

CÀTEDRA DE QUÍMICA ORGÀNICA
FACULTAT DE FARMÀCIA
UNIVERSITAT DE BARCELONA

ESTUDIS EN LA SÍNTESI D'ALCALOIDES INDÒLICS.
TRANSFORMACIONS SOBRE LA DESETILDASICARPIDONA

Tesina presentada per
M^a Lluïsa Pérez García
per aspirar al grau de
Llicenciada en Farmàcia.

Dirigida pel
Dr. Josep Bonjoch Sesé



Barcelona, Juny 1986

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701739096

El treball de la present Tesina es realitzà durant el curs 1985-1986 en el Departament de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de Barcelona dirigit pel Dr. Joan Boch i Cartes, al qual vull agrair especialment haver-me permès efectuar aquest treball a la seva Càtedra.

També vull fer palès el meu agraïment al Dr. Josep Bonjoch Sesé no tan sols per la seva direcció científica, sino per la confiança rebuda en tot moment.

Així mateix, donar les gràcies a la Dra. Anna Linares Obón pel seu constant interès i ajut en la tasca diària.

I als meus companys, el més sincer agraïment pels moments compartits en aquest darrer any.

Als meus pares

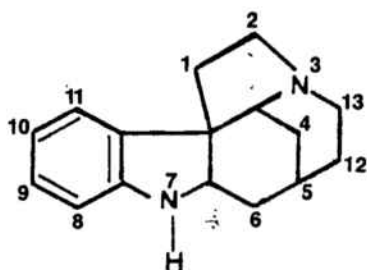
ÍNDEX

| | | |
|------|---|----|
| 1. | INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS DEL TREBALL..... | 1 |
| 2. | PRECEDENTS EN L'HOMOLOGACIÓ DE COMPOSTOS CARBONÍLICS A SISTEMES AMB UN CARBONI ADDITIONAL OXIDAT..... | 13 |
| 2.1. | Utilització de l'ió cianur o espècies equivalents..... | 16 |
| 2.2. | Utilització de l'isocianur de tosilmetil..... | 20 |
| 2.3. | Reaccions de Wittig i Wittig-Horner..... | 22 |
| 2.4. | Utilització de carbanions estabi- litzats per sofre..... | 26 |
| 2.5. | Condensació de Darzens i processos relacionats..... | 28 |
| 3. | INTEGRACIÓ D'UN ÀTOM DE CARBONI OXIDAT SOBRE LA DESETILDASICARPIDONA..... | 31 |
| 3.1. | Precedents..... | 34 |
| 3.2. | Assaigs amb l'òxid de difenil- metoximetilfosfina (2)..... | 36 |
| 3.3. | Intents de transformació del vinilèter <u>4</u> | 43 |
| 4. | PART EXPERIMENTAL..... | 52 |
| 5. | ESPECTRES D'IR I RMN..... | 63 |
| 6. | CONCLUSIONS..... | 84 |
| 7. | BIBLIOGRAFIA..... | 87 |

1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS DEL TREBALL

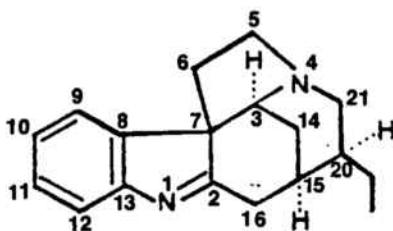
Els alcaloides indòlics del tipus Strychnos constitueixen un petit grup de productes naturals, aïllats majoritàriament de la família vegetal de les Loganiàcies i d'algunes espècies de les Apocinàcies¹. Com succeeix amb la resta dels alcaloides indòlics, les diverses activitats farmacològiques, així com les diferents estructures químiques que presenten, justifiquen el gran interès despertat per aquest tipus de compostos en diversos àmbits de l'activitat científica, i especialment la seva síntesi es converteix en un repte més a assolir en el camp de la química orgànica sintètica².

El grau de complexitat estructural existent en aquest tipus d'alcaloides indòlics és variable, principalment en funció del nombre d'anells que configurin la seva estructura; però sens dubte, el grup més nombrós és aquell que componen els alcaloides pentacíclics³. Aquests, com tots els alcaloides del tipus Strychnos, es caracteritzen per presentar com esquelet bàsic el sistema de 2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-3,5-etanopirrolo[2,3-d]carbazole. Es evident doncs, que en els alcaloides pentacíclics, el nucli indòlic es modifica per existir en forma d'indolenina o bé del seu dihidroderivat indolina; tal és el cas d'alcaloides com la tubifolina i la tubifolidina.



2,3,3a,4,5,6,6a,7-
octahidro-1H-3,5-etano
pirrolo [2,3-d]carbazole

Numeració sistemàtica

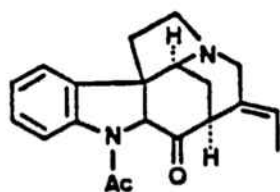


Tubifolina

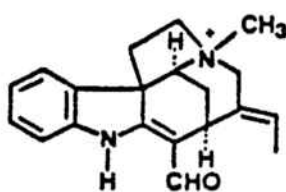
Numeració biogenètica proposada per J. Le Men i W.I. Taylor⁴, que serà majoritàriament utilitzada en aquesta introducció.

A més de l'estructura bàsica descrita, és comú a tots els alcaloides pentacíclics l'existència d'una cadena de dos àtoms de carboni sobre la posició 14 o 20, bé sigui en forma de radical etil o etilidè⁵.

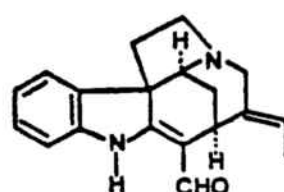
Les anteriors característiques estructurals es veuen matitzades per la presència o no de funcionalitzacions; així, hi ha alcaloides com la tubifolina, tubifolidina -dihidroderivat de l'anterior- o la condifolina, que no presenten cap més funcionalització addicional, però d'altres com l'estricnopivotina mostren la posició 16 oxidada; àdhuc n'hi ha d'altres en que sobre aquesta posició existeix un àtom de carboni funcionalitzat, ja sigui en forma de grup formil -fluorocurarina, norfluorocurarina, estricnofluorina-, de grup hidroximetil -retulina, el seu epímer en el carboni 16 isoretulina, geisoschizolina-, o bé com un grup metoxicarbonil -tubotaiwina, akuamicina, condilocarpina-.



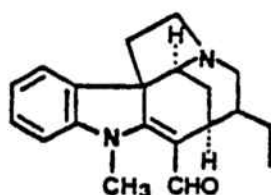
ESTRICNOPIVOTINA



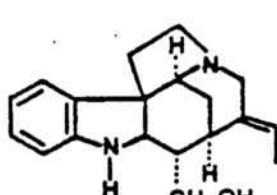
FLUOROCURARINA



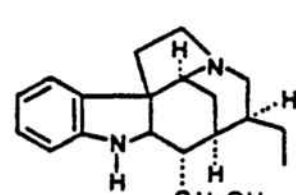
NORFLUOROCURARINA



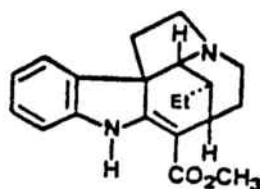
ESTRICNOFLUORINA



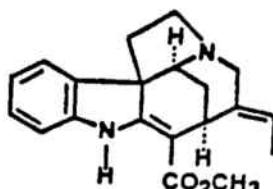
RETULINA



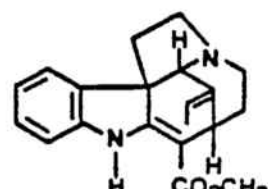
GEISOSCHIZOLINA



TUBOTAIWINA



AKUAMICINA



CONDILOCARPINA

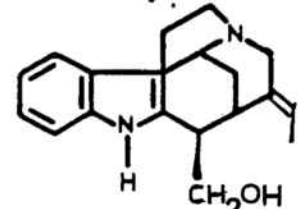
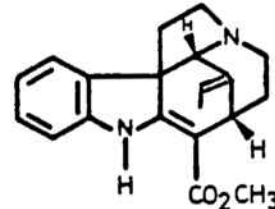
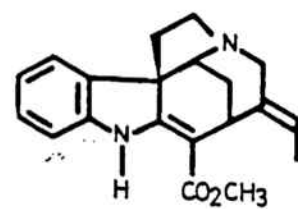
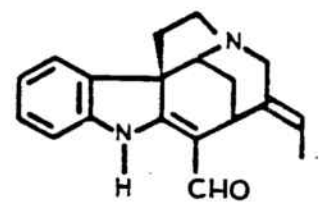
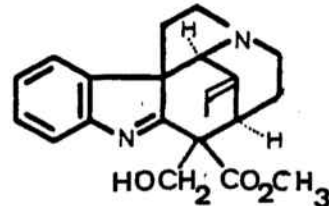
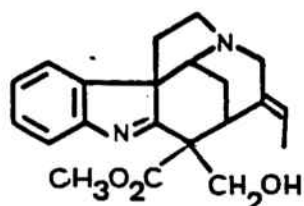
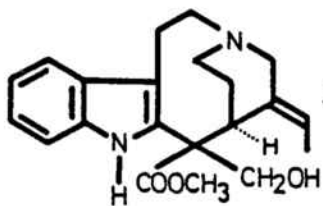
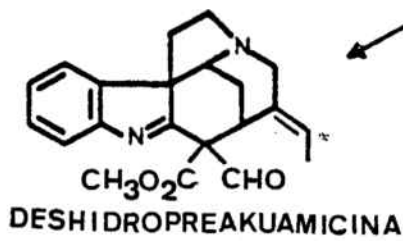
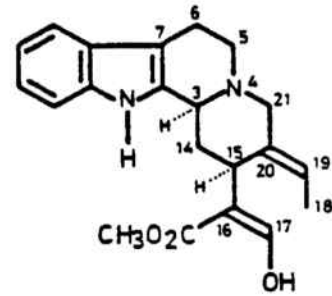
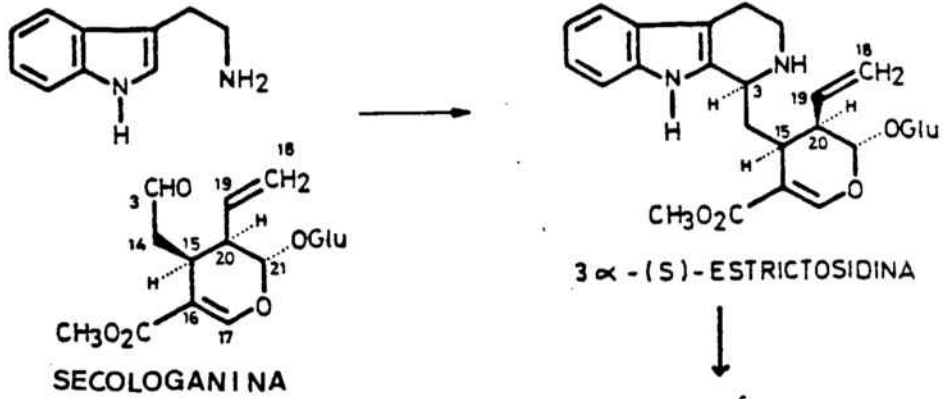
Dels factors estructurals anomenats i considerats en conjunt, en deriva la complexitat del grup, que es pot entendre millor en base al seu origen biogenètic; aquest és comú per a la majoria dels alcaloides indòlics, doncs es consideren derivats del glicòsid strictosidina que s'origina de la unió de l'aminoàcid triptofà i la secologanina; l'strictosidina evoluciona per donar la geissoschizina, alcaloide que presenta un perfil particularment dinàmic i del que en deriven la resta d'alcaloides indòlics. Concretament, aquells que no experimenten transposicions en les posteriors transformacions del fragment monoterpènic provinent de la secologanina, es classifiquen dins del tipus Corynanthe-Strychnos⁶.

De la totalitat de les evolucions biogenètiques, fem esment de l'origen dels dos apèndixs que hi ha enllaçats a l'esquelet bàsic: l'agrupació hidrocarbonada de dos àtoms de carboni, i el carboni oxidat unit a la posició 16. L'origen del grup etil o etilidè sobre l'àtom de carboni 14 o 20 dels alcaloides pentacíclics, cal cercar-lo en l'strictosidina, en la que es troba present en forma de grup vinil, que evoluciona en la geissoschizina a un grup etilidè; aquest grup etilidè es mantindrà com a tal en alguns alcaloides del tipus Strychnos - estemadenina, akuamicina-, mentre que en d'altres pot integrar-se a l'estructura policíclica originant un nou anell -estricnina-, o bé modificar el seu grau d'oxidació convertint-se en radical etil -tubifolina, tubifolidina, condifolina-.

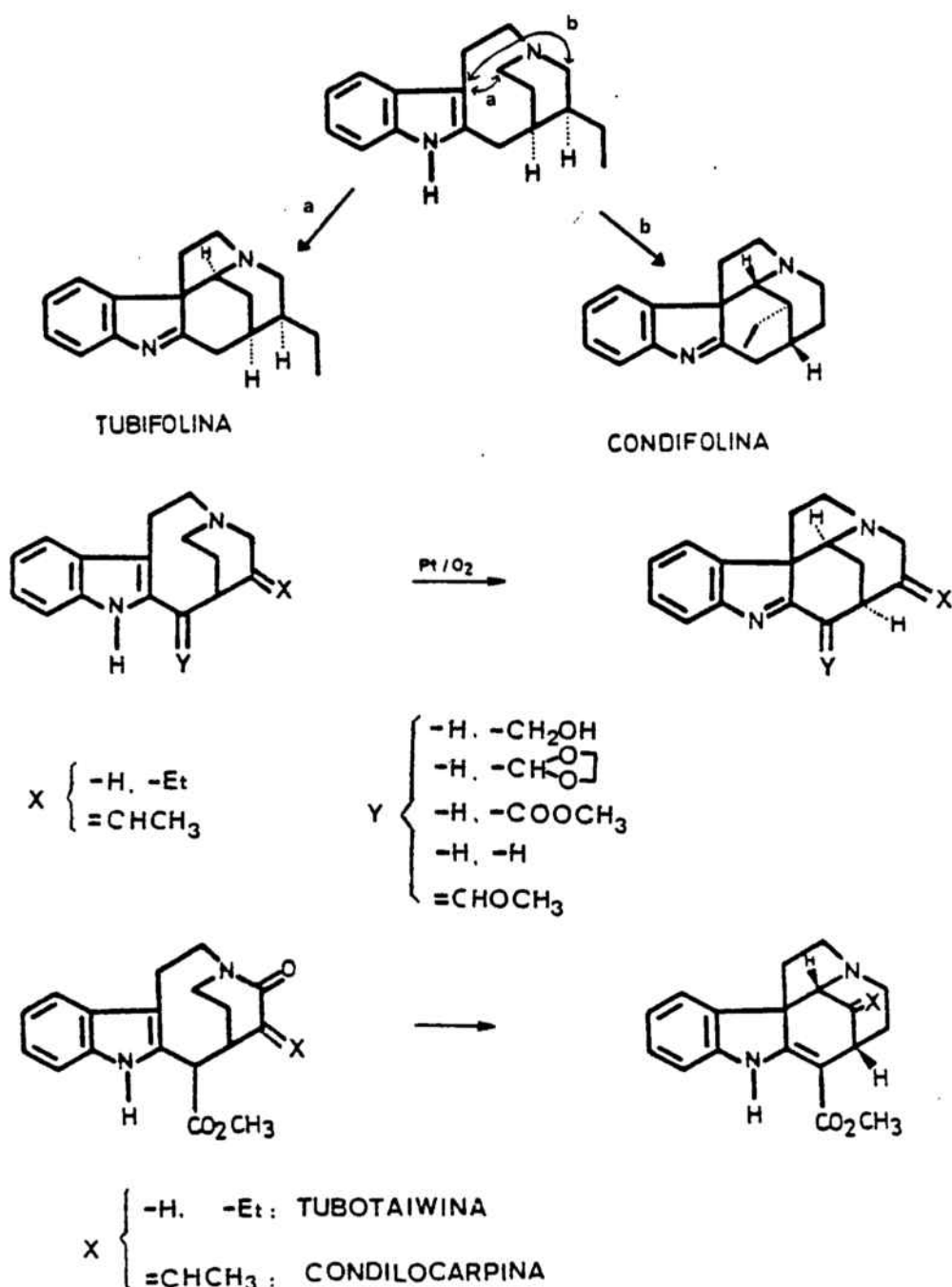
En segon lloc serà d'interès l'observació de la procedència del carboni oxidat enllaçat al carboni 16. S'han proposat diversos mecanismes per explicar l'origen d'aquest carboni, que alhora ajuden a entendre la interconnexió entre els alcaloides Corynanthe i els del tipus Strychnos. Donat que els

segons presenten un grau d'oxidació superior a aquells, s'ha suggerit que l'alcaloide geisoschizina pogués transformar-se per diverses vies en la deshidropreakuamicina, de la que, per camins divergents s'obtindrien gran part dels alcaloides funcionalitzats en el carboni 16. La deshidropreakuamicina podria evolucionar mitjançant el trencament de l'enllaç entre el sistema piperidínic i la posició β de l'indole amb consegüent protonació del nitrogen indòlic, per donar alcaloides tetracíclics del tipus estemadenina; o bé, per la reducció del grup formil present en la posició 16, obtenint-se així un sistema de preakuamicina, que origina per pèrdua del grup hidroximetil generat en l'etapa anterior, l'alcaloide akuamicina.

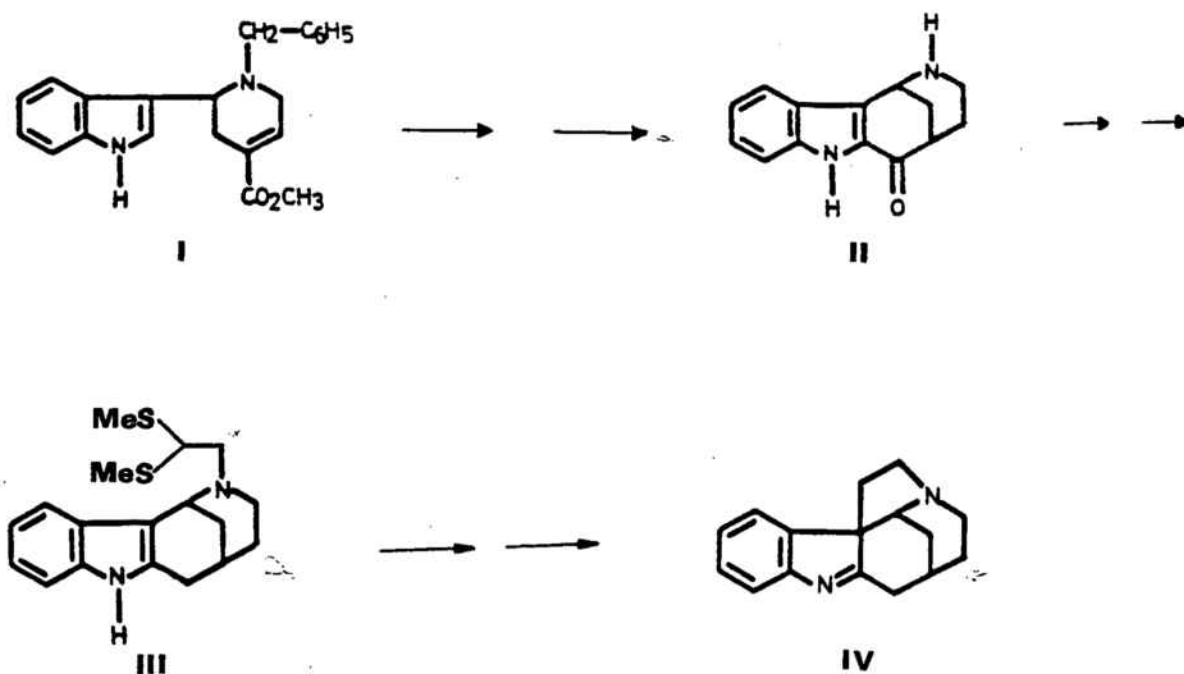
Altres possibles modificacions sobre la molècula de la deshidropreakuamicina, podrien transcórrer per l'eliminació d'una de les seves funcionalitzacions sobre el carboni 16; en el cas de la pèrdua del grup formil, produint alcaloides com la condilocarpina o la tubotaiwina, caracteritzats per l'agrupament metoxicarbonil; l'altre alternativa, la desmetoxicarbonilació, donaria pas a alcaloides amb un radical formil com la norfluorocurarina, que per successives reduccions permetria l'obtenció de derivats hidroximetilats sobre el carboni 16, com són la retulina i la isoretulina.



La bibliografia referent a la síntesi d'alcaloides pentacíclics Strychnos⁷, no és tan nombrosa com caldria preveure si considerem la ja existent al voltant d'altres tipus d'alcaloides indòlics⁸. Es més, la majoria de les vies sintètiques descrites coincideixen en l'etapa final, resolta amb una ciclació entre la posició β de l'indole i una de les dues posicions veïnes al nitrogen piperidínic, requerint-se que aquest es trobi previamente oxidat com a sal d'imini⁹. Es tracta doncs, d'una aproximació que recorda a les transformacions biosintètiques que tenen lloc entre alcaloides com la deshidropreakuamicina-preakuamicina-estemadenina.



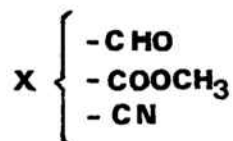
Al nostre Laboratori es desenvolupa actualment una via de síntesi¹⁰ que, a diferència dels precedents esmentats, es basa en l'elaboració de l'anell pentagonal en la darrera etapa mitjançant un atac electrofílic sobre la posició β de l'indole en un sistema d'hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole, tal com III.



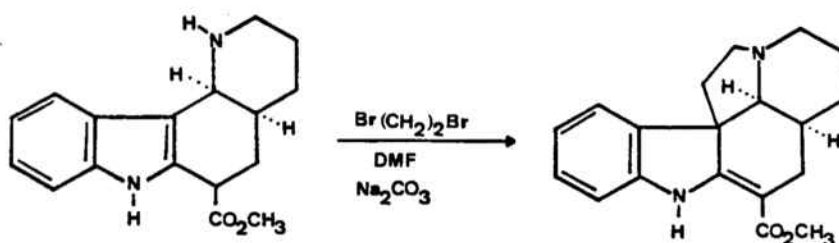
El procés sintètic desenvolupat per assolir IV permet que en diverses fases es puguin introduir opcionalment els dos apèndixs presents en els alcaloides pentacíclics Strychnos. Així, la introducció del grup etil sobre la posició 20 pot efectuar-se immediatament després de la condensació inicial entre l'indole i una 2-ciano-1,2,5,6-tetrahidropiridina, mitjançant addició conjugada sobre el sistema α,β -insaturat I per acció del bromur d'etilmagnesi. Aquesta transformació ja s'ha assolit amb èxit en treballs recents¹¹.



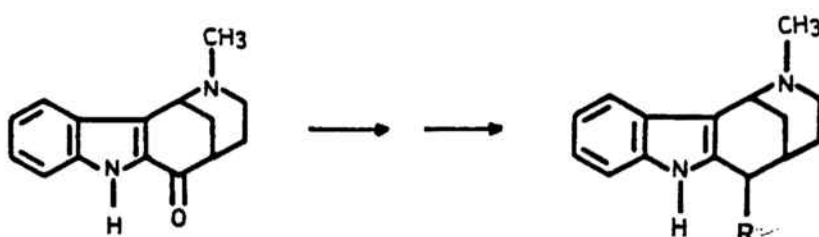
D'altra banda, a partir del 6-oxoderivat II podria introduir-se un àtom de carboni funcionalitzat, fet d'interès en una doble vessant. Des del punt de vista estructural, l'interès és evident, ja que la major part dels alcaloides pentacíclics Strychnos posseeixen un àtom de carboni oxidat enllaçat en aquesta posició.



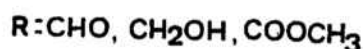
La utilitat sintètica radica en el fet de que la presència d'un substituent atraient d'electrons podria facilitar el procés de ciclació sobre la posició 3 de l'indole en l'etapa d'elaboració de l'anell pentagonal. En efecte, és conegut que l'existència d'un grup electroatraient sobre l'àtom de carboni 16 d'estructures tetracícliques facilita l'etapa final de formació de l'anell E en el camp de la síntesi d'alcaloides indòlics *Aspidosperma*¹², donat que s'exalta el grau d'acidesa dels protons veïns a l'àtom de carboni funcionalitzat de forma que l'atac de l'indole es veu afavorit per la major nucleofilia de la seva posició 3. A més cal considerar que la indolenina inicialment formada s'estabilitza per migració exocíclica del doble enllaç.



L'objectiu del treball que es reflecteix en aquesta Memòria és la conversió d'un 2-acilindole amb l'esquelet tetracíclic d'hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole en un compost amb un àtom addicional sobre el carboni 6 amb una funcionalització adient a fi d'assolir els diversos grups funcionals -hidroximetil, formil, metoxicarbonil- presents en els alcaloides Strychnos.



1



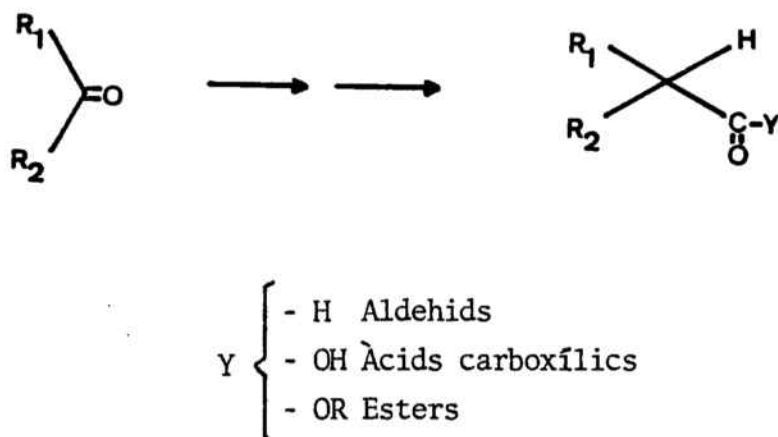
La seqüència de reaccions escaients per assolir la integració, s'assajarà sobre la desetildasicarpidona (1) que inclou un grup metil sobre el nitrogen piperidínic. Per tant, els resultats obtinguts caldrà extendre'ls posteriorment a sistemes amb una amina secundària que permetin l'elaboració del cinquè anell dels alcaloides Strychnos, objecte d'estudi al nostre Laboratori.

En la present Memòria s'inclou una recopilació dels mètodes d'homologació de cetones a sistemes amb un carboni oxidat addicional (capítol segon), mentre que els resultats propis referits a les transformacions estudiades es recopilen en el capítol tercer.

2. PRECEDENTS EN L'HOMOLOGACIÓ DE COMPOSTOS CARBONÍLICS
A SISTEMES AMB UN CARBONI ADDICIONAL OXIDAT

Els compostos carbonílics cetònics constitueixen un dels intermedis sintètics més importants en química orgànica, degut a la gran varietat de reaccions en les que poden intervenir¹³. Així, en l'extensa metodologia existent sobre la formació d'enllaços carboni-carboni es considera als grups carbonílics cetònics com substractes molt adients en l'elaboració de l'esquelet carbonat¹⁴. Encara i tot restringint el camp d'aplicació d'aquest concepte només a aquelles reaccions que permetin integrar un àtom de carboni funcionalitzat sobre un compost cetònic, són nombrosos els mètodes sintètics que permeten assolir aquesta fita¹⁵. A més cal considerar que el carboni oxidat que en resulti de l'addició admet diversos tipus de funcionalització (aldehid, nitril, àcid carboxílic o els seus derivats) donada la capacitat d'aquests grups d'interconvertir-se mitjançant reaccions químiques senzilles. Així doncs, el que una determinada reacció es focalitzi en l'obtenció d'una de les agrupacions esmentades, no limita l'extensió del procés a fi d'aconseguir una de les altres.

La revisió bibliogràfica sobre l'homologació de compostos cetònics es centrarà en aquells procediments que puguin assolir la transformació reflectida en la figura, o sigui, que el procés global es tracti d'una acilació nucleofílica reductiva.



Els diferents procediments que permeten efectuar aquesta transformació els hem classificat segons el tipus d'agent nucleofílic emprat en la primera etapa del procés. Normalment, a la formació inicial de l'enllaç carboni-carboni li segueix un procés d'eliminació o un ajust en el grau d'oxidació de la molècula.

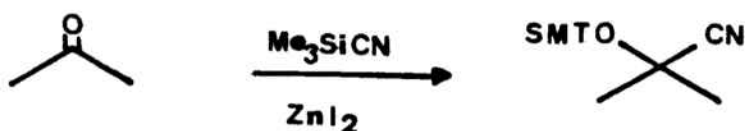
2.1. Utilització de l'ió cianur o espècies equivalents.

El procediment més elemental per a la conversió de cetones en nitrils que continguin un àtom de carboni addicional implicaria la formació inicial de la corresponent cianhidrina resultant de l'addició nucleofílica de l'ió cianur. Però la conversió de les cianhidrines en els corresponents nitrils, per exemple per deshidratació seguida d'hidrogenació catalítica, només es possible en absència de determinades funcions.

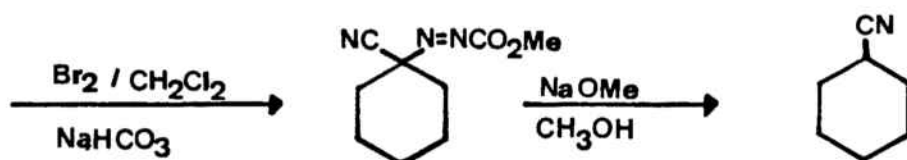
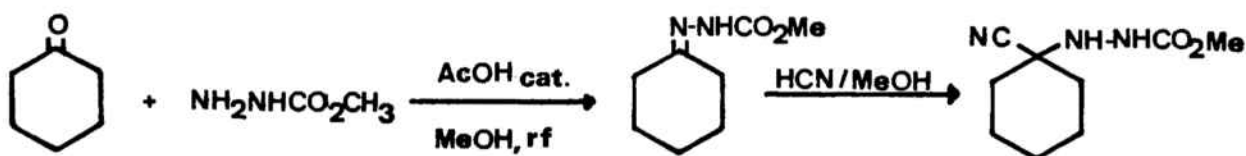


Cal excloure com a substracte d'aquestes reaccions aquelles cetones en que almenys un dels radicals és aromàtic, doncs en aquest cas les cianhidrines s'aïllen amb baixos rendiments¹⁶. Addicionalment, aquesta metodologia té l'inconvenient de no ésser aplicable a compostos que per la seva estructura no permetin l'etapa de deshidratació.

Per solventar aquest inconvenient es pot recórrer a la formació de O-trimetilsililcianhidrines que mitjançant un procés reductiu amb clorur estannós en medi àcid proporcionen directament el corresponent àcid carboxílic¹⁷. Aquest tipus de cianhidrina-èter es prepara amb alts rendiments per l'acció del cianur de trimetilsilici (TMSCN, Fluka) en presència de iodur de zinc que actua com àcid de Lewis¹⁸.

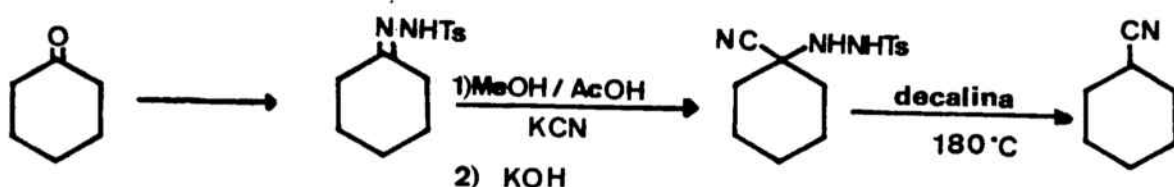


Al 1971, Ziegler i Wender¹⁹ varen indicar que les cetones poden transformar-se a través de les corresponents metoxicarbonilhidrazones en nitrils amb un àtom de carboni addicional, segons la seqüència de reaccions següent que s'il·lustra pel cas de la ciclohexanona.



