); 11.00 (s, 1H, NH).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-éter fundió a 272-274°C.

Análisis elemental calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 68,85; H, 6,02; N, 7,65. Hallado: C, 68,87; H, 6,27; N, 7,32.

Condensación del 2-indolacetato de metilo (9) con la sal de piridinio. 4

A una disolución de 1.4 ml (9.2 mmoles) de diisopropilamina en 50 ml de THF anhidro, mantenida a  $-70^{\circ}\text{C}$ , se añadieron lentamente 5.5 ml de *n*-butil-litio 1.6 M, y la disolución resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min. Seguidamente se adicionaron 0.5 g (2.6 mmoles) de 2-indolacetato de metilo 9 disueltos en 125 ml de THF anhidro. Terminada la adición se agitó durante 1 h, a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente se adicionó, en corriente de nitrógeno, 1 g (2.7 mmoles) de la sal de piridinio 4, se dejó subir la temperatura hasta  $-30^{\circ}\text{C}$ , y se agitó 1.5 h a esa temperatura. Se adicionó benceno-HCl hasta lograr un pH=3-4 y se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1.5 h. A continuación se vertió la mezcla de la reacción sobre una disolución de carbonato potásico en agua. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos, una vez secos y evaporados, rindieron un aceite que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 6:4 proporcionaron 0.1 g del ester de partida 9. La elución con benceno-cloroformo 1:9 proporcionó 0.49 g (43%) del (1 RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxi-etil)-6-metoxicarbonil-1.2.5,6-tetrahidro-1.5-metanoazocino-[4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo 12a.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3310 (NH): 1730 (C=O): 1705 (C=O acrilato)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 y 2.31 (2dt, 2H,  $\text{H}_{1\beta}$ ): 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ): 3.40 (m, 2H,  $\text{H}_\beta$  y  $\text{N-CH}_2$ ): 3.72 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ): 3.88 (d,  $J=1$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$ ): 4.15 y 4.45 (m, 2H,  $\text{O-CH}_2$ ): 4.65 (tq, 1H,  $\text{H}_1$ ): 5.48 (d,  $J=15$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha$  acrilato): 6,37 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ): 7.05-7.48 (m, 4H, ArH y  $\text{H}_\beta$  acrilato): 7.52 (dd, 1H,  $\text{H}_\beta$ ): 8.30 (s, 1H, NH).

Una muestra analítica, recristalizada en acetona-éter fundió a 231-232°C.

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 65.75; H, 5.93; N, 6.39. Hallado: C, 66.02; H, 6.10; N, 6.36.

#### Condensación del 1-metil-2-indolacetato de metilo (3) con la sal de piridinio 4

A una disolución de 19.4 ml (13.2 mmoles) diisopropilamina en 25 ml de THF, mantenida a  $-70^\circ\text{C}$ , se añadieron lentamente 9 ml de *n*-butil-litio 1.6M, y la disolución resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min. Seguidamente, se adicionaron 2.5 g (mmoles) de 1-metil-2-indolacetato de metilo 3 disueltos en 50 ml de THF. Terminada la adición, se agitó durante 1 h a  $-70^\circ\text{C}$ . Posteriormente, se adicionaron, en corriente de nitrógeno, 4 g (12 mmoles) de la sal de piridinio 4. Se dejó subir la temperatura. Se adicionó benceno-HCl hasta lograr un pH=3-4 y se agitó a  $-10^\circ\text{C}$  durante 1.5 h. A continuación se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de carbonato potásico en agua y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo sucesivamente con éter y cloruro de

metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados, rindieron un aceite que fué purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 8:2 proporcionaron 0,4 g del ester de partida 3. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 2:8 proporcionaron 3 g (55%) del (1RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxietil)-7-metil-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo 12b.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740 (C=O); 1690 (C=O acrilato) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.88 y 2.26 (2 dt, 2H, H<sub>12</sub>); 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO); 3.32 (m, 2H, H<sub>5</sub> y N-CH<sub>2</sub>); 3.35 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.74 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.95 (d, J=1.5Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 4.18 y 4.40 (2 m, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 4.52 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 5.65 (d, J=15 Hz, 1H, H<sub>2</sub> acrilato); 6.34 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.8-7.36 (m, 4H, ArH); 7.56 (dd, 1H, H<sub>4</sub>).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-hexano fundió a 170-172°C.

Análisis elemental calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.1/2 H<sub>2</sub>O.  
1/2 C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O: C, 64.89; H, 6.53; N, 5.71. Hallado: C, 64.69; H, 6.66; N, 5.34.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 1:9 proporcionaron 1.7 g (30%) del (1RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxietil)-7-metil-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo (12b).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740 (C=O); 1690 (C=O acrilato) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO); 3.51 (s, 3H N-CH<sub>3</sub>); 3.66 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3.70 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4.24

(d.  $J=6\text{Hz}$ . 1H.  $H_{\alpha}$ ): 4.68 (ta. 1H.  $H_1$ ): 5.40 (d.  $J=15\text{ Hz}$ . 1H.  $H_{\beta}$  acrilato): 6.51 (s. 1H.  $H_{\alpha}$ ): 7.10-7.34 (m. 4H. ArH): 7.58 (dd, 1H.  $H_{\beta}$ ).

4-(E)-Etiliden-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (13)

Una disolución de 0.42 g (1.2 mmoles) del compuesto 11 en 25 ml de ácido clorhídrico 4N, se calentó a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 45 min. Se evaporó a sequedad y el residuo resultante, una vez seco, se disolvió en 25 ml de una disolución 1,2N de cloruro de hidrógeno en metanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en 20 ml de metanol, y se trató con borohidruro sódico, a la temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ , durante 1 h. De nuevo se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se extrajo con solución de ácido clorhídrico 2N, y la disolución acuosa se alcalinizó con solución de hidróxido sódico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica una vez seca y evaporada, proporcionó una espuma, que fué purificada por cromatografía en columna de sílica gel. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-dietilamina 99:1 proporcionaron 40 mg (11%) del compuesto 13, como una mezcla de epímeros en el carbono 6 prácticamente equimolecular.

De una muestra analítica se precipitó su picrato, que recristalizado en metanol, fundió a  $125-128^{\circ}\text{C}$ .

Análisis elemental calculado para  $C_{14}H_{27}N_2O_2$ : C. 73.25; H. 7.14; N. 9.02. Encontrado: C. 73.92; H. 7.32; N. 9.35.

IR ( $CHCl_3$ ): 3450 (NH); 1735 (C=O)  $cm^{-1}$ .

RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.65 (dd, 3H,  $CH_3$ ); 2.28 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 3.71 y 3.76 (2s, 3H, O- $CH_3$ ); 3.88 (s,  $H_{6B}$ ); 4.32 (d, J=7 Hz,  $H_{6A}$ ); 5.04 (sc, 1H,  $H_1$ ); 5.42 (dd, 1H, =CH); 047,20-7.61 (m, 4H, ArH); 8.36 y 8.82 (2sa, 1H, NH).

4-(E)-Etiliden-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol. (14)

Una disolución de 0,25 g (0.7 mmoles) del compuesto 11 en 12 ml de ácido clorhídrico 4N, se calentó a 100°C, durante 2h. Se evaporó a sequedad y el residuo resultante, una vez seco, se disolvió en 20 ml de una disolución 1.2N de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en 20 ml de metanol y se trató con borohidruro sódico, a la temperatura de 0°C, durante 1 h. De nuevo se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua y se extrajo en acetato de etilo. Esta fase orgánica se extrajo con solución de ácido clorhídrico 2N y la solución acuosa se alcalinizó con hidróxido sódico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, una vez seca y evaporada, proporcionó una espuma que fue purificada por cromatografía en columna de sílica gel. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-dietilamina 98:2 proporcionaron 0.13 g (75%) del 4-(E)-etiliden-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazo-

cino[4,3-b]indol 14.

IR (KBr): 3400 (NH)  $\text{cm}^{-1}$

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.67 (dd,  $J=6.8$  y  $1.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.94 y 2.18 (2 dt, 2H,  $\text{H}_{1,2}$ ); 2.33 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 2.59 (d,  $J=17$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\beta}$ ); 2.72 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\alpha}$ ); 2.88 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3\beta}$ ); 3.12 (dd,  $J=17$  y  $6,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\alpha}$ ); 3.31 (sc, 1H,  $\text{H}_5$ ); 4.23 (ta, 1H,  $\text{H}_1$ ); 5.32 (cd, 1H,  $=\text{CH}$ ); 7.10 (m, 2H, ArH); 7.30 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ); 7.54 (dd, 1H,  $\text{H}_8$ ); (sa, 1H, NH).

Una muestra analítica recristalizada en acetona fundió a  $187-190^\circ\text{C}$ .

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot 1/2\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ : C, 76,55; H, 8,26; N, 9,65. Hallado: C, 76,66; H, 7,90; N, 9,98.

**4-Etil-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3b]indol. (15)**

Una suspensión formada por 0.2 g (0.8 mmoles) del producto 14 y 57 mg de óxido de platino en 30 ml de metanol absoluto se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente, con agitación. Cuando se hubo absorbido el volumen de hidrógeno requerido, se eliminó el catalizador por filtración y se digirió con metanol caliente. Los líquidos filtrados reunidos se evaporaron a sequedad, y se obtuvo una espuma que se purificó por cromatografía en gel de sílice. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-

dietilamina 95:2 proporcionaron 120 mg (60%) del compuesto 15.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ); 1.26 (m,  $J=7,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.68 (t, 1H,  $\text{H}_{3a}$ ); 1.82 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ); 1.92 (dt, 1H,  $\text{H}_{12a}$ ); 2.10 (m, 1H,  $\text{H}_{12b}$ ); 2.49 (dd,  $J=5$  y 12,5 Hz,  $\text{H}_{3b}$ ); 2.72 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ); 2.72 (sa, 2H,  $\text{H}_6$ ); 4.18 (ta, 1H,  $\text{H}_1$ ); 7.0-7.6 (m, ArH).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-éter fundió a 196-198°C.

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ : C, 57,14; H, 5,00; N, 14,48. Hallado: C, 57,28; H, 4,28; N, 14,68.

4-(E)-Etiliden-2-(-2-hidroxietyl)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (16b)

Una disolución de 1,5 g (3,3 mmoles) del compuesto (12b) (mezcla de epímeros) en 66 ml de ácido clorhídrico 4N se calentó a 100°C durante 2 h. Se evaporó a sequedad y el residuo resultante, una vez seco, se disolvió en 95 ml de una disolución 1.2N de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en 100 ml de metanol y se trató con borohidruro sódico, a la temperatura de 0°C, durante 1h. De nuevo se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se extrajo con solución de ácido clorhídrico 2N y la disolución acuosa resultante se alcalinizó con una

solución de hidróxido sódico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, una vez seca y evaporada, proporcionó una espuma que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 9:1 proporcionaron 0.05 g (4%) del 4-etil-2-(2-hidroxietil)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo 17 como una mezcla de isómeros.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3000 (OH); 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.71 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4.32 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 7.10-7.54 (m, 4H, ArH).

Las fracciones eluidas con acetato de etilo-dietilamina 99:1 proporcionaron 0.2 g (20%) del 4-(E)-etiliden-2-(2-hidroxietil)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino-[4,3-b]indol 18b.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3100 (OH) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.69 (dd, J=7 y 2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.92 y 2.16 (2dt, 2H, H<sub>1,2</sub>); 2.60 (d, J=16 Hz, 1H, H<sub>2A</sub>); 2.74 (dm, J=13 Hz, 1H, H<sub>2B</sub>); 3.38 (sc, 1H, H<sub>5</sub>); 3.62 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4.25 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 5.28 (cd, 1H, =CH); 7.08-7.25 (m, 2H, ArH); 7.28 (dd, 1H, H<sub>1,1</sub>); 7.48 (dd, 1H, H<sub>5</sub>).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-éter, fundió a 130-132°C.

Análisis elemental calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O.1/3 H<sub>2</sub>O: C, 75,49; H, 8,14; N, 9,27. Hallado: C, 75,31; H, 7,99; N, 9,19.

Las fracciones eluidas con acetato de etilo-dietilamina 95:5 proporcionaron 0,4 g (32%) del (1RS, 5SR, 6SR)-4-(E)-etiliden-2-(2-hidroxietil)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo 16b.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600-3200 (OH); 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,67 (dd, J=6,8 y 1,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,92 (dt, 1H, H<sub>1,2</sub>); 2,16-2,42 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub> y H<sub>1,2</sub>); 2,86-3,10 (m, 3H, N-CH<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>); 3,57 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4,20 (d, J=6,5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4,34 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 5,46 (cd, 1H, =CH); 7,04-7,38 (m, 3H, ArH); 7,52 (dd, 1H, H<sub>5</sub>).

De una muestra analítica se precipitó su picrato, que recristalizado en metanol, se fundió a 95-98°C.

Análisis elemental calculado para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>·3/2 H<sub>2</sub>O: C, 53,11; H, 5,24; N, 11,47. Hallado C, 53,07; H, 4,86; N, 11,71.

4-Etil-2-(hidroxietil)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (17)

Una suspensión formada por 0,3 g (0,84 mmoles) de alcohol 16b y 85 mg de óxido de platino en 35 ml de metanol absoluto se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente, con agitación. Cuando se hubo absorbido el volumen de hidrógeno requerido, se eliminó el catalizador por filtración y se digirió con metanol caliente. Los líquidos filtrados reunidos se evaporaron a sequedad,

y se obtuvo una espuma que se purificó por cromatografía en gel de sílice. Las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo 95:5 proporcionaron 150 mg (50%) del alcohol 17 como mezcla de epímeros en  $C_4$ .

IR ( $CHCl_3$ ): 1730 (C=O)

RMN ( $CDCl_3$ ): 1.02 (t, 3H, C- $CH_3$ ); 1.20 (m, 2H,  $-CH_2-$ ); 1.69 (t, 1H,  $H_{3a}$ ); 1.90 (m, 1H,  $H_4$ ); 2.10 (dt, 1H,  $H_{12a}$ ); 2.20 (m, 2H, N- $CH_2$ ); 2.22 (dt, 1H,  $H_{12a}$ ); 2.35 (m, 1H,  $H_3$ ); 2.50 (dd, 1H,  $H_{3a}$ ); 3.00 (m, 2H, N- $CH_2$ ); 3.60 (m, 2H,  $CH_2OH$ ); 3.60 y 3.68 (2s, 3H, N- $CH_3$ ); 3.71 y 3.75 (2s, 3H,  $OCH_3$ ); 4.22 (ta, 1H, H<sub>1</sub>); 7.0-7.65 (m, 4H, ArH).

4-(E)-Etiliden-2-(hidroxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]. (18a)

Una disolución de 90 mg (205  $\mu$ moles) del compuesto 12a en 30 ml de ácido clorhídrico 4N, se calentó a 100°C durante 4h. Se evaporó a sequedad y el residuo resultante, una vez seco, se disolvió en 30 ml de metanol absoluto y se trató con borohidruro sódico a la temperatura de 0°C, durante 1h. De nuevo, se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica, se extrajo con una disolución de ácido clorhídrico 2N. La disolución acuosa resultante se alcalinizó con hidróxido sódico 2N, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica, una vez seca y evaporada, proporcionó una espuma que fue purificada por cromatografía en columna de

sílica gel. Las fracciones eluidas con acetato de etilo-dietilamina 95:5 proporcionaron 27 mg (46%) del 4-(E)-etiliden-2-(2-hidroxietil)-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1.5-metanoazocino [4,3-b]indol (18a).

