



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
INSTITUTO DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

QUÍMICA ORGÁNICA

“SÍNTESIS DE LOS NÚCLEOS ESTRUCTURALES DE LOS ALCALOIDES INDÓLICOS TRONOCARPINA Y GONIOMITINA”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. RUBÉN OMAR TORRES OCHOA

TUTOR

DR. ROBERTO MARTÍNEZ
DEPARTAMENTO DE SÍNTESIS ORGÁNICA, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

DR. LUIS GERARDO ZEPEDA VALLEJO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Este trabajo fue desarrollado en el laboratorio 2-11 del **Instituto de Química** de la UNAM y contó con la brillante **asesoría** del **Dr. Roberto Martínez**, agradeciendo al **CONACyT** por la beca otorgada con la cual pudo realizarse esta investigación (número de becario **216100**, CVU **256937**), y asimismo por el soporte financiero brindado a través del proyecto autorizado **131295**.

Se agradece a los miembros del **Comité Tutor** por sus atinadísimas recomendaciones, lo cual permitió que este trabajo finalizara de buena manera: **Dr. José Gustavo Ávila Zárraga** y **Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo**. También se externa el correspondiente gesto de agradecimiento a cada uno los integrantes del **jurado**, integrado por el **Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa**, **Dr. Benjamín Ortiz Mendoza**, **Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez**, **Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano** y **Dr. José Gustavo Ávila Zárraga**, por mejorar tremendamente esta tesis después de su minuciosa revisión.

Los resultados obtenidos de la investigación se presentaron en los siguientes eventos científicos:

1. **Simposios Internos** del Instituto de Química, en los años **2010**, **2011**, **2012** y **2014**.
2. **46° Congreso Mexicano de Química** organizado por la Sociedad Química de México en la ciudad de Querétaro (**2011**).
3. Evento **QUIMIUNAM**, organizado por la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas, en los años **2012** y **2013**.
4. **14th Tetrahedron Symposium**, llevado a cabo en el **2013** por Elsevier en la ciudad de Viena, Austria.
5. **Reuniones de la Academia Mexicana de Química Orgánica**, en los años **2011** (Cuernavaca), **2012** (Puebla) y **2014** (San Luis Potosí).

Una parte de este trabajo fue publicada en la revista *European Journal of Organic Chemistry* de la editorial Wiley, teniendo la siguiente cita bibliográfica:

Rubén O. Torres-Ochoa, Paul E. Reyes-Gutiérrez y Roberto Martínez. **Synthesis of the Pentacyclic Framework of the Alkaloid Tronocarpine**. *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 48-52.

A mis padres, que me han acompañado en esta aventura que está por concluir, y que a pesar de no estar a mi lado, siempre he sentido su apoyo, aliento y amor. Una vez más confirmo que para mí no hay otros héroes, sólo ellos llenan cabalmente este adjetivo.

“Si tengo mil ideas y solo una termina por funcionar, me siento satisfecho”

-Alfred Nobel

“Quizás te des cuenta algún día que la vida no exigía tanto..., tanto sacrificio, tanto cansancio..., tal vez solamente te pedía ser feliz”

-Desconocido

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primero a mi estimado tutor, el Dr. Roberto Martínez, por tenerme la confianza para guiar su laboratorio y a sus estudiantes durante mis estudios de doctorado, por todos los valores que reforcé y aprendí de él: su nobleza, su ética, su responsabilidad, su disciplina, su humildad, entre otros más. Puedo decir tranquilamente que ya no tengo asesor de tesis, pero en su lugar quedó un grandísimo y querido amigo, ¡gracias Doctor!

Este trabajo además de representar un requisito indispensable para optar por el grado de Doctor, creo que también es una forma de darle las gracias a esta maravillosa institución, mi querida Universidad Nacional, quien me acogió primero como estudiante y después como profesor. Espero con ello pueda contribuir a hacerla un poco mejor de lo grandísima que ya es. ¡Gracias mi UNAM!

También agradezco al Instituto de Química, el cual poco a poco se fue convirtiendo en mi hogar, en donde vi pasar una infinidad de días, y que hasta en ciertas ocasiones me costaba trabajo dejarlo para irme a casa a descansar.

No cabría en una página el nombre de cada una de las personas que a lo largo de este maravilloso viaje he conocido. Quiero de todo corazón agradecerles profundamente su compañía, su tiempo, su amistad, sus consejos, los buenos y malos momentos, los paseos, las comidas, las discusiones, en fin tantas y tantas cosas. Mi infinita gratitud, los llevaré siempre en mis pensamientos y sobre todo en mi corazón: Rosy Chávez, Marlen Hernández, Cristina Canché, Salomón Jacinto, Edgar Bonilla, Lalo Peralta, Carmen y Maricela Chamorro, Ever Blé, Omar Cortezano, Mario García, Yazmín Arellano, Gladys Nieves, Saúl Teloxa, Diego Gallegos, Daniel Maldonado, Karla Salas, Carmela Crisóstomo, Elizabeth Reyes, Ricardo Corona, Héctor Zavala, Lizbeth Chávez, Raúl Gómez, Margarita Cantú y muchos más.

Quiero reconocer también la ayuda que recibí por parte del personal técnico del Instituto de Química, a Elizabeth Huerta, Ángeles Peña y Héctor Ríos (RMN), Rocío Patiño (IR), Javier Pérez y Luis Velasco (Masas), y Simón Hernández (Rayos X), he aprendido muchísimo de ustedes, gracias por todas las determinaciones, por compartir su conocimiento y por su amistad.

Al Posgrado en Ciencias Químicas por todo el proceso administrativo que ha realizado en mi nombre desde mis estudios de maestría y que ahora concluye con mi examen de grado de doctorado.

Al CONACyT por brindarme una beca para realizar mis estudios de posgrado, por desarrollar esa labor incesable de apoyar a cada una de las personas que como yo tienen el deseo de aprender más, de investigar, pero sobretodo de poner el nombre de México en lo más alto.

A mi familia, que siempre ha estado al pendiente, motivándome y empujándome para alcanzar la meta que estoy por cruzar.

A las Sras. Leticia y Rebeca Flores y a Armando Flores, por no dejar que el monstruo que es la ciudad me devorara.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Abreviaturas	i
Resumen	iii
Abstract	iv
I. Introducción	1
II. Antecedentes	4
II.1 Alcaloide indólico tronocarpina (1) y compuestos relacionados	5
II.1.1 Síntesis de intermediarios de la tronocarpina	6
II.2 Síntesis descritas de la goniomitina (4)	8
II.2.1 Síntesis de Waser y determinación de su actividad citotóxica	9
II.2.2 Síntesis de Bach	10
II.2.3 Síntesis parcial de la (+) y (-)-goniomitina	11
II.2.4 Síntesis de Zhu	12
II.3 Xantatos en síntesis orgánica	13
II.3.1 Preparación de xantatos	13
II.3.2 Uso de los xantatos en síntesis orgánica	14
II.3.3 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática	16
III. Hipótesis	18
IV. Objetivos	20
IV.1 Objetivos generales	21
IV.2 Objetivos particulares	21
V. Análisis retrosintético	22
V.1 Retrosíntesis del núcleo estructural de la tronocarpina (1)	23
V.2 Retrosíntesis del núcleo estructural de la goniomitina (4)	23
VI. Discusión de resultados	25
VI.1 Estudios previos	26
VI.1.1 Análisis retrosintético planteado para la dipinina B (3)	26
VI.1.2 Preparación de las materias primas	27
VI.1.3 Primera modificación de la ruta de síntesis para la dipinina B	32
VI.1.4 Segunda modificación de la ruta de síntesis para la dipinina B	35
VI.1.5 Propuesta de síntesis para la preparación del esqueleto de la dipinina B	38
VI.1.6 Ensayos de la reacción de Dieckmann para preparar el esqueleto tetracíclico ABDE de la dipinina B	42
VI.2 Síntesis del núcleo estructural del alcaloide tronocarpina (1)	43
VI.2.1 Preparación de las materias primas	44
VI.2.2 Obtención del intermediario tetracíclico 120b	45
VI.2.3 Síntesis del pentaciclo 5 , base estructural de la tronocarpina	50
VI.2.4 Ensayos para modificar 5 en un intermediario más avanzado de la tronocarpina	54

VI.2.5	Ruta sintética para la preparación de un análogo de 5 que incorpora el grupo metilcetona	56
VI.3	Síntesis del esqueleto tetracíclico de la goniomitina (4)	62
VI.3.1	Preparación de las materias primas	63
VI.3.2	Síntesis del tetraciclo 6 , base estructural de la goniomitina	63
VI.3.3	Propuesta de síntesis total para la goniomitina	69
VI.4	Evaluación biológica de los compuestos sintetizados	72
VII.	Conclusiones	74
VIII.	Sección experimental	76
VIII.1	Consideraciones generales	77
VIII.2	Metodologías implementadas	77
VIII.2.1	Síntesis de los compuestos halogenados precursores de los xantatos	77
VIII.2.2	Preparación de la triptamina <i>N</i> -Boc (16)	81
VIII.2.3	Preparación de los aldehídos insaturados	82
VIII.2.4	Síntesis de los xantatos	87
VIII.2.5	Síntesis de los derivados indólicos 2,3-disustituídos por medio de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática	90
VIII.2.6	Metodología general para la alquilación del ácido de Meldrum con diferentes aceptores de Michael	93
VIII.2.7	Metodología general para la formación de los acrilatos 2-sustituídos con el reactivo de Eschenmoser	94
VIII.2.8	Metodología general para la condensación de indoles con aldehídos o ésteres insaturados	96
VIII.2.9	Metodología general I para la deshidratación de los aminoalcoholes	103
VIII.2.10	Metodología general II para la deshidratación de los aminoalcoholes	103
VIII.2.11	Metodología general para la hidrogenación de alquenos	107
VIII.2.12	Metodología general para el proceso de desprotección-lactamización	112
VIII.2.13	Reacciones de condensación empleando TiCl ₄ y Et ₃ N	115
VIII.2.14	Preparación de derivados del pentaciclo 5	116
VIII.2.15	Preparación del sililenoléter termodinámico 160	117
VIII.2.16	Metodología general para la hidrogenación de nitrilos	118
VIII.2.17	Síntesis de los análogos estructurales de la goniomitina (4)	121
IX.	Anexos	124

ABREVIATURAS

(Boc) ₂ O	Dicarbonato de diterbutilo
AcOEt	Acetato de etilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
atm	Atmósfera
BH ₃ .THF	Complejo borano-tetrahidrofurano
CbzCl	Cloroforniato de bencilo
ccf	Cromatografía en capa fina
CD ₃ COCD ₃	Acetona hexadeuterada
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
CHCl ₃	Cloroformo
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
d	día
DCE	Dicloroetano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DLP	Peróxido de dilauroilo
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
EM AR	Espectrometría de masas de alta resolución
EM DART	Espectrometría de masas por análisis directo en tiempo real
EM FAB ⁺	Espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos
EM IE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
eq	Equivalente
Et ₃ N	Trietilamina
eV	Electrón voltio
g	Gramo
h	Hora
H ₂	Hidrógeno molecular
HDMS	Hexametildisilazano
Hz	Hertz
IBX	Ácido yodoxibenzoico
ⁱ PrOH	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KBr	Bromuro de potasio
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
M	Molar
<i>m/z</i>	Relación masa carga
M ⁺	Ion molecular
MeCN	Acetonitrilo

MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
min	minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MsCl	Cloruro de mesilo
N. D.	No determinado
N. R.	No hubo reacción
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Carbonato ácido de sodio
NaNO ₂	Nitrito de sodio
NaOEt	Etóxido de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
Ni/Raney	Níquel Raney
NiCl ₂ .6H ₂ O	Cloruro de níquel (II) hexahidratado
NOESY	Espectroscopia del Efecto Nuclear Overhauser
P.e.	Punto de ebullición
P.f.	Punto de fusión
P ₂ S ₅	Pentasulfuro de fósforo
PCC	Clorocromato de piridinio
Pd(OH) ₂ /C	Hidróxido de paladio (II) sobre carbón
Pd/C	Paladio sobre carbón
POCl ₃	Oxitricloruro de fósforo
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
S. A.	Sin actividad
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
soln.	Solución
t. a.	Temperatura ambiente
TEBA	Cloruro de trietilbencilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio (IV)
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo
$\tilde{\nu}$	Número de onda
v/v	Proporción volumen/volumen
μg	Microgramo
μL	Microlitro
μM	Micromolar

RESUMEN

El presente trabajo describe la primera síntesis del compuesto **5**, intermediario pentacíclico para la obtención del producto natural tronocarpina (**1**), en 5 pasos y con un rendimiento global del 61%, siendo las reacciones claves del proceso, una sustitución radicalaria-oxidativa aromática y una condensación de Dieckmann mediada por titanio IV. El compuesto **5** se caracterizó por métodos espectroscópicos comunes e inequívocamente por difracción de rayos X de monocristal. También se evaluó su actividad citotóxica en cinco líneas celulares cancerosas, dado que otros compuestos estructuralmente relacionados han mostrado citotoxicidad sobresaliente. Sin embargo, los valores de inhibición del crecimiento celular resultaron ser bajos en cada una de las líneas celulares cancerosas examinadas, por lo que no se determinó su CI_{50} .

Es importante mencionar que el precursor tetracíclico **120b**, intermediario directo del compuesto **5**, fue preparado en muy buen rendimiento y con excelente diastereoselectividad, siendo determinante para el resultado el orden con que se realizaron las dos reacciones implementadas. Así, el diastereoisómero **120b** se obtuvo en un 67% de rendimiento global a partir de la triptamina *N*-Boc (**16**), purificándolo mediante una sola cromatografía en columna, determinando su configuración relativa a través del experimento NOESY y corroborándola por difracción de rayos X de monocristal. Invirtiendo el orden con que se realizaron las dos reacciones que dieron lugar a **120b**, también se sintetizó el diastereoisómero **120a**, con un 59% de rendimiento, y al igual que para **120b**, únicamente se necesitó de una cromatografía en columna para su purificación.

Asimismo, tomando como base la preparación del compuesto **5**, se concibió y realizó una ruta de síntesis para la obtención del esqueleto tetracíclico **6**, presente en el producto natural goniomitina (**4**). Las reacciones clave del proceso correspondieron a la alquilación en la posición 2 del triptofol, por medio de un mecanismo radicalario, y la secuencia de adiciones 1,4/1,2 en el triptofol 2-alquilado (**70**) y el cianoéster insaturado (**71**), respectivamente. La molécula tetracíclica **6** así como su precursor directo **174** fueron evaluados en seis líneas celulares encontrándose que el segundo compuesto fue más activo que el primero, en todas las líneas utilizadas.

ABSTRACT

In this work, the first synthesis of compound **5**, which is a pentacyclic intermediate for the natural product tronocarpine (**1**), is described. The synthesis was achieved in 5 steps and with a 61% overall yield, being the key steps in the synthetic pathway a radical-oxidative aromatic substitution reaction and a Ti-mediated Dieckmann condensation. Compound **5** was characterized by means of common spectroscopic methods and its structure was unambiguously established by single-crystal X-ray diffraction. It was also tested in six cancer cell lines to determinate its cytotoxic activity. The values for the growth inhibition were low in each cancer cell line employed.

It is noteworthy that the tetracyclic precursor **120b**, direct intermediary of compound **5**, was prepared in good yield and with excellent diastereoselectivity, being determining the order in which the two reactions were carried out. Thus, the diastereomer **120b** was obtained in 67% overall yield from *N*-Boc tryptamine (**16**), purifying it by a single chromatography column experiment. Its relative configuration was established by NOESY experiments and by X-ray diffraction. Changing the order in which the two reactions leading to **120b** were made, the diastereomer **120a** was also synthesized, with 59% overall yield, and again only a purification process by column was required.

In addition, based on the preparation of compound **5**, a different synthetic pathway was planned and carried out to obtain the tetracyclic compound **6**, which skeleton is embedded in the natural product goniomitine (**4**). The key transformations involved in this strategy were a radical substitution alkylation reaction at 2 position of triptophol with the xanthate **17** and an 1,4/1,2 nucleophilic addition between the 2-substituted triptophol derivative **70** and the unsaturated cyanoester (**71**), respectively. Compound **6** and its direct intermediate **174** were evaluated in six cancer cell lines, finding that **174** is more active than **6** in all cancer cell lines tested.



I. INTRODUCCIÓN

El alcaloide indólico tronocarpina (**1**) fue aislado en el año 2000 por Kam *et al.*, y es poseedor de una arquitectura molecular única, formado por la unión de 5 anillos (Figura 1).¹ Su actividad biológica no ha sido establecida hasta el día de hoy debido a la baja concentración con la que se aísla, aunque se ha inferido que puede presentar citotoxicidad destacada, o bien podría exhibir cierta capacidad para revertir multirresistencia en líneas celulares cancerosas, dada su semejanza estructural con otras moléculas bioactivas como lo son la 10,11-desmetoxichipina (**2**) y la dipinina B (**3**) y la. Desde el punto de vista sintético, no ha sido descrita ninguna síntesis total, y solo se han preparado intermediarios tetracíclicos tipo ABCD^{2,3,4} o ABDE.⁵

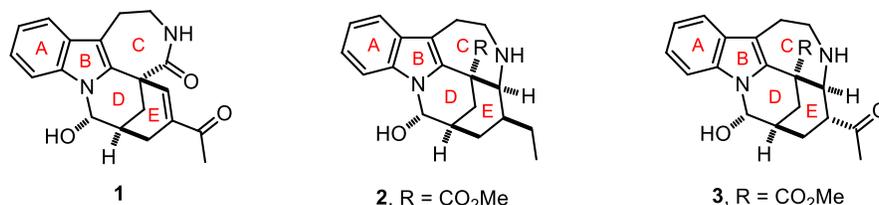


Figura 1. Alcaloide indólico tronocarpina (**1**) y otros compuestos estructuralmente relacionados.

Otro ejemplo de alcaloide indólico con estructura única y que además presenta actividad citotóxica es la goniomitina (**4**), aislada de la corteza de la *Gonioma malagasy* en 1987 (Figura 2).⁶ El tiempo transcurrido desde su aislamiento y el primer reporte de su actividad fue bastante largo, ya que no fue hasta el año 2010 que se determinó su citotoxicidad, siendo ésta modesta. Esto no resultó ser un impedimento para el desarrollo de nuevas síntesis del compuesto natural, debido al reto sintético que representa preparar esta estructura única.

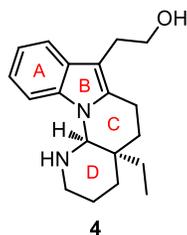


Figura 2. Alcaloide indólico goniomitina (**4**).

Por otra parte, la utilidad de los radicales libres derivados de xantatos en la formación de enlaces C-C ha sido estudiada a profundidad.⁷ Teniendo como base estos estudios, se desarrolló una metodología de sustitución radical-oxidativa aromática por parte de Miranda *et al.* para realizar alquilaciones sobre sistemas heteroaromáticos.⁸ La síntesis de varios compuestos ha demostrado el beneficio sintético de este método y su empleo en el campo de la síntesis de productos naturales continua.⁹

¹ T. S. Kam, K. M. Sim, T. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2733-2736.

² v. S. Mahboobi, T. Burgemeister, F. Kastner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1995**, *328*, 29-38.

³ J. Magolan, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561-4564.

⁴ P. E. Reyes-Gutiérrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396.

⁵ K. Sapeta, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081-2084.

⁶ L. Randriambola, J. C. Quirion, C. Kan-Fan, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2123-2126.

⁷ S. Z. Zard, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 953-964.

⁸ Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, 2316-2317.

⁹ (a) E. Florez-López, L. B. Gómez-Pérez, L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6000-6002. (b) O. Guadarrama-Morales, F. Méndez, L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4515-4518. (c) M. V. Mijangos, J. González-Marrero, L. D. Miranda, P. Vincent-Ruiz, A.

En este trabajo se logró la obtención de los nuevos compuestos **5** y **6**, los cuales poseen el esqueleto base de los alcaloides tronocarpina (**1**) y goniomitina (**4**), tomando como fundamento la experiencia adquirida durante la preparación del intermediario tetracíclico **7a** (Figura 3). Con este resultado, quedó demostrado una vez más el valor sintético que representa la reacción de sustitución radicalaria oxidativa, ya que este proceso fue una de las etapas clave de la síntesis. Algo destacable de la secuencia de reacciones es que el número de pasos es sumamente bajo en comparación con la complejidad estructural de los compuestos preparados, aunado a que las demás transformaciones involucradas son fáciles de implementar experimentalmente. Por otro lado, las estrategias sintéticas desarrolladas, representan un avance que pudiera culminar con la síntesis total de los compuestos naturales **1** y **4**.

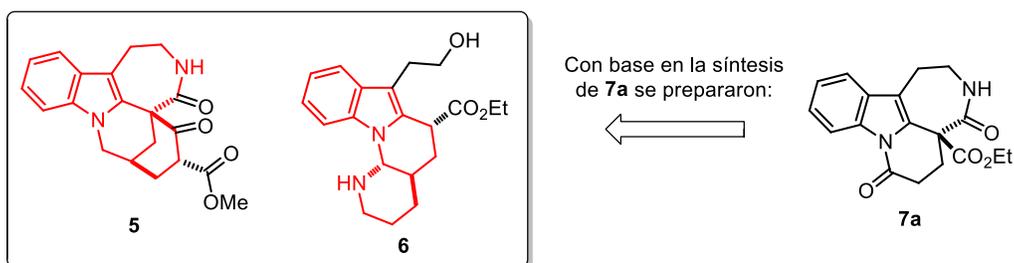


Figura 3. Estructuras de los compuestos preparados **5** y **6** y de la molécula **7a** en la que se basó su síntesis.

La determinación de la citotoxicidad de **5** en cinco líneas celulares cancerosas, proporcionó una idea acerca de la citotoxicidad de la tronocarpina (**1**). En tanto que el compuesto **6** no presentó actividad citotóxica, sin embargo, su precursor directo **174** sí, en niveles similares a los mostrados por **4**.



II. ANTECEDENTES

II.1 Alcaloide indólico tronocarpina (1) y compuestos relacionados

Los alcaloides derivados del indol se aíslan de un gran número de fuentes naturales, tienen una amplia gama de actividades biológicas y muchos de ellos son estructuralmente complejos.¹⁰ Algunos de estos compuestos se pueden obtener en cantidades necesarias para determinar su estructura, en otros casos, éstas resultan ser insuficientes para realizar tanto su elucidación estructural como su evaluación biológica. Un ejemplo de ello son los alcaloides obtenidos de las especies del género *Tabernaemontana*, que incluyen la 10,11-desmetoxichipina (2)¹¹, la dipinina B (3)¹² y la tronocarpina (1)¹, todas ellas con estructuras moleculares pentacíclicas poco comunes (Figura 4).

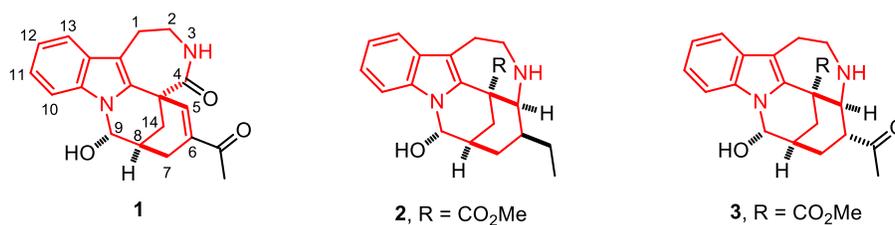


Figura 4. Estructura de los alcaloides indólicos tronocarpina (1), 10,11-desmetoxichipina (2) y dipinina B (3).

En lo referente a su actividad biológica, el compuesto **2** mostró 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). La molécula **3** inhibió el crecimiento de la línea resistente KB/VJ300 cuando se administró ($2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) de forma conjunta con la vincristina ($0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$).¹³ Para el caso de la tronocarpina (**1**), hasta el día de hoy no se encuentra ningún informe de que presente alguna actividad biológica, lo cual se puede suponer debido a las bajas cantidades que se obtienen de la fuente natural. Dada la semejanza estructural que guarda el compuesto **1** con las moléculas bioactivas **2** y **3**, se puede conjeturar que la primera mostrará actividad similar a las otras dos, sin embargo, hasta que no se cuente con cantidad suficiente del alcaloide, ésta no podrá ser evaluada. Es en este punto, donde los químicos pueden apoyar proporcionando las cantidades requeridas al hacer uso de la síntesis química. De las tres moléculas naturales mencionadas en el párrafo anterior, ninguna de ellas ha sido sintetizada, por lo que no ha sido posible discernir si **1** exhibe o no alguna actividad, en tanto que para el caso de **2** y **3**, esta ausencia de metodologías sintéticas no ha permitido el desarrollo de análogos que pudieran ser más activos que los mismos compuestos naturales. Aunque es posible encontrar algunas publicaciones referentes a la preparación de intermediarios sintéticos, en éstas se ha reportado únicamente la preparación de estructuras que poseen sólo cuatro de los cinco anillos presentes en los compuestos **1**, **2** y **3**.

Hablando de forma particular, la tronocarpina (**1**) fue aislada de la corteza del tallo de la planta de origen malayo *Tabernaemontana corymbosa* y fue elucidada estructuralmente por

¹⁰ (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.

¹¹ (a) H. B. Nielsen, A. Hazell, R. Hazell, F. Ghia, K. B. G. Torrsell, *Phytochemistry*, **1994**, *37*, 1729-1735. (b) T. S. Kam, H. S. Pang, Y. M. Choo, K. Komiyama, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 646-656.

¹² T. S. Kam, K. M. Sim, *Heterocycles* **2001**, *55*, 2405-2412.

¹³ T. S. Kam, K. M. Sim, H. S. Pang, T. Koyano, M. Hayashi, K. Komiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4487-4489.

Kam y colaboradores en el año 2000, este alcaloide posee un esqueleto único que incorpora una lactama de siete miembros, y representa una variante de un esqueleto de ibogano reordenado.¹

II.1.1 Síntesis de intermediarios de la tronocarpina

Desde un punto de vista sintético, no se ha logrado la preparación de **1** y únicamente se ha podido acceder a los intermediarios tetracíclicos **7** y **8** (Figura 5).

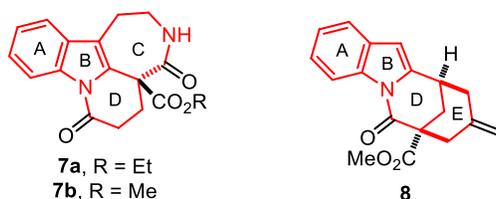
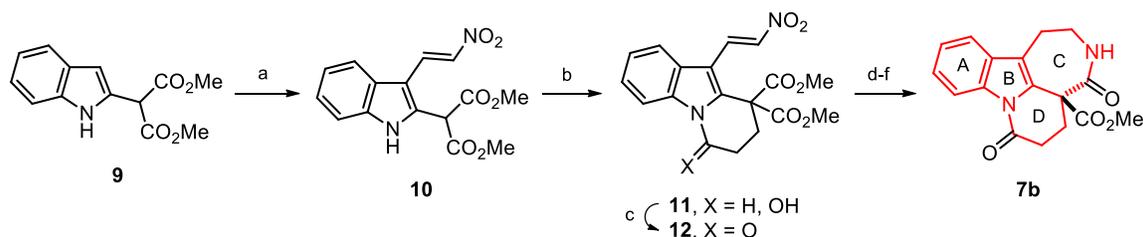


Figura 5. Intermediarios sintéticos reportados hasta hoy para la tronocarpina (**1**).

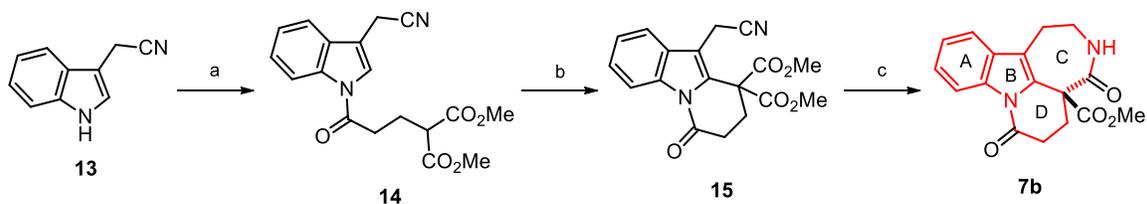
Cinco años antes del aislamiento de **1**, Mahboobi y colaboradores ya habían preparado la dilactama tetracíclica **7b** (Esquema 1).² La síntesis llevada a cabo por este grupo, dio inicio con la introducción de un sustituyente nitrovinílico en la posición 3 del compuesto indólico **9**. El indol disustituido **10** se hizo reaccionar con acroleína, empleando tritón B como base, para producir el piridoindol **11**. La oxidación del alcohol con trióxido de cromo y piridina permitió la obtención del nitro compuesto insaturado **12**. La reducción del doble enlace con borohidruro de sodio (NaBH₄) y la hidrogenación del grupo nitro con paladio sobre carbón (Pd/C) generó la correspondiente amina primaria, la cual se lactamizó lentamente bajo catálisis ácida, produciendo la dilactama **7b** en un 6% de rendimiento global.



Condiciones: (a) Me₂NCH=CHNO₂, ATF, CH₂Cl₂, 0 °C luego t. a. (58%). (b) CH₂=CHCHO, Tritón B (cat.), THF, 0 °C luego t. a. (44%). (c) Cr₃O, C₅H₅N, 0 °C luego t. a. (84%). (d) NaBH₄, sílica gel, CHCl₃:iPrOH, 0 °C luego t. a. (85%). (e) H₂, 5% Pd/C, MeOH. (f) HCl ac. (32%).

Esquema 1. Primera síntesis del intermediario sintético tetracíclico **7b**.

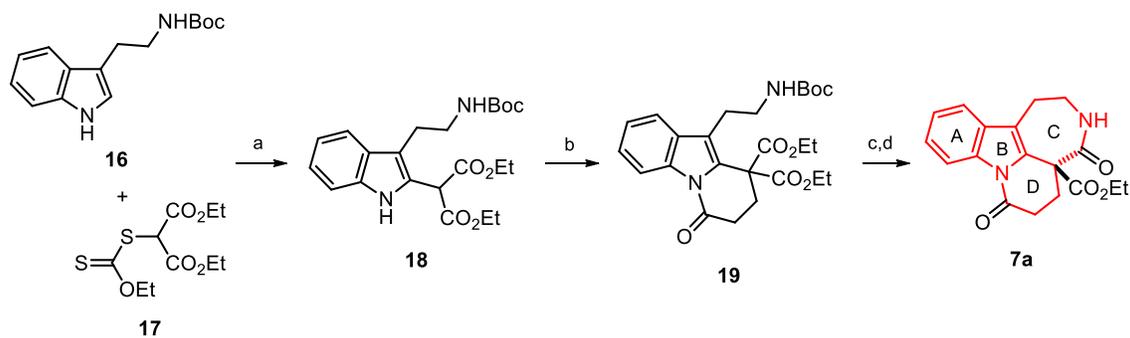
Kerr y Magolan propusieron el tetraciclo **7b** como un compuesto modelo con el cual pudiera lograrse la síntesis del alcaloide **1**.³ Ellos utilizaron como material de partida el indolacetonitrilo (**13**), al que primero *N*-acilaron para obtener el derivado de malonato **14**, el cual fue tratado enseguida con triacetato de manganeso, lo que produjo la lactama **15**. Finalmente, la hidrogenación del nitrilo con Ni-Raney propició la amidación, dando el compuesto deseado en un 20% de rendimiento global (Esquema 2).



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

Esquema 2. Síntesis del intermediario **7b** desarrollada por Kerr.

El último informe acerca de la preparación del compuesto **7a** fue dado a conocer por Miranda y Martínez.⁴ En esta estrategia se empleó una reacción radicalaria como paso clave (Esquema 3). La síntesis inició con la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática entre la triptamina *N*-Boc (**16**) y el ditiocarbonato **17**, produciendo el indol disustituido **18**, el cual se hizo reaccionar con el acrilato de etilo, lo que condujo a la lactama **19**. Por último, la desprotección del grupo amino en condiciones ácidas y la posterior amidación, permitió la obtención del producto esperado en un 32% de rendimiento global, siendo éste el más alto descrito hasta la fecha.



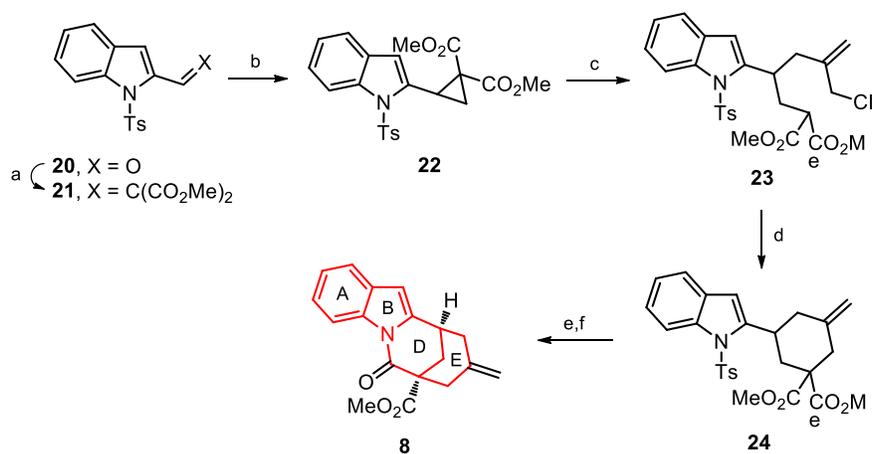
Condiciones: (a) DLP, DCE, reflujo (62%). (b) $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$, NaH, THF (62%). (c) ATF, CH_2Cl_2 . d) K_2CO_3 , MeOH (82%).

Esquema 3. Síntesis del intermediario **7b** propuesta por Miranda y Martínez.

No es posible encontrar otros reportes referentes a la síntesis de los compuestos **7a** o **7b**, aunque del intermediario **12** se ha documentado una preparación distinta a la descrita previamente.¹⁴

Un reporte adicional que aborda la síntesis de otro intermediario sintético de la tronocarpina (**1**) fue dado a conocer por Kerr en 2009, y está centrado en la preparación del fragmento tetracíclico ABDE⁵, a diferencia de los otros métodos, en los cuales fue preparado el núcleo ABCD (Esquema 4). La secuencia sintética comenzó con la condensación entre el 2-formilindol **20** y malonato de dimetilo, produciendo el diéster insaturado **21**, sobre el cual se hizo una reacción de ciclopropanación de Corey-Chaikovsky. El ciclopropano **22** reaccionó después con cloruro de 2-(trimetilsililmetil)alilo, en presencia de tetracloruro de titanio (TiCl_4), dando el clorodiesté **23**. La sustitución nucleofílica por parte del malonato hacia el átomo de cloro condujo al ciclohexano **24** y posteriormente a la lactama **8**, primero desprotegiendo el átomo de nitrógeno del indol y luego promoviendo la ciclación en medio básico. Este otro intermediario de **1** fue preparado en 32% de rendimiento global en 7 etapas.

¹⁴ D. Du, L. Li, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4379-4382.



Condiciones: (a) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, TiCl_4 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, $\text{THF}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C luego t. a. (87%). (b) $\text{Me}_3\text{S}^+\text{O}^-$, NaH , DMSO (84%). (c) $\text{TMSCH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{Cl}$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C luego t. a. (95%). (d) NaH , DMF , 0°C (97%). (e) Mg , MeOH , reflujo. (f) K_2CO_3 , DMF , CH_2Cl_2 , 50°C (47%).

Esquema 4. Síntesis del intermediario ABDE **8** realizada por Kerr.

Lo descrito en los párrafos previos pone en evidencia que si bien la problemática relacionada con la ausencia de un método de síntesis para la tronocarpina (**1**) ya ha sido abordada, los esfuerzos por lograr este objetivo aún resultan insuficientes.

II.2 Síntesis descritas de la goniomitina (**4**)

Este compuesto fue obtenido por Husson y colaboradores de la corteza de la raíz de *Gonioma malagasy*,⁶ una especie endémica de Madagascar, y a la fecha es la única estructura natural que contiene el sistema tetracíclico octahidroindolo[1,2-*a*][1,8]naftiridina. Una revisión bibliográfica de su síntesis indica que hasta ahora se han informado seis síntesis totales y una síntesis parcial, las cuales son muy variadas y pueden ser clasificadas de acuerdo a los intermediarios que dan lugar al esqueleto tetracíclico (Esquema 5). Al menos tres de ellas (Takano, Pagenkopf, Mukai) hacen uso de un derivado de la δ -valerolactama **25**.¹⁵ Por otra parte, Waser accedió al producto natural empleando la ciclopropilcetona **26**;¹⁶ en tanto que en la ruta propuesta por Bach, el piridoindol **27** es el compuesto clave.¹⁷ Zhu por su parte, utilizó el compuesto nitroaromático **28** en la síntesis más reciente de esta molécula.¹⁸ Por último, también resulta destacada la utilización de la vincadiformina **29** para la preparación de **4** por parte de Lewin, en lo que representa la única síntesis parcial del alcaloide.¹⁹ Asimismo, es posible encontrar otros informes referentes a la preparación de distintos compuestos que poseen el esqueleto de la goniomitina (**4**).²⁰ De todas las síntesis totales, únicamente las llevadas a cabo por Takano, Mukai y Lewin fueron enantioselectivas.

¹⁵ (a) S. Takano, T. Sato, K. Inomata, K. J. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 462-464. (b) C. L. Morales, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 157-159. (c) M. Mizutani, F. Inagaki, T. Nakanishi, C. Yanagihara, I. Tamai, C. Mukai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1796-1799.

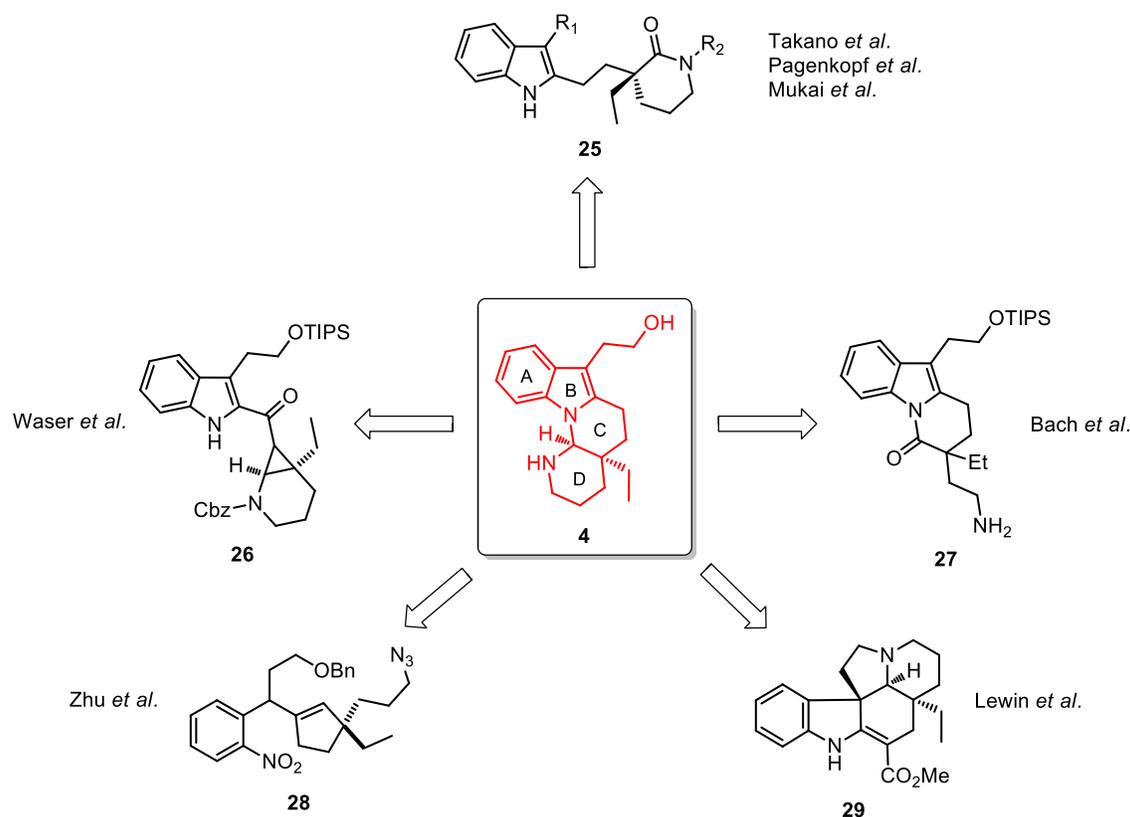
¹⁶ F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5767-5770.

¹⁷ L. Jiao, E. Herdtweck, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14563-14572.

¹⁸ Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3272-3276.

¹⁹ G. Lewin, G. Bernadat, G. Aubert, T. Cresteil, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1622-1627.

²⁰ (a) C. Hashimoto, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4563-4566. (b) G. Lewin, C. Schaeffer, P. H. Lambert, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3282-3287. (c) G. Lewin, C. Schaeffer, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 227-234. (d) G. Lewin, C. Schaeffer, R. Hocquemiller, E. Jacoby, S. Leonce, A. Pierre, G. Atassi, *Heterocycles* **2000**, *53*, 2353-2356.

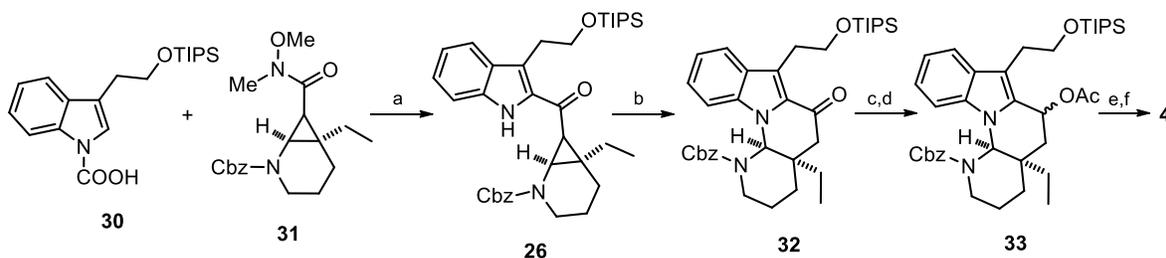


Esquema 5. Síntesis reportadas para el alcaloide goniomitina (4).

Dado el número relativamente alto de síntesis descritas, a continuación se describirán detalladamente sólo algunas de ellas.

II.2.1 Síntesis de Waser y determinación de su actividad citotóxica

Este trabajo resultó destacado, ya que además de la preparación del compuesto natural, fue posible determinar su actividad biológica.¹⁶ La secuencia de síntesis dio inicio con la reacción entre el anión del carboxilindol **30** y la ciclopropanocarboxamida **31** (preparados a partir de triptofol y δ -valerolactama), lo que produjo la cetona **26**. Posteriormente, el anillo de tres miembros fue abierto mediante catálisis ácida, por el átomo de nitrógeno del anillo piperidínico, y así se generó un ion iminio que a continuación fue atacado por el nitrógeno del indol. Este fue el paso clave del proceso, ya que a través de él se obtuvo el esqueleto base. Transformaciones posteriores como lo fueron la reducción de la cetona, acetilación del hidroxilo resultante, hidrogenólisis del acetato y del bencilcarbamato, y la desprotección del alcohol primario dio **4** en 34% de rendimiento global a partir de la amida de Weinreb **31** (Esquema 6).



Condiciones: (a) ^tBuLi, LiCl, TMEDA THF, -78 °C luego a amida **31** (48%), THF, 0 °C. (b) APTS, CH₂Cl₂, (93%).
 (c) NaBH₄, MeOH, 0 °C luego t. a. (d) Ac₂O, C₅H₅N. (e) Pd/C, H₂, EtOH. (f) TBAF, THF (77%).

Esquema 6. Síntesis de Waser para la goniomitina (**4**).

En un principio la evaluación de la actividad citotóxica del alcaloide resultó ser sobresaliente, con valores de CI₅₀ que van de 150 hasta 400 nM, incluso se informó que el compuesto natural no perdió su efectividad frente a una línea celular multirresistente (MDR-1-MDCK) a diferencia del taxol y la vinblastina. Sin embargo, más adelante los mismos autores dieron a conocer una tabla con nuevos valores, omitiendo la explicación del cambio en los valores (Tabla 1).²¹ Si bien estos nuevos datos pueden hacer que el interés por la citotoxicidad del compuesto decaiga, aún queda latente la posibilidad de que la síntesis de sus análogos podría traer consigo el descubrimiento de compuestos más activos. Por otra parte, el desafío sintético que representa la preparación del compuesto sigue en pie, prueba de ello son las cuatro rutas que se describieron después de la determinación de su actividad.

Tabla 1. Determinación de la actividad citotóxica de la goniomitina (**4**).

Línea celular	CI ₅₀ [nM] original	CI ₅₀ [μM] corregido
A549 (pulmón)	205±27	47.8±4.3
MCF-7 (mama)	239±13	52.9±3.8
HCT116 (colon)	281±29	N. D.
PC-3M (próstata)	159±24	32.0±2.4
MDCK (riñón canino)	247±10	29.3±4.0
MDR-1-MDCK (riñón humano multirresistente)	381±17	73.2±3.5

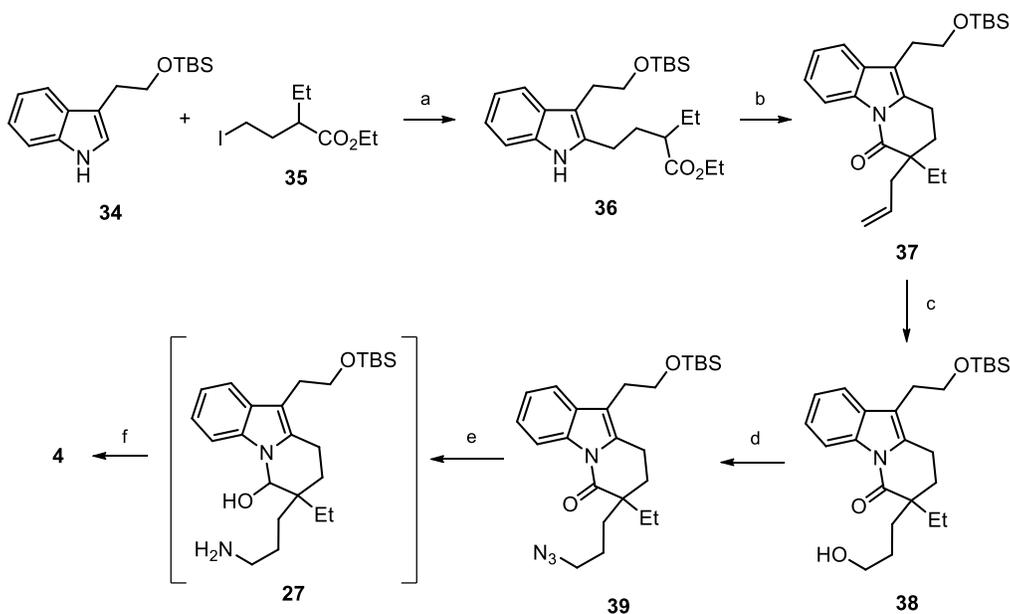
N. D. = No determinado

II.2.2 Síntesis de Bach

Esta ruta de síntesis comenzó con la alquilación del triptofol *O*-protegido **34** con el yoduro **35**, mediante una activación C-H catalizada por paladio y promovida por norborneno. El indol resultante **36** se lactamizó en condiciones básicas; posteriormente, el enolato derivado de la amida reaccionó con bromuro de alilo produciendo el piridoindol **37**. Luego, la hidrobioración oxidativa de éste, seguida de una reacción de Mitsunobu con difenilfosforilazida (DPPA), dio la azida **39**. La reducción simultánea de la azida y la lactama, transformó estos grupos a la amina primaria y al hemiaminal, respectivamente. Por último, el intermediario **27** fue tratado bajo condiciones ácidas suaves, promoviendo así la formación

²¹ F. De Simone, J. Gertsch, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4038.

del animal cíclico y la desprotección del sililéter.¹⁷ Esta secuencia permitió obtener **4** de forma racémica, en siete etapas y un rendimiento global del 35% (Esquema 7).

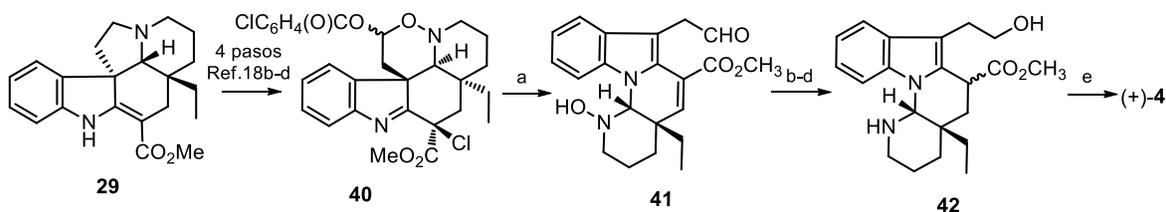


Condiciones: (a) PdCl₂, DMF:DMSO, aire, norborneno, K₂CO₃, H₂O (0.5 M), 60 °C (73%). (b) LiHMDS, THF, -78 °C a t. a., luego CH₂=CHCH₂Br, -78 °C a t. a. (85%). (c) 9-BBN, THF, 0 °C a t. a., luego H₂O₂, NaOH, H₂O, 0 °C (98%). (d) DPPA, DIAD, PPh₃, THF (77%). (e) LiAlH₄, THF 0 °C a t. a. (f) AcOH:THF:H₂O, 40 °C (78%).

Esquema 7. Síntesis de Bach de la goniomitina (**4**).

II.2.3 Síntesis parcial de la (+)- y (-)-goniomitina

Aunque la ruta biogénica de **4** a partir de la vincadiformina (**29**) se propuso en el mismo artículo donde se describió por primera vez su aislamiento,⁶ no fue hasta el año 2013 cuando se logró corroborarla.¹⁹ Este éxito fue alcanzado por el grupo de Lewin, cuyo trabajo previo^{20b-d} fue fundamental para alcanzar posteriormente la síntesis de la (+)- y de la (-)-goniomitina (**4**). La ruta sintética utilizó el compuesto **40** como materia prima, logrando su conversión al tetraciclo **41** por medio de catálisis ácida; enseguida se realizó la reducción del aldehído y de la hidroxilamina con cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) y tricloruro de titanio (TiCl₃), respectivamente, y la hidrogenación de la doble ligadura con Pd/C. Finalmente, la descarboximetilación de **42** permitió la obtención de (+)-**4**, en 9 pasos y con 11% de rendimiento global (Esquema 8).



Condiciones: (a) CH₂Cl₂:ATF (48%). (b) NaBH₃CN, AcOH. (c) TiCl₃, MeOH (79%). (d) Pd/C, HCO₂NH₄, MeOH, reflujo (71%). (e) HCl 4N, 100 °C (90%).

Esquema 8. Síntesis parcial de la goniomitina de Lewin.

Otra aportación importante en el artículo de Lewin, fue la determinación del porcentaje de inhibición de crecimiento celular en líneas celulares cancerosas, tanto de la (-)-goniomitina (natural), la (+)-goniomitina, y de algunos intermediarios que poseen el esqueleto del producto natural (Tabla 2). Estos resultados concordaron con la actividad que reportó De Simone.²¹

Tabla 2. Porcentaje de inhibición del crecimiento a 10 μ M.

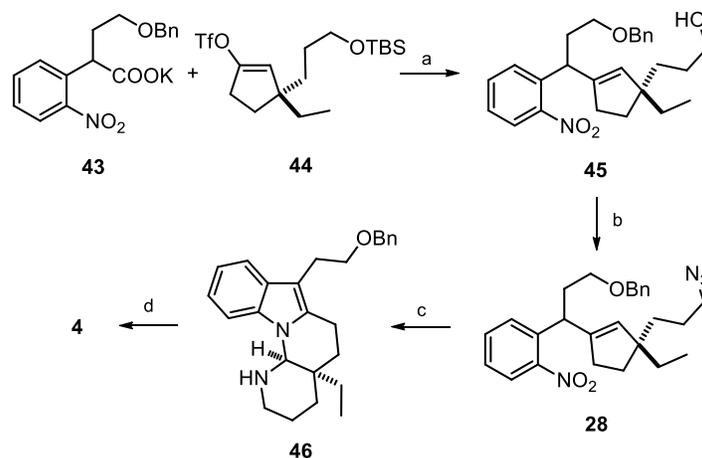
Compuesto	KB	A549	PC3	MCF7	HCT116
(-)- 2	S. A.	3 \pm 14	16 \pm 2	15 \pm 10	31 \pm 3
(+)- 2	69 \pm 2	59 \pm 5	43 \pm 1	62 \pm 5	63 \pm 3
42 (β CO ₂ CH ₃)	S. A.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
42 (α CO ₂ CH ₃)	S. A.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

N. D. = No determinado

S. A. = Sin actividad

II.2.4 Síntesis de Zhu

La ruta diseñada y ejecutada por este investigador¹⁸ emplea como reacción inicial un acoplamiento descarboxilativo catalizado por paladio entre el fenilacetato de potasio **43** y el viniltriflato **44** seguido de la remoción del sililéter, dando como producto el nitroalcohol **45**. A continuación, el hidroxilo fue reemplazado por una azida bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu. Posteriormente, la formación del esqueleto del producto natural se logró sometiendo a **45** a una secuencia oxidación/reducción/ciclización, siendo esto un proceso en el que se forman múltiples enlaces y que ocurre con excelente rendimiento. Por último, para la remoción del éter bencílico en presencia del grupo aminal sensible, el naftalenuro de sodio ofreció los mejores resultados.



