



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Una nueva vía general y flexible para la síntesis de alcaloides indólicos Strychnos: primera síntesis total de la ( $\pm$ )-equitamidina

Daniel Solé Arjó

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**UNA NUEVA VIA GENERAL Y FLEXIBLE PARA LA  
SINTESIS DE ALCALOIDES INDOLICOS *STRYCHNOS*.  
PRIMERA SINTESIS TOTAL DE LA  
(±)-EQUITAMIDINA**

Memoria presentada por  
D. Daniel Solé Arjó para  
aspirar al grado de Doctor  
en Farmacia.

Revisada por el Dr. Josep Bonjoch Sesé



Barcelona, Noviembre de 1992

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700084054

El trabajo recogido en la presente Memoria ha sido realizado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, desde Enero de 1990 hasta el presente, bajo la dirección del Dr. Josep Bonjoch i Sesé, a quien quiero expresar mi agradecimiento por la dedicación, orientación y confianza prestadas.

Quiero agradecer, especialmente, al Prof. Joan Bosch i Cartes el haberme permitido formar parte del grupo de investigación por él dirigido, sin cuyo bagaje el presente trabajo no hubiera sido posible.

Mi agradecimiento a todos los compañeros de laboratorio, que de un modo u otro han hecho que el trabajo resultara más agradable, y particularmente a Anna Parés por su colaboración en la preparación de los productos de partida y a la Dra. Ana Linares Obón por la ayuda prestada, más allá de su deber, en la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear.

Por último, quiero expresar mi gratitud a mi familia por el apoyo prestado en todo momento y mencionar mi reconocimiento a la Comissió Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica, CIRIT por la concesión de un "Ajut a projectes d'iniciació a la recerca" y a la Fundació Pedro i Pons por la concesión de una Beca.



El presente trabajo de investigación ha sido  
financiado por *la Dirección General de Investigación  
Científica y Técnica* (proyecto PB88-0316).



Los resultados del trabajo expuesto en la presente Memoria se encuentran publicados en los siguientes artículos:

1.- D. Solé, J. Bonjoch, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5183.

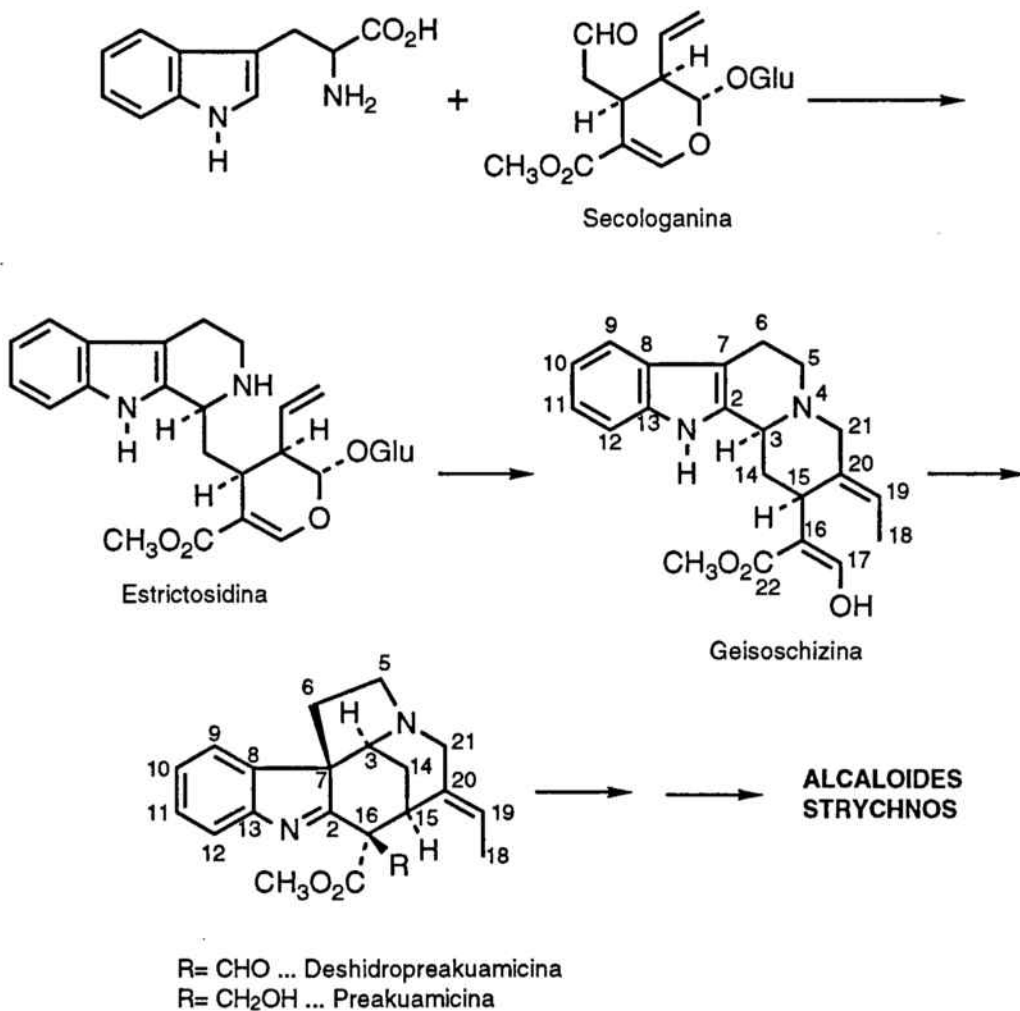
2.- J. Bonjoch, D. Solé, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 000.

## INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS DEL TRABAJO .....	1
2. OBTENCION DE <i>cis</i> -3a-( <i>o</i> -NITROFENIL)OCTAHIDRO INDOL-4-ONAS .....	10
3. SINTESIS DEL AZATRICICLO CLAVE 11 .....	32
4. SINTESIS DE LOS ALCALOIDES (±)-TUBIFOLIDINA Y (±)-EQUITAMIDINA .....	41
5. LA REACCION DEL TRIS(DIMETILAMINO)METANO CON $\alpha,\alpha$ -DIALQUIL- $\alpha$ -( <i>o</i> -NITROFENIL)CETONAS: UN PROCESO INESPERADO .....	51
6. EXPERIMENTAL .....	61
7. ESPECTROS DE RMN .....	91
8. CONCLUSIONES .....	191
9. BIBLIOGRAFIA .....	194

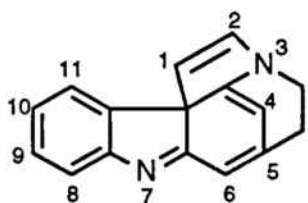
## **1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS DEL TRABAJO**

Los alcaloides indólicos monoterpénicos pertenecientes al tipo *Strychnos* constituyen un extenso grupo de productos naturales biogénicamente derivados del triptófano y la secologanina a través de la estrictosidina y geisoschizina<sup>1</sup>. Dichos alcaloides se encuentran únicamente en especies vegetales pertenecientes a las familias *Apocynaceae* y *Loganiaceae*<sup>2,3</sup>.



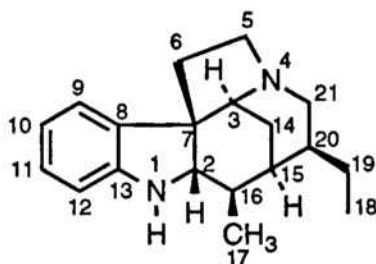
Estructuralmente, estos alcaloides se caracterizan por la presencia de una unidad de secologanina, que no ha experimentado transposición, unida al núcleo indólico de la triptamina por los átomos de carbono  $C_7/C_3$  (ó  $C_{21}$ ) y  $C_2/C_{16}$ <sup>1</sup>.

Los alcaloides indólicos *Strychnos*<sup>4</sup> exhiben una complejidad estructural muy variada. Así, si bien la mayoría presenta el sistema pentacíclico de 3,5-etanopirrolo[2,3-*d*]carbazol\*, el grado de funcionalización del esqueleto básico varía sensiblemente desde los más sencillos de la serie, tubifolina y tubifolidina, hasta el alcaloide heptacíclico estricnina, que posee una unidad adicional de dos átomos de carbono.



3,5-Etano-3H-pirrol[2,3-*d*]carbazol

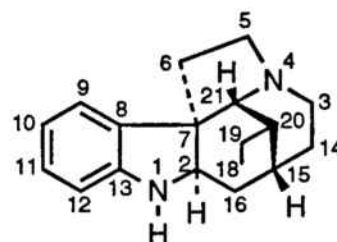
Numeración sistemática



Curano\*\*

Numeración biogenética

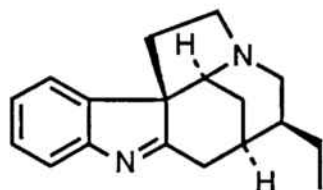
J. Le Men, W. I. Taylor, *Experientia*, 1965, 21, 508



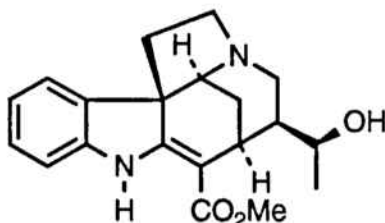
Condifolano\*\*

Las características diferenciales más significativas entre los alcaloides pentacíclicos *Strychnos* son:

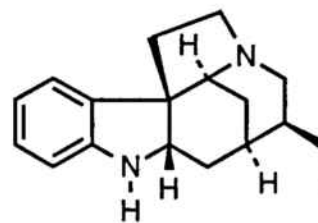
i) el tipo de derivado indólico presente en la estructura, indolenina (tubifolina),  $\alpha$ -metilenindolina (equitamidina) e indolina (tubifolidina);



TUBIFOLINA



EQUITAMIDINA

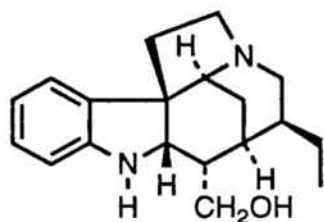


TUBIFOLIDINA

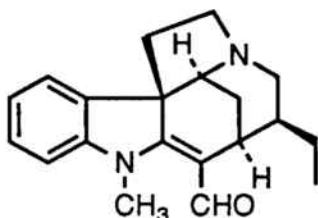
\* Existen diversos secoderivados, que carecen del enlace  $C_7/C_3$ , como por ejemplo el alcaloide estemadenina.

\*\* La terminología Curano-Condifolano hace referencia a estereotipos esqueléticos del Chemical Abstracts. Si bien el Chemical Abstracts da para dichos estereotipos una numeración específica, en el presente trabajo se adopta la numeración biogenética propuesta por Le Men y Taylor.

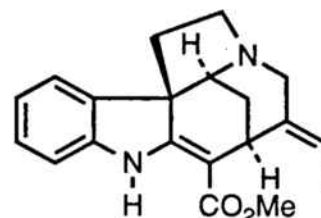
ii) la presencia o inexistencia de un sustituyente sobre el átomo C<sub>16</sub>, así como el grado de oxidación de dicho sustituyente (átomo C<sub>17</sub>), a saber, hidroximetilo (geisoschizolina), formilo (estricnofluorina) o metoxicarbonilo (akuamicina);



GEISOSCHIZOLINA

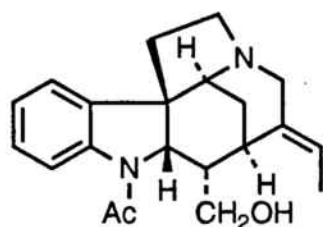


ESTRICNOFLUORINA

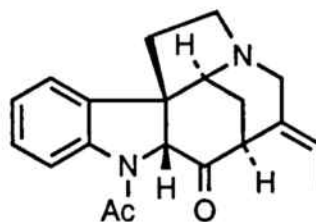


AKUAMICINA

iii) la presencia en algunos casos de un sustituyente sobre el átomo de nitrógeno del anillo indólico (retulina, estricnofluorina y estricnopivotina); y,

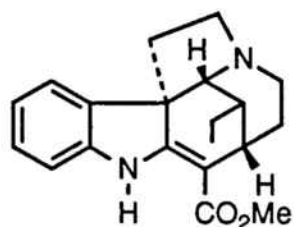


RETULINA

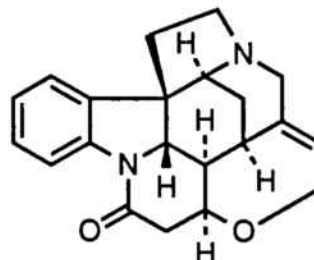


ESTRICNOPIVOTINA

iv) la funcionalización del apéndice de dos átomos de carbono sobre la posición 20 (átomos C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub>), que a su vez puede estar localizado en la periferia de la molécula (alcaloides con esqueleto de curano) o en el carbono puente central (alcaloides con esqueleto de condifolano).



TUBOTAIWINA



ESTRICNINA

## **Estrategias sintéticas hacia los alcaloides indólicos del tipo *Strychnos*. Precedentes**

A diferencia de otros alcaloides indólicos, tales como los pertenecientes a los tipos *Aspidosperma*, *Iboga*, *Corynanthé* y *Yohimbé*, los alcaloides *Strychnos* habían recibido históricamente poca atención desde el punto de vista sintético.

Desde la brillante síntesis de la estricnina por Woodward<sup>5</sup> en 1954 hasta finales de los años ochenta cuando se inició la presente Tesis Doctoral, aún siendo varias las estrategias sintéticas exploradas para la síntesis de alcaloides pentacíclicos *Strychnos*<sup>6-13</sup>, únicamente dos aproximaciones habían conseguido la síntesis total de algún alcaloide perteneciente a este grupo<sup>7,13</sup> (véase la figura de la página siguiente).

La primera de estas aproximaciones a la síntesis de los alcaloides indólicos del tipo *Strychnos* (desconexión A), desarrollada por Harley-Mason<sup>7</sup>, implica la construcción de intermedios tetracíclicos con una estructura esquelética del tipo estemadenina y su posterior ciclación transanular oxidativa con formación simultánea de los anillos C y E. Posteriormente otros autores<sup>14-16</sup> han descrito la preparación mediante vías alternativas de algunos de los precursores utilizados por Harley-Mason.

Muy recientemente, Magnus ha sintetizado la estricnina utilizando esta misma estrategia<sup>17</sup>, es decir, formación del esqueleto pentacíclico por ciclación transanular del indol sobre una sal de iminio.

La segunda de las aproximaciones (desconexión B), desarrollada en este laboratorio por Bosch y colaboradores, presenta como etapa clave la formación del enlace periférico C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> por ciclación electrofílica del indol sobre una sal de tionio<sup>13</sup>. Mediante esta estrategia puede accederse tanto a alcaloides curánicos como condifolánicos<sup>18</sup>.

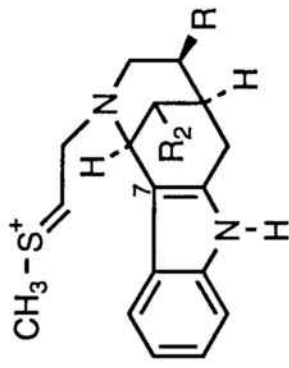
En los últimos años se ha puesto de manifiesto un renovado interés encaminado a la introducción de nuevas metodologías para el acceso al sistema pentacíclico característico de los alcaloides indólicos *Strychnos*. Así, tan sólo en el último bienio han aparecido cuatro nuevos procedimientos sintéticos, tres de ellos conducentes a productos naturales pertenecientes a este grupo de alcaloides.

Una de estas nuevas vías consiste en la formación sincrónica de los enlaces C<sub>7</sub>-C<sub>21</sub> y C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub> mediante una reacción de Diels-Alder (desconexión C); utilizando esta metodología Kuehne ha sintetizado el alcaloide tubotaiwina<sup>19</sup>.

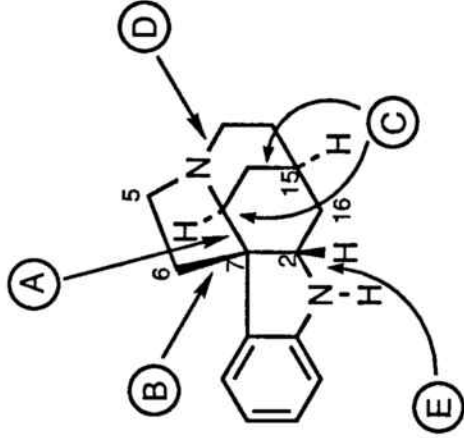
La aproximación a los alcaloides indólicos *Strychnos* por formación del anillo piperidínico en una etapa avanzada de la síntesis ha sido estudiada mediante diversas desconexiones<sup>20,21</sup>.

Vercauteren (desconexión D) ha sintetizado la 19-hidroxitubotaiwina mediante una reacción de lactamización en la que se genera el anillo piperidínico en última instancia<sup>20</sup>.

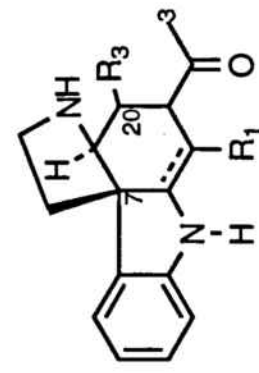
SINTESIS DE ALCALOIDES PENTACICLICOS  
STRYCHNOS



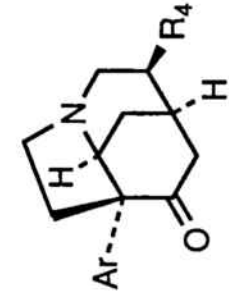
Tubifolina  
Tubifolidina  
19,20-Dihidroakuamicina<sup>13</sup>  
Tubotaiwina<sup>18</sup> (Bosch)



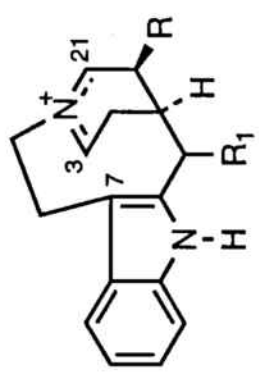
ESQUELETO BASICO DE LOS  
ALCALOIDES PENTACICLICOS  
STRYCHNOS



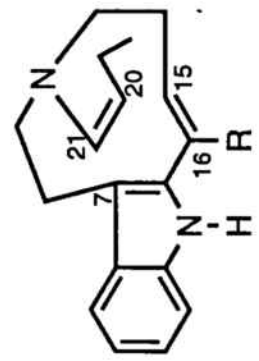
19-Hidroxitubotaiwina<sup>20</sup> (Vercauteren)



Ar= o-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHBoc<sup>22</sup> (Overman)  
Ar= o-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (Presente Tesis D.)



Tubifolina  
Tubifolidina<sup>7,16</sup> (Harley-Mason, Ban)  
Geisoschizolina  
Norfluorourarina  
Fluorourarina  
Condilocarpina  
Tubotaiwina<sup>7</sup> (Harley-Mason)  
Estricrina<sup>17</sup> (Magnus)



Tubotaiwina<sup>19</sup> (Kuehne)



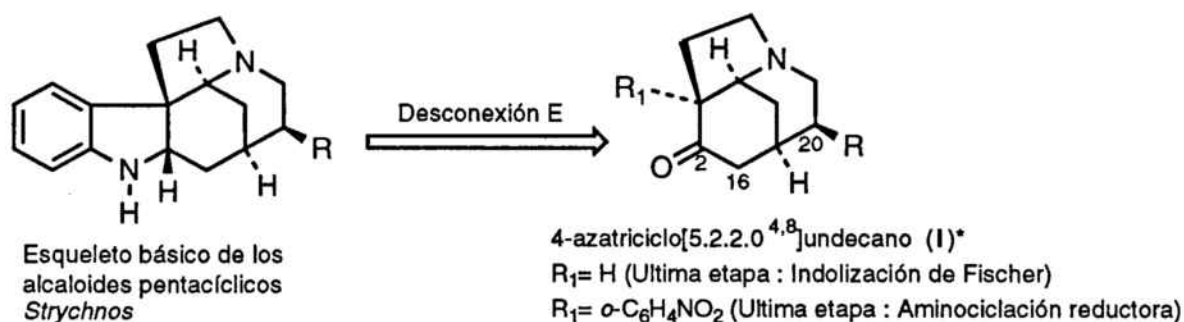
Paralelamente, Kraus y colaboradores, aunque no han logrado hasta el presente la síntesis de ningún producto natural, han obtenido según esta misma desconexión pero generando el anillo piperidínico por formación de una enamina, una estructura hexacíclica con una funcionalización suficiente, en principio, para acceder a la estricnina<sup>21</sup>.

Finalmente, cabe destacar el trabajo de Overman aparecido recientemente, en el que se accede a un sistema pentacíclico a través de una estrategia que implica la misma desconexión (desconexión E) desarrollada en la presente Tesis Doctoral, es decir, la formación del núcleo indólico en la última etapa de la síntesis a partir de una cetona tricíclica  $\alpha$ -arilada. La preparación de dicha cetona se lleva a cabo mediante un proceso ampliamente estudiado por los autores consistente en una transposición de aza-Cope<sup>22</sup>. Sin embargo, en este trabajo no se describe la síntesis de ningún alcaloide.

### Objetivo del presente trabajo

El desarrollo de nuevas vías de acceso para los alcaloides *Strychnos* continúa siendo de interés por cuanto los procedimientos desarrollados hasta el presente tan sólo han permitido el acceso a un número limitado de los alcaloides pertenecientes a este grupo<sup>4d</sup>.

El objetivo del presente trabajo radica en la obtención de un precursor polivalente, del tipo **I**, con una funcionalización suficiente tanto en C<sub>2</sub> como en la cadena en C<sub>20</sub>, que permita un amplio abanico de posibilidades encaminadas a su transformación en diversos alcaloides del tipo *Strychnos*.

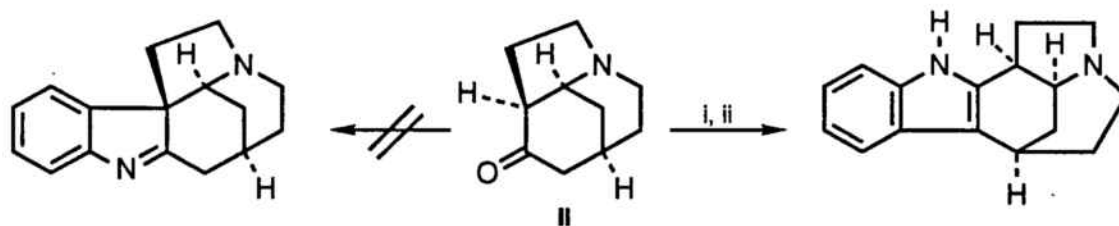


\* Para los compuestos azatricíclicos se utiliza la numeración biogenética, tanto en las figuras como en la asignación de los datos espectroscópicos, para una mejor comparación con las estructuras pentacíclicas alcaloídicas.

El planteamiento sintético que se aborda es radicalmente distinto al empleado en otros trabajos dentro de este campo. Así, si en todas las síntesis enunciadas en el apartado anterior, excepto en la desconexión E, los productos de partida contenían el núcleo indólico y se aprovechaba la reactividad del mismo en alguna etapa clave de la síntesis, en la aproximación que ahora se presenta se pretende elaborar el anillo indólico en la última etapa del proceso sintético.

Desde el punto de vista estructural, los alcaloides pentacíclicos *Strychnos* se caracterizan por presentar un sistema de 4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecano fusionado con el anillo indólico. Por tanto, en cualquier caso, la nueva estrategia requiere la elaboración de dicho sistema azatricíclico con una funcionalización adecuada en el carbono C<sub>2</sub>, que permita la posterior elaboración del núcleo indólico.

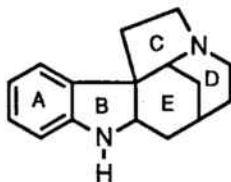
En trabajos previos realizados en nuestro laboratorio, se puso de manifiesto que la formación del núcleo indólico mediante reacción de indolización de Fischer a partir de la cetona tricíclica II (I, R=R<sub>1</sub>=H) no constituye un procedimiento para la obtención del esqueleto de los alcaloides *Strychnos* puesto que transcurre con una regioselectividad contraria a la requerida<sup>8</sup>.



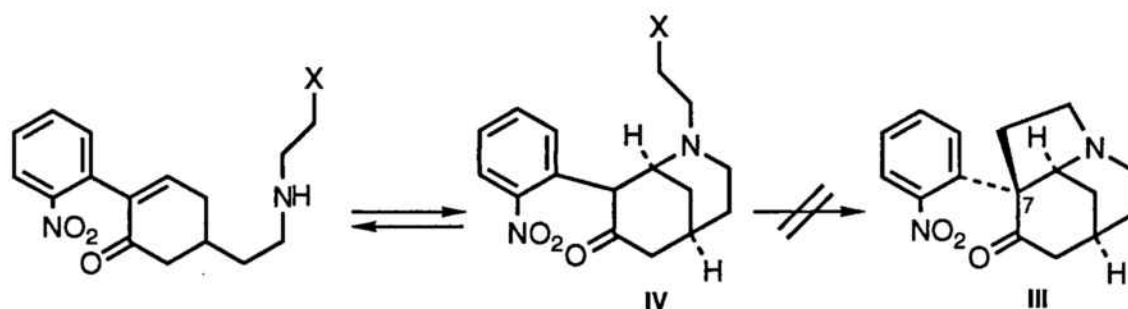
i) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHNH<sub>2</sub>; ii) AcOH o HCOOH

La otra posibilidad, que supone una variación sustancial de esta misma estrategia, requiere la preparación de la cetona azatricíclica  $\alpha$ -(*o*-nitroarilada) III (I, R=H, R<sub>1</sub>=*o*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) que contendría los anillos A, C, D y E\* de los alcaloides pentacíclicos *Strychnos* y en la que el centro cuaternario espiránico en C<sub>7</sub> estaría previamente formado.

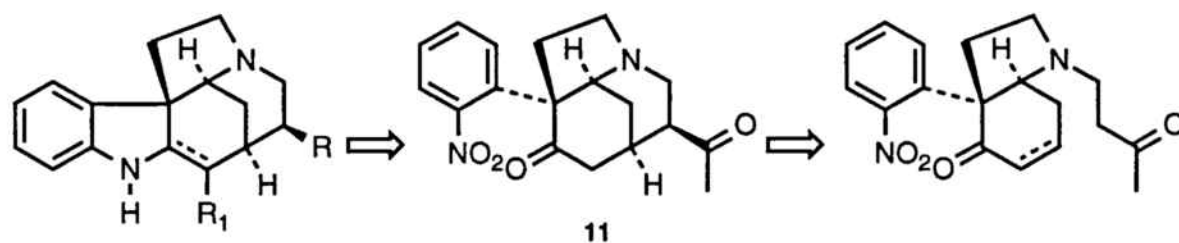
\* Para designar los anillos de los alcaloides indólicos *Strychnos*, en la presente Tesis Doctoral se adopta el sistema de nomenclatura biogenética (J. Le Men, W. I. Taylor, *Experientia* 1965, 21, 508) que ha sido ampliamente utilizado por algunos autores<sup>19</sup> en el campo de la síntesis de los alcaloides indólicos *Strychnos*.



La síntesis de la cetona azatricíclica **III** no es posible efectuarla a partir de un sistema de 8-aryl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona tal como **IV**, ya que dichas estructuras experimentan fácilmente reacciones de tipo retro-Michael, lo que limita su utilidad en síntesis<sup>10</sup>.



En la presente Tesis Doctoral nos propusimos el desarrollo de una vía de acceso a la estructura azatricíclica clave **11** (I, R=COCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=*o*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) a través de 3a-ariioctahidroindol-4-onas convenientemente funcionalizadas. Dicha estructura azatricíclica habría de permitir, en principio, la síntesis de diversos alcaloides indólicos pentacíclicos del tipo *Strychnos*.



En el capítulo II se expondrá la preparación del sistema de 3a-ariioctahidroindol-4-ona.

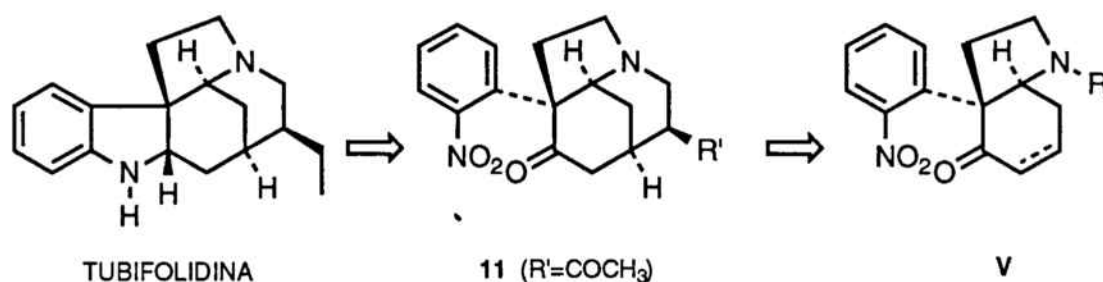
En el capítulo III se expondrá la preparación del azatriciclo clave **11**.

En el capítulo IV se expondrá la síntesis de los alcaloides (±)-tubifolidina y (±)-equitamidina.

Finalmente en el capítulo V se describe una nueva transformación multietapas de oxidación-reducción para generar 2-acilindolinas 3,3-disustituidas descubierta en el transcurso del presente trabajo.

**2. OBTENCION DE *cis*-3a-(*o*-NITROFENIL)OCTAHIDRO-  
INDOL-4-ONAS**

Tal como queda expresado en la introducción, el primer objetivo de la presente Tesis Doctoral consistía en el desarrollo de una vía de acceso al sistema clave de 7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (**11**) utilizando como intermedios sintéticos 3a-(*o*-nitrofenil)hidroindol-4-onas (**V**).

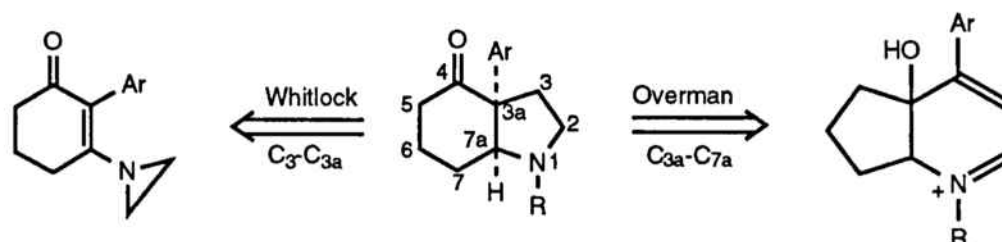


### Precedentes

Hasta el inicio del presente trabajo tan sólo existían dos precedentes bibliográficos sobre la preparación de *cis*-3a-ariloctahidroindol-4-onas. En ambos casos se habían desarrollado en el contexto de la síntesis de alcaloides *Amaryllidaceae*, en los que el sustituyente arilo es una agrupación 3,4-metilendioxfenilo.

En la primera de las síntesis, Whitlock y Smith<sup>23</sup> elaboran el sistema de ariloctahidroindolona por cierre del anillo pirrolidínico. La etapa clave del proceso (formación del enlace C<sub>3</sub>-C<sub>3a</sub>) consiste en la alquilación intramolecular de la enaminona generada al tratar una 2-aril-3-aziridinil-2-ciclohexenona con yoduro sódico.

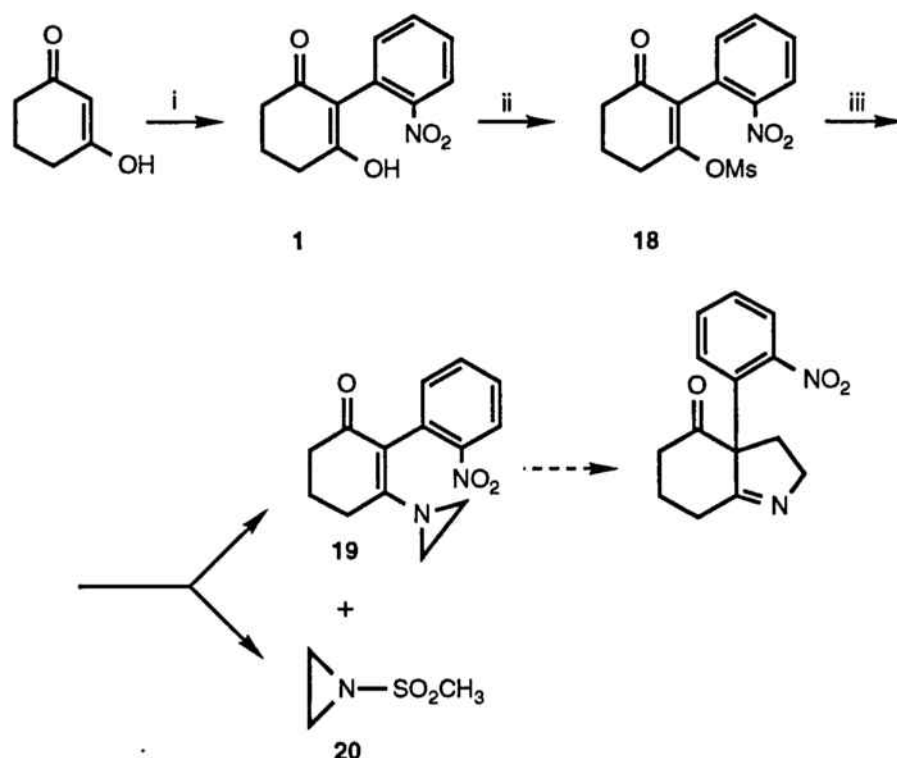
La otra aproximación se debe a Overman<sup>24</sup>, quien ha aplicado su procedimiento de transposición de aza-Cope y subsiguiente ciclación de Mannich a la obtención de este tipo de compuestos. Este proceso tandem implica la utilización de 2-amino-1-(1-arilvinil)ciclopentanoles como intermedios y supone la formación del enlace clave C<sub>3a</sub>-C<sub>7a</sub> en última instancia.



## Ensayos preliminares

Debido a la mayor simplicidad de la vía sintética y a la accesibilidad, al menos *a priori*, de la 3-aziridinil-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona **19** sobre la que debía ensayarse la reacción clave, inicialmente se decidió extrapolar la metodología de Whitlock a nuestro caso concreto.

La secuencia sintética conducente al derivado aziridínico **19** queda reflejada en la siguiente figura.



i)  $K_2CO_3$ , *o*-FNO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, DMSO, 75-80 °C, 30-35%; ii) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 70%; iii) aziridina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 43%.

El producto de partida, la 2-aril-1,3-ciclohexanodiona **1**, se preparó por arilación directa de la 1,3-ciclohexanodiona, aprovechando la presencia del grupo nitro en el anillo aromático que permite procesos de sustitución nucleófila aromática<sup>25,26</sup> (Whitlock requiere cinco etapas para preparar el 2-(3,4-metilendioxi)fenil análogo a partir de derivados de cadena abierta)<sup>27,28</sup>.

Nuestra experiencia previa en reacciones de *o*-nitroarilación de β-cetoésteres<sup>10</sup>, utilizando *o*-fluronitrobenceno como agente arilante y bases fuertes (hidruro sódico y *t*-butóxido potásico) en disolventes apróticos polares, nos indujo a aplicar dicha metodología a la arilación de la 1,3-ciclohexanodiona, aún cuando no se encontró ningún precedente bibliográfico de arilación de 1,3-dicetonas.

En todos los ensayos realizados (véase la siguiente tabla) los rendimientos obtenidos fueron mediocres. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar carbonato potásico anhidro como base en el seno de dimetilsulfóxido a temperaturas de 75-85 °C. Tanto la temperatura como el disolvente son determinantes en esta reacción. Así los disolventes apróticos polares (DMSO y DMF) parecen ser, tal como ya estaba descrito, los más adecuados. En cuanto a la temperatura, cabe destacar que a temperaturas inferiores a 75 °C el enolato no reacciona con el *o*-fluoronitrobenceno, recuperándose el producto de partida inalterado, mientras que a temperaturas superiores a 85 °C el rendimiento de la reacción disminuye al aumentar la degradación de la 1,3-ciclohexanodiona.

**Tabla 1. Reacción de arilación de la 1,3-ciclohexanodiona con *o*-fluoronitrobenceno**

diona	Base	[base]	disolvente	temp (°C)	tiempo	Rto (%) <sup>c</sup>
1 g	NaH (2 eq)	0,9M	HMPA	70	3 h	descomposición
1 g	<i>t</i> -BuOK (1 eq)	0,22M	HMPA	70	1 h	6 <sup>d</sup>
1 g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	0,9M	DMSO	100	4,5 h	24
1 g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	0,9M	Acetona	56	3 h	No reacciona
1 g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	0,9M	DMF	100	3 h	24
2 g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	1,1M	DMSO	75-80	3 h	34
2 g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	1,1M	DMSO	75-80	1,5 h	24
2 g	DBU (2,1 eq)	0,9M	AcOEt	77	4,5 h	descomposición
10 g	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	1,1M	DMSO	75-80	3 h	25-30
10 g	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 eq)	1,1M	DMSO	75-80	3 h	18
10 g	BaCO <sub>3</sub> (10 eq)	1,1M	DMSO	75-80	3 h	35
1 g	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,5 eq) <sup>b</sup>	0,28M	DMSO	75-80	4 h	34
1 g	Triton B (1,1 eq)	0,65M	MeOH	25	4 h	descomposición

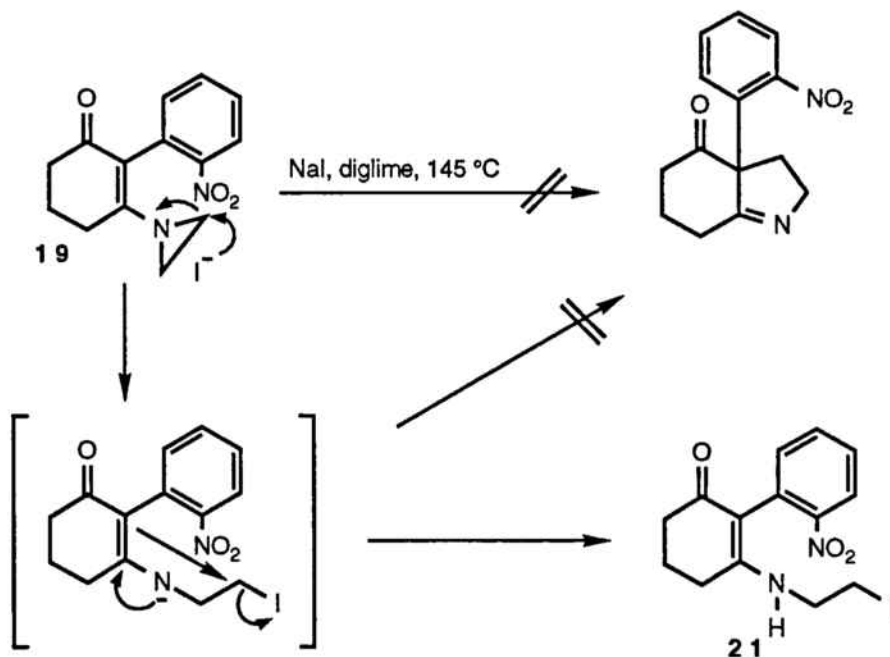
<sup>a</sup> En todos los ensayos se ha utilizado 1 equivalente de *o*-fluoronitrobenceno. <sup>b</sup> La utilización de 2 equivalentes de *o*-fluoronitrobenceno no supuso ninguna mejora en el rendimiento de la reacción. <sup>c</sup> 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**) aislada por cromatografía en columna. <sup>d</sup> Recuperación del producto de partida no reaccionado.

La asequibilidad económica de los productos utilizados en la preparación de la 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**) nos impulsó a proseguir la vía de síntesis propuesta, a pesar del moderado rendimiento para esta etapa inicial. El aziridinil derivado **19** requerido para continuar la síntesis se preparó a partir de la diona **1** en dos etapas, tal como se esquematiza en la figura de la página anterior.

Por tratamiento de la diona **1** con cloruro de mesilo utilizando carbonato potásico anhidro como base<sup>29</sup> se obtuvo el mesilato **18** con un rendimiento del 70% .

El tratamiento del mesilato **18** con aziridina y carbonato potásico en diclorometano anhidro a temperatura ambiente proporcionó la 3-aziridinil-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (**19**) con rendimientos aceptables, pero acompañada siempre de un subproducto que, en base a sus datos espectroscópicos, se identificó como la sulfonamida **20**. Este subproducto proviene del ataque de la aziridina sobre la agrupación mesilato, con expulsión del anión de la 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona que, debido a la gran deslocalización de la carga entre los dos grupos carbonilos de cetona y el grupo *o*-nitrofenilo, debe considerarse como un buen grupo saliente. Esto quedó confirmado al aislarse del medio de la reacción la diona **1**.

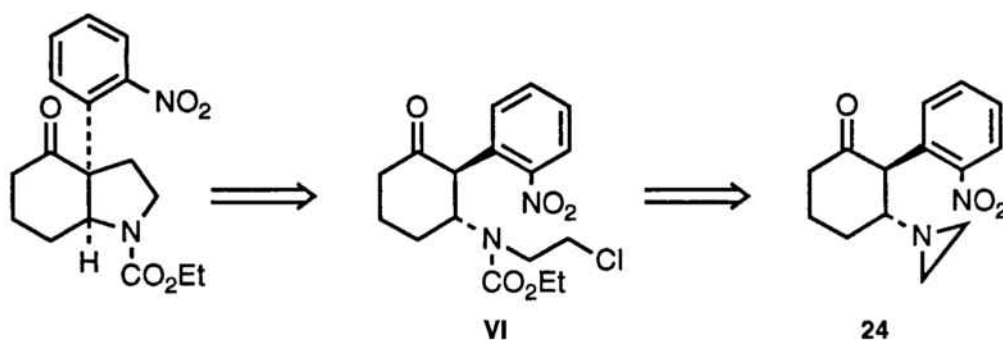
La última reacción para obtener el sistema hidroindólico consistía en el tratamiento del derivado aziridínico **19** con yoduro sódico en el seno de diglime a temperaturas elevadas para provocar la apertura del tensionado anillo de aziridina y la subsiguiente alquilación intramolecular de la metaloenamina resultante.



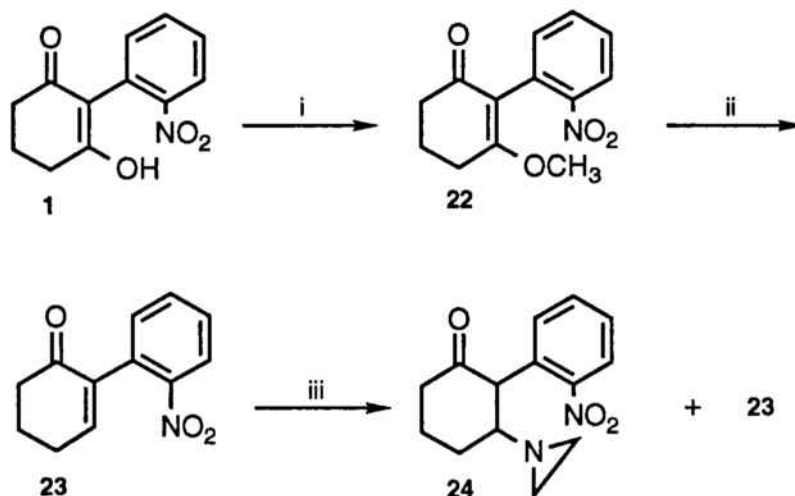
En todos los ensayos realizados se obtuvo una mezcla de reacción extremadamente compleja de la que pudo identificarse el yododerivado **21**. Su formación se explica por la elevada estabilidad de la metaloenamina intermedia, debida a la eficaz deslocalización de la carga entre el carbonilo cetónico y el grupo *o*-nitrofenilo, que dificulta la alquilación.



En vista de los resultados obtenidos, se decidió explorar una alternativa a esta aproximación al sistema de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (V) basada en la formación del anillo pirrolidínico por alquilación intramolecular de una  $\beta$ -aminocetona intermedia del tipo VI<sup>30</sup>.



La preparación de la 3-(1-aziridinil)-2-(*o*-nitrofenil)ciclohexanona (**24**) se llevó a cabo según la siguiente secuencia de reacciones.



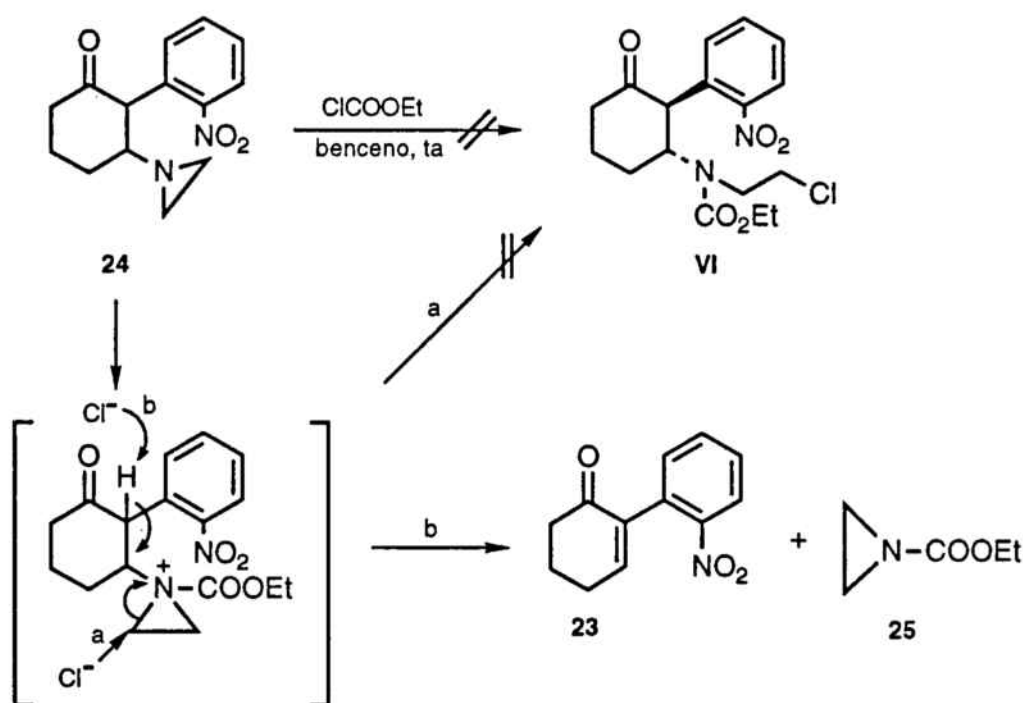
i)  $K_2CO_3$ ,  $Me_2SO_4$ , acetona, reflujo, 99% ó  $CH_3OH$ ,  $TsOH$  cat, reflujo, 79%;  
 ii) a) DIBALH, tolueno,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , b)  $HCl$  3N, ta, 73%; iii) aziridina, benceno, ta.

El éter de enol **22** se preparó de dos maneras alternativas. Por tratamiento de la diona **1** con carbonato potásico anhidro y sulfato de dimetilo<sup>31</sup> en acetona a la temperatura de reflujo se obtuvo el éter de enol **22** con rendimientos prácticamente cuantitativos. Por otro lado, cuando la diona **1** se sometió a calefacción en metanol absoluto en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico<sup>32</sup> se obtuvo el éter de enol **22** con un rendimiento del 79%.

El éter de enol **22** se trató con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAH) en el seno de tolueno a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>31</sup> para provocar la reducción quimioselectiva de la cetona. En el tratamiento ácido del final de reacción tiene lugar la hidrólisis del éter de enol y la deshidratación del alcohol alílico resultante, obteniéndose la enona **23** con un rendimiento del 73%.

Finalmente, la adición de aziridina a la enona **23** proporcionó una mezcla 1:1 de la  $\beta$ -aminocetona **24** y de producto de partida. La separación cromatográfica de estos dos compuestos no fue posible debido a la acidez de la fase estacionaria que favorece reacciones de tipo retro-Michael, con lo cual la  $\beta$ -aminocetona revierte al producto de partida.

A partir de la  $\beta$ -aminocetona **24** el intermedio clave **VI** había de obtenerse por cuaternización de la aziridina (por tratamiento con cloroformiato de etilo) y apertura de la sal de aziridinio resultante por el anión cloruro presente en el medio de reacción. Dado que la enona **23** no había de interferir en el proceso de cuaternización, la reacción se llevó a cabo sobre la mezcla de reacción.



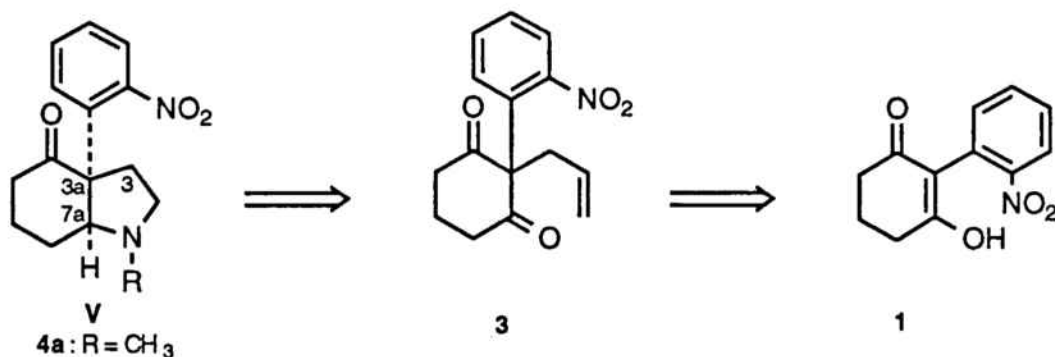
En ninguno de los ensayos realizados se detectó el producto deseado, aislándose únicamente la enona **23** que proviene de la reacción de tipo retro-Michael de la sal de aziridinio intermedia y detectándose en el medio de reacción el carbamato **25**.

En las dos aproximaciones ensayadas el sistema de 3a-ariloctahidroindol-4-ona debía obtenerse por cierre del enlace C<sub>3</sub>-C<sub>3a</sub>, es decir, por formación del carbono cuaternario C<sub>3a</sub> en la última etapa.

Como puede observarse por los resultados obtenidos, ninguna de estas dos aproximaciones resulta compatible con la presencia de un sustituyente *o*-nitrofenilo como radical aromático. Bien porque dicho sustituyente estabiliza sobremanera la carga de la metaloenamina impidiendo la alquilación intramolecular\*; o bien porque aumenta la acidez del hidrógeno en  $\alpha$  de la  $\beta$ -aminocetona favoreciendo procesos de tipo retro-Michael.

### Síntesis del intermedio clave 4a : desarrollo de un método general de síntesis para *cis*-3a-ariloctahidroindol-4-onas

Llegado a este punto se decidió desarrollar una aproximación nueva para el sistema de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (V), consistente en la elaboración en primer lugar del enlace clave C<sub>3</sub>-C<sub>3a</sub> y a continuación el enlace N-C<sub>7a</sub>. El esquema sintético propuesto para esta nueva aproximación queda representado en la siguiente figura.



NUEVA VIA DE ACCESO AL SISTEMA DE  
3a-ARILOCTAHIDROINDOL-4-ONA (V)

A partir de la misma 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (1), en una primera etapa de la síntesis se formaría el centro cuaternario (C<sub>3a</sub> del octahidroindol) y a continuación se elaboraría el anillo de pirrolidina mediante introducción quimioselectiva de la fracción aminada a través de un proceso de doble aminación reductiva realizado sobre el derivado tricarbónico resultante de la ozonólisis de la 2-alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (3).

\* Con toda probabilidad este mismo efecto se habría puesto de manifiesto en la segunda de la aproximaciones de haberse podido preparar el compuesto VI. La gran deslocalización de carga en el enolato de la cetona VI parece que debería dificultar también en este caso la alquilación.

La primera etapa en la síntesis del sistema de 3a-arilooctahidroindol-4-ona (V) consiste, por tanto, en la alilación de la posición  $\alpha$  de la  $\beta$ -dicetona **1**.

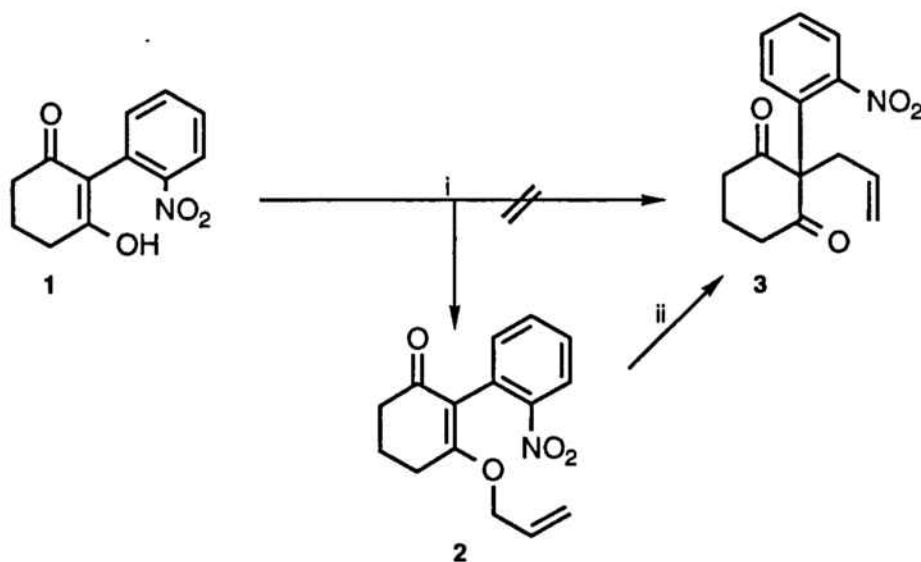
La alquilación de enolatos de compuestos dicarbonílicos ha sido extensivamente estudiada y es conocido que la regioselectividad del proceso está en función del tipo de electrófilo, del contraanión presente y del disolvente. En el caso específico de 2-alkil-1,3-cicloalcanodionas, los correspondientes enolatos evolucionan generalmente hacia la *O*-alquilación. Esto es debido fundamentalmente al impedimento estérico en el carbono y a la particular geometría del enolato (en *W*) que promueve la *O*-alquilación<sup>33</sup>.

Por ello, pesar de la relativa abundancia de metodologías descritas para la alquilación de enolatos de 1,3-dionas, en la mayor parte de los casos los rendimientos son moderados y van acompañados del producto de *O*-alquilación<sup>34</sup>.

Los mejores resultados descritos en la literatura química para procesos de *C*-alquilación de 1,3-dionas se obtienen en reacciones de la 2-alkil-1,3-ciclopentanodiona con acetatos de alilo catalizadas por Pd(0)<sup>35</sup>. La aplicación de esta última estrategia a la alilación de la 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**) proporcionó únicamente el producto de *O*-alquilación (**2**) junto a un elevado grado de degradación de la diona\*.

Por otro lado, en todos los ensayos de alilación del enolato de la 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**) se aisló únicamente el producto de *O*-alilación **2**. Los mejores rendimientos (85%) se obtuvieron al utilizar carbonato potásico como base en acetona anhidra a la temperatura de reflujo.

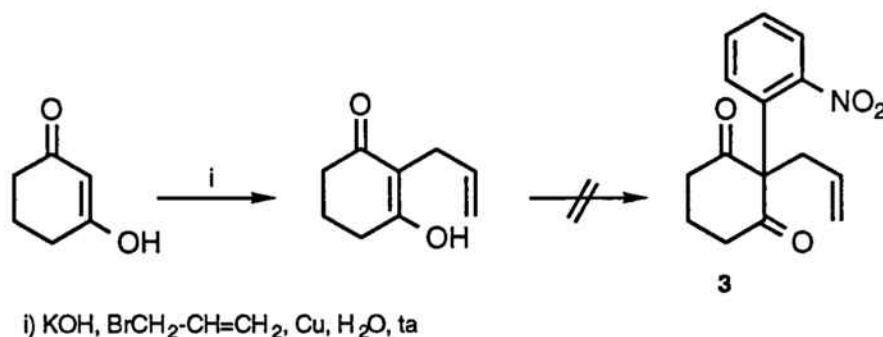
Finalmente, la diona **3** se obtuvo por reacción de transposición de Claisen del *O*-alil vinil éter **2**, proceso para el que existen precedentes en casos de 2-alkil-1,3-ciclohexanodionas<sup>36</sup>.



i)  $K_2CO_3$ ,  $Br-CH_2-CH=CH_2$ , acetona, reflujo, 85%; ii) tolueno, 190 °C, 80%

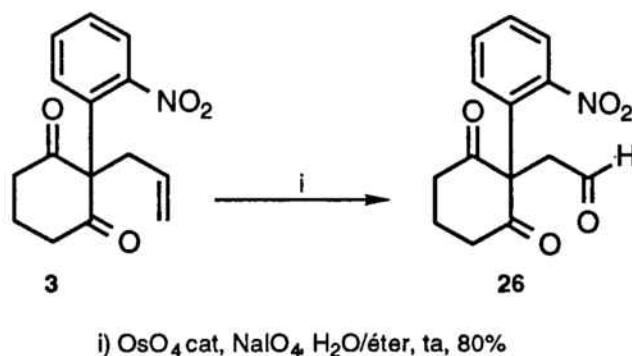
\* La diona **1** se trató con 1,2 equivalentes de acetato de alilo en presencia de 1 equivalente de DBU y 5 mol% de  $Pd(Ph_3P)_4$  en el seno de THF anhidro durante 2 días.

La inversión de la secuencia sintética encaminada a la preparación de 2-alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**3**) a partir de la 1,3-ciclohexanodiona (i, alilación; ii, arilación) no fue factible; pues si bien la 2-alil-1,3-ciclohexanodiona es un producto accesible<sup>37</sup>, en ningún caso pudo efectuarse la arilación de la misma (*o*-fluoronitrobenceno, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 80 °C; *o*-fluoronitrobenceno, Triton B, MeOH, reflujo; *o*-fluoronitrobenceno, NaH, DMSO, 60 °C).



Así pues, la génesis del centro cuaternario, mediante introducción del grupo alilo sobre el metino activo en el compuesto **1**, debe efectuarse en dos etapas a través de un proceso de *O*-alilación inicial y la subsiguiente transposición de Claisen del alil vinil éter resultante. De esta manera se obtiene la diona proquiral **3** con un 68% de rendimiento a partir de la 2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**).

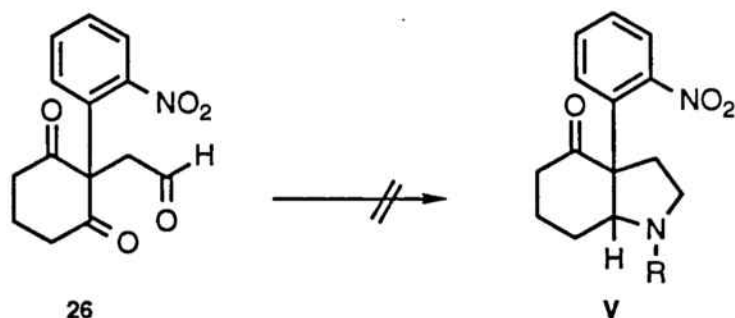
La siguiente transformación para alcanzar el sistema de octahidroindol-4-ona consistía en la degradación oxidativa del alqueno terminal presente en el compuesto **3** para generar el compuesto tricarbónico **26**.



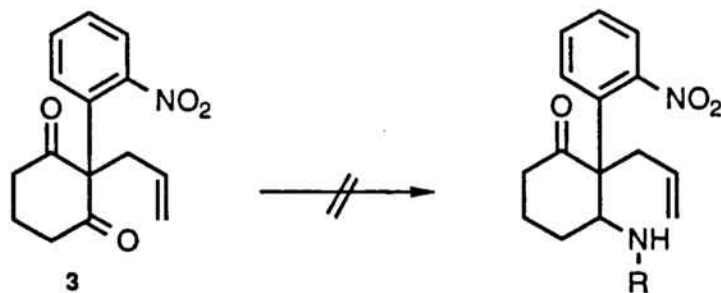
Son numerosos los oxidantes descritos en la literatura para provocar la ruptura oxidativa de alquenos, tanto aislando los glicoles intermedios como directamente<sup>38</sup>. Los mejores rendimientos se obtienen mediante procesos de ozonolisis o de oxidación con tetróxido de osmio.

El tratamiento de la diona **3** con una cantidad catalítica de tetróxido de osmio y metaperyodato sódico<sup>39</sup> en un medio bifásico de agua/éter a temperatura ambiente proporcionó el aldehído **26** con un rendimiento del 80%. Dicho aldehído debió utilizarse en la siguiente reacción sin previa purificación debido a su elevada inestabilidad.

En ninguno de los ensayos de aminación reductiva sobre el aldehído **26** ( $\text{AcONH}_4$  o  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_3\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , temperatura ambiente) pudo aislarse el producto deseado. Las mezclas de reacción resultaron extremadamente complejas y no se detectó en ningún caso producto de partida. Probablemente el fallo de la reacción se deba a la inestabilidad del aldehído **26**.



Cabe destacar también la reluctancia que presenta la diona **3** frente a procesos de aminación reductiva ya que en todos los ensayos realizados se recuperó inalterada; en la Tabla 2 se recogen las diferentes condiciones utilizadas.



**Tabla 2. Intentos de aminación reductiva de la 2-alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (3)**

AMINA	DISOLVENTE	TEMP	REDUCTOR
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOEt·HCl	CH <sub>3</sub> OH	25 °C	NaBH <sub>3</sub> CN
AcONH <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> OH	25 °C	NaBH <sub>3</sub> CN
HMDS*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 °C	NaBH <sub>3</sub> CN (CH <sub>3</sub> OH)
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOEt·HCl*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 °C	NaBH <sub>3</sub> CN (CH <sub>3</sub> OH)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> **	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80 °C	—
NH <sub>2</sub> OH·HCl	CH <sub>3</sub> OH	25 °C	—

\* TEA-TiCl<sub>4</sub>: C. L. Barney, E. W. Huber, J. R. MacCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5547

\*\* TsOH cat.

Debido a la nula reactividad de los grupos cetónicos en el compuesto **3** frente a la aminación reductiva y a los inconvenientes provocados por la inestabilidad del aldehído **26**, se decidió llevar a cabo el proceso de degradación oxidativa-doble aminación reductiva en una única etapa, sin aislar el aldehído intermedio<sup>40</sup>. La primera aminación reductiva debería transcurrir de manera intermolecular sobre el aldehído formado a partir del sustituyente alilo y la segunda, de manera intramolecular sobre uno de los dos carbonilos de cetona enantiotópicos.

Según esta estrategia, la elaboración del sistema de octahidroindol a partir de la diona **3** se llevaría a cabo en un proceso experimental que implica seis transformaciones químicas sucesivas sin aislamiento de intermedios: ozonolisis del grupo alilo, ruptura reductora del ozónido con cianoborohidruro sódico, formación de una aldimina, reducción de la aldimina, ciclación por formación de una sal de iminio y reducción de la sal de iminio.

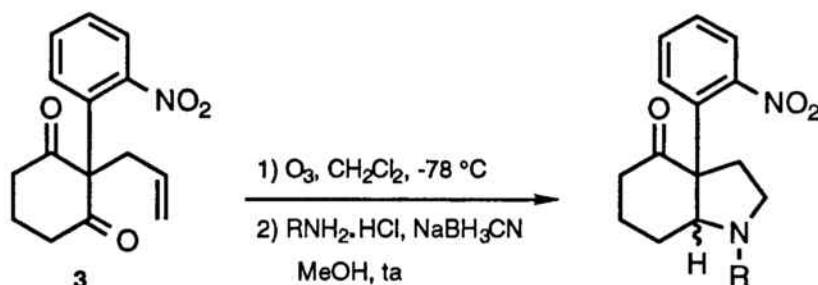
En dicho proceso el aldehído evolucionaría a medida que fuera formándose a través de la reacción de aminación reductiva, con lo que se evitarían los inconvenientes derivados de su inestabilidad; adicionalmente el proceso de aminación reductiva sobre uno de los carbonilos de cetona enantiotópicos se vería favorecido por tratarse de un proceso intramolecular.

La aminación reductiva de compuestos dicarbonílicos se hallaba descrita en la literatura química para la síntesis de pirrolidinas<sup>41</sup>, piperidinas<sup>42</sup>, perhidroquinolinas<sup>43</sup> y pirrolizidinas<sup>44</sup>, pero en ningún caso para la síntesis de hidroindoles como es el proceso aquí descrito.



La reacción se llevó a cabo con las aminas primarias (RNH<sub>2</sub>·HCl) que se representan en la siguiente tabla.

**Tabla 3. Obtención de octahidroindoles mediante el proceso multietapas de ozonolisis-doble aminación reductiva**



R	(%) Rto <sup>a,c</sup>	cis/trans
-CH <sub>3</sub> (4)	62	1,5/1
-CH <sub>2</sub> COOEt (27)	51	1/1
-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (28)	56	2,1/1
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (29)	41	2,5/1
-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (30) <sup>b</sup>	22	4,5/1
(R)-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (31)	35	4/1 (78:<2/15:5)
(S)-CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub> (32)	52,5	2/1 (54:12/20:13)
(S)-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH (33) <sup>b</sup>	20,5	0/1

<sup>a</sup> Las reacciones se han llevado a cabo con cantidades de diona **3** que oscilan entre los 250 y 700 mg, excepto para la síntesis del N-metil derivado **4**, intermedio sintético que se desarrolla a continuación, para el que la reacción se efectuó con cantidades del orden de 8 g. <sup>b</sup> La reacción se ha llevado a cabo únicamente una vez, por tanto no ha sido optimizada. <sup>c</sup> En algunos ensayos se detectó junto con el octahidroindol hasta un 5% de la lactona **34**.

Como puede observarse, se obtiene una mayor estereoselectividad a medida que aumenta el volumen de la amina utilizada; aunque dicho aumento de la estereoselectividad va en detrimento del rendimiento global de la reacción. En todos los casos los dos epímeros (cis y trans) fueron fácilmente separados mediante cromatografía.

El hecho de que el proceso de ozonolisis-doble aminación reductiva se lleve a cabo sobre un sustrato simétrico permite la obtención de octahidroindoles enantioméricamente puros cuando se utiliza una amina quiral. En la anterior tabla quedan reflejados los resultados obtenidos al utilizar diversas aminas quirales. El análisis mediante HPLC de la mezcla de reacción obtenida cuando se utilizó la (R)- $\alpha$ -metilbencilamina como agente de aminociclación permitió establecer una proporción (78:<2/15:5) para los cuatro posibles



diastereómeros **31**, pudiéndose aislar por cromatografía en columna un isómero con fusión *cis* para el sistema hidroindólico enantioméricamente puro con un 27% de rendimiento. El mismo rendimiento químico se obtuvo para el isómero mayoritario de la reacción en que se utilizó el ester metílico de la (*S*)-(+)-alanina como agente de aminociclación. En esta serie, aunque el rendimiento químico global es superior, la diastereoselección es más baja (la proporción entre los cuatro diastereómeros es 54:12/20:13).

Finalmente, cabe destacar el resultado obtenido al utilizar el (*S*)-alaninol. Si bien el rendimiento químico obtenido es más bajo (20,5 %), la diastereoselección es total, ya que en la mezcla de reacción se detectó únicamente uno de los cuatro posibles octahidroindoles. Curiosamente, en este caso el octahidroindol obtenido posee una estereoquímica *trans*.

Los estudios para la obtención de octahidroindol-4-onas enantioméricamente puras<sup>45,46</sup> aquí expuestos, junto con los ensayos de eliminación del auxiliar quiral anclado en el nitrógeno heterocíclico que se expondrán en las siguientes páginas, cabe considerarlos como preliminares y merecerán una renovada atención en la fase post-doctoral a fin de obtener una síntesis escalémica<sup>47</sup> de alcaloides que contengan esta agrupación hidroindólica.

### Análisis estructural de 3a-ariloctahidroindol-4-onas

La asignación de una estereoquímica *cis* para el compuesto **4a** se realizó en base a los datos de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13. Así, el protón metínico de la posición 7a aparece como un doblete de dobletes a  $\delta$  3,24 con unas constantes de acoplamiento de 6,5 y 3,5 Hz, sólo compatibles con una configuración *cis* para la fusión del sistema hidroindólico y con una conformación que permita para el sustituyente *o*-nitrofenilo una disposición axial. Esta conformación ya había sido postulada como la preferida para otros tipos de 3a-ariloctahidroindoles<sup>48,24</sup>.

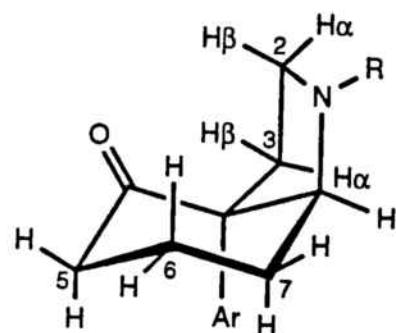
Por el contrario en el compuesto **4b**, con una estereoquímica *trans*, dicho protón debería presentar una constante de acoplamiento mucho mayor debida al acoplamiento axial-axial con uno de los protones de la posición 7.

Los datos de resonancia magnética nuclear de carbono-13 de ambos epímeros corroboran la asignación. Así, en el octahidroindol **4a** los carbonos C<sub>6</sub> y C<sub>7a</sub> se encuentran apantallados respecto a los mismos carbonos del octahidroindol **4b**, como cabe esperar en base al efecto  $\gamma$ -gauche resultante de la disposición axial del enlace C<sub>7a</sub>-N respecto al anillo de ciclohexano.

La siguiente tabla recoge los datos de resonancia magnética nuclear de carbono-13 correspondientes a los octahidroindoles sintetizados en la presente Tesis Doctoral.

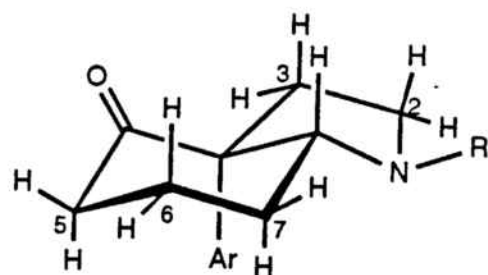
Tabla 4.  $^{13}\text{C}$ -RMN de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-onas (V)

	4a	27a	28a	29a	30a	31a	32a	32a'	35a
C-2	51,8	48,7	48,5	50,3	47,1	47,4	44,7	44,1	44,2
C-3	33,2	33,6	33,5	33,3	33,2	33,5	33,5	33,0	34,9
C-3a	62,4	61,7	62,1	61,9	61,9	62,0	61,4	61,4	64,4
C-4	208,5	208,6	209,0	208,8	209,2	209,4	209,0	208,4	209,5
C-5	37,8	37,2	37,2	37,1	36,6	36,8	36,8	37,8	36,2
C-6	20,5	19,8	19,8	19,7	19,6	19,5	19,3	20,1	20,1
C-7	22,4	23,0	22,1	22,2	20,5	20,7	24,2	25,0	27,9
C-7a	70,2	68,3	68,6	68,7	66,1	66,1	67,5	66,5	67,3
Otros	38,1	51,6	54,8	48,1	69,5	59,0	56,7	55,1	
		170,8		27,0		22,2	174,8	173,7	
		60,2					51,4	51,0	
		13,8					16,0	16,5	



a. Serie cis

	4b	27b	28b	29b	30b	31b	33b
C-2	53,3	50,9	51,0	53,7	49,5	45,1	40,4
C-3	30,1	30,3	30,0	30,0	30,1	30,0	30,8
C-3a	63,3	62,7	63,2	63,1	63,7	63,0	62,7
C-4	207,4	207,2	207,4	207,4	207,5	207,7	207,0
C-5	38,6	38,5	38,8	38,7	38,8	38,7	39,0
C-6	22,7	23,1	23,3	23,1	24,8	23,7	22,9
C-7	25,7	25,6	25,7	25,6	25,7	25,8	25,7
C-7a	78,4	75,4	76,9	76,3	75,8	74,5	72,1
Otros	40,8	54,3	59,0	50,1	73,6	58,9	53,8
		171,2		27,2		14,6	64,9
		60,6					6,5
		14,0					



b. Serie trans

Ar=*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>

R=H	35
R=CH <sub>3</sub>	4
R=CH <sub>2</sub> COOEt	27
R=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	28
R=CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	29
R=CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	30
R=( <i>R</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	31
R=( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub>	32
R=( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	33

Aparte de los anteriormente mencionados, otros datos característicos diferenciales para los epímeros **a** y **b** que se manifiestan en todas las series de octahidroindoles preparados son:

a) la absorción correspondiente al carbonilo de ciclohexanona en el espectro de IR, que aparece a números de onda inferiores a  $1700\text{ cm}^{-1}$  en la serie **a** (cis) y alrededor de  $1718\text{ cm}^{-1}$  en la serie **b** (trans),

b) el desplazamiento químico correspondiente al carbonilo de ciclohexanona ( $C_4$ ) en el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono-13, que en la serie cis absorbe a  $208,8 (\pm 0,4\text{ ppm})$  y en la serie trans a  $207,4 (\pm 0,4\text{ ppm})$ ,

c) el desplazamiento químico en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón correspondiente al protón de la posición 7a, que en la serie cis corresponde siempre al protón del sistema de octahidroindol más desapantallado. Por el contrario en la serie trans, los protones más desapantallados son el 2- $H_\alpha$  y el 3- $H_\beta$  que resuenan respectivamente a  $3,2 (\pm 0,15\text{ ppm})$  como un doblete de dobletes con  $J$  de 13, 11 y 7 Hz y aproximadamente a  $2,75\text{ ppm}$  como un multiplete, y

d) el desplazamiento químico del protón aromático más desapantallado que en la serie cis corresponde al protón 3'-H que resuena como un doblete a  $\delta 7,90 (\pm 0,15\text{ ppm})$  mientras que en la serie trans corresponde al protón 6'-H que aparece como un doblete a  $\delta 8,90 (\pm 0,15\text{ ppm})$ .

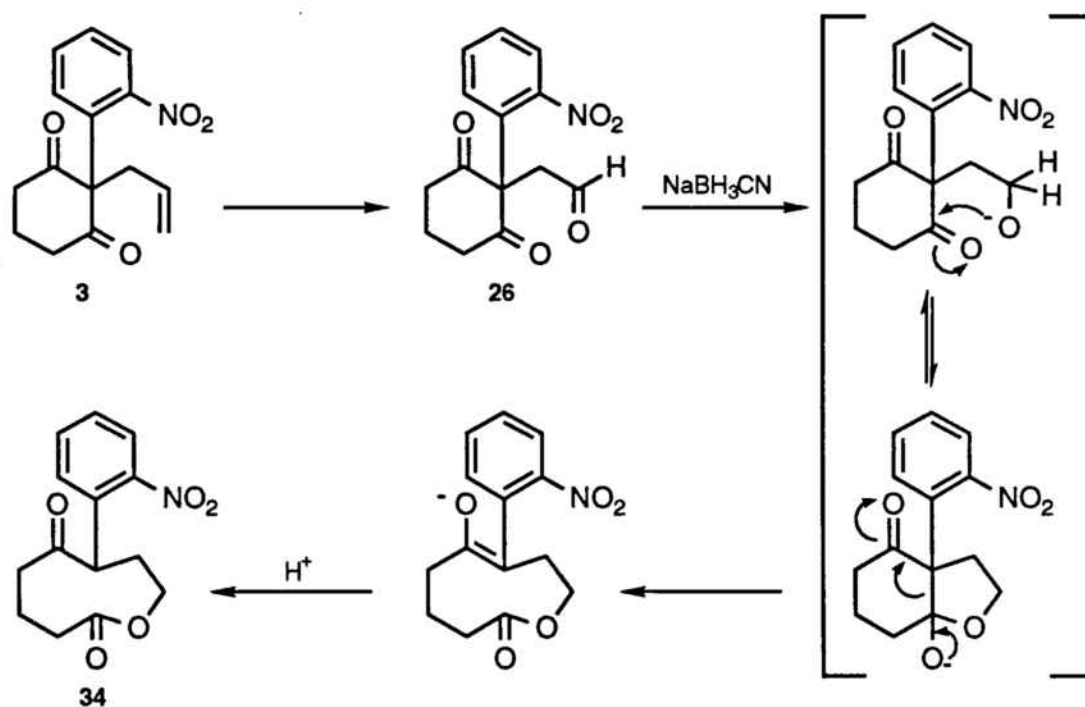
La asignación completa de los datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de protón para los isómeros cis y trans del compuesto **4** (**4a** y **4b** respectivamente) se llevó a cabo en base a los datos de los espectros de homo- y heterocorrelación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de ambos compuestos.

La asignación  $\alpha$ ,  $\beta$  para los protones del anillo de pirrolidina se efectuó tomando como punto de partida la señal a  $\delta 2,60$  de un protón unido al carbono  $C_3$ , que se catalogó como  $\beta$  interpretando que su desapantallamiento es debido a una disposición casi planar y próxima al grupo carbonilo en  $C_4$ .

### **La reacción de doble aminación reductiva vs la reacción de expansión del anillo**

En determinados ensayos del proceso de ozonolisis-doble aminación reductiva se aisló, junto con los octahidroindoles, la lactona **34**. Inicialmente la proporción de dicho subproducto era significativa, sobre todo cuando la reacción se llevaba a cabo con aminas voluminosas, tales como la (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina. Su formación se minimizó mediante una adición fraccionada del cianoborohidruro sódico, tal como se describe en la parte experimental. La formación de dicho subproducto se explica por la reducción competitiva del aldehído formado inicialmente, seguida por el ataque del alcóxido resultante a uno de

los dos carbonilos de cetona con subsiguiente expansión del anillo<sup>49,50</sup>. Cuando el proceso de ozonolisis-aminación reductiva se llevó a cabo en ausencia de amina, la lactona **34** se aisló como único producto con un rendimiento del 31%.

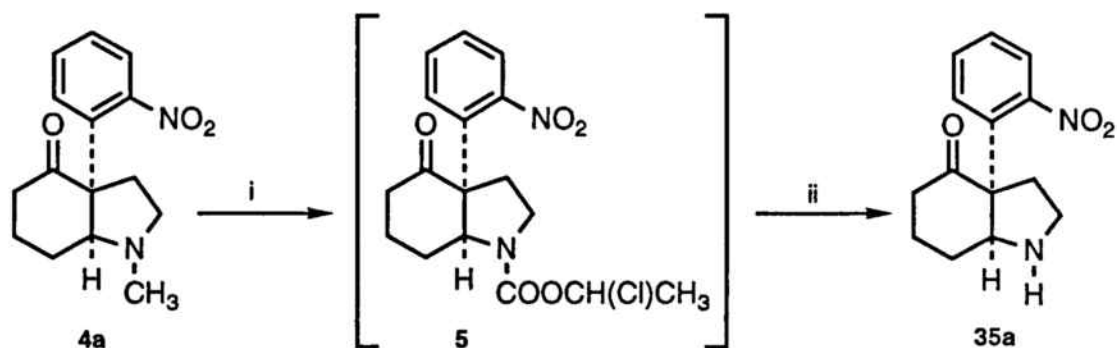


### Transformaciones en la serie de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-onas

El proceso de ozonolisis-cicloaminación reductiva falló cuando se intentó obtener directamente la amina secundaria **35** utilizando derivados del amoníaco (acetato amónico o cloruro amónico) como fuente nitrogenada. En todos los ensayos realizados se detectó la presencia de la lactona **34** y de los octahidroindoles **4a** y **4b** formados probablemente a partir de la metilamina resultante de la reacción de aminación reductiva del amoníaco con el formaldehído proveniente de la ozonolisis del radical alilo.

No obstante, el *cis*-octahidroindol **35a** pudo obtenerse con buenos rendimientos a partir del *N*-metil derivado **4a** tal como se muestra en la siguiente figura.

El tratamiento del octahidroindol **4a** con cloroformiato de 1-cloroetilo<sup>51</sup> seguido de la calefacción del carbamato intermedio **5** en el seno de metanol absoluto a la temperatura de reflujo proporcionó la amina secundaria **35a** con un rendimiento del 78%.



i) ACE-Cl, 1,2-dicloroetano, reflujo; ii) MeOH, reflujo, 78%

Todos los intentos para obtener el *trans*-octahidroindol **35b** a partir del *N*-metil derivado **4b** utilizando esta misma metodología (entrada f en la tabla 5) resultaron infructuosos.