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3460 (NH); 3420 (OH) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,68 (dd. J=7 y 1.8 Hz. 3H, CH<sub>3</sub>); 1,91 y 2,12 (2 dt. 2H. H<sub>1,2</sub>); 2,28 (m. 1H. N-CH<sub>2</sub>); 2,55 (d. J=15.5 Hz. 1H, H<sub>4,6</sub>); 2,80 (dt. J=12 Hz. 1H. H<sub>3,6</sub>); 2,97 (d. J=12 Hz. 1H. H<sub>3,6</sub>); 3,04 (m. 1H. N-CH<sub>2</sub>); 3,17 (d. J=15,5 Hz. 1H. H<sub>4,6</sub>); 3,30 (sc. 1H. H<sub>5</sub>); 3,60 (m. 2H, O-CH<sub>2</sub>); 4,25 (ta. 1H, H<sub>1</sub>); 5,28 (cd. 1H, =CH); 7,05-7,35 (m. 3H. ArH); 7,45 (dd. 1H, H<sub>8</sub>); 8,05 (sa. 1H. NH).

De una muestra analítica, se precipitó su picrato, que recristalizado en acetona-éter fundió a 137-140°C.

Análisis elemental calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.3/2H<sub>2</sub>O: C, 53,43; H, 5,20; N, 13,01. Hallado: C, 53,05; H, 4,90; N, 12,91.

#### 4-Etil-2-(2-hidroxietil)-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (19)

Una solución de 140 mg (0,5 mmoles) del compuesto tetracíclico 18a en 50 ml de metanol absoluto, se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente, en presencia de 40 mg de dióxido de platino. Cuando se hubo absorbido el volumen requerido de hidrógeno, se filtró el catalizador y se evaporó a presión reducida el líquido filtrado. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se

secó y. una vez evaporada. rindió 80 mg (56%) del alcohol 19.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3460 (NH): 3300 (OH) cm<sup>-1</sup>.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (t, J=7,4 Hz. 3H, CH<sub>3</sub>): 1.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>): 1.90 (t, 1H, H<sub>3a</sub>): 1.97 (dt, 1H, H<sub>12a</sub>): 2.30 (m, 1H, H<sub>12a</sub>): 2.30 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>): 2.79 (sa, 2H, H<sub>6</sub>): 3.05 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>): 3.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH): 4.35 (ta, 1H, H<sub>1</sub>): 6.95-7.35 (m, 3H, ArH): 7.15 (dd, 1H, H<sub>9</sub>): 8.35 (sa, 1H, NH).

4-(E)-Etiliden-2-[2,2-bis(metiltio)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo 22.

Sobre una disolución de 0.28 ml (3,10 mmoles) de cloruro de oxalilo en 2.5 ml de THF anhidro mantenida a -60°C se adicionó una disolución de 0.48 ml (6,2 mmoles) de dimetilsulfóxido en 1.5 ml de THF anhidro y la disolución se agitó a esa temperatura 2 minutos. Seguidamente se adicionó lentamente una solución formada por 0.5 g (1,44 mmoles) del alcohol en 5 ml de THF anhidro y se mantuvo en agitación durante 30 min a la misma temperatura. A continuación se añadió 0.98 ml (7 mmoles) de trietilamina y la disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 min. Se dejó subir la temperatura hasta llegar a la temperatura ambiente. A continuación se vertió la mezcla de la reacción sobre una disolución de carbonato potásico en agua y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con

acetato de etilo. Los extractos orgánicos una vez secos y evaporados proporcionaron 0.5 g de una espuma identificada como una mezcla de epímeros en  $C_4$  del aldehído 20 que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

IR ( $CDCl_3$ ): 1730 (C=O)  $cm^{-1}$ .

RMN ( $CDCl_3$ ): 3.56 y 3.58 (2s, 3H, N- $CH_3$ ): 3.68 y 3.74 (2s, 3H, O $CH_3$ ): 4.20 (d, J=6 Hz,  $H_{6a}$ ): 4.30 y 4.38 (2 ta, 1H,  $H_1$ ): 5.37 (c, 1H, =CH): 7.0 y 7.60 (m, 4H, ArH): 9.82 (m, 1H, COH).

En un reactor cerrado se introdujo una disolución formada por 0,5 g del producto obtenido en el proceso anterior en 64 ml de benceno anhidro, se adicionaron 5 ml de trifluoro de boroeterato y 25 ml de metanotiol y se agitó a 0°C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de carbonato potásico en agua y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas una vez secas y evaporadas proporcionaron 0,62 g de una espuma que fué purificada por cromatografía en gel de sílice. Las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo 7:3 proporcionaron 0.21 g (52.7%) del tiocetal 22.

IR ( $CDCl_3$ ): 1730 (C=O).

RMN ( $CDCl_3$ ): (isomero mayoritario, ester cara  $\alpha$ ):  
 1,74 (dd, J=2,2 y 7,4 Hz, 3H, C- $CH_3$ ): 2,12 (s, 3H, S- $CH_3$ ):  
 2,16 (s, 3H, S- $CH_3$ ): 2,17 (m, 2H,  $H_{1,2}$ ): 2,50 (m, 1H, N-CH):  
 2,70 (dm, J=11,3 Hz, 1H,  $H_{3a}$ ): 3,01 (dm, J=11,3 Hz, 1H,  $H_{3b}$ ):  
 3,10 (m, 1H, N-CH): 3,50 (sa, 1H,  $H_5$ ): 3,57 (s, 3H,

N-CH<sub>3</sub>): 3.70 (d, J=1 Hz, 1H, H<sub>a</sub>): 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>): 3.91 (t, J=7,4 Hz, 1H, CH-S<sub>2</sub>): 4.30 (ta, 1H, H<sub>1</sub>): 5,36 (c, 1H, =CH); 7.10-7,70 (m, 4H, ArH).

Las señales más características del isómero minoritario (ester cara β) son:

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.11 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>): 2.18 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>): 3.55 (sa, 1H, H<sub>3</sub>): 3.63 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>): 3.67 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>): 4.18 (d, J=6.6 Hz, 1H, H<sub>a</sub>).

Una muestra analítica recristalizada en acetona-éter fundió a 179-180°C.

Análisis elemental calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.3/4 C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O: C, 53,20; H, 5,36; N, 10,01. Hallado: C, 53,26; H, 5,49; N, 9,77.

Las fracciones eluidas con acetato de etilo-dietilamina 95:5 proporcionaron 0.22 g del alcohol de partida 16b.

4-Etil-2-[2,2-bis(metiltio)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (23)

Sobre una disolución de 0.28 ml (3.10 mmoles) de cloruro de oxalilo en 2,5 ml de THF anhidro mantenida a -60°C se adicionó una disolución de 0,48 ml (6,2 mmoles de dimetilsulfóxido en 1,5 ml de THF anhidro y la disolución se agitó a esa temperatura 2 minutos. Seguidamente se adicionó lentamente una solución formada por 0.5 g (1.41 mmoles) del alcohol 17 en 5 ml de THF anhidro y se mantuvo en agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación se añadió 0.98 ml (7 mmoles) de trietilamina y la disolución

resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Se dejó subir la temperatura hasta llegar a la temperatura ambiente. A continuación se vertió la mezcla de la reacción sobre una disolución de carbonato potásico en agua y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos una vez secos y evaporados proporcionaron 0.5 g de una espuma identificada como una mezcla de epímeros en  $C_6$  del aldehído 21.

RMN ( $CDCl_3$ ): 3.50 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 3.66 (s, 3H, O- $CH_3$ ); 9.43 (m, 1H, COH).

En un reactor cerrado se introdujo una disolución formada por 0.5 g del producto obtenido en el proceso anterior en 64 ml de benceno anhidro, se adicionaron 5 ml de trifloruro de boro eterato y 25 ml de metanotiol y se agitó a 0°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de carbonato potásico en agua y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas una vez secas y evaporadas proporcionaron una espuma que fué purificada por cromatografía en gel de sílice. Las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo 7:3 proporcionaron 0.18 g (29%) del tioacetal 23.

IR ( $CDCl_3$ ): 1730 (C=O)  $cm^{-1}$ .

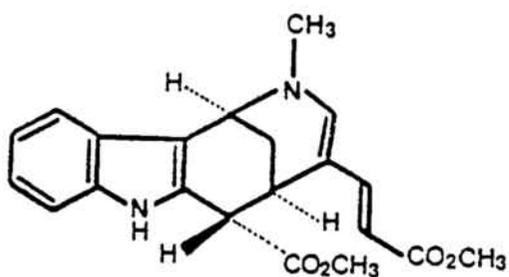
RMN ( $CDCl_3$ ): 1.02 (t,  $J=9.2$  Hz, 3H, C- $CH_3$ ); 1.30 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1.65 (t, 1H,  $H_{3a}$ ); 2.12 (s, 3H, S- $CH_3$ ); 2.17 (s, 3H, S- $CH_3$ ); 2.30 (m, 2H, N- $CH_2$ ); 2.56 (dd, 1H,  $H_{3a}$ ); 3.10 (m, 2H, N- $CH_2$ ); 3.58 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 3.70 (s, 3H, O- $CH_3$ );

3.73 (d, 1H,  $H_2$ ); 3.92 (dd, 1H,  $H_1$ , CH-S<sub>2</sub>); 4.23 (ta, 1H,  $H_1$ ); 7.04-7.70 (m, 4H, ArH).

**Fluoroborato de dimetil(metiltio)sulfonio.<sup>3a</sup>**

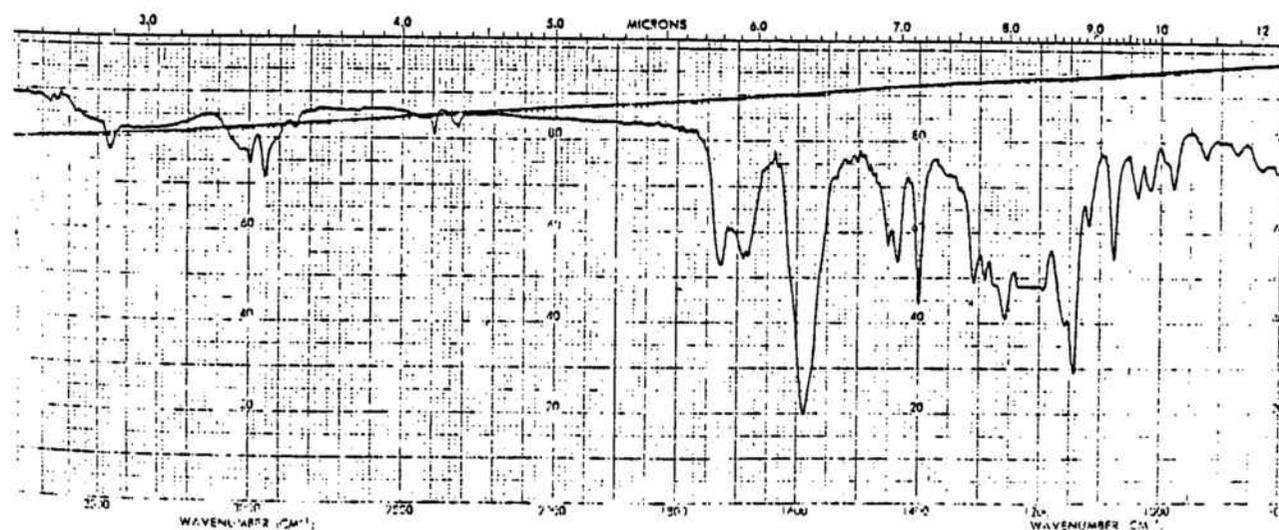
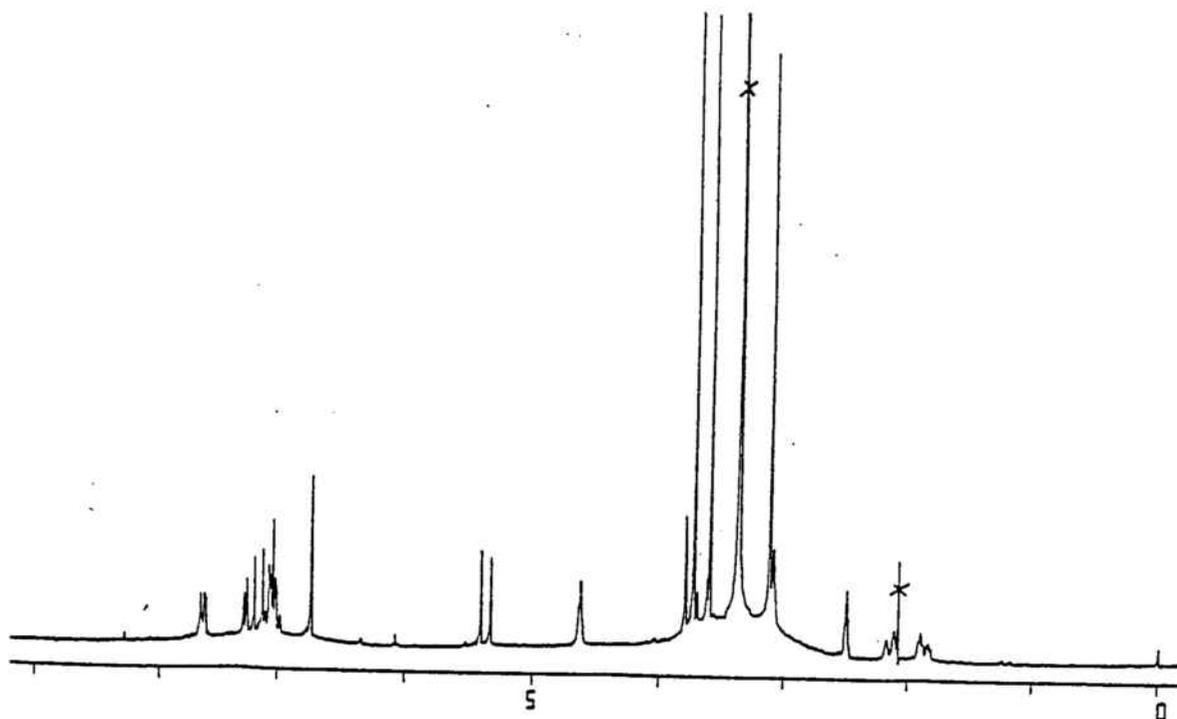
Una disolución formada por 1.2 ml (13.5 mmoles) de disulfuro de metilo en 3 ml de acetonitrilo se adicionó lentamente sobre una disolución de 2 g (13.5 moles) de fluoroborato de trimetiloxonio en 7 ml de acetonitrilo, mantenida a una temperatura de 0°C. La disolución resultante se agitó a esa misma temperatura durante 1 h. A continuación se añadieron 30 ml de éter anhidro, el precipitado formado se filtró y se secó obteniéndose un 3.23 gr (83%) de un sólido cristalino higroscópico identificado como el fluoroborato de dimetil(metiltio)sulfonio p.f. 58-59°C.

