



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SINTESIS DE PIRROLIDINAS
BLOQUEADORAS DE LOS RECEPTORES α_1

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

P R E S E N T A :

LETICIA CONCEPCION SANDOVAL MINERO



QUIMICA
D.E.PG.

MEXICO, D. F.

1997.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

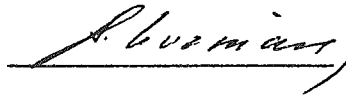
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Sitio donde se desarrolló el tema:

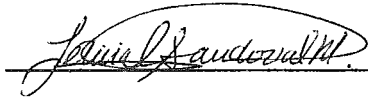
División de Investigación de SYNTEX, S. A.

Asesor del tema:



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "A. Guzmán", is written above a horizontal line.

Sustentante:



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Juan Rodríguez M.", is written above a horizontal line.

Jurado Asignado:

Presidente:	Dr. Luis Angel Maldonado Graniel
Primer Vocal:	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora
Secretario:	Dr. Raymundo Cruz Almanza
Primer Suplente:	Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Segundo Suplente:	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**ESTA TESIS SE REALIZO EN LA DIVISION DE INVESTIGACION
DE LOS LABORATORIOS SYNTEX, S. A.
BAJO LA DIRECCION DEL DR. ANGEL GUZMAN SANCHEZ**

M (1)

INDICE

	PAG
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
DISCUSION DE RESULTADOS	15
PARTE EXPERIMENTAL	52
CONCLUSIONES	72
BIBLIOGRAFIA	74

INTRODUCCION

Prácticamente, todos los hombres mayores de 40 años muestran cierto grado de hiperplasia nodular benigna de la próstata, pero aproximadamente sólo uno de cada diez llega a presentar problemas debido a la obstrucción de los conductos prostáticos, causados por dicha hiperplasia. Este trastorno conocido como Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) constituye indicación de prostatectomía en el 20 al 30% de los hombres que viven hasta los 80 años y es el resultado de factores dinámicos y estáticos. El componente dinámico de la obstrucción está relacionado con el tono del músculo liso de la próstata, mientras que el componente estático se relaciona con la obstrucción anatómica causada por el adenoma de tamaño creciente. En los estudios preliminares una gran cantidad de receptores adrenérgicos alfa se identificaron en el músculo liso del adenoma y en la cápsula prostática anterior, categorizados posteriormente como receptores alfa₁ y alfa₂. Investigaciones recientes demostraron que el bloqueo selectivo de los receptores alfa₁ constituye una alternativa terapéutica de la HPB. Para ello se han incorporado una gran diversidad de agentes, entre los cuales pueden citarse, la fenoxibenzamina, el prazosín, la indoramina y el terazosín. Actualmente existe un gran interés en el control de la HPB por lo que se continúan desarrollando nuevos enfoques farmacológicos y no quirúrgicos para el manejo de esta enfermedad.

Después de realizar un análisis de las diferentes estructuras de los compuestos que muestran actividad bloqueadora de los receptores alfa₁, se diseñó la síntesis de cuatro isómeros ópticamente activos cuya estructura central está constituida por un anillo de pirrolidina, disubstituida en las posiciones 2 y 5 del heterociclo, sitios que dan lugar a los centros quirales de cada molécula. Estos compuestos serán evaluados biológicamente esperando observar diferencias significativas de actividad sobre los receptores alfa₁, lo cual daría mayor información sobre la estructura tridimensional más adecuada para bloquear dicho receptor. La preparación de estas sustancias es el tema de esta tesis.

ANTECEDENTES

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Durante siglos se ha identificado un crecimiento benigno de la próstata en individuos de más de 40 años, acompañado de disfunción urinaria. Aunque descrito con frecuencia como hipertrofia prostática benigna, este proceso no incluye principalmente la hipertrofia de células, sino, más bien, un desarrollo hiperplásico de cualquiera o la totalidad de los componentes celulares de la próstata. En tanto que las glándulas de la próstata periférica se atrofian con la edad, las más internas que se agrupan alrededor de la uretra sufren hiperplasia del estroma y epitelio. A medida que aumentan de tamaño y de número las glándulas hiperplásicas, comprimen la uretra prostática y producen síntomas de obstrucción de la desembocadura vesical.⁽¹⁾ La hiperplasia prostática benigna (HPB) constituye el tumor benigno más común en los hombres y es responsable de la aparición de síntomas urinarios en la mayoría de los hombres mayores de 40 años de edad. Recientemente ha resurgido el interés en la HPB por lo que se han desarrollado nuevos enfoques farmacológicos, no quirúrgicos para su control y tratamiento.⁽²⁾

Si bien el desarrollo de HPB es un fenómeno casi universal en los hombres a medida que envejecen, la causa y la patogenia de este trastorno no han sido definidas con claridad, aunque parece ser multifactorial y estar bajo control endócrino.⁽³⁾

En el año de 1990 el investigador McNeal⁽²⁾ estableció la presencia de cuatro zonas intraprostáticas diferentes que poseen importancia morfológica, funcional y patológica: 1) el estroma fibromuscular anterior, 2) la zona periférica, 3) la zona central y 4) el tejido preprostático. La HPB se origina exclusivamente en esta última zona, la cual es la más pequeña y la más compleja en lo que respecta a la organización de sus elementos glandulares y no glandulares. El componente más importante de la zona preprostática es un esfínter cilíndrico de músculo liso que rodea a la uretra. Este esfínter impide el reflujó del semen hacia la vejiga durante la eyaculación. En el interior de este cilindro de músculo liso se

observan glándulas periuretrales diminutas. En el extremo distal del músculo liso sobresalen algunos conductos glandulares que representan la zona de transición.

De acuerdo con McNeal, durante la cuarta década de la vida ya comenzarían a formarse nódulos en la zona de transición y en los tejidos periuretrales de la próstata. Los nódulos formados en los tejidos periuretrales están compuestos puramente por estroma y en general continúan siendo pequeños toda la vida. Por el contrario, casi todos los nódulos formados en la zona de transición son glandulares desde un principio; en una fase ulterior de la vida estos nódulos aumentan de tamaño y forman la masa principal de los tejidos de la HPB. El crecimiento de la HPB aparentemente incluye tres procesos independientes: 1) formación de nódulos, 2) aumento de tamaño difuso de la zona de transición y 3) aumento de tamaño de los nódulos. McNeal observó que entre los 50 y 70 años de edad, si bien el volumen de la zona de transición se duplicaba, los nódulos representaban sólo el 14% de la masa total de la zona de transición. Por tanto, el agrandamiento difuso de la zona de transición representa la principal razón del aumento del tamaño prostático en la mayoría de los hombres menores de 70 años. A partir de la séptima década, con un incremento brusco durante la octava, se observa un notable aumento de tamaño de la masa nodular que es responsable de gran parte del aumento del tamaño prostático durante ese período de la vida.

De acuerdo con estas observaciones, McNeal sugirió dos fases en el desarrollo de la HPB. La primera consiste en el desarrollo de nódulos en la zona de transición inducido por un proceso embrionario y una segunda fase de evolución con la posible participación de un factor endócrino sistémico.⁽²⁾

SÍNTOMAS Y SIGNOS

La hiperplasia prostática benigna puede relacionarse con síntomas de vaciamiento tanto obstructivos como irritativos. Los síntomas obstructivos incluyen disminución en la fuerza y calibre del chorro de orina, un chorro intermitente, y

titubeo urinario. Los síntomas irritativos, que pueden ser consecuencia de la disfunción vesical, incluyen poliaquiuria, nicturia y urgencia. La exploración digital rectal puede revelar crecimiento ya sea focal o uniforme de la próstata.⁽³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas que se relacionan tan comúnmente con la HPB también se pueden producir por otros trastornos y pueden causar obstrucción de la vía de salida de la vejiga: estrechez uretral, contractura del cuello vesical, cálculos vesicales, y cánceres de próstata o de vejiga. Debe excluirse la infección de las vías urinarias que puede conducir a síntomas de micción irritativa. Las enfermedades neurológicas pueden conducir a trastornos de la micción, y deben considerarse en pacientes con una historia clínica de esas enfermedades, así como en aquellos con un examen neurológico anormal.⁽³⁾

TRATAMIENTO

La HPB no necesariamente es un proceso progresivo y no todos los pacientes requieren cirugía inmediata. En quienes hay obstrucción grave y pruebas de dilatación vesical o de vías urinarias altas, es necesario aliviar la obstrucción con cirugía. En los enfermos restantes, la programación de operación es muy variable.⁽¹⁾

El crecimiento prostático puede ser un producto de hiperplasia estromático o epitelial, como se mencionó anteriormente, por tanto el tratamiento médico puede dirigirse a cada uno de estos elementos, o a ambos. Aparentemente los niveles de andrógenos prostáticos desempeñan cuando menos un papel permisivo en la hipertrofia benigna, y las terapéuticas que reducen sus niveles disminuirán el tamaño prostático y mejorarán los síntomas obstructivos. La privación de andrógenos se puede inducir a diversos niveles del eje hipotalámico-

hipofisario-testicular. Sin embargo, los métodos que reducen los niveles circulantes de testosterona producirán pérdida de libido y de función sexual (Ver el cuadro anexo).⁽³⁾

ABLACIÓN DE ANDRÓGENOS Y BLOQUEO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA		
AGENTE	ACCIÓN	EFECTOS
Agonistas de LHRH (leuprolide, busserelín, nafarelin).	Inhiben la secreción hipofisaria de la hormona luteinizante, disminuyen la testosterona y la dihidrotestosterona.	Impotencia, pérdida del libido, rubores, ginecomastia.
Agentes progestacionales (acetato de megestrol, caproato de hidroxiprogesterona).	Inhiben la secreción hipofisaria de LH, disminuyen la testosterona y la dihidrotestosterona.	Impotencia, pérdida de libido
Antiandrógenos (flutamida).	Inhibición de receptores de andrógenos.	Ginecomastia, diarrea, mantenimiento del libido.
Inhibidores de 5 alfa-reductasa (finasteride).	Disminuye la dihidrotestosterona.	Mantenimiento de libido.

La próstata humana y la base de la vejiga contienen adrenerreceptores tanto α_1 (α_1) como α_2 (α_2), y la próstata muestra una respuesta contráctil a agonistas de estos receptores. Las propiedades contráctiles de la próstata son mediadas principalmente por receptores α_1 . Se ha visto que el bloqueo alfa ocasiona mejoría en los síntomas y signos de la HPB en diversos grados objetivos y subjetivos de los pacientes. Los efectos adversos de tal terapéutica se

relacionan con el antagonismo de los adrenorreceptores α_2 , mientras que la eficacia se relaciona con antagonismo de los adrenorreceptores α_1 .

BLOQUEO ALFA ₁ PARA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA		
AGENTE	ACCIÓN	DOSIS
Fenoxibenzamina	Bloqueo alfa ₁ y alfa ₂	5 a 10 mg dos veces al día
Prazosín	Bloqueo alfa ₁	1 a 5 mg dos veces al día
Terazosín	Bloqueo alfa ₁	1 a 10 mg al día
Doxazosín	Bloqueo alfa ₁	1 a 8 mg al día

DESCRIPCIÓN DE LOS BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Los agentes bloqueadores adrenérgicos son compuestos que antagonizan en forma competitiva las acciones de las catecolaminas y de otros agonistas adrenérgicos frente a sus receptores específicos. Se les clasifica como antagonistas de receptores alfa (α) o beta (β), lo que refleja su acción selectiva sobre uno u otro de los dos tipos de receptores adrenérgicos. En los vasos sanguíneos, que poseen ambos tipos de receptores, la estimulación de los receptores α causa contracción y la de los receptores β , relajación. De este modo, los agentes bloqueadores adrenérgicos α provocan vasodilatación reduciendo el tono simpático. Por el contrario, los bloqueadores de receptores β usualmente tienen poco efecto porque, en reposo, los receptores β no son estimulados por la epinefrina, pero previenen la acción vasodilatadora de la epinefrina o del isoproterenol. En los órganos, como el corazón, que son controlados

principalmente por activación de los receptores β , los bloqueadores se oponen a la excitación inducida por la epinefrina.⁽⁴⁾

AGENTES BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS α

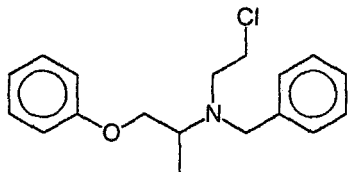
La característica principal de los agentes bloqueadores adrenérgicos α es su propiedad de convertir el efecto presor de dosis farmacológicas de epinefrina en una respuesta depresora. El músculo liso vascular, en particular el músculo esquelético, tiene dos tipos de receptores, α y β_2 . Dado que la epinefrina actúa sobre ambos, causa vasodilatación si los receptores α están bloqueados. Por otra parte, la norepinefrina no ejerce ninguna acción sobre los receptores β_2 del músculo liso vascular, por esto su efecto presor es reducido por un bloqueador α pero no es convertido en una respuesta depresora.

Las distintas sustancias de este grupo difieren entre sí en su potencia, persistencia de la acción y capacidad relativa para bloquear los receptores α_1 y α_2 . También pueden presentar propiedades farmacológicas totalmente independientes del bloqueo adrenérgico.⁽⁴⁾

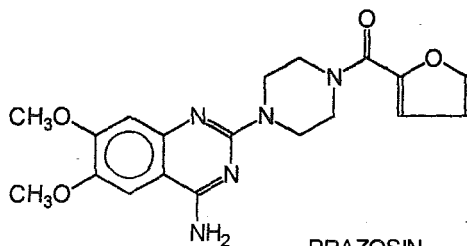
Estudios más específicos sobre los subtipos de receptores α , han arrojado observaciones valiosas que permiten dirigir un tratamiento más selectivo hacia la HPB. Si bien se sabe de la presencia de receptores α_1 en la próstata humana, se han identificado 2 subtipos de estos receptores, los α_{1H} y los α_{1L} , los cuales se encuentran localizados en la próstata y en los vasos sanguíneos, respectivamente. A su vez los receptores α responsables de la contracción del músculo liso, se han dividido en 4 subtipos más: los α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} y los α_{1D} , de los cuales son los α_{1C} los que podemos identificar como responsables de la contracción del músculo prostático. Una vez efectuados los estudios farmacológicos necesarios para explicar esta selectividad, es posible dirigir la investigación hacia sustancias que bloqueen selectivamente los receptores α_{1C} ,

las cuales combatirán directamente la HPB sin que se observen efectos antihipertensivos sobre los pacientes a quienes se administre este tratamiento.⁽⁵⁾

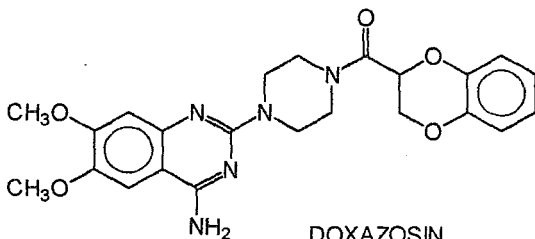
Las siguientes son las estructuras de los principales agentes terapéuticos utilizados actualmente en el tratamiento de la HPB:



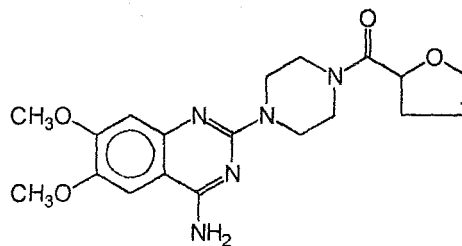
FENOXIBENZAMINA



PRAZOSIN



DOXAZOSIN



TERAZOSIN

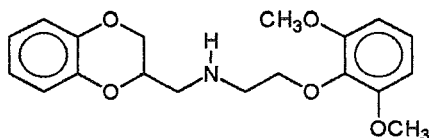
La identificación de receptores adrenérgicos y colinérgicos en vejiga y próstata que median la micción, ha dado la esperanza de desarrollar métodos para el tratamiento médico de la obstrucción urinaria por HPB. Aunque la terapéutica médica probablemente no cambiaría la obstrucción anatómica estática por crecimiento prostático, podría influir en el proceso dinámico de la micción y aliviar los síntomas. Como la HPB al parecer tiene una causa hormonal, tal vez la alteración del medio endócrino originaría la regresión de las alteraciones hiperplásicas y aliviaría la obstrucción estática.⁽¹⁾ El análisis del tipo de acción farmacológica observado por los principales agentes terapéuticos que bloquean los receptores α_1 nos indica que un problema a resolver es su selectividad hacia los receptores presentes únicamente en el tejido prostático, pues como se ha mencionado ninguno de ellos discrimina los receptores α de la próstata sobre los receptores α de los vasos sanguíneos que controlan la presión sanguínea.

DISEÑO DE NUEVOS AGENTES BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS α_1

Los estudios preliminares realizados sobre numerosas sustancias de muy diversas clases, han arrojado conclusiones muy interesantes en lo referente a la estructura química general más adecuada para interaccionar selectivamente con los receptores adrenérgicos α_1 .