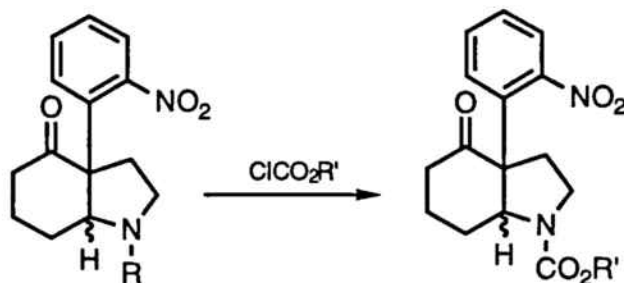
El fallo en la reacción de desprotección en este caso se debe al mayor impedimento estérico existente en las proximidades del nitrógeno del *trans*-octahidroindol con respecto al isómero *cis*, que impide el acceso del cloroformiato al par de electrones libre del nitrógeno pirrolidínico. Como queda reflejado en la tabla 5, la utilización de otros cloroformiatos distintos del cloroformiato de 1-cloroetilo (entrada h), así como el uso de disolventes que permitieran llevar a cabo la reacción a temperaturas más elevadas (entrada g) resultaron totalmente infructuosos.

El impedimento estérico resulta crítico incluso para el *cis*-octahidroindol **4a** como se pone de manifiesto al utilizar otros cloroformiatos menos reactivos. Así cuando la reacción se llevó a cabo con cloroformiato de bencilo (entrada i) se recuperó el producto de partida inalterado.

Como era de esperar en vista de los anteriores resultados, todos los intentos para obtener el octahidroindol **35a** en forma enantioméricamente pura por desprotección del correspondiente derivado alquilado **31a** mediante el uso de cloroformiatos (entradas j-ll en la tabla 5) resultaron nuevamente fallidos.

Debe resaltarse que, si bien en todos los casos se recuperó el producto de partida, cuando la reacción se llevó a cabo en el seno de clorobenceno a la temperatura de reflujo (entradas g, j) se produjo la descomposición del octahidroindol en porcentajes significativos (superiores al 50%).

**Tabla 5. Intentos de desprotección de octahidroindoles mediante el uso de cloroformatos**



	Octahidroindol (R)	-R' (eq ClCO <sub>2</sub> R')	Disolvente	Temp	Tiempo	
f	4b (R=CH <sub>3</sub> )	-CH(Cl)CH <sub>3</sub> <sup>a</sup> (3)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	83 °C	4 h	p p
g	4b (R=CH <sub>3</sub> )	-CH(Cl)CH <sub>3</sub> <sup>a</sup> (3)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	120 °C	12 h	p p <sup>c</sup>
h	4b (R=CH <sub>3</sub> )	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> <sup>b</sup> (1,3)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80 °C	24 h	p p
i	4a (R=CH <sub>3</sub> )	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80 °C	12 h	p p
j	30a [R=(R)-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ]	-CH(Cl)CH <sub>3</sub> <sup>a</sup> (6)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	120 °C	12 h	p p <sup>c</sup>
k	30a [R=(R)-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ]	-CH(Cl)CH <sub>3</sub> <sup>a</sup> (4)	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	83 °C	12 h	p p
l	30a [R=(R)-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ]	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> <sup>b</sup> (2)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80 °C	24 h	p p
ll	30a [R=(R)-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ]	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> <sup>a,b</sup> (3)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	110 °C	24 h	p p

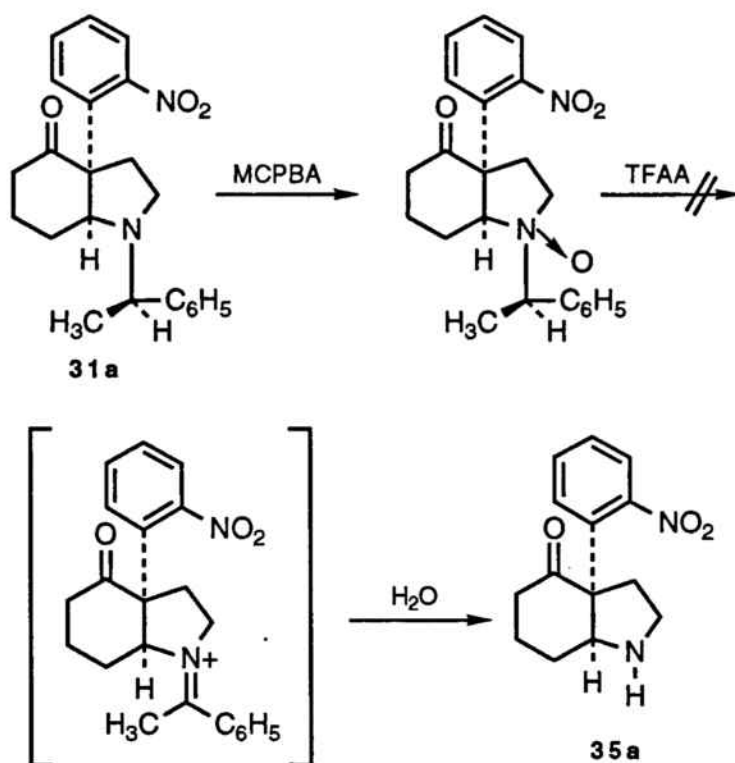
<sup>a</sup> La reacción se llevó a cabo en presencia de un equivalente de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (esponja de protones). <sup>b</sup> H. A. Bates, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1259. <sup>c</sup> Únicamente se recuperó el 50% del producto de partida

Debido al doble interés, intrínseco y sintético, que presenta la posibilidad de obtener la 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona **35a** enantioméricamente pura<sup>46</sup> se decidió estudiar su preparación por otras vías alternativas, pero que en cualquier caso suponían su obtención a partir de un precursor enantioméricamente puro por eliminación del sustituyente sobre el nitrógeno.

Por oxidación del octahidroindol **31a** con ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano anhidro a la temperatura de -10 °C se obtuvo el correspondiente N-óxido<sup>52</sup>. Los intentos para obtener el octahidroindol **35a** mediante reacción de Polonovski<sup>53</sup> sobre dicho N-óxido, a través de la correspondiente sal de iminio y posterior hidrólisis de la misma, dieron lugar a la recuperación del producto de partida inalterado o a mezclas de reacción complejas de las que no pudo identificarse ningún producto\*.

\* Tras el tratamiento del N-óxido con cloruro de hierro (II) en diclorometano/agua a temperatura ambiente<sup>54</sup> se recuperó el producto de partida inalterado. El tratamiento del N-óxido con anhídrido trifluoroacético a 0 °C y a continuación con una disolución acuosa de bicarbonato sódico proporcionó una mezcla de reacción intratable.





También resultaron infructuosos los intentos de obtener **35a** a partir de **32a** (V, R=(*S*)-CH(CH<sub>3</sub>)COOMe) tanto utilizando la estrategia antes comentada (formación del N-óxido y subsiguiente reacción de Polonovski) como por descarboxilación del correspondiente α-aminoácido<sup>55</sup> como primer paso para la eliminación del sustituyente en el nitrógeno.

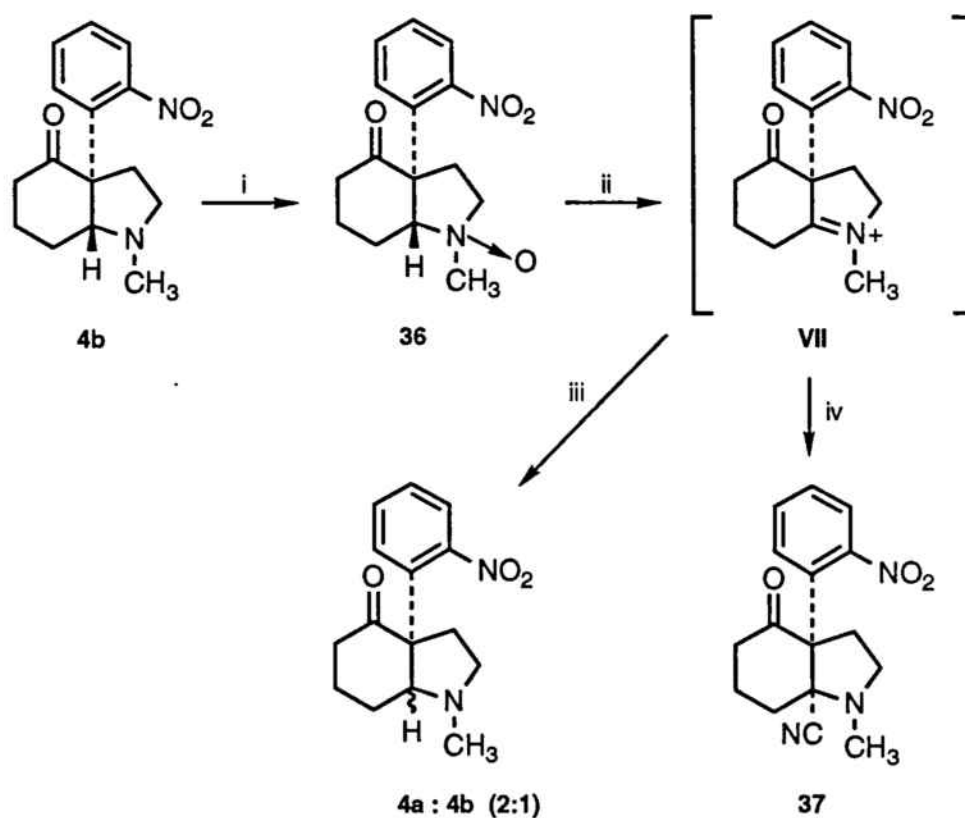
Los estudios para la obtención de *cis*-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-onas enantioméricamente puras de interés sintético merecerán renovados esfuerzos en el futuro a la vista de estos resultados preliminares.

Dado que desde el punto de vista sintético únicamente es de interés el octahidroindol **4a**, con una estereoquímica *cis*, y en vistas a mejorar el rendimiento global del proceso, se decidió investigar la conversión del *trans*-octahidroindol **4b** en el *cis*-octahidroindol **4a**.

Todos los ensayos de epimerización resultaron infructuosos; así, al someter el *trans*-octahidroindol **4b** a condiciones ácidas (ácido clorhídrico 0,1N, reflujo, 24 horas o ácido acético, 90 °C, 12 horas) para provocar la equilibración de los dos epímeros a través de un proceso retro-Mannich/Mannich se recuperó el producto de partida inalterado. Tampoco se observó la equilibración de los dos epímeros al tratar el *cis*-octahidroindol **4a** con ácido *p*-toluensulfónico en tetrahidrofurano a reflujo durante 12 horas.

Puesto que se postula para el proceso de doble aminación reductiva que la última etapa consiste en la reducción de la sal de iminio **VII**, se decidió intentar la transformación de **4b** en **4a** mediante una secuencia de reacciones consistente en la oxidación del trans-octahidroindol **4b** a la sal de iminio **VII** y la posterior reducción de la misma.

El tratamiento del trans-octahidroindol **4b** con ácido *m*-cloroperbenzoico en condiciones análogas a las descritas anteriormente proporcionó el N-óxido **36** con un rendimiento del 95%. Cuando dicho N-óxido fué sometido a las condiciones de la reacción de Polonovski (anhídrido trifluoroacético en diclorometano anhidro a 0 °C) y a continuación la sal de iminio resultante se redujo con cianoborohidruro sódico<sup>56</sup> se obtuvo una mezcla de octahidroindoles **4a** y **4b** en proporción 2:1 con un rendimiento de 81%. Con el fin de averiguar si ambos octahidroindoles provienen de la reducción de la sal de iminio **VII** o de la reducción de otras posibles sales de iminio formadas en la reacción de Polonovski se decidió atrapar la sal de iminio en forma del correspondiente  $\alpha$ -aminonitrilo<sup>57</sup>.



i) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -10 °C, 95%; ii) TFAA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; iii)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , MeOH, 0 °C, 81%; iv) KCN,  $\text{H}_2\text{O}$ , pH=4, ta, 54%



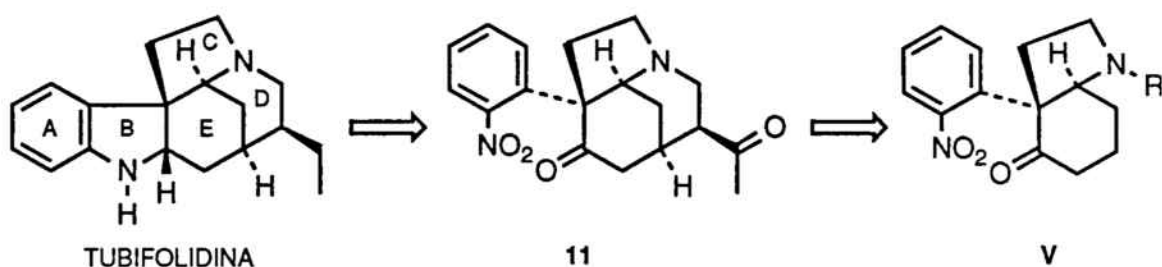
Así, cuando la reacción de Polonovski se llevó a cabo en las condiciones descritas para la obtención de  $\alpha$ -aminonitrilos, se obtuvo únicamente el  $\alpha$ -aminonitrilo **37** con un rendimiento del 54%. Este resultado pone de manifiesto que la eliminación implica exclusivamente al hidrógeno de la posición 7a.

Es de resaltar que la reducción de la sal de iminio **VII** efectuada en este último caso a la temperatura de 0 °C, muestra un mayor grado de diastereoselectividad (2:1) que la observada (3:2) en la reducción de la misma sal de iminio a temperatura ambiente durante el proceso de cicloaminación reductora.

### **3. SINTESIS DEL AZATRICICLO CLAVE *11***

Alcanzado el primer objetivo de la presente tesis doctoral, el desarrollo de un procedimiento para la obtención de manera efectiva (4 etapas desde la 1,3-ciclohexanodiona) del sistema de *cis*-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (V), se iniciaron los estudios encaminados a la obtención de la cetona azatricíclica 11, estructura clave en nuestra aproximación a los alcaloides pentacíclicos *Strychnos*.

La utilización de 3a-ariioctahidroindol-4-onas para la síntesis de alcaloides *Strychnos* requiere la activación de la posición  $\beta$  respecto al carbonilo y la presencia de una cadena adecuada sobre el nitrógeno pirrolidínico que permita la formación del anillo D de estos alcaloides (anillo piperidínico).



La síntesis de la cetona 11 se abordó a partir del octahidroindol 4a (V, R=CH<sub>3</sub>).

Tres son los factores que inicialmente determinaron la elección del octahidroindol 4a como intermedio clave desde el punto de vista sintético\*:

a) el mayor rendimiento en la preparación del octahidroindol 4a respecto a los análogos de cadena más voluminosa sobre el nitrógeno pirrolidínico;

b) la posibilidad de reciclar el isómero *trans* (4b), con lo cual en principio, todo el producto obtenido en el proceso de ozonólisis-aminación reductiva resulta útil desde el punto de vista sintético; y,

c) el alto rendimiento obtenido, así como la suavidad del protocolo para la obtención del octahidroindol 35a (V, R=H).

\* El orden en que se presentan los resultados en la presente Tesis Doctoral no siempre corresponde a un orden estrictamente cronológico. Así, si bien inicialmente se decidió elegir el octahidroindol 4a por las razones enunciadas, más tarde su elección vino impuesta por la imposibilidad de desalquilar los octahidroindoles enantioméricamente puros 31a y 32a y de generar la insaturación entre las posiciones C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> en substratos aminados, con lo que la cadena requerida para la posterior elaboración del anillo D no podía introducirse en la misma etapa que implica la síntesis del octahidroindol.

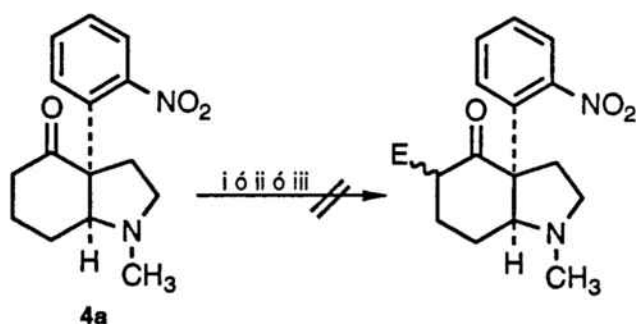
La obtención de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de las correspondientes cetonas es un problema clásico y generalmente de fácil solución en la síntesis orgánica<sup>58</sup>.

Los estudios iniciales para la formación del doble enlace se realizaron sobre el octahidroindol **4a**, ya que suponía el camino más directo hacia la cetona tricíclica **11**; no obstante, en ninguno de los ensayos realizados para introducir la insaturación en posición  $\alpha,\beta$  de la cetona **4a** se obtuvo un resultado satisfactorio.

La fenilselenenilación directa del octahidroindol **4a** fue infructuosa tanto en medio neutro<sup>59</sup>, por tratamiento de la cetona **4a** con cloruro de fenilselenenilo en el seno de acetato de etilo, como en medio ácido<sup>60</sup> ( $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ ,  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) o en medio básico<sup>61</sup> (generando el enolato con diisopropilamido de litio a la temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  y adicionando a continuación cloruro de fenilselenenilo a  $0^\circ\text{C}$ ). En todos los ensayos realizados se recuperó el producto de partida inalterado.

A tenor de los resultados obtenidos en los intentos de selenenilación de la octahidroindolona **4a** se decidió llevar a cabo algunos ensayos de ataque del enolato de la cetona **4a** sobre electrófilos no selenados, en orden a establecer si la naturaleza del electrófilo era la responsable del fallo de la reacción.

Como la introducción de un sustituyente metoxicarbonilo en la posición  $\alpha$  del carbonilo de la cetona bicíclica **4a** ( $\text{C}_{16}$  en el esqueleto pentacíclico *Strychnos* según numeración biogenética) podría resultar de interés para la síntesis de determinados alcaloides *Strychnos* se decidió realizar los ensayos utilizando como electrófilos cianoformiato de metilo y carbonato de dimetilo.



- i) Selenenilación: a)  $\text{PhSeCl}$ ,  $\text{AcOEt}$ , ó b)  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ ,  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cat,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ó c)  $\text{LDA}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{PhSeCl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  
 ii) Metoxicarbonilación: a)  $\text{LDA}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  $\text{NCCO}_2\text{CH}_3$  ó b)  $\text{NaH}$ , Tolueno,  $80^\circ\text{C}$ ;  $\text{CO}_3\text{Me}_2$ ;  
 iii) Bromación: a)  $\text{PTAB}$ ,  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cat, ta, ó b)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ , t a

En todos los ensayos realizados se recuperó el producto de partida inalterado, ni la utilización de HMPA como cosolvente ni la adición del electrófilo a temperatura ambiente permitieron la detección de productos de reacción.

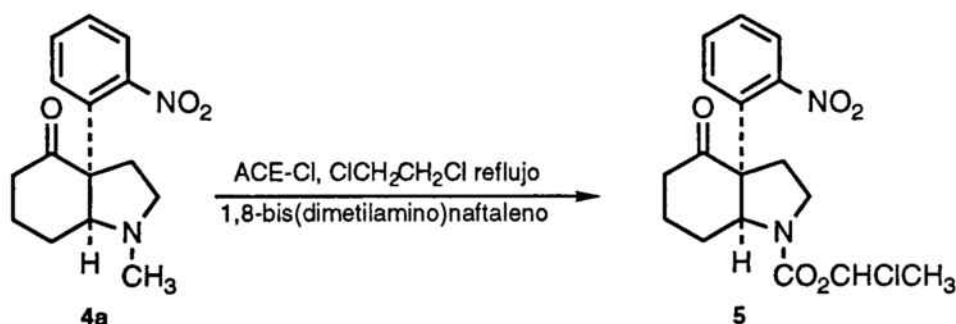
La utilización de hidruro sódico como base y carbonato de dimetilo como agente acilante condujo a la total descomposición del producto.

Si bien no se realizaron ensayos que permitieran establecer de manera inequívoca la generación del enolato, en todas las reacciones llevadas a cabo se observó que tras la adición de la base la disolución adquiría un color intenso, asignable a la formación del mismo; el fallo de la reacción parece deberse, por tanto, no a la formación del enolato sino a la poca reactividad del mismo por factores hasta el momento desconocidos.

La formación de la insaturación mediante un proceso de bromación-deshidrobromación del octahidroindol **4a** proporcionó igualmente resultados desalentadores, ya que en todos los intentos de bromación ( $\text{PhNMe}_3\text{Br}_3^{62}$ , AcOEt,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cat, ta; o,  $\text{Br}_2^{23}$ , AcOH, ta) se obtuvieron mezclas de reacción complejas provenientes de la descomposición del producto.

En vista de los resultados obtenidos y como el sustituyente sobre el nitrógeno pirrolidínico no era el adecuado para continuar la secuencia sintética, se decidió estudiar la formación de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada requerida operando sobre el carbamato **5** (V,  $\text{R}=\text{CO}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ ) como sustrato.

El carbamato **5** se obtuvo con rendimientos prácticamente cuantitativos por calefacción del octahidroindol **4a** con cloroformiato de 1-cloroetilo en el seno de 1,2-dicloroetano en presencia de 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno utilizado como esponja de protones<sup>51</sup>.



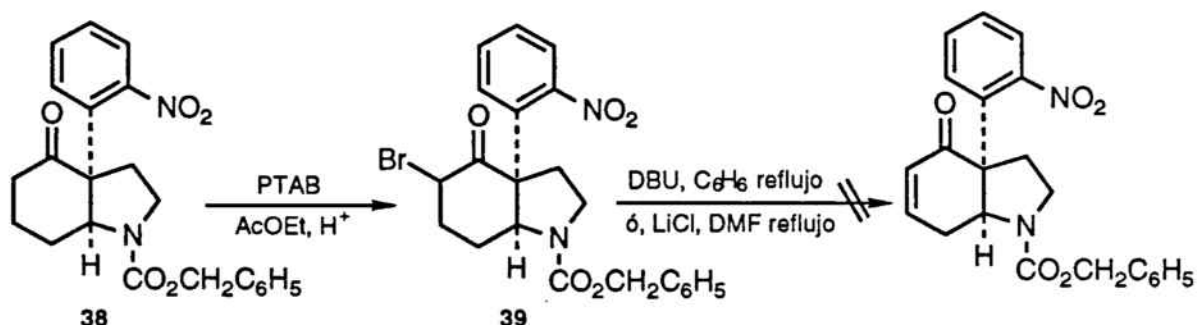
Nuevamente los intentos de fenilselenenilación directa sobre el uretano **5** resultaron infructuosos, recuperándose el producto de partida inalterado cuando se ensayaron las mismas condiciones anteriormente descritas (tratamiento del uretano **5** con el cloruro de

fenilselenenilo en el seno de acetato de etilo, o generación del enolato con LDA a la temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y adición de cloruro de fenilselenenilo a temperatura ambiente).

Por otro lado como la formación de la insaturación mediante un proceso de halogenación-deshidrohalogenación no era posible ensayarla sobre el uretano **5**, debido a las drásticas condiciones que requiere, se decidió preparar el uretano bencílico **38**\*

La bromación de **38** se llevó a cabo por tratamiento con tribromuro de feniltrimetilamonio (PTAB) en el seno de acetato de etilo a temperatura ambiente con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado, obteniéndose la  $\alpha$ -bromocetona **39** con un rendimiento de 95%.

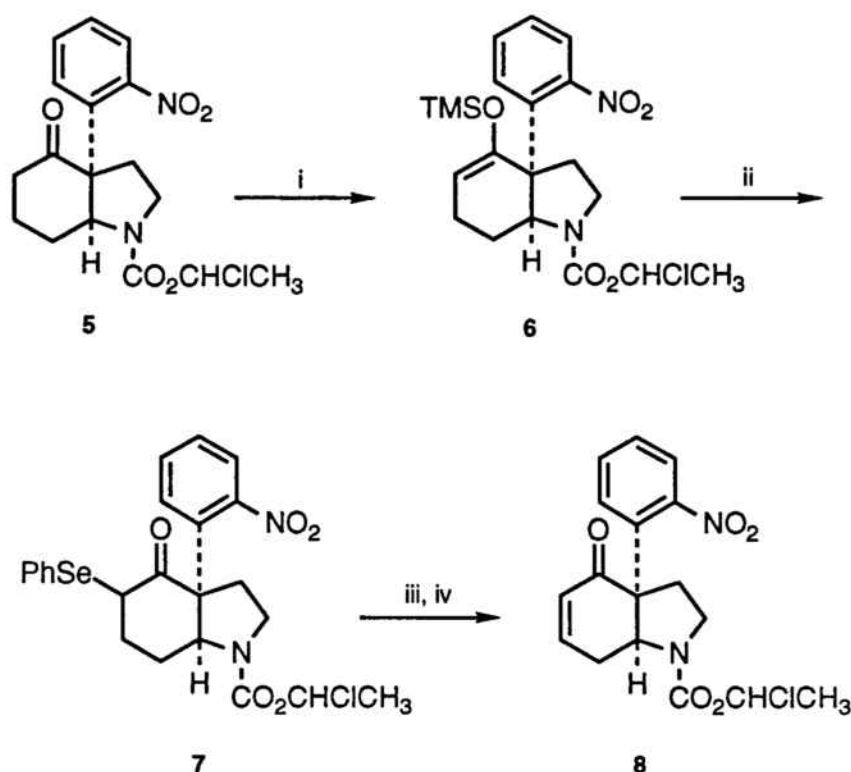
Los intentos para provocar la deshidrohalogenación de **39** bien por tratamiento con DBU<sup>63</sup> en benceno a la temperatura de reflujo o por la acción del cloruro de litio<sup>64</sup> en el seno de DMF a la temperatura de reflujo sólo provocaron la descomposición del producto.



Finalmente, la obtención de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada se consiguió mediante un procedimiento que implica la selenenilación de la cetona previa activación de la misma en forma de un silil enol éter, a continuación la oxidación del fenilseleno derivado y por último la eliminación del selenóxido resultante.

La secuencia de reacciones utilizada para la preparación de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **8** se esquematiza en la siguiente figura.

\* Tal y como se ha expuesto en el capítulo II (véase la Tabla 5, que hace referencia a los intentos de desprotección de octahidroindoles mediante el uso de distintos cloroformatos), la obtención del uretano **38** no fue posible realizarla directamente a partir del octahidroindol **4a**. El uretano bencílico **38** se obtuvo a partir del octahidroindol **35** (V, R=H) tal y como se explica en la parte experimental de la presente Tesis Doctoral.



- i) HMDS, TMSI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  -pentano 1:1,  $-20^\circ\text{C}$   
 ii)  $\text{PhSeCl}$ ,  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ , THF,  $-35^\circ\text{C} \rightarrow \text{ta}$ , 70%  
 iii)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh,  $-78^\circ\text{C}$   
 iv) diisopropilamina, ta, 72%

El tratamiento de la cetona **5** con yoduro de trimetilsililo utilizando hexametildisilazano<sup>65</sup> como base en el seno de diclorometano-pentano a la temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  rindió el éter de enol sililado **6**. El rendimiento para esta transformación fue excelente y el producto obtenido pudo utilizarse sin previa purificación en la siguiente reacción.

La  $\alpha$ -fenilselenocetona **7** se obtuvo por reacción del silil enol éter **6** con cloruro de fenilselenenilo<sup>66,67</sup> en el seno de THF a bajas temperaturas en presencia de diseleniuro de difenilo. El rendimiento desde el *N*-metil derivado **4a** fue del 70%.

La optimización de la reacción conducente a la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7** fue laboriosa ya que la reacción de selenenilación mostró ser inicialmente errática y de difícil reproducción\*.

Una de las condiciones de reacción ensayadas que también condujeron al selenoderivado **7**, digna de reseñar, es aquella que induce la selenenilación directa mediante catálisis ácida<sup>60</sup>. Así, el tratamiento del carbamato **5** con 0,5 mol de óxido de selenio y 0,5 mol de diseleniuro de difenilo en el seno de diclorometano, con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado a la temperatura de  $10^\circ\text{C}$ , proporcionó

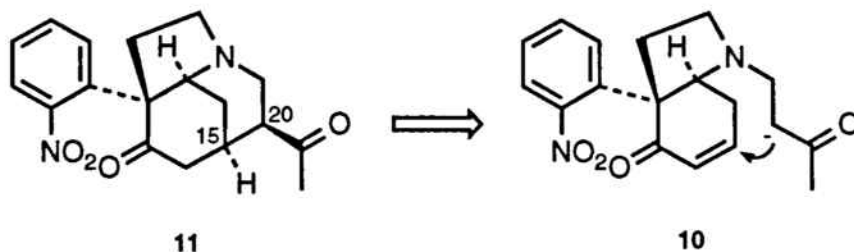
\* Véase la parte experimental.

la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7** con un rendimiento del 50%, recuperándose el resto de producto de partida no reaccionado. Cuando la cantidad de óxido de selenio y de diseleniuro de difenilo se aumentó hasta un mol no se produjo ninguna mejora en el rendimiento del proceso\*.

El proceso de oxidación-eliminación del selenoderivado **7** se llevó a cabo mediante un protocolo que supone la utilización de ozono<sup>68</sup> a la temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  como agente oxidante y a continuación la eliminación del selenóxido al aumentar la temperatura en presencia de diisopropilamina<sup>61</sup>. El rendimiento para el proceso de oxidación-eliminación fue del 72%.

Con la enona **8** en mano únicamente restaba la introducción de una cadena adecuada sobre el átomo de nitrógeno para afrontar la síntesis de alcaloides pentacíclicos *Strychnos* a través del azatriciclo **11**.

La elección de la cadena sobre el átomo de nitrógeno pirrolidínico quedaba limitada por la estrategia escogida para formar el enlace entre la posición  $\beta$  del sistema de enona y la mencionada cadena (enlace C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub> según numeración biogenética).



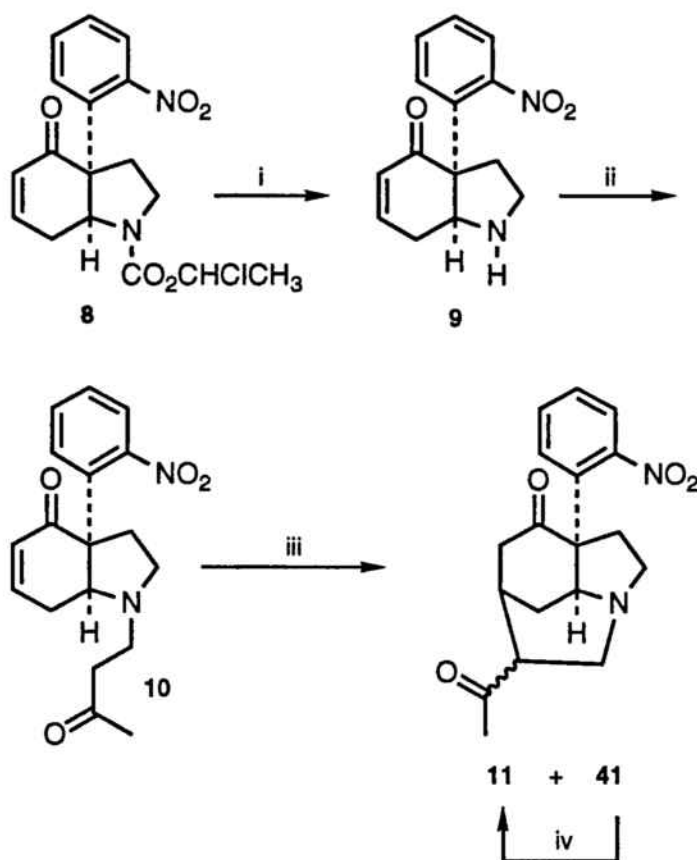
Como estrategia para la formación de este enlace se eligió un proceso de tipo Michael. El producto sobre el que debía ensayarse este proceso, el hexahidroindol **10**, posee un resto de 3-oxobutilo sobre el nitrógeno. Esta cadena presenta una serie de características que la hacen extremadamente atractiva:

- 1) en primer lugar, es fácilmente introducible a partir del derivado **9** (R=H) por reacción con la metil vinil cetona; y,
- 2) posee todos los átomos de carbono y la funcionalización suficiente para permitir realizar, en principio, las modificaciones funcionales necesarias para sintetizar una amplia gama de alcaloides pentacíclicos *Strychnos*.

La secuencia utilizada para la introducción de la cadena de 3-oxobutilo y para la obtención de la cetona azatricíclica **11** queda recogida en la siguiente figura.

\* Cabe destacar que cuando esta misma metodología (SeO<sub>2</sub>, Phe<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cat) se llevó a cabo sobre el octahidroindol **4a** y sobre su hidrocloreuro se recuperó en ambos casos el producto de partida inalterado, tal como se ha explicado al inicio del presente capítulo.





i) MeOH reflujo; ii) CH<sub>2</sub>=CH-CO-CH<sub>3</sub>, TEA, MeOH, ta, 74%;  
 iii) a) Tritón B, DME, - 20 °C, 58% ó b) (R)- $\alpha$ -metilbencilamina,  
 THF, TM 3Å, ta, 4 días; después AcOH 20%, ta, 67%;  
 iv) KF, EtOH, reflujo, 66%

La conversión del carbamato **8** en la amina secundaria **9** transcurrió de manera prácticamente cuantitativa por calefacción en metanol absoluto<sup>51</sup>. La adición de la amina secundaria **9** sobre la metil vinil cetona en presencia de trietilamina proporcionó la  $\beta$ -aminocetona **10** con un rendimiento del 50% desde el uretano **8**. Adicionalmente se obtuvo el azatriciclo **11** junto con su epímero en C<sub>20</sub> (**41**) en proporción 3:1, con un rendimiento del 24% desde el uretano **8**.

Un análisis pormenorizado del crudo de reacción reveló la ausencia en el mismo del triciclo **11** y de su epímero **41**, por lo que su formación debe producirse necesariamente en el proceso de purificación mediante cromatografía, debido a la catálisis ácida de la fase estacionaria\*.

A partir de la enona **10** el cierre del anillo piperidínico (anillo D en los alcaloides pentacíclicos *Strychnos*) se llevó a cabo inicialmente por tratamiento con hidróxido de

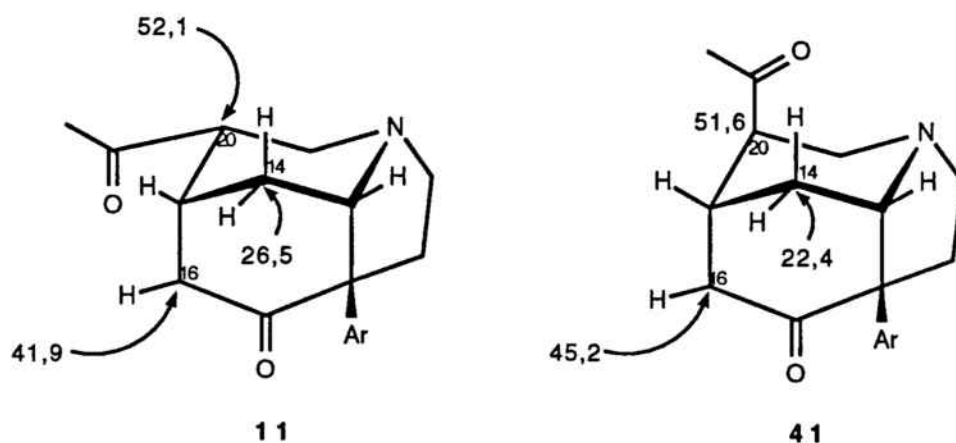
\* Todos los intentos para reproducir la ciclación espontánea, producida en el proceso de purificación, agitando la enona **10** con sílice a temperatura ambiente en el seno de diclorometano a temperatura ambiente resultaron infructuosos.

benciltrimetilamonio<sup>69</sup> (TRITON B) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el seno de dimetoxietano, obteniéndose el azatriciclo deseado en forma de una mezcla epimérica en  $\text{C}_{20}$  en una proporción 3,1:1 y con un rendimiento global del 58%.

La utilización de 1,1,3,3-tetrametilguanidina<sup>70</sup> como base, en el seno de diclorometano anhidro a temperatura ambiente, no dió lugar a la detección del producto de ciclación aún cuando se sometió a largos tiempos de reacción.

Finalmente se logró aumentar el rendimiento del proceso de ciclación llevándolo a cabo con (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina<sup>71</sup> en THF anhidro a temperatura ambiente en presencia de tamiz molecular de 3Å. La reacción transcurre por formación de la correspondiente enamina y ciclación de la misma. Tras la ciclación se obtiene de nuevo una enamina que se hidroliza por tratamiento con ácido acético diluido a temperatura ambiente. El rendimiento del proceso según esta metodología es del 67%, obteniéndose una mezcla de triciclos epímeros en  $\text{C}_{20}$  en una proporción de 3:1.

La asignación estereoquímica de los triciclos **11** y **41** se efectuó en base al desplazamiento químico en el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono-13 de los átomos de carbono  $\text{C}_{14}$  y  $\text{C}_{16}$ . Así, el carbono  $\text{C}_{14}$  aparece más apantallado en el isómero **41** debido al efecto  $\gamma$ -gauche ejercido por el sustituyente acetilo situado en disposición axial en posición relativa 1,3. Por la misma razón el  $\text{C}_{16}$  se encuentra más apantallado en el isómero **11**.



Es importante destacar que la estereoquímica en el carbono  $\text{C}_{20}$  del producto obtenido como mayoritario en todas las ciclaciones (**11**) es la correcta para la síntesis de alcaloides del tipo curano. Por otro lado, el epímero minoritario **41** también resulta sintéticamente útil ya que fué posible su epimerización mediante tratamiento con fluoruro potásico<sup>72</sup> en etanol a reflujo.

#### **4. SINTESIS DE LA (±)-TUBIFOLIDINA Y (±)- EQUITAMIDINA**

El interés sintético de la cetona azatricíclica **11** reside en el alto grado de funcionalización que presenta, que la convierte en un intermedio sumamente flexible para la síntesis de alcaloides indólicos *Strychnos*.

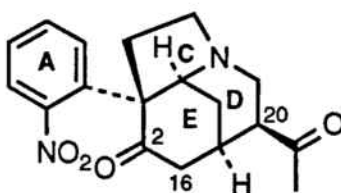
Los rasgos característicos más importantes de dicho compuesto se citan a continuación:

i) la existencia de un carbonilo en la posición C<sub>2</sub> que activa el carbono C<sub>16</sub> permitiendo la introducción de sustituyentes diversamente funcionalizados (metoxicarbonilo, formilo, hidroxilo);

ii) el resto de dos átomos de carbono sobre la posición C<sub>20</sub> que debido al grado de oxidación que posee puede ser manipulado para acceder a una amplia gama de los apéndices presentes en los alcaloides *Strychnos* (etilideno, vinilo, hidroxietilo); y,

iii) la presencia en forma latente de una agrupación indólica que puede en cualquier etapa del proceso sintético patentizarse mediante el uso de un reductor adecuado que transforme la agrupación de  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetona en un núcleo de indolenina, indolina o  $\alpha$ -metilenindolina.

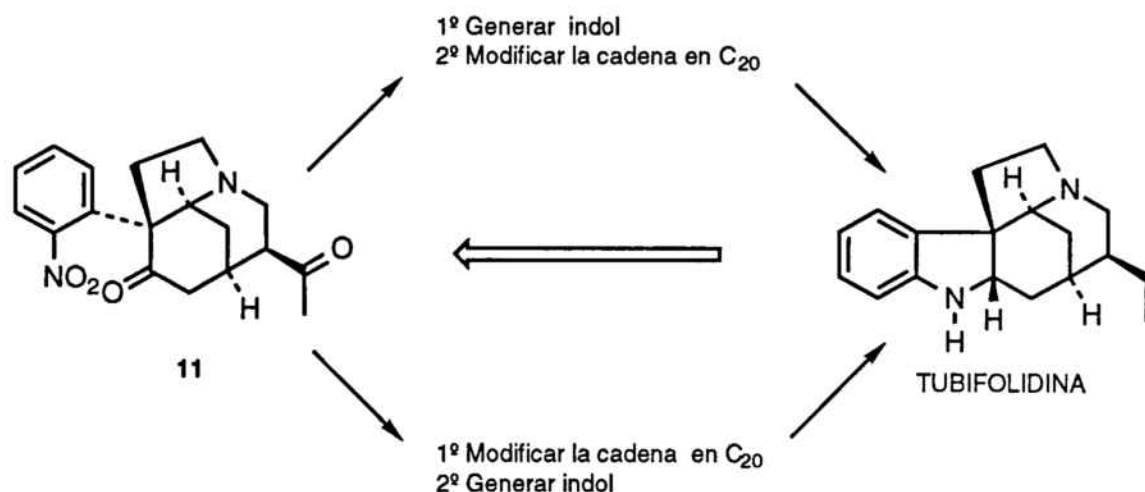
Adicionalmente el triciclo **11** podría prepararse en forma enantioméricamente pura según la misma secuencia sintética expuesta en el capítulo precedente a partir de un octahidroindol enantioméricamente puro.



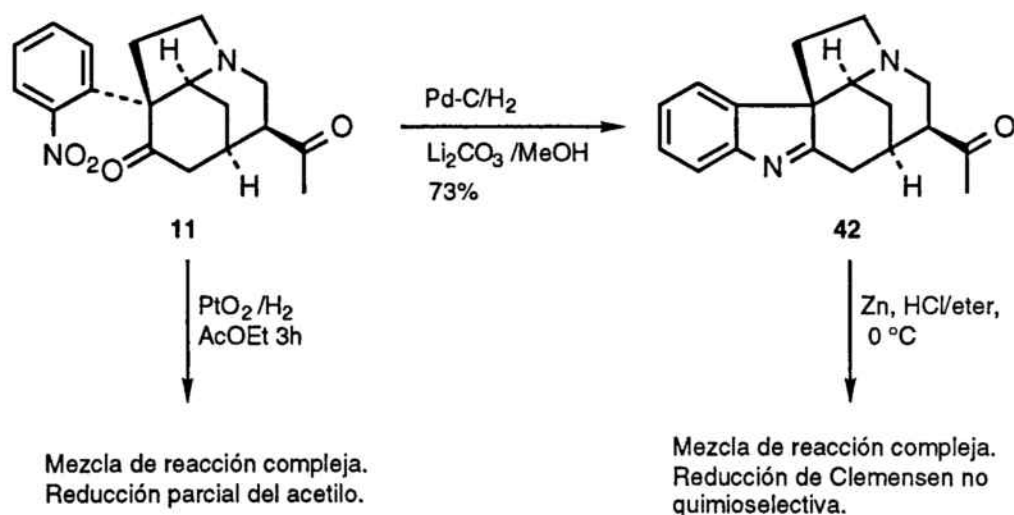
**11**

Con tales perspectivas, en primer lugar nos propusimos probar la validez del esquema sintético planteado y para ello se eligió como objetivo el alcaloide pentacíclico tubifolidina (**13**), que posee un sustituyente etilo en C<sub>20</sub>.

En los estudios iniciales, la síntesis de dicho alcaloide se abordó a partir de la cetona azatricíclica **11** mediante una estrategia que suponía la generación del núcleo indólico en primer lugar y la modificación de la cadena en C<sub>20</sub> a continuación. En esta dirección se procedió a realizar diversos ensayos de reducción del nitroderivado **11**.



Cuando la hidrogenación del nitroderivado **11** se llevó a cabo en presencia de óxido de platino como catalizador se obtuvo una mezcla de reacción compleja en la que se observó la reducción parcial del acetilo. Debido a la baja quimioselectividad que presentaba la utilización del óxido de platino, se decidió ensayar la hidrogenación en presencia de catalizadores más selectivos.



Si bien era conocida la inestabilidad de las indoleninas del tipo **42** frente a la hidrogenación en presencia de paladio, estando descrito que conducían a compuestos con el esqueleto de estemadenina<sup>73</sup>, se consideró que dicho proceso probablemente estaba promovido por trazas de ácido presentes en el catalizador<sup>74</sup> y se decidió afrontar la preparación de **42** por hidrogenación de la nitro cetona **11** utilizando Pd-C (10%) como catalizador y añadiendo al medio de reacción un reactivo de carácter básico como el

carbonato de litio<sup>75</sup> para prevenir la apertura del sistema de  $\beta$ -aminoimina presente en la estructura tetracíclica **42**. En estas condiciones se aisló satisfactoriamente la indolenina **42** con un rendimiento del 73%.

Cuando dicha indolenina se sometió a las condiciones de la reducción de Clemensen<sup>76</sup> se obtuvo una mezcla de reacción compleja. Mediante cromatografía en columna se consiguió obtener fracciones enriquecidas en alguno de los productos de reacción, detectándose fundamentalmente la presencia de cuatro productos: el producto de partida, el producto de reducción total (tubifolidina), la indolina con el acetilo inalterado y la indolenina con el acetilo reducido (tubifolina). La reducción de Clemensen efectuada sobre la indolenina **42** no resultaba, por tanto, quimioselectiva y si bien tiempos de reacción más largos podrían permitir la conversión total a tubifolidina se decidió no insistir más en este sentido.

Debido a la dificultad que representaba la reducción controlada del carbonilo en presencia de una indolenina y puesto que la extrapolación del esquema sintético a otros alcaloides *Strychnos* requería la protección de la cetona en C<sub>19</sub> para poder funcionalizar selectivamente el carbono C<sub>16</sub>, se decidió invertir el orden de las operaciones en la secuencia sintética. En primer lugar se modificaría la cadena de dos átomos de carbono sobre C<sub>20</sub> y a continuación se generaría el núcleo indólico.

Como grupo protector para el carbonilo en C<sub>19</sub> se escogió una agrupación de ditioacetal puesto que, además de cumplir las funciones de grupo protector, debería permitir por desulfuración la formación del resto etilo en C<sub>20</sub> característico de la tubifolidina.

La mayor congestión estérea sobre el carbonilo de la posición C<sub>2</sub> permitía prever la posibilidad de proteger selectivamente la cetona en C<sub>19</sub>. En ninguno de los ensayos de formación del ditioacetal **12** se detectó producto de reacción por C<sub>2</sub>. El principal problema de la reacción fue conseguir la consumición de la totalidad del producto de partida. Ello se logró utilizando 8 equivalentes de 1,2-etanoditiol en el seno de ácido acético glacial y en presencia de 5 equivalentes de trifluoruro de boroeterato<sup>77</sup>. El rendimiento para esta transformación fue del 80%, no detectándose tampoco en ningún caso producto de epimerización en C<sub>20</sub>.

Los estudios acerca de la desulfuración del ditioacetal **12** se iniciaron utilizando Ni(Ra)<sup>78</sup> como agente desulfurante.

Es bien conocido que el Ni(Ra) puede utilizarse para reducir nitrofenilos a anilinas actuando como catalizador<sup>79</sup> o bien simultáneamente como catalizador y como fuente de hidrógeno<sup>80</sup>. Ello hacía posible, a priori, la obtención de la tubifolidina a partir del ditioacetal **12**, en una única etapa.

Cuando el ditioacetal **12** se calentó en el seno de etanol a la temperatura de reflujo en presencia de Ni(Ra) W-2<sup>81</sup> durante 24 horas se obtuvo como único producto





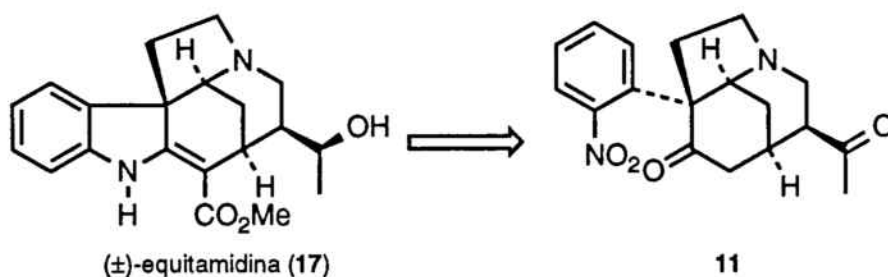
tubifolidina (**13**)<sup>85</sup> que se aisló con un rendimiento del 50% y el intermedio **44**\* con un rendimiento del 13%.

Cabe destacar que en esta última etapa tienen lugar tres transformaciones químicas sucesivas efectuadas por la acción del hidruro de tributilestaño; en primer lugar, y no necesariamente por este orden, la desulfuración del ditioacetal, a continuación la reducción del grupo nitro aromático a anilina y por último el proceso de aminación reductiva sobre la agrupación de  $\alpha$ -(*o*-aminofenil)cetona intermedia en el que el hidruro de tributilestaño debe actuar como agente reductor.

Como ya se ha citado anteriormente no se encontraron precedentes bibliográficos de reducción de grupos nitro aromáticos a anilinas por tratamiento con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Tampoco existen precedentes sobre la utilización de este reactivo en procesos de aminación reductiva, si bien se conocen diversos ejemplos de reducción de sales de iminio<sup>86</sup> mediante el uso del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

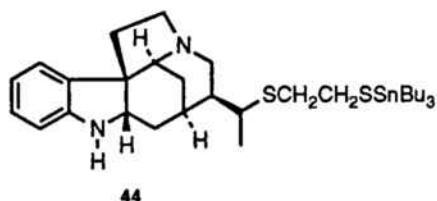
Con la síntesis de la ( $\pm$ )-tubifolidina se había puesto de manifiesto la viabilidad del esquema sintético propuesto. A continuación nos propusimos probar la versatilidad sintética de la cetona azatricíclica **11**, y para ello dirigimos nuestros esfuerzos a la síntesis de la equitamidina (**17**).

La equitamidina es un alcaloide que si bien se aisló<sup>87</sup> en 1932, su constitución<sup>88</sup> no fue establecida hasta 1962 y su estructura no se elucidó<sup>89</sup> hasta 1984. Para dicho alcaloide no existía ninguna síntesis total, así como tampoco se hallaba descrita la síntesis de ningún alcaloide *Strychnos* de tipo Curano oxigenado en la cadena lateral<sup>90</sup>.



La síntesis de la equitamidina requiere la introducción del átomo de carbono  $\text{C}_{17}$  sobre la posición  $\text{C}_{16}$  en forma de un sustituyente metoxicarbonilo. Como se ha

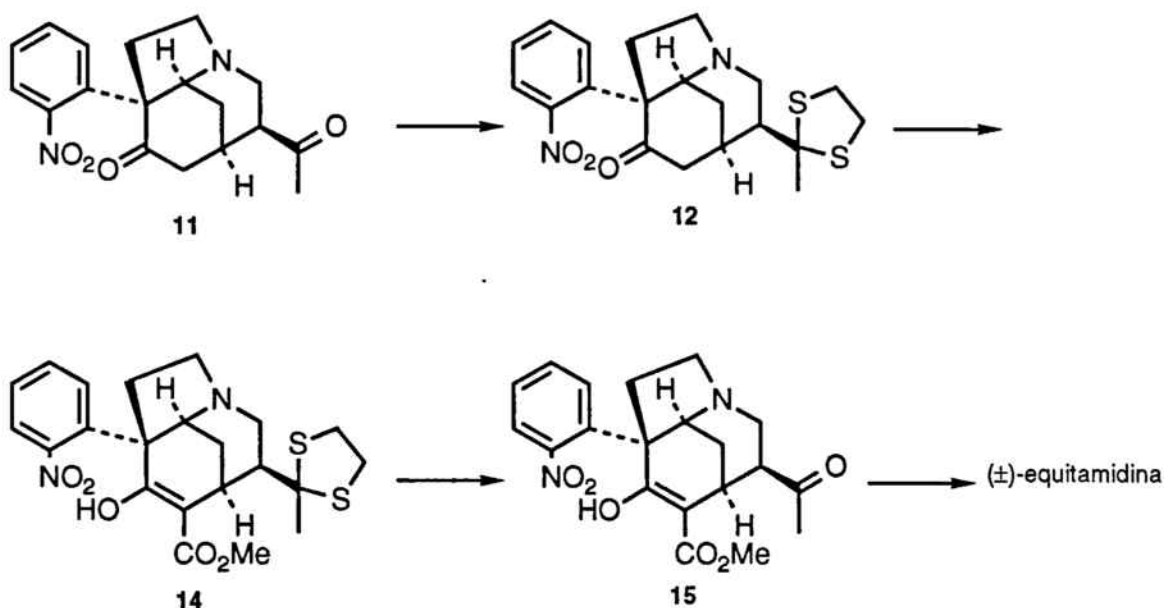
\*



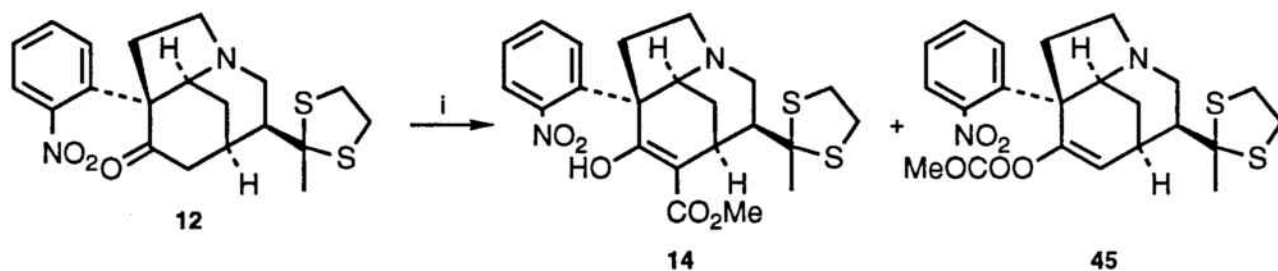


explicado en el capítulo III, la introducción de una agrupación metoxicarbonilo sobre el futuro carbono C<sub>16</sub> de la estructura pentacíclica no pudo realizarse sobre el octahidroindol **4a** (V, R=CH<sub>3</sub>) en una etapa temprana de la síntesis. Por tanto dicho sustituyente debía introducirse sobre el sistema azatricíclico **11** previa protección del carbonilo de la posición C<sub>19</sub>.

El esquema sintético propuesto para la síntesis de la equitamidina queda reflejado en la siguiente figura.



Contrariamente a lo sucedido en los intentos de funcionalización de la posición  $\alpha$  del carbonilo del sistema de octahidroindol-4-ona (V), el enolato de la cetona **12** resultó ser reactivo frente al cianoformiato de metilo.



i) a) LDA, THF, -78 °C, HMPA; b) NCCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

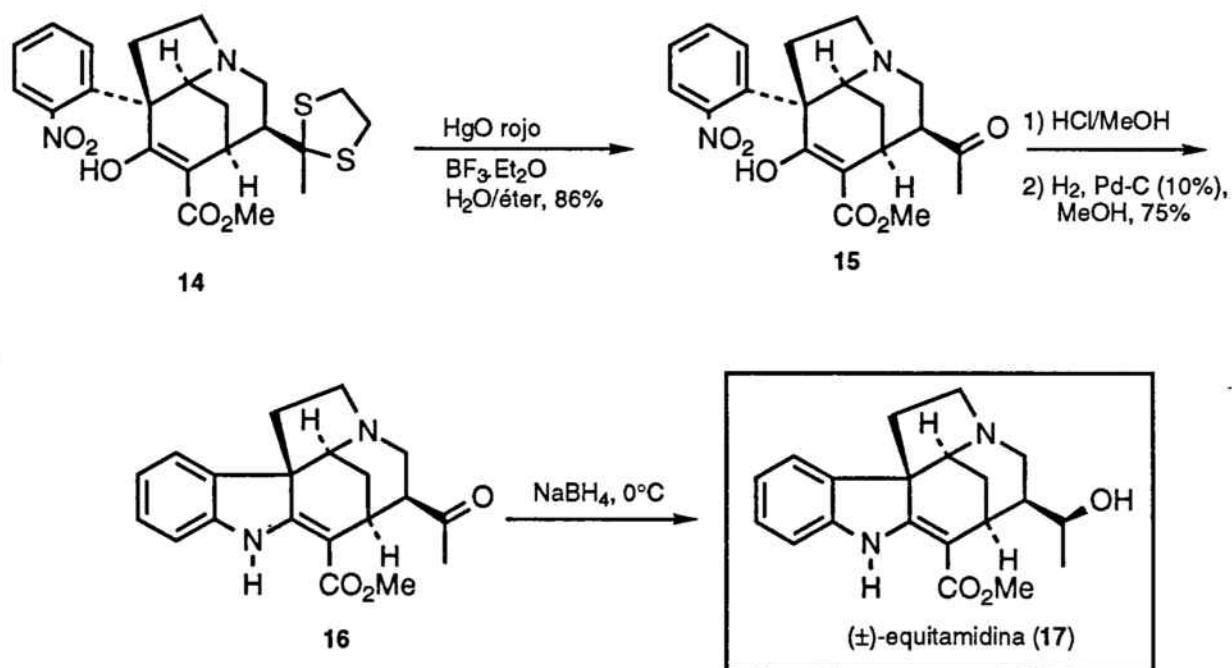
El cianoformiato de metilo<sup>91</sup> es el reactivo de elección para la formación de  $\beta$ -cetoésteres por metoxicarbonilación de las correspondientes cetonas cuando se desea evitar la formación del producto de *O*-acilación.

En nuestro caso el cianoformiato de metilo resultó ser selectivo únicamente cuando su adición sobre el enolato se llevó a cabo a temperatura ambiente; por el contrario cuando la adición se llevó a cabo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se obtuvo, junto con el  $\beta$ -cetoéster **14**, el carbonato mixto **45** en una proporción del 50%.

Con la adición del cianoformiato a temperatura ambiente, si bien se llegó a obviar la formación del carbonato **45**, los rendimientos en la obtención del  $\beta$ -cetoéster **14** nunca fueron superiores al 50%, recuperándose la cetona de partida no reaccionada.

Puesto que el  $\beta$ -cetoéster **14** posee ya todos los átomos de carbono presentes en la estructura final, la síntesis de la equitamidina tan sólo requería a partir de dicho intermedio sencillas transformaciones funcionales.

La secuencia de reacciones empleada para la síntesis de la ( $\pm$ )-equitamidina queda recogida en la siguiente figura.



La desprotección del ditioacetal **14** se logró con buenos rendimientos utilizando óxido de mercurio<sup>92</sup> en presencia de trifluoruro de boro eterato en un medio bifásico de agua-éter.

A continuación, la formación del núcleo indólico debía ser una etapa de trámite en la síntesis de la equitamidina; no obstante los resultados iniciales pusieron de manifiesto no sólo la importancia del catalizador empleado sino también la necesidad de ajustar finamente las condiciones de la reducción para obtener la estructura pentacíclica **16** con rendimientos aceptables.

La tabla 6 recoge los resultados obtenidos en los ensayos de reducción del nitroderivado **15**.

**Tabla 6. Hidrogenación del azatriciclo 15**

	Catalizador	Disolvente	pH	productos obtenidos (Rto)
a	Pd-C (10%)	EtOH abs.	H <sup>+</sup> *	<b>16</b> (26%) + p polares
b	Pd-C (10%)	EtOH abs.	OH <sup>-</sup> **	<b>46</b> (34%) + p polares
c	PtO <sub>2</sub>	MeOH abs.	Neutro	<b>46</b> + p polares
d	Pd-C (10%)	MeOH/HCl	H <sup>+</sup> fuerte	<b>16</b> + epímero en C <sub>20</sub>
e	Pd-C (10%)	MeOH abs.	H <sup>+</sup> ***	<b>16</b> (75%)

\* Protonación accidental del producto en la columna de hidrogenación.

\*\* 4 equivalentes de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, véase referencia 75.

\*\*\* Reducción realizada sobre el hidrocloreuro del β-cetoéster **14**

Como puede observarse, la reducción del grupo nitro en medio básico (entrada b) o en medio neutro (entrada c) parece evolucionar de manera favorable. Por el contrario, en estas condiciones la formación del núcleo indólico a partir de la anilina resultante no transcurre de manera satisfactoria, aislándose en ambos casos como producto mayoritario el hemiaminal **46**\*.

Un medio fuertemente ácido, como el logrado cuando la reducción se lleva a cabo en el seno de una disolución metanólica de cloruro de hidrógeno 3N (entrada d), tampoco resultó adecuado ya que si bien la reducción y la formación del anillo indólico tuvieron lugar de manera satisfactoria, se aisló junto con el compuesto **16** un producto no separable que parece ser su epímero en el carbono C<sub>20</sub>. Finalmente los mejores resultados se obtuvieron al realizar la hidrogenación sobre el hidrocloreuro del β-cetoéster **15**, aislándose en estas condiciones el compuesto **16** con un rendimiento del 75%.

La última transformación para llegar a la equitamidina (**17**) consistió en la reducción del carbonilo de la posición C<sub>19</sub>, que se llevó a cabo de manera estereoselectiva por tratamiento de la cetona **16** con borohidruro sódico a 0 °C. Se obtuvo así la (±)-equitamidina con un rendimiento del 75%.

En la tabla 7 se recogen, a modo de resumen, los datos de resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C correspondientes a las estructuras tricíclicas y pentacíclicas preparadas a lo largo de la presente Tesis Doctoral.

\*

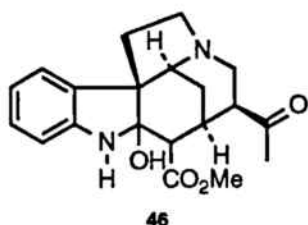
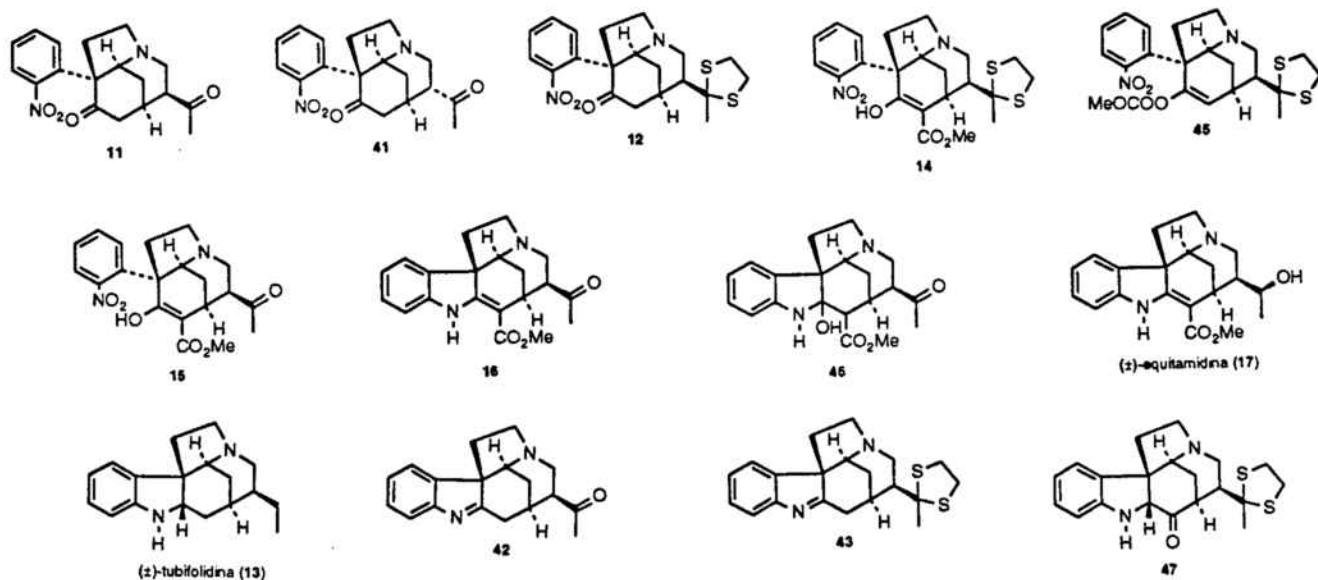


Tabla 7.  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos con los anillos ACDE y ABCDE

	11	41	42	12	14	45	15	16	46	17 <sup>b</sup>	13 <sup>c</sup>	43	47
C-2	212,3	212,9	<i>d</i>	212,4	172,5	150,9	171,4	167,5	99,7	169,0	66,0	<i>d</i>	71,9
C-3	65,0	64,5	68,0	64,6	65,6	65,5	65,4	60,5	60,4	61,0	62,5	68,7	59,2
C-5	54,8	54,5	56,7	54,5	56,0	56,0	55,8	53,5	54,8	54,2	54,2	56,9	50,6
C-6	39,5	38,8	33,7	40,9	41,4	33,6	37,0	42,8	35,7	43,8	42,5	40,8	23,5
C-7	61,8	61,5	58,0	61,9	55,0	54,3	54,9	56,1	<i>d</i>	57,5	52,6	58,7	61,1
C-8	134,2	132,9	145,9	133,2	134,5	133,6	134,1	134,6	128,5	135,9	133,8	146,0	122,9
C-9	129,9	129,5	121,3	129,6	131,1	131,2	130,9	121,3	122,3	121,5	122,1	121,2	124,2
C-10	132,0	131,8	128,6	131,7	132,0	132,2	131,7	119,7	121,9	119,9	119,0	128,4	117,8
C-11	128,1	128,1	129,2	128,1	127,7	127,8	127,5	127,9	128,9	127,7	127,6	128,9	128,4
C-12	125,5	125,4	115,3	125,6	124,8	125,0	124,5	109,9	111,5	109,7	109,5	115,2	113,8
C-13	151,2	151,2	153,1	151,4	150,9	150,1	150,5	144,1	149,0	144,0	149,2	155,6	144,6
C-14	26,5	22,4	27,5	28,8	27,4	26,4	25,7	31,2	24,1	31,2	28,2	29,4	25,2
C-15	29,1	28,4	28,9	31,0	27,4	30,5	28,5	30,4	28,7	29,0	27,0	29,9	51,1
C-16	41,9	45,2	20,1	42,2	101,2	117,1	98,3	96,5	44,7	97,0	32,6	19,6	213,9
C-17	-	-	-	-	174,9	-	175,5	171,4	177,9	172,7	-	-	-
C-18	28,2	27,9	28,4	33,7	31,9	31,7	29,1	29,2	27,8	19,9	11,4	33,9	33,1
C-19	208,0	208,7	208,3	68,3	68,4	69,0	208,2	208,0	207,5	68,5	25,4	68,7	68,6
C-20	52,1	51,6	51,9	49,6	51,0	50,9	50,8	49,4	46,3	46,1	40,3	49,7	43,2
C-21	45,7	46,9	44,4	48,8	49,2	50,5	45,9	45,5	47,0	48,3	55,0	47,8	53,6
Otros				38,7;	51,5;	154,2;	51,3	51,0	52,6	51,8		38,8	40,4;
				38,3	38,9;	55,1;							39,2
					36,4	39,9;							
						39,3							

<sup>a</sup> Registrados en  $\text{CDCl}_3$ ; valores de  $\delta$  en ppm. <sup>b</sup> Véase referencia 89. <sup>c</sup> Véase referencia 13. <sup>d</sup> No se observa.



**5. LA REACCION DEL TRIS(DIMETILAMINO)METANO  
CON  $\alpha,\alpha$ -DIALQUIL- $\alpha$ -(*o*-NITROFENIL)CETONAS : UN  
PROCESO INESPERADO**

Tal como se ha indicado en la introducción de la presente Tesis Doctoral, los puntos en que los alcaloides indólicos pentacíclicos *Strychnos* presentan una mayor diversidad estructural son el resto de dos átomos de carbono sobre la posición C<sub>20</sub> (átomos de carbono C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub>) y el átomo de carbono C<sub>17</sub>, que puede hallarse en forma de un sustituyente hidroximetilo, formilo o metoxycarbonilo.



La cetona tricíclica **11**, con una agrupación aceto en el átomo de carbono C<sub>20</sub>, puede permitir, como ya se ha comentado y ejemplificado, el acceso a un número relativamente amplio y diverso de funcionalizaciones en el apéndice de la posición C<sub>20</sub>. Adicionalmente, cabe reseñar que el desarrollo de nuevas metodologías para la formación del anillo piperidínico (anillo D de los citados alcaloides), que permitan la formación simultánea de un resto etilideno sobre dicho átomo de carbono constituye uno de los objetivos inmediatos de la investigación postdoctoral.

El otro punto a modular para extender el alcance de la nueva vía sintética consistiría en la introducción de sustituyentes distintos de la agrupación metoxycarbonilo sobre la posición C<sub>16</sub> de la cetona tricíclica **11**. En esta dirección se eligió la agrupación formilo por estar presente en un gran número de alcaloides *Strychnos*.

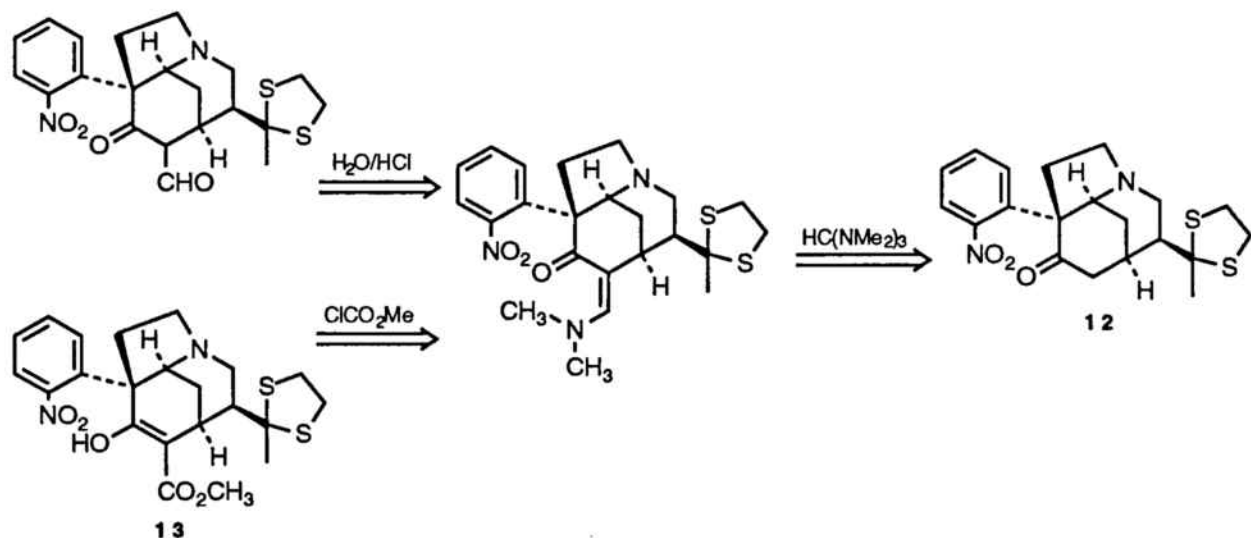
La introducción selectiva de la agrupación formilo sobre la posición C<sub>16</sub> se decidió llevarla a cabo sobre el ditioacetal **12** de manera análoga a como se había hecho con el resto metoxycarbonilo, dados los excelentes rendimientos con que transcurren las reacciones de tioacetalización y desprotección, así como la suavidad de este último proceso, que lo hace compatible con un grado de funcionalización elevado.

La introducción de un sustituyente formilo en posición  $\alpha$  de un grupo carbonilo puede llevarse a cabo directamente por reacción con formiato de etilo<sup>93</sup> o con el anhídrido mixto de los ácidos fórmico y acético<sup>94</sup> en presencia de catálisis básica. O por el contrario, puede realizarse de manera indirecta introduciendo una agrupación alcoximetileno, que posteriormente será hidrolizada para generar el radical formilo. La alcoximetilenoación de la posición  $\alpha$  de carbonilos se realiza mediante el uso de ortoformatos<sup>95</sup>.

Alternativamente, se ha utilizado como método indirecto de formilación el proceso de aminometilenoación y subsiguiente hidrólisis de la enamina intermedia. La preparación de dichas enaminas puede llevarse a cabo mediante el uso de diferentes reactivos: formamidinas<sup>96</sup>; sales de clorometilenoiminio generadas al tratar DMF con POCl<sub>3</sub><sup>97</sup>; y, ortoamidinas<sup>98</sup>, tales como acetales de la dimetilformamida, tris(dimetilamino)metano, etc.

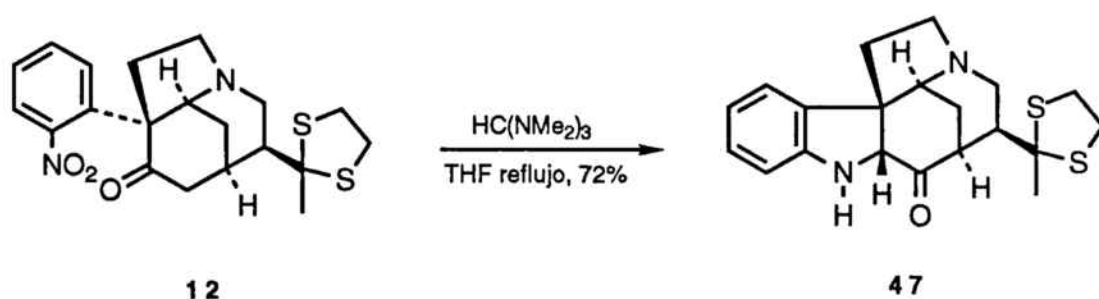
De entre la gran variedad de procedimientos expuestos, se decidió abordar la transformación utilizando esta última estrategia, es decir, en primer lugar formación de una enamina y a continuación hidrólisis de la misma.

La elección de dicha estrategia permitiría no sólo la introducción de un sustituyente formilo, sino que adicionalmente la enamina intermedia podría permitir, por reacción con cloroformiato de metilo<sup>99</sup>, la incorporación de un sustituyente metoxycarbonilo.





Cuando el ditionoacetal **12** se trató con tris(dimetilamino)metano<sup>98c,100</sup>, en el seno de THF anhidro a la temperatura de reflujo y bajo atmósfera inerte, se aisló como único producto y con un rendimiento del 72% la 2-acilindolina **47**. La formación de dicho producto supone en conjunto la oxidación de la posición  $\alpha$  de la cetona inicial y la formación del núcleo indólico mediante un proceso de aminación reductiva a partir de la agrupación de  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetona.



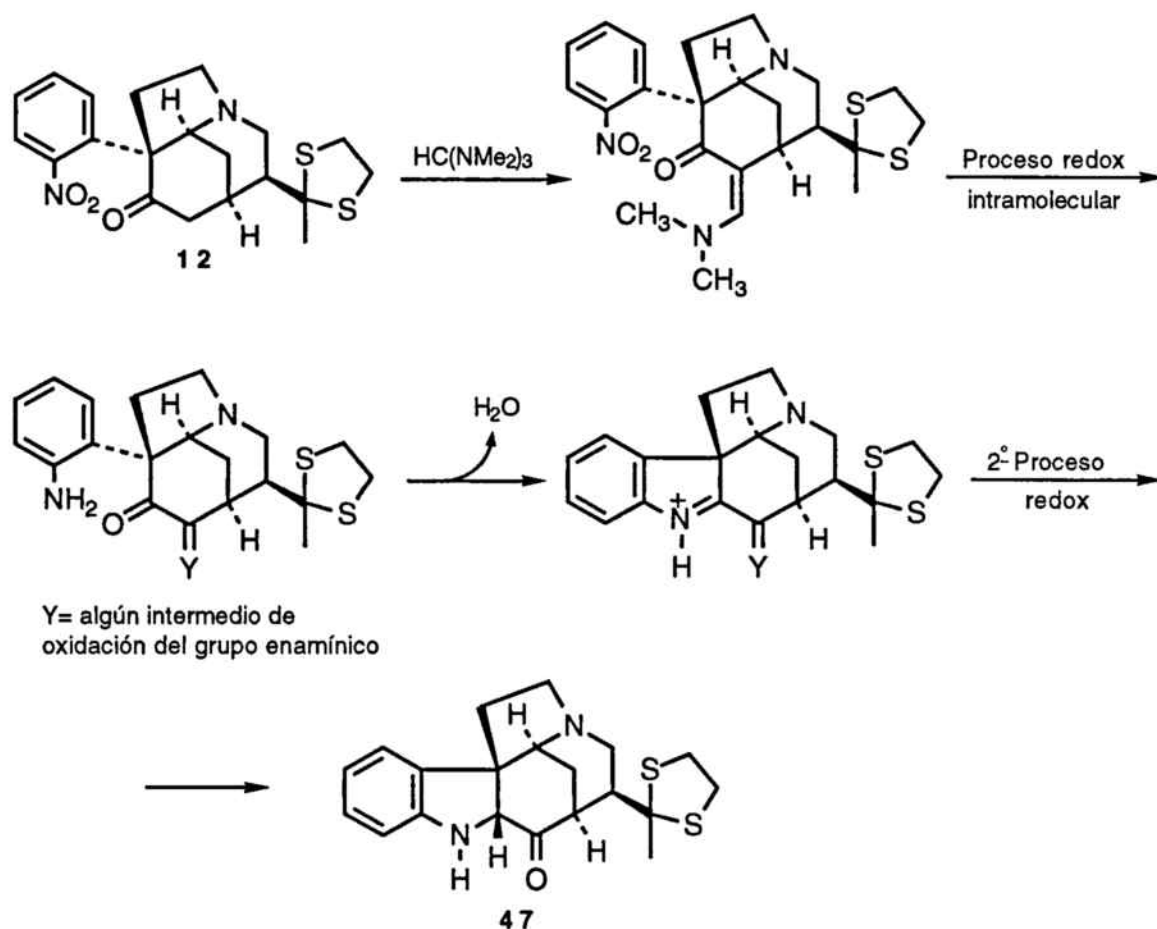
La reacción tiene lugar bajo atmósfera inerte y únicamente por interacción de la  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetona con el tris(dimetilamino)metano, sin participación de reactivos adicionales.

Una nueva búsqueda bibliográfica, sobre la utilización de ortoamidas para funcionalizar la posición  $\alpha$  de grupos carbonilo, puso de manifiesto que las enaminas intermedias ya habían sido utilizadas como precursoras de compuestos  $\alpha$ -dicarbonílicos mediante procesos de fotooxigenación<sup>101</sup>, en los cuales se produce la ruptura oxidativa de la enamina por el oxígeno singlete generado fotoquímicamente. Sin embargo, no se encontró ningún precedente de procesos de oxidación-reducción interna.

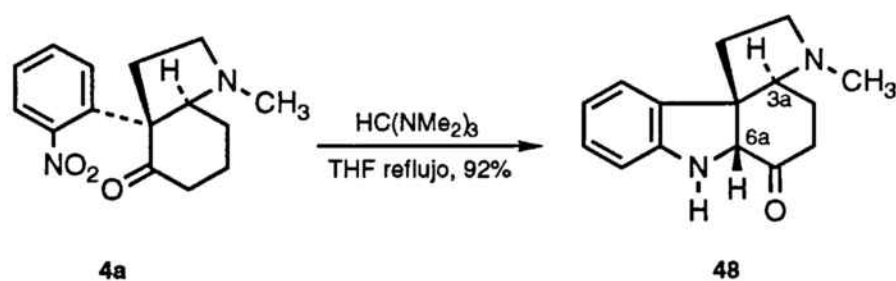
La génesis de la 2-acilindolina **47** implica la formación inicial de una enamina y la posterior oxidación de la misma, actuando como oxidante en una primera etapa el grupo nitro aromático<sup>102</sup> que se reduciría a una anilina; dicha anilina colapsaría a continuación con el carbonilo cetónico preexistente en C<sub>2</sub> para generar una indolenina. Finalmente, la indolenina intervendría en un nuevo proceso redox intramolecular, que rinde en última instancia una indolina e implica la aparición de un grupo carbonilo en C<sub>16</sub>, fruto de la oxidación total de la función enamínica presente inicialmente en dicha posición.

La obtención de la acilindolina **47**, mediante este proceso de oxidación-reducción, abre una entrada para los alcaloides *Strychnos* que presentan la agrupación de 2-acilindolina, tales como la estricnopivotina<sup>103</sup>, y para el esqueleto pentacíclico de los alcaloides del tipo calabassinina<sup>104</sup>.





Para evaluar el carácter general de la reacción descubierta se decidió llevarla a cabo sobre el octahidroindol **4a**, por ser éste el compuesto a nuestro alcance cuya estructura presentaba una mayor similitud con el ditioacetal **12**. Cuando **4a** se sometió a las condiciones de reacción anteriormente expuestas se aisló con un rendimiento del 92% la pirrolocarbazolona **48**.



La configuración del nuevo centro estereogénico C<sub>6a</sub> se determinó en base a que el tipo de fusión entre los dos anillos del sistema carbazolónico debe ser *cis*, tal como se desprende del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear del compuesto **48**; por cuanto una fusión *trans* (que dispondría el hidrógeno 6a-H hacia la cara  $\alpha$ ) implicaría forzosamente, por la rigidez del sistema, una disposición axial para el

hidrógeno 3a-H, que no estaría de acuerdo con la multiplicidad observada para dicho protón en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$ , que indica claramente la disposición ecuatorial del mismo.

