



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

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

Anna Díez Pascual

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

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



FARMACIA

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

Revisada per

Dr. Joan Bosch i Cartés

Dr. Mario Rubiralta i Alcañiz

Barcelona, Novembre 1987

El treball exposat en la present Tesi Doctoral ha estat realitzat en el Laboratori de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona des de Novembre de 1984 fins al present.

La direcció del treball ha estat a càrrec del Dr. Joan Bosch i Cartés, Catedràtic de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, i del Dr. Mario Rubiralta i Alcañiz, Professor Titular de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, als quals vull expressar el meu agraïment per la dedicació i orientacions rebudes en tot moment, que han fet possible la realització i culminació d'aquesta obra.

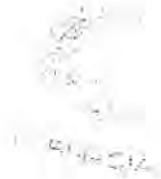
Així mateix, vull agrair a Antònia Balet i Francesca Iglesias la seva valuosa cooperació en el treball experimental, així com a Pilar Barceló, la continuació del mateix.

També vull agrair al Dr. Miguel Feliz la realització dels espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13, al Dr. Xavier Solans la realització dels estudis cristal·logràfics de raigs X, al Dr. Miguel Angel Miranda la realització dels assaigs de fotoirradiació, i a Carles Riera la correcció del català.

Per acabar, gràcies a tots els companys del Laboratori, per la formació humana que m'han proporcionat.



FARMÀCIA



A mi padre, que siempre nos lo ha dado todo  
A la meva mare, pel seu suport incondicional  
Al Jaume, que m'ha sabut comprendre  
I als Mestres que m'han fet trobar un camí



*... only the master shall praise us,  
And only the master shall blame,  
No one will work for money,  
And no one will work for fame.  
But all for the love of the working  
And each in his separate star  
Shall draw the thing as he sees it  
For the God of things as they are.*

*Rudyard Kipling  
"L'Envois"*



Índex

1. Introducció. . . . .	2
1.1. Alcaloides benzo a quinolizidínics. . . . .	6
1.2. Alcaloides indolo 2,3-a quinolizidínics . . . . .	15
1.3. Objectius. . . . .	44
2. Síntesi de benzo a quinolizidin-2-ones. . . . .	55
2.1. Síntesi dels acetals etilènics de la 4-amino-2-butanona (1) i de la 3-aminometil- 2-pentanona (2). . . . .	58
2.2. Síntesi dels acetals etilènics de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (15a) i de la <u>trans</u> -2-(3,4-dimetoxifenil)-4- piperidona (15b). . . . .	62
2.3. Alquilació dels acetals etilènics de les 2-aril-4-piperidones 15. . . . .	65
2.3.1. Intents d'alquilació amb acetals del 2-bromoacetaldehid. . . . .	66
2.3.2. Alquilació amb 2-bromoacetat de metil. . . . .	68
2.3.3. Alquilació amb 2-bromoetanol. . . . .	70
2.3.4. Introducció d'una cadena d'acetaldehid per oxidació de les etanolamines 21. . . . .	70
2.4. Estudi espectroscòpic de les 2-(3,4-dimeto- xifenil)piperidines 15, 18, 21 i 22. . . . .	72
2.5. Intents de ciclació de l'àcid 2- 2-(3,4- dimetoxifenil)-5-etil-4,4-etilendioxi- 1-piperidil acètic (19). . . . .	76
2.6. Intents de ciclació de la 1-(2-hidroxietil)- piperidona 21a. . . . .	77
2.7. Ciclació de l'aldehid 22a . . . . .	79
2.8. Ciclació de l'aldehid 22b . . . . .	82
2.9. Obtenció de les 9,10-dimetoxi-2,2-etilen- dioxibenzo a quinolizidines 30. . . . .	83
2.9.1. Intents de hidrogenolisi de l'alcohol 23a . . . . .	83
2.9.2. Reducció de la funció alcohol amb triethylsilà . . . . .	84
2.10. Obtenció de les 9,10-dimetoxibenzo a qui- nolizidin-2-ones 31 . . . . .	86

<b>3. Estudi estructural de benzo <u>a</u> quinolizidines . . . . .</b>	<b>88</b>
3.1. Estudi de les 7-hidroxibenzo  <u>a</u>  quinolizidines per <sup>1</sup> H-RMN . . . . .	91
3.2. Estudi de les benzo  <u>a</u>  quinolizidines <b>30</b> i <b>31</b> per <sup>1</sup> H-RMN . . . . .	96
3.3. Estudi de la fragmentació de les benzo  <u>a</u>  - quinolizidines per EM . . . . .	99
3.4. Estudi estructural per raigs X de les benzo  <u>a</u>  quinolizidines <b>23a</b> , <b>30a</b> i <b>31a</b> . . . . .	102
<b>4. Síntesi de indolo 2,3-<u>a</u> quinolizidin-2-ones . . . . .</b>	<b>109</b>
4.1. Síntesi de l' <u>N</u> -fenilsulfonilindole- 2-carbaldehid ( <b>33</b> ) . . . . .	112
4.2. Síntesi de l'acetal etilènic de la <u>trans</u> -5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)- 4-piperidona ( <b>35</b> ) . . . . .	113
4.3. Obtenció del <u>trans</u> -5-etil-4,4-etilendioxi- 2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-1-piperi- dina acetaldehid . . . . .	117
4.4. Intents de ciclació de l'aldehid <b>37</b> . . . . .	120
4.5. Intents d'obtenció del 5-etil-4,4-eti- lendioxi-(2-indolil)-1-piperidina ace- taldehid . . . . .	124
4.5.1. Desprotecció de l'indole: obtenció de l'alcohol <b>42</b> . . . . .	124
4.5.2. Oxidació de Swern: DMSO activat amb clorur d'oxalil . . . . .	126
4.5.3. Oxidació de <b>42</b> amb DMSO activat amb DCC . . . . .	129
4.6. Reducció de l'alcohol <b>43</b> amb trietil- silà . . . . .	133
4.7. Reducció de l'alcohol <b>45</b> amb trietil- silà . . . . .	135
4.8. Ciclació de l'alcohol <b>36</b> amb <u>t</u> -butòxid potàssic . . . . .	137
4.9. Obtenció de la indolo 2,3- <u>a</u>  quinolizidin- 2-ona <b>39</b> . . . . .	142



<b>5. Síntesi de benzo[<u>a</u>]- i d'indolo[2,3-<u>a</u>]qui-</b>	
<b>nolizidin-2-ones <u>via</u> fotociclació d'N-cloro-</b>	
<b>acetamides . . . . .</b>	<b>145</b>
5.1. Preparació de les N-cloroacetamides	
<b>51a, 51b, 52 i 53 . . . . .</b>	<b>152</b>
5.2. Irradiació fotoquímica de les cloroa-	
cetamides prèviament sintetitzades . . . . .	155
5.2.1. Fotoirradiació de l'N-cloroacetami-	
da <b>51a</b> . . . . .	155
5.2.2. Irradiació de la cloroacetamida	
<b>51b</b> . . . . .	156
5.2.3. Irradiació de la cloroacetamida <b>52</b> . . . . .	158
5.2.4. Irradiació de la cloroacetamida <b>53</b> . . . . .	160
<b>6. Estudis sintètics de l'alcaloide indòlic</b>	
<b>guettardina . . . . .</b>	<b>165</b>
6.1. Estudis sintètics de la cinconamina . . . . .	170
6.2. Mètodes de preparació de 3-(2-hidroxi-	
etil)indoles . . . . .	174
6.2.1. Reducció d'una cadena d'acetat	
amb Na-EtOH . . . . .	174
6.2.2. Reduccions amb LiAlH <sub>4</sub> . . . . .	174
6.2.3. Introducció de la cadena de 2-	
hidroxietil mitjançant l'òxid	
d'etilè . . . . .	178
6.2.4. Altres mètodes . . . . .	180
6.3. Preparació de les 2-indolilpiperidines	
<b>60, 61 i 62 . . . . .</b>	<b>180</b>
6.3.1. Obtenció de l'acetal etilènic	
de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-	
2-indolil)-1-metil-4-piperidona	
( <b>60</b> ) . . . . .	181
6.3.2. Obtenció de l'acetal etilènic	
de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-	
metil-4-piperidona ( <b>61</b> ) . . . . .	183
6.3.3. Obtenció de la 5-etil 2-(1-fenil-	
sulfonil-2-indolil)-1-metil-4-	
piperidona . . . . .	184
6.4. Obtenció de la 2-(3-hidroxietil-2-	

indolil)piperidina <b>63</b> . . . . .	187
6.4.1. Intents d'alquilació del magnesià de <b>61</b> amb l'èter benzil 2-bromo- etílic . . . . .	187
6.4.2. Alquilació amb òxid d'etilè . . . . .	188
6.4.3. Acilació de <b>61</b> amb clorur d'oxalil . . . . .	189
6.4.4. Obtenció de la 3-etilindolo 2,3-a  quinolizidin-2-ona <b>37</b> a partir de la piperidina <b>63</b> . . . . .	193
6.4.5. Obtenció de la 2-(3-hidroxietil- 2-indolil)-4-piperidona <b>66</b> . . . . .	194
6.5. Reacció de Wadsworth-Emmons entre el metoxicarbonilmetilfosfonat de dietil i la 4-piperidona <b>62</b> . . . . .	195
6.5.1. Reacció de Wadsworth-Emmons sobre <u>cis</u> - <b>62</b> . . . . .	195
6.5.2. Reacció de Wadsworth-Emmons sobre la mescla epimèrica de <b>62</b> . . . . .	197
6.6. Obtenció de les 2-indolilpiperidines- 4-acetat de metil <b>68</b> i <b>69</b> per hidrogen- nació catalítica de <b>67</b> . . . . .	198
6.6.1. Hidrogenació catalítica de la 2-indolilpiperidina-4-acetat de metil <u>cis</u> - <b>67</b> . . . . .	199
6.6.2. Hidrogenació catalítica de la mescla isomèrica de <b>67</b> . . . . .	201
6.7. Obtenció del 5-etil-2-(2-indolil)- 1-metilpiperidina-4-acetat de metil ( <b>70</b> ) . . . . .	203
6.8. Síntesi del 5-etil-(3-metoxioxalil- 2-indolil)-1-metilpiperidina-4- acetat de metil ( <b>72</b> ) . . . . .	204
6.9. Obtenció de la 5-etil-4-hidroxietil- 2-(3-hidroxietil-2-indolil)-1-metil- piperidina ( <b>73</b> ) . . . . .	206
<b>7. Part experimental</b> . . . . .	210
7.1. Part experimental capítol 2 . . . . .	215
7.2. Part experimental capítol 4 . . . . .	232

7.3. Part experimental capítol 5 . . . . .	247
7.4. Part experimental capítol 6 . . . . .	255
8. Espectres d'IR, $^1\text{H}$ -RMN, $^{13}\text{C}$ -RMN i EM . . . . .	270
9. Conclusions . . . . .	259
10. Bibliografia . . . . .	

---

\* Al final de cada capítol es troben tabulades les dades espectroscòpiques dels compostos corresponents.





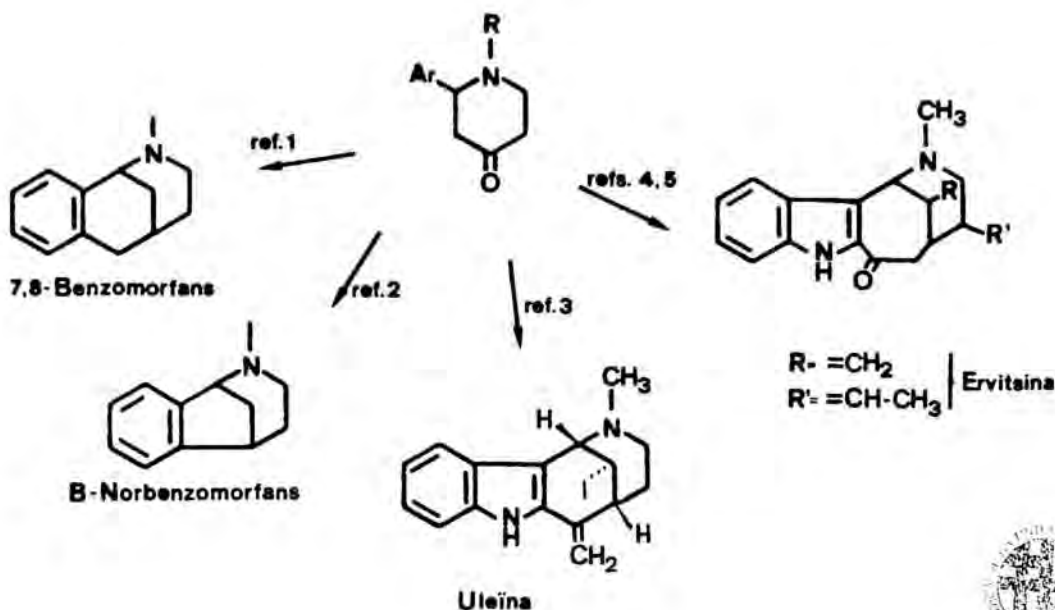
## **Capítol 1**

### **Introducció i objectius**

## 1.1. INTRODUCCIÓ

Una de les línies de treball del nostre Laboratori durant els darrers anys ha estat l'estudi sintètic i conformacional de les 2-aril-4-piperidones, així com el desenvolupament d'aplicacions sintètiques d'aquests sistemes com a intermedis clau en la preparació de compostos d'estructura més complexa amb la unitat de 2-arilpiperidina.

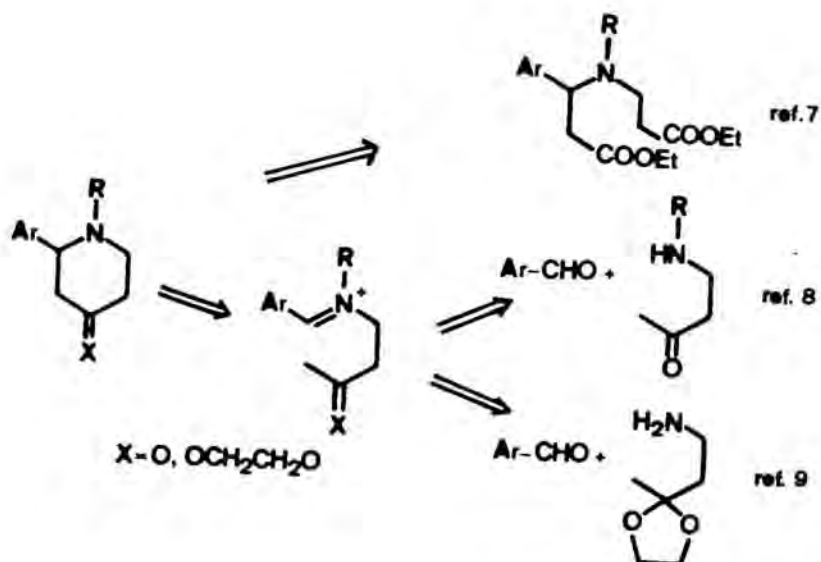
Fins al present, la utilitat sintètica de les 2-aril-4-piperidones s'ha posat de manifest en la síntesi de 7,8-benzomorfans<sup>1</sup> i B-norbenzomorfans,<sup>2</sup> anàlegs simplificats de la morfina amb potencial acció analgèsica, a partir de 2-fenil-4-piperidones convenientment substituïdes.



FARMÀCIA

De la mateixa manera, a partir de 2-(3-indolil)-4-piperidones s'han preparat l'alcaloide uleïna,<sup>3</sup> el nucli bàsic de l'alcaloide 2-acilindòlic ervitsina,<sup>4</sup> i anàlegs simplificats d'aquest últim.<sup>5</sup>

Les aplicacions sintètiques de les 2-aril-4-piperidones ha estat possible gràcies a la facilitat d'obtenció d'aquests compostos com a material de partida. Així, inicialment s'aplicaren els dos procediments clàssics per a sintetitzar 4-piperidones,<sup>6</sup> consistents en la ciclació de Dieckmann d'aminodiesters apropiats<sup>7</sup> o bé en la utilització d'una reacció de Mannich entre un aldehyd aromàtic i una β-aminocetona.<sup>8</sup> Per tal de millorar la preparació d'aquests sistemes, s'ha desenvolupat en el nostre Laboratori una via alternativa consistent en la reacció intramolecular de tipus Mannich d'una sal d'imini generada per protonació o alquilació d'un amino acetal format per condensació d'un aldehyd aromàtic i l'acetal etilènic d'una β-aminocetona.<sup>9</sup>



En el present treball ens hem interessat en la possibilitat de desenvolupar una nova aplicació de les 2-aryl-4-piperidones a la síntesi dels alcaloides benzo[a]- i indolo[2,3-a]quinolizidínics.\*

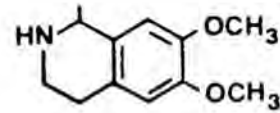
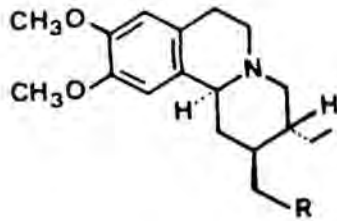
Tal com es pot apreciar, ambdós nuclis presenten la unitat estructural de 2-aryl-piperidina, inclosa en un sistema condensat en que l'anell aromàtic i el nitrogen piperidínic es troben units per una cadena de dos àtoms de carboni.



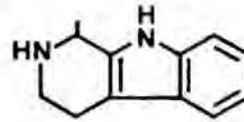
\* El nom sistemàtic per aquests nuclis és 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizina i 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahidroindolo[2,3-a]quinolizina. No obstant això, s'utilitza el terme quinolizidina per a indicar la saturació parcial indicada per cadascun dels nuclis. La numeració emprada en el present treball és la sistemàtica.

Taula 1.1- Alcaloides benzo|a|quinolizidínics <sup>10</sup>

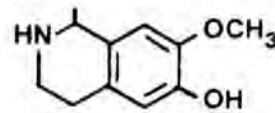
1. 9,10-Dimetoxiderivats



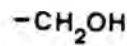
EMETINA



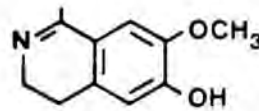
TUBULOSINA



CEFALINA

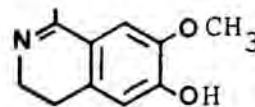
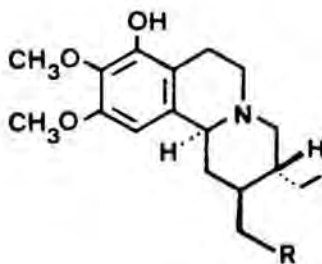


PROTOEMETINOL

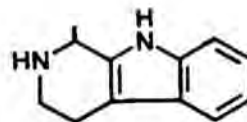


PSICOTRINA

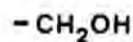
2. 8-Hidroxi-9,10-dimetoxiderivats



ALANGICINA



ALANGIMARCKINA



ANKORINA

3. 9-Hidroxi-10-metoxiderivats

4. 10-Hidroxi-9-metoxiderivats



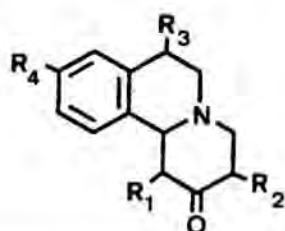
### 1.1.1. Alcaloides benzo|a|quinolizidínics

D'entre els alcaloides benzo|a|quinolizidínics que s'aïllen de les plantes de les famílies Rubiaceae i Alangiaceae (taula 1.1),<sup>10</sup> cal destacar l'emetina,<sup>11</sup> emprada com a antidi-sentèric i anticancerós. Altres compostos que s'empren en terapèutica com a antipsicòtics,<sup>12</sup> són la tetrabenazina i la benzoquinamida<sup>12</sup> que també contenen l'estructura benzo|a|quinolizidínica. Així, s'han estudiat nombrosos compostos benzo|a|quinolizidínics diversament substituïts, i estudis farmacològics recents han demostrat que alguns tenen propietats antihipertensives,<sup>13</sup> antiinflamatòries<sup>14</sup> i anticonvulsi-ves.<sup>15</sup> Igualment, aquells en que la posició 2 es troba funcio-nalitzada en forma de cetona també han demostrat posseir propietats farmacològiques, havent-se desenvolupat el seu estudi (taula 1.2).<sup>16-27</sup>

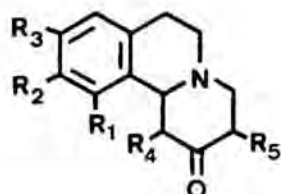
#### Precedents sintètics

Des que l'any 1950 Evstigneeva i Preobrazhenskii<sup>28</sup> desenvoluparen la primera síntesi total de l'emetina, nombrosos autors n'han vingut estudiant la síntesi degut a l'àmplia aplicació terapèutica que han rebut tant aquest alcaloide com els seus anàlegs. Així, les diverses síntesis realitza-des fins al present s'han dut a terme segons una de les estratègies representades a la figura 1.1.

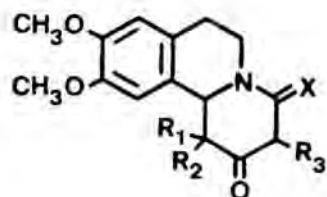
Taula 1.2. Benzo[a]quinolizidin-2-ones diversament substituïdes





R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Mètode de síntesi	Referència
H	H	H	H	Dieckmann	16
				Mannich	17, 18
H	Et	H	H	Dieckmann	16
H	<u>n</u> -Bu	H	H	Dieckmann	16
H	<u>i</u> -Bu	H	H	Dieckmann	16
H	H	∅	H	Mannich	19
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Dieckmann	16
H	<u>n</u> -Bu	H	OCH <sub>3</sub>	Dieckmann	16



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Mètode de síntesi	Referència
H	OEt	OEt	Et	Et	Mannich	20
H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	H	Mannich	27
H	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	Mannich	27
H		OCH <sub>2</sub> O	H	H	Dieckmann	16
H		OCH <sub>2</sub> O	H	Et	Dieckmann	16
H		OCH <sub>2</sub> O	H	<u>n</u> -Bu	Dieckmann	16
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	Dieckmann	16
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<u>n</u> -Bu	Dieckmann	16
OCH <sub>3</sub>		OCH <sub>2</sub> O	H	H	Mannich	17, 18



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	Mètode de síntesi	Referència
H	H	H	H,H	Dieckmann	16
				Mannich	17, 18, 20
H	H	CH <sub>3</sub>	id.	Bishler-Napieralski	21
				Dieckmann	16
				Mannich	22, 15
CH <sub>3</sub>	H	H	id.	Mannich	18,20,22,23
H	H	Et	id.	Bishler-Napieralski	25, 28, 24
				Dieckmann	16
				Mannich	17, 18, 15
Et	H	H	id.	Dieckmann	16
				Mannich	20
H	H	Prop	id.	Dieckmann	16
				Mannich	15
H	H	<u>n</u> Bu	id.	Dieckmann	16
				Mannich	18, 15
H	H	<u>i</u> Bu	id.	Dieckmann	16
				Mannich	17, 18, 15
H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	id.	Mannich	15
H	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	CH <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	CH <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	id.	Dieckmann	16
				Mannich	15
H	H	CH <sub>2</sub> ∅	id.	Dieckmann	16
				Mannich	17, 18, 15

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	Mèt. s'ínt.	Referència
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H,H	Mannich	20
Et	H	Et	id.	Mannich	20
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	id.	Mannich	18
<i>i</i> -But	H	H	id.	Dieckmann	16
H	H	<i>i</i> -Prop	id.	Dieckmann	16
H	H	<i>sec</i> -Bu	id.	Dieckmann	16
H	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	CH <sub>2</sub> - 	id.	Dieckmann	16
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHOCH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	CH <sub>2</sub> - 	id.	Dieckmann	16
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	id.	Dieckmann	16
H	H	H	CH <sub>3</sub> ,CH <sub>3</sub>	Mannich	17, 18
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	O	Bishler- Napieralski	25
H	H	Et	O	Bishler- Napieralski	26

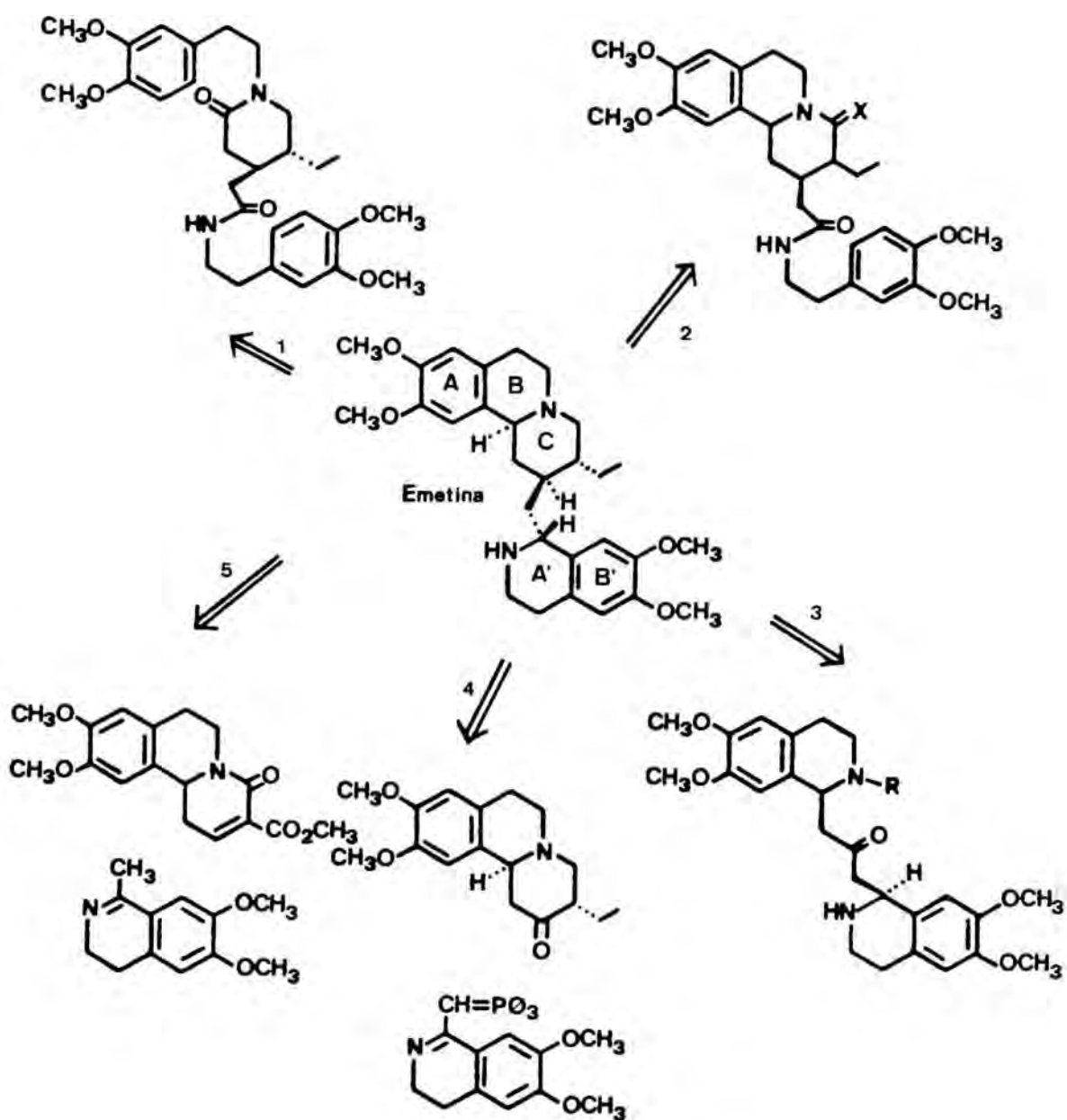


Figura 1.1. Principals vies sintètiques conduents a l'alca-loide emetina.

Les dues primeres es basen en la formació de l'anell B' del nucli isoquinoleínic mitjançant una reacció de Bischler-Napieralski. La més antiga elabora els anells B i B' simultàniament mitjançant una doble reacció de ciclació (via 1), però els baixos rendiments obtinguts varen motivar una variant consistent en la utilització d'un àcid 2-benzo|a|quinolizidin-2-acètic adient. Així, aquest àcid, prèvia condensació amb homoveratrila<sup>29,30</sup>mina, condueix a l'emetina per ciclació de Bischler-Napieralski.

Una altra estratègia consisteix en la formació de l'anell C en l'etapa clau, per una ciclació intramolecular d'una bisisoquinoleïna convenientment substituïda (via 3).

Les dues estratègies restants, basades en la condensació dels nuclis isoquinolínic i benzo|a|quinolizidínic prèviament formats, s'introdueixen més tard. Whittaker<sup>32</sup> utilitza una reacció de Wittig entre el 6,7-dimetoxidihidroisoquinolin-1-il metilentrifenilfosforà i la 9,10-dimetoxi-3-etilbenzo|a|quinolizidin-2-ona (via 4), seguida de la reducció del doble enllaç resultant per donar lloc a l'emetina.

L'any 1980, Kametani<sup>33</sup> introduí una via estereoselectiva per anàlisi de retromasses. Així, a través d'una addició de tipus Michael d'una 3,4-dihidro-1-metilisoquinoleïna sobre un ester  $\alpha,\beta$ -insaturat, generà l'enllaç entre la posició 2 i el metilè exocíclic.

De les estratègies anteriors per a la síntesi de l'emetina les més estudiades han estat aquelles que introdueixen la unitat isoquinoleínica sobre la benzo|a|quinolizidina prèviament preparada. En aquest sentit les més emprades són les que parteixen de l'àcid benzo|a|quinolizidin-2-acètic o algun precursor d'ell, la síntesi del qual s'ha dut a terme segons set estratègies diferents.

1. *Ciclodeshidratació de 2-piperidones.* La ciclació de Bischler-Napieralski d'una N-fenetil-2-piperidona convenientment substituïda permet la formació de l'anell B per tancament de l'enllaç 11a-11b.<sup>34-43</sup>

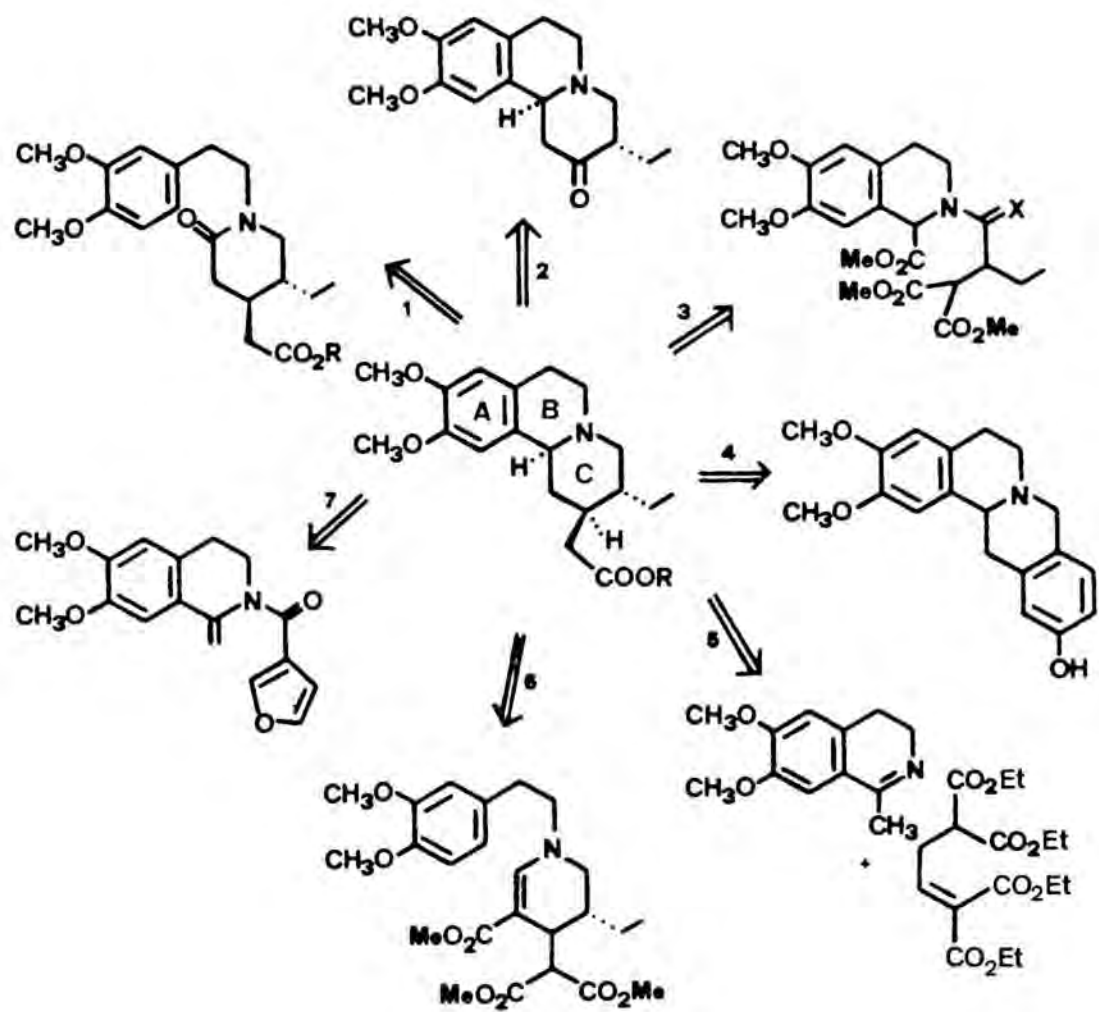


Figura 1.2. Principals vies sintètiques conduents a l'àcid 9,10-dimetoxibenzo[a]quinolizidin-2-acètic.

2. Integració de la cadena d'acetat en posició 2 a partir d'una benzo|a|quinolizidin-2-ona. La integració de la cadena d'acetat a partir de la corresponent cetona es dugué a terme inicialment per una reacció de Knoevenagel amb cianoacetat d'etil<sup>44</sup> o malononitril.<sup>45</sup> Més tard s'emprà una reacció de Wittig amb metoxycarbonilmetilentrifenilfosforà, per donar lloc a l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturat<sup>46</sup> que es redueix per hidrogenació catalítica per a obtenir la cadena d'acetat. Una variant d'aquest últim mètode emprava l'ester metílic o etílic de l'àcid fosfoacètic,<sup>47</sup> i posterior reducció del doble enllaç resultant.

3. Elaboració de l'anell C per formació de l'enllaç entre els carbonis 1 i 2 mitjançant una ciclació de Dieckmann. En aquest cas, el carboni 2 queda substituït per un grup carboxílic que és transformat en la cadena d'acetat per una seqüència de cinc etapes.

4. Degradació de l'anell D d'una 2,3,11-trimetoxitetrahidroprotoberberina via el monotioacetal d'una  $\alpha$ -dicetona. Amb una seqüència de cinc etapes, l'anell D de la protoberberina és convertit en una  $\alpha$ -dicetona monotioacetal, que per tractament amb hidròxid potàssic seguit de desulfuració condueix al benzo|a|quinolizidin-2-acetat de metil, a partir del qual preparen l'emetina per les vies clàssiques.

5. Elaboració de l'anell C per formació simultània dels enllaços  $C_1-C_2$  i  $C_4-C_5$ . La reacció de la 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina amb  $\Delta^{\alpha,\beta}$ -2,5-dietoxicarbonilglutarat de dietil dona lloc a la benzo|a|quinolizidin-4-ona substituïda a la posició 2 en una sola etapa, aprofitant-se el caràcter enamínic de la dihidroisoquinolina emprada.<sup>50</sup>

6. Elaboració de l'anell B per formació de l'enllaç  $C_{11a}-C_{11b}$ . El tancament de l'anell B es realitza amb una reacció de tipus Pictet-Spengler d'una N-fenetil- $\Delta^2$ -tetrahidropiridina.<sup>51</sup> S'ha descrit també una reacció similar sobre una N-fenetil-6-hidroxi-2-piperidona<sub>30</sub>, donant lloc al nucli benzo|a|quinolizidínic corresponent.



7. Elaboració de l'anell C per formació de l'enllaç  $C_1-C_2$  per fotociclació reductiva de l'enamida resultant de la condensació entre l'1-metil-3,4-dihidroisoquinolina i el clorur de furoil. En aquesta estratègia la cadena d'acetat s'introdueix per reacció de Michael a través d'un lactam  $\alpha, \beta$ -insaturat.

A la vista del que hem exposat, es posa de manifest que el sistema de benzo|a|quinolizidin-2-ona és especialment útil com a intermedi sintètic cap a l'emetina, tant directament (figura 11) com via l'ester<sub>15</sub> 2-acètic (figura 12). A més a més, l'interès farmacològic que s'ha demostrat que té ha impulsat l'estudi de la seva preparació. Així, la síntesi de 9,10-dimetoxibenzo|a|quinolizidin-2-ones s'ha dut a terme fins al moment, a través de tres aproximacions generals que difereixen en l'enllaç format a l'etapa clau (figura 1.3)

a) tancament de l'anell piperidínic per ciclació de Dieckmann de diesters de la tetrahidroisoquinolina;

b) tancament de l'anell B per formació de l'enllaç  $C_{11a}-C_{11b}$  per reacció de Bishler-Napieralski sobre  $N$ -fenetil-2-piperidones;

c) elaboració de l'anell de piperidina per tancament de l'enllaç  $C_1-C_{11b}$ , per atac d'una sal d'imini sobre la posició  $\alpha$  de la cetona. Aquesta sal d'imini requerida es pot preparar a la seva vegada bé per oxidació amb acetat mercuric de la tetrahidroisoquinolina corresponent, bé per alquilació d'una 3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolina.

Més recentment, s'han descrit dues noves vies sintètiques per a les benzo|a|quinolizidin-2-ones, consistents en l'elade l'anell C per fotociclació d'una enamida adient, o bé per acoblament reductiu d'una sal d'imini.

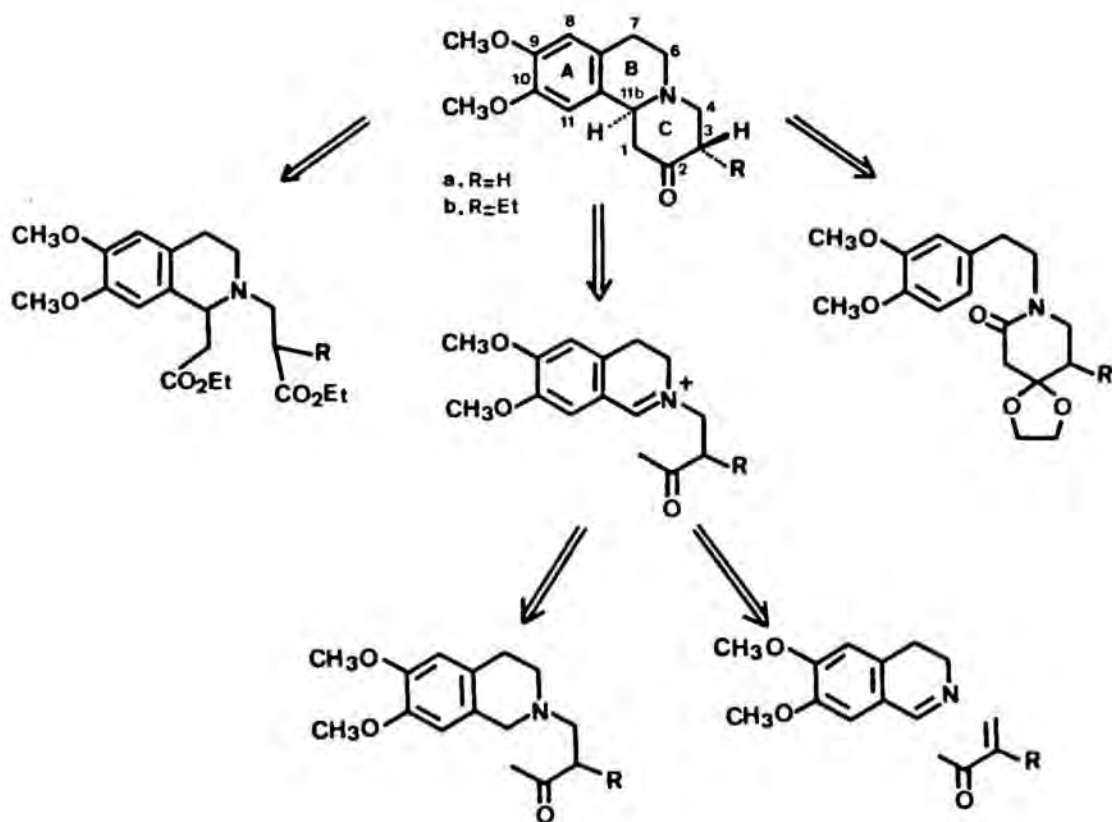
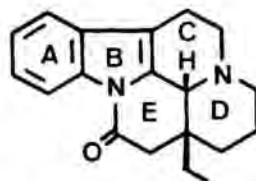


Figura 1.3. Principals vies sintètiques conduents a 9,10-dimetoxibenzo[a]quinolizidin-2-ones.

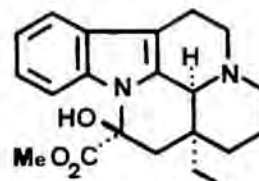
### 1.1.2. Alcaloides indolo|2,3-a|quinolizidínics

Tal com s'ha comentat, un nucli relacionat estructuralment amb les benzo|a|quinolizidines, el constitueix aquell que presenta la substitució de l'anell de benzè per un d'indole.

D'entre el gran nombre d'alcaloides indòlics els que presenten a la seva estructura la unitat d'indolo|2,3-a|quinolizidina són els que més utilitats han demostrat com a agents terapèutics. Així, l'esmentat nucli es troba inclòs en l'estructura dels alcaloides pentacíclics eburnamonina i vincamina, aïllats de les plantes *Hunteria eburnea* i *Vinca minor* respectivament. Tots dos s'empren com a vasodilatadors, i la vincamina, en geriatria ja que augmenta el reg sanguini cerebral en pacients arterio-scleròtics cerebrals.

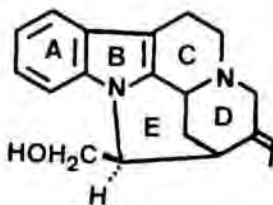


Eburnamonina

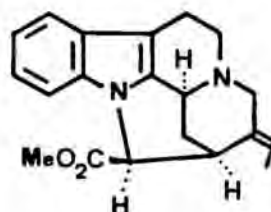


Vincamina

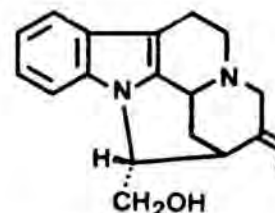
Un segon tipus d'alcaloides indòlics pentacíclics que contenen la unitat d'indolo|2,3-a|quinolizidina el constitueixen la mavacurarina (del calabash curare), la pleiocarpamina i el pleiocarpaminol (de *Pleiocarpa mutica* i *Hunteria eburnea*), que es diferencien dels anteriors per que els anells D i E formen un sistema amb pont.



Pleiocarpaminol

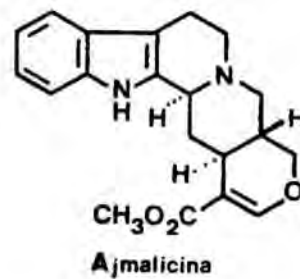
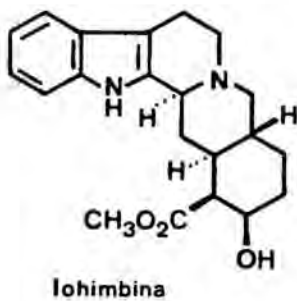
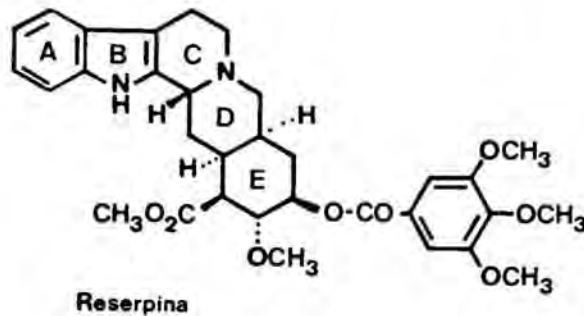


Pleiocarpamina

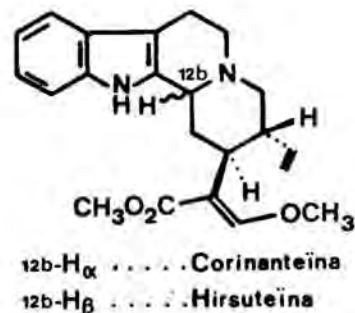
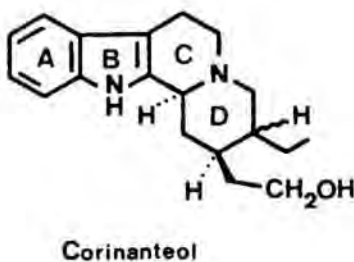


c-Mavacurarina

La unitat estructural d'indolo[2,3-a]quinolizidina també es troba present en els alcaloides pentacíclics de la Rauwolfia, que es diferencien dels anteriors en que l'anell E es troba condensat sobre les posicions 2 i 3. del nucli d'indoloquinolizidina. D'aquests cal destacar la reserpina, la iohimbina i l'ajmalina ja que s'empren en terapèutica com a antihipertensor i tranquilitzant, blocador adrenèrgic i antagonista de la serotonina, i hipotensor d'acció sinèrgica amb la reserpina, respectivament.<sup>58</sup>



Un quart tipus d'alcaloides indòlics que contenen el nucli d'indolo[2,3-a]quinolizidina són els del tipus *Corynanthe*<sup>58, 59, 60</sup>





Aquest grup presenta un gran interès estructural ja que la geissoschizina és precursor biosintètic d'altres famílies d'alcaloides com *Aspidosperma*, *Iboga*, *Strychnos* i *Iohimbe*. Biogenèticament, la geissoschizina prové de la strictosidina, formada per condensació de la secologanina amb el triptòfan (figura 1.4).<sup>11, 58</sup>

La recerca de vies de síntesi rendibles d'anàlegs desprovistos d'accions secundàries indesitjables dels alcaloides indòlics amb acció farmacològica, en especial els de la *Rauwolfia*, ha promogut des de mitjans de segle un gran nombre d'estudis estructurals, sintètics i farmacològics dels compostos indolo[2,3-a]quinolizidínics.

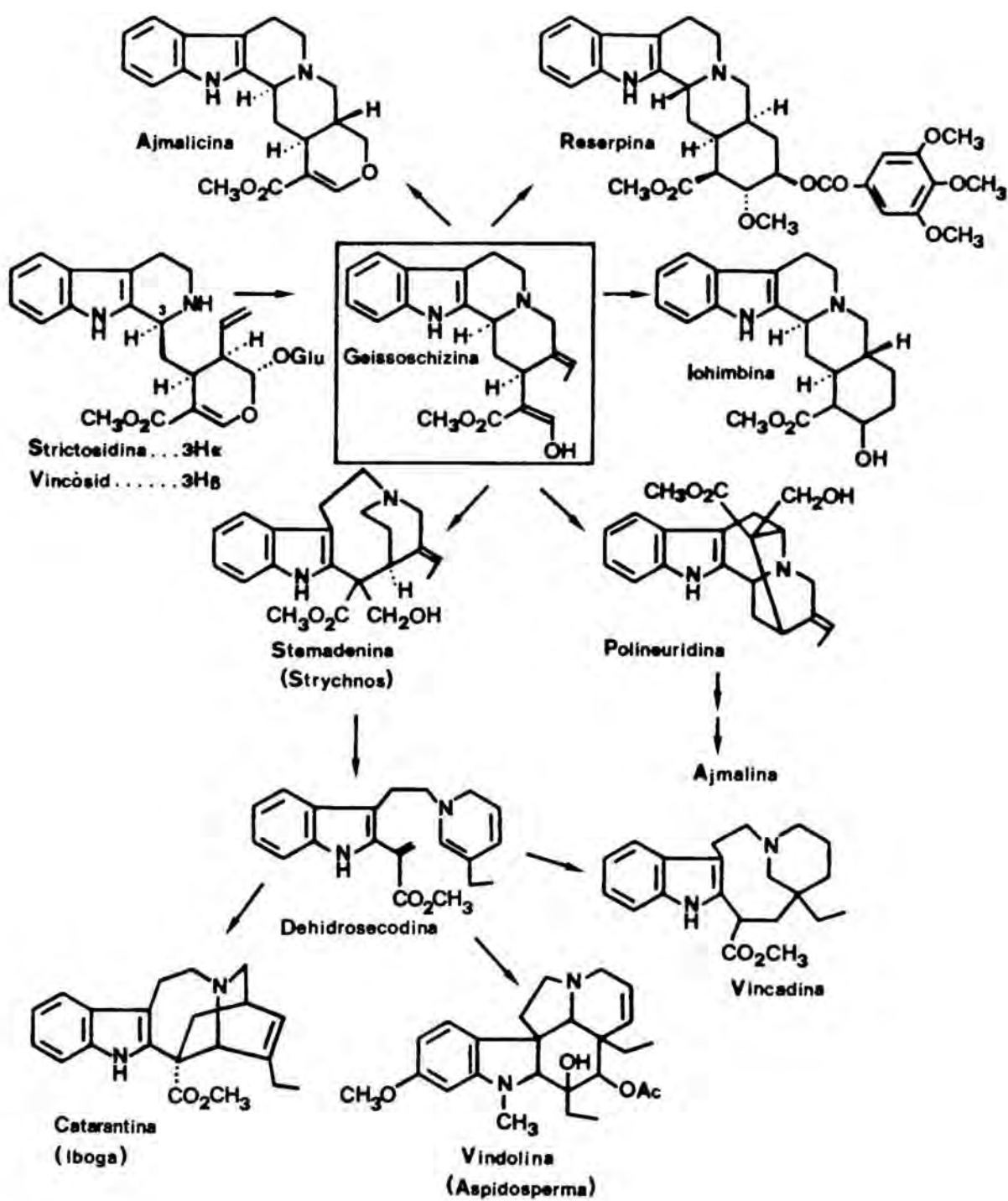
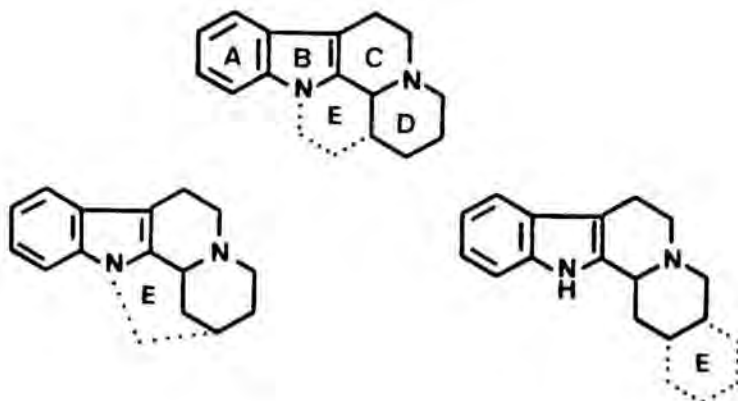


Figura 1.4. Importància biogenètica de la geissoschizina.

## Precedents sintètics

La síntesi dels alcaloides pentacíclics dels tres tipus indicats es realitza en general a partir d'una indolo-|2,3-a|quinolizidina convenientment funcionalitzada, generant el cinquè anell en les etapes finals.



Així, la introducció d'una cadena de dos àtoms de carboni, convenientment funcionalitzada, en el carboni 1 del nucli bàsic permet accedir als sistemes de tipus vincamina. D'aquesta manera, la introducció d'una cadena d'acetat sobre la posició 1 i posterior lactamització proporciona l'anell E del eburnamonina.<sup>61</sup>

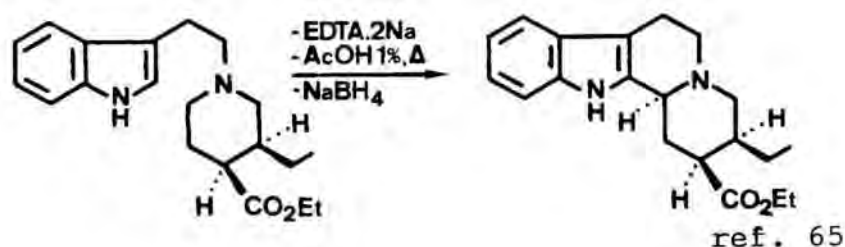
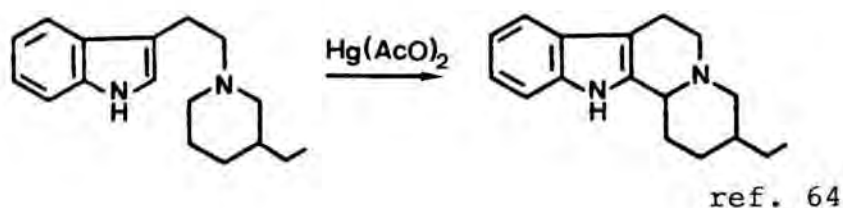
D'altra banda, la presència d'un àtom de carboni convenientment funcionalitzat en el carboni 2 del nucli bàsic permet la ciclació sobre el nitrogen indòlic amb formació de l'anell amb pont de la pleiocarpamina.<sup>62</sup>

Finalment, la ciclació de Dieckmann del corresponent sistema indolo|2,3-a|quinolizidínic substituït a les posicions 2 i 3 per cadenes d'acetat i propionat, respectivament, genera l'anell E dels sistemes reserpínics.<sup>63</sup>

Els mètodes de preparació del nucli d'indolo[2,3-a]-quinolizidina es poden classificar segons l'anell que s'elabora a l'etapa clau de la síntesi i la reacció emprada per al tancament de l'esmentat anell.

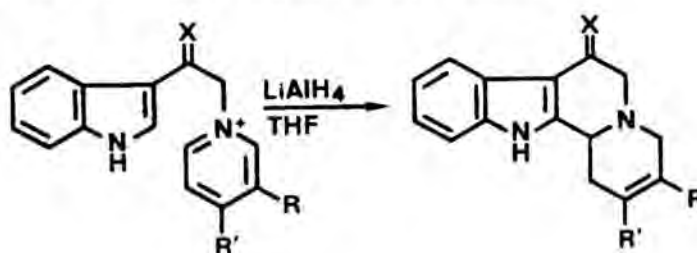
Així, els diversos mètodes que elaboren l'anell C en l'etapa clau ho fan per tancament de l'enllaç C<sub>12a</sub>-C<sub>12b</sub> segons un dels següents tipus de reaccions (figura 1.5)

1) *Ciclació oxidativa amb acetat mercúric* 64-68



En la síntesi de sistemes més complexos de tipus reserpina,<sup>66</sup> akuamicina<sup>67</sup> i iohimbina<sup>68</sup> també s'ha descrit una reacció similar de tancament de l'anell C.

2) *Ciclació reductiva de sals de piridini,* 69-75 ja sigui per l'acció d'hidrurs mixtes o per hidrogenació catalítica





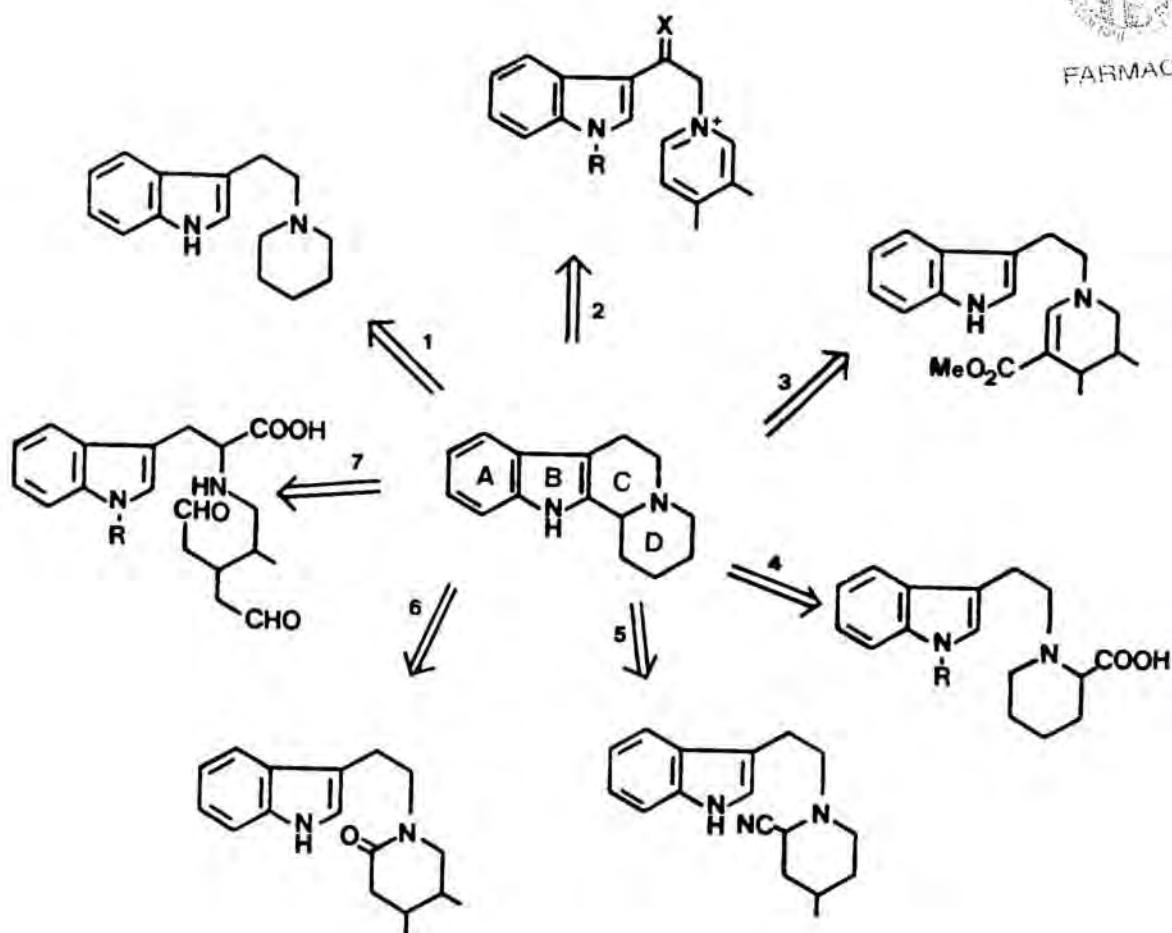


Figura 1.5. Principals vies sintètiques conduents a indolo-  
|2,3-a|quinolizidines per tancament de l'anell C.

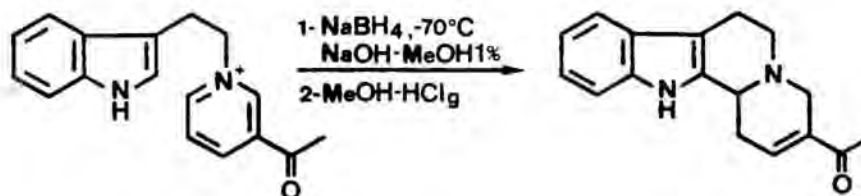
R	R'	X	Dissolvent	Rend. cicl.	Ref.
H	H	H,H	THF, Et <sub>2</sub> O	0	69
H	H	O	THF	56%	70
Et	H	O	THF	52%	71
			Et <sub>2</sub> O	5%	71
H	OEt	O	THF	47%*	71
			Et <sub>2</sub> O	20%	71
H	OEt	H,H	THF	35%	71
			Et <sub>2</sub> O	31%	71

\* S'obté la cetona resultant de l'hidròlisi de l'èter d'enol.

Quan la reacció es realitza mitjançant una hidrogenació catalítica, es pot controlar introduint un grup atraient d'electrons sobre el carboni 3 de l'anell nitrogenat, com pot ser un grup acetil.<sup>72</sup> Així, a l'hidrogenar la sal de piridini s'obté una enamina estabilitzada, que en condicions de Pictet-Spengler cicla donant lloc a la quinolizidina (R=COCH<sub>3</sub>, R'=H, X=H,H).

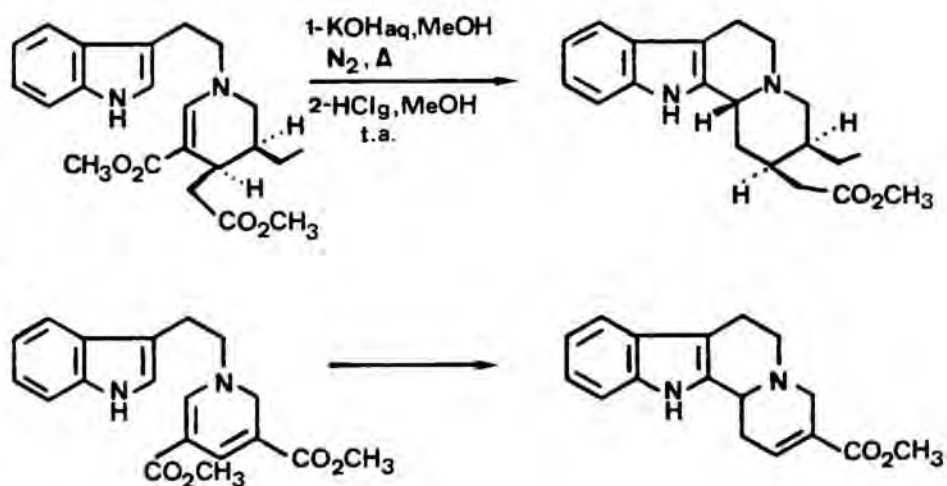
La hidrogenació catalítica de sals de piridini estabilitzades en el C<sub>3</sub> també s'ha aplicat a la síntesi de la corinanteidina i del corinanteidol.<sup>73</sup>

Una altra aplicació ha estat la síntesi, amb un 30% de rendiment, de la 3-acetil-1,4,6,7,12,12b-hexahidroindolo[2,3-a]quinolizina, per reducció de la corresponent sal de 3-acetilpiridini amb borohidruir sòdic, seguit de tractament àcid.<sup>74</sup>

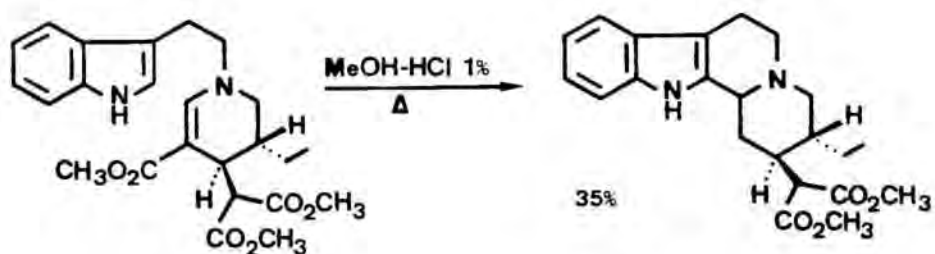


3) Reacció de ciclació-descarboxilació en medi bàsic d 1-(3-indoliletíl)-3-metoxycarbonil o dihidropiridines.<sup>73, 77-81</sup>

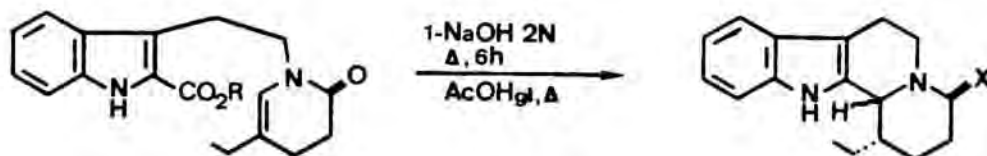
El procés de ciclació-descarboxilació implica la hidròlisi del vinílog d'uretà, descarboxilació i ciclació sobre la posició 2 de l'indole, de la sal d'imini així generada. La presència del grup metoxycarbonil en C<sub>3</sub> afavoreix la localització del doble enllaç entre les posicions 2 i 3 en una primera etapa d'hidrogenació de la sal de piridini corresponent.<sup>73, 77</sup>



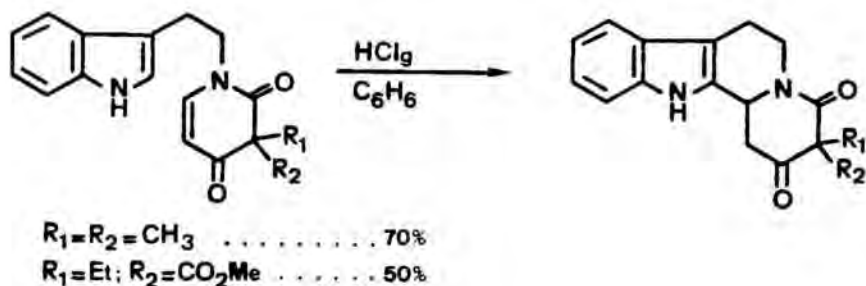
Alternativament, el procés de ciclació *via* isomerització enamina-sal d'imini s'ha dut a terme per escalfament a reflux en metanol-clorhídric a l'1%, produint-se la hidròlisi selectiva i posterior descarboxilació del vinílog d'uretà, amb ciclació final estereoselectiva de Pictet-Spengler.<sup>78</sup>



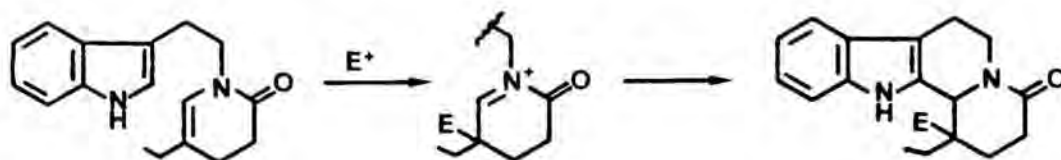
Un procés de ciclació relacionat, utilitza una 2-etoxicar-boniltryptamina com a producte de partida i realitza la posterior descarboxilació de la posició 2 de l'indole amb àcid acètic glacial.<sup>79</sup>



Altres exemples de ciclació de sals d'acilimini s'han descrit amb bons rendiments per tractament d'una enamida amb àcid clorhídric gas.<sup>80</sup>

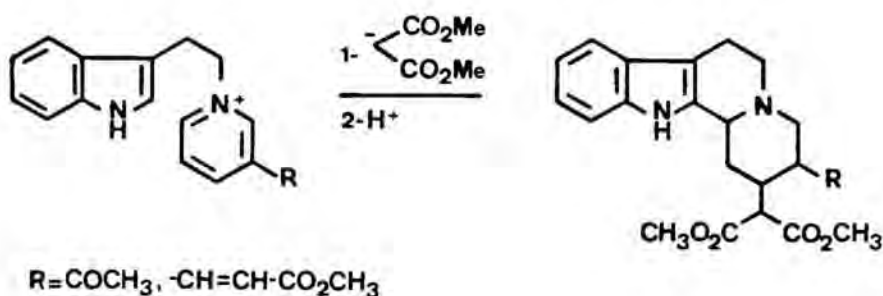


La reactivitat de la funció enamida s'ha aprofitat per a realitzar un procés d'alquilació previ a la ciclació de la sal d'acilimini resultant.<sup>81</sup>



4) *Ciclació àcida d'una 1,4-dihidropiridina generada per atac nucleòfil a una sal de piridini*<sup>75-82</sup>

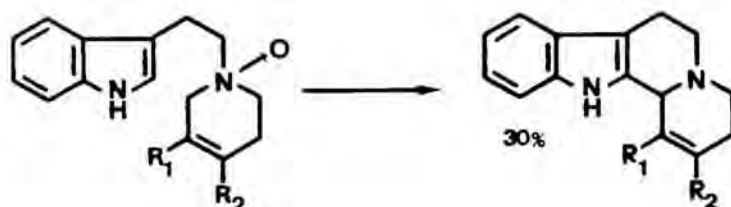
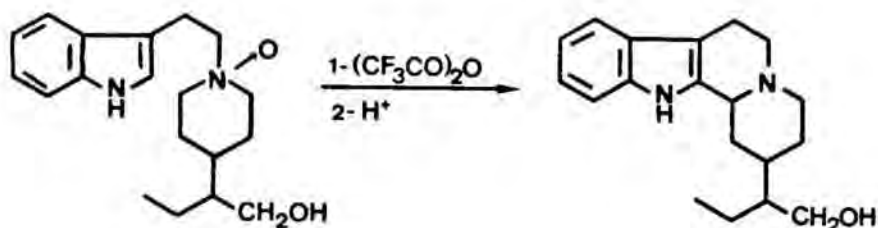
L'addició de malonat sòdic sobre la posició 4 d'una sal d'*N*-(3-indoliletíl)piridini seguida de tractament àcid de l'enamina resultant s'ha emprat sovint en la síntesi d'alcaloides indolo[2,3-*a*]quinolizidínics.



5) *Reacció de Polonovski modificada*<sup>83-89</sup>

La modificació de la reacció de Polonovski, consistent en substituir l'anhidrid acètic per anhidrid trifluoroacètic, permet la preparació de sals d'imini a partir dels corresponents *N*-òxids.<sup>83</sup>

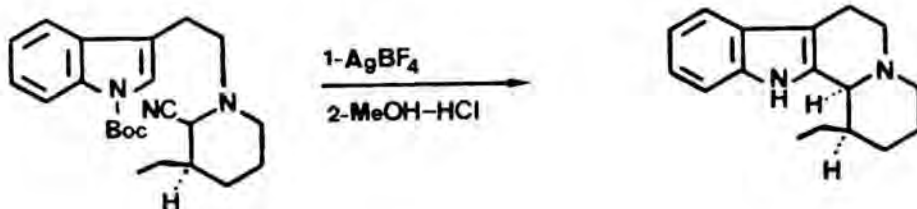
La reacció, aplicada a *N*-òxids de  $\Delta^3$ -piperideïnes conduïx regioselectivament a les sals de 2,3-dihidropiridini que poden evolucionar als sistemes tetracíclics per tractament àcid (acètic 50%, MeOH-HCl, etc.).<sup>86</sup>



L'avantatge d'aquest mètode respecte a la oxidació amb acetat mercúric es deu a que transcorre amb major estereoi regioselectivitat. Aquest fet s'ha observat en el contexte de la síntesi de l'akuamicina.<sup>68</sup>

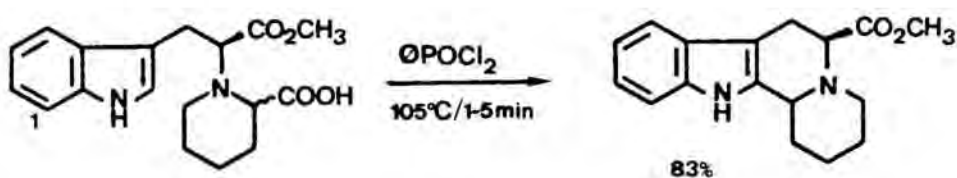
Aquesta reacció es va estendre posteriorment a la síntesi de la reserpina. Així, la *N*-(5,6-dimetoxiindoliletíl)piperidina es transforma en el corresponent sistema tetracíclic amb un 50% de rendiment.<sup>87</sup>

Una modificació d'aquest procés consisteix en atrapar amb cianur sòdic la sal de tetrahidropiridini generada per reacció de Polonovski modificada del corresponent *N*-òxid. D'aquesta manera es forma l' $\alpha$ -aminonitril corresponent que per tractament posterior amb tetrafluoroborat de plata seguit de MeOH-HCl dóna lloc als sistemes d'indolo[2,3-*a*]-quinolizidina.<sup>78</sup>



Aquest mètode s'ha aplicat a una nova síntesi formal de la vincamina. L'enamina formada a partir del corresponent  $\alpha$ -aminonitril es pot alquilar sobre la posició 3, i la sal d'imini generada cicla posteriorment sobre la posició 2 de l'indole, efectuant-se el procés en "one-pot".<sup>89</sup>

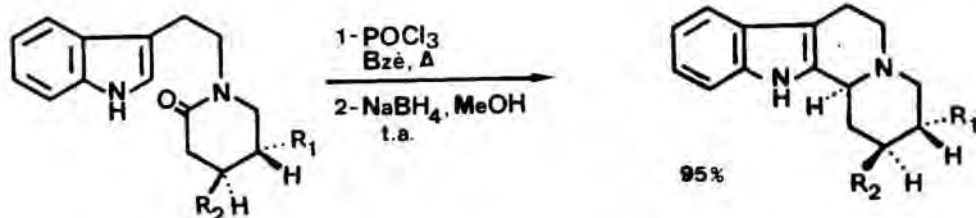
Una alternativa per a l'obtenció de la sal d'imini requerida per a elaborar l'anell C la constitueix la descarboxilació d' $\alpha$ -aminoàcids. Així, la descarbonilació d'un àcid piperidina-2-carboxílic adient genera regioespecíficament la sal d'imini que posteriorment és atacada per la posició 2 de l'indole donant lloc a la indolo[2,3-a]quinolizidina corresponent.<sup>90</sup>



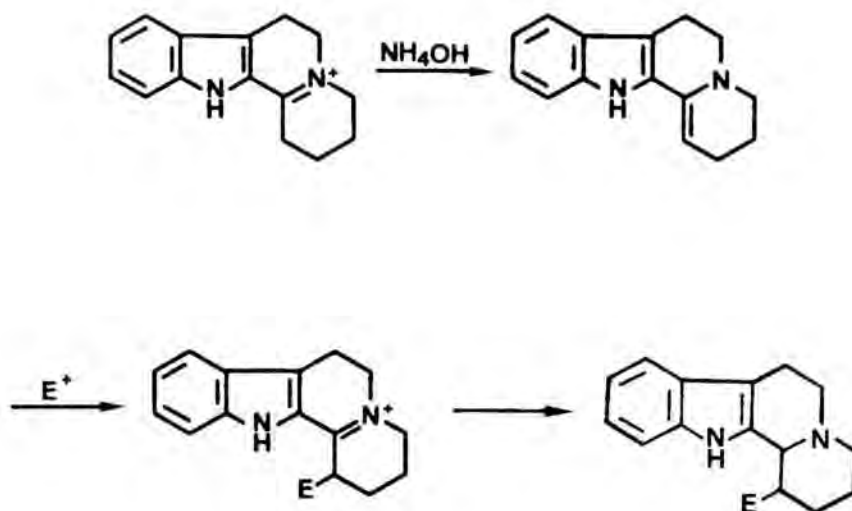
#### 6) Reacció de Bischler-Napieralski<sup>43, 91-96</sup>

La reacció entre la posició 2 de l'indole i el grup carbonil del lactam d'una *N*-(3-indoliletíl)-2-piperidona mitjançant el tractament amb  $\text{POCl}_3$ , permet l'elaboració de l'anell C per formació d'una sal d'imini que es redueix

posteriorment amb borohidruir sòdic.<sup>43,72</sup>



La reacció es pot modificar per tal d'introduir un substituent en el C<sub>1</sub> del sistema tetracíclic. Així, la sal d'imini generada al final de la reacció es pot utilitzar a través de l'equilibri sal d'imini-enamina, per alquilar la posició 1, reduint-se al final del procés amb borohidruir sòdic.

