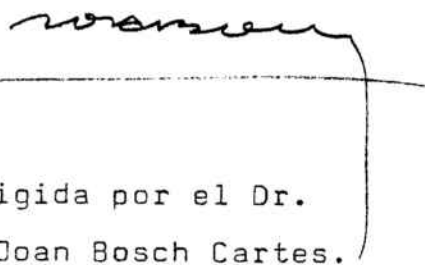
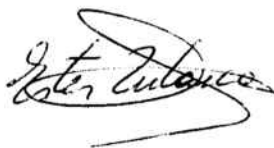


"ESTUDIOS SINTETICOS SOBRE EL ALCALOIDE INDOLICO
VINOXINA. SINTESIS DE LA 19,20-DIHIIDROVINOXINA"

Tesina presentada por Dña. Ester
Zulaica Gallego, para optar al
grado de Licenciado en Farmacia.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE FARMACIA
CÁTEDRA DE QUÍMICA ORGÁNICA



Dirigida por el Dr.
D. Joan Bosch Cartes.

Cátedra de Química Orgánica
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona
Junio, 1983.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701741087

A José Antonio mi marido,
a mis padres y a todos vosotros,
mis amigos.

"Si yo anduviera solo,
mil veces me hubiera perdido en los caminos.
Mil amigos me han llevado de la mano
a lo que hoy sigo".

(G. Celaya)

El trabajo de la presente tesina ha sido realizado durante el curso 1982-83 en el Departamento de Química Orgánica bajo la dirección del Dr. D. Joan Bosch.

Deseo expresar mi agradecimiento a todos los compañeros que han colaborado de alguna forma en la realización de esta memoria, y muy especialmente al Dr. D. Joan Bosch por su ayuda y orientación constante y a M^a Luisa Bennasar por su esfuerzo y colaboración, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO.	1
2. RESULTADOS Y DISCUSION	
2.1. Preparación del hidrocioruro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (<u>8</u>)	10
2.2. Preparación del α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (<u>14</u>)	13
2.2.1. N-alquilación del indol con el hidrocioruro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (<u>8</u>).	13
2.2.2. Metoxicarbonilación del 1-(3-etil-4-piridilmetil)indol (<u>9</u>)	16
2.2.3. Alquilación del α (3-etil-4-pi-ridil)-1-indolacetato de metilo (<u>10</u>).	21
2.2.4. Hidrogenación catalítica de \underline{Z} - α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridilidén]-1-indolacetato de metilo (<u>13</u>). Preparación de la pi- peridina <u>14</u>	27
2.3. Ciclación oxidativa del <u>rel</u> -(α <u>R</u> , <u>3S</u> , <u>4S</u>)- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (<u>14a</u>). Obtención de la 19,20-dihidro- vinoxina	37
3. EXPERIMENTAL	
3.0. Datos generales	51
3.1. Acido 3-etil-4-piridinacarboxílico (<u>5</u>).	52
3.2. 3-Etil-4-piridinacarboxilato de me-tilo (<u>6</u>)	53

3.3.	3-Etil-4-piridinametanol (<u>7</u>)	53
3.4.	Hidrocloruro de la 4-clorometil- 3-etilpiridina (<u>8</u>)	53
3.5.	1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (<u>9</u>)	54
3.6.	α -(3-Etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (<u>10</u>)	55
3.7.	<u>Z</u> - α -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4- piridiliden)-1-indolacetato de meti- lo (<u>11</u>)	56
3.8.	<u>Z</u> - α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4- dihidro-4-piridiliden]-1-indolaceta- to de metilo (<u>13</u>)	57
3.9.	Hidrogenación catalítica de la <u>Z</u> - α - [1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro 4-piridiliden]-1-indolacetato de meti lo (<u>13</u>)	58
3.10.	Ciclación oxidativa de la piperidi- na <u>14a</u>	60
3.11.	19,20-dihidrovinoxina	61
4.	ESPECTROS DE IR Y RMN	63
5.	CONCLUSIONES	78
6.	BIBLIOGRAFIA	81

1. INTRODUCCION Y OBJETO
DEL TRABAJO.

Dentro del campo de la química de los productos naturales, especialmente de aquéllos que proceden del reino vegetal, los alcaloides indólicos han merecido la atención privilegiada de numerosos investigadores durante las tres últimas décadas, tanto desde el punto de vista sintético como biogénético y farmacológico¹.

El esfuerzo investigador en este campo ha sido de tal magnitud que en la actualidad se conoce la estructura y estereoquímica de más de 1200 alcaloides indólicos², aislados la mayor parte de ellos, de especies pertenecientes a las familias de las Loganiáceas, Apocináceas y Rubiáceas. Se dispone asimismo de una hipótesis biogénética que permite explicar razonadamente la formación de la mayor parte de los diferentes tipos estructurales de alcaloides a partir de unos precursores biogénéticos bien establecidos, como la secologanina y la triptamina³.

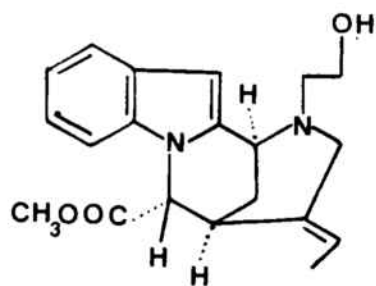
El amplio espectro de actividades biológicas que presentan los alcaloides indólicos se extiende a miembros pertenecientes a la mayor parte de las familias, algunos de los cuales se utilizan actualmente en terapéutica. Así, a título de ejemplo, la reserpina se utiliza como tranquilizante mayor y

como antihipertensivo, la aspidospermina como amargo y febrífugo, la vinblastina como antineoplásico en leucemias y en la enfermedad de Hodcking, mientras que la yohimbina y la vincamina presentan una interesante acción simpaticolítica y vasodilatadora⁴.

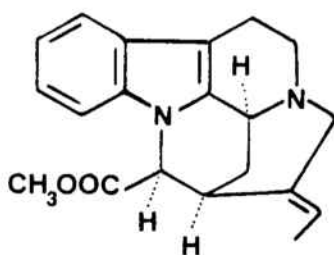
Por otro lado, durante los últimos años se han publicado numerosos trabajos sobre la síntesis de alcaloides indólicos, muchos de los cuales han culminado en su síntesis total. La síntesis total de un alcaloide no sólo supone una prueba irrevocable de su estructura y estereoquímica sino que también constituye, en la mayoría de las ocasiones, una constatación de la validez de las hipótesis biogénéticas postuladas para el alcaloide en cuestión.

No obstante, existe un número relativamente elevado de alcaloides indólicos para los que, hasta el presente, no se ha descrito ninguna vía de síntesis debido, fundamentalmente, a su complejidad estructural o a su reciente aislamiento.

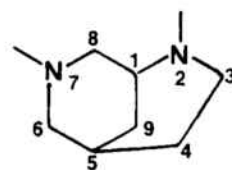
Entre los alcaloides indólicos sin precedentes de síntesis en la literatura química se encuentra la vinoxina, alcaloide minoritario aislado⁵ en 1967 de la apocinácea Vinca minor L., cuya constitución y estereoquímica se determinaron diez años más tarde⁶. La vinoxina es el principal representante de un pequeño subgrupo de alcaloides de tipo Strychnos con interesantes características estructurales ya que carece



VINOXINA



PLEIOCARPAMINA

2,7-DIAZABICICLO
[3.3.1] NONANO

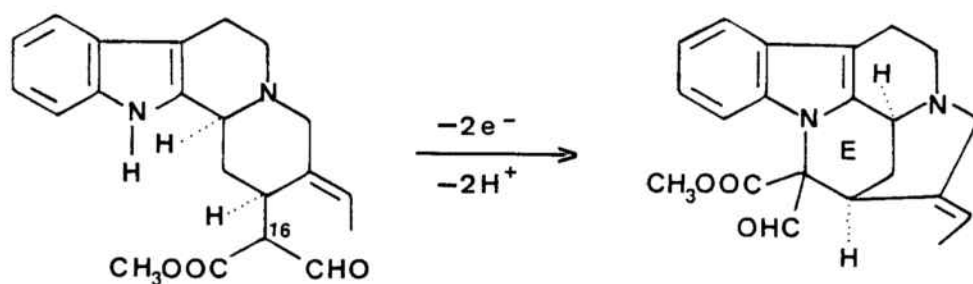
de la unidad de triptamina, presente en la mayoría de alcaloides indólicos, y, al mismo tiempo, posee un núcleo de 2,7-diazabicyclo [3.3.1.] nonano.

Este núcleo también se halla presente en la pleiocarpamina⁷, análogo pentacíclico de la vinoxina, aislado de diversas especies de apocináceas como Pleiocarpa mutica⁸, Hunteria eburnea⁹ y Amsonia elliptica¹⁰.

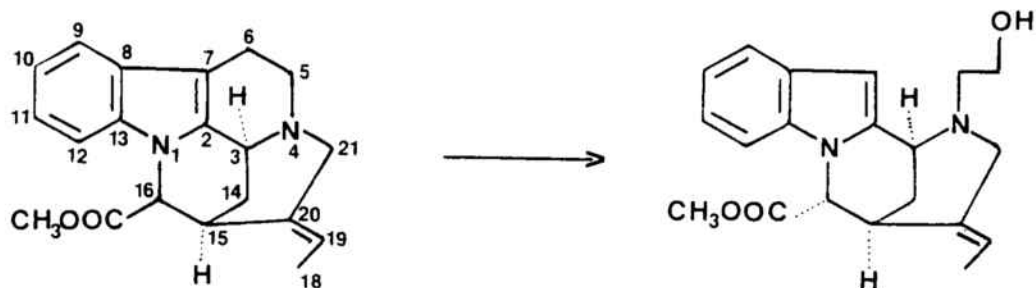
Tanto desde el punto de vista estructural como biogénico se encuentra íntimamente relacionada con los alcaloides del tipo Corynanthe, diferenciándose de éstos por la presencia de un nuevo anillo E formado por la unión de las posiciones 1 y 16*. A pesar de que su origen biogénico no se halla bien establecido, se cree¹² que deriva biogénicamente de la geissoschizina por cierre del nuevo anillo E mediante una ciclación oxidativa sobre el nitrógeno indólico y ruptura hidrolítica posterior del enlace entre las posiciones 6 y 7. Su biosíntesis representa, por tanto, una desviación de la vía biogénica más importante de los alcaloides indólicos, según la cual³ la geissoschizina se transforma en los alcaloides pentacíclicos del tipo Strychnos y, posteriormente, en los de las series Iboga y Aspidosperma por ciclación oxidativa sobre la posición 3 del núcleo indólico seguida de transposición.

Bajo el punto de vista sintético, a diferencia de lo que sucede con diversas estructuras pentacíclicas relacionadas con la pleiocarpamina¹³, no existe ningún precedente de síntesis del alcaloide vinoxina.

*Para los alcaloides indólicos y compuestos relacionados se ha utilizado la numeración biogénica propuesta por J. Le Men y W.I. Taylor.¹¹



GEISSOSCHIZINA



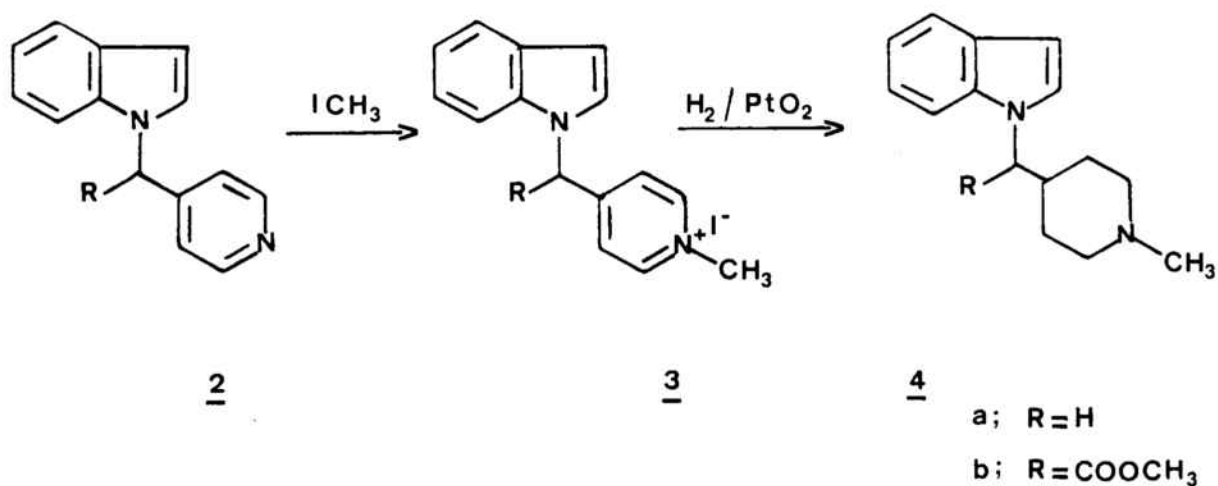
PLEIOCARPAMINA

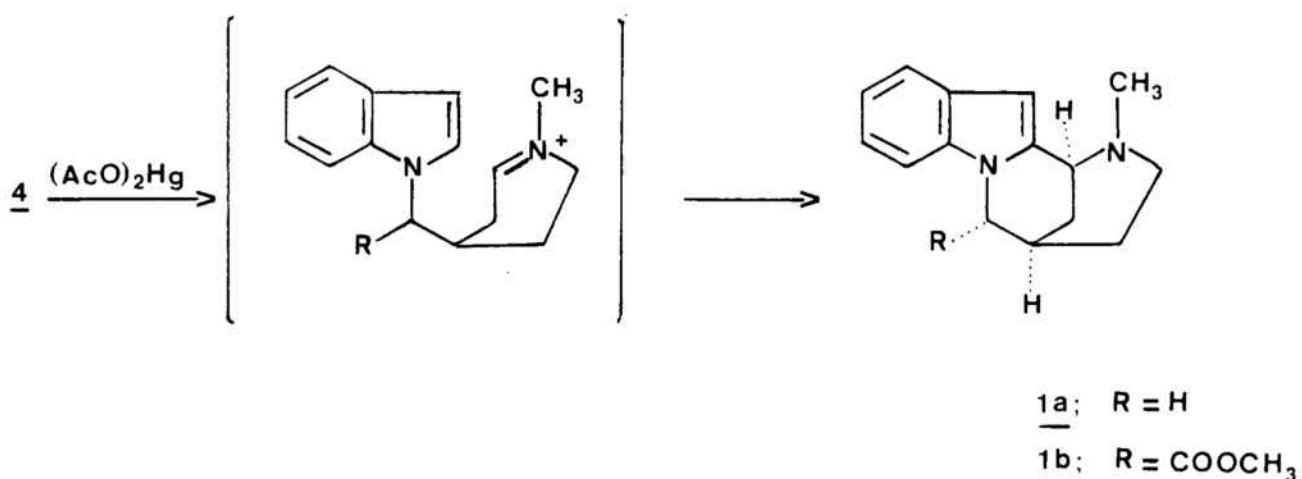
VINOXINA

Independientemente del interés intrínseco que conlleva la primera síntesis de un producto natural, la síntesis del citado alcaloide, así como la de sus análogos estructurales simplificados, presenta para nosotros un interés adicional ya que, por un lado, puede permitir el desarrollo de nuevos métodos de síntesis o contribuir a la generalización de los ya existentes; por otro, dado que se trata de un alcaloide minoritario en la planta, su preparación permitirá disponer de las cantidades necesarias para la realización de posteriores estudios, ya sean de índole estructural o farmacológica. Este último aspecto es de gran importancia dada la conocida actividad farmacológica de otros alcaloides pertenecientes al género *Vinca*, como la vincamina, cuyas propiedades antihipertensivas son ampliamente conocidas.

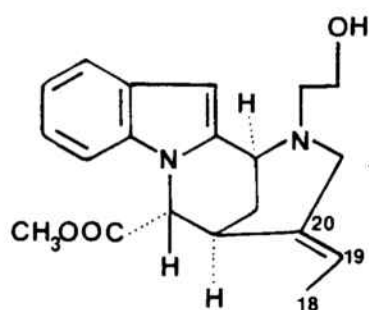
Todo ello estimuló el inicio de una línea de investigación en nuestro departamento consistente en el estudio y desarrollo de vías de síntesis conducentes a análogos estructurales del alcaloide indólico vinoxina y que tiene como objetivo final alcanzar la primera síntesis total del mismo. En este contexto, en trabajos anteriores al presente¹⁴, en nuestro laboratorio se prepararon los compuestos 1a, esqueleto tetracíclico fundamental de la vinoxina, y 1b, análogo estructural más complejo que posee el grupo metoxicarbonilo presente en el carbono 16 del producto natural.

Ambos compuestos se sintetizaron mediante una estrategia sintética común, basada en la formación del enlace C₂-C₃ en la última etapa de síntesis por ciclación electrófila intramolecular entre el núcleo indólico y una sal de iminio generada por oxidación con acetato mercúrico de las correspondientes indolilmetilpiperidinas 4. La preparación de 4 se realizó por cuaternización de los piridilmetilindoles 2 seguida de hidrogenación catalítica de las sales de piridinio 3 resultantes. La introducción del grupo metoxicarbonilo de 1b se consiguió por carboxilación del piridilmetilindol 2a mediante tratamiento sucesivo con n-butil-litio y dióxido de carbono y posterior esterificación.

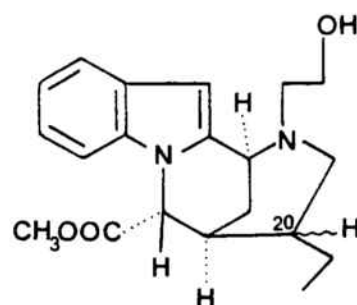




Relacionado con lo expuesto anteriormente, el objetivo del presente trabajo se centró en la síntesis de la 19,20-dihidrovinoxina, compuesto tetracíclico que sólo se diferencia del producto natural en el grado de insaturación de los átomos de carbono 19 y 20 del sistema, es decir, que posee un sustituyente etilo en lugar del sustituyente etilideno presente en el alcaloide vinoxina.



VINOXINA

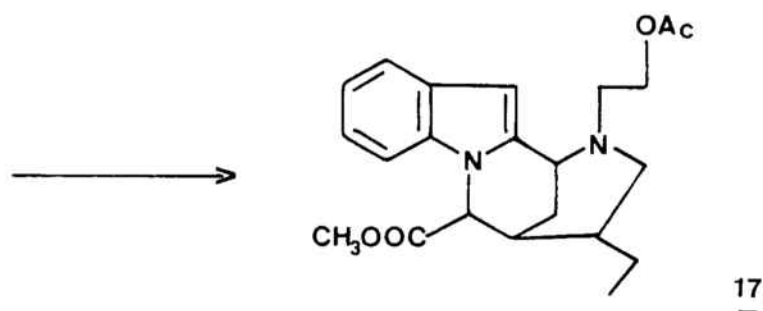
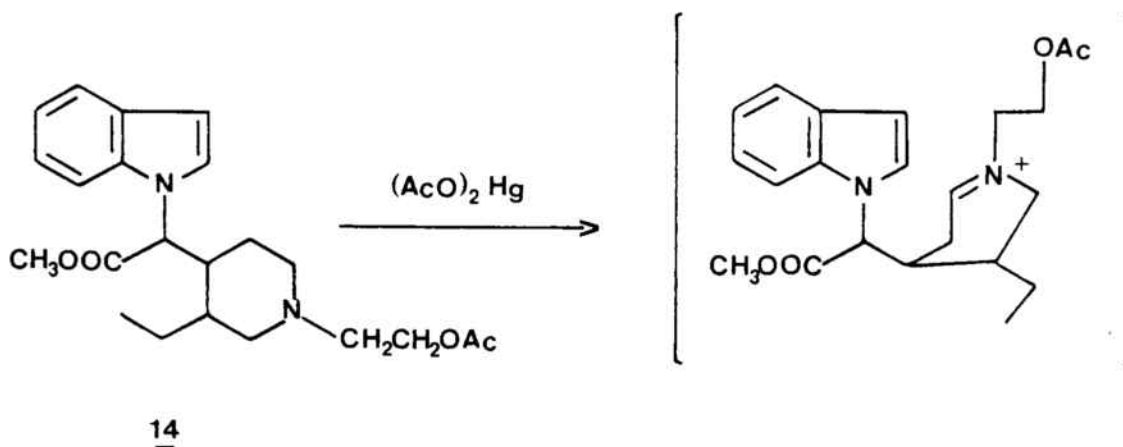


19,20-DIHIDROVINOXINA

Teniendo en cuenta que, con la síntesis de los compuestos 1a y 1b se ha establecido en nuestro laboratorio un procedimiento para la elaboración del esqueleto tetracíclico fundamental del alcaloide, que permite la incorporación del

grupo metoxicarbonilo en la posición adecuada, es evidente que su extrapolación a substratos que posean un sustituyente etilo en la posición 3 del anillo de piperidina deberá conducir al objetivo deseado.

Así pues, la síntesis de la 19,20-dihidrovinoxina pensamos abordarla por formación final del enlace C_2-C_3 a través de una sal de iminio generada por oxidación con acetato mercuríco de una piperidina adecuadamente funcionalizada y sustituida tal como 14.

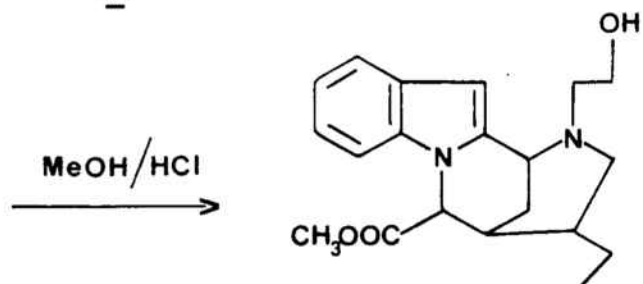
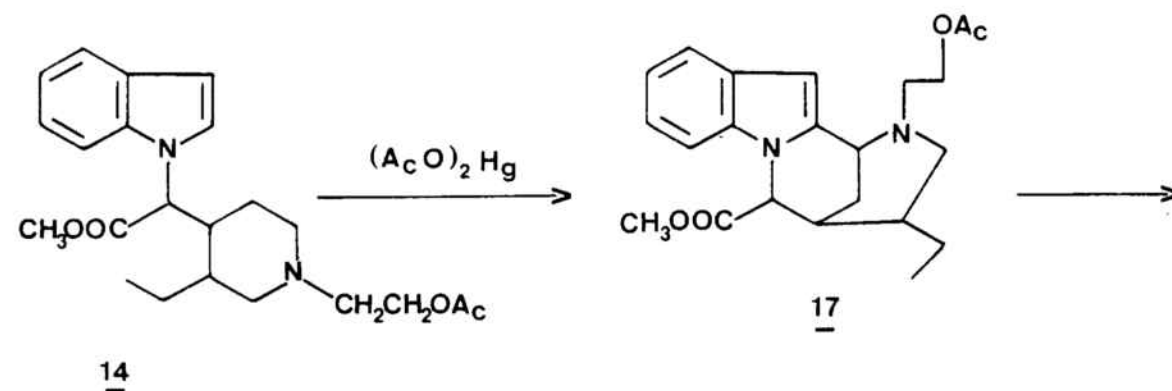
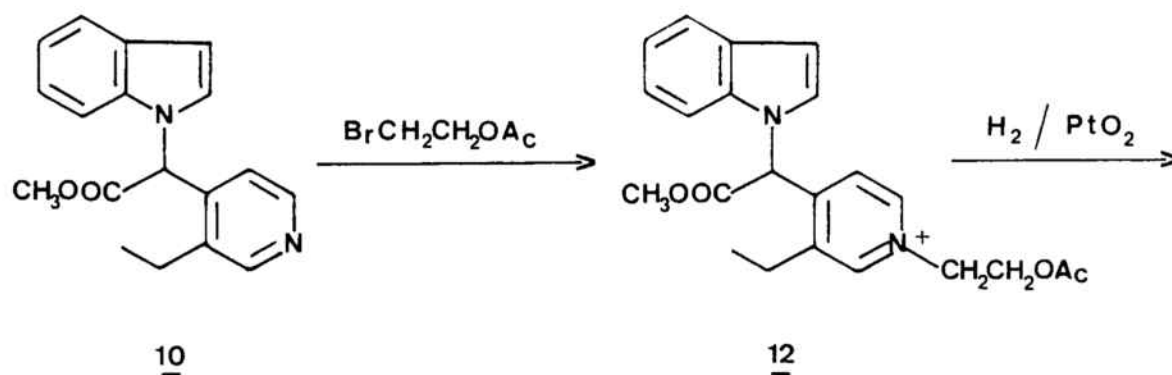
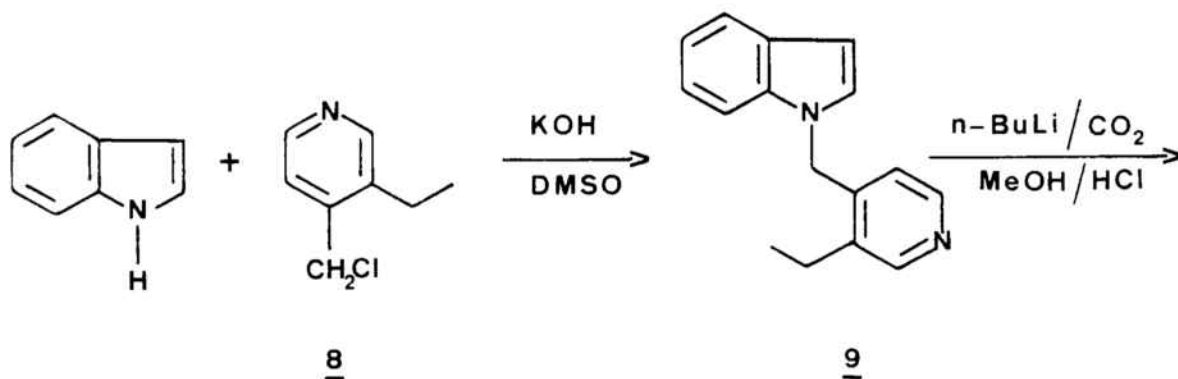


Una de las etapas clave de esta síntesis consistirá en la preparación del piridilester 10 así como en su alquilación sobre el nitrógeno piridínico con el acetato de 2-bromoetilo, reactivo que permitirá disponer, en posteriores etapas de la síntesis, del sustituyente 2-hidroxietilo presente en el producto natural.

La síntesis se iniciaría con la condensación entre el indol y el hidrocioruro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (8) para dar el piridilmetilindol 9 sobre el que se integraría el grupo metoxicarbonilo mediante tratamiento sucesivo con n-butil-litio, dióxido de carbono y metanol en medio ácido. La alquilación del nitrógeno piridínico de 10 con el acetato de 2-bromoetilo seguida de hidrogenación catalítica de la sal de piridinio 12 resultante conduciría a la piperidina 14. La ciclación oxidativa de 14 por la acción del acetato mercurico rendiría el sistema tetracíclico 17, precursor, por metanolisis del grupo acetato, de la 19,20-dihidrovinoxina.

Dado que es posible la existencia de cuatro pares de enantiómeros para la 19,20-dihidrovinoxina, es evidente la complejidad estereoquímica de los productos preparados en las etapas finales del anterior proceso sintético. Por ello, como objetivo secundario del presente trabajo nos propusimos la caracterización estereoquímica de los productos mayoritarios de estas etapas en base, fundamentalmente, a los datos espectroscópicos de los productos aislados.

La 19,20-dihidrovinoxina se ha descrito en la bibliografía, en el contexto⁶ de la determinación estructural de la vinoxina, como producto resultante de la saturación, mediante hidrogenación catalítica del doble enlace exocíclico del alcaloide, aunque sin discutir la configuración relativa del carbono 20 sobre el que se halla situado el sustituyente etilo.



C1=CC=C2C(=C1)N=C2CC1=CC=CN=C1C(C)C(C)C(C)C(=O)OC(C)C(C)C(=O)OC >> [MeOH/HCl] C1=CC=C2C(=C1)N=C2CC1=CC=CN=C1C(C)C(C)C(C)CO(C)C(C)C(=O)OC

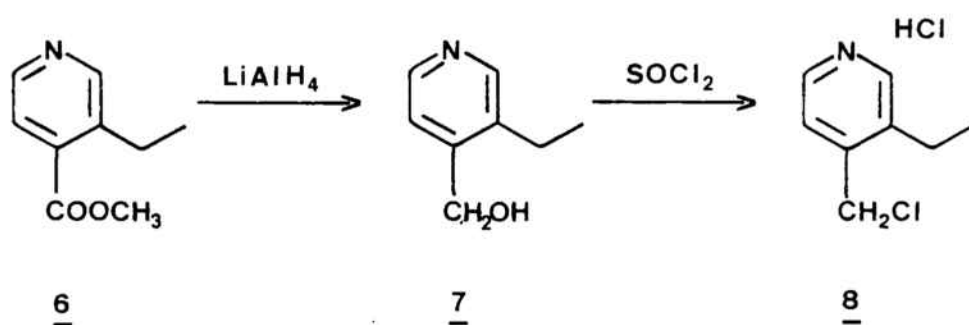
19,20 - DIHIDROVINOXINA

2. RESULTADOS Y DISCUSION.

2.1. PREPARACION DEL HIDROCLORURO DE LA 4-CLOROMETIL-3-ETILPIRIDINA (8).

Tal como hemos indicado en el apartado 1 de la presente memoria, el hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (8) es el producto de partida necesario para la obtención del piridilmetilindol 9 y, por tanto, precursor del anillo piperídínico de la 19,20-dihidrovinoxina, objeto del presente trabajo.