Aquest mètode presenta l'inconvenient de requerir quatre etapes de síntesi, en una de les quals cal utilitzar cianur d'hidrogen líquid, doncs els autors varen constatar que degut a qüestions de solubilitat el seu ús proporcionava rendiments sensiblement superiors als obtinguts si l'àcid cianhídric es generava in situ ($\text{KCN-NH}_4\text{Cl}$). De més a més, el fet de que només hagi estat assajat el procediment amb l'acetona, la ciclohexanona i derivats d'aquesta, fa que no es pugui considerar un mètode general.

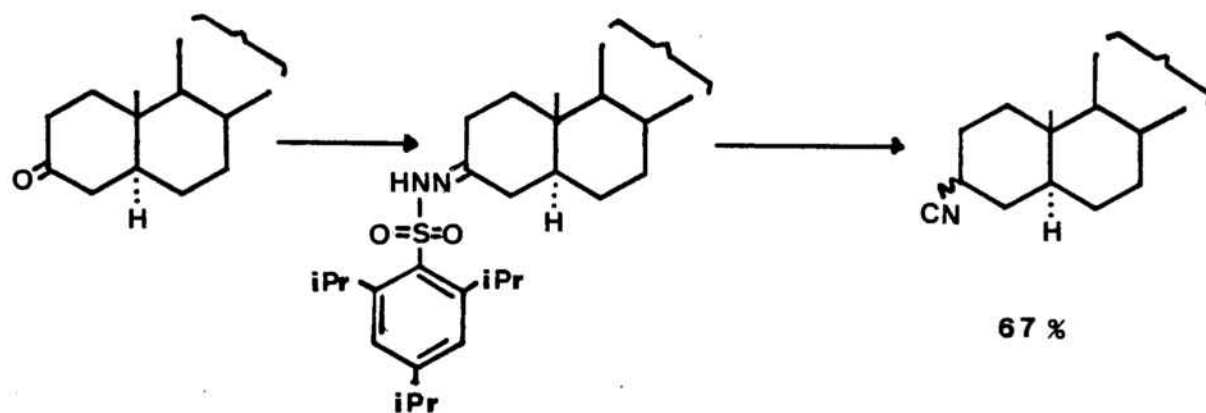
Al 1972, Caglioti i col.laboradors²⁰ notificaren un procediment relacionat amb l'anterior consistent en que les p-toluensulfonilhidrazones reaccionen amb àcid cianhídric per proporcionar uns adductes que escalfats a 180°C en presència de decalina es descomposen rendint els corresponents nitrils.



El rendiment de la reacció es veia limitat pel fet que la descomposició de l'adducte intermedi en condicions dràstiques competia amb una reacció d'eliminació de cianur d'hidrogen.

Posteriorment, Reese i col.²¹ proposaren millorar el procés amb la incorporació de dues variants. En primer lloc, la utilització d'un excés de cianur d'hidrogen, a fi d'afavorir l'equilibri en la formació de la cianhidrina intermèdia. Per altra banda l'ús d'hidrazones voluminoses com 2,4,6-triisopropilhidrazones, que es descomposen amb major facilitat.

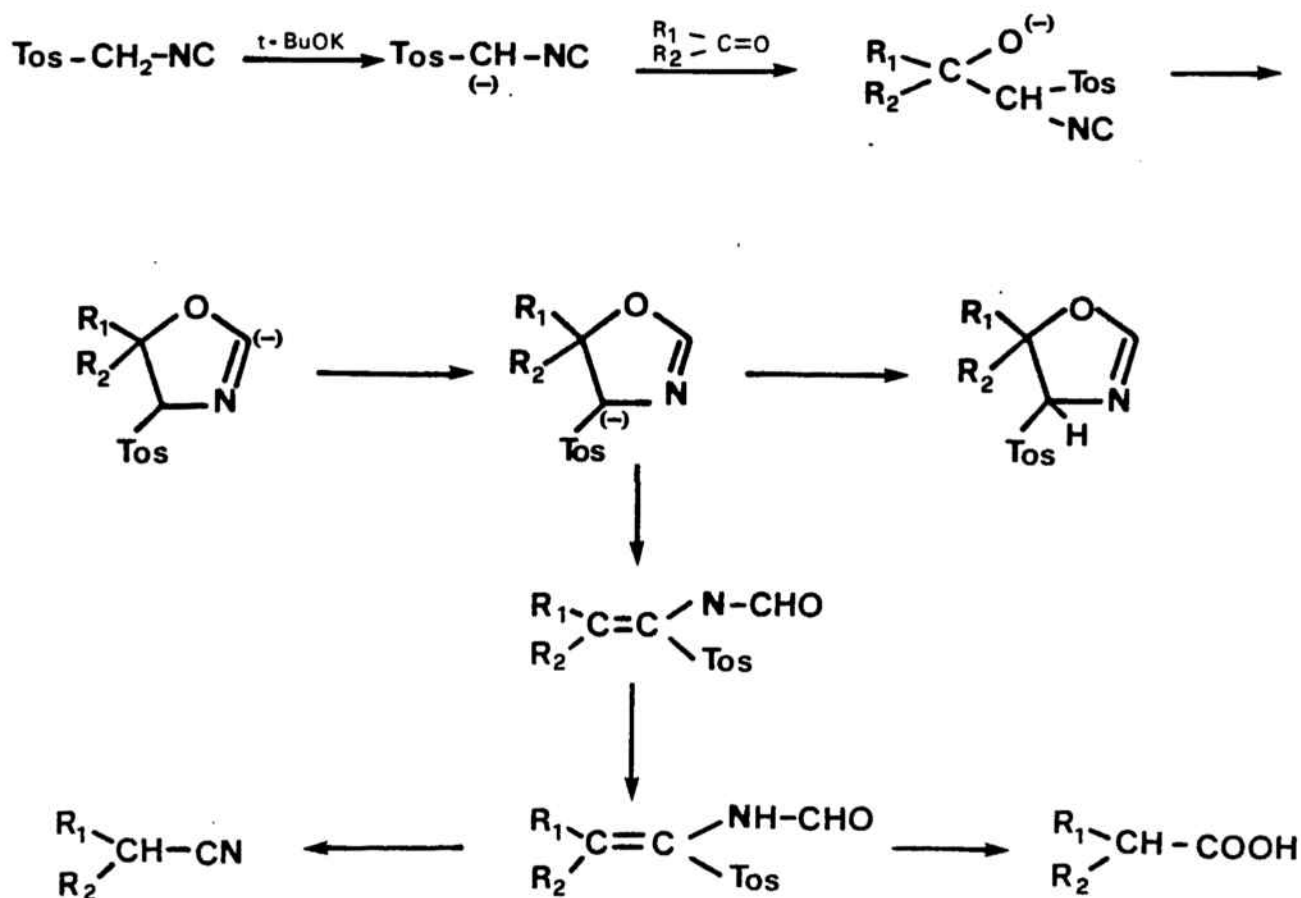
La reacció transcorreix així amb bons rendiments i és d'aplicació general.



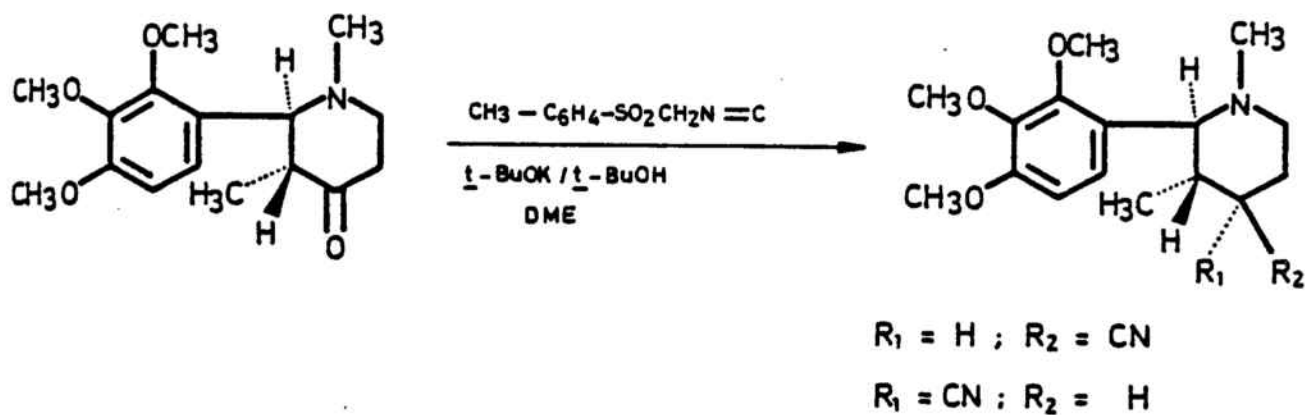
2.2. Utilització de l'isocianur de tosilmetil.

La introducció de l'isocianur de tosilmetil (TOSMIC) en síntesi orgànica es va centrar inicialment en la preparació de sistemes heterocíclics²². Posteriorment s'ha aplicat també en la transformació directa de cetones a àcids²³ o nitrils²⁴ amb integració d'un àtom de carboni.

La reacció pot interpretar-se considerant que el tractament del TOSMIC amb el terc-butòxid potàssic proporciona l'especie aniònica que per atac sobre el grup carbonil es transforma en l'anió de la 4-tosil-2-oxazolina. Quan la reacció es realitza en dissolvents pròtics amb presència de bases dèbils, s'obté la tosiloxazolina. D'altra banda a l'actuar en un medi apròtic (t-BuOK-THF) a -10°C la reacció evoluciona fins un adducte obert que a l'augmentar la temperatura entre 20 i 45°C rendeix el nitril corresponent. La hidròlisi en medi àcid proporciona l'àcid carboxílic.

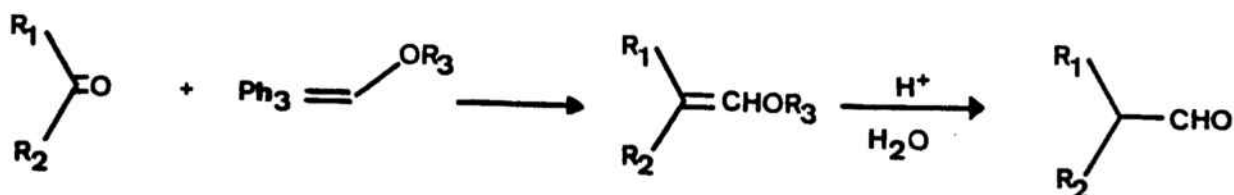


Aquest mètode operacional ha estat emprat recenment en diversos processos sintètics²⁵, alguns d'ells duts a terme en aquest Laboratori^{25c}.

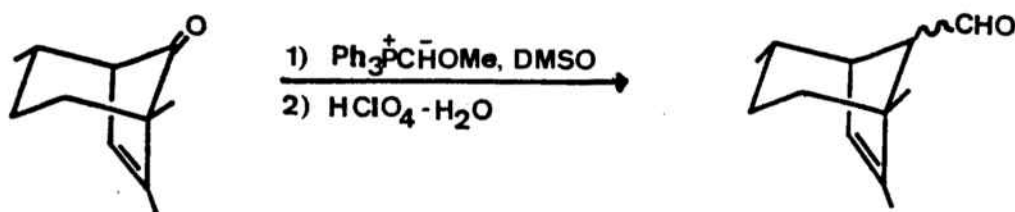


2.3. Reaccions de Wittig i Wittig-Horner.

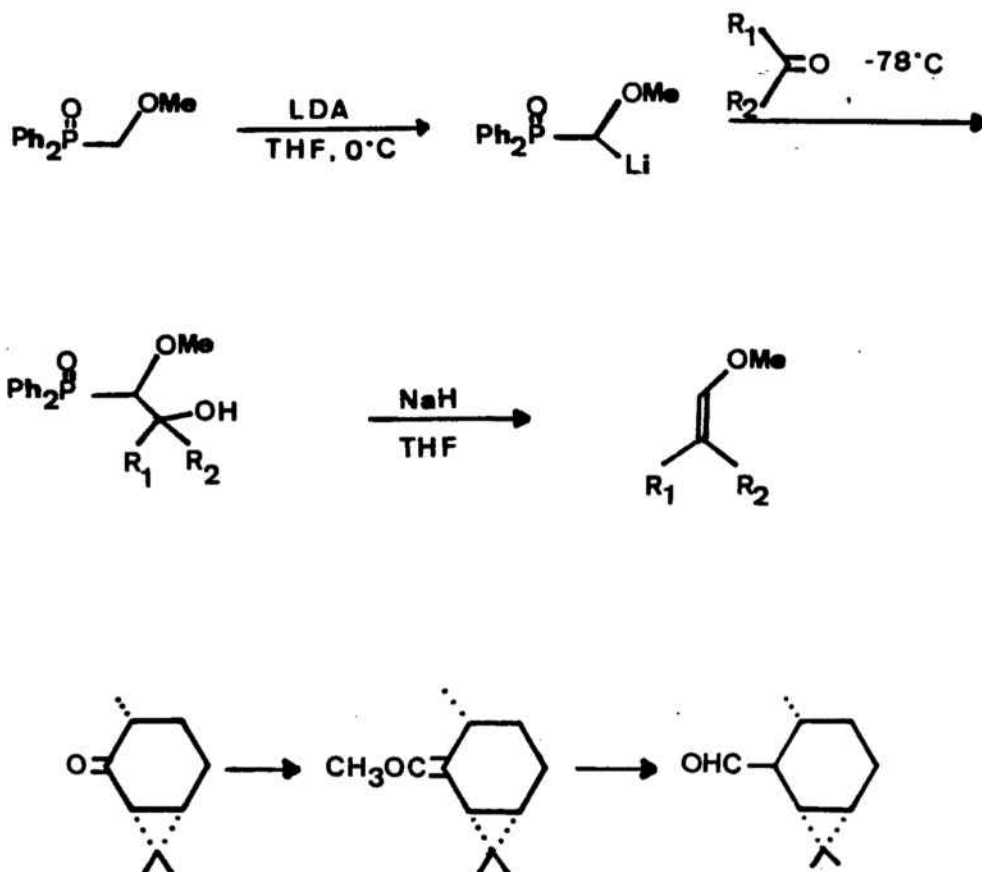
La conversió de cetones en els aldehids homòlegs ha estat realitzada comunment via el corresponent vinilèter preparat per reacció amb ilurs de fòsfor amb substituents alquil-oximetil²⁶.



La reacció d'amplia aplicació²⁷ -fins a la introducció dels òxids de fosfina equivalents²⁸ - presenta alguns inconvenients tals com la inestabilitat dels ilurs d'aquest tipus²⁹, els rendiments baixos en l'etapa de condensació³⁰ en certes ocasions -com per exemple enfront de cetones enolitzables-, i finalment la dificultat de separar els vinilèters de l'òxid de trifenilfosfina.

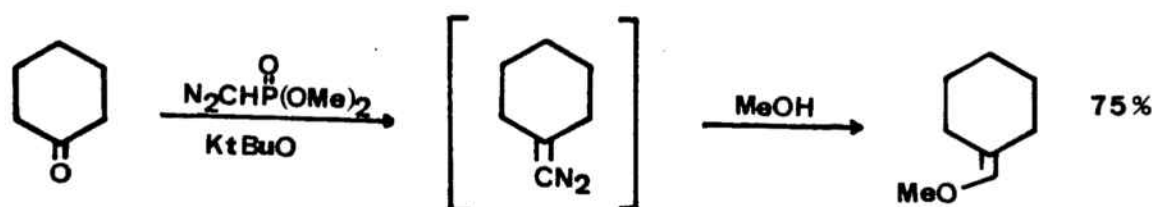


Al 1977 Warren³¹ introduí l'òxid de metoximetiltri-fenilfosfina com a reactiu per efectuar la transformació d'una cetona en el corresponent vinilèter. La reacció transcorreix de forma excel·lent, el reactiu és fàcilment accessible i la manipulació en el procés extractiu no és complexa. El procediment s'ha aplicat amb èxit darrerament en aquest tipus d'integració³².

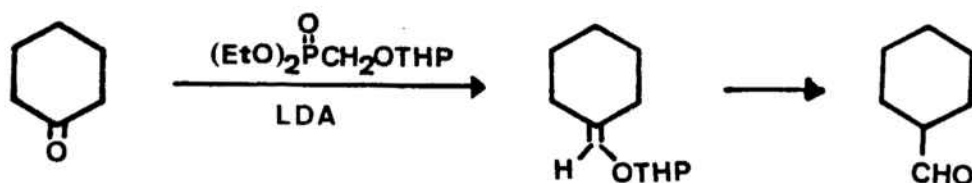


Les reaccions equivalents per donar lloc a vinil-tioèters també s'han desenvolupat^{33,34} encara que la seva aplicació ha estat molt reduïda.

La conversió d'una cetona en el vinilèter homòleg també s'ha desenvolupat per l'acció de fosfonats adequadament funcionalitzats, com per exemple mitjançant l'acció del diazometilfosfonat de dimetil³⁵.

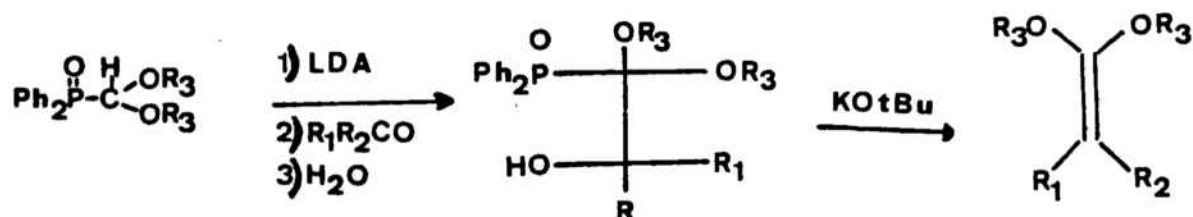


L'estudi més extens en aquest camp ha estat dut a terme per Kluge³⁶ que ha descrit diversos fosfonats per aquest fi. En aquest cas, el grup hidroxil no es troba protegit en el fosfonat inicial com a èter -doncs aquests compostos no són adients per efectuar la condensació- sino en forma acetàlica per reacció previa amb dihidropiran.

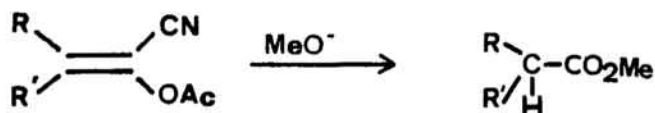
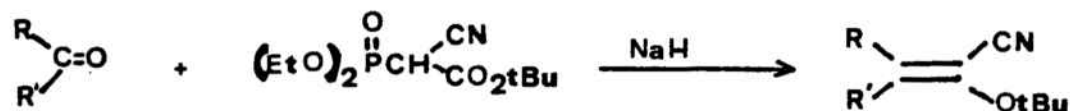


Les reaccions amb reactius que presentin l'agrupació tetrahidropiranil faciliten en gran mesura la hidròlisi dels èters d'enol sintetitzats vers els compostos carbonílics.

La utilització d'òxids de fosfina amb un grau d'oxidació superior en el carboni adjacent a l'àtom de fòsfor implica l'obtenció, després de la condensació i tractament en medi bàsic de l'adducte format, d'acetals de cetens que per hidròlisi forniran àcids carboxílics o esters segons els casos³⁷.

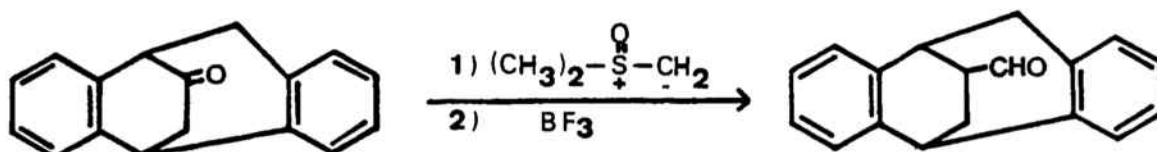
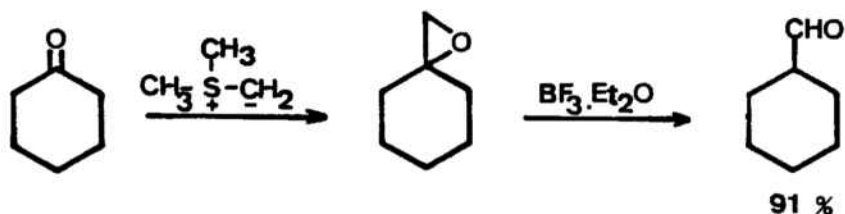


Un altre procediment per obtenir àcids carboxílics o els seus derivats, es basa en la utilització del t-butoxicarbonil(ciano)metilfosfonat de dietil que permet l'aïllament d'àcids, esters o amides segons siguin les condicions de solvòlisi de l'etapa final. La reacció es força sensible a l'impediment estèric³⁸.

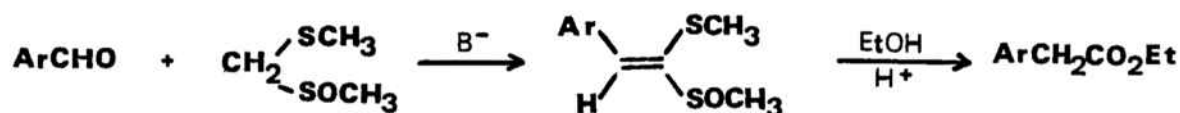


2.4. Utilització de carbanions estabilitzats per sofre.

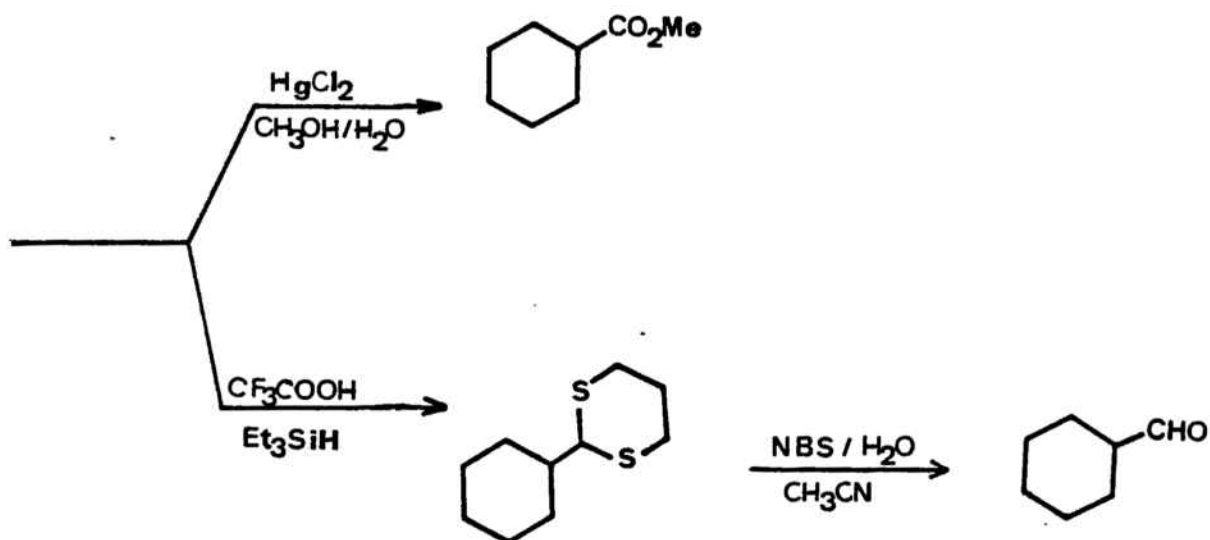
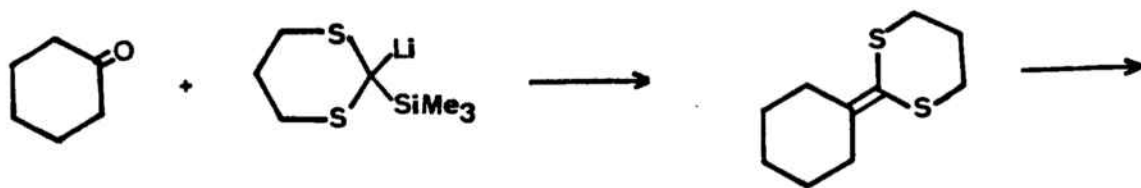
Els ilurs corresponents a les sals de trimetilsulfoni³⁹ i trimetilsulfoxoni⁴⁰ han estat força emprats en la conversió de cetones en epòxids que per tractament amb un àcid de Lewis donen lloc als aldehids corresponents.



La utilització del metil metiltiometil sulfòxid⁴¹ ha proporcionat excel·lents resultats en el camp de la integració estudiada. El seu anió es capaç d'addicionar-se sobre centres electrofílics provocan la formació d'un enllaç carboni-carboni. Les funcionalitzacions existents sobre aquest enllaç son adients per a la ulterior conversió en un àcid o un derivat del mateix.

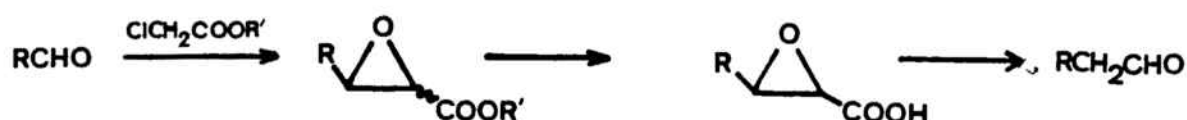


L'ús de carbanions estabilitzats per una agrupació tioacetàtica que addicionalment posseeixen un àtom de silici enllaçat al carboni nucleofílic⁴² obra una nova gamma de possibilitats.



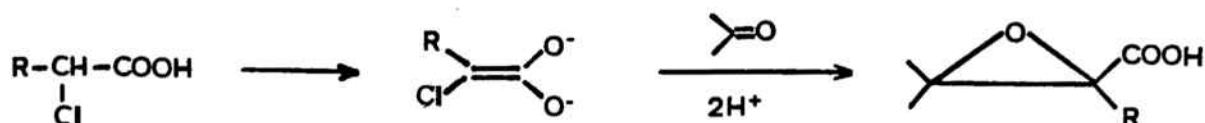
2.5. Condensació de Darzens i processos relacionats.

La condensació de Darzens entre un compost carbonílic i un α -haloester per proporcionar esters glicídics, proveu d'un important mètode per l'homologació d'aldehids i cetones, donada la gran facilitat que presenten els corresponents àcids glicídics d'experimentar descarboxilació acompanyada de reordenació.

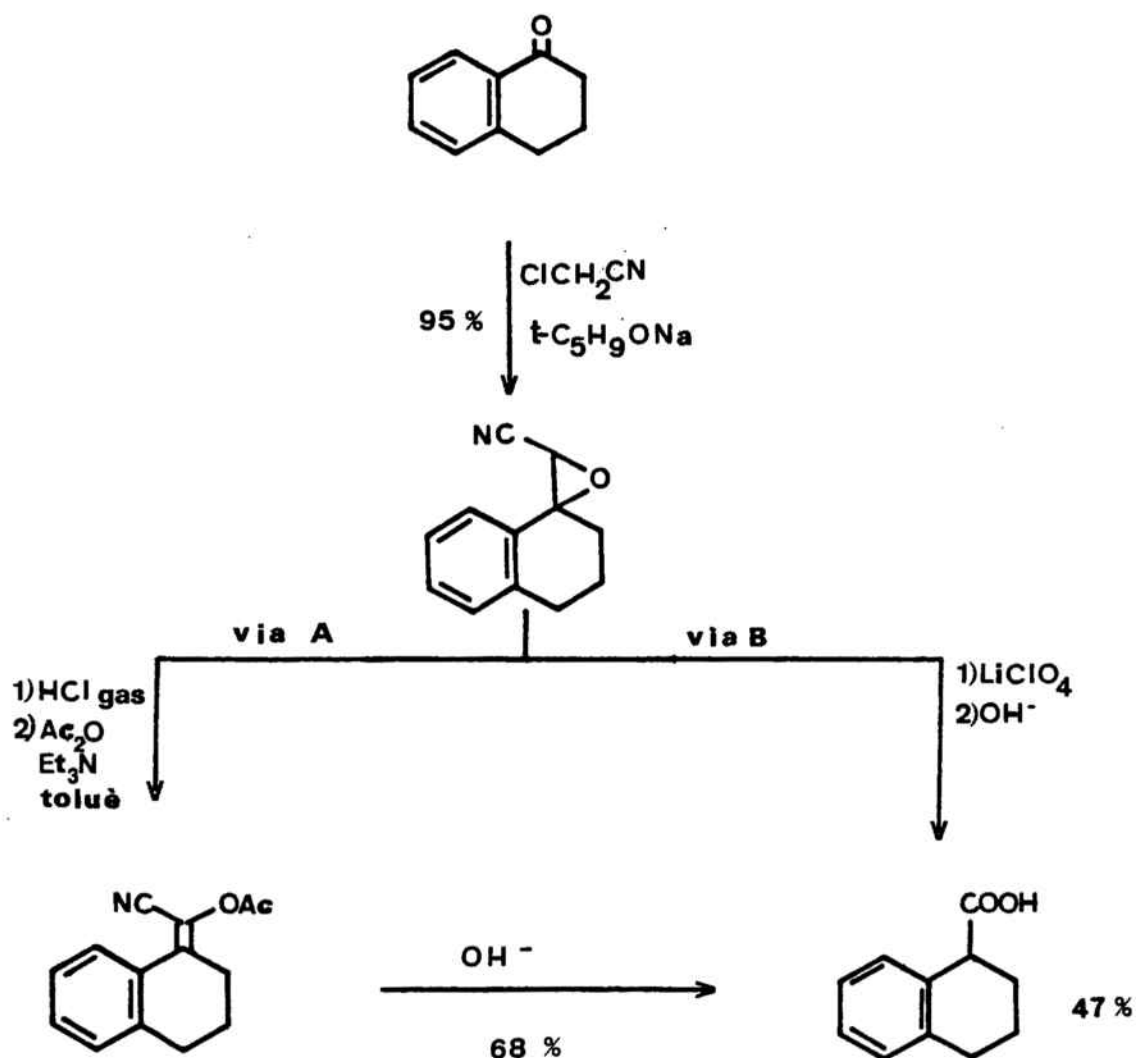


El problema que més sovint es presenta alhora de dur a terme aquesta transformació resideix en la possible apertura prematura de l'epòxid sota les condicions d'hidròlisi de l'ester, obtenin-se productes indesitjats, ja que els àcids carboxílics resultants no es descarboxilen de forma adient. Però donat l'interès de la reacció, posteriors investigadors han intentat proposar millores al mètode.

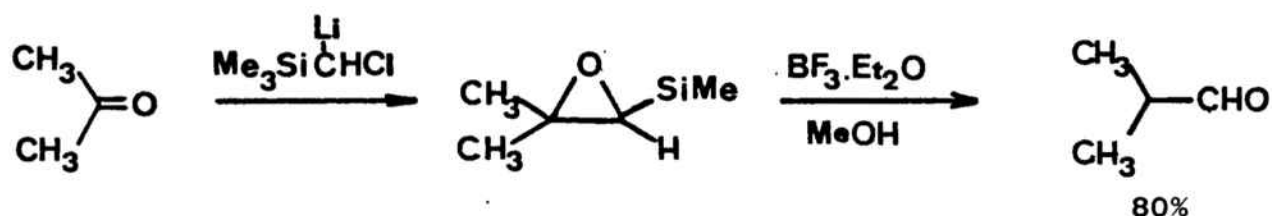
Johnson⁴³ recorreix a la utilització de reactius dianònics d'àcids α -halocarboxílics, que produeix directament àcids glicídics, evitan-se així l'etapa d'hidròlisi de l'ester.