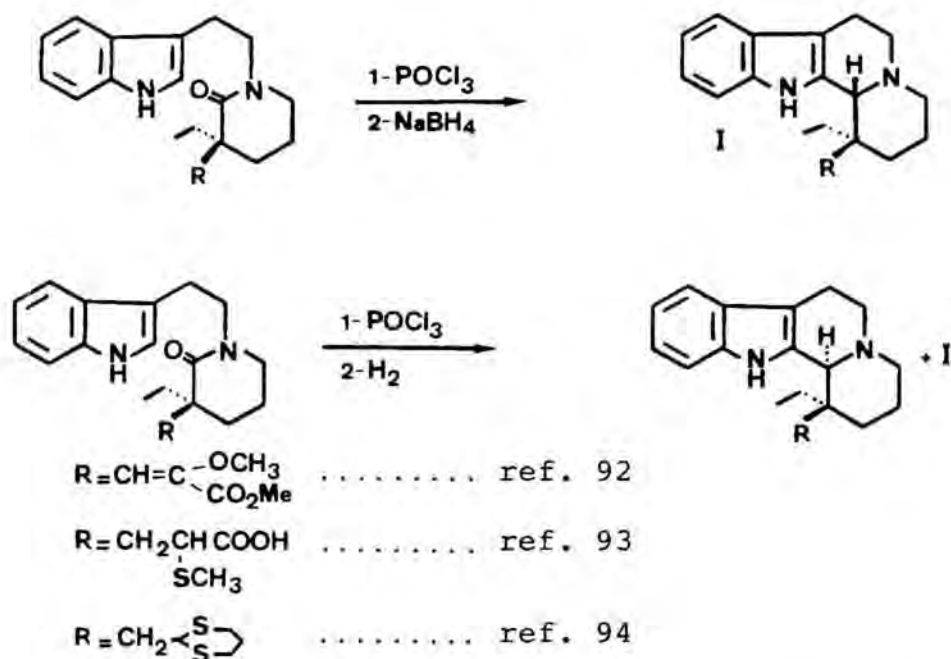


Aquesta metodologia, encaminada a la síntesi de compostos de la sèrie eburnamina-vincamina, ha estat àmpliament emprada degut als bons rendiments de la reacció de ciclació.<sup>9,1</sup>

En algun cas, la ciclació es realitza un cop la posició 3 de la 2-piperidona es troba substituïda. En aquests casos,



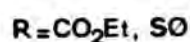
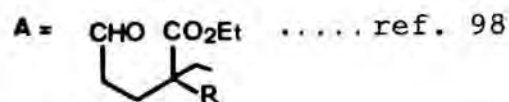
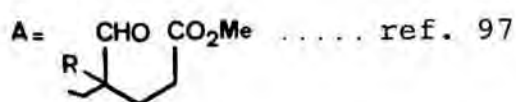
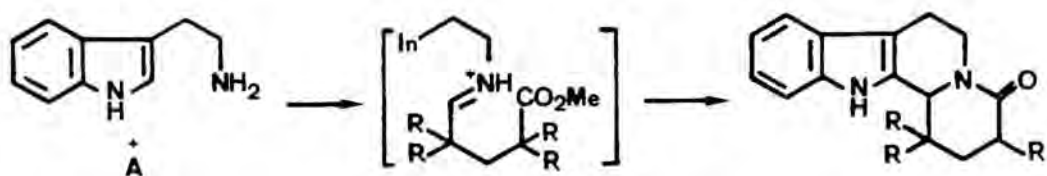
l'etapa de reducció de la sal d'imini en el sistema tetracíclic format, transcorre amb control estereoquímic.<sup>92-94</sup>



Recentment, s'ha descrit el tancament de l'anell C per reacció de Bischler-Napieralski en l'etapa clau de la síntesi d'alcaloides pentacíclics del tipus *allo-ihimbà*<sup>95</sup> i *ajmalicina*,<sup>96</sup> amb rendiments del 70 i 45% respectivament.

### 7) Cicllació de Pictet-Spengler<sup>97-100</sup>

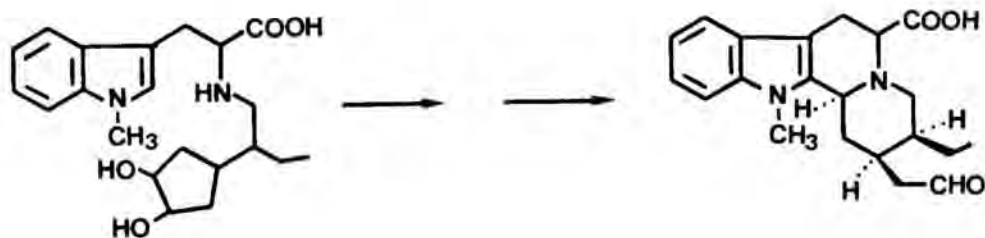
Consisteix en la condensació de la triptamina amb un fragment aldehydic en presència d'un àcid. La sal d'imini resultant actua per atac electròfil sobre la posició 2 de l'indole. En general, amb la reacció de Pictet-Spengler es generen simultàniament els anells C i D.<sup>97,98</sup>



Aquesta reacció també s'aplica quan el fragment aldehydic es troba ja insertat a la molècula en forma latent, donant lloc al tancament simultani dels anells C i D.<sup>99, 100</sup>

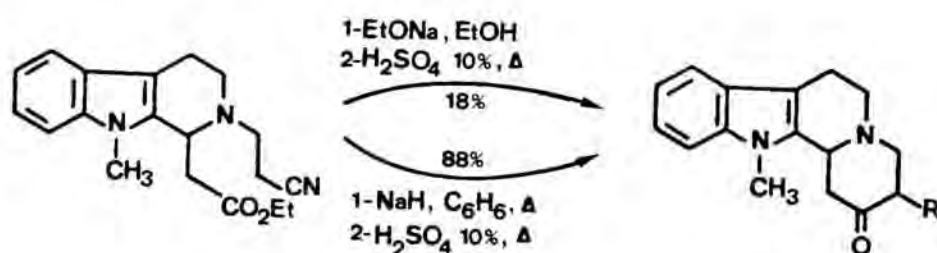


Aquesta estratègia s'ha aplicat a la síntesi total de la iohimbina i de la (-)-anthirina.<sup>100</sup> En aquest últim cas, l'aldehyd es troba protegit en forma de ditià.<sup>100</sup>



Una altra estratègia encaminada a l'elaboració del sistema tetracíclic d'indolo|2,3-a|quinolizidina es basa en la formació de l'anell D en l'etapa clau del procés.

1) Formació de l'enllaç C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> per ciclació de Dieckmann <sup>101, 102</sup>



La formació de l'enllaç C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> per reacció de Dieckmann d'un diester adient es realitzà inicialment a partir de la corresponent tetrahydrocarbolina emprant etòxid sòdic com a base.<sup>101</sup> En aquest cas però, els rendiments no superaren el 30%. Més tard un nou estudi millorà l'etapa de ciclació en utilitzar hidrur sòdic, a reflux de benzè.<sup>102</sup>

2) Tancament de l'enllaç C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> per oxidació-ciclació d'un diol <sup>103</sup>

El procediment d'oxidació-ciclació d'un diol s'ha utilitzat en la preparació de la 3-acetilindolo|2,3-a|quinolizidina, intermedi clau en la síntesi de diversos alcaloides indoloquinolizidínics.

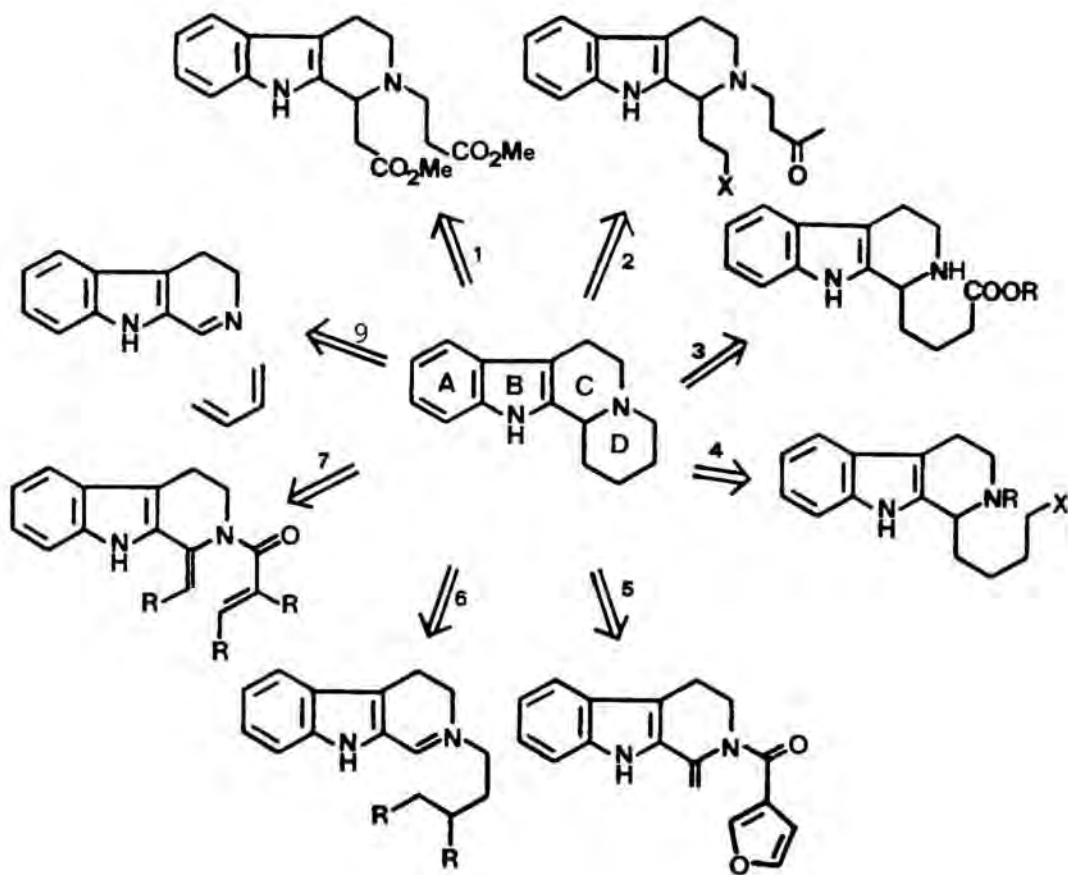
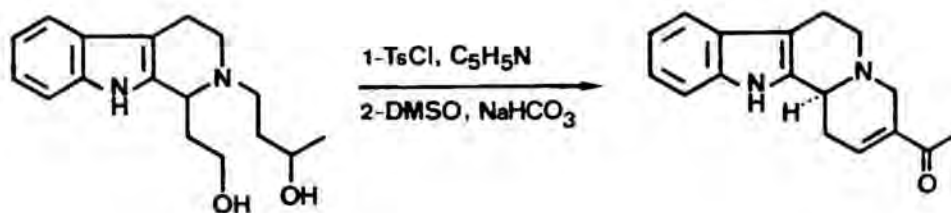
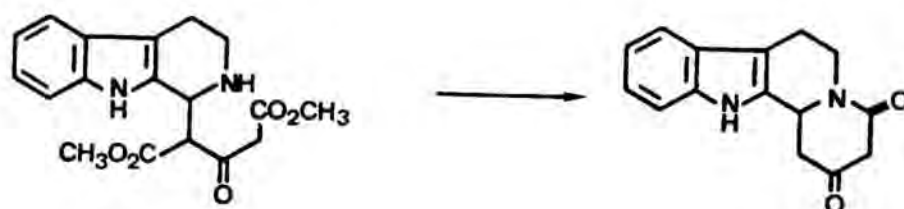
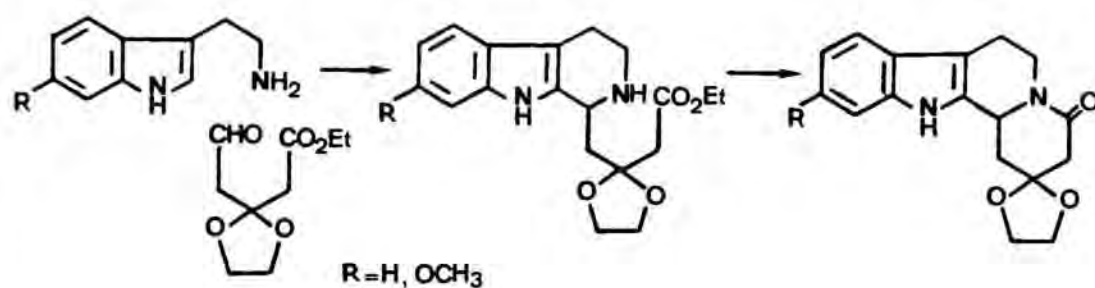


Figura 1.6. Principals vies sintètiques conduents a indolo-  
|2,3-a|quinolizidines per tancament de l'anell D.

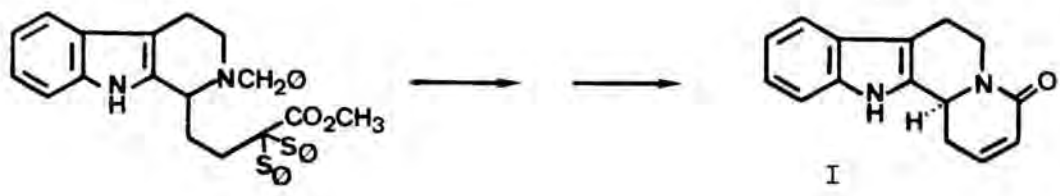


3) Formació de l'enllaç C<sub>4</sub>-N<sub>5</sub> per lactamització <sup>104-107</sup>

Seguint el procés de lactamització s'ha preparat la 2,4-dioxoindolo[2,3-a]quinolizidina, un cetolactam de gran interès com a intermedi en la síntesi d'alcaloides indòlics i compostos anàlegs.<sup>104</sup>

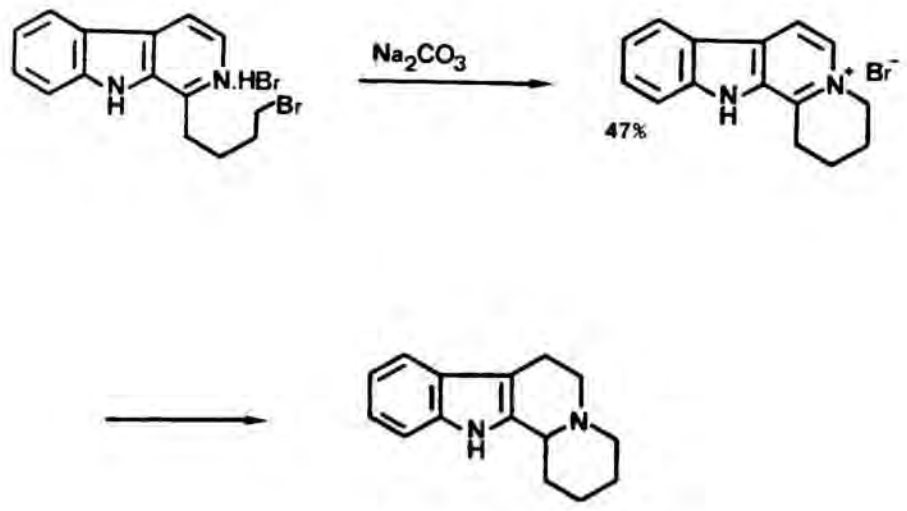


La preparació del lactam insaturat I, intermedi en la síntesi de l'alcaloide anthirina entre d'altres, s'ha efectuat per lactamització del corresponent aminoester. La primera etapa d'aquesta síntesi implica una reacció de Pictet-Spengler entre la triptofanamida i el 4-formil-2,2-bis(feniltio)butirat de metil.<sup>106</sup>



4) Formació de l'enllaç C<sub>4</sub>-N<sub>5</sub> per alquilació 101, 107

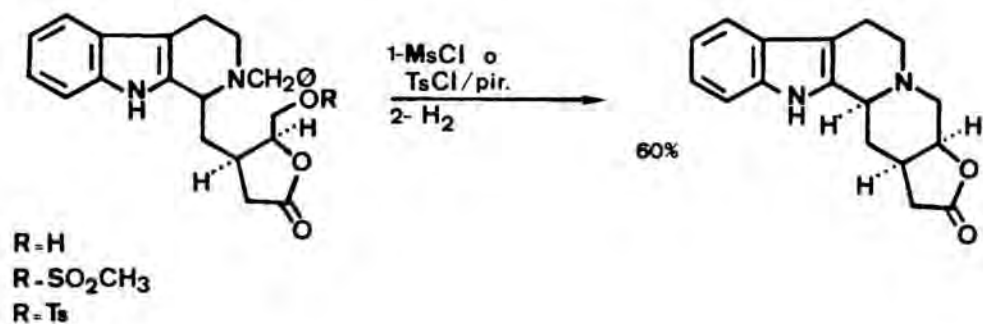
El tancament de l'anell D es pot realitzar per atac nucleòfil del nitrogen sobre una cadena que porti un bon grup sortint.



ref. 101

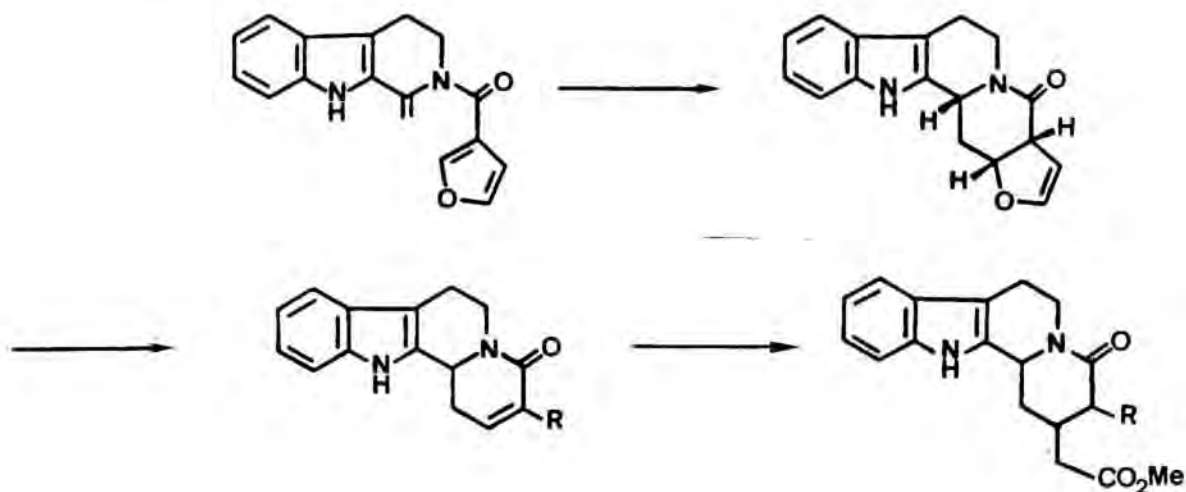
El punt conflictiu d'aquest procediment és la reducció de la sal quaternària a la indolo[2,3-a]quinolizidina. No obstant això, el tractament de la sal amb hidròxid sòdic i la posterior hidrogenació en etanol emprant diòxid de platí com a catalitzador, condueix al sistema desitjat.<sup>101</sup>

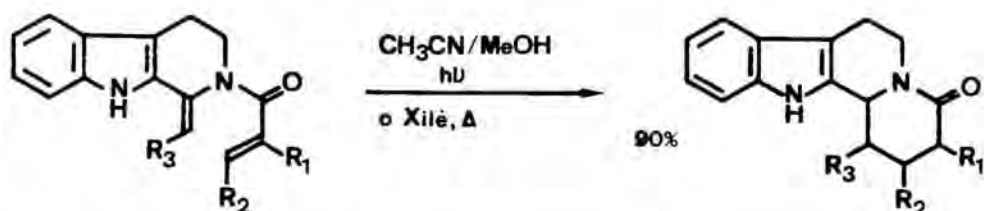
Aquest procediment s'ha aplicat més recentment en el contexte de la síntesi d'alcaloides de la sèrie de l'heteroiohimbà com és l'ajmalicina.<sup>107</sup>



5) Formació de l'enllaç  $C_1-C_2$  per fotociclació d'una enamida<sup>108, 116</sup>

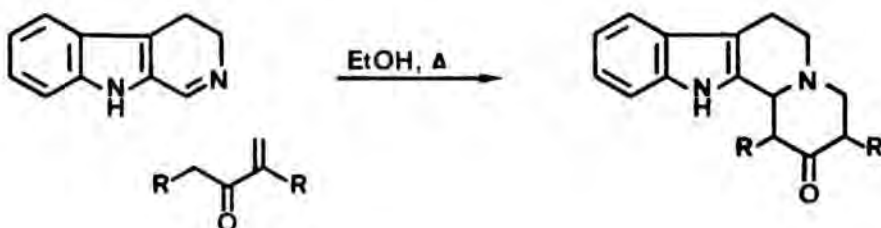
La fotociclació d'una enamida s'ha emprat per a la primera síntesi total de l'alcaloide hirsutina. La formació de l'intermedi clau de la síntesi es realitza mitjançant una reacció de retro Michael d'una tetrahidrofuropiridona. La integració de la cadena d'acetat en el  $C_2$  es realitza en aquest cas per reacció amb 2-litioacetat de *tert*-butil.



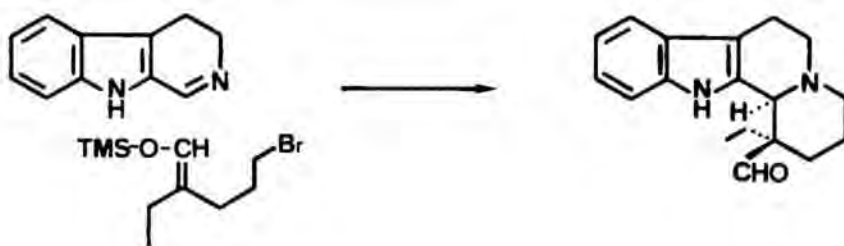


b) Formació de l'enllaç  $C_{12b}-C_1$  per reacció de tipus Mannich a partir de  $\beta$ -carbòlines<sup>109-111</sup>

Aquesta estratègia s'ha utilitzat fent reaccionar  $\beta$ -carbòlines amb cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades o equivalents sintètics.<sup>109</sup>

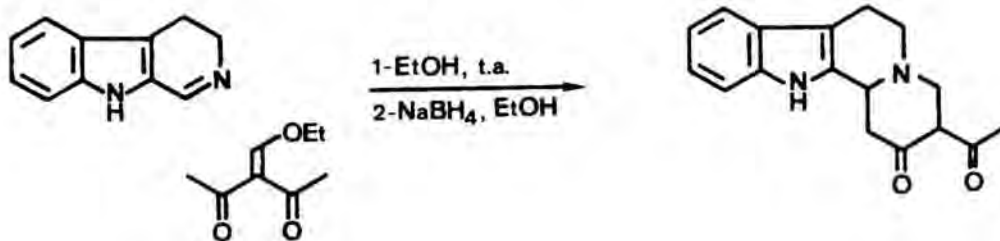


En una síntesi de la vincamina, s'utilitza una reacció de tipus Mannich entre una  $\beta$ -carbòlina i un  $\gamma$ -bromo silil enol èter<sup>110</sup>



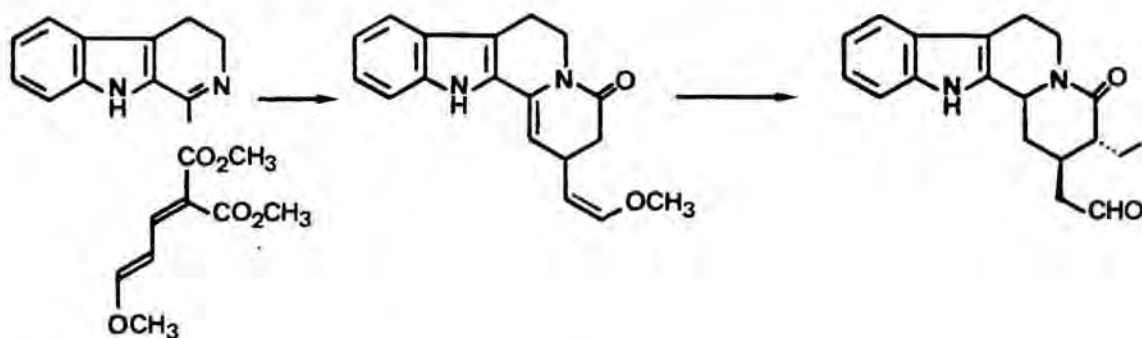
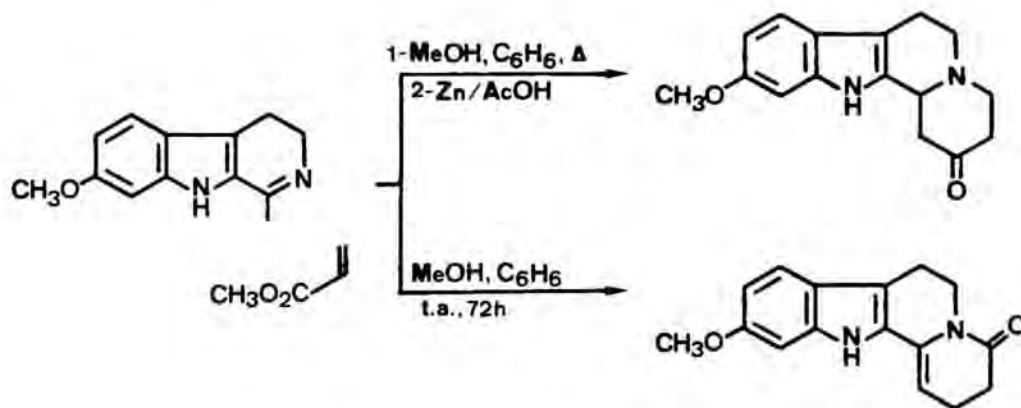
Una de les síntesis de la 3-acetilindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona, intermedi clau en la síntesi de l'ajmalicina i altres alcaloides indòlics, ha estat preparada segons aquesta metodologia, condensant l'etoximetilenacetilacetona i la  $\beta$ -carbòlina amb posterior reducció amb borohidruir sòdic de l'enamina resultant.<sup>111</sup>





7) Elaboració de l'anell D per condensació de 3,4-dihidro-1-metil- $\beta$ -carboline i esters,<sup>112</sup> àcids<sup>113</sup> o lactones<sup>114</sup>  $\alpha, \beta$ -insaturats

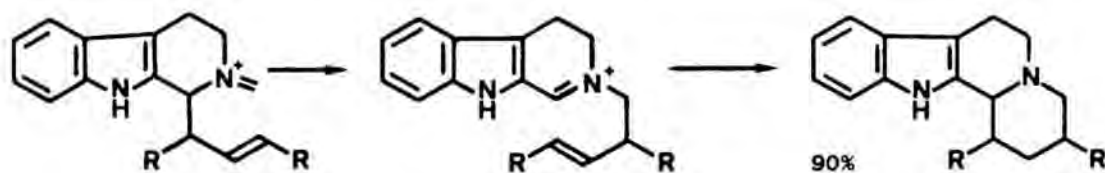
Aquesta estratègia utilitza el caràcter d'enamina (enamina de Wenkert) de les dihidro- $\beta$ -carboline substituïdes en la posició 1.



Alternativament s'ha utilitzat la reactivitat d'aquestes  $\beta$ -carboline en front de 1'-bromo-3-cloropropà per a la síntesi de 1'-etilindolo[2,3-a]quinolizidina.<sup>115</sup>

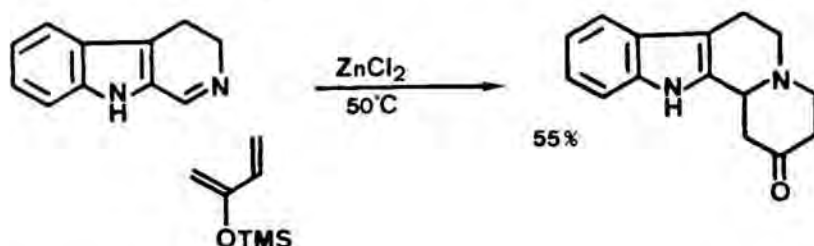
### 8) Procés sigmatròpic<sup>117</sup>

L'anell D també s'ha elaborat per ciclació estereoselectiva segons un procés sigmatròpic a partir d'una sal d'imi-  
ni.<sup>117</sup>



### 9) Reacció d'hetero Diels-Alder<sup>118</sup>

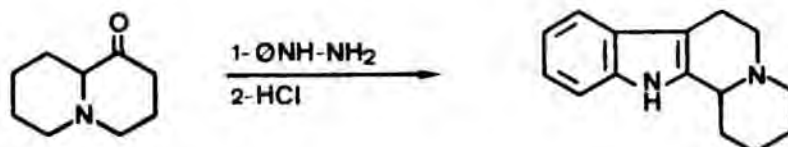
Finalment, la reacció d'heteroDiels-Alder entre una dihidro- $\beta$ -carbolina i un diè convenientment funcionalitzat ha donat lloc també al sistema indolo|2,3-a|quinolizidínic amb un rendiment del 55%.



Fins ara hem vist la formació d'indolo|2,3-a|quinolizidines per tancament dels anells C o D.

Una darrera possibilitat utilitzada per a la síntesi d'aquests sistemes, consisteix en l'elaboració del sistema indòlic per una reacció de Fischer sobre una oxoquinolizidina. A pesar que la indolització de Fischer s'ha emprat com a darrera etapa en la síntesi d'alcaloides *Aspidosperma*,<sup>119</sup> així com dels alcaloides el·lípticina,<sup>120</sup> rutacarpina,<sup>121</sup>

ibogamina<sup>122</sup> i dihidrocinconamina,<sup>123</sup> tant sols s'ha emprat per a la preparació del nucli bàsic indolo[2,3-a]quinolizidina<sup>124</sup> i en aproximacions sintètiques a la iohimbina<sup>125</sup> i a l'ajmalina.<sup>126</sup>



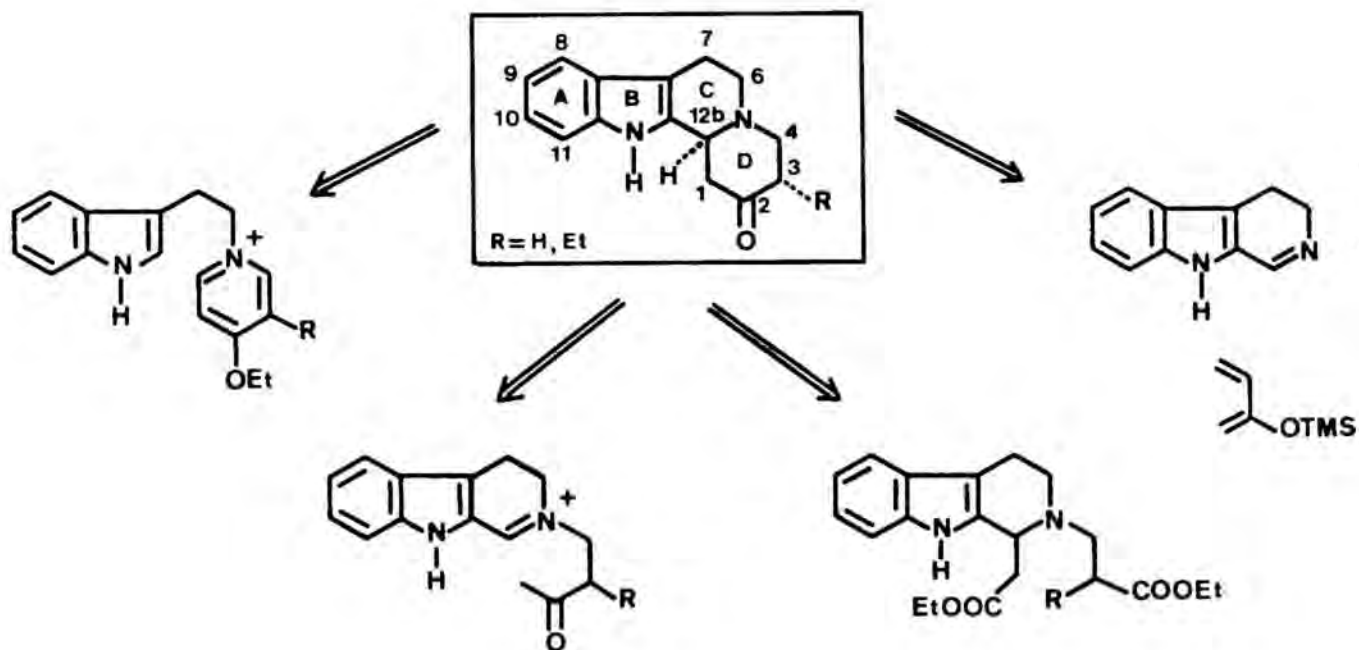
Dels nombrosos estudis de síntesi que han emprat les estratègies anteriors per l'elaboració de compostos més complexos es dedueix que existeixen algunes indolo[2,3-a]quinolizidines senzilles que es poden considerar intermedis clau en la síntesi d'alcaloides indòlics d'aquest tipus.

Intermedi	Síntesi (ref.)	Aplicacions sintètiques
	(ref.) 127c	vincamina (127a,b) eburnamina (127c)
	74, 103	akuamicina (128a) tetrahidroalstonina (128a) 3-iso-19-epiajmalicina (128b) ajmalicina (128b) formosamina (128b) isoformosamina (128b)
	106	anthirina (129)
	R=Et 101, 102 R=H 109	19,20-dihidronorfluorocurina(63) iohimbà (101b) iohimbina (102, 109b) allo-iohimbina (109c) iso-eburnamonina (109g)

D'entre aquests intermedis clau, ens varem centrar en el sistema indolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona, anàleg al de benzo|a|quinolizidin-2-ona per substitució de l'anell de benzè per un indole, i que hem escollit com a objectiu del present treball.

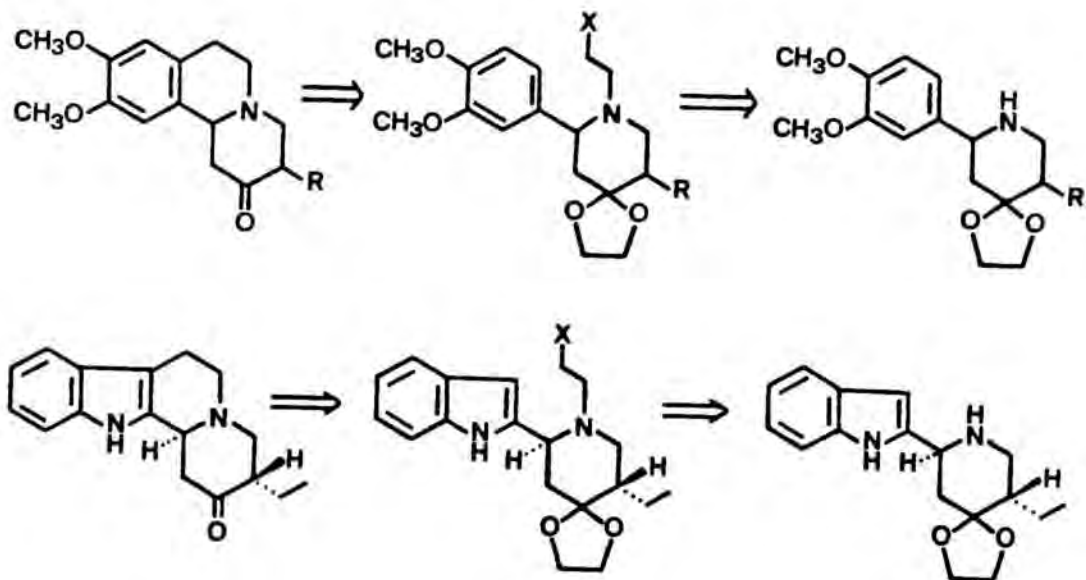
El sistema d'indolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona s'ha preparat fins al present segons quatre de les estratègies exposades anteriorment:

- tancament de l'anell C per ciclació reductora de sals de piridini
- elaboració de l'anell D per tancament de l'enllaç  $C_{12b}-C_1$  amb una reacció de tipus Mannich
- elaboració de l'anell D per una ciclació de Dieckmann a partir d'un diester apropiat
- formació de l'anell D per una reacció d'heteroDiels-Alder.



## 1.2. OBJECTIUS

Tal com es pot observar en els precedents sintètics descrits per als nuclis de benzo[a]- i d'indolo[2,3-a]quinolizidina, no s'ha utilitzat en cap cas l'estratègia que consisteix en elaborar l'anell B en les benzo- i l'anell C en les indoloquinolizidines per formació de l'enllaç C<sub>7</sub>-C<sub>7a</sub> en l'etapa clau del procés, a partir d'una 2-arilpiperidina convenientment substituïda sobre l'àtom de nitrogen piperidínic. L'assequibilitat de les 2-arilpiperidines funcionalitzades sobre la posició 4 en forma d'acetal etilènic, mitjançant un procediment descrit en el nostre Laboratori,<sup>9</sup> permet la integració d'una cadena de dos àtoms de carboni funcionalitzada sobre el nitrogen piperidínic, per simple alquilació de l'amina secundària. Per tant, les 2-aril-4-piperidones són de gran versatilitat en síntesi, segons aquesta nova estratègia.

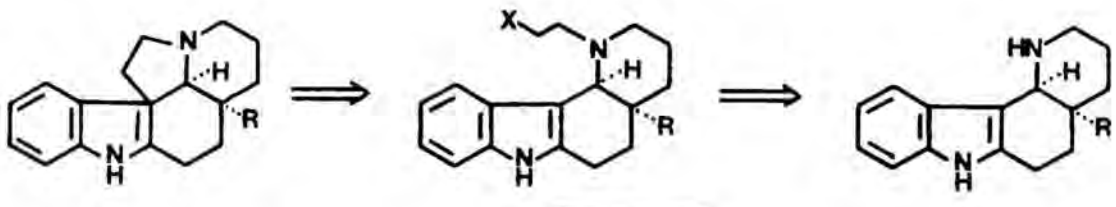


És per això que l'objectiu fonamental de la present tesi ha consistit en desenvolupar un mètode alternatiu per a la síntesi d'alcaloides amb nucli de benzo[a]- i d'indolo-[2,3-a]quinolizidin-2-ona que comporti el tancament dels anells B i C respectivament a partir d'una 2-arilpiperidina per integració sobre el nitrogen piperidínic, dels dos àtoms de carboni que formaran la cadena d'ariletilamina i posterior ciclació electròfila sobre l'anell aromàtic.

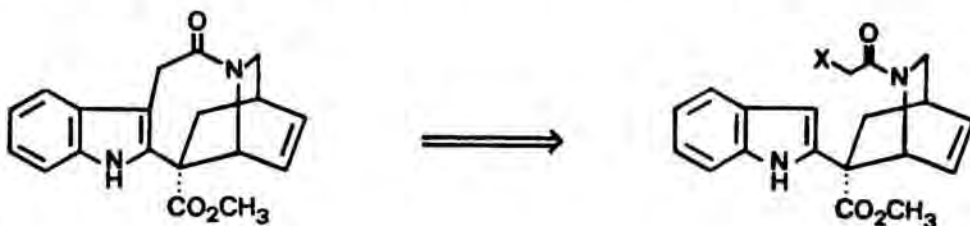


Un plantejament similar s'ha emprat anteriorment en la síntesi d'alcaloides *Aspidosperma*, *Iboga* i *Strychnos*, en els processos següents:

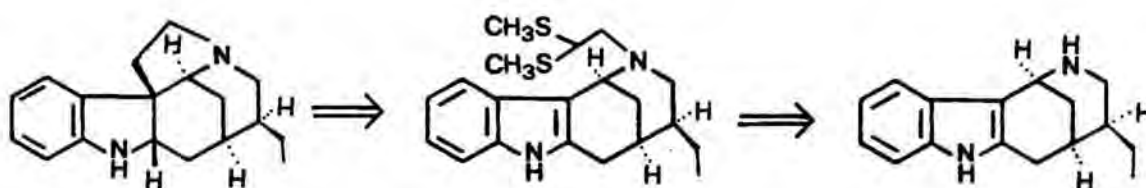
a) Alquilació amb dibromoetà seguida de tractament amb carbonat sòdic i DMF en el contexte de la síntesi de l'alcaloide minovina,<sup>130</sup> o bé alquilació amb òxid d'etilè, mesilació i ciclació final amb *tert*-butòxid potàssic, per donar lloc a sistemes *Aspidosperma*<sup>133</sup>



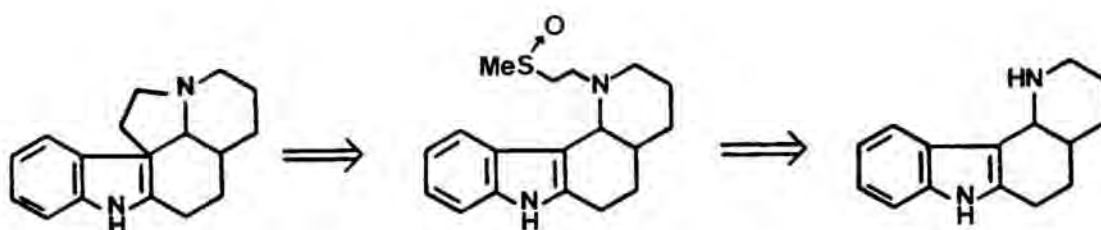
b) Fotociclació d'una *N*-cloroacetamida adient per a la preparació de l'alcaloide 20-desetilcatarantina<sup>131, 132</sup>



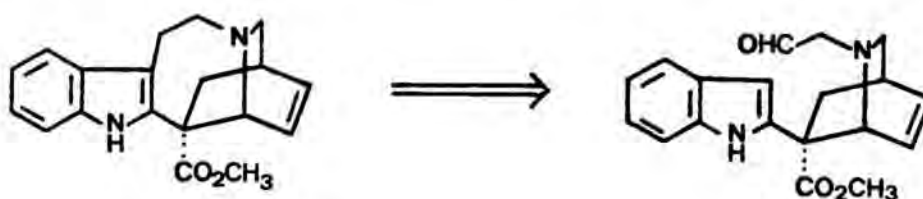
c) Alquilació amb un ditioacetal i posterior ciclació amb DMTSF en la síntesi d'alcaloides indòlics de tipus *Strychnos*<sup>136</sup>



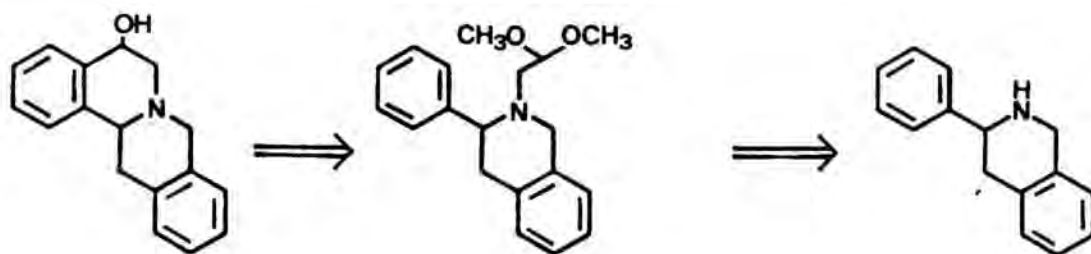
d) Transposició de Pummerer d'un fenilsulfòxid en la síntesi d'alcaloides *Aspidosperma*<sup>134, 135</sup>



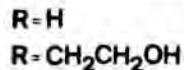
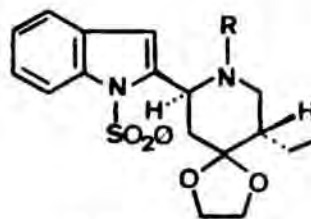
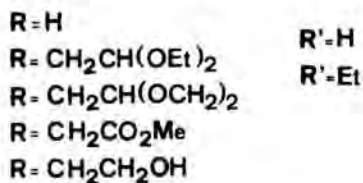
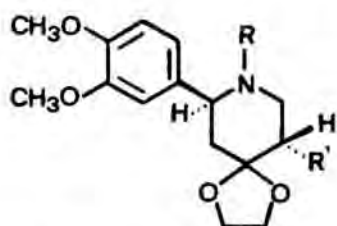
e) Integració d'una cadena d'acetaldehid per oxidació de Swern de l'alcohol corresponent i posterior ciclació en medi àcid conduent a la catarantina<sup>137</sup>



f) Integració d'una cadena d'acetaldehid dimetilacetal i posterior ciclació amb pTsoH en la preparació de protoberberines.<sup>138</sup>

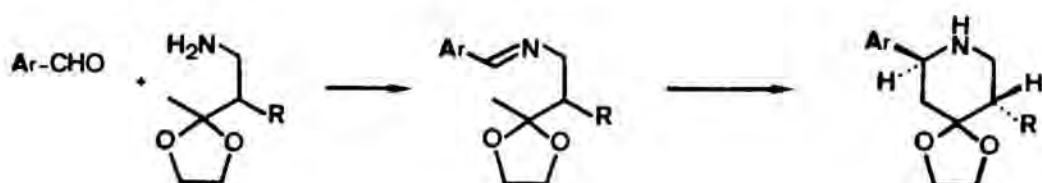


Per a desenvolupar els nostres objectius fou necessària la preparació de les 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-etilendioxipiperidines corresponents ( $R=H$ , Et), així com de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4,4-etilendioxipiperidina



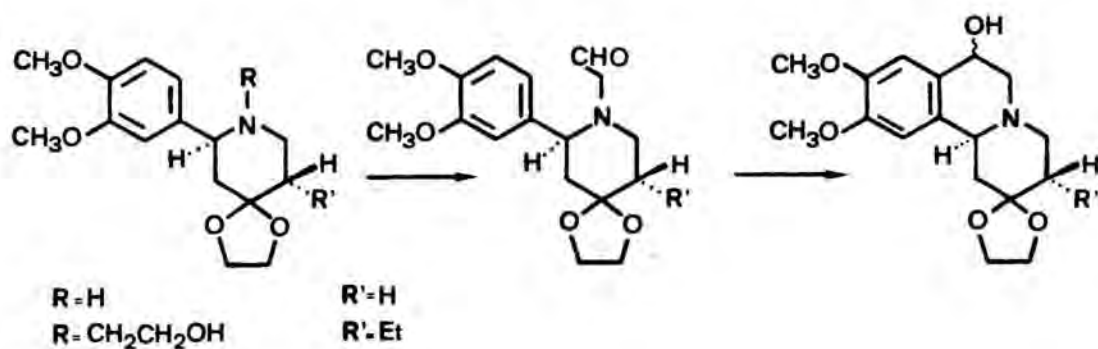
Per a tal fi ens proposarem aplicar la via posada a punt en el nostre Laboratori, consistent en la ciclació intramolecular de Mannich d'iminoacetals. En línies generals la síntesi es realitzaria en una seqüència de dues etapes a partir d'un aldehid aromàtic i l'etilenacetal d'una  $\beta$ -aminocetona. Així doncs, calgué en primer lloc desenvolupar una síntesi conduent a l'acetal etilènic de la 4-amino-3-etil-2-butanona.



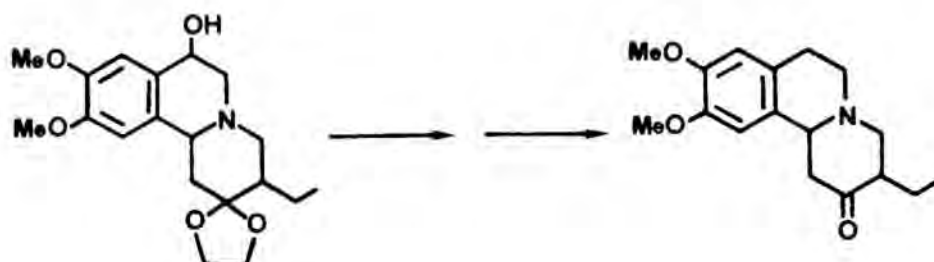


Per a l'elaboració de l'anell B de les benzo|a|quinolizidin-2-ones s'estudiàren amb detall diverses aproximacions per a establir la més adient que aplicariem posteriorment a la síntesi de la 3-etilindolo|2,3-a|quinolizidin-2-ona. Totes elles s'iniciïen amb la introducció sobre el nitrogen de l'anell piperidínic d'una cadena de dos àtoms de carboni bé per alquilació ( $XCH_2CH(OMe)_2$ ,  $XCH_2CH(OEt)_2$ ,  $BrCH_2COOEt$ ,  $BrCH_2CH_2OH$ ), bé per acilació ( $ClCOCH_2Cl$ ), de forma que la funcionalització existent sobre el carboni terminal de la cadena integrada permeti efectuar l'etapa clau de ciclació electròfila sobre l'anell aromàtic.

Dels estudis d'alquilació realitzats es desprengué que el millor procediment consisteix en alquilar amb 2-bromoetanol i oxidat l'alcohol resultant pel mètode de Swern, ciclant posteriorment l'aldehid obtingut en medi àcid.



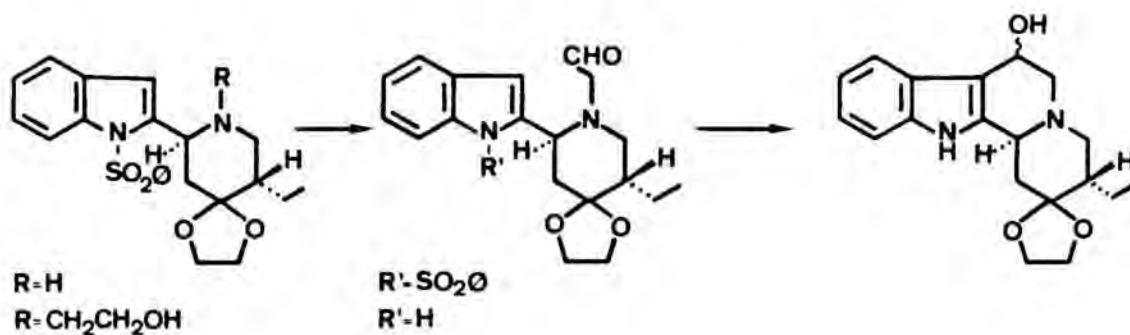
Aquest mètode, estudiat sobre l'acetal etilènic de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona, s'aplicà també a la síntesi de la 3-etilbenzo[a]quinolizidina. A continuació s'estudià el procés de reducció del grup hidroxil que resta a la posició 7 del sistema i la hidròlisi de l'acetal.



La síntesi de la 3-etil-9,10-dimetoxibenzo[a]quinolizidin-2-ona constitueix una nova síntesi formal de l'alkaloide emetina.

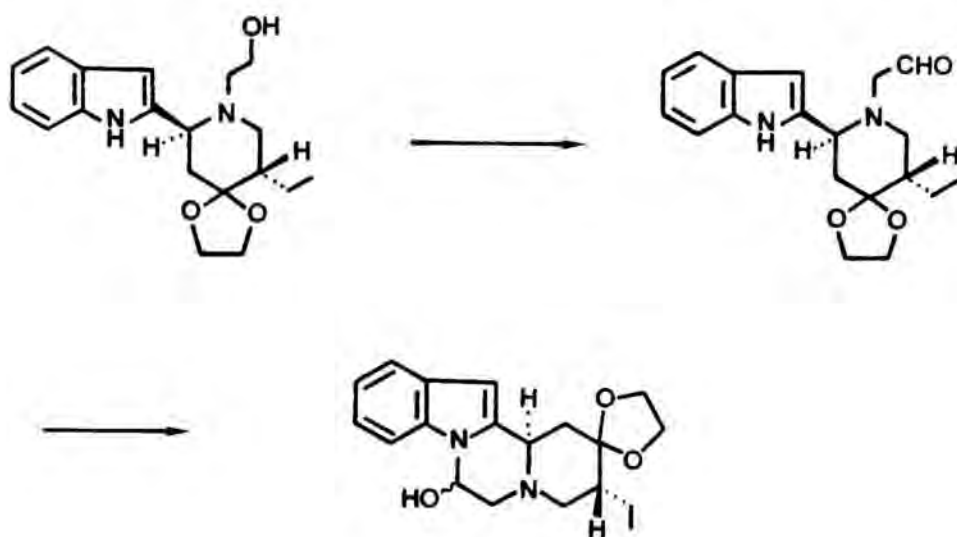
Donat que en la bibliografia l'estudi espectroscòpic d'aquests sistemes era escàs i molt incomplet, procedirem a l'estudi de  $^1\text{H}$ -RMN de totes les benzo[a]quinolizidin-2-ones sintetitzades, aplicant les tècniques de 2D RMN.

Un cop acomplida la primera part del nostre objectiu, ens proposarem extendre la metodologia sintètica anterior a la síntesi de la 3-etilindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona, intermedi sintètic de gran interès en la síntesi d'alkaloides indòlics de diverses famílies.

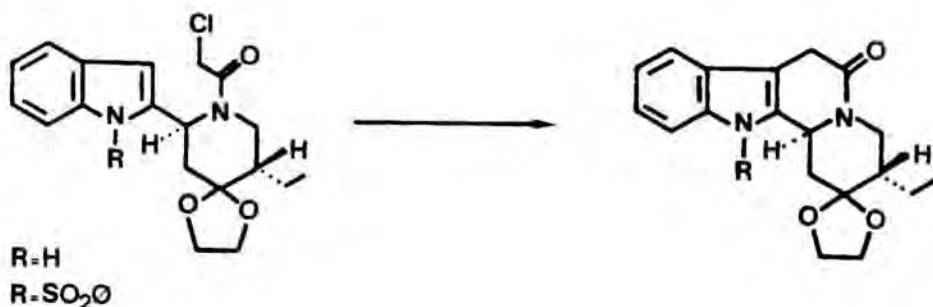
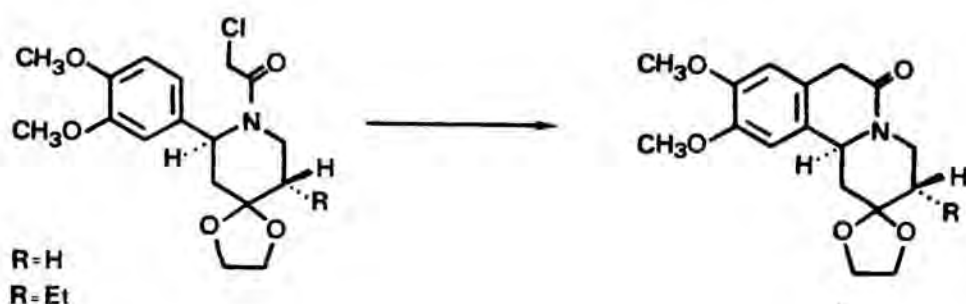


Els resultats sorprenents que varem obtenir a l'intentar desprotegir el nitrogen indòlic ens portaren a la preparació directe del nucli d'indolo[2,3-a]quinolizidina, amb rendiments de l'ordre del 50%.

També hem estudiat la ciclació de l'aldehid, prèvia desprotecció de l'indole. En aquest cas, l'obtenció del producte resultant de la ciclació sobre l'àtom de nitrogen de l'indole, motivà un estudi més detallat del procés observat.

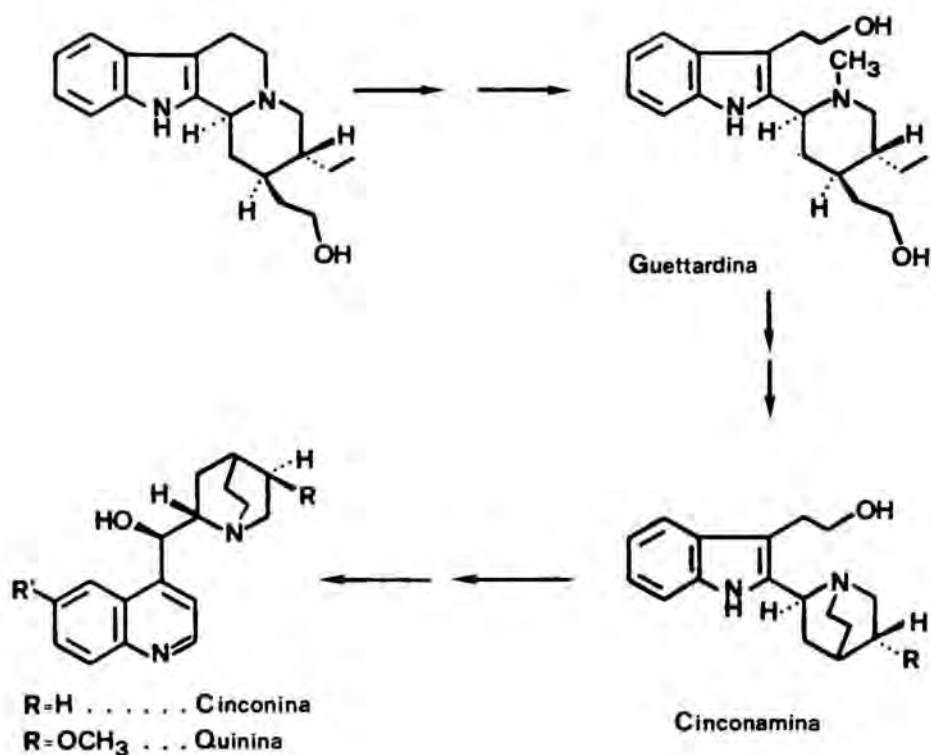


Finalment s'acilaren els acetals etilènics de les 4-2-aryl-4-piperidones de que disponíem amb clorur de 2-cloroacetil, a fi d'assajar la fotociclació de les cloroacetamides resultants. Aquest procediment, descrit per a la síntesi d'altres alcaloides, constitueix una alternativa per al tancament de l'enllaç C<sub>7</sub>-C<sub>7a</sub> dels sistemes arilquinolizidí-nics objectes del present treball, mètode que podríem confrontar amb l'estudiat prèviament per nosaltres, aportant-ne una nova aplicació.



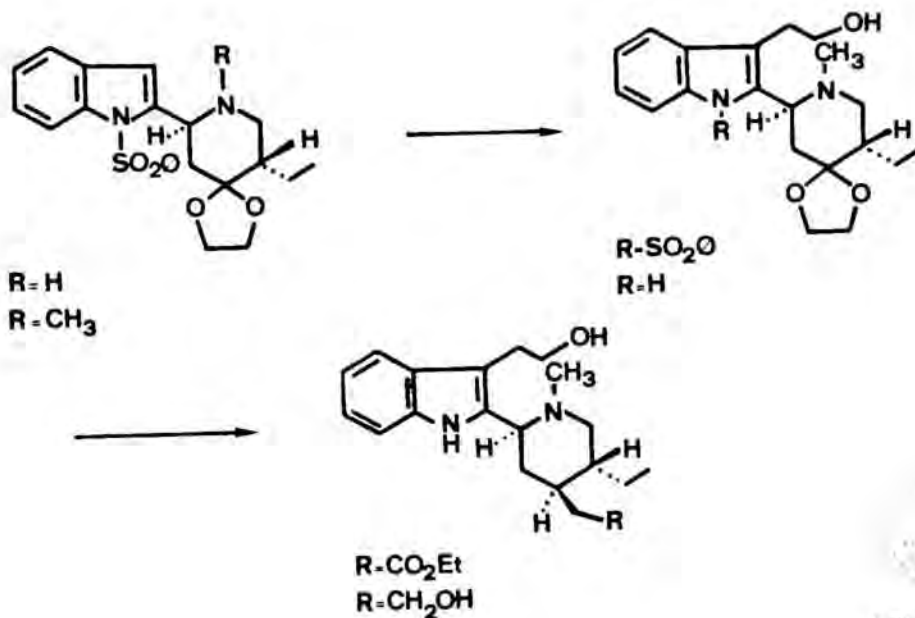
Durant l'elaboració d'aquest treball es publicà l'aïllament d'un nou alcaloide, extret de l'escorça de *Guettarda heterosepala* (Rubiaceae).<sup>139</sup> Aquest nou alcaloide indòlic, anomenat guettardina, és la 5-etil-4-hidroxi-2-(3-hidroxi-2-indolil)-1-metilpiperidina, l'estructura i estereoquímica de la qual es determinava per les dades espectroscòpiques i per la seva correlació química amb el dihidrocorinanteol.<sup>139</sup>

L'interès despertat per aquest compost com a possible intermedi en el procés biosintètic dels alcaloides dels grups *Corynanthe* i *Chinchona*, junt amb la relació existent amb els compostos estudiats per nosaltres ens estimulà a estudiar la utilització de l'acetal etilènic de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona a la primera síntesi de la guettardina.

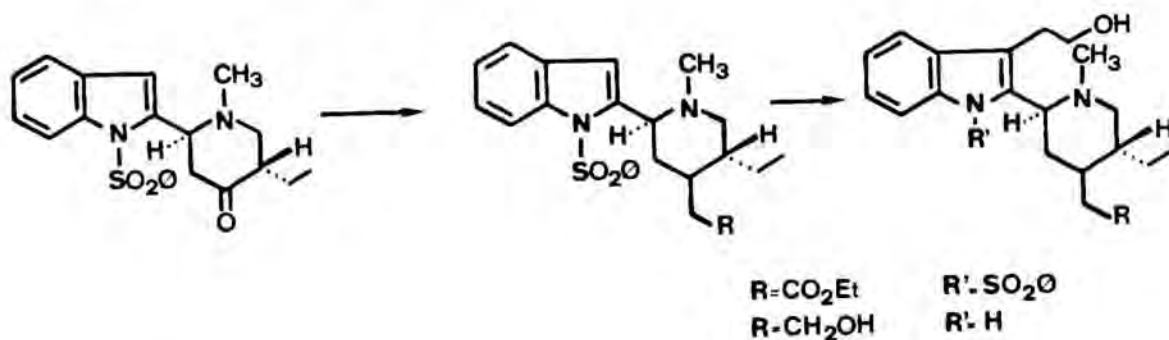


La síntesi de la guettardina a partir de l'acetal etilènic de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona, es plantejà per dues vies alternatives:

1- L'alquilació del nitrogen piperidínic amb iodur de metil seguida de la integració de la cadena de 2-hidroxietil sobre la posició 3 de l'indole, prèvia hidròlisi del grup fenilsulfonil, donaria lloc a l'acetal etilènic de la 2-aryl-4-piperidona respectiva. Aquesta, per hidròlisi de l'acetal i integració de la cadena d'hidroxietil aprofitant la funció cetona de la posició 4 de l'anell piperidínic, conduiria a l'estructura de la guettardina.



2- La segona via consistiria en la introducció inicial de la cadena de 2-hidroxietil sobre la posició 4 de l'anell de piperidina, i integració posterior del substituent sobre la posició 3 de l'indole.



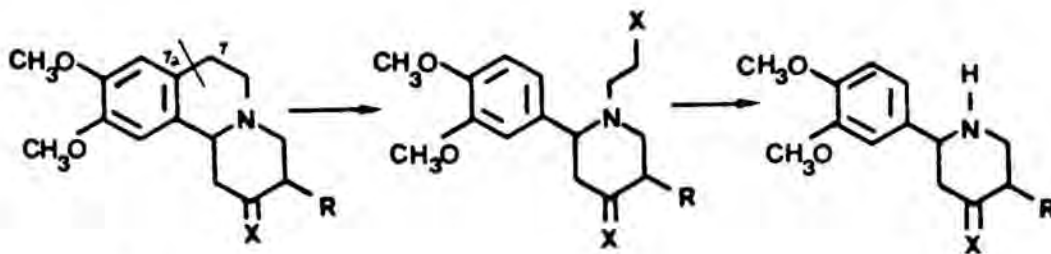
Cal remarcar que la disposició relativa dels substituents de la 5-etil-2-(2-indolil)piperidina de partida coincideix amb la de l'alcaloide que ens proposem sintetitzar, havent de crear tant slos un nou centre quiral. A priori, aquest fet ens facilitaria considerablement el problema estereoquímic.

Capítol 2

Síntesi de  
benzoaquinolizidin-2-ones

Tal com ha quedat expressat en el capítol 1 de la present Memòria, el primer objectiu fou la preparació del sistema tricíclic de 9,10-dimetoxibenzo|a|quinolizidin-2-ona en base a una nova estratègia consistent en integrar una cadena de dos àtoms de carboni convenientment funcionalitzada sobre la posició 1 d'una 2-fenil-4-piperidona adient i posterior ciclació enllaçant els carbonis 7 i 7a.

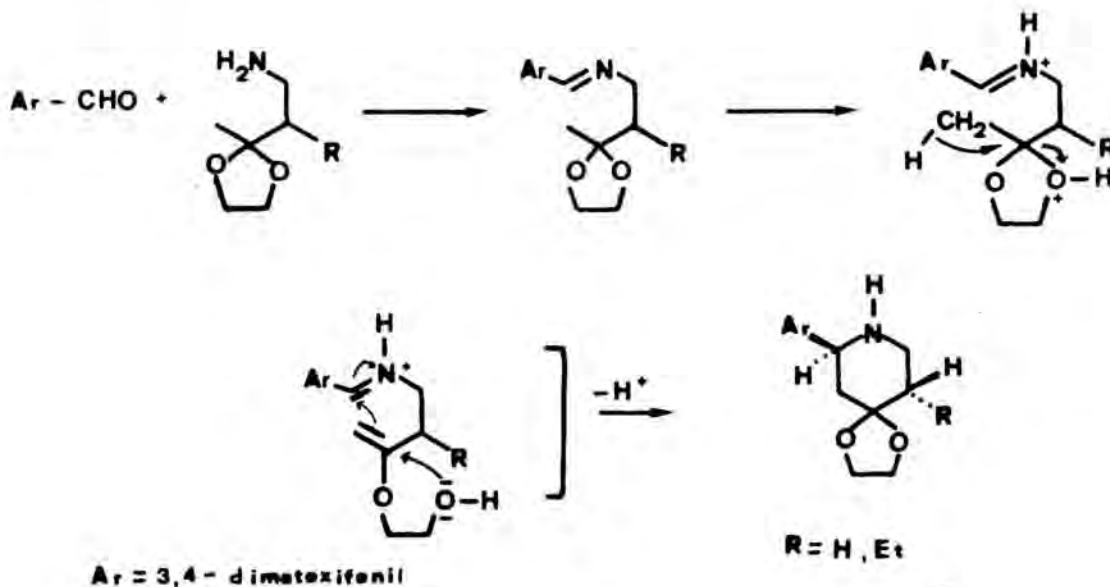




a. R = H

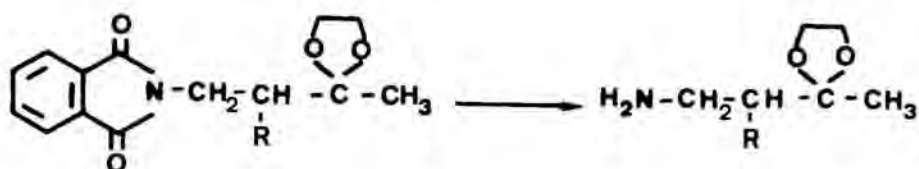
b. R = Et

Per dur a terme aquesta seqüència sintètica el primer pas consistí en posar a punt un mètode de preparació de les 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidones requerides a fi de disposar-ne en quantitat suficient per als estudis posteriors. Aquest mètode, prèviament estudiat en el nostre Laboratori per a altres sistemes de 2-arilpiperidina,<sup>9</sup> consisteix en condensar el veraltraldehid amb un aminoacetal convenientment substituït per tal d'obtenir la corresponent imina que cicla en medi àcid anhidre. El mecanisme proposat per aquesta ciclació s'esquemmatitza a continuació i implica l'obertura de l'anell de dioxolà amb atac de l'èter d'enol format sobre la sal d'imini, regenerant-se l'acetal en l'última instància.



2.1. Síntesi dels acetals etilènics de la 4-amino-2-butanona (1) i de la 3-aminometil-2-pentanona (2)

Les amines 1 i 2 es prepararen segons una síntesi de Gabriel i resultaren especialment volàtils, havent-se de manipular sense emprar el buit.



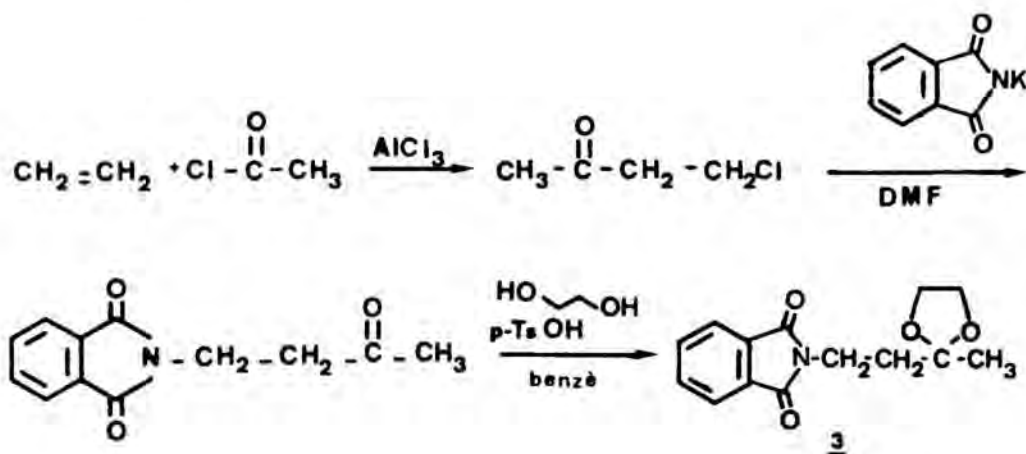
3. R = H

4. R = Et

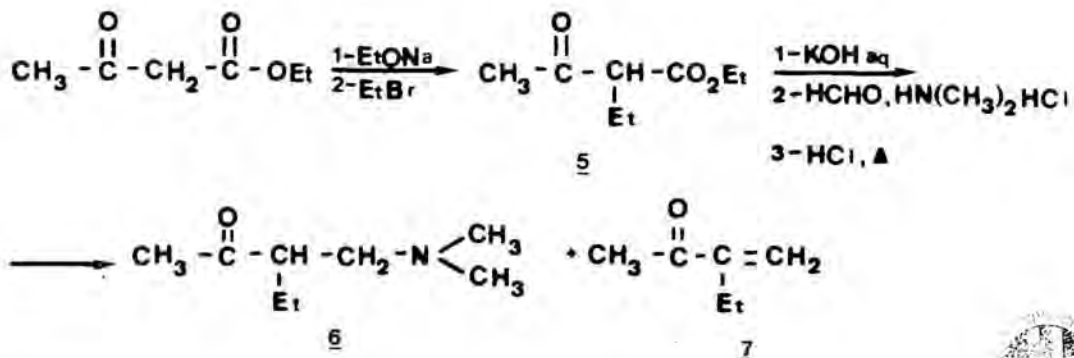
1. R = H

2. R = Et

La 4-clorobutanona necessària per a la preparació de 1 es dugué a terme per acilació de Friedel-Crafts entre el clorur d'acetil i l'etilè.<sup>140</sup> La condensació d'aquest clorur amb ftalimida potàssica seguida de la protecció del grup carbonil amb etilenglicol conduí al ftalimidoacetal 3,<sup>140</sup> l'hidrazinolisi del qual proporcionarà 1 amb bons rendiments.



