



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“EXPLORACIÓN DE RUTAS SINTÉTICAS AL ÁCIDO ACTINOFÍLICO”**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA  
M. en C. IVANN ZARAGOZA GALICIA

TUTOR  
DR. LUIS ÁNGEL MALDONADO GRANIEL  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D.F., OCTUBRE 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

La presente tesis fue realizada en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel y con apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) mediante una beca para estudios de doctorado con número de registro: 211333.

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos:

- Simposio interno del Instituto de Química de la UNAM, Diciembre 2010.  
Cartel.
- Encuentro académico quimiUNAM en Ciudad Universitaria, Noviembre 2012. Presentación oral.
- Simposio interno del Instituto de Química de la UNAM, Diciembre 2012.  
Presentación oral.
- 9ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Universidad Veracruzana, Abril de 2013.  
Cartel.

Derivado de éste proyecto se publicó el artículo “A synthetic approach to the actinophyllic acid molecular architecture” *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 2180-2182.

*A mí adorada esposa Aida*

*Gracias por tu amor y apoyo incondicional*

*Gracias por compartir la vida conmigo, este logro es por ti y para ti*

*A mi más grande tesoro, mi amada hija María Fernanda*

*Fer eres lo mejor que me ha pasado en la vida*

*El amor y cariño que te tengo son infinitos*



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Dios, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis padres Agustín Zaragoza y Laura Galicia, por su amor y apoyo en todo momento, por los valores que me han inculcado, pero sobre todo, por ser un excelente ejemplo de vida a seguir. A mis hermanas Car y Rosy, a mi cuñado Mauricio y a mis sobrinos Leonardo y Sebastián por estar presentes en mi vida y formar parte de la familia a la cual amo profundamente.

A la UNAM, por darme la oportunidad de aprender y compartir mis pocos conocimientos en sus aulas.

Al Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel, por su amistad, por compartir sus conocimientos y experiencias; y darme la oportunidad de participar en una de sus tantas brillantes ideas.

A los miembros del Comité Tutor, Dr. Rafael Castillo y Dr. Guillermo Delgado, por todo su apoyo y sus valiosos comentarios durante el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Luis D. Miranda, por su amistad y todo su apoyo durante mi estancia en el laboratorio 2-3.

A los miembros del jurado, por sus aportaciones valiosas para enriquecer este trabajo.

Al Personal administrativo del Posgrado en Ciencias Químicas y del Instituto de Química, por el apoyo a lo largo de mis estudios.

Al CONACYT por la beca otorgada durante el desarrollo del trabajo de doctorado (211333).

A los técnicos académicos del Instituto de Química, UNAM, Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Javier Pérez, Luis Velasco, Roció Patiño, Simón Ortega, por el soporte técnico ofrecido.

A mis amigos del laboratorio: Raúl Gómez, Lizbeth Chávez, Daniel Gutiérrez, Mario García, Miguel Sánchez, Alex Millán, Carmen García, Evelyn Paz, por su apoyo y amistad.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
ÍNDICE	I
RESUMEN	IV
ABSTRACT	VI
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b>	
<b>1.1</b> Aislamiento y estructura del ácido actinofílico	1
<b>1.2</b> Actividad biológica del ácido actinofílico	2
<b>1.3</b> Biosíntesis propuesta para el ácido actinofílico	3
<b>1.4</b> Estudios sintéticos previos para el ácido actinofílico	5
<b>1.4.1</b> Estrategia de síntesis para el (±)-ácido actinofílico por el grupo de Overman	5
<b>1.4.2</b> Determinación de la configuración absoluta del ácido actinofílico	7
<b>1.4.3</b> Estrategia de síntesis de 2 <sup>a</sup> generación para el ácido (±)-actinofílico y síntesis enantioselectiva del ácido (-)-actinofílico natural por el grupo de Overman	8
<b>1.4.4</b> Esfuerzos hacia la síntesis de (±)-ácido actinofílico por el grupo de Wood	10
<b>1.4.5</b> Estrategia de síntesis para el núcleo pentacíclico de (±)-ácido actinofílico por el grupo de Taniguchi	13
<b>1.4.6</b> Estrategia de síntesis para el (±)-ácido actinofílico por el grupo de Martin	15
<b>1.4.7</b> Esfuerzos hacia la síntesis de (±)-ácido actinofílico por el grupo de Harrity, Jones y Coldham	19
<b>1.5</b> Resumen sobre el aislamiento, actividad y síntesis del ácido actinofílico	22
<b>1.6</b> Reacción de Mannich	23
<b>1.6.1</b> Reacción intermolecular de Mannich, características y mecanismo	23
<b>1.6.2</b> Bases de Mannich	25
<b>1.6.3</b> Aplicación de la reacción de Mannich en la síntesis de moléculas bioactivas	25

1.6.4	Reacción de Mannich intramolecular	26
1.6.5	Reacción de Mannich para la construcción de azabiciclos [x.y.1]	28
1.7	Ciclación intramolecular tipo Mannich desarrollada por Wenkert	30
1.8	Estrategia Ns: método para la síntesis de aminas secundarias	31
1.8.1	Consideraciones generales	31
1.8.2	Obtención de aminas secundarias a partir de aminas primarias	31
1.8.3	Uso de 2- o 4-nitrobencensulfonamida para la síntesis de aminas secundarias	32
1.8.4	Síntesis de aminas cíclicas de tamaño medio (ciclos de 8 a 10 miembros)	34
1.9	Planteamiento del problema	37
<b>CAPÍTULO 2</b>		
<b>OBJETIVOS</b>		
2.1	Objetivo general	38
2.2	Objetivos específicos	38
<b>CAPÍTULO 3</b>		
<b>ANÁLISIS RETROSINTÉTICO</b>		
3.1	Análisis retrosintético	39
<b>CAPÍTULO 4</b>		
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS.</b>		
<b>SÍNTESIS DE LAS MATERIAS PRIMAS</b>		
4.1	Obtención del etilencetal de la 1,7-dicloro-4-heptanona <b>136</b>	41
4.2	Obtención de la 2-nitrobencensulfonamida ( <b>135</b> )	42
4.3	Experimentos para obtener la amina cíclica protegida <b>137</b>	43
4.4	Segunda estrategia sintética para obtener la amina protegida <b>137</b>	50
4.5	Conclusión de la síntesis de la amina protegida <b>137</b>	55
4.6	Experimentos para obtener la amina cíclica libre <b>133b</b>	56

4.7 Experimentos de la reacción de Mannich para la obtención del azabicyclo <b>132a</b>	58
4.8 Intentos por generalizar la reacción de formación de azafulvenos a homoazafulvenos	67
4.9 Intentos para acceder al isómero <i>syn</i> - <b>132a</b> a partir de <i>anti</i> - <b>132a</b>	69
4.9.1 Vía una retro reacción de Mannich y reciclación	69
4.9.2 Vía la formación de un azafulveno	70
4.9.3 Vía la funcionalización de la posición bencílica del indol	77
4.10 Propuestas sintéticas para rectificar la estereoquímica del grupo 3-indólico y acceder al isómero <i>syn</i> - <b>132a</b>	82
4.10.1 Empleando el método de Zhang	82
4.10.2 Empleando el método de Jung y Gassman	87
4.10.3 Vía la funcionalización directa de la posición bencílica 3 del indol por la ciclación del azafulveno <b>F</b>	89
4.10.3.1 Síntesis del azafulveno <b>F</b> empleando el método de Anthony	90
4.11 Nueva propuesta de síntesis para el ácido actinofílico	93
4.12 Experimento final de la reacción de Mannich para la obtención del azabicyclo <b>132a</b>	102
<b>CAPÍTULO 5</b>	
<b>CONCLUSIONES</b>	
5.1 Conclusiones	105
<b>CAPÍTULO 6</b>	
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	
6.1 Aspectos generales	106
6.2 Metodologías y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos	108
<b>CAPÍTULO 7</b>	
<b>PUBLICACIÓN</b>	
7.1 Artículo: "A synthetic approach to the actinophyllic acid molecular architecture"	125

## RESUMEN

La búsqueda de productos naturales con actividad biológica relacionados con trastornos cardiovasculares, resultó en el aislamiento y la elucidación de la estructura del alcaloide indólico ácido actinofílico (**1**) en 2005. Este producto natural muestra un potente efecto como regulador de la fibrinólisis, que es el proceso mediante el cual el organismo elimina coágulos de sangre microscópicos, presentes en el sistema circulatorio.

En la presente investigación se muestran los resultados del estudio encaminado hacia una nueva síntesis del ácido actinofílico (**1**) utilizando como transformación clave una reacción de Mannich intramolecular. De las tres variantes que se intentaron, sólo una de ellas (ruta A o del azafulveno) fue satisfactoria (50-60% de rendimiento a la escala de 0.15-0.2 g de azafulveno) para generar el sistema azabiclo[4.2.1]nonano presente en **1**, aunque con baja estereoselectividad (relación de isómeros *syn/anti* de ~ 1:9). Sin embargo, el isómero *syn* necesario para la síntesis (*syn*-**132b**) sólo pudo ser aislado a una escala mayor de azafulveno (1.5 g) aunque a costa del sacrificio del rendimiento total (45%). Esta observación se hizo al final del trabajo experimental por lo que no fue posible reunir el material suficiente de *syn*-**132b** e intentar completar la síntesis de **1** mediante transformaciones adecuadas. En su lugar, la mayor parte del esfuerzo experimental realizado consistió en explorar la isomerización *anti* a *syn*, lo cual desafortunadamente no se logró.

Una de las variantes que no procedieron usó como sustrato para la reacción tipo Mannich intramolecular la amida indólica **162** (ruta B o de la amida), la cual fue inestable en el medio ácido de reacción dando productos laterales a lo esperado.

Finalmente, en la tercera variante se pretendió ciclar la tiometil enamina **171** (ruta C o del oxindol) pero no se observó cambio alguno en el sustrato. La inesperada falta de reactividad de los sustratos para la reacción de Mannich intramolecular, nos llevó a concluir que estas olefinas (y otras análogas) están “geométricamente torsionadas” y se propone una explicación a su falta de reactividad utilizando datos cristalográficos obtenidos por difracción de rayos X.

Para la preparación de los sustratos necesarios para los experimentos de ciclación *via* la reacción de Mannich intramolecular fue necesario preparar la amina cíclica **133b** por un método novedoso de una manera simple y eficiente en tres pasos, ya que no fue posible implementar en el laboratorio el método descrito en la literatura.

Los resultados experimentales obtenidos, fueron racionalizados mediante propuestas mecanísticas adecuadas.

## ABSTRACT

The search for natural products with biological activity related to cardiovascular disorders resulted in the isolation and structural elucidation of the indole alkaloid actinophyllic acid (**1**) in 2005. This natural product exhibits a powerful effect as a regulator of fibrinolysis, which is the process that the human body employs to eliminate microscopic blood clots in the circulatory system.

The present research is aimed towards a new synthesis of actinophyllic acid (**1**), using as the key step an intramolecular Mannich reaction. Of the three alternatives that were attempted, only one of them (route A or azafulveno **148b**) was satisfactory and allowed to obtain the azabicyclo[4.2.1]nonane system present in **1** in 50-60% yield, 0.15-0.2 g scale of azafulveno, albeit with low stereoselectivity (ratio of *syn/anti* isomers ~ 1:9). However, the *syn* isomer required for the synthesis (*syn*-**132b**) could only be isolated using a larger scale of azafulvene (1.5 g), although at the expense of the total yield (45%). Unfortunately, this observation was made at the end of the experimental work so it was not possible to obtain enough amounts of *syn*-**132b** in order to complete the synthesis of **1** following our methodology. Consequently, most of the experimental effort was devoted in exploring the *anti* to *syn* isomerization, which unfortunately could not be achieved.

One of the routes that did not proceed, used the indole amide **162** as substrate for the intramolecular Mannich reaction (route B or amide), which was unstable under the acidic reaction conditions, affording unexpected side products.



In the third route, cyclization of the thiomethyl enaminone **171** (route C or oxindole) was attempted, but only starting material was observed. The unexpected lack of reactivity of substrates for intramolecular Mannich reaction led us to conclude that these olefins (and related structures) are "geometrically twisted" and an explanation of their lack of reactivity is proposed using crystallographic data obtained by X-ray diffraction

The preparation of the substrates for the cyclization experiments via intramolecular Mannich reaction required the synthesis of the cyclic amine **133b** by a simple and efficient three steps novel methodology, since we were not able to reproduce the method described in the literature.

The experimental results were rationalized by appropriate mechanistic proposals.

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

---

## 1.1 Aislamiento y estructura del ácido actinofílico

Los productos naturales policíclicos que contienen el núcleo de indol son abundantes y a menudo poseen actividad biológica,<sup>1</sup> por lo tanto, un gran número de alcaloides indólicos con estructuras inusuales y actividades biológicas variadas, han atraído recientemente el interés generalizado de los químicos sintéticos y medicinales.<sup>2</sup> Durante la búsqueda de nuevas estructuras de productos naturales para el desarrollo de agentes potenciales para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares, en la cual fueron analizados alrededor de 40,000 extractos de plantas y organismos marinos, Carroll y colaboradores<sup>3</sup> informaron en 2005 el aislamiento de un alcaloide indólico nuevo y novedoso al que llamaron ácido actinofílico (**1**), el cual fue obtenido de las hojas del árbol *Alstonia actinophylla* (Apocynaceae) recolectadas en la Península del Cabo York, extremo norte del estado australiano de Queensland. El arreglo policíclico de este alcaloide es único entre los productos naturales y se encuentra formado por los sistemas bicíclicos parcialmente sobrepuestos del 1-azabicyclo[4.4.2]dodecano (**a**), el 1-azabicyclo[4.2.1]nonano (**b**) y la octahidropirrol[1,2-a]azocina (**c**), (Figura 1). La estructura del alcaloide fue establecida por una combinación de estudios detallados de RMN 2D, IR y de espectrometría de masas. Sin embargo, con estos métodos analíticos sólo fue determinada la configuración relativa del producto natural.