Al 1974 fou descrita⁴⁴ una nova tècnica en la transformació de cetones en els homòlegs àcids carboxílics, a través de glicidonitrils; aquests es generen pel tractament de la cetona corresponent amb cloroacetonitril en presència d'una base. Els glicidonitrils així generats poden evolucionar per dos camins, per proporcionar l'àcid.

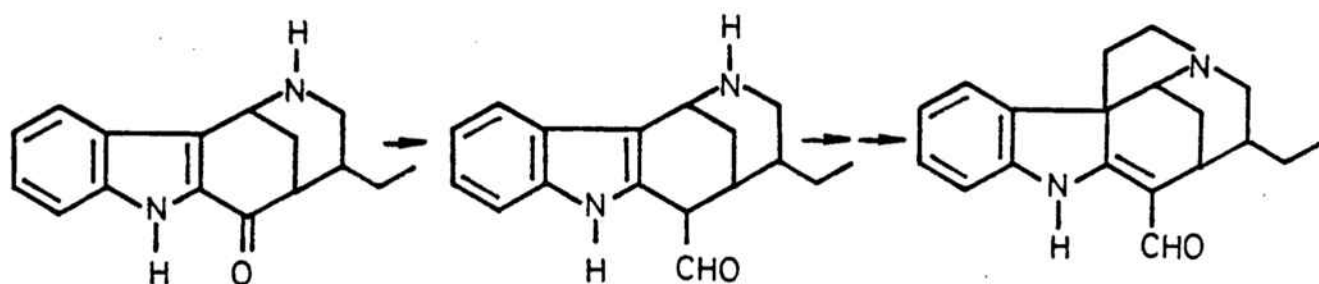


Paralelament a aquests procediments, Magnus⁴⁵ descriu la possibilitat d'emprar α,β -epoxisilans en l'homologació d'aldehids i cetones, donada la susceptibilitat d'aquests de convertir-se en compostos carbonílics per hidròlisi àcida. Encara que aquests intermedis ja es coneixien, aquest investigador aporta una seqüència sintètica per la seva preparació que permet convertir el mètode en general; aquesta radica en la generació de l'anió corresponent al α -clorometiltrimetilsilà amb bases com sec-butil liti; aquest anió actua com una espècie acilant nucleofílica (sintó CHO) i per addicionar-se a sistemes carbonílics induïnt la seva homologació segons l'esquema següent.



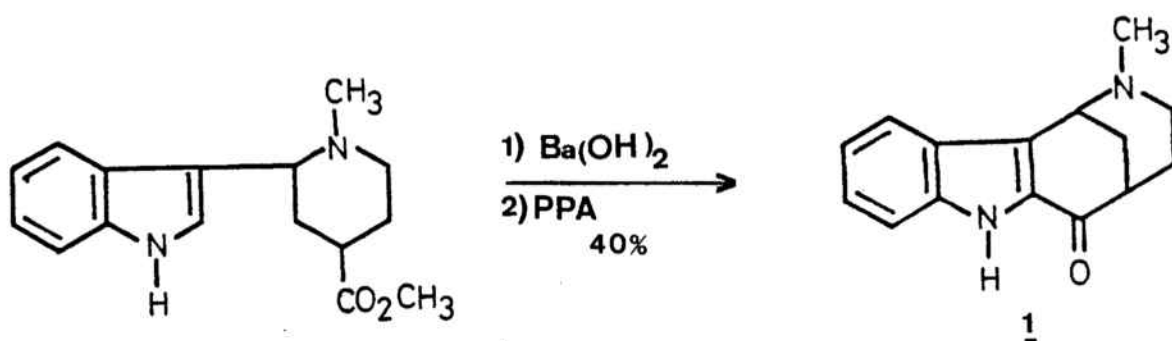
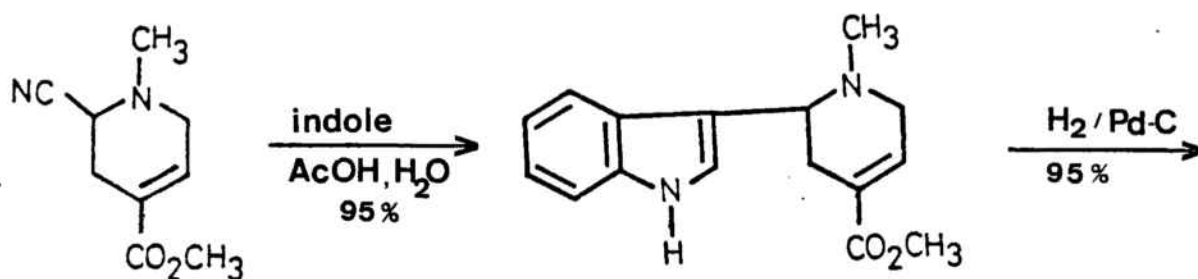
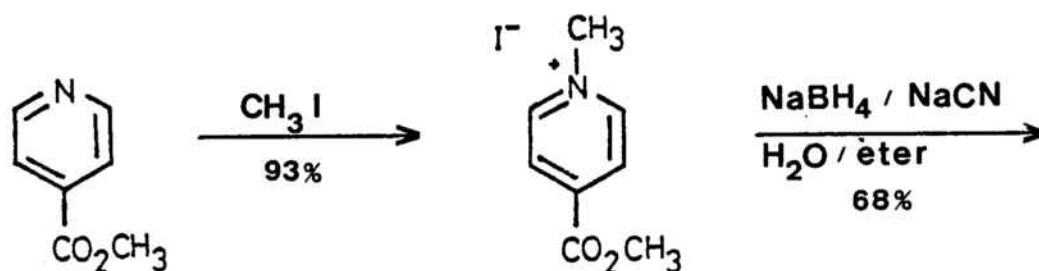
3. INTEGRACIÓ D'UN ÀTOM DE CARBONI OXIDAT
SOBRE LA DESETILDASICARPIDONA

La integració d'un àtom de carboni funcionalitzat sobre sistemes 2-acilindòlics, constitueix un nou esglaió cap el desenvolupament d'una via general de síntesi pels alcaloides indòlics pentacíclics del tipus Strychnos.



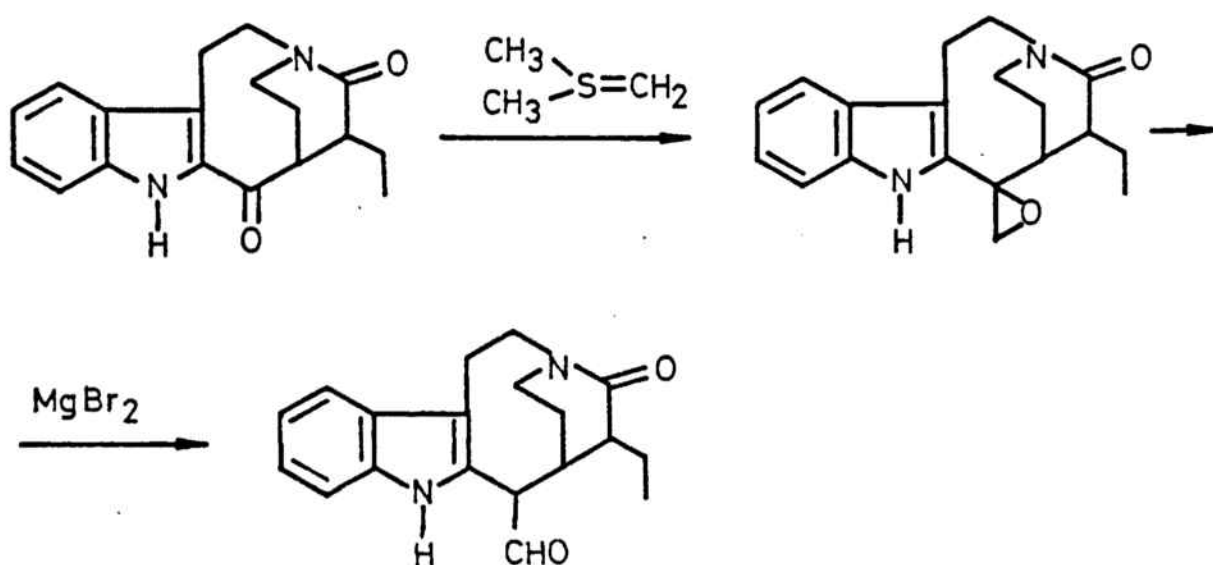
L'estudi d'aquesta reacció d'integració s'ha efectuat sobre la desetildasicarpidona. Aquesta, fou preparada segons el procediment previament descrit al nostre Laboratori^{10a}. La 2-(3-indolil)tetrahidropiridina intermèdia es preparà amb un rendiment del 90% per condensació de l'indole i la corresponent 2-cianotetrahidropiridina en el sí d'àcid acètic aquós al 50%. La 2-cianotetrahidropiridina és fàcilment accessible a partir de l'isonicotinat de metil per quaternització amb iodur de metil i cianació reductiva amb borohidruir sòdic en presència d'un excés de cianur sòdic de la sal de piridini formada.

La hidrogenació catalítica de la tetrahidropiridina, saponificació del grup ester i tractament amb àcid polifosfòric, rendí el compost tetracíclic desitjat amb un rendiment global del 30%.

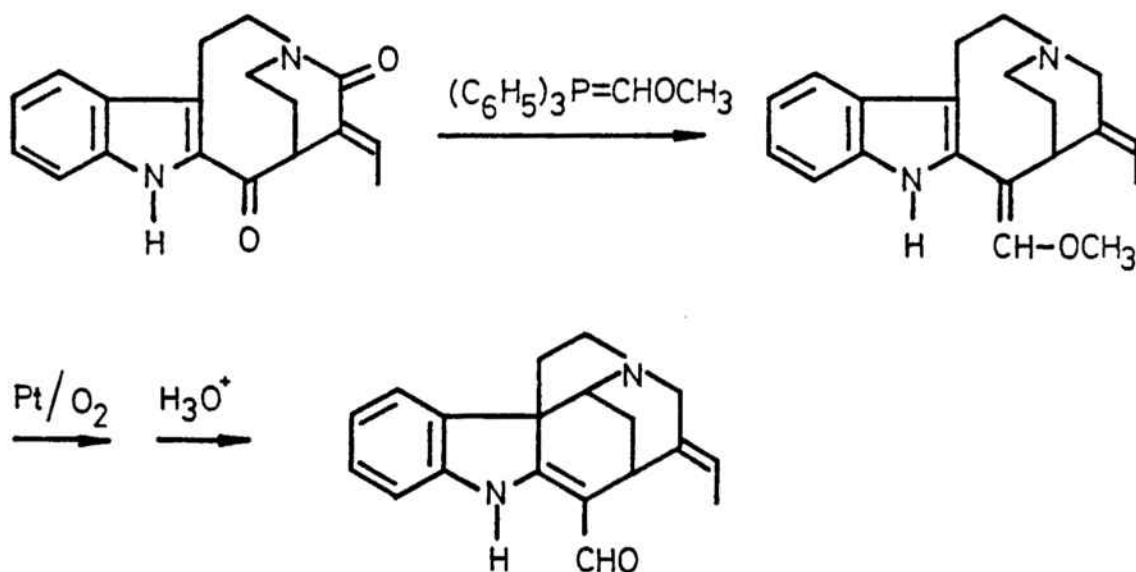


3.1. Precedents.

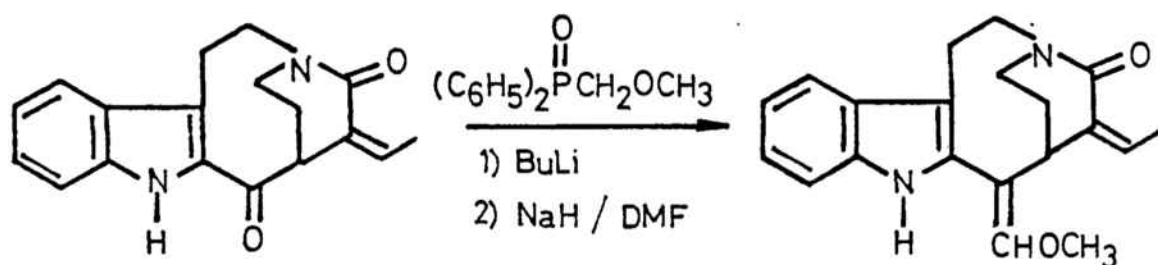
Els primers exemples d'integració d'un àtom de carboni funcionalitzat sobre 2-acilindoles foren descrits per Harley-Mason⁴⁶, qui va utilitzar l'ilur derivat del iodur de trimetilsulfoni. L'epòxid resultant s'isomeritzà posteriorment a aldehyd per tractament amb un àcid de Lewis.



El mateix autor introduí el trifenilmetoximetileno-fosforà com reactiu per a la integració d'un àtom de carboni funcionalitzat sobre 2-acilindoles⁴⁷. S'obté així, un èter d'enol que mitjançant posterior hidròlisi proporcionà el corresponent aldehyd.

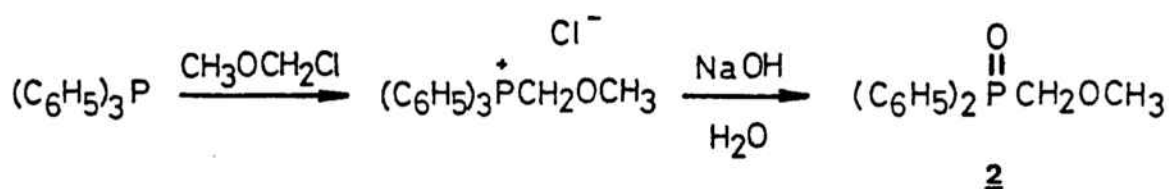


Això no obstant, Wallis intentà sense èxit, dur a terme aquesta reacció sobre el 2-acilindole de igual consti-
 tució però amb una estereoquímica Z pel substituent etilidè.
 Per això, per introduir un àtom de carboni funcionalitzat so-
 bre el carbonil d'un sistema 2-acilindòlic en compostos re-
 lacionats amb alcaloides Strychnos recorregué als carbanions
 derivats d'òxids de fosfina³¹. Aplicant aquest mètode s'ob-
 tingué el corresponent vinilèter com a barreja d'isòmers amb
 un rendiment del 69%.

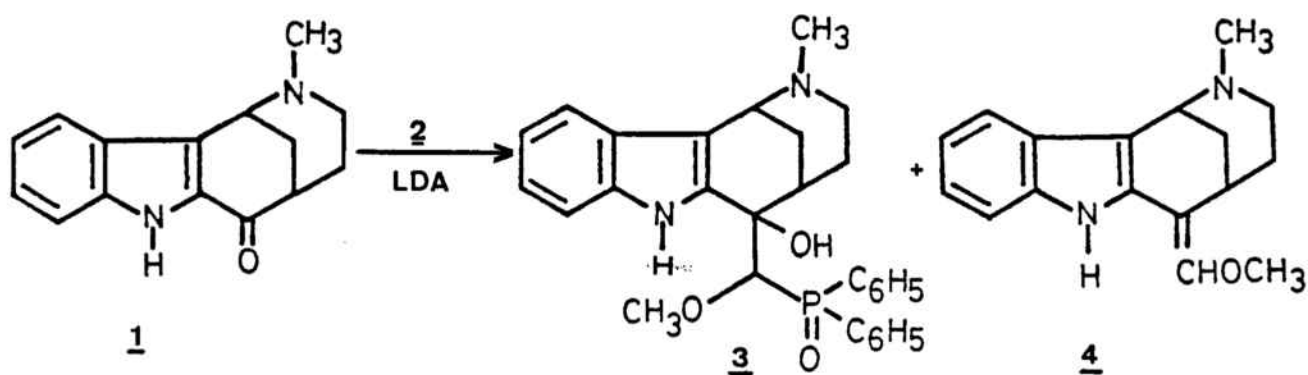


3.2. Assaigs amb l'òxid de difenilmetoximetilfosfina (2).

L'òxid de fosfina 2 es preparà per reacció entre la trifenilfosfina i el clorometil metil èter, seguida de tractament de la sal de fosfoni resultant amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic.



Aplicant les condicions de reacció descrites per Warren³¹, utilitzant diisopropilamidur de liti com a base, es formà el corresponent carbanió que, a continuació, es féu reaccionar amb la desetildasicarpidona (1). En aquestes condicions s'aïllà el compost hidroxifosforat 3 com a producte minoritari (32%) i el corresponent èter d'enol 4 (55%). Ambdós productes es pogueren separar per cromatografia en columna i es caracteritzaren (veure més endavant).



15h / t.a.

32%

55%

30h / t.a.

—

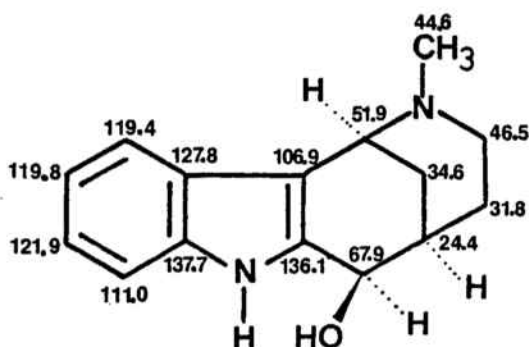
80%

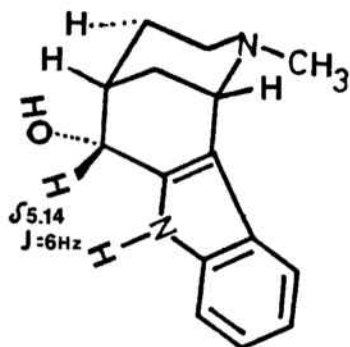
Sorprenentment, quan l'adducte 3 es tractà amb hidrur sòdic a fi d'assolir la seva conversió en l'èter d'enol 4, tal com ha estat descrit en processos anàlegs, la reacció revertí cap els productes inicials. Això ens obligà a modificar les condicions de reacció inicials a fi d'aconseguir que l'evolució de l'intermedi hidroxilat 3 fóra complerta cap a l'èter d'enol 4 en el medi de diisopropilamidur de liti. Així, vàrem augmentar considerablement el temps de reacció (15→30h) i lleugerament la temperatura (t. ambient→40°C). En aquestes noves condicions només s'aïllà l'èter d'enol amb un excel·lent rendiment (80%).

El curs estereoquímic del procés es deduí en base a les següents dades:

- 1.- Estudi de la cara més accessible de la desetildasecarpidona (1) enfront de nucleòfils, efectuant la reacció de reducció amb hidrur d'alumini i liti en condicions adequades per obtenir el corresponent alcohol i anàlisi amb medis espectroscòpics de la configuració del nou centre quiral generat.
- 2.- Consideracions mecanístiques que interrelacionen l'adducte intermedi 3 amb el producte de descomposició, el vinilèter 4.
- 3.- Anàlisi estructural dels productes resultants 3 i 4 mitjançant els seus corresponents espectres de ^1H i ^{13}C .

El procés de reducció de la desetildasicarpidona és altament estereoselectiu doncs l'únic isòmer format és el que es representa en la figura adjunta, fruit de l'atac de l'espècie nucleofílica per la cara convexa de la molècula.



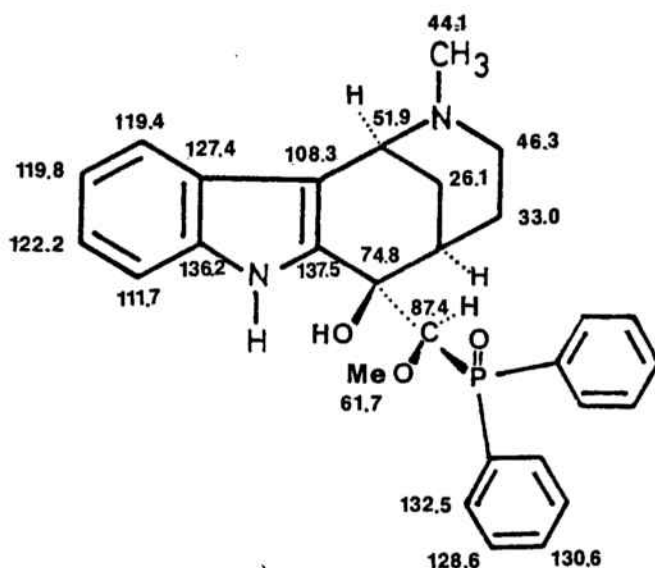
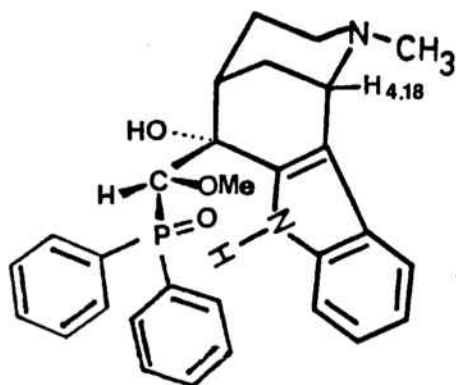


A l'espectre de ressonància magnètica nuclear pròtonica (200 MHz) de l'alcohol 5, destaca un doble doblet a δ 4.17 ($J=2.2$ Hz) corresponent al protó angular de la posició 1 i un doblet a δ 5.14 degut al protó metínic de la posició 6, del qual la seva constant d'acoblament es de 6 Hz. Aquest valor correspon a un angle diedre de 30° pels plans definits pels enllaços $H-C_6-C_5-H$ ⁴⁸. D'acord amb l'observació amb estereomodels Dreiding de l'alcohol 5 i el seu epímer en C-6, aquest angle permet assignar una relació cis pels hidrogens de les posicions 5 i 6, implicant així una disposició pseudo-equatorial pel grup hidroxil. Això implica que l'atac de l'ió hidrur sobre el carboni carbonílic de 1 té lloc per la cara α (en la representació de la figura), menys impedida de la molècula. La reducció de la dasicarpidona⁴⁹ i de la 20-desetil-N-desmetildasicarpidona^{10b} amb hidrur d'alumini i liti segueix un curs anàleg, rendint un alcohol amb una disposició pseudo-equatorial.

Adicionalment, el grup hidroxil quan té aquesta disposició espacial guarda una relació 1,3-diaxial respecte al protó 4-H equatorial que conseqüentment queda desapantallat (~ 0.5 ppm)⁵⁰. Si bé en l'espectre de ressonància magnètica nuclear no pot identificar-se el senyal corresponent a aquest protó, si que es posa de manifest aquest efecte si considerem que no s'observa cap absorció a $\delta < 2$ mentre que en el corresponent metilenderivat el protó 4-H equatorial ressona a δ 1.68.

L'espectre de ressonància magnètica nuclear de ^{13}C no aporta dades essencials sobre l'estereoquímica del producte format, si bé s'observa una bona correlació en les dades observades respecte al deshidroxiderivat sintetitzat previament en el nostre Laboratori⁴⁸. La major diferència naturalment radica en el carboni 6, que a l'estar enllaçat a un substituent hidroxil queda fortament desapantallat.

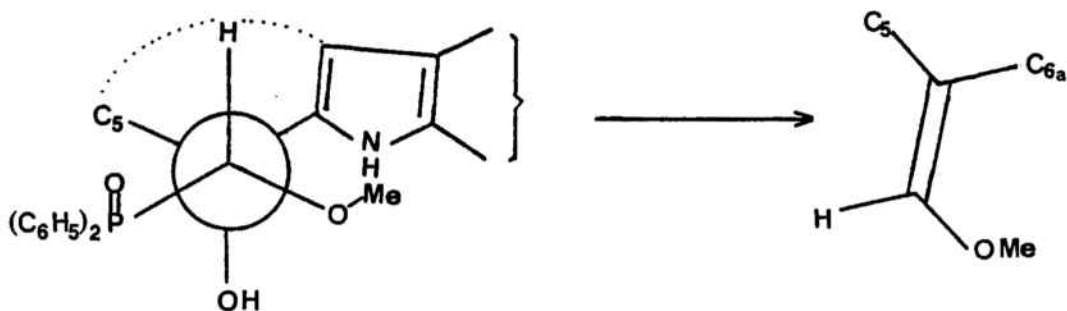
El curs estereoquímic en l'addició del (difenilfosforil)metoximetanur de liti sobre la desetildasicarpidona (1) és anàleg al descrit per a la reacció del hidrur d'alumini i liti, en quant a que l'atac es produeix per una única cara i el grup hidroxil resta en disposició pseudo-equatorial. Aquest fet es dedueix de l'absència d'absorció a $\delta < 2$ la qual cosa implica un desapantallament pel protó 4-H equatorial que té el seu origen en la disposició relativa 1,3-diaxial entre aquest i el grup hidroxil.



En aquesta reacció de condensació es genera un altre centre quiral el qual també presenta una configuració definida, doncs s'aïlla un únic producte i en el seu espectre de ^{13}C -RMN les bandes no es mostren duplicades. (Els carbonis en ipso, α i β respecte a l'àtom de fòsfor apareixen com a doblets per l'acoblament mutu).

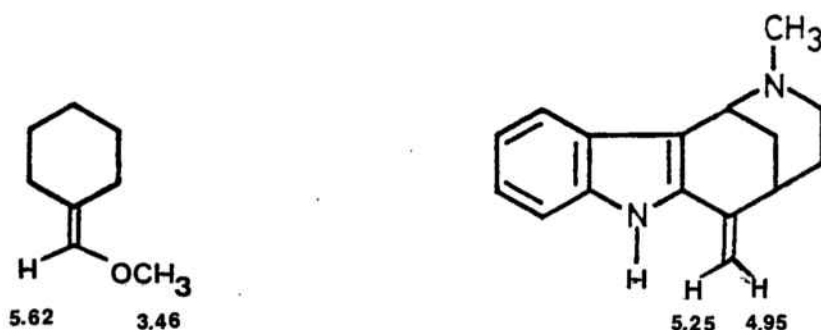
L'estereoquímica d'aquest centre quiral exocíclic es dedueix considerant que el grup metoxil es troba afectat anisotròpicament pel nucli indòlic a l'espectre de ^1H -RMN, doncs ressona a δ 2.71 i que l'estereoquímica del vinilèter resultant es Z. Si el metoxil està fortament apantallat, això ens indica que es disposa en un pla paral·lel al del nucli indòlic i en les proximitats de la seva vertical. Considerant les dos configuracions possibles del centre quiral en estudi, només en una d'elles -a la conformació més estable entorn de l'enllac $\text{C}_6\text{-C}_{\text{exocíclic}}$ - s'observa que el grup metoxil es situa en una posició que queda afectat anisotròpicament per l'anell aromàtic durant el registre de l'espectre de ressonància magnètica nuclear.

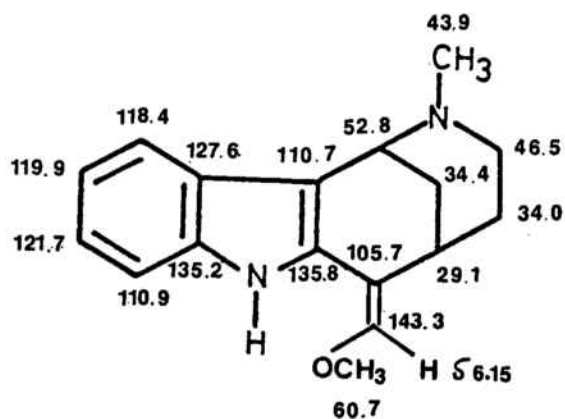
Per altra banda, tenint en compte que la descomposició d'aquest tipus d'adducte es estereoespecífica i que l'èter vinílic que s'aïlla es de configuració Z, cal concloure que l'estereoquímica de 3 és l'esmentada.



La deducció de l'estereoquímica de l'èter d'enol 4 es basa en l'observació del desplaçament químic en l'espectre de ^1H -RMN dels protons vinílic i metoxílic de l'agrupació vinilèter. Ambdós apareixen com a singulets a δ 6.15 i 3.86. El doble enllaç es coplanar amb l'anell d'indole i conseqüentment aquells protons que estiguin en la seva proximitat quedaràn desapantallats. Utilitzan les regles d'additivitat i prenen com a model la desetiluleïna⁵¹, caldria esperar que el protó vinílic endo respecte a l'anell ressonés a δ 6.46 mentre que l'exo ho fés a δ 6.17. Aquest darrer valor coincident amb l'observat per nosaltres ens indueix a postular l'estereoquímica Z per aquest doble enllaç. Per altra part el valor del desplaçament químic usual per metoxils en èters d'enol és de l'ordre de δ 3.4 i per tant en el compost 4, s'observa el desplaçament previst si el grup metoxil es situa en les proximitats de l'anell indòlic.

Encara més, si l'estereoquímica fós la inversa el grup metoxil afectaria anisotròpicament al protó angular en C_5 ⁵², desapantallant-lo a camps baixos $\delta > 3$, la qual cosa no s'observa.



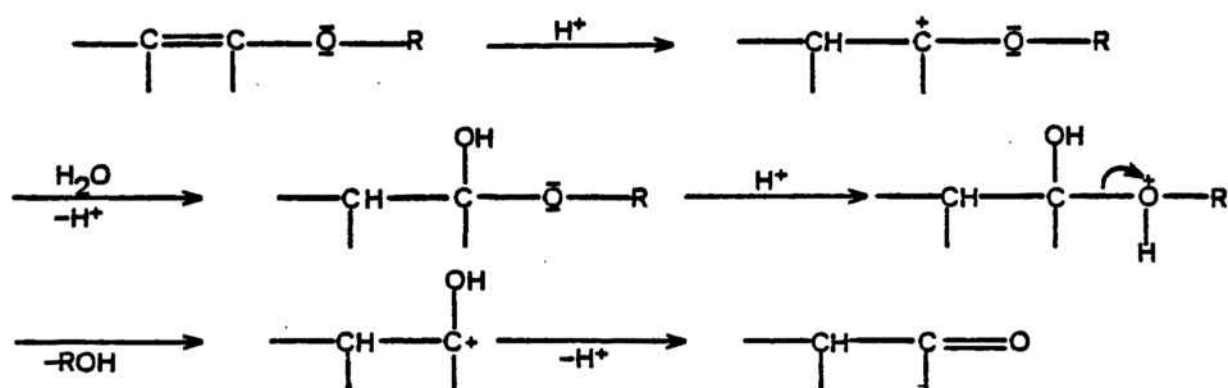


En resum, s'ha assolit amb un rendiment excel·lent la integració d'un atom de carboni funcionalitzat sobre el carboni 2-acilindòlic de la desetildasicarpidona.

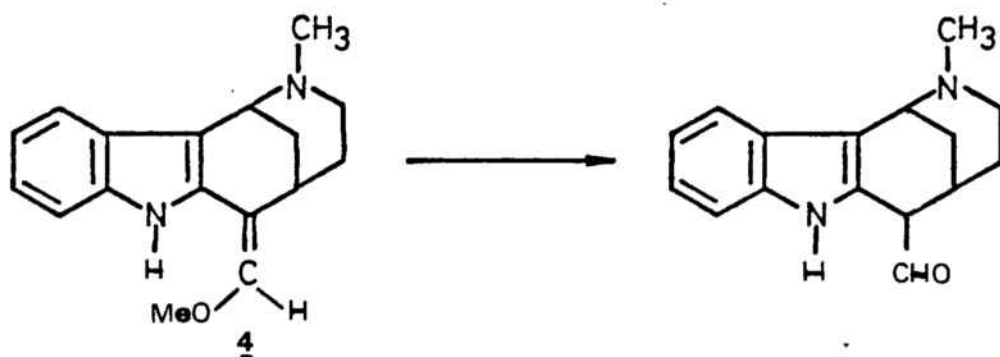
3.3. Intents de transformació del vinilèter 4.

La capacitat d'un èter d'enol per generar un compost carbonílic mitjançant hidròlisi àcida és ben coneguda.