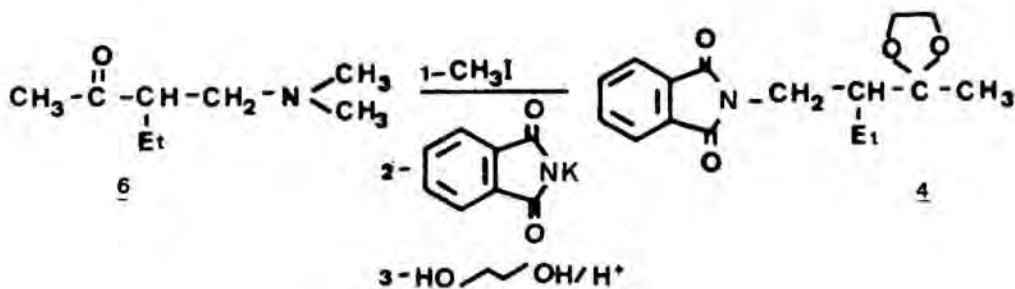
Per a la preparació del ftalimidoacetal **4** ens varem plantejar una via sintètica diferent, ja que un procediment anàleg a l'anterior no conduiria al tipus de substitució desitjat. No havent-hi precedents bibliogràfics, la seqüència que varem emprar consistí en una síntesi acetilacètica seguida d'una reacció de Mannich que permeteren la integració dels grups etil i dimetilaminometil sobre el carboni veí del grup carbonil, respectivament.



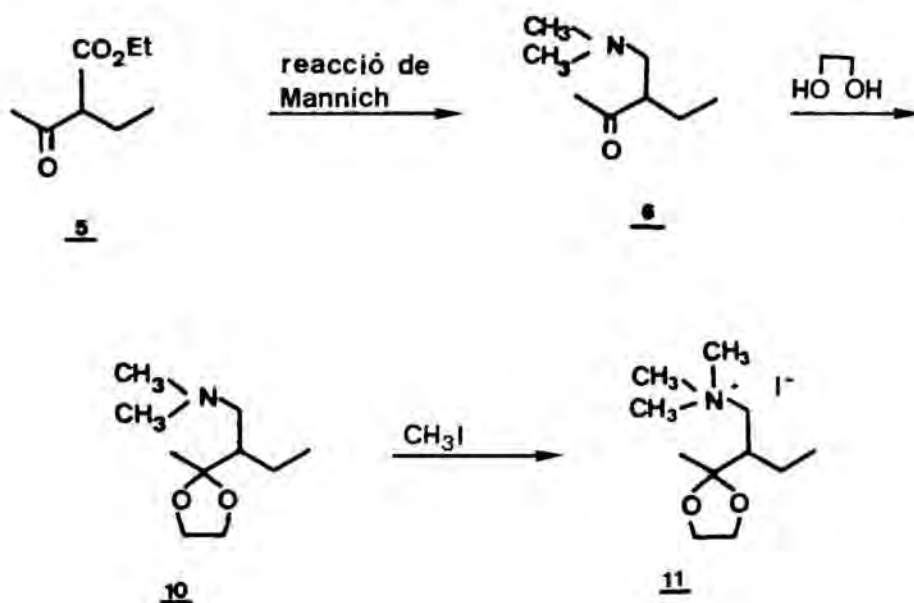
FARMACIA

El baix rendiment en l'obtenció de l'aminocetona **6**<sup>141</sup> es deu a la competència, en l'etapa d'hidròlisi àcida final, entre la protonació que dona lloc a l'amina i la reacció d'eliminació que condueix a l'olefina **7**.

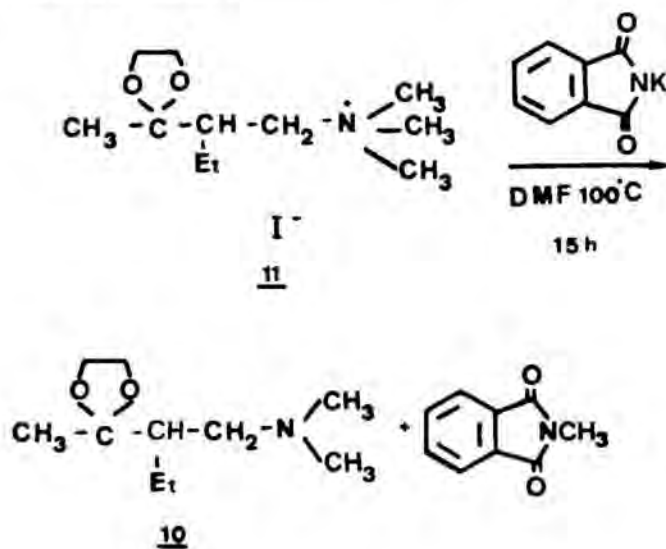
La quaternització de l'aminocetona **6** amb iodur de metil seguida de condensació de la sal amònica resultant **8** amb ftalimida potàssica, i posterior protecció del grup carbonil amb etilenglicol, proporcionà el ftalimidoacetal desitjat **4**.<sup>142</sup>



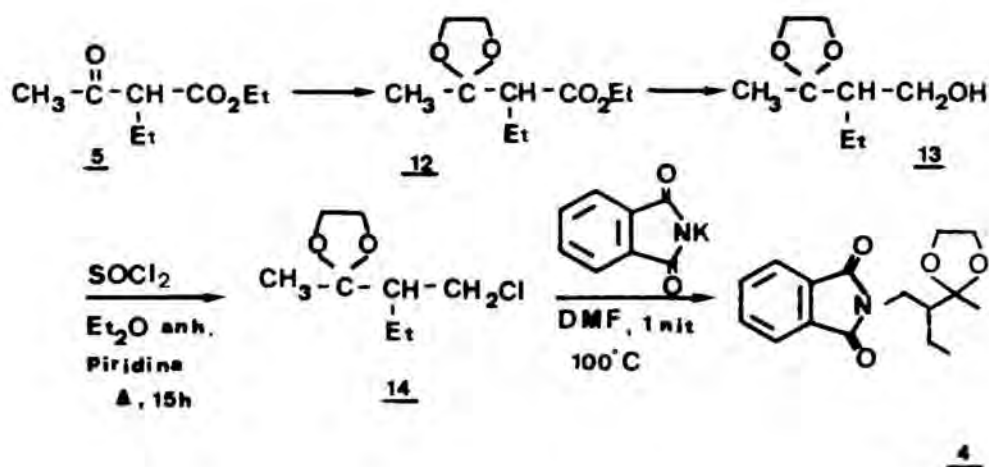
La via alternativa consistent en la reacció de Mannich entre 5, formaldehid i dimetilamina, hidròlisi i descarboxiació, seguides de la protecció del grup carbonil de l'aminoacetona resultant 6, conduí a 10. La quaternització de 10 amb iodur de metil proporcionà la sal amònica 11, encara que amb un rendiment global de l'ordre del 30%.



L'atac nucleòfil de la ftalimida potàssica sobre 11 tingué lloc sobre un dels grups metil, menys impedit estèricament, recuperant-se únicament de la reacció l'aminoacetat 10 i *N*-metilftalimida.



Finalment, també s'estudià la preparació de l'acetal etilènic de la 3-clorometil-2-pentanona (14) i la seva condensació amb ftalimida potàssica per tal d'obtenir el ftalimidoacetal 4.



Així, la protecció del carbonil de 5 amb etilenglicol seguit de reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  del grup ester de l'acetal 12 conduí a l'alcohol 13. La protecció del carbonil es va seguir per la desaparició de la banda a  $1710\text{ cm}^{-1}$  en l'espectre d'IR deguda a aquest grup. L'alcohol resultant de la reducció de 12 mostrà una forta absorció entre  $3500$  i  $3300\text{ cm}^{-1}$  a l'IR deguda a l'hidroxil format, mentre que la banda a  $1740\text{ cm}^{-1}$  assignada al grup ester de partida desaparegué. L'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de l'alcohol 13 mostrà un doblet ( $J=5\text{ Hz}$ ) corresponent al nou metilè a  $\delta 3,53$  i un singlet mòbil degut a l'hidroxil com a senyals més característics, havent desaparegut els dos senyals de l'etil d'ester.

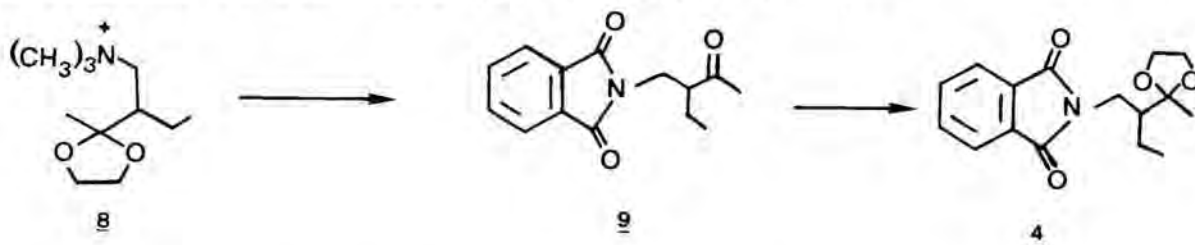
El tractament de l'alcohol 13 amb clorur de tionil donà lloc al clorur 14 que es purificà per destil·lació. Les dades de  $^1\text{H-RMN}$  de 13 i 14 resultaren ésser molt similars, excepte pel metilè veí de l'heteroàtom, que es desapantalla  $0,4\text{ ppm}$ . En canvi, la desaparició de la banda deguda a

l'hidroxil en l'espectre d'IR fou molt clara.

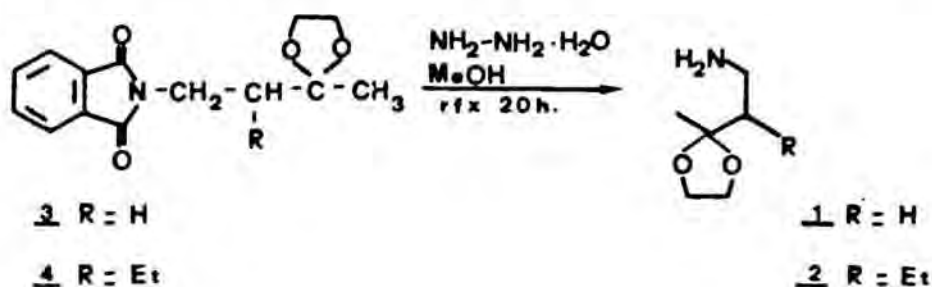
El rendiment d'aquesta etapa però, va ésser molt variable degut a la facilitat d'hidròlisi de la funció acetal. La 2-clorocetona resultant experimentava ràpidament una reacció d'eliminació, donant la olefina 7. D'altra banda, en ser 14 i 7 dos compostos altament volàtils, la seva destil·lació fraccionada era molt dificultosa.

Així doncs, el millor mètode aplicable a la síntesi del ftalimidoacetal 4 consisteix en protegir la ftalimidoacetona 9 obtinguda en condensar la ftalimida potàssica amb la sal amònica 8.

Cal remarcar que la ftalimida potàssica emprada en totes les reaccions de condensació era comercial (Merck, ref. 807 302) però que es digeria prèviament amb acetona per a eliminar la ftalimida que la impurificava.<sup>143</sup>



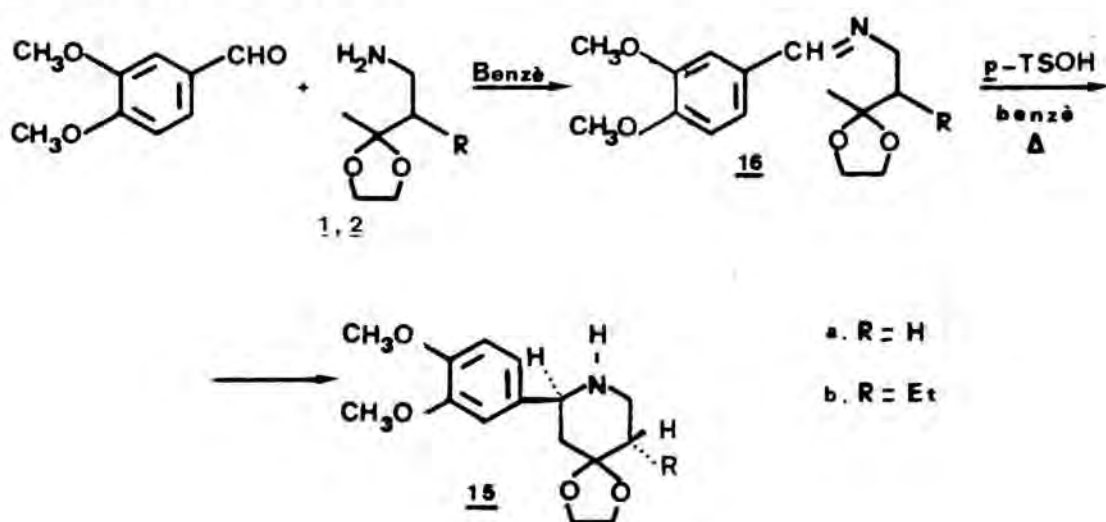
Finalment, les amines primàries 1 i 2 s'obtingueren amb rendiments de l'ordre del 65% per hidrazinolisi.



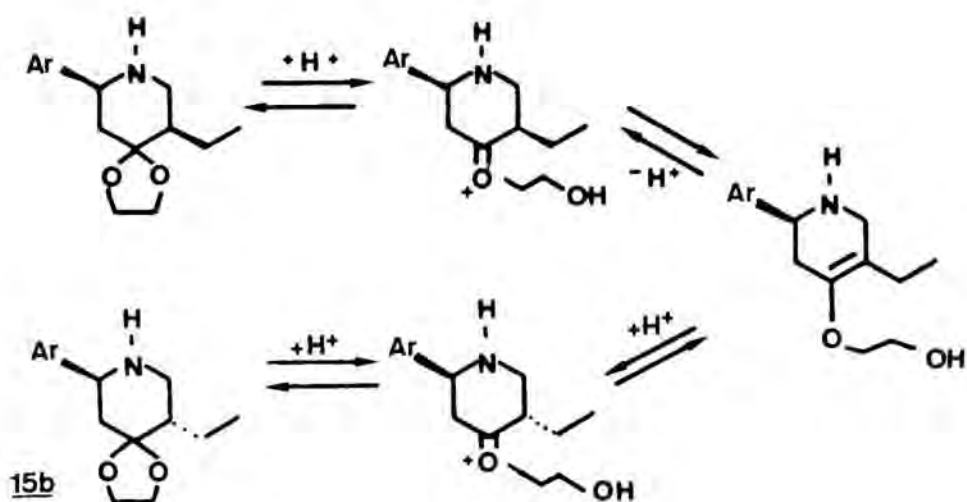
## 2.2. Síntesi dels acetals etilènics de la 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-piperidona (15a) i de la *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4-piperidona (15b)

La ciclació amb pTsOH de les imines 16a i 16b, obtingudes en condensar el veratraldehid amb les amines primàries

1 i 2 respectivament, donà lloc a les corresponents piperidones protegides 15a i 15b.



A diferència de la ciclació de l'imina 16a (R=H), on tant sols es crea un centre asimètric, la ciclació de 16b condueix a una piperidina en la que els dos substituents sobre els carbonis 2 i 5 poden disposar-se *cis* o *trans*. No obstant això, tant sols s'aïllà l'isòmer en que els grups aril i etil es troben en una disposició *trans*. Aquest fet es pot explicar tenint en compte que en el medi àcid de la ciclació, els dos epimers en el carboni 5 es troben en equilibri a través de la forma enòlica més substituïda, i que per tant, un cop s'ha format l'anell piperidínic l'equilibri que s'estableix es desplaça cap a l'isòmer que estabilitza més el compost, això és cap a l'isòmer en que els dos substituents es disposen equatorialment. En aquestes condicions tant sols s'obté l'isòmer *trans*-15b. S'ha observat, que si el temps de reacció és curt (< 1h), de la mescla de reacció es detecta el producte d'epimerització en el C<sub>5</sub>, compost en que el grup etil es troba en disposició axial.



L'estereoquímica de la piperidina obtinguda es demostra inequívocament amb les seves dades espectroscòpiques. En l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN s'observa que el protó 6-Ha apareix en forma de triplet amb una constant d'acoblament de 12 Hz, la qual cosa implica que l'únic protó de la posició veïna es troba axial, i que per tant, l'etil s'ha disposat equatorialment. D'altra banda, el protó de la posició 2 s'observa en forma de doblet de doblets, amb unes constants de 12 i 2,8 Hz, demostrant, per la magnitud de la constant gran, que es tracta d'un protó axial. El seu desplaçament químic (δ3,80) correspon amb una disposició *trans* respecte al parell d'electrons del nitrogen veí, corroborant que 2-H és axial i que l'anell aromàtic es col·loca equatorial, tal com és habitual en aquests casos.

L'assignació de la resta de senyals de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de la piperidona **15b** s'efectuà en base a la informació proporcionada pels experiments d'irradiació selectiva. Així, en irradiar sobre 2-Ha, el doblet de doblets a δ1,90 es simplifica a un doblet ( $\underline{J}$ = 12,6 Hz), atribuït-se a 3-He, i el triplet a δ1,66 es transforma en doblet ( $\underline{J}$ = 12,6 Hz) assignant-se a 3-Ha. En irradiar sobre 6-Ha el

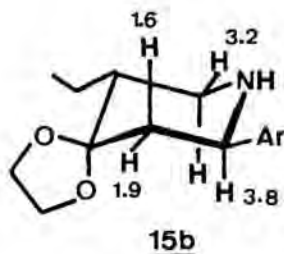
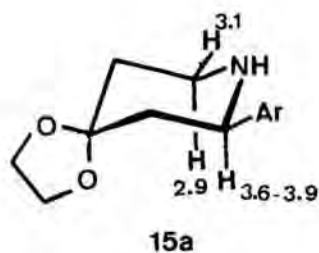


doblet de doblets a  $\delta$ 3,28 passa a doblet ( $J= 5,6$  Hz), corresponent per tant a 6-He.

La piperidina **15a** mostrarà com a senyals més característics a  $^1\text{H}$ -RMN un triple doblet a  $\delta$ 2,99 i un doble doblet de doblets a  $\delta$ 3,14, assignats als protons 6-Ha i 6-He respectivament, així com un multiplet a  $\delta$ 3,6-3,9 corresponent al protó metínic de la posició 2.

De la comparació dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de les piperidines **15** es dedueix que la introducció del grup etil equatorial sobre la posició 5, provoca un efecte apantallant sobre el protó 6-Ha ( $\Delta\delta= 0,31$  ppm) concordant amb el valor observat per Booth<sup>144</sup> per sistemes de ciclohexà.

Per  $^{13}\text{C}$ -RMN, la piperidina **15b** no mostrarà efecte apantallant "  $\gamma$ -gauche" sobre el carboni 3 en comparat el amb l'espectre del compost **15a**, confirmant que el grup etil de la posició 5 es disposa equatorial.



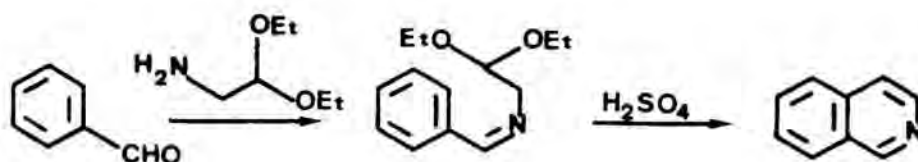
### 2.3. Alquilació dels acetals etilènics de les 2-aryl-4-piperidones **15**

Per a l'obtenció del sistema de benzo[a]quinolizidin-2-ona s'estudiàren diverses alquilacions sobre l'àtom de nitrogen piperidínic amb reactius de dos àtoms de carboni, funcionalitzats de manera que permetessin la ciclació sobre l'anell aromàtic en una etapa posterior de la síntesi.

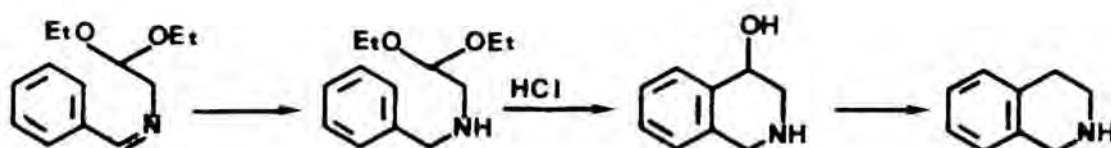
### 2.3.1. Intents d'alquilació amb acetals del bromoacetaldehid

Inicialment s'assajà l'alquilació del nitrogen piperidínic amb bromoacetaldehid protegit en forma d'acetal. En el medi àcid de la reacció de ciclació posterior, l'acetal s'hidrolitzaria generant l'aldehid que seria atacat per l'anell aromàtic, aplicant així la reacció de Pommeranz-Fritsch<sup>145</sup> amb la variant de Bobbit<sup>146</sup> al tancament de l'anell B.

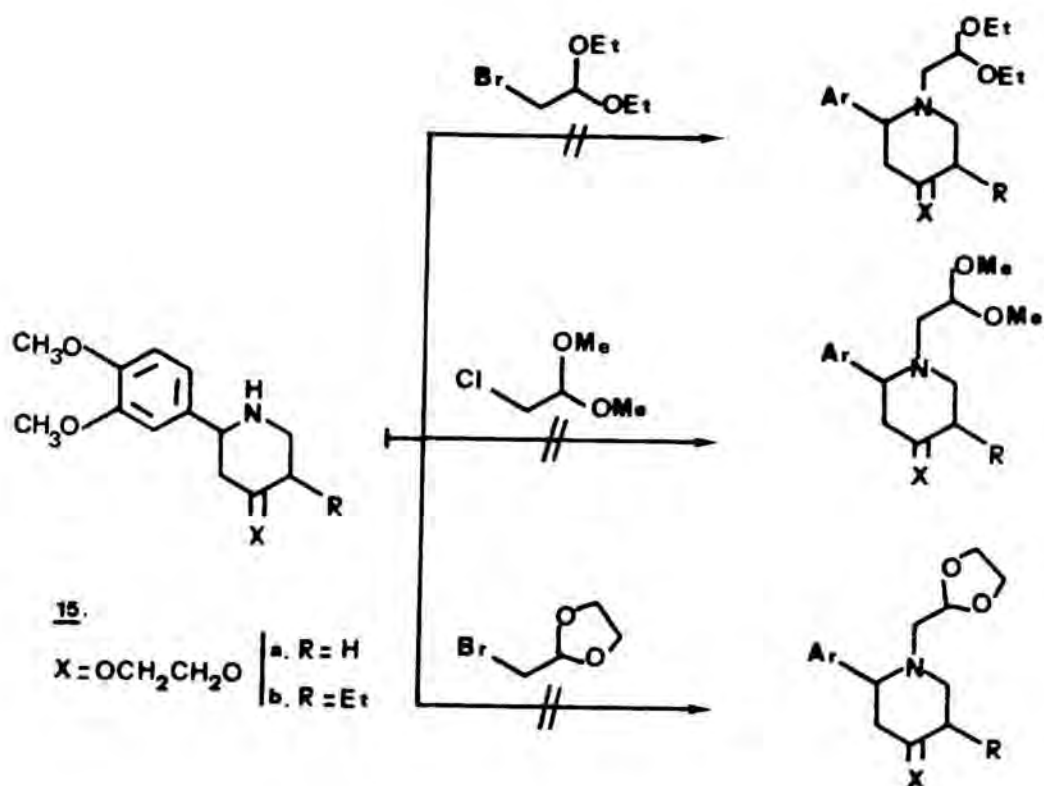
La reacció de Pommeranz-Fritsch s'aplica habitualment per a la síntesi de isoquinoleïnes.<sup>147</sup> Aquesta reacció consta de dues etapes: la condensació del benzaldehid amb un aminoacetal i la posterior ciclodeshidratació en medi àcid per a generar la isoquinolina.



El rendiment d'aquesta reacció s'amillorà amb la modificació introduïda per Bobbit i col.<sup>148</sup> consistent en la hidrogenació catalítica de la imina abans de ciclar, evitant així la seva hidròlisi en el medi àcid de la ciclació. En aquest cas s'obté una hidroxiisoquinolina que es redueix per hidrogenolisi donant lloc a la tetrahidroisoquinolina.

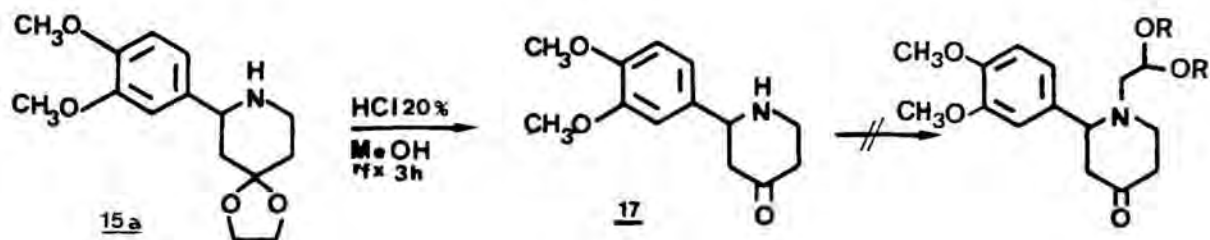


Per a tal propòsit varem assajar l'alquilació de les 2-arilpiperidines 15 amb els acetals dietílics, dimetílics o etilènics del 2-cloro- o 2-bromoacetaldehid. Els assaigs, efectuats en presència de carbonat sòdic anhidre, en una gran varietat de dissolvents a la temperatura de reflux, no varen permetre la identificació del producte d'alquilació. També s'assajà l'alquilació sobre l'anió preparat *in situ* per acció de l'hidrur sòdic sobre el protó del nitrogen piperínic, l'intercanvi de l'halogen per iode, més reactiu, i finalment, l'alquilació sense dissolvent amb un gran excés d'halogenur d'alquil. En cap cas s'aconseguí el producte desitjat.



Aquesta baixa reactivitat dels acetals etilènics de les 2-aril-4-piperidones tant sols es pot atribuir a raons d'impediment estèric, tal com s'havia suggerit en algun precedent bibliogràfic.<sup>149</sup> Així ho manifesten Bobbit i col.

en el context de la síntesi de tetrahidroisoquinolines, en que els fallen les alquilacions d'una sèrie de benzilamines amb l'acetal etílic o metílic del cloroacetaldehid. No obstant això, varem intentar l'alquilació sobre una 2-aril-4-piperidona desprotegida, ja que en el nostre cas, l'anell de dioxolà podria ésser el responsable de tal impediment estèric. La hidròlisi de l'acetal de 15a amb àcid clorhídric al 20% seguida del tractament de la piperidona resultant 17 amb els acetals etilènic i dietílic del bromoacetaldehid, així com amb l'acetal dimetílic del cloroacetaldehid tampoc conduí a la piperidona alquilada amb un acetaldehid potencial.

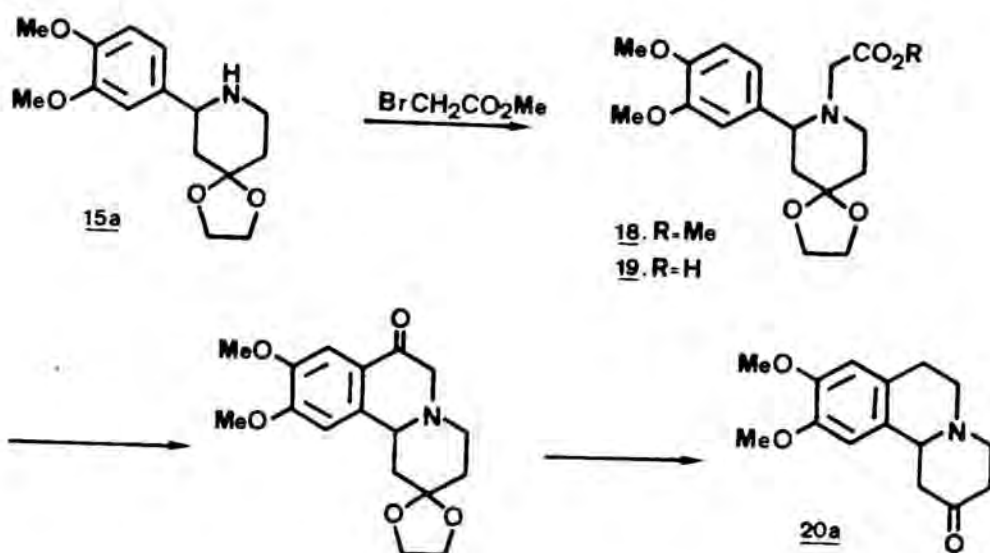


### 2.3.2. Alquilació amb bromoacetat de metil

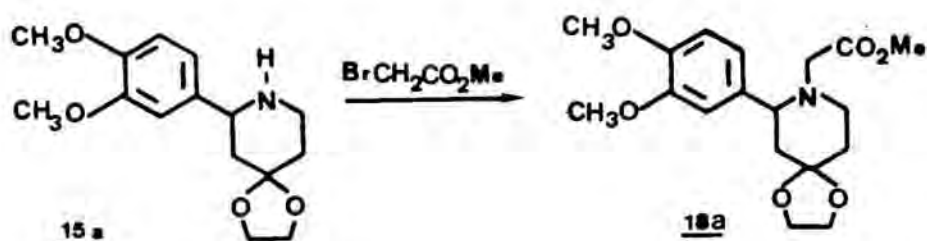
A la vista dels resultats anteriors, ens plantejarem l'alquilació de la piperidina 15a amb bromoacetat de metil. L'aminoèster resultant 18 seria precursor de l'aminoàcid 19 per saponificació, el qual podria experimentar una reacció de Friedel-Crafts que ens proporcionaria una 7-oxobenzo[a]quinolizidina. La reducció del grup carbonil i posterior hidròlisi de l'acetal, conduiria a la 9,10-dimetoxibenzo[a]quinolizidin-2-ona 20a, assolint-se el nostre primer objectiu.



FARMÀCIA



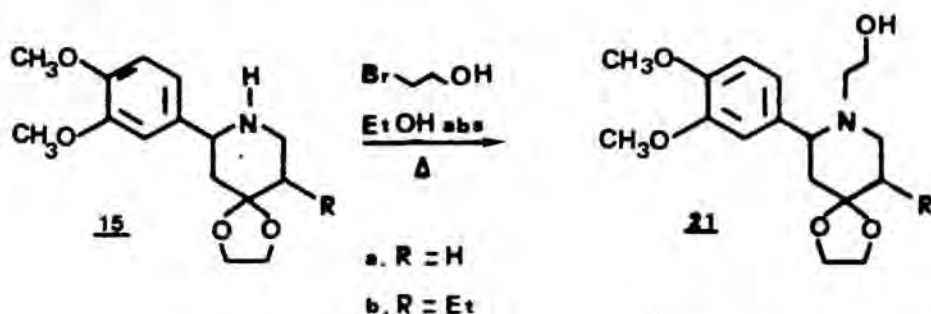
L'alquilació es dugué a terme en presència de carbonat sòdic anhidre, a reflux d'etanol durant una nit. D'aquesta manera s'obtingué satisfactòriament l'ester **18a** (98%).



Les dades més significatives a l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de l'aminoester **18a** foren un singlet a  $\delta$  3.57, corresponent al metil d'ester, un doblet de doblets a  $\delta$  3.56 atribuït al protó axial de la posició 2, i dos singlets a  $\delta$  2.88 i 3.28 assignats als dos protons diastereotòpics del metilè de la cadena d'acetat. A l'espectre d'IR, s'observà una banda a  $1740\text{ cm}^{-1}$ , característica del grup carbonil de la funció ester.

### 2.3.3. Alquilació amb 2-bromoetanol

Una altra cadena de dos àtoms de carboni funcionalitzada per a assajar una ciclació posterior, va ésser la d'hidroxietil, que varem introduir sobre el nitrogen piperidínic mitjançant l'alquilació de les piperidines **15** amb bromoetanol a reflux d'etanol absolut, en presència d'un excés de carbonat sòdic anhidre.



Les etanolamines **21** resultants presentaren com a senyals més relevants en els espectres de <sup>1</sup>H-RMN dos doblets a δ2,6 i 2,7 deguts als protons no equivalents del metilè de la cadena d'etanol unit al nitrogen, el senyal corresponent al protó de la posició 2, que és un doblet de doblets a δ3,3 ppm, uns 0,5 ppm més apantallat que en les piperidines respectives **15** com a conseqüència de la introducció d'un grup alquil equatorial a la posició α. A l'espectre d'IR s'observà una absorció a 3600-3300 cm<sup>-1</sup>, característica del grup hidroxil.

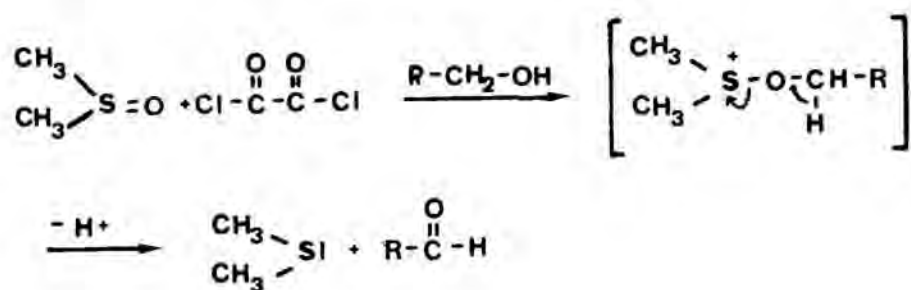
### 2.3.4. Introducció d'una cadena d'acetaldehid per oxidació de les etanolamines **21**

Una altra opció per als nostres propòsits fou la integració de la cadena d'acetaldehid sobre el nitrogen piperidínic de **15** per oxidació dels alcohols obtinguts anteriorment **21**, ja que, tal com hem vist a l'apartat 2.3.1, no es pogué integrar en la forma protegida d'acetal.

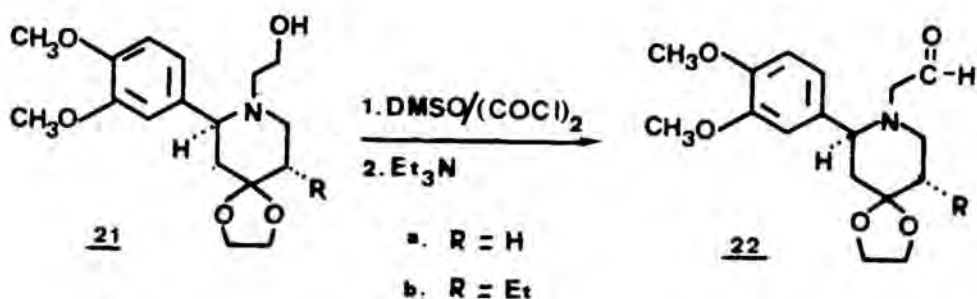
El mètode d'oxidació que varem escollir és el de Swern que empra com a agent oxidant el dimetilsulfòxid,<sup>150</sup> activat

amb clorur d'oxalil.<sup>151</sup> Aquest mètode assegura la finalització de l'oxidació de l'alcohol primari en la fase d'aldehid, és ràpid a pesar de transcórrer en condicions suaus, i dóna lloc a subproductes volàtils, obtenint-se els aldehids de manera molt neta.

El mecanisme de les oxidacions amb DMSO consisteix en la formació d'una sal de sulfoni, en el nostre cas per atac nucleòfil de l'oxigen del sulfòxid sobre el clorur d'oxalil. Es postula que l'intermedi format es troba en equilibri amb una sal de clorosulfoni.<sup>151</sup> La sal de sulfoni és atacada per l'alcohol transformant-se en la sal d'oxosulfoni corresponent, que evoluciona per pèrdua d'un protó i de sulfur de dimetil, cap a l'aldehid.



A l'aplicar l'oxidació de Swern als alcohols 21 obtinguem els aldehids 22 amb rendiments de l'ordre del 80-90%. L'alta inestabilitat d'aquests aldehids va impedir la seva purificació, havent-se d'utilitzar directament.



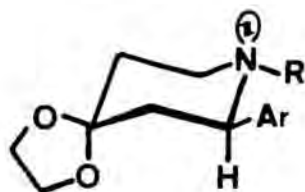
Els aldehids 22 mostraren per  $^1\text{H}$ -RMN un senyal ample a  $\delta 9,5$  degut al protó d'aldehid, i a l'espectre d'IR s'aprecià una banda d'absorció a  $1720\text{ cm}^{-1}$  deguda al grup carbonil.

#### 2.4. Estudi espectroscòpic de les 2-(3,4-dimetoxifenil)piperidines 15, 18, 21 i 22

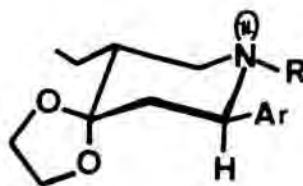
En comparar les dades de  $^1\text{H}$ -RMN de les piperidines de la sèrie b (5-etil) amb les de la sèrie a (desetil), s'aprecia que la introducció del radical etil provoca:

i) l'aparició d'un triplet ( $\underline{J} = 7\text{ Hz}$ ) a  $\delta 0,9$  i un multiplet a  $\delta 1,0-1,2$ , corresponent al metil i al metilè d'aquesta cadena respectivament;

ii) el protó axial de la posició 6 (6-Ha) s'apantalla  $\approx 0,3\text{ ppm}$  per la presència de l'etil en  $\text{C}_5$ , observant-se una simplificació del senyal per l'absència de 5-He, ja que desapareix la constant d'acoblament petita ( $\underline{J} = 2,4\text{ Hz}$ ). Així, el protó 6-Ha modifica la seva multiplicitat d'un triple doblet a un triplet ( $\underline{J} = 12\text{ Hz}$ ).



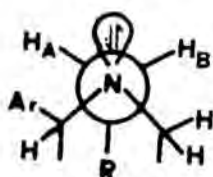
Sèrie a



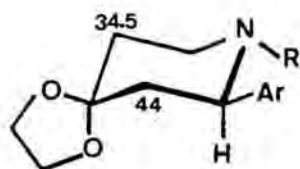
Sèrie b



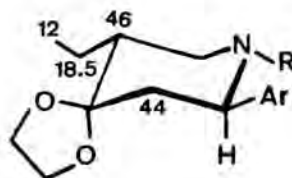
Si observem ara les dades dels protons del metilè unit a nitrogen de 18, 21 i 22, es dedueix que sempre són diastereotòpics, apareixent com un sistema AB en 18 i 22 en que no hi ha protons veïns, i com a dos doblets de doblets ( $J = 10$  i  $5$  Hz) en els aminoetanols 21 en que a més a més acoplen amb els protons del metilè veí, constituint un sistema AA'XX'. Aquest fenomen és degut a la presència d'un centre quiral a la posició 2 de l'anell piperidínic, provocant així un diferent entorn electrònic tal com s'aprecia a la figura.<sup>152</sup>



En observar l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN, la presència del grup etil es manifesta per l'aparició de senyals a  $\delta 12.0$  i  $18.5$  corresponents al metil i al metilè, respectivament. De l'observació dels desplaçaments químics dels carbonis 3 i 5 es despren que la presència d'aquest substituent no provoca en cap cas un efecte apantallant " $\gamma$ -gauche" sobre  $\text{C}_3$ , del que es dedueix que es troba disposat equatorialment en totes les piperidines de la sèrie 5-etil.



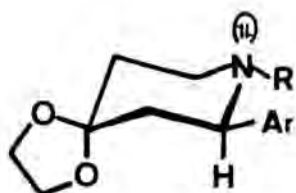
Sèrie a



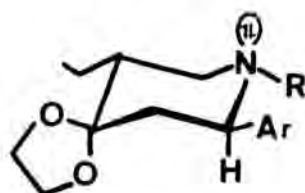
Sèrie b

La introducció de les cadenes de dos àtoms de carboni funcionalitzades sobre l'àtom de nitrogen piperidínic provo-

ca un efecte desapantallant ( $\Delta\delta \approx 6-7$  ppm) sobre el desplaçament químic dels carbonis veïns, més acusat en el carboni substituït pel grup aromàtic. Aquest efecte és en canvi, molt feble ( $\Delta\delta \approx 1$  ppm) sobre els carbonis de la posició  $\beta$ .



Sèrie a



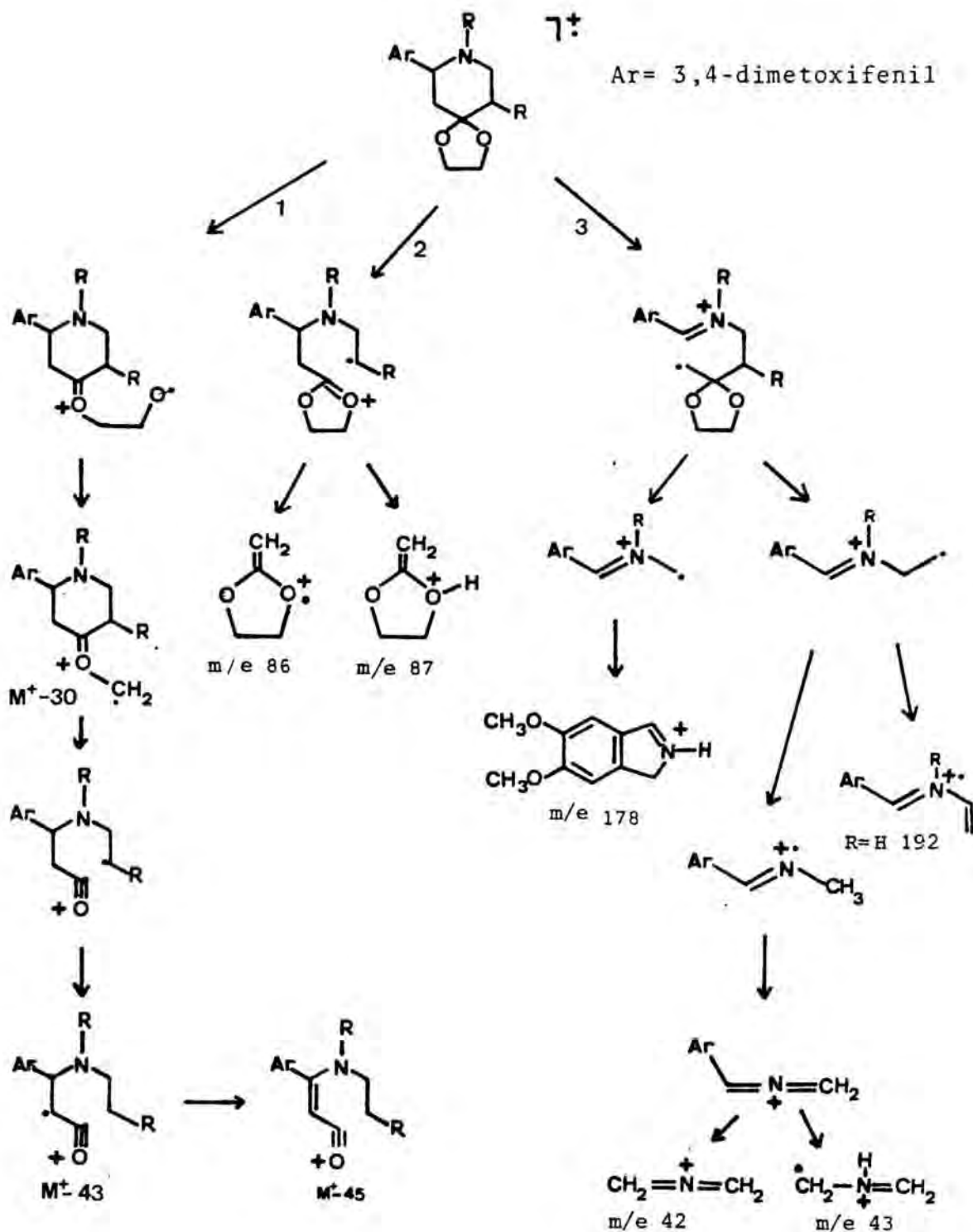
Sèrie b

Les fragmentacions que mostren les piperidines 15, 18, 21 i 22 per espectrometria de masses concorden amb les ja descrites<sup>153</sup> per a sistemes relacionats, i poden classificar-se en tres grups principals:

1. Aquelles que transcórren a través de l'anell d'1,3-dioxolà, per pèrdua de fragments de massa 30 ( $\text{OCH}_2$ ) i 45.
2. Les que ho fan per fragmentació de l'anell de piperidina, quedant l'1,3-dioxolà de m/e 86 o 87.
3. Aquelles que provenen de la fragmentació inicial de l'anell de piperidina donant lloc a un catió isoindolini (m/e 178), ja descrit en el contexte de 2-aryl-4-piperidones<sup>154</sup> i d'altra banda als fragments m/e 42 o 43 característics de l'anell de piperidina.

Així, en comparar les dades de EM de les piperidines 15, 18, 21 i 22 s'observa que les *N*-hidroxiètilpiperidines experimenten una pèrdua d'aigua en el procés tèrmic abans de l'impacte electrònic, i el seu pic molecular, o no s'observa o és d'intensitat molt petita. L'aldehid 22a i l'èster 18 també mostren un pic molecular de molt baixa intensitat, perdent el grup carbaldehid (m/e 320) i metoxicarbonil (m/e 278) respectivament, i que evolucionen cap a m/e 86, pic base per a 22a, i cap a m/e 42, pic base per a 18.

El pic a m/e 42 o 43 també és pic base per als aminoetanolols 21, mentre que les piperidines no substituïdes sobre l'àtom de nitrogen 15 mostren com a pic base els corresponents a m/e 234 i 164 respectivament ( $M^+ - 45$ ).

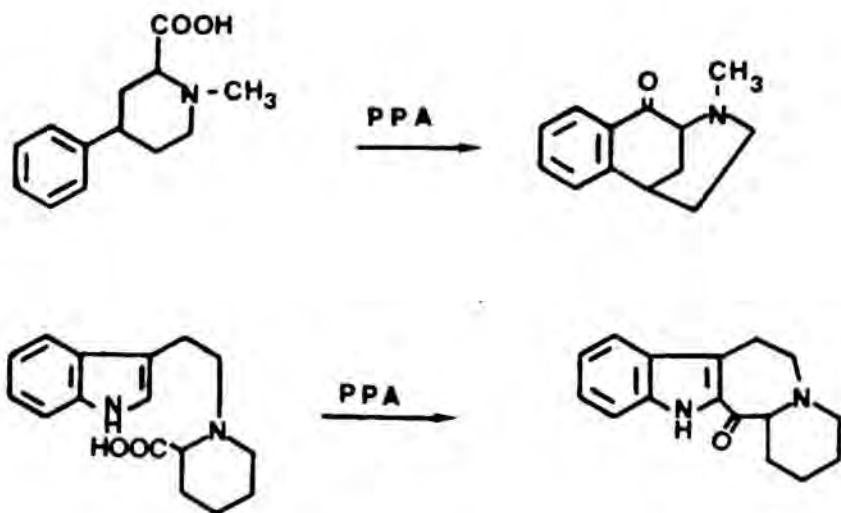


## 2.5. Intents de ciclació de l'àcid 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-4,4-etilendioxi-1-piperidil]acètic (19)

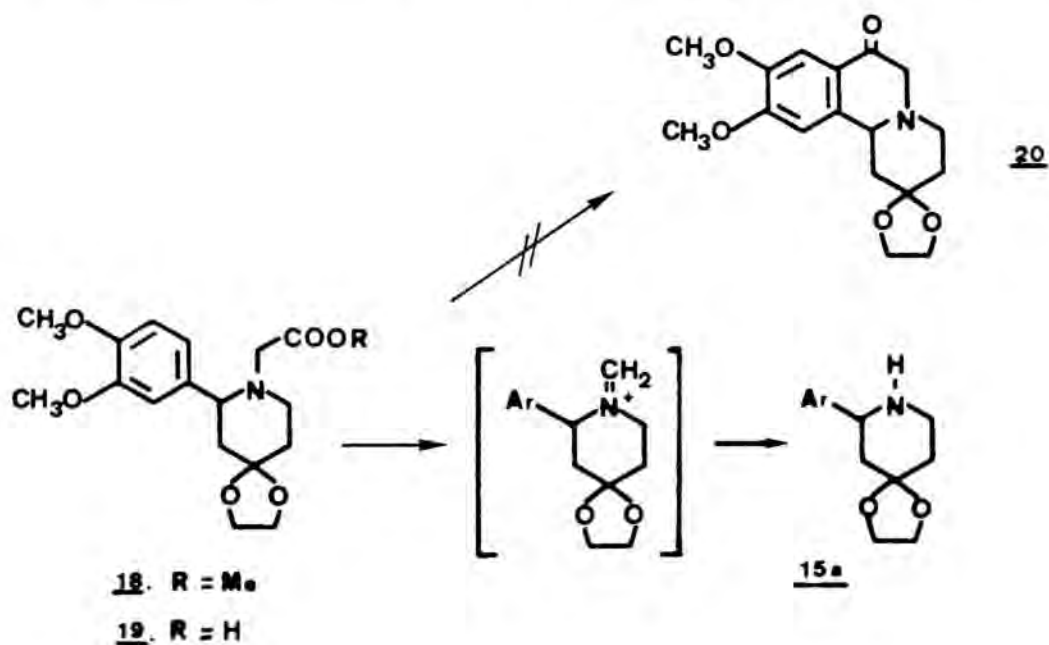
Per assajar una ciclació de Friedel-Crafts a partir de l'èster 18, es procedí en primer lloc a la seva saponificació amb hidròxid bàric al 3% a 80°C en dioxà. Aquest procediment permeté aïllar l'aminoàcid 19 per simple filtració i evaporació del brut de reacció, evitant així la seva descomposició. En l'espectre d'IR s'observà bandes d'absorció a 3600-3150  $\text{cm}^{-1}$ , característiques d' $\alpha$ -aminoàcids, a l'hora que la banda deguda al carbonil d'èster (1740  $\text{cm}^{-1}$ ) havia desaparegut completament. Els senyals més característics en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN fóren singlets a  $\delta$ 3,7 i 4,0 corresponents als protons dels grups metoxil i acetal, respectivament, senyals amples a  $\delta$ 3,4 i 4,4 pels protons metilènics de la cadena d'acètic i el protó axial de la posició 2 que ressonava a  $\delta$ 4,4 en forma de senyal ample.

La ciclació d'aquest àcid s'assajà amb àcid polifosfòric variant les condicions des de 1 h 30 min a 90°C fins 5 h a 140°C, sense detectar en cap cas la 7-oxobenzo[a]quinolizidina desitjada 20.

Aquest fracàs s'interpretà considerant que en medi àcid, els  $\alpha$ -aminoàcids poden experimentar una descarbonil·lació.<sup>90 155</sup> No obstant això, s'han descrit ciclacions d' $\alpha$ -aminoàcids sobre anells aromàtics induïdes per PPA.<sup>156</sup>

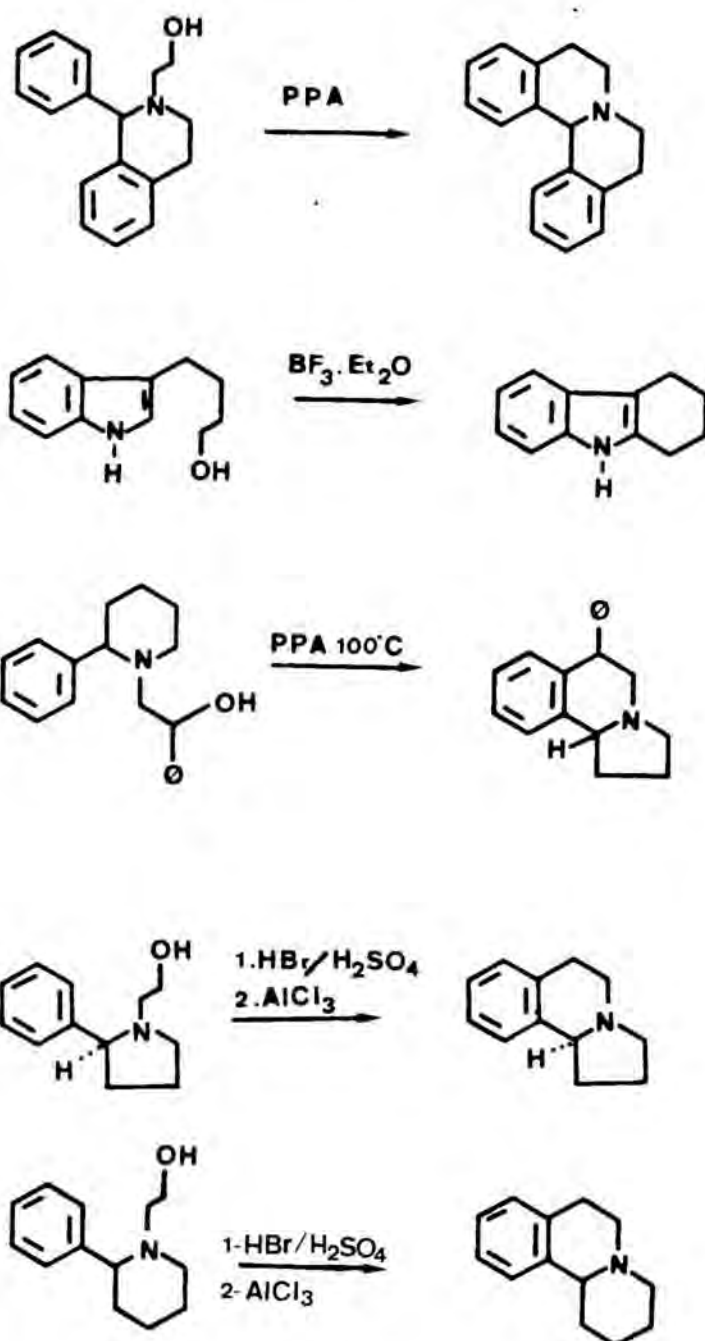


Al tractar **19** amb àcid metanosulfònic o pentòxid de fòsfor com a agents de ciclació, o bé efectuant la transformació sobre el clorur de l'àcid, per tractament de **19** amb  $\text{SOCl}_2$  i posterior tractament amb  $\text{AlCl}_3$ , no s'obtingué el producte de ciclació **20**, aïllant-se la piperidina **15a** com a únic producte de reacció. Aquest fet està d'acord amb la interpretació donada, ja que la sal d'imini que es forma en la descarbonilació de **19** s'hidrolitza proporcionant **15a**.

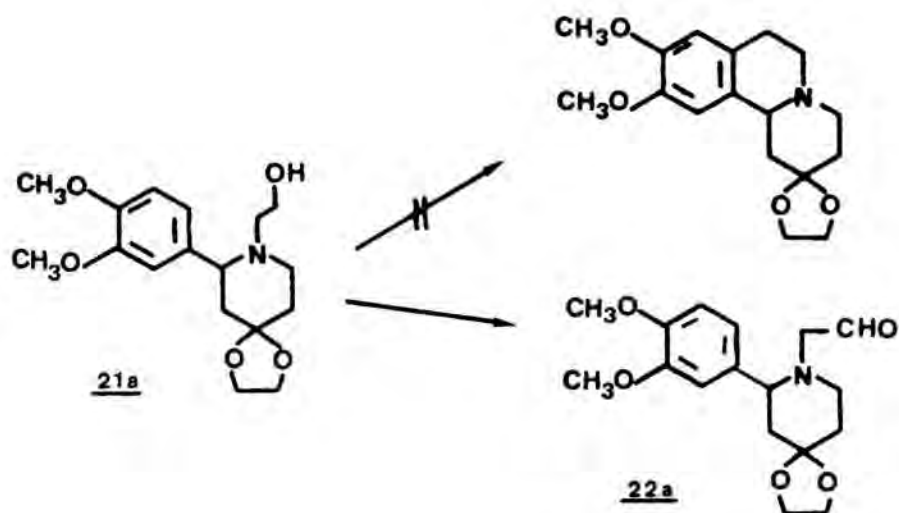


## 2.6. Intents de ciclació de la 1-(2-hidroxietil)piperidona **21a**

La hidroxietilpiperidona **21a** presentà un especial interès sintètic ja que la ciclació d'alcohols primaris sobre anells aromàtics s'ha aplicat sovint amb èxit, i d'altra banda perquè **21** podia proporcionar l'aldehid corresponent **22** per oxidació suau, substitució que no havíem pogut obtenir directament (apartat 2.3.1).

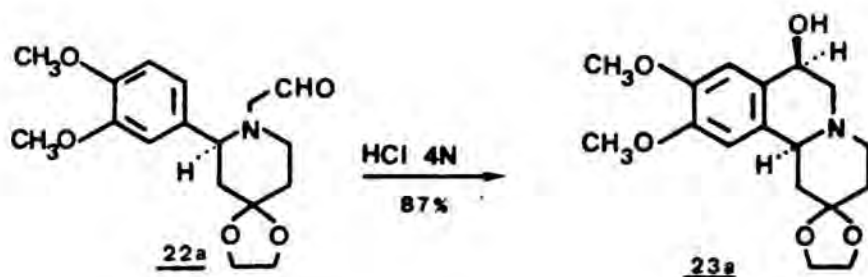


Tots els intents de ciclació de l'aminoetanol 21a utilitzant PPA,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , o  $\text{AlCl}_3$ , resultaren infructuosos, recuperant-se el producte de partida inalterat o bé, en forçar les condicions, productes de polimerització.



## 2.7. Ciclació de l'aldehid 22a

L'aldehid 22a, obtingut a partir de la hidroxietilpiperidina 21a pel mètode d'oxidació de Swern,<sup>150</sup> es tractà amb àcid clorhídric aquós 4N a 0°C durant 3 h. En aquestes condicions s'obtingué la corresponent 7-hidroxibenzo[a]quinilizidina 23a, amb un rendiment del 87%.

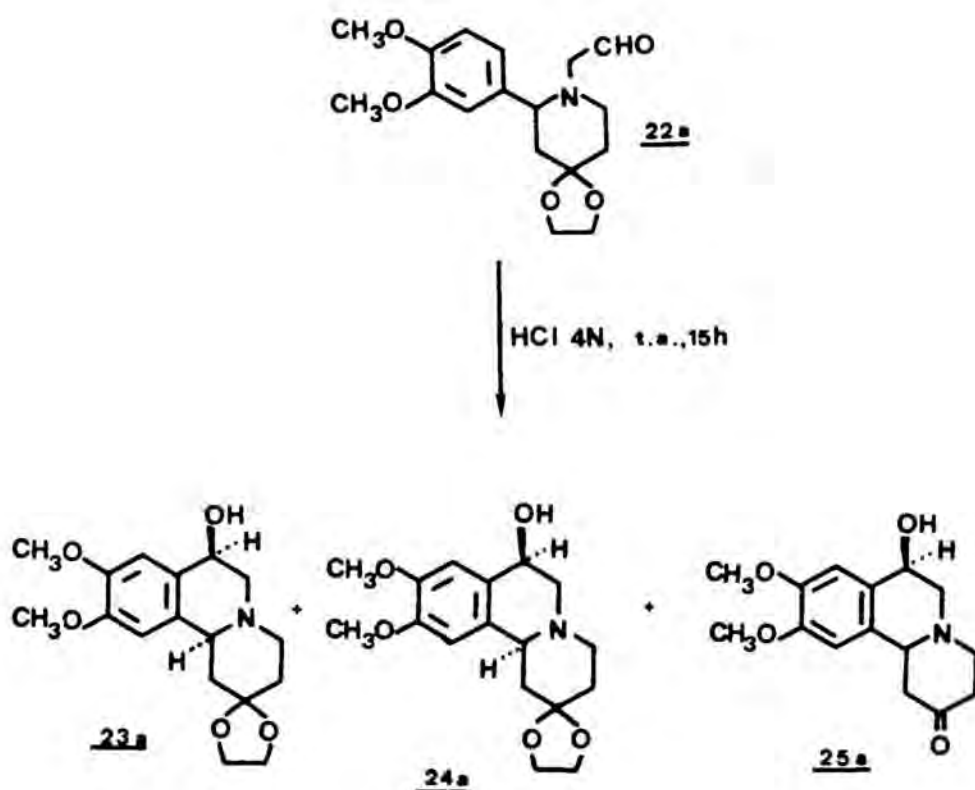


La formació de l'anell B es posà de manifest en l'espectre d'IR per la desaparició de la banda d'absorció a  $1720\text{ cm}^{-1}$  i la presència d'una banda a  $3600\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$  deguda a l'hidroxil de la posició 7. També s'aprecià entre  $2800\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$  unes bandes amples i de poca intensitat, anomenades bandes de Bolhmann. Aquest fet indica que la disposició relativa dels anells B i C és *trans*, ja que tant sols apareixen quan el parell d'electrons lliure del nitrogen de la posició de condensació dels anells té al menys dos protons en una disposició relativa transdiaxial.<sup>162</sup>

A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observà la desaparició del senyal a  $\delta 9,3$  deguda al grup formil i d'un dels protons aromàtics. D'altra banda, el protó metínic de la posició 11b s'observà a  $\delta 3,34$  en forma de doblet de doblets ( $J = 12$  i  $2,5$  Hz), trobant-se per tant en una disposició axial i *trans* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen,<sup>163</sup> la qual cosa implica una relació *trans* entre els anells B i C. Un altre senyal significatiu fou un triplet a  $\delta 4,46$  ( $J = 2,4$  Hz) que s'assignà al protó metínic de la posició 7. La constant d'acoblament d'aquest senyal és pròpia d'una disposició pseudoequatorial, deixant per tant el grup hidroxil en una disposició pseudoaxial. Això vingué confirmat per les dades espectroscòpiques de  $^{13}\text{C}$ -RMN, ja que  $\text{C}_6$  i  $\text{C}_7$  mostraren un desplaçament químic de  $59,3$  i  $66,8$  ppm respectivament. Aquestes dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN concorden amb les ja descrites per sistemes benzo|a|quinolizidínics que presenten una relació *trans*,<sup>164</sup> tenint en compte l'efecte que exerceix el grup hidroxil, que desapantalla uns  $38$  ppm al carboni que el soporta, i uns  $7$  ppm al carboni veí. Els estudis estructurals posteriors (capítol 3) varen corroborar aquesta estereoquímica, així com la de les benzo|a|quinolizidines que veurem en aquest capítol.

Quan la mateixa reacció es dugué a terme a temperatura ambient durant  $15$  h, juntament amb **23a**, s'observà la formació de **24a**, epímer en  $\text{C}_7$  i, de la separació cromatogràfica en columna s'aïllà també el compost **25a** procedent de la hidròlisi de l'acetal **23a** en el medi àcid.





La formació de **24a** es posà de manifest a l'observar-se en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN un doblet de doblets ( $\underline{J} = 12,6$  i  $2,8$  Hz) a  $\delta 3,85$  pel protó metínic 11b-H, dada que correspon a un sistema B/C *trans*.<sup>163</sup> D'altra banda, 7-H aparegué com un doblet de doblets a  $\delta 4,74$ , amb una constant d'acoblament  $\underline{J} = 7$  Hz, indicant un canvi de disposició ( $\underline{J} = 2,2$  Hz en **23a**), quedant per tant axial i *cis* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen, cosa que explica el seu petit desapantallament ( $\Delta\delta \approx 0,28$ ). Finalment, s'observà que el senyal corresponent al protó aromàtic 8-H apareix 0,21 ppm desapantallat respecte al seu valor per **23a**, ja que en el primer cas el grup hidroxil es situa en el mateix pla que 8-H.

La presència del compost **25a** es manifestà per l'aparició a l'espectre d'IR d'un senyal a  $1680\text{ cm}^{-1}$  deguda al grup carbonil en  $\text{C}_2$  i, a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, pel desapantallament dels protons veïnals 1-H i 3-H. En quant a l'estereoquímica, 11b-H aparegué en forma de doblet de doblets

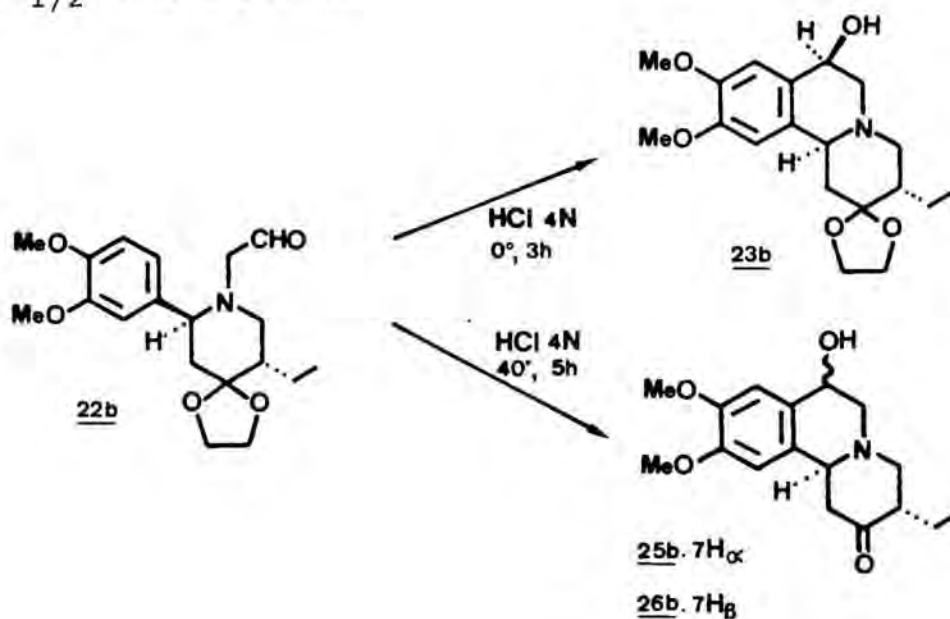
( $J = 12$  i  $3.3$  Hz) a  $\delta 3.45$  i el protó de la posició 7 en forma de triplet ( $J = 2.2$  Hz) a  $\delta 4.54$ , fets que indiquen una relació *trans* entre els anells B i C, i una disposició pseudoaxial per l'hidroxil de la posició 7.

## 2.8. Ciclació de l'aldehid 22b

Paral·lelament a la ciclació de 22a s'efectuà la reacció de 22b amb àcid clorhídric aquós 4N, durant 3 h a  $0^{\circ}\text{C}$ , proporcionant la 7-hidroxibenzo[a]quinolizidina 23b, amb un rendiment del 87%.

Quan la reacció s'allargà a 5 h i s'efectuà entre  $35$  i  $40^{\circ}\text{C}$ , s'obtingué una mescla de les 7-hidroxibenzo[a]quinolizidines 25b i 26b, separades per cromatografia en columna i identificades per les seves dades espectroscòpiques. Ambdós compostos mostraren un senyal a  $1690\text{ cm}^{-1}$  en l'espectre d'IR degut al grup carbonil. El valor lleugerament baix en relació a una cetona es deu a la coneguda interacció que exerceix l'àtom de nitrogen en  $\gamma$  respecte al grup carbonil.<sup>165</sup>

La diferència fonamental que presentaren les cetones 25b i 26b en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN es deu a la disposició relativa del protó 7-H. Així, en 25b aquest es presenta com un senyal a  $\delta 4.52$  ( $W_{1/2} = 4$  Hz) i en 26b com un senyal ample ( $W_{1/2} = 8\text{ Hz}$ ) a  $\delta 4.74$ .



Malgrat la coneguda facilitat per a la determinació d'una disposició axial o equatorial d'un grup hidroxil en un sistema ciclohexànic per espectroscòpia de  $^{13}\text{C}$ -RMN,<sup>166</sup> gràcies a la interacció estèrica 1,3-diaxial, en el nostre cas la disposició del grup hidroxil no donà lloc a cap variació apreciable ja que les posicions 5 i 11a es troben ocupades per un nitrogen i un  $\text{C}_{(\text{sp}^2)}$ , respectivament. Tant sols s'observà un petit desapantallament de  $\text{C}_8$  en el compost **26b**, ja que l'hidroxil es troba situat en el seu mateix pla. La disposició equatorial del grup etil, en canvi, s'estableix per l'absència d'efecte " $\gamma$ -gauche" sobre  $\text{C}_1$ , i pels desplaçaments químics de  $\text{C}_3$  i  $\text{C}_4$ , per comparació de les seves dades amb la benzo|a|quinolizidin-2-ona **25a**, que no posseeix el grup etil a la posició 5.

## 2.9. Obtenció de les 9,10-dimetoxi-2,2-etilendioxibenzo|a|quinolizidines **30**

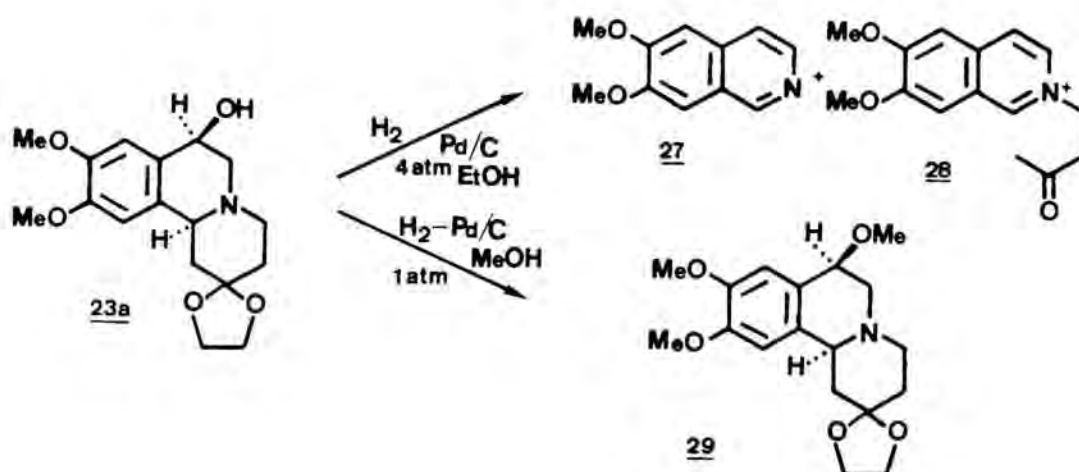
### 2.9.1. Intentos d'hidrogenolisi de l'alcohol **23a**

La reducció del grup hidroxil de la posició 7 dels compostos **23** i **24a** s'assajà en primer lloc sobre la benzo|a|quinolizidina **23a**. En tractar-se d'un hidroxil benzílic, el tractament amb hidrogen utilitzant palladi sobre carbó al 10% com a catalitzador, hauria de conduir al nucli reduït desitjat **30a**.<sup>167</sup>

En aquest sentit s'assajaren diverses condicions de reacció, variant el medi àcid (acètic, perclòric, clorhídric i sulfúric), el dissolvent (MeOH, EtOH, HCl aq 6N), la pressió (de 1 a 4 atm), i la proporció de catalitzador (5-15% en pes). Tots els intents varen fallar, aïllant-se tant sols el producte de partida inalterat o bé els productes de fragmentació **27** i **28** en forçar les condicions. Tampoc s'hidrogenolitzà el clorhidrat de **23a**, prèviament cristallitzat. Quan s'emprà metanol, s'obtingué el producte resultant de la substitució de l'hidroxil per metoxil. Els compostos **27-29** s'assignaren per les seves dades espectroscòpiques.

Així, la isoquinolina **27** es comparà amb les dades espectroscòpiques descrites per l'isoquinolina.<sup>168</sup> La sal d'imini **28** presentà com a senyals més importants en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN un singlet a δ 2.1 corresponent al metil veinal del grup carbonil, dos triplets a δ 3.34 i 4.76 assignats a COCH<sub>2</sub> i NCH<sub>2</sub> respectivament, i senyals a la zona aromàtica a δ 7.72, 7.76, 8.22, 8.52 i 9.5, característics dels sistemes isoquinilínics alquilats sobre l'àtom de nitrogen.

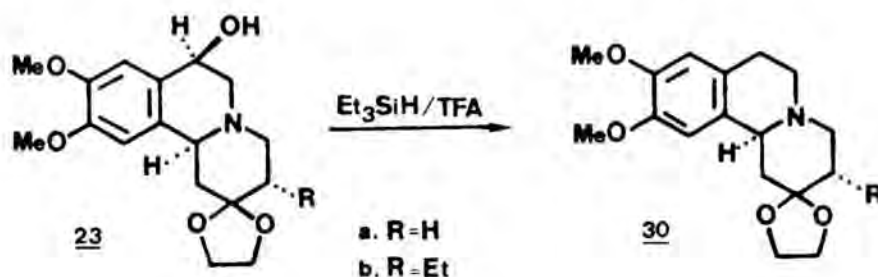
El derivat metoxilat **29** mostrà a més a més de les dades comparables al producte de partida **23a**, un singlet a δ 3.35 característic d'un grup metoxil.



### 2.9.2. Reducció de la funció alcohol amb trietilsilà

Un procediment alternatiu per a la reducció d'alcohols a metilè, el constitueix el tractament del compost hidroxílic amb hidrur de trietilsilil. Aquest hidrur, activat per l'acció d'àcids de Lewis com el trifluorur de bor<sup>169</sup> o bé de l'àcid trifluoroacètic,<sup>170</sup> redueix alcohols capaços de generar carbocacions estables, com són els benzílics o terciaris.

Així, el tractament dels alcohols **23** i **24a**, que presenten el grup carbonil protegit en forma d'acetal etilènic, es realitzà amb trietilsilà, i àcid trifluoroacètic <sup>170</sup> com a agent activant, en clorur de metilè, proporcionant les benzo|a|quinolizidines **30** amb rendiments de l'ordre del 50%.