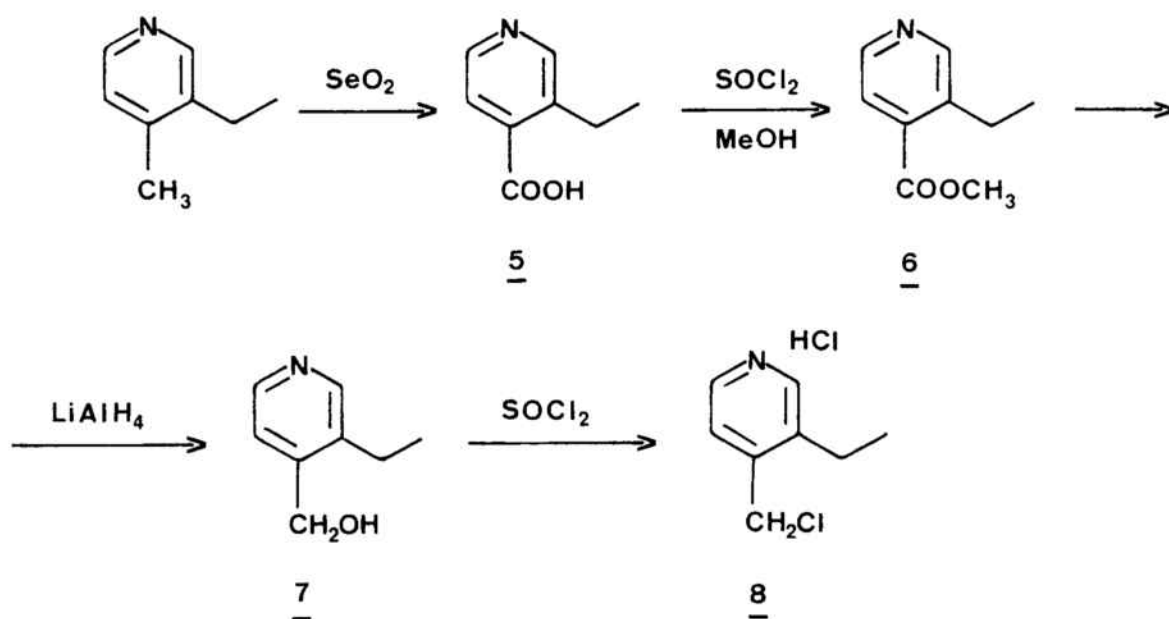
Una de las vías de síntesis más usuales de 4-clorometilpiridinas¹⁵ consiste en el tratamiento con cloruro de tionilo de los correspondientes piridilmetanoles procedentes, a su vez, de la reducción con hidruro de aluminio y litio de ésteres del ácido isonicotínico. Mediante este procedimiento, en nuestro laboratorio se han preparado el hidrocloreuro de la 4-clorometilpiridina así como sus derivados sustituidos en la posición 3 por grupos metoxilo, hidroxilo o benciloxilo¹⁶.



En nuestro caso, la síntesis del hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (8), compuesto no descrito en la bibliografía, la hemos realizado en base al anterior planteamiento a partir del 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (6), cuya preparación se había llevado a cabo con anterioridad en

el contexto de la síntesis de los alcaloides indólicos uleína y dasicarpidona¹⁷.

Así pues, siguiendo el procedimiento descrito¹⁷ para la preparación del ester 6, la 3-etil-4-metilpiridina (β -colidina) se sometió a oxidación con óxido de selenio en presencia de piridina como disolvente a la temperatura de 95°C, proporcionando con rendimientos concordantes con los descritos, el ácido 3-etil-4-piridinacarboxílico 5, que identificamos por su punto de fusión.



La esterificación del ácido 5 con metanol a través de su correspondiente cloruro de ácido proporcionó el 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (6). Su espectro de resonancia magnética nuclear presenta, como señales más características, un singulete a δ 3,8 debida al grupo O-metilo, un cuádruplete y un triplete a δ 2,9 y 1,2, respectivamente, característicos del grupo etilo así como las señales correspondientes a los protones del núcleo piridínico 3,4-disustituído. Por otro lado, su espectro de infrarrojo presenta una banda de absorción a

1730 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo de ester.

La reducción del ester 6 con hidruro de aluminio y litio proporcionó con un rendimiento del 40% el 3-etil-4-piridina-metanol (7), compuesto que identificamos por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Las señales más características de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes, a δ 5,6 y 4,7, asignables al protón del grupo hidroxilo y al grupo metileno, respectivamente, así como las señales debidas a los protones del grupo etilo y del núcleo piridínico, análogas a las del ester 6. Por otro lado, su espectro de infrarrojo presenta una banda ancha entre 3500 y 3100 cm^{-1} característico de la vibración de tensión del grupo hidroxilo.

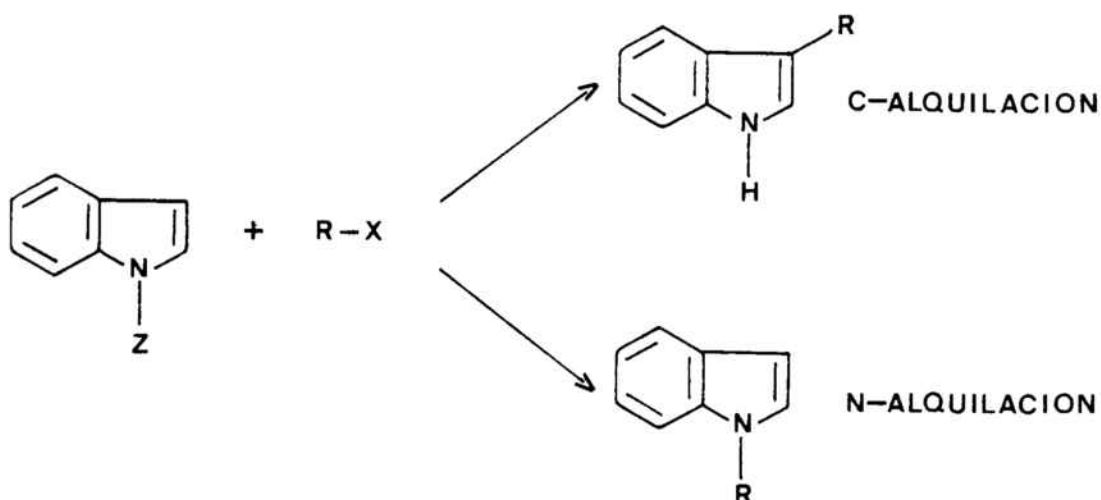
Finalmente, el tratamiento del alcohol 7 con cloruro de tionilo a temperatura ambiente proporcionó el hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (8). Este compuesto demostró ser altamente higroscópico e inestable por lo que fué imposible su purificación mediante la cristalización de disolventes tales como el etanol o mezclas de etanol-éter, disolventes que, por otra parte, son usuales para este tipo de compuestos¹⁶.

Las dificultades encontradas en la preparación de una muestra pura de la clorometilpiridina 8 imposibilitaron la obtención de un análisis elemental correcto para este compuesto y nos obligaron a utilizarlo en la siguiente reacción sin purificación previa.

2.2. PREPARACION DEL α -[1-(2-ACETOXIETIL)-3-ETIL-4-PIPERIDIL]-1-INDOLACETATO DE METILO (14).

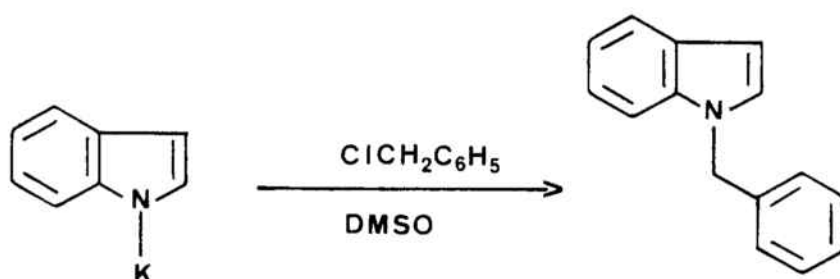
2.2.1. N-Alquilación del indol con el hidrocloreuro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (8).

Es conocido que las reacciones de alquilación de las sales del indol con halogenuros de alquilo pueden conducir a mezclas de los correspondientes N- y 3-alquilindoles debido al carácter nucleófilo ambidentado de este núcleo aromático.

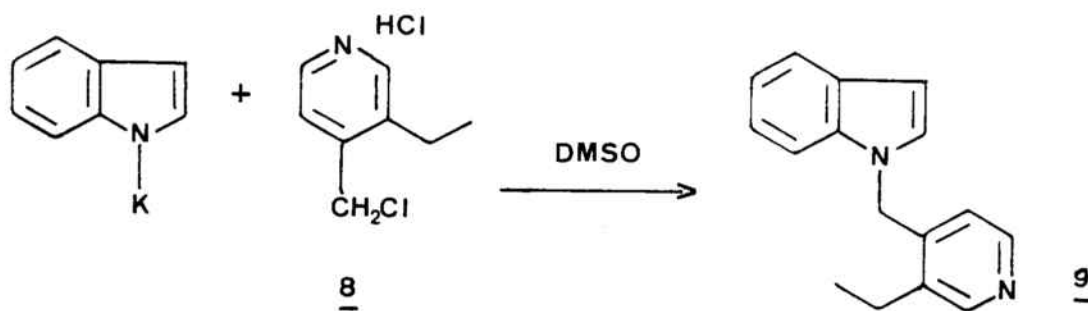


No obstante, es posible la obtención de forma predominante, o incluso exclusiva, de cada uno de los isómeros por separado si se utiliza un disolvente de un poder ionizante adecuado y una sal de un metal convenientemente¹⁸. Así, la alquilación de haluros de indolilmagnesio en disolventes no polares tales como el benceno o el éter conduce, por lo general, a indoles 3-alquilsustituídos¹⁹. Por otro lado, las reacciones de alquilación sobre el nitrógeno indólico se hallan tanto más favorecidas frente a las de C-alquilación cuánto más

elevado es el poder ionizante del disolvente y cuánto más electropositivo es el metal utilizado para formar la sal del indol¹⁸. Así, la alquilación de la sal potásica del indol en un disolvente dipolar aprótico como el dimetilsulfóxido anhidro conduce, exclusivamente y con elevados rendimientos, a los correspondientes N-alquilindoles²⁰. El método resulta operativamente más sencillo que el que utiliza amoníaco líquido como disolvente y, por el mismo, se ha descrito la preparación del 1-bencilindol con un 95% de rendimiento²⁰.



En nuestro caso, utilizamos este procedimiento, ya desarrollado con anterioridad en nuestro laboratorio en alquilaciones similares^{14,16}, haciendo reaccionar el indol (2 equivalentes) con un exceso de hidróxido potásico en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y añadiendo a continuación el hidrocloruro de la 4-clorometil-3-etilpiridina (8) (1 equivalente). Obtuvimos así con un rendimiento del 68% tras purificación cromatográfica, el 1-(3-etil-4-piridilmetil) indol (9) que se identificó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

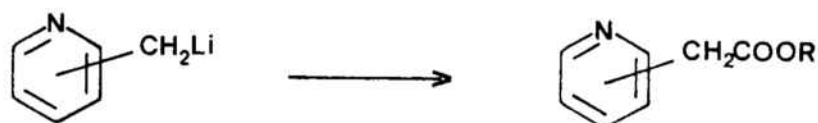


En el espectro de infrarrojo de 9 se observa una señal a 1660 cm^{-1} correspondiente al anillo piridínico, mientras que no aparecen señales asignables al enlace N-H del indol en la zona de $3200\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$. En su espectro de resonancia magnética nuclear se observan, como señales más características, un singulete a $\delta 5,15$ correspondiente al metileno interanular, un triplete y un cuadruplete a $\delta 1,2$ y $2,65$ respectivamente, asignables a los protones del grupo etilo así como las señales características del núcleo indólico y las debidas al núcleo piridínico 3,4-disustituído.

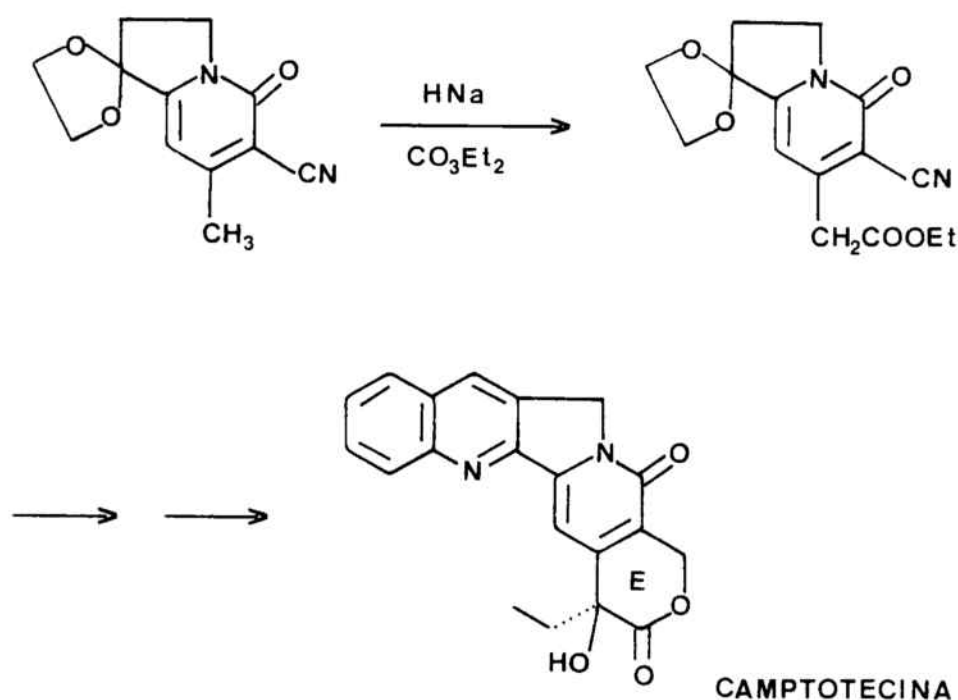
2.2.2. Metoxicarbonilación del 1-(3-etil-4-piridilmetil) indol (9).

Es conocida la capacidad de los protones pertenecientes a los grupos alquilo directamente unidos a las posiciones 2 ó 4 de un anillo de piridina de ser abstraídos por bases fuertes como amiduros²¹, hidruros de sodio o potasio²² y alquil-líticos²³. Los aniones así generados pueden reaccionar con diversos electrófilos dando lugar a compuestos de gran utilidad como intermedios en la síntesis de productos naturales.

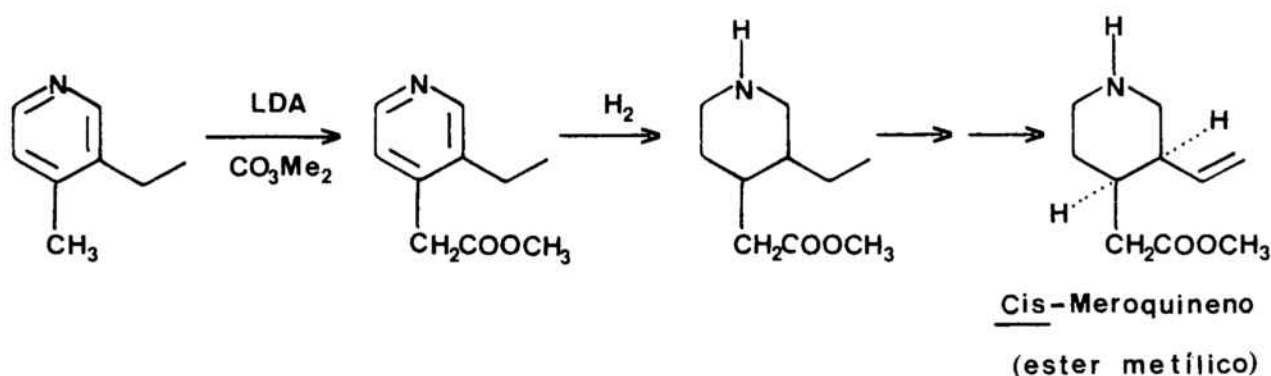
Así, por interacción del derivado lítico de la 2 ó 4-picolina con cloroformiato de etilo, carbonato de dietilo o bien con dióxido de carbono seguido de esterificación, se han preparado los esteres de los ácidos 2 y 4-piridinacéticos²⁴.



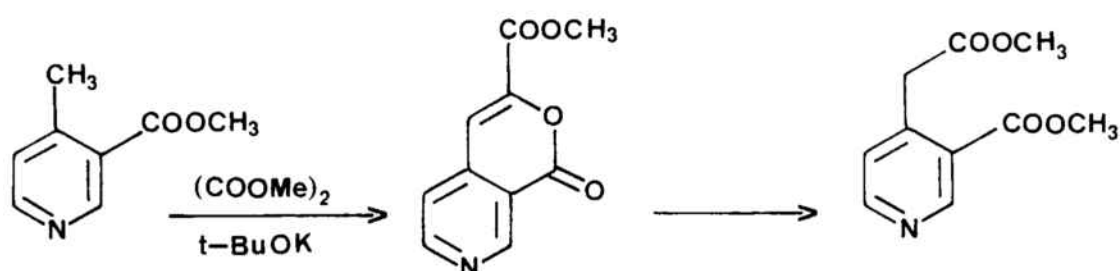
Esta propiedad, extendida al núcleo de 2-piridona, se ha aprovechado en una síntesis reciente del alcaloide pirroloisoquinoleínico camptotecina. En dicha síntesis²⁵, la cadena de acetato de etilo necesaria para la construcción posterior del anillo E del alcaloide, se elabora por reacción de una 2-piridona con hidruro sódico y carbonato de dietilo.



Por otro lado, a partir de una 4-alquilpiridina adecuadamente sustituida se ha preparado el cis-meroquineno²⁶ (ácido 3-vinil-4-piridinacético), producto de partida para la síntesis de los alcaloides Cinchona²⁷ así como de los de tipo heteroyohimbina²⁸. La preparación del ester metílico del cis-meroquineno²⁶ tiene lugar por hidrogenación catalítica del 3-etil-4-piridinacetato de metilo, obtenido por condensación entre la 3-etil-4-metilpiridina y el carbonato de dietilo, y posterior transformación del grupo etilo en vinilo mediante transposición de Hofmann-Löffler-Freytag.

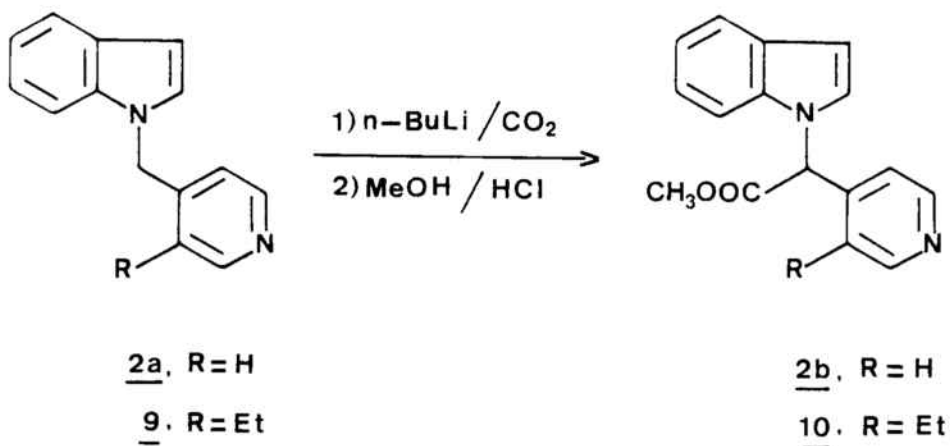


Una estrategia relacionada con la anterior se basa en el tratamiento del 4-metilnicotinato de metilo con derivados del ácido oxálico para dar una lactona que, por hidrólisis y descarboxilación en medio básico en presencia de peróxido de hidrógeno y posterior esterificación, se convierte en el 3-metoxicarbonil-4-piridinacetato de metilo. Este compuesto se ha utilizado con éxito en la síntesis de alcaloides indólicos y análogos estructurales de los mismos, como la 18,19-dihidroantirina²⁹ y la 19,20-dihidro-20-desformil-20-metoxicarbonilvallesiachotamina³⁰.



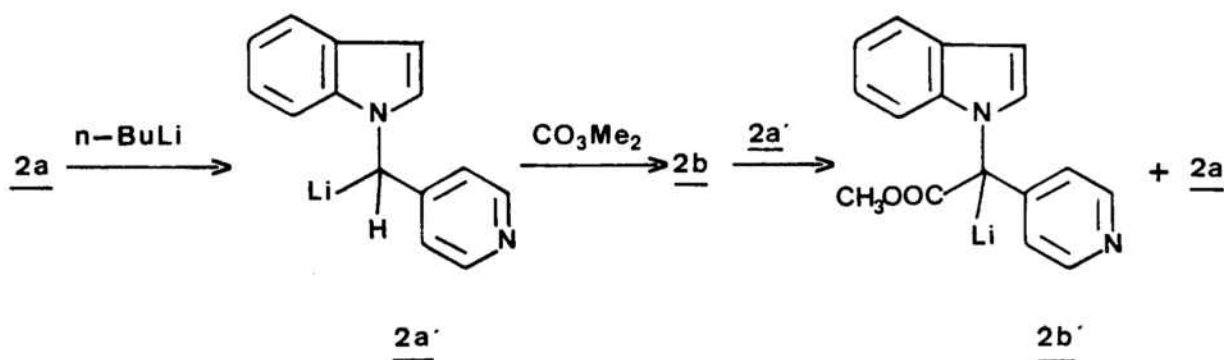
En nuestro caso, de acuerdo con el planteamiento anterior, la introducción del grupo metoxicarbonilo sobre el 1-(3-etil-4-piridilmetil) indol (9), la hemos realizado aprovechando la acidez de los protones pertenecientes al metileno interanular del sistema.

Las condiciones óptimas de esta reacción se habían determinado con anterioridad en nuestro laboratorio sobre el núcleo base de piridilmetilindol de 2a, resultando ser éstas la carboxilación con *n*-butil-litio y dióxido de carbono seguida de esterificación.¹⁴

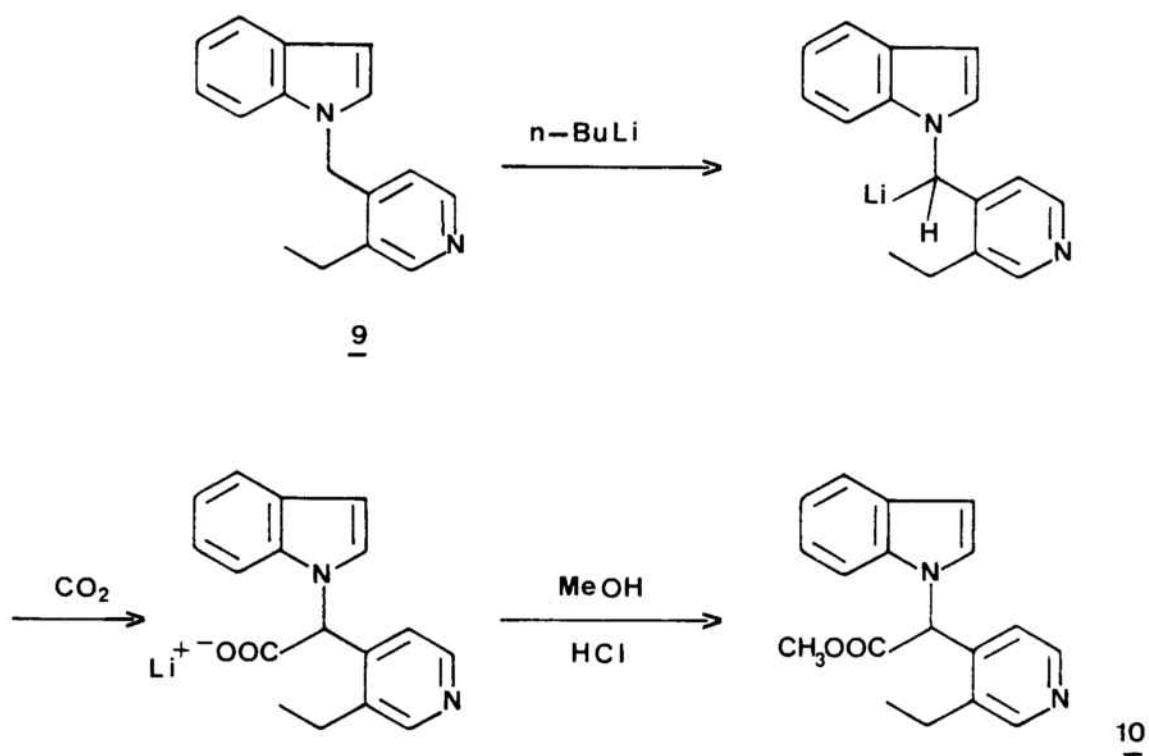


Previamente, se había observado que, al contrario de lo descrito para 4-alkilpiridinas, bases como el hidruro de sodio, hidruro de potasio o diisopropilamiduuro de litio (LDA) eran insuficientes para conseguir una formación satisfactoria del anión. Esta notoria disminución de la acidez puede interpretarse atendiendo a un posible efecto desestabilizador de la carga negativa por parte del nitrógeno indólico.

Por otro lado, la utilización del carbonato de dimetilo como agente acilante resultó ser poco satisfactoria debido a los bajos rendimientos obtenidos. Ello es debido a que la acilación de carbaniones disustituídos tales como 2a', procede en una extensión máxima del 50% ya que el producto acilado 2b actúa como ácido frente al carbanión original 2a' para dar su ácido conjugado 2a y un nuevo carbanión estabilizado 2b'.³¹



Así, siguiendo el procedimiento desarrollado para la síntesis del piridilester 2b¹⁴, obtuvimos el α -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (10) con un 65% de rendimiento por carboxilación con n-butil-litio y dióxido de carbono del piridilmetilindol 9 seguida de esterificación del aminoácido intermedio.



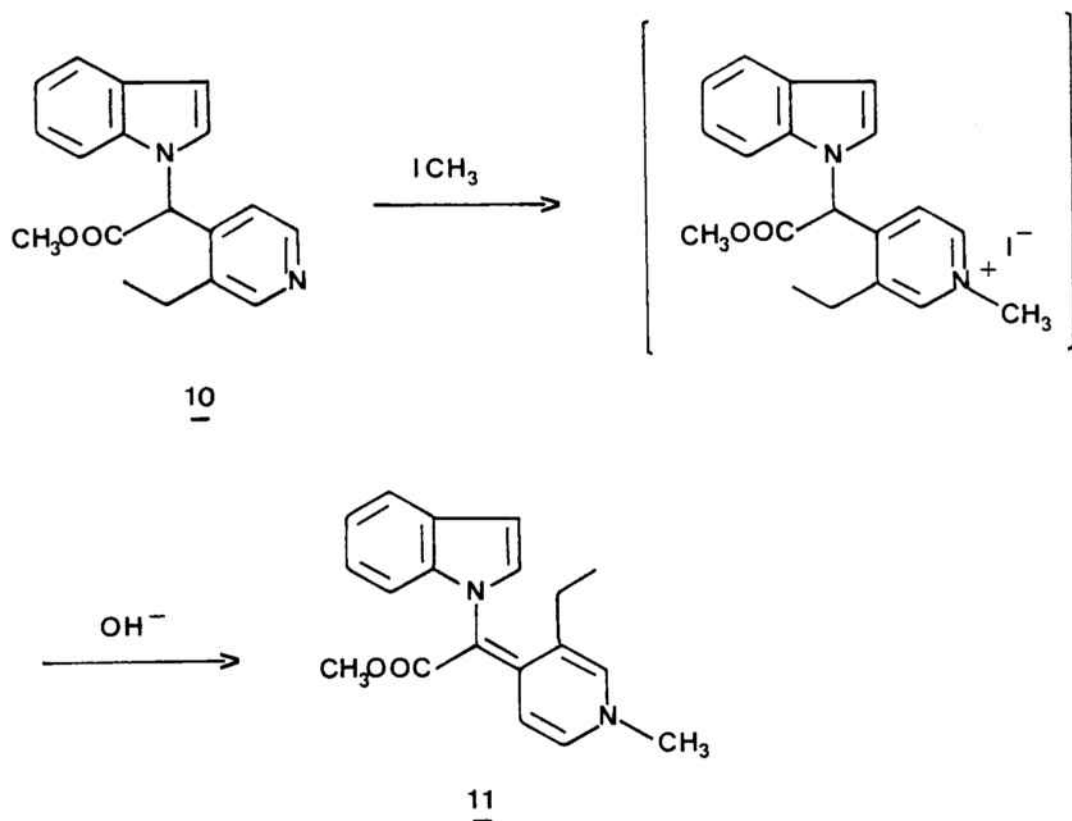
Las señales más significativas del espectro de resonancia magnética nuclear de 10 son dos singuletes, a δ 6,2 y 3,7, debidos a los protones de los grupos metino y O-metilo, respectivamente, además de las señales correspondientes a los anillos indólicos y piridínico. Por otro lado, su espectro de infrarrojo muestra una fuerte absorción a 1750 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo de ester, mientras que los datos de análisis elemental son concordantes con la estructura propuesta.

2.2.3. Alquilación del α -(3-etil-4-piridil)-1-indol-acetato de metilo (10).

De acuerdo con los objetivos planteados en el apartado 1 de la presente memoria, el acetato de 2-bromoetilo es el reactivo de elección para efectuar la alquilación del piridilester 10 y con ello disponer de un grupo adecuado sobre el nitrógeno piridínico capaz de transformarse, en la última etapa de la síntesis, en el sustituyente 2-hidroxietilo presente en la 19,20-dihidrovinoxina.

La reacción de piridinas con halogenuros de alquilo es un proceso de tipo general que conduce a las correspondientes sales de 1-alquilpiridinio. No obstante, en ensayos iniciales, al hacer reaccionar el α -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (10) con el acetato de 2-bromoetilo no obtuvimos ningún resultado positivo cuando se operó en las condiciones usuales para este tipo de reacciones, utilizando disolventes como acetona, metanol o incluso tolueno a la temperatura de reflujo en presencia de ioduro potásico.

