



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

SÍNTESIS DEL ESQUELETO ABDE DEL ALCALOIDE INDÓLICO DIPININA B

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q. I. MARÍA DEL CARMEN MORALES CHAMORRO

TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ
INSTITUTO DE QUIMICA

MÉXICO, D. F. JUNIO DEL 2015

Este trabajo fue desarrollado en el laboratorio 2-11 del **Instituto de Química** de la UNAM y contó con la **asesoría** del **Dr. Roberto Martínez**, y del **Dr. Rubén Omar Torres Ochoa**. Se agradece al **CONACyT** por la beca otorgada (número de becario **288905**, CVU **511125**), y por el proyecto aprobado (**131295**), con lo cual pudo realizarse esta investigación.

Parte de los resultados obtenidos de la investigación se presentaron en la **X Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica** llevada a cabo en el 2014 en la ciudad de San Luis Potosí.

*A mis padres David Morales y Rosa Chamorro
por el apoyo brindado durante todos estos años,
a mis hermanos David, Mary, Bety, Roció, Lupita, Jaquelin.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer inmensamente al **Dr. Roberto Martínez** por el apoyo y la confianza brindada durante estos 2 años, por haberme permitido ser parte de su equipo de trabajo.

Al **Dr. Rubén Omar Torres Ochoa** por todo el apoyo incondicional brindado por su gran paciencia y sobre todo por su amistad.

Al Instituto de Química por haberme alojado durante dos años en sus instalaciones, por el apoyo brindado, por los servicios proporcionados tanto del personal como de sus instalaciones.

Quiero agradecer los sinodales al Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón al Dr. Eduardo González Zamora al Dr. José Alfredo Vázquez Martínez al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y al Dr. José Gustavo Ávila Zarraga por sus valiosos comentarios para enriquecer este trabajo.

A mis compañeros y amigos: Gustavo Pretelín Castillo, Cristina Canché Chay, Jessica Romero, Diego Gallegos Montiel, Gladys Nieves Zamudio, Rosa María Chávez Santos, Marlene Hernández Sánchez, Anielka Rosado Abon, Jorge, Fátima y Daniel.

Al CONACyT por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría.

Al Posgrado en Ciencias Químicas por todo el apoyo brindado en el proceso administrativo que ha realizado en beneficio de mis estudios.

Quiero agradecer al personal técnico del Instituto de Química:

Resonancia Magnética Nuclear

Ángeles Peña

Elizabeth Huerta

Beatriz

Infrarrojo

Rocío Patiño

Masas

Francisco Javier Pérez y Luis Velasco

ÍNDICE DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	i
RESUMEN	iii
1.-INTRODUCCIÓN	1
2.- ANTECEDENTES	3
2.1 Dipinina B: aislamiento, estructura y actividad biológica	3
2.2 Síntesis de intermediarios de la Dipinina B	4
2.3 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática	8
2.3.1 Mecanismo.....	8
2.4 Reacción de condensación de Dieckmann	9
2.4.1 Condensación de Dieckmann mediada por TiCl ₄	11
3.-HIPÓTESIS	12
4.-OBJETIVO	13
4.1 Objetivo general	13
5.-ANÁLISIS RETROSINTÉTICO	13
5.1 Retrosíntesis del compuesto tetracíclico 38	13
6.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS	15
6.1 Preparación de las materias primas	15
6.1.2 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática.....	17
6.1.3 Síntesis del compuesto tricíclico 35 a través de una doble adición.....	17
6.1.4 Desoxigenación del aminoalcohol 35	18
6.1.5 Preparación del esqueleto tetracíclico ABDE por medio de una condensación de Dieckmann..... mediada por titanio	20
6.1.6 Ensayos para la eliminación del OH vinílico presente en la molécula 51	21
6.1.7 Ensayos realizados para la reducción del doble enlace del alcohol vinílico 51	23

6.1.8 Ensayos para la deshidratación del β -hidroxidiéster 57.....	25
6.1.9 Transformación de carboximetilo a metilcetona.....	28
6.2 Nueva propuesta de síntesis para un intermediario avanzado del alcaloide Dipinina B.....	29
6.2.1 Preparación de los nuevos intermediarios.....	30
6.2.2 Preparación del nuevo aldehído insaturado 62	31
6.2.3 Síntesis del triciclo 61 utilizando el nuevo aldehído 62	31
6.2.4 Ensayos realizados para la síntesis del tetraciclo 65 por medio de una reacción de Dieckmann	32
mediada por titanio	32
6.2.5 Demostración de la formación del enolato en la cetona 64	33
6.3 Exploraciones Adicionales.....	34
6.3.1 Propuesta de síntesis para la obtención del tetraciclo 75	34
6.3.2 Ensayos para la protección del OH presente en 35	34
7.-CONCLUSIONES	36
8. SECCIÓN EXPERIMENTAL	37
8.1 Consideraciones generales	37
8.2 Metodologías sintéticas.....	37
8.2.1 Preparación de la 3-metilindol (42)	37
8.2.2 Preparación de los aldehídos insaturados 23 y 62	38
8.2.3 Síntesis de xantato 21	42
8.2.4 Síntesis del indol 2,3-disustituido 34 por medio de una reacción de sustitución	42
radical-oxidativa aromática.....	42
8.2.5 Condensación de los indoles disustituidos con aldehídos α,β -insaturados.....	43
8.2.6 Desoxigenación de los aminoalcoholes 35 y 61	45
8.2.7 Desprotección del compuesto tricíclico 63	47
8.2.8 Reacción de condensación empleando $TiCl_4$ y Et_3N	48
8.2.9 Reducción del alquenol.....	50
8.2.10 Deshidratación del alcohol β hidroxidiéster 59	52
8.2.11 Transformación de metiléster 58 a la metilcetona 60	53

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
atm	Atmósfera
ccf	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
d	Día
DCE	Dicloroetano
DLP	Peróxido de dilauroilo
EM AR	Espectrometría de masas de alta resolución
EM IE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
eq	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
g	Gramo
h	Hora
Hz	Hertz
ⁱ PrOH	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Concentración molar
<i>m/z</i>	Relación masa carga
M ⁺	Ion molecular
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
N. R.	No hubo reacción
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio

Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
NaHCO ₃	Carbonato ácido de sodio
MeMgBr	Bromuro de metilmagnesio
NOESY	Espectroscopía del Efecto Nuclear Overhauser
p. f.	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de piridinio
CeCl ₃ ·7H ₂ O	Tricloruro de cerio (III) heptahidratado
(CF ₃ SO ₂) ₂ O	Anhidrido trifluorometansulfónico
Pd(OH) ₂ /C	Hidróxido de paladio (II) sobre carbón
Pd/C	Paladio sobre carbón
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
soln.	Solución
t. a.	Temperatura ambiente
TEBA	Cloruro de benciltrietilamonio
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio (IV)
v/v	Proporción volumen/volumen
μL	Microlitro
μM	Micromolar

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de un intermediario tetracíclico para la obtención del producto natural dipinina B. La preparación de dicho intermediario se llevó a cabo en 7 pasos y con un rendimiento global del 7% partiendo del escatol. Las reacciones involucradas comenzaron con la preparación de las materias primas, 3-metilindol, un ditiocarbonato y un aldehído α,β insaturado. Una vez que se tuvo preparadas las materias primas de partida se inició la ruta realizando la alquilación del 3-metilindol con el ditiocarbonato a través de un proceso radical-oxidativo aromático obteniendo así un compuesto alquilado, el cual se utilizó más adelante en la secuencia de adiciones 1,4 y 1,2 con el aldehído insaturado previamente preparado, accediendo de esta forma a un intermediario tricíclico, dicho compuesto enseguida fue desoxigenado en condiciones suaves; con esta última molécula, se llevó a cabo una condensación de Dieckmann mediada por titanio IV, dando como resultado una estructura tetracíclica, la cual posee el esqueleto **ABDE** del alcaloide indólico dipinina B. Las últimas transformaciones incluyeron una reducción y la posterior deshidratación del alcohol resultante en medio ácido, y como última etapa de la síntesis, el grupo carboximetilo se transformó en metilcetona.

Adicionalmente, tomando como base la preparación del compuesto anterior, se planteó y abordó una ruta de síntesis alternativa para obtener el intermediario de forma más corta, únicamente sustituyendo el aldehído utilizado por uno que ya posee el grupo de nuestro interés siguiendo la misma ruta para el compuesto preparado en una primera propuesta, sin embargo, con la nueva estructura tricíclica, no fue posible llevar a cabo la condensación de Dieckmann, debido a que no se logró formar el enol necesario para dicha condensación. Asimismo, en una tercera propuesta sintética, se optó por proteger el grupo OH presente en uno de los intermediarios tricíclicos, y con ello obtener un intermediario más avanzado que el compuesto ya preparado. Desafortunadamente, no fue posible evitar la deshidratación de dicha funcionalidad al protegerla en forma de benzoato, en tanto que el sustrato no reaccionó al intentar transformar el alcohol en un éter bencílico.

1.-INTRODUCCIÓN

La quimioterapia es uno de los tratamientos más socorridos que se emplean para combatir el cáncer y consiste en la administración de fármacos que provocan la destrucción de las células tumorales al obstaculizar sus funciones. A pesar de toda el conocimiento que se tiene acerca de este tipo de tratamiento, hoy en día se continúa con el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos dado que se suelen presentar ciertas desventajas durante el periodo de administración, por ejemplo la posible aparición de multirresistencia hacia los quimioterápicos utilizados.¹ La multirresistencia puede definirse como un fenotipo complejo cuya característica predominante es la resistencia a una amplia gama de compuestos citotóxicos no relacionados estructuralmente, muchos de los cuales son agentes anticancerígenos.² Una de las maneras de evitar esta problemática, es a través de la administración de moduladores efectivos que reviertan ese fenómeno indeseable, algunos de ellos han sido aislados de las plantas, sin embargo, la búsqueda de este tipo de compuestos continúa y representa un área de investigación de gran interés.

Ya hace algunos años se documentó que algunos alcaloides indólicos aislados de plantas pertenecientes a los géneros *Kopsia* y *Tabernaemontana* son capaces de revertir la multirresistencia que presentan las células KB a la vincristina.³ Como ejemplo destacado tenemos a la Dipinina B (**2**)⁴, aislada de la corteza del tallo de *Tabernaemontana corymbosa* en cantidades mínimas la cual posee una estructura compleja y poco común constituida por un sistema pentacíclico. Un aspecto destacable es que a pesar de la importante actividad biológica que presenta este compuesto, no se ha descrito su síntesis total ni tampoco la preparación de análogos que pudieran ser más activos que el producto natural, motivo por el cual nuestro equipo de trabajo se propuso llevar a cabo la síntesis de un intermediario que pudiese servir de precursor para la síntesis total de la Dipinina B.

Por otra parte, la reacción de condensación de Dieckmann mediada por $TiCl_4$ es un método útil para la preparación de ciclos, principalmente de 5 y 6 miembros, lo que ocurre generalmente en buenos rendimientos, además tiene la ventaja de ser un método fácil de implementar y las condiciones de reacción toleran la presencia de otros grupos funcionales.

¹ Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159-193.

² Gerlach, J. H.; Kartner, N.; Bell, D. R.; Ling, V. *Cancer Surv.* **1986**, *5*, 25-46.

³ Rho, M. C.; Toyoshima, M.; Hayashi, M.; Koyano, T.; Subramaniam, G.; Kam, T. S.; Komiyama, K. *Planta Medica* **1999**, *65*, 307-310.

⁴ Kam, T. S.; Sim, K. M. *Heterocycles* **2001**, *55*, 2405-2412.

En este trabajo se logró la obtención del compuesto **60**, el cual posee el esqueleto tetracíclico ABDE del alcaloide **2**, tomando como fundamento la ruta de síntesis que dio lugar a la preparación del compuesto **7**, que incluye una reacción de condensación de Dieckmann promovida por titanio IV como la etapa clave. Con este resultado, se demostró la utilidad, tanto de la secuencia sintética previamente desarrollada, como la llevada a cabo en este proyecto, estableciendo de esta forma las bases para una futura síntesis total de la Dipinina B (**2**).

2.- ANTECEDENTES

2.1 Dipinina B: aislamiento, estructura y actividad biológica

Los alcaloides derivados del indol se pueden aislar de un gran número de fuentes naturales, tienen una amplia gama de actividades biológicas y muchos de ellos son estructuralmente complejos.⁵ Las plantas del género *Tabernaemontana* representan un ejemplo notable de lo mencionado anteriormente, ya que producen una gran variedad de alcaloides con estructuras moleculares pentacíclicas poco frecuentes, que incluyen a la 10,11-desmetoxichipina (**1**), a las dipininas B (**2**) y C (**3**) y la tronocarpina (**4**).

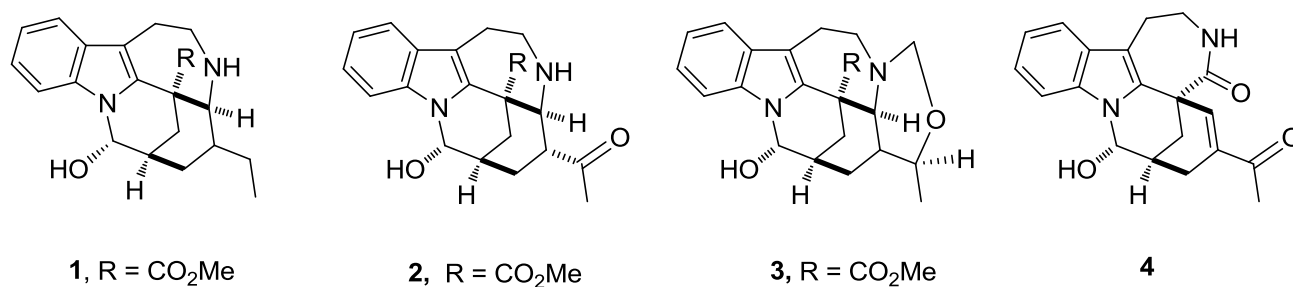


Figura 1. Estructura de algunos alcaloides indólicos aislados de plantas del género *Tabernaemontana*.

La mayoría de estos compuestos naturales han sido aislados y elucidados estructuralmente por Kam y colaboradores. Por ejemplo, las dipininas B y C, así como la tronocarpina se obtuvieron del extracto de corteza de tallo de *Tabernaemontana corymbosa*.^{4,6} Con respecto a la actividad biológica de las estructuras anteriores, se ha comprobado que el compuesto **1** muestra una citotoxicidad apreciable tanto hacia la línea celular de carcinoma epidermoide sensible a vincristina (KB/S), como a la línea celular resistente hacia dicho antineoplásico (KB/VJ300) (esta línea celular es resistente a la vincristina hasta una concentración de 1.05 µg/mL). En tanto que la dipinina B (**2**), si bien no mostró una actividad citotóxica apreciable por sí sola, al ser administrada en una concentración de 2 µg/mL en conjunto con la vincristina (0.1 µg/mL), la mezcla logró inhibir el crecimiento de la línea celular KB/VJ300.⁷ Con este resultado, se concluyó que la dipinina B es una molécula capaz de revertir la resistencia que presentan ciertas células cancerosas hacia los agentes antineoplásicos, aumentando con ello el interés por estudiar más a detalle este compuesto.

⁵ (a) J. E. Saxton, *Alkaloids*, **1998**, 51, 1-197. (b) D. S. Seigler, *Plant Secondary Metabolism*, 1a ed., Springer, Dordrecht, Holanda, **1998**, p. 628-654.

(c) M. Ishikura, K. Yamada, T. Abe, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1630-1680.

⁶ T. S. Kam, K. M. Sim, T. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2733-2736.

⁷ T. S. Kam, K. M. Sim, H. S. Pang, T. Koyano, M. Hayashi, K. Komiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4487-4489.

2.2 Síntesis de intermediarios de la Dipinina B

El producto natural Dipinina B (**2**) posee una estructura constituida por 5 anillos. Debido a la complejidad estructural que exhibe el compuesto, puede decirse que el desafío sintético que representa es grande, y esto se demuestra por la ausencia de una síntesis total con la que se pueda acceder a dicha estructura de forma eficiente. Hasta el momento únicamente es posible encontrar reportes en los cuales se documenta la preparación de algunos intermediarios sintéticos, tales como las moléculas **5-7** (Figura 3).

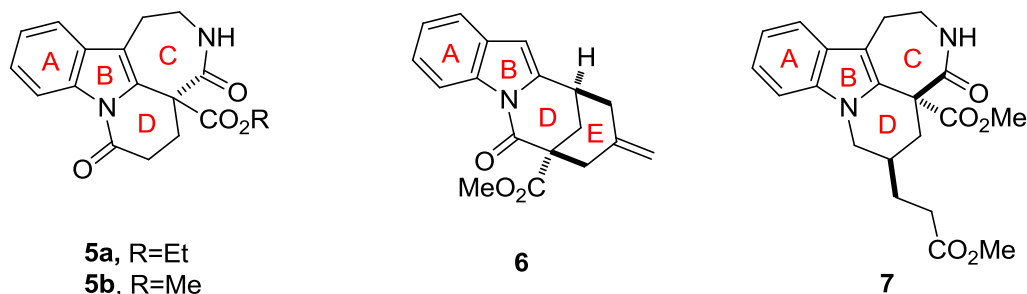
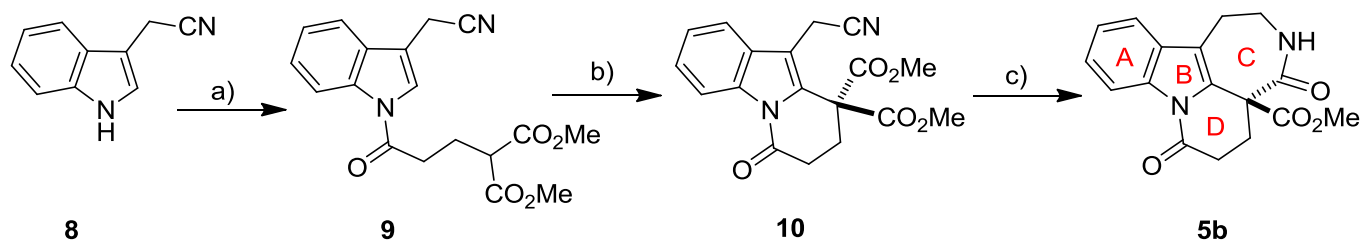


Figura 3. Intermediarios sintéticos reportados para la Dipinina B

En el 2006, Kerr y Magolan prepararon el compuesto tetracíclico **5b**⁸ partiendo del indol-3-acetonitrilo (**8**), al que primero *N*-acilaron para obtener el derivado de malonato **9**, el cual fue tratado enseguida con triacetato de manganeso, lo que produjo la lactama **10**. Finalmente, la hidrogenación del nitrilo con Ni-Raney propició la amidación, obteniendo el tetraciclo en 3 etapas en un 20% de rendimiento global (Esquema 1).

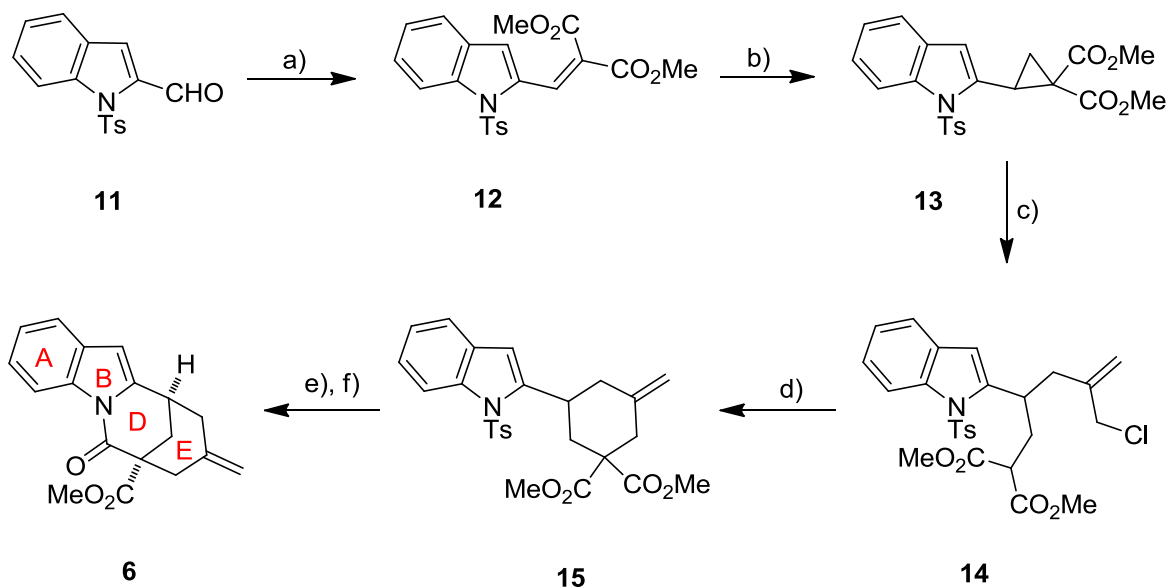


Condiciones: a) $(\text{MeO}_2\text{C})_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$, NaH, DMF (32%), b) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, MeOH, reflujo (72%), c) H_2 (4 atm), Ni-Raney, EtOH, THF (87%).