Parece, por tanto, que la síntesis de 2-acilindolinas a partir de  $\alpha,\alpha$ -dialquil- $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetonas por la acción del tris(dimetilamino)metano es un método general. No obstante, no parece extrapolable a  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetonas con hidrógenos en posición  $\alpha$ <sup>105</sup>.

Los estudios realizados hasta el momento deben considerarse como preliminares ya que en el futuro deberán realizarse nuevas investigaciones encaminadas a explorar tanto el alcance de la reacción como el posible curso de la misma.

El interés de la reacción se pone de manifiesto en la naturaleza misma de los productos obtenidos, 2-acilindolinas-3,3-disustituidas, a los cuales únicamente se ha accedido, hasta el presente, por técnicas de degradación oxidativa<sup>106</sup> de la unidad de  $\alpha$ -anilinoacrilato presente en diversos alcaloides de los tipos *Strychnos* y *Aspidosperma*.

En este sentido, cabe destacar que la pirrolocarbazolona **48** constituye, *a priori*, un intermedio valioso para la síntesis de alcaloides indólicos de los tipos *Strychnos*, *Aspidosperma*<sup>107</sup> y norpandolano<sup>108</sup>.

Debido al interés que presentan los compuestos con estructura de pirrolocarbazol, con anterioridad al descubrimiento de la reacción de oxidación-reducción que permite la obtención del compuesto **48** con gran eficacia, efectuamos diversos ensayos para obtener el sistema de pirrolo[2,3-*d*]carbazol a partir de la *cis*-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona **4a**. Los diferentes ensayos de reducción llevados a cabo en esta dirección se exponen a continuación. En la figura y en la tabla de la página siguiente quedan resumidos los resultados obtenidos.

Son diversos los reductores utilizados en la bibliografía en procesos en los que se obtienen indoles o derivados indólicos por reducción de  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetonas. De entre ellos cabe destacar como más generales la hidrogenación catalítica<sup>109</sup> y la reducción con hierro en medio ácido<sup>110</sup>.

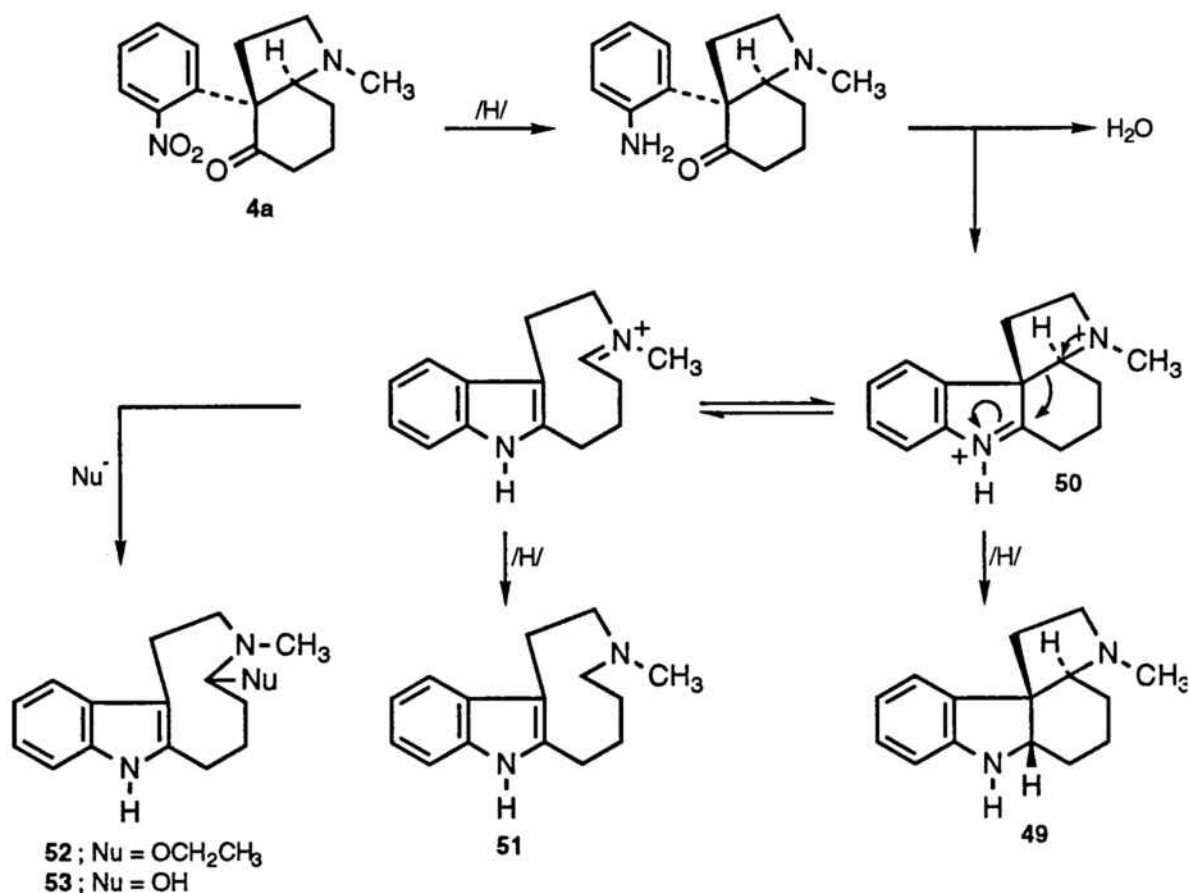
Cuando el octahidroindol **4a** se sometió a tratamiento con hierro en una disolución hidroalcohólica de ácido acético a la temperatura de reflujo se obtuvo una mezcla de reacción en la que no se detectó la presencia del pirrolocarbazol **49**. En todos los ensayos realizados se obtuvieron mezclas de productos en proporción variable en función del tiempo de reacción. Así, a tiempos cortos de reacción (2 horas) se obtuvo una mezcla 1:1:3 de la indolenina **50** y de los indoles **52** y **53**.

La formación de los indoles **52** y **53** se interpreta como el resultado de la adición de los nucleófilos del medio de reacción ( $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{EtOH}$ ) sobre la sal de iminio proveniente de un proceso de tipo retro-Pictet-Spengler, que la indolenina intermedia experimenta en el medio ácido de la reacción.

Por otro lado a tiempos más largos de reacción se observó la desaparición total de la indolenina **50**, detectándose como únicos productos en el crudo de reducción, los indoles **52** y **53**. En este caso el producto mayoritario es, contrariamente al caso anterior, el indol **52**, que se obtiene en una proporción relativa respecto a **53** de 3:1<sup>111</sup>.

**Tabla 8. Ensayos de reducción de la *cis*-*N*-metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (**4a**)**

REDUCTOR	CATALIZADOR	DISOLVENTE	TIEMPO	TEMP	PRODUCTOS
H <sub>2</sub>	Pd-C (10%)	EtOH abs	5 h	25 °C	<b>50</b> + <b>51</b> (2:1)
Fe/AcOH	---	EtOH/H <sub>2</sub> O 80:20	2 h	reflujo	<b>50</b> + <b>52</b> + <b>53</b> (1:1:3)
Fe/AcOH	---	EtOH/H <sub>2</sub> O 80:20	3,5 h	reflujo	<b>52</b> + <b>53</b> (3:1)
H <sub>2</sub>	PtO <sub>2</sub>	EtOH abs	2 h	25 °C	<b>50</b> + <b>A</b> (2:1)
H <sub>2</sub>	PtO <sub>2</sub>	EtOH abs	12 h	25 °C	<b>50</b> + <b>A</b> + <b>49</b> (4:1:3)
H <sub>2</sub>	PtO <sub>2</sub>	EtOH abs	48 h	25 °C	<b>A</b> + <b>49</b> (1:4)



Los ensayos realizados ponen de manifiesto que la competencia entre procesos de apertura a través de reacciones de tipo retro-Mannich y la reducción de la indolenina **50** es un factor importante<sup>73</sup> que debe tenerse en cuenta en la obtención de pirrolocarbazoles por reducción de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-onas del tipo **4a**.

La indolización por hidrogenación catalítica del octahidroindol **4a** no resultó ser tampoco un proceso sencillo. Cuando se utilizó Pd-C (10%) como catalizador en la hidrogenación del octahidroindol **4a** se obtuvo una mezcla de la indolenina **50**<sup>112</sup> y del indol **51**<sup>113</sup> en una proporción relativa de 2:1; no se detectó, por el contrario, en ninguno de los ensayos el pirrolocarbazol **49**. La formación del azoninoindol **51** se explica por la hidrogenación de la misma sal de iminio proveniente de la apertura de tipo retro-Mannich de la indolenina **50**. En las condiciones de la hidrogenación, la reducción de la sal de iminio es más rápida que la captura de la misma por el nucleófilo presente en el medio de reacción (EtOH), como se pone de manifiesto al no detectarse el indol **52**.

La apertura mediante un proceso de tipo retro-Mannich cuando se utiliza Pd-C como catalizador está favorecida por las impurezas de PdCl<sub>2</sub> que acompañan al catalizador y que actúan como ácidos de Lewis<sup>74</sup>.

Con el fin de obviar los inconvenientes provocados por el uso de Pd-C, se decidió llevar a cabo la hidrogenación en presencia de PtO<sub>2</sub>. La utilización de un catalizador más activo debería aumentar la velocidad de la reducción de la indolenina **50** y minimizar la aparición de reacciones colaterales.

La hidrogenación en presencia de PtO<sub>2</sub> solucionó únicamente parte del problema. Así, si bien se evitó la formación de indoles procedentes de la apertura de la indolenina intermedia, la velocidad de la reducción resultó ser de nuevo bastante lenta. A las dos horas de hidrogenación se obtuvo una mezcla 2:1 de la indolenina **50** y de un intermedio de reducción tal como **A** (véase la siguiente tabla), cuya estructura no ha sido confirmada hasta el presente.

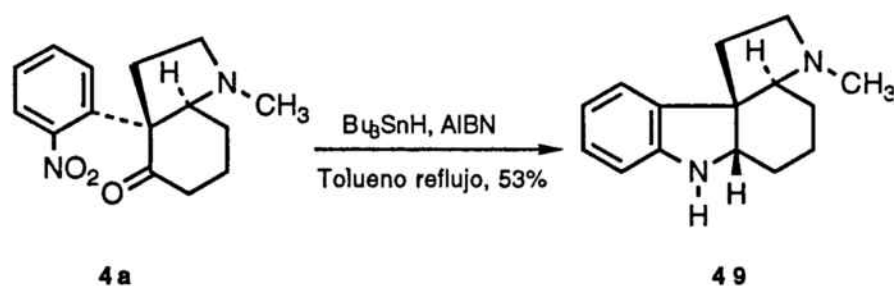
Al cabo de doce horas de hidrogenación, en las mismas condiciones, se obtuvo una mezcla de **50**, **A** y el pirrolocarbazol **49** en una proporción relativa de 4:1:3.

Tras 48 horas de hidrogenación la mezcla estaba formada por el pirrolocarbazol **49** y el intermedio **A** en una proporción de 4:1.

Tiempos más largos de reacción habrían de permitir la desaparición total del intermedio de reducción **A**, con lo cual podría obtenerse el pirrolocarbazol **49** con rendimientos aceptables. No obstante, debe destacarse que la menor quimioselectividad del PtO<sub>2</sub> como catalizador en procesos de hidrogenación desaconseja su utilización en presencia de determinados grupos funcionales, tal como se pone de manifiesto en los intentos de reducción del azatriciclo **11** que quedan recogidos en el capítulo 4 de la presente Tesis Doctoral.

Finalmente, la utilización del mismo procedimiento de reducción, totalmente novedoso, que había permitido la obtención de la ( $\pm$ )-tubifolidina (**13**) en una única etapa a partir de la  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetona **12**, permitió la preparación unívoca del pirrolocarbazol **49**, inédito en la bibliografía<sup>114</sup>, por reducción del octahidroindol **4a**.

Así cuando, a fin de establecer el carácter general de la reacción de formación de indolinas por reducción de  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetonas con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , se sometió el octahidroindol **4a** al tratamiento con hidruro de tributilestaño en presencia de AIBN en el seno de tolueno anhidro a la temperatura de reflujo, se aisló como único producto y con un rendimiento del 53% el pirrolocarbazol **49**.



Si bien el rendimiento es tan sólo moderado (53%), la reacción resulta de interés cuando se compara con los resultados obtenidos al utilizar otros reductores, en los que pone de manifiesto la dificultad que representa conseguir el proceso de indolización, a partir de estructuras del tipo de la 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona **4a** (véase la tabla 8), sin inducir reacciones de apertura del sistema de  $\beta$ -aminoimina generado.

En la página siguiente quedan recogidos los datos de RMN de carbono-13 correspondientes a los productos obtenidos en los ensayos de reducción de la 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona **4a**.

Tabla 9.  $^{13}\text{C}$ -RMN de pirrolo[2,3-*d*]carbazoles y azonino[5,4-*b*]indoles

	50	51	52	53	49	A	4,8
C-1 <sup>e</sup>	33,1	<i>a</i>	23,9	23,5	37,5	36,1	22,5
C-2	53,4	57,2	51,4	51,4	54,8	53,1	53,5
C-3a	70,5	56,1	80,6	74,3	<i>b</i>	<i>c</i>	58,7
C-4	21,5	<i>a</i>	28,0	31,8	30,2	22,2	34,0
C-5	19,9	<i>a</i>	15,1	16,0	16,6	16,4	18,2
C-6	24,0	<i>a</i>	21,8	22,1	23,1	21,6	208,0
C-6a	No observado	135,6	133,1	133,1	<i>b</i>	<i>c</i>	80,2
C-7a	153,9	136,4	135,6	135,6	150,1	152,4	144,7
C-8	114,4	110,1	109,5	109,8	110,2	112,6	113,1
C-9	128,4	118,3	119,6	119,7	127,7	127,5	128,3
C-10	128,0	120,2	120,6	120,6	119,0	121,8 <sup>d</sup>	117,3
C-11	122,6	117,3	117,8	117,8	122,2	122,0 <sup>d</sup>	125,4
C-11a	145,8	128,0	128,6	128,6	134,7	136,0	121,0
C-11b	56,0	112,5	107,5	107,5	53,7	51,0	59,6
Otros	38,5	45,6	62,9; 35,9 y 15,1	36,5	40,4	38,9	39,5

*a* Señales no asignadas de manera inequívoca a  $\delta=24,2; 26,0$  y  $28,6$ ; *b* Señales no asignadas inequívocamente a  $\delta=65,4$  y  $67,3$ ; *c* Señales no asignadas inequívocamente a  $\delta=67,8$  y  $75,0$ ; *d* Señales intercambiables; *e* La numeración utilizada para todos los compuestos de la presente tabla es la correspondiente al sistema de pirrolo[2,3-*d*]carbazol, para una mejor comparación de los datos espectroscópicos.

## **6. EXPERIMENTAL**



## DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer 1430 y Nicolet 205 FT-IR, indicándose únicamente los valores de absorción más significativos en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de RMN de protón se han realizado en un espectrómetro Gemini 200 (200 MHz). Los espectros de RMN de Carbono-13 se han realizado en un espectrómetro Gemini 200 (50,4 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de correlación protón-protón y protón-carbono de los compuestos **4a**, **4b** y **48** se han realizado en un espectrómetro Varian VXR-500. Si no se indica lo contrario, los espectros de RMN se han registrado en  $\text{CDCl}_3$ ; los desplazamientos químicos se expresan en valores de  $\delta$  en partes por millón (ppm) utilizando como referencia interna tetrametilsilano. Las abreviaturas empleadas en la asignación de las bandas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; td, triplete de dobletes; ddd, doble doblete de dobletes; sa, singulete ancho; sc, señal compleja.

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR), para determinaciones de masa exacta, se han realizado en un espectrómetro de masas MS-9 AEI actualizado con VG. Los puntos de fusión se han realizado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no han sido corregidos. La purificación y/o aislamiento de los productos se ha realizado, siempre que no se indique lo contrario, mediante cromatografía "flash" utilizando como absorbente gel de sílice SDS 60 (40-60 microns) (ref 200). Las cromatografías en capa fina se han realizado en cromatoplasmas de gel de sílice DC-Alufolien 60 F<sub>254</sub> (Merck), localizándose las manchas mediante la luz ultravioleta o por revelado con una disolución 1:1 de yoduro potásico al 10% y de ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. Los extractos orgánicos, antes de ser concentrados a presión reducida, han sido desecados sobre sulfato sódico anhidro.

La purificación de los productos y disolventes utilizados en las reacciones se ha realizado según los métodos descritos en la bibliografía<sup>115</sup>.

Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Carlo Erba 1106 en el Departamento de Química Biológica del Centro de Investigación y Desarrollo (CSIC) de Barcelona.



### 2-(*o*-Nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (1)

Una disolución de 1,3-ciclohexanodiona (10 g, 89 mmol), carbonato potásico anhidro (30,8 g, 223 mmol) y *o*-fluoronitrobenceno (9,4 ml, 89 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (200 ml), se agitó a 75 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó abundantemente con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2%), obteniéndose 6,24 g (30%) de diona arilada. Por cristalización en diclorometano anhidro se obtuvo una muestra analítica de la diona **1** que mostró un punto de fusión de 208-209 °C.

IR (KBr): 3250-2950 cm<sup>-1</sup> (ba, OH); 1605 cm<sup>-1</sup> (β-dicetona enolizada); 1590 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1505 y 1370 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,9-2,1 (ba, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,35-2,5 (ba, 4H, 4-CH<sub>2</sub> y 6-CH<sub>2</sub>); 7,18 (d, *J*= 7Hz, 1H, 6'-H); 7,33 (t, *J*= 8Hz, 1H, 4'-H); 7,49 (dd, *J*= 8 y 7 Hz, 1H, 5'-H); 7,87 (d, *J*= 8Hz, 1H, 3'-H); 8,96 (ba, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN: 20,0 (C-5); 32,4 (C-4 y C-6); 114,4 (C-2); 124,2 (C-3'); 128,1 (C-1'); 128,2 (C-4'); 132,7 (C-6'); 133,7 (C-5'); 149,5 (C-2'); 187,9 (C-1 y C-3).

Análisis elemental calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C, 61,80; H, 4,75; N, 6,00. Hallado: C, 61,88; N, 4,75; H, 5,97.

### 3-Metilsulfoniloxi-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (18)

A una disolución de la diona **1** (1 g, 4,25 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se le adicionó cloruro de mesilo (0,33 ml, 490 mg, 4,25 mmol) y carbonato potásico anhidro (1,77 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y con agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Hexano/AcOEt 50:50), obteniéndose 925 mg (70%) del mesilato **18**.

<sup>1</sup>H-RMN: 2,12-2,34 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,56-2,68 (m, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 2,90-3,10 (m, 2H, 6-CH<sub>2</sub>); 7,38 (dd, *J*= 7,5 y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,55 (td, *J*= 7,5 y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,68 (td, *J*= 7,5 y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,13 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 20,1 (C-5); 29,2 (C-4); 36,6 (C-6); 39,0 (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>); 124,6 (C-3'); 126,6 (C-2); 128,6 (C-1'); 129,6 (C-4'); 132,7 (C-6'); 133,3 (C-5'); 148,6 (C-2'); 162,2 (C-3); 196,5 (C-1).

### 3-Aziridinil-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (19)

Una disolución del mesilato **18** (1,18 g, 3,8 mmol), aziridina<sup>116</sup> (0,5 ml) y carbonato potásico anhidro (2 g, 14,5 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose 424 mg de la aziridina **19** (43%) ligeramente impurificada con un producto que se identificó como la N-(metilsulfonyl)aziridina (**20**). La fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N y se extrajo con diclorometano. Esta nueva fase orgánica seca y evaporada proporcionó 300 mg de 2-(*o*-Nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (**1**).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,90-2,01 (m, 4H, N(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)); 2,08-2,21 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,42-2,55 (m, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,59-2,72 (m, 2H, 6-CH<sub>2</sub>); 7,42-7,54 (sc, 2H, 4'-H y 6'-H); 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 20,4 (C-5); 27,2 (NCH<sub>2</sub>); 28,8 (C-4); 36,1 (C-6); 120,4 (C-2); 123,1 (C-3'); 127,3 (C-4'); 129,0 (C-1'); 131,7 (C-6'); 132,7 (C-5'); 148,9 (C-2'); 166,6 (C-3); 194,6 (C-1).

### 3-Metoxi-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (22)

#### Método A:

Una disolución de la diona **1** (1 g, 4,27 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (20 mg, 0,085 mmol) en MeOH absoluto (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. Se evaporó el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en MeOH absoluto (20 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó 830 mg (79%) del éter de enol **22**. La fase acuosa básica se acidificó con una disolución acuosa de HCl 3N y se extrajo con diclorometano. Esta nueva fase orgánica seca y evaporada proporcionó 200 mg (20%) de la diona de partida **1**.

#### Método B:

A una disolución de la diona **1** (1 g, 4,27 mmol) y sulfato de dimetilo (0,4 ml, 538 mg, 4,27 mmol) en acetona anhidra (15 ml) se le adicionó carbonato potásico anhidro (650 mg, 4,7 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas y una hora a temperatura ambiente. Se filtró a través de celita y los líquidos de filtración se

evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó cuantitativamente (1,05 g) el éter de enol **22**. Por cristalización en acetato de etilo se obtuvo una muestra analítica de **22** que mostró un punto de fusión de 121-123 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1647 cm<sup>-1</sup> (CO α,β-insaturada); 1617 y 1599 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1523 y 1358 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,16 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,51 (t, *J*= 6 Hz, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,71 (t, *J*= 6 Hz, 2H, 6-CH<sub>2</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,25 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,41 (td, *J*= 8 y 1,2 Hz, 1H, 4'-H); 7,57 (td, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,96 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 20,0 (C-5); 25,0 (C-4); 36,1 (C-6); 55,6 (OCH<sub>3</sub>); 117,1 (C-2); 123,9 (C-3'); 127,8 (C-4'); 128,7 (C-1'); 132,3 (C-6'); 133,4 (C-5'); 149,4 (C-2'); 172,8 (C-3); 196,2 (C-1).

Análisis elemental calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C, 63,15; H, 5,30; N, 5,57. Hallado: C, 63,16; H, 5,33; N, 5,57.

### 2-(*o*-Nitrofenil)-2-ciclohexenona (23)

Sobre una disolución del éter de enol **22** (1,36 g, 5,5 mmol) en tolueno anhidro (75 ml) enfriada a -50 °C y bajo atmósfera inerte se adicionó gota a gota una disolución de DIBAH 1M en hexano (8,25 ml, 8,25 mmol); la disolución resultante se agitó a -50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa de HCl 3N y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Hexano/AcOEt 70:30), obteniéndose 870 mg (73%) de la enona **23**. Por cristalización en Hexano/AcOEt se obtuvo una muestra analítica de **23** que mostró un punto de fusión de 96-98 °C.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1660 cm<sup>-1</sup> (CO α,β-insaturada); 1510 y 1345 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,15 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,53-2,64 (m, 4H, 4-CH<sub>2</sub> y 6-CH<sub>2</sub>); 7,01 (t, *J*= 8,5 y 4 Hz, 1H, 3-H); 7,26 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,47 (td, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,61 (td, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,03 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 22,2 (C-5); 25,9 (C-4); 38,0 (C-6); 124,0 (C-3'); 128,7 (C-4'); 131,7 (C-6'); 132,0 (C-1'); 133,4 (C-5'); 139,2 (C-2); 147,0 (C-3); 148,5 (C-2'); 196,7 (C-1).

Análisis elemental calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45. Hallado: C, 66,37; H, 5,12; N, 6,45.

### 3-Aliloxi-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (2)

Una disolución de la diona arilada **1** (21 g, 89,7 mmol), carbonato potásico anhidro (49,6 g, 358,8 mmol) y bromuro de alilo (8,34 ml, 11,94 g, 98,7 mmol) en acetona anhidra (500 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras evaporar el disolvente, el residuo resultante se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó abundantemente con agua y una vez seca y evaporada proporcionó un aceite que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose 20,82 g (85%) del éter de enol **2**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1653 cm<sup>-1</sup> (CO α,β-insaturada); 1600 y 1610 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1523 y 1352 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,15 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>); 2,52 (t, *J* = 6 Hz, 2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,71 (t, *J* = 6 Hz, 2H, 6-CH<sub>2</sub>); 4,49 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5,16 (dd, *J* = 16 y 1,3 Hz, 1H, H-*trans*); 5,17 (dd, *J* = 11 y 1,3 Hz, 1H, H-*cis*); 5,8 (ddd, *J* = 16, 11 y 5,4 Hz, H-*gem*); 7,27 (dd, *J* = 7,5 y 1,4 Hz, 6'-H); 7,41 (td, *J* = 8, 7,5 y 1,4 Hz, 1H, 4'-H); 7,57 (td, *J* = 7,5 y 1,3 Hz, 5'-H); 7,99 (dd, *J* = 8 y 1,3 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 20,2 (C-5); 25,4 (C-4); 36,2 (C-6); 68,6 (OCH<sub>2</sub>); 117,6 (=CH<sub>2</sub>); 124,0 (C-3'); 127,9 (C-4'); 128,8 (C-1'); 132,1 (CH=); 132,4 (C-6'); 133,4 (C-5'); 149,4 (C-2'); 171,9 (C-3); 196,4 (C-1).

Análisis elemental calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 65,92; H, 5,53; N, 5,12. Hallado: C, 65,90; H, 5,53; N, 5,10.

### 2-Alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (3)

Una disolución del éter de enol **2** (4,45 g, 16,3 mmol) en tolueno anhidro (45 ml) se agitó a 180 °C en un tubo cerrado durante 12 horas. Tras evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose 3,56 g (80%) de la diona **3**. Por cristalización en AcOEt/Hexano se obtuvo una muestra analítica de **3** que mostró un punto de fusión de 160-160,5 °C.

IR (KBr): 1700 cm<sup>-1</sup> (CO); 1675 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1505 y 1340 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,06-2,48 (dos m, 1H cada uno, 5-CH<sub>2</sub>); 2,66-2,96 (sc, 4H, 4-CH<sub>2</sub> y 6-CH<sub>2</sub>); 3,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,14 (dd, *J* = 10 y 1,2 Hz, 1H, H-*trans*); 5,24 (dd, *J* = 17 y 1,4 Hz, 1H, H-*cis*); 5,58 (m, *J* = 17, 10 y 6,5 Hz, 1H, H-*gem*); 7,40-7,74 (sc, 3H, Ar-H); 8,11 (dd, *J* = 8 y 1,3 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 16,6 (C-5); 36,5 (C-4 y C-6); 37,6 (CH<sub>2</sub>); 72,6 (C-2); 119,9 (=CH<sub>2</sub>); 126,0 (C-3'); 128,7 (C-4'); 130,8 (CH=); 131,3 (C-6'); 132,3 (C-1'); 133,8 (C-5'); 147,8 (C-2'); 205,5 (C-1 y C-3).

Análisis elemental calculado para  $C_{15}H_{15}NO_4$ : C, 65,92; H, 5,53; N, 5,12.  
Hallado: C, 65,85; H, 5,22; N, 5,47.

### **2-(Formilmetil)-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (26)**

A una suspensión de la diona **3** (250 mg, 0,91 mmol) y  $OsO_4$  (61 mg, 0,24 mmol) en  $H_2O/Eter$  1:1 (15 ml) se le adicionó metaperiodato sódico (780 mg, 3,64 mmol) en pequeñas fracciones durante un período de 45 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La fase etérea se lavó con agua y una vez seca y evaporada proporcionó 200 mg (80%) del aldehído **26**, que debido a su inestabilidad se utilizó sin previa purificación en las siguientes reacciones.

$^1H$ -RMN: 2,1-2,5 (sc, 2H, 5- $CH_2$ ); 2,7-3,0 (sc, 4H, 4- $CH_2$  y 6- $CH_2$ ); 3,22 (d,  $J=2$  Hz, 2H,  $CH_2CHO$ ); 7,39 (dd,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,55 (td,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,71 (td,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,10 (dd,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 3'-H); 9,51 (t,  $J=2$  Hz, 1H, COH).

$^{13}C$ -RMN: 16,9 (C-5); 36,8 (C-4 y C-6); 45,1 ( $CH_2CHO$ ); 70,5 (C-2); 126,2 (C-3'); 129,4 (C-4'); 130,8 (C-6'); 133,8 (C-1'); 134,0 (C-5'); 147,8 (C-2'); 197,9 (CHO); 204,5 (C-1 y C-3).

### **Metodo general de obtención de 3-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-onas (V)**

#### ***N*-Metil-3-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (4)**

Una disolución de la diona **3** (8 g, 29,3 mmol) en diclorometano anhidro (500 ml), enfriada a  $-78$  °C, se trató con ozono hasta coloración azulada de la mezcla de reacción (5 horas). Tras purgar con una corriente de oxígeno para eliminar el exceso de ozono, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en metanol absoluto (100 ml). Se adicionó hidrocloreuro de metilamina (8 g, 119 mmol) disuelto en metanol absoluto (100 ml) y a continuación cianoborohidruro sódico en tres porciones: inicialmente 0,5 mmol/mmol de diona (0,93 g, 14,82 mmol), a los 30 minutos de la primera adición 0,5 mmol/mmol (0,93 g, 14,82 mmol) y a los 60 minutos de la primera adición 1,5 mmol/mol (2,79 g, 44,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas adicionales. La reacción se paró por adición de una disolución acuosa de HCl 1N (50 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se repartió entre agua y éter. La fase acuosa ácida se alcalinizó por adición de carbonato sódico sólido y se extrajo con diclorometano. La nueva fase orgánica seca y evaporada proporcionó una mezcla de



octahidroindoles cis y trans que se purificó mediante cromatografía "flash"; eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvieron 1,86 g (23%) del trans-octahidroindol **4b** y al eluir con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2% se obtuvieron 2,93 g (36%) del cis-octahidroindol **4a**.

Utilizando la misma metodología descrita para la preparación de la *N*-Metil-3-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (**4**) se han obtenido los octahidroindoles representados en la siguiente tabla\*.

R	(%) Rto	cis/trans	diona (g)
-CH <sub>3</sub>	62	1,5:1	8
-CH <sub>2</sub> COOEt	51	1:1	0,4
-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	56	2,1:1	0,4
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	41	2,5:1	0,7
-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	22	4,5:1	0,3
( <i>R</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	35	4:1	0,4
( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )COOCH <sub>3</sub>	52,5	2:1	0,25
( <i>S</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH	20,5	0:1	0,5

**cis-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (4a)**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1699 cm<sup>-1</sup> (CO); 1528 y 1356 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (500MHz): 1,68-1,76 (m, 1H, 7-Hax); 1,95-2,09 (m, 3H, 6-Hax, 6-Hec y 7-Hec); 2,19 (ddd, *J*= 14, 9 y 4 Hz, 1H, 3-Hα); 2,29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2,35-2,42 (m, 1H, 5-Hec); 2,47 (ddd, *J*= 16, 7 y 5,5 Hz, 1H, 5-Hax); 2,61 (ddd, *J*= 14, 9 y 6,5 Hz, 1H, 3-Hβ); 2,80 (dt, *J*= 9 y 6,5 Hz, 1H, 2-Hα); 2,98 (td, *J*= 9 y 4 Hz, 1H, 2-Hβ); 3,24 (dd, *J*= 6,5 y 3,5 Hz, 1H, 7a-H); 7,40 (td, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,48 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,57 (td, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,74 (dd, *J*= 8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 20,5 (C-6); 22,4 (C-7); 33,2 (C-3); 37,8 (C-5); 38,1 (NCH<sub>3</sub>); 51,8 (C-2); 62,4 (C-3a); 70,2 (C-7a); 125,0 (C-3'); 128,0 (C-4'); 130,2 (C-6'); 132,5 (C-5'); 135,9 (C-1'); 149,5 (C-2'); 208,5 (C-4).

Por cristalización en éter/acetona se obtuvo una muestra analítica de **4a** que mostró un punto de fusión de 94,5-96 °C.

Análisis elemental calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21. Hallado: C, 65,55; H, 6,57; N, 10,12.

\* En algunos ensayos de obtención de octahidroindoles se detectó junto con el producto deseado hasta un 5% de la lactona **34**. Para algunos datos complementarios véase la página 22.

**trans-N-Metil-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (4b)**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1719 cm<sup>-1</sup> (CO); 1532 y 1362 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN (500MHz): 1,47-1,68 (m, 1H, 7-Hax); 1,82-1,92 (sc, 3H, 6-Hec, 7-Hec, 3-Hα); 1,97 (cd, J=13 y 6 Hz, 1H, 6-Hax); 2,22 (td, J=13 y 6,5 Hz, 1H, 5-Hax); 2,25 (m, 1H, 7a-H); 2,30 (sc, 2H, 2-Hβ y 5-Hec); 2,34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2,83 (ddd, J=13,5, 11 y 7 Hz, 1H, 3-Hβ); 3,21 (ddd, J= 10, 8,5 y 7 Hz, 1H, 2-Hα); 7,35 (t, J= 7,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,48 (d, J= 7,5 Hz, 1H, 3'-H); 7,53 (t, J= 7,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,79 (dd, J= 7,5 y 1,5 Hz, 1H, 6'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 22,7 (C-6); 25,7 (C-7); 30,1 (C-3); 38,6 (C-5); 40,8 (NCH<sub>3</sub>); 53,3 (C-2); 63,3 (C-3a); 78,4 (C-7a); 124,0 (C-3'); 127,7 (C-4'); 131,4 (C-5'); 132,7 (C-6'); 133,5 (C-1'); 150,6 (C-2'); 207,4 (C-4).

Análisis elemental calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 65,68; H, 6,61; N, 10,21. Hallado: C, 65,82; H, 6,75; N, 10,20.

**cis-3a-(o-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-acetato de etilo (27a)**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1731 cm<sup>-1</sup> (COOEt); 1700 cm<sup>-1</sup> (CO); 1528 y 1356 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,20 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,68 (m, 1H, 7-Hax); 1,95-2,55 (sc, H alifáticos); 3,03 (td, J= 10 y 4,4 Hz, 1H, 2-Hα); 3,32 (dt, J= 9 y 6,5 Hz, 1H, 2-Hβ); 3,38-3,40 (2s, 1H cada uno, CH<sub>2</sub>COOEt); 3,67 (dd, J= 8 y 4,5 Hz, 1H, 7a-H); 4,09 (c, J= 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OOC); 7,42 (ddd, J= 8, 6,5 y 2 Hz, 1H, 4'-H); 7,50-7,67 (sc, 2H, 5'-H y 6'-H); 7,83 (dd, J= 8 y 1 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 13,8 (CH<sub>3</sub>); 19,8 (C-6); 23,0 (C-7); 33,6 (C-3); 37,2 (C-5); 48,7 (C-2); 51,6 (NCH<sub>2</sub>CO); 60,2 (OCH<sub>2</sub>); 61,7 (C-3a); 68,3 (C-7a); 125,0 (C-3'); 127,9 (C-4'); 130,5 (C-6'); 132,7 (C-5'); 136,9 (C-1'); 148,6 (C-2'); 170,8 (COOEt); 208,6 (C-4).

Por cristalización en éter anhidro se obtuvo una muestra analítica de **27a** que mostró un punto de fusión de 140,5 °C.

Análisis elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,42; H, 6,40; N, 8,09. Hallado: C, 62,43; H, 6,42; N, 7,97.

**trans-3a-(o-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-acetato de etilo (27b)**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1719 cm<sup>-1</sup> (COOEt y CO); 1531 y 1361 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,32 (t, J= 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,4-2,75 (sc, H alifáticos); 2,84 (ddd, J= 13, 10 y 7,5 Hz, 1H, 3-Hβ); 3,33 (m, 1H, 2-Hα); 3,33 y 3,52 (2d, 1H cada uno, J= 17

Hz, CH<sub>2</sub>COO); 4,22 (c,  $J = 7$  Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>); 7,40 (td,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,52 (dd,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 3'-H); 7,60 (td,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,93 (dd,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 14,0 (CH<sub>3</sub>); 23,1 (C-6); 25,6 (C-7); 30,3 (C-3); 38,5 (C-5); 50,9 (C-2); 54,3 (NCH<sub>2</sub>CO); 60,6 (OCH<sub>2</sub>); 62,7 (C-3a); 75,4 (C-7a); 124,1 (C-3'); 128,0 (C-4'); 131,6 (C-5'); 132,7 (C-6'); 133,2 (C-1'); 150,8 (C-2'); 171,2 (COOEt); 207,2 (C-4).

Análisis elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,42; H, 6,40; N, 8,09. Hallado: C, 62,39; H, 6,46; N, 7,86.

**cis-N-Bencil-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (28a)**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1696 cm<sup>-1</sup> (CO); 1525 y 1355 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,74 (m, 1H, 7-Hax); 1,95-2,60 (sc, H alifáticos); 2,80-3,04 (sc, 2H, 2-Hα y 2-Hβ); 3,49 (dd,  $J = 9$  y 4,5 Hz, 1H, 7a-H); 3,65 y 3,76 (2d, 1H cada uno,  $J = 13,5$  Hz, CH<sub>2</sub>Ar); 7,05-7,30 (sc, Ar-H); 7,44 (ddd,  $J = 8,5, 7$  y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,47 (dd,  $J = 8,5$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,63 (ddd,  $J = 8,5, 7$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,88 (dd,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 19,8 (C-6); 22,1 (C-7); 33,5 (C-3); 37,2 (C-5); 48,5 (C-2); 54,8 (NCH<sub>2</sub>); 62,1 (C-3a); 68,6 (C-7a); 125,0 (C-3'); 126,9 (*p*-C); 127,8 (C-4'); 128,0 y 128,3 (*o*-C y *m*-C); 131,0 (C-6'); 132,5 (C-5'); 137,8 (C-1'); 139,3 (*ipso*-C); 148,3 (C-2'); 209,0 (C-4).

Por cristalización en AcOEt/Eter se obtuvo una muestra analítica de **28a** que mostró un punto de fusión de 123,1-124,5 °C.

Análisis elemental calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 71,98; H, 6,33; N, 7,99. Hallado: C, 71,99; H, 6,39; N, 8,05.

**trans-N-Bencil-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (28b)**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1719 cm<sup>-1</sup> (CO); 1531 y 1367 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,60-2,53 (sc, H alifáticos); 2,80 (ddd,  $J = 13, 10,5$  y 7,5 Hz, 1H, 3-Hβ); 3,04 (m, 1H, 2-Hα); 4,15 y 3,26 (2d, 1H cada uno,  $J = 13$  Hz, CH<sub>2</sub>Ar); 7,26-7,47 (sc, Ar-H); 7,53 (dd,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 3'-H); 7,63 (td,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 8,97 (dd,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 23,3 (C-6); 25,7 (C-7); 30,0 (C-3); 38,8 (C-5); 51,0 (C-2); 59,0 (NCH<sub>2</sub>); 63,2 (C-3a); 76,9 (C-7a); 124,2 (C-3'); 127,2 (C-4'); 127,9 (*p*-C); 128,4 y 128,5 (*o*-C y *m*-C); 131,4 (C-5'); 132,6 (C-6'); 133,2 (C-1'); 139,2 (*ipso*-C); 151,0 (C-2'); 207,4 (C-4).



Análisis elemental calculado para  $C_{21}H_{22}N_2O_3$ : C, 71,98; H, 6,33; N, 7,99.  
Hallado: C, 71,77; H, 6,34; N, 8,04.

**cis-N-(2-Fenilseleneniletíl)-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona**  
**(29a)**

IR ( $CHCl_3$ ):  $1698\text{ cm}^{-1}$  (CO);  $1527$  y  $1356\text{ cm}^{-1}$  ( $NO_2$ ).

$^1H$ -RMN: 1,52- 3,25 (sc, H alifáticos); 3,45 (dd,  $J= 9$  y  $4,5$  Hz, 1H, 7a-H); 7,16-7,46 (sc, Ar-H); 7,49 (dd,  $J= 8$  y  $1,5$  Hz, 1H, 6'-H); 7,61 (td,  $J= 8$  y  $1,5$  Hz, 1H, 5'-H); 7,88(dd,  $J= 8$  y  $1,5$  Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}C$ -RMN: 19,7 (C-6); 22,2 (C-7); 27,0 ( $SeCH_2$ ); 33,3 (C-3); 37,1 (C-5); 48,1 ( $NCH_2$ ); 50,3 (C-2); 61,9 (C-3a); 68,7 (C-7a); 125,0 (C-3'); 125,7 ( $p$ -C); 127,8 (C-4'); 129,0 ( $o$ -C); 131,0 (*ipso*-C); 131,1 (C-6'); 132,4 ( $m$ -C); 132,7 (C-5'); 137,6 (C-1'); 148,2 (C-2'); 208,8 (C-4).

Por cristalización en éter anhidro se obtuvo una muestra analítica de **29a** que mostró un punto de fusión de  $122,5$ - $123,5$  °C.

Análisis elemental calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_3Se$ : C, 59,59; H, 5,46; N, 6,32.  
Hallado: C, 59,63; H, 5,57; N, 6,31.

**trans-N-(2-Fenilseleneniletíl)-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona**  
**(29b)**

IR ( $CHCl_3$ ):  $1718\text{ cm}^{-1}$  (CO);  $1531$  y  $1363\text{ cm}^{-1}$  ( $NO_2$ ).

$^1H$ -RMN: 1,36-2,66 (sc, H alifáticos); 2,78 (ddd,  $J= 14$ ,  $12$  y  $8$  Hz, 1H, 3-H $\beta$ ); 3,04-3,35 (sc, H alifáticos); 7,22-7,68 (sc, Ar-H); 8,86 (dd,  $J= 8$  y  $1$  Hz, 1H, 6'-H).

$^{13}C$ -RMN: 23,1 (C-6); 25,6 (C-7); 27,2 ( $SeCH_2$ ); 30,0 (C-3); 38,7 (C-5); 50,1 ( $NCH_2$ ); 53,7 (C-2); 63,1 (C-3a); 76,3 (C-7a); 124,1 (C-3'); 127,0 ( $p$ -C); 127,9 (C-4'); 129,2 ( $o$ -C); 130,5 (*ipso*-C); 131,6 (C-5'); 132,6 ( $m$ -C); 132,8 (C-1'); 133,0 (C-6'); 150,8 (C-2'); 207,4 (C-4).

Por cristalización en acetona/éter anhidros, se obtuvo una muestra analítica de **29b** que mostró un punto de fusión de  $113,5$ - $114$  °C.

Análisis elemental calculado para  $C_{22}H_{24}N_2O_3Se$ : C, 59,59; H, 5,46; N, 6,32.  
Hallado: C, 59,37; H, 5,45; N, 6,33.

**cis-N-Bencidril-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona** (30a)

IR (KBr):  $1699\text{ cm}^{-1}$  (CO);  $1521$  y  $1347\text{ cm}^{-1}$  ( $NO_2$ ).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,5-3,6 (sc, H alifáticos); 2,75 (td,  $J= 10$  y 4 Hz, 1H, 2-H $\alpha$ ); 3,08 (td,  $J= 10$  y 6 Hz, 1H, 2-H $\beta$ ); 3,51 (dd,  $J= 11$  y 5 Hz, 1H, 7a-H); 4,66 (s, 1H, ArCHAR); 6,9-7,5 (sc, Ar-H); 7,52 (t,  $J= 8$  Hz, 1H, 4'-H); 7,68 (d,  $J= 8$  Hz, 1H, 6'-H); 7,77 (t,  $J= 8$  Hz, 1H, 5'-H); 8,05 (d,  $J= 8$  Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 19,6 (C-6); 20,5 (C-7); 33,2 (C-3); 36,6 (C-5); 47,1 (C-2); 61,9 (C-3a); 66,1 (C-7a); 69,5 (ArCHAR); 125,4 (C-3'); 126,9 (*o*-C); 127,2 (*p*-C); 127,9 (C-4'); 128,7 (*m*-C); 131,4 (C-6'); 132,7 (C-5'); 139,5 (C-1'); 142,8 (*ipso*-C); 143,8 (*ipso*-C); 147,7 (C-2'); 209,2 (C-4).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 76,04; H, 6,14; N, 6,57. Hallado: C, 76,25; H, 6,15; N, 6,56.

***trans-N-Bencidril-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (30b)***

IR (Film): 1719  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1529 y 1361  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,4-2,6 (sc, H alifáticos); 2,72 (m, 1H, 3-H $\beta$ ); 3,07 (m, 1H, 2-H $\alpha$ ); 4,78 (s, 1H, ArCHAR); 7,1-7,8 (sc, Ar-H); 9,07 (dd,  $J= 8$  y 1 Hz, 1H, 6'-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 24,8 (C-6); 25,7 (C-7); 30,1 (C-3); 38,8 (C-5); 49,5 (C-2); 63,7 (C-3a); 73,6 (ArCHAR); 75,8 (C-7a); 124,3 (C-3'); 127,3-128,6 (varios CH); 131,4 (C-5'); 132,7 (C-6'); 133,0 (C-1'); 141,8 y 143,4 (*ipso*-C); 150,9 (C-2'); 207,5 (C-4).

***(3aR\*,7aS\*)-N-[( $\alpha$ R)-Metilbencil]-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (31a)***

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1697  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1527 y 1356  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,20 (d,  $J= 6,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,52-2,95 (sc, H alifáticos); 3,69 (c,  $J= 6,4$  Hz, 1H, NCH); 3,77 (dd,  $J= 11$  y 5 Hz, 1H, 7a-H); 7,0-7,5 (sc, Ar-H); 7,65 (td,  $J= 8$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,99 (dd,  $J= 8$  y 1 Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 19,5 (C-6); 20,7 (C-7); 22,2 ( $\text{CH}_3$ ); 33,5 (C-3); 36,8 (C-5); 47,4 (C-2); 59,0 (ArCH); 62,0 (C-3a); 66,1 (C-7a); 125,0 (C-3'); 126,8 (*o*-C); 127,0 (*p*-C); 127,7 (C-4'); 128,4 (*m*-C); 131,6 (C-6'); 132,5 (C-5'); 139,3 (C-1'); 145,9 (*ipso*-C); 148,0 (C-2'); 209,4 (C-4).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72,17; H, 6,65; N, 7,68. Hallado: C, 72,01; H, 6,58; N, 7,63.

***(3aR\*,7aR\*)-N-[( $\alpha$ R)-Metilbencil]-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (31b)***

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1716  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1531 y 1364  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 14,6 (CH<sub>3</sub>); 23,7 (C-6); 25,8 (C-7); 30,0 (C-3); 38,7 (C-5); 45,1 (C-2); 58,9 (ArCH); 63,0 (C-3a); 74,5 (C-7a); 124,1 (C-3'); 126,9 (*p*-C); 127,3 (*o*-C); 127,7 (C-4'); 128,4 (*m*-C); 131,3 (C-5'); 132,6 (C-6'); 133,2 (C-1'); 144,9 (*ipso*-C); 150,7 (C-2'); 207,7 (C-4). (Únicamente se citan las señales correspondientes al isómero trans mayoritario **31b**).

**(2S)-2-[(3aR\*,7aS\*)-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-illpropionato de metilo (32a y 32a')**

Isómero mayoritario: **32a**

IR (Film): 1735 cm<sup>-1</sup> (COOMe); 1701 cm<sup>-1</sup> (CO); 1526 y 1355 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,18 (d,  $J=7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,5-2,6 (sc, H alifáticos); 3,1-3,3 (sc, 2H, 2-H $\alpha$  y 2-H $\beta$ ); 3,44 (c,  $J=7$  Hz, 1H, NCH); 3,58 (dd,  $J=10$  y 4,5 Hz, 1H, 7a-H); 7,41 (ddd,  $J=8, 7$  y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,49 (dd,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,61 (ddd,  $J=8, 7$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,93 (dd,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 16,0 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (C-6); 24,2 (C-7); 33,5 (C-3); 36,8 (C-5); 44,7 (C-2); 51,4 (COOCH<sub>3</sub>); 56,7 (CHCOO); 61,4 (C-3a); 67,5 (C-7a); 125,2 (C-3'); 127,8 (C-4'); 130,9 (C-6'); 132,8 (C-5'); 138,4 (C-1'); 148,0 (C-2'); 174,8 (COO); 209,0 (C-4).

Isómero minoritario: **32a'**

IR (Film): 1732 cm<sup>-1</sup> (COOMe); 1704 cm<sup>-1</sup> (CO); 1530 y 1357 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,30 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,7-2,7 (sc, H alifáticos); 3,0-3,2 (sc, 2H, 2-H $\alpha$  y 2-H $\beta$ ); 3,51 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,68 (t,  $J=4,5$  Hz, 1H, 7a-H); 7,42 (ddd,  $J=8, 7$  y 1,5 Hz, 1H, 4'-H); 7,50 (dd,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H); 7,59 (ddd,  $J=8, 7$  y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,76 (dd,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 16,5 (CH<sub>3</sub>); 20,1 (C-6); 25,0 (C-7); 33,0 (C-3); 37,8 (C-5); 44,1 (C-2); 51,0 (COOCH<sub>3</sub>); 55,1 (CHCOO); 61,4 (C-3a); 66,5 (C-7a); 125,1 (C-3'); 128,0 (C-4'); 129,9 (C-6'); 132,5 (C-5'); 135,6 (C-1'); 149,4 (C-2'); 173,7 (COO); 208,4 (C-4).

**(3aR\*,7aR\*)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (33b)**

IR (Film): 3422 cm<sup>-1</sup> (banda ancha OH); 1760 cm<sup>-1</sup> (CO); 1531 y 1367 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$ -RMN: 0,83 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,36-2,90 (sc, H alifáticos); 3,1-3,3 (m, 1H, 2-H $\alpha$ ); 2,34-2,56 (sc, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 7,3-7,6 (sc, 3H, Ar-H); 8,48 (d,  $J=8$  Hz, 1H, 6'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 6,5 (CH<sub>3</sub>); 22,9 (C-6); 25,7 (C-7); 30,8 (C-3); 39,0 (C-5); 40,4 (C-2); 53,8 (NCHCH<sub>3</sub>); 62,7 (C-3a); 64,9 (CH<sub>2</sub>OH); 72,1 (C-7a); 124,3 (C-3'); 128,0 (C-4'); 131,2 (C-5'); 131,7 (C-6'); 131,9 (C-1'); 150,7 (C-2'); 207,0 (C-4).

**6-(*o*-Nitrofenil)-5-oxo-8-octanolida (34)**

Una disolución de la diona **3** (200 mg, 0,73 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) enfriada a -78 °C se trató con ozono hasta coloración azulada de la disolución. Tras purgar con oxígeno para eliminar el exceso de ozono se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en MeOH absoluto (5 ml). Se adicionó cianoborohidruro sódico (161 mg, 2,56 mmol) disuelto en MeOH absoluto (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adicionó una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (5 ml), se evaporó el MeOH y se extrajo con éter. La fase etérea seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Hexano/AcOEt 75:25), obteniéndose 64 mg (32%) de la lactona **34**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740 cm<sup>-1</sup> (COO); 1708 cm<sup>-1</sup> (CO); 1526 y 1351 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,8-3,2 (sc, H alifáticos); 4,1-4,6 (sc, H alifáticos); 7,3-7,9 (sc, H aromáticos).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 22,1 (C-4); 33,4 (C-8); 35,8 (C-3); 42,2 (C-5); 50,3 (C-7); 61,6 (C-9); 124,0 (C-3'); 127,9 (C-4'); 130,3 (C-6'); 133,3 (C-5'); 133,4 (C-1'); 149,5 (C-2'); 172,3 (C-2); 211,5 (C-6).

Análisis elemental calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 60,65; H, 5,45; N, 5,05. Hallado: C, 60,62; H, 5,42; N, 4,99.

**cis-3a-(*o*-Nitrofenil)-1*H*-octahidroindol-4-ona (35a)**

A una disolución del N-Metil octahidroindol **4a** (100 mg, 0,36 mmol) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (77 mg, 0,36 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 ml), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se le adicionó gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,16 ml, 1,44 mmol). Después de 15 minutos a 0 °C y 3 horas a la temperatura de reflujo se evaporó el disolvente y el exceso de cloroformiato; el residuo obtenido se disolvió en MeOH absoluto (5 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%), obteniéndose 73 mg (78%) del octahidroindol **35a**.

$^1\text{H}$ -RMN: 1,50-2,70 (sc, H alifáticos); 3,2-3,5 (sc, 2H, 2-H $\alpha$  y 2-H $\beta$ ); 3,65 (dd,  $J$ = 6,5 y 3,5 Hz, 1H, 7a-H); 7,34 (d,  $J$ = 8 Hz, 1H, 6'-H); 7,45 (t,  $J$ = 8 Hz, 1H, 4'-H); 7,62 (t,  $J$ = 8 Hz, 1H, 5'-H); 8,05 (d,  $J$ = 8 Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 20,1 (C-6); 27,9 (C-7); 34,9 (C-3); 36,2 (C-5); 44,2 (C-2); 64,4 (C-3a); 67,3 (C-7a); 126,1 (C-3'); 128,2 (C-4'); 129,3 (C-6'); 133,5 (C-5'); 137,9 (C-1'); 148,0 (C-2'); 209,5 (C-4).

**N-Oxido de la *trans*-N-metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (36)**

A una disolución del octahidroindol **4b** (2 g, 7,3 mmol) en diclorometano anhidro (150 ml) enfriada a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera inerte se le adicionó ácido *m*-cloroperbenzoico (2,22 g, 10,94 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (cantidad suficiente). La mezcla se mantuvo a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se adicionó un exceso de carbonato potásico anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtró a través de celita lavando copiosamente el sólido con diclorometano. Tras evaporar el disolvente se obtuvo un sólido que se purificó mediante cromatografía "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  35%), obteniéndose 2,02 g (95%) del N-óxido **36**.

IR (KBr):  $1719\text{ cm}^{-1}$  (CO);  $1529$  y  $1362\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,45-2,65 (sc, H alifáticos); 2,84 (td,  $J=13$  y  $8\text{ Hz}$ , 1H, 2-H $\beta$ ); 3,19 (dd,  $J=13$  y  $3,5\text{ Hz}$ , 1H, 7a-H); 3,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,91 (td,  $J=12,5$  y  $7\text{ Hz}$ , 1H, 3-H $\beta$ ); 4,12 (ddd,  $J=12,5$ ,  $8$  y  $1,5\text{ Hz}$ , 1H, 2-H $\alpha$ ); 7,45-7,60 (sc, 2H, 3'-H y 4'-H); 7,71 (ddd,  $J=8$ ,  $6,5$  y  $2,4\text{ Hz}$ , 1H, 5'-H); 9,99 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H, 6'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 20,5 (C-6); 23,6 (C-7); 31,4 (C-3); 37,9 (C-5); 61,0 ( $\text{CH}_3$ ); 65,3 (C-3a); 74,0 (C-2); 85,6 (C-7a); 124,1 (C-3'); 128,4 (C-1'); 128,9 (C-4'); 131,9 (C-5'); 136,3 (C-6'); 150,6 (C-2'); 204,8 (C-4).

**(3a*RS*,7a*SR*)-*cis*-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-7a-carbonitrilo (37)**

A una disolución del N-óxido **36** (90 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) enfriada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera inerte, se le adicionó gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,17 ml, 260 mg, 1,24 mmol). Después de una hora a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y 15 minutos a temperatura ambiente, se adicionó una disolución de cianuro potásico (40 mg, 0,62 mmol) en agua (1 ml) ajustada a  $\text{pH}=4$  por adición de ácido cítrico, ajustando la disolución final a  $\text{pH}=4$  por adición de acetato sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obteniéndose 50 mg (54%) del  $\alpha$ -aminonitrilo **37**.



IR (KBr): 1695  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1526 y 1354  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,90-3,20 (sc, H alifáticos); 2,46 (s,  $\text{CH}_3$ ); 7,50 (ddd,  $J=9, 7$  y  $1,5$  Hz, 1H, 4'-H); 7,68 (td,  $J=8$  y  $1,5$  Hz, 1H, 5'-H); 7,76 (dd,  $J=8$  y  $1,5$  Hz, 1H, 6'-H); 7,89 (dd,  $J=8$  y  $1,5$  Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 18,6 (C-6); 27,4 (C-7); 34,1 (C-3); 34,9 ( $\text{NCH}_3$ ); 36,5 (C-5); 51,1 (C-2); 64,0 (C-3a); 71,0 (C-7a); 117,9 (CN); 125,6 (C-3'); 129,1 (C-4'); 130,5 (C-6'); 133,2 (C-5'); 203,8 (C-4).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/8 \text{H}_2\text{O}$  C, 63,72; H, 5,77; N, 13,93. Hallado: C, 63,74; H, 5,72; N, 13,65.

### Reducción del N-óxido 36

A una disolución del N-óxido **36** (500 mg, 1,72 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) enfriada a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera inerte se le adicionó gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,48 ml, 732 mg, 3,44 mmol). Después de una hora a  $0^\circ\text{C}$  y 15 minutos a temperatura ambiente se ajustó la disolución a  $\text{pH}=6$  por adición de acetato sódico y se adicionó cianoborohidruro sódico (378 mg, 6,03 mmol) disuelto en MeOH absoluto (5 ml). La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante una hora. Se adicionó una disolución acuosa de ácido clorhídrico 3N (15 ml) y se agitó durante 10 minutos. Tras evaporar el disolvente, se alcalinizó por adición de una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash"; eluyendo con diclorometano se obtuvieron 125 mg (26%) del octahidroindol **4b** y al eluir con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  2% se obtuvieron 258 mg (55%) del octahidroindol **4a**.

### cis-1-Benciloxicarbonil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (38)

A una disolución de la amina **35** (143 mg, 0,55 mmol) y carbonato potásico anhidro (182 mg, 1,32 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se le adicionó gota a gota y bajo atmósfera inerte cloroformiato de bencilo (0,12 ml, 141 mg, 0,82 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se adicionó agua (20 ml) y se agitó durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas, una vez secas y evaporadas proporcionaron un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 163 mg (75%) del uretano **38**.

$^1\text{H}$ -RMN: 1,5-3,7 (sc, H alifáticos); 3,6-4,0 (sc, 2H, 2-H $\alpha$  y 2-H $\beta$ ); 4,42 (sc, 1H, 7a-H); 4,9-5,1 (sc, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ); 7,0-8,1 (sc, ArH).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 19,4 (C-6); 27,1-27,7 (C-7); 31,6-32,5 (C-3); 36,3-36,5 (C-5); 43,3-43,6 (C-2); 60,6-61,4 (C-3a); 65,0-65,4 (C-7a); 66,5-66,6 (OCH<sub>2</sub>Ar); 126,3-129,1 (C-3', C-4', C-6', *o*-C, *m*-C y *p*-C); 133,8-134,0 (C-5'); 136,5-137,1 (C-1' y *ipso*-C); 147,4 (C-2'); 154,2 (NCOO); 207,1-207,4 (C-4).

**cis-1-Benciloxicarbonil-5-bromo-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (39)**

A una disolución del uretano **38** (145 mg, 0,37 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,01 ml) en acetato de etilo (15 ml) se le adicionó a temperatura ambiente PTAB (181 mg, 0,48 mmol). La disolución resultante se agitó durante una hora y 15 minutos en la oscuridad. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase orgánica se lavó abundantemente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y una vez seca y evaporada proporcionó 164 mg (Rto bruto 95%) de la  $\alpha$ -bromo cetona **39** que se utilizó sin purificación en la siguiente reacción.

$^1\text{H}$ -RMN: 2,0-3,9 (sc, H alifáticos); 4,2-4,4 (sc, 1H, 7a-H); 4,61 (sa, 1H, 5-H); 4,4-5,1 (sc, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar); 7,0-8,2 (sc, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 22,7-23,2 (C-7); 29,3 (C-6); 34,4-35,1 (C-3); 43,5-43,7 (C-2); 46,3-46,7 (C-5); 60,3-61,1 (C-3a); 64,4-64,7 (C-7a); 66,7 (OCH<sub>2</sub>Ar); 126,7-129,3 (C-3', C-4', C-6', *o*-C, *m*-C y *p*-C); 134,3-134,4 (C-5'); 136,4-136,9 (C-1' y *ipso*-C); 146,7 (C-2'); 154,0 (NCOO); 201,6-201,7 (C-4).

**cis-1-[(1-Cloroetoxi)carbonil]-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (5)**

A una disolución del octahidroindol **4a** (8,46 g, 30,84 mmol) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (6,6 g, 30,84 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (250 ml), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera inerte, se le adicionó gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (13,31 ml, 17,64 g, 123,36 mmol). Después de 15 minutos a 0 °C y 3 horas a la temperatura de reflujo se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con una disolución acuosa de HCl 1N y a continuación con una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó 11,4 g del uretano **5**, que se utilizó sin purificación en la siguiente reacción.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1709 cm<sup>-1</sup> (CO y NCOO); 1530 y 1350 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,60-1,80 (sc, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,85-4,05 (sc, H alifáticos); 4,27-4,55 (sc, 1H, 7a-H); 6,35-6,50 (m, 1H,  $\text{OCHClCH}_3$ ); 7,25-7,70 (sc, Ar-H); 8,05 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 19,2 (C-6); 24,7-24,9 ( $\text{CH}_3$ ); 26,6-27,7 (C-7); 31,1-32,3 (C-3); 36,0-36,2 (C-5); 43,2-43,7 (C-2); 60,3-61,3 (C-3a); 65,0-65,5 (C-7a); 82,5-82,8 ( $\text{OCHCl}$ ); 126,2-126,9 (C-3'); 128,5-129,1 (C-4' y C-6'); 133,8-134,2 (C-5'); 136,4-136,7 (C-1'); 147,1-147,3 (C-2'); 150,9-151,5 (NCOO); 206,7 (C-4).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ : C, 55,67; H, 5,22; N, 7,64. Hallado: C, 55,75; H, 5,34; N, 7,53.

**cis-1-[(1-Cloroetoxi)carbonil]-3a-(o-nitrofenil)-4-trimetilsililoxi-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (6)**

A una disolución de la cetona **5** (11,4 g, 30,84 mmol) en diclorometano anhidro/pentano 1:1 (700 ml), enfriada a  $-20$  °C y bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó gota a gota hexametildisilazano (17,45 ml, 13,44 g, 83,27 mmol) y a continuación yoduro de trimetilsililo (8,40 ml, 12,34 g, 61,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $-20$  °C durante 6 horas. La reacción se paró por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron abundantemente con una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 10% y con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y una vez secas y evaporadas proporcionaron 13,6 g del sililenoléter **6**, que se utilizó sin purificación en la siguiente reacción.

$^1\text{H}$ -RMN: 0,03-0,16 (sc, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ); 1,60-1,85 (sc, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,5-4,75 (sc, 1H, 7a-H); 4,8-5,0 (sc, 1H, 5-H); 6,65-6,75 (sc, 1H,  $\text{OCHCl}$ ); 7,25-7,55 (sc, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 0,26 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ); 20,8 (C-6); 23,1 y 23,8 (C-7); 25,2 ( $\text{CH}_3$ ); 32,3-34,6 (C-3); 44,5-45,1 (C-2); 53,0-54,0 (C-3a); 62,7-63,4 (C-7a); 82,7-83,1 ( $\text{OCHCl}$ ); 102,9-104,4 (C-5); 124,6 (C-3'); 127,9 (C-4'); 129,9-130,6 (C-6'); 130,9-131,2 (C-5'); 134,4 (C-1'); 149,4-149,9 (C-2'); 151,2-152,2 (NCOO).

**cis-1-[(1-Cloroetoxi)carbonil]-5-fenilselenenil-3a-(o-nitrofenil)octa-hidroindol-4-ona (7)**

Método A:



Sobre una disolución del silil enol éter **6** (5,56 g, 12,67 mmol) y diseleniuro de difenilo (3,95 g, 12,67 mmol) en THF\* (325 ml) enfriada a -35 °C se adicionó, bajo atmósfera inerte y gota a gota durante un periodo de 90 minutos, cloruro de fenilselenenilo (2,42 g, 12,67 mmol) disuelto en THF (250 ml). Tras la adición se dejó subir lentamente hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (FLORISIL<sup>®</sup>, Hexano/AcOEt 70:30 → 50:50), rindiendo 4,63 g (Rto desde el N-metilderivado **4a** 70%) de la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7**.

#### Método B:

A una suspensión de SeO<sub>2</sub> (36 mg, 0,32 mmol) y diseleniuro de difenilo (100 mg, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (0,02 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota la cetona **5** (195 mg, 0,53 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (5 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash"; obteniéndose 138 mg (50%) de la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7** y 96 mg (50%) de la cetona de partida **5**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1714 cm<sup>-1</sup> (NCOO); 1694 cm<sup>-1</sup> (CO); 1530 y 1350 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,6-1,85 (sc, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,14 (sa, 1H, 5-H); 4,2-4,55 (sc, 1H, 7a-H); 6,4-6,55 (sc, 1H, OCHCl); 7,2-8,2 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 24,1-24,3 (C-7); 24,7-25,2 (CH<sub>3</sub>); 26,0 (C-6); 33,8-35,0 (C-3); 43,8-44,2 (C-2); 45,1-45,4 (C-5); 60,5-61,0 (C-3a); 64,9-65,4 (C-7a); 82,7-82,9 (OCHCl); 126,5-126,8 (C-3'); 128,8 y 129,1 y 129,3 (C-4', C-6', *o*-C y *p*-C); 134,0-134,3 (C-5'); 135,3 (*m*-C); 137,0 (C-1'); 147,0 (C-2'); 151,2-151,5 (NCOO); 204,2-204,4 (C-4).

---

\* Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando disolventes anhidros, que habían sido conservados con sodio hilado en su seno (THF, benceno), se aisló junto con la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7** (60%) la  $\alpha$ -clorocetona **40** con un rendimiento del 13,5%. La utilización de PhSeBr<sup>67</sup>, tanto en disolventes que previamente habían sido almacenados con sodio hilado en su seno como sin sodio, proporcionó como único producto la  $\alpha$ -bromocetona correspondiente, sin que se detectara la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7**.

Todos los intentos para reproducir los resultados obtenidos por Ryu<sup>67</sup> al tratar silil enol éteres con PhSeBr resultaron infructuosos; así, cuando el silil enol éter de la ciclohexanona se trató con PhSeBr se obtuvo únicamente la 2-bromociclohexanona, sin que llegara a detectarse la 2-fenilselenenilciclohexanona. Cuando el silil enol éter de la ciclohexanona se trató con PhSeCl, en las condiciones de preparación de la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7**, se obtuvo una mezcla de 2-fenilselenenilciclohexanona y 2-clorociclohexanona.

*cis*-1-[(1-Cloroetoxi)carbonil]-5-cloro-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (**40**)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1721 cm<sup>-1</sup> (CO y NCOO); 1526 y 1349 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,6-1,85 (sc, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,1-4,5 (sc, 1H, 7a-H); 4,48 (sa, 1H, 5-H); 6,35-6,5 (sc, 1H, OCHCl); 7,2-8,2 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 21,5-22,5 (C-7); 24,7-24,8 (CH<sub>3</sub>); 28,3 (C-6); 32,6-33,8 (C-3); 43,3-43,7 (C-2); 55,3-56,0 (C-5); 59,7-60,5 (C-3a); 64,3-64,6 (C-7a); 82,6 (OCHCl); 126,5-126,7 (C-3'); 128,8-128,9 (C-4' y C-6'); 134,2-134,5 (C-5'); 136,0-136,1 (C-1'); 146,3-146,4 (C-2'); 150,9-151,0 (NCOO); 200,6-200,7 (C-4).

Análisis elemental calculado para  $C_{23}H_{23}ClN_2O_5Se \cdot 1/4 H_2O$ : C, 52,48; H, 4,50; N, 5,32. Hallado: C, 52,50; H, 5,03; N, 5,36.

**cis-1-[(1-Cloroetoxi)carbonil]-3a-(o-nitrofenil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indol-4-ona (8)**

Una disolución de la  $\alpha$ -fenilselenocetona **7** (4,63 g, 8,87 mmol) en diclorometano anhidro (350 ml) enfriada a  $-78^\circ C$  se trató con ozono hasta coloración azulada de la disolución; la mezcla de reacción se purgó con una corriente de oxígeno para eliminar el exceso de ozono. Se adicionó diisopropilamina (1,24 ml, 8,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de HCl 1N y a continuación con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (FLORISIL®, Hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose 2,33 g (72%) de la enona **8**.

IR (KBr):  $1721\text{ cm}^{-1}$  (NCOO);  $1673\text{ cm}^{-1}$  (CO  $\alpha,\beta$ -insaturado);  $1521$  y  $1348\text{ cm}^{-1}$  (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,6-1,85 (sc, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,3-4,0 (sc, H alifáticos); 4,58-4,90 (sc, 1H, 7a-H); 6,19 (d,  $J=10,5$  Hz, 1H, 5-H); 6,35-6,55 (sc, 1H, OCHCl); 6,80-6,92 (sc, 1H, 6-H); 7,30-8,25 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 24,9-25,1 (CH<sub>3</sub>); 26,6-30,4 (C-7); 31,5-33,0 (C-3); 43,9-44,2 (C-2); 58,0-58,8 (C-3a); 62,1-62,7 (C-7a); 82,8-82,9 (OCHCl); 126,7-127,2 (C-3'); 128,9-129,8 (C-4', C-6' y C-5); 133,8-134,1 (C-5'); 135,9-137,0 (C-1'); 144,1-145,0 (C-6); 147,7 (C-2'); 151,5 (NCOO); 195,6-195,9 (C-4).

Análisis elemental calculado para  $C_{17}H_{17}ClN_2O_5$ : C, 55,98; H, 4,70; N, 7,68. Hallado: C, 56,01; H, 5,10; N, 7,50.

**cis-3a-(o-Nitrofenil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indol-4-ona (9)**

Una disolución del uretano **8** (2,33 g, 6,39 mmol) en MeOH absoluto (200 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras evaporar el disolvente se obtuvieron 1,65 g de hexahidroindol **9** que se utilizó sin purificación en la siguiente reacción.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 2,4-3,7 (sc, H alifáticos); 4,42 (t ancho,  $J=7,5$  Hz, 1H, 7a-H); 6,01 (ddd,  $J=10,5$ , 5 y 3 Hz, 1H, 6-H); 6,11 (d,  $J=10,5$  Hz, 1H, 5-H); 7,55-7,91 (sc, Ar-H); 8,12 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H, 3'-H); 9,3 y 10 (2 sa, NH).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ): 26,8 (C-7); 32,3 (C-3); 42,4 (C-2); 59,0 (C-3a); 62,8 (C-7a); 126,5 (C-3'); 126,9 (C-4'); 130,1 y 131,2 (C-5 y C-6'); 134,0 (C-1'); 135,1 (C-5'); 145,9 (C-6); 148,2 (C-2'); 194,6 (C-4).

**cis-3a-(o-Nitrofenil)-N-(3-oxobutil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indol-4-ona (10)**

Sobre una disolución de la amina secundaria **9** (1,09 g, 4,23 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 472 mg, 4,66 mmol) en MeOH absoluto (100 ml) se adicionó gota a gota metilvinilcetona (0,39 ml, 327 mg, 4,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y 45 minutos. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (AcOEt  $\rightarrow$  AcOEt/DEA 2%), obteniéndose 0,69 g (50%) de la  $\beta$ -aminocetona **10** y 0,33 g (24%) de una mezcla 3:1 del triciclo **11** y de su epímero en C<sub>20</sub> (**41**).

**Compuesto 10**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1708 cm<sup>-1</sup> (CO); 1669 cm<sup>-1</sup> (CO  $\alpha,\beta$ -insaturada); 1524 y 1354 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,25-3,10 (sc, H alifáticos); 3,64 (t,  $J$ = 6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,12 (dt,  $J$ = 10 y 2 Hz, 1H, 5-H); 6,85 (dt,  $J$ = 10 y 4 Hz, 1H, 6-H); 7,35-7,48 (sc, 2H, 4'-H y 6'-H); 7,57 (ddd,  $J$ = 8, 7 y 1,5 Hz, 1H, 5'-H); 7,83 (dd,  $J$ = 8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 24,8 (C-7); 29,4 (CH<sub>3</sub>); 34,4 (C-3); 42,3 (CH<sub>2</sub>CO); 46,2 (CH<sub>2</sub>N); 49,7 (C-2); 59,1 (C-3a); 67,0 (C-7a); 125,2 (C-3'); 127,9 (C-4' y C-6'); 130,8 (C-5); 132,5 (C-5'); 137,5 (C-1'); 145,7 (C-6); 148,2 (C-2'); 197,7 (C-4); 208,2 (CO).

Análisis elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,84; H, 6,14; N, 8,53. Hallado: C, 65,66; H, 6,12; N, 8,29.

**(1RS,2SR,7RS,8SR)-2-Acetil-7-(o-nitrofenil)-4-azatriciclo-[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (11)\***

**Método A:**

A una disolución de la enona **10** (980 mg, 2,98 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le adicionó gota a gota (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina (0,77 ml, 5,97 mmol) y tamiz molecular de 3 Å. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtró a

\* Para los compuestos azatricíclicos se utiliza la numeración biogenética, tanto en las figuras como en la asignación de los datos espectroscópicos, para una mejor comparación con las estructuras pentacíclicas alcaloídicas.

través de celita, lavando copiosamente el sólido con diclorometano. Se evaporó el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en ácido acético al 20% (100 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía "flash"; eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2% se obtuvieron 167 mg (17%) del triciclo **41** y al eluir con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2,5% se obtuvieron 490 mg (50%) de su epímero en C<sub>20</sub> **11**.

#### Método B:

Sobre una disolución de la enona **10** (420 mg, 1,28 mmol) en dimetoxietano (30 ml) enfriada a -20 °C se adicionó gota a gota una disolución metanólica de Triton B al 40% (0,53 ml, 1,28 mmol). La disolución resultante se agitó durante 2,5 horas a -20 °C. La mezcla de reacción se repartió entre éter y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase etérea se lavó abundantemente con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash"; eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2% se obtuvieron 59 mg (14%) del triciclo **41** y al eluir con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2,5% se obtuvieron 186 mg (44%) de su epímero en C<sub>20</sub> **11**.

#### Compuesto 11

IR (KBr): 1704-1698 cm<sup>-1</sup> (CO); 1530 y 1366 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,1-3,25 (sc, H alifáticos); 2,79 (sa, 15-H); 3,78 (sa, 1H, 3-H); 7,2-7,55 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 26,5 (C-14); 28,2 (CH<sub>3</sub>); 29,1 (C-15); 39,5 (C-6); 41,9 (C-16); 45,7 (C-21); 52,1 (C-20); 54,8 (C-5); 61,8 (C-7); 65,0 (C-3); 125,5 (C-12); 128,1 (C-11); 129,9 (C-9); 132,0 (C-10); 134,2 (C-8); 151,2 (C-13); 208,0 (C-19); 212,3 (C-2).

Análisis elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.1/4H<sub>2</sub>O: C, 64,95; H, 6,20; N, 8,41. Hallado: C, 65,21; H, 6,21; N, 8,21.

#### (1RS,2RS,7RS,8SR)-2-Acetil-7-(o-nitrofenil)-4-azatriciclo-[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (41)

IR (KBr): 1704-1698 cm<sup>-1</sup> (CO); 1530 y 1366 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,0-3,4 (sc, H alifáticos); 3,79 (sa, 1H, 3-H); 7,2-7,7 (sc, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 22,4 (C-14); 27,9 ( $\text{CH}_3$ ); 28,4 (C-15); 38,8 (C-6); 45,2 (C-16); 46,9 (C-21); 51,6 (C-20); 54,5 (C-5); 61,5 (C-7); 64,5 (C-3); 125,4 (C-12); 128,1 (C-11); 129,5 (C-9); 131,8 (C-10); 132,9 (C-8); 151,2 (C-13); 208,7 (C-19); 212,9 (C-2).

### **Epimerización del triciclo 41**

Una disolución del triciclo **41** (29 mg, 0,09 mmol) y KF (103 mg, 1,77 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 horas. Se evaporó el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó tras purificación 19 mg (66%) del triciclo **11**.

### **19-Oxo-2,16-deshidronorcurano (42)**

Una disolución del triciclo **11** (29 mg, 0,09 mmol) en MeOH absoluto (5 ml) se hidrogenó durante una hora, en condiciones normales de presión y temperatura y en presencia de  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (5 mg), utilizando Pd/C 10% como catalizador (8 mg). Se filtró a través de celita y tras evaporar el disolvente se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  7%), obteniéndose 18 mg (73%) de 19-oxotubifolina (**42**).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1708  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1537  $\text{cm}^{-1}$  (CN).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,20 (dm,  $J=15,6$  Hz, 1H, 14*R*-H); 1,82 (dm,  $J=15,6$  Hz, 1H, 14*S*-H); 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,0-3,5 (sc, H alifáticos); 3,6-3,8 (sc, 2H, 5-H $\alpha$  y 5-H $\beta$ ); 3,85 (sa, 1H, 3-H); 7,3-7,6 (sc, 3H, Ar-H); 7,8 (d,  $J=8$  Hz, 1H, 11-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 20,1 (C-16); 27,5 (C-14); 28,4 (C-18); 28,9 (C-15); 33,7 (C-6); 44,4 (C-21); 51,9 (C-20); 56,7 (C-5); 58,0 (C-7); 68,0 (C-3); 115,3 (C-12); 121,3 (C-9); 128,6 (C-10); 129,2 (C-11); 145,9 (C-8); 153,1 (C-13); 208,3 (C-19).

### **(1*RS*,2*SR*,7*RS*,8*SR*)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (12)**

A una disolución del triciclo **11** (452 mg, 1,38 mmol) y 1,2-etanoditiol (0,92 ml, 1,04 g, 11,02 mmol) en ácido acético glacial (9 ml) se le adicionó, gota a gota y bajo atmósfera inerte,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,85 ml, 0,98 g, 6,9 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se alcalinizó con una disolución acuosa de NaOH 2N. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez secas y evaporadas



proporcionaron un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  2,5%), obteniéndose 435 mg (80%) del ditioacetal **12**.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1696  $\text{cm}^{-1}$  (CO); 1529 y 1350  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN: 1,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,0-3,4 (sc, H alifáticos); 2,75 (sa, 15-H); 3,81 (sa, 1H, 3-H); 7,2-7,55 (sc, Ar-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN: 28,8 (C-14); 31,0 (C-15); 33,7 ( $\text{CH}_3$ ); 38,3 ( $\text{SCH}_2$ ); 38,7 ( $\text{SCH}_2$ ); 40,9 (C-6); 42,2 (C-16); 48,8 (C-21); 49,6 (C-20); 54,5 (C-5); 61,9 (C-7); 64,6 (C-3); 68,3 (C-19); 125,6 (C-12); 128,1 (C-11); 129,6 (C-9); 131,7 (C-10); 133,2 (C-8); 151,4 (C-13); 212,4 (C-2).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : C, 59,38; H, 5,98; N, 6,92; S, 15,85. Hallado: C, 59,83; H, 5,89; N, 6,71; S, 15,73.

### (±)-Tubifolidina (13)

A una disolución del ditioacetal **12** (50 mg, 0,12 mmol) en benceno anhidro (3 ml) se le adicionó bajo atmósfera de nitrógeno  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0,48 ml, 524 mg, 1,8 mmol) y AIBN (7,5 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre benceno y una disolución acuosa de NaOH 2N. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Eter/DEA 2%), obteniéndose 16 mg (50%) de (±)-tubifolidina (**13**). Eluyendo con Eter/DEA 1% se obtuvieron 9 mg (13%) de un producto que se identificó como el intermedio **44**\*.