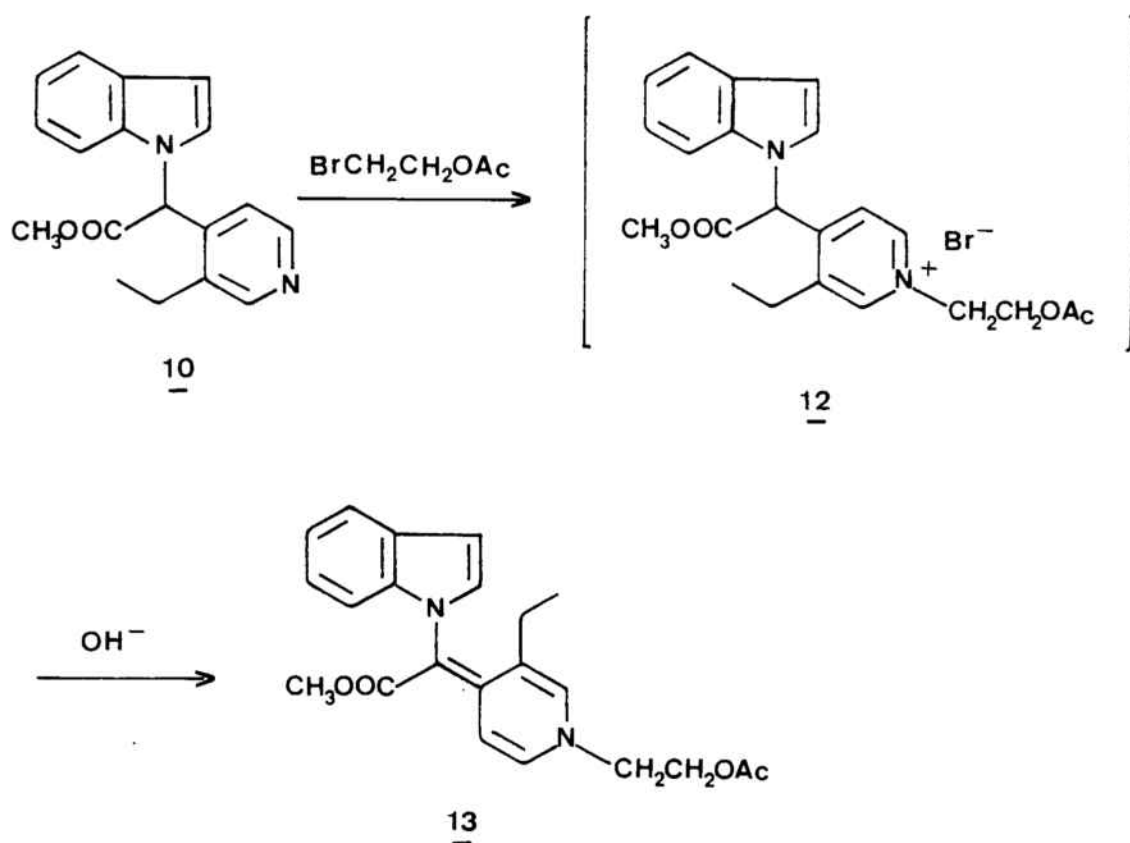
Con el fin de discernir dónde residía la dificultad en la alquilación decidimos efectuar la reacción con un halogenuro de alquilo fácilmente desplazable como el ioduro de metilo. En este caso, la alquilación transcurrió rápidamente a temperatura ambiente en el seno de acetona-benceno para dar la sal de 1-metilpiridinio como un sólido amorfo áltamente inestable que, por tratamiento básico, experimentó pérdida de un equivalente de ácido iodhídrico convirtiéndose en el vinílogo de uretano 11.



Dicho compuesto se aisló del medio de reacción con un 42% de rendimiento (global a partir de 10) y se identificó mediante sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

Su espectro de infrarrojo presenta, como señales más características, dos fuertes absorciones a 1620 cm^{-1} y 1660 cm^{-1} debidas a la vibración del enlace $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{O}$ del ester metílico, respectivamente, ésta última a frecuencias extraordinariamente bajas dada la conjugación a través de los dobles enlaces con el nitrógeno piridínico. Por otro lado, las señales más características de su espectro de resonancia magnética nuclear, a excepción de las correspondientes al anillo piridínico que comentaremos más adelante, son dos singuletes a $\delta 3,3$ y $3,4$ correspondientes a los grupos N- y O-metilo, respectivamente, así como las señales características del núcleo indólico 1-sustituído.

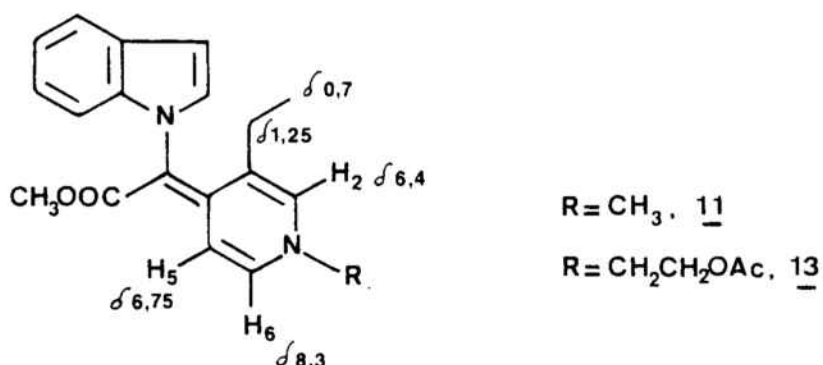
A la vista de los resultados anteriores, decidimos efectuar la alquilación del piridilester 10 con el acetato de 2-bromoetilo en condiciones más energéticas, utilizando un exceso de reactivo y en ausencia de disolvente a la temperatura de 95°C. En estas condiciones la alquilación transcurrió favorablemente proporcionando la sal de piridinio 12 que, al igual que en el caso anterior, por tratamiento básico rindió el vinilogo de uretano 13 con un 56,7% de rendimiento. De nuevo, los datos espectroscópicos y el análisis elemental fueron concordantes con la estructura propuesta.



Su espectro de infrarrojo presenta, además de las absorciones a 1620 y 1660 cm^{-1} , idénticas a las del compuesto 11, una nueva absorción a 1735 cm^{-1} característica del grupo

acetato. Por otro lado, las señales más significativas de su espectro de resonancia magnética nuclear son dos singuletes, a δ 2,1 y 3,4, debidas a los protones del grupo metilo unido a carbonilo y unido a oxígeno, respectivamente, así como dos triplete, a δ 4,2 y 3,75, asignables a los grupos metileno unido a oxígeno y a nitrógeno, respectivamente.

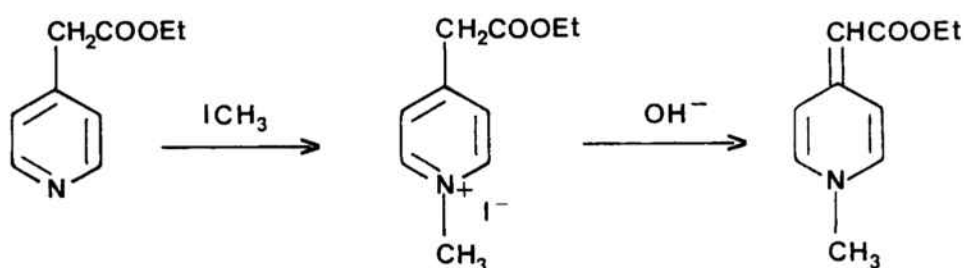
Dada la rotación impedida alrededor del doble enlace exo cíclico de los vinílogos de uretano 11 y 13 es posible la existencia de estereoisómeros E y Z para los mismos. La asignación de la configuración Z para estos compuestos se realizó en base al análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear dado el fuerte apantallamiento de los protones del grupo etilo (δ 1,25 para el metileno y δ 0,7 para el metilo) provocado por el efecto anisotrópico del anillo indólico, únicamente compatible con la estereoquímica Z. Las señales correspondientes a los protones del anillo piridínico son concordantes con la estructura propuesta; así, el protón 6



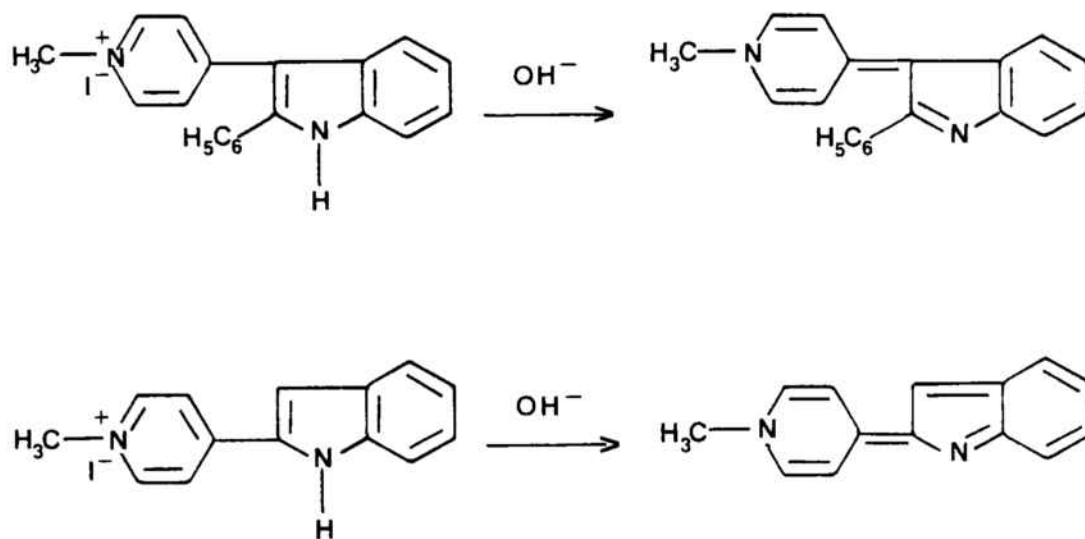
aparece como un doblete debido al acoplamiento vecinal ($J=8$ Hz) y el protón 5 como un doble doblete a δ 6,75 debido a los acoplamientos vecinal ($J=8$ Hz) y con el protón de la posición 2 ($J=1$ Hz).

El comportamiento anómalo en medio básico de los productos de alquilación del piridilester 10 ya se había observado con anterioridad en nuestro laboratorio¹⁴ en estructuras análogas y es un fenómeno conocido en la química de las sales de piridinio³².

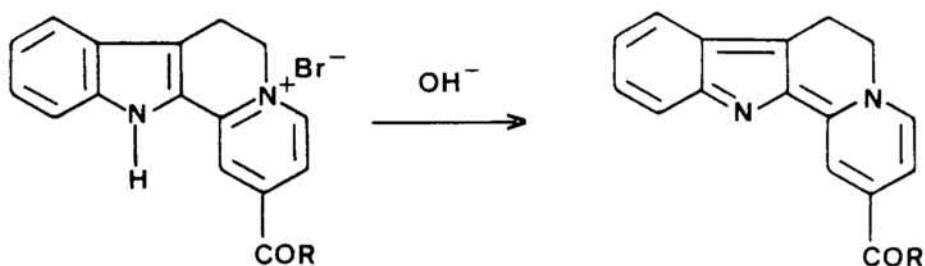
Así, se ha descrito³³ la formación de vinílogos de ureta no por basificación de las sales de piridinio procedentes de la alquilación con ioduro de metilo de los esteres de los ácidos 2 y 4-piridinacéticos.



Esta transformación implica, al igual que en nuestro caso, la pérdida de un protón relativamente ácido de la posición α respecto al núcleo piridínico. No obstante, se ha descrito también la formación de este tipo de compuestos denominados en la literatura "anhydro bases", a partir de sales de piridinio procedentes de sistemas de 3-(4-piridil)indol³⁴ y 2-(4-piridil)indol³⁵ en las que el protón abstraído pertenece al nitrógeno indólico.



Relacionado con este último caso, en el contexto de la síntesis de alcaloides pertenecientes al grupo de la β -carbolina³⁶ se ha descrito la formación de una base conjugada como las anteriores por basificación de la correspondiente sal de piridinio cuyo nitrógeno se halla incluido en un sistema de indoloquinolicina.



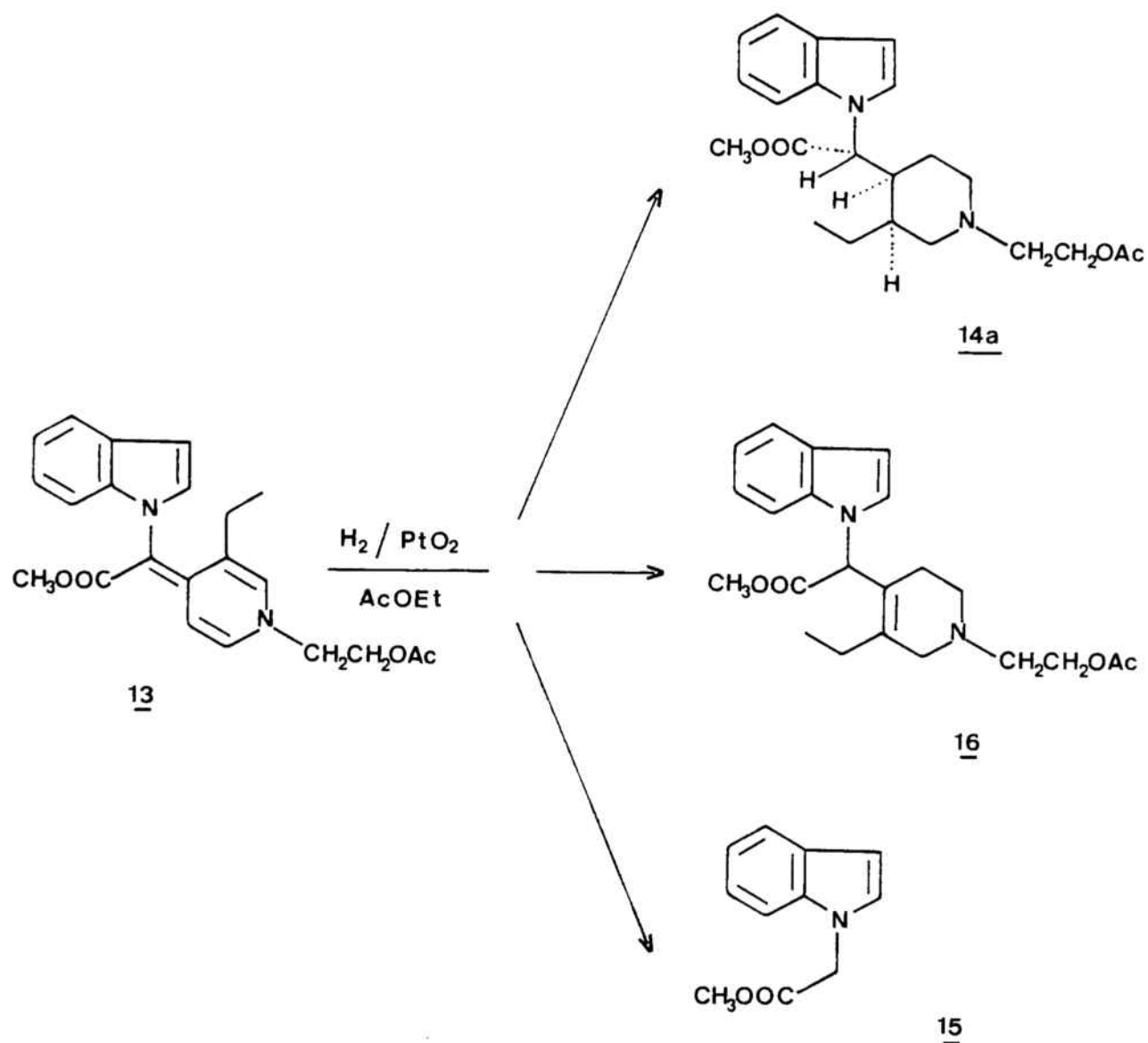
Con la preparación de la \underline{Z} - α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13) disponemos ya de una molécula con la funcionalización necesaria para cubrir nuestro objetivo consistente en la preparación de la piperidina 14 y, con ello, de la 19,20-dihidrovinoxina.

2.2.4. Hidrogenación catalítica de la Z- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13). Preparación de la piperidina 14.

El método más común para la conversión de sales de piridinio en las correspondientes piperidinas es la hidrogenación catalítica efectuada por lo general a presión atmosférica y mediante óxido de platino (catalizador Adams)³⁷ como catalizador.

En nuestro caso, era de esperar que la reducción del vinílico de uretano 13, base conjugada de la sal de piridinio 12, transcurriera de modo selectivo sobre el núcleo piridínico, dada la resistencia de los anillos aromáticos π -excedentes como el indol a la reacción de hidrogenación³⁸. Por ello, la hidrogenación del Z- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13) la efectuamos en presencia de óxido de platino como catalizador, en disolución de acetato de etilo o bien de ácido acético. Es interesante destacar que, aunque los alcoholes son los disolventes más usuales para este tipo de reacciones, el empleo de metanol no fué satisfactorio ya que provocó la metanolisis parcial del grupo acetato.

En el seno de acetato de etilo la hidrogenación catalítica de 13 proporcionó una mezcla de compuestos, de la que aislamos la piperidina 14a (12% de rendimiento) acompañada del α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-1-indolacetato de metilo (16), compuesto resultante de la hidrogenación parcial del anillo piridínico, y de un producto mayoritario identificado como el 1-indolacetato de metilo (15).

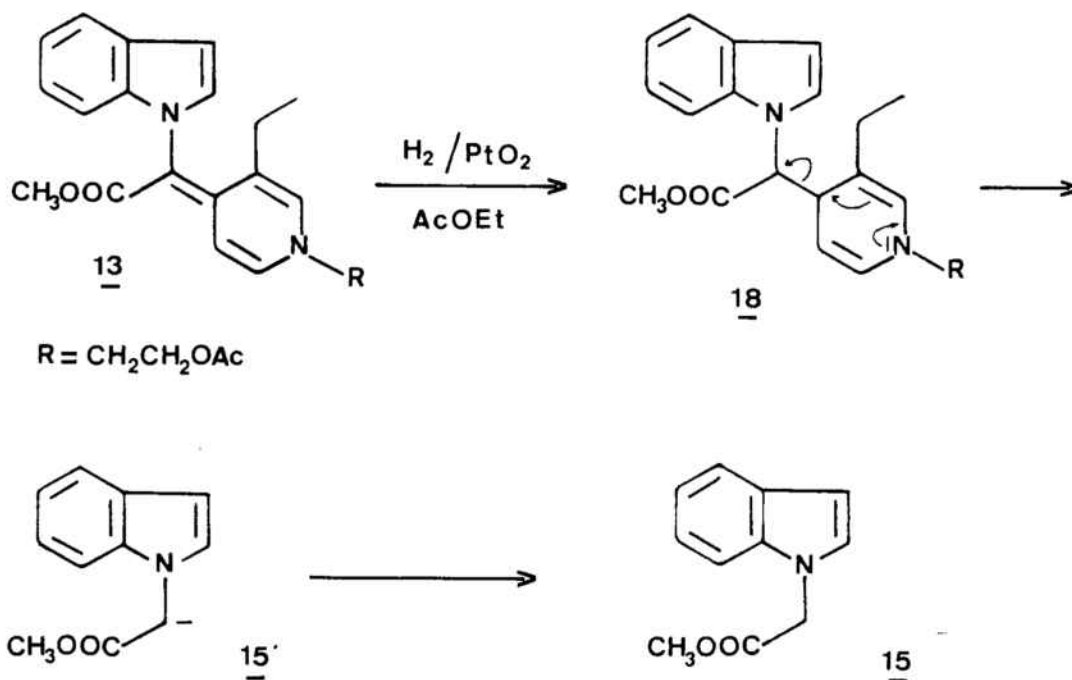


Las señales más características en el espectro de resonancia magnética nuclear de la tetrahidropiridina **16** son un singulete a $\delta 5,8$ debido al grupo metino, dos singuletes a $\delta 3,6$ y $2,0$ asignables a los metilos unidos al oxígeno y al grupo carbonilo de los dos grupos ester, así como dos tripletes, a $\delta 4,05$ y $2,25$, correspondientes a los metilenos unidos al oxígeno y al nitrógeno, respectivamente.

Por otro lado, el espectro de resonancia magnética nuclear de **15** revela una total ausencia de señales en la zona

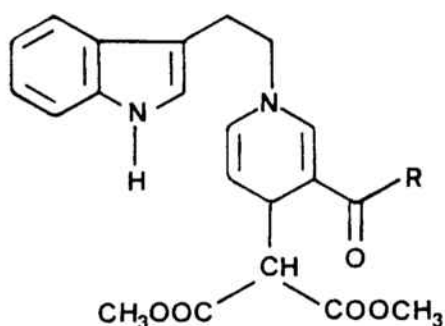
alifática del mismo y son, sus señales más características, dos singuletes a δ 4,65 y 3,6 debidos a los protones del metileno y del metilo, respectivamente.

La formación del 1-indolacetato de metilo (15) en el curso de la hidrogenación catalítica de 13 puede interpretarse considerando, como etapa previa, la hidrogenación del doble enlace exocíclico para dar la 1,4-dihidropiridina 18 que evoluciona recuperando la aromaticidad del anillo con la subsecuente expulsión del anión estable 15', precursor de 15 por protonación.



En el contexto de la síntesis de alcaloides del tipo de la yohimbina, se ha observado³⁹ una fragmentación análoga durante la hidrogenación catalítica de la dihidropiridina 19. En este caso, se aislaron únicamente del medio de reacción productos procedentes de la extrusión de la porción de ester

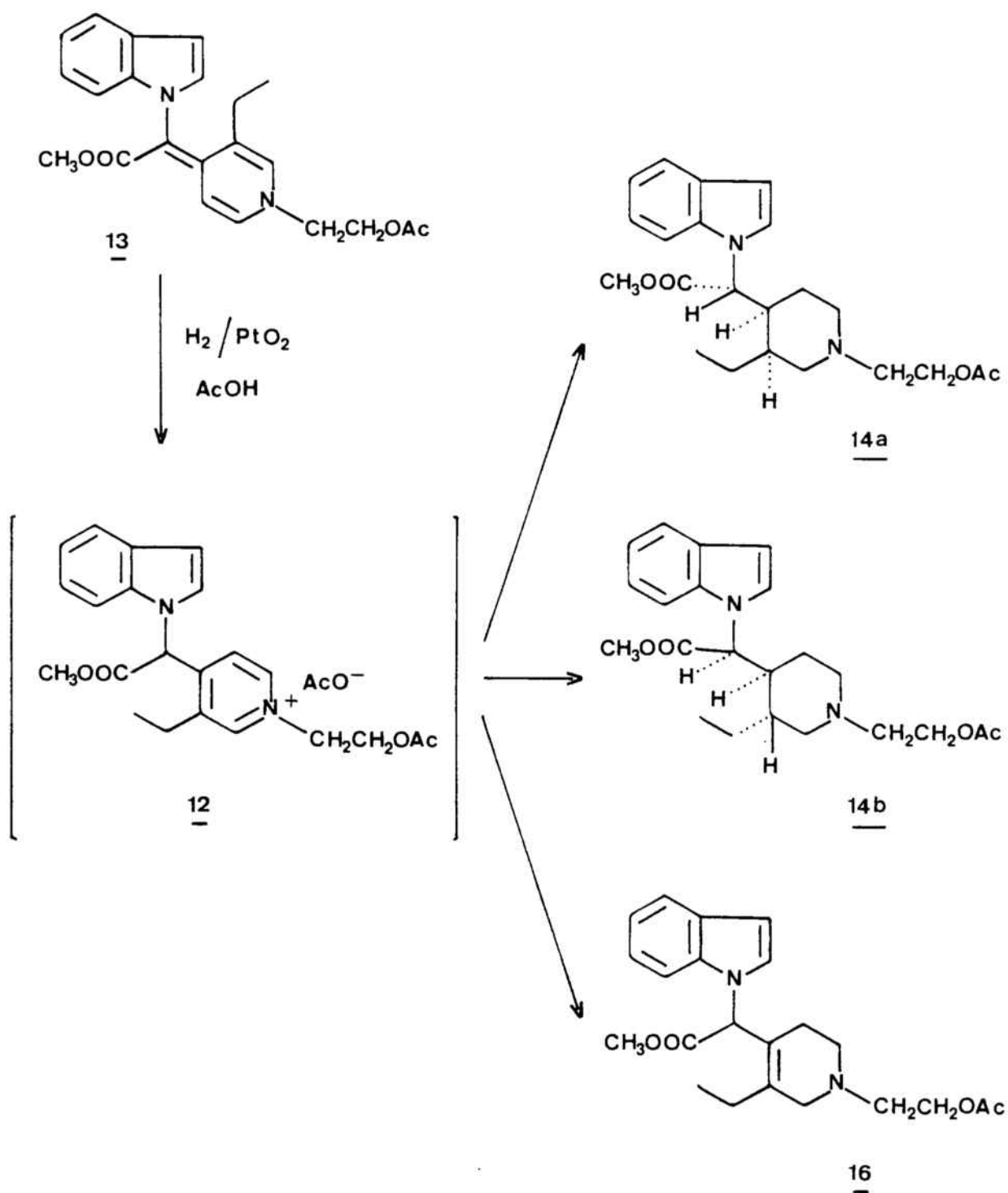
malónico de la molécula.



19

Por otro lado, la hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano 13 en el seno de ácido acético y, al igual que en el caso anterior, utilizando óxido de platino como catalizador, proporcionó una mezcla compleja de reacción, de la que separamos tres compuestos mayoritarios: la piperidina 14a (16% de rendimiento) idéntica a la obtenida con el empleo de acetato de etilo como disolvente, la piperidina 14b (6% de rendimiento), isómera de la anterior, y la tetrahidropiridina 16 (20% de rendimiento) como producto mayoritario.

El curso de la reacción fué, en este caso, claramente distinto ya que no se observó en ningún momento la formación del compuesto 15 procedente de la fragmentación antes comentada. Ello es explicable teniendo en cuenta el cambio inducido por el disolvente ácido en la especie que realmente evoluciona por hidrogenación, siendo ahora ésta la sal de piridinio 12 en vez del vinílogo de uretano 13.



La obtención de una elevada proporción de la tetrahidropiridina **16** en ambos casos, indica la resistencia a la hidrogenación del doble enlace tetrasustituido. Esta dificultad no ha sido superada hasta el momento ya que los ensayos de hidrogenación de la tetrahidropiridina **16** en condiciones

más energéticas modificando las variables de la presión y de la proporción de catalizador, únicamente condujeron a productos de saturación del anillo indólico.

Los aspectos estereoquímicos de la reacción estudiada en el presente apartado merecen un comentario especial. Es evidente que con la saturación del vinílico de uretano 13 se crean tres centros quirales, por lo que es posible, a priori, la obtención de cuatro diastereómeros de la piperidina 14 ($a \rightarrow d$) que representamos a continuación en su conformación más estable ($a' \rightarrow d'$) así como mediante la proyección de Newman de la misma ($a'' \rightarrow d''$) a través del enlace entre el carbono α y el carbono de la posición 4 del anillo piperidínico.

Para ello se ha tenido en cuenta que, en todos los casos, la conformación preferida del anillo de piperidina es necesariamente la que permite una disposición ecuatorial de la cadena de la posición 4, mientras que la conformación preferida de dicha cadena es, a su vez, la que permite una disposición anti entre los hidrógenos del carbono α y de la posición 4.

La asignación estereoquímica de las piperidinas 14a y 14b obtenidas en la hidrogenación catalítica del vinílico de uretano 13 la hemos realizado en base al análisis de sus espectros de resonancia magnética nuclear registrados a 60 y 200 MHz.

Así, el espectro del rel-(α_R , 3_S , 4_S)- α -[1-(2-acetoxi-etil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (14a) presenta, además de los dos tripletes a δ 4,0 y 2,45 correspondientes a los grupos metileno de la cadena sobre el nitrógeno piperidínico y de los dos singuletes a δ 3,6 y 1,9 debidos a los grupos metilo de los grupos ester, un doblete a

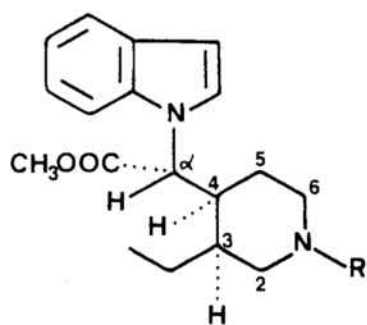
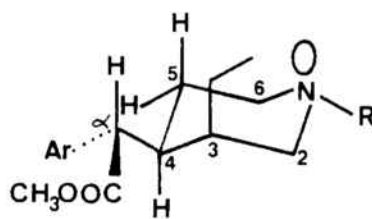
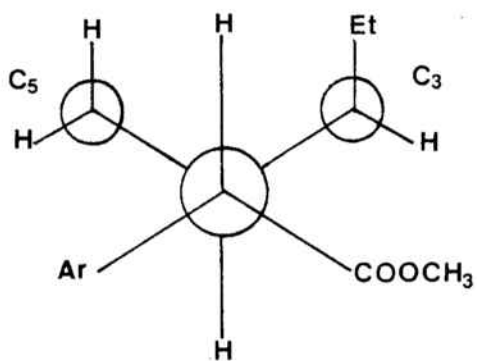
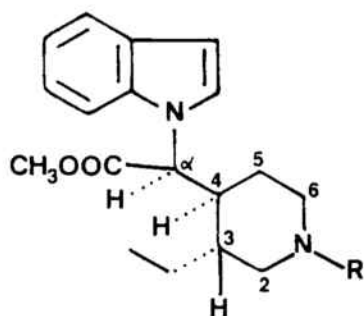
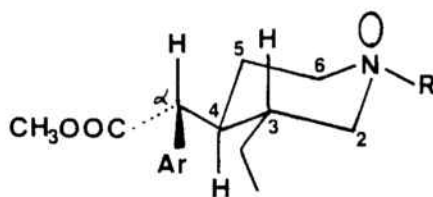
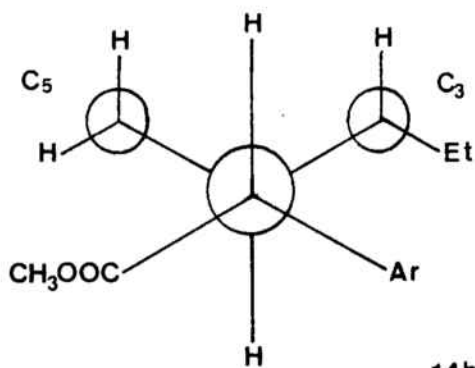
δ 4,8, correspondiente al protón metínico del carbono α , que aparece con una constante de acoplamiento de 12 Hz acorde con una relación anti con el protón unido al carbono 4 del anillo.

Para la determinación de la configuración relativa del carbono α nos basamos en la observación del desplazamiento químico del protón ecuatorial del carbono 5 del anillo. Así, dicho protón aparece a campos anormalmente altos (δ 0,8) debido al efecto anisotrópico del anillo indólico (véase la proyección de Newman 14a''). Por otro lado, la asignación estereoquímica del carbono de la posición 3 del anillo se ha realizado en base al desplazamiento químico de los protones del grupo etilo. En efecto, a δ 0,9 aparece un triplete correspondiente al metilo del grupo etilo, lo que indica una disposición axial ya que el metileno está desapantallado por el efecto del par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno piperidínico.