El mecanisme d'aquesta hidròlisi implica⁵³ la protonació inicial sobre el carboni β com a etapa lenta i determinant de la velocitat de reacció, seguida d'addició d'aigua al carbocatió generat, protonació de l'hemiactal i posterior pèrdua d'una molècula d'alcohol.



S'han descrit diverses condicions experimentals per a la transformació d'un èter d'enol en un alhid. La major part d'elles utilitzen àcids protònics a diferents temperatures i temps de reacció. En l'esquema següent es descriuen tots els assaigs duts a terme.



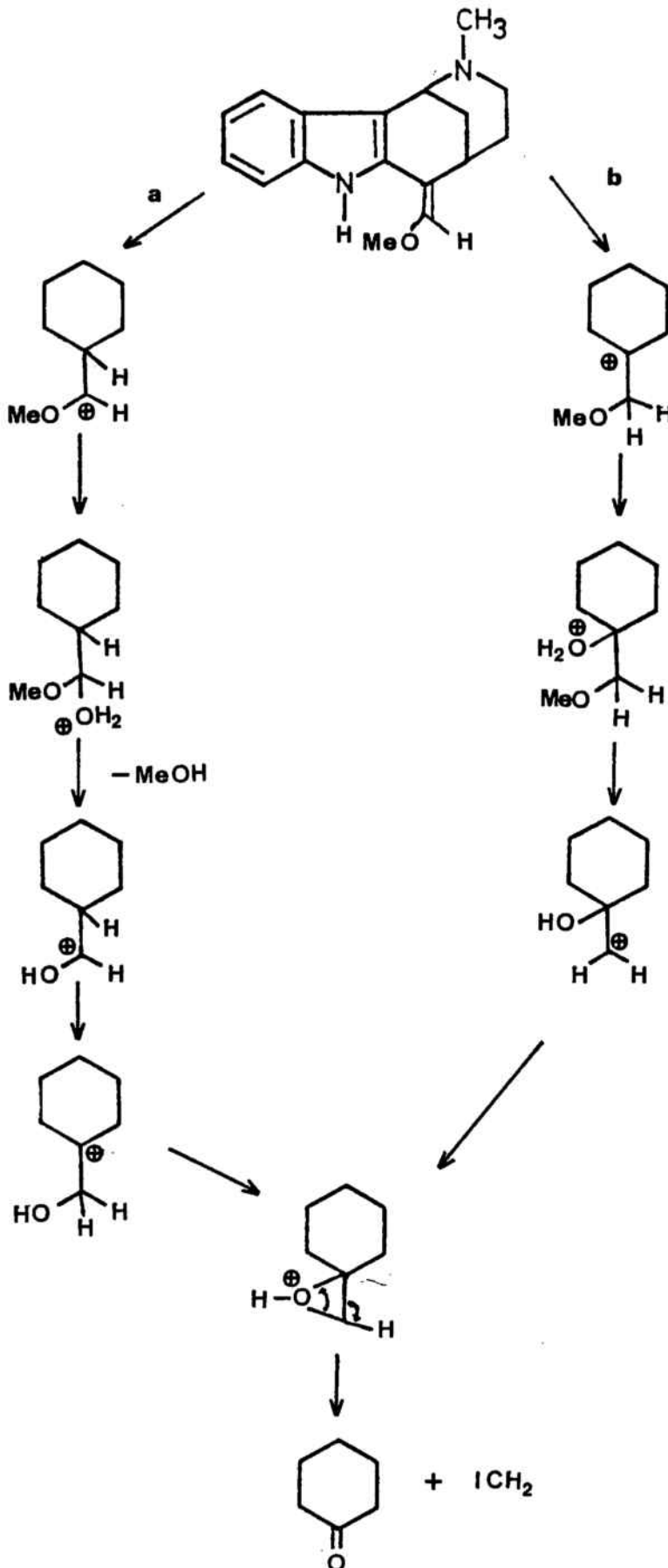
CONDICIONS:

| <u>ÀCID</u> | <u>TEMPERATURA</u> | <u>TEMPS</u> | <u>PRODUCTE OBTINGUT*</u> |
|--|--------------------|--------------|---------------------------|
| HClO ₄ /30% 60% | amb. → 50°C | 1h → 17h | pp-m |
| HClO ₄ /CHCl ₃ ⁵⁴ | amb. | 1h 24h | pp |
| HCl 3N/THF | amb. | 8h | pp |
| HCl 3N/THF | 70°C | 8h | dd |
| HBr/AcOH | amb. | 15h | dd-m |
| pTsOH | 85°C | 2h | pp |
| HCl/MeOH | amb. | 1h | pp |
| BF ₃ /NaI/CH ₃ CN | rfx | 2h | m |

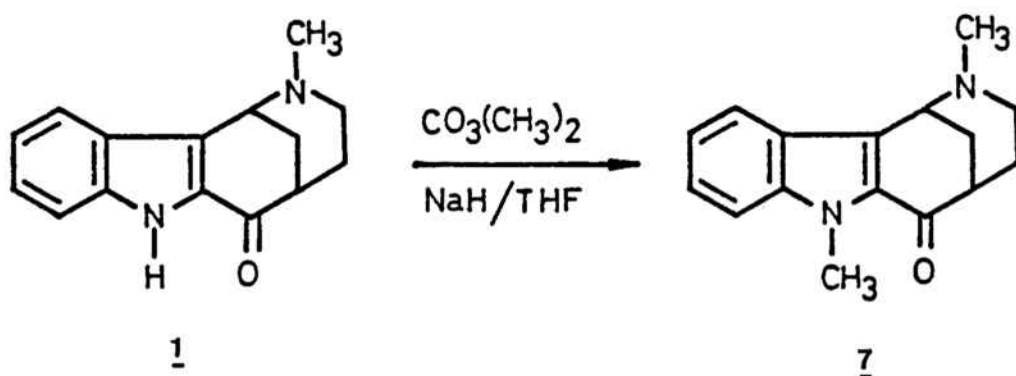
* pp, producte de partida; dd, desetilasicarpidona (1);
m, mescla polimèrica.

Com es dedueix de la taula adjunta, en cap cas es detectà la formació de l'aldehid desitjat. I de forma sorprenent en ocasions s'aïllà la desetilasicarpidona (1). No coneixem un mecanisme plausible per aquest fet, per quant no hem trobat cap procés relacionat amb aquest revertiment del procés. De manera especulativa suggerim una doble evolució de l'èter d'enol cap a la cetona en un medi àcid. En ambdúes, la força propulsora del procés serà la gran estabilitat del carbocatió en la posició α del nucli indòlic. A la via a es produeix una transposició d'hidrur en una etapa clau, mentre que en la via b la regioselectivitat a la protonació de l'èter d'enol s'ha invertit degut a la presència del nucli indòlic conjugat amb el doble enllaç vinílic. La força conjugació d'aquest sistema es manifesta en l'espectre d'infrarroig en el que l'absorció del doble enllaç C=C apa-

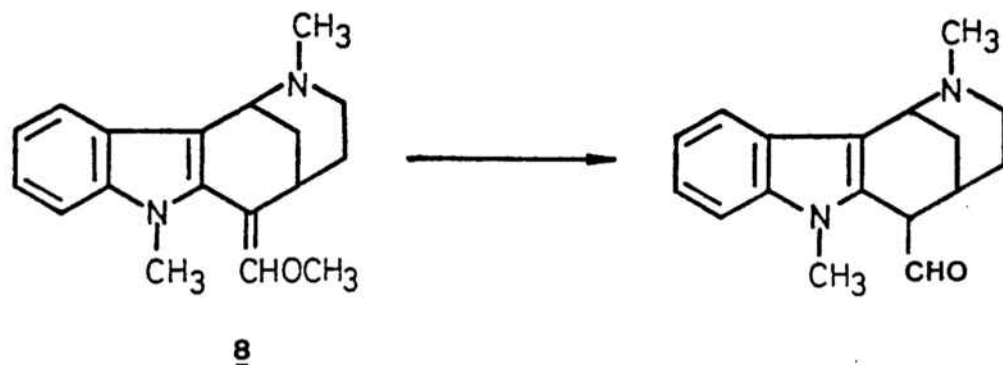
reix a 1650 cm^{-1} , mentre que el valor d'absorció normal per aquest tipus d'enllaç en eters d'enol és 1690 cm^{-1} ⁵⁵.



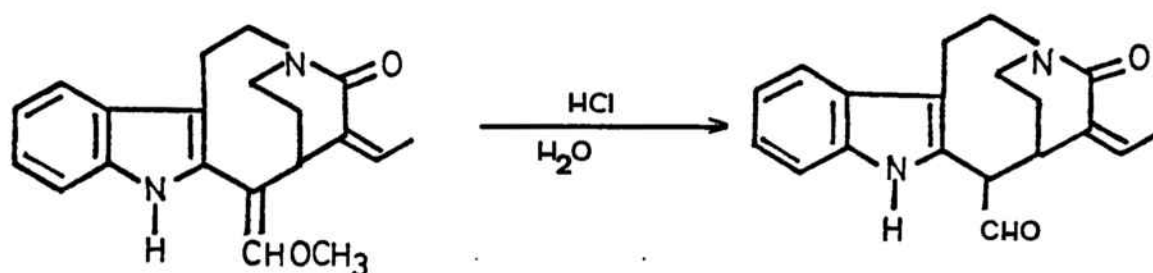
Arribats a aquest punt, decidirem provar la mateixa seqüència de reaccions a partir del derivat metilat sobre el nitrogen indòlic 7, a fi de modificar la basicitat del substracte i comprovar si variava la regioselectivitat en el procés de protonació. Aquest compost es preparà amb bons rendiments per metilació del 2-acilindole 1 amb carbonat de dime-til i hidrur en el sí de tetrahidrofur⁵⁶. En el seu espectre de ressonància magnètica nuclear apareix ara un nou singulet a δ 4.05 corresponent als protons del grup metil unit al nitrogen indòlic.



El 2-acilindole 7 es transformà en el corresponent vinilèter 8 d'acord amb el procediment esmentat anteriorment per la desetildasicarpidona (1). També en aquest cas, resultaren infructuosos els intents de transformar el vinilèter 8 en el corresponent compost carbonílic.

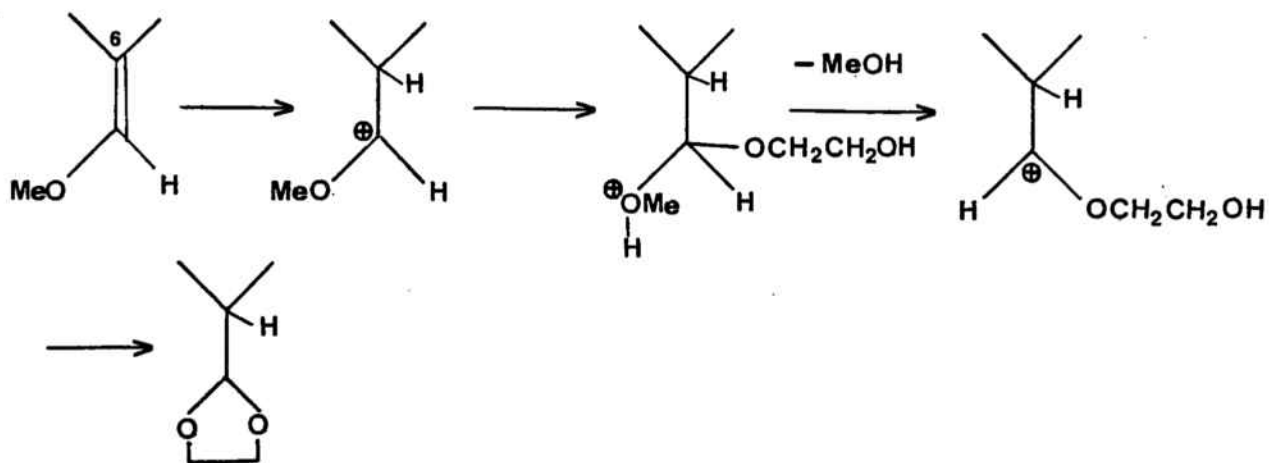


Cal remarcar que en els antecedents de reaccions d'integració sobre 2-acilindoles s'havia esmentat la conversió d'un compost s'aquest tipus en el corresponent vinilèter (p.35). En aquest cas si que s'assoleix la hidròlisi del mateix al corresponent aldehid, però cal ressaltar que l'agrupació d'eter d'èmol no es troba en el mateix pla que el nucli indòlic degut a la geometria de la molècula i conseqüentment la interacció electrònica disminueix considerablement i el comportament del vinilèter esdevé el típic d'un sistema aïllat.

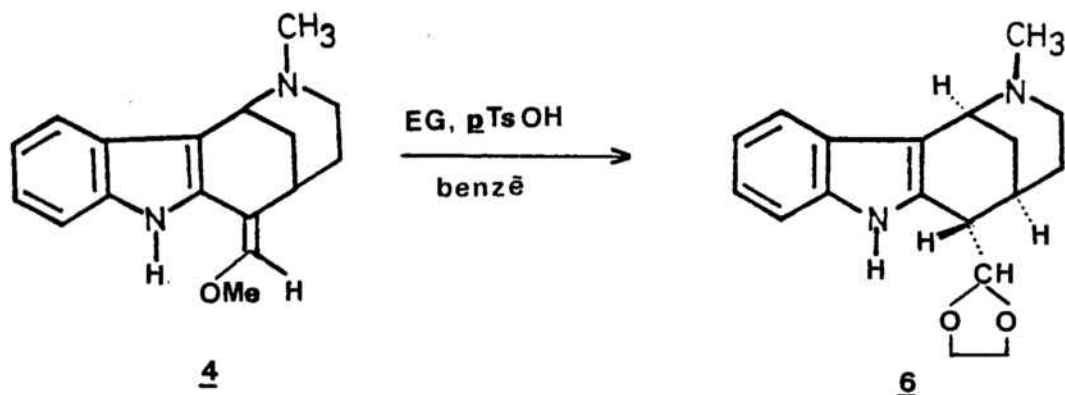


Així doncs, decidirem estudiar un nou tipus de transformació sobre el vinilèter 4. La conversió del vinilèter en compostos acetàtics⁵⁷ en una sola etapa és un procés utilitzat en síntesi i que mecanísticament està relacionat amb el procés hidrolític, però en el que s'utilitza un diol com a nucleòfil.

El tractament de 4 amb etilenglicol en presència d'acid p-toluensulfònic a reflux de benzè proporciona l'acetal destjat 6, si bé amb uns rendiments moderats. El fet que la reacció transcorregués per aquesta via indica que el procés de protonació ha hagut de produir-se sobre el carboni 6 amb la regioselectivitat típica d'èters d'èmol. En aquest cas no té lloc la transposició posterior a la pèrdua de metanol degut a que el procés d'atac nucleofílic es intramolecular i es veu afavorit.

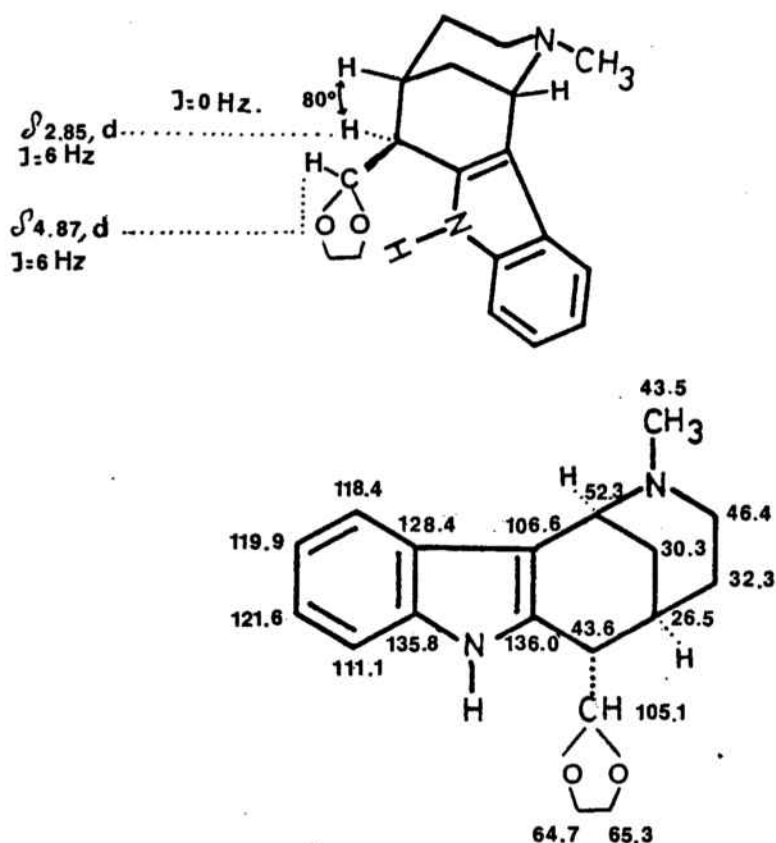


El procés d'acetalització és estereoselectiu, doncs en el mateix es genera un nou centre quiral i s'obté majoritàriament un dels dos epímers possibles. L'estereoquímica de l'acetal resultant es dedueix en base a l'anàlisi de l'espectre de ressonància magnètica nuclear protònica.



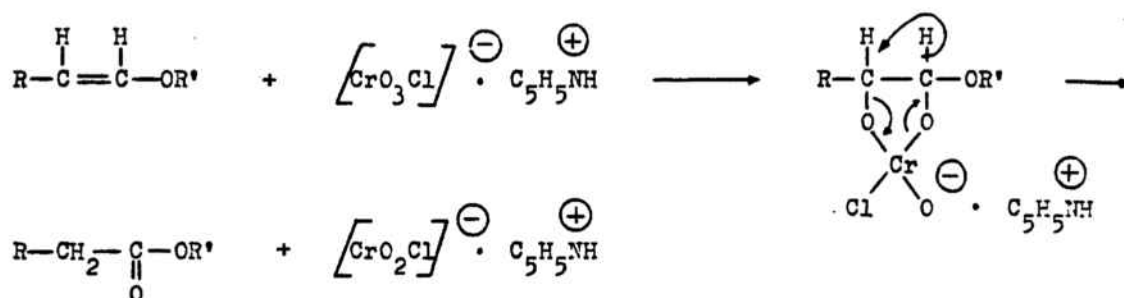
La multiplicitat del senyal atribuïble al protó 6-H (δ 2.85) estableix l'estereoquímica del nou centre quiral. En efecte, al apareixer aquest protó en forma de doblet i tenint en compte el seu acoblament amb el protó acetàtic veí es pot concloure que no mostra acoblament amb el protó 5-H. Considerant les regles de Karplus cal atribuir una relació espacial amb un angle diedre de 80° per ambdós protons, la qual cosa fixa l'estereoquímica del centre quiral 6-C, tal com queda reflectit en la figura adjunta,

L'espectre de ^{13}C -RMN s'acobla plenament amb l'estructura oferta i guarda una excel·lent correlació amb les dades espectroscòpiques conegudes per altres nuclis d'hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole.

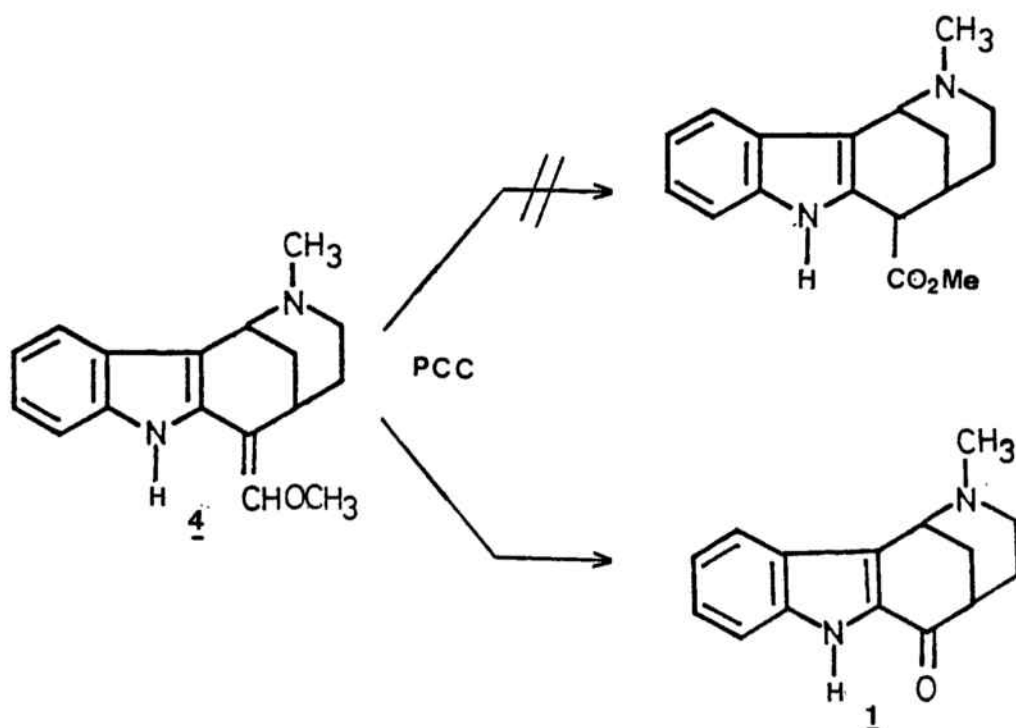


La hidròlisi de l'acetal 6 tampoc fou satisfactòria, per quant s'observà un comportament semblant al de l'èter d'enol precursor. Així, segons les condicions s'obtingué el mateix producte de partida, la desetildasicarpidona, o bé productes de polimerització. Tenint en compte que la hidròlisi d'un acetal guarda relació amb la d'un èter d'enol, cal postular que el mecanisme pel que es produeix l'evolució cap a la desetildasicarpidona serà el mateix en ambdós casos.

Finalment s'assatjà la conversió del vinilèter 4 en el corresponent èter metílic mitjançant un procés oxidatiu. Ha estat descrit que l'acció del clorocromat de piridini (PCC)⁵⁸ enfront de vinilèters forneix esters carboxílics⁵⁹, segons el procés que seguiria el mecanisme adjunt.

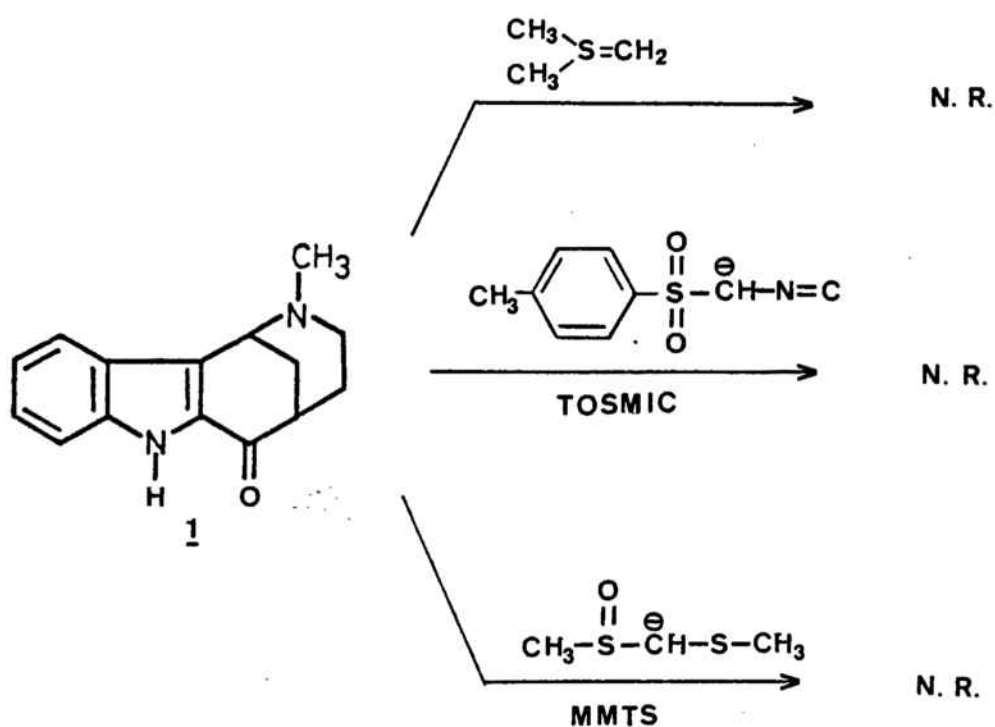


En el nostre cas l'acció del PCC sobre el vinilèter 4 proporciona com un únic producte identificable la desetildasicarpidona 1 amb un rendiment del 63%. Novament es produeix el canvi en la regioselectivitat del procés per la conjugació del nucli indòlic amb l'agrupació vinilèter.



Degut a la impossibilitat de convertir l'èter d'è-
nol 4 en el seu corresponent aldehyd o ester carboxílic, ens
plantejarem l'estudi d'altres tipus de reactius per efectuar
la reacció d'integració. Aquests s'escolliren de manera que
directament donguessin lloc a la funció desitjada o bé l'adduc-
te intermedi fós més facilment, a priori, convertible en el
derivat carbonílic (veure capítol 2).

Així s'assatjaren reaccions de diversos compostos
en els que la generació de l'especie carbanidònica venia afa-
vorida per la presència d'àtoms de sofre. Tal com es reflec-
teix en la figura adjunta en cap cas s'aïllà producte d'in-
tegració i tan sols es recupera el producte de partida inal-
terat, la qual cosa posa de manifest la reactivitat modifi-
cada dels 2-acilindoles degut a la forta conjugació del grup
carbonil cetònic amb el nucli indòlic.



4. PART EXPERIMENTAL

DADES GENERALS

Els espectres d'infrarroig s'han registrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer model 1430. Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó s'han registrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer model R-24B (60 MHz). Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó (200MHz) i de carboni 13 (50.6 MHz) s'han registrat en un espectrofotòmetre model Varian XL-200, de la Facultat de Químiques de Barcelona. Com a referència interna s'utilitzà el tetrametil-silà; el dissolvent utilitzat s'indica en cada cas. Els desplaçaments químics es donen en valors de δ en parts per mil·lió (ppm). Les abreviatures emprades en l'assignació dels senyals son els següents: s, singulet; d, doblet; t, triplet; c, quadruplet; m, multiplet; ba, banda ampla ; sa, singulet ampla. Els punts de fusió s'han realitzat en tubs capil·lars oberts en un aparell Büchi (CTP-MP 300) i no han estat corregits. Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat com a adsorbent, gel de sílice Merck 60 (0.063-0.200 mm, ref. 7734) o alúmina neutra activitat I (Merck, ref. 1077), segons els productes. Per a la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatofolis de gel de sílice Merck 60 HF₂₅₄ (ref. 5554) o bé d'alúmina Merck F₂₅₄ (ref. 5551), localitzant les taques per llum ultraviolada o mitjançant una dissolució 1:1 de iòdur potàssic al 10% d'àcid hexacloroplatínic al 3% en medi aquós. Els eluents emprats en les cubetes han estat èter/acetona/dietilamina en proporció 95:3:2. Els èters, dimetoxietà i tetrahidrofuran anhidre han estat purificats per destil·lació sobre hidrur d'alumini i liti. Totes les concentracions es realitzaren a pressió reduïda. Les dissolucions orgàniques han estat dessecades sobre sulfat sòdic o magnèssic anhidre. Les anàlisi elementals s'han efectuat en un analitzador Perkin-Elmer a l'Institut de Química Bioorgànica de Catalunya.

4.1. 2-Metil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indole (1). -Desetildasicarpidona^{10a}-.

Sobre una dissolució de 12.6 g (260 mmol) de cianur sòdic en 40 ml d'aigua i 60 ml d'èter s'addicionaren gota a gota, a la temperatura de 0°C, 16.7 ml d'àcid clorhídric 6N; a continuació s'addicionaren 20 g (71.68 mmol) del iodur de 1-metil-4-metoxicarbonilpiridini, i seguidament, a la mateixa temperatura, s'afegiren lentament 3.34 g (87.89 mmol) de boro-hidrur sòdic. La dissolució resultant s'agità a temperatura ambient durant 4 hores. A continuació es decantà la fase etèria i s'extragué la fase aquosa amb èter; els extractes eteris reunits, un cop secs i evaporats rendiren 18.47 g (rendiment 71%) de la cianotetrahidropiridina corresponent. Aquests 18.47 g (102.6 mmol) de cianotetrahidropiridina es dissolgueren en 400 ml d'una dissolució aquosa d'àcid acètic al 50% i s'addicionaren 24.04 g (205 mmol) d'indole; la barreja s'agità durant 24 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps s'addicionaren 5.3 ml d'àcid clorhídric concentrat i s'extragué amb benzè. La fase aquosa s'alcalinitzà en fred amb una dissolució concentrada d'hidròxid sòdic i s'extragué amb èter. Els extractes eteris, un cop secs i evaporats proporcionaren 21.6 g (rendiment 78%) de la 2-(3-indolil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-carboxilat de metil, les dades espectroscòpiques de la qual coincideixen amb les descrites previament.

Una dissolució de 15.5 g (57 mmol) de l'esmentada indoliltetrahidropiridina en 150 ml d'etanol s'hidrogenà en presència de 2 g de pal.ladi sobre carbó al 10%. Un cop absorbit el volum teòric d'hidrogen, es filtrà el catalitzador i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, proporcionant 14.8 g (rendiment 95%) de 2-(3-indolil)-1-metil-4-piperidinacarboxilat de metil, com una barreja d'isòmers cis i trans, que fou identificada per les seves dades espectroscòpiques coincidents amb les descrites.

Sobre una dissolució de 17 g (62.5 mmol) d'aquesta barreja en 700 ml de dioxan, s'addicionà una dissolució aquosa d'hidròxid de bari al 4%. La dissolució resultant s'escalfà durant 4 hores a 80°C. A continuació, es refredà i s'afegí neu carbònica (gel sec) fins assolir un pH entre 5 i 6; seguidament, la mescla es filtrà per placa porosa i la dissolució resultant s'evaporà a sequedat proporcionant 14.8 g d'un residu sòlid (rendiment 90%), que s'identificà per cromatografia en capa fina com l'aminoàcid corresponent, sense efectuar cap purificació addicional. Es prengueren 8.8 g d'aquest aminoàcid i es tractaren amb un excés d'àcid polifosfòric (35 g); la barreja resultant s'escalfà a 90°C i es mantingué agitant enèrgicament 1.5 hores, sota atmosfera de nitrogen. A continuació es neutralitzà amb hidròxid amònic concentrat-gel i s'extragué amb èter. Els extractes eteris un cop secs i evaporats, proporcionaren 4.6 g (rendiment 56%) de desetildasicarpidona (1), les dades espectroscòpiques de la qual són coincidents amb les descrites previament.

IR (KBr): 1630 cm^{-1} (C=O).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1.9 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 2.28 (s, 3H, NCH_3); 2.3 (dt, 1H); 2.48 (q, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.77 (m, 1H, 5-H); 4.36 (dd, $J=3$ i 3 Hz, 1H, 1-H); 7.2-7.7 (m, 4H, ArH); 9.8 (ba, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 29.4 (t, C-4); 37.5 (t, C-12); 41.1 (d, C-5); 44.3 (c, NCH_3); 46.3 (t, C-3); 52.1 (d, C-1); 112.8 (d, C-8); 121.0 i 122.0 (d, C-11 i C-10); 122.5 (s, C-11b); 126.7 (d, C-11a); 126.8 (s, C-9); 133.2 (s, C-6a); 138.2 (s, C-7a); 194.2 (s, C=O).

4.2. Òxid de difenilmetoximetilfosfina (2)³¹.

