



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

Máster en Química y Desarrollo Sostenible

Aproximación a la síntesis de alcaloides eritrianos a través de reacciones en cascada libres de metal

Química Orgánica

Trabajo fin de máster

Sara Espina García

Índice

| | |
|---|----|
| Abreviaturas | 4 |
| Resumen | 6 |
| 1. Introducción | 7 |
| 1.1. Alcaloides eritrianos | 7 |
| 1.1.1. <i>Generalidades</i> | 7 |
| 1.1.2. <i>Métodos generales de síntesis de alcaloides eritrianos</i> | 8 |
| 1.2. Métodos sintéticos con formación del enlace C₅-C₁₃ | 10 |
| 1.2.1. <i>Desaromatización arilativa intramolecular catalizada por Pd (0)</i> | 10 |
| 1.2.2. <i>Reacción de triple cascada</i> | 12 |
| 1.2.3. <i>Reacción asimétrica en cascada catalítica</i> | 14 |
| 1.3. Métodos sintéticos con formación del enlace C₁₁-C₁₂ | 15 |
| 1.3.1. <i>Reacción de cicloadición [2+2]/ reacción de Pummerer</i> | 15 |
| 1.3.2. <i>Reacción de adición intramolecular de Michael seguida de una reacción de Pummerer</i> 16 | 16 |
| 1.4. Antecedentes en nuestro grupo de investigación | 18 |
| 1.4.1. <i>Introducción general a las N-sulfonilhidrazonas</i> | 18 |
| 1.4.2. <i>N-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal</i> | 19 |
| 1.4.3. <i>N-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado sin catálisis metálica</i> | 20 |
| 1.4.4. <i>Difuncionalización geminal de diazo compuestos con ácidos borónicos</i> | 22 |
| 2. Objetivo y consideraciones generales | 25 |
| 3. Discusión de resultados | 27 |
| 3.1. Análisis retrosintético de la aproximación al esqueleto tetracíclico | 27 |
| 3.2. Síntesis de los productos de partida | 29 |
| 3.2.1. <i>Síntesis de la γ-azido-N-tosilhidrazona</i> | 29 |
| 3.3. Reacción de acoplamiento reductivo entre la N-tosilhidrazona y el ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (17) | 32 |
| 3.4. Reacción de acoplamiento reductivo entre la N-tosilhidrazona y el ácido (3-metoxifenil)borónico (26) | 38 |
| 4. Parte experimental | 40 |
| 4.1. Generalidades | 40 |
| 4.1.1. <i>Condiciones de trabajo</i> | 40 |
| 4.1.2. <i>Disolventes y reactivos</i> | 40 |
| 4.1.3. <i>Técnicas instrumentales</i> | 41 |
| 4.2. Procedimientos experimentales | 42 |
| 4.2.1. <i>Síntesis de 2-(2-oxociclohexil)acetonitrilo (10)</i> | 42 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 4.2.2. | <i>Síntesis de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il acetoniitrilo (11)</i> | 43 |
| 4.2.3. | <i>Síntesis de 2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-6-il)etan-1-amina (12)</i> | 44 |
| 4.2.4. | <i>Síntesis de 6-(2-azidoetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (13)</i> | 45 |
| 4.2.5. | <i>Síntesis de 2-(2-azidoetil ciclohexan-1-ona (6))</i> | 46 |
| 4.2.6. | <i>Síntesis de (E)-N'-(2-(2-azidoetil ciclohexiliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (4)</i> | 47 |
| 4.2.7. | <i>Síntesis de 7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol (18)</i> | 48 |
| 4.2.8. | <i>Síntesis de 7a-(3-metoxifenil)octahidro-1H-indol (27)</i> | 49 |
| 4.2.9. | <i>Síntesis de 2-(7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (25)</i> 50 | |
| 4.2.10. | <i>Síntesis de 2-(7a-(3-metoxifenil)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (28)</i> | 51 |
| 4.2.11. | <i>Síntesis de 12-hydroxy-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-9(8H)-one (29) y 12-methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-9(8H)-one (30)</i> | 52 |
| 5. | Conclusiones | 55 |
| 6. | Espectros | 56 |
| 6.1. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 10 | 56 |
| 6.2. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 11 | 57 |
| 6.3. | Espectro de ¹H-RMN del compuesto 12 | 58 |
| 6.4. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 13 | 59 |
| 6.5. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 6 | 60 |
| 6.6. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 4 | 61 |
| 6.7. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 18 | 62 |
| 6.8. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 27 | 63 |
| 6.9. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 25 | 64 |
| 6.10. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 28 | 65 |
| 6.11. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 29 | 66 |
| 6.12. | Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del compuesto 30 | 67 |

Abreviaturas

AcOEt: acetato de etilo

B-S: Bamford-Stevens

°C: grados centígrados

eq: equivalentes

δ : desplazamiento químico

d: doblete

dd: doble doblete

ddd: doble doblete de dobletes

dt: doble triplete

DCM: diclorometano

h: horas

Hz: hercios

Hex: hexano

J: constante de acoplamiento

m: multiplete

MW: microondas

mmol: milimol

ppm: partes por millón

PCC: clorocromato de piridinio

q: cuatriplete

RMN: resonancia magnética nuclear

s: singulete

T: temperatura

THF: tetrahidrofurano

TFAA: anhídrido trifluoroacético

t: tiempo/ triplete

TLC: cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)

UV: ultravioleta

Resumen

En esta memoria se describe una aproximación a la síntesis de derivados de alcaloides eritrianos a través de una secuencia de reacciones libres de metal.

Para una mejor comprensión del trabajo realizado, la memoria se estructura en las siguientes partes: introducción, objetivos, discusión de resultados, parte experimental, conclusiones y espectros.

En primer lugar, se hace una introducción sobre los derivados de los alcaloides eritrianos. En la introducción, se describen sus características más generales, como su estructura química, su interés biológico y algunas de las rutas sintéticas que se han llevado a cabo para la síntesis de estos compuestos.

A continuación, y teniendo en cuenta los antecedentes de nuestro grupo de investigación, se especifica el objetivo principal que se persigue en esta Memoria de Fin de Máster, y que consiste en sintetizar el esqueleto tetracíclico de los alcaloides eritrianos por reacción de acoplamiento reductivo libre de metal entre γ -azido-*N*-tosilhidrazona y ácidos borónicos.

En el apartado de discusión de resultados se recoge la secuencia sintética propuesta, así como la interpretación de los datos obtenidos.

En la parte experimental, se describen los procedimientos seguidos en el proceso sintético y se presentan los datos de la caracterización de los productos obtenidos.

Por último, se exponen las conclusiones sobre el trabajo realizado.

1. Introducción

1.1. Alcaloides eritranos

1.1.1. Generalidades

Los alcaloides eritranos (o alcaloides de la eritrina) y homoeritranos son sistemas tetracíclicos de 6-5-6-n miembros y 6-5-7-n miembros (A-B-C-D), respectivamente, que forman una gran familia de productos naturales (Figura 1).¹ Estos alcaloides se aíslan de las hojas de la planta *Erythrina indica Lam*², que se encuentran al sur de la India y se utilizan en la medicina tradicional como diurético³. La característica más importante de los alcaloides de la eritrina es su estructura única de espiroamina tetracíclica. La mayoría de las especies que contienen este esqueleto poseen diversos efectos biológicos que las caracterizan, como, por ejemplo, actividades curativas e hipnóticas, efectos farmacológicos, como sedantes, hipotensores, depresores del sistema nervioso central (SNC) y bloqueantes neuromusculares.

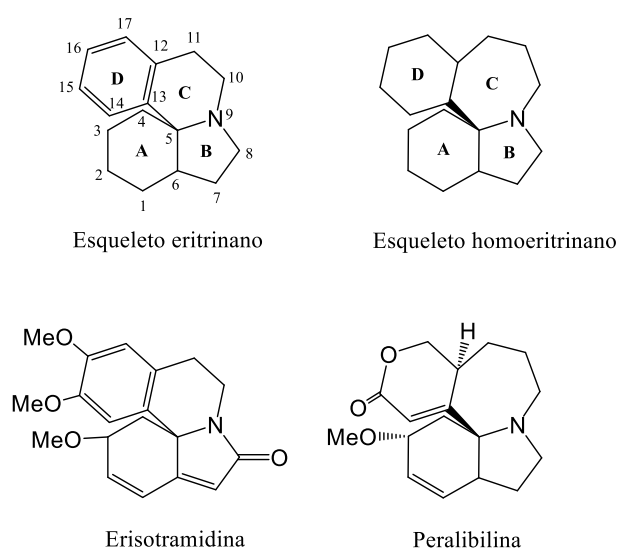


Figura 1. Alcaloides naturales de la eritrina.

¹ S. Gao, Y. Q. Tu, X. Hu, S. Wang, R. Hua, Y. Jiang, Y. Zhao, X. Fan, S. Zhang, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2373-2376.

² K. Ito, H. Furakawa, H. Tanaka, *Chem. Commun.*, **1970**, 1076-1077.

³ M. Jesupillai, S. Jasmine, M. Palanivelu, *Int. J. Green Pharm.*, **2008**, 218-219.

1.1.2. Métodos generales de síntesis de alcaloides eritranos

Debido a la interesante estructura tetracíclica de estos compuestos y a su extensa actividad biológica, estos dos grupos de alcaloides resultan ser dianas atractivas para los químicos orgánicos sintéticos por lo que han sido ampliamente estudiados a lo largo de los años, permitiendo el desarrollo de nuevas estrategias y nuevos métodos sintéticos.⁴ Los métodos de síntesis de los alcaloides aromáticos derivados de los eritranos se basan principalmente en dos estrategias de acuerdo al último enlace formado que lleva a la construcción del sistema tetracíclico A-D. En general, estas estrategias sintéticas se pueden dividir en dos grupos:

1. Construcción del esqueleto eritranano mediante la formación del enlace C₅-C₁₃. Se trata de metodologías sintéticas en las que la construcción del sistema tetracíclico finaliza con la formación del heterociclo C uniendo las posiciones C₅-C₁₃ (Figura 2). Algunos de los ejemplos que comentaremos son:
 - Desaromatización arilativa intramolecular catalizada por Pd (0)
 - Reacción de triple cascada (reacción de Pummerer / Diels-Alder/ ciclación del ion *N*-aciliminio)
 - Reacción estereoselectiva asimétrica en cascada catalítica

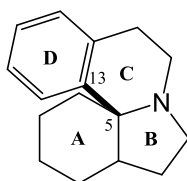


Figura 2. Formación del enlace C₅-C₁₃

2. Construcción del esqueleto eritranano mediante la formación del enlace C₁₁-C₁₂. En este caso, la construcción del sistema tetracíclico finaliza con la formación del

⁴ L. Zhen, S. Tong, J. Zhu, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 13211-13219.

heterociclo C uniendo las posiciones C₁₁-C₁₂ (Figura 3). Algunos de estos ejemplos son:

- Reacción de cicloadición [2+2] seguida de una reacción de Pummerer
- Reacción de adición intramolecular de Michael seguida de una reacción de Pummerer

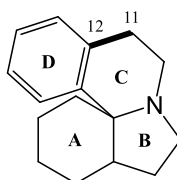


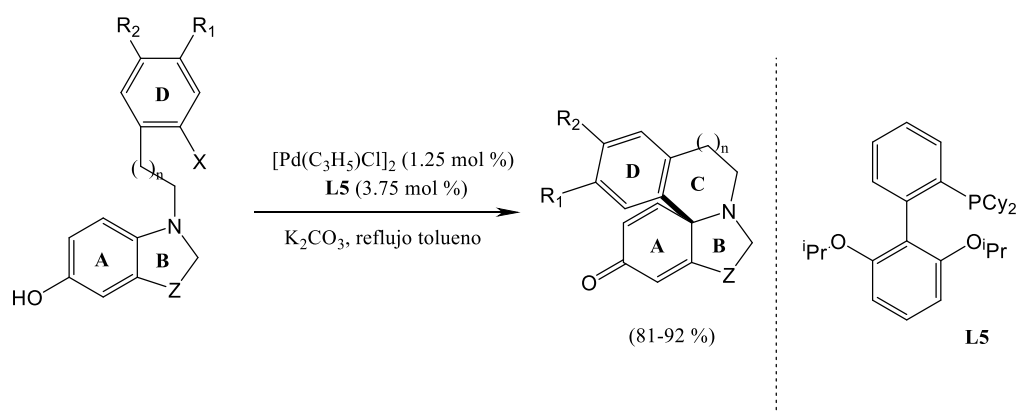
Figura 3. Formación del enlace C₁₁-C₁₂

1.2. Métodos sintéticos con formación del enlace C₅-C₁₃

1.2.1. Desaromatización arilativa intramolecular catalizada por Pd (0)

La desaromatización del fenol y sus derivados catalizada por metales de transición podría producir intermedios altamente reactivos, dando lugar a reacciones de ciclación intramolecular. Así, en el año 2011, Buchwald y colaboradores desarrollaron una desaromatización intramolecular arilativa catalizada por Pd (0) para obtener espirociclohexadienonas con excelentes rendimientos.⁵

Esta metodología ha sido aplicada exitosamente por el grupo del profesor You en una ruta sintética de derivados eritranos con excelentes rendimientos.⁶ (Esquema 1)



Esquema 1. Reacción de acoplamiento arilativo intramolecular catalizada por Pd.

La reacción se lleva a cabo en presencia de 1.25% moles de $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ y 3.75% moles de RuPhos (L5) mostrando una amplia generalidad de sustratos, ofreciendo así una ruta sintética con notables rendimientos (81-92 %). Por ejemplo, los sustratos que contienen diferentes halógenos dieron los productos deseados con excelentes rendimientos, (X = Cl, 85%; X = Br, 90%; X = I, 90%). Además, los bromuros de arilo sustituidos que llevan tanto grupos dadores como aceptores de

⁵ S. Rousseaux, J. García-Fortanet, M. A. Del Aguila Sanchez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9282-9285.

⁶ R.-Q. Xu, Q. Gu, W.-T. Wu, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15469-15471.

electrones dan lugar a productos arilativos con rendimientos de moderados a excelentes (68 al 92%). Por otra parte, los compuestos que llevan sustituyentes adicionales en el anillo B, proporcionaron los productos de arilación con buenos rendimientos (81% y 88%).

Cabe destacar que el Pd es uno de los metales más versátiles en síntesis orgánica, que se puede usar en cantidades catalíticas y las condiciones de reacción son compatibles con una gran variedad de grupos funcionales. Además, una de las principales ventajas de este método de síntesis es que se puede evitar frecuentemente las tediosas etapas de protección y desprotección permitiendo construir con gran eficacia moléculas con elevada complejidad estructural a partir de productos de partida accesibles y en condiciones de reacción moderadas.⁷ Por otra parte, uno de los inconvenientes más característicos del empleo de catalizadores derivados de metales de transición es su coste.

⁷ J. G. D. Vasconcellos, Tesis doctoral Universidad de Vigo, **2015**.

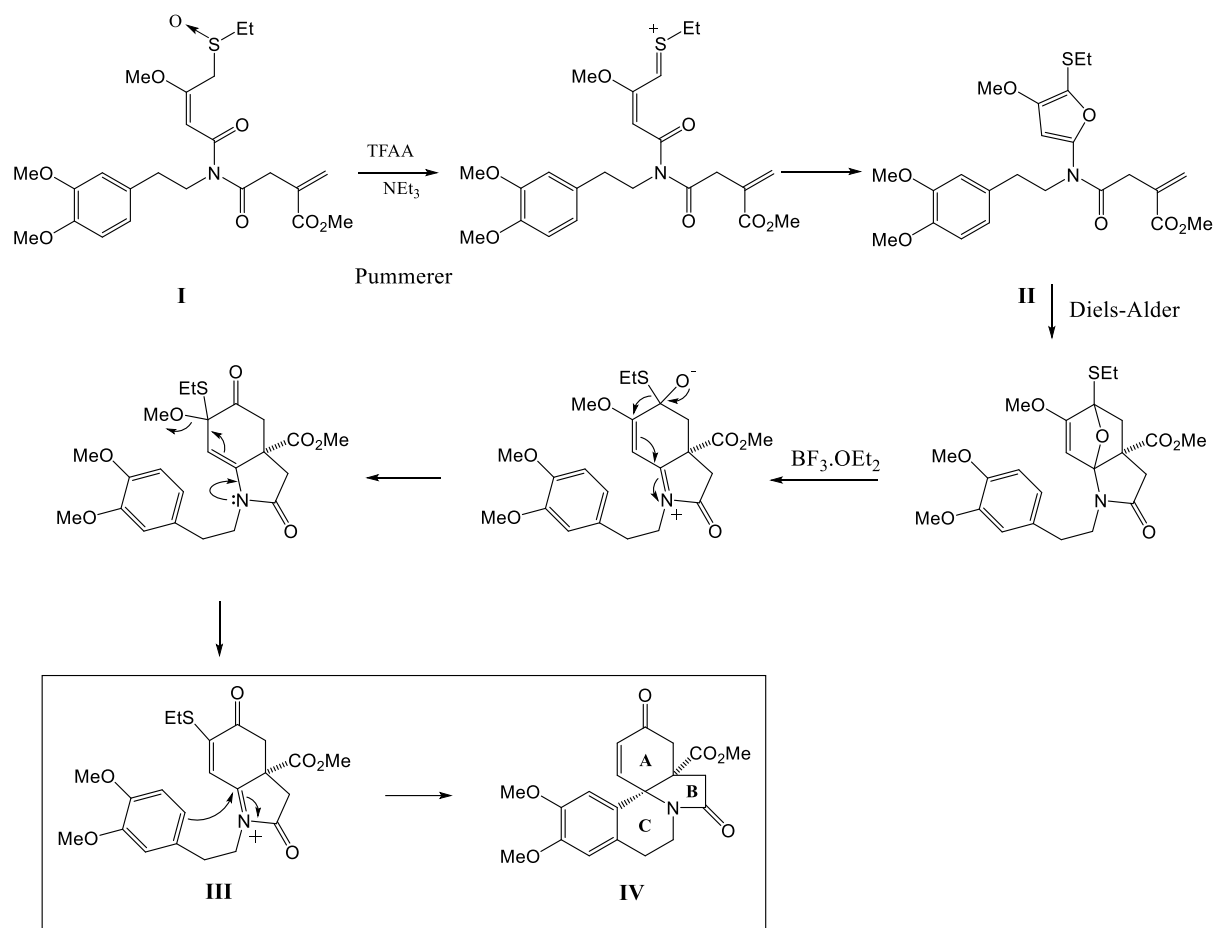
1.2.2. Reacción de triple cascada

Los procesos en cascada pertenecen a una familia de reacciones con gran importancia en la química orgánica sintética actual, ya que permite la formación regio y estereo-controlada de varios enlaces C-C en un solo paso.

En este método sintético desarrollado por el grupo de Padwa, se combinan tres tipos de reacciones: reacción de Pummerer, reacción de Diels-Alder y formación del ión *N*-aciliminio, seguido de una reacción de ciclación de Mannich. De modo que, la combinación de estas reacciones permite la síntesis rápida y estereo-controlada de una variedad de productos azapolicíclicos.⁸

Como se describe en el Esquema 2, el primer paso de la secuencia sintética consiste en una reacción de Pummerer, mediante la cual un alquil sulfóxido (**I**) se reorganiza a un intermedio α -amidofurano (**II**) en presencia de anhídrido trifluoroacético (TFAA). A continuación, tiene lugar una reacción intramolecular de Diels-Alder seguida de una reacción de apertura de anillo en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$, produciéndose así el ión clave *N*-aciliminio (**III**), el cual tras un proceso de espirociclación estereoselectiva conduce a los derivados de alcaloides eritranos (**IV**) con buenos rendimientos (83 %). De modo que, la reacción en cascada es un método eficiente para la síntesis de estos compuestos, donde el esqueleto espirocíclico ABC se ensambla en un solo paso de reacción desde el intermedio **II**, siendo el paso clave la generación del ión *N*-aciliminio (**III**).

⁸ A. Padwa, R. Henning, C. O. Kappe, T. S. Reger, *Org. Chem.* **1998**, *63*, 1144-1155.