Condiciones: (a) [PdCl(alil)]₂, X-Phos, diglima, 100 °C luego TBAF, t. a. (70%). (b) DPPA, DIAD, PPh₃, THF 0 °C a t. a. (72%). (c) O₃, NaHCO₃, MeOH, -78 °C luego Me₂S, -78 °C a t. a. luego Zn, CaCl₂, reflujo (80%). (d) Naftalenuro de sodio, THF, -20 °C (65%).

Esquema 9. Síntesis de la goniomitina (**4**) de Zhu.

Como se ha visto hasta este punto, las rutas de síntesis que existen para preparar la goniomitina (**4**) son muy diferentes entre sí e incluyen una amplia variedad de reacciones,

pero en ninguna se han utilizado las reacciones radicalarias, las cuales en varias ocasiones han demostrado su utilidad en la síntesis de productos naturales, lo que representa una puerta abierta para realizar futuras exploraciones.

II.3 Xantatos en síntesis orgánica

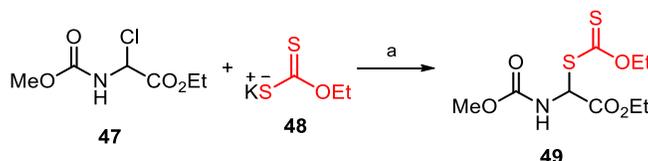
El empleo de radicales libres como intermediarios versátiles e importantes en síntesis orgánica se encuentra ampliamente documentado.²² Sin embargo, debido a su alta reactividad, su uso es a veces restringido por la variedad de reacciones secundarias que puedan presentarse (dimerización, desproporción, etc.). Una de las maneras de solucionar esta problemática es a través de la utilización de compuestos conocidos como xantatos, llamados también ditiocarbonatos, los cuales son sustratos sumamente útiles en las reacciones radicalarias como son los procesos de transferencia de grupo, de desoxigenación, de eliminación o bien de adición tanto inter- como intramoleculares, llevándose a cabo estas incluso sobre alquenos no activados. Al emplear un xantato en una transformación se pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, ya que las condiciones que se utilizan son suaves y neutras, lo que representa una gran ventaja en síntesis.⁷

II.3.1 Preparación de xantatos

Existen diferentes estrategias para la obtención de xantatos, aunque de todas ellas sobresalen dos métodos generales:

1. Por medio de sustitución nucleofílica

Este método de preparación es uno de los más utilizados para obtener ditiocarbonatos, y consiste en hacer reaccionar la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**48**) con otra molécula que posea un buen grupo saliente (halogenuros de alquilo, tosilatos o mesilatos) el cual es desplazado por medio de un mecanismo S_N2. Las principales ventajas de este método recaen en el bajo costo de la sal y en la relativa facilidad con la que pueden prepararse los compuestos halogenados o sulfonatos. Así por ejemplo, Hiemstra preparó a partir del cloroglicinato **47** el xantato **49**, el cual sería empleado con el fin de obtener α -aminoácidos no proteínogénicos (Esquema 10).²³



Condiciones: (a) CH₂Cl₂ (70%).

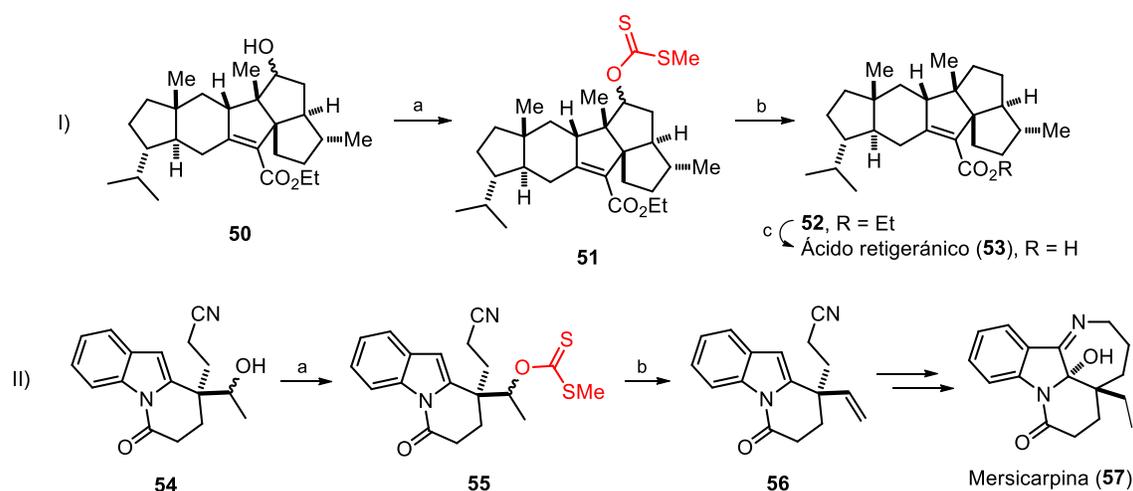
Esquema 10. Ejemplo de la obtención de un xantato a partir de un halogenuro de alquilo.

²² (a) D. P. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis", editado por B. M. Trost y I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 4, pp. 715-831. (b) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417-439. (c) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 489-513. (d) "Radicals in Organic Synthesis: Applications", editado por P. Renaud, M. P. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, Vol. 1 y 2.

²³ J. H. Udding, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3721-3725.

2. A partir de un alcohol

Este método sintético se emplea cuando se pretende realizar la transformación de un alcohol al correspondiente alcano siguiendo la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie o bien, si se busca eliminar el alcohol para producir un alqueno bajo el protocolo de Chugaev. El proceso comienza con la desprotonación del alcohol por acción de una base fuerte, luego el alcóxido resultante reacciona con disulfuro de carbono (CS_2), generando así un tiolato el cual finalmente se alquila con un halogenuro de alquilo. Fue por este método que Hudlicky realizó la síntesis del xantato **51** con la finalidad de remover el oxígeno y así acceder al ácido retigeránico (**53**) (I, Esquema 11).²⁴ Por otro lado, Kerr y colaboradores obtuvieron el xantato **55**, para después eliminarlo, buscando con ello realizar la síntesis del producto natural mersicarpina (**57**) (II, Esquema 11).²⁵



Condiciones: I) (a) NaH, CS_2 , MeI, THF. (b) $^n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhCH_3 , reflujo. (c) KOH, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$.

II) (a) NaH, CS_2 , MeI, THF (73%). (b) DME, microondas, $170\text{ }^\circ\text{C}$ (74%, 2 ciclos).

Esquema 11. Ejemplo del uso de los xantatos en síntesis orgánica.

II.3.2 Usos de los xantatos en síntesis orgánica

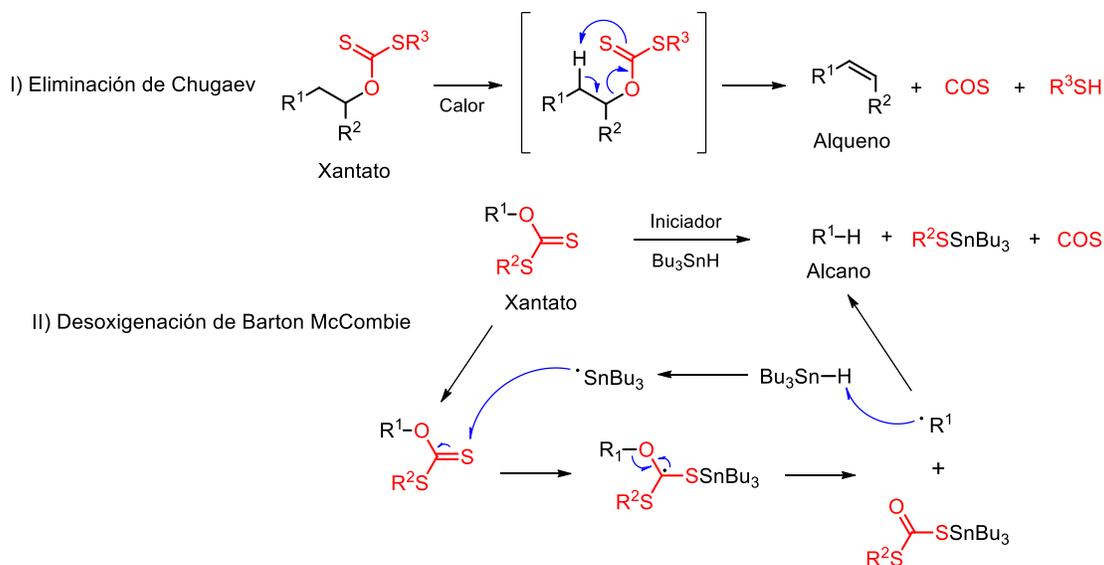
De forma histórica, el primer caso que demostró la utilidad de los ditiocarbonatos fue la eliminación de Chugaev, en la que un alcohol se transforma en un xantato y luego éste se elimina produciendo el correspondiente alqueno (I, Esquema 12).²⁶ Posteriormente, el interés sobre los xantatos aumentó considerablemente con el advenimiento de la reacción de Barton-McCombie, desarrollada para la desoxigenación de alcoholes, siendo esta transformación la que tuvo un mayor impacto en síntesis, ya que con ella se logró la preparación de carbohidratos y esteroides modificados, además de ser una fuente conveniente de radicales a partir de alcoholes (II, Esquema 12).²⁷

²⁴ T. Hudlicky, L. Radesca-Kwart, L. Li, T. Bryant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3283-3286.

²⁵ J. Magolan, C. A. Carson, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1437-1440.

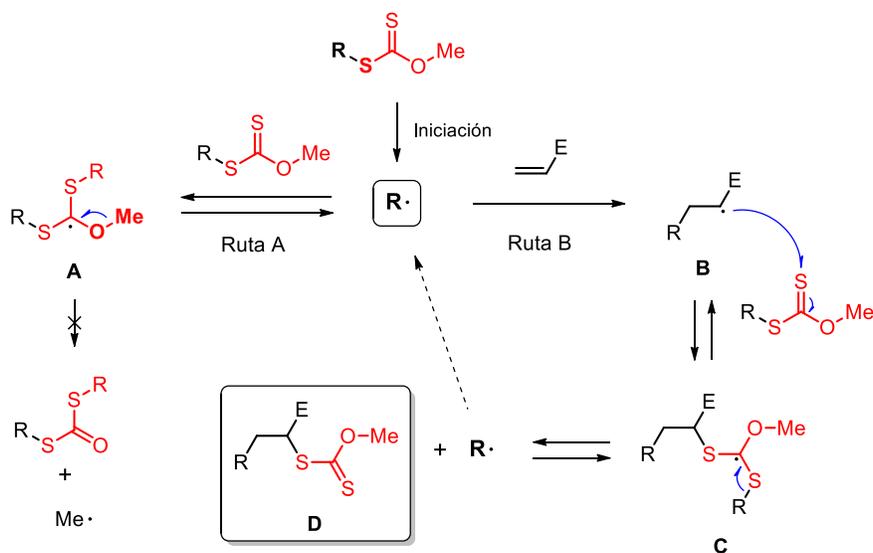
²⁶ L. Chugaev, *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3332. H. R. Nace, *Org. React.* **1962**, 12, 57-100.

²⁷ D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585.



A finales del siglo pasado, Zard informó de otra utilidad de los xantatos tomando ventaja de los radicales libres generados.²⁸ Este nuevo uso se basó en favorecer la ruptura del enlace carbono-azufre sobre la unión carbono-oxígeno, el cual es el enlace que se fragmenta en la desoxigenación de Barton (Esquema 13). Este proceso comienza después de la etapa de iniciación, a partir de la cual se produce el radical $R\cdot$, éste tiene la opción de reaccionar con otra molécula de xantato (Ruta A) o bien con una trampa de radicales, como lo es una olefina (Ruta B). Si la primera posibilidad toma lugar, esto conduciría al aducto **A** para el cual la ruptura β del enlace carbono-oxígeno es muy poco favorable, ya que produce el radical metilo que es termodinámicamente menos estable que $R\cdot$. Por otro lado, la escisión del enlace carbono-azufre, conduce de nueva cuenta al radical $R\cdot$ y al xantato de partida. Esta vía no consume el intermediario $R\cdot$, pero lo que si hace es que aumenta su tiempo de vida efectivo en el medio de reacción, lo que permite que el radical sea capturado por trampas poco reactivas que normalmente no pueden ser empleadas con otros sistemas de generación de radicales. Ahora bien, la captura de $R\cdot$ por la trampa, derivaría en el aducto radical **B**, el cual a su vez podría reaccionar con otra molécula del xantato de partida produciendo así un nuevo ditiocarbonato (**D**) y regenerando el radical $R\cdot$. En resumen, en este proceso dos nuevos enlaces pueden ser formados, uno de ellos de tipo carbono-carbono y el segundo carbono-azufre.

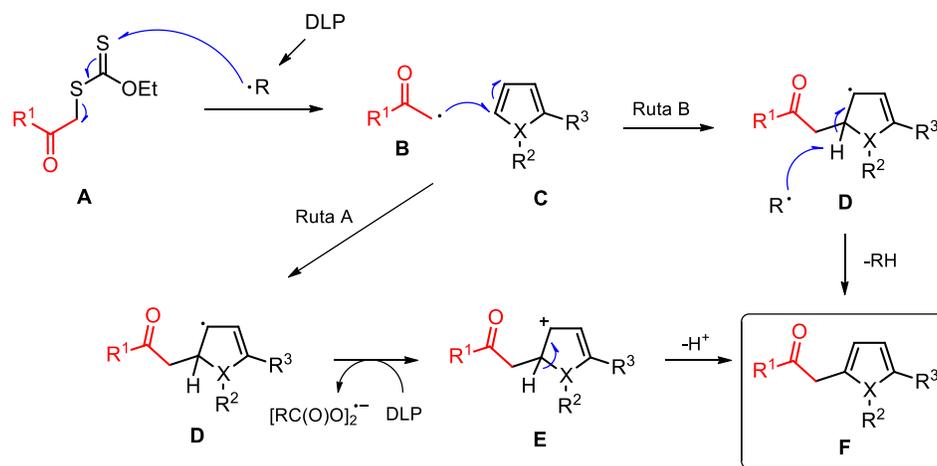
²⁸ S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672-685.



Esquema 13. Modificación de la reacción de Barton-McCombie propuesta por Zard.

II.3.3 Reacción de sustitución radical-oxidativa aromática

Después de la modificación de la reacción de Barton por parte de Zard, diversas estrategias han sido basadas en este cambio. De todos estos métodos descritos, la sustitución radical-oxidativa aromática desarrollada por Miranda y colaboradores⁸ ha resultado ser una metodología sobresaliente, ya que por este medio pueden realizarse alquilaciones sobre sistemas heteroaromáticos, por ejemplo, sustituciones directas en la posición 2 de indoles y pirroles, no importando la presencia de un sustituyente en C-3 o si el átomo de nitrógeno se encuentra o no protegido, lo cual representa una ventaja en síntesis. El mecanismo propuesto para esta transformación (Esquema 14) inicia con la fragmentación homolítica del enlace O-O en el peróxido de dilauroilo (DLP), seguida de la escisión β del radical RC(O)O· generando con ello dos moléculas de CO₂ y dos del radical libre R·. Luego, la adición de R· hacia el azufre del tiocarbonilo del xantato **A** y posteriores fragmentaciones generan el radical **B**, el cual se adiciona al sistema aromático **C**, originando así un nuevo radical (**D**). La recuperación de la aromaticidad puede ocurrir por medio de dos vías distintas: (ruta A) la transferencia del electrón desapareado proveniente del radical **D** al peróxido, lo que deriva en la formación de un radical anión y el catión **E**, que al perder un protón rearomatiza el sistema y conduce al producto de la sustitución radical-oxidativa aromática **F**; y (ruta B) en la que se cree que un radical R· adquiere el hidrógeno del intermediario **D**, regenerando con esto la aromaticidad del sistema. Es importante destacar que en ambas rutas se requiere una cantidad estequiométrica de DLP para completar la reacción, ya que no son pasos de propagación.



Esquema 14. Mecanismo propuesto para la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática.

El beneficio sintético de esta técnica ya ha sido demostrado con la preparación y transformación de diversas moléculas,⁹ tales como la flavona **58**, el derivado de testosterona **59** e incluso fue utilizada en la síntesis del analgésico ketorolaco (**60**) (Figura 6).

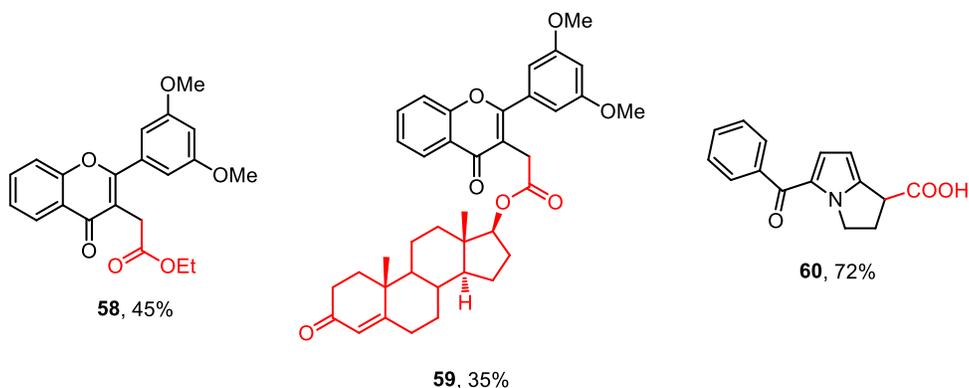
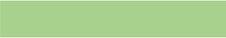
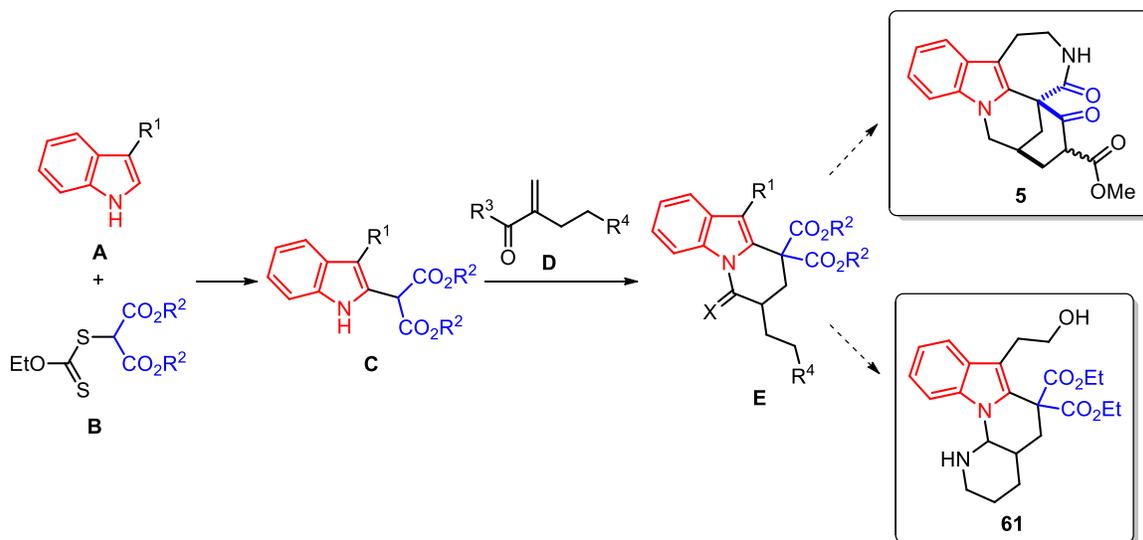


Figura 6. Ejemplo de moléculas preparadas a través de la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática.



III. HIPÓTESIS

Es posible preparar los núcleos estructurales de los alcaloides tronocarpina (**1**) y goniomitina (**4**), a pesar de que los esqueletos de los compuestos son muy distintos, en pocos pasos y empleando dos transformaciones similares en las rutas propuestas.





IV. OBJETIVOS

IV.1 **Objetivos generales**

1. Llevar a cabo la síntesis del núcleo pentacíclico del compuesto natural tronocarpina (**1**).
2. Llevar a cabo la síntesis del núcleo tetracíclico del compuesto natural goniomitina (**4**).
3. Determinar la actividad citotóxica de los productos sintetizados.

IV.2 **Objetivos particulares**

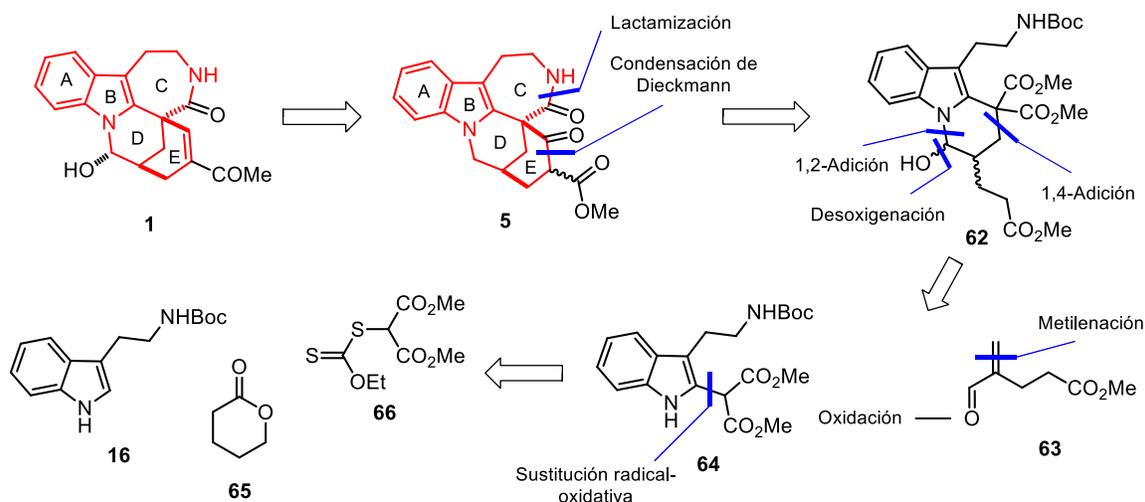
1. Proponer los análisis retrosintéticos de las moléculas que se planean obtener.
2. Realizar la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática entre el compuesto indólico correspondiente y el xantato derivado del cloromalonato de dialquilo.
3. Preparar los compuestos insaturados **63** y **71**, a partir de la δ -valerolactona (**65**) y del ácido de Meldrum (**73**), respectivamente.
4. Condensar los indoles alquilados con el respectivo compuesto carbonílico insaturado.
5. Realizar las transformaciones necesarias sobre los productos de condensación para acceder a las moléculas objetivo **5** y **6**.
6. Evaluar los compuestos preparados en diferentes líneas celulares cancerosas.



V. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

V.1 Retrosíntesis del núcleo estructural de la tronocarpina (1)

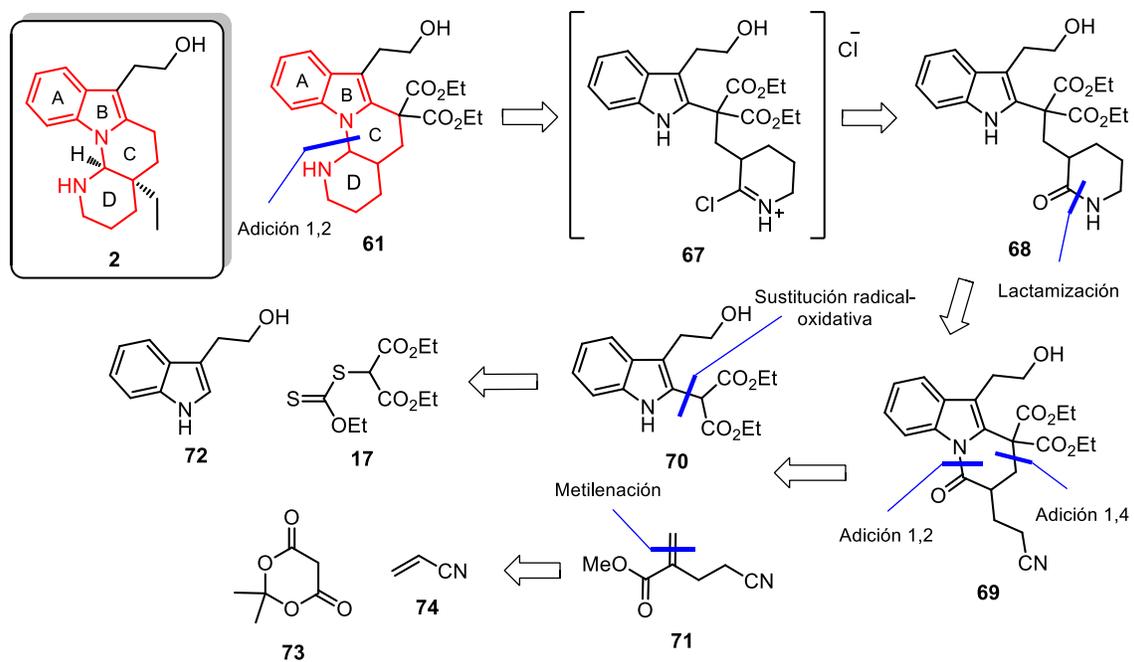
En este intento de obtener por vez primera el núcleo pentacíclico de la tronocarpina (**1**), se estableció el compuesto **5** como la molécula objetivo, siendo la razón de esto que el hidroxilo presente en **1** es susceptible a la deshidratación. Además se facilita el estudio exploratorio ya que se reduce el número de estereoisómeros posibles. En la retrosíntesis del posible intermediario sintético avanzado **5** (Esquema 15) se propone que éste podría prepararse a partir del piridoindol **62** por medio del proceso de desprotección-lactamización y de la correspondiente condensación de Dieckmann. A su vez, el triciclo **62** provendría de la secuencia de adiciones 1,4 y 1,2 entre el indol disustituido **64** y el aldehído insaturado **63**, preparando el primero de ellos a través de una reacción de sustitución oxidativa radicalaria entre la triptamina *N*-Boc (**16**) y el xantato **66**. En tanto que la síntesis del compuesto carbonílico **63** se alcanzaría por medio de la apertura de la δ -valerolactona (**65**), seguida de la oxidación y metilénación del producto resultante.



Esquema 15. Retrosíntesis planteada para la molécula pentacíclica **5**.

V.2 Retrosíntesis del núcleo estructural de la goniomitina (4)

Para el caso de la síntesis del esqueleto tetracíclico del alcaloide goniomitina (**4**), el análisis retrosintético (Esquema 16) se centró en la preparación del compuesto **61**, el cual provendría de la δ -valerolactama **68** vía la formación del ion iminio **67**. A su vez, la amida cíclica se prepararía por medio de la reducción del nitrilo **69**, seguida de la amidación intramolecular. En tanto que el nitrilo provendría de la secuencia de adiciones 1,2 y 1,4 entre el derivado de triptofol **70** y el cianoéster **71**. Finalmente el indol **70** sería sintetizado a través de una reacción de sustitución radical-oxidativa entre el triptofol (**72**) y el xantato **17**, en tanto que para la preparación de **71**, se propone hacer reaccionar el ácido de Meldrum (**73**) con el acrilonitrilo (**74**).



Esquema 16. Retrosíntesis planteada para el compuesto tetracíclico **61**.



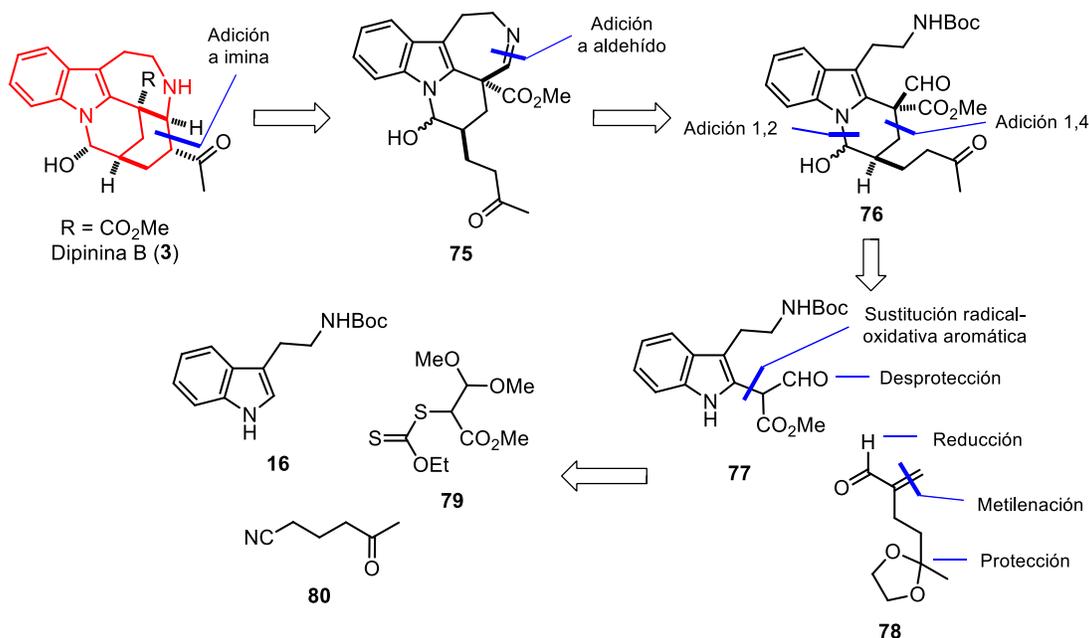
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El trabajo realizado (los resultados así como su discusión) que se presenta a continuación está dividido en cuatro grandes apartados para su mejor entendimiento. En el primero de ellos, se menciona como la búsqueda de un objetivo no alcanzado, derivó en el sustento teórico principal con el cual se logró la preparación del esqueleto de la tronocarpina (**1**). La segunda parte describe el camino seguido hasta conseguir la primera síntesis del núcleo estructural pentacíclico de dicho alcaloide. Posteriormente, se detallará la obtención del sistema tetracíclico del producto natural goniomitina (**4**). Por último, serán presentados los resultados de las pruebas de citotoxicidad realizadas a las moléculas preparadas.

VI.1 Estudios previos

VI.1.1 Análisis retrosintético planteado para la dipinina B (**3**)

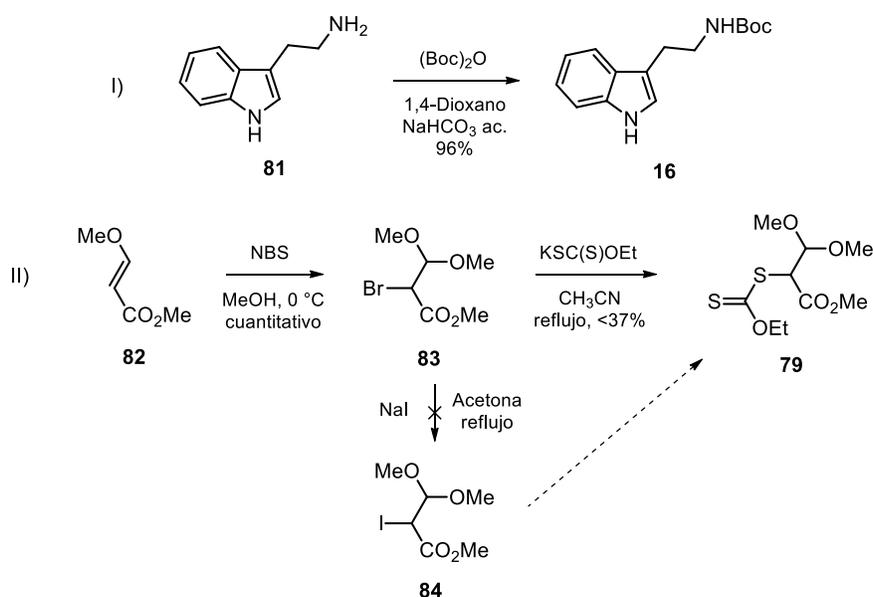
En un principio, este trabajo estuvo centrado en la preparación del producto natural dipinina B (**3**), tomando como base el estudio previo que condujo a la síntesis del tetraciclo **7a**.⁴ Esta exploración, comenzó con el planteamiento del análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 17, en el cual se propuso que el producto natural **3** podría ser obtenido por medio de la adición intramolecular de un enolato a la correspondiente imina, esta a su vez provendría de la condensación de la amina con el aldehído presentes en el triciclo **76**. En tanto que este compuesto resultaría de la condensación entre el indol 2,3-disustituido **77** y el aldehído insaturado **78**. Finalmente, el heterociclo se sintetizaría por medio de la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática entre la triptamina *N*-Boc (**16**) y el xantato **79**, en tanto que el aldehído provendría del 5-oxohexanonitrilo (**80**) realizando la protección de la cetona, la reducción del ciano al aldehído y finalmente la α -metilación.



Esquema 17. Retrosíntesis propuesta para la dipinina B (**3**).

VI.1.2 Preparación de las materias primas

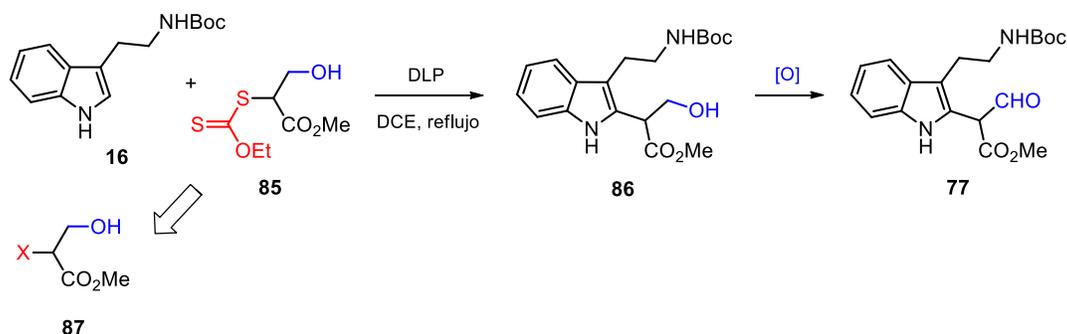
La preparación de las materias primas se inició con la síntesis de la triptamina *N*-Boc (**16**), el xantato **79** y el nitrilo **80**. La triptamina *N*-protegida se obtuvo en excelente rendimiento al hacer reaccionar la triptamina (**81**) con el dicarbonato de di-*t*-butilo [(Boc)₂O] en medio básico (I, Esquema 18). Para preparar el xantato **79** fue empleado el *trans*-3-metoxiacrilato de metilo (**82**) como materia de partida, transformándolo primero al α -bromoéster por medio de su reacción con *N*-bromosuccinimida (NBS) y metanol como disolvente, y a continuación se intentó su transformación al ditiocarbonato deseado. Si bien el xantato ya había sido preparado anteriormente por Wilkinson^{29a} y Zard,^{29b} éstos describieron que la reacción con la cual se obtiene dicho compuesto, a partir del bromuro **83**, no se llevaba a cabo de manera sencilla. Este caso no fue la excepción, el proceso generó muchos subproductos y el experimento no fue reproducible en la mayoría de los ensayos realizados, siendo un 37% de rendimiento el más alto obtenido. Este resultado se atribuyó a cuestiones estéricas, ya que tampoco se logró el intercambio de halógeno bajo las condiciones de reacción de Finkelstein (yoduro de sodio en acetona a reflujo). En este caso, la materia prima **83** fue recuperada de forma intacta (II, Esquema 18).



Esquema 18. Preparación de las materias primas triptamina *N*-Boc (**16**) y del xantato **79**.

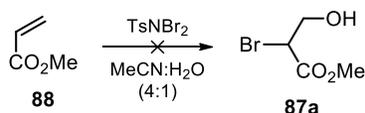
Debido al inconveniente presentado, tuvo que cambiarse el xantato **79** por otra molécula del mismo tipo que pudiera ser transformada más adelante en el grupo funcional aldehído. Para ello, fue seleccionado el ditiocarbonato **85** cuya funcionalidad hidroxílica podría oxidarse una vez realizada la alquilación del indol y su obtención derivaría de una halohidrina (Esquema 19).

²⁹ (a) J. A. Wilkinson, N. Ardes-Guisot, S. Ducki, J. Leonard, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8053-8056. (b) E. W. Tate, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4683-4686.



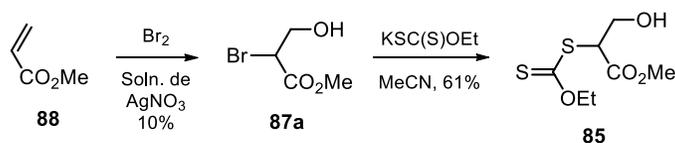
Esquema 19. Propuesta sintética alternativa para el compuesto indólico 77.

Como primera opción de síntesis para el xantato **85**, se planteó como material de partida la bromohidrina **87a**, la cual se intentó obtener como fue informado por Phukan y colaboradores en 2006,³⁰ a través de la reacción entre el acrilato de metilo (**88**) y el agente bromante *N,N*-dibromo-*p*-toluensulfonamida (TsNBr₂), este último generado al hacer reaccionar bromo molecular (Br₂) y cloramina-T.³¹ La reacción fue repetida bajo las mismas condiciones descritas, sin embargo, en ninguno de los experimentos efectuados se logró obtener el producto deseado, observando, por cromatografía en capa fina (ccf), únicamente compuestos muy polares (Esquema 20).



Esquema 20. Intento de síntesis de la bromohidrina **87a**.

Otra metodología de síntesis más antigua de la bromohidrina **87a** fue dada a conocer por Leibman.³² En este caso se emplea Br₂ y se burbujea sobre una emulsión formada por acrilato de metilo y una solución de nitrato de plata (AgNO₃). Aunque con esta técnica se obtuvo el producto deseado, sólo se logró aislar en un 10% de rendimiento, debido a la dificultad de extraer el compuesto del seno de la reacción, dado que se formó una especie de resina insoluble. Pensando que este rendimiento podría mejorarse más adelante, se decidió realizar la sustitución nucleofílica entre la bromohidrina **87a** y la sal de xantato. El resultado de la reacción fue satisfactorio, obteniéndose el compuesto deseado **85** con un rendimiento moderado (Esquema 21).



Esquema 21. Preparación del xantato **85**.

Los intentos por mejorar el rendimiento de la síntesis de la bromohidrina no fueron los esperados y esto hizo que se buscara otro sustrato para realizar la sustitución nucleofílica. El compuesto que reemplazó al bromuro **87a** correspondió al cloruro **87b**, cuya síntesis también

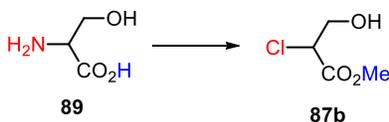
³⁰ P. Phukan, P. Chakraborty, D. Katakai, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7533-7537.

³¹ C. G. R. Nair, P. Indrasen, *Talanta* **1976**, *23*, 239-241.

³² K. C. Leibman, S. K. Fellner, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 438-440.

ya se había informado a partir del aminoácido serina (**89**), en dos etapas.^{33,34} En la primera transformación, el grupo amino es sustituido por un átomo de cloro vía la formación de la correspondiente sal de diazonio, y una vez que se genera la clorohidrina, el ácido carboxílico es esterificado bajo las condiciones de Fischer, empleando metanol y unas gotas de HCl concentrado. En el estudio de la preparación de **87b**, solo tres ensayos fueron realizados, y pudo apreciarse que la temperatura fue el factor crucial que impactó de manera considerable en el rendimiento de la primera transformación (Tabla 3).

Tabla 3. Exploración para optimizar la síntesis de la clorohidrina **87b**.

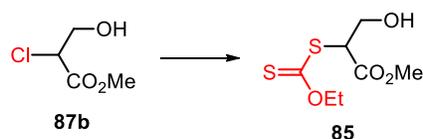


Ensayo	Condiciones	Rendimiento
1	(a) HCl 6 N, NaNO ₂ , 0 °C, 4 h (b) MeOH, HCl, 24 h	36%
2	(a) HCl 6 N, KCl, NaNO ₂ , -10 °C → t. a., 24 h (b) MeOH, HCl, 24 h	26%
3	(a) HCl 6 N, NaNO ₂ , -15 °C, 4 h (b) MeOH, HCl, 24 h	60%

A continuación, se llevó a cabo la reacción de sustitución nucleofílica entre el éster metílico **87b** y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo, cuyos resultados están resumidos en la Tabla 4. Cuando la reacción se realizó tanto a temperatura ambiente como a reflujo, la materia prima no reaccionó totalmente (ensayos 1 y 2), y el cambio de disolvente tampoco arrojó resultados favorables (ensayo 3). Tanto la materia prima como el producto deseado poseen el mismo *R_f* en diversas mezclas de elusión, lo cual dificultó la purificación del xantato **85** e impidió verificar que la materia prima se hubiese consumido. Pensando que la sustitución del átomo de cloro por un mejor grupo saliente mejoraría el resultado de la reacción (tal como ocurría con el bromuro **87a**), se procedió a intercambiar el átomo de cloro por uno de yodo, utilizando yoduro de sodio (NaI) como fuente de iones yoduro. El intercambio se intentó en un principio, empleando acetona como disolvente a temperatura ambiente, sin embargo, únicamente pudo recuperarse el material de partida (ensayo 4). Cuando el experimento fue llevado a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente, el intercambio pudo presentarse y la teoría de que un mejor grupo saliente sería un mejor sustrato para la sustitución fue comprobada, ya que el ditiocarbonato **85** se sintetizó en un excelente rendimiento (ensayo 5). La optimización de la reacción culminó cuando se desarrolló un proceso *one-pot*, aprovechando que ambas etapas pueden ocurrir en el mismo disolvente solo que a distintas temperaturas, fue así que una vez realizado el intercambio de halógeno, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y enseguida se le añadió la sal de xantato, continuando la agitación por una hora más, de esta manera el compuesto **85** fue preparado en 87% de rendimiento (ensayo 6).

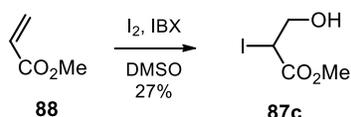
³³ W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380-3387.

³⁴ C. Pugh, A. Singh, R. Samuel, K. M. Bernal Ramos, *Macromolecules* **2010**, *43*, 5222-5232.

Tabla 4. Exploración para optimizar la síntesis del xantato **85**.


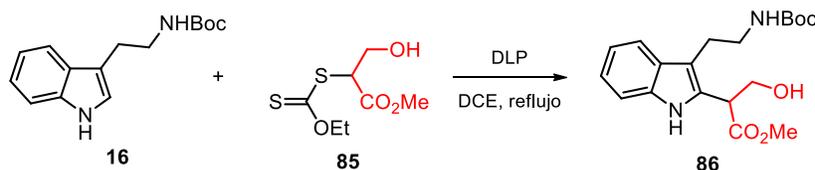
Ensayo	Condiciones	Rendimiento
1	1.1 eq de KSC(S)OEt, MeCN, t. a., 1 h	32%
2	1.1 eq de KSC(S)OEt, MeCN, 50 °C, 1 h	35%
3	1.1 eq de KSC(S)OEt, acetona, t. a., 1 h	23%
4	5 eq de NaI, acetona, t. a., 24 h	N. R.
5	a) 5 eq de NaI, acetona, reflujo, 17 h b) 1.1 eq de KSC(S)OEt, MeCN, t. a., 2 h	81%
6	a) 5eq de NaI, acetona, reflujo, 17 h b) 1.1 eq de KSC(S)OEt, acetona, t. a., 1 h	87%

Dados los buenos resultados que se habían alcanzado con el yoduro proveniente de la clorohidrina **87b**, se intentó efectuar la síntesis del primero de manera directa, en un solo paso. Fue de esta manera que se encontró un informe en el cual **87c** había sido preparado a partir de acrilato de metilo (**88**) utilizando yodo (I_2) y el ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) en dimetilsulfóxido (DMSO).³⁵ Aunque el compuesto se obtuvo bajo estas condiciones de reacción, el rendimiento de su síntesis resultó ser muy bajo (Esquema 22), razón por la cual se tomó la decisión de mantener la ruta de síntesis ya establecida, que si bien involucra 3 transformaciones, la eficiencia es mucho mayor.


Esquema 22. Síntesis directa de la yodohidrina **87c**.

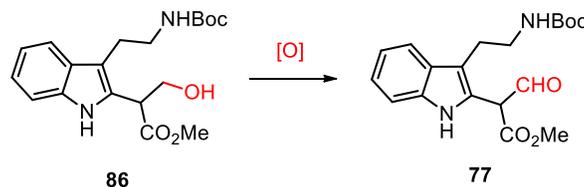
Una vez preparada una cantidad suficiente del xantato **85**, este se utilizó en diversos ensayos de la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática junto con la triptamina *N*-Boc (Tabla 5). Es importante hacer mención que en ninguno de los ensayos realizados, el compuesto indólico se consumió completamente, encontrándose que el tiempo ideal para la transformación eran 4 h, ya que si el experimento se prolongaba por un lapso mayor, la cantidad de subproductos aumentaba considerablemente. Además, se observó que los mejores resultados se presentaron cuando el peróxido se adicionaba continuamente disuelto en dicloroetano (DCE) a la reacción en vez de añadirlo en porciones sólidas cada hora. Otro aspecto destacable fue que la cantidad de DLP debía ser menor a la del xantato utilizado.

³⁵ J. M. Moorthy, K. Senapati, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6287-6290.

Tabla 5. Exploración para optimizar la síntesis del indol **86** a través de la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática.


Ensayo	Xantato	DLP	Tiempo (h)	Rendimiento
1	2 eq	2 eq (sólido)	3	53%
2	2 eq	1.8 eq (disolución)	4	65%
3	1.5 eq	1.8 eq (disolución)	2	51%
4	1.75 eq	1.8 eq (disolución)	4	69%

Finalizada esta parte, los esfuerzos se encauzaron a la oxidación del alcohol primario presente en **86**, seleccionando varias metodologías que pudieran llevar al aldehído **77** de forma rápida, sencilla y con buen rendimiento; fue por esto que los agentes oxidantes IBX,³⁶ el reactivo de Dess-Martin³⁷ y el clorocromato de piridinio (PCC)³⁸ fueron probados (Tabla 6). La materia prima se consumía en cada uno de los ensayos efectuados, sin embargo, lo que se observó fue una mezcla compleja de compuestos, sin obtenerse algún producto mayoritario.

Tabla 6. Ensayos realizados para la oxidación del alcohol **86**.


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	IBX, DMSO, t. a. ^{36a}	N. R.
2	IBX, AcOEt, reflujo ^{36b}	N. R.
3	Dess-Martin, CH ₂ Cl ₂ , t. a. ³⁷	N. R.
4	PCC, CH ₂ Cl ₂ , t. a. ³⁸	N. R.

Esta serie de resultados poco alentadores hizo que de nueva cuenta se modificara la estrategia a seguir. Se pensó entonces en alquilar la triptamina *N*-Boc (**16**) con un xantato que ya incorporara el grupo formilo en su estructura, este compuesto correspondería a la estructura **91**, y la molécula a partir de la cual se prepararía sería el ditiocarbonato **90** (obtenido de la reacción entre el cloroacetato de metilo y la sal de xantato). Para ello se siguió la metodología desarrollada por Tanabe, en la cual diversos ésteres son formilados al hacer uso de formiato de metilo, TiCl₄ y trietilamina (Et₃N).³⁹ Siguiendo las mismas condiciones de reacción se procedió a formular el compuesto **90**, sin embargo, el resultado de este experimento no fue el esperado, y en lugar de obtener **91**, se comprobó la presencia del metoxiacrilato **92** por las

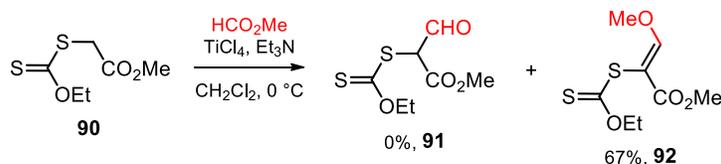
³⁶ (a) M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022. (b) J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.

³⁷ (a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) A. K. Ghosh, J. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 66-69.

³⁸ P. M. Gannett, D. L. Nagel, P. J. Reilly, T. Lawson, J. Sharpe, B. Toth, *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 1064-1071.

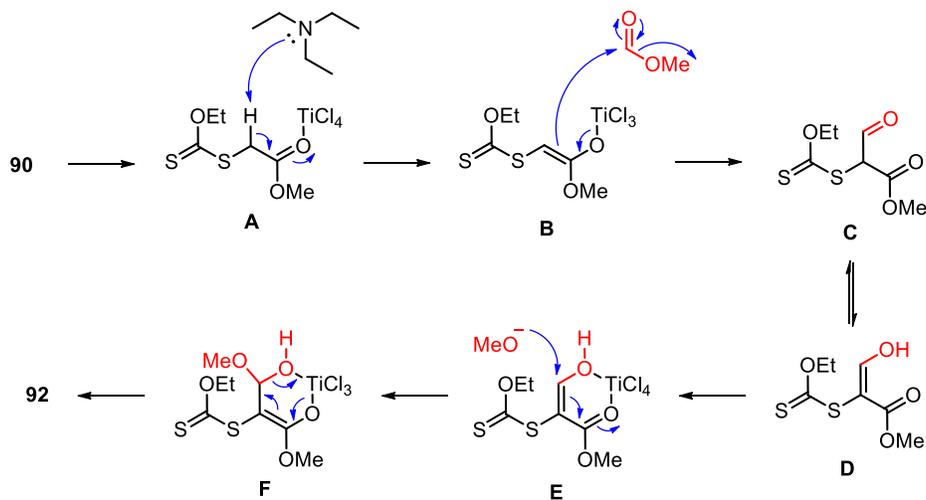
³⁹ H. Nakatsuji, H. Nishikado, K. Ueno, Y. Tanabe, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258-4261.

técnicas espectroscópicas usuales (Esquema 23). El ion molecular del compuesto fue a m/z 236, en el espectro de resonancia magnética de hidrógeno se observaron dos señales simples correspondientes a sustituyentes metilo y además el cuarteto de un metileno, todos ellos bases de oxígeno, una señal simple sumamente desplazada (7.90 ppm) y una señal triple que corresponde a un metilo conectado a metileno. En el espectro de resonancia magnética de carbono lo más destacado fue la presencia del tiocarbonilo, de un carbonilo de éster y dos carbonos olefinicos, siendo uno de ellos un metino base de oxígeno. La geometría del doble enlace se propone como tipo (*Z*), dado que la señal del alqueno aparece a campo tan bajo, en virtud de que sufre desprotección adicional dada la cercanía del grupo carboximetilo.



Esquema 23. Obtención del metoxiacrilato **92**.

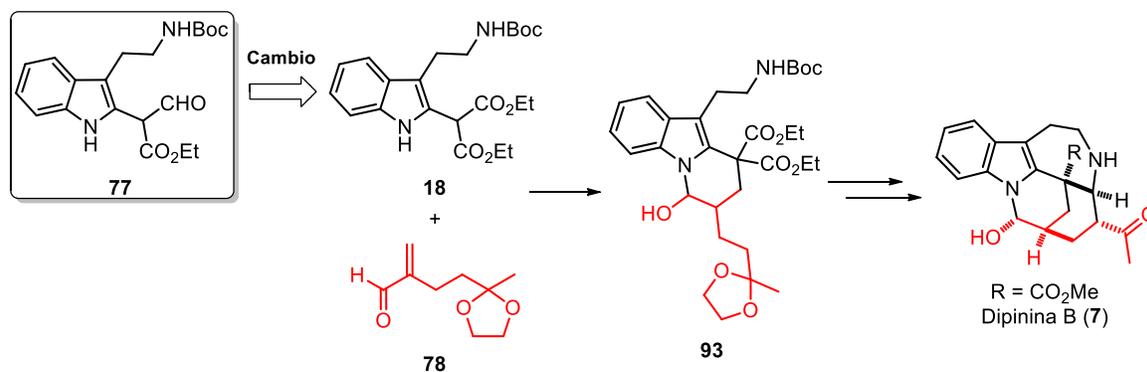
Para justificar la formación del vinilxantato **92** se propuso el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 24. La transformación inicia con la reacción ácido-base entre el acetato de metilo y la Et_3N (**A**), enseguida el enolato de titanio resultante se condensa con una molécula de formiato de metilo (**B**), generando así el compuesto deseado (**C**). Luego este último tautomeriza al enol (**D**) y, dada la presencia de ácido del Lewis en el medio, se forma el complejo (**E**), que es susceptible al proceso adición-eliminación por parte de una molécula de metóxido, que da origen al compuesto **92**.