7. ESPECTROS DE IR Y RMN



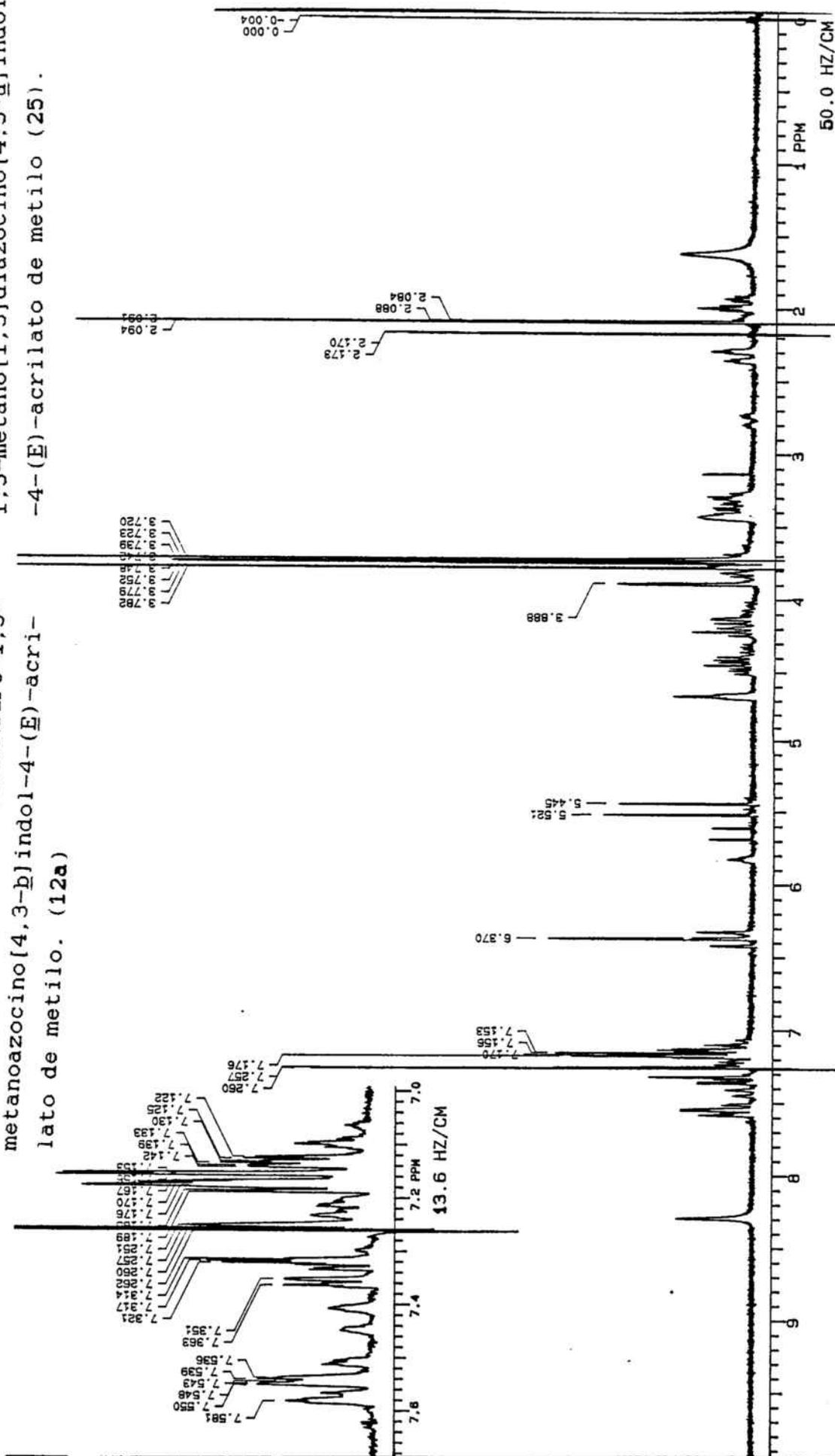
11 (6 $\alpha$ )

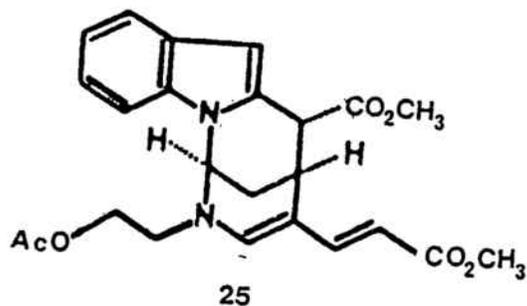
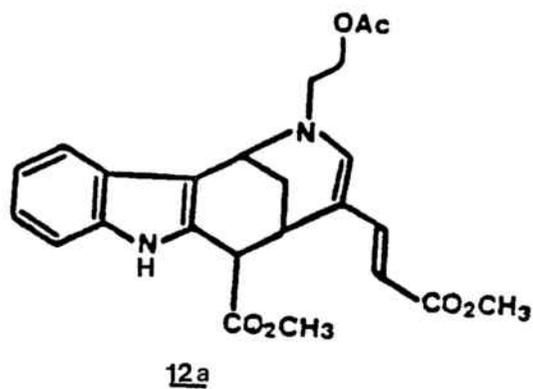
(1 $RS$ , 5 $SR$ , 6 $RS$ )-2-metil-6-metoxicarbonil-  
1.2.5,6-tetrahidro-1.5-metanoazocino[4,3- $b$ ]  
indol-4-( $E$ )-acrilato de metilo (6 $\alpha$ ). (11)



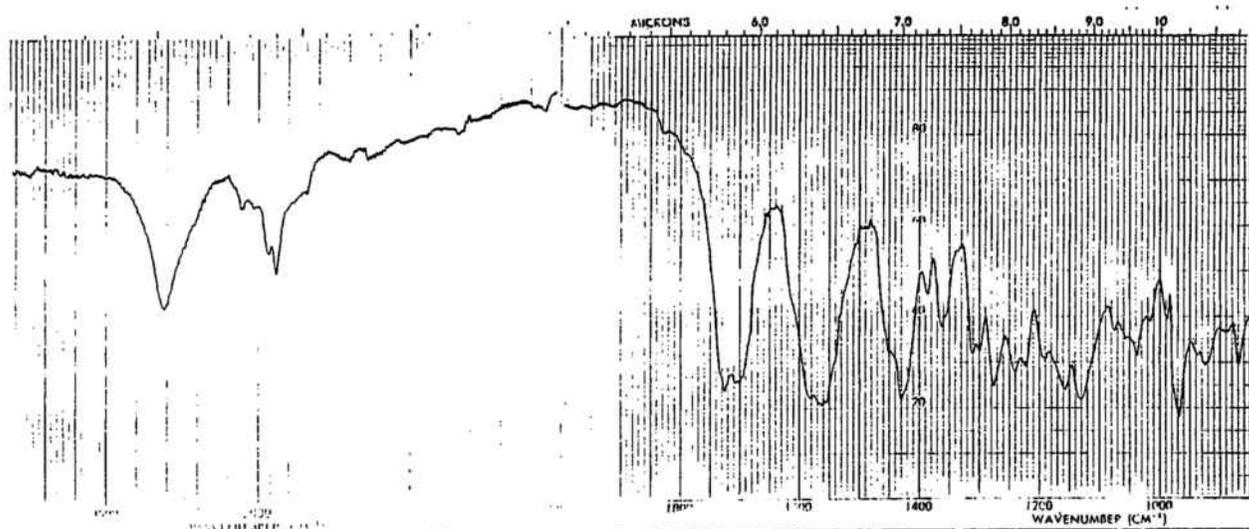
(1RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxietil)-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metano[1,3]diazocino[4,3-a]indol-4-(E)-acrilato de metilo (25).

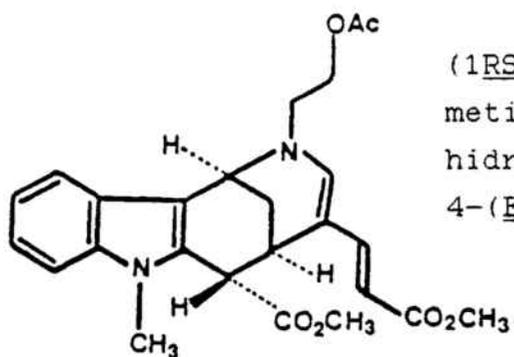
(1RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxietil)-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanozocino[4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo. (12a)





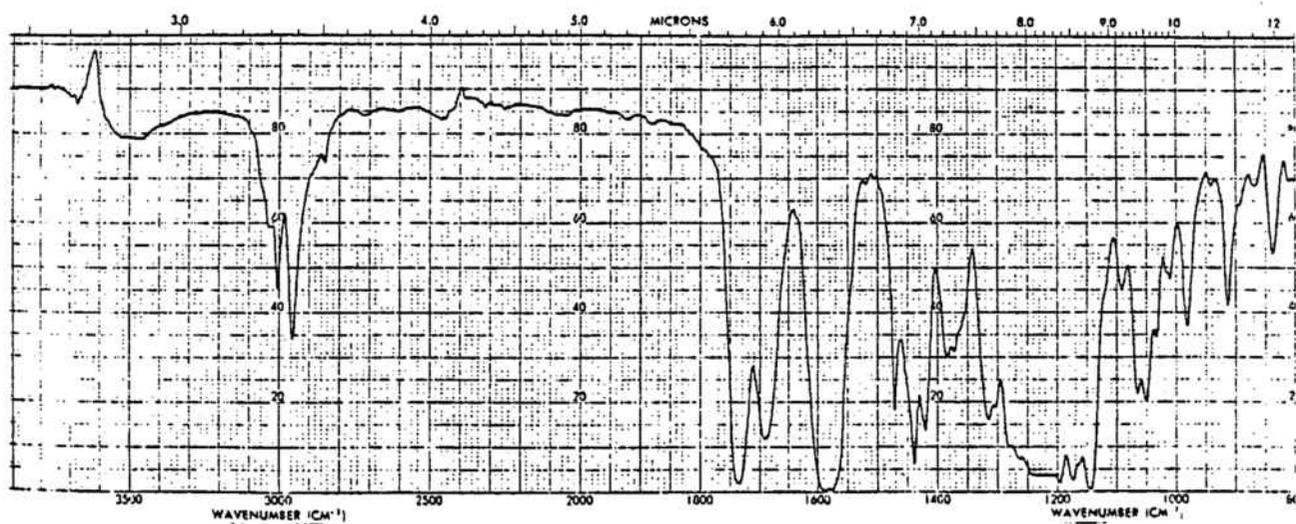
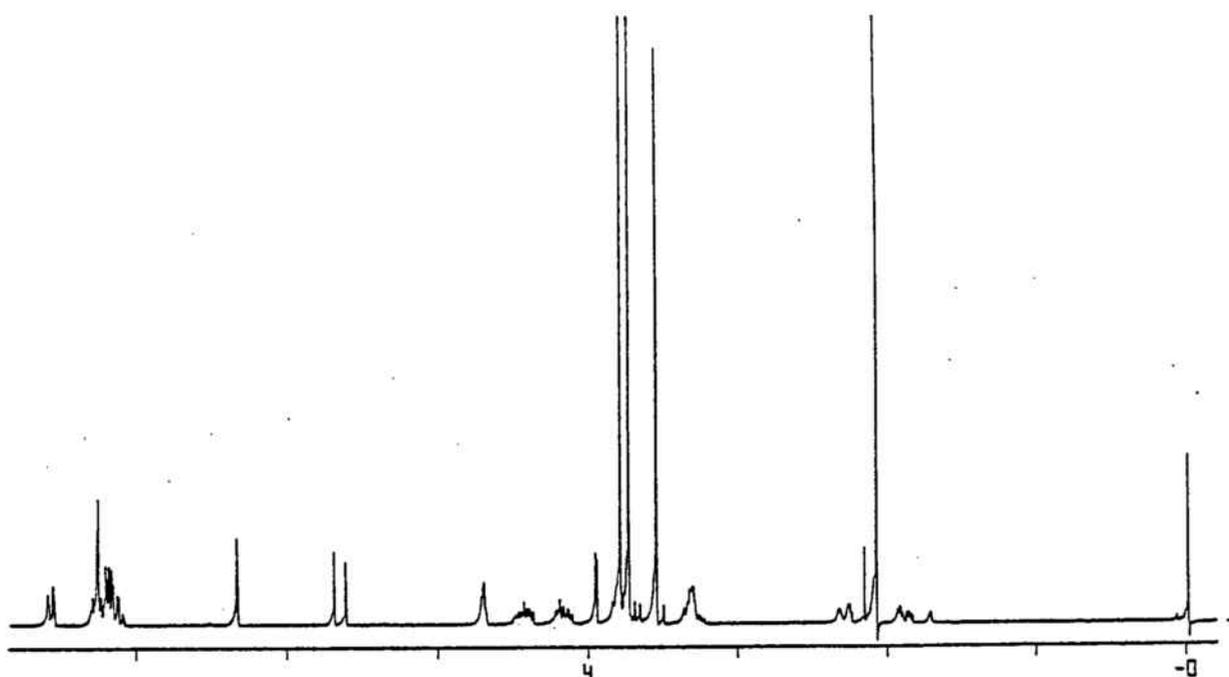
(1RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxietil)-6-metoxycarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo. (12a)

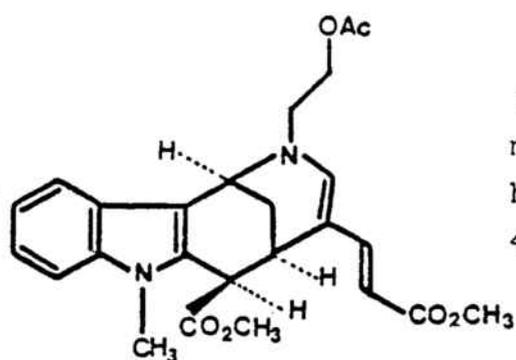




(1RS, 5SR, 6SR)-2-(2-acetoxietil)-7-metil-6-metoxicarbonil-1.2.5.6-tetrahydro-1.5-metanoazocino[4.3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo (6 $\alpha$ ). (12b)