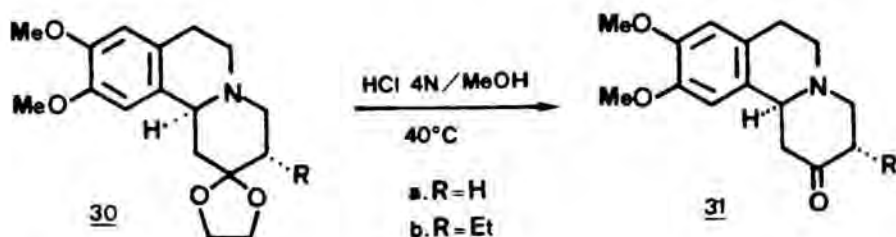


En l'espectre d'IR de les quinolizidines **30** no s'observà la banda deguda a l'hidroxil a  $3600-3300\text{ cm}^{-1}$ , apareguent a  $2800-2600\text{ cm}^{-1}$  les bandes de Bolhmann indicatives de la relació *trans* entre els anells B i C. A més a més, a l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN s'observà un senyal a  $\delta 3,35$  assignable al protó metínic 11b-H, desplaçament característic d'una relació B/C *trans*, així com un menor  $\Delta\delta$  entre els protons aromàtics 8-H i 11-H, degut a l'absència de l'efecte desapantallant del grup hidroxil en C<sub>7</sub> ( $\Delta\delta \approx 0,4\text{ ppm}$ ).

En l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN no s'observà el senyal a  $\delta 67$  pel C<sub>7</sub>, el que està d'acord amb l'absència del grup hidroxil, apreciand-se l'apantallament dels carbonis C<sub>6</sub> ( $\Delta\delta \approx 7\text{ ppm}$ ) i C<sub>7</sub> ( $\Delta\delta \approx 37\text{ ppm}$ ) que ressonaven a  $\delta 51,5$  i  $\delta 29,3$  respectivament, confirmant alhora la disposició *trans* entre els anells B i C.

## 2.10. Obtenció de les 9,10-dimetoxibenzo|a|quinolizidin-2-ones **31**

La hidròlisi dels acetals etilènics es realitzà per tractament d'una dissolució metanòlica de **30** amb àcid clorhídric 4N a 40°C durant 7 hores.



La transformació tingué lloc amb èxit (80%) i es posà de manifest en apareixer a l'espectre d'IR una banda a  $1710\text{ cm}^{-1}$  (20a) o  $1690\text{ cm}^{-1}$  (20b) característica del grup carbonil. A l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  els protons metínic 11b-H  $\delta 3,5$ , indicant una relació *trans* entre els anells B i C, que es confirmà pel desplaçament químic dels carbonis 6 i 7 ( $\delta 50,5$  i  $\delta 29,0$ , respectivament). D'altra banda, els  $\text{C}_2$  ressonaven a  $\delta 209\text{ ppm}$ , ja que es tractava de carbonis carbonílics.

En el contexte de l'estudi estructural, es realitzà l'anàlisi espectroscòpica exhaustiva de les benzo|a|quinolizidines sintetitzades fins aquí (23-26 i 30-31), que veurem al capítol 3 de la present memòria.

Protó	15a	15b	18	21a	21b	22a	22b
2-Ha	3,6-3,9 m	3,80 dd (12, 2,8)	3,56 dd (11,2, 2,2)	3,32 dd (10, /,6)	3,4 dd (11, 3,7)		
3-Ha	1,76 ta (12)	1,66 t (12,6)	1,94 t (10,7)	1,84 t (12)		1,6-2,1 m	2,32 t (12)
3-He	1,6-2,0 m	1,90 dd (12,6, 2,8)	1,7-1,8 m	1,6-2,0 m		1,6-2,1 m	
5-Ha	1,6-2,0 m	1,78 m	2,04 td (11,6, 4,4)	2,32 td (12, 2,4)		1,6-2,1 m	
5-He	1,6-2,0 m	-----	1,7-1,8 m	1,6-2,0 m	-----	1,6-2,1 m	
6-Ha	2,99 td (12, 2,4)	2,68 t (12)	2,67 td (11,2 2,6)	3,56 (td) (10, 3,6)		3,3 ta (10)	
6-He	3,14 ddd (12, 3,6, 1,6)	3,28 dd (12, 4,2)	3,08 ddd (11,2, 4,5, 2,6)	3,12 ddd (10, 4,2, 2,4)	3,3-3,4 m		3,39 t (7)
CH <sub>2</sub> O	3,99 sa	3,9-4,0 sa	3,9 m	3,9 m	3,9-4,1 m	3,9 m	3,8-3,9 m
CH <sub>3</sub> O	3,85 s	3,86 s	3,79 s	3,79 s	3,86 s	3,8 s	3,86 s
	3,88 s	3,89 s	3,81 s	3,81 s	3,87 s		3,87 s
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	1,0-1,2 m	-----	-----	1,0-1,2 m	-----	1,6-1,8 m
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	0,94 t (7)	-----	-----	0,96 t (7)	-----	0,97 t (7)
2'-H	7,02 d (2)	6,94 d (2)	6,96 d (1,6)	6,7-6,8 m	6,8-6,9 m	6,6-6,8 m	6,7-7,1 m
5'-H	6,80 d (8)	6,80 d (8)	6,80 d (8)	6,7-6,8 m	6,8-6,9 m	6,6-6,8 m	6,7-7,1 m
6'-H	6,93 dd (8, 2)	6,90 dd (8, 2)	6,88 dd (8, 1,6)	6,7-6,8 m	6,8-6,9 m	6,6-6,8 m	6,7-7,1 m
Altres	-----	-----	NCH <sub>2</sub> 2,88 i 3,28 sistema AB (14) COOCH <sub>3</sub> 3,57 s	NCH <sub>2</sub> 2,64 dd 2,70 dd (10, 4,8) CH <sub>2</sub> OH 3,2-3,3 m OH 2,46 sa	NCH <sub>2</sub> 2,6-2,8 2dd (10, 5) CH <sub>2</sub> OH 3,3-3,4 m	NCH <sub>2</sub> 2,6 <sup>2</sup> d 3,1 d sistema AB (17) CHO 9,3 s	NCH <sub>2</sub> 2,86 dd (17, 2,4) CHO 9,50 d (1,2)

Taula 2.1. Dades espectroscòpiques de <sup>1</sup>H-RMN de les piperidines sintetitzades

	15a	15b	18	21a	21b	22b
C-2	59,1	59,3	64,1	66,1	66,0	65,4
C-3	42,9	44,1	44,0	44,4	44,8	44,3
C-4	107,4	109,7	107,0	107,0	108,8	108,7
C-5	34,5	46,6	34,8	34,8	45,7	45,8
C-6	44,1	49,2	51,0	50,0	54,8	55,9
C-1'	135,1	136,8	135,1	135,5	135,5	134,1
C-2'	110,3	109,9	110,3	110,6	110,4	110,4
C-3'	149,1	149,0	149,3	149,3	149,2	149,1
C-4'	148,5	148,2	148,4	148,4	148,3	148,2
C-5'	111,2	111,0	111,0	111,3	111,1	111,1
C-6'	119,1	118,8	120,0	119,9	119,9	120,3
OCH <sub>3</sub>	55,9	55,9	55,8 55,9 51,3	55,9	55,9	55,9 56,0
OCH <sub>2</sub>	64,3 64,6	64,9 65,2	64,2 64,4	64,3 64,4	65,1 64,9	65,2 64,9
NCH <sub>2</sub>	---	---	55,5	54,7	54,8	57,2
XCH <sub>2</sub>	---	---	---	58,4	58,4	---
<u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	---	18,3	---	---	18,5	18,3
CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub>	---	12,0	---	---	12,1	12,0
C=O	---	---	171,4	---	---	201,7

Taula 2.2. Dades de <sup>13</sup>C-RMN de les piperidines obtingudes



	23a	23b	25a	25b	26b	30a	30b	31a	31b
C-1	41,0	41,4	47,3	47,6	46,5	40,8	40,4	47,6	47,6
C-2	107,7	109,7	208,3	209,1	210,0	107,9	109,3	208,7	209,7
C-3	34,7	46,4	41,3	51,6	50,1	34,3	45,0	41,1	51,1
C-4	53,2	59,4	54,5	60,4	60,4	53,5	57,9	54,8	60,8
C-6	59,3	57,9	58,8	58,7	56,4	51,5	51,1	50,8	50,5
C-7	66,8	67,0	66,7	66,9	66,5	29,3	28,6	29,3	29,4
C-7a	128,9	129,2	128,3	128,5	128,9	126,5	126,3	126,2	126,1
C-8	112,2	112,2	112,3	112,1	110,5	111,5	111,6	111,5	111,5
C-9	148,9	148,8	149,3	148,4	148,4	147,5	147,6	147,9	147,8
C-10	148,0	148,0	148,5	149,2	148,8	147,2	147,1	147,6	147,5
C-11	107,4	107,6	107,2	107,2	107,7	108,1	108,2	107,9	107,9
C-11a	129,9	130,2	129,0	128,9	129,4	129,6	129,0	128,6	128,6
C-11b	60,1	60,1	61,6	62,5	62,2	59,8	59,6	61,5	62,4
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	---	18,3	---	19,3	19,3	---	18,1	---	19,3
$\text{CH}_2\text{CH}_3$	---	12,0	---	11,6	11,7	---	11,7	---	11,7
$\text{OCH}_3$	55,9	55,9	56,0	55,9	56,0	55,8	55,6	55,9	55,9
	56,0	56,1	56,1	56,0	56,1	56,1	56,0	56,0	56,0
$\text{OCH}_2$	64,4	65,3	---	---	---	64,4	65,0	---	---
	64,5	65,4	---	---	---	64,5	65,2	---	---
	64,5								

Taula 2.3. Dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN de les benzo[a]quinolizidines obtingudes

Taula 2.4. Dades de EM de les 3,4-dimetoxifenilpiperidines

	15a	15b	21a	21b	18	22b
M <sup>+</sup>	279 (81)	307 (7)	323 (4)	351 (1)	351 (1)	349 (0,1)
	248 (92)	276 (8)	292 (60)	320 (16)	294 (10)	320 (8)
	234 (100)	262 (31)	279 (60)	307 (1)	278 (3)	177 (15)
	218 (44)	248 (3)	248 (3)	276 (1)	248	164 (6)
	192 (36)	192 (11)	177 (10)	262 (2)	177(2)	156 (47)
	178 (36)	178 (40)	164 (11)	220 (2)	164 (3)	127 (47)
	164 (73)	164 (100)	167 (6)	171 (19)	128 (22)	115 (47)
	151 (19)	151 (40)	149 (18)	164 (15)	99 (24)	101 (16)
	87 (29)	115 (40)	128 (78)	156 (63)	87 (20)	86 (100)
	69 (17)	87 (49)	99 (78)	151 (10)	45 (9)	61 (26)
	57 (10)	55 (17)	87 (6)	127 (54)	43 (12)	58 (45)
	55 (10)	43 (16)	55 (22)	115 (65)	42 (100)	49 (55)
	44 (10)		43 (37)	86 (3)		42 (66)
	42 (6)		42 (100)	58 (52)		
				43 (100)		

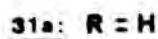
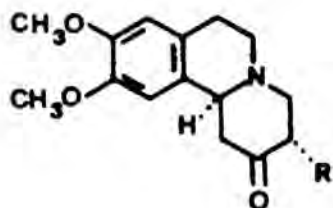
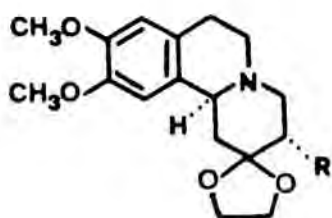
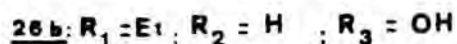
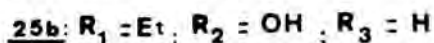
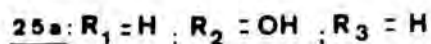
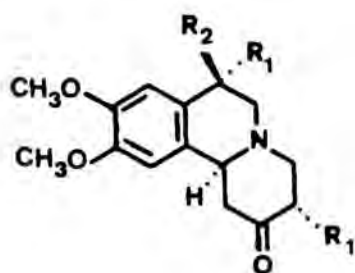
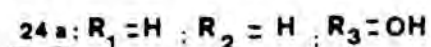
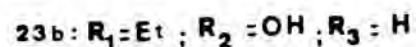
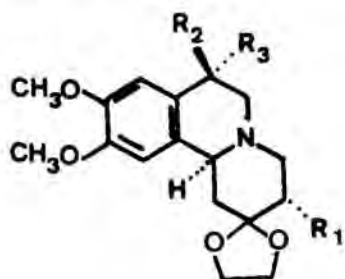
### Capítol 3

Estudi estructural de  
benzo|a|quinolizidines

En el capítol 2 hem descrit una nova via sintètica per a les benzo|a|quinolizidin-2-ones 31a i 31b, per tractament àcid dels corresponents 2-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-etilendi-oxipiperidina-2-acetaldehids 22 i hidròlisi final de la funció acetal. Els compostos 31 són coneguts intermedis sintètics dels alcaloides de la Ipeca<sup>32</sup> i altres anàlegs amb activitat antihipertensiva, tal com hem vist a la intro-

ducció de la present memòria, però malgrat els nombrosos treballs que s'han dut a terme sobre la seva síntesi i reactivitat, no s'han descrit estudis complets de  $^1\text{H}$ -RMN. Aquesta tècnica tant sols s'ha utilitzat per a assignar el protó metínic de la posició 11b, ja que el seu desplaçament químic i les magnituds de les seves constants d'acoblament permeten la determinació de la disposició relativa dels anells B i C,<sup>163</sup> tal com hem fet al capítol anterior. Tal com s'aprecia a la taula 3.2, les dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 31a i 31b descrites a la bibliografia<sup>164</sup> concorden amb les obtingudes per nosaltres en tota la sèrie.

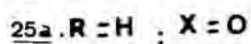
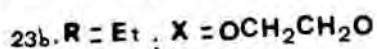
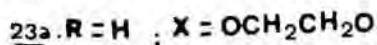
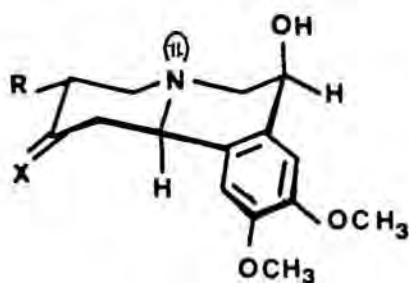
En quant a l'espectrometria de masses, tant sols es troben a la literatura les fragmentacions característiques del nucli bàsic benzo[a]quinolizidina,<sup>172</sup> però no hi ha cap estudi d'EM de les benzo[a]quinolizidin-2-ones. Finalment, també es va considerar d'interès l'estudi cristal·logràfic per raigs X per a confirmar l'anàlisi molecular realitzada per espectroscòpia.



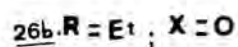
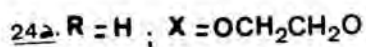
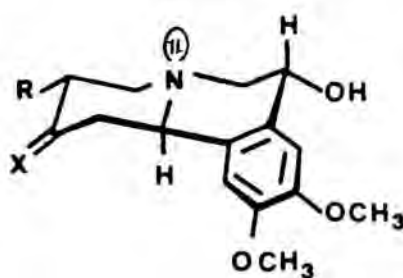
### 3.1. Estudi de les 7-hidroxibenzo[a]quinolizidines per $^1\text{H}$ -RMN

Tal com hem vist als apartats 2.7 i 2.8, els senyals més característics dels compostos 23, 24, 25 i 26, en què hi ha un grup hidroxil a la posició 7, corresponen als protons metínic de les posicions 11b i 7. Així, 11b-H apareix a  $\delta \approx 3,3$  en la sèrie  $\beta$ -hidroxi i a  $\delta \approx 3,6$  en la sèrie  $\alpha$ -hidroxi, on es troba afectat pel grup hidroxil *syn*. En tots els cassos, la seva multiplicitat és de doblet de doblets ( $J = 12$  i  $2.5$  Hz), valors que confirmen tant la seva disposició axial com la disposició *trans* entre els anells B i C.<sup>163</sup> D'altra banda, la presència de l'hidroxil pseudoequatorial en C<sub>7</sub> en els compostos 23 i 25 es confirmà pel valor del desplaçament químic del protó *ipso* pseudoequatorial, així com per la magnitud de les seves constants d'acoblament. A més a més, la presència d'un grup hidroxil pseudoequatorial en els compostos 24a i 26b implica una disposició *syn* entre 7-H i el parell d'electrons lliure del nitrogen, que provoca un desplaçament cap a camps més baixos ( $\Delta\delta \approx 0,3$  ppm).<sup>173</sup> La diferent disposició del grup hidroxil també provoca una variació del desplaçament químic dels protons aromàtics,<sup>174</sup> que ja hem vist als apartats 2.7 i 2.8.

Sèrie 7-OH $\beta$



Sèrie 7-OH $\alpha$



La resta de desplaçaments de  $^1\text{H}$ -RMN de l'estructura quinolizidínica són de l'ordre de 1,5-3,2 ppm, mostrant solapaments que dificulten la seva assignació unívoca. L'assignació completa dels senyals de 23, 24a, 25 i 26b<sup>175</sup> s'ha realitzat en base a la informació extreta de l'espectre d'homocorrelació bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ <sup>176</sup> del compost 23a, que s'ha emprat com a model, i la determinació de les constants d'acoblament ha estat possible per tècniques de desacoblament selectiu de protó.

En aquesta sèrie, de l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del compost 23a varem observar: i) l'existència d'una corre-

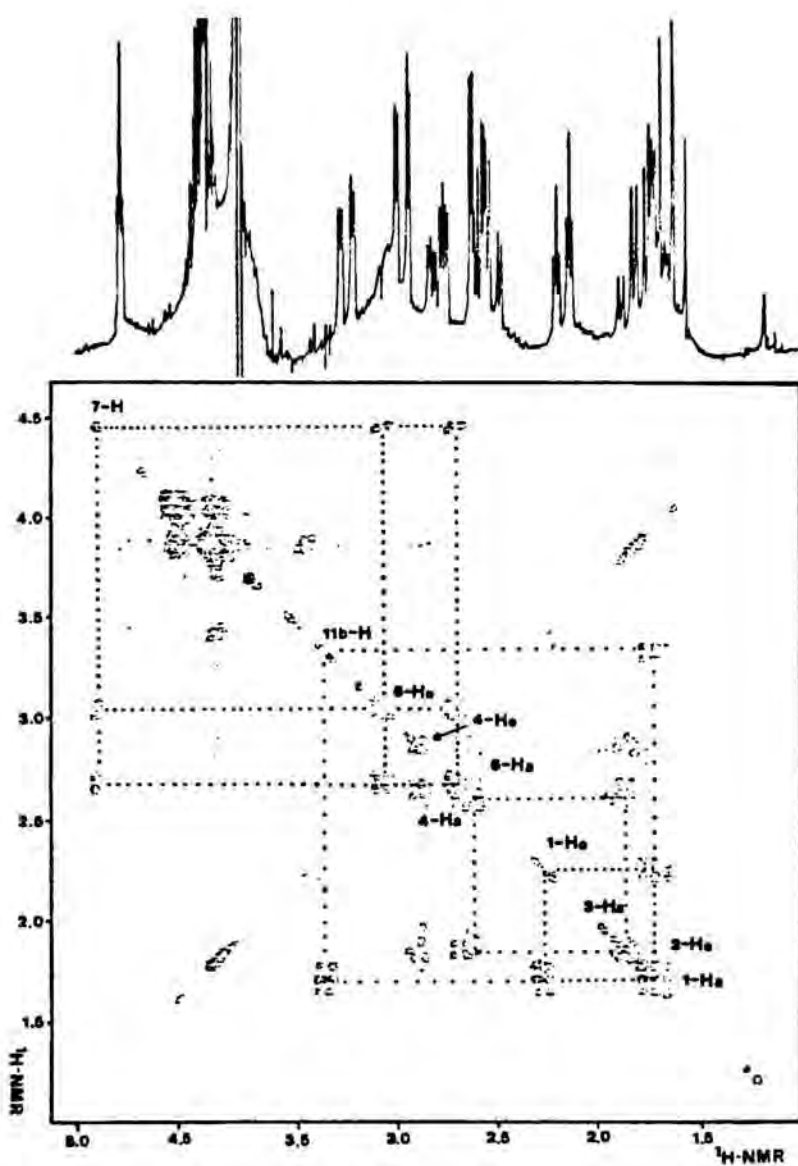


Figura 3.1. 2D RMN d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) de 23a

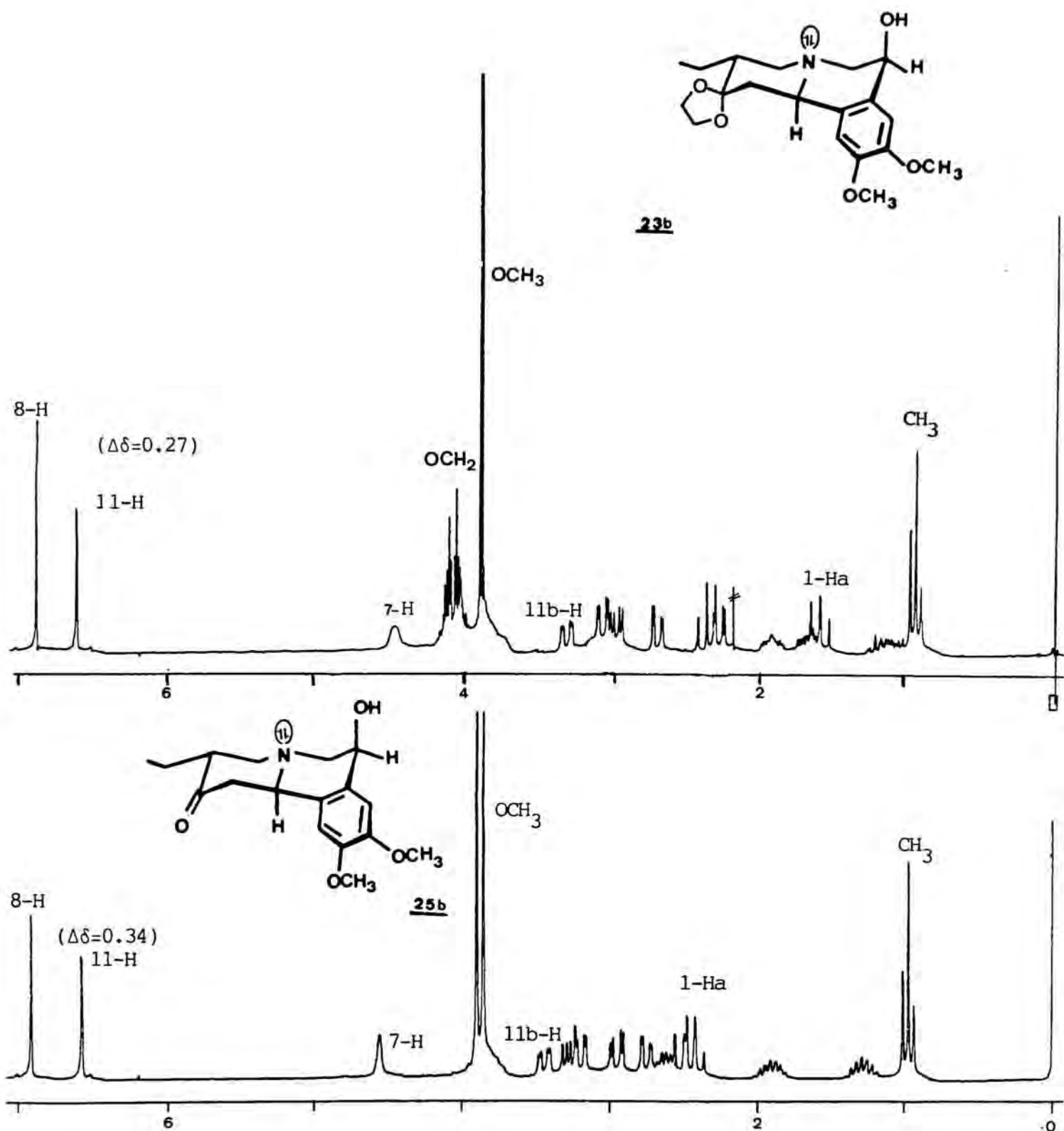


Figura 3.2. Espectres de  $^1\text{H-RMN}$  dels compostos **23b** i **25b**



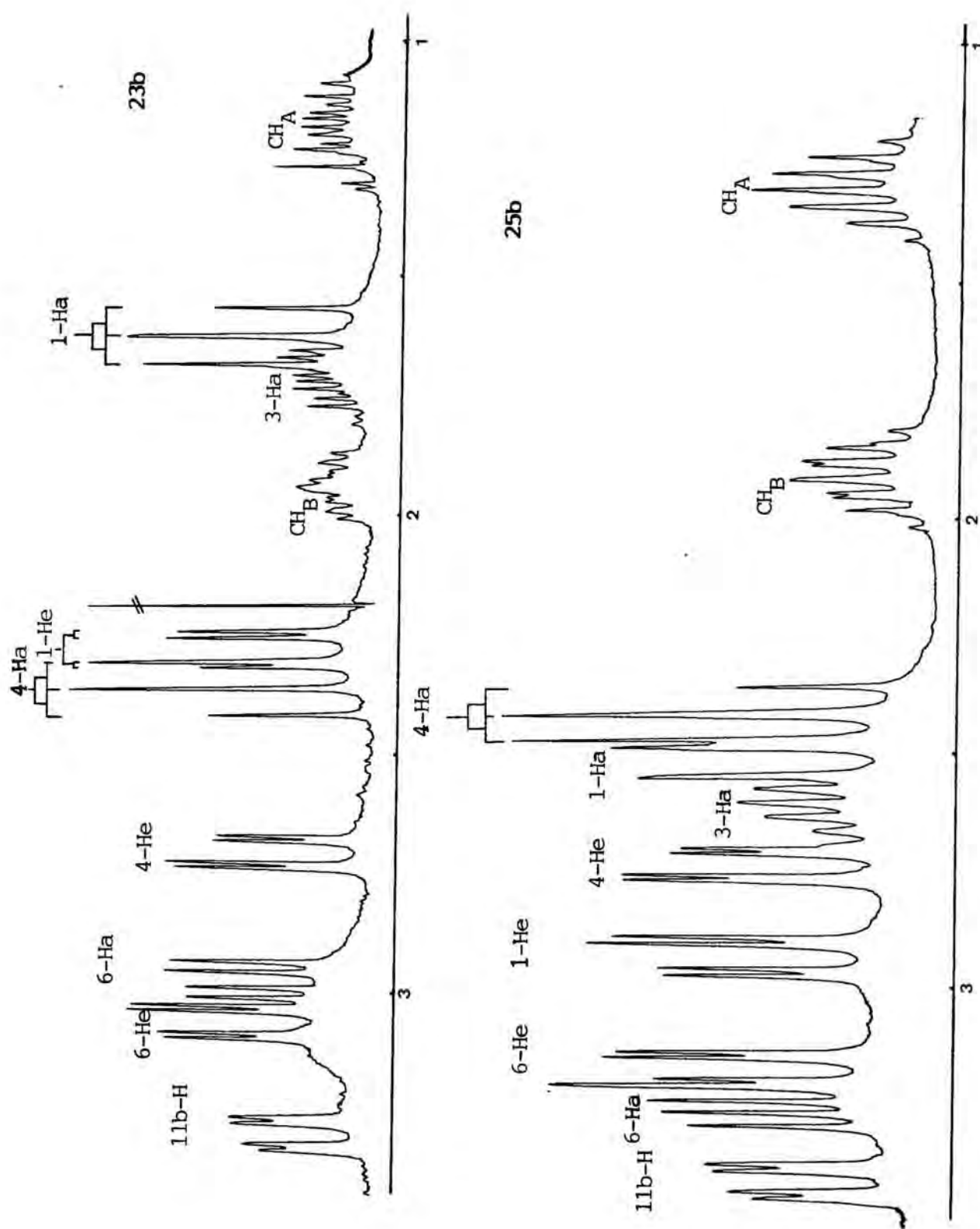
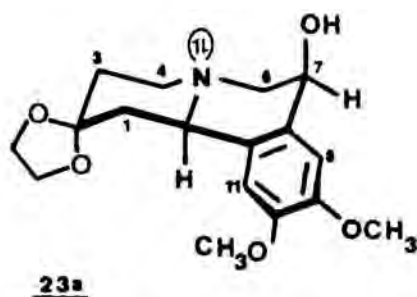


Figura 3.2. Zona alifàtica ampliada dels espectres de  $^1\text{H-NMR}$  dels compostos 23b i 25b

lació entre el senyal de 7-H i els senyals a  $\delta$ 2,69 i 3,05, que permet l'assignació d'aquests últims senyals als protons metilènics de la posició 6. El senyal a camps més baixos s'assignà al protó *syn* respecte al parell d'electrons del nitrogen,  $^{173}$  o sigui 6-He; ii) la correlació entre el senyal de 11b-H i els senyals centrats a  $\delta$ 2,27 i 1,72 permeteren la seva assignació als protons de la posició 1-equatorial i 1-axial, respectivament; iii) també s'observà un doblet de doblets a  $\delta$ 2,89, que correlacionava amb 4-Ha i 3-H, essent assignat a 4-He.



Els espectres dels compostos 25a, 25b i 26b en que s'ha hidrolitzat l'acetal de la posició 2, s'assignaren en base a les dades anteriors, tot tenint en compte l'efecte desapantallant que exerceix el grup carbonil sobre els protons de les posicions veïnes ( $\Delta\delta \approx 0,7$  ppm),  $^{177}$  quedant 1-He com al protó més desapantallat d'aquests, degut a l'efecte anisotròpic de l'anell aromàtic. Aquesta variació en comparar la zona alifàtica s'aprecia molt bé com es veu a l'exemple de la figura 3. .

Les assignacions realitzades es troben llistades a la taula 3.1.



ARMÀCIA

### 3.2. Estudi de les benzo|a|quinolizidines 30 i 31 per $^1\text{H}$ -RMN

La reducció amb hidrur de trietilsilil dels alcohols **23** conduí als acetals etilènics de les benzo|a|quinolizidin-2-ones **30**. L'eliminació del grup hidroxil promou, tant en la sèrie desetil(a) com en la sèrie 3-etil (b), la desaparició de l'efecte desapantallant sobre els protons aromàtics. De fet, aquests protons apareixen a  $\delta$  6,55 i 6,52 en **30a** i collapsen a  $\delta$  6,59 en **30b**. Per aquesta raó, si es pren com a valor base per aquests sistemes  $\delta$  6,55 ppm, es pot dir que la presència d'un grup hidroxil pseudoaxial desapantalla  $\approx 0,3$  ppm a 8-H, mentre que si és pseudoequatorial provoca un major desapantallament ( $\Delta\delta \approx 0,44$  ppm). El protó metínic 11b-H no es veu afectat apareixent a  $\delta$  3,34 i 3,36 en **30a** i **30b**, respectivament. La seva constant d'acoblament,  $J = 12$  Hz, confirma la seva disposició axial i el valor del desplaçament químic està d'acord amb una relació *trans* entre els anells B i C, tal com deiem a l'apartat 2.9.2.

En aquest cas, l'assignació dels protons quinolizidínics localitzats entre 1,5 i 3,5 ppm, es veu dificultada per un major solapament dels protons en C<sub>6</sub> i C<sub>7</sub>. L'assignació completa s'ha dut a terme amb la informació estreta de l'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  del compost **30a** (taula 3.1) i amb l'ajut d'experiments de desacoblament selectiu.

Així, les correlacions en l'espectre COSY de **30a** que es veuen entre el doblet ample a  $\delta$  3,34, assignat a 11b-H i els senyals a  $\delta$  1,69 i 2,18, posen en evidència la seva assignació com a 1-Ha i 1-He respectivament. El major desapantallament del darrer es deu a l'efecte anisotròpic exercit per l'anell benzènic. Anàlogament, 11b-H mostra una correlació homobenzílica a llarga distància amb els protons de C<sub>7</sub>,<sup>178</sup> la qual cosa permet l'assignació de 7-Ha a  $\delta$  2,98, *cis* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen, i 7-He a  $\delta$  2,62. A més a més, en aquest espectre, les correlacions entre el doblet de doblets a  $\delta$  2,88, assignat a 4-He, i els senyals a  $\delta$  2,46, 1,80 i 1,68, identificats com 4-Ha, 3-Ha i 3-He, respectivament, es pot observar

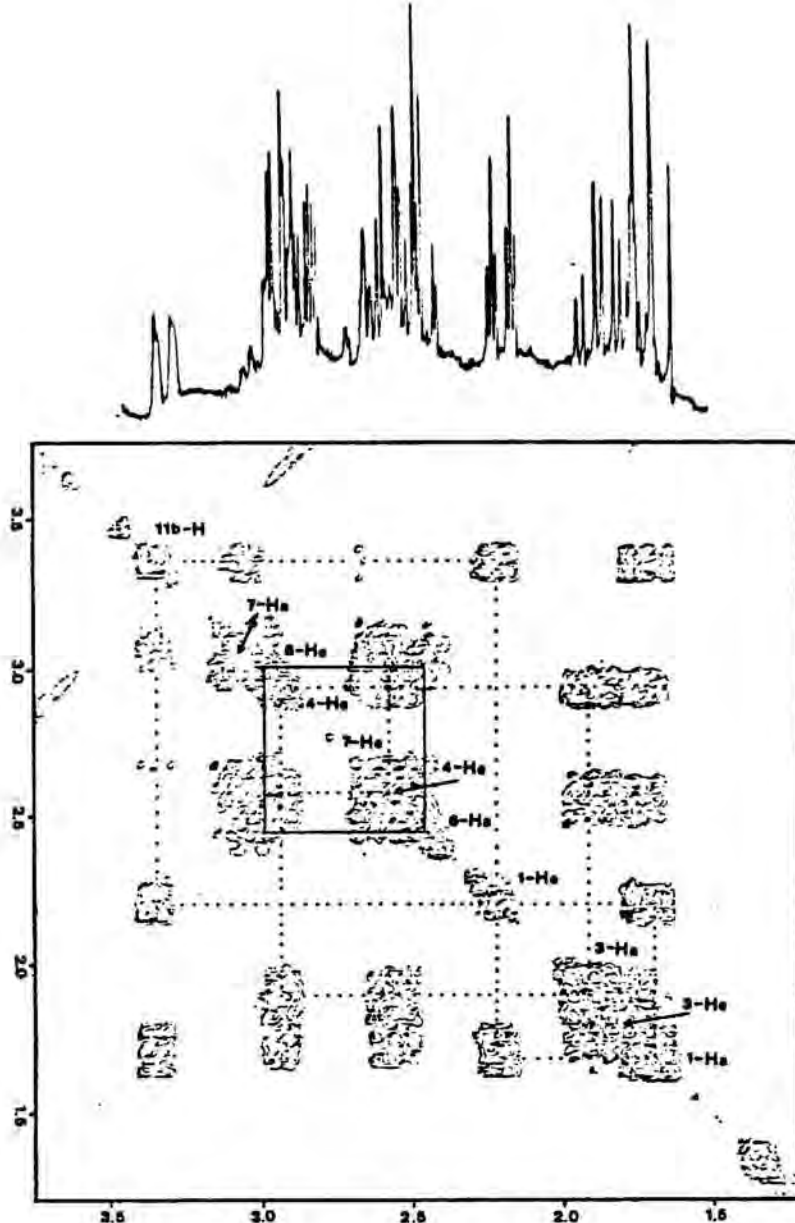


Figura 3.3. 2D RMN d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) de 30a

clarament. Finalment, els senyals dels protons de la posició 6 s'han assignat mitjançant la seva intercorrelació i la correlació que presenten amb els protons de la posició 7.

L'assignació dels senyals de  $^1\text{H}$ -RMN del compost anàleg 30b es realitzaren de manera similar, i els valors es troben a la taula 3.1.

La hidròlisi àcida dels acetals de 30 conduí a les respectives benzo|a|quinolizidin-2-ones 31, que presentaren com a senyals més característics els ja explicats a l'apar-

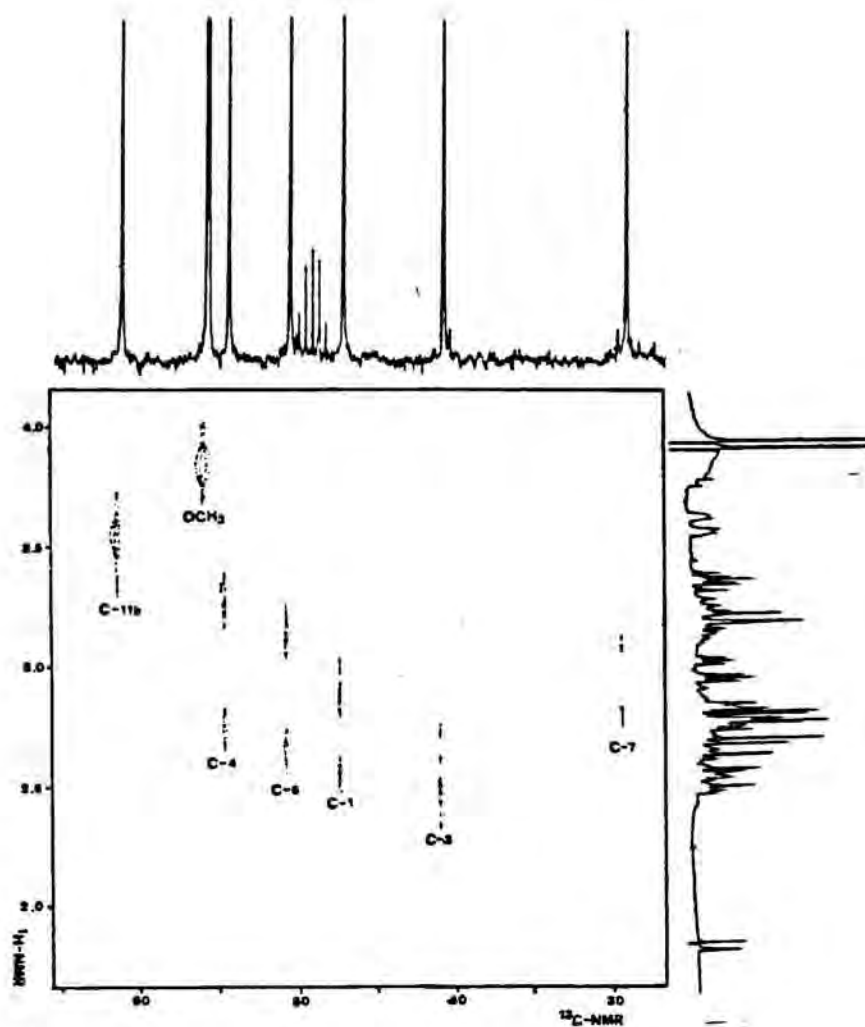


Figura 3.4. 2D RMN d'heterocorrelació ( $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ) de 31a

tat 2.10, que són: i) dos singlets a  $\delta 6,5$  i  $6,6$  corresponent als protons aromàtics 8-H i 11-H;<sup>179</sup> ii) el protó angular 11b-H apareix a  $\delta 3,5$  amb una constant d'acoblament del doblet de 12 Hz; iii) dos singlets a  $3,83$  i  $3,86$  corresponent als dos grups metoxil. A més a més, el compost 31b mostrarà un triplet a  $\delta 0,96$  ( $J=7$  Hz) per al grup metil de la cadena lateral sobre  $\text{C}_3$ .<sup>179</sup> Per al compost 31a tots els altres senyals estan inclosos en l'interval de  $\delta 2,4-3,3$  ppm, i la seva assignació completa s'ha dut a terme mitjançant els espectres d'homo- ( $^1\text{H}-^1\text{H}$ ) i d'heterocorrelació ( $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ), i experiments de desacoblament selectiu.

Així, quan el senyal a  $\delta 3,52$  (11b-H) s'irradià, el doble

doblet de doblets centrat a  $\delta 2,47$  es simplificà a un doblet ample i s'assignà a 1-He. Aquesta dada concorda amb les relacions observades entre el senyal de 11b-H i els protons de la posició 1, apreciand-se igualment una correlació a llarga distància entre 11b-H i 7-H. Aquest espectre també permeté l'assignació inequívoca dels dos protons aromàtics 8-H i 11-H a  $\delta 6,6$  i  $6,8$ , respectivament, basant-se en la correlació que s'observa entre aquest últim amb 11b-H i la de 8-H amb 7a-H ( $\delta \approx 3,0-3,2$ ). Per l'assignació dels altres senyals, corresponents als protons de les posicions 3, 4 i 6, calgué fer l'estudi de correlació heteronuclear  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ .<sup>176</sup> Les dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN dels compostos 31 estant descrites a la literatura,<sup>171</sup> l'assignació dels protons mitjançant l'HETCOR va ésser inequívoca i vé relacionada a la taula 3.1. La taula 3.2 reuneix les dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 31 junt amb les de tota la sèrie sintetitzada en el present treball.

A les taules 3.3 venen resumits els experiments de desacoblament selectiu realitzats per a 30a, 31a i 31b.

L'assignació completa de  $^1\text{H}$ -RMN per al compost 31b es dugué a terme amb el seu espectre d'homocorrelació i també vé donada a la taula 3.1. Així, els senyals dels protons de les posicions 1 i 7 s'assignaren per la seva correlació amb 11b-H ( $\delta 3,0$ ). A més a més, l'assignació dels multiplets centrats a  $\delta 1,27$  i  $1,90$  fou als dos protons metilènics diastereotòpics de la cadena lateral en  $\text{C}_3$ , degut a la seva correlació amb els protons del metil veinal.

### 3.3. Estudi de la fragmentació de les benzo|a|quinolizidines per espectrometria de masses

A la taula 3.4 es reuneixen les dades més importants observades en EM per les benzo|a|quinolizidines objecte d'aquest estudi juntament amb les descrites per al nucli bàsic.<sup>172</sup>

Les fragmentacions més característiques són:

- 1- La pèrdua d'un protó per donar lloc a la sal d'imini  $\text{M}^+-1$  que evoluciona per una retro Diels-Alder cap a

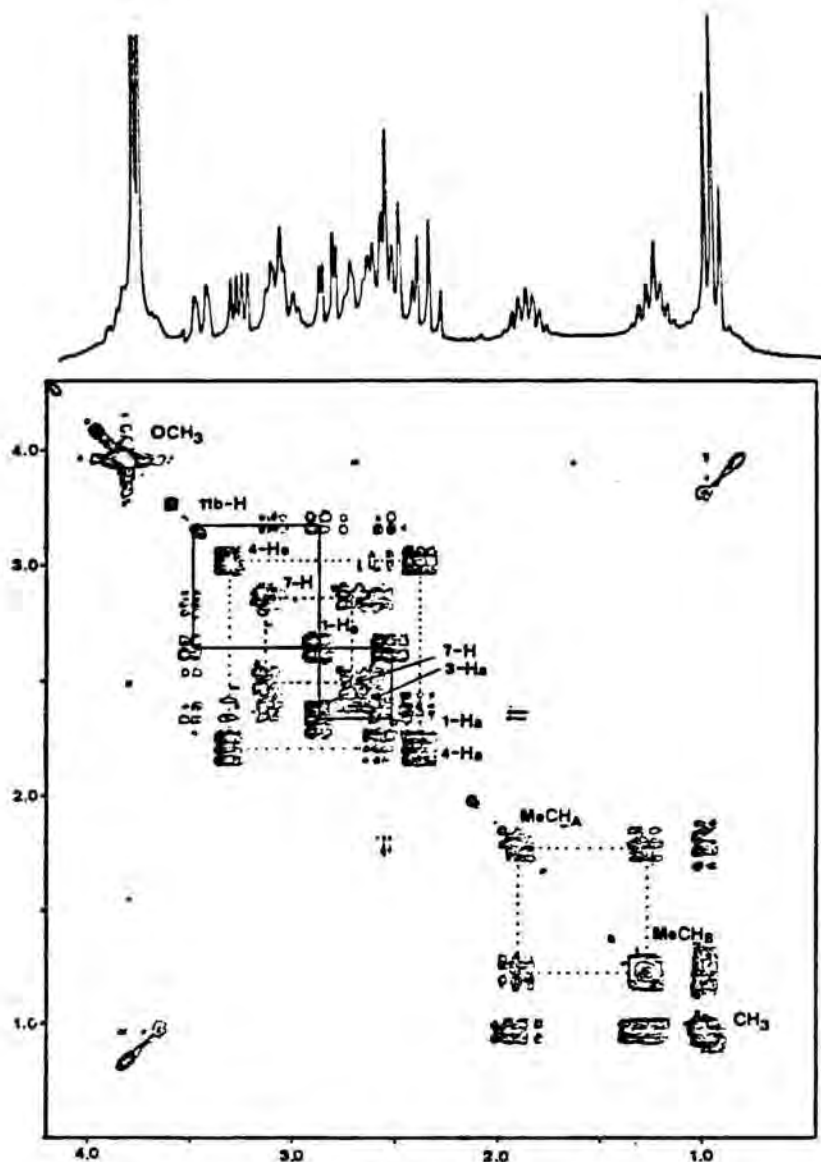


Figura 3.5. 2D RMN d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) de **31b**

un sistema isoquinolínic.

- 2- El trencament de l'anell piperidínic C per l'enllaç 11b-11, que dona lloc a fragments isoquinolínics.
- 3- Les fragmentacions a partir de l'anell de dioxolà en les benzo|a|quinolizidines que porten el carbonil protegit, que condueixen a  $\text{M}^+$ -45.

D'altra banda és conegut que un grup hidroxil disposat axialment es fragmenta donant un pic  $m/e$   $\text{M}^+$ -17, mentre que si es disposa equatorial, el que s'observa és una pèrdua d'aigua ( $\text{M}^+$ -18).<sup>180</sup> En el nostre cas però, aquest fenomen no s'observà, ja que l'anell B es troba distorsionat. A la figura 3.5 es representa com a exemple algunes fragmentacions dels compostos **30**.

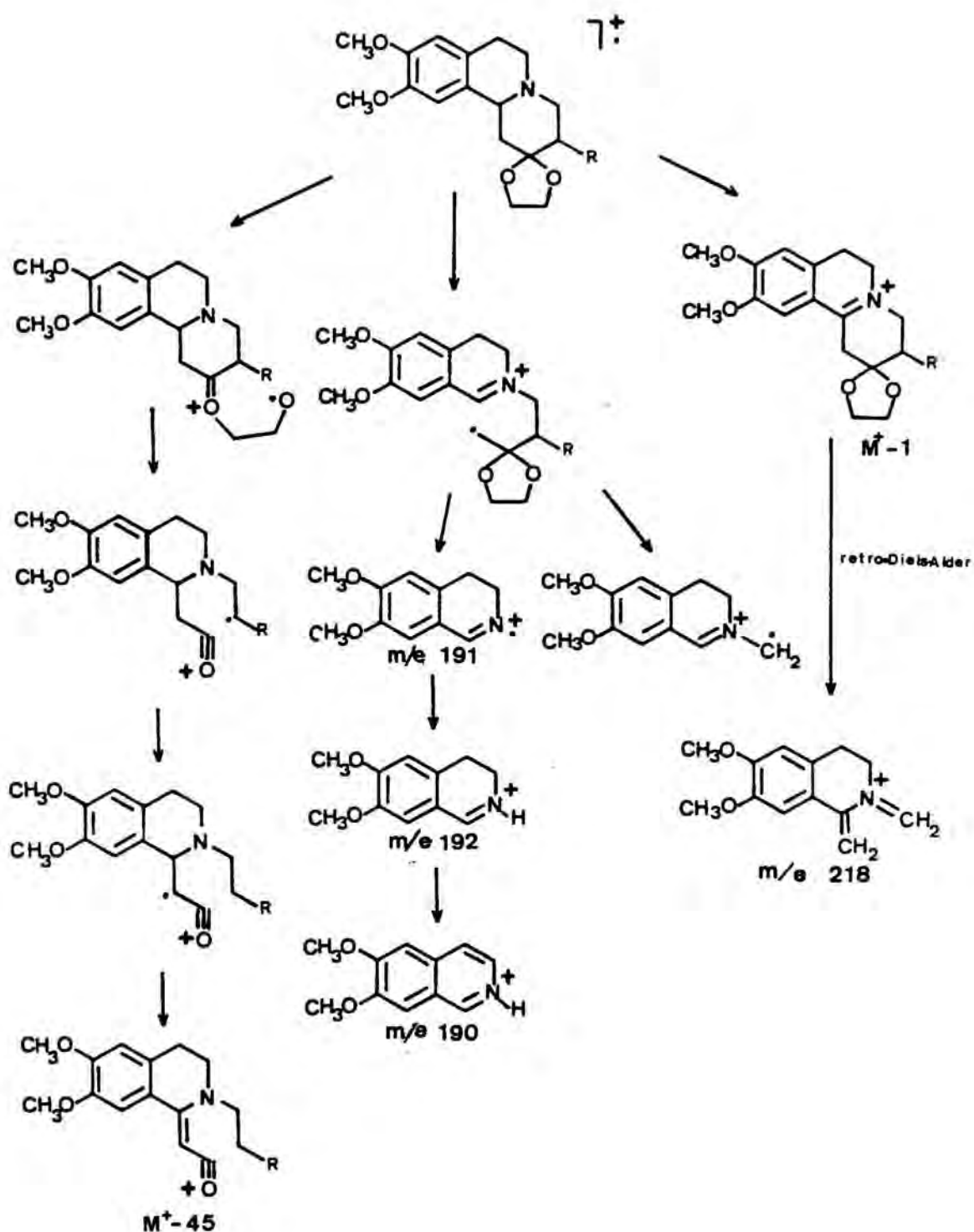


Figura 3.6. Fragmentacions més importants de les benzo|a|-quinolizidines 30



### 3.4. Estudi estructural per raigs X de les benzo[a]quinolizidines 23a, 30a, i 31a

De les dades obtingudes de l'estudi per raigs X, es dedueix que els cristalls de **23a** els constitueixen dues molècules equivalents no simètriques. L'anell C té una conformació de cadira i l'anell aromàtic és pla. La interacció estèrica entre els dos substituents metoxil de les posicions 9 i 10 provoca que els respectius grups metil es disposin *cis* respecte als carbonis 8 i 11 respectivament, fora del pla definit per l'anell benzènic i cap a la mateixa banda, tal com es pot veure a la figura. Aquesta conformació promou una obertura dels angles  $C_8, C_9$  i  $O_9$  ( $126^\circ$ ) i  $C_{11}, C_{10}$  i  $O_{10}$  ( $124^\circ$ ), així com un tancament dels angles  $C_9, C_{10}$  i  $O_{10}$  ( $115^\circ$ ) i  $C_{10}, C_9$  i  $O_9$  ( $114^\circ$ ).

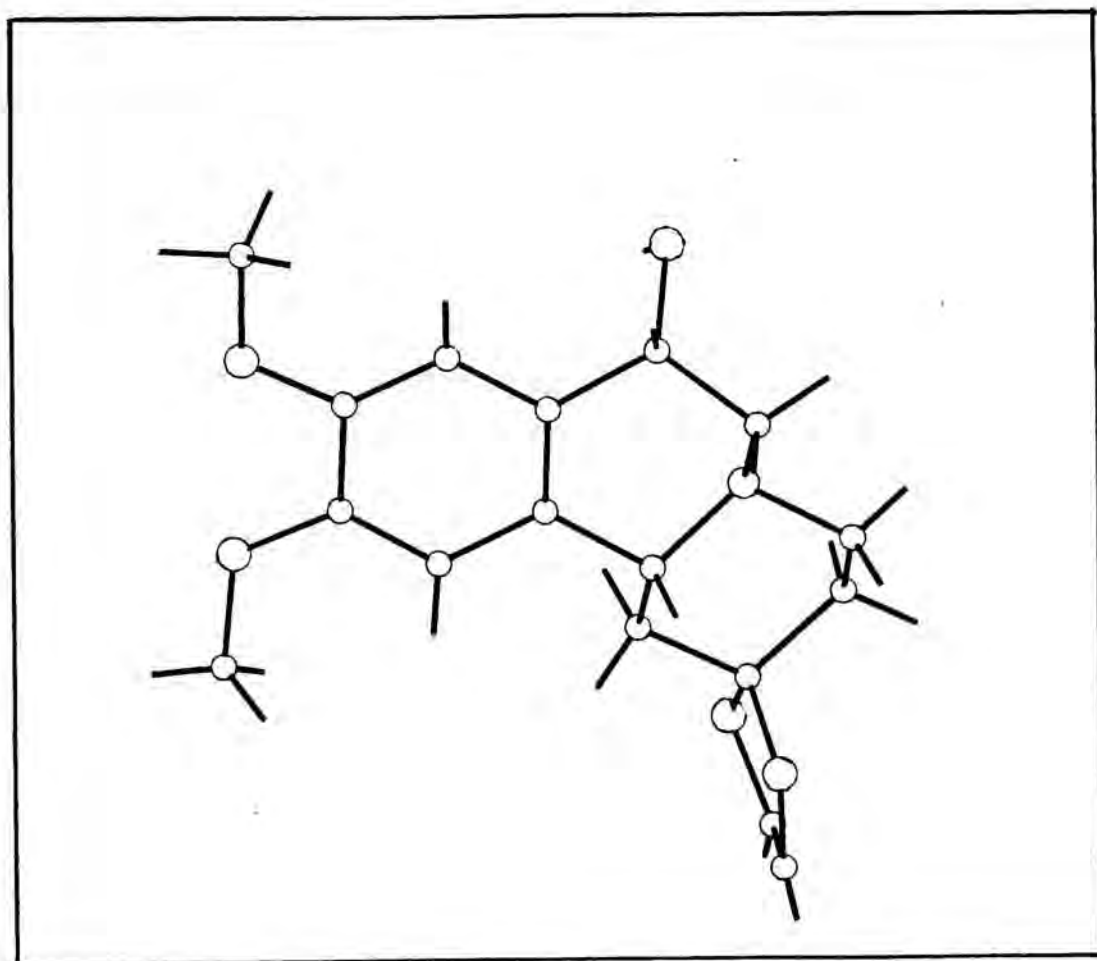


Figura 3.7. Representació tridimensional de **23a**

A l'anell B, els carbonis 7, 7a, 11a i 11b es disposen en el mateix pla, quedant B en forma de cadira ssgada amb els àtoms C<sub>6</sub> i N<sub>5</sub> fora del pla que defineixen els altres quatre àtoms, a bandes contràries. Finalment, l'anell de cinc membres adopta una conformació de sobre, en que C<sub>43</sub> queda fora del pla definit pels altres quatre àtoms.

L'estructura de la benzo|a|quinolizidina 30a consisteix en ions units per forces iòniques, pont d'hidrogen i forces de Van der Waals. L'ió clorur es troba unit al nitrogen per un pont d'hidrogen de 2.98 Å de longitud. L'anell de dioxolà té una conformació de sobre, quedant C<sub>2</sub> fora del pla definit pels quatre àtoms restants. L'anell C adopta una conformació de cadira, amb C<sub>3</sub> i C<sub>11b</sub> fora del pla definit per C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> i N<sub>5</sub>. L'anell benzènic és pla, i els grups metil metoxílics es troben, com en el cas de 23a,

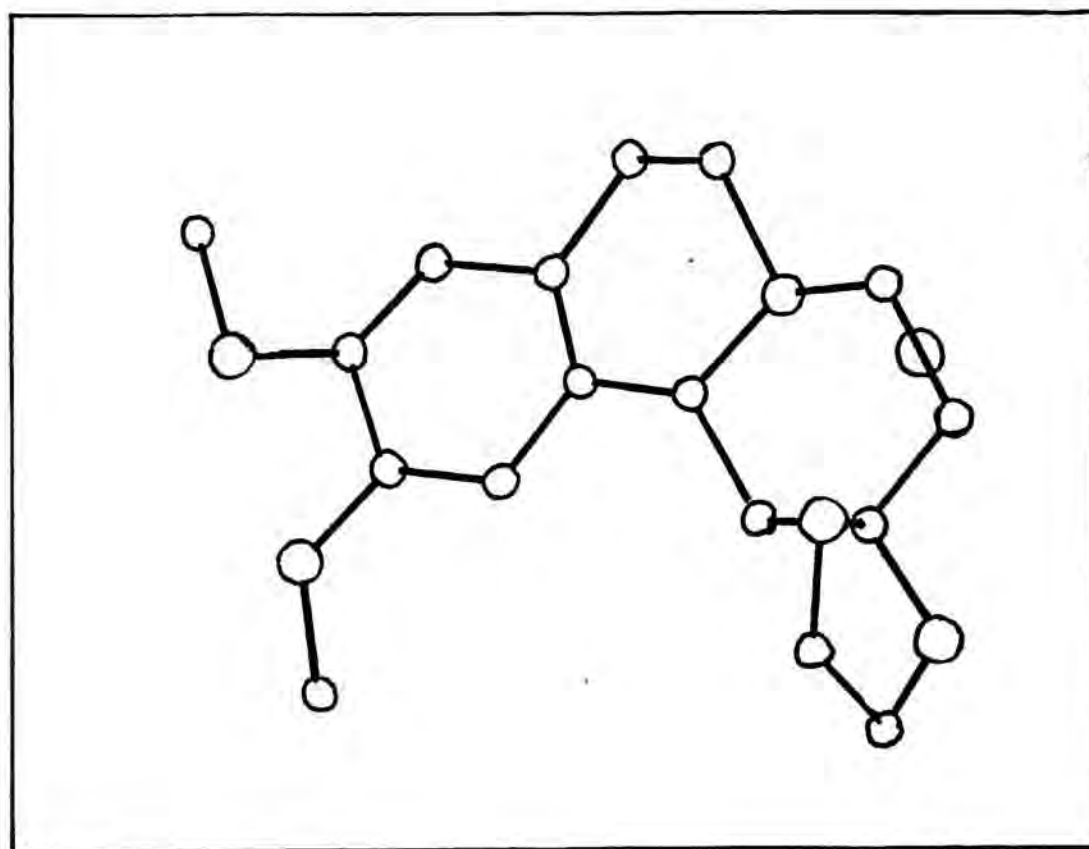


Figura 3.8. Representació tridimensional de 30a.HCl

disposats *cis* respecte a  $C_8$  i  $C_{11}$  per motius d'interacció estèrica, fora del pla definit per l'anell aromàtic, i cap a la mateixa banda. L'anell B adopta una conformació de cadira sesgada, amb  $C_6$  fora del pla definit pels cinc àtoms restants.

Finalment, l'estructura de **31a** vé formada per molècules unides per forces de Van der Waals. L'anell benzènic és pla i els grups metoxil es disposen, com en els cassos anteriors, amb els oxigens en el pla de l'anell aromàtic, i els metils es separen orientant-se cap als carbonis 8 i 11, fora del pla, i cap a la mateixa banda. L'anell B adopta una conformació de cadira sesgada com en el cas de **30a**, i l'anell C mostra una conformació de cadira amb  $C_2$  i  $N_5$  fora del pla definit pels quatre àtoms restants.

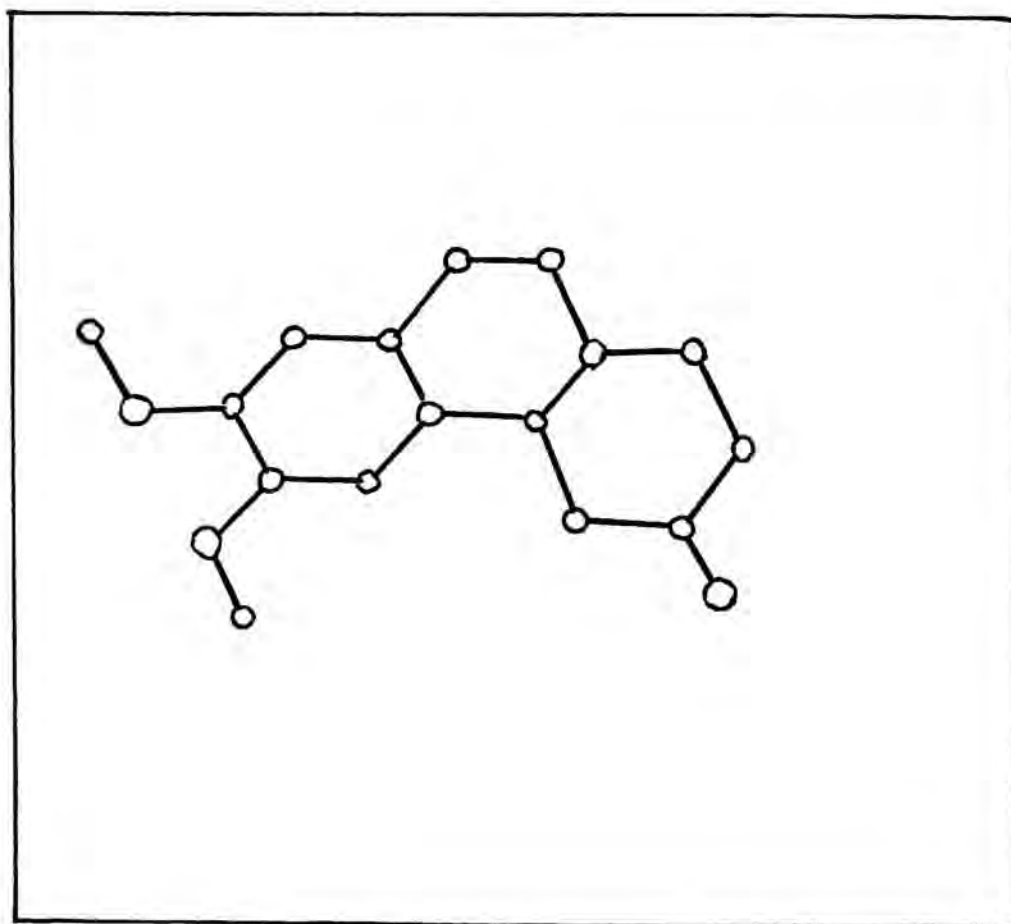


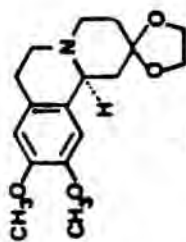
Figura 3.9. Representació tridimensional de **31a**

Protó	31a	31b	24a	23a	30a	23b	30b	25a	25b	26b
1-Ha	2,47 ddd (14, 12, 1)	2,50 ddd (13, 11,5, 1,2)	1,74 t (12,6)	1,72 t (12)	1,69 t (12)	1,58 t (12,7)	1,63 t (12)	2,46 t (12)	2,44 t (12)	2,68 t (11,5)
1-He	2,91 ddd (14, 3, 2,3)	2,88 dd (13, 3)	2,06 dt (13, 2,8)	2,27 dt (12, 2,4)	2,18 dt (12, 3)	2,28 dd (12,7, 2,5)	2,26 dd (12, 2,6)	2,96 dt (12, 2,2)	2,94 dd (12, 3)	2,73 dd (11,5, 5)
3-Ha	2,6-2,7 m	2,6-2,8 m	1,90 td (13, 5,6)	1,90 td (12, 4,8)	1,88 td (12, 5)	1,82 m	1,8-2,0 m	2,5-2,6 m	2,5-2,6 m	2,4-2,7 m
3-He	2,42 ddd (11, 4,7, 2)	-----	1,65 da (13)	1,77 dt (12, 2,4)	1,68 ddd (12, 6, 2,5)	-----	-----	2,64 da (12)	-----	-----
4-Ha	2,6-2,7 m	2,38 t (10,7)	2,82 td (13, 2,8)	2,65 td (12, 3,6)	2,46 t (12)	2,36 t (11,4)	2,30 t (12)	2,7-2,8 m	2,48 t (12)	2,62 t (11,5)
4-He	3,27 dd (10, 4,7)	3,32 dd (10,7, 6)	2,86 ddd (13, 5,6, 2,8)	2,89 ddd (12, 4,8, 2,4)	2,88 ddd (12, 5, 2,5)	2,96 dd (11,4, 4,4)	2,66 da (13)	3,36 dd (12, 3,6)	3,26 dd (12, 6)	3,28 dd (11,5, 5,7)
6-Ha	2,58 dd (12, 7,6)	2,60 t (10,7)	2,48 dd (11,2, 7)	2,69 dd (12, 2,4)	2,44 t (9)	2,68 dd (12, 1,9)	2,54 t (11)	2,74 dd (12, 2,4)	2,74 dd (11,7, 2,2)	2,58 dd (11,5, 1)
6-He	3,0-3,2 m	3,32 dd (10,7, 2,4)	3,22 dd (11,2, 4,2)	3,05 dd (12, 2,4)	2,92 m	3,06 dd (12, 2,5)	3,05 dd (11, 2,4)	3,16 dd (12, 2,2)	3,18 dd (11,7, 2,5)	3,40 dd (11,5, 3,5)
7-Ha	3,0-3,2 m	3,0-3,2 m	4,74 dd (7, 4,2)	-----	2,98 dd (9, 2,1)	-----	3,04 t (11)	-----	-----	4,7-4,8 m
7-He	2,72 dd (12,1)	2,70 m	-----	4,46 t (2,4)	2,62 m	4,44 sa	2,56 m	4,54 t (2,2)	4,56 sa	-----
8-H	6,66 s	6,63 s	6,99 s	6,87 s	6,55 s	6,87 s	6,59 s	6,92 s	6,92 s	6,99 s
11-H	6,58 s	6,56 s	6,53 s	6,62 s	6,52 s	6,60 s	6,59 s	6,57 s	6,58 s	6,50 s
11b-H	3,52 da (12)	3,50 dd (11,5, 2,4)	3,58 dd (12,6, 2,8)	3,34 dd (12, 2,5)	3,34 da (12)	3,30 dd (12, 2,5)	3,36 da (12)	3,45 dd (12, 3,3)	3,42 dd (12, 2,5)	3,78 dd (11,5, 4)
OCH <sub>3</sub>	3,83 s 3,86 s	3,83 s 3,86 s	3,84 s 3,87 s	3,86 s 3,88 s	3,77 s	3,87 s 3,88 s	3,84 s 3,86 s	3,90 s 3,85 s	3,87 s 3,91 s	3,85 s 3,89 s
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	1,90 m 1,27 m	-----	-----	-----	1,6-1,7 m 1,0-1,3 m	1,6-1,7 m 1,0-1,3 m	-----	1,85 m 1,30 m	1,88 m 1,22 m
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	0,96 t (7)	-----	-----	-----	0,94 t (7)	0,94 t (7)	-----	0,98 t (7)	0,96 t (7)
OCH <sub>2</sub>	-----	-----	3,9-4,1	4,0-4,1 m	3,9-4,0 m	3,9-4,1 m	3,8-4,1 m	-----	-----	-----

Taula 3.1. Dades de <sup>1</sup>H-RMN de les benzo[a]quinolizidines sintetitzades al capítol 2

Taules de les longituds d'enllaç, angles d'enllaç i coordenades finals trobades en l'anàlisi cristal·logràfica dels compostos 23a, 30a.HCl i 31a.