---

<sup>1</sup> a) Ban, Y.; Murakami, Y.; Iwasawa, Y.; Tsuchiya, M.; Takano, N. *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 231–308; b) Joshi, K. C.; Chand, P. *Pharmazie* **1982**, *37*, 1–12.

<sup>2</sup> Hibino, S.; Choshi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 148–180.

<sup>3</sup> Carroll, A.R.; Hyde, E.; Smith, J.; Quinn, R.J.; Guymer, G.; Forster, P.I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1096–1099.

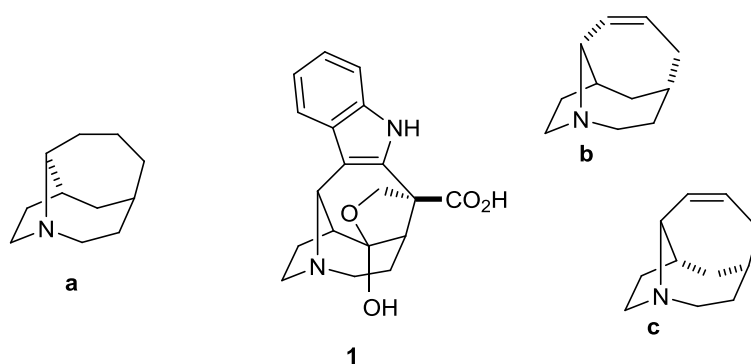


Figura 1. Estructuras del ácido actinofílico 1 y heterociclos bicíclicos (a-c) que lo constituyen.

## 1.2 Actividad biológica del ácido actinofílico

El ácido actinofílico ha demostrado ser un inhibidor selectivo potente de la enzima carboxipeptidasa I (CPI, I se refiere a la naturaleza inestable de la enzima). La CPI es un inhibidor endógeno de la fibrinólisis, que es el proceso mediante el cual el cuerpo elimina coágulos de sangre (de fibrina), presentes en el sistema circulatorio.<sup>4</sup> La CPI circula en el plasma como un precursor inactivo proCPI, hasta que se convierte en su forma activa a través de la acción de las serina proteasas, trombina y plasmina durante la coagulación y fibrinólisis.<sup>5</sup> Una vez activada, la CPI escinde los residuos de lisina expuestos en fibrina parcialmente degradada, que son importantes para la regulación de la fibrinólisis. Por la escisión de estos residuos de lisina, la CPI impide la fibrinólisis interrumpiendo así el ciclo de retroalimentación positiva.<sup>6</sup> Al inhibir efectivamente la CPI y por lo tanto facilitar la fibrinólisis, el ácido actinofílico puede actuar como agente terapéutico para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares en las que están implicados coágulos de sangre.

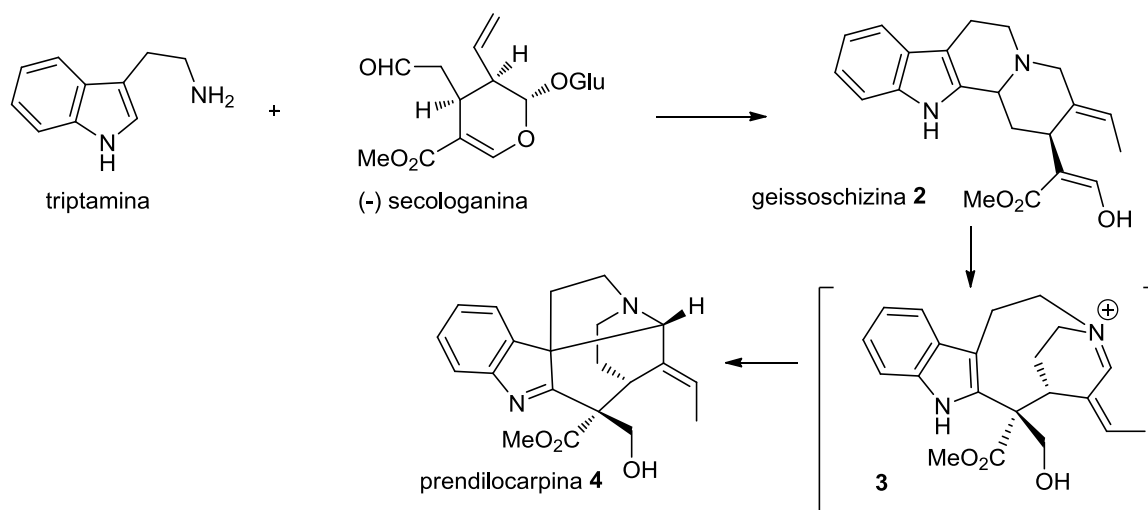
<sup>4</sup> a) Leurs, J.; Hendriks, D. *Thromb. Haemost.* **2005**, *94*, 471–487; b) Broze, G. J.; Higuchi, D. A. *Blood*, **1996**, *19*, 3815–3823; c) Cesarman-Maus, G.; Hajjar, K. A. *Brit. J. Haematol.* **2005**, *129*, 307–321.

<sup>5</sup> Leurs, J.; Wissing, B.M.; Nerme, V.; Schatteman, K.; Björquist, P.; Hendriks, D. *Thromb. Haemost.* **2003**, *89*, 264–271.

<sup>6</sup> Wang, W.; Boffa, M. B.; Bajzar, L. Walker, J. B. *Biochemistry* **1991**, *30*, 7630–7638.

### 1.3 Biosíntesis propuesta para el ácido actinofílico

Una propuesta para la biosíntesis del ácido actinofílico se incluyó con el aislamiento dado a conocer y la elucidación de su estructura.<sup>3</sup> Los probables precursores biogénicos para el ácido actinofílico, al igual que para todos los alcaloides indólicos aislados de plantas de la familia *Apocynaceae*, son la triptamina y la (-)-secologanina. Se propone una condensación inicial tipo Pictet-Spengler para producir el alcaloide conocido geissoschizina (**2**), el cual mediante un reordenamiento vía un catión iminio stemmadenina (**3**)<sup>7</sup> podría convertirse al alcaloide prenilocarpina (**4**), un alcaloide aislado previamente de *Vallesia dichrotoma* (Apocynaceae)<sup>8</sup> (Esquema 1).



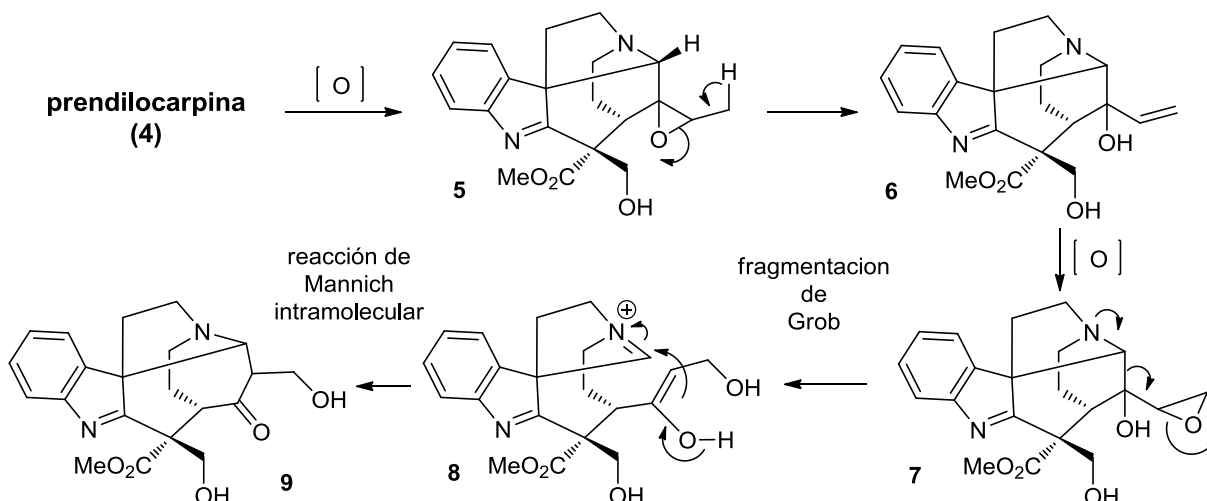
Esquema 1. Biosíntesis de la prenilocarpina a partir de triptamina y (-)-secologanina.

La oxidación del enlace doble podría producir el epóxido **5** que, por una migración prototrópica, daría el alcohol alílico **6**. Un nuevo evento de epoxidación podría formar el epóxido **7** el cual puede experimentar una fragmentación de Grob para producir el catión

<sup>7</sup> Qureshi, A. A.; Scott, A. I. *Chem. Commun.* **1968**, *16*, 945-946.

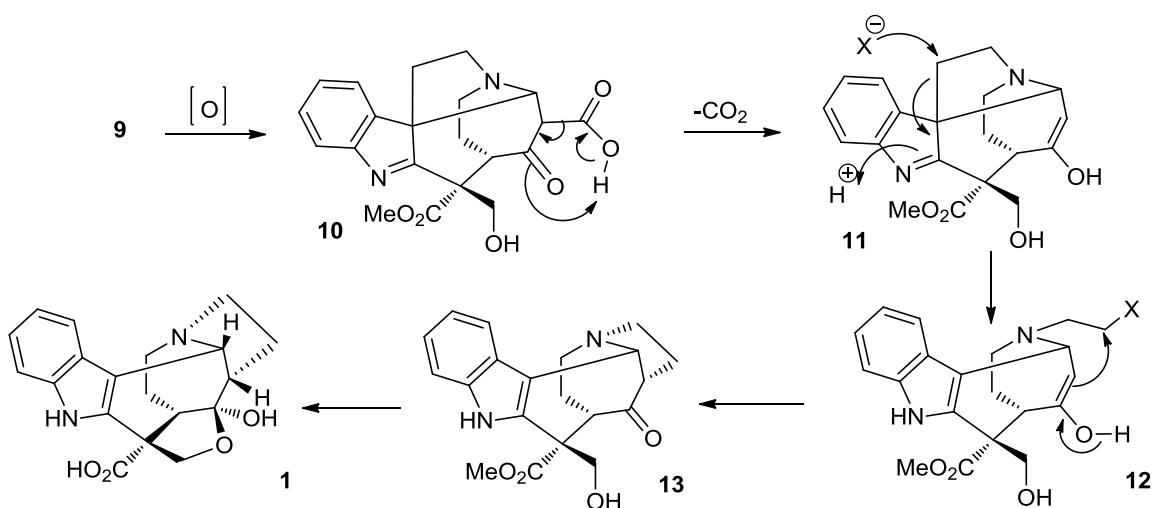
<sup>8</sup> Misra, N.; Luthra, R.; Singh, K. L.; Kumar, S. In *Comprehensive Natural Product Chemistry*; Barton, D.; Nakanishi, K, Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 1999; Vol. 4, pp 25-59.

iminio **8** que llevaría a cabo una reacción de Mannich intramolecular para producir el cetol alcohol **9** (Esquema 2).



**Esquema 2. Propuesta de biosíntesis para el ácido actinofílico a partir de la prenilocarpina.**

La oxidación de este alcohol produciría el ácido carboxílico **10**, cuya descarboxilación daría el enol **11**. La rearomatización del núcleo del indol podría formar la especie **12**, cuya ciclación intramolecular con el enol formaría el ciclo de cinco miembros **13**. La formación del hemiacetal y la hidrólisis del éster metílico completan la biosíntesis propuesta (Esquema 3).

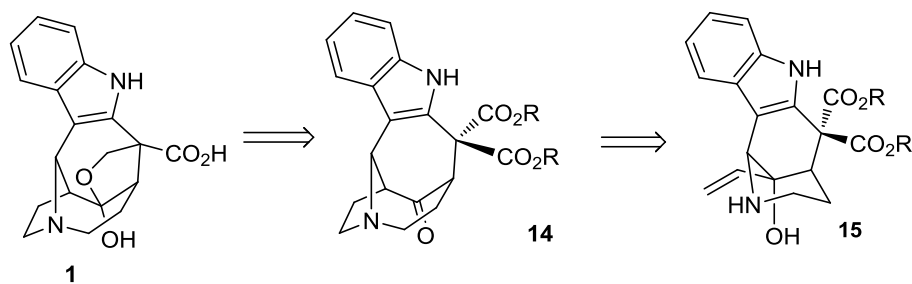


**Esquema 3. Propuesta de biosíntesis del ácido actinofílico informada por Carroll y colaboradores.**

## 1.4 Estudios sintéticos previos para el ácido actinofílico

### 1.4.1 Estrategia de síntesis para el (±)-ácido actinofílico por el grupo de Overman

En 2008, Overman y colaboradores informaron la primera síntesis total del ácido actinofílico en forma racémica por una ruta notablemente breve.<sup>9</sup> El análisis retrosintético satisfactorio para el ácido actinofílico utilizado por Overman y colaboradores contempló la apertura inicial del hemiacetal cíclico presente en este compuesto, lo cual reveló la presencia de una 3-acilpirrolidina **14**. Dada la experiencia de este mismo grupo en la síntesis de diferentes compuestos conteniendo este sistema mediante una transposición de aza-Cope/reacción de Mannich consecutivas,<sup>10</sup> se pudo establecer rápidamente cual era el precursor **15** necesario para obtener **14** por esta secuencia (Esquema 4).