Los benzodioxanos representan una de las clases de antagonistas adrenerreceptores α que más se han estudiado y que muestran buena respuesta farmacológica. En su estructura química incorporan el fragmento 1,4-benzodioxan-2-il como estructura básica. Sin embargo, después de una gran cantidad de intentos para desarrollar antagonistas α de la clase de los benzodioxanos, no se han encontrado buenos resultados en su aplicación clínica. De hecho, algunos de ellos (como el piperoxano) se aplicaron en diversas terapias pero no fueron usados clínicamente por períodos largos debido a los efectos colaterales causados por su selectividad baja sobre los receptores.^(6,7) No obstante, un compuesto de este tipo, conocido como **WB4101 (1)**, demostró

tener gran selectividad y potencia sobre receptores α_1 postsinápticos. Se ha asumido que su afinidad excepcional deriva de una interacción posible con tres sitios del adrenergico receptor α : un sitio de enlace nucleofílico primario y dos sitios aromáticos localizados a distancias específicas entre cada uno de ellos. En lo que concierne a (**1**) y a sus compuestos relacionados, se conocía muy poco acerca del papel que juega el nitrógeno básico en la interacción con el receptor excepto que se observaba un decremento en la afinidad observada después de la N-metilación de (**1**).⁽⁸⁾

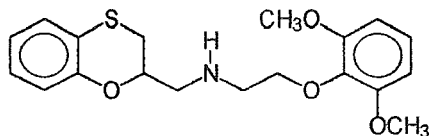


WB 4101

(1)

Investigaciones realizadas en el año de 1978 indicaban que tanto el benzodioxano como la porción del (2,6-dimetoxifenoxi)etilo eran esenciales para la actividad.⁽⁹⁾ Sin embargo en 1982 fue reportada la apertura del anillo benzodioxano que no resultó en la pérdida de la actividad bloqueadora del receptor adrenérgico α_1 .^(10,11)

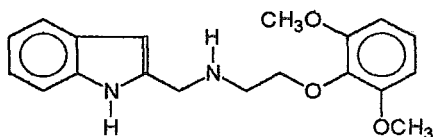
El reemplazo del oxígeno en la posición 4 del benzodioxano, dando el benzoxatiano (**2**) no modificó el perfil biológico sino que dio lugar a un antagonista α_1 potente y altamente selectivo.^(12,13)



(2)

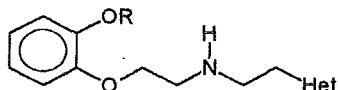
Con el objeto de evaluar una posible participación de electrones π en la interacción con los receptores α , el fragmento del benzodioxano fue reemplazado por un fenilo e incluso se probó el sistema indólico (**3**) sustituyendo al

benzodioxano totalmente, con base al antecedente de que tanto la corinantina, como la indoramina que contienen este heterociclo tienen actividad antagonista del receptor α_1 .^(14,15) Sin embargo los resultados farmacológicos observados no reflejaron un grado de selectividad interesante.⁽⁶⁾

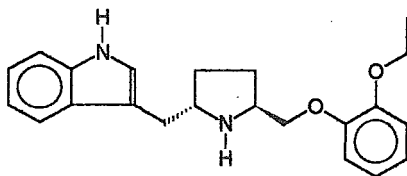
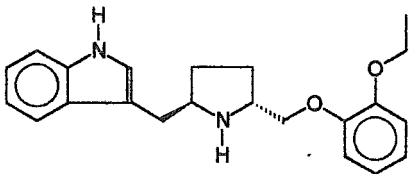
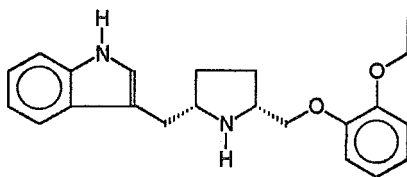
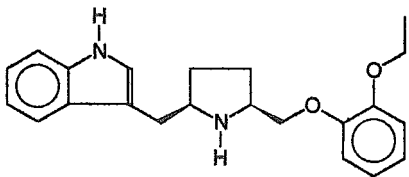


(3)

Hasta el momento existen numerosos informes en la literatura de modificaciones estructurales hechas sobre compuestos con actividad bloqueadora de los receptores α_1 y con base en los resultados observados se diseñó en los Laboratorios Syntex una nueva estructura básica necesaria para interactuar con estos receptores de manera selectiva. Una forma general de estos compuestos es la siguiente:



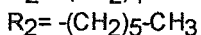
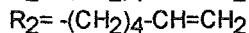
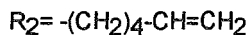
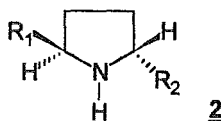
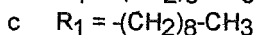
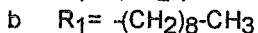
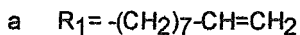
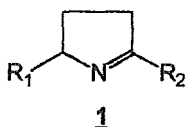
Con el interés de estudiar la estructura tridimensional de los receptores adrenérgicos α_1 fueron seleccionadas cuatro estructuras que conservan la forma general de las sustancias activas pero que constituyen moléculas rígidas en la porción central de las mismas, conteniendo al nitrógeno básico en un anillo de pirrolidina. De esta manera se obtendrán cuatro estereoisómeros ópticamente puros que serán evaluados simultáneamente, esperando detectar diferencias significativas en cada tipo de estructura. La preparación de estas sustancias es el objetivo central del presente trabajo:



DISCUSION DE RESULTADOS

La síntesis de pirrolidinas 2,5-disustituídas, tanto en su forma racémica como enantioméricamente pura, ha sido objeto de numerosos estudios, debido principalmente a que se ha demostrado que las pirrolidinas 2,5-disustituídas son constituyentes importantes de una gran familia de alcaloides naturales, muchos de los cuales juegan un papel biológico significativo⁽¹⁶⁾ y también a que ciertas pirrolidinas han tenido aplicación importante en la síntesis asimétrica como agentes quirales.⁽¹⁷⁾

Algunas trans pirrolidinas 2,5-disustituídas son constituyentes bien identificados del veneno de hormigas de los géneros *Selenopsis* y *Monomorium*.⁽¹⁸⁾ Un ejemplo particular lo encontramos en el veneno de la hormiga *Monomorium minutum*, el cual se compone de 5 alcaloides: dos pirrolinas **1a** y **1b**, y tres pirrolidinas trans, **2a**, **2b**, y **2c**.^(19a)

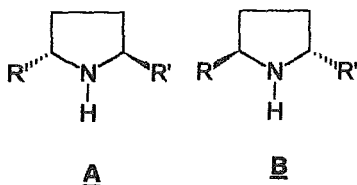


También se han aislado varias 2,5-dialquilpirrolidinas del veneno de la rana *Dendrobates histrionicus*,⁽²⁰⁾ en las cuales los dos grupos alquilo difieren entre sí.

Debido a las pequeñas cantidades que son posibles aislar de fuentes naturales, la estructura de todos estos compuestos sólo ha sido determinada por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y su configuración absoluta en muchos casos no ha sido bien determinada.

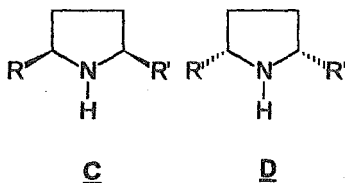
A pesar del intervalo amplio de propiedades fisiológicas exhibidas por las 2,5-dialquilpirrolidinas trans, existen pocos métodos para la síntesis enantioselectiva de estos compuestos. Un ejemplo es la síntesis enantioselectiva

de pirrolidinas de las formas A o B a partir de α -aminoácidos específicos no proteinogénicos. Aunque estos métodos son muy eficientes, aún es de gran interés desarrollar una metodología general para la síntesis de 2,5-dialquilpirrolidinas trans de las formas A o B con alta pureza diastereomérica y enantiomérica.⁽²⁰⁾



Las 2,5-dialquil y dialcoximetilpirrolidinas trans de la forma A o B en las cuales los grupos alquil o alcoximetil R o R' son idénticos entre sí, han mostrado importancia considerable como auxiliares quirales en numerosas síntesis asimétricas, debido a la presencia de un eje C_2 de simetría.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, la desventaja para utilizar estas aminas radica en la dificultad para la preparación de estos compuestos en una forma diastero y enantioméricamente pura.⁽²⁰⁾ Se han descrito algunas síntesis enantioselectivas de estas 2,5-dialquilpirrolidinas trans partiendo de D- o L-alanina,⁽²¹⁾ (S)-O-bencilglicidol,⁽²²⁾ D-manitol,⁽²³⁾ (2S,5S)-hexanodiol,⁽²⁴⁾ o usando auxiliares quirales.⁽²⁵⁾

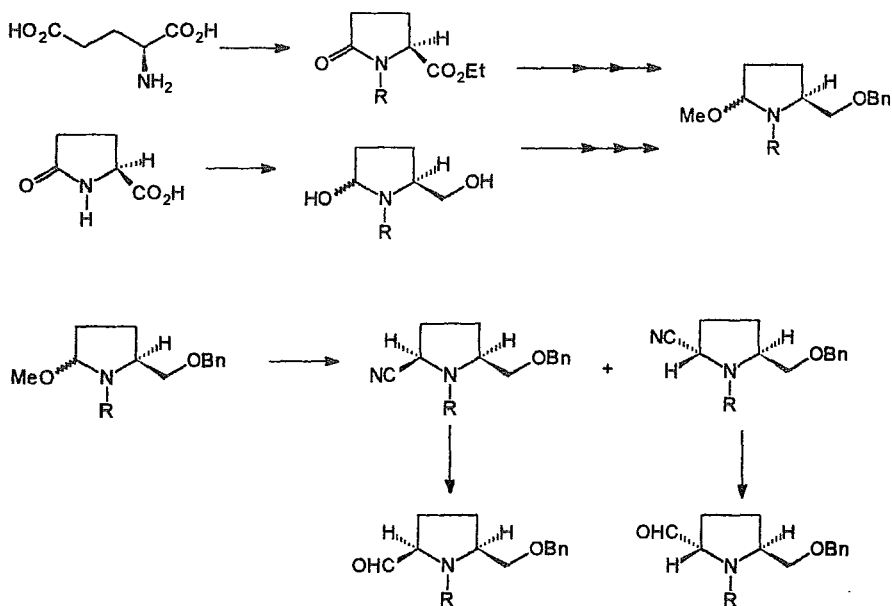
Las pirrolidinas 2,5 disustituídas cis de las formas C o D se han preparado a partir de los ácidos L- y D-piroglutámico como intermediarios clave de varios productos naturales. Aunque la síntesis de las pirrolidinas cis puede parecer más simple comparada con los isómeros trans, el desarrollo de una metodología para su síntesis enantioselectiva y diastereoselectiva continúa siendo un reto formidable.



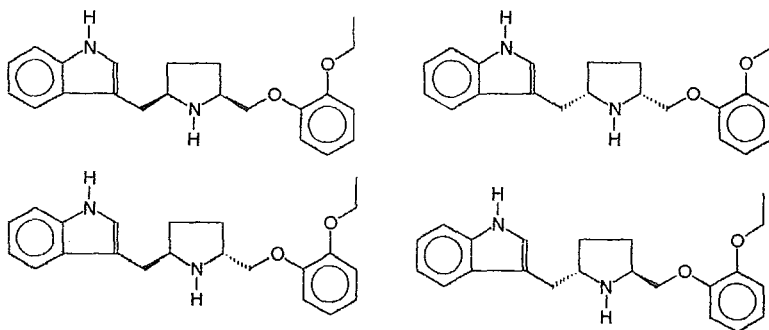
Las 2,5-dialquil pirrolidinas pueden obtenerse por la aminorreducción de 1,4-dicetonas como una mezcla 1/1 de los isómeros cis y trans, así como por la bis-alkilación α - al grupo amino de formamidas.⁽²⁶⁾ La mercuriciclación de aminas insaturadas u otros derivados de nitrógeno, seguido de reducción con borohidruro, el cual remueve el átomo de mercurio,⁽²⁷⁾ conduce a una estereoselectividad trans. La reducción de pirrol y sus derivados puede ser catalizada a temperaturas y presiones moderadas utilizando platino, paladio, rodio, rutenio o níquel-Raney para dar las correspondientes pirrolidinas, usualmente cis. La presencia de sustituyentes electroattractores en las posiciones α o β del pirrol inhibe la hidrogenación del anillo, pues puede efectuarse lateralmente la reducción de la cadena. Por otro lado la hidrogenación del anillo del pirrol se facilita si se atenúa la deslocalización del par electrónico del nitrógeno, colocando un sustituyente electroattractor sobre el átomo de nitrógeno. De esta manera el derivado 1-terbutoxicarbonilpirrol conduce a la pirrolidina por hidrogenación en etanol a temperatura ambiente y presión atmosférica utilizando platino como catalizador.^(19b) La reducción de Δ -3 o Δ -1 pirrolinas al igual que la reducción del pirrol, es más selectiva para dar los isómeros cis, pero tiene como desventaja que quedan excluidos derivados con sustituyentes insaturados.^(19a)

Recientemente se ha centrado la atención sobre las síntesis asimétricas, sin embargo, la selectividad trans no es muy alta teniendo sustituyentes en las posiciones 2 y 5.⁽²⁸⁾

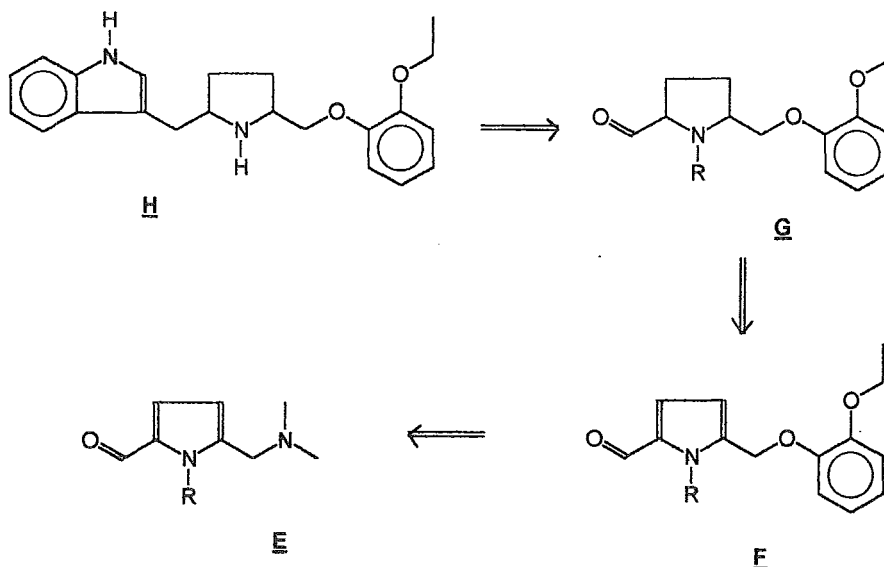
Algunas pirrolidinas se han identificado como fragmentos del anillo D de la Quinocarcina y 10-Decarboxiquinocarcina, antibióticos antitumorales novedosos, aislados de *Streptomyces melanovinaceus*. Su síntesis enantioselectiva se describió partiendo de los ácidos S-glutámico y S-piroglutámico, los cuales por reducción forman un amina N-protégido. La transformación del grupo oxhidrilo en metoxilo, seguido de sustitución con el ión cianuro y la correspondiente reducción del grupo ciano, da lugar a la pirrolidina 2-formil-5-sustituída,⁽²⁹⁾ según se muestra en el siguiente esquema:



De todos los métodos mencionados anteriormente para la preparación de pirrolidinas, fue necesario elegir aquél que nos permitiera sintetizar los compuestos planteados como objetivo de este trabajo en el menor número de pasos posibles y que al menos en teoría fuera un método accesible. Como ya se mencionó en el capítulo de Antecedentes, los compuestos a preparar son los estereoisómeros siguientes:



Con base en sus características estructurales se planteó el siguiente análisis retrosintético para su obtención:



La obtención del 2-formil-5-(*N,N*-dimetilaminometil)pirrol (**E**), protegido en la posición 1, representa una meta sencilla, siguiendo rutas descritas en la literatura: por ejemplo, alquilación de Mannich sobre el pirrol,⁽³⁰⁾ seguida de formilación mediante el método de Vilsmeier-Haack⁽³¹⁾ e introducción del grupo protector en el átomo de nitrógeno.

La presencia del grupo *N,N*-dimetilaminometilo nos daría la oportunidad de sustituirlo fácilmente con el nucleófilo 2-etoxifenolato para obtener el derivado **E**.

El siguiente paso consistiría en reducir catalíticamente el pirrol hasta la pirrolidina **G**, reacción en la cual, según se describe en la literatura,⁽³²⁾ se favorece la obtención del diastéromero *cis* de la pirrolidina, el cual a su vez es susceptible de isomerizarse en medio básico por la presencia del grupo formilo, según el método descrito,⁽²⁹⁾ para así obtener el isómero *trans*.

Ya contando con los derivados *cis* y *trans* de **G**, sólo restaría la introducción del indol, lo cual se propuso de dos maneras: 1) adición nucleofílica

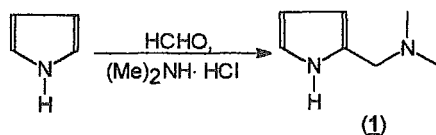
del reactivo de Grignard del indol sobre el carbonilo o, 2) reducción del aldehído al alcohol, el cual al ser transformado en un buen grupo saliente, como por ejemplo un mesilato o tosilato, se substituiría también nucleofílicamente con el reactivo de Grignard del indol. Finalmente, la eliminación del grupo protector del nitrógeno daría el compuesto deseado H.

Una vez obtenidos los diasterómeros cis y trans de H se debería efectuar su separación enantiomérica, para lo cual se contemplaron dos opciones. La primera consistía en formar las correspondientes amidas diastereoméricas al hacer reaccionar el nitrógeno de la pirrolidina con un ácido voluminoso quiral, y enantioméricamente puro. Una vez formados los nuevos diasterómeros se procedería a su separación por métodos físicos y finalmente se obtendrían los enantiómeros puros como resultado de la hidrólisis de las amidas. Como segunda opción se contempló utilizar el cromatógrafo de líquidos de alta presión, auxiliados de una columna quiral preparativa, lo cual podría ser factible dadas las pequeñas cantidades de muestra final que se requerían.

La síntesis así planteada fue modificada ligeramente, durante el transcurso del trabajo experimental pues algunas de las reacciones se comportaron de manera diferente a lo esperado, sin embargo se propusieron opciones efectivas que permitieron alcanzar el objetivo planeado para este trabajo.

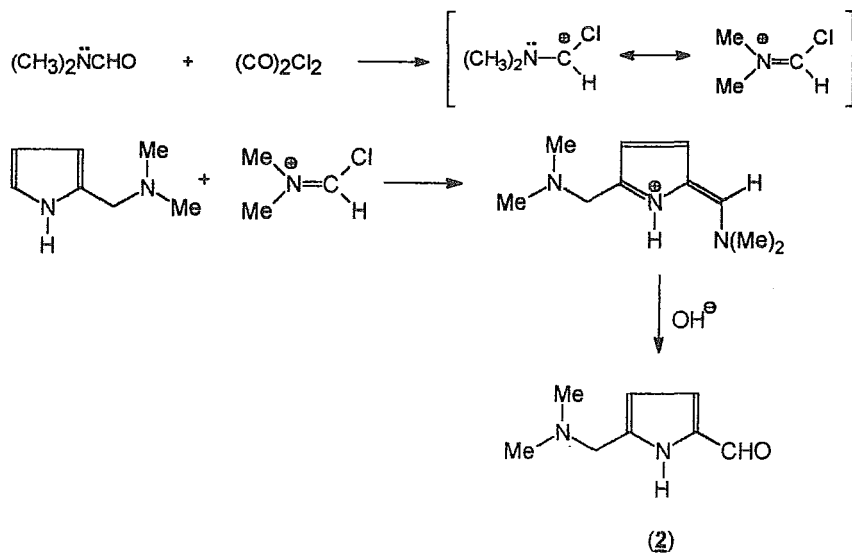
RESULTADOS

La preparación del 2-Dimetilaminometilpirrol (**1**) se efectuó de acuerdo al esquema I, según la técnica descrita en la literatura ⁽³⁰⁾ en un 75% de rendimiento.