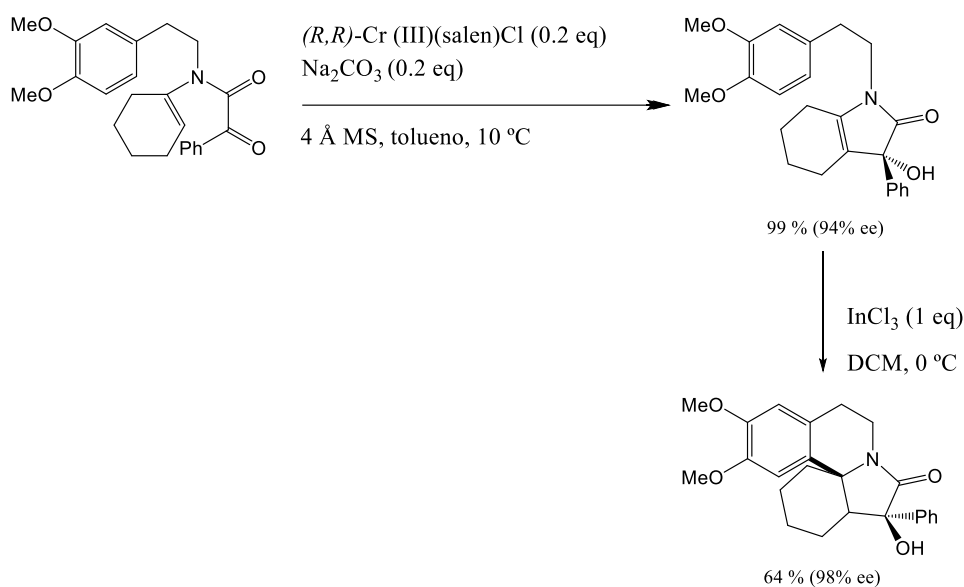
Esquema 2. Reacción de triple cascada: reacción de Pummerer, Diels-Alder y ciclación de Manich.

En la bibliografía se encuentran descritos numerosos enfoques sintéticos para la formación del esqueleto tetracíclico de los derivados eritranos, donde el paso clave en todos ellos es la formación del ión *N*-aciliminio intermedio. En general, las reacciones de formación de enlaces C-C que involucran iones de *N*-aciliminio juegan un papel importante en la síntesis de alcaloides y heterociclos de nitrógeno.⁹

⁹ L. F. Tietze, N. Tölle, C. Noll, *Synlett*, **2008**, 4, 525-528.

1.2.3. Reacción asimétrica en cascada catalítica

Recientemente, el grupo del profesor Li Zhen ha desarrollado un nuevo y eficiente método de síntesis en dos pasos para la construcción del esqueleto de los alcaloides eritranos mediante una reacción asimétrica catalítica en cascada a partir de enamidas terciarias derivadas de la ciclohexanona.⁴ (Esquema 3)



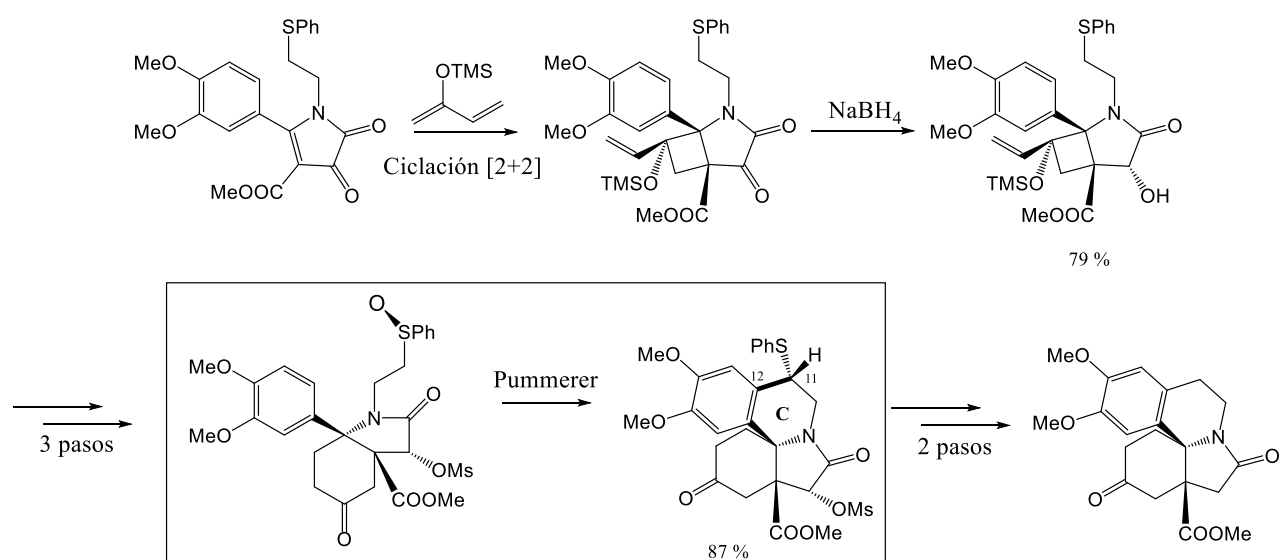
Esquema 3. Reacción asimétrica en cascada catalítica.

Para ello, se lleva a cabo una ciclación intramolecular enantioselectiva de enamidas terciarias a carbonilos de cetona catalizada por Cr (III) seguido de una ciclación de Pictet-Spengler, promovida por el ácido de Lewis InCl_3 , dando lugar a derivados de los alcaloides eritranos con rendimientos moderados y excelente enantioselectividad y diastereoselectividad.

1.3. Métodos sintéticos con formación del enlace C₁₁-C₁₂

1.3.1. Reacción de cicloadición [2+2]/ reacción de Pummerer

Al final de los años 90, Tsuda y su grupo de investigación desarrollaron otro método de síntesis para los alcaloides eritranos, con la formación del anillo C por formación del enlace C₁₁-C₁₂ como último paso de construcción del sistema tetracíclico.¹⁰ En primer lugar, la reacción consiste en una reacción de fotocicloadición [2+2] seguida de una ciclación electrofílica intramolecular mediada por sulfóxido (reacción de Pummerer).



Esquema 4. Reacción de cicloadición [2+2] seguida de una reacción de Pummerer.

Como se describe en el Esquema 4, el primer paso de la reacción sintética consistió en la fotocicloadición [2+2] que procedió suavemente a 0 °C de manera regio y estereoselectiva para producir el vinilciclobutano como único producto, con un rendimiento del 79%. A continuación, tras varios pasos intermedios de reacción, se lleva a cabo una reacción de Pummerer, mediante la cual el

¹⁰ J. Toda, Y. Niimura, K. Takeda, T. Sano, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46 (6), 906-912.

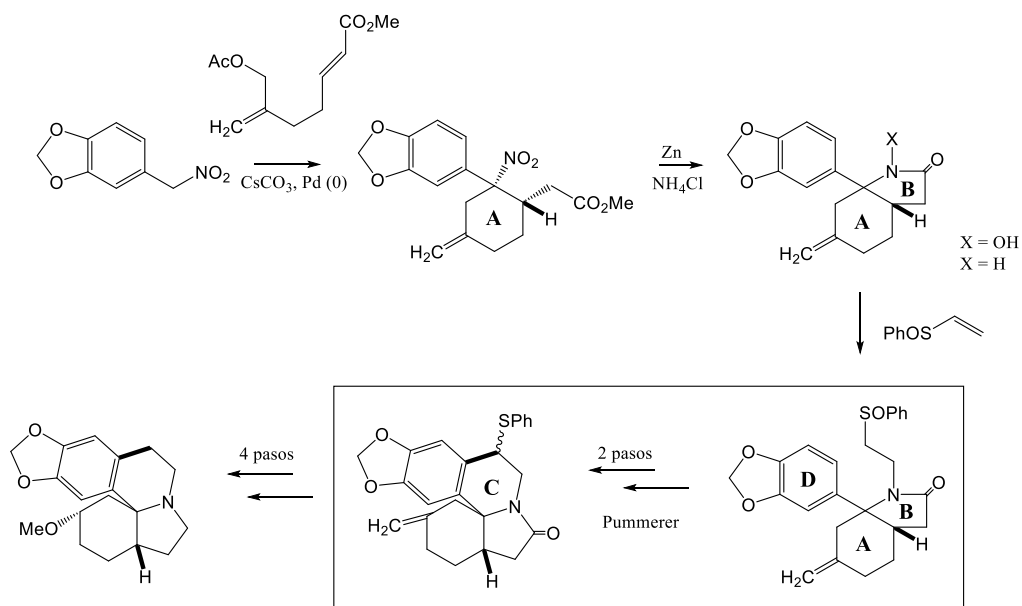
sulfóxido fue tratado con TFAA en DCM a temperatura ambiente, dando lugar al producto ciclado con un rendimiento del 87 %. De manera que se desarrolló un método sintético regio y estereoselectivo utilizando como paso clave la ciclación electrofílica intramolecular mediada por sulfóxido.

Sin embargo, este método de síntesis no es muy eficiente ya que el producto final se sintetiza en 8 pasos de reacción a partir de *N*- (2-feniltioetil) dioxopirrolina.

1.3.2. Reacción de adición intramolecular de Michael seguida de una reacción de Pummerer

En 2001, Desmaële y colaboradores desarrollaron un nuevo método sintético para la construcción del esqueleto eritriano mediante la formación del enlace C₁₁-C₁₂.¹¹ Para ello, como se muestra en el Esquema 5, se lleva a cabo una secuencia domino que consiste en una reacción de alquilación del complejo alilpaladio seguido de una adición intramolecular de Michael para la formación del ciclo A. Esta reacción es particularmente atractiva, ya que se forman dos enlaces C-C y dos estereocentros en un solo paso. A continuación, una ciclación intramolecular del grupo amino conduce a la formación del heterociclo B.

¹¹ C. Jousse-Karinthi, C. Riche, A. Chiaroni, D. Desmaële, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3631-3640.



Esquema 5. Reacción de adición intramolecular de Michael seguida de una reacción de Pummerer.

Como en el caso anteriormente comentado, la característica más notable de esta estrategia fue la elaboración del anillo C a partir del compuesto que contiene la unidad ABD, mediante la adición de Michael de vinil fenil sulfóxido seguida de la ciclación de Pummerer, obteniéndose así el compuesto tetracíclico.

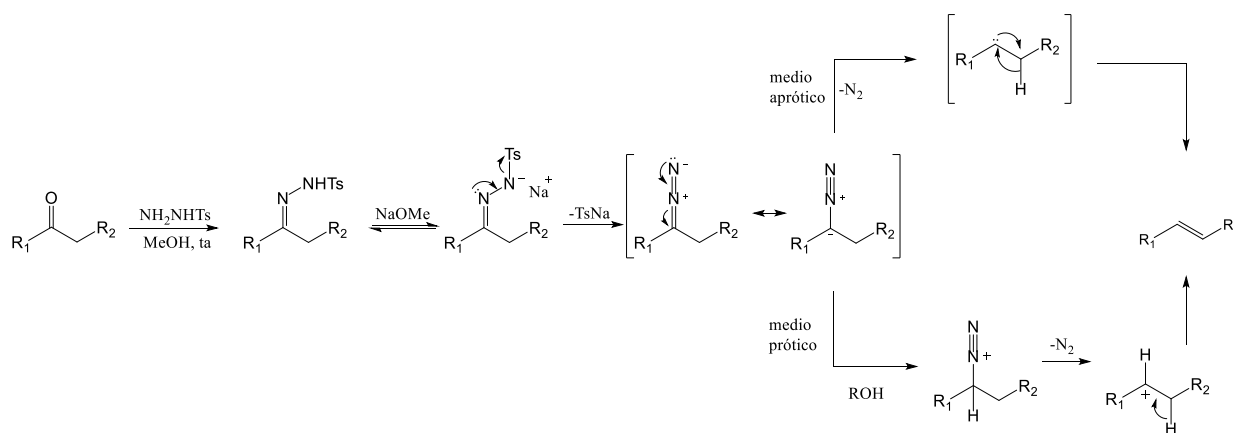
De modo que, se ha desarrollado una ruta sintética de 10 pasos. La construcción del esqueleto tetracíclico se logró mediante la elaboración del anillo C mediante ciclación tipo Pummerer, seguida de la introducción del grupo metoxi.

1.4. Antecedentes en nuestro grupo de investigación

1.4.1. Introducción general a las *N*-sulfonilhidrazonas

Las *N*-sulfonilhidrazonas han sido empleadas como intermedios en un gran número de transformaciones en síntesis orgánica, debido a su amplia versatilidad. A partir de ellas, bajo diferentes condiciones de reacción, experimentan la pérdida del grupo sulfonilo generándose diazocompuestos, los cuales son intermedios muy útiles en síntesis orgánica. Además, estos compuestos, participan en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, así como en transformaciones libres de metal.¹²

El empleo de las *N*-tosilhidrazonas como intermedios en química comienza en 1952 cuando los profesores Bamford y Stevens (B-S) desarrollaron por primera vez una ruta sintética sencilla para generar alquenos por descomposición de *N*-sulfonilhidrazonas.¹³ (Esquema 6)



Esquema 6. Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens.

¹² V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10926-10940.

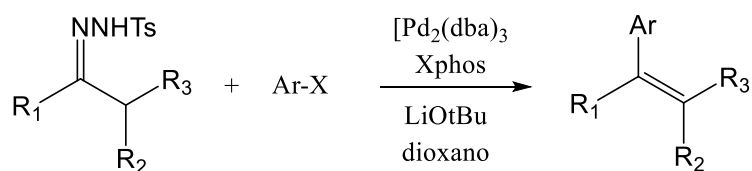
¹³ W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4735-4740.

La reacción de B-S se ha aplicado de forma habitual para transformar compuestos carbonílicos en alquenos, constituyendo uno de los procedimientos más utilizados de desoxigenación de carbonilos en la síntesis de productos naturales.¹⁴

1.4.2. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal

Cincuenta años más tarde, a partir del año 2000, la química descrita por el profesor Aggarwal sobre el empleo de tosilhidrazonas como precursoras de la formación in situ de diazocompuestos, revivió el interés de estos compuestos, utilizándolos como intermedios de diferentes reacciones catalizadas por metales de transición.¹⁵

En el año 2007, nuestro grupo de investigación llevo a cabo el descubrimiento de una nueva reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd en la cual la *N*-tosilhidrazona participa como nucleófilo mediante la generación in situ de un diazo compuesto como intermedio de reacción.¹⁶



Esquema 7. Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd.

¹⁴ B. M. Trost, R. I. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10094-10105.

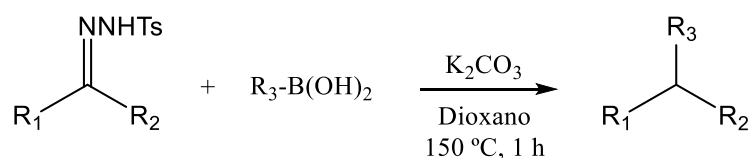
¹⁵ J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. De Vicente, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1479-1492.

¹⁶ J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 5687-5590.

1.4.3. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado sin catálisis metálica

Por otra parte, las reacciones de *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal están en auge en estos últimos años. Una de las principales razones es su carácter de sostenibilidad, lo que llamamos "química verde", por lo que las reacciones libres de catalizadores metálicos pueden resultar muy versátiles para la síntesis de productos farmacéuticos.¹⁷

En el año 2009, nuestro grupo de investigación descubrió una nueva reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con ácidos borónicos en ausencia de catalizadores metálicos, que transcurre de forma muy eficiente, general y en condiciones muy simples calentando ambos reactivos en presencia de una base.¹⁸ (Esquema 8)

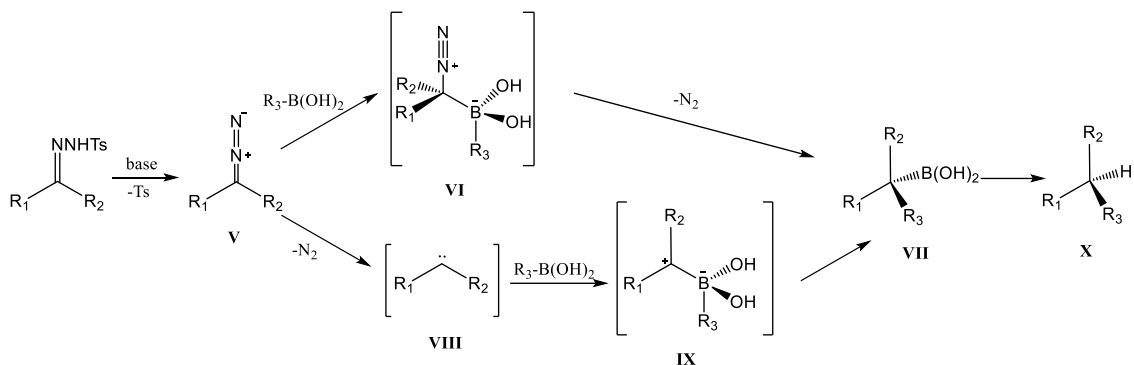


Esquema 8. Reacción de acoplamiento reductor con ácidos borónicos.

Un posible mecanismo para esta reacción es el propuesto en el Esquema 9. En primer lugar, se forma un diazocompuesto (**V**), el cual podría reaccionar con un ácido borónico para dar lugar al boronato intermedio (**VI**), que tras la pérdida de nitrógeno, da lugar al ácido borónico correspondiente (**VII**). La formación de este compuesto también podría ser explicada por medio de un mecanismo disociativo en donde se genera un carbeno (**VIII**) por pérdida de nitrógeno bajo las condiciones térmicas empleadas. Este carbeno reacciona con el ácido borónico para dar un intermedio zwitteriónico (**IX**). Por último, el proceso de protodeboronación conduciría al producto final (**X**).

¹⁷ C.-L. Sunz, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 9219-9280.

¹⁸ J. Barluenga, M. Tomas-Gamasa, F. Aznar, C. Valdes, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 494-499.



Esquema 9. Mecanismo de acoplamiento reductivo de *N*-tosilhidrazonas con ácidos borónicos.

Este método sintético es una reacción muy útil de formación de enlaces C-C que ha encontrado una amplia aplicación y utilidad en la química orgánica sintética. A pesar de la gran cantidad de métodos disponibles, factores como la alta selectividad, disponibilidad de materiales de partida, tolerancia de grupos funcionales, sostenibilidad ambiental y economía atómica están en constante demanda. Por lo que, los procesos eficientes que no requieren un catalizador metálico son de extraordinario interés.¹⁹

En los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha centrado en el empleo de ácidos borónicos en diversas transformaciones sintéticas debido a su gran estabilidad y accesibilidad, su baja toxicidad y su gran tolerancia a otros grupos funcionales.²⁰

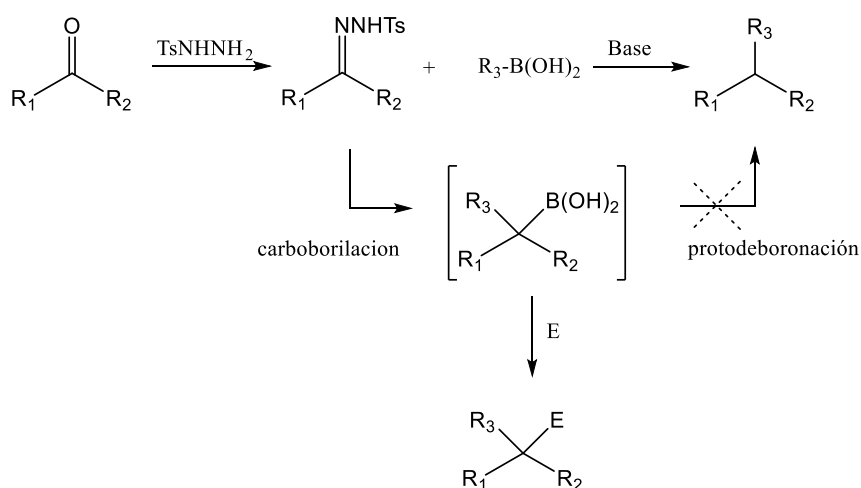
¹⁹ M. Paraja, M. Plaza, C. Valdés, *Synlett*, **2017**, 28, 2373-2389.

²⁰ M. C. Perez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 5953.