Esquema 1. Síntesis del intermediario tetracíclico **ABDC 5b** realizada por Magolan y Kerr.

⁸ J. Magolan, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561-4564.

También, el grupo de trabajo de Kerr documentó en el año 2009 la preparación de un intermediario tipo ABDE⁹, dicha secuencia sintética comenzó con la condensación entre el 2-formilindol (**11**) y malonato de dimetilo para producir el diéster insaturado **12**, sobre el cual a continuación se hizo una reacción de ciclopropanación. Posteriormente, el ciclopropano **13** se hizo reaccionar con el cloruro de 2-(trimetilsililmetil)alilo en presencia de tetracloruro de titanio (TiCl₄), para así obtener el clordiéster **14**. La sustitución nucleofílica intramolecular llevada a cabo entre el malonato y el átomo de cloro, condujo al ciclohexano **15**. Finalmente, la desprotección del nitrógeno del indol en medio básico promovió la formación de la lactama tetracíclica **6**, en 7 etapas con un rendimiento global del 32% (Esquema 2).



Condiciones: a) CH₂(CO₂Me)₂, TiCl₄ (1.0 M, CH₂Cl₂), Py, THF, 0 °C luego a t. a. (87%), b) Me₃SO I, NaH, DMSO (84%), c) TMSCH₂C(=CH₂)CH₂Cl, TiCl₄ (1.0 M, CH₂Cl₂), CH₂Cl₂, -78 °C luego a t. a. (95%), d) NaH, DMF, 0 °C (97%), e) Mg, MeOH, reflujo, f) K₂CO₃, DMF, 50 °C (47 %).

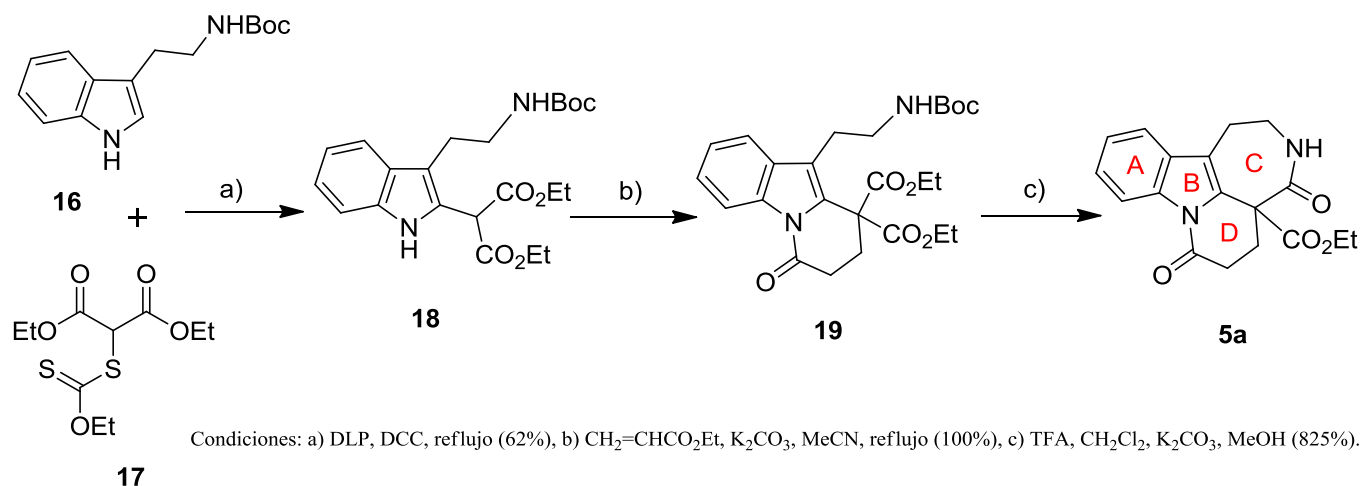
Esquema 2. Síntesis del intermediario tetracíclico **ABDE 6** realizada por Kerr.

Otro informe acerca de la preparación del sistema **ABCD** fue dado a conocer por Miranda y Martínez,¹⁰ en este trabajo se empleó una reacción radicalaria como paso clave de la síntesis, la cual dio inicio con una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática entre la triptamina *N*-Boc (**16**) y el ditiocarbonato **17**, para producir el indol disustituido **18**, el cual se hizo reaccionar después con acrilato de etilo en presencia de una base, lo que

⁹ K. Sapeta, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081-2084.

¹⁰ a) P. E. Reyes-Gutiérrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396. b)

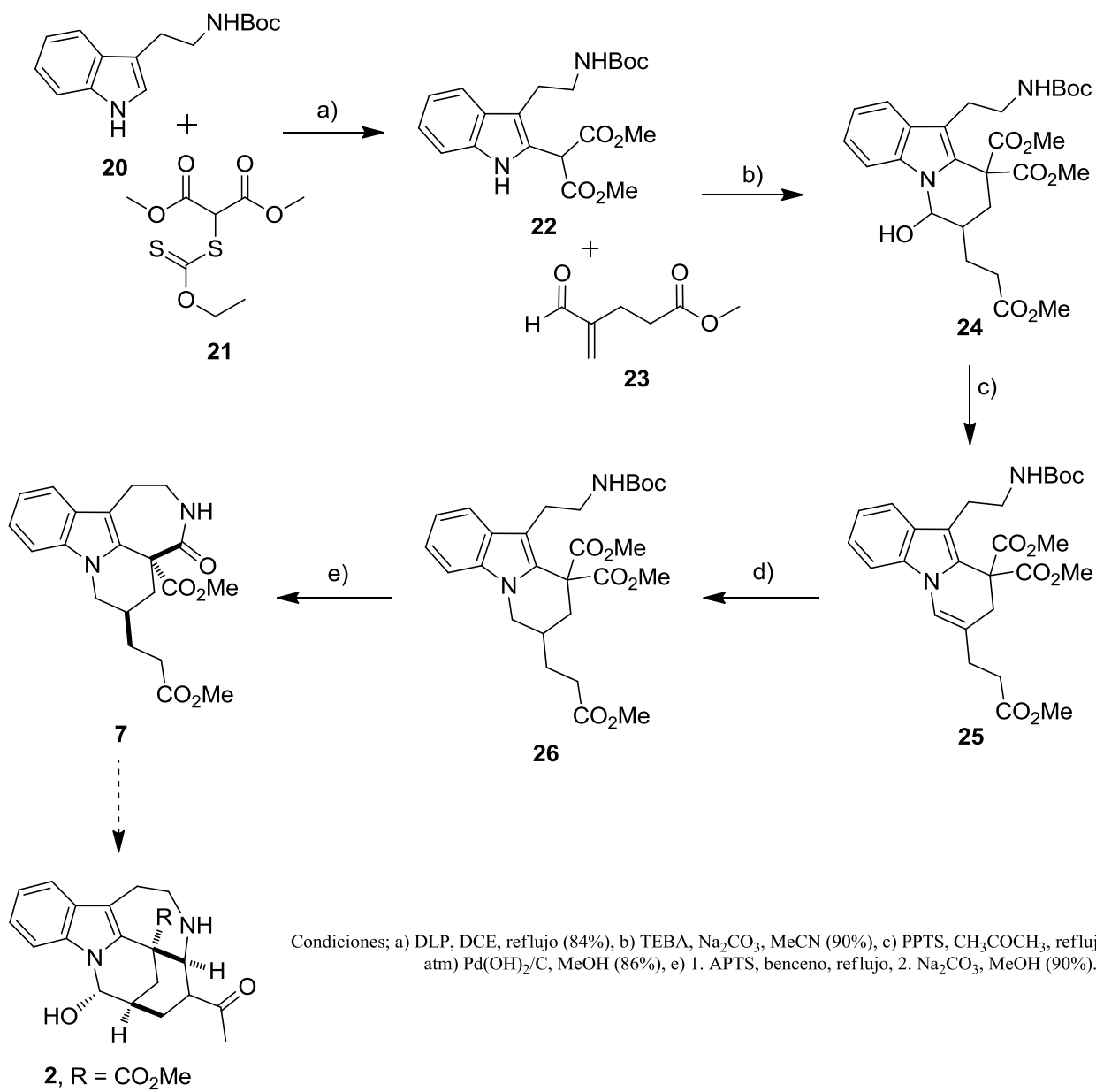
condujo a la lactama **19**. Finalmente, la desprotección del grupo amino en condiciones ácidas y la posterior amidación, permitieron la obtención del producto esperado **5a** en un 53.3% de rendimiento global, siendo éste el más alto reportando hasta el día de hoy para este tipo de estructura (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del intermediario **5a** propuesta por Martínez y Miranda.

El reporte más reciente concerniente a la preparación del intermediario sintético más avanzado para la Dipinina B, también fue dado a conocer por Martínez. En este trabajo,¹¹ de igual manera se empleó como material de partida a la triptamina *N*-Boc (**20**), la cual fue sometida a una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática con el ditiocarbonato **21**, para obtener así el indol disustituido **22**, el cual enseguida fue sometido a una doble adición (1,4-1,2) con el enal **23**, lo cual dio como resultado la formación del aminoalcohol **24**. La posterior deshidratación de esta molécula en medio ácido, generó el alqueno **25**. Una vez obtenida dicha estructura, el enlace doble se redujo para obtener el triciclo **26**. Por último la formación del sistema lactámico se logró primero al desproteger el grupo amino y enseguida tratando la amina resultante en medio básico para promover la ciclación, dando como producto el sistema tetracíclico **7**. De acuerdo con los investigadores, este intermediario podría ser el precursor de la dipinina B (**2**) tomando como la ventaja que los centros reactivos se encuentran espacialmente en el mismo lado (Esquema 4).

¹¹ R. O. Torres-Ochoa, P. E. Reyes-Gutiérrez, R. Martínez, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 48-52.



Esquema 4. Síntesis del precursor 7 llevada a cabo por Martínez *et al.*

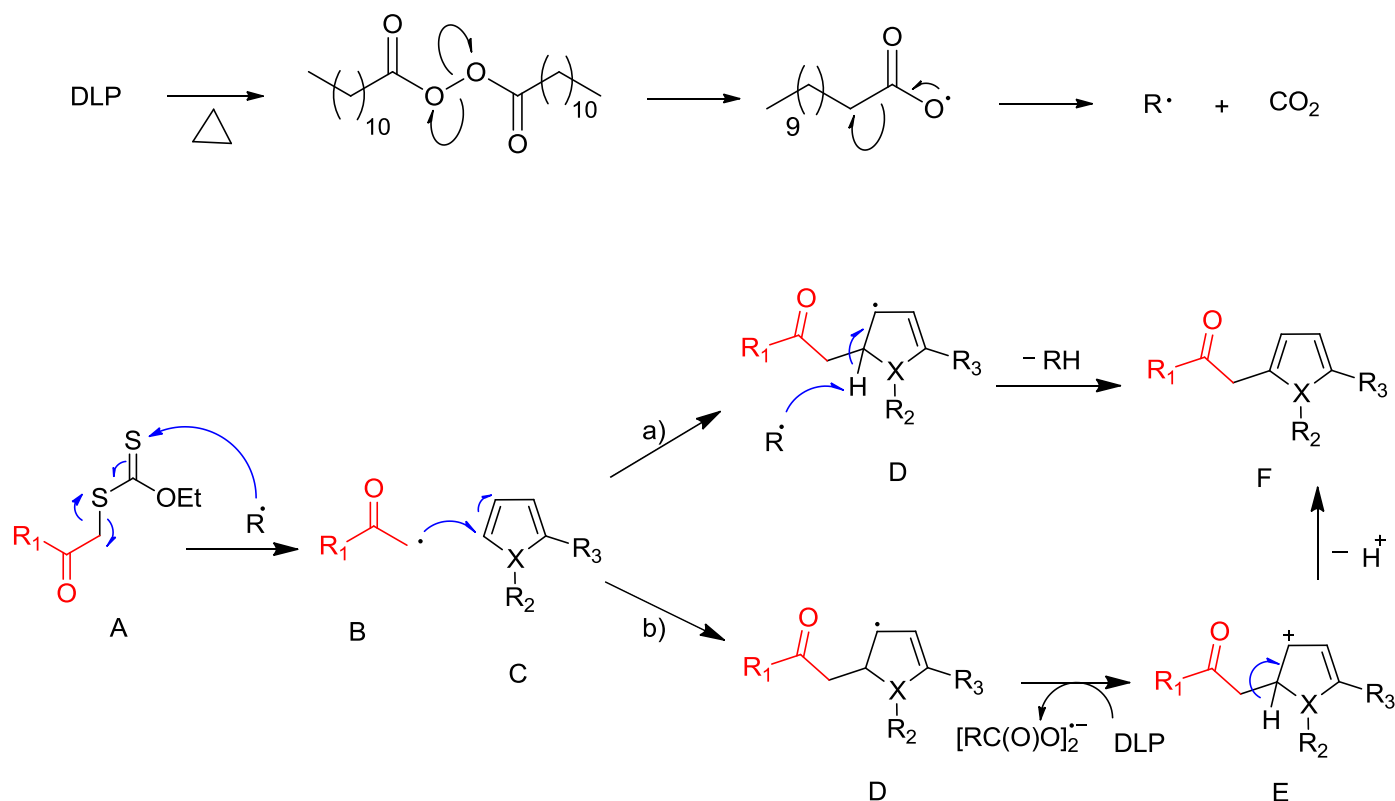
2.3 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática

Un método eficiente para la generación de enlaces C-C en heterociclos aromáticos, es la reacción denominada sustitución radical-oxidativa aromática, la cual es un proceso radical-iónico en donde se puede formar un radical centrado en un átomo de carbono a partir de la fragmentación homolítica de un peróxido orgánico; la posterior transferencia de electrones hacia otra molécula de peróxido genera una especie catiónica, la cual podría finalizar con la formación de nuevos sistemas aromáticos. Este tipo de reacción, fue reportada por Miranda y colaboradores¹² quienes llevaron a cabo la alquilación intermolecular sobre diferentes sistemas heterocíclicos incluyendo al indol, pirrol, furano o tiofeno, con esta estrategia se logran sustituciones directas en la posición C-2 de indoles y pirroles empleando diversos xantatos, sin importar la presencia de un sustituyente en C-3 o si el átomo de nitrógeno se encuentra protegido o desprotegido (Esquema 5).

2.3.1 Mecanismo

El mecanismo propuesto para esta reacción inicia con la ruptura homolítica del enlace O-O en el peróxido de dilauroilo (DLP), seguida de la β - fragmentación del radical RC(O)O \cdot generando con ello dos moléculas de CO₂ y dos del radical R \cdot . Posteriormente, la adición de R \cdot hacia el azufre del tiocarbonilo de **A** produce el radical **B**, quien enseguida se adiciona al sistema heteroaromático (**C**), produciendo el radical **D**, del cual deriva el producto **F**. Para ello, se han planteado dos posibles rutas: En la primera, el radical en **D** podría transferir un electrón desapareado hacia el DLP, dando el catión **E**, que por pérdida de un protón da lugar al aducto **F**. Por otra parte, en la segunda ruta propuesta, un radical alquilo derivado de la fragmentación del DLP ataca a un átomo de hidrógeno de manera directa en **D**, generando **F**. Es importante mencionar que en ambas rutas se requiere una cantidad estequiométrica de DLP para completar la reacción, ya que no son pasos de propagación.

¹² Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317.



Esquema 5. Mecanismo propuesto para la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática.

2.4 Reacción de condensación de Dieckmann

La reacción que tiene lugar entre dos moléculas de éster, o bien entre un éster y una cetona en presencia de una base fuerte, da lugar a un β -cetoéster. En este proceso se forma un enlace sencillo carbono-carbono (C-C) y se le conoce como la condensación de Claisen. Ahora bien, si los centros reactivos (grupos ésteres) se encuentran en la misma molécula y además están a una distancia adecuada, el producto será un β -cetoéster de tipo cíclico, dicha reacción es conocida como condensación de Dieckmann en honor a su descubridor.¹³

El procedimiento comúnmente usado implica el tratamiento prolongado de los diésteres con al menos un equivalente de una base fuerte (alcóxido, amiduro o bien hidruros de metales alcalinos) en un disolvente aprótico seco, atmósfera inerte y a reflujo.

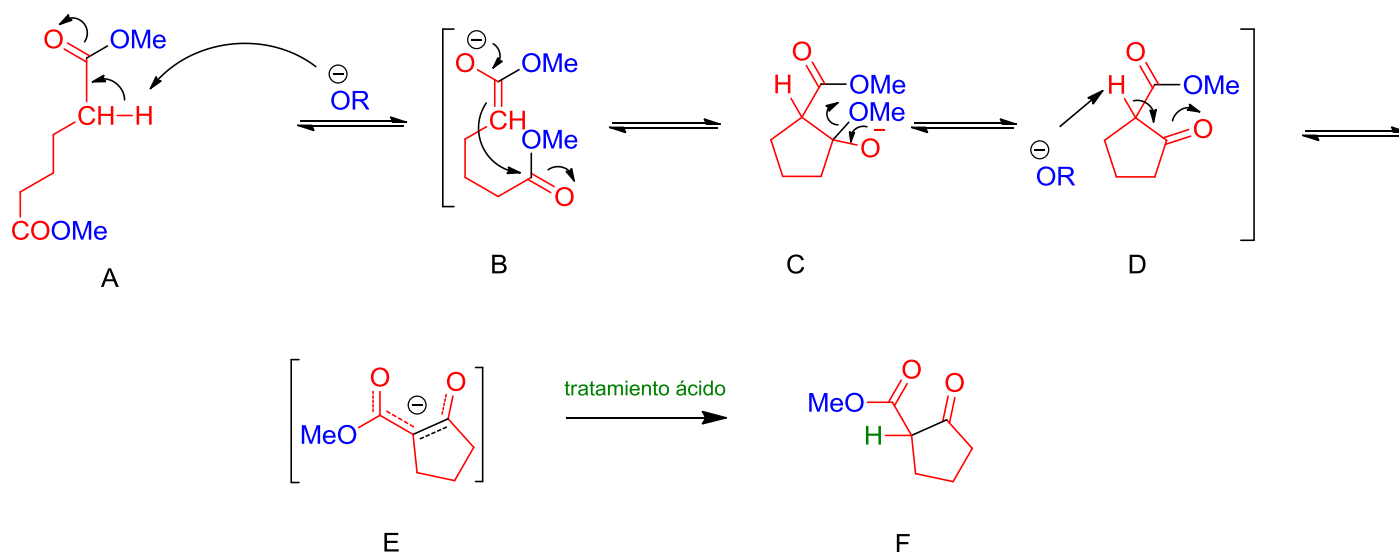
La condensación de Dieckmann es útil para preparar anillos de 5, 6, 7 y 8 miembros, ya que este proceso da lugar generalmente a altos rendimientos. En tanto que para anillos más grandes es necesario efectuar el

¹³ Dieckmann, W. *Ber.* **1894**, 27, 102-965.

procedimiento en altas diluciones del sustrato, y al contrario el resultado será pobre.^{14,15} Un aspecto importante a destacar es que si el producto generado no tiene un hidrógeno ácido situado entre ambos grupos carbonilo, la reacción de condensación es lenta y predominará el proceso de retro-Dieckmann, que no es más que el desplazamiento del equilibrio hacia la izquierda, regenerando así los materiales de partida.