Una barreja de 28.8 g (109.8 mmol) de trifenilfosfina i 9.6 g (119.2 mmol) de clorometil metil èter en 72 ml de benzè anhidre s'escalfà a 50°C durant 135 hores. El precipitat aparegut es rentà amb èter anhidre i es filtrà. El sòlid format es dissolgué en 60 ml d'una dissolució aquosa

d'hidròxid sòdic al 30%, i a continuació s'escalfà i es destil·là el benzè format. Seguidament, la mescla de reacció es refredà i s'extragué amb cloroform. Els extractes cloroformics, un cop secs i evaporats, proporcionaren un residu sòlid que fou cristal·litzat d'acetat d'etil i donà 23 g (rendiment 85%) de l'òxid de fosfina 2. Una mostra presentà un punt de fusió de 113-115°C (Lit.³¹ 114-116°C).

RMN (CDCl₃): 3.35 (s, 3H, OCH₃); 4.12 (d, J=7 Hz, 2H, PCH₂); 7.2-7.9 (m, 10H, Ph₂PO).

4.3. (Z)-2-Metil-6-(metoximetilen)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole (4).

A una dissolució de diisopropilamina (5.5 ml, 37.5 mmol) en tetrahidrofuran anhidre (15 ml) s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen i a la temperatura de -70°C, 24 ml (37.5 mmol) de n-butil·liti 1.6 M en hexà. Quan la barreja assolí la temperatura de 0°C s'addicionà lentament una dissolució de 8.23 g (33.32 mmol) de l'òxid de difenilmetoximetilfosfina (2) en 75 ml de tetrahidrofuran anhidre, mantenint la mescla sota agitació durant 10 minuts addicionals a la mateixa temperatura. La dissolució vermell-taronja resultant es refredà de nou a -70°C i s'addicionà lentament una dissolució de 2 g (8.33 mmol) de desetildasicarpidona (1) en 150 ml de tetrahidrofuran anhidre. La barreja es deixà pujar gradualment a temperatura ambient, i l'agitació es mantingué a 40°C durant 24 hores. A continuació la barreja es vessà sobre aigua i s'extragué amb acetat d'etil. Els extractes orgànics foren acidificats amb àcid clorhídric 2N, i la solució aquosa basificada amb una solució aquosa d'hidròxid amònic al 10% i extreta amb acetat d'etil. Els extractes orgànics secs i evaporats rendiren 1.9 g (rendiment 85%) de l'èter d'enol 4, que fou homogeni per cromatografia en capa fina sobre alúmina (èter/acetona/dietilamina 95:3:2) i fou usat directament en la següent reacció. Una mostra analítica fou obtinguda per cromatografia en columna sobre alúmina (acetat d'etil/dietilamina 99:1).

IR (CHCl₃): 3440 cm⁻¹ (N-H); 1650 cm⁻¹ (C=C).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1.57 (dm, J=12 Hz, 1H, 4-Hec); 1.93 (dq, J=13 i 3 Hz, 1H, 12-H); 2.2-2.7 (m, 6H); 2.36 (s, 3H, NCH₃); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 4.37 (dd, J=3 Hz, 1H, 1-H); 6.15 (s, 1H, =CH); 7.1-7.5 (m, 4H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 29.1 (5-C); 34.0 i 34.4 (4- i 12-C); 43.9 (NCH₃); 46.5 (3-C); 52.8 (1-C); 60.7 (OCH₃); 105.7 (6-C); 110.7 (11b-C); 110.9 (8-C); 118.4 (11-C); 119.9 (10-C), 121.7 (9-C); 127.6 (11a-C); 135.2 i 135.8 (6a- i 7a-C); 143.3 (=CH OMe).

Una mostra del picrat corresponent, cristal·litzat d'etanol, presentà un punt de fusió de 165-167°C. Anàlisi calculada per C₂₃H₂₃N₅O₈: C, 55.23; H, 4.66; N, 14.08. Trobada: C, 55.44; H, 4.91; N, 13.92.

Quan la reacció es dugué a terme amb les mateixes condicions inicials citades anteriorment, però solament es deixà la barreja de reacció durant 15 hores a temperatura ambient, juntament amb l'èter d'enol 4 (55%) s'aïllà l'adducte intermedi (1RS,5SR,6SR)-2-metil-6-[(SR)-(difenilfosforil)]metoximetil -1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole (3, 32%). Ambdós compostos es separaren per cromatografia en columna (SiO₂, AcOEt/Et₂NH, 99:1). Una mostra recristal·litzada d'acetona-etanol mostrà un punt de fusió de 234-236°C.

IR (KBr): 2500-3500 cm⁻¹ (O-H); 1140 cm⁻¹ (P=O).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1.7 (m, 1H, 12-Hax); 2.05 (tm, J=13 Hz, 2H, 3- i 4-Hax); 2.20 (s, 3H, NCH₃); 2.2-2.6 (m, 4H, 3-, 4-, 5- i 12-Hec); 2.71 (s, 3H, OCH₃); 4.18 (br s, 1H, 1-H); 4.48 (d, J=7 Hz, 1H, CHPO); 5.5 (ba, 1H, OH); 7.0-8.0 (m, 14H, ArH); 10.4 (ba, 1H, NH).

¹³C-RMN (50.3 MHz, CDCl₃): 26.1 (12-C); 33.0 (4-C); 33.6 (5-C); 44.1 (NCH₃); 46.3 (3-C); 51.9 (1-C); 61.7 (OCH₃); 74.8 (6-C); 87.4 (C-PO); 108.3 (11b-C); 111.7 (8-C); 119.4 (11-C); 119.8 (10-C); 122.2 (9-C); 127.4 (11a-C); 128.6, 128.8 (m, Ar); 130.6, 130.9 (p-Ar); 132.5, 132.6 (O-Ar); 136.2 (7a-C); 137.5 (6a-C).

Anàlisi calculada per C₂₉H₃₁N₂O₃P: C, 71.58; H, 6.42; N, 5.75. Trobada: C, 71.60; H, 6.38; N, 5.84.

4.4. (1RS,5SR,6SR)-6-hidroxi-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole (5).

Sobre una suspensió de 316 mg (8.33 mmol) d'hidrur d'alumini i liti en 6 ml de dioxan anhidre, s'addicionà una dissolució de 0.2 g (0.83 mmol) de desetildasicarpidona (1) en 20 ml de dioxan anhidre. La barreja de reacció s'escalfà a reflux durant 20 hores. Després de refredar, s'addicionaren 2 ml d'aigua gota a gota i 10 ml d'una dissolució aquosa 5N d'hidròxid sòdic, es decantà el dioxan, i la capa aquosa s'extragué amb èter. Els extractes orgànics secs i evaporats a pressió reduïda, rendiren 160 mg (rendiment 79%) de l'alcohol 5.

Una mostra de 4 recristal·litzada d'etanol absolut-èter anhidre, presentà un punt de fusió de 200-202°C.

Anàlisi calculada per a $C_{15}H_{18}N_2O$: 1/4 EtOH: C, 73.28; H, 7.68; N, 11.03. Trobada: C, 73.05; H, 7.58; N, 11.22.

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (N-H); 3400 cm^{-1} (O-H).

RMN (DMSO): 2.02 (s, 3H, NCH_3); 3.85 (ta, 1H, 1-CH); 4.8 (d, $J=7$ Hz, 1H, 6-CH); 6.7-7.4 (m, 4H, indole); 10.05 (sa, 1H, N-H).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1.90-2.55 (m, 7H); 2.29 (s, 3H, NCH_3); 4.17 (ta, 1H, 1-CH); 5.14 (d, $J=6$ Hz, 1H, 6-CH); 7.02-7.52 (m, 4H, indole); 8.57 (sa, 1H, N-H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 24.4 (d, C-5); 31.8 (t, C-4); 34.6 (t, C-12); 44.6 (c, NCH_3); 46.5 (t, C-3); 51.9 (d, C-1); 67.9 (d, C-6); 106.9 (s, C-11b); 111.0 (d, C-8); 119.4 (d, C-11); 119.8 (d, C-10); 121.9 (d, C-9); 127.8 (s, C-11a); 136.1 (s, C-6a); 137.7 (s, C-7a).

4.5. Hidròlisi del vinilèter 4.

A una dissolució de 280 mg (1.05 mmol) de 4 en 10 ml de tetrahidrofuran, s'hi adicionaren 10 ml d'àcid clorhídric 3N, adquirint la dissolució una coloració vermella. La dissolució així formada es mantingué sota agitació 8 hores a la temperatura de 80°C. A continuació s'addiciona aigua i s'extragué amb eter. La fase aquosa es basificà amb una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 10% i s'extragué amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, es rentaren repetides vegades amb una dissolució saturada de clorur sòdic, i un cop secs i evaporats proporcionaren un oli que es purificà per cromatografia en columna de sílice. En eluir amb cloroform/dietilamina 99:1 s'obtingueren 180 mg (rendiment 72%) d'un producte que per les seves dades espectroscòpiques i pel seu comportament cromatogràfic s'identificà com la 20-desetildasicarpidona 1.

4.6. 2,7-Dimetil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole (7).

A una suspensió de 2 g (8.33 mmol) de desetildasicarpidona 1 i 2.5 g (58.44 mmol) d'hidrur sòdic 55% en 100 ml de tetrahidrofuran anhidre, s'addicionà una dissolució de 35.1 ml (417 mmol) de carbonat de dimetil en 60 ml de tetrahidrofuran anhidre, sota atmosfera de nitrogen. Es mantingué l'agitació a refluxe durant 72 hores. A continuació, la mescla es vessà sobre 500 ml d'aigua freda, s'acidificà amb una dissolució d'àcid clorhídric 1N i s'extragué amb diclormetà. La fase aquosa es basificà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic 2N i s'extragué amb diclormetà. Els extractes orgànics es rentaren repetidament amb aigua, i un cop secs i evaporats proporcionaren 1.24 g (rendiment 59%) del compost (7).

IR (NaCl): 1650 cm^{-1} (C=O).

RMN (CDCl_3): 2.20 (s, 3H, NCH_3); 4.00 (s, 3H, NCH_3 indole); 4.20 (ta, 1H, 1-CH); 6.8-7.6 (m, 4H, indole).

4.7. 2,7-Dimetil-6-metoximetilen-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole (8).

A una dissolució de diisopropilamina (1.24 ml, 8.86 mmol) en tetrahidrofuran anhidre (3 ml) s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen i a la temperatura de -70°C , 5.5 ml (8.86 mmol) de n-butilliti 1.6 M en hexà. Quan la barreja assolí la temperatura de 0°C s'addicionà lentament una dissolució de 1.95 g (7.88 mmol) de l'òxid de difenilmetoximetilfosfina (2) en 16 ml de tetrahidrofuran anhidre, mantenint-se la mescla sota agitació durant 10 minuts addicionals a la mateixa temperatura. El derivat lític vermellós així format es refredà a -70°C i s'addicionà lentament la dissolució de 0.5 g (1.97 mmol) del 2-acilindole 7 en 40 ml de tetrahidrofuran anhidre. La barreja es deixà pujar paulatinament a -5°C i es mantingué agitant a aquesta temperatura 3 hores, i a continuació es deixà pujar a temperatura ambient, mantenint-se així l'agitació durant 17 hores. Transcorregut aquests temps la barreja de reacció es vessà sobre aigua i s'extragué amb acetat d'etil. A fi d'eliminar l'excés de reactiu, l'oli obtingut es purificà per cromatografia en columna de sílice. En eluir amb cloroform/metanol 95:5 s'obtingueren 230 mg (rendiment 42%) del compost 8.

IR (CHCl_3) : 1645 cm^{-1} (C=C).

RMN (CDCl_3): 2.12 (s, 3H, NCH_3); 3.6 (s, 3H, OCH_3); 3.75 (s, 3H, NCH_3); 4.05 (ta, 1H, 1-CH); 5.8 (s, 1H, =CH); 6.8-7.4 (m, 4H, indole).

4.8. (1RS,5SR,6RS)-2-Metil-6-(etilendioxi)metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole (6).

A una dispersió de 1.16 g (4.33 mmol) de l'èter d'enol 4 en 30 ml de benzè, s'addicionaren 2.5 ml (43.3 mmol) d'etilenglicol i 1.23 g (6.5 mmol) d'àcid p-toluensulfònic monohidratat. La barreja sotmesa a agitació es manté a reflux 2 hores, provocant l'eliminació de l'aigua amb un sistema Dean-Stark. A continuació s'evaporà el benzè, es basificà amb una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 10% i s'extragué amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits es rentaren diversos cops amb una dissolució saturada de clorur sòdic, i un cop secs i evaporats rendiren un solid marronós que es purificà per cromatografia en columna sobre alúmina. En eluir amb acetat d'etil/dietilamina 99:1 s'obtingueren 100 mg d'una barreja d'epímers i posteriorment 400 mg de l'acetat 6 (rendiment global 38%).

IR (CHCl₃): 3420 cm⁻¹ (NH).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1.68 (dm, 1H); 2.0-2.3 (m, 4H); 2.34 (s, 3H, NCH₃); 2.36 (sa, 1H); 2.58 (d, J=6 Hz, 1H); 2.85 (d, J=6.5 Hz, 1H, 6-H); 3.9 (m, 4H, OCH₂); 4.24 (dd, J=3 Hz, 1H, 1-H); 4.87 (d, J=6 Hz, 1H, HCO); 7.1-7.5 (m, 4H, Arh); 8.7 (sa, 1H, NH).

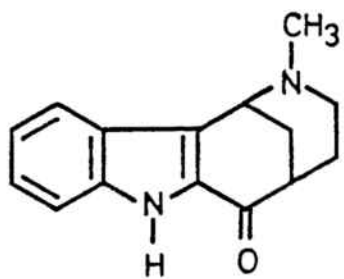
¹³C-RMN (CDCl₃): 26.5 (5-C); 30.3 (12-C); 32.3 (4-C); 43.5 (NCH₃); 43.6 (6-C); 46.4 (3-C); 52.3 (1-C); 64.7 i 65.3 (OCH₂); 105.1 (CHexocíclic); 106.6 (11b-C); 111.1 (8-C); 118.4 (11-C); 119.9 (10-C); 121.6 (9-C); 128.4 (11a-C); 135.8 (7a-C); 136.0 (6a-C).

Una nostra del picrat corresponent, cristal·litzat d'etanol, presenta un punt de fusió de 122-124°C. Anàlisi calculada per C₂₄H₂₅N₅O₉: C, 54.65; H, 4.78. Trobada: C, 54.22; H, 4.41.

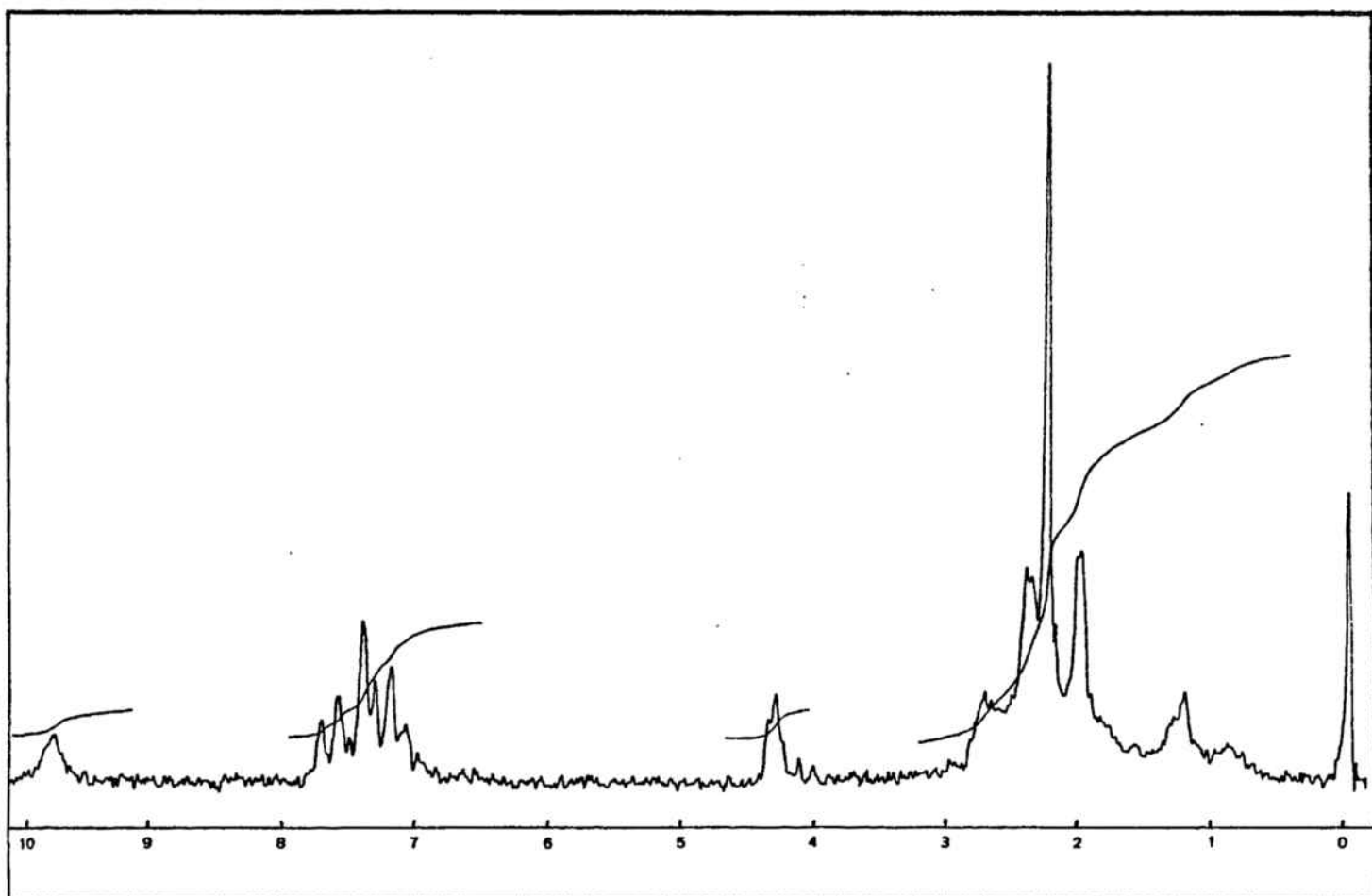
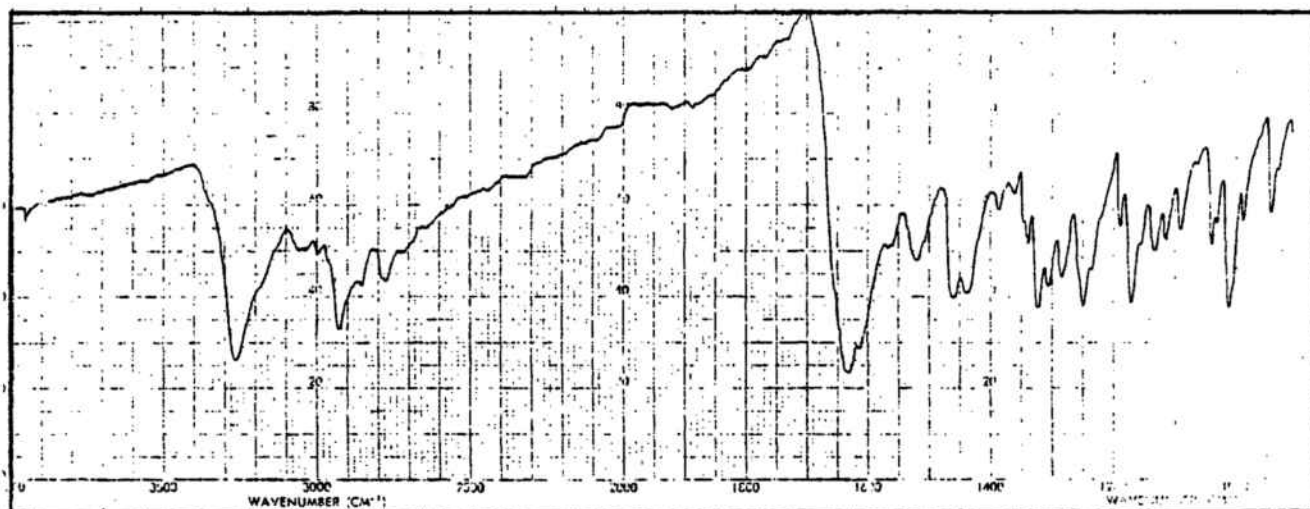
4.9. Oxidació del vinilèter 4.

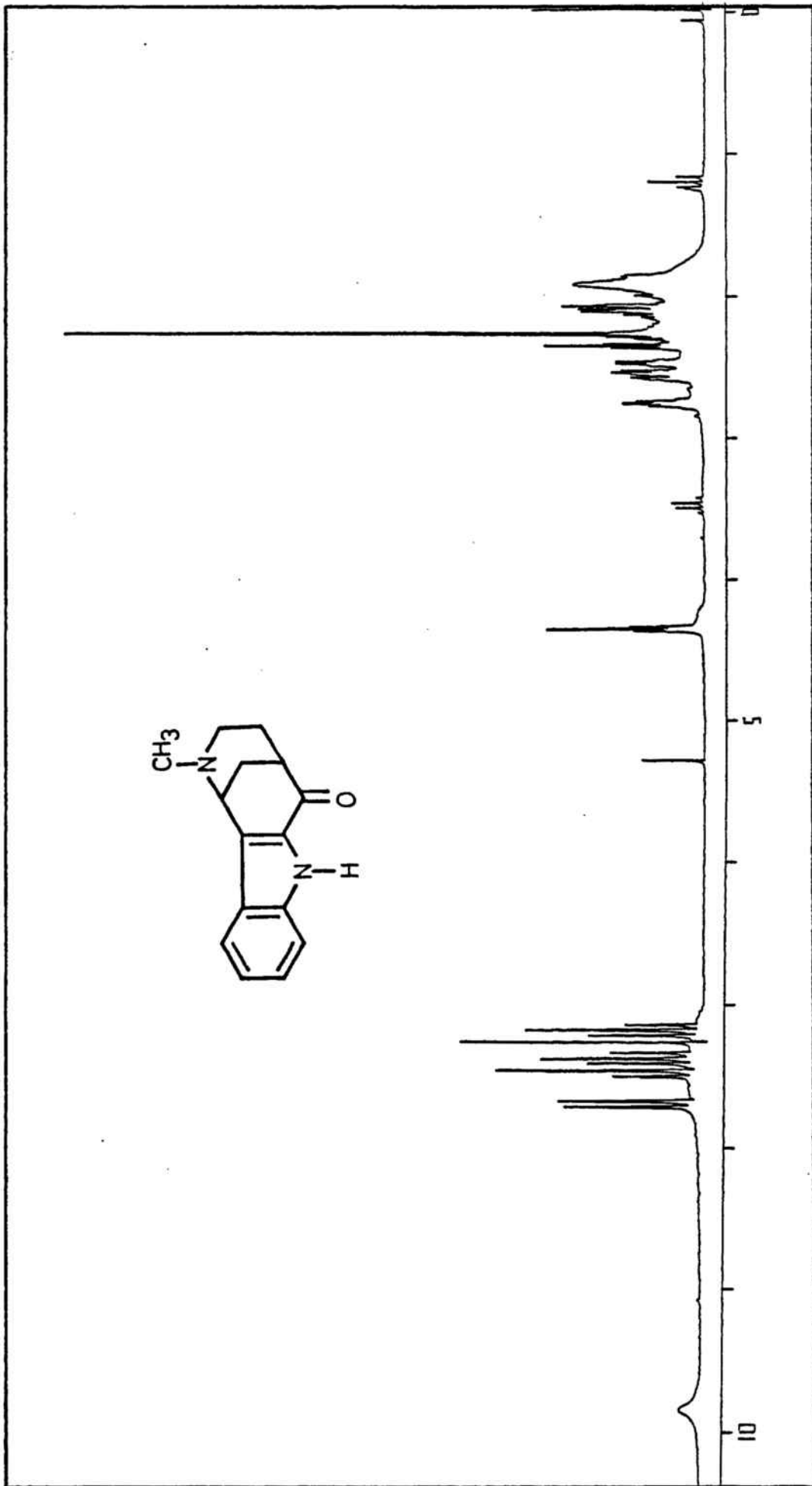
A una suspensió de 323 mg (1.5 mmol) de clorocromat de piridini (PCC, Fluka) en 5 ml de clorur de metilè anhidre s'addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 200 mg (0.75 mmol) del hidrocloreur del vinilèter 4-format previament per addició d'èter clorhídric al vinilèter 4 i posterior evaporació de l'èter- en 10 ml de clorur de metilè anhidre. Es pren la precaució de protegir de la llum el matràs de reacció, a la que és sensible el PCC. La mescla així obtinguda es mantingué sota agitació a temperatura ambient durant 2 hores; transcorregut aquest temps s'aprecià la formació d'un precipitat negre en el fons del matràs, que no es solubilitza per l'addició d'una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 10%. Després d'extreure amb aquesta dissolució, el precipitat format s'extragué amb cloroform. Ambdúes fases orgàniques es reuniren i es filtraren per celita. El filtrat un cop evaporat, proporcionà un residu que es dissolgué en acetat d'etil i s'extragué amb àcid clorhídric al 10%; la fase aquosa es basificà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic 2N i s'extragué amb acetat d'etil. Els extractes orgànics un cop secs i evaporats, proporcionaren 106 mg (rendiment 63%) d'un compost que per les seves dades espectroscòpiques i pel seu comportament cromatogràfic, s'identificà com la desetildasicarpidona (1).

5. ESPECTRES D'IR I RMN



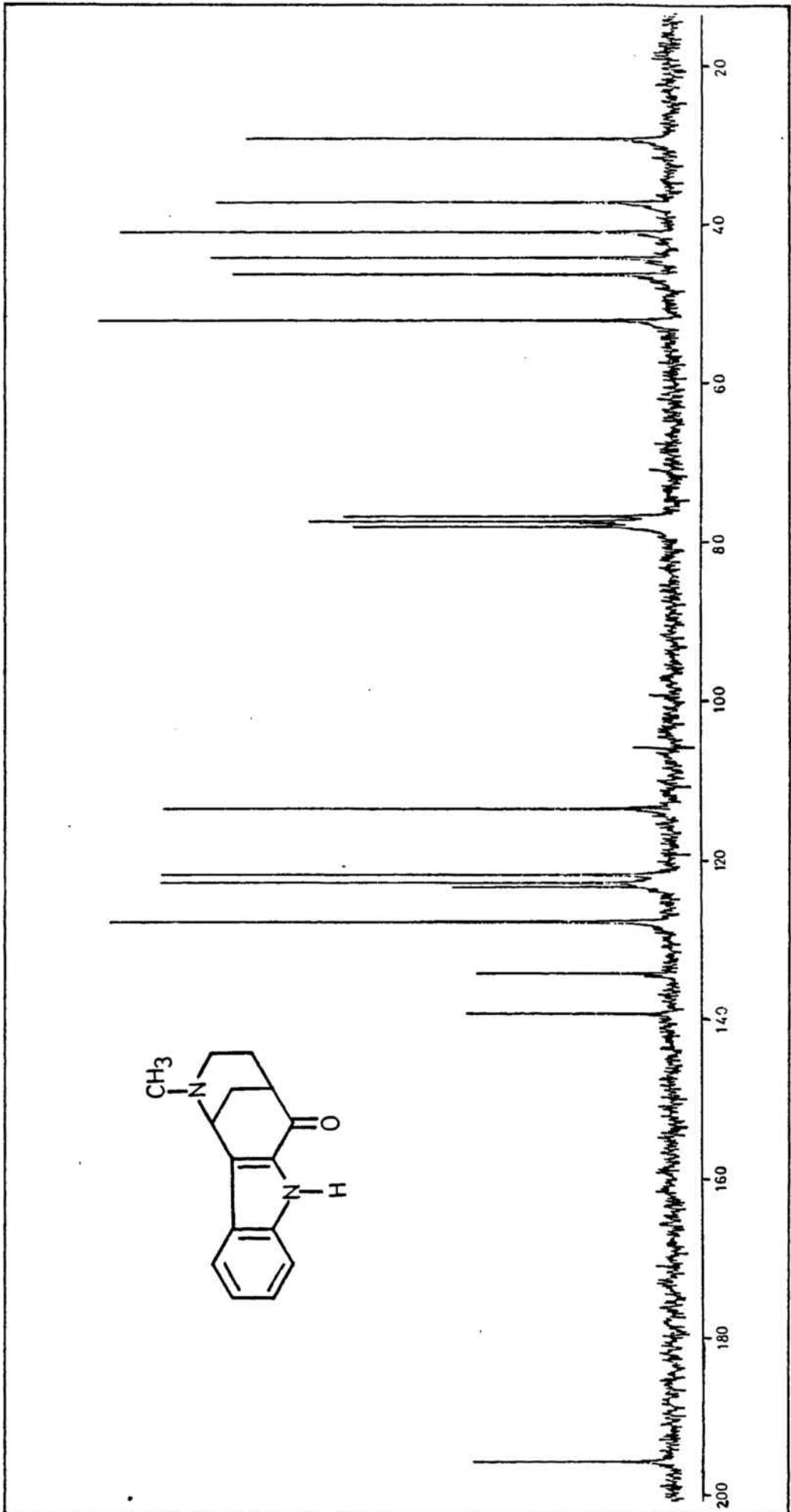
20-Desetildasicarpidona (1).