Esquema 24. Posible mecanismo de reacción que explica la formación del compuesto **92**.

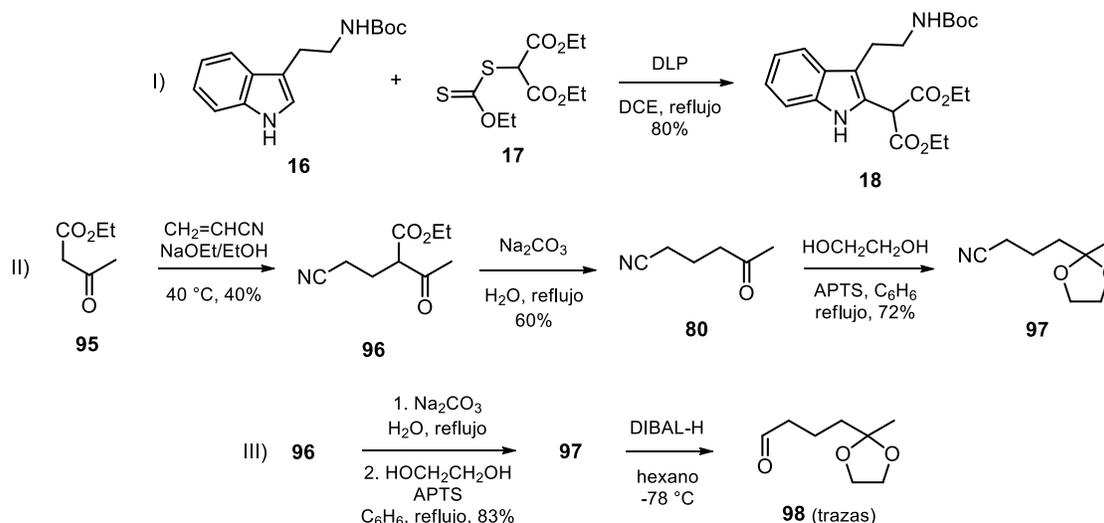
VI.1.3 Primera modificación de la ruta de síntesis para la dipinina B

Debido a lo complicado que resultó la preparación del compuesto **77**, se optó por sustituir éste por el indol **18**, cuya preparación ya se había descrito,⁴ además de ser un sustrato efectivo en las condensaciones con sistemas insaturados (Esquema 25).



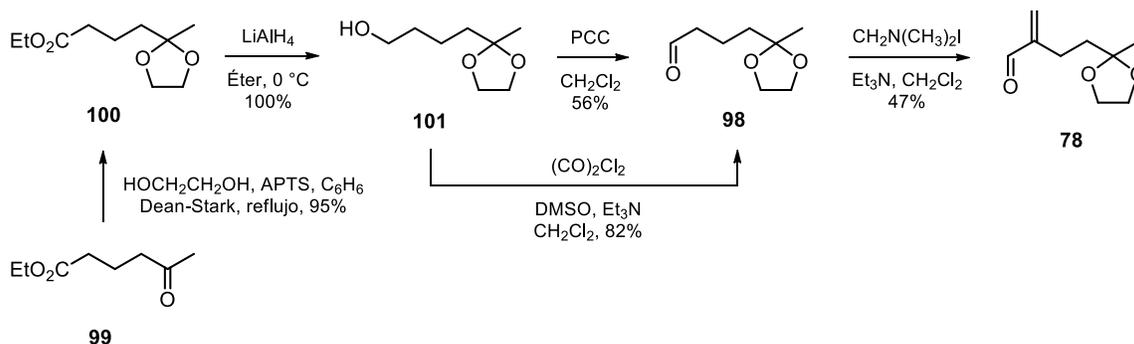
Lo primero que se efectuó fue la preparación del malonato **18** por medio de la reacción de sustitución radicalaria, y para ello se hicieron reaccionar la triptamina *N*-Boc (**16**) y el ditiocarbonato **17**. Es importante señalar que la obtención del producto pudo ser optimizada en comparación con el reporte previo,⁴ encontrando que el proceso puede ocurrir en solo 4 h y utilizando únicamente 1.5 equivalente de xantato y 1.8 equivalentes de DLP (I, Esquema 26), siendo determinante la pureza del ditiocarbonato, el cual al momento de ser preparado fue prácticamente el único producto. Sin embargo, si el crudo no es purificado, el rendimiento de la reacción de alquilación sobre la triptamina *N*-Boc es hasta un 20% más bajo. Para el caso del aldehído **78**, primero se planeó y ejecutó su síntesis partiendo del acetoacetato de etilo (**95**), el cual se hizo reaccionar con acrilonitrilo en medio básico, de acuerdo a la metodología descrita por Ozaki *et al.*,⁴⁰ produciendo el aducto de Michael en rendimiento bajo. Luego, la hidrólisis alcalina del compuesto 1,3-dicarbonílico **96** a la temperatura de ebullición del agua condujo a la cianocetona **80**, cuya protección del grupo carbonilo se hizo enseguida con etilenglicol en medio ácido (II, Esquema 26). Tratando de aumentar los rendimientos, sobre todo en las reacciones de descarboxilación y protección, se encontró que si el crudo de la hidrólisis del aducto **96** es sometido sin purificar a la reacción de protección, ambos procesos toman lugar con mucho mayor rendimiento. Después de optimizar la preparación del nitrilo **96**, se procedió a intentar la reducción del grupo nitrilo, con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), sin embargo, esta reacción resultó ser ineficiente, debido a que solo pudo detectarse el aldehído **97** en muy bajo rendimiento, junto con la materia prima que no reaccionó y productos de polaridad mayor (III, Esquema 26).

⁴⁰ S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Nagase, Y. Ike, H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 893-896.



Esquema 26. Síntesis del compuesto indólico **18** y ruta fallida para la preparación de aldehído **98**.

Por lo anterior se optó por implementar la misma estrategia que utilizó Green⁴¹ para preparar el aldehído alifático **98**, iniciando la secuencia empleando el 5-oxohexanoato de etilo (**99**) como materia prima, formando primero el dioxolano **100**, y posteriormente reduciendo el grupo funcional éster al alcohol primario **101** con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4). Enseguida, se intentó la oxidación del hidroxilo con PCC, obteniendo el aldehído esperado en un rendimiento moderado (56%). Este resultado fue mejorado considerablemente al emplearse la oxidación de Swern (82%).⁴² Por último, se realizó la metilación del aldehído bajo el protocolo Eschenmoser,⁴³ generándose el enal deseado **78**, por vez primera, con un rendimiento global del 37% a partir del compuesto dicarbonílico **99** (Esquema 27).



Esquema 27. Primera ruta de síntesis planteada para el aldehído insaturado **78**.

Después de haber preparado **78**, se buscó la optimización de su síntesis dado que este compuesto correspondía a una de las materias de partida, y para ello se encontró un artículo en el cual se describe cómo el éster **100** fue reducido directamente al aldehído con DIBAL-H.⁴⁴ En este trabajo el experimento se llevó a cabo tanto con el agente reductor diluido en tolueno como en cloruro de metileno, siendo este último ensayo el que dio los mejores

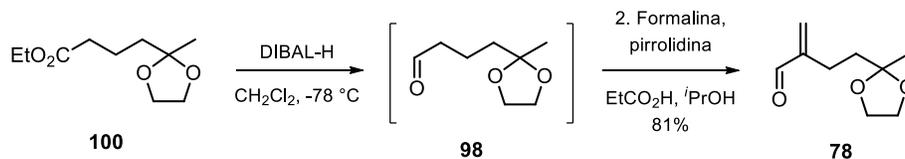
⁴¹ F. Ameer, R. G. F. Files, I. R. Green, K. S. Nagabushana, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 369-380.

⁴² J. R. Backes, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2777-2785.

⁴³ H. Li, J. C. Yoo, J. H. Hong, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acid* **2008**, *27*, 1238-1249.

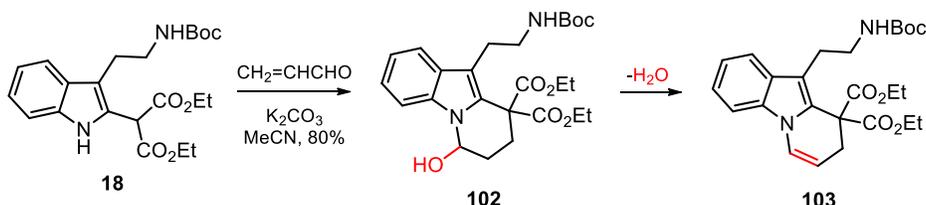
⁴⁴ F. A. Davis, H. Zhang, S. H. Lee, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 759-762.

resultados. Adicionalmente, como la reducción del grupo éster fue un proceso sumamente limpio, se optó por utilizar el crudo de reacción en el proceso de metilación, pero ahora bajo las condiciones clásicas de Mannich,⁴⁵ obteniéndose el compuesto insaturado **78** en muy buen rendimiento para ambas etapas, siendo éste del 74% a partir del 5-oxohexanoato de etilo (**99**) (Esquema 28).



Esquema 28. Optimización de la síntesis del aldehído insaturado **78**.

Antes de condensar el indol **18** con el compuesto carbonílico **78** se evaluó primero el proceso, ya que la experiencia que se tenía era la de condensar el indol con un éster α,β -insaturado (acrilato de etilo), más no con un aldehído, por esta razón se realizó la reacción entre el indol mencionado y un aldehído insaturado más simple (acroleína), obteniendo el aminol **102** en muy buen rendimiento. La identidad de **102** se corroboró por los métodos espectroscópicos usuales, destacando en el espectro de resonancia magnética de protón la señal perteneciente al metino enlazado a los átomos de nitrógeno y oxígeno en 5.99 ppm y en el espectro de infrarrojo (IR) la banda intensa y ancha en 3401 cm^{-1} , la cual es característica de un alcohol. Si bien pudo aislarse y caracterizarse de manera completa el triciclo **102**, resultó ser inestable ya que al solubilizarse en disolventes tales como diclorometano, cloroformo y metanol, o incluso al ser almacenado por algunos días en refrigeración, se descomponía, produciéndose mayoritariamente un nuevo compuesto, cuya caracterización por resonancia de carbono indicó que se trataba del producto de deshidratación **103**, debido a la presencia de dos nuevas señales provenientes de carbonos olefinicos y la desaparición de los carbonos alifáticos; además en el espectro de resonancia de hidrógeno se observaron las señales de los protones presentes en el alqueno (Esquema 29).



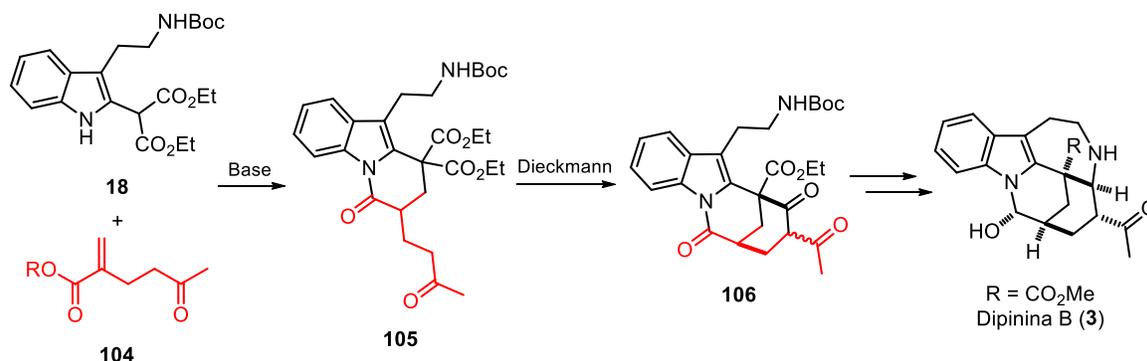
Esquema 29. Evaluación de la reactividad del indol **18** con un aldehído insaturado simple.

VI.1.4 Segunda modificación de la ruta de síntesis para la dipinina B

Debido a la facilidad con la que se presenta la deshidratación en el aminoalcohol **102**, se decidió no implementar la condensación con el aldehído **78**, y en su lugar se planteó sustituirlo por el cetoéster **104**, lo que conllevaría a la formación de la lactama **105**, estructuralmente más estable que su variante aminoalcohólica. La ventaja que se presenta al utilizar el éster **104** es que por este medio no sería necesaria la protección de la metilcetona.

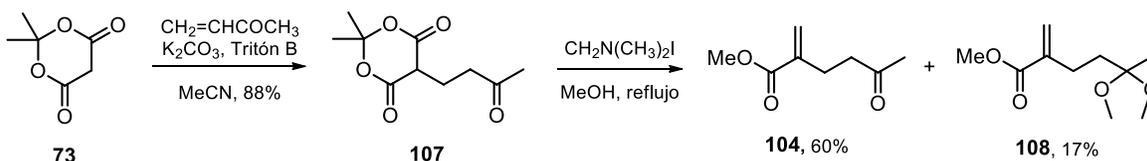
⁴⁵ (a) A. Erkkilä, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2538-2541. (b) A. Erkkilä, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4205-4216.

También se propone que la lactama **105** podría ser transformada al tetraciclo **106**, a través de una condensación de Dieckmann, y este último transformado mediante manipulaciones adecuadas a la dipinina B (**7**) (Esquema 30).



Esquema 30. Segunda modificación de la ruta de síntesis para la dipinina B (3).

Se procedió entonces a realizar la síntesis del éster insaturado **104**, y para ello primero se realizó la alquilación del ácido de Meldrum (**73**) con metil vinil cetona en acetonitrilo, empleando como bases el carbonato de potasio (K₂CO₃) y el Tritón B a 60 °C, tal como se encuentra documentado.⁴⁶ El rendimiento de la reacción resultó ser muy bueno, y enseguida el producto de alquilación **107** reaccionó con la sal de Eschenmoser en metanol para generar el éster deseado **104** en un rendimiento moderado (Esquema 31), además del cetal **108** en rendimiento bajo; ambos compuestos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas comunes.⁴⁷ La ventaja que se tiene al preparar el compuesto 1,5-dicarbonílico **104** es que se reducen las etapas de síntesis correspondientes a la protección y desprotección de la metilcetona.



Esquema 31. Ruta de síntesis para el éster **104**.

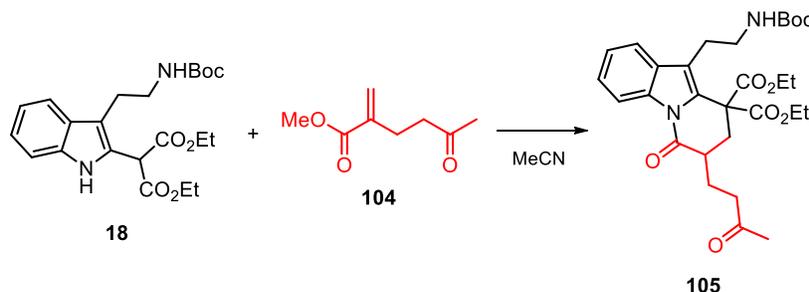
Después de obtener **104**, este se empleó en la condensación con el derivado indólico **18**, y para ello se llevaron a cabo los ensayos que se describen en la Tabla 7. En un primer ensayo, se logró preparar el compuesto deseado aunque en bajo rendimiento, utilizando las condiciones de reacción que se habían manejado hasta ese momento para este tipo de condensaciones (ensayo 1). El bajo rendimiento puede justificarse por la formación de otros compuestos minoritarios, además de la descomposición de la materia prima. Debido a esto, los siguientes experimentos se ejecutaron a una temperatura menor (50 °C) y adicionalmente se incorporó un agente de transferencia de fases [cloruro de benciltrietilamonio (TEBA)] dada la naturaleza de la base utilizada. El resultado fue la obtención del triciclo deseado en mayor rendimiento, empleando tanto K₂CO₃ (ensayo 2) como el carbonato de sodio (Na₂CO₃) (ensayo 3). Pudo mejorarse aún más el resultado elevando la temperatura de la

⁴⁶ (a) M. S. Chande, R. R. Khanwelkar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7787-7792. (b) C. C. Chan, X. Huang, *Synthesis*, **1984**, 224-225.

⁴⁷ B. Hin, P. Majer, T. Tsukamoto, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7365-7368.

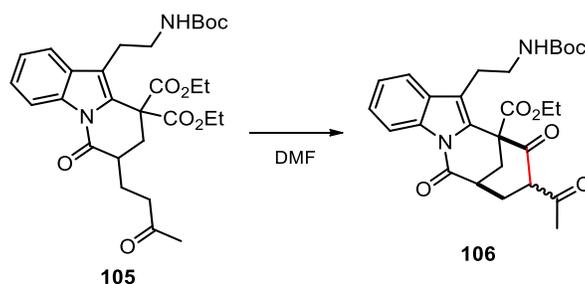
reacción (ensayo 4), e incluso no hubo variación al disminuir la cantidad de base a la mitad (ensayo 5). Otras variaciones como lo fueron la utilización de microondas (ensayo 6) y el uso de Cs_2CO_3 (ensayo 7) no dieron los resultados deseados y sólo llevaron a la formación de trazas del producto. Es importante señalar que en ninguna de las reacciones presentadas en la tabla, la materia prima se consumió completamente.

Tabla 7. Exploración para optimizar la síntesis del compuesto tricíclico **105**.



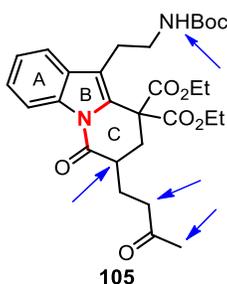
Ensayo	Condiciones	Rendimiento
1	104 (2.5 eq), K_2CO_3 (9 eq), reflujo	40%
2	104 (1.5 eq), K_2CO_3 (9 eq), TEBA (1.5 eq), 50 °C	54%
3	104 (1.5 eq), Na_2CO_3 (9 eq), TEBA (1.5 eq), 50 °C	53%
4	104 (1.5 eq), Na_2CO_3 (9 eq), TEBA (1.5 eq), reflujo	62%
5	104 (1.5 eq), Na_2CO_3 (4.5 eq), TEBA (1.5 eq), reflujo	60%
6	104 (1.5 eq), Na_2CO_3 (9 eq), TEBA (1.5 eq), microondas (30 min, 100 W, 80 °C)	Trazas
7	104 (1.5 eq), Cs_2CO_3 (9 eq), TEBA (1.5 eq), MeCN, reflujo	Trazas

Después de haber encontrado las condiciones idóneas para sintetizar el piridoindol **105**, se procedió a preparar el sistema tetracíclico **106** por medio de una condensación intramolecular o reacción de Dieckmann (Tabla 8). Para ello, se intentó llevar a cabo la ciclación usando hidruro de sodio (NaH) como base en *N,N*-dimetilformamida (DMF), de acuerdo a lo descrito por Chande^{46a} (ensayo 1), sin embargo, el resultado fue descomposición total de la materia prima. Este resultado adverso se justificó primero con base en la temperatura de la reacción, la cual podría ser demasiado baja, debido a ello en los siguientes experimentos la temperatura fue aumentada, aunque esta variación tampoco brindó los resultados deseados, observando únicamente la descomposición de la materia prima (ensayos 2 y 3).

Tabla 8. Ensayos realizados para la síntesis del tetraciclo **106** mediante una reacción de Dieckmann.


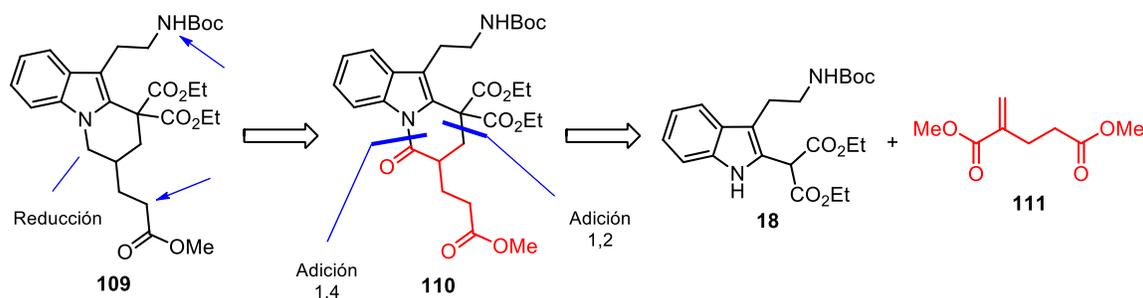
Ensayo	Condiciones	Resultado
1	NaH (3 eq), 10 °C, 4 h	Descomposición
2	NaH (3 eq), t. a., 18 h	Descomposición
3	NaH (3 eq), 65 °C, 4 h	Descomposición

Se proponen dos explicaciones del porqué la condensación de Dieckmann de **105** no generó **106**, la primera de ellas tendría que ver con la rigidez estructural, dado que tres de los seis átomos del anillo C poseen hibridación sp^2 (átomos en rojo), y la segunda con la existencia de un gran número de hidrógenos ácidos presentes en la molécula (señalados con flechas azules) (Figura 7)].


Figura 7. Posibles razones de la falla en la reacción de Dieckmann en el compuesto **105**.

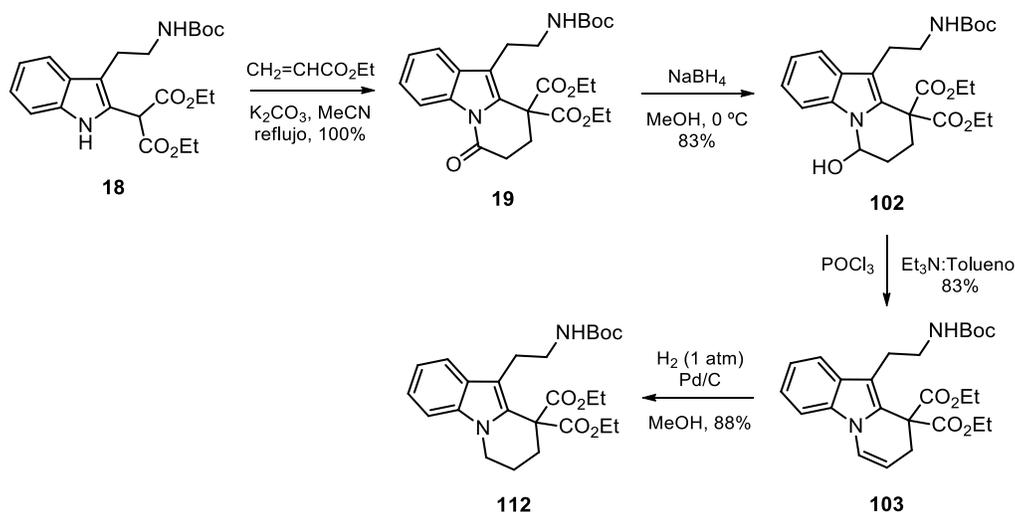
VI.1.5 Propuesta de síntesis para la preparación del esqueleto de la dipinina B

Para comprobar la teoría previamente planteada, se propusieron algunas modificaciones a la molécula **105**, siendo la primera la sustitución del grupo funcional metilcetona por un carboxilato de alquilo, buscando con ello disminuir el número de protones ácidos presentes en la estructura; y la segunda modificación correspondió a la reducción del grupo carbonilo presente en el anillo C, con el fin de hacer más flexible el ciclo, generando la molécula **109** (Esquema 32). Es fácil concluir que con el nuevo compuesto **109** no sería posible llegar al alcaloide dipinina B, sin embargo, se decidió abandonar la síntesis total del producto natural, y centrar todos los esfuerzos en la obtención del esqueleto pentacíclico del alcaloide, justificando esto por la ausencia de metodologías de síntesis en la bibliografía para ese tipo de sistemas. Adicionalmente, si el objetivo anterior fuera alcanzado, la nueva secuencia podría ser un sustento más sólido para llevar a cabo la obtención de la dipinina B en un futuro.



Esquema 32. Retrosíntesis planteada para el compuesto indólico **109**.

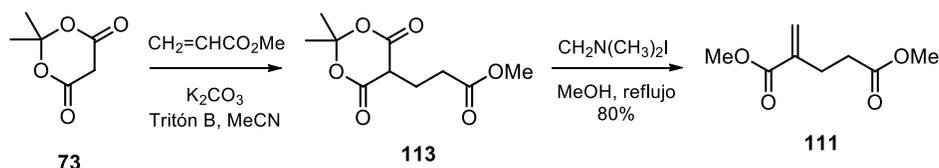
Antes de llevar a cabo la propuesta anterior, se realizó un estudio modelo con una molécula tricíclica similar a **109**, pero estructuralmente más simple. Este compuesto correspondió a la estructura **19**, preparado a través de la condensación de **18** con acrilato de etilo en alto rendimiento. Es importante hacer mención que, en un principio, se intentó la reducción directa del carbonilo de la lactama al metileno usando el complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, sin embargo, de la reacción sólo pudo recuperarse materia prima y una pequeña cantidad del alcohol **102**. La desoxigenación de la amida cíclica **19** se logró reduciendo primero el carbonilo de la lactama con un exceso de borohidruro de sodio (NaBH_4), lo cual resultó ser un tanto sorprendente, ya que de forma general los carbonilos de amidas no se reducen bajo estas condiciones de reacción, pero si se analiza detenidamente la estructura, el par de electrones del átomo de nitrógeno no participan en la deslocalización electrónica con el carbonilo, debido a que éstos están comprometidos en la resonancia del sistema indólico. A continuación, la deshidratación del alcohol procedió haciendo uso de oxitricloruro de fósforo (POCl_3) en una mezcla de tolueno y Et_3N ,⁴⁸ lo cual dio lugar a la formación del alqueno disustituido **103**. Como este proceso resultó ser muy limpio, se optó por emplear el crudo de esta transformación en la reacción de hidrogenación del doble enlace con Pd/C como catalizador, generándose el compuesto **112** en 61% a partir del indol **18** (Esquema 33).



Esquema 33. Estudio modelo realizado para demostrar que la desoxigenación del compuesto **19** es posible.

⁴⁸ H. Achenbach, B. DÜthorn, R. Waibel, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1159-1164.

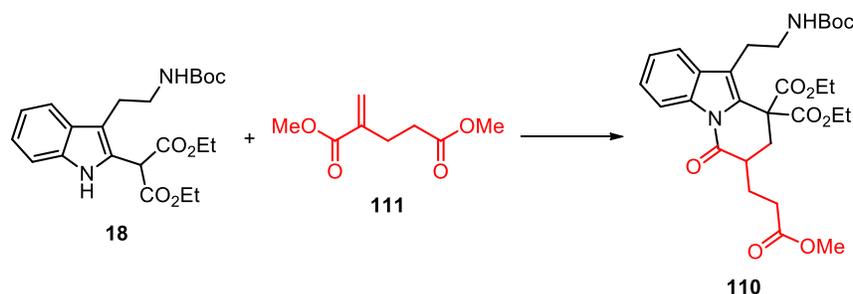
Después de haber conseguido la desoxigenación del sistema modelo, se procedió a hacer lo mismo pero ahora con el compuesto **110**, el cual fue preparado mediante la reacción del indol disustituido **18** con el diéster **111**. La síntesis de éste parte del ácido de Meldrum (**73**), que fue alquilado con acrilato de metilo bajo condiciones básicas⁴⁶, para generar el aducto de Michael **113** que se hizo reaccionar con la sal de Eschenmoser y metanol produciendo el diéster **111** en un rendimiento alto (Esquema 34).⁴⁷



Esquema 34. Síntesis del diéster insaturado **111**.

Una vez preparado el glutarato **111**, se hizo reaccionar con el indol **18**, y para alcanzar el resultado óptimo, se efectuaron diversos ensayos con el fin de encontrar las mejores condiciones de reacción (Tabla 9). Así pudo demostrarse que si bien la utilización de una base fuerte promueve la formación del compuesto **19**,⁴ no ocurre lo mismo con el triciclo **110**, ya que bajo estas condiciones no hay reacción alguna, recuperándose solo la materia prima (ensayo 1). Los demás experimentos se basaron en los ensayos realizados para la síntesis del piridoindol **105**, observando que la cantidad del compuesto deseado dependía de la presencia de un agente de transferencia de fase (TEBA) dada la naturaleza inorgánica de la base utilizada (ensayos 2 y 3) y de la cantidad de éster α,β -insaturado adicionado (ensayo 4). Fue este último experimento el que brindó los mejores resultados, permitiendo la obtención de **110** en muy buen rendimiento, y que parte del exceso del glutarato utilizado puede recuperarse al momento de purificar el producto.

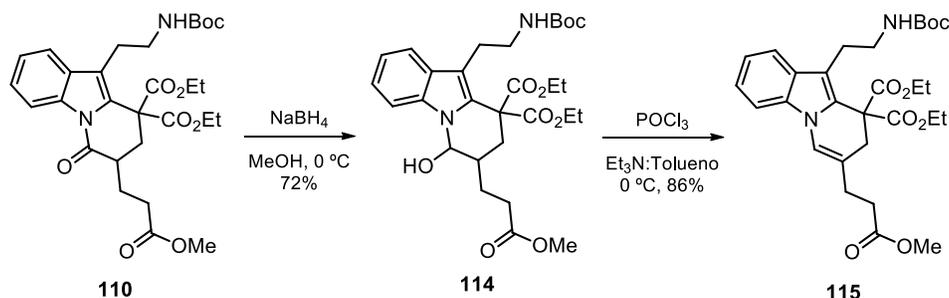
Tabla 9. Exploración para optimizar la síntesis del piridoindol **110**.



Ensayo	Condiciones	Rendimiento
1	1.5 eq de 111 , NaH, THF, t. a.	N. R.
2	1.5 eq de 111 , Na ₂ CO ₃ , MeCN, reflujo	10%
3	1.5 eq de 111 , Na ₂ CO ₃ , TEBA, MeCN, reflujo	68%
4	3 eq de 111 , Na ₂ CO ₃ , TEBA, MeCN, reflujo	86%

Después de optimizar la preparación de **110**, esta molécula se sometió a la misma secuencia de reacciones aplicada a la estructura **19** con el fin de desoxigenar la lactama, comenzando con la reducción del carbonilo de la amida con NaBH₄, y su posterior deshidratación con

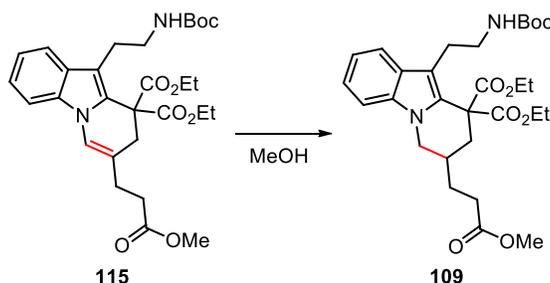
POCl_3 en medio básico, procediendo ambas transformaciones en buen rendimiento (Esquema 35).



Esquema 35. Transformaciones realizadas con el fin de desoxigenar la lactama **110**.

Enseguida se procedió a hidrogenar el alqueno **115**, encontrándose que las condiciones bajo las cuales se pudo obtener el triciclo **112** no eran efectivas para el alqueno trisustituido (ensayo 1), inclusive al llevar a cabo la reacción a una mayor presión (ensayo 2). Debido a esto, fue propuesto un cambio de catalizador para el siguiente experimento (ensayo 3), lo cual brindó resultados satisfactorios, dado que el producto de reducción se obtuvo en excelente rendimiento al utilizar 20% en peso del catalizador de Pearlman [$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$], el cual es un catalizador más activo si se compara con el Pd/C (Tabla 10). En resumen, una vez optimizada la preparación del compuesto **109**, se logró acceder a éste en un 50% de rendimiento global a partir del indol **18** en 4 etapas, quedando a disposición para realizar el estudio de la condensación de Dieckmann.

Tabla 10. Reducción del alqueno trisustituido **115**.



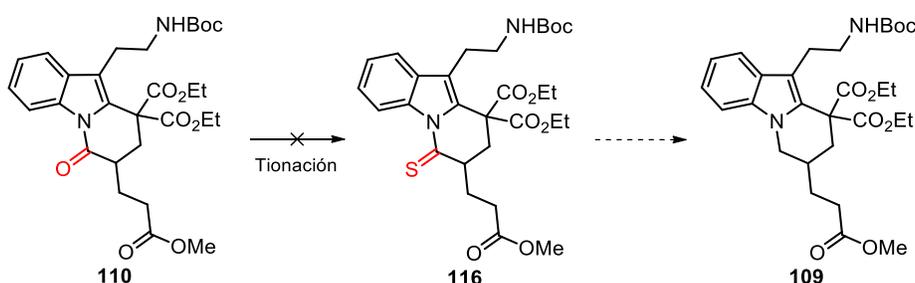
Ensayo	Condiciones	Rendimiento
1	H_2 (1 atm), Pd/C (10% en peso), 24 h	N. R.
2	H_2 (4 atm), Pd/C (10% en peso), 24 h	N. R.
3	H_2 (1 atm), Pd(OH) ₂ /C (20% en peso), 24 h	94%

Es importante señalar que al mismo tiempo que se procedía a obtener **109**, bajo las condiciones mencionadas, se manejó la posibilidad de generar ese mismo compuesto a través de una ruta más corta. Esta alternativa consistió en generar la tioamida derivada del piridoindol **110** mediante su reacción con un reactivo tionante (Tabla 11). Primero, la reacción se intentó con el reactivo de Lawesson,⁴⁹ observándose únicamente la descomposición de éste, permaneciendo la materia prima intacta (ensayo 1). Luego se probó

⁴⁹ D. B. England, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2792-2802.

la transformación con el pentasulfuro de fósforo⁵⁰ tanto a temperatura ambiente como a reflujo, sin embargo, la tiona deseada no se logró sintetizar y al igual que como ocurrió al emplear el reactivo de Lawesson, sólo se recuperó el material de inicio. La explicación atribuida a estos resultados adversos involucra factores estéricos y electrónicos, donde la presencia de la cadena en la posición alfa del carbonilo de la amida inhibe el acercamiento del agente tionante al centro reactivo, sobre todo en la utilización del reactivo de Lawesson que es más voluminoso. Además, desde el punto de vista electrónico, dado que la estabilización por resonancia en la lactama es prácticamente nula, porque el par de electrones del nitrógeno está comprometido en la resonancia del sistema heteroaromático, el átomo de oxígeno no posee la densidad electrónica necesaria para reaccionar con el agente tionante y así formar el intermediario de la reacción.

Tabla 11. Ensayos realizados para llevar a cabo la tionación de la lactama **110**.



Ensayo	Condiciones	Resultado
1	Lawesson, tolueno, reflujo	N. R.
2	P ₂ S ₅ , Et ₃ N, MeCN anhidro, t. a.	N. R.
3	P ₂ S ₅ , Et ₃ N, MeCN anhidro, reflujo	N. R.

VI.1.6 Ensayos de la reacción de Dieckmann para preparar el esqueleto tetracíclico ABDE de la dipinina B

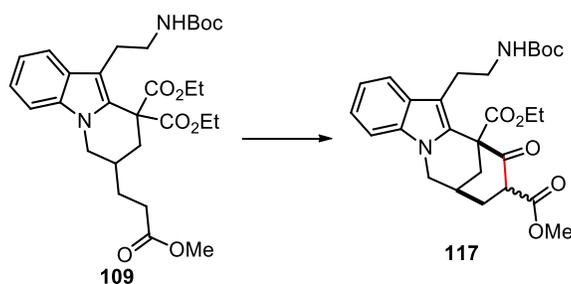
El estudio referente a la utilidad de la molécula **109** en la reacción de condensación de Dieckmann está resumido en la Tabla 12. La utilización de las bases más comunes para este tipo de reacciones no produjo el resultado esperado; así, cuando la reacción se realizó con NaH bajo las condiciones de Marshall,⁵¹ hubo sólo una descomposición severa (ensayo 1). Pensando que el tiempo de reacción fue excesivo en el primer ensayo, éste fue reducido. No obstante, la descomposición siguió observándose (ensayo 2). De igual forma, el uso de *tert*-butóxido de potasio⁵² (tBuOK) a distintas temperaturas tampoco llevó a los resultados esperados (ensayo 3 y 4), ocurriendo lo mismo al ser utilizada una solución de metóxido de sodio (NaOMe) en metanol⁵³ (ensayo 5) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en acetonitrilo (ensayo 6).

⁵⁰ S. B. Mandal, V. S. Giri, M. S. Sabeena, S. C. Pakrashi, S. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4236-4241.

⁵¹ J. A. Marshall, H. Faubl, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 948-955.

⁵² P. Chen, L. Cao, W. Tian, X. Wang, C. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8436-8438.

⁵³ J. Deng, B. Zhu, Z. Lu, H. Yu, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920-923.

Tabla 12. Ensayos realizados para la preparación del tetraciclo **117**.


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	NaH, DME anhidro, reflujo, 8 h	Descomposición
2	NaH, DME anhidro, reflujo, 2 h	Descomposición
3	^t BuOK, THF anhidro, t. a.	Descomposición
4	^t BuOK, THF anhidro, reflujo	Descomposición
5	NaOMe, MeOH anhidro, reflujo	Descomposición
6	DBU, MeCN anhidro, reflujo	N. R.

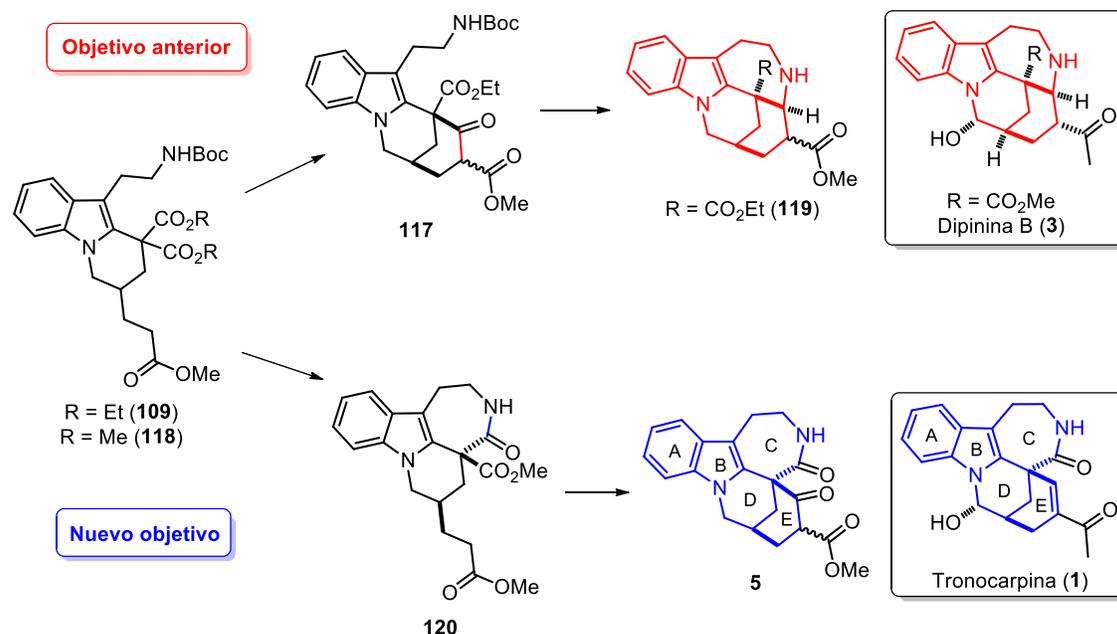
Dado lo anterior, pudiera pensarse que el factor estérico es el responsable de los resultados obtenidos, específicamente el volumen de los ésteres, los cuales estarían inhibiendo el acercamiento del enolato; además, de que posiblemente no se encuentren en una orientación adecuada para la reacción y a que interfieran en el cambio de conformación del anillo, necesario para que la reacción proceda. Lo único que puede concluirse de todo esto, es que el compuesto **109** no tolera la utilización de bases fuertes ni temperaturas de reacción elevadas.

Hasta este punto, si bien se contaba con un buen avance y algunos resultados destacados referentes a la preparación del esqueleto del producto natural dipinina (**3**), se optó por abandonar el desarrollo de esta síntesis debido al inconveniente que representó la preparación del sistema tetracíclico **117**. Por otra parte, para dar utilidad al trabajo realizado hasta ese momento, se manejó la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de otro tipo de sistemas que si bien no son moléculas naturales, podrían ser considerados intermediarios avanzados de tales productos naturales, y así la construcción de estos nuevos compuestos abriría el camino para su futura síntesis.

VI.2 Síntesis del núcleo estructural del alcaloide tronocarpina (**1**)

La búsqueda de un nuevo objetivo de trabajo que pudiera ser alcanzado teniendo como base los resultados obtenidos en el estudio previo hizo que la atención se centrara en el compuesto natural tronocarpina (**1**), del cual se propuso efectuar la construcción del sistema pentacíclico que compone a dicho alcaloide. El aspecto novedoso y sobresaliente que este objetivo representa es que sería el primer reporte sintético del sistema, dado que únicamente se han preparado intermediarios tetracíclicos que poseen el sistema ABCD o ABDE del producto natural. La variante implementada con respecto al intento de síntesis del esqueleto de la dipinina B (**3**) correspondería a efectuar primero la construcción del anillo C por medio de la secuencia desprotección-lactamización y hasta el final la generación del ciclo E mediante una condensación de Dieckmann. De esta manera, se propuso al compuesto **5** como la nueva

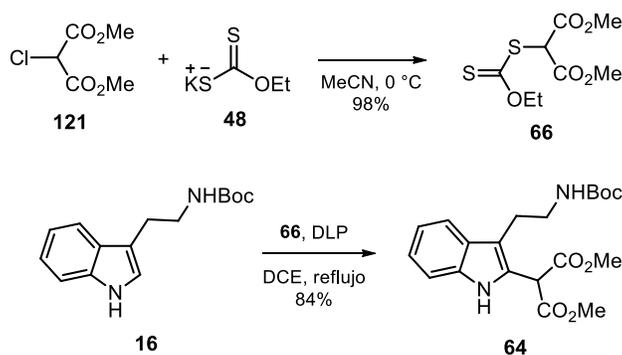
molécula a sintetizar, y el material de partida sería la variante dimética **118** para evitar la transesterificación de los ésteres dietílicos en **109**, puesto que se pretendería realizar uno de los ensayos de la condensación de Dieckmann con NaOMe (Esquema 36).



Esquema 36. Propuesta sintética para la síntesis del sistema pentacíclico **5**.

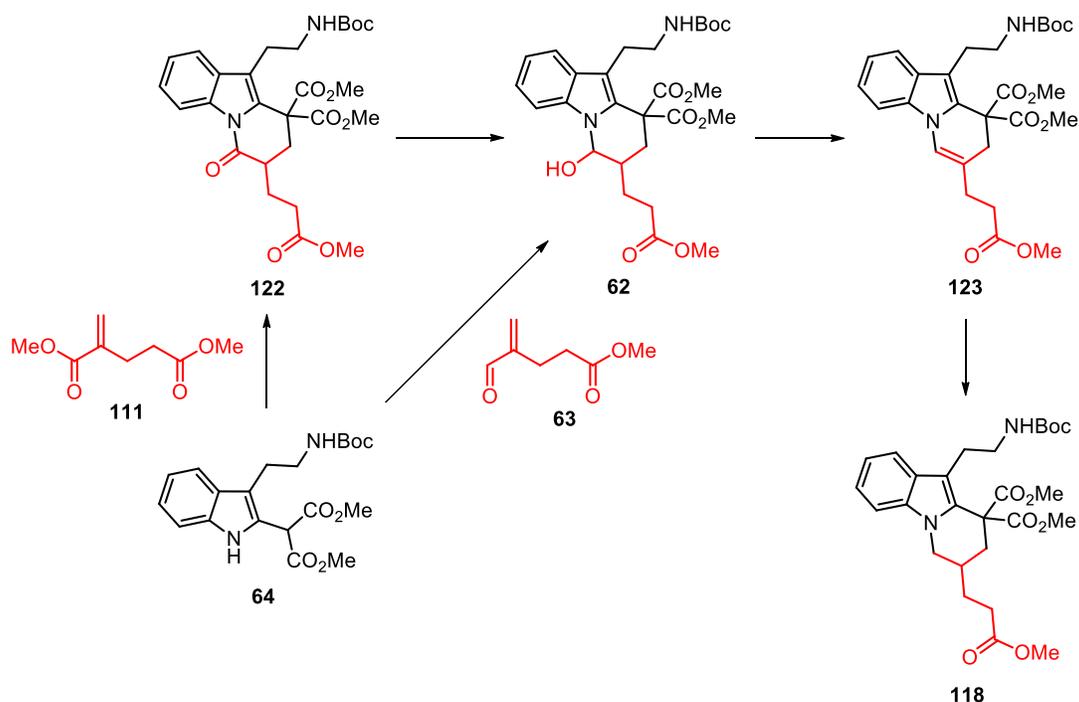
VI.2.1 Preparación de las materias primas

Para validar la anterior propuesta de síntesis, primero se preparó el piridoindol **118**, para lo cual fue necesario obtener el xantato **66**, a partir del cloromalonato de dimetilo (**121**) y la sal del ditiocarbonato de *O*-etilo (**48**) por medio de una reacción de sustitución nucleofílica. El ditiocarbonato generado fue empleado en la reacción de alquilación radicalaria sobre la triptamina *N*-Boc (**16**), que procedió de buena forma, ya que se accedió al compuesto indólico **64** en muy buen rendimiento, siendo este mayor que el de su variante dietilada **18** (80% vs 84%). Además tiene la ventaja de que el producto no requiere ser purificado por columna ya que una vez que se elimina el disolvente de la reacción y el exceso de peróxido es removido con hexano, el indol **64** precipita (Esquema 37).



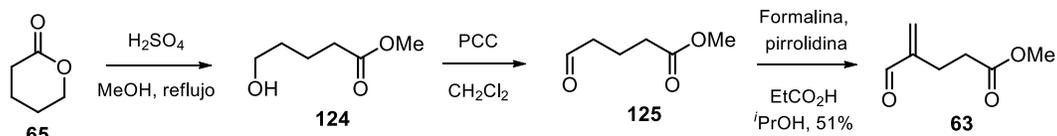
Esquema 37. Síntesis del compuesto indólico **64**.

Después de sintetizar el indol **64**, se pensó en utilizar la misma secuencia de reacciones que dieron origen al compuesto **109** (secuencia de adiciones 1,4 y 1,2, reducción del carbonilo de la lactama, eliminación del alcohol e hidrogenación del doble enlace). Sin embargo, para hacer más corta la secuencia, se propuso la sustitución del diéster **111** por el aldehído **63**, que al reaccionar con el indol **64** daría directamente el alcohol **62** (Esquema 38).



Esquema 38. Ruta propuesta más corta planteada para obtener el piridoindol **118**.

Por lo tanto, se tuvo que sintetizar el aldehído α,β -insaturado **63** y para ello se partió de la δ -valerolactona (**65**), la cual fue abierta en presencia de MeOH y cantidades catalíticas de ácido sulfúrico (H_2SO_4). A continuación, el hidroxiéster resultante **124** fue oxidado con PCC.⁵⁴ Por último, el crudo de la reacción de oxidación fue utilizado sin previa purificación en el proceso de metilación bajo las condiciones de Mannich⁵⁵, obteniéndose el aldehído deseado con un rendimiento del 51% para las tres etapas de síntesis (Esquema 39).



Esquema 39. Síntesis del aldehído insaturado **63**.

VI.2.2 Obtención del intermediario tetracíclico **120b**

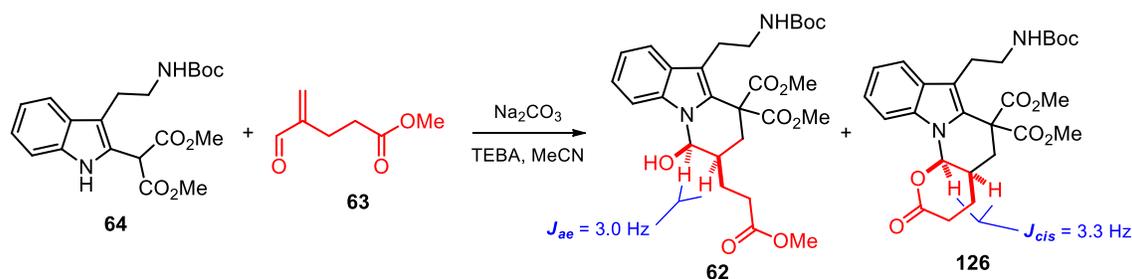
El compuesto **63** fue empleado para la obtención del aminol **62**, utilizando las condiciones de reacción que han dado mejores resultados para este tipo de experimentos (Tabla 13). Fue

⁵⁴ M. Huckstep, R. J. K. Taylor, M. P. L. Caton, *Synthesis* **1982**, 881-882.

⁵⁵ V. Terrason, A. van der Lee, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7875-7880.

así que el alcohol **62** se generó sin ningún inconveniente, sin embargo, junto con el producto esperado se detectó la presencia de otro compuesto. En el análisis del espectro de resonancia magnética de protón del nuevo compuesto, sólo se observaban dos metilos de éster y en su espectro de masas un ion molecular a m/z 500, fue así que se le asignó la estructura **126**, cuya formación proviene de la lactonización de **62**, promovida posiblemente por la temperatura de reacción (ensayo 1). Para tratar de verificar esta hipótesis y disminuir la proporción del éster cíclico y aumentar la cantidad del producto deseado, se realizaron ensayos adicionales a temperaturas menores. Los resultados de estos experimentos demostraron que tanto la velocidad de la reacción como la cantidad del éster cíclico dependen de la temperatura (ensayos 2, 3 y 4). El mayor rendimiento de **62** se presentó cuando el experimento se llevó a cabo a temperatura ambiente, además de que no se detectó presencia de lactona, todo esto a expensas del aumento en el tiempo de reacción. La configuración relativa de ambos compuestos fue determinada por RMN de ^1H , teniendo el metino base de oxígeno de la lactona **126** una constante de acoplamiento de 3.3 Hz, la cual se presenta en fusiones de anillos tipo *cis* ($J_{cis} \sim 4.0$ Hz, $J_{trans} \sim 9.0$ Hz).⁵⁶ En lo que concierne a la configuración relativa de **62**, se propuso que el hidroxilo y el sustituyente 3-propionilo se encuentran del mismo lado, dado que el acoplamiento entre los protones de los metinos es de 3.0 Hz, el cual se aproxima al valor establecido para acoplamientos de tipo axial-ecuatorial ($J_{ae} \sim 3.6$ Hz).⁵⁷

Tabla 13. Exploración para optimizar la síntesis del intermediario tricíclico **62**.



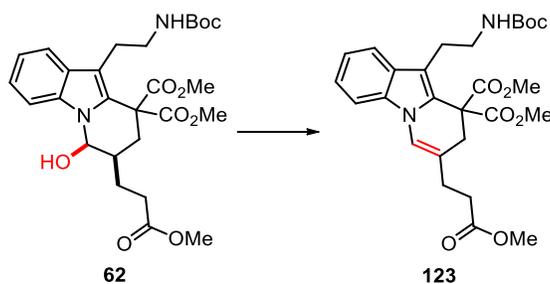
Ensayo	Temperatura	Tiempo	Producto 62:126 (%)
1	Reflujo	1.5 h	78:22 (77%)
2	65 °C	2 h	88:12 (87%)
3	45 °C	3 h	93:7 (84%)
4	T. a.	22 h	100:0 (90%)

Para la remoción del alcohol en **62** (Tabla 14), primero se empleó POCl_3 , generando el alqueno **123** en un rendimiento moderado (ensayo 1), el cual pudiese explicarse por la presencia de un sustituyente en el átomo de carbono vecino al alcohol que interfiere en el acercamiento de la base que sustrae el protón durante el proceso de eliminación. Por otra parte, se encontró que si la reacción se realiza con *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) en reflujo de acetona, el rendimiento aumenta hasta un 90% (ensayo 2).⁵⁸

⁵⁶ H. Dodziuk, M. Jaszński, W. Schilf, *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 639-646.