ESQUEMA I

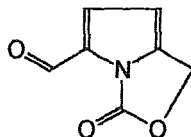
Una vez obtenido el compuesto (**1**), éste se trató con el reactivo formado entre dimetilformamida y cloruro de oxalilo, bajo las condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack conocidas en la literatura, ⁽³¹⁾ para la formilación en la posición C5.



El espectro de infrarrojo del compuesto (**2**) muestra una banda intensa, característica de aldehído a 1651 cm^{-1} . En el espectro de ^1H RMN, observamos

las dos señales dobles características a 6.15 (H4) y 6.89 ppm (H3), las cuales mostraron una constante de acoplamiento de 3.8 Hz, confirmando la disustitución del pirrol en las posiciones C2 y C5. El espectro de masas dió el ión M+1 en m/e 153.

Una vez obtenido el compuesto (**2**), se intentó la protección del pirrol con dicarbonato de diterbutilo, en acetonitrilo y en presencia de una cantidad catalítica de 4-DMAP, esto con el objeto de introducir un grupo electroattractor sobre el nitrógeno y así facilitar la reducción del anillo de pirrol hasta la pirrolidina, según las condiciones descritas,^(19b) sin embargo el compuesto obtenido en esta reacción no fue el esperado pues se aisló el producto cíclico (**2a**) con la siguiente estructura:

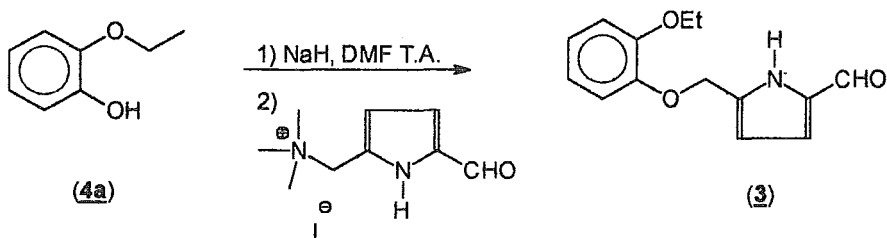
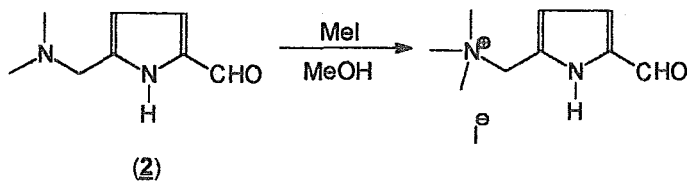


(**2a**)

Este compuesto obtenido en 60% de rendimiento, mostró en su espectro de ¹H RMN las dos señales dobles de los protones pirrólicos, la señal simple del protón del aldehído y solamente una señal simple que integra para dos protones, desapareciendo las señales de los dos metilos del grupo dimetilamino; tampoco se observaron los metilos del terbutilo correspondiente. En el espectro de infrarrojo se observan los dos carbonilos diferentes, uno de aldehído (1656 cm⁻¹) y otro de carbamato (1750 cm⁻¹).

Debido a este resultado adverso, se decidió efectuar el desplazamiento nucleofílico de (**2**) con el ión etoxifenolato antes de proteger el nitrógeno del pirrol. De esta manera, la amina (**2**) se transformó a la correspondiente sal cuaternaria de amonio por tratamiento con exceso de yodometano en metanol. Una vez preparada la sal, se formó el ión etoxifenolato, al tratar el 2-etoxifenol disuelto en DMF anhidra, con hidruro de sodio al 60%. La sal cuaternaria de amonio previamente disuelta en DMF anhidra, se adicionó gota a gota sobre el

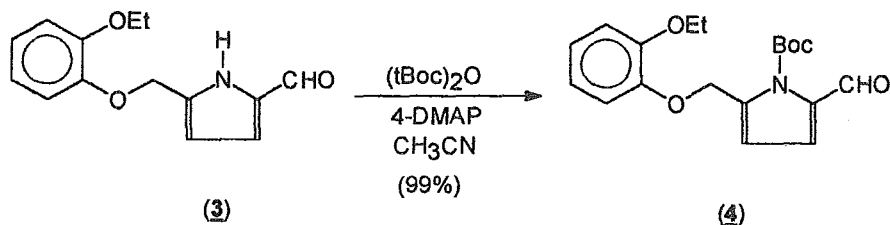
fenolato, continuando la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas más. El curso de reacción se siguió por cromatografía en placa fina (Hexano-Acetato de etilo 80:20) y la reacción se detuvo una vez que se observaba que además del producto esperado se empezaba a formar un segundo producto cuya estructura corresponde a un dímero no deseado.



El producto (3) obtenido en 34% de rendimiento, sigue mostrando en su espectro de IR la presencia de carbonilo de aldehído a 1657 cm^{-1} y la banda de NH pirrónico a 3238 cm^{-1} . En el espectro de RMN protónica se observaron la señal triple y la señal cuádruple correspondientes al grupo etilo (1.52 y 4.15 ppm, respectivamente), la señal simple del metileno entre el pirrol y el fenol (5.16 ppm), una señal doble a 6.23 ppm con una constante de acoplamiento de 3.7 Hz que corresponde al protón H4 del pirrol, las señales de los cuatro protones bencénicos como un sistema de señales A_2B_2 , sobrepuestas a la señal doble del protón H3

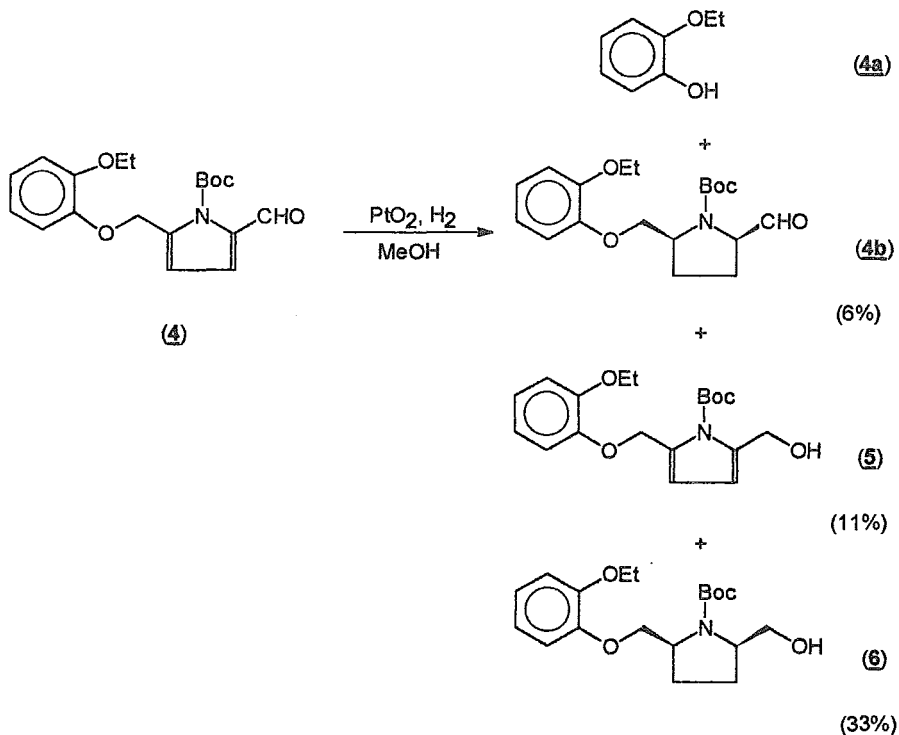
del pirrol, centradas en 6.9 ppm, una señal simple en 9.49 ppm, que corresponde al protón del aldehído y, finalmente una señal ancha que intercambia con agua deuterada y que corresponde al NH pirrólico. El espectro de masas muestra el ión molecular en m/e 245.

La protección del nitrógeno en el compuesto (3) con dicarbonato de *tert*-butilo se efectuó sin ningún problema dando en rendimiento cuantitativo el compuesto (4).



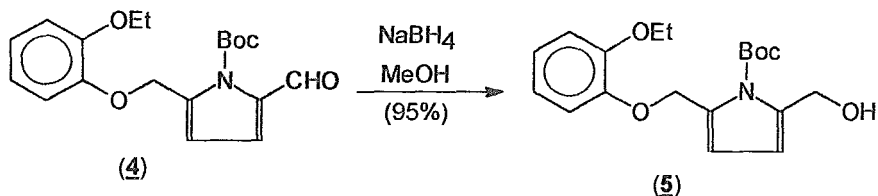
En el espectro de IR del compuesto (4) se detecta una señal nueva de carbonilo a 1753 cm⁻¹, característica del carbamato, además del carbonilo a 1656 cm⁻¹ del aldehído. También desaparece la señal de NH pirrólico. En su espectro de RMN se detecta una señal nueva a 1.63 ppm que integra para los nueve protones del *tert*-butilo y desaparece la señal ancha que intercambiaba con agua deuterada. El espectro de masas muestra el ión M+1 en m/e 346.

Ya obtenido el compuesto (4), éste se sometió a una hidrogenación, catalizando con PtO₂, bajo condiciones descritas⁽³²⁾ en las que se obtienen buenos rendimientos químicos y 100% del isómero *cis*-pirrolidina. Sin embargo, en este caso se observó la formación de varios productos (c.c.f., Hexano-Acetato de etilo, 80:20): el producto menos polar correspondió al 2-Etoxifenol (4a), el cual seguramente se formó por la hidrogenólisis de (4), el siguiente producto (4b), se identificó como la pirrolidina esperada, conservando el grupo formilo. Otro producto más polar (4c), se identificó como el producto de reducción del formilo al alcohol sin que se hubiera reducido el anillo de pirrol y finalmente el producto más polar (5), correspondió a otra pirrolidina en la que tanto el anillo como el formilo sufrieron reducción. También se aisló materia prima que no reaccionó.

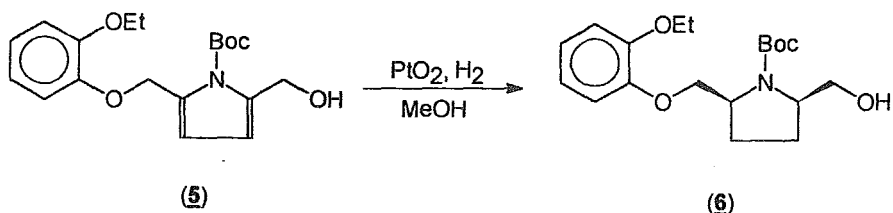


En vista de haberse obtenido estos resultados se decidió reducir previamente el aldehído hasta el alcohol por otro método y de esta forma hidrogenar de nuevo el pirrol, evitando así la competencia del consumo de hidrógeno en varios centros y por lo tanto la formación de varios productos.

La reducción del grupo aldehído hasta el hidroximetilo se efectuó con NaBH_4 en metanol, completándose la reacción en 30 minutos a temperatura ambiente. Se obtuvo el producto (5) en un rendimiento de 95 %. En su espectro de IR se observa la desaparición del carbonilo del aldehído y la aparición de una banda a 3453 cm^{-1} correspondiente al alcohol. En el espectro de RMN se ve también la desaparición de la señal simple del aldehído y la aparición de una nueva señal simple que integra para dos protones en 4.63 ppm.



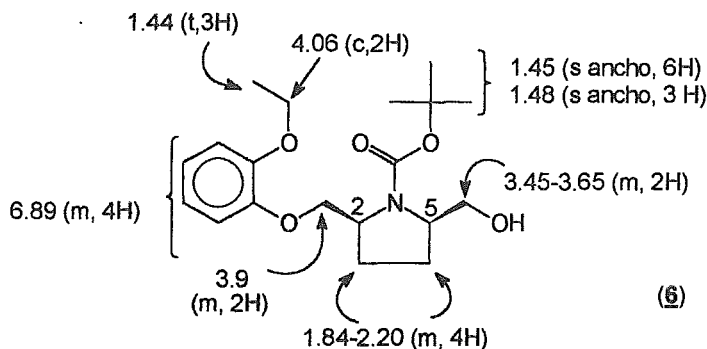
Con el compuesto (5) se efectuó la hidrogenación del pirrol, obteniéndose en esta ocasión la pirrolidina esperada (6) en 71% de rendimiento en forma de un aceite incoloro.



Nota: Cabe aclarar que en los esquemas se indican en posición β los sustituyentes localizados en los centros quirales C2 y C5 de la pirrolidina cis, entendiéndose que en realidad se trata de la mezcla racémica (α - α y β - β) del compuesto (6) y de los subsecuentes derivados, a menos que se indique lo contrario.

El análisis de la reacción por cromatografía en capa fina (Hexano-Acetato de etilo. 80:20) indicó la formación de la pirrolidina (6) además del 2-etoxifenol, que nuevamente se forma por la hidrogenólisis del pirrol (5).

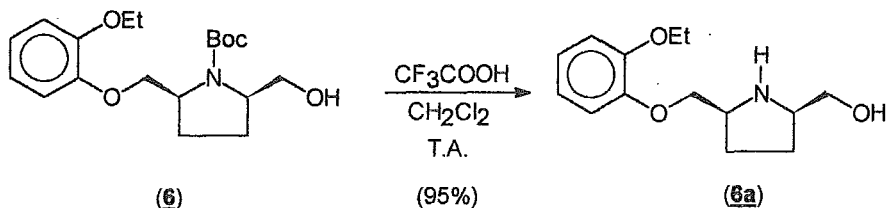
En el espectro de RMN protónica del compuesto (6) se observaron los siguientes desplazamientos y multiplicidades:



3.71 (m, 1H, C2-H ó C5-H)

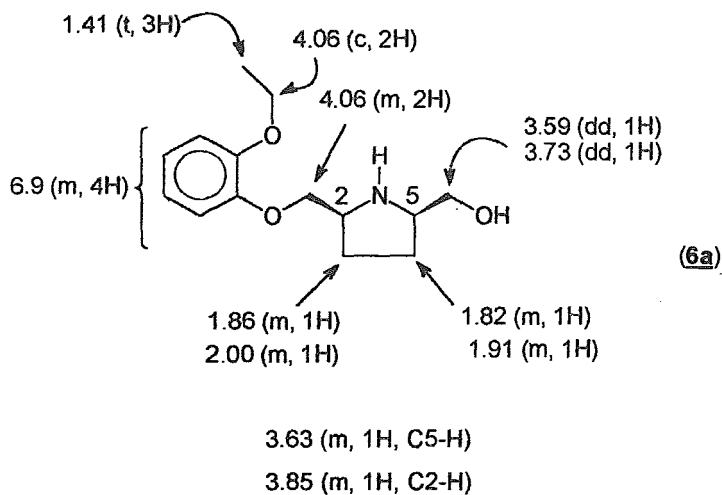
4.2 (m, 1H, C2-H ó C5-H)

Debido a la presencia de rotámeros en el carbamato de *tert*-butilo, algunas señales se observan anchas y en ciertos casos múltiples. Con el objeto de confirmar la esteoquímica *cis* de la pirrolidina mediante experimentos de resonancia magnética, se llevó a cabo la hidrólisis del grupo *tert*-butoxicarbonilo, pues hasta el momento sólo se contaba con las evidencias informadas en la literatura para la preparación de compuestos similares.^(19b)



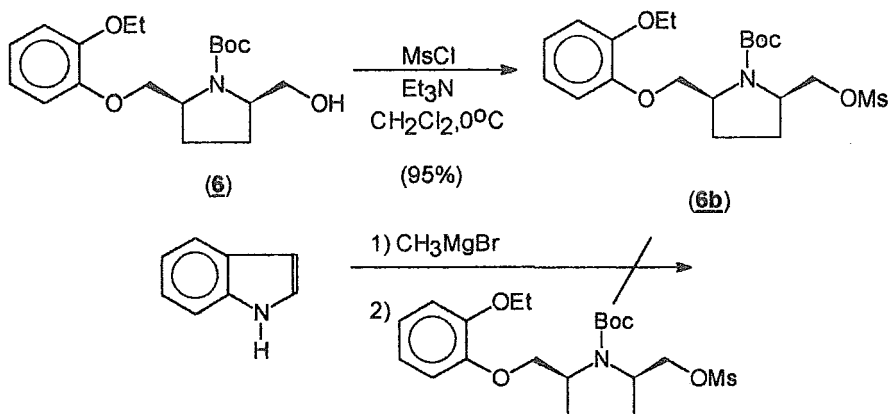
La hidrólisis se llevó a cabo en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, en presencia de un exceso de ácido trifluoroacético, completándose totalmente la desprotección de (6) y obteniéndose (6a) en 95% de rendimiento en el mejor de los casos.

El espectro de RMN protónica corrido a 500 MHz muestra mucha mejor resolución de las señales complejas de la pirrolidina (6a). Sus desplazamientos y multiplicidades fueron las siguientes:

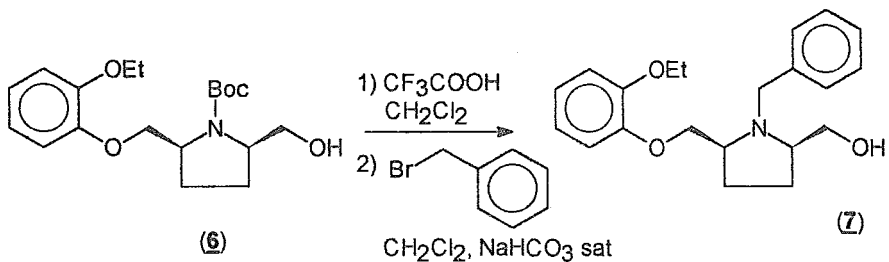


A causa de la cercanía en el espectro de RMN de las señales de los protones en C5 y C2 de la pirrolidina, no fue muy evidente el desacoplamiento esperado al irradiar cada protón por separado en el experimento del efecto nuclear de Overhauser diferencial. Su espectro de ^{13}C mostró las 14 señales esperadas (14.85, 26.57, 27.49, 58.34, 60.69, 63.08, 64.52, 71.24, 113.75, 115.35, 121.14, 122.16, 148.23, 149.05 ppm), lo cual era evidencia de la presencia de un sólo isómero, pero era necesario contar con el isómero trans para comparar las diferencias entre ambos. De esta manera se continuó con la síntesis planteada.

