


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

"ANALOGOS ESTRUCTURALES DE LOS ALCALOIDES DEL  
CORNEZUELO DEL CENTENO: 1,3,4,5,6,7-HEXAHIDRO-  
3,7-METANOAZOCINO [5,4,3-cd]INDOLES"

Dirigida por el Dr.

D. Joan Bosch Cartes



---

A handwritten signature in black ink, which appears to be 'Nuria Casamitjana', is written above a horizontal line. A vertical line descends from the right end of the horizontal line.

Tesina presentada por Dña. Nuria  
Casamitjana Badía para optar al  
grado de Licenciado en Farmacia.  
Barcelona, Junio 1980.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701477646

El meu agraïment a tots aquells  
que han fet possible la realització del  
present treball.

INDICE

1.- INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO.....	1
1.1. REVISION BIBLIOGRAFICA DE ANALOGOS ESTRUCTURALES DE LOS AL- CALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO.....	8
1.1.1. Estructuras tricíclicas.....	10
1.1.1.1. Estructuras con los anillos A, B y D.....	10
1.1.1.2. Estructuras con los anillos A, B y C.....	12
1.1.1.3. Estructuras con los anillos A, C y D.....	13
1.1.2. Estructuras bicíclicas.....	16
1.1.2.1. Estructuras con los anillos A y B.....	16
1.1.2.2. Estructuras con los anillos A y C.....	17
1.1.2.3. Estructuras con los anillos A y D.....	19
1.1.3. Estructuras monocíclicas.....	20
1.1.3.1. Estructuras con el anillo A.....	20
1.1.3.2. Estructuras con el anillo D.....	25
1.1.4. Estructuras alifáticas.....	28
1.1.5. 6-Desazaderivados.....	28
1.1.6. Sustitución isostérica del indol por benzo[b]tiofeno...29	
1.1.7. Derivados esteroídicos.....	30
1.2. OBJETO DEL TRABAJO.....	31
2.- PARTE TEORICA.....	36
2.1. Síntesis del 5-metoxiindol.....	37
2.2. Estrategias sintéticas conducentes a sistemas de 3,7-meta- noazocino[5,4,3-cd]indol.....	46
2.3. Obtención de la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina.....	60
2.4. Intentos de ciclación de la 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)- 5-metoxiindolina.....	77
2.4.1. Introducción.....	77
2.4.2. Resultados.....	83

3. PARTE EXPERIMENTAL.....	87
3.1. $\alpha$ -Metilacetoacetato de etilo (71).....	88
3.2. 5-Metoxiindol-2-carboxilato de etilo (73).....	90
3.3. Acido 5-metoxiindol-2-carboxílico (74).....	93
3.4. 5-Metoxiindol. (62).....	95
3.5. 3-(1-Metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64). 97	
3.6. 3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65).....	101
3.6.1. Hidrogenación catalítica del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64).....	101
3.6.2. Reducción del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64).....	102
3.7. 3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina. (66).....	104
3.7.1. Reducción del 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65).....	104
3.7.2. Hidrogenación catalítica del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64).....	105
3.8. 1-Acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67).....	108
3.9. Ensayos de ciclación de la 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67).....	112
3.9.1. Intentos de obtención de la enamina.....	113
4. CONCLUSIONES.....	114
5. BIBLIOGRAFIA.....	118

## 1. INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO

Los alcaloides del cornezuelo del centeno son productos procedentes del metabolismo de varias especies de *Claviceps* (Familia Clavicipitales), hongo parasitario del centeno, en especial del *Claviceps purpurea* (Fries) Tuslane, y que también se han aislado de otros hongos relacionados así como de algunos géneros de la Familia Convulvuláceas, tales como *Ipomea*, *Rivea* y *Argyreia*. Desde el punto de vista estructural son derivados indólicos 3,4-disustituídos, que se caracterizan por poseer la estructura tetracíclica de la ergolina (1), siendo en su mayoría derivados del 6,8-dimetil- $\Delta^{8,9}$  ó  $\Delta^{9,10}$ -ergoleno (2).

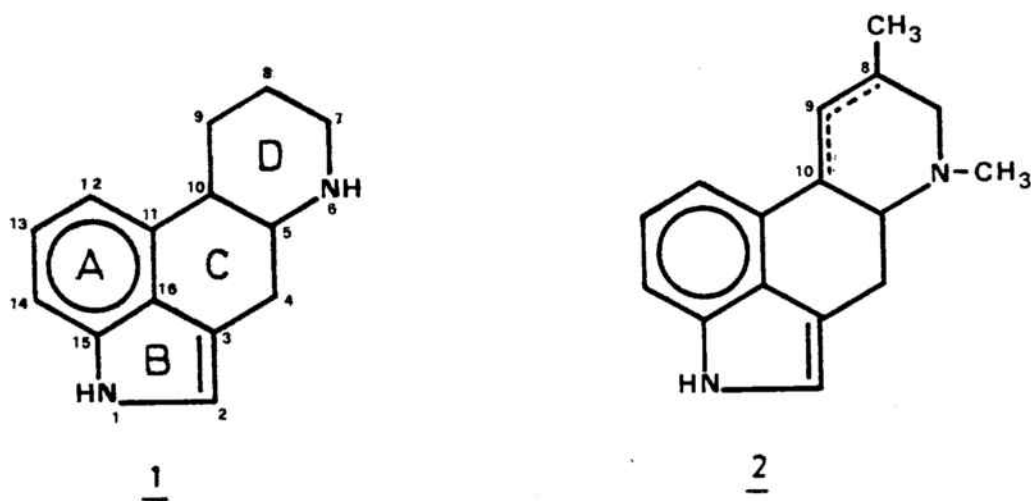


Figura 1

Pueden clasificarse en dos grupos estructurales: los alcaloides derivados del ácido lisérgico (3), que poseen un grupo carboxilo en C-8, en los cuales nos centraremos, y los alcaloides derivados de la clavina (4), con un sustituyente alquilo en aquella posición.

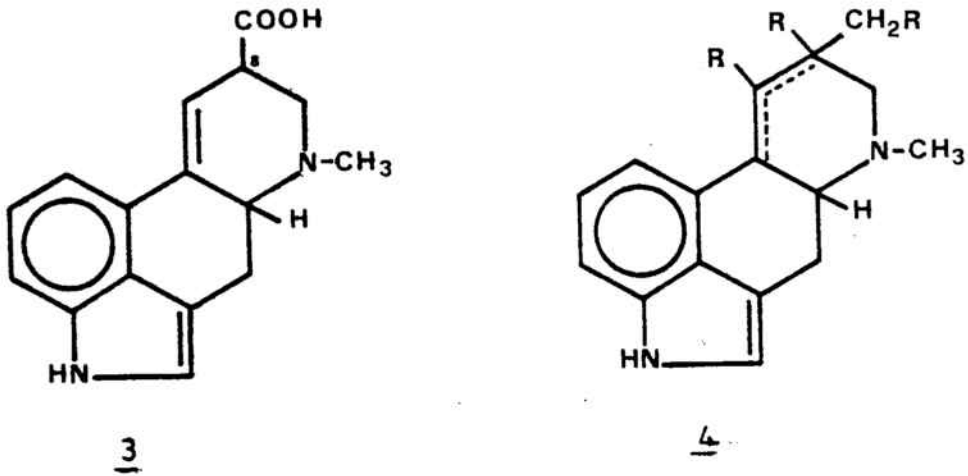


Figura 2

Los efectos tóxicos de estos compuestos han sido la causa de numerosos envenenamientos en masa a lo largo de la historia, tanto en el hombre como en animales. En los animales se producen al ingerir centeno infestado, mientras que en el hombre se producen al comer pan o productos elaborados con harina de centeno infestada con esclerocios de *Claviceps purpurea*. La intoxicación en el hombre se conocía ya en la Edad Media con el nombre de "Fuego Santo" o "Fuego de San Antonio" y actualmente se denomina ergotismo; en aquella época causó la muerte a miles de personas en Europa Central ya que hasta el siglo XVII (1676) no se identificó al cornezuelo del centeno como agente causal, a pesar de que ya en la época pre cristiana existen alusiones a sus efectos.



Las propiedades terapéuticas del cornezuelo del centeno también son conocidas desde la Edad Media y en el siglo XVI (1582) ya se habla de su capacidad de contraer el útero. Durante el siglo XIX se utilizaron muchas preparaciones a base de cornezuelo del centeno en la práctica de la medicina ortodoxa. La actual importancia de los alcaloides del cornezuelo del centeno en la práctica médica ha sido posible gracias a los estudios realizados durante la primera mitad de este siglo para aislar y caracterizar los principios activos puros.

Todos los derivados del ácido lisérgico aislados hasta la fecha son amidas de dicho ácido, en las cuales la porción amida puede ser una alquilamida o bien un péptido de pequeño tamaño. Las seis lisergamidas más importantes y que fueron las primeras en ser aisladas son: la ergonovina, la ergotamina, la ergosina, la ergocristina, la ergocriptina y la ergocornina; la primera es una alquilamida mientras que las restantes están unidas a una porción peptídica<sup>1,2,3</sup>.

Algunos de estos alcaloides del cornezuelo del centeno fueron aislados por vez primera en el año 1932 por Smith y Timmis y en 1934 por Jacobs y Craig, aunque su estructura no fue establecida definitivamente hasta el año 1949 por Stoll, Hofmann y Troxler<sup>4</sup>. En el año 1943 Hofmann descubrió accidentalmente el efecto alucinógeno del LSD (dietilamida semisintética del ácido lisérgico). En 1947 Stoll descubrió que el LSD inducía potentes efectos psíquicos, mientras que Gaddum en 1953 pudo observar una intensa acción antagónica del LSD frente a la serotonina (5-hidroxitriptamina).

El primer éxito en los esfuerzos encaminados hacia la

síntesis de estos compuestos se obtuvo en el año 1945 cuando Uhle y Jacobs<sup>5</sup> sintetizaron el ácido dihidrolisérgico; sin embargo, no fue hasta el año 1956 en que Kornfeld y col. realizaron la primera síntesis total del ácido lisérgico<sup>1</sup>, abriendo nuevas posibilidades dentro del campo de los alcaloides<sup>6</sup>.

Estos hechos estimularon un gran interés en la síntesis de derivados y análogos del ácido lisérgico, ya que los alcaloides del cornezuelo del centeno y también el LSD, presentan una gran diversidad de efectos farmacológicos. Son de gran interés su acción oxitócica (contracción del útero), acción psicotrópica, acción antagónica de la serotonina a nivel periférico, acción vasoconstrictora, acción simpaticomimética y acción inhibidora de la liberación de la prolactina<sup>7</sup>.

La importancia de la búsqueda de análogos estructurales sintéticos de los alcaloides del cornezuelo del centeno por modificación molecular, tomando como compuesto patrón o cabeza de serie al ácido lisérgico, puede resumirse en los siguientes puntos:

a) Una finalidad clínica encaminada a la obtención de fármacos con propiedades más aceptables que el prototipo en potencia, toxicidad, especificidad, duración de la acción, facilidad de aplicación o administración, manejo, estabilidad y coste de producción.

b) Contribuir al estudio de la parte farmacófora esencial responsable de la acción farmacológica, estableciendo así una relación estructura-actividad que permite buscar el fragmento más pequeño del sistema policíclico del ácido lisérgico que presenta una actividad biológica en un determinado

grado, posibilitando la elaboración de estructuras químicas análogas, que por su forma y reactividad tengan afinidad por un mismo receptor específico y puedan producir una actividad biológica equivalente<sup>8,9</sup>.

La presencia de un núcleo de indol en diversos compuestos alucinógenos, tales como la bufotenina y la psilocibina, y la presencia de un fragmento de  $\beta$ -ariletilamina con ausencia del núcleo indólico en compuestos con actividad oxi-tócica, hace pensar que distintas partes de la molécula son responsables de las distintas acciones farmacológicas.

Así, el compuesto 5, que posee una unidad de  $\beta$ -ariletilamina, presenta actividad oxi-tócica, mientras que el compuesto 6, que tiene esta unidad doblemente representada al igual que las amidas derivadas del ácido lisérgico, tales como 7, presenta una actividad oxi-tócica superior.

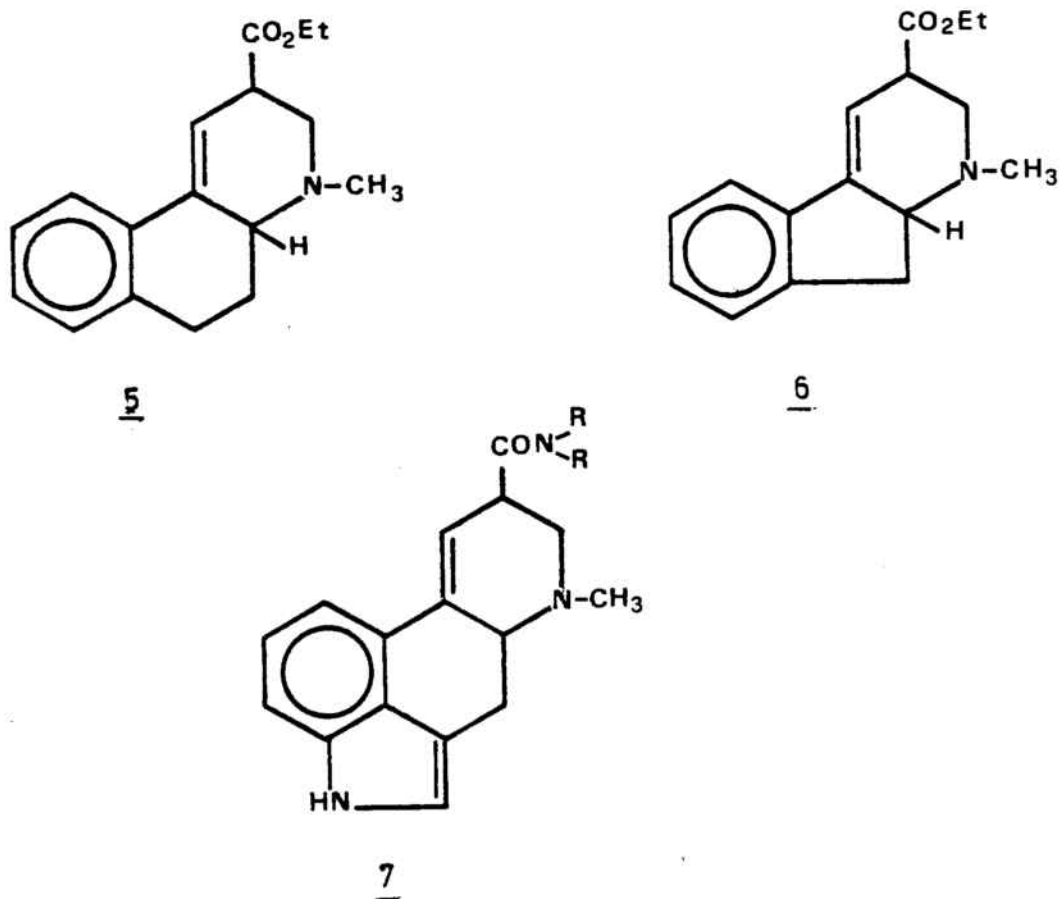


Figura 3

Por otra parte, Lasslo y col.<sup>10</sup> sugieren que el fragmento de  $\beta$ -aminopropionamida presente en el LSD (8), en ( $\beta$ -arilalquilamino)propionamidas del tipo 9 y 3 piperidinocarboxamidas (10) es el responsable de la acción antagónica de estos compuestos frente a la "pseudo"-colinesterasa plasmática.

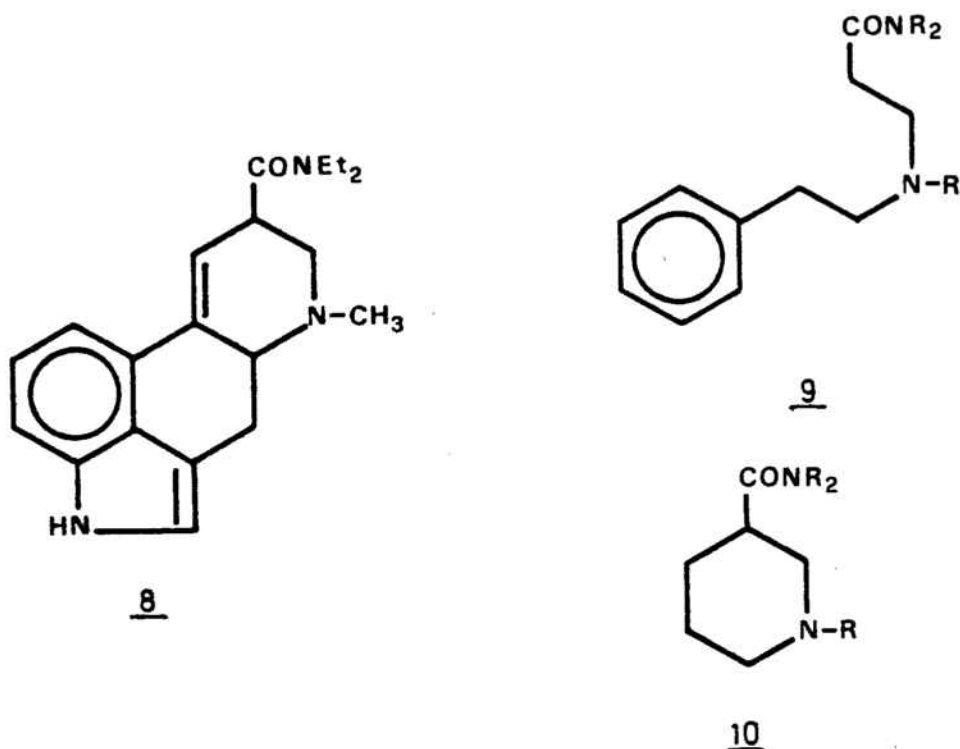


Figura 4

Todavía no están claras las bases farmacológicas y fisiológicas de la actividad alucinógena, por lo que no es posible establecer una teoría de alucinogénesis. Sin embargo, desde hace tiempo ha podido observarse que existe un antagonismo entre el LSD (8) y la serotonina (11) y se conoce la existencia de una tolerancia cruzada entre el LSD (8), la psilocibina (12) y la mescalina (13). Esto ha conducido a la hipótesis de que los alucinógenos actúan en competencia con la serotonina por los mismos receptores. La inhibición de la acción de la serotonina se utiliza actualmente para medir el

índice de actividad tipo LSD que presentan los análogos de dicho fármaco. Wooley<sup>11</sup> cree que la serotonina es una sustancia clave en la etiología de la esquizofrenia y se ha comprobado que todos los psicotomiméticos la antagonizan.

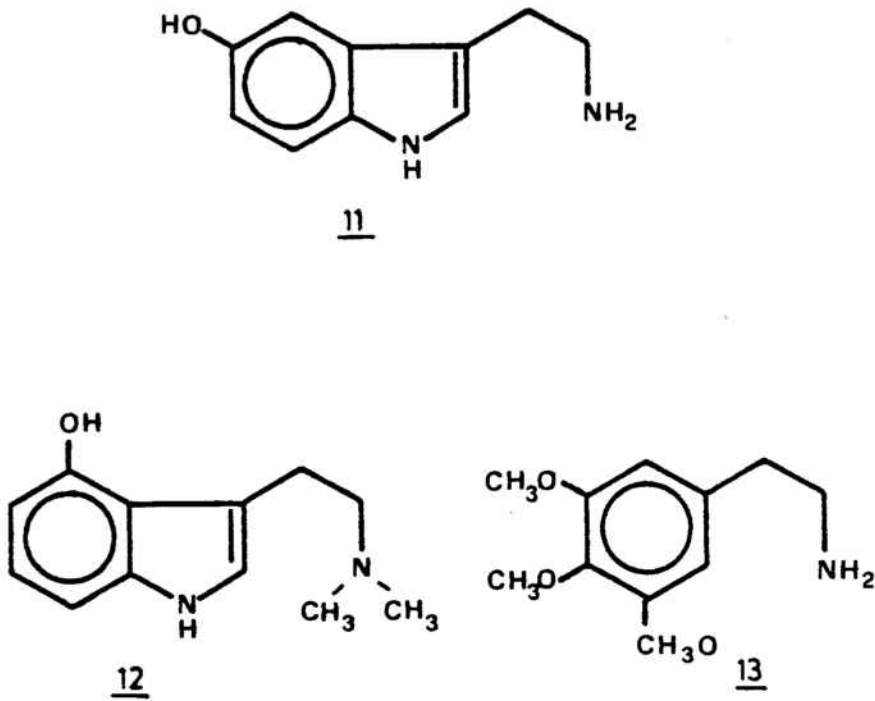


Figura 5

La hipótesis anterior se apoya en dos puntos:

a) Existe una similitud estructural entre los diversos tipos de alucinógenos más potentes; todos ellos pueden adoptar por ciclación parcial de la cadena lateral una conformación de indolilalquilamina, tipo triptamina, la cual los convierte en análogos estructurales de la serotonina o en análogos parciales del LSD.

b) Los cálculos de orbitales moleculares indican que los alucinógenos, debido a que tienen un HOMO (parámetro indicador de la capacidad dadora de electrones) adecuado, pue-

den actuar como dadores de electrones en complejos de transferencia de carga<sup>9</sup>.

### 1.1. REVISION BIBLIOGRAFICA DE ANALOGOS ESTRUCTURALES DE LOS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DEL CENTENO

La elaboración de análogos estructurales de un fármaco por modificación molecular tomando como cabeza de serie a dicho fármaco puede realizarse mediante dos procesos generales:

- a) Disociación, disyunción o disección molecular.
- b) Conjunción o asociación molecular.

El proceso empleado en el caso del ácido lisérgico ha sido el de disociación molecular, consistente en la síntesis y ensayo de análogos cada vez más simples.

Se han seguido además otros procesos especiales que reunimos en dos grupos:

- a) Alteraciones que aumentan o disminuyen las dimensiones y flexibilidad de la molécula, tales como el cierre y apertura de anillos, la formación de homólogos superiores e inferiores, la introducción de insaturaciones, la introducción de centros ópticamente activos y la introducción, eliminación o sustitución de grupos voluminosos.

- b) Alteraciones de las propiedades físicas y químicas por introducción de nuevos grupos o sustitución de ciertas partes por otras distintas, tales como la sustitución isostérica, el cambio de posición u orientación de ciertos grupos, la introducción de partes alquilantes y las modificaciones conducentes a la inhibición o promoción de varios estados

electrónicos<sup>9</sup>.

En el año 1971 Campaigne y Knapp publicaron una revisión sobre análogos estructurales del ácido lisérgico<sup>12</sup>. En la parte introductoria del presente trabajo pretendemos resumir los tipos fundamentales de análogos del ácido lisérgico ya descritos en dicha revisión, ampliándolos con nuevas estructuras descritas recientemente en la bibliografía. La clasificación de las distintas estructuras la hemos realizado de acuerdo con los distintos tipos de modificaciones teniendo en cuenta el número de ciclos presentes en cada estructura y aludiendo a la modificación que caracteriza a cada tipo de compuestos:

- 1.1.1. Estructuras tricíclicas.
- 1.1.2. Estructuras bicíclicas.
- 1.1.3. Estructuras monocíclicas.
- 1.1.4. Estructuras alifáticas.
- 1.1.5. 6-Desaza-6-desmetilderivados.
- 1.1.6. Sustitución isostérica del indol por benzo[b]-tiofeno.
- 1.1.7. Derivados esteroídicos.

### 1.1.1. ESTRUCTURAS TRICICLICAS

#### 1.1.1.1. Estructuras con los anillos A, B y D. Apertura del anillo C

La apertura del anillo C de la estructura del ácido lisérgico (3) puede realizarse por rotura del enlace  $C_{10}-C_{11}$  dando sistemas de 2-(3-indolilalquil)piperidina (14), o bien por rotura de los enlaces entre  $C_3$  y  $C_5$  dando sistemas de 3-(4-indolil)piperidina (15), (no se han descrito análogos de este último tipo). En ambos casos se mantiene la unidad de  $\beta$ -ariletilamina presente en los alcaloides del cornezuelo del centeno.

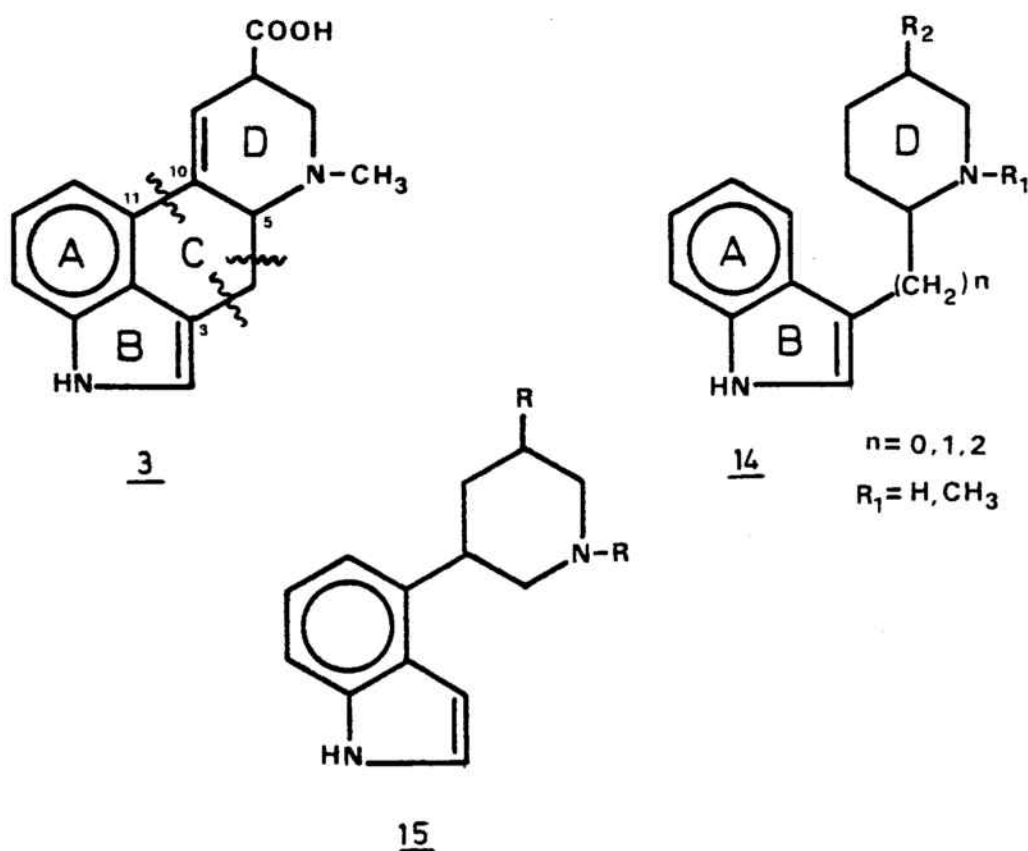


Figura 6



Es de destacar que con la apertura de este anillo la molécula pierde parte de su rigidez inicial, lo cual puede afectar su adaptación a un receptor determinado específico y reducir su actividad.

Dentro del primer grupo se han sintetizado varios compuestos para  $n=0, 1$  y  $2^{13,14,15}$ , que poseen actividad oxi-tócica in vitro cuando  $n=1$  y  $R_2=H$  ó etilo, pero carentes de actividad farmacológica interesante cuando  $n=2$ . En el primer caso la actividad no aumenta cuando  $R_2=COOH$ .

Dentro de este apartado también pueden incluirse derivados del 3-(piperidinometil)indol (16), que aunque se apartan de la estructura propia de los alcaloides del cornezuelo del centeno, poseen, en algunos casos, una actividad oxi-tócica superior a la de los compuestos descritos anteriormente<sup>8</sup>.

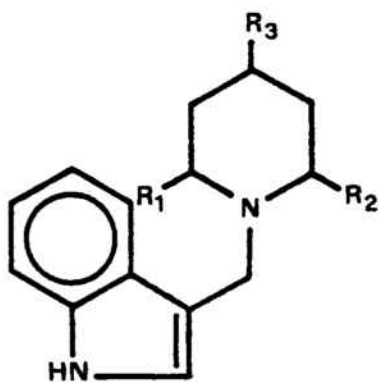
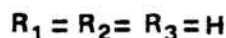
16

Figura 7

Se han preparado numerosos alquilderivados del tipo 16 así como esteres y amidas derivadas del ácido 1-(3-indolilmetil)-piperidina-3-(y 4)carboxílico, para acercarse más a las características estructurales de los alcaloides del cornezuelo del centeno. Todos estos compuestos presentan actividad oxi-

tónica, que aumenta al introducir grupos alquilo sobre el anillo de piperidina, especialmente metilo en las posiciones 2, 2 y 4 ó 2, 4 y 6, llegando a ser en algunos casos más activos que la propia ergometrina. Sin embargo, los 3 y 4 etoxicarbonil y carbamoil derivados son menos activos, y en algunos casos incluso llegan a inhibir la motilidad uterina. Por otro lado, los compuestos resultantes de la sustitución del núcleo de indol por naftaleno producen alteraciones en la presión sanguínea.

#### 1.1.1.2. Estructuras con los anillos A, B y C

Por supresión del anillo D de la ergolina (1) se obtienen derivados del 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol (17). La mayoría de las estructuras de este tipo se han preparado en el contexto de la síntesis de los alcaloides del cornezuelo del centeno, no disponiéndose de datos acerca de su valoración farmacológica.

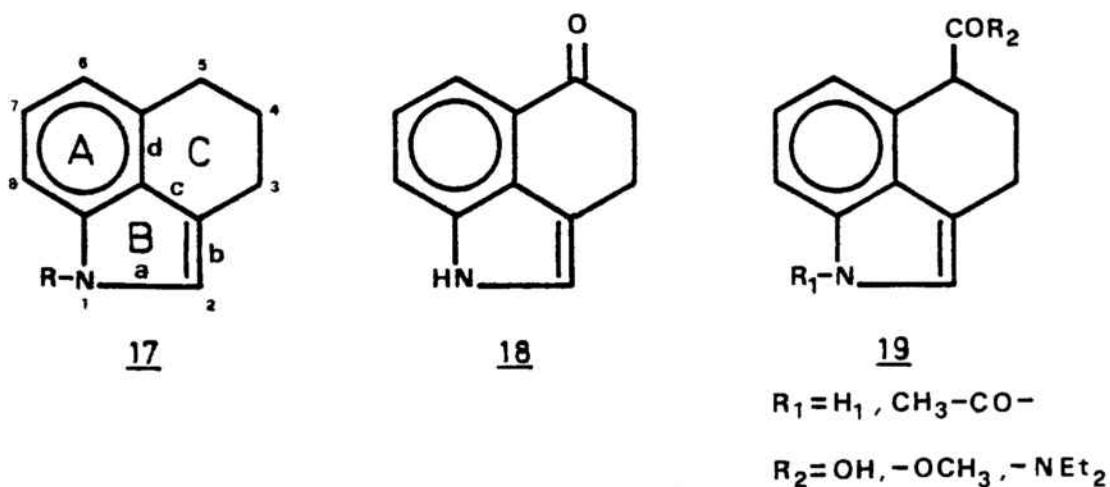


Figura 8

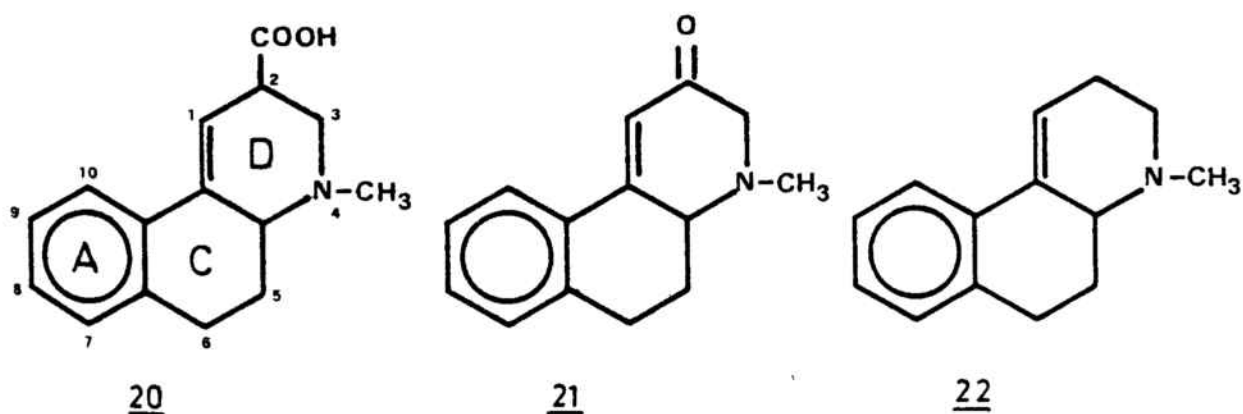
Entre los compuestos con esta estructura destaca el 5-oxo-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol (18), más conocido como cetona de Uhle<sup>16</sup>, preparada en 1949 por dicho autor y que constituye un intermedio clave en la síntesis del ácido lisérgico.

Se han descrito otros derivados de 17, tales como 2-metilderivados sintetizados por Szmuszkovicz<sup>18</sup> en 1964 y 2-etoxicarbonilderivados sintetizados por Nagasaka y Ohki<sup>19</sup> en 1977.

Otro intermedio sintético muy importante preparado también en el contexto de la síntesis del ácido lisérgico, aunque a través de una vía que implica una sustitución arínica<sup>17</sup>, es el sistema de 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol (19). Se han sintetizado varios derivados del mismo, pero no han sido valorados farmacológicamente.

### 1.1.1.3. Estructuras con los anillos A, C y D

Estas estructuras pueden considerarse derivadas de la supresión del anillo B de pirrol y, en su mayoría, derivan del ácido 4-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidrobenzo[f]quinoleína-2-carboxílico (20).



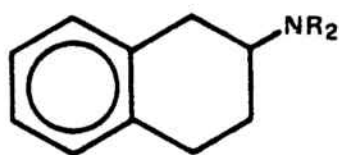
23

Figura 9

Ya en el año 1959 Leeman y Fabbri<sup>20</sup> prepararon la 4-metil-2-oxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidrobenczo[f]quinoleína (21). Más tarde, en el año 1961, Cymerman Craig y col.<sup>21</sup> observaron que los derivados N-alquilados de la 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilamina 23, especialmente en el caso de los N-metil y N-propil derivados, tenían una elevada y específica actividad antiserotonina y acción hipotensora, por lo cual creyeron de interés la preparación del ácido 20, antes citado, y del derivado descarboxilado, 4-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidrobenczo[f]quinoleína (22).

Posteriormente Horii y col.<sup>22,23</sup> describieron la preparación del trans-4-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidrobenczo-[f]-quinoleína-2-carboxilato de etilo (24) y el trans-trans-4-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenczo[f]quinoleína-2-carboxilato de etilo (25), los cuales demostraron tener actividad oxitócica. En vista de estos resultados se sintetizaron y ensayaron todos sus estereoisómeros y también algunos derivados en los que en lugar del grupo etoxicarbonilo de C<sub>2</sub> se hallan presentes radicales carboxilo, dietilcarbamoilo, hidroximetilo y metilo.