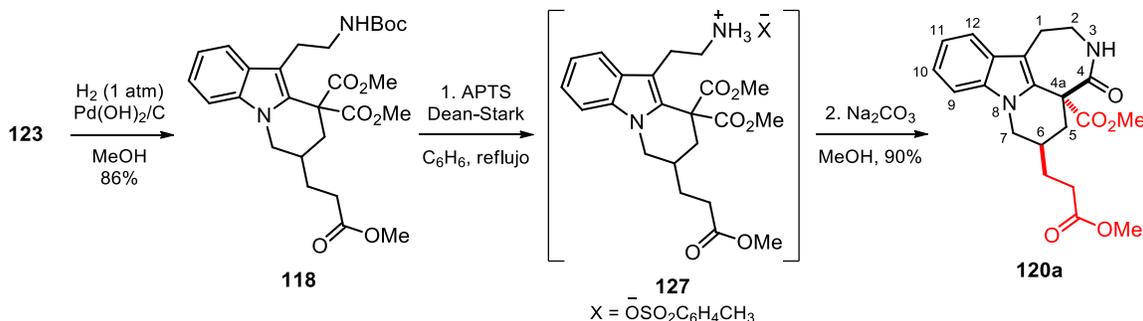
⁵⁷ E. W. Garbisch Jr., M. G. Griffith, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6543-6544.

⁵⁸ R. Sterzycycki, *Synthesis* **1979**, 724-725.

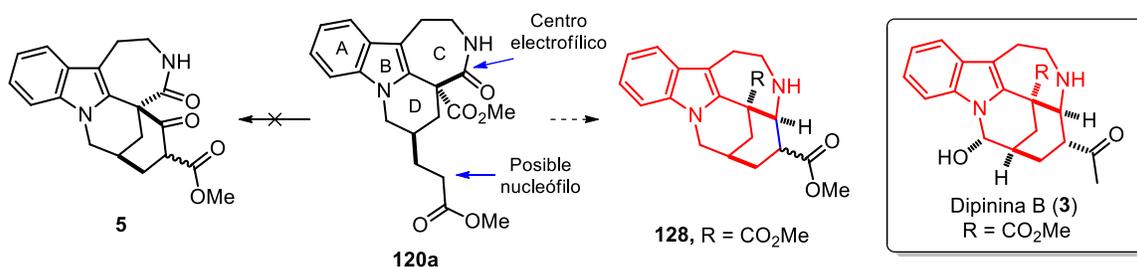
Tabla 14. Exploración para optimizar el proceso de deshidratación en el alcohol **62**.


Ensayo	Condiciones	Producto
1	POCl ₃ , Tolueno:Et ₃ N, 0 °C	67%
2	PPTS, acetona, reflujo	90%

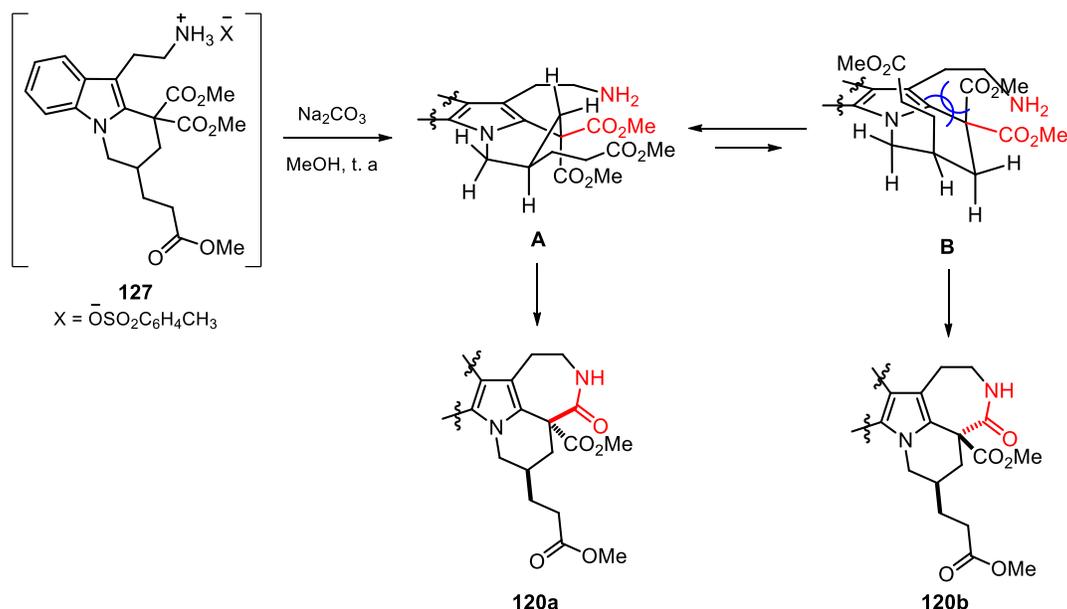
Para la reducción del doble enlace, se volvió hacer uso del catalizador de Pearlman y 1 atm de presión de hidrógeno, el producto deseado se obtuvo con buen rendimiento restando solamente la desprotección del átomo de nitrógeno y la posterior lactamización para la obtención del tetraciclo **120**. Para lograr esto último, se realizó un proceso *one-pot*, en el cual el piridoindol **118** se reflujo en benceno en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (APTS), y después de remover el disolvente, el crudo de reacción se redisolvió en MeOH y la sal de amonio proveniente de la desprotección (**127**) se liberó por acción del Na₂CO₃, lo que promovió la formación de la amida cíclica en un rendimiento elevado (Esquema 40).


Esquema 40. Síntesis del compuesto tetracíclico **120a**.

El aspecto que más llamó la atención en esta etapa fue que el tetraciclo **120a** se obtuvo prácticamente como único diastereoisómero, siendo determinada su configuración relativa a través del experimento NOESY. Desafortunadamente, el compuesto **120a** no resultaba ser útil para lograr la síntesis de **5**, dado que la configuración es opuesta en los centros C-4a y C-6. No obstante, es digno de comentar que si se hicieran las modificaciones adecuadas, el tetraciclo **120a** podría transformarse al nuevo sistema **128**, cuyo esqueleto forma parte de compuestos naturales tales como la dipinina B (**3**) (Esquema 41).

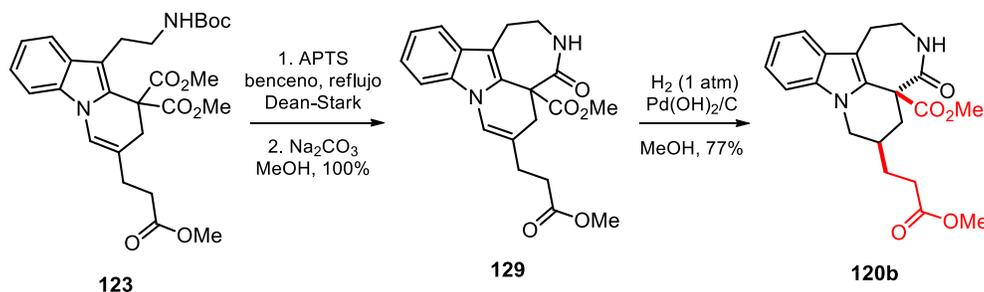

Esquema 41. Posible utilidad del tetraciclo **120a**.

A simple vista, el resultado estereoquímico fue sorprendente, pues se esperaría que la amina reaccionara con el grupo carboximetilo que se encuentra del lado opuesto de la cadena hidrocarbonada, dando como producto el compuesto **120b**. La explicación de este resultado inesperado puede deducirse haciendo el análisis de los modelos moleculares de los conformeros **A** y **B**, siendo el primero de ellos (**A**) el que posee una menor energía dado que dos de los tres sustituyentes en el anillo de 6 miembros (uno de los ésteres y la cadena hidrocarbonada) están localizados en posiciones ecuatoriales, en tanto que en la conformación **B**, sólo un grupo éster ocupa una posición ecuatorial. Lo anterior trae consigo el predominio del conformero **A**, y como el grupo éster más cercano a la amina es aquel que se encuentra en posición ecuatorial, la lactamización ocurre preferentemente sobre éste, lo que conduce al estereoisómero observado **120a** (Esquema 42).


Esquema 42. Explicación del resultado estereoquímico para el compuesto **120a**.

Basados en la hipótesis anterior, se propuso la manera de acceder al estereoisómero correcto. Para ello, se tuvo que hacer que ambos ésteres fueran espacialmente equivalentes, y la manera de lograrlo era suprimiendo el centro quiral existente en **118**. Dicho centro no estaría presente si se mantuviera el doble enlace del triciclo **123**, y con esta molécula se realizara la secuencia desprotección-lactamización. Por último, la hidrogenación del alqueno debería de ocurrir teóricamente por la cara menos impedida, y sería aquella en la que se encuentra la amida, enviando a la cadena lateral hacia el mismo lado donde está posicionado el grupo éster. La

validación de la propuesta inició con la preparación del compuesto **129** en excelente rendimiento, y después la hidrogenación del alqueno derivó en el tetraciclo **120b** tal y como se había previsto, e incluso mejor, ya que sólo se detectó el distereoisómero deseado (*syn*) (Esquema 43).



Esquema 43. Síntesis del diastereoisómero *cis* **120b**.

La configuración relativa de la molécula **120b** se estableció por medio del experimento NOESY, e inequívocamente asignada a través de la determinación de su estructura de rayos X, en la que se observan tanto la cadena lateral como el éster orientados hacia el mismo lado (Figura 8).

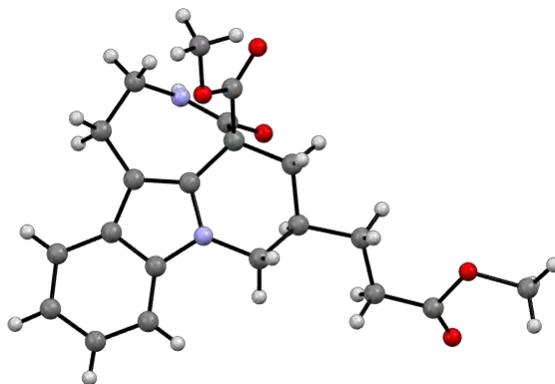
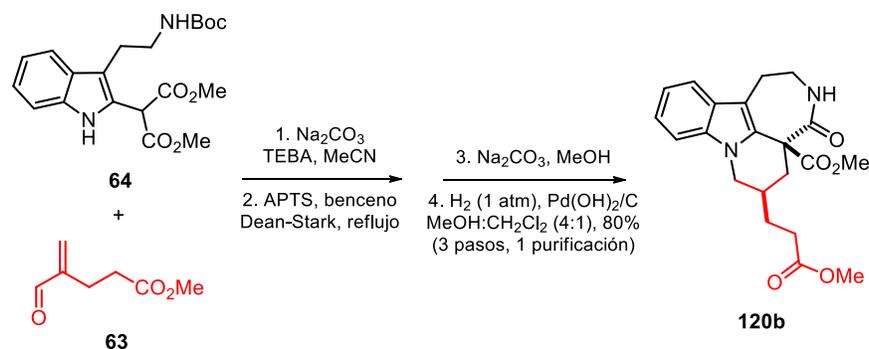


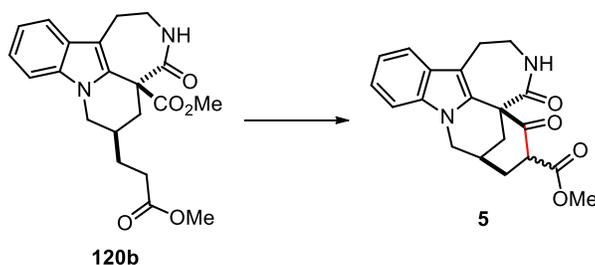
Figura 8. Estructura de rayos X del tetraciclo **120b**.

Hasta este punto, el compuesto **120b** había sido sintetizado en 4 etapas con un 62% de rendimiento global, el cual se elevó hasta un 80% al optimizar las condiciones de reacción (Esquema 44). El aumento en el rendimiento se dio por la utilización de los crudos de cada una de las transformaciones hechas. Adicionalmente, al aumento de la eficiencia de la reacción, se redujeron el número de purificaciones, necesiándose solamente una para obtener el tetraciclo. La utilización del cloruro de metileno en la reacción de hidrogenación, responde a la insolubilidad del residuo en metanol absoluto.


 Esquema 44. Optimización de la síntesis de **120b**.

VI.2.3 Síntesis del pentaciclo **5**, base estructural de la tronocarpina

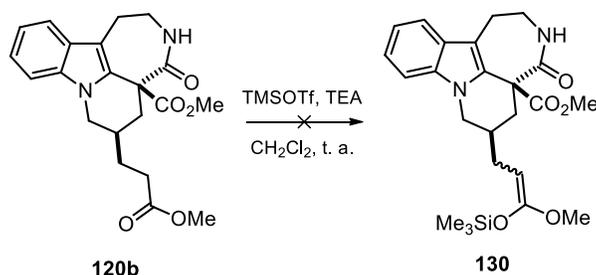
A continuación, se realizaron un par de experimentos con **120b**, para demostrar así la posible formación de un quinto anillo (Tabla 15). La base que se empleó para ambos ensayos fue el metóxido de sodio, en tanto que los disolventes seleccionados fueron MeOH (p.e. 65 °C) y tolueno (p.e. 110 °C). Las dos reacciones se llevaron a cabo a reflujo, tratando por este medio de acercar las partes reaccionantes. Sin embargo, en el primero de ellos la materia prima se recuperó casi de forma completa, y en el segundo la temperatura elevada de la reacción generó una descomposición total de la materia prima.

 Tabla 15. Ensayos realizados para la condensación de Dieckmann con el tetraciclo *syn* **120b**.


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	MeONa/MeOH, reflujo, 24 h	N. R.
2	MeONa, tolueno, reflujo, 1 h	Descomposición

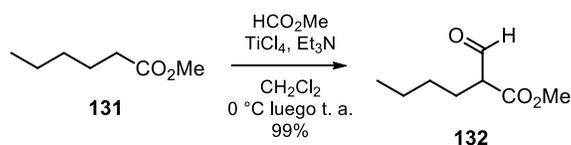
Dados estos resultados, la duda ahora se centraba en saber si realmente se producía el enolato necesario para la reacción. Para dar respuesta a esta interrogante, se propuso demostrar la formación del correspondiente enolato de **120b**, a través de la síntesis de su derivado de cetena sililacetil **130** bajo condiciones de reacción suaves, consistiendo estas en triflato de trimetilsililo (TMSOTf) como ácido de Lewis y electrófilo, en tanto que la base utilizada fue la trietilamina.⁵⁹ Desafortunadamente, este resultado no fue el deseado, recuperándose la materia prima (Esquema 45).

⁵⁹ H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* **1982**, 1-26.



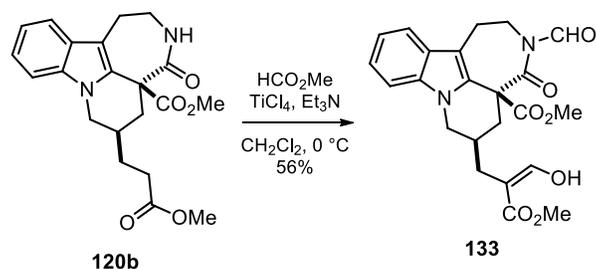
Esquema 45. Ensayo realizado para demostrar la formación del enolato derivado del compuesto **120b**.

Una nueva búsqueda bibliográfica de cómo generar enolatos a partir de ésteres a través de condiciones suaves, nos llevó de nueva cuenta al trabajo de Tanabe y colaboradores, quienes han realizado la formilación de ésteres en alto rendimiento usando formiato de metilo, TiCl_4 y Et_3N (Esquema 46).³⁹



Esquema 46. α -Formilación de ésteres por medio de un enolato de titanio.

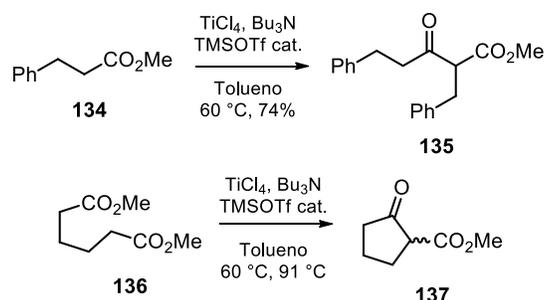
Teniendo como antecedente el trabajo previo, se efectuó la formilación del tetracyclo **120b** bajo las mismas condiciones de reacción y el resultado fue la formación del producto esperado, aunque un segundo formilo quedó unido al nitrógeno de la amida, debido al exceso de formiato de metilo utilizado (Esquema 47). Si bien el producto se sintetizó en un rendimiento modesto, se pudo demostrar con la síntesis de **133**, que sí es posible generar el enolato necesario para la condensación de Dieckmann.



Esquema 47. Experimento que demuestra la formación del enolato derivado del tetracyclo **120b**.

Una característica importante de este tipo de acilaciones mediadas por titanio, es que pueden ser implementadas en condensaciones de Claisen y Dieckmann para generar los correspondientes β -cetoésteres en buenos rendimientos (Esquema 48).⁶⁰

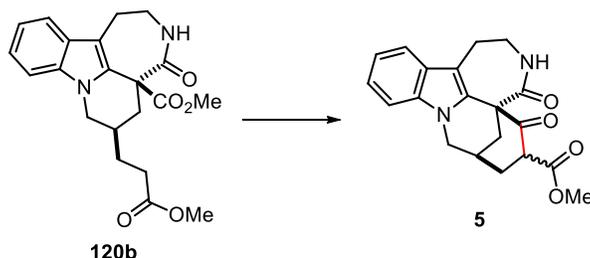
⁶⁰ Y. Yoshida, R. Hayashi, H. Simihara, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727-8730.



Esquema 48. Utilidad de los enolatos de titanio en la síntesis de β -cetoésteres.

Fue así que se manejó la posibilidad de utilizar estas condiciones de reacción para lograr la condensación de Dieckmann con el compuesto **120b** buscando con ello la síntesis del esqueleto pentacíclico de la tronocarpina (**1**) y los resultados del estudio se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Ensayos realizados para la preparación del compuesto tetraciclo **5**.



Ensayo	Condiciones	Tiempo	Producto
1	TiCl ₄ (3 eq), Et ₃ N (4.5 eq), TMSOTf (0.05 eq), tolueno (0.5 M), 60 °C	5 h	Descomp.
2	TiCl ₄ (2 eq), Et ₃ N (2.4 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.04 M), t. a.	3 h	<10%
3	TiCl ₄ (2 eq), Et ₃ N (2.4 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.04 M), t. a.	7 h	<10%
4	TiCl ₄ (4 eq), Et ₃ N (4.6 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.04 M), 0 °C	16 h	53%
5	TiCl ₄ (4 eq), Et ₃ N (4.6 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.04 M), -15 °C	16 h	47%
6	TiCl ₄ (4 eq), Et ₃ N (4.6 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.04 M), -78 °C	16 h	N. R.
7	TiCl ₄ (4 eq), Et ₃ N (4.6 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.04 M), 0 °C	4 h	67%
8	TiCl ₄ (4 eq), Et ₃ N (4.6 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.02 M), 0 °C	4 h	80%
9	TiCl ₄ (4 eq), Et ₃ N (4.6 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.016 M), 0 °C	4 h	84%
10	TiCl₄ (3 eq), Et₃N (3.45 eq), CH₂Cl₂ (0.016 M), 0 °C	3 h	91%
11	TiCl ₄ (2 eq), Et ₃ N (2.3 eq), CH ₂ Cl ₂ (0.016 M), 0 °C	6 h	77%

Descomp. = Descomposición

En el primer ensayo realizado se optó por implementar las mismas condiciones de reacción bajo las cuales se prepararon los compuestos **135** y **137** (ensayo 1). Aunque el resultado no fue el esperado, ya que únicamente hubo descomposición de la materia prima, se decidió explorar esta reacción más a fondo. El primer cambio hecho fue el reemplazo del disolvente debido a la insolubilidad de **120b** en tolueno. En lugar de este último fue seleccionado el CH₂Cl₂, por cuestiones de solubilidad y porque también ha sido utilizado en reacciones de

condensación por el grupo de Tanabe.³⁹ Los siguientes experimentos (ensayos 2 y 3) fueron realizados a temperatura ambiente tratando de disminuir la descomposición de la materia prima, la cual al término de cada reacción continuaba presente en una cantidad considerable. Sin embargo, el análisis del espectro de resonancia magnética de carbono del crudo de la reacción exhibió la presencia de una señal correspondiente a un carbonilo de cetona, motivando esto a seguir con las exploraciones. Un mejor resultado fue alcanzado a 0 °C (ensayo 4), con el cual se demostró el papel crucial de la temperatura durante la reacción, sin embargo, si hay una disminución mayor de la temperatura el resultado es poco benéfico para el proceso, ya que si bien a -15 °C el material de partida se consume, el rendimiento decae (ensayo 5), en tanto que a -78 °C éste se recupera prácticamente de forma intacta (ensayo 6). Tomando ahora el ensayo 4 como base y pensando que la descomposición observada se debía al tiempo prolongado de exposición, se disminuyó el lapso de la reacción a tan solo 4 horas, mejorándose notablemente el resultado (ensayo 7). Una vez que se encontraron la temperatura y el tiempo ideal para la reacción, se modificó el factor correspondiente a la dilución, recordando que el proceso es una reacción intramolecular. Así, al bajar la concentración de los reactantes, se lograron mejores rendimientos (ensayos 8 y 9). Una disminución del 25% de la base y el ácido de Lewis trajo consigo la manera óptima de preparar la estructura pentacíclica **5**, y el producto deseado fue sintetizado en un 91%, en tan sólo 3 h de reacción (ensayo 10). Por último, una segunda disminución de la concentración de la Et₃N y el TiCl₄, incrementó el tiempo de reacción y el resultado no fue sobresaliente (ensayo 11). Aunque no se describe en la tabla, es importante mencionar que en todos los experimentos descritos hasta el momento, el TiCl₄ fue adicionado directamente a la solución del tetraciclo **120b** en CH₂Cl₂, pero cuando el ácido de Lewis fue diluido (1 M en CH₂Cl₂) y añadido vía cánula a la reacción, se accedía al producto deseado en diferentes rendimientos. Un dato importante es que el compuesto fue obtenido como mezcla de diastereoisómeros, inseparables por cromatografía en columna y cuyas proporciones no fueron determinadas dado que esas variaban de un experimento a otro, aunque se pudo aislar el mayoritario mediante su precipitación con MeOH y posterior filtración, para después determinar su configuración relativa a través del experimento NOESY e inequívocamente por medio de la obtención de su estructura de rayos X (Figura 9).

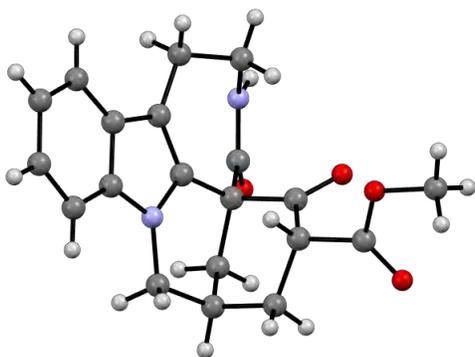
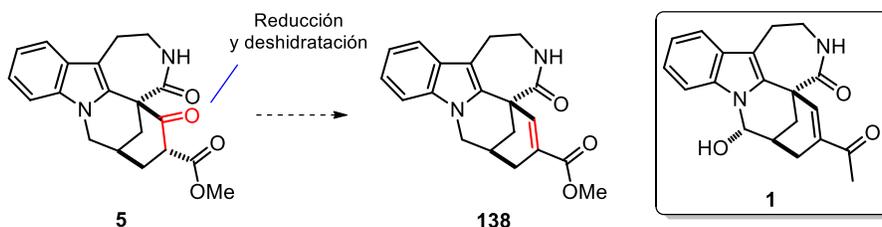


Figura 9. Estructura de rayos X del compuesto pentacíclico **5**.

En resumen, el pentaciclo **5** se sintetizó en 5 etapas de reacción y en 61% de rendimiento al partir de la triptamina *N*-Boc (**16**) y con sólo dos purificaciones cromatográficas.

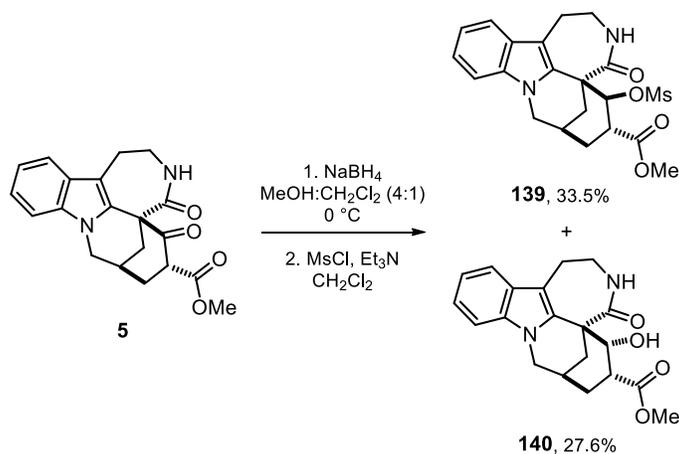
VI.2.4 Ensayos para modificar **5** en un intermediario más avanzado de la tronocarpina

Con la síntesis de **5** se cumplió uno de los objetivos del proyecto, sin embargo, se procedió a modificar dicha estructura, teniendo en mente el acceder al éster derivado α,β -insaturado **138**, una molécula mucho más parecida al producto natural (Esquema 49). La serie de reacciones propuestas para lograrlo fueron llevar a cabo primero la reducción de la cetona cíclica, seguida de la mesilación del alcohol obtenido y por último la eliminación del mesilato con una base adecuada.



Esquema 49. Posible modificación del pentaciclo **5** hacia un intermediario más avanzado de la tronocarpina.

Se comenzó con la reducción del pentaciclo **5** con NaBH_4 , en este punto es conveniente mencionar que, debido a la poca solubilidad del compuesto en MeOH se utilizó CH_2Cl_2 como codisolvente. Habiendo verificado que la materia prima se había consumido, se llevó a cabo la mesilación de los alcoholes diastereoisoméricos con el crudo de reacción. Si bien fue posible acceder al mesilato esperado, esto sólo se logró con uno de los alcoholes diastereoisoméricos, permaneciendo el otro intacto (Esquema 50).



Esquema 50. Reducción y mesilación del pentacíclico **5**.

La separación de los compuestos **139** y **140** se logró por medio de cromatografía en columna y el análisis del espectro de RMN de protón del mesilato **139** mostró que los sustituyentes carboximetilo y el éster sulfónico se encontraban en posiciones ecuatoriales, ya que la constante de acoplamiento entre los protones de los metinos es de 10.9 Hz, característica de un acoplamiento entre átomos de hidrógenos vecinos de tipo diaxial (Figura 10).

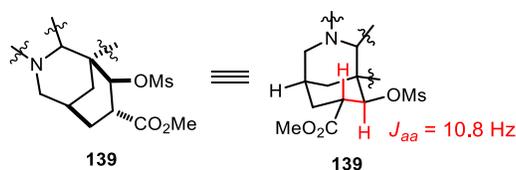
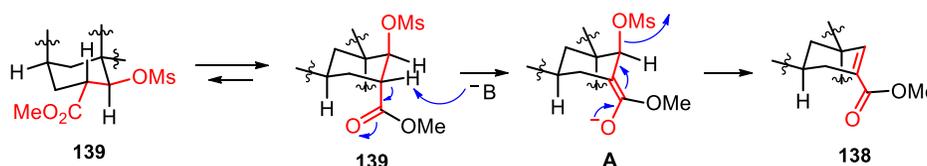


Figura 10. Compuesto **139** generado en la reacción de mesilación.

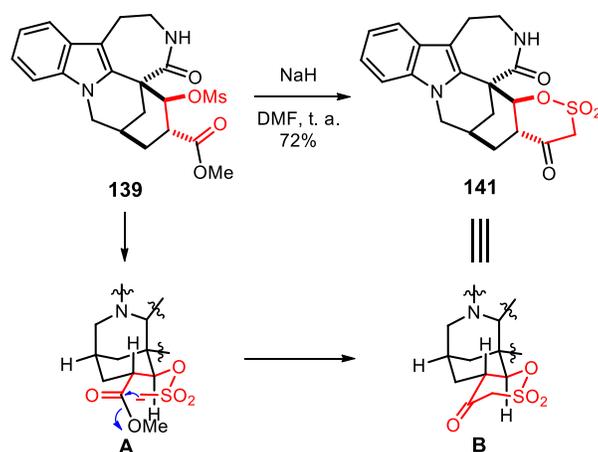
Este resultado complicó aún más el camino trazado, ya que el mesilato no poseía la estereoquímica adecuada para conseguir la β -eliminación, aunque está la posibilidad de emplear una base fuerte en la reacción de eliminación, tratando con ello de lograr la expulsión del mesilato por medio de un proceso tipo S_N2' (Esquema 51).



Esquema 51. Propuesta mecanística para la eliminación del mesilato por medio de un proceso S_N2' .

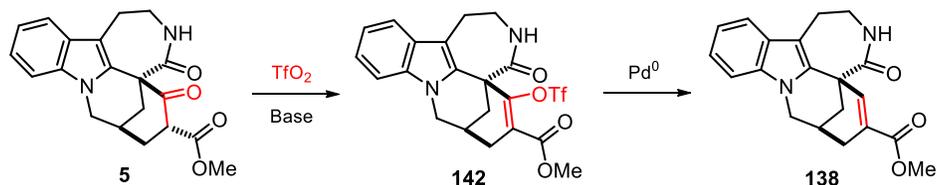
Fue por esto que se llevó a cabo la reacción usando como base NaH y como disolvente DMF seca. El proceso se monitoreó por placa, concluyendo el mismo a los 30 minutos de iniciado y generando un sólo producto. Éste al ser analizado por RMN de protón no correspondió al esperado, ya que se continuaba observando el metino base de oxígeno como un doblete con una constante de acoplamiento de 11.6 Hz (axial-axial). Adicionalmente, se observó la aparición de dos señales dobles alrededor de 4.1 ppm con constantes de acoplamiento de 13.8 Hz, correspondientes a protones con acoplamiento tipo *gem*, también hubo desaparición de las señales de los metilos del éster y del sulfonato. Con respecto al espectro de resonancia magnética de carbono, la señal del carbono del carbonilo del éster ya no fue observada, y en su lugar apareció una señal de carbono de un carbonilo de tipo cetónico. Por último, el ion molecular detectado en su espectro de masas fue a m/z 400. Una vez analizada toda la información espectroscópica se llegó a la conclusión de que el nuevo compuesto se trataba de la sultona **141**, la cual fue obtenida a través del ataque nucleofílico del anión derivado de la reacción ácido-base entre el NaH y uno de los protones del metilo del éster sulfónico (Esquema 52). En un principio el resultado fue sorprendente, aunque es importante remarcar que este tipo de procesos ya han sido reportados.⁶¹

⁶¹ M. H. Beale, H. Loaring, T. Peakman, M. Penny, C. L. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 433-442.



Esquema 52. Síntesis de la sultona **141** y su posible mecanismo de formación.

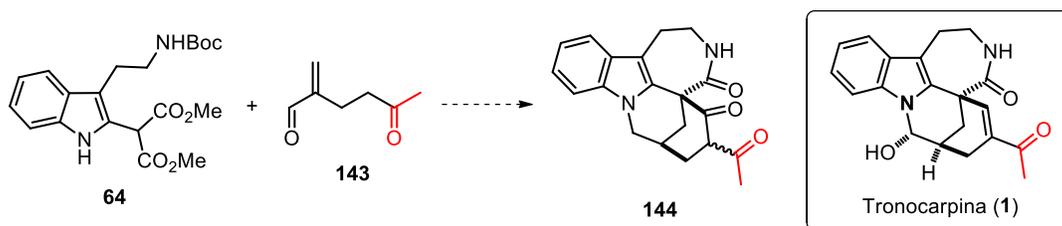
En función de estos resultados, se concluyó que no es posible sintetizar el compuesto **138** como fue propuesto, aunque otras rutas alternas pueden ser planteadas. Una de ellas involucraría la formación del triflato vinílico **142**⁶² y su posterior reducción con paladio (Esquema 53).⁶³ La ventaja de esta propuesta es que se aprovecha la acidez del protón situado entre ambos carbonilos, aunada a que las condiciones de reacción para la reducción del viniltriflato son suaves. Este nuevo estudio ya no se llevó a cabo por cuestiones de tiempo y por quedar fuera de los objetivos iniciales del proyecto.



Esquema 53. Ruta alternativa planteada para la síntesis del compuesto **138** a partir de **5**.

VI.2.5 Ruta sintética para la preparación de un análogo de **5** que incorpora el grupo metilcetona

Como un trabajo adicional efectuado al mismo tiempo que la síntesis de **5**, se planteó una secuencia sintética para obtener el pentaciclo **144**, en el cual ya se encuentra presente el fragmento de metilcetona, presente también en el producto natural (Esquema 54).

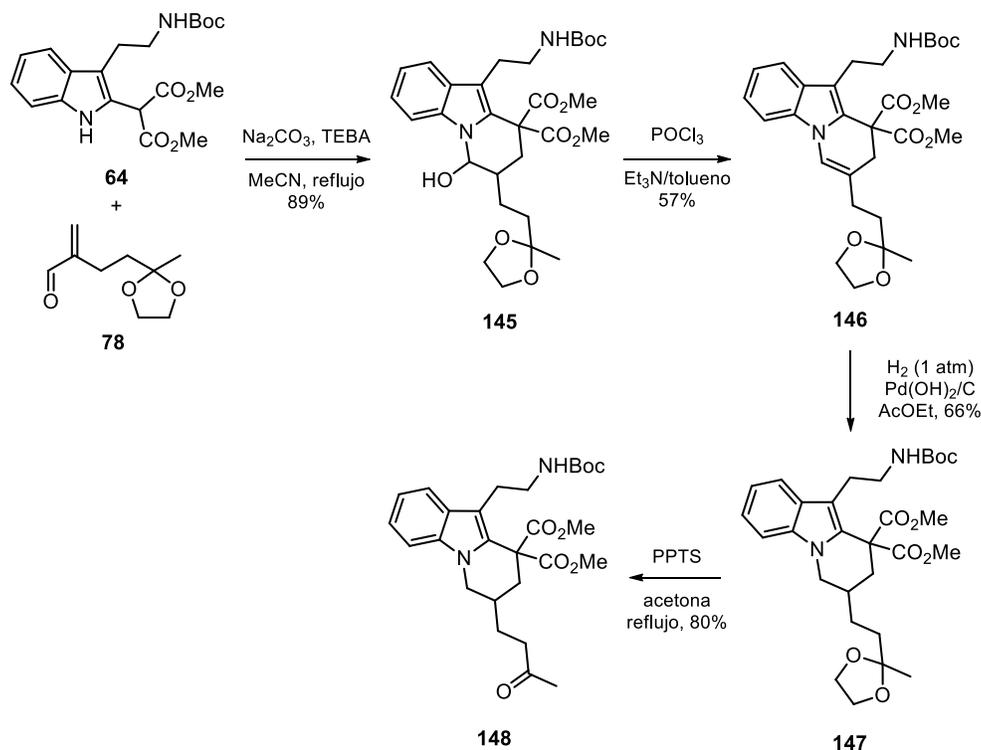


Esquema 54. Propuesta sintética para la preparación del intermediario pentacíclico **144**.

⁶² S. Chassaing, S. Specklin, J.-M. Weibel, P. Pale, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7245-7273.

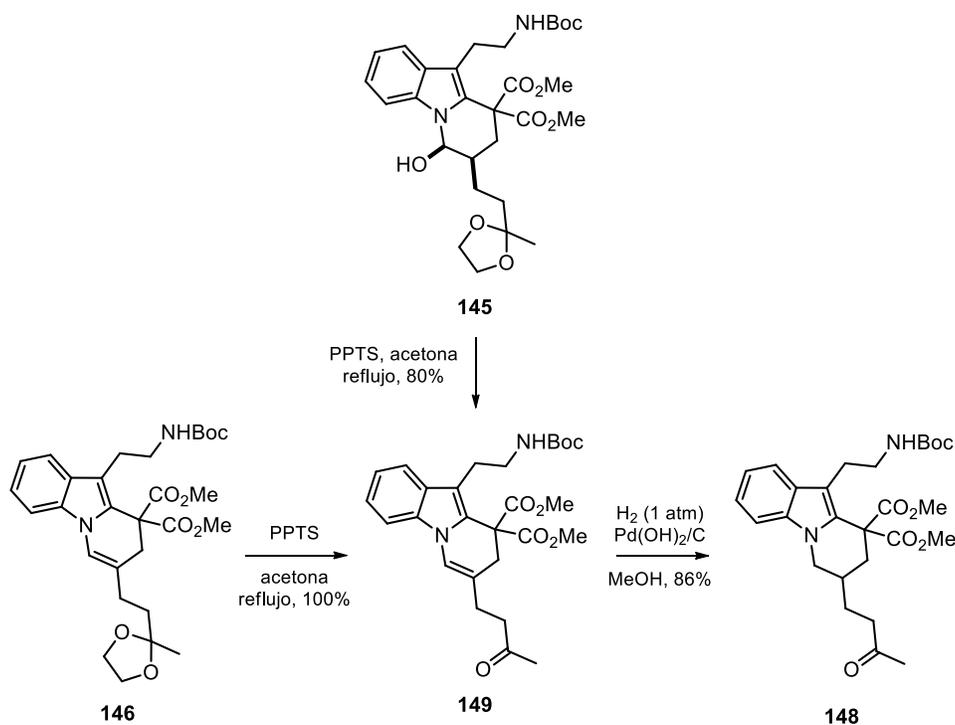
⁶³ S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 260-290.

Una de las ventajas que se presentaron durante la síntesis de **144** fue que ya se contaba con el indol disustituido **64** y con la variante protegida de **143** en el grupo ceto (enal **78**). Éstos se condensaron, dando como producto el aminoalcohol inestable **145**, el cual se deshidrató con POCl_3 en medio básico, y posteriormente el doble enlace fue hidrogenado con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. En este caso, fue seleccionado el acetato de etilo (AcOEt) como disolvente por razones de solubilidad. Finalmente, la cetona se desprotegió con PPTS, formándose así el triciclo piridoindólico **148**, en 4 etapas y 27% de rendimiento global (Esquema 55).



Esquema 55. Primera síntesis realizada para el compuesto **148**.

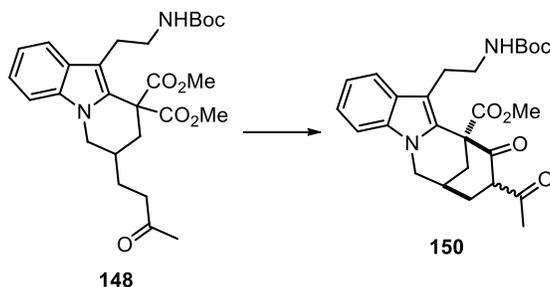
Aunque el rendimiento global de la síntesis de **148** no era malo, se encontró que era mayor si se invertían las dos últimas reacciones, desprotegiendo primero **146** y dejando al final la hidrogenación. Esto hizo que el rendimiento global aumentara hasta un 51%. También se descubrió que la deshidratación de **145** puede conseguirse con PPTS, en conjunto con la desprotección de la cetona, lo que reduce la secuencia a sólo tres pasos con un rendimiento global del 61% (Esquema 56).



Esquema 56. Optimización de la síntesis de **148**.

Después de optimizar la síntesis del tricyclo **148**, éste se utilizó en la reacción de Dieckmann, pretendiendo acceder por este medio al tetracyclo **150** como estaba planeado en un inicio. Sin embargo, tal como en los otros estudios de este tipo, no pudo alcanzarse el objetivo en ninguno de los ensayos llevados a cabo (Tabla 17).

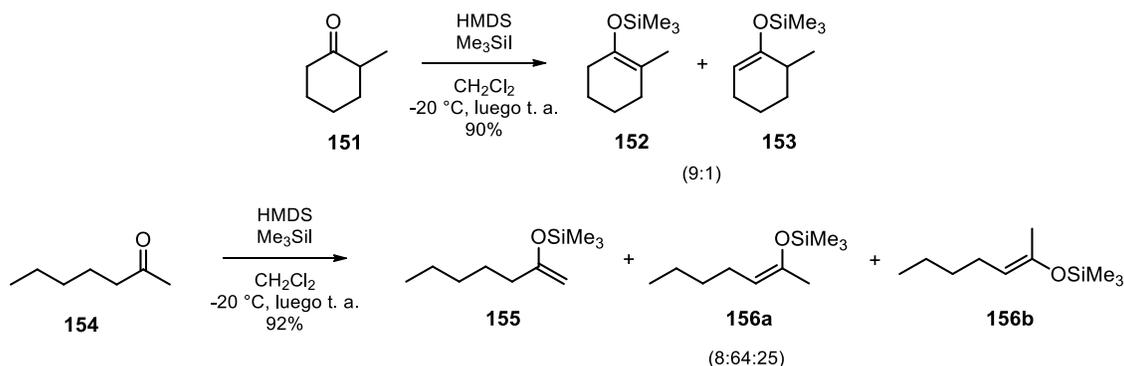
Tabla 17. Ensayos realizados para la síntesis del tetracyclo **150** por medio de una reacción de Dieckmann.



Ensayo	Condiciones	Resultado
1	NaH, THF, reflujo	Descomposición
2	NaH, MeOH, tolueno, reflujo	Descomposición
3	NaOMe/MeOH, reflujo	N. R.
4	Et ₃ N, DMF, reflujo	Descarboxilación

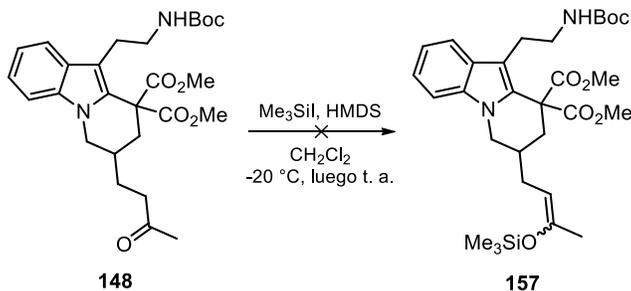
Se quiso demostrar entonces la formación del correspondiente enolato necesario para la condensación, atrapando dicha especie en su forma de sililenoléter. Sin embargo, con el piridoindol **148** y bajo las condiciones clásicas para la preparación de este tipo de compuestos (Et₃N, Me₃SiCl), se tiene la posibilidad de formar tanto el enolato cinético como el

termodinámico. Debido a esto, se realizó una búsqueda bibliográfica tratando de encontrar las condiciones de reacción óptimas para que se pueda favorecer la síntesis de la especie deseada (termodinámica). Fue así que se encontró que Miller obtuvo diversos sililenol éteres derivados de cetonas no simétricas tales como los provenientes de la 2-metilciclohexanona (**151**) o de la 2-heptanona (**154**) empleando hexametildisilazano (HMDS) y yodo trimetilsilano (Me_3SiI) en buenos rendimientos (Esquema 57).⁶⁴



Esquema 57. Ejemplos de síntesis de sililenol éteres a partir de cetonas no simétricas favoreciendo el isómero termodinámico.

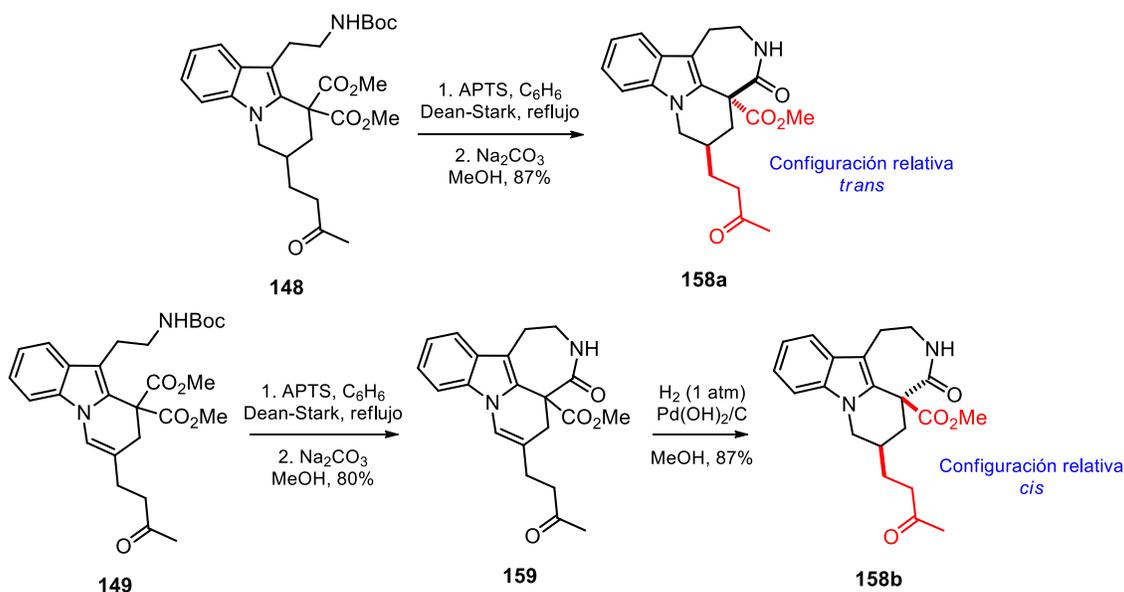
Bajo las condiciones descritas anteriormente, se llevó a cabo la reacción sobre el triciclo **148**, dando como resultado únicamente el producto de *N*-desprotección, no observándose nada del compuesto deseado (Esquema 58).



Esquema 58. Ensayo para la formación del sililenoléter **157**.

Debido a lo anterior, se optó por formar primero el anillo de 7 miembros con los tetraciclos **148** y **149**. El comportamiento de ambos compuestos fue análogo al que exhibieron **118** y **129**, es decir **148** dio origen únicamente al diastereoisómero *anti* **158a**. En tanto que el tetraciclo proveniente de **149** una vez que fue hidrogenado condujo al diastereoisómero *syn* **158b**. Para ambas moléculas, el rendimiento de su preparación fue elevado (Esquema 59).

⁶⁴ R. D. Miller, D. R. Mckean, *Synthesis* **1979**, 730-732.



Esquema 59. Preparación de los diastereoisómeros tetracíclicos **158a** y **158b**.

Como en los casos anteriores, la configuración relativa de los productos obtenidos fue determinada por medio de los respectivos espectros NOESY, además, del compuesto tetracíclico **158a** se pudo determinar su estructura de rayos X (Figura 11).



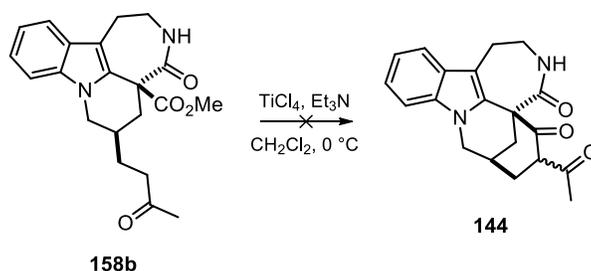
Figura 11. Estructura de rayos X del tetraciclo **158a**.

Adicionalmente, se optimizó la síntesis de **159**, lo cual consistió en la utilización de los crudos de reacción en tres transformaciones consecutivas, alcanzando un rendimiento global del 85% (el previo fue del 57%). La etapa de hidrogenación ya no se llevó a cabo, dado que el residuo que contenía el compuesto **159** se encontraba moderadamente impuro (Esquema 60).



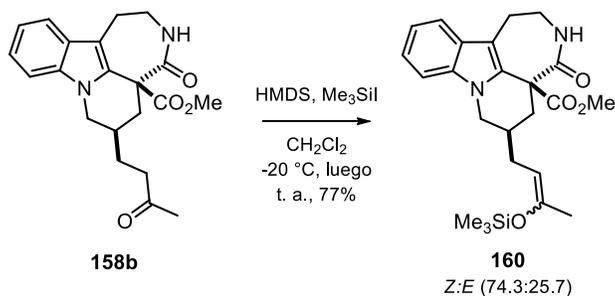
Esquema 60. Optimización de la síntesis del tetraciclo **159**.

Después de determinar cuál era el estereoisómero correcto para la anillación, el compuesto se usó en la condensación de Dieckmann promovida con titanio que tan buenos resultados había traído, sin embargo, este no fue el mismo caso debido a que el producto deseado no se formó, recuperándose únicamente la materia prima (Esquema 61).



Esquema 61. Ensayo para la preparación del pentaciclo **144**.

Para estar seguros de que se formaba el enolato termodinámico del compuesto **158b** y que ésta no era la razón de que no se obtuviera **144**, se siguió el protocolo de Miller,⁶⁴ bajo el cual la mezcla de isómeros geométricos del compuesto **160** se pudo sintetizar en buen rendimiento. Las proporciones de los isómeros se determinaron por RMN de protón, dado que no fue posible su separación por medio de cromatografía en columna (Esquema 62).

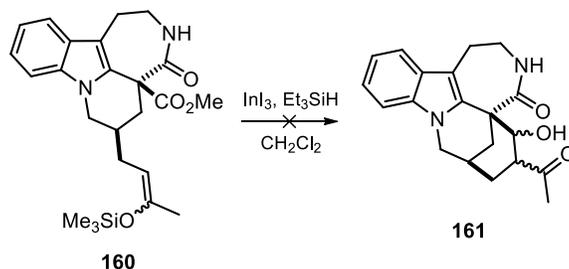


Esquema 62. Síntesis del silil derivado **160**.

Una revisión de la literatura permitió encontrar un método con el cual se logra llevar a cabo reacciones de Mukaiyama sobre ésteres,⁶⁵ lo cual en principio pudiera ser aplicado en el silil derivado **160** para sintetizar la estructura pentacíclica deseada. En esta estrategia se utiliza el triioduro de indio (InI_3) y el trietilsilano (Et_3SiH), en la cual se plantea que la combinación de ambas especies reduce el grupo éster en el medio de reacción al correspondiente aldehído,

⁶⁵ Y. Inamoto, Y. Nishimoto, M. Yasuda, A. Baba, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1168-1171.

el cual enseguida es atacado por el enolato. La reacción se llevó a cabo con la mezcla de isómeros de **160** siguiendo las condiciones descritas, sin embargo, el producto esperado no fue obtenido y en su lugar se aisló el compuesto proveniente de la hidrólisis del compuesto sililado (Esquema 63).

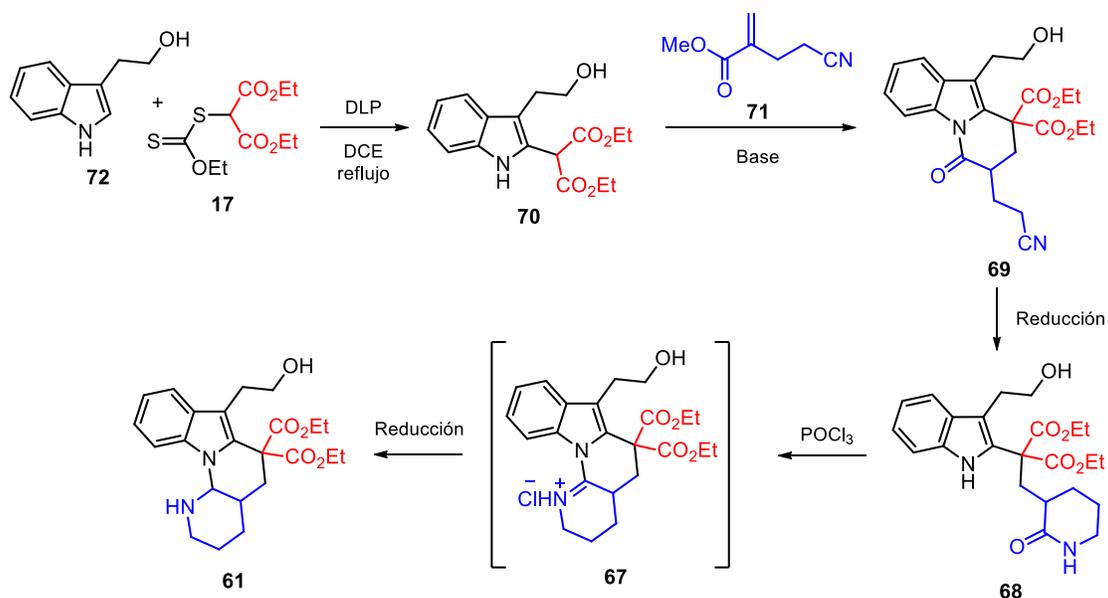


Esquema 63. Ensayo para la preparación del pentaciclo **161** a través de una reacción de Mukaiyama.