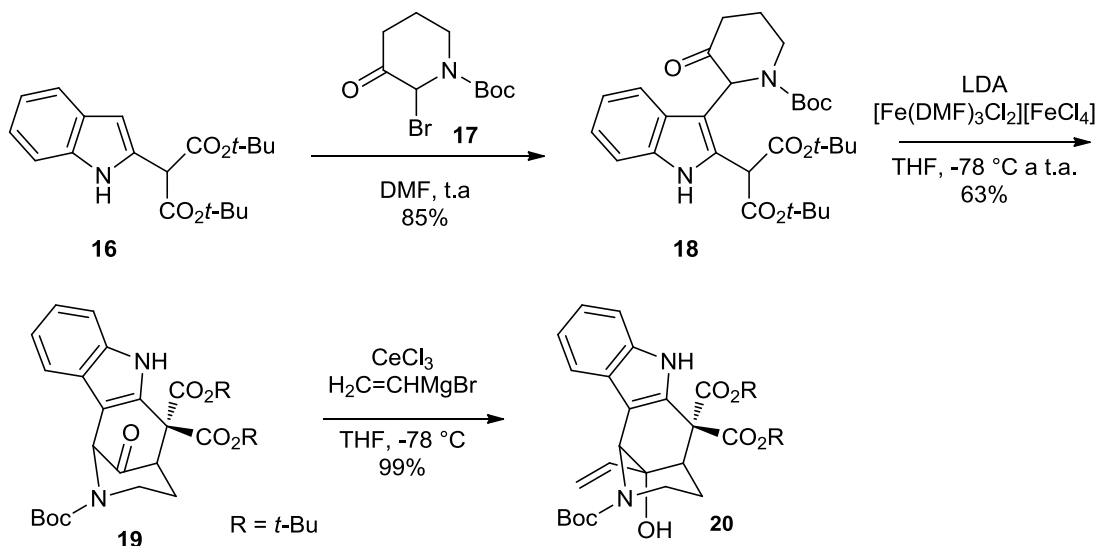
Esquema 4. Análisis retrosintético de Overman.

La síntesis inició con la alquilación del 2-indolil malonato de di-*tert*-butilo (**16**) con la *N*-Boc bromopiperidona **17** para dar el producto tricíclico **18** (Esquema 5). Un acoplamiento oxidativo intramolecular entre el carbanión del malonato y el enolato de la 3-piperidona formados *in situ*, condujo a la cetona tetracíclica **19** en buenos rendimientos y a escalas mayores de 10 g. La adición estereoselectiva de bromuro de vinilmagnesio a la

<sup>9</sup> Martin, C.L.; Overman, L.E.; Rohde, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568-7569.

<sup>10</sup> a) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352-359. b) Overman, L.E.; Humphreys, P.G.; Welmaker, G.S. *Org. React.* **2011**, *75*, 747-820.

cetona **19** en presencia de tricloruro de cerio, proporcionó como único producto el alcohol alílico terciario **20**, en rendimiento casi cuantitativo.

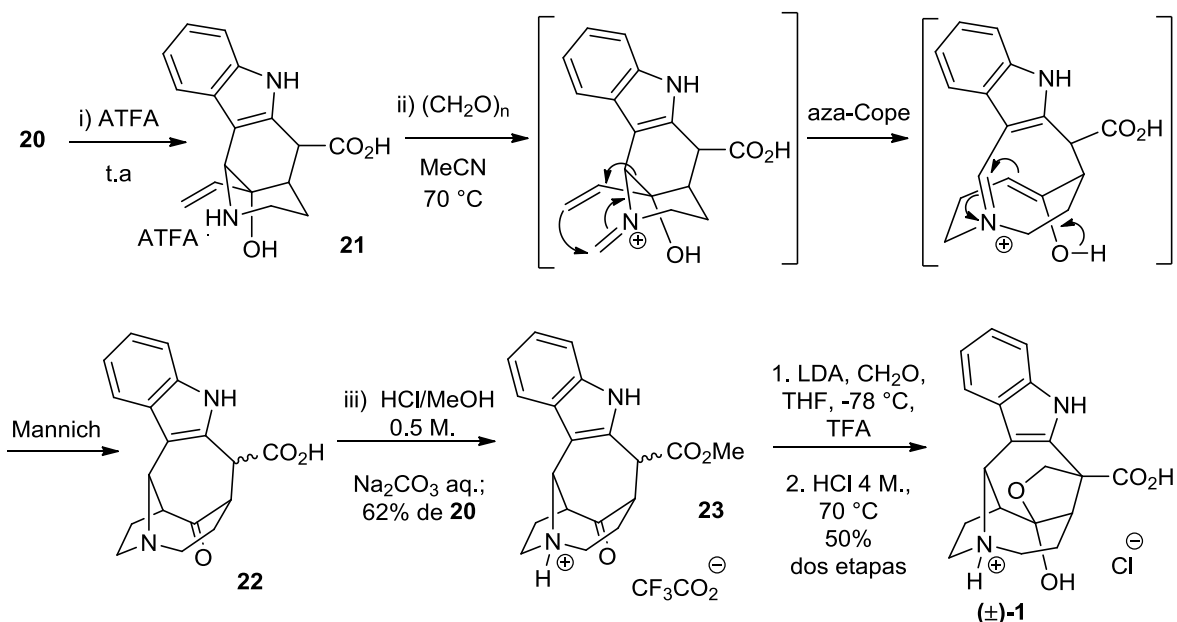


**Esquema 5. Síntesis del precursor para obtener la estructura policíclica del ácido actinofílico mediante la secuencia aza-Cope/Mannich.**

Para completar la síntesis de **1**, se encontró que el alcohol **20** puede ser transformado al éster pentacíclico **23**, en un proceso “one-pot”, mediante la secuencia aza-Cope/Mannich (Esquema 6). El tratamiento de **20** con ATFA a temperatura ambiente, permitió la remoción del grupo Boc, la ruptura de los ésteres *t*-butílicos al ácido malónico y su consecuente descarboxilación para dar la sal de amina **21**. El exceso de ATFA se eliminó a presión reducida y el crudo se redisolvió en acetonitrilo seguido de la exposición a paraformaldehído, lo que permitió la secuencia clave de esta síntesis: la transposición aza-Cope/reacción de Mannich consecutivas para dar la amina terciaria **22**. La esterificación del ácido carboxílico produce el éster pentacíclico **23** como una mezcla 1:1 de epímeros. La síntesis total del ácido actinofílico se completó entonces en dos pasos adicionales, mediante la alquilación del enolato del éster con formaldehído monomérico anhidro y la hidrólisis



del éster metílico, lo cual permitió obtener **1** mediante una secuencia de síntesis de 8 etapas de reacción con un rendimiento global de 8%, a partir de **16**.

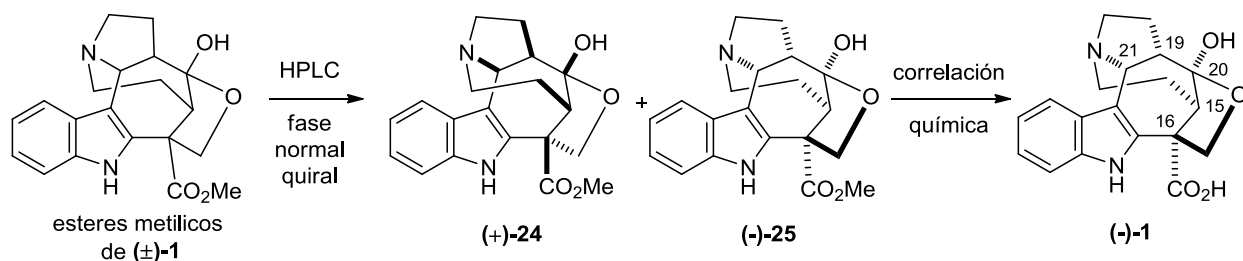


Esquema 6. Síntesis del éster pentacíclico **23**, mediante un proceso “one-pot” y culminación de la síntesis total de **(±)-1**.

#### 1.4.2 Determinación de la configuración absoluta del ácido actinofílico

Una vez completada la síntesis la síntesis de **1** racémico, Overman y Nakanishi<sup>11</sup> determinaron la configuración absoluta del producto natural mediante métodos quirópticos y computacionales. Para ello, el éster metílico del ácido actinofílico sintético se separó en sus enantiómeros (Esquema 7) y se determinó la configuración absoluta de cada uno de ellos, correspondiendo la del enantiómero  $15R$ ,  $16S$ ,  $19S$ ,  $20S$ ,  $21R$  con la del producto natural. Cabe mencionar, que esta asignación está de acuerdo con la esperada para **1** mediante la biosíntesis propuesta por Carroll y colaboradores a partir de triptamina y (-)-secologanina.

<sup>11</sup> Taniguchi, T.; Martin, C. L.; Monde, K.; Nakanishi, K.; Berova, N.; Overman, L. E. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 430-432.

Esquema 7. Determinación de la configuración absoluta de **1**.

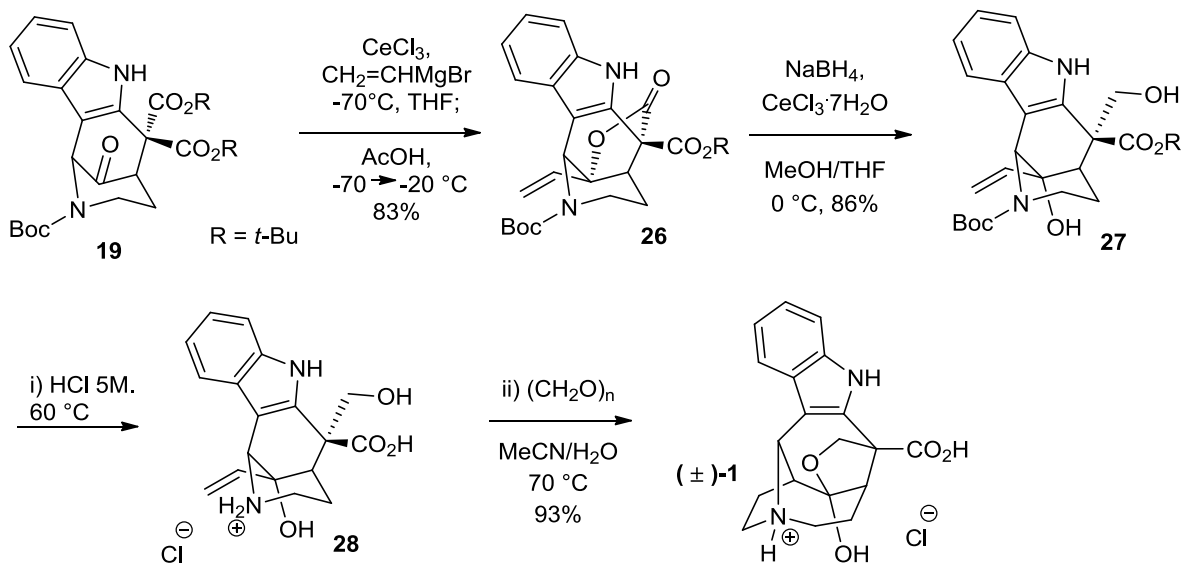
### 1.4.3 Estrategia de síntesis de 2<sup>a</sup> generación para el ácido (±)-actinofílico y síntesis enantioselectiva del ácido (-)-actinofílico natural por el grupo de Overman

En 2010, nuevamente Overman y colaboradores informaron una síntesis total mejorada de (±)-**1** y una síntesis total enantioselectiva de (-)-**1**,<sup>12</sup> utilizando como pivote la versión informada en 2008<sup>10</sup> (Esquemas **5** y **6**). Una de las desventajas encontradas para la síntesis de **1** empleando la secuencia de síntesis del Esquema **6**, fue la pérdida del centro cuaternario presente en el alcohol alílico terciario **20**, como consecuencia de la descarboxilación promovida por las condiciones de reacción para obtener el éster pentacíclico **23**, el cual es transformado a **1** en dos etapas adicionales pero con bajo rendimiento. Por lo tanto, el mejoramiento de esta ruta sintética consistió en encontrar condiciones adecuadas para mantener este centro cuaternario y evitar el proceso final de alquilación.

