

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

" SINTESIS DE ANALOGOS PIRROLICOS DE LOS
ALCALOIDES VINOXINA Y DASICARPIDONA "

Dirigida por el Dr.
D. Juan Bosch Cartes

Tesina presentada por
D. Antonio Delgado Ci
rilo para optar al gra
do de Licenciado en Far
macia.

Barcelona, Septiembre 1980

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701740797

A todos los que han hecho posible la
realización de este trabajo.

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO	1
2. PARTE TEORICA	
2.1 <u>Revisión bibliográfica de los métodos de obtención</u>	
<u>de sales de iminio</u>	6
2.1.1 Reducción de sales de piridinio (ciclación reductiva)	6
2.1.2 Hidrogenación catalítica de sales de 3-acilpiridinio	8
2.1.3 Ciclación de 2-ciano piperidinas en medio ácido	9
2.1.4. Reacción de Polonovski a partir de N-óxidos de piperidina	10
2.1.5 Descarboxilación de α -aminoácidos	13
2.1.6 Isomerización de 3-piperideínas a 2-piperideínas	15
2.1.7 Oxidación de piperidinas con acetato mercurico: ciclación oxidativa	20
2.1.7.1 Evolución de las sales de iminio	23
2.1.7.2. Estereoquímica de la reacción	27
2.1.7.2.1 Formación de isómeros estructurales	27
2.1.7.2.2 Formación de epímeros	29
2.2 <u>Síntesis de la pirrolodiazocina 1</u>	
2.2.1 Reducción de la 4-cianopiridina	34
2.2.2 Preparación de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina	38
2.2.3 Cuaternización de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina	42
2.2.4 Reducción del bromuro de 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piridinio	43

2.2.5	Formación de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina	45
2.2.6	Obtención de la 2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro 1,5-metanopirrolo [1,2-a] [1,4] diazocina	46
2.3	<u>Síntesis de la pirroloazocina 2</u>	
2.3.1	Condensación entre la 4-cianopiridina y el N-metilpirrol	59
2.3.2	Reducción de la cetona <u>9</u> y cuaternización de la piridina <u>10</u> resultante	63
2.3.3	Reducción de la sal de piridinio <u>11</u> y ciclación de los productos resultantes	65

3. PARTE EXPERIMENTAL

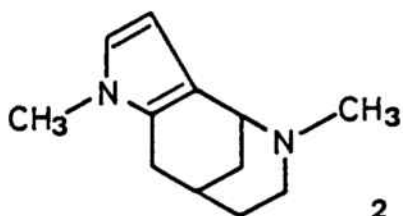
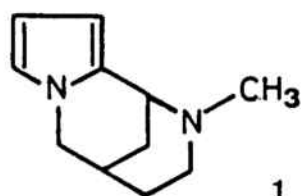
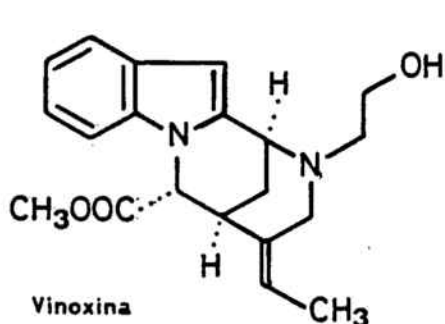
3.1	<u>4-aminometil piridina</u>	71
3.2	<u>4-(1-pirrolilmetil) piridina</u>	72
3.3	<u>Bromuro de 4-(1-pirrolilmetil) piridinio</u>	73
3.4	<u>1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina</u>	74
3.5	<u>1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina</u>	75
3.6	<u>2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanopirrolo [1,2-a] [1,4] diazocina</u>	
3.6.1	Con acetato mercúrico en medio ácido	76
3.6.2	Con acetato mercúrico en medio alcalino	76
3.6.3	A partir de la tetrahidropiridina <u>8</u>	77
3.7	<u>1-metil-2-pirrolil-4-piridil cetona</u>	79
3.8	<u>4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridina</u>	80
3.9	<u>Ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio</u>	81
3.10	<u>1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina</u>	82

3.11	<u>1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina</u> . . .	83
3.12	<u>1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanopirrol</u> . <u>1o [3,2-c] azocina</u>	
3.12.1	Con acetato mercúrico en medio ácido	84
3.12.2	Con acetato mercúrico en medio alcalino	84
3.12.3	A partir de la tetrahidropiridina <u>12</u>	85
4.	ESPECTROS DE IR y RMN	87
5.	CONCLUSIONES	115
6.	BIBLIOGRAFIA	118

1.- INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO

En el contexto de la síntesis de estructuras modelo o de análogos simplificados de productos naturales, uno de los aspectos no estudiados hasta la fecha es el de la síntesis de análogos pirrólicos de alcaloides indólicos, es decir, de estructuras en las cuales el núcleo del indol presente en el compuesto natural se ha simplificado a uno de pirrol.

La preparación de dichos análogos pirrólicos de alcaloides indólicos presenta un interés singular, derivado de que, a pesar de sus similitudes, la química del pirrol se ha estudiado mucho menos extensamente que la del indol. Así, muchos de los métodos sintéticos desarrollados para diversos alcaloides indólicos muy probablemente podrán extenderse a la preparación de estructuras policíclicas análogas que contengan el núcleo del pirrol. En este contexto, nos hemos propuesto en concreto la síntesis de las estructuras 1 y 2, aná-



logos pirrólicos del esqueleto fundamental de los alcaloides indólicos vinoxina y dasicarpidona.

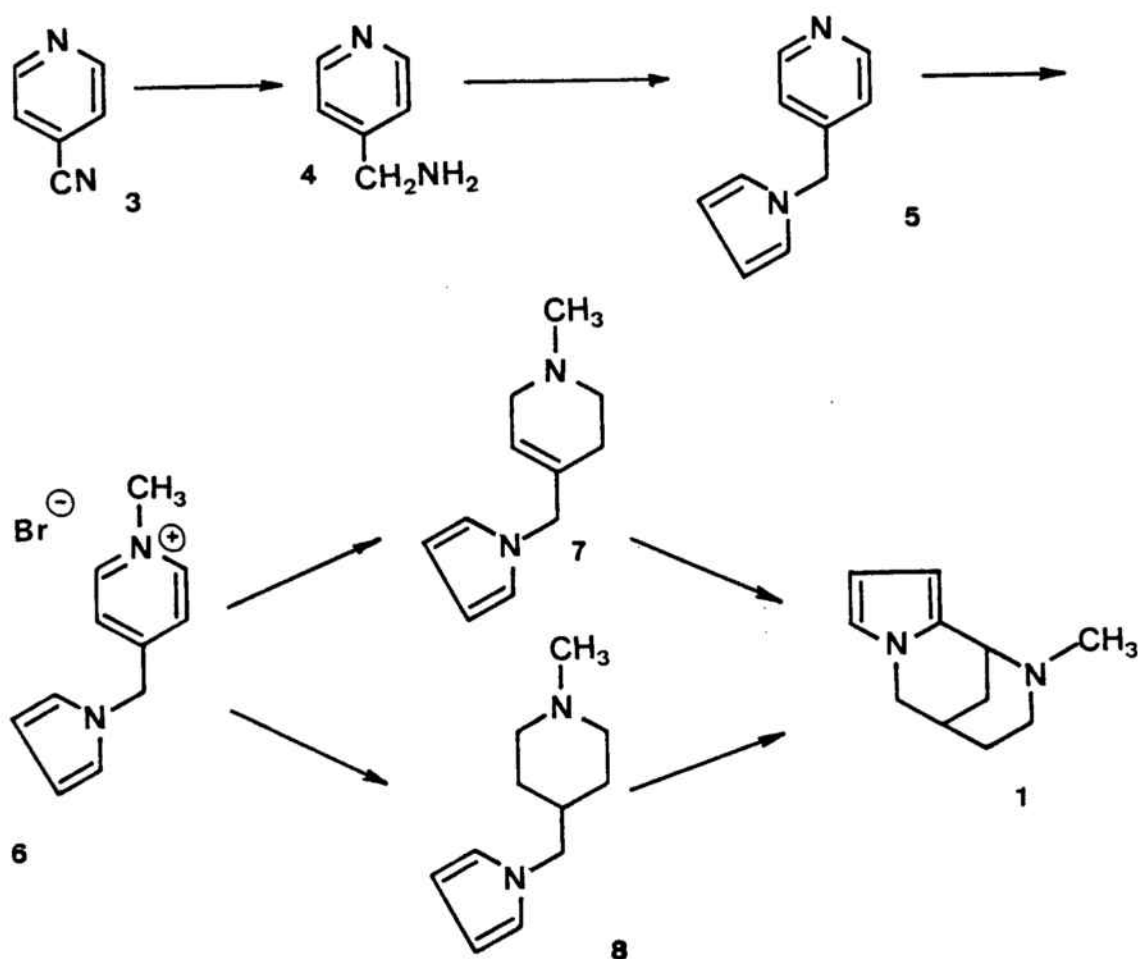
La dasicarpidona es un alcaloide aislado en 1965 ¹ de Aspidosperma dasycarpon A. DC., que constituye uno de los representantes estructuralmente más sencillos de un grupo reducido de alcaloides indólicos que presentan como característica común un núcleo de 2-azabicyclo [3.3.1] nonano condensado en sus posiciones 7 y 8 con el indol. En este grupo se incluyen algunos de los alcaloides más complejos, como es el caso de la fluorocurarina o de la estricnina.

La vinoxina es un alcaloide minoritario aislado en 1967 ² de la Vinca minor L., cuya constitución y configuración se establecieron diez años más tarde ³. En este alcaloide hallamos asimismo un núcleo bicyclico análogo al 2-azabicyclo [3.3.1] nonano, aunque, por estar condensado con las posiciones 1 y 2 del indol, el carbono 7 de dicho núcleo se halla sustituido por nitrógeno, se trata pues de un 2,6-metano [1,4] diazocino [1,2-a] indol.

La síntesis de las estructuras 1 y 2 las hemos abordado en cada caso por distintos procedimientos, todos los cuales implican en algún momento la extensión por vez primera al caso del pirrol de métodos sintéticos desarrollados en la síntesis de alcaloides indólicos. Así, la estructura de pirrolodiazocina 1 la hemos sintetizado a través de dos vías alternativas que parten de un intermedio común, la sal de pirrolilmetil piridinio 6 (Esquema I).

Ambas vías implican la formación en la última etapa del enlace entre la posición contigua al átomo de nitrógeno y la posición α del pirrol, enlace que puede formarse aprovechando el carácter electrófilo que presentan las sales de iminio generadas sobre un anillo de piperidina.

Esquema I



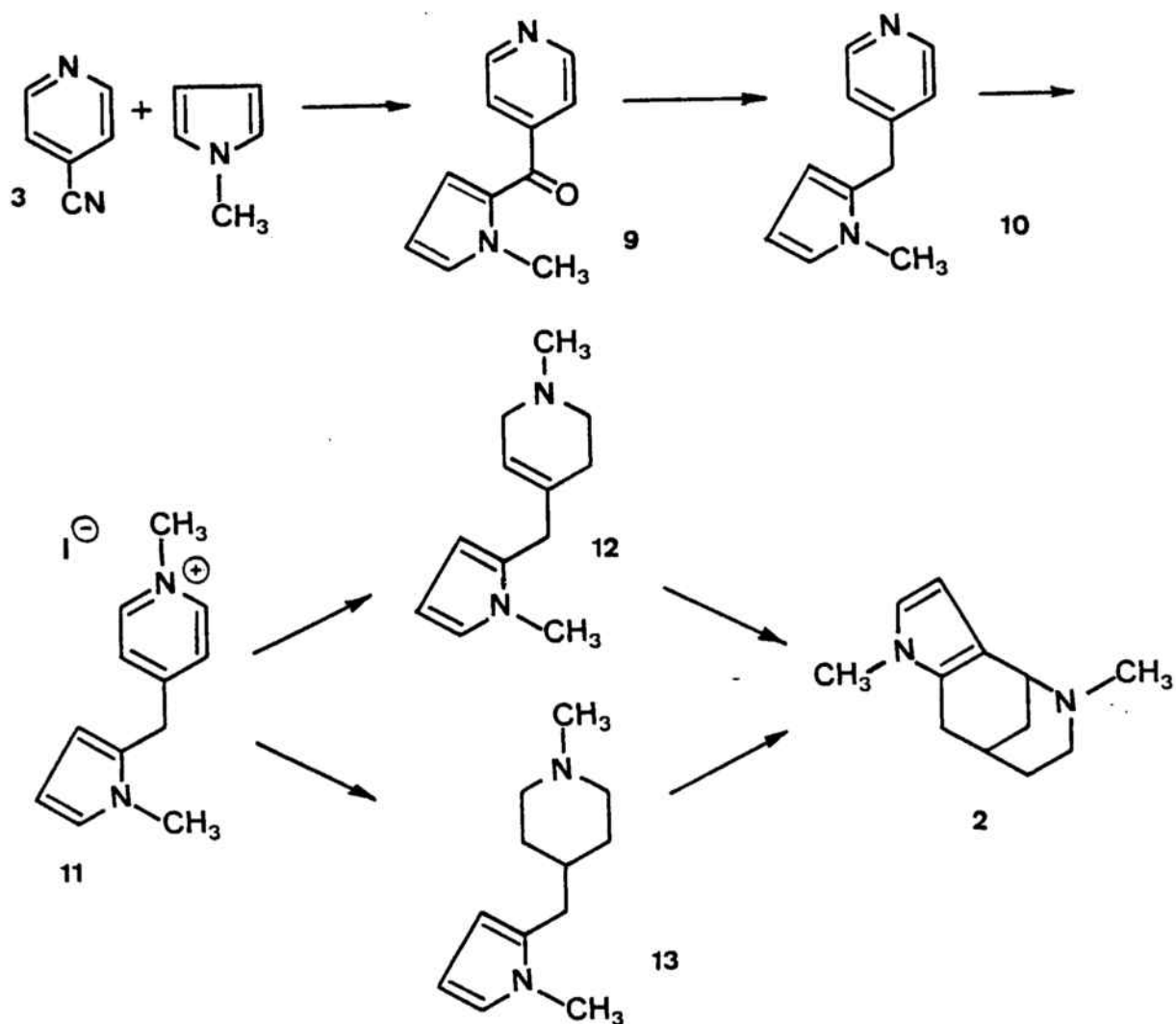
De entre los diversos métodos generales que existen para la preparación de la sal de 3,4,5,6-tetrahidropiridinio necesaria para la ciclación, de los cuales se hace una revisión bibliográfica en el Apartado 2.1 de la presente Tesina, hemos elegido dos que, aunque se han aplicado con éxito en diversas ocasiones a la síntesis de alcaloides indólicos, eran desconocidos dentro de la química del pirrol. Estos métodos consisten en la isomerización en medio alcalino de la 3-piperideína 7 y en la ciclación oxidativa con acetato mercúrico de la pirrolilmetil piperidina 8.

La preparación de los intermedios 7 y 8 se ha llevado a cabo a partir de la 4-ciano piridina (3), por reducción de la misma, condensación de la 4-aminometilpiridina (4) resultante con

2,5-dietoxitetrahydrofurano, cuaternización de la piridina así obtenida con ioduro de metilo y reducción de la sal de piridinio formada. La reducción con borohidruro sódico conduce a la 3-piperideína 7 mientras que la hidrogenación catalítica proporciona la piperidina 8.

El segundo objetivo de este trabajo, consistente en la síntesis de la pirroloazocina 2, análogo pirrólico del esqueleto básico del alcaloide dasicarpidona, lo hemos abordado de un modo análogo al empleado para la preparación de la pirrolo Diazocina 1, es decir, a través de dos vías sintéticas alternativas que en su etapa final implican la formación del enlace entre la posición contigua al átomo de nitrógeno y el pirrol (Esquema II).

Esquema II



Como en el caso anterior, la ciclación final se ha ensayado partiendo tanto de una pirrolilmetiltetrahidropiridina 12, por isomerización en medio alcalino, como por oxidación con acetato mercúrico de una pirrolilmetilpiperidina 13. Con ello se pretende estudiar el carácter general de dichos métodos para la síntesis de estructuras policíclicas con puente condensadas con el núcleo del pirrol.

En ambos casos la síntesis parte de la 4-ciano piridina, cuya condensación con el N-metil pirrol en condiciones de Houben-Hoesch modificadas conduce a la piridil pirrolil cetona 9. La reducción del grupo carbonilo de la misma seguida de cuaternización del núcleo de piridina y de reducción del mismo con borohidruro sódico o con hidrógeno y platino proporciona la tetrahidropiridina 12 y la piperidina 13, respectivamente.

2.- PARTE TEORICA

2.1.- REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS METODOS DE OBTENCION DE SALES DE IMINIO

De entre los numerosos métodos de formación de sales de iminio existentes, sólo algunos de ellos han encontrado aplicación en el campo de la síntesis de alcaloides indólicos. Dichos métodos implican la formación de sales de iminio según los siguientes procedimientos:

I.- Reducción de sales de piridinio por la acción de hidruros mixtos: ciclación reductiva.

II.- Hidrogenación catalítica de sales de 3-acilpiridinio.

III.- A partir de 2-ciano piperidinas en medio ácido.

IV.- Reacción de Polonovski a partir de N-óxidos de piperidina.

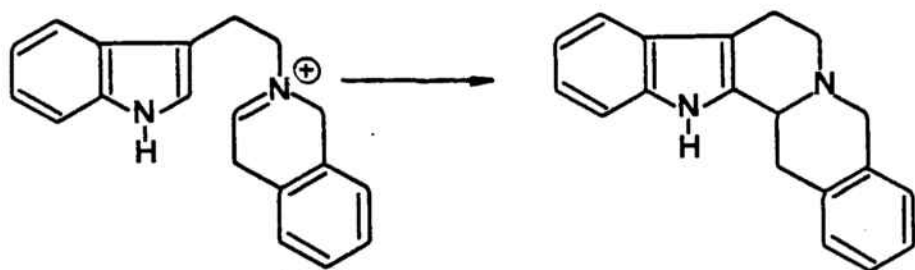
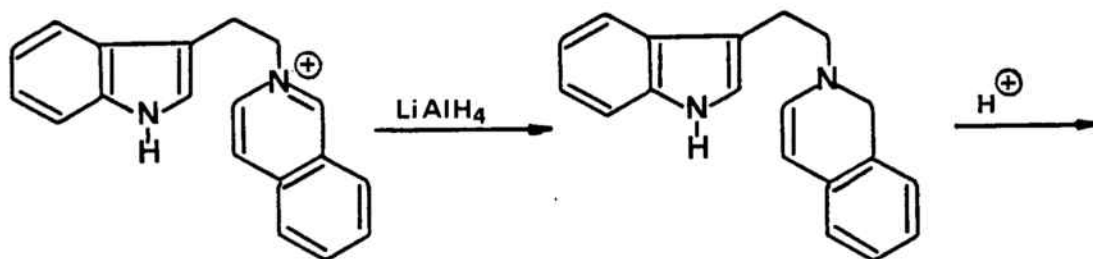
V.- Descarboxilación de α aminoácidos.

VI.- Isomerización de 3-piperideínas a 2-piperideínas.

VII.- Oxidación de piperidinas con acetato mercurico: ciclación oxidativa.

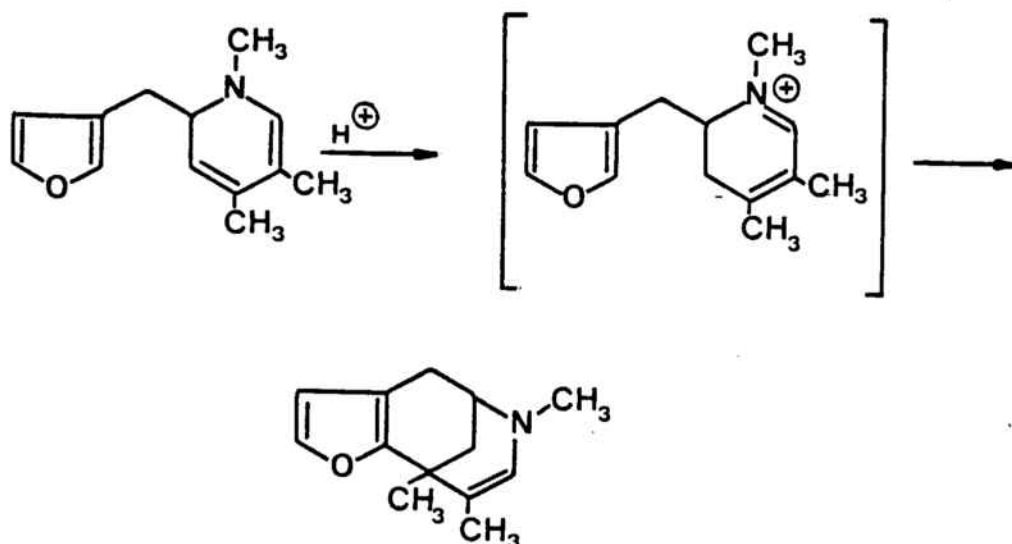
2.1.1.- Reducción de sales de piridinio (ciclación reductiva)

La reducción de sales de piridinio o isoquinolinio por medio de hidruros mixtos es uno de los métodos empleados para generar sales de iminio, dihidropiridinio en este caso, las cuales son capaces de dar lugar a una reacción de sustitución electrófila sobre un núcleo aromático adecuado ⁴. Esta reacción se ha utilizado en la síntesis de productos naturales que contienen el núcleo de indol, como por ejemplo en la obtención del sistema del hexahidroyohimbano.



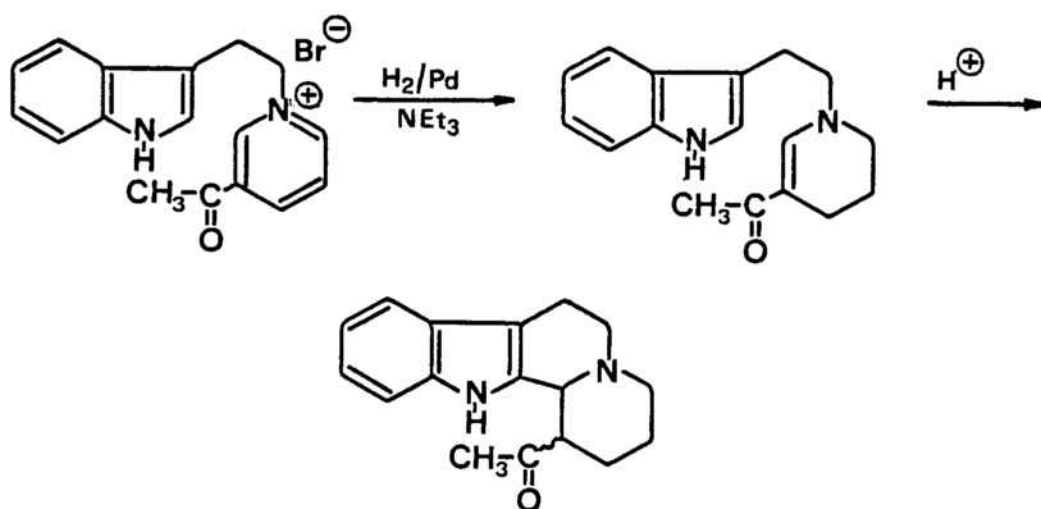
Hexahidroyhimbano

La reacción transcurre en dos etapas, formándose en primer lugar una dihidropiridina cuyo posterior tratamiento con ácido mineral conduce al producto de ciclación. El principal inconveniente del método consiste en la dificultad que supone detener la reducción en la etapa de dihidropiridina. Cuando ello se consigue, la protonación en condiciones suaves proporciona sales de dihidropiridinio que pueden actuar como electrófilos conduciendo a productos de ciclación tal y como se ha observado en las síntesis de furomorfanos llevadas a cabo en nuestro Laboratorio ⁵.



2.1.2.- Hidrogenación catalítica de sales de 3-acilpiridinio⁶

El método de ciclación reductora comentado anteriormente presenta el inconveniente de la fácil sobrerreducción, es decir, de la formación de tetrahidropiridinas que ya no conducen a sales de iminio. Por otra parte, la hidrogenación catalítica de sales de piridinio conduce a las correspondientes piperidinas que no son capaces de generar sales de iminio sin un tratamiento oxidativo previo. Resulta, pues, evidente, que una reducción parcial, por hidrogenación de una sal de piridinio al estado de Δ^2 -tetrahidropiridina constituiría un método muy valioso para generar sales de iminio capaces de dar lugar a productos de ciclación por ataque electrofílico sobre un núcleo aromático. Ello se logra mediante la hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón y en medio básico (triethylamina, generalmente) de sales de 3-acilpiridinio.

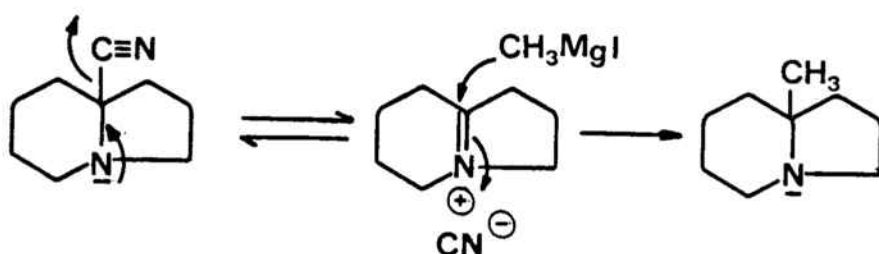


En este caso la reacción se detiene en la etapa de Δ^2 -tetrahidropiridina gracias a que la presencia de un sustituyente de tipo acilo en posición 3 del anillo nitrogenado origina una agrupación β -aminoacrílica (vinílogo de una amida), que es inerte

a la posterior hidrogenación ⁷.

2.1.3.- Ciclación de 2-cianopiperidinas en medio ácido

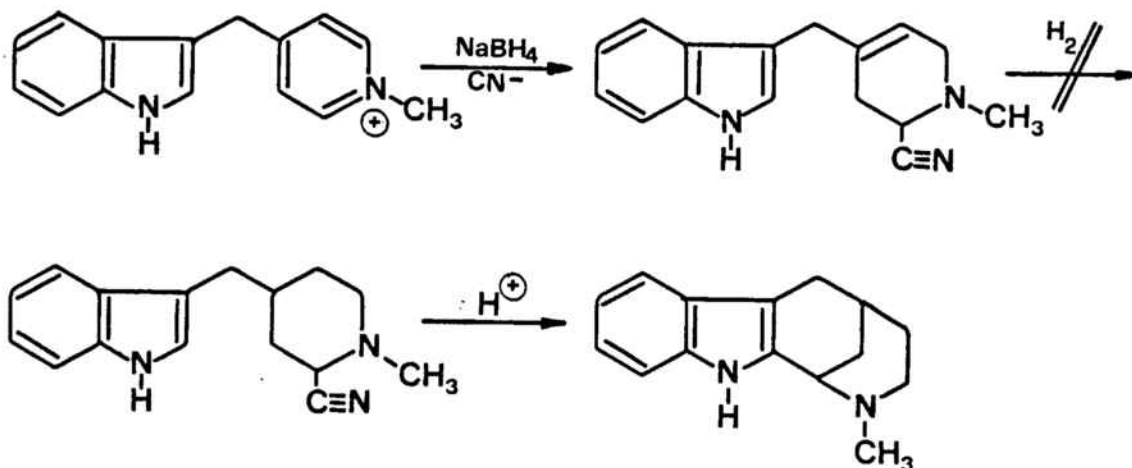
Se conoce desde hace tiempo que los α -aminonitrilos experimentan sustitución del grupo ciano en lugar de adición al mismo cuando son atacados por un nucleófilo. Ello ocurre tanto en las 2-cianopiperidinas como en las 2-cianotetrahidropiridinas, ambos sistemas con la agrupación de α -aminonitrilo. Así, en la reacción con magnesianos ⁸ se observa sustitución del grupo ciano por el radical organometálico:



Análogamente transcurre la reacción con hidruros, aunque en este caso es importante la presencia de un ácido de Lewis para favorecer la eliminación del grupo ciano, con lo que se desplaza el equilibrio hacia la sal de iminio y por tanto la formación del producto de sustitución.

Una de las limitaciones de este método, experimentada en nuestro Laboratorio ⁹, se plantea al trabajar con 4-arilmetil-2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridinas como consecuencia de la existencia del doble enlace en el mencionado sistema. Dicho enlace viene dado necesariamente por el método de formación de las 2-cianotetrahidropiridinas, que consiste en la reducción de la correspondiente sal de piridinio con borohidruro sódico en presencia de un exceso de iones cianuro. Este doble enlace impide la ciclación de la sal de

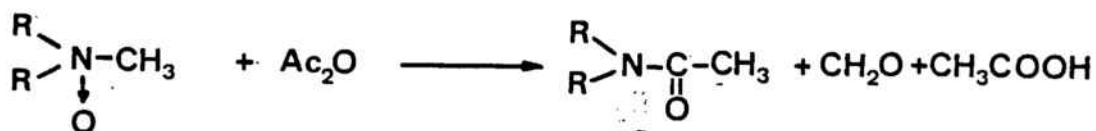
iminio correspondiente, pues quedaría en cabeza de puente. Por otra parte, y en ello radica la principal limitación del método, no ha sido posible la reducción del doble enlace sin afectar al grupo ciano, que se elimina en una reacción de hidrogenolisis en cualquiera de los procedimientos ensayados



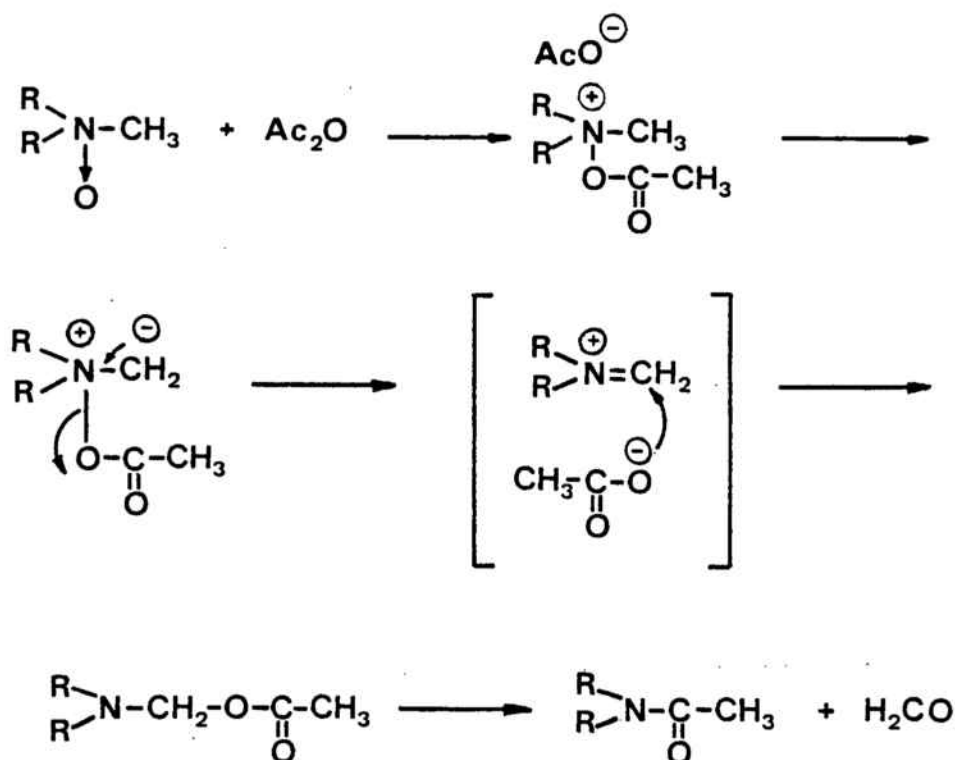
Las limitaciones apuntadas fueron la causa de que fracasara el esquema arriba indicado, propuesto para la obtención de un esqueleto común a diversos grupos de alcaloides indólicos ⁹.

2.1.4.- Reacción de Polonovski a partir de N-óxidos de piperidina

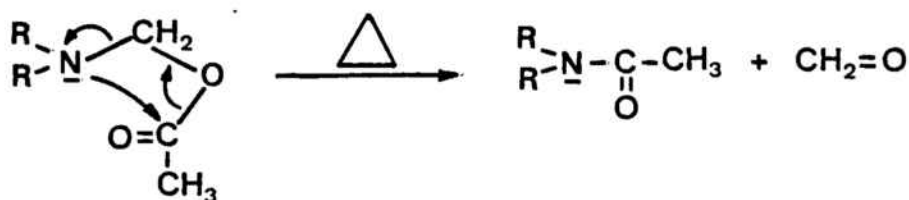
La reacción de Polonovski consiste en la desmetilación de aminas terciarias por la acción del anhídrido acético, a partir del N-óxido correspondiente de la amina:



El proceso implica una reducción del átomo de nitrógeno y una oxidación del átomo de carbono en posición α , y puede interpretarse según el mecanismo indicado a continuación ¹⁰:



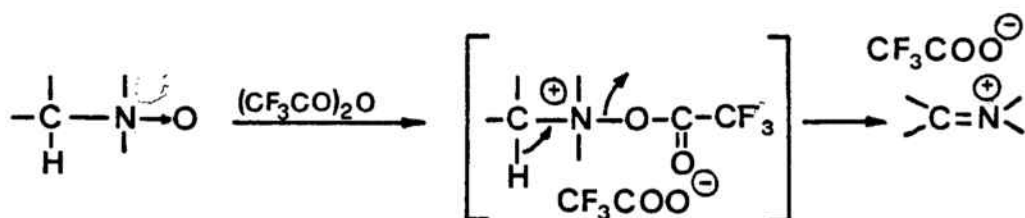
El último paso de la reacción se ha interpretado como una descomposición cíclica, de la siguiente manera:



La hidrólisis alcalina suave de la amida resultante da lugar a la amina secundaria correspondiente.

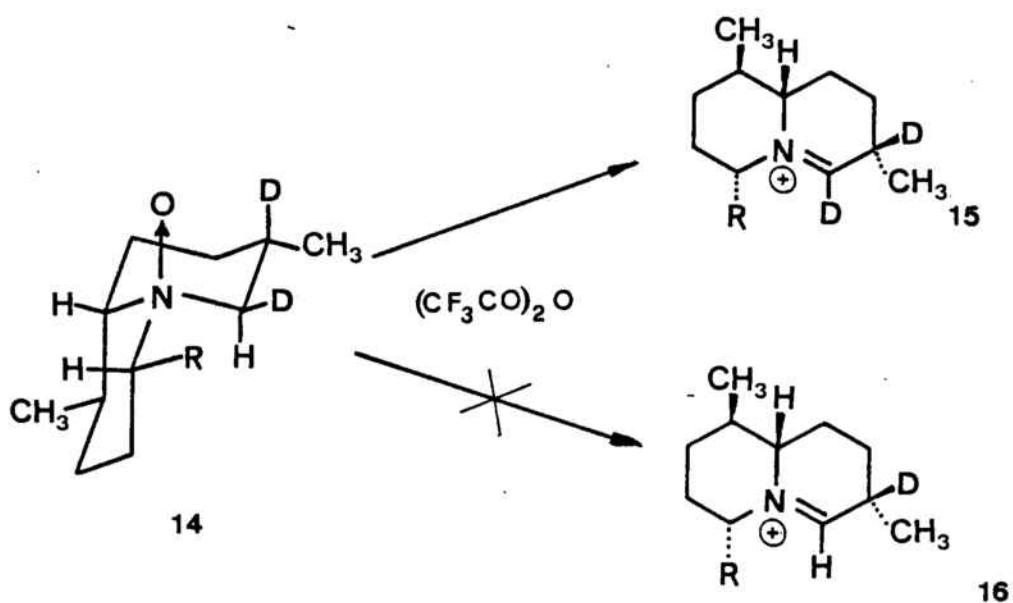
Cuando la reacción de Polonovski se efectúa con anhídrido trifluoroacético $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (reacción de Polonovski modificada) ¹¹ cambia el curso de la reacción y, a diferencia de lo que ocurre con anhídrido acético, no se forma el derivado N-trifluoroacetilado sino

que la reacción se detiene en la etapa de sal de iminio debido al menor carácter nucleófilo del anión trifluoroacetato, lo que impide el posterior ataque sobre aquélla.

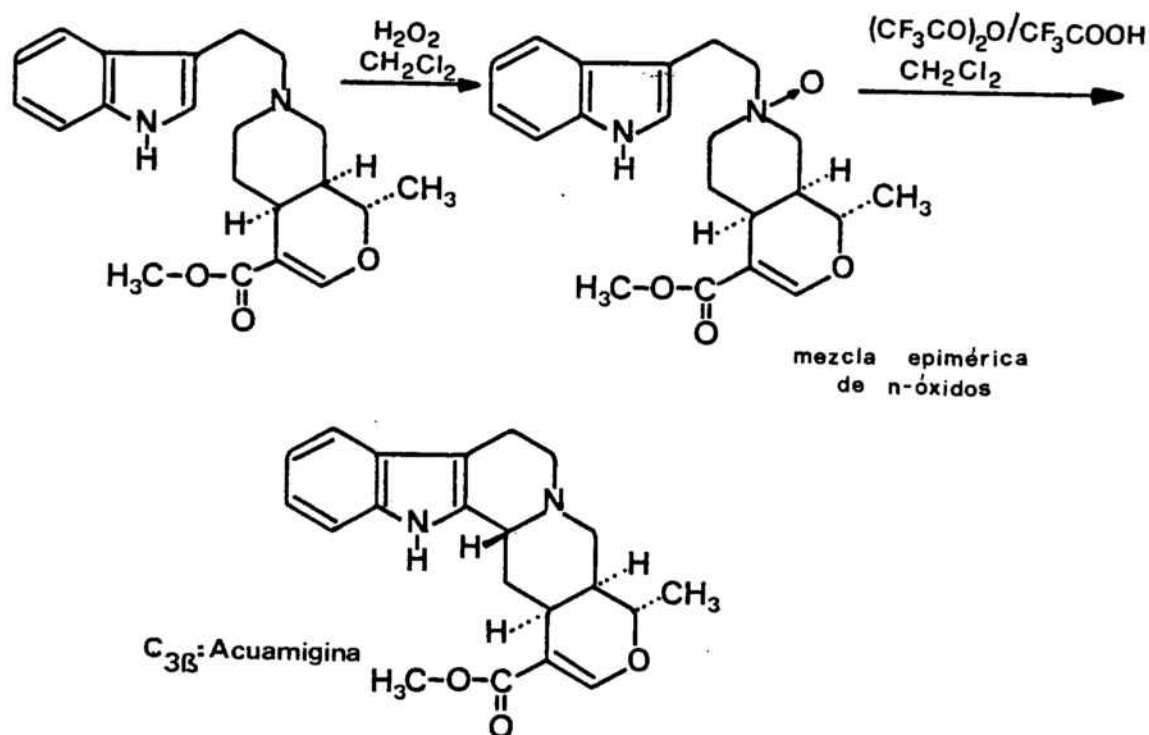


Así pues, la reacción de Polonovski, clásicamente utilizada para la desmetilación de aminas, se emplea también en la actualidad para generar sales de iminio o enaminas tal y como se ha indicado.

Por último, cabe señalar que la estereoquímica de la reacción se ha demostrado que es trans¹² como lo prueba el hecho de que la reacción de Polonovski sobre el N-óxido de quinolicidina dideuterado 14 conduzca al producto 15 procedente de la eliminación de un protón y no de deuterio (producto 16)



La reacción de Polonovski modificada para la formación de sales de iminio constituye una nueva aproximación a la síntesis de alcaloides indólicos vía Δ^1 -tetrahidropiridinas¹³, como por ejemplo en la preparación de la acuamigina

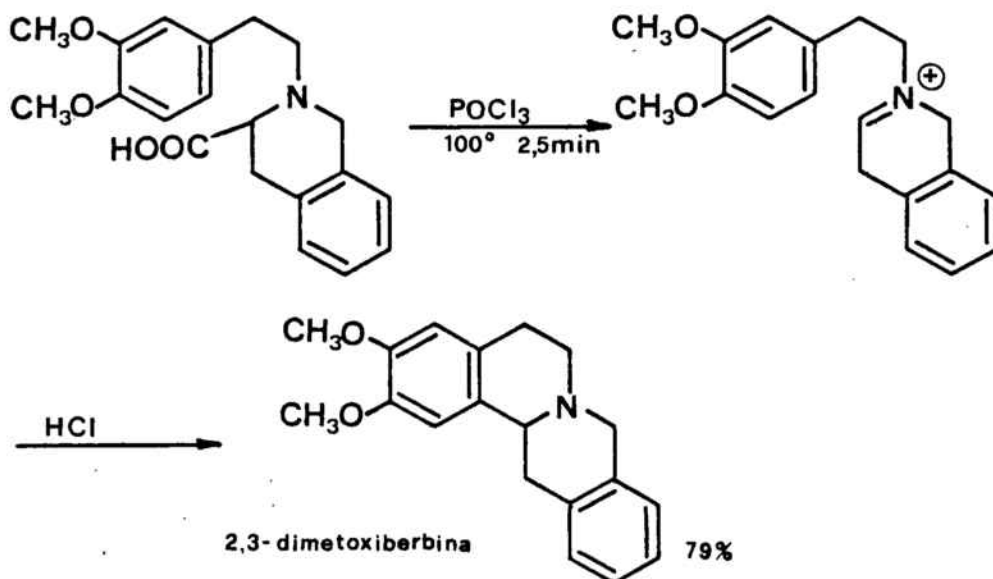


En contraste con lo que sucede en esta misma ciclación a partir de la piperidina correspondiente por oxidación con acetato mercúrico (reacción que será discutida ampliamente en el apartado 2.1.7), no se observa la formación del epímero α en el carbono 3 (tetrahydroalstonina).