Aunque se podría seguir explorando más a fondo la reacción anterior, esto ya no se hizo por cuestiones de tiempo, quedando esta parte como una propuesta a futuro.

VI.3 Síntesis del esqueleto tetracíclico de la goniomitina (4)

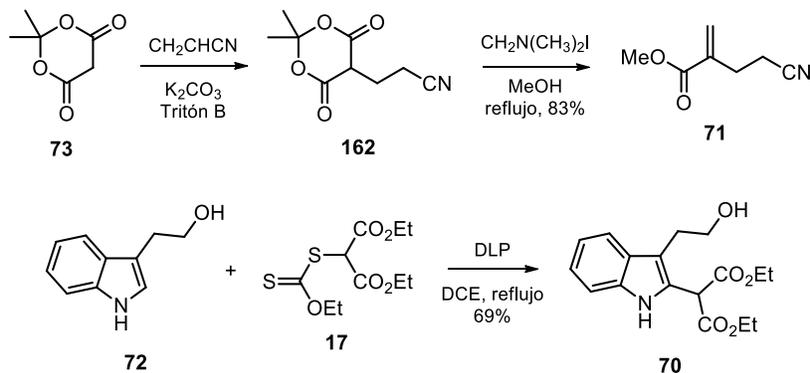
La propuesta de sintetizar el núcleo tetracíclico del alcaloide goniomitina fue planteada al considerar que algunas de las reacciones que condujeron al compuesto **5** podrían ser útiles para la preparación del esqueleto de dicho producto natural. Además, aunque el alcaloide goniomitina y algunos análogos ya han sido preparados anteriormente, ninguno de los métodos involucró el uso de radicales libres, haciendo de esta propuesta una ruta de síntesis novedosa. El compuesto **61** fue elegido y la secuencia sintética quedó establecida de acuerdo al análisis retrosintético mostrado en el Esquema 16. Con base en este planteamiento, primero se tendría que alquilar el triptofol (**72**) con el ditiocarbonato **17**, a continuación el producto obtenido se condensaría con el cianoéster **71**, produciendo el piridoindol **69**, cuyo grupo ciano se reduciría a la amina, la cual se acilaría intramolecularmente generando la lactama **68**, la cual al reaccionar con el POCl_3 podría conducir al esqueleto del compuesto natural **61**, a través de la formación del cloruro de iminio **67** (Esquema 64).



Esquema 64. Ruta de síntesis para el compuesto 61.

VI.3.1 Preparación de las materias primas

La síntesis del tetraciclo **61** inició con la obtención del cianoéster **71** y la alquilación de **72** con el xantato **17**. La preparación de **71** se realizó mediante la alquilación del ácido de Meldrum (**73**) con acrilonitrilo y la posterior apertura del ciclo con metanol en presencia de la sal de Eschenmoser en alto rendimiento. La alquilación del triptofol (**72**) fue lograda en rendimiento moderado bajo las condiciones clásicas para este tipo de transformaciones (Esquema 65).



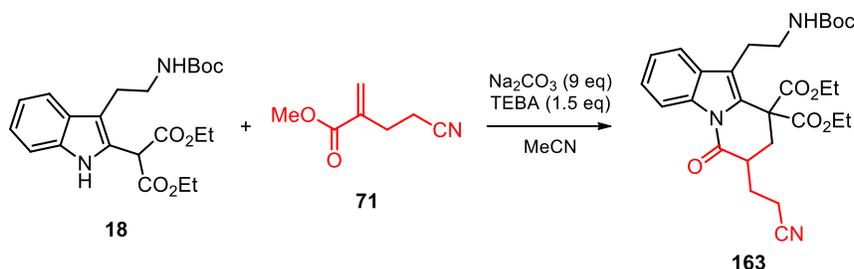
Esquema 65. Síntesis de las materias primas a utilizar en la preparación del esqueleto de la goniomitina.

VI.3.2 Síntesis del tetraciclo 6, base estructural de la goniomitina

Antes de realizar la condensación entre el triptofol 2-sustituido **70** y el éster **71**, se efectuó un estudio previo en el cual el derivado indólico fue sustituido por la triptamina *N*-Boc, dado que éste es un buen sustrato para las condensaciones con sistemas α,β -insaturados (Tabla 18). En un primer ensayo, se pudo obtener el producto al realizar la reacción a la temperatura de reflujo del acetonitrilo, aunque el rendimiento fue bajo y se observó una severa

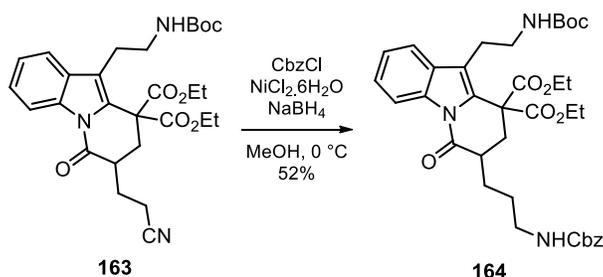
descomposición de la materia prima. En un segundo ensayo, la temperatura fue disminuida a 50 °C para evitar la degradación, resultando ser sumamente benéfico, debido a que el producto se obtuvo en 82% de rendimiento. Un aumento de la temperatura (sin alcanzar el reflujo del disolvente) redujo el tiempo del proceso y aumentó ligeramente el rendimiento del producto deseado (ensayo 3). Finalmente, se logró disminuir la cantidad de éster insaturado sin afectar el rendimiento, únicamente a expensas del incremento en el tiempo de la reacción (ensayo 4).

Tabla 18. Exploración para optimizar la síntesis del piridoindol **163**.



Ensayo	Condiciones	Resultado
1	2 eq de 71 , MeCN, reflujo, 1 h	37%
2	2 eq de 71 , MeCN, 50 °C, 8 h	82%
3	2 eq de 71 , MeCN, 65 °C, 5 h	85%
4	1.5 eq de 71, MeCN, 65 °C, 19 h	87%

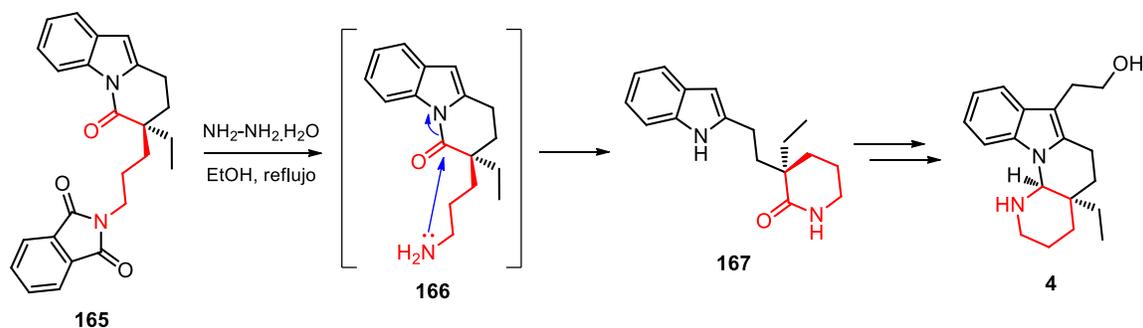
Para la reducción del grupo ciano se consideró en un principio implementar la reacción de acuerdo a las condiciones de Caddick,⁶⁶ bajo las cuales este grupo se reduce al tratarlo con la mezcla del cloruro de níquel (II) hexahidratado y el borohidruro de sodio. Posteriormente, la amina se protege con el cloroformiato de bencilo (CbzCl), que resultó ser más sencillo de trabajar. La reacción se llevó a cabo sobre **163** produciendo el dicarbamato **164** en rendimiento moderado (Esquema 66).



Esquema 66. Proceso de reducción-protección para el nitrilo **164**.

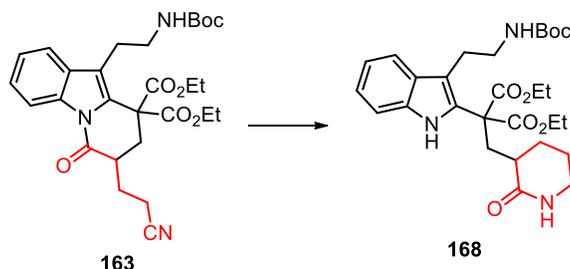
En la primera síntesis descrita de la goniomitina,^{15a} se describió que la imida **165** al ser sometida a una hidrazinólisis para liberar el grupo amino no dio el producto esperado **166** y en su lugar se generó la lactama **167**, proveniente de la reacción de *N*-acilación intramolecular (Esquema 67).

⁶⁶ S. Caddick, D. B. Judd, A. K. de K. Lewis, M. T. Reich, M. R. V. Williams, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417-5423.



Esquema 67. Primera ruta de síntesis de la goniomitina.

Buscando que ocurriera la misma acilación con el compuesto **163** a través de la reducción del nitrilo, se realizó la reacción de hidrogenación en ausencia del cloroformiato de bencilo (Tabla 19). En los ensayos donde la reacción se llevó a cabo usando Pd/C como catalizador no hubo transformación alguna tanto a 3 como a 5 atmósferas de presión (ensayo 1 y 2), incluso ni adicionando ácido al medio (ensayo 3), recuperando la materia prima intacta. Fue hasta que la hidrogenación se realizó con $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y NaBH_4 que pudo obtenerse la lactama **168** con rendimiento moderado (ensayo 4). Este resultado fue mejorado al utilizar Ni/Raney e hidrógeno a presión elevada, aunque el tiempo se incrementó considerablemente (ensayo 5).

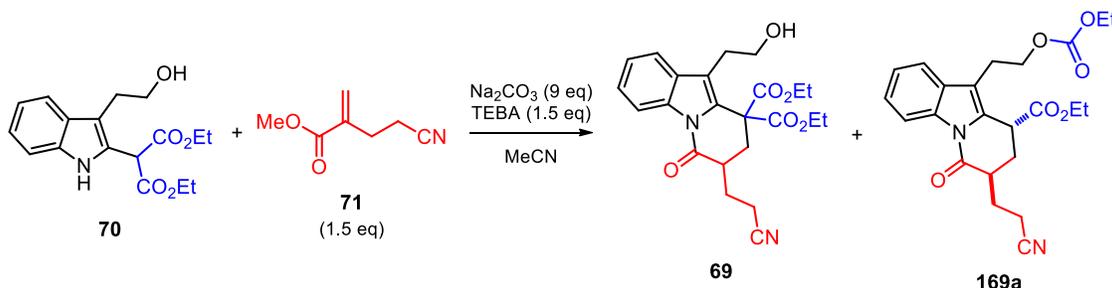
 Tabla 19. Exploración para optimizar la síntesis del lactama **168**.


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	Pd/C, H_2 (3 atm), MeOH, 24 h	N. R.
2	Pd/C, H_2 (5 atm), MeOH, 24 h	N. R.
3	Pd/C, H_2 (5 atm), MeOH/AcOH, 24 h	N. R.
4	$\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH, 2 h	51%
5	Ni Raney, H_2 (5 atm), MeOH, 5 d	63%

El estudio exploratorio se quedó hasta este punto y en seguida se llevó a cabo la secuencia anterior pero con el derivado de triptofol **70**. El experimento inicial correspondió a la condensación de dicha molécula con el cianoéster **71** y el resultado de esta reacción fue la formación de dos nuevos compuestos, en diferentes proporciones, de acuerdo a las condiciones de reacción empleadas (Tabla 20). Estos dos productos resultaron ser el alcohol **69** (esperado) y el carbonato **169a**. Cuando la reacción se efectuó a temperatura ambiente, no hubo reacción (ensayo 1), debido a ello ésta se incrementó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ lo que permitió la formación de **69** y **169a** en un rendimiento moderado y con una proporción cercana de 1:1 (ensayo 2). Un segundo aumento de la temperatura aumentó la proporción a favor de **169a**

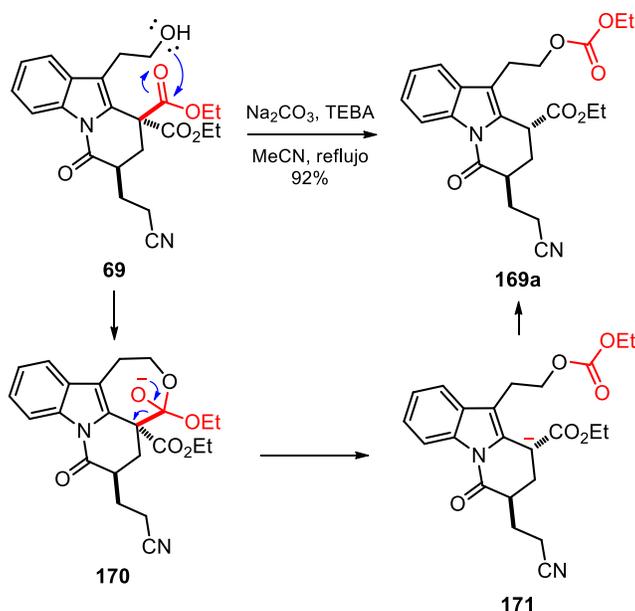
así como el rendimiento y disminuyó el tiempo de la reacción (ensayo 3). Por último, el efectuar la reacción a la temperatura de ebullición del disolvente, produjo únicamente el piridoindol **169a** y el tiempo de la reacción disminuyó aún más (ensayo 4).

Tabla 20. Exploración para optimizar la síntesis del piridoindol **169a**.



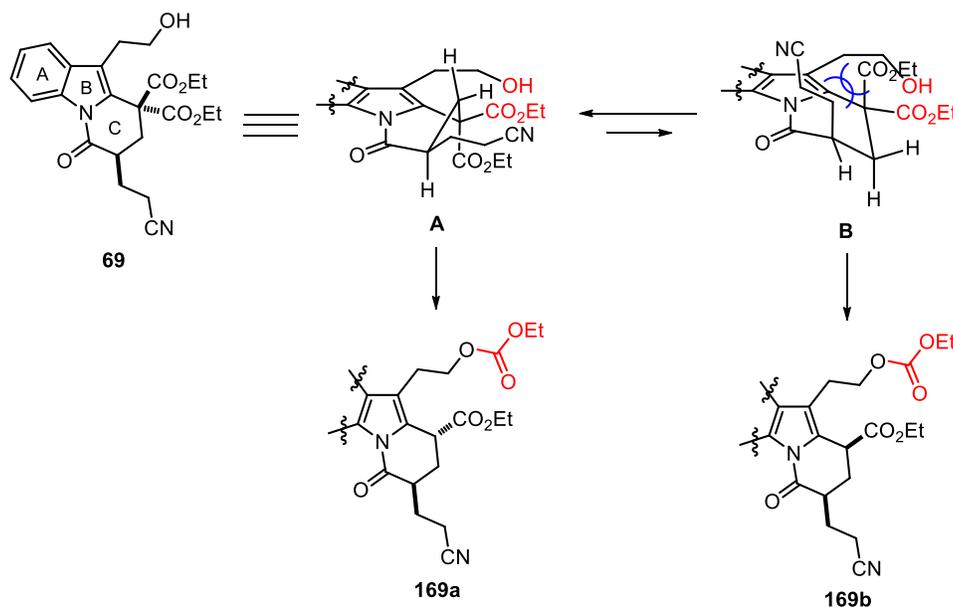
Ensayo	Temperatura	Tiempo	69:169a (% rendimiento)
1	T. a.	24 h	N. R.
2	40 °C	30 h	42:58 (65%)
3	70 °C	5 h	24:76 (76%)
4	Reflujo	2.5 h	0:100 (64%)

La propuesta mecanística planteada para la formación del tricyclo **169a** hace suponer que el alcohol **69** es el precursor directo, y para comprobarlo se llevó a reacción el alcohol bajo las mismas condiciones de reacción que propiciaron su formación, omitiendo la presencia del cianoéster. El resultado fue la síntesis de **169a** en alto rendimiento y en poco tiempo, apoyando que primero ocurre la adición del oxígeno del alcohol hacia uno de los ésteres, formándose la especie **170**, la cual al abrirse el anillo de 7 miembros genera el anión **171** cuya protonación conduce al tricyclo observado (Esquema 68).



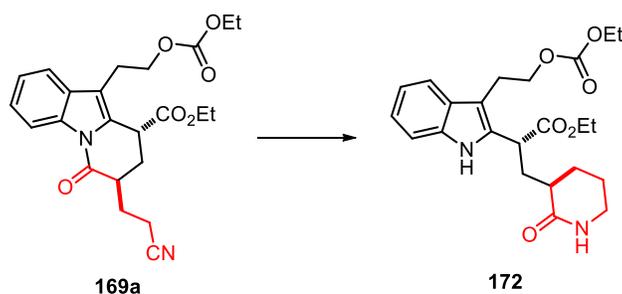
Esquema 68. Propuesta mecanística que explica la formación de **169a** a partir del piridoindol **69**.

La configuración relativa del compuesto **169a** fue determinada por medio del experimento NOESY, y el resultado estereoquímico observado en dicha estructura puede ser explicado de acuerdo al Esquema 69, en la cual una vez que se forma el piridoindol **69**, éste adopta las conformaciones **A** y **B**, prefiriendo la primera ya que es la conformación más estable, donde dos de los tres sustituyentes en el anillo C se encuentran en posición ecuatorial. En el conformero **A**, el grupo éster más cercano al hidroxilo es el que se encuentra en posición ecuatorial, es a partir de este grupo que el alcohol genera el carbonato y en su lugar queda el anión estabilizado, el cual al instante se protona ocupando el hidrógeno el mismo sitio donde en un principio estaba localizado el grupo carboximetilo. Del diastereoisómero **169b** no fue posible determinar su proporción por medio de resonancia magnética nuclear de protón, dado que fue sumamente muy baja.



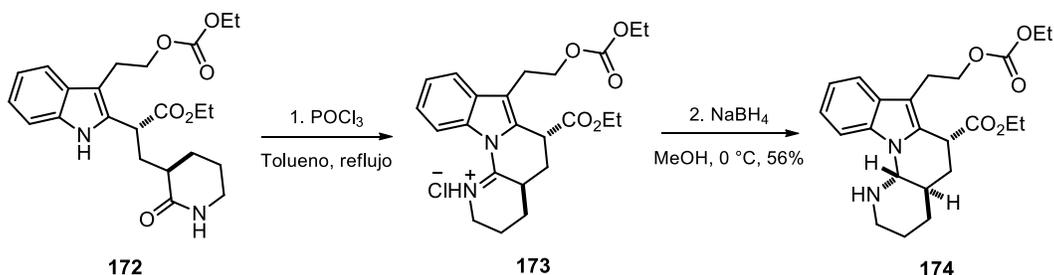
Esquema 69. Propuesta desarrollada para explicar la estereoquímica observada en el compuesto **169a**.

La carbonatación del hidroxilo fue muy oportuna, debido a que, como estaba expresado en el plan original, el POCl_3 que se utilizaría en una reacción posterior pudiera interactuar con el alcohol generando subproductos. Fue así que con el compuesto **169a** se continuó la ruta establecida al realizar la hidrogenación del nitrilo (Tabla 21), primero con Ni/Raney , en donde no se observó reacción alguna (ensayo 1) y luego con la mezcla de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y NaBH_4 cuyo resultado fue la lactama **172** en rendimiento moderado (ensayo 2).

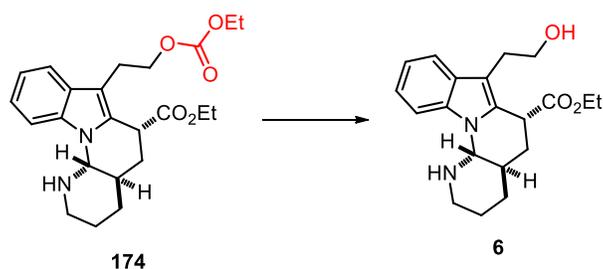
Tabla 21. Búsqueda de las mejores condiciones de reacción para la hidrogenación del nitrilo **169a**.


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	H ₂ , Ni/Raney, EtOH, 3 atm	N. R.
2	NiCl ₂ .6H ₂ O, NaBH ₄ , MeOH	66%

Preparada la lactama **172**, se efectuó la reacción con POCl₃ formando la sal de imino **173**, la cual se redujo con NaBH₄ produciendo el compuesto **174** en rendimiento moderado. El resultado estereoquímico obtenido se explica con base en la posición del éster en el anillo C, en otras palabras, el hidruro se introduce por el lado opuesto a donde se localiza el éster etílico, el cual se encuentra bloqueando una de las caras (Esquema 70).


Esquema 70. Síntesis del núcleo tetracíclico de la goniomitina por medio de una ciclación mediada por POCl₃.

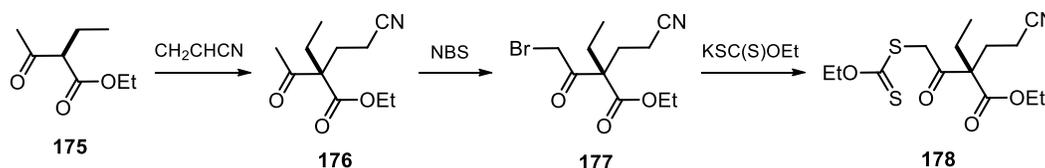
Para concluir la síntesis, se procedió a remover el carbonato etílico, para lo cual se probaron diversas condiciones de reacción, encontrando que el K₂CO₃ en acetonitrilo, es incapaz de lograr la transformación tanto a temperatura ambiente o a reflujo (ensayos 1 y 2). Por otro lado, se observó un pobre rendimiento al utilizar la misma base, pero ahora disuelta en agua (ensayo 3). Finalmente, se encontró que el etóxido de sodio (NaOEt) es capaz de llevar a cabo la reacción en buen rendimiento (ensayo 4). Hasta este punto, se puede decir que **6** se generó en 5 etapas a partir del triptofol (**72**) y en 11% de rendimiento global.

Tabla 22. Estudio de la remoción del fragmento de carbonato etílico en **174**.


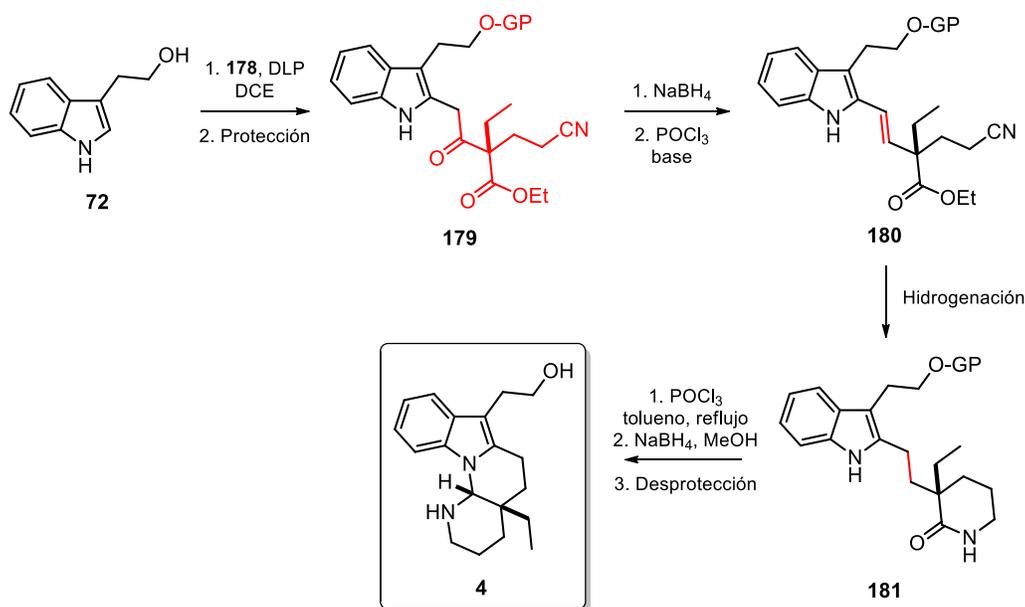
Ensayo	Condiciones	Resultado
1	K ₂ CO ₃ , MeCN, t. a., 24 h	N. R.
2	K ₂ CO ₃ , MeCN, reflujo, 24 h	N. R.
3	K ₂ CO ₃ (ac), EtOH, t. a., 24 h	19%
4	NaOEt, DMSO, t. a.	70%

VI.3.3 Propuesta de síntesis total para la goniomitina

Una vez concluida la preparación del tetraciclo **6**, fue propuesta una posible ruta de síntesis para la goniomitina (**4**) teniendo como base la experiencia adquirida en el estudio anterior. En este planteamiento se propone la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática como etapa clave del proceso, utilizando el xantato **178** y el triptofol (**72**). La síntesis del ditiocarbonato, comenzaría con la adición de Michael entre el 2-etilacetoacetato de etilo (**175**) y el acrilonitrilo para generar el aducto **176**. Enseguida, sobre este compuesto se llevaría a cabo la bromación en la posición α disponible de la cetona, y así el bromuro **177** sería el precursor directo del ditiocarbonato deseado, obtenido a través de la sustitución nucleofílica por parte de la sal de xantato (Esquema 71).


Esquema 71. Propuesta de síntesis para el xantato **178**.

Ahora bien, la reacción de sustitución radical-oxidativa aromática entre el triptofol (**72**) y el xantato preparado, seguida de la protección del grupo OH podría generar el compuesto indólico disustituido **179**, del cual se reduciría la cetona al alcohol para después eliminarlo. Más adelante se propone efectuar las hidrogenaciones del alqueno y del grupo ciano en la misma reacción, buscando con ello la formación de la lactama **181**. Finalmente, la reacción con el POCl₃, la subsecuente reducción de la sal de iminio resultante y la desprotección del alcohol conducirían al producto natural **4** deseado (Esquema 72).

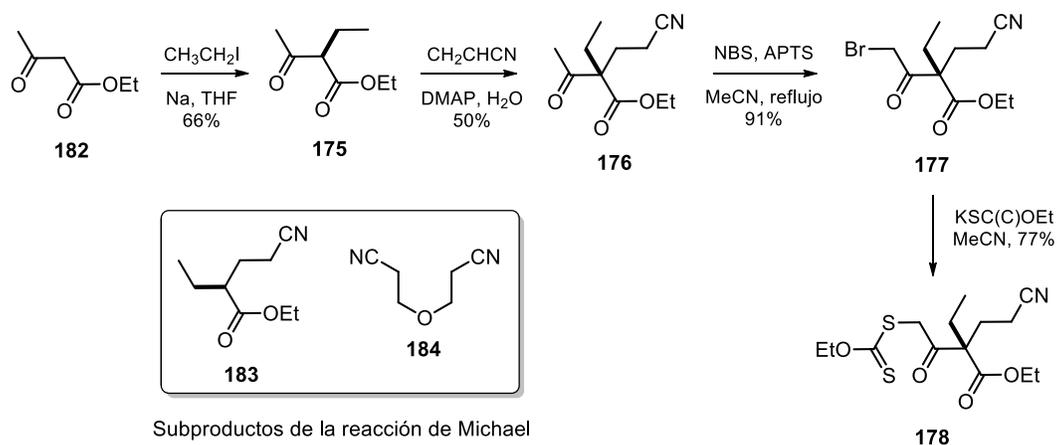


Esquema 72. Ruta de síntesis planeada para el producto natural goniomitina.

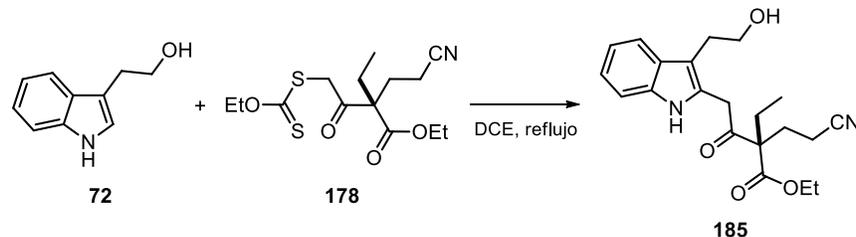
Una vez trazada la secuencia de reacciones para lograr el objetivo, se comenzó con la preparación del xantato **178**. Para ello primero se efectuó la alquilación del acetoacetato de etilo (**182**) con yoduro de etilo en medio básico.⁶⁷ Posteriormente, el producto alquilado **175** se hizo reaccionar bajo las condiciones de Kotsuki, con un exceso de acrilonitrilo en presencia de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y agua, formándose el cianoéster **176** en rendimiento moderado.⁶⁸ Este resultado puede explicarse en parte debido a que junto con el aducto de Michael se detectó la presencia del compuesto **183** en un rendimiento no mayor al 15%, proveniente de la desacetilación del producto deseado, en tanto que el exceso del acrilonitrilo que se utiliza en el proceso es debido a la reacción colateral que ocurre entre el agua y el sistema insaturado, formándose así el 3,3'-oxidipropanonitrilo (**184**). La α -halogenación de **176** fue alcanzada en muy buen rendimiento empleando como fuente del halógeno la *N*-bromosuccinimida (NBS) y APTS como agente mediador de la reacción. Por último, el xantato se obtuvo a través de la sustitución del átomo de bromo por parte de la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo en buen rendimiento, realizando su caracterización por los métodos espectroscópicos usuales (Esquema 73).

⁶⁷ E. Tiftikçi, Ç. Erk, *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 867-871.

⁶⁸ K. Ko, K. Nakano S. Watanabe, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4025-4029.


Esquema 73. Síntesis del xantato **178**.

Después de haber preparado el ditiocarbonato **178** se efectuó la reacción de sustitución radicalaria oxidativa con el triptofol (**72**), para conseguir el indol 2,3-disustituido **185**. Los diferentes ensayos realizados se muestran en la Tabla 23. Como puede observarse, en ninguno de los experimentos efectuados fue posible obtener la estructura esperada, sólo observando la descomposición casi completa del xantato y una gran cantidad de triptofol que quedó sin reaccionar, tanto al adicionar el peróxido de forma sólida como al añadirlo diluido por medio de una bomba de adición.

Tabla 23. Ensayos para la alquilación radicalaria sobre el triptofol empleando el xantato **178**.


Ensayo	Condiciones	Resultado
1	1.5 eq de 178 , 1.8 q de DLP (sólido)	N. R.
2	1.5 eq de 178 , 1.8 q de DLP (disolución)	N. R.
3	1.75 eq de 178 , 1.8 eq de DLP (sólido)	N. R.

Debido a que el triptofol ya había sido utilizado en un proceso de alquilación radicalario previamente, demostrando ser un buen sustrato para este tipo de transformaciones, la hipótesis que se puede sugerir es que el único responsable de que el compuesto **185** no se obtuviera era el xantato **178**. Si bien puede ser obtenida la especie radicalaria derivada de la reacción entre el xantato y el radical undecilo, este intermediario de reacción es incapaz de adicionarse al sistema heteroaromático a causa de su tamaño, siendo más factibles otros tipos de procesos, esto consume el ditiocarbonato dejando una concentración prácticamente sin cambio del triptofol (**72**).

La posible solución a esta contrariedad podría ser la utilización de ditiocarbonatos menos voluminosos, en otras palabras, introducir ya sea el grupo etilo, el grupo ciano o ambos

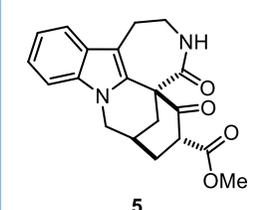
después de alquilar el indol con un xantato proveniente del acetoacetato de etilo, aunque la desventaja de esta propuesta es que hace a la ruta sintética menos convergente. Todos estos planteamientos si bien no se pudieron implementar en este trabajo por cuestiones de tiempo, quedan como tareas pendientes para estudios futuros.

VI.4 Evaluación biológica de los compuestos sintetizados

Una vez que se habían preparado los compuestos finales, estos se enviaron al Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química para determinar su actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares cancerosas. Las líneas empleadas fueron U-251 (Glía de Sistema Nervioso Central), PC-3 (Cáncer de próstata), K562 (Leucemia), HCT-15 (Cáncer de colon), SKLU-1 (Adenocarcinoma de pulmón) y MCF-7 (Cáncer de mama).

En lo referente al compuesto **5**, primero fueron determinados sus porcentajes de inhibición de la proliferación celular a una concentración de 50 μM y los resultados están expresados en la Tabla 24. Como se puede observar, el pentaciclo resultó sin actividad citotóxica en las líneas utilizadas, dado que para considerarse activo, este debe inhibir al menos el 50% del crecimiento. El resultado puede ser indicativo de que el producto natural tronocarpina (**1**) no sea activo, aunque esto no puede asegurarse por completo, dado que la ausencia del OH impide el establecimiento de interacciones moleculares tipo puentes de hidrógeno con el receptor.

Tabla 24. Porcentaje de inhibición del compuesto **5** (50 μM).

 <p style="text-align: center;">5</p>	Resultados
	U-251: S. A.
	PC-3: 18.51
	K562: S. A.
	HCT-15: 29.54
	SKLU-1: 28.59

S. A. = Sin actividad

Si bien permanecerá pendiente la interrogante acerca de la posible actividad citotóxica de la tronocarpina (**1**), la evaluación realizada sobre el compuesto **5** representa un buen acercamiento y además el primer esfuerzo hecho en la búsqueda de la respuesta.

Por otra parte, al momento de la evaluación del compuesto **6**, se propuso determinar también la actividad citotóxica del tetraciclo **174**, ya que al igual que **6**, esta estructura incorpora el esqueleto de la goniomitina (**4**). Resultó interesante que el producto final no presentara actividad alguna al no inhibir más del 50% de las células (Tabla 25). Caso contrario sucedió con **174**, cuyo porcentaje de inhibición a una concentración de 50 μM fue alto en 5 líneas celulares, destacando leucemia humana, en donde hubo una inhibición del 100%. Posteriormente, se determinaron las CI_{50} en las líneas más activas a través del método de la sulforrodamina B, oscilando los datos encontrados entre 35 y 53 μM , estos valores son parecidos a los que describió De Simone para la goniomitina (**4**) (Tabla 26).²¹

Tabla 25. Porcentaje de inhibición del compuesto **6** (50 μ M).

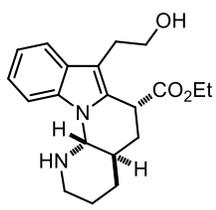
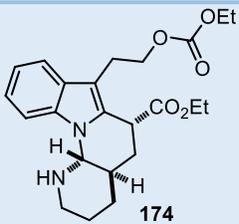
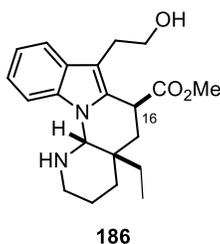
 <p style="text-align: center;">6</p>	Resultados
	U-251: 6.09
	PC-3: 7.49
	K562: S. A.
	HCT-15: 4.4
	MCF-7: 26.1
SKLU-1: 31.21	

Tabla 26. Porcentaje de inhibición (50 μ M) y valores de CI_{50} (μ M) para el compuesto **174**.

	Línea celular	% inhibición	CI_{50}
 <p style="text-align: center;">174</p>	U-251	40.21	No activo
	PC-3	Pendiente	45.72 \pm 4.5
	K562	100	35.39 \pm 2.5
	HCT-15	51.60	52.9 \pm 2.4
	MCF-7	54.76	36.24 \pm 2.5
	SKLU-1	54.22	49.24 \pm 3.0

El análisis de los resultados muestra que cuando se tiene un compuesto con el esqueleto de la goniomitina y se posee un grupo éster en la posición 16, éste resulta ser prácticamente inactivo. Esta teoría puede ser adicionalmente sustentada por los datos obtenidos en la evaluación biológica del tetraciclo **186** (estructuralmente muy parecido a **6**), cuyo porcentaje de inhibición en la línea celular de carcinoma epidermoide (KB) fue prácticamente nulo (Figura 12).¹⁹



% de inhibición en células KB (10 M): 0 \pm 4

Figura 12. Análogo de la goniomitina estructuralmente más relacionado con **6**.

Quedan las preguntas del porqué el carbonato **174** si resultó ser activo, cuál es el papel que este grupo funcional desempeña en la actividad biológica y de que si es posible a partir del carbonato encontrar nuevas moléculas más activas, estos cuestionamientos deberán ser respondidos en trabajos venideros.



VII. CONCLUSIONES

- Se logró sintetizar el compuesto pentacíclico **5** en cinco etapas y con un rendimiento global del 61%, a partir de la triptamina *N*-Boc (**16**). El compuesto **5** es el intermediario de síntesis más avanzado reportado hasta hoy en día para el producto natural tronocarpina (**1**).
- Se determinó el porcentaje de inhibición para el pentaciclo **5**, encontrándose que no posee citotoxicidad sobresaliente, ya que los valores obtenidos no son mayores al 50% para las líneas celulares de cáncer de próstata, cáncer de colon y cáncer de pulmón, en tanto que en las de sistema nervioso central y leucemia no produjeron inhibición alguna.
- La pobre actividad biológica que exhibió la estructura **5**, puede ser indicativo del posible resultado que se obtendrá al evaluar al alcaloide tronocarpina, aunque no determinante dada la ausencia de funcionalidades importantes que podrían hacer al producto natural más afín a su receptor.
- También se logró la síntesis del compuesto **6**, poseedor del sistema tetracíclico del compuesto natural goniomitina (**4**) en tan sólo 5 reacciones, partiendo del triptofol (**72**) y con un rendimiento global del 11%.
- La determinación de la citotoxicidad del tetraciclo **6** indicó que la actividad anticancerígena de este compuesto es muy baja en las líneas celulares de sistema nervioso central, colon, mama, próstata y pulmón en las cuales no superó el 50% de inhibición, en tanto que en la línea de leucemia humana no hubo inhibición alguna del crecimiento celular.
- Asimismo, se determinó la actividad anticancerígena del intermediario **174** frente a seis líneas celulares cancerosas, encontrándose activo en 4 de ellas (leucemia, cáncer de colon, pulmón y mama), sobresaliendo en la línea de leucemia humana al inhibir el 100% de las células.
- Los valores de CI_{50} obtenidos para el tetraciclo **174** van de 36 hasta 53 μM , siendo estos muy parecidos a los que se han determinado para el alcaloide goniomitina (**4**) por diversos investigadores.



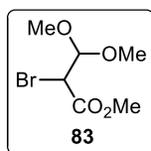
VIII. SECCIÓN EXPERIMENTAL

VIII.1 Consideraciones generales

Todos los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos empleando un aparato Mel-Temp II. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) fueron adquiridos con los espectrómetros Gemini-200 MHz Varian, Eclipse 300 MHz JEOL y Unity Inova 500 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ($\delta = 0$ ppm), dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$) o bien acetona hexadeuterada (CD_3COCD_3). En tanto que los espectros de RMN ^{13}C se adquirieron a 50, 75 y 125 MHz en los mismos aparatos. 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), bombardeo por átomos rápidos (FAB^+), asimismo se empleó el espectrómetro de masas JEOL JMS-T100LC que utiliza el análisis directo en tiempo real (DART). Las estructuras de rayos X así como los datos cristalográficos fueron adquiridos con ayuda de un difractómetro Bruker Smart Apex CCD. Por otra parte, todas las reacciones se monitorearon 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. Los disolventes se destilaron de la siguiente manera: diclorometano, dimetilsulfóxido y acetonitrilo en presencia de hidruro de calcio (CaH_2); benceno y tetrahydrofurano con benzofenona y sodio metálico; metanol y etanol sobre magnesio y yodo; acetona con KMnO_4 . Todos los disolventes fueron destilados bajo atmósfera de nitrógeno.

VIII.2 Metodologías implementadas

VIII.2.1 Síntesis de los compuestos halogenados precursores de los xantatos



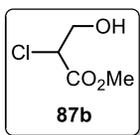
2-Bromo-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (83).⁶⁹ Una suspensión formada por 5 mL de MeOH y 0.25 g (1.4 mmol) de *N*-bromosuccinimida se llevó a 0 °C. A continuación se le añadieron, gota a gota, 0.1 mL (0.93 mmol) del *trans*-3-metoxiacrilato de metilo (**82**). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición del material de partida (~30 minutos) y enseguida se filtró sobre celita. El disolvente fue removido en el rotavapor y finalmente el producto se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/ $\text{AcOEt} = 85:15$ v/v), obteniendo 0.21 g de un aceite incoloro (cuantitativo).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}-(\text{OCH}_3)_2$), 4.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}-\text{Br}$), 3.80 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 3.44 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}$), 3.44 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}$) ppm.

⁶⁹ S. Swaminathan, A. K. Singh, W. S. Li, J. L. Venit, K. J. Natalie Jr., J. H. Simpson, R. E. Weaver, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4769-4772.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.1 ($\text{C}=\text{O}$), 103.4 ($-\text{CH}-(\text{OCH}_3)_2$), 55.7 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 53.9 (CH_3O), 53.0 (CH_3O), 43.7 ($-\text{CH}-\text{Br}$) ppm.

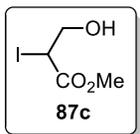
IR (sol. CHCl_3): $\tilde{\nu}$ 3014, 2957, 1745 cm^{-1} .



2-Cloro-3-hidroxipropanoato de metilo (87b).^{33,34} En un matraz balón de dos bocas se pesaron 2.0 g (19.0 mmol) del aminoácido *DL*-serina (**89**) que luego se disolvieron en 23 mL (142.7 mmol) de HCl 6 N. Enseguida se le adaptó un termómetro al sistema para registrar y controlar la temperatura de la reacción. Posteriormente, se colocó el matraz en un baño de etilenglicol con hielo seco para alcanzar $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A esta temperatura se añadieron, poco a poco, 1.52 g (22.0 mmol) de NaNO_2 evitando que la temperatura ascendiera. Una vez adicionada toda la sal, la reacción se agitó vigorosamente por 4 horas a la misma temperatura y al término de ese lapso, se extrajo el crudo de reacción con AcOEt en 5 ocasiones. A continuación la fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó en el rotavapor, dando 1.98 g de crudo de reacción, el cual así se utilizó en la esterificación. Para este proceso, el crudo se redisolvió en 40 mL de MeOH anhidro y enseguida se añadieron 5 gotas de HCl concentrado y después se llevó a reflujo por 24 h bajo agitación. Enseguida, el disolvente fue concentrado y el crudo se disolvió en AcOEt, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y filtrada. El disolvente fue removido en el rotavapor y finalmente el crudo de reacción se purificó por cromatografía (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) en columna obteniendo 1.58 g de una aceite amarillo (60%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{I}$), 4.05 (dd, $J = 11.9, 5.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.96 (dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.84 (s, 3H, CH_3O), 2.31 (sa, 1H, $-\text{OH}$) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168.8 ($\text{C}=\text{O}$), 64.1 ($-\text{CH}_2-\text{OH}$), 56.8 ($-\text{CH}-\text{I}$), 53.2 (CH_3O) ppm.



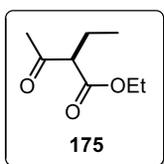
3-Hidroxi-2-yodopropanoato de metilo (87c).³⁵ Este compuesto fue preparado por dos diferentes métodos:

Método A: A una disolución de 0.1 mL (1.11 mmol) de acrilato de metilo (**88**) en 2.5 mL de DMSO se le adicionaron 0.62 g (2.44 mmol) de yodo y 0.31 g (1.11 mmol) de IBX. La mezcla se mantuvo en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese lapso se le añadió agua destilada y el crudo fue extraído tres veces con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de tiosulfato de sodio, luego con agua y por último con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y fue concentrada en

el rotavapor. El producto se purificó por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 0.07 g de un aceite incoloro (27%).

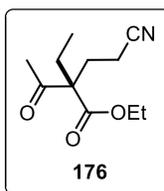
Método B: En un matraz redondo se pesaron 0.5 g (3.61 mmol) del cloruro **87b**, que luego se disolvieron en 12 mL de acetona y enseguida se le añadieron a la mezcla 2.7 g (18.0 mmol) de NaI y la reacción se refluyó por 24 h. Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente, el crudo se redisolvió con agua destilada y el producto crudo se extrajo con AcOEt en tres ocasiones, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se removió en el rotavapor obteniéndose el compuesto esperado como un aceite ligeramente amarillo con una pureza suficiente para emplearse en la reacción de síntesis del xantato **85**.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.49 (dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H, -CH-I), 4.01 (dd, *J* = 12.0, 8.6 Hz, 1H, -CH₂-OH), 3.83 (dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1H, -CH₂-OH), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 2.69 (sa, 1H, -OH) ppm.



2-Etil-3-oxobutanoato de etilo (175).⁶⁷ En un matraz balón, provisto de una barra de agitación, se colocaron 0.088 g (3.84 mmol) de sodio metálico, enseguida se añadieron 4 mL de THF anhidro y 0.48 mL (3.84 mmol) de acetoacetato de etilo (**182**). La mezcla se agitó y una vez consumido todo el sodio se adicionaron gota a gota 0.3 mL (3.84 mmol) de yodoetano. Posteriormente, la reacción se llevó a reflujo durante 20 horas. Concluido ese lapso, la mezcla se atemperó, se eliminó el disolvente en el rotavapor y fue acidulada mediante la adición de HCl 1 N (pH ~3). El crudo de reacción fue extraído en tres ocasiones con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo 0.4 g de un aceite incoloro (66%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, -CH-CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃-C=O), 1.97-1.81 (m, 2H, -CH-CH₂-CH₃), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.



2-Acetil-4-ciano-2-etilbutanoato de etilo (176). En un matraz balón se preparó una emulsión formada por 0.2 g (1.26 mmol) del compuesto 1,3-dicarbonílico **175** y 5 mL de agua. La mezcla se agitó, y a continuación se le adicionaron 0.154 g (1.26 mmol) de *N,N*-dimetilaminopiridina. Posteriormente, se le añadieron 0.12 mL (1.89 mmol) de acrilonitrilo

y la agitación fue mantenida hasta que la desaparición de la materia prima fue evidente por ccf (~2 h). El crudo de reacción fue extraído con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a baja presión. El residuo fue purificado por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 4:1 v/v) y dio 0.27 g de un aceite incoloro (50%).

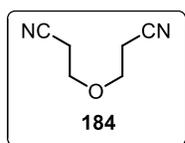
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (cd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 2.36-2.23 (m, 3H, -CH₂-CN, -CH₂-CH₂-CN), 2.17 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.16-2.08 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 1.96 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 204.0 (C=O), 171.2 (-O-C=O), 119.1 (-CN), 62.6 (-CO-C=O), 61.8 (-OCH₂-CH₃), 26.8 (-CH₂-CH₂-CN), 26.6 (CH₃-CO), 25.1 (-CH₂-CH₃), 14.0 (CH₃-CH₂O), 12.7 (-CH₂-CN), 8.1 (CH₃-CH₂) ppm.

IR (soln. CHCl₃): ν̄ 2981, 2252, 1711, 1239, 1187 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 212 (71) [M⁺ + 1], 169 (45), 166 (41), 129 (100), 101 (51), 43 (37).

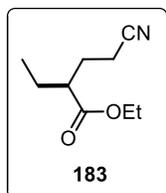
EM AR (FAB⁺): calculada para [C₁₁H₁₇NO₃ + H] 212.1287; encontrada 212.1283.



3,3'-Oxidipropanonitrilo (184).⁷⁰ Este subproducto se formó en la síntesis del nitrilo **176** a causa de la adición de una molécula de agua a dos de acrilonitrilo y correspondió a un aceite incoloro.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -OCH₂), 2.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂-CN) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 117.4 (-CN), 65.8 (-OCH₂), 18.8 (-CH₂-CN) ppm.

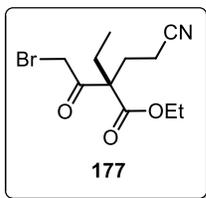


4-Ciano-2-etilbutanoato de etilo (183). Este compuesto fue obtenido como subproducto en la síntesis del nitrilo **176** como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4.18 (cd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H, -OCH₂), 2.48-2.27 (m, 3H, -CH₂-CN, -CH-C=O), 2.05-1.93 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 1.85-1.74 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 1.72-1.51 (m, 2H, -CH₂-CH₃), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

⁷⁰ T. R. Krishna, N. Jayaraman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9694-9704.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 174.5 ($\text{C}=\text{O}$), 119.1 ($-\text{CN}$), 60.6 ($-\text{OCH}_2$), 45.6 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 27.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$), 25.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 15.3 ($-\text{CH}_2-\text{CN}$), 14.2 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$), 11.3 (CH_3-CH_2) ppm.



4-Bromo-2-(2-cianoetil)-2-etil-3-oxobutanoato de etilo (177). A una mezcla de 0.135 g (0.64 mmol) del nitrilo **176** en 6 mL de acetonitrilo se le adicionaron 0.18 g (0.96 mmol) de APTS, 0.28 g (1.6 mmol) de *N*-bromosuccinimida y después se llevó a reflujo hasta que se comprobó la ausencia total de la materia prima por ccf. El disolvente fue eliminado en el rotavapor, el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con una solución al 5% de tiosulfato de sodio, luego con agua y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el disolvente y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/ CH_2Cl_2 85:15 v/v), obteniendo 0.17 g de un aceite incoloro (91%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4.28 (cd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$), 4.17 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $\text{Br}-\text{CH}_2$), 4.07 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $\text{Br}-\text{CH}_2$), 2.41-2.27 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$), 2.23-2.11 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$), 2.01 (cd, $J = 7.5, 5.9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3-CH_2) ppm.

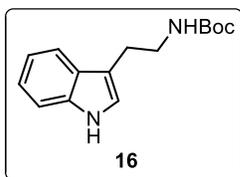
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 198.1 ($\text{C}=\text{O}$), 170.6 ($-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 118.8 ($-\text{CN}$), 62.5 ($-\text{CO}-\text{C}=\text{O}$), 62.4 ($-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$), 31.7 ($\text{Br}-\text{CH}_2$), 27.7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$), 26.5 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 14.0 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$), 12.8 ($-\text{CH}_2-\text{CN}$), 8.4 (CH_3-CH_2) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 2978, 2249, 1720, 1462, 1242, 1021 cm^{-1} .

EM (DART): m/z (%) 292.0 (69) [$\text{M}^+ + 3$], 290.0 (70) [$\text{M}^+ + 1$].

EM AR (DART): calculada para [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_3 + \text{H}$] 290.03918; encontrada 290.04028.

VIII.2.2 Preparación de la triptamina *N*-Boc (**16**)



(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (16**).**⁷¹ En un matraz balón se disolvieron 10.0 g (62.41 mmol) de triptamina (**81**) en 90 mL de 1,4-dioxano. En agitación constante a la solución se le adicionaron 44 mL de solución saturada de NaHCO_3 y 14.98 g (68.65 mmol) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ y así se mantuvo durante 3 horas. Transcurrido ese lapso, la mezcla de reacción fue extraída en tres ocasiones con AcOEt, las fases orgánicas se mezclaron y fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro y posteriormente el disolvente se concentró a presión reducida. El

⁷¹ K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, X. Hang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888-12896.

residuo crudo se recrystalizó de hexano/AcOEt obteniendo 14.95 g (94%) de un sólido amarillo opaco.

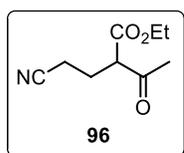
P.f. 89-91 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (sa, 1H, -NH), 7.61-7.57 (m, 1H, -CH=C-C-N), 7.37-7.32 (m, 1H, -CH=C-NH), 7.23-7.06 (m, 2H, -CH=CH), 6.97 (sa, 1H, -C=CH-NH), 4.64 (sa, 1H, -NH₂Boc), 3.47 (sa, 2H, -CH₂-NH₂Boc), 2.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂Boc), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (C=O), 136.2 (-CH=C-NH), 127.3 (-CH=C-C), 122.1 (-C=CH-NH), 122.0 (-CH=CH-CH=C), 119.2 (-CH-CH=C-C), 118.7 (-CH=C-C), 112.9 (-C=CH-NH), 111.2 (-CH=C-NH), 79.2 (-C-(CH₃)₃), 41.0 (-CH₂-NH₂Boc), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 25.8 (-CH₂-CH₂-NH₂Boc) ppm.

IR (KBr): ν̄ 3436, 3319, 3061, 2976, 2940, 1691, 1525, 1252, 1168 cm⁻¹.