Para ello, se llevó a cabo la adición estereoselectiva de bromuro de vinilmagnesio a la cetona **19** en presencia de tricloruro de cerio y ácido acético para obtener la lactona pentacíclica **26** en buen rendimiento (Esquema **8**). La reducción quimioselectiva de **26** empleando condiciones de Luche proporcionó el β-hidroxiéster **27**, el cual fue transformado a **1** en dos etapas de reacción consecutivas. El tratamiento de **27** con HCl acuoso permitió la remoción del grupo Boc y la hidrólisis del éster para obtener la sal de

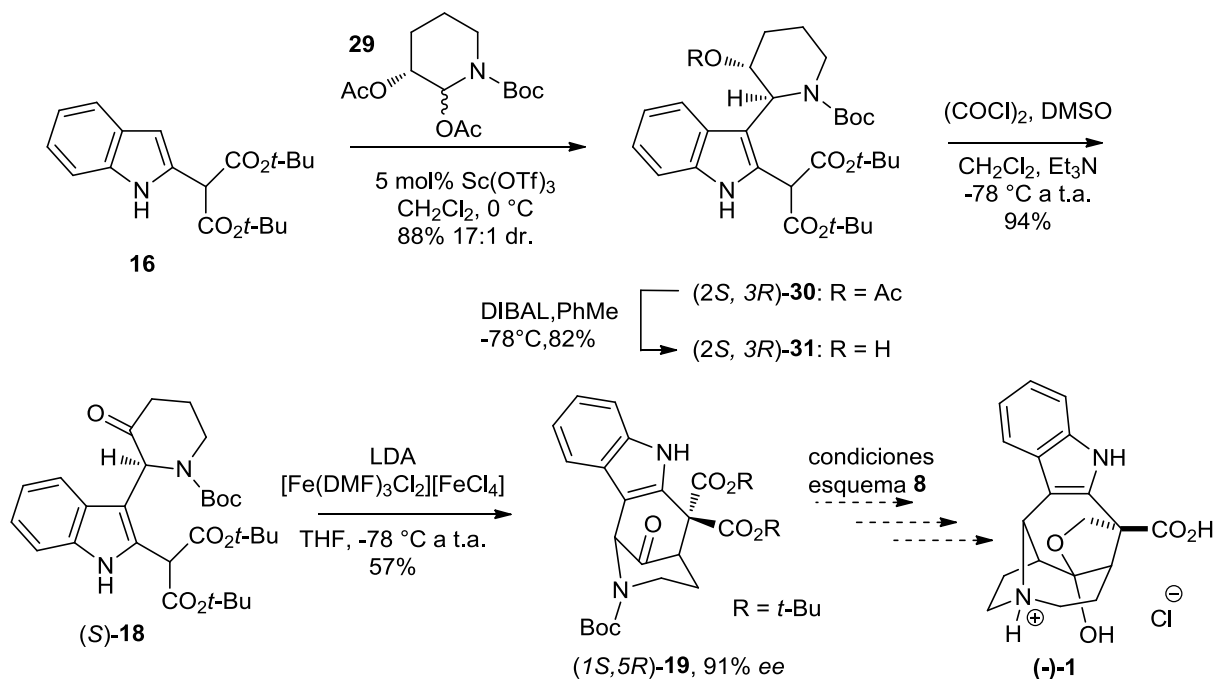
<sup>12</sup> Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894-4906.

amonio del  $\beta$ -hidroxiácido **28**. La concentración de esta mezcla de reacción a presión reducida y disolución del residuo en acetonitrilo/agua, seguido del tratamiento con paraformaldehído a 70 °C, promovió la secuencia transposición aza-Cope/reacción de Mannich y la instalación del anillo de tetrahidrofurano, logrando de esta manera la síntesis de ( $\pm$ )-**1** con un rendimiento global del 35% a partir de **16**.



Esquema 8. Ruta sintética mejorada para la obtención de ( $\pm$ )-**1** a partir de **19**.

Para la síntesis de (-)-**1** se utilizó un planteamiento similar al utilizado para la síntesis de ( $\pm$ )-**1**. La síntesis de (-)-**1** inició con el acoplamiento de **16** con la 3-*R*-diacetoxipiperidina **29** para dar el aducto acetilado (2*S*,3*R*)-**30** (Esquema 9), el cual se trató con DIBAL en tolueno para dar el alcohol *trans* (2*S*,3*R*)-**31**, y este fue sometido a las condiciones de oxidación de Swern para obtener la cetona tricíclica (*S*)-**18**. El acoplamiento oxidativo intramolecular entre el carbanión del malonato y el enolato de la 3-piperidona formados *in situ*, dio lugar a la cetona tetracíclica (1*S*, 5*R*)-**19**, la cual se trató en condiciones similares a las empleadas en el esquema 8 para completar la síntesis de (-)-**1**.

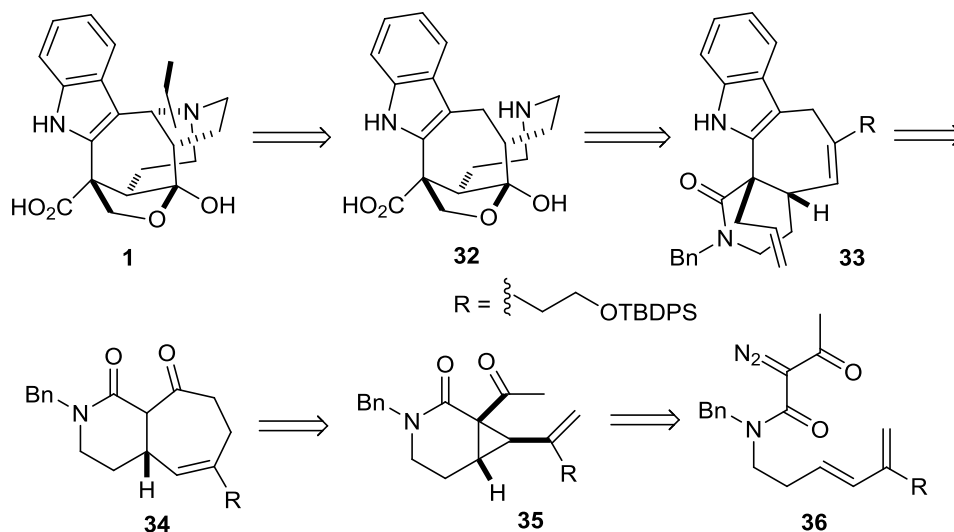


Esquema 9. Ruta sintética empleada por Overman para la síntesis enantioselectiva de (-)-1.

#### 1.4.4 Esfuerzos hacia la síntesis de ( $\pm$ )-ácido actinofílico por el grupo de Wood

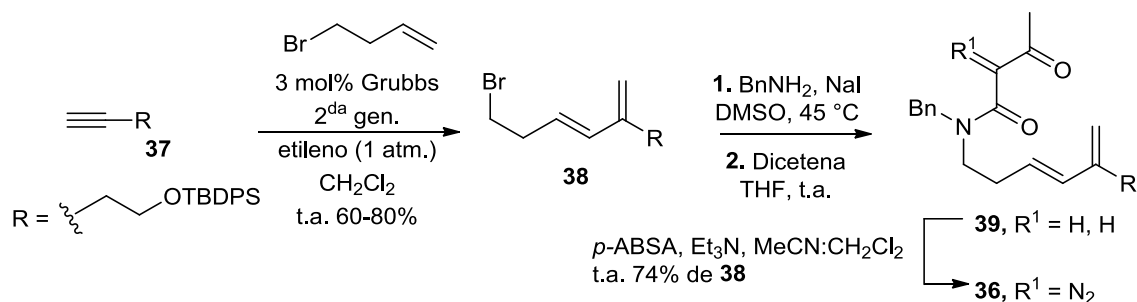
En 2009, el grupo de Wood informó sus resultados hacia la síntesis de ( $\pm$ )-**1**.<sup>13</sup> El análisis retrosintético de Wood (Esquema 10), contempló la escisión entre el átomo de nitrógeno y el carbono de la posición 3 del indol para dar la amina pentacíclica **32** que en dirección sintética sería transformada a **1** mediante una ciclación intramolecular entre la amina secundaria y una especie azafulvénica. Se consideró que **32** se podía obtener a partir de la indolo lactama **33**, que puede ser sintetizada a partir de la  $\beta$ -cetolactama **34**, en la cual la formación del centro cuaternario y el sistema del anillo de indol ocurrirían a través de la secuencia alilación e indolización de Fischer. Por otra parte, la  $\beta$ -cetolactama **34** sería obtenida mediante una transposición *cis*-divinilciclopropano de la ciclopropil lactama **35** que puede ser sintetizada a través de una ciclopropanación intramolecular de la diazoacetamida **36**.

<sup>13</sup> Vaswani, R. G.; Day, J. J.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4532–4535.



Esquema 10. Análisis retrosintético de Wood.

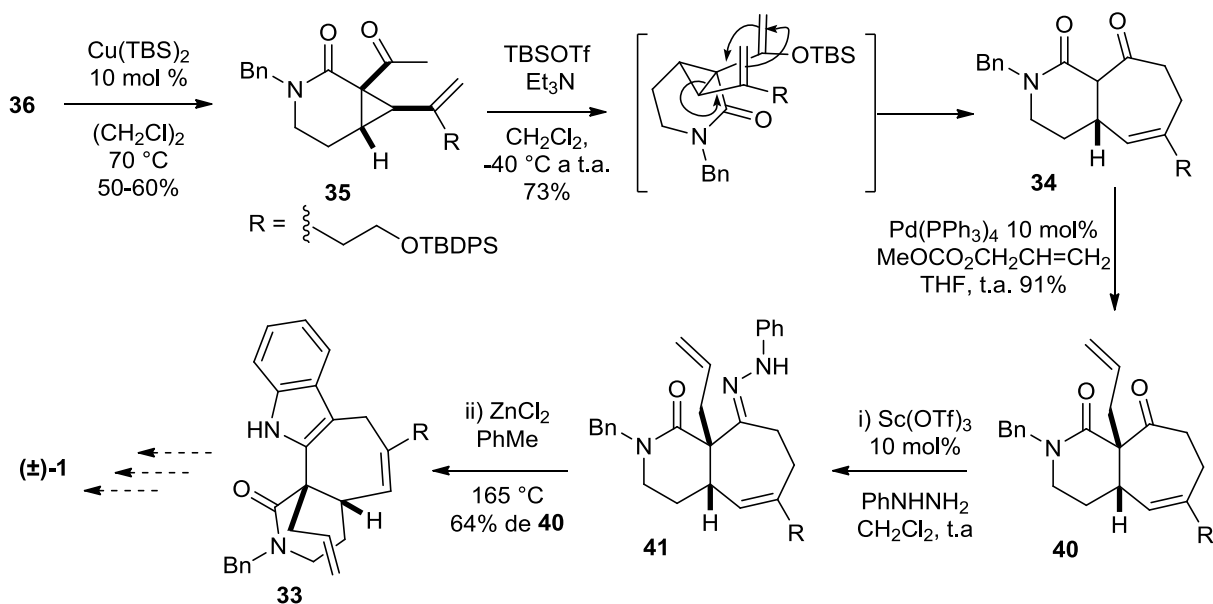
La síntesis inició con la reacción de metátesis cruzada de eninos entre el éter silícico homopropargílico **37**, el 4-bromo-1-buteno y etileno empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación para dar el bromo dieno **38** (Esquema **11**), el cual se trató con bencilamina y posteriormente dicetena para obtener la acetoacetamida **39**, que bajo las condiciones de reacción de Regitz para la transferencia del grupo diazo, permitió obtener **36**.



Esquema 11. Preparación de la diazoacetamida **36**.

Obtenida la diazoacetamida **36**, se llevó a cabo la reacción de ciclopropanación catalizada por una sal de Cu (II), obteniendo la ciclopropil lactama **35** como un solo diastereoisómero en buen rendimiento (Esquema **12**). El tratamiento de este intermediario con TBSOTf originó el enoxisilano necesario para llevar a cabo la transposición *cis*-

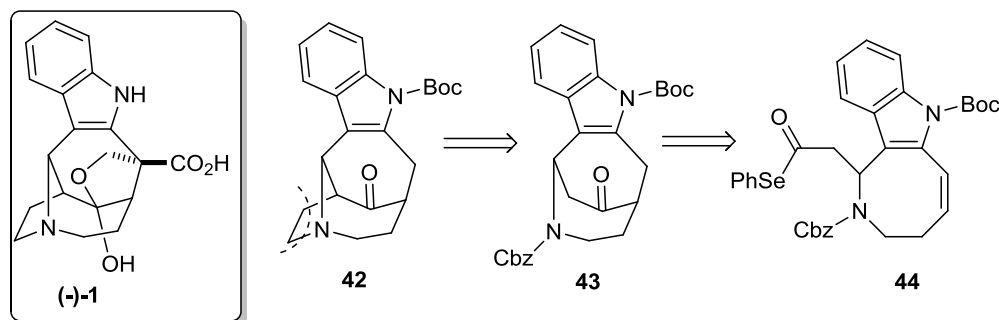
divinilciclopropano [3,3] y obtener la  $\beta$ -cetolactama **34** como una mezcla de tautómeros  $\beta$ -ceto/ $\beta$ -enol. La alilación diastereoselectiva de **34** empleando el protocolo de Tsuji-Trost produjo la  $\beta$ -cetolactama alilada **40** que fue transformada a la indolo lactama **33** en dos pasos adicionales consecutivos. En la primera etapa se trató con fenilhidrazina con catálisis de una sal de escandio (III) para obtener la fenilhidrazona **41**, que se filtró sobre silica gel y celita. El filtrado se concentró a presión reducida y enseguida se disolvió en tolueno y se trató con  $\text{ZnCl}_2$  a  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , utilizando irradiación de microondas para promover la indolización de Fischer y obtener la indolo lactama **33**, con un rendimiento global del 13% para las ocho etapas de reacción. Aunque no se describen experimentos adicionales sobre **33**, los autores concluyen que se trata de un intermediario adecuado para poder completar la síntesis total de  $(\pm)$ -**1**, ya que estructuralmente cuenta con todos los átomos de carbono necesarios para construir la estructura pentacíclica **32** presente en el ácido actinofílico.



Esquema 12. Preparación del intermediario avanzado **33** para la síntesis de  $(\pm)$ -**1**.

### 1.4.5 Estrategia de síntesis para el núcleo pentacíclico de (±)-ácido actinofílico por el grupo de Taniguchi

En 2012, el grupo de Taniguchi informó la síntesis de la estructura pentacíclica **42** como modelo del núcleo de (±)-**1** empleando como reacción clave una ciclación radicalaria.<sup>14</sup> El análisis retrosintético de Taniguchi para la síntesis de **42** (Esquema **13**), consideró que esta molécula podría ser obtenida por dos alquilaciones, al átomo de nitrógeno y al CH<sub>2</sub> α de la cetona tetracíclica **43**, sugiriendo que este intermediario puede ser obtenido mediante la reacción clave de ciclación transanular radicalaria del correspondiente selenoéster **44**.<sup>15-16</sup>



Esquema 13. Análisis retrosintético de Taniguchi.