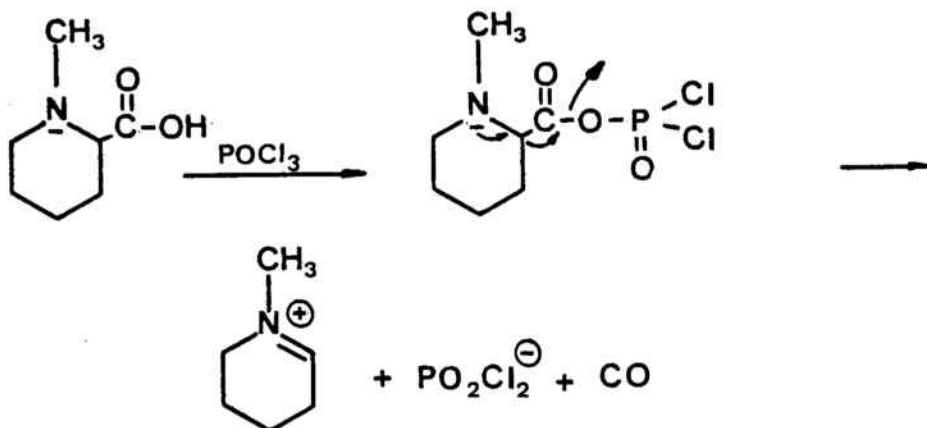
2.1.5.- Descarbonilación de α -aminoácidos

Este procedimiento de formación de sales de iminio ofrece la ventaja, con respecto a los considerados hasta ahora, del mayor rendimiento de la reacción, que se realiza en una única etapa, y de su carácter regioespecífico a partir de α -terc-aminoácidos¹⁴. Dentro del campo de los productos naturales se ha aplicado en la

preparación de numerosas berbina diversamente sustituidas, tal como la 2,3-dimetoxiberbina.

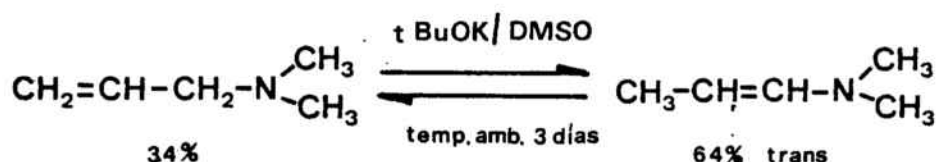


El proceso se trata de una descarbonilación que puede interpretarse según el siguiente mecanismo:

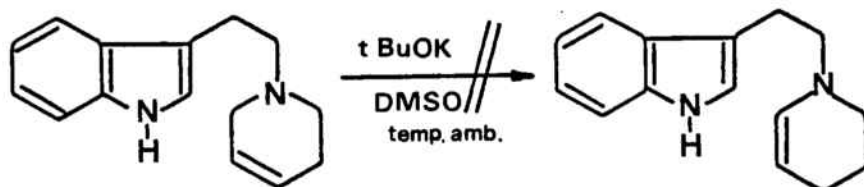


2.1.6.- Isomerización de 3-piperideínas a 2-piperideínas

Resulta evidente que la isomerización de 3-piperideínas fácilmente accesibles por reducción de sales de piridinio, a 2-piperideínas constituiría un método de gran utilidad para la elaboración, previa protonación del doble enlace enamínico, de sales de iminio capaces de dar lugar a la sustitución electrófila sobre sistemas aromáticos. La citada isomerización es previsible que se halle termodinámicamente favorecida, ya que se trata de una transformación del tipo alilamina-enamina, siendo esta última agrupación más estable por la resonancia con el átomo de nitrógeno. De hecho, ya se conocían isomerizaciones análogas catalizadas por bases en sistemas acíclicos, siendo el primer ejemplo descrito ¹⁵ la isomerización de la dimetilalilamina en la dimetilpropenilamina



La mayor estabilidad termodinámica de las enaminas frente a sus alilaminas isómeras se ha comprobado mediante el estudio del calor de hidrogenación para ambos sistemas. Así, se ha calculado ¹⁶ que la conjugación producida por la enamina favorece el desplazamiento del equilibrio en 2,5 Kcal/mol, valor que resulta de la comparación de los calores de hidrogenación de sistemas enamínicos frente a los hallados en sistemas similares de alquenos. Sin embargo, cuando el procedimiento se intentó aplicar a sistemas cíclicos no se observó la esperada isomerización ¹⁷.

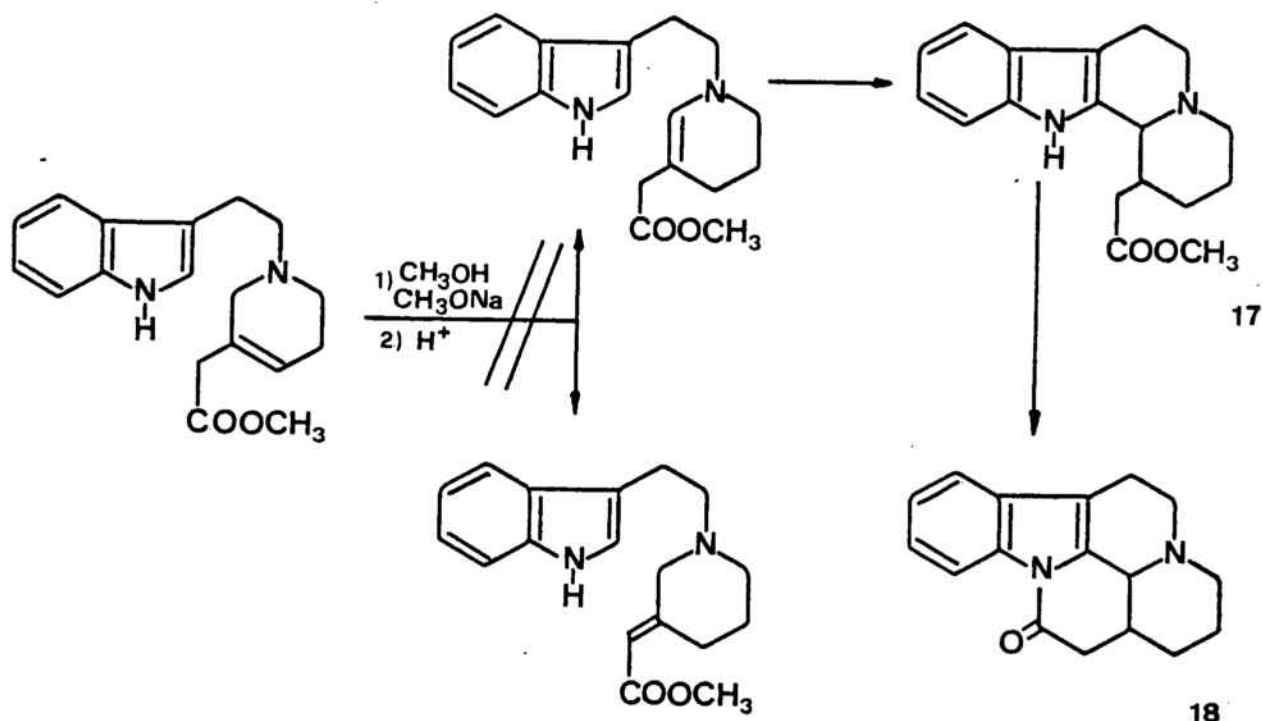


Este resultado permite dos interpretaciones:

a): El equilibrio está desplazado hacia las Δ^3 -tetrahidropiridinas, contrariamente a lo esperado.

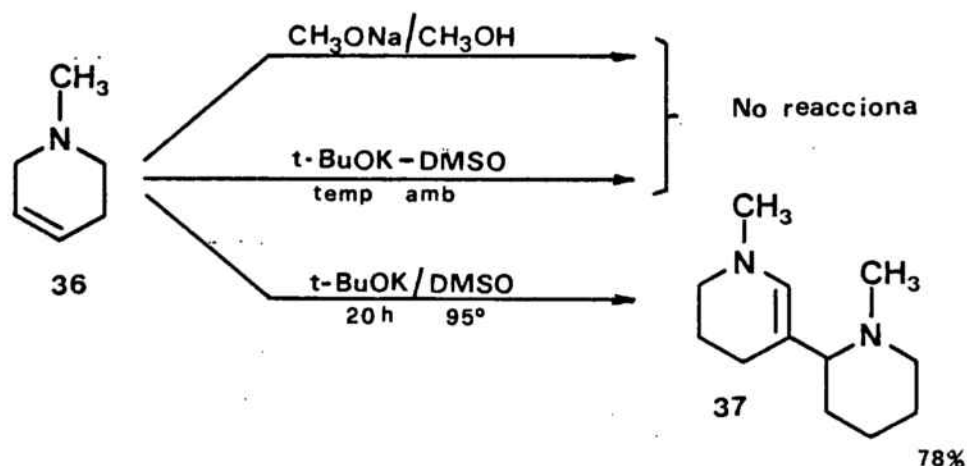
b): No se ha alcanzado el equilibrio en las condiciones ensayadas.

Por otra parte, se ensayó asimismo la isomerización de una Δ^3 -tetrahidropiridina distinta, seguida de tratamiento ácido con el objeto de obtener ya sea el sistema tetracíclico 17 o bien el pentacíclico 18 (desetileburnamonina). La isomerización y, por consiguiente, la ciclación no tuvo lugar cuando se empleó como base el metóxido de sodio



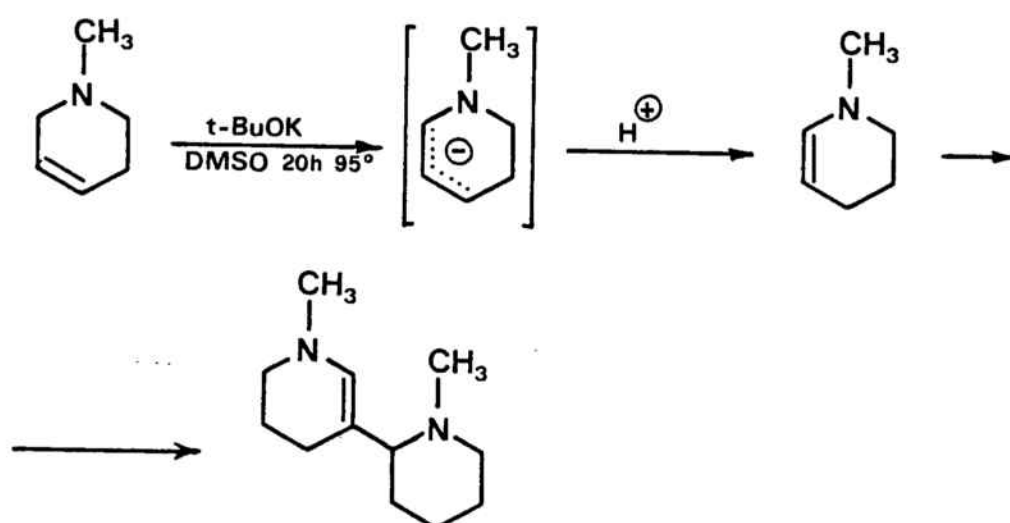
El hecho de que no tuviera lugar la isomerización en los sistemas ensayados o en otros más sencillos hizo concluir a los autores que no era posible la transformación de Δ^3 -tetrahidropiridina en Δ^2 -tetrahidropiridina, lo que paralizó la investigación en este sentido. No fue hasta 1978 en que Joule¹⁸ reinvestigó el proceso llegando a la conclusión de que se precisan condiciones más enérgicas que las requeridas para transformaciones análogas

en sistemas acíclicos para conseguir la isomerización en sistemas cíclicos. Ello se ha confirmado efectuando la isomerización en el caso más sencillo posible, la 1-metil-3-piperideína. 36. Al usar como base el metóxido de sodio en metanol a 65°C, se obtiene el producto de partida inalterado.

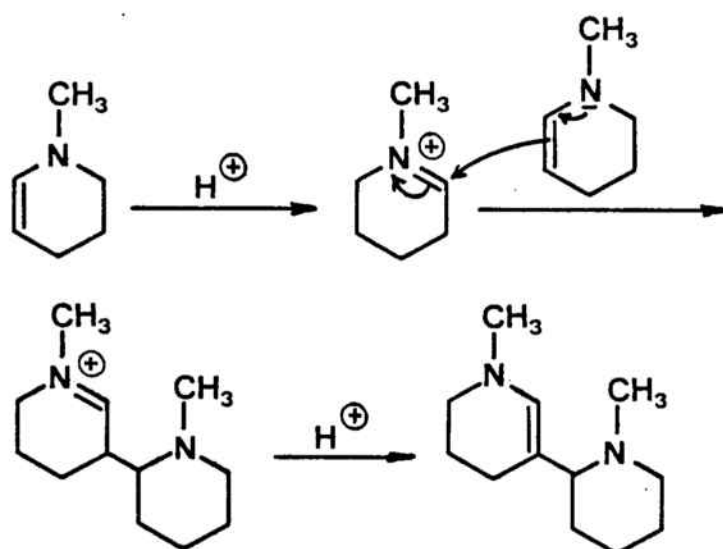


La utilización de CH_3OD permite establecer además la ausencia de intercambio por deuterio, lo que indica que en estas condiciones no se produce desprotonación. Asimismo, el tratamiento con terc-butóxido de potasio en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, condiciones adecuadas para producir la isomerización de alilaminas acíclicas, no conduce a resultados satisfactorios. De nuevo, el empleo de dimetilsulfóxido hexadeuterado muestra que no se ha producido intercambio por deuterio.

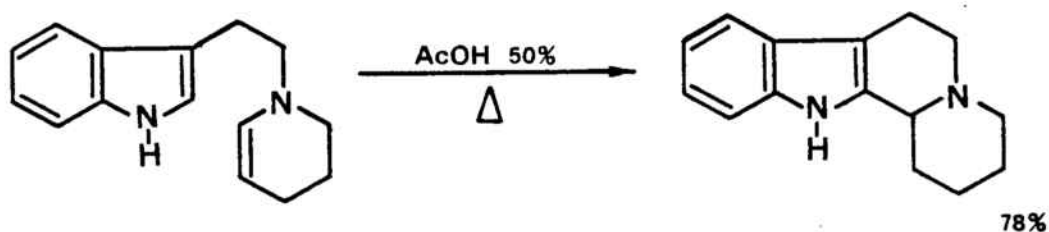
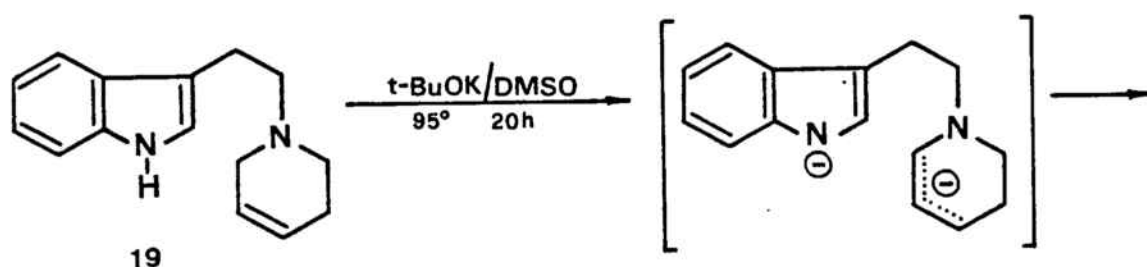
Es evidente, por tanto, que existe una considerable diferencia de reactividad entre las alilaminas cíclicas y los compuestos acíclicos análogos. Por otro lado, al efectuar la reacción en condiciones más enérgicas (95°C durante 20 horas) se obtuvo la N,N'-dimetil-1,4,5,6-tetrahydroanabasina (37), con un rendimiento del 78%, lo que indica que la isomerización ha tenido lugar, ya que es bien conocido que la 1-metil-2-piperideína se dimeriza en medio ácido.



La dimerización puede interpretarse como un ataque electrofílico de la sal de iminio formada a partir de la 2-piperideína sobre una nueva molécula de la misma.



La temperatura relativamente elevada necesaria para que se produzca la isomerización de esta alilamina sencilla refleja la escasa acidez de los átomos de hidrógeno de la posición 2. Utilizando estas condiciones de tiempo y temperatura pudo llevarse a cabo la isomerización en sistemas cíclicos en los que anteriormente había fracasado, como por ejemplo en la 1-(3-indoliletíl)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (19) ¹⁸

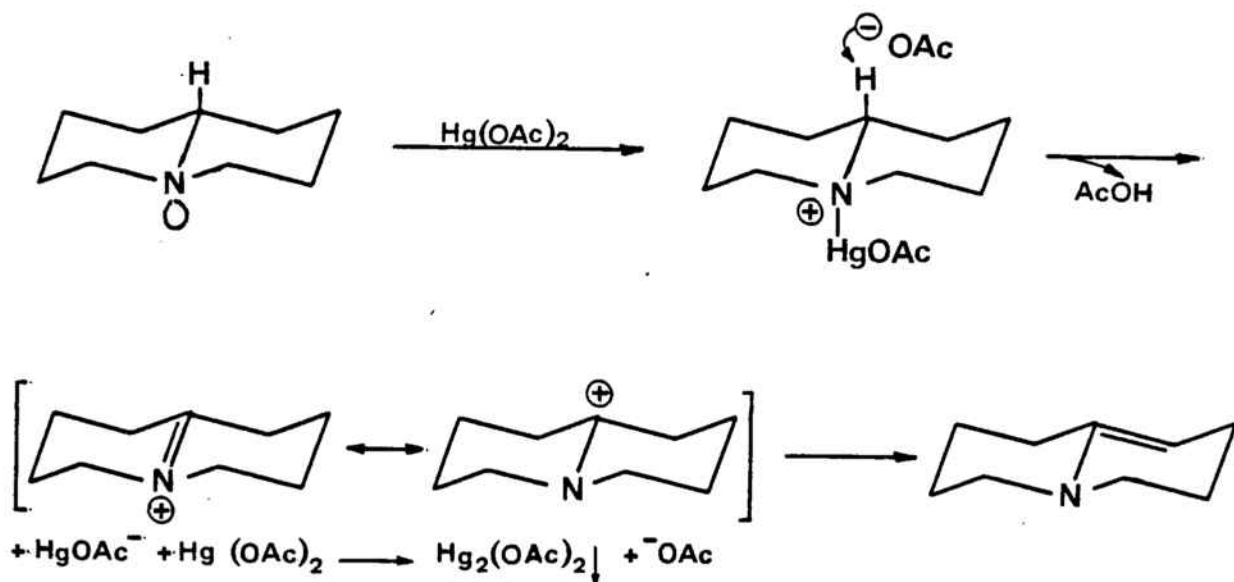


Los anteriores resultados indican que es posible realizar transformaciones del tipo alilamina--enamina en sistemas cíclicos mediante equilibración en medio básico fuerte, siempre que se empleen condiciones suficientemente enérgicas. Las Δ^2 -tetrahidropiridinas (enaminas) resultantes son especies reactivas, sensibles al oxígeno y a los ácidos, pero termodinámicamente más estables que los isómeros Δ^3 -tetrahidropiridinas.(alilaminas).

2.1.7.- Oxidación de piperidinas con acetato mercúrico: ciclación oxidativa

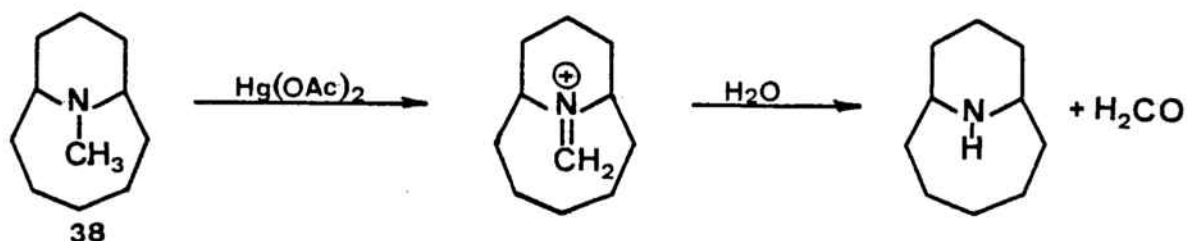
Los estudios de Leonard y col.¹⁹ referentes a la oxidación con acetato mercúrico de sistemas del tipo quinolizidina permitieron postular que el proceso de oxidación transcurre con formación inicial de un complejo mercurial sobre el par de electrones no compartido del nitrógeno y posterior abstracción del protón del carbono terciario vecino, en un proceso concertado, dando lugar a la formación de una sal de iminio que evoluciona hacia la enamina correspondiente. El anión HgOAc^- resultante reaccionaría rápidamente con el acetato mercúrico presente en el medio de reacción para dar acetato mercurioso insoluble (Esquema III).

Esquema III



Resulta evidente, a la vista del mecanismo propuesto, que se requiere una disposición trans - diaxial entre el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno y el protón arrancado en el proceso de eliminación. Estudios posteriores del mismo autor²⁰ confirmaron el mecanismo propuesto así como los requerimientos es-

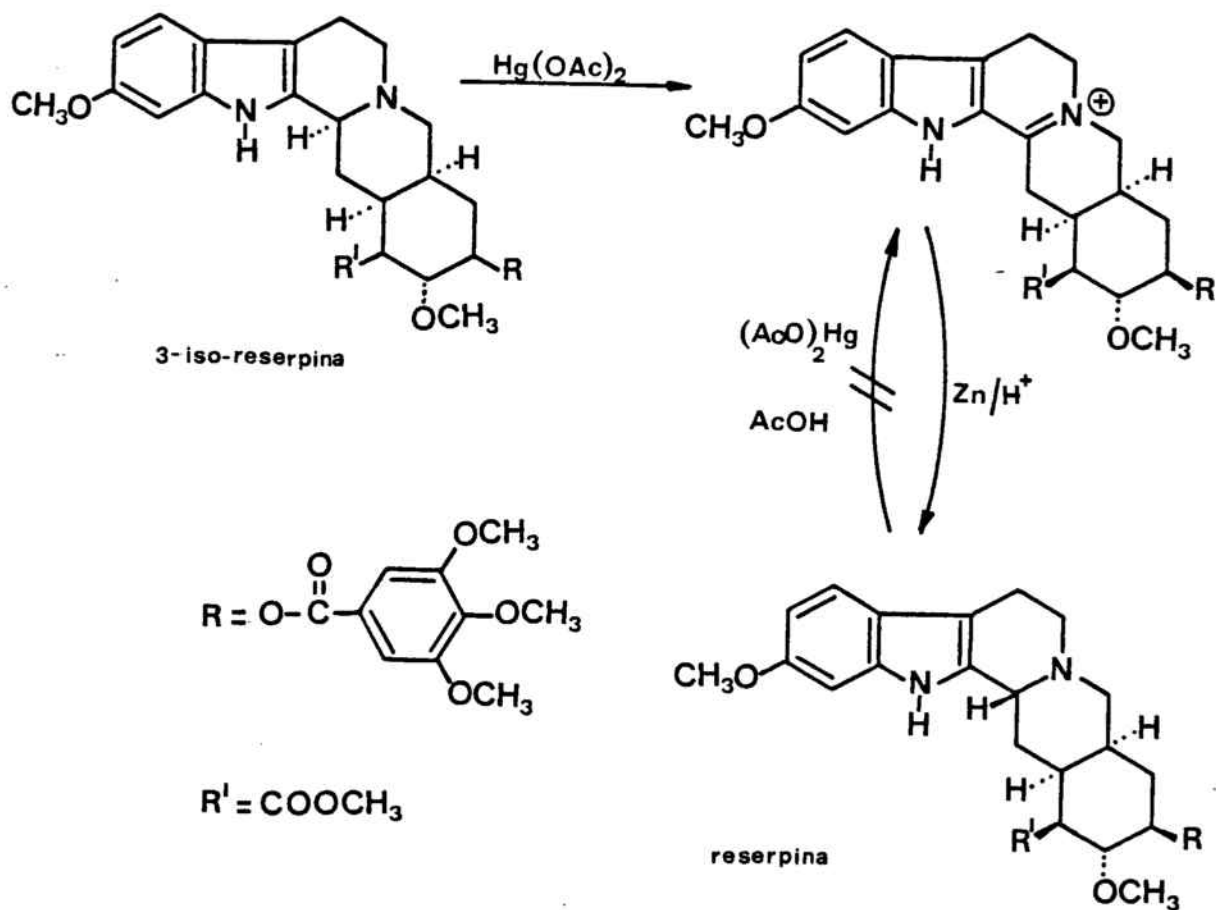
téreos necesarios para que la reacción tenga lugar. Así, quedó establecido ²¹ que la rotura del enlace C α -H es el factor limitante de la velocidad de la reacción y que, en igualdad de condiciones, se rompe con mayor facilidad un enlace C α -H terciario que uno secundario y éste, a su vez, con mayor facilidad que uno primario. Sin embargo, esto no debe tomarse como una regla general pues en condiciones de impedimento estéreo para una disposición trans-diaxial entre el par de electrones del átomo de nitrógeno y el enlace C α -H puede alterarse el orden de eliminación establecido. Así, un ejemplo descrito ²² lo constituye el 11-metil-11-azabicyclo.[5.3.1] undecano (38) en el que, debido al impedimento estéreo existente en la molécula, no es posible una disposición trans-diaxial entre los átomos de hidrógeno de los carbonos α terciarios y el enlace N-Hg del complejo mercurial, lo que da lugar a la formación del producto de desmetilación como consecuencia de la formación de la sal de iminio sobre el grupo N-CH₃ y posterior hidrólisis de la misma en el medio de reacción.



Dentro de las investigaciones llevadas a cabo sobre la síntesis de alcaloides indólicos hay varios ejemplos que confirman los requerimientos estereoquímicos comentados para la reacción ²³. Así, la reacción entre la 3-iso-reserpina y el acetato mercuríco en ácido acético diluído, a 60°C durante dos horas, permitió, tras separación del precipitado de acetato mercurioso por filtración y precipitación del exceso de ion mercuríco con sulfuro de hidrógeno, la obtención del correspondiente deshidroderivado que, por posterior reducción con cinc y ácido acético acuoso al 50% condujo a la reserpi-

na (Esquema IV). Esta transformación no pudo llevarse a cabo en sentido inverso, es decir, obtención de la 3-iso-reserpina a partir de la reserpina, lo que confirma de nuevo el mecanismo propuesto por Leonard consistente en un ataque coplanar (diaxial) del acetato mercurico e ion acetato sobre los centros reactivos de la molécula.

Esquema IV



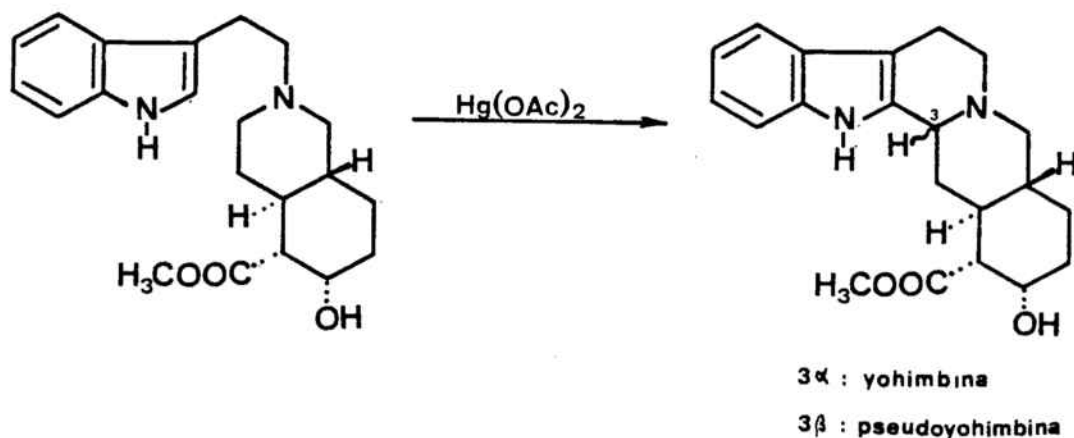
Estos resultados son el fundamento del empleo de la anterior reacción como herramienta de diagnóstico para la determinación de la estereoquímica de un átomo de hidrógeno adyacente a un átomo de nitrógeno terciario. Así, cuando la disposición de dicho hidrógeno es axial la reacción ocurre con velocidad apreciable, de terminada por la formación del precipitado de acetato mercurioso, mientras que cuando es ecuatorial no se produce la reacción o, de

producirse, lo hace con velocidad menor ²⁴.

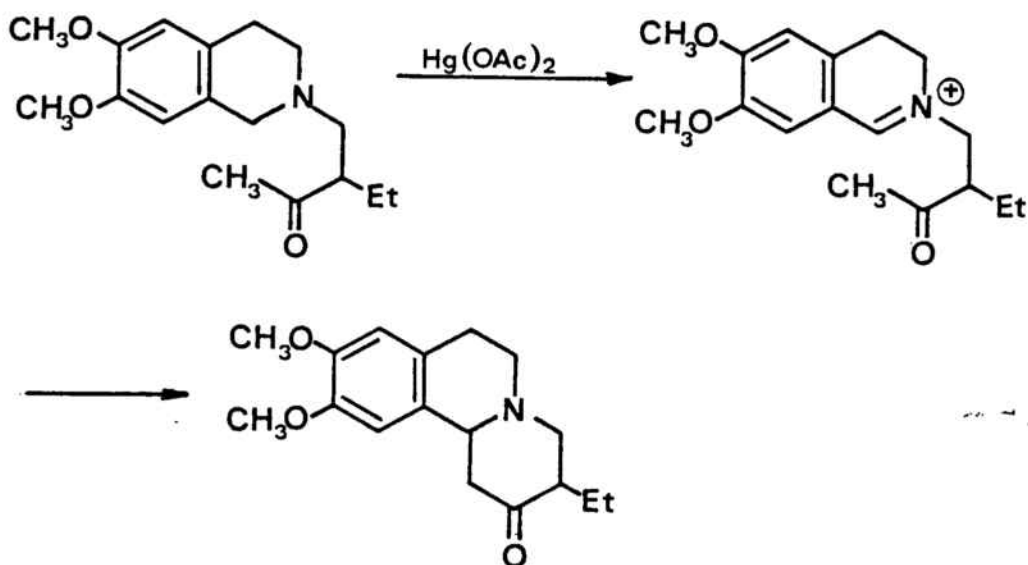
2.1.7.1.- Evolución de las sales de iminio

Como ya se ha indicado, la reacción de las aminas terciarias con acetato mercúrico conduce a una sal de iminio intermedia que puede evolucionar de varias maneras, que se resumen a continuación:

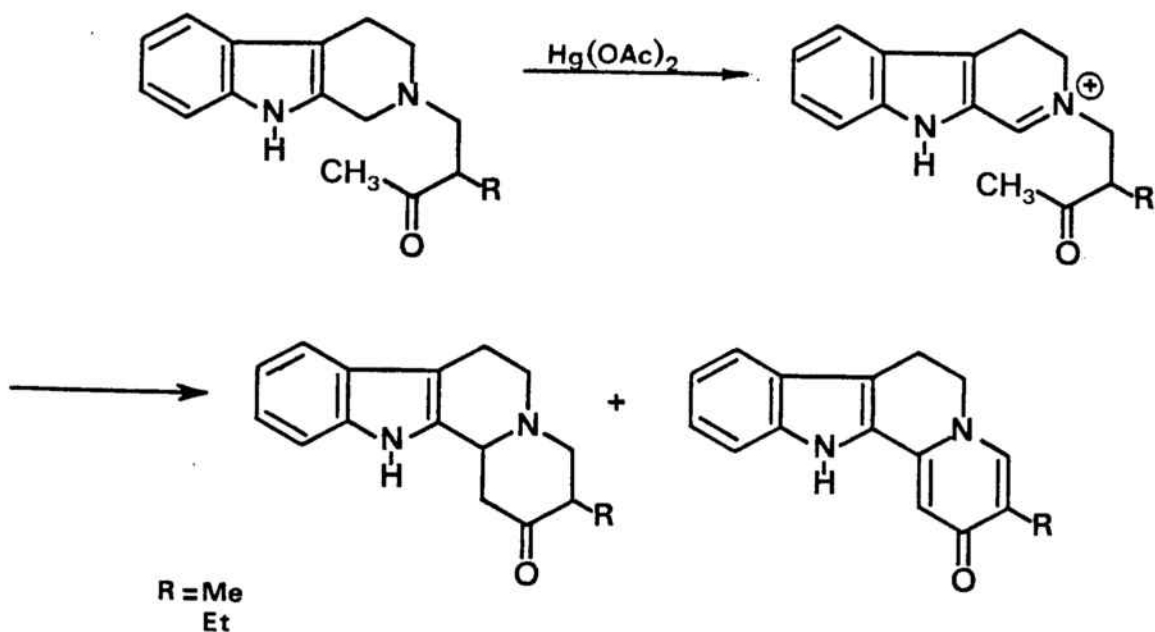
A).- Sustitución electrófila sobre anillos aromáticos: Este comportamiento se ha empleado frecuentemente para la elaboración, entre otros, del núcleo de la tetrahidro- β -carbolina presente en numerosos alcaloides indólicos. Así, por ciclación oxidativa de un precursor adecuado, se ha logrado sintetizar la yohimbina junto con su epímero, la pseudoyohimbina ²⁵. Este tipo de reacciones se discutirá extensamente en el apartado 2.1.7.2.2 de la presente Tesina.



B).- Reacción sobre la posición α de cetonas: La reacción de la sal de iminio generada por medio de acetato mercúrico sobre la posición α de una cetona se ha utilizado en la preparación de sistemas de benzoquinolicina, en general intermedios en la síntesis del alcaloide emetina y de compuestos relacionados ²⁶.



Asimismo, la reacción se ha utilizado también en la síntesis de sistemas de indoloquinolicina, obteniéndose junto con el producto de ciclación el producto de sobreoxidación en el anillo de 4-piperidona²⁶, tal y como se esquematiza a continuación:

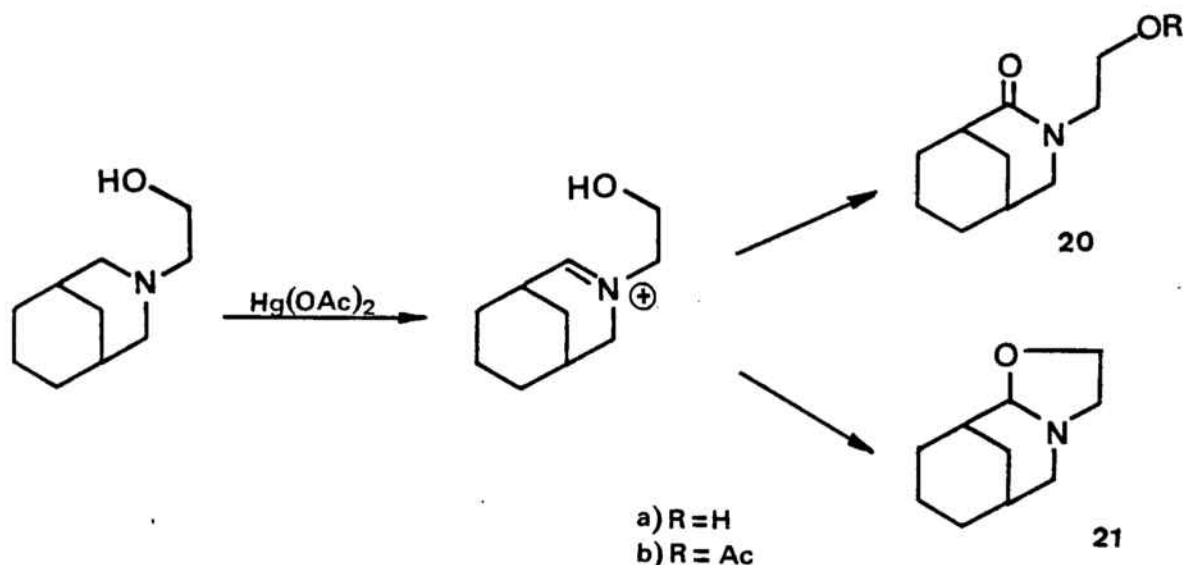


C).- Adición de agua sobre la sal de iminio generada, con formación de la lactama correspondiente a través de una segunda reacción de oxidación.

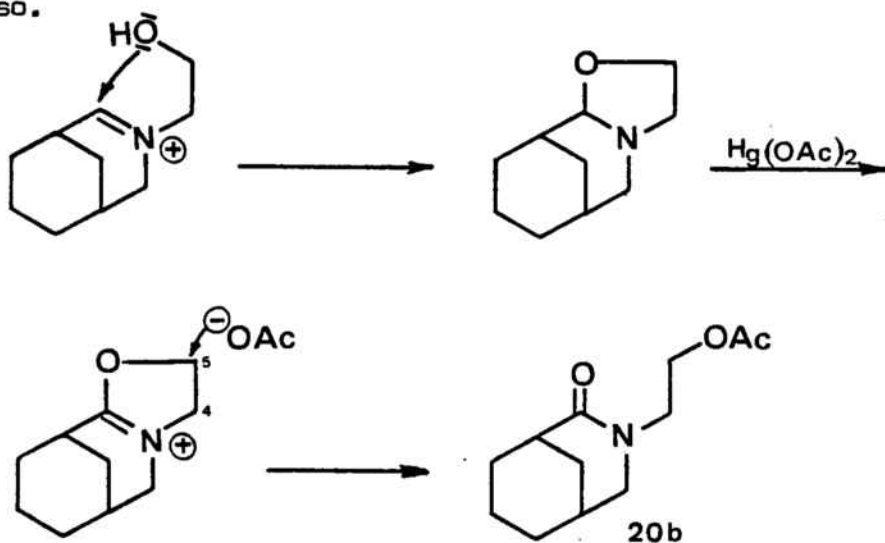
D).- Formación del núcleo de la oxazolidina a partir de N-hidroxiálquilpiperidinas adecuadas.

Los dos últimos procesos (C) y (D) se estudiaron conjuntamente ²⁷ en sistemas del tipo 3-hidroxiethyl-3-azabicyclo [3.3.1] nonano (Esquema V).