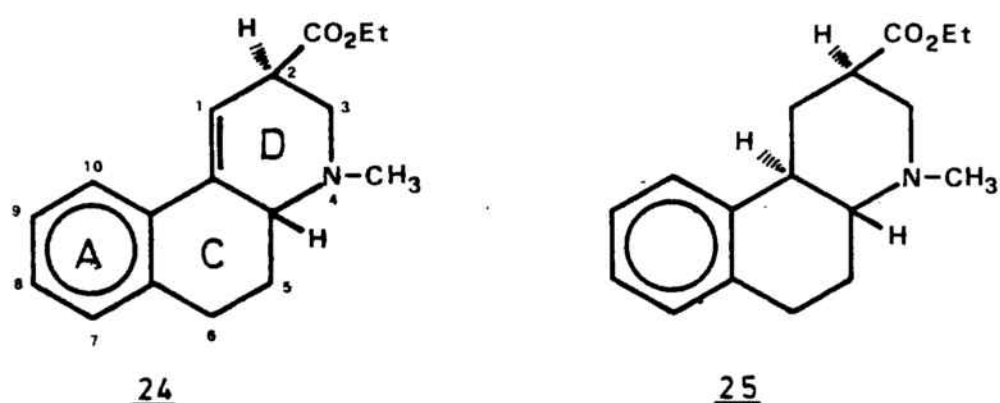


figura 10

Dentro de este apartado pueden incluirse también aquellos compuestos tricíclicos en los cuales el anillo C es pentagonal en lugar de hexagonal. Tales compuestos se diseñaron al observar la importancia de la unidad de  $\beta$ -ariletilamina en la actividad oxiótica. Por ello se pensó en la preparación de compuestos análogos a los comentados anteriormente, pero en los que los anillos A y C formasen un núcleo de indano. De esta manera, la unidad de  $\beta$ -ariletilamina estaría doblemente representada al igual que ocurre en los alcaloides del cornezuelo del centeno.

Así, en el año 1974 Cymerman Craig y col.<sup>7</sup> prepararon dos derivados de la 4-metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-indeno[2,1-b]piridina (26a y 26b). En vista de que estos compuestos demostraron tener actividad farmacológica, en el año 1979 Cymerman Craig y col.<sup>24</sup> publicaron un nuevo artículo en el que exponen la síntesis de nuevos derivados diversamente sustituidos de esta estructura.

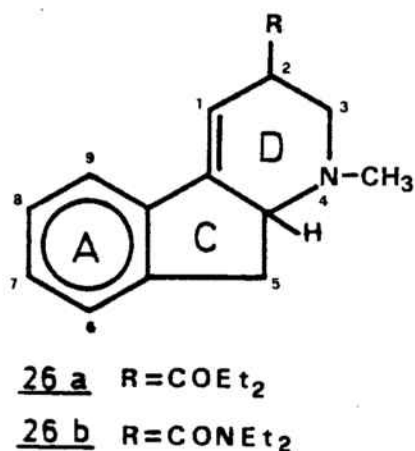


Figura 11

### 1.1.2. ESTRUCTURAS BICICLICAS

#### 1.1.2.1. Estructuras con los anillos A y B

Se trata de compuestos que conservan el núcleo de indol, en los que ha habido apertura de los anillos C y D. En este sentido se han sintetizado<sup>25</sup> indoles 3,4-, 3,5- y 3,6-disustituidos, estructuralmente relacionados con la estructura de dos potentes alucinógenos, el LSD y la psilocibina (3-dimetilaminoetil-4-hidroxiindol), con tal de poder estudiar su actividad alucinogénica. Los compuestos preparados pueden incluirse dentro de las estructuras 27 y 28.

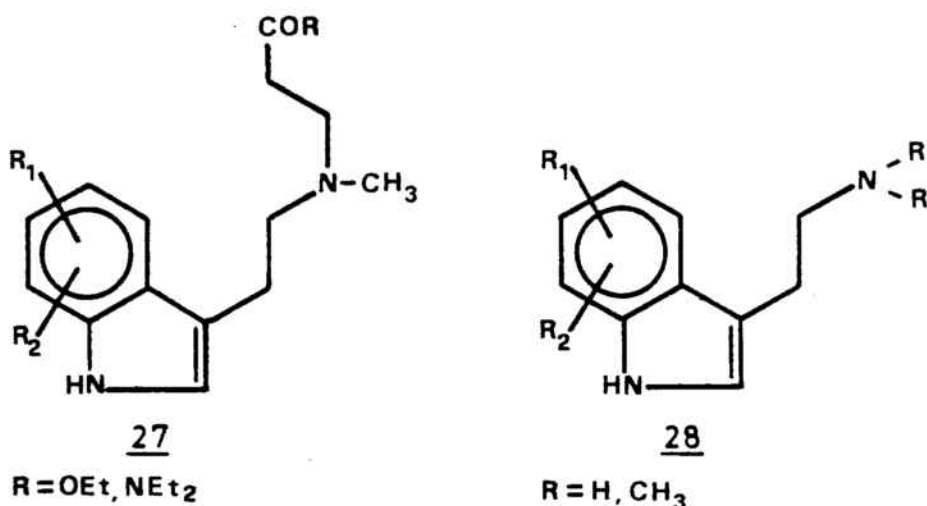


Figura 12

#### 1.1.2.2. Estructuras con los anillos A y C

Este tipo de compuestos puede considerarse que derivan de la ergolina (1) por supresión del anillo B y apertura del anillo D. Se han preparado muchos derivados con esta estructura como análogos del ácido lisérgico. Son derivados del 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (23) y su parecido estructural con el 1-fenil-2-aminopropano (29), que es un fármaco hipertensor, podría explicar los efectos de los alcaloides del cornezuelo del centeno sobre la presión sanguínea<sup>6</sup>.

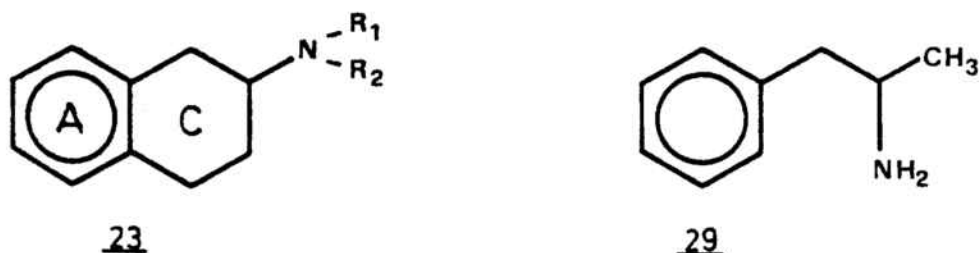


Figura 13

El 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno ( $R_1=R_2=H$ ) (23) posee propiedades simpaticomiméticas y simpaticolíticas<sup>26</sup>. Cuando  $R_1=H$  y  $R_2=H$  o  $CH_3$  se presenta actividad pirética y presora en el perro. El efecto presor no depende del SNC, ya que sigue manifestándose al destruir el SNC, mientras que la actividad pirética se ha comprobado que es de tipo central. Cuando  $R_1=H$  y  $R_2=C_2H_5$  o bien  $R_1=R_2=CH_3$  disminuye la actividad presora y cuando  $R_1=R_2=C_2H_5$  el efecto pasa a ser hipotensor<sup>27</sup>.

Marini, Bettolo, Chavarelli y Bovet prepararon más de 200 derivados del 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno basados en la estructura de amidas derivadas de la N-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)- $\beta$ -alanina ( $n=2$ ) y -glicina ( $n=1$ ) (30) y derivados N'-sustituídos del N-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-1,2-diaminoetano ( $n=2$ ) y 1,3-diaminopropano ( $n=3$ ) (31).

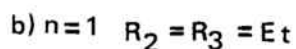
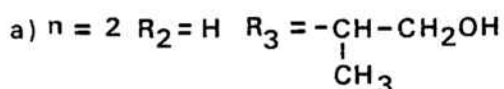
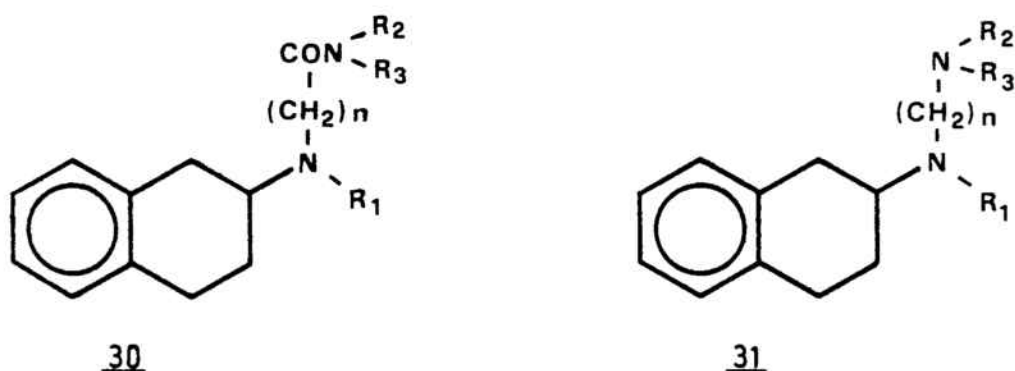


Figura 14



Todas estas sustancias poseen actividad simpaticolítica y algunas amidas presentan actividad oxiótica, con lo cual se demuestra que el núcleo indólico no es esencial para esta actividad. Por ejemplo, el compuesto 30a, análogo de la ergonovina, es un potente oxiótico y la glicinamida 30b también es un oxiótico de larga duración y con un gran margen de seguridad. Se ha comprobado además que la N,N,N',N'-tetraetilglicinamida también presenta esta actividad.

Con todo ello se pone de manifiesto que la unidad de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno es más importante para la acción simpaticolítica que el núcleo de indol.

También se han preparado derivados 6-metoxisustituidos del tipo 30 con actividad oxiótica.

#### 1.1.2.3. Estructuras con los anillos A y D

Estos compuestos pueden considerarse derivados de la N-fenetil- $\beta$ -alanina, a los cuales dedicamos un apartado más adelante, en los que el nitrógeno amínico forma parte de un ciclo. Son análogos del ácido lisérgico resultantes de la supresión de los anillos B y C.

En el año 1953 Plieninger<sup>28</sup> probó que los compuestos 32, 33 y 34 poseían actividad oxiótica, potenciada en el caso de que el anillo D presente una insaturación, tal como ocurre en el ácido lisérgico.

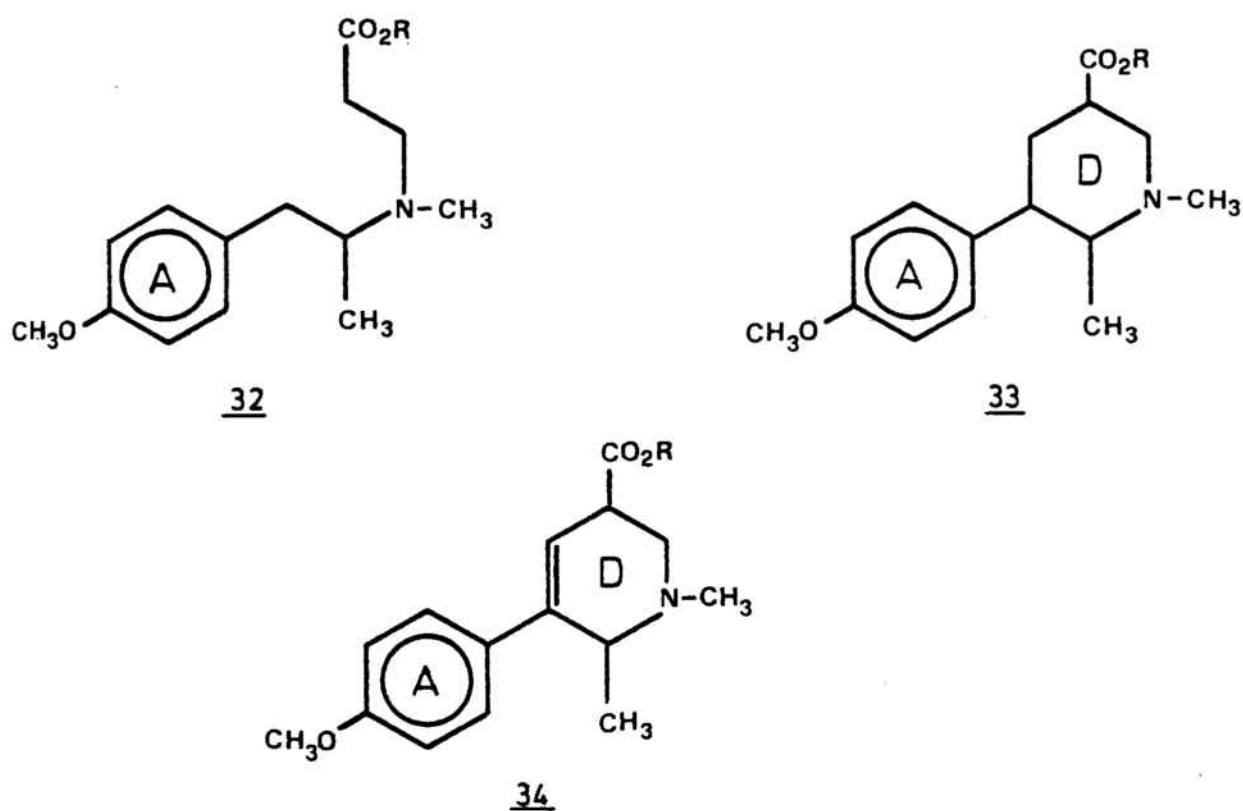


Figura 15

### 1.1.3. ESTRUCTURAS MONOCICLICAS

#### 1.1.3.1. Estructuras con el anillo A

a) Fenilderivados: En vista de la interesante actividad farmacológica que presentaban los derivados del 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en particular la elevada y específica acción antiserotonina que demostró tener el 2-propil-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, se pensó que esta acción también podría estar presente en compuestos derivados de aquél por apertura del anillo saturado. Con este objetivo se prepararon derivados de la 3-(o-tolil)propilamina (35) y del 1-(o-tolil)2-aminopropano (36)<sup>29</sup>. Ninguno de estos compuestos demostró poseer actividad farmacológica interesante.

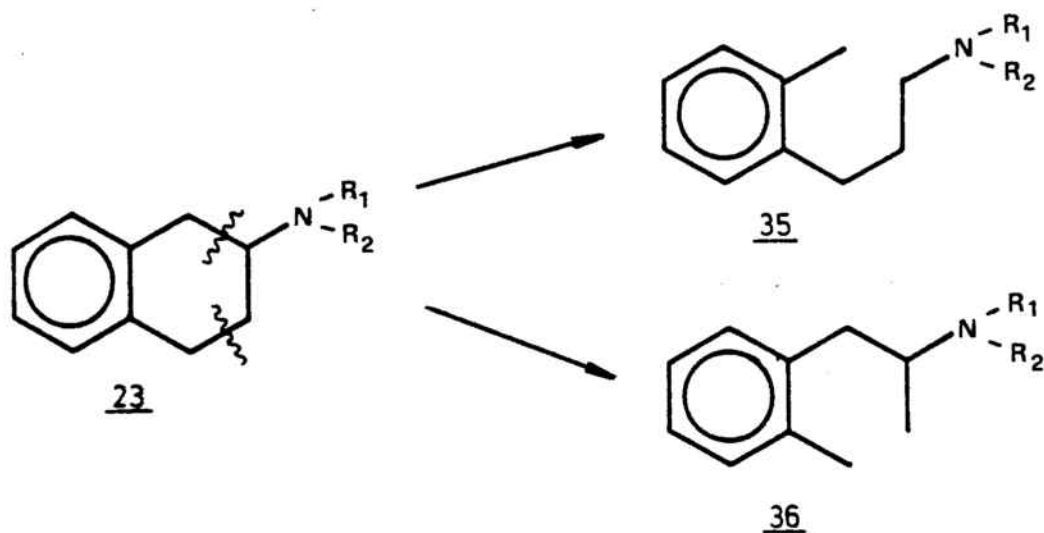


Figura 16

b) Derivados de la N-fenetil-β-alanina: Dentro del esqueleto del ácido lisérgico está incluida la estructura de la N-fenetil-β-alanina (37). Ello motivó la síntesis de ésteres y amidas derivados de esta estructura para estudiar su posible acción oxitócica.

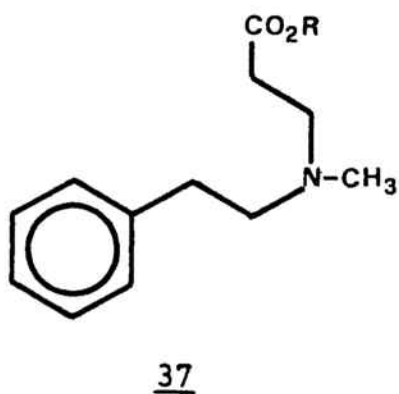


Figura 17

Ya en el año 1949 Baltzly y col.<sup>30</sup> sintetizaron análogos de la ergonovina del tipo 37, diversamente sustituidos sobre el anillo bencénico. La actividad máxima (5-10% la de la ergonovina) se observó en compuestos dialcoxisustituidos sobre el anillo bencénico ( esta sustitución de naturaleza polar equivale en cierta forma al nitrógeno indólico de los compuestos naturales). Los monoalcoxiderivados sólo presentan 1/10 parte de la acción de los anteriores y los no sustituidos son inactivos.

Dentro de este contexto se estudió también el efecto producido al variar la longitud de las cadenas hidrocarbonadas<sup>31</sup> (ver estructura 38):

a. Variación de la cadena entre el núcleo aromático y el grupo amino: no se estudian muchos compuestos de este tipo debido a que las aminas con una cadena de más de dos carbonos entre el anillo aromático y el nitrógeno son difícilmente accesibles. No obstante, se sintetizaron algunas bencilaminas (m=1) que resultaron ser inactivas.

b. Variación de la cadena entre el grupo amino y el grupo ester: los compuestos en los que disminuye la distancia entre la amina y el grupo ester, tales como los fenetilderivados de la glicina (n=1) y de la  $\beta$ -alanina (n=2) , carecen de actividad. Ello demuestra que, como mínimo, la cadena ha de ser de dos átomos de carbono. En cambio al aumentar la distancia no se produjo variación apreciable de la actividad.

Siguiendo en esta línea se prepararon algunos derivados de la  $\beta$ -hidroxifenetil- $\beta$ -alanina (39), ya que se comprobó que la presencia del grupo hidroxilo aumenta la actividad oxidativa.

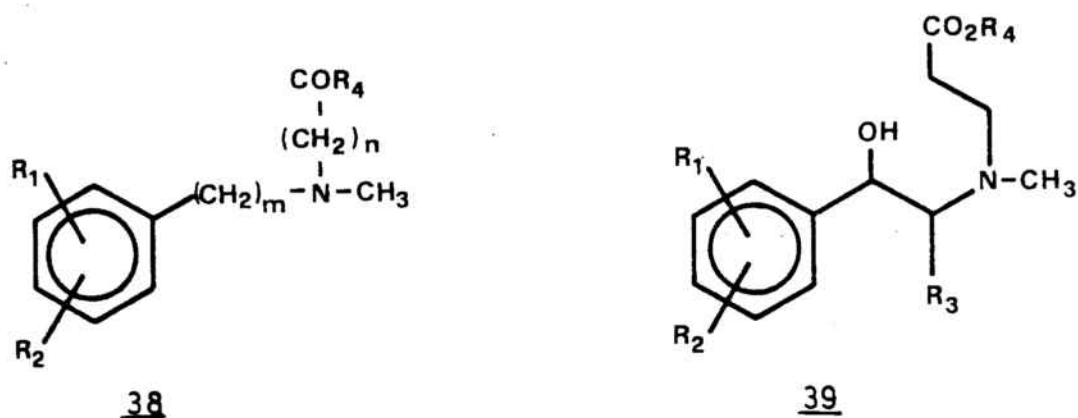


Figura 18

c. Derivados de la piridina: Resultan de la sustitución isostérica del anillo bencénico A por uno de piridina. Pueden considerarse también análogos del ácido lisérgico en los que el núcleo de indol se ha sustituido por piridina y se han abierto los anillos C y D.

En este contexto, Liska y Tadepalli<sup>11</sup> en un estudio sobre psicotomiméticos análogos del LSD sintetizaron algunos derivados de la N-[2-(3-piridil)etil]-β-alanina (40).

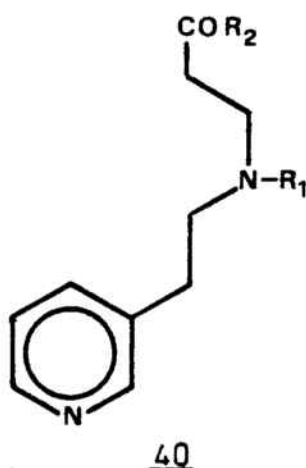


Figura 19

d. Derivados de la  $\beta$ -alanina: En todos los compuestos estudiados hasta este apartado, el átomo de nitrógeno se encuentra separado del núcleo aromático por una cadena carbonada Liska y col.<sup>33</sup> estudiaron algunas estructuras en las que el nitrógeno se halla directamente unido al anillo aromático. El objetivo de este trabajo era reconocer el fragmento molecular del LSD responsable de la actividad psicotomimética y con este fin estudiaron diversos derivados 42 de la N-metil-N-fenil- $\beta$ -alanina (41) con una agrupación metoxilo, rica en electrones, en las posiciones para o meta para reproducir la contribución del nitrógeno indólico del LSD.

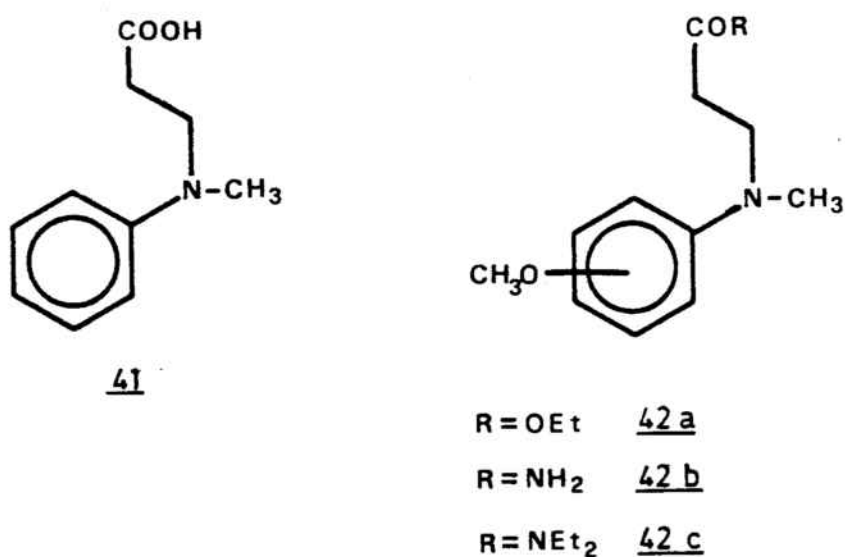


Figura 20

En las pruebas farmacológicas se evaluó la actividad inhibidora de la serotonina, índice de la acción psicotomimética y se comprobó que los esteres etílicos 42a de las dos series y la dietilamida 42c de la serie meta antagonizan la acción de la serotonina, siendo este último el compuesto más potente de los ensayados. El ester etílico de la serie meta

también antagoniza las contracciones producidas por la acetilcolina, pero en proporción muy débil en comparación con el LSD. La p-metoxiamida y la p-metoxidietilamida son inactivas y la m-metoxiamida no fue ensayada.

### 1.1.3.2. Estructuras con el anillo D. Derivados de la piperidina

El anillo D del ácido lisérgico puede considerarse derivado del ácido 3-piperidinacarboxílico (43), por lo que se han preparado varios derivados del mismo y ensayado su actividad biológica.

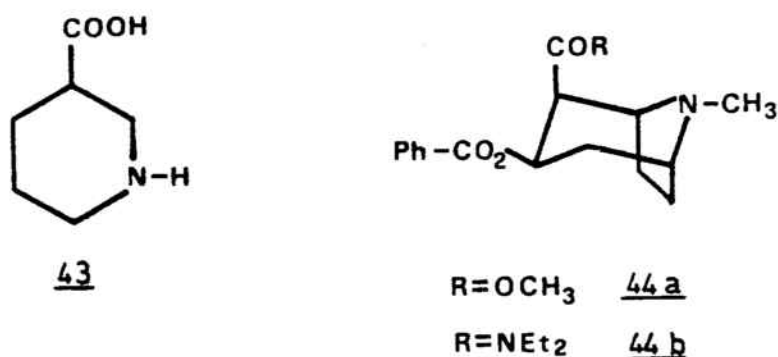


Figura 21

Los primeros compuestos ensayados fueron derivados de otro alcaloide natural, la cocaína (44a). La dietilamida correspondiente demostró ser un anestésico local de larga duración, cuatro veces más tóxico en ratas que la cocaína, y poseer actividad antiserotonina en útero de rata, mientras que la cocaína inhibe a la serotonina y a la oxitocina en el mismo sistema.

Dentro de esta línea Lasslo y col.<sup>34,35</sup> prepararon una serie de 3- y 4-piperidinacarboxamidas sustituidas (fig. 22) ya que se conocía que determinados ácidos piperidinacarboxílicos poseían actividad farmacológica como anestésicos y analépticos.

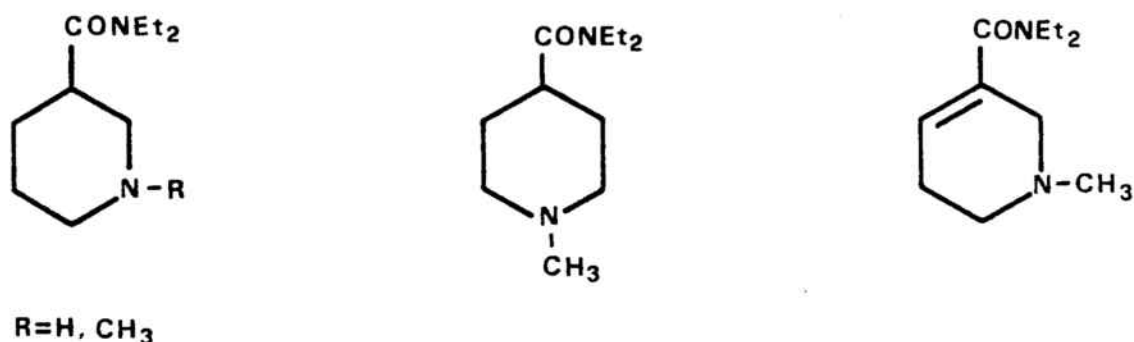


Figura 22

Por otro lado, Quintana y Schrader<sup>36</sup> prepararon las N,N-dialquil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-carboxamidas 45 y 46 a partir de las correspondientes piridinas.

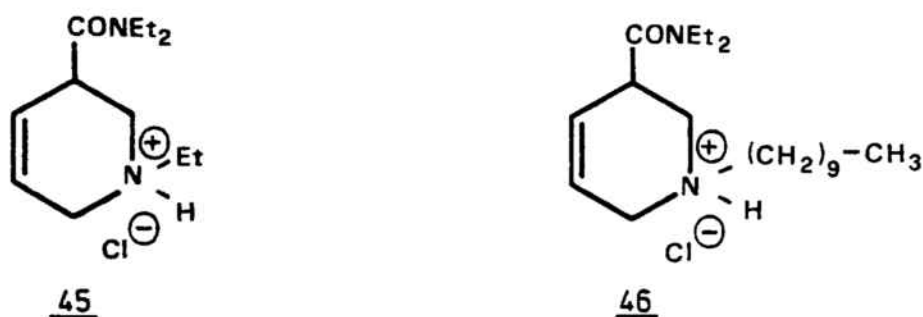
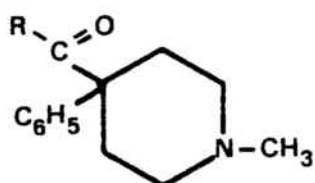


Figura 23

Lehrfeld sintetizó una serie de derivados 4-sustituidos del ácido nicotínico y Lasslo<sup>37</sup> observó que la meperidina 47a (analgésico de síntesis) y su correspondiente dietil-



carbamoil derivado 47b presentan reacciones secundarias de tipo psíquico y han demostrado tener efectos sobre el SNC.



47 a R = -O C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

47 b R = -NEt<sub>2</sub>

Figura 24

El estudio de análogos estructurales del ácido lisérgico ha conducido cada vez a estructuras más sencillas, tales como las piperidinas N-sustituidas 48, 49 y 50, las cuales presentan una actividad oxitóxica del orden de una décima parte la de la metilergonovina.

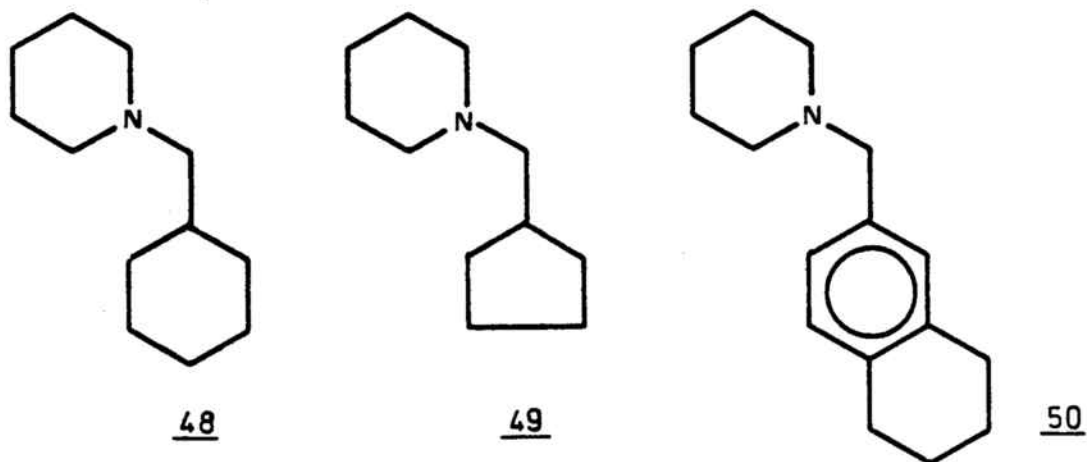


Figura 25

#### 1.1.4. ESTRUCTURAS ALIFATICAS

La continua simplificación de la estructura del ácido lisérgico ha conducido finalmente a la preparación de estructuras totalmente alifáticas de las que no ha sido probada su actividad. Así, Liska y col.<sup>38</sup> prepararon el ester etílico (51a) y la dietilamida (51b) del ácido N-(6-acetamido-3-hexil) 4-aminobutírico.

Llegando a un máximo de simplificación se han preparado y ensayado varios derivados tetrasustituídos de la glicinamida 52, los cuales han demostrado poseer una actividad oxiótica máxima cuando los sustituyentes son etilo, propilo o butilo.

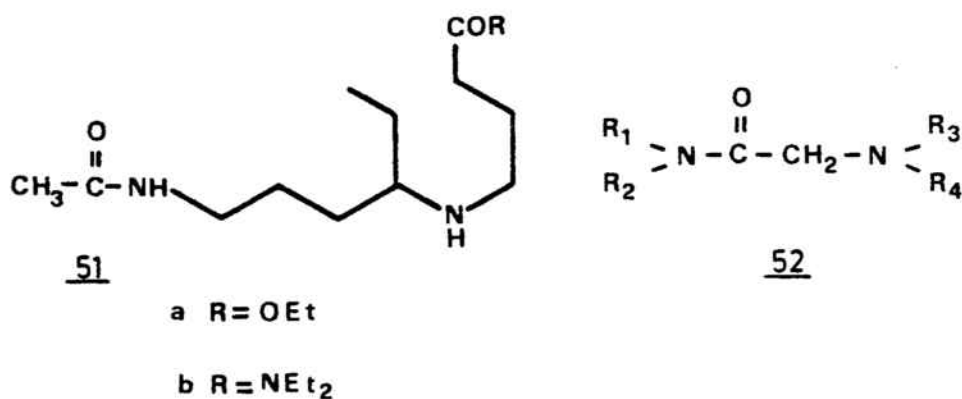
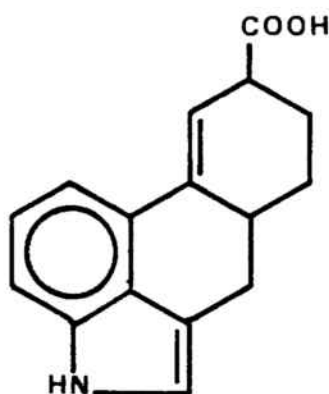


Figura 26

#### 1.1.5. 6-DESAZADERIVADOS

La modificación molecular consistente en la sustitución del nitrógeno del anillo D del ácido lisérgico por la agrupación -CH<sub>2</sub>-, conduce al ácido 6-desazalisérgico (53).

Rastogi y col.<sup>39</sup> prepararon este ácido y el correspondiente 9,10-dihidroderivado, aunque no señalaron su actividad biológica.



53

Figura 27

#### 1.1.6. SUSTITUCION ISOSTERICA DEL INDOL POR BENZO[b]TIOFENO

La agrupación -NH- y la -S- se han sustituido bioisostéricamente en numerosas ocasiones proporcionando compuestos con la misma actividad biológica<sup>9</sup>. En el caso del ácido lisérgico, representa la sustitución del núcleo de indol por uno de benzo[b]tiofeno.

A pesar de los diversos intentos realizados en este sentido, todavía no ha sido posible la síntesis del ácido 1-desaza-1-tialisérgico (54)<sup>40,41</sup>.

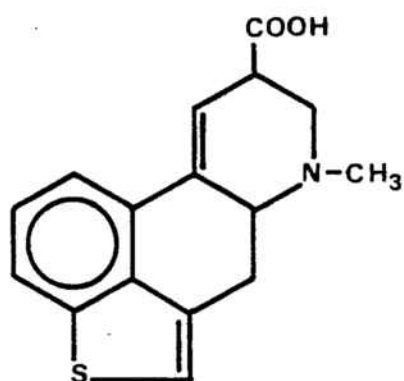
54

Figura 28

#### 1.1.7. DERIVADOS ESTEROIDICOS

Godshall en el año 1970 se propuso la síntesis de estructuras esteroídicas incorporando algunas características de la molécula del ácido lisérgico. Con ello se pretendía que tales compuestos atravesaran con mayor facilidad la barrera hematoencefálica que los esteroides normales. Hasta el presente sólo se ha preparado el compuesto 55 y no se dispone de sus datos farmacológicos.

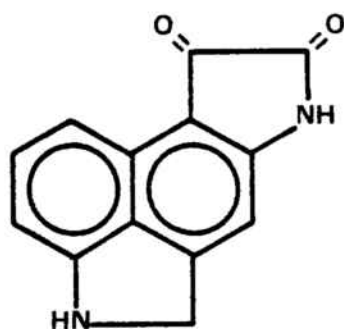
55

Figura 29

1.2. OBJETO DEL TRABAJO

En el contexto de la preparación de análogos estructurales de los alcaloides del cornezuelo del centeno y en conexión con los estudios que se vienen realizando en nuestro laboratorio sobre la síntesis de sistemas policíclicos con puente conteniendo el núcleo del morfano (2-azabicyclo[3,3,1]nonano) condensado con sistemas heterocíclicos, nos hemos propuesto el estudio de vías sintéticas conducentes a estructuras tales como 56, en las que dicho bicyclo se halle condensado entre las posiciones 3 y 4 del núcleo del indol.