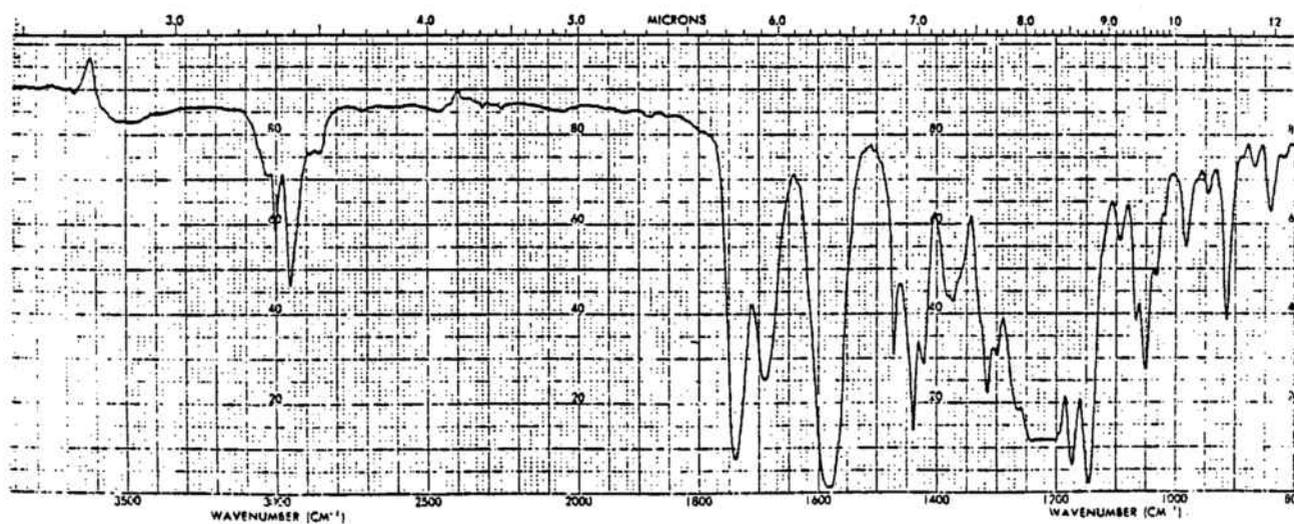
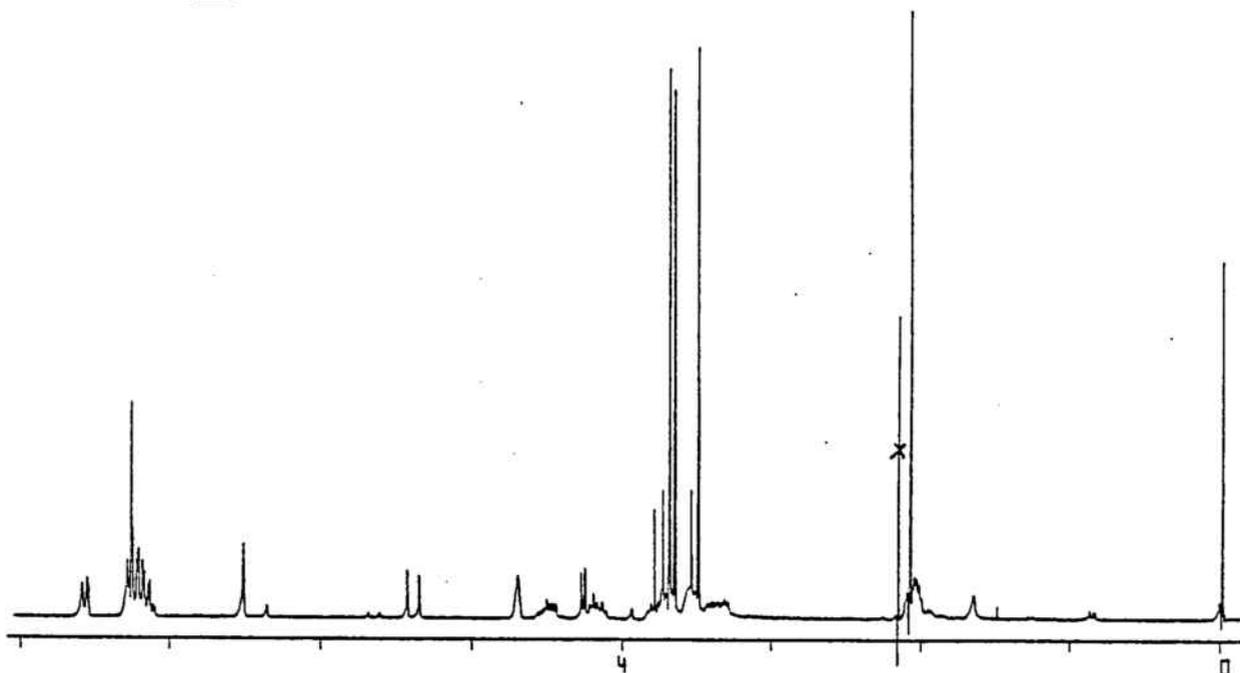
12b (6 $\alpha$ )

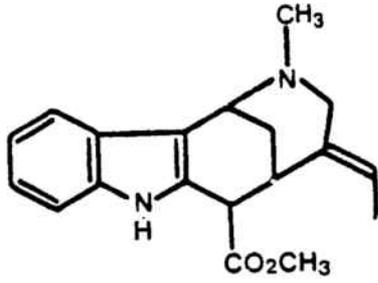




(1RS. 5SR. 6SR)-2-(2-acetoxietil)-7-metil-6-metoxicarbonil-1.2.5.6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4.3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo (6B). (12b)

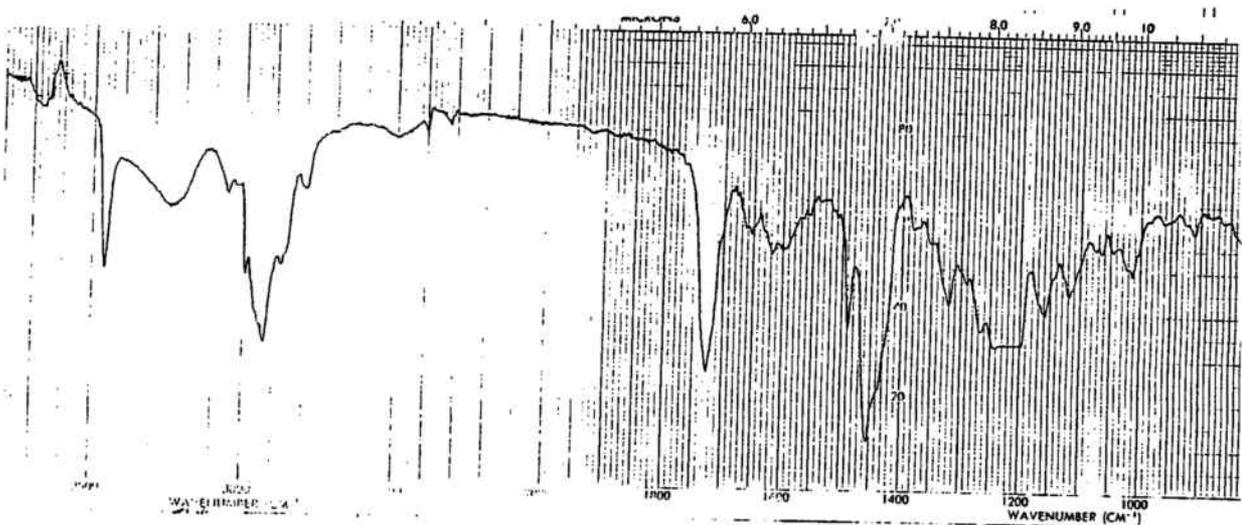
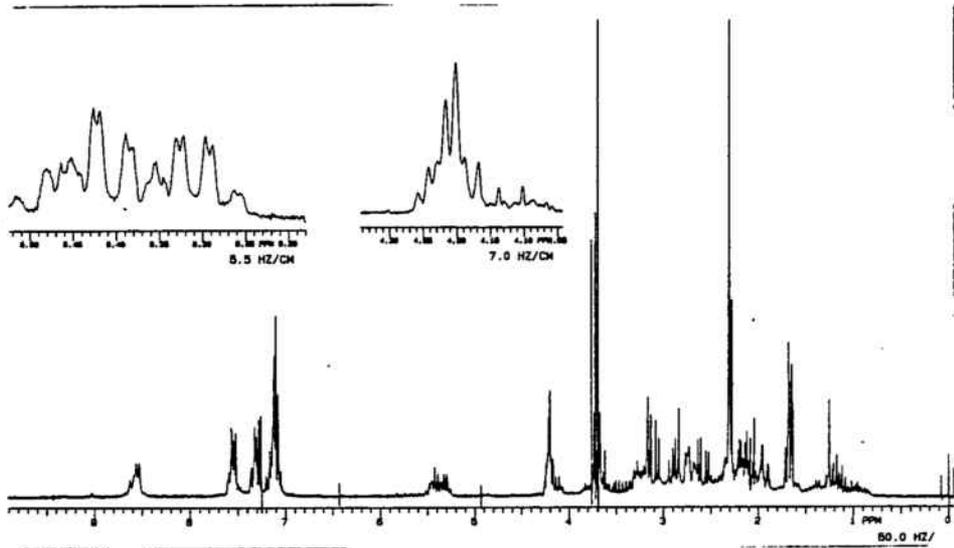
12b (6B)

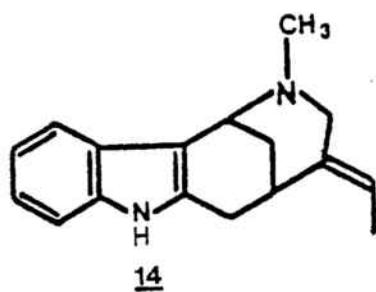




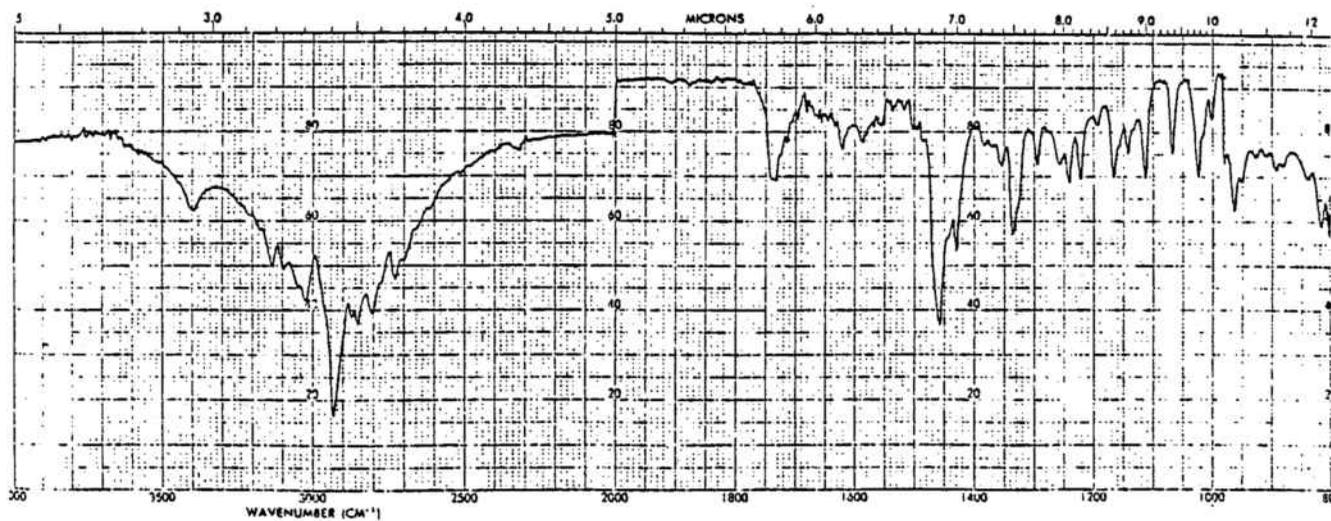
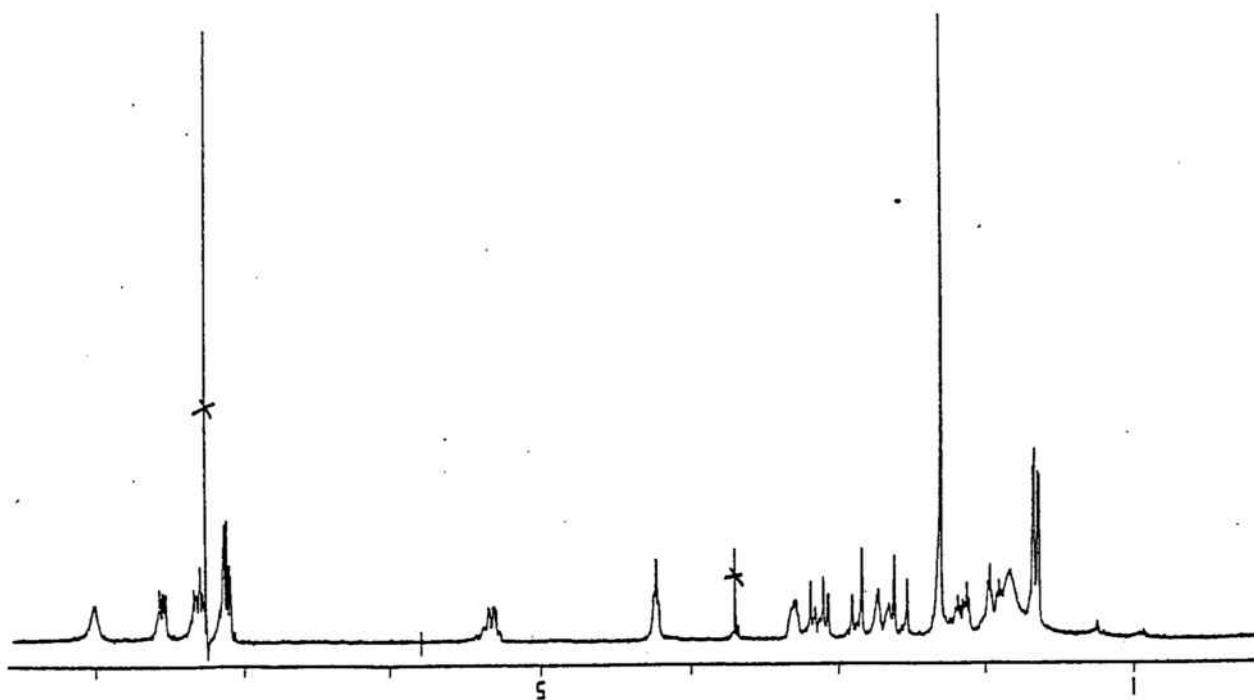
4-(E)-Etiliden-2-metil-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1.5-metanoazocino(4.3-b)indol-6-carboxilato de metilo. (13)