1.4.4. Difuncionalización geminal de diazo compuestos con ácidos borónicos

Como se ha comentado anteriormente, la reacción llevada a cabo con *N*-tosilhidrazonas derivadas tanto de aldehídos o cetonas enolizables con ácidos borónicos en ausencia de metales conduce al correspondiente producto de acoplamiento reductivo. Las condiciones de reacción son realmente simples y presentan una gran generalidad tanto en los sustituyentes de la *N*-tosilhidrazona como en los de los ácidos borónicos. El paso clave en estas reacciones es la carboborilación geminal de un diazo compuesto para generar un ácido borónico homologado, el cual sufre una espontánea protodeboronación bajo las condiciones de reacción obteniéndose el producto de acoplamiento reductivo con formación de un enlace Csp³-C y Csp³-H sobre el mismo átomo de carbono. (Esquema 10)

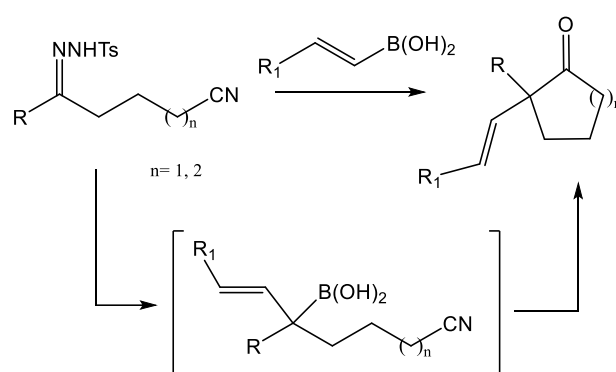
Teniendo esto en cuenta, si el paso de protodeboronación pudiera ser evitado, el ácido borónico intermedio podría ser sometido a una reacción posterior con un electrófilo, y de este modo se podría producir una doble funcionalización sobre el mismo átomo de carbono de una forma totalmente directa que conduciría a la síntesis de un estereocentro cuaternario con cuatro enlaces C-C.²¹



Esquema 10. Estrategia en la reacción de acoplamiento reductivo con ácidos borónicos

²¹ C. Battilocchio, F. Feist, A. Hafner, M. Simon, D. M. Allwood, D. C. Blakemore, S. V. Ley, *Nat. Chem.* **2016**, 8, 360-367.

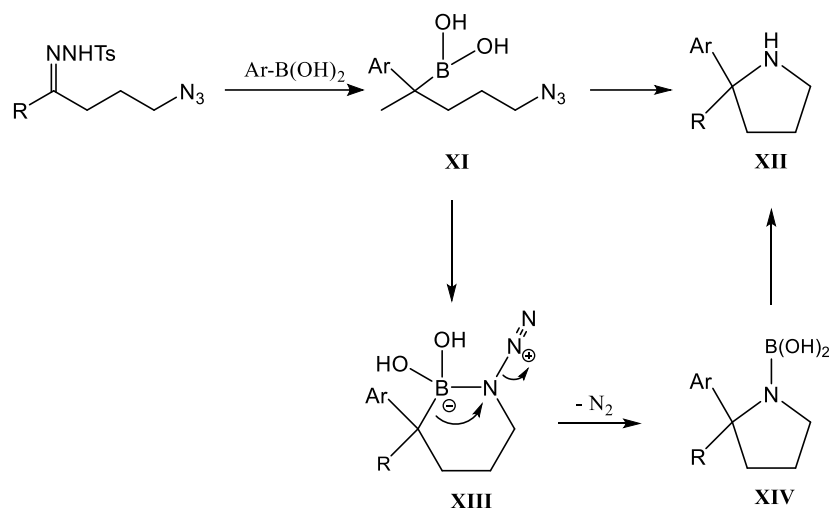
Recientemente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un proceso domino de formación consecutiva de enlaces C-C/C-C con la introducción de una función electrófila (CN) en la cadena lateral de la *N*-tosilhidrazona. De esta manera, el ataque nucleófilo del intermedio alilborónico se produce de forma intramolecular al grupo electrófilo, en este caso, el grupo ciano, obteniéndose las correspondientes ciclopentanonas o ciclohexanonas con un estereocentro cuaternario con cuatro enlaces C-C.²² (Esquema 11)



Esquema 11. Ciclación en cascada con formación de un estereocentro cuaternario.

Para ampliar el concepto de este proceso de ciclación en cascada con la incorporación de una función electrófila en la cadena lateral de la *N*-tosilhidrazona, decidimos explorar la posibilidad de desarrollar una secuencia sintética para la creación de enlaces C-C/C-N sobre el mismo átomo de carbono. Dicha secuencia permitiría la síntesis de sistemas heterocíclicos saturados nitrogenados. El principal objetivo consistió en encontrar una función nitrogenada que no reaccionara con el ácido borónico de forma intermolecular, pero sí que lo hiciera de forma intramolecular. De esta manera como se muestra en el Esquema 12, se eligieron las azidas como agente de aminación electrófilo.

²² M. Plaza, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 12061.



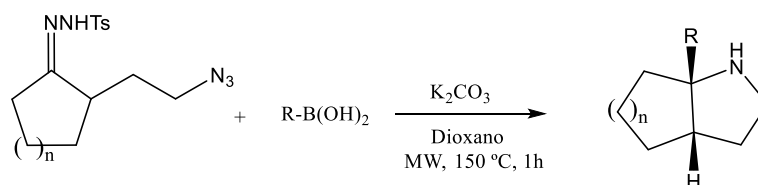
Esquema 12. Ciclación en cascada de γ -azidas-*N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos

El mecanismo propuesto para este proceso en cascada implica en primer lugar la carboborilación geminal para generar un ácido borónico (**XI**). Una vez generada la molécula **XI**, la azida se coordina con el centro de boro formándose el correspondiente boronato (**XIII**). Este complejo sufre una migración 1,2 del sustituyente del carbono terciario, con formación del enlace C-N. Posteriormente, se libera una molécula de nitrógeno formándose así la molécula (**XIV**), que proporciona la pirrolidina correspondiente **XII** al hidrolizarse.²³

²³ L. Florentino, L. López, R. Barroso, M.-P. Cabal, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1273-1280.

2. Objetivo y consideraciones generales

Siguiendo con el estudio de las reacciones de acoplamiento reductivo de los derivados de γ -azido-*N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos, nos propusimos el estudio de la diastereoselectividad del proceso y para ello decidimos emplear *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas cíclicas en las que ya existe un estereocentro presente en la molécula. El proceso resultó ser altamente diastereoselectivo dando lugar a los correspondientes productos bicíclicos *cis*-fusionados derivados del octahidro-1*H*-indoles como se muestra en el Esquema 13.²³



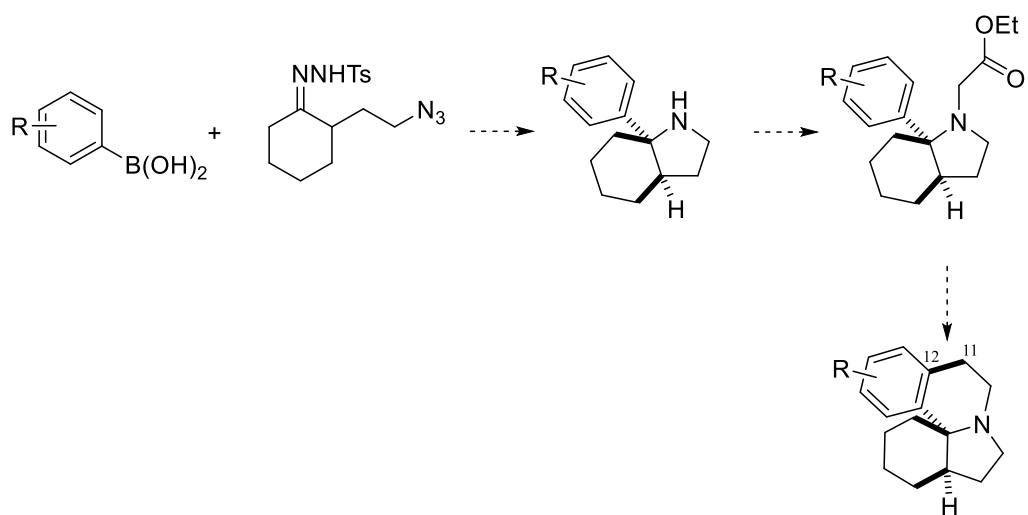
Esquema 13. Síntesis de derivados bicíclicos empleando *N*-tosilhidrazonas cíclicas.

Por otra parte, la subestructura de biciclo octahidro-1*H*-indol, se encuentra presente en moléculas con actividad biológica derivadas de alcaloides naturales tales como los derivados de eritranos, ²⁴ en particular, algunos de estos aril derivados han sido empleados en la síntesis de este tipo de compuestos.²⁵

Por lo que, siguiendo esta línea de investigación, nos propusimos como objetivo de esta memoria la síntesis de derivados de eritranos, empleando como estrategia nuestra reacción de acoplamiento reductivo entre γ -azido-*N*-tosilhidrazonas derivadas de la ciclohexanona y ácidos arilborónicos como se representa en el Esquema 14.

²⁴ F. Crestey, A. A. Jensen, M. Borch, J. T. Andreasen, J. Andersen, T. Balle, J. L. Kristensen, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9673-9682.

²⁵ E. Reimann, C. Ettmayr, K. Polborn, *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 557-579.



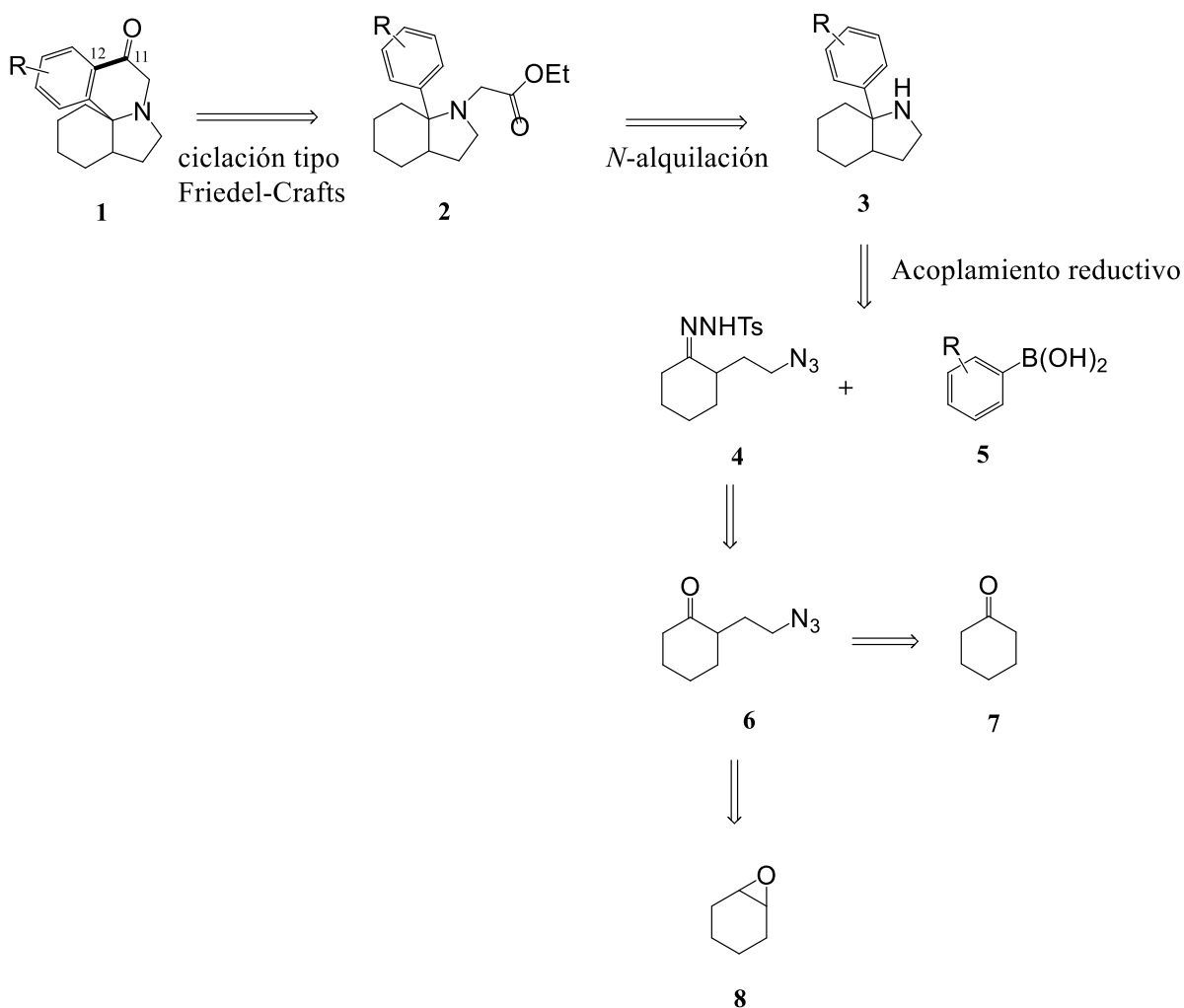
Esquema 14. Aproximación general al esqueleto tetracíclico de los derivados eritranos.

Esta metodología podría representar una aproximación convergente para la síntesis de nuevas estructuras tipo alcaloide de interesantes sistemas policíclicos.

3. Discusión de resultados

3.1. Análisis retrosintético de la aproximación al esqueleto tetracíclico

Teniendo en cuenta la reacción en cascada de acoplamiento reductivo llevada a cabo en nuestro grupo de investigación entre una γ -azido-*N*-tosilhidrazona y ácidos borónicos, nos propusimos la siguiente ruta retrosintética para acceder a los correspondientes esqueletos de los derivados eritrananos. (Esquema 15)



Esquema 15. Análisis retrosintético general de la aproximación al esqueleto tetracíclico.

El esqueleto eritranano **1** podría sintetizarse a partir de la reacción del compuesto **2** mediante una reacción de ciclación tipo Friedel-Crafts. El compuesto **2**, a su vez, se podría obtener a partir del indol **3** a través de una reacción de alquilación de la amina. El compuesto **3**, se obtiene a partir de la (E)-N'-(2-(2-azidoetil)ciclohexiliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (**4**) y un ácido borónico comercial (**5**), a través de una reacción de acoplamiento reductivo mediante calentamiento en el microondas. La *N*-tosilhidrazona se sintetiza a partir de la 2-(2-azidoetil)ciclohexan-1-ona (**6**) con TsNHNH₂, obteniéndose así, el producto de partida deseado. Por último, el compuesto **6**, se puede obtener a partir de dos rutas sintéticas; a partir de la ciclohexanona (**7**) a través de 6 pasos de reacción o a partir del 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (**8**), que es una síntesis más corta que la anterior.

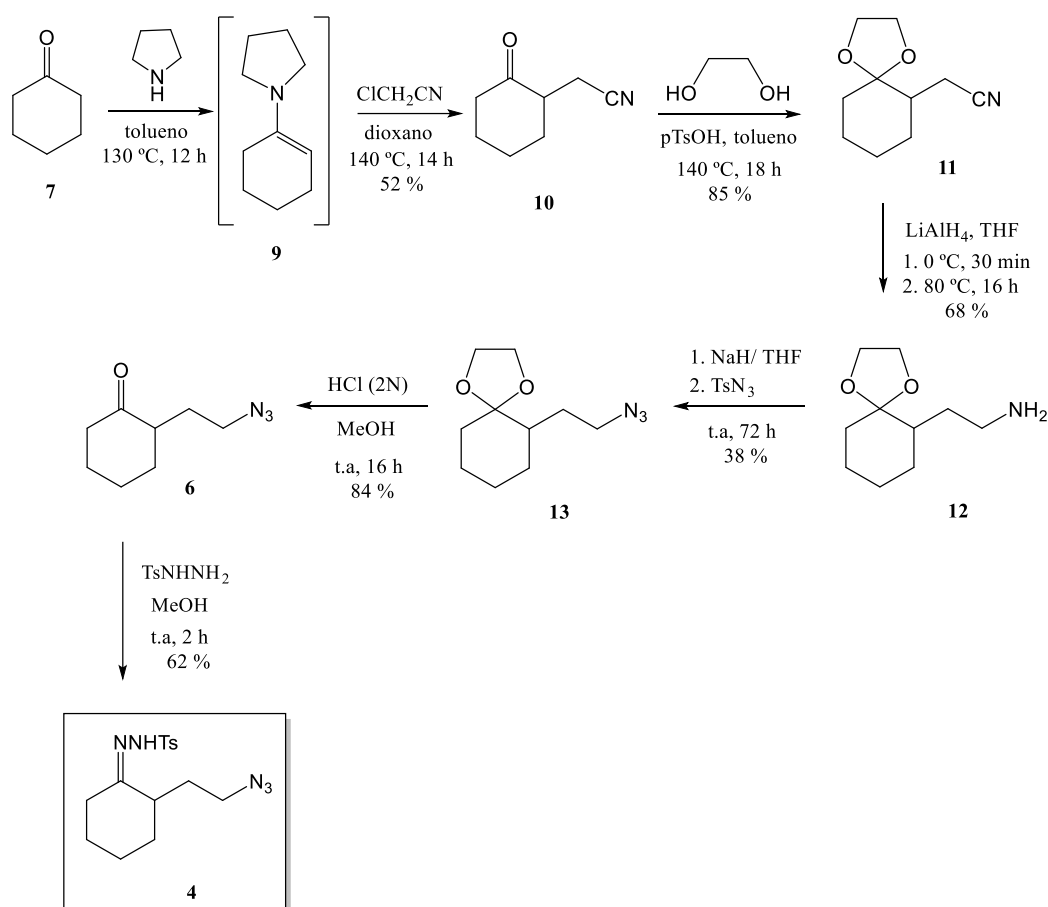
Teniendo en cuenta este análisis retrosintético, la formación final del ciclo C, para la construcción del sistema tetracíclico se lleva a cabo mediante la creación del enlace C₁₁-C₁₂.

Por lo tanto, el análisis retrosintético seleccionado conduce a un compuesto natural de la familia de los alcaloides eritrananos. Se consigue esta estructura tetracíclica a partir de la ciclohexanona, que es un producto comercial y fácilmente accesible. Asimismo, la síntesis de alcaloides eritrananos se lleva a cabo a través de reacciones en cascada libres de metal.

3.2. Síntesis de los productos de partida

3.2.1. Síntesis de la γ -azido-*N*-tosilhidrazona

Para sintetizar la *N*-tosilhidrazona se estudiaron dos métodos de reacción; el primero consistía en una síntesis de 7 pasos.



Esquema 16. Síntesis de la (E)-*N'*-(2-(2-azidoetil)ciclohexiliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida.