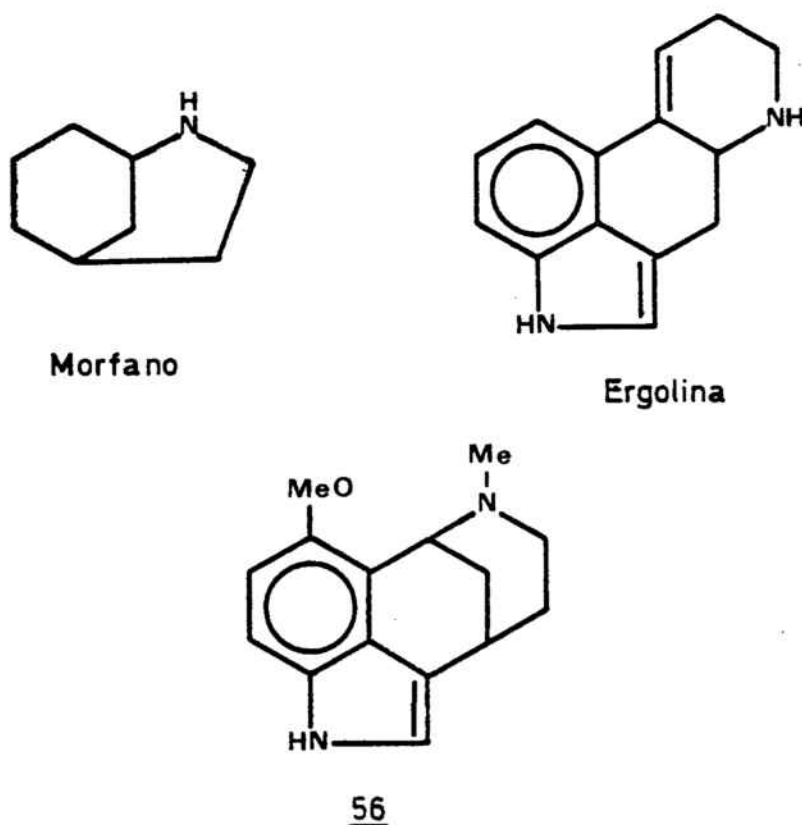


Figura 30

Existen diversos precedentes<sup>42,43,44</sup> acerca de la síntesis de sistemas procedentes de la condensación del indol con el morfano, pero por lo general conciernen a sistemas en los que el indol se halla condensado entre sus posiciones 2 y 3. En la figura 31 se representan algunos de los sistemas más significativos, preparados en trabajos anteriores realizados en nuestro laboratorio.

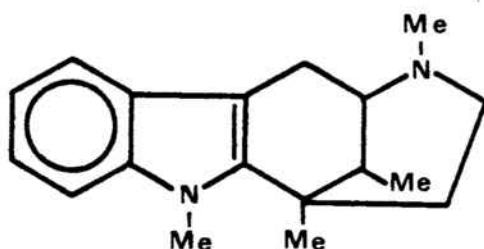
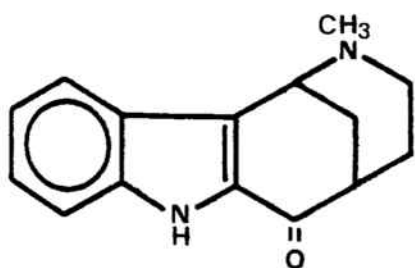
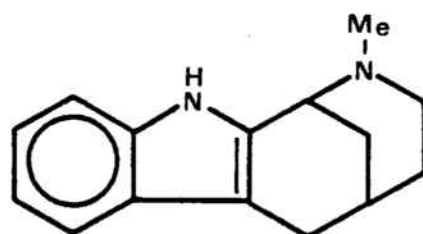
575859

Figura 31

En cambio sólo se ha descrito un ejemplo en el que el núcleo del morfano se halla condensado sobre las posiciones 3 y 4 como en el sistema 56. Se trata del 1,3,4,5,6,7-hexahidro-3,7-metano-4,7-dimetilazocino[3,4,5-cd]indol (60) que al igual que el compuesto 56 puede considerarse como un análogo

estructural de la ergolina. Ambos compuestos difieren de ésta en las posiciones de condensación entre los anillos C y D.

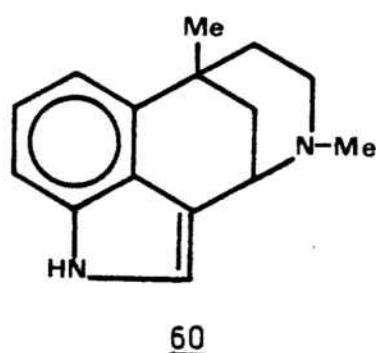


Figura 32

Por todo ello, el interés de la síntesis del 3,7-metanoazocino[5,4,3-cd]indol (56), objetivo de este trabajo, reside tanto en su posible valor farmacológico, como sintético.

Su síntesis pretendemos llevarla a cabo mediante una estrategia sintética cuya etapa clave consistiría en la ciclación final sobre la posición 4 del núcleo de la indolina provocada por el ataque electrófilo de una sal de iminio adecuada.

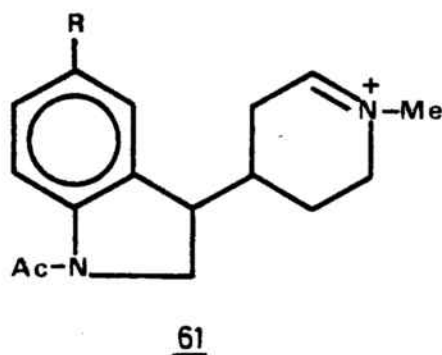


Figura 33

La sal de iminio requerida es una sal de 3,4,5,6-tetrahidropiridina 61 que puede obtenerse por oxidación con acetato mercúrico a partir de una piperidina convenientemente sustituida.

La ciclación de sales de iminio sobre anillos aromáticos activados, tales como el del indol, se halla muy estudiada. Sin embargo, en sistemas menos activados del tipo acetanilida ( $R=H$ ), tal como ocurre en nuestro caso, dicha ciclación podría resultar difícil, por lo que nos planteamos ensayarla sobre un sistema que poseyera un grupo metoxilo en la posición 5 del núcleo indólico ( $R=OCH_3$ ).

La 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67) puede prepararse por condensación entre el 5-metoxiindol (62) y la 1-metil-4-piperidona (63) seguida de reducción de los dobles enlaces de la tetrahidropiridina y del anillo indólico, y acetilación de la indolina resultante tal como se indica en la figura 34.



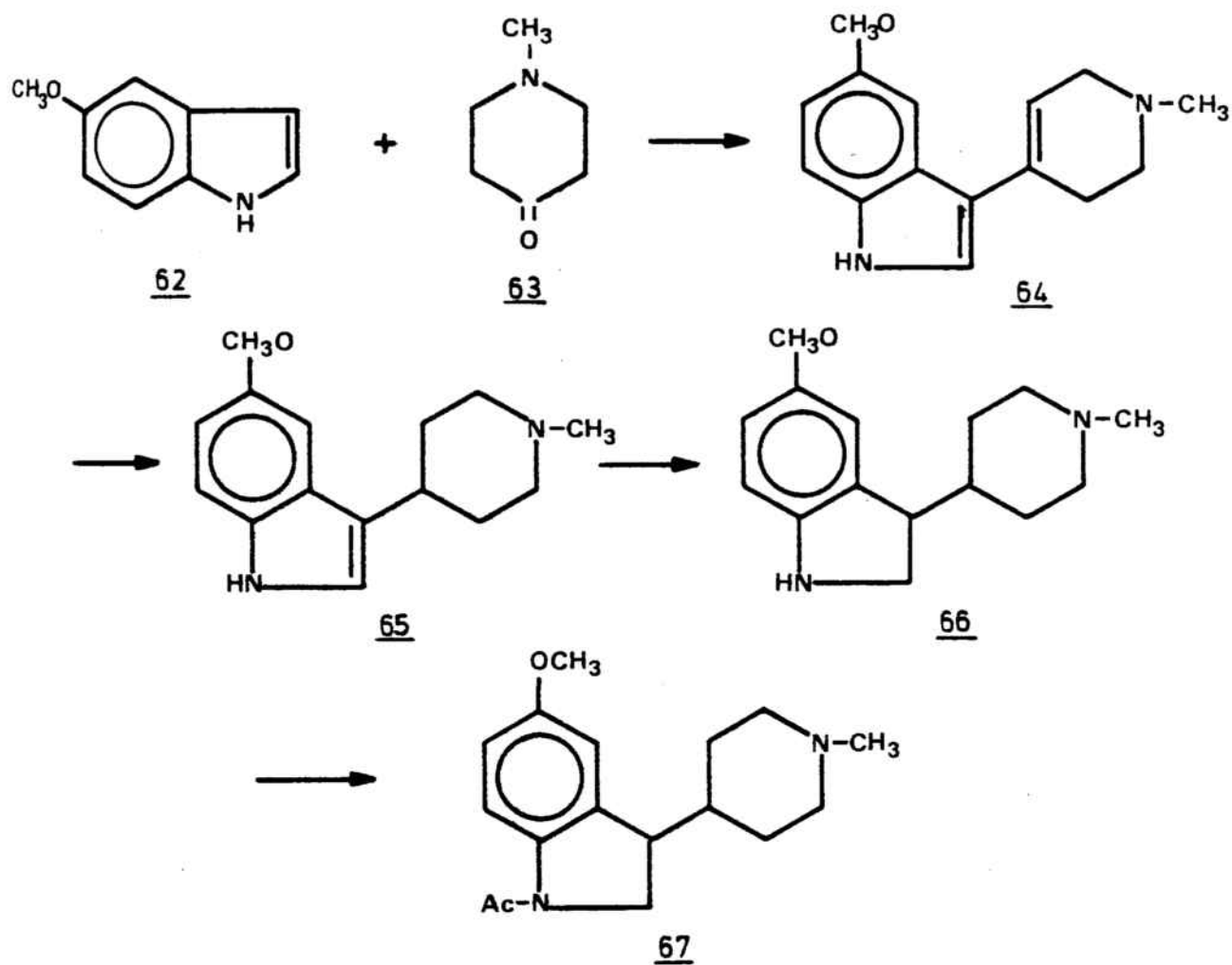


Figura 34

## 2. PARTE TEORICA

## 2.1. SINTESIS DEL 5-METOXIINDOL

De acuerdo con el planteamiento indicado en el apartado anterior, el primer objetivo del presente trabajo consistió en la preparación del 5-metoxiindol, producto de partida en el esquema sintético que nos proponemos desarrollar.

De entre los diversos métodos existentes para la síntesis de derivados indólicos, varios de ellos se han aplicado a la preparación del 5-metoxiindol (62).

1) Síntesis de Fischer<sup>45</sup>: Este método ha sido empleado en la preparación del 5-metoxiindol (62) formando el núcleo indólico a partir de la 5-metoxifenilhidrazona (68) en medio ácido con eliminación de amoníaco.

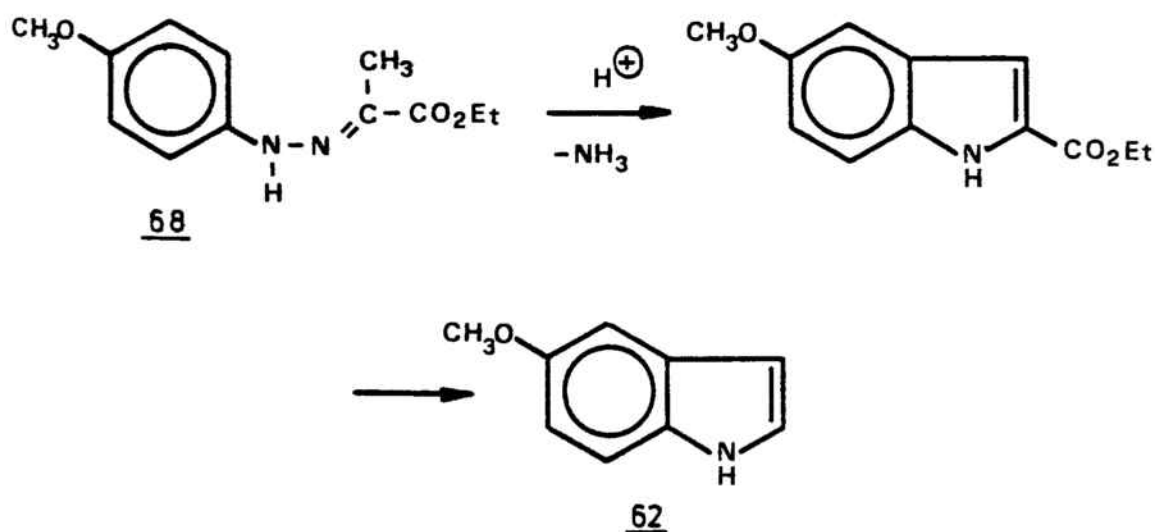


Figura 35

2) Síntesis de Reissert<sup>46</sup>: Consiste en la condensación del 5-metoxi-2-nitrotolueno con oxalato de dietilo seguida de reducción del ácido 5-metoxi-o-nitrofenilpirúvico resultante con sulfato ferroso y amoníaco. Este método requiere la descarboxilación del ácido obtenido.

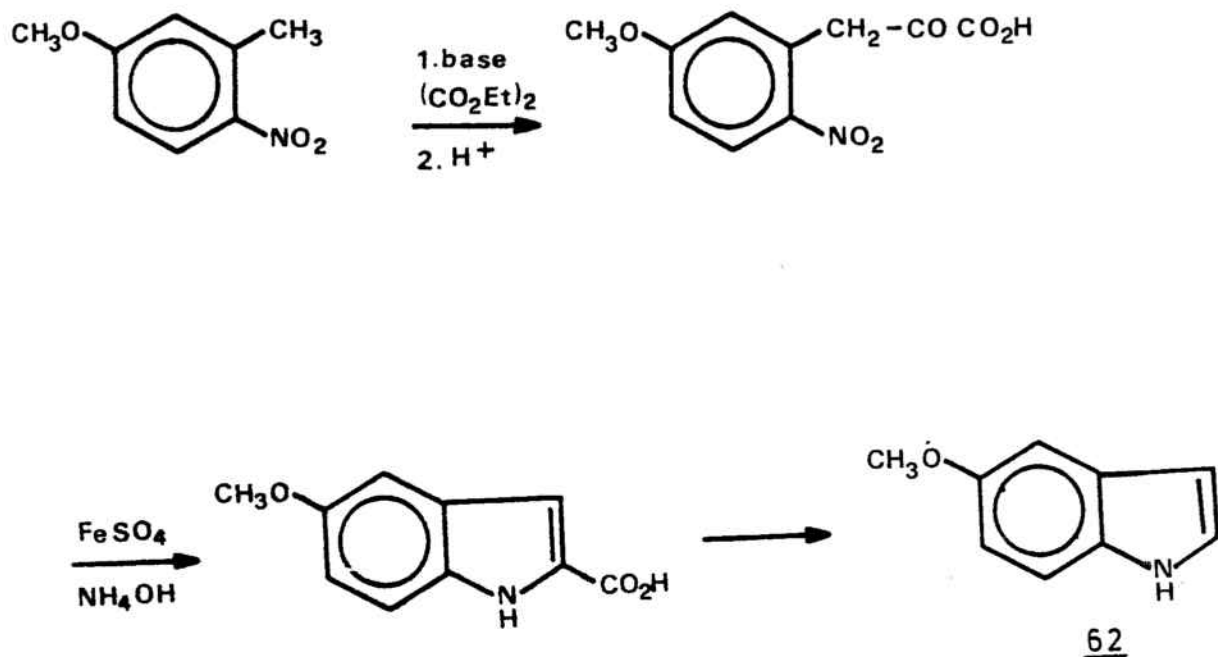


Figura 36

c) Oxidación de  $\beta$ -(dihidroxifenil)etilaminas con ferricianuro potásico seguida de alquilación del fenol resultante<sup>47</sup>.

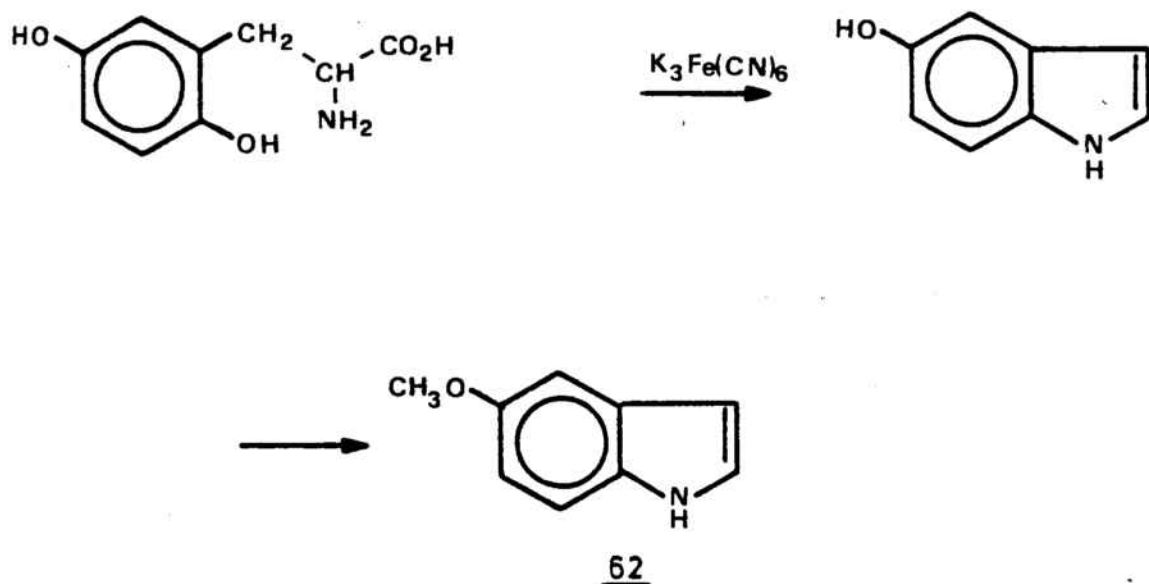


Figura 37

d) Deshidrogenación de indolinas<sup>48</sup>: En este caso, el 5-metoxiindol (62) se obtiene por deshidrogenación de la 5-metoxiindolina en presencia de paladio-carbono al 10% o con dióxido de manganeso. La 5-metoxiindolina requerida se prepara en varias etapas a partir de la 1-acetil-5-nitroindolina.

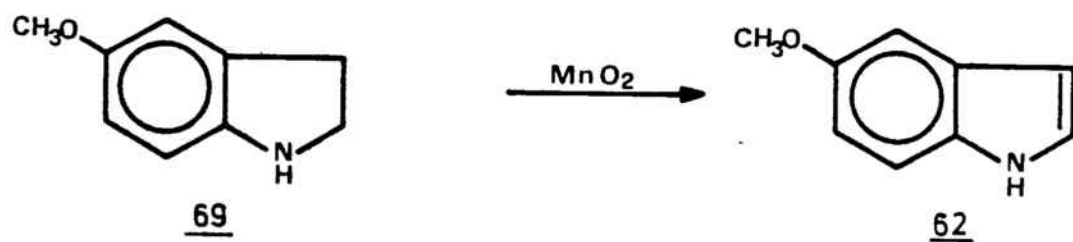


Figura 38

En el presente trabajo elegimos el método de la síntesis de Fischer por ser el que ofrecía más ventajas, tanto por la asequibilidad de los productos de partida como por el rendimiento global del proceso.

La hidrazona requerida en este caso se obtuvo por el método de Japp-Klingemann<sup>49</sup> que consiste en el ataque electrofílico de una sal de arildiazonio sobre un compuesto que posea una agrupación metileno o metino reactiva para producir el azocompuesto, el cual calentando en condiciones ácidas se convierte en la hidrazona.

Así, por reacción de la p-anisidina con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico se obtuvo la sal de diazonio 70, la cual se condensó con el  $\alpha$ -metilacetoacetato de etilo (71) en presencia de acetato sódico obteniéndose el azoderivado 72.

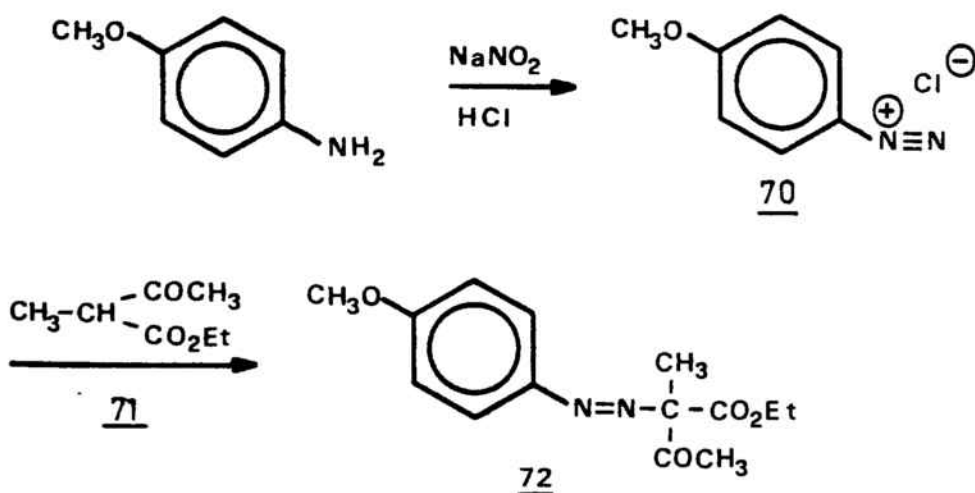


Figura 39

El compuesto 72 por tratamiento con etanol absoluto saturado con ácido clorhídrico, condujo al 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo (73).

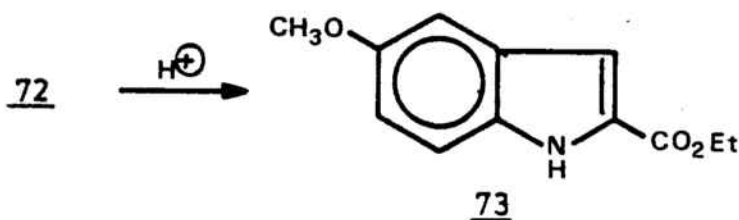


Figura 40

En esta reacción tienen lugar simultáneamente dos procesos: la formación de la hidrazona y la ciclación.

El mecanismo según el cual transcurre es el siguiente:

1. Formación de la hidrazona:

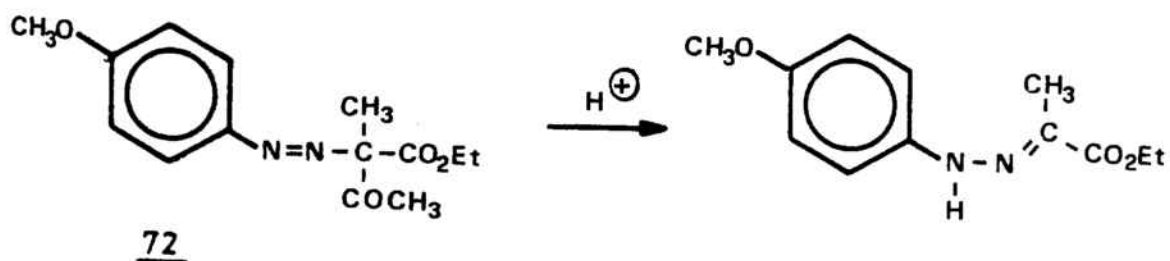


Figura 41

2. Ciclación de Fischer: consta a su vez de tres etapas: tautomerización de la hidrazona, formación de un nuevo enlace C-C y ciclación con pérdida de amoníaco.

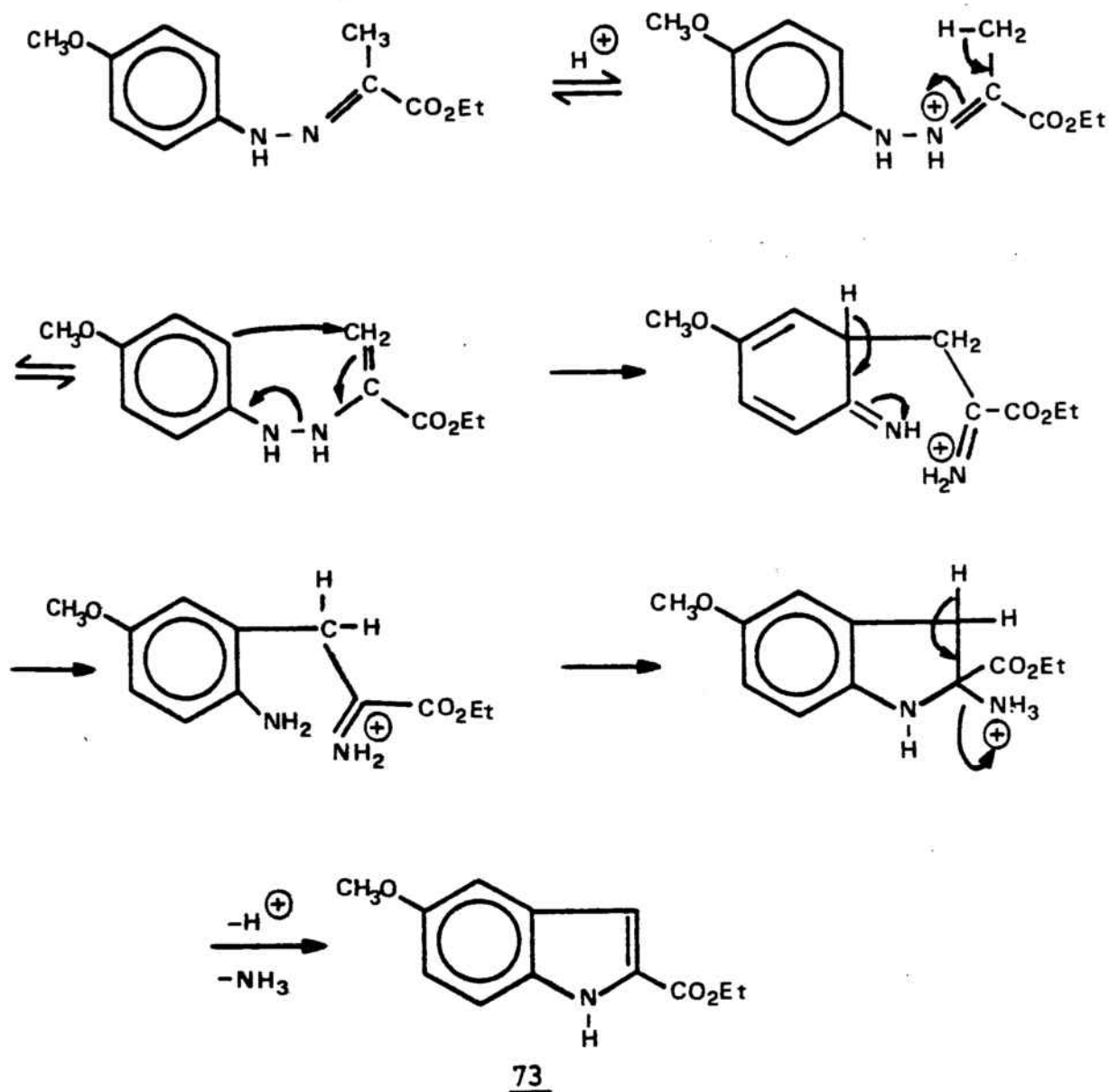


Figura 42

El 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo (73) se identificó por su punto de fusión, concordante con el de la bibliografía, y por sus datos espectroscópicos de IR y RMN. En el espectro de IR se observan absorciones a 3320, 1670, 1240 y 1210  $cm^{-1}$  correspondientes a las tensiones N-H, C=O y C-O,



respectivamente. En el espectro de RMN la agrupación  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  aparece en forma de un triplete centrado a  $\delta$  1,4 y un cuadruplete a  $\delta$  4,38; la señal del metoxilo aparece en forma de un singulete a  $\delta$  3,8.

Para realizar la anterior condensación fue preciso la preparación previa del  $\alpha$ -metilacetoacetato de etilo (71) que se realizó por alquilación del acetoacetato de etilo con un equivalente de ioduro de metilo en presencia de etóxido sódico como base.

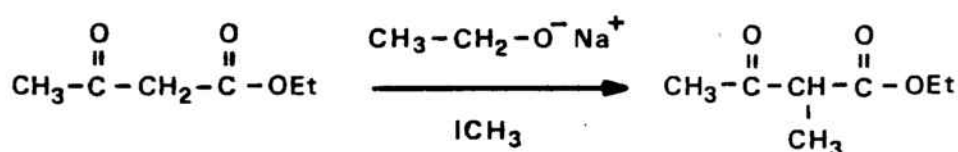


Figura 43

Las señales más características en el espectro de RMN del  $\alpha$ -metilacetoacetato de etilo y que permiten diferenciarlo de su precursor y del producto procedente de la dialquilación son las correspondientes a la agrupación  $\text{CH-CH}_3$ ; el metino absorbe en forma de cuadruplete a  $\delta$  3,4 mientras que el metilo lo hace en forma de doblete a  $\delta$  1,3, solapado con el metilo del ester.

Finalmente, la saponificación del grupo ester del 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo (73) seguida de descarboxilación del ácido 74 resultante proporcionó el 5-metoxiindol (62).

La saponificación se realizó por tratamiento del ester con hidróxido potásico alcohólico 1M. El ácido 5-metoxi-

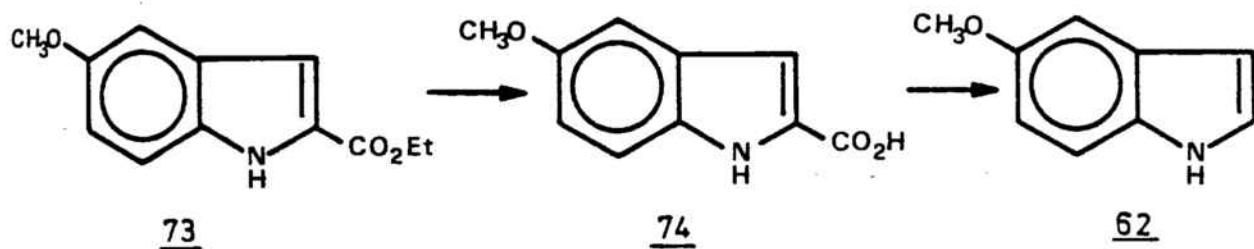


Figura 44

indol-2-carboxílico (74) se obtuvo con un 87% de rendimiento por precipitación del mismo al acidificar la disolución. En su espectro de IR se observa una señal ancha entre 3400 y 2800  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  O-H) en la que destaca una señal aguda centrada a 3350  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  N-H) así como una fuerte absorción a 1685  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=O). En el espectro de RMN se observa la ausencia de la agrupación  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  y la presencia de una señal a  $\delta$  9 correspondiente al protón ácido.

El método más utilizado para la descarboxilación de ácidos 2-indolcarboxílicos<sup>50</sup> consiste en la calefacción de los mismos en disolución de quinoleína y en presencia de cromita de cobre. En nuestro caso, la reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno y su finalización se verificó haciendo borbotear sobre agua de barita el anhídrido carbónico desprendido. La extracción del 5-metoxiindol (62) del medio de reacción requiere la eliminación de la quinoleína, que se realiza mediante un tratamiento ácido-base. El rendimiento de esta reacción fue del 56% y el 5-metoxiindol (62) se obtuvo en

forma de cristales amarillos de punto de fusión idéntico al descrito en la bibliografía.

2.2. ESTRATEGIAS SINTETICAS CONDUCTENTES A SISTEMAS DE  
3,7-METANOAZOCINO-[5,4,3-cd]INDOL

Si en el sistema de 3,7-metanoazocino[5,4,3-cd]indol 75 consideramos las desconexiones entre los enlaces 2a-3, 3-4, 6-7 y 7-7a observamos que el diseño de la síntesis de estas estructuras puede abordarse a través de tres vías totalmente distintas entre sí.

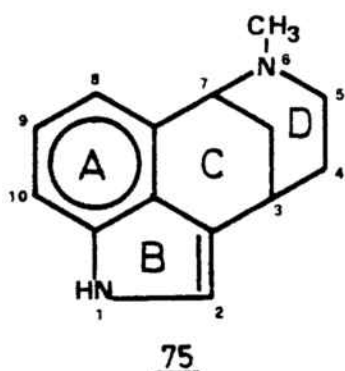


Figura 45

1) Construcción del anillo D a partir de un sistema de 1,3,4,5-tetrahidrobenzo[cd]indol convenientemente funcionalizado.



Figura 46

2) Formación del anillo C por ciclación sobre la posición 3 de un 4-(2-piperidil)indol.

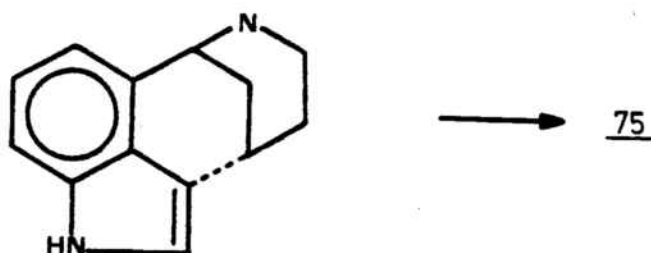


Figura 47

3) Formación del anillo C por ciclación sobre la posición 4 del núcleo de indol de un 3-(4-piperidil)indol.

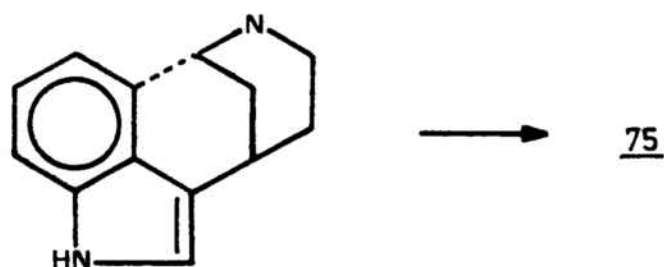


Figura 48

1) Construcción del anillo D

Esta vía sintética es la utilizada por la mayoría de autores para la síntesis del ácido lisérgico y derivados.

En los primeros ensayos de síntesis de estas estructuras<sup>5, 51</sup> se utilizaba como producto de partida el 4-amino-naftostirilo (76), sobre el cual se construía el anillo D por condensación con reactivos tales como el cianodialdehído malónico seguido de ciclación con cloruro de zinc. Estas síntesis condujeron al ácido dihidrolisérgico.

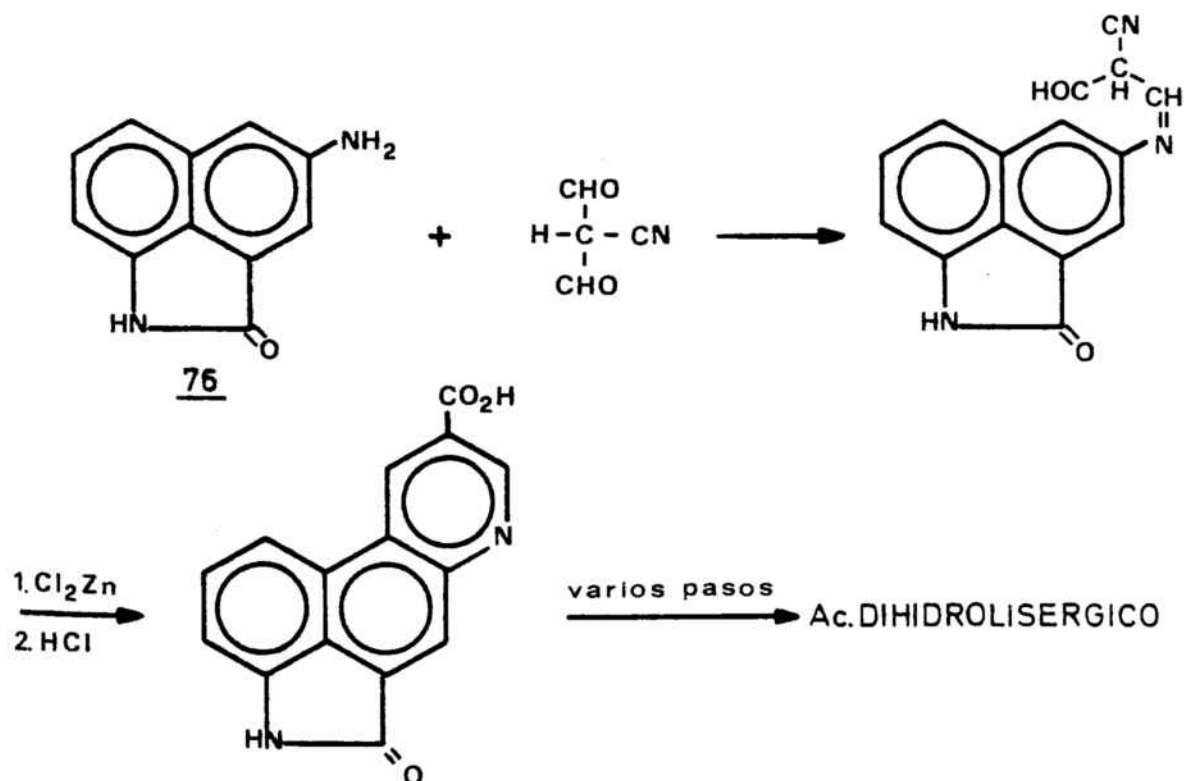


Figura 49

En la primera síntesis total del ácido lisérgico llevada a cabo por E. Kornfeld en 1956<sup>1</sup>, el producto de partida fue la cetona tricíclica 77. El anillo D se construyó por reacción de la  $\alpha$ -bromocetona 78 con el etilencetal de la metilaminoacetona seguida de condensación aldólica.