$^1\text{H}$ -RMN: 0,84 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H, 18-H); 1,22 (m, 2H, 19-H); 1,60-1,95 (sc, 5H, 14-H, 16-H y 20-H); 1,70 (m, 1H, 15-H $\alpha$ ); 1,80 (ddd,  $J=13,5$ , 10 y 3 Hz, 1H, 6-H $\alpha$ ); 2,10 (t,  $J=12,5$  Hz, 1H, 21-H $\beta$ ); 2,33 (dt,  $J=13,5$  y 8,5 Hz, 1H, 6-H $\beta$ ); 2,76 (ddd,  $J=12$ , 8,7 y 3,0 Hz, 1H, 5-H $\beta$ ); 3,02 (dd,  $J=12,5$  y 6 Hz, 1H, 21-H $\alpha$ ); 3,11 (ddd,  $J=12$ , 10 y 8,5 Hz, 1H, 5-H $\alpha$ ); 3,30 (t,  $J=3$  Hz, 1H, 3-H $\alpha$ ); 3,56 (dd,  $J=9,5$  y 7,5 Hz, 1H, 2-H $\beta$ ); 6,56 (d,  $J=8$  Hz, 1H, 12-H); 6,69 (t,  $J=8$  Hz, 1H, 10-H); 6,97 (sc, 2H, 9-H y 11-H). Los datos de  $^1\text{H}$ -RMN aquí recogidos corresponden a los que establecen Bosch y colaboradores para la (±)-tubifolidina<sup>13</sup>.

### (1RS,2RS,7SR,8RS)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-7-(o-nitrofenil)-11-oxo-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-carboxilato de metilo (14)

A una disolución de diisopropilamina (0,33 ml, 242 mg, 2,39 mmol) en THF anhidro (10 ml), enfriada a -78 °C y bajo atmósfera inerte, se le adicionó gota a gota una

\* El tratamiento de **44** (pág. 46) en las mismas condiciones de reacción proporcionó la (±)-tubifolidina de manera prácticamente cuantitativa.

disolución 1,6M de BuLi en hexano (1,43 ml). Después de 10 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se adicionó HMPA (1 ml, 1,02 g, 5,7 mmol) y a continuación la cetona **12** (460 mg, 1,14 mmol) disuelta en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se retiró el baño, se adicionó gota a gota cianoformiato de metilo (0,27 ml, 291 mg, 3,42 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente\*. La reacción se paró por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml); y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó abundantemente con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash"; eluyendo con AcOEt se obtuvieron 260 mg (50%) del  $\beta$ -cetoester **14** y al eluir con AcOEt/MeOH 3% se obtuvieron 230 mg (50%) del producto de partida **12**.

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1649 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -cetoester enolizado) ; 1599 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1531 y 1355 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,92 (dt,  $J= 12,5$  y  $3,5$  Hz, 1H, 14R-H); 2,07 (ddd,  $J= 12,5$ ,  $3,8$  y  $2,5$  Hz, 1H, 14S-H); 2,19 (dm,  $J= 11,5$  Hz, 1H, 20-H); 2,37 (dd,  $J= 15,3$  y  $7$  Hz, 1H, 6-H $\alpha$ ); 2,54 (t,  $J=11,4$  Hz, 1H, 21-H $\beta$ ); 2,84 (m, 1H, 6-H $\beta$ ); 3,0 (m, 1H, 5-H $\beta$ ); 3,1-3,3 (enmascarado, 1H, 5-H $\alpha$ ); 3,22 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>); 3,44 (sa, 1H, 15-H); 3,47 (dd,  $J= 11,5$  y  $3$  Hz, 1H, 21-H $\alpha$ ); 3,76 (t,  $J= 2,5$  Hz, 1H, 3-H); 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,2-7,5 (sc, 4H, ArH); 12,92 (sa, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN: 27,4 (C-14 y C-15); 31,9 (CH<sub>3</sub>); 36,4 (SCH<sub>2</sub>); 38,9 (SCH<sub>2</sub>); 41,4 (C-6); 49,2 (C-21); 51,0 (C-20); 51,5 (OCH<sub>3</sub>); 55,0 (C-7); 56,0 (C-5); 65,6 (C-3); 68,4 (C-19); 101,2 (C-16); 124,8 (C-12); 127,7 (C-11); 131,1 (C-9); 132,0 (C-10); 134,5 (C-8); 150,9 (C-13); 172,5 (C-2); 174,9 (C-17).

Análisis elemental calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 57,12; H, 5,66; N, 6,06; S, 13,86. Hallado: C, 57,50; H, 5,68; N, 5,97; S, 13,53.

\* En un ensayo realizado con 110 mg (0,27 mmol) de la cetona tricíclica **12**, 1,3 equivalentes de LDA, 2 equivalentes de cianoformiato de metilo y 1 equivalente de HMPA y en el que se adicionó el cianoformiato de metilo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtuvo una mezcla 1:1 (según integración del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción) del  $\beta$ -cetoester **14** y del carbonato **45**. Por purificación mediante cromatografía "flash" y eluyendo con AcOEt se obtuvieron 22 mg (17%) del carbonato **45** y 55 mg (44%) del  $\beta$ -cetoester **14**; al eluir con AcOEt/MeOH 3% se obtuvieron 34 mg (31%) del producto de partida **12**.

Carbonato mixto de (1RS,2SR,7RS,8SR)-2-[2-(2-metil-1,3-ditolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]-10-undecen-11-ilo y de metilo (**45**)

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1758 cm<sup>-1</sup> (COO); 1530 y 1367 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,8-3,4 (sc, H alifáticos); 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,86 (sa, 1H, 21-H); 5,92 (d,  $J= 6,5$  Hz, 1H, 16-H); 7,3-7,62 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 26,4 (C-14); 30,5 (C-15); 31,7 (CH<sub>3</sub>); 33,6 (C-6); 39,3 (CH<sub>2</sub>S); 39,9 (CH<sub>2</sub>S); 50,5 (C-21); 50,9 (C-20); 54,3 (C-7); 55,1 (OCH<sub>3</sub>); 56,0 (C-5); 65,5 (C-3); 69,0 (C-19); 117,1 (C-16); 125,0 (C-12); 127,8 (C-11); 131,2 (C-9); 132,2 (C-10); 133,6 (C-8); 150,1 (C-13); 150,9 (C-2); 154,2 (OCOO).



**(1*RS*,2*RS*,7*SR*,8*RS*)-2-Acetil-7-(*o*-nitrofenil)-11-oxo-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-carboxilato de metilo (15)**

Una disolución de HgO rojo (282 mg, 1,3 mmol) y BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0,32 ml, 2,6 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O 15% (23 ml) se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 5 minutos. Se adicionó gota a gota el ditioacetal **14** (300 mg, 0,65 mmol) disuelto en THF (7,5 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre éter y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se reunieron y una vez secas y evaporadas proporcionaron un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%), obteniéndose 215 mg (86%) de la cetona **15**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1708 cm<sup>-1</sup> (CO); 1656 cm<sup>-1</sup> (β-cetoester enolizado); 1604 cm<sup>-1</sup> (C=C); 1532 y 1357 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,99 (dt, *J*= 13,4 y 3 Hz, 1H, 14*R*-H); 2,11 (dt, *J*= 13,4 y 3 Hz, 1H, 14*S*-H); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,35 (dd, *J*= 15,2 y 6,5 Hz, 1H, 6-Hα); 2,62-3,19 (sc, H alifáticos); 3,40 (sa, 1H, 15-H); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,70 (sa, 1H, 3-H); 7,25-7,52 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 25,7 (C-14); 28,5 (C-15); 29,1 (CH<sub>3</sub>); 37,0 (C-6); 45,9 (C-21); 50,8 (C-20); 51,3 (OCH<sub>3</sub>); 54,9 (C-7); 55,8 (C-5); 65,4 (C-3); 98,3 (C-16); 124,5 (C-12); 127,5 (C-11); 130,9 (C-9); 131,7 (C-10); 134,1 (C-8); 150,5 (C-13); 171,4 (C-2); 175,5 (C-17); 208,2 (C-19).

Análisis elemental calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.3/4 H<sub>2</sub>O: C, 60,06; H, 5,92; N, 7,00. Hallado: C, 60,17; H, 5,67; N, 6,91.

EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 386,147787. Hallado: 386,1488.

**2-Hidroxi-19-oxo-17-curanoato de metilo (46)**

Una suspensión del β-cetoester **15** (73 mg, 0,19 mmol) y Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 mg, 0,38 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura, en presencia de Pd/C (10%) como catalizador (20 mg), durante 3,5 horas. Se filtró a través de celita y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8%), obteniéndose 23 mg (34%) del hemiaminal **46**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400-3600 cm<sup>-1</sup> (NH y OH); 1759 cm<sup>-1</sup> (COOMe); 1702 cm<sup>-1</sup> (COCH<sub>3</sub>).



<sup>1</sup>H-RMN: 1,35 (dm,  $J=14$  Hz, 1H, 14-H); 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,82 (sa, 1H, 3-H); 6,82-7,29 (sc, Ar-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 24,1 (C-14); 27,8 (C-18); 28,7 (C-15); 35,7 (C-6); 44,7 (C-16); 46,3 (C-20); 47,0 (C-21); 52,6 (OCH<sub>3</sub>); 54,8 (C-5); 60,4 (C-3), 99,7 (C-2); 111,5 (C-12); 121,9 (C-10); 122,3 (C-9); 128,5 (C-8); 128,9 (C-11); 149,0 (C-13); 177,9 (C-17); 207,5 (C-19).

### **19-Oxo-2,16-deshidro-17-curanoato de metilo (16)**

A una disolución del β-cetoéster **15** (100 mg, 0,26 mmol) en MeOH absoluto (25 ml) se le adicionó gota a gota un exceso de disolución etérea saturada de HCl. Se evaporó el disolvente y el exceso de ácido, el hidrocloreto obtenido se disolvió en MeOH absoluto (25 ml) y se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura, en presencia de Pd/C 10% como catalizador (50 mg), durante 2 horas. Se filtró a través de celita para eliminar el catalizador y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%), rindiendo 70 mg (79,5%) de la cetona pentacíclica **16**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3380 cm<sup>-1</sup> (NH); 1708 cm<sup>-1</sup> (CO y COO); 1675 cm<sup>-1</sup> (C=C).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,49 (dt,  $J=13$  y 3 Hz, 1H 14R-H); 1,8-2,15 (sc, H alifáticos); 2,16 (dt,  $J=13$  y 3,5 Hz, 1H, 14S-H); 2,30 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,6-2,9 (sc, H alifáticos); 2,98 (dd,  $J=15,5$  y 6 Hz, 1H, 21-H $\alpha$ ); 3,05-3,15 (sc, H alifáticos); 3,49 (sa, 1H, 15-H); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,93 (sa, 1H, 3-H); 6,81 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H, 12-H); 6,91 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H, 10-H); 7,08-7,2 (sc, 2H, 9-H y 11-H); 8,94 (sa, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN: 29,2 (CH<sub>3</sub>); 30,4 (C-15); 31,2 (C-14); 42,8 (C-6); 45,5 (C-21); 49,4 (C-20); 51,0 (OCH<sub>3</sub>); 53,5 (C-5); 56,1 (C-7); 60,5 (C-3); 96,5 (C-16); 109,9 (C-12); 119,7 (C-10); 121,3 (C-9); 127,9 (C-11); 134,6 (C-8); 144,1 (C-13); 167,5 (C-2); 171,4 (C-17); 208,0 (C-19).

Análisis elemental calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.1/2H<sub>2</sub>O: C, 69,14; H, 6,67; N, 8,06. Hallado: C, 68,98; H, 6,53; N, 7,77.

EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 338,163043. Hallado: 338,1623.

### **(±)-Equitamidina (17)**

A una disolución de la cetona **16** (20 mg, 0,059 mmol) en MeOH absoluto (3 ml) enfriada a 0 °C se le adicionó NaBH<sub>4</sub> (5 mg, 0,13 mmol). Después de 15 minutos a 0 °C y 2,5 horas a temperatura ambiente se adicionó agua (3 ml), se evaporó el metanol y la mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La fase etérea seca y evaporada

proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 8%), obteniéndose 15 mg (75%) de (±)-equitamidina (**17**).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,41 (ddd, *J* = 13,1, 3,9, 2,9 Hz, 1H, 14*R*-H); 1,6-2,0 (sc, H alifáticos); 2,03 (ddd, *J* = 13, 3 y 2 Hz, 1H, 14*S*-H); 2,7-3,3 (sc, H alifáticos); 3,32 (sa, 1H, 15-H); 3,87 (sa, 1H, 3-H); 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,5 (sa, 1H, OH); 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, 12-H); 6,93 (td, *J* = 7,6 y 1 Hz, 1H, 10-H); 7,15 (td, *J* = 7,6 y 1,3 Hz, 1H, 11-H); 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, 9-H); 8,65 (sa, 1H, NH).

**(3*aRS*,5*RS*,6*aSR*,11*bRS*,12*RS*)-12-[2-(2-Metil-1,3-ditiolani)]-2,3,3*a*,4,5,6,6*a*,7-1*H*-3,5-etanopirrolo[2,3-*d*]carbazol-6-ona (47)**

A una disolución de la cetona tricíclica **12** (50 mg, 0,12 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le adicionó gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno tris(dimetilamino)metano (129 µl, 90 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 3%), obteniéndose 32 mg (72%) del pentaciclo **47**.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3433 cm<sup>-1</sup> (NH); 1728 cm<sup>-1</sup> (CO).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,81 (s, CH<sub>3</sub>); 1,7-3,5 (sc, H alifáticos); 3,06 (sa, 1H, 2-H); 4,15 (t, *J* = 4Hz, 1H, 3-H); 4,37 (sa, 1H, NH); 6,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, 12-H); 6,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, 10-H); 7,0-7,1 (sc, 2H, 9-H y 11-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 23,5 (C-6); 25,2 (C-14); 33,1 (CH<sub>3</sub>); 39,2 (SCH<sub>2</sub>); 40,4 (SCH<sub>2</sub>); 43,2 (C-20); 50,6 (C-5); 51,1 (C-15); 53,6 (C-21); 59,2 (C-3); 61,1 (C-7); 68,6 (C-19); 71,9 (C-2); 113,8 (C-12); 117,8 (C-10); 122,9 (C-8); 124,2 (C-9); 128,4 (C-11); 144,6 (C-13); 213,9 (C-16).

EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>: 372,133007. Hallado: 372,133064.

**(3*aRS*,6*aSR*,11*bRS*)-3-Metil-2,3,3*a*,4,5,6,6*a*,7-octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]carbazol-6-ona (48)**

A una disolución del octahidroindol **4a** (100 mg, 0,36 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le adicionó gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno tris(dimetilamino)metano (129 µl, 90 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4%), obteniéndose 80 mg (92%) de la pirrolocarbazolona **48**.

IR (Film): 3396 cm<sup>-1</sup> (NH); 1732 cm<sup>-1</sup> (CO).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,69 (dm,  $J=14$  Hz, 1H, 5-Hec); 1,91 (dm,  $J= 14$  Hz, 1H, 4-Hec); 1,99 (ddt,  $J= 14,5, 13$  y  $4,24$  Hz, 1H, 5-Hax); 2,07 (ddd,  $J= 12,5, 11$  y  $5$  Hz, 1H, 1-H); 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,25 (tdd,  $J= 13,25, 4,25$  y  $2,5$  Hz, 1H, 4-Hax); 2,34 (ddd,  $J= 11, 9$  y  $5,5$  Hz, 1H, 2-H); 2,48 (t,  $J= 2$  Hz, 1H, 6a-H); 2,60 (ddd,  $J= 12,5, 9$  y  $5,5$  Hz, 1H, 1-H); 3,30 (td,  $J= 9$  y  $5$  Hz, 1H, 2-H); 3,78 (dd,  $J= 3,5$  y  $2,5$  Hz, 1H, 3a-H); 4,18 (sa, 1H, NH); 6,53 (dd,  $J= 8,25$  y  $1$  Hz, 1H, 8-H); 6,64 (ddd,  $J= 7,7, 7,5$  y  $1$  Hz, 1H, 10-H); 7,03 (ddd,  $J= 7,7, 7,5$  y  $1$  Hz, 1H, 9-H); 7,07 (dd,  $J=8,25$  y  $1$ Hz, 1H, 11-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 18,2 (C-5); 22,5 (C-1); 34,0 (C-4); 39,5 (NCH<sub>3</sub>); 53,5 (C-2); 58,7 (C-3a); 59,6 (C-11b); 80,2 (C-6a); 113,1 (C-8); 117,3 (C-10); 121,0 (C-11a); 125,4 (C-11); 128,3 (C-9); 144,7 (C-7a); 208,0 (C-6).

EMAR calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: 242,141913. Hallado: 242,141773.

**Ensayos de reducción de la *cis*-*N*-metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (4a)**

**(3a*RS*,6a*RS*,11b*RS*)-3-Metil-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]carbazol (49)**

A una disolución del octahidroindol 4a (90 mg, 0,33 mmol) en benceno anhidro (3 ml) se le adicionó bajo atmósfera de nitrógeno Bu<sub>3</sub>SnH (0,48 ml, 524 mg, 1,8 mmol) y AIBN (7,5 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se evaporó a sequedad, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10%/DEA 2%), obteniéndose 40 mg (53%) del pirrolocarbazol 49.

<sup>1</sup>H-RMN: 1,15-1,85 (sc, H alifáticos); 2,15-2,50 (sc, H alifáticos); 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,62 (sa, 1H, 6a-H); 3,21 (td,  $J=9$  y  $4$  Hz; 1H, 2-H); 3,55 (dd,  $J= 9,8$  y  $5,2$  Hz, 1H, 3a-H); 6,65 (d,  $J= 7,8$  Hz, 1H, 8-H); 6,75 (td,  $J= 7,5$  y  $1$  Hz, 1H, 10-H); 7,0-7,15 (sc, 2H, 9-H y 11-H).

<sup>13</sup>C-RMN: 16,6 (C-5); 23,1 (C-6); 30,2 (C-4); 37,5 (C-1); 40,4 (NCH<sub>3</sub>); 53,7 (C-11b); 54,8 (C-2); 65,4 y 67,3 (C-3a y C-6a); 110,2 (C-8); 119,0 (C-10); 122,2 (C-11); 127,7 (C-9); 134,7 (C-11a); 150,1 (C-7a).

Las experimentales correspondientes a otros ensayos de reducción de la octahidroindolona 4a quedan recogidos a continuación. En ningún caso se han optimizado las condiciones de reacción, ni se han aislado ni purificado los productos obtenidos; por ello en los procedimientos experimentales que se describen tan sólo se recogen las condiciones de reacción, sin que se mencione rendimiento químico alguno.

### **Reducción de la *cis-N*-metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (4a) por tratamiento con Fe/AcOH**

Una mezcla del octahidroindol **4a** (100 mg, 0,36 mmol), Fe en polvo (70 mg, 1,26 mmol) y ácido acético (0,14 ml, 150 mg, 2,52 mmol) en etanol-agua 80:20 (15ml) se calentó a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de argon durante tiempos que oscilaban entre las dos y las cinco horas. La mezcla de reacción una vez fría se filtró a través de celita. Tras evaporar el etanol se basificó por adición de una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y una vez secos y evaporados proporcionaron una mezcla de los productos de reducción **50**, **51** y **53** en una proporción variable que es función del tiempo de reducción.

### **Reducción de la *cis-N*-metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (4a) por hidrogenación catalítica**

Una disolución etanólica del octahidroindol **4a** se sometió a hidrogenación en condiciones normales de presión y temperatura en presencia de catalizador\*. La mezcla de hidrogenación se filtró a través de celita, y tras evaporar el disolvente se obtuvieron crudos de reacción cuya composición es función del catalizador empleado y del tiempo de hidrogenación (ver Capítulo V, página 57).

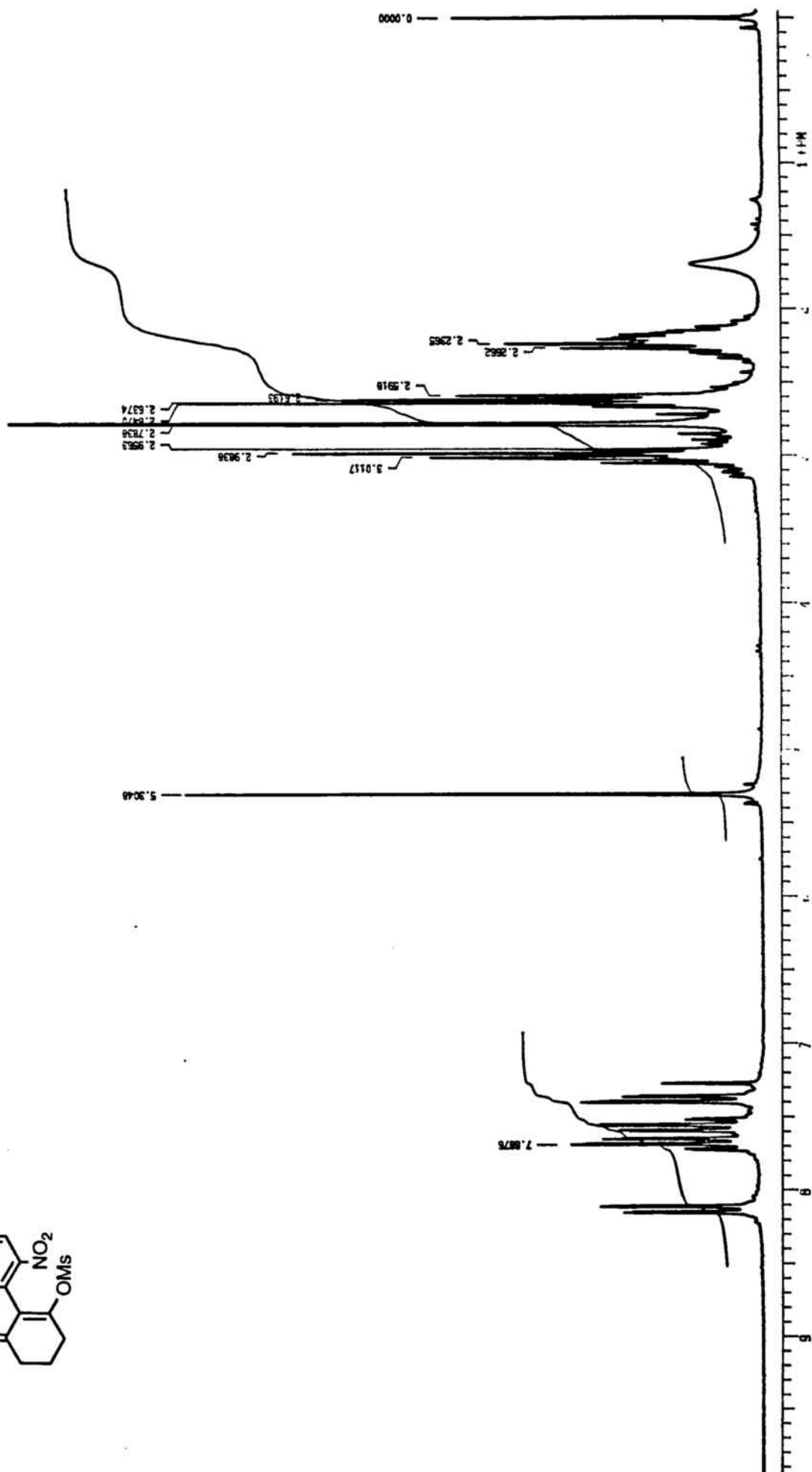
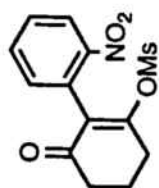
---

\* La proporción de catalizador es de un 25% en peso respecto al producto a reducir cuando el catalizador empleado es Pd-C(10%) y de un 10% cuando es PtO<sub>2</sub>.

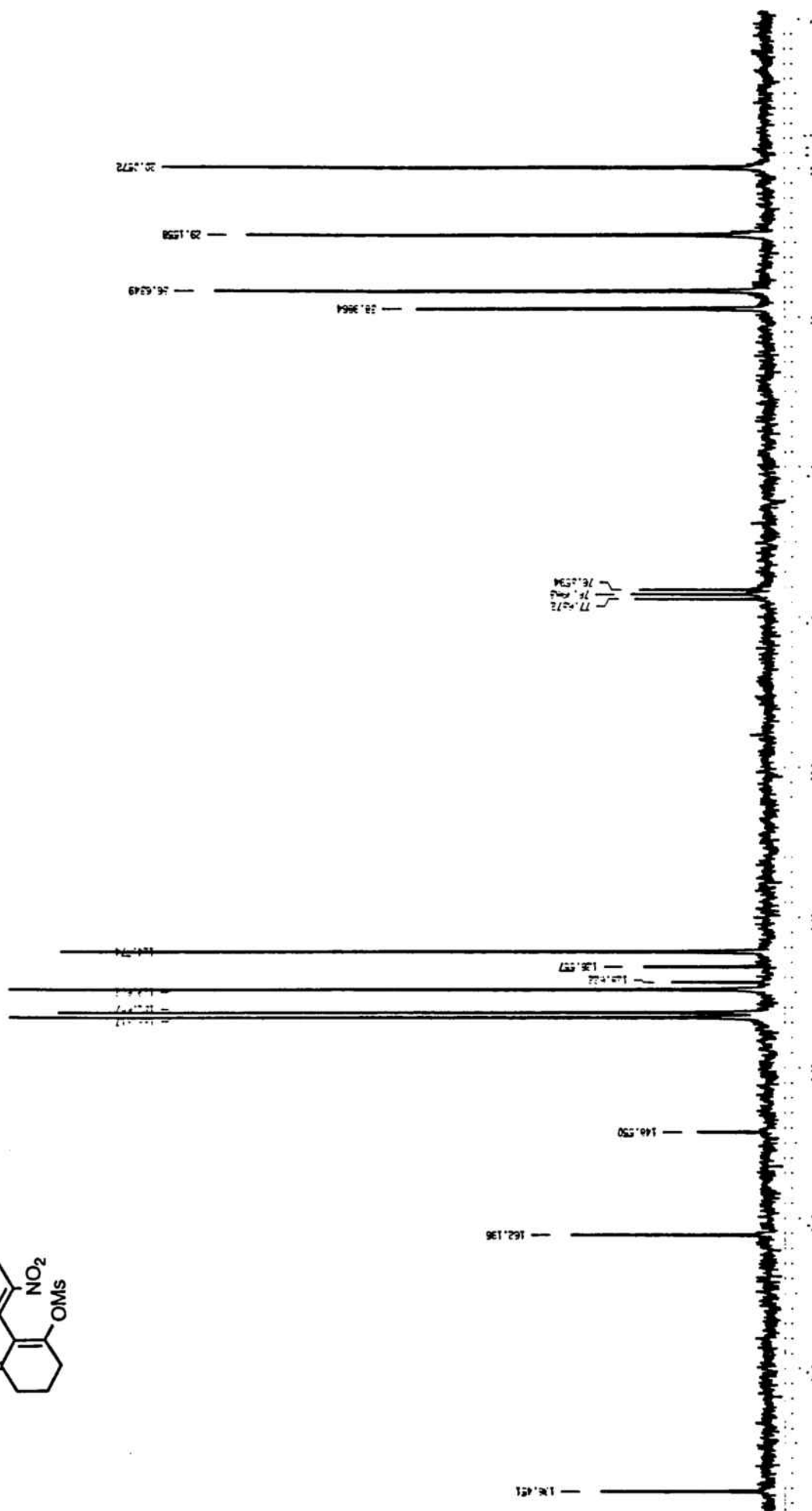
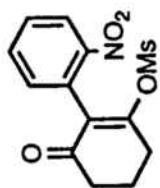
## **7. ESPECTROS DE RMN**

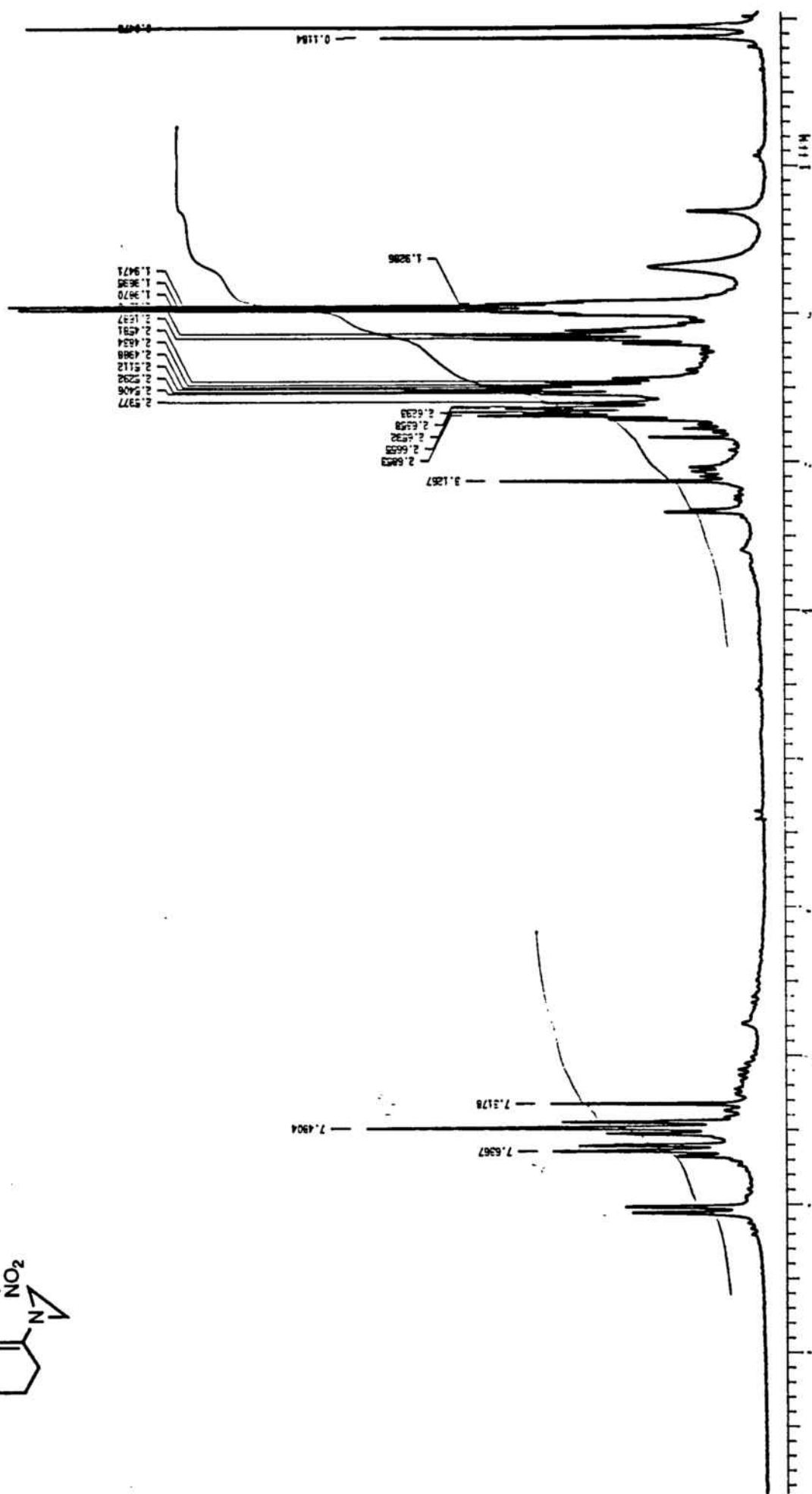
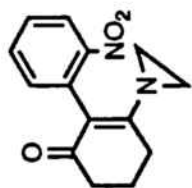


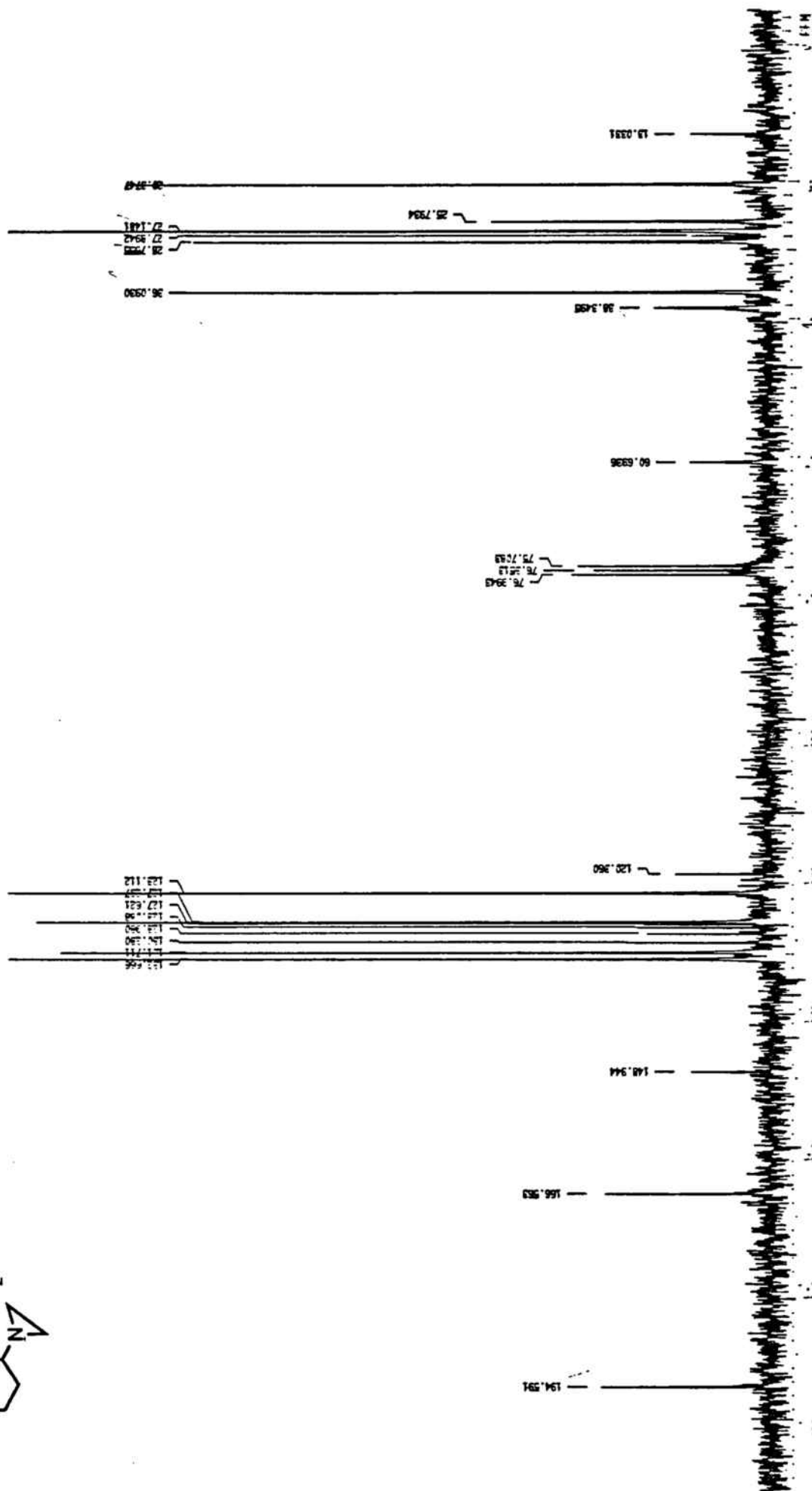
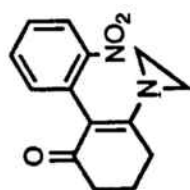


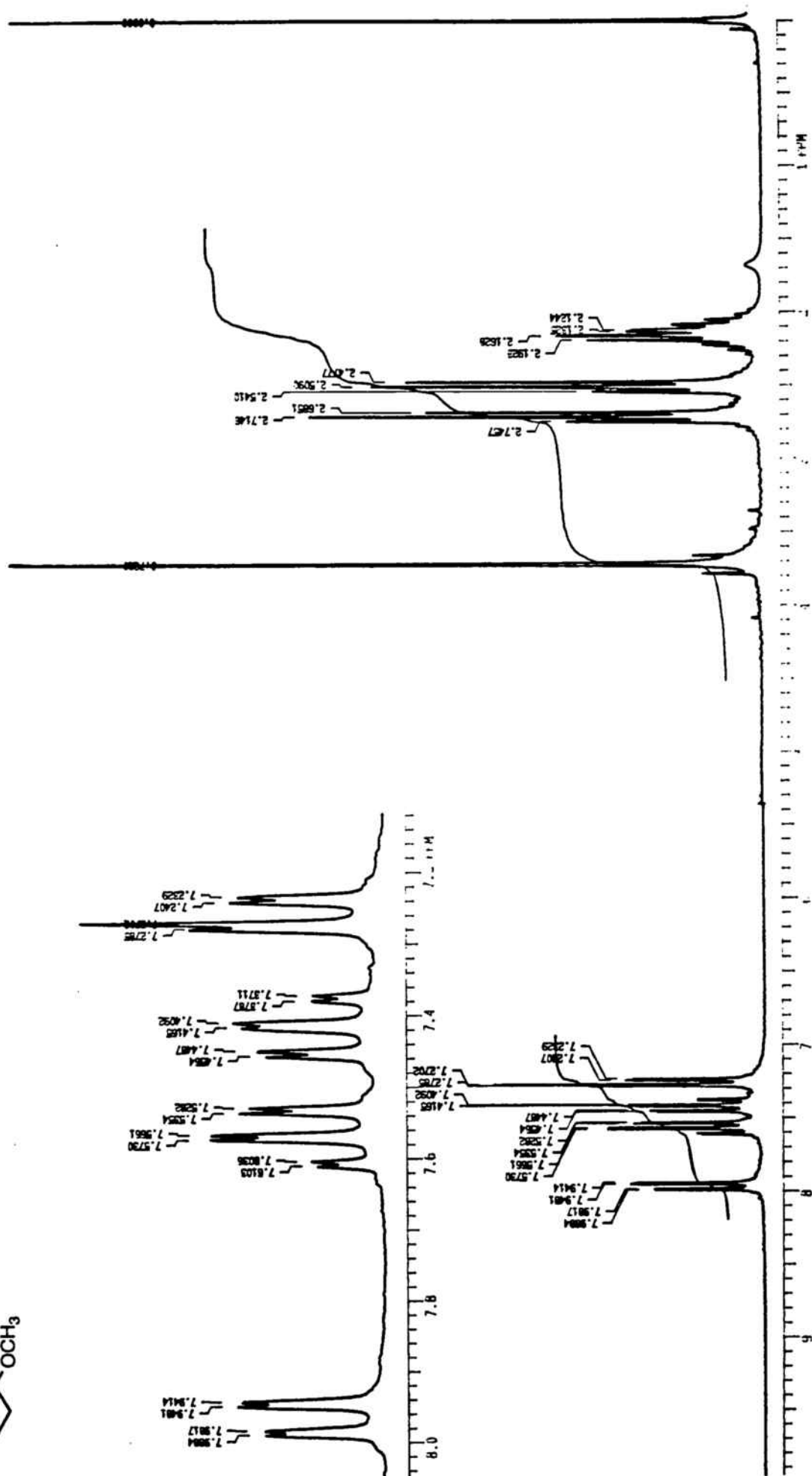
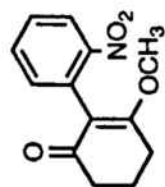
3-(Methylsulfonyloxy)-2-(*o*-nitrophenyl)-2-cyclohexenone (18)

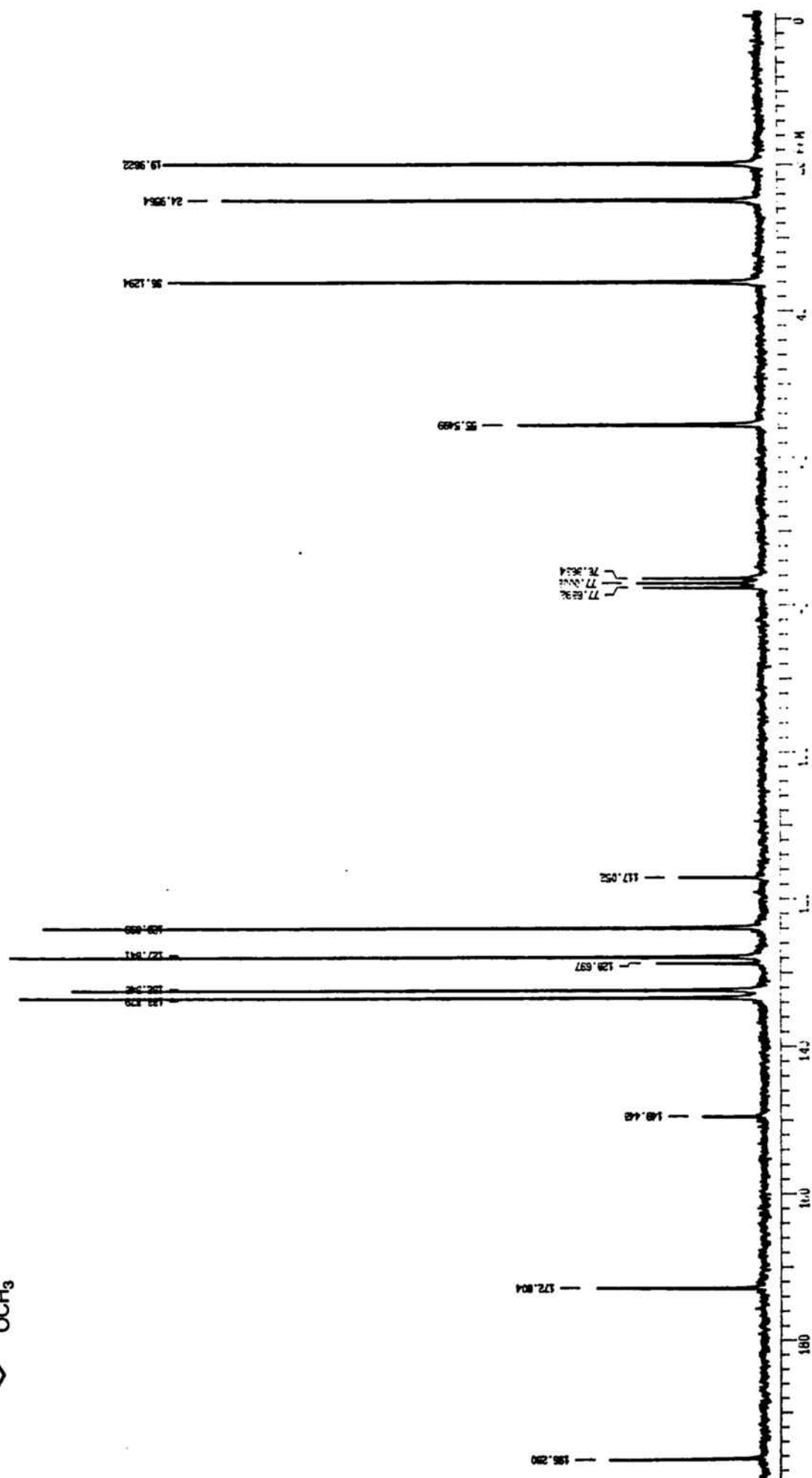
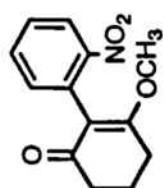


3-(Methylsulfonyl)-2-(*o*-nitrophenyl)-2-cyclohexenone (18)

3-Aziridinil-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (19)

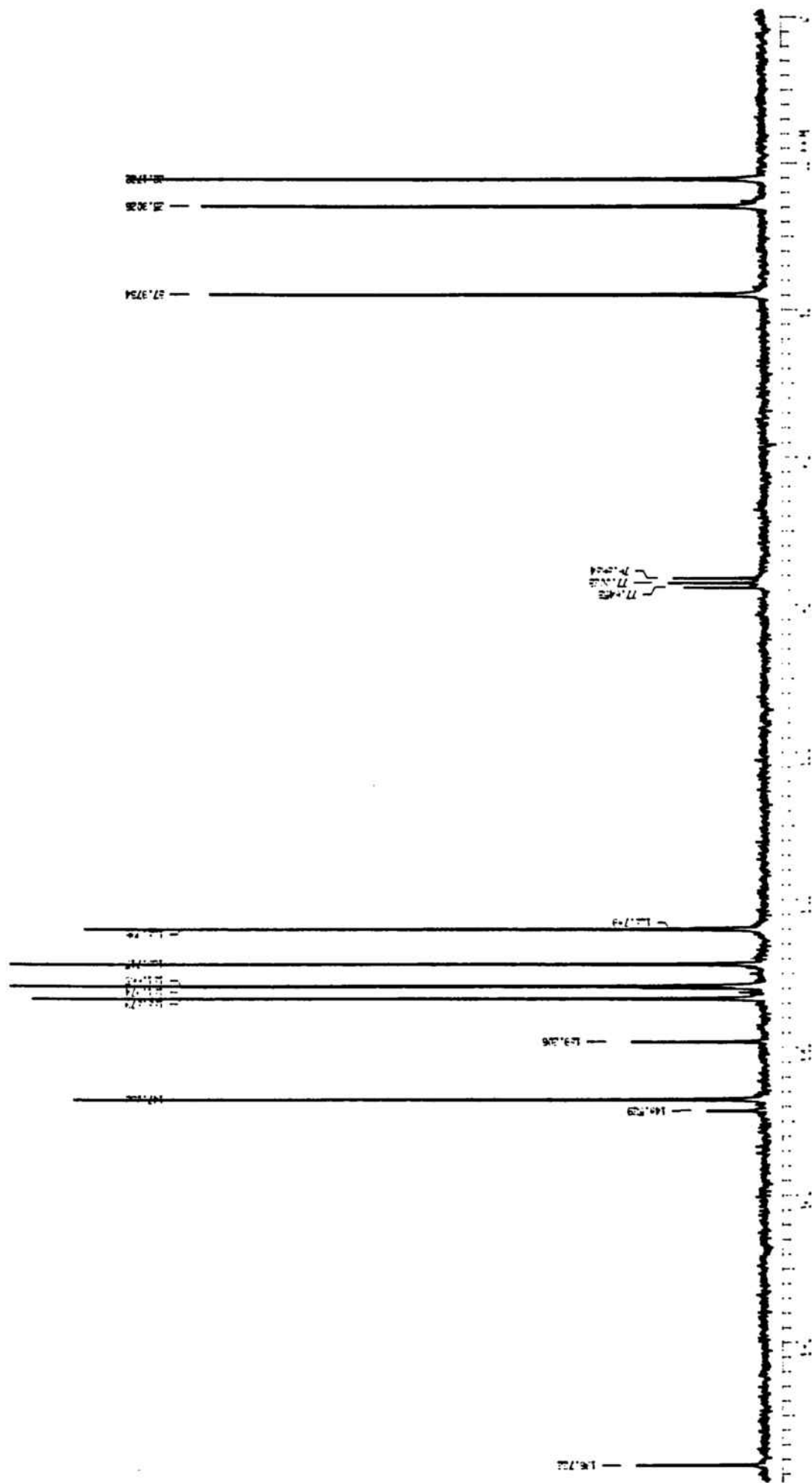
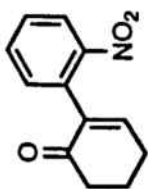
3-Aziridinil-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (19)

3-Metoxi-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (22)

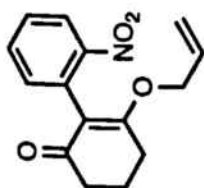
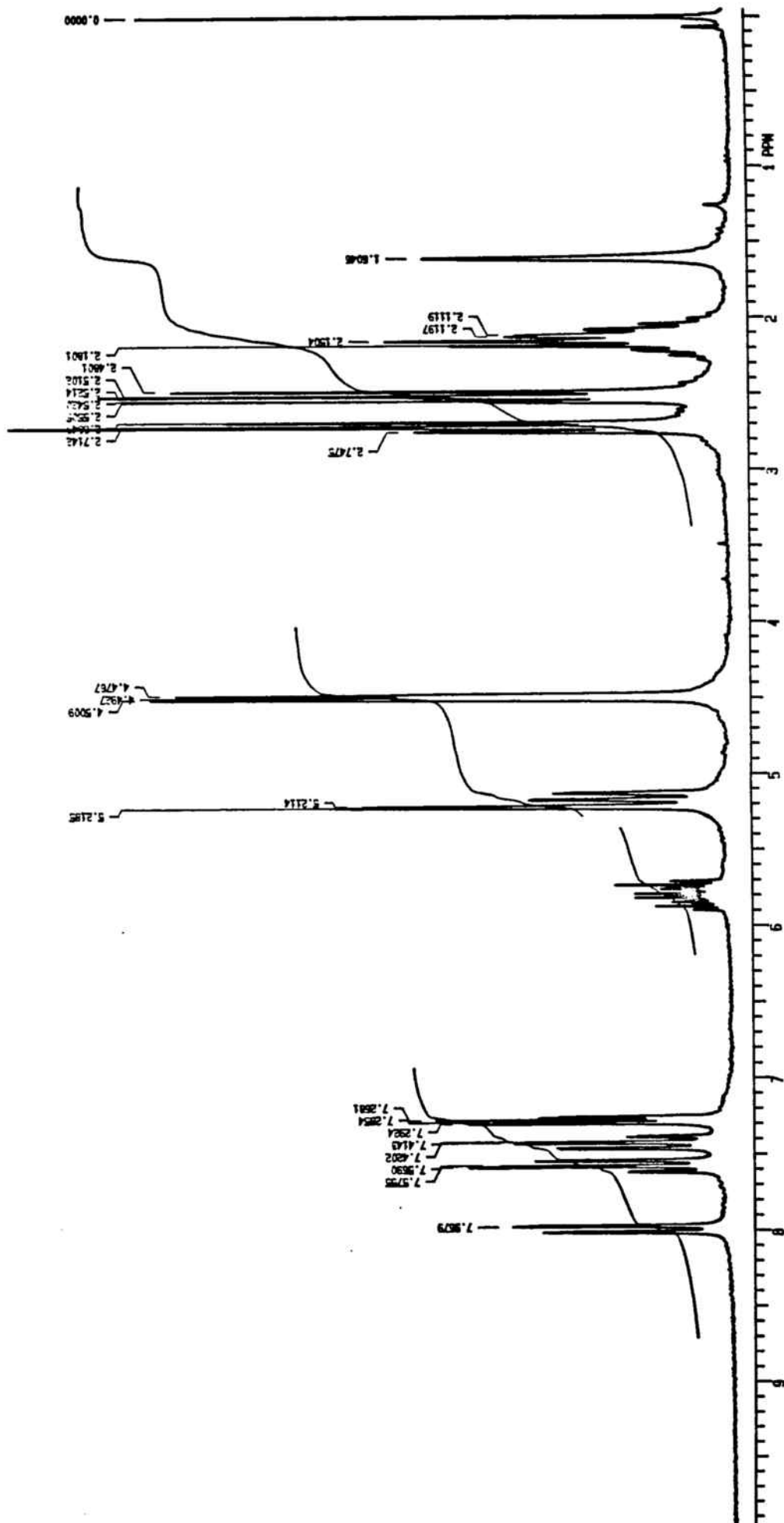


3-Metoxi-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (22)

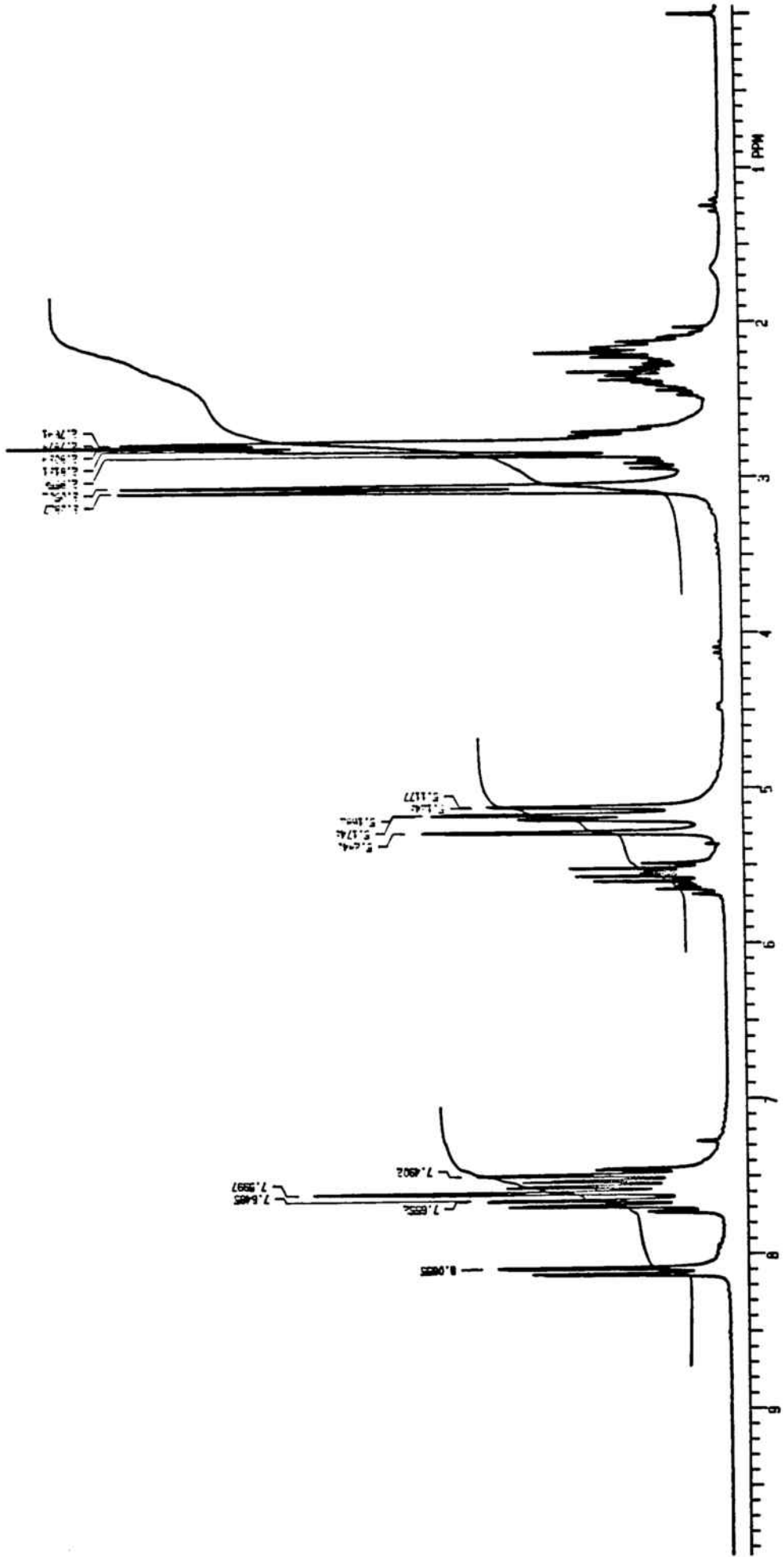
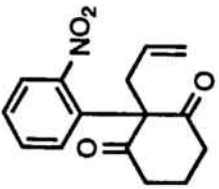


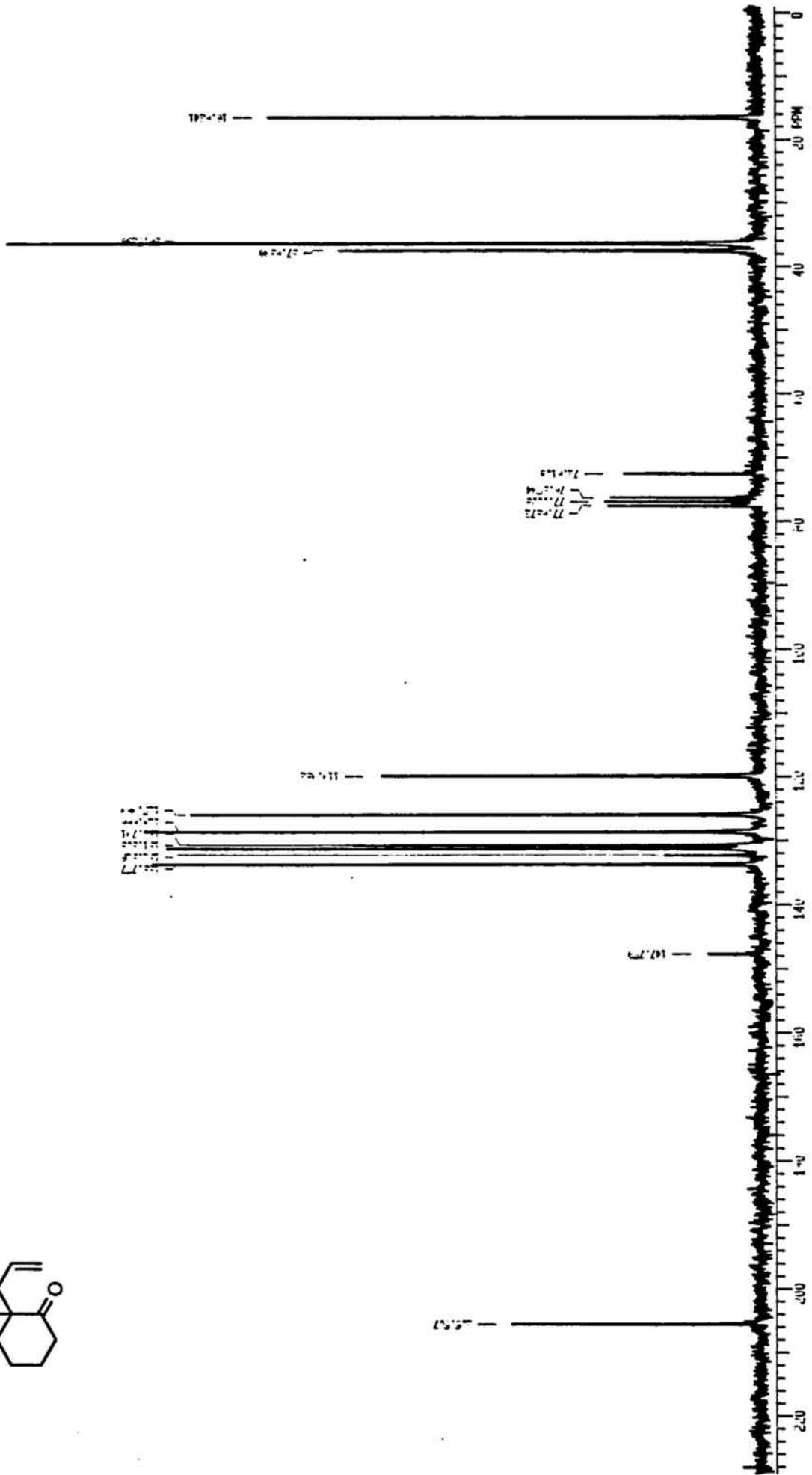
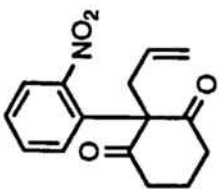


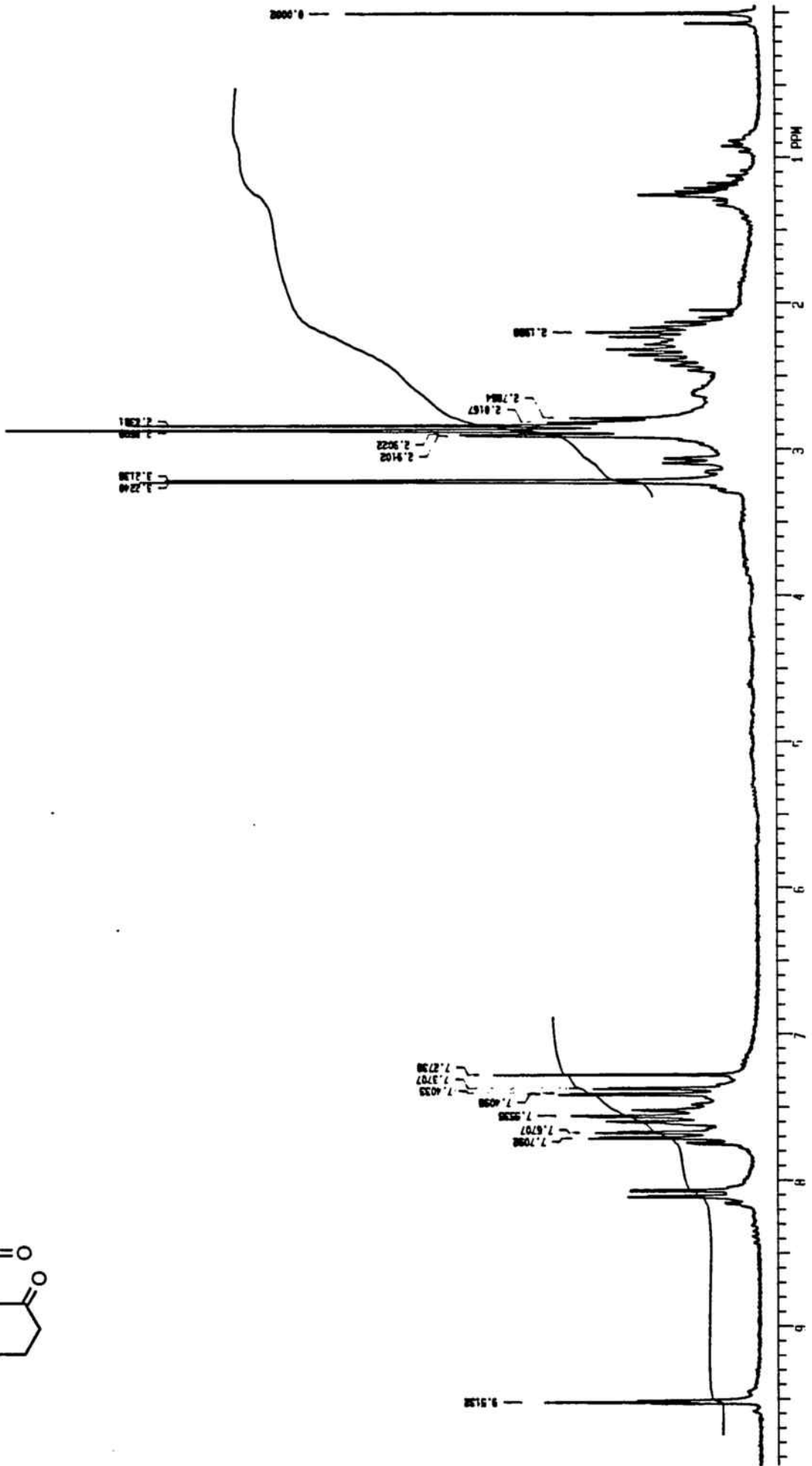
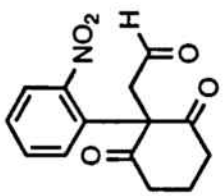


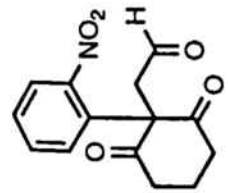
3-Alloxi-2-(*o*-nitrofenil)-2-ciclohexenona (2)

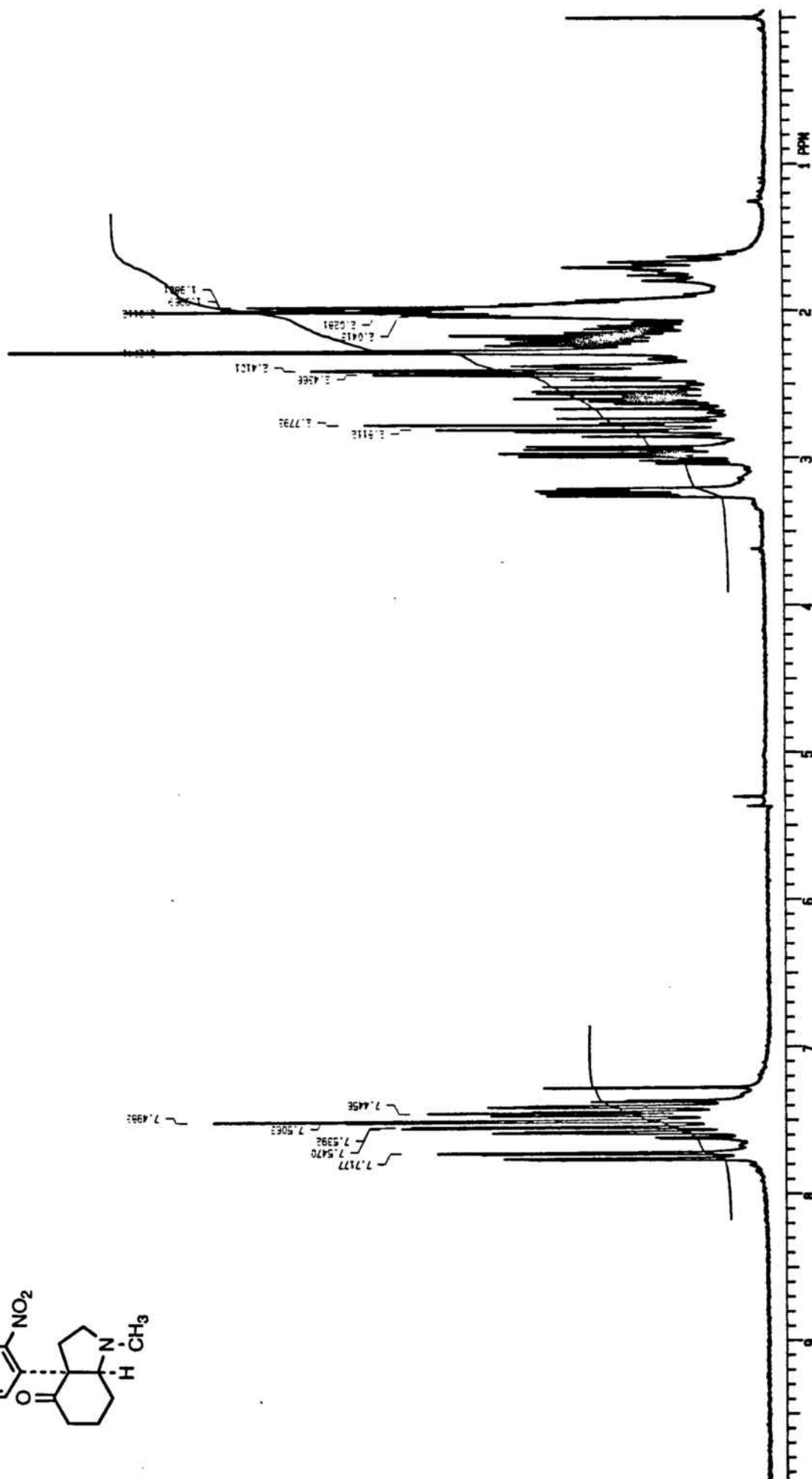
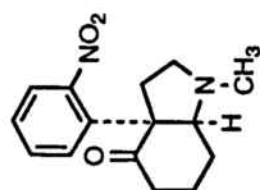


2-Alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanonidona (3)

2-Alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (3)

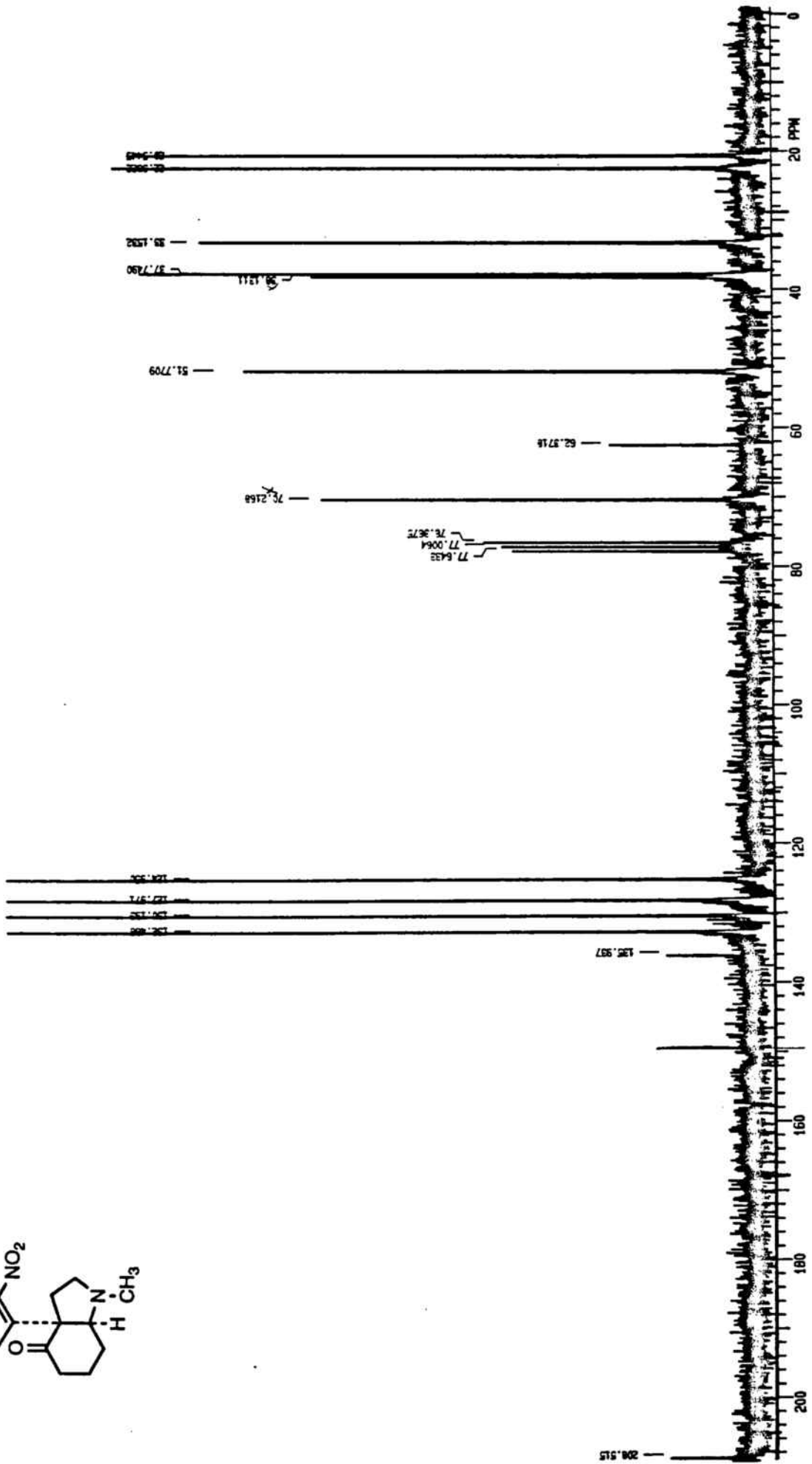
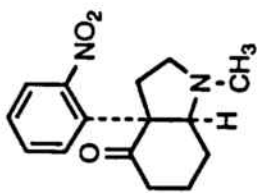
2-(Formilmetil)-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (26)

2-(Formilmetil)-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (26)

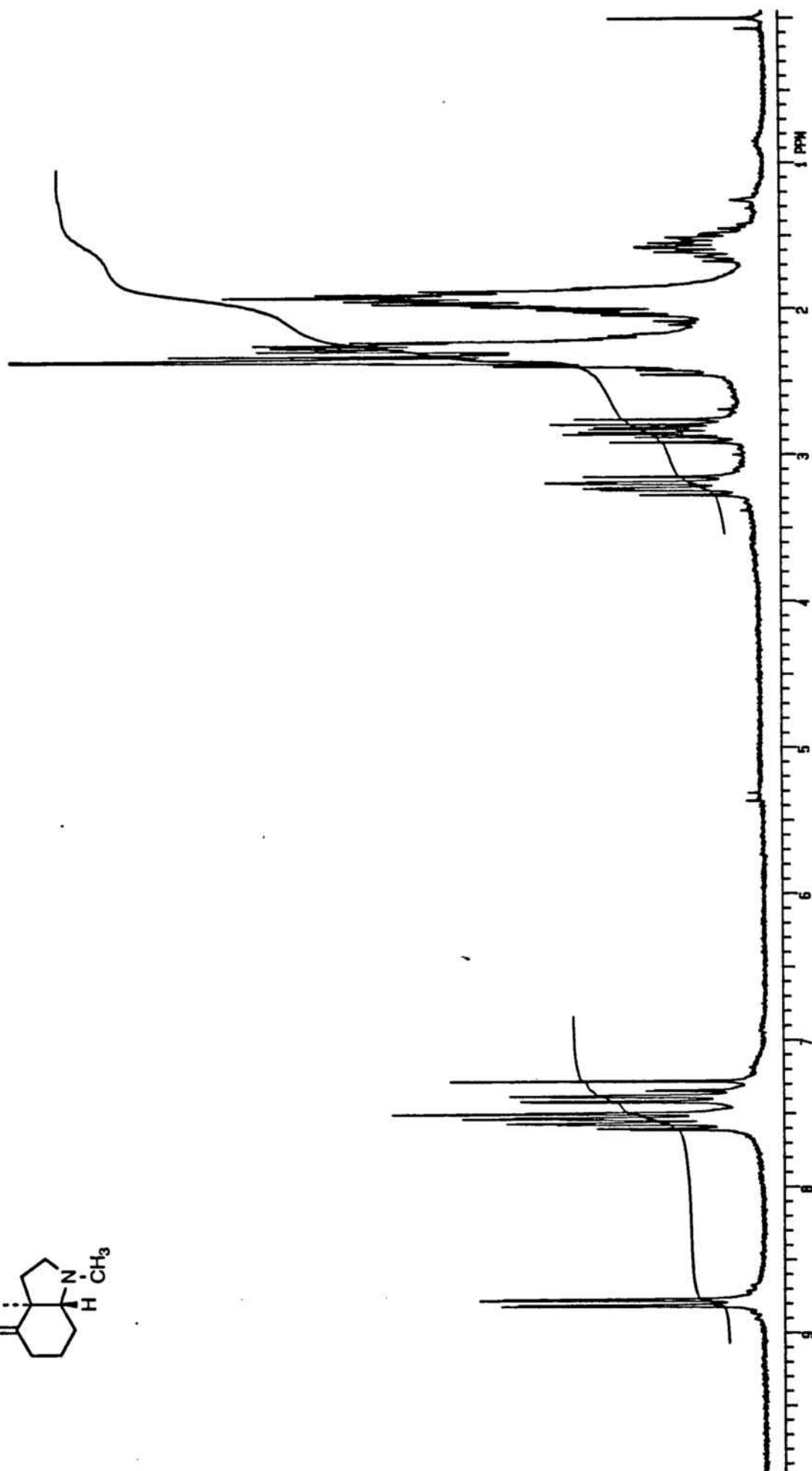
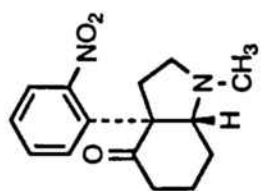


*cis-N-Methyl-3a-(o-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (4a)*

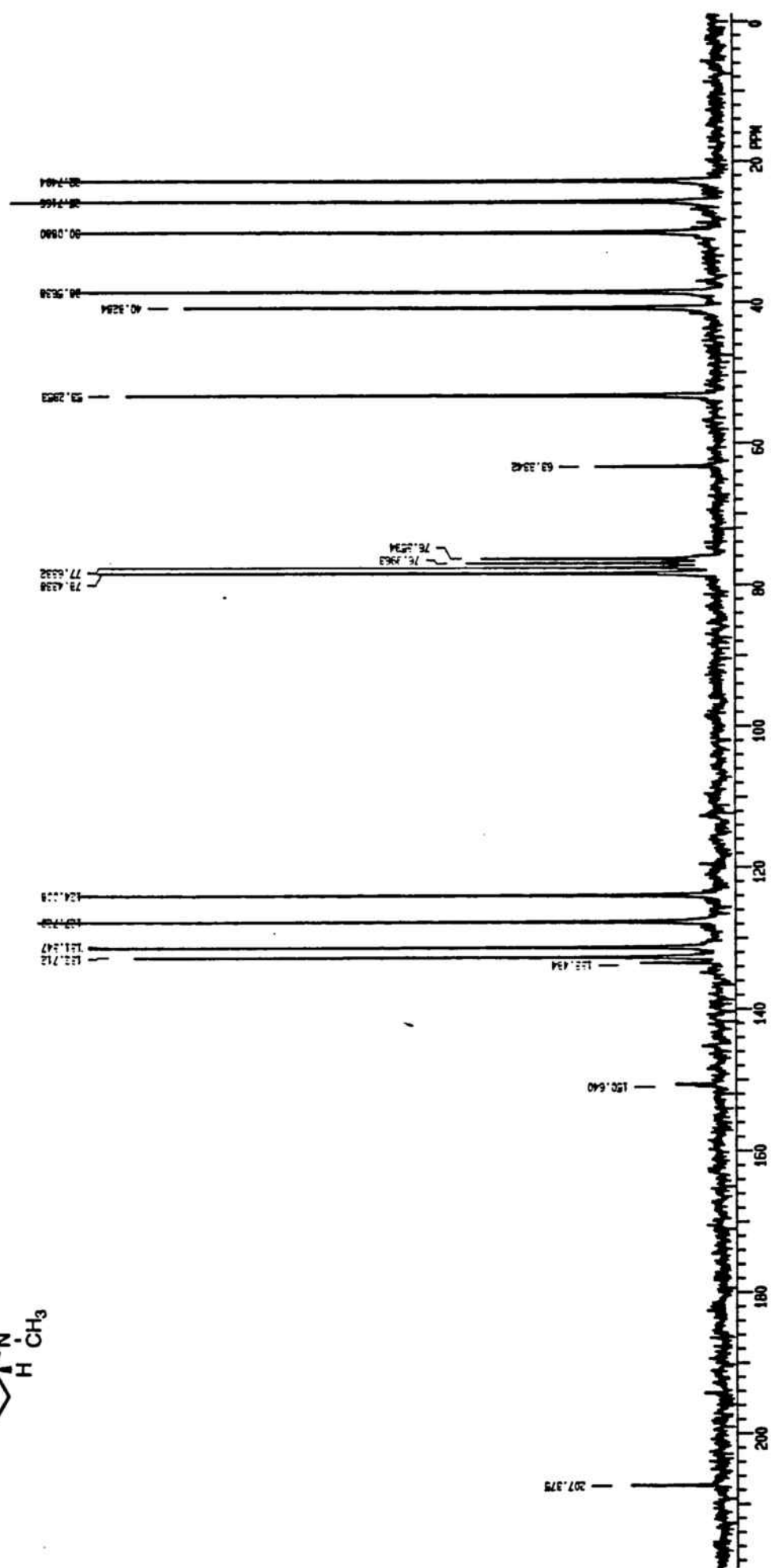
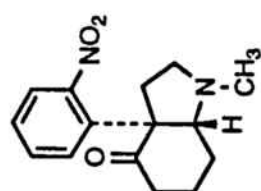


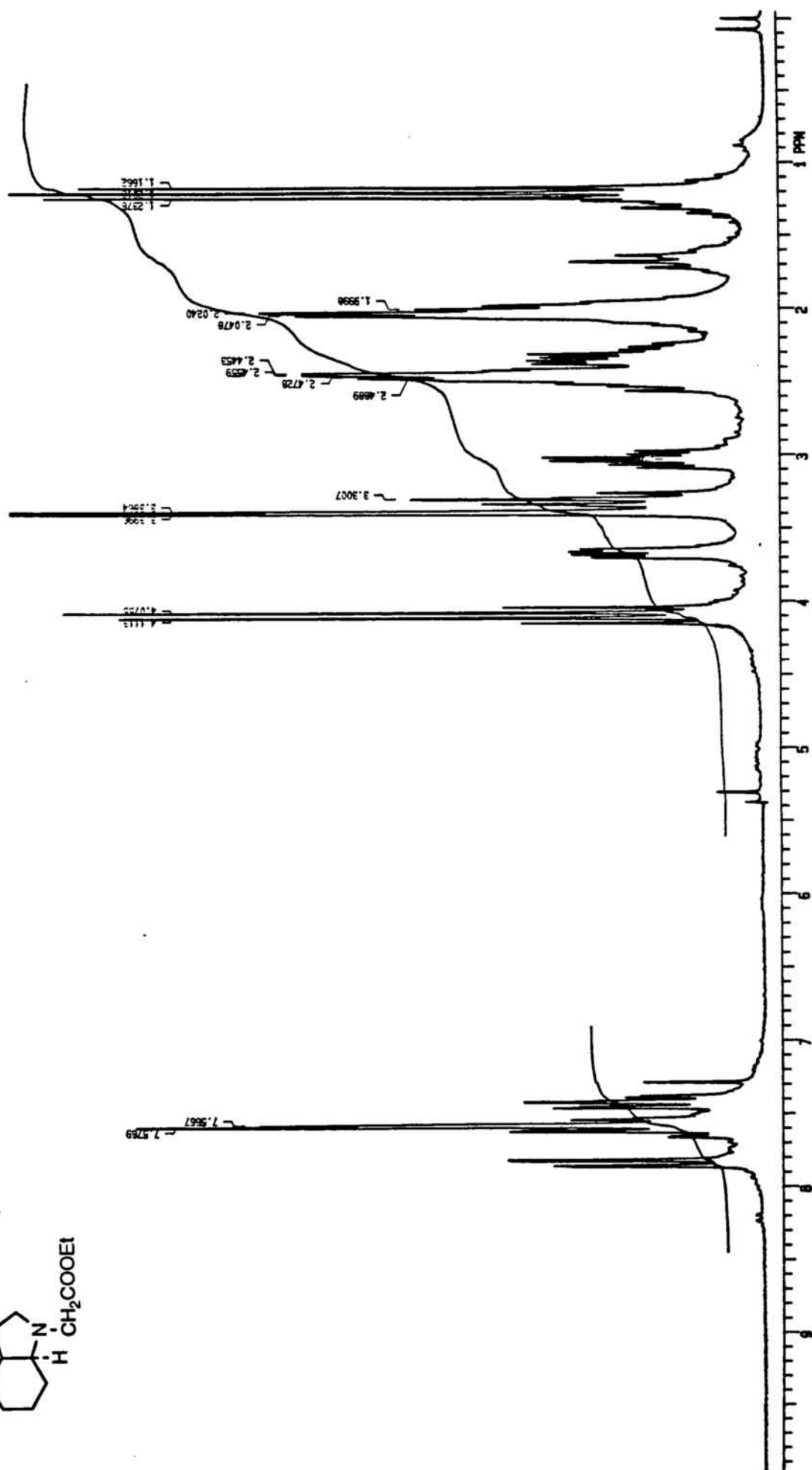
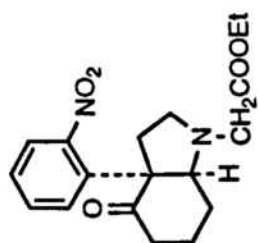