Esquema V



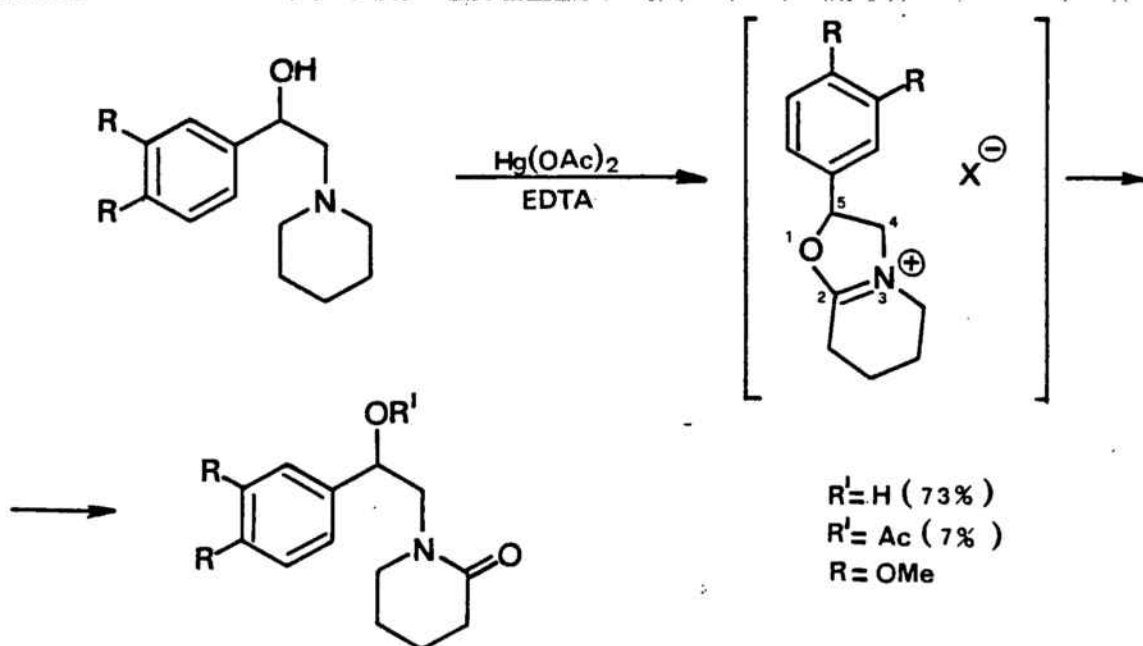
La oxidación del producto de partida con acetato mercúrico en medio de ácido acético, calentando durante varias horas, permitió la obtención de 20 a, siendo 20 b el producto minoritario. La formación de 20 a se basa en la hidratación de la sal de iminio generada en el proceso de oxidación, mientras que la de 20 b se postula como el resultado del ataque del ion acetato presente en el medio de reacción sobre el carbono 5 del anillo de oxazolidina, sobreoxidado debido al exceso de acetato mercúrico empleado en el proceso.



Cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones más suaves (25°C) se obtuvo el producto 21, intermedio en el anterior mecanismo, con un 62% de rendimiento. La formación de este producto es fácilmente interpretable como consecuencia de un ataque nucleófilo del hidroxilo terminal sobre el carbono de la sal de iminio, cargado positivamente en una de sus formas mesómeras..

Estudios posteriores de los mismos autores sobre sistemas en los que era posible la formación de más de una sal de iminio demostraron la capacidad de controlar la posición de condensación del sistema de oxazolidina, o lo que es lo mismo, del lugar de formación de la sal de iminio.^{28,29}

Debido al interés sintético que presenta la reacción de lactamización, se ha estudiado ampliamente^{30,31,32,33} con el objeto de encontrar las condiciones más idóneas para que la formación de la lactama sea el proceso predominante en la reacción. Así, se ha observado que en sistemas de 1-fenil-2-piperidinoetanol convenientemente sustituidos se mejoran los rendimientos con una combinación acetato mercúrico-EDTA (1 : 1) en disolución de ácido acético al 1%



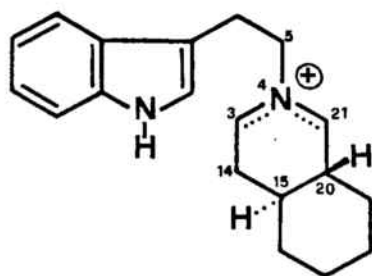
La presencia como subproducto del derivado acetilado puede explicarse, según un mecanismo análogo al descrito en el caso anterior, a través de un intermedio de tipo oxazolidinio, que experimenta el ataque sobre su posición 5 por parte de un ion acetato. El producto mayoritario se explica como resultado de la hidrólisis sobre las posiciones 2 ó 5 del anillo de oxazolidina.

La mejora de los rendimientos en presencia de EDTA puede atribuirse a la disminución en la concentración de ion mercúrico, que de este modo no forma complejos con el grupo hidroxilo, el cual resulta en consecuencia más nucleófilo.

2.1.7.2.- Estereoquímica de la reacción

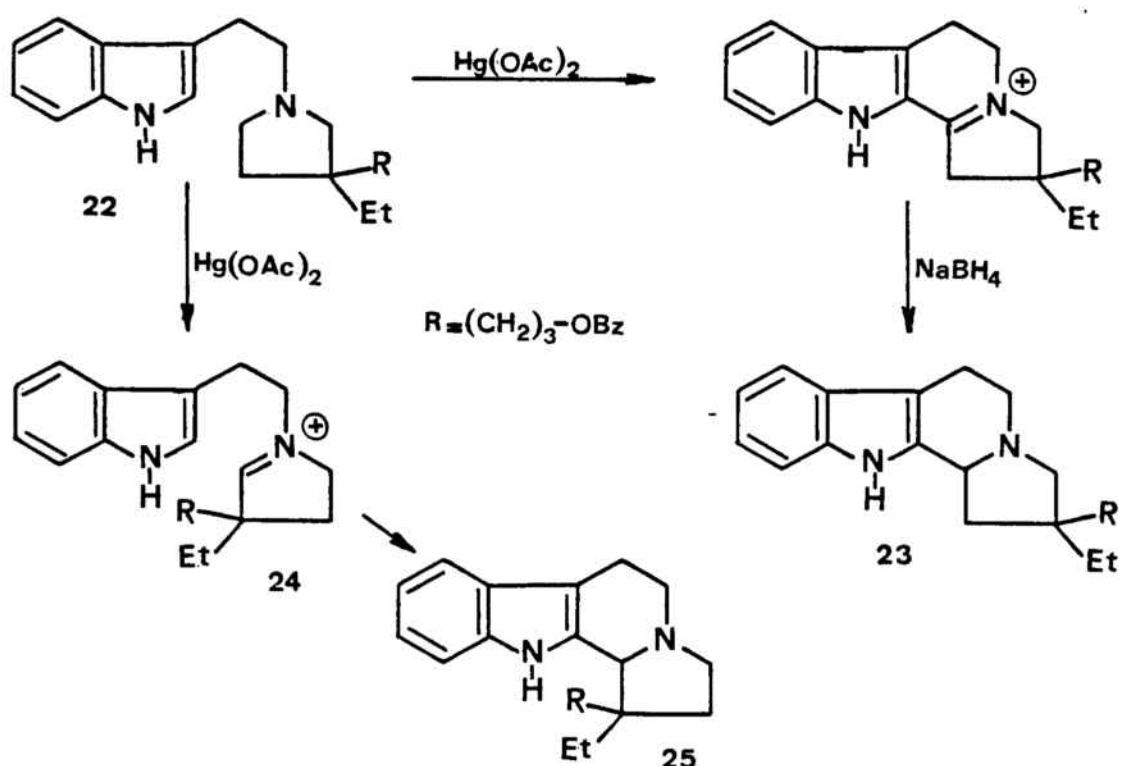
2.1.7.2.1.-Formación de isómeros estructurales

El primer problema estereoquímico que plantea la reacción de oxidación con acetato mercúrico es el de la dirección de la formación de la sal de iminio resultante, es decir, el de la regioselectividad del proceso. Así, en la síntesis del yohimbano³⁴ a partir de un precursor adecuado es posible la formación de tres productos de ciclación debido a la posibilidad de formación de dos sales de iminio regioisómeras (sobre el carbono 3 y el 21) y a que la última, como consecuencia del equilibrio imina-enamina, puede invertir la estereoquímica del átomo de hidrógeno en el carbono 20.



Cabe también la posibilidad de que la sal de iminio se forme sobre la posición $\Delta^{4,5}$, lo que no daría lugar a producto de ciclación. Sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en el sistema carbocíclico análogo, la Δ^2 -octahidroisoquinoleína es termodinámicamente más estable que el Δ^1 -derivado por lo que predomina la formación de productos de la serie del yohimbano.

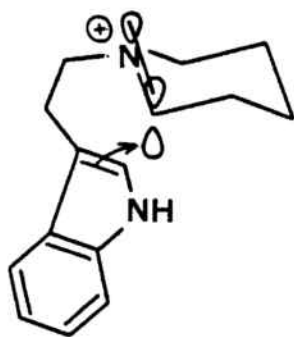
La importancia de los requerimientos estéreos en la ciclación de la sal de iminio resultante queda reflejada también en la síntesis de un intermedio común necesario para la obtención de la (d,l)-quebrachamina y la (d,l)-aspidospermidina, dentro de la síntesis de alcaloides indólicos³⁵. Así, cuando la benciléteramina 22 se trató con exceso de acetato mercúrico, la posterior reducción con borohidruro sódico del producto de sobreoxidación dio lugar predominantemente a la amina tetracíclica 23. Aunque también en este caso pueden formarse tres sales de iminio regioisómeras, tan sólo las dos endocíclicas son capaces de conducir a productos de ciclación. La formación minoritaria de la amina 25 puede explicarse considerando que la ciclación de la sal de iminio 24 daría lugar a una estructura poco favorecida desde el punto de vista estéreo.



Uno de los problemas más destacados que plantea el estudio de estas reacciones es el moderado rendimiento de las mismas, por lo que resulta imposible demostrar la no formación de una determinada sal de iminio, ya que ésta puede evolucionar dando diversos productos secundarios no aislados. Es decir, el que no aparezca un determinado producto de ciclación no supone necesariamente que no haya tenido lugar la formación de la sal de iminio correspondiente.

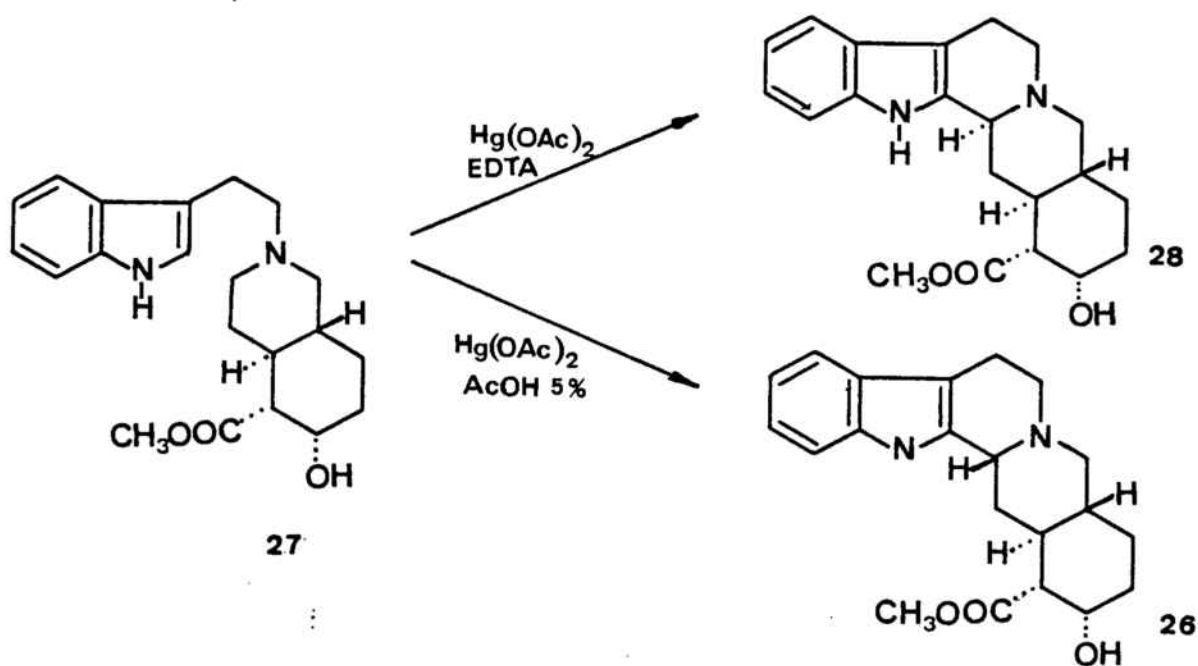
2.1.7.2.2.- Formación de epímeros

Hasta ahora se ha considerado tan sólo la regioespecificidad en la formación de las diversas sales de iminio. Sin embargo, una vez formadas, la sustitución electrófila de cada una de ellas sobre sistemas aromáticos puede dar lugar a dos epímeros (llamados α y β) según la configuración del átomo de hidrógeno de la posición de condensación. Para el estudio de la formación de epímeros debe considerarse el mecanismo propuesto para la reacción ³⁶, según el cual la configuración del átomo de hidrógeno en la posición de condensación es la que resulta de un ataque perpendicular del anillo aromático sobre el sistema π de electrones de la sal de iminio. Ello se ha estudiado en sistemas indólicos conducentes al núcleo de la tetrahydro- β -carbolina, postulándose ³⁷ que el núcleo indólico ataca por la cara α de la sal de iminio cíclica convenientemente sustituida.



Se produce una sustitución electrófila del carbono de la sal de iminio sobre la posición 2 del núcleo de indol. Dicho carbono es el único punto reactivo de la sal de iminio, ya que el átomo de nitrógeno, a pesar de estar cargado positivamente en una de sus formas mesómeras, tiene su octete electrónico completo.

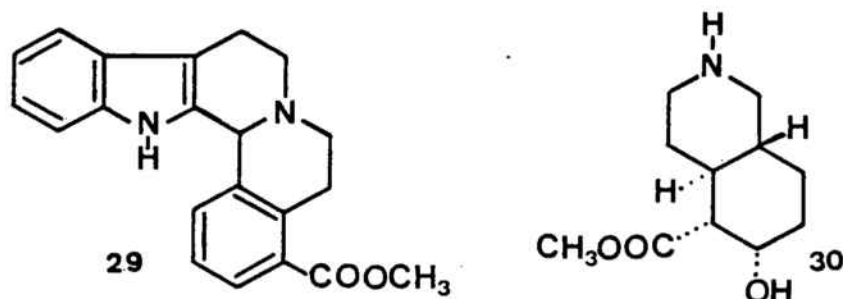
Un ejemplo que concuerda con el mecanismo postulado se encuentra en la síntesis de la pseudoyohimbina 26³⁸ a partir del 2,3-secoyohimbano 27



El tratamiento del 2,3-secoyohimbano 27 con 10 equivalentes de acetato mercúrico en ácido acético acuoso diluido al 5%, a 120°C, condujo, tras eliminación de las sales mercúricas con sulfuro de hidrógeno y posterior adición de borohidruro sódico, a la (±) pseudoyohimbina 26 con un 27% de rendimiento, no detectándose la yohimbina 28 en la mezcla de reacción. Sin embargo, cuando la ciclación se llevó a cabo calentando a 125°C durante dos horas el 2,3-secoyohimbano 27 con dos equivalentes de acetato mercúrico y del

dihidrato de la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA Na₂), en ácido acético acuoso diluído al 1%, seguida de reducción con borohidruro sódico, se obtuvo la (±) yohimbina 28 como único producto aislable con un rendimiento del 32%.

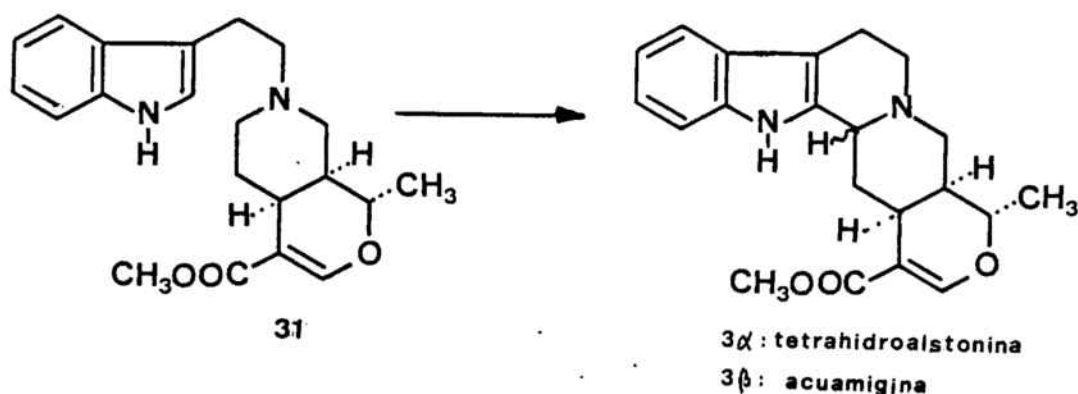
Como vemos, la oxidación del 2,3-secoyohimbano con acetato mercúrico con y sin EDTA da lugar a resultados diferentes. Así, mientras que el producto de control cinético (pseudoyohimbina) es estable frente a la oxidación con acetato mercúrico, ya sea sólo ^{23,39} o en presencia de EDTA a 70°C ³⁷, no ocurre así cuando se somete a una temperatura de 120°C en presencia de EDTA, pudiendo tener lugar en estas condiciones la oxidación del producto de control cinético a la correspondiente sal de iminio que en la reducción final con borohidruro sódico conduce a la (±) yohimbina 28. Esta misma reacción se ha realizado por otros autores ¹³, sin que los resultados fuesen tan concluyentes. Así, la reacción entre el 2,3-secoyohimbano y el acetato mercúrico en ácido acético diluído al 5% dió lugar a una mezcla de la (±) yohimbina 28 y la (±) pseudoyohimbina 26, junto con otros dos subproductos a los que se les asignó, por análisis posteriores, las estructuras 29 y 30



El producto 29 aparece como consecuencia de la formación de la sal de iminio entre las posiciones 4 y 21 (numeración correspondiente a la yohimbina). Esta sal de iminio, como se señaló anteriormente, es la menos estable termodinámicamente de las dos posibles que conducen a productos de ciclación, lo que explica la

formación minoritaria de este compuesto. Por otra parte, el compuesto 30 aparece como consecuencia de la formación de la sal de iminio exocíclica entre las posiciones 4 y 5 y posterior hidrólisis de la misma en el medio de reacción. Asimismo, la reacción se ha efectuado ⁴⁰ en presencia de EDTA (3 equivalentes) y acetato mercúrico (3 equivalentes) en ácido acético al 1%, calentando a 95-100°C, con reducción posterior con borohidruro sódico. En estas condiciones se obtuvo un 32% de la (±) yohimbina 28 y un 7% de la (±) pseudo-yohimbina 26.

En estudios similares realizados sobre sistemas de tipo heteroyohimbanos ^{13,40} se describe la ciclación oxidativa del 2,3-seco derivado 31 con distintos resultados estereoquímicos según las condiciones empleadas.



Así, la reacción entre la 2,3-secoacuamigina 31 y acetato mercúrico en ácido acético diluido al 5% calentando a 100°C conduce, con un rendimiento del 28%, a una mezcla que contiene cantidades aproximadamente equimoleculares de los epímeros 3α y 3β. Este resultado puede interpretarse como consecuencia de la formación del producto de control cinético (3β) según el mecanismo de reacción propuesto y discutido anteriormente, seguido de epimerización al isómero 3α en el medio de reacción (acético diluido al 5% en caliente).

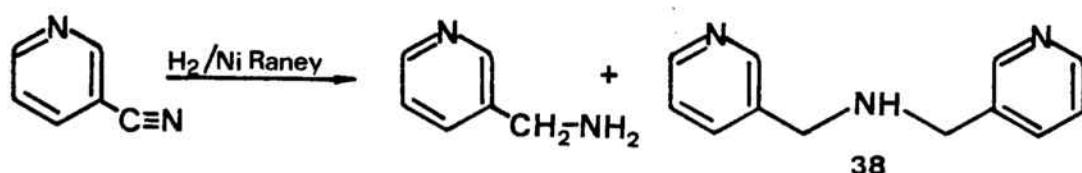
Cuando la reacción se llevó a cabo ⁴⁰ con exceso de acetato mercúrico-EDTA (1:1) en ácido acético diluído al 2,5% y posterior reducción con borohidruro sódico se obtuvo un 43% del epímero 3 α y un 10% del 3 β .

Resulta evidente, a la vista de los resultados indicados, que la ciclación oxidativa con acetato mercúrico es una reacción poco selectiva ⁴¹ cuando se pretende conseguir un determinado epímero a partir de un intermedio que permita la formación de varios de ellos.

2.2.- SINTESIS DE LA PIRROLODIAZOCINA 1

2.2.1.- Reducción de la 4-cianopiridina (3)

La reducción de cianopiridinas a las correspondientes aminometilpiridinas ha sido estudiada para todos los isómeros posibles de las mismas, es decir, para 2-, 3- y 4-cianopiridinas. Así, se ha descrito ⁴² la reducción de la 3-cianopiridina por hidrogenación catalítica sobre níquel Raney que conduce con buenos rendimientos (89%) a la 3-aminometilpiridina, junto con un subproducto identificado como la bis (3-piridilmetil) amina. (38)

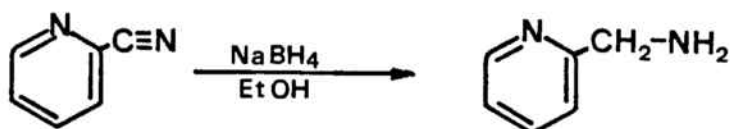


Al utilizar condiciones más enérgicas (200 atm. de presión, 130°C) se obtuvieron mezclas prácticamente equimoleculares de ambos productos ⁴³.

La reducción de la 2-cianopiridina se ha llevado a cabo también en condiciones de hidrogenación catalítica ⁴⁴ (níquel Raney en medio etanólico como catalizador) obteniéndose la correspondiente aminometilpiridina con bajos rendimientos (15-40% rend.). Sin embargo, los resultados mejoraron ⁴⁵ al emplear como catalizador el paladio sobre carbón en medio de ácido clorhídrico etanólico, alcanzándose así rendimientos del orden del 60%.

Uno de los métodos generales de obtención de aminas a partir de los correspondientes nitrilos consiste en su reducción con hidruros, tales como el hidruro de aluminio y litio. Este reductor se ha empleado en la conversión de la 2-cianopiridina en el correspondiente aminometil derivado con rendimientos del orden del 50% ⁴⁶.

Otro reductor de este tipo, para el que se han hallado aplicaciones tanto en la reducción de 2-ciano como de 4-cianopiridinas, es el borohidruro de sodio en disolución etanólica.

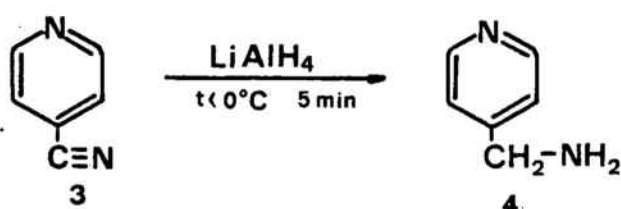


Los autores proponen que, a pesar de que el borohidruro de sodio en general no reacciona con los nitrilos ⁴⁷, cuando éstos se hallan unidos a las posiciones 2 ó 4 de la piridina dicho agente reductor puede considerarse como una alternativa válida a la reducción por el hidruro de aluminio y litio o por hidrogenación catalítica. Así, la 4-cianopiridina se ha reducido en estas condiciones a la correspondiente amina primaria con un rendimiento del 53% ⁴⁸. Otros métodos empleados en la reducción de la 4-cianopiridina a la correspondiente 4-aminometil piridina han sido la reducción polarográfica en disolución de ácido clorhídrico ⁴⁹ y la hidrogenación catalítica utilizando níquel Raney como catalizador, en medio metanólico-amoniacal. Este último proceso permite la obtención del producto de reducción con un 60% de rendimiento cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y a 4 atmósferas de presión ⁵⁰. Al elevar la presión a 85 atm. y la temperatura a 70°C se observa un incremento en el rendimiento, alcanzándose hasta un 70% ⁵¹. En la tabla I se resumen algunos de los métodos empleados en la reducción de cianopiridinas.

T A B L A I

<u>CIANOPIRIDINA</u>	<u>REACTIVO</u>	<u>CONDICIONES</u>	<u>RENDIMIENTO</u>	<u>REFERENCIA</u>
2	H ₂ Ni-Raney	t.amb/4atm.	38%	50
		70°C/2 atm.	15-40%	44
	H ₂ -Pd/C		60%	45
	H ₄ LiAl	15 min.refl	40%	53
			50%	46
	NaBH ₄	1-5h.refluj	43%	48
	Cromoacetato		73%	52
3	H ₂ Ni-Raney	200atm.130°	42%	43
			89%	42
		105atm. 80°	60%	54
		t.amb. 8h.	37%	53
		t.amb. 4at.	60%	50
	H ₄ LiAl	15min.ref.	5%	53
4	Cromoacetato		30%	52
	H ₂ Ni-Raney	t.amb.4atm.	60%	50
		70°C/85atm.	70%	51
	Na BH ₄		53%	48
	H ₄ LiAl	15min.refl.	35%	53

La dificultad operativa de los métodos descritos nos ha llevado a escoger como agente reductor el hidruro de aluminio y litio, tanto por su eficacia bien conocida en este tipo de transformaciones⁵⁵ como porque la reacción se había optimizado para la reducción de cianopiridinas análogas, en concreto de la 2-ciano-4,6-dimetilpiridina, en un estudio anterior llevado a cabo en nuestro Laboratorio⁵⁶. Así, pudo comprobarse que los máximos rendimientos se obtenían al emplear un exceso de dos moles de hidruro de aluminio y litio por cada uno de cianopiridina. Se observó asimismo que la adición de este reactivo, disuelto en éter, sobre la suspensión del hidruro en el mismo disolvente debe efectuarse rápidamente (en un periodo de cinco a quince minutos), manteniendo en todo momento la temperatura por debajo de los 5°C. Estas condiciones fueron las empleadas para la reducción de la 4-cianopiridina (3), con lo que se obtuvo la 4-aminometilpiridina (4) con rendimientos aceptables (64%).

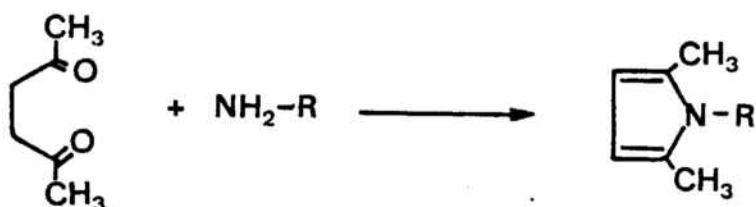


Hay que señalar que la diamina 4 se solubiliza en gran proporción en la fase acuosa durante el tratamiento final de la reacción, lo que obliga al empleo de un extractor continuo o bien a repetir numerosas veces la extracción con cloruro de metileno.

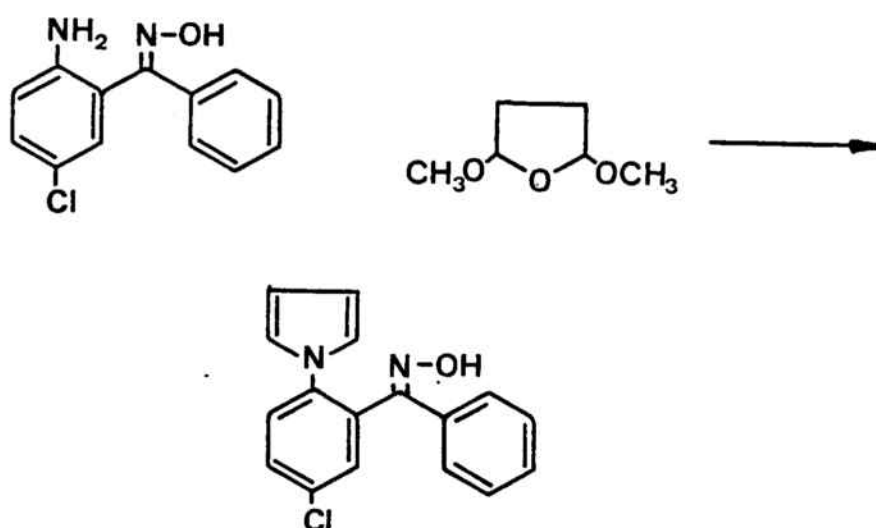
La 4-aminometilpiridina (4) se ha identificado en base a su espectro de RMN que presenta dos singuletes a δ 1,45 y 3,78, correspondientes al grupo amino y metileno, respectivamente, y dos dobletes en la región aromática a δ 7,15 y 8,35, asignables a los protones β y α de la piridina, respectivamente.

2.2.2.- Preparación de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina (5)

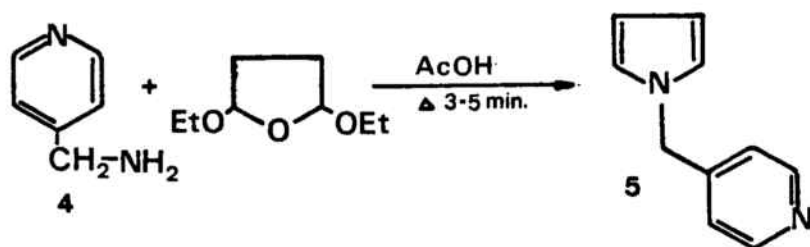
La preparación de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina (5) a partir de la 4-aminometilpiridina (4) supone la formación de un anillo pirrólico. Entre los métodos generales de elaboración de núcleos pirrólicos a partir de aminas primarias se encuentra el de Paal-Knorr⁵⁷ que utiliza una γ -dicetona, como por ejemplo la 2,5-hexanodiona.



Esta reacción de condensación no es adecuada para el caso que nos ocupa, por cuanto supone la introducción de sustituyentes en las posiciones 2 y 5 del anillo pirrólico que impedirían la ciclación final sobre dichas posiciones. Por otra parte, aunque el empleo de un γ -dialdehído como el aldehído succínico es de esperar que originase un pirrol no sustituido en sus posiciones α , dichos γ -dialdehídos son compuestos muy inestables que en las condiciones de condensación se polimerizarían rápidamente. Sin embargo es posible la protección de los grupos carbonilo del dialdehído succínico en forma de acetal y, de este modo, los 2,5-dialcoxitetrahidrofuranos se han empleado extensamente para la preparación de pirroles N-sustituidos⁵⁸, incluso en presencia de otras funciones reactivas, como puede apreciarse en el siguiente ejemplo:



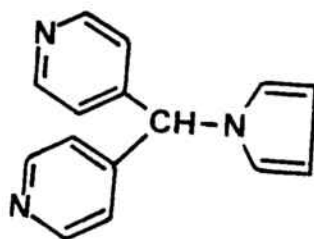
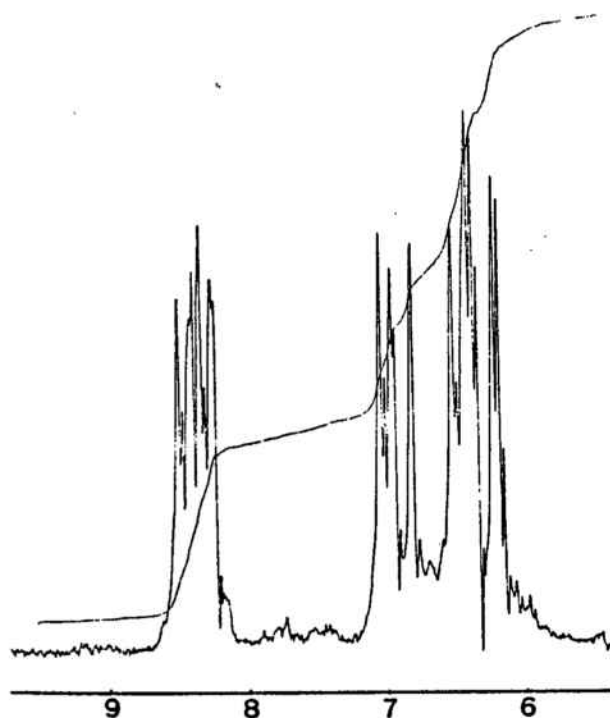
Las condiciones de reacción descritas inicialmente consisten en la calefacción a reflujo durante 15 a 60 minutos de una disolución de la amina y el dialcoxi tetrahidrofurano en ácido acético glacial. Estas condiciones hubieron de modificarse en la síntesis de pirrolodiazocinas análogas ⁵⁶, ya que se obtenía una elevada proporción de resinificación de los reactivos. Así, la reacción se optimizó reduciendo progresivamente el tiempo de reflujo, con lo que se observó un aumento del rendimiento en la pirrolilmetilpiridina deseada, que a la vez se obtenía en mayor grado de pureza. Por este motivo, en el presente trabajo hemos empleado tiempos de reacción comprendidos entre 3 y 5 minutos, que son los que han ofrecido los mejores rendimientos en trabajos similares realizados anteriormente en nuestro Laboratorio ⁵⁹ obteniendo la 4-(1-pirrolilmetil)piridina (5) con rendimientos aceptables.



50% rend. aprox.

La pirrolilmetilpiridina 5 se identificó en base a los datos de su espectro de RMN, en el que aparece un singulete a δ 4,90 atribuible al grupo metileno interanular, tripletes a δ 6,01 y 6,42 correspondientes a los protones β y α del pirrol, respectivamente, y dos multipletes a δ 6,70 y 8,28 asignables a los protones β y α de la piridina, respectivamente.

En uno de los ensayos de condensación, realizado sobre una muestra no purificada de la 4-aminometilpiridina (4) se aisló como subproducto, por destilación de la mezcla de reacción, el bis-(4-piridil)-1-pirrolilmetano (32) que se identificó en base a su espectro de RMN. Así, en la región aromática del mismo se aprecian dos tripletes a δ 6,25 y 6,38 para los protones β y α del pirrol, respectivamente, un multiplete a δ 6,47, atribuible a dos de



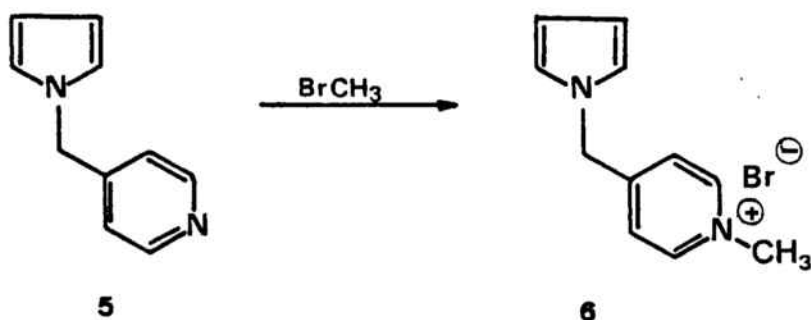
los protones β equivalentes de los anillos de piridina, un singulete a δ 6,83 debido al protón del grupo metino, otro multiplete a δ 7,01 debido a los restantes protones β de los anillos de piridina y dos multipletes a δ 8,25 y 8,65 debidos a los 4 protones α de los anillos de piridina.

Las anteriores asignaciones se confirmaron mediante experimentos de desacoplamiento por doble resonancia y así la irradiación sobre la señal a δ 8,25 originó la simplificación del multiplete a δ 6,47, que se transforma en un singulete. La irradiación de la señal a δ 8,65 dió lugar a una simplificación análoga del multiplete a δ 7,01.

La formación del bis-(4-piridil)l-pirrolil metano (32) puede interpretarse considerando la impurificación de la 4-aminometilpiridina (4) de partida con la bis (4-piridil)-metilamina, la cual conduciría, por reacción de Clauson-Kaas con 2,5-dietoxitetrahydrofurano, al pirrol 32. La presencia de la bis-(4-piridil)-metilamina en el producto de partida ha podido comprobarse por espectroscopía de RMN.

2.2.3.- Cuaternización de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina (5)

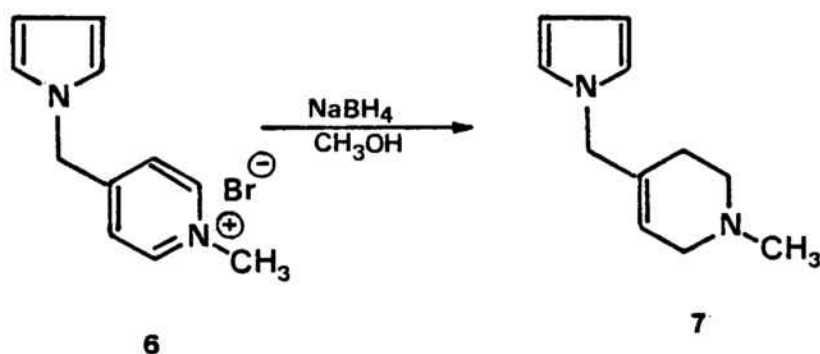
La reacción de piridinas con halogenuros de alquilo (reacción de Menschutkin) conduce a las correspondientes sales de 1-alquil piridinio, siendo la reacción especialmente favorable cuando se emplean halogenuros de alquilo muy desplazables, tales como el bromuro o ioduro de metilo. Asimismo, la reacción se ve favorecida por el empleo de disolventes apróticos dipolares, como la acetona o la dimetilformamida.



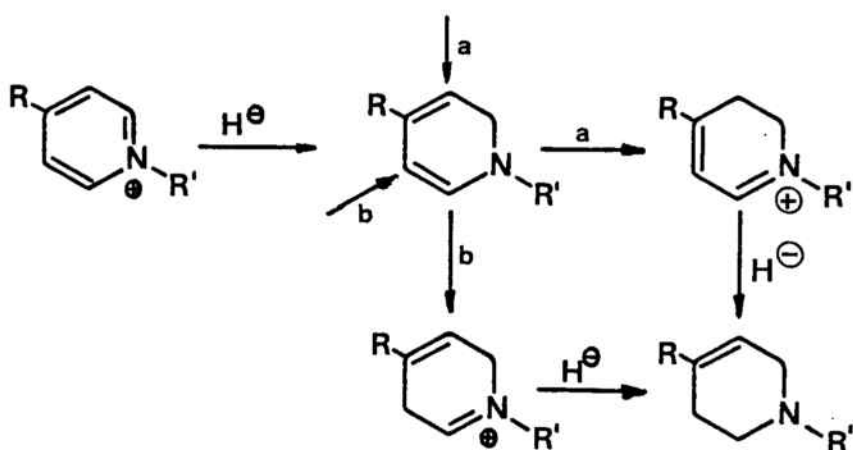
El espectro de RMN del bromuro de piridinio (6) en dimetilsulfóxido hexadeuterado muestra dos singuletes a δ 4,38 y 5,51 asignables respectivamente a los grupos metilo sobre el nitrógeno piridínico y metileno interanular, respectivamente. Las señales presentes en la zona aromática son compatibles con la estructura 6, apareciendo las correspondientes a los protones piridínicos de 0,7 a 0,9 ppm a campos más bajos que en la piridina de partida 5, debido a la cuaternización del nitrógeno.

2.2.4.- Reducción del bromuro de 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piridinio (6)

El tratamiento de las sales de piridinio 1,4-disustituídas con borohidruro de sodio en metanol conduce a una única tetrahidropiridina como consecuencia de la simetría de la molécula. En nuestro caso era de esperar que la reducción de la sal de piridinio 6 condujese a la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (7).



El mecanismo que se ha propuesto para la reducción⁶⁰ consiste en el ataque inicial de un anión hidruro sobre la posición 2 de la sal de piridinio, seguido de protonación por el disolvente de la dihidropiridina resultante y de un segundo ataque nucleófilo por parte del borohidruro de sodio sobre la sal de iminio formada. La protonación en la segunda etapa tiene lugar preferentemente en la posición central del sistema dienamínico de la dihidropiridina intermedia, tal y como ha sido comprobado en la reducción de sales de piridinio 1,2,4-trisustituídas.^{60,61} Sin embargo, en nuestro caso no podemos apreciar tal fenómeno por cuanto que se obtiene una misma tetrahidropiridina independientemente de la posición de protonación.

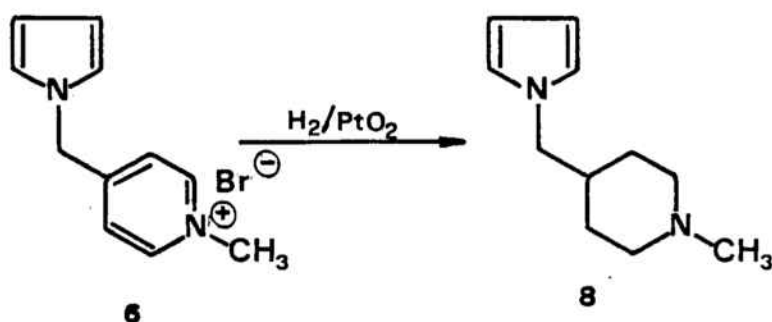


a,b: lugares de protonación

La tetrahidropiridina resultante concuerda con sus datos espectroscópicos con los esperados para la estructura 7. Así, en su espectro de RMN aparecen dos tripletes a δ 5,93 y 6,40 asignables a los protones β y α del pirrol, respectivamente, no observándose más señales en la región aromática, lo que indica la ausencia de protones piridínicos. Se aprecian también bandas anchas a δ 1,86 y 2,78 atribuibles a los protones de las posiciones 5 y 2 de la tetrahidropiridina respectivamente, un singulete a δ 2,18 debido al grupo metilo sobre el nitrógeno de la tetrahidropiridina, un doblete centrado a δ 2,30 debido a los protones de la posición 6 del anillo de tetrahidropiridina, un singulete a δ 4,18 debido al grupo metileno interanular y un singulete ancho a δ 5,31 debido al protón vinílico.