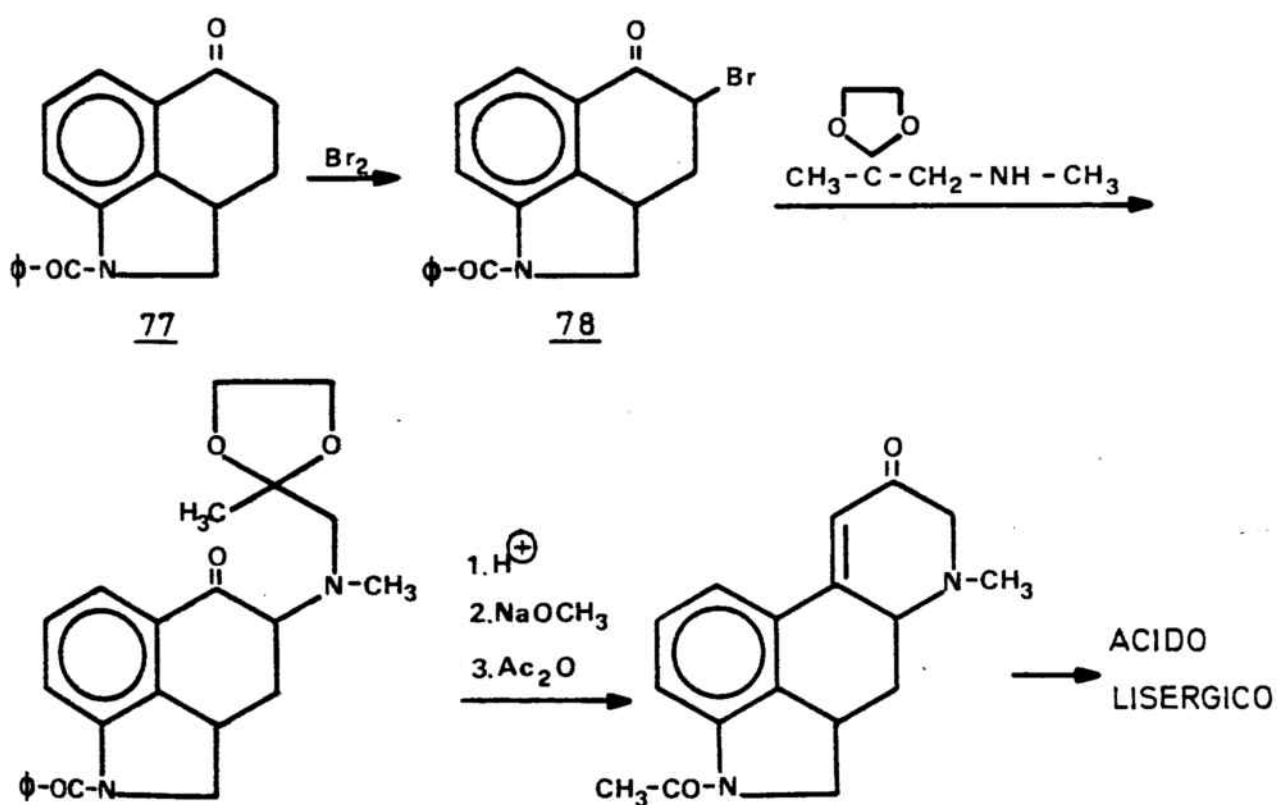


Figura 50

Posteriormente la cetona 79 se ha utilizado para la síntesis de una serie de derivados de la ergolina (1)<sup>2,52</sup>.

El anillo D se construye por anelación de la cetona 79 con metilamina y  $\alpha$ -bromometilacrilato de metilo, o bien por reacción de la enamina 80 con el cloruro del ácido  $\alpha$ -metilacrílico.

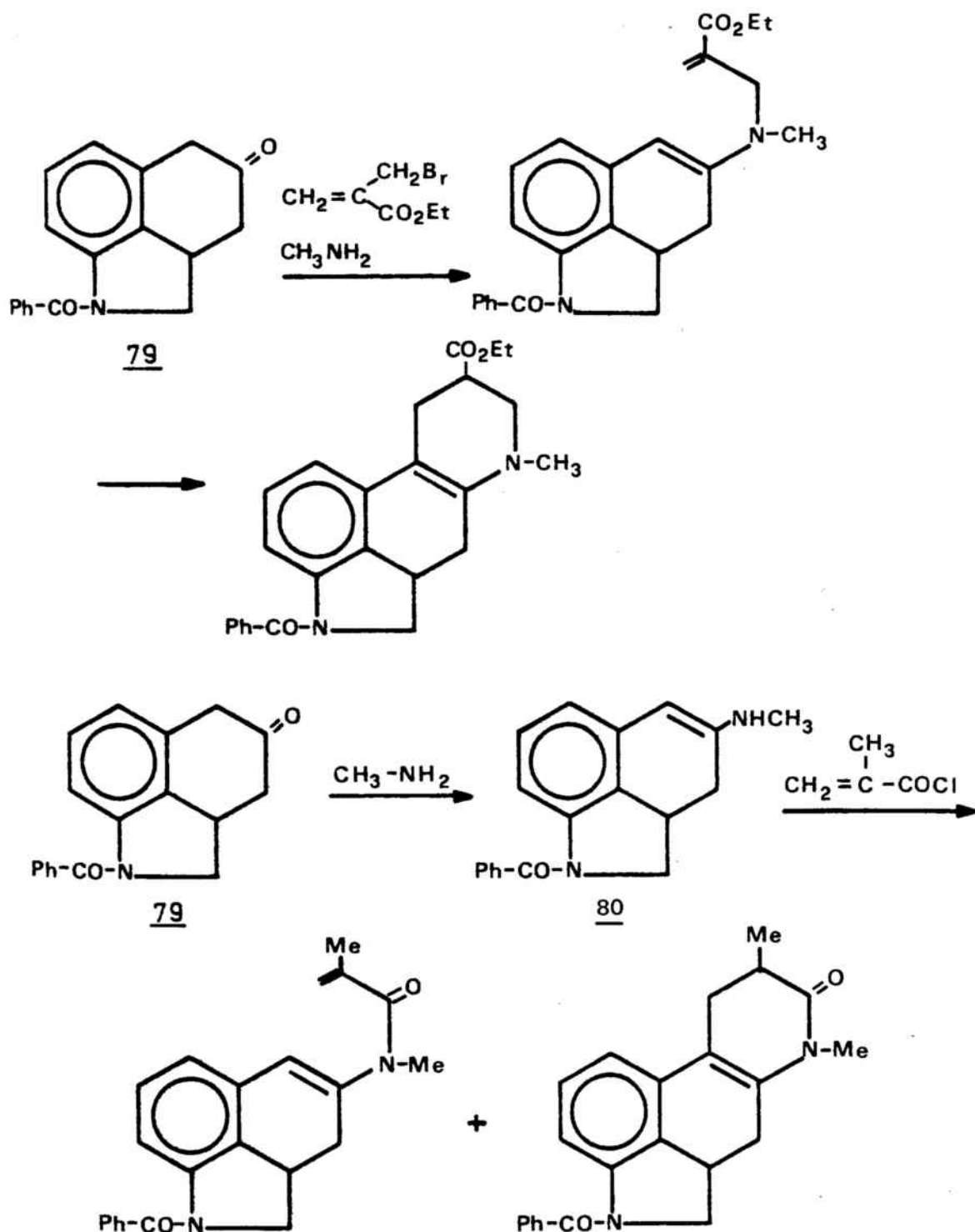


Figura 51

Estas síntesis conducen directamente al núcleo de la ergolina (1).



2) Formación del anillo C por ciclación sobre la posición 3 del indol

Recientemente M. Natsume<sup>53</sup> ha descrito un método de obtención de 4-alkilindoles a partir de N-metoxicarbonilpírroles.

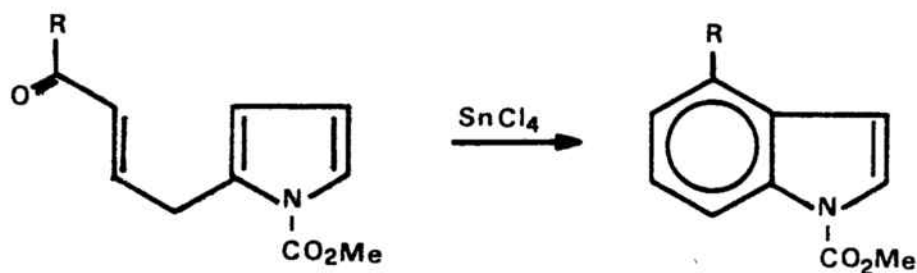


Figura 52

Este método abre nuevos caminos para la síntesis de sistemas en los que el indol se halla 3,4-disustituido. Sin embargo, hasta el presente, las posibilidades que ofrece esta nueva vía sintética no han sido todavía estudiadas.

3) Formación del anillo C por ciclación sobre la posición 4 del núcleo de indol

En 1969 Julia y col.<sup>54</sup> abordaron la síntesis del ácido lisérgico según un planteamiento totalmente diferente a los utilizados hasta entonces. La etapa esencial de esta síntesis consistía en la formación del anillo C por ciclación arínica de un sistema tetrahidronicotínico sobre la posición 4 de un derivado indólico. Concretamente, la ciclación de la

1-acetil-5-bromo-3-(3-metoxicarbonil-1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-6-piridilmetil)indolina (81).

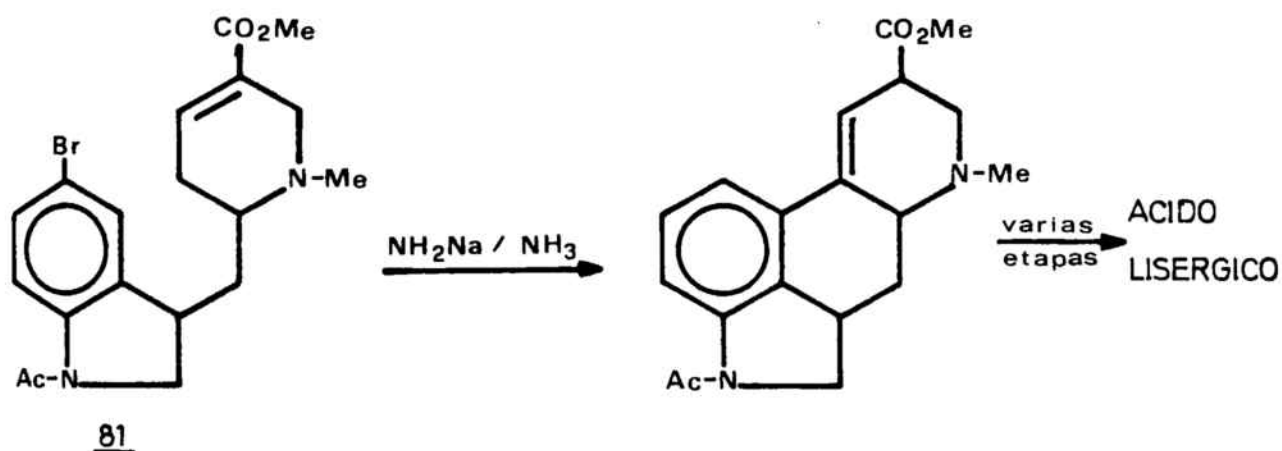


Figura 53

Esta vía sintética no ofrece ventajas sobre las ensayadas anteriormente ya que la ciclación transcurre con un 15% de rendimiento, resultando un rendimiento global muy bajo. No se conocen intentos posteriores realizados en el sentido de mejorar esta síntesis.

En un trabajo previo<sup>44</sup> al que constituye el objetivo de esta Tesina, se planteó la síntesis del 3,7-metanoazocino[3,4,5-cd]indol (60) según una vía sintética basada en una ciclación sobre la posición 4 del núcleo indólico, como las que consideramos en este apartado. La etapa clave de la síntesis consistió en la ciclación en medio ácido de una tetrahidropiridina sobre la posición 4 de un anillo de indolina.

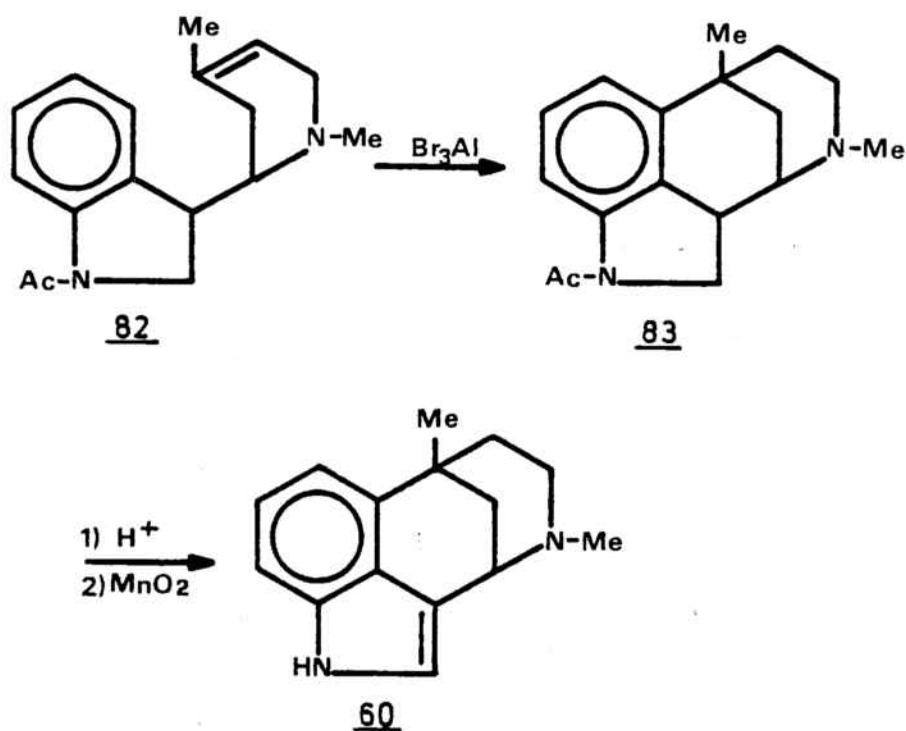


Figura 54

Esta reacción transcurrió con un 60% de rendimiento, obteniéndose el compuesto 83 que por desacetilación y aromatización condujo al sistema deseado 60.

En el presente trabajo pretendemos estudiar el alcance de esta vía sintética para la síntesis de sistemas de 3,7-metanoazocino[5,4,3-cd]indol 56. La etapa clave de esta síntesis consistiría en la ciclación oxidativa de una piperidina sobre la posición 4 de un núcleo de indolina.

En los capítulos posteriores se describen los ensayos de ciclación realizados, así como la preparación de la piperidilindolina necesaria.

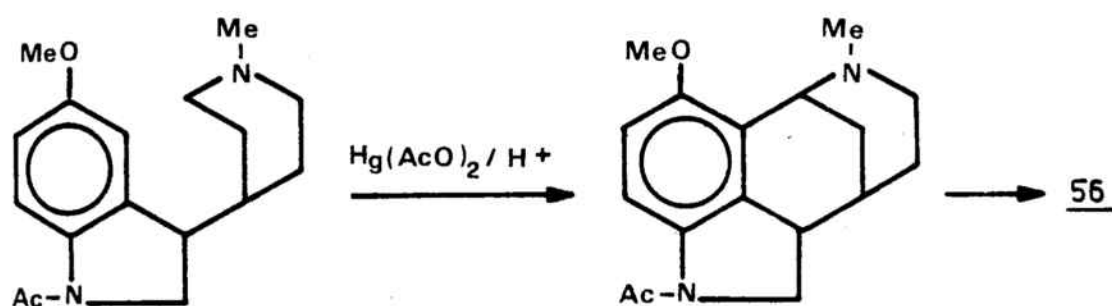


Figura 55

### 2.2.1. Obtención del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64)

La obtención de sistemas de 3-(4-piridil)- y 3-(4-piperidil)indol ha sido descrita por varios autores en estudios realizados acerca de la reactividad de sales de acilpiridinio con indol<sup>55</sup>.

El indol reacciona suavemente con las sales de 1-acilpiridinio proporcionando 3-(1-acil-1,4-dihidro-4-piridil)indoles que pueden transformarse en los correspondientes 3-(4-piridil)indoles por aromatización con carbono-paladio<sup>55c</sup> o en los 3-(4-piperidil)indoles por hidrogenación catalítica seguida de desacetilación<sup>55d</sup>.

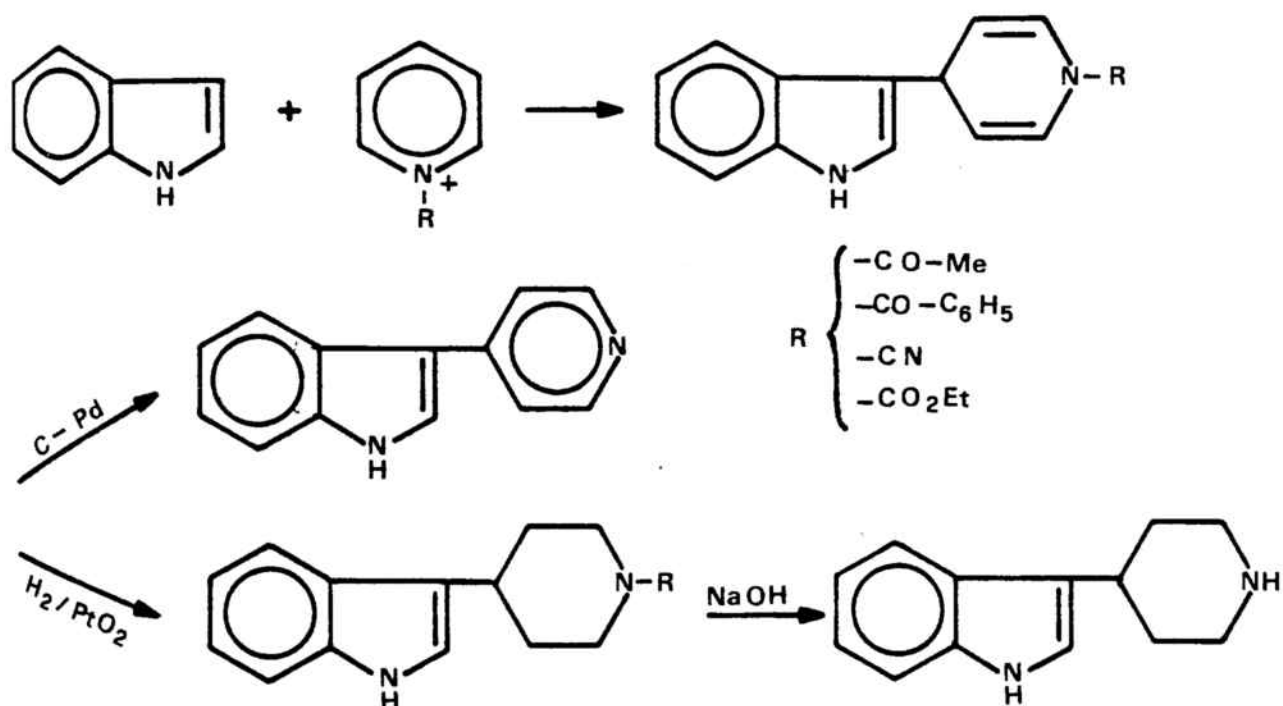


Figura 56

Estas reacciones de condensación suelen transcurrir con rendimientos del orden del 35%, siendo el más elevado de ellos el que se realiza con 5-metoxiindol y cloruro de 1-acetilpiridinio que transcurre con un 47%<sup>55d</sup>.

Por otro lado, en 1975 K. Freter<sup>56</sup> encontró que las cetonas cíclicas reaccionan con el indol en medio ácido proporcionando 3-cicloalquenilindoles.

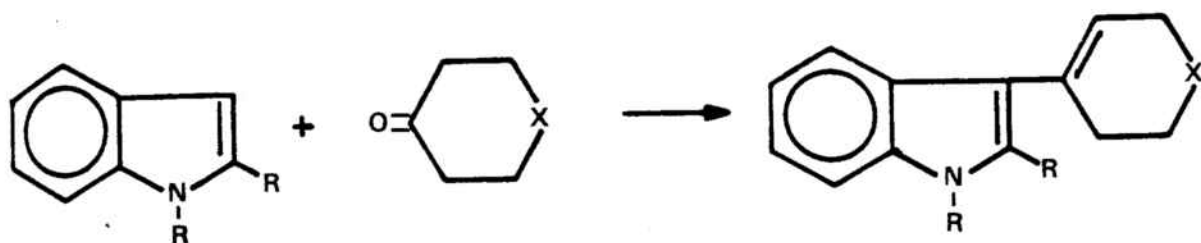


Figura 57

Es conocido<sup>57</sup> que la reacción del indol con aldehídos y cetonas en medio ácido transcurre con formación de diindolilmetanos a través de las indolinas o carbinoles correspondientes.

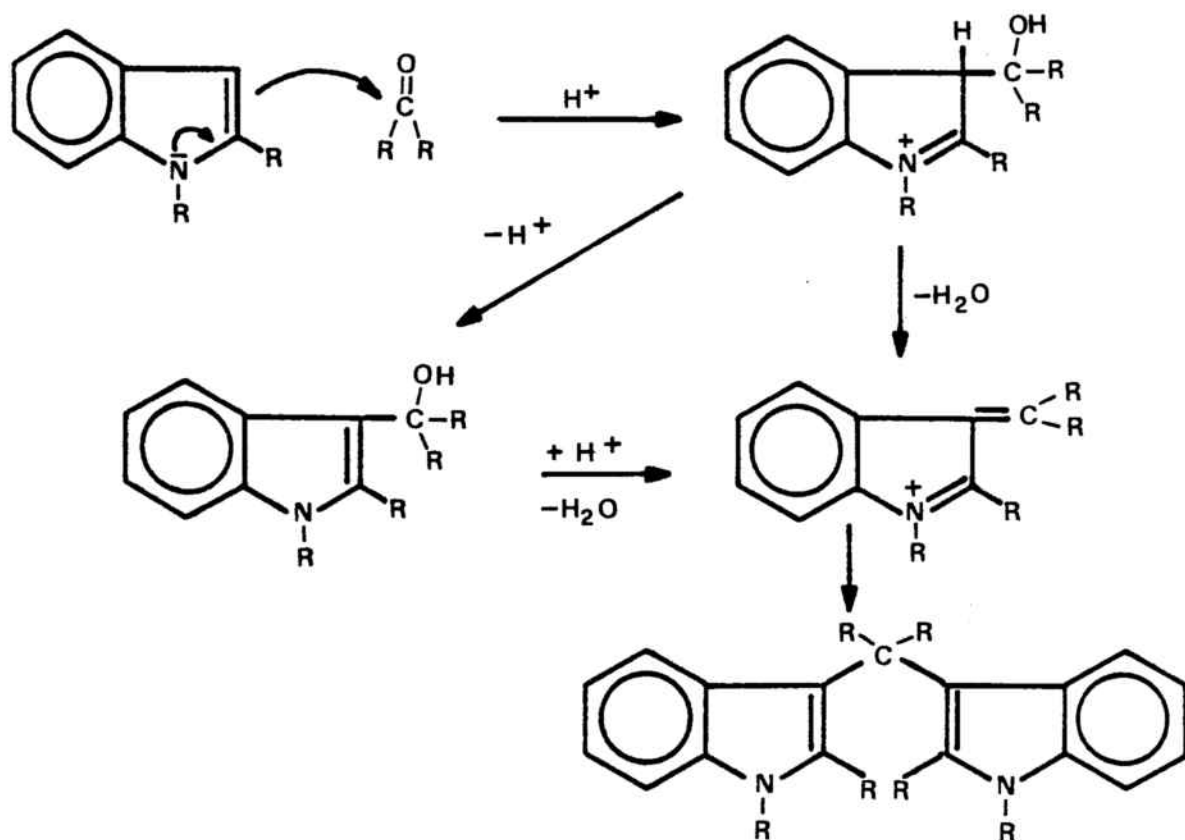


Figura 58

Por el contrario, las cetonas cíclicas, reaccionan mol a mol con el indol, resultando prácticamente inapreciable la formación de diindolilalcanos excepto en aquellos casos en que el indol no se halla sustituido en ninguna de sus posiciones 1, 2 y 3. En estos casos, el producto mayoritario sigue siendo el 3-cicloalquenilindol, aunque acompañado de cantidades considerables del diindolilalcano correspondiente.

Así, la reacción del 5-metoxiindol (62) con la 1-metil-4-piperidona (63) transcurre con formación de un 50% del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64) y un 35% de la 1-metil-4,4,-bis-(5-metoxi-3-indolil)piperidina (84).

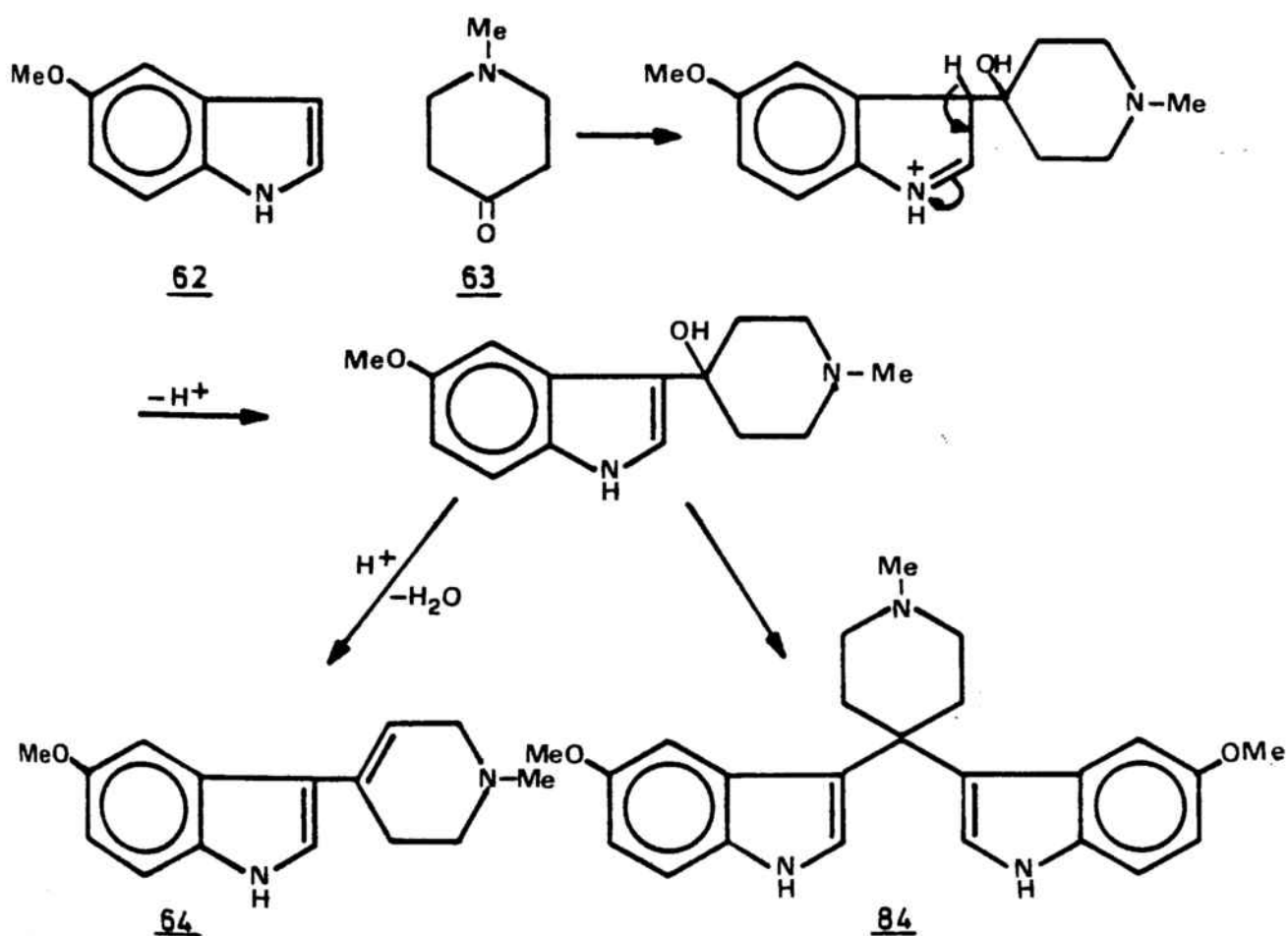


Figura 59

A pesar del inconveniente que representa la formación de 84 ensayamos este método para la obtención del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64).

Esta reacción se realiza por tratamiento del 5-metoxiindol (62) en ácido acético glacial con un exceso (1,5 a 3 molar) de la 1-metil-4-piperidona (63) en presencia de ácido fosfórico 2N. El producto de reacción se extrae con acetato de etilo, previa alcalinización.

Nosotros observamos que aumentando la proporción molar de piperidona se reducía la proporción de 84 obtenido. Así, en un ensayo en el que se utilizó una proporción molar indol/piperidona de 1:3, tal como se ha descrito<sup>56</sup> para este caso concreto, se obtuvo un 35% de 84. Cuando la proporción molar la elevamos a 1:5 sólo obtuvimos un 2% y para 1:6 la cantidad de 84 fue imperceptible, siendo el rendimiento de la reacción un 65%, notablemente superior al descrito en la bibliografía.

El exceso de piperidona utilizado no representa inconveniente alguno para aislar el 3-(tetrahidro-4-piridil)-indol 64 del producto de reacción ya que éste precipita en la disolución acuosa una vez alcalinizada, recogién dose por filtración a presión reducida. En los casos en que su formación fue apreciable, el diindolilalcano 84 se obtuvo por extracción de las disoluciones acuosas residuales con acetato de etilo, aunque acompañado de una pequeña proporción de 64 y del exceso de piperidona, de los que se separó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente cloroformo-metanol-amoniaco en la proporción 70:29:1.



Ambos compuestos han sido identificados por sus puntos de fusión descritos en la bibliografía <sup>56</sup> y sus espectros de RMN. En el espectro de 64 pueden observarse las señales del N-metilo y del metoxilo a  $\delta$  2,3 y 3,78 respectivamente siendo su relación de integración 1:1; a su vez la señal del protón olefínico aparece como una banda ancha a 5,9-6,1; en el espectro de 84 dicha señal no aparece siendo la relación de integración del N-metilo ( $\delta$  2,5) y del metoxilo ( $\delta$  3,6) 1:2.

2.3. OBTENCION DE LA 3-(1-METIL-4-PIPERIDIL)5-METOXIINDOLINA (66)

La ciclación sobre la posición 4 del anillo de indol requiere la reducción previa de éste a indolina, ya que la posición 2 del indol es mucho más reactiva que la 4 frente a la sustitución electrófila. Sólo se conoce un caso de ciclación por sustitución electrófila sobre la posición 4 existiendo la posición 2 libre. Se trata de la obtención del ácido 1-acetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidrobenzo [cd] indol-3-carboxílico a partir del anhídrido 1-acetil-3-indolilsuccínico mediante una acilación de Friedel-Crafts<sup>18</sup>.



Figura 60

Podría interpretarse que el curso de esta reacción viene determinado por la acción del grupo acetilo que desactiva la posición 2. Sin embargo, otros ensayos análogos, por

ejemplo, la ciclación del cloruro del ácido 3-(1-acetil-3-indolil)propiónico conducen únicamente al producto de ciclación sobre 2<sup>19</sup>.

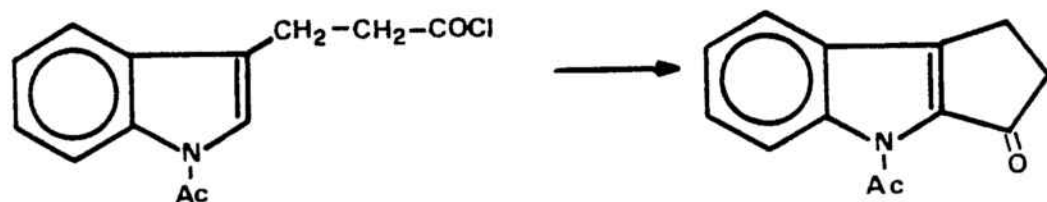


Figura 61

Ciclaciones del mismo tipo, sobre la posición 4 de un núcleo de indol, transcurren satisfactoriamente cuando en la posición 2 existe un grupo etoxicarbonilo<sup>19</sup>. Es interesante destacar que el grupo acetilo no consigue este mismo efecto<sup>58</sup>, posiblemente porque en el medio ácido de la reacción el oxígeno carbonílico se coordina con el ácido desactivándose el indol frente a la sustitución electrófila.

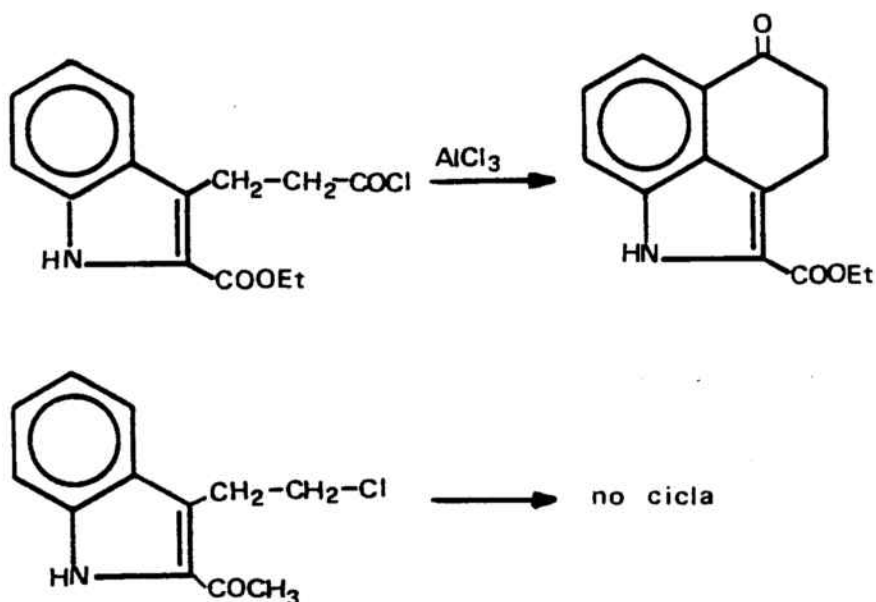


Figura 62

En la síntesis del ácido lisérgico por sustitución arínica efectuada por Julia<sup>54</sup> fue preciso también utilizar un sistema de indolina, ya que estudios anteriores habían indicado que la ciclación no tenía lugar con el núcleo del indol<sup>17</sup>.