VIII.2.3 Preparación de los aldehídos insaturados



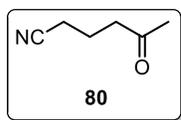
2-Acetil-4-cianobutanoato de etilo (96).^{40,72} A una solución formada por 0.03 g (1.25 mmol) de sodio en 2 mL de etanol se le adicionaron 3 mL (23.72 mmol) de acetoacetato de etilo (95). La mezcla se agitó y enseguida se le añadieron 1.23 mL (18.77 mmol) de acrilonitrilo a una velocidad en la que la temperatura no superara los 45 °C. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó por 1.5 h a temperatura ambiente y a continuación el alcohol se evaporó en el rotavapor, el residuo se reconstituyó con AcOEt y se lavó con una solución acuosa de ácido acético al 5%. Posteriormente, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró el disolvente a vacío y el crudo generado fue purificado por columna (sílica gel, hexano/AcOEt/Et₃N = 85:15:5 v/v/v) obteniendo 0.99 g de un aceite incoloro (37%, considerando 1.21 g de materia prima recuperada).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.24 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 3.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-C=O), 2.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH₂-CN), 2.31 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.23-2.11 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CN), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 201.3 (C=O), 168.3 (-O-C=O), 118.6 (-CN), 62.0 (-CH₂-CH₃), 57.2 (-CH₂-CH-C=O), 29.5 (CH₃-C=O), 23.2 (-CH₂-CH₂-CN), 15.0 (-CH₂-CN), 14.0 (CH₃-CH₂) ppm.

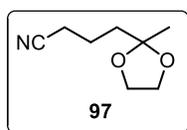
IR (película): ν̄ 2985, 2248, 1740, 1717, 1366, 1248, 1154 cm⁻¹.

⁷² N. F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2594-2597.



5-Oxohexanonitrilo (80).^{40,72} En un matraz balón se colocaron 0.1 g (0.55 mmol) del compuesto 1,3 dicarbonílico **96** y posteriormente se le adicionaron 2 mL de agua destilada y 0.96 g (0.91 mmol) de Na₂CO₃. La mezcla resultante se llevó a reflujo por 4 h, y al concluir ese periodo, la reacción fue atemperada y enseguida se le añadieron 0.032 g (0.23 mmol) de K₂CO₃. El crudo de reacción fue extraído con AcOEt, la fase orgánica secada con sulfato de sodio anhidro y el por último el disolvente se evaporó en el rotavapor a 20 °C. El residuo fue purificado por destilación (134 °C/34 mm Hg) obteniendo 0.036 g de un aceite ligeramente amarillo (60%).

IR (soln. CHCl₃): $\tilde{\nu}$ 3031, 2249, 1716, 1425, 1370, 1233, 1163 cm⁻¹.

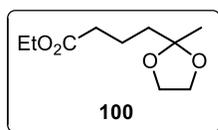


4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)butanonitrilo (97).⁴⁰ En un matraz balón se pesaron 0.13 g (1.17 mmol) de la cianocetona **80** que se diluyeron con 14 mL de benceno anhidro, después se le adicionaron a la mezcla 97 μ L (1.76 mmol) de etilenglicol y 0.033 g (0.18 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. Al sistema se le adaptó una trampa de Dean-Stark y enseguida se llevó a reflujo por 6 h. Una vez concluido ese lapso, la reacción fue atemperada, se le agregó agua y el crudo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, después con agua y al final con salmuera. A continuación, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida en el rotavapor, el crudo fue purificado por columna cromatográfica (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 0.13 g del compuesto deseado como un aceite incoloro (72%).

Nota: Cuando se empleó el crudo de la reacción de descarboxilación del compuesto 1,3 dicarbonílico **96** en el proceso de protección como está descrito arriba, el rendimiento para ambas etapas fue del 83%.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.00-3.94 (m, 4H, -OCH₂-CH₂O), 2.47-2.37 (m, 2H, -CH₂-CN), 1.81-1.77 (m, 4H, -CH₂-CH₂-C-CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃-C) ppm.

IR (soln. CHCl₃): $\tilde{\nu}$ 2987, 2250, 1379, 1247, 1235, 1139, 1064 cm⁻¹.



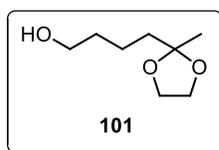
4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)butanoato de etilo (100).⁴¹ A una mezcla de 0.5 mL (3.13 mmol) de 5-oxohexanoato de etilo (**99**) en 15 mL de benceno se le adicionaron 0.22 mL (3.90 mmol) de etilenglicol y 0.03 g (0.16 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se llevó

a reflujo por 14 h, removiendo el agua del medio con ayuda una trampa de Dean-Stark. Transcurrido ese lapso, el disolvente fue concentrado, 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) dando 0.6 g de 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): $\tilde{\nu}$ 2986, 1727, 1378, 1261, 1188, 1064 cm⁻¹.

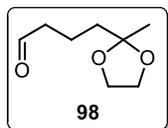


4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)butan-1-ol (101).^{41,42} En un matraz balón provisto de agitación y bajo condiciones anhidras, se depositaron 0.083 g (2.09 mmol) de LiAlH₄ y se le añadieron 2 mL de éter seco. La suspensión se llevó a 0 °C y bajo agitación se le adicionaron 0.4 g (1.98 mmol) del éster **100** diluido en 4 mL de éter anhidro, gota a gota, con ayuda de un embudo de adición durante 20 minutos. Una vez transferido todo el compuesto, la reacción fue llevada a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 2 h. Después, se adicionó a la mezcla de reacción una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂, se eliminó el disolvente en el rotavapor y así se obtuvieron 0.32 g de un aceite incoloro prácticamente puro (cuantitativo).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.98-3.91 (m, 4H, -OCH₂-CH₂O), 3.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H, -CH₂-OH), 1.73 (sa, 1H, -OH), 1.72-1.43 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂), 1.32 (s, 3H, CH₃-C) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 110.0 (-O-C-O), 64.6 (2) (-OCH₂-CH₂O), 62.7 (-CH₂-OH), 38.8 (-CH₂-C-CH₃), 32.8 (-CH₂-C=O), 23.7 (CH₃-C), 20.2 (-CH₂-CH₂-CH₂) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3423, 2945, 2877, 1378, 1221, 1069 cm⁻¹.



4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal (98).^{41,42,44} Este compuesto se preparó por tres métodos en base a la materia prima utilizada, los cuales se describen a continuación:

Método A: A una solución formada por 0.14 g (0.87 mmol) del alcohol **101** y 9 mL de CH₂Cl₂ se le adicionaron 0.28 g (1.31 mmol) de PCC. La reacción se agitó a temperatura

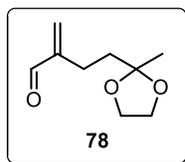
ambiente hasta la desaparición de la materia prima (2.5 h), y enseguida se eliminó el disolvente, el residuo fue adsorbido sobre sílica gel para ser purificado por columna (hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo 0.077 g del compuesto deseado como un aceite incoloro (56%).

Método B: Una mezcla formada por 0.17 mL (1.99 mmol) de cloruro de oxalilo y 22 mL de CH₂Cl₂ se llevó a -78 °C, y después se le añadieron 0.28 mL (3.98 mmol) de DMSO diluido en 0.8 mL de CH₂Cl₂ y se agitó por 10 minutos antes de añadir 0.29 g (1.81 mmol) del alcohol **101** disuelto en 0.8 mL de CH₂Cl₂ y 1.27 mL (9.15 mmol) de Et₃N. La mezcla de reacción se agitó por 5 minutos más, a baja temperatura, después de adicionar la base y posteriormente se llevó a temperatura ambiente para detenerla mediante la adición de agua. El crudo de la reacción fue extraído con CH₂Cl₂ tres veces, las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó en el rotavapor a 20 °C y el residuo fue purificado por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo 0.23 g del compuesto deseado como un aceite incoloro (82%).

Método C: Se pesaron 0.35 g (1.73 mmol) del éster **100** en un matraz redondo, provisto de agitación magnética, que se disolvieron en 13 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se llevó a -78 °C antes de adicionar 2.16 mL (2.16 mmol) de una solución de DIBAL-H 1 M en CH₂Cl₂, gota a gota, por un lapso de 10 minutos. La reacción continuó agitándose por una hora a baja temperatura, y después fue detenida mediante la adición de MeOH, luego una solución acuosa saturada de Na₂SO₄ y se agitó por 3 h. Posteriormente, se adicionó Na₂SO₄ sólido y se mantuvo en agitación 30 minutos más. Se filtraron los sólidos sobre celita y las aguas madres se concentraron a vacío en el rotavapor, obteniendo el compuesto deseado como un aceite incoloro prácticamente puro (cuantitativo), debido a esto se empleó sin purificar en la preparación del compuesto **78**.

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 (78). La preparación de este compuesto se llevó a cabo mediante las 2 metodologías que a continuación se describen:

Método A: A una solución formada por 0.18 g (1.13 mmol) del aldehído **98** y 10 mL de CH₂Cl₂ se le adicionaron 0.78 mL (5.69 mmol) de Et₃N y después 0.42 g (2.27 mmol) de la sal de Eschenmoser. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumación de la materia prima (~2 h). Después, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el rotavapor.

El crudo fue purificado por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo 0.09 g de un aceite incoloro (47%).

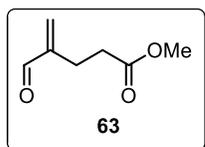
Método B: El aldehído crudo preparado por el método C para la preparación de **98** se disolvió en 0.6 mL de isopropanol y después se añadieron a la mezcla 0.17 mL (2.08 mmol) de formalina, 29 μ L (0.35 mmol) de pirrolidina y 26 μ L (0.35 mmol) de ácido propiónico. La reacción se llevó a 45 °C y se agitó por 4 h. Transcurrido ese lapso, la reacción 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 0.24 g de un aceite incoloro (81%).

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).

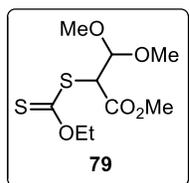


4-Formil-4-pentenoato de metilo (63).^{54,55} En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se pesó 1.0 g (10 mmol) de δ -valerolactona (**65**) que se diluyó con 20 mL de MeOH. A ésta mezcla se le adicionaron 4 gotas de H₂SO₄ concentrado y se llevó a reflujo por 5 horas bajo agitación. Transcurrido ese lapso, la reacción se atemperó, se le añadieron 0.15 g de NaHCO₃ y se agitó por 10 minutos más. Los sólidos que se formaron se removieron por filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida (teniendo cuidado que la temperatura del baño no rebase los 25 °C) y el hidroxieéster (**124**) obtenido fue empleado en la reacción de oxidación sin purificar, para ello se diluyó en 12 mL de CH₂Cl₂ seco. Esta mezcla se adicionó, vía cánula, a un matraz que contenía 3.23 g (15 mmol) de PCC disuelto en 12 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta la consumación de la materia prima (~2 h) y una vez concluido ese periodo se le añadieron ~20 mL de éter. Los residuos del PCC se eliminaron haciendo pasar la reacción por una columna de sílica gel, eluyendo con más éter. El disolvente se eliminó en el rotavapor y el residuo se utilizó en la reacción de metilación. El aldehído crudo fue diluido con 3.3 mL de ⁱPrOH y enseguida se adicionaron 0.81 mL (10 mmol) de formalina, 143 μ L (2 mmol) de pirrolidina y 173 μ L (2 mmol) de ácido propiónico. La mezcla de reacción se llevó a 45 °C en un baño de aceite y fue agitada por un lapso de 4 horas. Después de atemperar la mezcla, se añadió a la reacción 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 rotavapor. La purificación del crudo se realizó por cromatografía en

columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 85:15 v/v) obteniendo 0.726 g de un aceite incoloro (51%).

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.

VIII.2.4 Síntesis de los xantatos

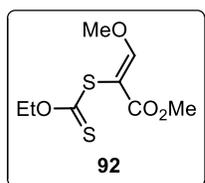


2-((Etoxicarbonotioil)tio)-3,3-dimetoxipropanoato de metilo (79).^{29a,29b} Se disolvieron 0.1 g (0.44 mmol) del bromuro **83** en 4 mL de MeCN y luego se le adicionaron 0.085 g (0.53 mmol) de la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**48**). La mezcla se refluyó por 45 minutos y posteriormente se eliminó el disolvente a baja presión, al residuo se le añadió agua destilada y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El producto fue obtenido después de purificar el residuo por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) como un líquido ligeramente amarillo [(0.025g, 37% (considerando 0.4 g de materia prima recuperada)].

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, -CH-(OCH₃)₂), 4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, -CH-Br), 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃-O-C=O), 3.45 (s, 3H, CH₃O), 3.42 (s, 3H, CH₃O), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

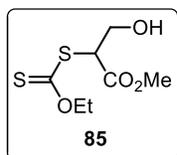
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 211.7 (C=S), 168.8 (C=O), 103.0 (-O-C-O), 70.7 (-OCH₂-CH₃), 55.5 (CH₃O), 55.3 (-CH-S), 54.8 (CH₃O), 52.9 (CH₃-O-C=O), 13.6 (CH₃-CH₂) ppm.

IR (sol. CHCl₃): ν̄ 2956, 1739, 1440, 1247, 1112, 1051 cm⁻¹.



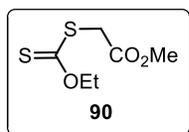
(Z)-2-((Etoxicarbonotioil)tio)-3-metoxiacrilato de metilo (92). Se pesaron 0.08 g (0.41 mmol) del xantato **90**, que se disolvieron en 0.8 mL de CH₂Cl₂ seco y enseguida se le adicionaron 76 μL (1.23 mmol) de formiato de metilo. La mezcla se llevó a 0 °C y a esta temperatura se le añadieron 89 μL (0.82 mmol) de TiCl₄ y 0.14 mL (0.99 mmol) de Et₃N. La mezcla se agitó durante una hora. Después, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente continuándose la agitación por una hora más. Transcurrido ese lapso, se adicionó agua a la mezcla y el crudo se extrajo con AcOEt en tres ocasiones. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 0.065 g de un aceite amarillo (67%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OCH}_3$), 4.60 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$), 4.00 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 3.77 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2$) ppm.
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 211.4 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$), 166.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 165.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OCH}_3$), 100.7 ($-\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 70.4 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 62.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 52.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 13.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2$) ppm.
IR (película): $\tilde{\nu}$ 2947, 1714, 1613, 1438, 1241, 1146, 1081, 1044 cm^{-1} .
EM (IE, 70 eV): m/z (%) 236 (6) [M^+], 176 (49), 148 (28), 116 (33), 88 (92), 75 (100), 29 (55).



2-((Etoxicarbonotioil)tio)-3-hidroxiopropanoato de metilo (85). Este compuesto fue obtenido a partir del yoduro crudo **87c** preparado por el método B, disolviéndolo primero en 15 mL de acetona y después adicionando a la solución 0.64 g (3.97 mmol) de la sal de xantato **48**. A continuación la mezcla se agitó por una hora, luego el disolvente fue eliminado en el rotavapor y el crudo fue extraído con AcOEt. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con Na_2SO_4 . Posteriormente, el disolvente fue concentrado en el rotavapor. Finalmente, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 0.71 g de un aceite amarillo con olor característico (87%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4.67 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$), 4.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{S}$), 4.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OH}$), 3.80 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$ -), 2.36 (sa, 1H, $-\underline{\text{O}}\text{H}$), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2\text{O}$) ppm.
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 211.2 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$), 170.4 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 70.9 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 62.3 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OH}$), 53.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{S}$), 53.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 13.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2$) ppm.
IR (película): $\tilde{\nu}$ 3444, 2954, 1738, 1437, 1233, 1048 cm^{-1} .
EM (IE, 70 eV): m/z (%) 225 (30) [$\text{M}^+ + 1$], 191 (67), 119 (78), 103 (100), 71 (65), 59 (64), 29 (91).
EM AR (DART): calculada para [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] 225.02552; encontrada 225.02489.

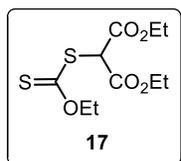


2-((Etoxicarbonotioil)tio)acetato de metilo (90).⁷³ Se preparó una solución formada por 0.5 mL (5.70 mmol) de cloroacetato de metilo y 10 mL de MeCN, que se llevó a 0 °C y a esta temperatura se le adicionó 1.0 g (6.27 mmol) de la sal de ditiocarbonato de *O*-etilo. La mezcla de reacción se agitó por 1.5 h a baja temperatura. Transcurrido ese periodo se eliminó el disolvente, se añadió agua al residuo y el crudo fue extraído con CH_2Cl_2 en tres ocasiones, la

⁷³ S. Kakaei, N. Chen, J. Xu, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 302-309.

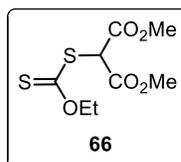
fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó en el rotavapor obteniendo 1.1 g del compuesto deseado como un líquido amarillo con pureza elevada (cuantitativo).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.65 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.94 (s, 2H, -CH₂-S), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.



2-(Etoxicarbonotioiltio)malonato de dietilo (17).⁴ A una solución de 1.94 mL (12.0 mmol) del 2-cloromalonato de dietilo en 15 mL de acetonitrilo enfriado a 0 °C, se le adicionaron 2.0 g (12.6 mmol) de la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo. La suspensión formada se agitó durante 1 h a baja temperatura, después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ y lavado en tres ocasiones con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró en el rotavapor y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v), obteniendo 3.19 g del ditiocarbonato deseado como un aceite amarillo (95%).

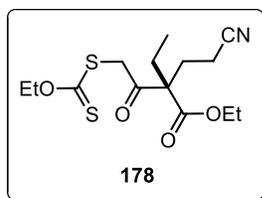
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 5.29 (s, 1H, -CH-S), 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 4.27 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, (CH₃-CH₂O)₂) ppm.



2-(Etoxicarbonotioiltio)malonato de dimetilo (66).^{4,74} Se preparó un solución de 2 mL (15.67 mmol) de cloromalonato de dimetilo (**121**) en 30 mL de MeCN que se enfrió a 0 °C, y después se le adicionaron 2.64 g (16.45 mmol) de la sal de xantato **48**. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante una hora, transcurrido ese lapso se eliminó el disolvente, se solubilizó el residuo con agua y el crudo fue extraído con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el rotavapor. La purificación del residuo por cromatografía en columna dio 3.87 g de un aceite amarillo (98%).

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.

⁷⁴ V. Liautard, F. Robert, Y. Landais, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2658-2661.



2-(2-Cianoetil)-4-((etoxicarbonotioil)tio)-2-etil-3-oxobutanoato de etilo (178). Se preparó una solución formada por 0.17 g (0.59 mmol) del bromuro **177** y 4 mL de acetonitrilo que se agitó y enseguida se le adicionaron 0.11 g (0.7 mmol) de la sal de xantato, continuando la agitación por dos horas. Transcurrido ese periodo, se eliminó el disolvente en el rotavapor, el residuo se reconstituyó con agua y el crudo fue extraído con CH₂Cl₂, la fase orgánica fue secada con sulfato de sodio y el disolvente se concentró en el rotavapor a presión reducida. La purificación del residuo se hizo por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/CH₂Cl₂ 4:1 v/v) obteniendo 0.164 g de un aceite amarillo (77%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₃-CH₂-O-C=S), 4.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, -CH₂-S), 4.25 (cd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 2H, CH₃-CH₂-O-C=O), 2.38-2.24 (m, 4H, -CH₂-CH₂), 2.07 (cd, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 2H, CH₃-CH₂-C). 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O-C=S), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂-O-C=O), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃-CH₂-C) ppm.

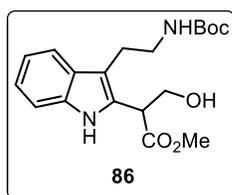
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 213.3 (C=S), 199.1 (C=O), 170.7 (-O-C=O), 119.0 (-CN), 71.0 (CH₃-CH₂-O-C=S), 62.6 (-C-CH₂-S), 62.3 (-OCH₂-CH₃), 43.8 (-CH₂-S), 27.3 (-CH₂-CH₂-CN), 26.0 (-CH₂-CH₃), 14.0 (CH₃-CH₂-O-C=S), 13.7 (CH₃-CH₂-O-C=O), 12.8 (-CH₂-CN), 8.3 (CH₃-CH₂-C) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 2980, 2249, 1718, 1232, 1140, 1046 cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 349.1 (21) [M⁺ + H₂O], 332.1 (100) [M⁺ + 1].

EM AR (DART): calculada para [C₁₄H₂₁NO₄S₂ + H] 332.09902; encontrada 332.09982.

VIII.2.5 Síntesis de los derivados indólicos 2,3-disustituídos por medio de una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática



2-(3-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-indol-2-il)-3-hidroxiopropanoato de metilo (86). En un matraz redondo de dos bocas, provisto de agitación magnética, se pesaron 0.23 g (0.88 mmol) de triptamina *N*-Boc (**16**) y 0.34 g (1.52 mmol) del xantato (**85**), y se disolvieron en 3.5 mL de DCE. La mezcla se agitó y fue desoxigenada burbujeándole nitrógeno durante 30 minutos. Al finalizar este lapso la solución se refluyó, y al iniciar éste, se comenzó a añadir una solución formada por 0.62 g (1.56 mmol) y 3.9 mL de DCE con la ayuda de una bomba de adición (0.98 mL/h). Después de haber agregado toda la solución del peróxido, la reacción fue atemperada y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 65:35 v/v) obteniendo 0.22 g de un sólido amarillo amorfo (69%).

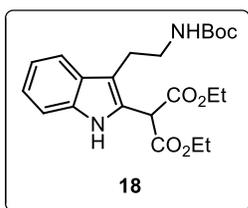
P.f. 149-151 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CD₃COCD₃): δ 9.91 (sa, 1H, -NH), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, -CH=C-NH), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.04 (ddd, *J* = 7.5, 7.0, 1.2 Hz, 2H, -CH=CH), 6.02 (sa, 1H, -NH_{Boc}), 4.35 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, -CH-CH₂-OH), 4.26-3.94 (m, 2H, -CH₂-OH), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.36-3.26 (m, 2H, -CH₂-NHBoc), 2.98 (sa, 1H, -OH), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NHBoc), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃COCD₃): δ 172.7 (C=O), 156.7 (-NH-C=O), 137.0 (-CH=C-NH), 130.9 (-C=C-N), 129.0 (-CH=C-C-N), 122.1 (-CH=CH-CH=C), 119.5 (-CH-CH=C-C), 119.2 (-CH=C-C), 111.9 (-CH=C-NH), 111.4 (-C=C-NH), 78.4 (-C-(CH₃)₃), 64.0 (-CH₂-OH), 52.3 (CH₃O), 46.9 (-CH-CO₂), 42.2 (-CH₂-NHBoc), 28.6 (3) ((CH₃)₃-C), 25.3 (-CH₂-CH₂-NHBoc) ppm.

IR (sol. CHCl₃): $\tilde{\nu}$ 3449, 3010, 2980, 1706, 1509, 1236, 1169 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 362 (15) [M⁺], 276 (25), 232 (100), 214 (28), 202 (47), 170 (61).



2-(3-(2-(*Tert*-butoxicarbonilamino)etil)-1H-indol-2-il)malonato de dietilo (18).⁴ Una solución formada por 1.3 g (5.0 mmol) de triptamina *N*-Boc (**16**) y 1.95 g (7.5 mmol) del xantato **17** en 20 mL de DCE desgasificado, se calentó hasta reflujo. Iniciado éste se le adicionaron 3.58 g (9.0 mmol) del DLP en porciones (2.25 mmol/h). La reacción fue seguida por ccf y una vez finalizada, se removió el disolvente a presión reducida. El residuo fue reconstituido con MeCN y lavado con hexano. La fase del MeCN se concentró y el producto fue obtenido por medio de cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) como un sólido blanco amorfo (1.67 g, 80%).

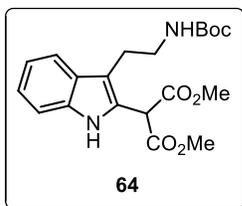
P.f. 121-122 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (sa, 1H, -NH), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-NH), 7.23-7.08 (m, 2H, -CH=CH), 4.95 (s, 1H, -CH-(CO₂)₂), 4.73 (sa, 1H, -NH_{Boc}), 4.33-4.16 (m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 3.40 (sa, 2H, -CH₂-NHBoc), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NHBoc), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, (CH₃-CH₂O)₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (2) (C=O), 156.0 (-NH-C=O), 136.0 (-CH=C-NH), 127.5 (-C=C-NH), 125.7 (-CH=C-C), 122.6 (-CH=CH-CH=C), 119.6 (-CH-CH=C), 118.9 (-CH=C-C), 112.3 (-C=C-NH), 111.2 (-CH=C-NH), 79.1 (-C-(CH₃)₃), 62.4 (2) (-OCH₂-CH₃), 49.2 (-CH-(CO₂)₂), 41.0 (-CH₂-NHBoc), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 24.7 (-CH₂-CH₂-NHBoc), 14.0 (2) (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3387, 2981, 2934, 1756, 1721, 1686, 1513, 1456 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 418 (19) [M⁺], 362 (20), 316 (30), 288 (100).



2-(3-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-indol-2-il)malonato de dimetilo (64). Una solución de 1.16 g (4.60 mmol) del xantato **66** y 1.0 g (3.84 mmol) de triptamina *N*-Boc (**16**) en DCE desgasificado se llevó a reflujo y se le adicionaron 2.75 g (6.91 mmol) de DLP en porciones (1.73 mmol/h). Después de 4 horas en reflujo, el disolvente se removió bajo presión reducida precipitando un sólido que se colectó por filtración, se lavó con hexano y se secó a vacío obteniendo 0.96 g (64%) del producto deseado como cristales beige. Una parte adicional del producto (0.3 g, 20%) se recuperó después de realizar una columna cromatográfica de las aguas madres (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v).

P.f. 145-147 °C.

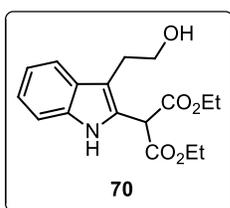
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (sa, 1H, -NH), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.36 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-NH), 7.21 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 0.9 Hz, 1H, -CH=CH), 7.11 (ddd, *J* = 7.8, 7.0, 0.9 Hz, 1H, -CH=CH), 4.99 (s, 1H, -CH-(CO₂)₂), 4.72 (sa, 1H, -NH₂Boc), 3.79 (s, 6H, (CH₃O)₂), 3.41 (c, *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-NH₂Boc), 2.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂Boc), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167.7 (2) (C=O), 155.9 (-NH-C=O), 136.0 (-CH=C-NH), 127.4 (-C=C-NH), 125.4 (-CH=C-C-N), 122.8 (-CH=CH-CH=C), 119.7 (-CH-CH=C), 118.9 (-CH=C-C), 112.5 (-C=C-NH), 111.3 (-CH=C-NH), 79.1 (-C-(CH₃)₃), 53.3 (2) (CH₃O), 48.8 (-CH-(CO₂)₂), 40.9 (-CH₂-NH₂Boc), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 24.7 (-CH₂-CH₂-NH₂Boc) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3429, 3381, 2981, 2948, 1756, 1686, 1514, 1455, 1280, 1176, 1150, 750 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 390 (6) [M⁺], 334 (19), 302 (23), 260 (100), 228 (24), 169 (25).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₀H₂₆N₂O₆ + H] 391.1864; encontrada 391.1883.



2-(3-(2-Hidroxietil)-1*H*-indol-2-il)malonato de dietilo (70). En un matraz balón provisto de agitación magnética, se depositaron 0.49 g (3.06 mmol) de triptofol (**72**) y 1.2 g (4.28 mmol) del xantato **17**. Después de diluir estos compuestos con 12.3 mL de DCE, la mezcla resultante fue desgasificada por 30 minutos y enseguida se llevó a reflujo. Iniciado éste, se adicionaron 2.19 g (5.51 mmol) de DLP en porciones (1.38 mmol/h), después la reacción se atemperó y el disolvente fue eliminado a presión reducida, el crudo fue reconstituido con MeCN y esta fase se lavó con hexano para eliminar el exceso y residuos del peróxido. La fase del acetonitrilo se concentró a sequedad y el residuo fue purificado por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 65:35 v/v) dando 0.67 g de un aceite rojizo (69%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (sa, 1H, NH), 7.58-7.55 (m, 1 H, -CH=C-C-N), 7.37 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-NH), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 5.05 (s, 1H, -CH-(CO₂)₂), 4.33-4.15 (m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 3.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH₂-OH), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-OH), 1.93 (sa, 1H, -OH), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, (CH₃-CH₂O)₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (2) (C=O), 136.1 (-CH=C-NH), 127.4 (-C=C-NH), 126.4 (-CH=C-C), 122.7 (-CH=CH-CH=C), 119.6 (-CH-CH=C), 118.7 (-CH=C-C-N), 111.6 (-C=C-NH), 111.3 (-CH=C-NH), 62.5 (3) (-OCH₂-CH₃, -CH₂-OH), 49.3 (-CH-(CO₂)₂), 27.7 (-CH₂-CH₂-OH), 13.9 (2) (CH₃-CH₂O) ppm.

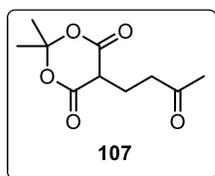
IR (película): $\tilde{\nu}$ 3402, 2936, 1732, 1459, 1311, 1205, 1030, 743 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 319 (27) [M⁺], 288 (71), 170 (31), 43 (100).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₁₇H₂₁NO₅] 319.1420; encontrada 319.1425.

VIII.2.6 Metodología general para alquilación del ácido de Meldrum con diferentes aceptores de Michael

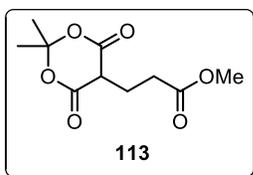
En un matraz de dos bocas provisto de agitación magnética y con un termómetro adaptado, se colocó 1 eq del ácido de Meldrum (**73**), enseguida se disolvió con MeCN (0.7 M) y se añadieron a la mezcla 1 eq de K₂CO₃ y 1 eq de una solución de Tritón B en MeOH al 40%. La suspensión formada se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, enseguida se llevó a 60 °C y posteriormente se comenzó la adición de 1.5 o 4 eq (según sea el caso) del aceptor de Michael (0.5 eq/h), agitándola fuertemente hasta la consumación del material de partida. El disolvente fue eliminado a presión reducida en el rotavapor, el crudo de reacción se redisolvió con agua destilada y se realizó una extracción con AcOEt para eliminar impurezas. La fase acuosa fue separada y se llevó a pH de 2 con ayuda de una solución de HCl 6 N, posteriormente se le realizaron tres extracciones a la fase acuosa con AcOEt, luego se combinaron las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se concentró a baja presión, dando el correspondiente aducto de Michael.



2,2-Dimetil-5-(3-oxobutil)-1,3-dioxano-4,6-diona (107).^{46a} Este compuesto se obtuvo como cristales blancos partiendo de 0.25 g (1.73 mmol) del ácido de Meldrum (**73**) y 0.2 mL (2.51 mmol) de metilvinilcetona de acuerdo al método general para la alquilación de dicho ácido (0.32 g, 88%).

P.f. 119-121 °C.

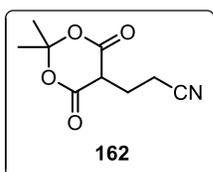
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, -CH-(CO₂)₂), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-C=O), 2.32 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-C=O), 2.16 (s, 3H, CH₃-C=O), 1.81 (s, 3H, CH₃-C), 1.77 (s, 3H, CH₃-C) ppm.



3-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)propanoato de metilo (113).^{46a} Este compuesto se preparó de acuerdo al método general para la alquilación del ácido de Meldrum (**73**), a partir de 0.25 g (1.73 mmol) de ácido y 0.62 mL (6.92 mmol) de acrilato de metilo, resultando ser un sólido blanco (0.383 g, 96%).

P.f. 70-72 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, -CH-(CO₂)₂), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, -CH₂-C=O), 2.45-2.34 (m, 2H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.82 (s, 3H, CH₃-C), 1.78 (s, 3H, CH₃-C) ppm.



3-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)propanonitrilo (162).^{46a} Este compuesto se sintetizó a partir de 0.25 g (1.73 mmol) de ácido de Meldrum (**73**) y 0.45 mL (6.92 mmol) de acrilonitrilo en base al método general para la alquilación del ácido y resultó ser un sólido ligeramente amarillo (0.284 g, 83%).

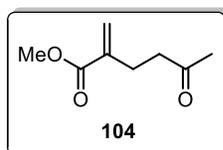
P.f. 116-118 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, -CH-(CO₂)₂), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-CN), 2.44 (dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-CN), 1.86 (s, 3H, CH₃-C), 1.79 (s, 3H, CH₃-C) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (2) (C=O), 118.4 (-CN), 105.7 (-O-C-O), 44.4 (-CH-(CO₂)₂), 28.5 (CH₃-C), 26.4 (CH₃-C), 22.1 (-CH₂-CH₂-CN), 15.0 (-CH₂-CN) ppm.

VIII.2.7 Metodología general para la formación de los acrilatos 2-sustituídos con el reactivo de Eschenmoser⁴⁷

Se preparó una solución del correspondiente ácido de Meldrum monosustituído (1 eq) y de la sal de Eschenmoser (1.5 eq) en MeOH seco (0.086 M) y ésta se refluyó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor bajo presión reducida. El residuo fue redisoluto en AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Luego con una solución acuosa de KHSO₄ al 10% y por último con salmuera. Después la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad. Finalmente, el residuo se purificó por cromatografía en columna dando los respectivos acrilatos.

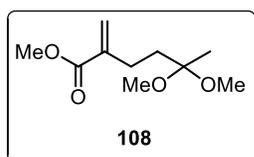


2-Metilen-5-oxohexanoato de metilo (104).⁷⁵ Este compuesto correspondió a un aceite amarillo y fue sintetizado a partir de 0.3 g (1.40 mmol) del aducto de Michael **107**, en base al método general para la formación de acrilatos 2-sustituídos y purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) (0.13 g, 60%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, -C=CH₂), 5.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, -C=CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 2.70-2.53 (m, 4H, -CH₂-CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃-C) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 207.5 (C=O), 167.2 (-O-C=O), 139.1 (-C=CH₂), 125.8 (-C=CH₂), 51.8 (CH₃O), 42.3 (-CH₂-C=O), 29.9 (CH₃-C=O), 26.2 (-CH₂-CH₂-C=O) ppm.

IR (soln. CHCl₃): ν̄ 3032, 2954, 1716, 1632, 1441, 1235, 1145 cm⁻¹.

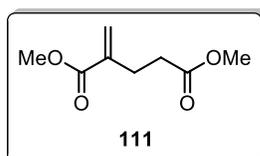


5,5-Dimetoxi-2-metilenhexanoato de metilo (108). Aislado como subproducto en la reacción de formación del cetoéster **104**, como un aceite incoloro (0.048 g, 17%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, -C=CH₂), 5.57 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H, -C=CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃-O-C=O), 3.20 (s, 6H, CH₃O), 2.38-2.29 (m, 2H, -CH₂-C=CH₂), 1.82 (m, 2H, -CH₂-C-CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃-C-CH₂) ppm.

IR (soln. CHCl₃): ν̄ 3025, 3020, 1717, 1226, 1206 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 202 (1) [M⁺], 171 (100), 139 (46), 85 (18), 43 (15).

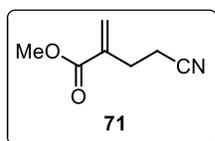


2-Metilenpentanodioato de dimetilo (111).⁷⁶ Este compuesto fue sintetizado a partir del aducto de Michael crudo **113** (1.73 mmol), en base a la metodología general para la formación de los acrilatos 2-sustituídos, fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v), y se obtuvo como un aceite amarillo (0.238 g, 80%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6.20 (m, 1H, -C=CH₂), 5.61 (dd, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H, -C=CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 2.70-2.48 (m, 4H, -CH₂-CH₂) ppm.

⁷⁵ V. Bizet, V. Lefebvre, J. Baudoux, M.-C. Lasne, A. Boulangé, S. Leleu, X. Franck, J. Rouden, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4170-4175.

⁷⁶ J. L. Nôtre, D. v. Mele, C. G. Frost, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 432-440.



4-Ciano-2-metilenbutanoato de metilo (71). La preparación de este compuesto fue realizada a partir de 0.28 g (1.45 mmol) del aducto **162**, siguiendo la metodología general para la formación de los acrilatos 2-sustituídos, su purificación se logró por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v), y se obtuvieron 0.197 g de un aceite amarillo (99%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6.34 (s, 1H, $-\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$), 5.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, $-\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$), 3.79 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{O}$), 2.69-2.57 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166.4 ($\text{C}=\text{O}$), 136.4 ($-\underline{\text{C}}=\underline{\text{CH}}_2$), 128.3 ($-\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$), 118.8 ($-\underline{\text{C}}\text{N}$), 52.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 28.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$), 16.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CN}$) ppm.

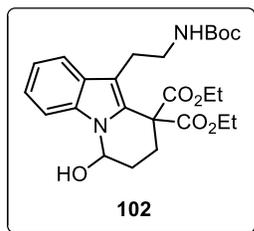
IR (película): $\tilde{\nu}$ 2953, 2248, 1720, 1442, 1206, 1149 cm^{-1} .

EM (DART): m/z (%) 279.1 (18) [$2\text{M}^+ + 1$], 157.1 (29) [$\text{M}^+ + \text{H}_2\text{O}$], 140.1 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

EM AR (DART): calculada para [$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2 + \text{H}$] 140.07115; encontrada 140.07147.

VIII.2.8 Metodología general para la condensación de indoles con aldehídos o ésteres insaturados

Se preparó una solución formada por 1 eq del correspondiente indol disustituído y 1.5 eq o 3 eq, según sea el caso, del compuesto carbonílico insaturado. A esta mezcla se le adicionaron 1.5 eq de TEBA y por último 9 eq de Na_2CO_3 . La mezcla de reacción se llevó a reflujo y fue monitoreada por ccf, una vez consumida la materia prima el disolvente se eliminó a baja presión. Posteriormente, se redisolvió el crudo con agua y se hicieron 3 extracciones con AcOEt. Los extractos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 y el disolvente se removió en el rotavapor. El producto fue purificado por cromatografía en columna obteniendo los piridoindoles deseados.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-hidroxi-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9-(6*H*)-dicarboxilato de dietilo (102). Este compuesto fue preparado por dos diferentes métodos de acuerdo al material de partida utilizado:

Método 1: Por el método general para la condensación de indoles con aldehídos insaturados a partir de 0.15 g (0.36 mmol) del indol disustituído **18**, 0.12 mL (1.61 mmol) de acroleína al 90%, 0.45 g (3.22 mmol) de K_2CO_3 y omitiendo el TEBA. El residuo fue purificado por

cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) dando 0.135 g del compuesto deseado, el cual resultó ser una espuma blanca (80%).

Método 2: En un matraz redondo, se pesaron 0.05 g (0.1 mmol) del triciclo **19** y enseguida se disolvieron en 3 mL de MeOH absoluto. La solución resultante se llevó entonces a 0 °C y a esta temperatura se le adicionaron 0.048 g (1.27 mmol) de NaBH₄ (0.1 mmol/0.5 h). Terminada la última adición, la reacción se agitó 30 minutos más. Posteriormente, el disolvente se concentró en el rotavapor, el crudo fue extraído con AcOEt, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó de nueva cuenta y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) dando 0.042 g de una espuma blanca (84%).

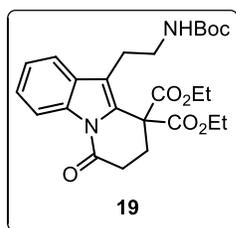
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH-C-C), 7.44 (dt, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH-), 7.16 (ddd, *J* = 7.8, 6.9, 0.9 Hz, 1H, -CH=CH), 5.99 (dt, *J* = 5.1, 2.7 Hz, 1H, N-CH-OH), 4.83 (sa, 1H, -NH₂Boc), 4.38-4.10 (m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 3.44 (c, *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-NHBoc), 2.97-2.77 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NHBoc), 2.64-2.60 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH), 2.23-2.15 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH), 1.67 (sa, 1H, -OH), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8 (C=O), 169.3 (C=O), 156.0 (-NH-C=O), 135.2 (-CH=C-N), 128.8 (-C=C-N), 126.7 (-CH=C-C-N), 122.7 (-CH=CH-CH=C), 120.6 (-CH-CH=C-C), 119.9 (-CH=C-C-N), 113.1 (-C=C-N), 109.4 (-CH=C-N), 78.9 (-C-(CH₃)₃), 73.8 (-N-CH-OH), 62.5 (-OCH₂-CH₃), 62.3 (-OCH₂-CH₃), 56.1 (-C-(CO₂)), 39.9 (-CH₂-NHBoc), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 28.2 (-CH₂-CH-OH), 25.6 (-CH₂-CH₂-NHBoc), 25.3 (-CH₂-CH₂-CH-OH), 14.0 (CH₃-CH₂O), 13.9 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3401, 2978, 1727, 1461, 1249, 1173 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 474 (7) [M⁺], 456 (29), 344 (25), 326 (100), 254 (58), 211 (83), 209 (82), 180 (30), 102 (89), 28 (53).

EM AR (DART): calculada para [C₂₅H₃₄N₂O₇] 474.23660; encontrada 474.23577.



7,8-Dihidro-6H-pirido[1,2-a]indol-10-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-6-oxo-9,9-dicarboxilato de dietilo (19**).**⁴ Se obtuvo a partir de 0.3 g (0.71 mmol) del indol **18** y 0.35 mL (3.22 mmol) de acrilato de etilo, empleando 18 eq (1.78 g, 12.9 mmol) del K₂CO₃ como base, y omitiendo el agente de transferencia de fases TEBA. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 0.338 g de un aceite amarillo muy viscoso (rendimiento cuantitativo).

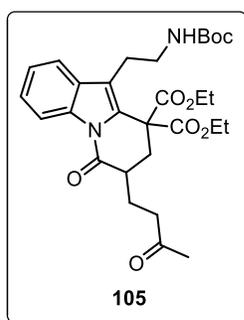
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, -CH-C-C), 7.40-7.29 (m, 2H, -CH=CH), 4.87 (sa, 1H, -NH₂Boc), 4.38.4.24 (m, 4H, (-OCH₂-

$\text{CH}_3)_2$, 3.45 (sa, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NHBoc}$), 2.88-2.80 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$, $-\text{CH}_2\text{-C=O}$), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O})_2$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (2) ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 167.6 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 156.0 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 134.5 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 130.0 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 128.9 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 125.8 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 124.2 ($-\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 119.4 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 119.2 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 116.8 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 79.2 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 62.9 (2) ($-\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 55.5 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CO}_2)_2$), 39.4 ($-\text{CH}_2\text{-NHBoc}$), 30.9 ($-\text{CH}_2\text{-C=O}$), 29.7 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 28.4 (3) ($(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 25.3 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$), 13.9 (2) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{O}$) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3456, 3021, 2983, 2935, 2872, 1728, 1705, 1607, 1508, 1457 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 472 (45) [M^+], 416 (50), 355 (88), 342 (100).



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-oxo-7-(3-oxobutil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dietilo (105). Este compuesto fue preparado a partir de 0.05 g (0.12 mmol) del indol disustituido **18** y 0.028 g (0.18 mmol) del cetoéster **104**, y fue purificando por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/ $\text{AcOEt} = 7:3$ v/v) para dar lugar a 0.04 g de un aceite amarillo (62%).

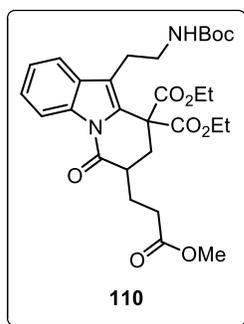
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 7.34 (td, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}$), 4.85 (sa, 1H, $-\text{NHBoc}$), 4.41-4.17 (m, 4H, $(-\text{OCH}_2\text{-CH}_3)_2$), 3.48-3.42 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NHBoc}$), 2.97-2.87 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$), 2.81 (dd, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CO}_2)_2$), 2.82-2.70 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$, $-\text{CH}-\text{C=O}$), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C=O}$), 2.39 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CO}_2)_2$), 2.36-2.24 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 2.02-1.89 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 207.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.1 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.8 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 168.2 ($-\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 155.9 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 134.6 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 130.2 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 128.6 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 125.7 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 124.1 ($-\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 119.4 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 119.1 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 116.7 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 79.2 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 63.0 ($-\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 62.8 ($-\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 55.8 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CO}_2)_2$), 40.8 ($-\text{CH}_2\text{-C=O}$), 39.4 ($-\text{CH}_2\text{-NHBoc}$), 39.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C=O}$), 35.7 ($-\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CO}_2)_2$), 29.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C=O}$), 28.4 (3) ($(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 25.3 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$), 24.0 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 13.9 (2) ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{O}$) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3394, 2979, 1712, 1457, 1368, 1247, 1169 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 542 (16) [M^+], 413 (40), 352 (100), 259 (42), 159 (47), 57 (34).

EM AR (FAB^+): calculada para $[\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8]$ 542.2628; encontrada 542.2625.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-metoxi-3-oxopropil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dietilo (110). Preparado a partir de 0.05 g (0.12 mmol) de indol **18** y 0.061 g (0.36 mmol) del diéster **111** después de 5 h en reflujo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) dando 0.059 g de un aceite amarillo (88%).

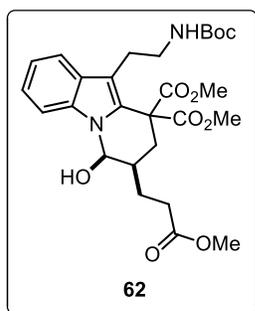
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.37 (td, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H, -CH=CH), 7.31 (td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, -CH=CH), 4.84 (sa, 1H, -NHBoc), 4.40-4.17(m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 3.51-3.37 (m, 2H, -CH₂-NH₂Boc), 2.98-2.79 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂Boc), 2.84 (dd, *J* = 13.8, 4.2 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.79-2.67 (m, 1H, -CH-C=O), 2.63-2.57 (m, 2H, -CH₂-C=O), 2.49-2.36 (m, 2H, -CH₂-C-(CO₂)₂, -CH₂-CH₂-C=O), 1.97 (dc, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (-O-C=O), 169.8 (2) (-O-C=O), 168.1 (-N-C=O), 155.9 (-NH-C=O), 134.6 (-CH=C-N), 130.2 (-C=C-N), 128.6 (-CH=C-C-N), 125.7 (-CH=CH-CH=C), 124.1 (-CH-CH=C-C), 119.5 (-CH=C-C), 119.1 (-C=C-N), 116.7 (-CH=C-N), 79.1 (-C-(CH₃)₃), 63.0 (-OCH₂-CH₃), 62.8 (-OCH₂-CH₃), 55.9 (-C-(CO₂)₂), 51.7 (CH₃O), 39.3 (-CH₂-NH₂Boc), 39.2 (-CH-C=O), 35.1 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 31.4 (-CH₂-C=O), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 25.3 (-CH₂-CH₂-NH₂Boc), 25.2 (-CH₂-CH₂-C=O), 14.0 (CH₃-CH₂O), 13.9 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (soln. CHCl₃): $\tilde{\nu}$ 3456, 3011, 2982, 1731, 1705, 1509, 1457, 1369, 1238, 1170 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 558 (42) [M⁺], 502 (31), 441 (46), 429 (100), 324 (23), 280 (21).

EM AR (DART): calculada para [C₂₉H₃₈N₂O₉ + H] 559.26501; encontrada 559.26739.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-hidroxi-7-(3-metoxi-3-oxopropil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (62). Este compuesto fue sintetizado

al hacer reaccionar 0.55 g (1.41 mmol) del indol **64** y 0.24 g (1.69 mmol) del aldehído insaturado **63** a temperatura ambiente durante 22 h. La purificación del residuo se realizó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 65:35 v/v) obteniendo 0.68 g de una espuma blanca (90%).

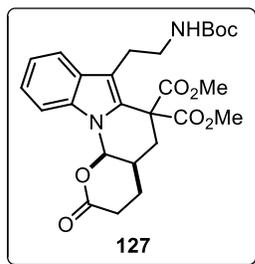
RMN ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.15 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.10-7.04 (m, 1, -CH=CH), 6-13 (sa, 1H, -NH₂Boc), 5.98 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 1H, -CH-OH), 5.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, -OH), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.64 (s, 3H, CH₃O), 3.36-3.25 (m, 2H, -CH₂-NH₂Boc), 2.94-2.79 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂Boc), 2.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, -CH₂-C=O), 2.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.17-2.11 (m, 1H, -CH-CH₂-C), 2.05-1.92 (m, 2H, -CH₂-CH₂-C=O, -CH₂-C-(CO₂)₂), 1.85-1.76 (m, 1H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 174.0 (-O-C=O), 172.0 (-O-C=O), 170.4 (-O-C=O), 156.8 (-NH-C=O), 136.5 (-CH=C-N), 129.7 (-C=C-N), 127.5 (-CH=C-C), 122.6 (-CH=CH-CH-C), 120.6 (-CH-CH=C-), 120.0 (-CH=C-C), 113.3 (-C=C-N), 111.0 (-CH=C-N), 78.4 (-C-(CH₃)₃), 75.4 (-CH-OH), 57.3 (-C-(CO₂)₂), 53.6 (CH₃O), 53.3 (CH₃O), 51.7 (CH₃O), 40.6 (-CH₂-NH₂Boc), 37.7 (-CH-CH₂-C), 31.4 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 31.0 (-CH₂-C=O), 28.7 ((CH₃)₃-C), 27.3 (-CH₂-CH₂-C=O), 27.0 (-CH₂-CH₂-NH₂Boc) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3403, 2954, 1735, 1518, 1461, 1252, 1171, 747 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 532 (15) [M⁺], 415 (20), 402 (100), 384 (21), 228 (26).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₇H₃₆N₂O₉] 532.2421; encontrada 532.2419.



7-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-oxo-3,4,4a,5-tetrahidro-2*H*-pirano[3',2':5,6]pirido[1,2-*a*]indol-6,6(12*aH*)-dicarboxilato de dimetil (126). Este compuesto se obtuvo en diferentes proporciones junto con el piridoindol **62** cuando la reacción se efectuó a temperaturas superiores a la del ambiente (ver Tabla 13 en el capítulo de discusión y resultados). La purificación se realizó por medio de cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 45:65 v/v) dando un sólido ligeramente amarillo.

P.f. 106-108 °C.

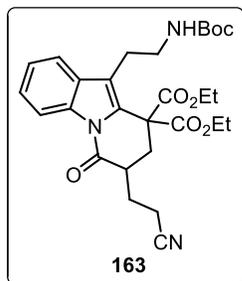
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.27 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.19 (m, 1H, -CH=CH), 6.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, -CH-O-C=O), 4.76 (sa, 1H, -NH₂Boc), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.43 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-NH₂Boc), 2.85 (ddt, *J* = 21.9, 14.6, 7.3 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂Boc), 2.73-2.54 (m, 4H, -CH₂-C=O, -CH-CH-O-C=O, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.44 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.43-2.33 (m, 1H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.93 (dtd, *J* = 14.3, 6.3, 3.6 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.5 (-O-C=O), 169.3 (2) (-O-C=O), 155.9 (-NH-C=O), 135.6 (-CH=C-N), 128.8 (-C=C-N), 124.9 (-CH=C-C-N), 123.5 (-CH=CH-CH-C), 121.4 (-CH-CH=C-C), 119.9 (-CH=C-C), 114.7 (-C=C-N), 109.9 (-CH=C-N), 81.8 (-CH-O-C=O), 79.0 (-C-(CH₃)₃), 55.8 (-C-(CO₂)₂), 53.6 (CH₃O), 53.5 (CH₃-O), 39.7 (-CH₂-NHBoc), 30.4 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 28.4 (3) ((CH₃)₃C), 28.1 (-CH-CH₂-CH₂), 26.0 (-CH₂-C=O), 25.7 (-CH₂-CH₂-NHBoc), 23.2 (-CH₂-CH₂-C=O) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3412, 2976, 2954, 1736, 1709, 1463, 1247, 1174, 1004, 747 cm^{-1} .

EM (IE, 70eV): m/z (%) 500 (18) [M^+], 370 (100), 310 (35), 252 (20).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₆H₃₂N₂O₈] 500.2159; encontrada 500.2165.



10-(2-((Tert-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(2-cianoetil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dietilo (163). Este compuesto se obtuvo como un sólido beige en diferentes rendimientos en base a la temperatura de la reacción, utilizando el indol **18** y el cianoéster **71** (ver Tabla 18 en el capítulo de discusión y resultados).

P.f. 52-54 °C.