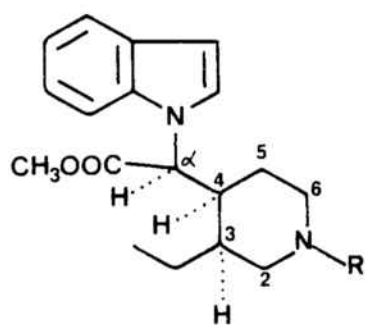
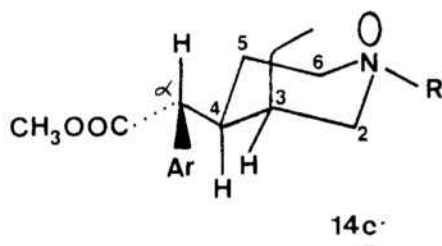
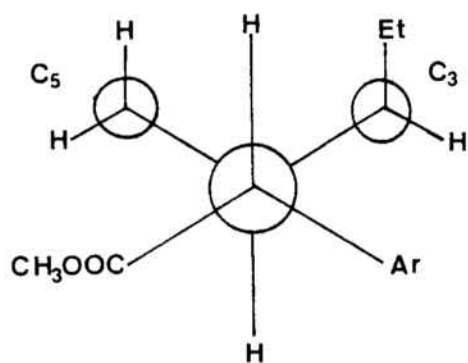
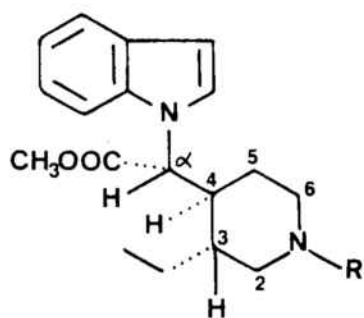
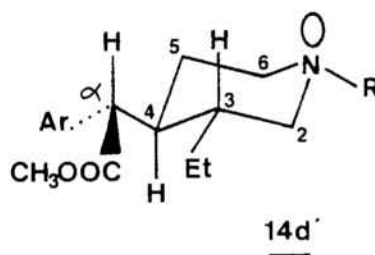
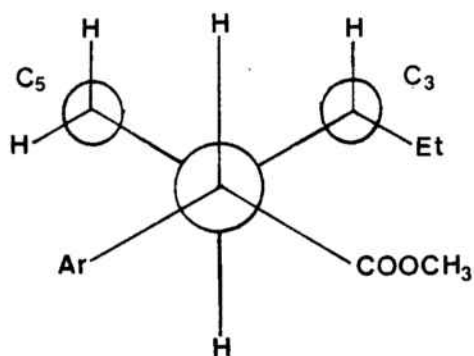
La anterior asignación se confirmó observando la señal para el protón axial de la posición 4 del anillo, que aparece en forma de un triplete ancho debido al acoplamiento anti únicamente con dos protones (el metínico α y el de la posición 5). Ello pone claramente de manifiesto que el protón de la posición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

Por otro lado, el espectro del rel-(α R, 3S, 4R)- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (14b) presenta un doblete a δ 4,75 debido al protón del carbono α de constante de acoplamiento 12 Hz que indica, al igual que en el caso anterior, una relación anti con el protón de la posición 4.

El desplazamiento químico del metilo del grupo etilo, a $\delta 0,4$, determina en este caso la configuración relativa del carbono α y del carbono 3. Este apantallamiento de la señal únicamente es compatible con el efecto anisotrópico ejercido por el núcleo indólico sobre el grupo etilo en disposición acuatorial (véase conformaciones 14b' y 14b'').

14a14a'R = CH₂CH₂OAc14a''14b14b'14b''

Cada compuesto quiral de la figura representa un racémico.

14c14c'R = CH₂CH₂OAc14c''14d14d'14d''

Cada compuesto quiral de la figura representa un racémico.

2.3. CICLACION OXIDATIVA DEL $rel-(\alpha_R, 3S, 4S)-\alpha-$
[1-(2-ACETOXIETIL)-3-ETIL-4-PIPERIDIL]-1-INDOL-
ACETATO DE METILO (14a). OBTENCION DE LA
19,20-DIHIIDROVINOXINA.

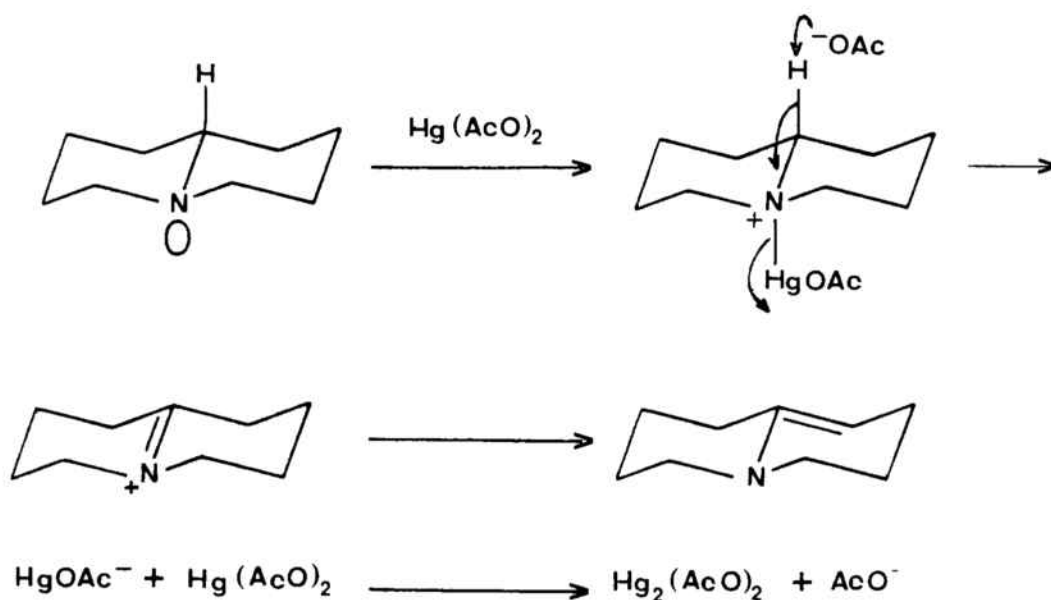
La oxidación de aminas terciarias constituye un procedimiento empleado frecuentemente para generar sales de iminio en el contexto de la síntesis de alcaloides indólicos, siendo, con mucho, el acetato mercurico⁴⁰ el reactivo más utilizado para estos fines.

Las sales de iminio generadas por oxidación de un anillo de piperidina pueden evolucionar por pérdida de un protón, con lo que conducen a enaminas⁴¹, o bien por ataque electrófilo sobre anillos aromáticos u otros centros de elevada densidad electrónica como las posiciones α de cetonas enolizables⁴².

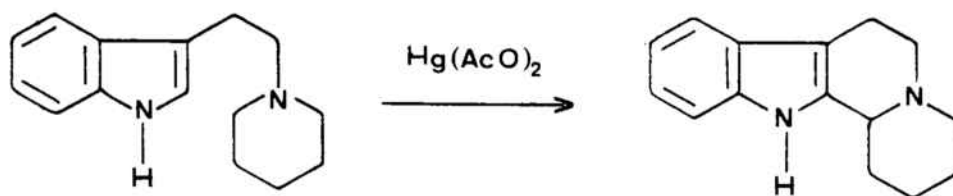
Los estudios de Leonard y colaboradores⁴³ referentes a la oxidación con acetato mercurico de los sistemas de quinolicidina a $\Delta^{1,10}$ -deshidroquinolicidina permiten postular el mecanismo de la reacción. El proceso implica la formación inicial de un complejo mercurial con el par de electrones no compartido del nitrógeno y 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 $HgAcO^-$ liberado reaccionaría rápidamente con el acetato mercurico del medio de reacción para dar acetato mercurioso insoluble.

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

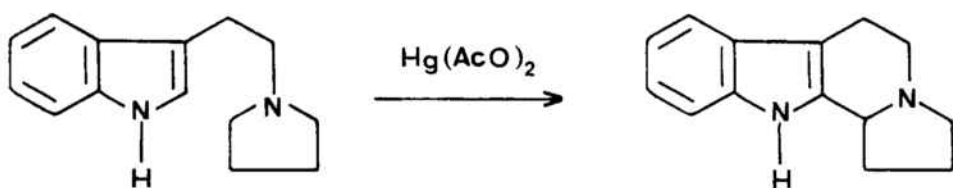
arrancado en un proceso de eliminación.



La reacción ha encontrado abundantes aplicaciones en la síntesis de alcaloides indólicos y de análogos estructurales de los mismos puesto que las sales de iminio inicialmente generadas por oxidación pueden actuar como electrófilos frente al indol para dar productos de ciclación. Así, se ha utilizado principalmente en el área de los sistemas que contienen la agrupación de indolo [2,3-a] quinolicidina entre los que se hallan los alcaloides estructural y farmacológicamente más importantes como son la reserpina⁴⁴ y la yohimbina⁴⁵. En estos casos, se parte de un 3-(2-piperidinoetil)indol, y la oxidación con acetato mercúrico se emplea para la formación del enlace entre la posición 2 del indol y uno de los carbonos α de la piperidina.

indolo [2,3-a]quinolicidina

De manera similar, los 3-(2-pirrolidinoetil)indoles conducen a sistemas de indolicidino [8,7-b] indol, intermedios en la síntesis de alcaloides como la cuebrachamina⁴⁶, mientras que la ciclación transanular de sales de iminio generadas por oxidación con acetato mercúrico se ha utilizado también para la síntesis de alcaloides de los tipos Iboga y Aspidosperma⁴⁷.

indolicidino [8,7-b]indol

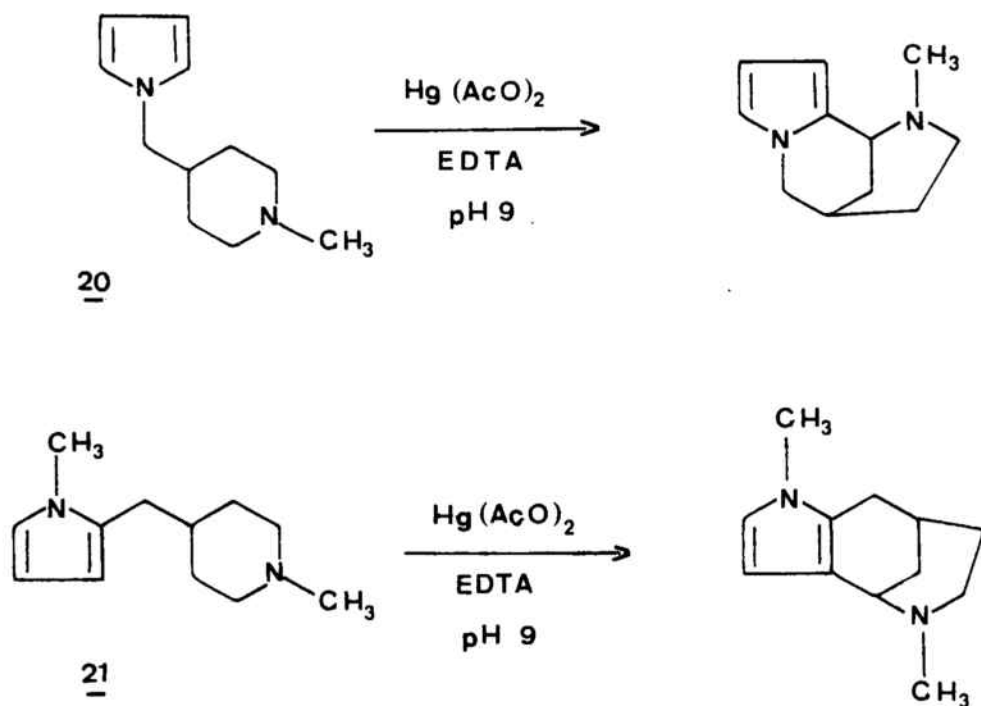
Las condiciones habituales para esta reacción consisten en la calefacción a reflujo de la piperidina de partida y de un exceso de acetato mercúrico en una disolución de ácido acético al 5%. No obstante, los estudios realizados en nuestro laboratorio sobre la ciclación de 4-(pirrolilmetil)piperidinas⁴⁸ y 4-(indolilmetil)-piperidinas^{14,48} a los correspondientes sistemas policíclicos con puente, pusieron de manifiesto que las anteriores condiciones no eran adecuadas

para estos sistemas dada la elevada proporción de piperidina de partida que se recuperaba del medio de reacción.

Ello se atribuyó a la mercuriación del anillo indólico que impedía la ciclación de la sal de iminio intermedia. Por ello, fué preciso disminuir la concentración del ión mercuríco libre presente en el medio de reacción mediante la adición de un agente acomplejante del mismo, tal como la sal disódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA).

Esta modificación de la reacción de oxidación con acetato mercúrico fué introducida por Knabe⁴⁹ y aplicada posteriormente a la síntesis de algunos alcaloides indólicos. Dicho compuesto ha demostrado ejercer una considerable influencia en el curso de la reacción con acetato mercúrico, tanto en su rendimiento como en el resultado estereoquímico de la misma.

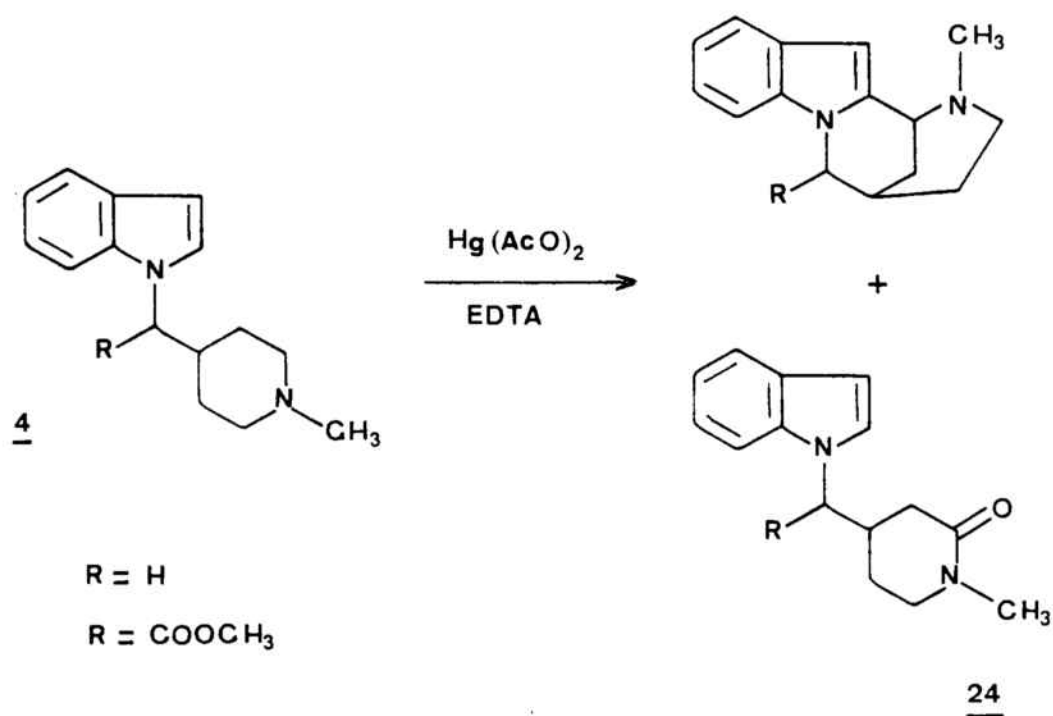
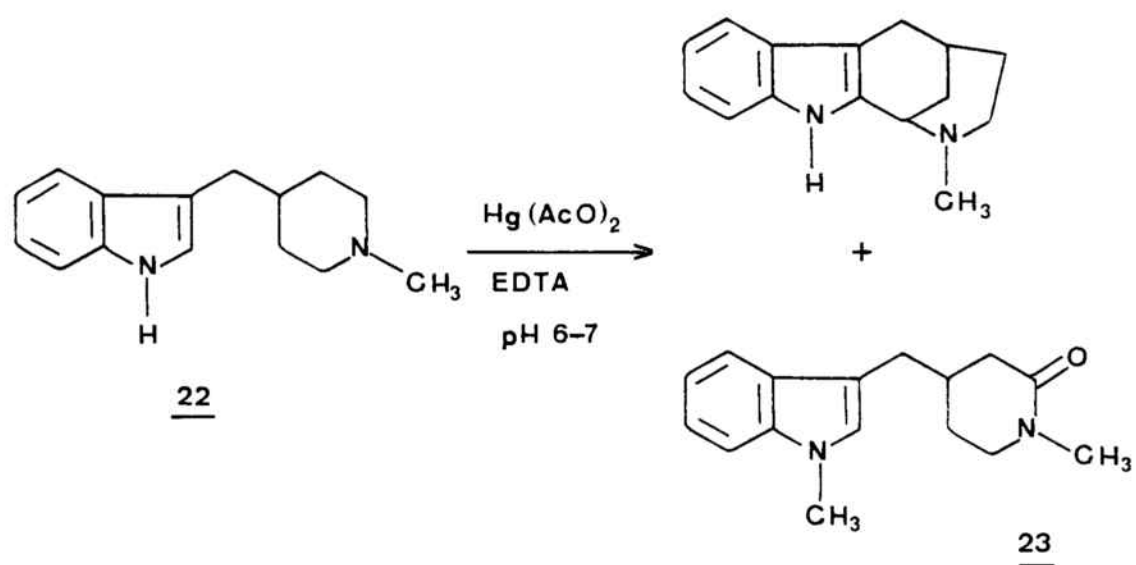
En el caso de las pirrolilmetilpiperidinas 20 y 21⁴⁸, la utilización de EDTA en medio alcalino impide la mercuriación y conduce exclusivamente a los productos de ciclación con elevados rendimientos.



Sin embargo, estas condiciones alcalinas no fueron apropiadas para la ciclación de las indolilmetilpiperidinas 22 y 4^{14,48} debido a la formación de las correspondientes 2-piperidonas 23 y 24 como productos mayoritarios. La formación de estas lactamas se interpretó considerando un ataque nucleófilo del anión hidroxilo sobre la sal de iminio, para dar una carbinolamina, que posteriormente evoluciona por oxidación con acetato mercúrico. Debido al menor carácter nucleófilo del indol con respecto al pirrol, la ciclación de la sal de iminio es más lenta en estos casos que la de los análogos pirrólicos y así, el ataque del ión hidroxilo, no detectado en la serie pirrólica, se convierte en mayoritario.

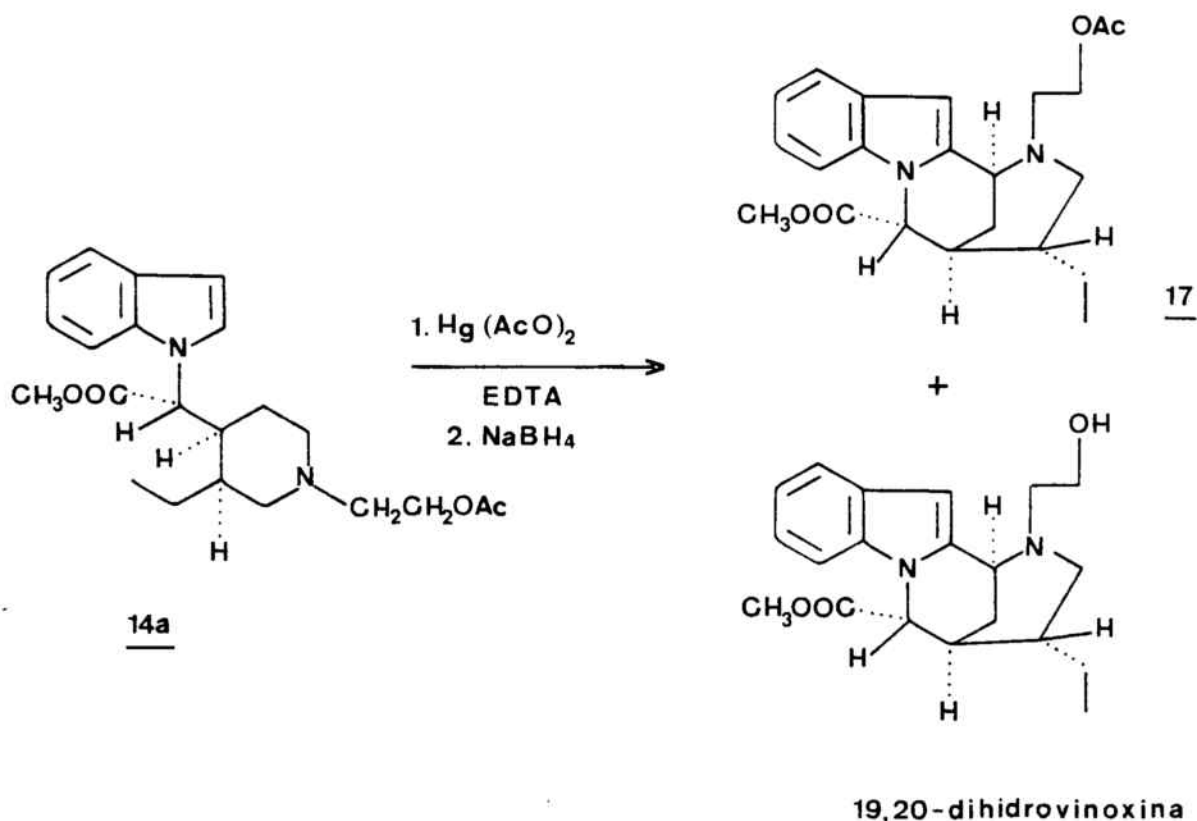
Los mejores resultados se obtuvieron cuando la ciclación de la piperidina 22 se llevó a cabo en presencia de EDTA a pH 6-7, mientras que las mejores condiciones de ciclación para las piperidinas 4 resultaron ser el uso de una disolución acuosa de EDTA al valor de pH que proporcionaba la hidrólisis de los reactivos.

Tal como era de esperar, a valores inferiores de pH el ataque del ión hidroxilo es más lento, por lo que la formación de 2-piperidona es minoritaria. No obstante, en estas condiciones se recupera de nuevo una cierta proporción de piperidina de partida, debido a la mercuriación parcial del anillo indólico, ya que es bien conocido que la estabilidad de los complejos Metal-EDTA dependen del pH, siendo máxima a pH alcalino⁵⁰.



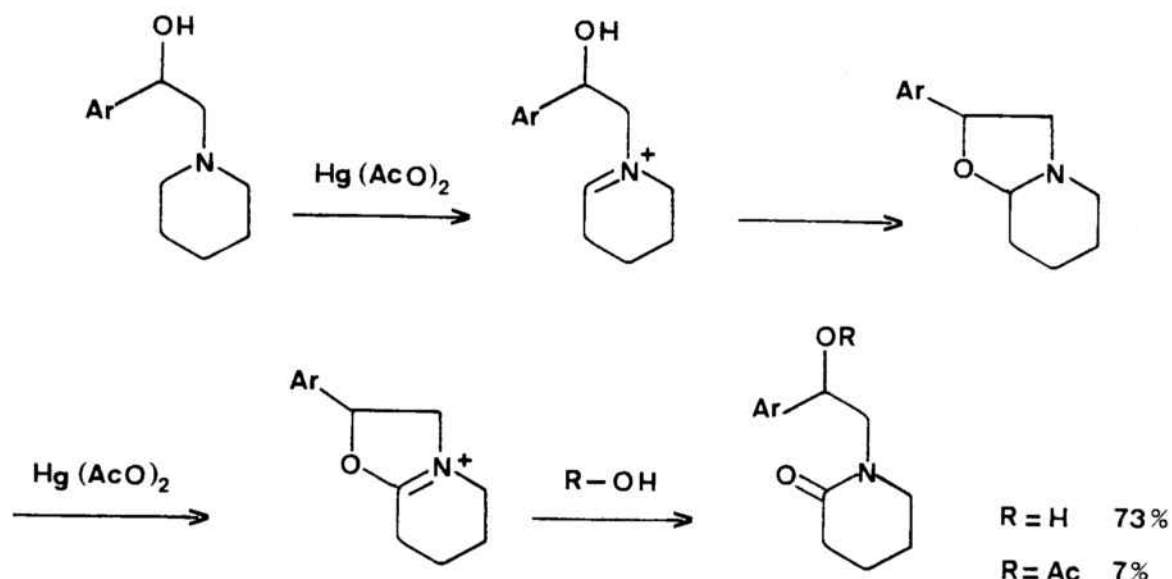
En nuestro caso, para efectuar la ciclación oxidativa de la piperidina 14a elegimos las condiciones óptimas de ciclación de las piperidinas 4 comentadas anteriormente, es decir, la calefacción a reflujo durante 50 minutos de una disolución acuosa de acetato mercúrico y EDTA seguida de

tratamiento con borohidruro sódico. De esta manera obtuvimos dos productos mayoritarios identificados como el acetato de la 19,20-dihidrovinoxina (17) y la 19,20-dihidrovinoxina, procedente del anterior por hidrólisis del grupo acetato. Al contrario de lo que sucedía con las piperidinas 4 no se detectó en ningún momento trazas de piperidina de partida ni de 2-piperidona procedente del ataque del ión hidroxilo a la sal de iminio intermedia.



Es precisamente en esta etapa de la síntesis cuando se pone de manifiesto la necesidad de trabajar con el sustituyente 2-acetoxietilo sobre el nitrógeno piperidínico en lugar del correspondiente derivado desacetilado, ya que es conocido

que la oxidación con acetato mercúrico de 1-(2-hidroxi-2-aryl)etil-piperidinas conduce a productos de ataque del grupo hidroxilo sobre la sal de iminio intermedia, obteniéndose sistemas funcionalizados en la posición α del nitrógeno, especialmente 2-piperidonas. Así ocurre en la oxidación del 3-hidroxi-2-aryl-1-(2-hidroxi-2-aryl)etil-3-azabicyclo [3.3.1.] nonano⁵¹ o de 1-aryl-2-piperidinoetanol⁵².



Las señales más significativas del espectro de resonancia magnética nuclear del acetato de la 19,20-dihidrovinoxina (17) son un singulete a $\delta 6,15$ correspondiente al protón 3 del indol, señal cuya multiplicidad indica claramente que se trata de un producto de ciclación ya que la posición 2 del indol se halla ahora sustituida, un singulete a $\delta 4,8$ debido al protón metínico contiguo al grupo metoxicarbonilo, un triplete a $\delta 4,1$ característico del grupo metileno unido a oxígeno, un triplete aparente a $\delta 3,9$ debido al protón cabeza de puente contiguo al nitrógeno y al núcleo indólico, dos

singuletes a δ 3,6 y 2,0 debidos a los metilos de los dos grupos ester y un triplete a δ 1,0 asignable al metilo del grupo etilo. Por otro lado, su espectro de infrarrojo presenta una clara absorción a 1730 cm^{-1} debida a los grupos ester.

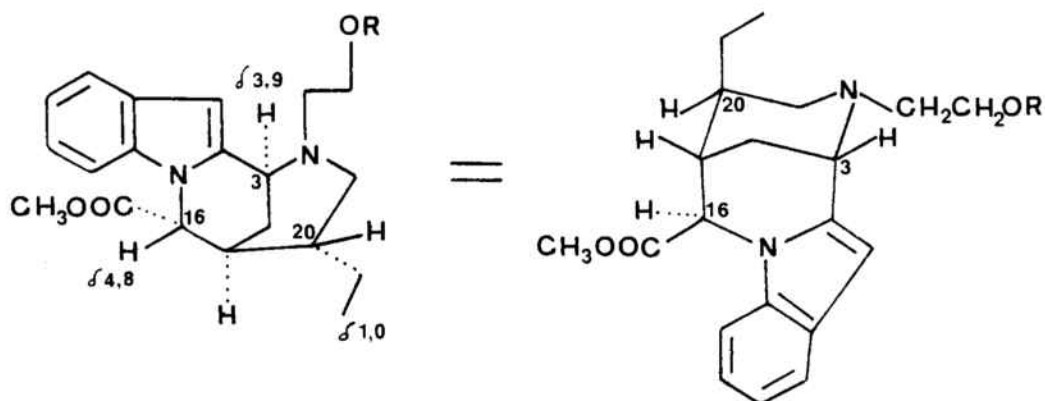
El espectro de resonancia magnética nuclear de la 19,20-dihidrovinoxina es prácticamente coincidente con el de su derivado acetilado 17 lo que indica la misma configuración relativa de sus centros quirales. En dicho espectro no aparece el singulete a δ 2,0 característico del metilo del grupo acetato mientras que la señal correspondiente al grupo metileno unido a oxígeno se encuentra apantallado 0,5 ppm, resonando ahora a δ 3,6. Por otro lado, su espectro de infrarrojo presenta una absorción a 1730 cm^{-1} debida al grupo ester y una señal ancha entre 3600 y 3200 cm^{-1} debida al grupo hidroxilo.

La configuración relativa del grupo metoxicarbonilo del carbono 16 de ambos compuestos, coincidente con la del alcaloide vinoxina, se dedujo a partir del desplazamiento químico (δ 4,8) del protón del carbono 16. Este desplazamiento químico es similar al observado en la vinoxina⁶ (δ 4,84) y en la 16-epipleiocarpamina⁷ pero diferente al descrito para la pleiocarpamina⁷ (δ 5,26).

A su vez, la configuración relativa del carbono 20 se dedujo de manera análoga a la de la piperidina 14a: la aparición de un triplete aislado para el metilo del grupo etilo indica una disposición axial ya que el metileno se halla desapantallado por el par de electrones sin compartir del nitrógeno piperidínico.

Por último, el triplete aparente a δ 3,9 correspondiente al protón del carbono 3 indica que se trata del regioisómero

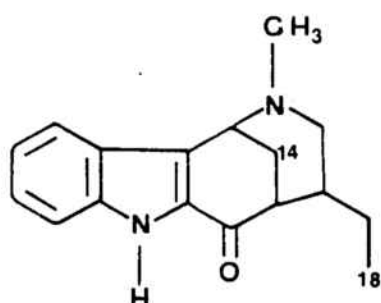
deseado ya que, de tratarse del contrario, este protón aparecería como doblete.



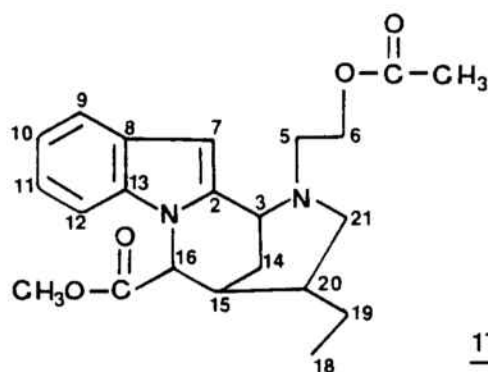
R=Ac, 17

R=H, 19,20-dihidrovinoxina

La configuración relativa del carbono 20 se confirmó a partir del desplazamiento químico del carbono 14 en el espectro de resonancia magnética nuclear de C^{13} del compuesto 17 (véase la tabla siguiente). Dicho carbono aparece a δ 29,7 debido al efecto apantallante " γ -gauche"⁵³ ejercido por el grupo etilo en disposición axial. Esta disposición se confirma de nuevo por el desplazamiento químico del carbono 18 a δ 12,6 de acuerdo con lo observado en estructuras relacionadas⁵⁴.