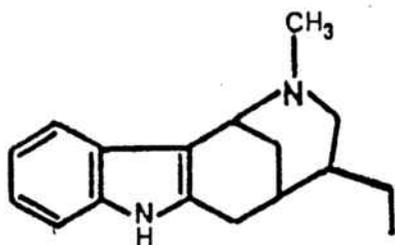
13





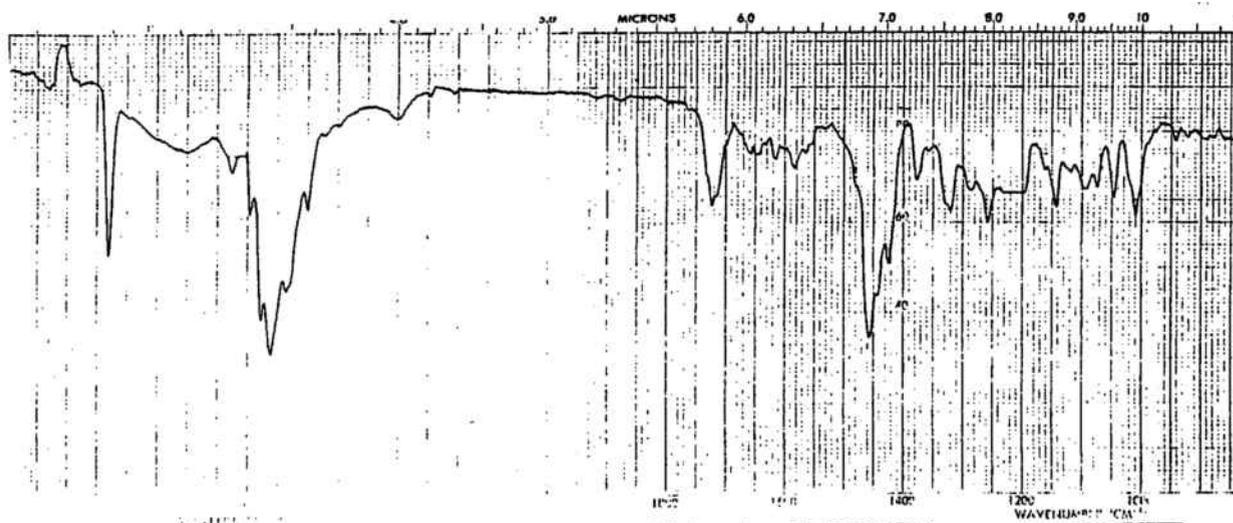
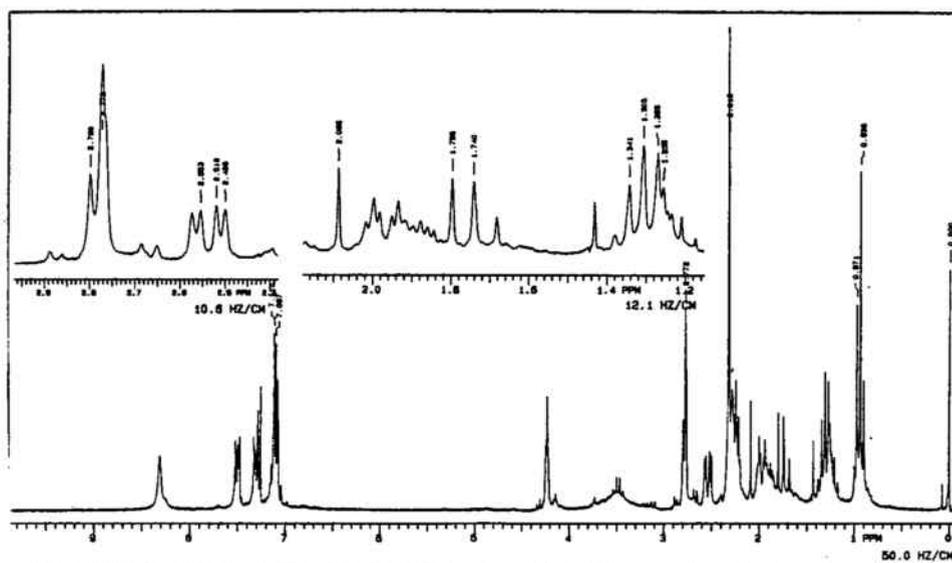
4-(E)-Etiliden-2-metil-1,2.3.4.5.6-hexahidro-1.5-metanoazocino[4.3-b]indol. (14)

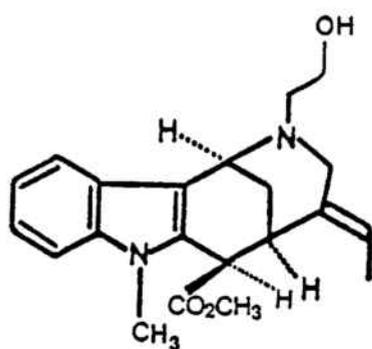




(1RS, 4RS, 5SR)-4-Etil-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol. (15)

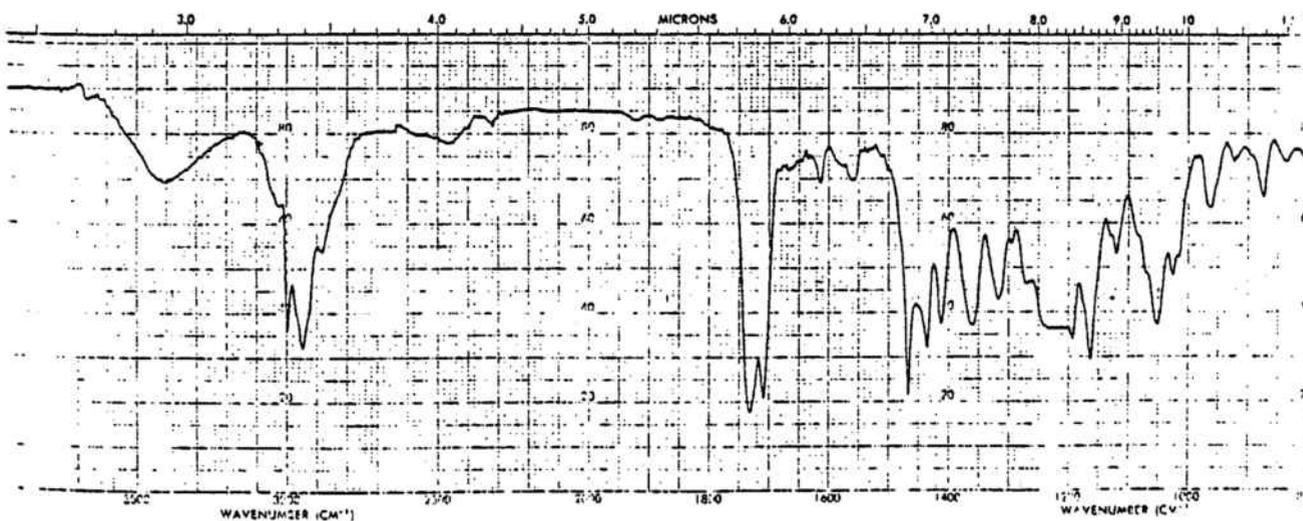
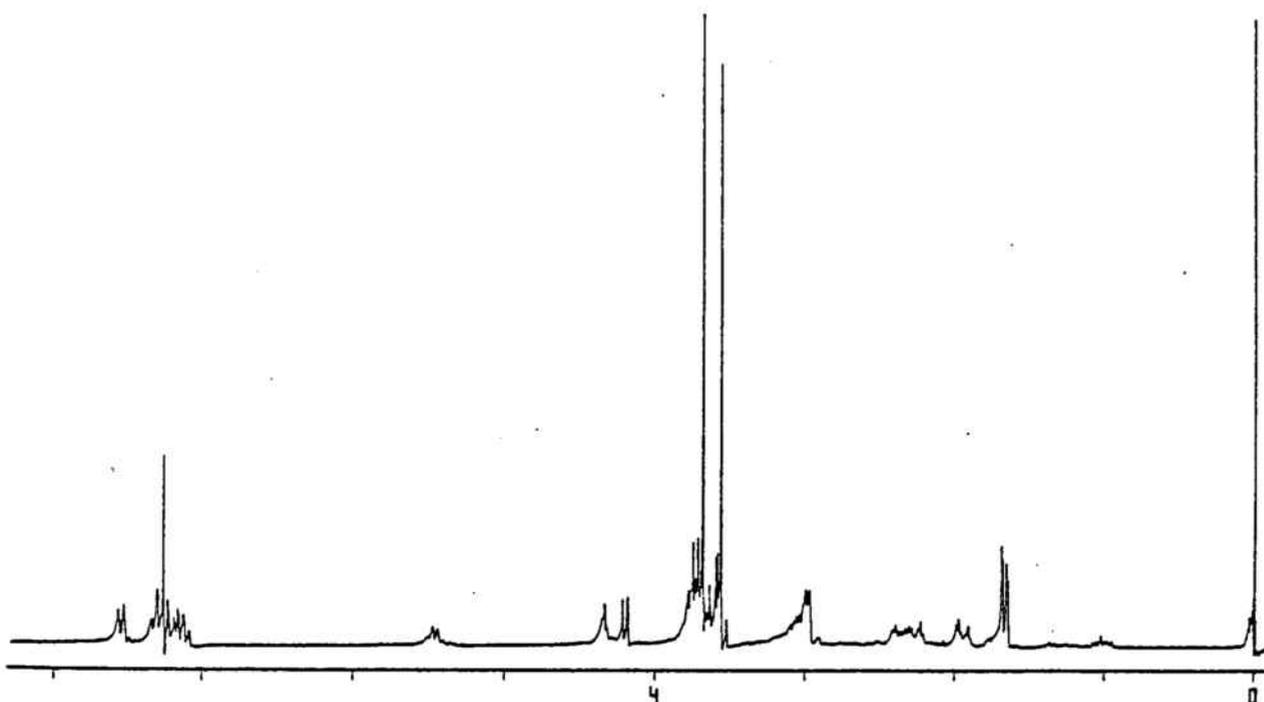
15

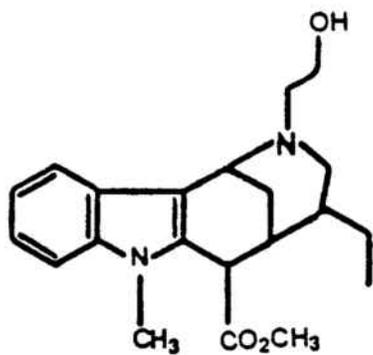




16b (6β)

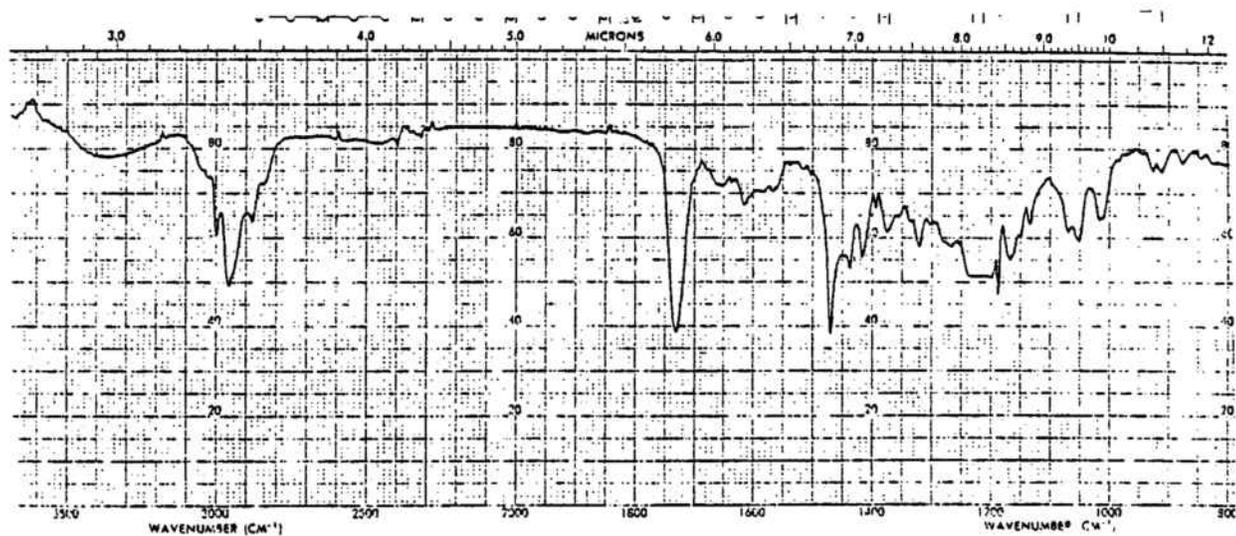
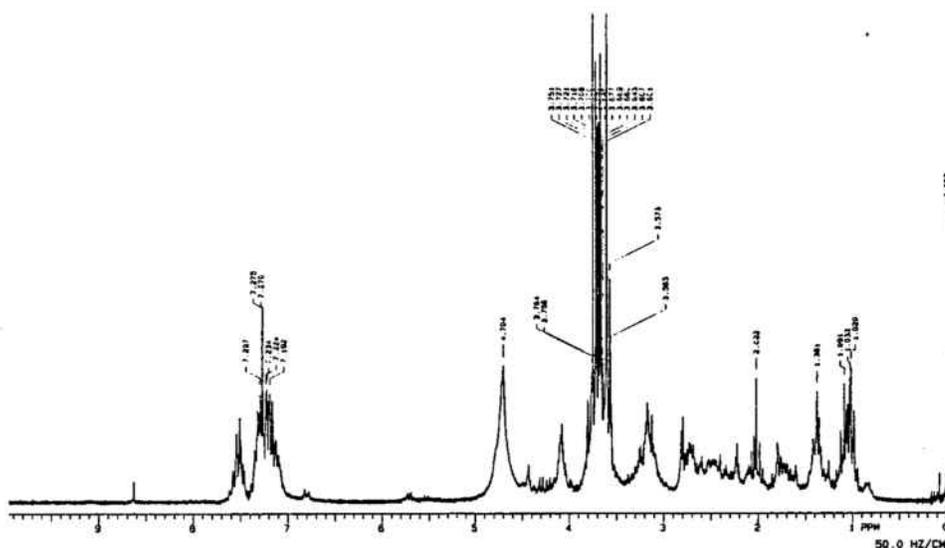
(1RS, 5SR, 6SR)-4-(E)-Etiliden-2-(-2-hidroxietyl)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo (6β). (16b)