Sin embargo, se han descrito casos análogos de ciclaciones arínicas sobre la posición 4 del indol.<sup>59</sup>



Figura 63

Asimismo, la utilización de indolinas en lugar de núcleos de indol, puede observarse en prácticamente todas las síntesis o ensayos de síntesis del ácido lisérgico y derivados. En este caso, la utilización de indolinas viene determinada por la elevada reactividad del indol que podría entorpecer operaciones sintéticas posteriores, así como para evitar la isomerización irreversible a sistemas de naftaleno más estables, circunstancia que se da frecuentemente en sistemas de benzo[cd]indol.

El hecho de que las indolinas se aromaticen con mucha facilidad a los correspondientes indoles por acción de oxidantes tales como las quinonas, los óxidos metálicos ( $MnO_2$ ) o por deshidrogenación catalítica con paladio-carbono, hace que su uso no represente ningún inconveniente para la síntesis. Por todo ello, la ciclación sobre la posición 4 conducente al sistema tetracíclico 56 decidimos ensayarla sobre un núcleo de indolina, por lo que nos planteamos la reducción del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64) a la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66).

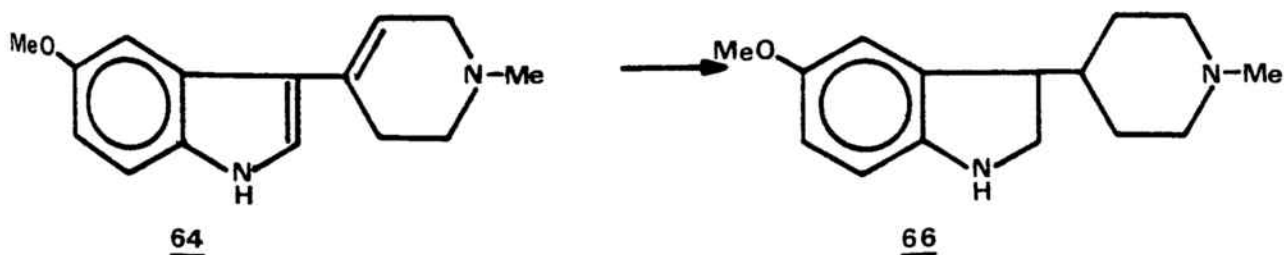


Figura 64

La reducción de indoles a indolinas ha sido ampliamente estudiada debido a la gran actividad biológica que presentan muchos derivados indólicos (alcaloides, péptidos, etc.). Las formas clásicas de reducir el anillo de indol consisten en la hidrogenación catalítica a elevadas presiones y temperaturas, la reducción con metales en medio ácido y la reducción de Birch con litio y amoníaco líquido<sup>60</sup>. Estos métodos presentan numerosos inconvenientes. Así, la hidrogenación catalítica es poco selectiva pudiendo llegar a estadios de reducción superiores a los de la indolina o provocar la ruptura del anillo pirrólico, la reducción con metales requiere tratamientos ácidos vigorosos provocando a menudo polimerizaciones y la reducción de Birch suele conducir a derivados del indol en los que se reduce total o parcialmente el anillo bencénico.

Hacia el año 1965 se encontró que el indol podía reducirse catalíticamente a indolina en medio ácido utilizando condiciones mucho más suaves (20-60°C y 1-6 atm.) que las que se requerían en medio neutro. Así, el indol y el 3-metilindol se reducen con rendimientos excelentes a las correspondientes indolinas a presión atmosférica y temperatura ambiente utilizando platino como catalizador y ácido fluorobórico acuoso en etanol 1:1<sup>61</sup>. Esta reacción, lo mismo que la reducción con metales en medio ácido tiene lugar a través del ión indolinio.

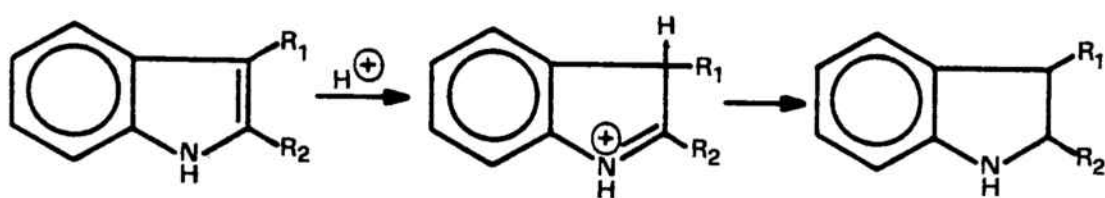


Figura 65

Para que transcurra con éxito es preciso que el indol no se polimerice fácilmente o bien que la reducción sea más rápida que la polimerización.

Por otro lado, en el año 1971 Monti y Schmidt<sup>62</sup> ensayaron el empleo del diborano en la reducción del indol a indolina. Este proceso requiere un tratamiento posterior con metanol o agua en medio ácido neutro o básico. Estos mismos autores indicaron que este tipo de reducción no es válida para indoles N-alquilsustituídos, aunque posteriormente se observó<sup>63</sup> que en la reducción de determinadas 3-indolilgloxamidas con diborano se obtenían proporciones variables de las correspondientes 3-aminoalquilindolinas aún cuando el indol se hallara N-alquilsustituído.

A pesar de ello, todos estos procedimientos no son lo suficientemente generales ni selectivos, por lo que a partir del año 1974 se realizan numerosos estudios sobre la reducción de indoles a indolinas basados en la utilización de determinados hidruros, tales como el borohidruro sódico y el cianoborohidruro sódico, en medio de ácido acético o trifluoroacético<sup>64,65</sup> y de complejos aminoborano tales como

trimetilamino-borano<sup>66</sup>, piridina-borano<sup>67,68</sup> y bis-(trifluoroacetoxi)-borano<sup>69</sup>. Todos estos reactivos reducen selectivamente gran variedad de derivados indólicos a las correspondientes indolinas evitando los problemas de polimerización o sobrerreducción mencionados anteriormente.

En este contexto, para la obtención del 3,7-metanoazocino [3,4,5-cd]indol (60), sintetizado previamente en nuestro laboratorio<sup>44</sup>, se ensayaron estos métodos para la reducción del 3-(tetrahydro-2-piridil)indol 85 a la 3-(tetrahydro-2-piridil)indolina 86, intermedio importante de aquella síntesis.

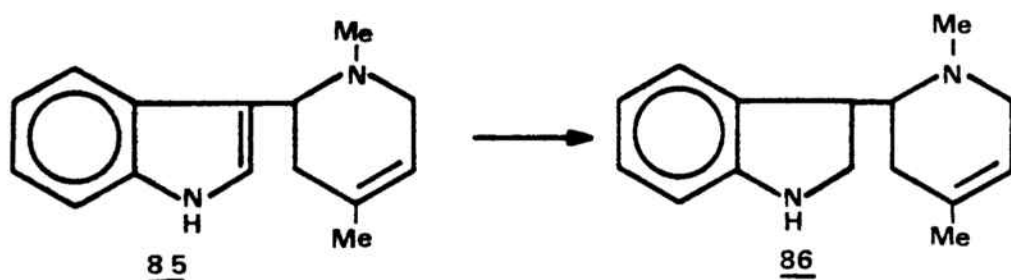


Figura 66

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla I.



TABLA I

<u>Agente reductor</u>	<u>% de 85 recuperado</u>	<u>% de 86 formado</u>
piridina-borano/HCl etanólico al 18%	90	-
piridina-borano/HCl acuoso 2N	90	-
piridina-borano/10% HCl aq-EtOH (2:1)	75	-
piridina borano/HCl conc..	40	-
piridina-borano/CF <sub>3</sub> -COOH	24	21
NaBH <sub>4</sub> /CF <sub>3</sub> -COOH	80	-
NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> -COOH	75	-
NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> -COOH glacial	-	-
NaBH <sub>3</sub> CN/CH <sub>3</sub> -COOH glacial	-	-
NaBH <sub>3</sub> CN/CF <sub>3</sub> -COOH	33	36

Sólo hubo reducción, y aún parcial, cuando como agente reductor se utilizó piridina-borano o cianoborohidruro sódico en ácido trifluoroacético.

Por otro lado, en trabajos previos<sup>44</sup> se había observado que en la reducción de la 2-indolil 2-piridil cetona 87 con diborano se obtenía la 2-(2-piridilmetil)indolina 89 cuando, tras el proceso de reducción de la cetona, la hidrólisis de los complejos amino-borano se realizaba con ácido clorhídrico 6N. En cambio cuando dicha hidrólisis se efectuaba con acetona se obtenía el 2-(2-piridilmetil)indol 88 esperado. Se observa un comportamiento similar en la reducción

del 3-indolil 2-piridil metanol 90<sup>44</sup>.

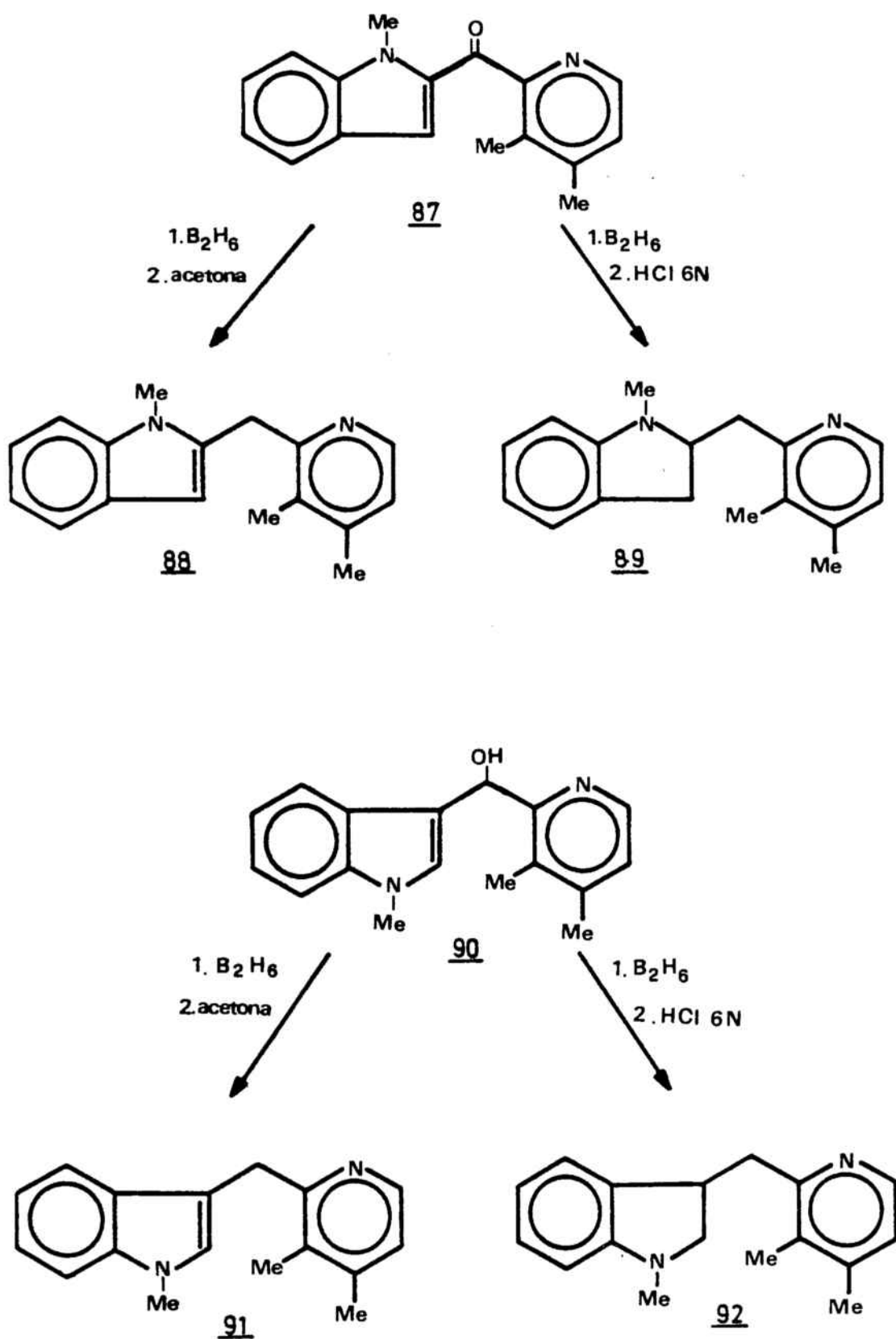


Figura 67

Estos resultados se interpretan suponiendo que el agente reductor es el complejo piridina-borano formado sobre la propia molécula y que la reducción tiene lugar durante la hidrólisis con ácido clorhídrico por protonación del indol seguida del ataque del hidruro procedente del complejo piridina-borano según el siguiente mecanismo<sup>70</sup>:

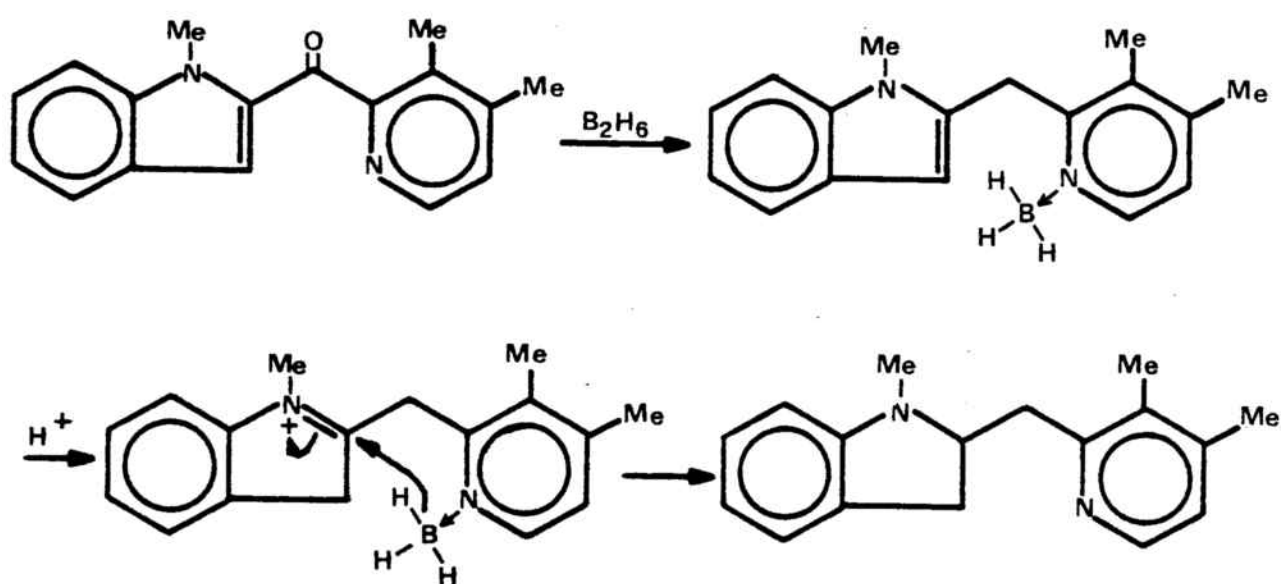
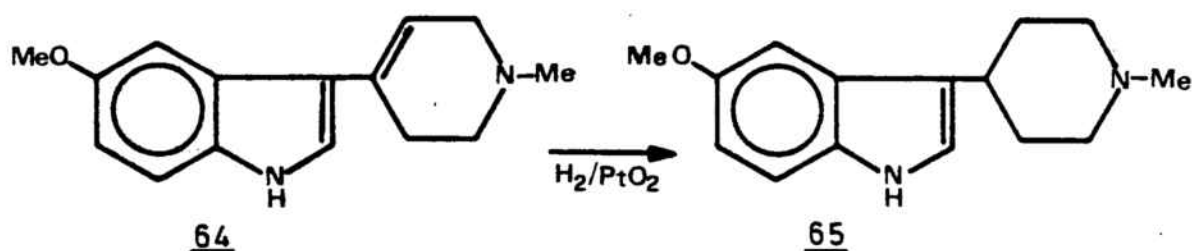


Figura 69

Al aplicar este método de reducción de indoles a indolinas al compuesto 85, utilizando sólo un mol de borano por mol de producto para evitar la hidroboración del doble

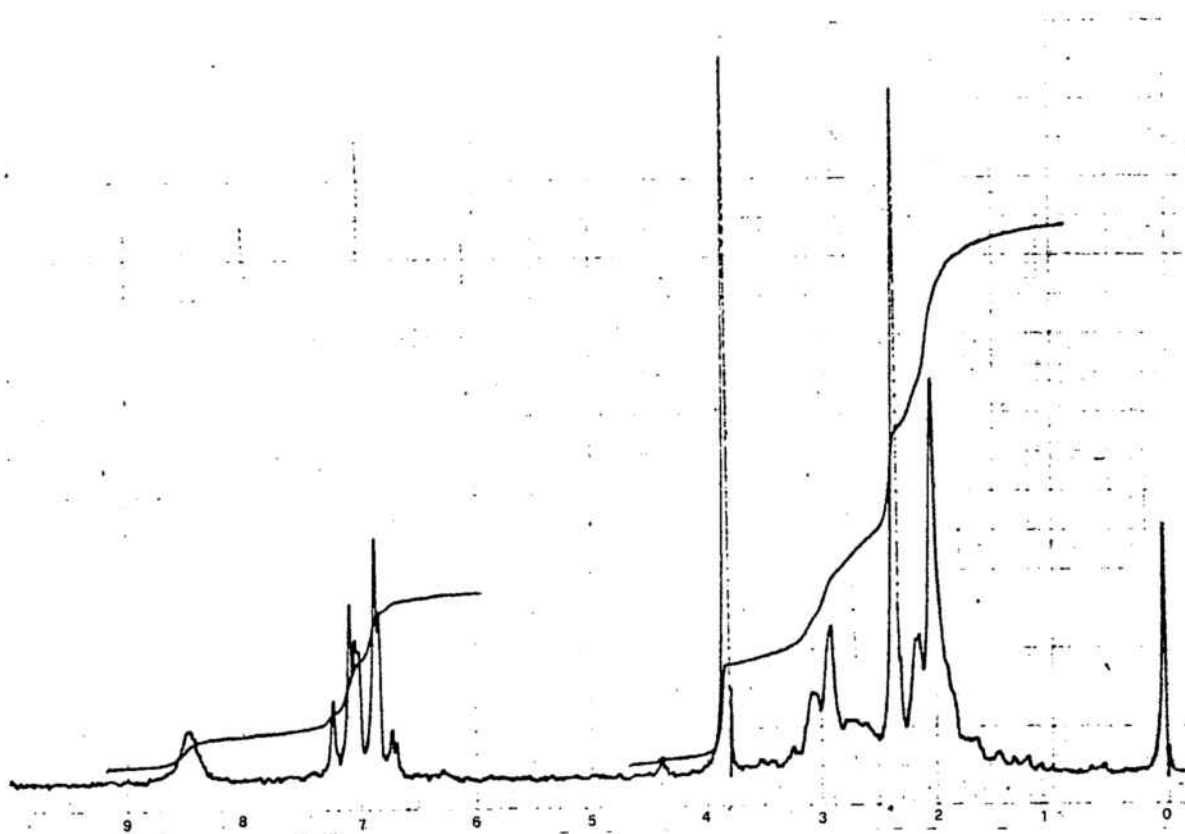
enlace de la tetrahidropiridina, se obtuvo<sup>44</sup> la 3-(tetrahidro-4-piridil)indolina 86 con un 70% de rendimiento.

Por todo ello, nos propusimos aplicar este último método a la reducción de nuestro sistema indólico. Sin embargo, el compuesto 64 posee un sistema diénico conjugado y previamente a la reducción del núcleo de indol es necesario reducir el doble enlace de la tetrahidropiridina, lo cual se realizó por hidrogenación catalítica con óxido de platino en disolución de etanol-metanol. Esta reacción proporcionó el 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoksiindol 65 con un 82% de rendimiento.



El compuesto 65 es un sólido cristalino que se identificó por sus datos de IR, RMN y análisis elemental. En el espectro de IR se observa una banda aguda a  $3480\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión N-H. En el espectro de RMN puede observarse

la desaparición de la señal a  $\delta$  5,9-6,1 correspondiente al protón olefínico presente en su precursor 64, así como un desplazamiento a campos altos de los protones de la piperidina. A  $\delta$  2,4 absorbe el N-CH<sub>3</sub> y a  $\delta$  3,8 el O-CH<sub>3</sub>, ambos en forma de singulete. La señal de los cuatro protones aromáticos aparece a  $\delta$  6,7-7,3 en forma de multiplete y a  $\delta$  8,5 aparece una banda ancha debida al protón N-H.



Espectro RMN 65

A partir del compuesto 65 se planteó la obtención de la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66), obviando el ensayo de los métodos que en el caso de 85 no resultaron satisfactorios. La reacción se efectuó por adición de un

exceso de borohidruro sódico sobre el 3-(4-piperidil)indol 65 disuelto en tetrahidrofurano seguido de la adición de trifluoruro de boro-eterato. Una vez comprobado, por cromatografía de capa fina, que el producto de reacción estaba en forma de complejo piperidina-borano se procedió a eliminar el tetrahidrofurano, a fin de evitar su apertura a butanodiol en el tratamiento ácido posterior, y el residuo se trató con etanol-ácido clorhídrico 6N. Los resultados obtenidos fueron ampliamente satisfactorios, obteniéndose la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina 66 con un 96% de rendimiento.

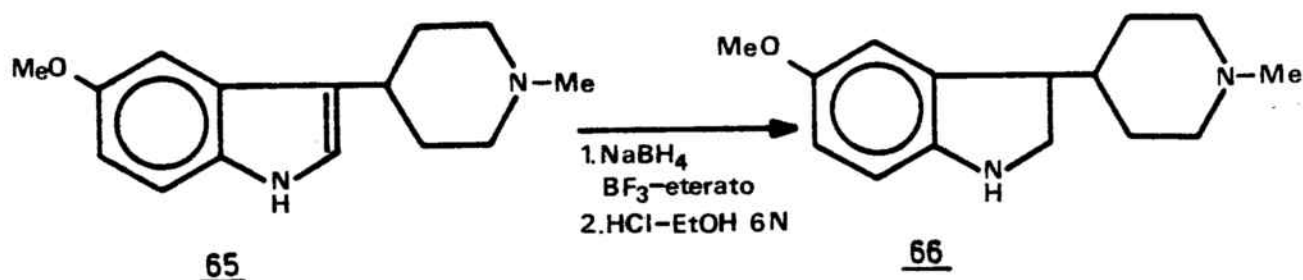
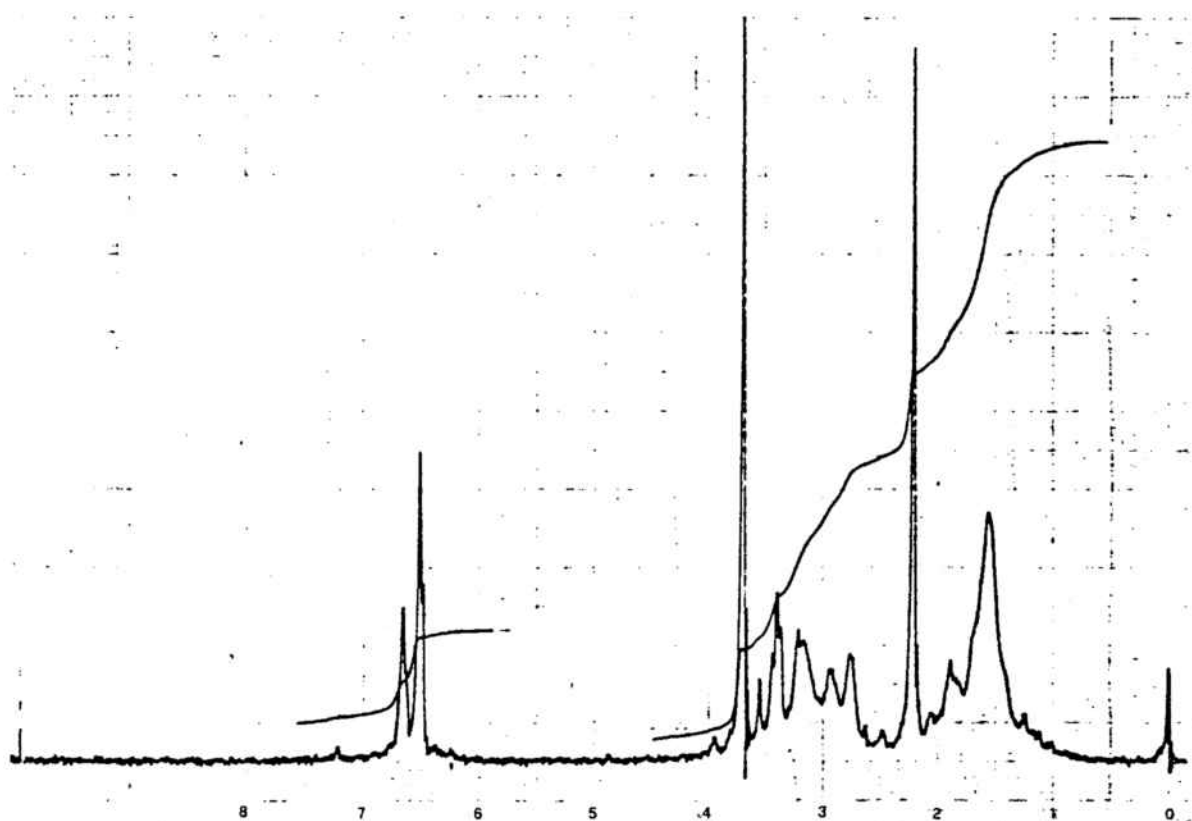


Figura 70

La identificación de 66 se realizó por sus datos de IR, RMN y análisis elemental de su dioxalato. En el espectro de IR la tensión debida a N-H aparece a  $3360\text{ cm}^{-1}$  en forma de una banda no tan aguda como la correspondiente a

su precursor 65. Lo más característico de su espectro de RMN es la integración de la zona aromática (3H), apareciendo esta señal en forma de multiplete a  $\delta$  6,5-6,7, y el desplazamiento a campos altos del protón N-H, ( $\delta$  2,7-3,6) que en el compuesto aromático aparecía a  $\delta$  8,5. Los protones del grupo N-CH<sub>3</sub> aparecen a  $\delta$  2,2 en forma de singulete, al igual que los del grupo O-CH<sub>3</sub> que lo hacen a  $\delta$  3,8.



Espectro RMN 66

Se consideró asimismo interesante, estudiar si el método era válido para la reducción del indol en presencia del doble enlace conjugado. Así pues, el 3-(tetrahydro-4-piridil) indol 64 se trató con borohidruro sódico y un solo mol de trifluoruro de boro-eterato (a fin de generar un solo mol de borano) y a continuación se hidrolizó con etanol-ácido clorhídrico 6N, obteniéndose como único producto el 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65) con un 85% de rendimiento. Este resultado indica que la protonación tiene lugar sobre la posición 3 de la tetrahidropiridina como consecuencia de la conjugación del doble enlace de ésta con el indol.

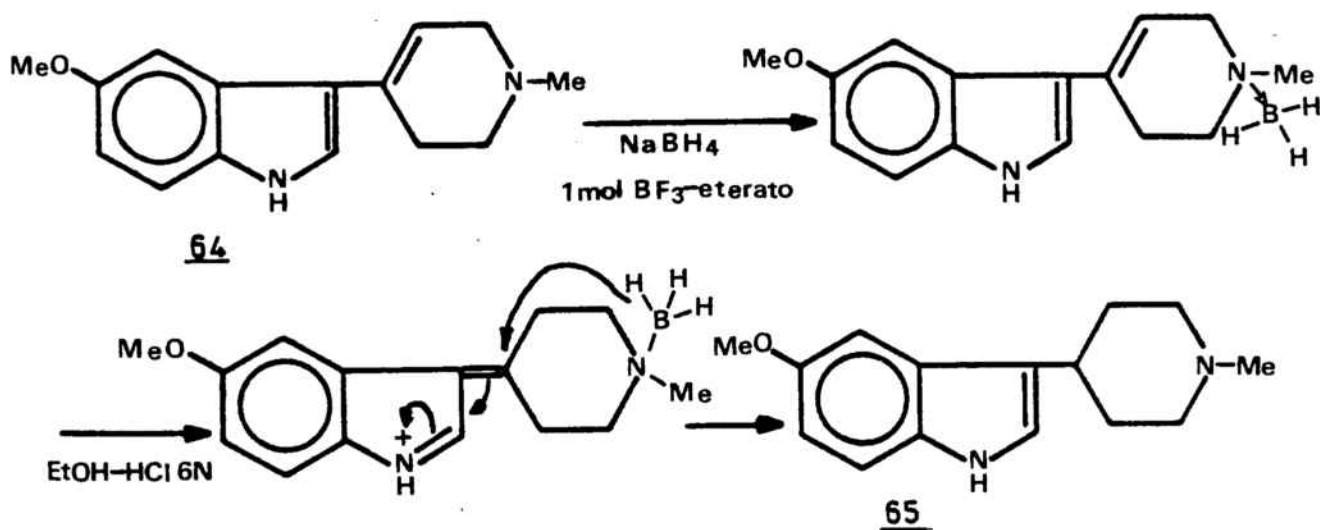


Figura 71



Utilizando un exceso de trifluoruro de boro-eterato la reacción no prosigue hasta la formación de la 3-(1-metil-4-piperidil)5-metoxiindolina (66), sino que junto a una pequeña proporción de 65 se obtiene una mezcla de productos inidentificados, posiblemente debido a que en presencia de un exceso de diborano tiene lugar la hidroborcación del doble enlace.

A pesar de los elevados rendimientos obtenidos en esta serie de reacciones, se estudió si en nuestro caso la hidrogenación catalítica podía resultar un método alternativo comparable que permitiera obtener en un solo paso el compuesto 66 a partir de 64. Ya hemos visto anteriormente como la tetrahidropiridina 64 se reduce fácilmente a la piperidina 65. Por todo ello, se ensayó la hidrogenación de 64 con óxido de platino y ácido clorhídrico 3N a 60°C<sup>71</sup>. Mediante este proceso se obtuvo, en efecto, la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66), pero con un rendimiento (45%) notablemente inferior al de los dos procesos consecutivos comentados anteriormente y que se esquematizan en la siguiente figura.

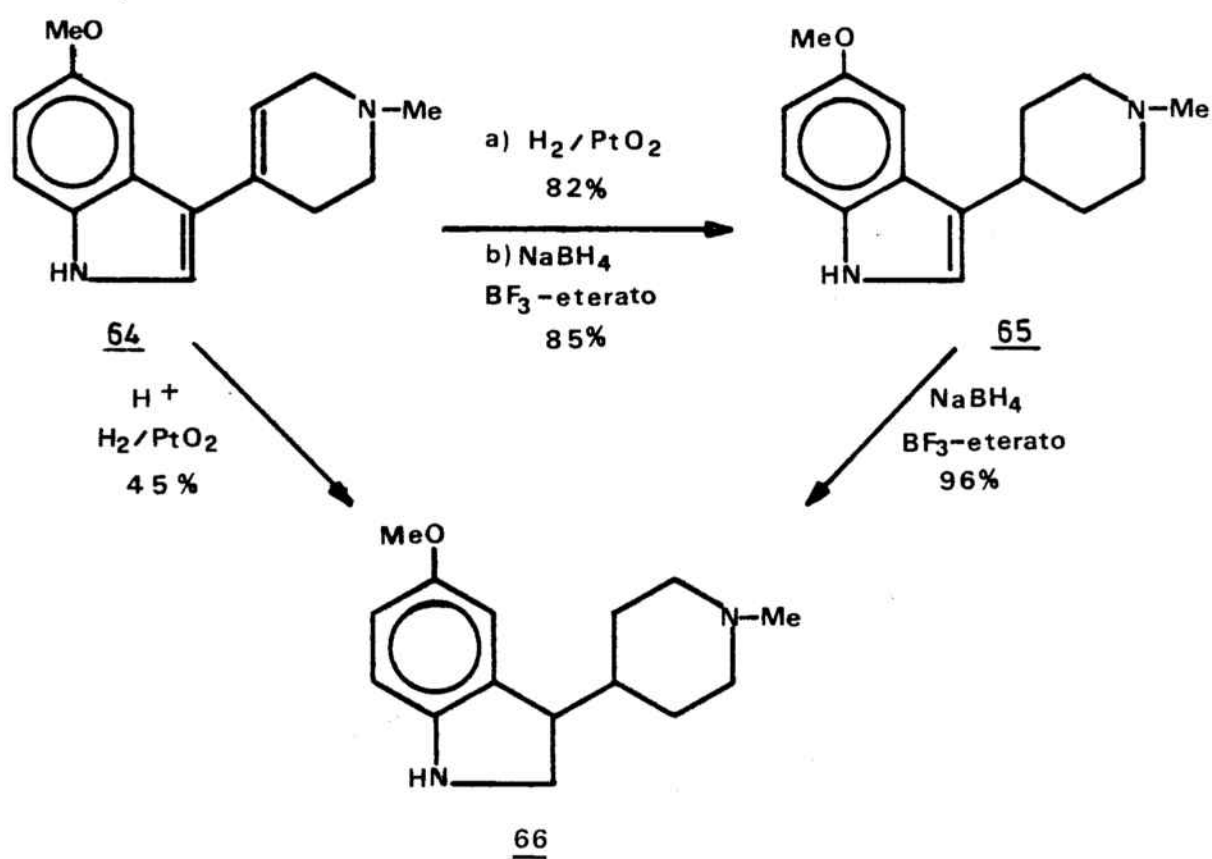


Figura 72

## 2.4. INTENTOS DE CICLACION DE LA 1-ACETIL-3-(1-METIL-4-PIPERIDIL)-5-METOXIINDOLINA (67)

### 2.4.1. Introducción

Tal como se ha comentado en capítulos precedentes, la obtención del sistema tetracíclico de 3,7-metanoazocino-[5,4,3-cd]indol 56 se ha planeado a través de la ciclación de una sal de iminio sobre la posición 4 del anillo de indolina.

La ciclación de sales de iminio sobre un anillo aromático catalizada por ácidos ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de alcaloides. La obtención de aquéllas puede llevarse a cabo por diversos procedimientos que comentaremos brevemente.

1) Oxidación de una amina terciaria con acetato mercuríco: Esta oxidación tiene lugar por formación de un complejo mercurial con el par de electrones no compartido del nitrógeno, seguido de una eliminación anticoplanar entre el protón de la posición  $\alpha$  del carbono más sustituido y el átomo de mercurio.

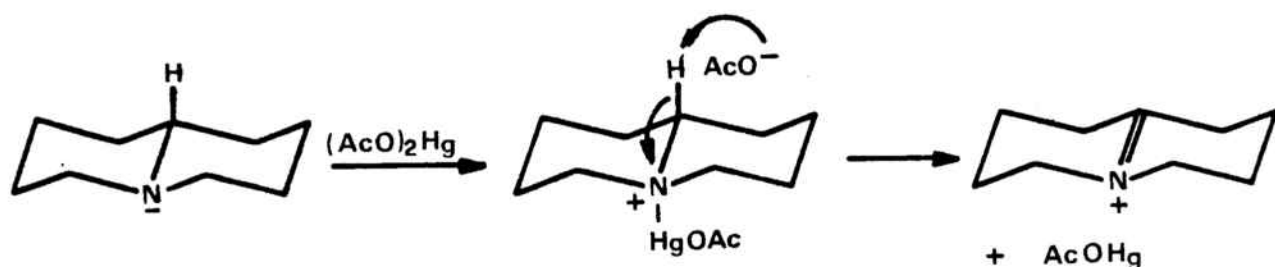


Figura 73

Este procedimiento se ha utilizado con éxito en la preparación de la flavopereirina<sup>72</sup> y diversos alcaloides de las familias Iboga, Aspidosperma, etc.