2.2.5.- Formación de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-piperidina (8)

La hidrogenación catalítica de sales de piridinio a las correspondientes piperidinas es un proceso que se ha realizado empleando una gran variedad de catalizadores. Así, se halla descrita⁶² la reducción de diversas sales de trimetilpiridinio por hidrogenación en presencia de dióxido de platino (catalizador Adams.) o de níquel Raney W-2 como catalizadores. Asimismo, se ha estudiado extensamente la reducción de sales de cianopiridinio a las correspondientes cianopiperidinas usando como catalizadores el óxido de platino o bien el rodio sobre carbón en condiciones selectivas, que no afectan al grupo ciano⁶³. En nuestro caso, hemos procedido a la reducción del bromuro de piridinio 6 mediante hidrogenación catalítica con dióxido de platino como catalizador, a presión atmosférica y temperatura ambiente.

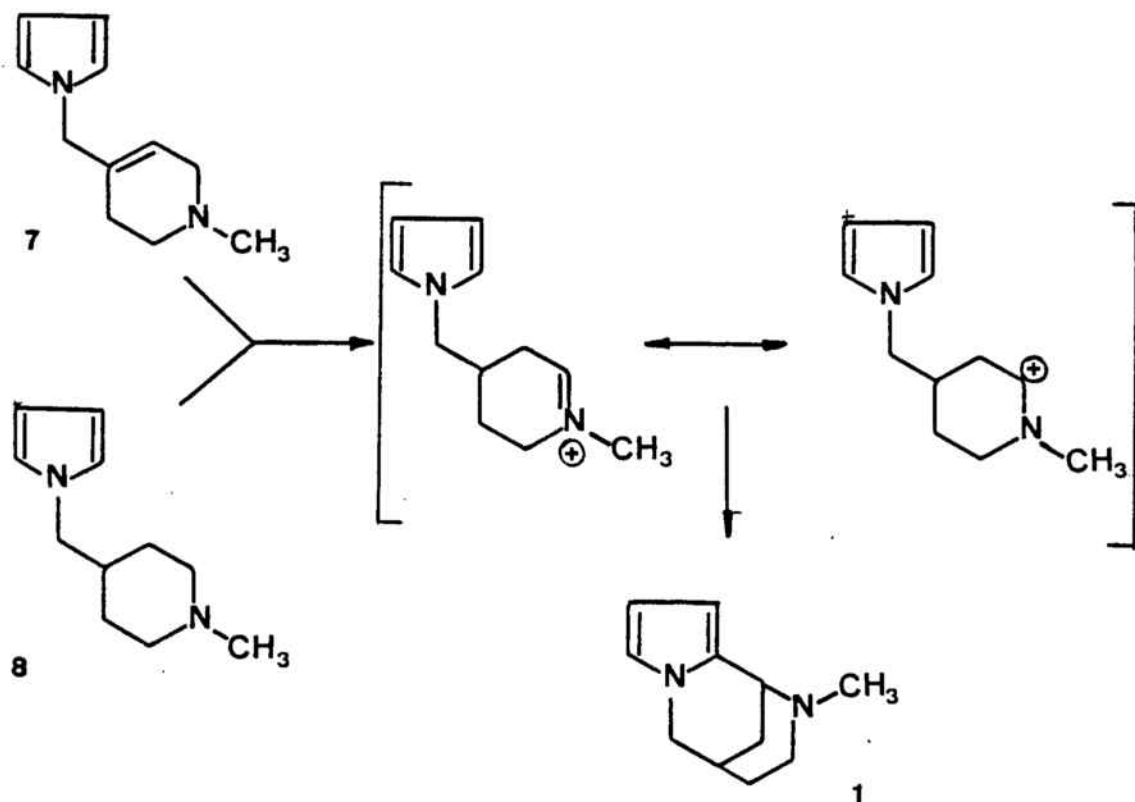


En estas condiciones se reduce el anillo de piridina sin afectar al de pirrol, obteniéndose con buenos rendimientos (82%) la piperidina 8, identificada en base a los datos de su espectro de RMN. Así, en éste se aprecian, como señales más características, un singulete a δ 2,10 debido al grupo N-metilo, un doblete a δ 3,61 debido al metileno interanular y dos tripletes a δ 5,90 y 6,39 con una integración de dos protones cada uno asignables a los protones

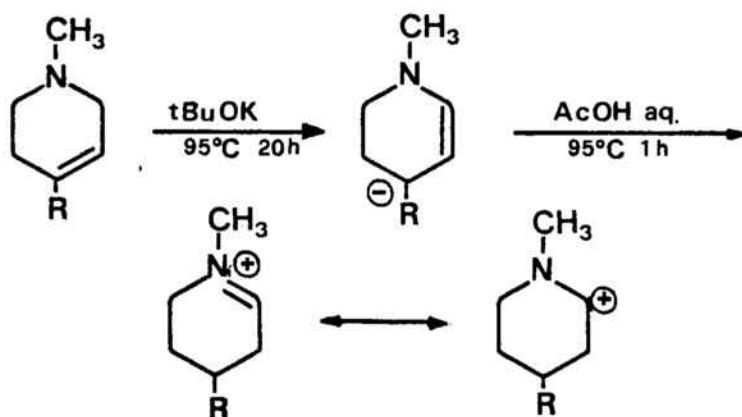
β y α del anillo pirrólico, respectivamente.

2.2.6.- Obtención de la 2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-
 pirrolo [1,2-a] [1,4] diazocina (1)

Como ya se ha indicado en la introducción del presente trabajo, la síntesis de la pirrolodiazocina 1 se abordó mediante una reacción de sustitución electrófila intramolecular de una sal de iminio adecuada sobre la posición 2 del anillo pirrólico. Dicha sal de iminio puede obtenerse mediante tratamiento de la piperidina 8 con acetato mercúrico, proceso que describiremos más adelante, o bien a partir de la tetrahidropiridina 7 en una reacción de isomerización a Δ^2 -piperideína por la acción de una base fuerte.



La isomerización de Δ^3 -piperideínas a Δ^2 -piperideínas y la protonación de éstas para dar sales de 3,4,5,6-tetrahidrooiridinio se ha descrito en sistemas sencillos ¹⁸, alcanzándose buenos rendimientos del producto de isomerización cuando se emplea como base el terc-butóxido de potasio y como disolvente el dimetilsulfóxido y se mantiene la mezcla en agitación durante 20 horas a la temperatura de 95°C. La sal de iminio se genera posteriormente al adicionar un exceso de ácido acético acuoso al 50%, manteniendo la agitación y la temperatura a 95°C durante 1 hora más.

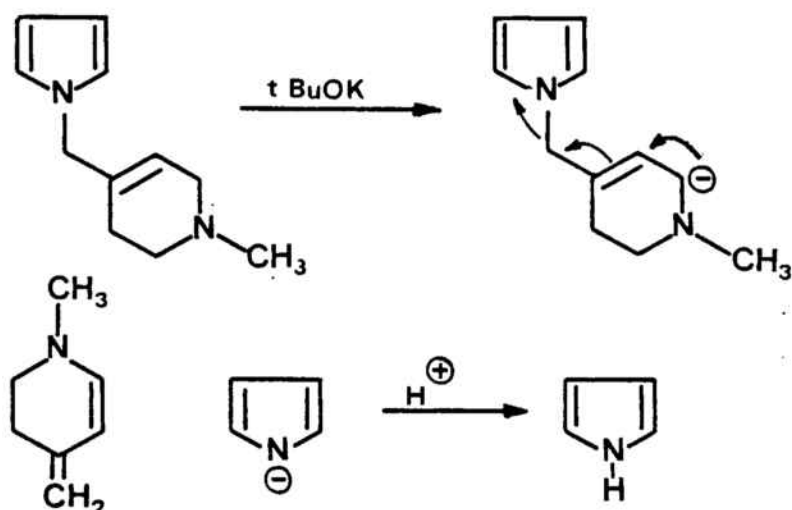


La formación de la sal de iminio a partir de la 2-piperideína en medio ácido es fácilmente interpretable en función de la fácil interconversión a diferentes pH entre los sistemas de enamina y sal de iminio.

Estas condiciones de reacción fueron las que empleamos en nuestro primer intento de ciclación de la pirrolilmetiltetrahidropiridina 7. Tanto la isomerización como la formación de la sal de iminio se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno, pues se sabe ¹⁸ que las enaminas son fácilmente oxidables por el aire. Asimismo, el terc-butóxido de potasio fué previamente sublimado y el dimetilsulfóxido destilado y desoxigenado. Sin embargo, el producto de ciclación sólo se obtuvo en pequeña cantidad y acompañado de

otros compuestos no identificables. La cromatografía en columna sobre gel de sílice de la mezcla de reacción permitió separar la diazocina 1 con un rendimiento en relación a la tetrahidropiridina de partida algo inferior al 9%. La diazocina 1 se identificó en base a sus datos espectroscópicos. Su espectro de RMN muestra una serie de señales complejas entre δ 1,20 y 2,40 para un total de 7 protones alicíclicos. A δ 2,02 se observa el singulete correspondiente al grupo N-metilo, entre δ 3,30 y 4,20 aparece un multiplete que integra 3 protones, asignable a los hidrógenos de las posiciones 6 y 1 y a δ 5,64, 5,90 y 6,38 aparecen tres multiplotes que integran 1 protón cada uno y que corresponden a los átomos de hidrógeno de las posiciones 8, 9 y 10, respectivamente (protones aromáticos).

En vista de los bajos rendimientos obtenidos nos propusimos optimizar la reacción de ciclación de la tetrahidropiridina 2, para lo que optamos en primer lugar por reducir de 1 hora a 5 minutos el tiempo de reflujo, una vez adicionada la disolución acuosa de ácido acético, con objeto de comprobar si el medio ácido en caliente durante un tiempo prolongado era el responsable de los bajos rendimientos, al afectar al anillo de pirrol, sensible frente a los ácidos. Los resultados hallados tras esta modificación no mejoraron sensiblemente los obtenidos según el método anterior, por lo que procedimos a efectuar una nueva modificación consistente en reducir también el tiempo de calefacción en presencia de terc-butóxido de potasio de 20 horas a 6 horas. El espectro de RMN de la mezcla de reacción obtenida en estas condiciones permitió detectar la pre presencia de la diazocina 1 y de pirrol, que se aislaron con rendimientos del 25% y 30%, respectivamente. La presencia de pirrol, identificado por sus señales características a δ 6,7 y δ 6,1 en el espectro de RMN atribuibles a los protones α y β respectivamente, indica que ha tenido lugar una reacción de fragmentación en la molécula de la tetrahidropiridina 2, lo que puede interpretarse según la secuencia:



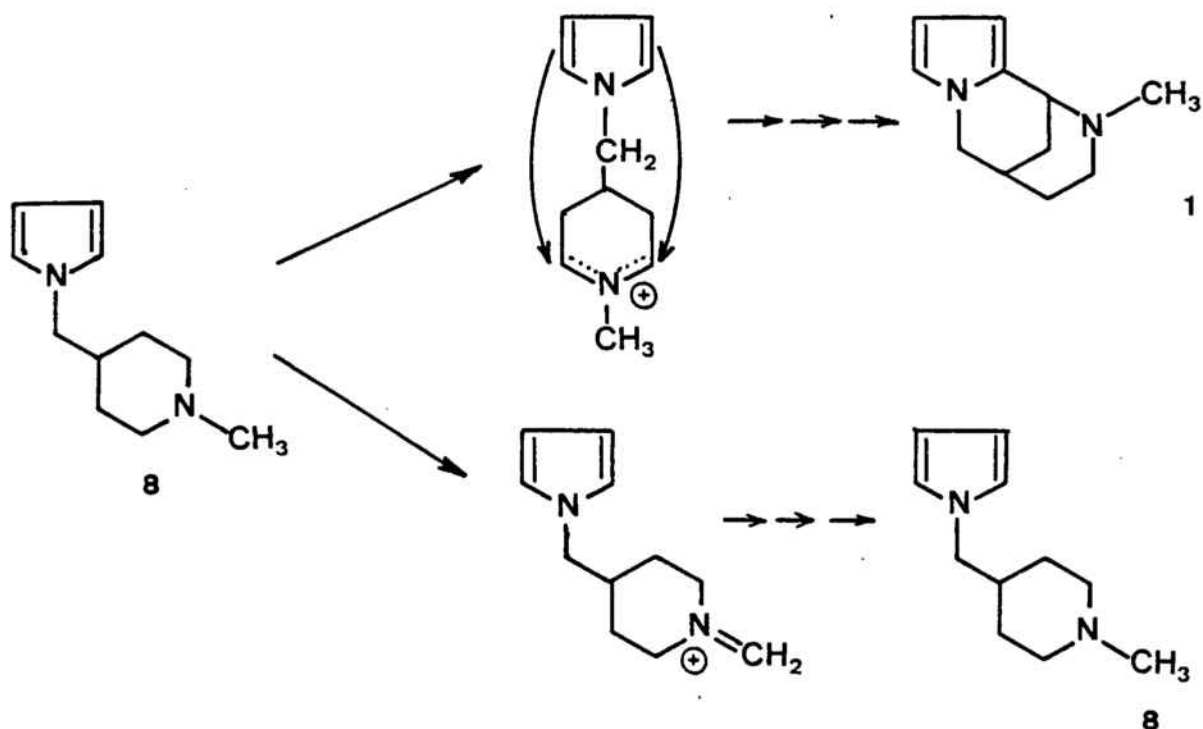
La reacción de fragmentación viene promovida por la gran estabilidad de los aniones del pirrol, de la que da una medida la elevada acidez ($\text{pK}_a = 17,5$)⁶⁴ de dicho heterociclo.

A la vista de la mejora obtenida con esta modificación, procedimos a reducir aún más los tiempos de reflujo, tanto en presencia de terc-butóxido de potasio como de ácido acético. Así, la tetra hidropiridina 2 se calentó a 95°C en presencia de terc-butóxido de potasio durante 90 minutos, al final de los cuales se adicionó el ácido acético diluído manteniendo el reflujo durante un minuto y medio. Se obtuvo de este modo una mezcla cuyo espectro de RMN permitió detectar la presencia de la diazocina 1 y de pirrol en las proporciones 25 % y 30 %, respectivamente, con respecto a la tetrahidropiridina de partida, es decir, idénticos resultados que en el caso anterior.

En resumen, podemos concluir que la reacción de isomerización de la Δ^3 -piperidina 2, va acompañada en todos los casos de la reacción simultánea de fragmentación, a causa del elevado carácter de grupo saliente del anión pirrólico y de su posición adecuada, a cuatro enlaces de distancia del anión inicialmente formado sobre la posición 2 de la tetrahidropiridina. Ello no supone que dicha reac-

ción de isomerización de Δ^3 -piperideínas sea inadecuada para la preparación de sistemas policíclicos condensados con el núcleo del pirrol, pues, por una parte, es de esperar que cualquier otra situación de dicho anillo con respecto al anión inicialmente formado impida la reacción de fragmentación observada en el caso de 7, y por otra, la propia tetrahidropiridina 7 conduce, aunque con rendimientos moderados al sistema de pirrolodiazocina 1 esperado, demostrando así la validez del método sintético.

El segundo procedimiento que hemos empleado para generar la sal de iminio necesaria para la ciclación al sistema de pirrolodiazocina 1 fue el tratamiento de la piperidina 8 con acetato mercúrico. El fundamento teórico de la reacción ya ha sido estudiado ampliamente en el apartado 2.1.7 del presente trabajo. En él, se discutió cómo el tratamiento de piperidinas con acetato mercúrico puede conducir a distintas sales de iminio isómeras entre sí, pudiendo dar lugar cada una de ellas a distintos productos de ciclación si la molécula lo permite. Ello no presenta ningún problema en nuestro caso puesto que la piperidina 8 contiene un plano de simetría en su molécula y las dos posibles sales de iminio endocíclicas que pueden generarse son idénticas y conducen, por tanto, a un único producto de ciclación. Por otra parte, si la sal de iminio formada fuera la exocíclica se regeneraría el producto de partida al añadir el borohidruro de sodio durante el tratamiento final de la mezcla de reacción.



Otro aspecto que comentamos al considerar los fundamentos de la reacción era el de la posible formación de epímeros durante el proceso de ciclación. Tampoco en nuestro caso es posible tal circunstancia, ya que el carbono sobre el que se ha generado la sal de iminio queda en cabeza de puente en el producto de ciclación de modo que la estereoquímica de los dos centros quirales de dicho producto se halla relacionada, existiendo un único distereómero del mismo.

En el presente trabajo hemos realizado diversos ensayos de ciclación oxidativa con acetato mercúrico de la piperidina **8**, cuyos resultados se resumen en la tabla II. Un primer grupo de pruebas se llevó a cabo en medio ácido. Así, las dos primeras, efectuadas en medio ácido acético glacial, proporcionaron únicamente el producto de partida impurificado con productos de resinificación por lo que nos propusimos modificar las condiciones. Para ello, se realizaron nuevos ensayos empleando como disolvente una disolución acuosa al 5% de ácido acético. En todos los casos se obtuvieron mezclas de los productos de partida y de ciclación en diversas proporciones. Una nueva modificación (ensayos 6,7 y 8) consistió en calentar a reflujo durante 30

minutos una disolución de acetato mercúrico y de la piperidina 8 en agua, añadiendo a continuación el ácido acético y manteniendo la calefacción a reflujo durante otros 30 minutos. 3 al final de este tiempo se añade el ácido acético y se mantiene a reflujo durante un minuto aunque puede ser necesario un tiempo adicional de reflujo para el primero. En todos los casos que hemos descrito, el

T A B L A II

	<u>MEDIO DE REACCION</u>	<u>TIEMPO REACC.</u>	<u>TEMPERAT.</u>	<u>RESULTADOS</u>
1	AcOH glacial	18 horas	Ambiente	<u>8</u>
2	AcOH glacial	21 horas	Ambiente ¹	<u>8</u>
3	AcOH 5%	2 horas	Reflujo	<u>8</u> > <u>1</u>
4	AcOH 5%	15 horas	Reflujo	<u>8</u> > <u>1</u>
5	AcOH 5%	1 hora	Reflujo	<u>1</u> > <u>8</u>
6	H ₂ O/AcOH (10:1) ³	(30 + 30)min ²	Reflujo	<u>1</u> > <u>8</u>
7	H ₂ O/AcONa/AcOH(10:1) ₂ (10:1)	(30 + 30)min.	Reflujo	<u>1</u> > <u>8</u>
8	H ₂ O/AcOH 50% (10:1)	(30+1) min ⁴	Reflujo	<u>1/8</u> (2:1)
9	AcOH gl/Metanol (10:1)	15 horas	Ambiente ⁵	<u>1</u> > <u>8</u>
10	H ₂ O/EDTA pH=9	10 minutos	Reflujo	<u>1</u> (91%)

¹Trás filtrar el acetato mercúrico se calienta 1 hora a reflujo antes de la corriente de sulfuro de hidrógeno.

²La disolución acuosa de la piperidina 8 y el acetato mercúrico se calienta a reflujo durante 30 minutos, al final de los cuales se añade el ácido acético manteniendo el reflujo durante 30 minutos más.

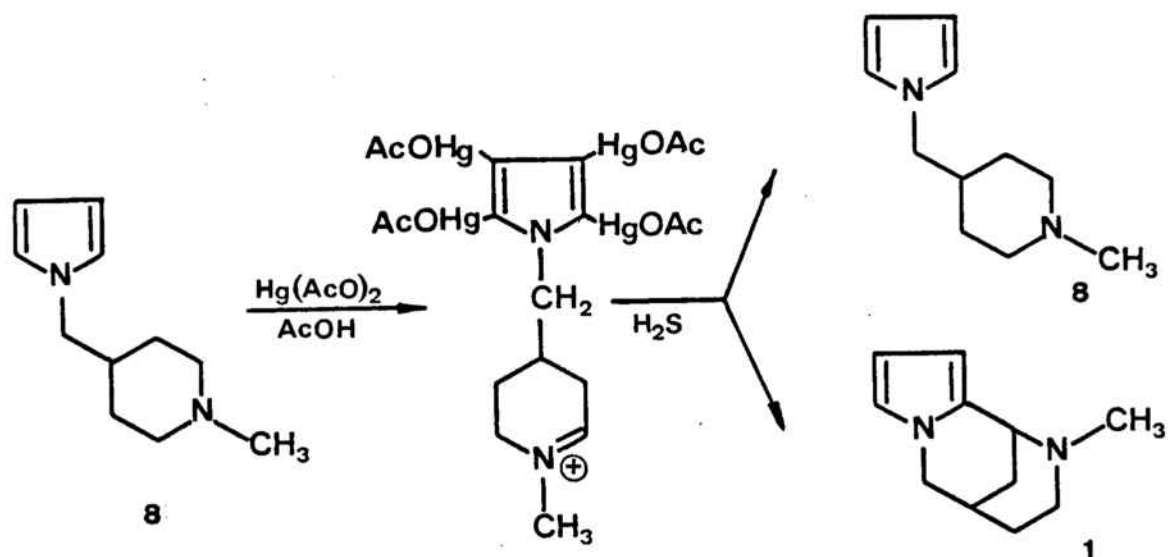
³La piperidina 8 se añadió disuelta en un pequeño volumen de metanol.

⁴El ácido acético adicionado trás los 30 minutos de calefacción de la disolución acuosa de la piperidina 8 y el acetato mercúrico se mantiene a reflujo durante un minuto.

⁵Se favorece el precipitado de acetato mercurioso en caliente.

medio de reacción presentaba un pH ácido, sea por la adición de ácido acético o bien a causa de la hidrólisis del acetato mercúrico. Los mejores rendimientos en el producto de ciclación se lograron cuando el reflujó, una vez añadido el ácido acético, fue tan sólo de un minuto (ensayo 9), llegándose a alcanzar una relación ciclado/producto de partida de 2:1 (calculada por RMN).

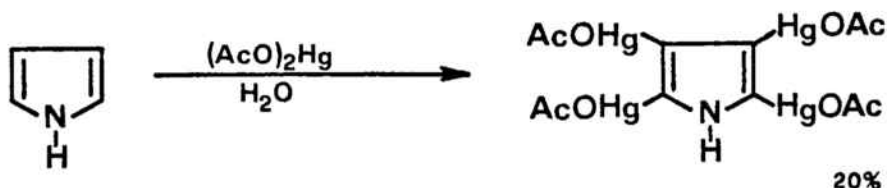
La obtención de producto de partida en los diferentes ensayos de ciclación puede interpretarse como consecuencia de una reacción de metalación del pirrol por el acetato mercúrico, lo que impediría la ciclación durante la primera etapa de la reacción.



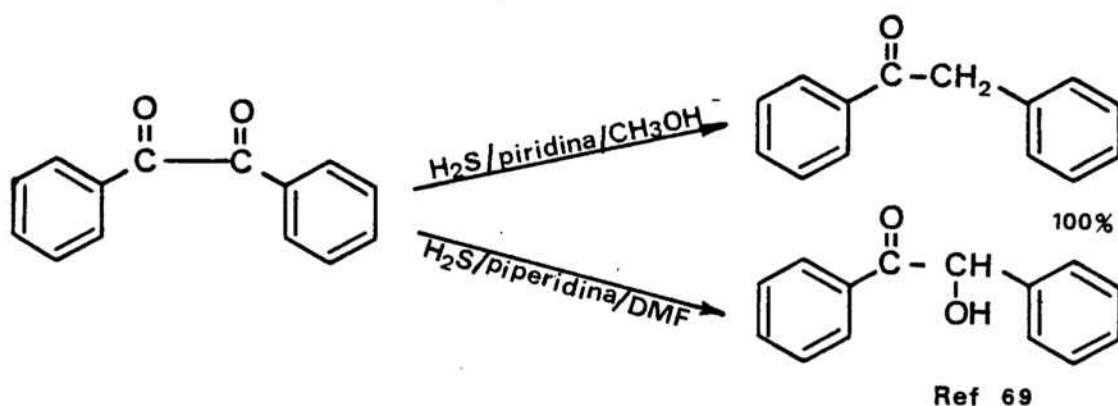
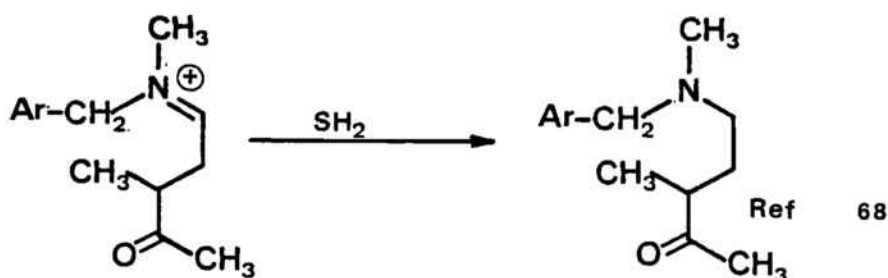
El posterior tratamiento con sulfuro de hidrógeno podría dar lugar a dos reacciones en competencia como son la desmetalación del pirrol, lo que proporcionaría el producto de ciclación por ataque electrófilo de la sal de iminio sobre la posición 2 del anillo pirrólico y la reducción de la sal de iminio, regenerándose posteriormente el producto de partida por ruptura de los enlaces carbono-mercurio.

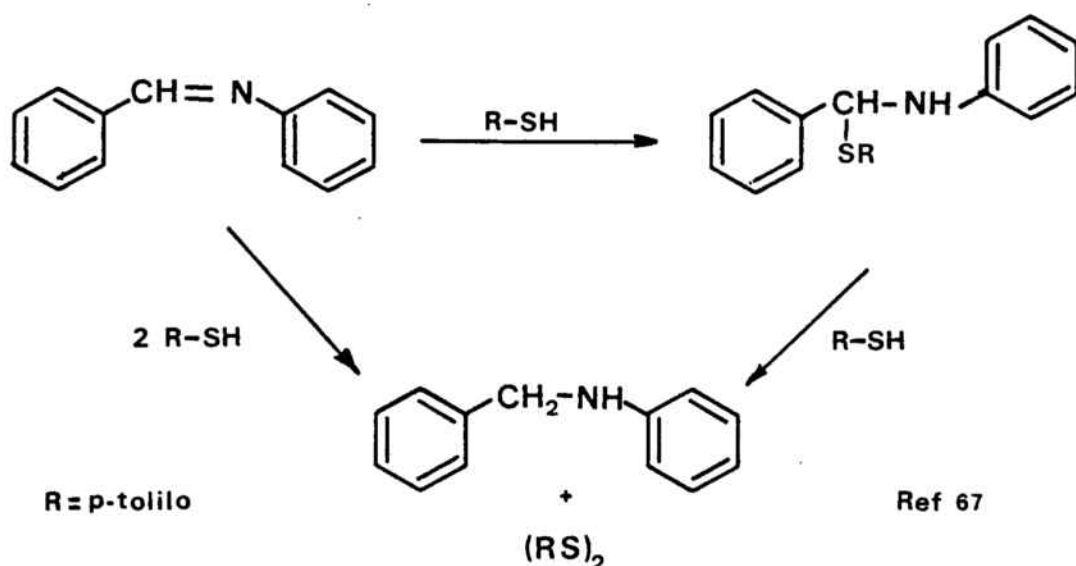
La reacción de mercuración de núcleos pirrólicos es bien conocida^{65,66}, habiéndose estudiado por diversos autores, que utilizan como reactivo tanto el cloruro mercúrico⁶⁵ como el acetato mercú

rico⁶⁶. Así, se halla descrita la metalación del pirrol por el acetato mercúrico en disolución acuosa que se deja en reposo durante una hora obteniéndose un precipitado del producto de metalación con un 20% de rendimiento.



Por otra parte, la reducción de sales de iminio mediante el sulfuro de hidrógeno es un proceso posible si lo comparamos con otras reducciones similares de enlaces carbono-nitrógeno que se hallan descritas en la bibliografía^{67,68}. Asimismo, el carácter reductor del sulfuro de hidrógeno se pone de manifiesto en la reducción de grupos carbonilo a metileno o alcohol según las condiciones empleadas⁶⁸.





En vista de los anteriores resultados, se procedió a modificar las condiciones experimentales de la reacción de ciclación de 8, con el fin de evitar la metalación del pirrol, con lo que era de esperar que la ciclación tuviese lugar durante la primera etapa de la reacción y no durante el paso de sulfuro de hidrógeno. Para ello, empleamos un agente complejante de cationes como es la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA.Na_2) en la esperanza de que la disminución de concentración del ion mercuríco evitase la metalación del núcleo pirrólico. Los primeros ensayos se efectuaron en las mismas condiciones que habían dado resultados satisfactorios en ciclaciones análogas llevadas a cabo sobre el indol³⁸. Estos primeros ensayos se realizaron sobre la piperidina 13, cuya preparación se describirá en el apartado 2.3.3., ya que en ese momento no disponíamos de la piperidina 8.

En las condiciones citadas se obtuvieron nuevamente mezclas de producto de partida y del producto de ciclación, lo que puede interpretarse si suponemos que en el medio ácido de la reacción aún existe una concentración suficiente de iones Hg^{2+} capaz de producir la metalación del pirrol. Ello nos indujo a la búsqueda de unas condiciones de reacción en las que la concentración de iones Hg^{2+} libres

fuese lo suficientemente baja para que no ocurriese la reacción de metalación.

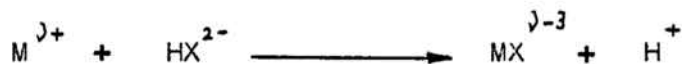
Es un hecho conocido⁷⁰ que la reacción que tiene lugar entre un catión metálico $M^{\nu+}$ y un agente complejante $Z^{\lambda-}$, ambos en disolución, no puede ser descrita considerando tan sólo la ecuación:



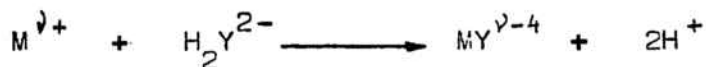
a partir de la cual se define la constante de estabilidad del complejo como:

$$K_{MZ} = \frac{[MZ]}{[M] \cdot [Z]}$$

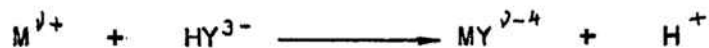
En realidad, hay que tener en cuenta que durante la formación del complejo metálico se produce una liberación de hidrogeniones con el consiguiente descenso del pH, lo que puede representarse según la ecuación



Para el caso del EDTA (representado como H_4Y), la formación de complejos puede describirse mediante diversas ecuaciones según los intervalos de pH del medio de reacción. Así, para valores de pH comprendidos entre 4 y 5 la ecuación a utilizar es:



mientras que para valores comprendidos entre 7 y 9 la ecuación es:



con lo que resultan distintos valores para las constantes de formación de los complejos según el pH del medio. Ello permite definir una nueva constante de formación, denominada constante "efectiva", que puede expresarse como:

$$(K_{MZ}^{ef})_H = \frac{[MZ]}{[M] [Z]_H}$$

donde $[Z]_H$ indica la concentración total de agente complejante que

no está unido al catión metálico a un pH determinado.

Resulta posible relacionar la constante de formación del complejo catión metálico-complejona, tabulada para distintos pares en disolución de pH superior a 11, con las correspondientes constantes de formación "efectivas", dependientes del pH. Dicha relación se expresa como:

$$(K_{MZ}^{ef})_H = \frac{K_{MZ}}{\alpha_{Z(H)}}$$

Los logaritmos del coeficiente $\alpha_{Z(H)}$ se hallan tabulados y presentan los siguientes valores para el EDTA :

pH	$\log \alpha_{Z(H)}$	pH	$\log \alpha_{Z(H)}$
=====	=====	=====	=====
1 . . .	18,0	7 . . .	3,3
2 . . .	13,5	8 . . .	2,3
3 . . .	10,6	9 . . .	1,3
4 . . .	8,4	10 . . .	0,45
5 . . .	6,5	11 . . .	0,07
6 . . .	4,7	12 . . .	0,01

Por su parte, la constante de formación K_{MZ} para el complejo Hg^{2+} -EDTA también se halla tabulada y tiene un valor de

$$K_{MZ} = 10^{21,8}$$

A la vista de estos datos puede calcularse la constante de formación "efectiva" para el complejo Hg^{2+} -EDTA a pH=3, que es el pH aproximado que se alcanza cuando la reacción se realiza según las condiciones descritas en la bibliografía y que produce en nuestro caso reacción de metalación con el pirrol. El valor de dicha constante es :

$$\text{Log } (K_{MZ}^{ef})_H = \text{Log } K_{MZ} - \text{Log } \alpha_{Z(H)} = 21,8 - 10,6 = 11,2$$

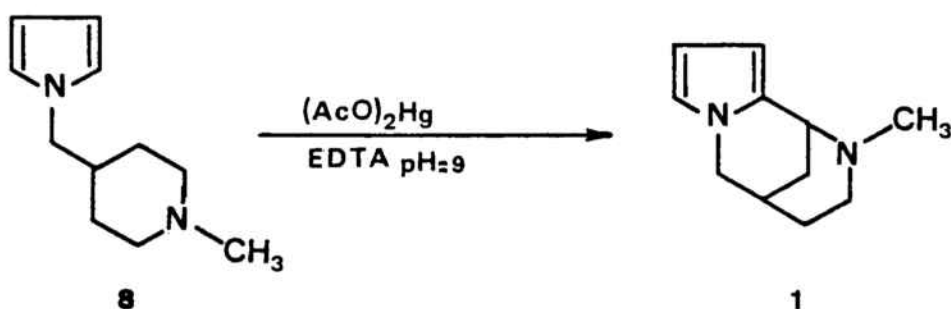
por lo que $K_{ef} \approx 10^{11}$

Por otra parte, un aumento del pH del medio de reacción lleva consigo un aumento de la constante de formación del complejo con lo que la concentración de iones Hg^{2+} libres en el medio de reacción se hace sustancialmente menor. Así, a un valor de pH de 9, la constante efectiva de formación Hg^{2+} -EDTA es de:

$$\text{Log } K_{ef} = 21,8 - 1,3 = 20,5, \text{ por lo que:}$$

$$K_{ef} \approx 10^{20}, \text{ es decir, que aumenta en unas } 10^9 \text{ veces.}$$

Este aumento de la constante de formación del complejo nos hizo suponer que la reacción podría llevarse a cabo sin metalación del pirrol en una disolución cuyo pH fuera próximo a 9 por lo que llevamos a cabo un ensayo en estas condiciones



Dicho ensayo permitió el aislamiento de un único producto a partir de la mezcla de reacción, que fue identificado como la diazocina 1, según los datos de un espectro de RMN y por comparación con una muestra del mismo obtenida anteriormente. Este resultado nos permite suponer que, en estas condiciones, no tiene lugar la metalación del pirrol por lo que se obtiene únicamente el producto de ciclación, por el ataque de la sal de iminio, generada en el proceso de oxidación, sobre la posición 2 del anillo pirrólico.

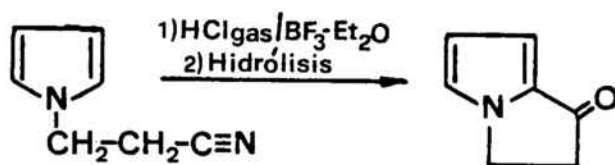
Los excelentes rendimientos obtenidos (91% aproximadamente) nos permiten proponer esta modificación de la ciclación con respec-

to mercúrico como un método general de elaboración de estructuras policíclicas que contengan el núcleo del pirrol.

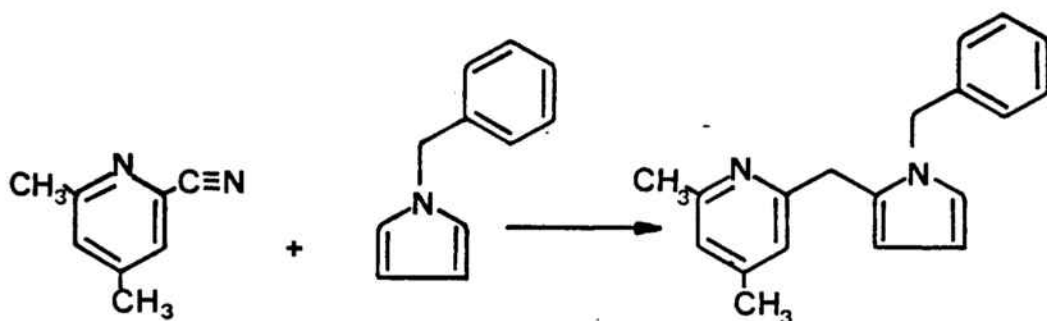
2.3.- SINTESIS DE LA PIRROLOAZOCINA 2

2.3.1.- Condensación entre la 4-cianopiridina (3) y el N-metilpirrol

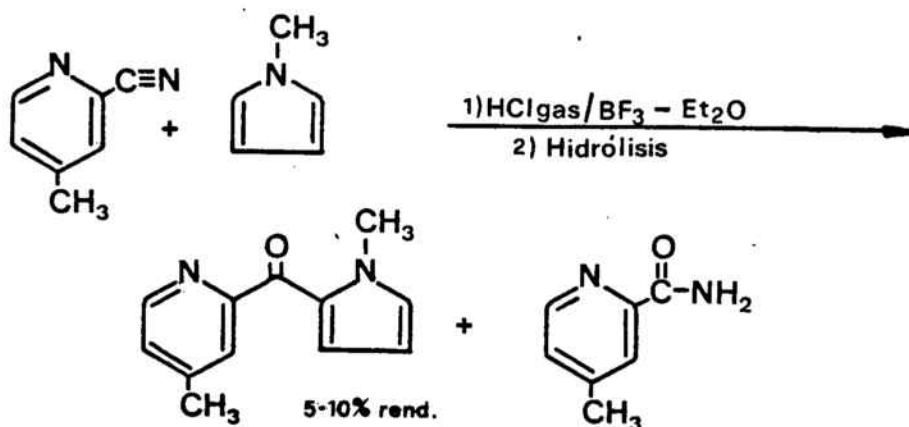
Se conoce por trabajos previos⁷ que la sustitución electrófila, catalizada por el cloruro de hidrógeno, de grupos nitrilo sobre el pirrol (reacción de Houben-Hoesch) puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de trifluoruro de boro-eterato que actúa protegiendo al pirrol de la polimerización en medio ácido⁷² a través de la formación de un complejo entre el trifluoruro de boro y el heterociclo.



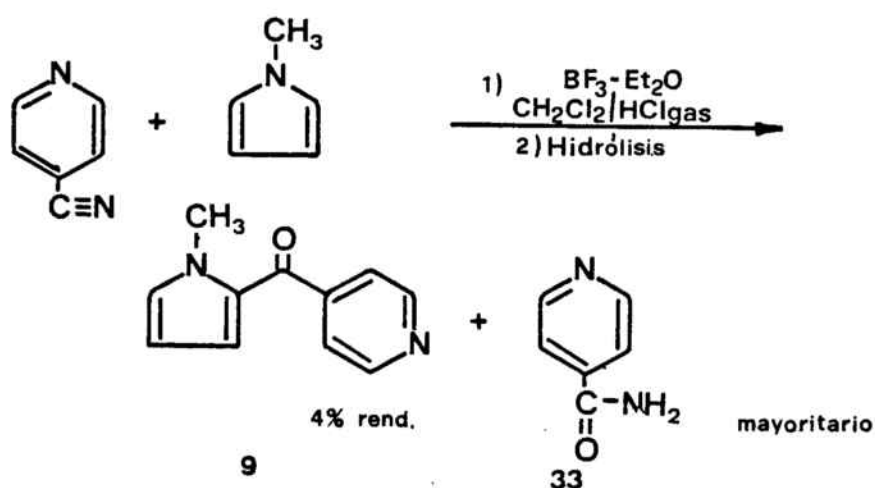
La reacción puede emplearse para la condensación de una cianopiridina con un pirrol, tal como se ha llevado a cabo en nuestro laboratorio con anterioridad⁷³.



Las condiciones inicialmente descritas para la reacción consisten en el paso de una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante una hora, dejando la disolución a temperatura ambiente durante 24 horas y llevando a cabo finalmente una breve hidrólisis ácida de la imina intermedia. Sin embargo, estas condiciones fracasaron en un intento de condensación similar al nuestro⁵⁶ entre el N-metilpirrol y la 2-ciano-4-metilpiridina, ya que se obtuvo mayoritariamente la amida resultante de la hidrólisis ácida del nitrilo.