30a

1 FINER ATOMIC COORDINATES (X10000) OF C17H23NO4  
(REQ = 8 / 3 U1J A1\* A1.AJ )

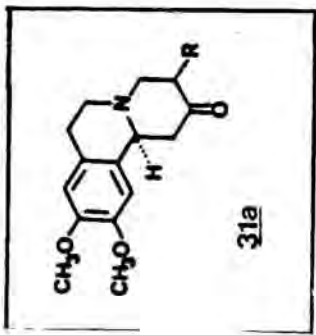
CL	X/A	Y/B	Z/C	REQ
N(1)	2992( 3)	540( 5)	-521( 6)	5.3( 3)
C(2)	2621( 7)	3030( 14)	923( 11)	2.6( 7)
C(3)	3462( 11)	3591( 18)	1414( 16)	4.1(10)
C(4)	3764( 16)	3722( 20)	64( 25)	7.0(15)
O(4)	3557( 19)	4578( 19)	-906( 27)	7.9(17)
O(4)	3551( 7)	4773( 11)	-401( 12)	4.1( 7)
C(4)	3706( 15)	6853( 23)	-1488( 25)	7.4(16)
C(4)	3982( 10)	4879( 19)	-2642( 17)	4.1(10)
O(4)	4077( 8)	4652( 12)	-2043( 14)	5.5( 8)
C(5)	2705( 12)	4125( 22)	-1189( 20)	5.5(13)
C(4)	2189( 10)	3985( 15)	62( 14)	1.9( 8)
C(7)	1320( 14)	3534( 16)	-126( 18)	3.7(11)
C(8)	885( 9)	4066( 15)	-1143( 22)	3.7(10)
C(9)	40( 9)	3777( 15)	-1290( 15)	2.8( 8)
O(9)	-447( 7)	4281( 13)	-2239( 12)	4.2( 7)
C(9)	-84( 15)	5330( 20)	-3258( 22)	7.5(15)
C(10)	-377( 14)	3004( 14)	-347( 16)	2.7(10)
O(10)	-1246( 9)	2871( 13)	-596( 17)	6.7(10)
C(10)	-1561( 13)	2108( 20)	418( 25)	7.5(15)
C(11)	60( 13)	2464( 15)	572( 14)	2.3( 9)
C(12)	941( 18)	2715( 23)	718( 32)	8.1(20)
C(13)	1321( 14)	1976( 24)	1777( 18)	5.5(13)
C(14)	2115( 10)	2772( 18)	2214( 16)	3.6( 9)

1 BOND ANGLES FOR C17H23NO4

C(6)	-N(1)	-C(2)	111( 1)
C(14)	-N(1)	-C(2)	104( 1)
C(14)	-N(1)	-C(6)	111( 1)
C(3)	-C(2)	-N(1)	101( 1)
C(4)	-C(3)	-C(2)	114( 2)
O(4)	-C(4)	-C(3)	109( 2)
O(4)	-C(4)	-C(3)	109( 2)
O(4)	-C(4)	-C(3)	109( 2)
C(5)	-C(4)	-C(3)	111( 2)
C(5)	-C(4)	-C(3)	110( 2)
C(5)	-C(4)	-C(3)	113( 2)
C(4)	-O(4)	-C(3)	111( 2)
C(4)	-O(4)	-C(3)	111( 2)
C(4)	-O(4)	-C(3)	111( 2)
O(4)	-C(4)	-C(3)	106( 1)
O(4)	-C(4)	-C(3)	106( 1)
O(4)	-C(4)	-C(3)	110( 1)
C(5)	-C(4)	-C(3)	117( 2)
C(5)	-C(4)	-C(3)	117( 2)
C(7)	-C(4)	-N(1)	104( 1)
C(7)	-C(4)	-N(1)	104( 1)
C(7)	-C(4)	-N(1)	104( 1)
C(8)	-C(7)	-C(6)	117( 1)
C(12)	-C(7)	-C(6)	122( 2)
C(12)	-C(7)	-C(6)	122( 2)
C(12)	-C(7)	-C(6)	122( 2)
C(9)	-C(8)	-C(7)	120( 2)
O(9)	-C(9)	-C(8)	124( 2)
C(10)	-C(9)	-C(8)	121( 2)
C(10)	-C(9)	-C(8)	121( 2)
C(10)	-C(9)	-C(8)	121( 2)
O(10)	-C(10)	-C(9)	114( 1)
O(10)	-C(10)	-C(9)	120( 1)
O(10)	-C(10)	-C(9)	114( 2)
C(11)	-C(10)	-C(9)	116( 2)
C(11)	-C(10)	-C(9)	116( 2)
C(10)	-O(10)	-C(9)	130( 2)
C(12)	-C(11)	-C(10)	112( 2)
C(11)	-C(12)	-C(10)	123( 2)
C(13)	-C(12)	-C(7)	119( 3)
C(13)	-C(12)	-C(7)	127( 3)
C(13)	-C(12)	-C(7)	114( 2)
C(13)	-C(12)	-C(7)	107( 2)
C(13)	-C(12)	-C(7)	105( 1)

1 BOND LENGTHS FOR C17H23NO4

C(2)	---N(1)	1.56( 2)
C(6)	---N(1)	1.49( 2)
C(14)	---N(1)	1.57( 2)
C(3)	---C(2)	1.60( 3)
C(4)	---C(3)	1.47( 3)
O(4)	---C(4)	1.43( 2)
O(4)	---C(4)	1.42( 2)
C(5)	---C(4)	1.50( 3)
C(4)	---O(4)	1.52( 2)
C(4)	---O(4)	1.52( 2)
O(4)	---C(4)	1.61( 3)
O(4)	---C(4)	1.41( 2)
O(4)	---C(4)	1.52( 2)
C(6)	---C(4)	1.49( 2)
C(7)	---C(6)	1.49( 2)
C(8)	---C(7)	1.37( 2)
C(12)	---C(7)	1.35( 3)
C(9)	---C(8)	1.41( 2)
C(9)	---C(8)	1.35( 2)
C(10)	---C(9)	1.43( 2)
C(9)	---O(9)	1.60( 2)
O(10)	---C(10)	1.40( 2)
C(11)	---C(10)	1.32( 2)
C(10)	---O(10)	1.44( 2)
C(12)	---C(11)	1.45( 3)
C(13)	---C(12)	1.46( 3)
C(14)	---C(13)	1.59( 2)



1 FINAL ATOMIC COORDINATES (X10000) OF C15H19ND3  
(REQ = 8 7/3 1113 A1\* A1-AJ )

	X/A	Y/B	Z/C	REQ
N(1)	973( 2)	1508( 4)	8108( 4)	3.01( 1P)
C(2)	695( 3)	969( 5)	9080( 3)	3.89( 1B)
C(3)	1393( 3)	1787( 6)	10080( 4)	4.45( 11)
C(4)	2485( 3)	1558( 5)	10112( 3)	3.76( 1B)
O(4)	3106( 2)	1284( 5)	10939( 2)	6.10( 17)
C(5)	2760( 3)	1723( 5)	9067( 3)	3.36( 16)
C(6)	1993( 2)	893( 4)	8131( 3)	2.84( 14)
C(7)	2248( 2)	1187( 4)	7065( 3)	2.42( 14)
C(8)	3241( 2)	949( 4)	6997( 3)	2.68( 14)
C(9)	3510( 2)	1188( 4)	6053( 3)	2.82( 14)
O(9)	4451( 2)	986( 3)	5919( 2)	3.73( 11)
C(10)	5210( 3)	440( 6)	6819( 3)	3.76( 17)
C(11)	2772( 3)	1657( 5)	5132( 3)	3.32( 16)
O(10)	3119( 2)	1847( 4)	4235( 2)	4.53( 14)
C(101)	3351( 4)	2506( 8)	3255( 3)	5.53( 24)
C(111)	1788( 3)	1865( 5)	5185( 3)	3.38( 16)
C(11P)	1515( 2)	1638( 4)	6134( 4)	3.01( 14)
C(13)	429( 3)	1803( 5)	6166( 3)	3.73( 17)
C(14)	2411( 3)	957( 6)	7146( 3)	4.10( 18)

1 BOND ANGLES FOR C15H19ND3

C(6)	-N(1)	-C(2)	110.0 ( 3 )
C(14)	-N(1)	-C(6)	111.7 ( 3 )
C(14)	-N(1)	-C(6)	111.4 ( 3 )
C(3)	-C(2)	-N(1)	110.7 ( 3 )
O(4)	-C(3)	-C(2)	112.1 ( 3 )
C(5)	-C(3)	-C(2)	121.5 ( 3 )
C(5)	-C(4)	-C(3)	114.4 ( 3 )
C(6)	-C(4)	-C(3)	121.9 ( 3 )
C(5)	-C(5)	-C(4)	119.2 ( 3 )
C(7)	-C(6)	-N(1)	111.6 ( 3 )
C(7)	-C(6)	-C(5)	111.8 ( 3 )
C(8)	-C(7)	-C(6)	119.4 ( 3 )
C(12)	-C(7)	-C(6)	122.0 ( 3 )
C(9)	-C(8)	-C(7)	118.6 ( 3 )
O(9)	-C(8)	-C(7)	121.9 ( 3 )
C(10)	-C(9)	-C(8)	125.5 ( 3 )
C(10)	-C(9)	-O(9)	119.0 ( 3 )
C(91)	-O(9)	-C(9)	115.5 ( 3 )
O(10)	-C(10)	-C(9)	117.3 ( 2 )
C(11)	-C(10)	-C(9)	114.3 ( 3 )
C(11)	-C(10)	-C(10)	119.7 ( 3 )
C(101)	-O(10)	-C(10)	126.0 ( 3 )
C(11P)	-C(11)	-C(10)	116.4 ( 3 )
C(11)	-C(12)	-C(7)	121.4 ( 3 )
C(13)	-C(12)	-C(7)	119.4 ( 3 )
C(13)	-C(12)	-C(11)	120.1 ( 3 )
C(14)	-C(13)	-C(11)	120.5 ( 3 )
C(13)	-C(14)	-N(1)	111.5 ( 3 )
C(13)	-C(14)	-N(1)	110.7 ( 3 )

1 BOND LENGTHS FOR C15H19ND3

C(2)	---N(1)	1.467 ( 4 )
C(6)	---N(1)	1.484 ( 4 )
C(14)	---N(1)	1.451 ( 5 )
C(3)	---C(2)	1.540 ( 6 )
C(4)	---C(3)	1.507 ( 6 )
O(4)	---C(4)	1.205 ( 5 )
C(5)	---C(4)	1.499 ( 5 )
C(6)	---C(5)	1.538 ( 5 )
C(7)	---C(6)	1.526 ( 4 )
C(8)	---C(7)	1.404 ( 4 )
C(12)	---C(7)	1.401 ( 5 )
O(9)	---C(8)	1.375 ( 4 )
O(9)	---C(8)	1.362 ( 4 )
C(10)	---C(9)	1.401 ( 5 )
C(91)	---O(9)	1.416 ( 4 )
O(10)	---C(10)	1.372 ( 4 )
C(11)	---C(10)	1.395 ( 5 )
C(101)	---O(10)	1.431 ( 5 )
C(11P)	---C(11)	1.387 ( 5 )
C(13)	---C(12)	1.513 ( 5 )
C(14)	---C(13)	1.513 ( 6 )



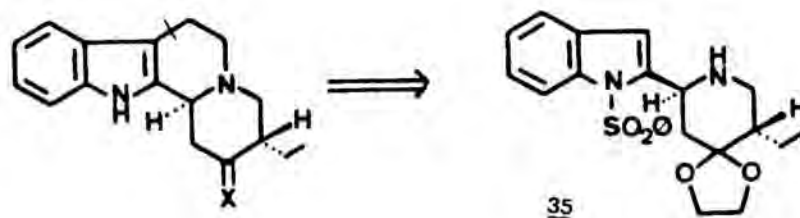
Taula 3.4. Paràmetres dels cristalls de 23a, 30a i 31a

	<u>23a</u>	<u>30a</u>	<u>31a</u>
Fórmula molec.	$C_{17}H_{23}NO_5$	$C_{17}H_{23}NO_4 \cdot HCl$	$C_{15}H_{19}NO_3$
Pes molec.	321.4	341.8	261.3
Tipus de cristall	triclínic	monoclínic	monoclínic
a (Å)	18.190(3)	16.150(5)	13.786(3)
b (Å)	14.082(3)	10.277(3)	7.890(2)
c (Å)	6.974(2)	10.199(3)	12.926(2)
$\alpha$ (°)	104.20(9)	-----	-----
$\beta$ (°)	101.74	90.45(2)	104.91(2)
$\gamma$ (°)	102.78(2)	-----	-----
v (Å <sup>3</sup> )	1625(1)	1692.7(9)	1358.6(8)
	P1	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n
D <sub>x</sub> (gxc <sup>-1</sup> )	1.313	1.341	1.277
z	4	4	4
F(000)	688	728	560
$\lambda$ (Mo K <sub><math>\alpha</math></sub> ) (Å)	0.71069	0.71069	0.71069
$\mu$ (Mo K <sub><math>\alpha</math></sub> ) (cm <sup>-1</sup> )	1.04	2.50	0.96
Temperatura (°K)	288	288	288

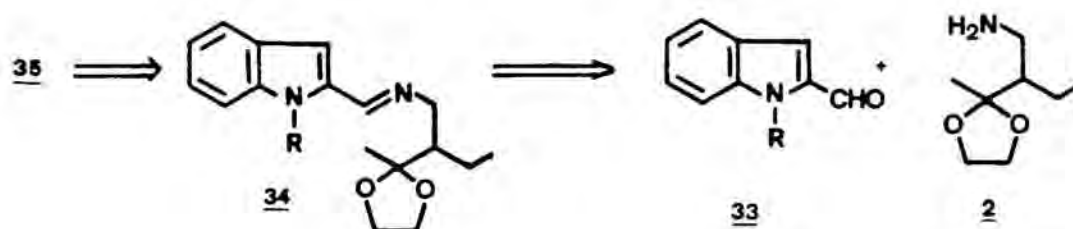
Capítol 4

Síntesi de la  
3-etilindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona

El segon objectiu sintètic d'aquest treball era la preparació de la indolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona **39** aplicant l'estratègia estudiada en el capítol 2, a partir de l'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonyl-2-indolil)-4-piperidona **35**, per integració d'una cadena de 2-hidroxietil sobre el nitrogen piperidínic, i posterior ciclació sobre la posició 3 de l'indole, tancant l'enllaç entre les posicions 7 i 7a en l'etapa clau de la síntesi.



Per a assolir aquest objectiu calia doncs preparar la 2-(2-indolil)piperidina **35**. Tal com hem comentat, els sistemes 2-arilpiperidínics són fàcilment accessibles per ciclació intramolecular dels iminoacetals adients, però a l'inici d'aquest treball no era coneguda l'aplicació d'aquest procés amb el nucli indòlic unit per la posició 2. Calia doncs preparar tant l'aminoacetal **2** com l'aldehid aromàtic **33**, necessaris per a la formació de la imina **34**, precursora de la piperidina **35**.

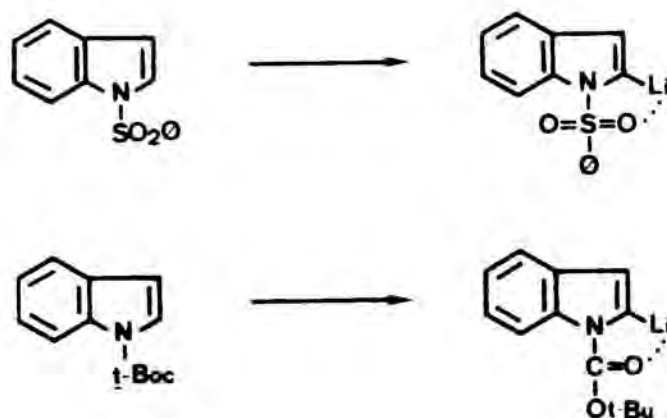


La preparació de l'amina primària **2** es realitzà, segons s'ha comentat al capítol 2, per síntesi de Gabriel a partir de l'*N,N*-dimetilaminometil-2-pentanona **6**.

#### 4.1. Síntesi de l'N-fenilsulfonilindole-2-carbaldehid (33)

La substitució de la posició 2 de l'indole ha estat estudiada amb diversos electròfils sobre derivats 2-litioindòlics, ja que altrament la major nucleofilicitat de la posició 3 ho fa molt difícil.<sup>181</sup> La litiació del nucli indòlic sobre la posició 2 requereix la presència d'un grup protector sobre el nitrogen, si aquest no es troba substituït.<sup>182</sup>

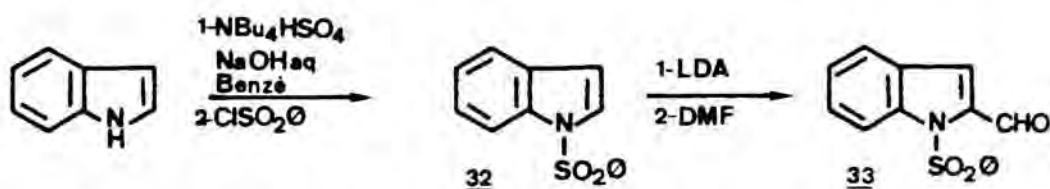
Com a grups protectors, els més estudiats han estat el benzèsulfonil<sup>183</sup> i el *ter*-butoxicarbonil (BOC),<sup>184</sup> grups desactivants que a més a més estableixen el derivat 2-litiat per coordinació amb l'oxigen.



Nosaltres varem escollir el fenilsulfonil com a grup protector per la major facilitat de preparació, de purificació i d'emmagatzament, ja que la posterior desprotecció amb hidròxid sòdic,<sup>185</sup> carbonat potàssic<sup>186</sup> o *ter*-butòxid potàssic<sup>187</sup> no representa cap inconvenient per les nostres estructures.

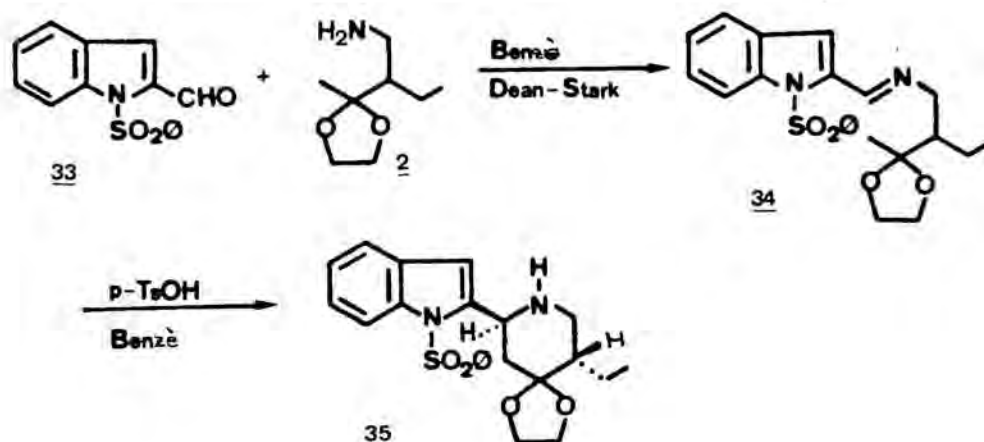
Així, la preparació de l'indole substituït a la seva

posició 2 per un grup formil es realitzà per reacció de l'*N,N*-dimetilformamida sobre el 2-litio-1-fenilsulfonilindole.<sup>181</sup> L'indole comercial es protegí en forma de sulfonamida per tractament amb clorur de fenilsulfonil, en una reacció d'intercanvi de fase,<sup>183</sup> i la litiació de l'1-fenilsulfonilindole **32** es realitzà amb diisopropilamidur de liti (LDA) preparat a partir de *n*-butilliti i diisopropilamina a -70°C. L'addició d'*N,N*-dimetilformamida sobre el derivat 2-litioindole proporciona **33** amb un rendiment de l'ordre del 80%.<sup>88</sup>



#### 4.2. Síntesi de l'acetal etilènic de la *trans*-5-etil-2-(1-fenilsulfonil-2-indolil)-4-piperidona (**35**)

De manera anàloga a la ja explicada en el contexte de la síntesi de benzo|a|quinolizidines, la condensació de l'*N*-fenilsulfonilindole-2-carbaldehid amb l'amina primària **2**, en benzè a reflux i eliminació de l'aigua formada mitjançant un sistema de Dean-Stark, conduí a la imina **34**, que tractada amb àcid *p*-toluensulfònic anhidre proporciona la 2-indolilpiperidina **35** amb rendiments satisfactoris.

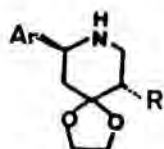


El mecanisme que segueix aquesta ciclació ve estudiat al capítol 2 de la present memòria, i la formació de **34** i **35** es confirmà per les seves dades espectroscòpiques. Així, l'iminoacetal **34** mostrà com a senyal més característic per  $^1\text{H-RMN}$  un singlet a  $\delta 8,7$  pel protó imínic. S'observaren també: i) un triplet a  $\delta 0,96$  ( $J = 7$  Hz) degut al metil de la cadena etílica; ii) un singlet a  $\delta 1,3$  del metil veí de l'acetal; iii) un senyal ample centrat a  $\delta 3,7$  per als protons metilènics veïns del nitrogen; iv) un singlet a  $\delta 3,8$  assignat als protons de l'anell de dioxolà. S'observà també que el protó de la posició 4 de l'indole surt més desapantallat que la resta de protons aromàtics a  $\delta 8,0$ , en forma de doblet ample ( $J = 7$  Hz). A l'IR aparegué una banda a  $1630\text{ cm}^{-1}$  deguda al doble enllaç imínic, i les bandes a  $1370$  i  $1175\text{ cm}^{-1}$  característiques de la presència del grup sulfonil.

La formació de l'acetal etilènic de la piperidona **35** promogué la desaparició del doble enllaç imínic a  $1630\text{ cm}^{-1}$  a l'espectre d'IR amb l'aparició simultània d'una absorció a  $3280\text{ cm}^{-1}$  per la creació de l'enllaç N-H piperidínic. Per espectroscòpia de  $^1\text{H-RMN}$  la piperidina **35** presen-

tà com a senyals més característics un triplet a  $\delta 0,93$  ( $J= 7$  Hz) per al metil de la cadena lateral en  $C_5$  i un doblet de doblets a  $\delta 4,54$  ( $J= 12$  i  $2,4$  Hz) corresponent al protó metínic de la posició 2. Com es dedueix de les magnituds de les constants d'acoblament, el protó en  $C_2$  es troba disposat axialment, deixant el grup aromàtic en una orientació equatorial. En quant al desplaçament químic, podria ésser sorprenent el desapantallament respecte a 2-Ha en el cas de les 2-fenilpiperidines estudiades als capítols anteriors ( $\Delta\delta \approx 0,74$ ) si no es tingués en compte la presència del grup benzèsulfonil, responsable d'aquest desapantallament. Per altra part, la presència d'un triplet a  $\delta 2,76$  amb una constant d'acoblament de 12 Hz per 6-Ha, confirmà la disposició equatorial del grup etil en  $C_5$  i d'un singlet a  $\delta 6,65$  característic del protó de la posició 3 de l'indole.

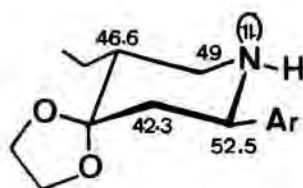
Valors del desplaçament químic de 2-Ha ( $^1\text{H-RMN}$ ) i de  $C_2$  ( $^{13}\text{C-RMN}$ ) de 2-arilpiperidines ( $\delta$ )



Ar	R	$^1\text{H-RMN}$	$^{13}\text{C-RMN}$
	H	3,6-3,9	59,1
	Et	3,80	59,3
	Et	4,54	52,5
	Et	4,10	53,0

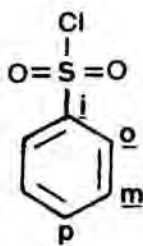


Per  $^{13}\text{C}$ -RMN, **35** mostrà senyals a  $\delta 12.0$  (q) i  $\delta 18.2$  (t) corresponents al grup etil de la posició 5, així com senyals a  $\delta 42.3$ , 46.6 i 49.0 per als carbonis de les posicions 3, 5 i 6, respectivament, mentre que  $\text{C}_2$  ressonava a 52.5 ppm. Totes les dades de l'anell piperidínic concorden amb les de la fenilpiperidina anàloga, i l'absència de senyals desdoblats demostrà l'existència d'un sol isòmer. L'estereoquímica *trans* entre els grups indolil i etil és idèntica a l'observada en la sèrie amb un grup 3,4-dimetoxifenil en el carboni 2.



**35**

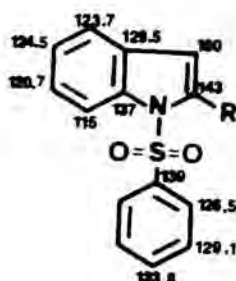
D'altra banda, la zona aromàtica de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'assignà tenint en compte l'existència de dos tipus de sistemes aromàtics. Els senyals de l'anell benzènic s'assignaren aplicant la regla d'additivitat sobre el valor 128.5 per al clorur de benzèsulfonil, i tenint en compte que es tracta en el nostre cas d'una sulfonamida, que desapantalla menys el carboni *ipso* que no pas el clorur.<sup>189</sup>



Els tres doblets de l'anell benzènic mostraren desplaçaments pràcticament idèntics als calculats, mentre que el

carboni *ipso* aparegué, tal com esperavem, més apantallat respecte al valor calculat.

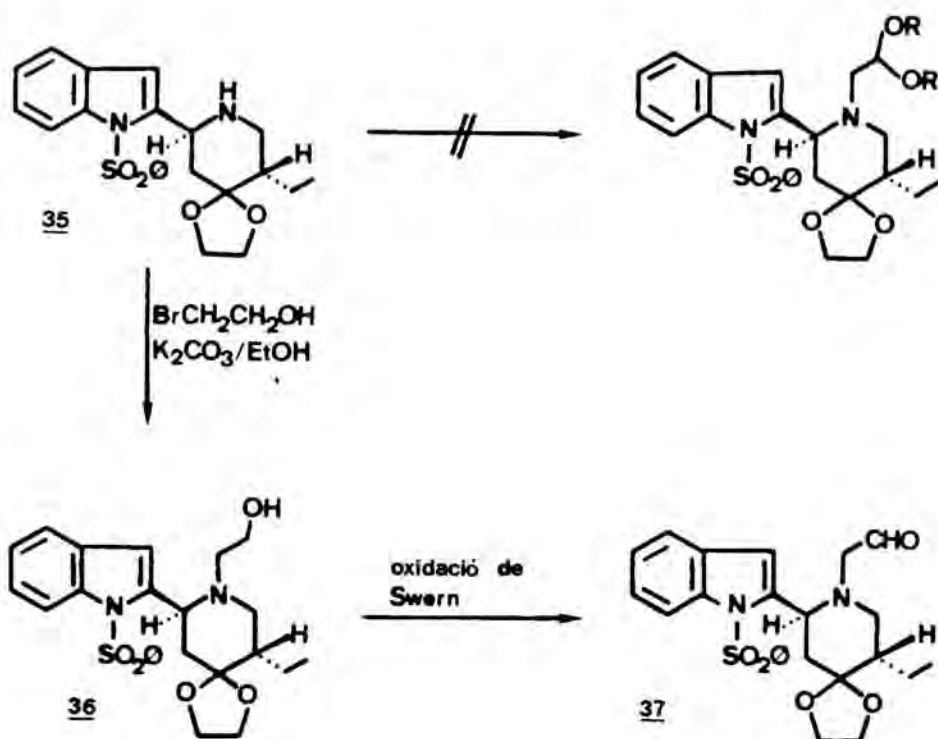
Els senyals del nucli indòlic s'assignaren per comparació de les dades amb les descrites<sup>190</sup> per a indoles 2-substituïts, essent els valors de C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> i C<sub>6</sub> intercanviables. Els valors dels desplaçaments de C<sub>2</sub> i de C<sub>1</sub>, s'assignaren per comparació de les dades de totes les piperidines sintetitzades (C<sub>1</sub> 140 pels sistemes amb *N*-benzèsulfonyl).



Finalment, per espectrometria de masses de 35 mostrà un pic molecular a m/e 426 i els fragments m/e 285 (pèrdua de benzèsulfonyl) i m/e 281 (M<sup>+</sup>-45) entre altres, concordant amb el tipus de fragmentació dels acetals etilènics de 2-aril-4-piperidones.<sup>1</sup>

#### 4.3. Obtenció del *trans*-5-etil-4,4-etilendioxi-2-(1-fenilsulfonyl-2-indolil)-1-piperidinaacetaldehid (37)

Per a la preparació de l'aldehid 37, tampoc fou possible l'alquilació amb 2-bromoacetaldehid protegit en forma d'acetal.<sup>191</sup> Així doncs, es procedí a l'alquilació amb 2-bromoetanol i la oxidació posterior pel mètode de Swern tal com s'ha indicat anteriorment.

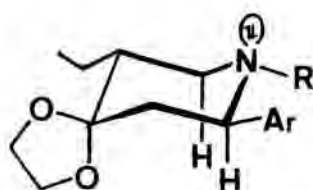


Així, el tractament de 35 amb 2-bromoetanol proporcionarà satisfactòriament l'aminoalcohol 36 (94% de rendiment), que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques. A l'IR aparegué una banda ampla a  $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$  deguda a l'hidroxil, i les absorcions del grup sulfonil a  $1360$  i  $1170\text{ cm}^{-1}$ .

L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN mostrà com a senyals més característics i) un doblet de doblets ( $\underline{J} = 12$  i  $2.4$  Hz) a  $\delta 4.36$ , atribuït a 2-Ha, i 6-Ha en forma de triplet ( $\underline{J} = 12$  Hz) a  $\delta 2.16$  demostrant que es manté l'estereoquímica de l'anell; ii) un triplet a  $\delta 0.93$  ( $\underline{J} = 7$  Hz) i dos multiplets a  $\delta 0.9\text{-}1.3$  i  $1.5\text{-}1.9$  deguts al metil i als dos protons diastereotòpics del metilè de l'etil en  $\text{C}_5$ , respectivament. En quant a la presència de la cadena de 2-hidroxietil unida a l'àtom de nitrogen piperidínic, es manifestà per l'aparició a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN d'un sistema AA'BB' a la zona alifàtica.

D'altra banda, l'apantallament de 6-Ha i 2-Ha, en comparar l'espectre de **36** amb el de l'amina secundària **35**, concorda amb la introducció d'un substituent alquil equatorial a la posició  $\alpha$ .

Efecte apantallant d'un grup *N*-alquil equatorial sobre els protons axials en  $\alpha$



	R	2-Ha	6-Ha
<b>35</b>	H	4,54	2,76
<b>36</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4,36	2,16
$\Delta\delta$		0,18	0,6

Les dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN també variaren, mostrant i) dos senyals a  $\delta 54,7$  (t) i  $58,3$  (t) corresponents als metilens de la cadena hidroxietílica units al nitrogen i a l'oxigen respectivament; ii) un desapantallament dels carbonis 2 i 6 ( $\Delta\delta \approx 5,5$ ) que ressonaven ara a  $\delta 58,0$  i  $54,4$  respectivament, fet que concorda també amb la incorporació d'un substituent equatorial a la posició veïna.<sup>144</sup>

Finalment, l'EM corroborà l'estructura proposada mostrant el pic molecular a m/e 470, de molt poca intensitat i un tipus de fragmentació concordant amb el de les 2-aril-4-piperidones.<sup>1</sup>

La següent etapa consistí en l'oxidació de l'alcohol primari obtingut **36**, per tractament amb DMSO activat amb clorur d'oxalil, segons el mètode de Swern.<sup>151</sup> L'aldehid **37** s'obtingué amb un rendiment del 80% encara que la seva inestabilitat no permeté purificacions, obligant a fer-el reaccionar immediatament.

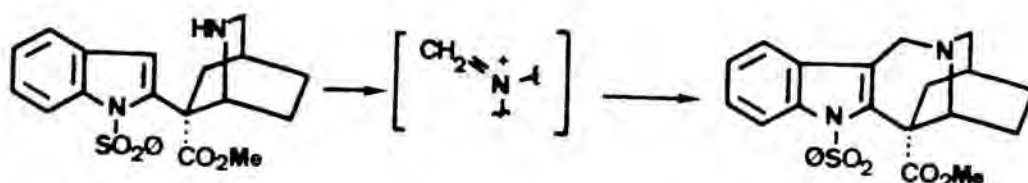
Les dades més característiques en l'espectre d'IR de l'aldehid **37** fóren una absorció a  $1720\text{ cm}^{-1}$  deguda al carbonil aldehídic, amb desaparició total de la banda d'alcohol ( $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ ). A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observà com a senyals més significatius un singlet a  $\delta 9,2$  corresponent al protó aldehídic i també i) un triplet ( $J = 7\text{ Hz}$ ) a  $\delta 0,9$  del metil de la cadena lateral en  $\text{C}_5$ ; ii) un doblet ample ( $J = 12\text{ Hz}$ ) a  $\delta 4,1$  assignat al protó angular 2-Ha; iii) un senyal ample centrat a  $\delta 3,8$  degut a l'anell de dioxolà; iv) un singlet a  $\delta 6,5$  i un multiplet entre  $8,0\text{-}8,2\text{ ppm}$  corresponent als protons indòlics 3 i 4 respectivament.

#### 4.4. Intents de ciclació de l'aldehid 37

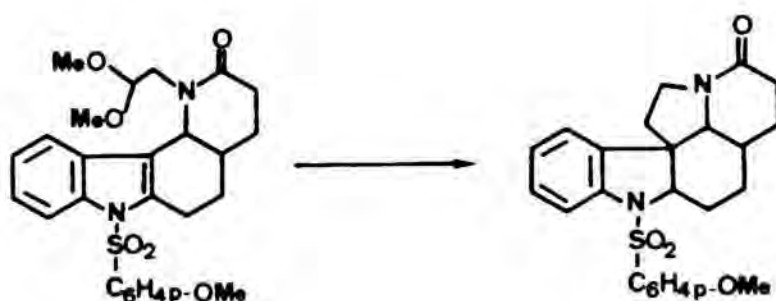
La ciclació de tipus Friedel-Crafts de cadenes aldehídiques sobre anells aromàtics s'ha aplicat sovint amb bons resultats quan aquest nucli aromàtic és indole. En el nostre cas però, la presència d'un substituent benzèsulfonyl sobre el nitrogen indòlic disminueix considerablement el

caràcter nucleòfil de la posició 3.<sup>181</sup> Malgrat això, existeixen precedents bibliogràfics de ciclacions sobre la posició 3 d'1-fenilsulfonilindoles.

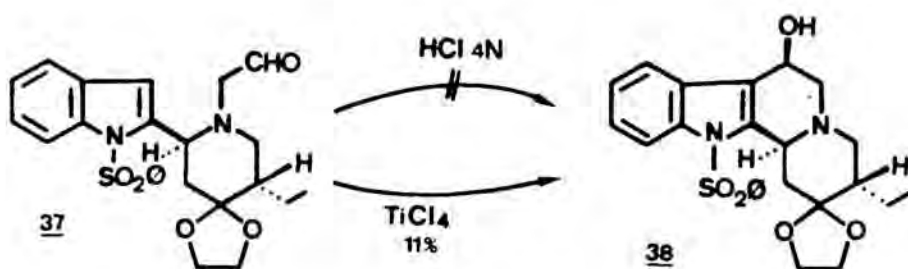
Així, Sundberg i Bloom, en el contexte de la síntesi de la norcaterantina,<sup>187</sup> aconseguixen la ciclació entre la posició 3 d'un 1-fenilsulfonilindole substituït a la posició 2, i un nitrogen secundari mitjançant una reacció de Mannich.



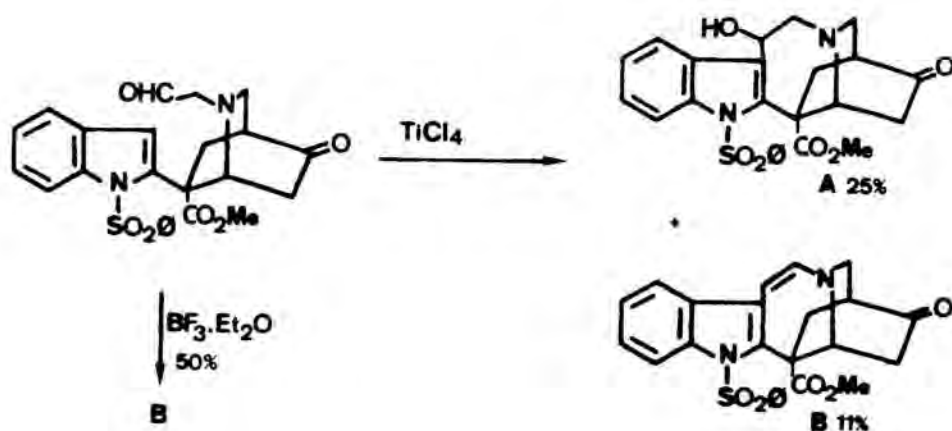
Magnus i col·laboradors<sup>135</sup> també realitzen una ciclació del mateix tipus en el contexte de la síntesi de l'aspido-spermidina, partint d'un *N*-fenilsulfonilindole 2,3-disubstituit, en que la ciclació permet el tancament de l'anell E amb formació d'una indolenina.



En base als precedents, varem assajar la ciclació de l'aldehid 37 a l'alcohol 38 mitjançant tractament amb diversos agents àcids.



És conegut que els alcohols de tipus 38 són altament inestables per la seva facilitat de deshidratació donant lloc a l'enamina corresponent, que en el medi àcid de la ciclació s'hidrolitza i descomposa. No obstant això, durant la realització del present treball, Sundberg i Amat<sup>137</sup> assajaren la ciclació d'un *N*-acetaldehid sobre la posició 3 d'un 1-fenilsulfonilindole, en el contexte de la síntesi de la catarantina, emprant com a agents àcids el  $\text{TiCl}_4$  i el  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Així, està descrit que la ciclació amb  $\text{TiCl}_4$  condueix a una barreja de l'alcohol (A) i de l'enamina (B) resultant de la deshidratació de A, mentre que l'ús de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  condueix únicament a l'enamina B.



El tractament de l'aldehid 37 amb àcid clorhídric aquós 4N en una varietat de condicions experimentals no conduí en cap cas al producte de ciclació 38, obtenint-se bé el producte de partida inalterat bé materials polimèrics.

S'assajà llavors el tractament de 37 amb els àcids de Lewis esmentats,  $TiCl_4$  i  $BF_3 \cdot Et_2O$ . L'addició de 4 equivalents de  $TiCl_4$  sobre una dissolució de l'aldehid 37 en clorur de metilè, mantenint l'agitació a 0°C durant 3h en atmosfera inerta proporcionà un brut del que per cromatografia en columna s'aïllaren 60 mg (rendiment  $\leq 5\%$ ) d'un producte que es degradava ràpidament. Per espectroscòpia de masses el pic molecular d'aquest compost fou m/e 468, de molt petita intensitat (0,1%), concordant amb el pes molecular de 38. Aparegué també un fragment a m/e 451 ( $M^+ - 17$ ), característic d'un alcohol, i el pic base a m/e 327, corresponent a la pèrdua de l'agrupació fenilsulfonyl ( $M^+ - 141$ ). Per espectroscòpia de  $^1H$ -RMN no s'apreciaren els senyals corresponents al protó 3-indole ni el singlet del protó aldehídic a  $\delta 9,2$ . En canvi, l'espectre mostrà una banda ampla a  $\delta 4,4$  assignable al protó de la posició 7, geminal amb el grup hidroxil i equivalent al que s'observa en la sèrie fenil (capítol 2), i un doblet de doblets ( $J = 8$  i  $4$  Hz) a  $\delta 4,22$  atribuïble al protó angular 12b-H.

A la vista d'aquest resultat varem assajar la ciclació amb  $BF_3 \cdot Et_2O$ , esperant aïllar l'enamina resultant de la deshidratació de l'alcohol 38, però amb millors rendiments, tal com succeïa en l'exemple esmentat.

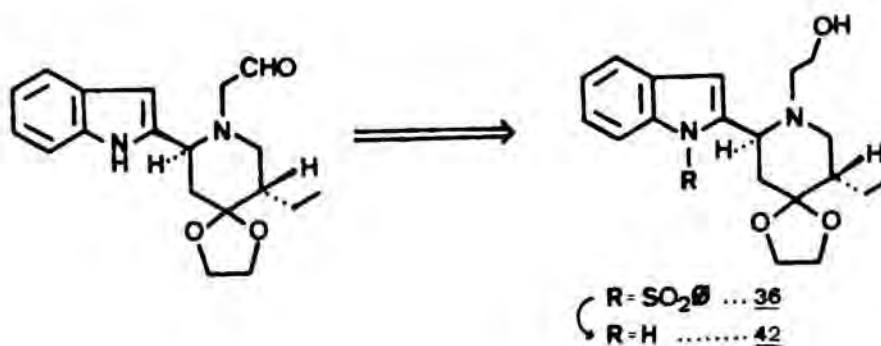
En el nostre cas però, tant sols s'aprecià per capa fina la formació de l'alcohol 38, per comparació del seu  $R_f$  amb el del patró obtingut anteriorment, així com un altra compost, diferent de 37 i 38, que es degradava ràpidament.

A continuació, ens plantejarem la ciclació de l'aldehid anàleg a 37, amb l'indole desprotegit a fi d'exhaltar el caràcter nucleòfil de l'indole.



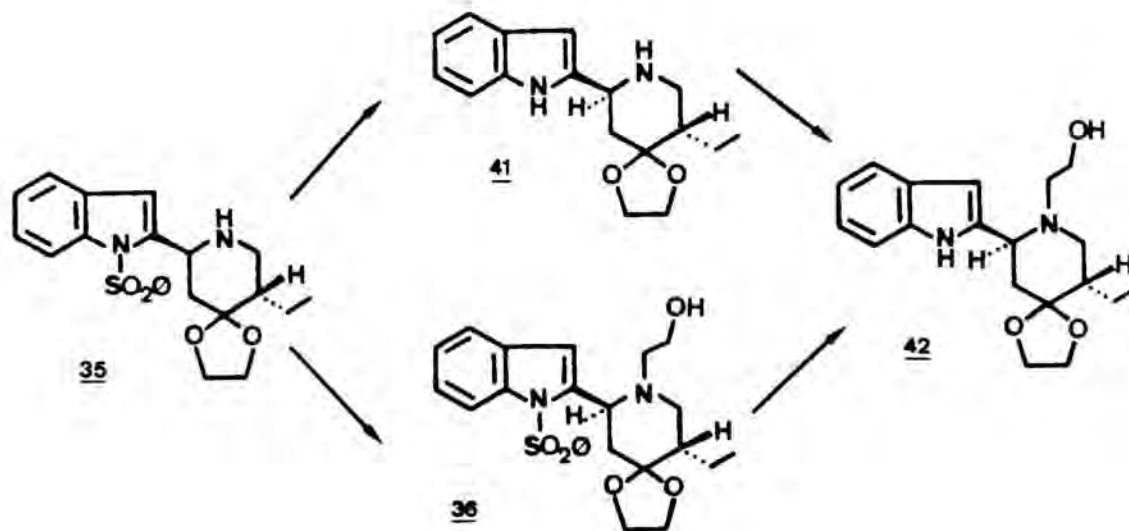
#### 4.5. Intents d'obtenció del 5-etil-4,4-etilendioxi-2-(2-indolil)-1-piperidinaacetaldehid

Per a la preparació de l'aldehid anàleg de 37 amb l'indole desprotegit varem dur a terme la desprotecció en un pas previ a la oxidació de Swern, ja que les piperidines-1-acetaldehid havien demostrat ésser molt inestables.



##### 4.5.1. Desprotecció de l'indole: obtenció de l'alcohol 42

L'obtenció de l'alcohol 42 es realitzà segons dues vies alternatives.



La primera consistí en desprotegir la piperidina **35** per tractament amb hidròxid sòdic aquós, a **41**, que es caracteritzà per les seves dades espectroscòpiques i d'anàlisi elemental. Així, en hidrolitzar la sulfonamida, desaparegueren de l'espectre d'IR les bandes degudes al grup sulfonil ( $1370$  i  $1165\text{ cm}^{-1}$ ), mostrant dues bandes d'absorció a  $3445$  i  $3300\text{ cm}^{-1}$  característiques dels enllaços NH indòlic i piperidínic. A l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de **41**, 2-Ha aparegué a  $\delta 4,1$  en forma de doblet de doblets ( $J = 12$  i  $2,4\text{ Hz}$ ), més apantallat que en **35** ( $\Delta\delta \approx 0,4$ ) degut a l'absència de l'efecte desapantallant de l'agrupació benzèsulfonil. Una altra dada significativa fou l'aparició a  $\delta 8,7$  d'un senyal ample corresponent al protó indòlic de la posició 1, així com la desaparició dels senyals aromàtics del benzè. Aquest últim fet es posà més clarament de manifest per espectroscòpia de  $^{13}\text{C-RMN}$  en que desaparegueren els senyals assignats als carbonis de l'anell benzènic.

L'alquilació amb 2-bromoetanol de **41** conduí a l'alcohol **42** amb rendiments satisfactoris (80%). La incorporació de la cadena de 2-hidroxietil sobre el nitrogen piperidínic es posà de manifest a l'apareixer en l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  un sistema AA'BB' anàleg a l'observat per al compost **36**, amb l'apantallament dels protons 6-Ha i 2-Ha que és d'esperar tant per la introducció d'un grup alquil a la posició veïna com per l'absència del grup fenilsulfonil sobre el nitrogen indòlic ( $\Delta\delta \approx 0,6$  i  $0,3$  respectivament).

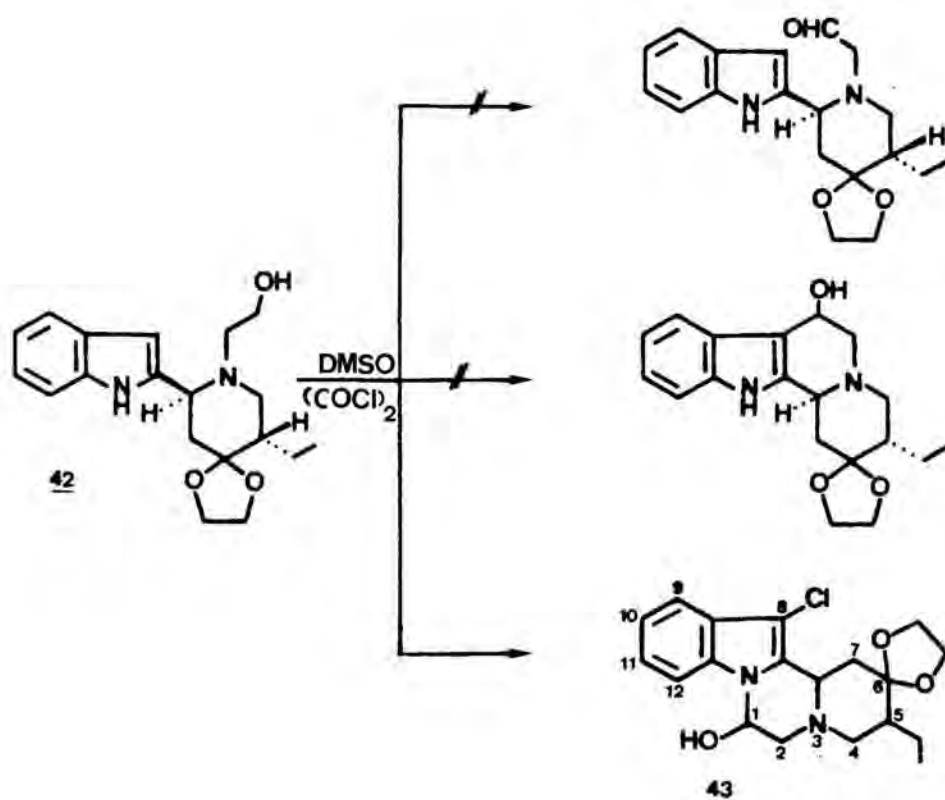
A més a més, per espectroscòpia de  $^{13}\text{C-RMN}$  s'observaren dos triplets a  $\delta 54,6$  i  $58,8$ , corresponents als carbonis metilènics de la cadena hidroxietil units a nitrogen i oxigen respectivament. Finalment, l'aparició a l'IR d'una banda ampla a  $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$  implicava la presència del grup hidroxil.

L'altra via consistí en tractar l'alcohol **36** amb NaOH aquós a fi d'hidrolitzar la funció sulfonamida. Aquesta reacció proporcionà **42** satisfactòriament, que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques i cromatografia en

capa fina. En comparar **42** amb **36** l'absència del grup fenil-sulfonil es manifestà per la manca de senyals deguts a l'anell benzènic en  $^1\text{H}$ -RMN ni en  $^{13}\text{C}$ -RMN, mentre que a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, el protó 2-Ha ressonava a camps més alts ( $\Delta\delta \approx 0.6$ ), i apareixia un senyal ample centrat a  $\delta 8.7$  degut al protó NH indòlic.

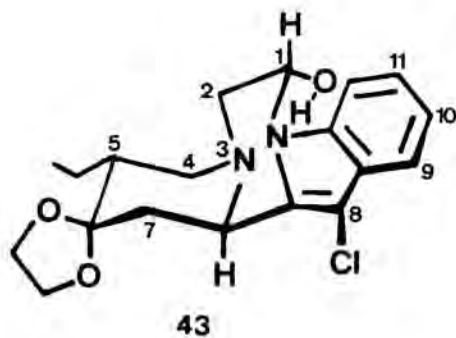
#### 4.5.2. Oxidació de Swern: DMSO activat amb clorur d'oxalil

A priori l'oxidació de l'aminoalcohol **42** pel mètode de Swern podia conduir bé a l'aldehid, bé al producte de ciclació d'aquest sobre l'indole en el mateix medi de reacció, degut al caràcter nucleòfil de la posició 3 de l'indole, suficient per atacar a un carbonil aldehídic. De fet, l'oxidació proporcionà un sol producte amb un rendiment del 80%. Aquest compost, s'identificà com a **43** per les seves dades espectroscòpiques i el seu anàlisi elemental.



Així, l'espectre de masses mostrà el pic molecular a  $m/e$  328, de massa superior a la del compost que cabia esperar ( $\Delta m/e = 34$ ), i, a  $M^+ + 2$  un pic d'intensitat  $1/3$  de  $M^+$  que indicà la presència d'un àtom d'halogen, del que es deduïa la presència d'un àtom de clor a la molècula. L'espectre d'IR mostrà una absorció entre  $3500-3300\text{ cm}^{-1}$  característica d'un grup hidroxil.

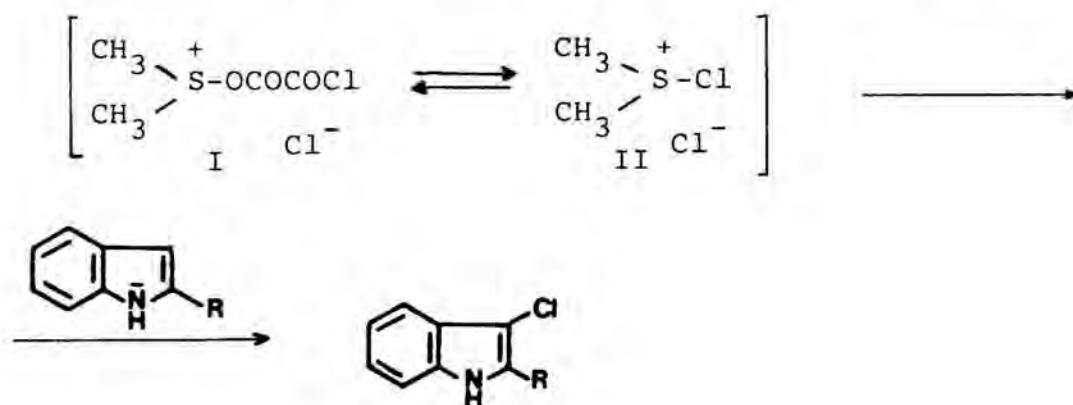
L'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  no mostrà ni protó 3-indòlic ni NH-indòlic, demostrant que ambdues posicions es troben substituïdes. Altres senyals significatius foren: i) un senyal ample ( $W_{1/2} = 12\text{ Hz}$ ) a  $\delta 5.7$  per al protó geminal al grup hidroxil de la posició 1. El seu desapantallament ( $\Delta\delta \approx 1.3$ ) respecte a l'anàleg del producte obtingut en la sèrie fenil (23b) es pot explicar si es considera que el carboni 1 es troba ara unit a l'àtom de nitrogen del sistema aromàtic; ii) el protó angular 7a-H aparegué en forma de doblet de doblets ( $J = 12$  i  $3\text{ Hz}$ ) a  $\delta 4.46$ , disposant-se per tant axialment. El valor del desplaçament químic de 7a-H, a camps més baixos de  $\delta 3.8$ ,<sup>156</sup> feia pensar en la possibilitat d'una estereoquímica *cis* entre els anells C i D del sistema, ja que el protó vindria desapantallat pel parell d'electrons lliure del nitrogen. De les dues conformacions *cis* l'alcohol 43 adoptaria aquella en que 7a-H adopta una disposició axial respecte a l'anell piperidínic.



iii) un doblet de doblets ( $J= 12$  i  $3$  Hz) a  $\delta$  2.12 assignat a 7-He; i, iv) el protó 4-Ha ressonava en forma de triplet ( $J= 12$  Hz) a  $\delta$ 3.0, demostrant-se per tant la seva disposició axial, del que s'infereix la disposició equatorial del grup etil de la posició 5.

L'anàlisi elemental, que mostrà la presència de clor, concordà amb la calculada per **43**, confirmant-se l'estructura proposada.

Del resultat obtingut en el tractament de **42** amb DMSO/ $(\text{COCl})_2$ , l'entrada de l'àtom de clor a la posició 3 de l'indole es pot explicar bé per analogia amb altres cloracions d'indoles,<sup>192</sup> bé perquè la sal de sulfoni II, formada com a intermedi de reacció<sup>151</sup> actú com a font de cloroni.

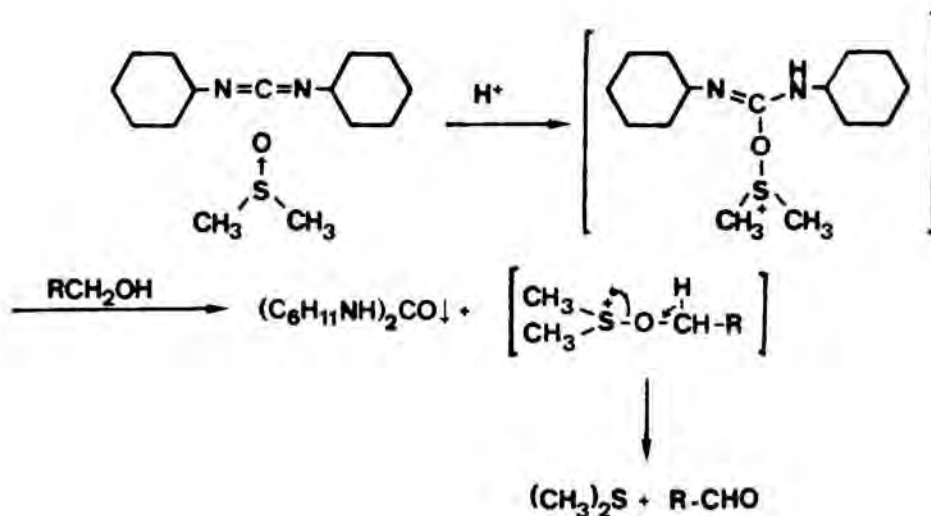


Aquest procés de cloració de l'indole desprotegit en la presència de DMSO/ $(\text{COCl})_2$  es comprovà tractant un compost anàleg, no oxidable, amb les mateixes condicions. Així, el tractament de l'acetal etilènic de la 5-etil-2-(2-indolil)-1-metil-4-piperidona (**47**) amb DMSO/ $(\text{COCl})_2$  i  $\text{Et}_3\text{N}$ , proporcionà efectivament el cloroderivat **48**,<sup>193</sup> que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental.

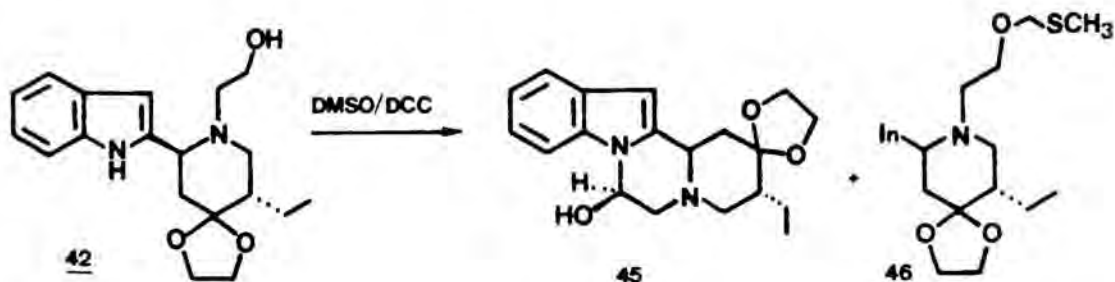


#### 4.5.3. Oxidació de 42 amb DMSO activat amb diciclohexilcarbodiimida

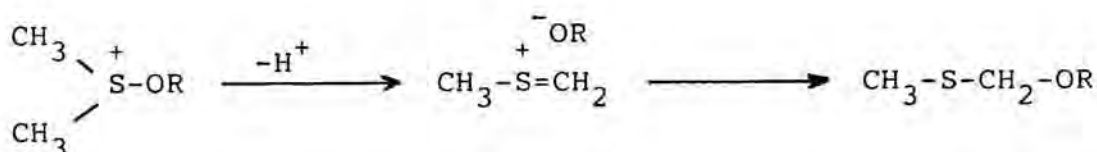
A la vista dels resultats obtinguts a l'aplicar l'oxidació de Swern a l'alcohol 42, i per tal d'evitar l'entrada d'un àtom de clor sobre la posició 3 de l'indole, possible responsable que la ciclació tingui lloc sobre la posició 1, es procedí a oxidar l'etanolamina 42 amb DMSO activat amb DCC. <sup>194</sup> Aquest mètode, emprat amb anterioritat al de Swern, presenta l'inconvenient que el producte secundari format és diciclohexilurea, costosa de separar del producte oxidat. El mecanisme que segueix és semblant al descrit amb clorur d'oxalil, però l'intermedi que es genera no permet la cloració de l'indole.



En el nostre cas, el tractament de **42** en aquestes condicions proporcionarà una barreja de **45** i de **46**, que es separarà per cromatografia en columna a pressió, eluint isocràticament amb Et<sub>2</sub>O:DEA (99:1).

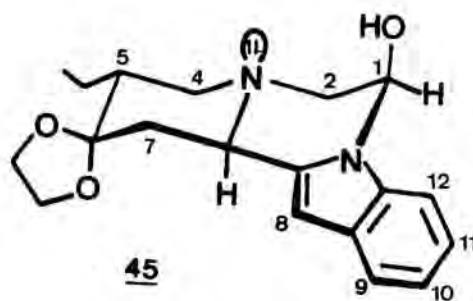


La formació de **46** no era d'extranyar ja que és habitual en aquest tipus d'oxidacions, i pot interpretar-se segons s'esquematitza a continuació.



La formació de **45**, derivat de la ciclació en el medi de la reacció de l'aldehid format a la oxidació, sobre el nitrogen indòlic, s'evidencià a l'aparèixer a l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN un singlet a δ 6.08 corresponent al protó 3-indòlic i al no observar-se el senyal de l'NH indòlic a δ 8,85. Altres dades significatives fôren i) el protó 1-H pseudoequatorial apareix a δ 5,6 en forma de doblet de doblets ( $\underline{J}$ = 8 i 5 Hz); ii) els protons 2-Ha i 2-He ressonen a δ 2,26 i 3,16 en forma de doblet de doblets ( $\underline{J}$ = 12 i 8 Hz, i  $\underline{J}$ = 12 i 5 Hz, respectivament); iii) el protó 7a-H apareix a δ 3,4 en forma de doblet de doblets ( $\underline{J}$ = 11 i 3 Hz) desplaçament que indica la disposició relativa *trans* dels anells C i D, quedant 7a-H situat transdiaxialment respecte al parell

d'electrons lliure del nitrogen.



iv) el protó axial de la posició 4 apareix com un triplet ( $J = 12$  Hz) a  $\delta 2,16$  demostrant que el protó de la posició 5 es disposa axialment i que per tant la cadena etil es troba equatorial, com en els cassos anteriors.

La diferència del desplaçament químic de 7a-H entre els alcohols **43** i **45** ( $\Delta\delta \approx 1$ ppm) tant sols és explicable si tenim en compte un canvi conformacional, essent **43** C/D *cis* i **45** C/D *trans*. En **43**, el parell d'electrons del nitrogen, *cis* respecte a 7a-H, exerceix un efecte desapantallant, a l'hora que l'àtom de clor desapantalla 7a-H per efecte inductiu ( $\delta 4,46$ ).

En canvi, en **45**, el protó 7a-H és *trans* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen, apareguent a camps més alts ( $\delta 3,4$ ).

Aquest canvi conformacional vingué corroborat per l'estudi comparatiu de **43** i **45** per  $^{13}\text{C}$ -RMN. En l'estereoquímica *cis* en que 7a-H és axial, C<sub>2</sub> també és axial sobre N<sub>3</sub>, havent-se d'observar un efecte apantallant 1,3 degut a la compre-



ssió estèrica que això provoca. En efecte, en el compost **43**, C<sub>5</sub> i C<sub>7</sub> s'apantallen respecte als seus valors en **45** (  $\Delta\delta \approx 3$  i 5 ppm respectivament), així com C<sub>2</sub> que també es troba 3 ppm apantallat.

	<b>43</b>	<b>45</b>	$\Delta\delta$
C <sub>2</sub>	53,8	56,6	2,8
C <sub>5</sub>	41,6	44,5	2,9
C <sub>7</sub>	33,86	38,8	4,9
C <sub>7a</sub>	53,9	58,9	5,0
C <sub>1</sub>	74,0	76,0	2,0
C <sub>4</sub>	56,2	57,0	0,8

D'altra banda també era d'esperar una variació del desplaçament químic del carboni de la posició de condensació C<sub>7a</sub> i de C<sub>4</sub>, ja que la posició veïna (N<sub>3</sub>) suporta un substituent axial si la conformació és *cis*, o equatorial si és *trans*.

En aquest cas, s'observà que C<sub>7a</sub> apareix 5 ppm més apantallat en **43** (*cis*) que en **45** (*trans*), mentre que l'efecte sobre C<sub>4</sub> és menor però en el mateix sentit.

Finalment, una altra dada significativa fou la variació del desplaçament de C<sub>1</sub>, que encaixava amb el fet que el grup hidroxil canvia de disposició en **43** i en **45**, quedant sempre *cis* respecte al parell d'electrons del nitrogen, ja que la formació d'un pont d'hidrogen estabilitza les conformacions.

Aquest fet fa pensar que la presència de l'àtom de clor sobre la posició 3 de l'indole modifica l'estereoquímica de la ciclació induint la inversió del nitrogen piperidínic.

#### 4.6. Reducció de l'alcohol 43 amb $\text{Et}_3\text{SiH}$

Un cop identificats i estudiats els alcohols 43 i 45, així com la cloració en 3 dels indoles 2-substituïts en presència del reactiu de Swern, procedirem a la reducció per tractament dels esmentats alcohols amb  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , mètode estudiat al capítol 2 de la present memòria, en la sèrie fenil.

La reducció de 43 amb  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$  conduí al corresponent pirido[1',2':1,2|pirazino[4,3-a|indole 44 amb un rendiment del 75%. La reducció es posà de manifest en desaparèixer de l'espectre d'IR la banda d'absorció a  $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$  deguda al grup hidroxil, així com per espectrometria de masses on el pic molecular aparegué a  $m/e$  362, amb un altre pic a  $M^++2$  d'intensitat  $1/3$  de  $M^+$ . L'anàlisi elemental fou concordant amb la calculada per 44. L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN presentà com a senyals més característics un doblet de doblets ( $J= 11$  i  $2,5$  Hz) a  $\delta 3,82$  per 7a-H concordant amb una relació *trans* entre els anells C i D del sistema, quedant el protó 7a en una disposició *trans* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen. No aparegueren els protons NH- ni 3-H indòlics, en canvi el multiplet a  $\delta 3,9\text{-}4,2$  integrà 6H. Això concordava amb el fet que els dos protons de la posició 1 havien de ressonar a  $\delta \approx 4$ <sup>195</sup> però quedaven emascarats sota el senyal dels quatre protons acetàlics.



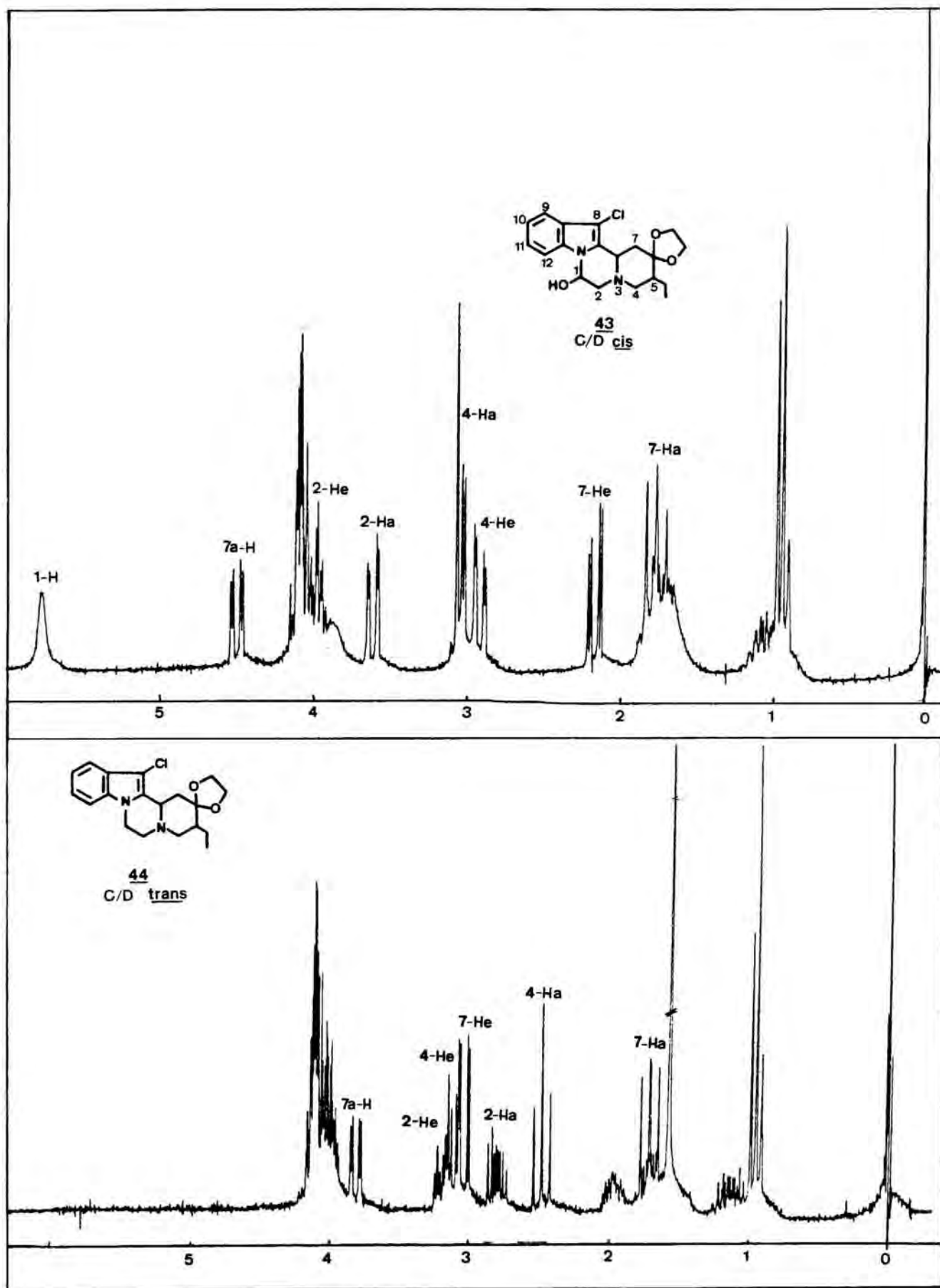


Figura 4.1. Zona alifàtica dels espectres de  $^1\text{H-RMN}$  de **43** i **44**

En comparar els espectres de **43** i **44** cal remarcar l'apantallament de 1-H ( $\Delta\delta \approx 1,7$ ) i de 2-H ( $\Delta\delta \approx 0,7$ ) que ja no es veuen afectats pel grup hidroxil de la posició 1, així com l'apantallament de 7a-H ( $\delta_{fr} 0,6$ ), que es troba *trans* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen. Això implica doncs que **44** presenta una relació C/D *trans* a diferència de **43**, fet que vé recolzat per i) el desapantallament de 4-He ( $\Delta\delta \approx 0,25$ ) i l'apantallament de 4-Ha ( $\Delta\delta \approx 0,52$ ) que ara han invertit la seva relació amb el parell d'electrons del nitrogen; ii) el desapantallament de 7-He ( $\Delta\delta \approx 0,9$ ) molt més proper de l'àtom de clor de la posició 3 de l'indole en la conformació *trans* que en la *cis* (veure models moleculars). Aquestes dades clarament apreciables en la figura 4.1, demostren que, en l'absència del grup hidroxil de la posició 1 i per tant del pont d'hidrogen entre aquest i el parell d'electrons del nitrogen, la conformació més estable del sistema és aquella en que els anells C i D tenen una relació *trans*, conformació que adopta per inversió del nitrogen de la posició de condensació.

#### 4.7. Reducció de l'alcohol **45** amb $\text{Et}_3\text{SiH}$

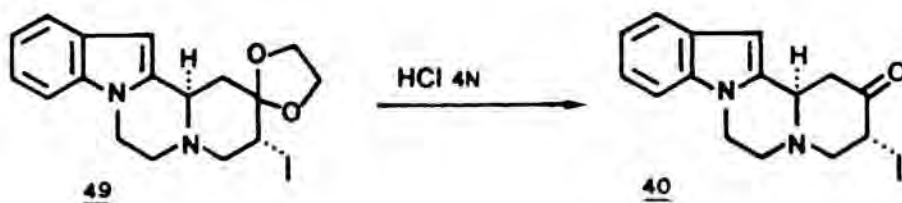
La reducció de **45** amb  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$  de manera anàloga a les anteriors, conduí al derivat **49** satisfactòriament.<sup>151</sup>



Com en el cas anterior la reducció del grup hidroxil es posà de manifest per la desaparició de la banda d'absorció entre  $3500-3200\text{ cm}^{-1}$  a l'espectre d'IR, deguda al grup hidroxil. L'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  mostrà un multiplet a 3,8-4,2

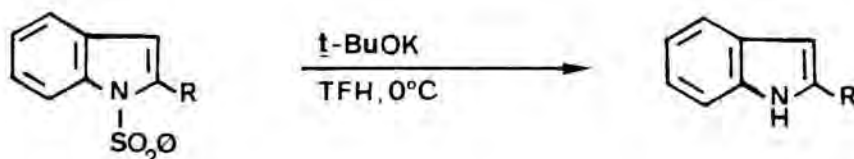
que integrà 6 protons, quedant emmascarats els senyals corresponents als protons de la posició 1.

D'altra banda a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **49** es manifesta l'absència dels efectes deguts al grup hidroxil:  $\text{C}_1$  ressonà a  $\delta 41,4$  ppm en forma de triplet ( $\Delta\delta \approx 35$  ppm) i  $\text{C}_2$  a  $51,1$  ppm ( $\Delta\delta \approx 5,5$ ). L'espectroscòpia de masses i l'anàlisi elemental coincidiren amb l'estructura proposada. Per a confirmar la presència del senyal corresponent als protons metilènics de la posició 1 sota el corresponent als de l'anell de dioxolà, procedirem a la hidròlisi àcida de la funció acetal. Així, el tractament amb àcid clorhídric aquós 4N i metanol, a reflux durant una nit, conduí a l'estructura **40** amb un 80% de rendiment. L'espectre d'IR de **40** mostrà una absorció aguda a  $1710\text{ cm}^{-1}$  corresponent al grup carbonil de la posició 6, i per  $^1\text{H}$ -RMN (60 MHz) aparegué un multiplet a  $\delta 3,9-4,1$  que integrà 2 protons, corresponent en efecte als protons de la posició 1.

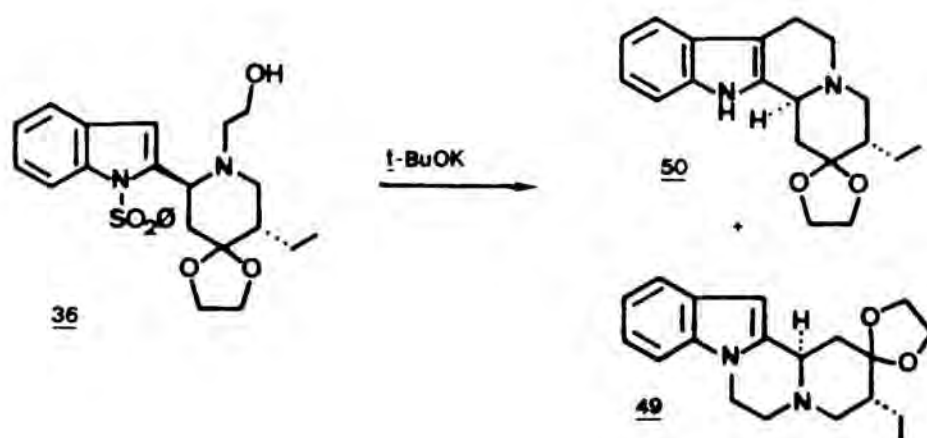


#### 4.8. Ciclació de l'alcohol 36 amb t-butòxid potàssic

D'entre els mètodes més usuals per a la desprotecció d'1-fenilsulfonilindoles, ja esmentats a la plana 112, mitjançant el tractament amb una base, l'ús de t-butòxid potàssic presenta com a avantatges tenir lloc a baixa temperatura (0°C) i amb temps curts de reacció.<sup>187</sup>

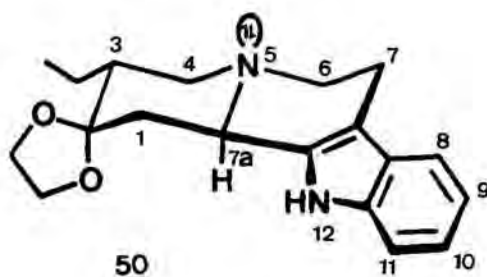


Així doncs, varem assajar aquestes condicions sobre l'alcohol 36, emprant el t-BuOK recent sublimat, en THF anhidre, mantenint l'agitació a 0°C durant 30 min. D'aquesta manera s'obtingué una mescla de reacció de la que per cromatografia en columna a pressió, eluint isocràticament amb Et<sub>2</sub>O-DEA (99:1), s'aïllaren la indolo[2,3-a]quinolizidina 50 i la 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidropirido[1',2':1,2]pirazino[4,3-a]indole 49, productes resultant de la ciclació sobre les posicions 3 i 1 del nucli indòlic, respectivament. El rendiment total de la reacció fou del 80%, essent la barreja de 49 i 50, equimolecular.



El compost **49** s'identificà per comparació de les seves dades espectroscòpiques per capa fina, amb el producte obtingut anteriorment, en reduir l'alcohol **45** amb  $\text{Et}_3\text{SiH}$ .

La indolo[2,3-*a*]quinolizidina **50** també mostrarà per EM el pic molecular a 312, però el tipus de fragmentació similar a l'estudiat per les benzo[*a*]quinolizidines en el capítol 3. L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **50** mostrarà com a dades més característiques: i) un doblet de doblets ( $J = 12$  i  $2,4$  Hz) a  $\delta 3,5$  degut al protó metínic de la posició 12b. Aquest desplaçament químic indica una disposició relativa trans entre els anells C i D, en que 12b-H queda axial i anti respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen; ii) 4-Ha ressonà a  $\delta 2,36$  en forma de triplet ( $J = 12$  Hz) demostrant que el grup etil es troba equatorial; iii) a  $\delta 7,76$  apareix un senyal ample corresponent a l'NH indòlic, que corrobora que no es troba substituït; en canvi no aparegué el singlet característic del protó de la posició 3 de l'indole.



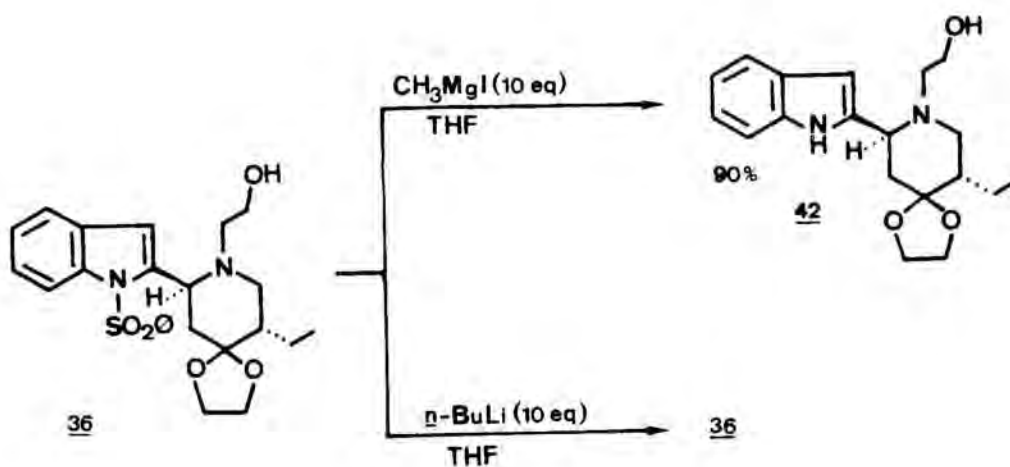
D'altra banda les dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **50** són consistents amb les descrites per aquest tipus de sistema<sup>88, 164</sup> i venen llistades a la taula 4.6.

La formació de **49** i **50** per tractament amb *t*-BuOK de l'alcohol **36** es pot explicar tenint en compte tant l'acció d'aquest alcòxid sobre la sulfonamida, com a nucleòfil, com sobre el grup hidroxil, com a base. Així doncs, el resultat obtingut semblava indicar un atac per part de l'alcòxid, format en ser captat el protó hidroxílic pel *t*-BuOK, sobre l'àtom de sofre unit al nitrogen indòlic. El grup hidroxil, transformat en un bon grup sortint, actúa com a tal per atac de les dues posicions activades de l'indole.

Si això fós cert, l'acció de qualsevol base capaç de captar el protó hidroxílic hauria d'ésser capaç de donar lloc als mateixos productes de reacció. Per tal de comprovar-ho i d'intentar millorar el rendiment en la indolo[2,3-*a*]quinolizidina **50** sobre **49**, varem assajar el tractament de **36** amb iodur de metilmagnesi i amb *n*-butilliti.