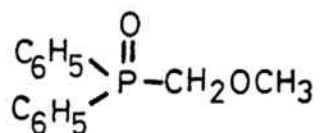




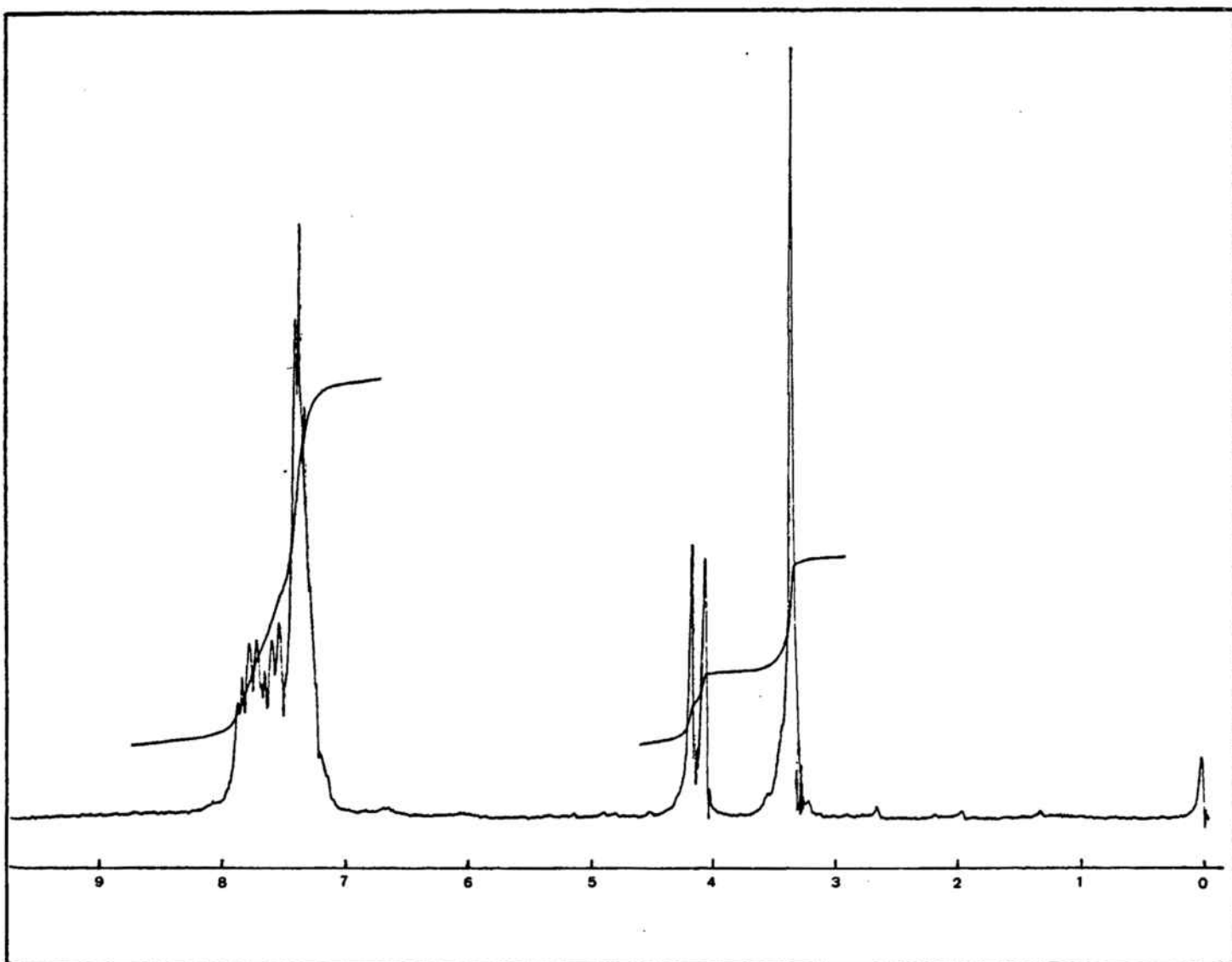
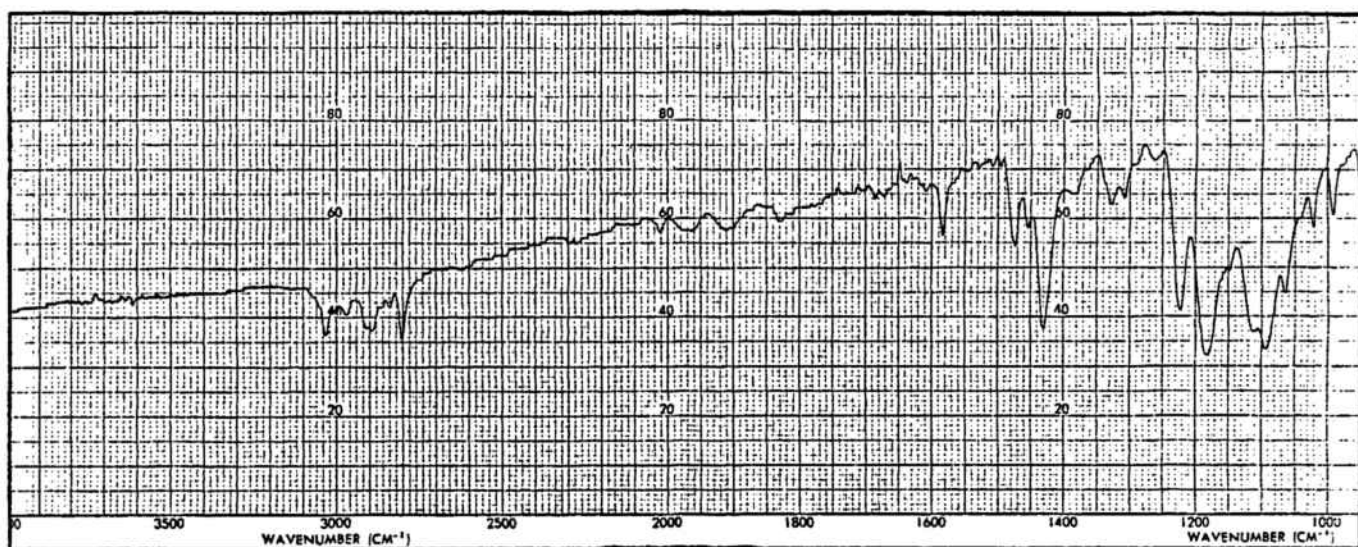
Espectre de $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz) del compost (1).

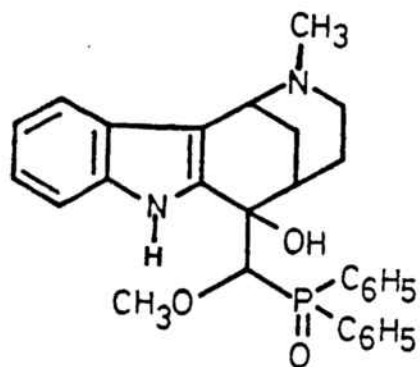
Espectre de ^{13}C -RMN del compost (1).



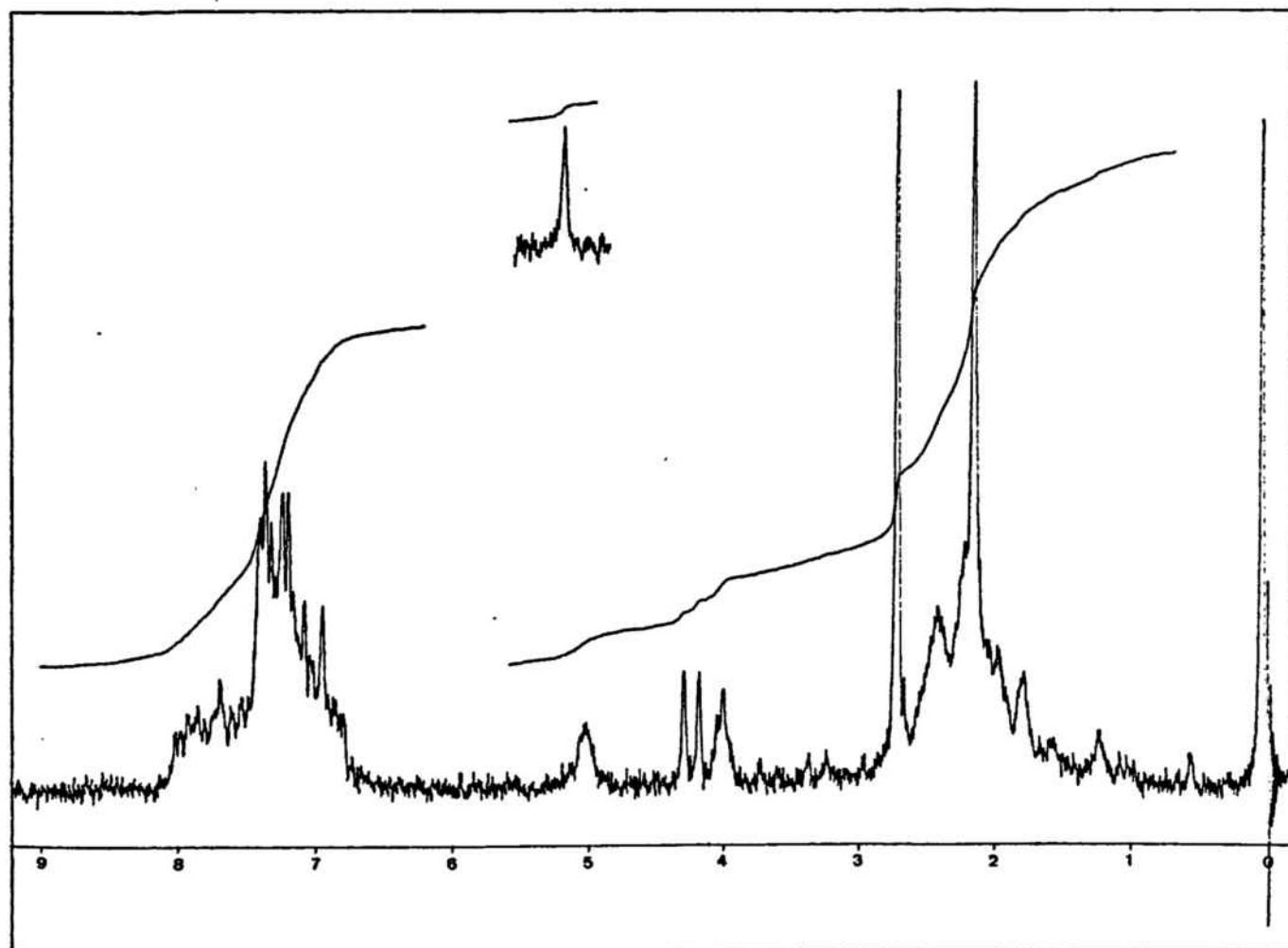
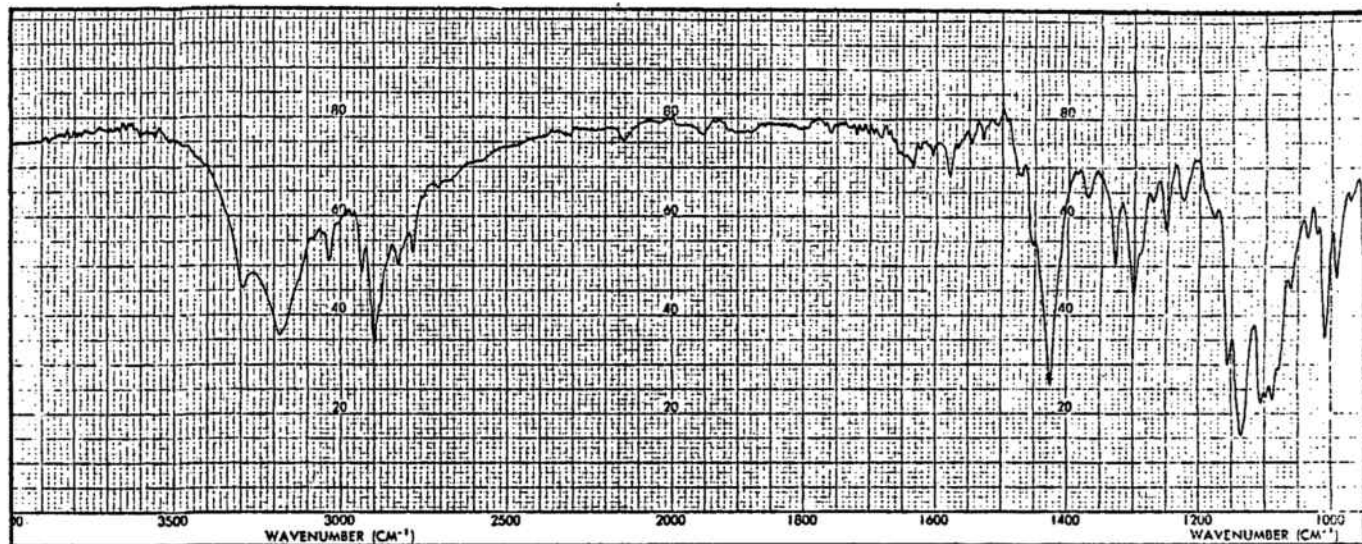


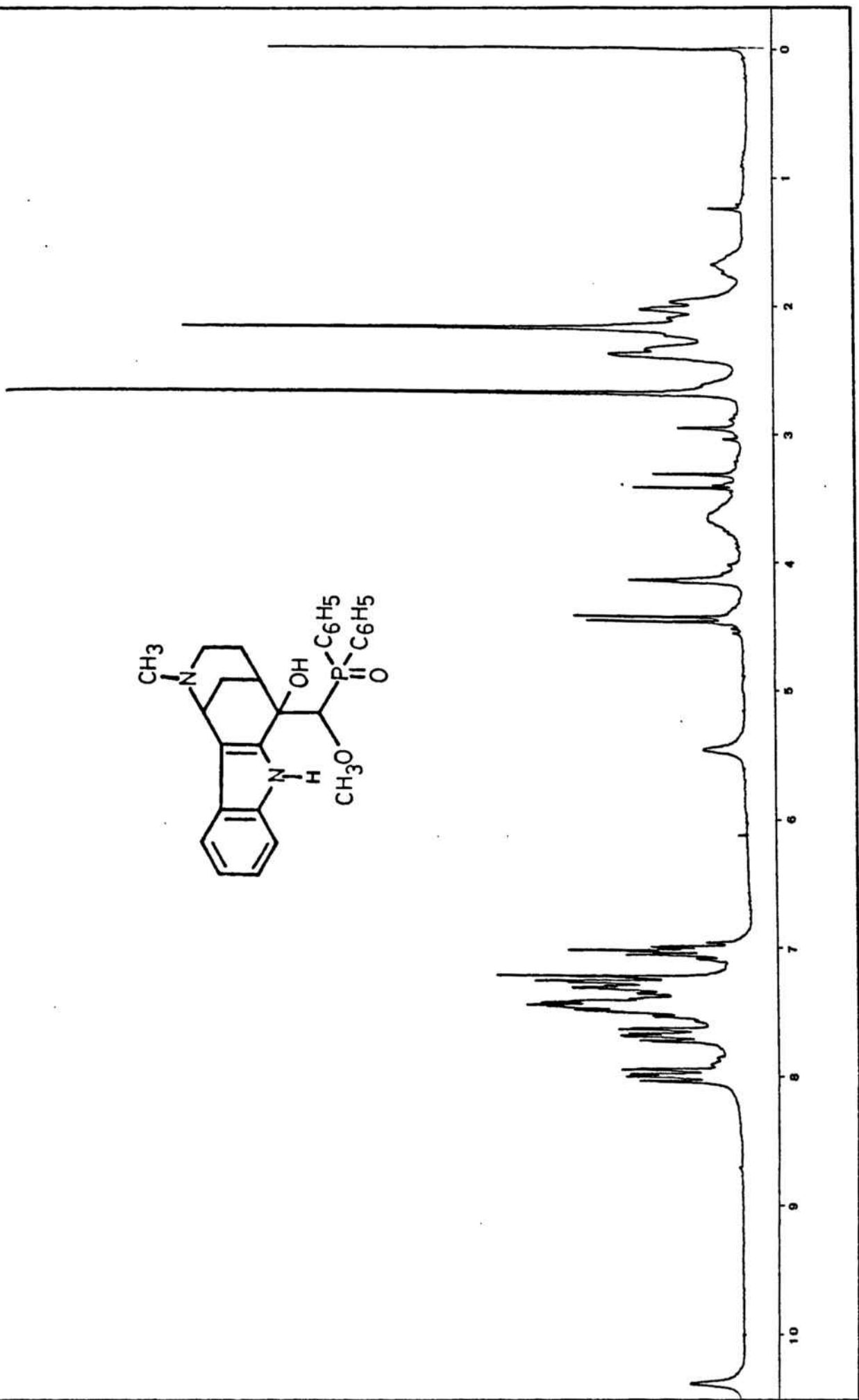
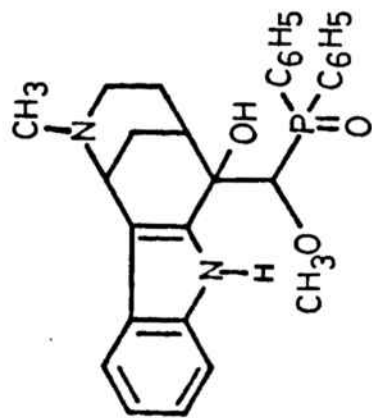
Òxid de difenilmetoximetilfosfina
(2).



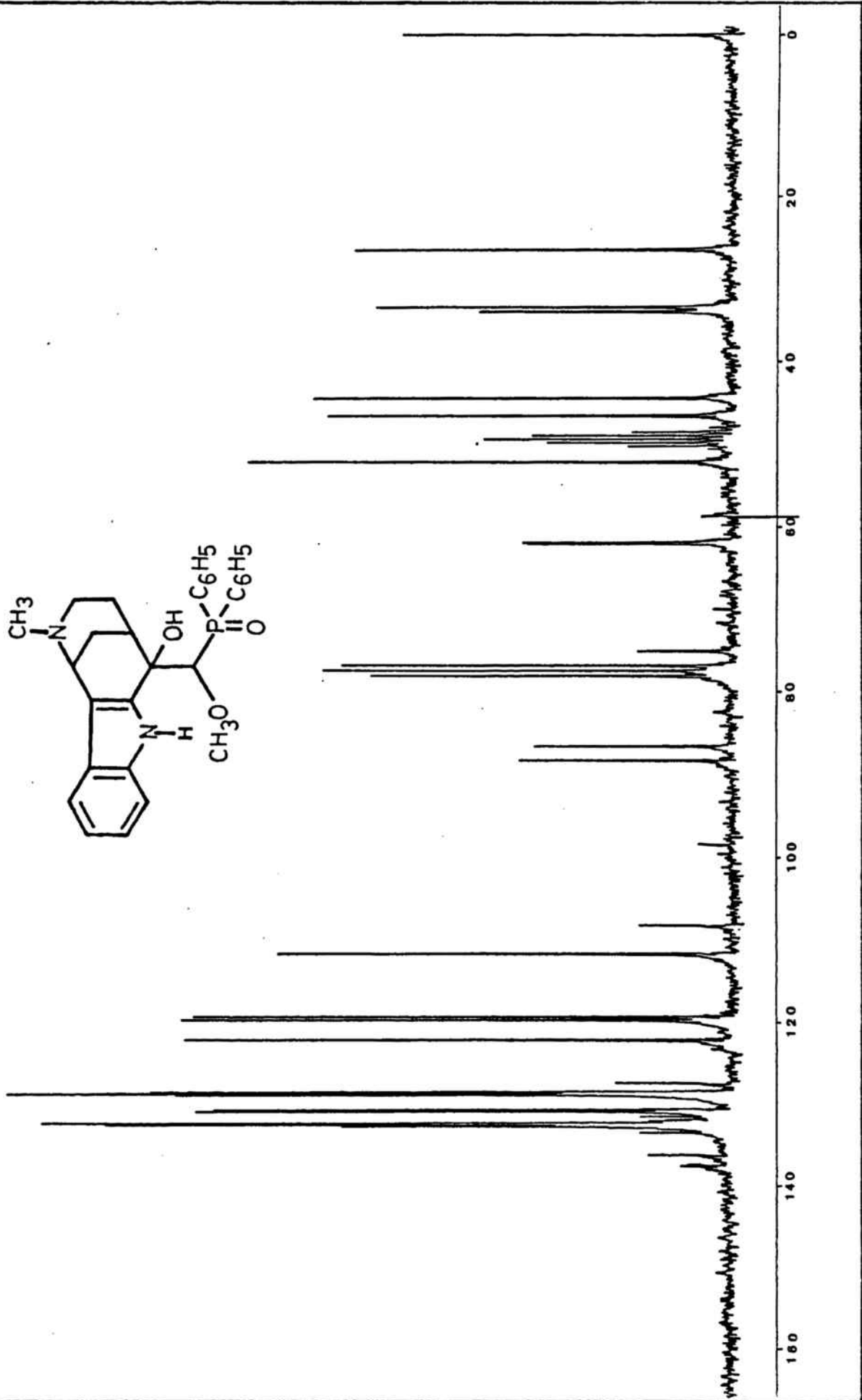
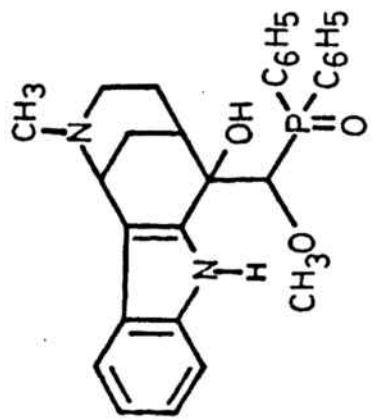


6-[(Difenilfosforil)metoximetil]-
6-hidroxi-2-metil-1,2,3,4,5,6-
hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]
indole (3).

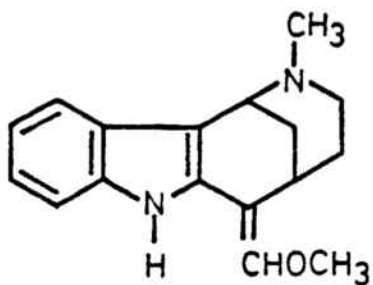




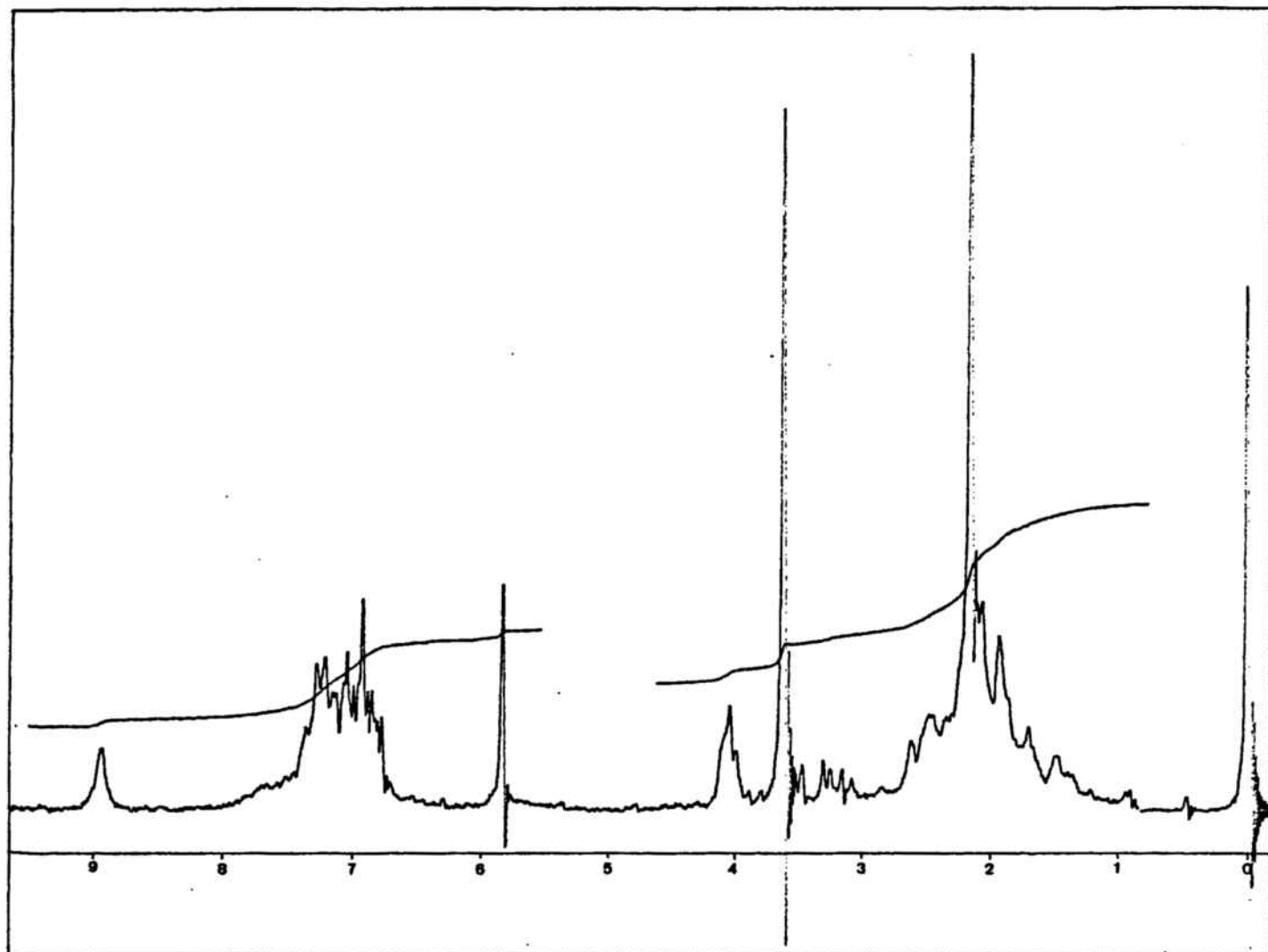
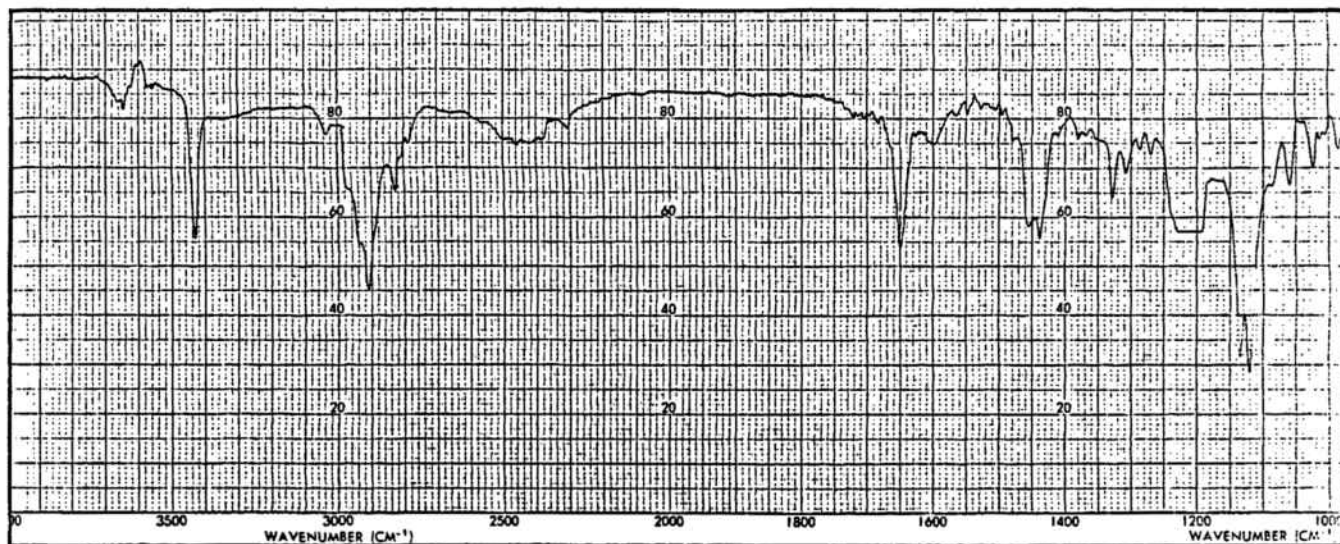
Espectre de ¹H-RMN (200 MHz) del compost (3).

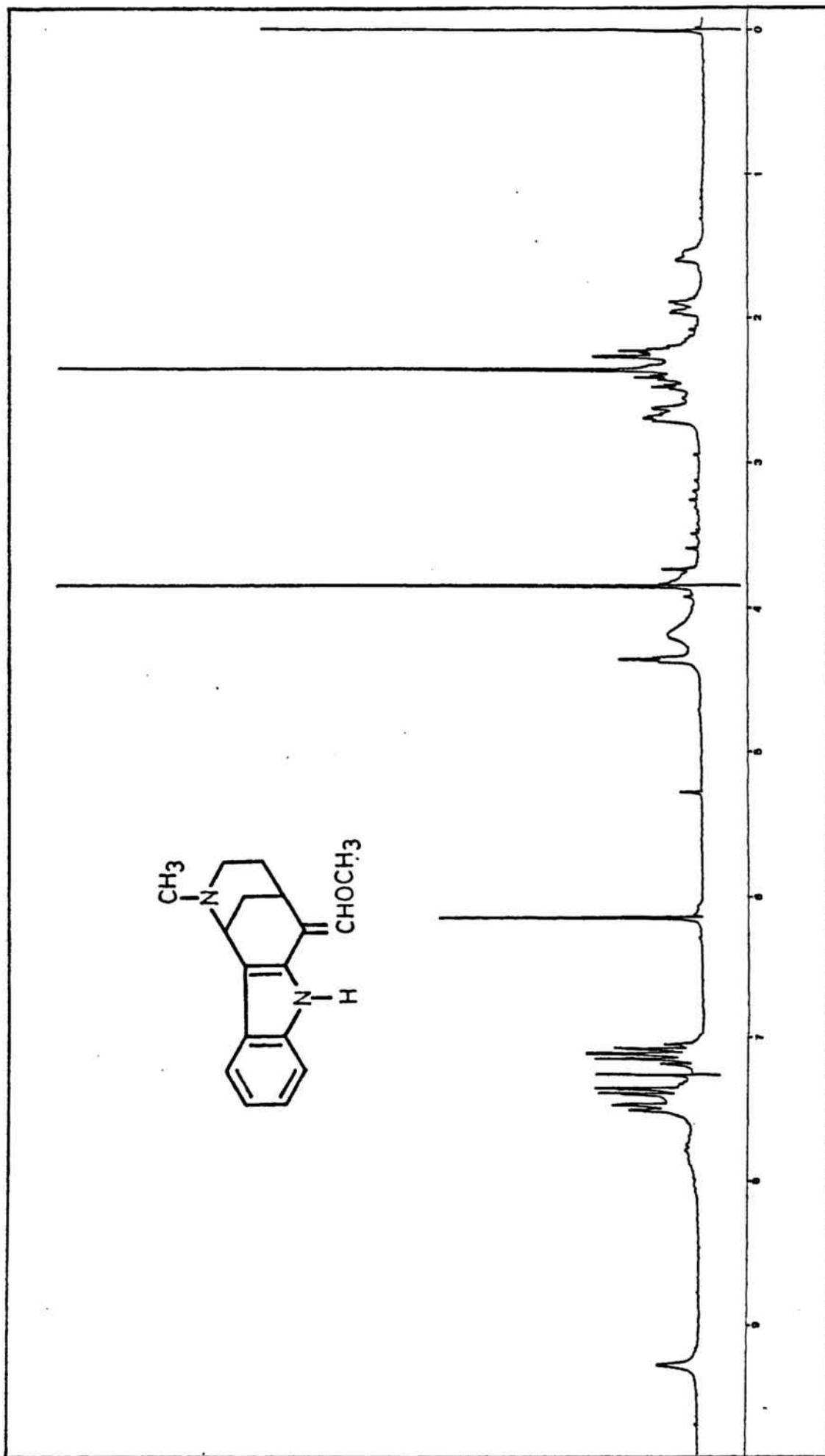


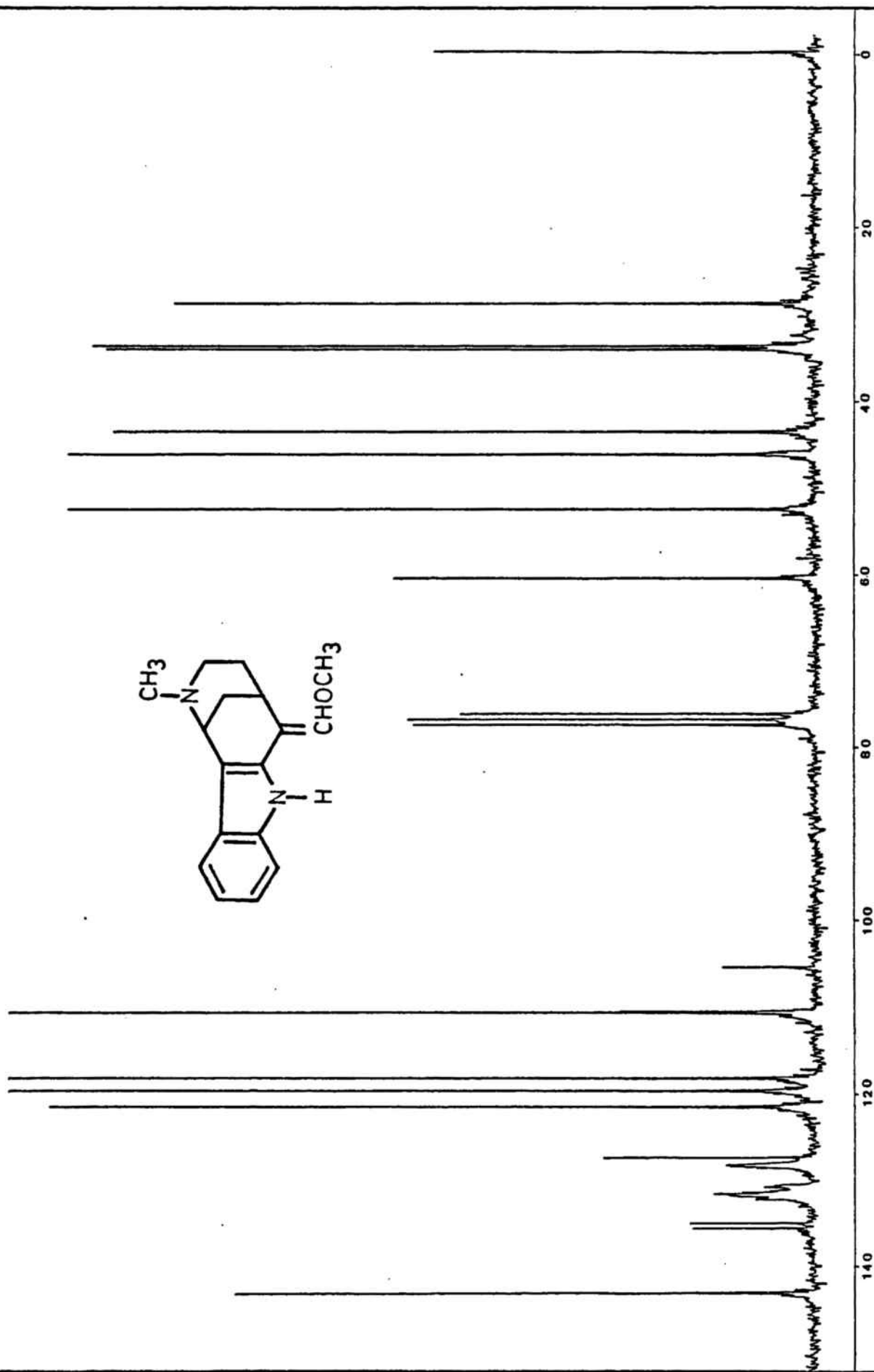
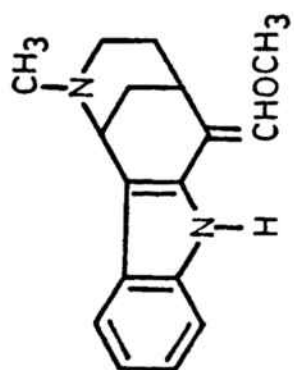
Espectre de ¹³C-RMN del compost (3).