El primer método sintético consistió en la obtención de la *N*-tosilhidrazona (**4**) a partir de la ciclohexanona (**7**) como se describe en el Esquema 16. El primer paso de la secuencia sintética es la formación de la correspondiente enamina derivada de la pirrolidina que se hace reaccionar con 2-cloroacetnitrilo en dioxano y se calienta a reflujo durante toda la noche a 140 °C, dando lugar al producto **10** con un rendimiento del 52 %. Seguidamente tiene lugar la protección del grupo carbonilo,

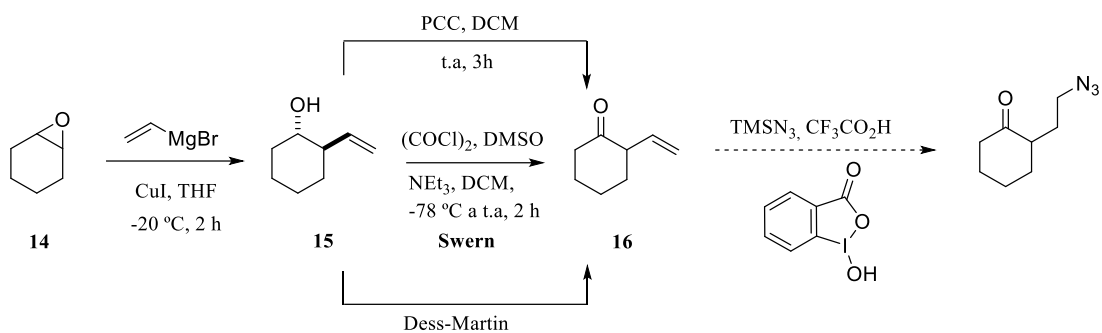
formándose así el acetal **11**. Para ello, se hace reaccionar el compuesto **10** en presencia de p-TsOH con etilenglicol en tolueno a 140 °C durante 18 h, obteniéndose así, el acetal **11** que se puede purificar con una columna cromatográfica con un rendimiento del 85 %. El nitrilo **11**, se hace reaccionar con LiAlH₄ para reducir el grupo nitrilo a amina, obteniéndose así la amina **12** con un rendimiento del 68 %. A continuación, la amina **12** se transforma en la correspondiente azida por reacción con TsN₃ obteniéndose así 6-(2-azidoetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (**13**) con un rendimiento del 38%.²⁶

La desprotección del acetal por tratamiento con HCl (2N) en metanol da lugar a la azidocetona **6** con un rendimiento del 84 %. Una vez obtenido el compuesto **6**, se hace reaccionar con TsNHNH₂ en metanol. Al cabo de aproximadamente 2 h se forma un precipitado de color blanco que mediante la purificación con una columna cromatográfica se obtiene la tosilhidrazona **4** con un rendimiento del 62 %.²³

Como nuestra ruta sintética para la obtención de la azidocetona conllevaba muchos pasos, se investigó una nueva ruta para la síntesis de 2-(2-azidoetil)ciclohexan-1-ona (**6**), a partir de la cual, a través de 3 pasos de reacción se obtendría el compuesto deseado.²⁷ Para ello, se hizo reaccionar el epóxido, 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (**14**), con bromuro de vinilmagnesio, formándose así el correspondiente alcohol **15**. Esta reacción se lleva a cabo a -78 °C bajo atmosfera de N₂ líquido en THF en presencia de CuI. (Esquema 17)

²⁶ F. Macleod, S. Lang, J. A. Murphy, *Synlett*, **2010**, 529-534.

²⁷ I. Urruzuno, O. Mugica, G. Zanella, S. Vera, E. Gómez-Bengoa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9701-9709.



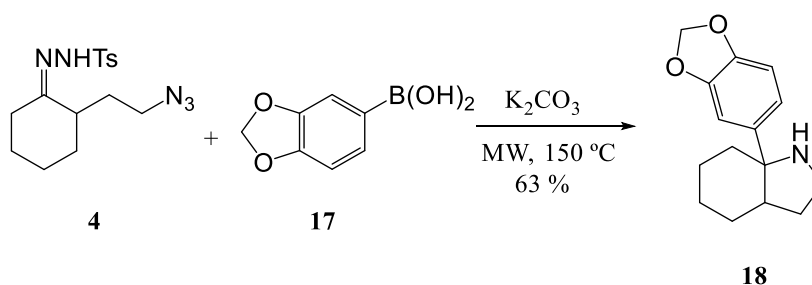
Esquema 17. Síntesis alternativa de 2-(2-azidoetil) ciclohexan-1-ona.

A continuación, se intentó oxidar el alcohol para formar la 2-vinilciclohexanona (**16**), empleando diferentes agentes oxidantes (PCC, Swern, Dess-Martin), pero desafortunadamente ninguno de los métodos ensayados dio lugar a la obtención de la cetona **16**.

Por este motivo, decidimos emplear la ciclohexanona como reactivo de partida en la secuencia sintética elegida.

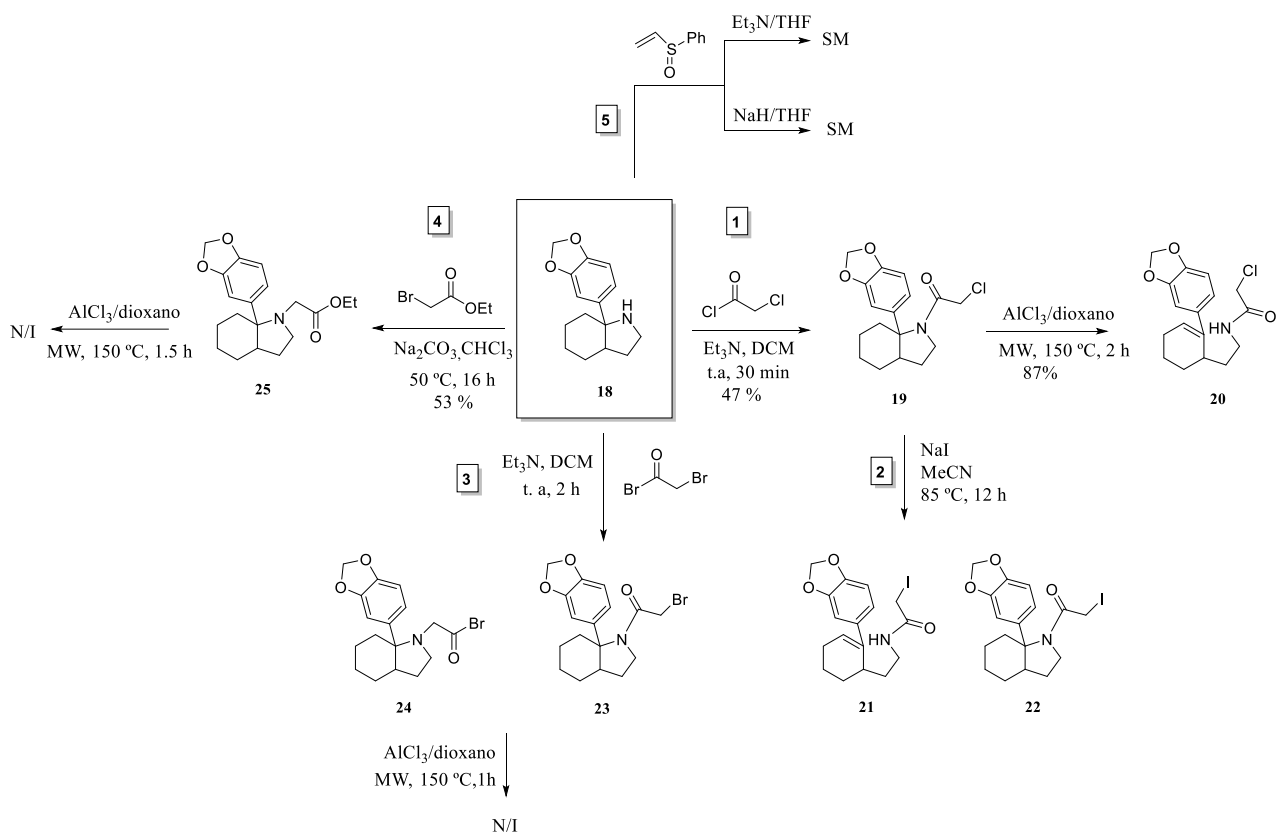
3.3. Reacción de acoplamiento reductivo entre la *N*-tosilhidrazona y el ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (17)

El primer estudio que se realizó fue la reacción de la γ -azido-*N*-tosilhidrazona (**4**) con el ácido benzo [d][1,3]dioxol-5-ilborónico (**17**). Para ello, se hizo reaccionar la *N*-tosilhidrazona (**4**) con el ácido borónico comercial **17**. Se emplearon las condiciones de reacción que se habían optimizado en nuestro grupo de investigación para estas reacciones de acoplamiento reductivo en cascada. De modo que la reacción se llevó a cabo en dioxano en presencia de K_2CO_3 por calentamiento de microondas a 150 °C durante 1 h obteniéndose así el compuesto **18** con un rendimiento del 63 %.²³



Esquema 18. Síntesis de 7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol.

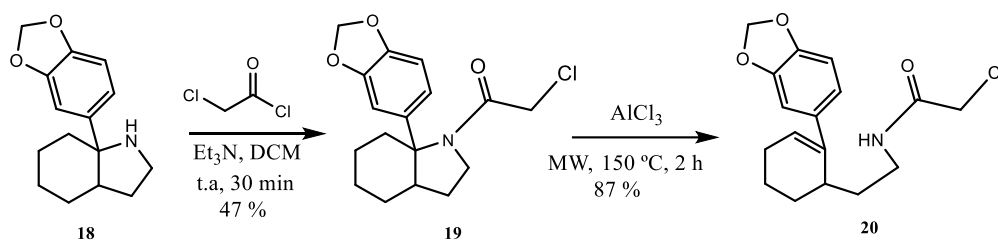
A partir del compuesto **18** se desarrollaron diferentes estrategias que conducirían a los intermedios adecuados, que mediante una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts nos llevarían al esqueleto final de los eritranos. (Esquema 19)



Esquema 19. Estrategias seguidas para la síntesis del esqueleto eritranano a partir de 7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1*H*-indol (**18**).

Así, en primer lugar (Secuencia 1), el compuesto **18** se hizo reaccionar con cloruro de 2-cloroacetilo y Et₃N en DCM. El crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica, obteniéndose el 1-(7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1*H*-indol-1-il)-2-cloroetan-1-ona (**19**) con un 47 % de rendimiento.²⁸ (Esquema 20)

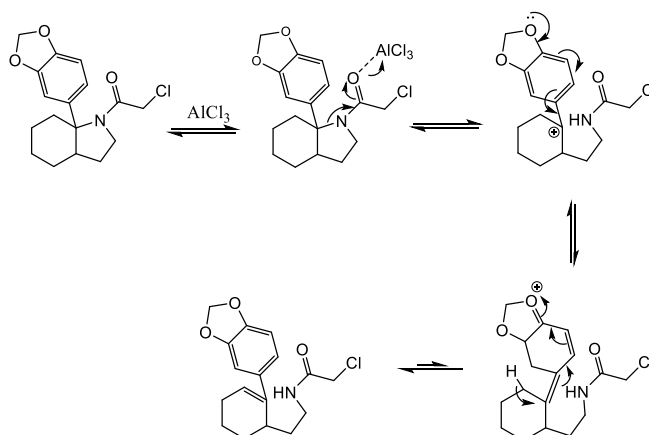
²⁸ X-Y. Ma, X-T. An, X-H. Zhao, J-Y. Du, Y-H. Deng, X-Z. Zhang, C-A. Fan, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2965-2968.



Esquema 20. Síntesis de N-(2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)etil)-2-cloroacetamida.

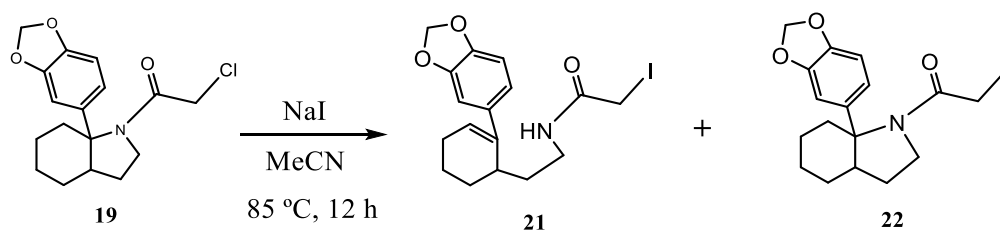
Una vez obtenido el compuesto **19**, pensamos en la posibilidad de obtener el sistema tetracíclico mediante una reacción de ciclación de tipo Friedel-Crafts. Así, el compuesto **19** se trató con AlCl_3 en dioxano durante 2 h a $150\text{ }^\circ\text{C}$ mediante calentamiento de microondas. Sin embargo, el producto obtenido no era el deseado, si no que bajo esas condiciones de reacción se favorecía la apertura del octahidro indol obteniéndose en su lugar la amida **20**.

Un mecanismo que pueda explicar la formación del producto **20** sería el siguiente: en el primer paso de la reacción, el par de electrones del oxígeno se coordina al AlCl_3 , formándose un aducto de Lewis al enlazarse los átomos de oxígeno y aluminio. A continuación, el enlace C-N se rompe, formándose un carbocatión terciario, muy estable, que esta estabilizado por los grupos donores contiene el anillo aromático. Por último, se elimina un protón y se recupera la aromaticidad, obteniéndose así el producto deseado.



Esquema 21. Mecanismo propuesto para la formación del producto **20**.

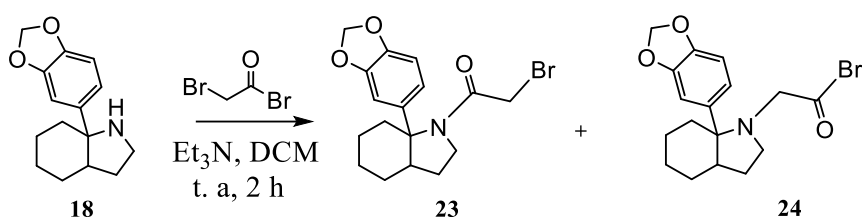
A continuación (Secuencia 2), decidimos en esta misma estrategia intercambiar el átomo de Cl por I, ya que, al ser este último mejor grupo saliente, podría favorecer el paso de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts. De modo que, el compuesto **19** se hizo reaccionar con NaI en MeCN y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Tras la purificación del crudo se observó una mezcla de dos compuestos que correspondían mayoritariamente al producto abierto como en el caso anterior; N-(2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)etil)-2-yodoacetamida (**21**) y al producto ciclado; 1-(7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol-1-il)-2-yodoetan-1-ona (**22**).²⁹ (Esquema 22)



Esquema 22. Síntesis de los compuestos **21** y **22**

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos hasta el momento, decidimos hacer reaccionar **18** con el bromuro de 2-bromoacetilo y Et₃N en DCM (Secuencia 3). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el crudo de reacción se purificó mediante una columna cromatográfica, no siendo posible la separación de la mezcla de los compuestos **23** y **24**, como resultado de los productos de *N*-alquilación y *N*-acilación.²⁸

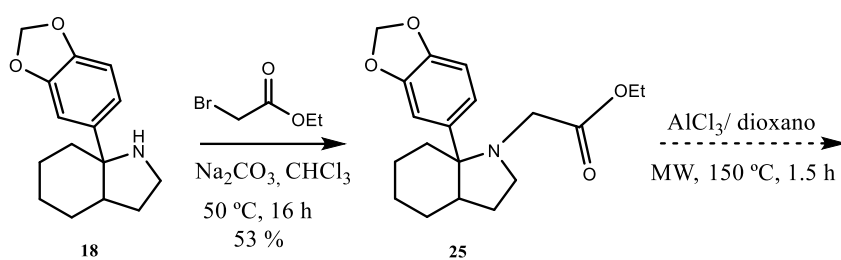
²⁹ A. R. O. Venning, P. T. Bohan, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3731-3734.



Esquema 23. Síntesis de los compuestos **24** y **25**

Con el fin de evitar los problemas encontrados empleando los sistemas dihalogenados; cloruro de 2-cloroacetilo y bromuro de 2-bromoacetilo, pensamos en el empleo de un α -bromo éster en la reacción de *N*-alquilación. (Secuencia 4)

De modo que, el indol **18** se trató con 2-bromoacetato de etilo y carbonato de sodio en cloroformo. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 16 h a 50 °C, obteniéndose después de una purificación por columna el 2-(7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (**25**).³⁰



Esquema 24. Síntesis de 2-(7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (**25**).

A continuación, el compuesto **25** se hizo reaccionar con AlCl_3 en dioxano durante 1 h y media a 150 °C mediante calentamiento de microondas. Desafortunadamente, el crudo de reacción dio lugar a una mezcla de productos que no pudieron ser identificados por RMN.

³⁰ E. Reimann, C. Ettmayr, *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 959-972.

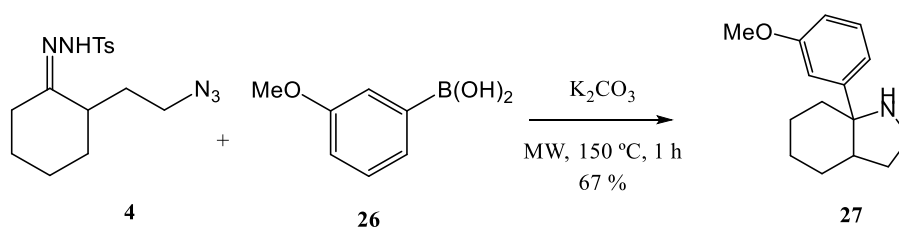
Finalmente (Secuencia 5), con la idea de diseñar un cierre de anillo que involucrara una reacción diferente a la Friedel-Crafts, se trató de llevar a cabo la *N*-alquilación del octahidroindol con (vinilsulfinil)benceno para obtener el correspondiente derivado sulfóxido que sería sometido a una reacción de Pummerer para la obtención del sistema tetracíclico.³¹ Sin embargo, en ninguno de los casos ensayados fue posible la obtención del producto de *N*-alquilación, recuperando el producto de partida en todo los casos ensayados.

³¹ a) S. C. K. Rotte, A. G. Chittiboyina, I. A. Khan, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6355-6360; b) C. Jousse, D. Desmaële, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 909-915.

3.4. Reacción de acoplamiento reductivo entre la *N*-tosilhidrazona y el ácido (3-metoxifenil)borónico (26)

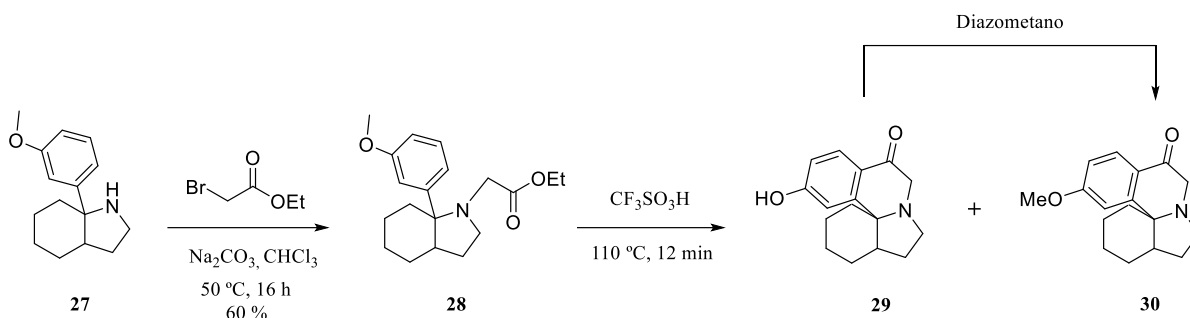
Existen antecedentes en la bibliografía en los que se pone de manifiesto que la reacción final de formación del esqueleto tetracíclico a través de una reacción tipo Friedel-Crafts, es más favorable si se emplean sistemas aromáticos con un sustituyente donador en posición "para" respecto al átomo de C por donde se va a producir la ciclación.³⁰ Por esta razón, decidimos llevar a cabo la reacción de acoplamiento reductivo en cascada empleando el ácido arilborónico comercial que lleva incorporado un grupo metoxi en posición "meta".

Así pues, se procedió con la reacción de acoplamiento reductivo entre la *N*-tosilhidrazona (4) y el ácido (3-metoxifenil)borónico (26). Como se describe en el Esquema 25, el compuesto 4 se hace reaccionar con el ácido (3-metoxifenil)borónico (26) en presencia de K_2CO_3 en dioxano a 150 °C durante 1 h. Esta reacción fue llevada a cabo mediante calentamiento en el microondas, obteniéndose así el compuesto 27 con un rendimiento del 67 %.



Esquema 25. Síntesis de 7a-(3-metoxifenil)octahidro-1*H*-indol.

A continuación, como se describe en el Esquema 26, se llevó a cabo la alquilación de la amina 27. Para ello, se hizo reaccionar 7a-(3-metoxifenil)octahidro-1*H*-indol (27) con 2-bromoacetato de etilo, en presencia de Na_2CO_3 en cloroformo. La reacción se agitó durante 16 h a 50 °C bajo atmósfera de Argón, obteniéndose el producto 28 con un 60 % de rendimiento.



Esquema 26. Síntesis de los derivados tetracíclicos eritranos **29** y **30**.

Por último, se llevó a cabo la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts. La reacción consistió en la ciclación de **28**, obteniendo así, el esqueleto característico de los alcaloides eritranos. Como se describe en el Esquema 26, el compuesto **28** se trató con $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, observándose, por estudios de RMN en el crudo de reacción, la formación del compuesto **30** como resultado de la ciclación intramolecular del anillo aromático al grupo éster, junto con el fenol **29**, que procede de la pérdida del grupo metilo en **30**.³⁰

Estos compuestos pueden ser separados por cromatografía obteniéndose en una proporción 1:1, con un rendimiento del 19 y 23 % respectivamente. El producto **29** se puede someter a una reacción con diazometano para la obtención del producto **30**.