Mecanismo

Cada paso de la condensación de Dieckmann es completamente reversible y la fuerza impulsora de la reacción es la generación del enolato estabilizado por resonancia del β -cetoéster. Como se indicó anteriormente, la condensación generalmente falla si no es posible generar este intermediario. El mecanismo de la condensación de Dieckmann es casi idéntico al de la condensación de Claisen y el paso determinante de la reacción es la formación de anillo en el que el enolato ataca al grupo carbonilo del segundo éster;¹⁶ El intermediario tetrahédrico resultante se degrada rápidamente formando el enolato del β -cetoéster y la protonación del enolato proporciona el producto final (Esquema 6).



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la condensación de Dieckmann.

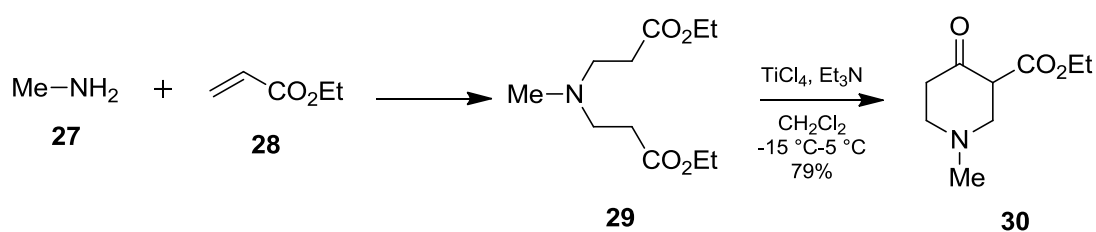
¹⁴ a) J. P. Schaefer, J. Bloomfield, *Org. React.* **1967**, *15*, 1-203. b) N. J. Leonard, C. W. Schimelpfenig, Jr. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1708-1710.

¹⁵ a) C. W. Schimelpfenig, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1493-1494. b) C. W. Schimelpfenig, *Tex. J. Sci.* **1981**, *33*, 73-76.

¹⁶ a) R. I. Reed, M. B. Thornley, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2148-2150. b) W. L. Carrick, A. Fry, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4381-4387.

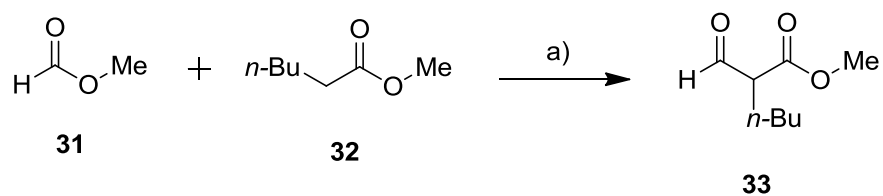
2.4.1 Condensación de Dieckmann mediada por TiCl₄

Existen algunas modificaciones hechas al procedimiento que originalmente describió Dieckmann y como ejemplo de ellas se tiene a la reportada por Deshmukh y colaboradores en el año 1995, la cual utilizaron para la preparación de la 1-metil-3-carboetoxi-4-piperidona (**30**). Dicho heterociclo se obtuvo a partir de la amina primaria **27** que al hacerla reaccionar con el acrilato de etilo (**28**) formó el diéster **29**, el cual en un siguiente paso se sometió a la condensación de Dieckmann utilizando TiCl₄ y como base trietilamina en CH₂Cl₂ dando como producto final el compuesto **30** con un rendimiento del 79%. Deshmukh empleó este mismo experimento en la preparación de diferentes análogos de **30**, llevándose a cabo sin problemas y dando en la mayoría de los casos rendimientos de entre 58 y 85% (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del compuesto **30** mediada por TiCl₄.

El uso del sistema TiCl₄/base orgánica no está restringido únicamente para las reacciones de Dieckmann, también por este método se pueden efectuar condensaciones de Claisen, tal como lo documentó Tanabe en el 2009, quién preparó α -formilésteres como se puede observar en el Esquema 8.

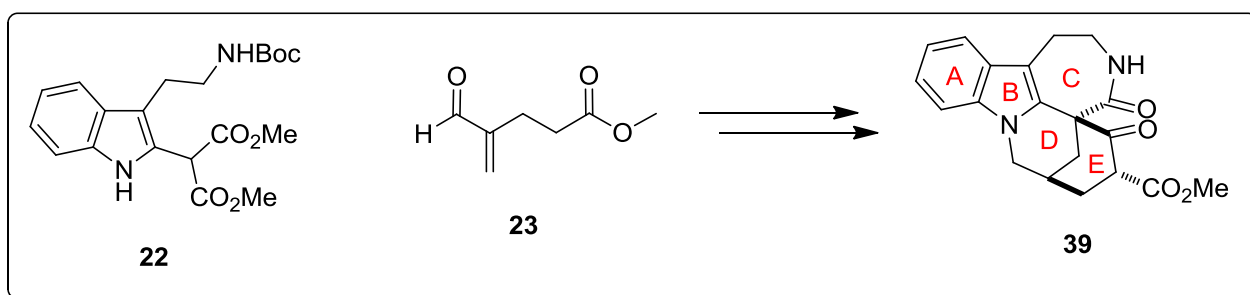
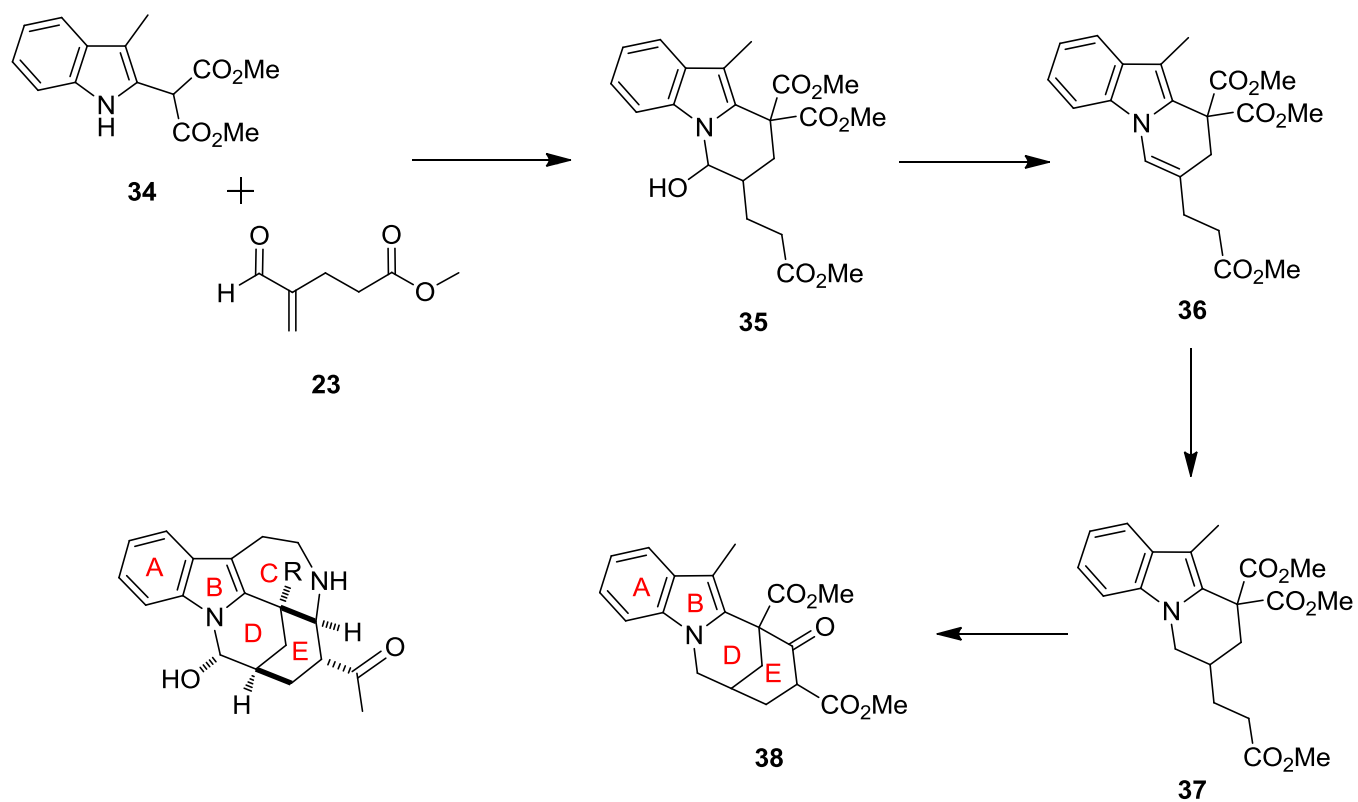


Condiciones: a) TiCl₄, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C luego 25°C, 1 h. (99%).

Esquema 8. Síntesis de α -formilésteres utilizando TiCl₄.

3.-HIPÓTESIS

Es posible preparar en pocos pasos el compuesto **38**, que posee de esqueleto **ABDE** del alcaloide dipinina B (**2**), empleando transformaciones similares a las utilizadas en la secuencia de síntesis del compuesto **39**. De esta manera, se demostrará que puede realizarse la formación del ciclo **E** por medio de una condensación de Dieckmann catalizada por titanio, a pesar de la ausencia del anillo **C**.



4.-OBJETIVO

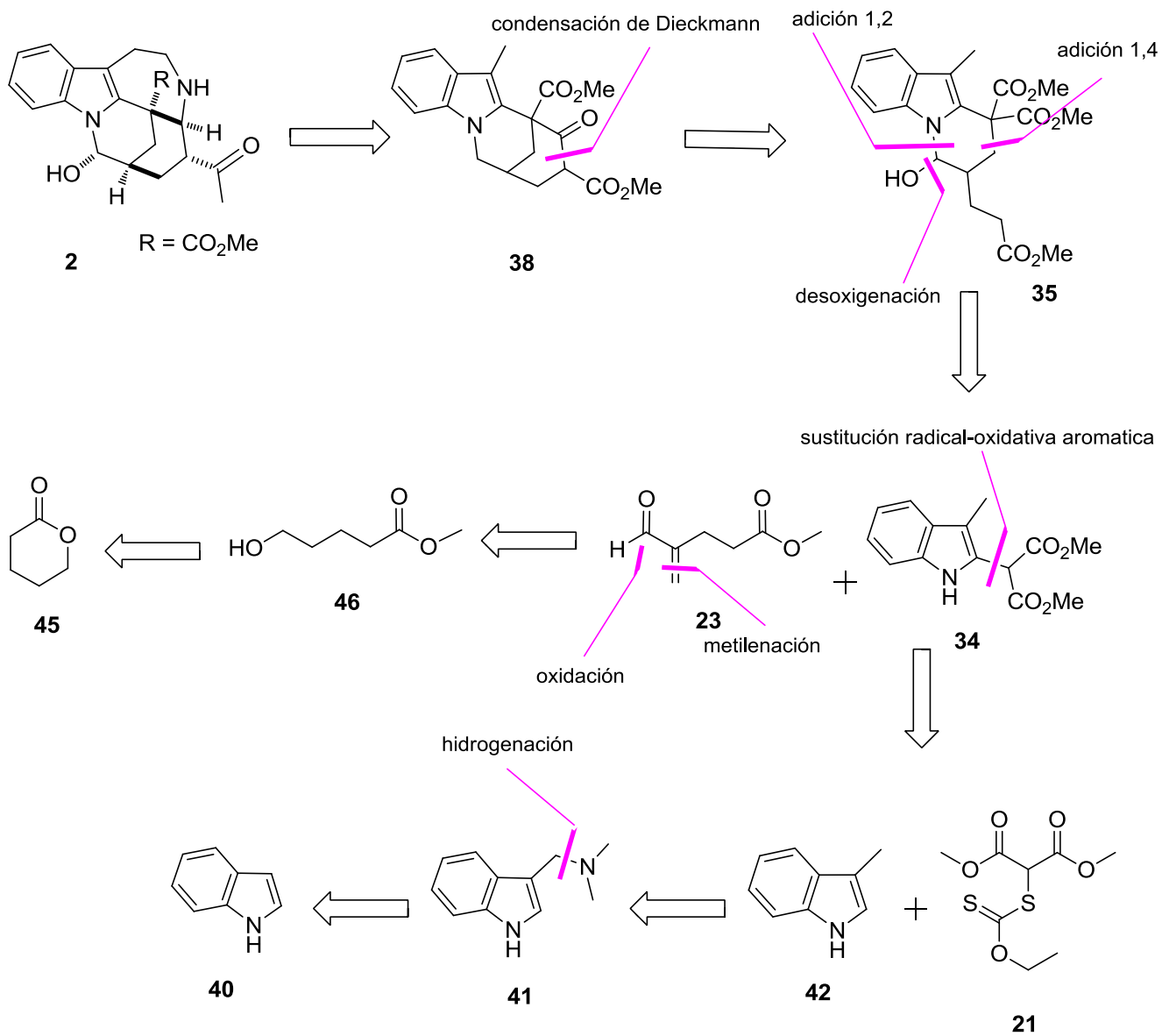
4.1 Objetivo general

Proponer y llevar a cabo una ruta de síntesis dirigida a la construcción del esqueleto ABDE **38** del alcaloide dipinina **B (2)**.

5.-ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

5.1 Retrosíntesis del compuesto tetracíclico **38**

Dado que se propuso al compuesto **38** como la molécula objetivo, se planteó que esta podría prepararse a partir del piridoindol **35** por medio de una condensación de Dieckmann promovida por el sistema $\text{TiCl}_4:\text{Et}_3\text{N}$; dicho piridoindol provendría de la secuencia de adiciones 1,4 y 1,2 entre el indol 2,3-disustituido **34** y el aldehído **23**. Ahora bien, el indol **34** sería sintetizado por medio de una reacción de sustitución oxidativa radicalaria entre el 3-metilindol (**42**) y el xantato **21**. En tanto que para la síntesis del aldehído insaturado **23**, se ha propuso alcanzarla por medio de las reacciones de oxidación y metilación sobre el hidroxíster **46**, el cual a su vez derivaría de la apertura de la δ -valerolactona (**45**). Por último, en lo que respecta al 3-metilindol (**42**), este sería preparado a partir del indol (**40**) por medio de una reacción de Mannich seguida de un proceso de hidrogenación catalítica (Esquema 10).

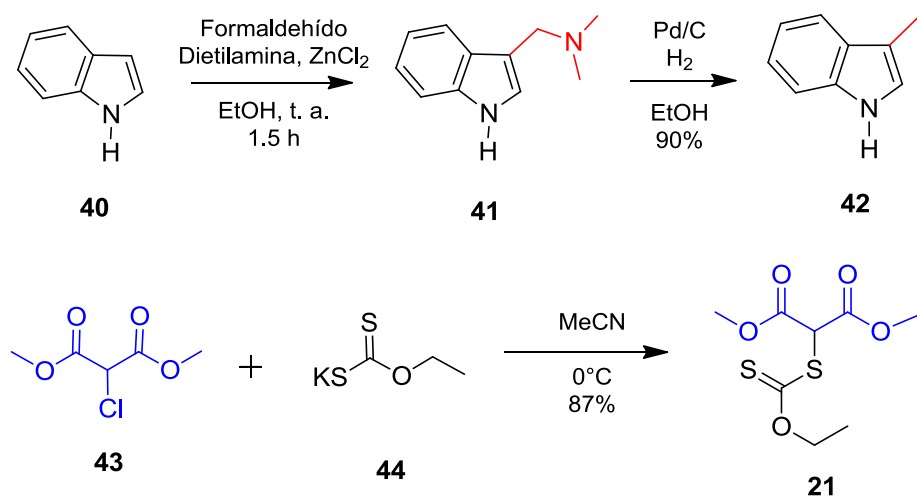


Esquema 10. Retrosíntesis planteada para la molécula tetracíclica 38.

6.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Preparación de las materias primas

La ruta diseñada comenzó con la síntesis de 3-metilindol (escatol, **42**), el xantato **21** y el aldehído insaturado **23**. El escatol se obtuvo en buen rendimiento al someter el indol (**40**) a una reacción de Mannich con formaldehído, dietilamina y ZnCl_2 como catalizador, lo cual dio lugar a la formación de la amina terciaria **41**.¹⁷ La amina generada después se sometió a una reacción de hidrogenación, en la cual se empleó Pd/C como catalizador, obteniendo así el compuesto **42**¹⁸ en muy buen rendimiento para las dos transformaciones (90%). En el caso del xantato **21**, su síntesis se alcanzó a través de una reacción $\text{S}_\text{N}2$ entre el cloromalonato de dimetil (**43**) y el etilxantogenato de potasio (**44**), proceso que también ocurrió en buen rendimiento (Esquema 11).¹¹



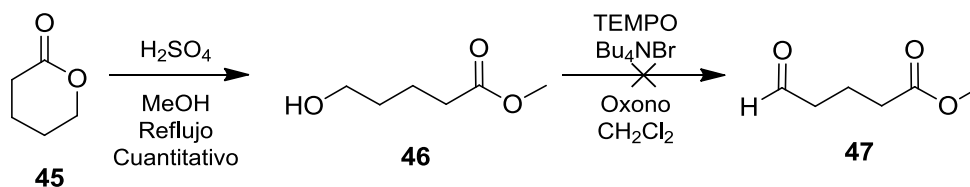
Esquema 11. Preparación del escatol (**42**) y del ditiocarbonato **21**.

En lo que respecta la preparación del compuesto **23**, ésta ya se había llevado a cabo anteriormente por Martínez; sin embargo, se consideró necesario modificar el procedimiento para tratar de incrementar el rendimiento. Analizando la ruta, se observó que el proceso de oxidación es el que más incide negativamente en el rendimiento global, razón por la cual se propuso cambiar esta etapa. Como alternativa se planteó oxidar el δ -hidroxiéster **46** (proveniente de la apertura de la lactona **45** en presencia de MeOH y cantidades catalíticas de ácido sulfúrico) con una

¹⁷ H. Guang, D. Ji, T. S. Li, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1829-1835.

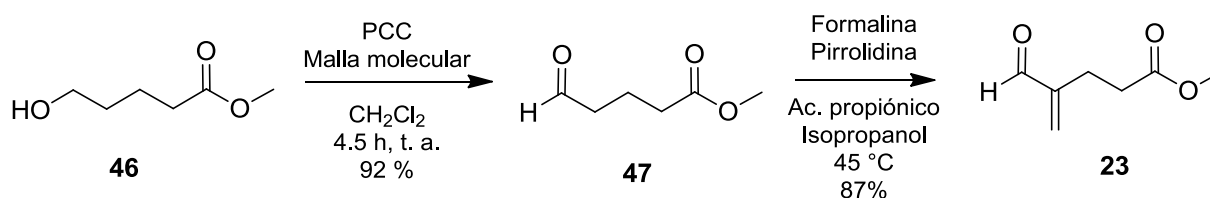
¹⁸ B. Marchand, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 578-578.

mezcla formada por TEMPO, bromuro de tetrabutilamonio y oxono tal como lo describe Bolm y colaboradores¹⁹, sin embargo, con este nuevo método no se presentó transformación alguna después de 12 h de reacción, recuperándose la materia prima de forma intacta (Esquema 12).



Esquema 12. Intento para la síntesis del aldehído 47.

Dado el resultado negativo expresado en el párrafo anterior, y pensando que se invertiría un tiempo mayor en la búsqueda, implementación y optimización de un nuevo método, se optó entonces sólo por mejorar las condiciones de reacción previamente establecidas. Para lograr lo anterior, se oxidó el hidroxieéster 46 con clorocromato de piridinio (PCC),²⁰ pero a diferencia del método realizado por Martínez, en este nuevo ensayo se empleó malla molecular en una proporción 1:1 (masa:masa) con respecto al PCC, para así evitar posibles reacciones colaterales que se pudieran presentar por la presencia de agua en el medio de la reacción. Fue así que el aldehído 47 se obtuvo en un rendimiento del 92%, el cual fue mayor al previamente descrito (81%). Finalmente, se realizó la metilación del aldehído siguiendo el protocolo de Pihko y Erkkilä,²¹ y de esta manera se logró la síntesis del aldehído insaturado deseado 23 (Esquema 13).



Esquema 13. Optimización de la síntesis del aldehído insaturado 23.