*cis*-N-Methyl-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (4a)



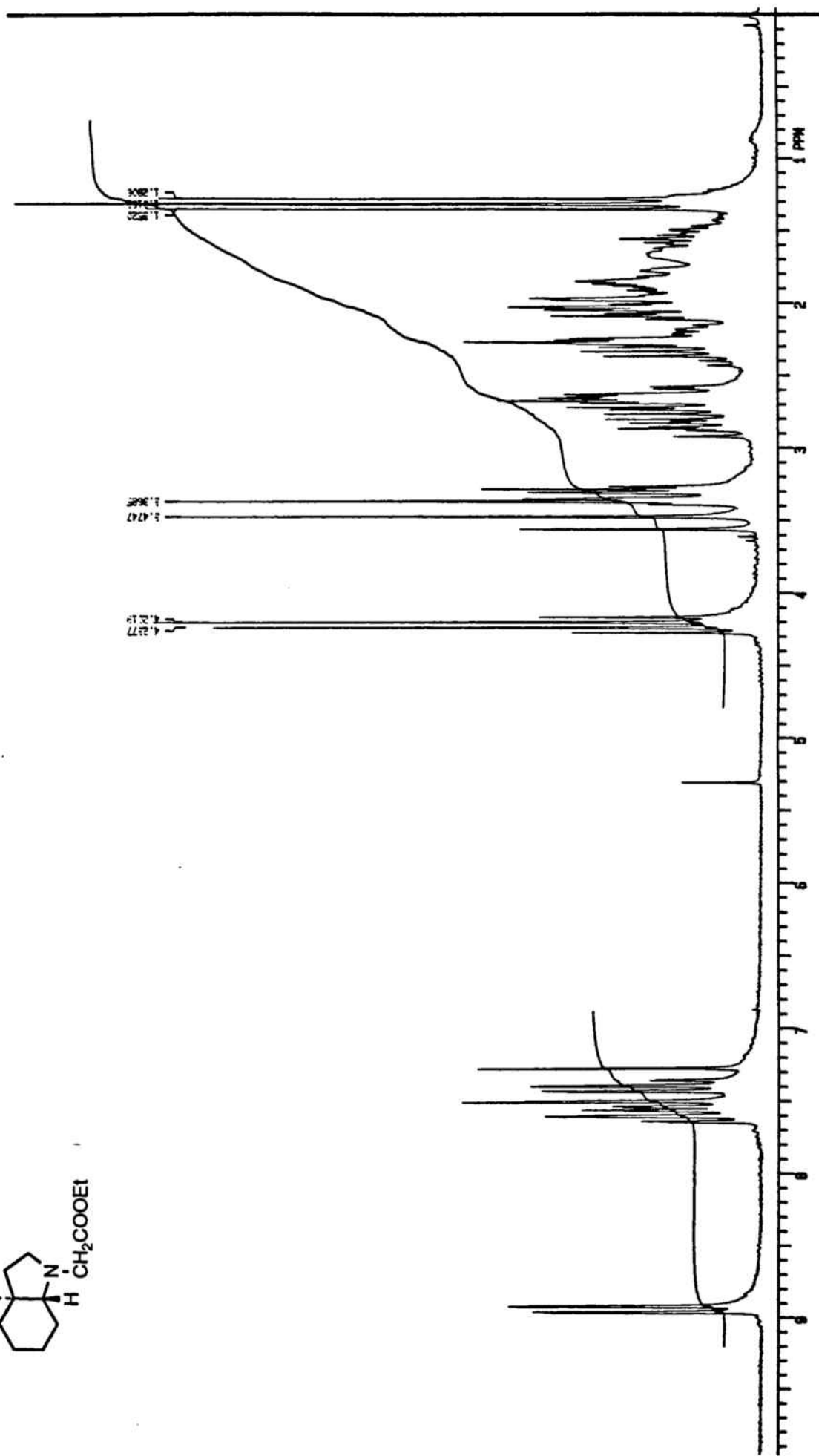
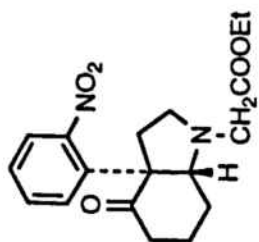
*trans*-*N*-Methyl-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (4b)

*trans*-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)oktahidroindol-4-ona (4b)

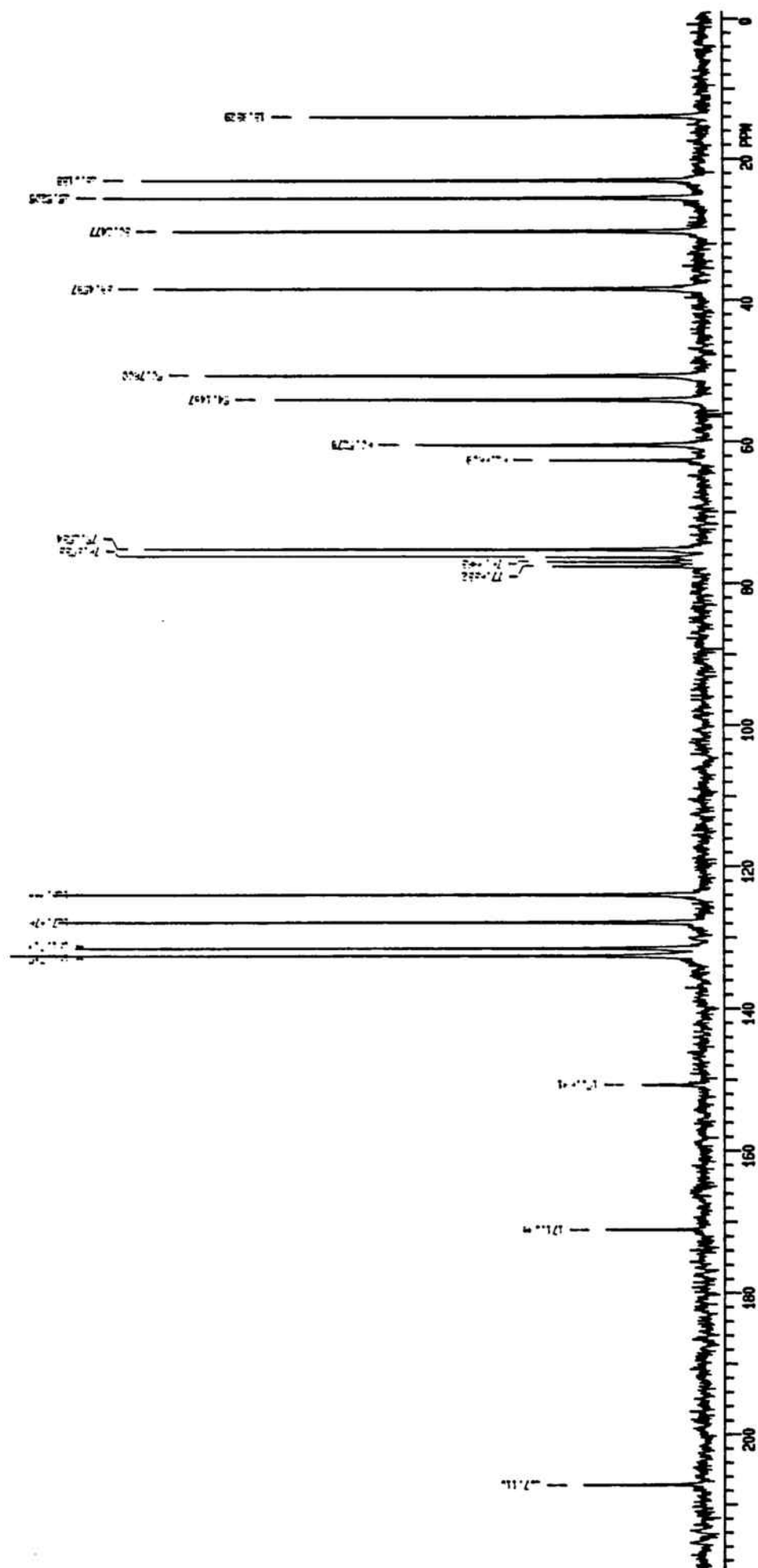
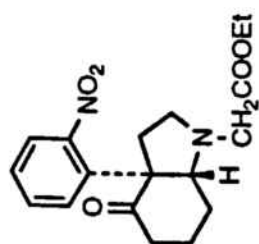


*cis*-3a-(*o*-Nitrophenyl)-4-oxooctahydroindol-1-acetato de etilo (27a)



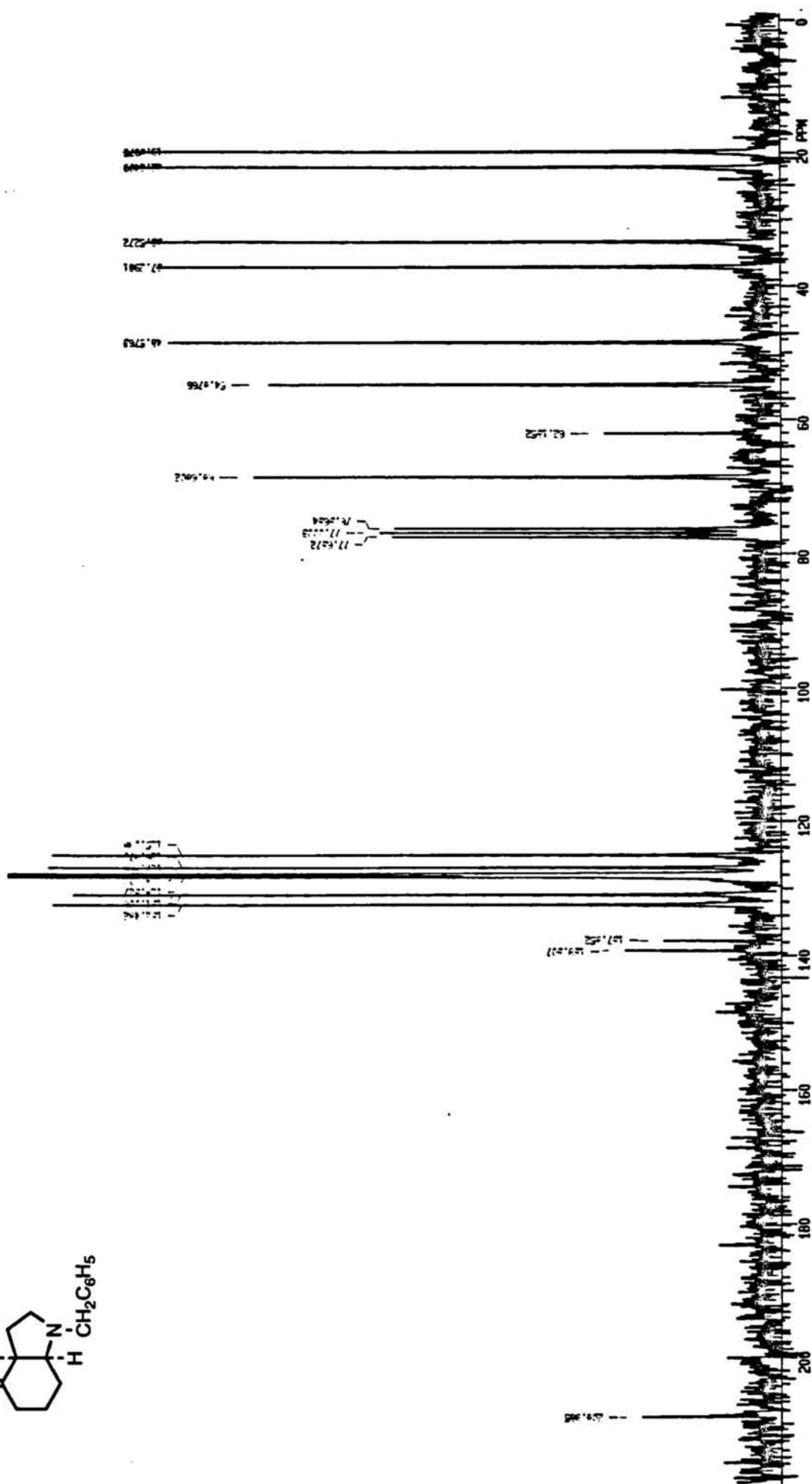
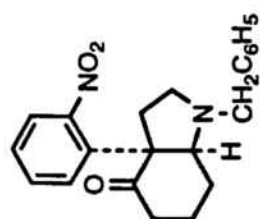


*trans*-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-acetato de etilo (27b)

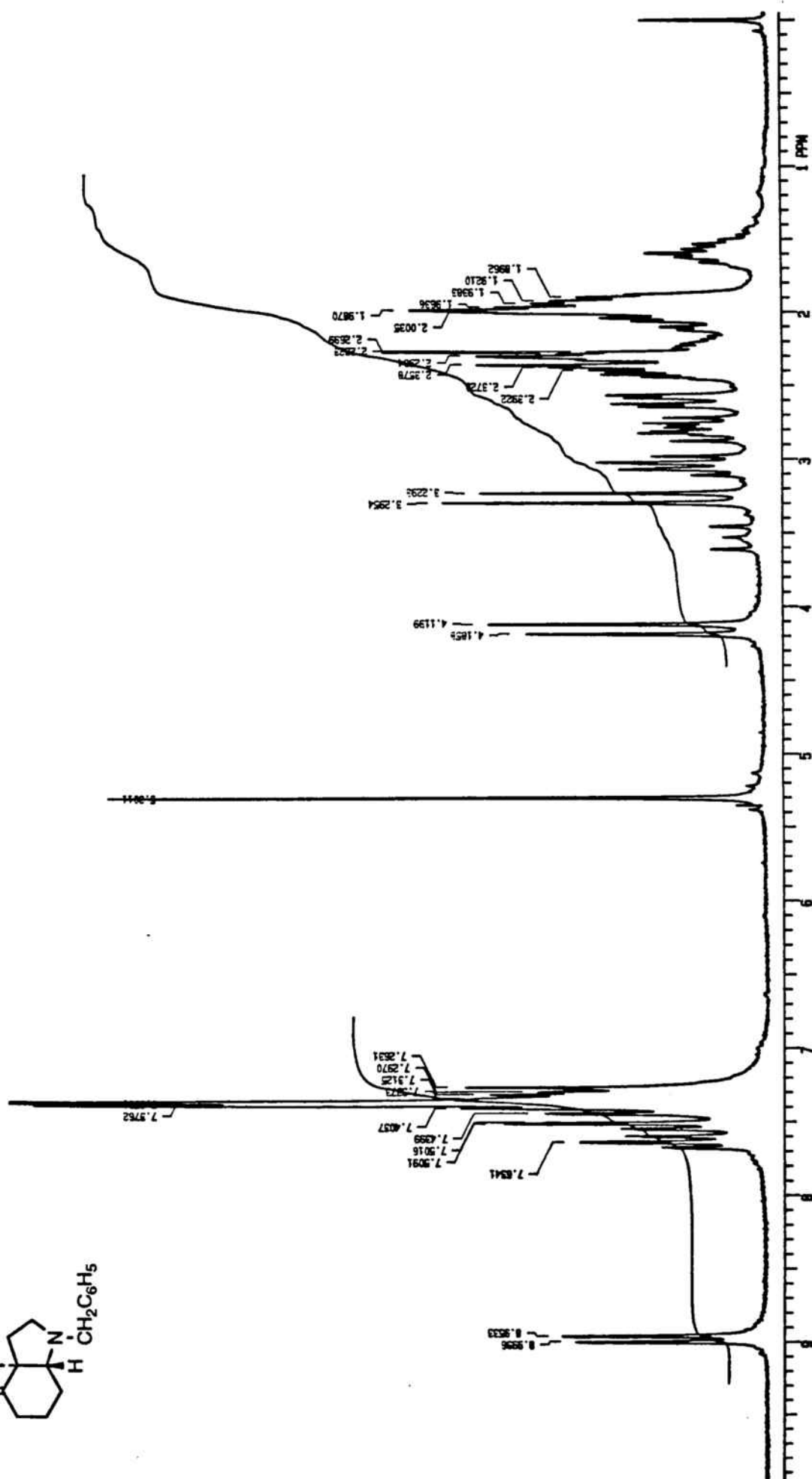
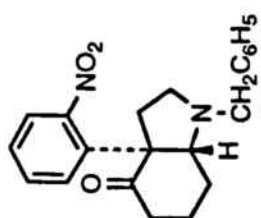
*trans*-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-1-acetato de etilo (27b)

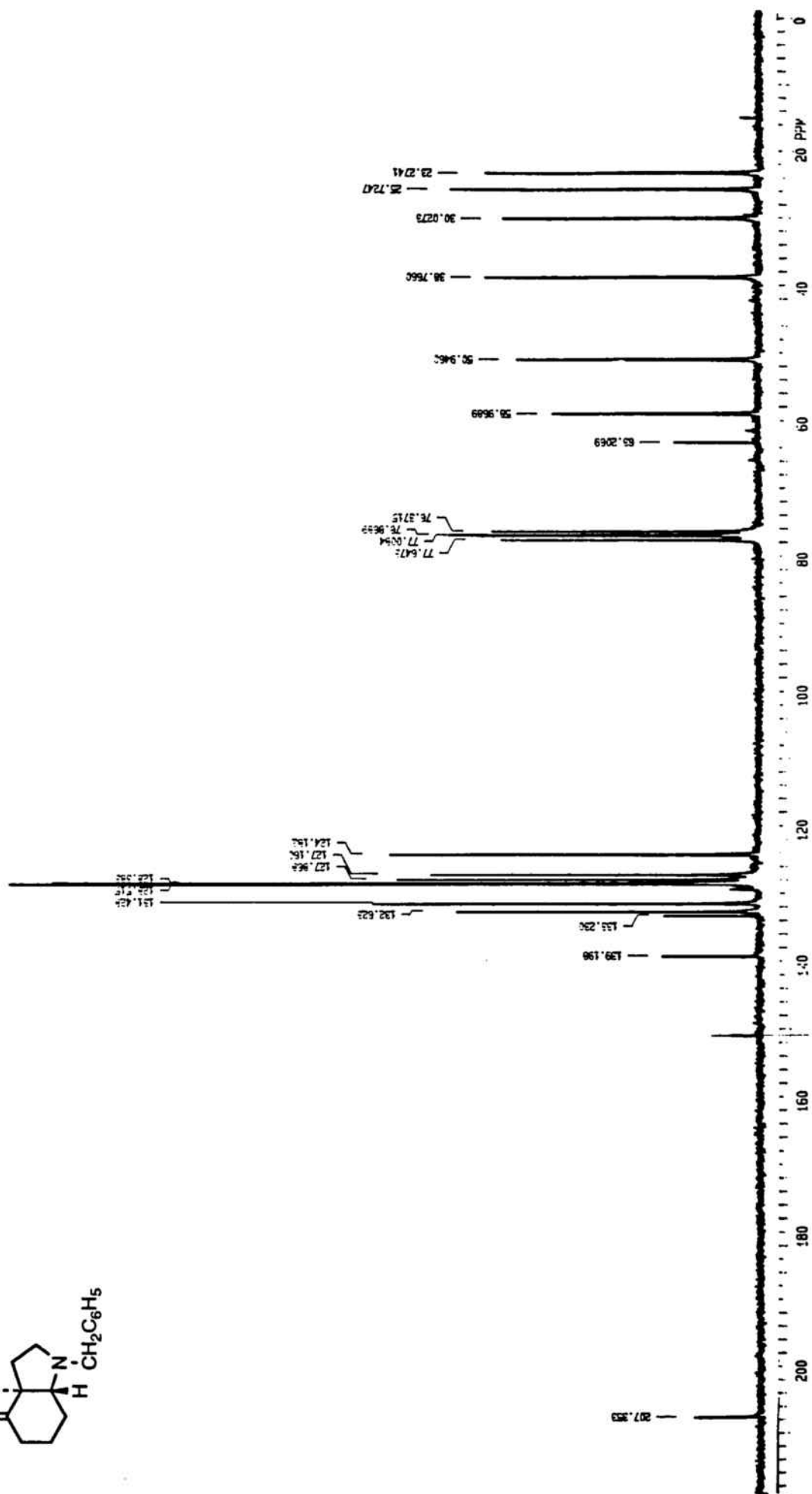
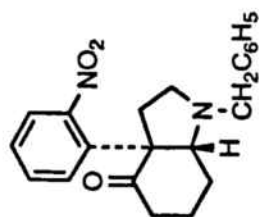




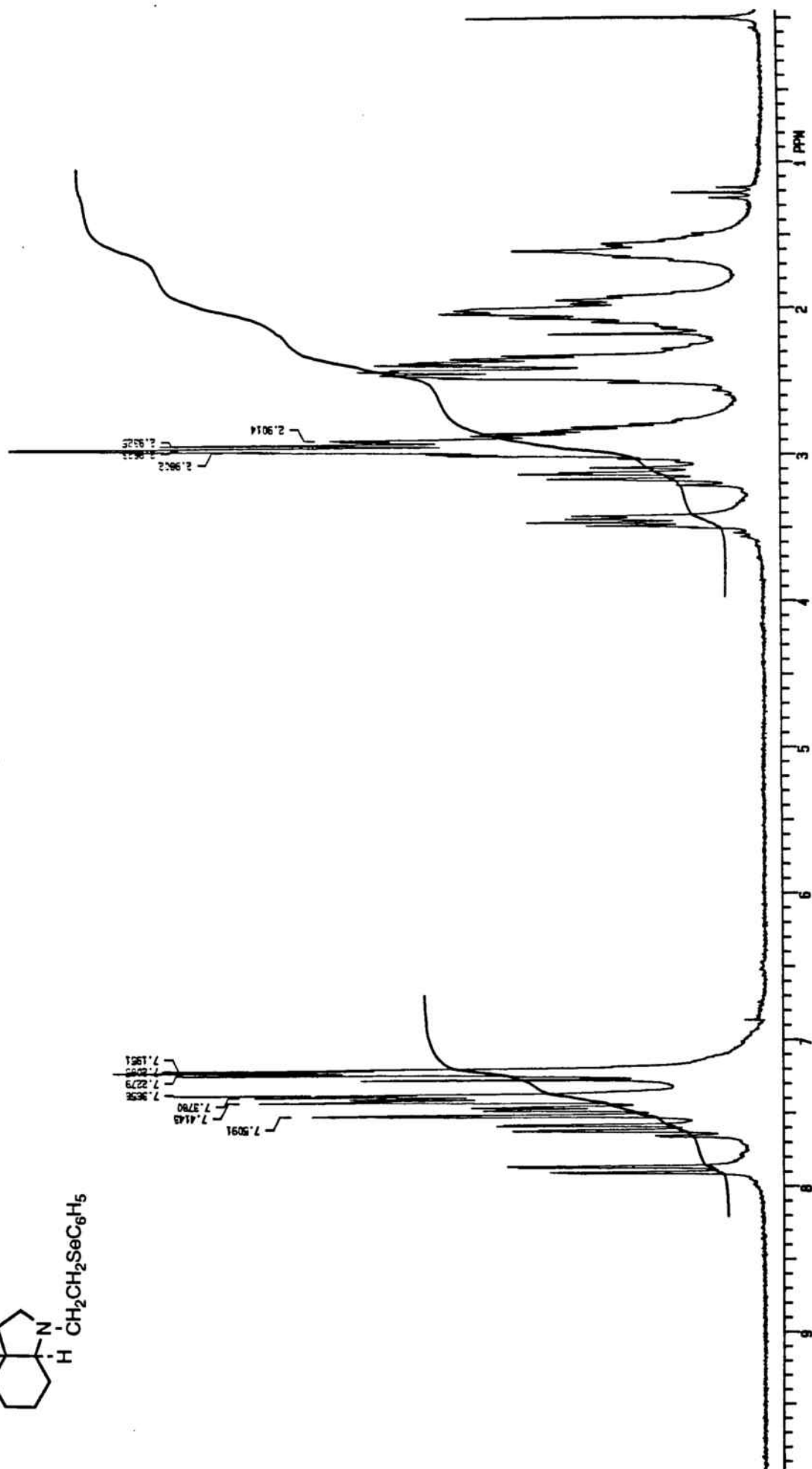
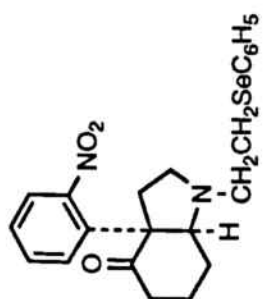


*cis*-N-Bencil-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (28a)

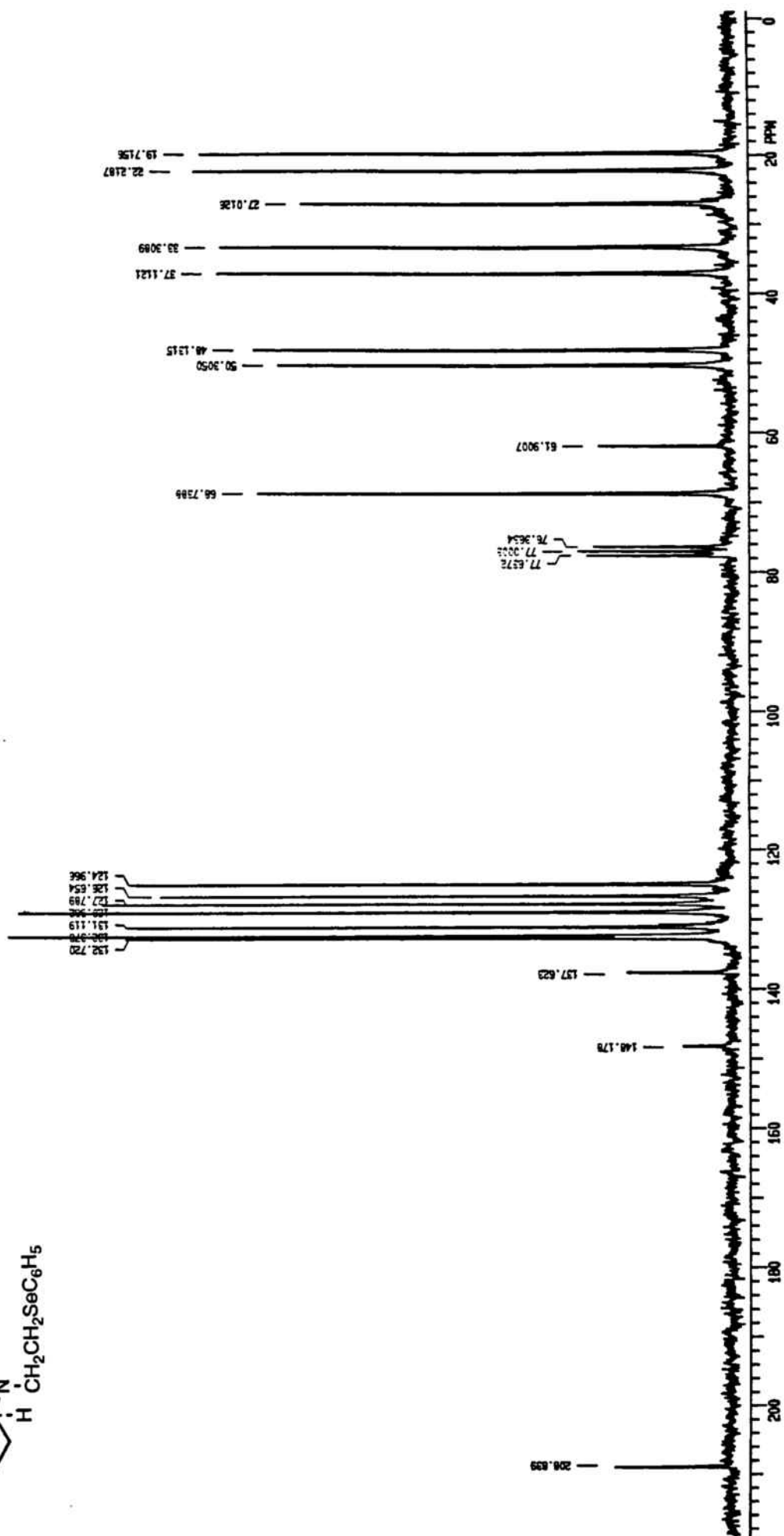
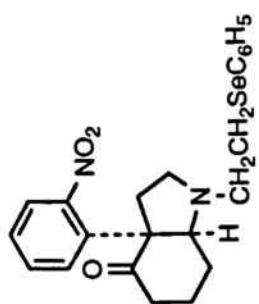




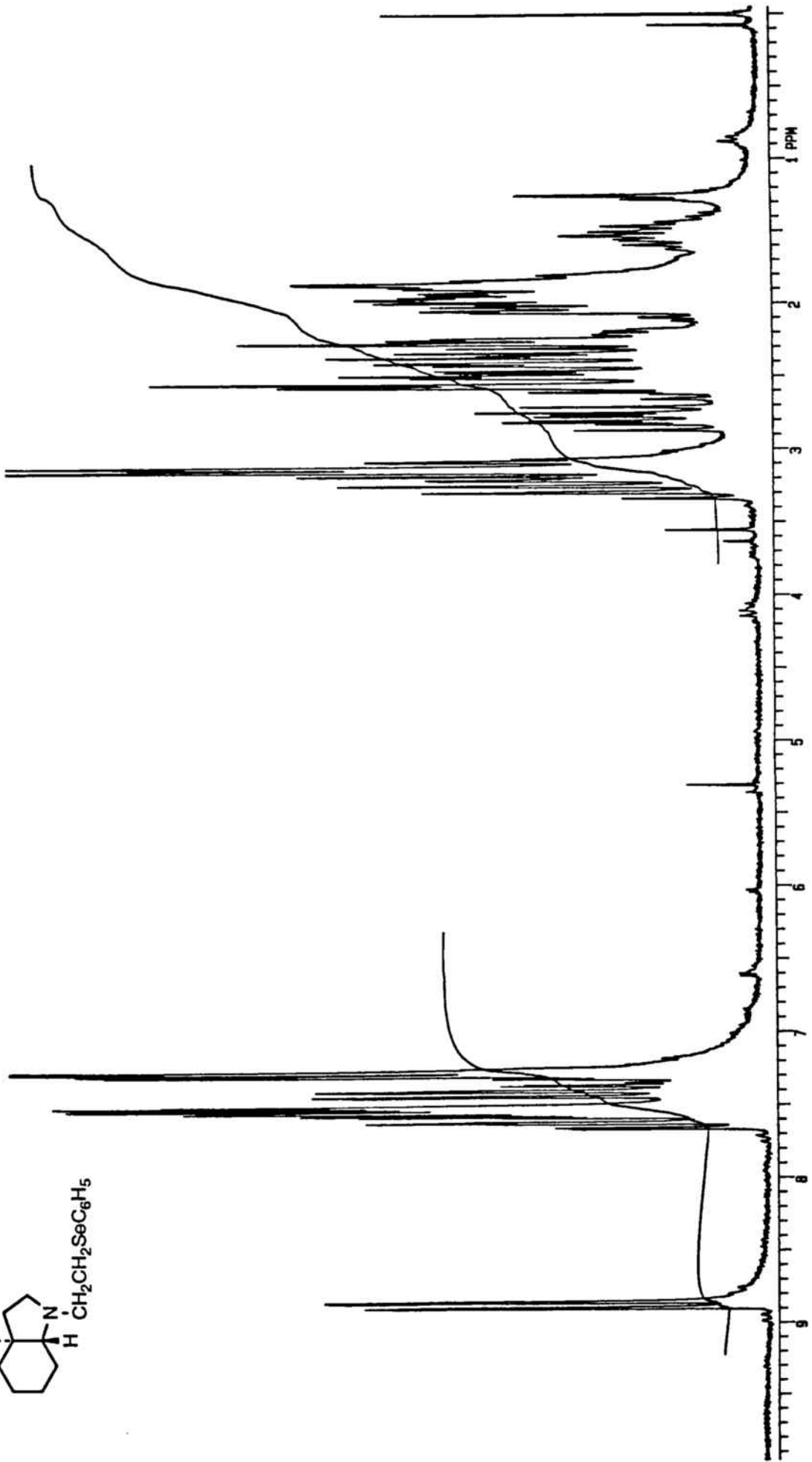
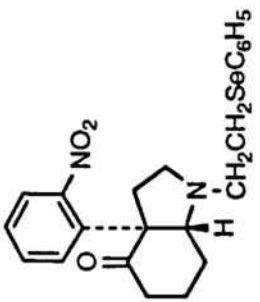
*trans*-N-Bencil-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-ona (28b)



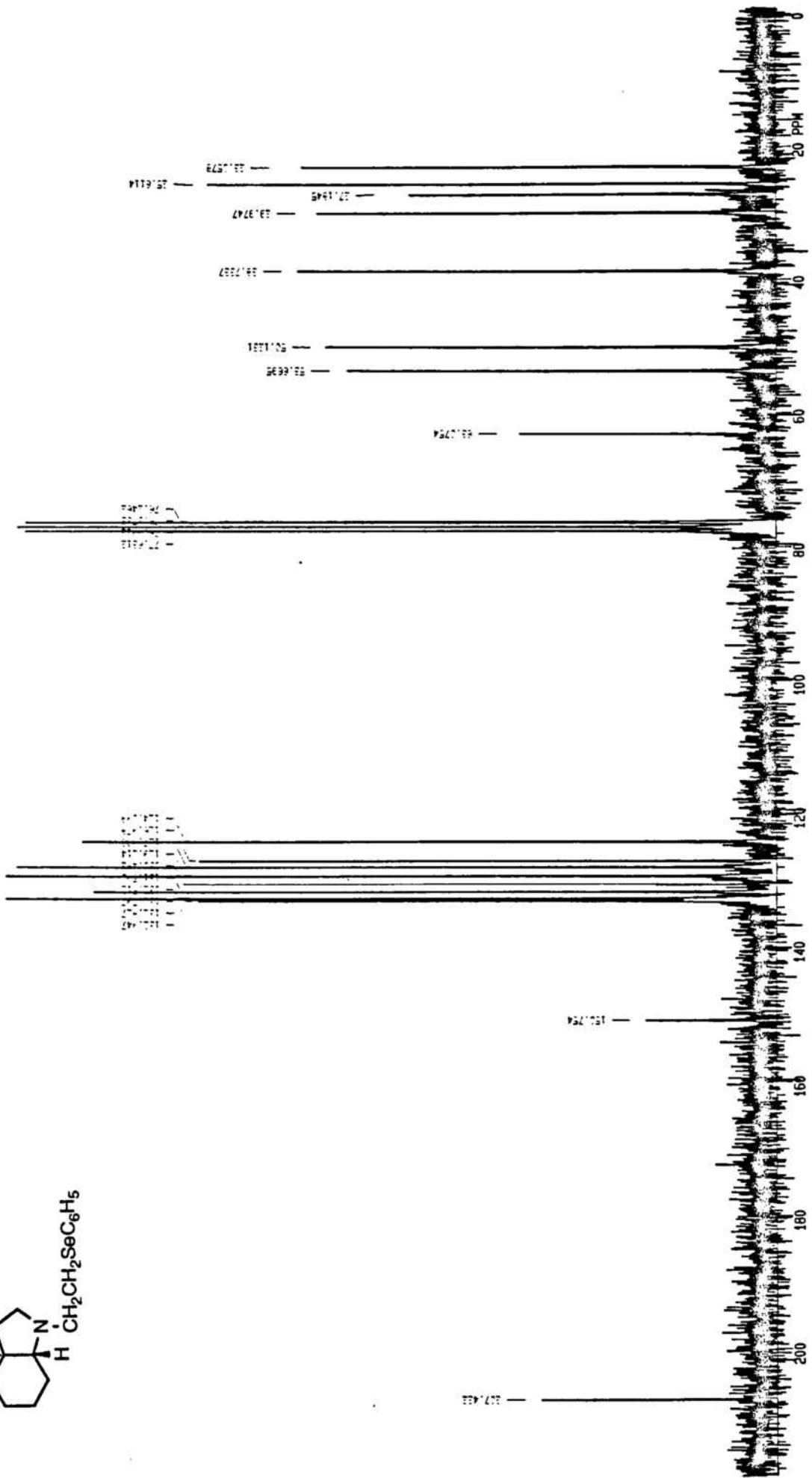
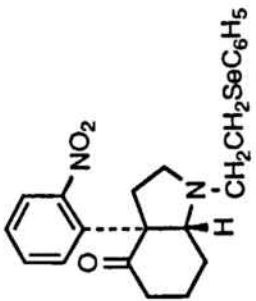
*cis-N*-(2-Fenilseleneniletli)-3a-(*o*-nitrofenil)oktahidroindol-4-ona (29a)



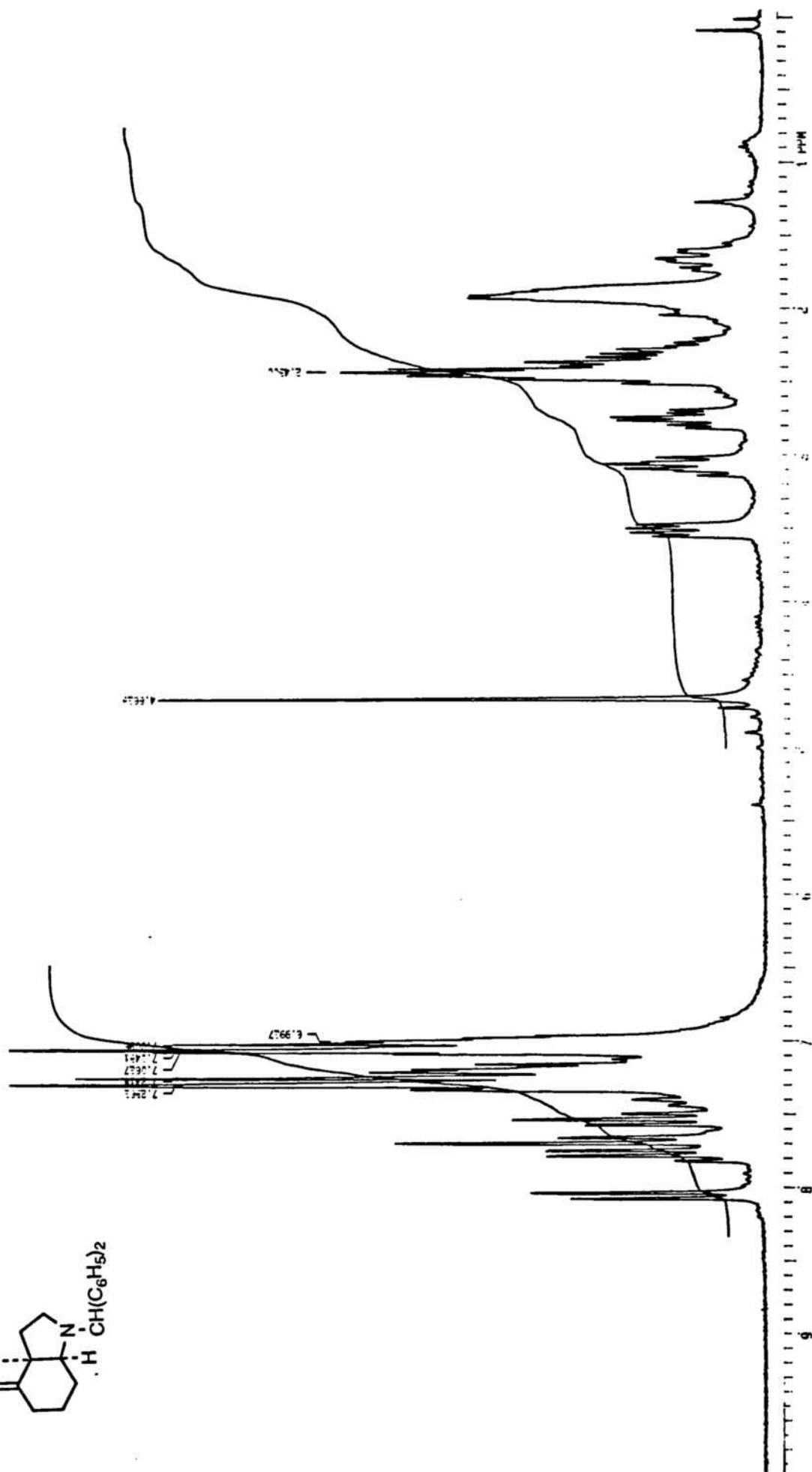
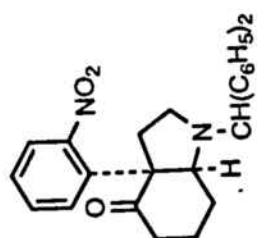
*cis*-N-(2-Fenilselenenilettil)-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (29a)



*trans-N*-(2-Fenilseleneniletil)-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (29b)

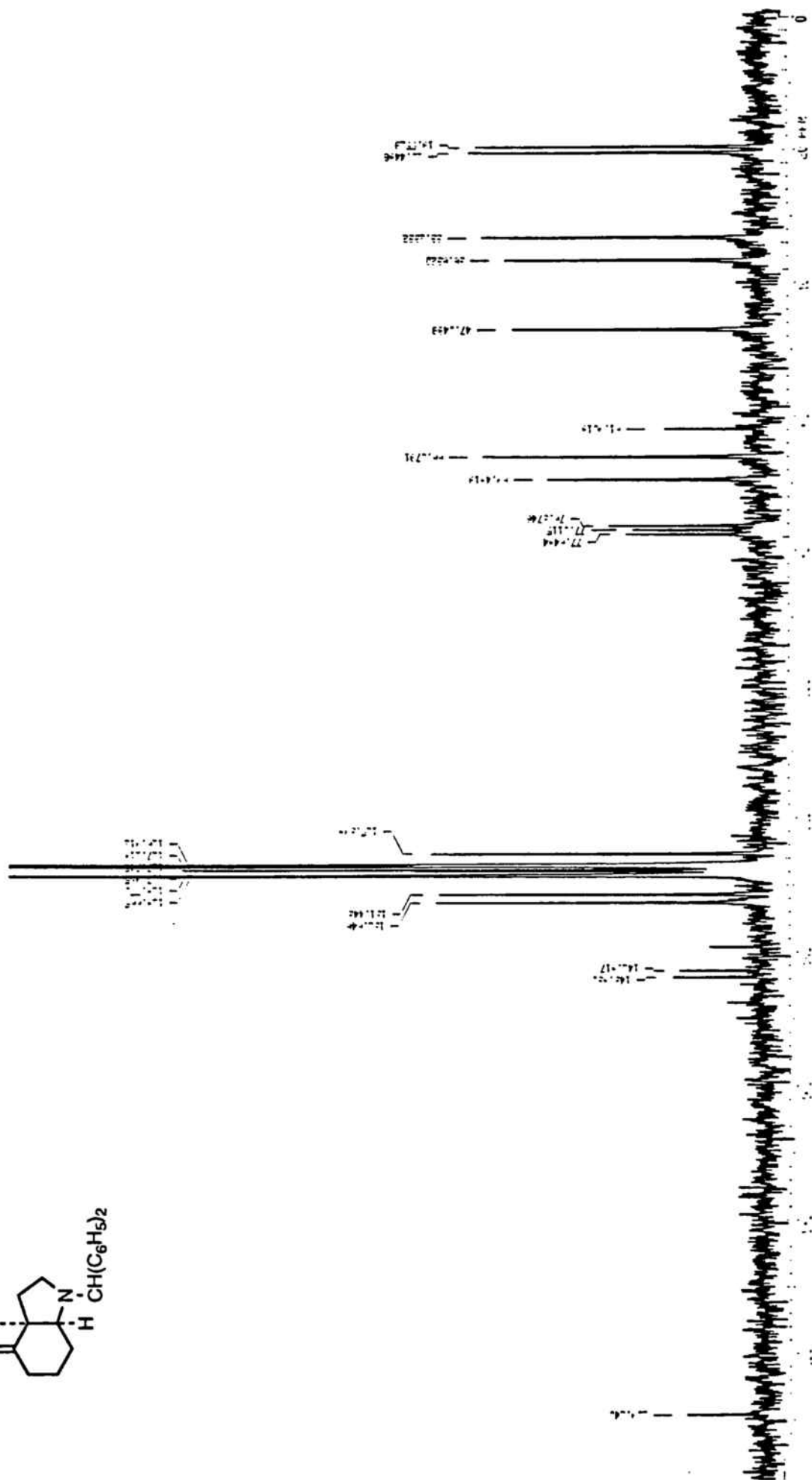
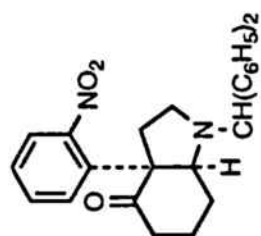


*trans*-*N*-(2-Fenilseleneniletii)-3a-(*o*-nitrofeni)oktahidroindol-4-ona (29b)

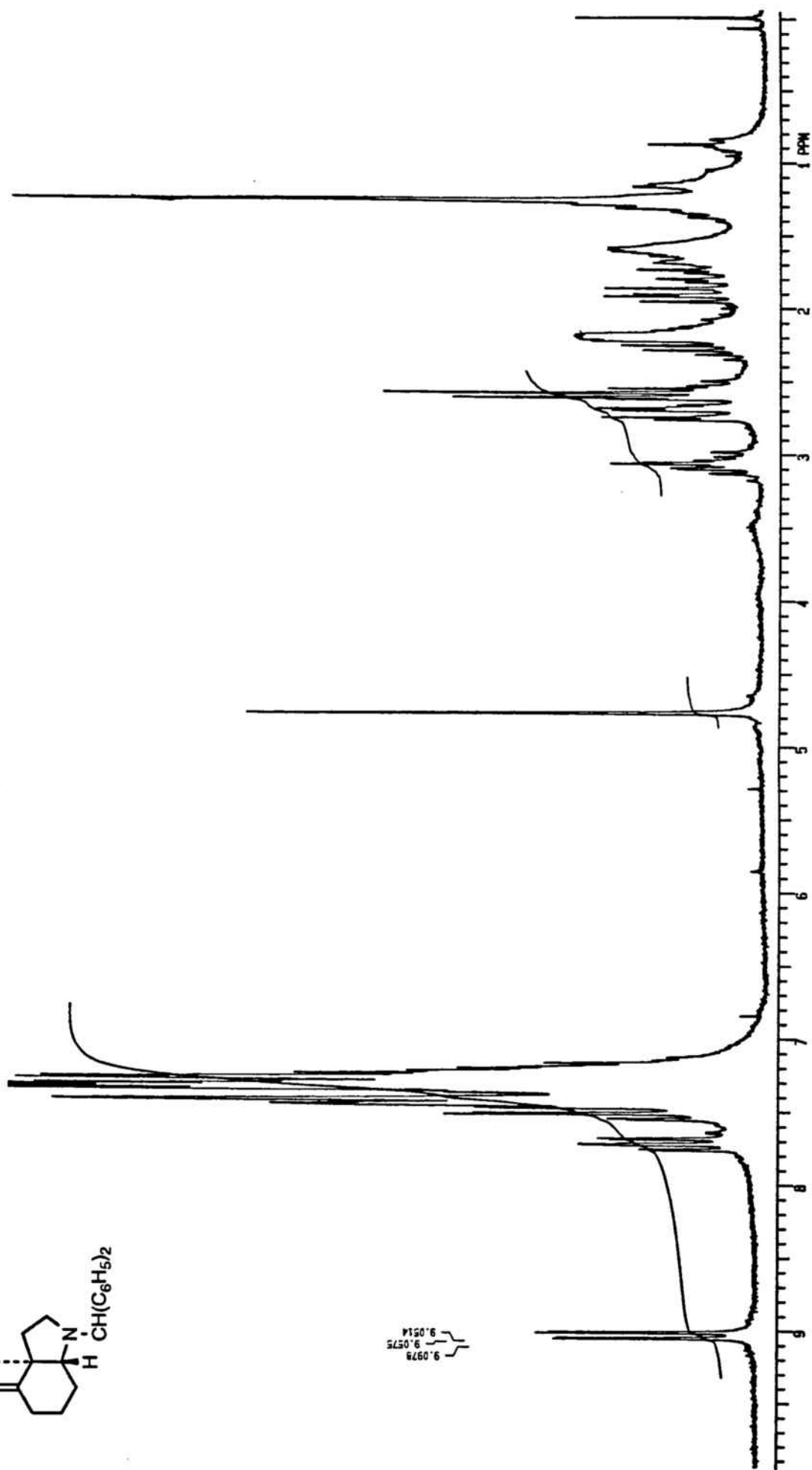
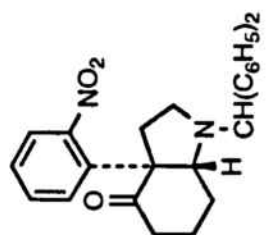


*cis-N*-Bencidril-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (30a)

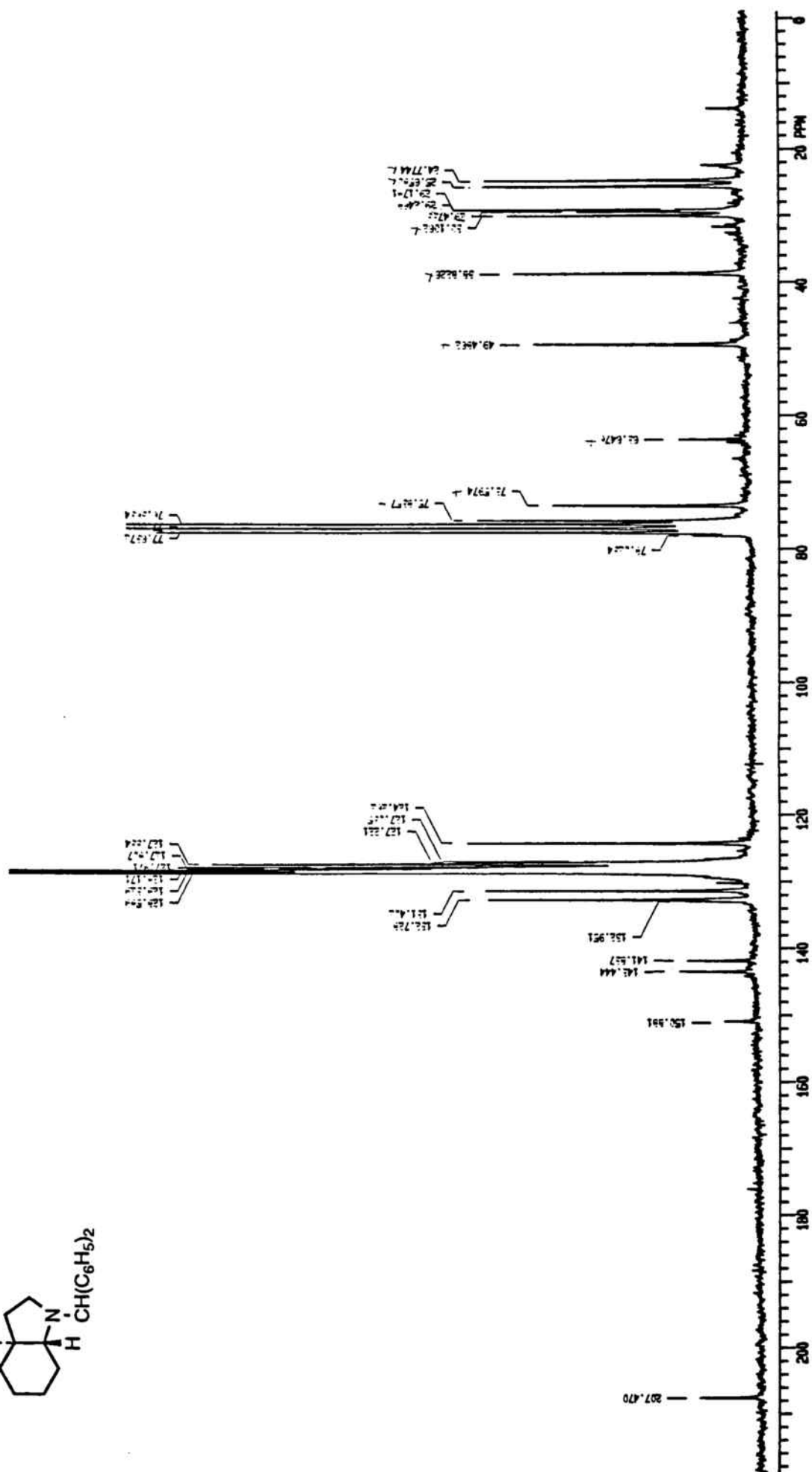
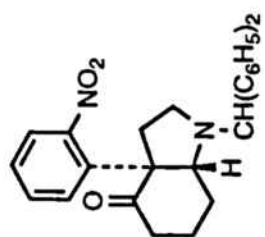


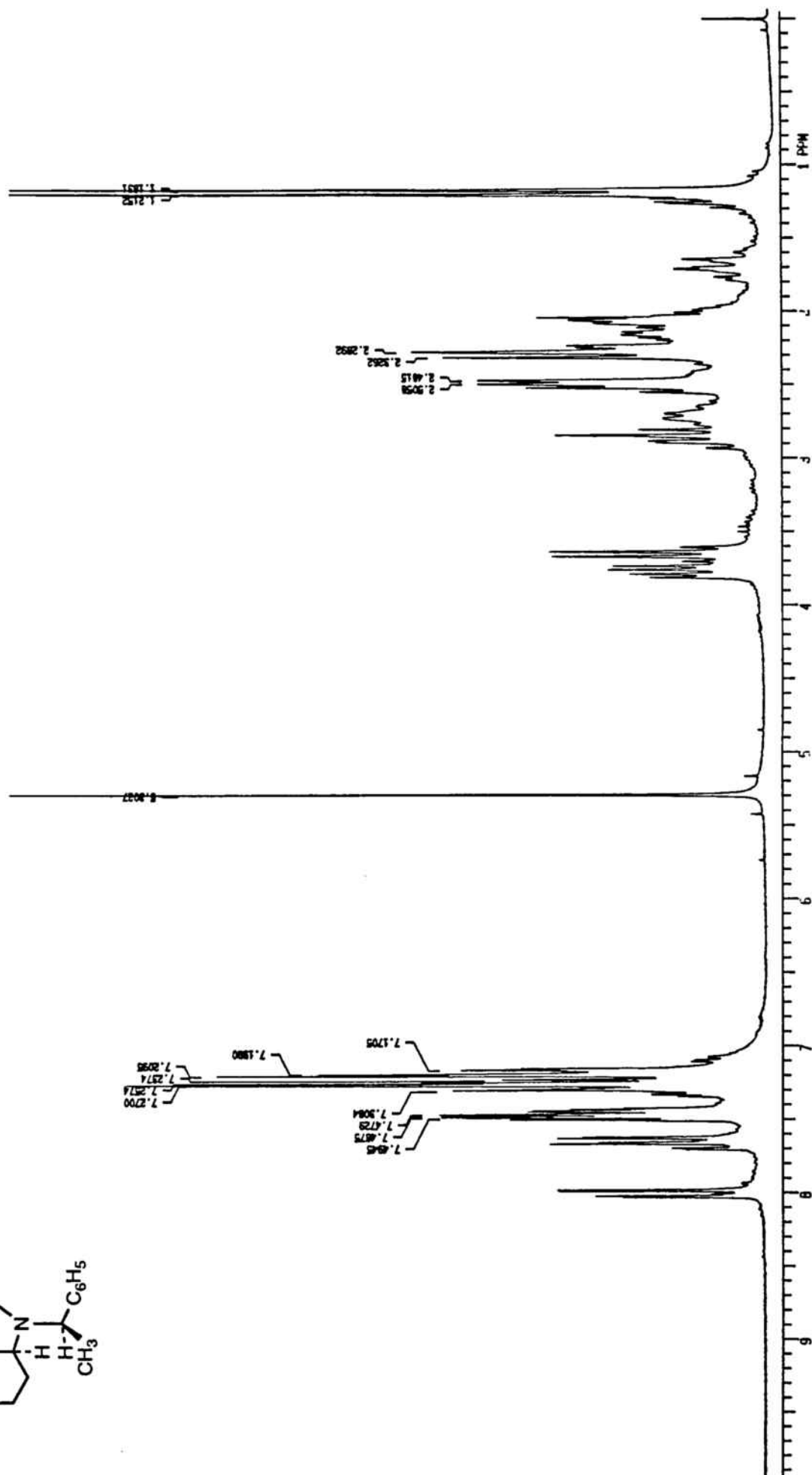
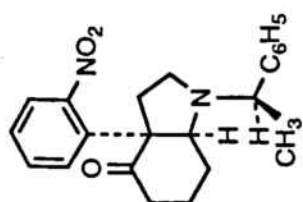


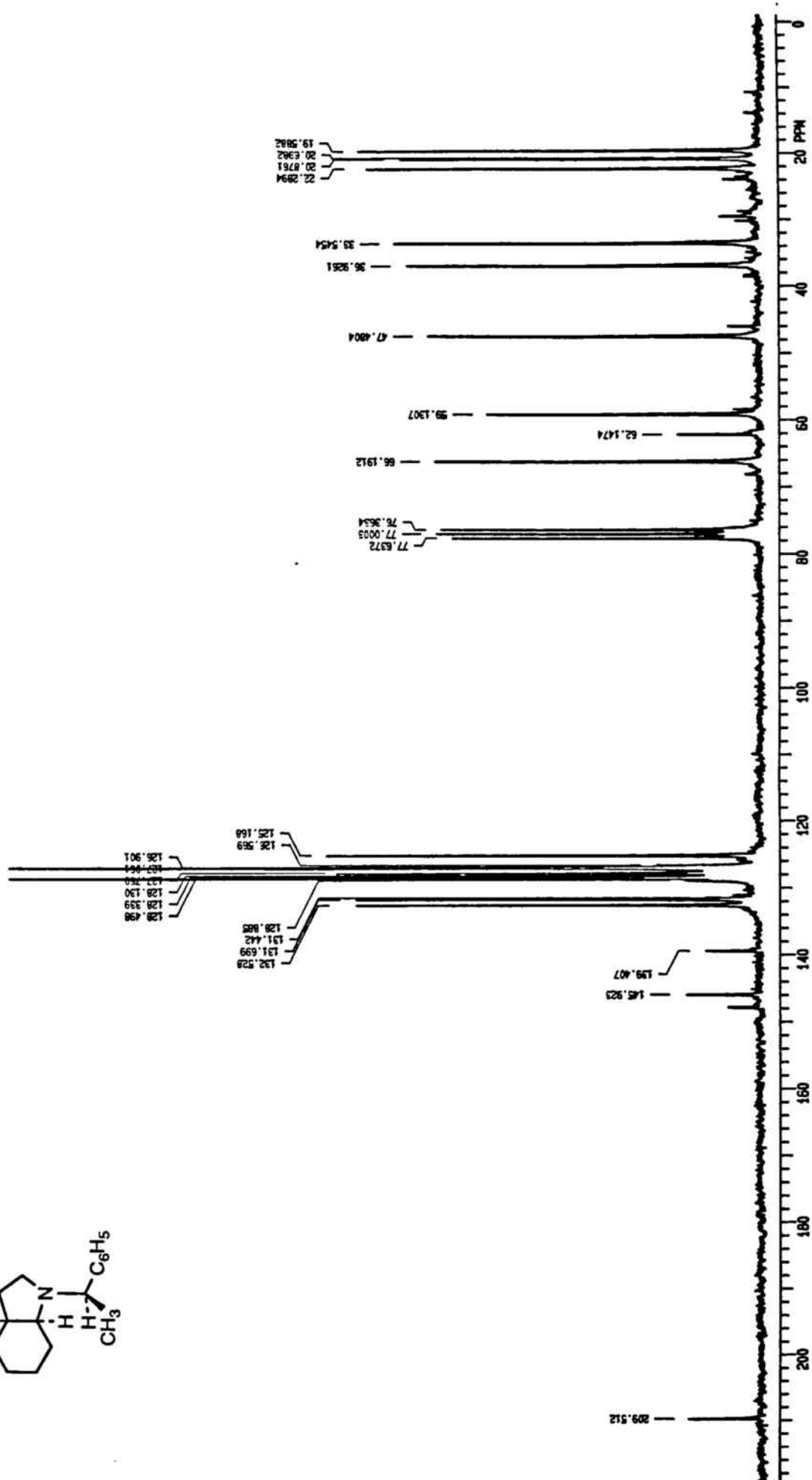
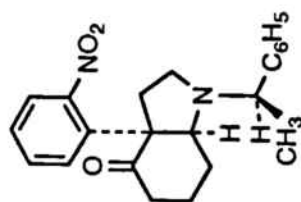
*cis-N-Bencidril-3a-(o-nitrophenyl)octahydroindol-4-ona (30a)*



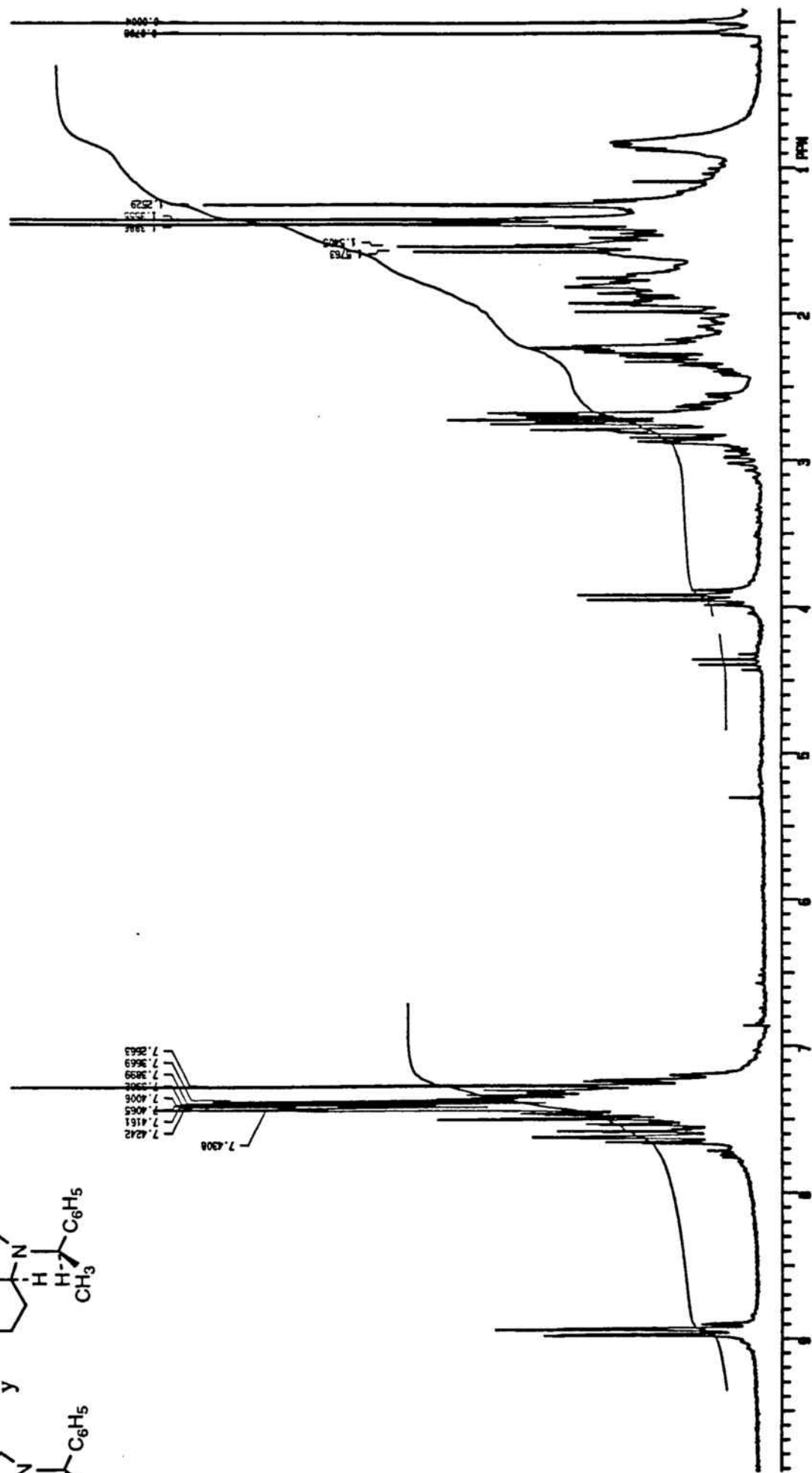
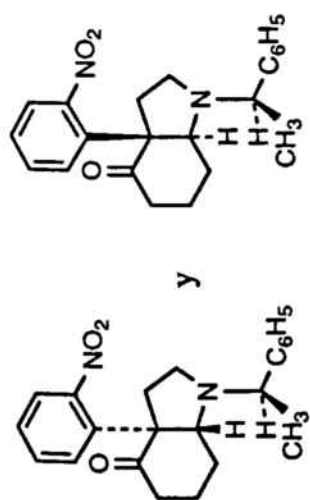
*trans-N-Bencidril-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (30b)*

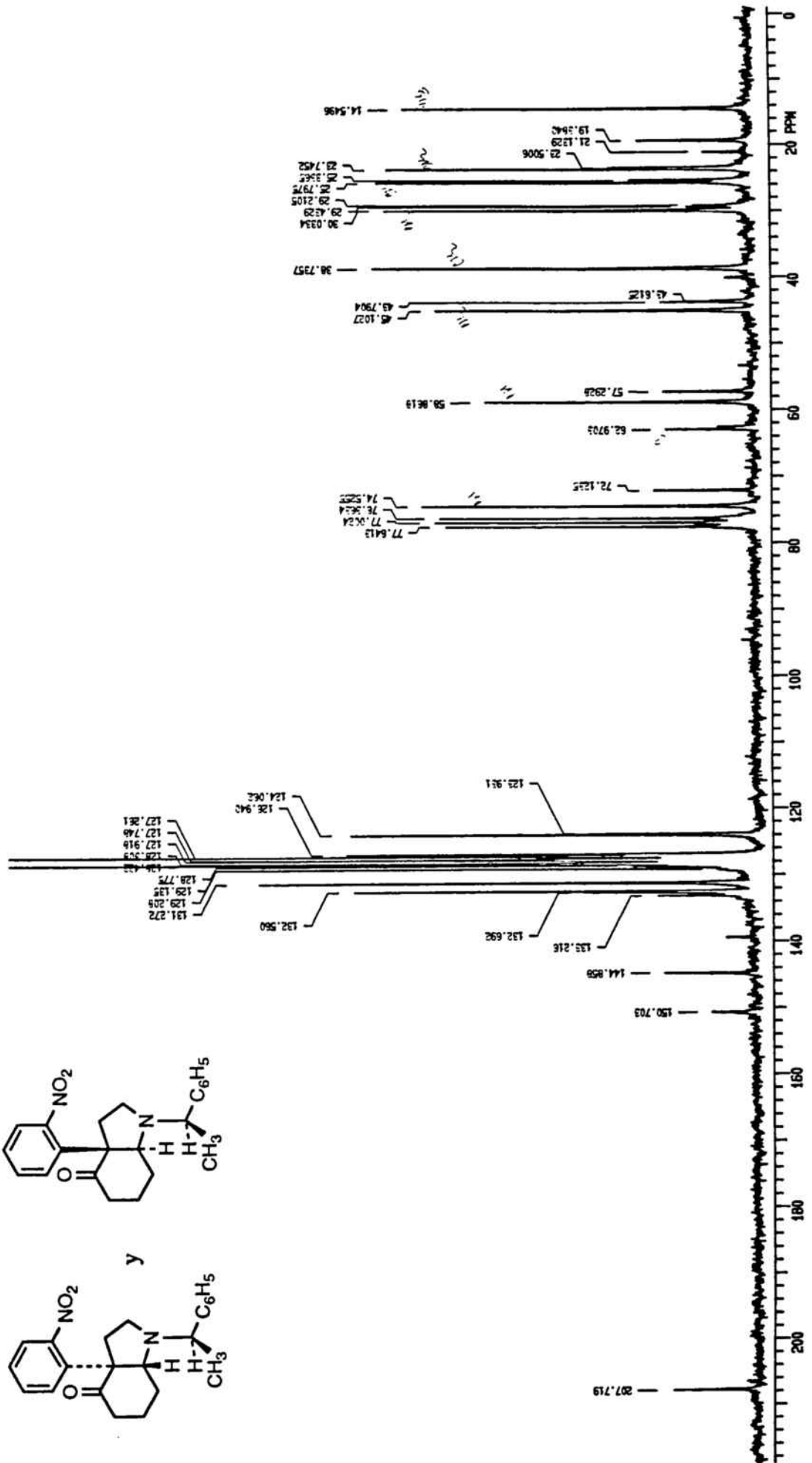


(3*aR*\*,7*aS*\*)-*N*-[(*αR*)-Metilbencil]-3*a*-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (31*a*)

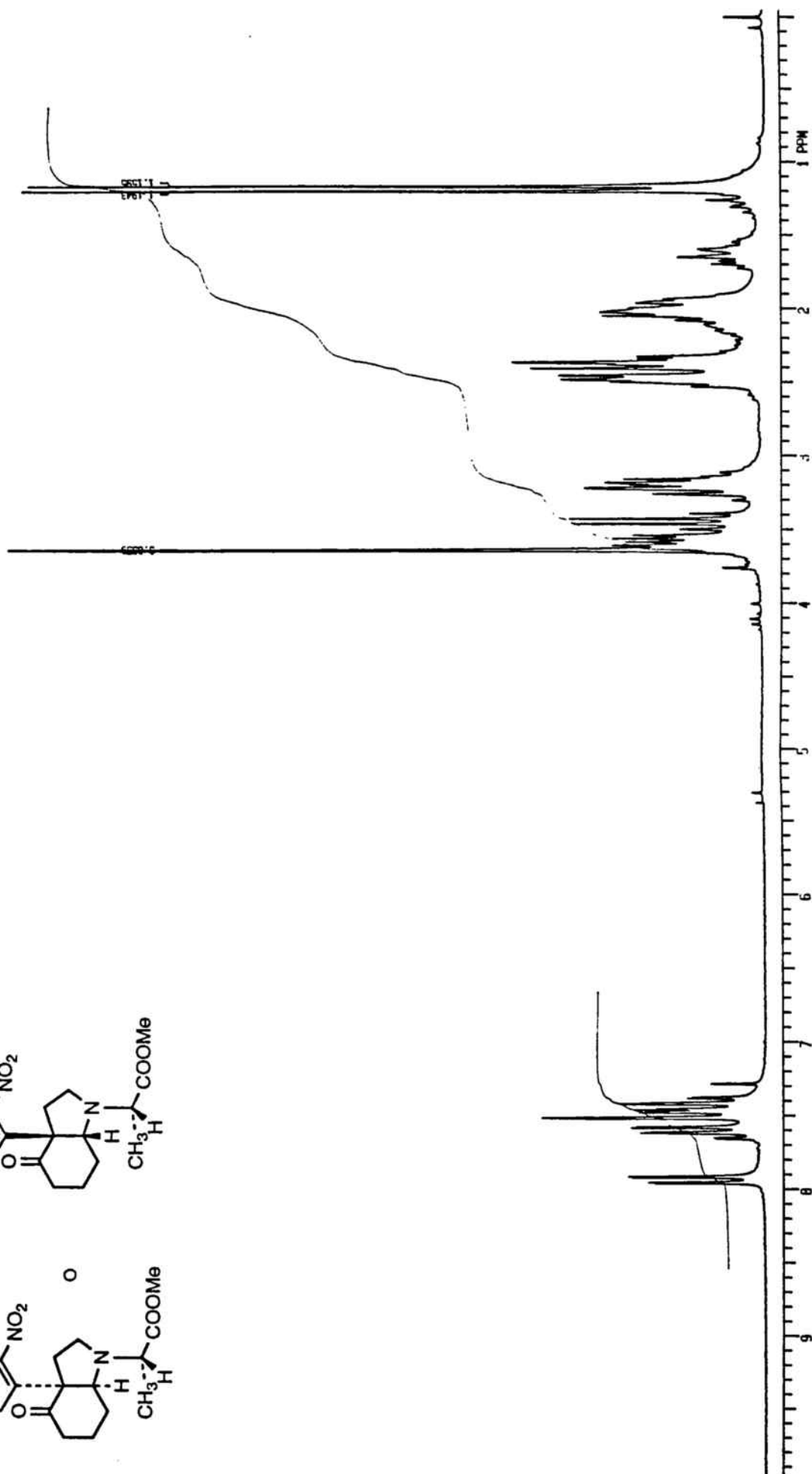
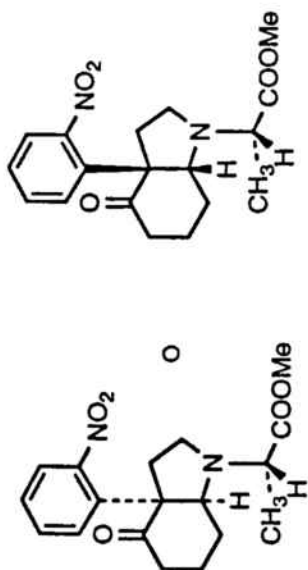


(3aR\*,7aS\*)-N-[(αR)-Methylbenzil]-3a-(o-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (31a)



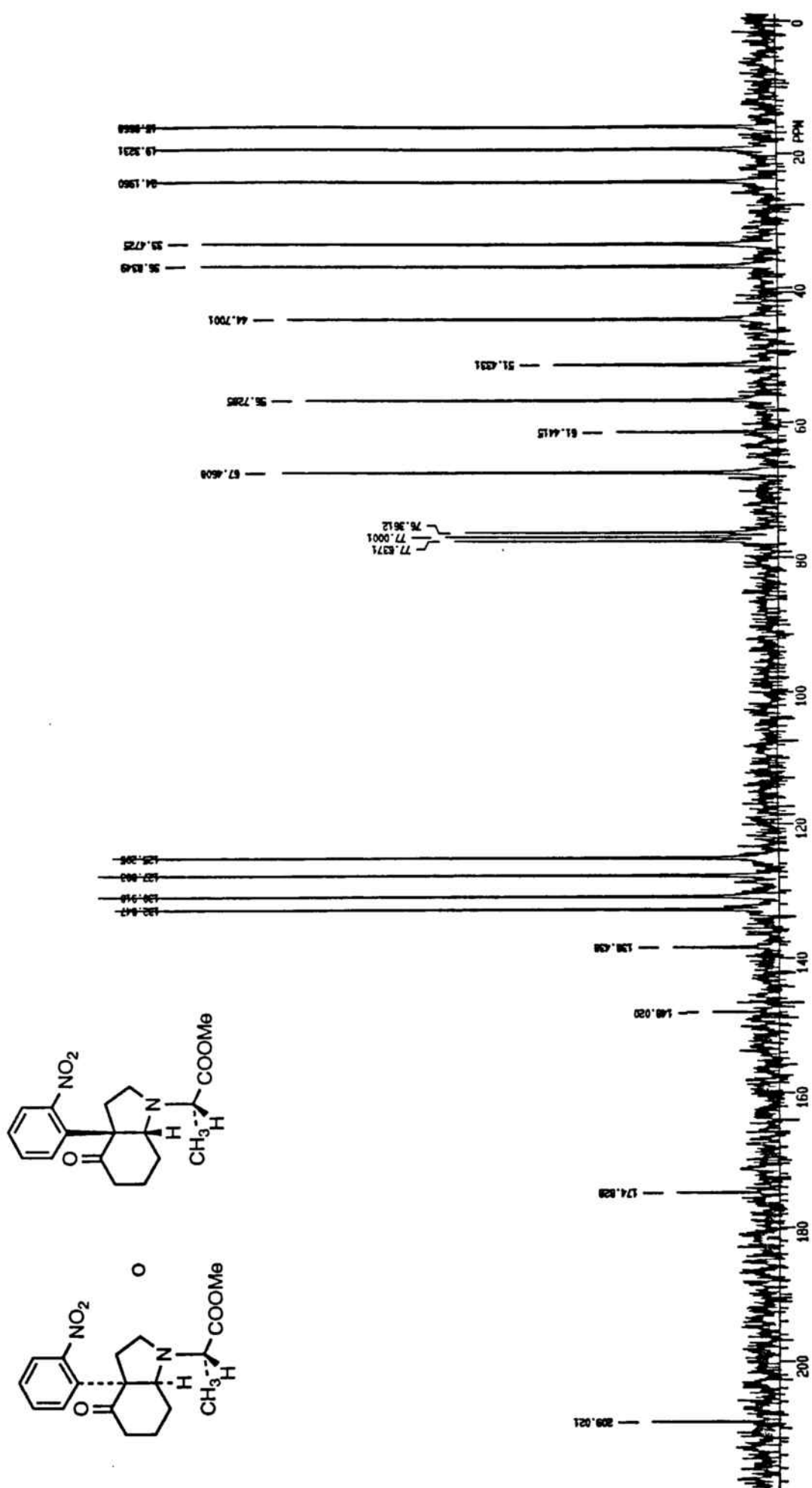


Octahydroindoles 31b y 31b'