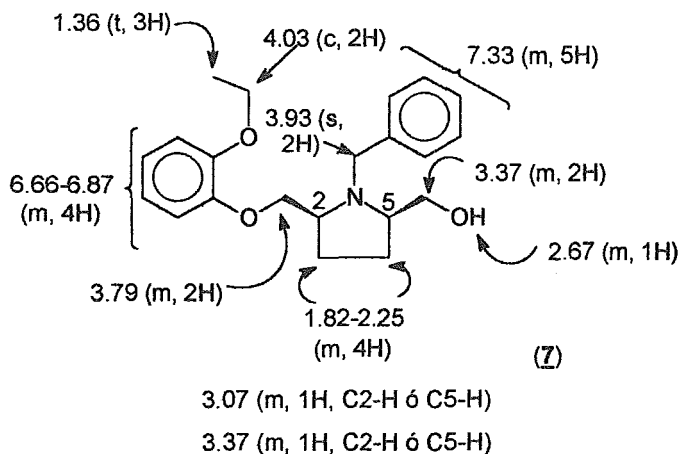
Ya contando con el compuesto (6) se hicieron numerosos intentos por introducir el indol vía su respectivo reactivo de Grignard,⁽³²⁾ sobre el mesilato (6b) preparado inicialmente mediante la técnica usual, pero en ningún caso se tuvo éxito. A pesar de los cambios en las condiciones de reacción (disolvente, tiempo y temperatura de reacción) en todos los casos sólo se observó por c.c.f. (Hexano-Acetato de etilo, 70:30) la presencia del mesilato (6b), el indol y trazas de productos menos polares que al ser aislados y analizados no correspondieron con el producto esperado.



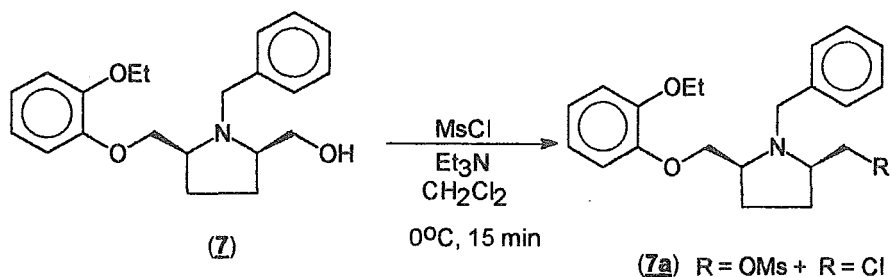
La dificultad observada para llevar a cabo este acoplamiento muy probablemente era debida al efecto estérico causado por el grupo tertbutoxicarbonilo sobre el metileno en el cual está enlazado el mesilato. Pensando en esta posibilidad se optó por el cambio del grupo protector tertbutoxicarbonilo por el bencilo para volver a intentar la sustitución por el indol. De esta manera se hidrolizó el compuesto **(6)** en presencia del ácido trifluoroacético, según el método descrito anteriormente y una vez obtenido el compuesto **(6a)**, el crudo se trató con bromuro de bencilo en dos fases (CH_2Cl_2 , y solución saturada de bicarbonato de sodio), según una técnica descrita en la literatura.⁽²⁹⁾ Después de su purificación por columna de cromatografía de sílice se obtuvo el compuesto **(7)** en 81% de rendimiento.



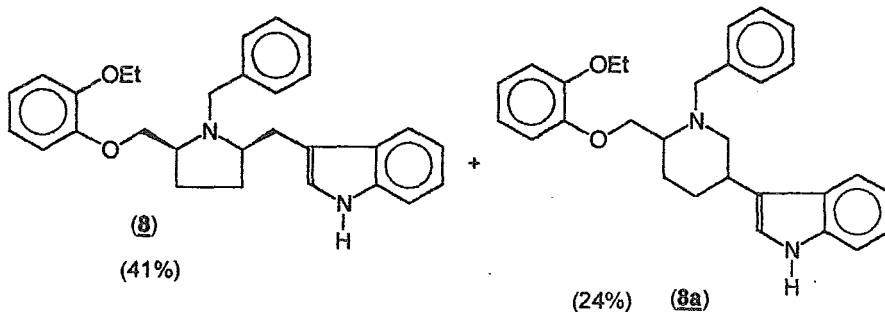
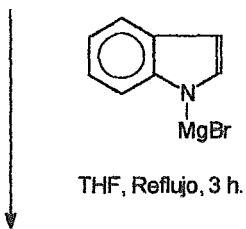
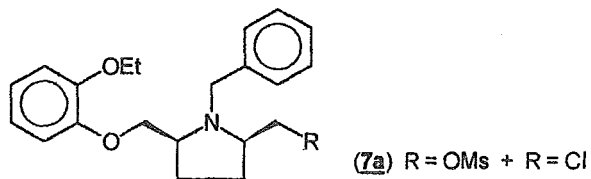
En el espectro de RMN protónica de (**7**) en CDCl_3 se observan señales anchas. Por sus desplazamientos e integración se asignaron las señales de la siguiente manera:



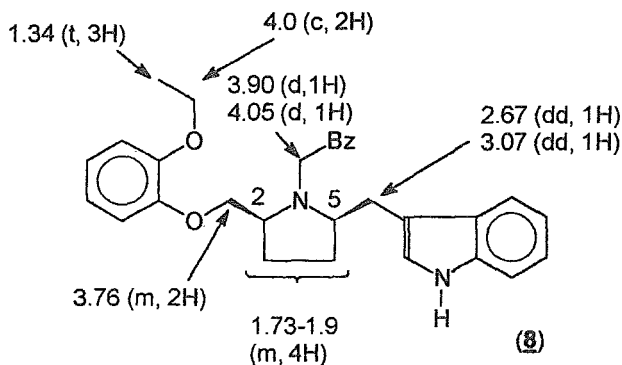
La formación del mesilato del alcohol (**7**) se efectuó según la técnica usual, sin embargo, en este caso el mesilato (**7a**) no fue un compuesto estable a temperatura ambiente. En un primer experimento se analizó el producto crudo (**7a**) para evitar manipularlo demasiado y se encontró que se trata de una mezcla del mesilato y el derivado clorado, la cual se decidió utilizar como tal para la siguiente reacción. Por este motivo se preparó simultáneamente el reactivo de Grignard del indol⁽³²⁾ y la mezcla (**7a**) con el fin de acoplarlos de manera inmediata, evitando demasiada manipulación de los mismos.



El curso de la reacción se siguió por c.c.f. (Hexano-Acetato de etilo, 80:20) hasta observar la total desaparición de la mezcla (7a) y la formación de dos productos más polares que ambas materias primas, pero muy similares en polaridad entre ellos. Se efectuó la separación de los dos productos por cromatografía preparativa en capa fina (Hexano-Acetato de etilo 90:10) obteniéndose el compuesto principal en 41% de rendimiento global, que correspondió al compuesto (8) y el otro compuesto ligeramente menos polar en 24% de rendimiento, que correspondió al compuesto (8a).



Los desplazamientos y multiplicidades en RMN protónica del compuesto **(8)** se encuentran descritos en la parte experimental y los principales son los siguientes:



3.13 (m, 1H, C2-H ó C5-H)

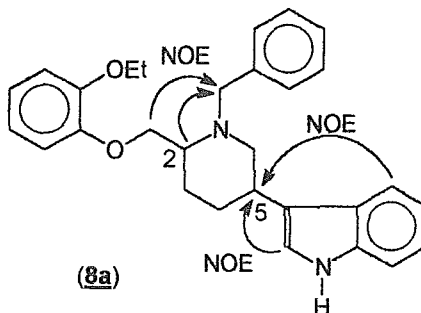
3.27 (dd, 1H, C2-H ó C5-H)

Los desplazamientos y multiplicidades del compuesto **(8a)** se asignaron de la siguiente manera:

RMN ^1H 300 MHz δ : 1.40 (t, 3H, CH_3), 1.8-2.1 (m, 4H, C3-H2 y C4-H2), 2.9 (m, 2H, C6-H), 3.22 (m, 1H, C5-H), 3.35 (m, 1H, C2-H), 3.95 (s ancho, 2H, CH_2 -fenilo), 4.07(c, 2H, CH_2CH_3), 4.20 (dd, 1H, O- CH_2 -piperidina), 4.40 (dd, 1H, O- CH_2 -piperidina), 6.9 (m, 4H, aromáticos), 7.04 (m, 2H, aromáticos), 7.07 (m, 1H, aromático), 7.17 (m, 1H, aromático), 7.30 (m, 3H, aromático), 7.41 (d, 2H, aromáticos), 7.54 (d, 1H, aromático), 7.91 (s, 1H, NH indólico).

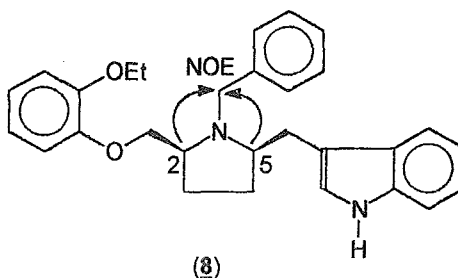
La estructura de los compuestos **(8)** y **(8a)** se determinó con base en sus constantes espectroscópicas, especialmente por sus desplazamientos en RMN protónica, el efecto NOE diferencial entre algunos de sus protones y también sus desplazamientos en ^{13}C .

Al efectuar irradiaciones en diferentes zonas del espectro de RMN se observaron los siguientes desacoplamientos:

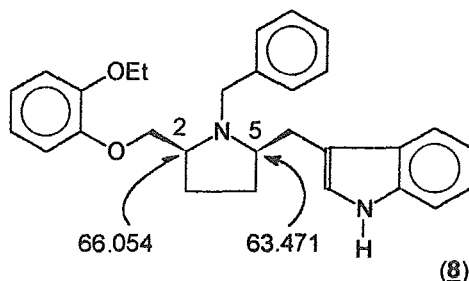
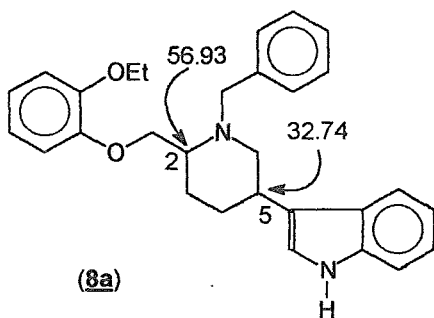


Los protones del metileno bencílico están espacialmente relacionados únicamente con el protón en C2 de la piperidina y con el metileno en posición alfa al catecol. Por el contrario, al ser irradiado el protón en C5 se observó desacoplamiento en los protones en C2 y C4 del indol.

Por lo que respecta al compuesto (8) se aprecia perfectamente efecto NOE entre los protones del metileno bencílico y los protones en C2 y C5 del anillo de pirrolidina:

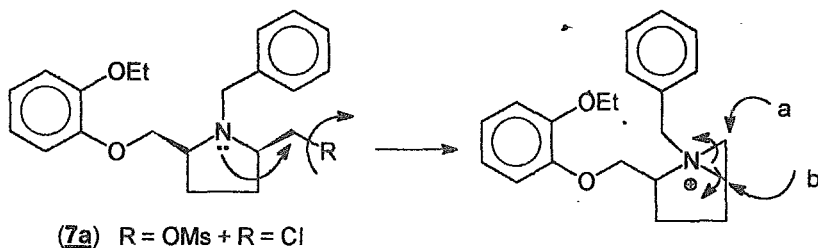


En los espectros de RMN de ^{13}C de ambos compuestos también se observaron diferencias significativas:



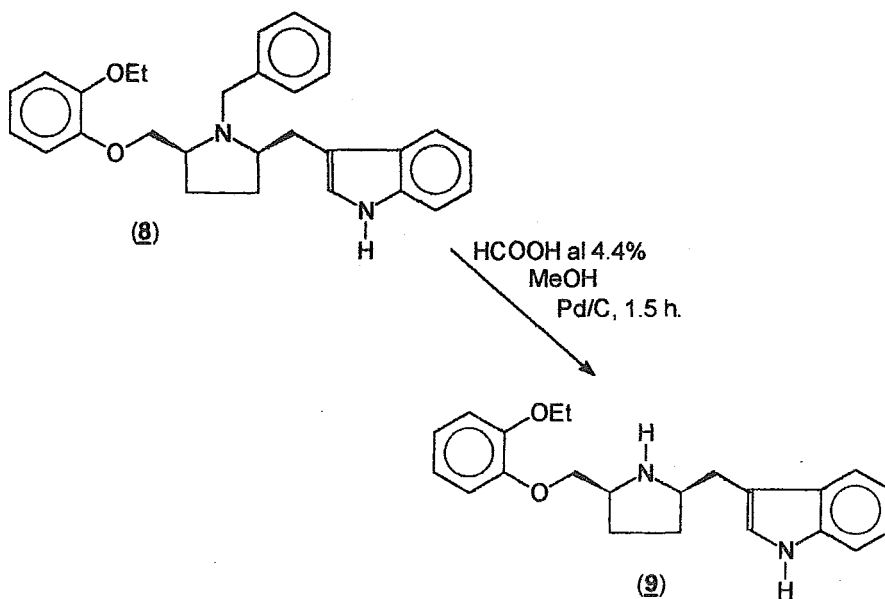
En el espectro de ^{13}C del compuesto (8) se observan claramente 2 metinos (en APT) con desplazamientos característicos para carbonos alfa al nitrógeno. Sin embargo los metinos detectados en el espectro de (8a) son totalmente diferentes, lo cual indica que sólo uno de ellos está cercano a nitrógeno.

La obtención de ambos compuestos durante esta reacción es explicable por la presencia de un intermediario cíclico, cuya formación se debe a la asistencia de un grupo vecino (par electrónico libre del nitrógeno) sobre el grupo saliente:

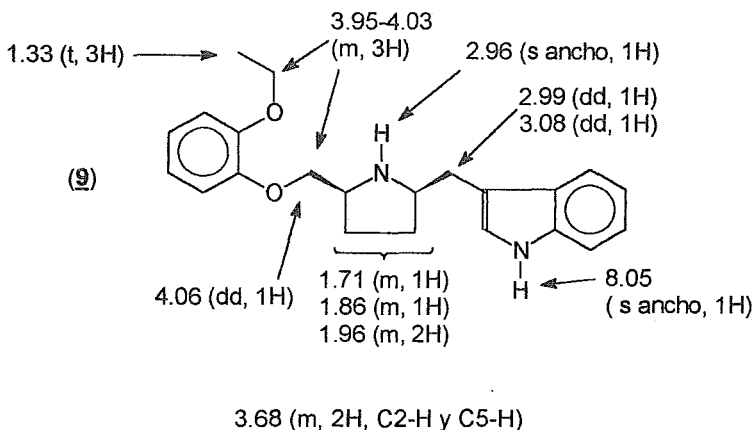


Al formarse el ión aziridonio se tienen dos posibilidades de ataque nucleofílico del reactivo de Grignard: por el lado (a) que da lugar a la formación de la pirrolidina (**8**) y por el lado (b) que produce la piperidina (**8a**). Con base en los rendimientos obtenidos de ambos compuestos se deduce que se favoreció la formación del compuesto esperado (**8**).

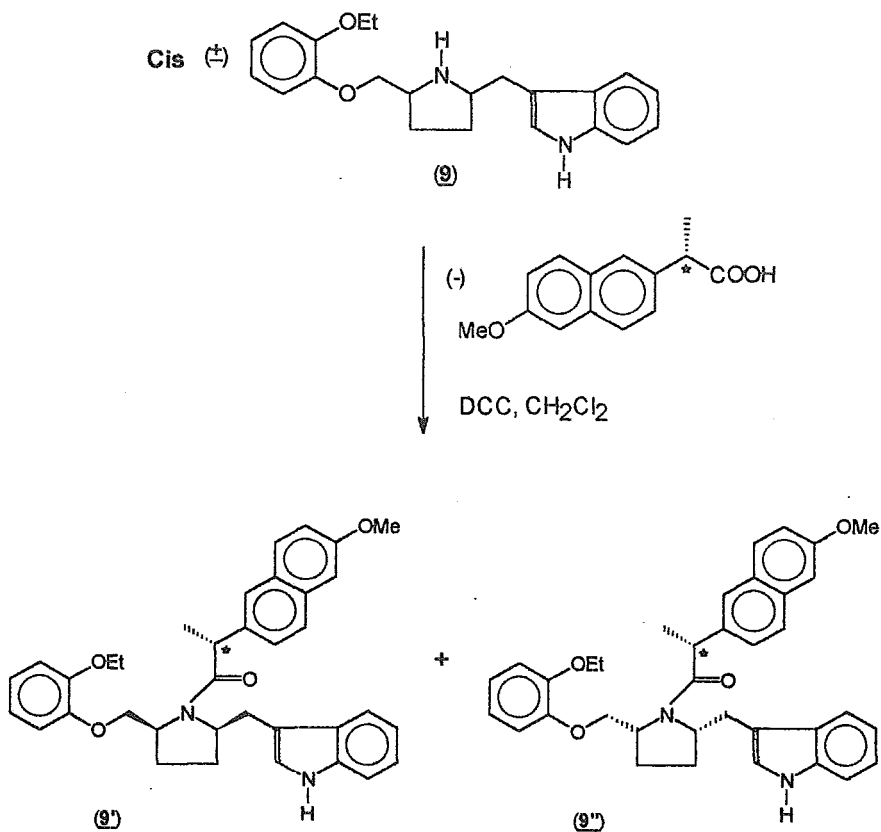
Ya preparado el compuesto (**8**) sólo restaba eliminar el grupo protector de la pirrolidina, lo cual se llevó a cabo con ácido fórmico al 4.4% en metanol, en presencia de Pd/C, según la técnica descrita en la literatura,⁽³³⁾ obteniéndose el compuesto (**9**) en 79% de rendimiento:



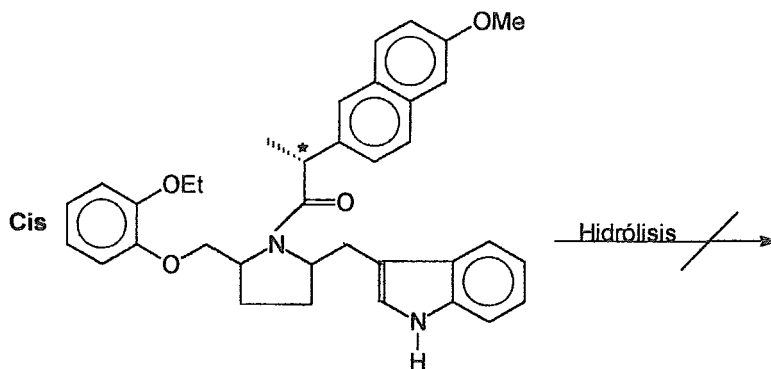
Los desplazamientos y multiplicidades del compuesto (**9**) en su espectro de RMN protónica se encuentran descritos en la parte experimental de esta tesis y las señales de la parte alifática son las siguientes:



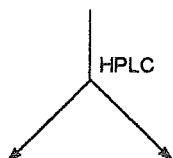
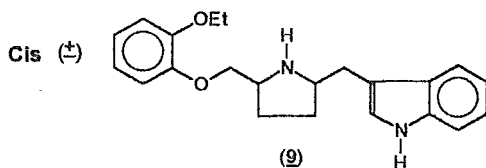
Como se mencionó anteriormente, al hablar del compuesto (9) nos referimos a la mezcla racémica de los dos compuestos cuyos sustituyentes C2 y C5 de la pirrolidina están en posición α - α y β - β , por lo que una vez obtenida esta mezcla se procedió a su separación enantiomérica. Se intentó inicialmente esta separación a través de la formación de dos diastéromeros nuevos al hacer reaccionar el racemato de la pirrolidina cis con el ácido carboxílico enantioméricamente puro del Naproxén (en su forma levógira). La formación de las dos amidas diastéroméricas se efectuó en presencia de dicitclohexilcarbodiimida en cloruro de metileno, a temperatura ambiente, durante 14 h, condiciones en las cuales se conoce que no ocurre racemización del ácido quiral. La separación de ambos compuestos fue posible mediante cromatografía en capa fina, eluyendo las placas con un sistema de Hexano-Acetato de etilo, 85:15, eluyéndolas 3 veces. Se obtuvo el diastéromero menos polar en 28% de rendimiento, el cual mostró una rotación óptica de $+34.91^\circ$ ($c=0.47$, CHCl_3) y el más polar en 37% de rendimiento cuya rotación óptica fue de -18.22° ($c=0.39$, CHCl_3).