La síntesis inició con el acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura entre el derivado del 2-cloroindol **45**<sup>17</sup> y el viniltrifluoroborato de potasio para obtener el 2-vinilindol **46** (Esquema **14**). El crudo de esta transformación se sometió a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para obtener el éster α,β-insaturado **47**, el cual fue sometido a una reacción de adición tipo aza-Michael para introducir el fragmento de la 3-butenilamina y obtener el dieno **48**. Después de la protección de la amina secundaria del compuesto **48**

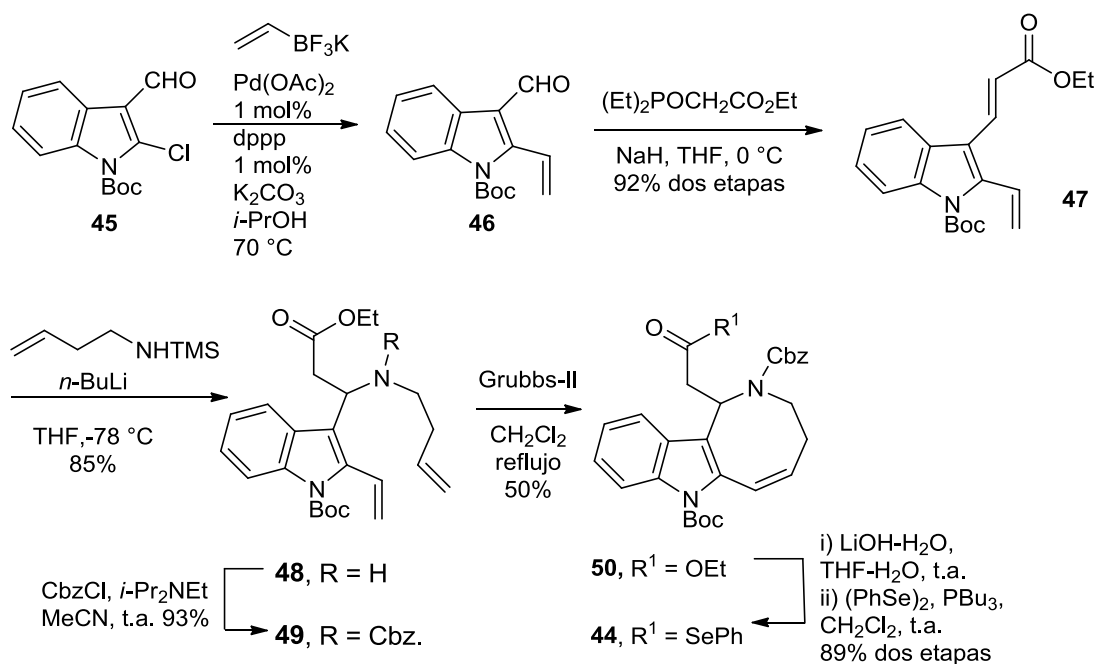
<sup>14</sup> Zaimoku, H.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1656–1658.

<sup>15</sup> Para una revisión de ciclaciones transanulares: a) Clarke, P. A.; Reeder, A. T.; Winn, J. *Synthesis* **2009**, 691–709. b) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Bradshaw, B. *Synthesis* **2011**, 993–1018.

<sup>16</sup> Ejemplos de ciclaciones transanulares acil radicalarias: a) Quirante, J.; Vila, X.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2323–2328. b) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; García-Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9033–9039.

<sup>17</sup> Konopelski, J. P.; Hottenroth, J. M.; Oltra, H. M.; Veliz, E. A.; Yang, Z.-C. *Synlett* **1996**, 609–611.

con CbzCl, se llevó a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo del compuesto **49** usando el catalizador de Grubbs de segunda generación para obtener la amina de ocho miembros **50**. El compuesto **50** se transformó al selenoéster **44** en dos etapas adicionales consecutivas: la hidrólisis del éster seguido del proceso de selenación.<sup>18</sup>



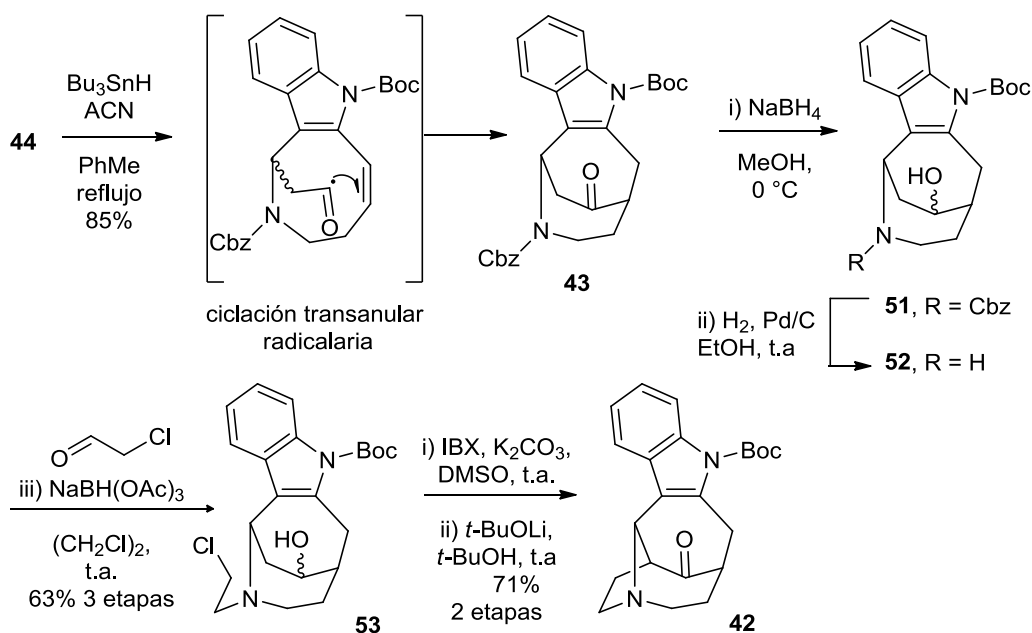
Esquema 14. Síntesis del selenoéster **44**.

El selenoéster **44** fue transformado a la cetona tetracíclica **43** vía la formación del radical acilo y la subsecuente reacción de ciclación (Esquema 15). Dada la mayor estabilidad del radical  $\alpha$ -indolilo ( $\pi$ -radical), la cetona **43** fue obtenida como un solo regioisómero. La cetona **43** se transformó al producto *N*-alquilado **53** en tres etapas consecutivas, primero se redujo con borohidruro de sodio para obtener el alcohol **51**, a continuación se sometió a condiciones de hidrogenólisis para dar la amina secundaria **52** y el crudo se trató en condiciones de aminación reductora con 2-cloroacetaldehído, permitiendo obtener el compuesto alquilado **53** en buen rendimiento global. Finalmente, la

<sup>18</sup> Masamune, S.; Hayase, Y.; Schilling, W.; Chan, W. K.; Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6756–6758.



oxidación del alcohol **53** con IBX y el posterior tratamiento con un exceso de *t*-BuOLi, permitió obtener la estructura pentacíclica **42**, vía una alquilación intramolecular.

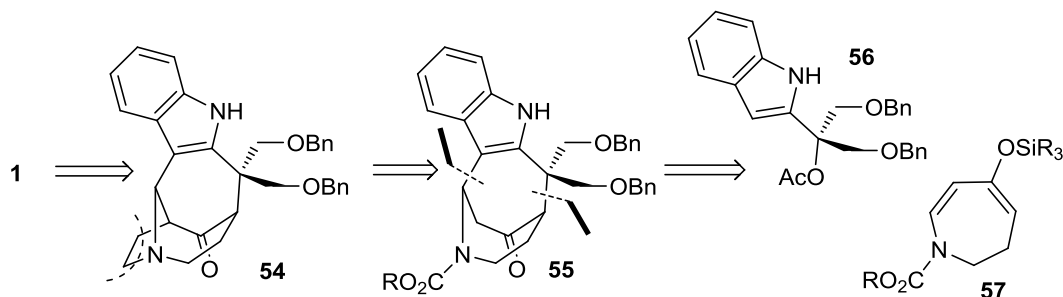


Esquema 15. Síntesis del núcleo del ácido actinofílico.

#### 1.4.6 Estrategia de síntesis para el ( $\pm$ )-ácido actinofílico por el grupo de Martin

En 2013, el grupo de Martin informó una estrategia sintética divergente para la síntesis total del ácido actinofílico en forma racémica y varios compuestos análogos de éste. El análisis retrosintético para ( $\pm$ )-**1** empleado por Martin y colaboradores, contempló al igual que el utilizado por Overman, la apertura del hemiacetal originando la cetona pentacíclica **54** (Esquema 16). Esta cetona, al igual que en el trabajo de Taniguchi (Esquema 15) se pensó obtener por dos alquilaciones, al átomo de nitrógeno y a la posición  $\alpha$  de la cetona tetracíclica **55**. Para la obtención de ésta se aprovechó la experiencia de este grupo en la síntesis de diferentes compuestos, empleando una reacción tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$ , en la que un sustrato con un grupo saliente bencílico se ioniza en presencia de un ácido de Lewis adecuado y el

carbocación *N*-estabilizado resultante es atrapado por un nucleófilo  $\pi$ .<sup>19</sup> Por esta ruta, se consideró obtener la cetona tetracíclica **55** en un solo proceso químico, a partir del indol **56** y la dihidroazepina **57** mediante la secuencia de reacciones en cascada: formación del carbocación *N*-estabilizado/reacción con el nucleófilo- $\pi$ /ciclación tipo Mannich.



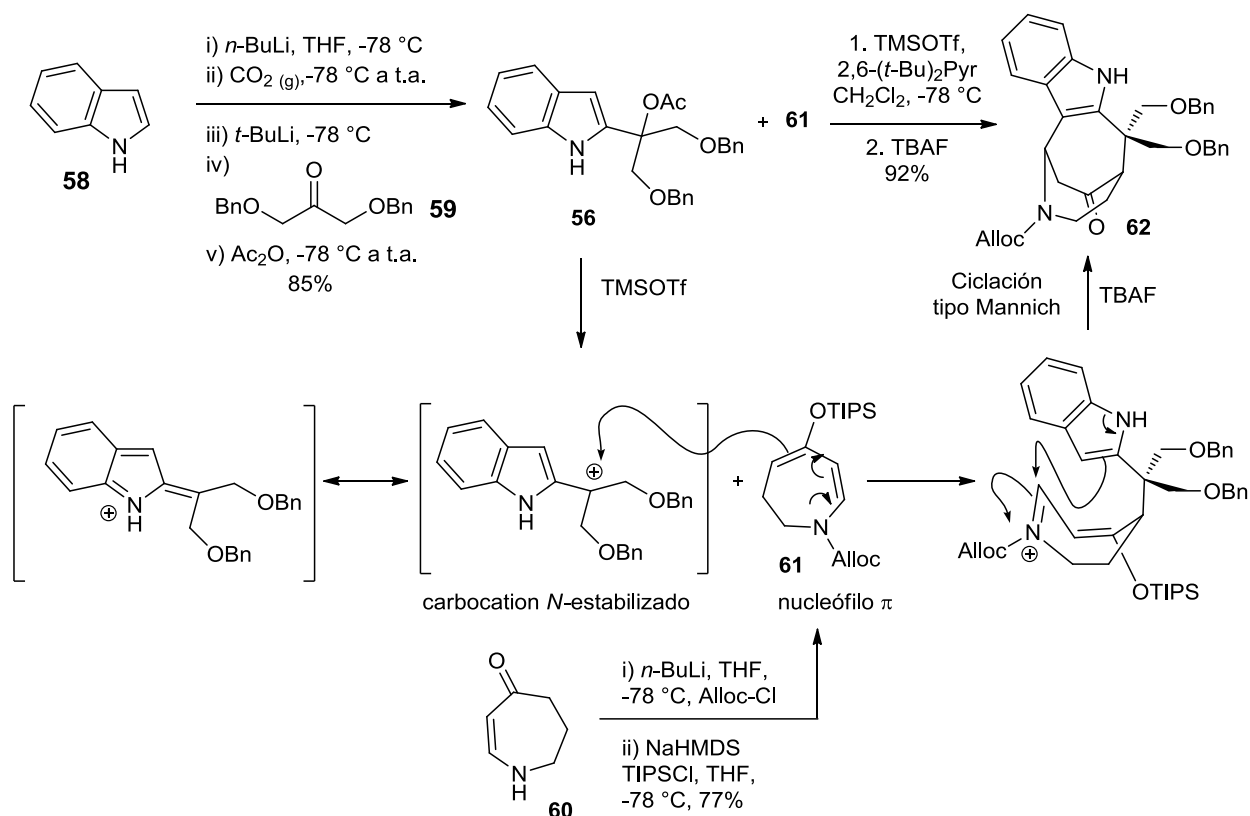
Esquema 16. Análisis retrosintético de Martin.

La síntesis se inició con la preparación del indol 2-sustituido **56** a partir de indol (**58**) y la 1,3-dibenziloxiacetona (**59**), empleando el método de Katritzky<sup>20</sup> como procedimiento para dirigir la introducción del sustituyente en la posición 2 del indol (Esquema 17). Por otra parte, la dihidroazepina **61** se obtuvo de la dehidroazepinona conocida **60**<sup>21</sup> mediante la acilación con cloroformiato de alilo, seguido de la *O*-sililación con TIPSCl. Teniendo los dos sustratos **56** y **61**, se examinó la reacción en cascada propuesta para la síntesis del derivado tetracíclico **62** y eventualmente se encontró que la adición de TMSOTf a la mezcla del indol **56** y la dihidroazepina **61** en presencia de 2,6-di-*tert*-butilpiridina y un tratamiento final con TBAF, permitió obtener el producto tetracíclico **62** como un solo diastereoisómero, en excelente rendimiento (92%).

<sup>19</sup> a) Fu, T.-H.; Bonaparte, A.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3253-3257. b) Fu, T.-H.; McElroy, W. T.; Shamszad, M.; Heidebrecht, R. W., Jr.; Gullledge, B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3834-3837. c) Fu, T.-H.; McElroy, W. T.; Shamszad, M.; Heidebrecht, R. W., Jr.; Gullledge, B.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5588-5603.