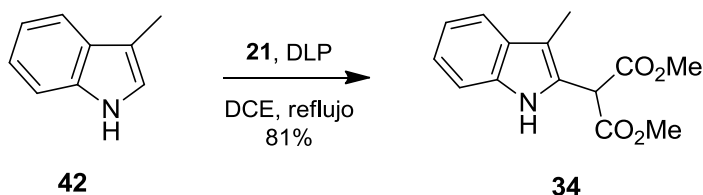
¹⁹ C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrom, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1173-1175.

²⁰ M. Huckstep, R. J. K. Taylor, M. P. L. Caton, *Synthesis*, **1982**, 881-882.

²¹ A. Erkkilä, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2538-2541.

6.1.2 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática

Una vez preparadas las materias primas, se prosiguió con la reacción de sustitución radical-oxidativa para preparar el compuesto **34**,¹⁰ y para ello se hizo reaccionar el escatol (**42**) con el ditiocarbonato **21**, usando peróxido de dilauroilo (DLP), el cual tiene las funciones de iniciador y oxidante. Así el indol disustituido **34**, se obtuvo en buen rendimiento (81%). Es importante hacer mención que el buen resultado depende en gran medida de la pureza del ditiocarbonato; además, el producto no requirió purificación por columna cromatográfica, ya que una vez que se remueve el disolvente de la reacción a presión reducida y se elimina el exceso de peróxido mediante lavados con hexano, el indol **34** precipita. La identidad del compuesto deseado se corroboró al comparar su punto de fusión con el descrito en la literatura, dado que esta molécula ya se había preparado con anterioridad (Esquema 14).



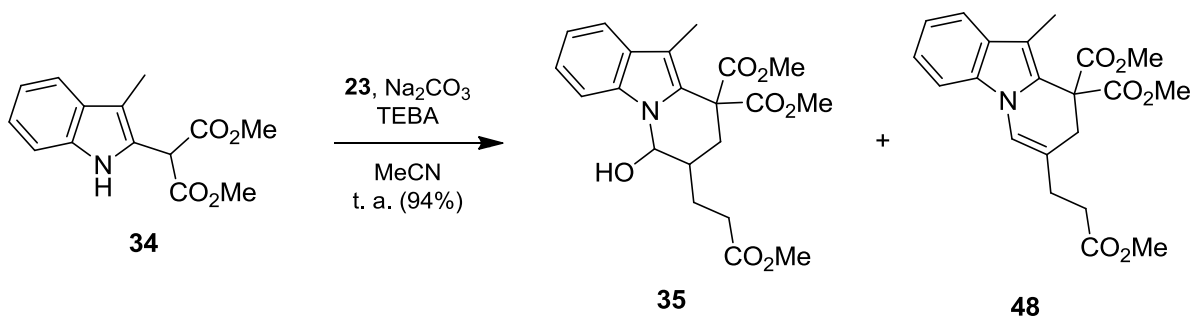
Esquema 14. Preparación del compuesto indólico **34**.

6.1.3 Síntesis del compuesto tricíclico **35** a través de una doble adición

El siguiente paso en la ruta correspondió a la preparación del triciclo **35**, y de acuerdo con el análisis de retrosíntesis, este podría obtenerse por medio de una doble adición (1,4 y 1,2) entre el compuesto indólico **34** y el aldehído insaturado **23** empleando como base Na_2CO_3 , cloruro de benciltrietilamonio (TEBA) como agente de transferencia de fase y acetonitrilo como disolvente. El primer ensayo se llevó a cabo utilizando 1.3 eq del compuesto carbonílico insaturado **23** y se dejó reaccionar por un lapso de 4 h a la temperatura de reflujo del disolvente. Bajo estas condiciones se pudo observar la formación de dos productos: uno mayoritario el cual correspondió al compuesto deseado **35** y el alqueno **48**, este último fue el resultado del proceso de deshidratación del alcohol presente en **35**. Con estos resultados, se optó por repetir el experimento con la finalidad de obtener únicamente el compuesto deseado, para ello se disminuyó la temperatura de reacción, realizando esta vez el procedimiento a temperatura ambiente, y fue así que se accedió al compuesto deseado en un mejor rendimiento (72%). Un tercer intento consistió en la disminución de la cantidad de aldehído utilizada; la reacción fue monitoreada por ccf y al cabo de 4 h se logró observar que casi toda la materia prima se había consumido, y solo quedaba un poco de aldehído; por este motivo en un cuarto ensayo se disminuyó aún más la cantidad de aldehído

lo cual no afectó el rendimiento ni el tiempo de la transformación. Es importante hacer mención que el triciclo **35** resultó ser muy poco estable, ya que se deshidrata fácilmente formando el alqueno **48**, incluso al almacenarla a baja temperatura, razón por la cual una vez purificado el aminoalcohol, se empleó inmediatamente en la siguiente reacción.

Tabla 1. Condiciones para optimizar la síntesis del compuesto tricíclico **35**.

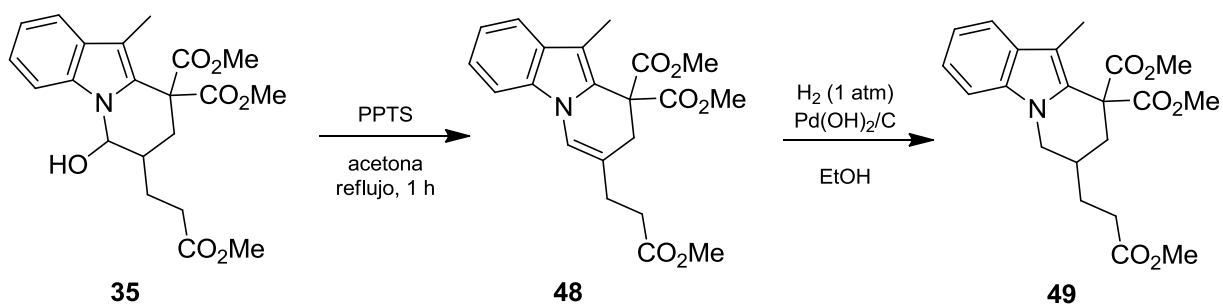


Ensayo	Condiciones	Rendimiento (35)
1	Aldehído 23 (1.7 eq.), 24 h, reflujo	37%
2	Aldehído 23 (1.7 eq.), 24 h, t. a.	72%
3	Aldehído 23 (1.4 eq.), 4 h, t. a.	94%
4	Aldehído 23 (1.3 eq.), 4 h, t. a.	94%

6.1.4 Desoxigenación del aminoalcohol **35**

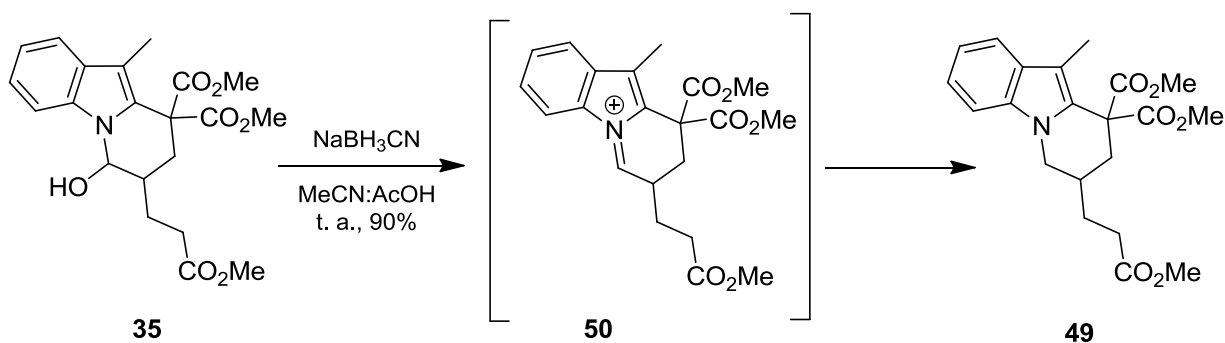
Después de obtener el compuesto **35** en buen rendimiento, la desoxigenación del aminoalcohol era la siguiente reacción. Este proceso se efectuó primero en una secuencia de dos etapas,²² en la primera de ellas, se deshidrató el alcohol **35** en medio ácido, y luego el alqueno generado se hidrogenó con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ e hidrógeno a 1 atm de presión, dando el triciclo **49** en 81% de rendimiento (Esquema 15).

²² R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724-725.



Esquema 15. Obtención del triciclo **49** en dos etapas.

Con la finalidad de reducir un paso en el proceso descrito anteriormente, se optó por realizar la desoxigenación directa del alcohol **35** y para ello se empleó como agente reductor NaBH_3CN en medio ácido y acetonitrilo como disolvente. El resultado fue la formación del compuesto **49**²³ en rendimiento alto. En esta reacción se promueve la formación del ion iminio **50** por medio de catálisis ácida, y es dicha molécula sobre la cual se efectúa el proceso de reducción por parte del ion hidruro presente en el medio de reacción (Esquema 16).



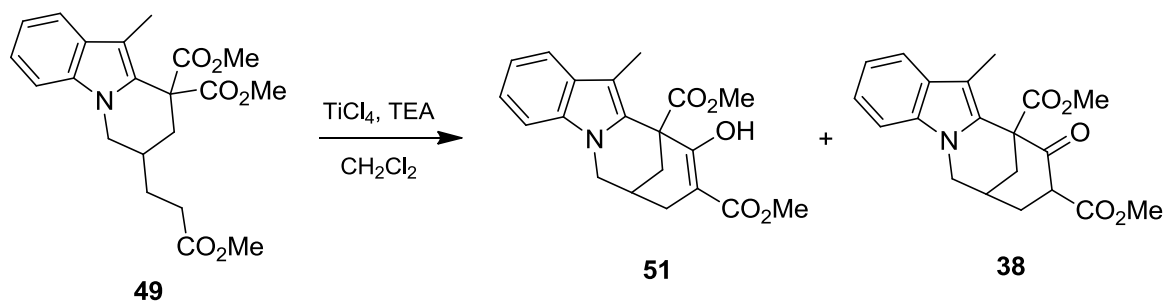
Esquema 16. Desoxigenación del hidroxialcohol **35**.

²³ K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7168-7171.

6.1.5 Preparación del esqueleto tetracíclico ABDE por medio de una condensación de Dieckmann mediada por titanio

Para la síntesis del compuesto tetracíclico **38**, objetivo de este trabajo, se utilizó una condensación tipo Dieckmann sobre el compuesto tricíclico **49**, tal como lo describe Martínez y colaboradores al preparar un intermedio de la tronocarpina,¹¹ los resultados más destacados se muestran en la Tabla 2. Para llevar a cabo la síntesis de este compuesto, se probaron diferentes condiciones de reacción iniciando con temperaturas inferiores a los 0 °C, observando que la materia prima se descomponía a medida que se disminuía la temperatura. En estos experimentos también se observó que la cantidad de TiCl₄ era un factor importante, ya que mientras más ácido de Lewis se adicionaba, mayor era la descomposición que se presentaba. Como puede verse en la tabla 2, ninguno de los experimentos realizados a baja temperatura dio el resultado deseado (ensayos 1-7). Lo mismo ocurrió al cambiar la base (Bu₃N por Et₃N), teniendo como referencia que ambas pueden utilizarse de forma indistinta en esta reacción (ensayos 9 y 10). En vista de que no fue posible obtener buenos resultados al hacer la reacción a temperaturas ≤ 0 °C, se decidió efectuar el proceso a temperatura ambiente; esto con el fin de aportar la energía necesaria para que los centros reactivos pudieran acercarse e interactuar. El resultado fue sumamente satisfactorio, ya que en el primer ensayo (ensayo 11), el tetraciclo **51** se generó en un rendimiento del 60%. Una siguiente modificación consistió en la disminución de los equivalentes de la base, lo cual tuvo un impacto desfavorable en el rendimiento (ensayo 12); finalmente, se encontró que las mejores condiciones utilizadas para obtener **51** fueron las del ensayo 13, con las cuales se logró sintetizar el compuesto deseado con un rendimiento del 63%. Es importante señalar que la reacción requiere del disolvente recién destilado, así como de condiciones escrupulosamente anhidras para que la transformación se lleve a cabo de la mejor manera.

Tabla 2. Ensayos de la reacción de Dieckmann para preparar el esqueleto tetracíclico ABDE de la dipinina B.



Ensayo	Condiciones	Rendimiento
1	TEA (4 eq.), TiCl ₄ (3 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 3 h, -78 °C	Descomposición
2	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (3 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 4 h, -78 °C	Descomposición
3	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 5 h, 0 °C	N. R.
4	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 5 h, -10 °C	Trazas
5	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 2 h, -10 °C	Trazas
6	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (3 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 4 h, -20 °C	Descomposición
7	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 4 h, -10 °C	Trazas de cetona y alcohol
8	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 2 h, -20 °C	33%
9	Bu ₃ N (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 2 h, -10 °C	N. R.
10	Bu ₃ N (3.45 eq.), TiCl ₄ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 2 h, -20 °C	N. R.
11	TEA (3.45 eq.), TiCl ₄ (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 4 h, t. a.	60%
12	TEA (2.58 eq.), TiCl ₄ (1.5 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 4.5 h, t. a.	54%
13	TEA (4 eq.), TiCl₄ (1.5 eq.), CH₂Cl₂, 4.5 h, t. a.	63%

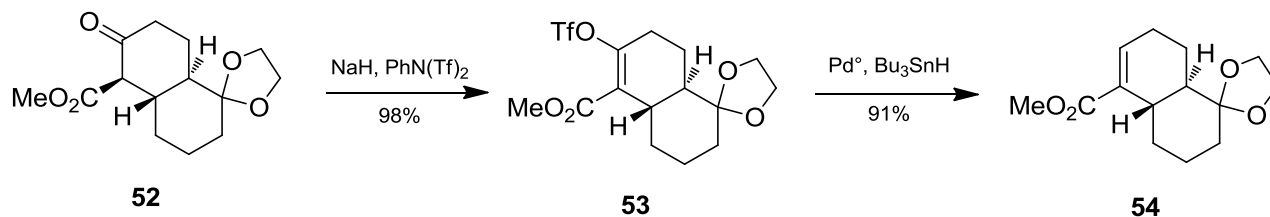
La caracterización del tetraciclo preparado se llevó a cabo por los métodos espectroscópicos convencionales, y fue que con base en ellos se propuso que la molécula mayoritaria obtenida se encontraba en su forma enólica. Por ejemplo, el espectro de IR evidenció la banda fuerte y ancha característica de grupos alcoholes en 3484 cm⁻¹. En tanto que al comparar el espectro de ¹H RMN del producto con la materia prima, se observó la desaparición de uno de los metilos de éster y la señal perteneciente al metileno de la posición alfa al grupo éster de la cadena. Además, se observó una nueva señal simple alrededor de 12.16 ppm, la cual es característica para hidrógenos de alcoholes que se encuentran formando puente de hidrógeno con un átomo de oxígeno.

Con la síntesis del tetraciclo **51** optimizada, se daba cumplimiento al principal objetivo de este proyecto, sin embargo, se visualizó que esta estructura pudiera ser empleada en diversas transformaciones para generar otra molécula estructuralmente más relacionada a la Dipinina B; dichos resultados serán descritos en las siguientes páginas.

6.1.6 Ensayos para la eliminación del OH vinílico presente en la molécula **51**

Como el OH vinílico no forma parte de la estructura del alcaloide **2**, se procedió como primera etapa a desoxigenar la molécula **51**, y para este fin se buscó un método que permitiera reemplazar el alcohol por un átomo de hidrógeno de forma directa, manteniendo el enlace doble. Fue así que se encontraron varios ejemplos

en los que se realizaron reducciones de triflatos vinílicos empleando un catalizador de paladio, tal como lo hizo Danishefsky y colaboradores, quienes efectuaron primero la formación del triflato **53** a partir del compuesto 1,3-dicarbonílico **52**, que posteriormente fue reducido en presencia de paladio e Bu₃SnH dando como producto el compuesto **54** en un excelente rendimiento.



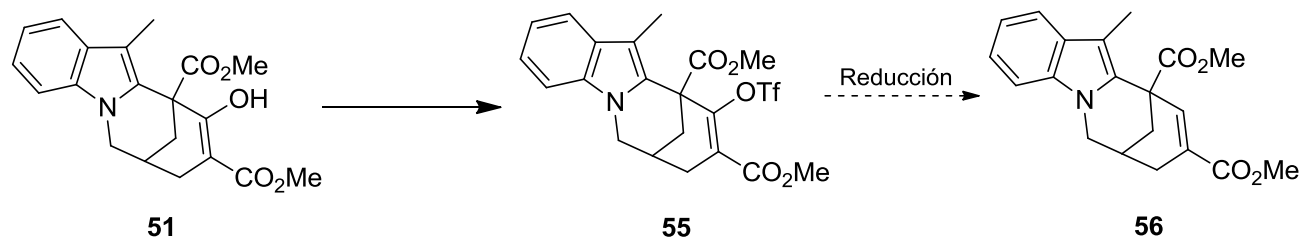
Esquema 17. Formación de triflato y posterior reducción en presencia de paladio.

Dado que el compuesto **51** ya se encontraba como alcohol vinílico, se pensó que era más sencillo formar el triflato **55** siguiendo alguno de los métodos descritos. Fue así que en un primer ensayo se hizo a reaccionar el alcohol **51** con la *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) e hidruro de sodio como base,²⁴ sin embargo, esta reacción no dio resultados satisfactorios ya que después de 6 h de reacción no se observó la formación de algún nuevo compuesto, recuperándose prácticamente toda la materia prima empleada. Puesto que no se obtuvo el resultado deseado en el ensayo previo, se realizó un segundo experimento, esta vez utilizando como base trietilamina recién destilada y anhídrido trifluorometanosulfónico en CH₂Cl₂ seco. El experimento se dejó reaccionar durante 5 h a temperatura ambiente pero tampoco hubo reacción alguna tal como sucedió en el primer intento tabla 3.²⁵ Estos resultados, no satisfactorios pueden explicarse con base al gran impedimento generado por la presencia de dos grupos ésteres, los cuales se encuentran rodeando el grupo hidroxilo.

²⁴ S. P. Waters, Y. Tian, Y. M. Li, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13514-13515.

²⁵ S. Grecuan, J. Aubé, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3153-3156.

Tabla 3. Ensayos realizados para la formación del triflato vinílico **55**.

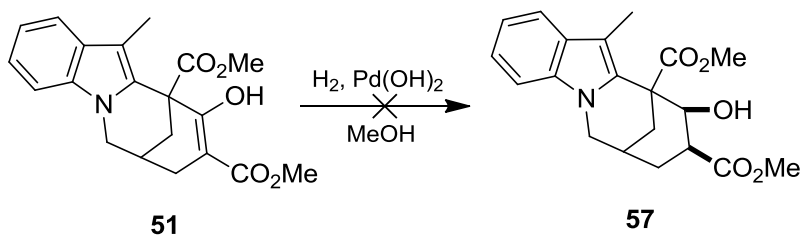


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	NaH, PhNTf ₂ , THF, 6 h, t. a.	N. R.
2	TEA, (CF ₃ SO ₂) ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 70 min, t. a.	N. R.

6.1.7 Ensayos realizados para la reducción del doble enlace del alcohol vinílico **51**

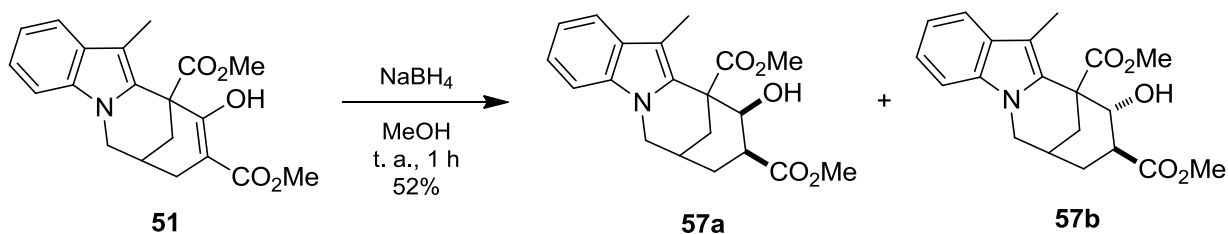
En vista de la dificultad de acceder al triflato **55**, se propuso una nueva ruta, en la cual ya no se buscaría la desoxigenación como el paso clave, en su lugar se planteó llevar a cabo la reducción del enlace doble para obtener así el β -hidroxiéster **57**, que a su vez se sometería a un proceso de eliminación. Como primera propuesta, se implementó un proceso de hidrogenación utilizando el catalizador de Pearlman [Pd(OH)₂] el cual es un catalizador más activo que el Pd/C. Para ello se realizaron los ensayos que aparecen en la Tabla 4, y como se observa, no fue posible realizar la hidrogenación planteada, incluso a presiones elevadas, recuperándose el material de partida en cada uno de los ensayos implementados. Debido a estos resultados negativos se optó por buscar una nueva metodología para reducir el enlace doble.