Sus constantes espectroscópicas fueron las esperadas, sin embargo a pesar de haberse probado numerosos métodos para la hidrólisis de la amida (medios ácidos y básicos), en ningún caso se obtuvieron buenos resultados pues solamente se descomponía la materia prima o bien en el mejor de los casos se le recuperaba intacta:



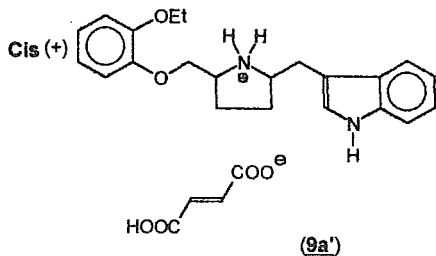
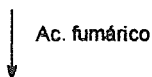
En vista de estos resultados se intentó la separación enantiomérica de (9) por cromatografía de líquidos de alta presión en una columna quiral semipreparativa tipo Chiralcel OD. Se establecieron las condiciones de la separación de la siguiente manera: el eluyente más adecuado consistió en una mezcla de Hexano-Etanol en una relación de 90 a 10 más 0.1% de dietilamina; el flujo aplicado a la columna fue de 6 ml. por minuto y aunque bajo estas condiciones se logró la separación de ambos enantiómeros, la desventaja fue que resultaron tiempos de retención muy largos (64 minutos para el enantiómero dextrógiro y 72 minutos para el levógiro). También hubo la complicación de que solamente se podían inyectar muy pequeñas cantidades de muestra por corrida para asegurar la total separación de ambos isómeros (alrededor de 10 mg por corrida). A pesar de estas dificultades, se hicieron el número de corridas necesarias hasta obtener la cantidad suficiente de cada muestra. Finalmente se prepararon los correspondientes fumaratos de cada amina pues de esta manera es como se prueban en sistemas biológicos para determinar su grado de actividad bloqueadora de los receptores adrenérgicos α . En vista de que no es el tema de esta tesis, los resultados de actividad biológica no son discutidos en el presente trabajo.



(9a)

Enantiómero dextrógiro

$[\alpha] = +13.8^\circ$ (c = 0.51, CHCl_3)

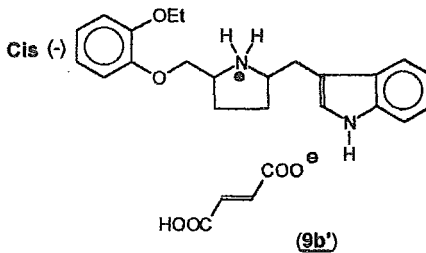
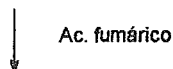


$[\alpha] = +34^\circ$ (c = 0.5, MeOH)

(9b)

Enantiómero levógiro

$[\alpha] = -13.5^\circ$ (c = 0.5, CHCl_3)



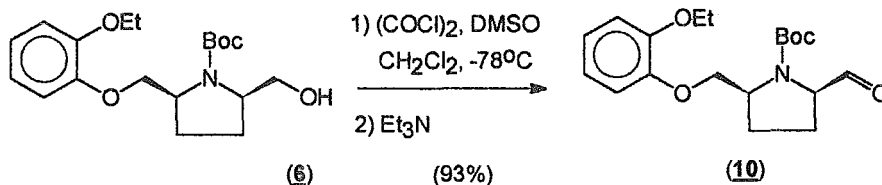
$[\alpha] = -33^\circ$ (c = 0.515, MeOH)

Los excesos enantioméricos fueron determinados por HPLC en una columna quiral OD analítica y en todos los ensayos realizados coincidió en 100% de e.e. del enantiómero dextrógiro cis y 97.8% para el enantiómero levógiro cis.

Hasta el momento se tenía cubierta la mitad de los objetivos planteados para este trabajo. Lo que restaba era la preparación de los dos enantiómeros trans de la pirrolidina. Para obtener estos compuestos se pretendió partir del alcohol (7), el cual fue tratado bajo las condiciones de oxidación de Swern con el

propósito de obtener el aldehído y ya contando con éste, efectuar su isomerización. Sin embargo los resultados no fueron exitosos pues aunque al seguir el curso de la reacción se observó total transformación del alcohol en un compuesto menos polar, en el momento de trabajar la reacción se observó rápida descomposición del compuesto obtenido.

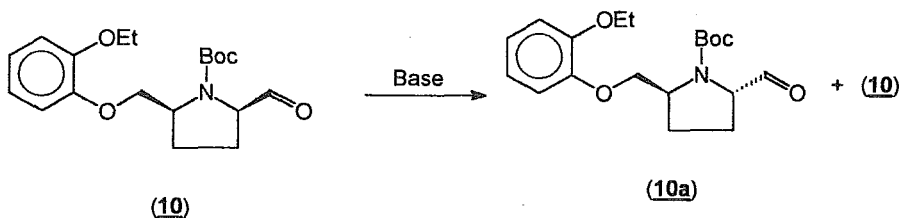
Con base en estos resultados, para la preparación del diastereómero trans de la pirrolidina 2,5-disustituída se partió del alcohol (**6**), cuya síntesis ha sido discutida anteriormente. Este alcohol fue inicialmente oxidado por el método de Swern, siguiendo la técnica descrita en la literatura para una hidroximetilpirrolidina similar⁽²⁹⁾ y el producto (**10**) en este caso resultó ser un compuesto bastante estable:



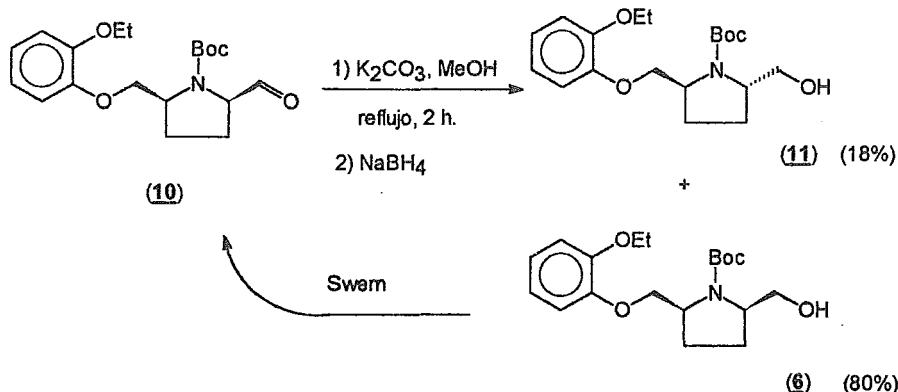
Una vez más debido a la presencia de rotámeros en el carbamato de tertbutilo, se observaron señales anchas y en algunos casos dobles en el espectro de RMN protónica del compuesto (**10**), según se indica en la parte experimental. Sin embargo su peso molecular es el esperado por espectrometría de masas (m/e 349) y también fue evidente en el espectro de infrarrojo la desaparición de la banda en 3423 cm^{-1} que corresponde al grupo hidroxilo y la aparición de una banda intensa a 1728 cm^{-1} característica para el carbonilo del aldehído.

La isomerización del diastereómero cis (**10**) al correspondiente diastereómero trans no fue una tarea fácil. Inicialmente se intentó esta transformación en tolueno a 80°C en presencia de un equivalente de DBU. Después de 5 h de reacción se observó la formación de un producto ligeramente más polar que la materia prima, muy difícil de observar puesto que aún queda gran cantidad de materia prima sin

reaccionar y ambos compuestos son de polaridad muy semejante en todos los sistemas de eluyente probados. A pesar de mantener esta reacción por 24 h más, la relación de materia prima-producto no cambia al observarse en placa y sólo comienza a observarse la formación de productos de descomposición muy polares. Debido a esto se repitió el experimento trabajando la reacción a las 5 h. La mezcla de isómeros se separó por cromatografía preparativa en capa fina (Hexano-Acetato de etilo 95:5), eluyendo la placa 3 veces y se obtuvieron 25% del isómero trans (**10a**), más 28% del isómero cis recuperado (**10**).

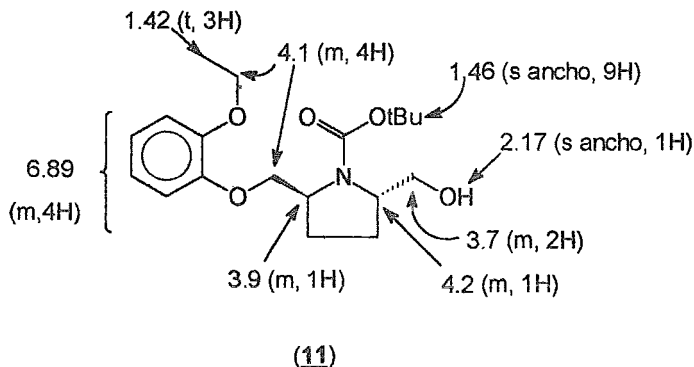


Según un informe encontrado en la literatura,⁽²⁹⁾ en el cual describen la epimerización en medio básico de una 2-alkil-5-formil-1-terbutoxicarbonil pirrolidina, el producto termodinámicamente más estable corresponde al isómero cis, lo cual concuerda con los resultados observados al haber sido probadas diferentes condiciones para esta reacción. De similar manera, los autores señalan la dificultad en la separación de ambos aldehídos, tal como nosotros lo observamos, por lo cual se siguió la metodología descrita en dicha publicación. La epimerización se efectuó en presencia de carbonato de potasio en metanol, a temperatura de reflujo durante 2 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió y se le adicionó el agente reductor (NaBH_4), con lo cual se obtuvieron los dos alcoholes cis y trans, cuyo Rf es muy diferente y es posible su separación por cromatografía en columna. Se obtuvo el alcohol-trans (**11**) en 18% de rendimiento, mientras que se recuperó el alcohol (**6**) en 80% de rendimiento.



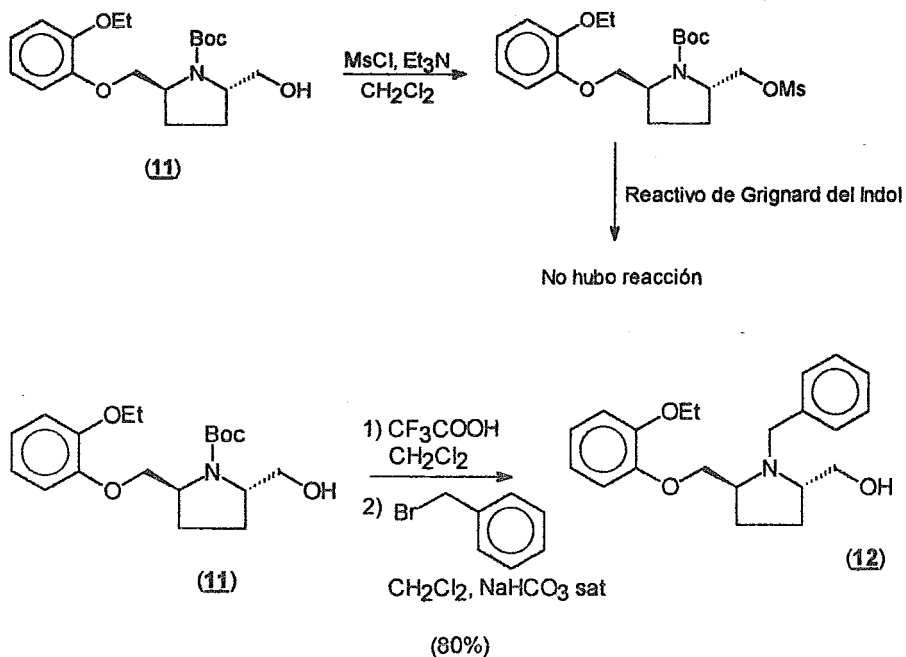
Debido al rendimiento pobre del alcohol **(11)**, compuesto necesario para continuar con la síntesis, se requirió efectuar varias veces la oxidación de Swern del alcohol **(6)** y su posterior epimerización y reducción hasta contar con cantidad suficiente para la preparación de los dos compuestos finales trans.

Al transformar el aldehído **(10)** en el alcohol trans **(11)** se observaron los siguientes cambios en sus datos espectroscópicos: en IR aparece una señal media en 3428 cm^{-1} que indica presencia del nuevo oxhidrilo y desaparición de la señal del carbonilo de aldehído a 1728 cm^{-1} ; en espectrometría de masas el ión molecular aumenta dos unidades de masa de 349 del aldehído a 351 para el alcohol. En el espectro de RMN protónica del compuesto **(11)** se observaron los siguientes desplazamientos y multiplicidades:

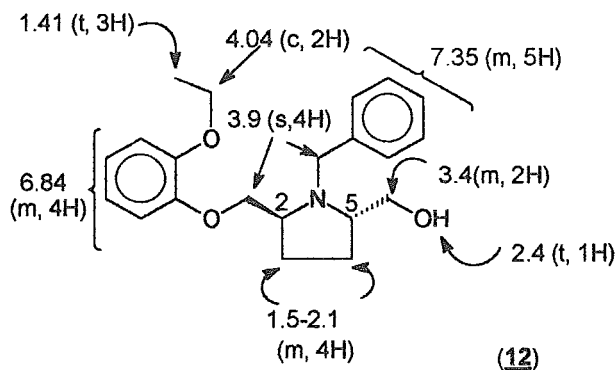


En general los desplazamientos de los protones en el espectro del alcohol (11) aparecen a campos ligeramente más bajos que los observados para su isómero cis (6) lo cual puede ser debido a que en este compuesto existe un poco más de tensión con el grupo terbutoxicarbonilo y el sustituyente α al nitrógeno que esté localizado hacia el mismo lado de la molécula.

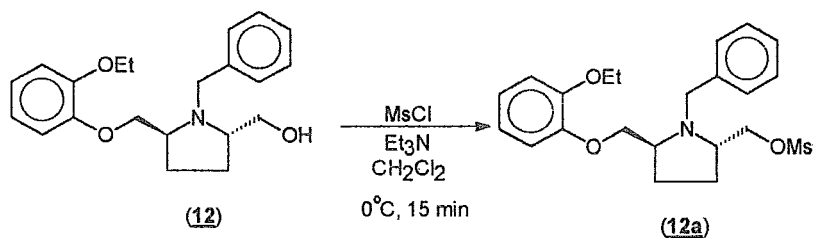
De la misma manera como se observó en el alcohol cis (6), al preparar el correspondiente mesilato del alcohol trans (11) se aisló un compuesto muy estable, el cual al tratar de acoplarlo con el reactivo de Grignard del indol no reaccionó. De esta manera fue necesario seguir la misma metodología y se cambió el grupo protector del nitrógeno, obteniéndose el correspondiente derivado bencilado (12) en 80% de rendimiento:

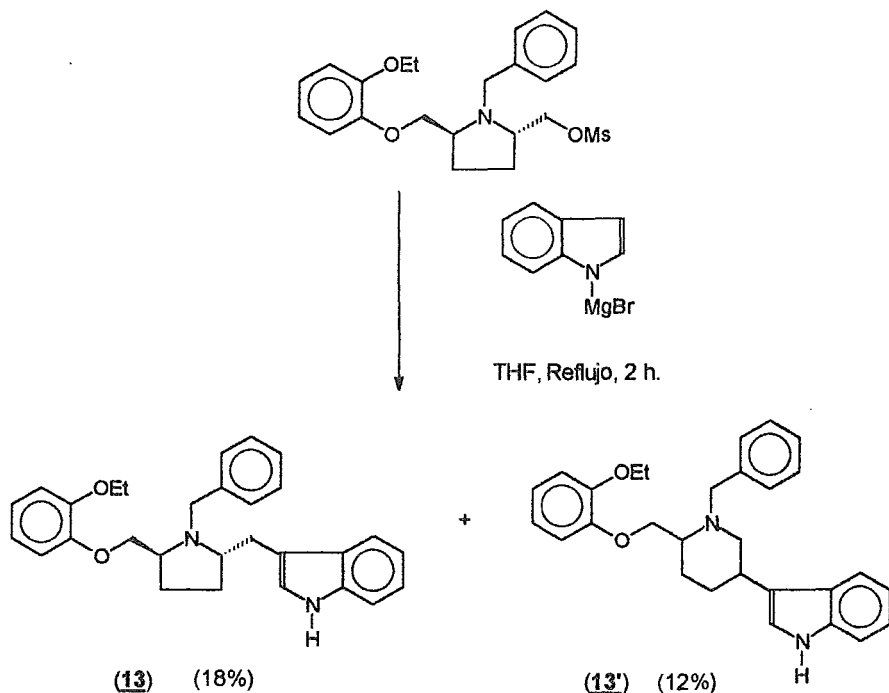


Los datos espectroscópicos en RMN protónica para el compuesto (**12**) fueron los siguientes:

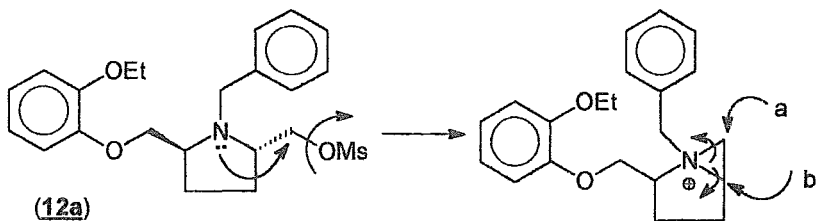


Del derivado (**12**) se preparó su correspondiente mesilato, de la manera usual, y se observó lo mismo que con el mesilato *cis*, también fue bastante inestable por lo que se acopló en crudo con el reactivo de Grignard del indol recién preparado, obteniéndose en este caso un rendimiento bajo de 18% para el compuesto (**13**) y 12% para el compuesto (**13'**). La elucidación estructural de los compuestos (**13**) y (**13'**) se realizó de la misma manera que para los compuestos (**8**) y (**8a**) y sus constantes espectroscópicas se encuentran descritas en la parte experimental.