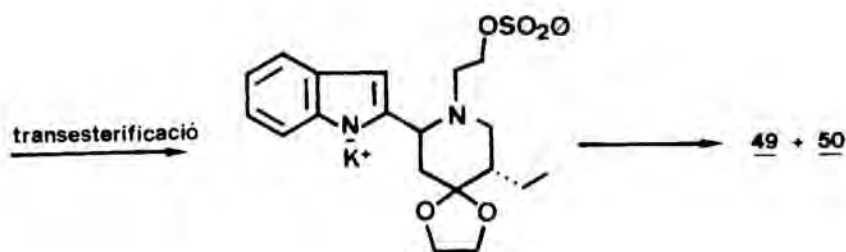
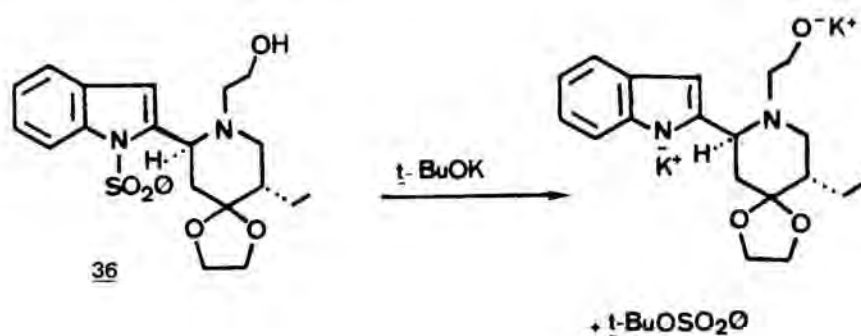
El resultat del tractament de **36** amb iodur de metilmagnesi fou la desprotecció de l'indole, recuperant l'alcohol **42** amb un 90% de rendiment. L'alcohol **42** s'identificà per comparació de les seves dades espectroscòpiques i per capa fina, amb l'obtingut amb anterioritat per acció de l'hidròxid sòdic sobre **36**.





Llavors s'assajà l'acció de l' $n\text{-BuLi}$ , base que no actua com a nucleòfil sobre el fenilsulfonilindole.<sup>182</sup> El tractament de **36** amb un excés d' $n\text{-BuLi}$  no modificà el producte de partida, recuperant-se **36** inalterat.

Els anteriors resultats semblaven indicar que la reacció transcorre a través d'una transesterificació, tal com s'indica a la figura.

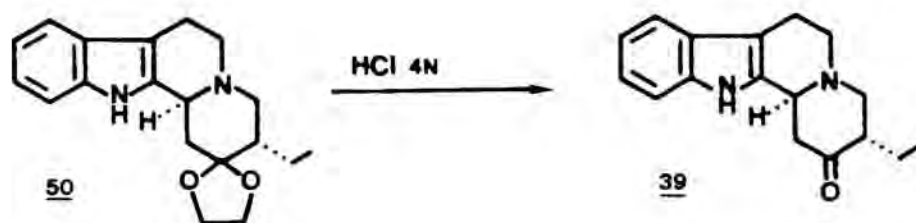


Així, en actuar el t-BuOK com a nucleòfil sobre l'àtom de sofre de la funció sulfonamida, es forma benzensulfonat de t-butil, que, mitjançant una transesterificació transforma l'alcòxid format en un bon grup sortint, deixant l'indole amb càrrega negativa, que actúa com a nucleòfil des de les posicions 1 i 3 donant lloc a **49** i **50**, respectivament.

Quan la base que actúa és iodur de metilmagnesi, el producte format en actuar sobre el sofre és la fenilmetilsulfona, que no permet la transesterificació. Finalment, l'acció de l'n-BuLi tant sols és de captació del protó del protó hidroxílic, però en no actuar sobre la funció sulfonamida, es recupera el producte de partida **36**.

#### 4.9. Obtenció de la indolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona **39**

Finalment, la hidròlisi amb àcid clorhídric aquós 4N de l'acetal **50** obtingut directament per tractament de l'alcohol **36** amb t-BuOK, conduí al compost desitjat **39** amb un rendiment del 86%, assolint-se el segon objectiu sintètic del present treball.



Les dades espectroscòpiques de **39** es troben llistades a les taules 4.5 ( $^1\text{H}$ -RMN) i 4.7 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) i 4.7 (EM), junt amb les descrites per aquest tipus de sistema.<sup>88, 164</sup>

L'estudi cristal·logràfic per raigs X de la indolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona **39** mostrarà l'estructura tridimensional representada a la figura 4.2, trobant-se les molècules unides dos a dos per un pont d'hidrogen entre l'NH indòlic

i l'oxigen carbonílic de la posició 2. El sistema indòlic és pla, l'anell C, en forma de cadira sesgada, quedant N<sub>5</sub> i C<sub>6</sub> fora del pla definit pels altres quatre àtoms, a bandes diferents. L'anell D adopta una conformació de cadira amb els àtoms N<sub>5</sub> i C<sub>2</sub> fora del pla definit pels quatre àtoms restants.

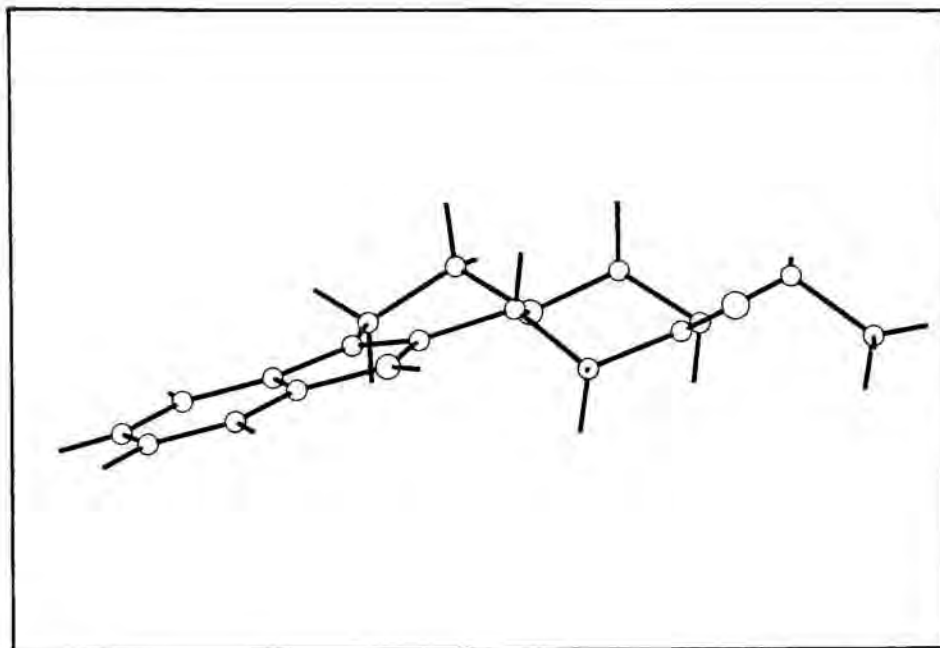
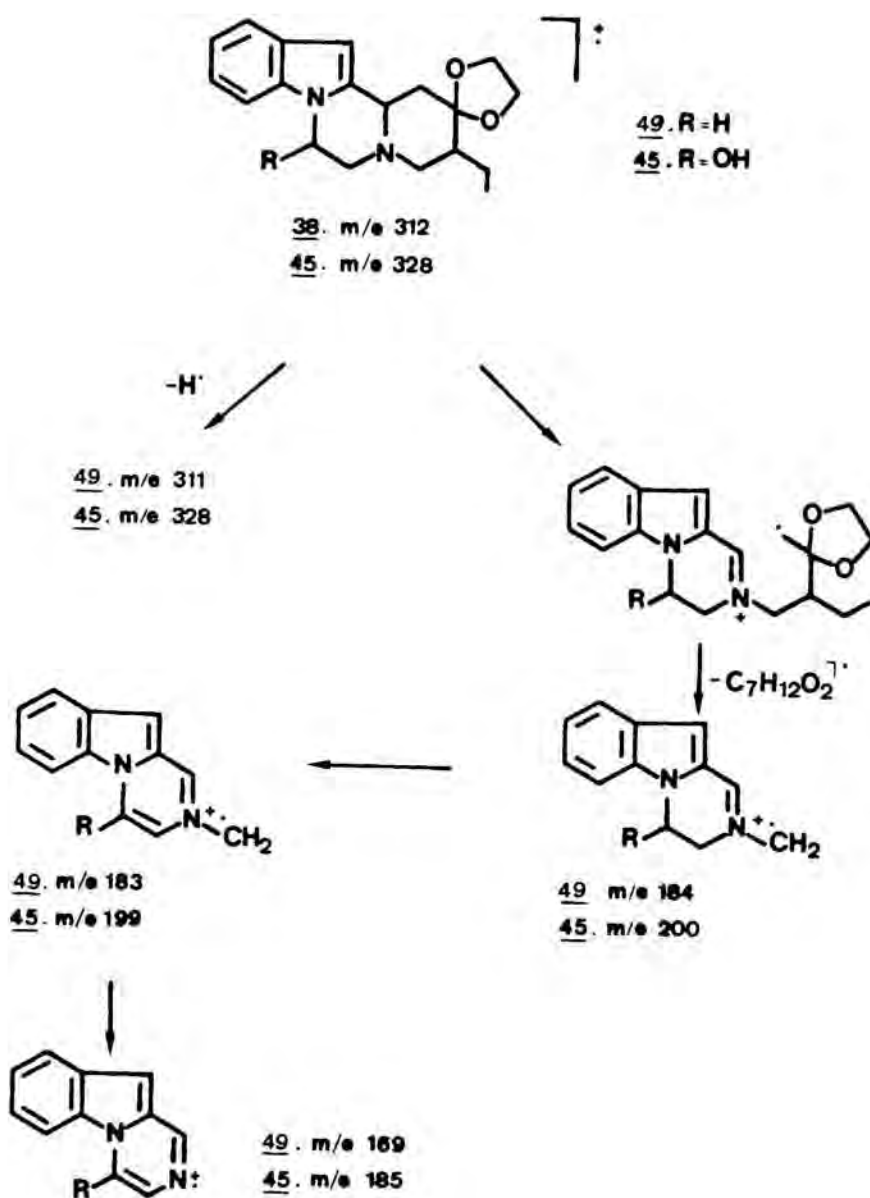


Figura 4.2.

Representació tridimensional de la 3-etilindolo[2,3-a]-quinolizidin-2-ona (39) per raigs X.



Principals fragmentacions dels pirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|-indoles 45 i 49

Protó	35	36	41	42
2-Ha	4.54 dd (12, 2.4)	4.36 dd (12, 2.4)	4.1 dd (12, 2.4)	3.77 dd (10.8, 4.8)
3-Ha	1.63 t (12)	1.66 t (12)	1.72 t (12)	1.95 t (10.8)
3-He	2.25 dd (12, 2.4)	1.96 dd (12, 2.4)	2.12 dd (12, 2.4)	1.93 m
5-Ha	1.52-1.86 m	1.8-1.9 m	1.5-1.8 m	1.8-1.9 m
6-Ha	2.76 t (12)	2.16 t (12)	2.86 t (12)	2.19 t (12)
6-He	3.26 dd (12, 4.8)	3.22 dd (12, 4)	3.24 dd (12, 4.2)	3.20 dd (12, 4.2)
NH	2.07 s -----	----- -----	1.86 s 8.7 sa	----- 8.85 sa
OCH <sub>2</sub>	3.9-4.1 m	3.9-4.0 m	4.0 sa	3.95 sa
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	0.93 t (7)	0.93 t (7)	0.93 t (7)	0.93 t (7)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	0.9-1.3 m 1.5-1.9 m	0.9-1.2 m 1.6-1.7 m	0.98-1.2 m 1.5-1.8 m	0.96-1.3 m 1.6-1.8 m
3-H	6.65 s	6.71 s	6.32 s	6.34 d (2)
4-H	8.20 dd (7, 1.5)	8.3 dd (7, 1.5)	7.54 dd (7, 1.2)	7.5 dd (7.2, 1.5)
5-H	7.2-7.5 m	7.2-7.6 m	7.08 i 7.16 2td (7, 1.2)	7.0 i 7.12 2td (7, 2)
6-H				
7-H	7.76 dt (7.2, 1.5)	7.78 dt (7.2, 1.5)	7.32 da (7)	7.28 dd (7.2, 1.5)
φ-H	7.2-7.5 m	7.2-7.6 m	-----	-----
NCH <sub>A</sub>	-----		-----	2.12-2.26 m
NCH <sub>A</sub>	-----	2.6-2.7 ddd (10, 8, 4.2)	-----	2.76 ddd (13.2, 9, 4.2)
CH <sub>B</sub> OH	-----	3.10-3.36 td (2.1, 4.2)	-----	3.64 ddd (11.4, 9, 3.6)
CH <sub>B</sub> ·OH	-----	3.42-3.68 td (9.6, 3.5)	-----	3.38 ddd (11.4, 10.8, 4.2)
OH	-----	2.3-2.6 sa	-----	

Taula 4.1. Dades de <sup>1</sup>H-RMN de les piperidines sintetitzades

	35	36	41	42	
C-2	52.5	58.0	53.0	59.7	d
C-3	42.3	43.4	42.2	42.7	t
C-4	109.2	108.3	109.2	108.6	s
C-5	46.6	44.9	47.1	45.3	d
C-6	49.1	54.4	48.6	55.1	t
OCH <sub>2</sub>	64.8 i 64.9	64.8 i 64.9	65.0 i 65.2	64.9 i 65.1	2t
<u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	18.2	18.4	18.2	18.5	t
CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub>	12.0	12.1	12.0	12.1	q
NCH <sub>2</sub>	----	54.7	----	54.6	t
CH <sub>2</sub> OH	----	58.3	----	58.8	t
C-2'	143.8	142.7	140.8	139.4	s
C-3'	108.7	109.8	98.5	101.0	d
C-3a'	129.5	129.3	128.1	127.9	s
C-4'	123.7	123.7	120.2	120.1	d
C-5'	120.7	120.8	119.5	119.6	d
C-6'	124.5	124.5	121.6	121.6	d
C-7'	115.0	114.9	110.7	111.0	d
C-7a'	137.3	137.1	135.8	136.3	s
C- <u>i</u>	138.7	139.7	----	----	s
C- <u>o</u>	126.3	126.5	----	----	d
C- <u>m</u>	129.1	129.2	----	----	d
C- <u>p</u>	133.6	133.8	----	----	d



Taula 4.2. Dades de <sup>13</sup>C-RMN de les piperidines sintetitzades

Protó	45	43	49	44
1-H	5.6 dd (8, 5)	5.7 sa	3.8-4.2 m	3.9-4.2 m
2-Ha	2.26 dd (12, 8)	2.12 dd (12.8, 3.2)	2.78 td (11.7, 4.5)	2.80 ddd (11, 9. 5.5)
2-He	3.16 dd (12, 5)	3.96 dd (12.8, 1.6)	3.19 ddd (11.7, 4.5, 1)	3.2 dt (11, 3.4)
4-Ha	2.16 t (12)	3.0 t (12)	2.3 t (11.7)	2.48 t (11)
4-He	2.84 dd (11, 4)	3.56 dd (12, 1.6)	3.11 dd (11.7, 4.5)	3.11 dd (11, 4.3)
5-Ha	1.7-1.9 m	1.5-1.9 m	1.8-2.0 m	1.8-2.1 m
7-Ha	1.67 dd (13, 11)	1.74 t (12)	1.8 dd (12, 11)	1.71 dd (13.5, 12)
7-He	2.14 dd (13, 3)	2.86 dd (12, 3)	2.35 dd (13, 3)	3.04 dd (13.5, 2.5)
7a-H	3.4 dd (11, 3)	4.46 dd (12, 3)	3.5 ddd (12, 3, 0.7)	3.82 dd (11, 2.5)
OCH <sub>2</sub>	3.8-4.0 m	3.8-4.2 m	3.8-4.2 m	3.9-4.2 m
CH <sub>A</sub> CH <sub>3</sub>	0.9-1.3 m	0.8-1.2 m	1.0-1.3 m	1.0-1.3 m
CH <sub>B</sub> CH <sub>3</sub>	1.5-1.7 m	1.5-1.9 m	1.6-1.8 m	1.6-1.8 m
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.88 t (7)	0.92 t (7)	0.95 t (7)	0.96 t (7)
8-H	6.08 s	-----	6.18 t (0.7)	-----
9-H	7.62 m	7.4-7.6 m	7.55 dt (7, 0.7)	7.54 dt (7, 0.7)
10-H 11-H	7.0-7.4 m	7.0-7.3 m	7.0-7.3 m	7.0-7.3 m
12-H	7.48 m	7.0-7.3 m	7.0-7.3 m	7.0-7.3 m

Taula 4.3. Dades de <sup>1</sup>H-RMN de les hexahidropirido[1',2':1,2]-pirazino[4,3-a]indoles obtinguts

	45	43	49	44
C-1	76,1	74,0	41,4	42,6
C-2	56,6	53,8	51,1	50,0
C-4	57,0	56,2	57,1	57,7
C-5	44,5	41,6	45,3	45,1
C-6	108,8	108,4	108,2	108,8
C-7	38,8	33,9	39,1	37,1
C-7a	58,9	53,9	57,2	57,0
C-7b	136,0	130,7	135,4	131,3
C-8	96,9	99,9	94,7	99,3
C-8a	128,8	126,0	127,6	126,1
C-9	120,4	120,4	119,5	120,2
C-10	120,1	116,9	119,1	117,6
C-11	121,4	121,9	120,1	121,9
C-12	111,4	110,4	107,9	108,7
C-12a	138,2	133,5	137,5	134,3
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	11,9	11,3	11,3	12,0
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	18,2	17,7	17,7	18,3
OCH <sub>2</sub>	65,1 65,3	64,7	64,6 64,7	65,0 65,1

Taula 4.4. Dades de <sup>13</sup>C-RMN de les hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino|4,3-a|indoles obtinguts



Protó	50	39	57
12b-H	3.5 dd (12, 2.4)	3.64 da (11)	5.52 dd (12, 2)
1-Ha	1.74 t (12)	2.46 t (11)	1.58 t (12)
1-He	2.15 dd (12, 2.4)	3.0 dd (11, 2.3)	2.74 dd (12.6, 2.5)
3-Ha	1.8-2.1 m	2.6-2.8 m	1.7-1.9 m
4-Ha	2.36 t (12)	2.72 t (11)	2.76 t (12)
4-He	3.12 dd (12, 4.5)	3.4 dd (11, 4.7)	4.9 dd (12, 5)
6-Ha	2.63 td (11, 4)	2.64 ta (11)	-----
6-He	3.0-3.2 m	3.27 ddd (11, 5, 2)	-----
7-Ha	2.9-3.0 m	3.0-3.1 m	4.7 d (17.5)
7-He	2.74 da (14)	2.82 ddd (14, 5, 2)	4.66 dd (17.5, 0.7)
OCH <sub>2</sub>	3.9-4.1 m	-----	3.9-4.2 m
CH <sub>A</sub> CH <sub>3</sub>	1.0-1.3 m	1.2-1.4 m	1.1-1.4 m
CH <sub>B</sub> CH <sub>3</sub>	1.5-1.8 m	1.8-2.0 m	1.5-1.7 m
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.95 t (7)	0.98 t (7)	1.03 t (7)
NH	7.76 sa	7.74 sa	-----
8-H	7.46 dd (7, 1.4)	7.48 dd (7, 1.4)	7.9-8.1 m
9-H 10-H	7.0-7.2 m	7.0-7.2 m	7.2-7.4 m
11-H	7.28 dd (7, 1.4)	7.30 dt (7, 1.4)	7.9-8.1 m
ϕ-H	-----	-----	7.4-7.6 m

Taula 4.5. Dades de <sup>1</sup>H-RMN de les indol[2,3-a]quinolizidines obtingudes

	50	39	57	
C-12b	57.0	59.4	56.8	d
C-1	39.5	45.9	44.2	t
C-2	109.3	208.9	109.7	s
C-3	46.2	51.7	45.7	d
C-4	57.7	60.4	53.3	t
C-6	52.3	51.6	emasc.	t
C-7	21.8	21.9	34.8	t
CH <sub>3</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub>	18.4	19.4	18.1	t
<u>CH</u> <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	11.9	11.7	11.6	q
OCH <sub>2</sub>	65.1 i 65.3	-----	64.9 i 65.4	2t
C-7a	108.2	108.6	109.8	s
C-7b	127.4	127.0	129.5	s
C-8	119.3	119.7	123.6	d
C-9	118.1	118.3	120.1	d
C-10	121.3	121.9	123.8	d
C-11	110.7	111.0	111.3	d
C-11a	134.5	133.2	emasc.	s
C-12a	136.0	136.2	emasc.	s
C- <u>i</u>			emasc.	s
C- <u>o</u>			126.2	d
C- <u>m</u>			129.1	d
C- <u>p</u>			emasc.	

Taula 4.6. Dades de <sup>13</sup>C-RMN de les indolo|2,3-a|quinolizidines obtingudes

Taula 4.7. Dades de EM dels hexahidropirido|1',2':1,2|pirazino-  
|4,3-a|indoles 49 i 45

	49	45
M <sup>+</sup>	312 (100)	328 (60)
	311 (71)	327 (31)
	281 (2)	311 (100)
	267 (52)	283 (37)
	225 (36)	267 (7)
	197 (40)	241 (14)
	184 (33)	224 (10)
	182 (8)	204 (11)
	170 (61)	200 (2)
	169 (38)	185 (13)
	156 (35)	169 (30)
	143 (26)	156 (44)
	127 (27)	142 (25)
	115 (24)	127 (37)
	99 (20)	115 (30)
	91 (5)	99 (20)
	86 (27)	86 (17)
	55 (27)	55 (20)
	42 (24)	42 (15)

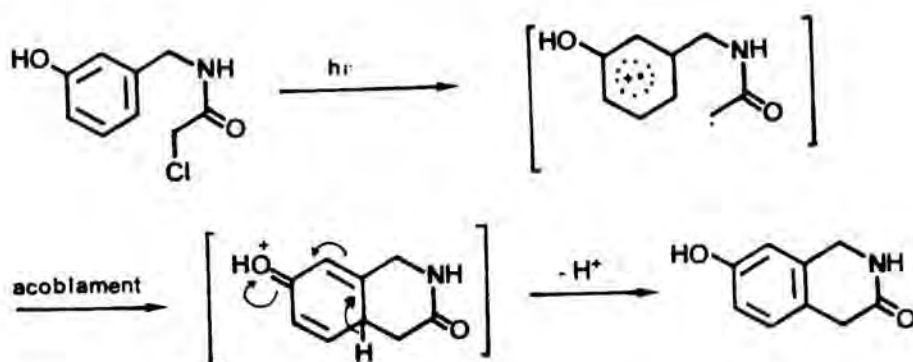
Capítol 5

Síntesi de benzo|a|- i  
indolo|2,3-a|quinolizidines  
via fotociclació de N-cloro-  
acetamides

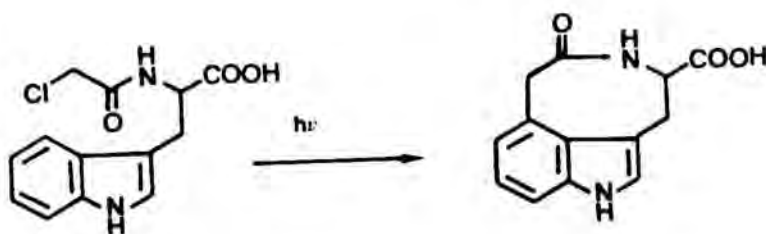
Un altre objectiu del present treball consistí en estudiar la possible aplicació del tractament fotoquímic d'N-cloroacetamides a la síntesi de benzo|a|- i indolo|2,3-a|quinolizidin-2-ones.

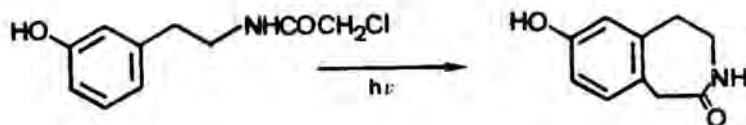
Aquesta reacció serveix per a preparar lactams de tamany mitjà, i es restringeix a anells aromàtics capaços d'estabilitzar un catió radical intermedi. Té per tant un camp

d'utilitat sintètica bastant limitat però permet generar lactams en nuclis moleculars molt tensionats.<sup>196</sup> El mecanisme pel qual transcorre consta de tres etapes. En un primer pas el trencament de l'enllaç carboni-clor vé assistit per una transferència d'electrons per part del nucli aromàtic, formant-se un catió-dirradical intermedi. En un segon pas, l'acoblament del dirradical tanca l'anell de lactam, formant-se un catió que s'estabilitza finalment per pèrdua d'un protó.<sup>197</sup>



Els primers exemples fóren descrits per Witkop<sup>198</sup> que ciclà l'*N*-cloroacetiltriptòfan sobre la posició 4 del nucli indòlic així com una *N*-cloroacetil-3-hidroxifenetilamina<sup>199</sup> generant-se la benzazepinona derivada.

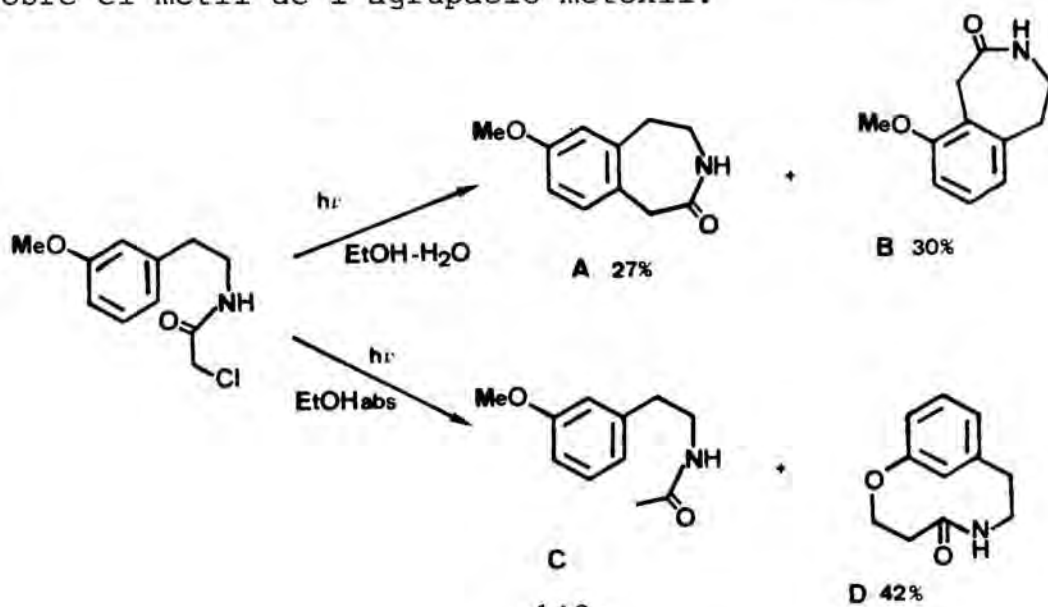




Els estudis més detallats s'han dut a terme sobre metoxi- i hidroxifenetilamines per Witkop i Yonemitsu,<sup>197-203</sup> variant en especial el tipus de substrate, els efectes dirigents dels substituents presents en l'anell benzènic, i els efectes del dissolvent en el que es realitza la fotoirradiació.

Així, el primer fet que s'observa és que el nucli benzènic ha d'estar activat, ja que quan no està substituït no experimenta cap fotorreacció.<sup>197</sup>

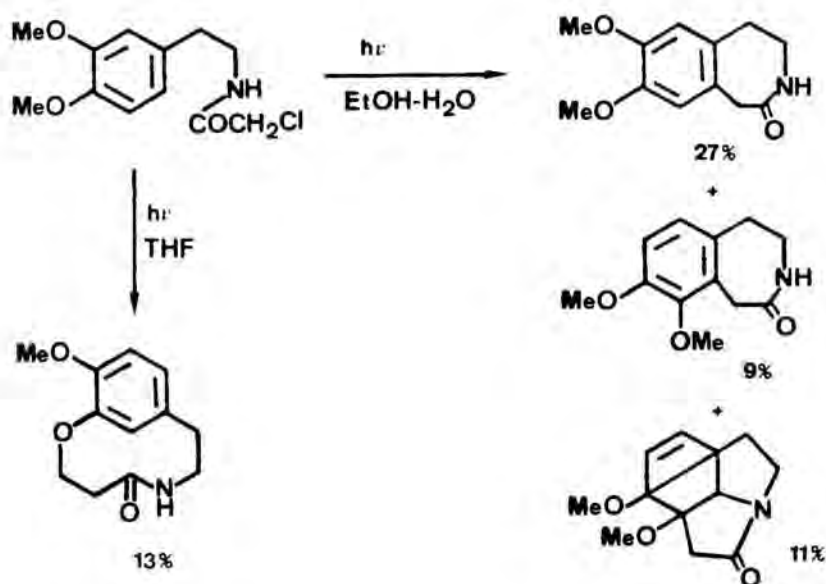
En quant a la sensibilitat de la reacció en front del dissolvent, es posa de manifest en l'exemple de la irradiació de l'*N*-cloroacetamida-3-metoxifenetilamina.<sup>200</sup> Quan es du a terme en etanol aquós al 10% dona els productes de ciclació sobre les posicions *orto* i *para* respecte al metoxil amb un rendiment total del 57%. En canvi, quan s'empria etanol absolut com a dissolvent el rendiment de la formació dels productes de fotociclació disminueix fins un 5% aïllant-se com a productes majoritaris els derivats de la descloració reductora i l'oxolactam degut a la condensació sobre el metil de l'agrupació metoxil.



Una explicació per aquest tipus de variació és la necessitat d'una polaritat alta del dissolvent per a que l'etapa de transferència electrònica des de l'anell aromàtic pugui tenir lloc.

En dissolvents menys polars entren en joc reaccions radicalàries iniciades per ruptura homolítica de l'enllaç carboni-clor.<sup>201</sup>

En el cas en que s'efectuà la irradiació sobre el derivat *N*-cloroacetil de la 3,4-dimetoxifenetilamina en etanol aquós, s'obtingué una barreja dels dos productes resultant de la ciclació sobre les posicions *orto* i *para* respecte<sup>202</sup> al metoxil situat en C<sub>3</sub> del compost resultant de la condensació sobre les posicions substituïdes seguida de reordenació electrònica.



Quan la mateixa reacció s'assajà en un dissolvent menys polar (THF) donà lloc al producte de ciclació sobre el grup metoxil amb un 13% de rendiment. Aquest resultat concorda amb el previst segons l'efecte del dissolvent.

Tampoc és d'extranyar la formació de la ciclació sobre les posicions substituïdes segons els estudis realitzats

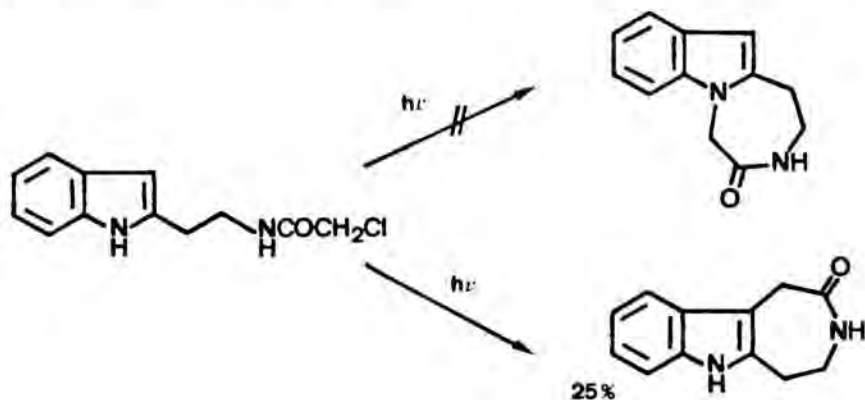


en quant a l'efecte dirigent que exerceixen els substituents.<sup>203</sup>

El factor principal sembla ésser la densitat electrònica dels carbonis del catió-radical benzènic sobre el que ha d'haver-hi l'acoblament dirradical. Els efectes d'aquestes densitats, trobades pels 1,2-dimetoxibenzens 4-substituïts aplicant càlculs teòrics, es modifiquen també per motius estèrics, deguts a la proximitat del grup metoxil i a la longitud de la cadena de cloroacetamida.<sup>203</sup> Així, quan es tracta d'una cadena de quatre metilens, les posicions més afavorides són les de major densitat electrònica, encara que no proporcionalment ja que la posició 6 és la menys impedida estèricament i per tant, més afavorida a pesar de tenir una menor densitat electrònica, en front de la posició 3, de major densitat electrònica però major impediment estèric. Quan la cadena alquíllica consta tant sols de dos metilens aquesta diferència s'incrementa ja que la menor llargada de la cadena incrementa també la tensió estèrica per a la ciclació sobre la posició 3 en front de la ciclació sobre la posició 6.

En tots dos casos es posa en evidència que les posicions de menor densitat electrònica són les menys afavorides a l'hora de l'acoblament electrònic.

En el cas de l'indole, els estudis realitzats no han estat tant detallats, però la posició de substitució majoritària correspon a la de màxima donació d'electrons mesomèrica per part de l'heteroàtom. Un exemple molt interessant per a nosaltres és el de la fotociclació de l'indole 2-substituït<sup>204</sup> que tant sols té lloc sobre la posició 3.

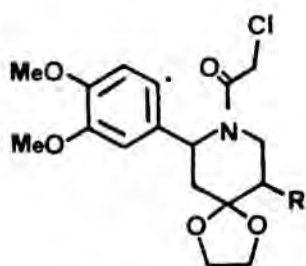


Per tant, també s'aprecia una correlació entre la densitat electrònica i la posició d'acoblament.<sup>204</sup> En especial, quan el nitrogen indòlic suporta un hidrogen, correlaciona amb les dades de l'anió indole. Això pot ser degut a la possibilitat d'una ràpida desprotonació en el cas d'indoles no substituïts sobre el nitrogen.

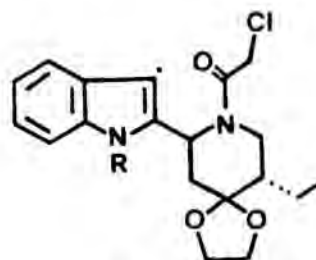
En el cas de l'indole també s'ha observat una influència del pH del medi de reacció, al moment de la desprotonació del catió radical generat, ja que el temps de vida d'aquest disminueix considerablement en incrementar la basicitat.<sup>205</sup> D'altra banda també cal remarcar que la presència d'oxigen fa disminuir la descloració reductora, però disminueix també l'eficiència de la fotolisi.

A la vista dels estudis precedents es pot concloure que el rendiment de la reacció de fotociclació disminueix en reduir-se la polaritat del dissolvent, amb la presència d'oxigen i amb la disminució del pH del medi de reacció, obtenint-se els millors resultats en barreges aquoses d'etanol, metanol o acetonitril.<sup>206</sup>

Per als nostres experiments escollirem l'acetonitril com a dissolvent, efectuant les irradiacions amb un borbotex de nitrogen i en presència de carbonat potàssic. Segons els antecedents bibliogràfics revisats breument aquí, tenint en compte que la cadena alquílica de les nostres cloroacetamides és d'un sol metilè, era d'esperar que la ciclació tingués lloc sobre una de les posicions veïnes, de preferència la menys impedita estèricament i a l'hora, de major densitat electrònica.



51 a. R=H  
b. R=Et

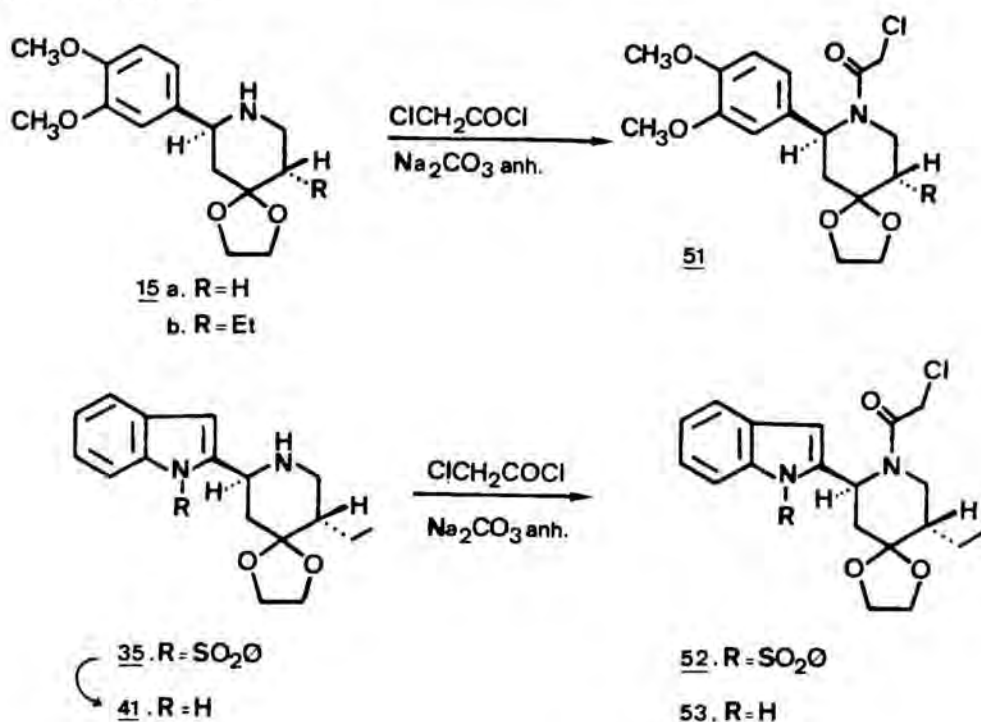


52. R=SO<sub>2</sub>Ø

53. R=H

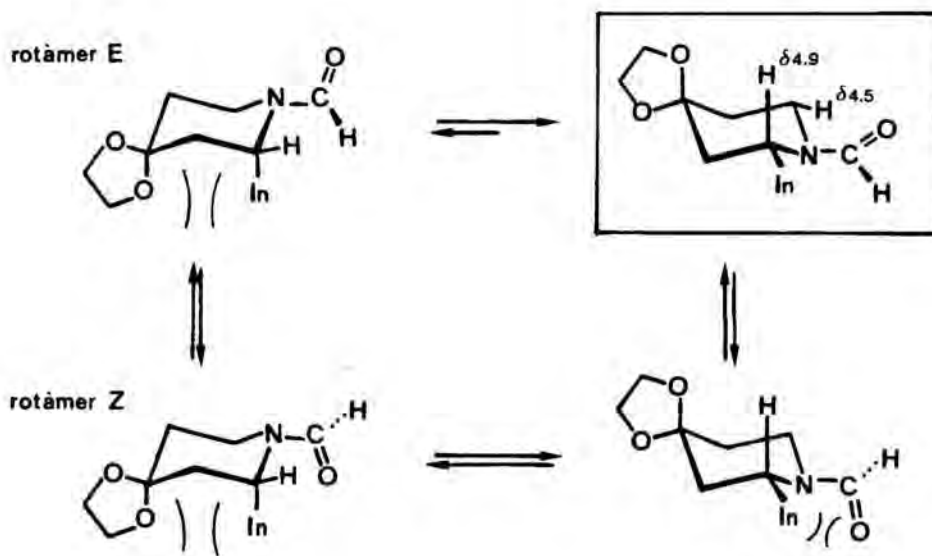
### 5.1. Preparació de les N-cloroacetamides 51a, 51b, 52 i 53

Les cloroacetamides necessàries per a la síntesi dels compostos 31 i 39, objectius d'aquest treball es prepararen per alquilació de les piperidines corresponents 15, 35 i 41, amb clorur de cloroacetil en presència de carbonat sòdic anhidre.



En els quatre cassos el rendiment de l'alquilació fou satisfactori, identificant-se les cloroacetamides resultants per les seves dades espectroscòpiques i d'anàlisi elemental.

Els estudis espectroscòpics previs d'acilpiperidines <sup>5, 207</sup> mostren l'existència de dos possibles rotàmers o isòmers rotacionals que es troben en equilibri conformacional. La proximitat de l'àtom d'oxigen als protons de les posicions 2 o 6 respectivament promou el seu desapantallament, observant-se per espectroscòpia de  $^1\text{H}$ -RMN un desdoblament dels senyals d'aquests protons. L'exemple mostrat a la figura, corresponent a la 2-(3-indolil)-4,4-etilendioxi-1-formilpiperidina, <sup>5</sup> demostra que a més a més, l'equilibri conformacional de la cadira permet l'existència de quatre confòrmers en equilibri.



FARMÀCIA

La conformació més estable de l'exemple és aquella en que el nucli indòlic es disposa equatorialment, amb el rotàmer E. Aquest fet s'explica tenint en compte que la interacció 1,3-diaxial existent entre l'oxigen de l'anell de dioxolà a la posició 4 de la piperidina i el nucli indòlic és superior a la interacció  $A^{1,3}$  existent entre aquest nucli i el substituent formil, desplaçant l'equilibri. En aquest cas es descriu l'existència d'un sol rotàmer observable per  $^1\text{H-RMN}$ , en que l'oxigen de la cadena de cloroacetil es disposa a la vora del carboni 6 piperidínic, o sigui l'isòmer E. Així, els autors observaren com a dades més característiques de l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  i) un doblet de doblets a  $\delta 4,89$  pel protó de la posició equatorial de l'indole; ii) els protons de les posicions 2 i 6 no apareixen com a senyals desdoblats, indicant l'existència d'un sol isòmer; iii) el desplaçament del protó equatorial de la posició 6 a camps alts ( $\delta 4,53$ ) demostra que el rotàmer existent és l'E.

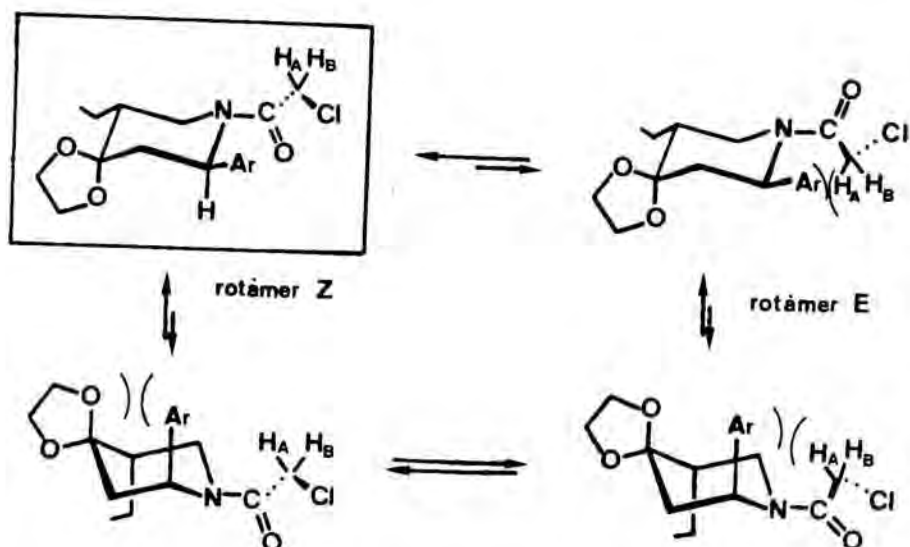
En el nostre cas, els espectres de les cloroacetamides 51 (a i b), 52 i 53 de  $^1\text{H}$ -RMN mostraren un sol senyal per als protons de les posicions 2 i 6. Amb els coneixements previament resumits, es dedueix que tant sols un rotàmer existeix per cada cloroacetamida sintetitzada. El protó de la posició 2 presenta en totes elles un fort desapantallament ( $\Delta\delta \approx 2\text{ppm}$ ) mentre que els protons de la posició 6 quasi bé no varien respecte a les piperidines de partida corresponents. Així doncs, es tracta en els quatre cassos del rotàmer Z, en que l'àtom d'oxigen de la cadena cloroacetil es disposa en la proximitat dels protons de la posició 2. En aquesta conformació la interacció 1,3-diaxial entre

Valors del desplaçament químic ( $\delta$ ) dels protons 2-Ha i 6-H en les cloroacetamides sintetitzades

	2-Ha	6-Ha	6-He
<b>15a</b> R=H	3,6-3,9	2,99	3,14
<b>51a</b> R=COCH <sub>2</sub> Cl	5,5-5,7	3,32	3,7-3,9
<b>15b</b> R=H	3,80	2,68	3,7-3,9
<b>51b</b> R=COCH <sub>2</sub> Cl	5,3-5,5	---	3,38
<b>35</b> R=H	4,54	2,76	2,86
<b>52</b> R=COCH <sub>2</sub> Cl	6,0-6,3	3,2-3,4	2,10
<b>41</b> R=H	4,1	3,26	3,24
<b>53</b> R=COCH <sub>2</sub> Cl	5,5-5,8	3,2-3,4	3,1-3,5

el substituent aromàtic i l'anell de dioxolà s'evita, així com la interacció estèrica entre aquest substituent aromàtic

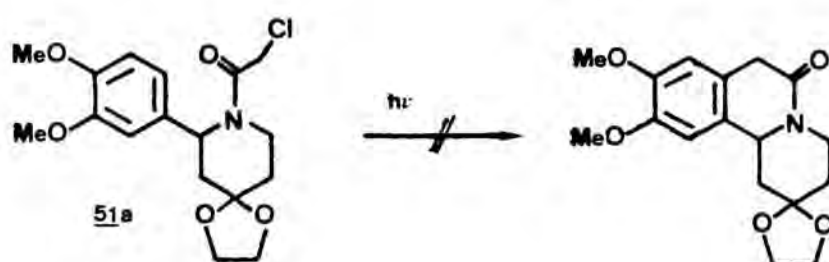
i la cadena de cloroacetil. A més a més, en aquesta conformació, el grup etil de la posició 5 també es troba equatorial tal com demostren les constants d'acoblament del protó 6-Ha ( $J = 14$  Hz).



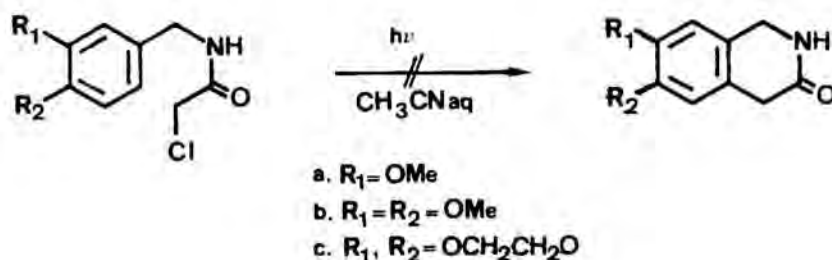
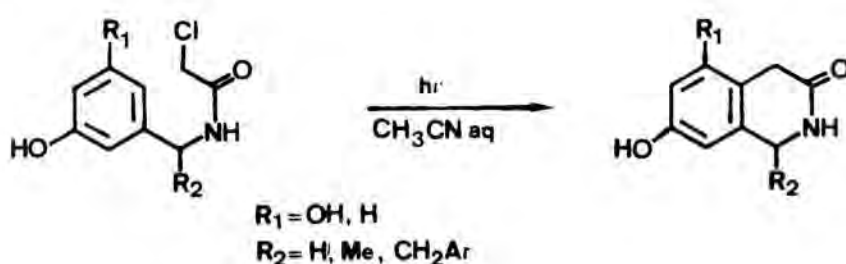
## 5.2. Irradiació fotoquímica de les cloroacetamides prèviament sintetitzades

### 5.2.1. Fotoirradiació de l'*N*-cloroacetamida 51a

La irradiació de la cloroacetamida 51a s'efectuà amb una làmpara de mercuri de mitja pressió de 125 W, en acetonitril en presència d'un excés de carbonat potàssic. En cap cas s'aïllà el producte de ciclació desitjat, obtenint-se bé el producte de partida, bé, en augmentar el temps d'irradiació, productes de descomposició.



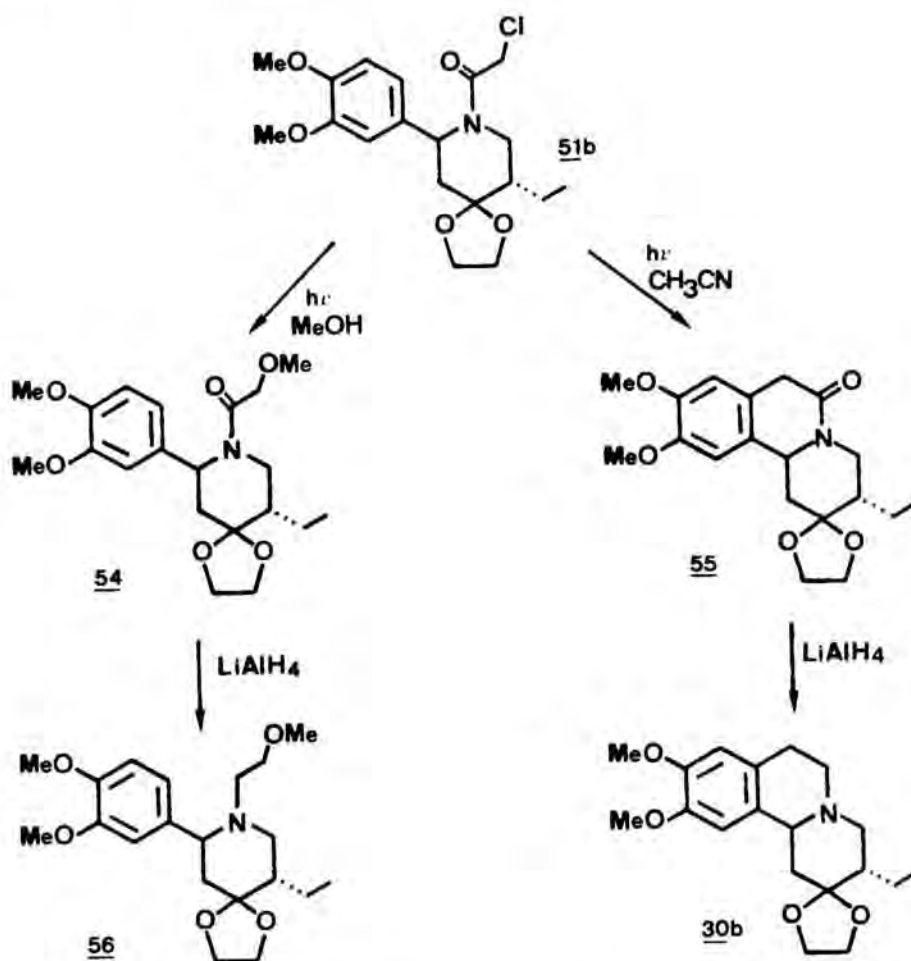
De fet, en el contexte de la síntesi d'isoquinoleïnes, Yonemitsu <sup>208</sup> irradia en acetonitril aquós, cloroacetamides 3,5-disubstituides i 3,4-disubstituides sobre el benzè, describint resultats negatius en la irradiació d'aquestes últimes.



### 5.2.2. Irradiació de la cloroacetamida 51b

El compost 51b s'irradià tant en metanol com en acetonitril, en presència de carbonat potàssic. Els productes resultants, purificats per cromatografia en columna es reduïren amb  $\text{LiAlH}_4$ . Els quatre productes aïllats s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques.

Així, la irradiació de la cloroacetamida **51b** en metanol proporcionarà un únic producte, que s'identificà com a la metoxiacetamida **54** presentant a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN un singlet a  $\delta_{3,3}$  corresponent al nou metil metoxílic que el diferenciava del producte de partida. La resta de senyals essent molt similars a **51b**. D'altra banda, a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN també s'aprecià un quadruplet a  $\delta_{59,2}$  assignable al metil metoxílic. Per espectroscòpia de masses, mostrà un pic molecular a  $m/e$  379 corresponent a la massa molecular de **54**. A més a més, els fragments a  $m/e$  364 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ),  $m/e$  348 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ) i  $m/e$  334 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) caracteritzaren la cadena de metoximetil (veure taula 5.3).



Finalment la reducció de **54** amb un excés de base en THF proporcionarà **56** amb rendiments satisfactoris. Les dades espectroscòpiques de **56** mostraren una gran similitud amb les de l'1-N-(2-hidroxietil)piperidina **21b**, excepte per l'a-



parició d'un singlet a  $\delta 3,1$  a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN, senyal corresponent al metil unit a oxigen que diferencia 56 de 21b. L'espectre de masses de 56 mostrarà un pic molecular a m/e 365, i fragments a m/e 350 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ) i m/e 334 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ), concordant amb l'estructura proposada.

Aquest comportament de la cloroacetamida 51b en metanol es pot explicar en base a d'altres precedents de fotoirradiacions en metanol.<sup>209</sup>

La irradiació de 54 en acetonitril donà resultats força diferents. Així, del brut de reacció s'aïllà la 6-oxobenzo|a|quinolizidina 55. Les dades més concloents per a l'elucidació estructural de 55 es varen obtenir de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN. Així, s'observaren i) un singlet a  $\delta 3,5$  corresponent als protons metilènics de la posició 7; ii) un singlet a  $\delta 6,3$  corresponent als dos protons aromàtics; i, iii) un doblet de doblets a  $\delta 4,8$  ( $J = 12$  i 6 Hz) corresponent a 11b-H. Aquestes dades venen recolzades amb l'absorció observada a l'IR a  $1625 \text{ cm}^{-1}$  deguda al carbonil de lactam present a la molècula. D'altra banda, l'anàlisi elemental concordà amb les dades calculades per a l'estructura proposada.

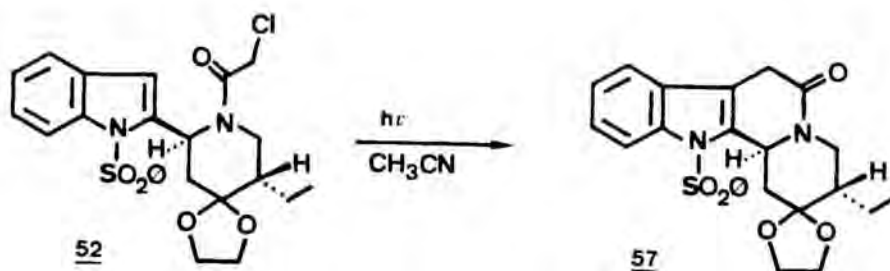
Finalment, quan s'efectuà la reducció de 55 amb un excés de  $\text{LiAlH}_4$  en THF, s'obtingué, amb un rendiment del 80%, la benzo|a|quinolizidina 30a, que s'identificà per comparació de les dades espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN i IR així com per capa fina, amb les del patró obtingut prèviament via ciclació àcida de l'aldehid 22b al capítol 2.

El rendiment d'aquesta seqüència resultà molt inferior a l'observat per la via estudiada prèviament, essent l'etapa conflictiva la d'irradiació.

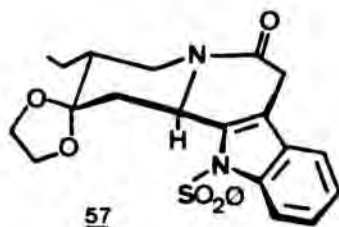
### 5.2.3. Irradiació de la cloroacetamida 52

La preparació d'indolo|2,3-a|quinolizidines via fotociclació s'assajà simultàniament sobre les cloroacetamides 52 i 53.

De la irradiació de 52 en acetonitril en presència de carbonat potàssic s'obtingué, prèvia separació i purificació cromatogràfica, el compost 57 que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental.



Així, els senyals més característics de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN fóren: i) un doblet de doblets a  $\delta$  5,52 ( $J= 12$  i  $2$  Hz) assignat al protó metínic de la posició 12b; ii) un doblet a  $\delta$  4,7 ( $J= 17,5$  Hz) i un doblet de doblets a  $\delta$  4,66 ( $J= 17,5$  i  $0,7$  Hz) corresponent als protons 7-H, el desapantallament dels quals es deu a l'efecte del grup carbonil veïnal. També fou característica la desaparició del singlet corresponent al protó indòlic en  $\text{C}_3$ . La resta de dades estan d'acord amb les observades per a les indolo- $|2,3\text{-}\alpha|$ quinolizidines obtingudes al capítol 4 *via* ciclació de la hidroxietilpiperidina amb  $t\text{-BuOK}$ .



Cal remarcar que l'efecte desapantallant que exerceix el substituent fenilsulfonyl unit al nitrogen indòlic sobre el protó metínic de la posició 12b ( $\Delta\delta \approx 2$  ppm) és molt més gran que el que exerceix quan es tracta de les piperidines de cadena oberta ( $\Delta\delta \approx 0,5$  ppm). Aquesta observació s'explica

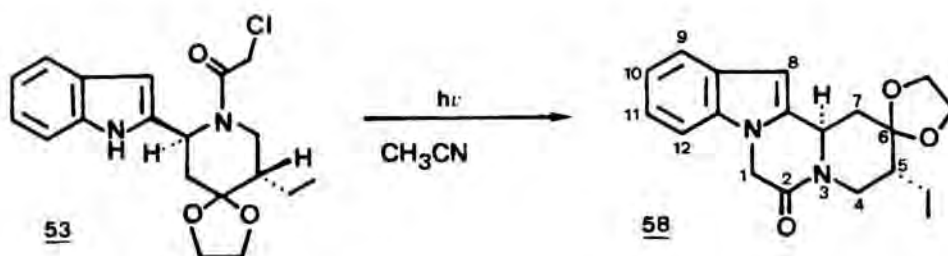
tenint en compte que en el sistema rígid **57**, aquest grup es veu forçat a una major proximitat estèrica amb l'esmentat protó (veure models moleculars Dreiding).

Les dades espectroscòpiques de  $^{13}\text{C}$ -RMN també són comparables amb les obtingudes per als sistemes **37** i **39** al capítol 4, tenint en compte que  $\text{C}_6$  és ara  $\text{sp}^2$  (veure taula 5.2).

El rendiment de la fotociclació en aquest cas també fou inferior a l'obtingut anteriorment *via*  $t\text{-BuOK}$  (11% en front de 50%), que a més a més donava directament el nucli indolo[2,3-*a*]quinolizidínic, obviant l'etapa de reducció del lactam i la desprotecció de l'indole.

#### 5.2.4. Irradiació de la cloroacetamida **53**

La irradiació de la cloroacetamida **53** en les mateixes condicions (acetonitril,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) conduí a un brut de reacció del que tant sols s'aïllà per cromatografia un compost identificat com a **58**, producte resultant de la ciclació del metilè de la cloroacetamida sobre el nitrogen indòlic.



Així, a  $\delta$  6,74 aparegué un singlet en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN corresponent al protó 3-indòlic (8-H) però no s'aprecià senyal per l'NH indòlic, indicant que aquesta posició es troba substituïda. Altres dades característiques fóren un multiplet a  $\delta$  3,5-4,1 que inclou els senyals dels protons de la posició 1, veïna del carbonil, i del protó metínic 7a-H, emmascarats sota el senyal complex dels protons de l'anell de dioxolà. Les dades de l'anell piperidínic concorden amb les observades anteriorment en la sèrie pirido[1',

2:1,2|pirazino|4,3-a|indole obtinguda en el capítol 4 en el contexte de les oxidacions amb DMSO de l'alcohol 42. D'altra banda, per espectroscòpia de masses, el pic molecular es troba a m/e 326, concordant amb la masa molecular del lactam d'estructura proposada.

Aquest comportament fou bastant sorprenent a la vista dels estudis teòrics realitzats, segons el que cabia esperar la ciclació sobre la posició 3 de l'indole. No obstant això, i amb els resultats obtinguts en el capítol anterior, tenint en compte que tal com indicava Yonemitsu<sup>204</sup> hi ha una ràpida desprotonació del nitrogen indòlic quan la posició 1 no es troba substituïda, aquest nitrogen queda amb càrrega negativa i és per tant susceptible d'actuar com a nucleòfil.

---

\* Les fotoirradiacions de les N-cloroacetamides 51, 52, i 53 s'han realitzat a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València pel Dr. Miguel Angel Miranda.

Protó	51a	51b	52	53
2-H	5,5-5,7 ba	5,3-5,5 sa	6,0-6,3 ba	5,5-5,8 ba
3-Ha	1,69-1,98 m		2,1-2,6 m	1,6 m
3-He	2,16 dd (14, 3, 7)		3,2-3,4 m	2,1-2,3 m
5-Ha	1,69-1,98 m		2,1-2,6 m	1,5-1,7 m
5-He	2,44 ddd (14, 3, 3, 1, 7)	---	---	---
6-Ha	3,32 ta (14)		3,2-3,4 m	2,1 ta (14)
6-He	3,7-3,9 sa	3,38 da (13)	3,2-3,4 m	3,1-3,5 sa
COCH <sub>A</sub> Cl	4,06 d (12)	4,0 d (12)	4,47 d (12)	3,9-4,2 m
COCH <sub>B</sub> Cl	4,16 d (12)	4,16 d (12)	4,6 d (12)	3,9-4,2 m
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	---	1,02 t (7)	0,97 t (7)	1,0 t (7)
CH <sub>A</sub> CH <sub>3</sub>	---	0,9-1,1 m	1,2-1,7 m	0,9-1,1 m
CH <sub>B</sub> CH <sub>3</sub>	---	1,1-1,4 m	1,2-1,7 m	1,1-1,4 m
OCH <sub>2</sub>	3,8-4,0 m	3,6 -4,0 m	3,5-3,9 m	3,9-4,2 m
OCH <sub>3</sub>	3,91s 3,92 s	3,86 s 3,87 s	---	---
2'-H	6,8-7,0 m	6,82 s	---	---
3'-H	---	---	6,68 s	6,2 sa
4'-H	---	---	7,8-8,0 m	7,2 dd (7, 1)
5'-H	6,8-7,0 m	6,76 d (8)	7,1-7,7 m	6,7-6,9 m
6'-H	6,8-7,0 m	6,84 d (8)	7,1-7,7 m	6,7-6,9 m
7'-H	---	---	7,8-8,0 m	7,0 dd (7, 1)
NH	---	---	---	11,0 sa
φ-H	---	---	7,1-7,7	---

Taula 5.1. Dades de <sup>1</sup>H-RMN de les cloroacetamides preparades

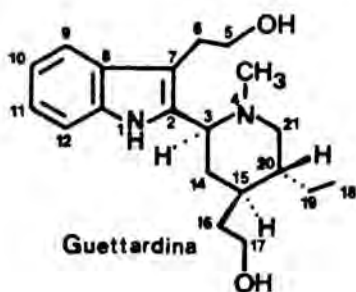
	51a	51b	52	53
C-2	53,0 senyal ample	53,5 sa	48,3 sa	47,4 sa
C-3	41,3	41,3	42,2	41,3
C-4	106,6	108,4	107,4	108,3
C-5	36,7	45,1	43,5	45,0
C-6	39,6	41,1 sa	43,8 sa	42,1 sa
COCH <sub>2</sub> Cl	35,1	33,9	35,2	32,7
CO	166,1	166,9	166,3	166,5
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	---	12,7	12,4	12,7
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	---	19,5	19,2	19,2
OCH <sub>3</sub>	55,9 56,0	55,9 56,0	---	---
OCH <sub>2</sub>	64,2 64,6	64,2 64,4	63,71 63,74	64,5 64,6
C-1'	131,9	132,0	---	---
C-2'	109,7	109,2	141,7 sa	136,0
C-3'	149,0	149,0	110,2 sa	101,9
C-3á	---	---	129,8	127,7
C-4'	148,1	147,9	124,1	120,5
C-5'	111,1	111,1	120,7	119,7
C-6'	118,2	117,7	124,2	122,0
C-7'	---	---	114,9	111,1
C-7a'	---	---	136,1	137,4
C- <u>i</u>	---	---	136,9	---
C- <u>o</u>	---	---	126,5	---
C- <u>m</u>	---	---	129,3	---
C- <u>p</u>	---	---	134,4	---

Taula 5.2. Dades de <sup>13</sup>C-RMN de les cloroacetamides preparades

Capítol 6

Estudis sintètics de l'alcaloi-  
de indòlic guettardina

Tal com hem vist a la introducció de la present memòria, una nova aplicació de les 2-aril-4-piperidones consistí en la síntesi de l'alcaloide indòlic guettardina,<sup>139</sup> aïllat de l'escorça de Guettarda heterosepala (Rubiaceae) l'any 1984, i del qual es realitzà l'elucidació estructural així com la sevadeterminació estereoquímica.



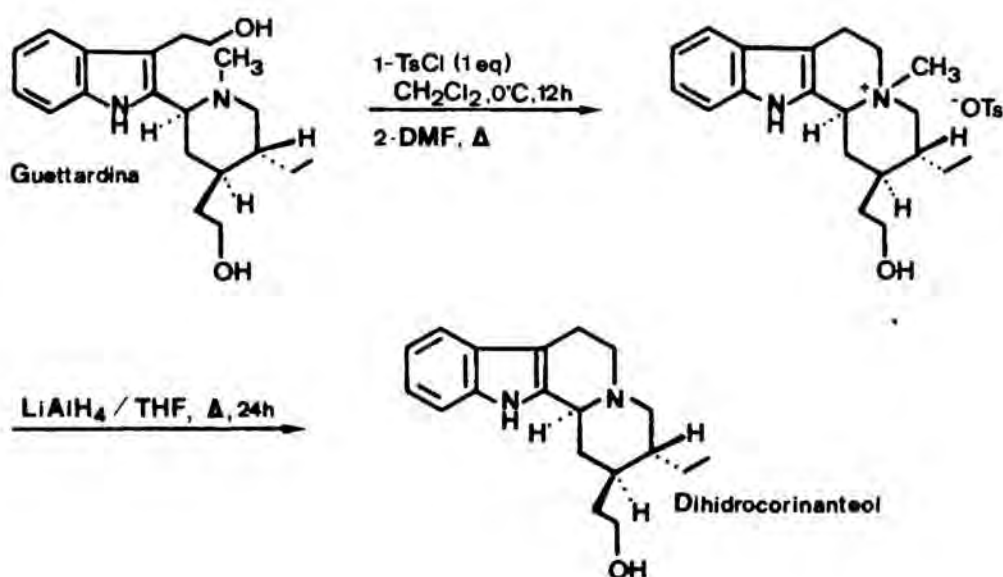

---

\* En la figura vé donada la numeració biogenètica assignada a l'alcaloide guettardina. Per una major claredat, en el present treball mantindrem la numeració sistemàtica.



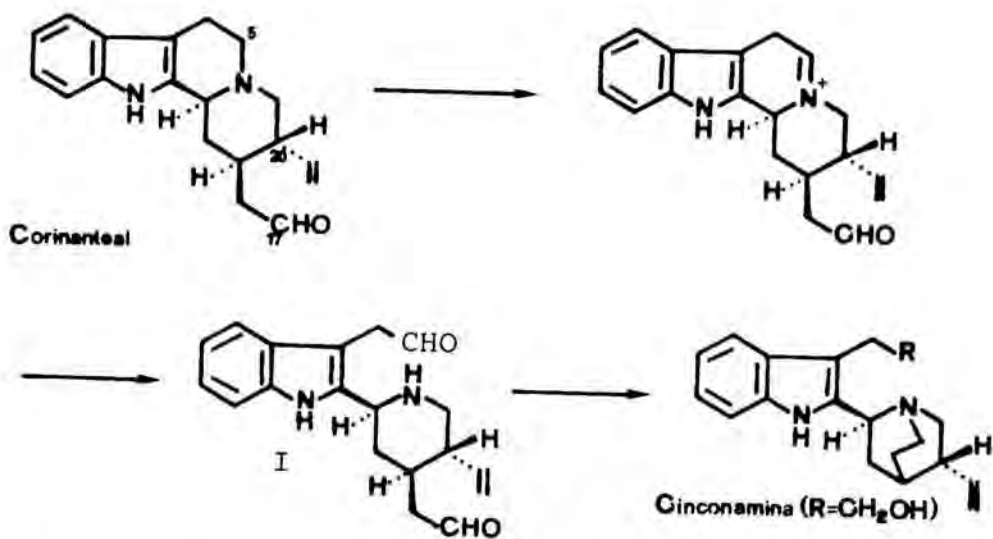
L'interès d'aquest alcaloide és a l'hora de tipus estructural i biogenètic. Estructuralment, la guettardina és un derivat del nucli 2-(2-indolil)piperidina, substituït sobre les posicions 4 i 5 de l'anell de piperidina, amb la particularitat que el nucli aromàtic el constitueix una unitat de triptofol.

L'estructura de la guettardina s'elucidà mitjançant les dades espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN, així com d'EM d'alta resolució, confirmant-se per correlació química amb el dihidrocorinanteol.



La formació del dihidrocorinanteol a partir de la guettardina establí definitivament les configuracions relatives i absolutes del nou alcaloide.

L'aïllament de la guettardina en plantes que produeixen alcaloides de la Cincona sembla clarificar les primeres etapes de la ruta biosintètica d'aquests. Així, està establert que a partir del corinanteol es forma l'aldehid I que a la seva vegada evoluciona cap a la cinconamina. La formació de I implica d'una banda l'obertura de l'anell C del corinanteol, i d'altra banda la formació del nucli de quinuclidina, però no hi havia constància de quin era el primer estadi.<sup>210</sup>

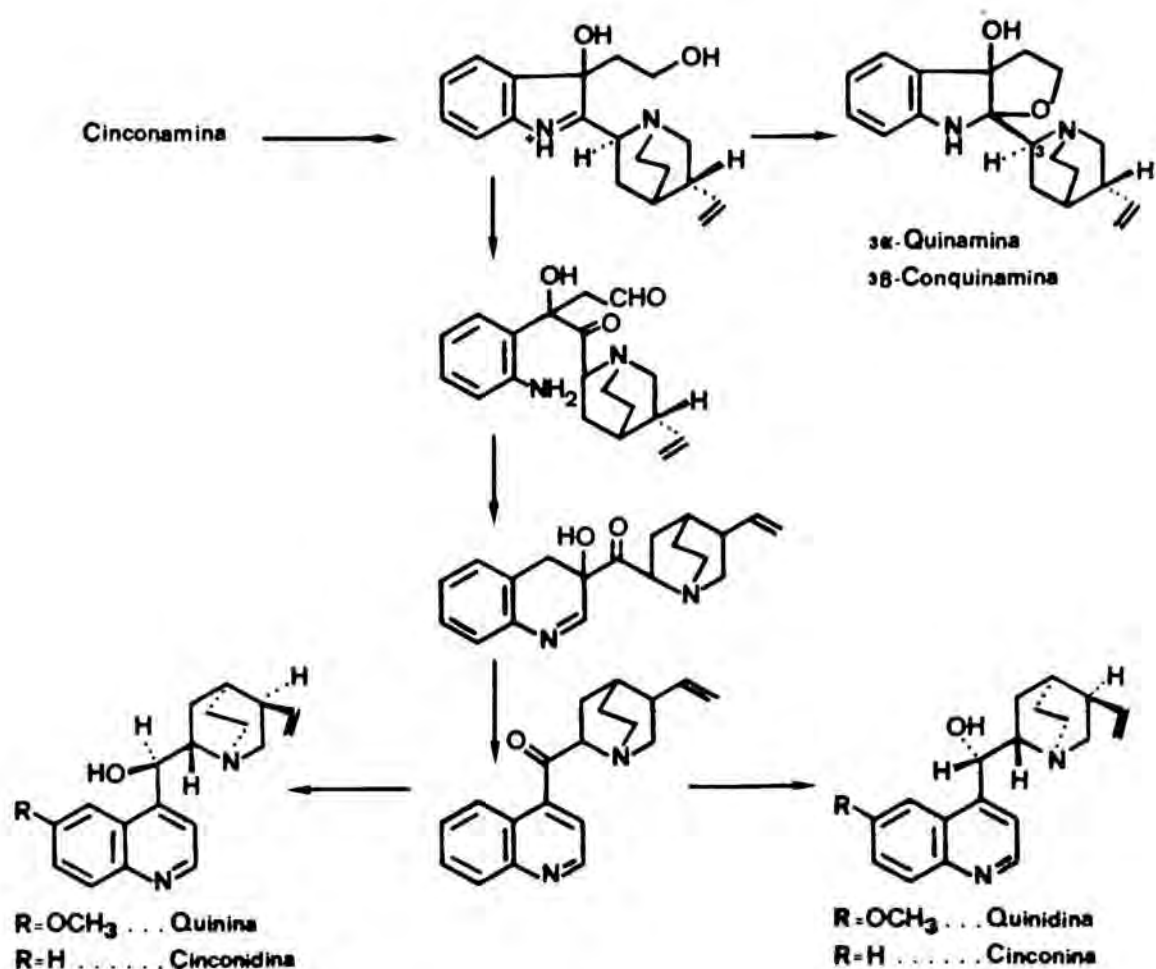


L'aïllament de la guettardina podria indicar que l'obertura del sistema de  $\beta$ -carbolina precedeix la formació del sistema de quinuclidina. Així, la guettardina s'assemblaria molt a l'intermedi biogenètic real.



La cinconamina i la dihidrocinconamina són alcaloides amb comprovada participació en la biosíntesi dels alcaloides quinina, quinidina, cinconina i cinconidina,<sup>211</sup> alcaloides de la Cincona de coneguda acció farmacològica i àmpliament emprats com a antimalàrics, excepte la quinidina que és antiaritmíic.

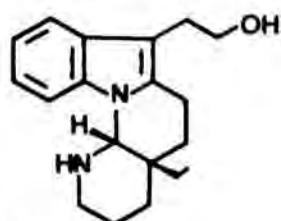
La ruptura de l'anell indòlic per l'enllaç N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, i posterior unió de l'àtom de nitrogen indòlic amb el carboni aldehídic transforma el nucli d'indole-3-acetaldehid en un sistema de quinolina.