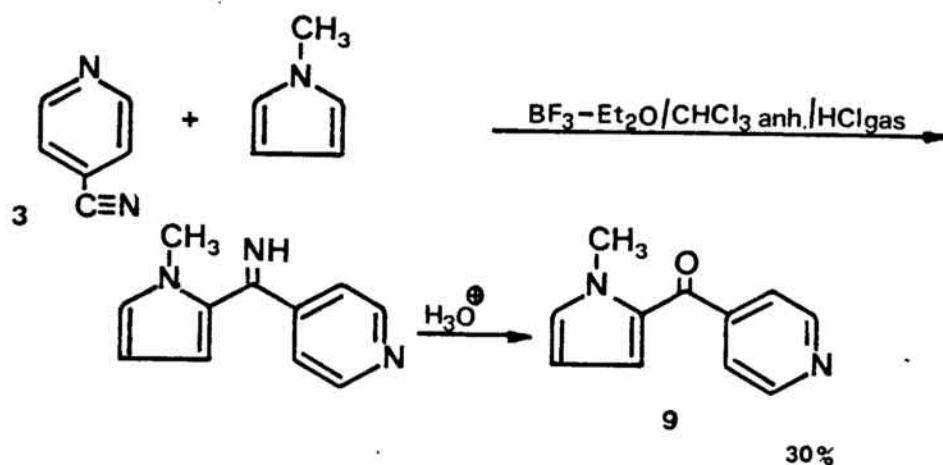
A la vista de los bajos rendimientos que se obtenían en la condensación de Houben-Hoesch anterior, se modificó el método consiguiéndose mejores resultados al sustituir el disolvente de la reacción (trifluoruro de boro-eterato) por una mezcla 1:1 de trifluoruro de boro-eterato y diclorometano anhidro. El éxito obtenido con esta modificación hizo que la aplicáramos en nuestro primer intento de condensación entre la 4-cianopiridina y el N-metilpirrol. Sin embargo, no obtuvimos resultados satisfactorios pues el rendimiento global del producto de condensación fue tan solo de un 4%, siendo de nuevo la amida procedente de la hidrólisis ácida de la cianopiridina de partida el producto mayoritario, de acuerdo con su identificación espectros



cónica. La piridilpirrolilcetona 9 pudo separarse de la amida 33 por cromatografía en columna de gel de sílice, siendo identificada por su espectro de RMN en el que se observa un singulete a δ 3,95 correspondiente al grupo metilo sobre el nitrógeno pirrólico, multipletes con una integración de un protón cada uno a δ 6,08, 6,62 y 6,89 que corresponden a los protones sobre los átomos 4, 3 y 5 respectivamente, del anillo pirrólico y multipletes con una integración de dos protones cada uno a δ 7,48 y 8,63 que corresponden a los protones β y α del anillo de piridina, respectivamente.

El bajo rendimiento de la reacción se atribuyó a la aparición de un abundante precipitado del hidrocloreuro de la 4-cianopiridina, insoluble en el medio de reacción, durante el paso de la corriente de cloruro de hidrógeno. Ello nos llevó a ensayar una nueva modificación de la condensación de Houben-Hoesch consistente en emplear como disolvente una mezcla 3:7 de trifluoruro de boro-eterato y cloroformo anhidro con objeto de facilitar la solubilización del precipitado y que la reacción transcurriera en medio homogéneo. En estas condiciones, a pesar de que también se observó la aparición de un abundante precipitado durante el paso de la corriente de cloruro de hidrógeno, tras la hidrólisis ácida de la imina intermedia se obtuvo una mezcla de la que, por cromatografía en columna de gel de sílice, se separó el producto de condensación deseado (identificado en base a sus datos espectroscópicos) con un 30 % de rendimiento, calculado

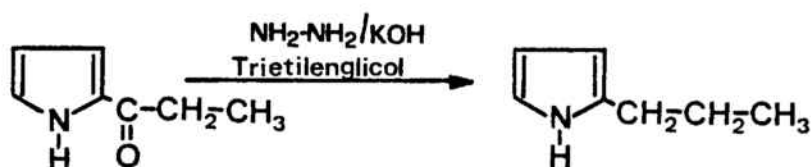
a partir de la cianopiridina de partida.



Asimismo, el tiempo de agitación posterior a la corriente de cloruro de hidrógeno, descrito inicialmente en 24 horas, se redujo tan sólo a una hora. Este periodo de agitación no influye en el rendimiento global de la reacción por cuanto que la imina intermedia ya ha sido generada durante el paso de la corriente de cloruro de hidrógeno. Hay que señalar también que, junto al producto de condensación, se obtuvo una pequeña cantidad de la amida resultante de la hidrólisis ácida de la cianopiridina de partida, así como la propia cianopiridina sin reaccionar.

2.3.2.- Reducción de la cetona 9 y cuaternización de la piridina 10 resultante

El método clásico de Wolff-Kishner para la reducción de grupos carbonilo a metileno puede emplearse para convertir acilpirroles en los correspondientes alquilpirroles. Por este procedimiento se han descrito diversas reducciones de grupos formilo y acilo unidos a pirrol a través de sus hidrazonas ^{56, 74, 75}.



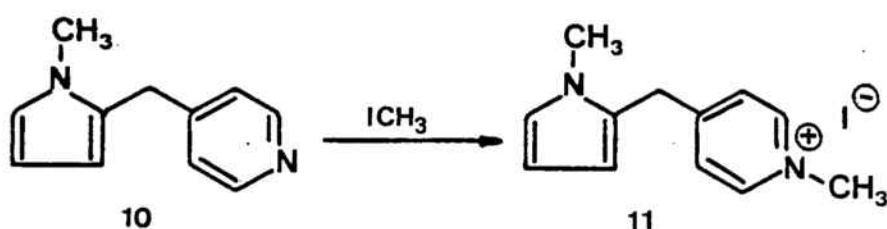
Un método alternativo para la reducción de pirrolilcetonas a los correspondientes alquilpirroles es el empleo del diborano en diglimes como disolvente, procedimiento que se ha utilizado para la reducción de pirrolil-piridil-cetonas semejantes a la que nos ocupa ⁷⁶. Los resultados son comparables a los de la reducción de Wolff-Kishner, aunque la dificultad encontrada en la purificación del producto obtenido en una reducción anterior de una pirrolilcetona relacionada ⁷⁶ con la nuestra ha hecho que el método elegido en nuestro caso fuera el de Wolff-Kishner. Así, hemos empleado la modificación de Huang-Minlon de la reacción de reducción ⁷⁷ en la cual no es preciso aislar la hidrazona intermedia que se trata in situ con hidróxido potásico. El disolvente usual en estas reducciones, dietilenglicol, se ha sustituido por el etilenglicol, de menor punto de ebullición. La reacción transcurre en general en condiciones relativamente suaves de temperatura (190°C) y en nuestro caso permitió

obtener la 4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridina (10) con un 85% de rendimiento y en estado prácticamente puro.



La piridina 10 no muestra bandas asignables a grupos carbonilo en el espectro de IR. Las principales diferencias entre su espectro de RMN y el de la cetona 9 de partida consisten en la aparición de un singulete a δ 3,79 que integra dos hidrógenos y que se asigna al grupo metileno interanular formado en la reducción y la variación de las señales debidas a los hidrógenos aromáticos al desaparecer el efecto desapantallante del grupo carbonilo.

La piridina 10 se transformó en la sal amónica correspondiente por tratamiento con yoduro de metilo en disolución de acetona-benceno 6:1 obteniéndose con rendimientos excelentes (95%) el yoduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio (11)

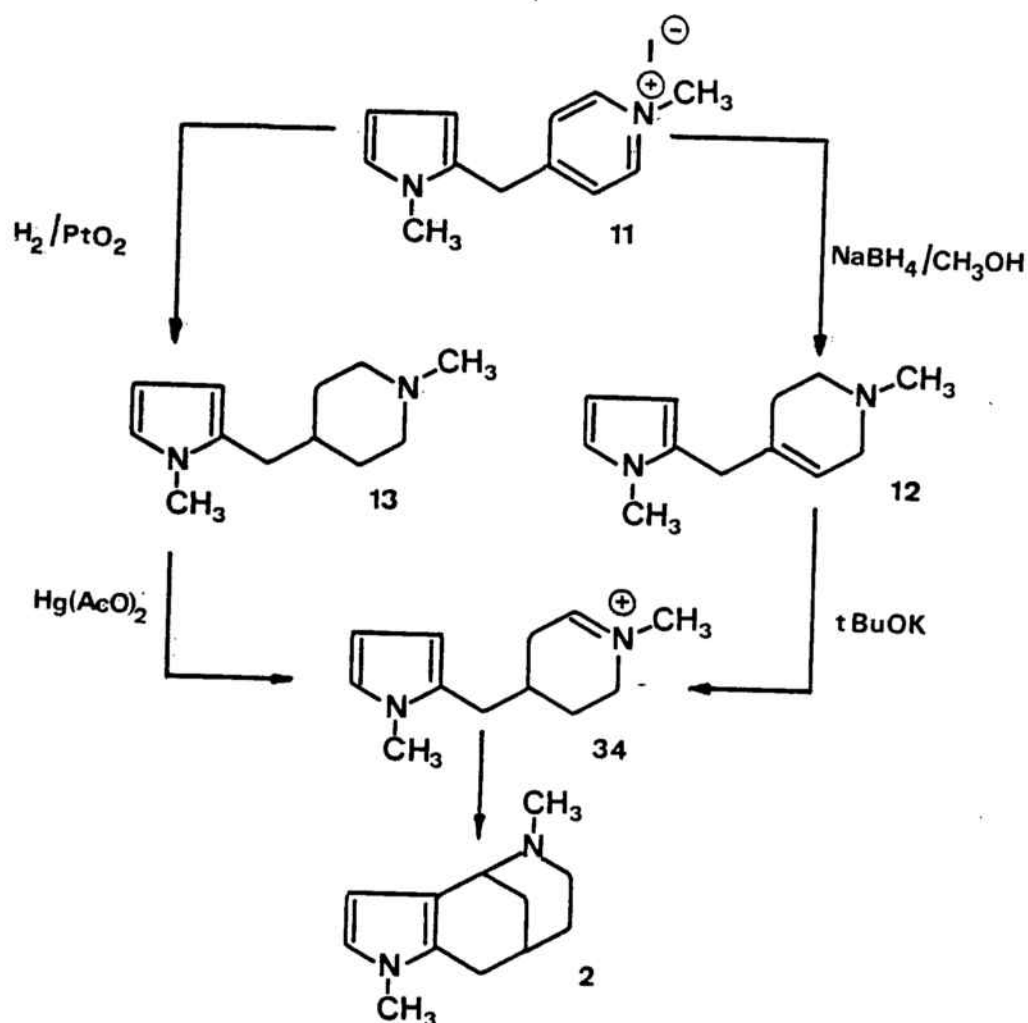


Dicho compuesto se identificó en base a su espectro de RMN en el que aparece un singulete a δ 4,30 que integra 5 protones, asignable al grupo metileno interanular y al grupo metilo sobre el nitrógeno piridínico. Asimismo, las señales de los protones correspondientes al anillo de piridina se hallan desplazadas 0,6-0,9 ppm a campos más bajos que las correspondientes en el compuesto de par-

tida a causa de la cuaternización del nitrógeno piridínico.

2.3.3.- Reducción de la sal de piridinio **11** y ciclación de los productos resultantes

La obtención de la azocina **2**, se ha planteado según una secuencia sintética idéntica a la empleada para la diazocina **1**. Así, la sal amónica **11** se reduce a la piperidina **13** por hidrogenación catalítica y a la tetrahidropiridina **12** mediante el tratamiento con borohidruro de sodio. Tanto **12** como **13** son precursores inmediatos de la sal de iminio **34**, capaz de dar lugar a una reacción de sustitución electrófila sobre la posición 3 del anillo pirrólico.

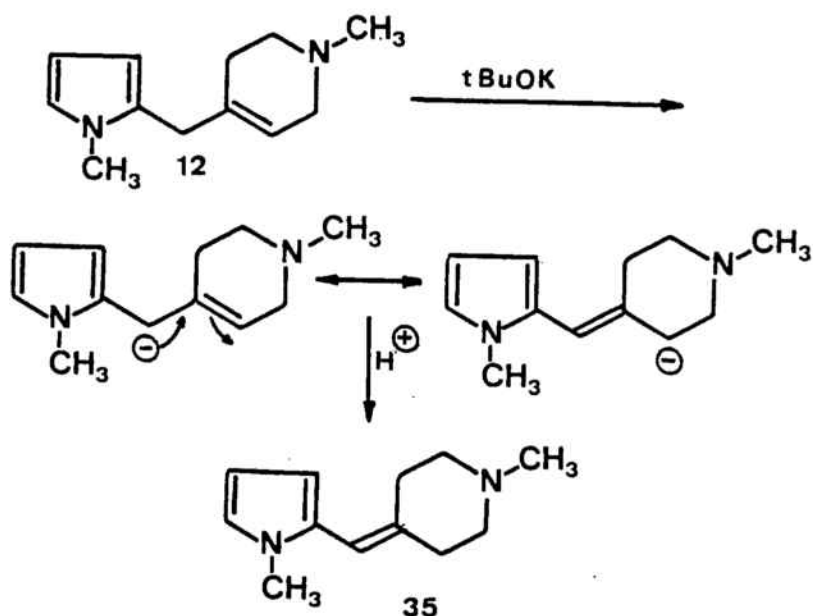


La piperidina 13 se obtuvo a partir de la sal de piridinio 11 por hidrogenación en presencia de dióxido de platino como catalizador, a presión atmosférica y temperatura ambiente, consiguiéndose un rendimiento del 87%. Dicha piperidina fue identificada por su espectro de RMN que muestra, como señales más características, dos singuletes a δ 2,12 y 3,44 correspondientes a los grupos metilo sobre los nitrógenos piperidínico y pirrólico, respectivamente, y señales en la región aromática correspondientes a los protones β y α del pirrol a δ 5,6-5,9 (multiplete que integra dos hidrógenos) y δ 6,28 (tripleto que integra 1 hidrógeno), respectivamente.

La tetrahidropiridina 12 fue obtenida por reducción de la sal de piridinio 11 con borohidruro de sodio en medio metanólico. Por tratarse de una sal de piridinio 1,4-disustituída se obtiene una única tetrahidropiridina, tal y como se ha discutido en el apartado 2.2.4 de esta parte teórica. La reacción permite obtener la tetrahidropiridina 12 con buenos rendimientos (del orden del 80%). Dicha tetrahidropiridina se caracteriza por su espectro de RMN en el que aparecen, como señales más características, un singulete a δ 2,18 debido al grupo metilo sobre el nitrógeno de la tetrahidropiridina, un singulete ancho a δ 3,17 debido al grupo metileno interanular, un singulete a δ 3,42 asignable al grupo metilo sobre el nitrógeno pirrólico, un singulete ancho a δ 5,17 debido al protón vinílico, un multiplete a δ 5,75 debido a los dos protones β del pirrol y un tripleto a δ 6,28 debido al protón α .

La tetrahidropiridina 12 se sometió a una reacción de isomerización con terc-butóxido de potasio en las condiciones optimizadas empleadas para la tetrahidropiridina 7. Sin embargo, en la mezcla de reacción no se detectó la presencia de la azocina 2, sino una mezcla formada por la tetrahidropiridina de partida y la 1-metil-4 [(1-metil-2-pirrolil)]metiliden piperidina (35) en proporción 9:11, respectivamente, según cálculos basados en el espectro de RMN de la mezcla de reacción.

La presencia de la piperidina 35 puede explicarse en función del carácter ácido de los protones del grupo metileno interanular. Estos protones bencílicos son los más ácidos de la molécula ya que el anión originado por acción de la base queda esta**bi**lizado al entrar en resonancia con el sistema π de electrones del anillo pirrólico y con el doble enlace de la tetrahidropiridina, lo que explica la formación del metilidén derivado 35

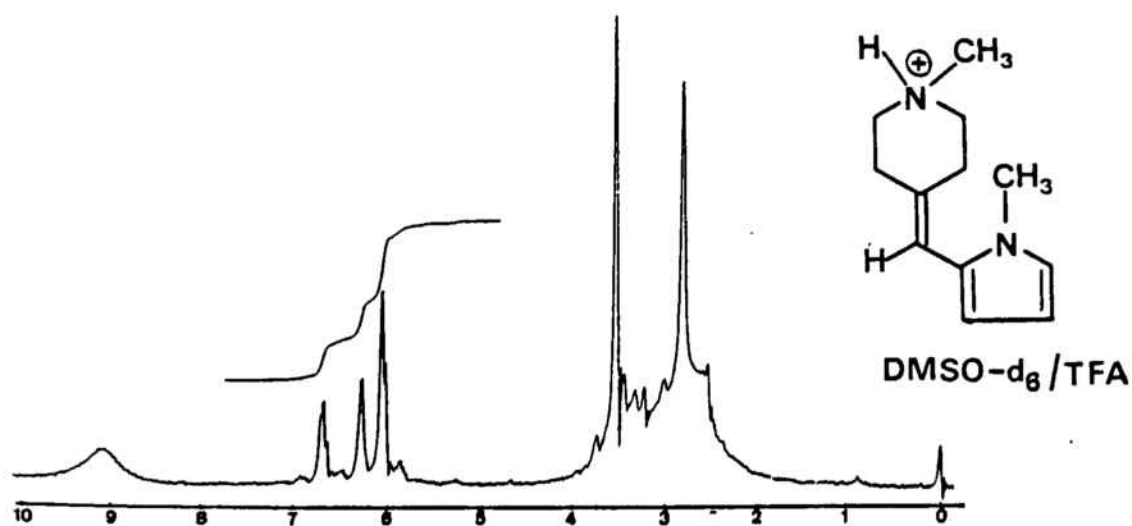


El metilidén derivado se caracterizó por su espectro de IR, registrado en disolución de cloroformo, en el que se aprecia una intensa absorción a 1690 cm^{-1} asignable al doble enlace C=C, desplazado a valores altos debido a su posición exocíclica y a la conjugación con el pirrol.

El espectro de RMN en tetracloruro de carbono (espectro 4.28), presenta únicamente cinco señales: dos singuletes agudos a δ 2,18 y 3,41, correspondientes a los grupos N-metilo de la piperidina y del pirrol, respectivamente; dos singuletes anchos a δ 2,32 (8H) y 5,85 (3H), asignable el primero a los cuatro grupos metileno del anillo de piperidina y el segundo a los protones

β del pirrol solapados con la señal del protón vinílico, y por último un multiplete a δ 6,30, correspondiente al protón α del pirrol.

Las anteriores asignaciones se confirmaron al registrar el espectro de RMN en dimetilsulfóxido hexadeuterado y unas gotas de ácido trifluoroacético. En estas condiciones se observa, por una parte, el desplazamiento a campos más bajos de todas las señales del espectro como consecuencia de la protonación del nitrógeno de la piperidina, siendo la más afectada la del grupo metilo unido a dicho átomo de nitrógeno, que se desplaza 0,63 ppm. Por otro lado, la protonación de la piperidina rompe la equivalencia magnética entre los cuatro grupos metileno de la misma, de modo que éstos dan lugar a una señal compleja entre δ 2,3 y 3,7. Además, las señales correspondientes a los protones β del pirrol y al protón vinílico aparecen ahora claramente diferenciadas, a δ 6,00 y 6,22, respectivamente, confirmando de este modo la estructura propuesta.



En vista de los resultados obtenidos, se decidió abandonar esta vía de acceso a la azocina 2, planteándonos la obtención de la misma a partir de la piperidina 13 mediante una reacción de ciclación oxidativa con acetato mercúrico. Como en el caso ya comentado de la piperidina 8, por tratarse de una piperidina 1,4-disustituida y contener la molécula un plano de simetría, las dos sales de iminio posibles son idénticas y conducen a un único producto de ciclación, del que tampoco pueden obtenerse epímeros por quedar el carbono sobre el que se ha generado la sal de iminio en cabeza de puente.

Al igual que en el esquema sintético anterior, se realizaron varios ensayos de ciclación oxidativa con acetato mercúrico de la piperidina 13 (Tabla IV) obteniéndose resultados concordantes, tanto en medio ácido como alcalino, con los hallados en los diferentes ensayos de obtención de la diazocina 1 que se han descrito en el apartado 2,2.6.

Así, la ciclación en medio ácido y en ausencia de EDTA condujo a la recuperación del producto de partida o bien a una mezcla del mismo con la azocina 2. Asimismo, se obtuvo una mezcla de parecidas características al efectuar la ciclación en presencia de EDTA y también en medio ácido. Por último, y al igual que en el caso de la pirrolodiazocina 1, la ciclación de la piperidina 13 con acetato mercúrico en presencia de un exceso de EDTA y a pH 8-9 condujo con excelentes rendimientos (92%) a la 1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metano-pirrol [3,2-c] azocina (2) esperada, que se identificó en base a su análisis elemental y sus datos espectroscópicos. Así, en el espectro de RMN de 2, se aprecian como señales más características un multiplete entre δ 1,3 y 2,9 que integra 9 protones alicíclicos, dos singuletes a δ 1,99 y 3,40 correspondientes a los grupos metilo del núcleo de azocina y pirrol, respectivamente, un multiplete a δ 3,40 atribuible al grupo metino adyacente

T A B L A IV

<u>MEDIO DE REACCION</u>	<u>TIEMPO REACC.¹</u>	<u>TEMPERAT.</u>	<u>RESULTADOS</u>
H ₂ O/AcOH 50% (10:1)	(30+1) min.	Reflujo	<u>2/13</u> (6:4)
H ₂ O/AcOH	1 hora 2min.	Reflujo	<u>13</u>
EDTA aq./AcOH	(30+1) min.	Reflujo	<u>2/13</u> (1:1)
EDTA aq. pH < 7	(20+3) min.	Reflujo	<u>2</u> > <u>13</u>
EDTA aq. pH =9	10 min.	Reflujo	<u>13</u> (92%)

¹ El primer número indica el tiempo de calefacción a reflujo de la disolución acuosa de la piperidina 13 y el acetato mercúrico. El segundo indica el tiempo que se mantiene el reflujo tras la adición del ácido acético.

al grupo pirrólico y dos dobles a δ 5,58 y 6,19 correspondientes a los protones pirrólicos β y α , respectivamente. La anterior asignación estructural se confirmó por comparación de una muestra auténtica de la azocina 2 obtenida con anterioridad en nuestro laboratorio ⁷⁸.

La interpretación de los resultados obtenidos en la ciclación oxidativa con acetato mercúrico, dada la similitud estructural entre las piperidinas 8 y 13 y la total concordancia entre los ensayos de ciclación oxidativa realizados sobre una y otra, puede realizarse en base a un razonamiento análogo al apuntado en el caso de la primera, que se halla descrito en el apartado 2.2.6.

3.- PARTE EXPERIMENTAL

3.1.- Obtención de la 4-aminometil piridina (4)

Sobre una suspensión de 17 g. (0,447 moles) de hidruro de aluminio y litio en 400 ml. de éter anhidro se adiciona lentamente una disolución de 23 g. (0,23 moles) de 4-ciano piridina en 400 ml. de éter anhidro, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C mediante un baño de acetona-CO₂ sólido. Acabada la adición, y sin dejar de enfriar, se agita la mezcla resultante durante 5 minutos y se añaden 250 ml. de disolución de hidróxido sódico 1N. Durante la adición se observa la formación de un abundante precipitado blanco. La capa etérea se decanta y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La capa acuosa se diluye hasta formar una suspensión que se filtra a vacío; el filtrado se extrae con éter en un extractor continuo y, paralelamente, el residuo sólido se digiere varias veces a reflujo con mezcla cloroformo-metanol (1:1). La totalidad de las fases orgánicas se desecan y evaporan proporcionando 15,36g. (rendimiento 64 %) de la 4-aminometil piridina.

Alternativamente, la disolución acuosa obtenida tras la filtración a vacío puede extraerse repetidamente con cloruro de metileno, secando éste a continuación sobre sulfato magnésico anhidro. La evaporación de las fases de cloruro de metileno proporciona 13,22 g. (rendimiento 55%) de la 4-aminometil piridina. De una porción de la misma se precipita su dipicrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fusión de 194-196°C

Análisis elemental calculado para C₁₈H₁₄N₂O₄: C=38,17; H=2,49; N=19,78. Encontrado: C=38,31; H=2,39; N=19,65 %.

IR (BrK, dipicrato) nº 4.1

RMN (CCl₄, base) nº 4.2: 1,45 (s, 2H, NH₂); 3,78 (s, 2H, CH₂);
7,15 (d, J=5 Hz, 2H, piridina H_β);
8,35 (d, J=5 Hz, 2H, piridina H_α).

3.2.- Obtención de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina (5)

Se disuelven 1,25 g. (0,012 moles) de 4-aminometil piridina y 2,01 g. (0,012 moles) de 2,5-dietoxitetrahydrofurano en 10 ml. de ácido acético. La disolución se sumerge en un baño de silicona, calentado previamente a 135 °C, se mantiene en el mismo durante 4 minutos y se enfría. La mezcla se vierte sobre hielo triturado y se alcaliniza con disolución de hidróxido sódico 2N extrayendo con éter. Las fases orgánicas se someten a tratamiento ácido-base (ClH 0,5N - NaOH 2N), se extraen con éter, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan, proporcionando 1,02 g. de un aceite pardo, cuya destilación a vacío (150°C, 0,1 mm.), rinde 0,94 mg. (rendimiento 49%) de la 4-(1-pirrolilmetil) piridina (5). De una porción de la misma se precipita su dipicrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fusión de 164-166°C.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{13}N_5O_7$: C= 49,61; H=3,38 N=18,08 %. Encontrado: C= 49,33; H= 3,25; N= 18,03 % .

IR (NaCl, base) nº 4.3

RMN (CCl_4 , base) nº 4.4: 4,90 (s, 2H, CH_2); 6,01 (t, J=2,4 Hz. 2H, pirrol H β); 6,42 (t, J= 2,4 Hz., 2H, pirrol H α); 6,70 (m, 2H, piridina H β); 8,28 (m, 2H, piridina H α).

En uno de los ensayos realizados, además de la piridina, se obtuvo por destilación del bruto de reacción (250°C, 0,1 mm. Hg.) el bis (4-piridil)-1-pirrolil metano (32)

IR (NaCl, base) nº 4.5

RMN (CCl_4 , base) nº 4.6: 6,25 (t, 2H, pirrol H β); 6,38 (t, 2H, pirrol H α); 6,47 (m, 2H, piridina H β) 6,83 (s, 1H, -CH-); 7,01 (m, 2H, piridina H β); 8,25 (m, 2H, piridina H α); 8,65 (m, 2H, piridina H α).

3.3. Obtención del bromuro de 4-(1-pirrolilmetil) piridinio (6)

A una disolución de 5,6 g. (35 milimoles) de 4-(1-pirrolilmetil) piridina en 45 ml. de acetona anhidra y 9 ml. de benceno anhidro, se añaden 9 ml. (15,03 g., 0,15 moles) de bromuro de metilo. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 8 horas, utilizando un refrigerante de acetona-CO₂ sólido para evitar la volatilización del bromuro de metilo. Tras la agitación, se deja a 5°C durante 24 horas y se filtra, lavando el sólido con acetona anhidra. Tras el secado se obtienen 8 g. (rendimiento 89 %) del bromuro de 4-(1-pirrolilmetil) piridinio (6), punto de fusión 176-178°C, recristalizado en acetona-etanol.

IR (CHCl₃) nº 4.7

RMN (CDCl₃-DMSO-d₆) nº 4.8: 4,38 (s, 3H, NCH₃); 5,51 (s, 2H, CH₂); 6,09 (t, J=2Hz., 2H, pirrol H_β); 6,81 (t, J=2Hz., 2H, pirrol H_α); 7,61 (d ancho, J= 7,5 Hz., 2H, piridina H_β); 9,00 (d, J=7,5Hz., 2H, piridina H_α)

3.4.- Obtención de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (7)

Sobre una disolución de 1,9 g. (7,5 milimoles) del bromuro de 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piridinio (6) en 30 ml. de metanol, se añaden lentamente 600 mg. (15,8 milimoles) de borohidruro sódico. La disolución se calienta a reflujo durante una hora y media, se evapora a presión reducida, se disuelve en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con éter. Las capas etéreas se secan y evaporan proporcionando 1,25 g. (rendimiento 95 %) de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. De una porción se precipite su picrato que, recristalizado en etanol, presenta un punto de fusión de 156-158°C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{19}N_2O$: C= 50,37; H=4,72; N= 17,27 %. Encontrado: C= 50,32; H=4,66; N=17,14 %.

IR ($CHCl_3$, base) nº 4.11

RMN (CCl_4 , base) nº 4.12: 1,86 (banda ancha, 2H, C^5-H_2); 2,18 (s, 3H, NCH_3); 2,30 (dd, 2H, C^6-H_2); 2,78 (banda ancha, 2H, C^2-H_2); 4,18 (s, 2H, CH_2); 5,31 (s ancho, 1H, =CH); 5,93 (t, J=2,4 Hz., 2H, pirrol H_β); 6,40 (t, J=2,4 Hz., 2H, pirrol H_α)

3.5. Obtención de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina (8)

A una disolución de 2 g. (7,9 milimoles) de bromuro de 4-(1-pi
rrrolilmetil) piridinio en 70 ml. de etanol absoluto se le añaden 108
mg. de dióxido de platino. La suspensión se agita en presencia de hi
drógeno durante 20 horas, con lo que se absorben 550 ml. de hidrógeno
(cantidad teórica necesaria 530 ml.); se filtra y evapora proporcio
nando un sólido que se disuelve en agua, se alcaliniza con hidróxido
sódico y se extrae con éter. Las capas orgánicas, una vez secas y eva
poradas, proporcionan 1,15 g. (rendimiento 82 %) de la 1-metil-4-(1-
pirrolilmetil) piperidina (8). De una porción de la misma se precipi
ta su picrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fu
sión de 170-172 °C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{21}N_5O_7$: C=50,12; H= 5,19
N= 17,19 %. Encontrado: C= 50,40; H=5,18; N= 17,19 % .

IR (NaCl, base) nº 4.9

RMN (CCl_4 , base) nº 4.10: 0,8-2,9 (m, 9H, piperidina); 2,10
(s, 3H, NCH_3); 3,61 (d, J=6 Hz.,
2H, CH_2); 5,90 (t, J=2,4 Hz., 2H,
pirrol H β); 6,39 (t, J= 2,4 Hz., pi
rrol H α)

3.6.- Obtención de la 2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanopirrolo [1,2-a] [1,4] diazocina (1)

3.6.1-A partir de la piperidina 8, con acetato mercúrico en medio ácido

A una disolución de 6,5 g. (0,0203 moles) de acetato mercúrico en 30 ml. de agua, a la que se ha pasado corriente de nitrógeno durante 30 minutos, se le añaden 350 mg. (1,96 milimoles) de 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, se adicionan 3,5 ml. de ácido acético disueltos en el mismo volumen de agua (disolución previamente desoxigenada con nitrógeno) y se mantiene a reflujo durante un minuto, tras el cual se enfría exteriormente con un baño de hielo. El precipitado de acetato mercurioso formado se filtra a vacío quedando una disolución amarilla a la que se pasa corriente de sulfuro de hidrógeno durante 30 minutos. El precipitado de sulfuro mercúrico se filtra, la disolución se alcaliniza con carbonato potásico, se añade 1 g. de borohidruro sódico y se extrae con éter. Las capas etéreas, secadas y evaporadas, proporcionan 260 mg. de una mezcla en proporción 2:1 (RMN) de la diazocina 1 y de la piperidina de partida.

3.6.2-A partir de la piperidina 8, con acetato mercúrico en medio alcalino

Se disuelven 7,4 g. (23,21 milimoles) de acetato mercúrico y 10,4 g. (27,85 milimoles) del dihidrato de la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA Na₂) en 80 ml. de agua, borboteando nitrógeno a su través. Se alcaliniza la disolución con hidróxido sódico hasta pH=8 y se mantiene la corriente de nitrógeno y la agitación durante 10 minutos, transcurridos los cuales se añaden 400 mg. (2,24 milimoles) de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina, calentando a reflujo durante otros 10 minutos. Se enfría exteriormente el sistema con un baño de hielo, se añade 1 g. de borohidruro sódico disuelto en metanol y se filtra a vacío, lavando repetidamente el precipitado con metanol. El metanol se evapora a vacío y la disolución acuosa se

extrae con cloruro de metileno el cual se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora, proporcionando 360 mg. (rendimiento 91%) de la diazocina 1. De una porción se precipita el picrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fusión de 188-190°C.

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{19}N_5O_7$: C= 50,37; H= 4,72; N= 17,27 %. Encontrado: C= 50,16; H= 4,62; N= 17,11 %.

IR ($CHCl_3$, base) nº 4.13

RMN (CCl_4 , base) nº 4=14: 1,20-2,40 (m, 7H, alicíclicos); 2,02 (s, 3H, NCH_3); 3,30-4,20 (m, 3H, C^6-H); 5,64 (m, 1H, $C^{10}-H$); 5,90 (m, 1H, C^9-H); 6,38 (m, 1H, C^8-H).

3.6.3-A partir de la tetrahidropiridina 8

Una disolución de 1,09 g. (6,19 milimoles) de la 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 33 ml. de dimetilsulfóxido, previamente destilado y desoxigenado, se somete a corriente de nitrógeno y vacío alternadamente con objeto de desoxigenar la disolución. Se deja durante veinte minutos borboteando nitrógeno a su través y se añaden 1,75 g. (15,62 milimoles) de terc-butóxido potásico previamente sublimado. La mezcla se mantiene en agitación y en corriente de nitrógeno durante 10 minutos, transcurridos los cuales se calienta, manteniendo la agitación, en un baño de silicona termostatzado a 95°C durante 6 horas, pasando corriente de nitrógeno periódicamente para mantener la atmósfera inerte en el matraz de reacción. Transcurridas las seis horas, se añaden 22 ml. de ácido acético diluido al 50 % y desoxigenado, manteniendo la agitación y la calefacción durante 2 minutos, se retira el baño de silicona y se mantiene la agitación durante 3 minutos más. El contenido del matraz se vierte sobre hielo triturado, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con éter, secando sobre sulfato magnésico anhidro. Las fracciones etéreas

evaporadas proporcionan 840 mg de una mezcla cuyo análisis por RMN revela la presencia de la diazocina 1 y de pirrol, en proporciones 5:6. La diazocina 1 (0,253 g., rendimiento 25 %) se separó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo-metanol 94:6 .

3.7.- Obtención de la 1-metil-2-pirrolil-4-piridil cetona (9)

Se disuelven 2 g. (19,2 milimoles) de 4-cianopiridina y 1,8 g. (22,2 milimoles) de N-metil pirrol en 30 ml. de trifluoruro de boro-eterato y 70 ml. de cloroformo anhidro. La disolución, enfriada exteriormente con hielo, se somete a una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante una hora y se vierte sobre hielo triturado e hidróxido sódico. La disolución alcalina se extrae con cloroformo, las capas clorofórmicas se evaporan y el residuo se disuelve en 150 ml. de ácido clorhídrico 4N, calentando a ebullición durante tres minutos. La disolución se enfría, se alcaliniza con hidróxido sódico 2N y se extrae nuevamente con cloroformo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan, proporcionando 2,47 g. de una mezcla que sometida a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: benceno-cloroformo 6:4) rinde 1,06 g (rendimiento 30 %) de la 1-metil-2-pirrolil-4-piridil cetona (9) que, recristalizada en éter de petróleo, muestra un punto de fusión de 113-114°C.

Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{10}N_2O$: C= 70,95; H= 5,41; N= 15,04. Encontrado: C= 70,91; H= 5,45; N= 14,96 % .

IR (KBr) nº 4.15

RMN ($CDCl_3$) nº 4.16: 3,95 (s, 3H, NCH_3); 6,08 (m, 1H, pirrol C^3-H); 6,89 (m, 1H, pirrol C^5-H); 7,48 (m, 2H, piridina H_β); 8,63 (m, 2H, piridina H_α).

3.8.- Obtención de la 4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridina (10)

A una disolución de 13,5 g. (0,23 moles) de hidróxido potásico en 184 ml. de etilenglicol se añaden 12,25 g. (0,065 moles) de la 1-metil-2-pirrolil-4-piridil cetona y 13,5 g. de hidrato de hidracina. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se destilan to dos los productos que hierven por debajo de 190°C y se calienta de nuevo a reflujo durante tres horas. Se deja enfriar y se vierte sobre agua-hielo triturado extrayendo con éter. La capa etérea se lava con agua, se deseca con sulfato sódico anhidro y se evapora obte niendose 9,7 g. (rendimiento 85%) de la 4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridina (10), que recristalizada en éter de petróleo muestra un pun to de fusión de 64-66°C.

Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{12}N_2$: C= 76,71; H= 7,02; N= 16,26 %. Encontrado: C= 77,09; H= 7,11; N= 16,29 % .

IR (KBr) nº 4.17

RMN (ClC_4) nº 4.18: 3,26(s, 3H, NCH_3); 3,79 (s, 2H, CH_2); 5,7-5,9 (m, 2H, pirrol $H\beta$); 6,35 (t, 1H, pirrol $H\alpha$); 6,85 (d, $J= 6$ Hz., 2H, piridina $H\beta$); 8,26 (d, $J= 6$ Hz., 2H, piridina $H\alpha$)

3.9.- Obtención del ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio (11)

A una disolución de 3,35 g. (19,5 milimoles) de 4-(1-metil-2-pirrolilmetil)piridina en 30 ml. de acetona anhidra se añade gota a gota, enfriando externamente con baño de hielo, 5 ml. (11,25 g. 0,087 moles) de ioduro de metilo disueltos en 5 ml. de benceno anhidro. La mezcla resultante se mantiene con el baño de hielo, en continua agitación y protegiendo el matraz de la luz durante una hora, se retira el baño de hielo y se prosigue la agitación durante dos horas más. La suspensión resultante se deja a 5°C durante 24 horas, se filtra a vacío, el sólido se lava con acetona y se seca obteniéndose 5,9 g. (rendimiento 95 %) del ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio. Una muestra recristalizada en acetona-etanol absoluto (9:1) tiene un punto de fusión de 167-169°C.

Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{15}N_2I$: C= 45,87; H= 4,81; N= 8,91; I= 40,41 % . Encontrado: C= 46,21; H= 4,81; N= 8,87 ; I= 40,57 % .

IR (KBr) nº 4. 19

RMN (DMSO- d_6) nº 4.20: 3,4 (s, 3H, pirrol NCH_3); 4,30 (s, 5H, NCH_3 y CH_2); 5,82 (d, $J=3$ Hz., 2H, pirrol $H\beta$); 6,61 (t, $J= 2$ Hz., 1H, pirrol $H\alpha$) 7,80 (d, $J= 6,5$ Hz., 2H, piridina $H\beta$); 8,85 (d, $J= 6,5$ 2H, piridina $H\alpha$).

3. 10.- Obtención de la 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (12).

A una disolución de 3,34 g. (10 moles) del ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio (11) en 250 ml. de metanol-agua (9:1) se adicionan lentamente y con agitación continua 800 mg. (20 milimoles) de hidróxido sódico y 760 mg. (20 milimoles) de borohidruro sódico, enfriando exteriormente con un baño de hielo. La mezcla se calienta a reflujo durante seis horas, transcurridas las cuales se evapora el metanol a presión reducida y se extrae la disolución acuosa con cloroformo. Los extractos cloroformicos secados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados proporcionan 1,61 g. (rendimiento 80%) de la 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina. De una fracción se precipita su picrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fusión de 178-180°C.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{21}N_3O$: C= 51,55; H= 5,04; N= 16,69%. Encontrado: C= 51,53; H= 5,09; N= 16,69%.

IR (NaCl) nº 4.21

RMN (ClC_4) nº 4.22: 2,0 (señal ancha, 2H, C^5-H_2); 2,18 (s, 3H, NCH_3); 2,36 (m, 2H, C^6-H_2); 2,76 (m, 2H, C^2-H_2); 3,17 (s ancho, 2H, CH_2 puente); 3,42 (s, 3H, pirrol NCH_3); 5,17 (s ancho 1H, =CH); 5,75 (m, 2H, pirrol $H\beta$); 6,28 (t, 1H, pirrol $H\alpha$).

3.11.- Obtención de la 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina (13)

Sobre una disolución de 1,5 g. (4,5 milimoles) de yoduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio en 60 ml. de metanol absoluto se añaden 85 mg. de dióxido de platino. La suspensión se agita en presencia de hidrógeno durante 18 horas, con lo que se absorben 365 ml. de hidrógeno (cantidad teórica necesaria 350 ml.), se filtra y evapora, el residuo se disuelve en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae con éter. Las capas etéreas, lavadas con disolución acuosa de bisulfito sódico a pH=8, una vez secadas sobre sulfato sódico anhidro y evaporadas, proporcionan 785 mg. (rendimiento 87 %) de la 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina. De una fracción se precipita su picrato que muestra un punto de fusión de 167-169°C.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{23}N_5O_7$: C= 51,30; H= 5,50; N= 16,61 %. Encontrado: C= 50,98; H= 5,43; N= 16,30 %.