2) Reducción de sales de piridinio: La reducción de sales de piridinio por acción de hidruros mixtos en disolventes apróticos, conduce a la correspondientes dihidropiridinas, las cuales ciclan por posterior tratamiento con un ácido mineral. Este método presenta el inconveniente de que en determinadas ocasiones no es posible controlar la reducción, obteniéndose tetrahidropiridinas en lugar de las dihidropiridinas necesarias para la ciclación. Una modificación tendente a soslayar esta dificultad es la introducción de un grupo acilo o carbetoxilo (fácilmente eliminable) en la posición 3 del anillo nitrogenado con objeto de obtener la  $\Delta^2$ -tetrahidropiridina. En este caso la reducción se realiza por hidrogenación catalítica. Por este procedimiento se han obtenido entre otros la pavina<sup>73</sup> y la eburnamonina<sup>74</sup>.

3) Descarbonilación de  $\alpha$ -aminoácidos: En este caso la sal de iminio se obtiene calentando brevemente el aminoácido con oxiclorigo de fósforo. Este método, que presenta frente a los otros la ventaja de transcurrir con elevados rendimientos y regioselectividad, se ha utilizado en la síntesis de numerosas berbinas diversamente sustituidas.

4) Reacción de Polonovski a partir de N-óxidos de piperidinas: Consiste en el tratamiento suave de N-óxidos de aminas terciarias con una disolución de anhídrido trifluoroacético para producir una sal de iminio.

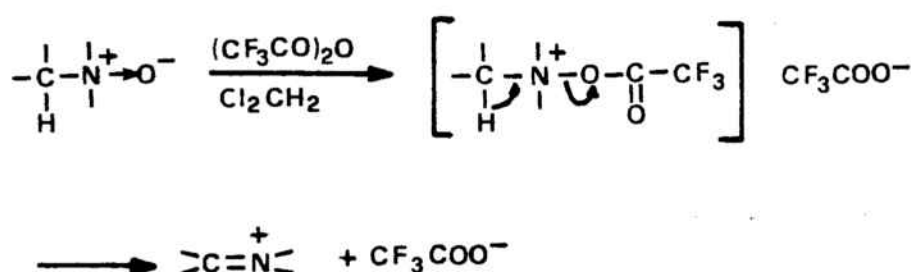


Figura 74

Un ejemplo característico de la utilización de este método lo constituye la síntesis de la akuammigina<sup>75</sup>.

5) Isomerización de 3-piperideinas a 2-piperideinas:

Se trata de una transformación del tipo alilamina a enamina que tiene lugar por la acción de bases fuertes como el terc-butóxido potásico en dimetilsulfóxido a temperaturas elevadas (95°C). Estas isomerizaciones son muy útiles debido a la fácil accesibilidad de las  $\Delta^3$ -tetrahidropiridinas por reducción de sales de piridinio y se ha utilizado en una de las síntesis de la uleína<sup>76</sup> y de la elipticina<sup>77</sup>.

En nuestro caso, la formación de la sal de iminio requerida para efectuar la ciclación nos propusimos realizarla por el método de la oxidación con acetato mercúrico ya que este procedimiento ha sido ampliamente estudiado y aplicado con éxito en nuestro laboratorio para la obtención de los compuestos 93, 94<sup>43</sup>, 95, 96<sup>78</sup> y 97, 98<sup>79</sup>.

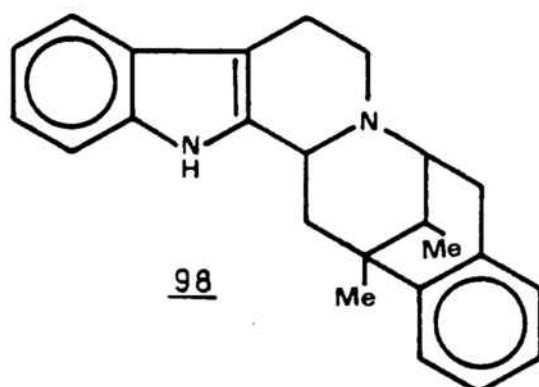
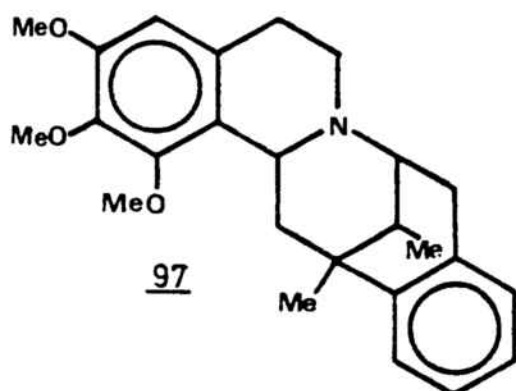
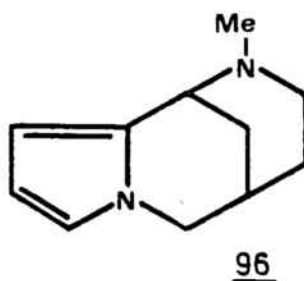
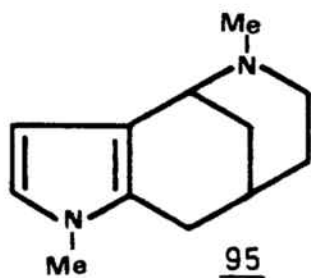
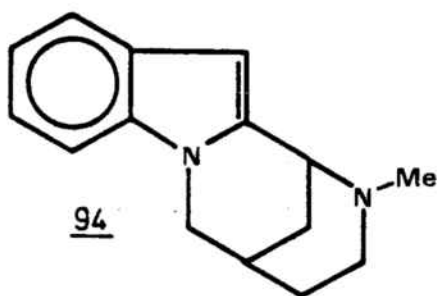
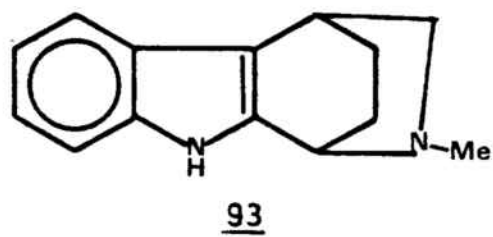


Figura 75

Un paso previo a la ciclación lo constituye la protección del nitrógeno de la indolina, no sólo porque en el proceso de oxidación de la piperidina podría tener lugar simultáneamente la oxidación de la indolina a indol sino también porque en el medio ácido de la reacción, la protonación de la amina desactivaría al anillo aromático frente a la ciclación.

Como grupo protector se ha elegido el grupo acetilo. La 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66) se trató con anhídrido acético bajo atmósfera de nitrógeno obteniéndose la 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67).

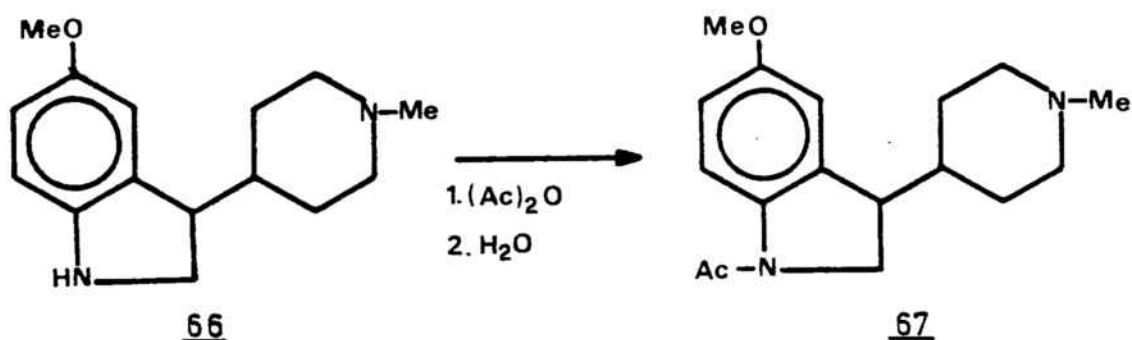
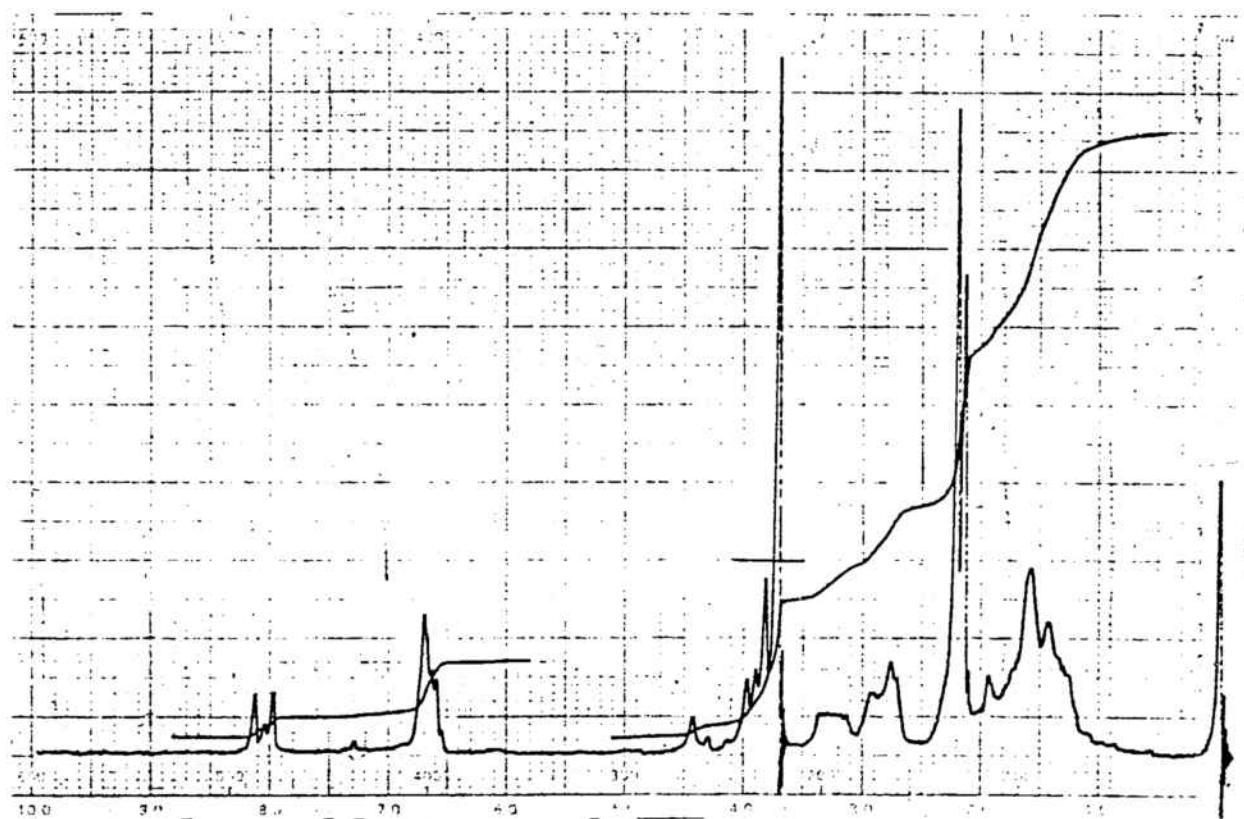


Figura 76

En el espectro de IR de 67 puede observarse una absorción a  $1635\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la tensión C=O. En el espectro de RMN aparecen las señales de los grupos CO-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub> y O-CH<sub>3</sub> en forma de singuletes a  $\delta$  2,14, 2,2 y 3,8,

respectivamente. En la zona aromática es de destacar el desplazamiento a campos bajos experimentado por el protón de la posición 7 debido al efecto del grupo amido; este protón aparece en forma de doblete a  $\delta$  8,16, mientras que el resto de protones aromáticos aparecen en forma de multiplete a  $\delta$  6,6-6,75.



Espectro RMN 67



### 2.4.2. Resultados

Se han realizado varios ensayos de ciclación de 67 por la acción del acetato mercúrico en medio ácido, habiendo resultado todos ellos infructuosos.

La reacción se llevó a cabo por tratamiento de la piperidina 67 con un exceso (10 moles) de acetato mercúrico en ácido acético al 5%, calentando a reflujo durante periodos de tiempo variables. En todos los casos, al cabo de una hora se obtuvo un precipitado de acetato mercurioso. Los complejos de mercurio formados se destruyeron haciendo borbotear una corriente de ácido sulfhídrico a través de la disolución acética manteniendo el reflujo. Finalmente, después de neutralizar, el producto de reacción se trató con borohidruro sódico a fin de reducir los posibles productos de sobreoxidación. En prácticamente todos los ensayos se obtuvieron mezclas complejas de las que sólo se aisló una pequeña cantidad de producto de partida inalterado. Este podría proceder de la propia piperidina de partida no afectada por el acetato mercúrico o bien de la sal de iminio formada por oxidación de aquélla, reducida durante el tratamiento final con borohidruro sódico.

El hecho de que la ciclación no haya tenido lugar en estas condiciones puede atribuirse a varios factores.

a) Que el sistema aromático esté poco activado frente a la sustitución electrófila de sales de iminio. La ciclación de sales de iminio requiere núcleos ricos en electrones

tales como el indol, el pirrol o los fenoles, aunque también ha transcurrido con éxito sobre núcleos tales como el dimetoxibenceno, tal como puede observarse en la síntesis de la N-metilpavina<sup>73</sup>.

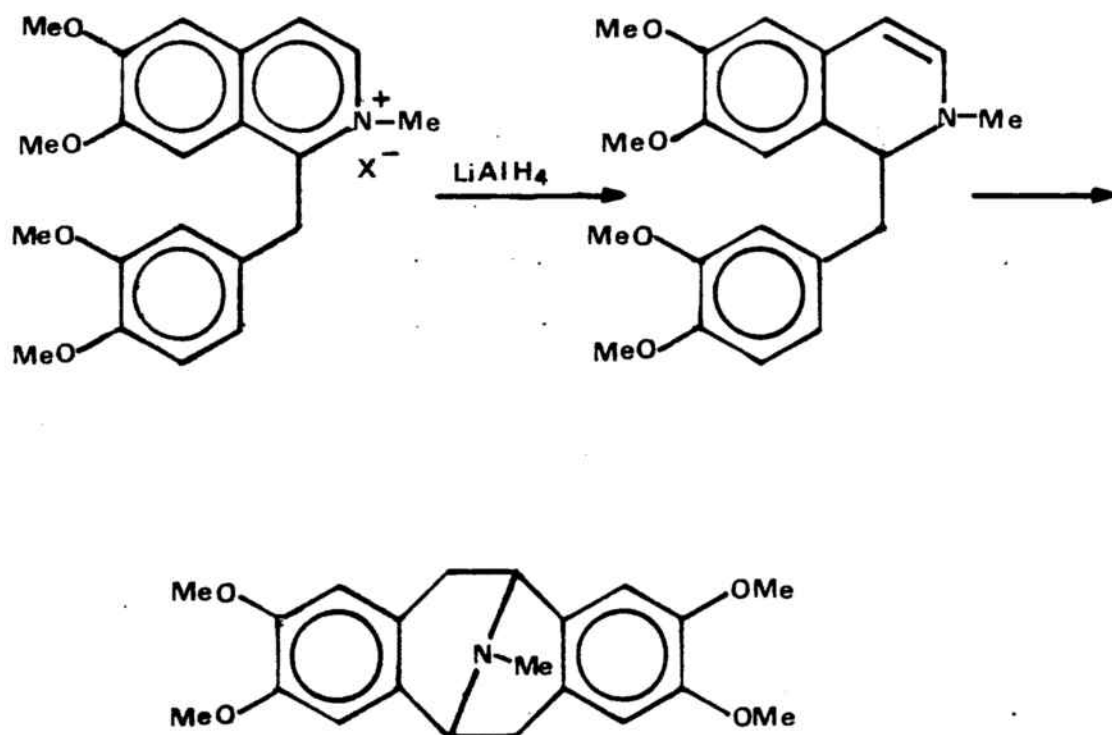


Figura 77

En este caso, la sal de iminio se obtuvo por reducción de una sal de isoquinolinio con hidruro de aluminio y litio y la ciclación se llevó a cabo con una mezcla 2,5:1 de ácidos ortofosfórico y fórmico al 85% a 120°C durante 25 horas.

Existen otros ejemplos en los que como agentes ciclantes de sales de iminio sobre anillos aromáticos, se requieren ácidos fuertes tales como el ácido clorhídrico a diferentes concentraciones y temperaturas. Concretamente la obtención del compuesto 97<sup>79</sup>, realizada en nuestro Departamento se efectuó por la acción del ácido clorhídrico 12N durante 24 horas a 95°C.

En nuestro caso, la ciclación con ácido clorhídrico requeriría la sustitución del grupo acetilo por otros grupos resistentes a los ácidos tales como el sulfonilo.

b) En la síntesis de la flavopereirina<sup>72</sup> Wenkert y col. observaron que si en la ciclación oxidativa con acetato mercúrico se realizaba una eliminación reductora de los complejos de mercurio se recuperaba mayoritariamente producto de partida. En cambio, si dicha eliminación se realizaba por la acción del ácido sulfhídrico en ausencia del agente reductor se obtenía mayoritariamente producto de ciclación. Ello indica que la ciclación tiene lugar en su mayor parte durante la eliminación de los complejos de mercurio. Estos resultados se atribuyen a que el mercurio forma complejos con el indol y posiblemente también con las aminas terciarias, inhibiendo la ciclación. En nuestro caso es posible que el mercurio forme asimismo complejos con la amida, provocando la consiguiente desactivación del núcleo aromático.

Con objeto de obviar este inconveniente nos propusimos aislar la enamina y realizar ensayos de ciclación a partir de la misma. Para ello tratamos la piperidina 67 con

acetato mercúrico en ácido acético al 5% a ebullición durante media hora (se efectuó en un periodo corto de tiempo para evitar sobreoxidaciones), y a continuación se eliminaron los complejos como en el caso anterior con corriente de ácido sulfhídrico y después de neutralizar se extrajo con éter. Sólo se recuperó producto de partida inalterado, indicando con ello que posiblemente no había tenido lugar la formación de la sal de iminio aunque se obtuvo un precipitado de acetato mercurioso.

Los resultados obtenidos en la etapa final de ciclación precisan de un estudio más detallado con el objeto de elucidar los factores que determinan el comportamiento observado en la ciclación oxidativa de la 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidina)-5-metoxiindolina (67).

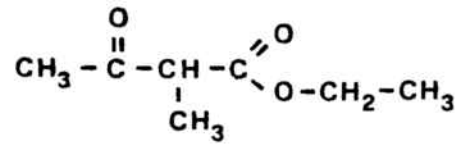
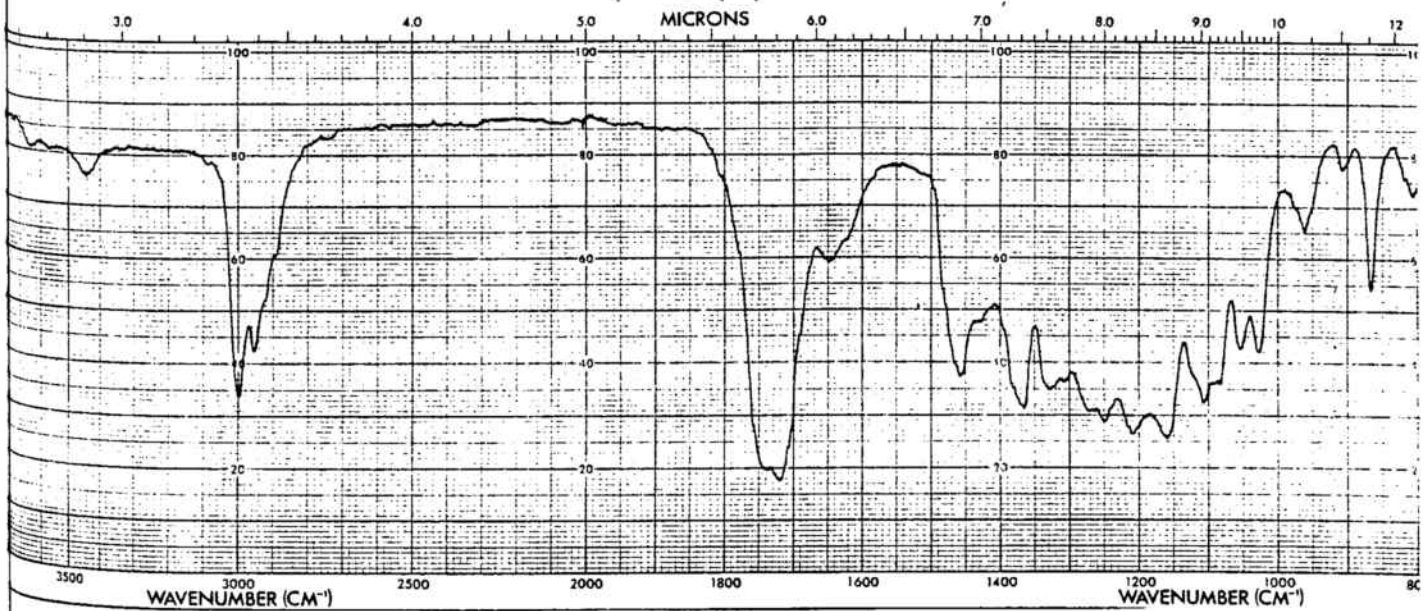
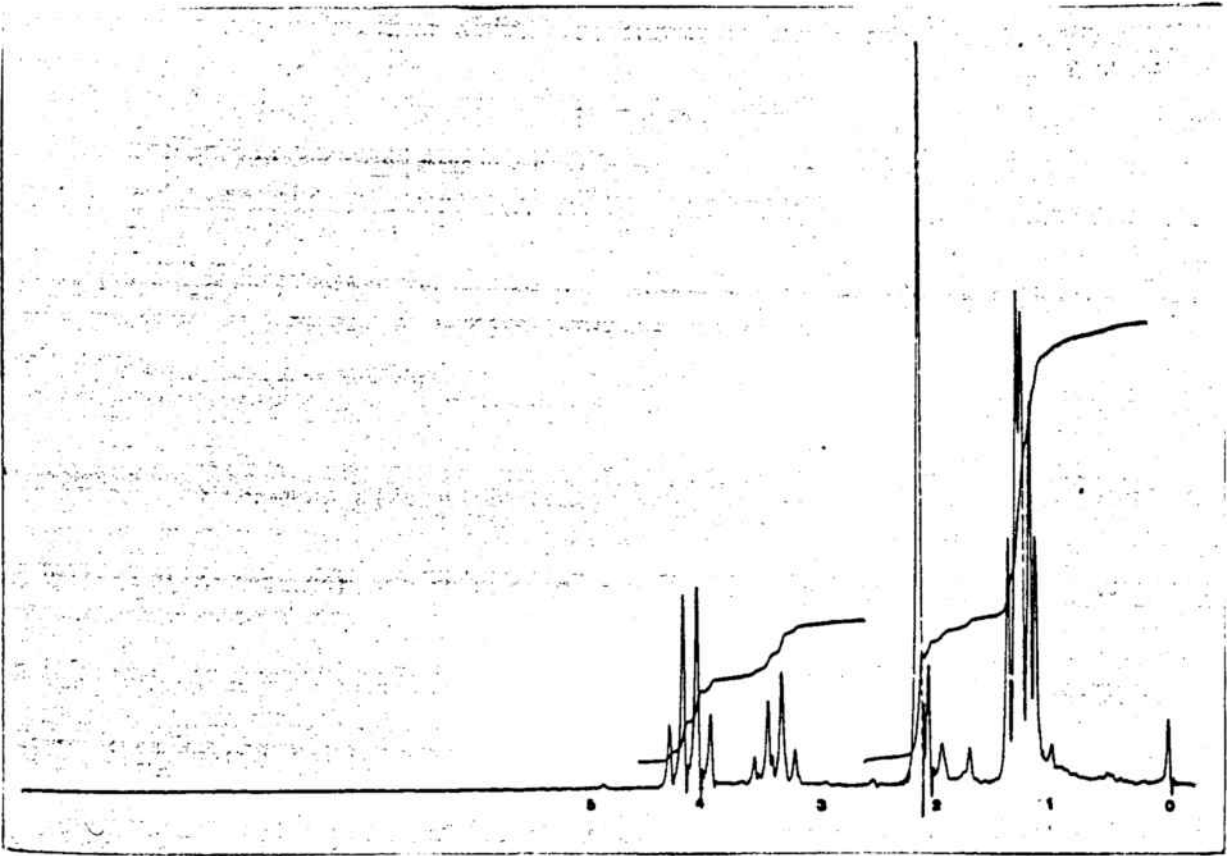
### 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. $\alpha$ -Metilacetoacetato de etilo (71)

En un reactor de cinco litros provisto de agitación mecánica se disponen 1,9 moles de etóxido sódico al 10% (43,7 g de sodio en 1292 ml de etanol absoluto) y desde un embudo de decantación se adicionan de forma rápida 240 ml (1,9 moles) de acetoacetato de etilo. Se agita la disolución durante 20 minutos a temperatura ambiente y, lentamente, se adicionan 120 ml (1,9 moles) de yoduro de metilo enfriando externamente con un baño de hielo. Una vez finalizada la adición, se calienta a reflujo hasta que la disolución no da reacción alcalina al papel de tornasol (4 horas). Se destila la mayor parte del etanol (aproximadamente 1200 ml), se deja enfriar, se añade agua y se decanta con éter. La disolución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 230 g (rendimiento: 84%) de un líquido que se identifica como el  $\alpha$ -metilacetoacetato de etilo (71).

IR (ClNa):  $1760\text{ cm}^{-1}$  (C=O ester);  $1780\text{ cm}^{-1}$  (C=O cetona).

RMN ( $\text{Cl}_4\text{C}$ ): 1,3 (t, 3,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 1,3 (d, 3,  $\text{CH-CH}_3$ ); 2,15 (s, 3,  $\text{CO-CH}_3$ ); 3,4 (c, 1,  $\text{CH-CH}_3$ ); 4,15 (c, 2,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ).

71 $\alpha$ -Metilacetoacetato de etilo

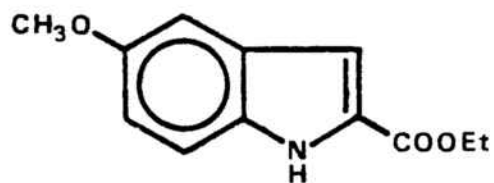
### 3.2. 5-Metoxiindol-2-carboxilato de etilo (73)

Se prepara una disolución de 123 g (1 mol) de p-anisidina en 1000 ml de ácido clorhídrico al 15% y se disponen en un reactor de cinco litros provisto de agitación mecánica. Se añaden 1000 g de hielo picado y a continuación, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C y agitando, se adicionan, gota a gota, 75 g (1,08 moles) de nitrito sódico disueltos en 200 ml de agua. A la sal de diazonio formada se añaden 5 g de carbón activo, se agita durante unos minutos y se filtra sobre "hyflo supercel" (tierra de diatomeas de grano medio, Macherey Nagel y Co.) en un embudo provisto de placa porosa (poro n°4). La disolución filtrada se adiciona rápidamente sobre una mezcla de 160 g (1,11 moles) de  $\alpha$ -metilacetoacetato, 1000 ml de etanol, 1000 g de hielo picado y 820 g de acetato sódico anhidro y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrae 4 ó 5 veces con benceno y los extractos bencénicos se lavan un par de veces con agua. La disolución bencénica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se disuelve con 175 ml de etanol absoluto y se enfría a 0°C. A continuación, se adicionan, rápidamente y con agitación, 500 ml de etanol saturado con ácido clorhídrico gas. Durante la adición la disolución hierve violentamente unos minutos. Finalizada la misma se agita durante una hora, se adicionan 100 ml de agua y se mantiene a 5°C durante 12 horas. La disolución resultante se filtra al vacío, obteniéndose un precipitado que se lava 2 veces con 100 ml de etanol y 2 veces con 200 ml de agua caliente. Una vez seco rinde 137,5 g (rendimiento: 63%) de 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo con un punto de fusión de 156-157°C (Lit.<sup>45</sup> 152°C).



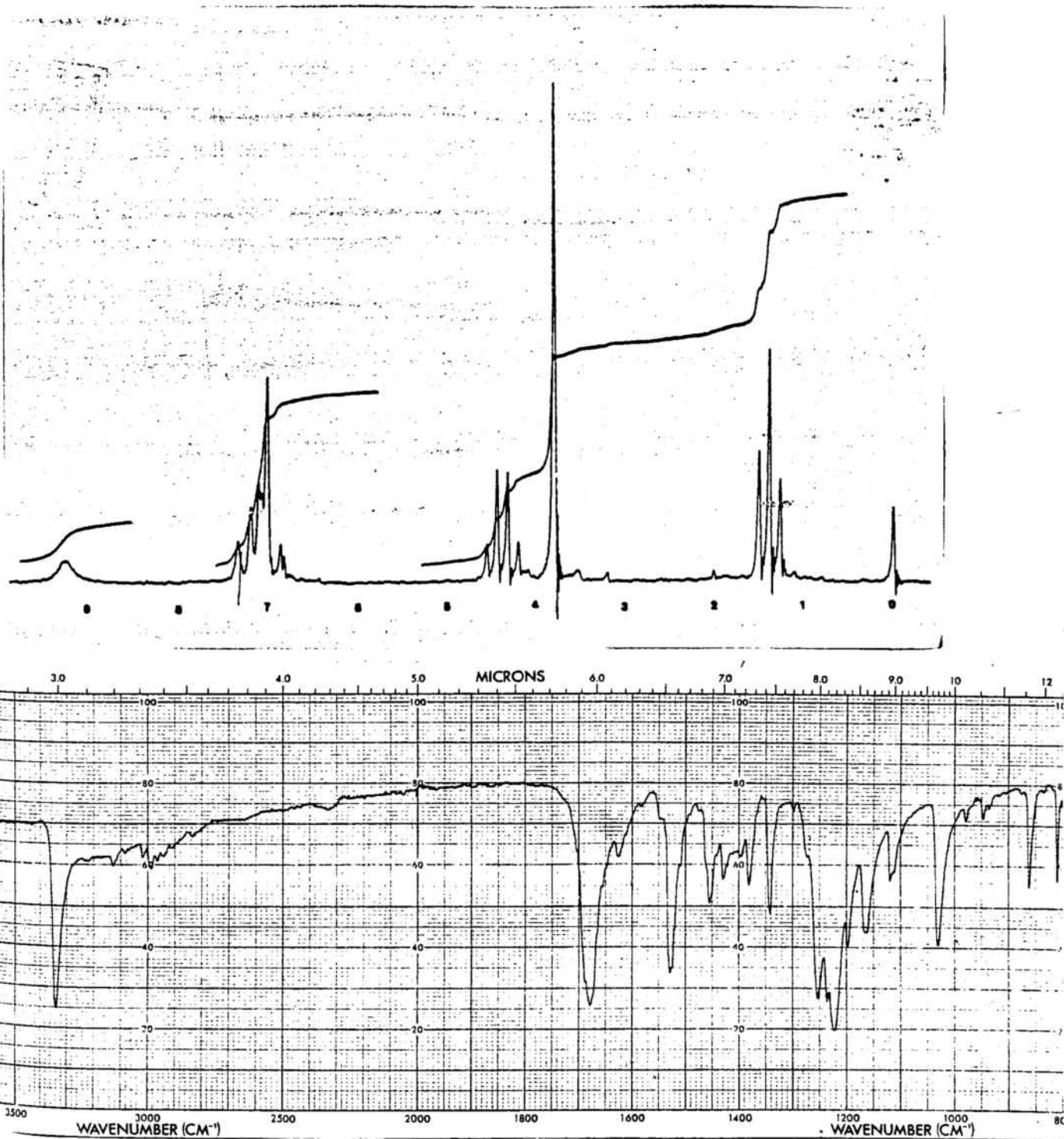
IR (KBr):  $3320\text{ cm}^{-1}$  (N-H);  $1670\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4 (t, 3,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3,8 (s, 3, O- $\text{CH}_3$ );  
4,38 (c, 2, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 6,8-7,3 (m, 4, Ar).



73

5-Metoxiindol-2-carboxilato de etilo

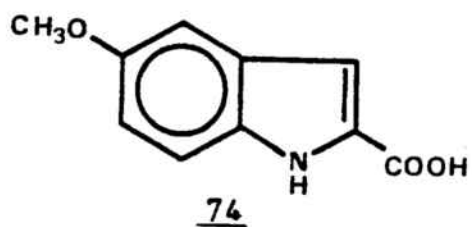


### 3.3. Acido 5-metoxiindol-2-carboxílico (74)

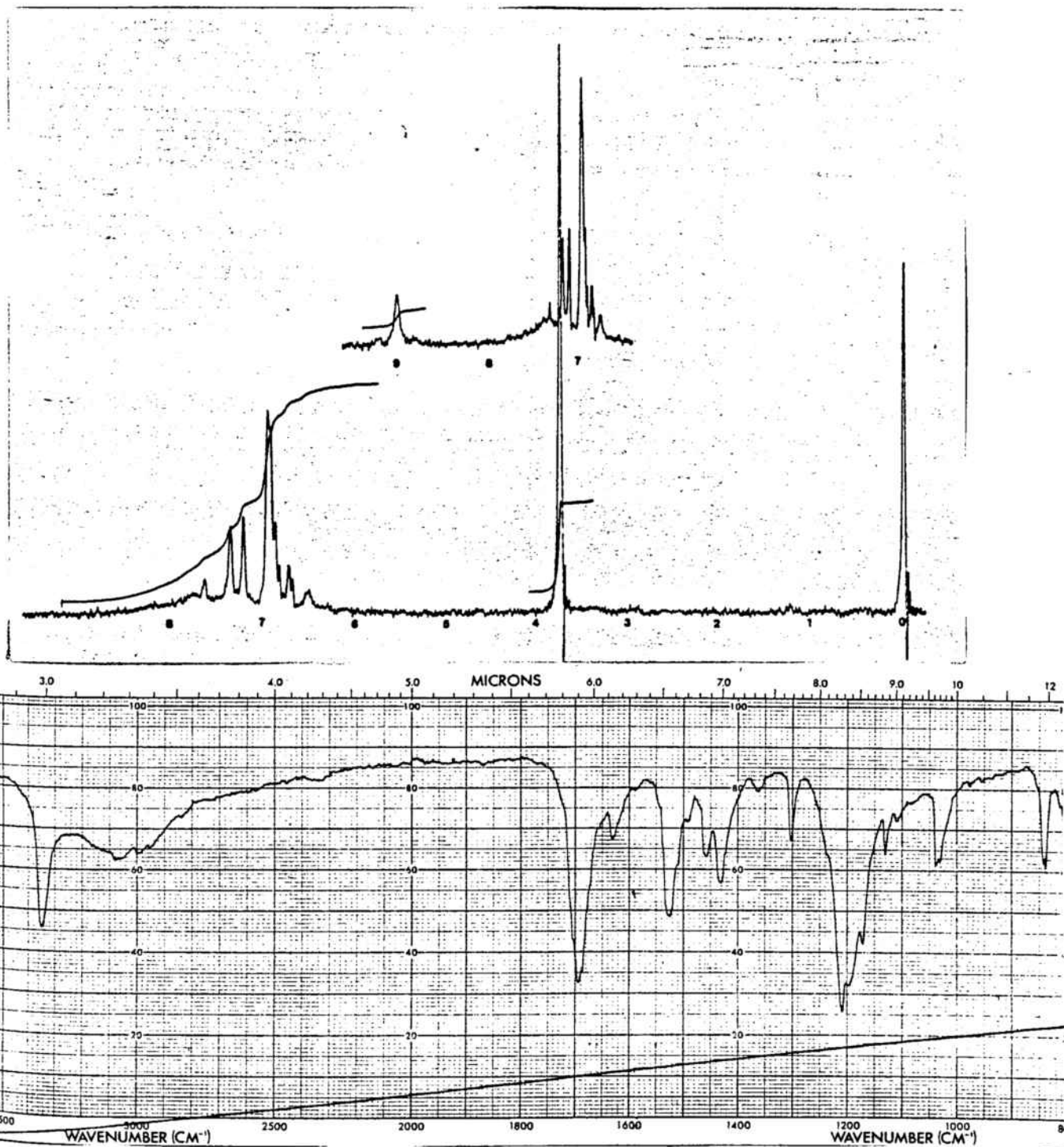
A una solución de 56 g (1 mol) de hidróxido potásico en 1050 ml de etanol del 90%, se añaden 137 g (0,629 moles) de 5-metoxiindol-2-carboxilato de etilo. La mezcla se mantiene a reflujo durante una hora y media, se vierte sobre 6000 ml de agua y se acidifica con 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene así un sólido que se filtra al vacío, se lava con agua y se seca rindiendo 107,5 g (rendimiento: 92%) de ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico (74) con un punto de fusión de 194-195°C (Lit.<sup>45</sup> 196°C).