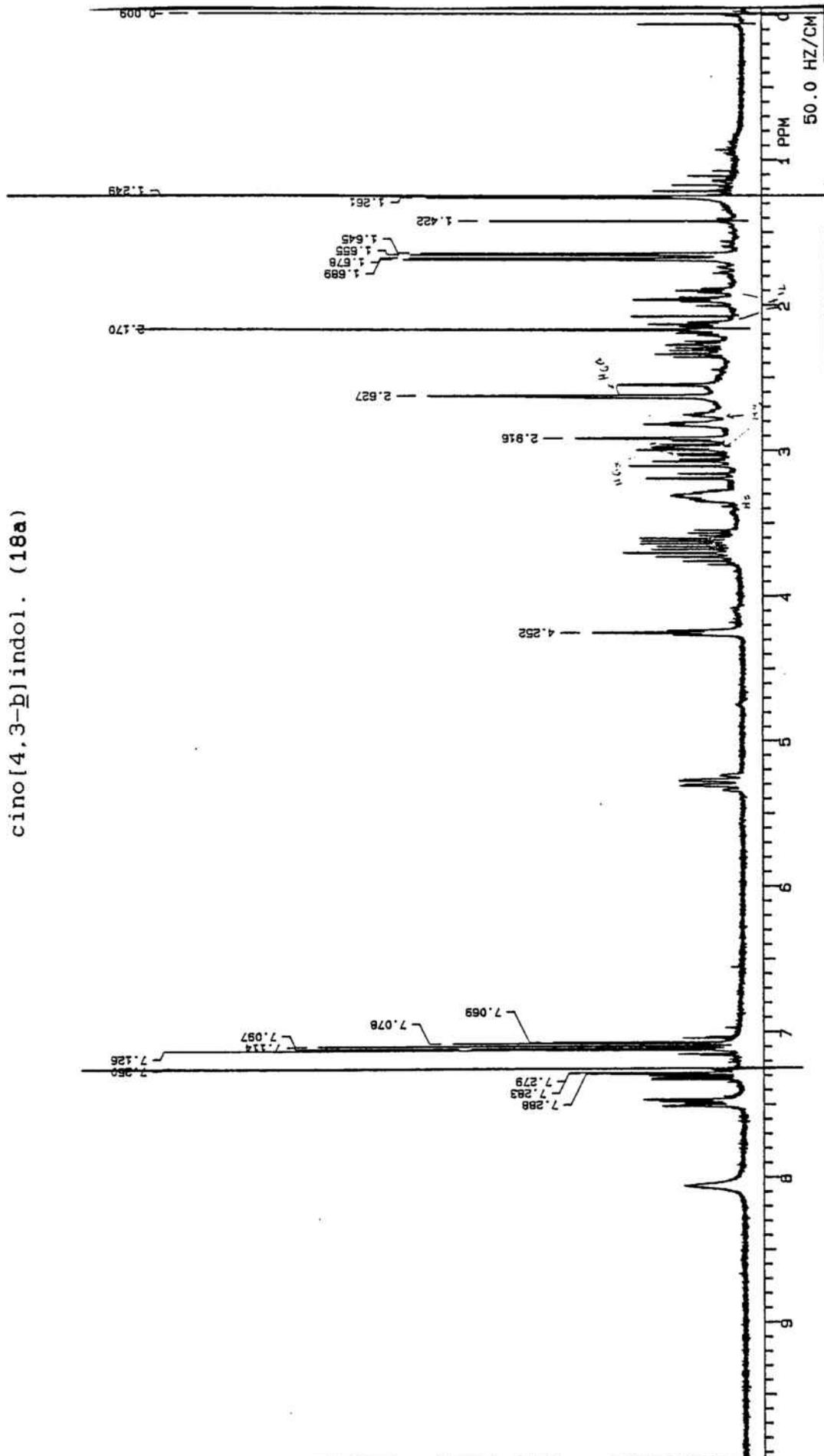


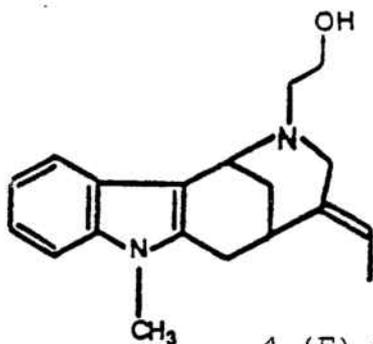
17

(1RS, 4RS, 5SR)-4-Etil-2-(2-hidroxi-2-etil)-7-metil-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1.5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (17)

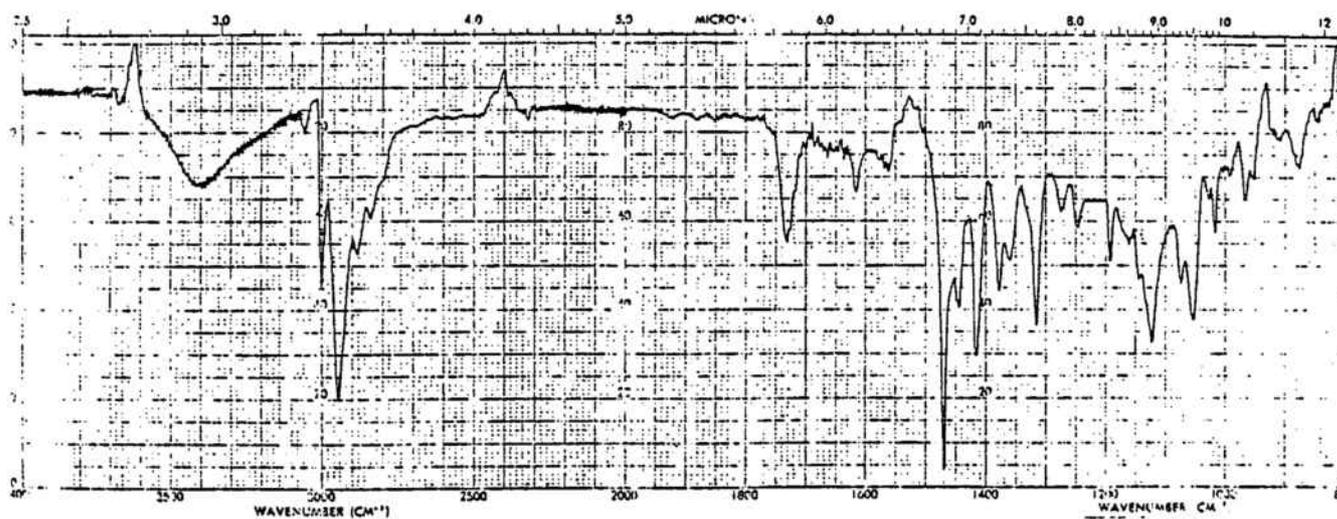
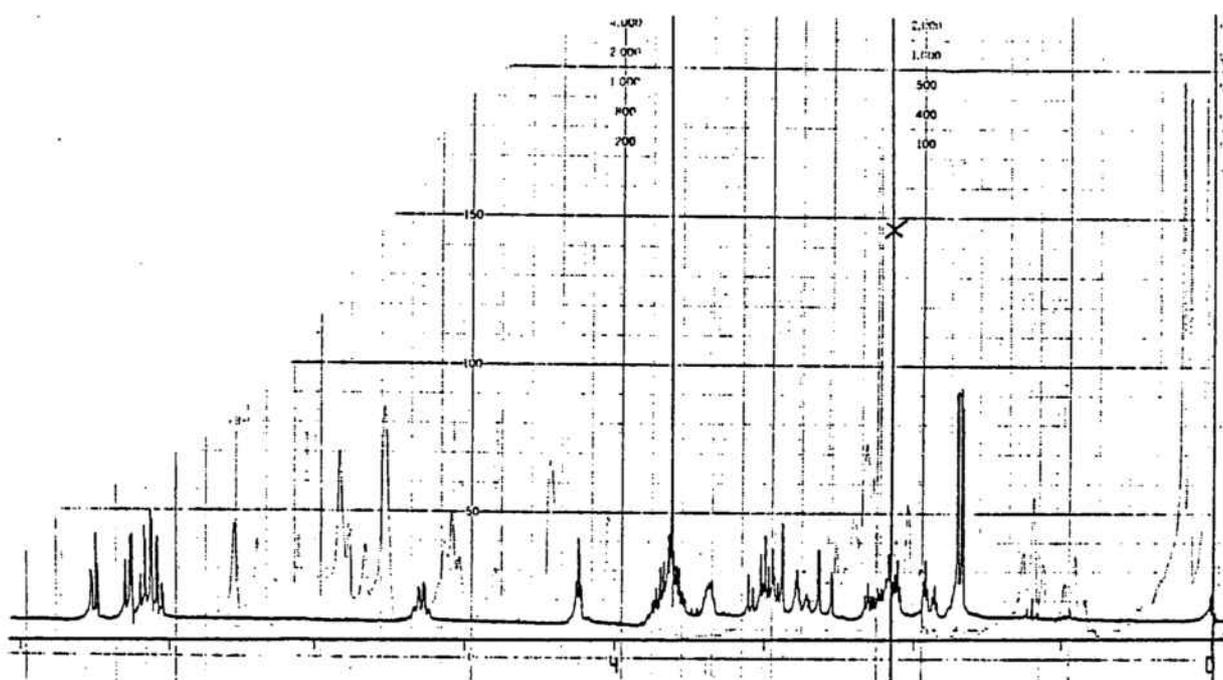


4-(E)-Etiliden-2-(-2-hidroxiutil)-  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazo-  
cino[4,3-b]indol. (18a)

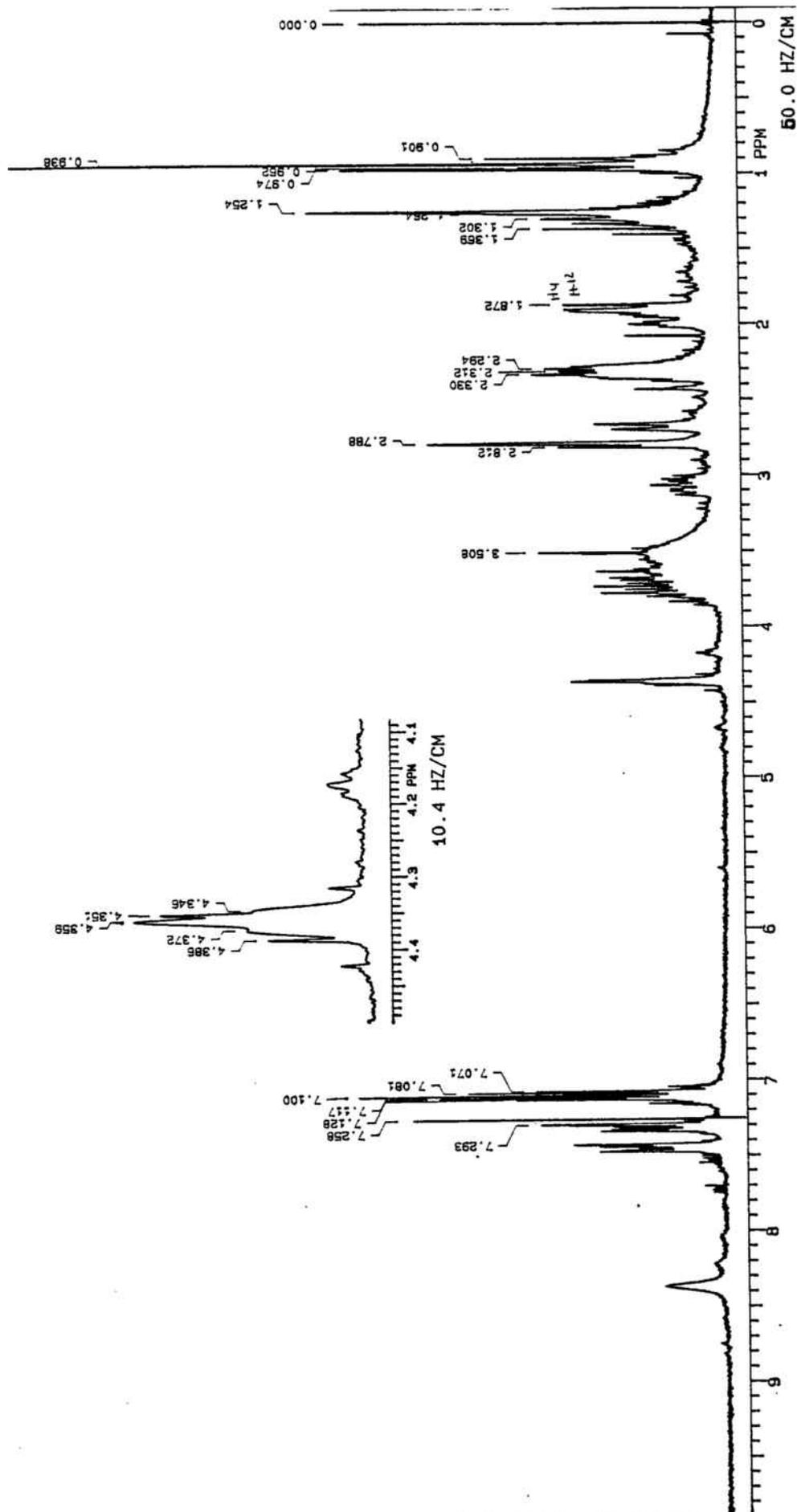


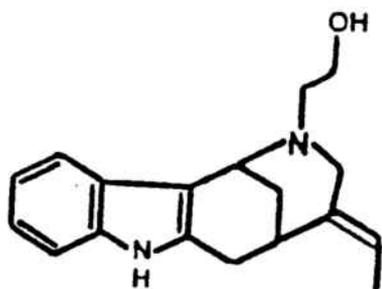
**18b**

4-(E)-Etiliden-2-(2-hidroxietyl)-7-metil-  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino-  
[4,3-b]indol. (18b)

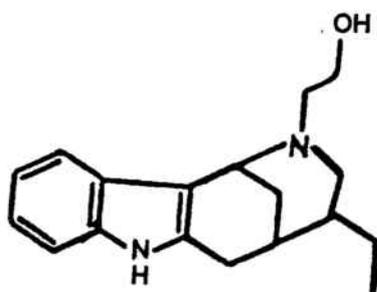
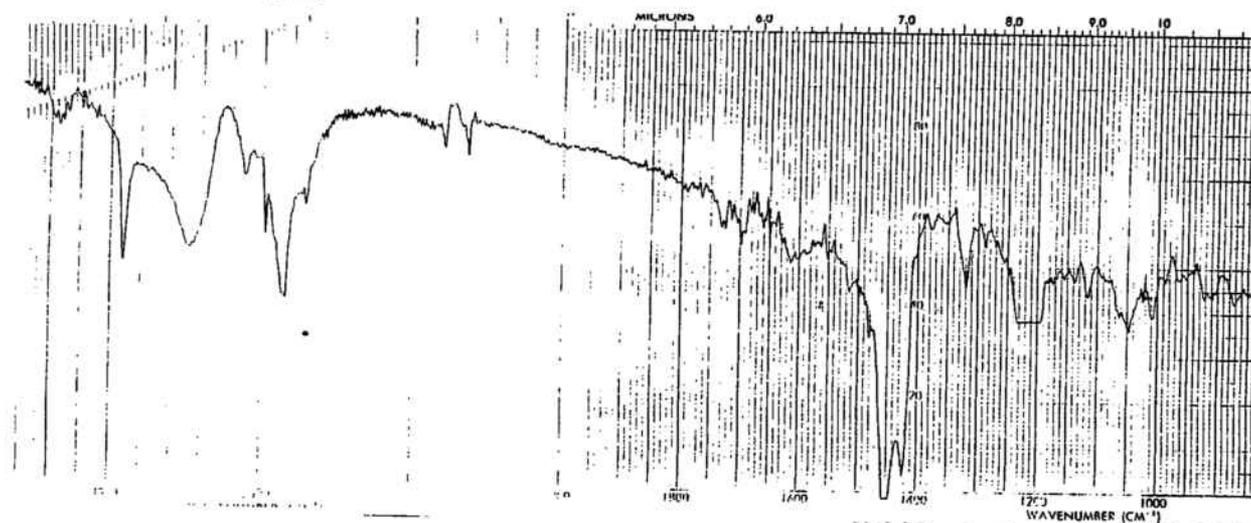


(1RS, 4RS, 5SR)-4-Etil-2-(hidroxi-  
etil-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol. (19)