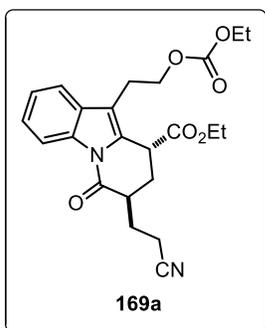
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H, -CH=C-N), 7.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, -CH=C-C), 7.41-7.30 (m, 2H, -CH=CH), 4.73 (sa, 1H, -NH₂Boc), 4.24-4.14 (m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 3.51-3.42 (m, 1H, -CH₂-NHBoc), 3.38-3.27 (m, 1H, -CH₂-NHBoc), 3.07 (dd, $J = 14.1, 3.3$ Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.94-2.70 (m, 3H, -CH₂-CH₂-NHBoc, -CH₂-CH-C=O), 2.64-2.53 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 2.40-2.33 (m, 3H, -CH₂-C-(CO₂)₂, -CH₂-CN), 2.01-1.89 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 1.42 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.6 (-O-C=O), 169.8 (-O-C=O), 166.2 (-N-C=O), 155.9 (-NH-C=O), 135.1 (-CH=C-N), 130.2 (-C=C-N), 129.3 (-CH=C-C-N), 125.9 (-CH=CH-CH=C), 124.6 (-CH-CH=C), 119.1 (-CN), 118.8 (-CH=C-C), 118.1 (-C=C-N), 116.9 (-CH=C-N), 79.3 (-C-(CH₃)₃), 62.6 (-OCH₂-CH₃), 62.1 (-OCH₂-CH₃), 53.0 (-C-(CO₂)₂), 39.6 (-CH₂-NHBoc), 36.3 (-CH₂-CH-C=O), 33.0 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 32.3 (-CH₂-CH₂-CN), 28.3 (3) ((CH₃)₃-C), 24.8 (-CH₂-CH₂-NHBoc), 14.1 (CH₃-CH₂O), 13.9 (CH₃-CH₂O), 13.7 (-CH₂-CN) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3371, 2977, 2246, 1728, 1700, 1511, 1455, 1365, 1241, 1167, 753 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 525 (32) [M^+], 469 (73), 424 (30), 408 (78), 395 (100), 277 (54).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₈H₃₅N₃O₇] 525.2475; encontrada 525.2479.



7-(2-Cianoetil)-10-(2-((etoxicarbonil)oxi)etil)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-carboxilato de etilo (169a). Es compuesto se preparó utilizando 0.16 g (0.5 mmol) del indol **70** y 0.103 g (0.75 mmol) del cianoéster **71**. La purificación del residuo se realizó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v), obteniendo 0.137 g del compuesto como un aceite amarillo (64%).

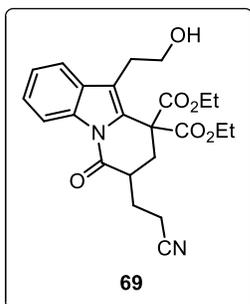
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (ddd, *J* = 8.1, 1.5, 0.5 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.56 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H, -CH=CH), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, -CH=CH), 4.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂O-CO₂), 4.26-4.19 (m, 2H, -OCH₂-CH₃), 4.26 (dd, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1H, -CH-CO₂), 4.18 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.25-3.19 (m, 1H, -CH-CON), 3.16 (dt, *J* = 14.5, 7.8 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-O-CO₂), 3.04 (dt, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-O-CO₂), 2.72 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H, -CH₂-CN), 2.71 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H, -CH₂-CN), 2.58 (ddd, *J* = 13.5, 4.7, 2.3 Hz, 1H, -CH₂-CH-C=O), 2.45-2.38 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 2.14 (td, *J* = 13.5, 5.3 Hz, 1H, -CH₂-CH-C=O), 1.97 (dtd, *J* = 14.0, 7.5, 6.0 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (-O-C=O), 169.9 (-N-C=O), 155.0 (-O-CO₂), 134.8 (-CH=C-N), 130.6 (-C=C-N), 129.7 (-CH=C-C-N), 125.4 (-CH=CH-CH=C), 124.3 (-CH-CH=C-C), 119.2 (-CN), 118.5 (-CH=C-C), 116.7 (-CH=C-N), 115.4 (-C=C-N), 66.2 (-CH₂-O-CO₂), 64.0 (-OCO₂-CH₂-CH₃), 62.1 (-OCH₂-CH₃), 38.7 (-CH-CON), 37.4 (-CH-CO₂), 29.8 (-CH₂-CH-C=O), 26.7 (-CH₂-CH₂-CN), 23.8 (-CH₂-CH₂O), 15.6 (-CH₂-CN), 14.3 (CH₃-CH₂O), 14.1 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (película): ν̄ 2982, 2247, 1738, 1459, 1382, 1459, 1382, 1261, 1191, 755 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 426 (22) [M⁺], 336 (98), 263 (100), 167 (19).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₃H₂₆N₂O₆] 426.1791; encontrada 426.1783.



7-(2-Cianoetil)-10-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dietilo (69). Este compuesto se obtuvo junto con el indol **169a** cuando la temperatura de reacción fue menor a la del reflujo del disolvente de acuerdo al método general para la condensación de derivados indólicos con sistemas carbonílicos insaturados (ver Tabla 20 del capítulo de discusión y resultados). Fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 65:35 v/v) y resultó ser un sólido café.

P.f. 67-69 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50-8.47 (m, 1H, -CH=C-N), 7.61-7.58 (m, 1H, -CH=C-C), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H, -CH=CH), 7.35-7.29 (m, 1H, -CH=CH), 4.41-4.24 (m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 4.00-3.91 (m, 2H, -CH₂-OH), 3.02 (dt, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.97-2.78 (m, 3H, -CH₂-CH₂-OH, -CH-C=O), 2.72 (ddd, *J* = 13.0, 7.6, 6.9 Hz, 2H, -CH₂-CN), 2.52-2.41 (m, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 2.45 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂) 1.95 (dtd, *J* = 13.2, 7.4, 5.7 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-CN), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, (CH₃-CH₂O)₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (-O-C=O), 169.1 (-O-C=O), 168.2 (-N-C=O), 134.7 (-CH=C-N), 130.2 (-C=C-N), 128.7 (-CH=C-C-N), 126.0 (-CH=CH-CH=C), 124.3 (-CH-CH=C-C), 119.4 (-CH=C-C), 119.3 (-CN), 119.0 (-C=C-N), 116.8 (-CH=C-N), 63.3 (-OCH₂-CH₃), 63.2 (-OCH₂-CH₃), 61.2 (-CH₂-OH), 55.8 (-C-(CO₂)₂), 38.8 (-CH-C=O), 35.1 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 28.2 (-CH₂-CH₂OH), 26.4 (-CH₂-CH₂-CN), 15.5 (-CH₂-CN), 13.9 (2) (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3517, 2979, 2249, 1733, 1455, 1383, 1243, 1039, 757 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 426 (61) [M⁺], 408 (43), 396 (44), 335 (41), 323 (100), 277 (79).

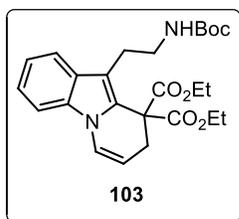
EM AR (DART): calculada para [C₂₃H₂₆N₂O₆ + H] 427.18691; encontrada 427.18571.

VIII.2.9 Metodología general I para la deshidratación de los aminoalcoholes⁴⁸

En un matraz balón provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se depositó 1 eq del correspondiente aminoalcohol que fue disuelto en una mezcla de tolueno/Et₃N = 1:1 v/v (0.1 M), después la solución se llevó a 0 °C y bajo agitación. A esta temperatura se le añadieron 2.5 eq de POCl₃ diluido en tolueno (0.5 M), gota a gota. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando por una hora. Concluido ese lapso, se adicionó agua y el crudo fue extraído con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y enseguida con salmuera. Posteriormente, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna obteniendo los correspondientes alquenos.

VIII.2.10 Metodología general II para la deshidratación de los aminoalcoholes⁵⁸

Se pesó 1 eq del compuesto a deshidratar en un matraz balón junto con 0.5 eq de PPTS, ambos se disolvieron en acetona y la mezcla se llevó a reflujo hasta que la desaparición de la materia prima fue evidenciada por ccf. El disolvente se eliminó en el rotavapor, el crudo se redisolvió con agua y fue extraído con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se concentró y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna para dar el correspondiente alqueno.



10-(2-((Tert-butoxicarbonil)amino)etil)pirido[1,2-a]indol-9,9(8H)-dicarboxilato de dietilo (103). Este compuesto se preparó siguiendo la metodología general I para la deshidratación de aminoalcoholes a partir de 0.2 g (0.42 mmol) del alcohol **102** y purificando el crudo de reacción por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 0.16 g de **103** como un aceite amarillo (83%).

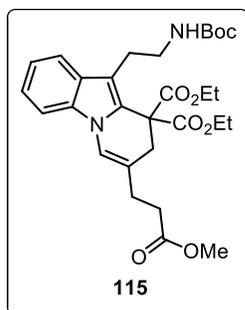
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.25 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.15 (ddd, *J* = 7.8, 7.0, 0.9 Hz, 1H, -CH=CH), 7.11 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, -CH-N), 5.42 (dt, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H, -CH=CH-N), 4.86 (sa, 1H, -NH₂Boc), 4.26 (cd, *J* = 7.1, 4.2 Hz, 4H, (OCH₂-CH₃)₂), 3.46 (c, *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-NHBoc), 3.05 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 2H, -CH₂-CH=CH), 2.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NHBoc), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, (CH₃-CH₂O)₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (2) (C=O), 156.0 (-NH-C=O), 133.5 (-CH=C-N), 128.5 (-C=C-N), 127.1 (-CH=C-C-N), 123.1 (-N-CH=CH), 122.7 (-CH=CH-CH=C), 120.6 (-CH-CH=C), 119.7 (-CH=C-C), 113.2 (-C=C-N), 108.4 (-CH=CH-N), 105.2 (-CH=C-N), 78.8 (-C-(CH₃)₃), 62.4 (2) (-OCH₂-CH₃), 56.4 (-C-(CO₂)₂), 40.2 (-CH₂-NHBoc), 30.1 (-CH₂-CH=CH), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 24.8 (-CH₂-CH₂-NHBoc), 13.9 (2) (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3410, 2978, 1731, 1512, 1468, 1244, 1175, 744 cm⁻¹.

EM (DART): *m/z* (%) 457.2 (100) [M⁺ + 1], 456.2 (13) [M⁺], 401.1 (33).

EM AR (DART): calculada para [C₂₅H₃₂N₂O₆ + H] 457.23386; encontrada 457.23197.



10-(2-((Tert-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-metoxi-3-oxopropil)pirido[1,2-a]indol-9,9(8H)-dicarboxilato de dietilo (115). Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general I para la deshidratación de aminoalcoholes a partir de 0.12 g (0.21 mmol) del alcohol **114**, su purificación se realizó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo un aceite ligeramente amarillo (0.1 g, 86%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 6.93 (s, 1H, -C=CH-N), 4.87 (sa, 1H, -NH₂Boc), 4.33-4.18 (m, 4H, (-OCH₂-

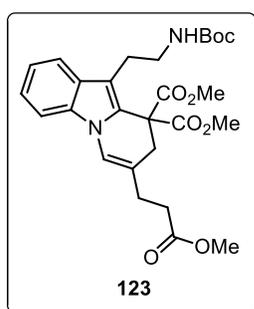
$\text{CH}_3)_2$, 3.68 (s, 3H, CH_3O), 3.45 (c, $J = 6.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NHBoc}$), 3.00 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C}=\text{CH-N}$), 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$), 2.57 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2$), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 1.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O})_2$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 173.1 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.6 (2) ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 156.0 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 133.3 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 128.4 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 126.6 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 122.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 120.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{C}$), 119.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}$), 118.1 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}$), 117.3 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2$), 112.5 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 108.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{N}$), 78.8 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 62.4 (2) ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 56.5 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CO}_2)_2$), 51.6 (CH_3O), 40.3 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NHBoc}$), 33.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{C}-\text{N}$), 32.3 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{O}$), 29.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 28.4 (3) ($(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 24.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$), 13.9 (2) ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3405, 2978, 1734, 1513, 1467, 1240, 1172, 1058, 747 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 542 (20) [M^+], 413 (55), 412 (15), 338 (26), 194 (20), 167 (24).

EM AR (DART): calculada para [$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H}$] 543.27064; encontrada 543.27034.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-metoxi-3-oxopropil)pirido[1,2-*a*]indol-9,9-(8*H*)-dicarboxilato de dimetilo (123). Este compuesto fue preparado por dos métodos:

Método A: En base a la metodología general I para la deshidratación de aminoalcoholes, partiendo de 0.76 g (1.42 mmol) del alcohol **62**, y fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/ $\text{AcOEt} = 7:3$ v/v) obteniendo 0.49 g de un aceite incoloro (67%).

Método B: De acuerdo a la metodología general II para la deshidratación de aminoalcoholes, partiendo de 0.5 g (0.94 mmol) del alcohol **62**, obteniendo 0.435 g del producto deseado después de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna (90%).

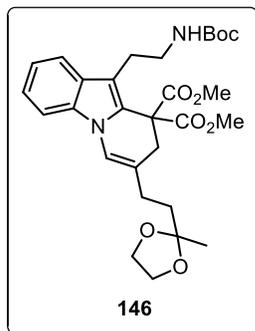
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$), 7.32 (dt, $J = 8.3$, 0.9 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 7.24 (ddd, $J = 8.3$, 7.0, 1.2 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}$), 7.14 (ddd, $J = 8.0$, 7.0, 1.2 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}$), 6.94 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{N}$), 4.83 (sa, 1H, NHBoc), 3.79 (s, 6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2$), 3.68 (s, 3H, CH_3O), 3.44 (c, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NHBoc}$), 2.99 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-C}-\text{CO}_2$), 2.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$), 2.57 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 173.1 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.0 (2) ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 155.9 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 133.3 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 128.3 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 126.4 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 123.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 120.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{C}$), 119.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}$), 118.2 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{N}$), 117.3 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_2$), 112.5 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 108.5 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 78.9 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 56.3 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CO}_2)_2$), 53.3 (2) (CH_3O), 51.7 (CH_3O), 40.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NHBoc}$), 34.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}-(\text{CO}_2)_2$), 32.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{O}$), 29.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2$), 28.4 (3) ($(\text{CH}_3)_3\text{-C}$), 24.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-NHBoc}$) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3412, 2978, 2953, 1736, 1711, 1517, 1469, 1239, 1168, 745 cm^{-1} .

EM (IE, 70eV): m/z (%) 514 (29) [M^+], 399 (14), 384 (100), 324 (26), 238 (14).

EM AR (FAB⁺): calculada para [$C_{27}H_{34}N_2O_8 + H$] 515.2388; encontrada 515.2377.



10-(2-((Tert-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)pirido[1,2-a]indol-9,9(8H)-dicarboxilato de dimetilo (146). Este compuesto fue preparado siguiendo el método general I para la deshidratación de aminoalcoholes, a partir de 0.47 g (0.84 mmol) del triciclo **145**, cuya purificación por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) dio 0.26 g de cristales blancos (57%).

P.f. 147-149 °C.

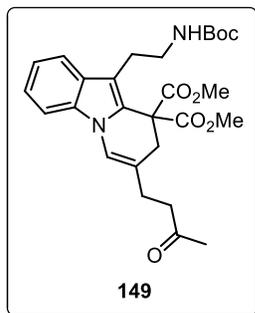
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=C-C-N$), 7.32 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=C-N$), 7.24 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=CH$), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=CH$), 6.9 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, $-\underline{C}=\underline{C}H-N$), 4.82 (sa, 1H, $-\underline{N}H\underline{B}oc$), 4.00-3.95 (m, 4H, $-\underline{O}CH_2-\underline{C}H_2$), 3.79 (s, 6H, $(\underline{C}H_3O)_2$), 3.44 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\underline{C}H_2-\underline{N}H\underline{B}oc$), 2.99 (s, 2H, $-\underline{C}H_2-C-(\underline{C}O_2)_2$), 2.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\underline{C}H_2-CH_2-\underline{N}H\underline{B}oc$), 2.36-2.31 (m, 2H, $-\underline{C}H_2-C=O$), 1.90-1.84 (m, 2H, $-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 1.43 (s, 9H, $(\underline{C}H_3)_3-C$), 1.37 (s, 3H, $\underline{C}H_3-C$) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (2) ($-\underline{O}-\underline{C}=\underline{O}$), 155.9 ($-\underline{N}H-\underline{C}=\underline{O}$), 133.3 ($-\underline{C}H=\underline{C}-N$), 128.2 ($-\underline{C}=\underline{C}-N$), 126.5 ($-\underline{C}H=\underline{C}-N$), 122.9 ($-\underline{C}H=CH-CH=C$), 120.3 ($-\underline{C}H-CH=C$), 119.6 ($-\underline{C}H=C-C$), 119.2 ($-\underline{C}=\underline{C}H-N$), 117.2 ($-\underline{C}=\underline{C}-CH_2$), 112.1 ($-\underline{C}=\underline{C}-N$), 109.5 ($-\underline{C}-CH_3$), 108.5 ($-\underline{C}H=C-N$), 78.9 ($-\underline{C}-(\underline{C}H_3)_3$), 64.8 (2) ($-\underline{O}CH_2-CH_2$), 56.3 ($-\underline{C}-(\underline{C}O_2)_2$), 53.3 (2) ($\underline{C}H_3O$), 40.2 ($-\underline{C}H_2-\underline{N}H\underline{B}oc$), 37.2 ($-\underline{C}H_2-C-CH_3$), 34.4 ($-\underline{C}H_2-C-(\underline{C}O_2)_2$), 28.5 ($-\underline{C}H_2-CH_2-C$), 28.4 (3) ($(\underline{C}H_3)_3-C$), 24.9 ($-\underline{C}H_2-CH_2-\underline{N}H\underline{B}oc$), 24.0 ($\underline{C}H_3-C$) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3355, 2954, 2878, 1735, 1702, 1524, 1469, 1248, 1165, 1061, 748 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 542 (15) [M^+], 427 (12), 412 (100), 352 (11), 308 (11), 251 (22).

EM AR (FAB⁺): calculada para [$C_{29}H_{38}N_2O_8 + H$] 542.2628; encontrada 542.2632.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-oxobutil)pirido[1,2-*a*]indol-9,9(8*H*)dicarboxilato de dimetilo (149). Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general II para la deshidratación de aminoalcoholes a partir de dos sustratos distintos, del alcohol **145** el compuesto deseado se obtuvo en 80% de rendimiento, en tanto que si el material de partida es el cetal **146**, el producto es generado en rendimiento cuantitativo. En ambos casos, el compuesto obtenido después de la respectiva purificación por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) correspondió a cristales beige.

P.f. 180-182 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.14 (ddd, *J* = 7.8, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 6.92 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, -C=CH-N), 4.81 (sa, 1H, -NH*Boc*), 3.78 (s, 6H, (CH₃O)₂), 3.44 (c, *J* = 6.5 Hz, 2H, -CH₂-NH*Boc*), 2.96 (s, 2H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-NH*Boc*), 2.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-C=O), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-CH₂-C=O), 2.19 (s, 3H, CH₃-C=O), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

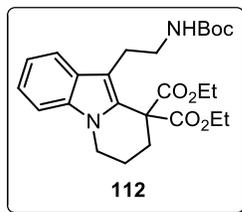
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 207.6 (C=O), 170.1 (2) (-O-C=O), 155.9 (-NH-C=O), 133.3 (-CH=C-N), 128.2 (-C=C-N), 126.3 (-CH=C-C-N), 123.0 (-CH=CH-CH=C), 120.5 (-CH-CH=C), 119.7 (-CH=C-C), 118.2 (-C=C-N), 117.7(-C=C-CH₂), 112.3 (-C=C-N), 108.5 (-CH=C-N), 78.9 (-C-(CH₃)₃), 56.3 (-C-(CO₂)₂), 53.3 (2) (CH₃O), 41.2 (-CH₂-C=O), 40.1 (-CH₂-NH*Boc*), 34.0 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 30.1 (CH₃-C=O), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 27.6 (-CH₂-CH₂-C=O), 24.9 (-CH₂-CH₂-NH*Boc*) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3407, 2956, 1734, 1711, 1514, 1468, 1365, 1238, 1167, 746 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 498 (18) [M⁺], 383 (15), 368 (100), 308 (26), 251 (25).

VIII.2.11 Metodología general para la hidrogenación de alquenos

En un matraz redondo se pesó 1 eq del alqueno y luego este fue disuelto en MeOH (0.05 M), a la solución formada se le adicionó el catalizador de paladio correspondiente [Pd/C (10% en peso) o Pd(OH)₂ (20% en peso)] y se llevó a hidrogenar a 1 atmósfera de presión de hidrógeno hasta que el material de partida se consumió por completo. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con más MeOH, las aguas madres se concentraron a presión reducida en el rotavapor, y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna dando lugar a los compuestos hidrogenados respectivos.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dietilo (112). Este compuesto se preparó empleando 0.06 g (0.13 mmol) del compuesto **103** como materia prima y 10% en peso de Pd/C como catalizador. La purificación del compuesto se realizó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 4:1 v/v) obteniendo 0.053 g de un sólido blanco (88%).

P.f. 90-92 °C.

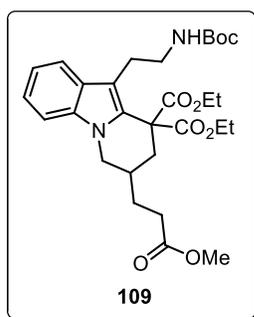
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$), 7.28-7.25 (m, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}-\text{N}$), 7.21 (ddd, $J = 8.0, 6.6, 1.2$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}$), 7.12 (ddd, $J = 7.8, 6.6, 1.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.83 (sa, 1H, $-\text{N}\underline{\text{H}}\text{Boc}$), 4.31-4.20 (m, 4H, $(-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3)_2$), 4.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{N}$), 3.46 (c, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{NHBoc}$), 2.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 2.54-2.50 (m, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 2.16-2.08 (m, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_3-\text{C}$), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $(\text{C}\underline{\text{H}}_3-\text{CH}_2\text{O})_2$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.3 (2) ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 156.0 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 135.8 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 127.9 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 127.7 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 121.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 119.6 (2) ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{C}$, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}$), 111.4 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 108.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{N}$), 78.7 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 62.2 (2) ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 56.3 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CO}_2)_2$), 42.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$), 40.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NHBoc}$), 30.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 28.4 (3) ($(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_3-\text{C}$), 25.6 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 20.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 14.0 (2) ($\text{C}\underline{\text{H}}_3-\text{CH}_2\text{O}$) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3377, 2978, 1728, 1692, 1529, 1459, 1365, 1258, 1177, 741 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 458 (16) [M^+], 329 (38), 328 (100), 256 (16), 255 (15), 198 (18), 182 (12).

EM AR (DART): calculada para $[\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{86} + \text{H}]$ 459.24951; encontrada 459.24768.



10-(2-((Tert-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-metoxi-3-oxopropil)-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dietilo (109). Este compuesto fue obtenido partiendo de 0.09 g (0.16 mmol) de la olefina **115** y empleando 20% en peso del catalizador de Pearlman $[\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}]$. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) obteniendo 0.085 g de un aceite amarillo (94%).

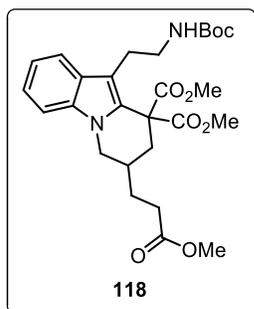
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$), 7.27-7.19 (m, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{C}-\text{N}$, $-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}$), 7.12 (ddd, $J = 8.1, 6.5, 1.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.81 (sa, 1H, $-\text{N}\underline{\text{H}}\text{Boc}$), 4.39-4.09 (m, 5H, $(-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{N}$), 3.71 (s, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{O}$), 3.47 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{N}$), 3.49-3.41 (m, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{NHBoc}$), 3.02-2.92 (m, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 2.86-2.77 (m, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 2.52 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 3.3$ Hz, 2H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CO}_2$), 2.21-2.09 (m, 1H, $-\text{C}\underline{\text{H}}-\text{CH}_2-\text{N}$), 1.96-1.74 (m, 3H, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 1.44 (s, 9H, $(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_3-\text{C}$), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3-\text{CH}_2\text{O}$), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3-\text{CH}_2\text{O}$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.9 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.2 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 156.0 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 135.6 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 128.2 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 127.5 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 122.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 119.7 (2) ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{C}$, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}$), 111.5 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 108.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{N}$), 78.7 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 62.5 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 62.3 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$), 56.5 ($-\underline{\text{C}}-(\text{CO}_2)_2$), 51.8 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{O}$), 47.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$), 40.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NHBoc}$), 36.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 31.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}_2$), 31.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$), 28.6 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2$), 28.4 (3) ($(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_3-\text{C}$), 25.6 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{NHBoc}$), 13.9 (2) ($\text{C}\underline{\text{H}}_3-\text{CH}_2\text{O}$) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3397, 2976, 1725, 1457, 1365, 1245, 1166, 1096, 1028, 743 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 544 (9) [M^+], 427 (7), 414 (100), 340 (6).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₉H₄₀N₂O₈] 544.2785; encontrada 544.2787.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-metoxi-3-oxopropil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (118). Este compuesto fue obtenido a partir de 0.52 g (1.01 mmol) de la olefina **123** y utilizando 20% en peso de Pd(OH)₂/C como catalizador en 16 h. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) obteniendo 0.45 g de un aceite incoloro (86%).

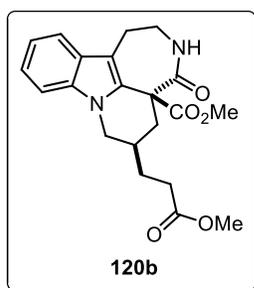
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.27-7.19 (m, 2H, -CH=C-N, -CH=CH), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 6.4, 1.8 Hz, 1H, -CH=CH), 4.77 (sa, 1H, -NH_{Boc}), 4.29 (ddd, *J* = 11.5, 5.2, 1.4 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.47 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.48-3.40 (m, 2H, -CH₂-NH_{Boc}), 2.99-2.89 (m, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 2.85-2.73 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH_{Boc}), 2.55-2.49 (m, 2H, -CH₂-C=O), 2.20-2.07 (m, 1H, -CH-CH₂-N), 1.94 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 1.92-1.76 (m, 2H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃-C) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (-O-C=O), 171.3 (-O-C=O), 169.7 (-O-C=O), 155.9 (-NH-C=O), 135.6 (-CH=C-N), 128.0 (-C=C-N), 127.2 (-CH=C-C-N), 122.1 (-CH=CH-CH=C), 119.9 (-CH-CH=C), 119.7 (-CH=C-C), 111.4 (-C=C-N), 108.9 (-CH=C-N), 78.8 (-C-(CH₃)₃), 56.4 (-C-(CO₂)₂), 53.4 (CH₃O), 53.2 (CH₃O), 51.8 (CH₃O), 47.5 (-CH₂-N), 40.0 (-CH₂-NH_{Boc}), 36.5 (-CH₂-C-(CO₂)₂), 31.1 (2) (-CH₂-CO₂, -CH-CH₂-N), 28.6 (-CH₂-CH₂-CO₂), 28.5 (3) ((CH₃)₃-C), 25.6 (-CH₂-CH₂-NH_{Boc}) ppm.

IR (película): ν̄ 3408, 2954, 1734, 1711, 1459, 1252, 1171, 746 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 516 (12) [M⁺], 399 (13), 386 (100), 326 (14), 132 (30).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₇H₃₆N₂O₈] 516.2472; encontrada 516.2469.



6-(3-Metoxi-3-oxopropil)-4-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroazepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizín-4a-carboxilato de metilo (120b). Preparado a partir de 0.057 g del alqueno **129** en 23 h y utilizando 20% en peso del catalizador de Pearlman y CH₂Cl₂ como codisolvente

(MeOH/CH₂Cl₂ 3:2 v/v). Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 2:3 v/v) obteniendo 0.044 g de un sólido blanco (77%).

P.f. 180-182 °C.

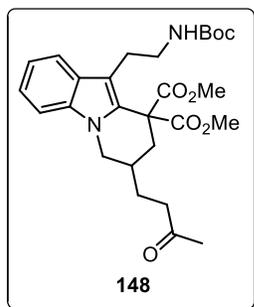
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.24 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H, -CH=CH), 5.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, -NH), 4.20 (ddd, *J* = 11.4, 4.2, 2.0 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 3.69 (s, 3H, CH₃O), 3.63-3.53 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.57 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.49-3.43 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.19 (dt, *J* = 13.9, 2.5 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 3.04-3.01 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH), 2.51 (td, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 2H, -CH₂-CO₂), 2.01-1.93 (m, 1H, -CH₂-CH-CH₂), 1.86-1.82 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO₂), 1.63 (dd, *J* = 13.4, 11.6 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂) ppm.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (-O-C=O), 173.1 (-O-C=O), 170.8 (-NH-C=O), 136.3 (-CH=C-N), 127.7 (-C=C-N), 125.0 (-CH=C-C-N), 122.2 (-CH=CH-CH=C), 119.6 (-CH-CH=C-C), 118.3 (-CH=C-C), 110.0 (-C=C-N), 109.1 (-CH=C-N), 53.3 (CH₃O), 53.2 (-C-CO₂), 51.7 (CH₃O), 47.4 (-CH₂-NH-C=O), 38.9 (-CH₂-NH), 35.5 (-CH₂-C-CO₂), 33.4 (-CH-CH₂-N), 31.4 (-CH₂-CO₂), 28.1 (-CH₂-CH₂-CO₂), 25.3 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3366, 2951, 2924, 1733, 1676, 1461, 1239, 1201, 744 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 384 (100) [M⁺], 328 (46), 325 (84), 296 (37), 293 (64), 180 (28).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₁H₂₄N₂O₅ + H] 385.1758; encontrada 385.1753.



10-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(3-oxobutil)-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9, 9(6*H*)-dicarboxilato de dimetilo (148). Esta molécula se preparó a partir de dos compuestos distintos:

Alqueno 149: El compuesto se sintetizó partiendo de 1.55 g (3.11 mmol) del piridoindol **149** y fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 3:1 v/v), obteniendo 1.34 g de un sólido amorfo beige (86%).

Cetal 147: De acuerdo al método II para deshidratar alcoholes, empleando 0.06 g (0.11 mmol) del material de partida. El producto se purificó por cromatografía en columna, dando 0.44 g del producto (80%).

P.f. 59-61 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.28-7.24 (m 1H, -CH=C-N), 7.24-7.19 (m, 1H, -CH=CH), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 1.6 Hz, 1H, -CH=CH), 4.77 (sa, 1H, -NH_{Boc}), 4.27 (ddd, *J* = 11.5, 5.1, 1.2 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.48-3.43 (m, 2H, -CH₂-NHBoc), 3.46 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, -CH₂-N), 2.98-

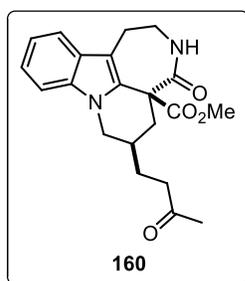
2.88 (m, 1H, $-\underline{C}H_2-C-(CO_2)_2$), 2.83-2.74 (m, 2H, $-\underline{C}H_2-CH_2-NHBoc$), 2.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-\underline{C}H_2-C=O$), 2.21 (s, 3H, $\underline{C}H_3-C=O$), 2.14-2.00 (m, 1H, $-\underline{C}H-CH_2-N$), 1.90 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, $-\underline{C}H_2-C-(CO_2)_2$), 1.91-1.80 (m, 1H, $-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 1.76-1.63 (m, 1H, $-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 1.44 (s, 9H, $(\underline{C}H_3)_3-C$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 207.6 ($\underline{C}=O$), 171.4 ($-O-\underline{C}=O$), 169.8 ($-O-\underline{C}=O$), 155.9 ($-NH-\underline{C}=O$), 135.6 ($-\underline{C}H=\underline{C}-N$), 128.0 ($-\underline{C}=\underline{C}-N$), 127.2 ($-\underline{C}H=\underline{C}-C-N$), 122.1 ($-\underline{C}H=CH-CH=C$), 119.8 ($-\underline{C}H-CH=C-C$), 119.6 ($-\underline{C}H=C-C$), 111.3 ($-\underline{C}=C-N$), 108.9 ($-\underline{C}H=C-N$), 78.9 ($-\underline{C}-(CH_3)_3$), 56.3 ($-\underline{C}-(CO_2)_2$), 53.4 ($\underline{C}H_3O$), 53.2 ($\underline{C}H_3O$), 47.7 ($-\underline{C}H_2-N$), 40.3 ($-\underline{C}H_2-C=O$), 40.0 ($-\underline{C}H_2-NHBoc$), 36.5 ($-\underline{C}H_2-C-(CO_2)_2$), 31.1 ($\underline{C}H_3-C=O$), 30.1 ($-\underline{C}H-CH_2-N$), 28.4 (3) ($(\underline{C}H_3)_3-C$), 27.0 ($-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 25.6 ($-\underline{C}H_2-CH_2-NHBoc$) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3405, 2975, 2955, 1736, 1712, 1514, 1460, 1366, 1252, 1169, 745 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 500 (10) [M^+], 383 (11), 370 (100), 310 (10), 252 (10).

EM AR (DART): calculada para [$C_{27}H_{36}N_2O_7 + H$] 501.26008; encontrada 501.25875.



4-Oxo-6-(3-oxobutil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroazepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizina-4a-carboxilato de metilo (158b). Este compuesto fue preparado siguiendo la metodología general para la hidrogenación de alquenos, a partir de 0.7 g (1.91 mmol) del tetraciclo **159**, obteniéndose 0.61 g de un sólido blanco (87%).

P. f. 116-118 $^{\circ}C$.

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47(dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=C-C-N$), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=C-N$), 7.24 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.1$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=CH$), 7.12 (ddd, $J = 7.9, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, $-\underline{C}H=CH$), 5.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\underline{N}H$), 4.18 (ddd, $J = 11.5, 4.1, 2.1$ Hz, 1H, $-\underline{C}H_2-N$), 3.77 (s, 3H, $\underline{C}H_3O$), 3.62-3.55 (m, 1H, $-\underline{C}H_2-NH$), 3.55 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, $-\underline{C}H_2-N$), 3.49-3.43 (m, 1H, $-\underline{C}H_2-NH$), 3.18 (dt, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H, $-\underline{C}H_2-C-CO_2$), 3.04-3.01 (m, 2H, $-\underline{C}H_2-CH_2-NH$), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-\underline{C}H_2-C=O$), 2.19 (s, 3H, $\underline{C}H_3-C=O$), 1.93-1.79 (m, 2H, $-\underline{C}H-CH_2-N$, $-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 1.73-1.66 (m, 1H, $-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 1.58 (dd, $J = 13.5, 11.5$ Hz, 1H, $-\underline{C}H_2-C-CO_2$) ppm.

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 208.0 ($\underline{C}=O$), 173.1 ($-O-\underline{C}=O$), 170.9 ($-NH-\underline{C}=O$), 136.3 ($-\underline{C}H=\underline{C}-N$), 127.7 ($-\underline{C}=\underline{C}-N$), 125.0 ($-\underline{C}H=\underline{C}-C-N$), 122.2 ($-\underline{C}H=CH-CH=C$), 119.6 ($-\underline{C}H-CH=C-C$), 118.3 ($-\underline{C}H=C-C$), 110.0 ($-\underline{C}=C-N$), 109.1 ($-\underline{C}H=C-N$), 53.3 (2) ($\underline{C}H_3O$, $-\underline{C}-CO_2$), 47.8 ($-\underline{C}H_2-CH_2-NH$), 40.7 ($-\underline{C}H_2-C=O$), 39.0 ($-\underline{C}H_2-NH$), 35.6 ($-\underline{C}H_2-C-CO_2$), 33.5 ($-\underline{C}H-CH_2-N$), 30.1 ($\underline{C}H_3-C=O$), 26.6 ($-\underline{C}H_2-CH_2-C=O$), 25.3 ($-\underline{C}H_2-CH_2-NH$) ppm.

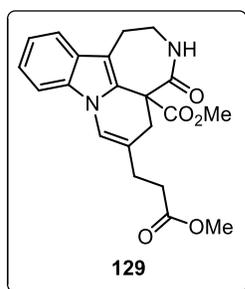
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3367, 2953, 2917, 2887, 1718, 1677, 1460, 1241, 745 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 368 (M^+ , 100), 309 (69), 251 (25), 180 (27).

EM AR (FAB $^+$): calculada para [$C_{21}H_{24}N_2O_4$] 368.1736; encontrada 368.1736.

VIII.2.12 Metodología general para el proceso de desprotección-lactamización

En un matraz balón se pesaron 1 eq del compuesto a desproteger y 1.5 eq de ácido *p*-toluensulfónico, disolviéndolos en benceno (0.1 M), enseguida se adaptó una trampa de Dean-Stark al sistema y la solución se llevó a reflujo por ~1.5 h. Transcurrido ese lapso y después de verificarse la consumación de la materia prima por ccf, la mezcla de reacción se atemperó y el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor. El residuo se redisolvió en MeOH (0.1 M), se le adicionaron a la mezcla 9 eq del Na₂CO₃ y se llevó a agitación hasta la desaparición de la sal de amonio. Posteriormente, el disolvente se concentró, el crudo se reconstituyó con agua y se hicieron 3 extracciones con AcOEt. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, se evaporó de nueva cuenta el disolvente y el producto fue purificado por cromatografía en columna obteniendo las correspondientes lactamas.



6-(3-Metoxi-3-oxopropil)-4-oxo-1,2,3,4,4a,5-hexahidrozepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizina-4a-carboxilato de metilo (129). El tetraciclo fue sintetizado a partir de 0.46 g (0.89 mmol) del alqueno **123**, y purificado el residuo por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 3:7 v/v) se obtuvo 0.34 g de un sólido amarillo pálido en rendimiento cuantitativo.

P.f. 172-174 °C.

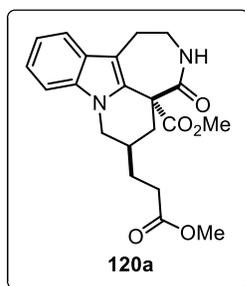
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.37 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.27 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.14 (ddd, *J* = 7.8, 7.0, 0.9 Hz, 1H, -CH=CH), 6.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, -CH-N), 6.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, -NH), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.65-3.63 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.49-3.39 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.13 (dd, *J* = 17.0, 3.0 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 3.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-NH), 2.98 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-NH), 2.83 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 2.58-2.50 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CO₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (-NH-C=O), 170.7 (-O-C=O), 169.9 (-O-C=O), 133.5 (-CH=C-N), 127.6 (-C=C-N), 124.2 (-CH=C-C), 123.2 (-CH=CH-CH=C), 120.4 (-CH-CH=C-C), 118.7 (-CH=C-C-N), 118.0 (-CH-N), 116.2 (-C=CH-N), 113.3 (-C=C-N), 108.8 (-CH=C-N), 53.4 (-C-CO₂), 53.3 (CH₃O), 51.7 (CH₃O), 39.7 (-CH₂-NH), 33.4 (-CH₂-C-CO₂), 32.6 (-CH₂-CO₂), 29.3 (-CH₂-CH₂-CO₂), 25.9 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3366, 2951, 2924, 1733, 1676, 1461, 1239, 744 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 382 (29) [M⁺], 323 (100), 291 (18), 249 (56).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₁H₂₂N₂O₅ + H] 383.1601; encontrada 383.1565.



6-(3-Metoxi-3-oxopropil)-4-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroazepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizin-4a-carboxilato de metilo (120a). El tetraciclo se sintetizó de 1.03 g (2.0 mmol) del piridoindol **118**, y purificando el residuo por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 45:65 v/v) se obtienen 0.9 g de producto como un sólido blanco (90%).

P.f. 172-174 °C.

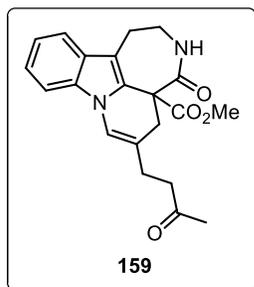
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.28-7.22 (m, 2H, -CH=C-N, -CH=CH), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.6, 1.4 Hz, 1H, -CH=CH), 6.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, -NH), 4.33 (ddd, *J* = 11.2, 5.1, 1.6 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 3.63-3.55 (m, 1H, -CH₂-NH-), 3.45-3.39 (m, 1H, -CH₂-NH-), 3.40 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.02-3.00 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH), 2.54-2.45 (m, 3H, -CH₂-CO₂, -CH₂-C-CO₂), 2.25 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 2.23-2.15 (m, 1H, -CH-CH₂-N), 1.93-1.79 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CO₂) ppm.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (-O-C=O), 172.4 (-O-C=O), 170.7 (-NH-C=O), 135.7 (-CH=C-N), 127.5 (-C=C-N), 125.1 (-CH=C-C-N), 122.3 (-CH=CH-CH=C), 119.7 (-CH-CH=C-C), 118.4 (-CH=C-C), 110.2 (-C=C-N), 109.0 (-CH=C-N), 54.5 (-C-CO₂), 53.3, (CH₃O), 51.7 (CH₃O), 47.6 (-CH₂-N), 39.1 (-CH₂-NH), 35.6 (-CH₂-C-CO₂), 31.2 (-CH₂-CO₂), 29.3 (-CH-CH₂-N), 28.8 (-CH₂-CH₂-CO₂), 26.0 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.

IR (KBr): ν̄ 3213, 2930, 1727, 1666, 1460, 1194, 1162, 743 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 384 (100) [M⁺], 328 (28), 325 (93), 293 (73), 268 (37), 180 (26).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₁H₂₄N₂O₅ + H] 385.1758; encontrada 385.1764.



4-Oxo-6-(3-oxobutil)-1,2,3,4,4a,5-hexahidroazepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizin-4a-carboxilato de metilo (159). Este compuesto se preparó a partir de 0.315 g (0.63 mmol) del triciclo **149** siguiendo el método general del proceso de desprotección-lactamización, el residuo fue purificando por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 1:4 v/v), lo cual generó 0.185 g de un sólido amarillo (80%).

P.f. 179-181 °C.

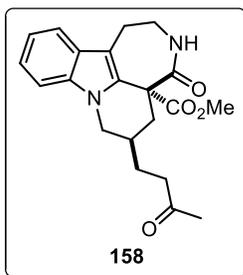
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.26 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.14 (ddd, *J* = 7.8, 7.0, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 6.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, -C=CH-N), 6.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, -NH), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.66-3.56 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.49-3.39 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.12 (dd, *J* = 16.9, 3.0 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 3.01-2.97 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH), 2.82 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, -CH₂-C-C=O), 2.67-2.61 (m, 2H, -CH₂-C=O), 2.54-2.48 (m, 2H, -CH₂-CH₂-C=O), 2.18 (s, 3H, CH₃-C=O) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 207.5 (C=O), 170.8 (-O-C=O), 170.0 (-NH-C=O), 133.5 (-CH=C-N), 127.6 (-C=C-N), 124.2 (-CH=C-C-N), 123.2 (-CH=CH-CH=C), 120.4 (-CH-CH=C-C), 118.6 (-CH=C-C-N), 117.8 (-C=CH-N), 116.5 (-C=CH-N), 113.2 (-C=C-N), 108.8 (-CH=C-N), 53.4 (-C-CO₂), 53.3 (CH₃O), 41.7 (-CH₂-C=O), 40.0 (-CH₂-NH), 33.6 (-CH₂-C-C=O), 30.0 (CH₃-C=O), 28.0 (-CH₂-CH₂-C=O), 25.9 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3236, 2959, 2908, 1732, 1719, 1680, 1470, 1392, 1202, 1159, 746 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 366 (24) [M⁺], 307 (55), 249 (100).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₁H₂₂N₂O₄] 366.1580; encontrada 366.1580.



4-Oxo-6-(3-oxobutil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroazepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizina-4a-carboxilato de metilo (158). Este compuesto se preparó a partir de 0.5 g (1.0 mmol) del triciclo **148** de acuerdo a la metodología general para el proceso de desprotección-lactamización, su purificación se realizó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 1:4 v/v) y así se obtuvieron 0.32 g de producto como cristales incoloros (87%).

P.f. 196-198 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.27 (dt, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.23 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, -CH=CH) 7.12 (ddd, *J* = 7.9, 6.8, 1.0 Hz, 1H, -CH=CH), 6.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -NH), 4.31 (ddd, *J* = 11.5, 5.2, 1.5 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.62-3.55 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.48-3.40 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.39 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 3.02-2.99 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH), 2.67-2.53 (m, 2H, -CH₂-C=O), 2.48 (dt, *J* = 13.5, 1.5 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 2.23 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 2.18-2.11 (m, 1H, -CH-CH₂-N), 2.19 (s, 3H, CH₃-C=O), 1.89-1.81 (m, 1H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.77-1.70 (m, 1H, -CH₂-CH₂-C=O) ppm.

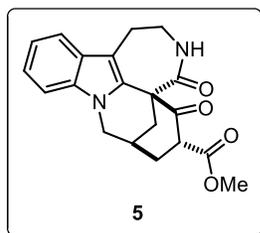
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 207.7 (C=O), 172.4 (-O-C=O), 170.8 (-NH-C=O), 135.7 (-CH=C-N), 127.5 (-C=C-N), 125.1 (-CH=C-C-N), 122.3 (-CH=CH-CH=C), 119.6 (-CH-CH=C-C), 118.4 (-CH=C-C), 110.2 (-C=C-N), 109.0 (-CH=C-N), 54.5 (-C-CO₂), 53.3 (CH₃O), 47.7 (-CH₂-N), 40.4 (-CH₂-C=O), 39.1 (-CH₂-NH), 35.7 (-CH₂-C-C=O), 30.0 (CH₃-C=O), 29.2 (-CH-CH₂-N), 27.3 (-CH₂-CH₂-C=O), 26.0 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3318, 2948, 2917, 2839, 1727, 1716, 1676, 1461, 1203, 1170, 745 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 368 (M^+ , 96), 309 (100), 251 (31), 180 (23).

EM AR (FAB⁺): calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4]$ 368.1736; encontrada 368.1739.

VIII.2.13 Reacción de condensación empleando TiCl_4 y Et_3N



4,5-Dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1H-3,9a-diaza-4a,8-metanobenzo[a]cicloocta[cd]azulen-6-carboxilato de metilo (5). En un matraz redondo provisto de agitación y en condiciones anhidras, se colocaron 0.2 g (0.52 mmol) del tetraciclo *cis* **120b**, que se disolvió en 32.5 mL de diclorometano recién destilado. La solución se llevó entonces a 0 °C y se le adicionaron 0.17 mL (1.56 mmol) de TiCl_4 y 0.25 mL (1.79 mmol) de Et_3N . La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 h a la misma temperatura y una vez concluido ese periodo, se adicionaron ~25 mL de agua destilada. El crudo de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , 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 , = 2:3 v/v) obteniendo 0.167 g del compuesto pentacíclico como un sólido blanco (mezcla de diastereoisómeros, 91%). El diastereoisómero mayoritario se precipitó con metanol.

P.f. 224-226 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$), 7.33-7.28 (m, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}-\text{C}$, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{N}$), 7.18 (ddd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1.9 Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 6.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $-\underline{\text{N}}\text{H}$), 4.29 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$), 3.69 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 3.64 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}_2$), 3.54-3.46 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NH}$), 3.44-3.38 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NH}$), 3.00-2.97 (m, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 2.86-2.84 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$), 2.72 (dd, $J = 14.2, 3.8$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 2.64-2.58 (m, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CO}_2$), 2.59 (dd, $J = 14.1, 3.5$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 2.32 (dddd, $J = 14.0, 6.7, 3.4, 2.1$ Hz, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$) ppm.

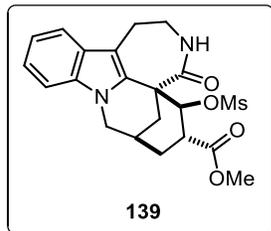
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl_3): δ 201.4 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 171.2 ($-\text{NH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.4 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 136.3 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 127.4 ($-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 125.6 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{C}-\text{N}$), 123.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 120.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 118.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{C}$), 113.0 ($-\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{N}$), 109.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{N}$), 58.1 ($-\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$), 52.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}$), 52.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}_2$), 47.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$), 39.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{NH}$), 36.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 35.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CO}_2$), 26.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$), 25.9 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3207, 2920, 1742, 1712, 1662, 1456, 1214, 737$ cm^{-1} .

EM (IE, 70eV): m/z (%) 352 (100) [M^+], 324 (46), 237 (45), 180 (62).

EM AR (FAB⁺) m/z : calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]$; 353.1496, encontrada 353.1502.

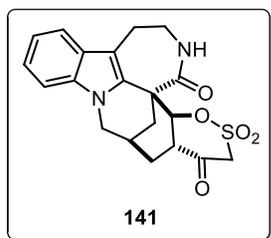
VIII.2.14 Preparación de derivados del pentaciclo 5



5-((Metilsulfonil)oxi)-4-oxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*-3,9a-diaza-4a,8-metanobenzo [*a*]cicloocta[*cd*]azulen-6-carboxilato de metilo (139). Se pesaron 0.09 g (0.25 mmol) del pentaciclo 5, este se disolvió en 12 mL de una mezcla MeOH:CH₂Cl₂ 5:1 v/v. La mezcla fue llevada a 0 °C bajo agitación constante. A esta temperatura se adicionaron 0.029 g (0.76 mmol) de NaBH₄ y la reacción fue monitoreada por ccf. Una vez consumida la materia prima, se eliminó el metanol, se adicionó agua al residuo y el crudo fue extraído con AcOEt. Posteriormente, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo fue disuelto en 6 mL de CH₂Cl₂ seco y se llevó entonces a 0 °C para adicionarle 51 μL (0.66 mmol) de cloruro de mesilo y 0.1 mL (0.76 mmol) de Et₃N. La reacción se agitó por 6 h y fue detenida mediante la adición de agua. El crudo fue extraído con CH₂Cl₂, las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂/AcOEt = 7:3 v/v) de la cual se obtuvieron 0.037 g de un sólido amarillo (33.5%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.28-7.27 (m, 2H, -CH=C-N, -NH), 7.18 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 2.4 Hz, 2H, -CH=CH), 5.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, -CH-O-SO₂), 4.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -CH₂-N), 4.04 (dd, *J* = 12.1, 5.1 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.69-3.60 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.50 (tt, *J* = 12.6, 1.8 Hz, 1H, -CH₂-NH), 3.36 (ddd, *J* = 15.0, 10.9, 2.4 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-NH), 3.07-3.00 (m, 1H, -CH₂-CH₂-NH), 3.03 (s, 3H, CH₃-SO₃), 2.72 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H, -CH₂-C-C=O), 2.65-2.56 (m, 2H, -CH-C=O, -CH₂-C), 2.31-2.08 (m, 3H, -CH₂-C, -CH₂-CH-CO₂) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (-O-C=O), 172.6 (-NH-C=O), 135.9 (-CH=C-N), 128.1 (-C=C-N), 126.6 (-CH=C-N), 122.2 (-CH=CH-CH=C), 119.9 (-CH-CH=C-C), 118.3 (-CH=C-C-N), 115.9 (-C=C-N), 109.1 (-CH=C-N), 86.6 (-CH-O-SO₂), 52.3 (CH₃O), 51.1 (-C-C=O), 47.7 (-CH₂-N), 45.7 (-CH₂-NH), 44.4 (-CH-CO₂), 38.4 (CH₃-SO₃), 35.1 (-CH₂-C-C=O), 34.1 (-CH₂-CH-C=O), 26.2 (-CH-CH₂-N), 23.6 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.



4a,5,6,7,13,14-Hexahidro-3*H*-1-oxa-2-tia-7a,14-diaza-6,15a-metanobenzo[*a*]benzo[4,5]cicloocta[1,2,3-*cd*]azulen-4,15(12*H*,15*bH*)-diona 2,2-dióxido (141). Se disolvieron 0.075

g (0.17 mmol) del compuesto **139** en 5 mL de DMF seca. La solución se agitó y posteriormente se le adicionaron 0.017 g (0.43 mmol) de NaH. Una vez consumido el material de partida (~0.5 h), se adicionó agua a la reacción y se hicieron extracciones con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, enseguida con salmuera y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó en el rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, CH₂Cl₂/AcOEt = 85:15 v/v) obteniendo así 0.05 g de un sólido blanco (72%).

P.f. 213-215 °C (descomponen).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.31-7.27 (m, 2H, -CH=C-N, -CH=CH), 7.18 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 2.4 Hz, 1H, -CH=CH), 7.15 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, -NH), 4.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -CH-O-SO₂), 4.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, -CH₂-SO₃), 4.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, -CH₂-SO₃), 4.17-3.97 (m, 3H, -CH₂-N, -CH₂-NH), 3.54-3.40 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.24 (ddd, *J* = 15.8, 7.2, 2.4 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-NH), 3.05 (ddd, *J* = 15.8, 9.1, 3.3 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-NH), 2.74 (td, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 2H, -CH₂-C-C=O), 2.64 (dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz, 1H, -CH-C=O), 2.29-2.22 (m, 1H, -CH-CH₂-N), 2.17 (dt, *J* = 13.8, 2.7 Hz, 1H, -CH₂-CH-C=O), 2.03-1.92 (m, 1H, -CH₂-CH-C=O) ppm.