De esta forma, se ha podido obtener el esqueleto tetracíclico del sistema eritranano en dos pasos de reacción desde el octahidro-1-*H*-indol sintetizado de forma sencilla por acoplamiento reductivo en cascada de la γ -azido-*N*-tosilhidrazona y el correspondiente ácido borónico comercial.

4. Parte experimental

4.1. Generalidades

4.1.1. Condiciones de trabajo

Las reacciones que requieren atmósfera inerte fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de nitrógeno y de argón. Para ello, el material utilizado fue evacuado y secado previamente a su uso.

Las reacciones que requieren una temperatura de 0 °C fueron llevadas a cabo mediante el empleo de un baño de hielo. Para las reacciones que requieren una temperatura inferior, en este caso de -78 °C, se utiliza un baño con una mezcla de nitrógeno líquido y acetona.

Las reacciones que requieren altas temperaturas fueron llevadas a cabo mediante el empleo de una placa calefactora de aluminio con un termómetro de contacto.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo utilizando una unidad de microondas enfocada (Biotage Initiator™ 2.0). La temperatura fue monitoreada con un sensor de temperatura infrarrojo. En todos los experimentos la temperatura del microondas se mantuvo constante. Las reacciones se realizaron en viales de vidrio (0,5-2 mL) o (2-5 mL) sellados con una tapa con septum, en atmósfera de argón. El tiempo de reacción específico corresponde al tiempo de irradiación total.

4.1.2. Disolventes y reactivos

Todos los disolventes empleados en reacciones con atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado de pureza asequible y algunos de ellos fueron destilados previamente a su uso.

4.1.3. Técnicas instrumentales

Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se ha llevado a cabo mediante cromatografía de capa fina (TLC) en placas de gel de sílice. Para ello, estas placas se revelaron por exposición a la luz UV y un posterior empleo de disoluciones de permanganato potásico o una mezcla de Ce/Mo.

Para las purificaciones mediante columna cromatográfica se ha utilizado un relleno de gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente diferentes mezclas de disolventes en proporciones variables.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en aparatos Bruker AV-300 (300 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en el disolvente deuterado correspondiente.

Las multiplicidades de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz). Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuatriplete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete y m: multiplete), constantes de acoplamiento (J), integración y asignación.

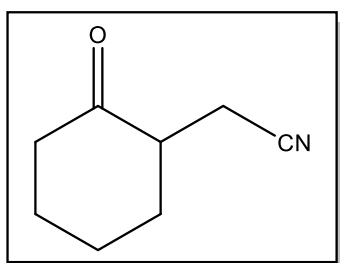
Los espectros de ^{13}C se registraron en los equipos de Bruker AV-300 (300 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en el disolvente deuterado correspondiente.

4.2. Procedimientos experimentales

4.2.1. Síntesis de 2-(2-oxociclohexil)acetonitrilo (10)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añade pirrolidina (16 mL, 188.7 mmol) seguido de ciclohexanona (15 mL, 145.2 mmol) en tolueno (70 mL). Se coloca un Dean-Stark con 10 mL de tolueno para recoger el agua formada y se agita la reacción a reflujo durante 12 h a 130 °C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida con un condensador obteniéndose así la enamina intermedia (9). A continuación, bajo atmósfera de nitrógeno, se añade 2-cloroacetonitrilo (14 mL, 217.8 mmol) en 60 mL de dioxano y se calienta a reflujo durante 14 h a 140 °C. Una vez transcurrida la reacción, la mezcla se enfría y se elimina el disolvente en el rotavapor a presión reducida. A continuación, se añade 40 mL de H₂O y se agita durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añade HCl 2N hasta pH ácido para hidrolizar la sal de iminio formado y eliminar el exceso de pirrolidina. Posteriormente, se extrae con AcOEt (4 x 20 mL) y la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se seca con Na₂SO₄ anhidro.

El disolvente se elimina en el rotavapor a presión reducida y el producto obtenido se purifica mediante una columna cromatográfica con silica gel utilizando como eluyente Hex/AcOEt (2:1).



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 52 %

Formula molecular: C₈H₁₁NO

Peso molecular (g/mol): 137,18

Rf Hex/ AcOEt (2:1): 0.32

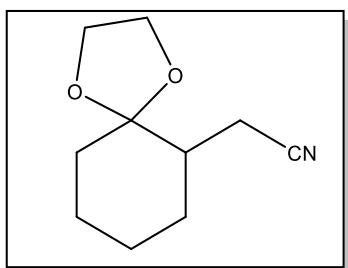
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.48 (qd, *J* = 12.7, 3.7 Hz, 1H), 1.60-1.82 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.26-2.51 (m, 4H), 2.61-2.73 (m, 2H)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 41.7 (CH₂), 46.9 (CH), 118.7 (CN), 208.7 (CO)

4.2.2. Síntesis de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il acetoniitrilo (**11**))

En un matraz de fondo redondo (100 mL) se añade 2-(2-oxociclohexil)acetoniitrilo (**10**) (6.16 g, 44.94 mmol), etilenglicol (4.01 mL, 67.40 mmol) y *p*- TsOH (1.55 g, 8.98 mmol) en tolueno (136 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 18 h a 140 °C. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade AcOEt (100 mL) y una solución saturada de NaHCO₃ (100 mL). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con NaHCO₃, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio (100 mL) y se secan con Na₂SO₄ anhidro. El Na₂SO₄ se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida.

Para la purificación del producto se realiza una columna cromatográfica con silica gel utilizando como eluyente Hex/AcOEt (3:1)



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 85%

Formula molecular: C₁₀H₁₅NO₂

Peso molecular (g/mol): 181.24

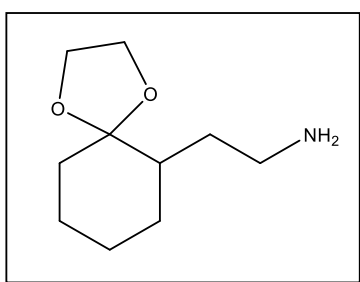
R_f Hex/AcOEt (3:1): 0.34

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.23–1.52 (m, 4H, CH₂), 1.57-1.76 (m, 2H, CH₂), 1.76-1.85 (m, 1H, CHCH₂CN), 1.93-2.05 (m, 2H, CH₂C(OCH₂CH₂O)), 2.22 (dd, *J* = 16.8, 8.9 Hz, 1H, CH₂CN), 2.57 (dd, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 1H, CH₂CN), 3.89-4.02 (m, 4H, OCH₂CH₂O)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.2 (CH₂), 23.6 (CH₂), 24.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 41.7 (CH), 64.8 (CH₂), 64.9 (CH₂), 109.1 (C), 119.8 (CN)

4.2.3. Síntesis de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)etan-1-amina (**12**)

En un matraz de dos bocas (500 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se añade LiAlH₄ (3.9 g, 96.9 mmol) en THF (175 mL). Esta disolución se introduce en un baño de hielo y se añade gota a gota 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)acetonitrilo (**11**). La mezcla se agita 30 min a 0 °C y a continuación la reacción se calienta a reflujo durante 16 h. Pasado este tiempo, se deja el matraz a temperatura ambiente y se enfría con un baño de hielo. Se añaden goteando AcOEt (60 mL), H₂O (6 mL) y una disolución de NaOH 2N (10 mL) para reducir el hidruro. Tras la adición se forma un residuo que se filtra sobre celita a presión reducida. La capa orgánica se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida.



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 68%

Formula molecular: C₁₀H₁₉NO₂

Peso molecular (g/mol): 185,27

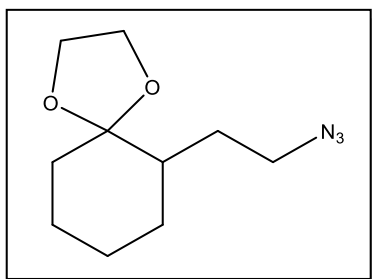
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.05-1.49 (m, 6H), 1.51-2.03 (m, 7H), 2.37-2.80 (m, 1H), 3.14-3.43 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 4H, OCH₂CH₂O)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.9 (CH₂), 24.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 40.7 (CH₂), 42.3 (CH), 64.7 (CH₂), 64.9 (CH₂), 110.8 (C)

4.2.4. Síntesis de 6-(2-azidoetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (**13**)

El NaH 90% (7.5 g, 284 mmol) se suspende en THF (100 mL) y la mezcla se enfría a 0 °C. La amina **12** se disuelve en 20 mL de THF y se añade goteando sobre la mezcla anterior, seguido de la adición de TsN₃ en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se deja agitando durante 72 h a temperatura ambiente. La reacción se enfría a 0 °C y se añaden goteando lentamente con un embudo de adición 100 mL de Et₂O seguido de 100 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. A continuación, se realiza una extracción con Et₂O. Las capas orgánicas se combinan, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida.

El producto crudo se purifica mediante una columna cromatográfica con silica gel utilizando como eluyente Hex/ AcOEt (20:1).



Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento: 38%

Formula molecular: C₁₀H₁₇N₃O₂

Peso molecular (g/mol): 211,27

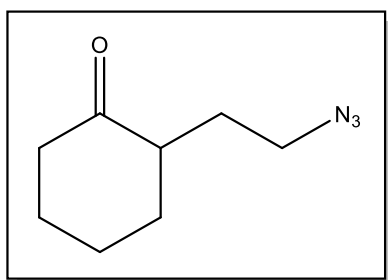
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ(ppm):1.18-1.51 (m, 5H, CH₂), 1.55-1.81 (m, 5H, CH₂), 1.83-2.00 (m, 1H, CHCH₂CH₂N₃), 3.18-3,41 (m, 2H, CH₂N₃), 3,85-4.02 (m, 4H, OCH₂CH₂O)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.8 (CH₂), 24.6 (CH₂), 28.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 34.6 (CH₂), 42.0 (CH), 50.2 (CH₂), 64.6 (CH₂), 64.8 (CH₂), 110.5 (C)

4.2.5. Síntesis de 2-(2-azidoetil ciclohexan-1-ona) (**6**)

El (6-(2-azidoetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano) (**13**) (2.15 g, 10 mmol) se disuelve en metanol (10 mL). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade 5 mL de HCl 2 N. Tras agitar durante 16 h a temperatura ambiente se elimina el MeOH en el rotavapor y el residuo se extrae con AcOEt (30 mL). A continuación, se lava la fase orgánica con NaHCO₃ (3 x 20 mL) seguido de una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se seca con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se filtra con un embudo cónico y el disolvente se elimina a presión reducida.

El crudo de la reacción se purifica mediante una columna cromatográfica con silica gel utilizándose como eluyente Hex/ AcOEt (10:1).



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 84 %

Formula molecular: C₈H₁₃N₃O

Peso molecular (g/mol): 167,21

Rf Hex/AcOEt (10:1): 0.13

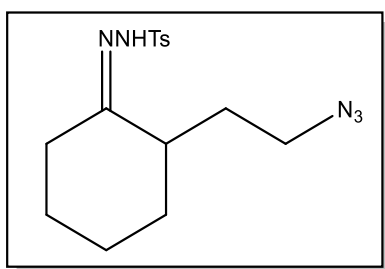
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25-1.47 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.94-2.14 (m, 3H), 2.19-2.48 (m, 3H), 3.17-3.41 (m, 2H, CH₂N₃)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.2 (CH₂), 28.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 34.3 (CH₂), 42.2 (CH₂), 47.5 (CH), 49.4 (CH₂), 212.1 (C)

4.2.6. Síntesis de (E)-N'-(2-(2-azidoetil ciclohexiliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (**4**))

A una disolución de 4-toluenosulfonilhidracida (210 mg, 1,12 mmol) en metanol (0,4 mL) se añade gota a gota la azida **6** (170 mg, 1,02 mmol). Al cabo de 2 horas aproximadamente, se forma un sólido blanco que se filtra y se lava con metanol frío. A continuación, se eliminan los restos de metanol en el rotavapor a presión reducida.

El crudo de la reacción se purificó mediante una columna cromatográfica con silica gel utilizándose como eluyente Hex/AcOEt (2:1)



Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 62 %

Formula molecular: C₁₅H₂₁N₅O₂S

Peso molecular (g/mol): 335,43

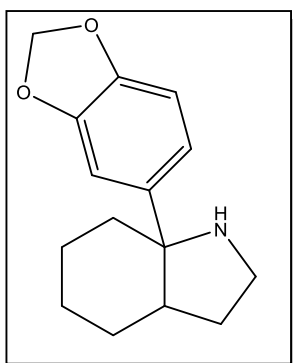
R_f Hex/AcOEt (2:1): 0.38

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20-1.35 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 3H), 1.59 (s ancho, 2H), 1.66-1.91 (m, 4H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.03-3.21 (m, 2H, CH₂N₃), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H aromático), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H aromático)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.7 (CH₃), 24,6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 33.8 (CH₂), 41.6 (CH), 49.4 (CH₂), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 129.7 (CH), 135.3 (C), 144.3 (C), 162.4 (C)

4.2.7. Síntesis de 7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol (**18**)

En un vial de microondas de 5 mL se introduce carbonato de potasio (207.3 mg, 138.20 mmol), la γ -azida-*N*-tosilhidrazona (**4**) (167.5 mg, 0.5 mmol) y el ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (**17**) (166 mg, 1 mmol) en dioxano (4 mL). La reacción se lleva a cabo en el microondas a 150 °C durante 1 hora. A continuación, se añade AcOEt (10 mL) y se realiza una extracción ácido-base. Se añade HCl 1 N y se extrae tres veces, obteniéndose así la fase acuosa ácida. Esta fase se lleva a pH básico con NaOH 3N y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl (10 mL) y se seca con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se filtra con un embudo cónico y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose así el producto 7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol puro.



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 63 %

Formula molecular: C₁₅H₁₉NO₂

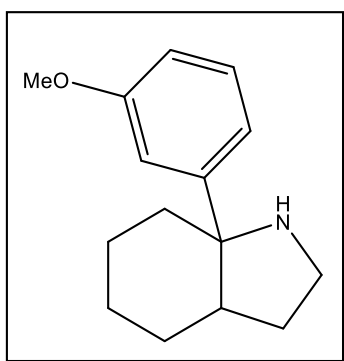
Peso molecular (g/mol): 245.32

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.24-1.56 (m, 5H, CH), 1.57-1.81 (m, 5H, CH), 2.20-2.32 (m, 1H, CH), 2.44-2.61 (m, 1H, CH), 2.89 (td, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H, CH-N), 3.01-3.16 (m, 1H, CH-N), 5.92 (s, 2H, OCH₂O), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H aromático), 7.00 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H aromático), 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H aromático)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.4 (CH₂), 24.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 30.8 (CH₂), 36.1 (CH₂), 42.8 (CH₂), 42.9 (CH), 66.7 (C), 100.9 (CH₂), 107.0 (CH), 107.7 (CH), 118.9 (CH), 142.3 (C), 145.8 (C), 147.5 (C)

4.2.8. Síntesis de 7a-(3-metoxifenil)octahidro-1H-indol (27)

En un vial de microondas de 5 mL se introduce carbonato de potasio (207.3 mg, 1.5 mmol), (E)-N'-(2-(2-azidoetil)ciclohexiliden)-4-metilbencenosulfonohidrazida (**4**) (167.7 mg, 0.5 mmol) y el ácido (3-metoxifenil)borónico (**26**) (151.9 mg, 1mmol). La reacción se lleva a cabo en el microondas a 150 °C durante 1 hora. A continuación, se añade AcOEt (10 mL) y se realiza una extracción ácido-base. Se añade HCl 1 N y se extrae tres veces, obteniéndose así la fase acuosa acida. Esta fase se lleva a pH básico con NaOH 3N y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl (10 mL) y se seca con Na₂SO₄. El Na₂SO₄ se filtra con un embudo cónico y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto crudo así obtenido es lo suficiente puro para ser empleado en la reacción posterior.



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 67 %

Formula molecular: C₁₅H₂₁NO

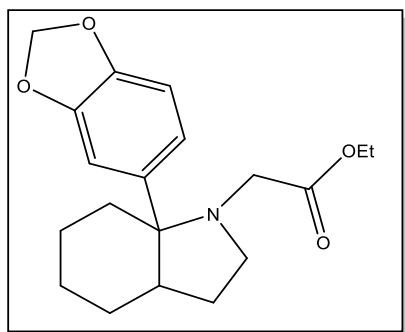
Peso molecular (g/mol): 231.34

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.26-1.56 (m, 6H, CH), 1.57-1.74 (m, 3H, CH), 1.77-1.84 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 1H, CH), 2.87-2.97 (ddd, *J* = 11.3, 9.9, 4.3 Hz, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H, CH-N), 3.80 (s, 3H, CH₃), 6.75 (dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H, H aromático), 7.10 (d, , *J* = 7.7 Hz, 1H, H aromático), 7.15 (t, , *J* = 1.8 Hz, 1H, H aromático), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H aromático)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.4 (CH₂), 24.3 (CH₂), 28.6 (CH₂), 31.0 (CH₂), 36.2 (CH₂), 42.9 (CH), 43.0 (CH₂), 55.2 (CH₃), 66.8 (C), 111.3 (CH), 112.2 (CH), 118.4 (CH), 129.1 (CH), 150.5 (C), 159.6 (C)

4.2.9. Síntesis de 2-(7a-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (25)

Una mezcla de la amina **18** (72 mg, 0.3 mmol), Na₂CO₃ (64 mg, 0.6 mmol) y 2-bromo-acetato de etilo (62 μL, 0.39 mmol) en 2 mL de CHCl₃ se agita durante 16 h a 50 °C. Pasado este tiempo, se evaporan los disolventes en el rotavapor a presión reducida. El residuo formado se disuelve en 4 mL de HCl 1N y se extrae con Et₂O (3 x 10 mL). La capa acuosa acida se neutraliza con NaOH 3N hasta pH básico y se extrae con éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas básicas se combinan y se secan con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose así el producto deseado. Debido a su inestabilidad se emplea sin purificar en el siguiente paso de reacción.



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 53 %

Formula molecular: C₁₉H₂₅NO₄

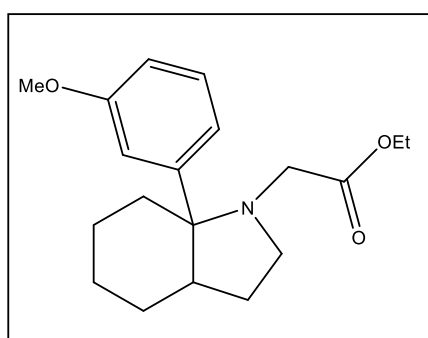
Peso molecular (g/mol): 331.41

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.40-1.53 (m, 5H), 1.71-1.99 (m, 5H), 2.34-2.44 (m, 1H, CH), 2.63 (dt, *J* = 9.9, 5.7 Hz, 1H, CH-N), 2.95 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH₂COOEt), 3.13 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH₂COOEt), 3.41 (dt, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H, CH-N), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, OCH₂O), 5.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, OCH₂O), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H aromático), 6.98 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H aromático), 7.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H aromático)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.3 (CH₃), 20.5 (CH₂), 23.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 46.3 (CH), 49.5 (CH₂), 50.5 (CH₂), 60.4 (CH₂), 66.9 (C), 100.9 (CH₂), 107.3 (CH), 108.8 (CH), 121.3 (CH), 139.2 (C), 146.2 (C), 147.7 (C), 172.0 (COOEt)

4.2.10. Síntesis de 2-(7a-(3-metoxifenil)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (**28**)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas (100 mL) bajo atmósfera de Argón se añade la amina **27** (131.7 mg, 0.57 mmol), Na₂CO₃ (120.84 mg, 1.14 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (82.2 μL, 0.74 mmol) en 5 mL de cloroformo y se agita durante 16 h a 50 °C. A continuación, se eliminan los disolventes en el rotavapor. El residuo formado se disuelve en 8 mL de HCl 1N y se lava con Et₂O (3 x 10 mL). La capa acuosa se neutraliza con NaOH 3N hasta pH básico y se extrae con éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas básicas se combinan y se secan con Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose así 2-(7a-(3-metoxifenil)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo. Debido a su inestabilidad se emplea sin purificar en el siguiente paso de reacción.