Tabla 4: Ensayos realizados para la hidrogenación del alqueno **51**.



Ensayo	Presión de H ₂	Resultado
1	1 atm	N. R.
2	4 atm	N. R.
3	5 atm	N. R.

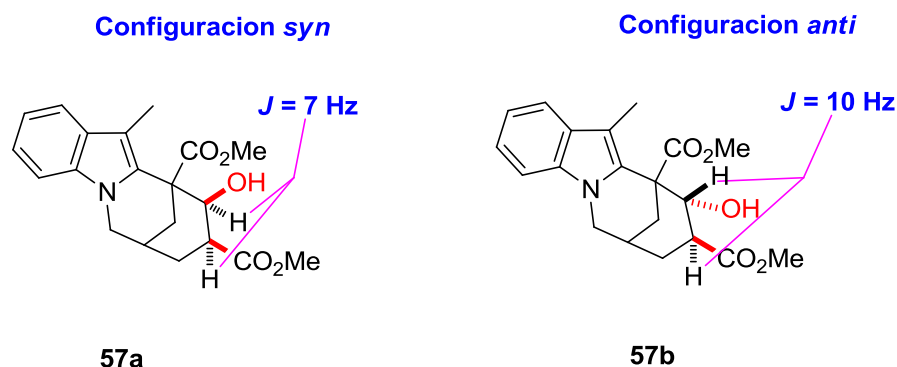
En otro intento por reducir el doble enlace, se utilizó borohidruro de sodio, el cual se ha empleado en adiciones de Michael a ésteres insaturados.²⁶ Fue así que la materia prima se sometió al proceso reductivo usando un pequeño exceso de NaBH₄ y metanol como disolvente, dando un par de productos en tan sólo 1.5 h de reacción. Después de analizar los datos espectroscópicos de los nuevos compuestos se concluyó que correspondían a los diastereoisómeros **57a** y **57b**; el primero de ellos obtenido en un rendimiento del 22%, en tanto que el segundo isómero se generó en un 30% (Esquema 19).



Esquema 19. Reducción del compuesto **51** para obtener los alcoholes **57a** y **57b**.

La configuración relativa de los nuevos alcoholes se determinó por análisis de los espectros de ¹H RMN, con los cuales se dedujo a partir del valor de la constante de acoplamiento del metino, base de oxígeno, para establecer la configuración relativa de cada uno de los productos. Así pues para el compuesto **57b** se determinó un valor alto de la constante (10 Hz), siendo este valor representativo para átomos de hidrógeno vecinales en un anillo de ciclohexano que presentan una configuración relativa *anti*, en tanto que la constante de acoplamiento del diastereoisómero **57a** fue de 7 Hz por lo cual se concluyó que la configuración relativa de este era *syn*, debido a que este valor de la constante de acoplamiento corresponde a hidrógenos vecinales posicionados ecuatorialmente (Esquema 20).

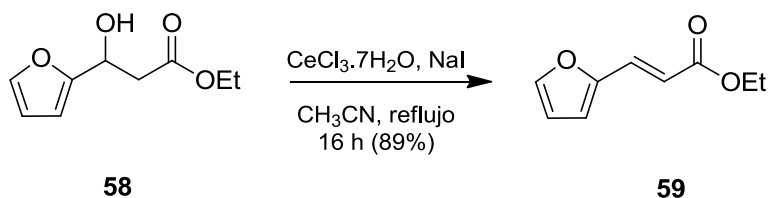
²⁶ L. Jiao, E. Herdweck, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14563-14572.



Esquema 20. Configuración relativa de los diastereoisómeros **57a** y **57b**.

6.1.8 Ensayos para la deshidratación del β -hidroxiéster **57**.

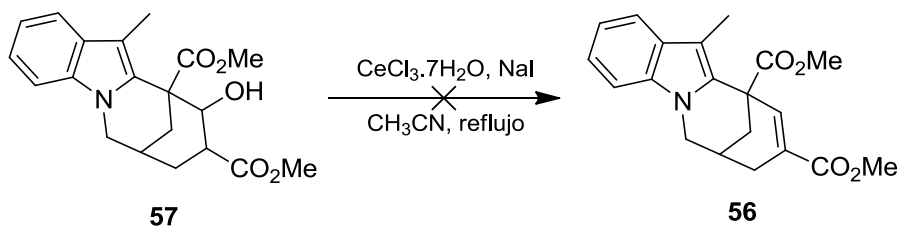
Una vez lograda la reducción del compuesto **51** y de acuerdo con el plan diseñado, se continuó con la deshidratación del alcohol presente en los diastereoisómeros **57a** y **57b**. Para ello, se propuso e implementó como primera opción la metodología desarrollada por Giuseppe Bartoli,²⁷ en la cual se emplea cloruro de cerio (III), yoduro de sodio y acetonitrilo, como disolvente. Este método había demostrado su eficacia para llevar a cabo eliminaciones de OH en β -hidroxiésteres, a través de un proceso de eliminación sobre el yoduro generado *in situ* en el primer paso de la transformación (Esquema 21).



Esquema 21. Ejemplo de la deshidratación de compuestos β -hidroxiésteres propuesta por Bartoli.

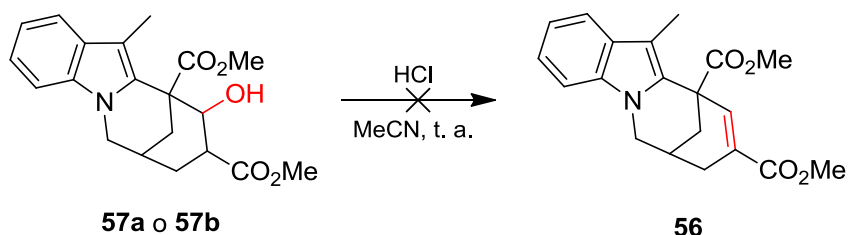
Aunque el método es muy simple y da muy buenos rendimientos, no fue aplicable al par de diastereoisómeros **57a** y **57b**; en el único ensayo realizado siguiendo exactamente las mismas condiciones de reacción descritas, no se generó el compuesto deseado y solamente se recuperó el material de partida (Esquema 22).

²⁷ G. Bartoli, M. C. Bellucci, M. Petrini, E. Marcantoni, L. Sambri, E. Torregiani, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1791-1793.



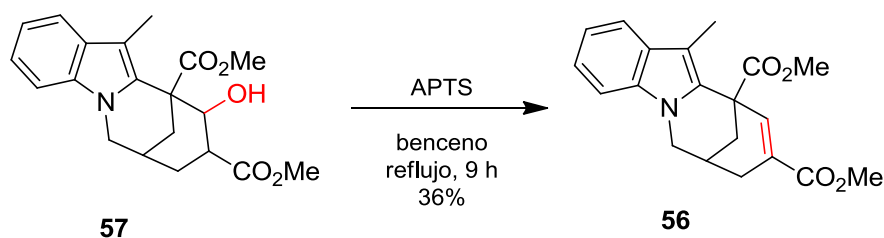
Esquema 22. Ensayo realizado para deshidratación del alcohol **57**.

Como segunda opción se optó por utilizar un ácido de Brønsted fuerte (HCl) y acetonitrilo como disolvente. La reacción se llevó a cabo con ambos diastereoisómeros de manera independiente a temperatura ambiente sin lograr obtener el producto deseado (Esquema 23).



Esquema 23. Propuesta para la deshidratación de los β -hidroxiésteres **57a** y **57b**.

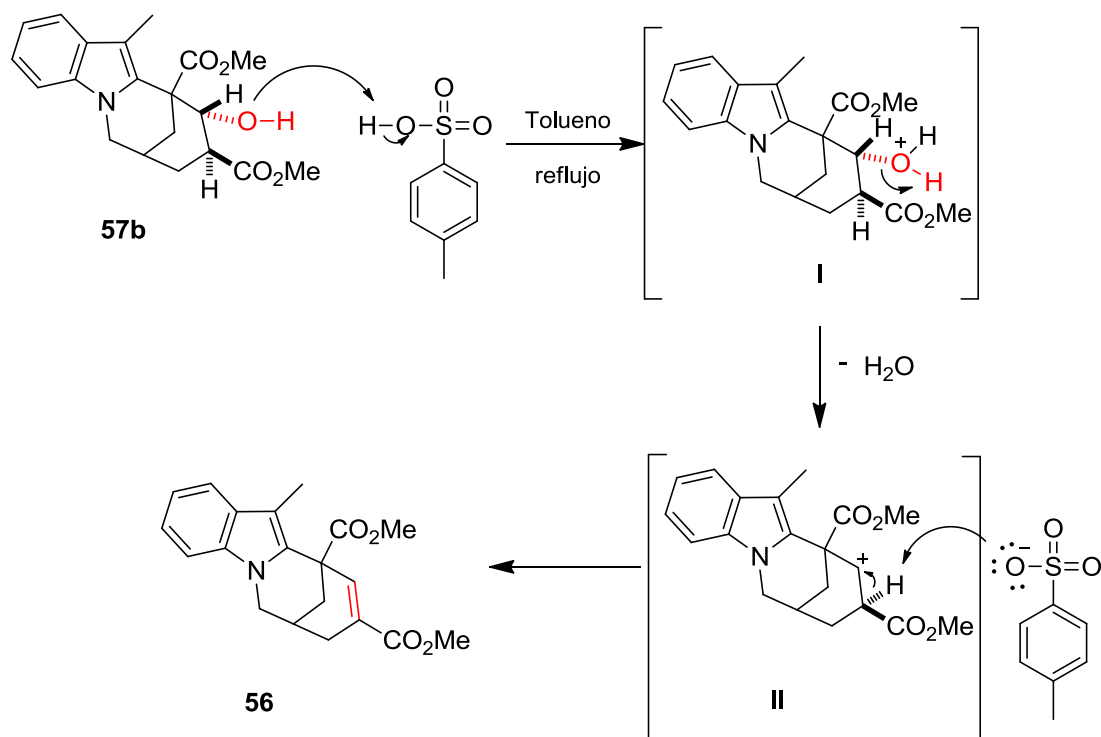
En un tercer intento, se procedió a realizar la deshidratación utilizando ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de benceno, e implementando en el experimento una trampa de Dean Stark para remover el agua del medio (Esquema 24). Esta reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, y al cabo de 9 horas se observó la formación de un producto menos polar, el cual presenta fluorescencia en luz UV, lo cual fue indicativo de la presencia de un sistema insaturado conjugado. Dicho compuesto fue aislado y caracterizado por las técnicas convencionales, y los datos obtenidos corroboraron que se trataba de la molécula deseada **56** (Esquema 24).



Esquema 24. Deshidratación de los diastereoisómeros **57a** y **57b**.

El análisis espectroscópico de la nueva estructura arrojó los siguientes datos: en su espectro de RMN ^1H se evidenció la presencia de un hidrógeno vinílico como una señal simple en 7.18 ppm; asimismo, se observó la desaparición del metino base de oxígeno presente en el material de partida; por otra parte, en RMN ^{13}C aparecieron dos nuevas señales a campo bajo (108.7 ppm y 106.2 ppm) las cuales correspondieron a los carbonos del alqueno, en tanto que los carbonos de los metinos base de oxígeno y base de éster ya no fueron observados. En el espectro de IR el cambio más destacado fue la desaparición de la banda que correspondía al alcohol (3451 cm^{-1}) y la modificación de la banda del grupo carbonilo de 1718 cm^{-1} a 1728 cm^{-1} , siendo esta última característica para el estiramiento de carbonilo de un éster insaturado; finalmente el ion molecular observado en su espectro de masas fue a m/z 340.

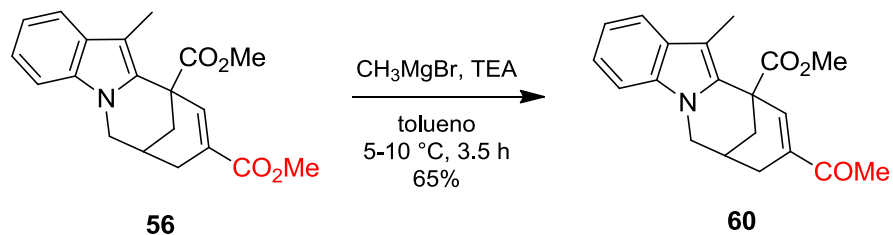
Es importante señalar que para la reacción previa se empleó como materia prima la mezcla de los diastereoisómeros **57a** y **57b**, donde de acuerdo a la evolución de la reacción seguida por cromatografía en capa fina, primero ocurre la deshidratación del diastereoisómero **57b**, lo cual sugiere que esta reacción ocurre de acuerdo al mecanismo propuesto en el Esquema 25.



Esquema 25. Mecanismo de deshidratación del diastereoisómero **57b**.

6.1.9 Transformación de carboximetilo a metilcetona.

Una vez preparado el alqueno **56** producto de la deshidratación del OH, se optó por transformar el éster metílico α,β insaturado presente en **56** a la metilcetona **60**, en vista de que este fragmento está presente en la dipinina B. Dicha transformación se llevó a cabo con CH_3MgBr , en presencia de trietilamina, tomando como fundamento algunos reportes en los que se emplean ambos reactivos para efectuar transformaciones similares.²⁸ Fue de esta manera que se logró acceder a la enona cíclica **60** en un rendimiento moderado.



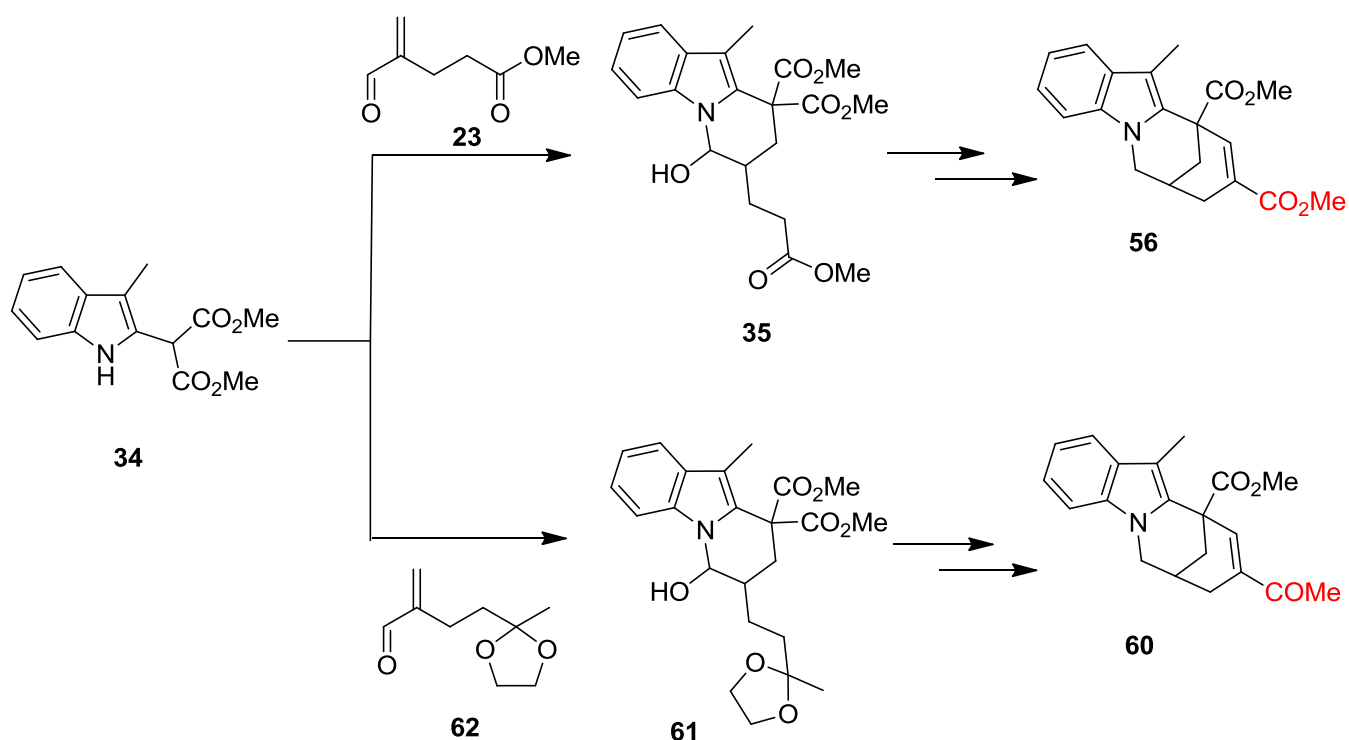
Esquema 26. Transformación del éster metílico **56** a la metilcetona **60**.

²⁸ K. Ikuo, Y. Tadahiko, *Synth. Commun.* **1980**, 877-880.

La identidad del compuesto **60** fue corroborada por medio de las técnicas comunes de RMN, IR y masas, en el espectro de RMN ^{13}C se observó una señal con un desplazamiento en 199.0 ppm, que corresponde a la metilcetona α,β insaturada. En lo que respecta al espectro de IR, el nuevo compuesto presentó dos bandas para carbonilo, la primera en 1732 cm^{-1} que pertenece a un grupo éster, en tanto que la segunda se observó en 1666 cm^{-1} , y es característica de cetonas α,β insaturadas. Por último, el espectro de masas evidenció un ión molecular de m/z 324, que correspondió a la masa molecular de la molécula deseada.

6.2 Nueva propuesta de síntesis para un intermediario avanzado del alcaloide Dipinina B

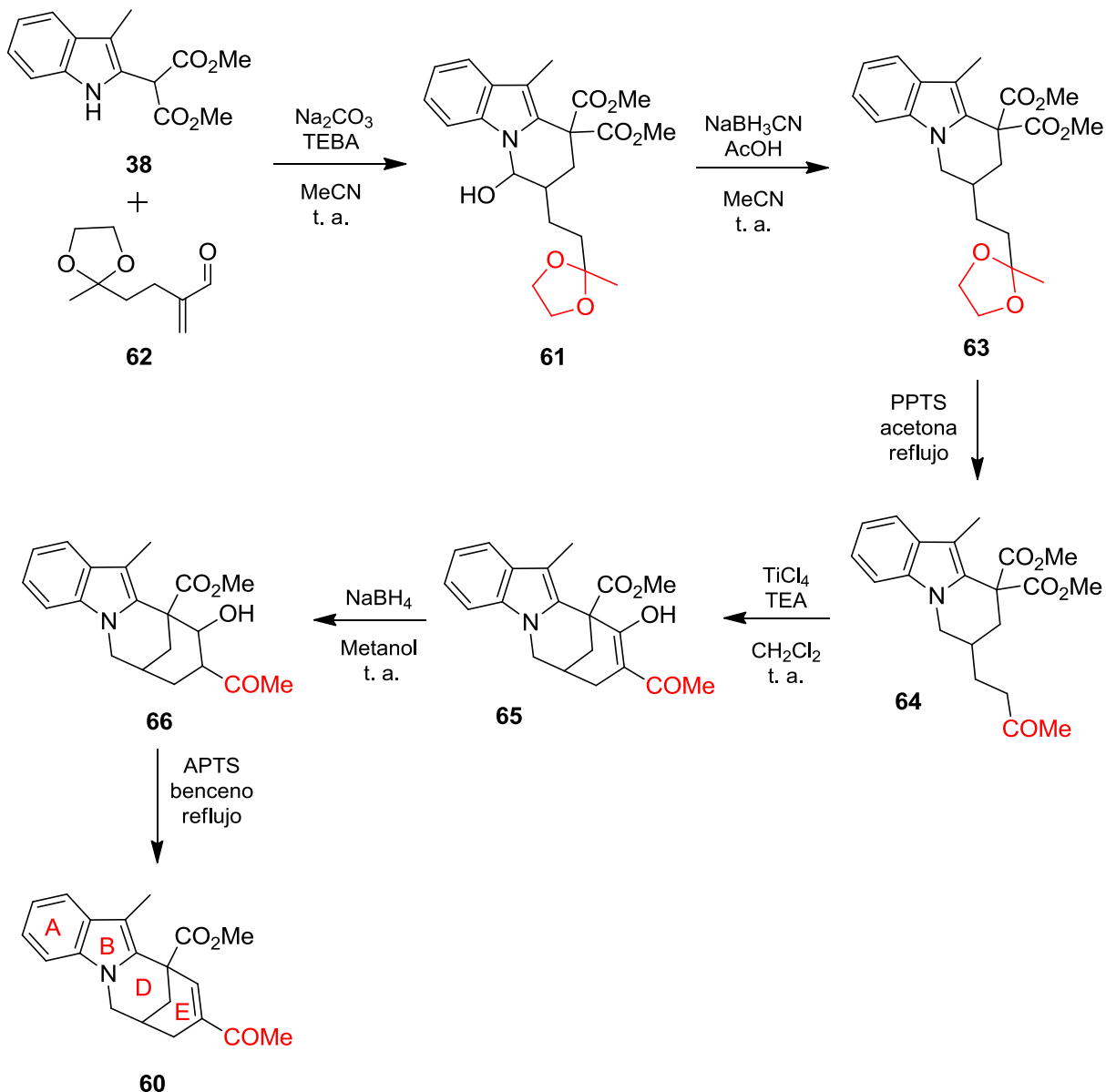
Una vez lograda la síntesis del compuesto **60**, se planteó preparar nuevamente dicha estructura utilizando un procedimiento más corto, esto simplemente al sustituir el aldehído insaturado **23** por el enal **62**, el cual ya posee el fragmento de metilcetona. Si este planteamiento resultara válido, se podría evitar la reacción de Grignard con el MeMgBr.