IR (KBr): 1685-1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 2800-3200  $\text{cm}^{-1}$  (O-H); 3350  $\text{cm}^{-1}$  (N-H).

RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 3,72 (s, 3, O- $\text{CH}_3$ ); 6,7-7,4 (m, 4, Ar), 9 (banda ancha, 1, COOH).



Acido 5-metoxiindol-2-carboxílico



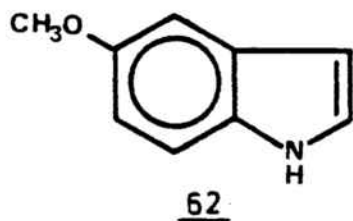
### 3.4. 5-Metoxiindol (62)

En un matraz de 250 ml se disponen 74 ml de quinoleína recién destilada y lentamente, con agitación bajo corriente de nitrógeno, se adicionan 56 g de ácido 5-metoxiindol-2-carboxílico (74). Se forma una pasta que se disuelve bien al calentar. Una vez disuelto todo el producto, se añaden 2,5 g de cromita de cobre\*. La disolución se calienta a 210-230°C y se agita hasta que no se observa desprendimiento de anhídrido carbónico, lo cual se comprueba viendo si se produce o no enturbiamiento de una disolución de carbonato bórico (agua de barita) conectada a la salida de gases. La reacción se mantiene 6 horas 30 minutos. Se deja enfriar, se añaden 750 ml de éter y se filtra. La disolución resultante se extrae repetidamente con ácido clorhídrico 2N y se lava con agua. En las primeras extracciones precipita el hidrocloreuro de la quinoleína en la disolución acuosa. La disolución etérea se filtra para eliminar los restos de precipitado y se lava 3 veces con 100 ml de hidróxido sódico 2N y luego repetidamente con agua. La disolución orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 24,12 g (rendimiento: 56%) de un sólido cristalino amarillo que se identifica como el 5-metoxiindol (62) con un punto de fusión de 53-54°C (Lit.<sup>45</sup> 53-54°C).

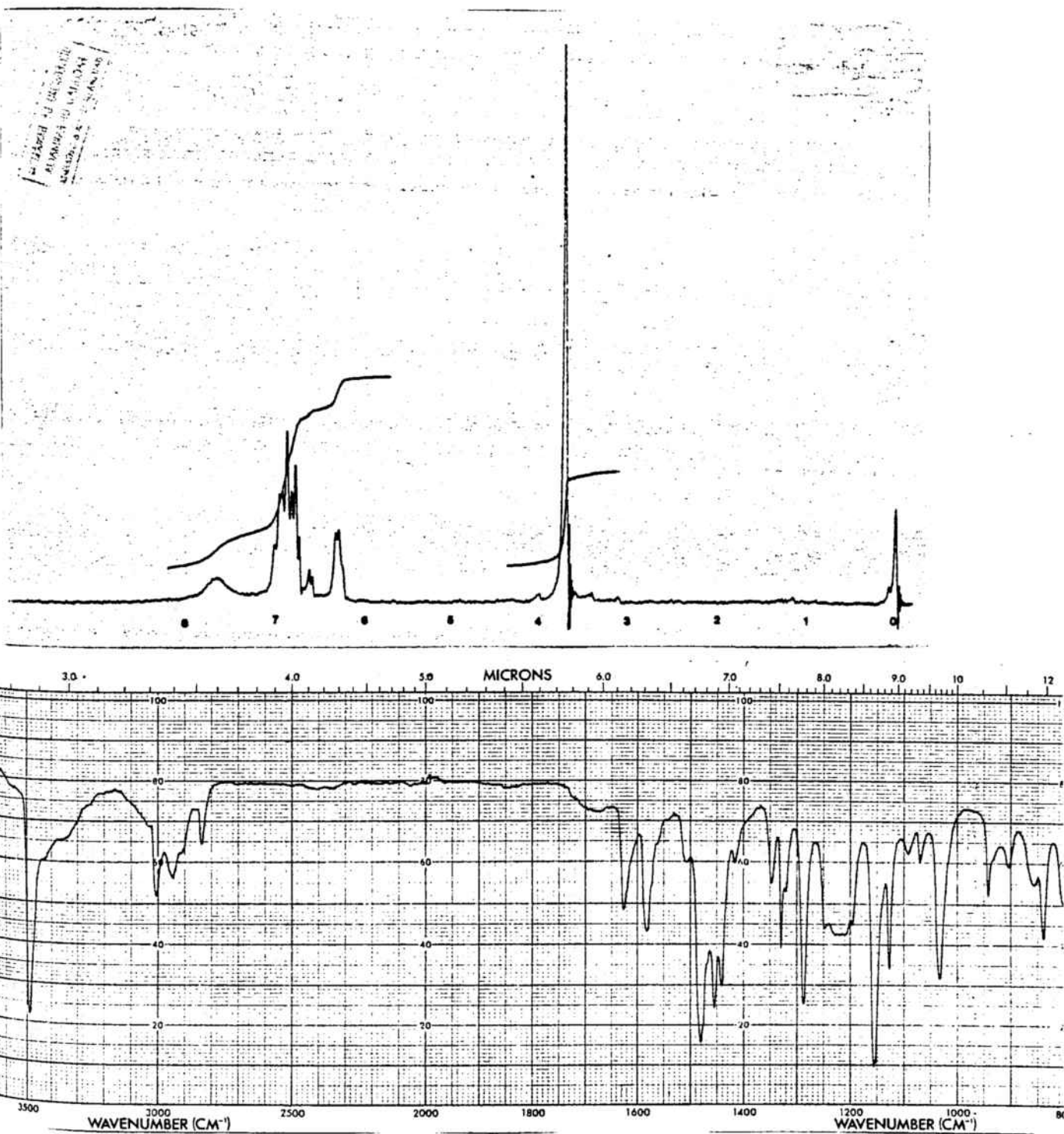
IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3480  $\text{cm}^{-1}$  (N-H).

RMN ( $\text{CCl}_4$ ): 3,72 (s, 3,0 - $\text{CH}_3$ ); 6,3 (t, 1,  $\text{C}_3$ indol); 6,5-7,3 (m, 4, Ar); 7,4-7,8 (banda ancha, 1, N-H).

\* Organic Synthesis, collective, Vol II, p.142.



5-Metoksiindol



### 3.5.3 3-(1-Metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64)

A una disolución de 21 g (0,14 moles) de 5-metoxiindol (62) en 396 ml de ácido acético glacial calentada a reflujo, se adicionan 105 ml de ácido fosfórico 2N y 100 ml (0,85 moles) de 1-metil-4-piperidona (63), manteniéndose el reflujo durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, la disolución se alcaliniza con amoníaco, enfriando mediante la adición de hielo. De esta disolución precipitan 22,7 g de un sólido amarillo que se recoge por filtración a presión reducida y se identifica como el 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)indol (64). La disolución acuosa resultante se extrae con acetato de etilo, obteniéndose otros 2 g del compuesto 64 (rendimiento total: 65%). La recristalización del compuesto 64 en acetona anhidra rinde unos cristales con un punto de fusión de 218-220°C (Lit.<sup>56</sup> 235°C).

IR (KBr)

RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO): 2,3 (s, 3, N-CH<sub>3</sub>); 2,4-2,55 (banda ancha, 4, C=CH-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub> ax); 2,95-3,1 (banda ancha, 2, N-CH<sub>2</sub> ec); 3,78 (s, 3, O-CH<sub>3</sub>); 5,9-6,1 (banda ancha, 1, C=CH); 6,5-7,3 (m, 4, Ar).

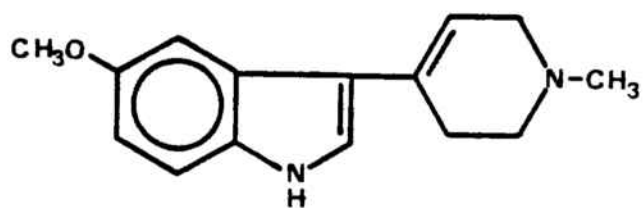
En los ensayos previos en los que se utilizó una proporción molar inferior de 1-metil-4-piperidona (63) (exceso 3 y 5 molar), se aisló la 1-metil-4,4-bis-(5-metoxi-3-indolil)piperidina (84) que fue separada por cromatografía en colum-

na de gel de sílice utilizando como eluyente cloroformo-metanol-amoniaco (70:39:1) y se identificó por su punto de fusión de 265-270°C (lit.<sup>56</sup> 275-280°C) y su espectro de RMN.

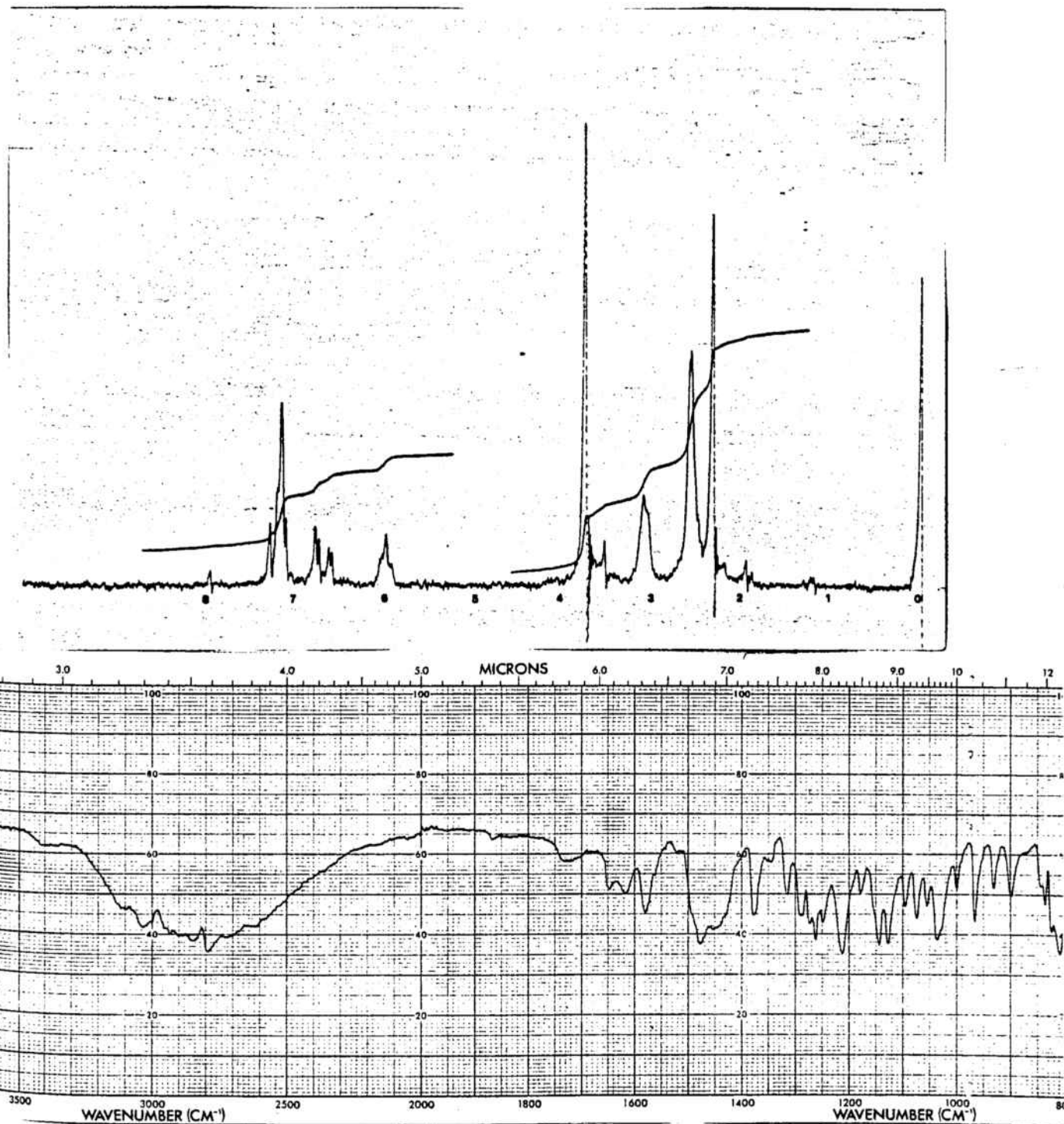
IR (KBr)

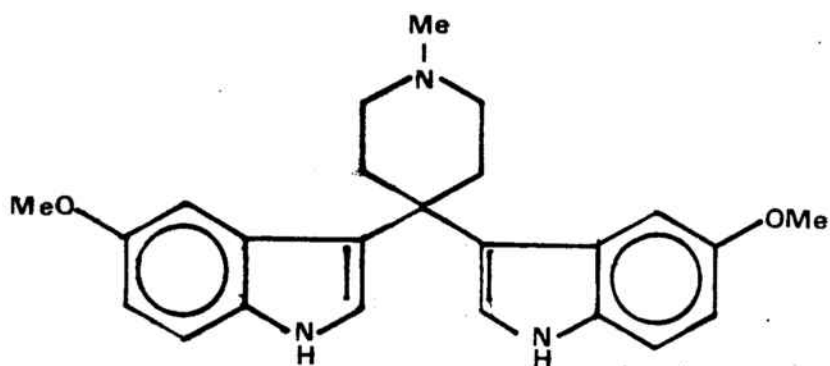
RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO): 2,5 (s, 3, N-CH<sub>3</sub>); 2,6 (s, 8, C<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>); 3,6 (s, 6, O-CH<sub>3</sub>); 6,5-7,3 (m, 8., Ar).



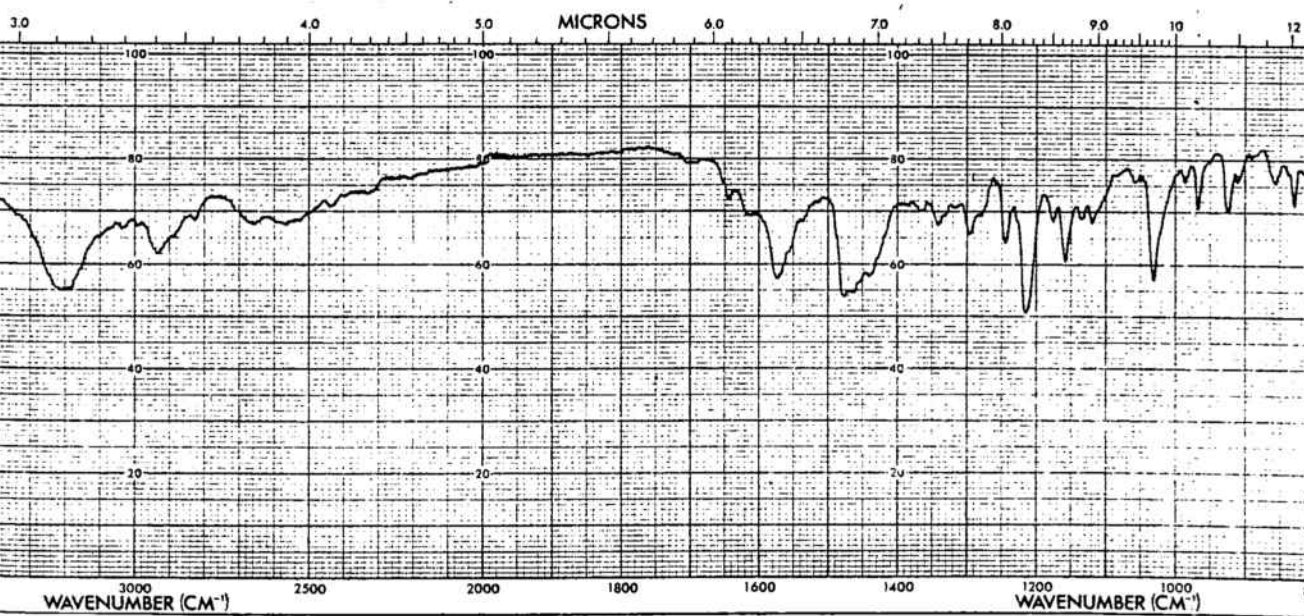
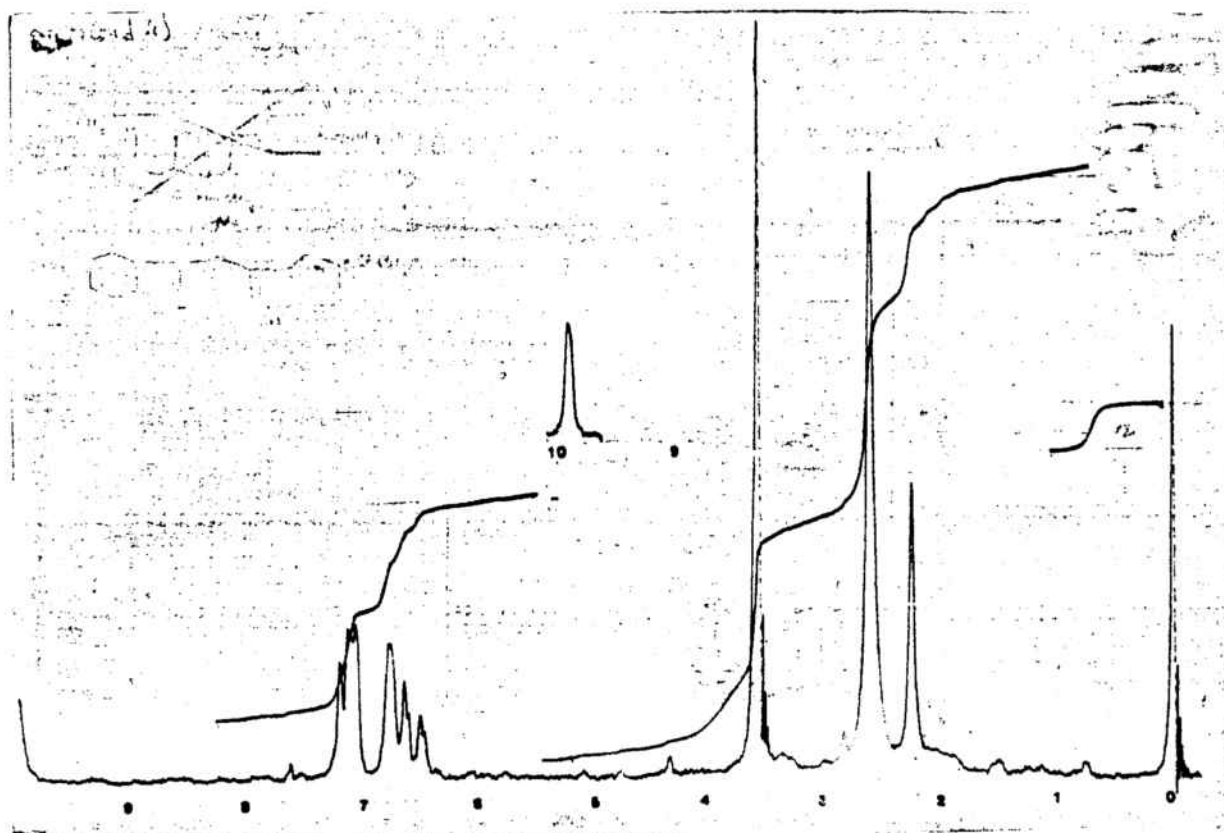
64

3-(1-Metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-  
5-metoksiindol





1- Metil-4,4-bis-(5-metoxi-3-indolil)piperidina



### 3.6. 3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65)

#### 3.6.1. Hidrogenación catalítica del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64)

Una disolución de 9,37 g (0,038 moles) de 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64) en 200 ml de etanol-metanol absoluto se hidrogena a la temperatura de 50-60°C en presencia de 937 mg de óxido de platino al 10%. Una vez absorbido el volumen teórico de hidrógeno, la disolución se filtra y se evapora a presión reducida, obteniéndose 7,74 g (rendimiento: 82%) de un sólido que se identifica como el 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65) y que recristalizado de éter anhidro tiene un punto de fusión de 153-156°C.

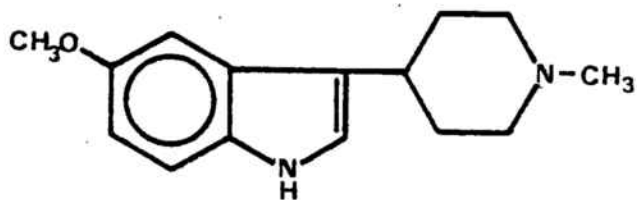
Análisis elemental calculado para  $C_{15}H_{20}N_2O$ : C, 73,77; H, 8,19; N, 11,47. Hallado: C, 73,51; H, 8,30; N 11,32:

IR ( $CHCl_3$ ): 3480  $cm^{-1}$ . (N-H).

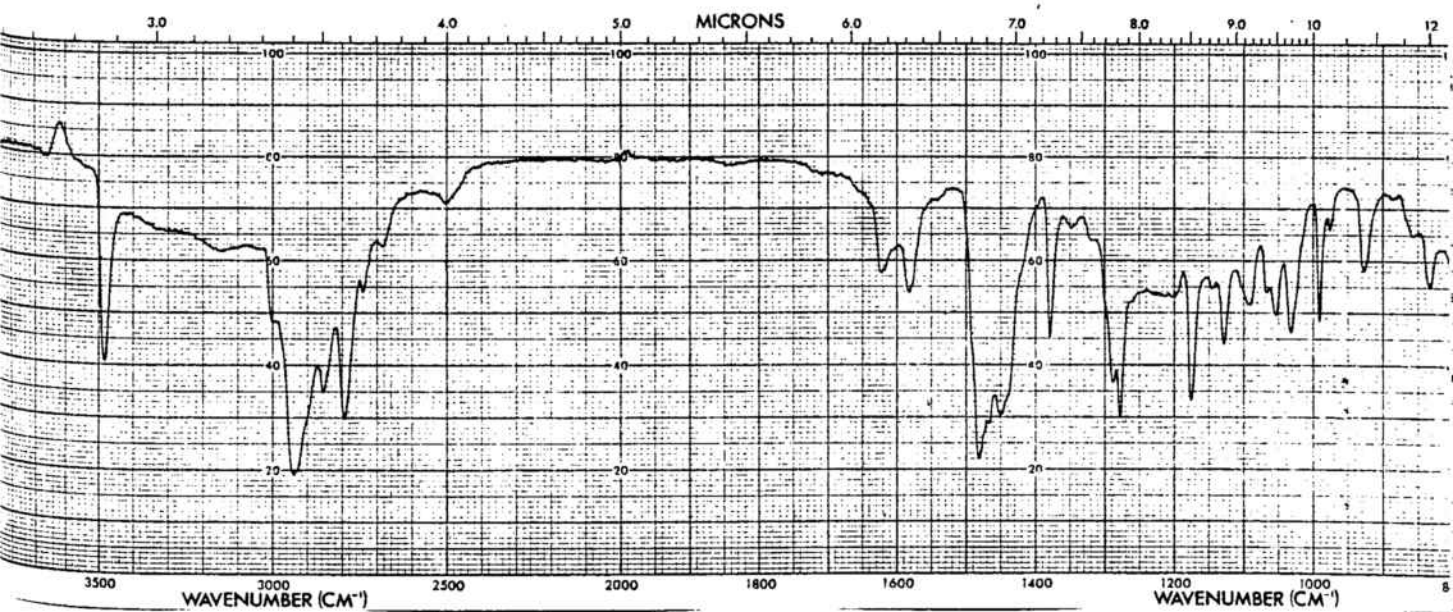
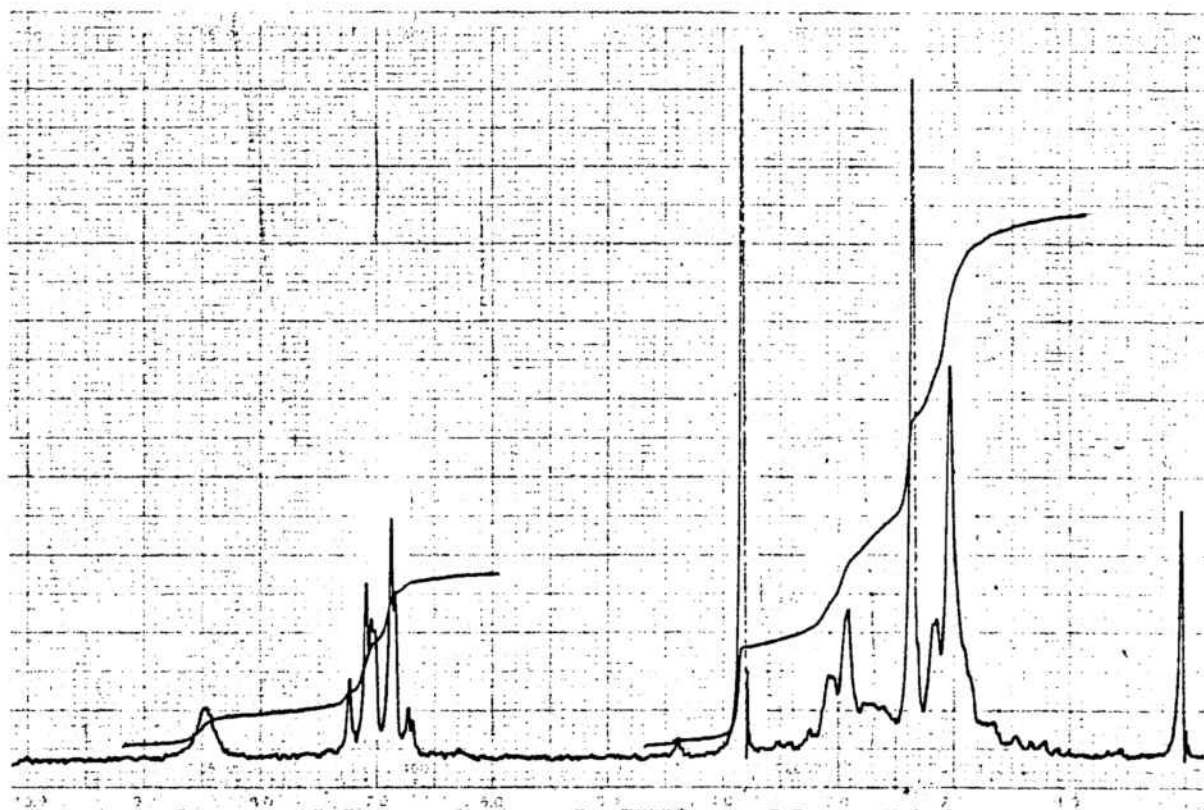
RMN ( $CDCl_3$ ): 1,9-2,3 (m, 6,  $C_4-CH_2$ , N- $CH_2$ ax); 2,4 (s, 3, N- $CH_3$ ); 2,5-3,15 (m, 3, N- $CH_2$  ec,  $C_4-H$ ); 3,8 (s, 3, O- $CH_3$ ); 6,7-7,3 (m, 4, Ar); 8,5 (banda ancha, 1, N-H).

3.6.2. Reducción del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64)

A una disolución de 3 g (0,0124 moles) de 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64) en 125 ml de tetrahidrofurano, se adicionan, bajo atmósfera de nitrógeno, 2,34 g (0,0124 moles) de borohidruro sódico y se calienta a reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, se adicionan 1,48 ml (0,0118 moles) de trifluoruro de boro-eterato y se continúa el reflujo durante media hora. Seguidamente, se evapora el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo, una vez seco, se disuelve en 198 ml de una disolución etanólica 6N de ácido clorhídrico y se calienta a reflujo durante una hora. A continuación, tras comprobar la ausencia de complejos amino-borano por cromatografía de capa fina, se evapora el disolvente, se neutraliza el residuo con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico, una vez seco y eliminado el disolvente, rinde 2,54 g (rendimiento: 85%) de un sólido que se identifica como el 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65).

65

3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoksiindol



### 3.7. 3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66)

#### 3.7.1. Reducción del 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65)

A una disolución de 7,2 g (0,029 moles) de 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65) en 350 ml de tetrahidrofurano, se adicionan bajo atmósfera de nitrógeno 6 g (0,145 moles) de borohidruro sódico y se calienta a reflujo durante una hora. A continuación, se adicionan 7 ml de trifluoruro de boro-eterato y se continúa el reflujo durante otra hora. Seguidamente se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 540 ml de una disolución etanólica 6N de ácido clorhídrico y se calienta a reflujo durante 3 horas. La disolución se deja enfriar, se evapora a sequedad y se hierve una hora con 200 ml de ácido clorhídrico. Una vez comprobada la ausencia de complejos amino-boranos por cromatografía de capa fina, la disolución se neutraliza con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico, una vez eliminado el disolvente, rinde 6,95 g (rendimiento: 96%) de 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66), una muestra de la cual se purifica por microdestilación, (p.eb: 210°C/0,7 mm Hg). Se precipita el dioxalato que recristalizado de etanol absoluto tiene un punto de fusión de 164-166°C.

Análisis elemental calculado para el dioxalato

$C_{19}H_{26}N_2O_9$ : C, 53,52; H, 6,10; N, 6,57. Hallado: C, 53,52; H, 6,33; N, 6,53.

IR (base) (NaCl):  $3360\text{ cm}^{-1}$  (N-H).

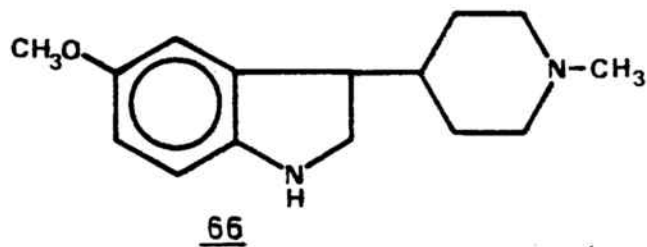
RMN (base) ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4-2,1 (m, 7,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-CH}_2$ , N- $\text{CH}_2$  ax); 2,2 (s, 3, N- $\text{CH}_3$ ); 2,7-3,6 (m, 6, N-H, N-indol- $\text{CH}_2$ , Ar-CH, N- $\text{CH}_2$  ec); 3,8 (s, 3, O- $\text{CH}_3$ ); 6,5-6,7 (m, 3, Ar).

IR (dioxalato) (KBr)

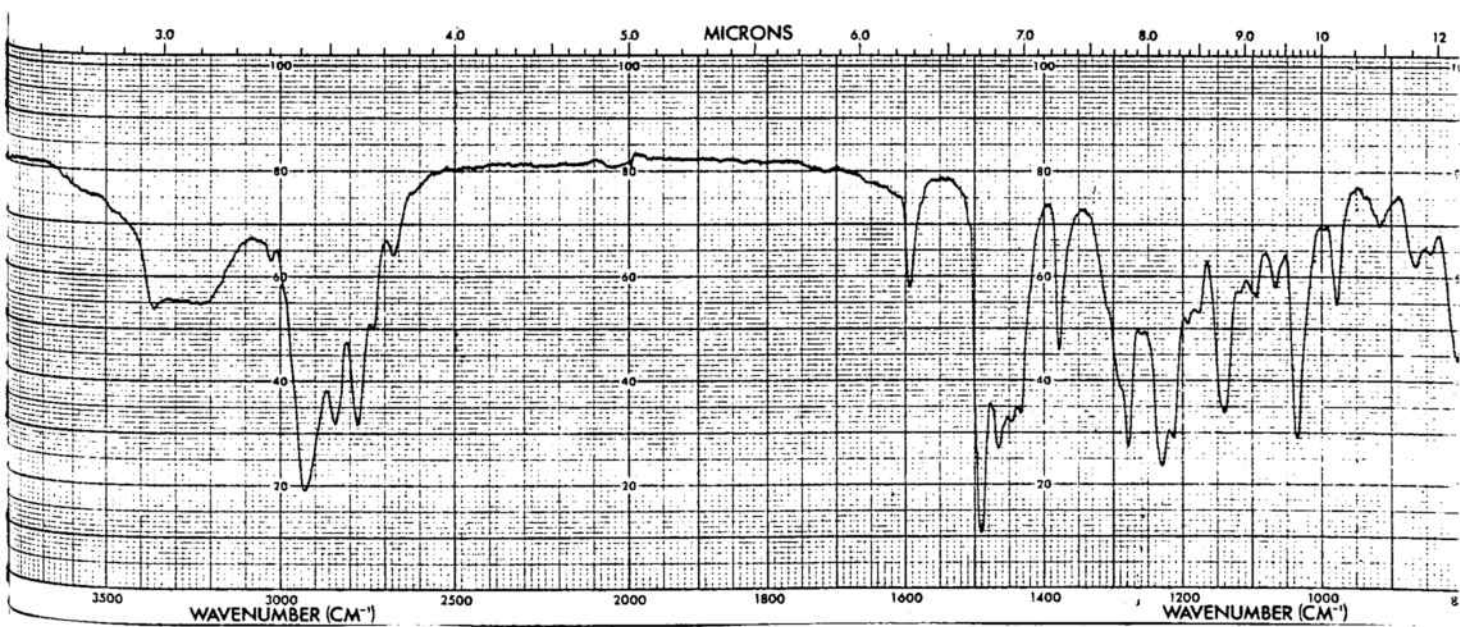
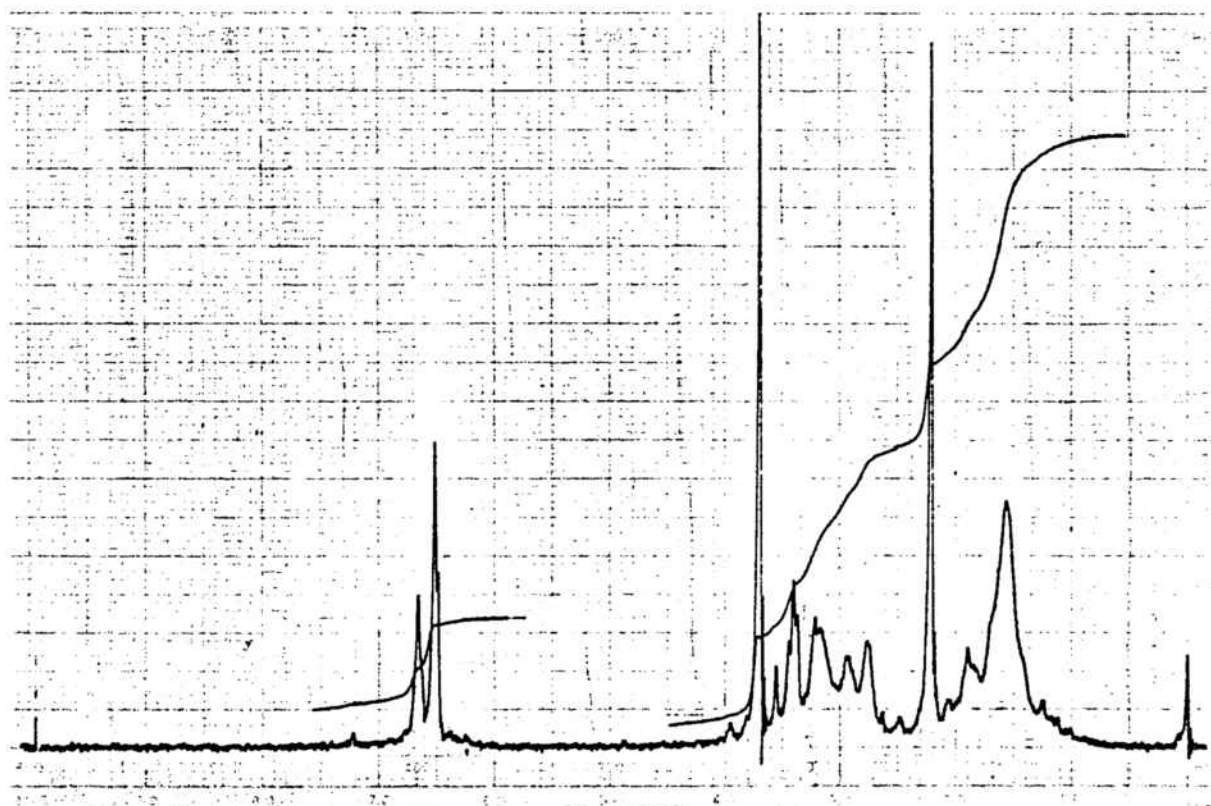
RMN (dioxalato) ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 1,45-2,1 (m, 7,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-CH}_2$ , N- $\text{CH}_2$  ax); 2,7 (s, 3, N- $\text{CH}_3$ ); 3,25-3,6 (m, 6, N-H, N-indol- $\text{CH}_2$ , Ar-CH, N- $\text{CH}_2$  ec); 3,65 (s, 3, O- $\text{CH}_3$ ); 6,5-6,7 (m, 3, Ar).