<sup>20</sup> Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935-5938.

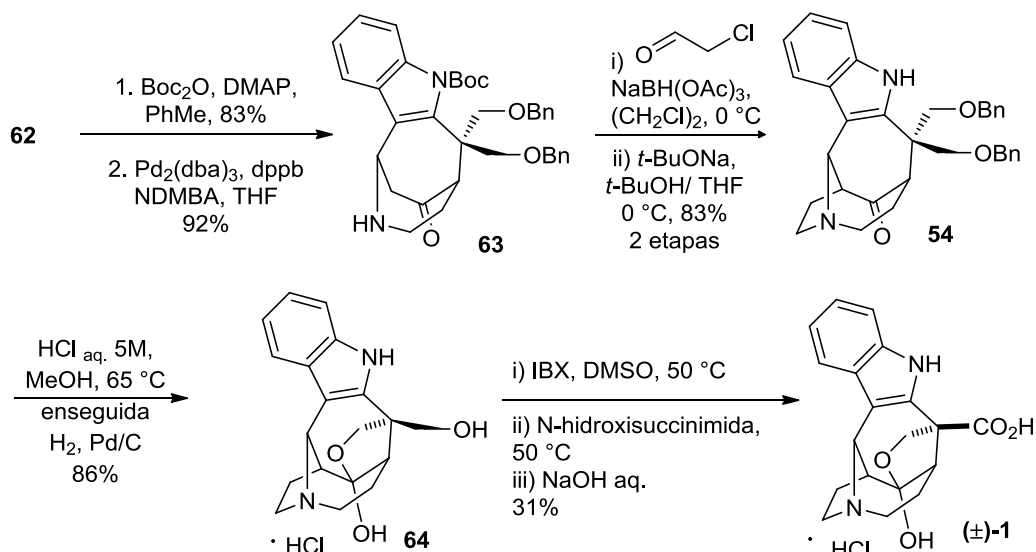
<sup>21</sup> Shizuka, H.; Ogiwara, T.; Morita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2067-2073.



**Esquema 17. Síntesis de la cetona tetracíclica 62, mediante la reacción en cascada entre un carbocatión *N*-estabilizado/ ataque de un nucleófilo- $\pi$ /ciclación tipo Mannich.**

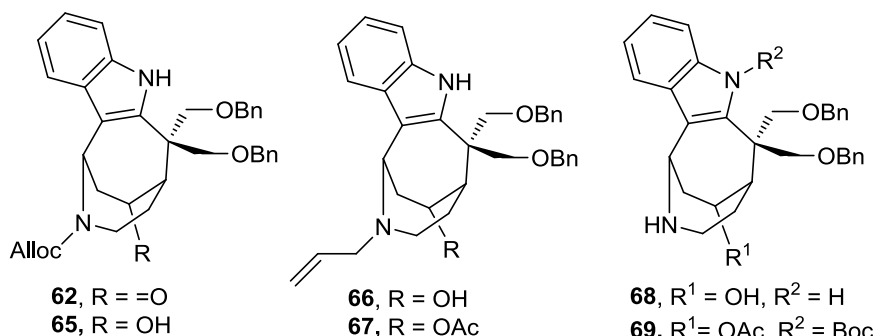
Debido a que **62** era susceptible a sufrir una fragmentación durante la etapa de remoción del grupo protector de la amina secundaria por la ruptura del enlace entre el átomo de nitrógeno y el carbono bencílico de la posición 3 del indol, se introdujo primero un grupo electroattractor en el átomo de nitrógeno del indol antes de remover con Pd (0) el grupo protector aliloxycarbonilo, para dar la amina **63** (Esquema **18**). Este intermediario se trató en condiciones de aminación reductora con 2-cloroacetaldehído, seguido de la ciclación promovida por base de la ceto cloroamina resultante para dar la cetona pentacíclica **54**, la cual se transformó al alcohol policíclico **64** en dos etapas consecutivas. En primer lugar, se llevó a cabo la remoción del grupo protector Boc empleando condiciones ácidas y calentamiento. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se adicionó Pd/C y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno para llevar

a cabo la ruptura de los éteres bencílicos. El intermediario ceto-diol así obtenido se ciclizó espontáneamente para dar **64**. Finalmente, la oxidación del alcohol empleando el procedimiento de Gianni<sup>22</sup> permitió obtener el clorhidrato de ( $\pm$ )-**1** con un rendimiento global del 15% a partir del indol **56** y la dihidroazepinona **61**.



**Esquema 18. Síntesis total del ( $\pm$ ) ácido actinofílico por el grupo de Martin.**

Teniendo en cuenta que la secuencia de reacciones en cascada, permitía el acceso fácil a **62** (Esquema 17), se sintetizaron algunos análogos a partir de este intermediario (Esquema 19), de los cuales **66**, **68** y **69** mostraron actividad anticancerígena en varias líneas celulares.

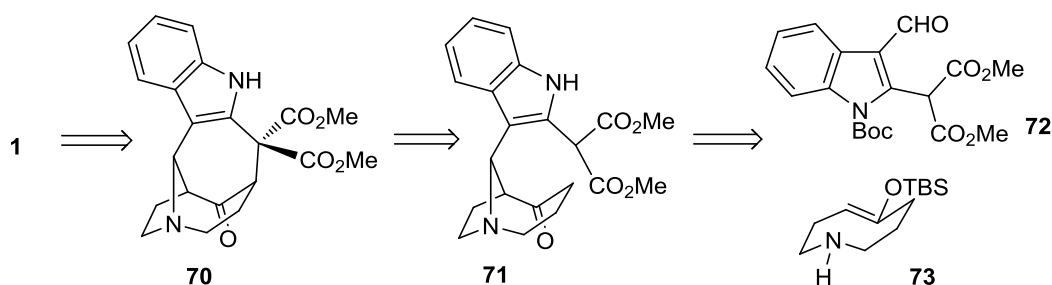


**Esquema 19. Productos análogos sintetizados a partir de 62.**

<sup>22</sup> Mazitschek, R.; Mülbauer, M.; Gianni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4059-4061.

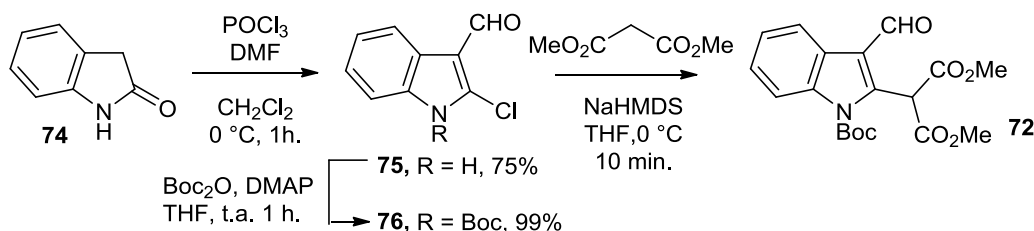
### 1.4.7 Esfuerzos hacia la síntesis de (±)- ácido actinofílico por el grupo de Harrity, Jones y Coldham

A principios de este año, un grupo inglés informó sus esfuerzos hacia la síntesis de (±)-**1**.<sup>23</sup> Su análisis retrosintético en su parte inicial contempló, también la apertura del hemiacetal llevando a la cetona pentacíclica **70** (Esquema 20). Este intermediario podría ser obtenido a partir del azabicyclo [4.2.1] nonano **71** empleando un acoplamiento oxidativo de enolatos<sup>10</sup> y el sistema bicíclico puede ser obtenido mediante una reacción de Mannich intramolecular entre el derivado del formilindol **72** y la azocinona **73** mediada por un ácido de Lewis.



Esquema 20. Análisis retrosintético de Harrity, Jones y Coldham.

En la práctica, la síntesis inició con la transformación del oxindol **74** al 2-cloro-3-formilindol **75** usando el reactivo de Vilsmeier (Esquema 21)<sup>24</sup> y la protección del nitrógeno con  $\text{Boc}_2\text{O}$  produjo el *N*-Boc indol **76**, el cual se trató con el anión del malonato de dimetilo para dar el formilindol **72**.

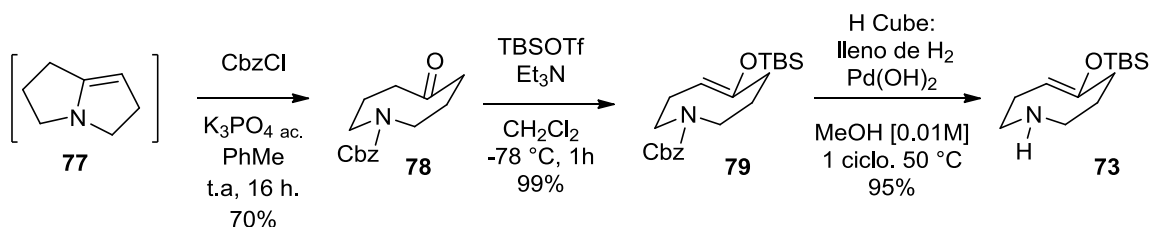


Esquema 21. Síntesis del formilindol **72**.

<sup>23</sup> Mortimer, D.; Whiting, M.; Harrity, J.P.A.; Jones, S.; Coldham, I. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1255-1257.

<sup>24</sup> Pedras, M. S. C.; Suchy, M.; Ahiahonu, P. W. K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 691-701.

Por otra parte, la conocida tetrahidropirrolizidina **77**, obtenida mediante el método de Miyano<sup>25</sup>, se trató con CbzCl en una mezcla bifásica de una solución acuosa de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 30% y tolueno<sup>26</sup> para dar la *N*-Cbz azocanona **78** (Esquema 22). El tratamiento de este intermediario con TBSOTf y Et<sub>3</sub>N a baja temperatura, permitió obtener el éter de enol **79** en excelente rendimiento. Finalmente, la remoción del grupo protector Cbz usando condiciones de hidrogenólisis en un reactor de flujo continuo (H-Cube™), generó la azocinona **73**.



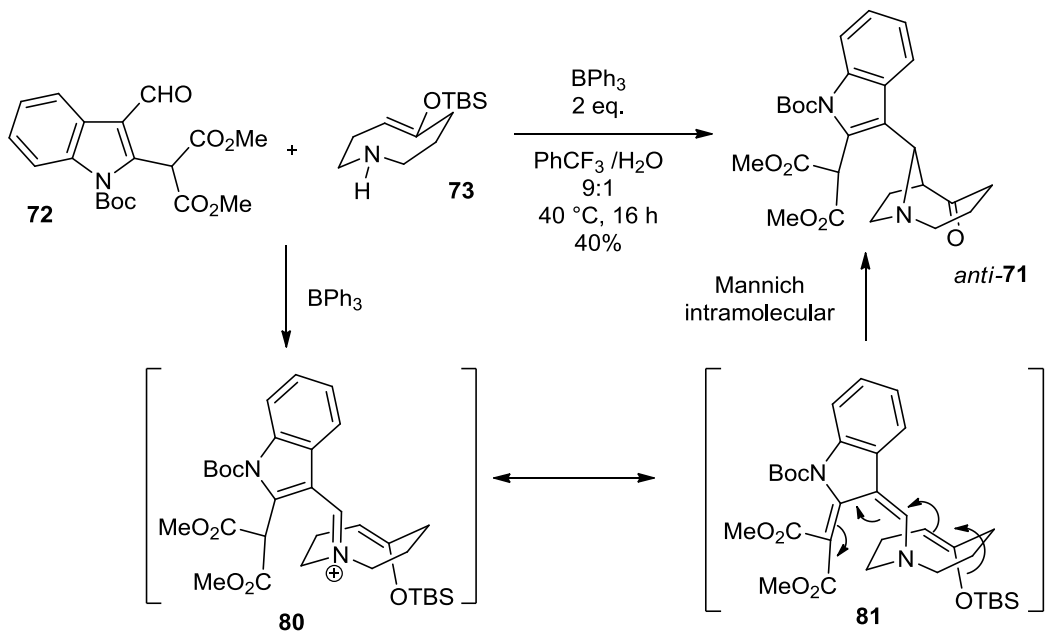
Esquema 22. Síntesis de la azocinona **73**.

Teniendo el indol **72** y la amina **73**, se procedió a experimentar la reacción clave de Mannich intramolecular mediada por un ácido de Lewis (Esquema 23). Eventualmente, se encontró que el BPh<sub>3</sub> en PhCF<sub>3</sub> a 40 °C promueve la formación del ion iminio **80**, sin que se observara la conversión **73** → **77** debido a la potencial desprotección del éter de silicio. Por otro lado, la reacción de Mannich intramolecular debe ocurrir por el ataque nucleofílico del éter de enol sobre el sistema de *o*-quinodimetano presente en **81** para dar el azabicyclo **71** en 40% de rendimiento. Desafortunadamente, fue obtenido como un solo diastereoisómero con selectividad *anti*, que es contraria a la requerida para la síntesis de (±)-**1**. Dado este

<sup>25</sup> a) Miyano, S.; Fujii, S.; Yamashita, O.; Toraiishi, N.; Sumoto, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1465–1468; b) Sumoto, K.; Fujii, S.; Yamashita, O.; Somehara, T.; Miyano, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 413–414; c) Miyano, S.; Sumoto, K.; Satoh, F.; Shima, K.; Hayashimatsu, M.; Morita, M.; Aisaka, K.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 714–717; d) Miyano, S.; Somehara, T.; Nakao, M.; Sumoto, K. *Synthesis* **1978**, 701–702; e) Miyano, S.; Mibu, N.; Fujii, S.; Abe, N.; Sumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2611–2613.