La reducció del carbonil condueix a les dues sèries epimèriques corresponents a la quinina i quinidina. La seqüència proposada vé corroborada per l'aïllament dels alcaloides quinamina i conquinamina procedents de l'evolució del producte d'hidroxilació mitjançant l'atac de l'oxigen de la cadena d'etanol sobre la sal d'imini generada.<sup>212</sup>

L'existència d'alcaloides indòlics amb la unitat de triptofol no és habitual, per la qual cosa l'estudi de la guettardina dóna un nou valor a aquest tipus de compost. Tant sols molt recentment s'ha descrit un nou alcaloide d'aquest tipus, en el contexte dels estudis sobre el gènere *Gonioma* (Apocinaceae).<sup>213</sup> Així, la goniomitina, aïllada de l'escorça de l'arrel de *Gonioma malagasy* presenta una estructura que constitueix un nou tipus d'alcaloide indòlic. La seva estructura s'ha elucidat en base a les seves dades

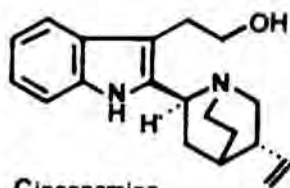
espectroscòpiques de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN així com d'EM d'alta resolució. La seva síntesi es troba també en una etapa avançada per part del grup del Professor H.-P. Husson.<sup>2,3,3</sup>



Goniomitina

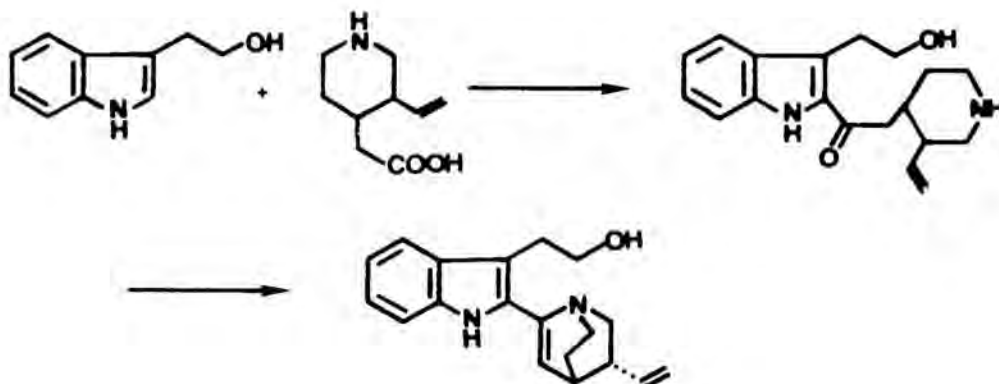
### 6.1. Estudis sintètics de la cinconamina

Donat el nostre interès per l'alcaloide indòlic guettardina, ens proposarem l'estudi previ de les síntesis descrites en el camp dels alcaloides que presenten el nucli de triptofol per tal d'extrapolar alguns resultats al nostre cas. D'entre aquests alcaloides, el més estudiat és la cinconamina, aïllat l'any 1881 de l'escorça de Remijia purdiena<sup>214a</sup> l'estructura del qual s'elucidà l'any 1950,<sup>214b</sup> establint-se la configuració absoluta 20 anys més tard<sup>214c</sup> per correlació química amb el dihidrocorinanteol.



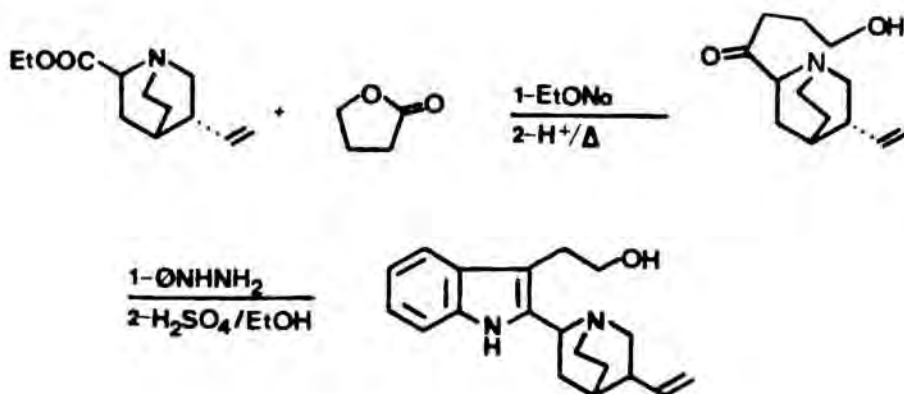
Cinconamina

Una primera aproximació sintètica en aquesta àrea, realitzada l'any 1950,<sup>210,215</sup> consisteix en la reacció del triptofol amb l'àcid 3-vinil-4-piperidinaacètic seguida d'atac intramolecular del nitrogen piperidínic sobre el 2-acilindole donant lloc a la  $\Delta^{3,14}$ -cinconamina.



Els mateixos autors obtingueren la cinconamina i la 2-epicinconamina, mitjançant la reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  dels alcaloides quinamina i epiquinamina.<sup>210, 215</sup>

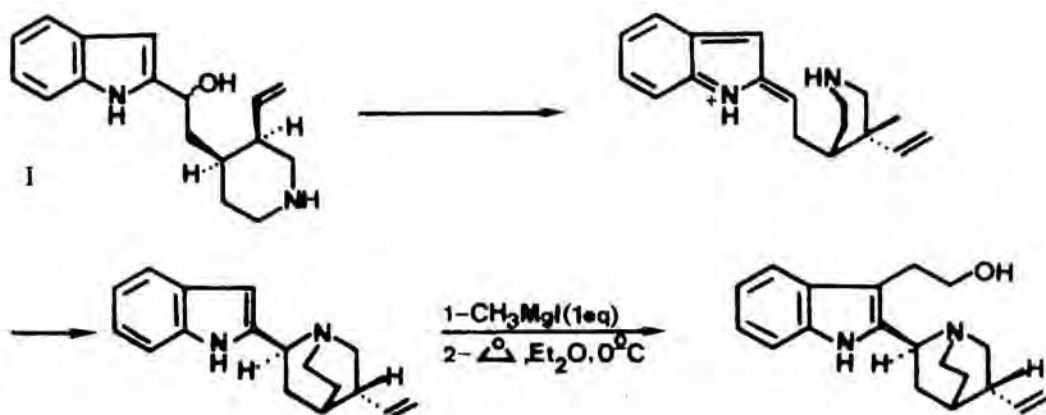
Una segona aproximació es basa en la formació final del nucli indòlic per una síntesi de Fischer de l'indole i utilitza l'àcid 3-vinilquinuclidina-8-carboxílic com a producte de partida.<sup>216</sup>



També s'ha descrit la síntesi total de la dihidrocinconamina a partir del 5-etilquinuclidina-2-carboxilat d'etil òpticament actiu, amb formació del nucli indòlic per reacció de Madelung.<sup>217</sup> L'aplicació d'aquesta estratègia falla per a la síntesi de la cinconamina degut a la labilitat del grup vinyl en les condicions de la reacció de Madelung.<sup>218</sup>

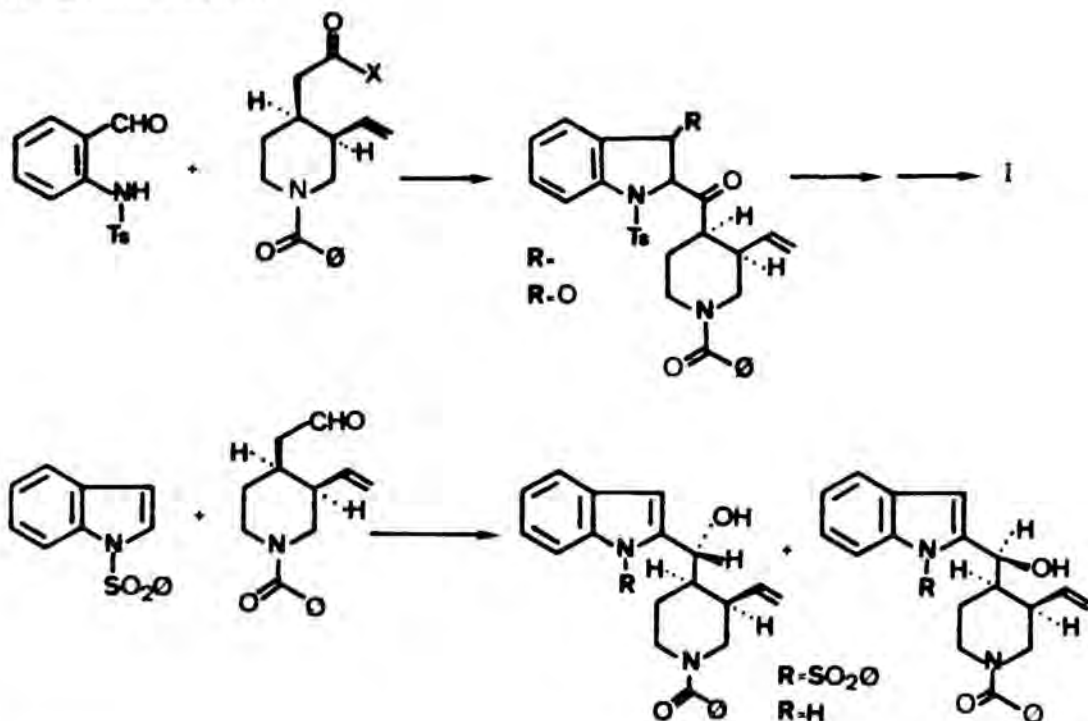
Les dues últimes seqüències sintètiques estudiades, presenten la mateixa etapa final d'introducció de la cadena d'hidroxiethyl sobre la posició 3 de l'indole per tractament del corresponent magnesià de l'indole amb òxid d'etilè.

En el primer cas, la formació del sistema de quinuclidina es realitzà mitjançant la ciclació d'una sal d'imini conjugada generada per deshidratació tèrmica del corresponent alcohol I.<sup>219</sup>

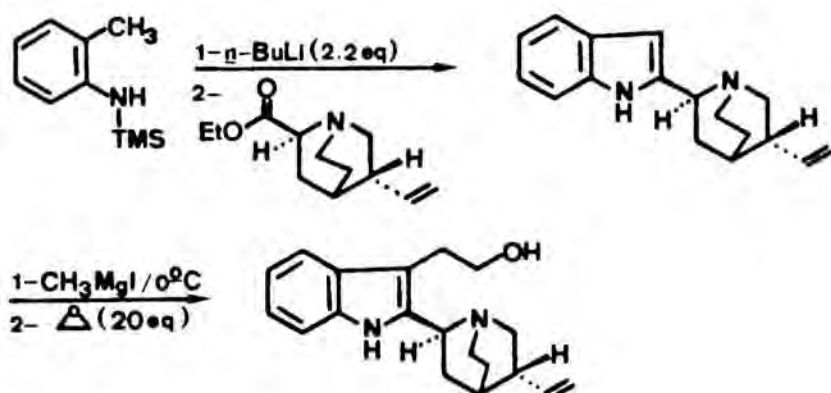


La preparació de l'alcohol I es duu a terme segons dues estratègies que parteixen de l'N-benzoilmeroquina i del seu corresponent ester metílic, respectivament. En el segon cas s'aïllen els epímers de l'alcohol I per separat, d'una manera senzilla i amb bons rendiments, la qual cosa permet als autors preparar estereoselectivament la cinconina i

l'epi\_cinconina.



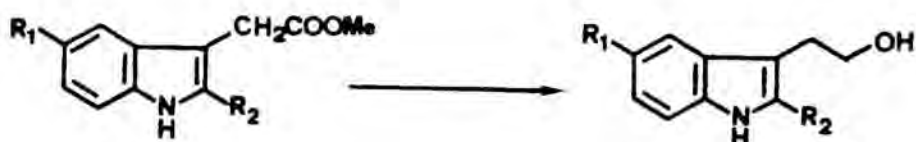
Finalment l'última síntesi consisteix en utilitzar el derivat organolitiat de l'N-trimetilsilil-o-toluidina sobre el 5-vinilquinuclidina-2-carboxilat d'etil. D'aquesta manera els autors també preparen la cinconamina i l'epi\_cinconamina.<sup>220</sup>



## 6.2. Mètodes de preparació de 3-(2-hidroxietil)indoles <sup>221</sup>

### 6.2.1. Reducció d'una cadena d'acetat amb sodi-etanol <sup>222-224</sup>

La primera síntesi del triptofol fou descrita l'any 1930, amb un rendiment del 81% per una reducció amb Na-EtOH. <sup>222</sup> Aquest procediment també ha estat emprat per a la preparació de 5-etoxi-, 5-metoxi- i 2-metiltriptofols. <sup>223</sup> El rendiment en l'obtenció de 2-metiltriptofol millora amb l'ús d'*n*-propanol. <sup>224</sup>



$R_1=R_2=H$ . . . . .	81%	ref. 222
$R_1=EtO, MeO; R_2=H$ . . . . .	30%	ref. 223
$R_1=H; R_2=Me$ . . . . .	30%	ref. 224

### 6.2.2. Reduccions amb $LiAlH_4$ <sup>225-235</sup>

#### a) Reducció d'esters

Amb l'ús de  $LiAlH_4$  s'ha descrit la preparació del triptofol amb rendiments superiors al 90% a partir d'esters de l'àcid indole-3-acètic. <sup>225</sup> El 2-fenil-, l'1-metil- i el 2-metil triptofol <sup>226</sup> s'han preparat a partir dels corresponents indole-3-acetats d'etil.

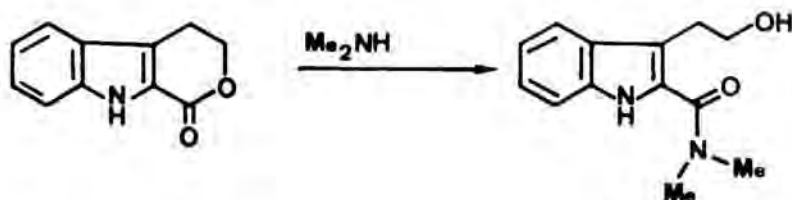




$R_1=R_2=H$	$R=H$ . . . . .	65%	. . . . .	ref. 225a
$R_1=R_2=H$	$R=Me$	. . . . .	90%	. . . . . ref. 225b, c
	$R=Et$			
$R_1=Me$				
$R_2=H$	$R=Me, Et.$ . . . . .	73%	. . . . .	ref. 226a

#### b) Saponificació de lactones <sup>227</sup>

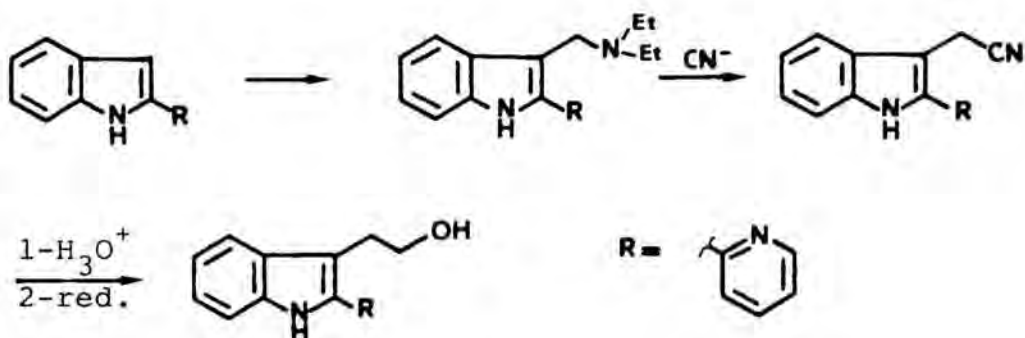
En el contexte de la preparació de 3-(2-cloroetil)indoles, Wenkert <sup>227</sup> preparà una sèrie de triptofols per saponificació d'una lactona.



#### c) Reducció d'àcids <sup>228</sup>

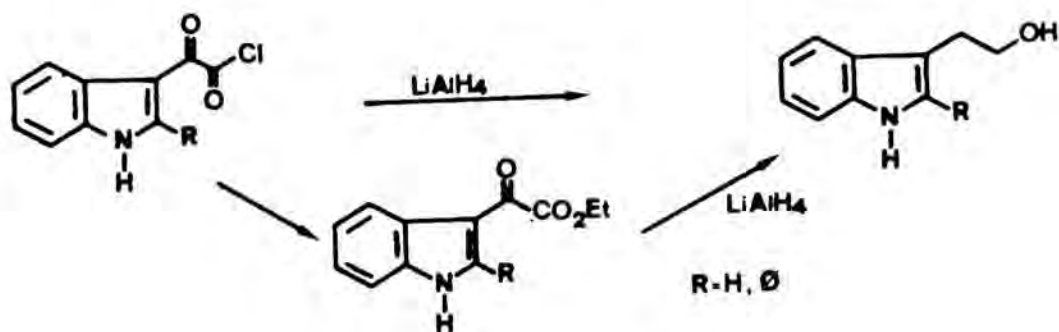
Snydr i Pilgrim <sup>225</sup> prepararen un triptofol per reducció de l'àcid provinent de la hidròlisi del cianoacetat corresponent.

Aquest mètode fou reprès posteriorment per Sugawara i per Ban i Seo, <sup>228</sup> en el contexte de la síntesi d'indolo-|2,3-a|quinolizidines.

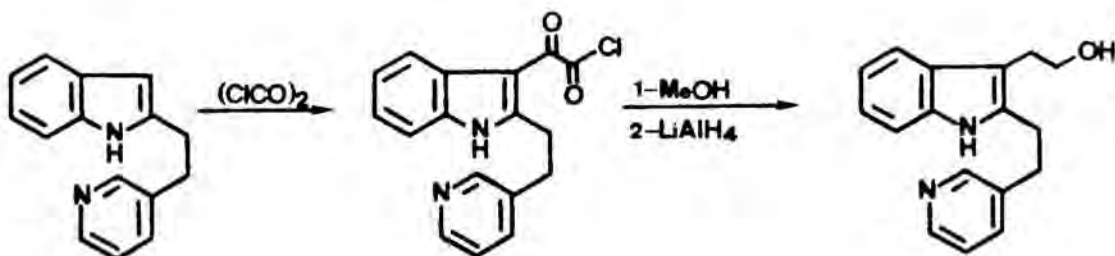
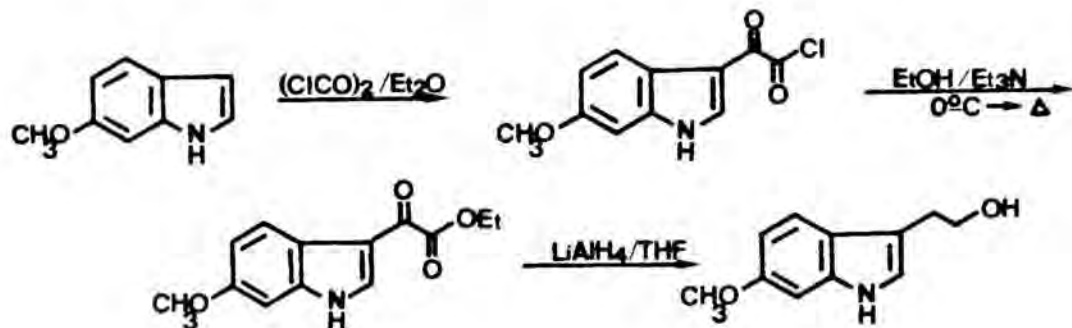


d) Reducció de glioxalats <sup>229-235</sup>

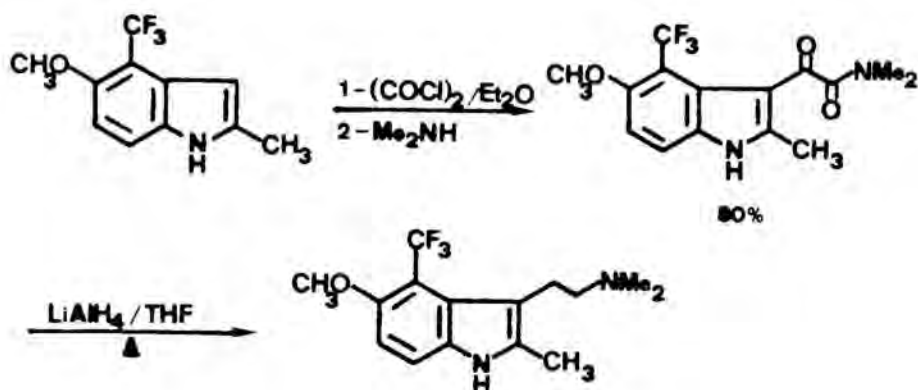
Un dels procediments més adients per a la preparació de triptofols és la que introduïren Elderfeld i Fischer<sup>229</sup> que descrigueren la síntesi del 6-metoxitriptofol amb un 79% de rendiment per reducció del corresponent 3-(clorooxalil)indol derivat. Aquest mètode fou modificat per Nogrady i Doyle<sup>230</sup> per simple conversió del clorur de glioxil en un ester glioxílic abans de la reducció, mètode que resulta especialment indicat per reaccions a gran escala, i que dóna el triptofol amb bons rendiments, malgrat que sense la modificació el mètode no és bó per a la preparació del triptofol i del 5-metoxitriptofol.<sup>231</sup>



Aquest procediment ha estat emprat recentment en el contexte de la síntesi del bromur de 6-metoxitriptofil,<sup>232</sup> així com en una aproximació a la síntesi de l'alcaloide goniomina.<sup>233</sup>

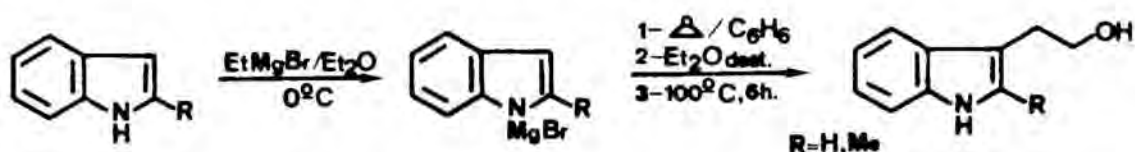


Una segona variant permet la síntesi de triptamines per reducció de 3-indolilglioxamines.<sup>234 235</sup>



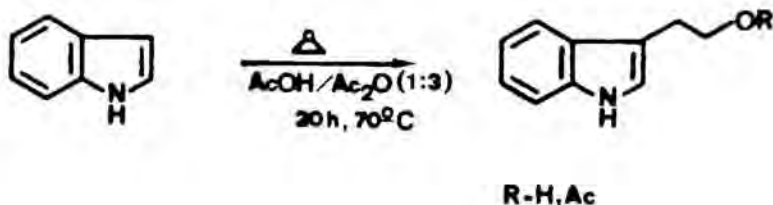
6.2.3. Introducció de la cadena de 2-hidroxiètil mitjançant l'òxid d'etilè <sup>221, 236-240</sup>

La preparació del triptòfol per adició d'òxid d'etilè sobre el magnesià de l'indole, fou emprada amb èxit per primer cop l'any 1939. <sup>236</sup>

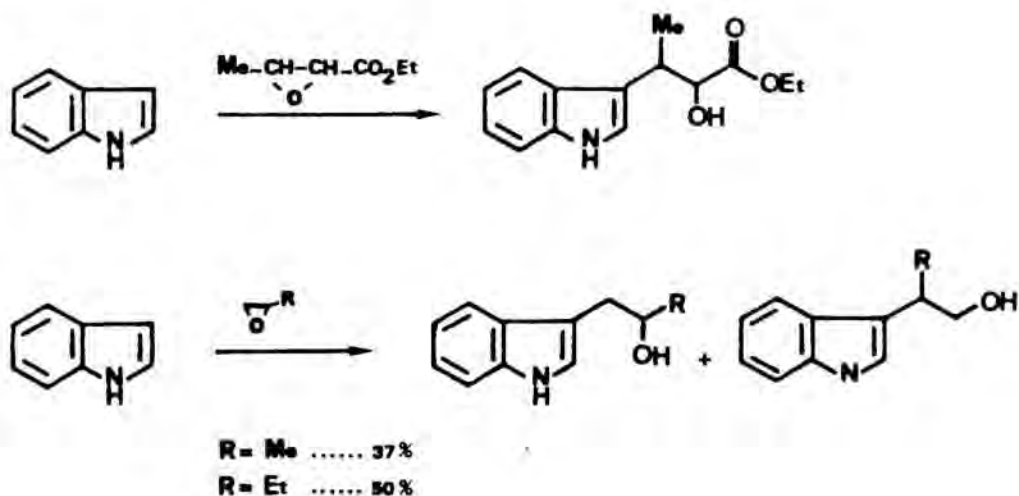


Aquest procediment però, havia estat assajat prèviament<sup>237</sup> sense resultats dignes de consideració. Uns seixanta anys més tard, Julia<sup>238</sup> introduí una modificació que obviava la preparació del magnesià de l'indole consistent en la protonació de l'òxid d'etilè en realitzar la reacció en presència d'àcid acètic-anhidrid acètic. En aquestes condi-

cions, el triptofol s'obté amb un 45% de rendiment, i parcialment acetilat. Aquest procediment no és aconsellable per grans quantitats per motius de manipulació, a més de necessitar la saponificació de l'acetat de triptofol que s'obté.

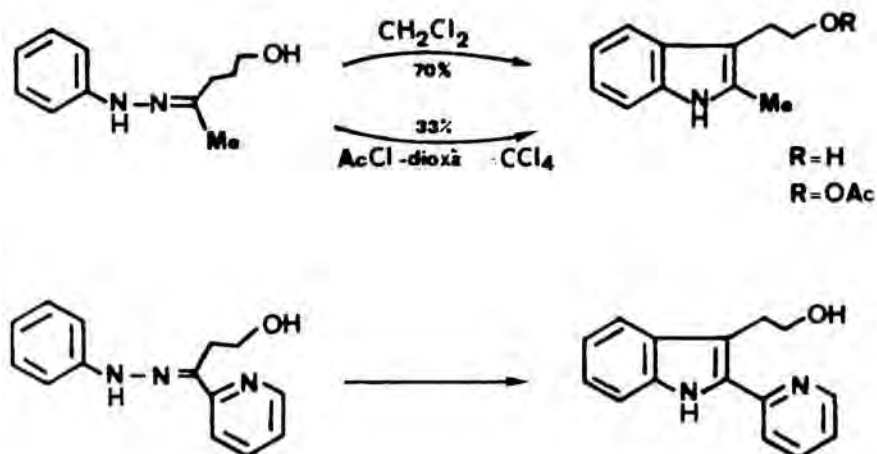


L'alquilació de Friedel-Crafts també s'ha assajat amb altres epòxids, com el 2,3-epoxibutirat d'etil<sup>2 3 9</sup> amb l'ús de clorur estannic, reacció en que es recupera un 30% de l'indole de partida, donant els triptofols amb un rendiment real del 31%. Quan s'utilitza l'òxid de propilè o d'1-butilè s'obtenen barreges dels alcohols isòmers, primaris i secundaris.<sup>2 3 8</sup>



#### 6.2.4. Altres mètodes<sup>241</sup>

La formació de l'anell indòlic per síntesi de Fischer<sup>241</sup> s'ha utilitzat en el contexte de la síntesi de 3-(2-bromoe-til)indoles.<sup>229</sup>



#### 6.3. Preparació de les 2-indolilpiperidines 60, 61 i 62

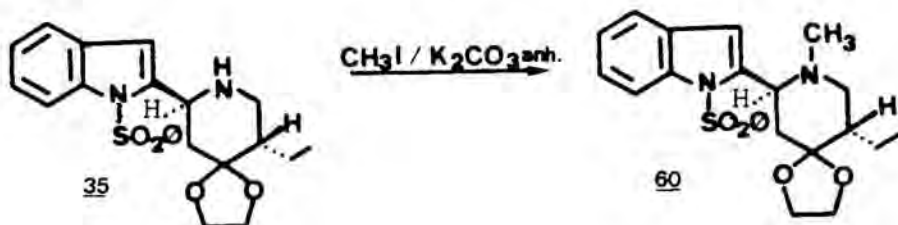
Per a la síntesi de l'alcaloide guettardina a partir de la piperidina **35** (capítol 4), en primer lloc calia preparar la piperidina **60**, a partir de la qual ens plantejarem:

- l'estudi de la reactivitat de la posició 3 de l'indole per tal d'integrar la cadena de 2-hidroxietil, i
- la integració de la cadena d'etanol sobre la posició 4 de l'anell piperidínic.

Per a dur a terme els primers estudis es procedí a la desprotecció del nucli indòlic per tractament de **60** amb hidròxid sòdic, obtenint-se **61**. En el segon cas, per hidròlisi àcida de **60** s'obtingué **62** amb bons rendiments.

6.3.1. Obtenció de l'acetal etilènic de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonyl-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (60)

La metilació de la piperidina 35 per tractament amb iodur de metil en presència de carbonat potàssic anhidre conduí a l'N-metilderivat desitjat 60 amb un rendiment del 75%.



La formació de 60 es posà de manifest en aparèixer el senyal corresponent al grup NCH<sub>3</sub> a  $\delta$ 1.92 en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN i a  $\delta$ 42.8 en el de <sup>13</sup>C-RMN. El pic molecular a m/e 440 en l'espectre de masses, així com l'anàlisi elemental concorden amb l'estructura esperada.

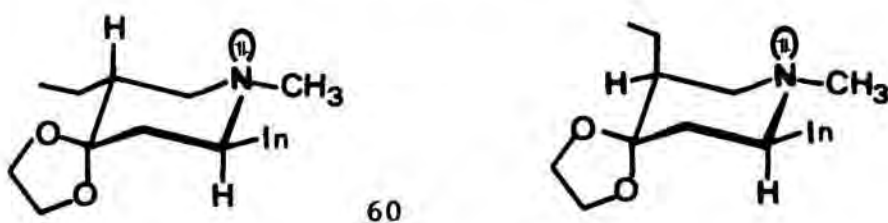
L'estereoquímica *trans* entre el grup aromàtic i el substituent etil, units a C<sub>2</sub> i C<sub>5</sub> de l'anell de piperidina, es posa de manifest pel valor del desplaçament químic i l'amplitud de les constants d'acoblament dels protons 2-Ha i 6-Ha en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN. Així, el senyal corresponent al protó 6-Ha a  $\delta$ 2,2 com a triplet (*J*= 11,5 Hz) demostra la disposició axial del protó de la posició 5, i per tant que el grup etil es troba equatorial. El valor del desplaçament químic dels protons 2-Ha i 6-H es troben apantallats ( $\Delta\delta_{Ha}\approx 0,6$  i  $\Delta\delta_{He}\approx 0,4$ ) respecte a 35 degut a la introducció d'un substituent equatorial sobre el nitrogen veí.

Valors del desplaçament químic ( $\delta$ ) dels protons de les posicions 2 i 6 de les piperidines 35 i 60

	35	<i>trans</i> -60	<i>cis</i> -60
2-Ha	4,54	3,92	3,90
6-Ha	2,76	2,20	2,54
6-He	3,26	3,02	2,88

D'altra banda, el valor de la constant d'acoblament ( $J= 11,5$  Hz) del doblet de doblets assignat al protó de la posició 2 implica la seva disposició axial, i per tant que el grup aril es troba equatorial.

En un assaig de ciclació de l'iminoacetal 34, amb quantitats de l'ordre de 20 g i curts temps de reacció, seguida de metilació de la piperidina obtinguda 60, es comprovà la formació d'una petita quantitat de l'isòmer *cis*-60. Aquest fenomen ja s'havia observat anteriorment en el contexte de la síntesi de 2-fenilpiperidones (p. 63).



L'assignació estereoquímica es realitzà per comparació de les dades espectroscòpiques de *cis*-60 amb les de *trans*-60, observant-se a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN una variació pels senyals dels protons de la posició 6. Així, 6-Ha apareix en l'isòmer *cis* en forma de doblet de doblets ( $J=11,5$  i  $2,8$  Hz) a  $\delta 2,54$ , desapantallat  $0,34$  ppm en relació al *trans*, fet que demostra que 5-H es troba equatorial i per tant que el grup etil es disposa axialment. Per altra banda, 6-He es troba apantallat en l'isòmer *cis* ( $\Delta\delta=0,14$ ) obser-



vant-se a  $\delta 2,88$  en forma de doblet de doblets ( $J = 11,5$  i  $\delta 2,3$  Hz) havent variat la constant d'acoblament entre 5-H i 6-He ( $J = 11,5$  i 4 Hz en l'isòmer *trans*), fet que també demostra el canvi configuracional de C<sub>5</sub>.

### 6.3.2. Obtenció de l'acetal etilènic de la 5-etil-2-(2-indòlil)-1-metil-4-piperidona (61)

Per a l'obtenció de la piperidina 61, requerida per a la introducció de la cadena de 2-hidroxietil sobre la posició 3 de l'indole, procedirem a la saponificació de la sulfonamida per tractament de 60 amb NaOH i metanol a reflux durant 15h.<sup>185</sup>



La formació de 61 es posà de manifest en aparèixer a l'espectre d'IR una banda d'absorció a  $3480\text{ cm}^{-1}$ , corresponent a l'enllaç NH indòlic. L'espectre de masses mostrà el pic molecular a m/e 300 i el pic base a m/e 143, que concorda amb l'estructura de 61.

Per espectroscòpia de  $^1\text{H}$ -RMN, s'aprecià la desaparició del senyal corresponent a l'anell benzènic, observant-se com a dades més característiques l'apantallament de 3H-indole ( $\Delta\delta = 0,36$ ) i l'apantallament de 2-Ha ( $\Delta\delta = 0,52$ ).

A l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 61, la modificació de l'electronegativitat del substituent en C<sub>2</sub> tant sols afecta als carbonis de les posicions 2 i 6, que apareixen desapantallats uns 1,5 i 0,5 ppm respectivament. No obstant això, s'observen variacions substancials en el desplaçament químic dels carbonis del sistema indòlic (veure taula 6.2).

L'estereoquímica *trans* de **61** està d'acord amb les dades espectroscòpiques. Així, el protó 6-Ha que s'observa a  $\delta$ 2,18 apareix en forma de triplet ( $J= 11,5$  Hz) i el protó 2-Ha com a doblet de doblets a  $\delta$ 3,40.

Aquestes variacions concorden amb les ja observades en el capítol 4, entre els compostos **35** i **41**, així com per **36** i **42**.

A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'hidroclorur de **61** es pot apreciar un desplaçament a camps més baixos dels protons de les posicions 2 i 6, veïnes del nitrogen, així com del protó 3 de l'indole.

Variacions dels desplaçaments químics ( $\delta$ ) dels protons de l'anell piperidínic de **61** i **61.HCl**

	<b>61</b>	<b>61.HCl</b>	$\Delta\delta$
2-Ha	3,40	4,54	1,14
6-Ha	3,04	3,73	0,70
6-He	2,18	3,16	0,98
NCH <sub>3</sub>	2,09	2,67	0,58
3'-H	6,35	6,72	0,37

### 6.3.3. Obtenció de la 5-etil-2-(1-fenilsulfonyl-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (**62**)

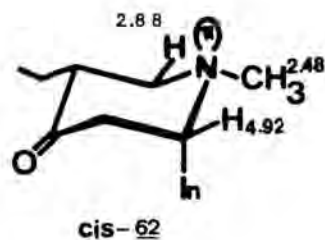
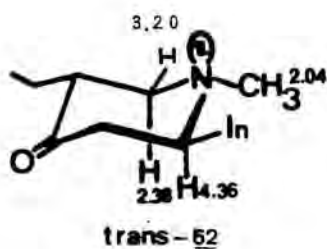
La hidròlisi de la funció acetal de la piperidina **60**, per a procedir posteriorment a la integració de la cadena de 2-hidroxietil sobre la posició 4 de la piperidina *via* reacció de Wadsworth-Emmons amb metoxycarbonilfosfonat de dietil i posterior reducció, es dugué a terme en les condicions habituals per aquest tipus de compost (HCl 4N, MeOH,  $\Delta$ ), amb un rendiment del 70%.



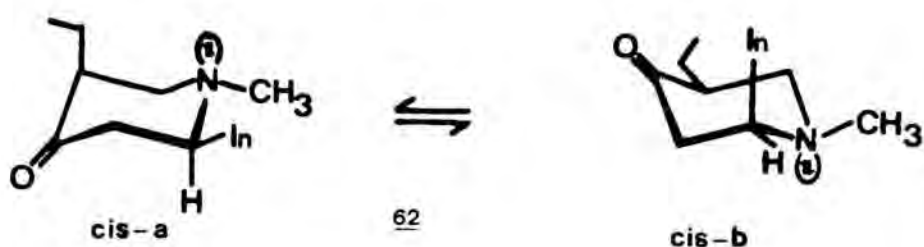
La formació de **62** es posà de manifest en aparèixer a l'espectre d'IR una absorció a  $1700\text{ cm}^{-1}$ , corresponent al grup carbonil. Tanmateix, en cromatografiar a pressió el producte de reacció, eluint amb hexà-acetat d'etil (8:2), s'aïllaren dos isòmers del compost **62**, epímers en el  $C_5$  en una proporció de 2:1.

L'espectre de masses d'ambdós compostos presentà un pic molecular a  $m/e$  396 i un pic base a  $m/e$  255 (pèrdua de fenilsulfonil), juntament amb fragments a  $m/e$  184, 170, 142, 115 i 42, confirmant l'estructura proposada.

L'assignació de l'estereoquímica corresponent a cada isòmer s'ha realitzat en base a les dades espectroscòpiques de RMN. Així, el compost *trans*-**62** presenta dos doblets de doblets a  $\delta$  4,36 ( $J = 11,2$  i  $4,2$  Hz) i a  $\delta$  3,20 ( $J = 11,2$  i  $5,6$  Hz) assignats als protons piperidínics 2-Ha i 6-He, respectivament. Ambdós protons es troben lleugerament desaptallats ( $\Delta\delta \approx 0,4$  per 2-Ha i  $\Delta\delta \approx 0,2$  per 6-He) respecte al corresponent acetal etilènic **60**.

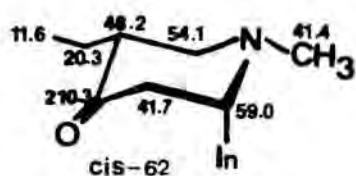
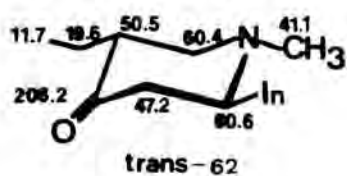


A l'isòmer *cis* els protons 2-He i 6-He apareixen també en forma de doblet de doblets a  $\delta$  4,92 ( $J= 6,3$  i  $3,4$  Hz) i 2,88 ( $J= 8$  i  $4$  Hz), respectivament. El fort desapantallament observat per al protó metínic de la posició 2 ( $\Delta\delta= 0,6$ ) respecte a l'isòmer *trans* tant sols es pot explicar mitjançant una disposició *syn* respecte al parell d'electrons lliure del nitrogen. Aquest desplaçament químic permet deduir que la conformació preferida per a l'isòmer *cis* és aquella en que el grup indolil es disposa axial mentre que l'etil queda equatorial.



Aquesta disposició contrasta amb l'observada per l'isòmer *cis* del corresponent acetal etilènic 60, en el que l'existència d'un substituent axial sobre  $C_4$  desestabilitza la conformació "b" degut a una interacció 1,3-diaxial. D'altra banda, l'assignació del doblet de doblets a  $\delta$  2,86 ( $J= 8$  i  $4$  Hz) a 6-He concorda amb la presència d'un acoblament a llarga distància de tipus W ( $J= 1$  Hz) amb el protó de la posició 2, ara equatorial, i que també mostra aquest nou acoblament.

L'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN de l'isòmer *cis*-62 presenta un senyal a  $\delta$  54,1 pel  $C_6$ , apantallat 6 ppm en relació a l'isòmer *trans*-62, degut a l'efecte " $\gamma$ -gauche" que exerceix el grup aril quan es troba axial. També s'observa un apantallament ( $\Delta\delta= 6$ ) de  $C_3$  motivat pel canvi de disposició del grup indolil veinal.



#### 6.4. Obtenció de la 2-(3-hidroxietilindolil)piperidina 63

Tal com hem indicat a la introducció del present capítol, la primera etapa dels estudis sintètics de l'alcaloide guettardina consistí en posar a punt un mètode que ens permetés la preparació de la unitat de triptofol.

A la vista dels precedents sintètics per a la síntesi de triptofols, ens varem plantejar tres vies diferents per a dur a terme la integració de la cadena de 2-hidroxietil sobre la posició 3 de l'indole a partir de la piperidina **61**, consistents en:

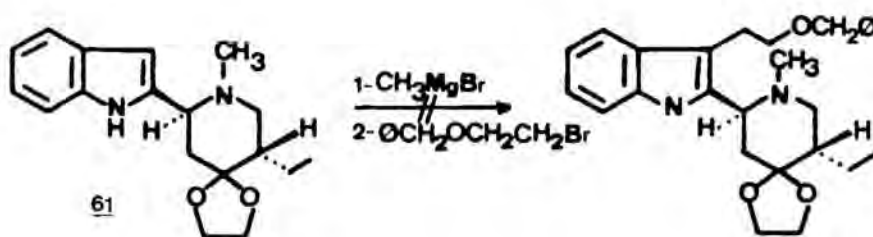
- 1- Alquilació del magnesià de **61** amb l'èter benzil 2-bromoetilic
- 2- Alquilació del magnesià de **61** amb òxid d'etilè
- 3- Acilació de **61** amb clorur d'oxalil, transformació del clorur d'àcid en el corresponent ester metílic i reducció final amb  $\text{LiAlH}_4$ .

##### 6.4.1. Intents d'alquilació del magnesià de **61** amb l'èter benzil 2-bromoetilic

Per a realitzar aquests assaigs varem preparar en primer lloc l'èter requerit segons el procediment habitual,<sup>2,42</sup> consistent en el tractament del carbonat d'etilè amb bromur de tetrabutilamoni com a catalitzador.

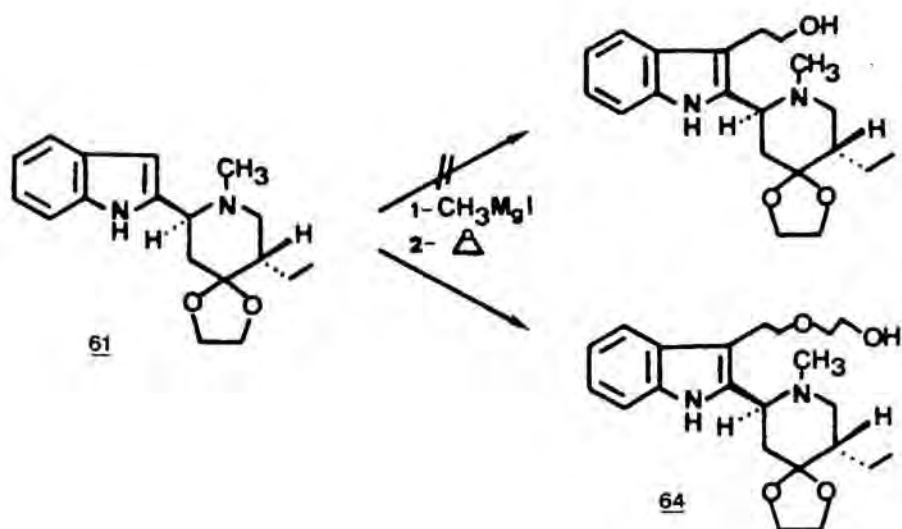
La formació del magnesià de **61** es realitzà per tractament d'un excés de iodur de metilmagnesi format *in situ* per l'acció de magnesi metall sobre iodur de metil. L'addició posterior de **61** donà lloc al magnesià desitjat, sobre el que s'addicionen els electròfils.

Així, els assaigs realitzats amb l'èter benzil 2-bromoe-tílic, en diverses condicions experimentals, resultaren infructuosos, recuperant-se el producte de partida inalterat.



#### 6.4.2. Alquilació amb òxid d'etilè

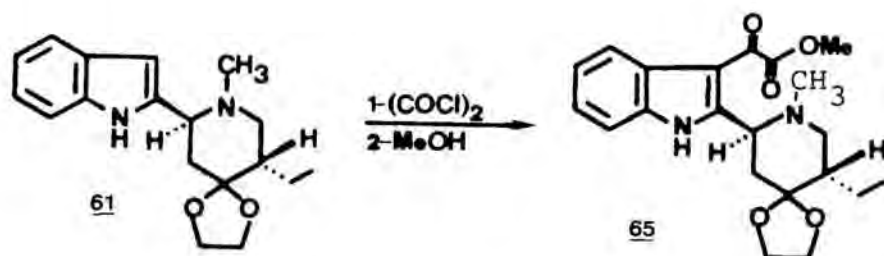
La reacció del magnesià de **61** amb òxid d'etilè donà lloc a un compost que s'identificà com a **64** per les seves dades espectroscòpiques. Així, l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del compost obtingut de la reacció no presentava protó 3-indòlic a  $\delta 6,35$ , i a l'espectre d'IR s'observaren dues bandes d'absorció a  $3460$  i  $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  corresponents als enllaços NH i OH, respectivament. No obstant això, l'espectre de masses mostrà un pic molecular a  $m/e$  388, indicant que encara que havia entrat una cadena hidroxilada sobre la posició 3 de l'indole, no era de hidroxietil sino de hidroxietiloxietil, probablement deguda a l'atac de l'alcòxid format sobre una segona molècula d'òxid d'etilè. Els fragments a  $m/e$  387 ( $M^+-1$ ), 354 i 342 ( $M^+-1\text{-C}_2\text{H}_4\text{OH}$ ) també concorden amb l'estructura proposada.



#### 6.4.3. Acilació de 61 amb clorur d'oxalil

A la vista dels resultats anteriors, ens proposarem assajar el mètode d'Elderfield i Fischer, amb la modificació de Nogrady i Doyle<sup>230</sup> consistent en convertir el clorur d'àcid obtingut per acilació amb clorur d'oxalil, al corresponent ester metílic per tractament amb metanol.

Així, el tractament de la piperidina 61 amb clorur d'oxalil en THF anhidre (addició a 0°C, t<sub>0</sub> amb. 3h, reflux 1h), seguit d'addició de metanol i agitació a temperatura ambient durant una hora, conduí a l'ester metílic 65 amb un rendiment del 49%.

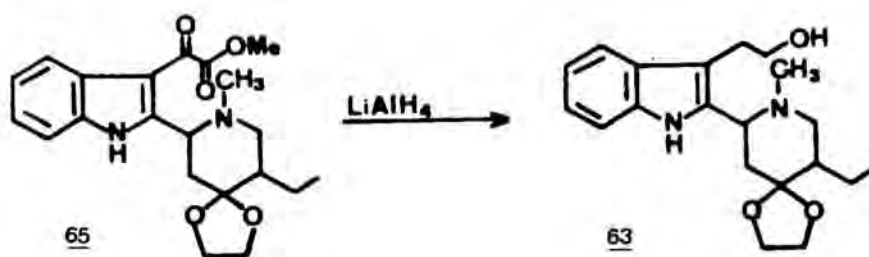


La formació de **65** es posà de manifest per l'aparició a l'espectre d'IR d'una banda a 1740 i 1640  $\text{cm}^{-1}$  corresponents als carbonils de la cadena de glioxalat introduïda sobre la posició 3 de l'indole, a més a més de l'absorció a 3450  $\text{cm}^{-1}$  deguda a l'enllaç NH indòlic. Per EM, la piperidina **65** mostrà el pic molecular a m/e 386 concordant amb l'estructura proposada.

A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN les dades més significatives foren la desaparició del protó 3-indòlic demostrant que la posició es troba substituïda, i un singlet a  $\delta$ 4,01 corresponent al metil de la funció ester. En comparar els espectres de **65** i del producte de partida **61**, també s'aprecia un desapantallament de 2-Ha ( $\Delta\delta \approx 0,48$ ) degut a l'efecte del grup introduït en  $\text{C}_3$ .

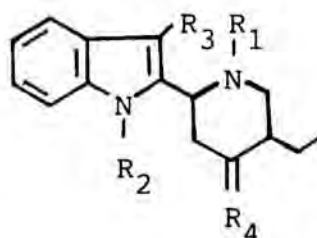
A l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'observà l'aparició de senyals a  $\delta$ 52,6, 203,0 i 166,3 assignats al metil i als carbonils unit a indole i del grup ester, respectivament. També es pogué apreciar una variació dels desplaçaments químics dels carbonis de les posicions 2 i 3 de l'indole que es desapantallen uns 10 i uns 13 ppm, respectivament, degut a l'entrada d'un grup atraient d'electrons a la posició 3 del nucli indòlic.

La transformació de la cadena de glioxalat en la corresponent de hidroxietil es dugué a terme amb un 75% de rendiment per reducció amb un excés de  $\text{LiAlH}_4$  (10:1) en THF a reflux durant 10h.





Desplaçaments químics dels carbonis del nucli d'indole en diverses 2-(2-indolil)piperidines



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
35	H	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
41	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
60	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
61	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
62	CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	O
65	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O

	C2	C3	C3a	C4*	C5*	C6*	C7	C7a
35	143,8	108,7	129,5	123,7	120,7	124,5	115,0	137,3
41	140,8	98,5	128,1	120,2	119,5	121,6	110,7	135,8
60	142,9	109,2	129,6	123,6	120,7	124,3	114,9	137,2
61	139,9	100,5	128,1	120,2	119,6	121,6	110,8	136,0
<u>cis-62</u>	140,9	111,1	128,8	123,6	121,0	124,9	114,9	137,5
<u>trans-62</u>	142,1	110,1	128,9	121,9	120,9	123,8	115,1	137,3
65	149,6	113,1	126,3	123,0	121,0	123,9	111,7	135,2
guettardina	135,6	108,9	128,0	118,3	121,6	119,1	111,1	136,5
triptofol	---	111,9	127,4	118,7	121,9	119,2	111,3	136,4

\* Els valors són intercanviables

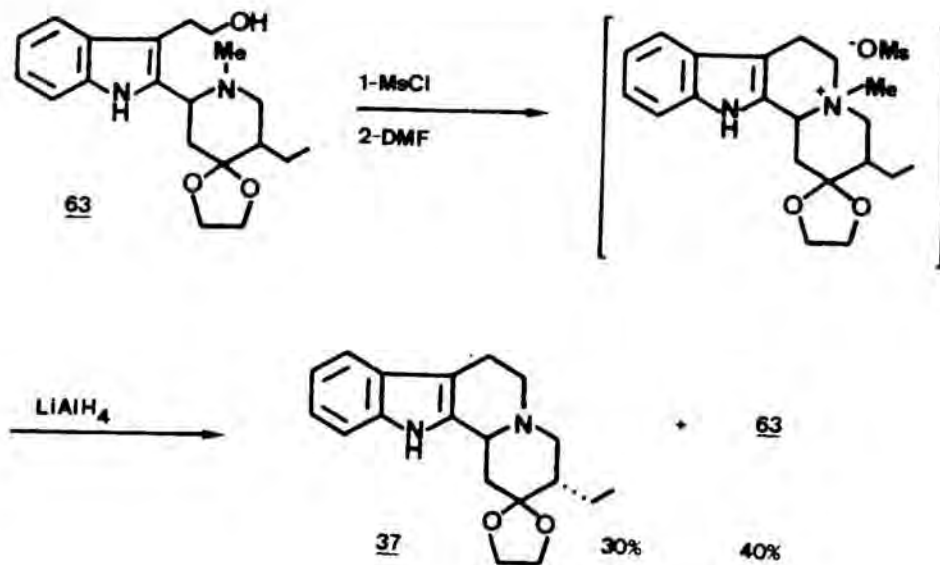
La formació de 63 per reducció de 65 es posà de manifest per l'absència de les bandes d'absorció a 1740 i 1640 cm<sup>-1</sup> degudes als grups carbonil de 65, en l'espectre d'IR, així com per l'aparició d'una forta absorció a 3500-3100 cm<sup>-1</sup>

corresponent a la nova funció alcohol. En l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  (60 MHz) no s'observa el singlet a  $\delta$  4,01 corresponent al grup metoxil. Tanmateix, s'aprecia un apantallament del protó 4-indòlic ( $\Delta\delta \approx 0,6$ ), així com un multiplet a  $\delta$  3,6-3,8 degut al metilè unit al grup hidroxil.

6.4.4. Obtenció de la 3-etilindolo[2,3-a]quinolizidin-2-ona (37) a partir de la piperidina 63

Un cop aconseguida una via eficaç per a l'obtenció de la piperidina 63 varem procedir al tancament de l'anell C del sistema indolo[2,3-a]quinolizidínic per formació de l'enllaç  $\text{N}_5\text{-C}_6$  entre el nitrogen piperidínic i la cadena de 2-hidroxietil de 63 segons el mètode descrit per Husson i col.<sup>139</sup>

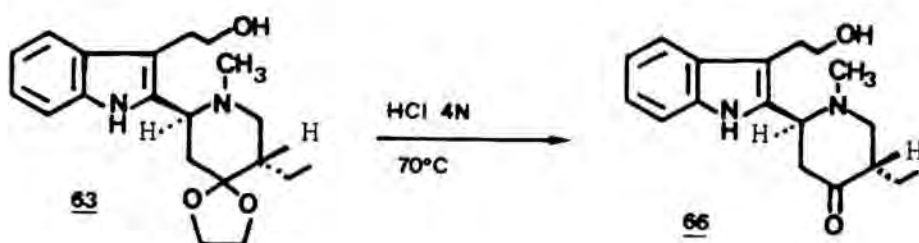
Així, la mesilació de 63 amb 1 equivalent de clorur de mesil en diclorometà anhidre a  $0^\circ\text{C}$  durant 7 h, seguit d'una hora de reflux en DMF anhidra i posterior tractament amb  $\text{LiAlH}_4$  en THF anhidre a reflux durant 20 h, conduí al corresponent producte de ciclació 37, prèviament obtingut per nosaltres per tractament de l'etanolamina 36 amb *t*-BuOK (capítol 4).



La formació de **37** es posà de manifest per comparació de les dades espectroscòpiques d'EM i per capa fina del producte així obtingut amb el patró de referència.

#### 6.4.5. Obtenció de la 2-(3-hidroxiètil-2-indolil)-4-piperidona **66**

La hidròlisi de la funció acetal de la piperidina **63** amb HCl aquós 4N i metanol a 70°C durant 1h 30 min, donà lloc a la 4-piperidona corresponent **66** amb un rendiment del 76%.



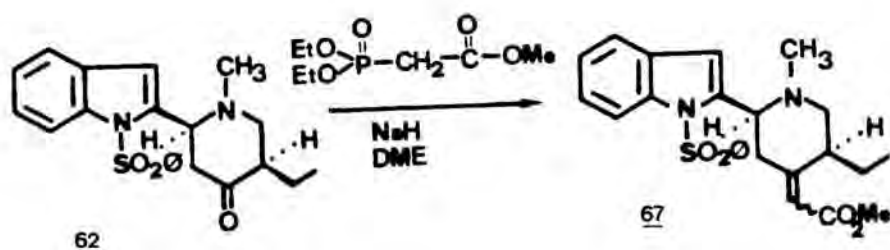
La desprotecció del grup carbonil es posà de manifest per l'aparició a l'espectre d'IR d'una absorció a 1710  $\text{cm}^{-1}$  corresponent a la funció cetona, així com per la desaparició en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del multiplet a  $\delta$  3,7-3,9 degut als protons de l'anell de dioxolà.

Els baixos rendiments obtinguts en la preparació de la piperidina **63** ens varen portar a l'estudi de la segona via proposada. No obstant això, molt recentment s'ha millorat el rendiment en la preparació de l'esmentada piperidina. A més a més, la posta a punt de la hidròlisi de la funció acetal en **63** ha permès finalment l'obtenció estereoselectiva de la *trans*-5-ètil-2-(3-hidroxiètil-2-indolil)-1-metil-4-piperidona (**66**). Aquests dos fets ens han estimulat a continuar, en l'actualitat, la recerca en aquesta línia.

## 6.5. Reacció de Wadsworth-Emmons entre el metoxicarbonilmetilfosfonat de dietil i la 4-piperidona 62

Per a introduir una cadena de dos àtoms de carboni sobre la posició 4 de l'anell piperidínic de 62 es dugué a terme una reacció de Wadsworth-Emmons<sup>243-245</sup> amb metoxicarbonilmetilfosfonat de dietil,<sup>245</sup> emprant hidrur sòdic com a base, i DME com a dissolvent. Les condicions d'aquesta reacció s'havien posat a punt en el nostre Laboratori, observant que un lleuger excés de fosfonat respecte a la base permetia l'obtenció de l'isòmer que té el doble enllaç exocíclic de forma exclusiva, sense l'aparició de les corresponents tetrahidropiridines procedents d'un procés d'isomerització.<sup>246</sup>

Així, el tractament de *cis*-62 amb fosfonat i hidrur sòdic en una proporció relativa de 1:1,2:1, respectivament, conduí al compost desitjat 67 amb un 71% de rendiment.

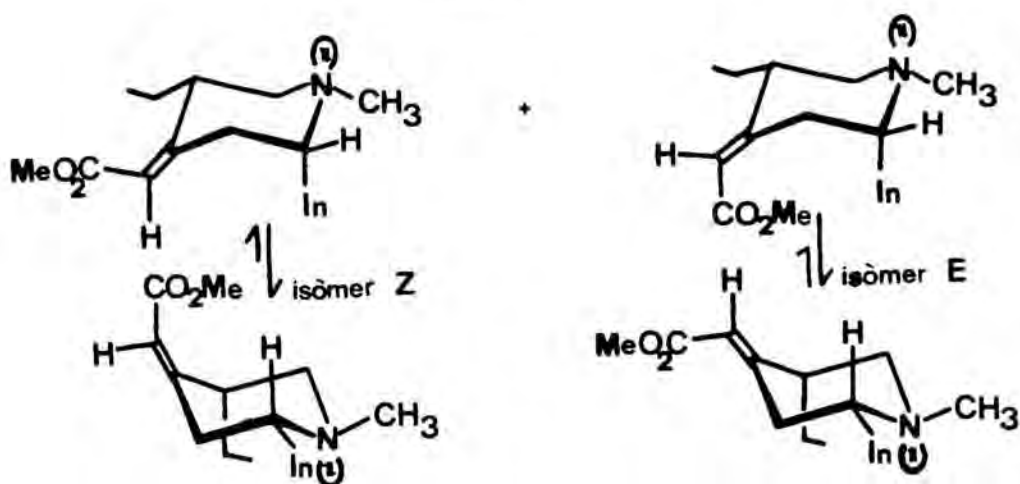


L'espectre d'IR de 67 mostrà bandes d'absorció a 1715 i 1650  $\text{cm}^{-1}$ , corresponents al grup carbonil i al doble enllaç, respectivament. L'espectre de masses mostrà un pic molecular a  $m/e$  452 i un pic a  $m/e$  311, degut a la pèrdua de fenilsulfonil, que concorden amb l'estructura proposada.

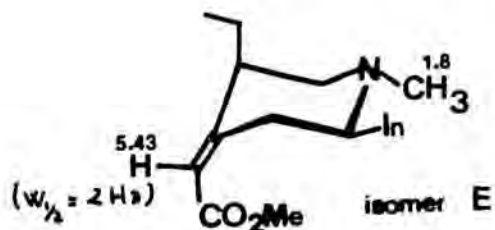
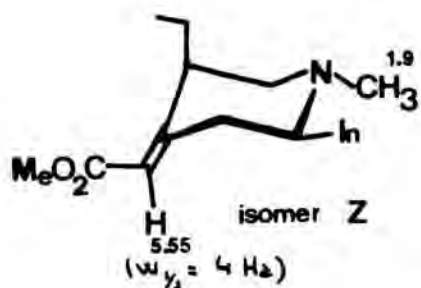
No obstant això, de la reacció s'obtingué una barreja equimolecular dels dos isòmers de 67, Z i E. En quant a l'estereoquímica de l'anell piperidínic es manté aquella en que els grups indolil i etil es troben *cis*, tal com era d'esperar. Ara bé, l'existència del doble enllaç exocíclic obliga a un canvi conformacional de l'anell de piperidina, disminuint així les interaccions estèriques entre

la cadena d'etil en C<sub>5</sub> i els substituents del doble enllaç. Així, l'etil es disposa axial en C<sub>5</sub> i el grup indolil queda equatorial en C<sub>2</sub>. Aquest fet es confirma en no aparèixer a l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN el senyal de 2-He a δ 4,9, valor de 2-He en la piperidina de partida *cis*-62.

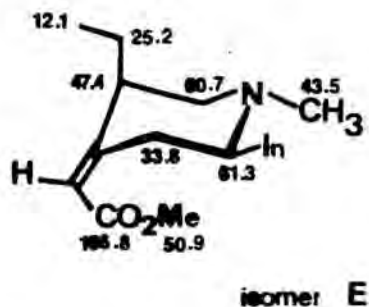
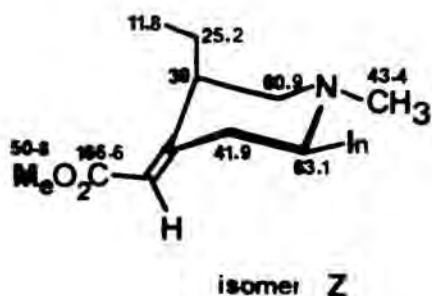
cis-67



Les dades més significatives de la formació de 67 fóren l'aparició d'un singlet a δ3,5 corresponent al metil de la nova funció ester, i el senyal corresponent al protó olefínic, senyal desdoblada com correspon a una mescla equimolecular d'isòmers a δ5,43 ( $W_{1/2} = 2$  Hz) i a δ5,55 ( $W_{1/2} = 4$  Hz). Tenint en compte que els acoblaments al·lílics tant sols s'observen quan els enllaços CH es troben perpendiculars,<sup>247</sup> i que els acoblaments cisoides són majors que els transoides,<sup>248</sup> s'assignà el valor del desplaçament químic dels protons olefínics a δ5,43 per l'isòmer E i a δ5,55 per al Z.

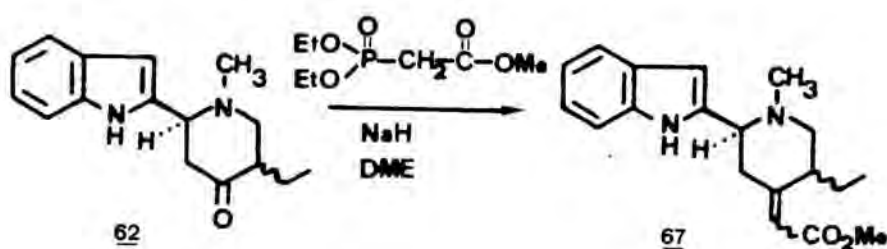


Per espectroscòpia de  $^{13}\text{C}$ -RMN, el desdoblament dels senyals confirmà la formació dels dos isòmers Z i E de *cis*-67. Les dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN per cadascun dels isòmers s'assignaren en base als desapantallaments ocasionats, per la proximitat espacial del grup metoxicarbonil, sobre els carbonis 3 i 5 de l'anell piperidínic. Així, l'isòmer Z presenta desplaçaments de  $\delta 39,0$  i  $41,9$  per a  $\text{C}_5$  i  $\text{C}_3$  respectivament, mentre que en l'isòmer E es desplacen a  $\delta 47,4$  i  $33,8$ .



#### 6.5.2. Reacció de Wadsworth-Emmons sobre la mescla epimèrica de 62

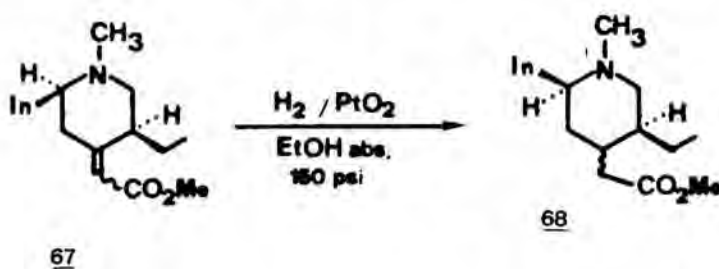
Una reacció de Wadsworth-Emmons idèntica a l'anterior es dugué a terme sobre la mescla epimèrica de 62, ja que l'isòmer *trans*-62 no es pogué aïllar en forma pura per cromatografia en columna, obtenint-se una mescla de 67.



De la mescla de reacció s'aïllà l'isòmer *trans*-67 en cromatografiar en columna a pressió eluint amb Et<sub>2</sub>-DEA (98:2), que s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques de <sup>1</sup>H-RMN.

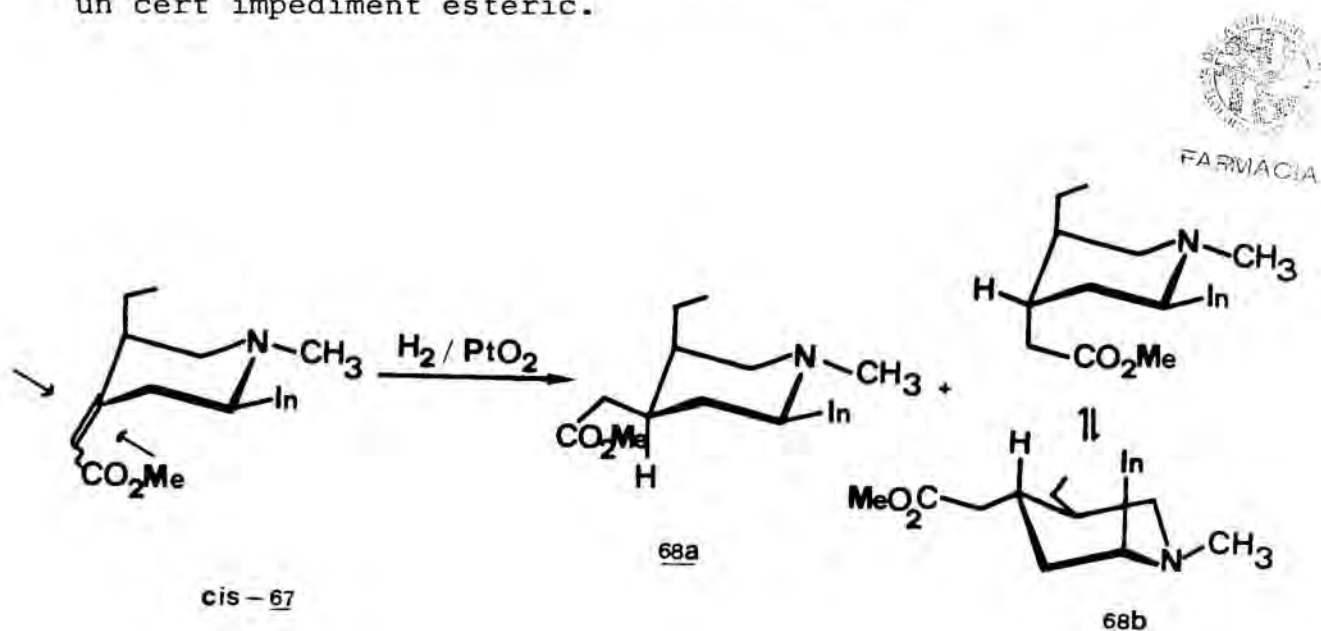
#### 6.6. Obtenció de les 2-indolilpiperidines-4-acetat de metil 68 i 69 per hidrogenació catalítica de 67

L'obtenció de les piperidines-4-acetat de metil 68, es dugué a terme per hidrogenació catalítica de l'olefina *cis*-67 i de la mescla de *cis* i *trans*-67, emprant òxid de platí com a catalitzador i una pressió de 150 psi. En aquestes condicions la reducció total s'aconsegueix en 24 h.



6.6.1. Hidrogenació catalítica del 2-indolilpiperidina- $\Delta^{4,\alpha}$ -acetat de metil cis-67

La hidrogenació de l'olefina cis-67, en que el grup indolil es disposa equatorial i l'etil en C<sub>5</sub> és axial, pot tenir lloc per les dues cares del doble enllaç, encara que cal esperar una major dificultat per a la hidrogenació per la cara  $\beta$  ja que el substituent etil axial exerceix un cert impediment estèric.



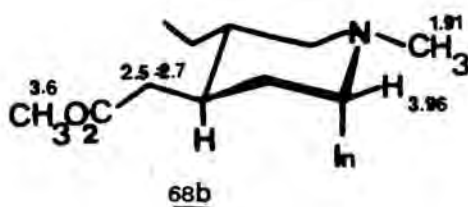
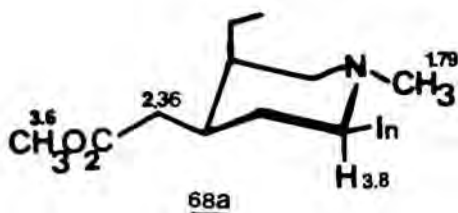
Així, en columnar la mescla de reacció, eluint amb hexà-acetat d'etil, s'aïllaren els dos piperidina-4-acetats de metil corresponents 68a i 68b en una proporció de 2:1 respectivament, resultant en efecte, majoritari aquell en que la hidrogenació té lloc per la cara inferior del doble enllaç.

La reducció de cis-67 es posà de manifest en desaparèixer de l'espectre d'IR l'absorció a  $1650\text{ cm}^{-1}$  corresponent al doble enllaç, així com per l'espectre de masses que mostrà el pic molecular a  $m/e$  454 i un pic a  $m/e$  313 corresponent a la pèrdua de fenilsulfonyl, que concorda amb l'estructura proposada.



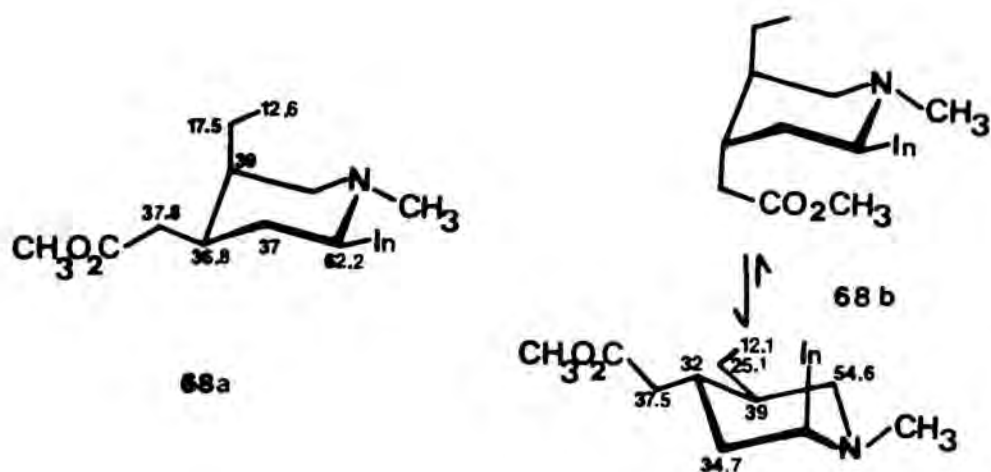
Per espectroscòpia de  $^1\text{H}$ -RMN les dades més significatives fóren el senyal corresponent a 2-Ha, que en l'isòmer **68a**, en que la cadena d'acetat es troba equatorial, apareix a  $\delta$ 3,8 en forma de multiplet, mentre que en l'isòmer **68b**, apareix a  $\delta$ 3,96 en forma de doblet de doblets ( $J= 8,5$  i  $4,5$  Hz). Aquest fet s'explica tenint en compte que quan la hidrogenació té lloc per la cara  $\beta$ , hi ha un canvi conformacional cap a la forma més estable, en la que l'anell de piperidina té dos substituents equatorials (etil i acetat) i un axial (indolil), observant-se llavors en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **68b** un valor intermedi de les constants d'acoblament de 2-H.

D'altra banda, és conegut<sup>246</sup> que quan els substituents etil i acetat en posició 3 i 4 d'un anell de piperidina presenten una estereoquímica *cis*, el metilè de la cadena d'acetat apareix per  $^1\text{H}$ -RMN com un sol senyal, mentre que quan són *trans*, aquests protons són diastereotòpics, apareguent com un sistema ABX. En el nostre cas aquest fenomen també s'observà, apareguent un singlet ample ( $W_{1/2} = 4$  Hz) a  $\delta$ 2,36 per l'isòmer **68a**, i un sistema ABX a  $\delta$ 2,5-2,7 ( $\delta$ 2,4, dd,  $J= 14,8$  i  $7,4$  Hz, part A sistema ABX,  $\text{CH}_2\text{CO}$  i  $\delta$ 2,5, dd,  $J= 14,8$  i  $3,9$  Hz, part B sistema ABX,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) per a l'isòmer **68b**, confirmant les estructures proposades per cadascun.



En comparar els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN dels isòmers **68a** i **68b**, les dades més característiques són: i) els carbonis de la cadena d'etil en  $\text{C}_5$  ressonen a  $\delta$ 12,6 i 17,5 en **68a** i a  $\delta$ 12,1 i 25,1 en **68b**, fet que demostra la disposició axial de l'etil en **68a** i equatorial en **68b**, ja que en el

primer cas hi ha un efecte " $\gamma$ -gauche" apantallant; ii) el C<sub>2</sub> ressona a  $\delta$ 62,2 i a 57,2 en **68a** i **68b**, respectivament. Altra cop, l'efecte " $\gamma$ -gauche" es manifesta ja que en **68b** el grup indolil es troba preferentment axial.