### 3.7.2. Hidrogenación catalítica del 3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64)

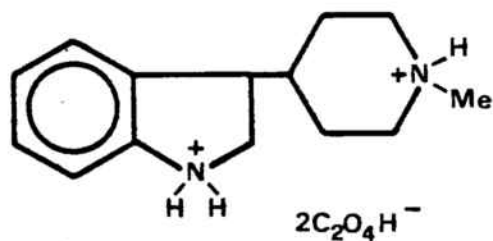
Se disuelven 2 g (8,26 mmoles) del compuesto 64 en 40 ml de una disolución de ácido clorhídrico 3N y se hidrogenan en presencia de 200 mg de óxido de platino al 10% calentando a 50-60°C. Una vez absorbido el volumen teórico de hidrógeno, la disolución se filtra, se neutraliza con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se evaporan, proporcionando 1,2 g (rendimiento: 45%) de un aceite oscuro que se identifica como el compuesto (66).



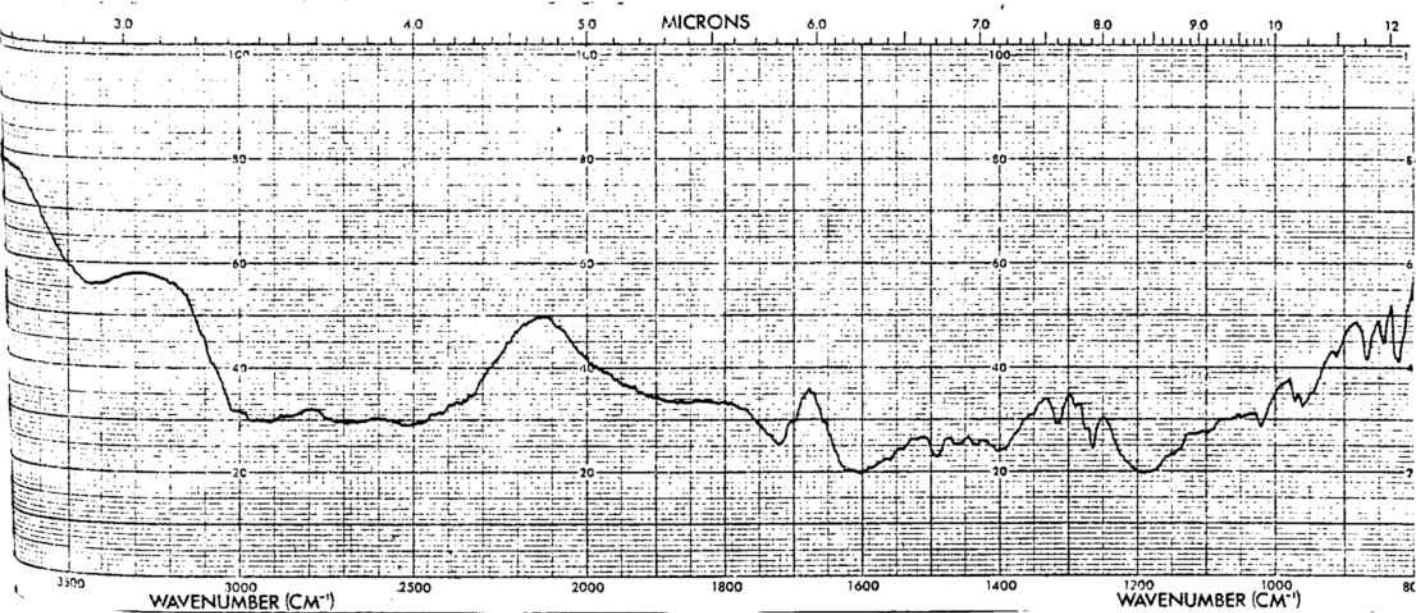
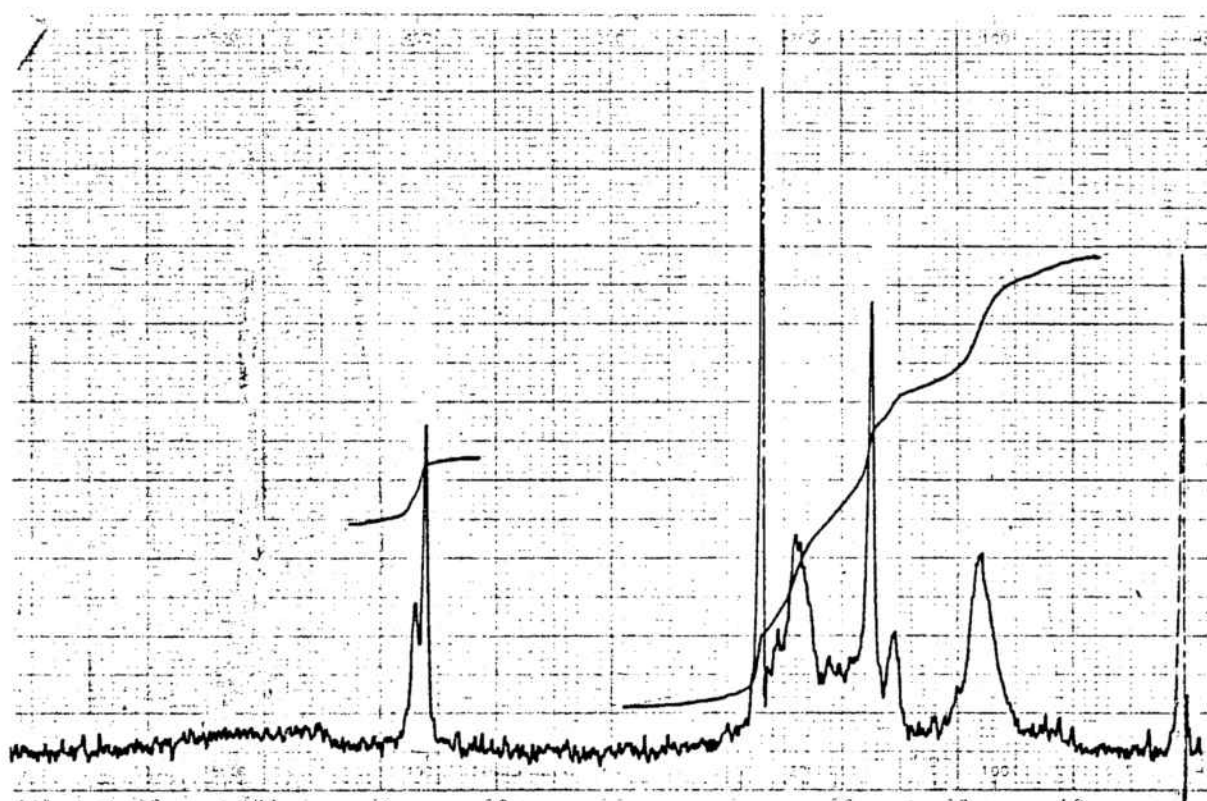
3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoksiindolina







Dioxalato de la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina



3.8. 1-Acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67)

En un matraz provisto de agitación magnética se disuelven 3,61 g (0,014 moles) de 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66) en 32 ml de anhídrido acético y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El exceso de anhídrido acético se hidroliza añadiendo hielo picado y agitando la disolución durante 5 horas. La disolución se neutraliza con amoníaco acuoso y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan bien con agua para eliminar el ácido acético y se secan sobre carbonato potásico anhidro. La disolución, una vez filtrada y eliminado el disolvente, proporciona 3,83 g (rendimiento: 91%) de N-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina. Se precipita el hidrocloreuro que recristalizado de acetona anhidra tiene un punto de fusión de 232-235°C.

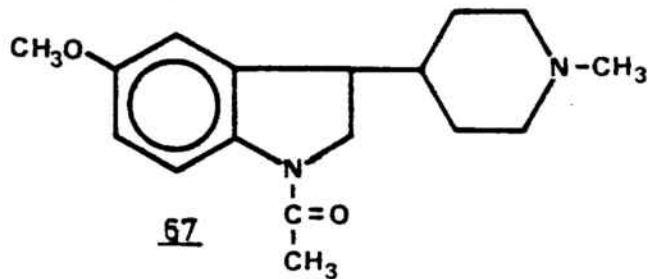
IR (base) ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1635 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN (base) ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2-1,98 (m, 7,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-CH}_2$ ,  $\text{N-CH}_2$  ax); 2,14 (s, 3,  $\text{CO-CH}_3$ ); 2,2 (s, 3,  $\text{N-CH}_3$ ); 2,65-3,4 (m, 3,  $\text{Ar-CH}$ ,  $\text{N-CH}_2$  ec); 3,8 (s, 3,  $\text{O-CH}_3$ ); 3,8-4,1 (m, 2,  $\text{N-indol-CH}_2$ ); 6,6-6,75 (m, 2, Ar); 8,16 (d, 1,  $\text{Ar-H}^7$ ).

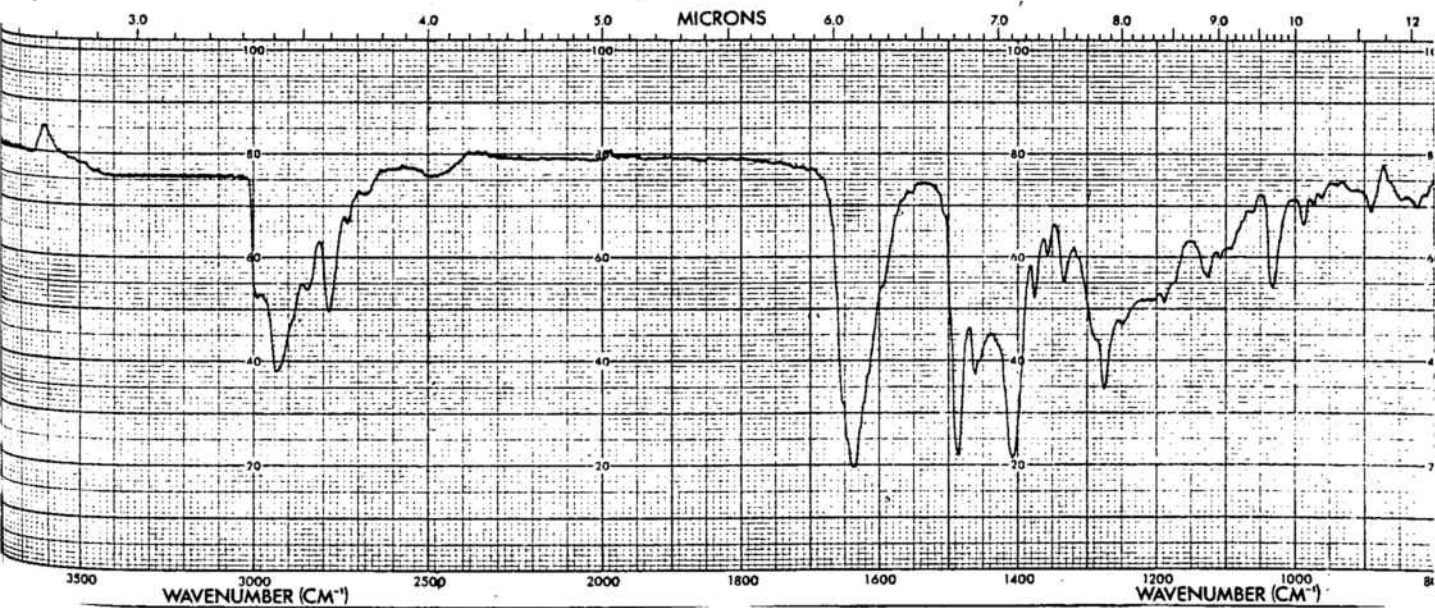
IR (hidrocloreuro) (KBr):  $1640 \text{ cm}^{-1}$ .

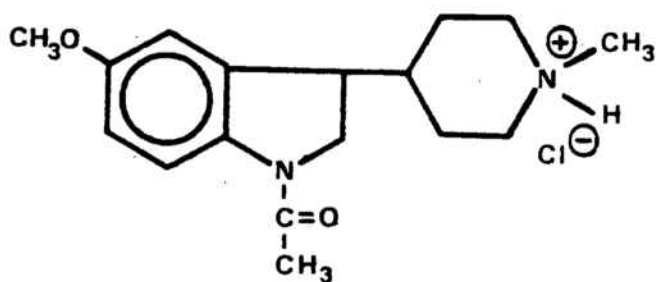
RMN (hidrocloreuro) ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6-2,2 (m, 7,  $\text{C}_4\text{-H}$ ,

$C_4-CH_2$ ,  $N-CH_2$  ax); 2,25 (s, 3,  $CO-CH_3$ ); 2,74 (s, 3,  $N-CH_3$ ); 3,1-3,65 (m, 3, Ar-CH,  $N-CH_2$  ec); 3,75 (s, 3,  $O-CH_3$ ); 3,86-4,13 (m, 2, N-indol- $CH_2$ ); 6,57-6,85 (m, 2, Ar); 8,16 (d, 1, Ar- $H^7$ ).

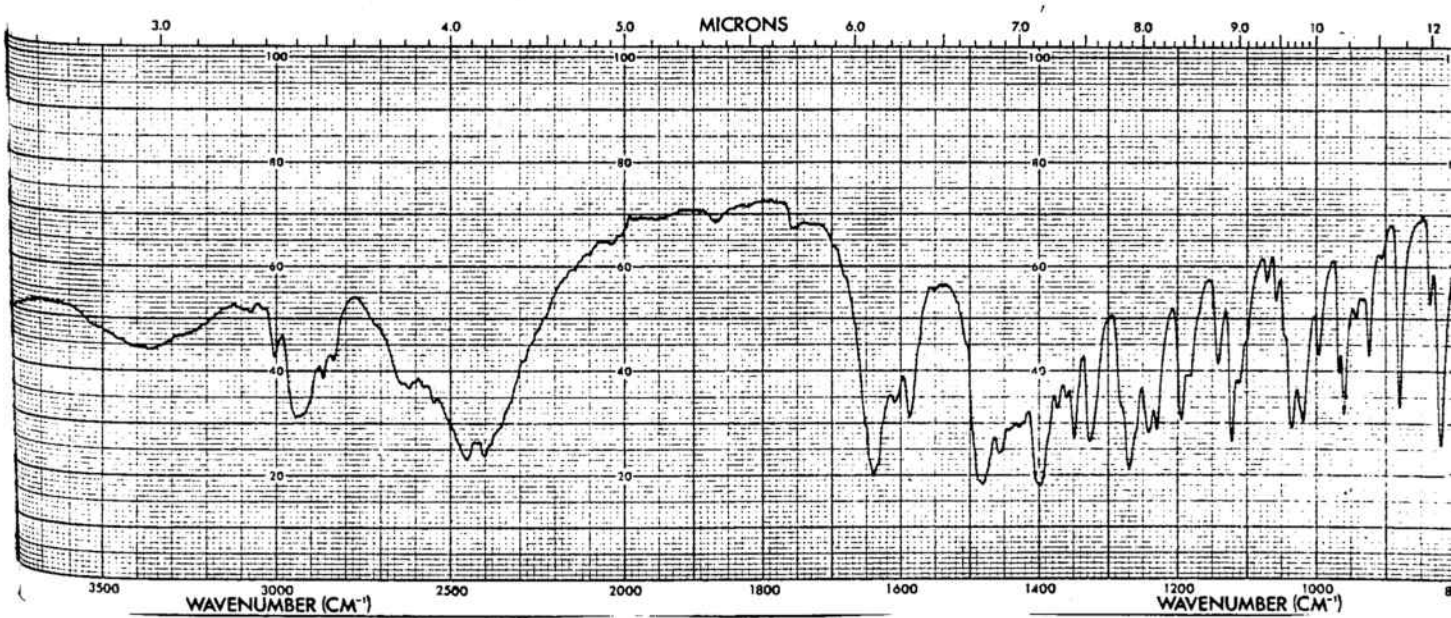
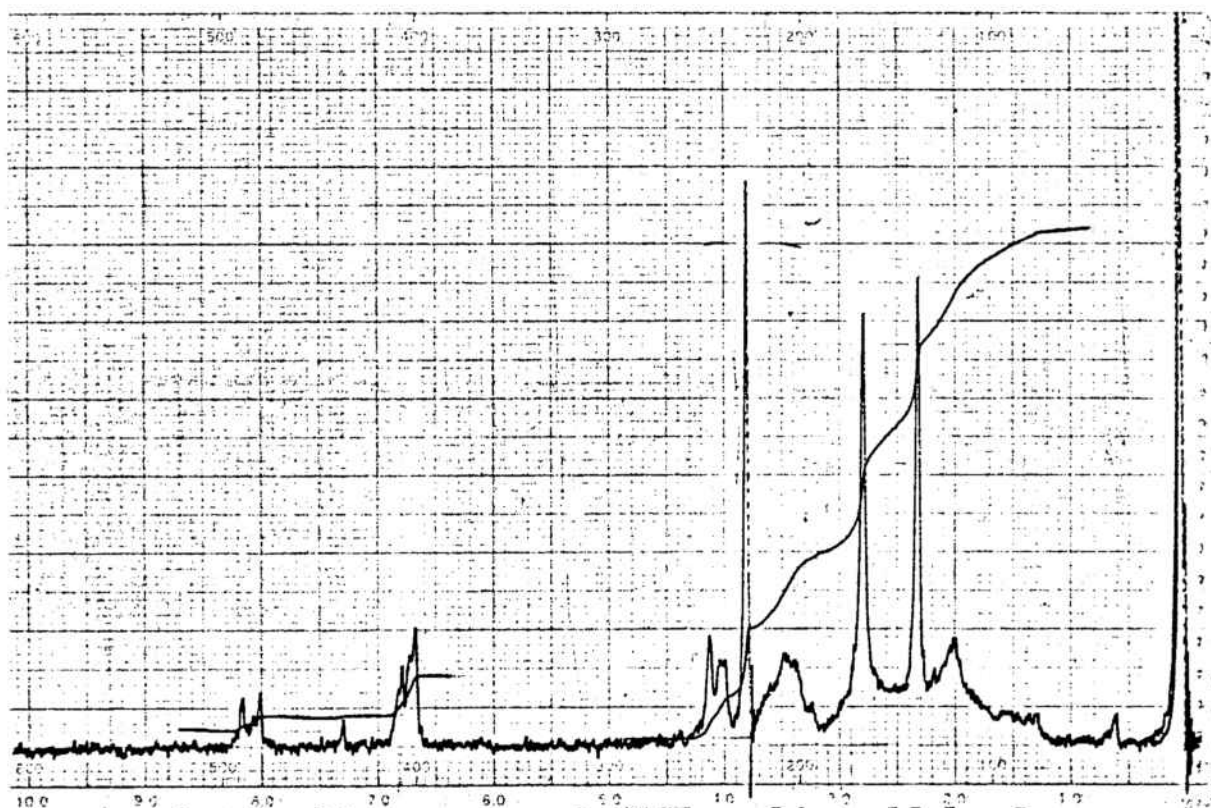


1-Acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoksiindolina





Hidrocloruro de la 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-  
5-metoxiindolina



3.9. Ensayos de ciclación del 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67)

Sobre una disolución de 6 g (0,018 moles) de acetato mercúrico en 18 ml de ácido acético al 5%, previamente desgasado con corriente de nitrógeno, se adiciona una disolución de 0,5 g (0,0018 moles) de 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67) y se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante periodos variables de tiempo (2h. 30 min., 8h., 15h. y 24 h). En todos los casos, al cabo de una hora se forma un precipitado de acetato mercurioso que, una vez finalizado el tiempo de reacción, se filtra y se lava abundantemente con ácido acético al 5%. A través de la disolución acética resultante se hace borbotear una corriente de ácido sulfhídrico, manteniendo el reflujo, hasta completa destrucción de los complejos de mercurio (comprobado por la ausencia de precipitado al adicionar borohidruro sódico a una alícuota de la reacción previamente filtrada). La suspensión obtenida se filtra, se lava abundantemente con ácido acético al 5%, se concentra a la mitad de su volumen y se diluye con un volumen equivalente de etanol. Esta disolución se alcaliniza con carbonato potásico y se adicionan 0,2 g de borohidruro sódico agitando durante 30 minutos. El residuo resultante por evaporación del disolvente, se extrae con éter, proporcionando un aceite que por cromatografía en columna de gel de sílice rinde el producto de partida 67 y otros compuestos no identificados.

### 3.9.1. Intentos de obtención de la enamina

Sobre una disolución de 1 g (0,0034 moles) del compuesto 67 en 60 ml de ácido acético al 5%, previamente desgasado, se adicionan 10,85 g (0,034 moles) de acetato mercuríco y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Al enfriar la disolución precipita acetato mercurioso. A continuación, se hace borbotear una corriente de ácido sulfhídrico, manteniendo el reflujo, hasta la completa destrucción de los complejos de mercurio formados (comprobado por la ausencia de precipitado al adicionar borohidruro sódico a una alícuota de la reacción previamente filtrada). La suspensión se filtra en caliente y se lava abundantemente con ácido acético al 5%. El filtrado se lava con éter, se alcaliniza con carbonato sódico y se extrae con éter, recuperándose 0,77 g del producto de partida 67.

#### 4. CONCLUSIONES



1.- Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los análogos estructurales de los alcaloides del cornezuelo del centeno y se ha puesto de manifiesto la relación estructural existente entre el sistema de 3,7-metanoazocino[5,4,3-cd]indol y el de la ergolina, introduciendo así un nuevo tipo de análogos no descritos en la bibliografía.

2.- Se ha comprobado que el método de Japp-Klingemann constituye un buen procedimiento para la preparación del 5-metoxiindol a partir de la p-anisidina.

3.- Se ha puesto a punto la reacción entre el indol y cetonas cíclicas conducente a 3-cicloalquenilindoles. En el caso concreto de la reacción entre el 5-metoxiindol y la 1-metil-4-piperidona hemos logrado aumentar el rendimiento descrito (50%) hasta un 65% utilizando un exceso de 1-metil-4-piperidona. En estas condiciones hemos comprobado que se evita la formación del diindolilalcano, producto secundario de la reacción.

4.- La reducción de 3-(4-piperidil)indoles a las correspondientes 3-(4-piperidil)-indolinas por la acción del diborano generado in situ a partir de borohidruro sódico y trifluoruro de boro-eterato, seguida de tratamiento ácido, constituye un método más satisfactorio que los descritos en la bibliografía para la obtención de indolinas a partir de indoles.

Por este procedimiento hemos transformado el 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65) en la 3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66) con un 96% de rendimiento.

5.- La reducción de 3-(1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)indoles a 3-(4-piperidil)indoles por acción intramolecular del complejo tetrahidropiridina-borano constituye un método alternativo al de la hidrogenación catalítica, habiéndose comprobado que ambos transcurren con excelentes rendimientos.

6.- La hidrogenación catalítica en medio ácido de 3-(tetrahidro-4-piridil)indoles a 3-(4-piperidil)indolinas por reducción simultánea de los dobles enlaces de la tetrahidropiridina y del indol, transcurre con rendimientos inferiores (45%) a los obtenidos al realizar el mismo proceso en dos etapas sucesivas:

a) Reducción del doble enlace de la tetrahidropiridina por hidrogenación catalítica (82%) o bien por acción del complejo tetrahidropiridina-borano (85%).

b) Reducción del anillo de indol a indolina con di-borano (96%).

7.- La 1-acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67) no cicla al sistema de 3,7-metanoazocino[5,4,3-cd]indol por acción del acetato mercúrico en presencia de ácido acético al 5%, en las condiciones habituales de este proce-

dimiento de ciclación oxidativa.

8.- Se han preparado, purificado y caracterizado por sus datos físicos coincidentes con los descritos en la bibliografía, así como por sus datos espectroscópicos, los siguientes compuestos:

$\alpha$ -Metilacetoacetato de etilo (71).

5-Metoxiindol-2-carboxilato de etilo (73).

Acido 5-metoxiindol-2-carboxílico (74).

5-Metoxiindol (62).

3-(1-Metil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-5-metoxiindol (64).

1-Metil-4,4-bis-(5-metoxi-3-indolil)piperidina (84).

Se han preparado por vez primera y caracterizado por su análisis elemental y sus datos espectroscópicos los siguientes compuestos:

3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoxiindol (65).

3-(1-Metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (66).

1-Acetil-3-(1-metil-4-piperidil)-5-metoxiindolina (67).

## 5. BIBLIOGRAFIA

- 1.- E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G.B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones y R. B. Woodward, J. Am. Chem.Soc., 78, 3087 (1956).
- 2.- J. M. Cassady, G.S. Li, E. B. Spitzner, H. G. Floss y J. A. Clemens, J. Med. Chem., 17, 300 (1974).
- 3.- H. G. Floss, Tetrahedron 32, 873 (1976).
- 4.- A. Stoll, Chem. Rev. , 47, 197 (1950).
- 5.- F. Uhle y W. Jacobs, J. Org. Chem., 10, 76 (1945).
- 6.- J. Cymerman Craig, B. Moore y E. Ritchie, Aust. J. Chem., 12, 447 (1959).
- 7.- J. Cymerman Craig, A. Dinner y P. J. Mulligan, J. Org. Chem., 39, 1669 (1974).
- 8.- A. M. Akkerman, D. K. de Jongh y H. Veldstra, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 70, 899 (1951).
- 9.- A. Korolkovas y J.H. Burckhalter, "Compendio esencial de Química Farmacéutica", Ed. Reverté, s.a. 1978-1979.
- 10.- A. Lasslo, P. D. Waller y G. J. Epperson, J. Med. Chem. 6, 26 (1963).
- 11.- K. J. Liska y A. S. Tadepalli, J. Pharm. Sci., 57, 2157 (1968).
- 12.- E . Campaigne y D. R. Knapp, J. Pharm. Sci., 60, 809 (1971).
- 13.- A. M. Akkerman y H. Veldstra, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 73, 629 (1954)
- 14.- H. Bader y W. Oroshnik, J. Am. Chem. Soc., 79, 5686 (1957).
- 15.- R. N. Castle y C. W. Whittle, J. Org. Chem., 24, 1189 (1959).

- 16.- F.C. Uhle, J. Am. Chem. Soc., 71, 761 (1949).
- 17.- M. Julia, F. Le Goffic, J. Igolen y M. Baillarge, Bull. Soc. Chim. France, 1071 (1968).
- 18.- J. Szmuszkowicz, J. Org. Chem, 29, 843 (1964).
- 19.- T. Nagasaka y S. Ohki, Chem. Pharm. Bull., 25, 3023 (1977).
- 20.- Leeman y Fabbri, Helv. Chim. Acta, 42, 2696 (1959).
- 21.- J. Cymerman Craig, D. M. Temple y B. Moore, Aust. J. Chem., 14, 84 (1961).
- 22.- Z. Horii, T. Watanabe, T. Kurihara y Y. Tamura, Chem. Pharm. Bull., 13, 420 (1965).
- 23.- Z. Horii, T. Kurihara, S. Yamamoto, M. Hsii, C. Iwaka, I. Ninimiya y Y. Tamura, Chem. Pharm. Bull., 14, 1227 (1966).
- 24.- J. Cymerman Craig y S. D. Hurt, J. Org. Chem., 44, 1108 (1979).
- 25.- J. B. McKay, R. M. Parkhurst, R. M. Silverstein y W. A. Skinner, Can. J. Chem., 41, 2585 (1963).
- 26.- A. Burguer, "Medicinal Chemistry", 2<sup>o</sup>ed., A. Burguer, Ed., Interscience, New York, N. Y., 1960, p. 624.
- 27.- D. Bovet y M. Virno, Rend. Ist. Super. Sanita, 15, 870 (1952).
- 28.- H. Plieninger, Chem. Ber., 86, 25 (1953).
- 29.- J. Cymerman Craig, B. Moore y E. Ritchie, Aust. J. Chem. 12, 453 (1959).
- 30.- R. Baltzly, V. Dvorkovitz y A. P. Phillips, J. Am. Chem. Soc., 71, 1162 (1949).
- 31.- R. Baltzly y A. P. Phillips, J. Am. Chem. Soc., 71, 3421 (1949).

- 32.- R. Baltzly y A. P. Phillips, J. Am. Chem. Soc., 71, 3419 (1949).
- 33.- K. J. Liska, J. L. Johnson, J. P. Mastrian y M. L. Steenberg, J. Pharm. Sci., 55, 1045 (1966).
- 34.- A. Lasslo, W. M. Marine y P. D. Waller, J. Org. Chem., 21, 958 (1956).
- 35.- A. Lasslo y P. D. Waller, J. Org. Chem., 22, 837 (1957).
- 36.- R. P. Quintana y W. A. Schrader, J. Pharm. Sci., 52, 1186 (1963).
- 37.- A. Lasslo, P. D. Waller, J. Med. Chem., 2, 107 (1960).
- 38.- K. J. Liska, V. O. Jain y E. D. Purich, J. Med. Chem., 11, 1105 (1968).
- 39.- S. N. Rastogi, J. S. Bindra y N. Anand, Ind. J. Chem., 8, 377 (1970).
- 40.- E. Campaigne y D. R. Knapp, J. Heterocycl. Chem., 7, 107 (1970).
- 41.- J. Cymerman Craig y S. D. Hurt, J. Org. Chem., 44, 1113 (1979).
- 42.- J. Bosch y F. Boncompte, An. Quim. 75, 357 (1979).
- 43.- M. Feliz, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, en preparación.
- 44.- F. Boncompte, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, en preparación.
- 45.- T. Kralt, W. J. Asma, H. H. Haeck y H. D. Moed, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 80, 313 (1961).
- 46.- J. B. Bell y H. G. Lindwall, J. Org. Chem., 13, 547 (1948).

- 47.- R. I. T. Cromartie y J. Mason, J. Chem. Soc., 2525 (1952).
- 48.- R. R. Hunt y R. L. Rickard, J. Chem. Soc. (C), 344 (1966).
- 49.- R. R. Phillips, O. R. 10, 143 (1959).
- 50.- W. J. Houlihan, "Indoles. Part I", Wiley-Interscience, New York, N. Y., p. 408 (1972).
- 51.- A. Stoll, Th. Petrzilka y J. Rutschmann, Helv. Chim. Acta, 35, 1249 (1952).
- 52.- I. Ninomiya, T. Kiguchi, T. Naito, J. Chem. Soc. Perkin I, 208 (1980).
- 53.- M. Natsume y H. Muratake, Tetrahedron Letters, 36, 3477 (1979).
- 54.- M. Julia, F. Le Goffic, J. Igolen y M. Baillarge, Tetrahedron Letters, 1569 (1969).
- 55a. H. von Dobeneck y W. Goltzsche, Chem. Ber., 95, 1484 (1962).
- 55b. J.C. Powers, J. Org. Chem., 30, 2534 (1965).
- 55c. D. Beck y K. Schenker, Helv. Chim. Acta, 51, 260 (1968).
- 55d. J. Bergman, J. Heterocyclic Chem., 7, 1071 (1970).
- 55e. M. Deubel, D. Wolken, H. Jokisch, T. Messerschmill, S. Brodka y H. von Dobeneck, Chem. Ber., 104, 705 (1971).
- 56.- K. Freter, J. Org. Chem. 40, 2525 (1975)
- 57.- W. J. Houlihan, "Indols. Part I", Wiley- Interscience, New York, N. Y., p. 105 (1972).
- 58.- K. F. Jennings, J. Chem. Soc., 497 (1957).
- 59.- C. R. Acad. Sci., 265, 110 (1967).
- 60.- B. Robinson, Chem. Rev., 69, 785 (1969).



- 61.- A. Smith y J.H.P. Utley, Chem. Commun. 427 (1965).
- 62.- S. A. Monti y R. R. Schmidt, Tetrahedron, 27, 3331 (1971).
- 63.- R. Littell y G. R. Allen Jr., J. Org. Chem., 38, 1504 (1973).
- 64.- G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton y J. L. Johnson, J. Am. Chem. Soc., 96, 7812 (1974).
- 65.- G. W. Gribble y J. H. Hoffman, Synthesis, 859 (1977).
- 66.- J. G. Berger, Synthesis, 508 (1974).
- 67.- Y. Kikugawa, J. Chem. Research, (S), 212 (1977).
- 68.- Y. Kikugawa, J. Chem. Research, (S), 184 (1978).
- 69.- B. E. Maryanoff y D. F. McComsey, J. Org. Chem., 43, 2733 (1978).
- 70.- J. G. Berger y S. R. Teller, Tetrahedron Letters, 22, 23, 1807 (1975).
- 71.- Y. Nagai, A. Irie, Y. Masuda, M. Oka y H. Uno, J. Med. Chem., 22, 677 (1979).
- 72.- E. Wenkert y B. Wickberg, J. Am. Chem. Soc., 84, 4914 (1962).
- 73.- A. R. Battersby y R. Binks, J. Chem. Soc., 87, 2888 (1955).
- 74.- E. Wenkert y B. Wickberg, J. Am. Chem. Soc., 87, 1580 (1965).
- 75.- N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. I. Sakai y J. Hagi-niwa, Tetrahedron Letters, 1081 (1972).
- 76.- A. Jackson, N. D. V. Wilson. A. J. Gaskell y J. A. Jou-le, J. Chem. Soc. (C), 2738 (1969).

- 77.- R. Besselievre, C. Thal, H. P. Husson y P. Potier,  
J. Chem. Soc. Chem. Comm. 90 (1975).
- 78.- D. Mauleón, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, en prepa-  
ración.
- 79.- A. Domingo, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, en preparación.