<sup>26</sup> a) Sumoto, K.; Mibu, N.; Irie, M.; Abe, N.; Miyano, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 577–580; b) Miyano, S.; Mibu, N.; Irie, M.; Sumoto, K. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2121–2125.

resultado, este grupo de investigación suspendió su estudio hacia la síntesis total de ( $\pm$ )-**1** empleando la ruta sintética planteada al inicio de la discusión (Esquema **20**).



Esquema 23. Síntesis del 1- azabiciclo [4.2.1] nonano mediante una reacción de Mannich intramolecular mediada por un ácido de Lewis.

## **1.5 Resumen sobre el aislamiento, actividad y síntesis del ácido actinofílico**

El alcaloide indólico ácido actinofílico (**1**), aislado en 2005 demostró tener actividad biológica relevante para los trastornos cardiovasculares, debido a su acción sobre la CPI (una enzima inhibidora del proceso de la fibrinólisis). La estructura molecular única de este producto natural, así como su potencial uso como agente terapéutico, motivó a los grupos de investigación de Overman, Wood, Taniguchi, Martin y Coldham a proponer estrategias para la síntesis total de esta molécula. Sin embargo, hasta la fecha solo dos grupos (Overman y Martin) han logrado llegar a este alcaloide en su forma racémica y solo Overman a su forma natural enantioméricamente pura.

Por otro lado, al grupo de Overman se debe también la asignación de la configuración absoluta del ácido actinofílico natural.

También es importante mencionar, que al grupo de Martin se debe el hallazgo de algunas estructuras policíclicas análogas, con actividad anticancerígena contra varias líneas celulares.

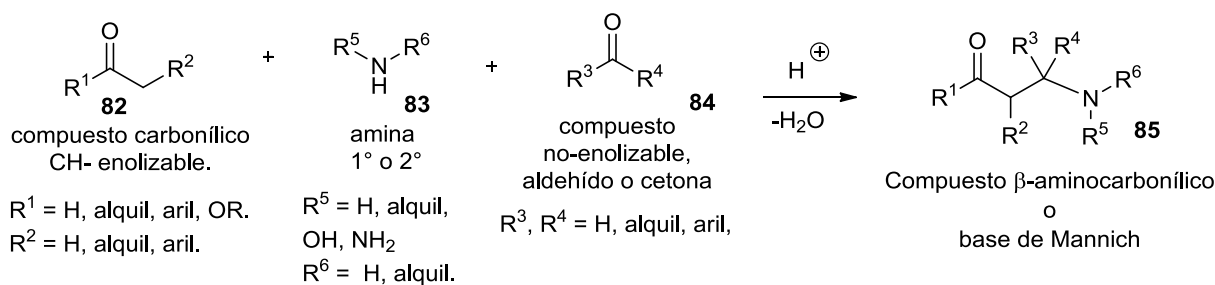


## 1.6 Reacción de Mannich

### 1.6.1 Reacción intermolecular de Mannich, características y mecanismo

En 1912, Carl Mannich hizo la observación de que la reacción entre antipirina, formaldehído y cloruro de amonio llevaba a la formación de una amina terciaria,<sup>27</sup> siendo capaz de reconocer la enorme importancia de esta transformación. Posteriormente y a través de una investigación sistemática, extendió sus alcances hasta convertirla en una metodología sintética útil, así como una de las reacciones más importantes en química orgánica para la formación de enlaces C-C.<sup>28</sup>

La reacción de Mannich es una condensación de 3 componentes entre un nucleófilo **82** (usualmente un aldehído o cetona), una amina primaria o secundaria **83** (o amoniaco) y un aldehído **84** (o cetona) no enolizable que da lugar a derivados aminoalquilados **85** (Esquema 24). Debido a que tolera una gran diversidad de grupos funcionales, la reacción de Mannich ha tenido un crecimiento continuo en el campo de la química orgánica, y en la actualidad proporciona un método robusto para la preparación de compuestos aminocarbonílicos y otros derivados.<sup>29</sup>



Esquema 25. Sustratos adecuados para la reacción de Mannich.

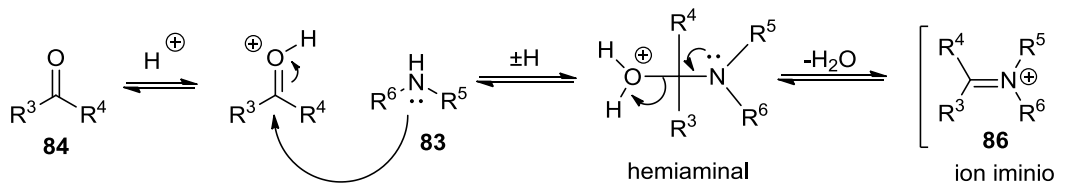
<sup>27</sup> Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.

<sup>28</sup> a) Overmann, L. E.; Ricca D. J. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 1007; b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

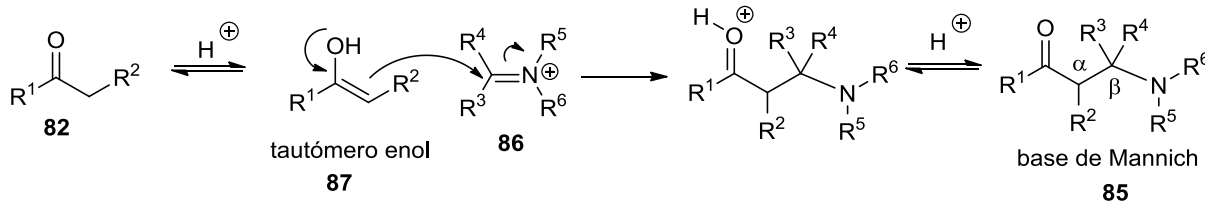
<sup>29</sup> a) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242; b) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904; c) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035; d) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094; e) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3126-3134.

Para esta transformación, generalmente se asume que en un preequilibrio, el aldehído y la amina forman una imina o una sal de iminio **86** (Esquema 25), la cual es subsecuentemente atrapada de manera nucleofílica por el tautómero enol **87** del sustrato CH ácido, para dar el compuesto  $\beta$ -aminocarbonílico también llamado base de Mannich.

Formación del ion iminio. 1<sup>era</sup> etapa de la reacción de Mannich.



Alquilación del compuesto enolizado, 2<sup>da</sup> etapa de la reacción de Mannich.



Esquema 25. Mecanismo de la reacción de Mannich en condiciones ácidas.

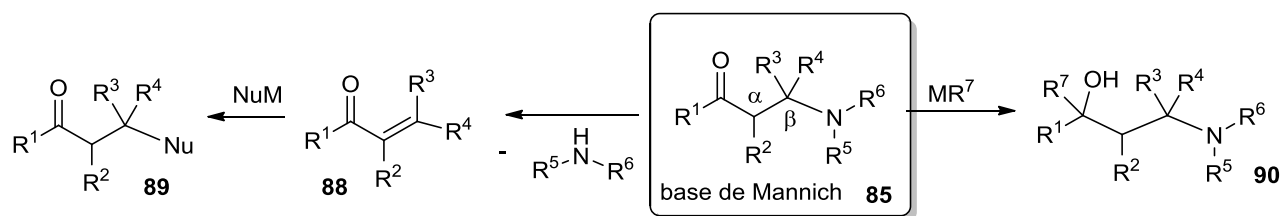
La reacción clásica de Mannich tiene limitaciones tales como la falta de selectividad, competencia de reacciones aldólicas, etc. Para superar estas limitaciones, se han dirigido esfuerzos hacia el desarrollo de nuevas metodologías y variantes, que permitan conducir esta reacción hacia la formación de un solo producto. Estos enfoques incluyen el uso de electrófilos preformados (iminas, hidrazonas, sales de iminio), nucleófilos (enolatos, éteres de enol, enaminas) o ambos<sup>30</sup> y en muchos casos se involucra un catalizador.<sup>31</sup> Por lo tanto,

<sup>30</sup> a) Nie, J.; Guo, H-C.; Cahard, D.; Ma, J-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455-529; b) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626-2704; c) Kang, Y. K.; Kim D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2356-2358; d) Yang, Y.; Phillips, D. P.; Pan, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1549-1552; e) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6030-6037; f) Ruan, S-T.; Luo, J-M.; Du, Y.; Huang, P-Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4938-4941; g) Ranieri, B.; Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Pinna, L.; Casiraghi, G.; Zanardi, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10291-10298; h) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4925-4934; i) Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Kimpe, N. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904-1907; j) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169-9193; k) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853-2873; l) Wang, C-J.; Dong, X-Q.; Zhang, Z-H.; Xue, Z-Y.; Teng, H-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606-8607; m) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112; n) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591; o) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas

es posible asignar un papel definido para cada reactivo en la mezcla de reacción y en consecuencia, la formación de subproductos puede ser minimizado.

### 1.6.2 Bases de Mannich

Las llamadas bases de Mannich, son bloques de construcción sintéticos versátiles, que pueden ser fácilmente convertidos en una gama de derivados útiles y valiosos (Esquema 26). Tales derivados incluyen aceptores de Michael **88** (eliminación de la amina), compuestos carbonílicos  $\beta$ -funcionalizados **89** (sustitución de la amina por nucleófilos) y 1,3-aminoalcoholes **90** (reducción o adición de compuestos organometálicos).<sup>32</sup>



Esquema 26. Bases de Mannich como bloques de construcción sintéticos.

### 1.6.3 Aplicación de la reacción de Mannich en la síntesis de moléculas bioactivas

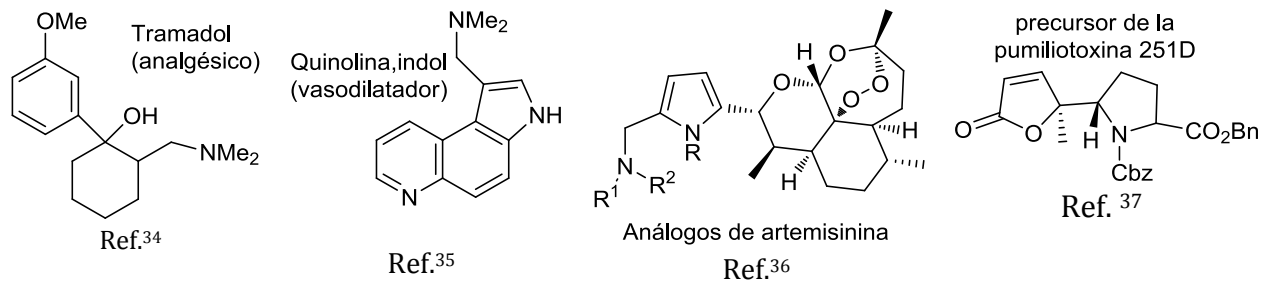
La reacción de Mannich y sus variantes son a menudo empleadas para acceder a diversas moléculas. Sin embargo, la aplicación más importante es en la síntesis de productos farmacéuticos.<sup>33</sup> Algunos ejemplos representativos de moléculas bioactivas, obtenidas por la reacción de Mannich se presentan en el Esquema 27.

III, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624-9634; p) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

<sup>31</sup> a) De Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969-4009; b) Periasamy, M.; Ganesan, S. S.; Suresh, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 385-392; c) Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1323-1331.

<sup>32</sup> a) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Mannich-Bases, Chemistry and Uses*, CRC, Boca Raton, FL, **1994**; b) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791-1837.

<sup>33</sup> Subramaniapillai, S. G. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 467-482.



Esquema 27. Ejemplos de moléculas bioactivas preparadas empleando la reacción de Mannich.

#### 1.6.4 Reacción de Mannich intramolecular

Tanto las versiones inter e intramolecular de la reacción de Mannich son, sin duda, uno de los métodos más versátiles y de gran alcance para la preparación de productos azacíclicos a partir de precursores acíclicos. Sin embargo, las reacciones intramoleculares poseen una gama significativamente mayor de aplicaciones que sus contrapartes intermoleculares y su alto valor sintético ha sido reconocido durante mucho tiempo, particularmente como etapa clave de reacciones dominó.<sup>38</sup> Desde el primer trabajo informado por Robinson para la síntesis de la tropinona,<sup>39</sup> el progreso de esta transformación no ha sido fácil, por lo que los métodos modernos han incluido la combinación de reordenamientos sigmatrópicos [3,3]/aminoalquilaciones intramoleculares (aza-Cope/Mannich),<sup>40</sup> o nuevos y potentes métodos para la generación de sales de iminio en condiciones suaves de reacción para acceder de manera regio y

<sup>34</sup> Alvarado, C.; Guzmán, A.; Díaz, E.; Patiño, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*, 324-327.

<sup>35</sup> Ferlin, M. G.; Chiarelto, G.; Antonucci, F.; Caparrotta, L.; Frolidi, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 427-434.

<sup>36</sup> Pacorel, B.; Leung, S. C.; Stachulski, A. V.; Davies, J.; Vivas, L.; Lander, H.; Ward, S. A.; Kaiser, M.; Brun, R.; O'Neill, P. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 633-640.

<sup>37</sup> Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8905-8914.

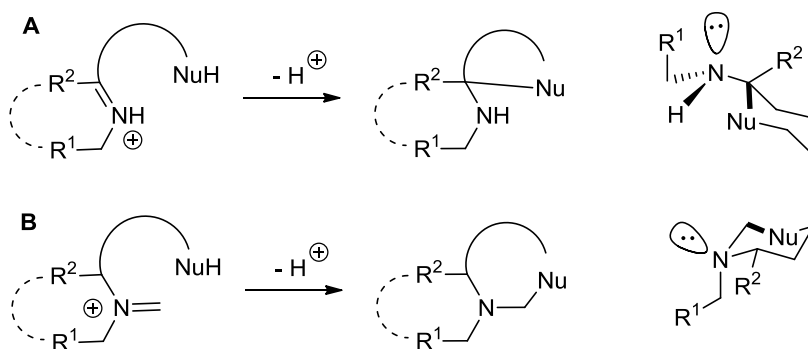
<sup>38</sup> Reacción intramolecular de Mannich: a) Overman, L. E.; Ricca, D. J. en *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 1007. b) Ho, T.-L. *Domino Organic Reactions*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, p. 100.