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 60 %

Formula molecular: C₁₉H₂₇NO₃

Peso molecular (g/mol): 317.43

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.40-1.60 (m, 6H), 1.71-1.90 (m, 4H), 2.39-2.49 (m, 1H, CH), 2.70 (td, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH₂COOEt), 3.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH₂COOEt), 3.41 (td, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.75 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H aromático), 7.11-7.27 (m, 3H, H aromáticos)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.3 (CH₃), 20.7 (CH₂), 23.6 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.4 (CH₂), 46.3 (CH), 49.6 (CH₂), 50.6 (CH₂), 55.3 (CH₃), 60.3 (CH₂), 67.1 (C), 111.9 (CH), 114.1 (CH), 120.6 (CH), 128.8 (CH), 147.5 (C), 159.5 (C), 172.1 (C)

4.2.11. Síntesis de 12-hydroxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-9(8H)-one (**29**) y 12-methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-indolo[7a,1-a]isoquinolin-9(8H)-one (**30**)

Sobre el producto 2-(7a-(3-metoxifenil)octahidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (**28**) (150.2 mg, 0.47 mmol) se añade lentamente en campana CF₃SO₃H (0.83 mL, 9.4 mmol) y se agita durante 12 min a 110 °C. Pasado este tiempo, la mezcla se enfría en un baño de hielo y se diluye con 2 mL de agua. A continuación, se añade NaHCO₃ hasta pH neutro y se extrae con Et₂O (3 x 15 mL). La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose en el crudo de reacción la mezcla de los compuestos (**29**) y (**30**) con un rendimiento del 19% y 23%.

En el espectro de ¹H-RMN que se muestra en la Figura 4 se observa que la señal a 3.87 ppm (s) corresponde al grupo OCH₃ del compuesto **30**. Además, se observan señales desdobladas de ambos compuestos.

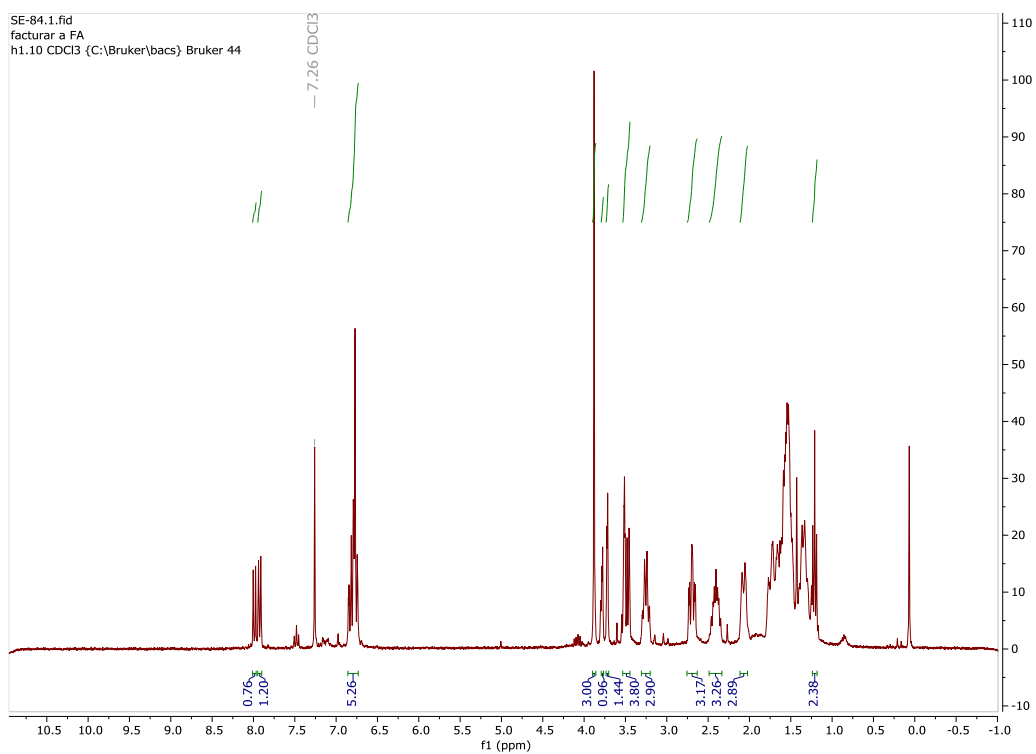
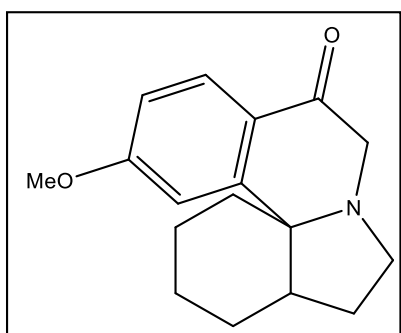


Figura 4. Espectro de RMN de la mezcla de los compuestos **29** y **30**

Los productos **29** y **30** se separaron por cromatografía de columna empleando como eluyente una mezcla de DCM/MeOH (95:5)



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 19 %

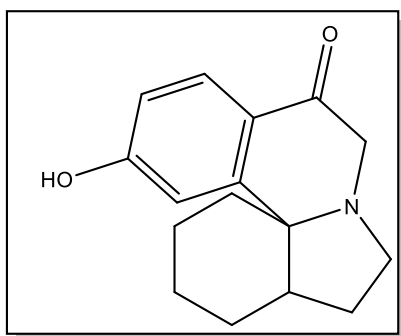
Formula molecular: C₁₇H₂₁NO₂

Peso molecular (g/mol): 271.36

Rf DCM/MeOH (95:5): 0.5

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.28-1.80 (m, 9H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H, CH), 2.70 (td, *J*= 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.51 (d, *J*=18.1 Hz, 1H), 3.76 (d, *J*=18.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.79 (d, *J*=2.4 Hz, 1H, H aromático), 6.83 (dd, *J*=8.7, 2.4 Hz, 1H, H aromático), 7.98 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, H aromático)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 33.8 (CH₂), 43.5 (CH), 49.6 (CH₂), 53.4 (CH₂), 55.6 (CH₃), 64.8 (C), 110.3 (CH), 112.3(CH), 124.5 (C), 128.9 (CH), 151.3 (C), 164.7 (C), 197.2 (CO)



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: 23 %

Formula molecular: C₁₆H₁₉NO₂

Peso molecular (g/mol): 257.33

R_f DCM/MeOH (95:5): 0.2

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.17-1.43 (m, 3H), 1.45-1.81 (m, 7H), 2.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H, CH), 2.69 (td, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 3.25 (q, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H, H aromático), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H aromático)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.5 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 33.5 (CH₂), 43.4 (CH), 49.6 (CH₂), 53.5 (CH₂), 64.8 (C), 111.6 (CH), 114.8 (CH), 123.7 (C), 129.3 (CH), 152.0 (C), 162.6 (C), 197.8 (CO)

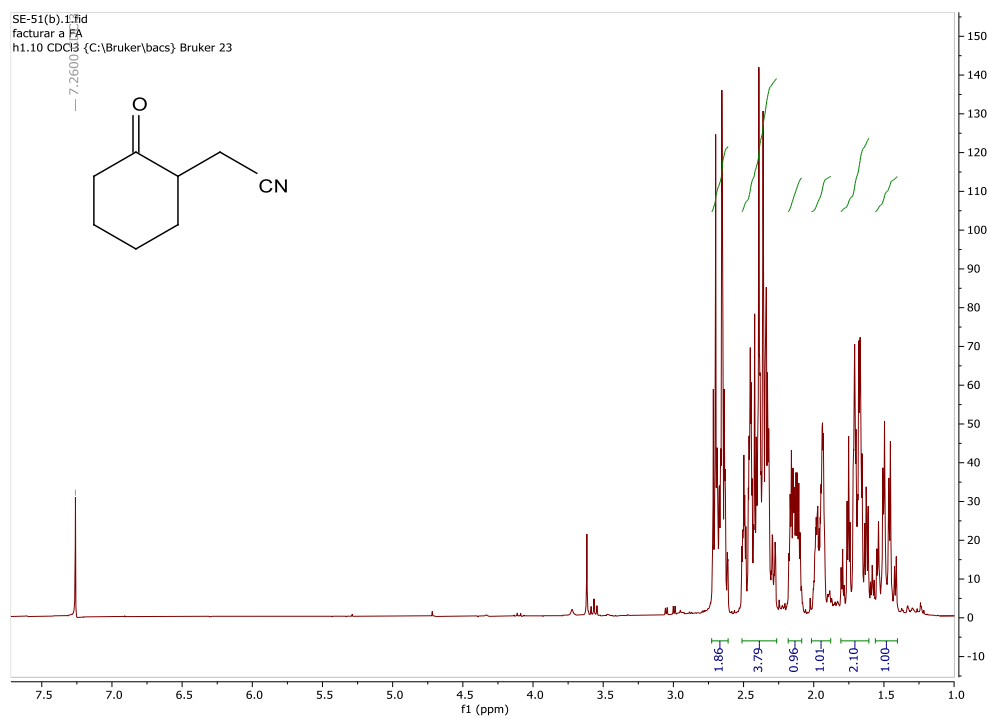
5. Conclusiones

1. El esqueleto tetracíclico de los alcaloides eritrihanos se forma en solo tres pasos de reacción, a partir de la γ -azido-*N*-tosilhidrazona derivada de la ciclohexanona y el ácido (3-metoxifenil)borónico.
2. La reacción clave en este trabajo, es la reacción de acoplamiento reductivo, que transcurre con total estereoselectividad dando lugar al sistema tricíclico del esqueleto de los derivados eritrihanos.
3. La construcción del ciclo C del esqueleto tetracíclico, se lleva a cabo mediante una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts catalizada por el ácido $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ que conduce a la formación de un nuevo enlace C-C entre las posiciones C_{11} - C_{12} del tetraciclo.