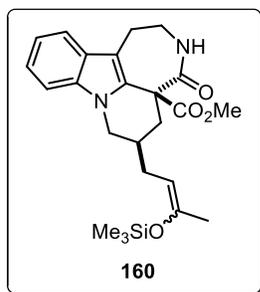
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 193.5 (C=O), 172.1 (-NH-C=O), 136.2 (-CH=C-N), 127.0 (-C=C-N), 126.4 (-CH=C-C-N), 122.4 (-CH=CH-CH=C), 119.9 (-CH-CH=C-C), 118.3 (-CH=C-C-N), 115.2 (-C=C-N), 109.1 (-CH=C-N), 84.8 (-CH-O-SO₂), 62.3 (-CH₂-C=O), 49.2 (-C-C=O), 48.0 (-CH₂-N), 46.9 (-CH-C=O), 42.4 (-CH₂-NH), 34.5 (-CH₂-C-C=O), 29.3 (-CH₂-CH-C=O), 25.7 (-CH-CH₂-N), 24.2 (-CH₂-CH₂-NH) ppm.

IR (KBr): ν̄ 3250, 2919, 1729, 1642, 1457, 1370, 1289, 1159, 864, 746 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 400 (27) [M⁺], 304 (52), 248 (21), 232 (28), 216 (57), 195 (100), 156 (24).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₀H₂₀N₂O₅S] 400.1093; encontrada 400.1085.

VIII.2.15 Preparación del sililenoléter termodinámico **160**



4-Oxo-6-(3-((trimetilsilil)oxi)but-2-en-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroazepino[3,4,5-*hi*]benzo[*b*]indolizin-4a-carboxilato de metilo (160**).** En un matraz balón provisto de agitación, se pesaron 0.05 g (0.13 mmol) de la metilcetona **158b**, ésta se disolvió en 2 mL de CH₂Cl₂ seco y enseguida se le adicionaron 31 μL (0.15 mmol) de hexametildisilazano. La mezcla de reacción se llevó a -20 °C y a esta temperatura se añadieron 22 μL (0.15 mmol) gota a gota de yodotrimetilsilano en un tiempo de 20 minutos. La mezcla se agitó 10 minutos a baja temperatura y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitado por 5 h más. La reacción se paró mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ y posteriormente se extrajo con CH₂Cl₂ en tres ocasiones. Las fases orgánicas

fueron combinadas, secadas con Na₂SO₄ y el disolvente removido de nueva cuenta en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 85:15 v/v), obteniendo 0.046 g de un sólido blanco (77%). La resonancia magnética de hidrógeno evidenció a los dos isómeros geométricos en una relación ~3:1 (*Z*:*E*).

P.f. 215-217 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3220, 2952, 1737, 1671, 1385, 1230, 1174, 891, 845, 746 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 440 (36) [M⁺], 381 (17), 291 (30), 249 (27), 195 (100), 73 (22).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₄H₃₂N₂O₄Si] 440.2131; encontrada 440.2133.

Diastereoisómero mayoritario (*Z*)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (dc, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.31-7.26 (m, 1H, -CH=C-N), 7.25-7.20 (m, 1H, -CH=CH), 7.10 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 5.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, -NH), 4.50 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-OSi), 4.19 (ddd, *J* = 11.6, 4.2, 1.9 Hz, 1H, -CH₂-N), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.64-3.39 (m, 3H, -CH₂-N, -CH₂-NH), 3.20-3.14 (m, 1H, -CH₂-C-CO₂), 3.05-3.00 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH), 2.21-2.16 (m, 2H, -CH₂-CH=C), 2.03-1.89 (m, 1H, -CH-CH₂-N), 1.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH₃-C), 1.62 (dd, *J* = 13.2, 11.7 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 0.22 (s, 9H, (CH₃)₃-Si) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (-O-C=O), 170.9 (-NH-C=O), 148.7 (SiO-C=CH), 136.2 (-CH=C-N), 127.7 (-C=C-N), 125.2 (-CH=C-C-N), 122.0 (-CH=CH-CH=C), 119.3 (-CH-CH=C-C), 118.3 (-CH=C-C), 109.7 (-C=C-N), 109.2 (-CH=C-N), 104.4 (-C=CH-CH₂), 53.4 (-C-CO₂), 53.2 (CH₃O), 47.3 (-CH₂-N), 38.7 (-CH₂-NH), 36.0 (-CH₂-C-CO₂), 34.2 (-CH-CH₂-N), 31.0 (-CH₂-CH=C), 25.4 (-CH₂-CH₂-NH), 22.8 (CH₃-C), 0.9 (3) ((CH₃)₃-Si) ppm.

Diastereoisómero minoritario (*E*)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.29-7.25 (m, 1H, -CH=C-N), 7.24-7.20 (m, 1H, -CH=CH), 7.11 (ddd, *J* = 7.8, 6.6, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 5.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -NH), 4.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, -CH=C-OSi), 4.23-4.18 (m, 1H, -CH₂-N), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 3.64-3.34 (m, 3H, -CH₂-N, -CH₂-NH), 3.18 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 3.05-3.00 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH), 2.29-2.17 (m, 1H, -CH₂-CH=C), 2.14-1.92 (m, 2H, -CH₂-CH=C, -CH-CH₂-N), 1.77 (s, 3H, CH₃-C), 1.66 (dd, *J* = 13.5, 11.4 Hz, 1H, -CH₂-C-CO₂), 0.21 (s, 9H, (CH₃)₃-Si) ppm.

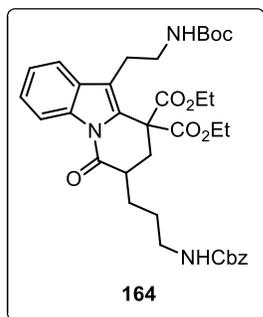
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (-O-C=O), 170.9 (-NH-C=O), 149.7 (SiO-C=CH), 136.2 (-CH=C-N), 127.7 (-C=C-N), 125.2 (-CH=C-C-N), 122.1 (-CH=CH-CH=C), 119.4 (-CH-CH=C-C), 118.3 (-CH=C-C), 109.9 (-C=C-N), 109.1 (-CH=C-N), 104.6 (-C=CH-CH₂), 53.3 (2) (-C-CO₂, CH₃O), 46.9 (-CH₂-N), 39.0 (-CH₂-NH), 35.9 (-CH₂-C-CO₂), 34.6 (-CH-CH₂-N), 31.0 (-CH₂-CH=C), 25.4 (-CH₂-CH₂-NH), 18.0 (CH₃-C), 0.5 (3) ((CH₃)₃-Si) ppm.

VIII.2.16 Metodología general para la hidrogenación de nitrilos⁷⁷

En un matraz balón provisto de agitación, se colocó 1 eq del compuesto a reducir, se disolvió en MeOH (0.16 M) y después se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente, se le adicionaron 2 eq de NiCl₂·6H₂O y finalmente 10 eq de NaBH₄ en porciones (3.3 eq/3 min). Terminada la adición, la reacción se agitó por una hora más y a continuación el disolvente

⁷⁷ T. Satoh, S. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4555-4558.

fue eliminado en el rotavapor. El crudo se reconstituyó con AcOEt y se filtró sobre celita enjuagando con más acetato de etilo. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna.



7-(3-(((Benciloxi)carbonil)amino)propil)-10-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-*a*]indol-9,9(6*H*)-dicarboxilato de dietilo (164). Este compuesto fue preparado según el método general para la reducción de nitrilos, empleado 0.08 g (0.15 mmol) del nitrilo **163** y añadiendo al medio de reacción 42 μ L (0.3 mmol) de cloroformiato de bencilo (CbzCl). La purificación del residuo fue realizada por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 4:1 v/v) obteniendo 0.053 g de un sólido blanco (52%).

P.f. 50-52 °C.

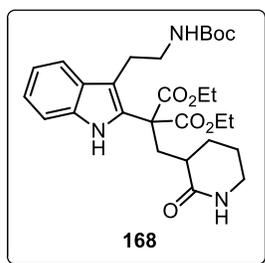
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$), 7.39-7.28 (m, 7H, $-\text{CH}_{\text{arom. Cbz}}$, $-\text{CH}=\text{CH}$), 5.10 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 4.98 (sa, 1H, $-\text{NH}-\text{Cbz}$), 4.86 (sa, 1H, $-\text{NH}-\text{Boc}$), 4.41-4.15 (m, 4H, $-(\text{OCH}_2-\text{CH}_3)_2$), 3.51-3.37 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Boc}$), 3.28 (c, $J = 6.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Cbz}$), 2.98 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$, $-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Boc}$), 2.37 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 2.19-2.11 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Cbz}$), 1.76-1.62 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Cbz}$), 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3-\text{C}$), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 170.1 ($-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 169.8 ($-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 168.2 ($-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 156.4 ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$), 155.9 ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$), 136.6 ($-\text{C}_{\text{arom. cuat. Cbz}}$), 134.6 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 130.2 ($-\text{C}=\text{C}-\text{N}$), 128.7 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{C}-\text{N}$), 128.5 (2) ($-\text{CH}_{\text{arom. Cbz}}$), 128.0 (3) ($-\text{CH}_{\text{arom. Cbz}}$), 125.7 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 124.1 ($-\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 119.4 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{C}$), 119.0 ($-\text{C}=\text{C}-\text{N}$), 116.7 ($-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$), 79.1 ($-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 66.6 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 63.0 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 62.8 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 55.8 ($-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 40.8 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Cbz}$), 39.6 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 39.3 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Boc}$), 34.9 ($-\text{CH}_2-\text{C}-(\text{CO}_2)_2$), 28.4 (3) ($(\text{CH}_3)_3-\text{C}$), 27.0 ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 26.7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Cbz}$), 25.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Boc}$), 14.0 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$), 13.9 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{O}$) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3350, 2976, 1700, 1516, 1455, 1365, 1240, 1168, 752 cm^{-1} .

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 663 (2) [M^+], 546 (48), 534 (75), 443 (55), 438 (62), 426 (100), 353 (66), 91 (71).

EM AR (FAB $^+$): calculada para $[\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9]$ 663.3156; encontrada 663.3147.



2-(3-(2-((*Tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-indol-2-il)-2-((2-oxopiperidin-3-il)metil)-malonato de dietilo (168). La síntesis de esta lactama fue alcanzada siguiendo dos métodos:

Método 1: En base al procedimiento general para la reducción de nitrilos, se preparó a partir de 0.07 g (0.13 mmol) del triciclo **163** y después de realizar su purificación por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 2:3 v/v) se obtuvieron 0.036 g de un aceite amarillo (51%).

Método 2: Se pesaron 0.08 g (0.15 mmol) del compuesto **163**, que se disolvieron en 5 mL de MeOH y después se le añadieron 0.1 g de Ni/Raney. La mezcla se llevó a hidrogenar con hidrógeno a 5 atmósferas de presión durante 5 días. Transcurrido ese lapso, la reacción fue filtrada sobre celita, enjuagando con más MeOH y las aguas madres se concentraron en el rotavapor. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 2:3 v/v) obteniendo 0.05 g de un aceite amarillo (63%).

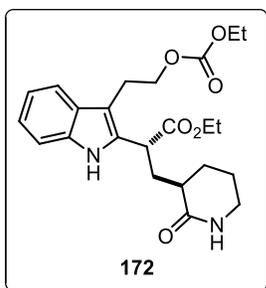
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10.97 (sa, 1H, -NH), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH=C-C), 7.36 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.16 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, -CH=CH), 7.07 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, -CH=CH), 6.26 (sa, 1H, -NH-C=O), 4.82 (sa, 1H, -NH₂Boc), 4.34-4.10 (m, 4H, (-OCH₂-CH₃)₂), 3.48-3.31 (m, 3H, -CH₂-NH, -CH-C=O), 3.28-3.21 (m, 2H, -CH₂-NH-C=O), 3.00-2.81 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂Boc), 2.32-2.24 (m, 2H, -CH₂-C-(CO₂)₂), 1.82-1.73 (m, 2H, -CH₂-CH₂-NH-C=O), 1.65-1.44 (m, 2H, -CH-CH₂-CH₂), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 175.0 (-O-C=O), 170.6 (-O-C=O), 169.5 (-NH-C=O), 155.9 (-NH-C=O, Boc), 135.0 (-CH=C-N), 128.9 (-C=C-N), 128.6 (-CH=C-C-N), 121.8 (-CH=CH-CH=C), 119.3 (-CH-CH=C-C), 119.1 (-CH=C-C), 111.5 (-C=C-N), 111.4 (-CH=C-N), 78.8 (-C-(CH₃)₃), 62.1 (2) (-OCH₂-CH₃), 57.7 (-C-(CO₂)₂), 42.2 (-CH₂-NH-C=O), 40.3 (-CH₂-NH₂Boc), 37.5 (-CH₂-C-CO₂), 37.4 (-CH-C=O), 28.4 (3) ((CH₃)₃-C), 25.8 (-CH₂-CH₂-NH₂Boc), 21.5 (2) (-CH₂-CH₂-CH₂-NH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH), 13.9 (CH₃-CH₂O), 13.8 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (soln. CHCl₃): $\tilde{\nu}$ 3407, 3011, 1725, 1646, 1507, 1234, 1175 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 529 (24) [M⁺], 430 (18), 412 (47), 399 (100), 279 (37), 255 (22), 242 (87), 154 (21).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₈H₃₉N₃O₇] 529.2788; encontrada 529.2775.



2-(3-(2-((Etoxicarbonil)oxi)etil)-1H-indol-2-il)-3-(2-oxopiperidin-3-il)propanoato de etilo (172). Este compuesto fue preparado de acuerdo al método general para la hidrogenación de nitrilos, partiendo de 0.13 g (0.3 mmol) del piridoindol **169a**, la purificación del residuo fue realizada por cromatografía en columna (sílica gel, AcOEt), obteniendo 0.086 g de un aceite amarillo (66%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (sa, 1H, -NH), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, -CH=C-C-N), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH=C-N), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.4 Hz, 1H, -CH=CH), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, -CH=CH), 5.97 (sa, 1H, -NH-C=O), 4.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, -CH₂O-CO₂), 4.23-4.07 (m, 3H, CH₃-CH₂O-CO₂, -CH-CO₂), 4.17 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.25 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, -CH₂-NH), 3.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂-CH₂O), 2.62 (dt, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H, -CH-CONH), 2.22-2.10 (m, 1H, -CH-CH₂-CH), 1.98-1.77 (m, 3H, -CH-CH₂-CH, -CH₂-CH₂-NH-C=O), 1.72-1.48 (m, 2H, -CH-CH₂-CH₂), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O-CO₂), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

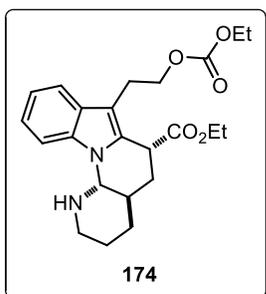
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 174.5 (-NH-C=O), 173.3 (-O-C=O), 155.2 (-O-CO₂), 135.7 (-CH=C-NH), 132.2 (-C=C-NH), 128.1 (-CH=C-C-C), 121.9 (-CH=CH-CH=C), 119.4 (-CH-CH=C-C), 118.5 (-CH=C-C-N), 111.0 (-C=C-NH), 108.6 (-CH=C-NH), 67.5 (-CH₂O-CO₂), 63.7 (CH₃-CH₂O-CO₂), 61.3 (CH₃-CH₂O-C=O), 42.2 (-CH₂-NH), 41.3 (2) (-CH-C=O, -CH-CONH), 35.7 (-CH₂-CH-CO₂), 27.4 (-CH₂-CH₂-O-C=O), 23.7 (-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 21.3 (-CH₂-CH₂-NH), 14.3 (CH₃-CH₂O), 14.1 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3353, 3283, 2941, 1736, 1653, 1458, 1262, 1012 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 430 (97) [M⁺], 384 (75), 340 (80), 242 (96), 229 (60), 196 (68), 183 (100), 168 (74), 99 (72).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₃H₃₀N₂O₆ + H] 431.2182; encontrada 431.2173.

VIII.2.17 Síntesis de los análogos estructurales de la goniomitina (4)



7-(2-((Etoxicarbonil)oxi)etil)-1,2,3,4,4a,5,6,12a-octahidroindolo[1,2-a][1,8]naftiridina-6-carboxilato de etilo (174). En un matraz balón provisto de agitación magnética, se pesaron 0.12 g (0.28 mmol) de la lactama **172**, ésta se disolvió en 4 mL de tolueno anhidro y enseguida 38 μ L (0.42 mmol) de POCl₃ se adicionaron a la solución gota a gota. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y después de 1 h fue atemperada y el disolvente removido en el rotavapor, a presión reducida. El crudo fue redisolto en 4 mL de MeOH absoluto, la mezcla se llevó a 0 °C para adicionarle 0.015 g (0.42 mmol) de NaBH₄ en una sola porción, y se agitó por 1 h. El alcohol fue eliminado a presión reducida, se adicionó agua al residuo y el crudo fue extraído con AcOEt en tres ocasiones. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se concentró y el residuo fue purificado por columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 3:1 v/v) dando 0.061 g de un sólido blanco (53%).

P.f. 108-110 °C.

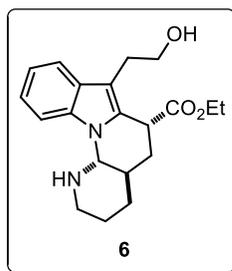
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29-8.24 (m, 1H, -CH=C-N), 7.58-7.53 (m, 1H, -CH=C-C), 7.16-7.07 (m, 2H, -CH=CH), 4.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H, -N-CH-NH), 4.31-4.12 (m, 4H, -CH₂O-CO₂, -OCH₂-CH₃), 4.19 (c, J = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 4.10 (dd, J = 5.7, 1.8 Hz, 1H, -CH-CO₂), 3.31 (dd, J = 13.7, 3.8 Hz, 1H, -CH₂-NH), 3.16 (ddd, J = 13.9, 9.2, 7.0 Hz, 1H, -CH₂-CH₂O-CO₂), 3.03 (ddd, J = 13.9, 9.1, 6.1 Hz, 1H, -CH₂-CH₂O-CO₂), 2.93 (ddd, J = 14.6, 12.0, 3.2 Hz, 1H, -CH₂-NH), 2.17 (dt, J = 13.6, 2.2 Hz, 1H, -CH₂-CH-CO₂), 2.00-1.93 (m, 2H, -CH-CH-NH), 1.78-1.41 (m, 5H, -CH₂-CH₂-CH₂-NH, -CH₂-CH-CO₂), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O-CO₂), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6 (-O-C=O), 155.2 (-O-C=O), 137.6 (-CH=C-N), 131.4 (-C=C-N), 128.6 (-CH=C-C-N), 121.3 (-CH=CH-CH=C), 119.9 (-CH=CH-CH=C), 117.7 (-CH=C-C-N), 114.9 (-CH=C-N), 108.6 (-C=C-N), 76.3 (N-CH-NH), 67.1 (-CH₂O-CO₂), 63.8 (CH₃-CH₂O-CO₂), 61.4 (OCH₂-CH₃), 45.5 (-CH₂-NH), 40.4 (-CH-CO₂), 38.8 (-CH-CH-NH), 30.5 (-CH₂-CH-CO₂), 30.4 (-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 27.9 (-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 24.0 (-CH₂-CH₂-O-C=O), 14.3 (CH₃-CH₂O), 14.2 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2928, 1743, 1450, 1253, 1182, 741 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) 414 (8) [M⁺], 341 (4), 230 (4), 96 (100).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₃H₃₀N₂O₅ + H] 415.2233; encontrada 415.2230.



7-(2-Hidroxietil)-1,2,3,4,4a,5,6,12a-octahidroindolo[1,2-a][1,8]naftiridina-6-carboxilato de etilo (6). Se pesaron 0.05 g (0.12 mmol) del compuesto tetracíclico **174**, que fue disuelto en 5 mL de DMSO anhidro y enseguida se le adicionaron a la solución 0.024 g (0.36 mmol) de NaOEt. La mezcla de reacción se agitó hasta la consumación de la materia prima, transcurrido ese periodo se añadió agua y el crudo se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua en dos ocasiones y una vez más con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro,

el disolvente se eliminó en el rotavapor y el crudo se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 3:2 v/v) dando 0.028 g de un sólido amarillo (70%).

P.f. 114-116 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29-8.26 (m, 1H, -CH=C-N), 7.53-7.50 (m, 1H, -CH=C-C), 7.17-7.07 (m, 2H, -CH=CH), 4.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, -N-CH-NH), 4.19 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 4.11 (dd, *J* = 5.7, 1.9 Hz, 1H, -CH-CO₂), 3.93-3.80 (m, 2H, -CH₂-OH), 3.35-3.29 (m, 1H, -CH₂-NH), 3.05 (dt, *J* = 14.4, 5.7 Hz, 1H, -CH₂-CH₂-OH), 2.99-2.89 (m, 1H, -CH₂-NH), 2.88-2.81 (m, 1H, -CH₂-CH₂-OH), 2.17 (dt, *J* = 13.3, 2.0 Hz, 1H, -CH₂-CH-CO₂), 1.98-1.86 (m, 2H, -CH-CH-N, -CH₂-CH-CO₂), 1.78-1.42 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CH₂-NH, -OH), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂O) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (-O-C=O), 137.9 (-CH=C-N), 131.9 (-C=C-N), 128.6 (-CH=C-C-N), 121.4 (-CH=CH-CH=C), 119.8 (-CH-CH=C-C), 117.9 (-CH=C-C-N), 114.8 (-CH=C-N), 109.9 (-C=C-N), 76.4 (-N-CH-NH), 62.4 (-CH₂-OH), 61.5 (-OCH₂-CH₃), 45.5 (-CH₂-NH), 40.5 (-CH-CO₂), 39.2 (-CH-CH-NH), 30.8 (-CH₂-CH-CO₂), 30.5 (-CH₂-CH₂-CH₂-NH), 27.9 (2) (-CH₂-CH₂-CH₂-NH, -CH₂-CH₂-OH), 14.2 (CH₃-CH₂O) ppm.

IR (película): $\tilde{\nu}$ 3412, 2929, 2855, 1725, 1455, 1184, 1035, 749 cm⁻¹.

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 343 (8) [M⁺ + 1], 342 (5) [M⁺], 96 (100).

EM AR (FAB⁺): calculada para [C₂₀H₂₆N₂O₃ + H] 343.2016; encontrada 343.2022.



IX. ANEXOS

DOI: 10.1002/ejoc.201301388

Synthesis of the Pentacyclic Framework of the Alkaloid Tronocarpine

Rubén O. Torres-Ochoa,^[a] Paul E. Reyes-Gutiérrez,^[b] and Roberto Martínez*^[a]

Keywords: Natural products / Alkaloids / Radicals / Nucleophilic addition / Cyclization

A short and efficient synthesis of the pentacyclic core of the indole alkaloid tronocarpine is described. The synthetic pathway involves several easily accomplished steps, including a radical oxidative aromatic substitution reaction on the *N*-tert-butoxycarbonyl-protected tryptamine and a xanthate, a 1,4-

1,2-nucleophilic addition between a 2,3-disubstituted indole and an α,β -unsaturated aldehyde, and a Ti-mediated Dieckmann condensation. This report represents a significant advance in the quest for the first total synthesis of tronocarpine.

Introduction

Indole-based alkaloids are an important family of alkaloid compounds, mainly because of their presence throughout nature as well as their diverse and interesting biological activities.^[1] For example, numerous indole alkaloids have been isolated from plants of the genus *Tabernaemontana*,^[2] including pentacyclic alkaloids such as 10,11-demethoxychippine^[2f,3] (**1a**), dippinine B^[4] (**1b**), and tronocarpine^[5] (**2**, Figure 1). Compound **1a** was shown to have appreciable cytotoxicity toward vincristine-sensitive (KB/S) as well as vincristine-resistant (KB/VJ300) epidermoid carcinoma cells, and **1b** was shown to inhibit the growth of the KB/VJ300 strain in a dose-dependent manner if applied in the presence of vincristine (0.1 or 0.25 $\mu\text{g mL}^{-1}$).^[6] The bioactivity of tronocarpine has yet to be elucidated, which is likely due to its low concentrations in natural sources. However, the close relationship between its structure and those of **1a** and **1b** suggests that it may possess similar bioactivity.

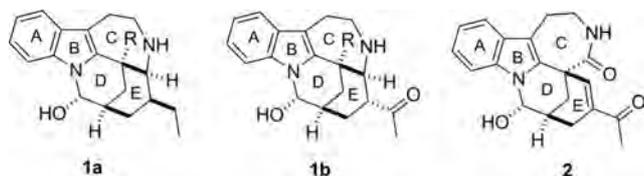


Figure 1. Examples of bioactive indole alkaloids from *Tabernaemontana*.

Tronocarpine (**2**) was first isolated by Kam et al. in 2000 from a stem-bark extract of *Tabernaemontana corymbosa*.^[5] It has a unique carbon skeleton that incorporates a seven-

membered lactam ring. To date, no synthetic pathway to **2** has been identified, and only a few approaches for the preparation of the intermediate tetracyclic ABCD^[7] and ABDE^[8] systems have been documented (Figure 2).

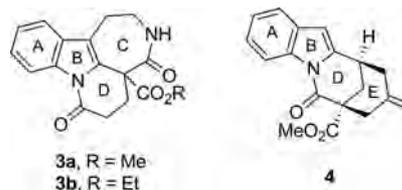


Figure 2. Synthetic intermediates reported for tronocarpine (**2**).

Five years before tronocarpine was first isolated, Mah-boobi and co-workers synthesized a compound with an ABCD tetracyclic core (i.e., **3a**) from indole.^[7a] Following the isolation of tronocarpine, **3a** rapidly became a popular intermediate in efforts to synthesize tronocarpine. In 2006, Magolan and Kerr synthesized the same tetracyclic subunit by using a manganese(III)-mediated oxidative cyclization reaction as the key step, with indoleacetonitrile as the starting material.^[7b] Using a different approach, our research group synthesized tetracyclic ABCD system **3b** in a three-step procedure starting from *N*-tert-butoxycarbonyl (Boc)-protected tryptamine, with an intermolecular radical oxidative substitution reaction as the key reaction.^[7c] In other work in this area, Kerr and Sapeta synthesized tetracyclic ABDE system **4** through a straightforward method to obtain the desired framework in five steps from *N*-tosyl indole-2-carboxaldehyde.^[8]

Results and Discussion

Although tronocarpine was first isolated in 2000, no method has yet been reported for its synthesis. Indeed, to date there have been no reports on suitable different synthetic intermediates for the synthesis of tronocarpine, perhaps as a result of the structural complexity of the target

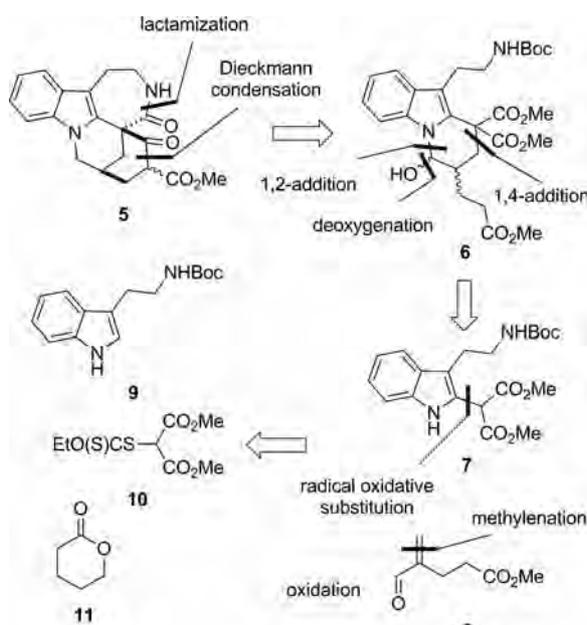
[a] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México, D.F. 04510, México
E-mail: robmar@unam.mx
www.iqumica.unam.mx

[b] Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, v.v.i., Flemingovo n. 2, 16610 Prague 6, Czech Republic

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201301388>.

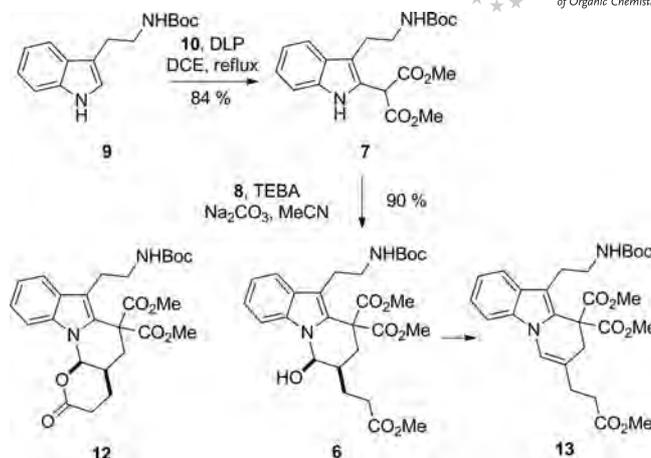
molecule. To address this situation, we used our experience in the synthesis of tetracyclic intermediates to develop a concise reaction sequence for accessing a more advanced synthetic intermediate of **2**. For this purpose, pentacyclic structure **5** was suggested as an advanced intermediate. As a first step in developing a synthetic pathway to **5**, we conducted a retrosynthetic analysis of the compound.

The synthetic route to target molecule **5** entails manipulation of pyridoindole **6** by sequential deoxygenation, deprotection–lactamization, and Dieckmann condensation. A sequence of 1,4- and 1,2-additions between disubstituted indole **7** and unsaturated aldehyde **8** would lead to tricycle **6**. Finally, carbonyl **8** would be obtained from the aperture product of δ -valerolactone (**11**), and indole **7** would be formed by a radical oxidative substitution reaction between *N*-Boc tryptamine (**9**) and xanthate **10** (Scheme 1).



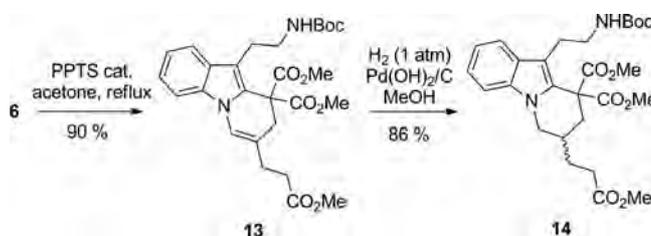
Scheme 1. Retrosynthetic plan for the preparation of pentacyclic intermediate **5**.

In this initial study, we decided to deoxygenate **6** because previous work had demonstrated that such molecules are susceptible to dehydration, and elimination of this chiral center would reduce the number of stereoisomers. Synthesis of **5** commenced with the preparation of disubstituted indole **7**, which was obtained in good yield by intermolecular radical oxidative substitution^[7c,9] of **10** with **9** in refluxing 1,2-dichloroethane (DCE) by using dilauroyl peroxide (DLP) as both the initiator and the oxidant. Furthermore, required unsaturated aldehyde **8** was easily synthesized by using an approach based on previous reports.^[10,11] Next, the synthesis of **6** was attempted. For this purpose, **7** and **8** were treated with benzyltriethylammonium chloride (TEBA) under basic conditions at room temperature to give the desired tricyclic structure in 90% yield, almost as a single *syn* diastereomer.^[12] If this reaction was performed at a higher temperature, the reaction rate increased, but lactone **12** was detected as a minor byproduct (Scheme 2).^[13]



Scheme 2. Synthesis of pyridoindole **6**.

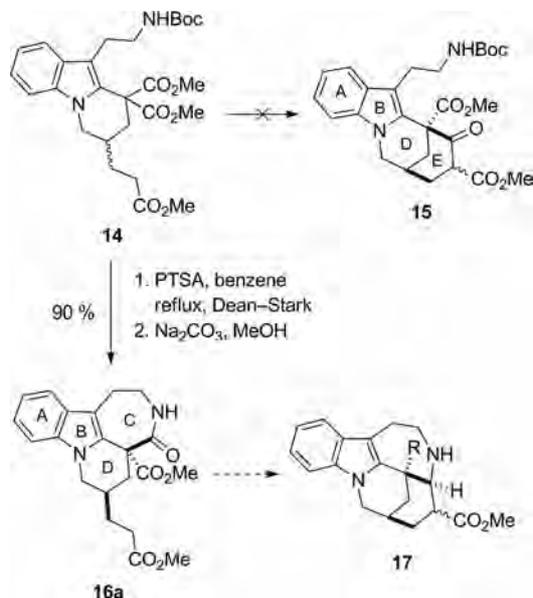
As expected, **6** is highly unstable, and it decomposed rapidly to the corresponding dehydration product (i.e., alkene **13**) upon dissolution in solvents such as dichloromethane, deuterated chloroform, and methanol. Indeed, **6** decomposed to form the alkene even after a few days of storage at low temperature. Therefore, we chose to perform the dehydration of **6** with pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) in refluxing acetone^[14] (elimination with phosphoryl chloride in a mixture of toluene and triethylamine^[15] gave **13** in a low yield) followed by hydrogenation of the double bond by using Pearlman's catalyst; this led to deoxygenated tricycle **14** (Scheme 3). This transformation not only improved the stability of the pyridoindole, but it also eliminated a chiral center, thereby reducing the number of stereoisomers. If the hydroxy group is required, it may be possible to restore it through an oxidative process.^[16]



Scheme 3. Synthesis of pyridoindole **14** by alcohol removal.

Having prepared **14**, our next task was the formation of ring E by means of a Dieckmann condensation. However, we found that when this was performed by using bases commonly employed for this type of reaction, including sodium hydride,^[17] potassium *tert*-butoxide,^[18] and sodium methoxide,^[19] severe decomposition occurred. Hence, we performed a deprotection–lactamization (ring C formation) sequence prior to the Dieckmann condensation. For deprotection, *p*-toluenesulfonic acid (PTSA) in refluxing benzene was used, and once the starting material was consumed, lactamization was achieved in methanol in the presence of sodium carbonate. Tetracyclic lactam **16a** was obtained as a single diastereomer in good yield. However, the synthesized amide did not possess the correct relative configuration

(*syn*), as determined by NOESY analysis (Scheme 4). Although this result was unexpected, **16a** could be useful if the appropriate structural manipulations are performed to transform this compound into **17**, which contains the five-membered ring system found in a number of natural products such as dippinine B (**1b**).

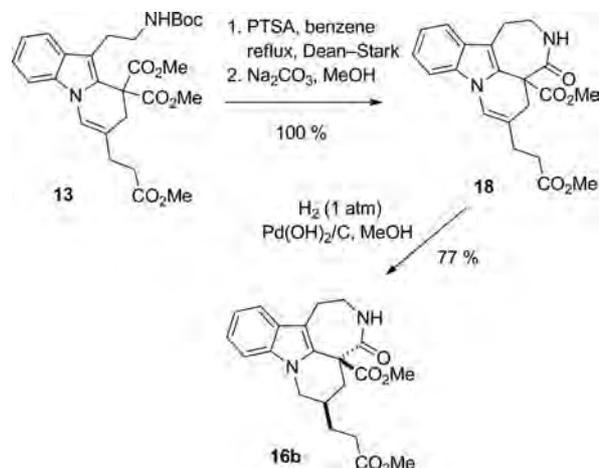


Scheme 4. Synthesis of tetracycle **16a**.

This obstacle was overcome by making further modifications to the reaction sequence. It was thought that it would be possible to synthesize the desired tetracyclic structure from pyridoindole **13**, first through a deprotection–lactamization process to give lactam **18** and second by alkene hydrogenation, with the hope that hydrogen addition would occur at the less-hindered face (amide side) to give **16b** preferentially. Unsaturated tetracycle **18** was obtained in a straightforward manner in high yield. Double-bond reduction of **18** was subsequently successfully achieved to give *syn*-tetracycle **16b** as a single diastereomer (Scheme 5), the relative configuration of which was unambiguously determined by single-crystal X-ray diffraction analysis (Figure 3).

An improved synthesis of **16b** was achieved upon using the crude mixture obtained from the reaction of indole **7** with aldehyde **8** in the following sequence: deprotection, dehydration, lactamization, and hydrogenation. This avoided the need for purification processes (Scheme 6). A mixture of methanol and dichloromethane (4:1 v/v) was used as the solvent for the reduction reaction because of the low solubility of the lactamization residue in pure methanol. Thus, the *syn* tetracycle was synthesized in higher yield (80 vs. 62%), even on a gram scale.

Finally, with the synthesis of lactam **16b** achieved and optimized, various attempts were made to prepare pentacycle **5** by using typical reaction conditions for Dieckmann condensation. However, complete decomposition of the starting material occurred upon using bases such as sodium methoxide, sodium hydride, and potassium *tert*-butoxide.



Scheme 5. Synthesis of *syn*-tetracycle **16b**.

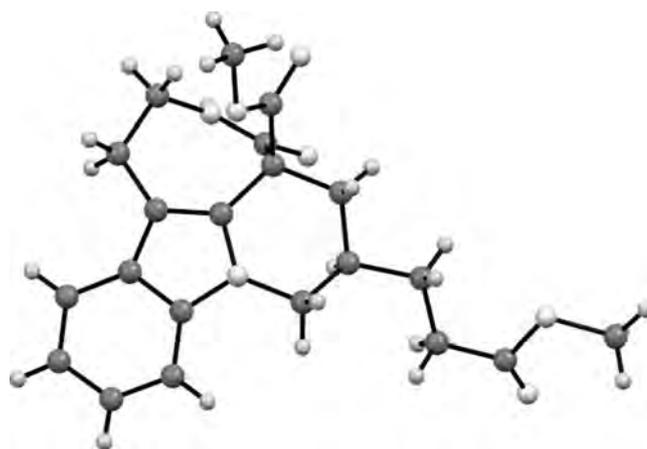
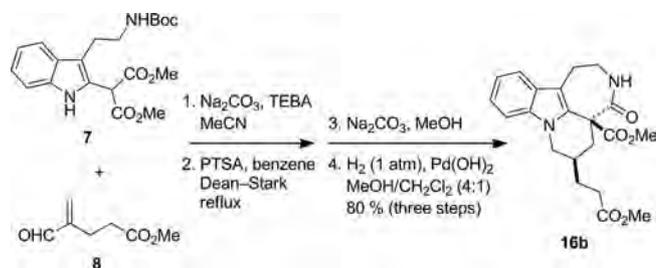


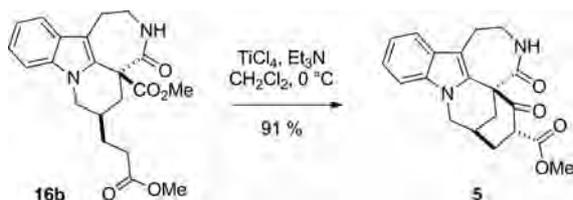
Figure 3. X-ray structure of **16b**.



Scheme 6. Improved synthesis of *syn*-tetracyclic lactam **16b**.

An in-depth search of the basic reaction conditions led us to the work of Tanabe, who developed synthetic methods for aldol, Claisen, and Dieckmann condensation reactions by employing TiCl_4 in combination with a weak organic base such as tributylamine and triethylamine in good to excellent yields.^[20] We hypothesized that a Lewis acid could be an alternative to bring the reaction sites closer together, which in the X-ray structure were seen to be well separated. After several attempts, we discovered that the main factors that were affecting the formation of **5** were temperature and concentration of the reaction. Using the optimal conditions (Scheme 7), the **5** was synthesized in an excellent yield

(91%), almost as a single diastereomer.^[13] For crystal-structure determination, good-quality single crystals of **5** were produced by crystallization (Figure 4).



Scheme 7. Synthesis of pentacycle **5**.

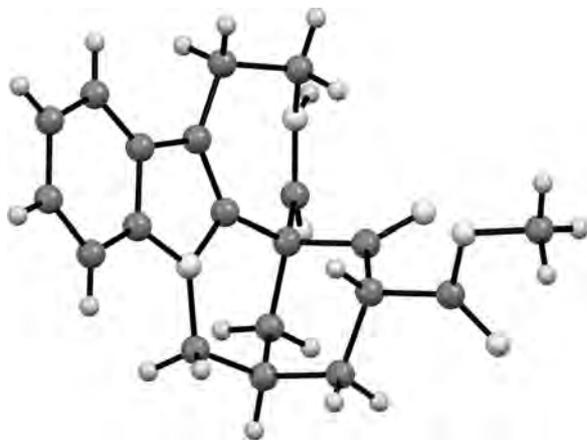


Figure 4. X-ray structure of pentacycle **5**.

Conclusions

In conclusion, we have developed a straightforward and high-yielding (61% from *N*-Boc tryptamine) synthetic strategy for producing the pentacyclic framework of the indole alkaloid tronocarpine. This represents a significant step toward achieving the total synthesis of this potentially useful natural product. Further investigations focusing on its total synthesis and the preparation of other similar natural compounds will be reported in due course.

Experimental Section

General: All reported melting points were measured in open capillaries by using a Mel-Temp apparatus. ¹H NMR spectra were recorded with Gemini-200 MHz Varian, Eclipse 300 MHz JEOL, and Unity Inova 500 MHz spectrometers in CDCl₃ solutions by using tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0$ ppm) and in [D₆]DMSO. ¹³C NMR spectra were recorded at 50, 75, and 125 MHz on the same instruments. IR spectra were collected with an FTIR Tensor 27 Bruker spectrometer. Mass spectra were recorded with JEOL JMS AX-505 HA and JEOL SX 102 A spectrometers by electronic impact (EI) and fast atom bombardment (FAB+) ionization. X-ray crystallography was performed with a Bruker Smart Apex CCD diffractometer. Reactions were monitored by TLC and visualized by using a dual shortwave/longwave UV lamp and stained with an ethanol solution of potassium permanganate, vanillin, or *p*-anisaldehyde. Flash column chromatog-

raphy was performed with silica gel 60 (230–400 mesh ASTM) from Macherey–Nagel GmbH & Co. All reagents were used as purchased from Aldrich. Dichloromethane and acetonitrile were distilled from calcium hydride, benzene was distilled from sodium benzophenone ketyl, methanol was distilled from magnesium, and acetone was distilled from potassium permanganate. All solvents were distilled under a nitrogen atmosphere.

Methyl 6-(3-Methoxy-3-oxopropyl)-4-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroazepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]indolizine-4a-carboxylate (16a): A round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar was charged with pyridoindeole **14** (1.03 g, 2 mmol) in benzene (20 mL), and then *p*-toluenesulfonic acid (0.76 g, 4 mmol) was added. The mixture was stirred and heated under reflux, while water was removed by using a Dean–Stark separator. After 1.5 h, the reaction was cooled to room temperature, and benzene was removed. The crude mixture was dissolved in methanol (20 mL), and then sodium carbonate (1.9 g, 18 mmol) was added. The solution was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in water, and the crude reaction mixture was extracted with ethyl acetate. Purification by flash column chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate = 2:3 v/v) afforded **16a** as a white solid (0.69 g, 90% yield), m.p. 172–174 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1 H), 7.28–7.22 (m, 2 H), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 6.6, 1.4$ Hz, 1 H), 6.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 4.33 (ddd, $J = 11.2, 5.1, 1.6$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.63–3.55 (m, 1 H), 3.45–3.39 (m, 1 H), 3.40 (t, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 3.02–3.00 (m, 2 H), 2.54–2.45 (m, 3 H), 2.25 (t, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 2.23–2.15 (m, 1 H), 1.93–1.79 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.3, 172.4, 170.7, 135.7, 127.5, 125.1, 122.3, 119.7, 118.4, 110.2, 109.0, 54.5, 53.3, 51.7, 47.6, 39.1, 35.6, 31.2, 29.3, 28.8, 26.0$ ppm. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3213, 2930, 1727, 1666, 1460, 1194, 1162, 743$ cm⁻¹. LRMS (EI, 70 eV): m/z (%) = 384 (100) [M⁺], 328 (28), 325 (93), 293 (73), 268 (37), 180 (26). HRMS (FAB+): calcd. for [C₂₁H₂₄N₂O₅ + H] 385.1758; found 385.1764.

Methyl 6-(3-Methoxy-3-oxopropyl)-4-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroazepino[3,4,5-*h*]benzo[*b*]indolizine-4a-carboxylate (16b): In a round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar, indole **7** (2 g, 5.12 mmol) was dissolved in acetonitrile (80 mL). Then, aldehyde **8** (0.87 g, 6.15 mmol), benzyltriethylammonium chloride (1.75 g, 7.68 mmol), and sodium carbonate (4.88 g, 46.08 mmol) were added consecutively, and the suspension was stirred at room temperature. After the starting material was consumed, as shown by TLC, the solvent was removed in vacuo and the residue was diluted with water. The crude mixture was then extracted with ethyl acetate, after which the organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Next, the residue was dissolved in benzene (70 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (1.95 g, 10.24 mmol) was added. The mixture was stirred and heated under reflux while water was removed by using a Dean–Stark separator. After 1.5 h, the reaction was cooled to room temperature, and benzene was removed. The crude mixture was dissolved in methanol (70 mL), then sodium carbonate (4.88 g, 18 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in water, and the crude reaction mixture was extracted with ethyl acetate. Finally, the reaction residue was solubilized in a mixture of methanol/dichloromethane (4:1 v/v, 80 mL) and hydrogenated with hydrogen (1 atm) for 16 h by using palladium hydroxide as a catalyst (0.39 g, 20% w/w). The catalyst was then removed by filtration, and the solvent was eliminated under reduced pressure to give the crude hydrogenated product. The product was purified by flash column chromatography

(silica gel, hexane/ethyl acetate = 4:6 v/v) to afford **16b** as a white solid (1.575 g, 80%), m.p. 180–182 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 0.9 Hz, 1 H), 5.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, *J* = 11.4, 4.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.63–3.53 (m, 1 H), 3.57 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.49–3.43 (m, 1 H), 3.19 (dt, *J* = 13.9, 2.5 Hz, 1 H), 3.04–3.01 (m, 2 H), 2.51 (td, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 2 H), 2.01–1.93 (m, 1 H), 1.86–1.82 (m, 2 H), 1.63 (dd, *J* = 13.4, 11.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.6, 173.1, 170.8, 136.3, 127.7, 125.0, 122.2, 119.6, 118.3, 110.0, 109.1, 53.3, 53.2, 51.7, 47.4, 38.9, 35.5, 33.4, 31.4, 28.1, 25.3 ppm. IR (KBr): ν̄ = 3366, 2951, 2924, 1733, 1676, 1461, 1239, 1201, 744 cm⁻¹. LRMS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 384 (100) [M⁺], 328 (46), 325 (84), 296 (37), 293 (64), 180 (28). HRMS (FAB⁺): calcd. for [C₂₁H₂₄N₂O₅ + H] 385.1758; found 385.1753.

Methyl 4,5-Dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1H-3,9a-diaza-4a,8-methanobenzo[*a*]cycloocta[*cd*]azulene-6-carboxylate (5): A solution of **16b** (0.15 g, 0.39 mmol) in dichloromethane (24 mL, 0.016 M) was cooled to 0 °C; then, TiCl₄ (0.13 mL, 1.17 mmol) was added dropwise, followed by the addition of triethylamine (0.19 mL, 1.35 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 3 h, and then water (20 mL) was added and the organic phase was separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane, and the organic layers were combined, dried with sodium sulfate, and concentrated in vacuo. Pentacycle **5** was purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate = 4:6 v/v) to give a white solid (0.125 g, 91% yield), m.p. 224–226 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.33–7.28 (m, 2 H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0, 6.1, 1.9 Hz, 1 H), 6.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.64 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1 H), 3.54–3.46 (m, 1 H), 3.44–3.38 (m, 1 H), 3.00–2.97 (m, 2 H), 2.86–2.84 (m, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1 H), 2.64–2.58 (m, 1 H), 2.59 (dd, *J* = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.32 (dddd, *J* = 14.0, 6.7, 3.4, 2.1 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 201.4, 171.2, 169.4, 136.3, 127.4, 125.6, 123.0, 120.2, 118.7, 113.0, 109.0, 58.1, 52.3, 52.2, 47.7, 39.9, 36.1, 35.8, 26.4, 25.9 ppm. IR (KBr): ν̄ = 3207, 2920, 1742, 1712, 1662, 1456, 1214, 737 cm⁻¹. LRMS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 352 (100) [M⁺], 324 (46), 237 (45), 180 (62). HRMS (FAB⁺): calcd. for [C₂₀H₂₀N₂O₄ + H] 353.1496; found 353.1502.

CCDC-956177 (for **5**) and -945619 (for **16b**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Additional synthetic methodologies and ¹H NMR and ¹³C NMR spectra for all new compounds.

Acknowledgments

The authors are grateful for the financial support of the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (project number 131295). R. Patiño, Á. Peña, E. Huerta, H. Rios, L. Velasco, J. Pérez, M. P. Orta, and V. Labastida are thanked for technical support and M. Reyes, D. Otero, and S. Hernández-Ortega for X-ray

crystallography. R.O.T.-O. acknowledges CONACyT for a fellowship (216100).

- [1] D. S. Seigler, *Plant Secondary Metabolism*, 1st ed., Springer, Dordrecht, The Netherlands, **1998**, p. 628–654.
- [2] a) T. S. Kam, K. M. Sim, T. Koyano, M. Toyoshima, M. Hayashi, K. Komiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1693–1696; b) T. S. Kam, K. M. Sim, T. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5409–5412; c) T. S. Kam, K. M. Sim, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1027–1032; d) T. S. Kam, K. M. Sim, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 669–672; e) T. S. Kam, H. S. Pang, T. M. Lim, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1292–1297; f) T. S. Kam, H. S. Pang, Y. M. Choo, K. Komiyama, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 646–656; g) K. H. Lim, N. F. Thomas, Z. Abdullah, T. S. Kam, *Phytochemistry* **2009**, *70*, 424–429.
- [3] H. B. Nielsen, A. Hazell, R. Hazell, F. Ghia, K. B. G. Torrsell, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1729–1735.
- [4] T. S. Kam, K. M. Sim, *Heterocycles* **2001**, *55*, 2405–2412.
- [5] T. S. Kam, K. M. Sim, T. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2733–2736.
- [6] T. S. Kam, K. M. Sim, H. S. Pang, T. Koyano, M. Hayashi, K. Komiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4487–4489.
- [7] a) v. S. Mahboobi, T. Burgemeister, F. Kastner, *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 29–38; b) J. Magolan, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561–4564; c) P. E. Reyes-Gutiérrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388–1396.
- [8] K. Sapeta, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081–2084.
- [9] Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, 2316–2317.
- [10] M. Huckstep, R. J. K. Taylor, M. P. L. Caton, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 881–882.
- [11] a) A. Erkkilä, P. M. Pihko, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538–2541; b) A. Erkkilä, P. M. Pihko, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205–4216.
- [12] The 1,4- and 1,2-addition sequence was performed with dimethyl 2-methylenepentanedioate, analogous to **8**, as in our previous paper. This afforded the corresponding tricyclic pyridoindole in ca. 85% yield; however, the subsequent cyclizations did not occur. A possible reason for this result is that the reaction sites are held too far apart by the rigidity of ring D, which possesses three sp²-hybridized atoms.
- [13] For further information, see the Supporting Information.
- [14] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724–725.
- [15] H. Achenbach, B. Duthorn, R. Waibel, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1159–1164.
- [16] K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069–1084.
- [17] J. A. Marshall, H. Faubl, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 948–955.
- [18] P. Chen, L. Cao, W. Tian, X. Wang, C. Li, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8436–8438.
- [19] J. Deng, B. Zhu, Z. Lu, H. Yu, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920–923.
- [20] a) Y. Yoshida, R. Hayashi, H. Simihara, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727–8730; b) T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854–2855; c) A. Iida, S. Nakazawa, T. Okabayashi, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215–5218; d) H. Nakatsuji, H. Nishikado, K. Ueno, Y. Tanabe, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258–4261; e) J. J. Li, *Name Reactions for Carbocyclic Ring Formations*, 1st ed., Wiley, Hoboken, **2010**, p. 99–103; f) a review of the utility of the TiCl₄-NR₃ reagent system in condensation reactions and other processes is given, in: M. Periasamy, *ARKI-VOC (Gainesville, FL, U.S.)* **2002**, 151–166.

Received: September 11, 2013

Published Online: November 22, 2013