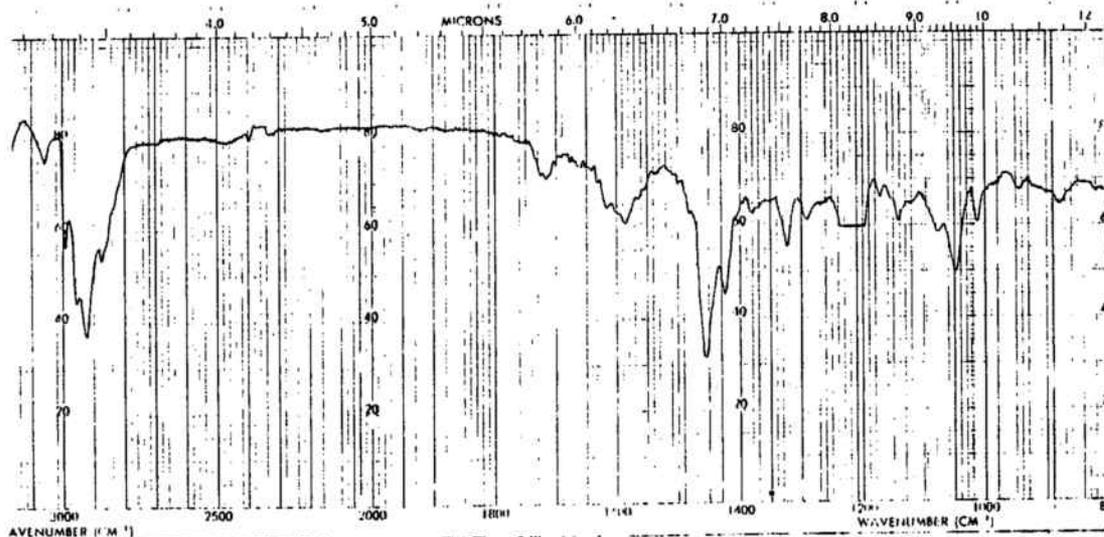


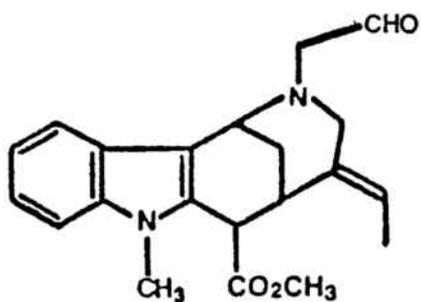
18 a

4-(E)-Etiliden-2-(-2-hidroxi-etil)-  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazo-  
cino[4,3-b]indol. (18a)

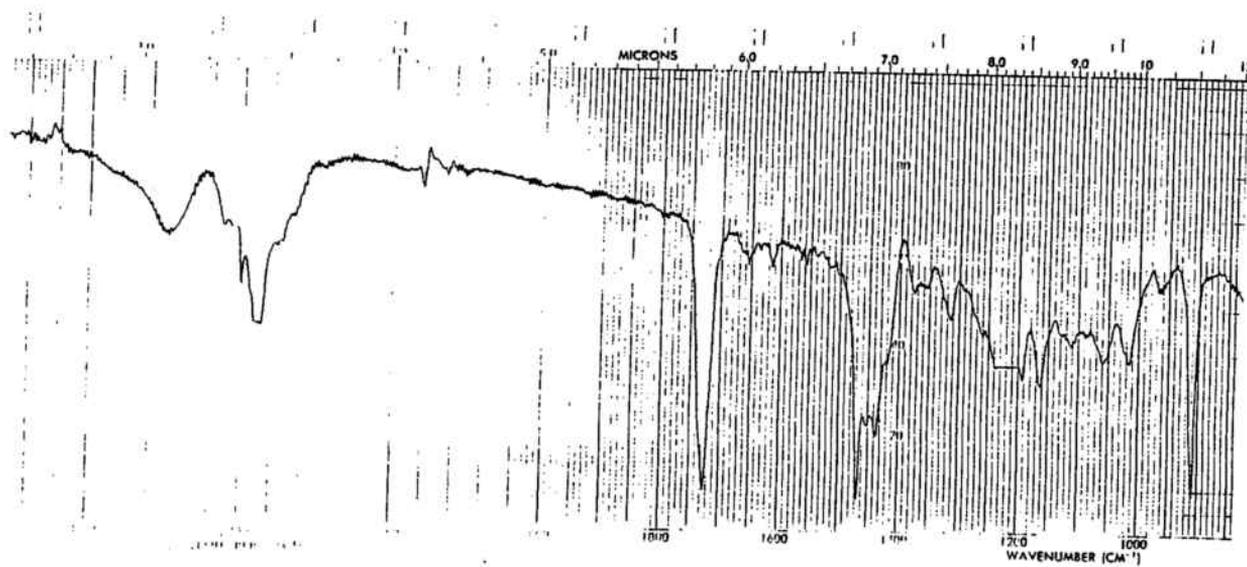
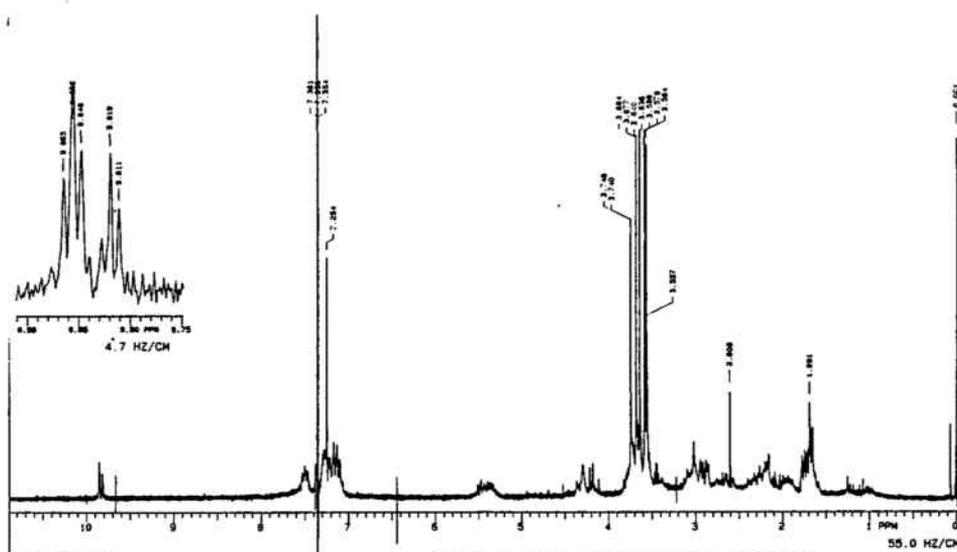
19

(1RS, 4RS, 5SR)-4-Etil-2-(-2-hidroxi-  
etil)-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol. (19)

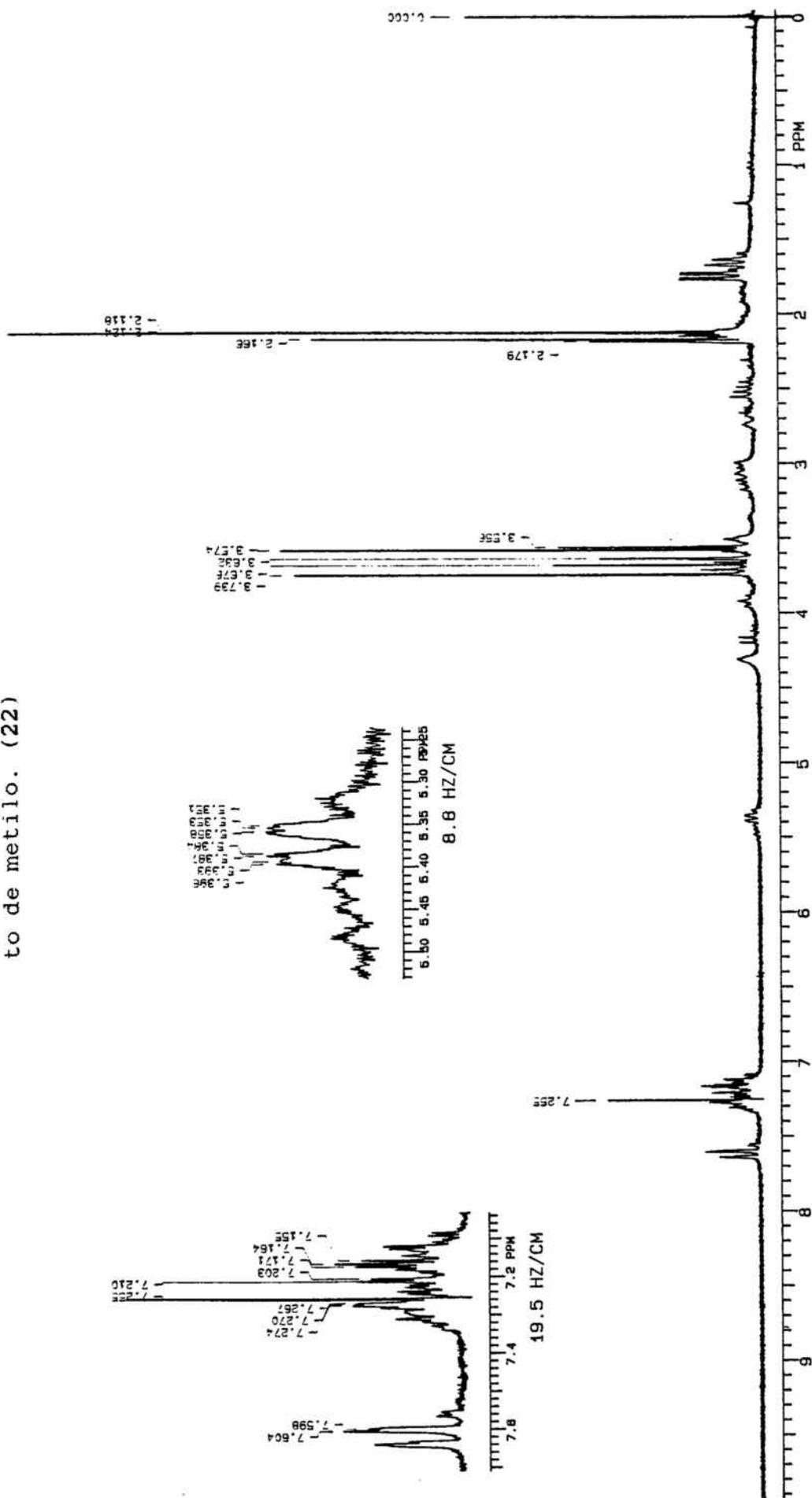


20

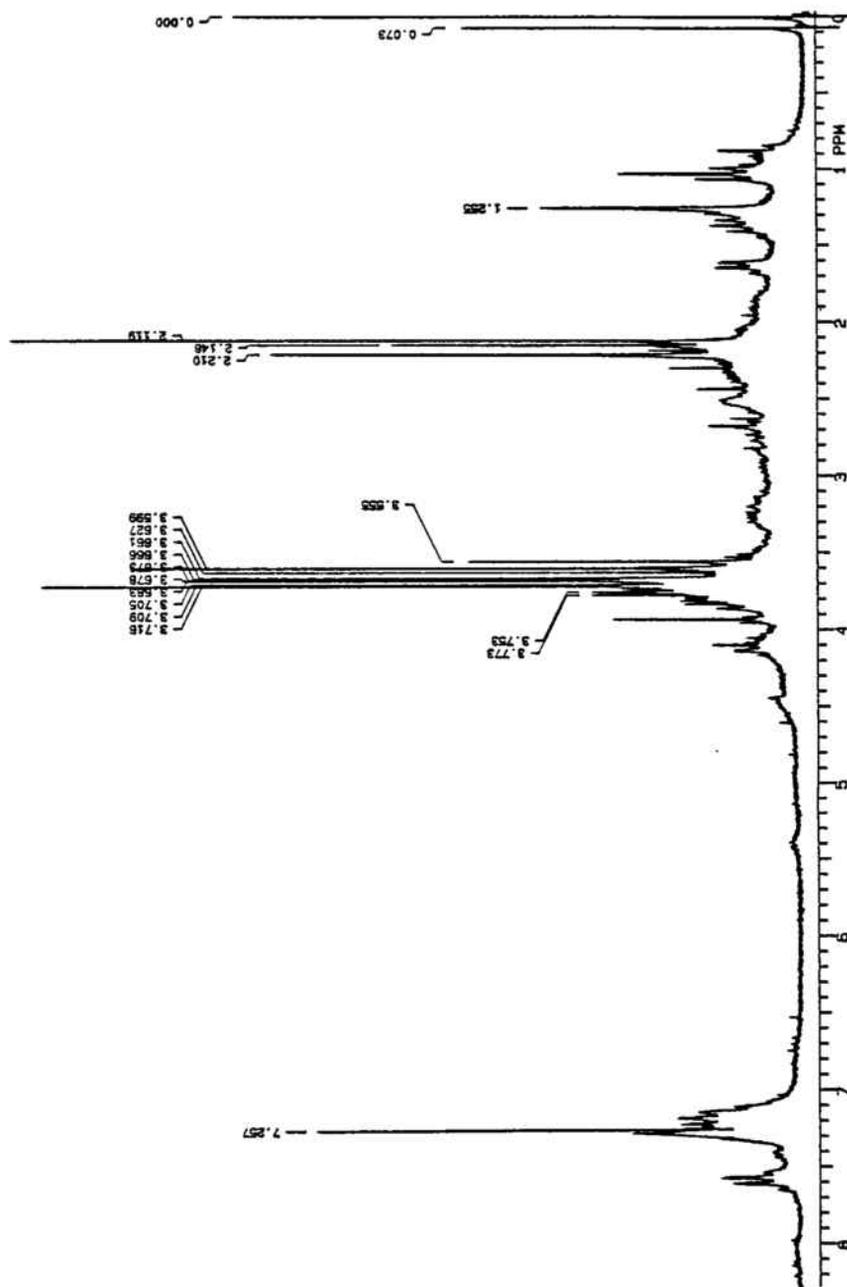
4-(E)-Etiliden-2-(formilmetil)-7-metil-  
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino  
[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (20)

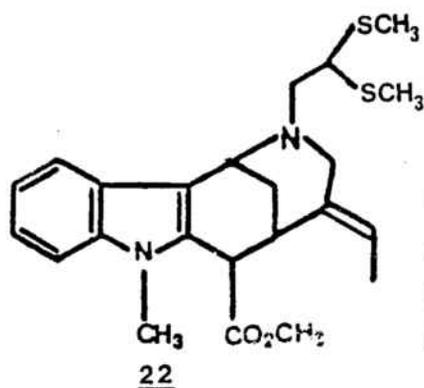


4-(E)-Etiliden-2-[2.2-bis(metiltio)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (22)