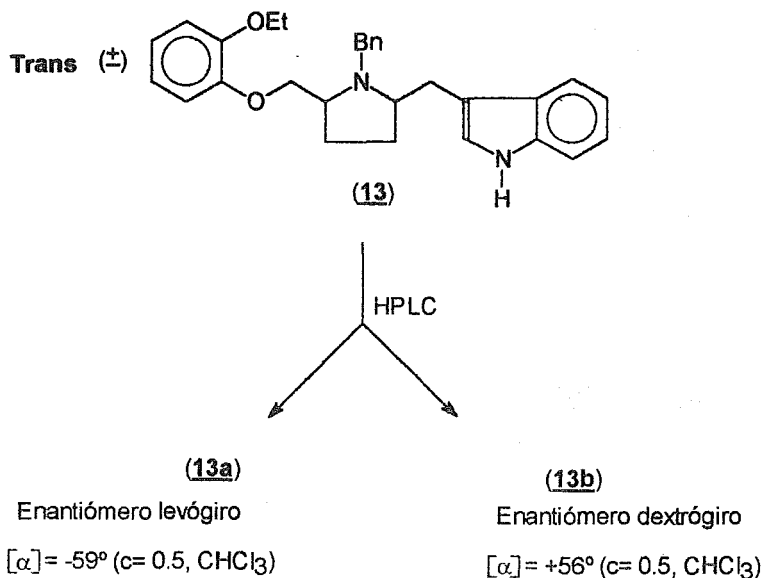


Nuevamente de los rendimientos obtenidos podemos afirmar que es más fácil el ataque nucleofílico del bromuro de indolil magnesio sobre el ión aziridonio por el lado (a) para mantener el anillo de 5 miembros, que abrir por el lado (b) que es el que da lugar a la piperidina correspondiente:

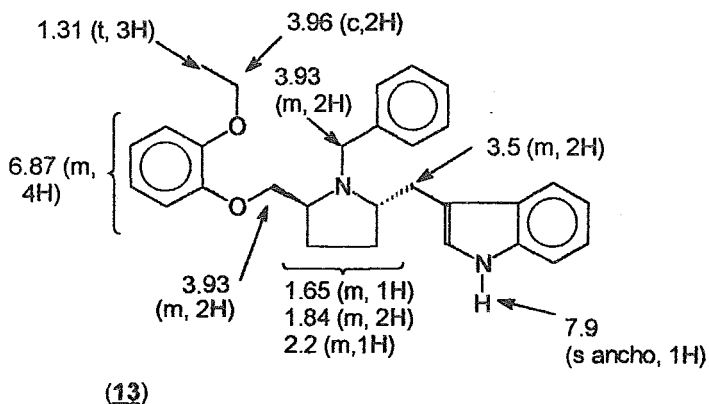


En vista de las complicaciones que tuvimos antes en la separación enantiomérica de (9), al llegar al derivado (13) se iniciaron con él pruebas de separación en el cromatógrafo de líquidos de alta presión, utilizando la misma

columna quiral OD semipreparativa. Tal como se esperaba, la presencia del grupo bencilo en este derivado lo vuelve mucho menos polar por lo que se retuvo mucho menos en la columna y ambos enantiómeros muestran picos más definidos y mejor separados entre sí que en el caso anterior. Los tiempos de retención fueron casi la mitad de lo observado para los enantiómeros (9a) y (9b) por lo que en este caso se separó el enantiómero levógiro (13a) a los 29 minutos de la inyección y mostró una rotación óptica de -59° a una concentración de 0.5 en cloroformo. En lo que respecta al enantiómero dextrógiro (13b), su tiempo de retención fue de 33 minutos y su rotación óptica fue de $+56^\circ$ a la misma concentración. Al hacer los análisis de pureza enantiomérica por HPLC se determinó $>99\%$ de pureza para el enantiómero levógiro y 95% de e.e. para el dextrógiro.



Los datos espectroscópicos de RMN para los compuestos (13a) y (13b) fueron idénticos y las señales principales fueron las siguientes:

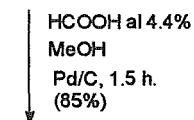
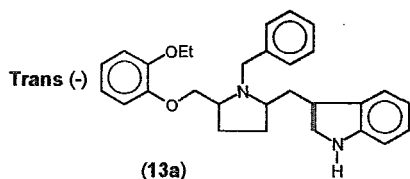


2.60 (dd, 1H, C2H ó C5H)

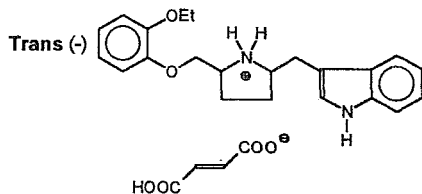
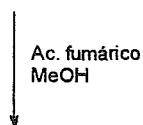
3.15 (dd, 1H, C2H ó C5H)

En su espectro de IR se observó que ya no está presente la absorción característica del oxhidrilo a 3442 cm^{-1} y en su lugar aparece una señal media a 3420 cm^{-1} que se asigna como la absorción del NH indólico. El compuesto (13) dió un ión molecular en E.M. de 441 m/e que corresponde al ión M+1.

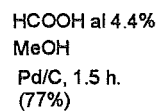
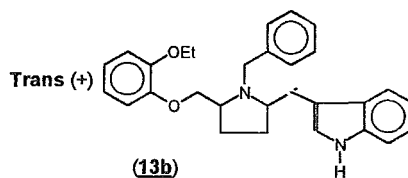
Finalmente ya teniendo ambos enantiómeros de (13) separados, se procedió a quitar el grupo protector de la pirrolidina, haciéndolos reaccionar independientemente con Pd/C en una solución de ácido fórmico al 4.4% en metanol y por último a formar los correspondientes fumaratos, que mostraron una rotación óptica de $+11.2^\circ$ para el enantiómero (14b') y -10.5° para el enantiómero (14a') ambos disueltos en metanol.



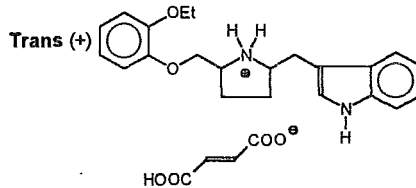
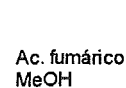
(14a)



$[\alpha] = -10.5^\circ$ (c=0.46 MeOH)

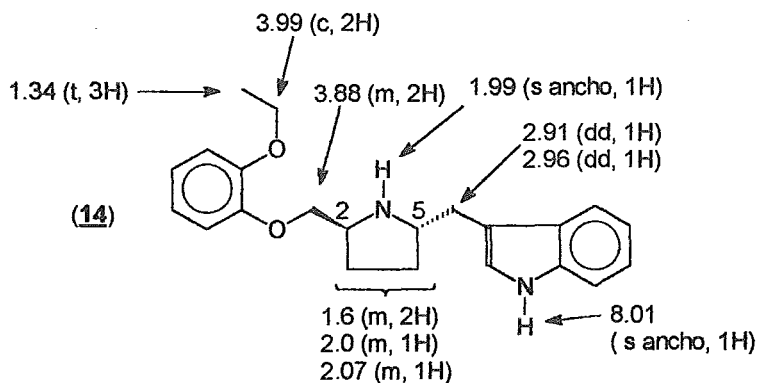


(14b)



$[\alpha] = +11.2$ (c=0.505, MeOH)

Los desplazamientos en el espectro de RMN para las aminas libres de (14a) y (14b) se determinaron en un equipo Bruker a 600 MHz y las señales principales fueron las siguientes:



3.64 (m, 1H, C2-H ó C5-H)

3.76 (m, 1H, C2-H ó C5-H)

Una vez concluida la síntesis de los fumaratos de los cuatro estereoisómeros planteados como objetivo de esta tesis, fue analizada su actividad bloqueadora de los receptores adrenérgicos α_1 , siendo moderadamente activos, sin embargo, como se ha mencionado antes, la discusión de estos resultados no se incluyó en el presente trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GENERALES

Los análisis espectrométricos se efectuaron en el Departamento Analítico de la División de Investigación de los Laboratorios Syntex.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de Hidrógeno se determinaron en espectrómetros Varian GEMINI 200 (200 MHz) y Bruker WM 600 (600 MHz) usando tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (δ) y las constantes de acoplamiento J, están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de doble; t, señal triple; m, señal múltiple compleja; c, señal cuádruple.

Los espectros de RMN de Carbono se determinaron en un espectrómetro Varian GEMINI 200 (200 MHz).

Los espectros de absorción ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro de absorción modelo Beckman DU-7, usando como disolvente metanol grado espectrofotométrico.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1402. La intensidad de las bandas se asigna como sigue: d, débil; m, media; i, intensa.

Los espectros de masas de baja resolución por impacto electrónico a 70 eV, se determinaron en un espectrómetro de masas Finnigan MAT 311A; se da el valor m/z de los fragmentos principales y entre paréntesis se indica su abundancia relativa (%).

Los análisis elementales de los compuestos finales se realizaron en Midwest-Microlab, 7212 N Shadeland Ave. Indianapolis, In. 46250 E.U.A.

El progreso de las reacciones fue observado por cromatografía en capa fina (c.c.f.) usando como adsorbente sílice GF-254 de Merck y como reveladores luz ultravioleta y vapores de yodo.

La Dimetilformamida (DMF) fue destilada sobre BaO y almacenada con mallas moleculares activadas.

El pirrol y el cloruro de oxalilo fueron purificados por destilación simple.

El cloruro de metileno y el acetonitrilo fueron destilados sobre P₂O₅ y el tetrahidrofúrano sobre sodio en presencia de benzofenona.

Los disolventes y reactivos restantes, de buena calidad comercial, se utilizaron sin someterlos a ningún proceso de purificación adicional.

La purificación de los productos de reacción se llevó a cabo por cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice GF 254 tipo 60 de Merck y por cromatografía flash en columna de gel de sílice 236-400 mallas, según el caso.

Los rendimientos de las reacciones no fueron optimizados.

5-Dimetilaminometil-1H-pirrol-2-carboxaldehído. (2)

A 31.62 g (33.5 ml, 0.43 mol) de DMF anhidra se le adicionaron con agitación, lentamente y bajo atmósfera de argón 54.87 g (37.71 ml, 0.43 mol) de cloruro de oxalilo, diluido en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, manteniendo la temperatura interna a 0°C. Terminada la adición, se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se continuó la agitación durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se le adicionaron lentamente 48.8 g (0.393 mol) de 2-Dimetilaminometilpirrol (1), disueltos en 70 ml de CH₂Cl₂ anhidro; se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h, después de lo cual, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre un litro de solución de NaOH 2 N, agitando vigorosamente y se extrajo con AcOEt (3 X 500 ml). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (CH₂Cl₂-MeOH, 96:4 + 1% NH₄OH), obteniéndose 22.3 g del compuesto (2) (38% de rendimiento).

IR (película) : 3248 m, 2822 m, 2778 m, 1651 i, 1494 m, 1359 m, 1187 m, 1041 m, cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2.22 (s, 6H, 2 -CH₃); 3.44 (s, 2H, -CH₂-); 6.15 (d, 1H, J=3.8 Hz, H4 pirrol), 6.89 (d, 1H, J=3.8 Hz, H3 pirrol); 9.44 (s, 1H, -CHO), 9.6 (s ancho, intercambia con D₂O, -NH).

EM m/z (%) : 153 (20)(M+1), 108 (45), 94 (1), 80 (3), 58 (13), 46 (100).

5-[(2-Etoxifenoxi)metil]-1H-pirrol-2-carboxaldehído. (3)

A una solución de 9.0 g (0.059 mol) del compuesto (2) en 50 ml de metanol absoluto, enfriada a 0°C, se adicionaron lentamente y con agitación magnética, 16.7g (7.0 ml, 0.117 mol) de yodometano. La solución resultante se

agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; se evaporó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se secó en una bomba de alto vacío hasta peso constante.

En otro matraz se suspendieron 3.0 g (0.076 mol) de hidruro de sodio al 60% en 300 ml de DMF anhidra; a esta suspensión se le adicionó lentamente 1 g (0.9 ml, 0.072 mol) de 2-Etoxifenol disuelto en 50 ml de DMF. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La sal cuaternaria previamente formada se disolvió en 100 ml de DMF y se adicionó gota a gota sobre el fenolato. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h más. Enseguida se le adicionó un litro de agua, se extrajo con AcOEt (3 X 500 ml), las fracciones orgánicas se juntaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (2 X 500 ml) y con agua (2 X 500 ml), se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo, 80:20) obteniéndose 5.0 g del compuesto (3). (34% de rendimiento).

UV λ max : 220, 293.5 nm (ϵ 8961, 21727).

IR (KBr) : 3238 m, 1657 i, 1639 i, 1510 m, 1376 m, 1257 m, 1223 m, 1129 m, 1045 m, cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1.52 (t, 3H, -CH₃), 4.15 (c, 4H, -CH₂-CH₃), 5.16 (s, 2H, -CH₂-pirrol), 6.23 (m, 6H, 5 H aromáticos, H3 pirrol), 9.49 (s, 1H, -CHO), 9.7-10 (s ancho, intercambia con D₂O, -NH).

EM m/z (%) : 245 (2), 138 (74), 108 (100), 80 (34), 53 (43).

1-ter-Butoxicarbonil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-formilpirrol. (4)

A una solución de 7.6 g (0.03 mol) del pirrol (3) en 200 ml de acetonitrilo, se adicionaron a temperatura ambiente y con agitación magnética, 0.366 g (0.003 mol) de 4-DMAP y 8.1 g (0.037 mol) de dicarbonato de dterbutilo. El curso de la reacción se siguió por c.c.f. (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo 80:20). Después de

3 h se evaporó el acetonitrilo a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo 80:20) para obtener 10.6 g del compuesto (4). (99% de rendimiento).

UV λ máx : 221, 293 nm. (ϵ 11820, 14808).

IR (KBr) : 2978 d, 1753 i, 1656 m, 1510 m, 1124 m, 1047 m, cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1.44 (t, 3H, -CH₃), 1.63 (s, 9H, t-Bu), 4.11 (c, 2H, -CH₂CH₃), 5.29 (s, 2H, -CH₂-pirrol), 6.46 (d, 1H, J=3.8 Hz, H3 del pirrol), 6.88-6.96 (m, 4H, aromáticos), 7.11 (d, 1H, J=3.8 Hz, H4 pirrol) 10.13 (s, 1H, -CHO).

EM m/z (%) : 346 (2) (M+1), 290 (8), 246 (15), 138 (7), 108 (100), 57 (46).

1-ter-Butoxicarbonil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-hidroximetilpirrol. (5)

A una solución de 9.5 g (0.027 mol) del aldehído (4) en 200 ml de metanol se adicionaron lentamente con agitación magnética 1.04 g (0.027 mol) de NaBH₄ pulverizado finamente. El curso de la reacción se observó por c.c.f. (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo, 80:20). Después de 30 min, el metanol se evaporó a presión reducida; el residuo se redisolvió en 200 ml de AcOEt, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se percoló en columna de sílice (Hexano-Acetato de etilo, 80:20) obteniéndose 9.07 g del producto (5) como un aceite (95% de rendimiento).

UV λ máx : 226, 273.5 nm (ϵ 17816, 36729).

IR (película) : 3453 d, 2979 m, 2934 m, 1736 i, 1503 i, 1339 i, 1250 i, 1127 i, 1043 m cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1.42 (t, 3H, -CH₃), 1.56 (s, 9H, -tBu), 3.6 (t, 1H, intercambia con D₂O, -OH), 4.06 (c, 2H, -CH₂-CH₃), 4.63 (d, 2H -CH₂OH), 5.16

(s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OAr}$), 6.14 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, H3 pirrol), 6.21 (d, 1H, $J=3.3$ Hz, H4 pirrol), 6.89 (m, 4H, aromáticos).

EM m/z (%) : 347 (2)(M^+), 210 (10), 154 (18), 138 (22), 110 (92), 57 (100), 41 (47).

1-ter-Butoxicarbonil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-hidroximetil cis-pirrolidina.

(6)

A una solución de 10.89 g (0.031 mol) del alcohol (5) en un litro de metanol, se adicionaron 3.0 g de PtO_2 . La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión de 700 mm de mercurio. El curso de la reacción se siguió por c.c.f. (Hexano-Acetato de etilo, 80:20). La reacción se filtró al vacío sobre celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Hexano-Acetato de etilo, 80:20) obteniéndose 7.83 g del producto (6) como un aceite incoloro. (71% de rendimiento).