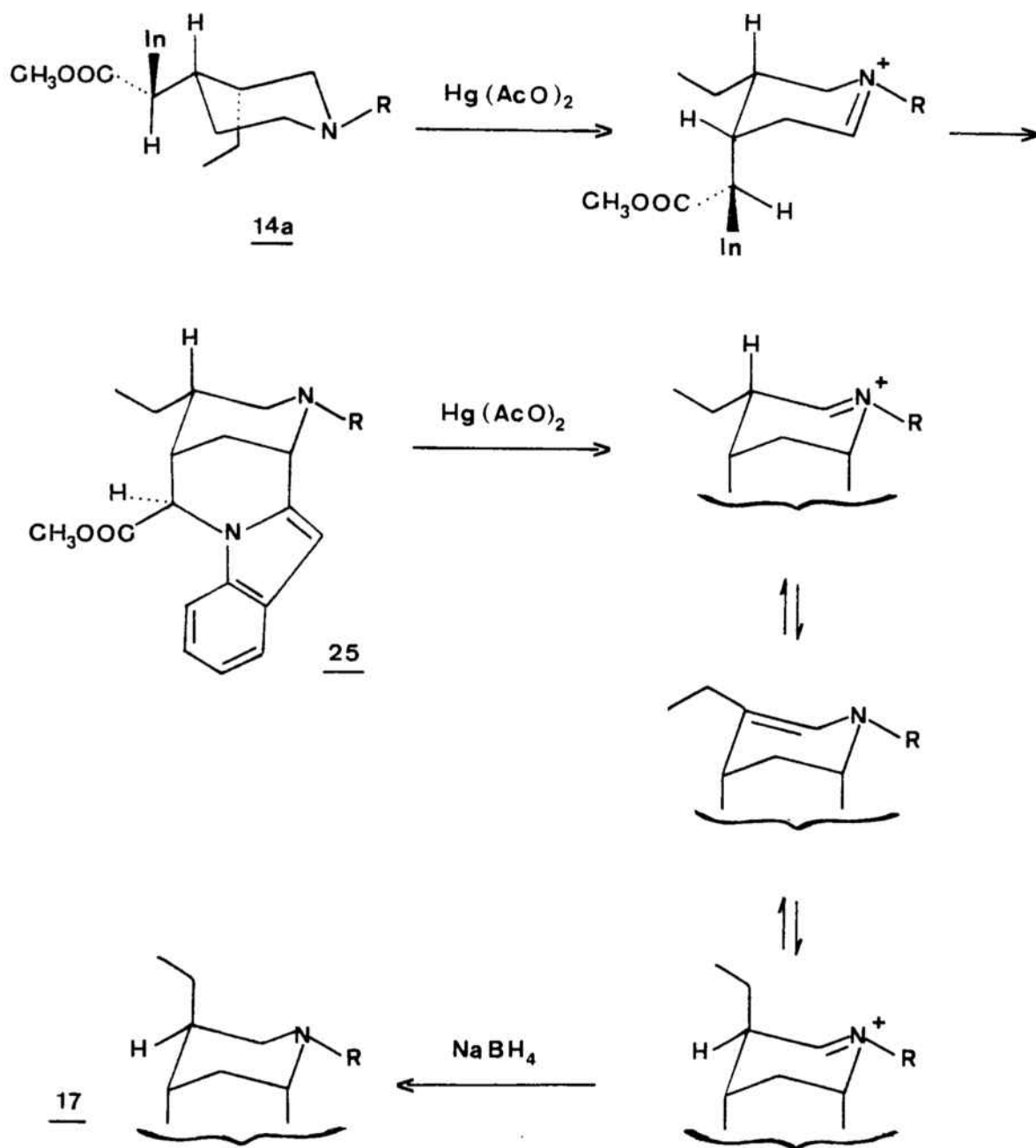


	Et (ax)	Et (ec)
C ₁₈	12,5	11,6
C ₁₄	32,2	38,1



ATOMO DE C nº	DESPLAZAMIENTO	ATOMO DE C nº	DESPLAZAMIENTO
2	132,6	14	29,7
3	61,40	15	34,50
5	49,1	16	52,25
6	62,44	18	12,6
7	101,45	19	25,52
8	127,8	20	42,72
9	120,7	21	53,73
10	121,55	O-CH ₃	52,58
11	120,21	CH ₃ -CO	21,01
12	108,48	CH ₃ -C=O	171,81*
13	136,04	C=O-OCH ₃	170,98*

*Estos valores pueden intercambiarse.

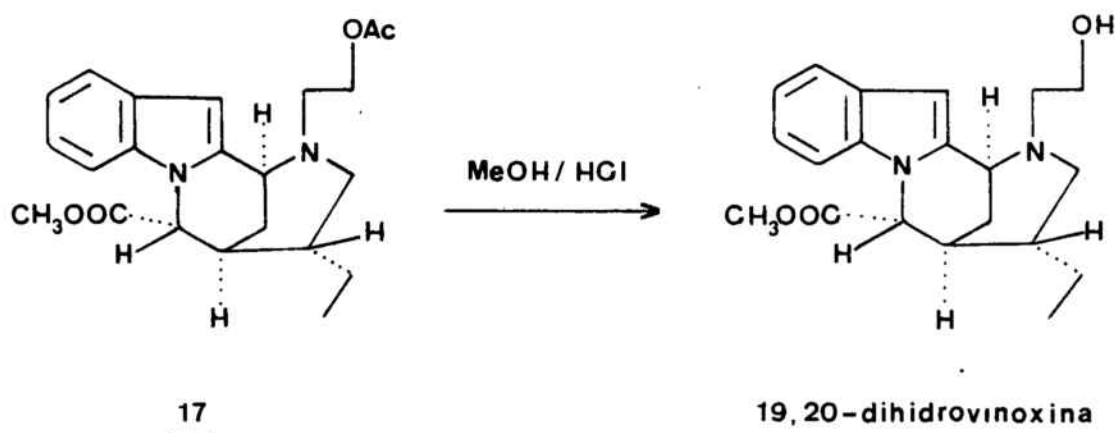


La disposición axial para el grupo etilo en los productos de ciclación obtenidos pone de manifiesto que en las condiciones de reacción se ha producido la epimerización del carbono 20. Ello puede interpretarse considerando que el producto inicialmente formado en la ciclación **25** experimenta

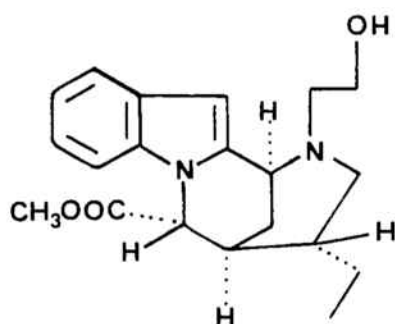
una sobreoxidación por la acción del acetato mercúrico para dar una sal de iminio que, a través de la correspondiente enamina, epimeriza hacia la sal de iminio con el etilo axial. La posterior reducción del doble enlace carbono-nitrógeno con borohidruro sódico durante el tratamiento final de la mezcla de reacción rinde el compuesto tetracíclico 17. La posición de equilibrio entre las dos anteriores sales de iminio estereoisómeras, desplazada hacia aquélla que posee el sustituyente etilo en disposición pseudo-axial, no es sorprendente ya que es conocida la estabilidad mayor de los sustituyentes pseudoaxiales en una posición alílica⁵⁵ como la existente en las sales de iminio que consideramos.

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

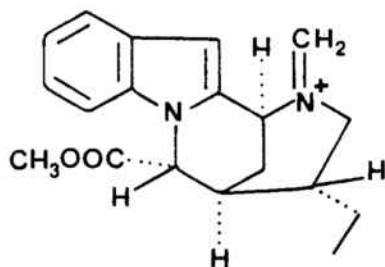
La citada desprotección no podía efectuarse por hidrólisis debido a la existencia del grupo metoxicarbonilo en la molécula. Por ello se optó por la metanolisis del acetato mediante tratamiento con una disolución metanólica de cloruro de hidrógeno. El compuesto resultante fué idéntico en sus datos espectroscópicos al que habíamos obtenido con anterioridad como subproducto en la etapa de ciclación oxidativa de la piperidina 14a.



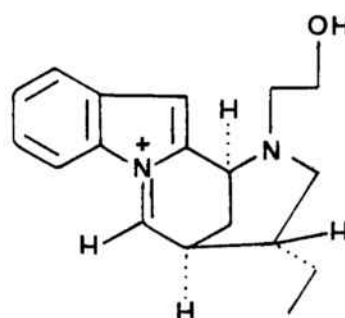
A continuación se esquematizan las fragmentaciones más significativas deducidas a partir del espectro de masas de la 19,20-dihidrovinoxina sintetizada en el presente trabajo coincidentes con las descritas en la bibliografía⁶ para la 19,20-dihidrovinoxina obtenida por hidrogenación catalítica de la vinoxina.



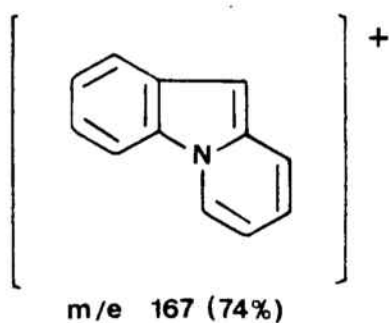
m/e 342 (M^+ , 20%)



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



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



3. EXPERIMENTAL.

3.0. Datos generales.

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 577. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en un espectrómetro Perkin-Elmer, modelo R-24B (60 MHz). Como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en valores de partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de las señales son: s, singulete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; ta, triplete aparente; c, cuadruplete; m, multiplete. Los puntos de fusión se han realizado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no se han corregido. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200 mm) como absorbente y para la capa fina gel de sílice Merck HF₂₅₄, localizándose las manchas por luz ultravioleta o mediante una disolución 1:1 de ioduro potásico al 10% y de ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. El eluyente empleado ha sido éter-acetona-dietilamina en proporción 95:3:2. Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Perkin-Elmer, modelo 240, en el Instituto de Química Bioorgánica de Cataluña. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (200 MHz) y de C¹³ (50,6 MHz), se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. Los espectros de masas se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard 5930A.

3.1. Acido 3-etil-4-piridinacarboxílico (5).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron 20 g (0,16 moles) de 3-etil-4-metilpiridina y 28 g (0,25 moles) de dióxido de selenio en 120 ml de piridina. La mezcla se calentó a la temperatura de 95°C durante dos horas y, una vez fría, se filtró y evaporó, proporcionando un residuo semisólido que fué digerido con cloruro de metileno. El sólido obtenido, una vez seco, pesó 16,45 g, lo que representa un rendimiento del 65,9% en el ácido 3-etil-4-piridinacarboxílico (5).

Una muestra recristalizada de etanol fundió a 205°C. (Lit¹⁷ 210°C).

3.2. 3-Etil-4-piridinacarboxilato de metilo (6).

Se disolvieron en frío 16,45 g (0,10 moles) del ácido 3-etil-4-piridinacarboxílico (5) en 55 ml de cloruro de tionilo y se calentó a la temperatura de reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en frío con 55 ml de metanol, calentándose a la temperatura de reflujo durante una hora. A continuación se eliminó el metanol y el residuo resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, proporcionando 14 g (rendimiento 77,8%) de 3-etil-4-piridinacarboxilato de metilo (6).

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

RMN (CCl_4): 8,4 (s, 1H, C²-H); 8,35 (d, J=5 Hz, 1H, C⁶-H); 7,4 (d, J=5 Hz, 1H, C⁵-H); 3,8 (s, 3H, -OCH₃); 2,9 (c, J=7 Hz, 2H, -CH₂-); 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₃).

3.3. 3-Etil-4-piridinametanol (7).

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

Una muestra recristalizada de éter anhidro fundió a 52-53,5°C.

IR (C_3H_7): 3500-3100 cm^{-1} (O-H).

RMN ($CDCl_3$): 8,25 (d, J=5 Hz, 1H, C⁶-H); 8,15 (s, 1H, C²-H); 7,35 (d, J=5 Hz, 1H, C⁵-H); 5,6 (s, 1H, O-H); 4,7 (s, 2H, -CH₂-); 2,55 (c, J=7 Hz, 2H, -CH₂-CH₃); 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

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

3.4. Hidrocloruro de 4-clorometil-3-etilpiridina (8).

En un matraz provisto de agitación se disolvieron en frío 13,75 g (0,10 moles) de 3-etil-4-piridinametanol (7) en 46 ml de cloruro de tionilo y la disolución resultante se

calentó a la temperatura de reflujo durante una hora y media. Tras enfriar y evaporar el cloruro de tionilo, se obtuvieron 17 g (rendimiento 88%) de un sólido altamente higroscópico que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

Resultaron infructuosos los intentos de obtención de una muestra pura del hidrocioruro 8 por cristalización de etanol-éter.

3.5. 1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (9).

En un matraz provisto de agitación se suspendieron bajo atmósfera de nitrógeno 48 g (0,85 moles) de hidróxido potásico previamente triturado en 250 ml de dimetilsulfóxido, tras lo cual se adicionaron a temperatura ambiente 28,35 g (0,238 moles) de indol y se agitó durante hora y media. A continuación, se adicionaron en pequeñas porciones 17 g (0,088 moles) de hidrocioruro de 4-clorometil-3-etilpiridina (8) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter. Las capas etéreas se lavaron con agua y se extrajeron con una disolución de ácido clorhídrico al 10%. La disolución acuosa se alcalinizó con hidróxido amónico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se desecaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron proporcionando 19,2 g de un sólido que se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo en proporción 60:40 proporcionaron 14,2 g (rendimiento 68%) de 1-(3-etil-4-piridilmetil)indol (9).

Una muestra recristalizada de hexano-éter fundió a 79,5-80,5°C.

RMN (CDCl_3): 8,3 (s, 1H, H^2 -piridina); 8,2 (d, J=5 Hz,

1H, H⁶-piridina); 7,7-7,4 (m, 1H, H⁷ indol); 7,2-6,8 (m, 4H, H indol); 6,45 (d, J=4 Hz, 1H, H³ indol); 6,25 (d, J=5 Hz, 1H, H⁵ piridina); 5,15 (s, 2H, -CH₂-); 2,65 (c, J=7 Hz, 2H, -CH₂-CH₃); 1,2 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₆N₂: C: 81,32; H: 6,82; N: 11,85. Hallado: C: 81,35; H: 6,86; N: 11,72.

3.6. α-(3-Etil-4-piridil)-l-indolacetato de metilo (10).

Sobre una disolución de 11,5 g (48,6 mmoles) de l-(3-etil-4-piridilmetil)indol (9) en 280 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida en agitación a la temperatura de -30°C se adicionaron lentamente 60 ml (97,2 mmoles) de n-butil-litio 1,6 N. Finalizada la adición se dejó que la disolución alcanzara la temperatura de -10°C y se agitó durante 45-60 minutos, transcurridos los cuales la disolución se saturó con una corriente de dióxido de carbono y se dejó en reposo durante una hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se disolvió en 20 ml de agua y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos etéreos una vez desecados y evaporados proporcionaron 4,2 g del producto de partida sin reaccionar. La fase acuosa se evaporó a sequedad proporcionando 11 g de un sólido que, una vez seco, se disolvió en 344 ml de metanol absoluto. A la disolución resultante se le adicionó 150 ml de otra de cloruro de hidrógeno 5 N en metanol absoluto y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se eliminó el disolvente y al residuo resultante se añadió agua, se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Los extractos etéreos una vez desecados y evaporados proporcionaron 9,35 g (rendimiento 65%) de α-(3-etil-4-piridil)-

-1-indolacetato de metilo (10).

Una muestra recristalizada de éter-cloruro de metileno fundió a 127-128,5°C.

IR (KBr): 1750 cm^{-1} (C=O).

RMN (CDCl_3): 8,35 (s, 1H, H² piridina); 8,3 (d, J=5 Hz, 1H, H⁶ piridina); 7,6-7,3 (m, 1H, H⁷ indol); 7,2-6,9 (m, 4H, H indol y H⁵ piridina); 6,7 (d, J=4 Hz, 1H, H² indol); 6,4 (d, J=4 Hz, 1H, H³ indol); 6,2 (s, 1H, -CH-); 3,7 (s, 3H, -OCH₃); 2,5 (c, J=7 Hz, 2H, -CH₂-); 1,1 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₃).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C: 73,45; H: 6,16; N: 9,51. Hallado: C: 73,14; H: 6,13; N: 9,52.

3.7. Z- α -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (11).

Sobre una disolución de 300 mg (1,02 mmoles) de α -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (10) en 1,4 ml de acetona anhidra, se adicionaron lentamente 0,25 ml (4,4 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en 0,25 ml de benceno anhidro, agitándose a temperatura ambiente durante cinco horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en agua. La disolución acuosa se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se reunieron y se extrajeron a su vez con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. La fase acuosa se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Los extractos etéreos desecados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados proporcionaron 150 mg (rendimiento 42%) del Z- α -(3-etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (11).

Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a

162-163°C.

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

RMN (CDCl_3): 8,3 (d, $J_{6,5}=8\text{ Hz}$, 1H, H^6 piridina); 7,7-7,3 (m, 1H, H^7 indol); 7,2-6,9 (m, 4H, H indol); 6,75 (dd, $J_{5,2}=1\text{ Hz}$, 1H, H^5 piridina); 6,6-6,3 (m, 2H, H^2 piridina y H indol); 3,4 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,3 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 1,25 (c, $J=7\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-$); 0,7 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}_3$).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C: 74,00; H: 6,53; N: 9,08. Hallado C: 74,05; H: 6,54; N: 9,06.

3.8. Z- α -[1-(2-Acetoietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13).

Se disolvieron 3 g (10,2 mmoles) de α -(3-etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (10) en 10 ml de acetato de 2-bromoetilo y la disolución resultante se calentó a la temperatura de 90-100°C durante cinco horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo repetidas veces con éter. Los extractos etéreos se reunieron y se extrajeron a su vez con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. La disolución acuosa ácida se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Los extractos etéreos desecados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados proporcionaron 2,22 g (rendimiento 56,7%) de Z- α -[1-(2-acetoietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13).

Una muestra recristalizada de éter-acetona fundió a 132-133°C.

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

RMN (CDCl_3): 8,3 (d, $J_{6,5}=8$ Hz, 1H, H^6 piridina); 7,7-7,6 (m, 1H, H^7 indol); 7,2-6,9 (m, 4H, H indol); 6,75 (dd, $J_{5,6}=8$ Hz, $J_{5,2}=1$ Hz, 1H, H^5 piridina); 6,6-6,3 (m, 2H, H^2 piridina y H^3 indol); 4,2 (t, $J=6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$); 3,75 (t, $J=6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}$); 3,4 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 2,1 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CO}-$); 1,2 (c, $J=7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,65 (t, $J=7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C: 69,46; H: 6,35; N: 7,36. Hallado: C: 69,54; H: 6,47; N: 7,47.

3.9. Hidrogenación catalítica de la Z- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13).

a) Utilizando acetato de etilo como disolvente.

En un matraz de hidrogenación se suspendieron 2,8 g (7,49 mmoles) de Z- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13) y 0,142 g de óxido de platino en 60 ml de acetato de etilo y se agitó en presencia de hidrógeno hasta que cesó la absorción. Tras filtrar y evaporar a sequedad, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 90:10 proporcionaron 0,43 g (rendimiento 30%) de 1-indolacetato de metilo (15).

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

RMN (CDCl_3): 7,7-7,3 (m, 1H, H^7 indol), 7,3-7 (m, 3H, H indol); 6,9 (d, $J=4$ Hz, 1H, H^2 indol), 6,4 (d, $J=4$ Hz, 1H, H^3 indol); 4,65 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,6 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$).

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 70:30 y 60:40 proporcionaron 0,34 g (rendimiento 11,7%) de

rel-(α R, 3S, 4S)- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (14a).

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

RMN (CDCl_3): 7,6-7,3 (m, 1H, H⁷ indol); 7,3-6,8 (m, 4H, H indol); 6,4 (d, J=4 Hz, 1H, H³ indol); 4,8 (d, J=12 Hz, 1H, -CH-); 4 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-O); 3,6 (s, 3H, -OCH₃); 2,45 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-N); 1,9 (s, 3H, CH₃-CO-) 0,9 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

De una muestra se precipitó su oxalato que, recristalizado de etanol fundió a 170-171°C.

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

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 70:30 y 80:20 proporcionaron 0,56 g (rendimiento 19,3%) de α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-1-indolacetato de metilo (16).

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

RMN (CDCl_3): 7,6-7,3 (m, 1H, H⁷ indol); 7,2-6,8 (m, 4H, H indol); 6,35 (d, J=4 Hz, 1H, H³ indol); 5,8 (s, 1H, -CH-); 4,05 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-O); 3,6 (s, 3H, -OCH₃); 2,5 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-N); 2 (s, 3H, CH₃-CO-); 0,85 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

De una muestra se precipitó su oxalato que, recristalizado de etanol fundió a 103-104°C.

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

b) Utilizando ácido acético como disolvente.

En un matraz de hidrogenación se suspendieron 3,3 g (8,6 mmoles) de z- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-

-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13) y 0,165 g de óxido de platino en 60 ml de ácido acético y se agitó en presencia de hidrógeno hasta que cesó la absorción. Tras filtrar, la disolución resultante se diluyó con agua, se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Las capas etéreas una vez secas y evaporadas proporcionaron 3 g de un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 70:30 proporcionaron 0,53 g (rendimiento 16%) de la piperidina 14a idéntica por sus datos físicos y espectroscópicos a la descrita en el apartado anterior.

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 40:60 proporcionaron 0,2 g (rendimiento 6,3%) de rel-(α _R, 3_S, 4_R)- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (14b).

RMN (CDCl₃): 7,5-7,2 (m, 1H, H⁷ indol); 7,2-6,8 (m, 4H, H indol); 6,35 (d, J=4 Hz, 1H, H³ indol); 4,75 (d, J=12 Hz, 1H, -CH-); 4,0 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-O); 3,45 (s, 3H, -OCH₃); 2,4 (t, J=6 Hz, 2H, -CH₂-N); 1,9 (s, 3H, CH₃-CO-); 0,4 (t, J=7 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

Las fracciones eluidas con benceno-cloroformo 30:70 proporcionaron 0,65 g (rendimiento 20%) de la tetrahidropiridina 16 idéntica en sus datos físicos y espectroscópicos a la descrita en el apartado anterior.

3.10. Ciclación oxidativa de la piperidina 14a.

En un matraz provisto de agitación se disolvieron 820 mg (2,12 mmoles) de la piperidina 14a, 1,62 g (5 mmoles) de acetato mercúrico y 1,94 g (5,2 mmoles) de EDTA.2Na en 66 ml de agua y se calentó a la temperatura de 90-100°C durante

50 minutos. El contenido del matraz de reacción, una vez frío, se vertió sobre agua-hielo, se trató con 100 ml de metanol y 0,5 g de borohidruro sódico y se filtró. La disolución acuosa-metanólica se concentró a la mitad de su volumen y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos, una vez secos y evaporados proporcionaron 640 mg de un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Las fracciones eluidas con cloroformo-benceno 30:70 proporcionaron 50 mg (rendimiento 6%) del acetato de la 19,20-dihidrovinoxina (17).

IR (CHCl_3): 1730 cm^{-1} (C=O).

RMN (CDCl_3): 7,7-7,3 (m, 1H, H^7 indol); 7,2-6,9 (m, 3H, Ar H); 6,15 (s, 1H, H^3 indol); 4,8 (s, 1H, -CH-); 4,1 (t, J=6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$); 3,9 (ta, 1H, -CH -N); 3,6 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 2,0 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CO}-$); 1,0 (t, J=7 Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

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

IR (CHCl_3): 1730 cm^{-1} (C=O); $3200-3600 \text{ cm}^{-1}$ (O-H).

RMN (CDCl_3): 7,7-7,3 (m, 1H, H^7 indol); 7,2-6,9 (m, 3H, Ar H); 6,15 (s, 1H, H^3 indol); 4,8 (s, 1H, -CH-); 3,9 (ta, 1H, -CH -N); 3,6 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,6 (t, J=6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}$); 1,0 (t, J=7 Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

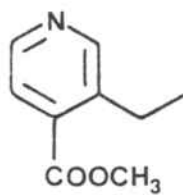
EM (m/e, %): M^+ , 342 (20); M-31, 311 (53); M-59, 283 (9); 167 (74).

3.11. 19,20-Dihidrovinoxina.

Se disolvieron 50 mg (0,13 mmoles) del acetato de la 19,20-dihidrovinoxina (17) en 5 ml de una disolución 2,5 N de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó a temperatura

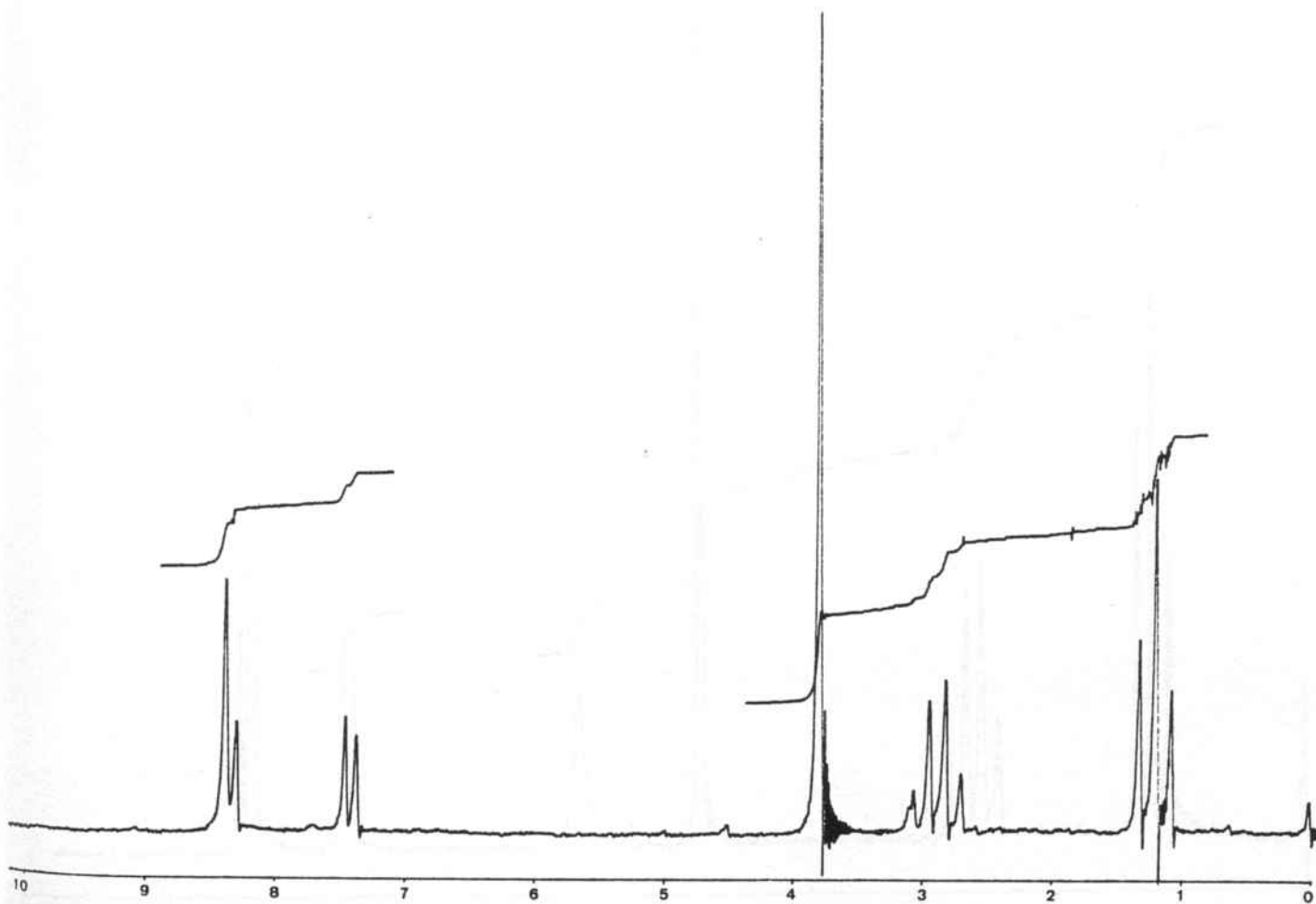
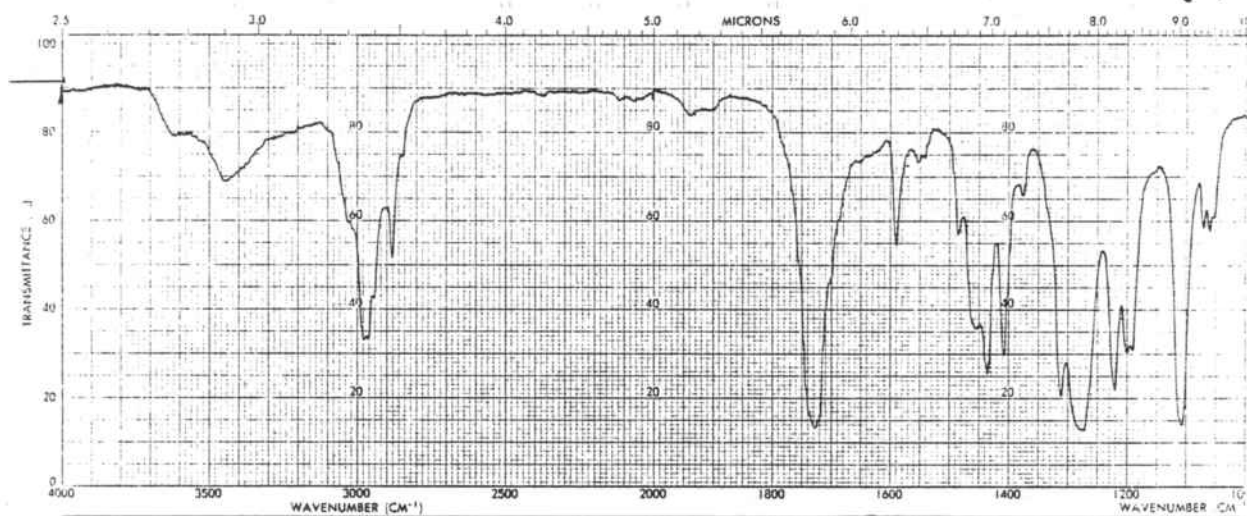
ambiente durante cinco horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en agua, se alcalinizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez secos y evaporados, proporcionaron 40 mg (90% de rendimiento) de la 19,20-dihidrovinoxina, idéntica por sus datos espectroscópicos a la descrita en el apartado anterior.