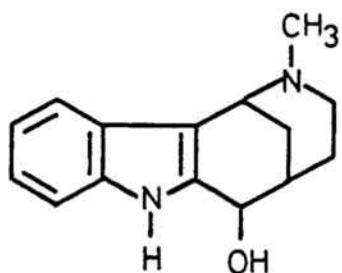
2-Metil-6-metoximetilen-1,2,3,4,
5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino
[4,3-b]indole (4).



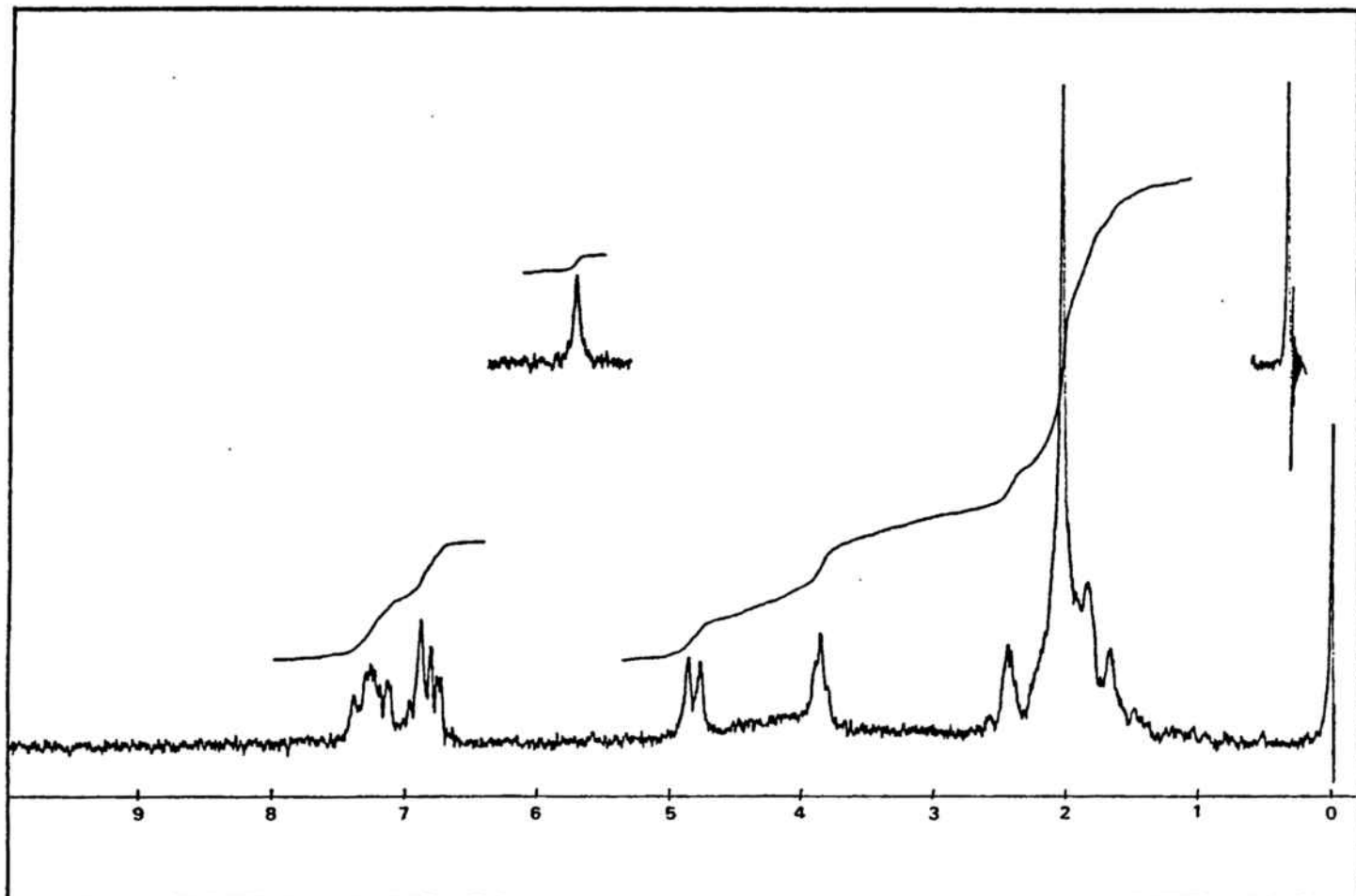
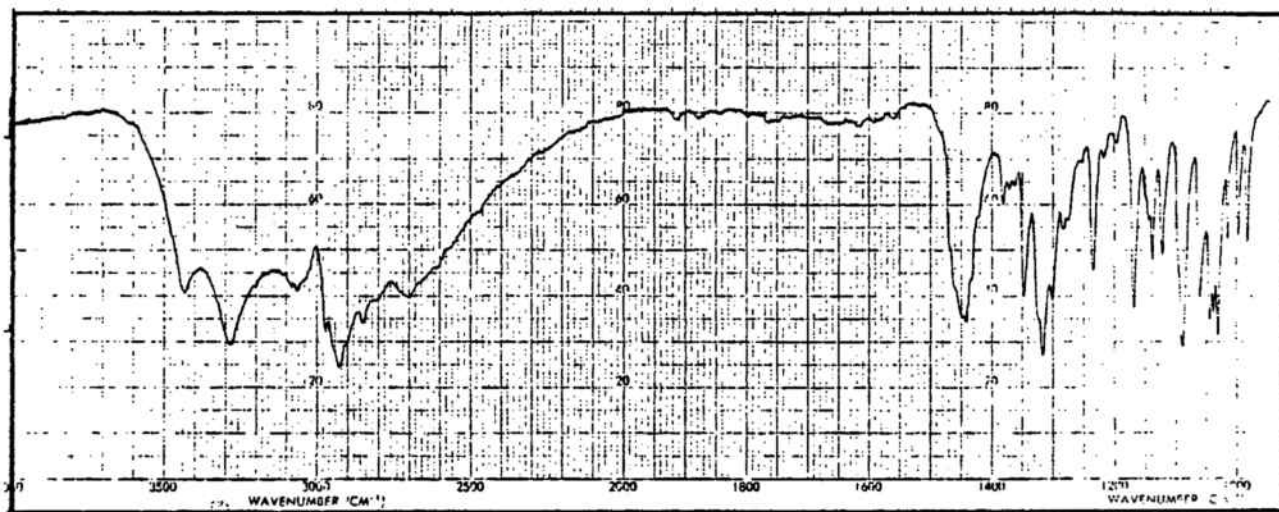
Espectre de $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) de l'compost (4).

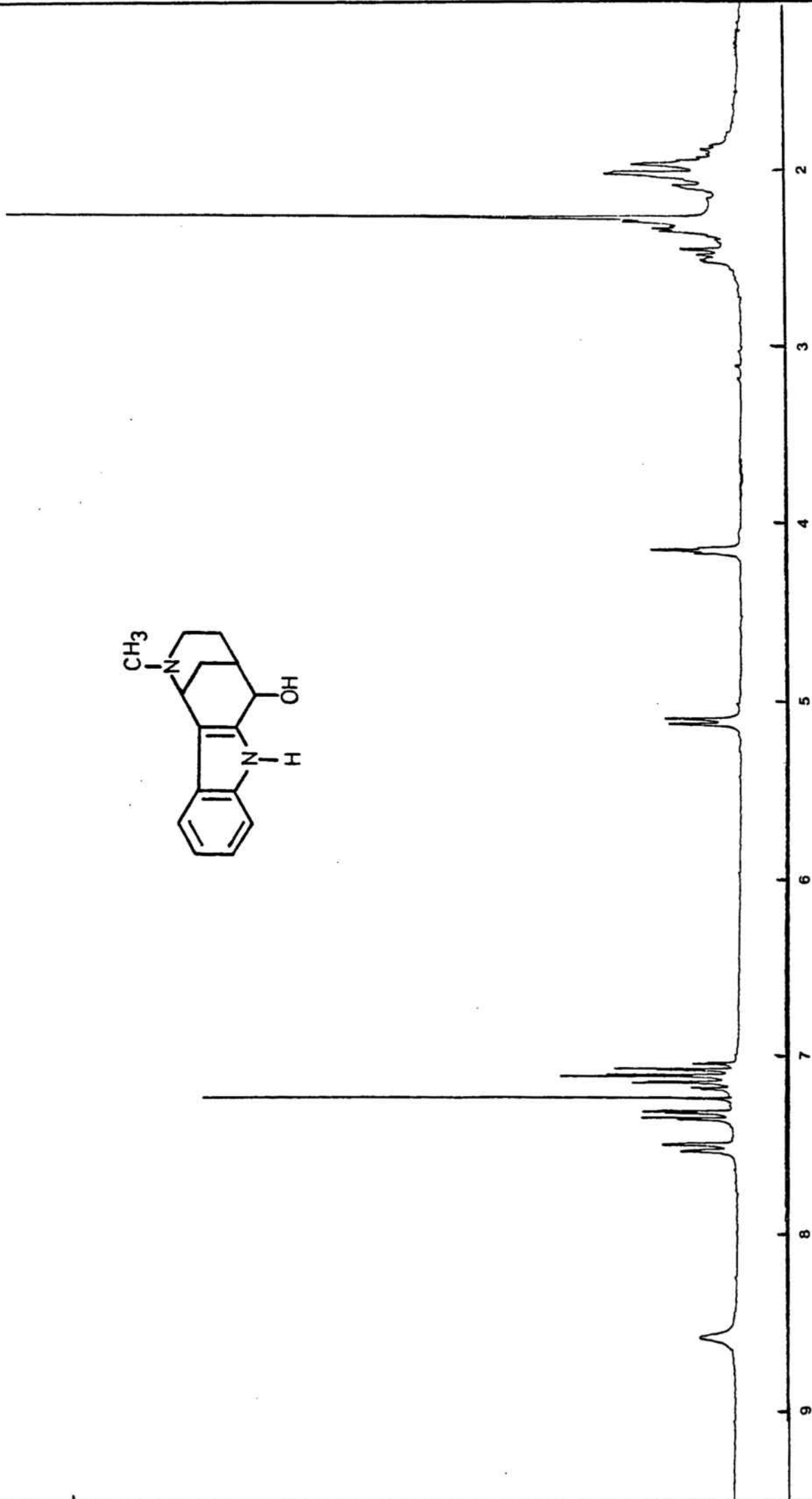
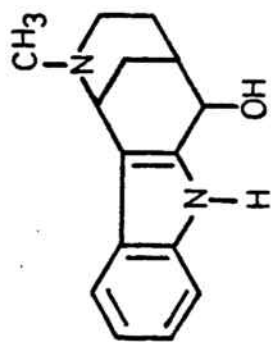


Espectre de ¹³C-RMN del compost (4).

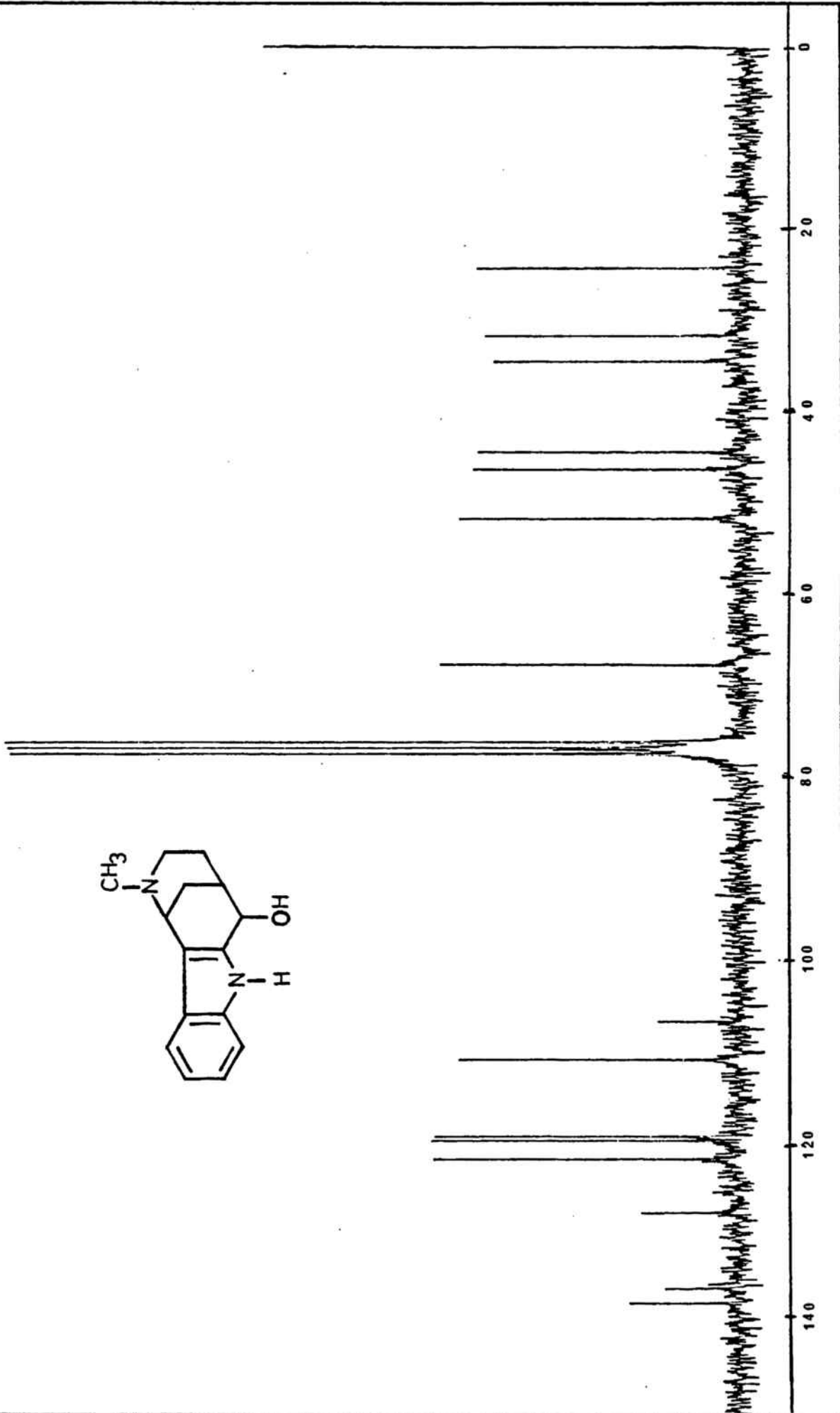


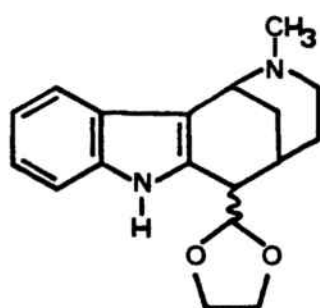
6-Hidroxi-2-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b] indole (5).



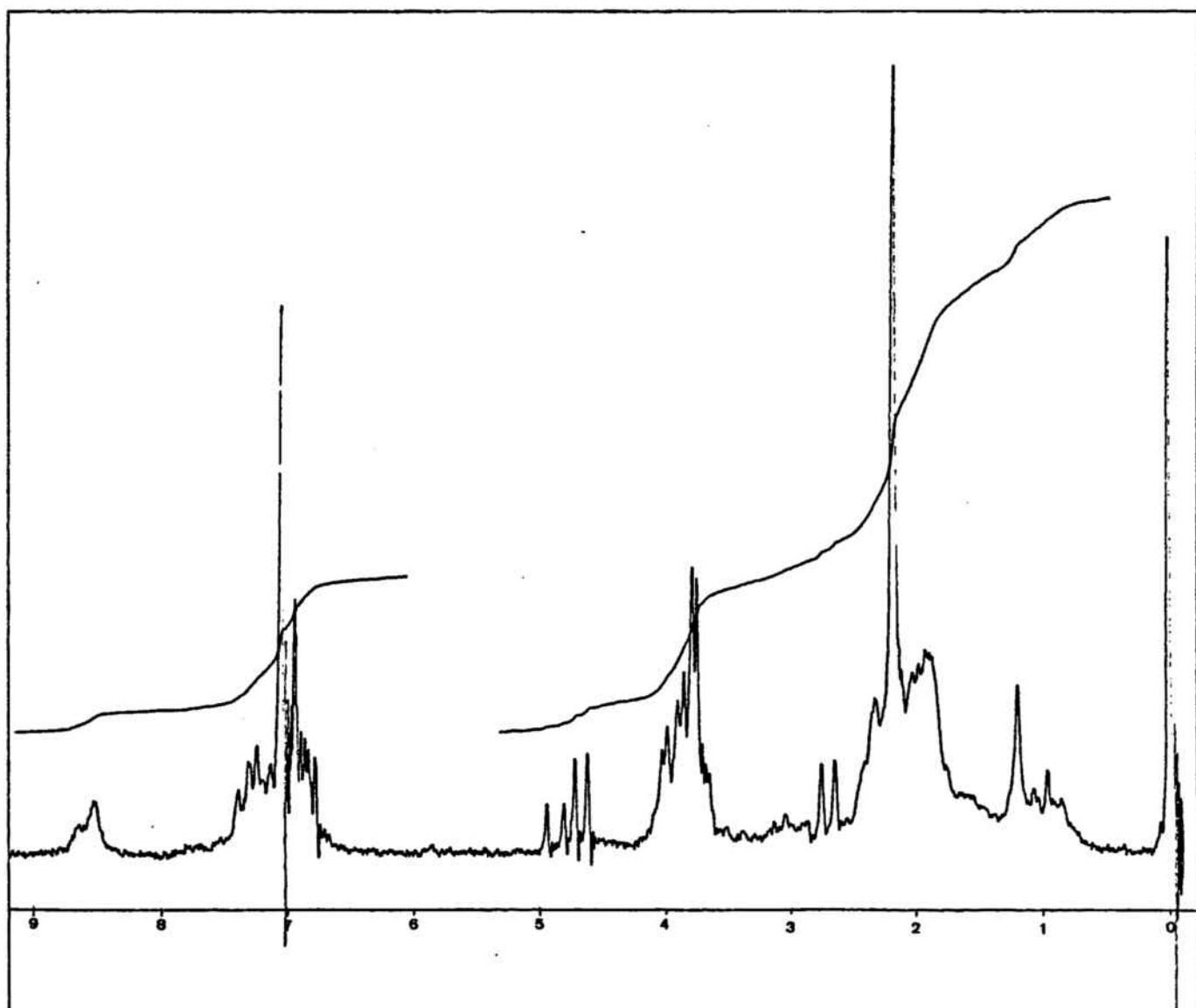


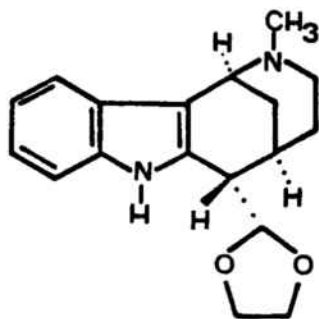
Espectre de ¹H-RMN (200 MHz) del compost (5).

Espectre de ^{13}C -RMN del compost (5).

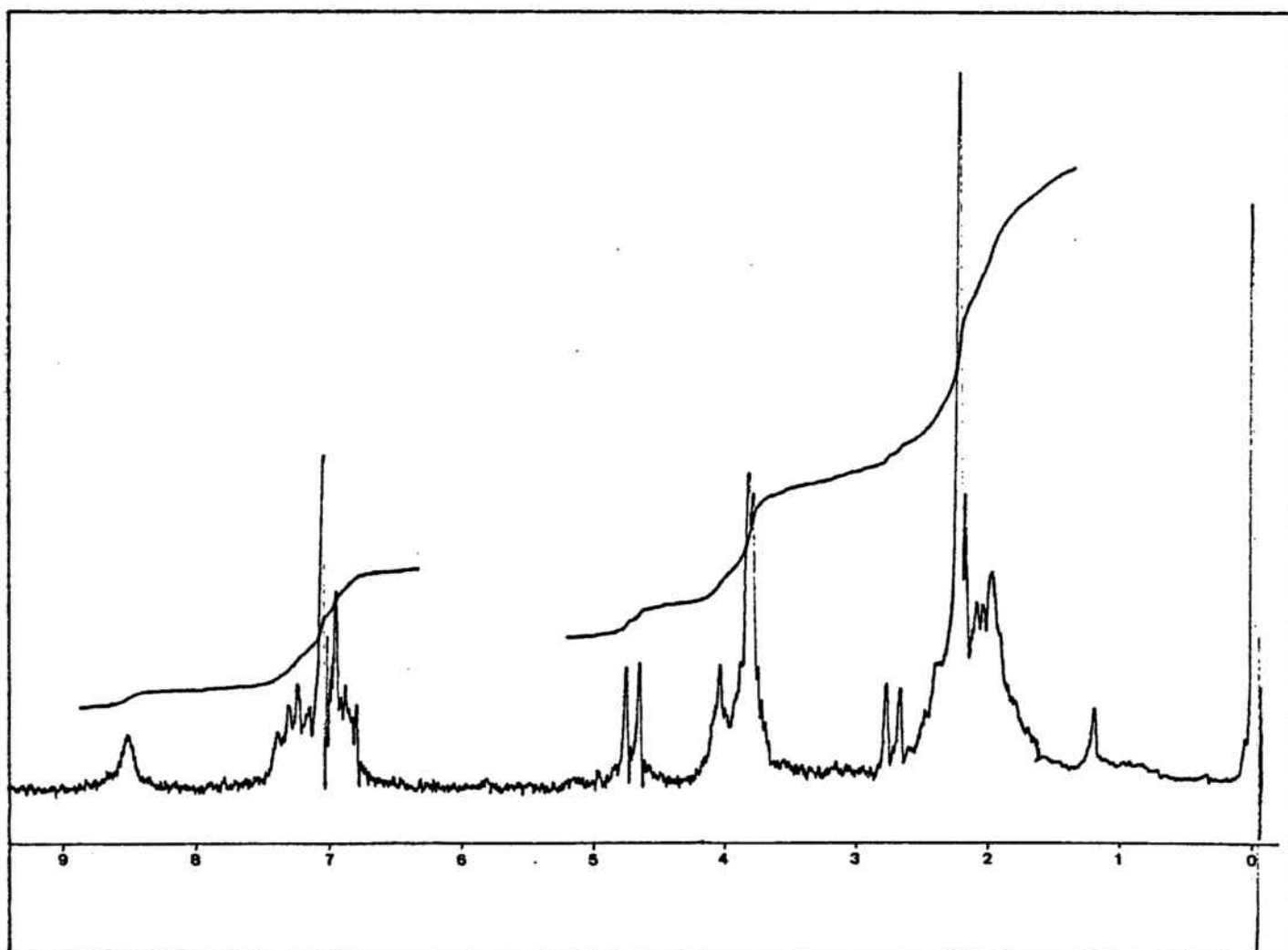
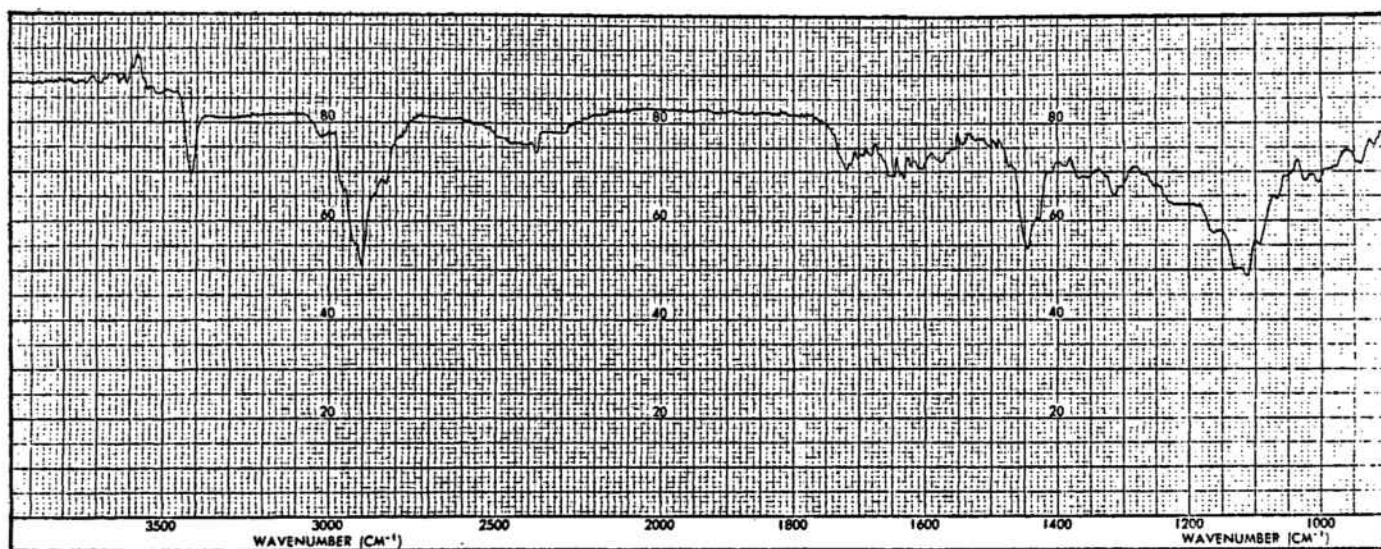


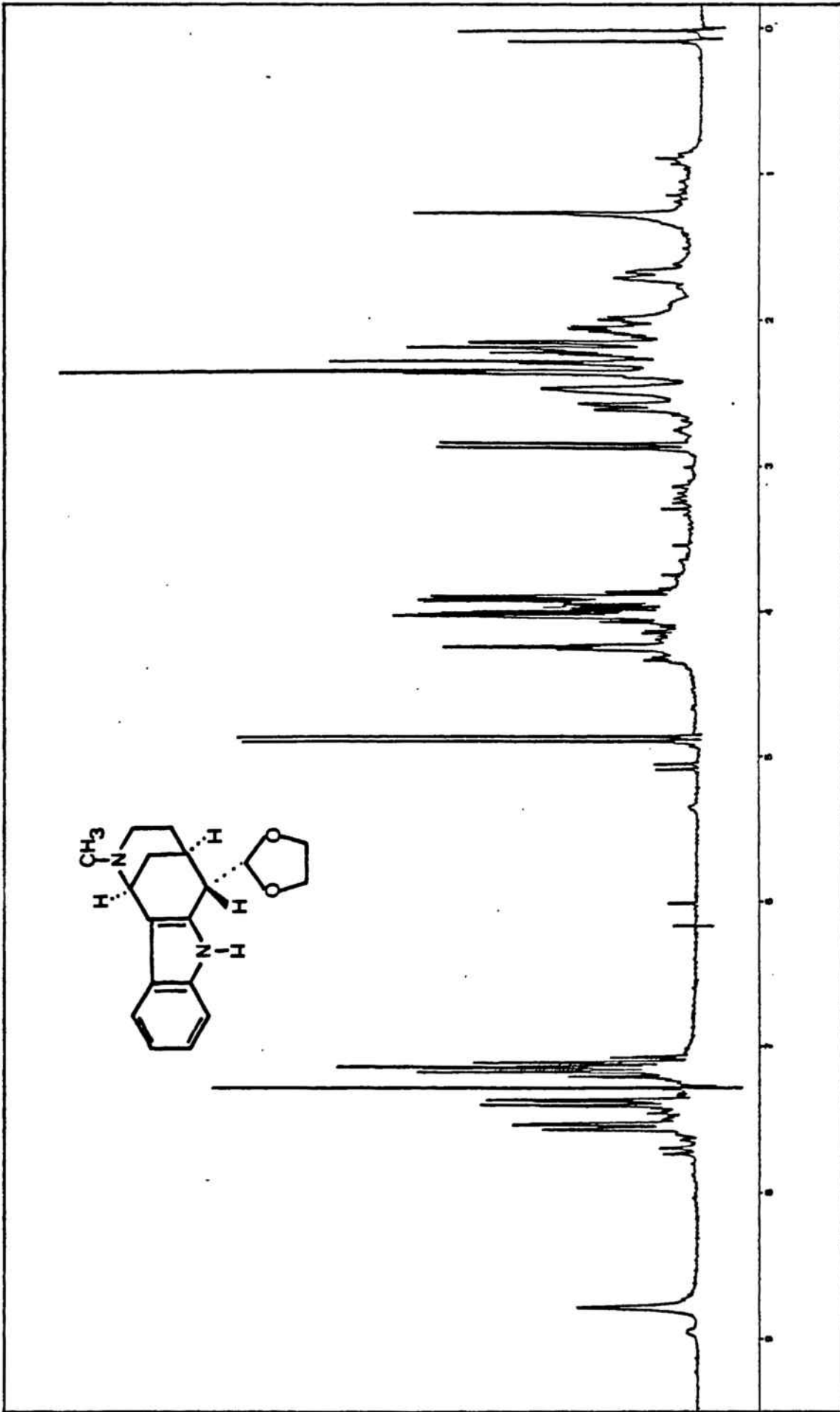
2-Metil-6-(etilendioxi)metil
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-me-
tanoazocino [4,3-b]indole



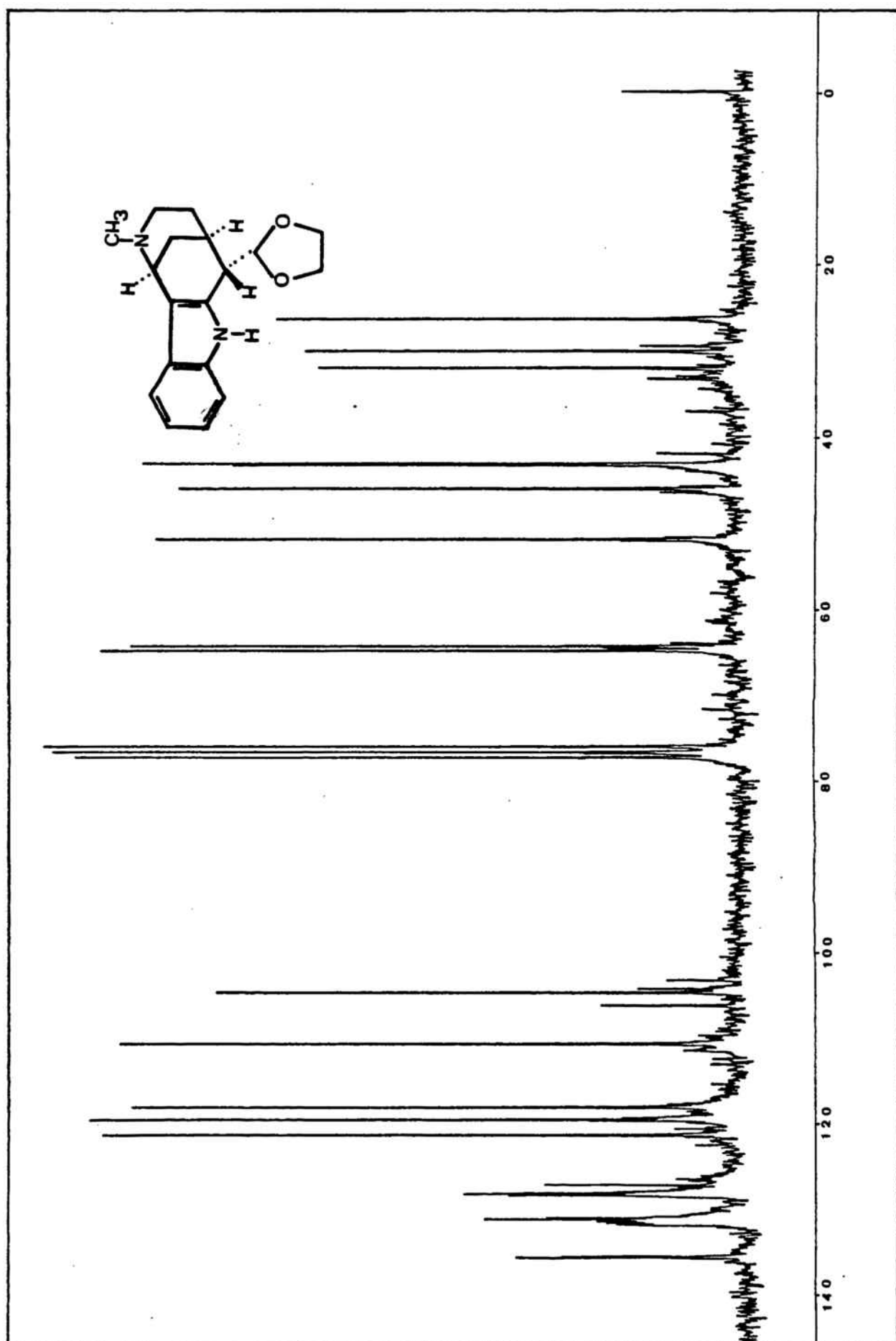


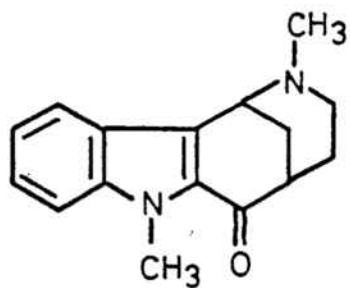
(1RS,5SR,6RS)-2-Metil-6-(etilen-dioxi)metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indole (6).