IR (Na Cl) nº 4.23

RMN (Cl_4C) nº 4.24: 1,15-2,90 (m. 1H, piperidina CH_2 interanular); 2,12 (s, 3H, piperidina NCH_3); 3,44 (s, 3H, pirrol NCH_3); 5,6-5,9 (m, 2H, pirrol $H\beta$); 6,28 (t, 1H, pirrol $H\alpha$).

3.12.- Obtención de la 1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metano-
pirrolo [3,2-c] azocina (2)

3.12.1.- A partir de la piperidina 13¹, con acetato mercúrico en
medio ácido.

A una disolución de 9,28 g. (29,1 milimoles) de acetato mercúrico en 45 ml. de agua, a la que se ha pasado corriente de nitrógeno durante treinta minutos, se le añaden 500 mg. (2,60 milimoles) de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, se adicionan 5 ml. de ácido acético disueltos en el mismo volumen de agua (disolución previamente desoxigenada con nitrógeno) y se mantiene a reflujo durante un minuto, tras el cual se enfría exteriormente con un baño de hielo. El precipitado de acetato mercurioso formado se filtra a vacío quedando una disolución amarilla a la que se pasa corriente de sulfuro de hidrógeno durante 30 minutos. El precipitado de sulfuro mercúrico se filtra, la disolución se alcaliniza con carbonato potásico, se añade 1 g. de borohidruro sódico y se extrae con éter. Las capas etéreas, secadas y evaporadas, proporcionan 270 mg. de una mezcla compuesta por un 40 % del producto de partida y un 60 % del producto de ciclación (cálculos basados en RMN).

3.12.2.- A partir de la piperidina 13, con acetato mercúrico en
medio alcalino.

Se disuelven 7,4 g. (23,21 milimoles) de acetato mercúrico y 10,4 g. (27,85 milimoles) del dihidrato de la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA.Na₂) en 80 ml. de agua, borboteando nitrógeno a su través. Se alcaliniza la disolución hasta pH=8 y se mantiene la corriente de nitrógeno y la agitación durante 10 minutos, transcurridos los cuales se añaden 400 mg. (2,08 milimoles) de la 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina, calentando a reflujo

jo durante otros 10 minutos. Se enfría exteriormente el sistema con un baño de hielo, se añade 1 g. de borohidruro sódico disuelto en metanol y se filtra a vacío, lavando repetidamente el precipitado con metanol. El metanol se evapora a vacío y la disolución acuosa se extrae con cloruro de metileno, el cual se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora, proporcionando 363 mg. (rendimiento 92 %) de la azocina 2. De una porción se precipita el picrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fusión de 173-174°C

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{21}N_5O_7$: C= 51,55; H= 5,05; N= 16,70. Encontrado: C= 51,61; H= 5,05; N= 16,51 %.

IR (Na Cl) nº 4.25

RMN (CCl_4) nº 4.26: 1,3-2,9 (m, 9H alicíclicos); 1,99 (s, 3H, NCH_3); 3,40 (m, 1H, C^4-H); 5,58 (d, J=3 Hz., 1H, C^3-H); 6,19 (d, J=3 Hz., 1H, C^2-H)

3.12.3.- A partir de la tetrahidropiridina 12 .

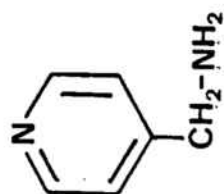
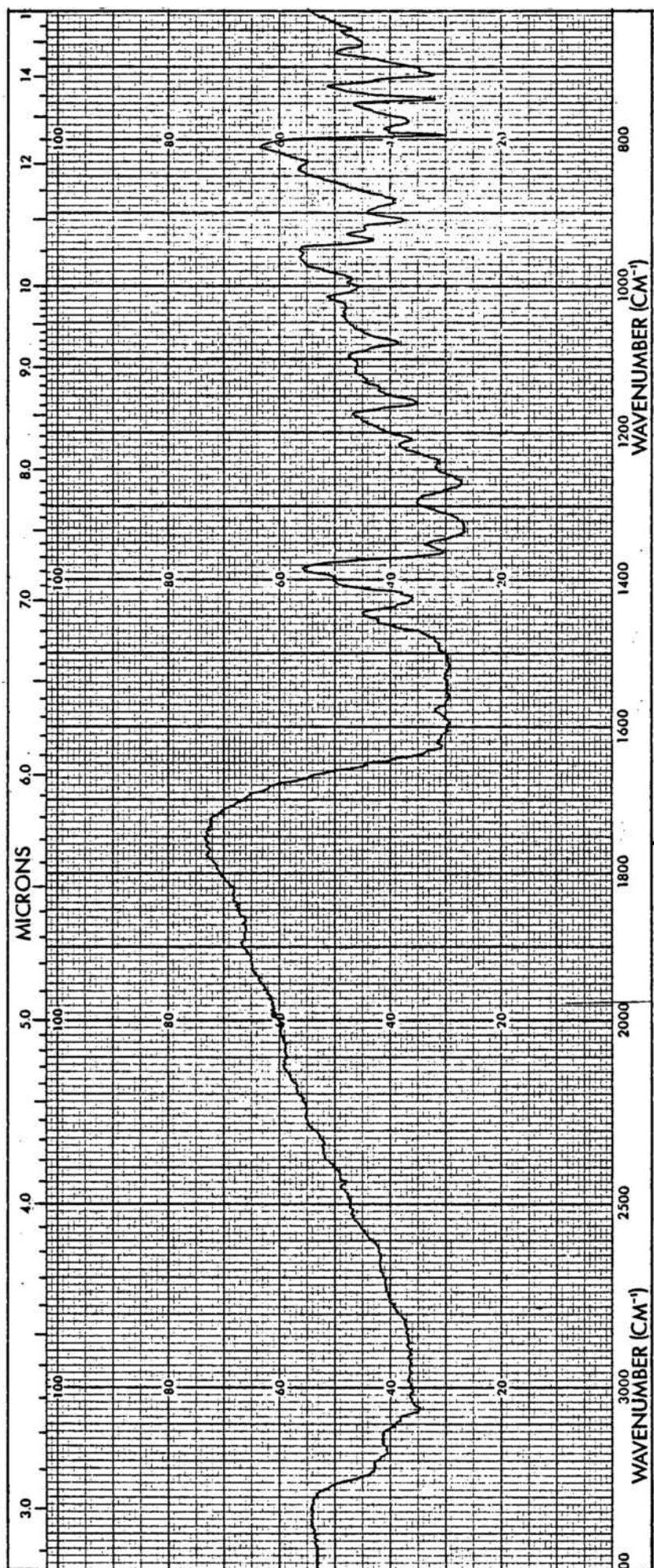
Una disolución de 700 mg. (3,68 milimoles) de la 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina en 20 ml. de dimetilsulfóxido, previamente destilado y desoxigenado, se somete a corriente de nitrógeno y vacío alternadamente con objeto de desoxigenar la solución. Se deja durante veinte minutos borboteando nitrógeno a su través y se añade 1 g. (8,92 milimoles) de terc-butóxido potásico previamente sublimado. La mezcla se mantiene en agitación y corriente de nitrógeno durante diez minutos y se calienta en un baño de silicona termostaticado a 95°C durante tres horas, pasando corriente de nitrógeno periódicamente para mantener la atmósfera inerte en el matraz de reacción. Transcurridas las tres horas, se añaden 20 ml. de ácido acético diluído al 50 % y desoxigenado previamente manteniendo la agitación y la calefacción durante dos minutos, a cuyo final se retira el baño de silicona. Se vierte el contenido del matraz sobre hielo

triturado, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con éter, secando sobre sulfato magnésico anhidro. Las fracciones etéreas evaporadas proporcionan 630 mg. de una mezcla formada por la tetrahidropiperidina de partida y la 1-metil-4-[(1-metil-2-pirrolil)metiliden] piperidina (35) en proporción 9:11, respectivamente (calculada por RMN). Sometida la mezcla a cromatografía en columna sobre gel de sílice, al eluir con cloroformo-metanol 94:6 se obtienen 300 mg. (rendimiento 42%) de la piperidina 35. De una porción se precipita se picrato que, recristalizado en etanol, muestra un punto de fusión de 159-161°C.

IR (CHCl_3) nº 4.27

RMN (Cl_4C) nº 4.28: 2,18 (s, 3H, NCH_3); 2,32 (s ancho, 8H, 4- CH_2 -); 3,41 (s, 3H, NCH_3 pirrol); 5,85 (s ancho, 3H, 2H pirrol =CH); 6,30 (m, 1H, pirrol H α).

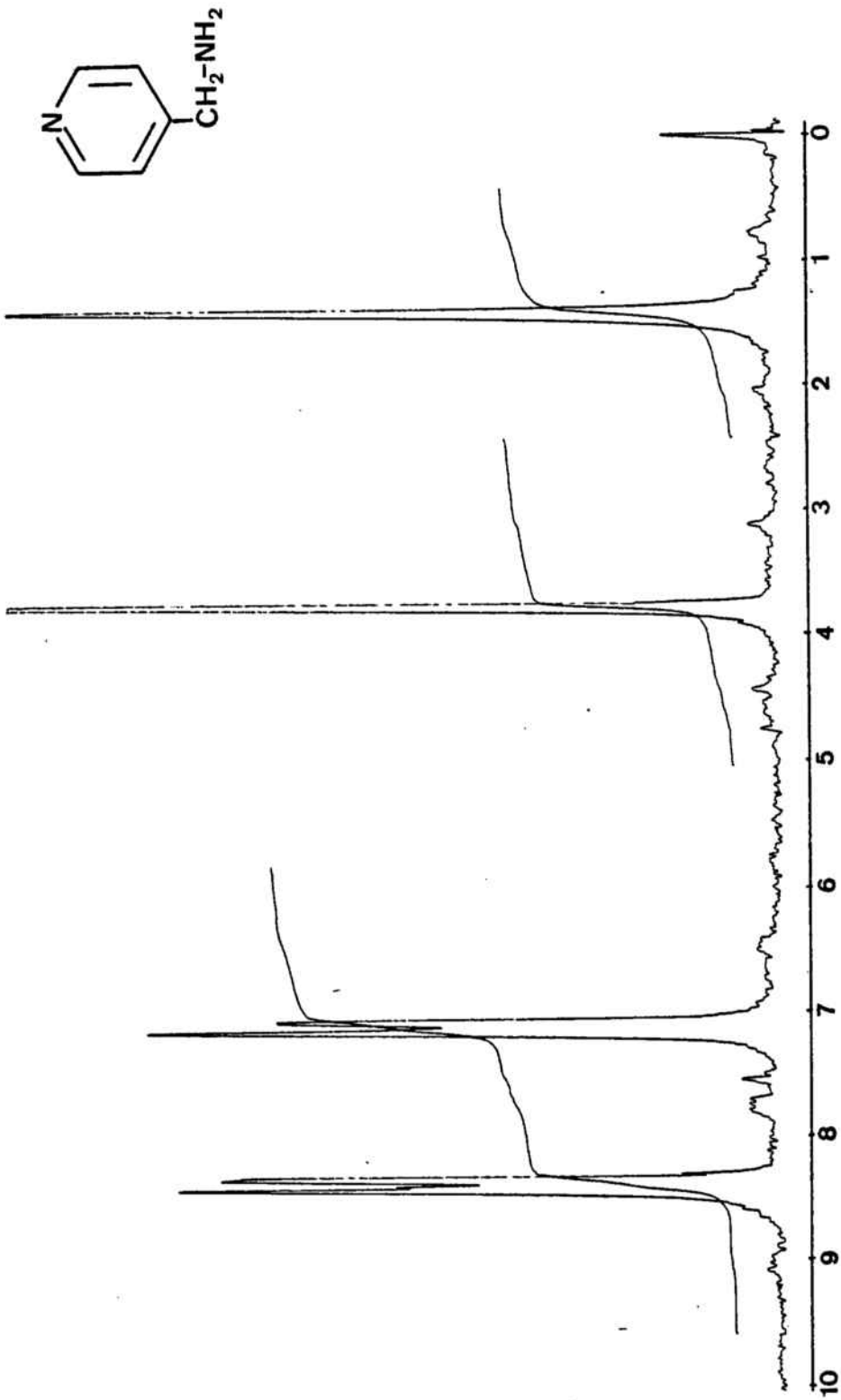
4.- ESPECTROS DE IR Y RMN



Espectro 4.1

IR (KBr).

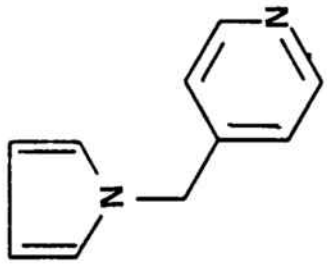
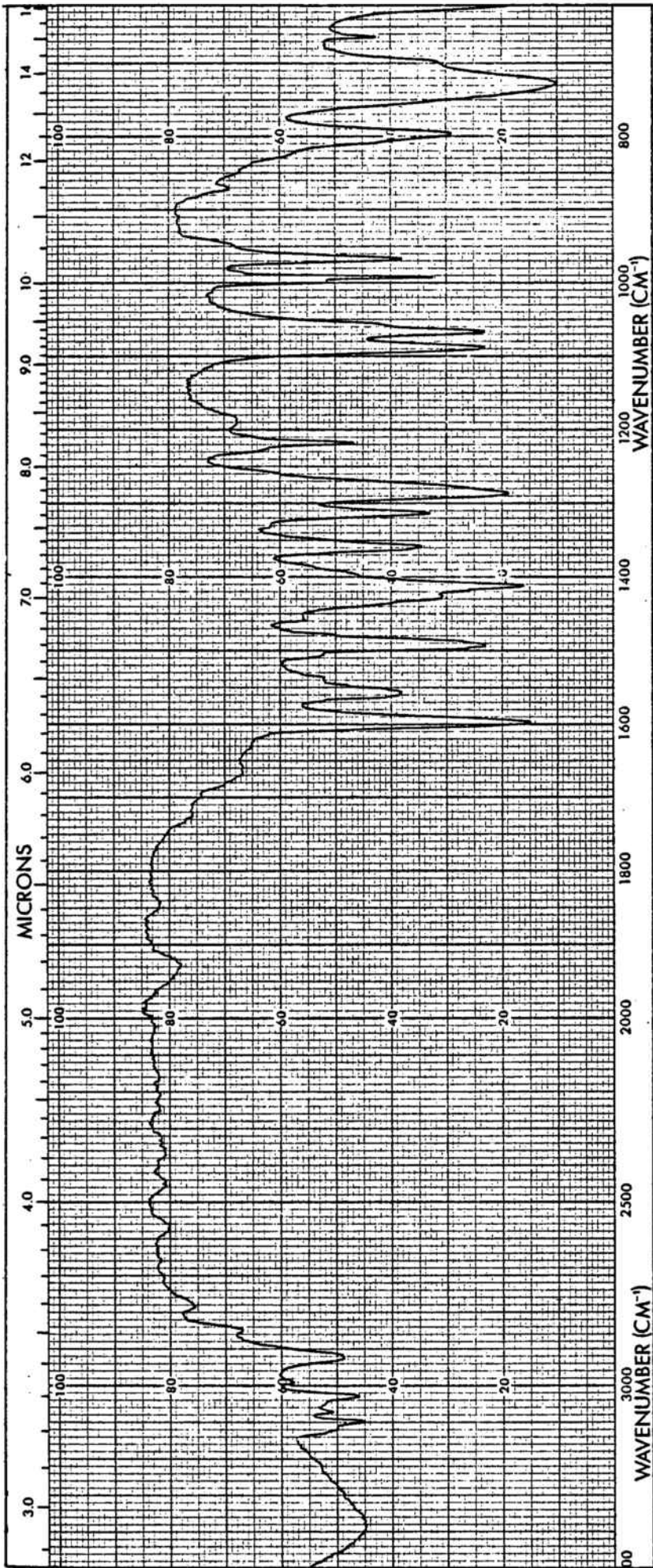
4-aminomethylpyridine (4)



Espectro 4.2

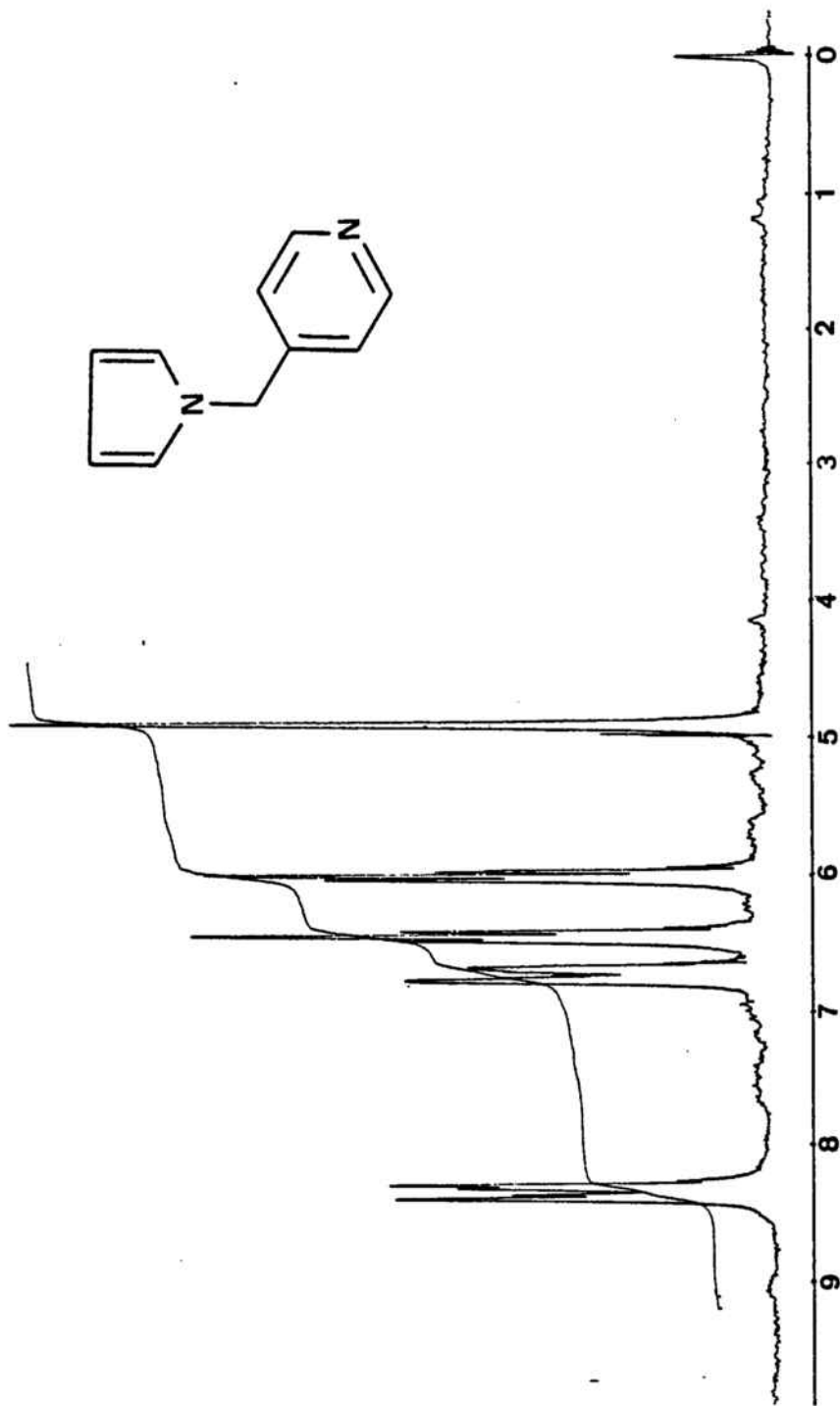
RMN (CCl₄).

4-aminomethylpiridina (4)



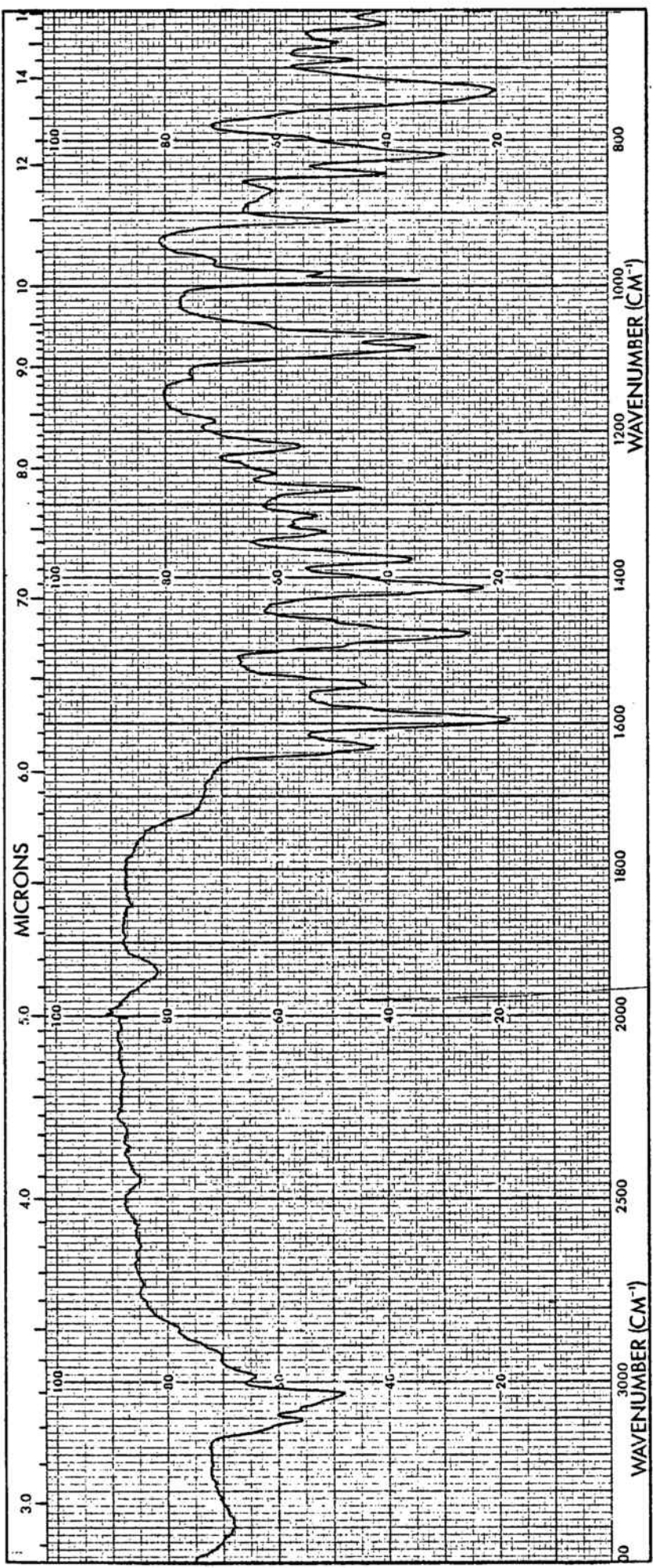
Espectro 4.3
IR (NaCl).

4-(1-pirrolilmetil)piridina (5)



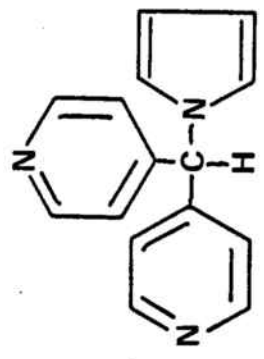
Espectro 4.4
RMN (CCl₄).

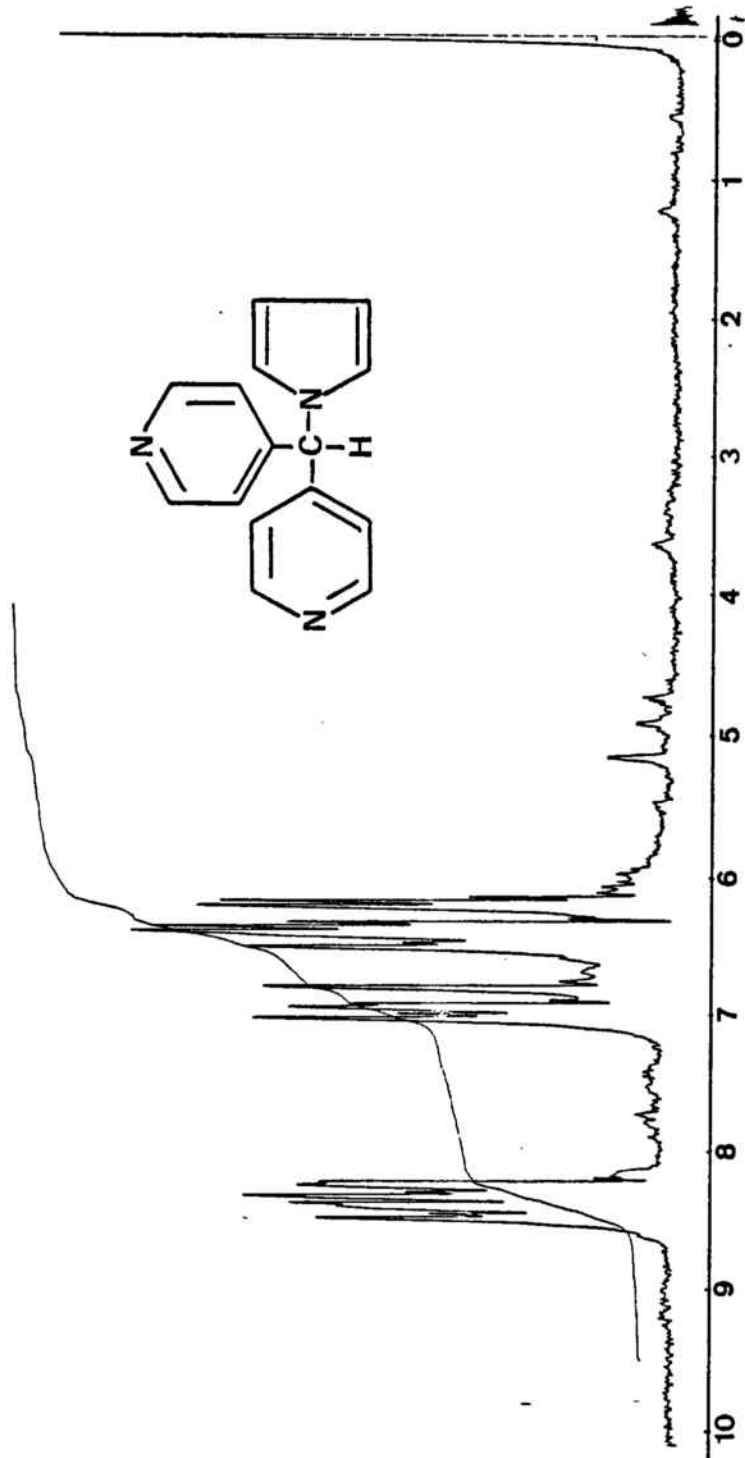
4-(1-pirrolilmetil)piridina (5)



Espectro 4.5
IR (NaCl)

Bis-(4-piridil)-1-pirrolil metano (32)

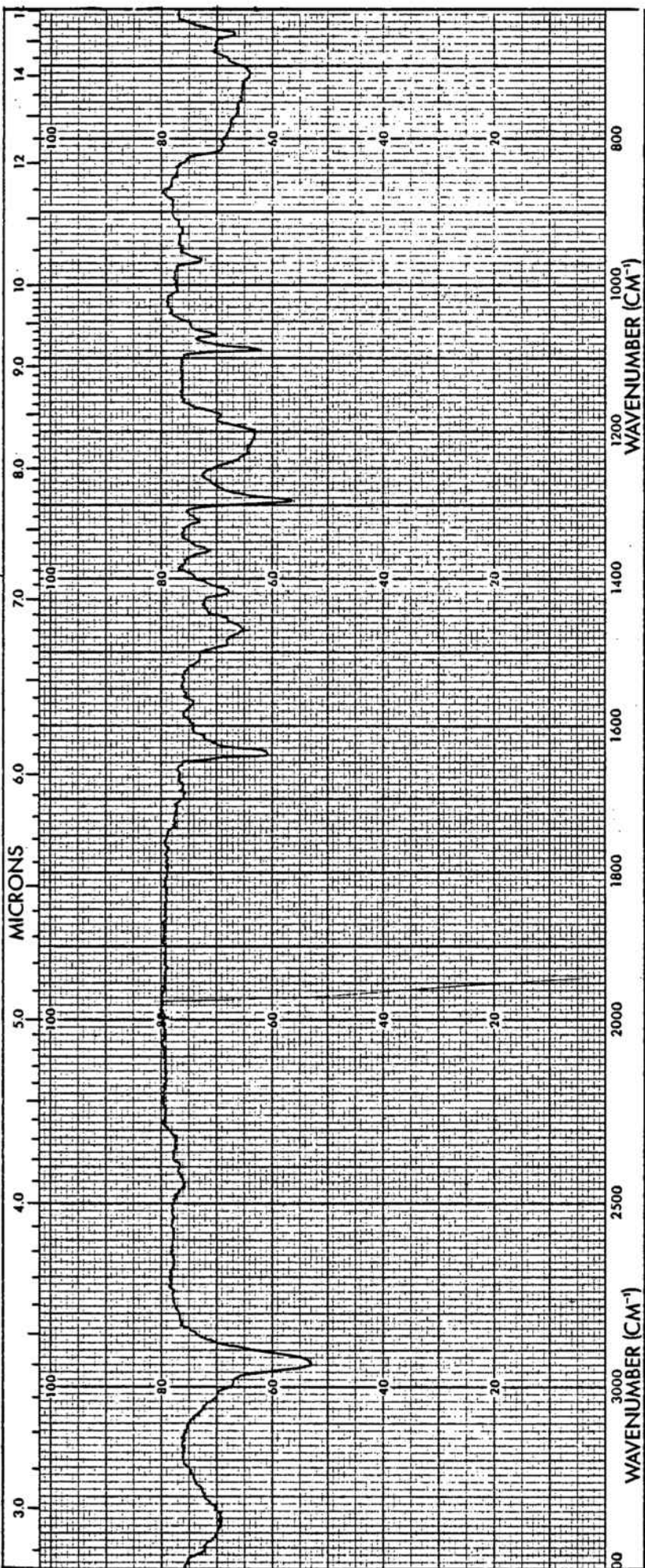




Espectro 4.6

RMN (CCl_4).

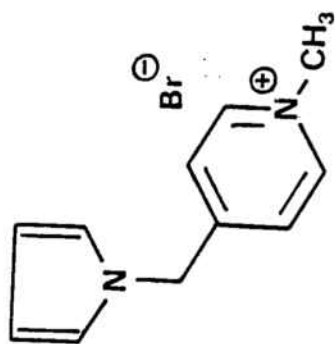
Bis-(4-piridil)-l-pirrolil metano (32)

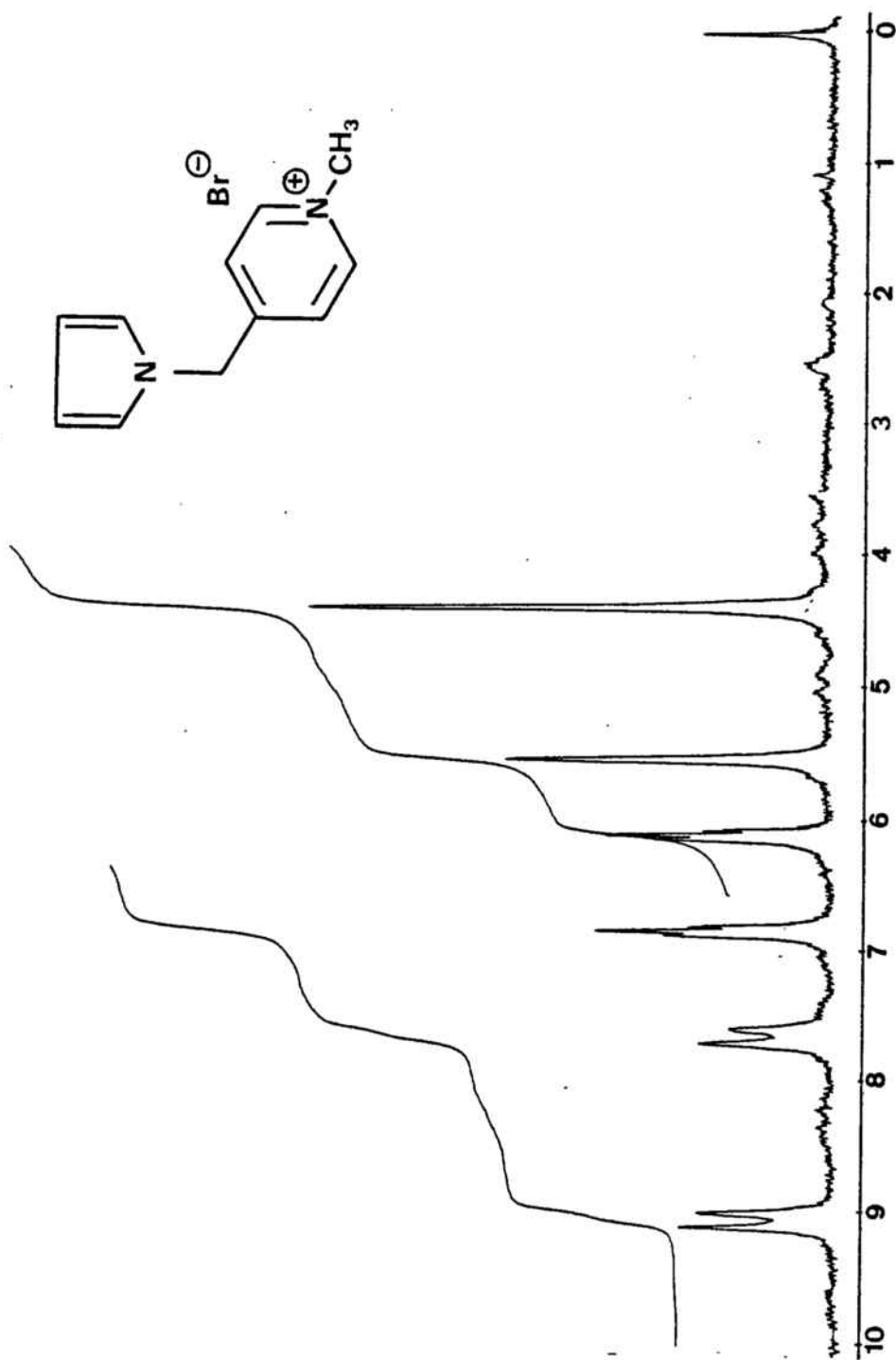


Espectro 4.7

IR (CHCl₃).