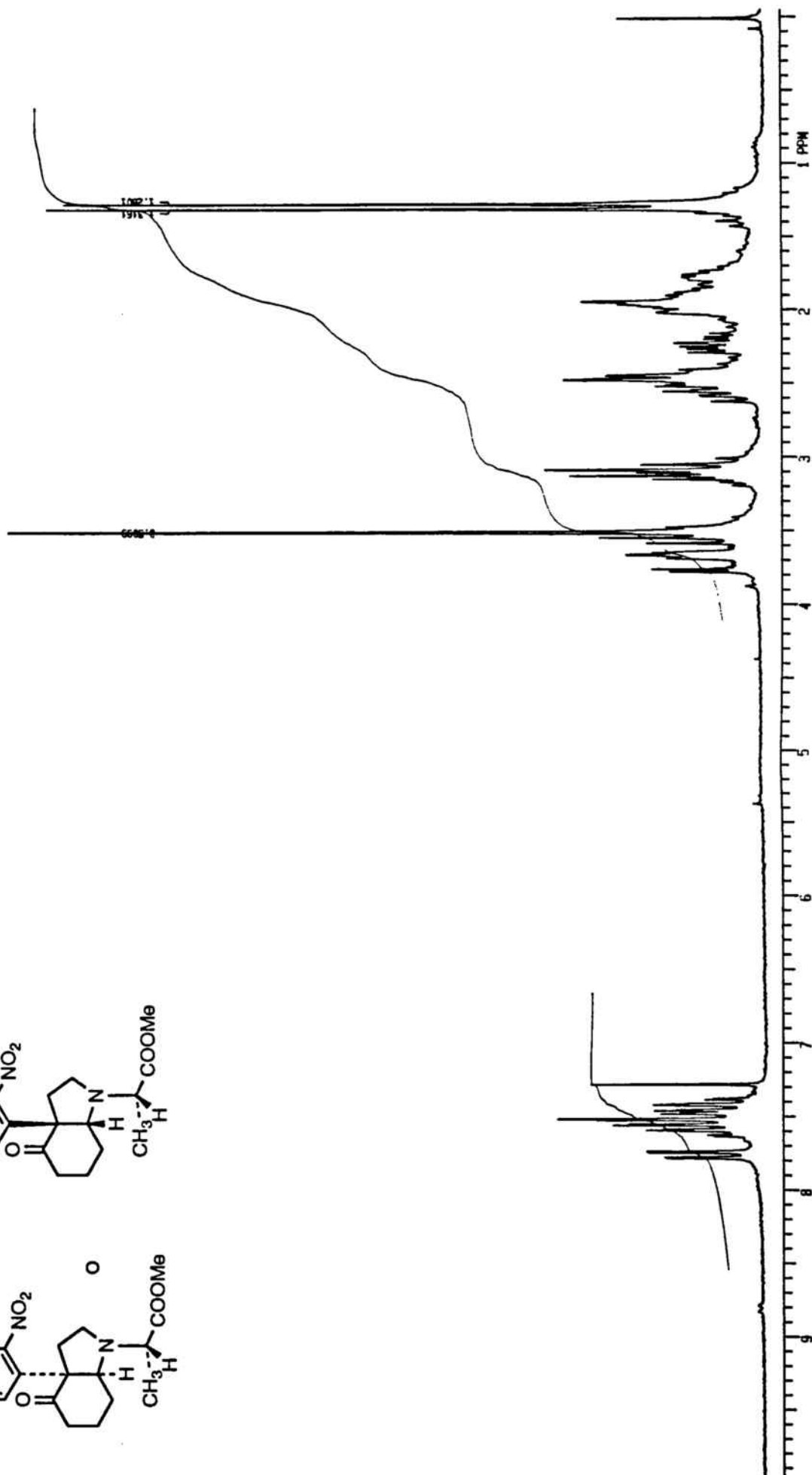
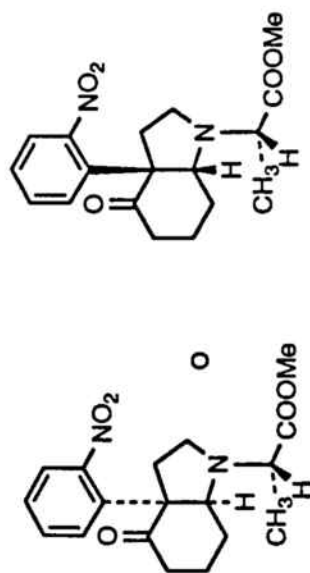


(2S)-2-[(3aR\*,7aS\*)-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-il]propionato de metilo (32a). Isómero mayoritario

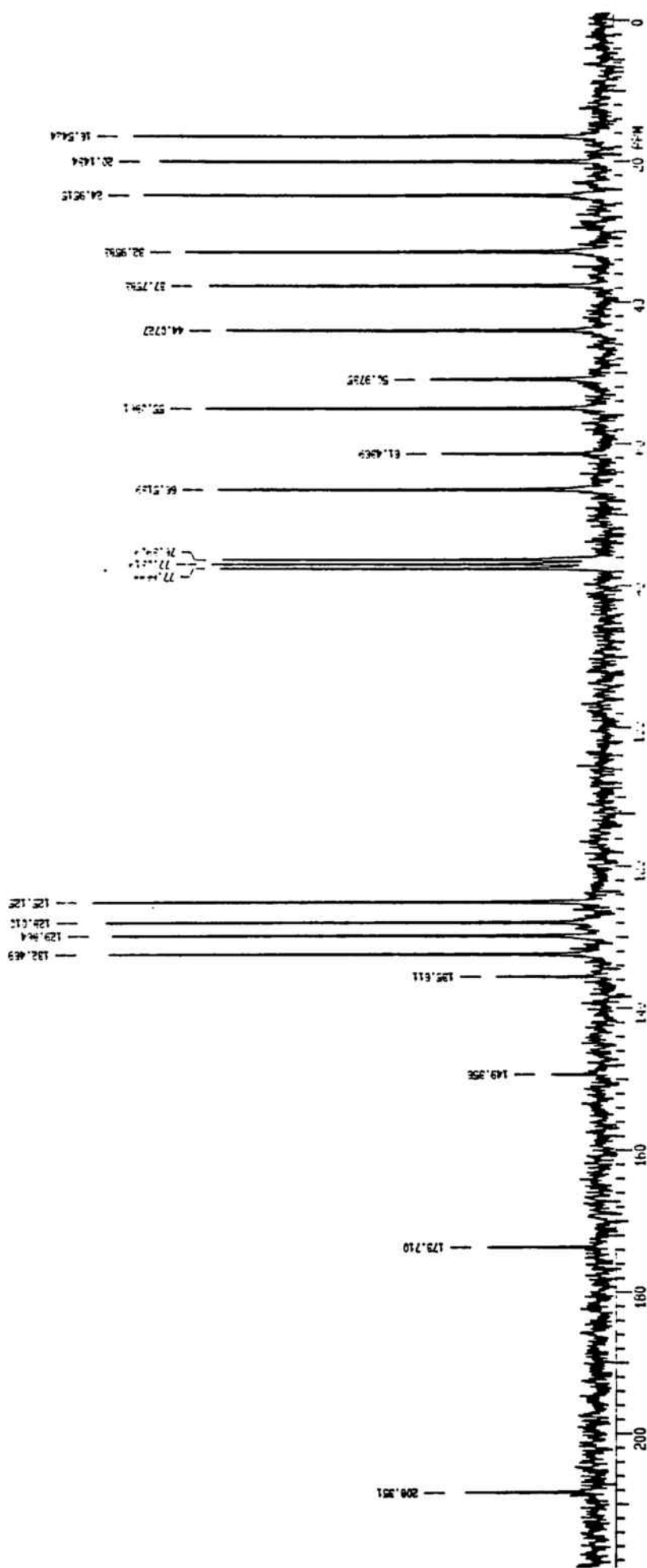
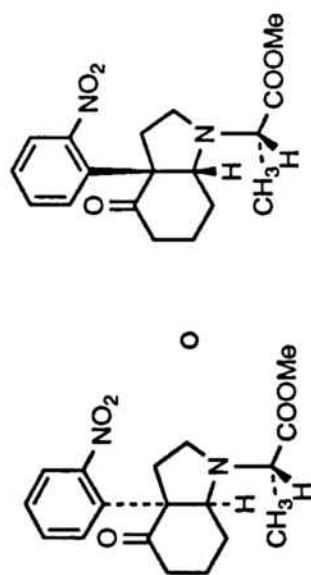




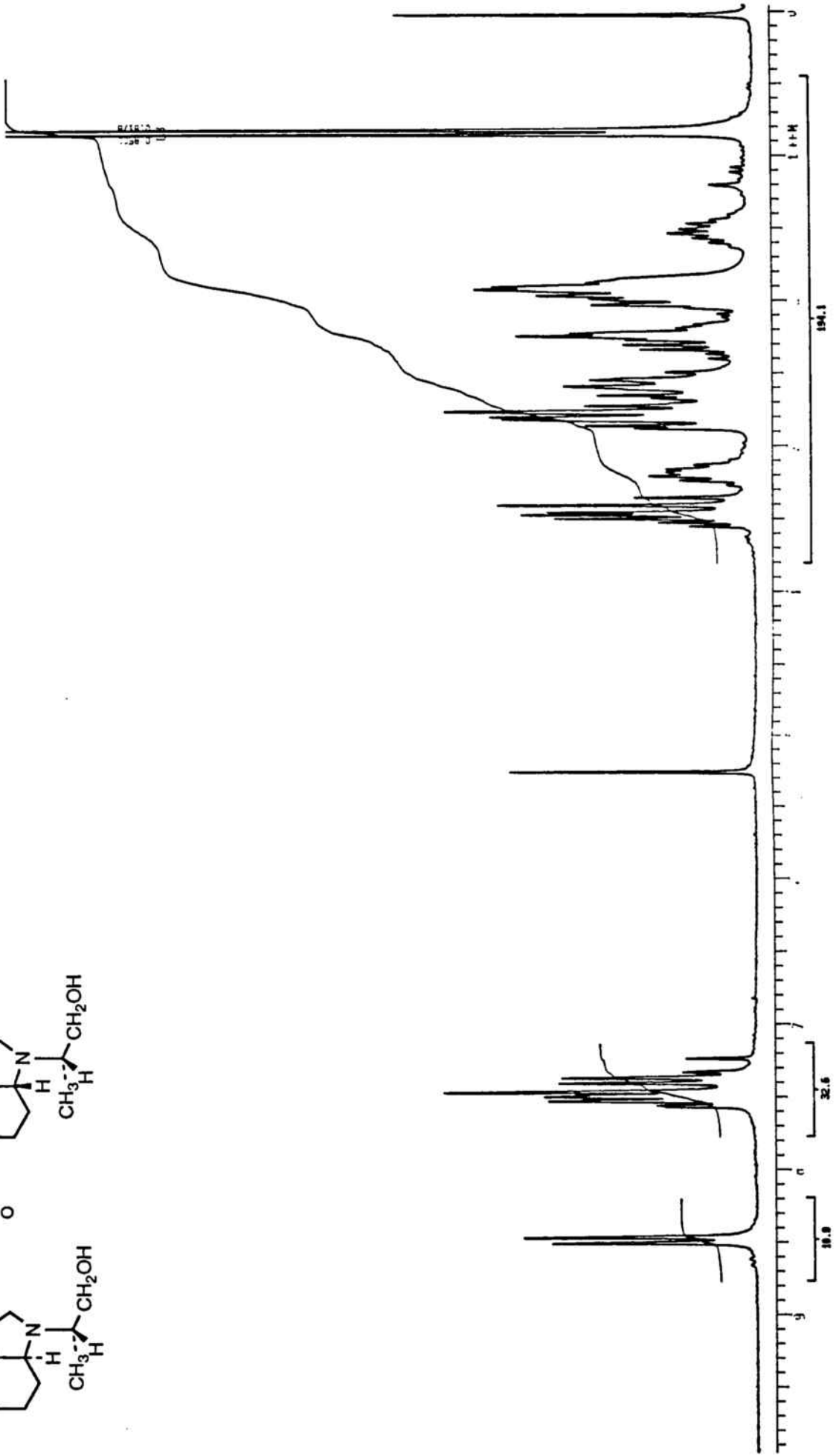
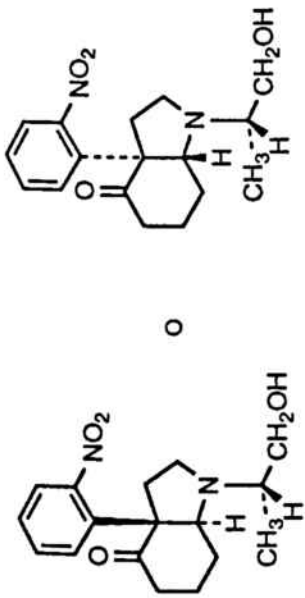
(2S)-2-[(3aR\*,7aS\*)-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-il]propionato de metilo (32a). Isómero mayoritario



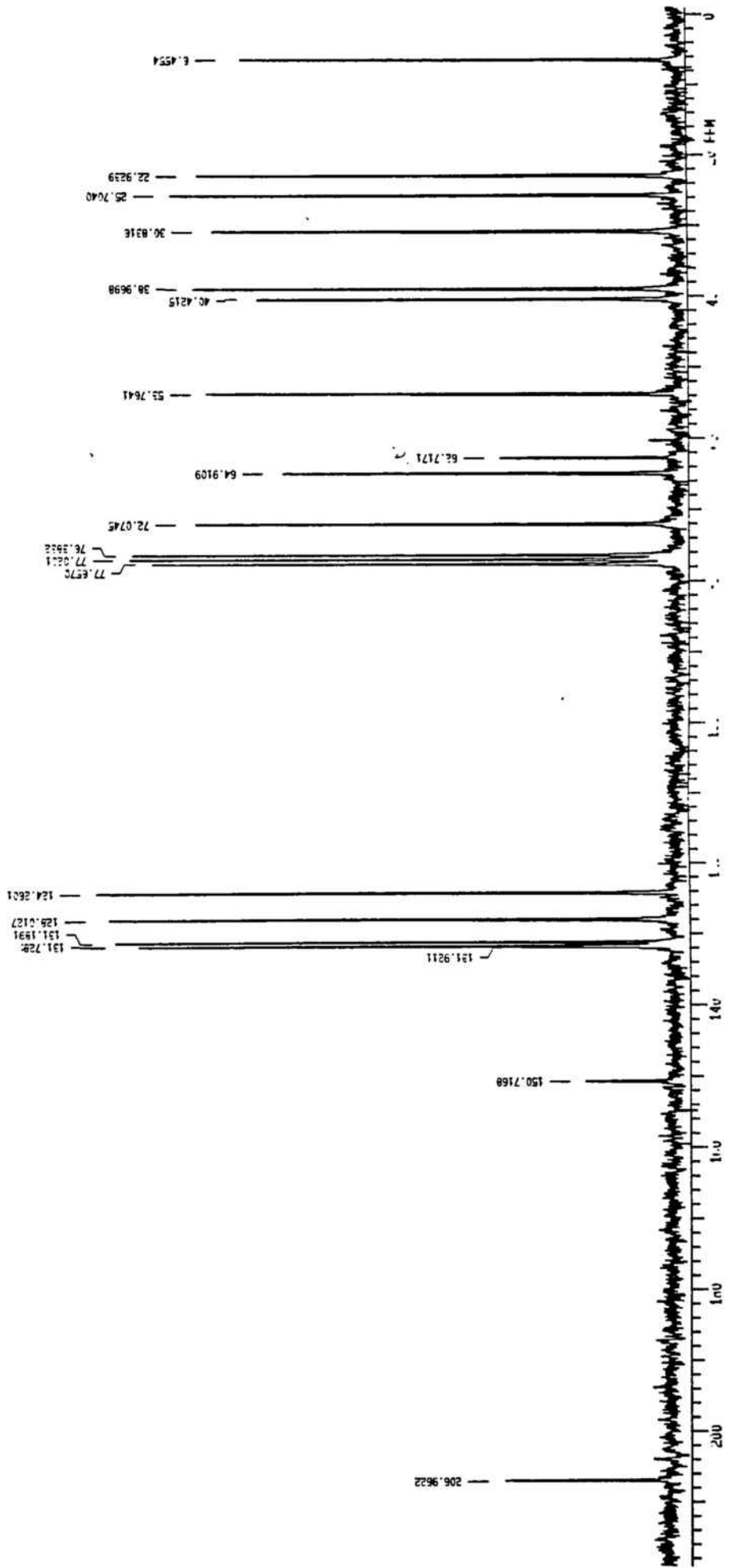
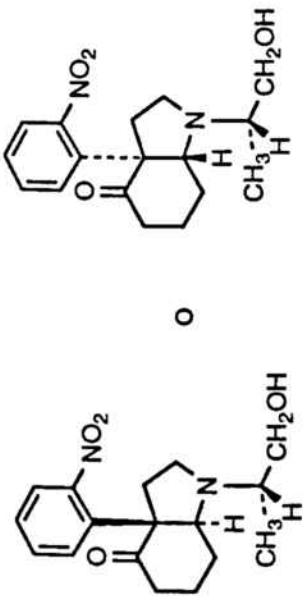
(2S)-2-[(3aR\*,7aS\*)-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-il]propionato de metilo (32a'). Isómero minoritario



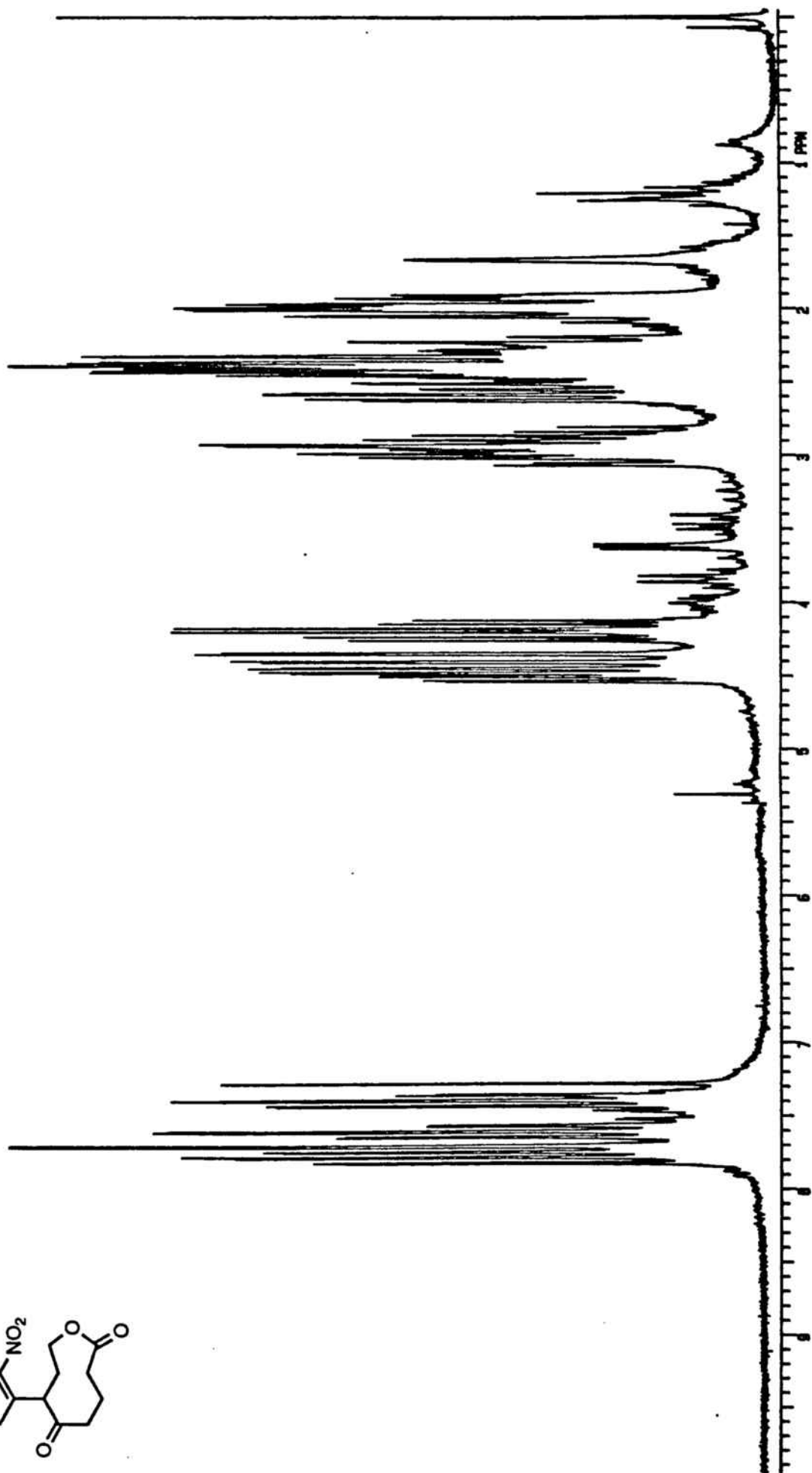
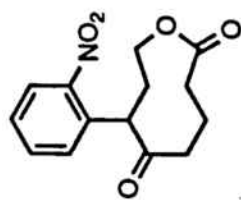
(2S)-2-[(3aR\*,7aS\*)-3a-(*o*-Nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-1-il]propionato de metilo (32a'). Isómero minoritario

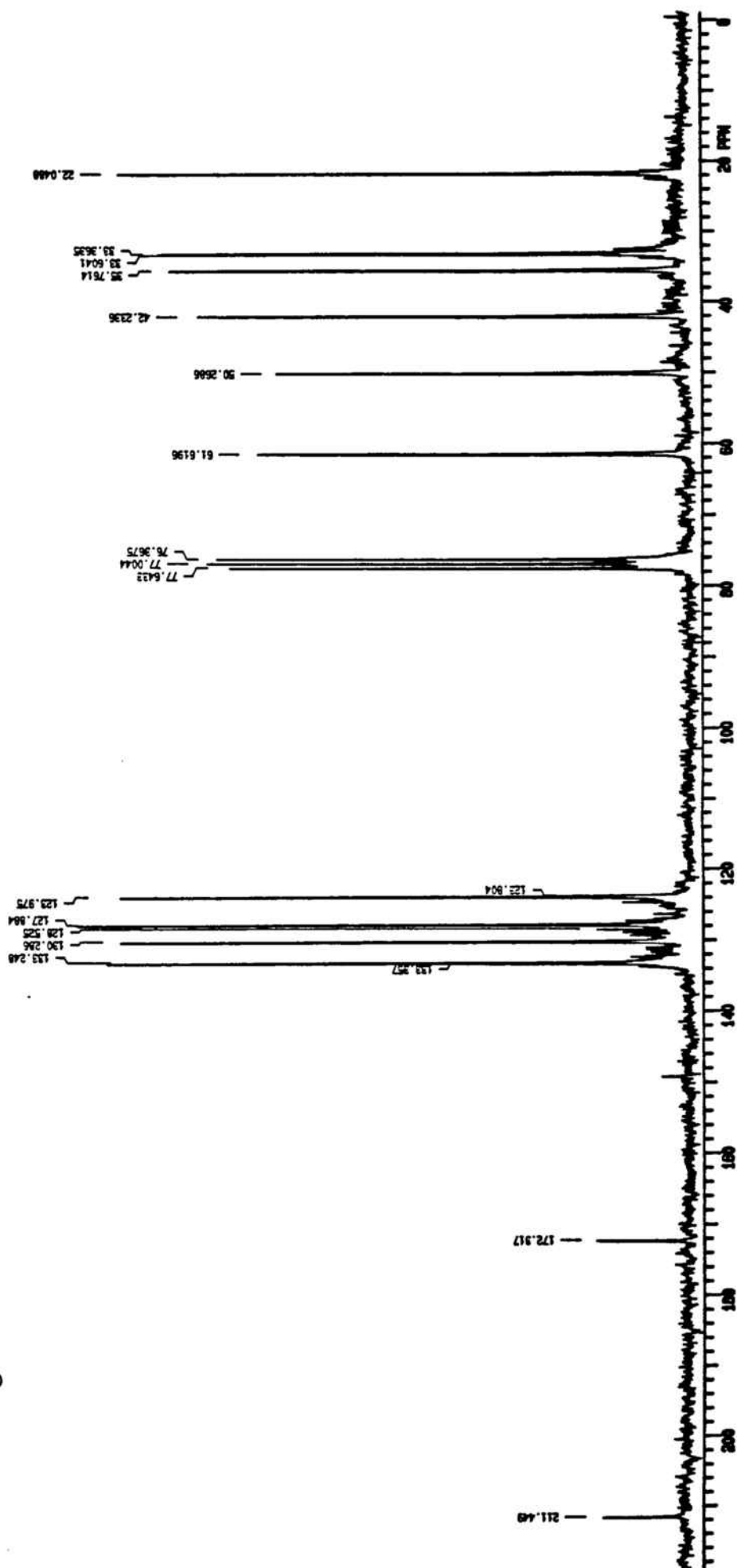
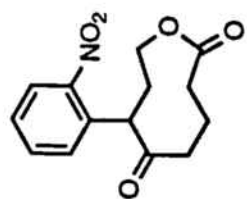


(3aR\*,7aR\*)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-metileil]-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (33b)



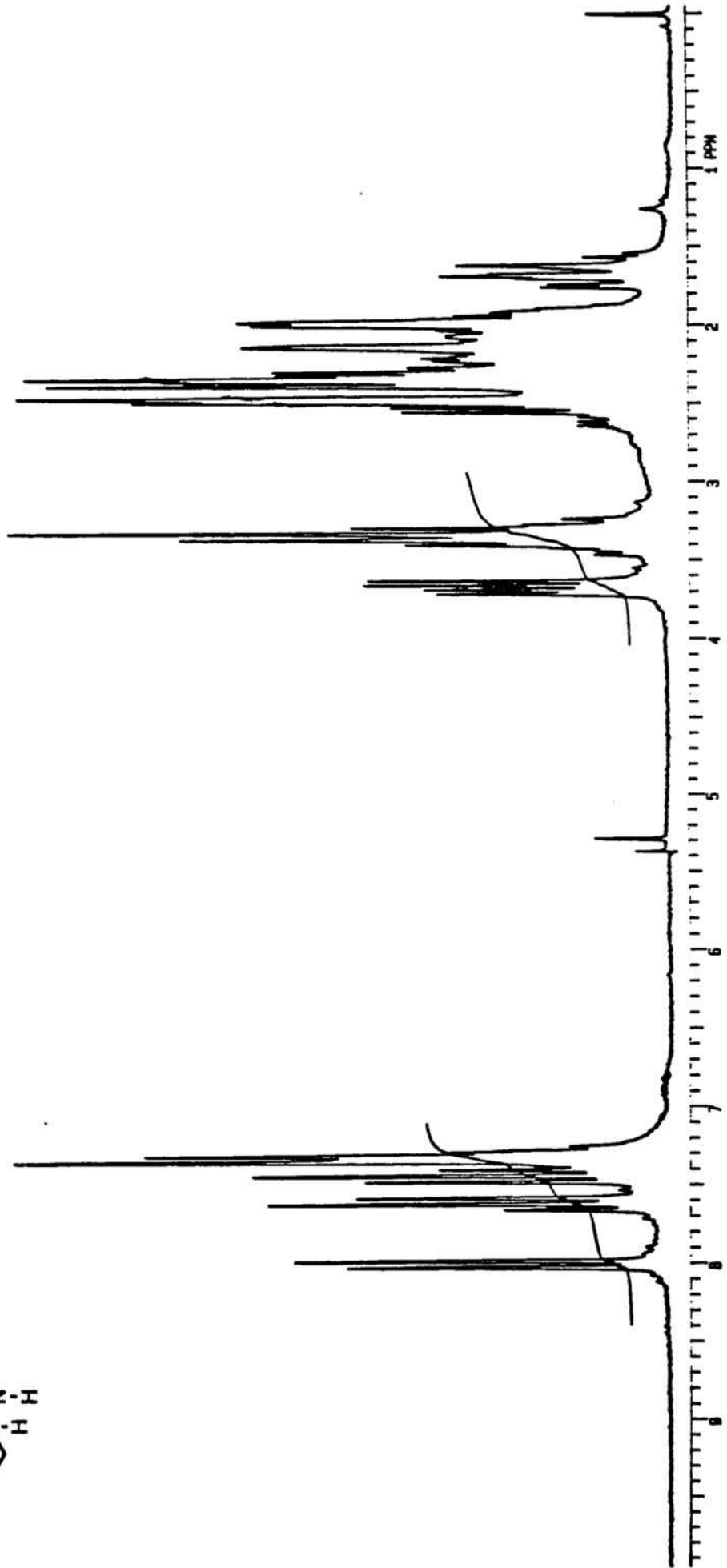
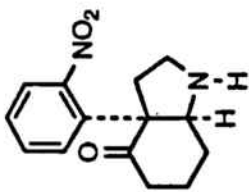
(3aR\*,7aR\*)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-metiletil]-3a-(o-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (33b)

6-(*o*-Nitrofenil)-5-oxo-8-octanolida (34)



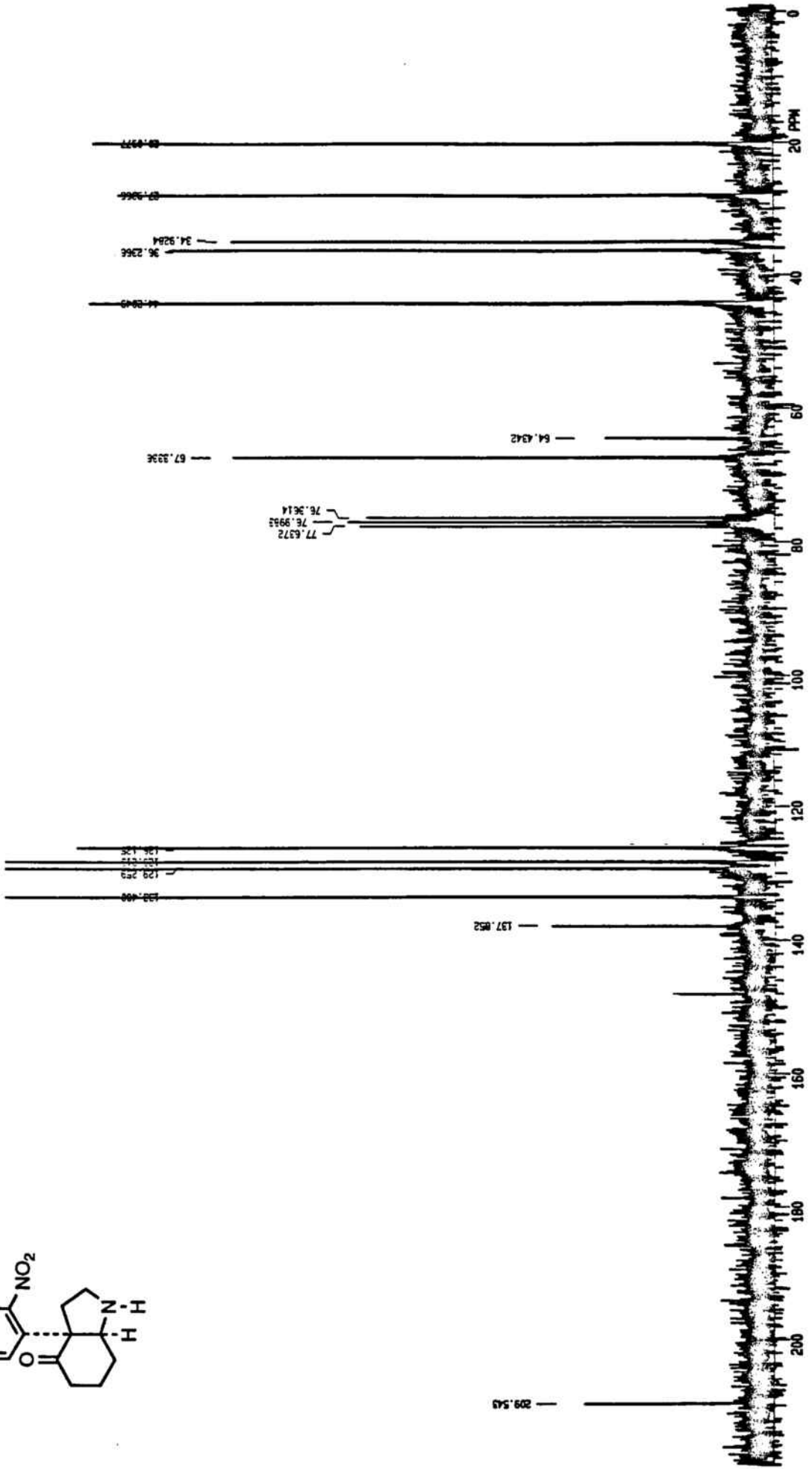
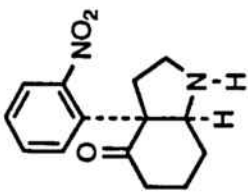
FARMAC

6-(*o*-Nitrofenil)-5-oxo-8-octanolida (34)

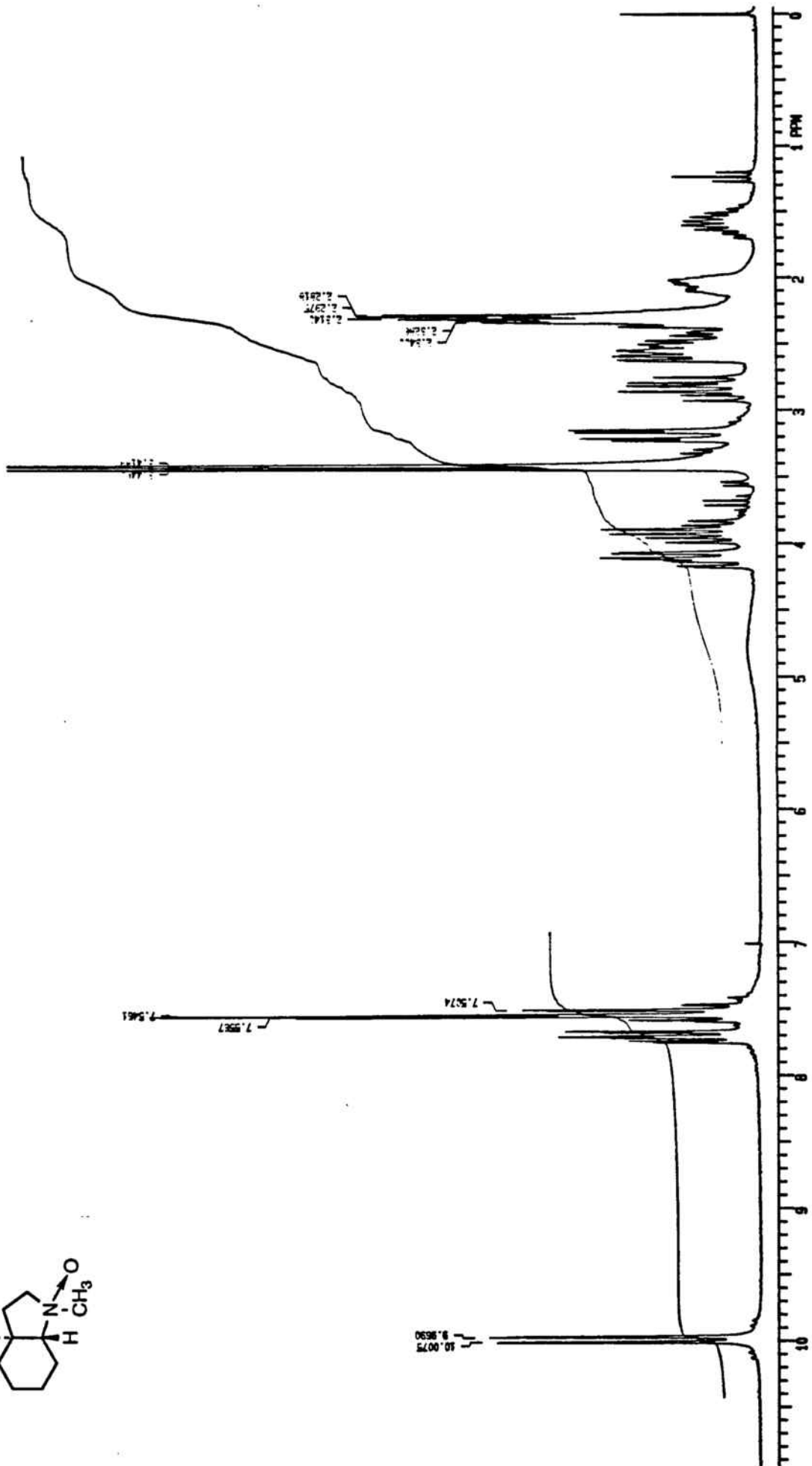
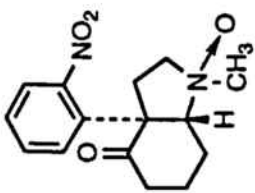


*cis*-3a-(*o*-nitrophenyl)-1H-octahydroindol-4-one (35)

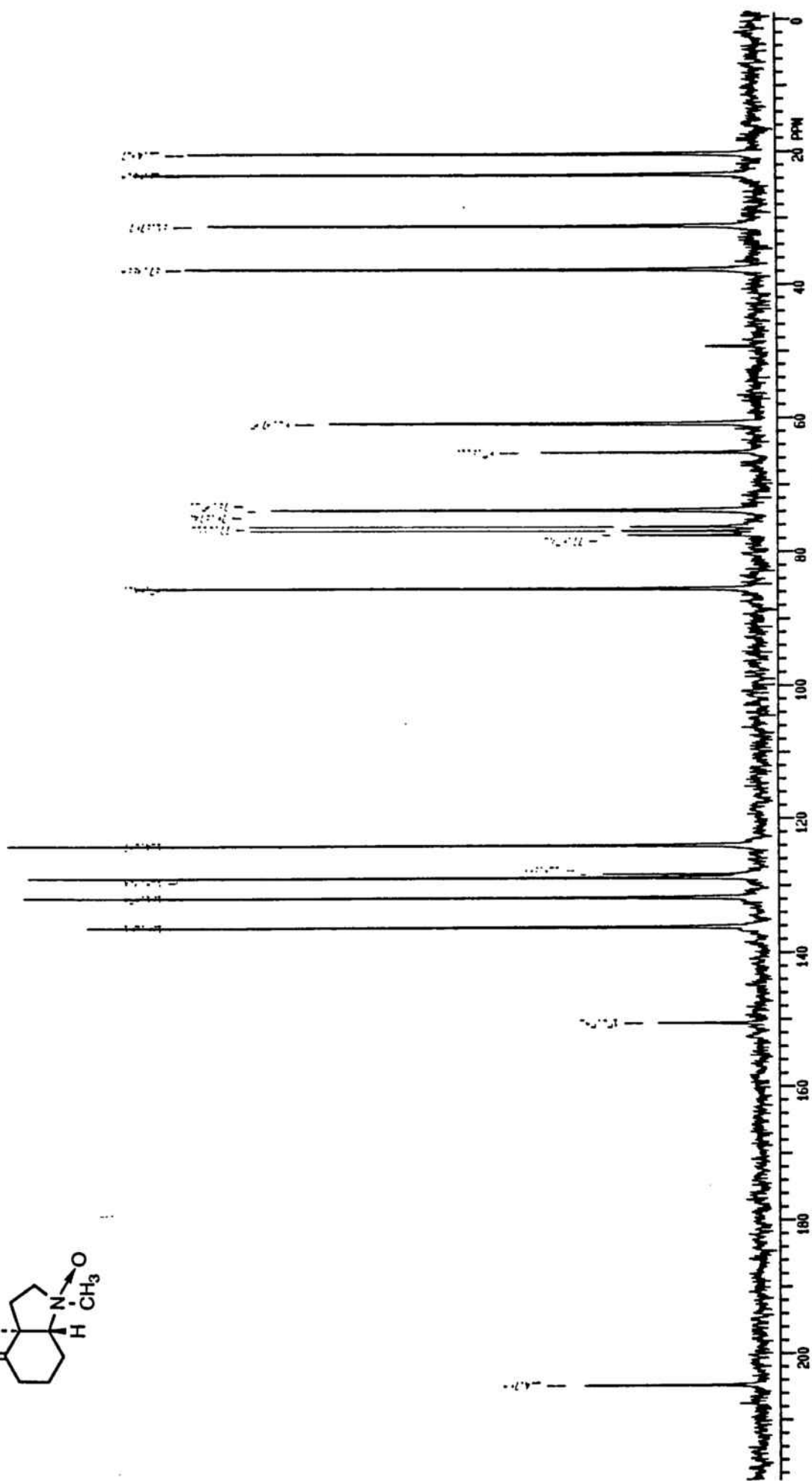
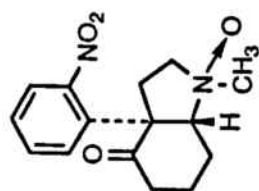




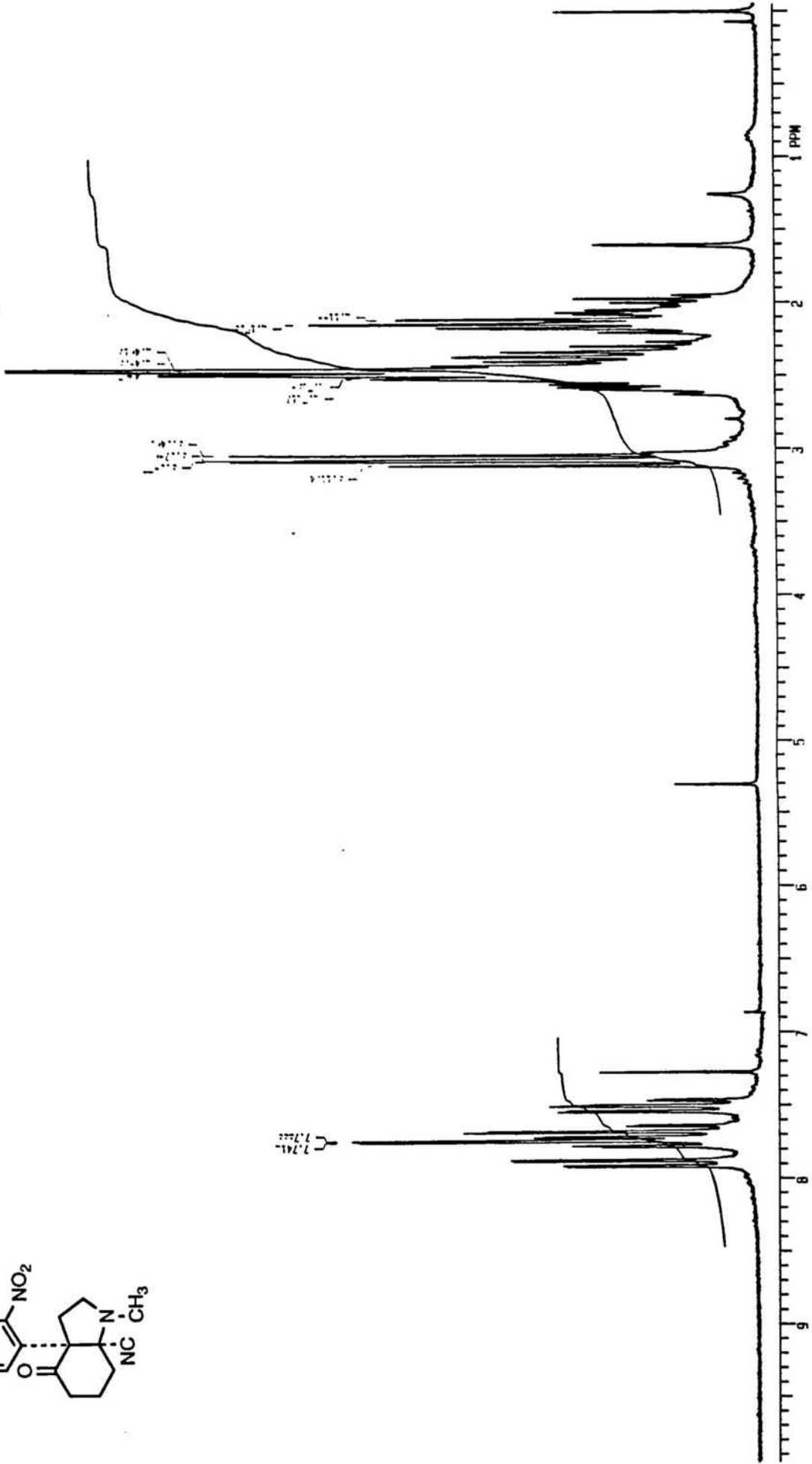
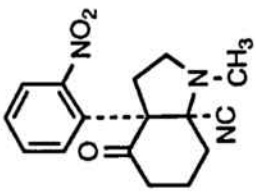
*cis*-3a-(*o*-nitrophenyl)-1H-octahydroindol-4-one (35)



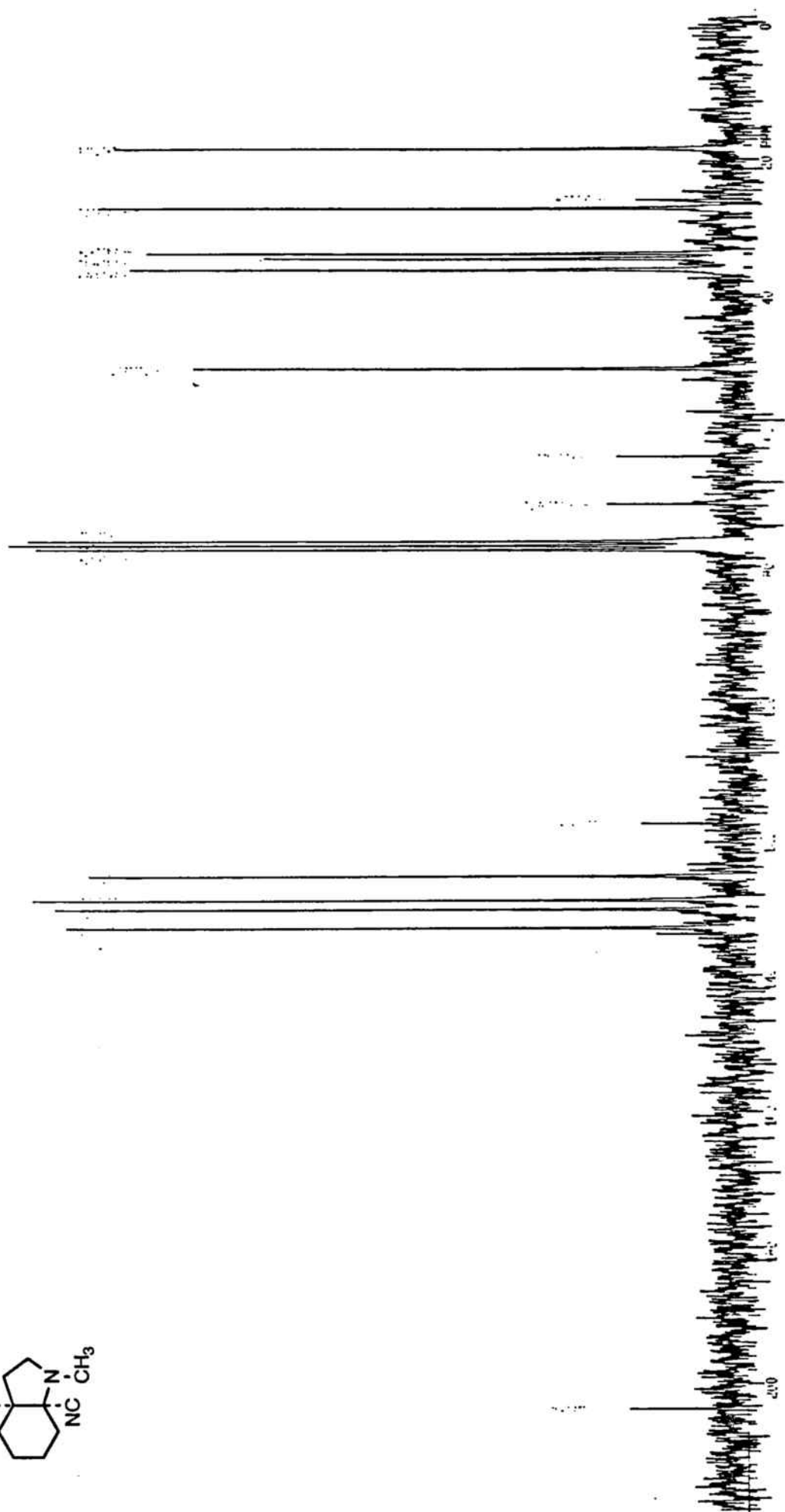
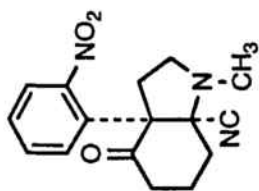
N-6xido de la *trans*-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (36)

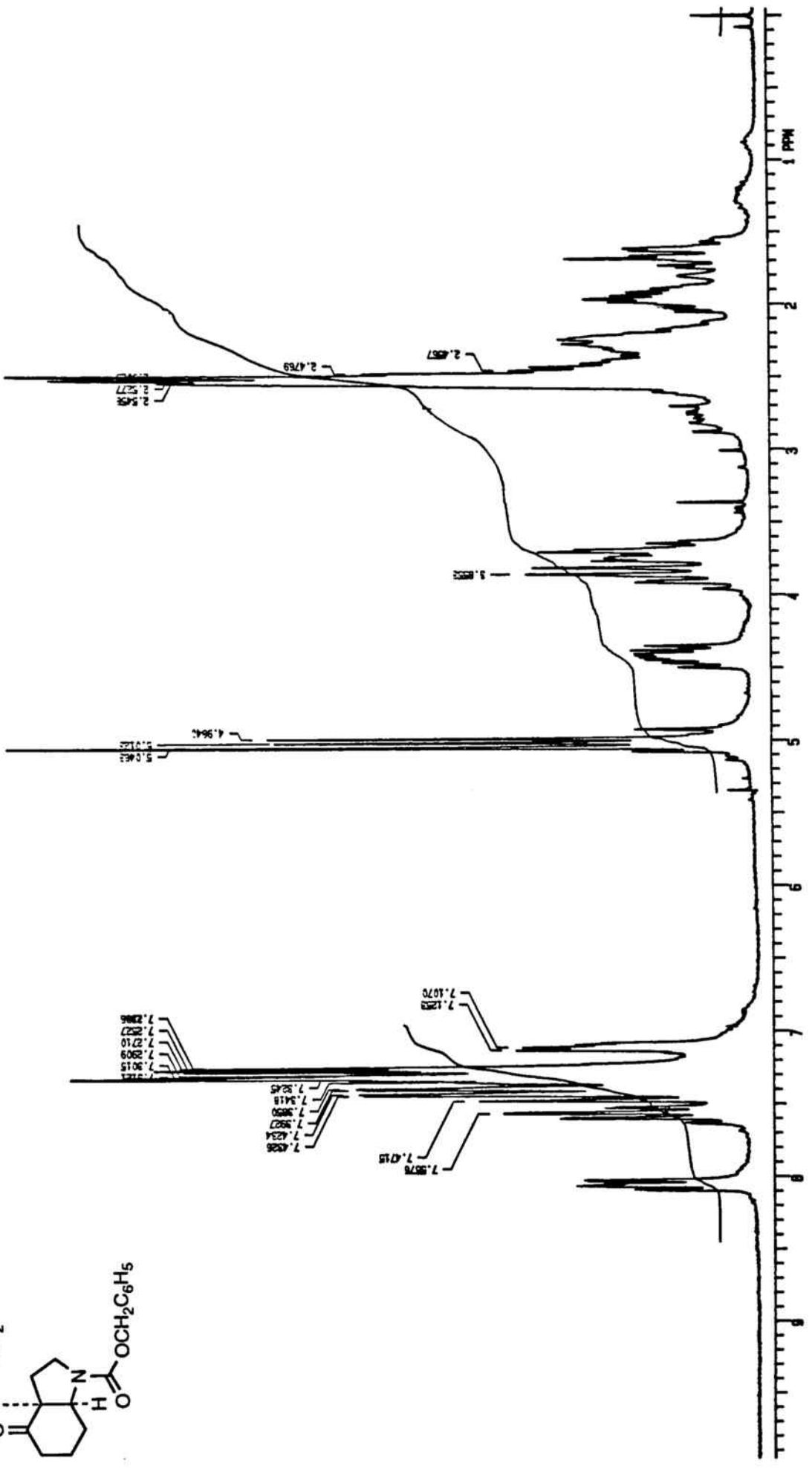
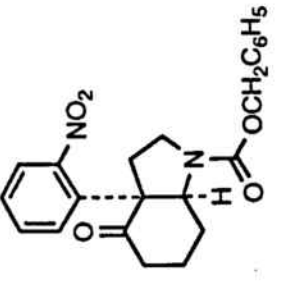


N-óxido de la *trans*-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (36)



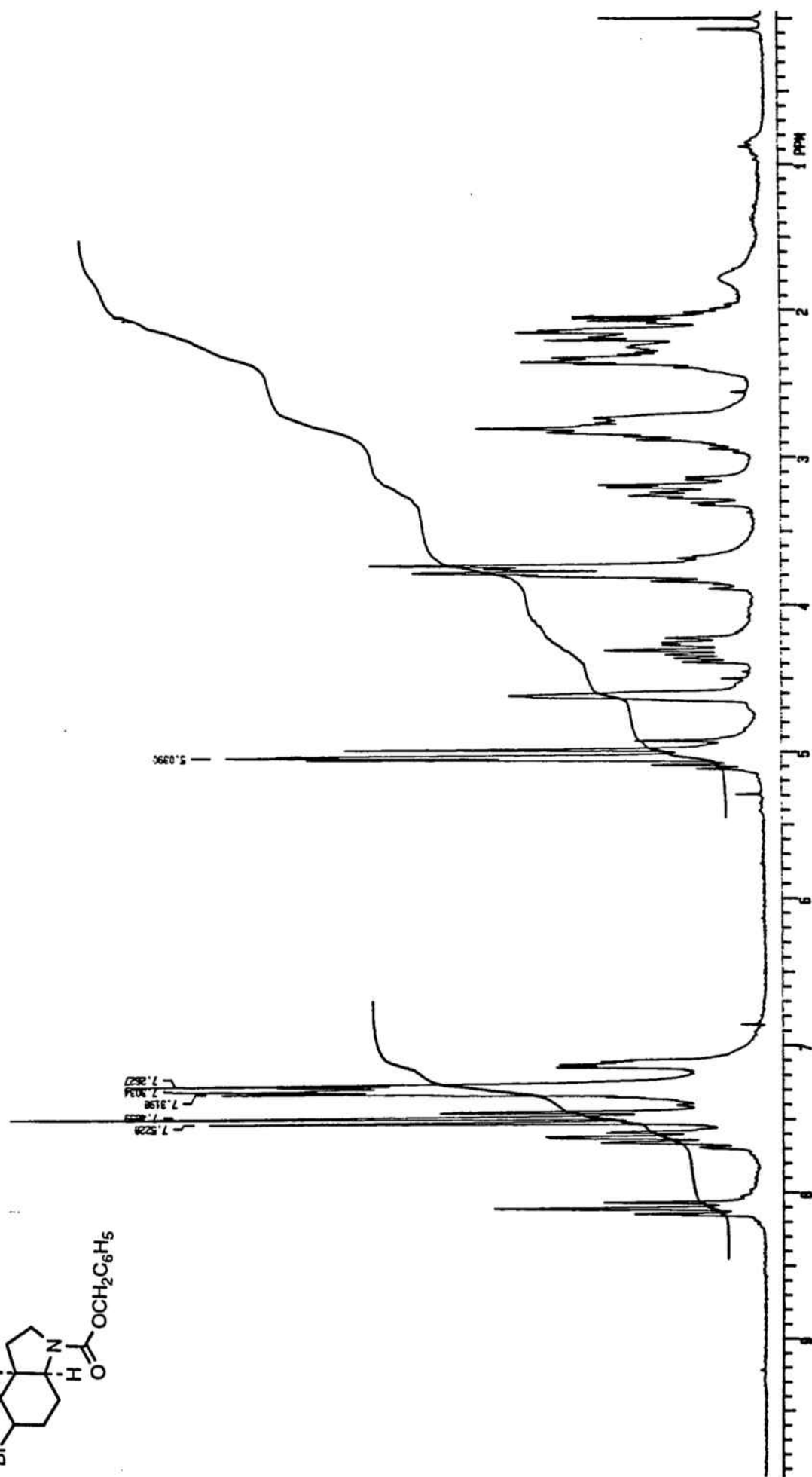
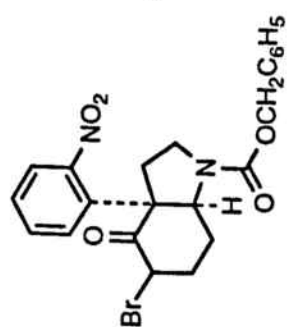
*cis*-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-7a-carbonitrilo (37)

*cis*-N-Metil-3a-(*o*-nitrofenil)-4-oxooctahidroindol-7a-carbonitrilo (37)



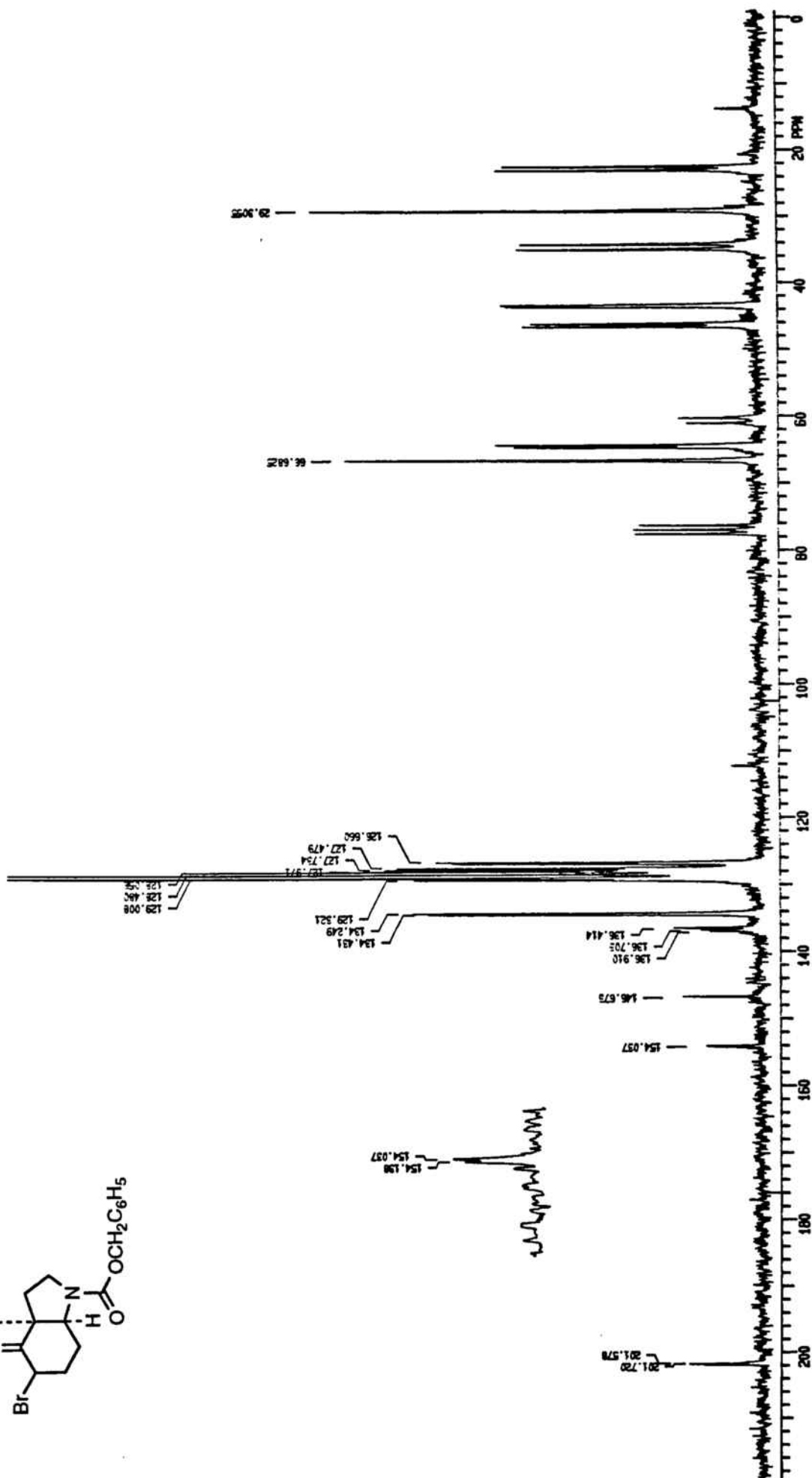
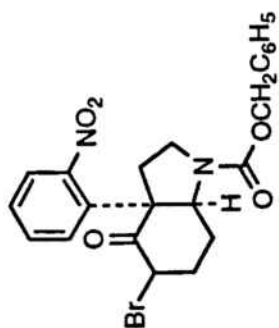
*cis*-1-Benciloxycarbonyl-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-ona (38)



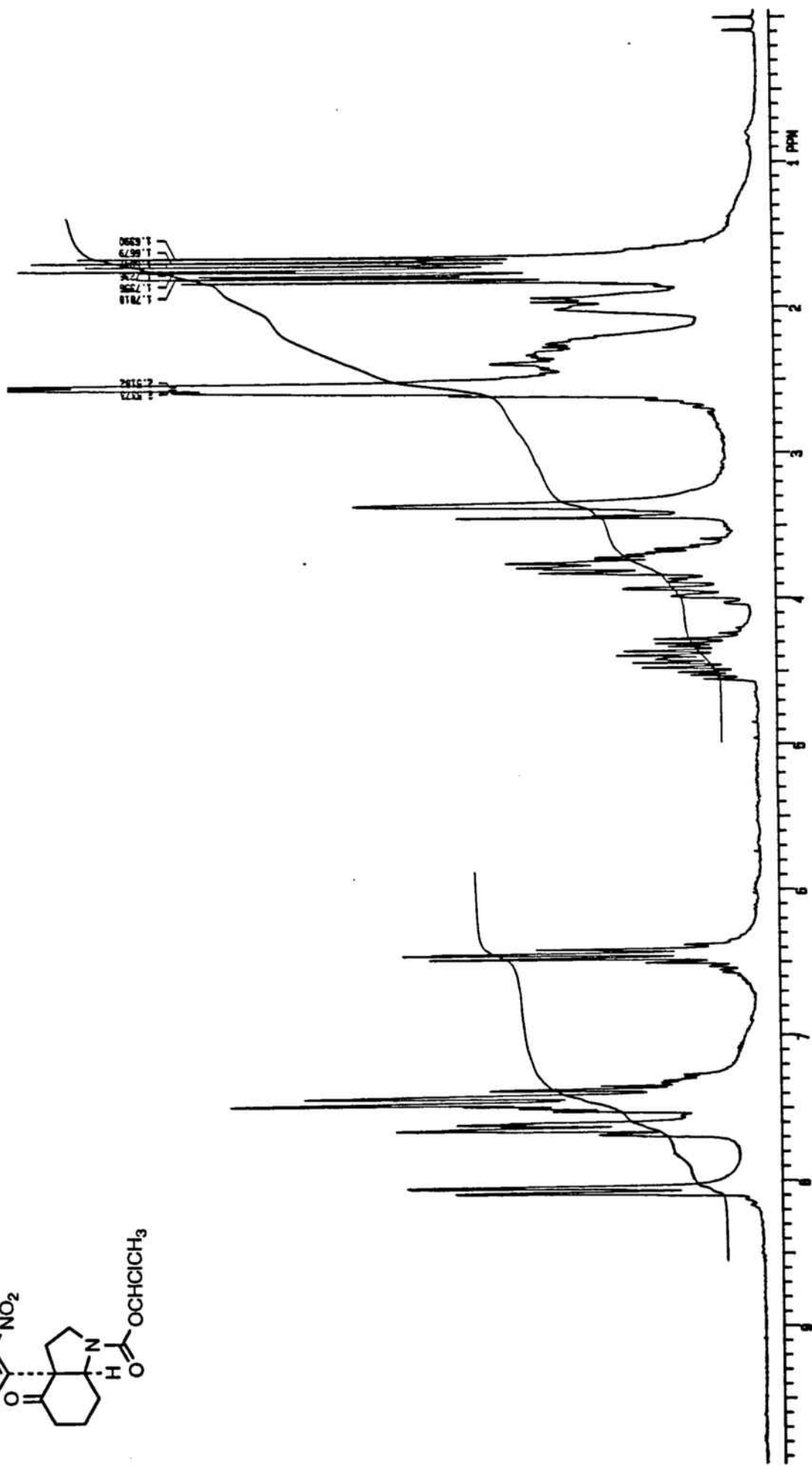
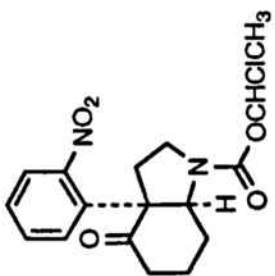


*cis*-1-Benciloxycarbonyl-5-bromo-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (39)



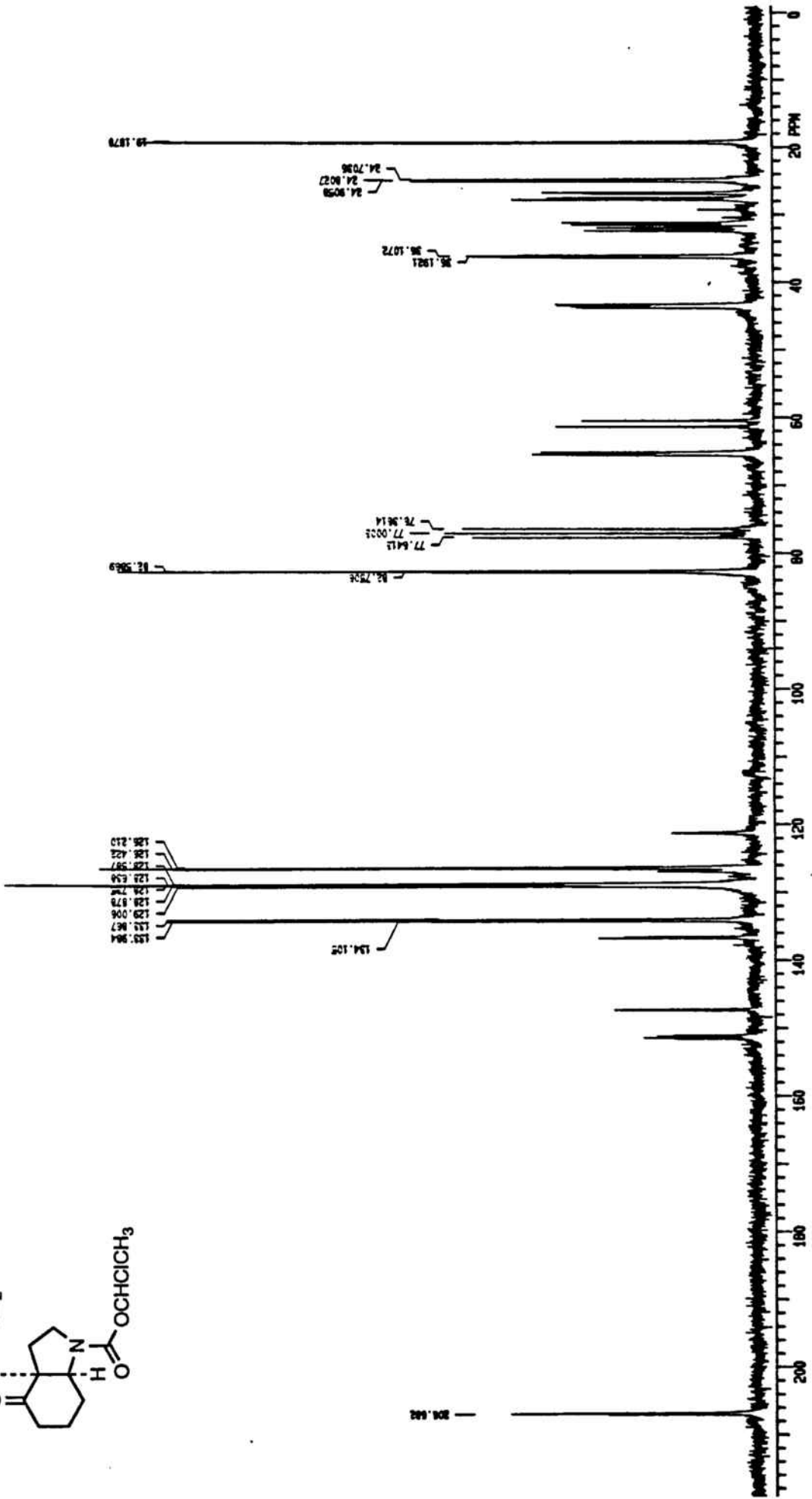
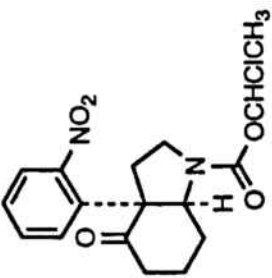


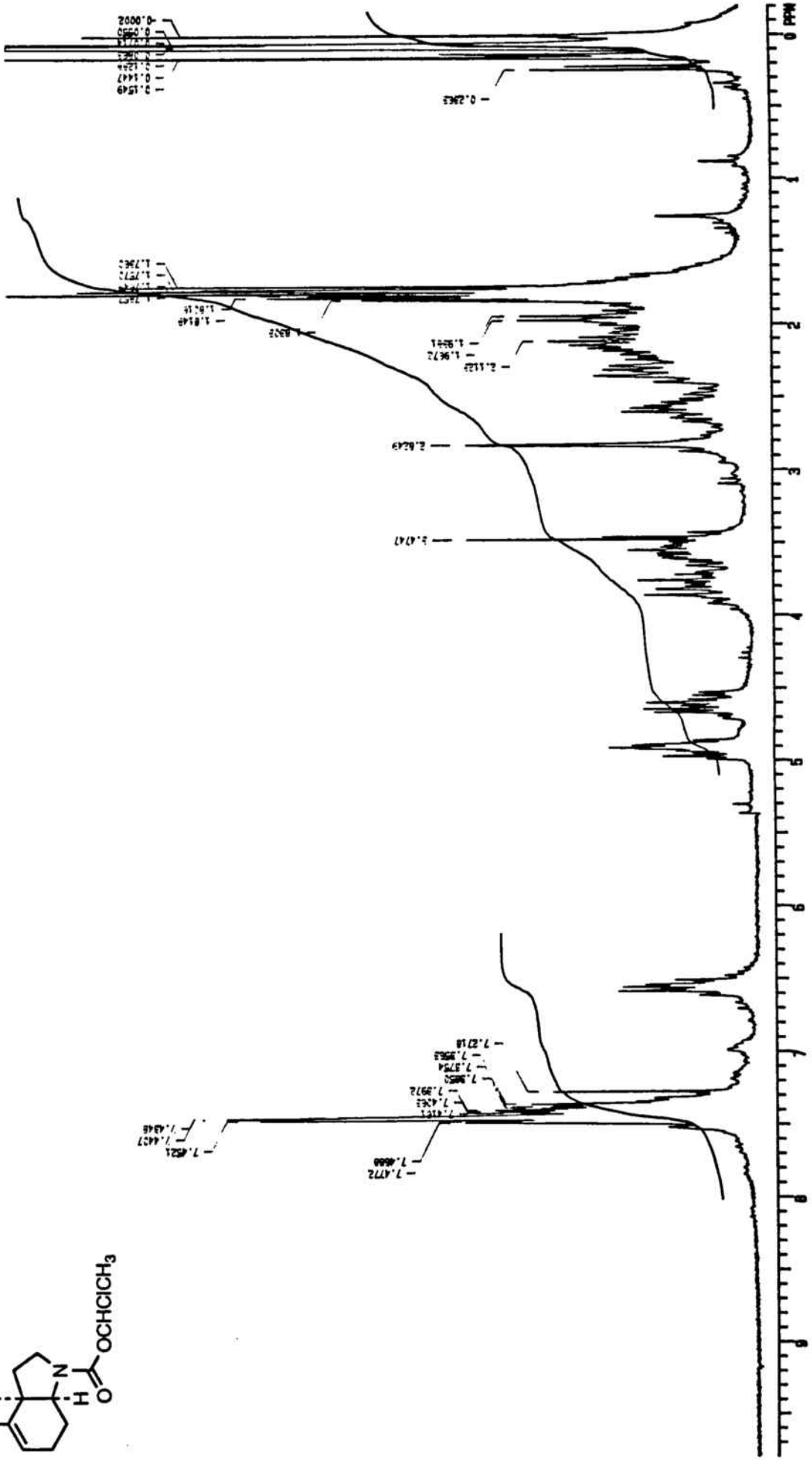
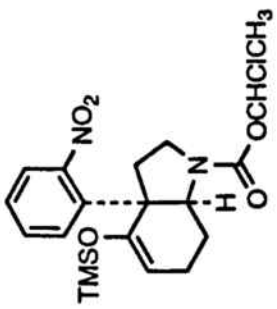
*cis*-1-Benciloxycarbonyl-5-bromo-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-ona (39)



*cis*-1-[(1-Chloroethoxy)carbonyl]-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (5)

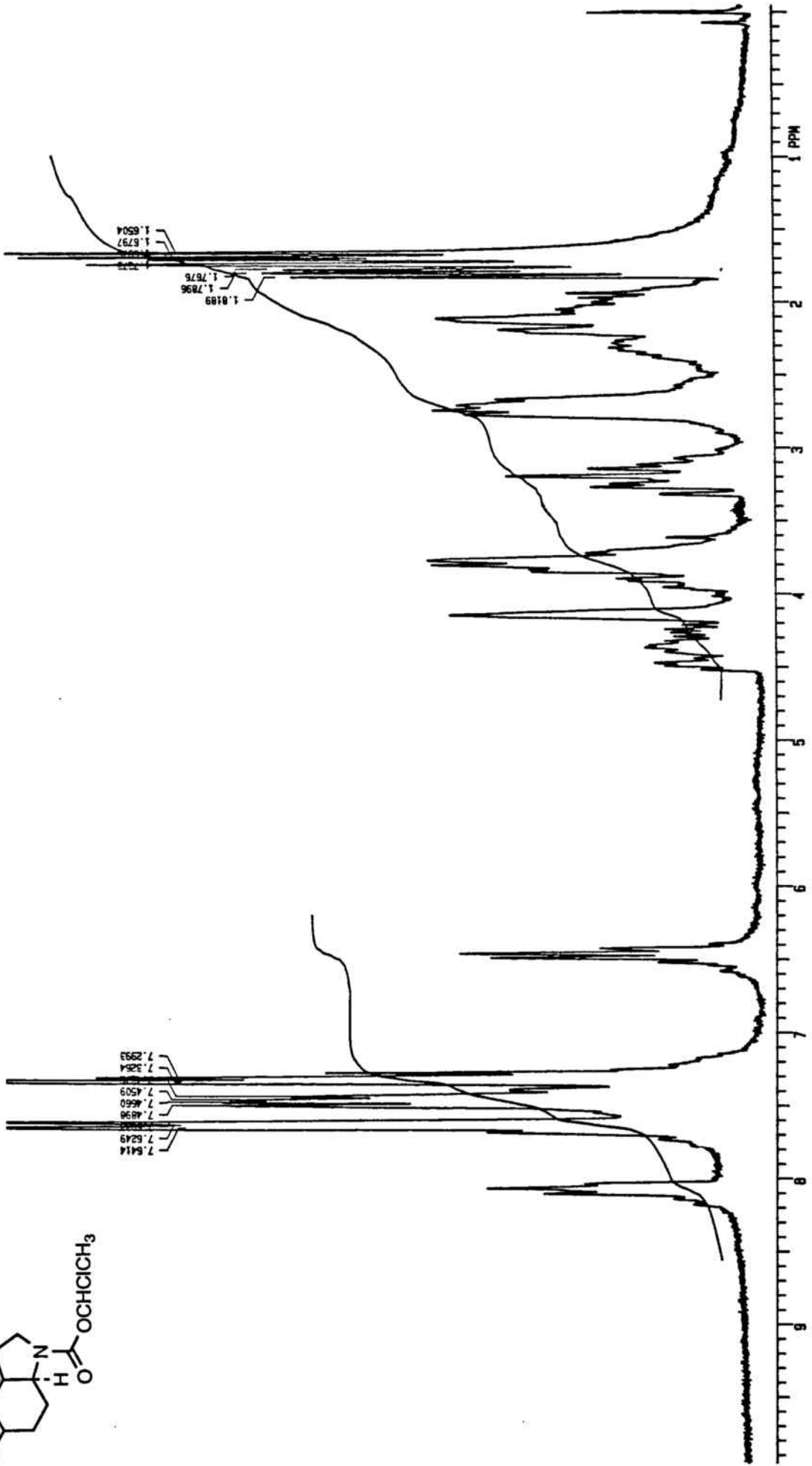
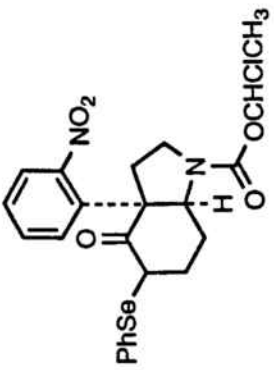
*cis*-1-[[1-(1-Chloroethoxy)carbonil]-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (5)



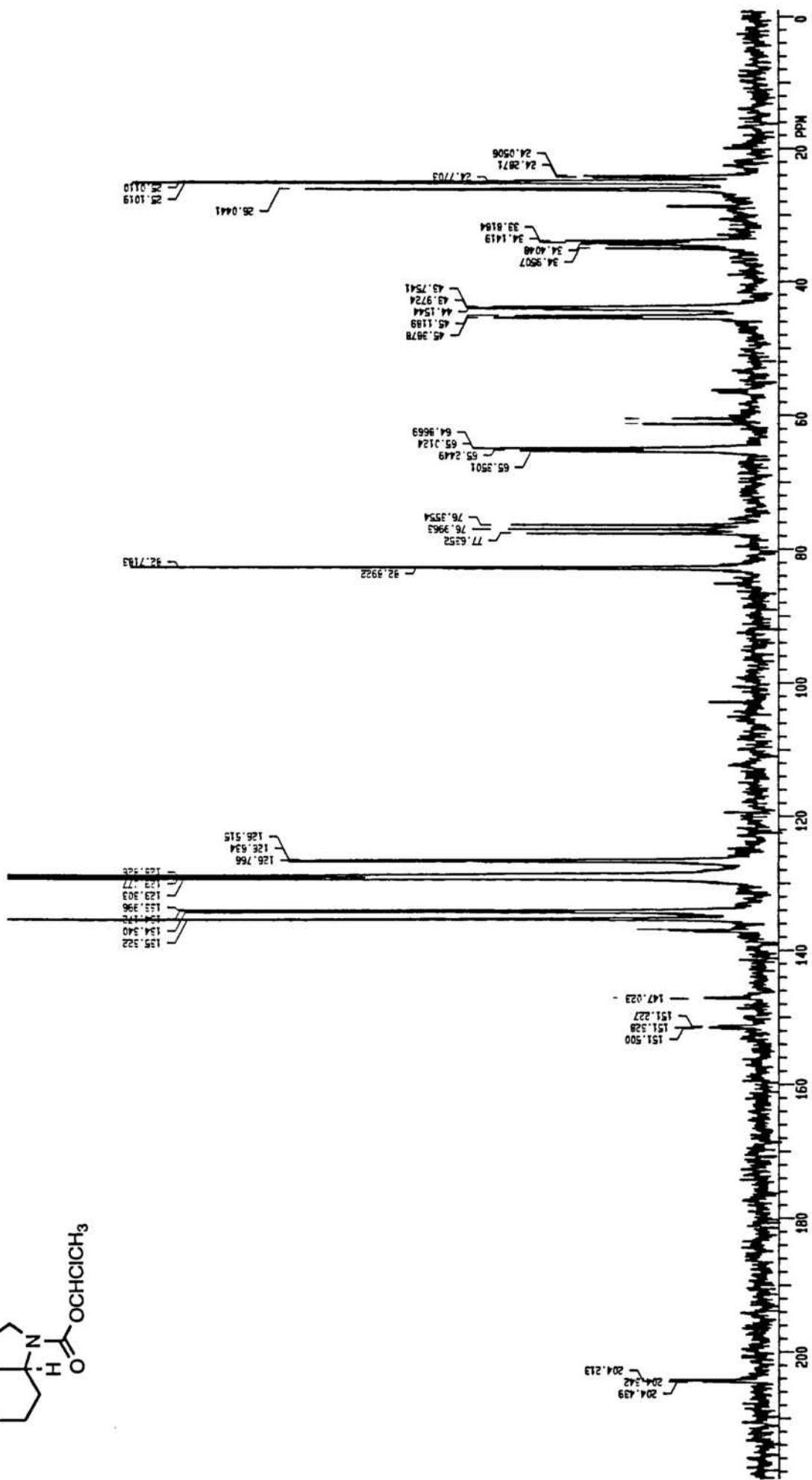
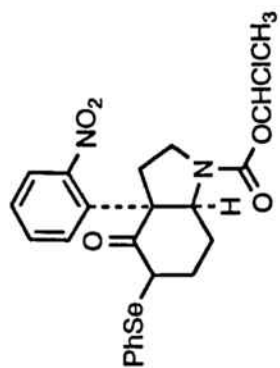


*cis*-1-[(1-(1-Chloroethoxy)carbonyl)-3a-(*o*-nitrophenyl)-4-trimethylsilyloxy-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-indol] (6)