Esquema 27. Ruta de síntesis de los esqueletos, ABDE con el grupo cetona (**60**) y con el grupo éster (**56**).

6.2.1 Preparación de los nuevos intermediarios

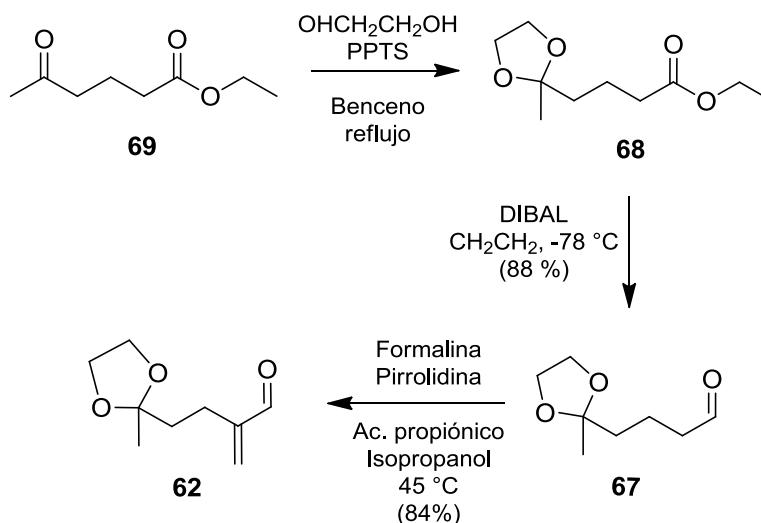
De esta manera, las reacciones que se proponen realizar para obtener el tetraciclo **60** serían: primero la secuencia de adiciones 1,4 y 1,2 entre **34** y **62** para obtener el alcohol **61**; luego se llevaría a cabo la desoxigenación del alcohol resultante bajo condiciones reductoras. En seguida se intentaría desproteger el precursor de la metilcetona en condiciones ácidas, ya con el compuesto carbonílico disponible se procedería a realizar la condensación de Dieckmann mediada por titanio, se reduciría el enlace doble del alcohol vinílico **65** y por último se implementaría el proceso de deshidratación de la hidroxicetona **66** (Esquema 28).



Esquema 28. Propuesta de síntesis para el tetraciclo **60**

6.2.2 Preparación del nuevo aldehído insaturado 62

En lo que respecta a la preparación del compuesto carbonílico **62**, se partió del 5-oxohexanoato de etilo (**69**) como materia prima, formando primero el dioxolano **68**,²⁹ el cual posteriormente fue reducido directamente al aldehído con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H)³⁰, obteniendo el compuesto carbonílico **67** en un rendimiento de 88%. Por último, se efectuó la metilénación del aldehído anterior, lo cual generó el aldehído **62**²¹ en un rendimiento de 84% (Esquema 29).



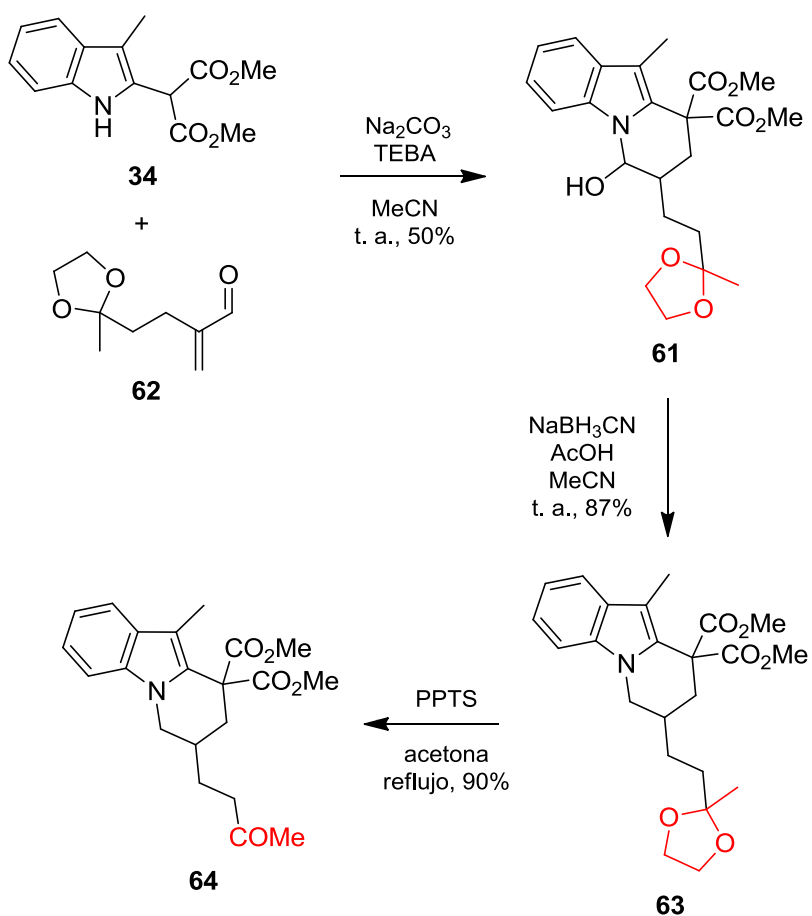
Esquema 29. Ruta de síntesis planteada del aldehído insaturado **62**.

6.2.3 Síntesis del triciclo 61 utilizando el nuevo aldehído 62

Después de obtener el aldehído **62**, éste se hizo reaccionar con el compuesto **34** en condiciones básicas, accediendo de esta manera al triciclo **61** en un rendimiento del 50%. Este compuesto después fue desoxigenado al utilizar NaBH₃CN y AcOH en acetonitrilo a temperatura ambiente, dando resultados satisfactorios ya que el compuesto deseado **63** se logró preparar en rendimiento considerablemente bueno (87%). Después de generar el compuesto deseado, se procedió a la hidrólisis del cetal cíclico con PPTS a reflujo de acetona; de esta forma se alcanzó la síntesis de **64** en un rendimiento de 90% (Esquema 29).

²⁹ R. Sterzycki, *Synth. Commun.*, **1979**, 724-725.

³⁰ F. A. Davis, H. Zhang, S. H. Lee, *Org. Lett.* **2001**, 3, 759-762.

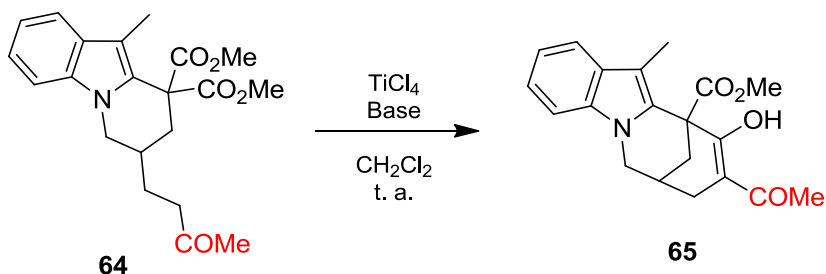


Esquema 29. Ruta sintética realizada para acceder a la cetona **64**.

6.2.4 Ensayos realizados para la síntesis del tetraciclo **65** por medio de una reacción de Dieckmann mediada por titanio

Después de preparar la metilcetona **64**, ésta se sometió a las condiciones de reacción de Dieckmann tal como se hizo con la preparación del compuesto **51**, pensando que la reacción podría llevarse a cabo fácilmente, ya que el protón α al carbonilo de la metilcetona en **64** es más ácido que cuando poseía el grupo éster. Sin embargo, el resultado de dicha reacción no fue favorable ya que lo único que se pudo observar fue la descomposición de la materia prima, lo cual también pudo observarse al utilizar una base distinta a la trietilamina, como fue la tributilamina (Tabla 4).

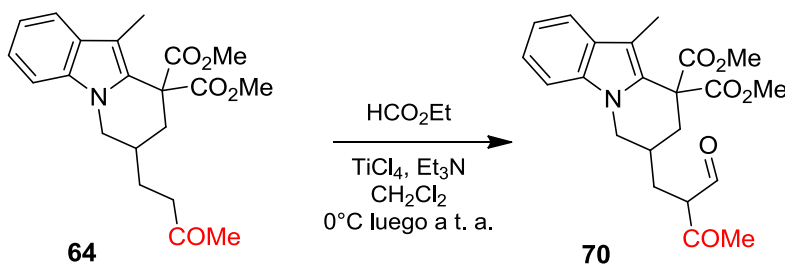
Tabla 4. Ensayos realizados para la síntesis del tetraciclo **65** por medio de una reacción de Dieckmann.



Ensayo	Condiciones	Resultado
1	TiCl ₄ (1.5 eq.), Et ₃ N (4.5 eq.) CH ₂ Cl ₂ , 5 h, t. a.	Descomposición
2	TiCl ₄ (1.5 eq.), Bu ₃ N (4.5 eq.) CH ₂ Cl ₂ , 5 h, t. a.	Descomposición

6.2.5 Demostración de la formación del enolato en la cetona **64**

Debido al fracaso que presentó la síntesis del compuesto **65** se manejó la hipótesis de que con dicha estructura no ocurre la formación del enolato necesario para la condensación, y por ello se pensó demostrar la generación del anión,³¹ para lo cual se intentó la síntesis de la formilcetona **70** utilizando formiato de etilo, TiCl₄ y TEA en CH₂Cl₂ a 0 °C por una hora y después fue llevado a temperatura ambiente una hora más. Al término de ese lapso, se observó que no ocurrió ninguna reacción, ya que únicamente se observó la materia prima por medio de cromatografía en capa fina. Con este resultado se dedujo que no había formación del anión α al carbonilo, siendo este el motivo por el cual la condensación de Dieckmann no se presentaba; de esta manera se decidió finalizar el intento por sintetizar el tetraciclo utilizando el aldehído **62**.



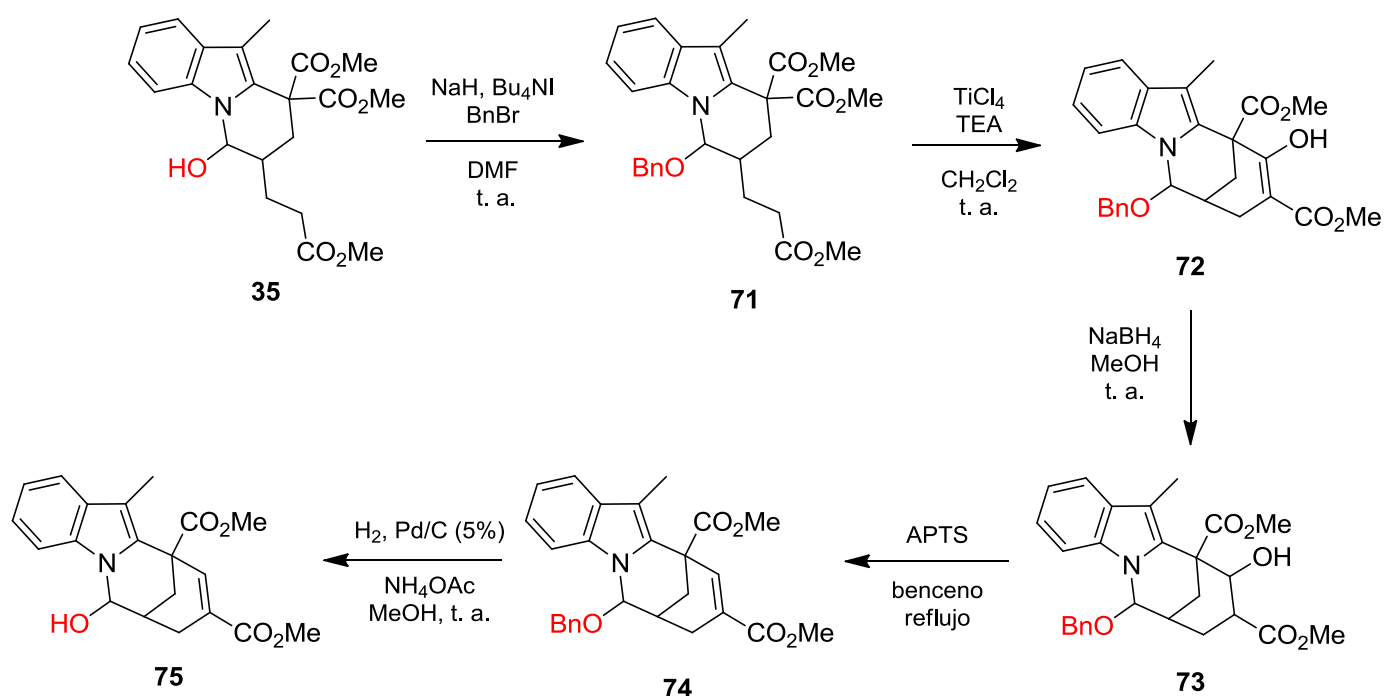
Esquema 30. Ensayo para demostrar la formación del anión enolato derivado del compuesto **64**.

³¹ H. Nakatsuji, H. Nishikado, K. Ueno, Y. Tanabe, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258-4261.

6.3 Exploraciones Adicionales

6.3.1 Propuesta de síntesis para la obtención del tetraciclo 75

Otra propuesta adicional realizada fue la posible retención del átomo de oxígeno en la ruta desarrollada, buscando con ello que el intermediario de síntesis se pareciera aún más a la Dipinina B, la cual tiene un grupo alcohol en su estructura. En la nueva ruta se propuso proteger el OH de la molécula tricíclica **35**, seguida de la condensación de Dieckmann para obtener así el tetraciclo **72**, el cual sería reducido y finalmente deshidratado generando así el compuesto **74**; por último, con dicha molécula se realizaría la hidrogenólisis correspondiente, para desproteger el alcohol y tener así un intermediario sintético con el grupo aminoalcohol.

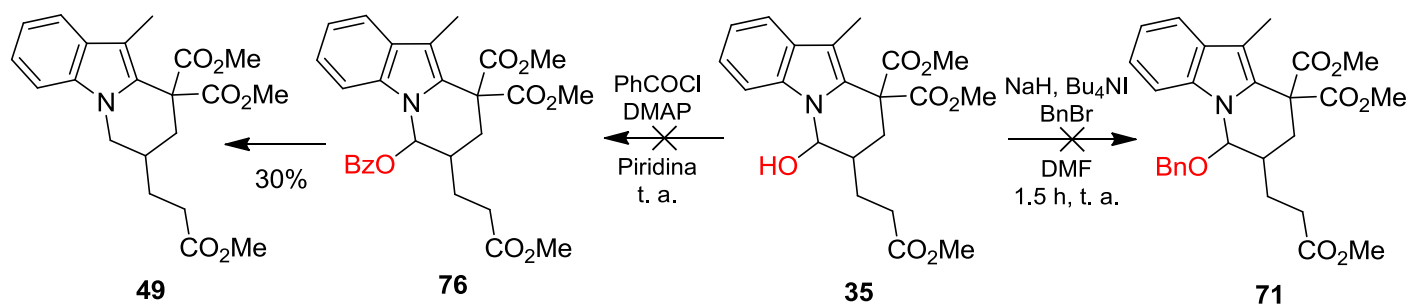


Esquema 31. Síntesis propuesta para la obtención de **75**.

6.3.2 Ensayos para la protección del OH presente en **35**

El primer paso del nuevo planteamiento fue proteger el alcohol de la molécula **35**, sintetizada anteriormente, y para esto se realizó un primer ensayo utilizando hidruro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio y bromuro de bencilo en DMF seca a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas esperando

obtener el alcohol protegido **71**,³² transcurrido ese lapso y habiendo monitoreado la reacción por cromatografía de capa fina se observó que en este tiempo no había reacción alguna, debido a ello se optó por dejarla 12 horas más; sin embargo, seguía observándose la ausencia de un nuevo compuesto, por lo que se procedió a recuperar la materia prima. Este resultado adverso podría atribuirse al impedimento estérico que genera la cadena lateral de propionilo. Debido a este resultado fue necesario realizar otro ensayo, esta vez se cambió el grupo protector haciendo reaccionar **35** con cloruro de benzoílo, *N,N*-dimetilaminopiridina como catalizador y piridina como disolvente a temperatura ambiente. En este caso, el producto obtenido fue el correspondiente al producto de desoxigenación (molécula **49**). Debido a los resultados obtenidos, no fue posible continuar con el plan de diseñado.



Esquema 32. Intentos realizados para proteger el alcohol presente en la molécula tricíclica **35**.

³² K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529-1531.

CONCLUSIONES

- ❖ Se logró sintetizar el compuesto tetracíclico **60** en siete etapas y con un rendimiento global de 7% a partir del 3-metilindol (**42**).
- ❖ No fue posible acceder al tetraciclo **60** usando el aldehído **62**, debido a que con el triciclo **64** no se logró la formación del anión necesario para efectuar la condensación de Dieckmann.
- ❖ La protección del OH en el triciclo **35** no dio los resultados deseados al utilizar el bromuro de bencilo o el cloruro de benzoílo.
- ❖ La ruta de síntesis desarrollada para el compuesto **60** demuestra que es posible preparar el carbociclo E del esqueleto de la dipinina B, aun en ausencia del anillo C.
- ❖ El método de síntesis desarrollado sienta las bases para que en un futuro sea posible completar la primera síntesis total de la dipinina B.

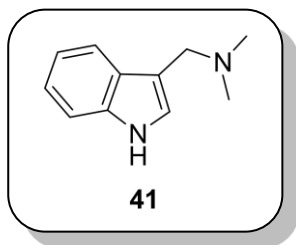
8. Sección Experimental

8.1 Consideraciones generales

Los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos empleando un aparato Mel-Temp II y no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron adquiridos con los espectrómetros Gemini-200 MHz Varian, Eclipse 200 y 300 MHz JEOL y Unity Inova 500 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron generados en un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker, en tanto que los de masas se colectaron en los espectrómetros JEOL JMS AX-505 HA y JEOL SX 102 A por medio de las técnicas de ionización de impacto electrónico (IE), asimismo se empleó el espectrómetro de masas JEOL JMS-T100LC que utiliza el análisis directo en tiempo real (DART). En lo que respecta a las reacciones, todas fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (ccf) y para su visualización se usó luz UV o soluciones etanólicas ácidas de vainillina o *p*-anisaldehído o bien solución acuosa básica de permanganato de potasio (KMnO_4). Las cromatografías en columna tipo flash se realizaron con sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) del proveedor Macherey-Nagel GmbH & Co. Cada uno de los reactivos utilizados proviene de Aldrich, en tanto que los disolventes se destilaron de la siguiente manera: diclorometano, en presencia de hidruro de calcio (CaH_2); tolueno con benzofenona y sodio metálico; trietilamina y hexano en presencia de hidróxido de potasio (KOH); acetato de etilo empleando cloruro de calcio (CaCl_2).