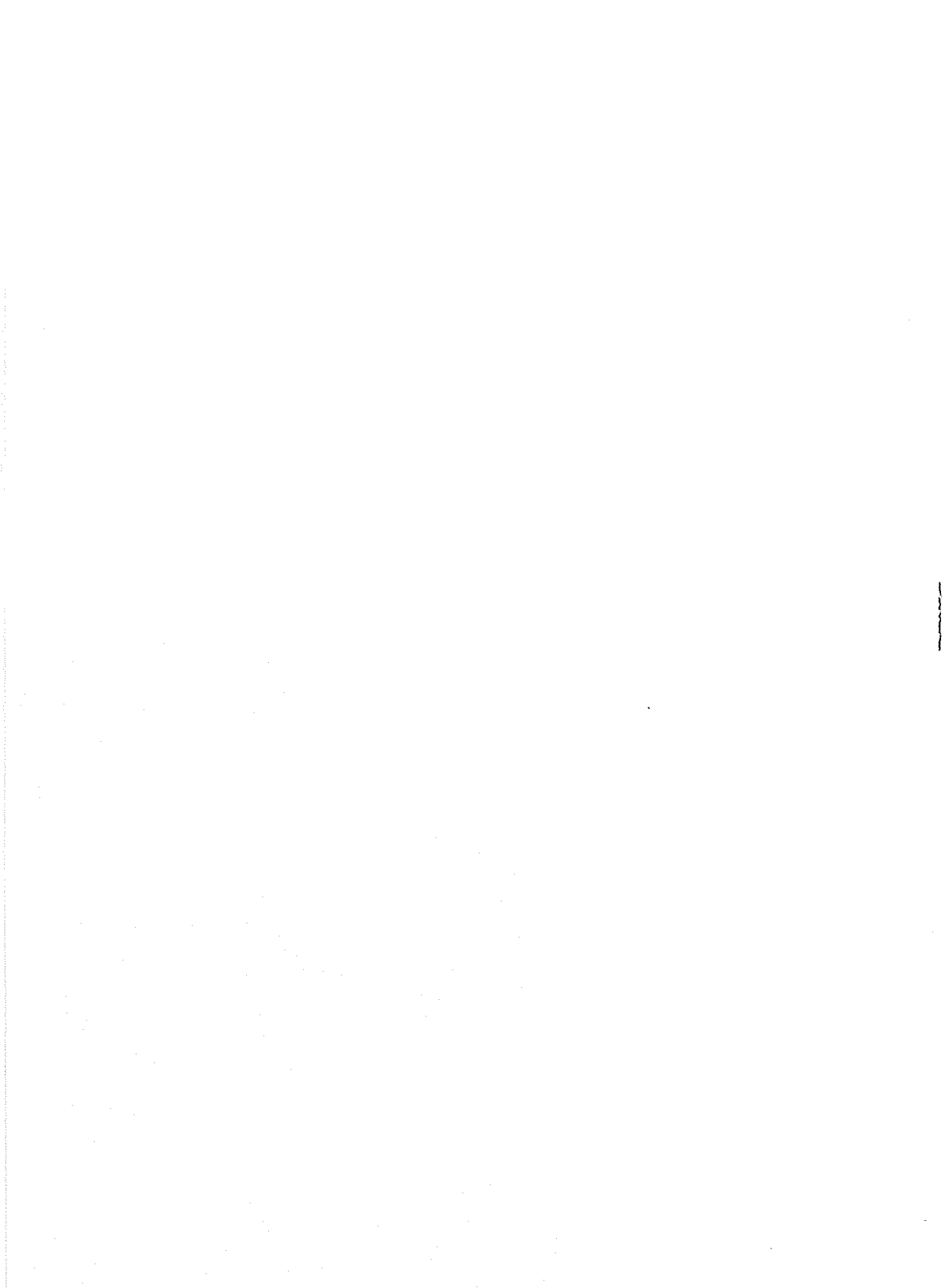
UV λ máx : 223.5, 275 nm (ϵ 7536, 2655).

IR (película) : 3423 m, 2975 m, 1691 i, 1594 d, 1505 m, 1397 i, 1255 i, 1170 m cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.44 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.45 (s ancho, 6H, tBu), 1.48 (s ancho, 3H, tBu), 1.84-2.20 (m, 4H, C3-H2, C4-H2), 3.45-3.65 (m, 2H, CH_2OH), 3.71 (m, 1H, C2-H ó C5-H), 3.9 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2$ -pirrolidina), 4.06 (c, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.22 (m, 1H, C2-H ó C5-H), 6.89 (m, 4H, aromáticos).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 14.80, 21.30, 26.77, 28.34, 31.23, 54.74, 58.05, 61.99, 64.09, 71.20, 115.75, 117.35, 120.72, 121.72, 128.52, 148.30, 151.40.

EM m/z (%) : 352 (2) ($M+1$), 252 (20), 220 (27), 158 (80), 138 (33), 114 (79), 57 (100), 41 (40).



EM m/z (%) : 342 (0.86)(M+1), 310 (34), 208 (15), 190 (80), 91 (100), 55 (19), 41 (16).

1-Bencil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-(1H-indol-3-metilenil)-cis-pirrolidina. (8)

A una solución de 1.1 g (0.0032 mol) del alcohol (7) en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro, enfriada a 0°C, se le añadieron 0.717 g (0.98 ml, 0.007 mol) de trietilamina y 0.73 g (0.5 ml, 0.0064 mol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. El curso de reacción se siguió por c.c.f. (Hexano-Acetato de etilo, 80:20). La mezcla de reacción se vertió sobre 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2X20 ml). Las fracciones orgánicas se juntaron, se lavaron con 30 ml de agua, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se secó a peso constante en una bomba de alto vacío.

En otro matraz se diluyeron en condiciones anhidras y bajo atmósfera de argón, 1.21 ml (0.0096 mol) de bromuro de metil magnesio (7.9 N) en 8 ml de THF anhidro. A esta solución se le goteó lentamente y a temperatura ambiente, una solución de 1.13 g (0.0096 mol) de indol, disuelto en 20 ml de THF anhidro. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2.15 h.

El mesilato crudo derivado de (7) se disolvió en 20 ml de THF anhidro y se adicionó rápidamente sobre el reactivo de Grignard del indol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, se le adicionaron 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se filtró al vacío sobre celita. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo, 90:10) obteniéndose 0.58 g del producto (8) como una espuma (41 % de rendimiento).

UV λ máx : 220, 274 nm (ε 11862, 2033).

IR (película) : 3450 m, 2932 m, 2872 m, 1592 m, 1504 i , 1453 m, 1253 i, 1220 m, 1125 m, 1043 m, cm^{-1} .

RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} + \text{K}_2\text{CO}_3$) (300MHz) δ : 1.34 (t, 3H, CH_3), 1.73-1.19 (m, 4H, C3-H2 y C4-H2), 2.67 (dd, 1H, H-CH- indol), 3.07 (dd, 1H, H-CH- indol), 3.13 (m, 1H, C2-H ó C5-H), 3.27 (dd, 1H, C2-H ó C5-H), 3.76 (m, 2H, O- CH_2 -pirrolidina), 3.90 (d, 1H, N- CH_2 -fenilo), 4.00 (c, 2H, O- CH_2CH_3), 4.05 (d, 1H, N- CH_2 -fenilo), 6.62 (m, 1H, aromático), 6.84 (m, 3H, aromáticos), 6.97 (s, 1H, aromático), 7.09 (t, 1H, aromático), 7.15 (t, 1H, aromático), 7.26 (m, 4H, aromáticos), 7.42 (m, 3H, aromáticos).

RMN ^1H (C_6D_6) δ : 1.14 (t, 3H, CH_3), 1.60-1.70 (m, 4H, C3-H2 y C4-H2), 2.70 (m, 1H, C2-H ó C5-H), 3.11 (m, 2H, CH_2 -indol), 3.25 (m, 1H, C2-H ó C5-H), 3.68 (m, 2H, -O- CH_2 -pirrolidina), 3.74 (c, 2H, - CH_2CH_3), 3.87 (dd, 2H, CH_2 - ϕ), 6.50 (d, 1H, H2-indol), 6.60-6.72 (m, 3H, aromáticos), 6.80 (m, 2H, aromáticos), 7.06 -7.26 (m, 5H, aromáticos), 7.43 (d, 2H, aromáticos), 7.62 (d, 1H, aromático).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 14.953, 27.358, 30.114, 31.4106, 58.577, 63.471, 64.660, 66.054, 73.037, 110.998, 113.851, 114.110, 119.103, 119.129, 120.901, 121.835, 121.988, 126.957, 128.174, 128.268, 128.450, 129.467, 136.186, 140.235, 148.898, 149.174.

EM m/z (%) : 441 (1)(M+1), 310 (92), 289 (10), 130 (56), 91 (100).

2-[(2-Etoxifenoxi)metil] -5-(1H-indol-3-metilenil)-cis-pirrolidina. (9)

0.366 g (0.0083 mol) de la pirrolidina (8) se disolvieron en 5 ml de una solución de ácido fórmico al 4.4 % en metanol; a esta solución se le adicionaron 360 mg de Pd/C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, tiempo en el cual se observó por c.c.f. (CH_2Cl_2 -MeOH 85:15 + 1% de NH_4OH) reacción completa. La mezcla de reacción se filtró al vacío sobre celita; el filtrado se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por

cromatografía en capa fina (CH_2Cl_2 -MeOH 96:4 + 1% NH_4OH) obteniéndose 0.23 g del racemato (**9**) (79% de rendimiento), el cual fue separado en sus enantiómeros por cromatografía de líquidos de alta presión.

Enantiómero dextrógiro (**9a**)

$[\alpha] = + 13.8$ ($C = 0.51$, CHCl_3)

Columna Chiracel OD semipreparativa

Eluyente: Hexano-EtOH 90:10 + 0.1 % de Et_2NH .

Tiempo de retención : 64 minutos

Flujo : 6 ml / min

$\lambda = 254$ nm

UV λ máx : 219, 276, 288, nm (ϵ 27338, 5941, 4022).

IR (película) : 3175 m, 2979 m, 1591 m, 1567 m, 1504 i, 1455 m, 1397 m, 1255 i, 1218 m, 1126 m, cm^{-1} .

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, 3H, CH_3), 1.71 (m, 1 H, C3-H ó C4-H pirrolidina), 1.86 (m, 1H, C3-H ó C4-H pirrolidina), 1.96 (m, 2H, C3-H ó C4-H pirrolidina), 2.96 (s ancho, 1H, NH pirrolidina), 2.99 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1 H, $\underline{\text{H}}$ -CH-indol), 3.08 (dd, $J = 14.4, 6.6$ Hz, 1 H, $\underline{\text{H}}$ -CH-indol), 3.68 (m, 2H, $\underline{\text{HC}}$ -NH-CH), 3.95 -4.03 (m, 3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$, $\underline{\text{HCH}}$ -OAr), 4.06 (dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1 H, $\underline{\text{HCH}}$ -OAr), 6.87 (m, 3 H, aromáticos), 6.90 (m, 1H, aromático), 7.09 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H, aromático), 7.11 (s, 1H, aromático), 7.17 (dd, $J = 8.07, 7.0$ Hz, 1 H, aromático), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, aromático), 7.60 (d, $J = 7.86$ Hz, 1H, aromático), 8.05 (s ancho, 1 H, NH indol).

EM m/z (%) : 351 (0.6)(M+1), 220 (100), 130 (64), 82 (77), 55 (42), 41 (14).

Fumarato del enantiómero dextrógiro (9a')

49 mg (0.139 mmol) del enantiómero dextrógiro (9a) se disolvieron en 8 ml de metanol absoluto ; a esta solución se le adicionaron 16 mg (0.139 mmol) de ácido fumárico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose 65 mg de la sal (9a') en forma de espuma.

[α] = + 34.0 ° (C = 0.5, MeOH)

UV λ máx : 271, 274, 288 nm (ϵ 8361, 8397, 5634).

IR (KBr): 3262 m, 2930 m, 1703 m, 1504 m, 1255 i, 1126 m, 1041 m, cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO) δ 1.30 (t, 3H, CH_3), 1.7 -2.1 (m, 4H, $\text{HC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 2.9 (dd, J = 15 Hz, 7 Hz, 1H, H-CH-indol), 3.1 (dd, J = 15 Hz, 7 Hz, 1 H, H-CH-indol), 3.8 (m, 2H, HC-NH-CH), 4.04 (c, 2H, CH_2CH_3), 4.2 (m, $\text{CH}_2\text{-OAr}$), 6.51 (s, 2H, CH=CH), 6.85-7.05 (m, 5H, aromáticos), 7.1 (t, J = 8 Hz, 1 H, aromático), 7.21 (d, J = 3 Hz, 1H, aromático), 7.35 (d, J= 8 Hz, 1H, aromático), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H, aromático), 10.9 (s ancho, 1H, NH indol).

EM m/z (%) : 351 (2), 220 (100), 130 (63), 82 (60).

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ (482.73) :

C, 64.69 ; H, 6.64 ; N, 5.80 . Encontrado : C, 64.69 ; H, 6.32 ; N, 5.40 .

Enantiómero levógiro (9b)

[α] = - 13.5 ° (C = 0.5, CHCl_3)

Columna Chiracel OD Semipreparativa

Eluyente: Hexano-Etanol 90:10 + 0.1 % Et_2NH

Tiempo de retención : 72 minutos

Flujo : 6 ml / min

λ = 254 nm

UV λ máx : 219, 273, 288 nm (ϵ 28230, 6240, 4210).

IR (película) : 3183 m, 2979 m, 1567 m, 1504 i, 1453 m, 1400 m, 1254 i, 1217 m, 1126 m.

RMN ^1H (600 Mhz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3 H, CH_3), 1.70 (m, 1H, C3-H ó C4-H pirrolidina), 1.86 (m, 1H, C3-H ó C4-H pirrolidina), 1.96 (m, 2H, C3-H ó C4-H pirrolidina), 3.0 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-indol}$), 3.68 (m, 2H, HC-NH-CH), 4.0 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.04 (m, 2H, O-CH₂-pirrolidina), 6.87 (m, 3H, aromáticos), 6.90 (m, 1H, aromático), 7.09 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H, aromático), 7.11 (s, 1H, aromático), 7.17 (dd, J = 8.0, 7.0, 1H, aromático), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, aromático), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, aromático), 8.00 (s ancho, 1H, NH indol).

EM m/z (%) : 351 (0.5)(M+1), 220 (100), 130 (49), 82 (83), 55 (49), 41 (15).

Fumarato del enantiómero levógiro (9b')

64 mg (0.182 mmol) del enantiómero levógiro (9b) se disolvieron en 8 ml de MeOH absoluto; a esta solución se le adicionaron 21 mg (0.182 mmol) de ácido fumárico. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 85 mg de la sal (9b') en forma de espuma.

[α] = - 33.0 ° (C = 0.515, MeOH)

UV λ máx : 271.5, 275, 288 nm (ϵ 8906, 8863, 5979).

IR (KBr) : 3410 m, 2933 m, 1702 m, 1504 m, 1255 i, 1126 m, 1041 m cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO) δ : 1.31 (t, 3H, CH_3), 1.70-2.1 (m, 4H, HC-CH₂-CH₂-CH), 3.15 (m, 2H, -CH₂-indol), 3.9 (m, 2H, HC-NH-CH), 4.04 (c, 2H, CH₂-CH₃), 4.16 (m, 2H, O-CH₂-pirrolidina), 6.52 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.95 (m, 5H, aromáticos), 7.1 (t, 1H, aromático), 7.2 (m, 1H, aromático), 7.35 (d, J= 8 Hz, 1H, aromático), 7.55 (d, J= 8 Hz, 1H, aromático), 10.9 (s ancho, 1H, NH indol).

EM m/z (%) : 351 (2)(M+1), 220 (100), 130 (73), 82 (74).

Análisis elemental. Calculado para $C_{26}H_{30}N_2O_6 \cdot 1.0 H_2O$ (484.54) :

C, 64.44 ; H, 6.66 ; N, 5.78 . Encontrado : C, 64.42 ; H, 6.37 ; N, 5.56 .

1-ter-Butoxicarbonil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-formil-cis-pirrolidina. (10)

A una solución de 2.1 g (1.38 ml, 0.0158 mol) de cloruro de oxalilo en 25 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se le adicionaron gota a gota a $-78^\circ C$ y bajo atmósfera de argón, 1.85 g (1.6 ml, 0.023 mol) de dimetil sulfóxido anhidro, diluído en 12 ml de CH_2Cl_2 . Terminada la adición, la temperatura de la solución se subió a $-60^\circ C$ y se agitó durante 10 min. Posteriormente se le adicionaron 2.78 g (0.0079 mol) del alcohol (**6**) disueltos en 70 ml de CH_2Cl_2 ; después de agitar la solución durante 50 minutos a $-60^\circ C$, se le adicionaron 4.0 g (5.51 ml, 0.039 mol) de trietilamina; la temperatura se subió hasta la ambiente y se agitó durante 30 min. En seguida se agregaron 100 ml de agua, la fase orgánica se separó y se lavó con 100 ml de solución saturada de bisulfato de potasio, 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 100 ml de solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , Hexano-Acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 2.56 g de (**10**) con un rendimiento de 93 %.

UV λ máx : 225, 275 nm (ϵ 1099, 3326)

IR (KBr) 2984 d, 1728 i, 1690 i, 1594 d, 1508 m, 1388 i, 1332 d, 1260 m, 1224 m, 1168 m, 1124 m. 1048 d cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1.41 (s ancho, 9 H, t-Bu), 1.45 (t, 3H, CH_3), 2.0-2.2 (m, 4H, C3-H2 y C4-H2), 4.0 (c ancho, 4H, $\underline{CH_2}CH_3$ y O- $\underline{CH_2}$ -pirrolidina), 4.1-4.4 (m, 2H, C2-H, C5-H) 6.88 (s ancho, 4H, aromáticos), 9.46 (d, 0.5 H, CHO), 9.55 (s ancho, 0.5 H, CHO). Debido a la presencia de rotámeros en el carbamato del terbutilo, se observan señales anchas y en algunos casos señales dobleteadas.

EM m/z (%) : 349 (3), 320 (4), 295 (1), 220 (51), 156 (8), 121 (5),
110 (6), 98 (3) 57 (100), 41 (25).