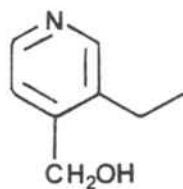
4. ESPECTROS DE IR Y RMN.



ESPECTROS 1 y 2:

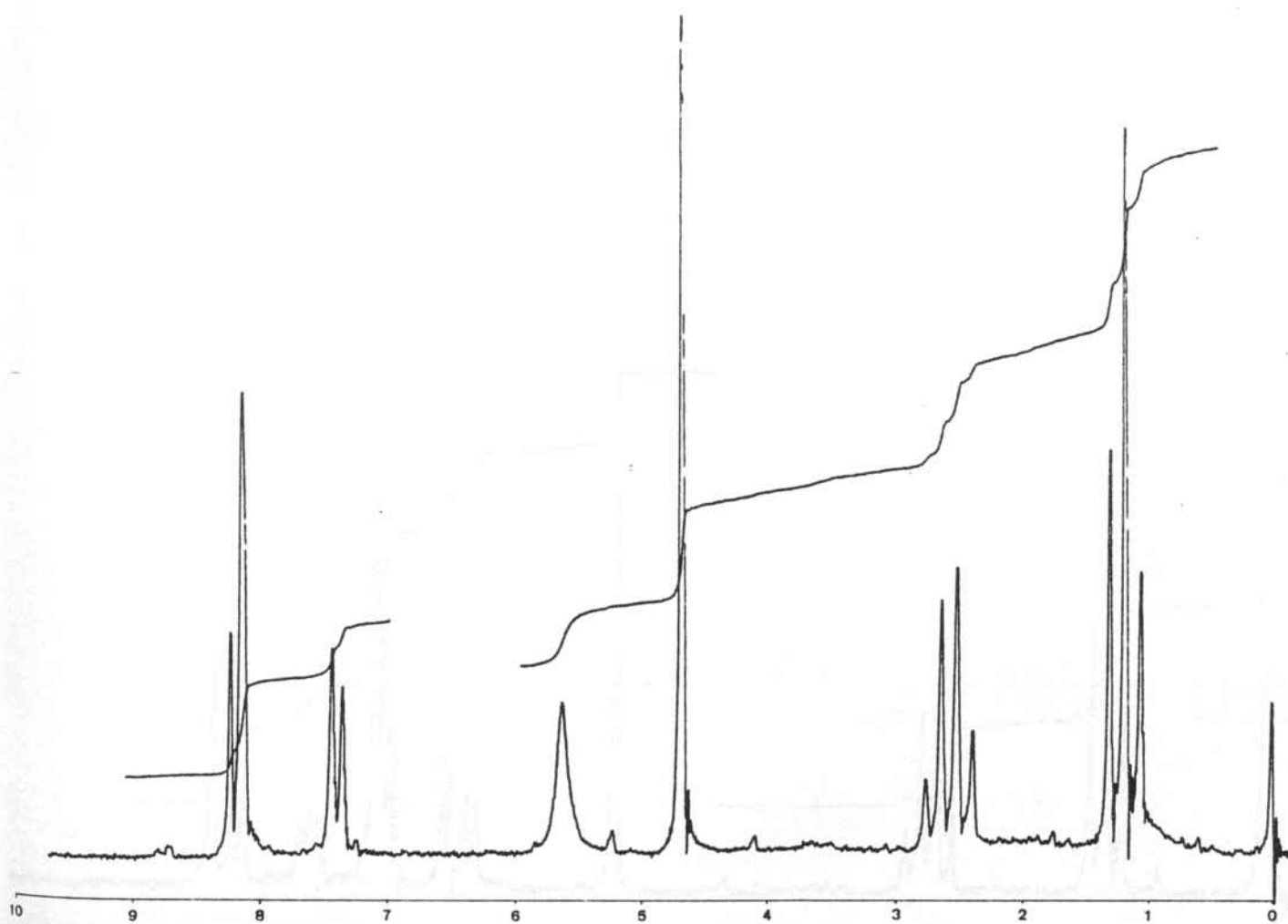
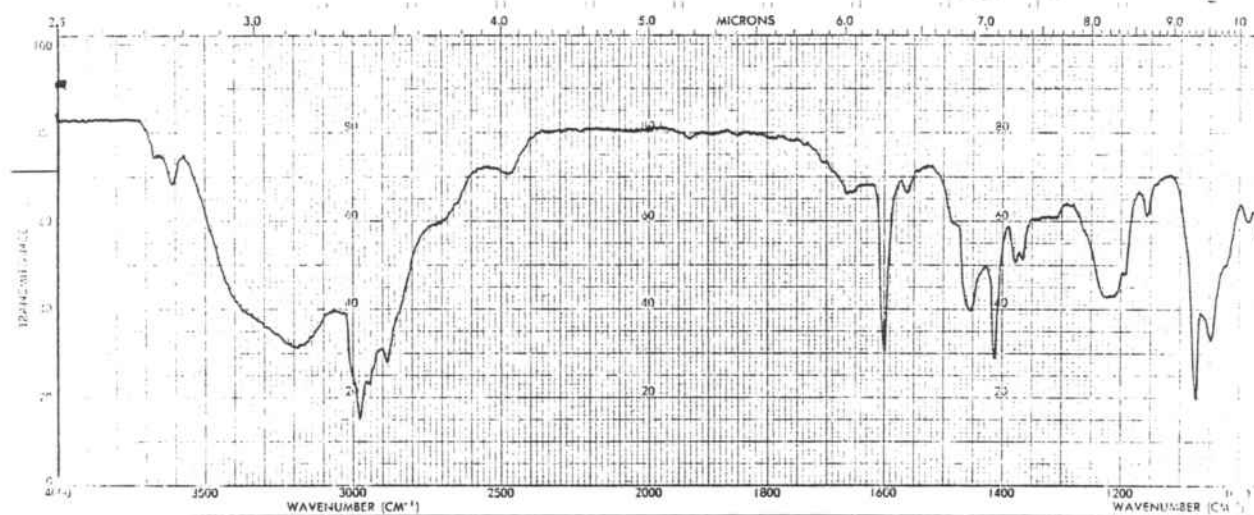
3-Etil-4-piridinacarboxilato de metilo (6).

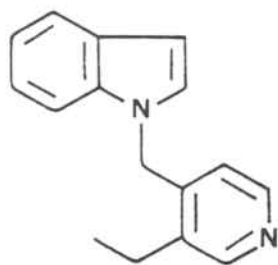




ESPECTROS 3 y 4:

3-Etil-4-piridinametanol (7).

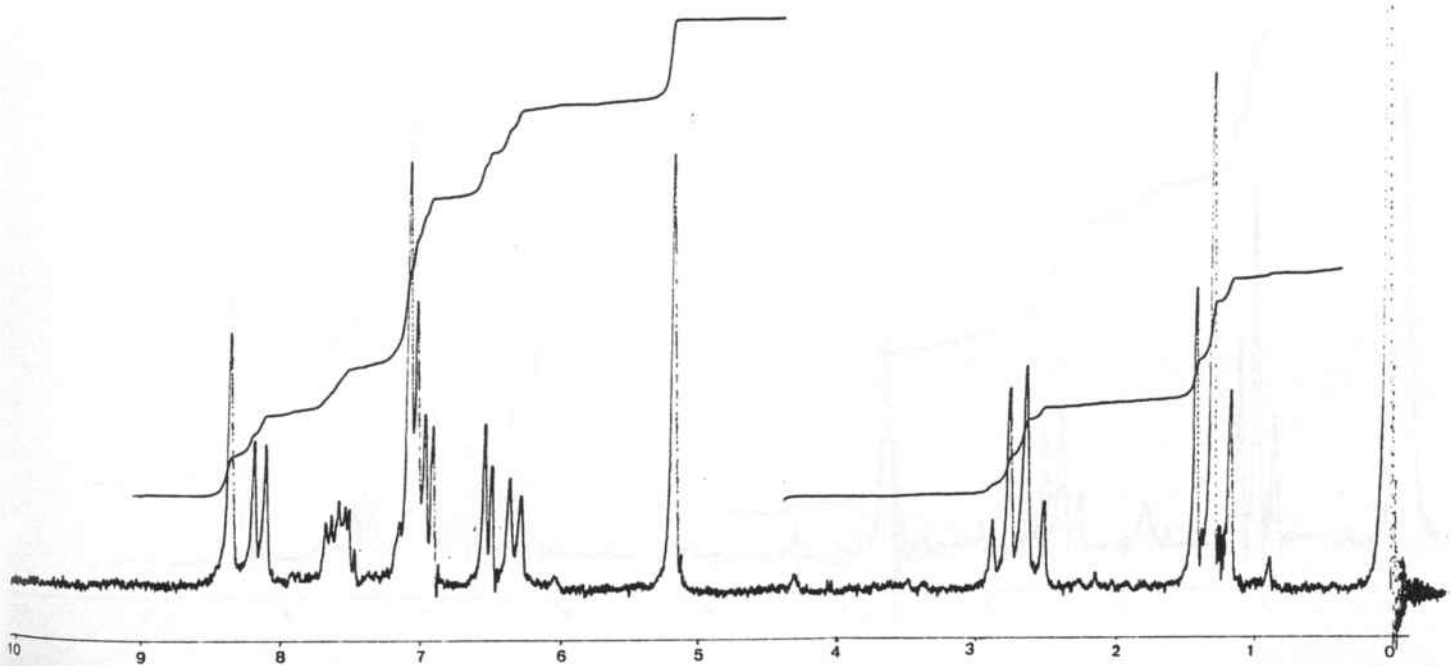
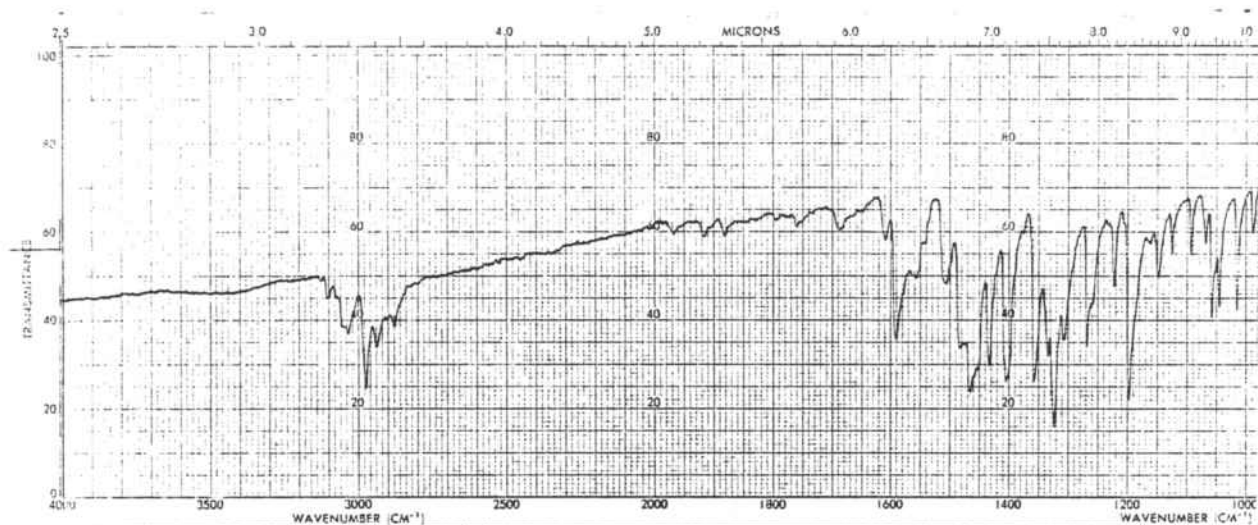


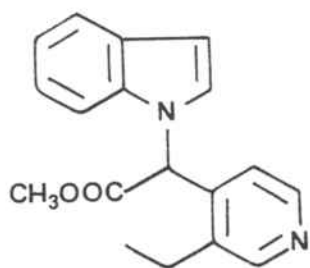


ESPECTROS 5 y 6:

1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (9).

9

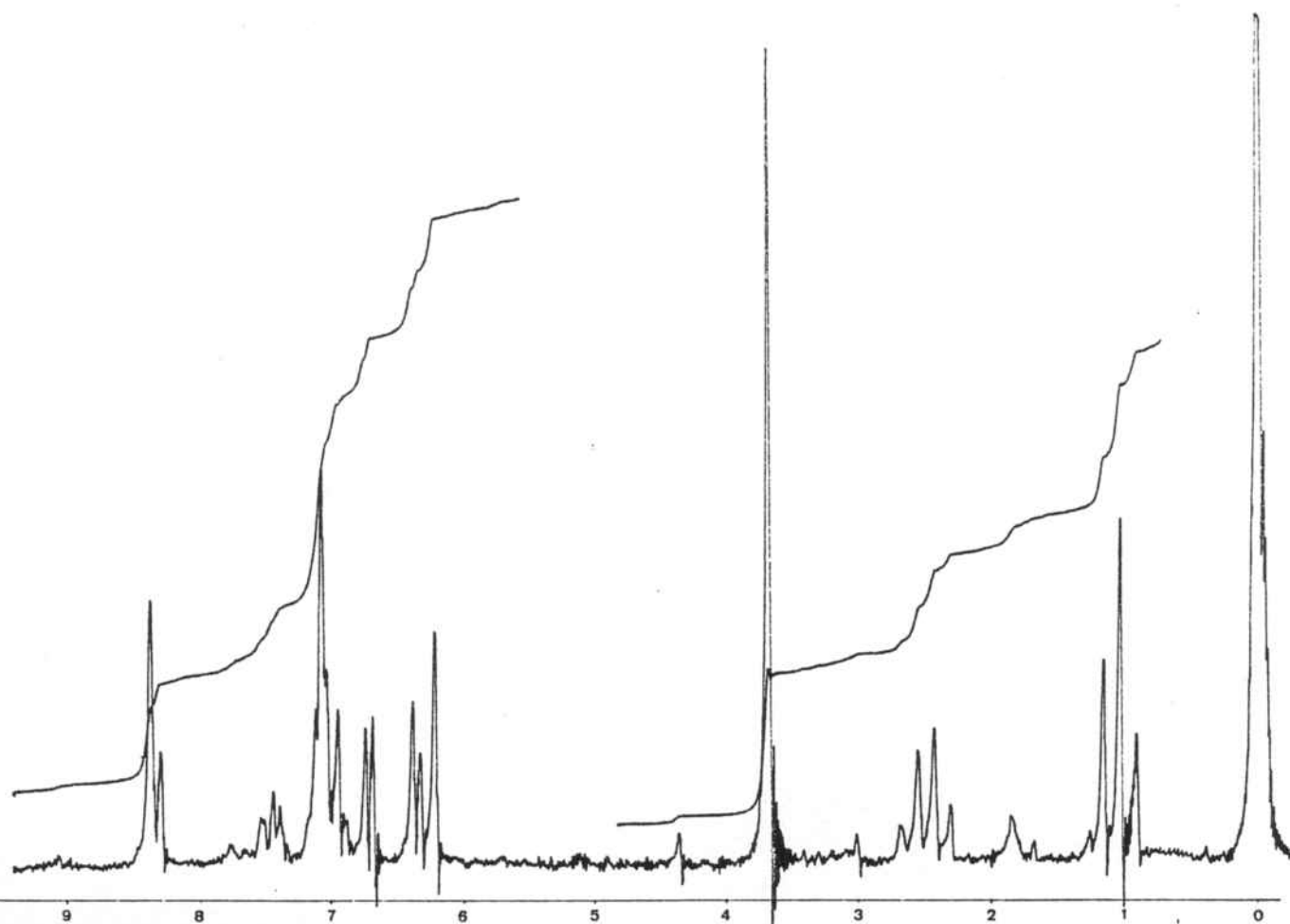
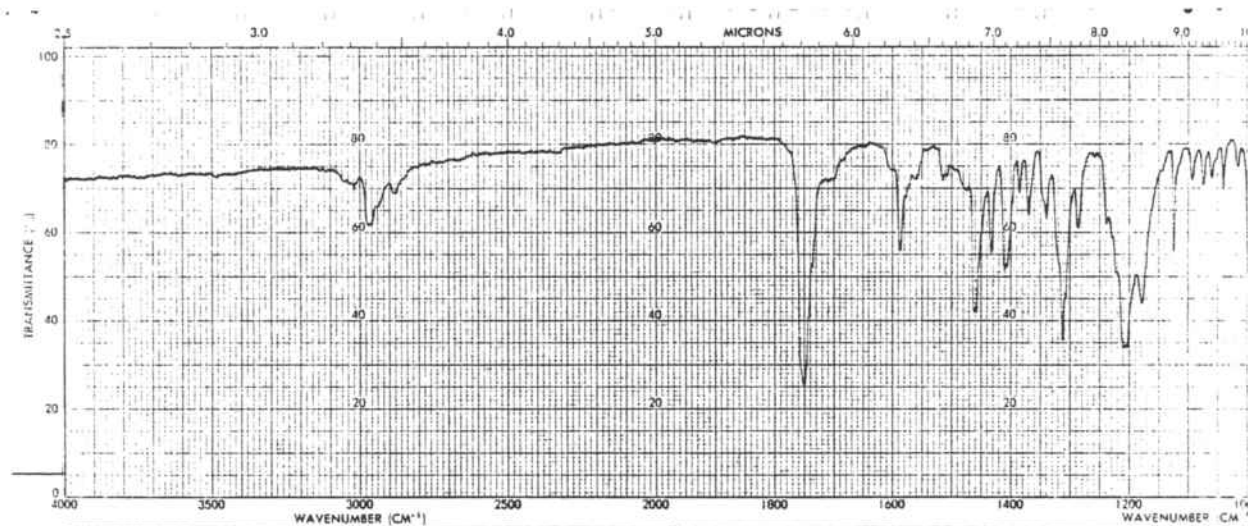


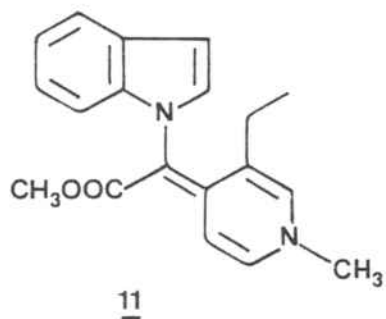


10

ESPECTROS 7 y 8:

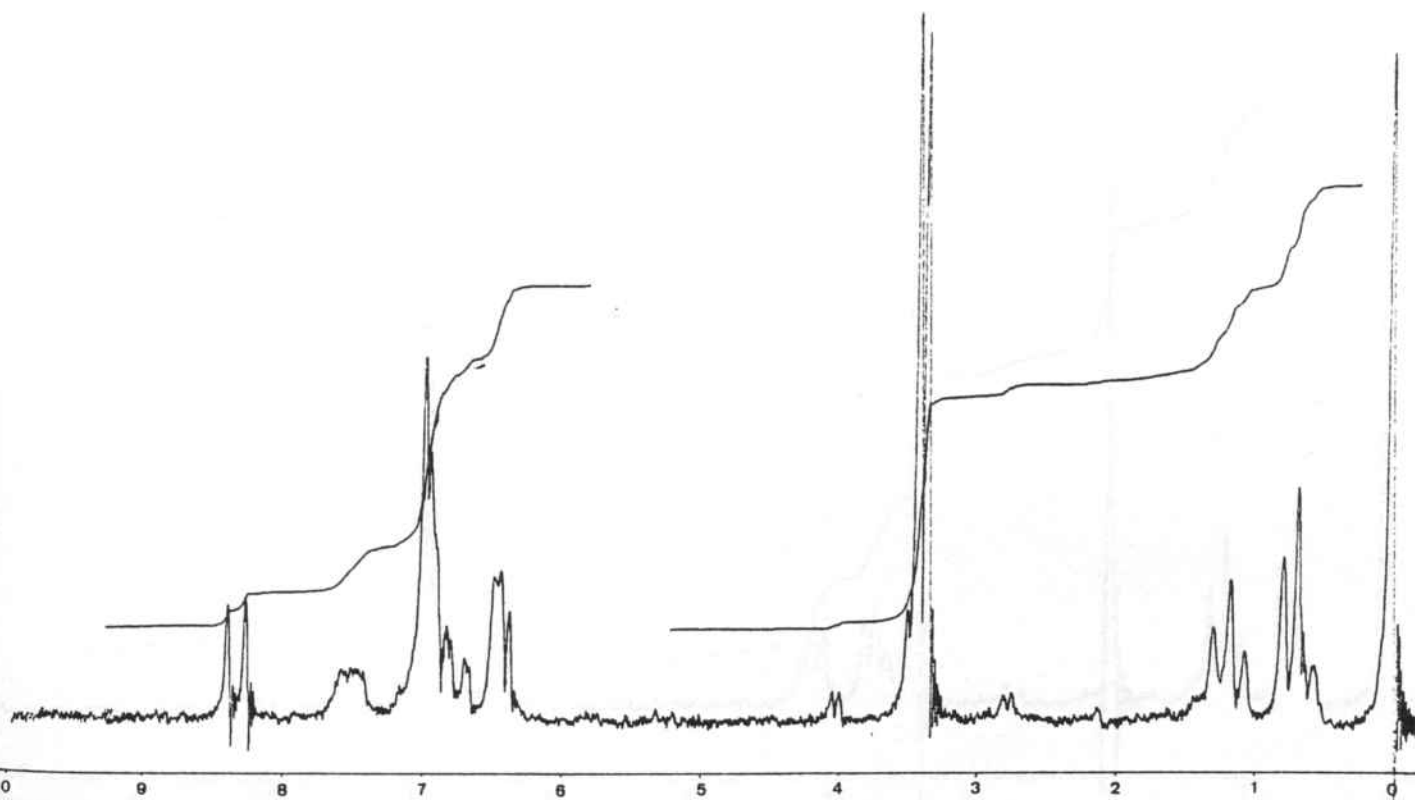
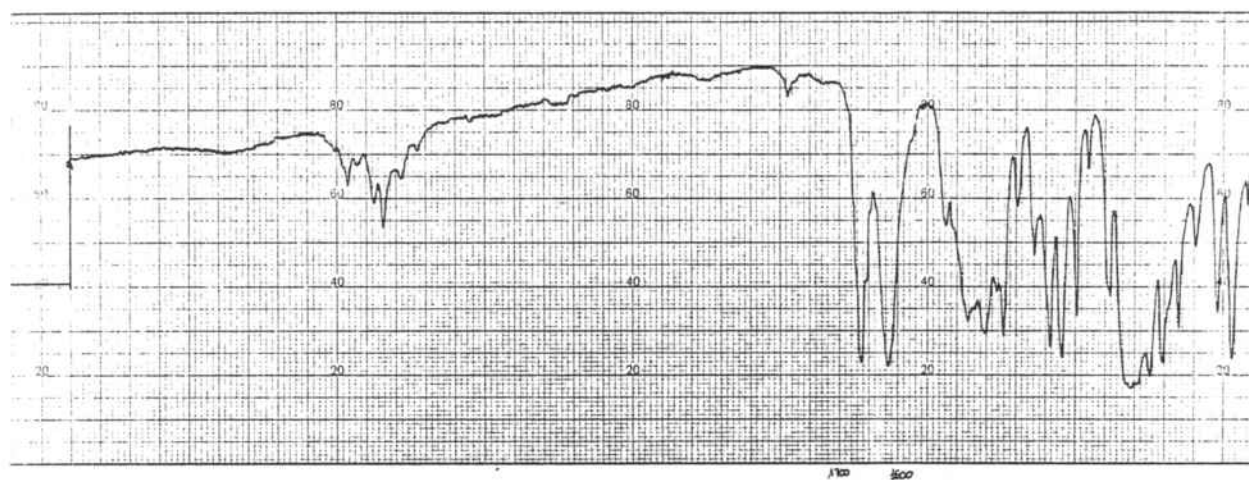
α -(3-Etil-4-piridil)-1-indol-acetato de metilo (10).

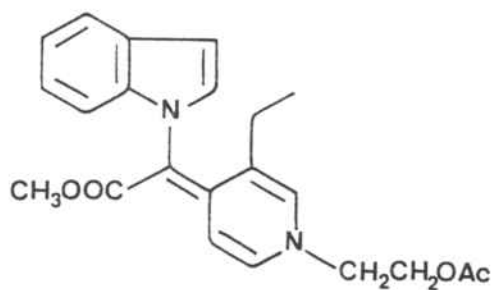




ESPECTROS 9 y 10:

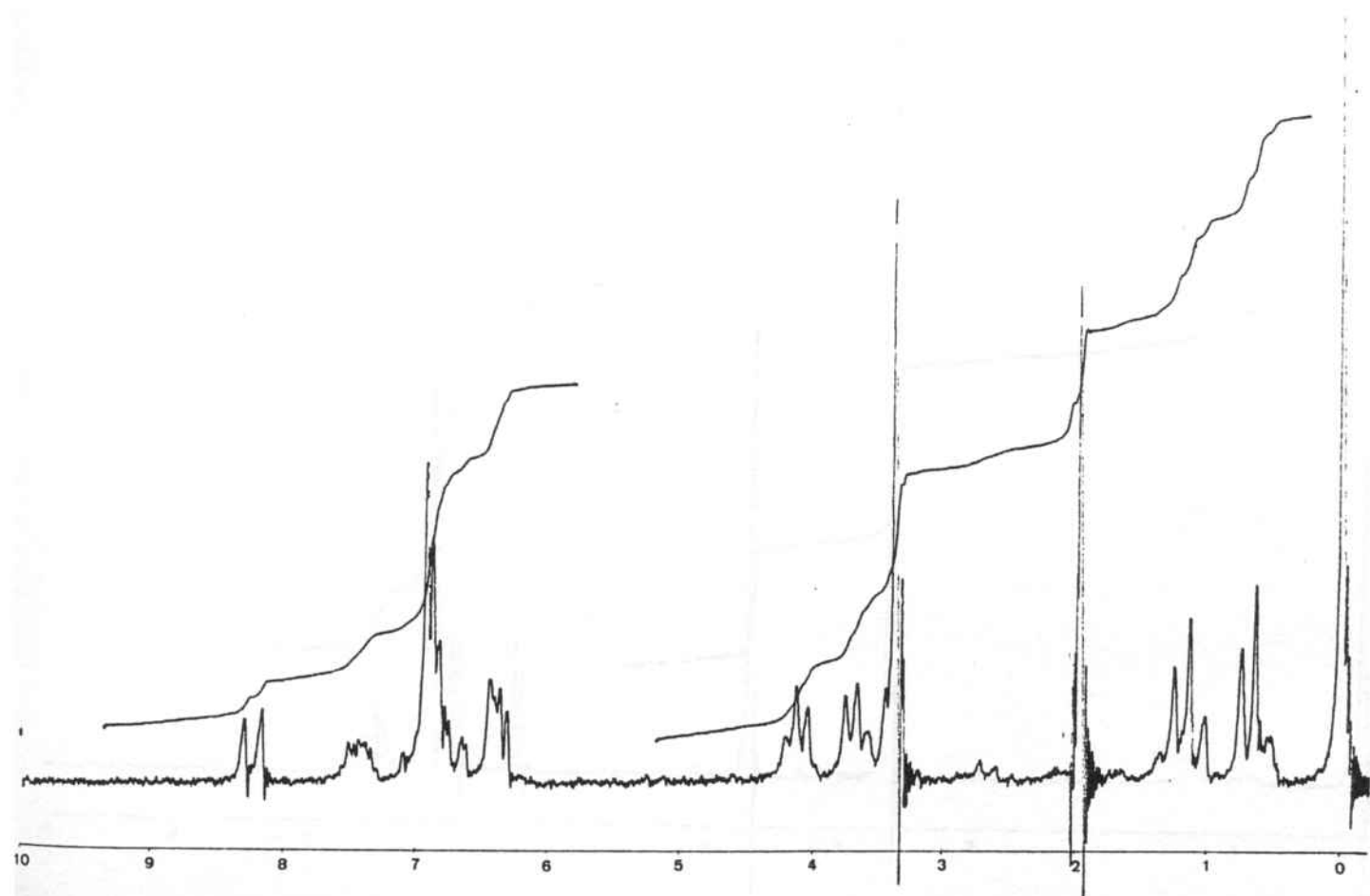
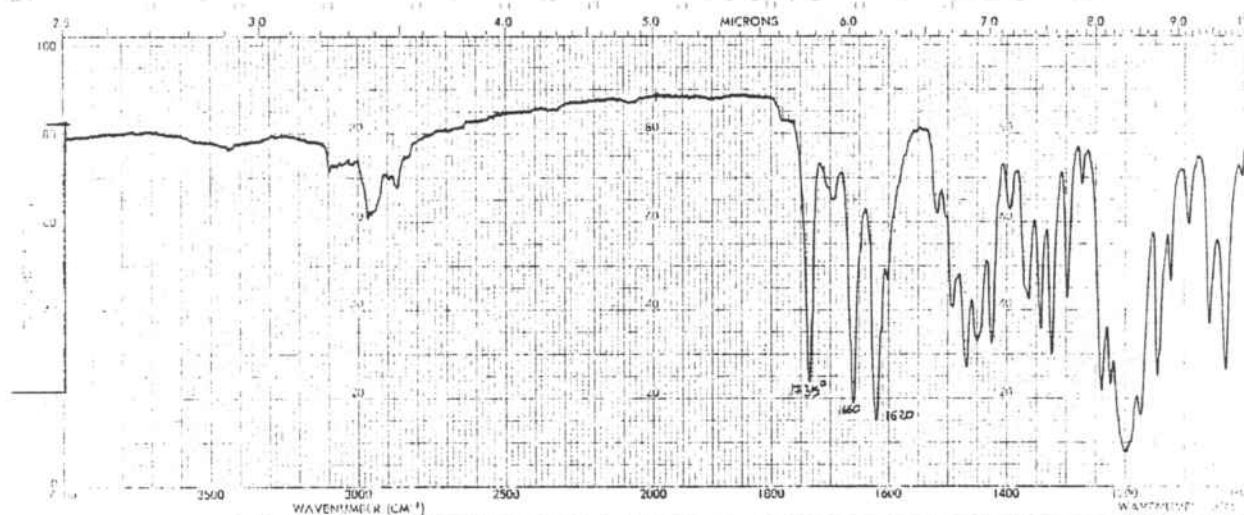
Z- α -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (11).