8.2 Metodologías sintéticas

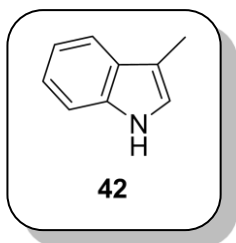
8.2.1 Preparación de la 3-metilindol (42)



1-(1*H*-Indol-3-yl)-*N,N*-dimetilmetanamina (41).¹⁷ En un matraz balón se pesó 1.0 g (8.53 mmol) de indol (40) y se disolvió en 12 mL de EtOH. Posteriormente se le adicionó a la mezcla 1.07 mL (8.53 mmol) de dimetilamina en solución acuosa, 1.774 g (8.53 mmol) de ZnCl_2 y 0.635 mL (8.53 mmol) de formaldehído y a continuación la reacción se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la mezcla fue diluida con 7

mL de agua y se basificó con 3.4 mL (25.60 mmol) de una solución de NaOH al 20%. El crudo fue extraído 3 veces con AcOEt, las fases orgánicas se combinaron, fueron secadas con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente fue removido en el rotavapor. En seguida el residuo se redisolvió con agua y la disolución se acidificó con 3.11 mL (0.02 mmol) de HCl al 20%. La mezcla resultante se filtró, de nuevo se basificó con 3.9 mL (29.2 mmol) de NaOH al 20%. La solución obtenida se enfrió en baño de hielo, el producto se recogió por filtración y se lavó con agua, obteniéndose 1.004 g de un sólido blanco (67%).

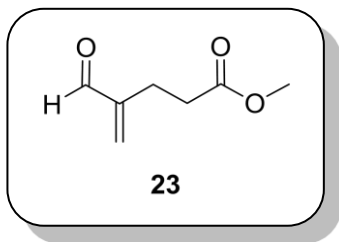
P. f. 125-127 °C (lit. 128-130 °C).



3-Metilindol (42).¹⁸ A una mezcla formada por 0.15 g (0.86 mmol) de la amina terciaria **41**, en 10 mL de EtOH se le adicionaron 0.015 g de Pd/C (10% en masa) y se llevó a hidrogenar en presencia de H₂ (1 atm) por un periodo de 24 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla fue filtrada, evaporada a presión reducida y enseguida fue purificada por columna cromatografica obteniendo 0.103 g de un sólido beige (91%).

P. f. 90-94 °C (lit. 92-97 °C).

8.2.2 Preparación de los aldehídos insaturados 23 y 62



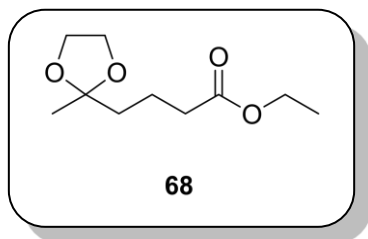
4-Formil-4-pentenoato de metilo (23)²⁴ **Apertura de la valero lactona 45.** Una mezcla formada por 1.0 g (10 mmol) de γ -valerolactona (**45**) y 3 gotas de H₂SO₄ en 20 mL de MeOH, se llevó a reflujo y se dejó reaccionar por

un lapso de 4.5 h. Transcurrido ese periodo, la mezcla se enfrió a 0 °C, en seguida se le adicionaron 0.3 g de Na₂CO₃ y se agitó por 15 min más. La solución fue filtrada y enjuagada con más MeOH. Luego el disolvente se removió en el rotavapor sin calentamiento, obteniéndose 0.958 g del alcohol **46** como un aceite blanco turbio.

Oxidación del hidroxiéster. En un matraz redondo se colocaron 0.93 g (7.02 mmol) del alcohol **46** y se disolvieron con 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Luego se adicionaron a la mezcla 3.026 g (14.04 mmol) de PCC y la reacción se agitó durante 3.5 h a temperatura ambiente. Cabe mencionar que la reacción se llevó a cabo empleando malla molecular en proporción 2:1 respecto al PCC. Una vez concluido ese lapso, se le añadieron ~ 20 mL de éter para precipitar los residuos de PCC, los cuales fueron eliminados haciendo pasar la reacción por una columna de sílica gel, eluyendo con más éter. El disolvente se eliminó en el rotavapor obteniéndose como producto un aceite turbio.

Metilación. 0.913 g (7.01 mmol) del aldehído crudo **47** se diluyeron con 2 mL de ⁱPrOH y enseguida se adicionaron 0.68 mL (8.41 mmol) de formalina, 0.117 mL (1.40 mmol) de pirrolidina y 0.104 mL (1.40 mmol) de ácido propiónico. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C en un baño de aceite y fue agitada por un lapso de 4 h. Después de atemperar la reacción, se le añadió a esta una solución saturada de NaHCO₃ y el crudo se extrajo con CH₂Cl₂ en tres ocasiones. Las fases orgánicas fueron combinadas, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La purificación del crudo se realizó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 85:15 v/v) obteniendo 0.752 g de un aceite incoloro (92%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (s, 1H, -CH=O), 6.32 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, -C=CH₂), 6.05- 6.04 (m, 1H, -C=CH₂), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 2.63-2.48 (m, 4H, -CH₂-CH₂) ppm.



4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etilo (68).³³ En un matraz balón provisto de agitación magnética se preparó una disolución formada por 1.24 g (7.87 mmol) de 5-oxohexanoato de etilo (**69**) y 78 mL de benceno. En

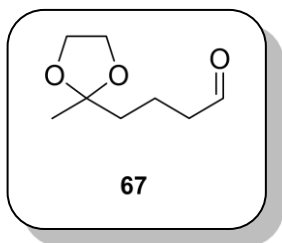
³³ M. Benchikh-le-Hocine, D. Do Khac, M. Fetizon, T. Prange, *Synth. Commun.* **1992**, 1871-1882.

seguida se adicionaron a la mezcla 0.877 mL (15.74 mmol) de etilenglicol y 0.395 g (15.74 mmol) de PPTS. La reacción se llevó a reflujo por 2 h empleando una trampa de Dean-Stark para remover el agua del medio. Transcurrido ese lapso, el disolvente fue eliminado a presión reducida, el crudo se reconstituyó con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y después con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniéndose 1.5 g un aceite incoloro (95%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.13 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.97-3.90 (m, 4H, -OCH₂-CH₂), 2.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-C=O), 1.78-1.64 (m, 4H, -CH₂-CH₂-C-CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃-C), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (C=O), 109.7 (-O-C-O), 64.6 (2) (-OCH₂-CH₂), 60.2 (-OCH₂-CH₃), 38.3 (-CH₂-C-CH₃), 34.3 (-CH₂-C=O), 23.7 (CH₃-C), 19.6 (-CH₂-CH₂-CH₂), 14.2 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (soln. CHCl₃): ν̄ 2986, 1727, 1378, 1261, 1188, 1064 cm⁻¹.



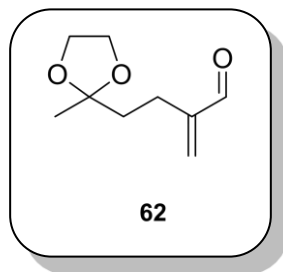
4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal (67).³⁴ En un matraz redondo provisto de agitación magnética y bajo condiciones anhidras, se depositaron 2.075 g (10.20 mmol) del éster **68** y enseguida se diluyó la materia prima con 80 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se llevó a -78 °C antes de adicionar gota a gota 1.89 mL (11.22 mmol) de una solución de DIBAL-H 1 M en CH₂Cl₂ por un lapso de 10 minutos. La reacción continuó agitándose por 1 hora a baja temperatura, y después fue detenida mediante la adición, primero de MeOH y después una solución acuosa saturada de Na₂SO₄, la mezcla se agitó por 3 h. Posteriormente se le adicionó Na₂SO₄ sólido y se mantuvo en agitación 30 minutos más. La suspensión formada se filtró sobre celita y las aguas madres se concentraron a

³⁴ J. R. Backes, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2777-2785.

vacío en el rotavapor, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 1.459 g del compuesto deseado como un aceite incoloro (84%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, -CH=O), 3.96-3.93 (m, 4H, -OCH₂- CH₂O), 2.54-2.44 (m, 2H, -CH₂-CHO), 1.86-1.66 (m, 4H, -CH₂-CH₂-C), 1.33 (s, 3H, CH₃-C) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 2955, 2886, 1714, 1371, 1140, 1033 cm⁻¹



4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-ol)-2-metilenbutanal (62). En un matraz balón se depositaron 1.62 g (10.24 mmol) del aldehído **67** que fueron diluidos con 2.46 mL de isopropanol. Después se añadieron a la mezcla 0.993 mL (12.24 mmol) de formalina, 0.170 mL (2.04 mmol) de pirrolidina y 0.152 mL (2.04 mmol) de ácido propiónico. La reacción se llevó a 45 °C y se agitó por 4 h. Transcurrido ese lapso, la mezcla se trató con solución saturada de NaHCO₃ y el crudo se extrajo con CH₂Cl₂ en tres ocasiones. Las fases orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de sodio anhidro, el disolvente fue removido a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo 1.459 g (83%) de un aceite incoloro.

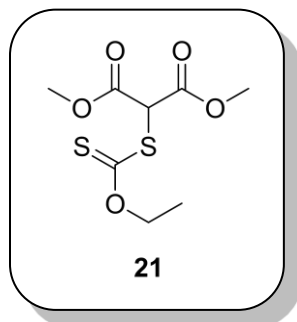
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (s, 1H, -CH=O), 6.27 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, -C=CH₂), 6.00 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, -C=CH₂), 3.99-3.92 (m, 4H, -OCH₂-CH₂O), 2.40-2.32 (m, 2H, -CH₂-C=C), 1.85-1.77 (m, 2H, -CH₂-C-CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃-C) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 194.5 (C=O), 150.0 (-C=CH₂), 133.7 (-C=CH₂), 109.5 (-O-C-O), 64.7 (2) (-OCH₂-CH₂O), 36.9 (-CH₂-C-CH₃), 23.8 (CH₃-C), 22.5 (-CH₂-CH₂-C-CH₃) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 2988, 2887, 1691, 1237, 1058 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 171 (6) [M⁺ + 1], 155 (19), 87 (100), 43 (46).

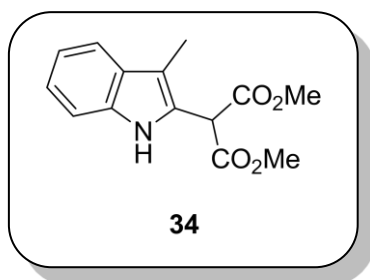
8.2.3 Síntesis de xantato 21



2-(Etoxicarbonotioiltio)malonato de dimetilo (21).¹¹ Una solución formada por 1.01 g (6.11 mmol) de cloromalonato de dimetilo (**43**) y 15 mL de MeCN, se llevó a 0 °C antes de adicionarle 1.07 g (6.72 mmol) de la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo. La mezcla se dejó reaccionar bajo agitación por un lapso de 1 h a la misma temperatura. Transcurrido ese periodo, se eliminó el disolvente a presión reducida y sin calentamiento, el residuo se reconstituyó con agua destilada y fue extraído con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se concentró en el rotavapor y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v), obteniéndose 1.514 g de un aceite amarillo (87%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 5.34 (s, 1H, -CH-S), 4.66 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.82 (s, 6H, (CH₃O)₂), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

8.2.4 Síntesis del indol 2,3-disustituido 34 por medio de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática

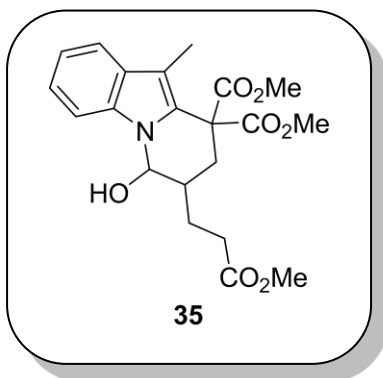


2-(3-Metil-1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (34).¹¹ Una solución formada por 0.909 g (6.93 mmol) del 3-metilindol (**42**), 1.75 g (9.01 mmol) del xantato **21** y 27.7 mL de DCE fue desgasificada durante 30 min y después llevada a reflujo. Cuando inició este, se comenzó con la adición de 4.97 g (12.48 mmol) de DLP,

dividido en 4 porciones (1.24 g/h). Concluida la última adición de peróxido, la reacción se continuó bajo reflujo por una hora más, luego se atemperó la mezcla y se removió el disolvente a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN, se lavó con hexano, la fase más densa (MeCN) se concentró, y así el producto precipitó, colectándose por filtración y enjuagándose con más hexano, resultando de todo el proceso 1.52 g de un sólido blanco (81%).

P. f. 110-112 °C (lit. 114-115 °C).³⁵

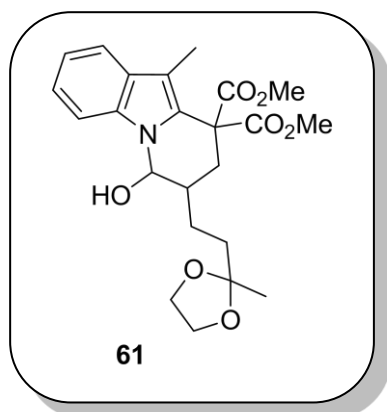
8.2.5 Condensación de los indoles disustituidos con aldehídos α,β -insaturados



6-Hidroxi-7-(3-metoxi-3-oxopropil)-10-metil-7,8-dihidro-pirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (35). A una solución formada por 0.28 g (1.05 mmol) del indol disustituido **34** y 0.150 g (1.37 mmol) del aldehído insaturado **23** en 10 mL de MeCN se le adicionaron 0.36 g (1.58 mmol) de TEBA y por último 1.006 g (9.49 mmol) de Na₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 4 h a temperatura ambiente y fue monitoreada por ccf. Una vez consumida la materia prima, el disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se redisolvió con AcOEt y se lavó después con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se removió en el rotavapor. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) dando como producto 0.39 g de un aceite viscoso (94%).

Nota: Debido a la inestabilidad del compuesto, no fue posible realizarle todos los métodos de caracterización correspondientes, por esta razón, una vez obtenido el producto se empleó en la siguiente reacción.

³⁵ M. B. Johansen, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4956-4959.



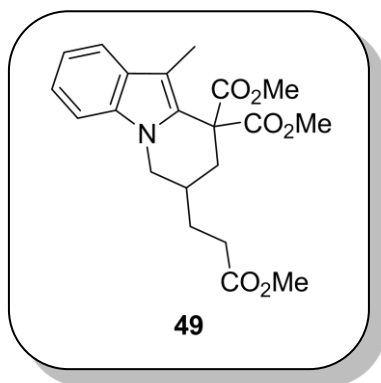
6-Hidroxi-10-metil-7-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (61). A una solución formada por 2.18 g (8.35 mmol) del indol disustituido **34** y 1.42 g (10.02 mmol) del aldehído insaturado **62** en 77 mL de MeCN se le adicionaron 2.84 g (12.52 mmol) de TEBA y por último 7.96 g (75.15 mmol) de Na₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 4 h a temperatura ambiente y fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Una vez consumida la materia prima, el disolvente se eliminó a presión reducida, se reconstituyó el crudo con agua y se extrajo con AcOEt en tres ocasiones. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se removió en el rotavapor a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniéndose 1.79 g de un sólido beige (50 %).

P. f. 68-70 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3444, 2951, 2886, 1736, 1459, 1251, 1048, 745 cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 432 (32) [M⁺ + 1], 414 (100), 370 (21)

8.2.6 Desoxigenación de los aminoalcoholes 35 y 61



7-(3-Metoxi-3-oxopropil)-10-metil-7,8-dihidro-pirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (49).

A una mezcla formada por 0.075 g (0.18 mmol) del aminoalcohol **35** y 0.86 mL de acetonitrilo se le adicionaron 0.086 mL (1.50 mmol) de ácido acético, 0.116 g (1.86 mmol) de NaBH₃CN y 5 gotas de agua. La mezcla se dejó en agitación por 2 h a temperatura ambiente, transcurrido ese tiempo la reacción se finalizó adicionando un poco de agua. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se redisolvió y fue extraído con AcOEt. En seguida, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se removió en el rotavapor. El producto fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 75:25 v/v) obteniéndose 0.066 g del producto como un sólido blanco (90%).

P. f. 92-94 °C.

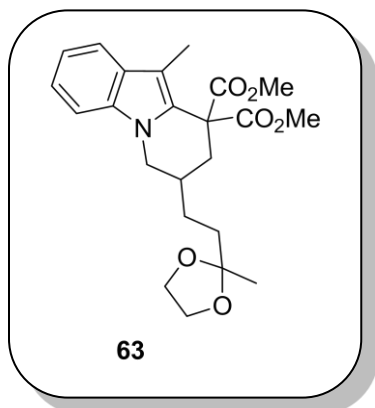
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH-CH-CH=C-C-), 7.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.21-7.17 (m, 1H, -CH-CH-CH=C-C-), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, -CH-CH=C-C-), 4.29 (dd, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H, -CH-CH₂-N), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 3.45 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, -CH-CH₂-N), 2.83 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.60-2.45 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO₂), 2.21 (s, 3H, N-C=C-CH₃), 2.20-2.12 (m, 1H, -CH-CH₂-CH₂-CO₂), 1.95-1.76 (m, 3H, (-CH₂-C-(CO₂)₂), -CH-CH₂-CH₂-CO₂).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (-O-C=O), 171.4 (-O-C=O), 170.4 (-O-C=O), 135.4 (-C=C-N), 128.8 (-CH=C-N), 126.6 (-CH=C-C-N), 122.0 (-CH-CH-CH=C-C-), 119.6 (-CH-CH=C-C-), 118.8 (-CH-CH-CH=C-C-), 110.4 (-CH₃-C=C-N), 108.9 (-CH=C-N), 53.2 (-OCH₃), 53.1 (-OCH₃), 51.9 (-OCH₃), 56.3 (-C-(CO₂)₂), 47.5 (-CH-CH₂-N), 36.3 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 31.4 (-CH-CH₂-CH₂-CO₂), 31.3 (-CH-CH₂-CH₂), 28.8 (-CH₂-CH₂-CO₂), 9.8 (N-C=C-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3002, 2953, 2925, 1732, 1458, 1437, 1257, 743 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 387 (100) [M^+], 328 (75), 268 (20).

EM AR (DART): calculada para [$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6 + \text{H}$] 388.17601; encontrada 388.17623.



10-Metil-7-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (63). En un matraz balón provisto de agitación magnética se preparó una solución formada por 0.10 g (0.231 mmol) del compuesto tricíclico **61** y 1.06 mL de acetonitrilo. En seguida se le adicionó a la solución 0.106 mL (1.85 mmol) de ácido acético, después 0.076 g (0.231 mmol) de NaBH_3CN y 5 gotas de agua. La mezcla se llevó a agitación a temperatura ambiente por 2 h. Transcurrido ese periodo, la reacción fue finalizada adicionando un poco de agua. Posteriormente, se removió el disolvente a presión reducida, se reconstituyó el crudo mediante la adición de agua y éste fue extraído con AcOEt tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución saturada de NaHCO_3 , se secaron con Na_2SO_4 anhidro y por último el disolvente se concentró a vacío en el rotavapor. El producto fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 75:25 v/v) dando 0.84 g de un sólido blanco (87%).

Nota: debido a la labilidad del compuesto no fue posible efectuar la caracterización por medio de la técnica de RMN.

P. f. 119-120 °C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, -CH-CH-CH-C=C-N-), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, -CH-CH-C-N-), 7.20 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, -CH-CH=CH-C-N), 7.12 (ddd, $J = 7.9, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, -CH=CH-C=C), 4.29 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂-), 3.97 (m, 4H, -OCH₂-CH₂-O-) 3.79 (s, 3H, -OCH₃),

3.74 (s, 3H, -OCH₃), 3.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂-), 2.84 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-(CO₂)₂), 2.21 (s, 3H, -N-C=C-CH₃), 2.18-2.10 (m, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂-), 1.90 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-(CO₂)₂), 1.86-1.78 (m, 2H, -CH₂-CH₂-C-CH₃), 1.60 (dt, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 2H, -CH-CH₂-CH₂-), 1.36 (s, 3H, -CH₂-C-CH₃).