1-ter-Butoxicarbonil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-hidroximetil-trans-pirrolidina.

(11)

A una solución de 3.5 g (0.010 mol) del aldehído (**10**) en 165 ml de MeOH se le adicionaron 6.92 g (0.050 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, con agitación vigorosa durante 2 h; se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionaron 0.38 g (0.010 mol) de borohidruro de sodio, continuándose la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con 120 ml de HCl 3 N y se extrajo con Acetato de etilo (4 X 100 ml); los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo, 80:20) obteniéndose 0.642 g (18 %) de la trans-pirrolidina y se recuperaron 2.8 g (80 %) de la cis-pirrolidina.

UV λ máx : 223, 275 nm (ε 4686. 1118).

IR (película) : 3428 m, 2976 m, 1692 i, 1675 i, 1593 m, 1504 i, 1394 i, 1255 i, 1173 m, 1127 i cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.42 (t, 3H, CH₃), 1.46 (s ancho, 9 H, tBu), 2.0-2.4 (m, 4H, C3-H₂, C4-H₂), 2.17 (s ancho, 1 H, OH), 3.7 (m, 2 H, CH₂OH), 3.9 (m, 1H, C2-H), 4.1 (m, 4H, CH₂CH₃ y O-CH₂-pirrolidina), 4.2 (m, 1H, C5-H), 6.89 (s ancho, 4 H, aromáticos).

EM m/z (%) : 351 (1) (M+1), 296 (7), 278 (6), 252 (7), 220 (26), 158 (45), 138 (27), 100 (73), 57 (100), 41 (47).

1-Bencil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-hidroximetil-trans-pirrolidina. (12)

A una solución de 1.27 g (0.0036 mol) del compuesto (**11**) en 30 ml de cloruro de metileno anhidro, se le adicionaron 5.0 ml (0.065 mol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente y el ácido en exceso se evaporaron a presión reducida; el residuo crudo se redisolvió en 20 ml de CH₂Cl₂, se le adicionaron 6.17 g (4.27 ml, 0.036 mol) de bromuro de bencilo y 15.0 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de ambas fases se agitó vigorosamente durante 18 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-Acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 1.0 g del producto (**12**) como un aceite incoloro. 80 % de rendimiento.

UV λ máx : 224, 274 nm (ε 7438, 2487).

IR (película) : 3442 m, 2926 m, 1735 d, 1593 m, 1505 i, 1454 m, 1254 i, 1221 m, 1126 m cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.41 (t, 3 H, CH₃) 1.5-2.1 (m, 4 H, C3-H2 y C4-H2), 2.4 (t, 1 H, OH), 3.4 (m, 2 H, CH₂-OH), 3.6 (m, 1 H, C2-H ó C5-H), 3.9 (m, 4 H, O-CH₂-pirrolidina, CH₂-Φ), 4.04 (c, 2H, CH₂CH₃), 4.2 (m, 1 H, C2-H ó C5-H), 6.84 (m, 4 H, aromáticos), 7.35 (m, 5 H, aromáticos).

EM m/z (%) : 342 (1)(M+1), 310 (16), 190 (76), 91 (100).

1-Bencil-2-[(2-etoxifenoxi)metil]-5-(1H-indol-3-metilenil)-trans-pirrolidina.

(13)

A una solución de 0.98 g (0.0028 mol) del alcohol (**12**) en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro, enfriada a 0°C, se le agregaron 0.726 g (1.0 ml, 0.0071 mol) de trietilamina y 0.65 g (0.44 ml, 0.0057 mol) de cloruro de metansulfonilo. La

mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y se vertió sobre 20 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio; la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 20 ml). Los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con 30 ml de agua, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se secó al alto vacío hasta peso constante, para usarse inmediatamente en la siguiente reacción. A una solución de 2.81 ml (0.014 mol) de bromuro de metilmagnesio (4.9 N) en 12 ml de THF anhidro, se le adicionaron lentamente 1.0 g (0.0086 mol) de indol, disuelto en 50 ml de THF. Terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El mesilato crudo derivado de (12) se disolvió en 20 ml de THF anhidro y se adicionó rápidamente sobre el bromuro de indolil magnesio preparado antes. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h; posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionaron 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio; el precipitado que se formó se filtró al vacío sobre celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por c.c.f. (SiO₂, Hexano-Acetato de etilo, 70:30), obteniéndose 0.22 g de (13) en un rendimiento de 18 %.

La mezcla enantiomérica de (13) se separó por HPLC.

Enantiómero levógiro (13a)

[α] = -59 ° (C = 0.5, CHCl₃)

Columna Chiralcel OD Semipreparativa

Tiempo de retención : 29 minutos

Eluyente : Hexano-Etanol 90:10 + 0.2 % de dietilamina.

Flujo : 5.5 ml / min

λ : 254 nm

UV λ máx : 222, 276, 289 nm (ϵ 35061, 7970, 5611).

IR (película): 3420 m, 2924 m, 1592 d, 1503 i, 1455 m, 1252 i, 1217 m, 1125m cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.31 (t, 3 H, CH₃), 1.65 (m, 1H, C3-H ó C4-H), 1.84 (m, 2H, C3-H₂ ó C4-H₂), 2.2 (m, 1 H, C3-H ó C4-H), 2.6 (dd, 1H C2-H ó C5-H), 3.15 (dd, 1 H, C2-H ó C5-H), 3.5 (m, 2 H, -CH₂-indol), 3.93 (m, 2 H, O-CH₂-pirrolidina), 3.96 (c, 2 H, CH₂CH₃), 4.1 (dd, 2 H, CH₂-ϕ), 6.87-7.1 (m, 6 H, aromáticos), 7.12 (t, 2 H, aromáticos), 7.29 (m, 4H, aromáticos), 7.45 (d, 2 H, aromáticos), 7.9 (s ancho, 1 H, NH del indol).

EM m/z (%) : 441 (2), 310 (90), 289 (11), 130 (54), 91 (100).

Enantiómero dextrógiro (13b)

[α] = +56 ° (C = 0.5, CHCl₃)

Columna Chiralcel OD Semipreparativa

Tiempo de retención : 33 minutos

Eluyente : Hexano-Etanol 90:10 + 0.2 % de dietilamina.

Flujo : 5.5 ml / min

λ : 254 nm

UV λ máx : 222, 277, 289 nm (ε 33074, 7574, 5308).

IR (película): 3419 m, 2924 m, 1592 d, 1503 i, 1454 m, 1252 i, 1217 m, 1125m cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.31 (t, 3 H, CH₃), 1.65 (m, 1H, C3-H ó C4-H), 1.84 (m, 2H, C3-H₂ ó C4-H₂), 2.2 (m, 1 H, C3-H ó C4-H), 2.6 (dd, 1H, C2-H ó C5-H), 3.15 (dd, 1 H, C2-H ó C5-H), 3.5 (m, 2 H, -CH₂-indol), 3.93 (m, 2 H, O-CH₂-pirrolidina), 3.96 (c, 2 H, CH₂CH₃), 4.1 (dd, 2 H, CH₂-ϕ), 6.87-7.1 (m, 6 H, aromáticos), 7.12 (t, 2 H, aromáticos), 7.29 (m, 4H, aromáticos), 7.45 (d, 2 H, aromáticos), 7.9 (s ancho, 1 H, NH del indol).

EM m/z (%) : 441 (1), 310 (90), 289 (10), 130 (54), 91 (100).

Fumarato del (-) 2-[(2-Etoxifenoxi)metil]-5-(1H-indol-3-metilenil)-trans-pirrolidina (14a')

0.05 g (0.113 mmol) del enantiómero levógiro (**13a**) se disolvieron en 6 ml de una solución de ácido fórmico al 4.4 % en metanol. A esta mezcla se le adicionaron 0.05 g de Pd / C al 10 %. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, tiempo en el cual se observó reacción completa por c.c.f. (CH₂Cl₂-MeOH 85:15 +1 % de NH₄OH). La mezcla se filtró al vacío sobre celita; el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por c.c.f. preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 96:4 +1 % de NH₄OH), obteniéndose 0.037 g de (**14a**). (85 % de rendimiento).

La amina (**14a**) se disolvió en 5 ml de metanol y se le adicionaron 0.012 g (0.105 mmol) de ácido fumárico. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se evaporó el disolvente al alto vacío, obteniéndose 0.049 g de la sal (**14a'**) en forma de espuma.

[α] = -10.5 ° (C = 0.46, MeOH)

UV λ máx : 218, 274, nm (ϵ 43006,6717).

IR (KBr) : 3419 i, 2900 m, 1683 m, 1621 m, 1504 i, 1255 i, 1214 m, 1126 m .
cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO) : 1.24 (t, 3 H, CH₃), 1.5-1.8 (m, 2H, C3-H2 ó C4-H2), 1.9-2.2 (m, 2H, C3-H2 ó C4-H2), 3.0 (m, 2 H, -CH₂-indol), 3.5 (s ancho, 1 H, NH pirrolidina), 3.8 (m, 1 H, C2-H ó C5-H), 3.97 (m, 5 H, O-CH₂-pirrolidina, CH₂CH₃, C2-H ó C5-H), 6.5 (s, 2H, CH=CH), 6.87 (m, 5 H, aromáticos), 7.05 (t, 1 H, aromático), 7.18 (d, J= 2 Hz, 1 H, aromático). 7.32 (d, J= 6 Hz, 1 H, aromático), 7.52 (d, J= 6 Hz, 1 H, aromático), 10.85 (s ancho, 1 H, NH indol).

EM m/z (%) : 351 (8), 220 (100), 130 (30), 82 (41), 55 (25), 45 (16).

Análisis elemental. Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₆ · 1.2 H₂O (488.14) : C, 63.97 ; H, 6.69 ; N, 5.74. Encontrado : C, 63.94 ; H, 6.43 ; N, 5.57.

Fumarato del(+)-2-[(2-Etoxifenoxi)metil]-5-(1H-indol-3-metilenil)-trans-pirrolidina (14b')

Una mezcla de 0.08 g (0.181 mmol) del enantiómero dextrógiro y 0.08 g de Pd/C al 10 % en 7.5 ml de una solución de ácido fórmico al 4.4 % en metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se filtró al vacío sobre celita. El sólido se lavó con 10 ml de metanol y la solución filtrada se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un residuo aceitoso que se purificó por c.c.f. preparativa (CH₂Cl₂-MeOH 96:4 +1 % de NH₄OH), obteniéndose 0.049 g de (**14b**), con un rendimiento de 77 %. Este compuesto se disolvió en 5 ml de metanol y se le adicionaron 0.016 g (0.139 mmol) de ácido fumárico. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el disolvente se evaporó al alto vacío, obteniéndose 0.065 g de la sal (**14b'**) en forma de espuma.

[α] = +11.2 ° (C = 0.505, MeOH)

UV λ máx : 218, 274, nm (ϵ 43096, 7122).

IR (KBr): 3407 i, 2900 m, 1667 m, 1619 m, 1504 i, 1255 i, 1214 m, 1126 m cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO) : 1.24 (t, 3 H, CH₃), 1.5-1.8 (m, 2H, C3-H2 ó C4-H2), 1.9-2.2 (m, 2H, C3-H2 ó C4-H2), 2.95 (m, 2 H, -CH₂-indol), 3.35 (s ancho, 1 H, NH pirrolidina), 3.8 (m, 1 H, C2-H ó C5-H), 3.95 (m, 5 H, O-CH₂-pirrolidina, CH₂CH₃, C2-H ó C5-H), 6.49 (s, 2H, CH=CH), 6.87 (m, 5 H, aromáticos), 7.05 (t, 1 H, aromático), 7.18 (d, J= 2 Hz, 1 H, aromático), 7.32 (d, J= 6 Hz, 1 H, aromático), 7.52 (d, J= 6 Hz, 1 H, aromático), 10.85 (s ancho, 1 H, NH indol).

EM m/z (%) : 351 (4), 220 (100), 130 (46), 82 (54), 55 (30), 45 (18).

Análisis elemental. Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₆ · 0.9 H₂O (482.73) : C, 64.69 ; H, 6.64 ; N, 5.80. Encontrado : C, 64.73 ; H, 6.42 ; N, 5.74.

CONCLUSIONES

Con base en los antecedentes informados en la literatura sobre el tipo de estructuras bloqueadoras de los receptores adrenérgicos α_1 , se diseñaron los dos pares enantioméricos de la cis y la trans 2[(2-Etoxifenoxi)metil]-5-(1H-indol-3-metilenil)pirrolidina (Compuestos 9a, 9b, 14a y 14b).

Su preparación se efectuó según el análisis retrosintético propuesto en la página 20, el cual se modificó ligeramente de acuerdo a los resultados experimentales obtenidos.

La reducción catalítica del pirrol disustituído en las posiciones requeridas, (2 y 5), resultó ser un método efectivo para obtener de manera pura la pirrolidina cis, la cual a su vez también es isomerizable hasta la correspondiente pirrolidina trans, teniéndose como única desventaja, el rendimiento bajo del isómero deseado.

Aunque esta ruta de síntesis representa una manera accesible para obtener las cuatro pirrolidinas planteadas, se tiene la desventaja de que no nos permite conocer la configuración absoluta de cada uno de los centros quirales de los compuestos preparados.

Una vez obtenida cantidad suficiente de ambos racematos de las pirrolidinas cis y trans, los correspondientes enantiómeros se pudieron separar por Cromatografía de Líquidos de Alta Presión, con ayuda de una columna quiral tipo Chiralcel OD, con lo cual se obtuvieron buenos excesos enantioméricos de los cuatro compuestos finales.

Se prepararon los fumaratos de las pirrolidinas finales (Compuestos 9a', 9b', 14a' y 14b') y fueron sometidos a ensayos de actividad biológica, los cuales mostraron actividad moderada en el bloqueo de los receptores α_1 , aunque la discusión de estos resultados no es el objetivo de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Smith D. R. "Urología General". Ed. El Manual Moderno, S. A. de C. V. 8a. Edición, 1985.
- 2.- Walsh P. C., Retik A. B., Stoney T. A. Vaughan E. D. "Campbell Urología". Ed. Médica Panamericana. 6a. edición, 1994.
- 3.- Tierney L. M., Mc Phee S. J. " Diagnóstico Clínico y Tratamiento" Ed. El Manual Moderno, S. A. de C. V. 33a. edición, 1995.
- 4.- Clark W. G., Brater D. C., Johnson A. R. "Farmacología Clínica". Ed. Médica Panamericana. 12a. edición. 1990.
- 5.- Comunicación Interna. Syntex S. A. de C. V.
- 6.- Giardina D., Angeli P., Brasili L., Gulini U., Melchiorre C. *Eur. J. Med. Chem.*, **1984**, 19, No.5, 411-414.
- 7.- Pignini M., Brasili L., Giannella M., Giardina D., Gulini U., Quaglia W., Melchiorre C. *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 2300-2304.
- 8.- Giardina D., Gulini U., Pignini M., Piloni M. G. *Il Farmaco*, **1990**, 45, No.12, 1289-1298.
- 9.- Kapur H., Mottram, D. R., Green P. N. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1978**, 30, 259.
- 10.- Melchiorre C., Giardina D., Gallucci P., Brasili L., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1982**, 34, 683.
- 11.- Giardina D., Angeli P., Brasili L., Gilini U., Melchiorre C., Strappaghetti G., *Eur. J. Med. Chem.*, **1984**, 19, 411.

- 12.- Melchiorre C., Brasili, L., Giardina D., Pigini M., Strappagheti, G.,
J. Med. Chem., **1984**, 27, 1535.
- 13.- Mc Grath J. C. *Biochem Pharmacol.* **1982**, 31, 467.
- 14.- Archibald J. L., Alps B. J., Cavalla J. Z., Jackson, J. L. *J. Med. Chem.*
1971, 14, 1054.
- 15.- Quaglia W., Pigini M., Gianella M., Melchiorre C., *J. Med. Chem.*, **1990**,
33, 2946-2948.
- 16.- Saliou C., Fleurant A., Célérier J. P., Lhomme G. *Tetrahedron Lett.*,
1991, 32, No. 28, 3365-3368.
- 17.- Stevens R.V., Lee A. W. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 102.
- 18.- Takahata H., Takehara H., Okhubo N., Momose T., *Tetrahedron:
Asymmetry*, **1990**, 1, No 8., 561-566.
- 19.- a). Bacos D., Célérier J. P., Marx E., Saliou C., Lhomme G. *Tetrahedron
Lett.*, **1989**, 30, No. 9, 1081-1082.
b). Kaiser H. P., Muchowski J. M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4203-4209.
- 20.- Sasaki, N. A., Sagnard Y., *Tetrahedron*, **1994**, 50, No. 24, 7093- 7108.
- 21.- Yamazaki T., Gimi R., Welch J. T., *Synlett* , **1991**, 8, 573.
- 22.- Takano S., Moriya M., Iwabuchi Y., Ogasawa K., *Tetrahedron Letts*,
1989, 30, 3805.
- 23.- Marzi M., Misiti D., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6075.
- 24.- Short R. P. Kennedy R. M., Masamune S., *J. Org. Chem.* **1989**, 54,
1755.

- 25.- Zwaagstra M., Meetsma A., Feringa B. L., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 2163.
- 26.- Meyers A. I., Edwards P. H., Bailey T. R., Jagdman G. E., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1019.
- 27.- a). Harding K. F., Burks S. R., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3920.
b). Takahata H., Banba Y., Momose T., *Tetrahedron*, **1991**, 47, No. 36, 7635- 7644.
c). Takahata H., Bandoh H., Momose T., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4401-4404.
- 28.- Skrinjar M., Wistrand L., *Tetrahedron Lett.* , **1990**, 31, 1775.
- 29.- Katoh T., Nagata Y., Kobayashi Y., Arai K., Minami J., Terashima Sh. *Tetrahedron*, **1994**, 50, No. 21, 6221-6238.
- 30.- Herz W., Dittmer K., Cristol S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 1698.
- 31.- Silverstein R. M., Ryskiewicz E. E., Willard C. *Organic Synthesis, Collective Volume 4*, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1963, 831.
- 32.- De Graw J. Y., Kennedy J. G., Skinner W. A. *J. Het. Chem.* **1966**, 3, 67.
- 33.- ElAmin B., Anantharamaiah G. M., Royer G. P., Means G. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, No. 19, 3442-3444.