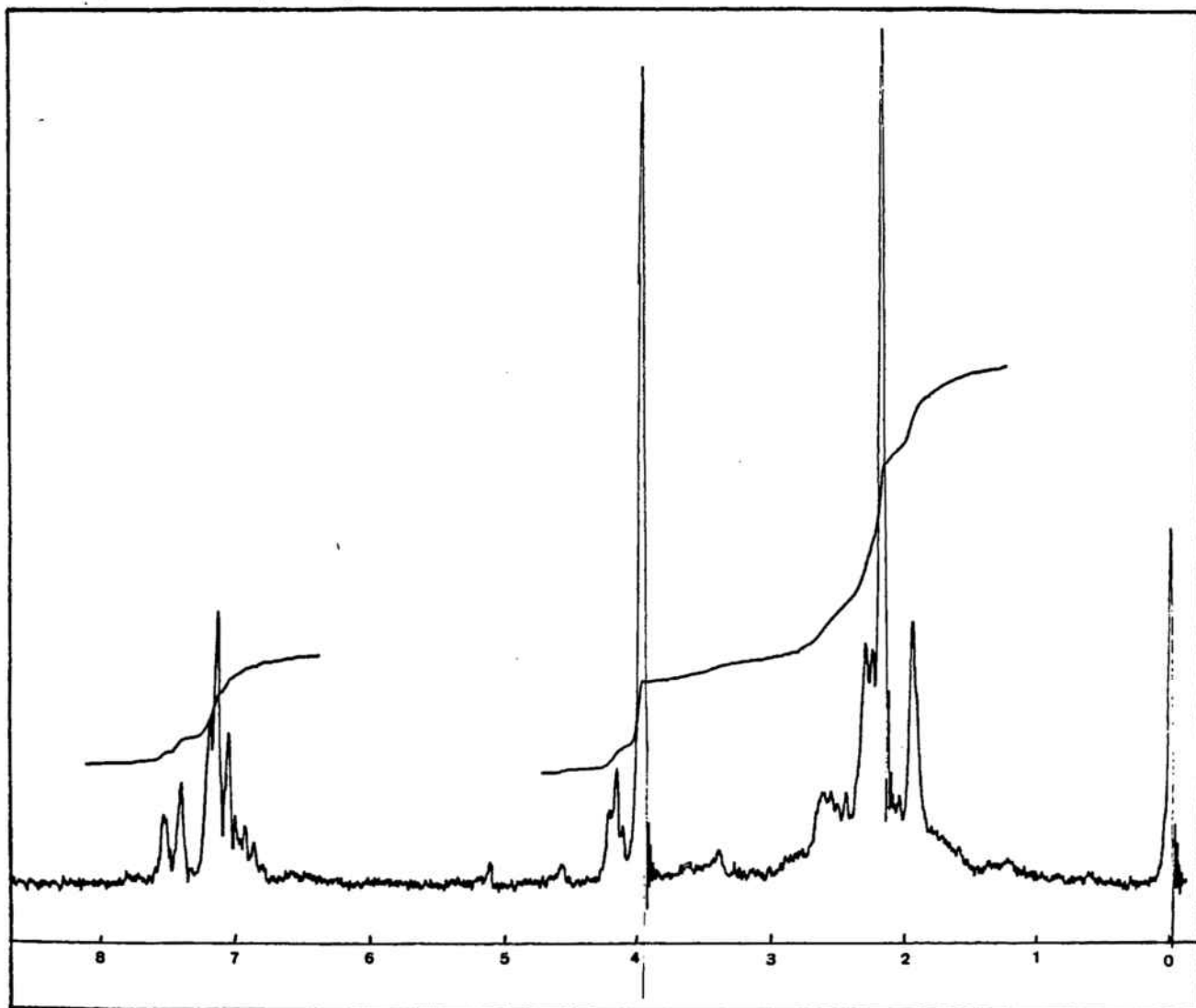
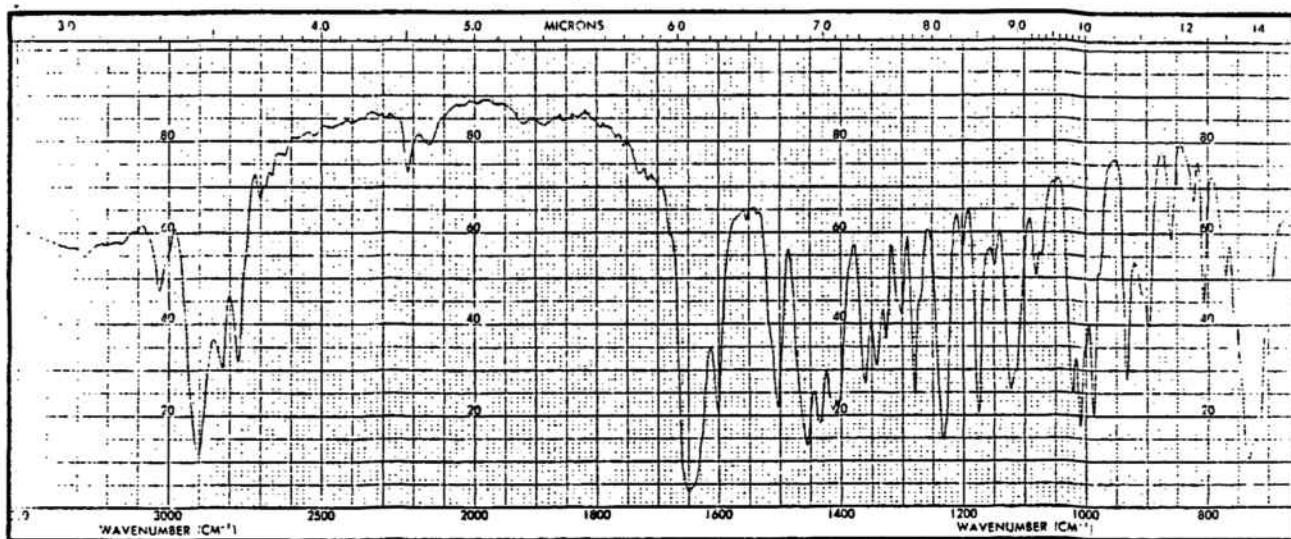


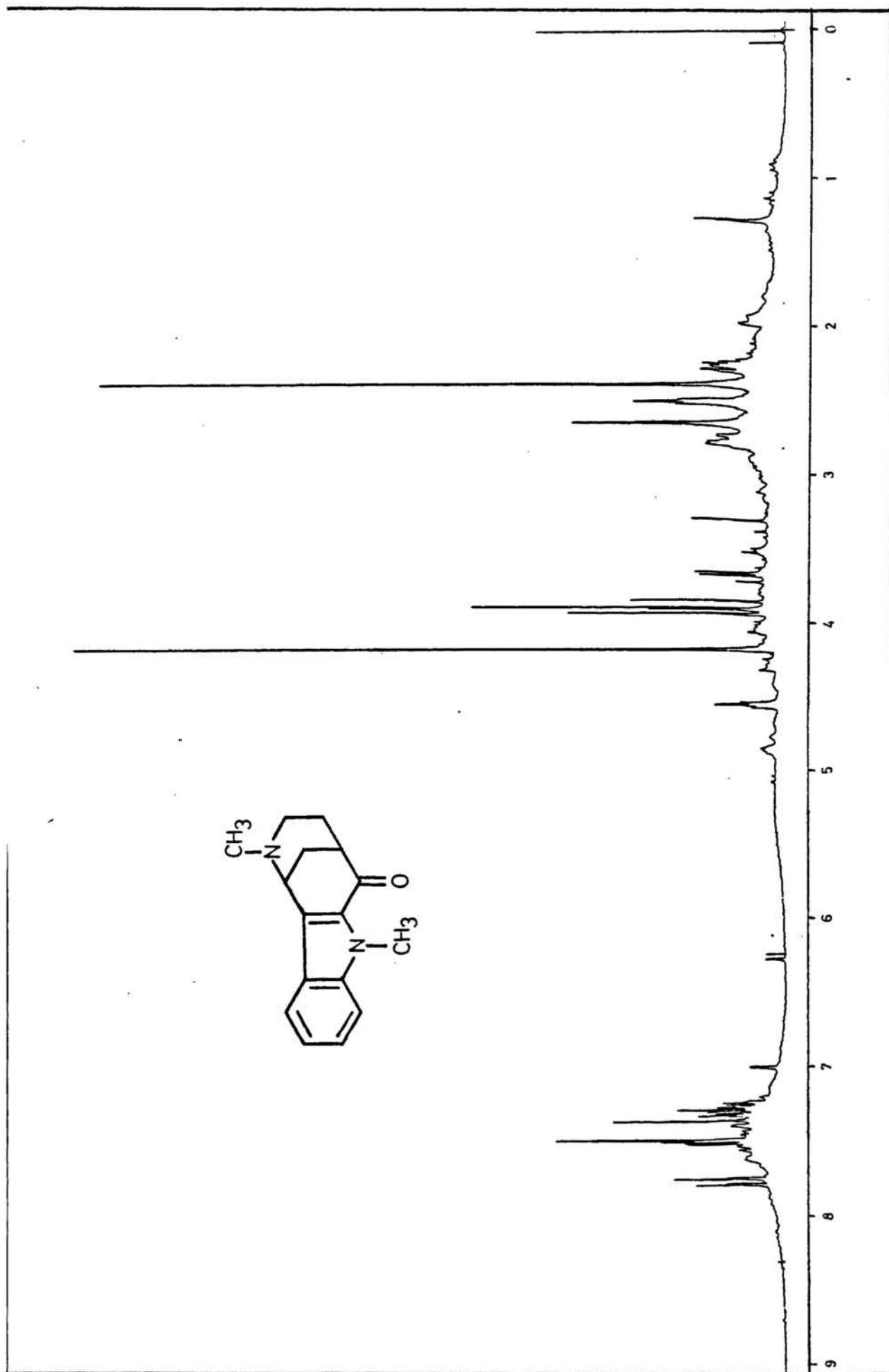
Espectre de $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz) del compost (**6**).

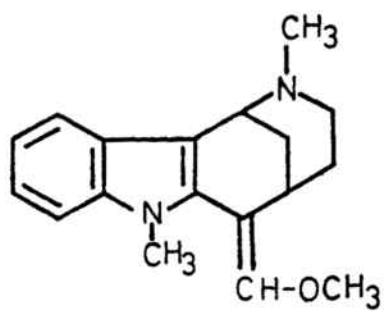
Espectre de ^{13}C -RMN del compost (6).



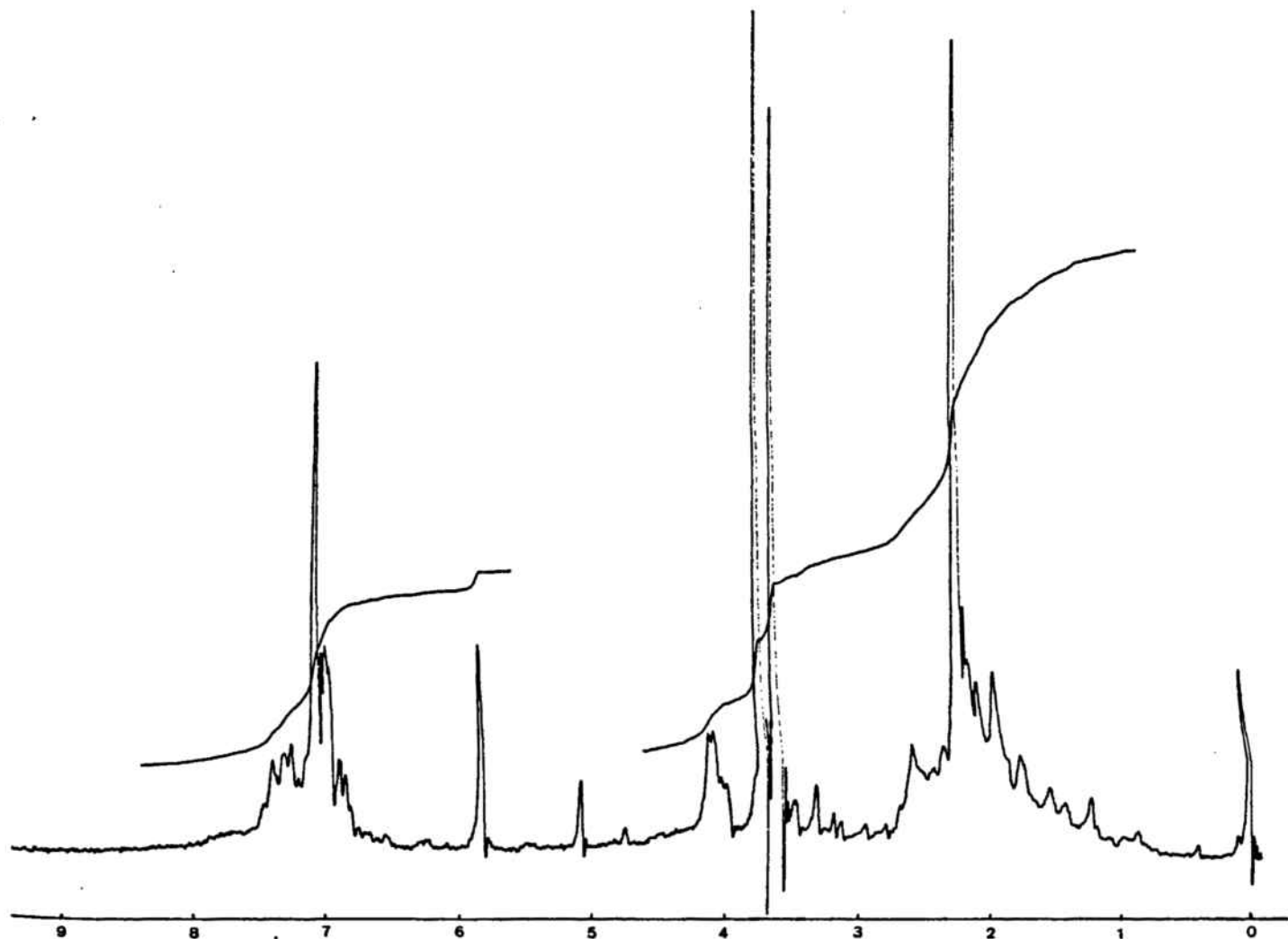
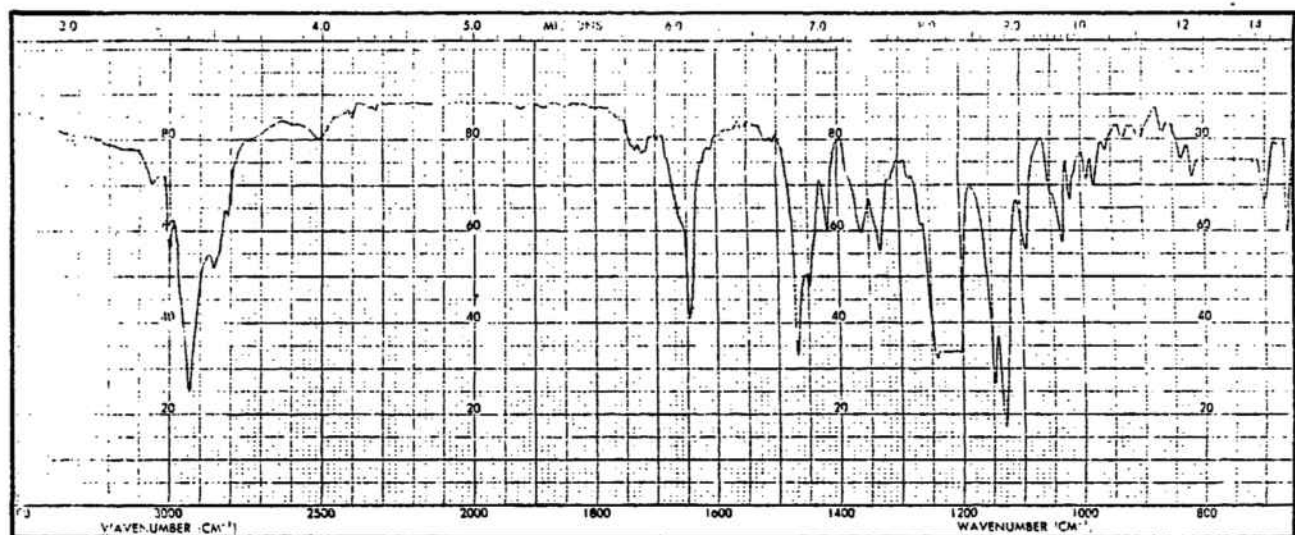
2,7-Dimethyl-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indole (7).



Espectre de $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) del compost (7).



2,7-Dimetil-6-metoximetilen-
1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-
metanoazocino [4,3-b]indole (8).



6. CONCLUSIONS

1. La conversió de la desetildasicarpidona (1) a través del metoximetilenderivat 4 en el corresponent derivat homologat amb un àtom de carboni en forma acetàlica 6, constitueix un bon procediment per obtenir el carboni funcionalitzat addicional que posseeixen la major part dels alcaloides indòlics del tipus Strychnos. L'aplicació d'aquest mètode sobre la N-desmetilisodasicarpidona -previament preparada en el nostre Laboratori- i posterior elaboració de l'anell pentagonal per ciclació electrofílica sobre la posició 3 de l'indole d'una cadena adient enllaçada al nitrogen piperidínic, obriria les portes a la síntesi total de diversos alcaloides pentacíclics Strychnos.
2. La reacció de la desetildasicarpidona amb l'espècie carbonidònica generada per l'acció del diisopropilamidur de liti sobre l'òxid de difenilmetoximetilfosfina transcorreix de forma excel·lent en un procés estereoselectiu en el que s'aïlla el vinilèter de configuració Z. Aquesta reacció constitueix un dels pocs exemples d'integració sobre sistemes 2-acilindòlics i el primer cas en que es realitza sobre compostos amb l'esquelet de la dasicarpidona.
3. S'estableix quina és la cara més accessible enfront de l'atac nucleofílic en la desetildasicarpidona gràcies a una anàlisi acurada dels productes resultants de la seva reducció amb hidrur d'alumini i liti i de l'addició del difenilfosforilmetoximetanur de liti. La configuració del nou centre quiral generat es determina mitjançant l'observació en l'espectre de ressonància magnètica nuclear protònica dels efectes induïts per l'anisotropia del grup hidroxil i de l'acoblament del protó C-6, si n'hi ha, amb el protó veïnal.

4. Les reaccions d'hidròlisi dels vinilèters 4 i 8 i de l'acetal 6 tenen un curs anòmal, doncs en cap cas es forma l'aldehid corresponent. Solament s'aïlla el corresponent compost carbonílic fruit d'una retrocondensació amb pèrdua d'un àtom de carboni. No coneixem un mecanisme plausible per aquest fet.

El comportament anòmal del vinilèter i l'etilendioximetil derivats de la desetilasicarpidona suggereix que, per l'aplicació d'aquest mètode a fi d'aconseguir l'àtom de carboni funcionalitzat en la síntesi d'alcaloides pentacíclics Strychnos, caldria dur a terme la seva hidròlisi amb posterioritat a l'etapa de formació del sistema d'indolina, doncs al trencar-se la conjugació amb l'anell aromàtic fóra d'esperar que el seu comportament químic fós el normal.

5. El caracter electrofílic del grup cetònic de la desetilasicarpidona és moderat, doncs si bé és susceptible d'atac per hidrurs mixtes, organolítics i espècies carbaniòniques poc estabilitzades, es mostra inert enfront de nucleòfils moderadament actius tals com els carbanions generats a partir del iodur de trimetilsulfoni, l'isocianur de tosilmetil (TOSMIC) i el metil metiltiometil sulfòxid, espècies totes elles de reconeguda activitat davant de grups cetònics isolats.

7. BIBLIOGRAFIA

1. H.-P. Husson, "The Strychnos Alkaloids" a "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger i E.C. Taylor ed., Vol 25 (part 4), John Wiley, New York, 1983.
2. J.D. Phillipson i M.H. Zenk, ed., "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980.
3. G.A. Cordell, "Introduction to Alkaloids. A Biogenetic Approach", John Wiley, New York, 1981.
4. J. Le Men i W.I. Taylor, Experimentia, 1965, 21, 508.
5. J. Bosch i M.-L. Bannasar, Heterocycles, 1983, 20, 2471.
6. Atta-Ur-Rahman i A. Basha, "Biosynthesis of Indole Alkaloids", Clarendon Press, Oxford, 1983.
7. a) J. Harley-Mason, Pure Appl. Chem., 1975, 41, 167.
b) A. Wu i V. Snieckus, Tetrahedron Lett., 1975, 2057.
c) S. Takano, M. Hirama i K. Ogasawara, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 881. d) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi i E. Takeda, Tetrahedron, 1983, 39, 3657.
8. J.E. Saxton, Nat. Prod. Rep., 1985, 2, 49.
9. D. Schumann i H. Schmid, Helv. Chim. Acta., 1963, 46, 1996.
10. a) M. Feliz, J. Bosch, D. Mauleón, M. Amat i A. Domingo, J. Org. Chem., 1982, 47, 2435. b) J. Bosch, M. Amat, E. Sanfeliu i M.A. Miranda, Tetrahedron, 1985, 41, 2557. c) J. Bosch i M. Amat, Tetrahedron Lett., 1985, 26, 4951.
11. J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo, J. Bolós, A. Linares, C. Minguillón, M. Amat i J. Bonjoch, J. Org. Chem., 1985, 50, 1516.
12. a) F.E. Ziegler i E.B. Spitzner, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7146. b) H.-P. Husson, C. Thal, P. Poitier i E. Wenkert, Chem. Comm., 1970, 480. c) M. Natsume i I. Utsunomiya, Heterocycles, 1982, 17, 111.
13. A.J. Waring, "Ketones" a "Comprehensive Organic Chemistry", D. Barton i W.D. Ollis, ed., Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, 1979.
14. J. Fuhrhop i G. Penzlin, "Organic Synthesis", Verlag Chemie, Weinheim, 1983.
15. S.F. Martin, Synthesis, 1979, 633.
16. J. March, "Advanced Organic Chemistry", 3^a ed., Mc Graw-Hill, New York, 1985.

17. J.L. Belletire, Synth. Commun., 1982, 12, 763.
18. D.A. Evans, G.L. Carroll i L.K. Truesdale, J. Org. Chem., 1974, 39, 914.
19. F.E. Ziegler i P.A. Wender, J. Org. Chem., 1977, 42, 2001.
20. S. Cacchi, L. Caglioti i G. Paolucci, Chem. Ind., 1972, 213.
21. J. Jiricny, D.M. Orere i C.B. Reese, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1980, 1487.
22. A.M. van Leusen, H. Siderius, B.E. Hoogenboom i D. van Leusen, Tetrahedron Lett., 1972, 5337.
23. U. Schöllkopf, Angew. Chem. Int. Ed., 1977, 16, 339.
24. a) O.H. Oldenzien i A.M. van Leusen, Tetrahedron Lett., 1973, 1357. b) J.R. Bull i A. Tuinman, Tetrahedron, 1975, 31, 2151. c) O.H. Oldenzien, D. van Leusen i A.M. van Leusen, J. Org. Chem., 1977, 42, 3114.
25. a) R.M. Black, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1982, 73. b) L. Crombre, P. Tuchinda i M.J. Powell, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1982, 1477. c) J. Bosch, M. Rubiralta, M. Moral i J. Ariño, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1986, 000. d) M.J. Darmon i G.B. Schuster, J. Org. Chem., 1982, 47, 4658.
26. a) S.G. Levine, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 6150. b) G. Wittig i M. Schlosser, Chem. Ber., 1961, 94, 1373. c) E. J. Corey i J.I. Shulman, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 5522.
27. a) C. Reichardt i E.-U. Würthwein, Synthesis, 1973, 604. b) M. Fetizon i N. Ragoussis, Tetrahedron, 1978, 34, 287. c) M.J. Taschner i A. Shahripour, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 5570. d) S.C. Welch, C.-Y. Chou, J.M. Gruber i J.-M. Assercq, J. Org. Chem., 1985, 50, 2668.
28. C. Earnshaw, C.J. Wallis i S. Warren, Chem. Comm., 1977, 314.
29. G. Wittig, W. Böll i K.-H. Krück, Chem. Ber., 1962, 95, 2514.
30. A. Ferwanah, W. Pressler i C. Reichardt, Tetrahedron Lett., 1973, 3979.
31. C. Earnshaw, C.J. Wallis i S. Warren, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1979, 3099.
32. a) H. Magari, H. Hirota, T. Takahashi, A. Matsuo, S. Uto, H. Nozaki, M. Nakayama i S. Hayashi, Chem. Lett., 1982, 1143. b) M.-L. Roumestant, B. Cavallin i M. Bertrand,

- Bull. Soc. Chim. Fr., 1983, 309. c) J.N. Herron i A.R. Pinder, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1983, 161. d) T.K. Jones i S.E. Denmark, J. Org. Chem., 1985, 50, 4037. e) M. P. Bosch, F. Camps, J. Coll, A. Guerrero, T. Tatsuoka i J. Meinwald, J. Org. Chem., 1986, 51, 773. f) Y. Shizuri, K. Suyama i S. Yamamura, Chem. Comm., 1986, 63.
33. J. Shahak i J. Almog, Synthesis, 1969, 170.
34. J.I. Grayson i S. Warren, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1977, 2263.
35. J.C. Gilbert i U. Weerasooriya, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2041.
36. A.F. Kluge i I.S. Cloudsdale, J. Org. Chem., 1979, 44, 4847.
37. T.A.M. van Schaik, A.V. Henzen i A. van der Gen, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1303.
38. S.E. Dinizo, R.W. Freerksen, W.E. Pabst i D.S. Watt, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 182.
39. a) E.J. Corey i M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353. b) J.M. Coxon, E. Dansted, M.P. Hartshovn i K.E Richards, Tetrahedron, 1968, 24, 1193. c) T. Kutsuura, I. Nagayama, T. Okazabi, T. Sakamoto i S. Akaboshi, Heterocycles, 1977, 8, 397.
40. a) D.D. O'Rell, F.G.H. Lee i V. Boekelherde, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 3205. b) G.N. Walker i A.R. Engle, J. Org. Chem., 1972, 37, 4294. c) D. Farcasiu, Synthesis, 1972, 615. d) A. F. Kluge, J. Med. Chem., 1981, 24, 1320.
41. a) K. Ogura i G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett., 1972, 1383. b) J.E. Richman, Tetrahedron Lett., 1973, 3267.
42. a) U. Schubert, Synthesis, 1978, 364. b) M.G. Saulnier i G.W. Gribble, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 3831.
43. C.R. Johnson i T.R. Bade, J. Org. Chem., 1982, 47, 1205.
44. D.R. White i D.K. Wu, Chem. Comm., 1974, 988.
45. C. Burford, F. Cooke, E. Ehlinger i P. D. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4536.
46. J. Harley-Mason i C.G. Taylor, Chem. Comm., 1970, 812.
47. G.C. Crawley i J. Harley-Mason, Chem. Comm., 1971, 685.

48. J. Bosch, J. Bonjoch, A. Diez, A. Linares, M. Moral i M. Rubiralta, Tetrahedron, 1985, 41, 1753.
49. J.A. Joule, M. Ohashi, B. Gilbert i C. Djerassi, Tetrahedron, 1965, 21, 1717.
50. a) J.B. Carr i A.C. Huitric, J. Org. Chem., 1964, 29, 2506. b) P. Chamerlain i G.H. Whitman, J. Chem. Soc. (B), 1970, 1382.
51. R. Besselière i H.-P. Husson, Tetrahedron, 1981, 37 Suppl. n°1, 241.
52. D. Cohylakis, G.J. Hignell, K.V. Lichman i J.A. Joule, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1974, 1518.
53. A.J. Kresge i H.J. Chen, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 2818.
54. F.J. Ricciardi i P.H. Doukas, Heterocycles, 1986, 24, 971.
55. H.O. House i V. Kramar, J. Org. Chem., 1963, 28, 3362.
56. J. Bosch, M. Amat, A. Domingo, Heterocycles, 1984, 22, 561.
57. a) E.J. Corey i S. Nozoe, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3527. b) G. Stork i P.L. Stotter, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 7780. c) R.M. Coates, S.K. Shah i R.W. Mason, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 2198.
58. E.J. Corey i J.W. Suggs, Tetrahedron Lett., 1975, 2647.
59. G. Piancatelli, A. Scettri i M. D'Auria, Tetrahedron Lett., 1977, 3483.