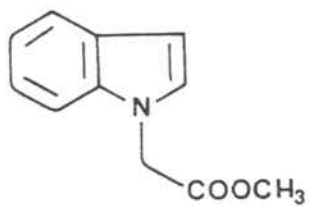


13

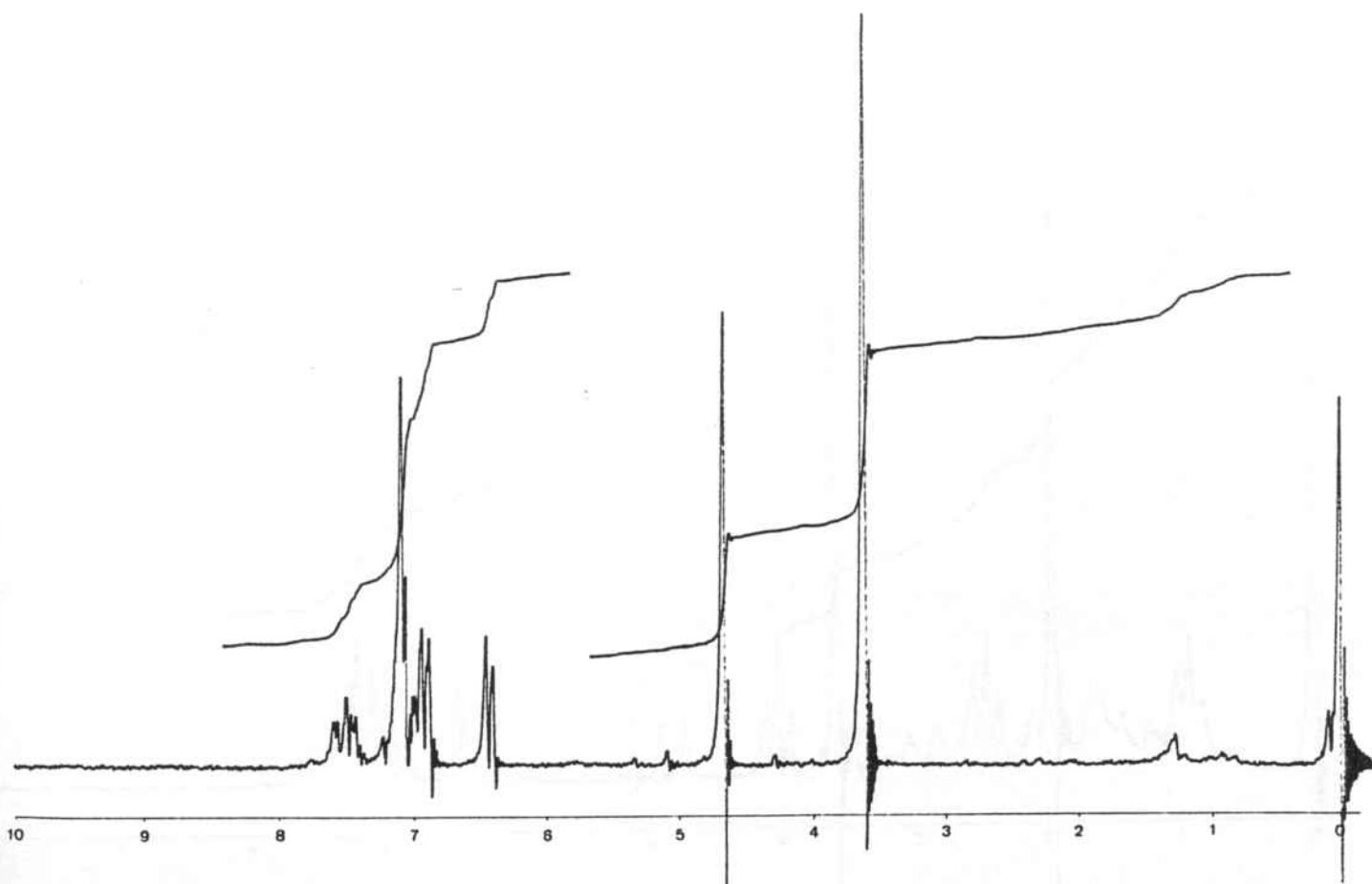
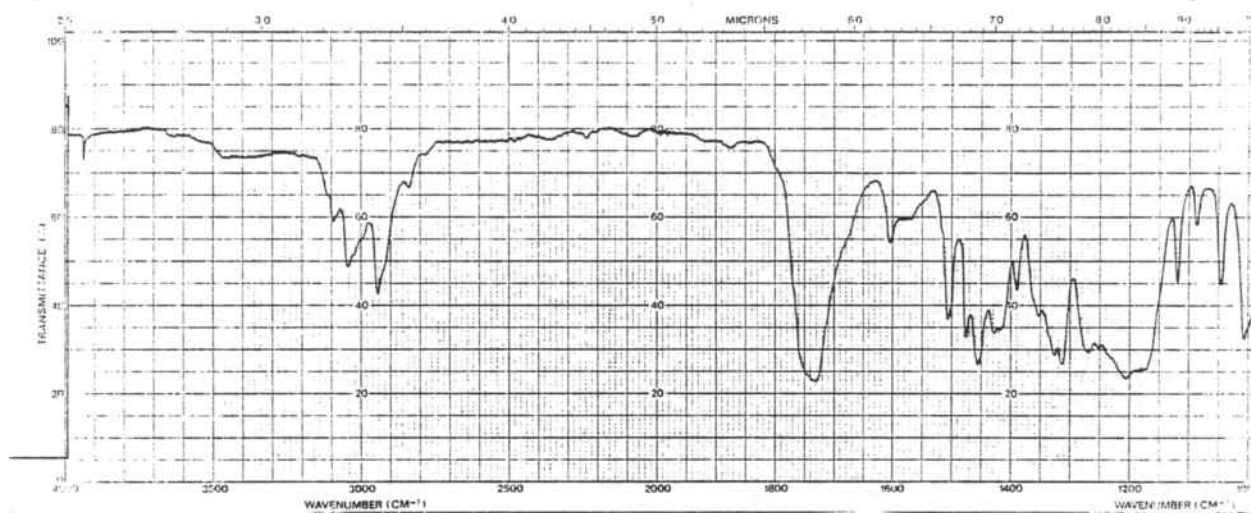
ESPECTROS 11 y 12:

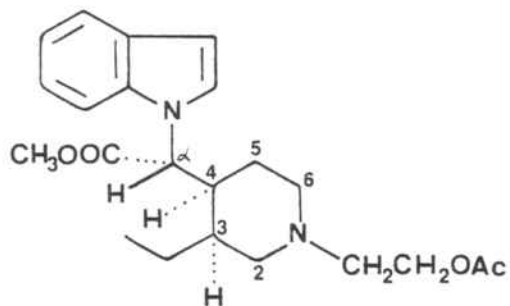
Z- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-in-dolacetato de metilo (13).



15

ESPECTROS 13 y 14:

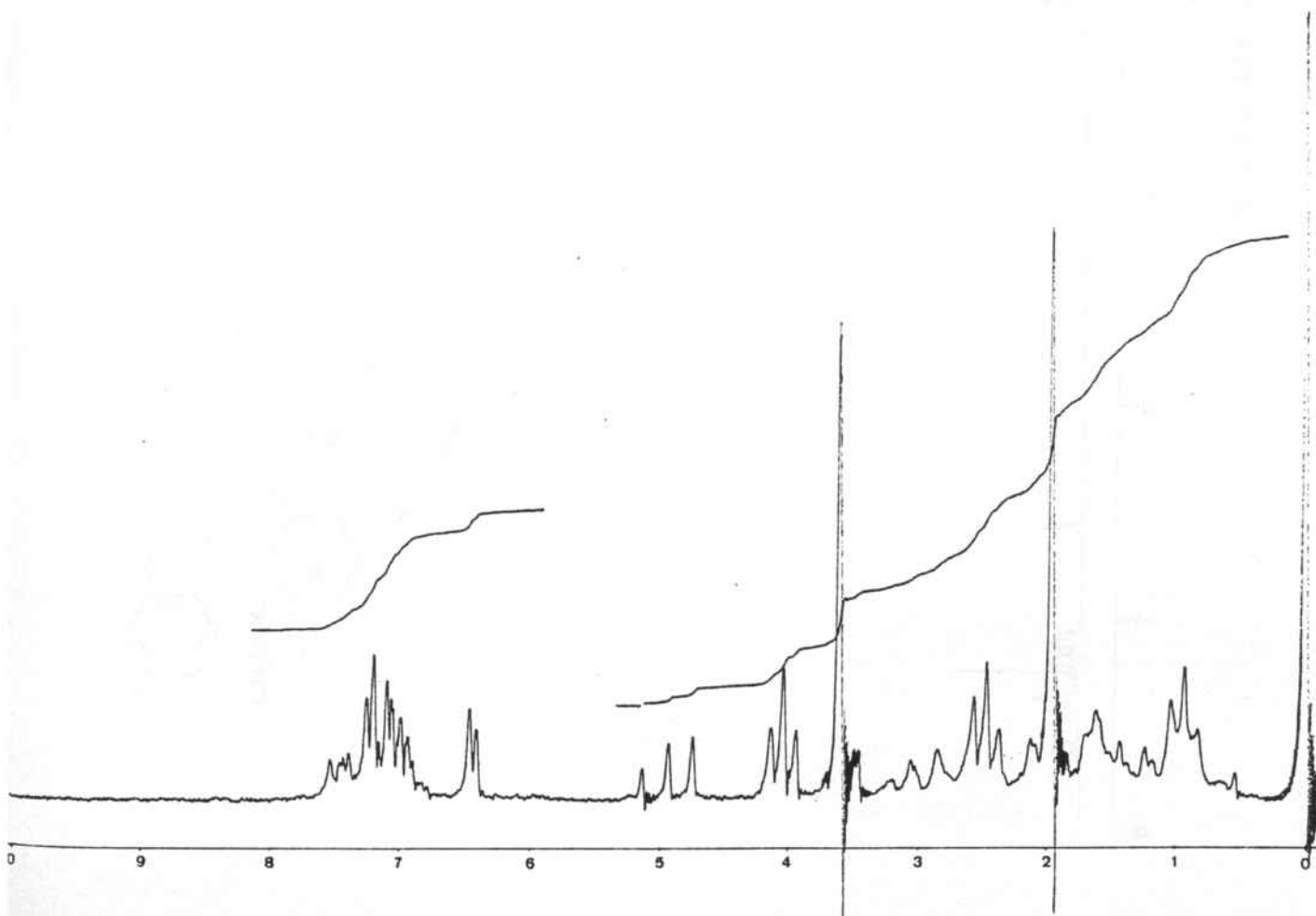
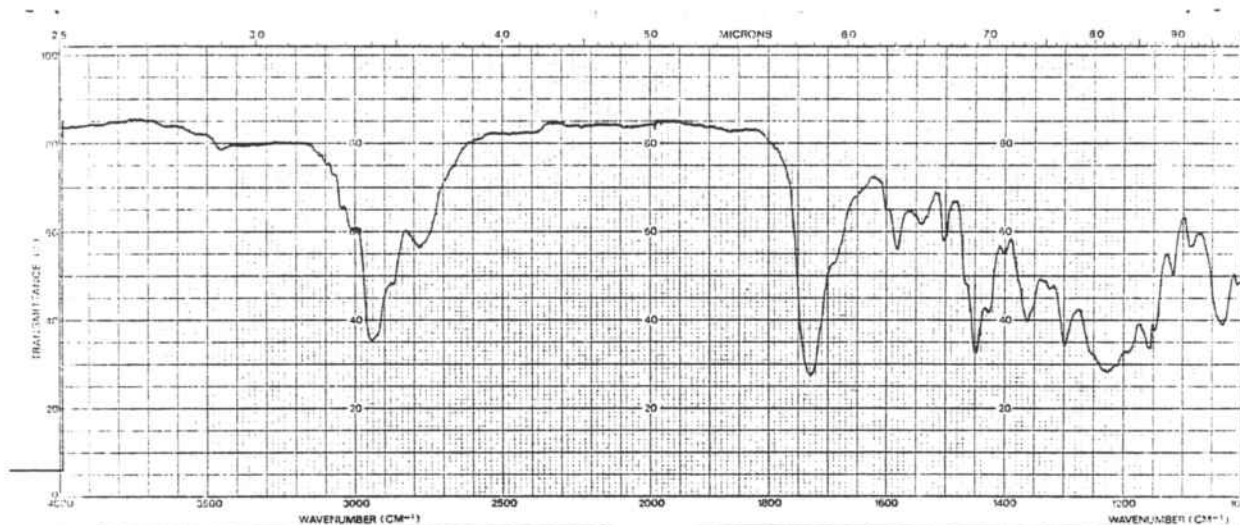
1-Indolacetato de metilo (15).

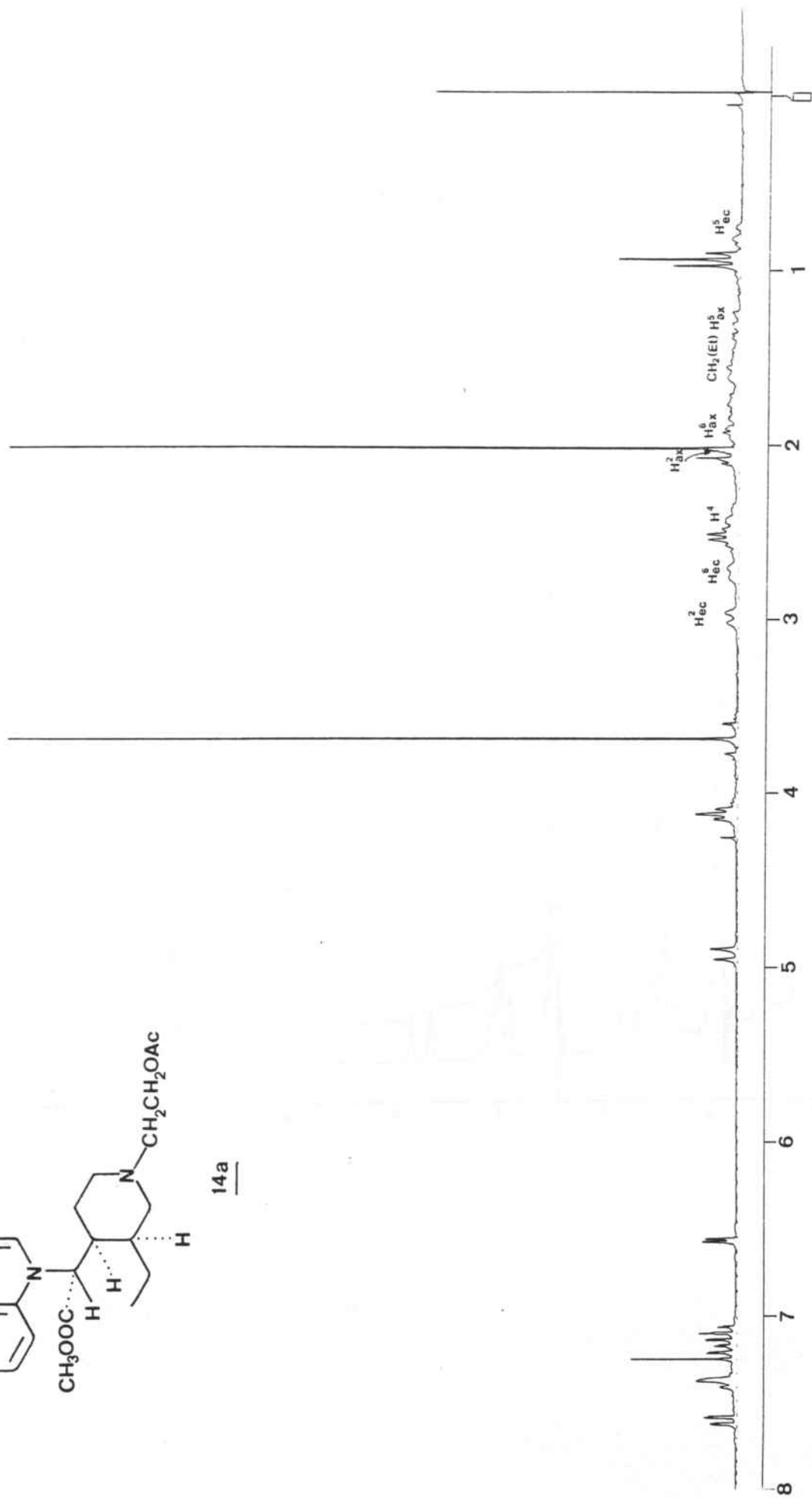
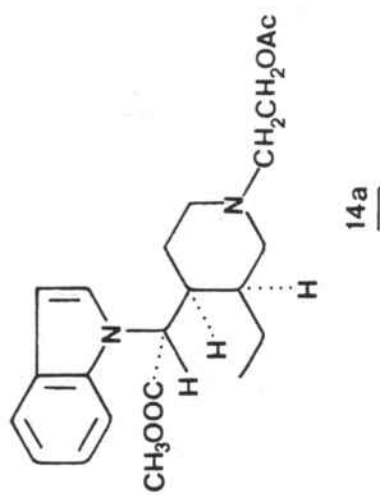


14a

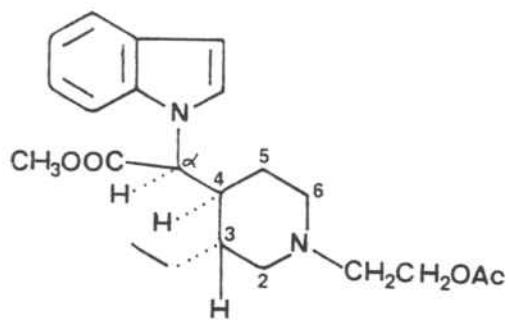
ESPECTROS 15 y 16:

rel-(α R, 3S, 4S)- α -[1-(2-acetoxi-
etil)-3-etil-4-piperidil]-1-indol-
acetato de metilo (14a).



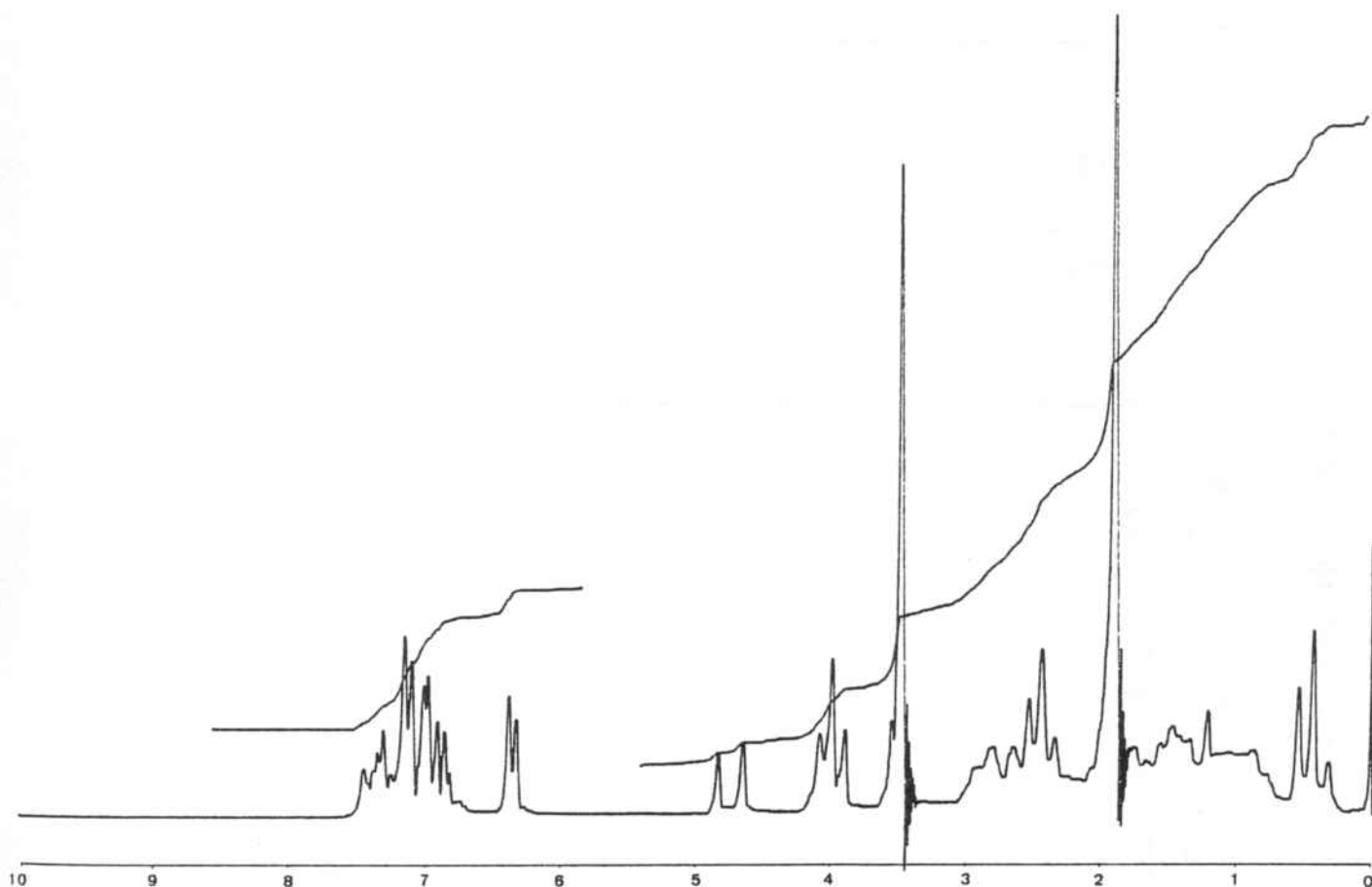


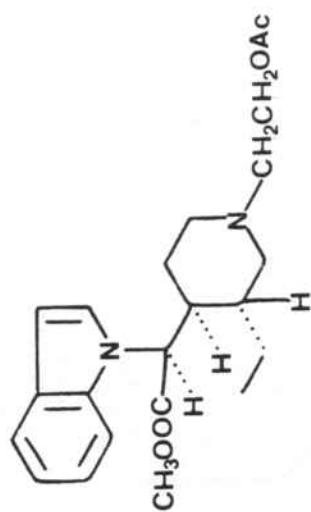
ESPECTRO 17: Compuesto 14a (Espectro 1H 200 MHz)

14b

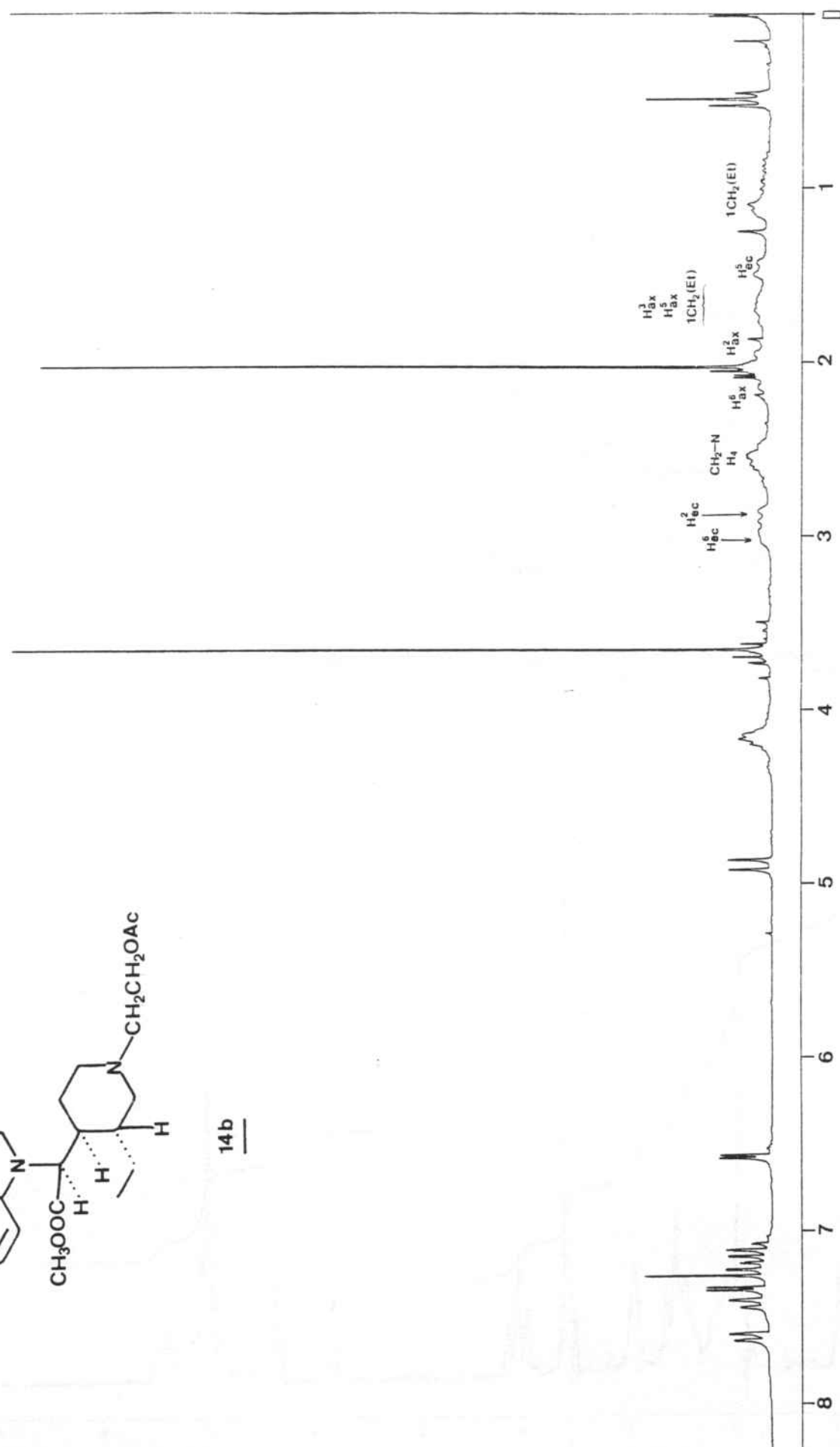
ESPECTRO 18:

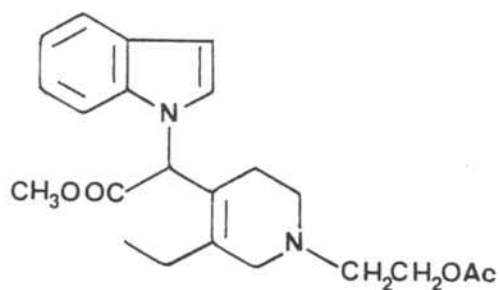
rel-(α R, 3S, 4R)- α -[1-(2-acetoxi-
etil)-3-etil-4-piperidil]-1-indol-
acetato de metilo (14b).





14b

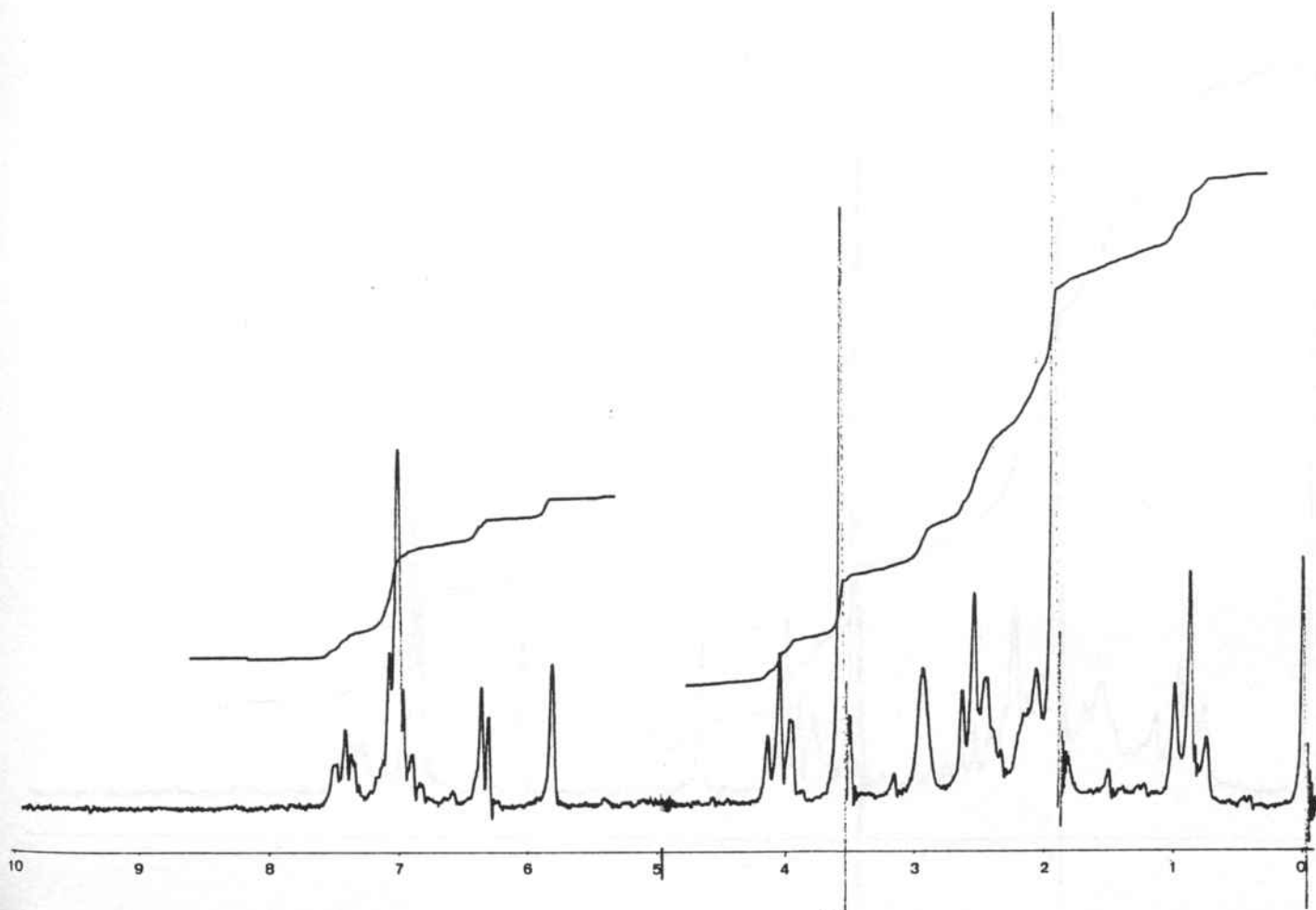
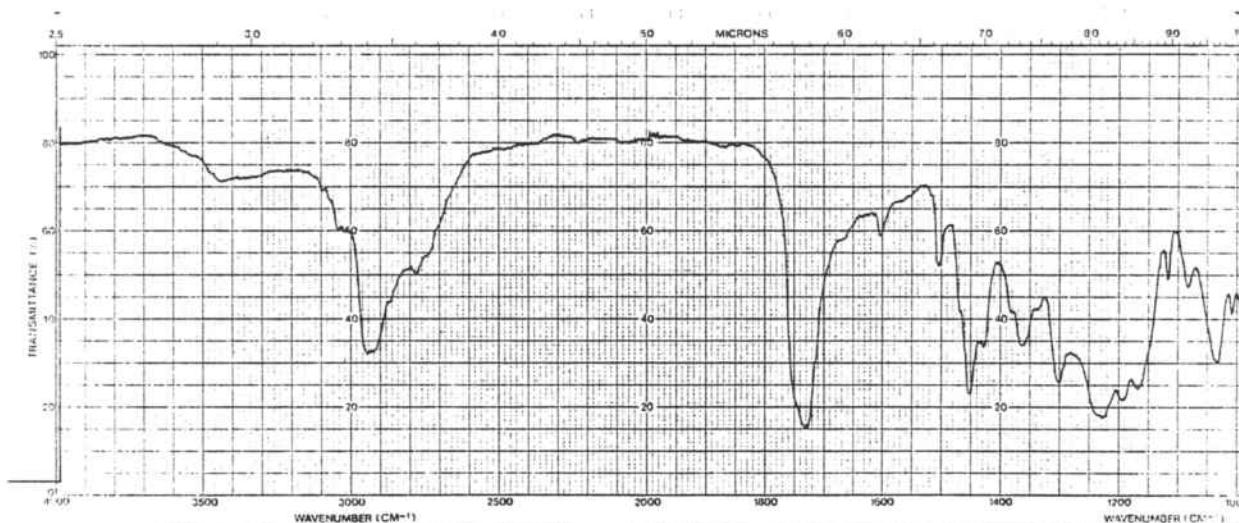
ESPECTRO 19: Compuesto 14b (Espectro ^1H 200 MHz).