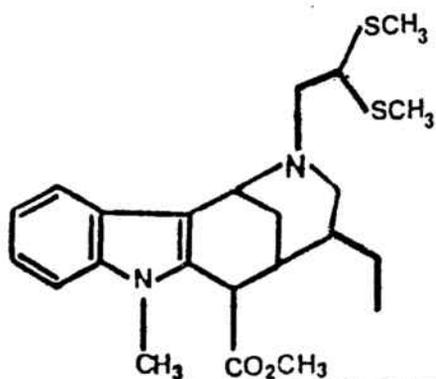
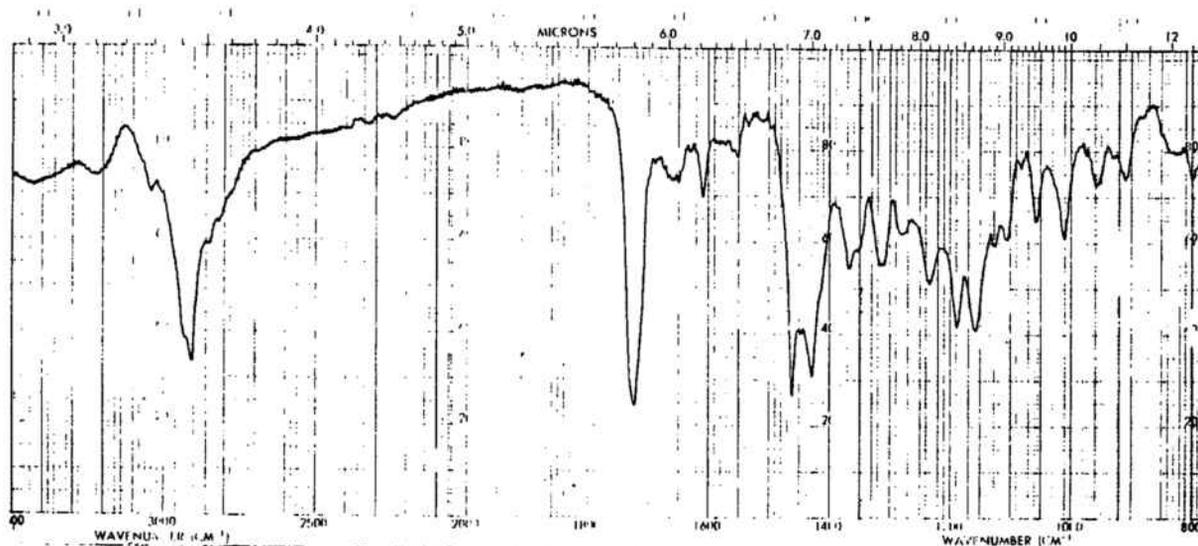


(1*RS*, 4*RS*, 5*SR*)-4-Etil-2-[bis(metil-  
tio)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,3-*b*]  
indol-6-carboxilato de metilo. (23)

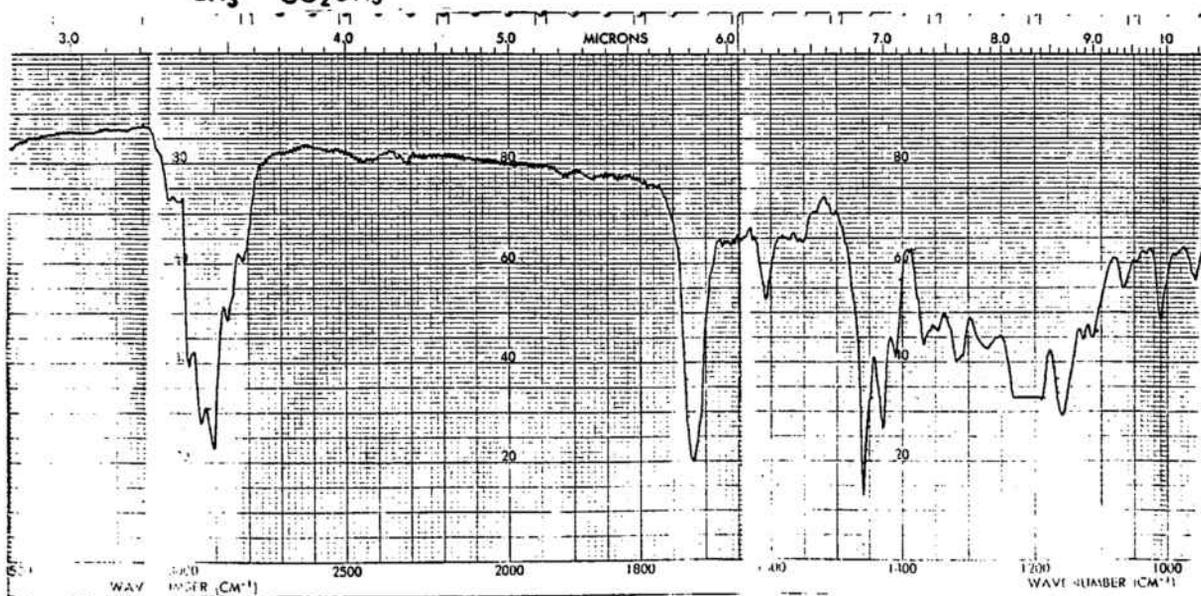




4-(E)-Etiliden-2-[2.2-bis(metil)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (22)



(1RS, 4RS, 5SR)-4-Etil-2-[bis(metil)etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo. (23)



## 8. CONCLUSIONES

1- Se ha confirmado la utilidad sintética de la adición de 2-indolacetato de metilo sobre las sales de piridinio seguida de ciclación para la obtención de sistemas de tetrahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol funcionalizados en la posición 6 por un grupo metoxicarbonilo y una cadena de acrilato, precursora del sustituyente etilideno, en la posición 4.

2- Se ha preparado por primera vez el sistema tetracíclico 12a que posee un grupo metoxicarbonilo en la posición 6, un sustituyente acetoxietilo sobre el nitrógeno piperidínico y la agrupación doble vinílogo de uretano precursora del radical etilideno presente en los alcaloides naturales.

En este caso las condiciones óptimas de condensación se alcanzaron al tratar el indolacetato de metilo 9 con la sal de piridinio 4 en presencia de un exceso de LDA (3 moles/mol) en el seno de THF. Dicha condensación rinde con un 43% una mezcla epimérica en C-6 de 12a acompañado de trazas del compuesto tetracíclico 25. El mecanismo de formación del compuesto 25 se detalla en la parte teórica del presente trabajo.

3- El doble vinílogo de uretano de los compuestos tetracíclicos se transforma estereoselectivamente en el radical E-etilideno por hidrólisis ácida, seguida de descarboxilación y reducción. Al aplicar este procedimiento

al compuesto 12b que posee metilado el N-indólico se obtiene una mezcla de los compuestos 16b y 18b, en la que el primero de ellos que posee el sustituyente metoxicarbonilo en la posición 6 es el mayoritario. En cambio, en las mismas condiciones los compuestos 11 y 12a (que no poseen el sustituyente sobre el N-indólico) proporcionan únicamente los sistemas tetracíclicos que carecen del sustituyente metoxicarbonilo en la posición 6 con buenos rendimientos.

4- Se han optimizado las condiciones de obtención del etilenderivado 13 que posee el grupo 6 metoxicarbonilo en la serie  $N_1=H$ , para ello debe reducirse el tiempo de hidrólisis y la temperatura de la misma. Estas condiciones suaves aplicadas al compuesto tetracíclico 12a permite únicamente obtener trazas del correspondiente etilenderivado (16a) con el sustituyente funcionalizado en la posición 6. Los bajos rendimientos obtenidos en la serie  $N_1=H$  de compuestos con el radical E-etilideno en el C-4 y el grupo metoxicarbonilo en la posición 6 indican la necesidad de proteger el nitrógeno indólico previamente a la formación del etilideno o bien diferenciar los dos esteres para poder realizar una hidrólisis selectiva.

5- La hidrogenación catalítica del radical etilideno de los compuestos 14, 16a y 18a rinde de forma estereoselectiva y con excelentes rendimientos los etilderivados 15, 17 y 19 respectivamente. La asignación de la configuración relativa del C-4 se ha realizado en base a los espectros de

$^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN y ha resultado concordante con la que poseen los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos.

6- Se ha establecido un procedimiento válido para el acceso a sistemas tetracíclicos funcionalizados con un sustituyente 2,2-bis(metiltio)etilo sobre el nitrógeno piperidínico en la serie  $\text{N}_1=\text{CH}_2$ , basado en la oxidación del sustituyente hidroxietilo seguido de protección del aldehído resultante. Esta metodología ha permitido la preparación de estructuras modelo como 22 y del sistema tetracíclico 23 precursor del alcaloide strychnofluorina.

En cambio la oxidación del alcohol 19, precursor de los alcaloides tubifolina y tubifolidina, no rindió en las mismas condiciones el correspondiente aldehído, probablemente debido a la ausencia de sustituyente sobre el nitrógeno indólico que le hace sensible a las condiciones oxidativas.

7- Se ha ensayado el método utilizado para formar el anillo E en el alcaloide tubifolidina, consistente en la ciclación sobre la posición 3 del indol de una sal de tionio generada por la acción del DMTSF sobre un tioacetal, con el compuesto 22 sin resultado satisfactorio. Los resultados negativos en dicha ciclación se deben probablemente a la interacción entre el doble enlace del radical etilideno y el DMTSF.

8- Se han preparado y caracterizado por métodos espectroscópicos y análisis elemental los siguientes compuestos: previamente descritos:

(1RS, 5SR, 6RS)-2-metil-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)acrilato de metilo. (11)

(1RS, 5SR, 6RS)-2-(2-acetoxietil)-7-metil-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)-acrilato de metilo (12b).

4-(E)-Etiliden-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (14).

4-(E)-Etiliden-2-(2-hidroxietil)-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo (16b).

Se han preparado y caracterizado por métodos espectroscópicos y análisis elemental los siguientes compuestos no descritos en la bibliografía:

(1RS, 5SR, 6RS)-2-(2-acetoxietil)-6-metoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-4-(E)acrilato de metilo(12a).

4-(E)-Etiliden-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol-6-carboxilato de metilo (13).

4-Etil-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (15).

4-(E)-Etiliden-2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol (18a).

4-(E)-Etiliden-2-(2.2-bis(metiltio)etil)-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo (22).

Se han preparado y descrito por métodos espectroscópicos los siguientes compuestos no descritos en la bibliografía:

4-(E)-Etiliden-2-(-2-hidroxietyl)-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1.5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo (mezcla de epímeros en C<sub>α</sub>) (16a).

(1RS, 4RS, 5 SR)-4-Etil-2-(-2-hidroxietyl)-7-metil-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo (mezcla de epímeros en C<sub>α</sub>) (17).

(1RS, 4RS, 5SR)-4-Etil-2-(2-hidroxietyl)-1,5-metanoazocino [4.3-b]indol (19).

4-(E)-Etiliden-2-(formilmetil)-7-metil-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo (20).

4-Etil-2-(formilmetil)-7-metil-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1.5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo (21).

(1RS, 4RS, 5SR)4-Etil-2-[2.2-bis(metiltio)etil]-1.2.3.4.5.6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4.3-b]indol-6-carboxilato de metilo (mezcla de epímeros en C<sub>α</sub>) (23).

9. BIBLIOGRAFIA

1. (a) E. E. Van Tamelen, L. J. Dolby y R. G. Lawton, Tetrahedron Lett., 1960, 19, 30. (b) A. Wu y V. Snieckus, Tetrahedron Lett., 1975, 25, 2057. (c) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto y T. Oishi, J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6990. (d) S. Takano, M. Hirama y K. Ogasawara, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 881. (e) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi y E. Takeda, Tetrahedron, 1983, 39, 3657.
2. (a) J. Bosch y M. Amat, Tetrahedron Lett., 1985, 26, 4951; (b) M. Amat, A. Linares, M.L. Salas, M. Alvarez y J. Bosch, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1988, 420.
3. J. Bosch y J. Bonjoch, Pentacyclic Strychnos Alkaloids, Elsevier, Amsterdam 1988.
4. Le Men y W. Taylor, Experientia, 1965, 21, 508.
5. M. Alvarez, R. Lavilla, C. Roure, E. Cabot y J. Bosch, Tetrahedron, 1987, 43, 2522.
6. (a) Tesis Doctoral A. Linares, Barcelona 1985 ; (b) Tesis de licenciatura M.L. Pérez. Barcelona 1986
7. M.L. Bennesar, R. Lavilla, M. Alvarez, J. Bosch, Heterocycles, 1988, 27, 789.
8. M. Alvarez, R. Lavilla y J. Bosch, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 4457.
9. J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo, J. Bolós, A. Linares, C. Minguillón, M. Amat y J. Bonjoch, J. Org. Chem., 1985, 50, 1516.
10. R. Lavilla, Tesis Doctoral, Barcelona 1988.

11. M. Alvarez. R. Lavilla. J. Bosch, Heterocycles. 1989, 000.
12. R. Besselièvre, J. P. Cosson, B. C. Das y H. P. Husson, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 63.
13. J. Bosch, LL. Bennasar y E. Zulaica, M.Feliz, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3119.
14. R. J. Sundberg y J. D. Bloom, J. Org. Chem., 1980, 45, 3383.
15. D. Schumann y H. Schmid, Helv. Chim. Acta., 1963, 46, 1996.
16. K. Biemann, M. Spiteller-Friedmann y G. Spiteller, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 631.
17. W. Klyme, R. J. Swan. B. W. Bycroft y H. Schmid. Helv. Chim. Acta., 1966, 49, 833.
18. M.Janot, Tetrahedron., 1961, 14, 113.
19. G. F. Smith, y J. T. Wróbel, J. Chem. Soc., 1960, 792.
20. A. Ian Scott y C. C. Wei, Tetrahedron., 1974, 30, 3003.
21. Tesis de licenciatura, J. Muñoz, Barcelona 1988.
22. Tesis de licenciatura, J. Lafarga Barcelona 1988.
23. T. Gallagher, P. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 1982, 34, 1140.
24. A. J. Mancuso. D. Swern. Synthesis. 1981, 165.
25. K. Omura y D. Swern, Tetrahedron., 1978, 34, 1651.
26. K. E. Pfitzner y G.Moffat. J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 5670.
27. T. Durs. Adv. Org. Chem.. 1969, 6, 285.

28. K. Omura, A. K. Sharma y D. Swern. J. Org. Chem., 1976, 41, 957.
29. S. L. Huang, K. Omura y D. Swern. J. Org. Chem., 1976, 41, 3329.
30. (a) A. K. Sharma. D. Swern. Tetrahedron Lett., 1974, 1503. (b) A. K. Sharma, T. Ku, A. D. Dawson, D. Swern, J. Org. Chem., 1975, 40, 2758.
31. (a) J. D. Albright, L. Goldman, J. Org. Chem., 1965, 30, 1107. (b) J. D. Albright, L. Goldman. J. Am. Soc., 1965, 87, 4214; 1967, 89, 2416.
32. A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, J. Org. Chem., 1978, 43, 2480.
33. E. J. Corey, C. U. Kim, Tetrahedron Lett., 1973, 919.
34. R.J. Sundberg, "The Chemistry of indoles", Academic Press N. Y. 1970, 18, 282.
35. "Organic Chemistry of Bivalent Sulfur", Chemical Publishing Company N.Y., 1960. 3, 320.
36. "The Chemistry of Thiol Group". Patai, 521. John-Wiley and Sons N.Y., 1974.
37. T. Gallager, P. Magnus y C. Huffman. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 4750.
38. S. H. Smallcobe and M. C. Caserio, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5826.
39. (a) B. M. Trost y E. Murayama , J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6529; (b) B. M. Trost and T. Sato, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 719.

40. (a) B. M. Trost y T. Shibata, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 3225; (b) B. M. Trost, T. Shibata y S. J. Martin, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 3228; (c) B. M. Trost y S. J. Martin, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 4263.