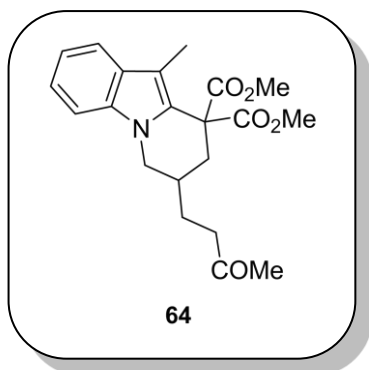
RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 171.4 (-O-C=O), 170.1 (-O-C=O), 135.4 (CH₃-C=C-N), 128.7 (-CH-CH-C-N), 126.8 (-CH₃-C-C-CH-), 121.8 (-CH-CH=CH-C-N), 119.5 (-CH=CH-C=C), 118.8 (-CH-CH-CH-C=C-N), 110.2 (N-C=C-CH₃), 109.8 (-CH₃-C-CH₂-CH₂-), 108.9 (-CH-CH-C-N), 64.8 (-OCH₂-CH₂O), 64.8 (-OCH₂-CH₂O), 56.3 (-C-(CO₂)₂), 53.1 (-OCH₃), 53.0 (-OCH₃), 47.7 (-N-CH₂-CH-CH₂), 36.7 (-CH-CH₂-C-(CO₂)₂), 36.2 (-CH₂-CH₂-C-CH₃), 31.7 (-N-CH₂-CH-CH₂-), 28.0 (-CH-CH₂-CH₂-C-CH₃), 24.0 (-CH₂-C-CH₃), 9.2 (-N-C=C-CH₃).

IR (KBr): ν̄ 2982, 2923, 2876, 1740, 1722, 1458, 1434, 1222, 965, 949, 748 cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 416.1 (100) [M⁺ + 1].

EM AR (DART): calculada para [C₂₃H₂₉NO₅ + H] 416.20731; encontrada 416.20595.

8.2.7 Desprotección del compuesto tricíclico 63



10-Metil-7-(3-oxobutil)-7,8-dihidro-pirido[1,2-*a*]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dimetilo (64) En un matraz bola provisto de agitación magnética se preparó una solución formada por 1.026 g (2.46 mmol) del compuesto tricíclico **63**, 0.620 g (2.46 mmol) de PPTS y 30 mL de acetona. A continuación, la mezcla se llevó a reflujo hasta la consumación de la materia prima, lo cual tardó alrededor de una hora. Enseguida, se le removió el disolvente a la reacción, el crudo fue redisolto y extraído con AcOEt y HCl 1 N. El crudo fue lavado con solución saturada de NaHCO₃ en seguida con agua y por último fue lavado con salmuera. El producto obtenido

fue purificado por cromatografía de columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo como producto 0.82 g de un sólido blanco (90%).

P. f. 117-118 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H -CH-CH-CH-C=C-N), 7.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, -CH-CH-C-N-), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H, CH-CH-CH-C-N-), 7.16-7.10 (m, 1H, -CH-CH-CH-C=C), 4.27 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂-), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 3.44 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂-), 2.81 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-(CO₂)₂), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C-CH₃), 2.21 (s, 3H, -CH₂-C-CH₃), 2.21 (s, 3H, -N-C=C-CH₃), 2.18-2.04 (m, 1H, -CH₂-CH-CH₂-CH₂-), 1.87 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-(CO₂)₂), 1.87-1.81 (m, 1H, -CH-CH₂-C-CH₃) 1.70 (dc, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-CH₃).

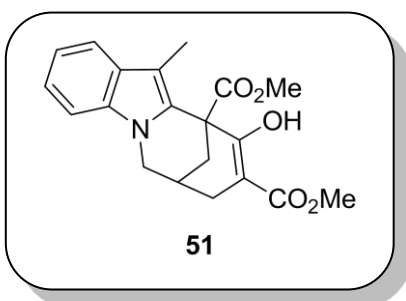
RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 207.0 (CH₃-C=O-CH₂-), 171.4 (-O-C=O), 170.1 (-O-C=O), 135.4 (CH₃-C=C-N), 128.7 (-CH-CH-C-N), 126.8 (-CH₃-C-C-CH), 121.9 (-CH-CH-CH-C-N), 119.5 (-CH-CH-CH-C=C), 118.8 (-CH-CH-CH-C=C-N), 110.2 (N-C=C-CH₃), 108.9 (-CH-CH-C-N), 56.3 (-C-(CO₂)₂), 53.2 (-OCH₃), 53.1 (-OCH₃), 47.7 (-N-CH₂-CH-CH₂-), 40.5 (CH₂-CH₂-C-CH₃), 36.7 (-CH-CH₂-C-(CO₂)₂), 31.4 (CH₂-CH-CH₂-CH₂-), 30.2 (-CH₂-C-CH₃), 27.1 (-CH-CH₂-C-CH₃), 9.2 (-N-C=C-CH₃).

IR (KBr): ν̄ 3003, 2955, 2921, 2863, 1735, 1459, 1257, 1037, 745 cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 372 (100) [M⁺ + 1], 117 (35).

EM AR (DART): calculada para [C₂₁H₂₆NO₅ + H] 372.18110; encontrada 372.18044.

8.2.8 Reacción de condensación empleando TiCl₄ y Et₃N



10-Hidroxi-12-metil-6,7, 8,11-tetrahydro-7,11-metanoazocino[1,2-*a*]indol-9,11-dicarboxilato de dimetilo (51).

A una solución formada por 0.075 g (0.19 mmol) del compuesto tricíclico **49** y 12 mL de diclorometano recién destilado, se le adicionaron 0.031 mL (0.29 mmol) de TiCl₄ y 0.107 mL (0.77 mmol) de TEA. La reacción se

agitó durante 4.5 h a temperatura ambiente, y una vez concluido ese periodo, se le adicionaron ~25 mL de agua destilada. El crudo de reacción se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, fue filtrada y concentrada en el rotavapor. Por último, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 7:3 v/v) obteniéndose 0.043 g del compuesto tetracíclico deseado como un sólido blanco en un rendimiento de 63%.

P. f. 179-181 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 12.15 (s, 1H, -C-OH), 7.55 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, -CH=CH-CH=CH-C-N), 7.21-7.16 (m, 2H, -CH-CH-CH-C=C, -CH=CH-C-N), 7.11 (ddd, $J = 8.0, 5.2, 2.9$ Hz, 1H, -CH-CH-C=C), 4.26 (dd, $J = 11.7, 6.2$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 4.05 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 2.86-2.80 (m, 2H, -CH-CH₂-C-CO₂, -CH₂-CH-CH₂-N), 2.47 (dd, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 2H, -CH-CH₂-C-CO₂), 2.42-2.33 (m, 1H, -CH-CH₂-C-CO₂), 2.28 (s, 3H, -N-C=C-CH₃).

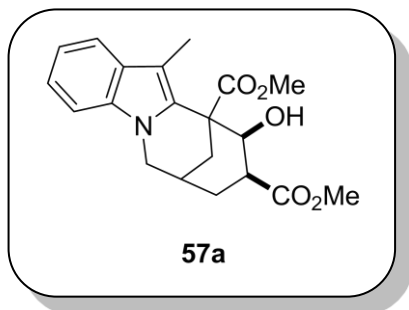
RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ 172.5 (-C-OH), 171.4 (-O-C=O), 169.2 (-O-C=O), 136.0 (-C=C-N), 129.3 (-CH=C-N), 128.9 (-CH=C-C-N), 121.7 (-CH-CH-CH-C=C), 119.4 (-CH-CH-C=C), 119.0 (-CH=CH-CH=CH-C-N), 108.9 (-CH₃-C=C-N), 108.5 (-CH=CH-C-N), 95.7 (OH-C=C-CO₂), 52.8 (-OCH₃), 51.8 (-OCH₃), 49.2 (-N-CH₂-CH-), 48.1 (-CH-CO₂), 34.0 (-CH-CH₂-C-CO₂), 29.3 (-CH-CH₂-C-CO₂), 25.0 (-CH₂-CH-CH₂-N), 9.8 (N-C=C-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3484, 3000, 2927, 2871, 1752, 1650, 1440, 1259, 996, 758 cm⁻¹.

EM (IE): m/z (%) 356 (100) [M⁺ + 1], 117 (25).

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₁NO₅ + H] 356.14980; encontrada 356.14986.

8.2.9 Reducción del alquenol



10-Hidroxi-12-metil-6,7,8,9,10,11-hexahidro-7,11-metanoazocino[1,2-*a*]indol-9,11-dicarboxilato de metilo (57a). A una mezcla formada por 1.246 g (3.5 mmol) del compuesto tetracíclico **51** en 100 mL de metanol se le adicionaron 0.212 g (5.60 mmol) de NaBH₄. La mezcla fue dejada en agitación por un tiempo de 1 h a temperatura ambiente, transcurrido ese periodo el disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo de reacción se extrajo con AcOEt y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, fue filtrada y concentrada a presión reducida. Por último, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:2 v/v) obteniendo los alcoholes diastereoisoméricos **57a** y **57b**. Del primero de ellos se generaron 0.201 g como un sólido blanco en un rendimiento del 22%.

P. f. 198-199 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, -CH=C=C-N), 7.17 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, -CH-CH=C-N), 7.16 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H, -CH=CH-C-N), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 2.6 Hz, 1H, -CH-CH=CH-CH-C-N), 5.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OH-CH-CH-CO₂), 4.66 (s, 1H, OH-CH-CH-CO₂), 4.26 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 4.01 (dd, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 2.92 (td, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H, -CH₂-CH-CO₂), 2.72 (td, *J* = 2.7, 1.8 Hz, 1H, CH-CH₂-CH-CO₂), 2.69 (s, 3H, -OCH₃), 2.46 (tdd, *J* = 7.1, 3.4, 2.0 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂), 2.33 (dt, *J* = 12.7, 2.8 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-CO₂), 2.24 (s, 3H, N-C=C-CH₃), 2.08 (ddd, *J* = 12.8, 3.8, 1.5 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-CO₂), 1.90 (dddd, *J* = 14.6, 6.6, 4.5, 1.3 Hz, 1H, CH-CH₂-CH-CO₂).

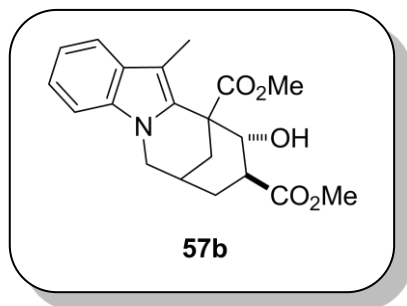
RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (-O-C=O), 171.9 (-O-C=O), 135.3 (-C=C-N), 129.3 (-CH=C-N), 127.9 (-CH=C=C-N), 121.5 (-CH-CH-CH=C-N), 119.5 (-CH-CH-CH-CH=C-N), 118.7 (-CH-C=C-N), 109.9 (CH₃-C=C-N), 108.6 (-CH-CH=C-N), 75.2 (OH-CH-CH-CO₂), 52.5 (-OCH₃), 51.8 (-OCH₃), 50.0 (-N-C-CO₂), 46.9

(-N-CH₂-CH-), 41.0 (-CH₂-CH-CO₂), 36.4 (-CH-CH₂-C-CO₂), 30.0 (CH-CH₂-CH-CO₂), 26.2 (-N-CH₂-CH-CH₂)
9.8 (N-C=C-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3435, 3056, 3025, 2995, 2948, 2905, 2858, 1730, 1700, 1454, 1438, 1215, 1181, 975, 739 cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 358 (100) [M⁺ + 1].

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₄N₁O₅ + H] 358.16545; encontrada 358.16554.



Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 30% (0.272 g).

P. f. 192-193 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H, -CH-C=C-N), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H, -CH-CH=C-N), 7.24-7.16 (m, 1H, -CH-CH-CH=C-N), 7.12 (ddd, J = 7.8, 6.7, 1.4 Hz, 1H, -CH-CH-CH=CH-C-N), 4.52 (d, J = 10.7 Hz, 2H, OH-CH-CH-CO₂), 4.21 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 4.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 3.63 (s, 3H, -OCH₃), 2.64-2.55 (m, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂), 2.41 (dt, J = 13.0, 2.7 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-CO₂), 2.22 (ddd, J = 13.0, 10.7, 5.0 Hz, 1H, -CH₂-CH-CO₂), 2.16 (s, 3H, N-C=C-CH₃), 2.07 (dd, J = 13.3, 3.7 Hz, 1H, -CH-CH₂-CH-CO₂), 2.05 (m, 1H, CH-CH₂-CH-CO₂), 1.99 (td, J = 14.3, 13.7, 4.1 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-CO₂).

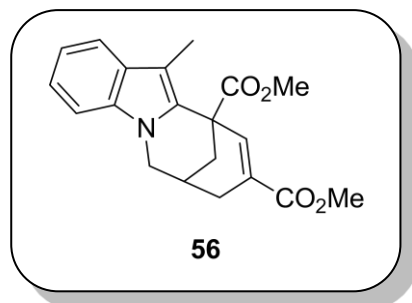
RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 175.0 (-O-C=O), 174.5 (-O-C=O), 135.4 (-C=C-N), 128.7 (-CH=C-N), 128.2 (-CH=C=C-N), 121.5 (-CH-CH-CH=C-N), 119.3 (-CH-CH-CH=CH-C-N), 118.7 (-CH-C=C-N), 109 (CH₃-C=C-N), 108.4 (-CH-CH=C-N), 74.9 (OH-CH-CH-CO₂), 52.7 (-OCH₃), 51.8 (-OCH₃), 49.4 (-N-C-CO₂), 47.6 (-N-CH₂-CH-), 44.8 (-CH₂-CH-CO₂), 33.9 (-CH-CH₂-C-CO₂), 33.8 (CH-CH₂-CH-CO₂), 26.6 (-N-CH₂-CH-CH₂), 9.18 (N-C=C-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3451, 3047, 2998, 2953, 2910, 2876, 2853, 1718, 1457, 1436, 1266, 973, 734 cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 358 (100) [M⁺ + 1].

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₄NO₅ + H] 358.16545; encontrada 358.16514.

8.2.10 Deshidratación del alcohol β hidroxí diéster 59



12-Metil-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metanoazocino[1,2-*a*]indol-9,11-dicarboxilato de dimetilo (56). A una solución formada por 0.265 g (0.74 mmol) del compuesto tetracíclico **57** en 18 mL de benceno, se le añadieron 0.211 g (1.11 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Después, la mezcla se llevó a reflujo y se agitó por un tiempo de 7 h empleando una trampa de Dean Stark. Una vez finalizado ese tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se extrajo con AcOEt y se lavó primero con una solución saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, fue filtrada y concentrada en el rotavapor. Finalmente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:2 v/v) obteniendo 0.091 g de un sólido rosa con un rendimiento del 36%.

P. f. 120-122 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, CH-CH-CH=C-N, -CH=CH-C-N), 7.21-7.15 (m, 1H, -CH=CH-C=C-), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 6.4, 1.6$ Hz, 1H, -CH-CH-CH-C=C-N), 4.23 (dd, $J = 11.9, 5.7$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 4.10 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-), 3.88 (s, 3H, -OCH₃), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 2.91 (ddt, $J = 9.3, 6.8, 3.5$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂), 2.81 (ddd, $J = 19.5, 7.5, 1.5$, 2H, -CH₂-C-CO₂), 2.53 (d, $J = 12.3$ 2H, -CH₂-C-CO₂), 2.42 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 2.13 (s, 3H, N-C=C-CH₃), 2.10 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (-O-C=O), 167.2 (-O-C=O), 138.1 (CH-CH-CH=C-N), 136.4 (CH₃-C=C-N), 130.5 (-CH=C-N), 128.7 (-CH=C-C-N), 127.8 (-C=C-CH₃), 121.7 (-CH=CH-C=C-), 119.6 (-CH-CH=CH-

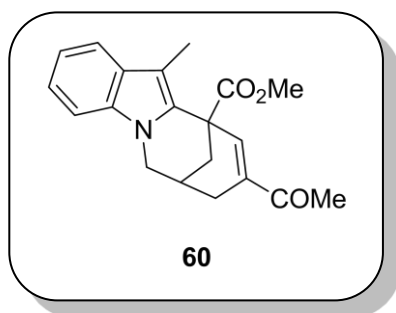
C=C-N), 118.6 (-CH=C-CH-C-N), 108.7 (-CO₂-C-CH=C-CO₂), 106.2 (-CO₂-C-CH=C-CO₂), 52.8 (-OCH₃), 51.7 (-OCH₃), 49.6 (-N-CH₂-CH-), 43.9 (-CH₂-C-CO₂), 31.7 (-CH₂-C-CO₂), 31.0 (CH-CH₂-C-CO₂), 25.4 (-N-CH₂-CH-CH₂), 8.3 (N-C=C-CH₃).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3051, 2992, 2948, 2922, 2866, 1728, 1707, 1455, 1434, 1222, 738 cm⁻¹.

EM (DART): m/z (%) 340 (100) [M⁺ + 1].

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₁NO₄ + H] 340.15432; encontrada 340.15488.

8.2.11 Transformación de metiléster 58 a la metilcetona 60



9-Acetil-12-metil-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metanoazocino[1,2-*a*]indol-11-carboxilato de metilo (60). En un matraz provisto de agitación magnética se preparó una solución formada por 0.050 mL (0.072 mmol) de bromuro de metilmagnesio y 0.093 mL de trietilamina en 1.0 mL de tolueno, a la mezcla resultante se le adicionaron gota a gota 0.025 g (0.072 mmol) del compuesto tetracíclico **56** disuelto en 1.4 mL de tolueno. A continuación, la mezcla se dejó en agitación a 5 °C por un lapso de 3.5 h, posteriormente la reacción fue finalizada adicionando 5 mL de HCl (4 N) y el crudo se fue extraído con acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo como producto 0.015 g de un sólido amarillo (65%).

P.f. 80-82 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (s, 1H, -CH=C-CO-CH₃), 7.20-7.18 (m, 2H, CH-CH-CH-C-N, CH-CH-CH-C-N-), 7.11 (ddd, $J = 7.8, 3.4, 1.6$ Hz, 1H, -CH-C=C-N), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, -CH-CH-CH-C=C-), 3.89 (s, 3H, -CO₂-CH₃), 4.23 (dd, $J = 12.3, 5.6$ Hz, 1H, -N-CH₂-CH-CH₂-), 4.07 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, N-CH₂-CH-CH₂-), 2.55 (dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂-CH₃), 2.41-2.35 (m, 1H, -CH-CH₂-C-C=O-CH₃), 2.73 (ddd, $J =$

19.3, 7.3, 1 Hz, 1H, -CH-CH₂-C-C=O-CH₃), 2.93-2.88 (m, 1H, -CH₂-CH-CH₂-), 2.28 (s, 3H, CH=C-CO-CH₃), 2.16 (s, 3H, N-C=C-CH₃), 2.13 – 2.06 (m, 1H, -CH₂-C-CO₂-CH₃).

RMN ¹³C (500 MHz, CDCl₃): δ 199.0 (-CH=CH-C=O), 173.9 (-O-C=O), 136.4 (CH=C-C=O), 138.8 (-CH=C-C=O), 130.3 (CH₃-CH=C-N-), 136.3 (-CH-CH-C=C-N), 128.5 (-CH-C=C-N), 121.8 (CH-CH-CH=C-N), 119.6 (-CH-CH-C=C-N), 118.5 (-CH-CH-CH-C=C-), 108.7 (-CH-CH=C-N), 106.0 (-CH-C=C-N), 52.9 (-CO₂-CH₃), 49.5 (-N-CH₂-CH-CH₂), 43.9 (-CH₂-C-CO₂-CH₃), 31.7 (-CH₂-C-CO₂-CH₃), 29.7 (-CH-CH₂-C=O-CH₃), 25.2 (CH₂-CH-CH₂-), 25.0 (C=C-CO-CH₃), 8.2 (N-C=C-CH₃).

IR (película): $\tilde{\nu}$ 2921, 2855, 1732, 1666, 1456, 1357, 1244, 1220, 1083, 739 cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 324 (100) [M⁺ + 1].

EM AR (DART): calculada para [C₂₀H₂₂NO₃ + H] 324.15997; encontrada 324.15915.