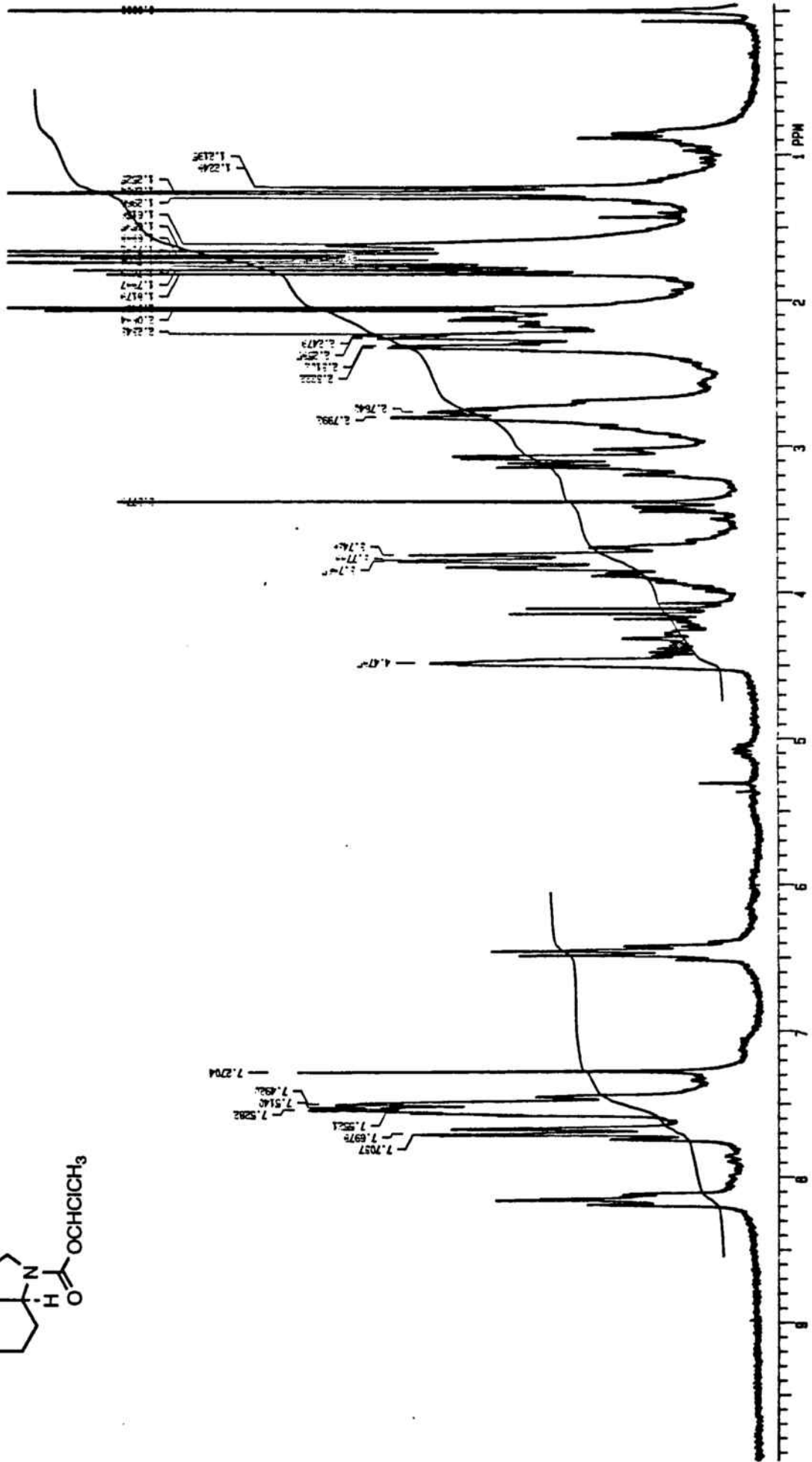
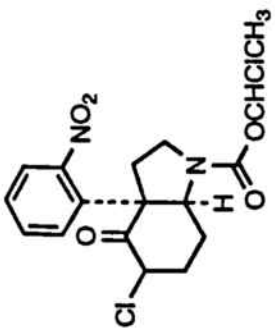




*cis*-1-[(1-chloroethoxy)carbonyl]-5-phenylselenenyl-3-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (7)

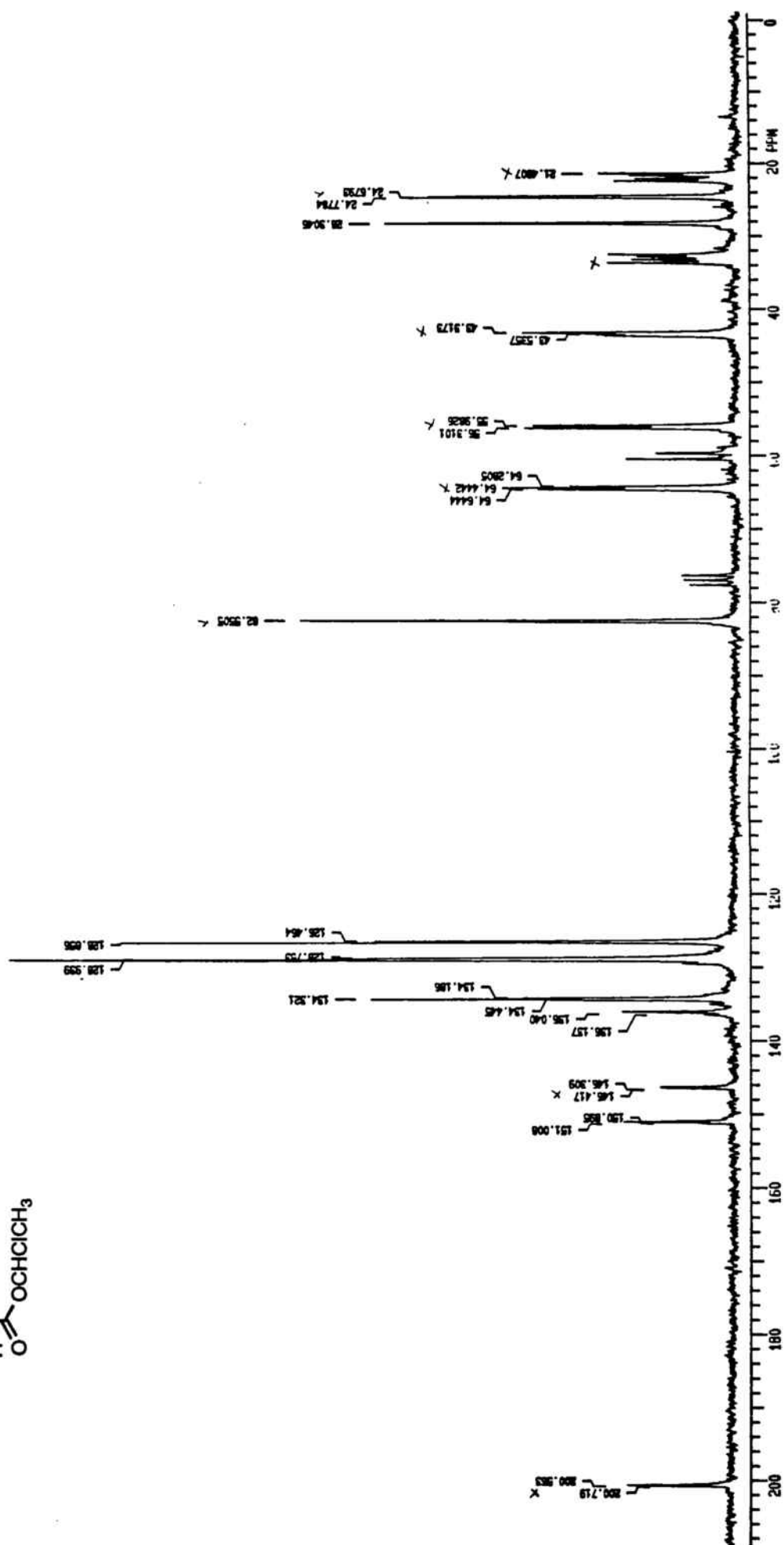
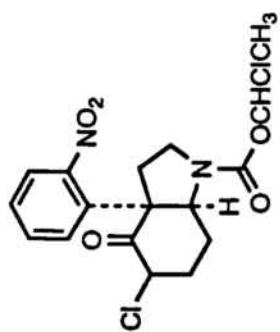


*cis*-1-[(1-Chloroetoxi)carbonil]-5-fenilselenenil-3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona (7)

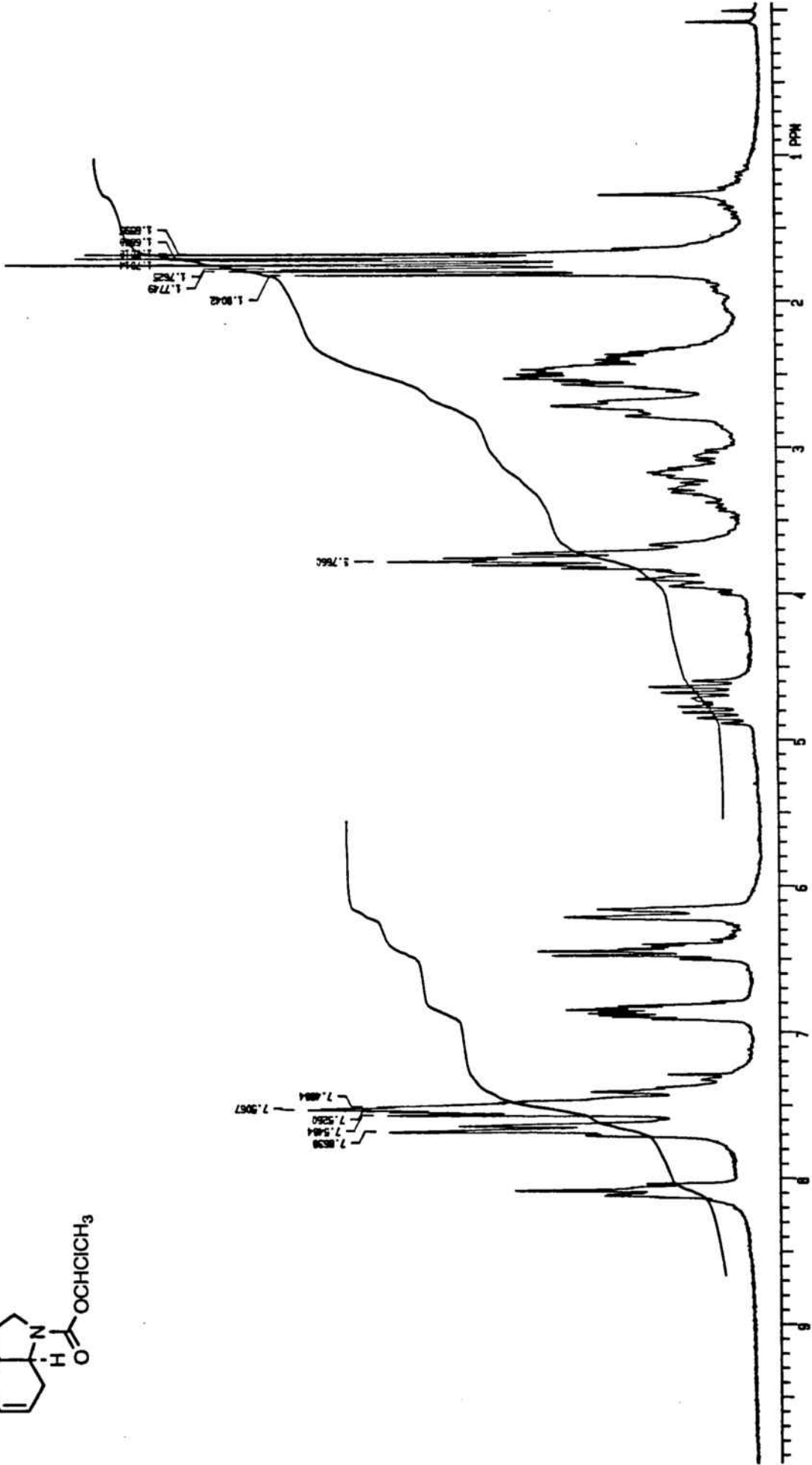
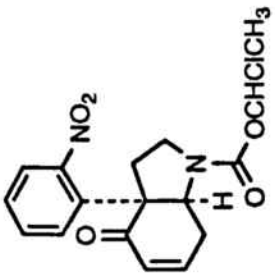


*cis*-1-[(1-Chloroethoxy)carbonyl]-5-chloro-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (40)

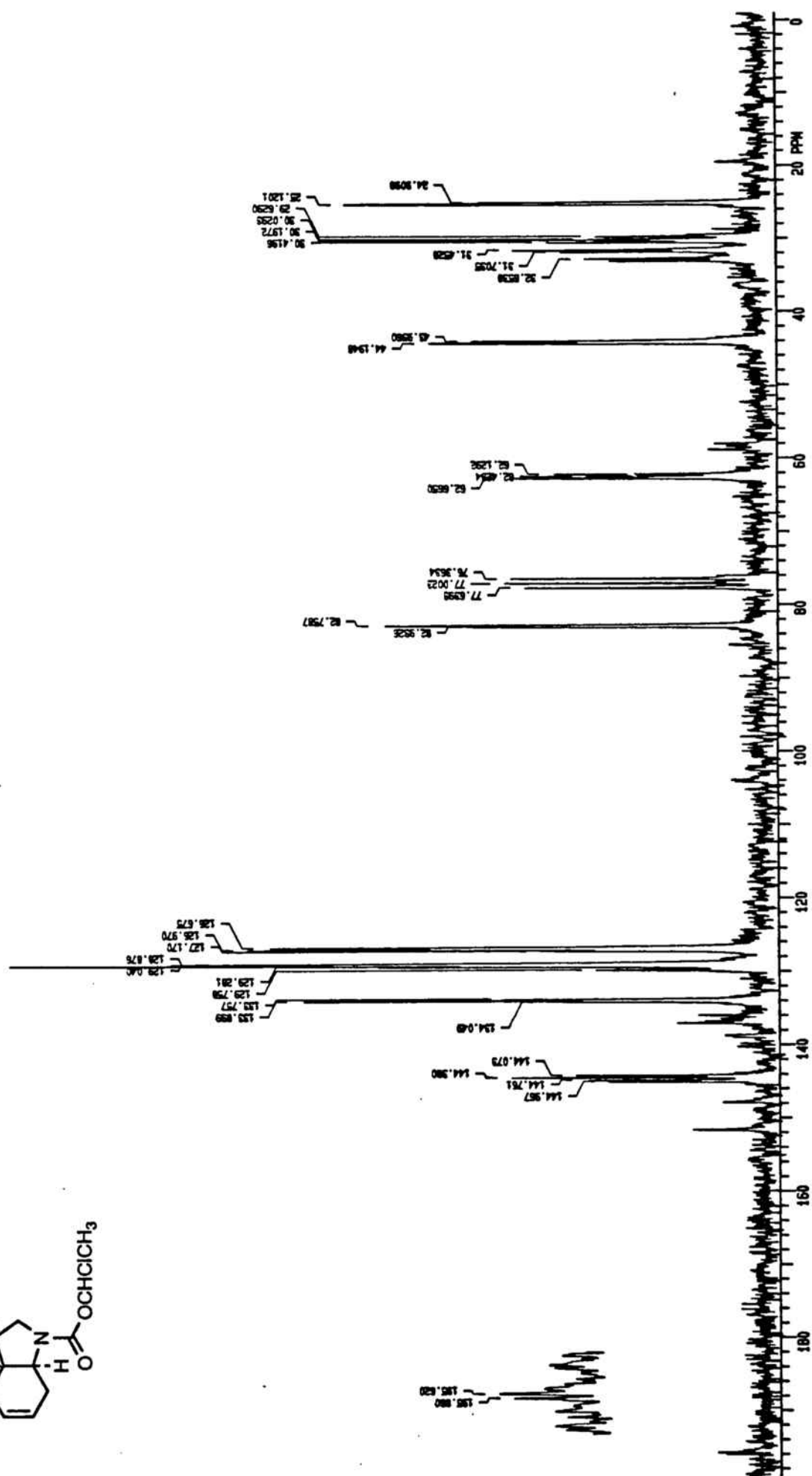
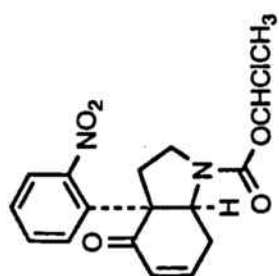




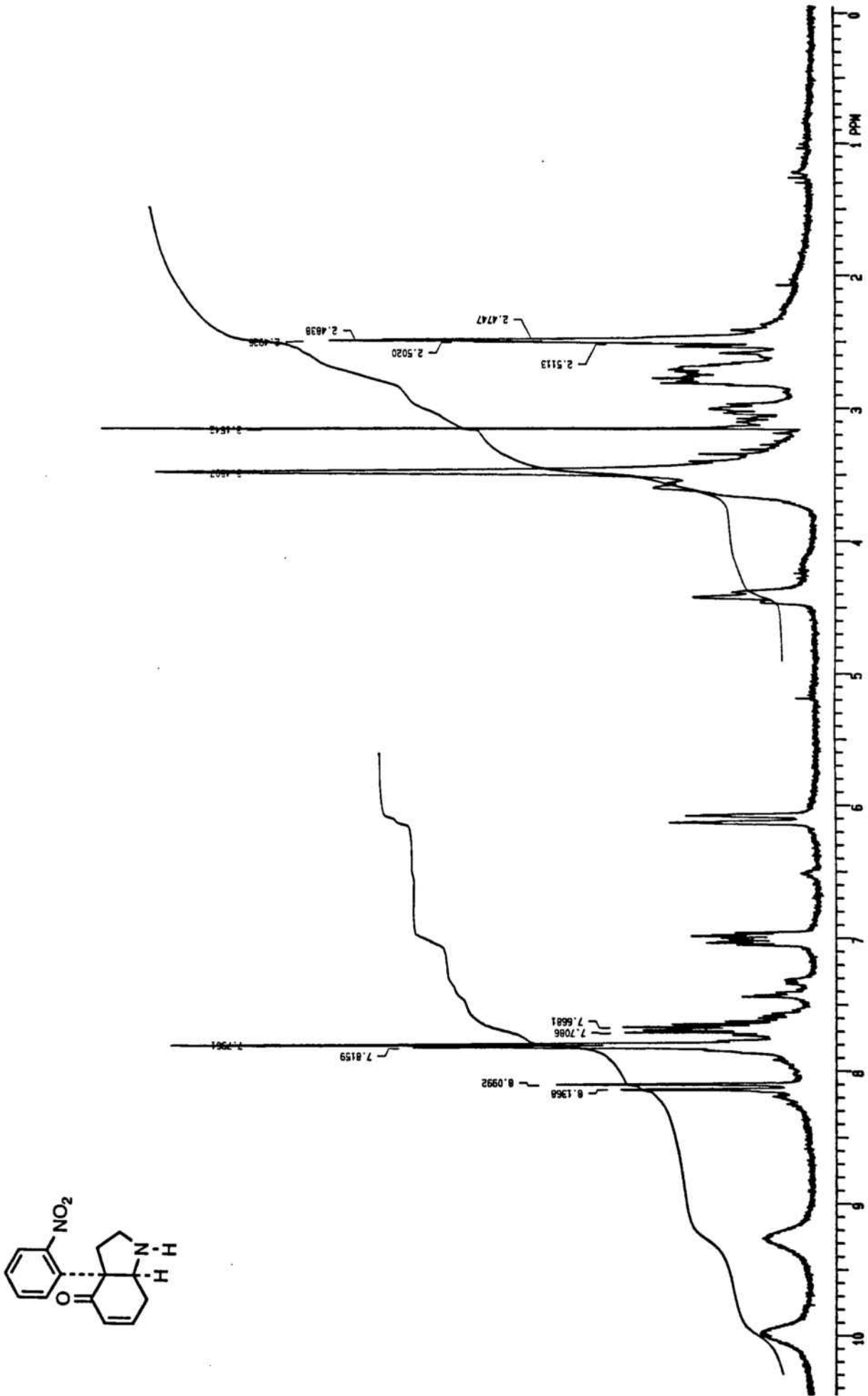
*cis*-1-[(1-chloroethoxy)carbonyl]-5-chloro-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-one (40)



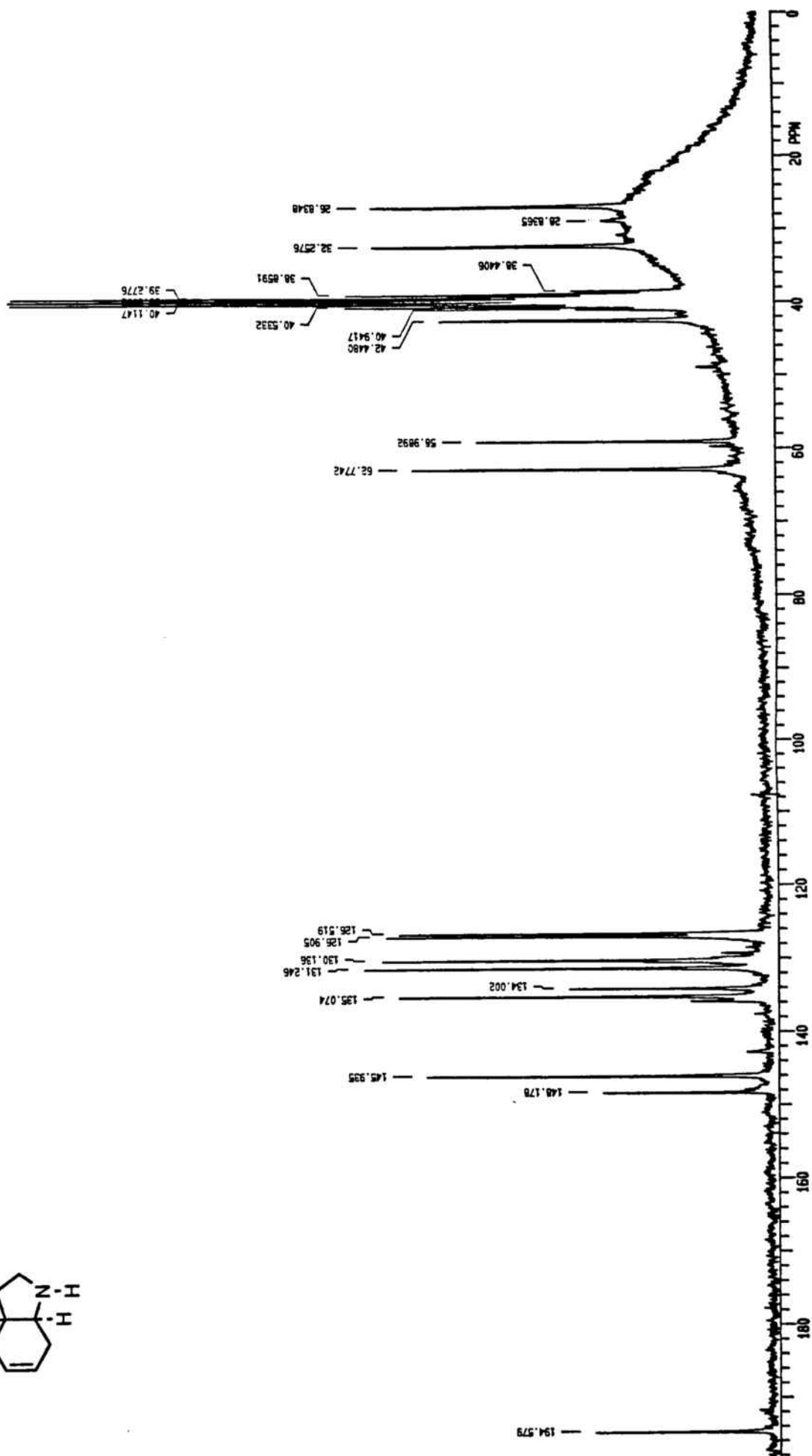
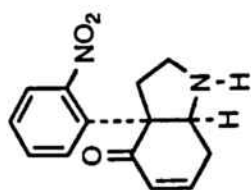
*cis*-1-[(1-Chloroethoxy)carbonyl]-3a-(*o*-nitrophenyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indol-4-one (8)



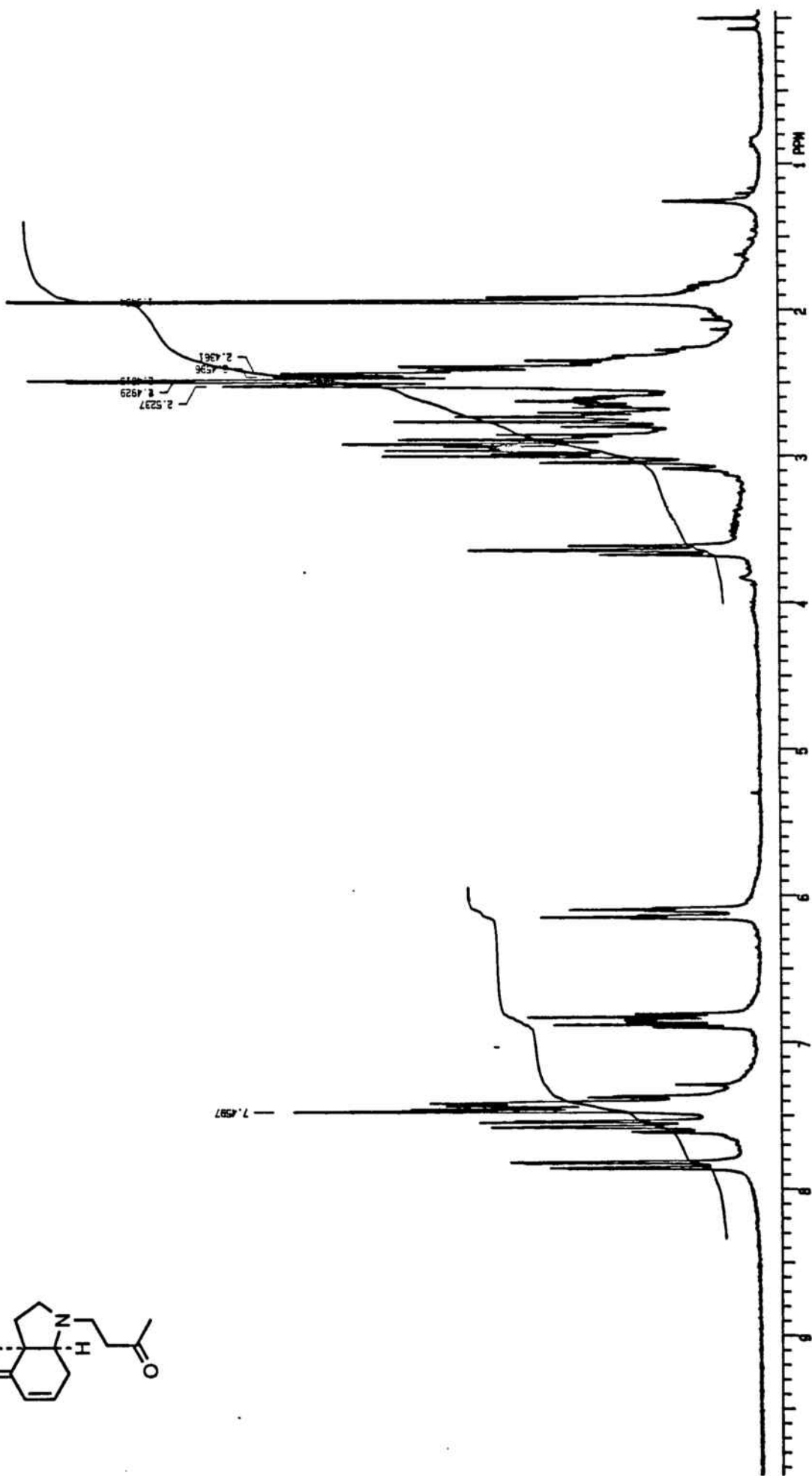
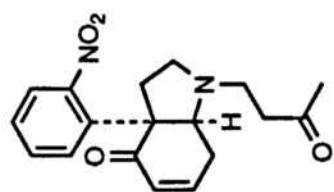
*cis*-1-[(1-Chloroethoxy)carbonyl]-3a-(*o*-nitrophenyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indol-4-one (8)



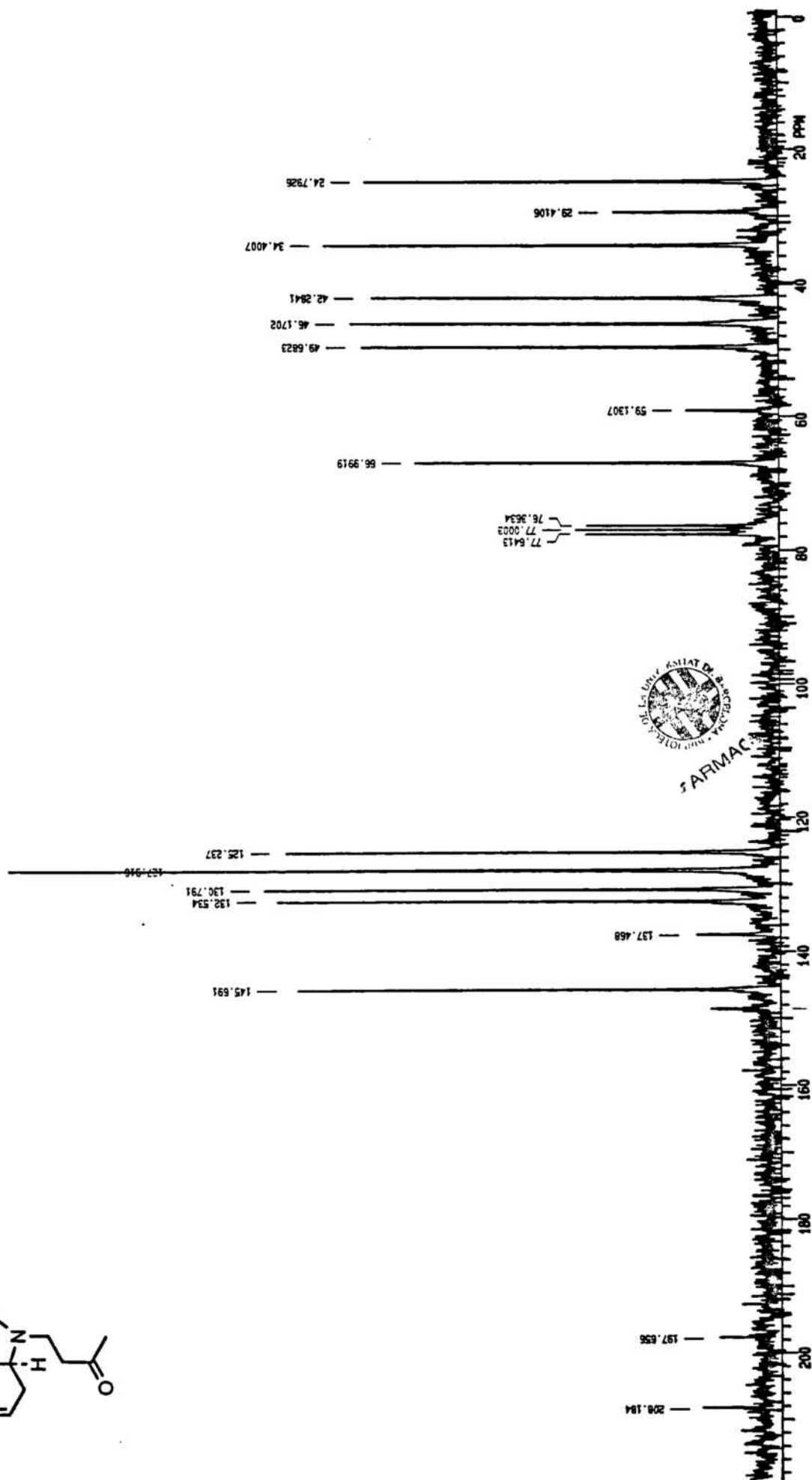
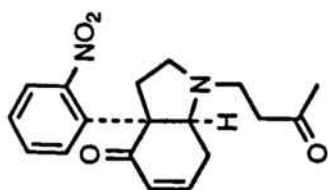
*cis*-3a-(*o*-Nitrophenyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indol-4-one (9)



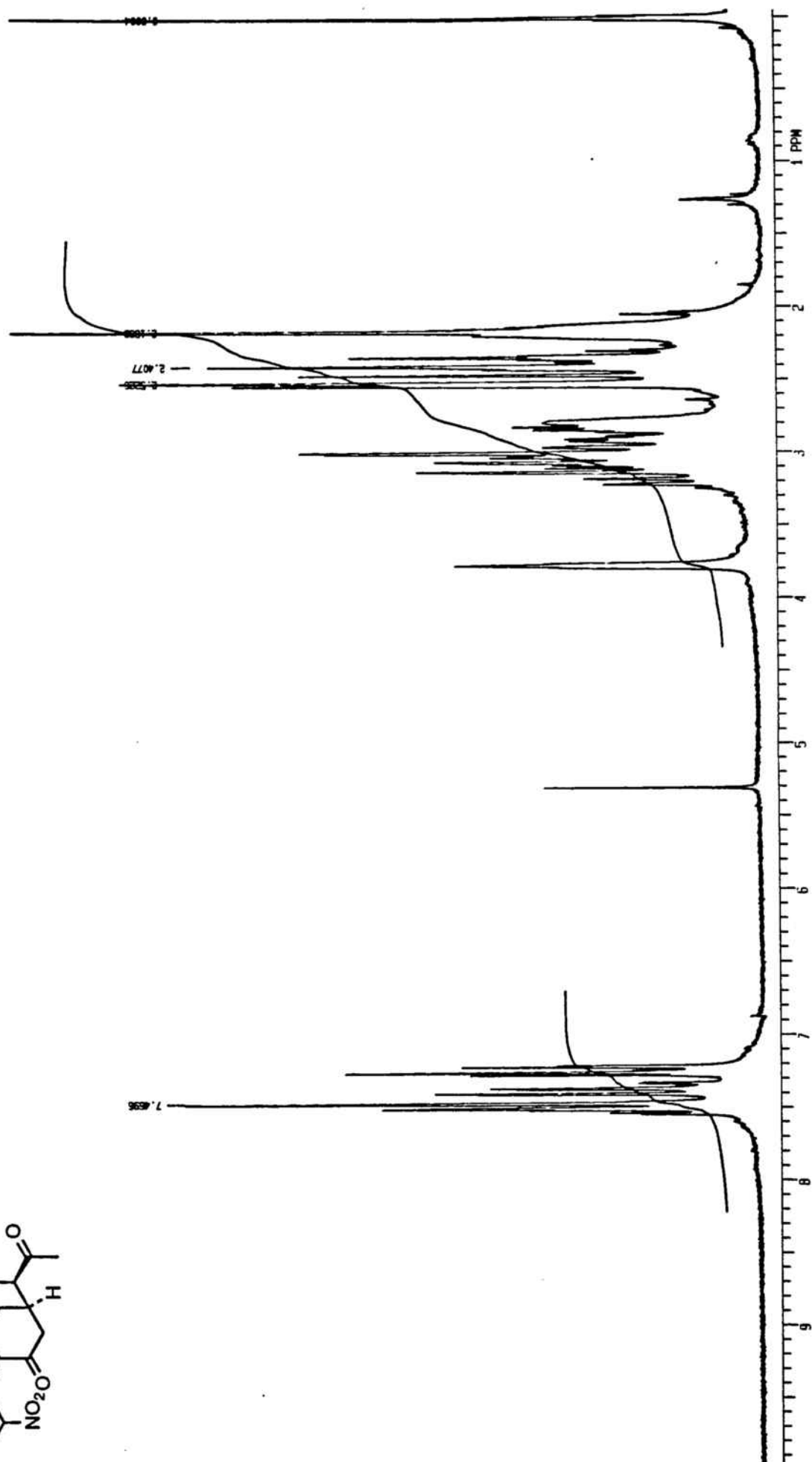
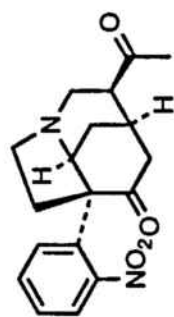
*cis*-3a-(*o*-Nitrophenyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indol-4-ona (**9**)



*cis*-3a-(*o*-Nitrofenil)-*N*-(3-oxobutil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-indol-4-ona (10)

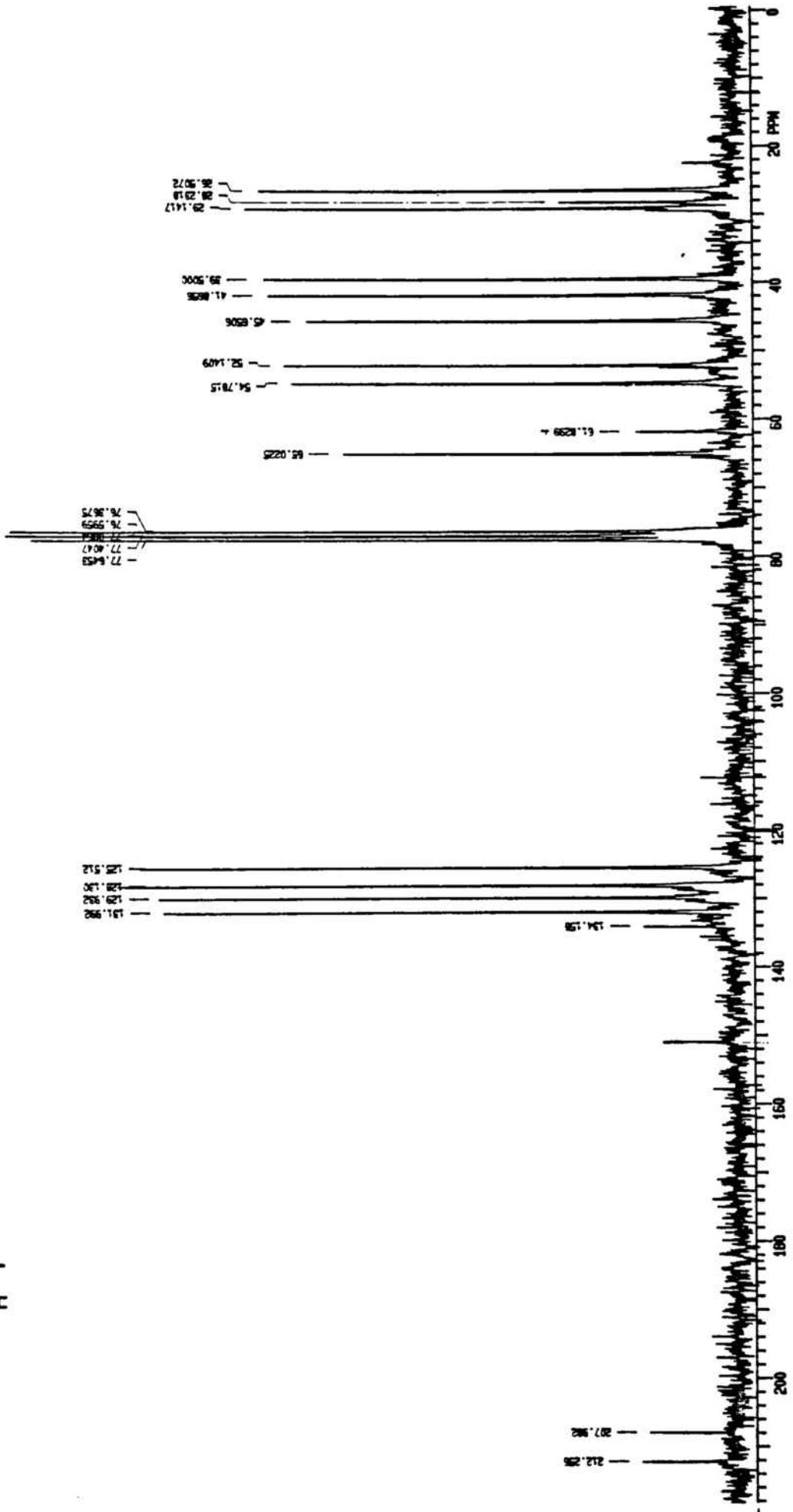
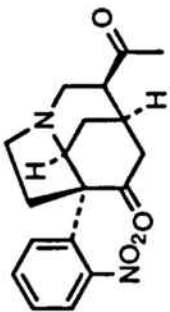


*cis*-3a-(*o*-Nitrophenyl)-*N*-(3-oxobutyl)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1*H*-indol-4-ona (10)

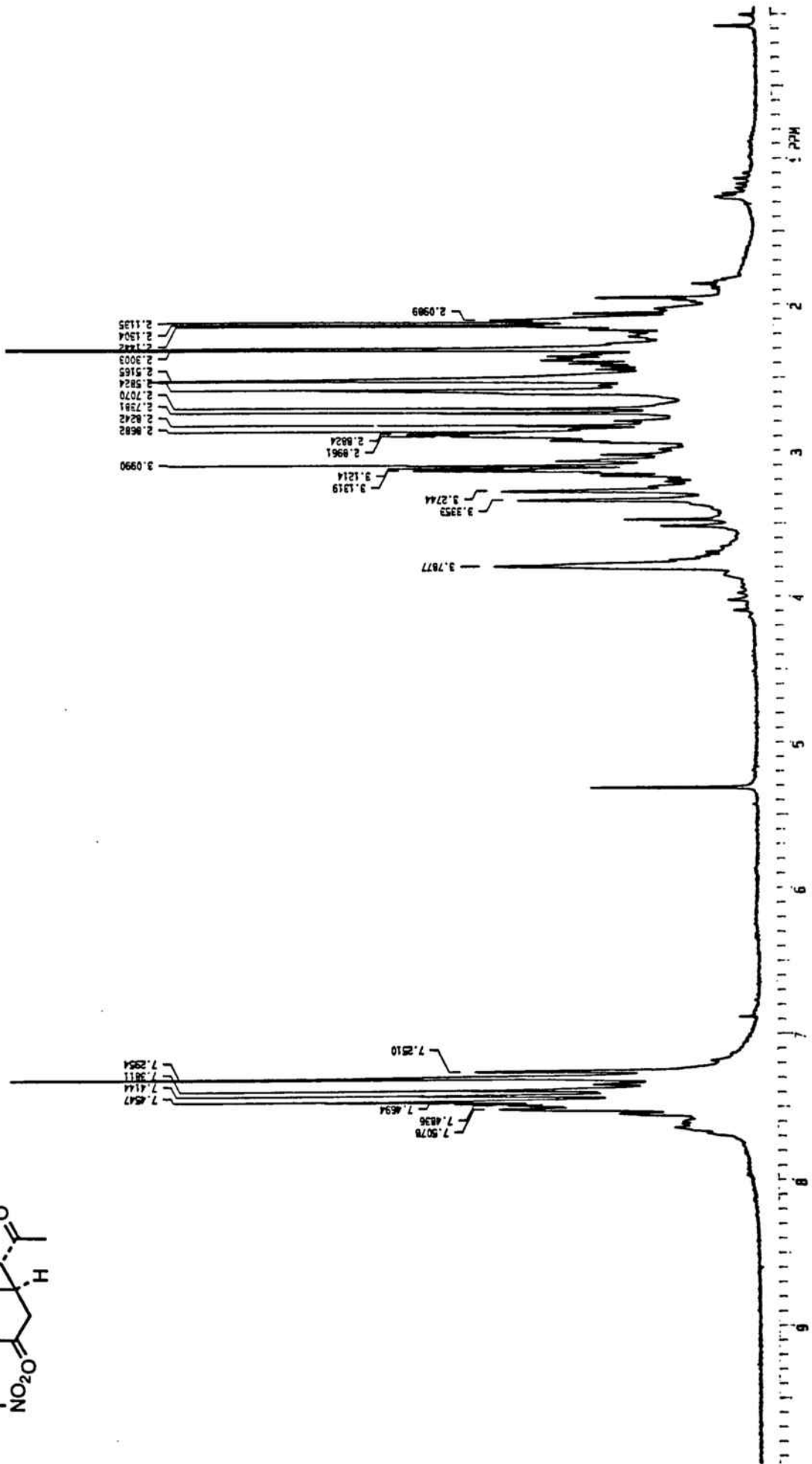
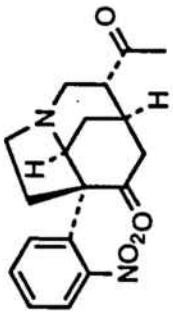


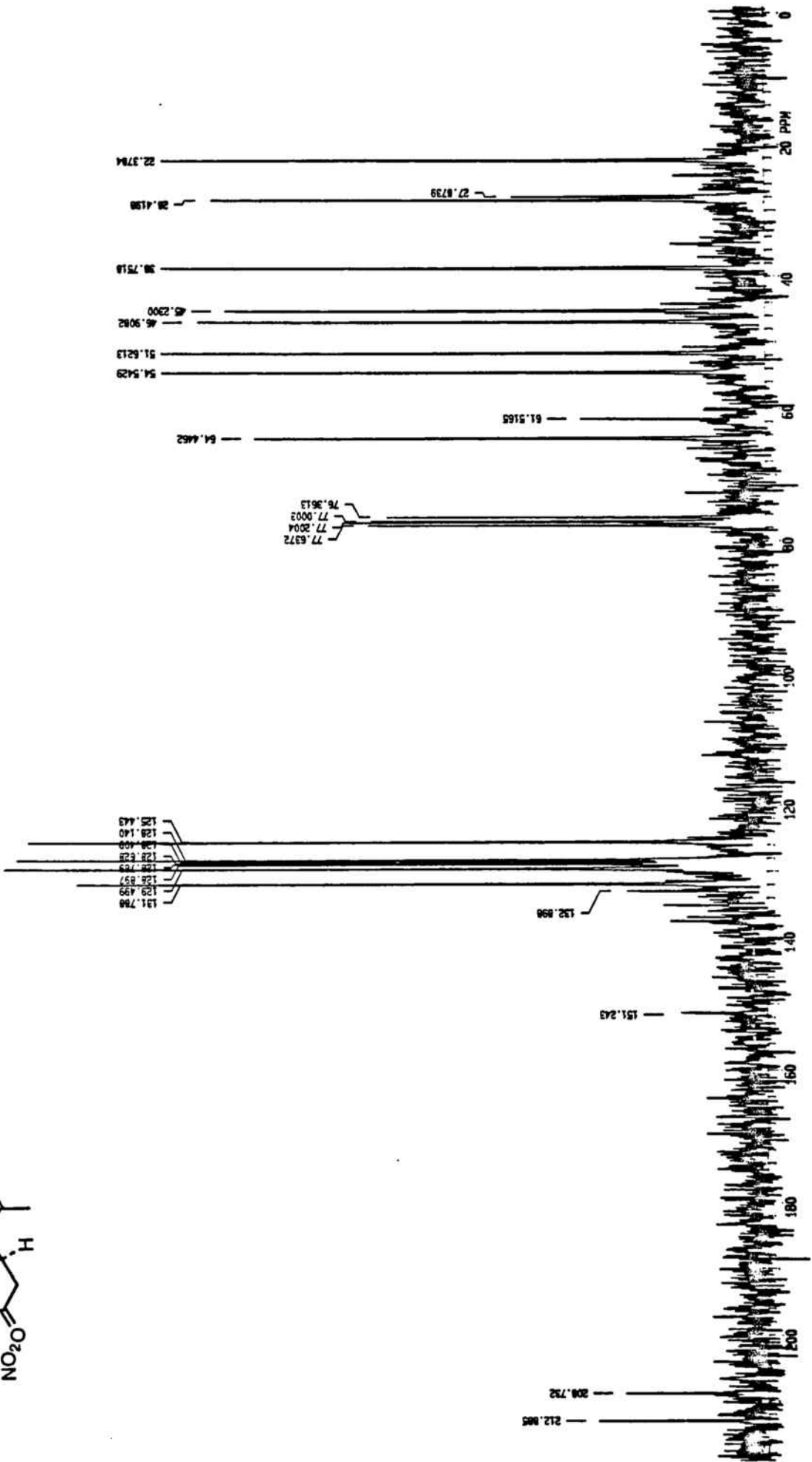
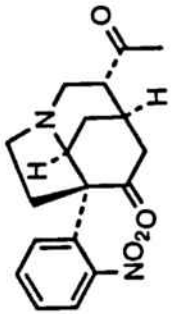
(1R,2SR,7RS,8SR)-2-Acetyl-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo-[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (II)

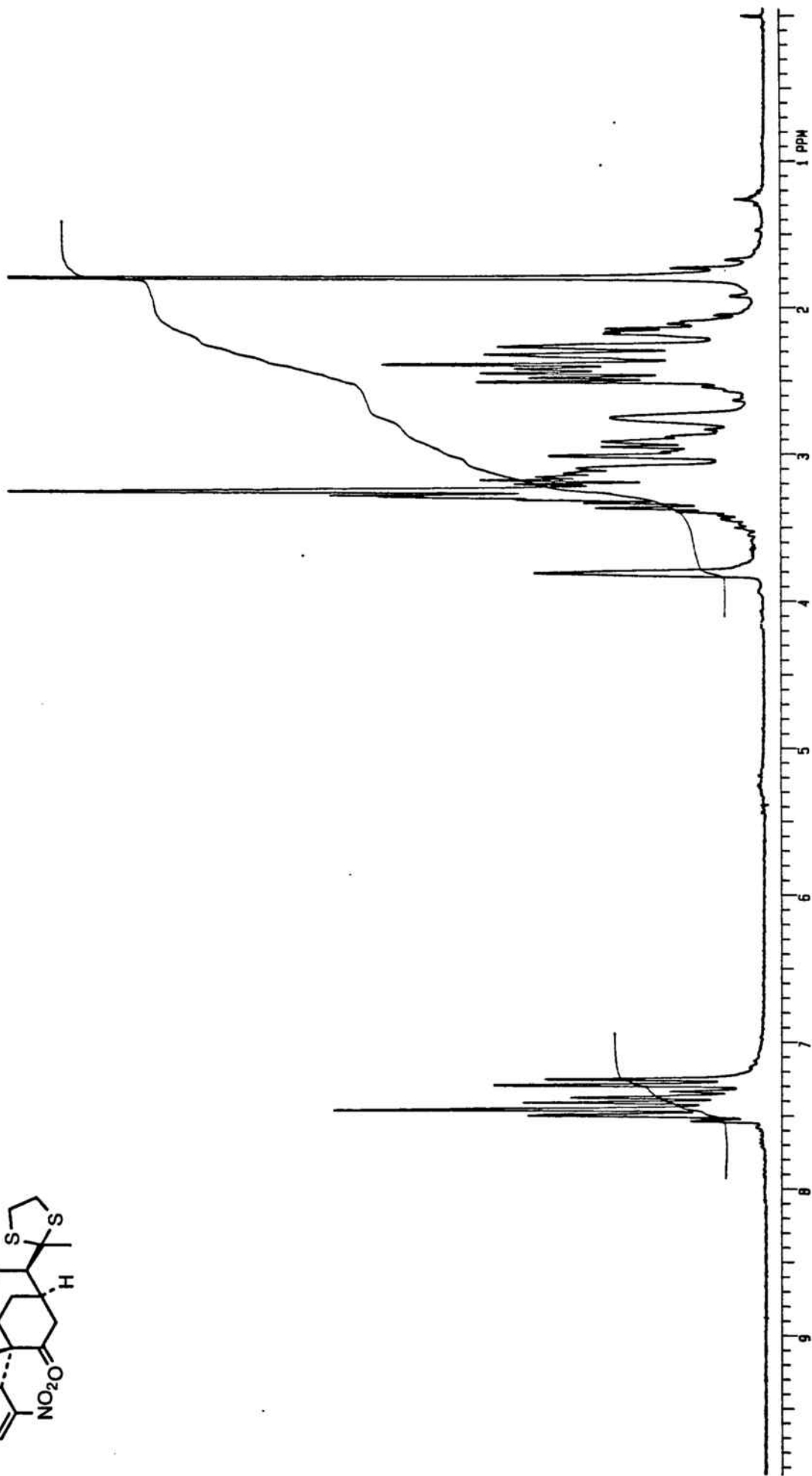
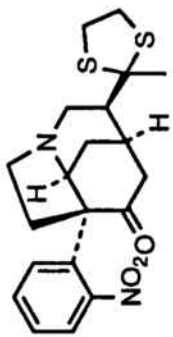




(1R,2SR,7RS,8SR)-2-Acetil-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo-[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (11)

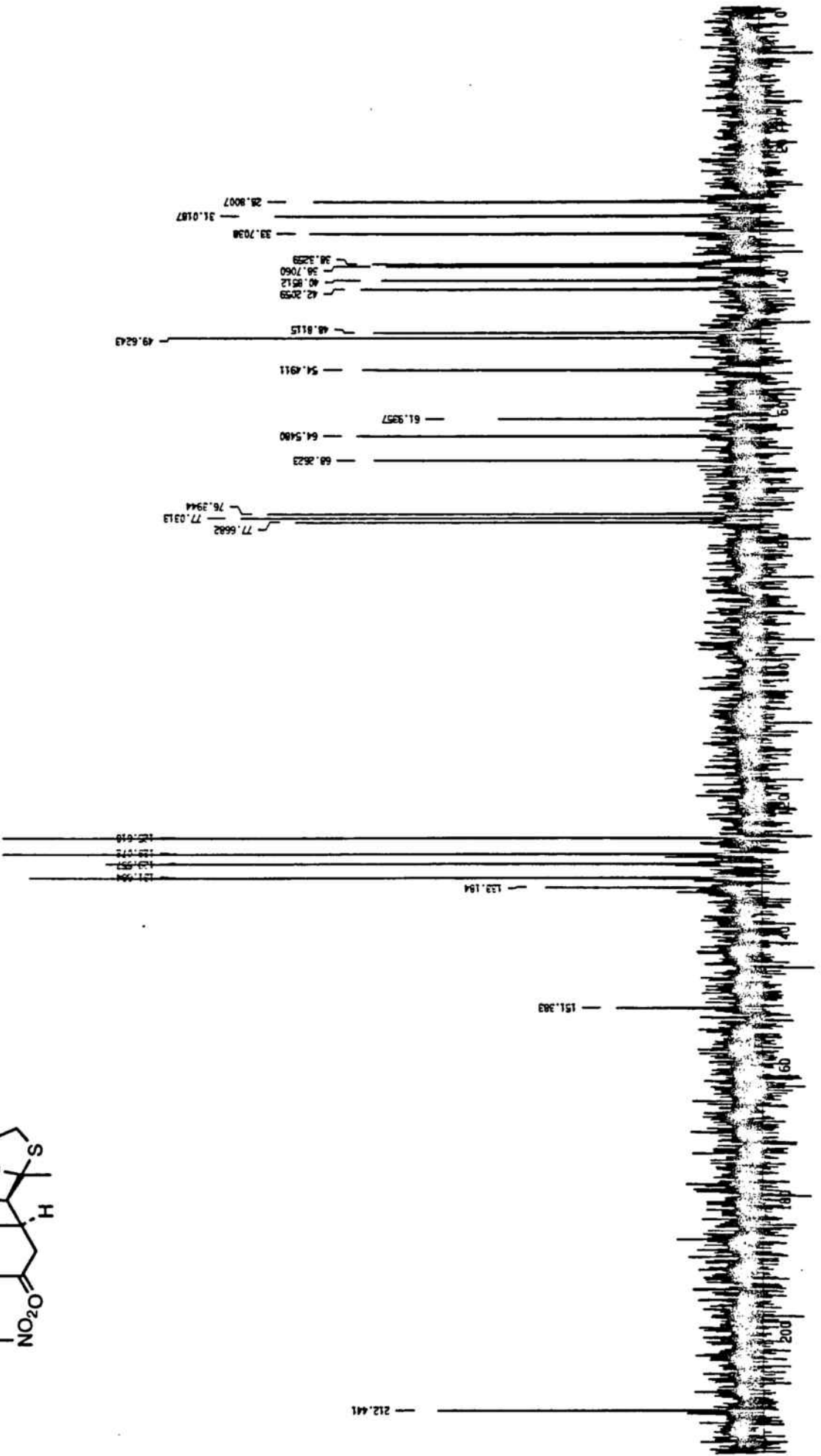
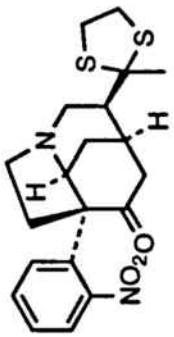
(1*R*,2*R*,5*R*,7*R*,8*S*)-2-Acetyl-7-(*o*-nitrophenyl)-4-azatriciclo-[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (41)

(1*R,S*,2*R,S*,7*R,S*,8*S,R*)-2-Acetyl-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo-[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (41)

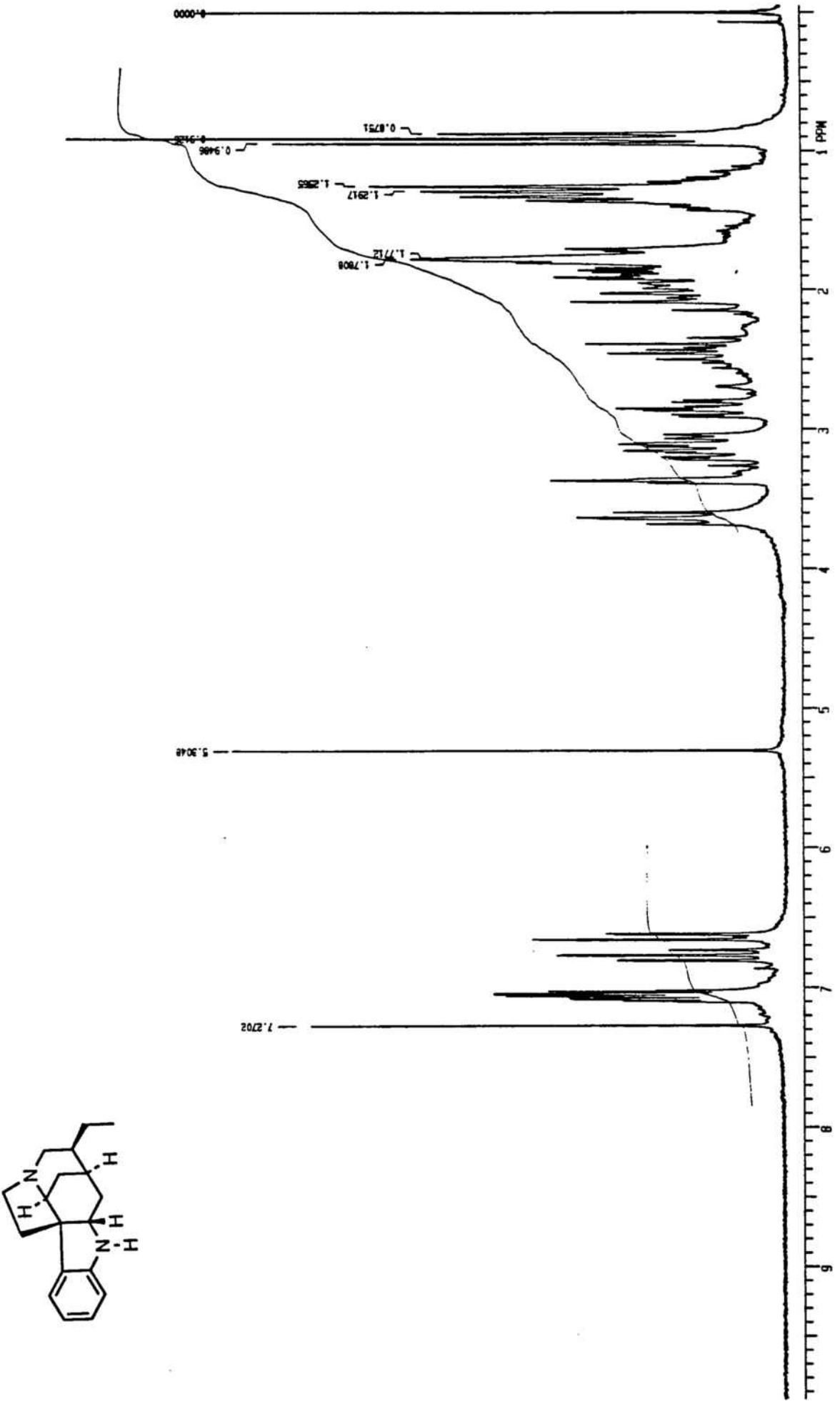


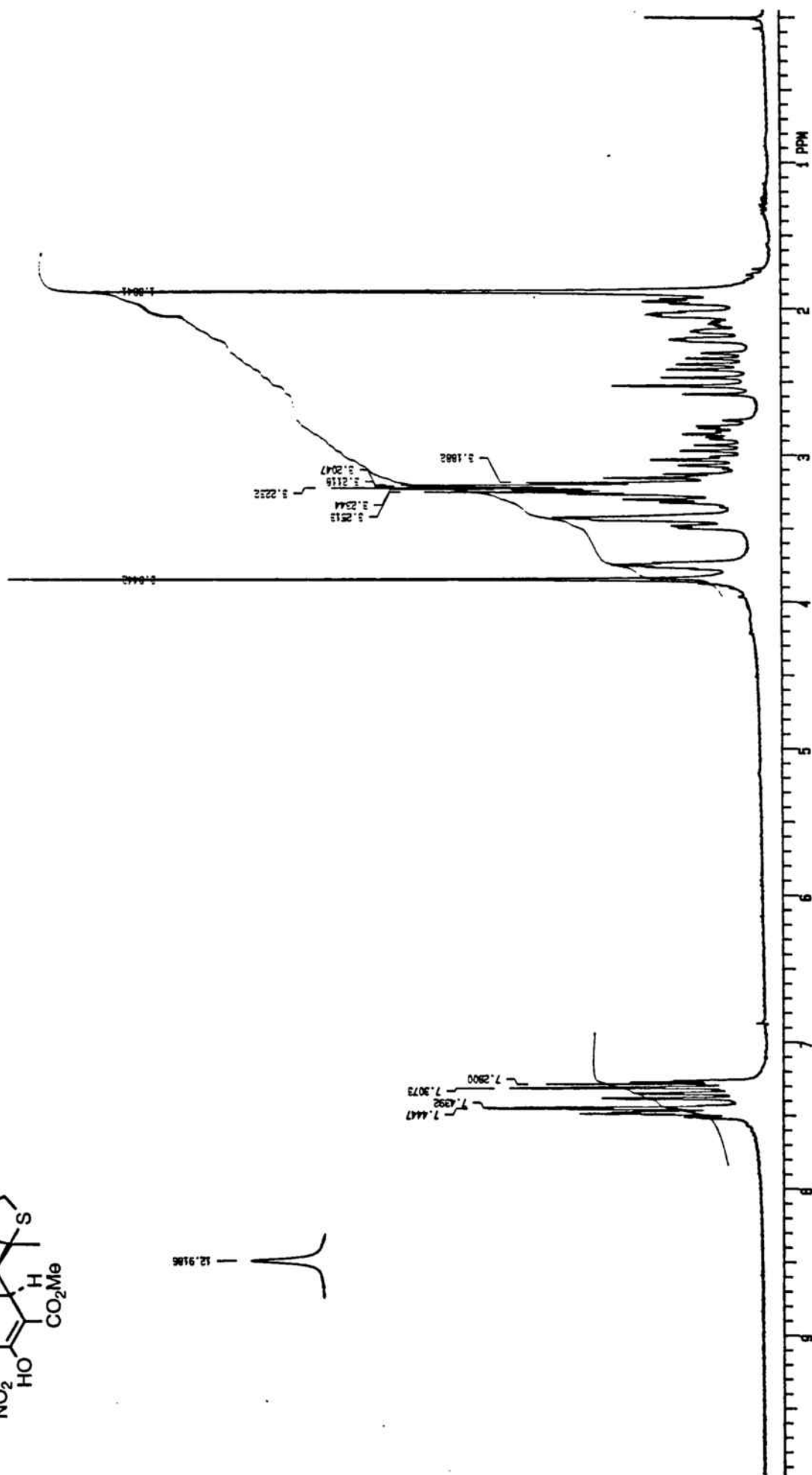
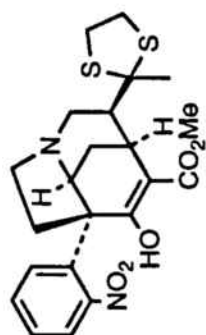
(1R,2SR,7RS,8SR)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (12)

(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-11-ona (12)

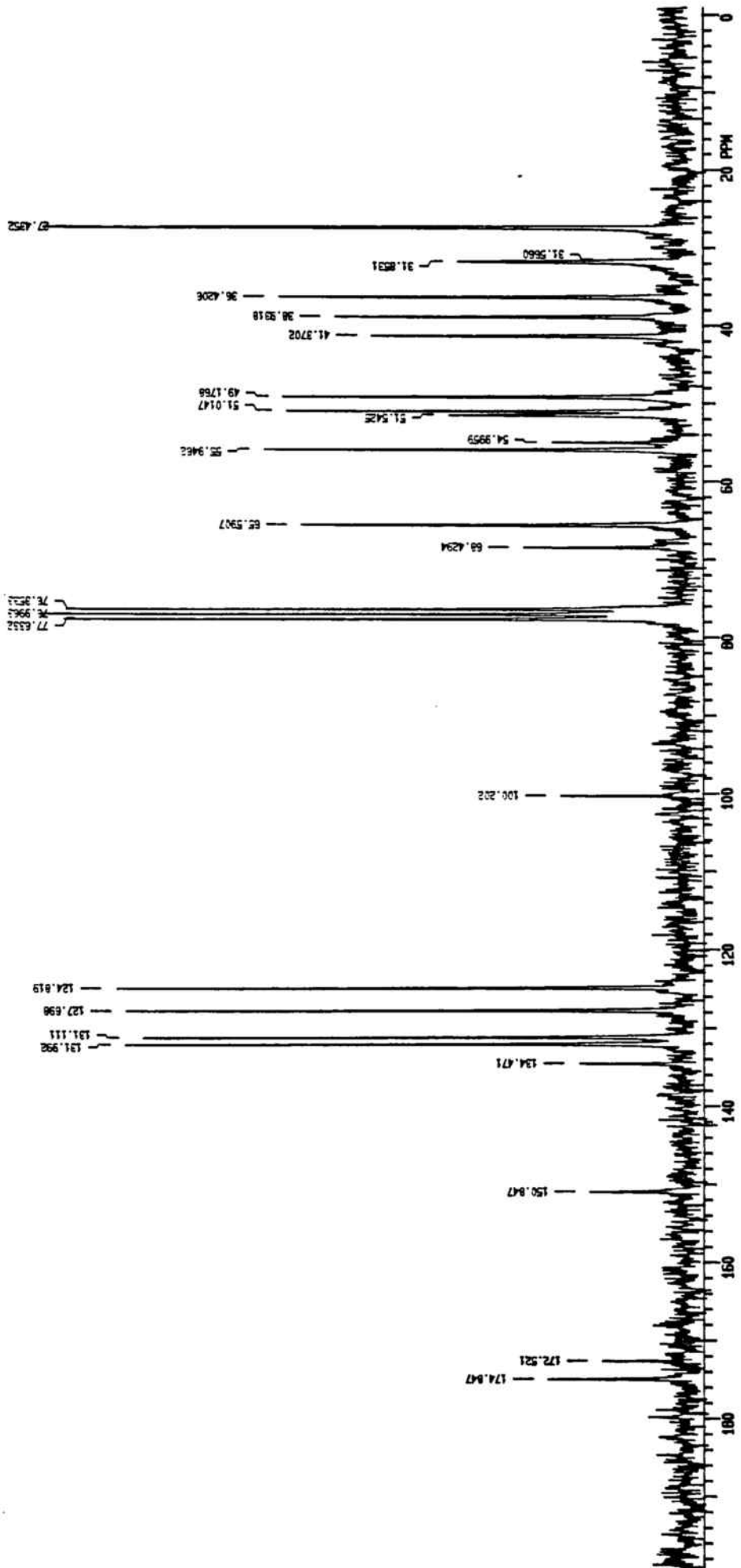
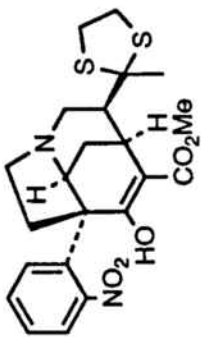


(±)-Tubifolidina (13)



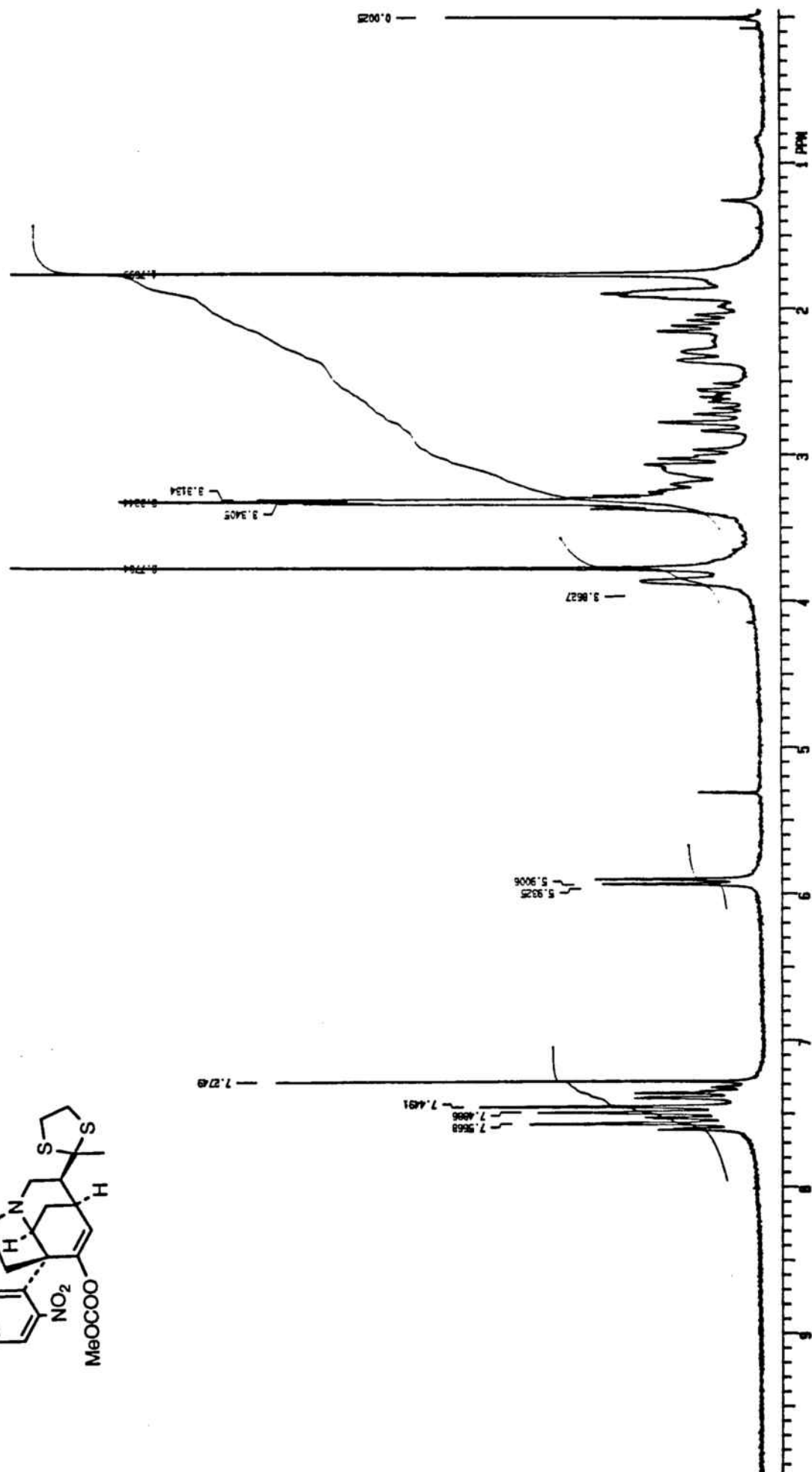
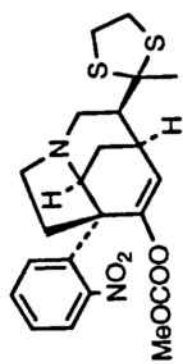


(1R,2RS,7SR,8RS)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-11-oxo-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-carboxilato de metilo (14)

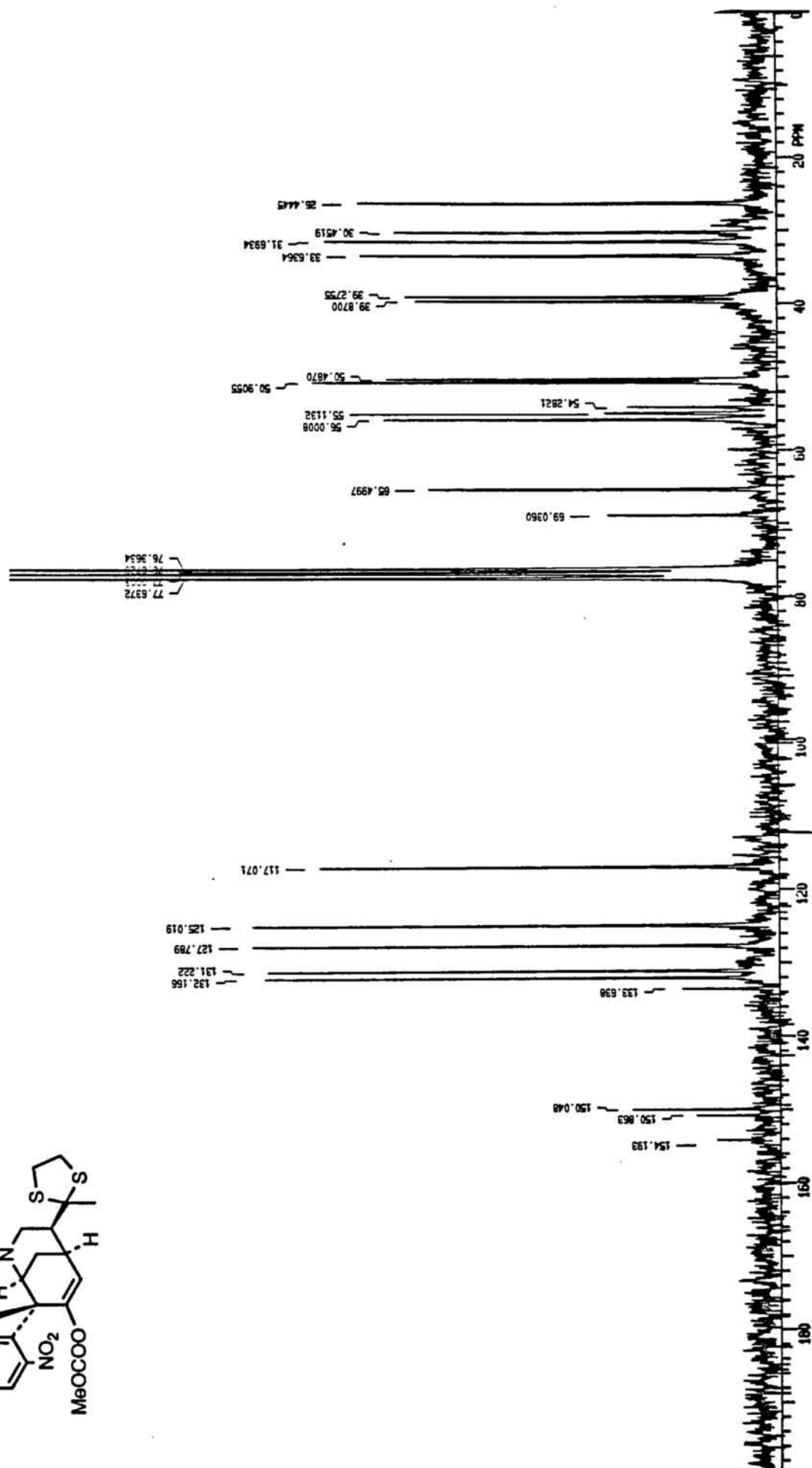
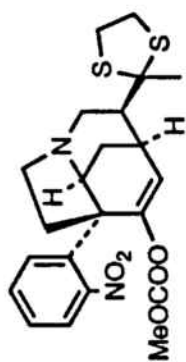


(1R,2RS,7SR,8RS)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)-7-(*o*-nitrofenil)]-11-oxo-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-carboxilato de metilo (**14**)

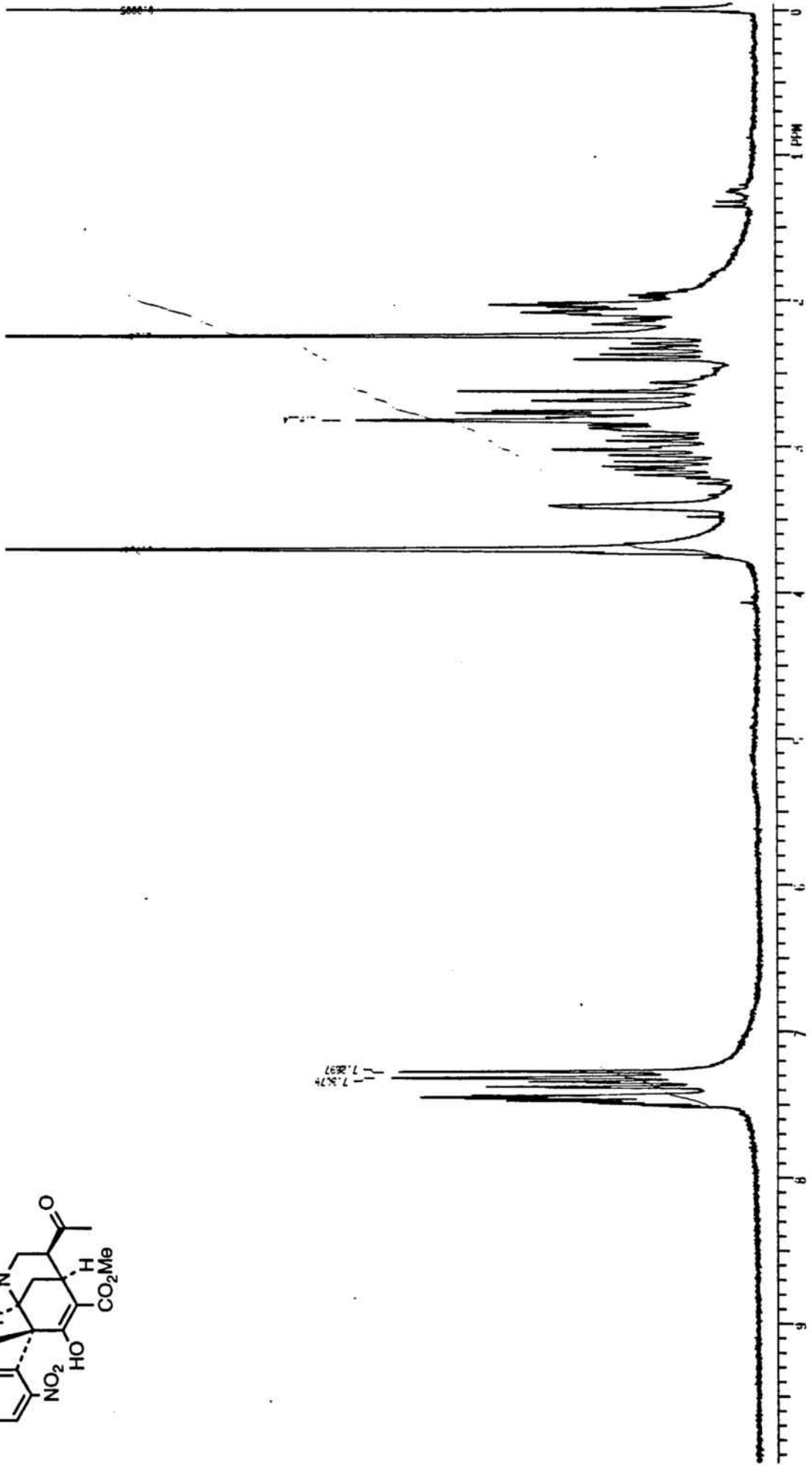
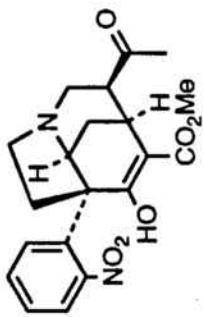