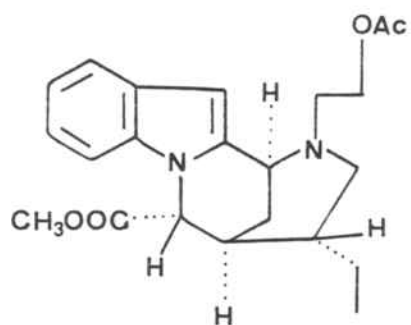


16

ESPECTROS 20 y 21:

α-[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-1-indolaceta-to de metilo (16).

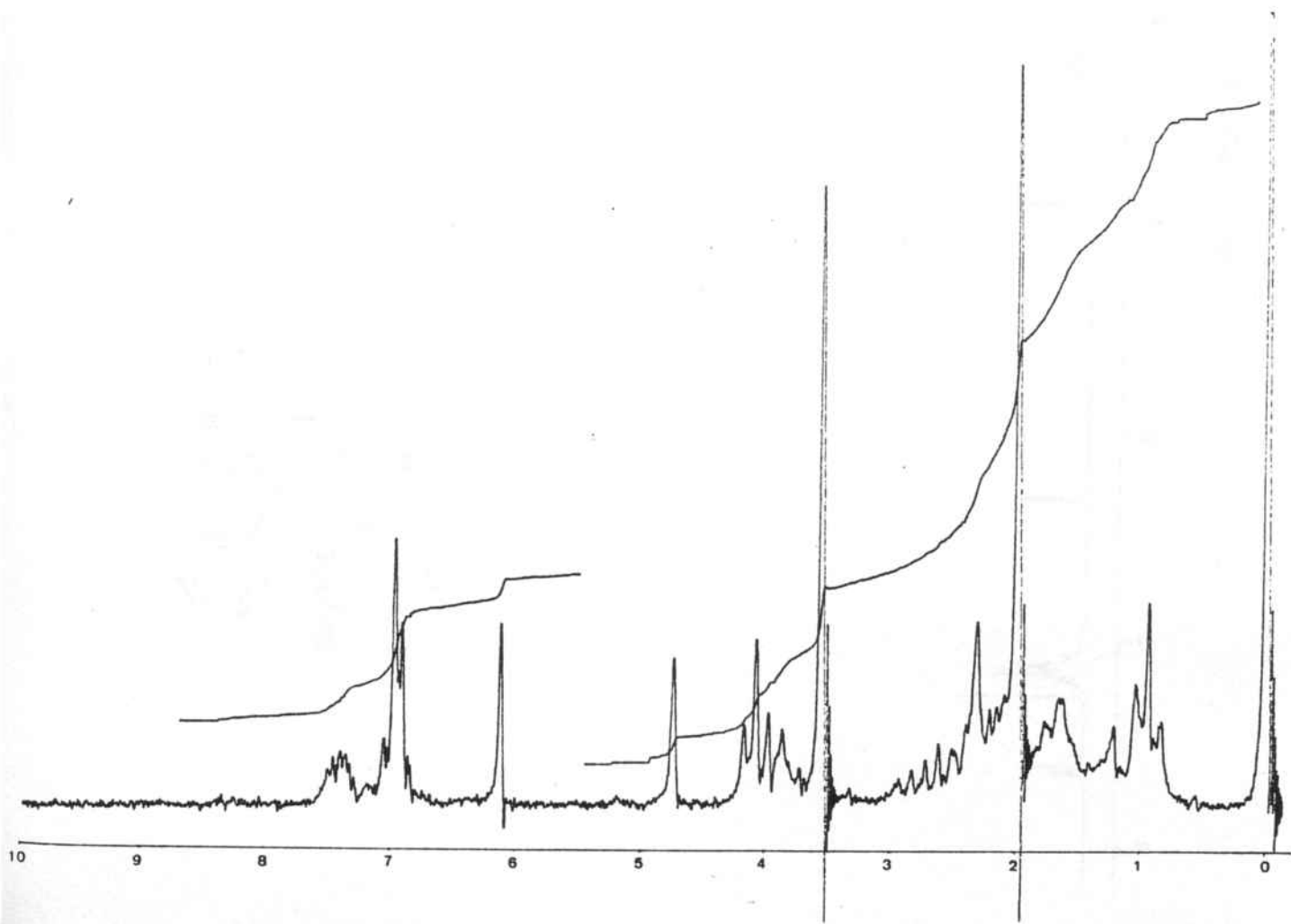
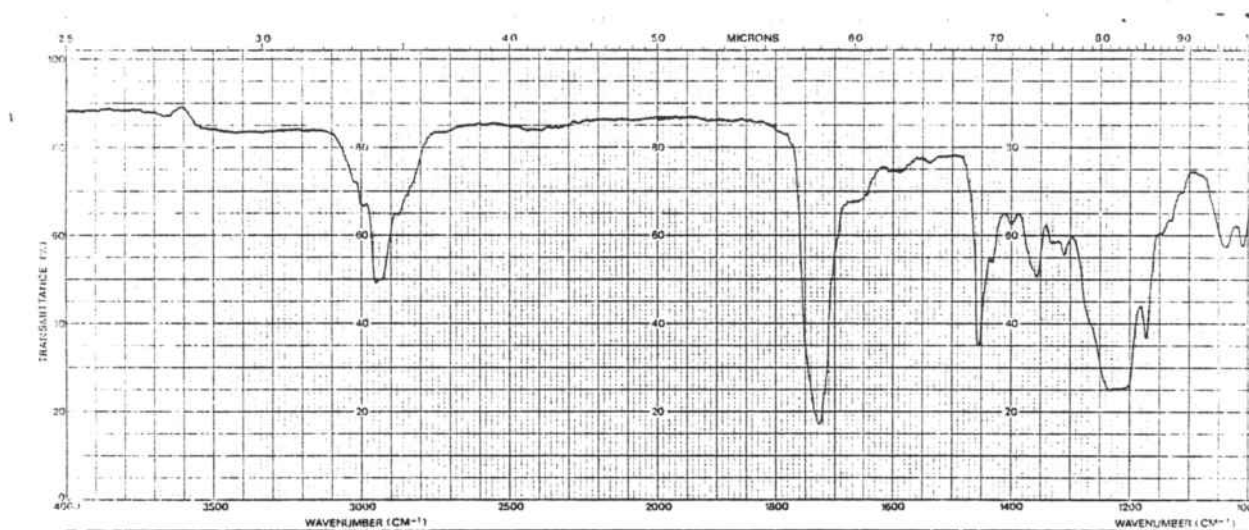


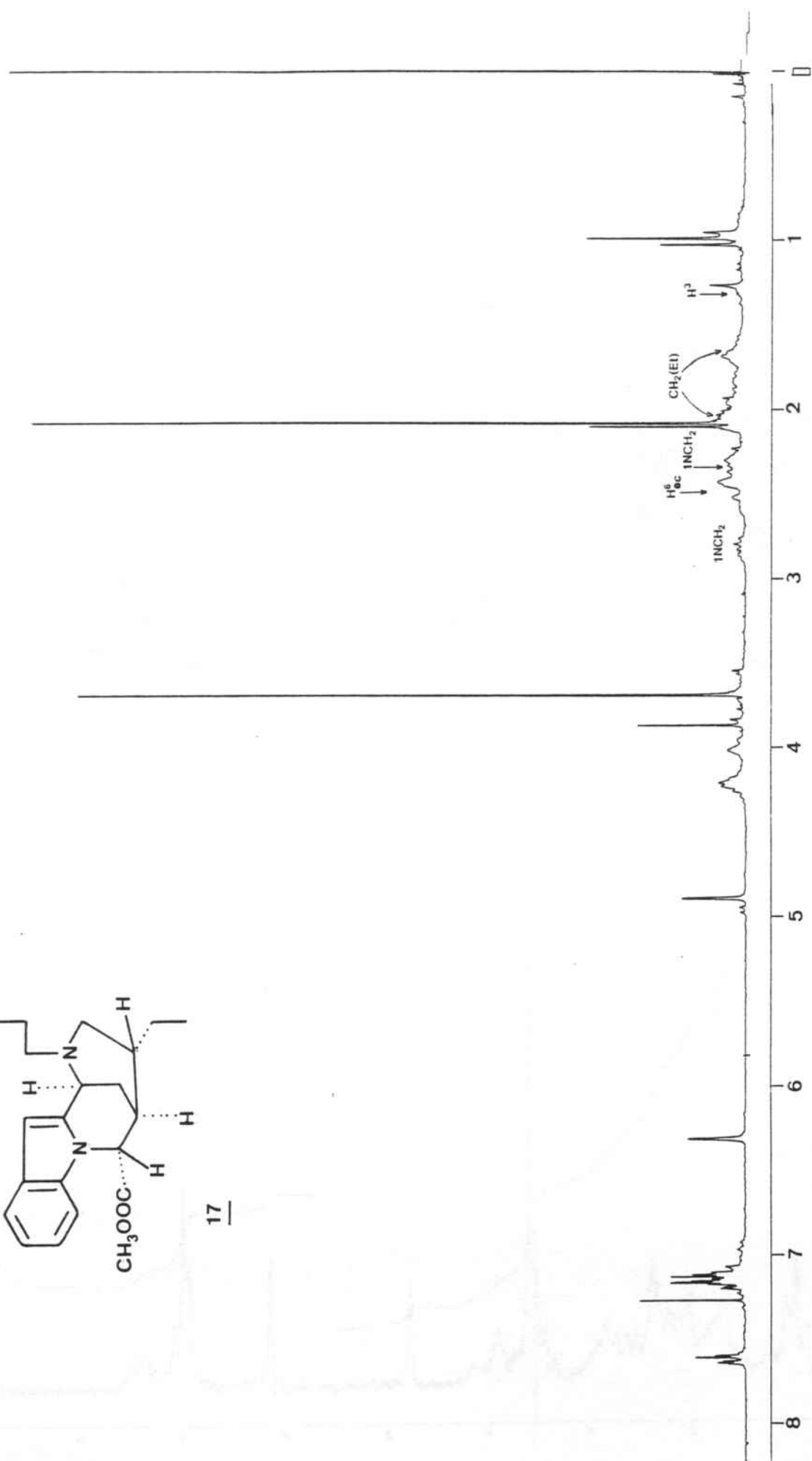
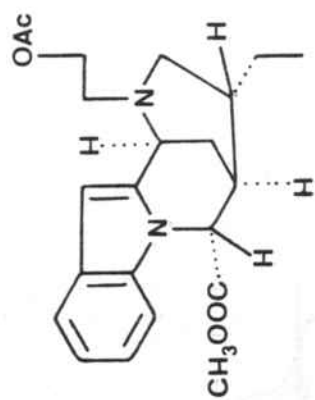


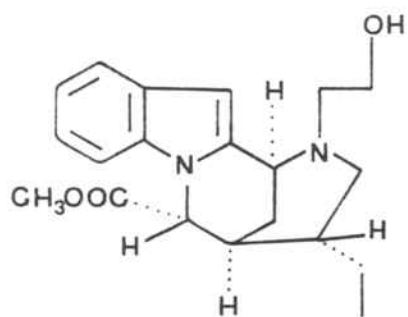
ESPECTROS 22 y 23:

Acetato de la 19,20-dihidrovi-
noxina (17).

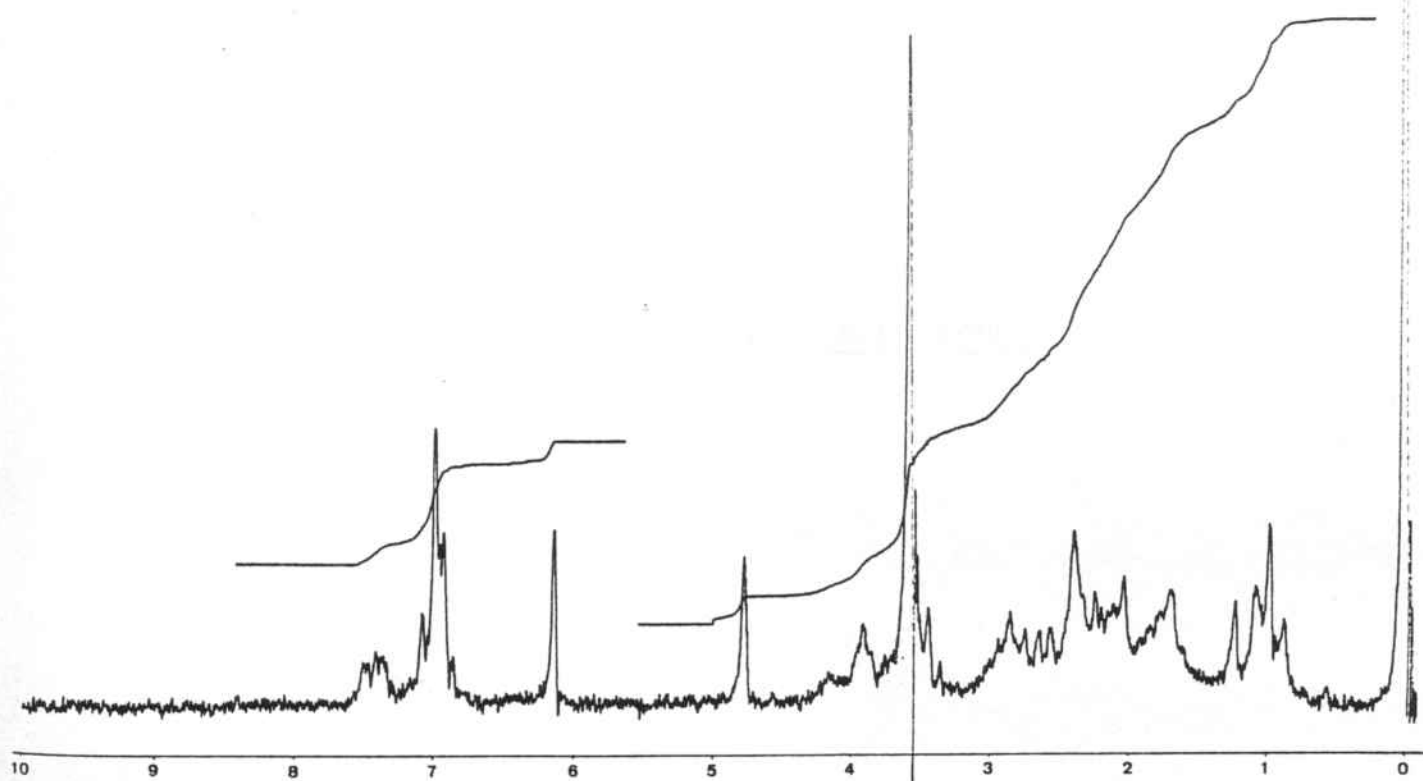
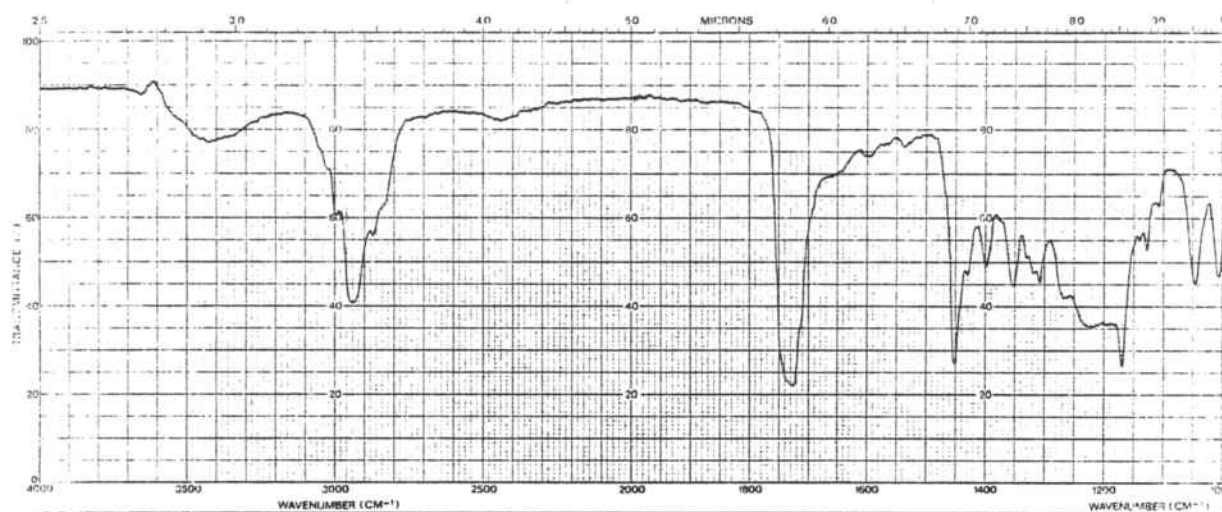
17







ESPECTROS 25 y 26:
19,20-Dihidrovinosina.



5. CONCLUSIONES.

1.- Se ha planteado y desarrollado con éxito en todas sus etapas una vía de síntesis para la preparación de la 19,20-dihidrovinoxina y de su acetilderivado 17 que constituye la primera síntesis de estos compuestos, el primero de ellos descrito en la literatura como el producto resultante de la saturación del doble enlace exocíclico del alcaloide indólico vinoxina.

2.- El procedimiento descrito para la preparación de 4-clorometilpiridinas por reducción con hidruro de aluminio y litio de esteres de un ácido isonicotínico seguida de tratamiento con cloruro de tionilo del alcohol resultante, constituye una vía adecuada para la obtención del hidrocloreuro de 4-clorometil-3-etilpiridina (8) compuesto no descrito en la bibliografía y que hemos utilizado como producto de partida en la síntesis de la 19,20-dihidrovinoxina.

3.- La introducción del grupo metoxycarbonilo de la 19,20-dihidrovinoxina puede efectuarse con excelentes rendimientos por carboxilación con n-butil-litio y dióxido de carbono seguida de esterificación del 1-(3-etil-4-piridilmetil)indol (9), preparado por condensación entre la clorometilpiridina 8 y la sal potásica del indol.

4.- El acetato de 2-bromoetilo ha resultado ser el reactivo adecuado para la introducción del sustituyente 2-hidroxi-etilo presente en la 19,20-dihidrovinoxina. Con la utilización de este reactivo hemos obtenido intermedios en los que el grupo hidroxilo de la cadena situada sobre el nitrógeno piridínico se halla protegido en forma de acetato,

cuya desprotección transcurre con rendimientos prácticamente cuantitativos en la última etapa de la síntesis por metanolisis mediante catálisis ácida.

5.- Se ha estudiado el efecto del disolvente y del pH del medio en la hidrogenación catalítica del vinílogo de uretano 13, estableciéndose que cuando se efectúa en presencia de disolventes neutros tales como metanol ó acetato de etilo tiene lugar una fragmentación de la 1,4-dihidropiridina inicialmente formada en la reducción. Las condiciones óptimas para la hidrogenación del anillo piridínico han mostrado ser el empleo de ácido acético como disolvente y óxido de platino como catalizador, aunque en estas condiciones la tetrahidropiridina 16 continúa aislándose en una extensión considerable debido a la existencia de un doble enlace tetrasustituído.

6.- Aunque la reacción transcurre con rendimientos moderados, probablemente debido a la elevada funcionalización de la molécula y a las enérgicas condiciones necesarias para la formación de la sal de iminio requerida para la ciclación, el tratamiento de la piperidina 14a con acetato mercúrico en presencia de EDTA como agente acomplejante constituye un procedimiento adecuado para la obtención del sistema tetracíclico presente en la 19,20-dihidrovinoxina.

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

- 3-Etil-4-piridinametanol (7).
- Hidrocloruro de 4-clorometil-3-etilpiridina (8).

- 1-(3-Etil-4-piridilmetil)indol (9).
- α -(3-Etil-4-piridil)-1-indolacetato de metilo (10).
- \underline{z} - α -(3-Etil-1-metil-1,4-dihidro-4-piridiliden)-1-indolacetato de metilo (11).
- \underline{z} - α -[1-(2-Acetoxietil)-3-etil-1,4-dihidro-4-piridiliden]-1-indolacetato de metilo (13).
- rel-(α R, 3S, 4S)- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (14a).
- rel-(α R, 3S, 4R)- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-4-piperidil]-1-indolacetato de metilo (14b).
- α -[1-(2-acetoxietil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil]-1-indolacetato de metilo (16).
- Acetato de la 19,20-dihidrovinoxina (17).
- 19,20-dihidrovinoxina.

6. BIBLIOGRAFIA.

1. J. P. Kutney, "The Synthesis of Indole Alkaloids" en "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, Wiley-Interscience, New-York, 1977, pag. 273-438.
2. J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds. "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980.
3. (a) A. I. Scott, Acc. Chem. Res., 1970, 3, 151.
(b) A. I. Scott y A. A. Qureshi, Tetrahedron, 1974, 30, 2993.
(c) A. I. Scott y C. C. Wei, Tetrahedron, 1974, 30, 3003.
(d) A. I. Scott, P. C. Cherry y C. C. Wei, Tetrahedron, 1974, 30, 3013.
4. N. Neuss en "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", J. D. Phillipson y M. H. Zenk, eds., Academic Press, London, 1980, capítulo 17.
5. J. Mokry, I. Kompis y G. Spiteller, Coll. Czech. Chem. Commun., 1967, 32, 2523.
6. (a) Z. Voticky, E. Grossmann, J. Tomko, G. Massiot, A. Ahond y P. Potier, Tetrahedron Letters, 1974, 3923.
7. M. Hesse, W. V. Philipsborn, D. Schumann, G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid y P. Karrer, Helv. Chim. Acta, 1964, 47, 878.
8. W. G. Kump y H. Schmid, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1503.
9. M. F. Bartlett, R. Sklar, A. F. Smith y W. I. Taylor, J. Org. Chem., 1963, 28, 2197.
10. S. Sakai, H. Ohtani, H. Ido y J. Haginiwa, Yakugaku Zasshi, 1973, 93, 483.
11. J. Le Men y W. I. Taylor, Experientia, 1965, 21, 508.
12. G. A. Cordell, Lloydia, 1974, 37, 219.
13. (a) D. D. O'Rell, F. G. H. Lee y V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 3205.

- (b) S. Sakai y N. Schinma, Chem. Pharm. Bull., 1974, 22, 3013.
- (c) S. Sakai y N. Schinma, Heterocycles, 1976, 4, 985.
- (d) S. Sakai y N. Schinma, Yakugaku Zasshi, 1978, 98, 950.
- (e) M. J. Caverley, J. B. Banks y J. Harley-Mason, Tetrahedron Letters, 1981, 22, 1635.
14. J. Bosch, M. Feliz y M. L. Bennasar, Heterocycles, 1982, 19, 853.
15. M. S. Mosher y J. E. Tessieri, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4925.
16. M. L. Bennasar, Tesis Doctoral, en curso.
17. A. Jackson, N. D. V. Wilson, A. J. Gaskell y J. A. Joule, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2738.
18. (a) B. Cardillo, G. Casnati, A. Pochini y A. Ricca, Tetrahedron, 1967, 23, 3771.
- (b) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New-York, 1970, Pag. 19-31.
- (c) W. J. Houlihan, ed., "Heterocyclic Compounds. Indoles, Part II", John Wiley and Sons, New-York, 1972, Pag. 72 y 152-173.
19. R. A. Heacock y S. Káspàred, Advan. Heterocyclic Chem., 1969, 10, 43.
20. H. Heaney y S. V. Ley, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1973, 499.
21. B. M. Baum y R. Levine, J. Heterocyclic Chem., 1966, 3, 272.
22. J. F. Wolfe, D. E. Portlock y D. J. Feuerbach, J. Org. Chem., 1974, 39, 2006.
23. N. N. Goldberg, L. B. Barkley y R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4361.

24. (a) N. N. Goldberg, B. M. Perfetti y R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3843.
(b) H. Zimmer y D. K. George, Chem. Ber., 1956, 89, 2285.
(c) G. Van Zyl, D. L. Devries, R. H. Decker y E. T. Niles, J. Org. Chem., 1961, 26, 3373.
(d) G. Newcome, J. M. Robinson y N. S. Bhacca, J. Org. Chem., 1973, 38, 2234.
25. M. C. Wani, P. E. Ronman, J. T. Lindley y M. E. Wall, J. Med. Chem., 1980, 23, 554.
26. (a) M. R. Uskoković, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe y J. Gutzwiller, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5902.
(b) M. R. Uskoković, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe y J. Gutzwiller, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 571.
27. J. Gutzwiller y M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 576.
28. J. Gutzwiller, G. Pizzolato y M. Uskoković, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5907.
29. E. Wenkert, P. W. Sprague y R. L. Webb, J. Org. Chem., 1973, 38, 4305.
30. M. Lounasmaa, P. Juutinen y P. Kairisolo, Tetrahedron, 1978, 34, 2529.
31. (a) E. M. Kaiser, L. E. Solter, R. A. Schwarz, R. D. Beard y C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4237.
(b) C. R. Hauser, F. W. Swamer y J. T. Adams, Organic Reactions, 1954, 8, 113.
32. R. A. Abramovitch, ed., "Heterocyclic Compounds. Pyridine and its Derivates. Part I", John Wiley and Sons, New-York 1974, Pag 351.
33. A. Jones y A. R. Katritzky, Aust. J. Chem., 1964, 17, 455.

34. T. V. Stupnikova, B. P. Zemskii, Y. B. Vysotskii, R. S. Sagitullin y K. Y. Lopatinskaya, Chem. Heterocyclic Comp. 1980, 16, 743.
35. T. V. Stupnikova, L. A. Rybenko, A. N. Kost, R. S. Sagitullin, A. I. Kolodin y V. P. Marshtupa, Chem. Heterocyclic Comp., 1980, 16, 585.
36. Y. Ban y T. Kimura. Chem. Pharm. Bull., 1968, 16, 549.
37. P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", Academic Press, New-York, 1979, Pag. 213.
38. A. P. Gray y H. Kraus, J. Org. Chem., 1961, 26, 3368.
39. E. Wenkert, C. J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King y K. Orito, J. Am. Chem. Soc. 1976, 93, 3645.
40. R. N. Butler en "Synthetic Reagents", Volumen 4, J. S. Pizey ed., Ellis Horwood Ltd, Chichester, 1981, pag. 15-145.
41. L. J. Dolby, S. J. Nelson y D. Senkovich, J. Org. Chem., 1972, 37, 3691.
42. (a) H. T. Openshaw y N. Wittaker, J. Chem. Soc., 1963, 1449.
(b) K. Noguchi, M. Takeda, S. Nurimoto, Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 890.
(c) J. Bonjoch, N. Casamitjana y J. Bosch, Tetrahedron, 1982, 38, 2883.
43. N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer y V. W. Gash, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 439.
44. P. A. Wender, J. M. Schaus y A. W. White, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 6157.
45. (a) N. Aimi, W. Yamanako, J. Endo, S. Sakai y J. Haginiwa, Tetrahedron, 1973, 29, 2015.
(b) G. Stork y R. N. Guthikonda, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 5109.

46. J. P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne y I. Vlattas, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1727.
47. J. P. Kutney, R. T. Brown, E. Piers y J. R. Hadfield, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1708.
48. J. Bosch, D. Mauleón, M. Feliz y R. Granados. J. Org. Chem. en prensa.
49. J. Knabe, Arch. Pharm., 1959, 292, 416.
50. G. Schwarzenbach y H. Flaschka, "Complexometric Titrations", Methuen & Co., London, 1969, Pag. 10-15.
51. J. W. Lewis y P. A. Mayor, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1074.
52. T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Michisita, M. Mitsukuchi y K. Yoshida, Chem. Pharm. Bull., 1973, 21, 2695.
53. E. Breitmaier y W. Voelter, "¹³C NMR Spectroscopy", Ed. H. F. Ebel, Verlag Chemie, Weinheim-New-York, 1978, Pag. 74.
54. C. Minguillón, Tesis de Licenciatura, Universidad de Barcelona, 1982.
55. F. Johnson, Chem. Rev., 1968, 68, 375.