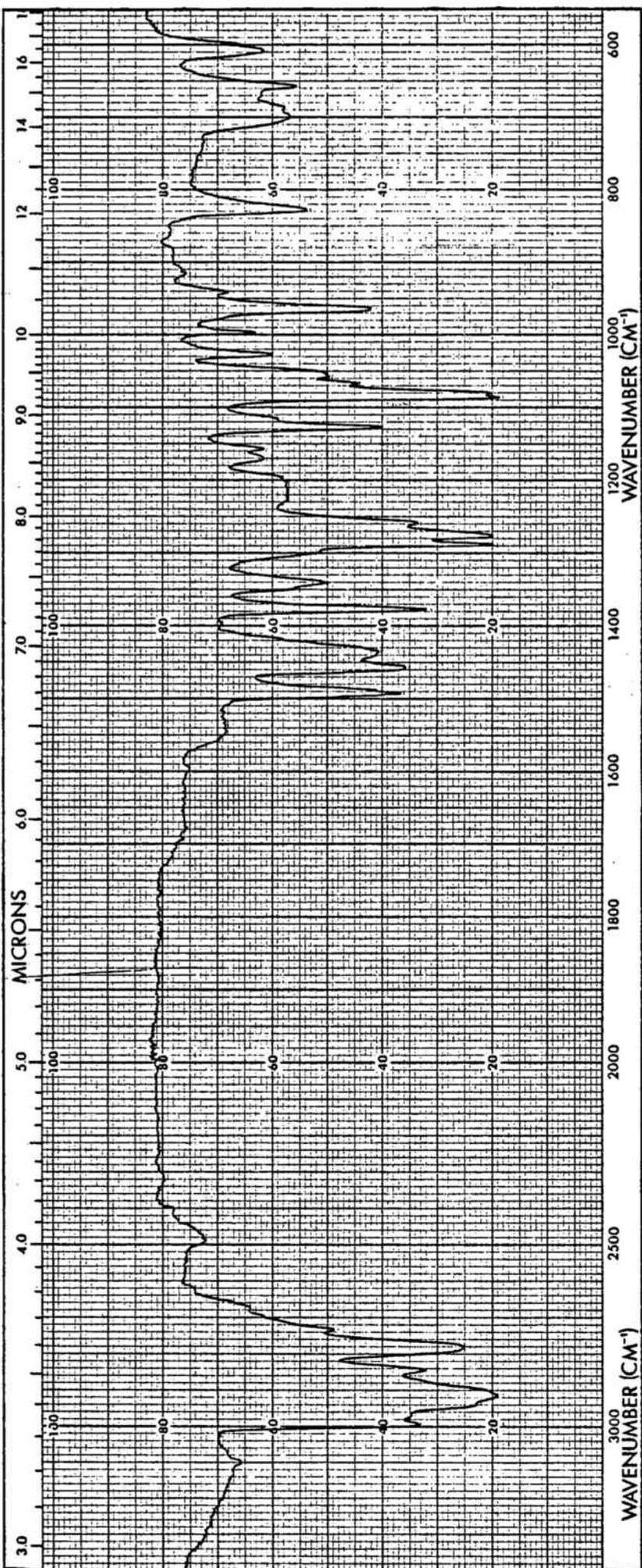
Bromuro de 4-(1-pirrolilmetil) piridinio (6)





Espectro 4.8

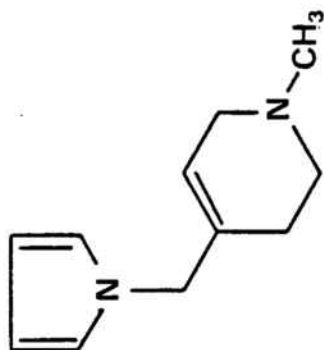
RMN (CDCl₃-DMSO-d₆) Bromuro de 4-(1-pirrolilmetil) piridinio (c)

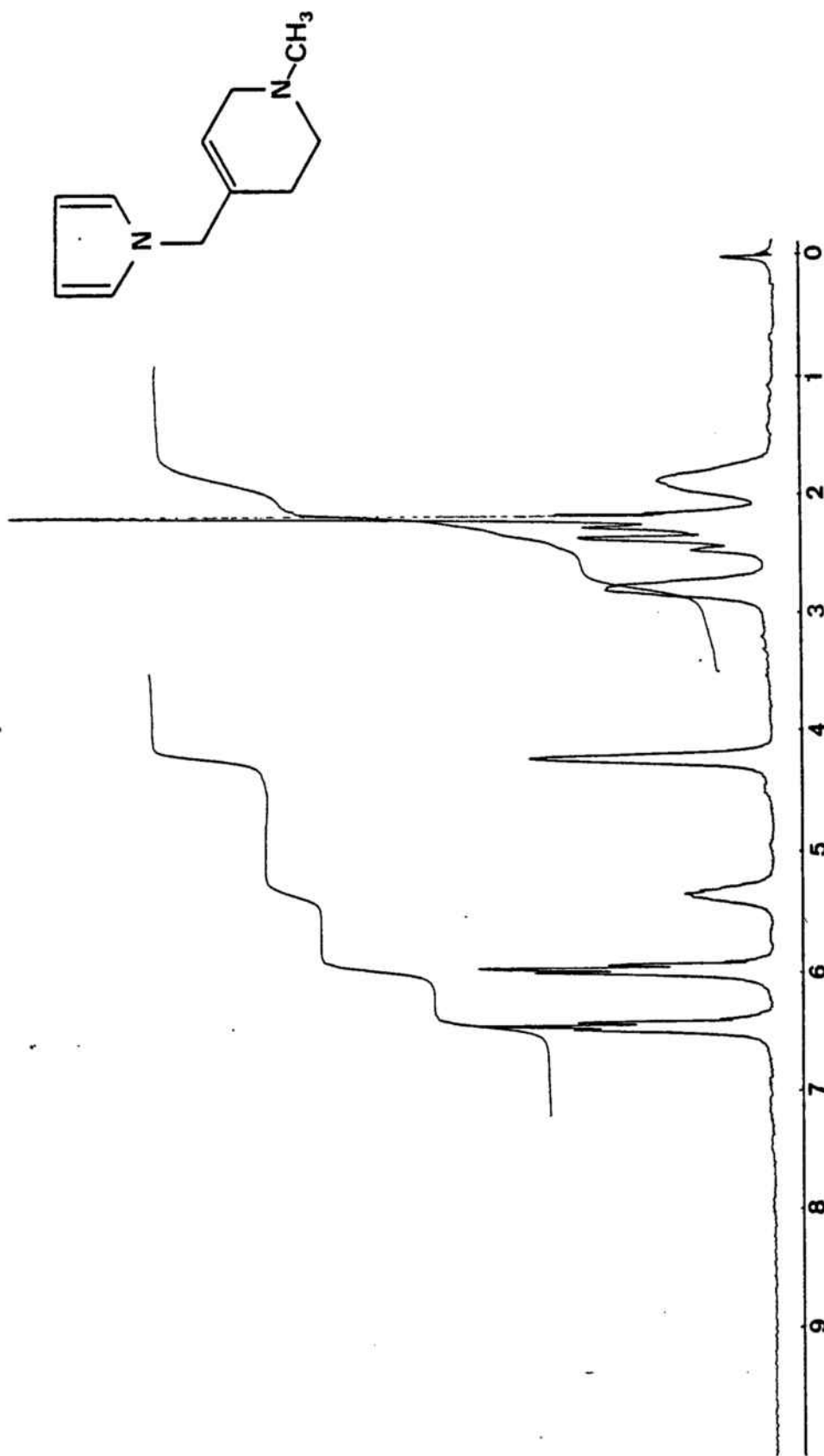


Espectro 4.11

IR (CHCl₃)

1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiricina (2)

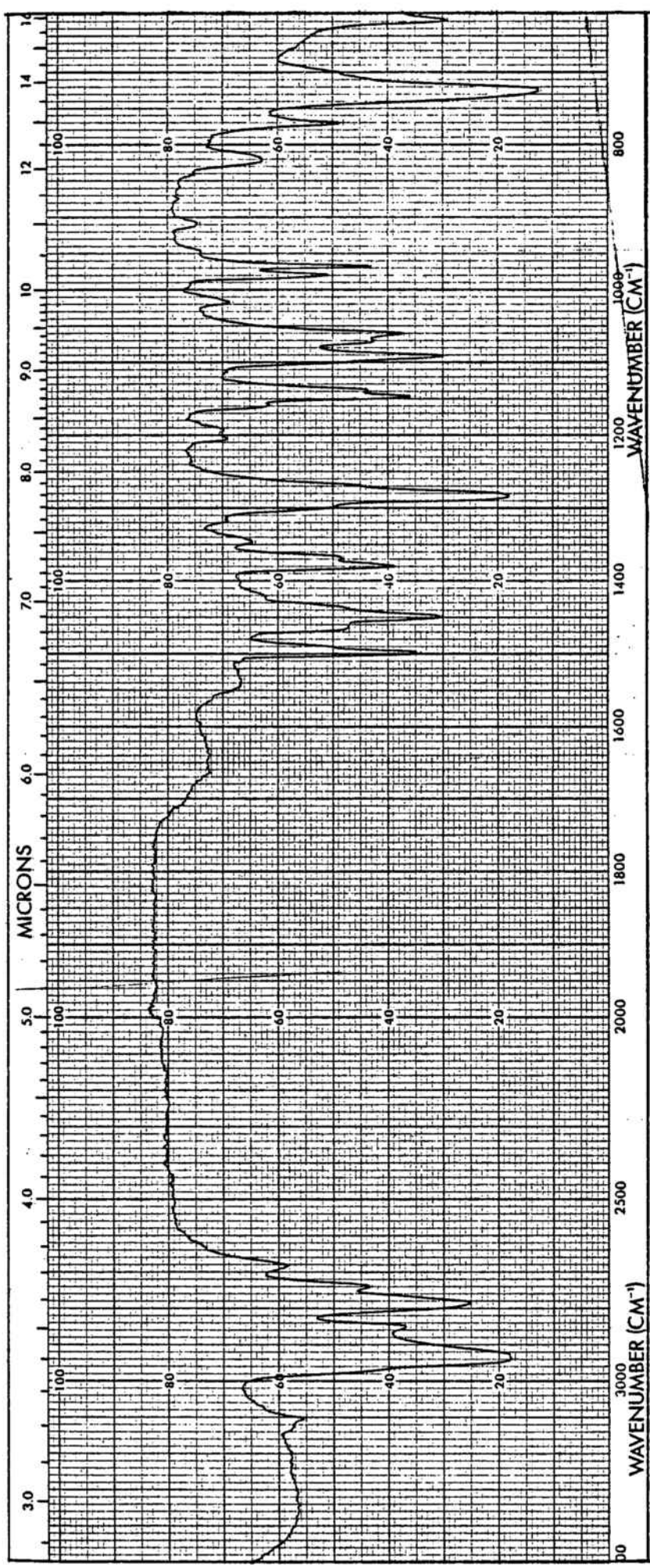




Espectro 4.12

RMN (CCl₄)

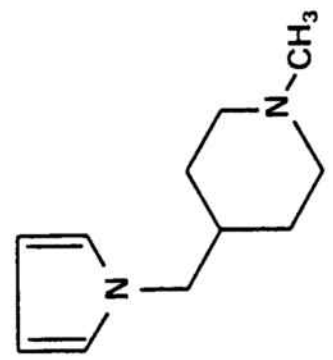
1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (2)

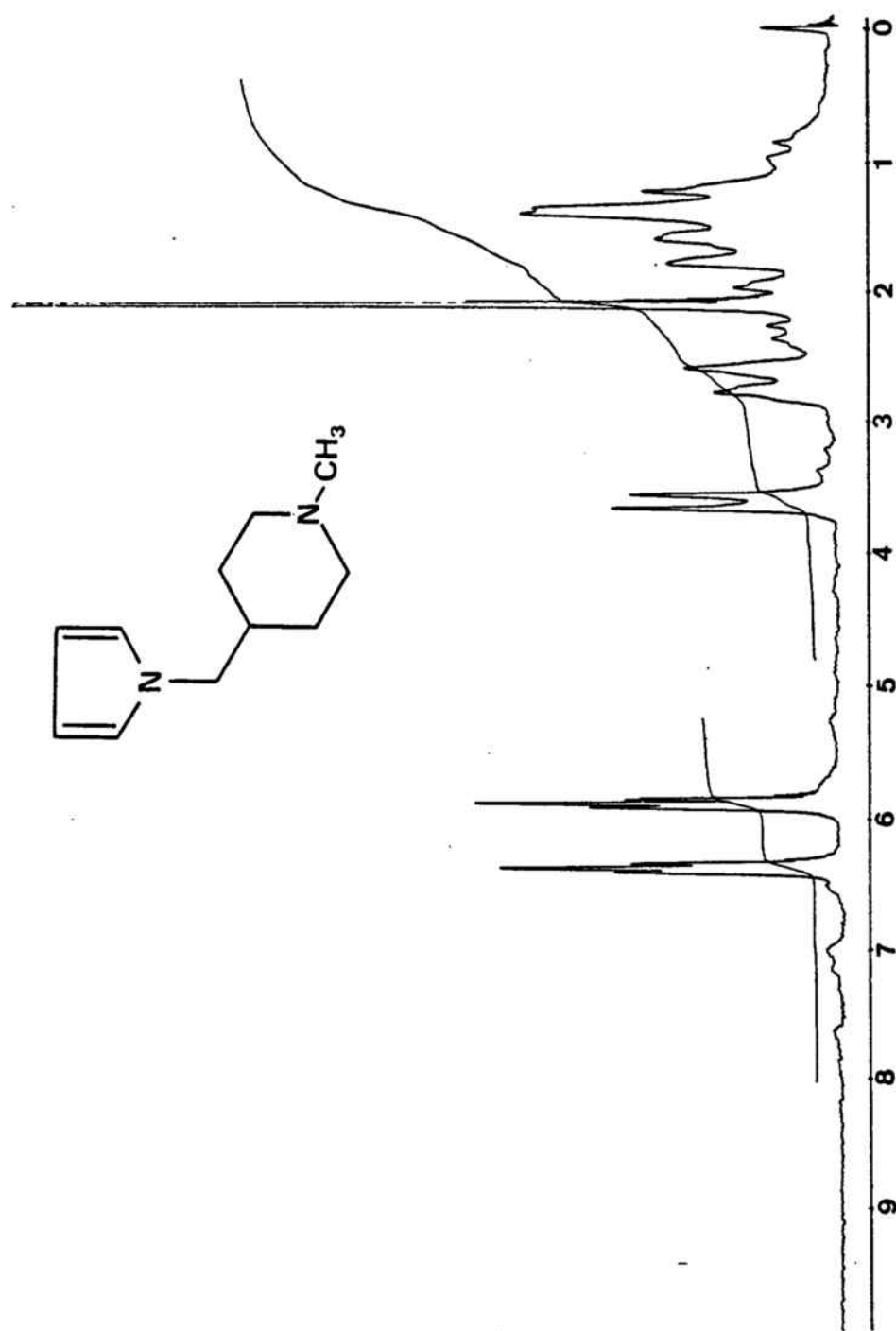


Espectro 4.9

IR (NaCl).

1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina (B)

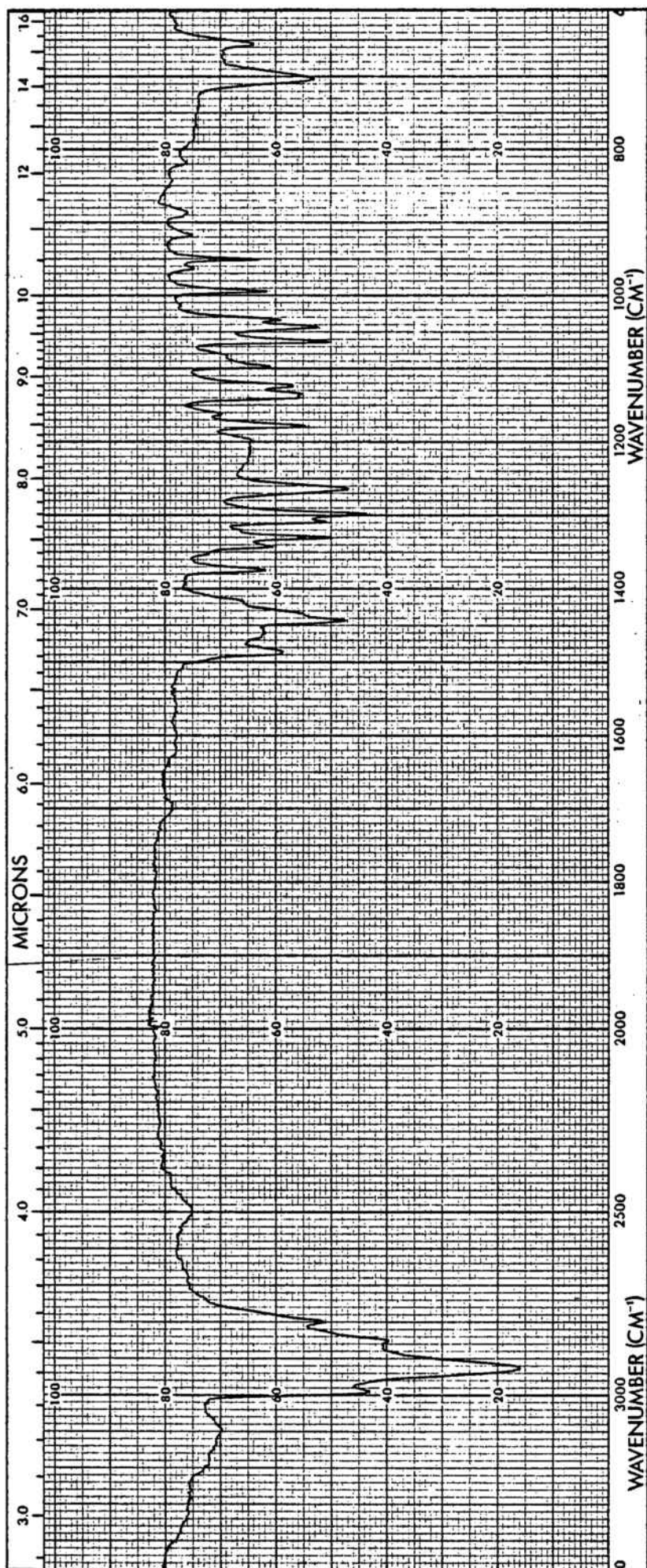




Espectro 4.10

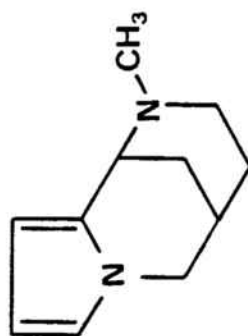
AMN (CCl₄)

1-metil-4-(1-pirrolilmetil) piperidina (B)



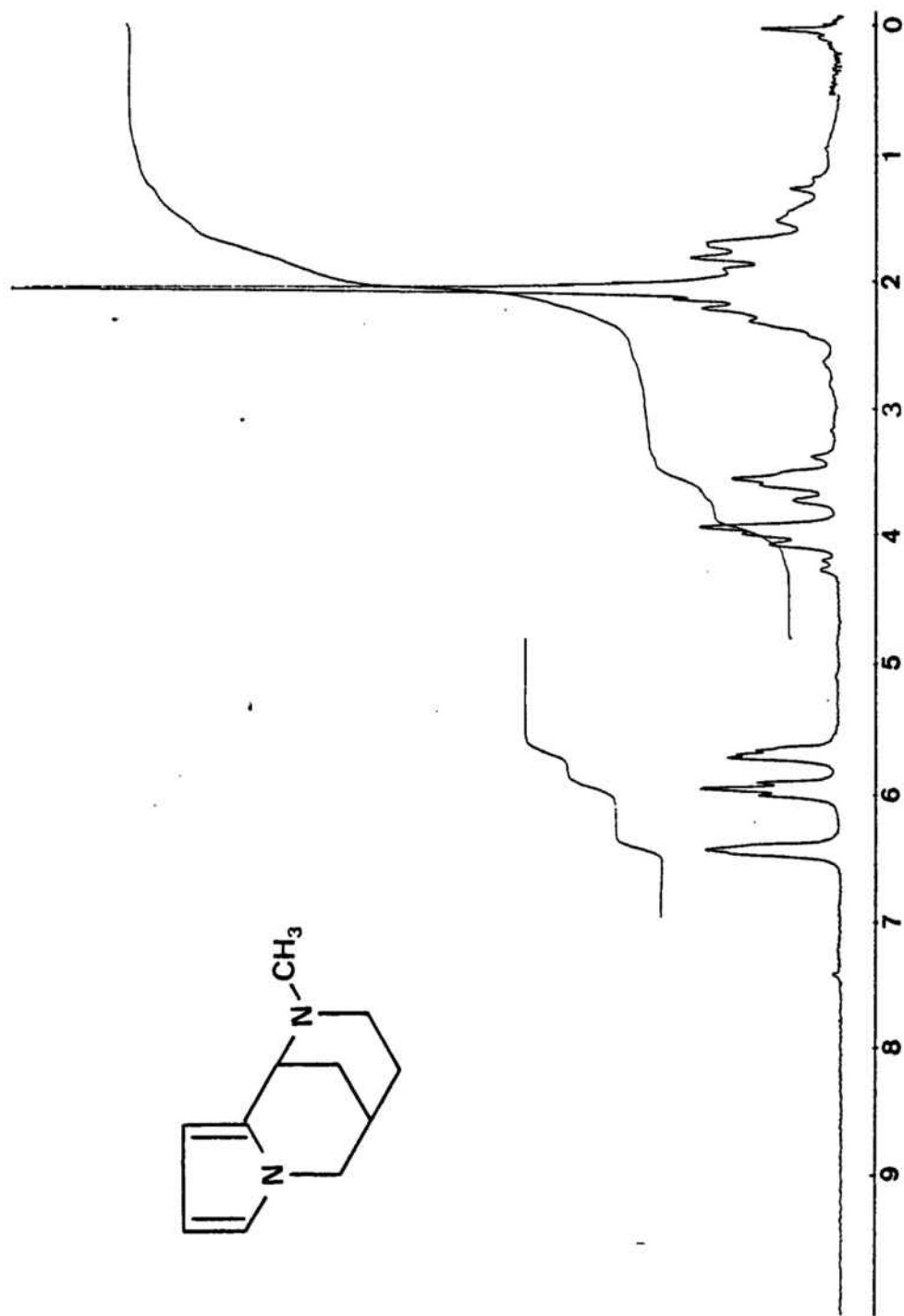
Espectro 4.13

IR (CHCl_3)



2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanopirrololo

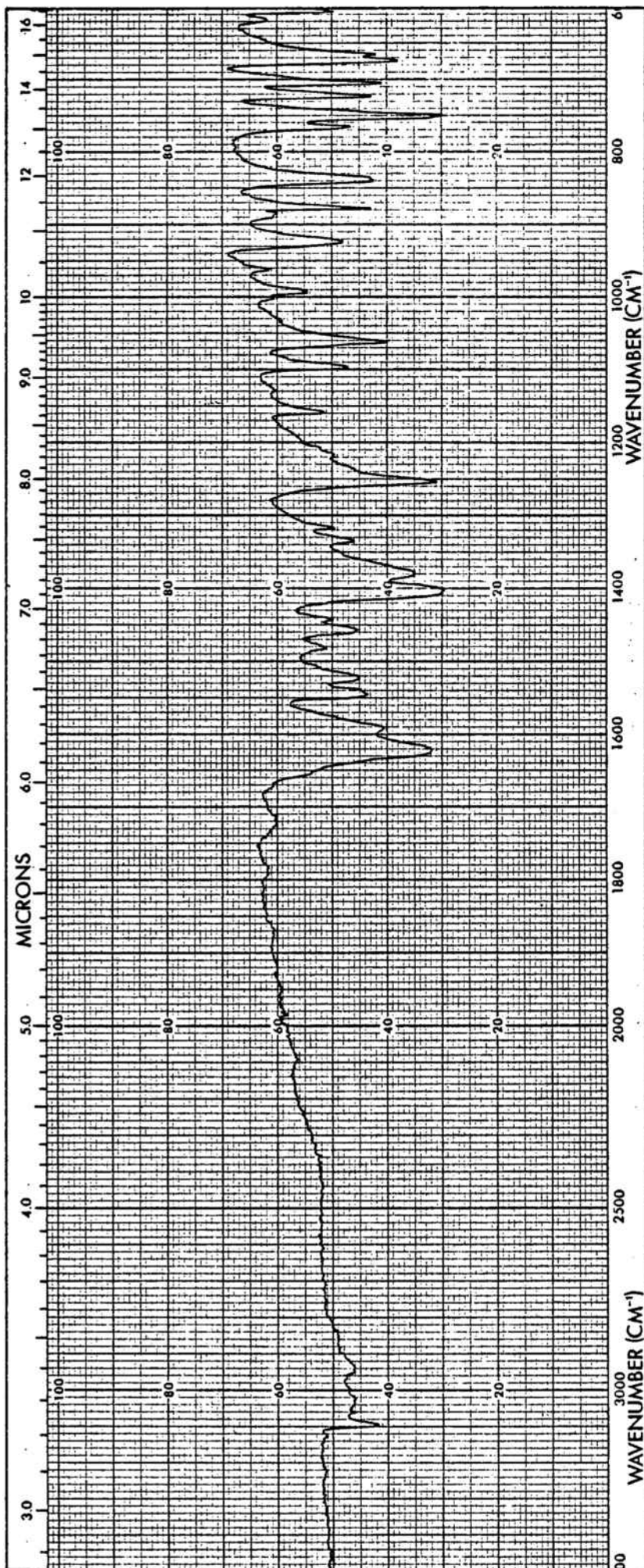
[1,2-a] [1,4] diazocina (I)



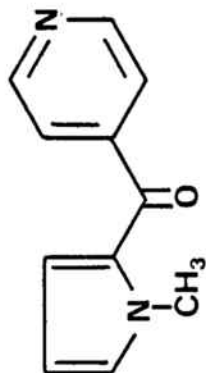
Espectro 4.14

2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanopirrololo
[1,2-a][1,4] diazocina (1)

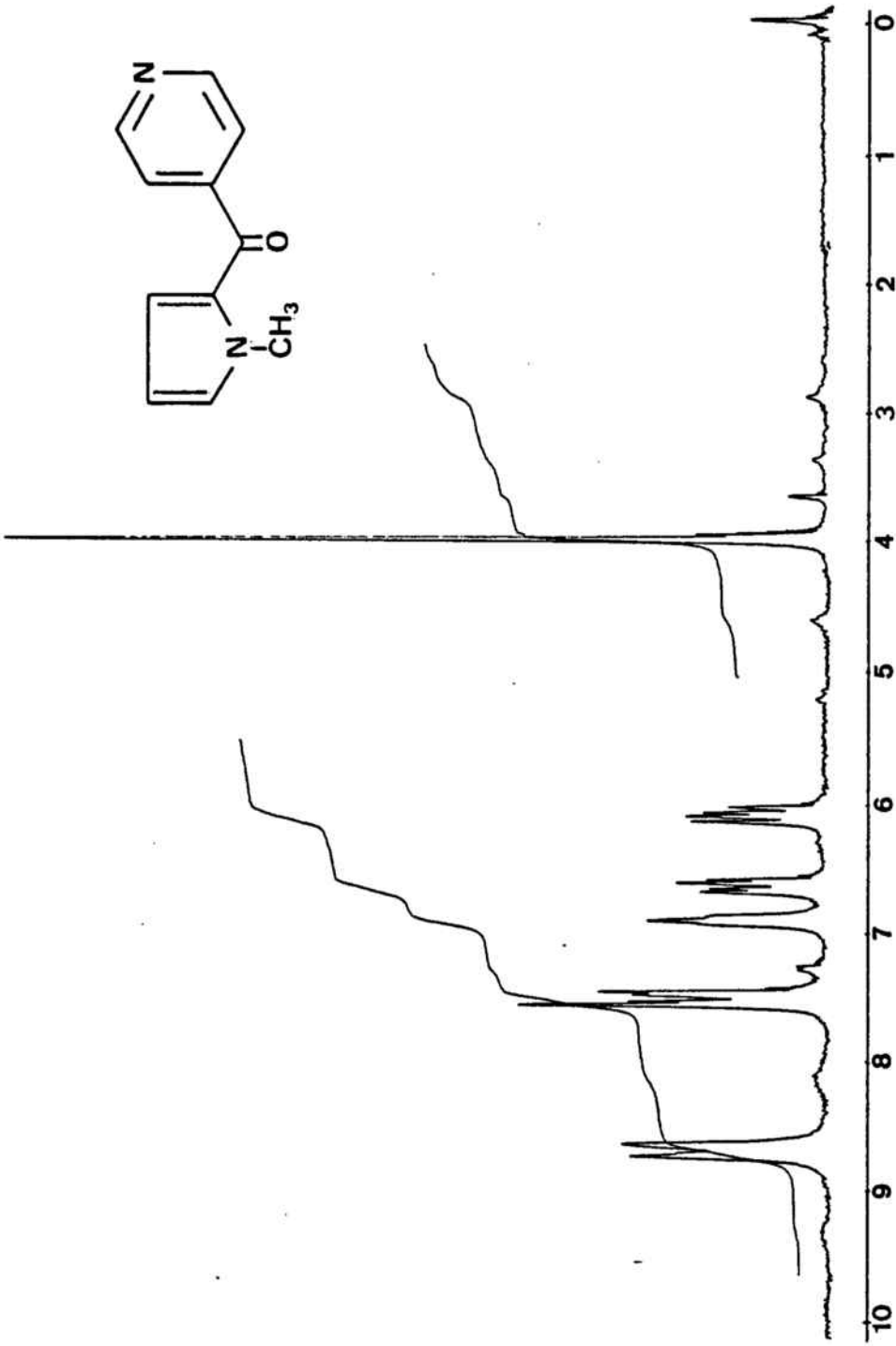
HMN (CCl₄)



Espectro 4.15
IR (KBr)



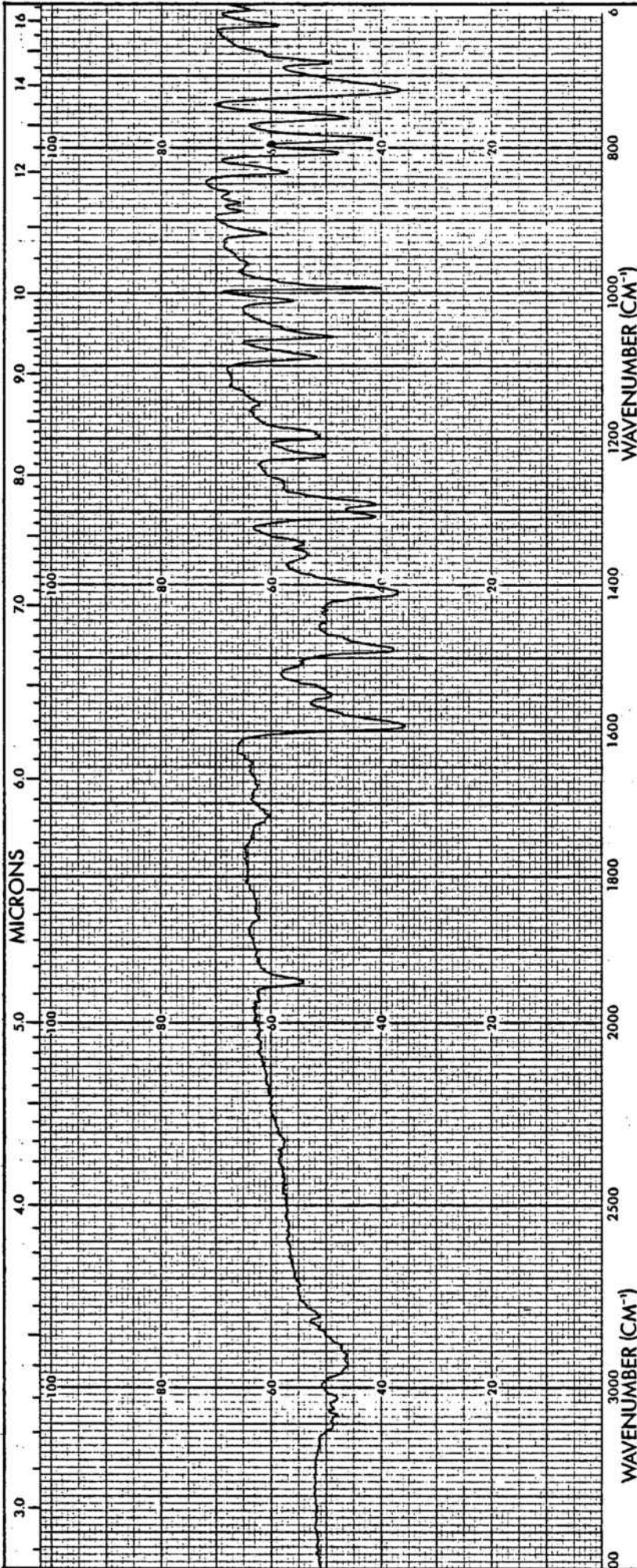
1-metil-2-pirrolil-4-piridil cetina (9)



Espectro 4.16

RMN (CDCl₃)

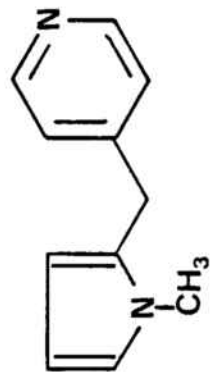
1-metil-2-pirrolil-4-piridil cetona (9)

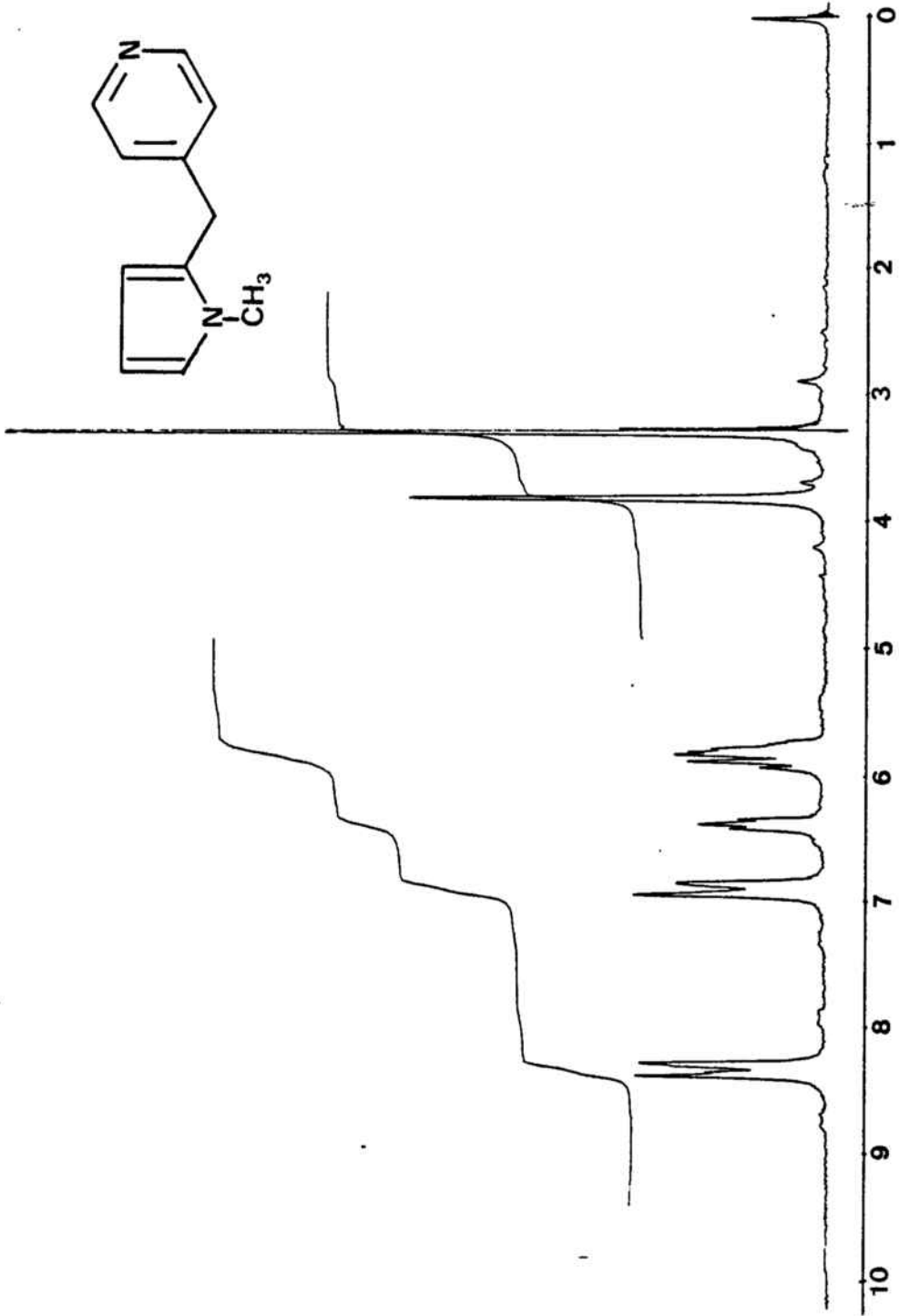


Espectro 4.17

IR (KBr)

4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridina (10)

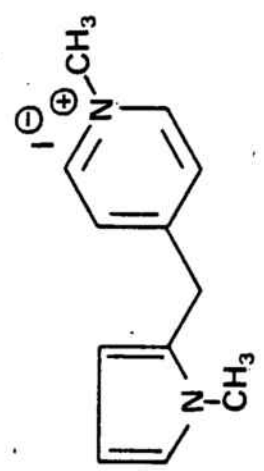
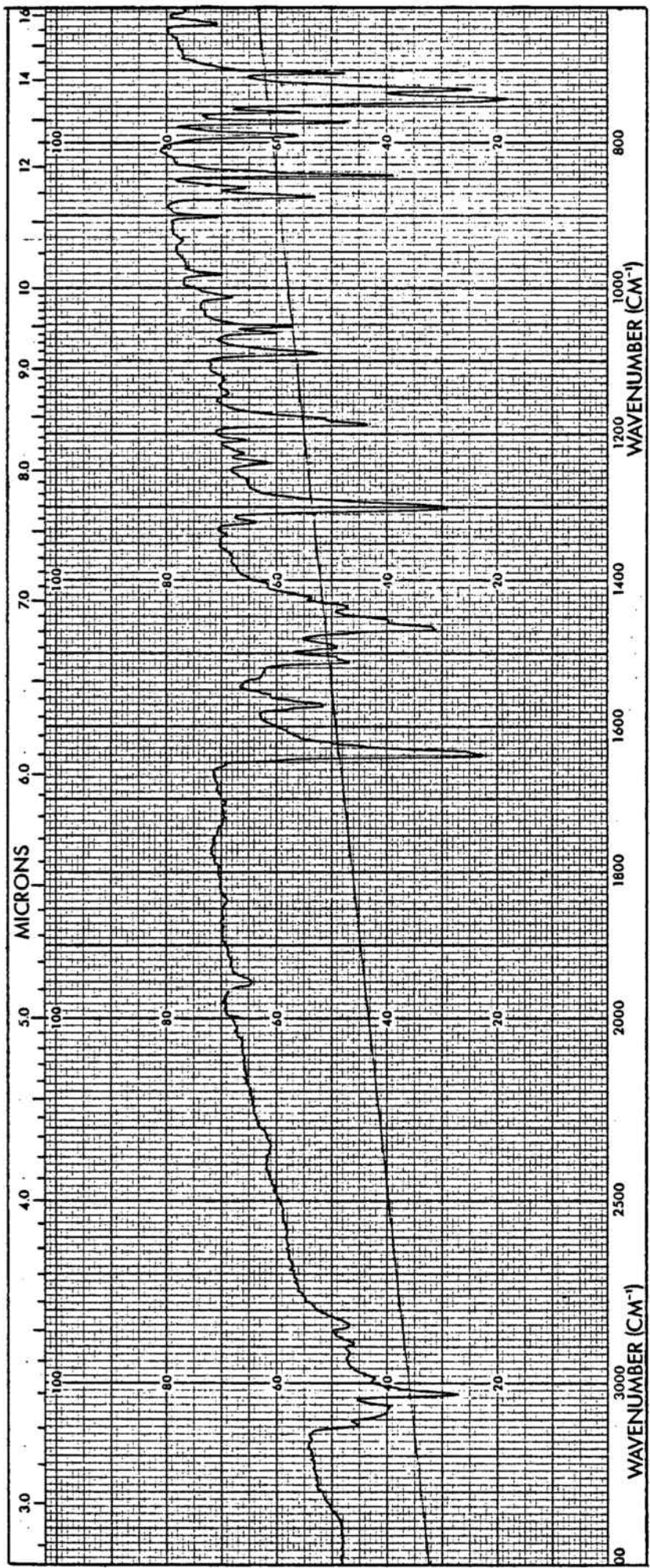




Espectro 4.18

Al: N (CCl₄)

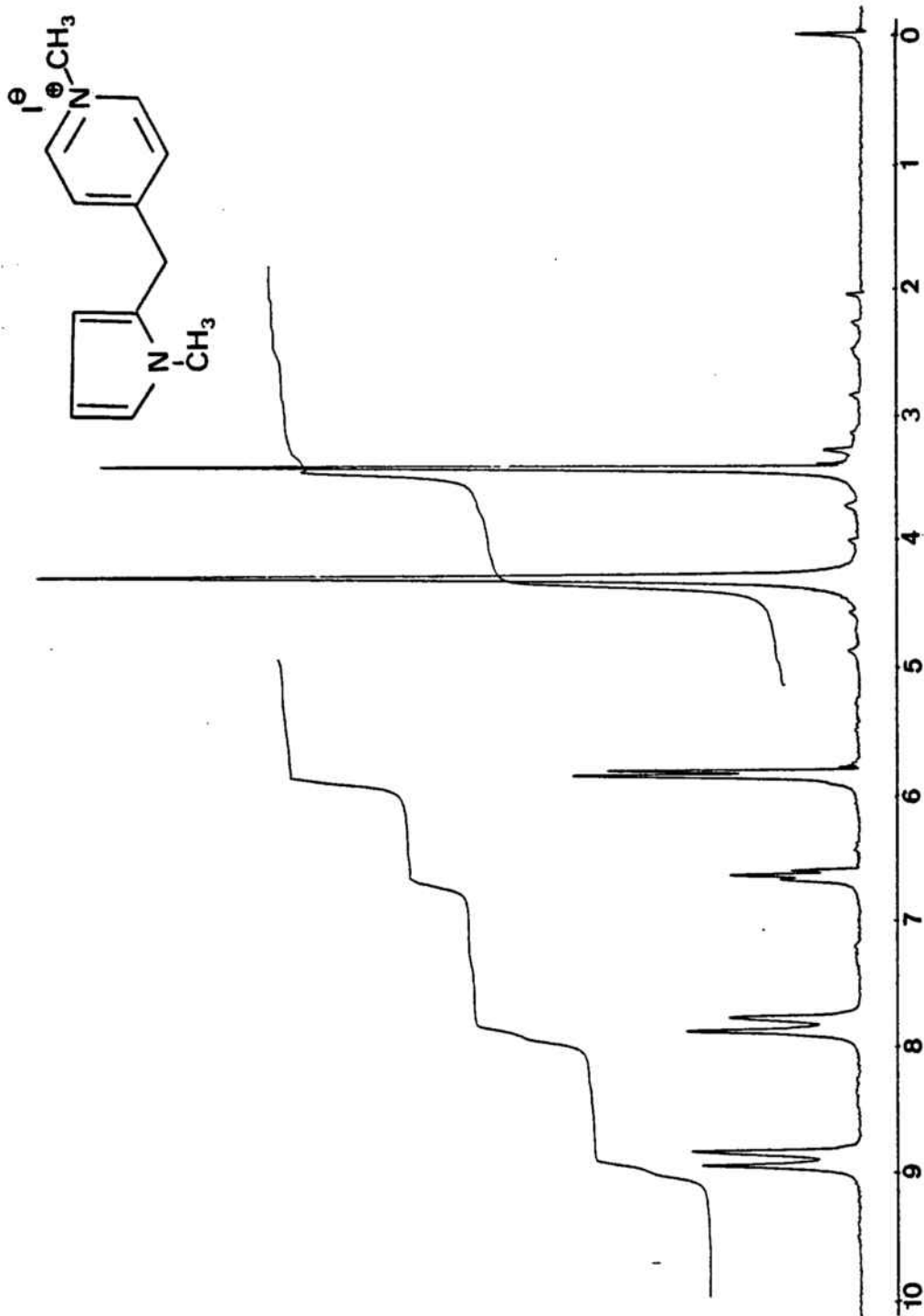
4-(1-metil-2-pirrolilmetil)piridina (10)



Espectro 4.19

IR (KBr)