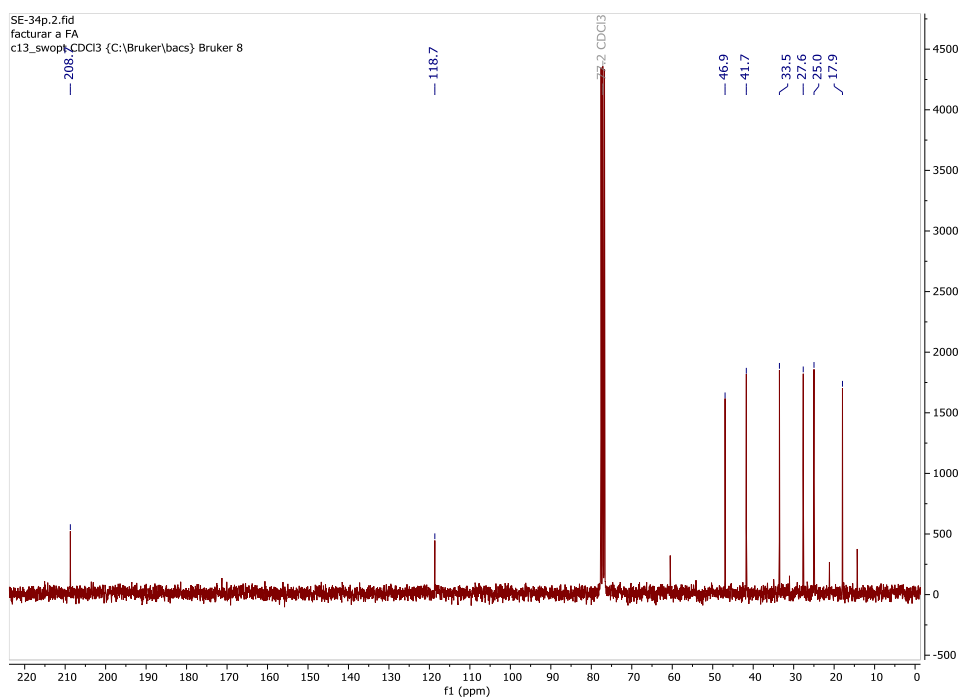
6. Espectros

6.1. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 10

- ^1H -RMN

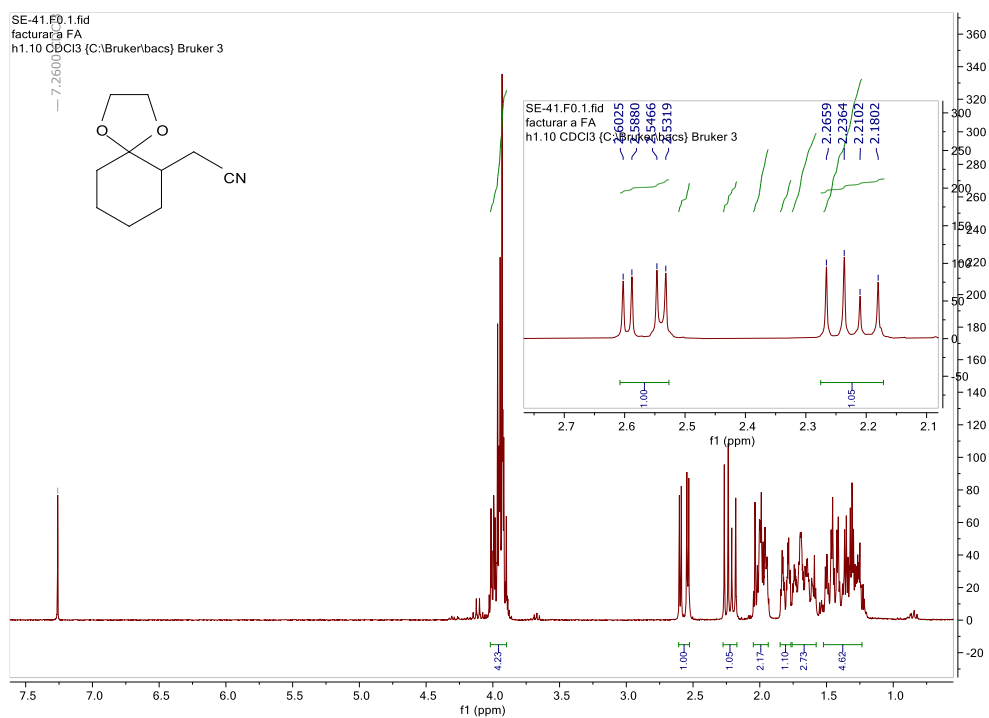


- ^{13}C -RMN

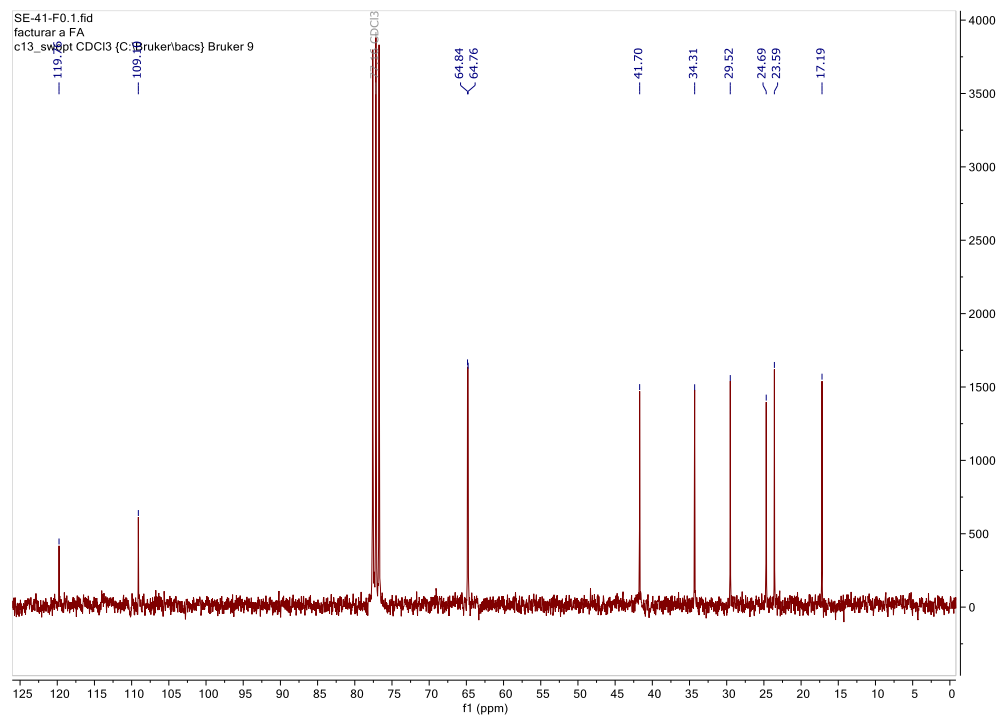


6.2. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 11

- ^1H -RMN

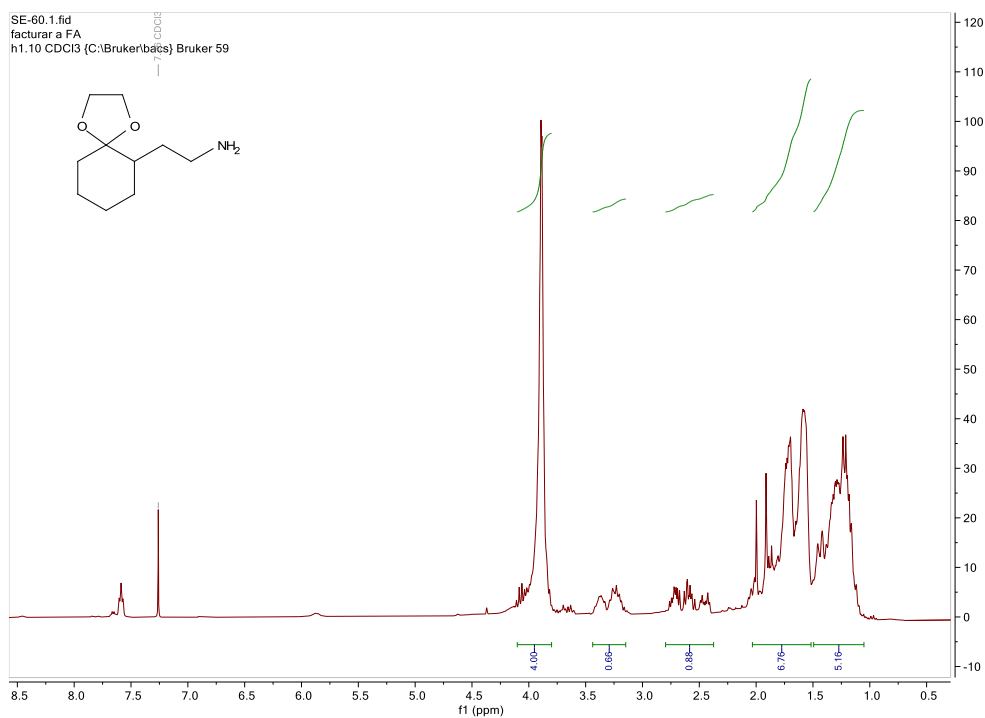


- ^{13}C -RMN

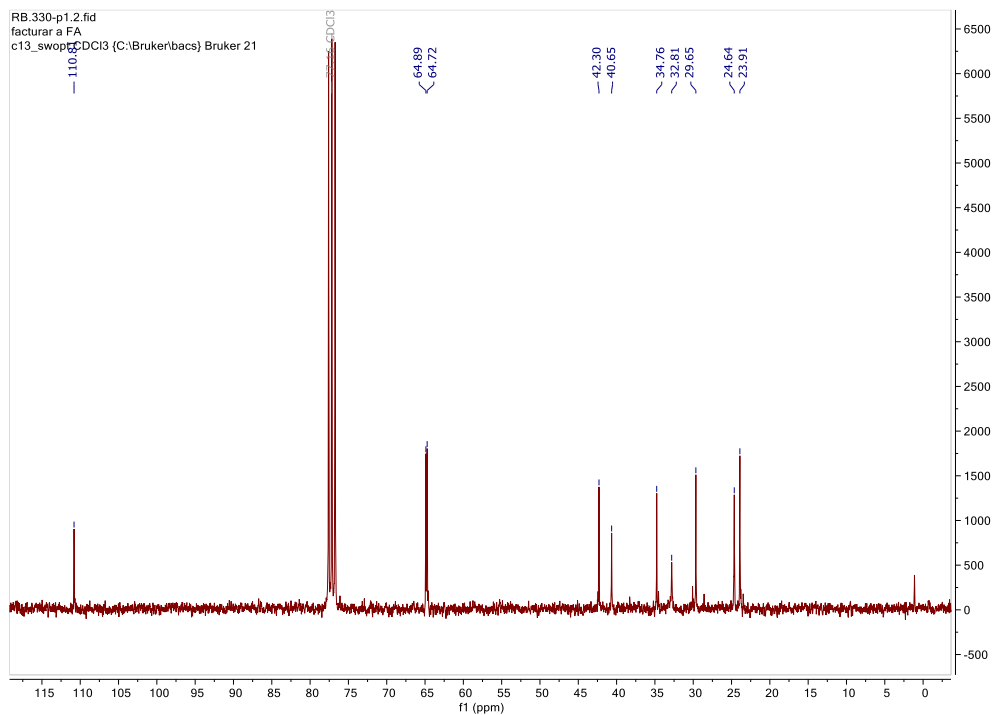


6.3. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 12

- ^1H -RMN

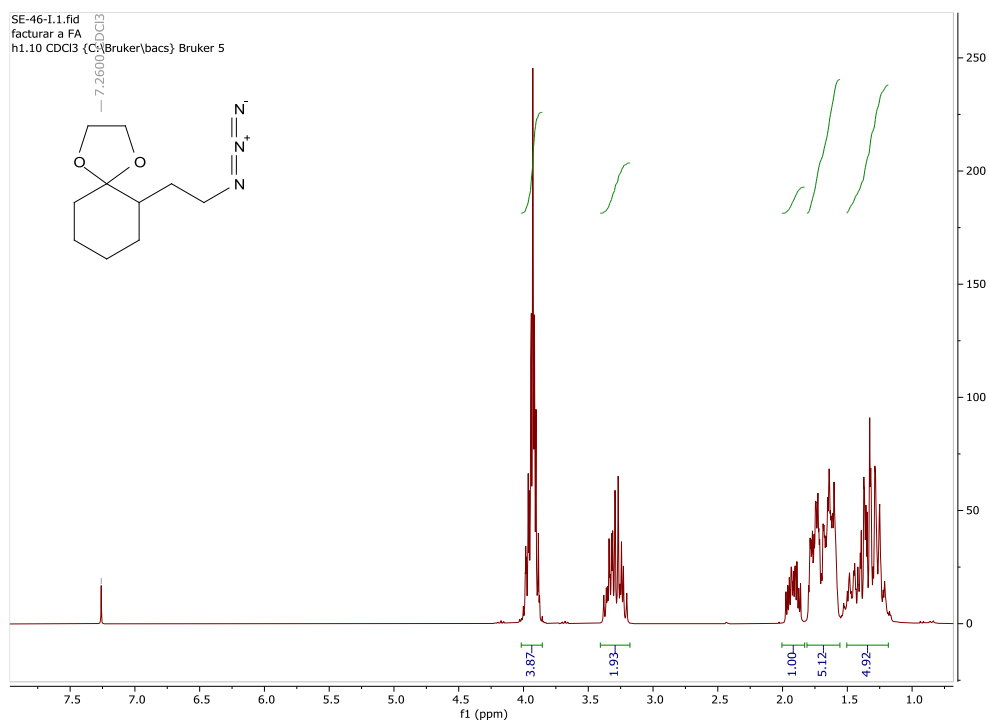


- ^{13}C -RMN

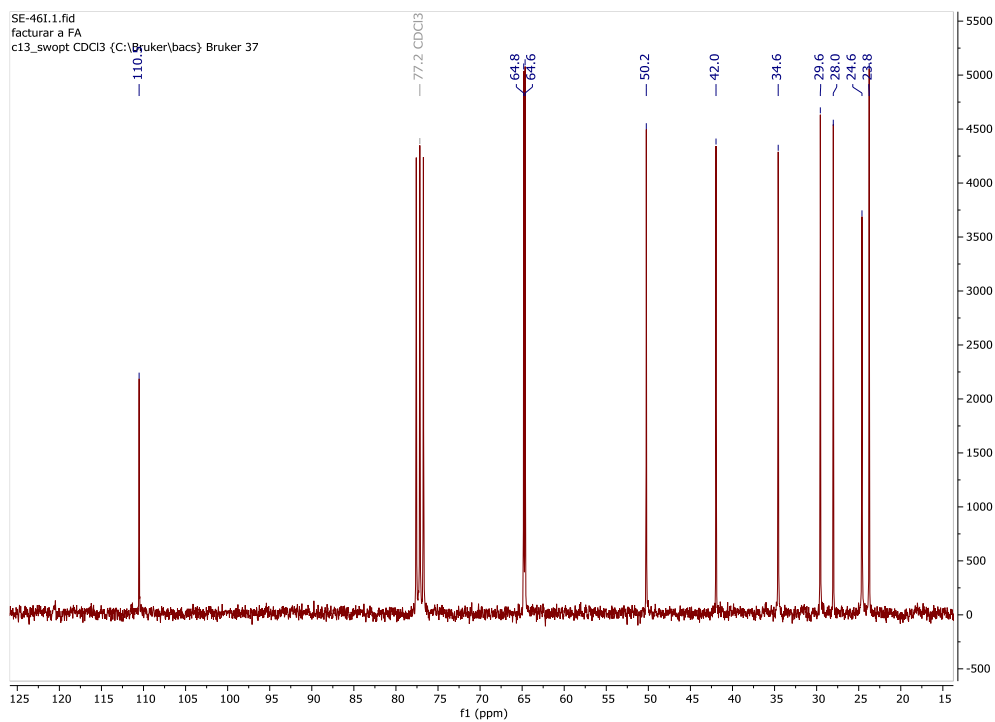


6.4. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 13

- ^1H -RMN

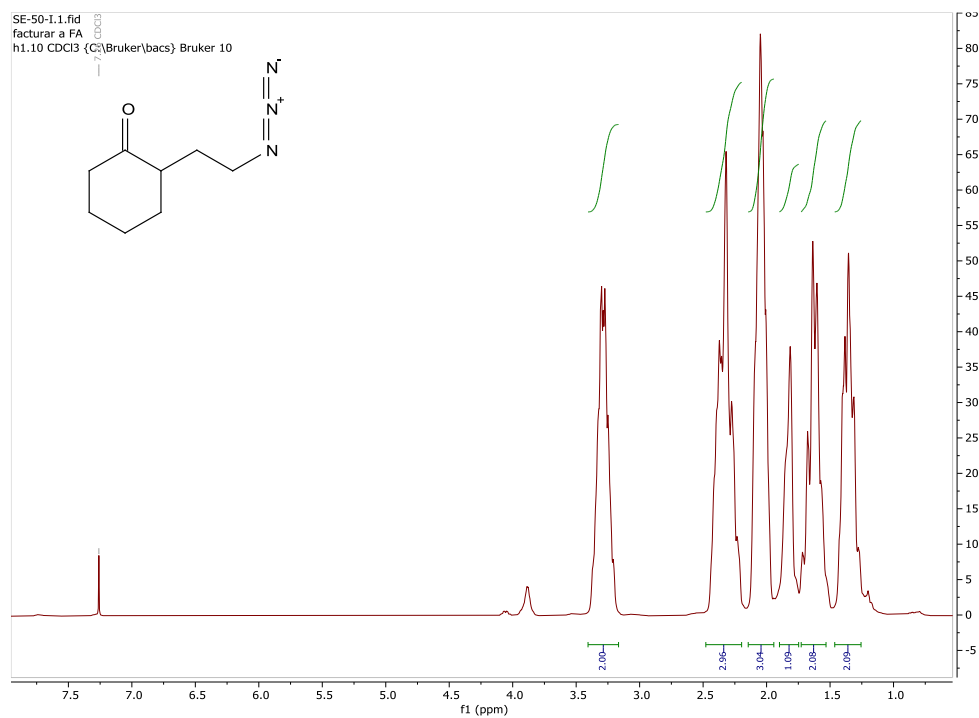


- ^{13}C -RMN

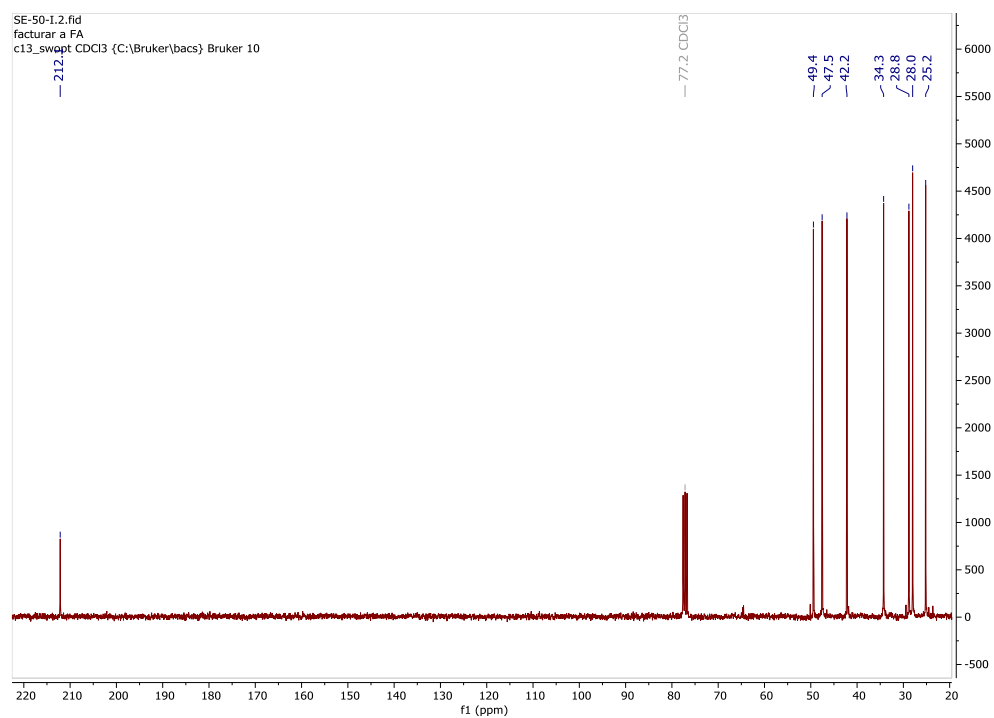


6.5. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 6

- ^1H -RMN

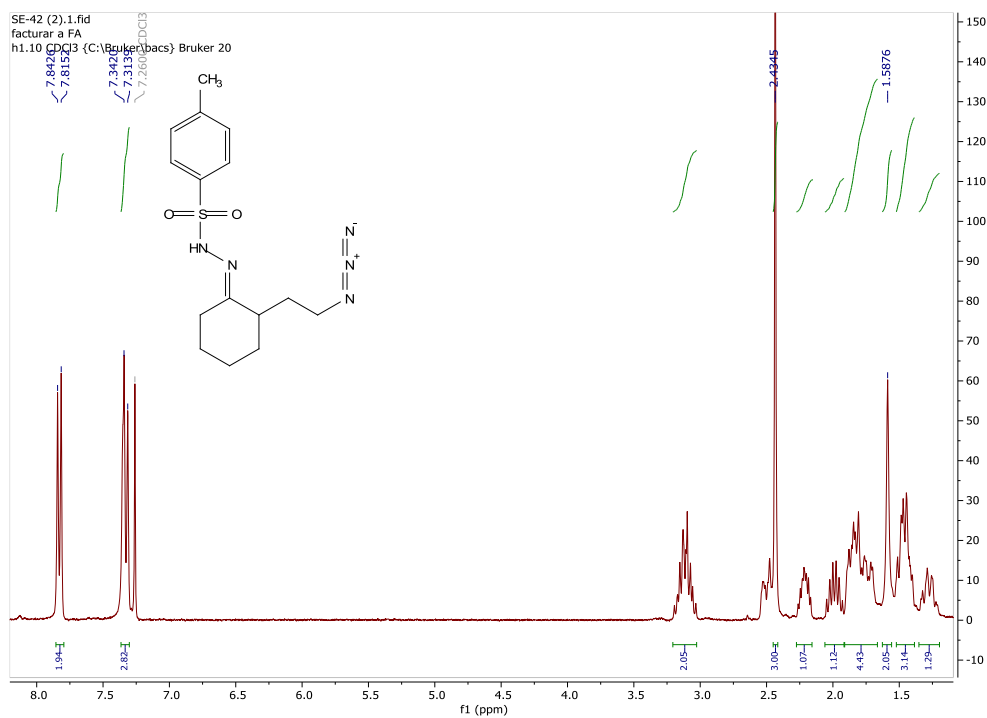


- ^{13}C -RMN

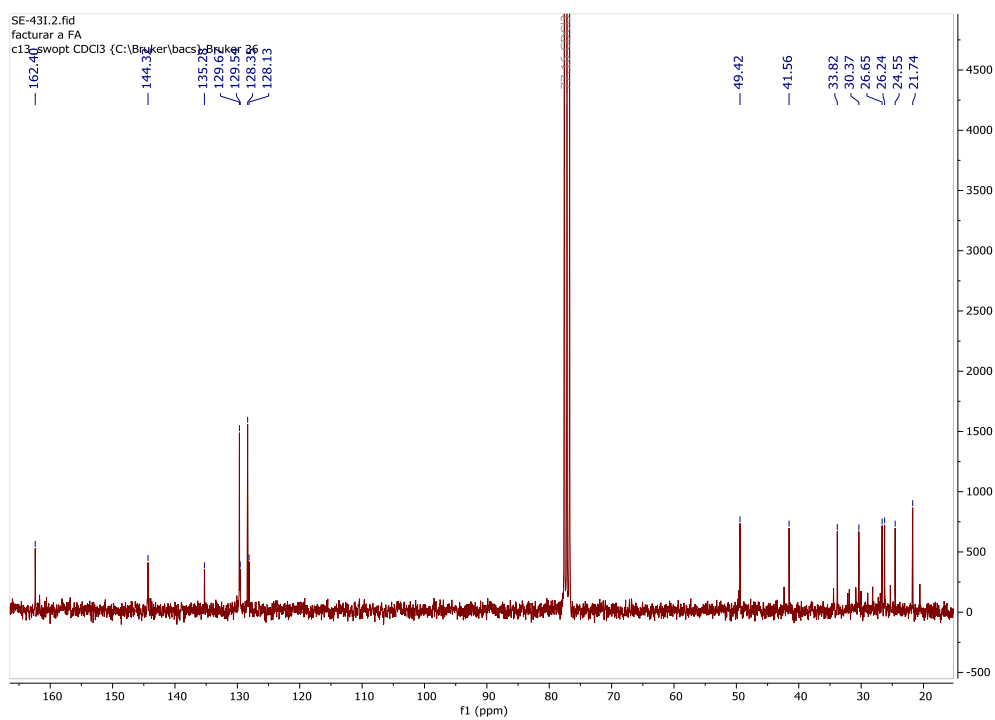


6.6. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 4

- ^1H -RMN