#### 6.6.2. Hidrogenació catalítica de la mescla d'estereoisòmers del 2-indolil-4-piperidina- $\Delta^{4,\alpha}$ -acetat de metil **67**

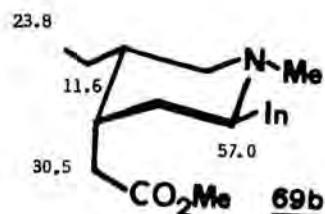
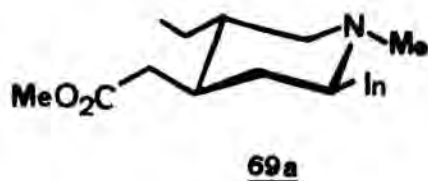
La hidrogenació catalítica de la mescla d'isòmers de **67** en les mateixes condicions (EtOH, PtO<sub>2</sub>, 150 psi, 24 h) donà lloc a una mescla dels 4 isòmers **68** i **69**, que es cromatografià en columna a pressió eluint amb hexà-acetat d'etil (8:2). De les primeres fraccions s'obtingué una barreja equimolecular dels isòmers **68a** i **69a** que no es pogueren separar en cromatografies posteriors. De les fraccions intermitges s'obtingué l'isòmer **68b** i de les darreres fraccions s'aïllà l'isòmer **69b**.

Així, els isòmers **68** s'identificaren per comparació de les dades espectroscòpiques amb les obtingudes anteriorment i per capa fina, essent les dades més significatives de <sup>1</sup>H-RMN de **69a** (segons l'espectre de la mescla) un singlet a  $\delta$ 1.8 i un a  $\delta$ 3,46 deguts a l'NCH<sub>3</sub> i OCH<sub>3</sub>, respectivament. En quant a l'isòmer **69b** els senyals més característics

fóren un senyal complex a  $\delta 3,8$  corresponent a 2-Ha i un senyal ample ( $W_{1/2} = 4$  Hz) a  $\delta 2,38$ , corresponent als protons metilènics de la cadena d'acetat en  $C_4$ , a més a més dels dos singlets a  $\delta 1,79$  i  $3,6$  deguts a l' $NCH_3$  i  $OCH_3$ , respectivament.

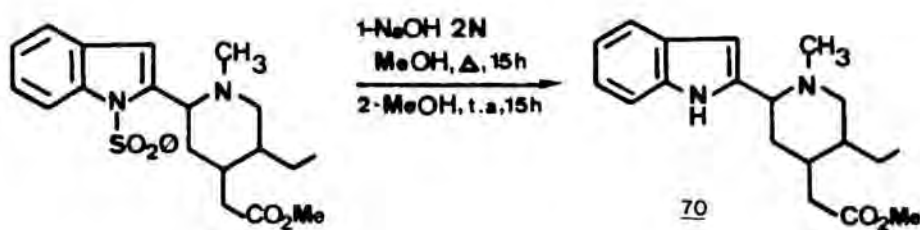


A l'espectre de  $^{13}C$ -RMN de **69b**, les dades més significatives fóren els desplaçaments a  $\delta 57,0$  de  $C_2$ , a  $\delta 11,6$  i  $23,8$  de la cadena d'etil en  $C_5$ , i a  $\delta 30,5$  del metilè de la cadena d'acetat en  $C_4$ , característiques d'una disposició equatorial per a l'indol i per l'etil (absència d'efecte " $\gamma$ -gauche"), així com una disposició axial per la cadena d'acetat. <sup>249</sup>A més a més, la disposició axial de la cadena d'acetat promou un efecte " $\gamma$ -gauche" sobre els carbonis  $C_2$  i  $C_6$  respecte al compost **68a**, observant-se un apantallament d'aproximadament 5 ppm.



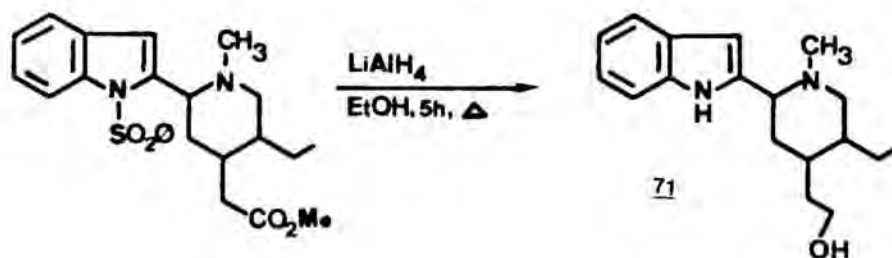
### 6.7. Obtenció del 5-etil-2-(2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (70)

El tractament d'una mescla dels isòmers 68 i 69 amb hidròxid sòdic 2N en metanol, a reflux durant una nit, condicions habituals per a la desprotecció de l'indole, seguida de reesterificació amb metanol a temperatura ambient durant una hora, conduí a la piperidina desitjada 70 amb un rendiment del 59%.



La desprotecció de l'indole es posà de manifest en desaparèixer de l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  el senyal corresponent a l'anell benzènic, així com per la presència d'una banda ampla a  $\delta 8,4-8,8$  deguda al protó NH indòlic. D'altra banda, a l'espectre d'IR s'aprecià una absorció a  $1730\text{ cm}^{-1}$  assignada al carbonil de la funció ester, i a  $3400\text{ cm}^{-1}$  un senyal de l'enllaç NH indòlic.

Quan la mescla 68-69 es tractà amb  $\text{LiAlH}_4$ , s'obtingué 71 amb un rendiment del 90%, que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques.

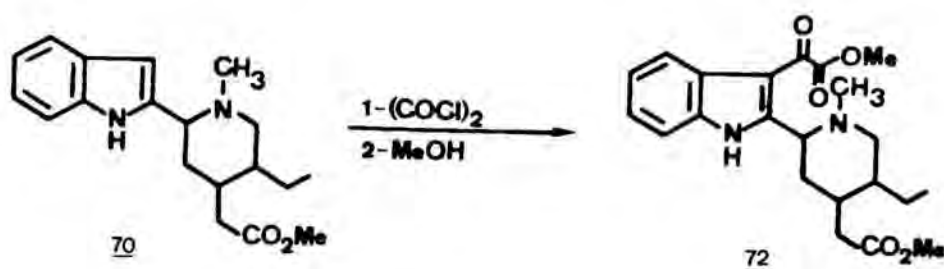


Així, a l'espectre d'IR aparegueren bandes d'absorció a 3450 i 3400  $\text{cm}^{-1}$  (banda ampla) corresponents a l'NH indòlic i al grup hidroxil format, desapareguent el senyal de carbonil. A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN l'absència del singlet a  $\delta$  3,6 degut al grup metil de la funció ester i la banda ampla a  $\delta$  8,4-8,8 corresponent al protó NH indòlic, confirmaren l'estructura de 71.

Així doncs, amb el tractament de 69 amb  $\text{LiAlH}_4$  a l'hora que té lloc la reducció de la funció ester s'hidrolitza la sulfonamida.

#### 6.8. Síntesi del 5-etil-2-(3-metoxioxalil-2-indolil)-1-metilpiperidina-4-acetat de metil (72)\*

La introducció del substituent a la posició 3 del nucli indòlic es realitzà sobre 70, pel mètode d'Elderfield i Fischer modificat per Nogrady i Doyle.<sup>230</sup> D'aquesta manera, la reducció final amb  $\text{LiAlH}_4$ , donà lloc directament a l'estructura de l'alcaloide guettardina.

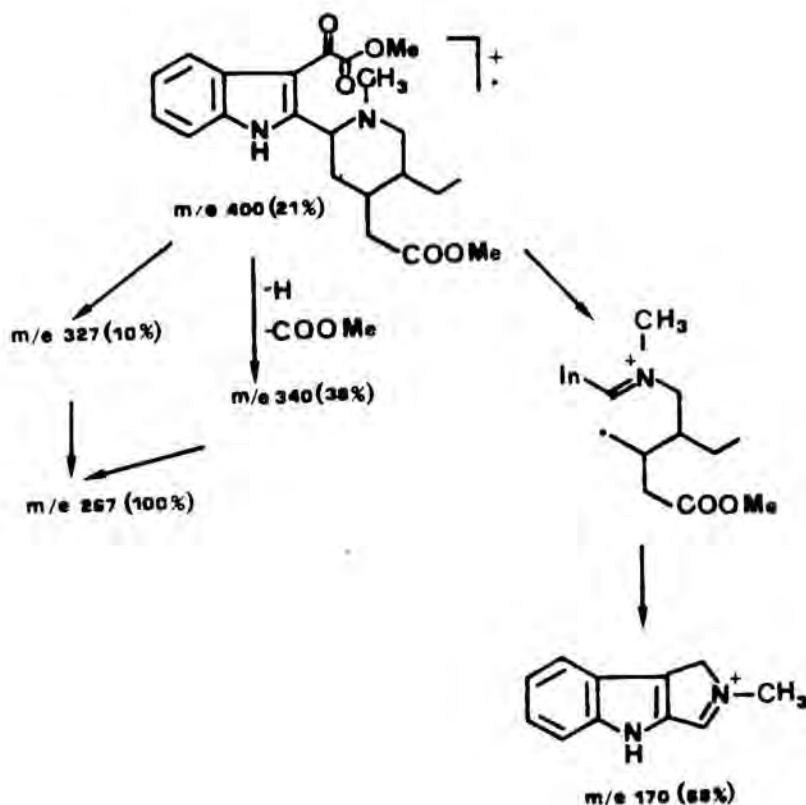


\* La introducció del substituent sobre la posició 3 de l'indole no fou possible sobre 69, en que aquest nucli es troba protegit, recuperant-se el producte de partida.

Així, la piperidina **70** es tractà amb clorur d'oxalil agitant primer a temperatura ambient durant 3 h, a reflux en clorur de metilè durant 3 h més, seguit de tractament amb metanol i agitació durant 15 h a temperatura ambient. D'aquesta manera s'obtingué **72** amb un rendiment del 30%, després de columnar el brut de reacció eluint amb un gradient d'hexà-acetat d'etil i a pressió atmosfèrica.

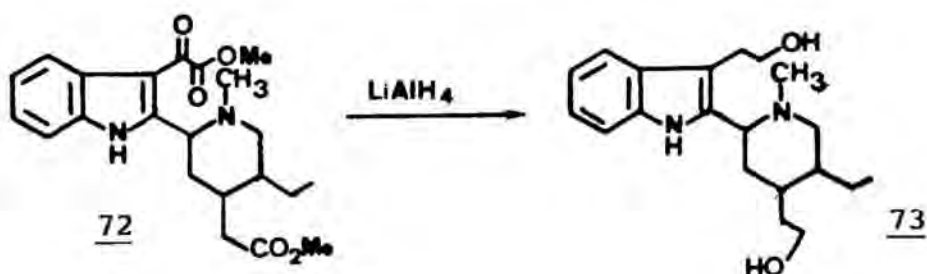
A l'espectre d'IR de **72**, s'observaren bandes d'absorció a  $3400\text{ cm}^{-1}$  corresponent a l'NH indòlic, a  $1730$  i  $1640\text{ cm}^{-1}$  degudes als carbonils de la funció ester i de l'unit al nucli indòlic, respectivament. A l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$ , les dades més significatives fóren la desaparició del senyal degut al protò 3-indòlic, i la presència de tres singlets a  $\delta 2,1$ ,  $3,7$  i  $4,0$  corresponents a l' $\text{NCH}_3$  i als grups  $\text{OCH}_3$  del glioxalat i de la funció ester, respectivament.

L'espectre de masses de **72** mostrà un pic molecular a  $m/e$  400, un pic base de  $m/e$  267, que junt amb les altres fragmentacions confirmaren l'estructura (veure figura).



## 6.9. Obtenció de la 5-etil-4-hidroxiethyl-2-(3-hidroxiethyl-2-indolil)-1-metilpiperidina (73)

La reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  de la mescla isomèrica de la piperidina 72, en THF a reflux durant 4 h, proporcionà la mescla d'isòmers 73 amb un 78% de rendiment.



A l'espectre d'IR, 73 mostrà una absorció entre  $3300\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$  corresponent als grups hidroxil, havent desaparegut les bandes a  $1740$  i  $1640\text{ cm}^{-1}$ , característiques dels grups carbonil de 72.

A l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de 73, s'observaren 4 singlets entre  $2,00$  i  $2,15\text{ ppm}$ , corresponents a l' $\text{NCH}_3$  dels diferents isòmers, senyals a  $3,5\text{-}3,9\text{ ppm}$ , assignables als  $\text{CH}_2\text{OH}$ , i l'absència dels singlets a  $3,7$  i  $4,0$ , deguts als grups metoxil del compost de partida 72, com a dades més significatives de la reducció que havia tingut lloc.

La cromatografia a pressió eluint amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-DEA}$  (99:1), proporcionà dues fraccions, la capa fina de les quals mostrà una lleugera diferència d' $R_f$ , encara que la manca de patró de guettardina\* no ha permès la comparació del comportament cromatogràfic de 73 amb el del producte natural.

De la comparació dels espectres de  $^1\text{H-RMN}$  de les fraccions de 73 (A i B) amb el de l'alcaloide no s'ha pogut determinar la presència de guettardina en la mescla isomèrica 73.

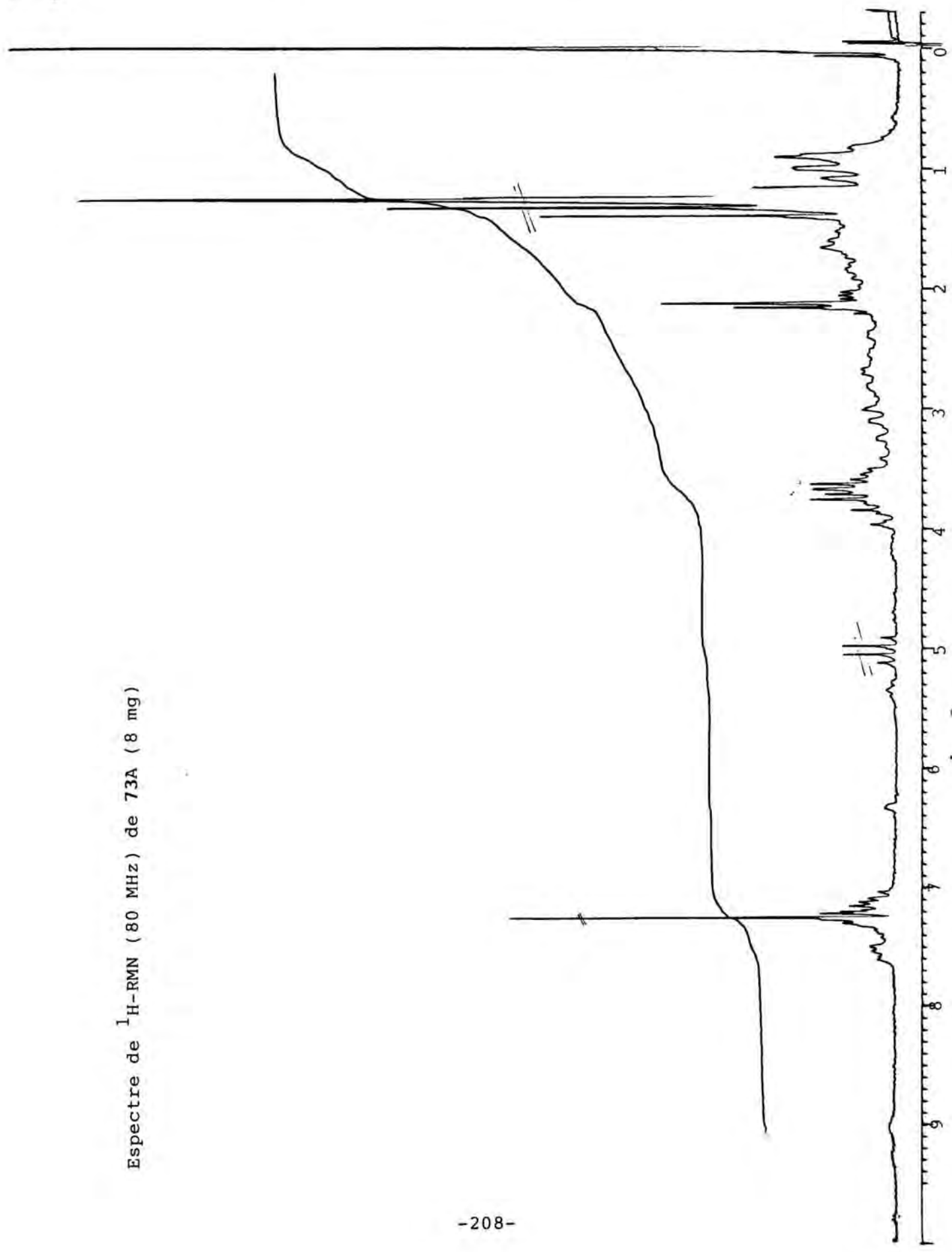
\* El Professor Husson no en disposava.

L'objectiu dels estudis que s'estàn realitzant en el present, en el nostre Laboratori, és aconseguir un major control estereoquímic en les rutes sintètiques de la guettardina. La primera etapa problemàtica en aquest sentit, és la hidròlisi d'acetals etilènics de 5-etil-2-indolil-1-metil-4-piperidones i la subseqüent separació dels epímers que s'obtenen. Aquest inconvenient sembla poder-se superar amb un control rigorós de la temperatura de reacció. D'altra banda, està previst assajar mètodes per a la reducció de 5-etil-2-indolil-1-metil- $\Delta^{4,\alpha}$ -acetats de metil, que permetin l'obtenció de l'isòmer termodinàmicament més estable, l'estereoquímic del qual és la corresponent a l'alcaloide guettardina.



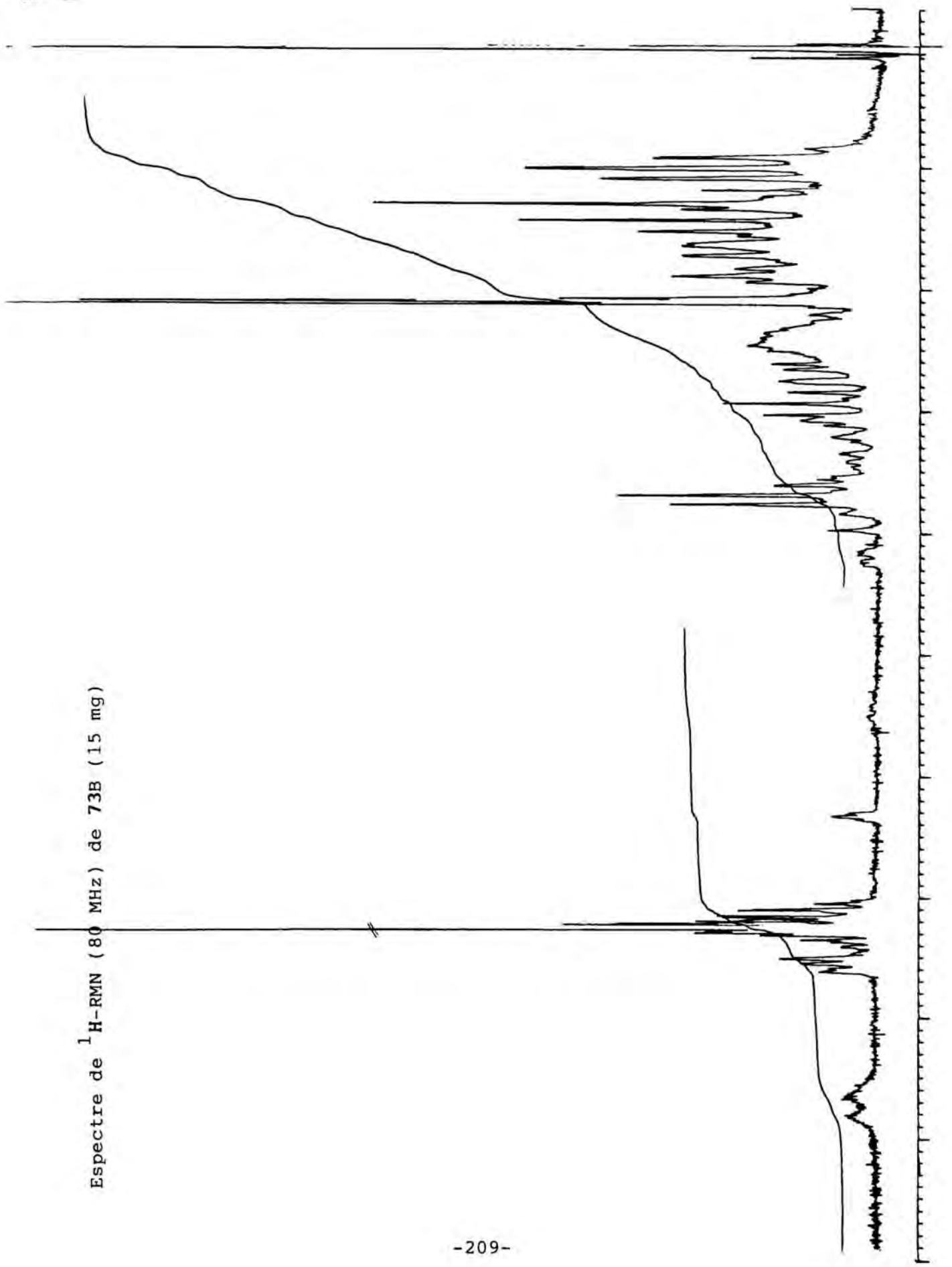
F-7  
8 mg

Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (80 MHz) de 73A (8 mg)



F 8  
15 02

Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (80 MHz) de 73B (15 mg)



Taula 6.1. Dades de <sup>1</sup>H-RMN de les piperidines sintetitzades en el capítol 6

Protó	<i>trans</i> -60	<i>cis</i> -60	<i>trans</i> -61	61.HCl	<i>trans</i> -62	<i>cis</i> -62	<i>trans</i> -64	<i>trans</i> -65
2-Ha	3,92 dd (12,9, 2,7)	---	3,4 dd (10,4, 4,6)	4,54 da (12,6)	4,36 dd (11,2, 4,2)	---	3,9-4,1 m	3,88 dd (13, 3)
2-He	---	3,8-4,1 m	---	---	---	4,92 dd (6,3, 3,4)	---	---
3-Ha	1,58 dd (11,5, 12,9)	1,72 t (12,5)	1,92 t (10,4)	2,52 t (12,6)	2,38 t (11,2)	2,4-2,5 m	---	1,62 t (13)
3-He	2,08 dd (12,9, 2,7)	1,48 da (10,2)	1,9 m	2,32 da (12,6)	---	2,60 dd (8,4)	---	2,18 dd (13, 3)
5-Ha	1,85-2,0 m	---	1,9-2,0 m	---	1,8-2,0 m	1,7-1,9 m	---	1,8-2,0 m
5-He	---	---	---	---	---	---	---	---
6-Ha	2,20 t (11,5)	2,54 dd (11,5, 2,8)	2,18 t (11,6)	3,16	2,55 t (11,2)	2,3-2,5 m	---	2,27 t (12)
6-He	3,02 dd (11,5, 4)	2,88 dd (11,5, 2,3)	3,04 dd (11,6, 4,3)	3,73	3,20 dd (11,2, 5,6)	2,88 dd (8, 4)	---	3,08 dd (12, 4)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	0,92 t (7)	0,98 t (7,4)	0,94 t (7)	1,01 t (7)	0,95 t (7,4)	0,85 t (7,4)	0,94 t (7)	0,94 t (7)
CH <sub>3</sub> CH <sub>A</sub>	1,0-1,2 m	1,0-1,2 m	1,0-1,2 m	1,1-1,3 m	1,1-1,3 m	0,8-1,0 m	---	1,0-1,16 m
CH <sub>3</sub> CH <sub>B</sub>	1,6-1,8 m	1,6-1,8 m	1,6-1,8 m	1,7-1,9 m	1,4-1,6 m	1,1-1,3 m	---	1,6-1,8 m
COOCH <sub>3</sub>	---	---	---	---	---	---	---	4,01 s
OCH <sub>2</sub>	3,8-4,1 m	3,8-4,1 m	3,9-4,0 m	4,40 sa	---	---	3,9-4,1 m	3,9-4,1 m
NCH <sub>3</sub>	1,92 s	1,89 s	2,09 s	2,67 s	2,04 s	2,48 s	2,08 s	2,14 s
3'-H	6,71 s	6,74 s	6,35 s	6,72 s	6,78 s	6,53 s	---	---
4'-H	8,30 d (8)	8,28 d (8)	7,54 d (8)	7,56 d (8)	8,30 d (8)	8,21 d (8)	7,62 m	8,0 dd (8, 2)
5'-H	7,2-7,6 m	7,1-7,6 m	7,06 t (8)	7,06 t (8)	7,2-7,6 m	7,1-7,5 m	7,13 t (8)	7,2-7,3 m
6'-H	7,2-7,6 m	7,1-7,6 m	7,14 t (8)	7,18 t (8)	7,2-7,6 m	7,1-7,5 m	7,0 t (8)	7,2-7,3 m
7'-H	7,80 d (8)	7,76 d (8)	7,32 d (8)	7,42 d (8)	7,78 d (8)	7,76 d (8)	7,3 d (8)	7,4 dd (8, 2)
NH	---	---	8,40 sa	---	---	---	8,74 s	---
φ-H	7,2-7,6 m	7,1-7,6 m	---	---	7,2-7,6 m	7,1-7,5 m	---	---

c.i.s- Z	67 (60 MHz)		68a (80 MHz)		68b (80 MHz)		69a (de la mescla)		72 (80 MHz)		73 (80 MHz)		Quettardina (400 MHz)	
		E												
2-Ha	3,9	3,73	3,9-4,2 m	---	3,8 dd (10, 3)		3,6-3,9 m		4,0-4,2 m					
2-He	---	---	---	3,96 dd (8,5, 4,5) 2,1-2,3 m	---		---	---	---					
3-Ha														
3-He				1,6 ddd (14,8, 7,4, 1) 1,8-1,9 m										
5-Ha														
6-Ha				2,50 t (7)										
6-He				3,95 dd (15, 2) 0,9 m	2,36 dd (12,5, 3,4) 0,91 t (7)	2,68 da (10) 0,83 t (7) 1,1-1,3 m	0,7-1,1 m	3,2 dd (14, 2) 0,9-1,1 m	0,9 t (7)					
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	0,8 t	0,9 t												
CH <sub>3</sub> CH <sub>A</sub>				0,8-1,1 m 1,2-1,4 m										
CH <sub>3</sub> CH <sub>B</sub>				1,5-1,7 m										
OCH <sub>2</sub>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	4,0-4,2 m	
NCH <sub>3</sub>	1,9 s	1,8 s	1,79 s	1,91 s	1,79 s	1,79 s	1,8 s	2,1 s	2,0 s					
COOCH <sub>3</sub>	3,5 s	3,5 s	3,7 s	3,7 s	3,6 s	3,6 s	3,46 s	4,0 s	---					
=CH	5,5 sa	5,4 sa	---	---	---	---	---	---	---					
CCH <sub>2</sub> COO	---	---	2,25 d (5)	2,5-2,7 ABX	2,38 ba	2,38 ba		2,3 ba	---					
3'-H	6,6 s	6,6 s	6,75 s	6,75 s	6,68 s	6,68 s	6,46 s	---	6,3 s					
4'-H	7,9-8,1 m	7,9-8,1 m	7,6-7,9 m	7,74 da (8)	8,14 d (8)	8,14 d (8)	7,9-8,1 m	7,8-8,0 m	7,5-7,7 m					
5'-H, 6'-H i	6,9-7,4 m	6,9-7,4 m	7,2-7,6 m	7,2-7,5 m	7,0-7,5 m	7,0-7,5 m	6,9-7,3 m	7,1-7,5 m	6,9-7,5 m					
φ-H 7'-H NH	7,4-7,7 m	7,4-7,7 m	8,1-8,4 m	8,24 d (8)	7,64 d (8)	7,64 d (8)	7,4-7,6 m	7,1-7,5 m 8,8-9,0 ba	6,9-7,5 m 8,65 sa					



Capitol 7

Part experimental

Dades generals

Els espectres d'infrarroig s'han registrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer model 1430, i tant sols s'indiquen les dades més significatives. Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó s'han registrat en un espectròmetre Varian model XL-200 (200MHz), o bé, en els cassos en que s'indica, en un Perkin-Elmer R-24B (60MHz). Els espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 s'han registrat en un espectròmetre Varian model XL-200 (50.3MHz). Excepte en els cassos en que s'indica, els espectres de RMN s'han mesurat en  $\text{CDCl}_3$ , i els desplaçaments químics són expressats en parts per milió ( $\delta$ ) des del tetrametilsilà (TMS) utilitzat com a referència interna. Les abreviatures emprades en l'assignació dels senyals són: s, singlet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; sa, senyal ample; da, doblet ample; ta, triplet ample; sc, senyal complex; dd, doblet de doblets; dt, doblet de triplets; ddd, doblet de doblets de doblets; td; triplet de doblets. Els experiments de correlació homonu-



clear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) s'han realitzat utilitzant una seqüència standard, amb 32 acumulacions per 256 valors del període d'evolució i una amplitud d'espectre de 1600 Hz en ambdues dimensions. El temps entre acumulacions ha estat de 2 seg, i el temps d'adquisició de 0.160 seg. Una matriu de dades de 512x512 punts s'ha mesurat amb les dades pseudoecho per afinar la definició dels pics, i amb plegament triangular per afinar la sensibilitat. La ressonància magnètica nuclear de carboni-13 i l'experiment de correlació heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (seqüència XCOR, escrita per D.L. Foxal, Varian, Palo Alto) s'han registrat emprant una microcèl·la (0.3 ml) i una sonda ZENS d'alta sensibilitat. Per a l'experiment XCOR s'han utilitzat 1760 acumulacions per cadascun dels 64 valors del període d'evolució. L'amplitud de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN ha estat de 5500 Hz, amb un temps d'adquisició de 0.185 seg i una demora de 0.900 seg. L'amplitud de l'espectre de  $^1\text{H}$  ha estat de 2000 Hz i s'ha utilitzat una matriu de 2048x512 punts. Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre Helwett-Packard model 5930A en el capítol 2 i model 5988A per la resta. Els punts de fusió s'han determinat en tubs capil·lars oberts en un aparell Büchi i no s'han corregit. La cromatografia en columna s'ha realitzat sobre gel de sílice 60 (Merck, ref. 7734, 0.063-0.200 mm de tamany de partícula) o alúmina neutra activitat I (Merck, ref. 1077), segons els cassos. Per a la cromatografia en columna a pressió s'ha utilitzat com a adsorbent gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, Macherey Nagel, ref. 815 38). Per a la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatofolis de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck, ref. 5554) o d'alúmina neutra tipus T F<sub>254</sub> (Merck, ref. 5551), localitzant les taques per llum ultraviolada o revelant amb hexacloroplatinat potàssic. L'eluent emprat en les cubetes ha estat èter-dietilamina (99:1). Per a la cromatografia en capa fina preparativa s'han emprat cromatoplaques de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck, ref. 5717). La purificació dels productes i dissolvents utilitzats s'ha realitzat segons els mètodes descrits en la bibliografia. Les filtracions amb placa de vidre fritat o de por-

cellana porosa s'han realitzat afegint una capa d'"Hyflo Supercel" (Macherey Nagel, ref. 815 53) com a agent filtrant. Les dissolucions orgàniques han estat eixugades sobre sulfat sòdic anhidre. Les anàlisis elementals s'han efectuat en un analitzador Carlo Erba model 1106 a l'Institut de Química Bioorgànica de Catalunya. Les anàlisis estructurals per raigs X s'han dut a terme per mètodes directes, utilitzant el sistema de programes d'ordinador MULTAN 84 i s'han afinat pel mètode de mínims quadrats emprant el programa d'ordinador SHELX 76. La funció minimitzada ha estat  $\sum \omega ||F_o| - |F_c||^2$ , on  $\omega = (\sigma^2(F_o) + k|F_o|^2)^{-1}$ , essent k de 0.023 pel compost **31a** i de 0.015 pel compost **23a**. Els àtoms d'hidrògen s'han obtingut d'una síntesi de diferència i s'han afinat amb un factor de temperatura isotròpic; els altres àtoms s'han afinat anisotròpicament. Per totes les reflexions observades els factors R finals han estat 0.059 ( $\omega R=0.070$ ) pel compost **31a** i 0.064 ( $\omega R=0.075$ ) pel compost **23a**. Les mesures cristal·logràfiques s'han efectuat amb cristalls prismàtics (0.1x0.1x0.15 mm) muntats en un difractòmetre Philips model PW-1100. Els paràmetres s'han determinat a partir de 25 reflexions ( $4 \leq \theta \leq 12^\circ$ ) i s'han afinat per mínims quadrats. Les intensitats s'han determinat amb radiació  $Mo K_\alpha$  de grafit monocronatitzat, segons la tècnica  $\omega$ -scan, amplitud de scan  $0.8^\circ$ , velocitat de scan  $0.03^\circ \text{seg}^{-1}$ . S'han mesurat 1560 reflexions en l'interval  $2 \leq \theta \leq 24.5^\circ$ , 1477 de les quals es consideren observades aplicant la condició  $I \geq 2.5\sigma(I)$  pel compost **31a** i pel compost **23a** s'han mesurat 3327 reflexions en l'interval  $2 \leq \theta \leq 25^\circ$ , de les quals 3147 es consideren observades aplicant la condició anterior. Cada dues hores s'han mesurat tres reflexions com a orientació i control d'intensitat, sense haver observat disminucions d'intensitat significatives. S'ha aplicat la polarització de Lorenz però no s'han efectuat correccions d'absorció.

Part experimental capitol 2

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

Es dissolgué sodi metall (17.5 g, 0.76 atomg) en etanol absolut (400 ml) lentament i amb agitació vigorosa. Seguidament s'addicionà acetilacetat d'etil (98 ml, 0.76 mol) s'escalfà a ebullició i s'afegí bromur d'etil (56.7 ml, 0.76 mol) gota a gota. S'agità a reflux fins que el pH fou neutre. L'etanol s'evaporà i el residu, dissolt en aigua s'extragué amb èter. Els extractes eteris eixugats i evaporats proporcionaren 5 (102 g, 85%), que es purificà per destil·lació al buit (120°C, 17 mmHg), obtenint-se un oli transparent (94.11 g, 78%).

IR (NaCl): 1740 i 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 60 MHz): 0.7 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 1.2 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.5-2.1 (quintuplet,  $\underline{J}$ =7Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 2.1 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.1 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, CH), 4.1 (q,  $\underline{J}$ =7Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

### 3-Dimetilaminometil-2-pentanona ( 6 )

El 2-etil-4-oxobutirat d'etil (39.11 g, 0.25 mol) es dissolgué en hidròxid potàssic aquós 1N (290 ml). La dissolució resultant s'agità durant 4h 30min a temperatura ambient i es neutralitzà molt acuradament amb àcid clorhídric concentrat. Seguidament s'addicionà una barreja de formaldehid aquós al 38% (19.2 ml) i clorhidrat de dimetilamina (20.33 g, 0.25 mol). S'agità durant deu minuts i s'addicionà àcid clorhídric concentrat (23.6 ml) a un ritme de 1ml/min, deixant la barreja en agitació durant 15h a temperatura ambient. Es refluí després durant 30 min, es refredà i s'extragué la mescla de reacció amb èter. La fase aquosa es basificà amb hidròxid potàssic aquós 3N, afegint-el gota a gota sobre la fase aquosa amb agitació vigorosa i refredant amb gel, i s'extragué amb diclorometà. Els extractes orgànics, eixugats i evaporats a temperatura ambient proporcionaren 6 (10g, 28%).

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

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 60MHz): 0.8 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 1.2-1.6 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 2.0 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.1 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ),

2.1-2.8 (m, 3H, CH i NCH<sub>2</sub>).

Iodur de 2-etil-4-oxobutiltrimetilamoni ( 8 ):

A una solució de l'amina 6 (12.12 g, 84 mmol) en èter anhidre (100 ml) s'addicionà iodur de metil (6 ml, 96 mmol) gota a gota. S'agità 15h a temperatura ambient, es filtrà sota atmosfera de nitrògen i el sòlid blanc obtingut s'eixugà a l'estufa de buit (100°C, 4h), obtenint-se la sal amònica 8 (17.5 g, 73%).

IR (KBr): 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz): 0.9 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.2-1.6 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.0 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.0 (s, 9H, CH<sub>3</sub>N).

3-Ftalimidometil-2-pentanona ( 9 ):

Una mescla de iodur de 2-etil-3-oxobutiltrimetilamoni, (36.3 g, 0.13 mol) i ftalimida potàssica (25.8 g, 0.14 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (300ml) es refluxí durant 14h. La barreja de reacció s'abocà sobre aigua-gel i s'extragué amb clorur de metilè. La fase orgànica es rentà amb carbonat sòdic aquós al 10%, s'eixugà i s'evaporà proporcionant la ftalimidocetona 9 (19.1g, 60%) en forma de sòlid blanc.

Pf: 43-44°C (hexà-èter)

IR (KBr): 1710 i 1765 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN (CCl<sub>4</sub>, 60MHz): 0.9 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.6 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.1 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.5-2.9 (m, 1H, COCH), 3.65 (d, J=6Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.5-7.6 (m, 4H, Ar-H).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 68.54; H, 6.16; N, 5.70. Trobada: C, 68.61; H, 6.12; N, 5.83.

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

Una barreja de ftalimidocetona 9 (66.5g, 0.27mol), àcid p-toluensulfònic monohidrat (22.6g, 0.13mol) i etilenglicol (50.2g, 0.81mol) en benzè (500ml), es refluxí durant 20h amb eliminació de l'aigua per Dean-Stark. La mescla de reacció s'abocà sobre aigua-gel i la fase orgànica

es rentà amb carbonat sòdic aquós al 10%. Després d'eixugar-la i evaporar-ne el benzè, s'obtingué el ftalimidoacetal **4** (57.7g, 74%).

Pf: 52-54°C (hexà-èter)

IR (KBr): 1710 i 1770  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CCl}_4$ , 60MHz): 1.0 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.5 (d,  $\underline{J}=6\text{Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.6 (sa, 4H, Ar-H).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : C, 66.42; H, 6.62; N, 4.48. Trobada: C, 66.70; H, 6.61; N, 5.03.

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

Una solució del ftalimidoacetal **4** (62.4g, 0.21mol) i hidrat d'hidrazina al 80% (200ml) en metanol (600ml) es refluí durant 20h. El dissolvent es destil·là a pressió atmosfèrica, i el residu refredat es dissolgué amb hidròxid potàssic 2.6N (150ml) i s'extragué amb diclorometà. Els extractes es rentaren amb aigua, s'eixugaren i el dissolvent es destil·là a pressió atmosfèrica proporcionant **2** (20g, 60%) en forma de líquid transparent volàtil.

$^1\text{H}$ -RMN (60MHz): 0.9 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.2-1.6 (sc, 5H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  i CH), 2.4 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ).

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

Una solució de l'aminoacetal  $1^{40}$  (9.2g, 70mmol) i 3,4-dimetoximetoxibenzaldehyd (10.6g, 64mmol) en benzè anhidre (200ml) s'agità a 0°C durant 30min, 15h a temperatura ambient, 4h a reflux, i 16h més a reflux amb destil·lació de l'aigua per Dean-Stark. S'evaporà el benzè obtenint-se la imina **16a** (17g, 98%) en forma de sòlid.

Pf: 35-36°C (acetona).

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

$^1\text{H}$ -RMN (60MHz): 1.25 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.29 (t, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.5 (t, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.6 i 3.7 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.5-7.0 (m, 2H, Ar-H), 7.2 (d,  $\underline{J}=1\text{Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.9 (s, 1H, =CH).

EM m/e (%): 279( $\text{M}^+$ , 23), 236(36), 206(82), 192(22), 191(100), 175(23), 168(45), 151(28), 89(32), 77(22).

Anàlisi elemental calculada per  $C_{15}H_{21}NO_4$ : C, 64.49; H, 7.57; N, 5.01. Trobada: C, 64.62; H, 7.31; N, 4.93.

#### 2-Etil-3,3-etilendioxibutanoat d'etil (12)

Una solució de 2-etilacetoacetat d'etil (10 g, 63 mmol), etilenglicol (10.6 ml, 0.19 mol) i àcid p-toluensulfònic (1.2 g, 6.3 mmol) en benzè (100 ml) s'agità a reflux destil·lant l'aigua amb un sistema de Dean-Stark durant 20 h. La mescla de reacció refredada es rentà amb carbonat aquós al 10%, s'eixugà i s'evaporà proporcionant l'acetal **12** (12.6 g, 98%).

IR (NaCl):  $1735\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-RMN}$  (60MHz): 0.83 (t,  $\underline{J}=7$  Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 1.2 (t,  $\underline{J}=7$ Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.2-1.9 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$ ), 2.1-2.4 (m, 2H, CH), 3.7 (s, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.9 (q,  $\underline{J}=6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

#### 2-Etil-3,3-etilendioxibutanol (13)

A una dispersió d'hidrur d'alumini i liti (3.3 g, 87 mmol) en èter anhidre (60 ml), refredada externament a  $0^\circ\text{C}$ , s'addicionà molt lentament i amb agitació vigorosa una solució de l'ester **12** (11.7 g, 58 mmol) en èter anhidre (60 ml). La mescla resultant s'agità a reflux durant 20 h. Un cop refredada a  $0^\circ\text{C}$ , s'afegí aigua (30 ml). El precipitat format es filtrà per placa porosa núm. 4, rentant amb èter. La fase etèria es rentà amb aigua, s'eixugà i s'evaporà proporcionant l'alcohol **13** (5.3 g, 60%).

IR (NaCl):  $3600\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H-RMN}$  (60 MHz): 0.8-1.2 (m, 5H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.3 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.3-1.8 (m, 1H, CH), 3.2 (s, 1H, OH), 3.53 (d,  $\underline{J}=5$  Hz,  $\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 3.8 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$ ).

#### Acetal etilènic de la 3-clorometil-2-pentanona (14)

Una solució de l'alcohol **13** (5.31 g, 33 mmol), piridina (2.67 ml, 33 mmol) i clorur de tionil (4.78 ml, 66 mmol) en èter anhidre (160 ml) s'agità vigorosament a reflux en atmosfera inerta durant 3 h. La dispersió resultant es filtrà sota un corrent de nitrogen i es rentà amb èter anhidre. El filtrat eteri s'evaporà a temperatura ambient proporcionant el clorur d'alquil **14** (3.5 g, 60%) que es purificà per destil·lació ( $^\circ\text{C}$ ,

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

Una barreja de l'amina **2** (20g, 0.12mol) i 3,4-dimetoxibenzaldehyd (33.4g, 0.14mol) en benzè anhidre (500ml) es va fer reaccionar com en la sèrie desetil obtenint-se la imina **16b** (35g, 90%).

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

$^1\text{H-RMN}$  (60MHz): 0.96 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.3 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.7 (s, 10H,  $\text{OCH}_2$  i  $\text{OCH}_3$ ), 6.5-7.4 (m, 3H, Ar-H), 8.0 (sa, 1H, =CH).

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

Una dispersió d'àcid p-toluensulfònic monohidrat (29.1g, 153mmol) en benzè (450ml) es refluí amb destil·lació de l'aigua per Dean-Stark durant 2h. A la solució resultant refredada s'addicionà l'iminoacetal **16a** (19g, 68mmol) dissolt en benzè anhidre (150ml). Es deixà refluïr durant 1h en atmosfera de nitrogen, s'abocà la mescla de reacció sobre àcid clorhídric aquós al 5% i gel, i es separaren les fases. La capa aquosa es basificà amb carbonat sòdic i s'extragué amb clorur de metilè. Els extractes orgànics, s'eixugaren i evaporaren proporcionant la piperidina **15a** (17.6g, 93%) en forma de sòlid groc.

Pf: 78-79°C (èter-acetona)

IR(KBr):  $3300\text{ cm}^{-1}$  (NH).

$^1\text{H-RMN}$ : 1.6-2.0 (m, 3H, 3-He i 5-H), 1.76 (ta,  $\underline{J}=12\text{Hz}$ , 1H, 3-Ha), 2.99 (td,  $\underline{J}=12$ , 2.4Hz, 1H, 6-Ha), 3.14 (ddd,  $\underline{J}=12$ , 3.6, 1.6Hz, 1H, 6-He), 3.6-3.9 (m, 1H, 2-Ha), 3.85 i 3.88 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (sa, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.80 (d,  $\underline{J}=8\text{Hz}$ , 1H, 5'-H), 6.93 (dd,  $\underline{J}=8$ , 2Hz, 1H, 6'-H), 7.02 (d,  $\underline{J}=2\text{Hz}$ , 1H, 2'-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 34.5 (t, C-5), 42.9 (t, C-3), 44.1 (t, C-6), 55.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 59.1 (d, C-2), 64.3 i 64.5 (2t,  $\text{OCH}_2$ ),



107.4 (s, C-4), 110.3 (d, C-2'), 111.0 (d, C-5'), 119.1 (d, C-6'), 135.1 (s, C-1'), 148.5 (s, C-4'), 149.1 (s, C-3').

EM e/m (%): 279(M<sup>+</sup>, 81), 249(25), 248(92), 234(100), 218(44), 192(36), 178(36), 164(73), 87(29), 69(17), 44(10).

L'hidroclorur de **15a** fongué a 217-218°C (acetona).

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 60MHz): 3.7 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.9 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.2 (dd, J=12, 3Hz, 1H, 2-Ha), 7.0-7.3 (m, 3H, Ar-H).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>: C, 57.05; H, 7.02; N, 4.43; Cl, 11.22. Trobada: C, 57.05; H, 7.15; N, 4.37; Cl, 11.20.

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

Operant com per a la preparació de **15a**, a partir de la imina **16b** (41.7 g, 0.135 mol) i d'àcid p-toluensulfònic anhidre (54 g, 0.315 mol) en benzè anhidre (60 ml), s'obtingué l'acetal etilènic **15b** (26 g, 67%) en forma de sòlid groc.

Pf: 106-107°C (èter).

IR (KBr): 3280 cm<sup>-1</sup> (NH).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.94 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.0-1.2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66 (t, J=12.6Hz, 1H, 3-Ha), 1.78 (m, 1H, 5-H), 1.90 (dd, J=12.6, 2.8Hz, 1H, 3-He), 2.68 (t, J=12Hz, 1H, 6-Ha), 3.28 (dd, J=12, 4.2Hz, 1H, 6-He), 3.80 (dd, J=12, 2.8Hz, 1H, 2-Ha), 3.86 i 3.89 (2s, 3H cadascun, OCH<sub>3</sub>), 3.95-4.0 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 6.80 (d, J=8Hz, 1H, 5'-H), 6.90 (dd, J=8, 2Hz, 1H, 6'-H), 6.94 (d, J=2Hz, 1H, 2'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 12.0 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.3 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 44.1 (t, C-3), 46.6 (d, C-5), 49.2 (t, C-6), 55.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 59.3 (d, C-2), 64.9 i 65.2 (2t, OCH<sub>2</sub>), 109.7 (s, C-4), 109.9 (d, C-2'), 111.0 (d, C-5'), 118.8 (d, C-6'), 136.8 (s, C-1'), 148.2 (s, C-4'), 149.0 (s, C-3').

EM m/e (%): 307(M<sup>+</sup>, 16), 262(31), 172(11), 178(40), 164(100), 115(40), 99(30), 87(49).

L'hidroclorur de fon a 205-206°C (acetona-èter).

<sup>1</sup>H-RMN: 0.80 (t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.9-1.1 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),

1.5-1.7 (m, 1H, 5-H), 1.90 (dd,  $J=14$ , 2.8 Hz, 1H, 3-He), 2.28 (t,  $J=12.6$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.75 (t,  $J=12.6$ Hz, 1H, 6-Ha), 3.01 (dd,  $J=12.6$ , 4.2Hz, 1H, 6-He), 3.83 i 3.89 (2s, 3H cadascun, OCH<sub>3</sub>), 3.9-4.0 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.16 (dd,  $J=12.6$ , 2.8Hz, 1H, 2-Ha), 6.87 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H, 5'-H), 7.05 (dd,  $J=8.3$ , 2.2Hz, 1H, 6'-H), 7.31 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H, 2'-H).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>: C, 59.38; H, 7.62; N, 4.07. Trobada: C, 59.32; H, 7.50; N, 4.12.

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

A una barreja de la piperidina 15a (8.5 g, 30 mmol) i carbonat sòdic anhidre (10 g) en etanol absolut (250 ml), s'afegí gota a gota 2-bromoacetat de metil (2.8 ml, 30 mmol). La mescla resultant s'agità 15h a reflux i s'evaporà l'etanol. El residu, dissolt en àcid clorhídric aquós al 5% es rentà amb diclorometà. La fase aquosa àcida es basificà amb carbonat sòdic i s'extragué amb clorur de metilè. Els extractes orgànics, eixugats i evaporats proporcionaren 18 (10.2 g, 98%) en forma de sòlid.

Pf: 105-106°C (etanol).

IR (KBr): 1740cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 1.7-1.8 (m, 2H, 3-He i 5-He), 1.94 (t,  $J=10.7$ Hz, 3-Ha), 2.04 (td,  $J=11.6$ , 4.4Hz, 5-Ha), 2.67 (td,  $J=11.2$ , 2.6Hz, 1H, 6-Ha), 2.88 i 3.28 (sist. AB,  $J=14$ Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.08 (ddd,  $J=11.2$ , 4.5, 2.6Hz, 1H, 6-He), 3.56 (dd,  $J=11.2$ , 2.2Hz, 1H, 2-Ha), 3.57 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.81 i 3.82 (2s, 3H cadascun, OCH<sub>3</sub>), 3.8-3.9 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 6.80 (d,  $J=8$ Hz, 1H, 5'-H), 6.88 (dd,  $J=8$ , 1.6Hz, 1H, 6'-H), 6.96 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H, 2'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 34.8 (t, C-5), 44.0 (t, C-3), 51.0 (t, C-6), 51.3 (q, OCH<sub>3</sub>), 55.5 (t, NCH<sub>2</sub>), 55.8 (q, OCH<sub>3</sub>), 55.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 64.1 (d, C-2), 64.2 i 64.4 (2t, OCH<sub>2</sub>), 107.0 (s, C-4), 110.3 (d, C-2'), 111.0 (d, C-5'), 120.0 (d, C-6'), 135.1 (s, C-1'), 148.4 (s, C-4'), 149.3 (s, C-3'), 171.4 (s, C=O).

EM m/e (%): 351(M<sup>+</sup>, 1), 294(10), 128(22), 99(24), 87(20), 42(100).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>: C, 61.50; H, 7.17; N, 3.98. Trobada: C, 61.78; H, 7.45; N, 3.90.

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

A una barreja de la piperidina **15a** (8.5 g, 30.4 mmol) i carbonat sòdic anhidre (10 g) en etanol absolut (250 ml) s'addicionà gota a gota 2-bromoetanol (4.3 ml, 60.8 mmol). La mescla s'agità 15h a reflux en atmosfera de nitrogen. El dissolvent s'evaporà i el residu, dissolt en àcid clorhídric aquós al 5%, es rentà amb èter. La fase aquosa es basificà amb carbonat sòdic i s'extragué amb diclorometà. L'extracte orgànic eixugat i evaporat proporcionà un oli que es cromatografià eluint amb cloroform, obtenint-se el compost **21a** (7 g, 71%) pur.

IR (NaCl): 3600-3300  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H}$ -RMN: 1.6-2.0 (m, 2H, 3-He i 5-He), 1.84 (t,  $\underline{J}$ =12Hz, 1H, 3-Ha), 2.32 (td,  $\underline{J}$ =12, 2.4Hz, 1H, 5-Ha), 2.46 (sa, 1H, OH), 2.64 i 2.70 (2dd,  $\underline{J}$ =10, 4.8Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.12 (ddd,  $\underline{J}$ =10, 4.2, 2.4Hz, 1H, 6-He), 3.2-3.3 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.32 (dd,  $\underline{J}$ =12, 3.6Hz, 1H, 2-Ha), 3.56 (td,  $\underline{J}$ =12, 3.6Hz, 1H, 6-Ha), 3.79 i 3.81 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.9 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.7-6.8 (m, 3H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 34.8 (t, C-5), 44.4 (t, C-3), 50.0 (t, C-6), 54.7 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 55.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 58.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 64.3 i 64.4 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 66.1 (d, C-2), 107.0 (s, C-4), 110.6 (d, C-2'), 111.3 (d, C-5'), 119.9 (d, C-6'), 135.5 (s, C-1'), 148.4 (s, C-4'), 149.3 (s, C-3').

EM m/e (%): 323( $\text{M}^+$ , 4), 292(60), 177(10), 149(18), 128(78), 99(78), 87(60), 55(22), 43(37), 42(100).

L'hidroclorur de **21a** fon a 151-152°C (èter-metanol).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5$ : C, 56.74; H, 7.28; N, 3.89; Cl, 9.85. Trobada: C, 56.89; H, 6.94; N, 3.70; Cl, 9.90.

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

Operant com en el cas anterior, a partir de la piperidina **15b** (5 g, 16.2 mmol), 2-bromoetanol (2.3 ml, 32.4 mmol), i carbonat sòdic anhidre (5 g) en etanol absolut (100 ml), s'obtingué la piperidina **21b** (4.6 g, 81%).

Pf: 108-109°C (èter-acetona).

IR (KBr): 3400-3000  $\text{cm}^{-1}$  (OH).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.96 (t,  $\underline{J}=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.0-1.2 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.6-2.8 (2dd,  $\underline{J}=10$ , 5Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.24 (dd,  $\underline{J}=11$ , 3.7Hz, 1H, 2-Ha), 3.3-3.4 (m, 3H, 6-He i  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.86 i 3.87 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.9-4.1 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.8-6.9 (m, 3H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 12.1 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.5 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 44.8 (t, C-3), 45.7 (d, C-5), 54.8 (t, C-6), 54.8 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 55.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 58.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 64.9 i 65.1 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 66.0 (d, C-2), 108.8 (s, C-4), 110.4 (d, C-2'), 111.1 (d, C-5'), 119.9 (d, C-6'), 135.5 (s, C-1'), 148.3 (s, C-4'), 149.2 (s, C-3').

EM m/e (%): 351( $\text{M}^+$ , 1), 320(16), 171(19), 164(14), 156(63), 151(10), 127(54), 115(65), 58(52), 43(100).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ : C, 64.93; H, 8.31; N, 3.98. Trobada: C, 64.99; H, 8.59; N, 4.08.

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

A una solució de clorur d'oxalil (2.78 g, 22 mmol) en diclorometà anhidre (50 ml), a -70°C i sota atmosfera de nitrogen s'addicionà dimetilsulfòxid (3.78 ml, 48 mmol) dissolt en clorur de metilè anhidre (50 ml) gota a gota. S'agità 20 min i s'addicionà lentament una dissolució de l'hidroxietilamina 21a (6.64 g, 20.5 mmol) en diclorometà anhidre (40 ml), continuant l'agitació a -70°C durant 3h. S'addicionà llavors trietilamina (10.3 g, 0.1 mol) a un ritme de 0.2 ml/min. Es deixà pujar la temperatura a 25°C, s'addicionà aigua (60 ml) i s'agità durant 30min. La fase orgànica es separà i rentà amb aigua; eixugada i evaporada proporcionà un oli (5.3 g, 80%) que cristal·litza en forma de sòlid inestable.

Pf: 58-60°C (acetona).

IR (KBr): 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN (60MHz): 1.6-2.1 (m, 4H, 3-H i 5-H), 2.6 i 3.1 (2d,  $\underline{J}=17\text{Hz}$ , 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.3 (ta,  $\underline{J}=10\text{Hz}$ , 1H, 6-Ha), 3.7 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8 (sa, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.6-6.8 (m, 3H,

Ar-H), 9.3 (sa, 1H, CHO).

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

Operant com en el cas anterior, a partir de clorur d'oxalil (2.3 ml, 26.7 mmol), dimetilsulfòxid (4.1 ml, 57.7 mmol), la piperidina **21b** (8.7 g, 24.7 mmol), trietilamina (17 ml, 124 mmol) i clorur de metilè anhidre (130 ml) s'obtingué l'aldehid **22b** (8.38 g, 97%), un oli molt inestable.

IR (NaCl): 1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.97 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.6-1.8 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.86 (d,  $\underline{J}$ =7Hz, 1H), 2.32 (t,  $\underline{J}$ =12Hz, 1H, 3-Ha), 2.80 (dd,  $\underline{J}$ =17, 2.4Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.04 (dd,  $\underline{J}$ =11, 4Hz, 1H, 6-He), 3.24 (dd,  $\underline{J}$ =17, 1.2Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.39 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 1H, 6-Ha), 3.86 i 3.87 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8-3.95 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.7-7.1 (m, 3H, Ar-H), 9.50 (d,  $\underline{J}$ =1.2Hz, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 12.0 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 18.3 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 44.3 (t, C-3), 45.8 (d, C-5), 55.9 (t, C-6), 55.9 i 56.0 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 57.2 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 64.9 i 65.2 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 65.4 (d, C-2), 108.7 (s, C-4), 110.4 (d, C-2'), 111.1 (d, C-5'), 120.3 (d, C-6'), 134.1 (s, C-1'), 148.2 (s, C-4'), 149.1 (s, C-3'), 201.7 (s, C=O).

EM m/e (%): 349 ( $\text{M}^+$ , 0.1), 320 (8), 177 (15), 164 (6), 156 (47), 127 (47), 115 (47), 101 (16), 86 (100), 61 (26), 58 (45), 49 (55), 42 (66).

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

Una solució de la piperidina **22a** (4.8 g, 15 mmol) en àcid clorhídric aquós 4N (125 ml) s'agità a 0°C durant 3h 15min. La mescla resultant es basificà amb carbonat sòdic i s'extraigué amb diclorometà. La fase orgànica, eixugada i evaporada proporcionà la benzo[a]quinolizidina **23a** que es purificà per columna "flash" eluint amb èter-acetona (85:15) (3.6 g, 75%).

IR (KBr): 3420 (OH), 2840-2800  $\text{cm}^{-1}$  (bandes de Bolhmann).

$^1\text{H-RMN}$ : 3.34 (dd,  $\underline{J}=12$ , 2.5Hz, 1H, 11b-H), 3.86 i 3.88 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 4.0-4.1 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.46 (t,  $\underline{J}=2.4\text{Hz}$ , 1H, 7-H), 6.62 (s, 1H, 11-H), 6.87 (s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 34.7 (t, C-3), 41.0 (t, C-1), 53.2 (t, C-4), 55.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 56.0 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 59.3 (t, C-6), 60.1 (d, C-11b), 64.4 i 64.5 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 66.8 (d, C-7), 107.7 (s, C-2), 107.4 (d, C-11), 112.2 (d, C-8), 128.9 (s, C-7a), 129.9 (s, C-11a), 148.0 (s, C-10), 148.9 (s, C-9).

EM m/e (%): 321 ( $\text{M}^+$ , 9), 304 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ , 20), 292 (26), 279 (24), 248 (24), 234 (38), 218 (22), 178 (54), 164 (35), 147 (33), 149 (100), 99 (17).

El picrat fongué a 168-170 C (etanol).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{16}$ : C, 78.82; H, 7.47; N, 15.98. Trobada: C, 79.12; H, 7.32; N, 15.65.

Quan la reacció es realitzà a temperatura ambient durant 15h, s'obtingué una barreja epimèrica (1:1) dels alcohols **23a** i **24a**. L'isòmer **24a** pur s'aill  per cromatografia en columna en eluir amb benzè-cloroform (1:1).

IR (NaCl): 3500-3300 (OH), 2910-2825  $\text{cm}^{-1}$  (bandes de Bohlmann).

$^1\text{H-RMN}$ : 3.58 (dd,  $\underline{J}=12.6$ , 2.8Hz, 1H, 11b-H), 3.84 i 3.87 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.9-4.1 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.74 (dd,  $\underline{J}=7$ , 4.2Hz, 1H, 7-H), 6.53 (s, 1H, 11-H), 6.99 (s, 1H, 8-H).

Operant a 40 C, també es detect  la cetona **25a** en la mescla de reacció, que es separ  per cromatografia en columna eluint amb cloroform (0.2 g, 15%) en forma de sòlid.

Pf: 199-200 C ( ter-acetona).

IR (KBr): 3400 (OH), 2840-2740 (bandes de Bohlmann), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ : 3.45 (dd,  $\underline{J}=12$ , 2.5Hz, 1H, 11b-H), 3.85 i 3.90 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 4.54 (t,  $\underline{J}=2.2\text{Hz}$ , 1H, 7-H), 6.57 (s, 1H, 11-H), 6.92 (s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 41.3 (t, C-3), 47.3 (t, C-1), 54.5 (t, C-4), 56.0 i 56.1 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 58.8 (t, C-6), 61.6 (d, C-11b), 66.7 (d, C-7), 107.2 (d, C-11), 112.3 (d, C-8), 128.3 (s, C-7a), 129.0 (s, C-11a), 148.5 (s, C-10), 149.3 (s, C-9), 208.3 (s, C-2).

EM m/e (%): 277 ( $M^+$ , 22), 260 ( $M^+ - OH$ , 44), 178 (38), 167 (16), 149 (88), 127 (22), 84 (50), 71 (72), 57 (97), 44 (100), 43 (91), 42 (41).

Anàlisi elemental calculada per  $C_{15}H_{19}NO_4$ : C, 64.96; H, 6.90; N, 5.05. Trobada: C, 64.51; H, 6.87; N, 4.82.

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

Operant com en el cas anterior (0°C, 4h), a partir de la piperidina **22b** (0.73 g, 2 mmol) i àcid clorhídric aquós 4N (18 ml), s'obtingué l'alcohol **23b** que es cromatografià en columna eluint amb benzè-cloroform (1:1) obtenint-se pur en forma sòlida (0.6 g, 87%).

Pf: 145-146°C (èter-acetona).

IR (KBr): 3450 (OH), 2800-2750  $cm^{-1}$  (bandes de Bohlmann).

$^1H$ -RMN: 0.94 (t,  $J=7Hz$ , 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.0-1.3 (m, 1H,  $CH_3CH_2$ ), 2.36 (t,  $J=11.4Hz$ , 1H, 4-Ha), 3.30 (dd,  $J=12$ , 2.5Hz, 1H, 11b-H), 3.87 i 3.88 (2s, 3H cadascun,  $OCH_3$ ), 3.9-4.1 (m, 4H,  $OCH_2$ ), 4.44 (sa, 1H, 7-H), 6.60 (s, 1H, 11-H), 6.87 (s, 1H, 8-H).

$^{13}C$ -RMN: 12.0 (q,  $CH_3CH_2$ ), 18.3 (t,  $CH_3CH_2$ ), 41.4 (t, C-1), 46.4 (d, C-3), 55.9 i 56.1 (2q,  $OCH_3$ ), 57.9 (t, C-6), 59.4 (t, C-4), 60.1 (d, C-11b), 65.3 i 65.4 (2t,  $OCH_2$ ), 67.0 (d, C-7), 107.6 (d, C-11), 109.7 (s, C-2), 112.2 (d, C-8), 129.2 (s, C-7a), 130.2 (s, C-11a), 148.0 (s, C-10), 148.8 (s, C-9).

EM m/e (%): 350 ( $M^+$ , 1), 349 (3), 262 (6), 219(4), 204 (5), 190 (7), 178 (16), 127 (18), 115 (9), 99 (14), 87 (30), 86 (60), 45 (81), 43 (100), 42 (93).

Anàlisi elemental calculada per  $C_{19}H_{27}NO_5 \cdot C_3H_6O$ : C, 64.80; H, 8.10; N, 3.43. Trobada: C, 64.86; H, 8.16; N, 3.34.

Quan la reacció es dugué a terme a partir de la piperidina **23b** (1.5 g, 4.3 mmol) i àcid clorhídric aquós 4N (36 ml) a 50°C durant 5h, una barreja (1:1.6) de les cetones **25b** i **26b** (0.72 g, 55%) s'obtingué, la qual es va separar per cromatografia en columna. En eluir amb benzè-cloroform (1:1) s'aïllà la cetona **25b** (0.3 g, 23%) en forma de sòlid. Pf: 107-108°C (èter-acetona).

IR (KBr): 3420 (OH), 1685  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.98 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.85 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.42 (dd,  $\underline{J}$ =12, 2.5Hz, 1H, 11b-H), 3.87 i 3.91 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 4.56 (t,  $\underline{J}$ =2.2Hz, 1H, 7-H), 6.58 (s, 1H, 11-H), 6.92 (s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.6 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 19.3 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 47.6 (t, C-1), 51.6 (d, C-3), 55.9 i 56.0 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 58.7 (t, C-6), 60.4 (t, C-4), 62.5 (d, C-11b), 66.9 (d, C-7), 107.2 (d, C-11), 112.1 (d, C-8), 128.5 (s, C-7a), 128.9 (s, C-11a), 148.4 (s, C-9), 149.2 (s, C-10), 209.1 (s, C-2).

EM m/e (%): 305 ( $\text{M}^+$ , 3), 288 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ , 5), 190 (11), 178 (55), 91 (23), 70 (21), 54 (28), 43 (77), 42 (100), 41 (67).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 66.86; H, 7.59; N, 4.58. Trobada: C, 66.89; H, 7.73; N, 4.49.

En eluir amb benzè-cloroform (3:7) s'obtingué l'alcohol **26b** (0.42 g) en forma de sòlid.

Pf: 182-183°C (acetona-èter).

IR (KBr): 3170 (OH), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.96 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.22 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.40 (dd,  $\underline{J}$ =11.5, 3.5Hz, 1H, 11b-H), 3.85 i 3.89 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 4.75 (sa, 1H, 7-H), 6.50 (s, 1H, 11-H), 6.99 (s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.7 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 19.3 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 46.5 (t, C-1), 50.1 (d, C-3'), 56.0 i 56.1 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 56.4 (t, C-6), 60.4 (t, C-4), 62.2 (s, C-11b), 66.5 (d, C-7), 107.7 (d, C-11), 110.5 (d, C-8), 128.9 (s, C-7a), 129.4 (s, C-11a), 148.4 (s, C-9), 148.8 (s, C-10), 210.0 (s, C-2).

EM m/e (%): 305 ( $\text{M}^+$ , 46), 304 (27), 288 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ , 74), 262 (43), 178 (100), 55 (21), 43 (21), 42 (22).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 66.86; H, 7.59; N, 4.58. Trobada: C, 66.79; H, 7.66; N, 4.25.

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

A una solució de l'alcohol **23a** (1.6 g, 4.98 mmol) en diclorometà anhidre (36 ml), s'addicionaren successivament àcid trifluoroacètic (4.3 ml, 57 mmol) i trietilsilà (2.8



ml, 17.5 mmol). La barreja resultant es refluí en atmosfera de nitrogen durant 24h, es refredà a temperatura ambient, es basificà amb carbonat sòdic anhidre, i s'abocà sobre aigua-gel (50 ml). La solució aquosa bàsica s'extragué amb diclorometà i els extractes orgànics es rentaren amb bicarbonat sòdic aquós al 10%. Eixugada i evaporada, la fase orgànica proporcionà un oli marró que es cromatografià eluint amb cloroform, obtenint-se **30a**(0.7 g, 50%).

IR (NaCl): 2840-2740  $\text{cm}^{-1}$  (bandes de Bohlmann).

$^1\text{H}$ -RMN: 3.34 (da,  $\underline{J}$ =12Hz, 1H, 11b-H), 3.77 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.9-4.0 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.52 i 6.55 (2s, 1H cadascun, 8-H i 11-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 29.3 (t, C-7), 34.3 (t, C-3), 40.8 (t, C-1), 51.5 (t, C-6), 53.5 (t, C-4), 55.8 i 56.1 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 59.8 (d, C-11b), 64.4 i 64.5 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 107.9 (s, C-2), 108.1 (d, C-11), 111.5 (d, C-8), 126.5 (s, C-7a), 129.6 (s, C-11a), 147.2 (s, C-10), 147.5 (s, C-9).

L'hidroclorur de **30a** fongué a 247-249°C (acetona).

Anàlisi elemental calculada per  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ : C, 59.72; H, 7.07; N, 4.10. Trobada: C, 59.76; H, 6.95; N, 4.17.

#### Acetal etilènic de la 3-etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-benzo|a|quinolizin-2-ona (**30b**)

Operant com en el cas anterior, a partir de l'alcohol **23b** (0.3 g, 0.86 mmol), àcid trifluoroacètic (0.8 ml, 10.6 mmol) i trietilsilà (0.49 ml, 3.1 mmol) en clorur de metilè anhidre (10 ml), s'obtingué la benzo|a|quinolizidina **30b** (87 mg, 30%), després de cromatografiar eluint amb cloroform. IR (NaCl): 2840-2740  $\text{cm}^{-1}$  (bandes de Bohlmann).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.94 (t,  $\underline{J}$ =7Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$ ), 1.0-1.3 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.6-1.7 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.36 (da,  $\underline{J}$ =12Hz, 1H, 11b-H), 3.84 i 3.86 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 3.8-4.1 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.59 (s, 2H, 8-H i 11-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.7 (q,  $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$ ), 18.1 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 28.6 (t, C-7), 40.4 (t, C-1), 45.0 (d, C-3), 51.1 (t, C-6), 55.9 i 56.0 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 57.9 (t, C-4), 59.6 (d, C-11b), 65.0 i 65.2 (2t,  $\text{OCH}_2$ ), 108.2 (d, C-11), 109.3 (s, C-2), 111.6 (d, C-8), 126.3 (s, C-7a), 129.0 (s, C-11a), 147.1 (s,

C-10), 147.6 (s, C-9).

EM m/e (%): 333 (M<sup>+</sup>, 43), 332 (54), 290(13), 288 (19), 246 (82), 218 (17), 205 (28), 191 (39), 176 (29), 146 (21), 86 (74), 84 (100), 55 (15), 49 (17).

L'hydroclorur de \_\_fongué a 235-236°C (acetona).

Anàlisi elemental calculada per C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClNO<sub>4</sub>·1/2H<sub>2</sub>O: C, 60.15; H, 7.38; N, 3.69. Trobada: C, 59.78; H, 7.47; N, 3.28.

9,10-Dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo|a|quinolizina-2-ona (31a)

Una solució de l'acetal 30a (290 mg, 0.95 mmol) en metanol (10 ml) i àcid clorhídric aquós 4N (20 ml) s'agità a 40°C durant 7h. La solució resultant es basificà amb carbonat sòdic i s'extragué amb diclorometà. La fase orgànica eixugada i evaporada proporcionà un sòlid groc (220 mg, 89%).

Pf: 149-150°C (acetona) (lit. , 150-151°C; metanol)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 2840-2760 (bandes de Bohlmann), 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-RMN: 3.52 (da, J=12Hz, 1H, 11b-H), 3.83 i 3.86 (2s, 3H cadascun, OCH<sub>3</sub>), 6.58 (s, 1H, 8-H), 6.66 (s, 1H, 11-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 29.3 (t, C-7), 41.1 (t, C-3), 47.6 (t, C-1), 50.8 (t, C-6), 54.8 (t, C-4), 55.9 i 56.0 (2q, OCH<sub>3</sub>), 61.5 (d, C-11b), 107.9 (d, C-11), 111.5 (d, C-8), 126.2 (s, C-7a), 128.6 (s, C-11a), 147.6 (s, C-10), 147.9 (s, C-9), 208.7 (s, C-2).

EM m/e (%): 261 (M<sup>+</sup>, 46), 260 (100), 218 (21), 191 (15), 176 (11), 84 (5), 49 (7), 42(8).

3-Etil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo|a|quinolizina-2-ona (31b)

Operant com en el cas anterior, a partir de l'acetal 30b (0.5 g, 1.5 mmol), metanol (30 ml), i àcid clorhídric aquós 4N (50 ml), s'obtingué el compost 31b (360 mg, 83%) després de cromatografiar el brut de reacció eluint amb benzè-cloroform (80:20).

Pf: 106-107°C (èter-acetona) (lit. , 107-108°C)

IR (KBr): 2820-2750 (bandes de Bohlmann), 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O).

$^1\text{H}$ -RMN: 0.96 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.27 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.90 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.48 (dd,  $J=12$ , 2.4Hz, 1H, 11b-H), 3.83 i 3.86 (2s, 3H cadascun,  $\text{OCH}_3$ ), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.63 (s, 1H, 11-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 11.7 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 19.3 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 29.4 (t, C-7), 47.6 (t, C-1), 50.5 (t, C-6), 51.1 (d, C-3), 55.9 i 56.0 (2q,  $\text{OCH}_3$ ), 60.8 (t, C-4), 62.4 (d, C-11b), 107.9 (d, C-11), 111.5 (d, C-8), 126.1 (s, C-7a), 128.6 (s, C-11a), 147.5 (s, C-10), 147.8 (s, C-9), 209.7 (s, C-2).

EM m/e (%): 289 ( $\text{M}^+$ , 12), 288 (18), 246 (18), 218 (5), 210(40), 192 (18), 191 (31), 190 (18), 164 (58), 151 (100), 150 (91), 92 (66), 42 (38).