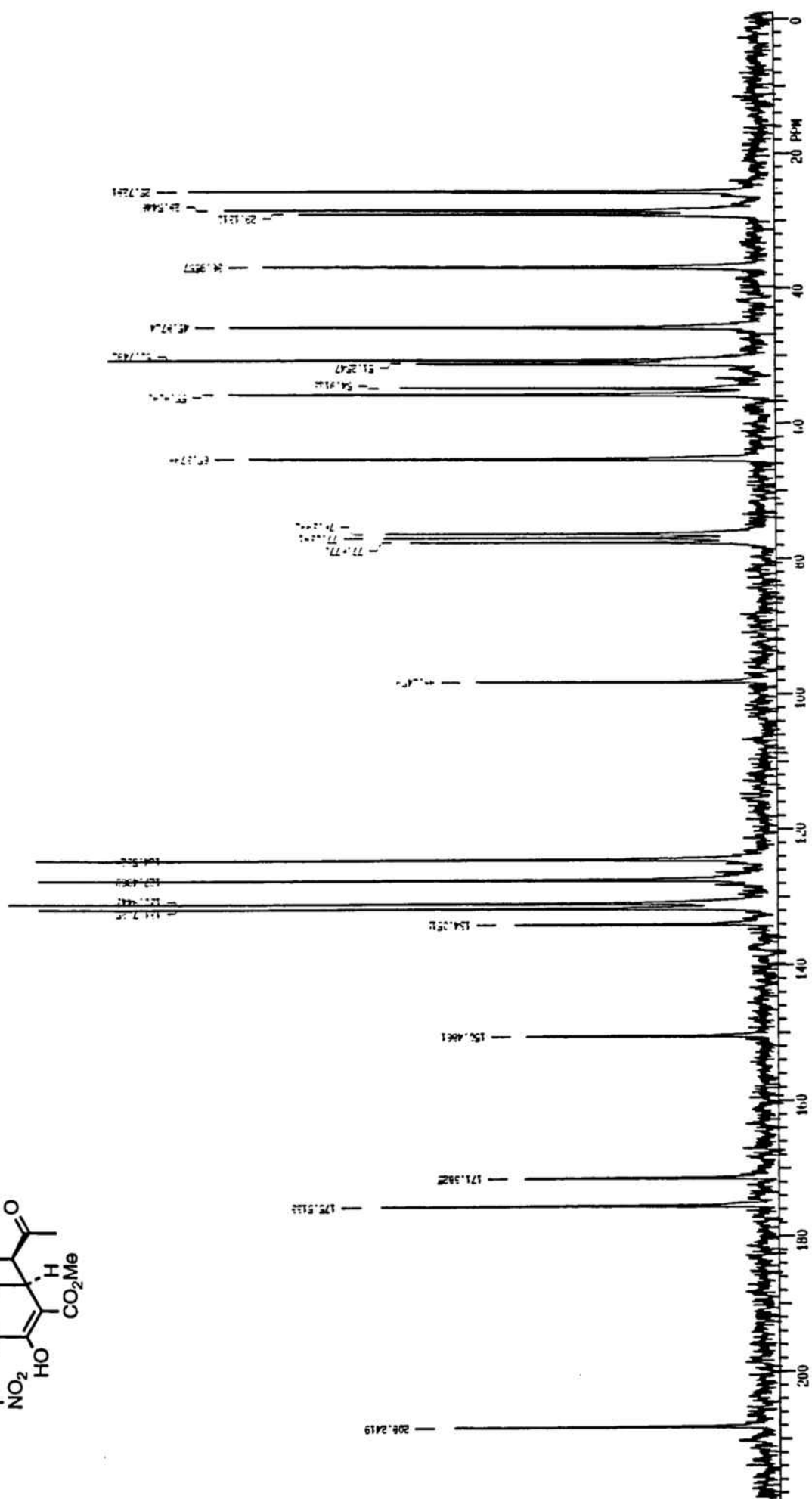
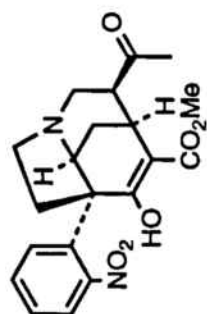
Carbonato mixto de (1*RS*,2*SR*,7*RS*,8*SR*)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]-10-undecen-11-ilo y de metilo (45)



Carbonato mixto de (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-2-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-7-(*o*-nitrofenil)-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]-10-undecen-11-ilo y de metilo (45)

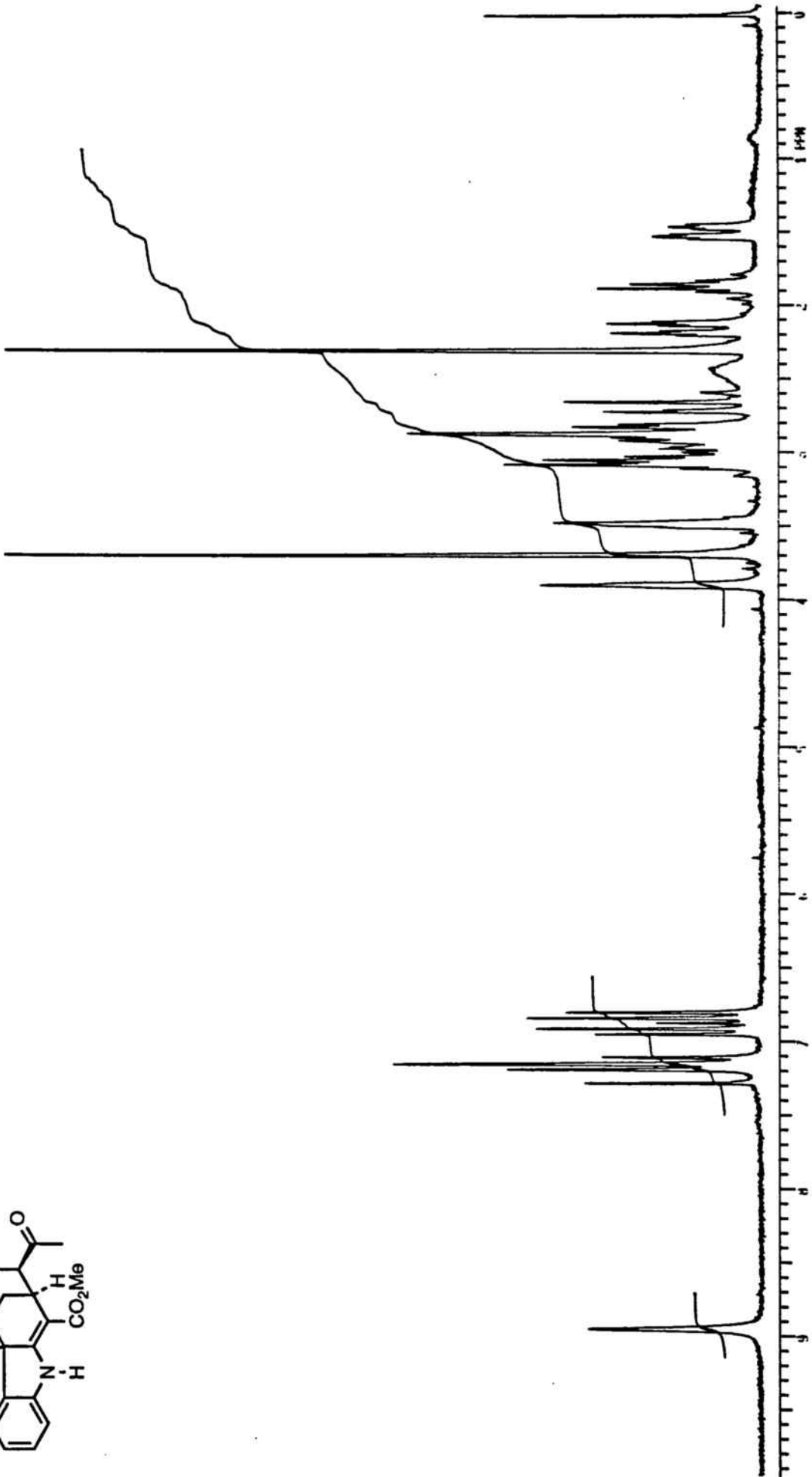
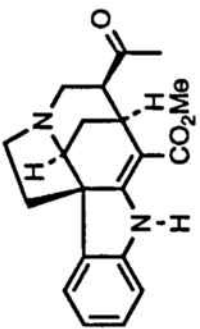


(1R,2RS,7SR,8RS)-2-Acetil-7-(*o*-nitrofenil)-11-oxo-4-azatriciclo[5.2.2.0<sup>4,8</sup>]undecan-10-carboxilato de metilo (15)

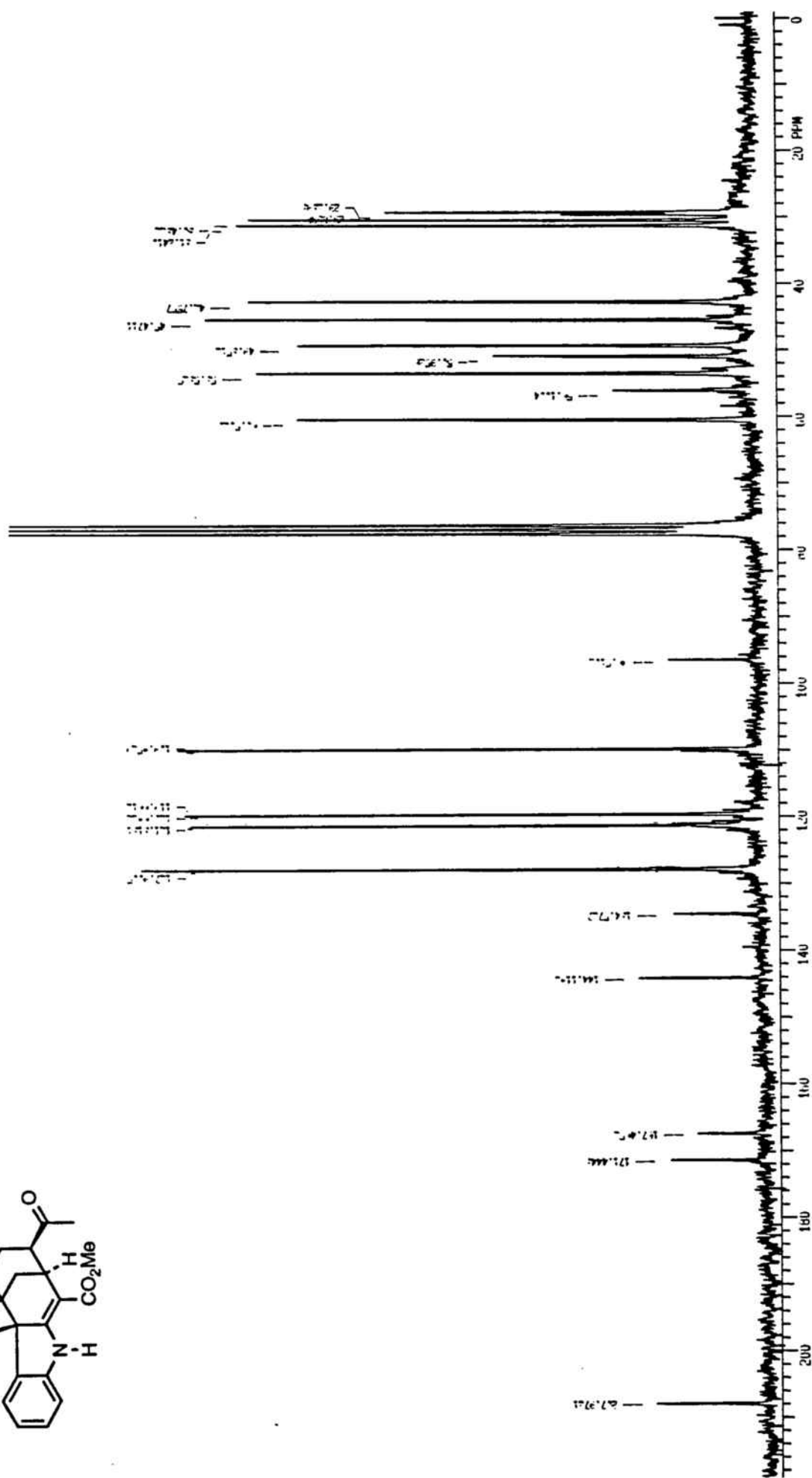
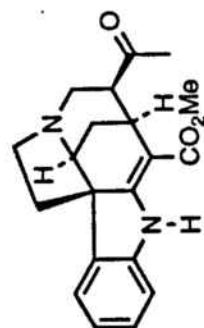


(1R,2RS,7SR,8RS)-2-Acetil-7-(*o*-nitrofenil)-11-oxo-4-azatriciclo[5.2.2.0.4,8]undecan-10-carboxilato de metilo (15)

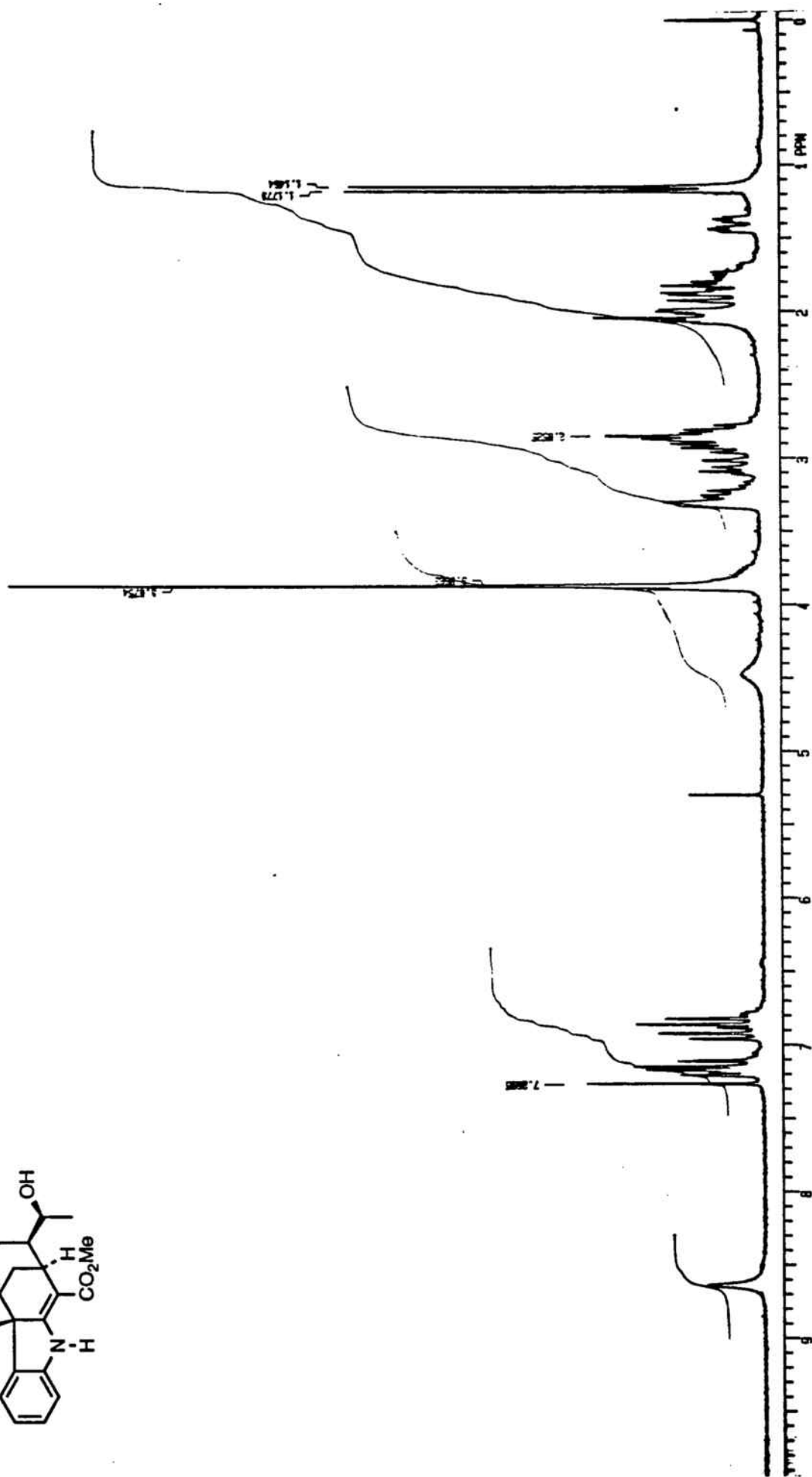
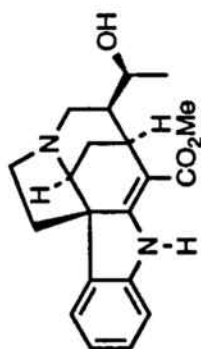
19-Oxo-2,16-deshidro-17-curanoato de metilo (16)

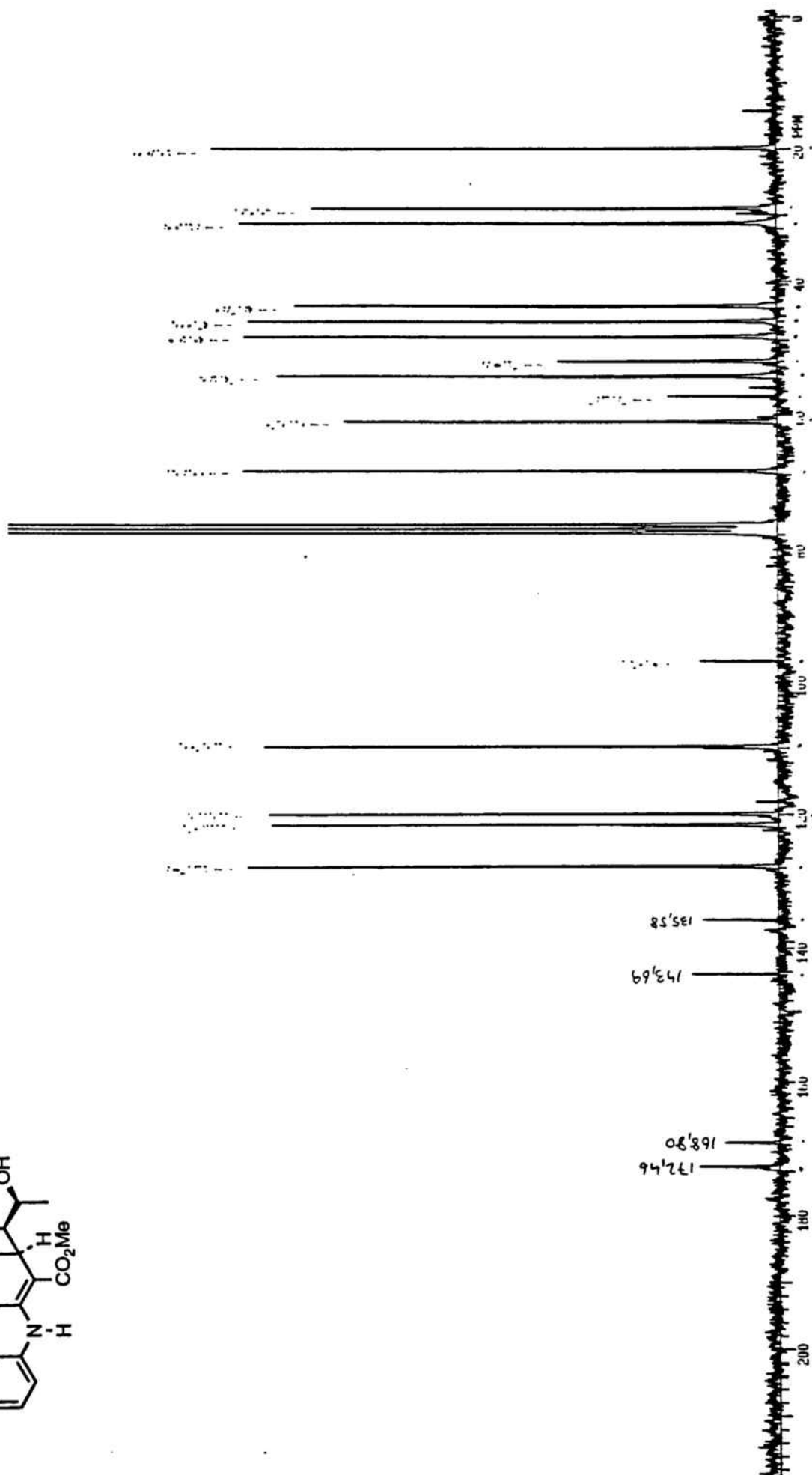
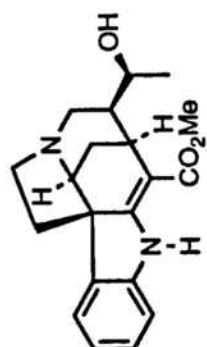


## 19-Oxo-2,16-desidro-17-curanoato de metilo (16)



(±)-Equitamidina (17)

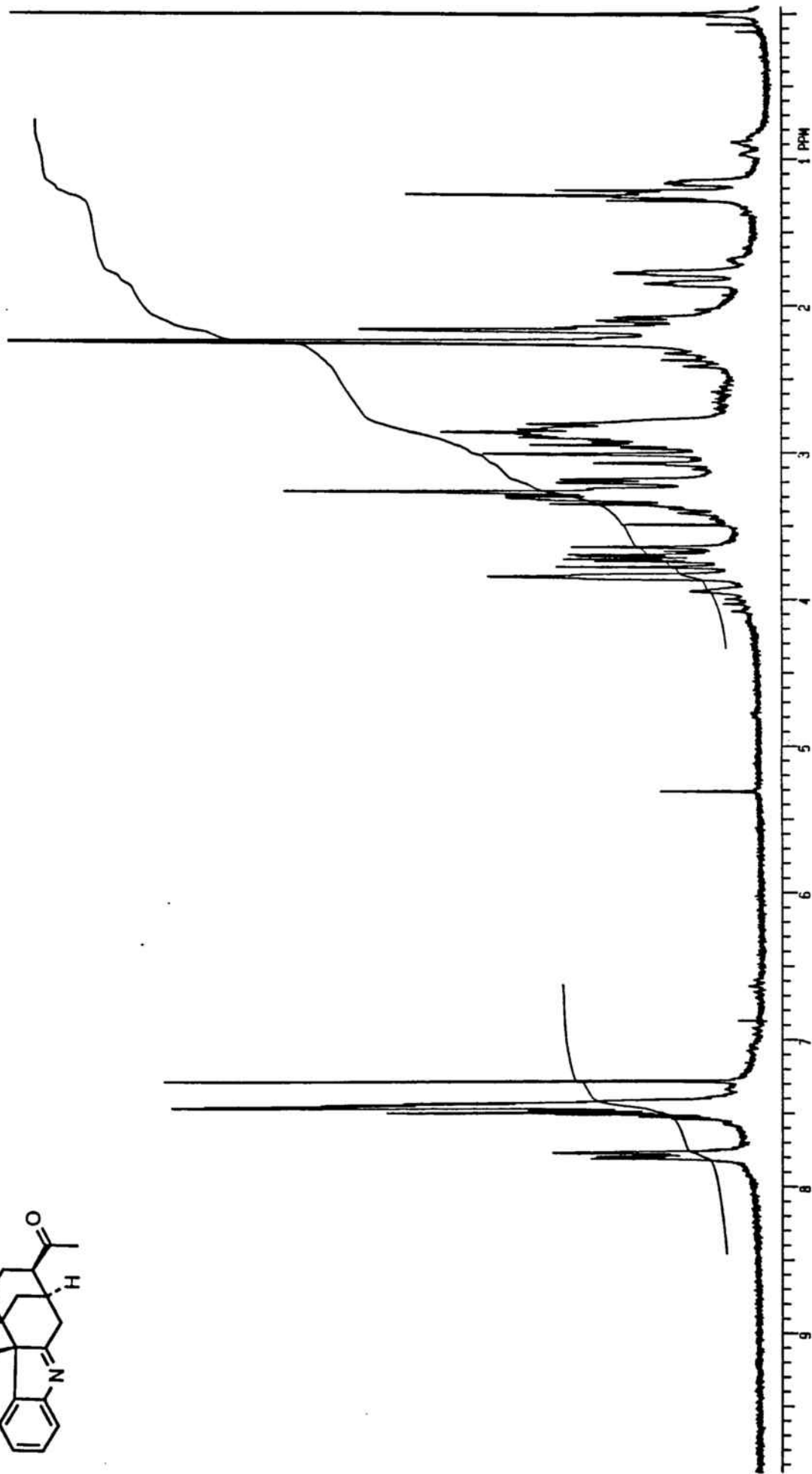
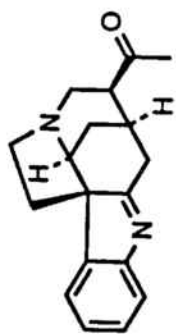


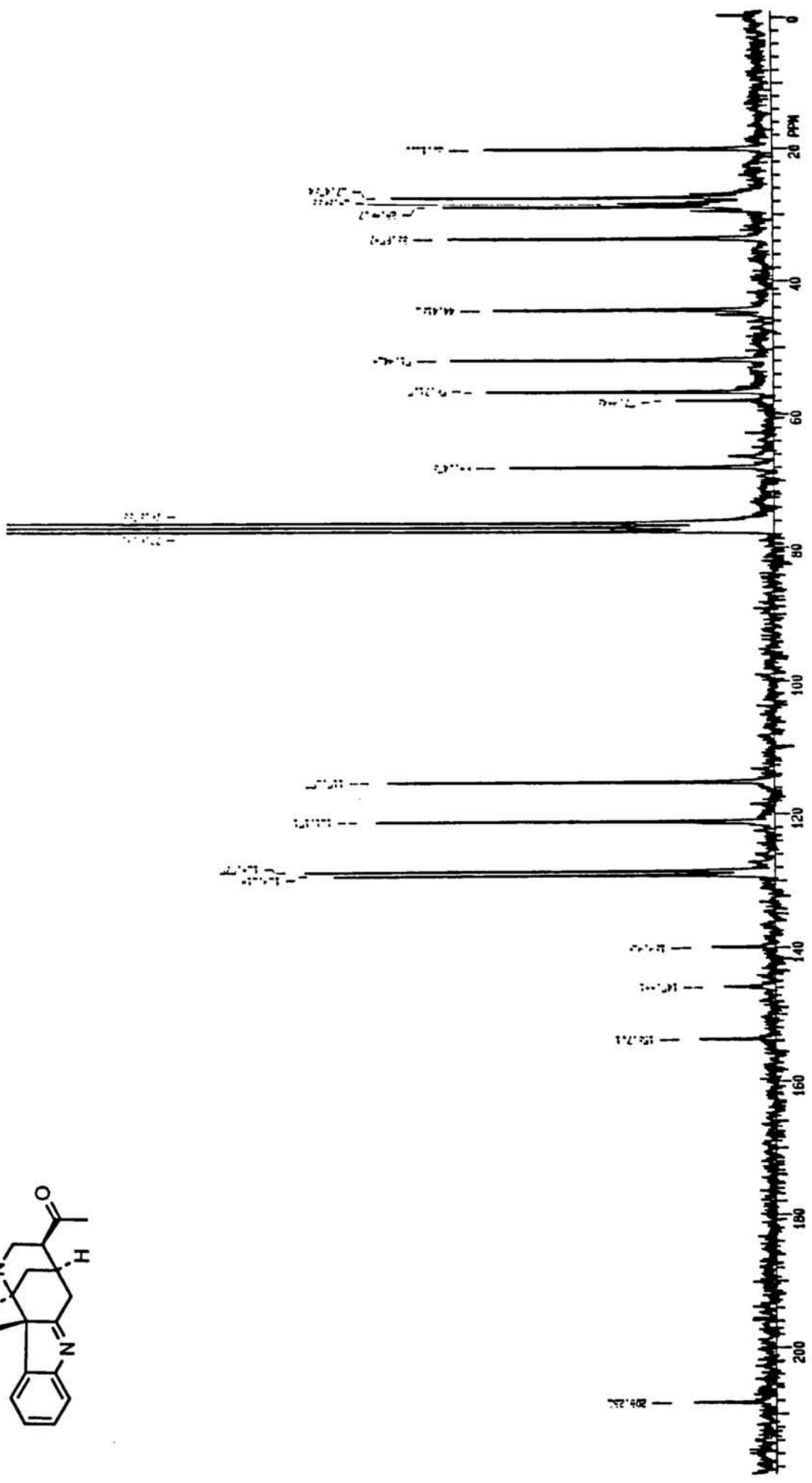
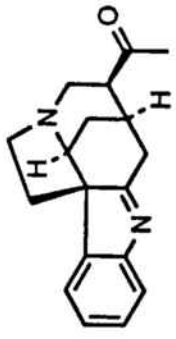


(±)-Equitamidina (17)



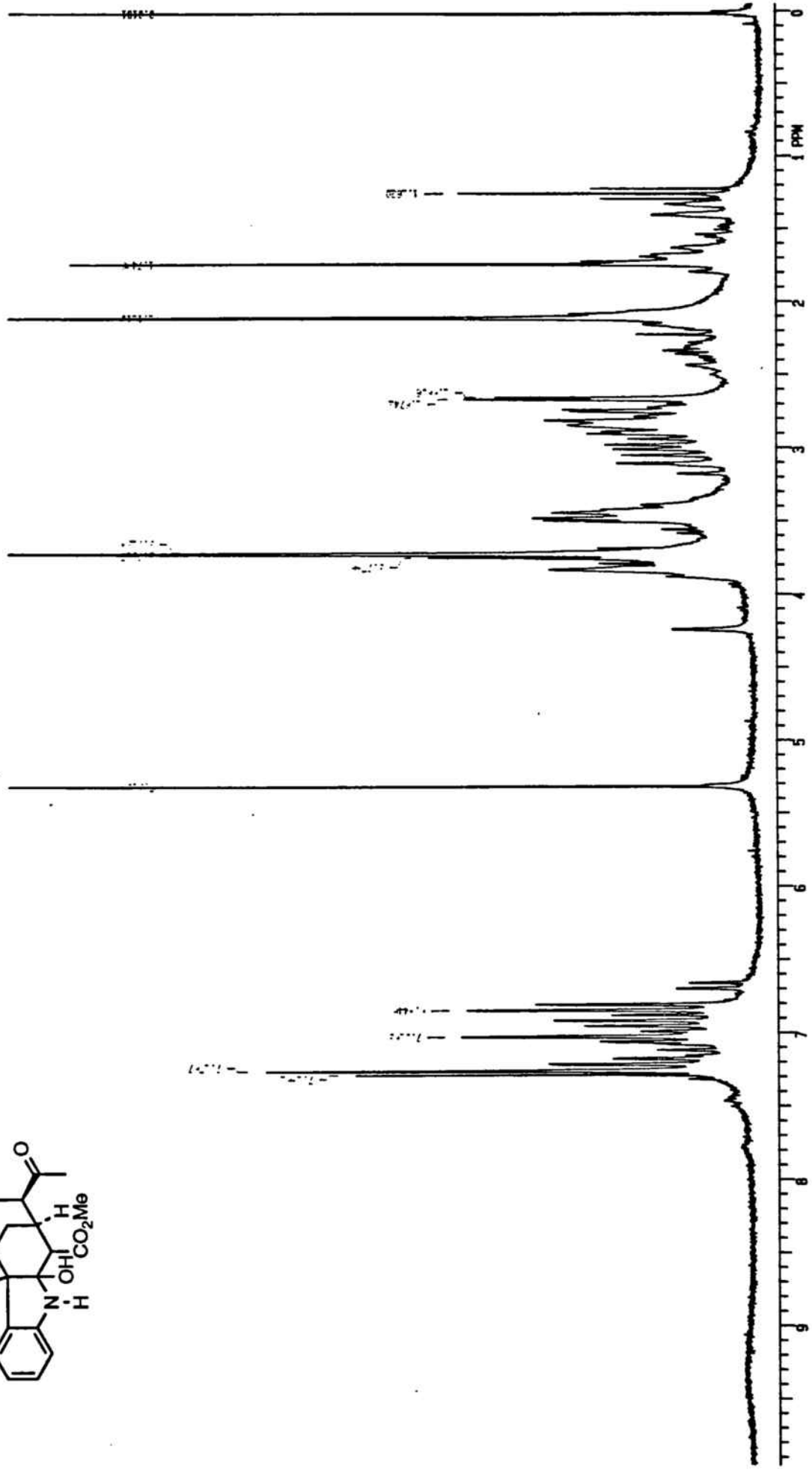
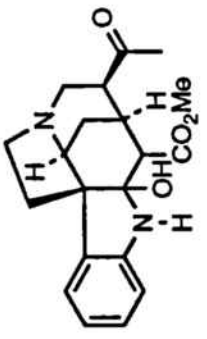
## 19-Oxo-2,16-deshidronorcurano (42)

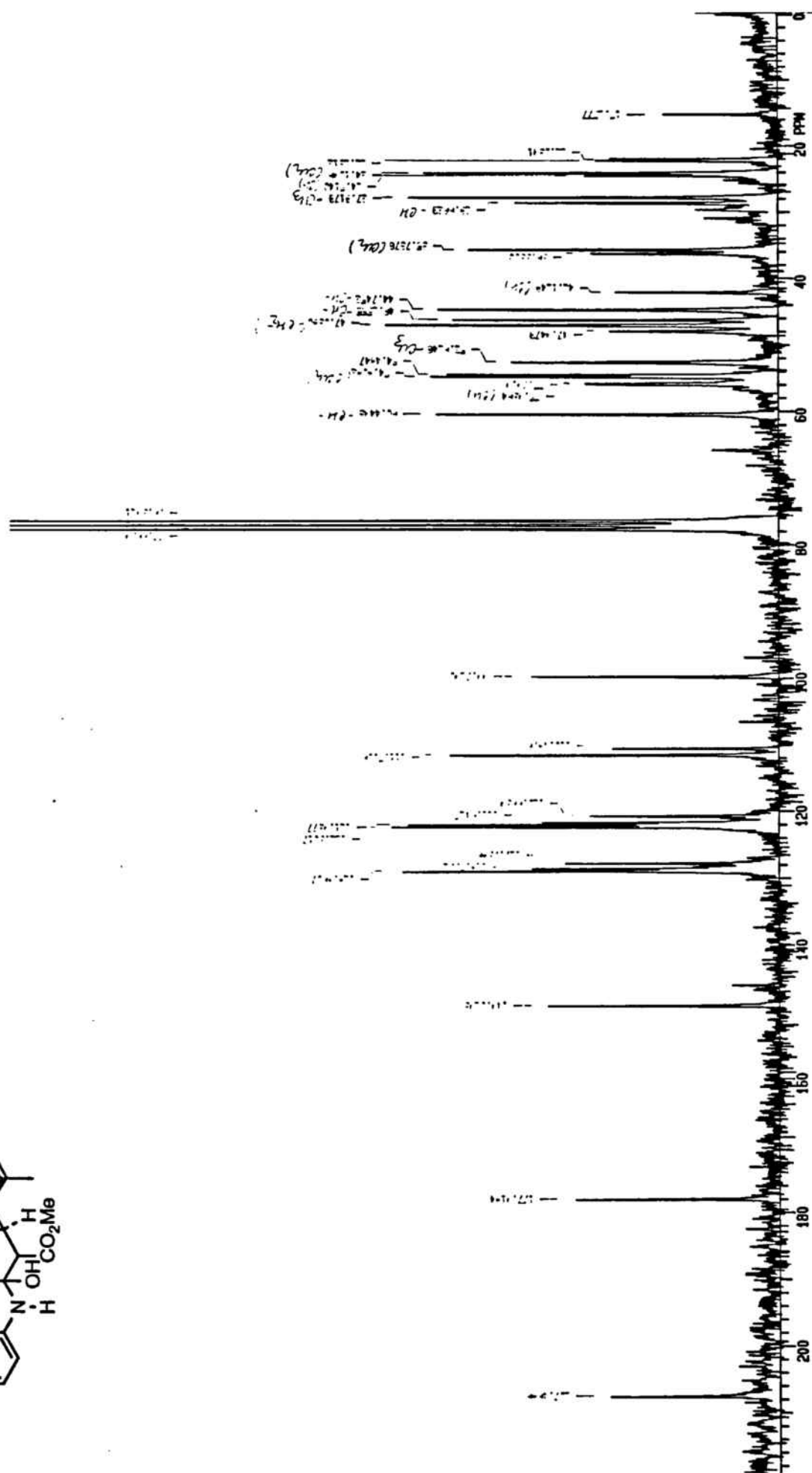
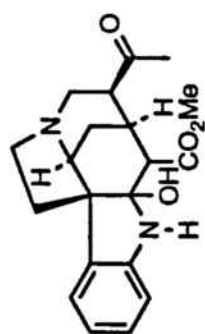




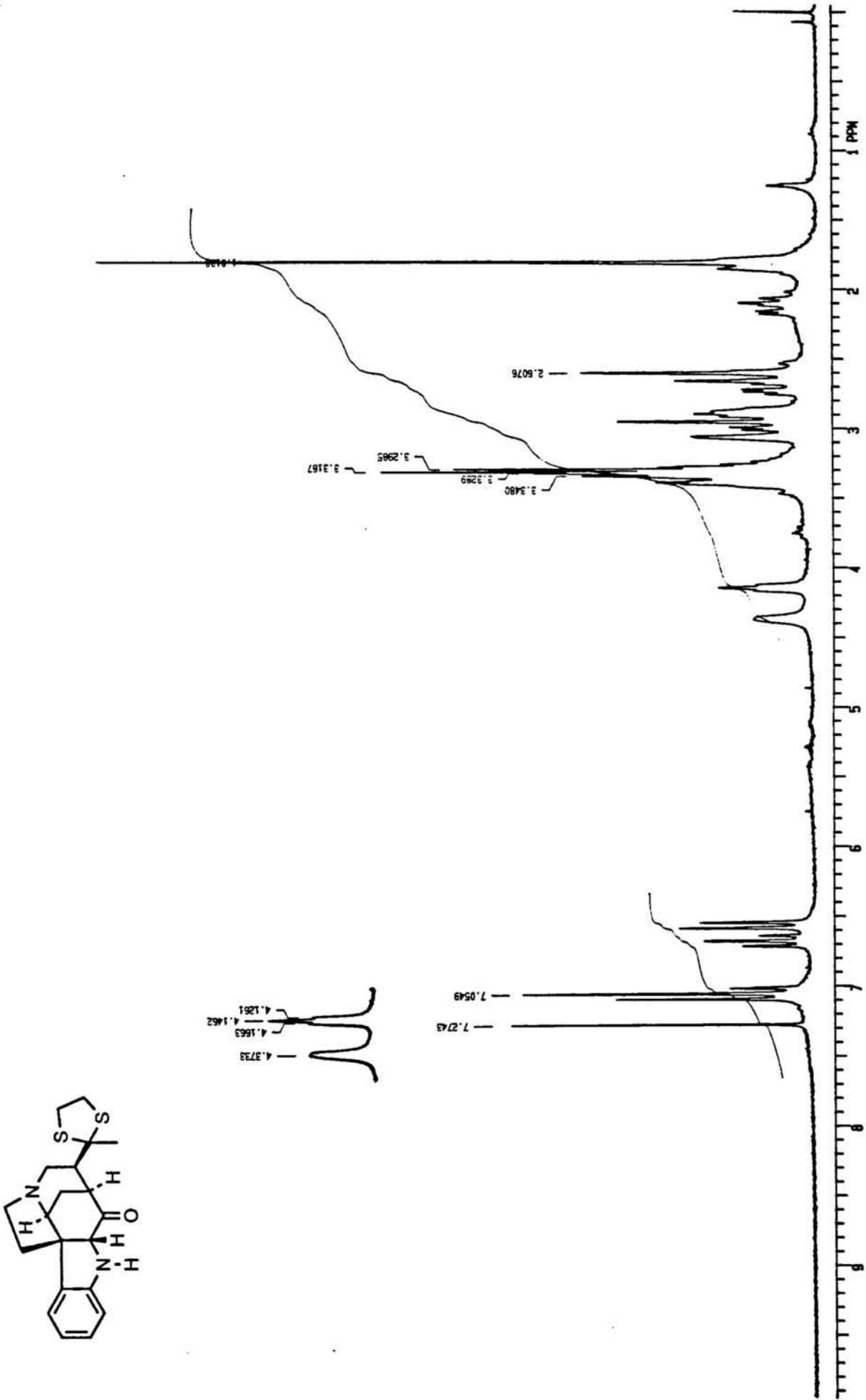
19-Oxo-2,16-deshidronorcurano (42)

2-Hidroxi-19-oxo-17-curanoato de metilo (46)

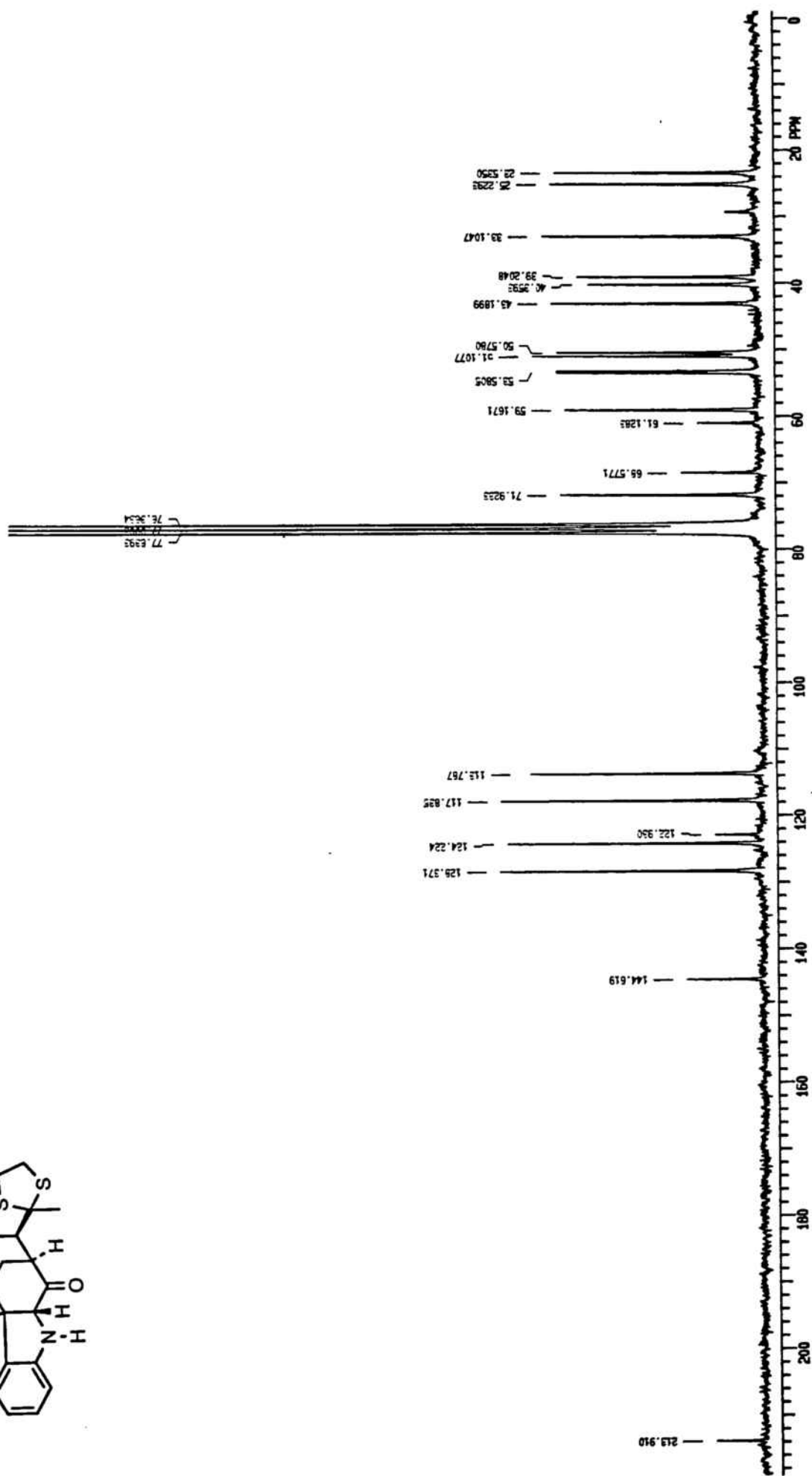
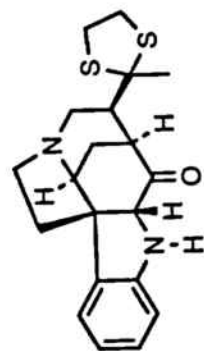




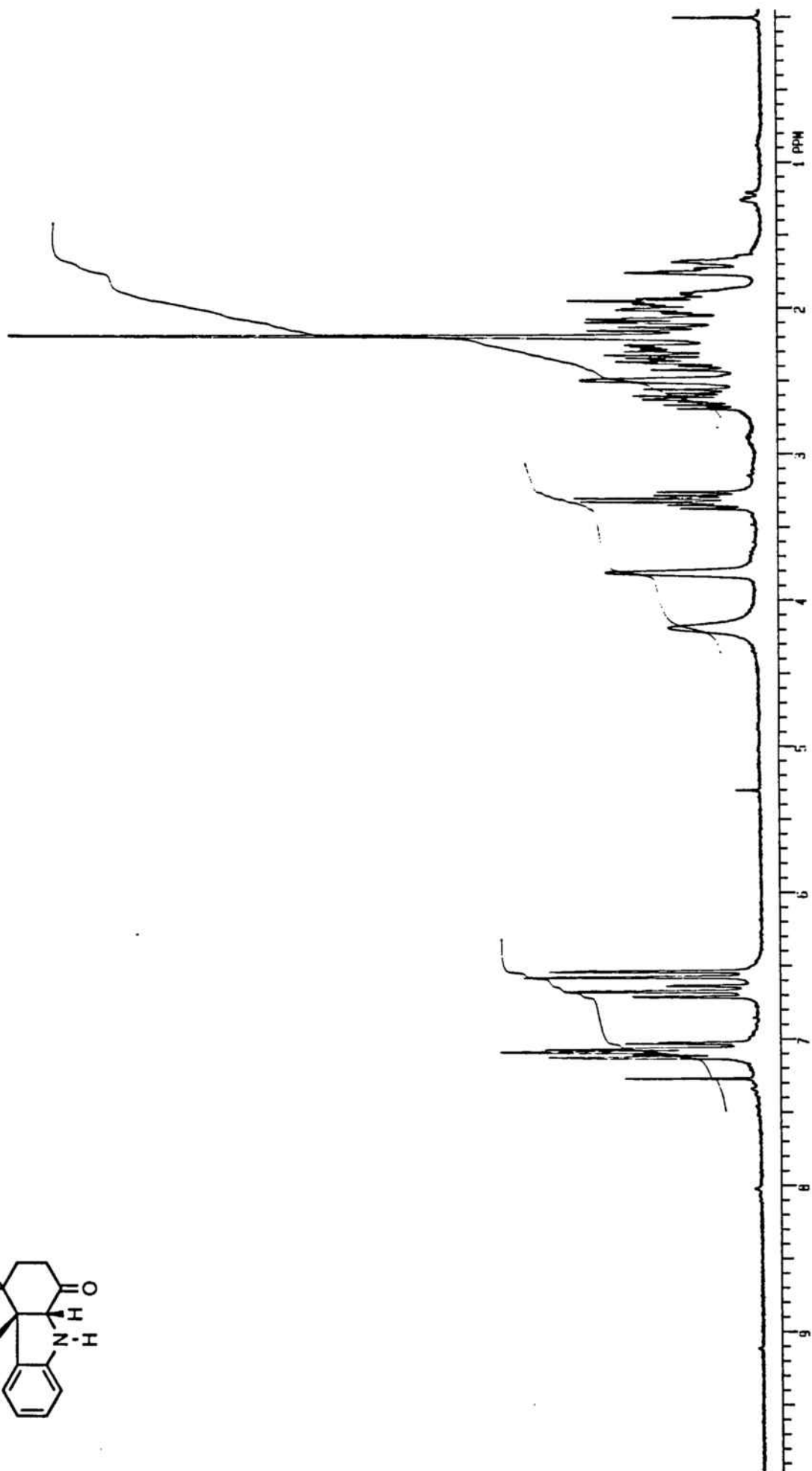
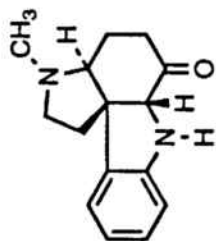
2-Hidroxi-19-oxo-17-curanoato de metilo (46)



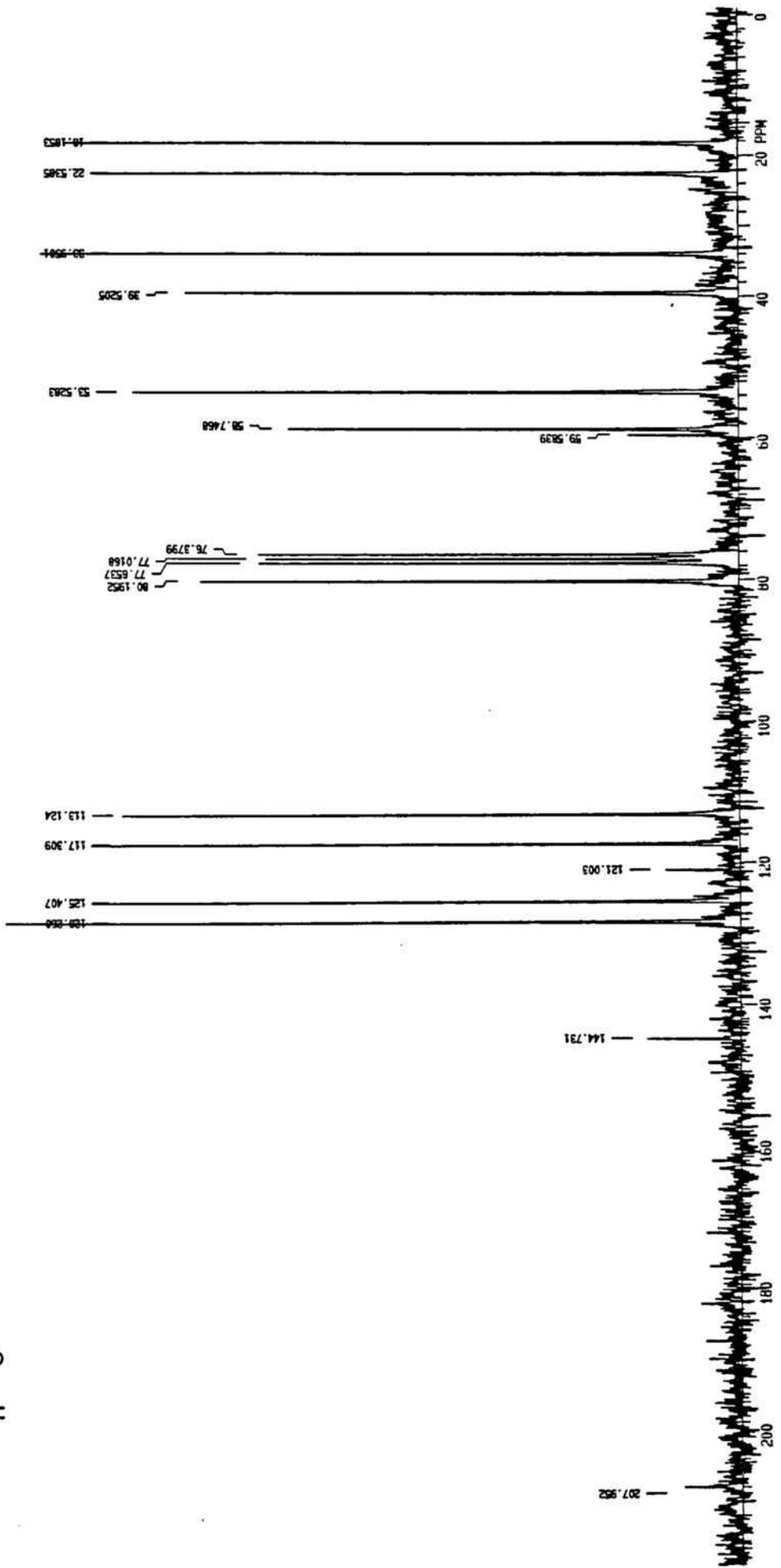
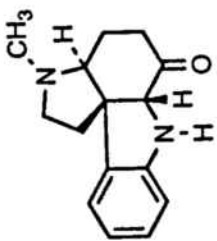
(3aRS,5RS,6aSR,11bRS,12RS)-12-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-3,5-etanopirrolo[2,3-d]carbazol-6-ona (47)



(3aRS,5RS,6aSR,11bRS,12RS)-12-[2-(2-Metil-1,3-ditiolanil)]-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-3,5-etanopirrolo[2,3-d]carbazol-6-ona (47)

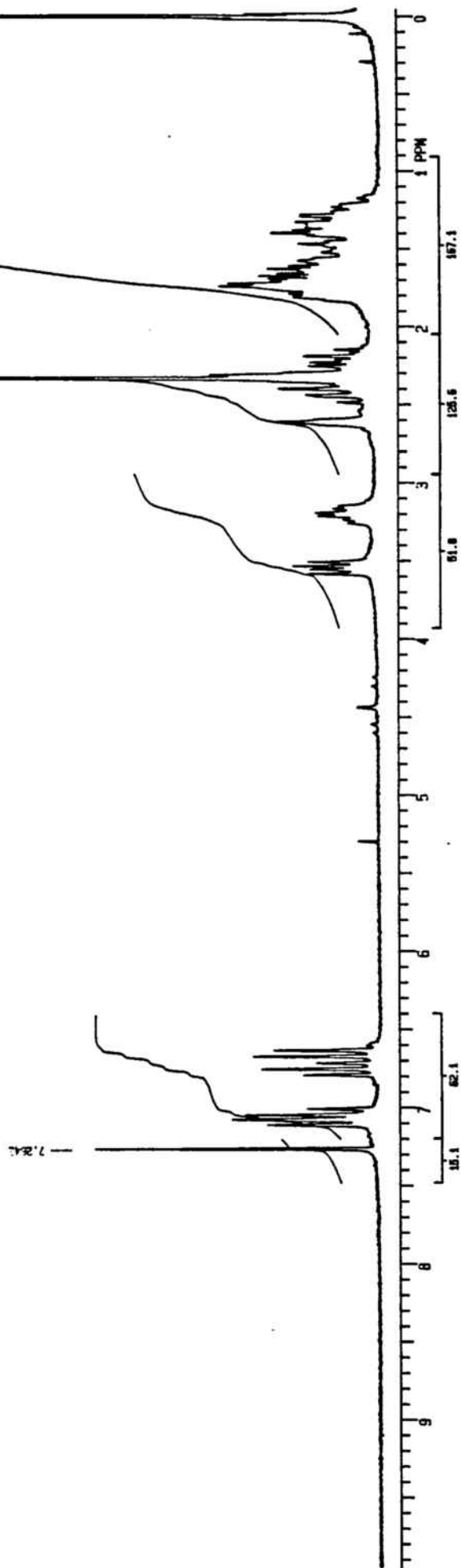
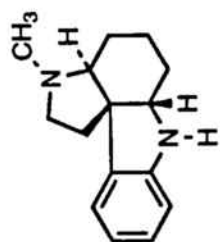


(3aRS,6aSR,11bRS)-3-Metil-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-piropolo[2,3-d]carbazol-6-ona (48)



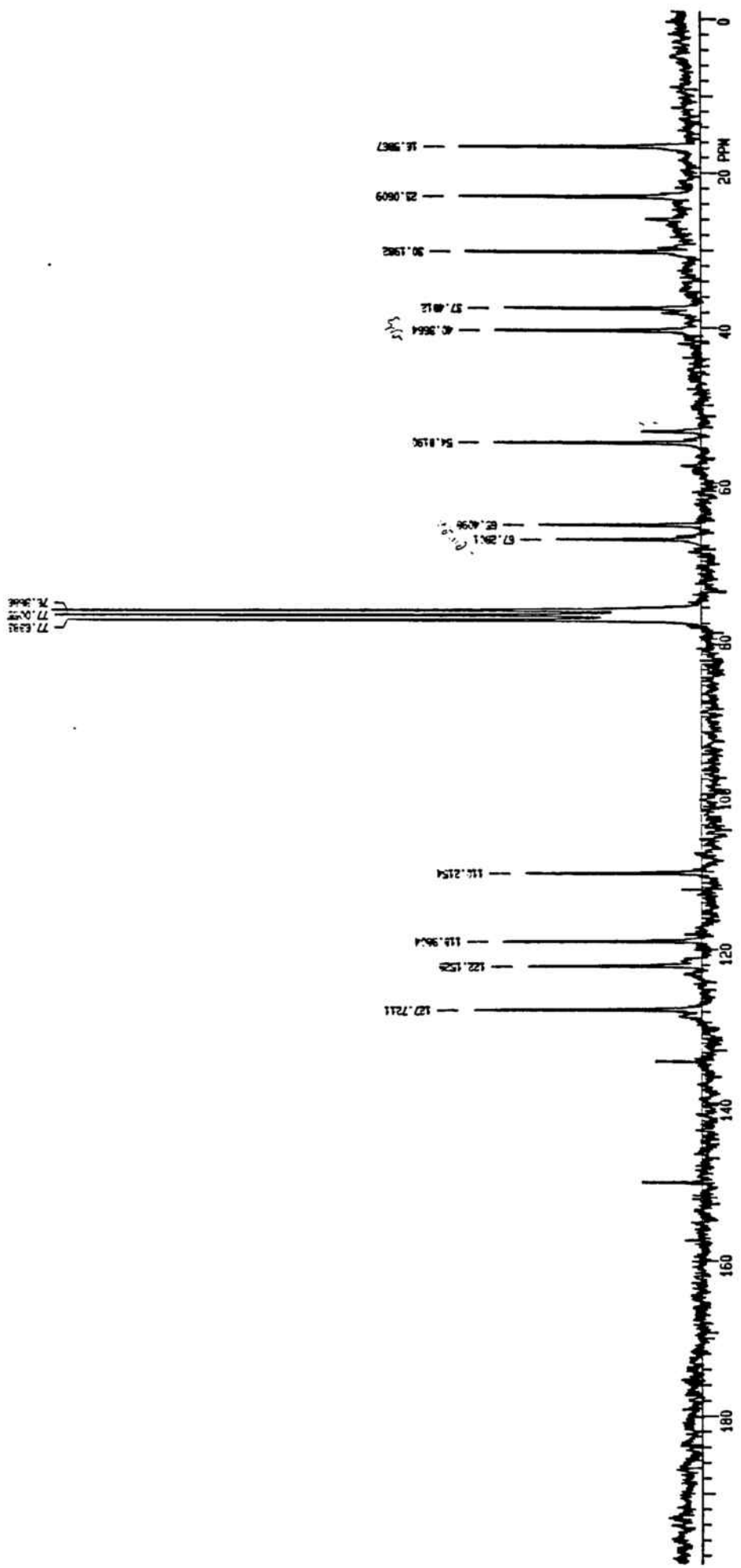
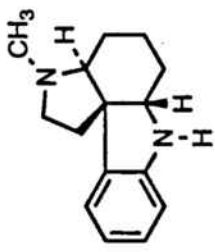
(3aRS,6aSR,11bRS)-3-Metil-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-pirollo[2,3-d]carbazol-6-ona (48)





(3aRS,6aRS,11bRS)-3-Methyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahydro-1H-pirrolo[2,3-d]carbazol (49)

(3a*RS*,6a*RS*,11b*RS*)-3-Metil-2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]carbazol (49)



## **8. CONCLUSIONES**

1. Se ha establecido una nueva vía de síntesis, general y flexible, para los alcaloides indólicos *Strychnos*. Los trazos definitorios de la misma son la utilización de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-onas como estructuras de partida, la génesis de un intermedio azatricíclico polivalente con un elevado grado de funcionalización y la elaboración del núcleo indólico en la última etapa del proceso sintético a partir de una forma latente, la agrupación de  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetona, introducida en el primer estadio del proceso de síntesis.

La validez general del proceso se ha ejemplificado con la síntesis de la ( $\pm$ )-tubifolidina y de la ( $\pm$ )-equitamidina. La síntesis de estos productos naturales constituye la primera entrada sintética a los alcaloides *Strychnos* a partir de precursores no indólicos.

2. Se ha desarrollado un procedimiento para la obtención de manera efectiva (4 etapas desde la 1,3-ciclohexanodiona) del sistema de 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona V, inédito hasta el presente.

El procedimiento desarrollado posee como méritos a destacar:

a) la elaboración del, siempre problemático, centro cuaternario en una de las etapas iniciales de la síntesis, de manera sumamente satisfactoria mediante una reacción de transposición de Claisen;

b) la formación del sistema de octahidroindolona en un proceso multitransformacional en el que se elabora el anillo de pirrolidina mediante la introducción quimioselectiva de la fracción aminada por aminación reductiva del derivado tricarbónico resultante de la ozonólisis de la 2-alil-2-(*o*-nitrofenil)-1,3-ciclohexanodiona (3);

c) puesto que la reacción de ozonólisis-aminación reductiva se lleva a cabo sobre un substrato simétrico, el sistema de octahidroindolona puede obtenerse en una forma enantioméricamente pura cuando se utiliza como agente de cicloaminación una amina quiral. El proceso se ha efectuado con diversas aminas quirales, como por ejemplo la (*R*)- $\alpha$ -metilbencilamina.

3. La obtención de la ( $\pm$ )-tubifolidina a partir del ditioacetal **12** por tratamiento con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , constituye el primer ejemplo de un proceso de aminación reductiva con este reactivo utilizando un nitroderivado como sustrato.

La reacción de formación de indolinas por reducción de  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetonas con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en presencia de AIBN como iniciador radicalario posee un carácter general, tal como se pone de manifiesto con la preparación del pirrolocarbazol **49** a partir de la 3a-(*o*-nitrofenil)octahidroindol-4-ona **4a**.

4. La síntesis de la ( $\pm$ )-equitamidina constituye la primera síntesis total de un alcaloide *Strychnos* del tipo Curano oxigenado en la cadena lateral en  $\text{C}_{20}$ . Con esta síntesis se demuestra la versatilidad de la cetona azatricíclica **11**, por cuanto queda probada la posibilidad de funcionalizar la posición  $\text{C}_{16}$ .

5. Se ha descubierto una nueva reacción de carácter general consistente en la preparación de 2-acilindolinas a partir de  $\alpha,\alpha$ -dialquil- $\alpha$ -(*o*-nitrofenil)cetonas por la acción del tris(dimetilamino)metano. El proceso supone una oxidación-reducción intramolecular de una estructura nitro-enamínica formada inicialmente, sin precedentes en la bibliografía química.

Esta interesante transformación proporciona la primera entrada sintética a compuestos con la unidad de pirrolo[2,3-*d*]carbazol-6-ona, potenciales precursores en la síntesis de alcaloides indólicos de los tipos *Strychnos*, *Aspidosperma*, norpandolano y C-calebassinina.

## **9. BIBLIOGRAFIA**

1. K. S. J. Stapleford, The Indole Alkaloids, en: S. Coffey (Ed.), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* 2<sup>a</sup> ed. Vol. IVB, Elsevier, Amsterdam, 1977, 111-116.
2. a) M. V. Kisakürek y M. Hesse, *Chemotaxonomic Studies of Apocynaceae, Loganiaceae, and Rubiaceae, with Reference to Indole Alkaloids*, en: J. D. Phillipson and M. H. Zenk (Eds.), *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, Academic Press, London, 1980, cap. 2; b) M. V. Kisakürek, A. J. M. Leeuwenberg y M. Hesse, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; S. W. Pelletier (Ed.), John Wiley and Sons, New York, 1983, Vol. 1, 211-376.
3. N. G. Bisset, Alkaloids of the Loganiaceae, en: J. D. Phillipson and M. H. Zenk (Eds.), *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, Academic Press, London, 1980, cap. 3.
4. Para artículos de revisión, véase: a) H.-P. Husson, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Indoles Part 4, The Monoterpenoid Indole Alkaloids: J. E. Saxton, (Ed.), Wiley, New York, 1983, Vol. 25, cap. vii. b) M. Lounasmaa, P. Somersalo, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby, Ch. Tann. (Eds.): Springer-Verlag, Wien, 1986, Vol. 50, 27-56. c) G. Massiot, C. Delaude, *The Alkaloids*; A. Brossi (Ed.), Academic Press, Inc.: San Diego, 1988, Vol. 34, cap. 5. d) J. Bosch, J. Bonjoch, *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman (Ed.); Elsevier; Amsterdam 1988, Vol. 1, 31-88.
5. R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* 1963, 19, 247.
6. E. E. Van Tamelen, L. J. Dolby, R. G. Lawton, *Tetrahedron Lett.* 1960, 30.
7. J. Harley-Mason, *Pure Appl. Chem.* 1975, 41, 167.
8. J. Bonjoch, N. Casamitjana, J. Quirante, M. Rodríguez, J. Bosch, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 267.
9. M. L. Quesada, D. Kim, S. K. Ahn, N. S. Jeong, Y. Hwang, M. Y. Kim, J. W. Kim, *Heterocycles* 1987, 25, 283.
10. a) J. Bonjoch, J. Quirante, M. Rodríguez, J. Bosch, *Tetrahedron* 1988, 44, 2087. b) J. Bonjoch, J. Quirante, D. Solé, J. Castells, M. Galceran, J. Bosch, *Tetrahedron* 1991, 47, 4417.
11. L. E. Overman, S. R. Angle, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4021.
12. a) J. Vercauteren, A. Bideau, G. Massiot, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1267. b) J. Henin, G. Massiot, J. Vercauteren, J. Guilhem, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1271. c) B. Legseir, J. Henin, G. Massiot, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3573.
13. M. Amat, A. Linares, J. Bosch, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6299.

14. A. Wu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2057.
15. S. Takano, M. Hirama, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 881.
16. Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi, E. Takeda, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3657.
17. P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4403.
18. J. Gràcia, J. Bonjoch, N. Casamitjana, M. Amat, J. Bosch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 614.
19. M. E. Kuehne, D. A. Frasier, T. D. Spitzer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2696.
20. J. Nkiliza, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1787.
21. a) G. A. Kraus, P. J. Thomas, D. Bougie, L. Chen, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1624. b) G. A. Kraus, D. Bougie, *Synlett.* **1992**, 279.
22. J. M. Fevig, R. W. Marquis Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5085.
23. H. W. Whitlock, G. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3600.
24. L. E. Overman, L. T. Mendelson, E. J. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6629.
25. Para procesos de  $\alpha$ -(*o*-nitroarilación) de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, véase:  $\beta$ -cetoésteres: a) J. Bourdais, C. Mathieu, *C. R. Acad. Sci.* **1966**, 263C, 84; b) R. L. Augustine, A. J. Gustavsen, S. F. Wanat, I. C. Pattison, K. S. Houghton, G. Koletar, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3004; c) referencia 10. Cianoacetamidas: d) J. Bourdais, C. Germain, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 195; e) C. Germain, J. Bourdais, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1209.
26. Para procesos de  $\alpha$ -(*o*-nitroarilación) de compuestos monocarbonílicos vía adición nucleófila de sililenoléteres sobre nitroderivados aromáticos, véase: a) T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5473. b) T. V. RajanBabu, B. L. Chenard, M. A. Petti, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1704.
27. Para una reciente síntesis de 2-fenil-1,3-ciclohexanodionas, véase: M. Mori, Y. Uozumi, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1992**, 33, 819.
28. Para síntesis de derivados cíclicos con sustituyentes *o*-nitrofenilo, véase: a) R. V. Stevens *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 193; b) J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2399; c) J. Mittendorf, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4049; d) D. A. Dickman, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1528; e) U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid, J. W. Scott, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3748; f) C. H. Heathcock, M. H. Norman, D. A. Dickman, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 798; g) E. Laborde, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6607.
29. C. J. Kowalski, K. W. Fields, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 197.
30. J. E. Dolfini, D. M. Dolfini, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2053.



31. T. M. Willson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Isaac, P. M. Hitchcock, A. Faller, S. F. Campbell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1767.
32. M. Mokotoff, R. C. Cavestri, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 409.
33. M. E. Garst, B. J. McBride, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1362.
34. a) M. Newman, J. Manhart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2113; b) D. W. Brooks, H. Mazchiyasni, P. G. Grothans, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3223; c) K. Mori, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 343; d) P. N. Maini, M. P. Sammes, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1988**, 161; e) K. Mori, H. Mori, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 56; f) D. S. Middleton, N. S. Simpkins, M. J. Begley, N. K. Terrett, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 545.
35. B. M. Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5699.
36. a) S. J. Rhoads, N. R. Raulins, *Org. React.* **1975**, *22*, 1; b) Y. Yamura, Y. Kita, M. Shimagaki, M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 57.
37. M. A. Stealey, R. L. Shone, M. Miyano, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1869.
38. A. H. Haines, *Methods for the Oxidation of Organic Compounds: Alkanes, Alkenes, Alkynes, and Arenes*; A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees (Ed.), Academic Press, London **1985**, 73-151.
39. R. Pappo, D. S. Allen Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
40. S. F. Martin, T. A. Puckette, J. A. Colapret, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3391.
41. T. H. Jones, J. B. Franko, M. S. Blum, F. M. Fales, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 789.
42. a) K. Abe, H. Okumura, T. Tsugoshi, N. Nakamura, *Synthesis* **1984**, 597; b) S. Hanessian, A.-M. Faucher, S. Léger, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 231.
43. K. Abe, T. Tsugoshi, N. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1984**, *57*, 3351.
44. M. Vavrecka, A. Janowitz, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5543.
45. Para la obtención de perhidroindoles enantioméricamente puros, véase: F. Omar, A. W. Frahm, *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 923.
46. Para la obtención de una 3a-ariloctahidroindol-4-ona enantioméricamente pura, véase: L. E. Overman, S. Sugai, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 745.
47. C. H. Heathcock, B. L. Finkelstein, E. T. Jarvi, P. A. Radel, C. R. Hadley, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1922, véase referencia 8 en el citado artículo.
48. R. V. Stevens, L. E. Dupree, R. L. Lowenstein, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 977.
49. Para procesos relacionados que transcurren en medio básico a partir de ciclopentano y ciclohexanodionas 2-sustituidas, véase: a) T. Ohnuma, Y. Sekine, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2533. b) T. Ohnuma, K. Shiiya, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2537. c) T. Ohnuma, M. Tabe, K. Shiiya, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4249. d) T. Ohnuma, M. Nagasaki, M. Tabe, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*

- 1983, 24, 4253. e) P. N. Maini, M. P. Sammes, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1988, 161.
50. Para una revisión de la ampliación de anillos mediante incorporación de una cadena lateral, véase: a) M. Hesse, "Ring Enlargement in Organic Chemistry". VCH, Weinheim, 1991, Cap. VII. b) H. Satch, M. Hesse, *Tetrahedron* 1988, 44, 1573-1590.
  51. R. A. Olofson, J. T. Martz, J-P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2081.
  52. Y. Shvo, E. D. Kaufman, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2148.
  53. D. Grierson, *Org. React.* 1990, 39, 85-295.
  54. I. Monkovic, H. Wong, C. Bachaud, *Synthesis* 1985, 770.
  55. a) J. S. Petersen, G. Fels, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4539; b) P. N. Confalone, E. M. Huie, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7175.
  56. a) M. Bonin, R. Besselièvre, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1493; b) R. O. Hutchins, M. K. Hutchins, Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds. Pergamon Press, Oxford, Vol. 8, 25-78.
  57. D. S. Grierson, M. Harris, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 1064.
  58. C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Synthesis of enones en: The Chemistry of functional groups. The Chemistry of enones*; S. Patai, Z. Rappoport (Ed.), John Wiley and Sons, Chichester 1989, 199-280.
  59. K. B. Sharpless, R. L. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6137.
  60. N. Miyoshi, T. Yamamoto, N. Kambe, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 4813.
  61. H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 5434.
  62. a) M. Fieser, L. F. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1975, Vol 5, 531.
  63. S. F. Martin, C. L. Campbell, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3184.
  64. a) M. Hanock, C. E. Harding, J. L. Deroque, *Chem. Ber.* 1972, 105, 428; b) F. G. Bordwell, K. M. Wellman, *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2544.
  65. R. D. Miller, D. R. McKean, *Synthesis* 1979, 730.
  66. a) T. Kawabata, P. A. Grieco, H.-L. Sham, H. Kim, J. Y. Jaw, S. Tu, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3346; b) B. Fernández, J. A. Martínez, J. R. Granja, L. Castedo, A. Mouriño, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3173.
  67. La utilización del bromuro de fenilselenenilo (I. Ryu, S. Murai, I. Niwa, N. Sonoda, *Synthesis* 1977, 874) en ningún caso proporcionó resultados

- satisfactorios, aislándose el correspondiente bromoderivado. Para procesos de  $\alpha$ -bromación, véase: Y. J. Abul-Hajj, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3380.
68. G. Ayrey, D. Barnard, D. T. Woodbridge, *J. Chem. Soc.* **1962**, 2089.
  69. B. M. Trost, C. D. Shuey, F. Di Ninno, S. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284.
  70. a) Y. Xia, E. R. Reddy, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3291; b) G. P. Pollini, A. Barco, G. De Giuli, *Synthesis* **1972**, 44.
  71. a) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273; b) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 958; c) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 459.
  72. a) J. W. Scott, L. J. Durham, H. A. de Jongh, U. Burckhardt, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2381; b) J. Bosch, J. Bonjoch, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1538.
  73. G. F. Smith, J. T. Wróbel, *J. Chem. Soc.* **1960**, 792.
  74. P. Camps, R. M. Ortuño, F. Serratos, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3159.
  75. J. D. Brown, M. A. Foley, D. L. Comins, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7445.
  76. a) M. Toda, M. Hayashi, Y. Hirata, S. Yamamu, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1972**, *45*, 264; b) E. Vedejs, *Org. React.* **1975**, *22*, 401-422.
  77. K. Noguchi, M. Takeda, S. Nurimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 890.
  78. G. R. Pettit, E. E. van Tamelen, *Org. React.* **1962**, *12*, 356-529.
  79. Para la utilización de Ni (Ra) como catalizador en reducciones de grupos nitro alifáticos, véase: a) G. A. Youngdale, D. G. Anger, W. C. Anthony, J. P. Pavanzo, M. E. Greig, R. V. Heinzelman, H. H. Keasling, J. Szmuszkovicz, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 415; b) S. Kessar, M. G. Kloetzel, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1314. Para la utilización de Ni (Ra) como catalizador en reducciones de grupos nitro aromáticos, véase: a) véase referencia 28 e; b) T. E. Nickson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3903; c) A. D. Batcho, W. Leimgruber, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214.
  80. E. Sorkin, W. Krähenbühl, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 65.
  81. R. Mazingo, *Org. Synth.* **1955**, *3*, 181.
  82. A. A. Pavlic, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1471.
  83. a) C. G. Gutierrez, R. A. Stringham, T. Nitasaka, K. G. Glasscock, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3393; b) J. J. Tufariello, A. D. Dyszlewski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1138.
  84. a) Los grupos nitro alifáticos experimentan ruptura reductiva por la acción del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ : N. Ono, A. Kaji, *Synthesis* **1986**, 693; b) Los grupos nitro aromáticos permanecen inalterados durante el tratamiento con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ : W. R. Bowman, D. Crosby, P. J. Westlake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1991**, 73.

85. Para el aislamiento y la elucidación estructural de este alcaloide, véase: W. G. Kump, M. B. Patel, J. M. Rowson, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1497. Para las síntesis totales de la tubifolidina véanse las referencias 7, 13, 16.
86. G. Palmisano, G. Lesma, M. Nall, B. Rindone, S. Tollari, *Synthesis* **1985**, 1072.
87. J. A. Goodson, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2626.
88. C. Djerassi, Y. Nagawa, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Le Men, J. Poisson, M.-M. Janot, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 653.
89. a) M. Zeches, T. Ravao, B. Richard, G. Massiot, L. Le Men-Olivier, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 659; b) J. U. Oguakwa, C. Galeffi, I. Messana, M. Patamia, M. Nicoletti, G. B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.* **1983**, *113*, 533.
90. La hidrobioración de la akuamicina (etilideno en C<sub>20</sub>) no conduce a la equitamidina: C. Miraud, G. Massiot, L. Le Men-Olivier, J. Lévy, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1257.
91. a) L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425; b) F. E. Ziegler, E. P. Stirchak, R. T. Wester, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1229; c) M. Yamamoto, H. Yoshida, K. Ikezawa, Y. Kohashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 71.
92. a) E. Vedejs, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 366; b) referencia 20.
93. a) R. P. Mariella, *Org. Synth.*, Coll. Vol. IV, **1963**, 210; b) C. Ainsworth, *Org. Synth.*, Coll. Vol. IV, **1963**, 536; c) C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1854.
94. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
95. W. E. Parham, L. J. Reed, *Org. Synth.*, Coll. Vol. III, **1955**, 395.
96. a) H. Brederbeck, F. Effenberger, H. Botsch, H. Rehn, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1081; b) Ch. Grundmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 309.
97. a) W. Ziegenbein, W. Lang, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2743; b) W. Ziegenbein, W. Lang, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2321; c) L. A. Paquette, B. A. Johnson, F. M. Hinga, *Org. Synth.*, **1966**, *46*, 18; d) E. van Heyningen, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5470.
98. a) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *641*, 1; b) H. Brederbeck, F. Effenberger, H. Botsch, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3397; c) H. Brederbeck, F. Effenberger, T. Brendle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 132; d) H. Brederbeck, F. Effenberger, T. Brendle, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1885.
99. S. Danishefsky, E. Berman, L. A. Clizbe, M. Hiramama, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385.

100. Para un artículo de revisión sobre la química del tris(dimetilamino)metano y otros formamida acetales, véase: R. F. Abdulla, R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675.
101. a) H. H. Wasserman, J. L. Ives, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7868; b) H. H. Wasserman, J. L. Ives, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3238.
102. Para la utilización de nitrobenzeno como oxidante, véase: a) P. Wiriyachitra, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2274; b) G. Köbrich, P. Buck, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1412; c) J. Libman, E. Berman, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2192; d) R. B. Herbert, F. G. Holliman, J. D. Kynnersley, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1907; e) F. G. Holliman, B. A. Jeffery, D. J. H. Brock, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1841.
103. M. Tits, D. Tavernier, L. Angenot, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1531.
104. G. Palmisano, B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1564.
105. E. E. Garcia, R. I. Fryer, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 219.
106. a) Ch. Weissmann, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 63; b) G. Lewin, J. Poisson, P. Toffoli, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 493; c) véase referencia 104.
107. J. E. Saxton, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Indoles Part 4, The Monoterpenoid Indole Alkaloids; J. E. Saxton, (Ed.), Wiley, New York, 1983, Vol 25, Cap. VIII.
108. a) F. Khuong-Huu, M. Cesario, J. Guilhem, R. Goutarel, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2539; b) C. Kan, H.-P. Husson, S.-K. Kan, L. Lounasmaa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3363.
109. a) referencia 16 b; b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2362.
110. a) S. Raucher, G. A. Koolpe, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2066; b) D. C. Owsley, J. J. Bloomfield, *Synthesis* **1977**, 118; c) referencia 26 b.
111. Para otros procedimientos de síntesis de octahidroazonino[5,4-*b*]indoles, véase; a) por ruptura de tetrahydro- $\beta$ -carbolinas inducida con cloroformatos: M. J. Calverley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1209; b) por fotoisomerización de 1-acilindoles: referencia 16; c) por reducción en medio ácido de D-norvincadiforminas: referencia 19.
112. J. Lévy, F. Sigaut, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4983.
113. a) E. Wenkert, S. Garratt, K. G. Dave, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 489; b) D. Herbst, R. Rees, G. A. Hughes, H. Smith, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 864.
114. Para síntesis de hidropirrol[2,3-*d*]carbazoles, véase:  
a) a partir de hexahidrocarbazolonas: M. Dufour, J. C. Gramain, H.-P. Husson, M. E. Sinibaldi, Y. Troin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5483; y, M. Dufour, J.-C.

- Gramain, H.-P. Husson, M.-E. Sinibaldi, Y. Troin, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 189.
- b) a partir del intermedio de Büchi: Y. Ban, Y. Sendo, M. Nagai, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5027.
- c) a partir de 3-cloroindoleninas: J. Vercauteren, G. Massiot, J. Lévy, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3230.
- d) a partir de azepinoindoles: M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. O. Bohnent, L. Matyka, D. Olivier-Smith, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002.
- e) mediante indolización de Fischer: H. Fritz, G. Rubach, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *715*, 135.
115. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamos Press Ltd., Oxford, **1980**.
116. C. F. H. Allen, F. W. Spangler, E. R. Webster, *Org. Synth.*, Coll. Vol. IV, **1963**, 433.