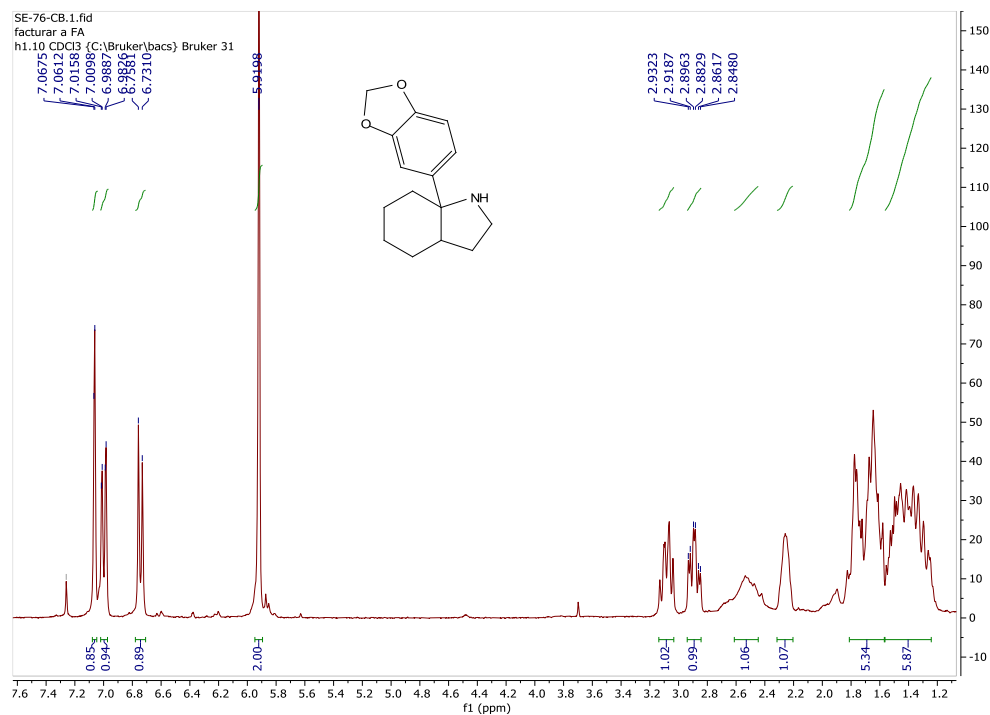


- ^{13}C -RMN

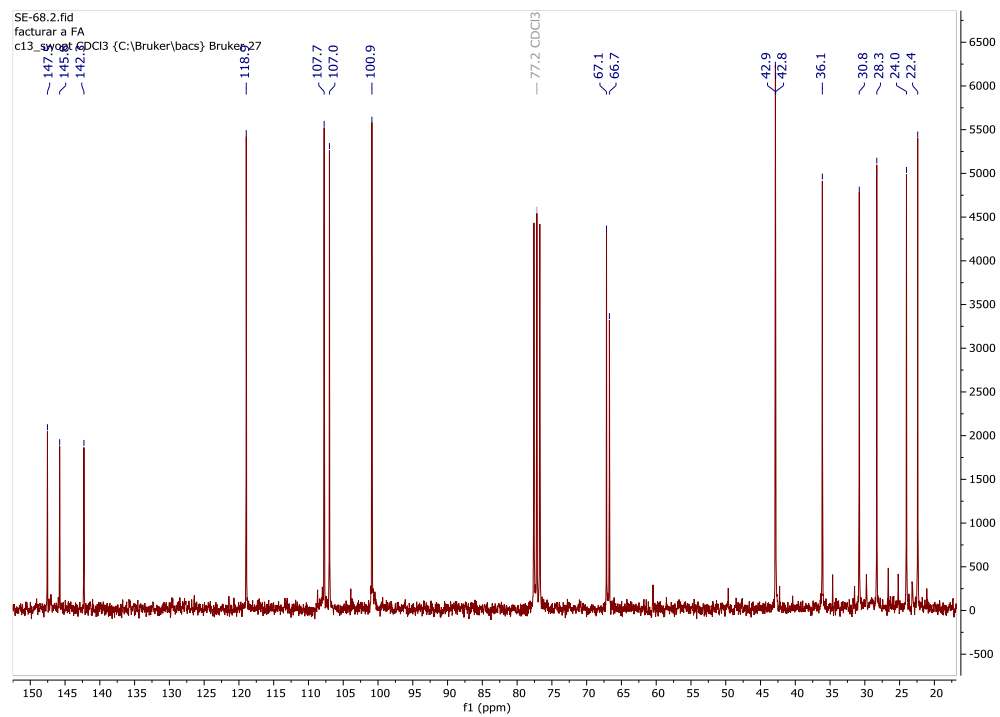


6.7. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 18

- ^1H -RMN

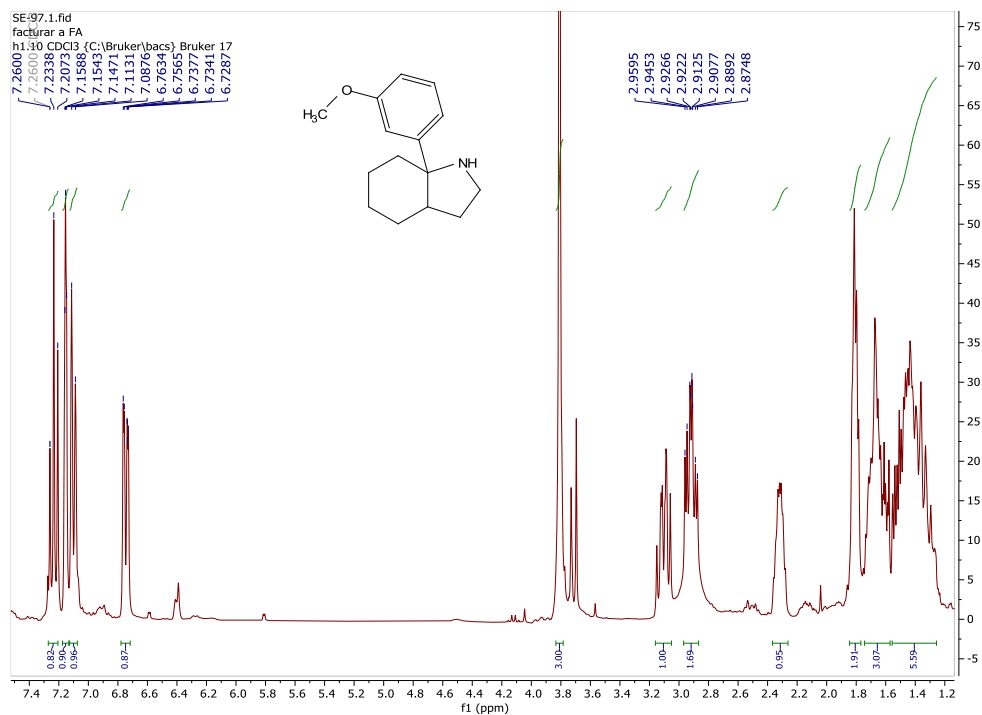


- ^{13}C -RMN

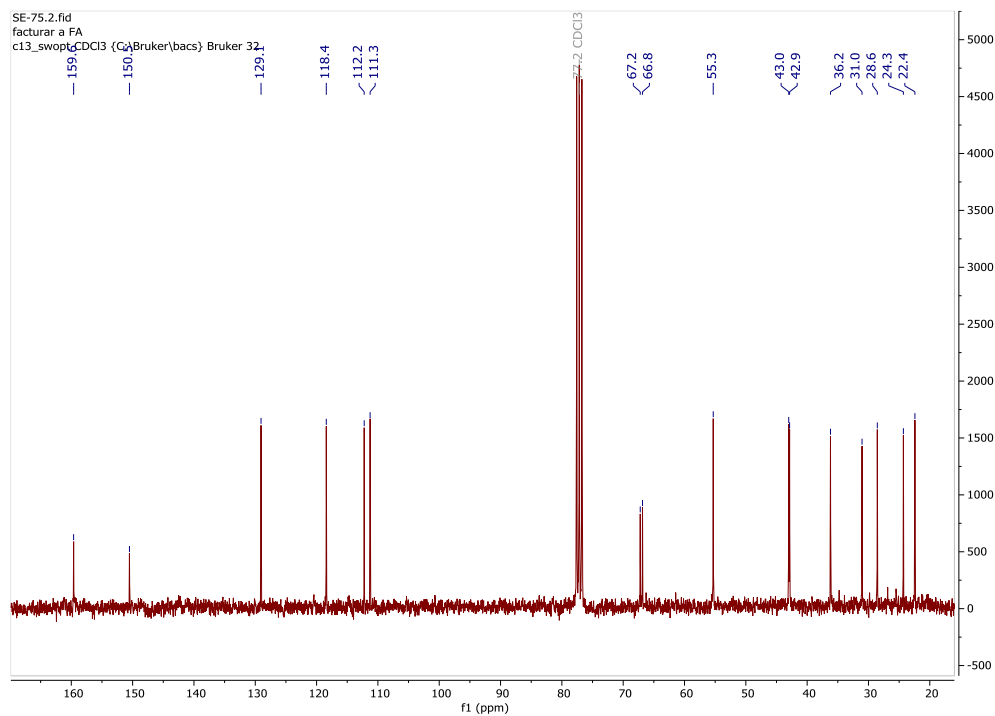


6.8. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 27

- ^1H -RMN

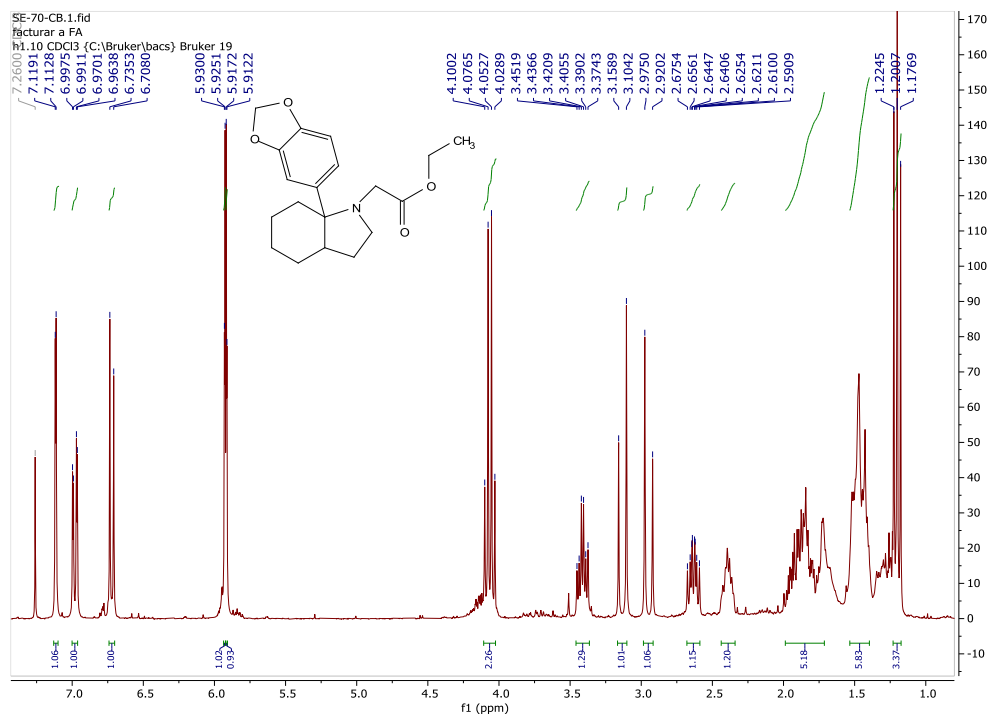


- ^{13}C -RMN

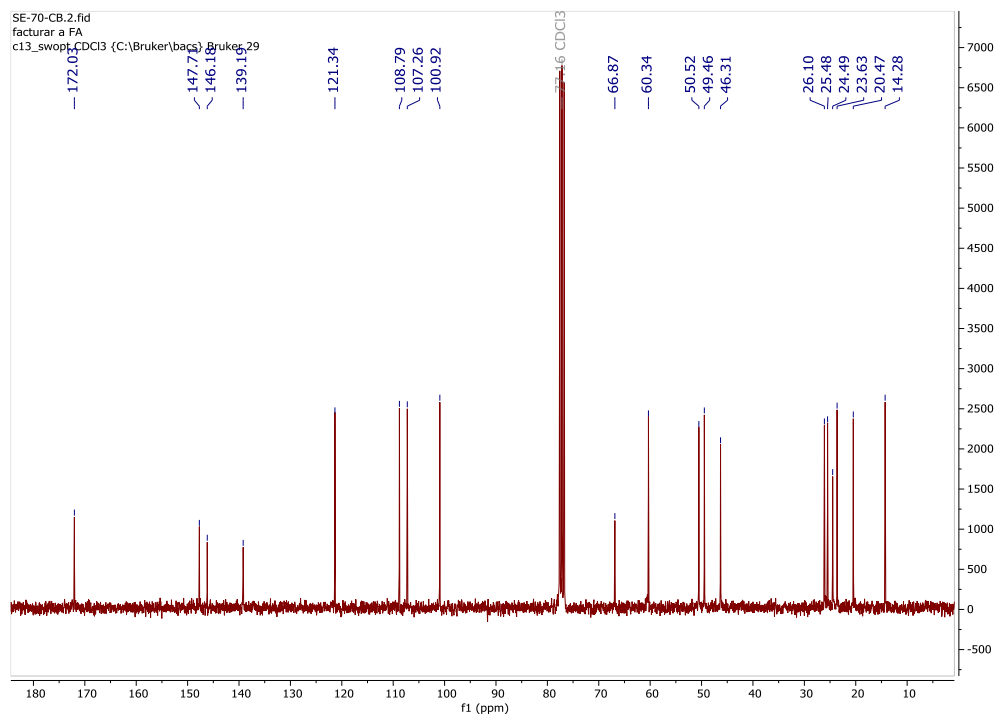


6.9. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 25

- ^1H -RMN

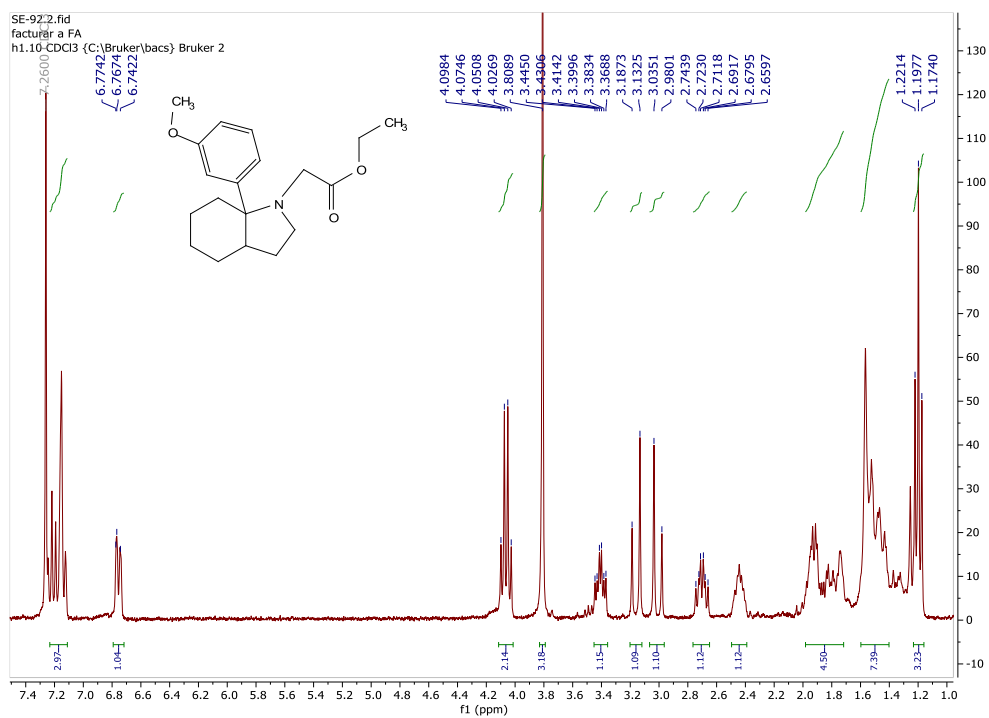


- ^{13}C -RMN

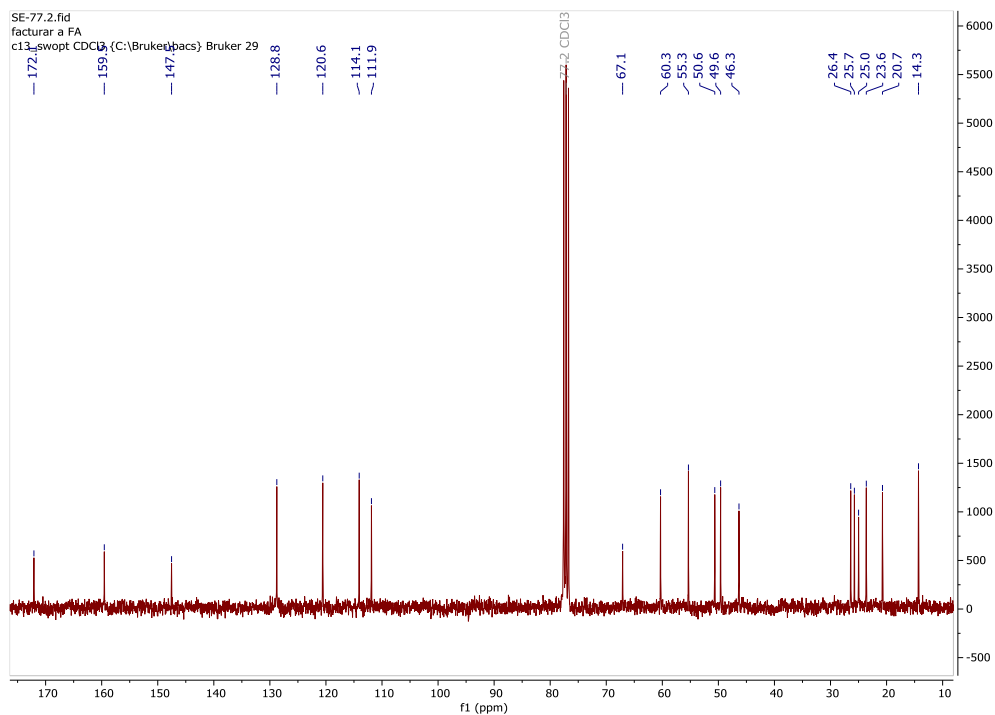


6.10. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 28

- ^1H -RMN

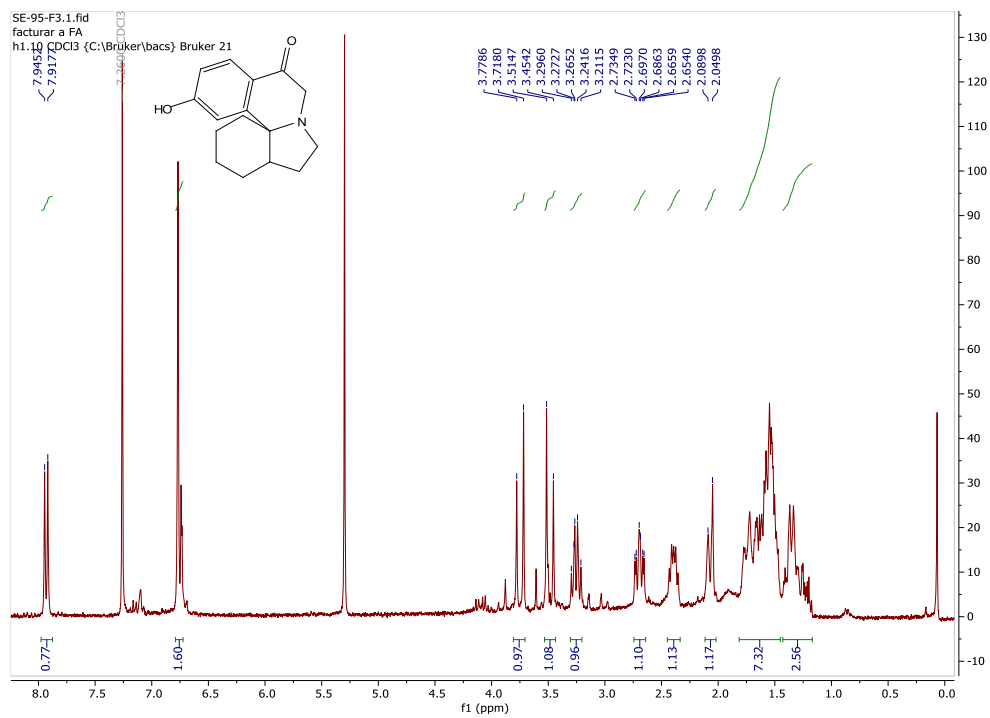


- ^{13}C -RMN

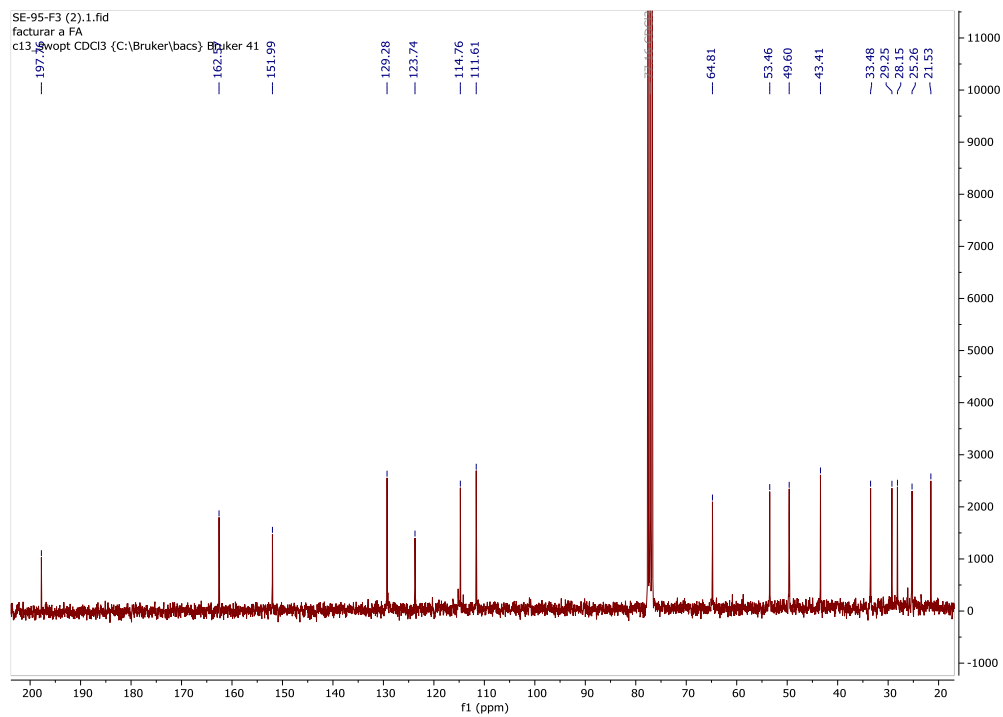


6.11. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 29

- ^1H -RMN

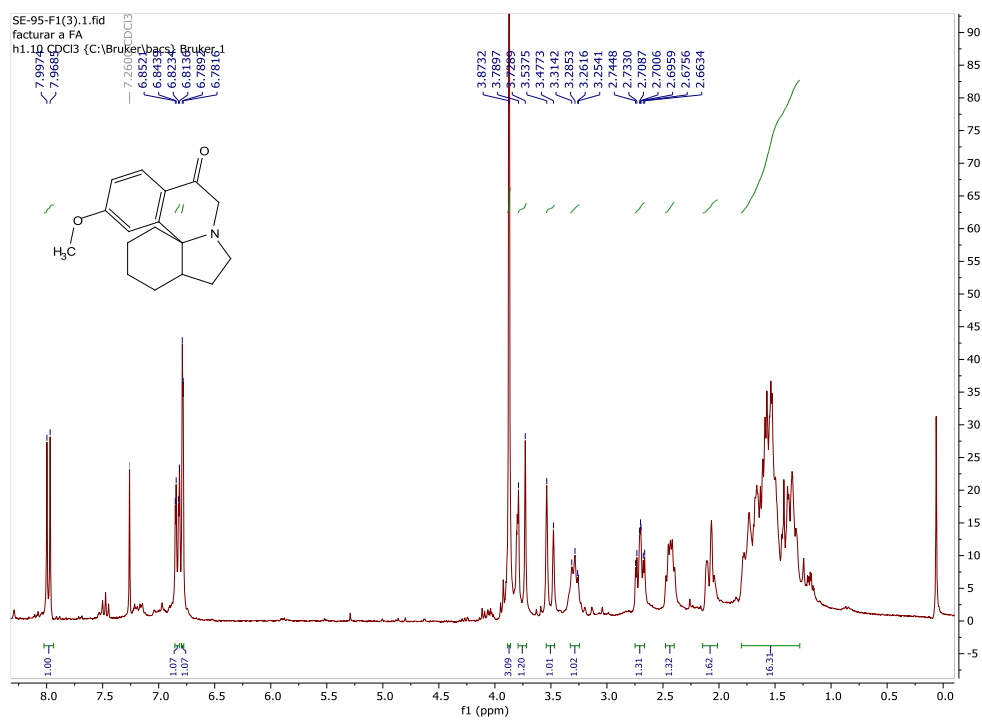


- ^{13}C -RMN



6.12. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 30

• ^1H -RMN



• ^{13}C -RMN