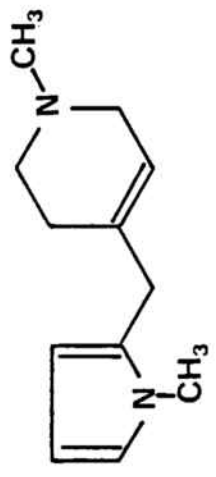
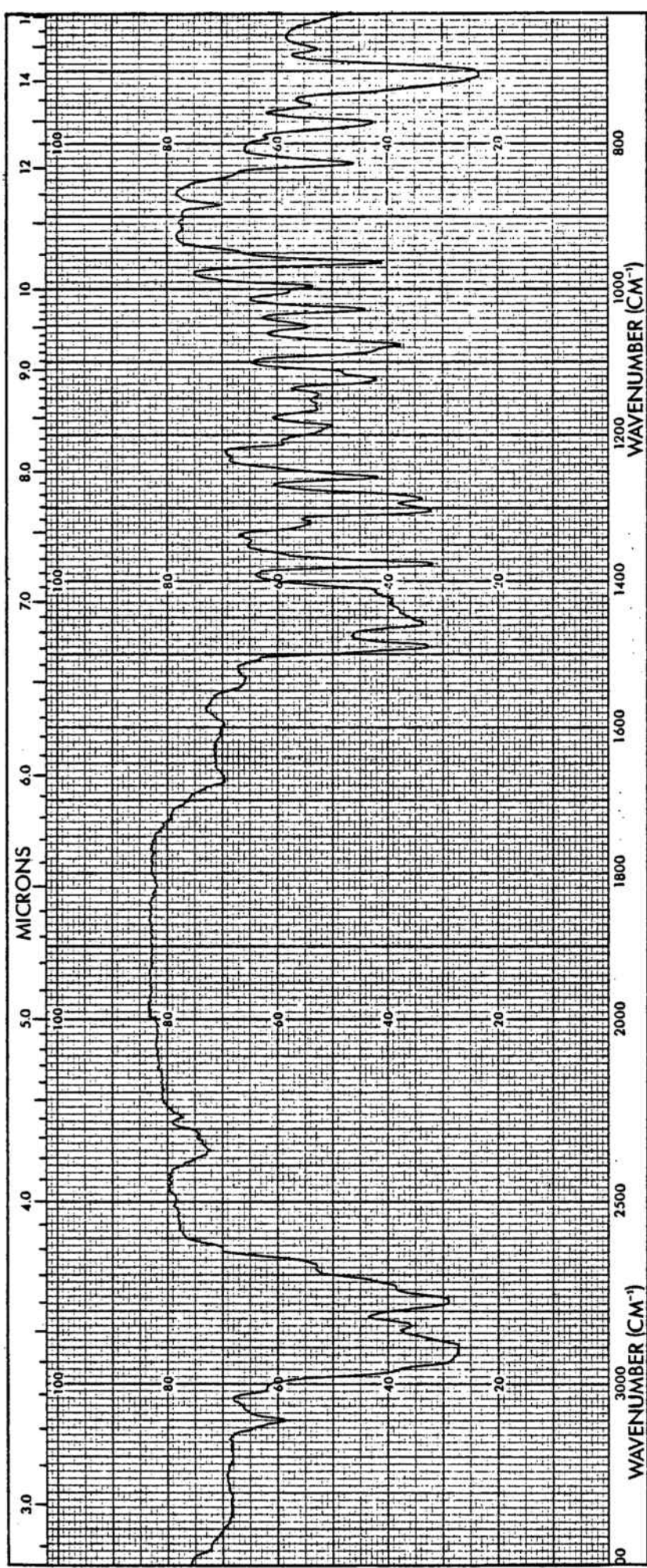
Ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio (11)



Espectro 4.20

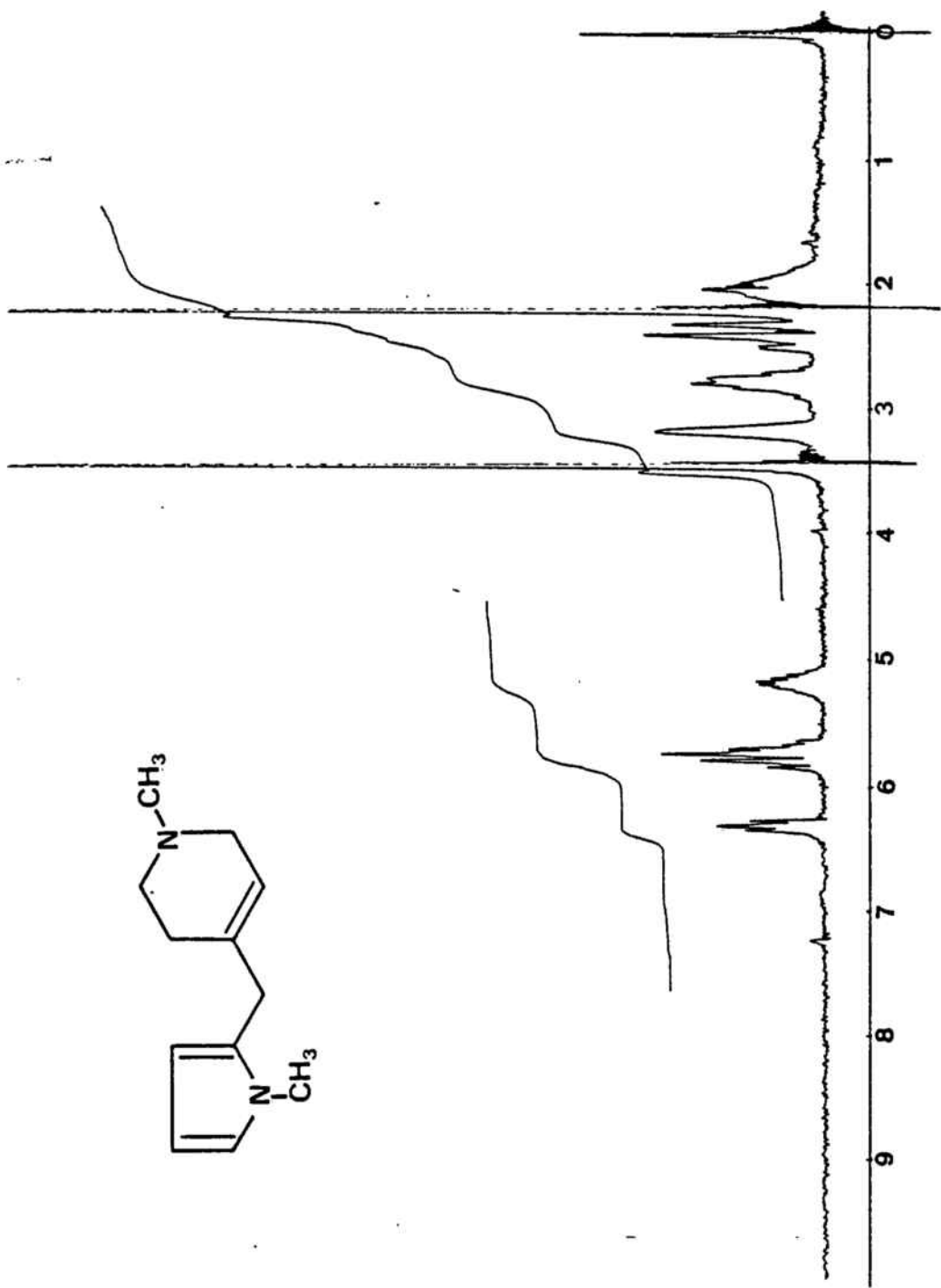
RMN (DMSO-d₆)

Ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio (II)



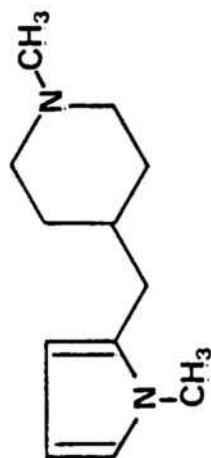
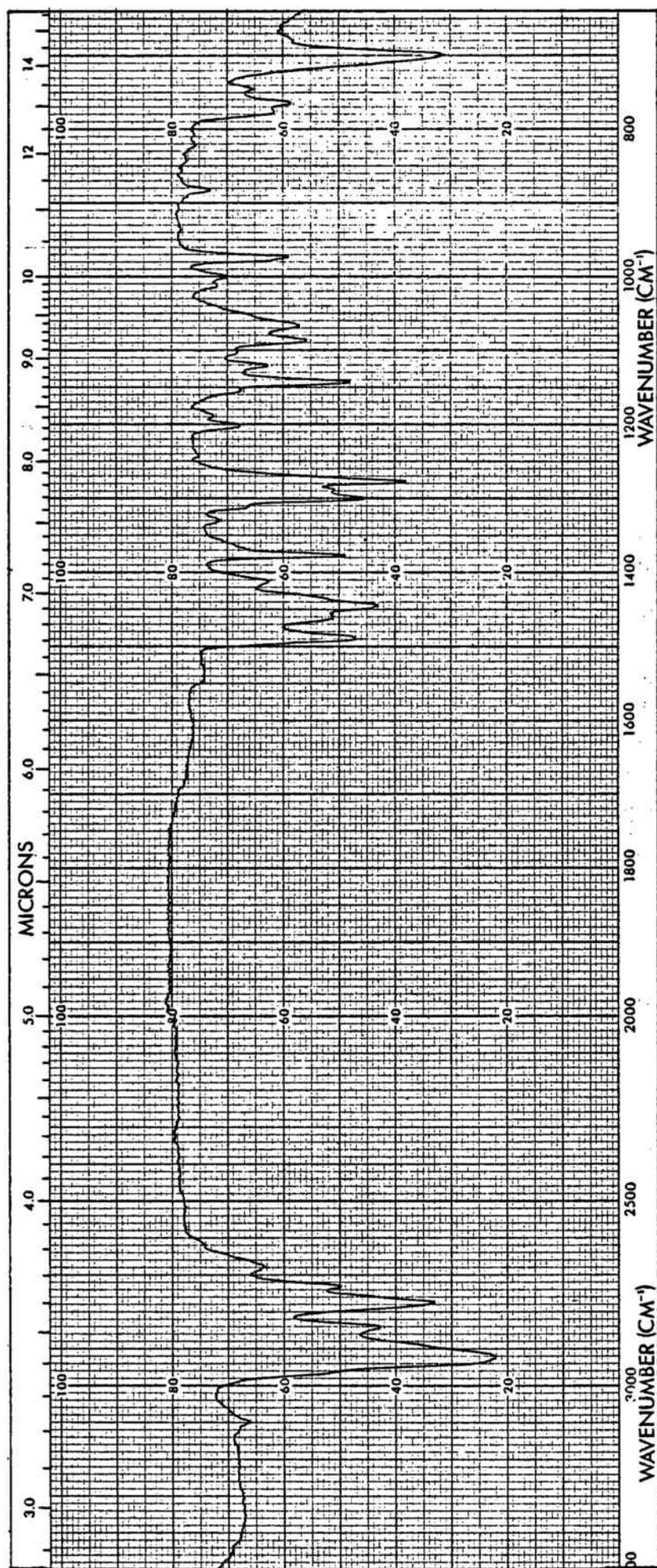
Espectro 4.21
IR (NaCl)

1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (12)



Espectro 4.22

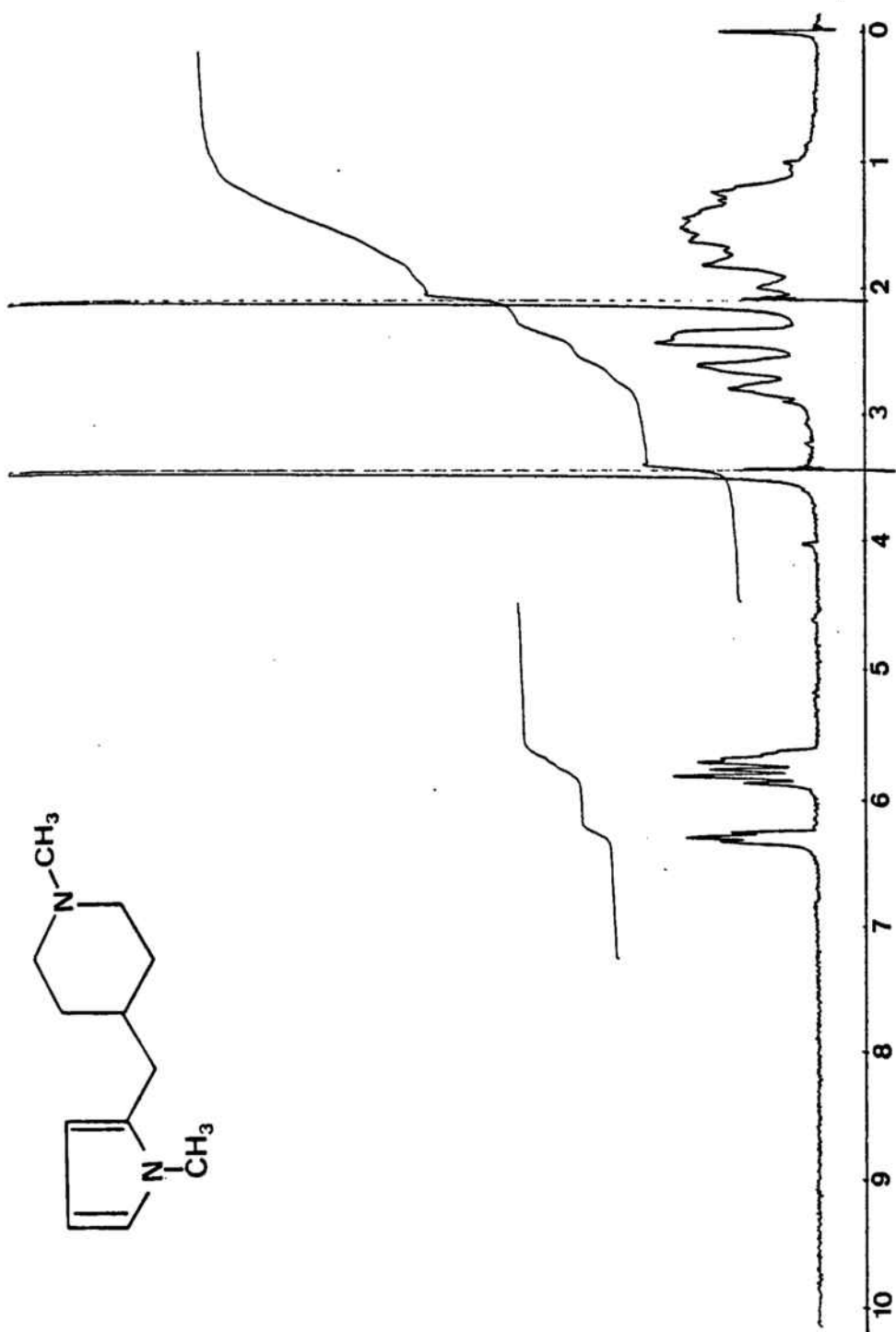
RMN (CCl₄) 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (12)



Espectro 4.23

IR (NaCl)

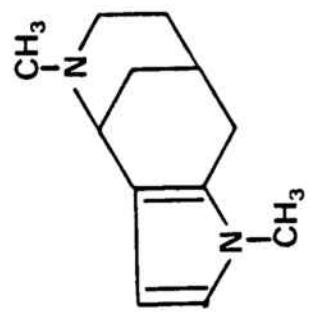
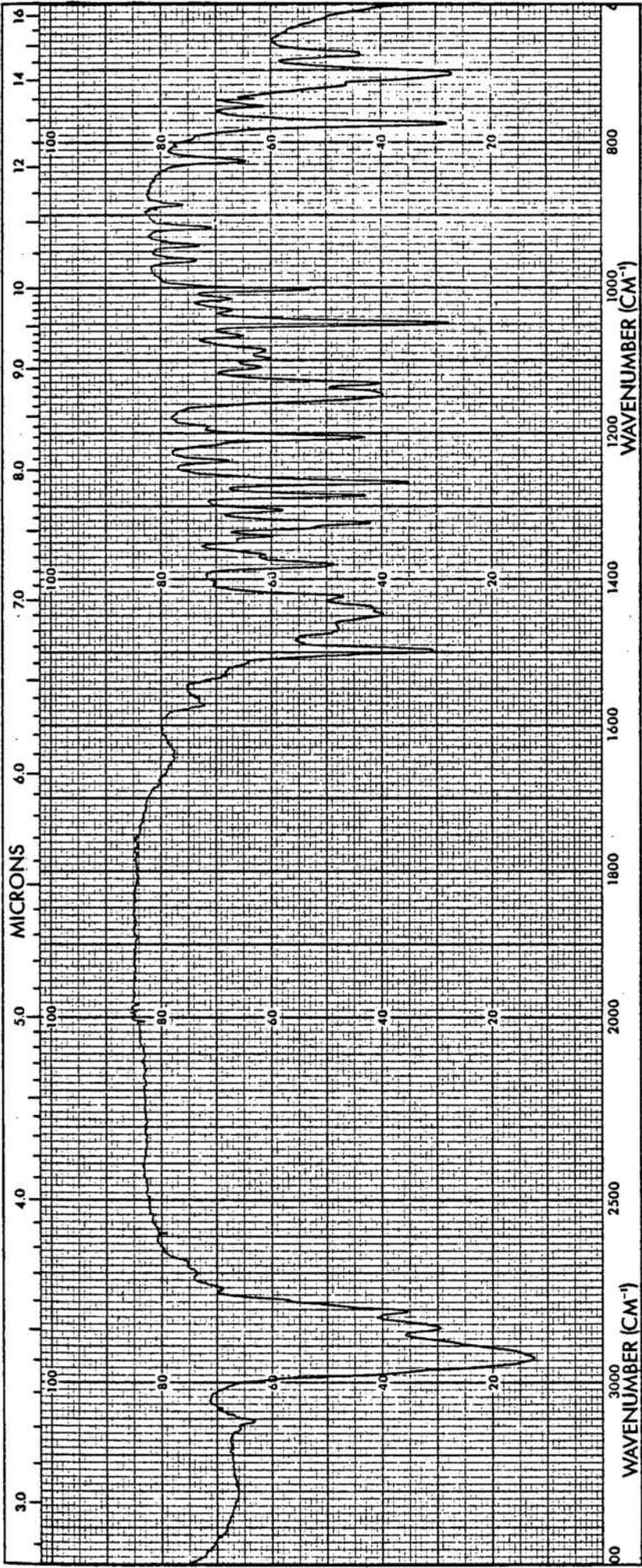
1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina (13)



Espectro 4.24

RMN (Cl₃C)

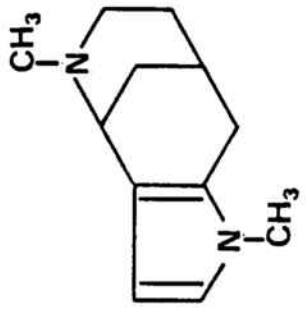
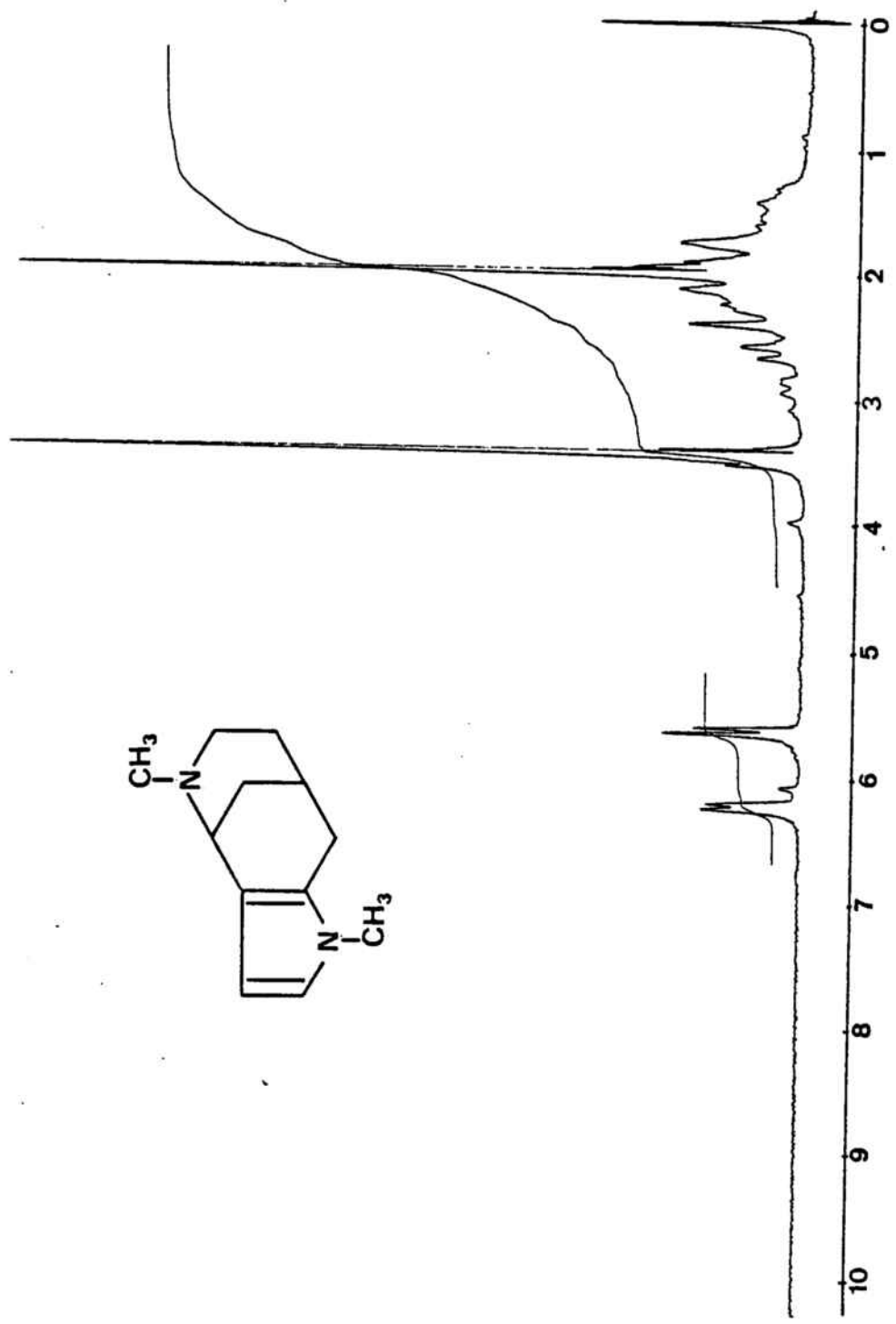
1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piperidina (13)



Espectro 4.25

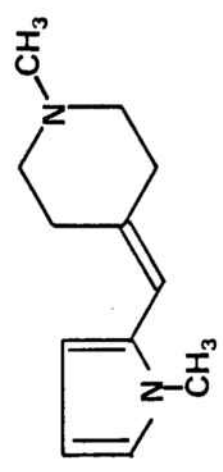
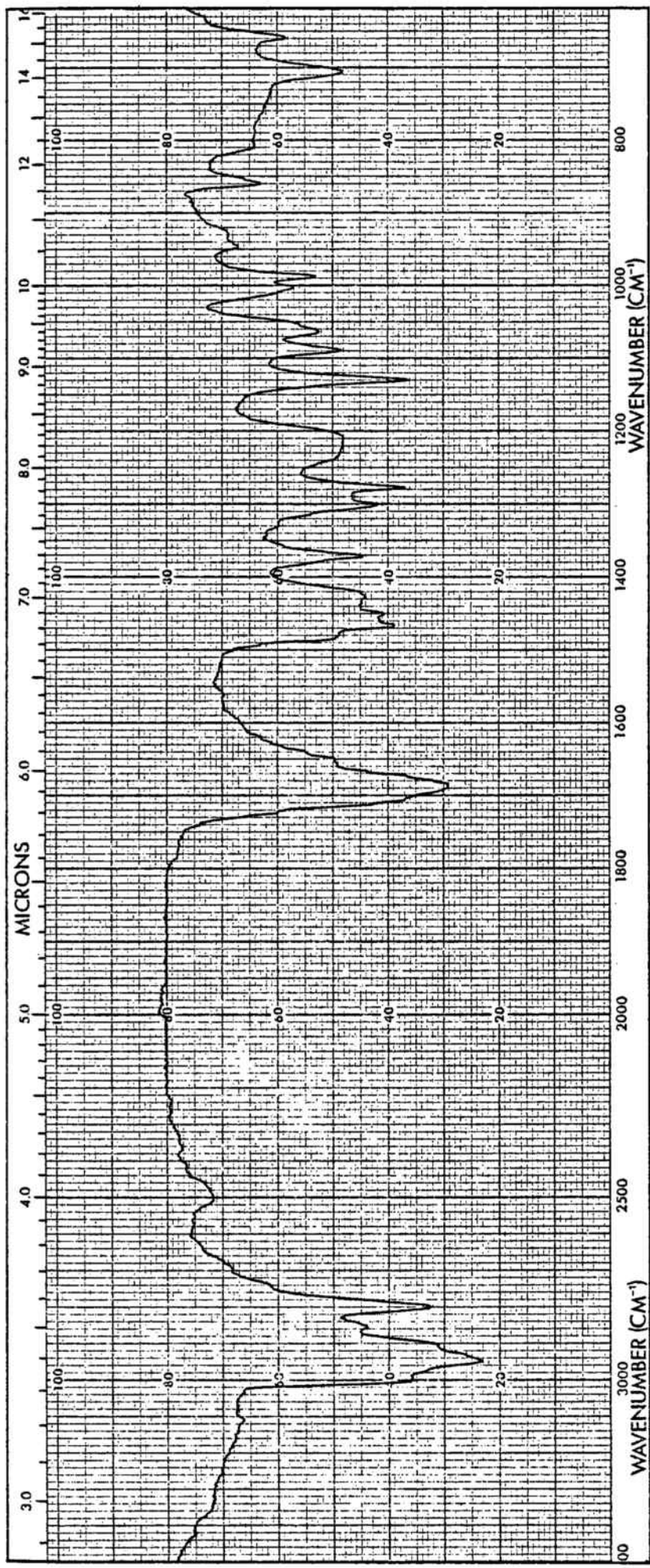
IR (NaCl)

1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanonirrolol
[3,2-c] azocina (2)



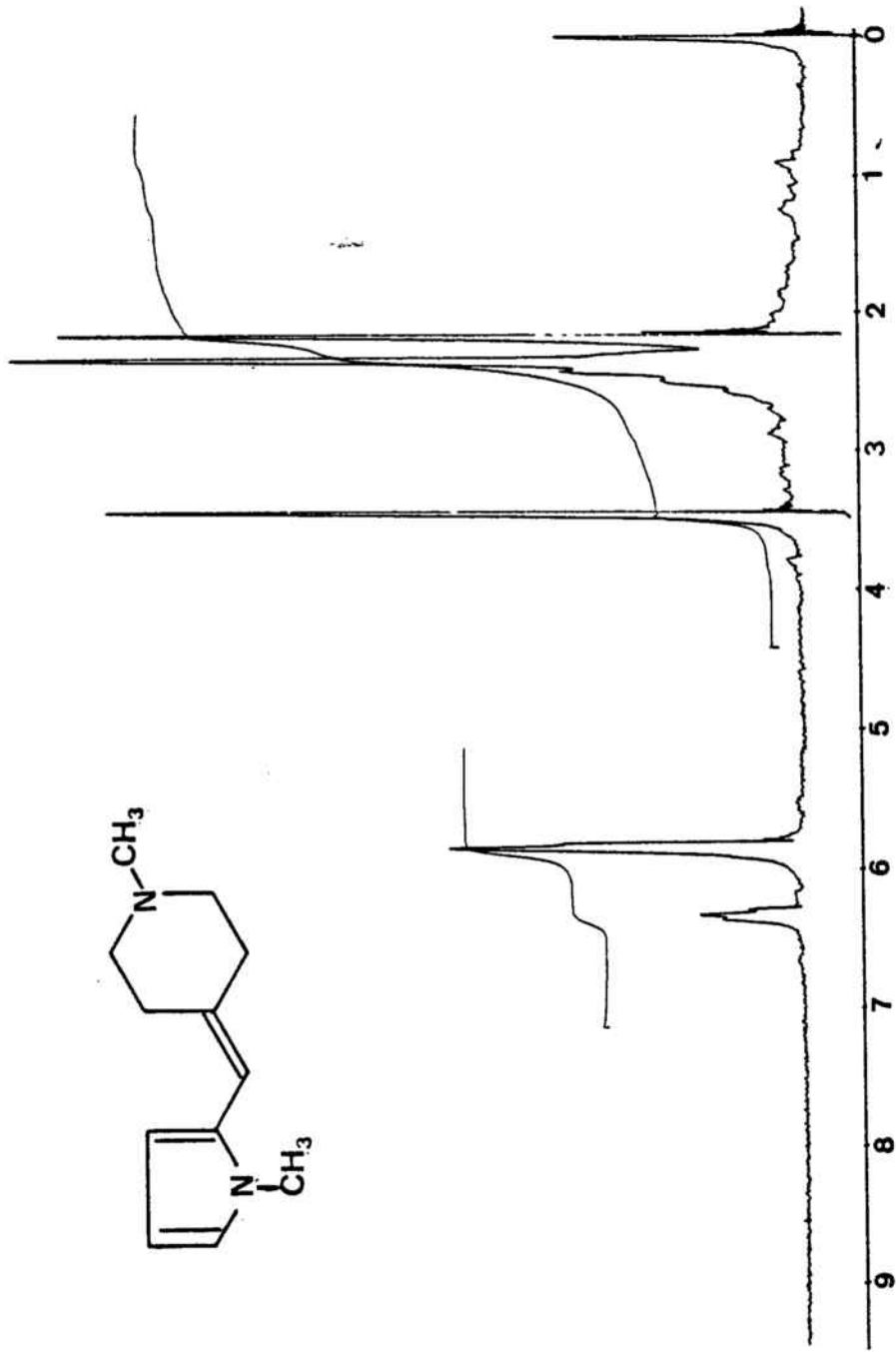
Espectro 4.26
RMN (CCl₄)

1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanopirroló
[3,2-c] azocina (2)



Espectro 4.27
IR (CHCl₃)

1-metil-4-(1-metil-2-pirrolil) metiliden piperidina (35)



Espectro 4.28

RMN (CCl₄)

1-metil-4-(1-metil-2-pirrolil) metiliden piperidina (35)

5.- CONCLUSIONES

1.- Con la síntesis de las estructuras de pirrolo [1,2-a] [1,4] diazocina y pirrolo [3,2-c] azocina, a través de vías que implican la ciclación sobre el pirrol de sales de iminio generadas ya sea oxidativamente o bien por isomerización de 3-piperidinas, hemos puesto de manifiesto que es posible extender al caso del pirrol métodos sintéticos desarrollados para la síntesis de alcaloides indólicos.

2.- Hemos comprobado que la ciclación oxidativa con acetato mercúrico de pirrolilmetilpiperidinas constituye un buen método para la obtención de sistemas policíclicos con puente condensados con el núcleo del pirrol. Se trata del primer ejemplo en que dicha reacción se aplica al caso del pirrol.

Quando la reacción se lleva a cabo en las condiciones experimentales descritas para la ciclación sobre el indol, junto al producto de ciclación se recupera parcialmente el producto de partida, co-

mo consecuencia de la mercuriación experimentada por el anillo pirrólico. El proceso se optimiza cuando se lleva a cabo en presencia de EDTA en medio alcalino, alcanzándose rendimientos en el producto de ciclación del orden del 90-95%, sensiblemente superiores a los habituales en este tipo de ciclaciones sobre el indol.

3.- La ciclación sobre el pirrol de sales de iminio formadas por isomerización de 3-piperideínas a 2-piperideínas y posterior protonación de las mismas, constituye también un método satisfactorio para la preparación de sistemas policíclicos con puente condensados con el pirrol. Sin embargo, el proceso falla cuando las características estructurales del sustrato impiden la formación del anión alílico adecuado en la primera etapa de la reacción.

4.- De acuerdo con el objetivo inicial de este trabajo, se han preparado e identificado por análisis elemental y datos espectroscópicos la 2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanopirrol [1,2-a] [1,4] diazocina y la 1,5-dimetil-4,5,6,7,8,9-hexahidro-4,8-metanopirrol [3,2-c] azocina, análogos pirrólicos del esqueleto básico de los alcaloides vinoxina y dasicarpidona.

Como productos intermedios de las vías sintéticas desarrolladas se han descrito por vez primera e identificado por análisis elemental y datos espectroscópicos los siguientes compuestos:

- .- 4-(1-pirrolilmetil) piridina (5)
- .- Bromuro de 4-(1-pirrolilmetil) piridinio (6)
- .- 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (7)
- .- 1-metil-4-(1-pirrolilmetil)-piperidina (8)
- .- 1-metil-2-pirrolil-4-piridilcetona (9)
- .- 4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-piridina (10)

- .- Ioduro de 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil) piridinio (11)
- .- 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-1,2,5,6-tetrahidro
piridina (12)
- .- 1-metil-4-(1-metil-2-pirrolilmetil)-piperidina (13)

Se aislaron además, como productos secundarios

- .- bis(4-piridil)-1-pirrolilmetano (32)
- .- 1-metil-4 [(1-metil-2-pirrolil) metiliden] piperidina (35)

6.- BIBLIOGRAFIA

- (1).- Joule, Ohashi, Gilbert y Djerassi; Tetrahedron, 21, 1717 (1965)
- (2).- Mokry, Kompis y Spitteller; Coll. Czech. Chem. Commun, 32,
2523 (1967)
- (3).- Voticky, Grosmann y Potier; Coll. Czech. Chem. Commun, 42,
548 (1977).
- (4).- Potts, Robinson
 - a) J. Chem. Soc. 2675 (1955)
 - b) Chem. Ind., 229 (1955)
- (5).- Rosa Llobera; Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Facultad de Ciencias Químicas, 1978.
- (6).- Wenkert; Acc. Chem. Res. 1, 78 (1968)
- (7).- Wenkert, Wickberg; J. Am. Chem. Soc. 87, 1580 (1965).
- (8).- Nelson, Leonard; J. Am. Chem. Soc., 78, 1984 (1956)
- (9).- Miguel Feliz; Tesis Doctoral (en curso).
- (10).- Russel, Mikol; "Mechanisms of Molecular Migrations"
B.S. Thyagarajan, vol. I, Interscience Publishers,
New York, 1968, p. 157
- (11).- Cave, Kan-Far, Potier, Le Men; Tetrahedron, 23, 4681 (1967).
- (12).- Lalonde, Auer, Wong, Muralidharan; J. Am. Chem. Soc., 93,
2501 (1971).
- (13).- Aimi, Yamanaka, Endo, Sakai, Haginiwa; Tetrahedron, 29, 2015
(1973).
- (14).- Dean, Padgett, Rapoport; J. Am. Chem. Soc., 98, 7448 (1976)
- (15).- Price, Snyder; Tetrahedron Letters, 69 (1962).
- (16).- Prochazka, Krestanova, Palecek, Pecka; Coll. Czech. Chem. Comm. 35, 3813 (1970).
- (17).- Wenkert, Dave, Haglid, Lewis, Oishi, Stevens, Terashima
J. Org. Chem. 33, 747 (1968).
- (18).- Joule; Tetrahedron 34, 3027 (1978).
- (19).- Leonard, Nelson; J. Am. Chem. Soc. 77, 439 (1955).

- (20).- Leonard, Nelson, Miller, Thomas; J. Am. Chem. Soc.
78 , 3463, (1956).
- (21).- Knabe; Arch. Pharm, 292 , 416 (1959).
- (22).- Nelson, Leonard, Miller; J. Am. Chem. Soc. 80 , 371 (1958).
- (23).- Weissenborn, Diassi; J. Am. Chem. Soc. 78 , 2022 (1956).
- (24).- Trayer, Phillipson, Beckett; Tetrahedron, 24, 2681 (1968).
- (25).- Aimi, Yamanaka, Endo, Sakai, Haginiwa; Tetr. Letters, 1081(1972).
- (26).- Openshaw, Whittaker; J. Chem. Soc., 1449 (1963)
- (27).- Nelson, Leonard, Courow, Savers; J. Am. Chem. Soc., 80 ,
5185 (1958)
- (28).- Nelson, Leonard, Hanck Jr. ; J. Am. Chem. Soc. 79 , 5279 (1957)
- (29).- Nelson, Leonard, Musker; J. Am. Chem. Soc. 82 , 5148 (1960)
- (30).- Fujii, Yoshifuji; Chem. Pharm. Bull., 20 , 1451 (1972)
- (31).- Yoshifuji, Yoshida; Chem. Pharm. Bull., 21 , 2695 (1973)
- (32).- Yoshifuji, Tanaka, Arata; Tetrahedron Letters, 809 (1977)
- (33).- Möhrle
a) Arch. Pharm 297 , 474 (1964)
b) Arch. Pharm 299, 122 (1966)
- (34).- Morrison, Cetenko, Shavel ; J. Org. Chem. 32, 4089 (1967)
- (35).- Kutney, Abdurahman, Gletsos, Le Quesne, Piers, Vlattas
J. Am. Chem. Soc. , 92 , 1727 (1970)
- (36).- a) Jackson, Smith; Tetrahedron 24 , 403 (1968)
b) Burgstahler, Brithos; J. Am. Chem. Soc. 82 , 5466 (1960)
- (37).- Barlett, Dastoor, Hrbek, Klyne, Schmid, Snatzke
Helv. Chim. Acta 54 , 1238 (1971)
- (38).- Stork, Guthikonda ; J. Am. Chem. Soc. 94 , 5109 (1972)
- (39).- Wenkert, Roychaudhuri ;
J. Org. Chem. 21 , 1315 (1956)
- (40).- Gutzwiller, Pizzolato, Uskokovic;
J. Am. Chem. Soc 93 , 5907 (1971)

- (41).- Wenkert, Wickberg ; J. Am. Chem. Soc. 84 , 4914 (1962)
- (42).- Journal of the American Chemical Society
66 , 876, (1944)
- (43).- Idem, 66 , 1293 (1944)
- (44).- Jones, Price, Achintya; J. Org. Chem. 22 , 783 (1957)
- (45).- Winterfed, Grierenz ;
Naturwissenschaften, 44 , 62 (1957)
- (46).- Boyer, Borgers, Wolford; J. Am. Chem. Soc. 79 , 678 (1957)
- (47).- J. March ; "Advanced Organic Chemistry" (p. 835)
Mc-Graw-Hill Kogakusha, Tokio (1977)
- (48).- Yamada, Kikugawa ; Chem. Ind. 1325 (1967)
- (49).- Volke, Holubek ; Coll. Czech. Chem. Commun. 28 , 1597 (1963)
- (50).- Kollof, Hunter
J. Am. Chem. Soc. , 63 , 490 (1941)
- (51).-Prijs, Lutz, Erlenmeyer;
Helv. Chim. Acta, 31 , 571 (1948)
- (52).- Roderich, Graf; J. Prakt. Chem. 140 , 39 (1934)
- (53).- Bullock, Hand, Stokstad;
J. Am. Chem. Soc. 78 , 3693 (1956)
- (54).- Zdnek, Vejdelek, Protiva
Czechoslov. Chem. Commun. 16 , 344 , (1951)
- (55).- R.L. Augustine; "Reduction".- Marcel Dekker; NewYork (1964)
- (56).-Isabel Sanfeliu; Trabajo de Licenciatura. Universidad de
Barcelona. Facultad de Farmacia (1979)
- (57).- a) G.Paal; Ber 18 , 367 (1885)
b) L.Knorr; Ber, 18 , 229 , 1568 (1885)
- (58).- N. Clauson-Kaas y Z. Tyle
Acta Chem. Scand., 6 , 667. (1952)
- (59).- David Mauleón; Tesis Doctoral (en curso)

- (60).- Harada,; "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond"
Patai Editor.- London
- (61).- J. Bosch, R, Granados y F. López
J. Het. Chem. 12 , 651 (1975)
- (62).- Tsuda, Kawazoe ; Chem. Pharm. Bull (Tokio), 18 , 2499 (1970)
- (63).- Freifelder; J. Pharm. Sci. , 55 , 535 (1966)
- (64).- Yagil; Tetrahedron, 23 ., 2855 (1967).
- (65).-a) Kottnitz; J. Prakt. Chem, 6 , 136 (1872)
b) Willestatter, Asahina; Ann, 385 , 188 (1911)
c) Fischer, Muller; Z. physiol Chem. 148 , 156 (1925)
- (66).- a) Cuisa, Grillo ; Gazz. Chim. Ital. 57 , 323 (1926)
b) O'Connor, Crawford, Chi-Hua Wang; J. Org. Chem, 30,4090(1965)
- (67).- Stacy, Day, Morath;
J. Am. Chem. Soc. 3869 (1955)
- (68).- Mario Rubiralta; Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona.
Facultad de Ciencias Químicas (1979)
- (69).- R. Mayer; Angew. Chem. 75 , 1011 (1963)
- (70).- G. Schwarzenbach, H. Flaska; "Complexometric Titrations"
Methuen & Co ; London (1969)
- (71).- G.R. Clemo y T. A. Melrose; J. Chem. Soc. , 424 (1942)
- (72).- N.W. Grabel ; J. Het. Chem. 627 (1967)
- (73).- David Mauleón; Trabajo de Licenciatura. Universidad de Barcelona. Facultad de Farmacia (1978)
- (74).- P. S. Skell y G. P. Bean
J. Am. Chem. Soc., 84 , 4655 (1962)
- (75).- V.S. Patent 3.415.843 Chem. Abstr 70 68140 (1969)
- (76).- J. Bosch, F. Boncompte y D. Mauleón-
J. Het. Chem. (en prensa)
- (77).- Huang-Minlon; J. Am. Chem. Soc., 68, 2487 (1946)
- (78).- Mercedes Amat. Trabajo de Licenciatura. Universidad de Barcelona. Facultad de Farmacia (1980)