<sup>39</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1917**, *111*, 762-768.

<sup>40</sup> Para una revisión reciente de esta reacción ver: Overman, L.E.; Humphreys, P.G.; Welmaker, G.S. *Org. React.* **2011**, *75*, 747-820.

estereoselectiva a un gran número de moléculas estructuralmente complejas de forma simple.

La regio y estereoselectividad de la reacción intramolecular de Mannich, se rigen por una serie de reglas que permiten la predicción de la trayectoria de reacción; una condición previa importante para la síntesis de productos naturales. Por lo tanto, las reglas de Baldwin, desarrolladas para las reacciones de cierre de anillo intramolecular,<sup>41</sup> se pueden aplicar a los iones iminio y los productos cíclicos pueden ser formados de acuerdo a un proceso *exo*-cíclico- trigonal **A** o a un proceso *endo*-cíclico-trigonal **B** (Esquema 28).<sup>42</sup> La estereoquímica resultante de un ataque nucleófilo sobre un ión iminio es a menudo controlado por factores estereoelectrónicos,<sup>43</sup> debido a la conformación antiperiplanar del par de electrones en desarrollo y el nucleófilo entrante (Esquema 28).<sup>44</sup>



Esquema 28. Tipos de ciclación intramolecular sobre iones iminio para formar los productos *exo*-trig A y *endo*-trig B.

<sup>41</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

<sup>42</sup> Ejemplos de este tipo de ciclación en síntesis de productos naturales: a) Kuehne, M. E.; Pitner; J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4553-4569; b) Kuehne, M. E.; Xu, F.; Brook, C. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7803-7806.

<sup>43</sup> P. Deslongchamps *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**, p. 211.

<sup>44</sup> Ejemplos de síntesis controlada por factores estereoelectrónicos: a) Heathcock, C. H.; Kleinmann, E.; Binkley, E. *S. J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8036-8037; b) *ibid.* **1982**, *104*, 1054-1068; c) Corey, E. J.; Balanson, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6516-6517.

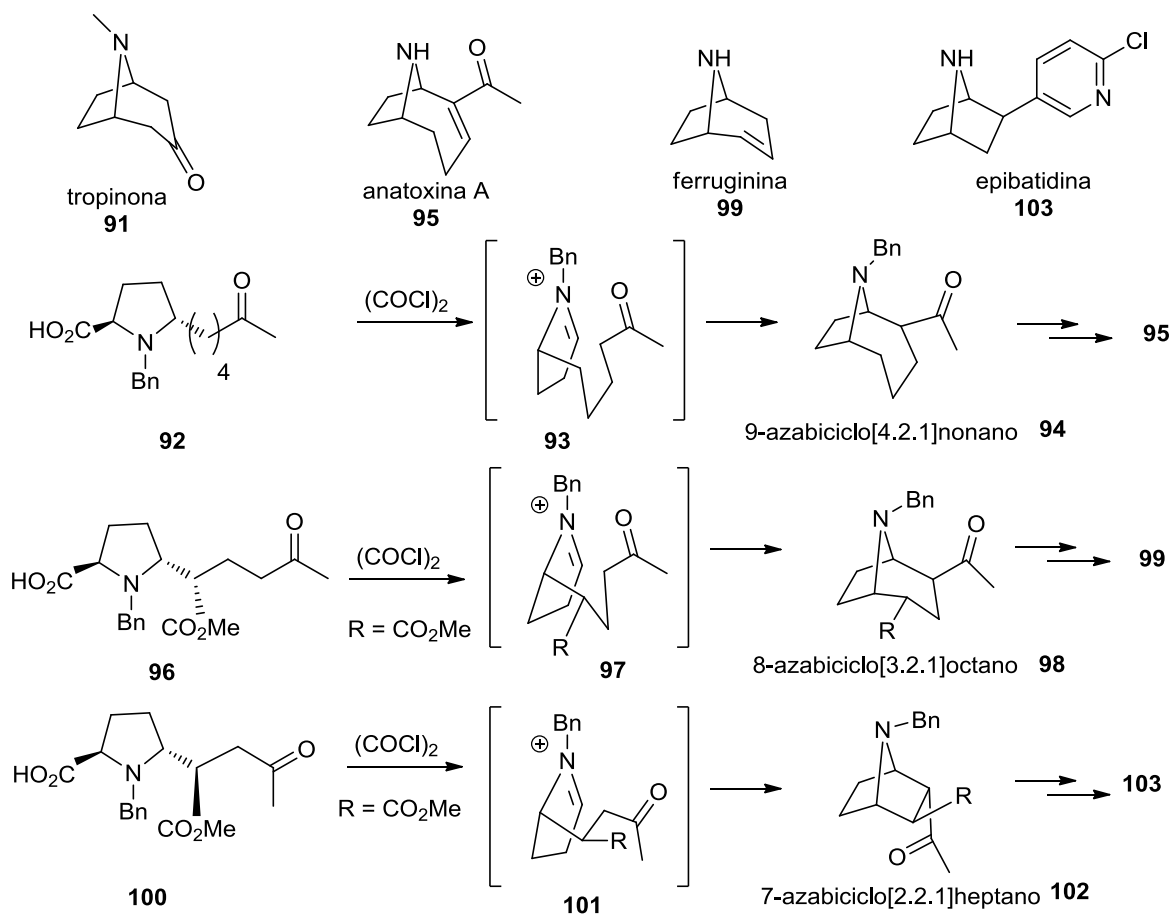
### 1.6.5 Reacción de Mannich para la construcción de azabiciclos [x.y.1]

La metodología empleada por Robinson para la síntesis de la tropinona **91**,<sup>40</sup> es uno de los ejemplos más sobresalientes de la utilidad de la reacción de Mannich, además de ser una de las más extraordinarias y elegantes estrategias para la síntesis de alcaloides. En este método, una molécula de succinaldehído, una de metilamina y otra de ácido 3-oxo-glutárico reaccionan entre sí, a través de dos reacciones de Mannich consecutivas, la primera de forma inter y la segunda de forma intramolecular, para dar el producto natural mediante un procedimiento simple. Por lo tanto, la síntesis de sistemas azabicíclicos, que en analogía con la tropinona **91** tienen el nitrógeno como el átomo puente, son consideradas como ejemplos clásicos de esta metodología. Por ejemplo, para sintetizar alcaloides tales como la anatoxina A **95**, la ferruginina **99** y la epibatidina **103**, Rapoport y colaboradores<sup>45</sup> identificaron que una cadena lateral adecuada debe ser incorporada  $\alpha$  al átomo de nitrógeno, demostrando que los iones iminio de tipo **93**, **97** y **101** son transformados fácilmente a los productos bicíclicos vía una reacción intramolecular de Mannich<sup>46</sup> (Esquema **29**).

---

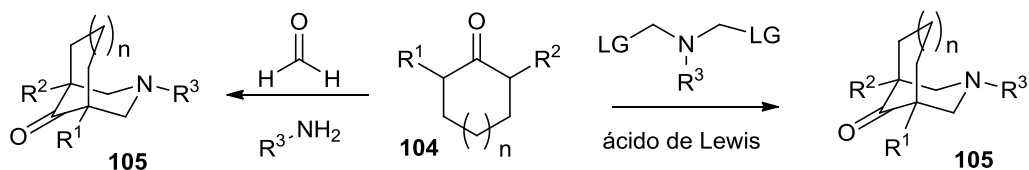
<sup>45</sup> a) Sardina, F. J.; Howard, M. H.; Koskinen, A. M. P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4654-4660; b) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825-1872; c) Howard, M. H.; Sardina, F. J.; Rapoport H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2829-2838; d) Hernández, A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1058-1066; e) Sardina, F. J.; Howard, M. H.; Morningstar, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5025-5033; f). Hernández, A. S.; Thaler, A.; Castella, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 314-323; g) Hernández, A.; Marcos, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2683-2691.

<sup>46</sup> Para ciclaciones de iones iminio similares al procedimiento de Rapoport ver: a) Beddoes, R. L.; Davies, M. P. H.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 538-540; b) Baylis, A. M.; Davies, M. P. H.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3139-3155.



Esquema 29. Síntesis de intermediarios azabíclicos vía una reacción intramolecular de Mannich.

Otras variantes emplean cetonas cíclicas **104** y mediante dos reacciones consecutivas de Mannich permiten obtener los derivados azabíclicos **105**,<sup>47</sup> por un planteamiento similar al de Robinson para la síntesis de la tropinona (Esquema 30).

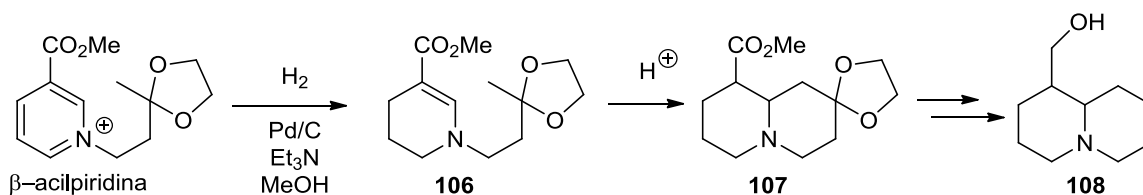


Esquema 30. Síntesis de intermediarios azabíclicos mediante dos reacciones consecutivas de Mannich.

<sup>47</sup> Para algunos ejemplos de esta metodología ver: a) Brocke, C.; Brimble, M. A.; Lin, D. S.-H.; McLeod, M. D. *Synlett* **2004**, *13*, 2359-2363; b) Brimble, M. A.; Brocke, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2385-2396; c) Buckley, B. R.; Page, P. C. B.; Heaney, H.; Sampler, E. P.; Carley, S.; Brocke, C.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5876-5888; d) Halliday, J. I.; Chebib, Mary.; Turner, P.; McLeod, M.D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3399-3401; e) Jeyaraman, R.; Avila, S. *Chem. Rev.* **1981**, *18*, 149-174; f) Kim, D.-I.; Schweri, M. M.; Deutsch, H. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1456-1464.

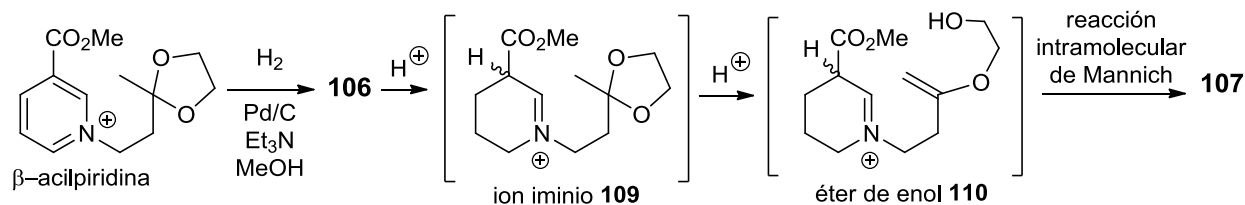
## 1.7 Ciclación intramolecular tipo Mannich desarrollada por Wenkert

En 1968, Wenkert informó la síntesis del alcaloide quinolizidínico lupinina **108**,<sup>48</sup> empleando como paso clave para la construcción de este sistema, la secuencia de reacciones de hidrogenación/ciclación de una  $\beta$ -acilpiridina catalizada por APTS<sup>49</sup> (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de alcaloides quinolizidínicos por Wenkert.

El método general se basa en la hidrogenación parcial de la  $\beta$ -acilpiridina a una  $\beta$ -aciltetrahidropiridina y tratamiento de esta con un catalizador ácido en un disolvente aprótico para generar el centro electrofílico  $\alpha$  al átomo de nitrógeno (ion iminio) **109** (Esquema 32). Por otra parte, bajo la misma catálisis ácida, la función cetal (que generalmente es inerte) experimenta un proceso reversible y forma el éter de enol de hidroxietilo **110**,<sup>50</sup> el cual exhibe propiedades nucleofílicas y atrapa al ion iminio vía una reacción de Mannich intramolecular.



Esquema 32. Secuencia de reacciones hidrogenación/ciclación de una  $\beta$ -acilpiridina catalizada por ácido.

<sup>48</sup> a) Wenkert, E. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 78-81. b) Wenkert, E.; Dave, K.G.; Stevens, R.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6177-6182

<sup>49</sup> Síntesis de alcaloides de *Lycopodium* empleando esta metodología: Wenkert, E.; Chauncy, B.; Dave, K. G.; Jeffcoat, R. A.; Schell, F. M.; Schenk, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8427-8436.

<sup>50</sup> Para ver un comportamiento similar del cetal pero con un ácido de Lewis: Magnus, P.; Brozell, A.J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3952-3954.



## **1.8 Estrategia Ns: método para la síntesis de aminas secundarias**

### **1.8.1 Consideraciones generales**

El desarrollo de un método de síntesis eficiente de aminas ha sido un tema importante de investigación en la química orgánica. Aunque se han reportado muchos métodos sintéticos para preparar estos compuestos,<sup>51</sup> pocos han sido eficientes para instalar el átomo de nitrógeno en sustratos funcionalizados. La naturaleza altamente polar de estos compuestos hace difícil su manipulación y además, su inestabilidad bajo condiciones de oxidación limita su uso. En transformaciones químicas normales, generalmente la protección del átomo de nitrógeno es necesaria y la selección de un grupo protector adecuado es importante.<sup>52</sup>

### **1.8.2 Obtención de aminas secundarias a partir de aminas primarias**

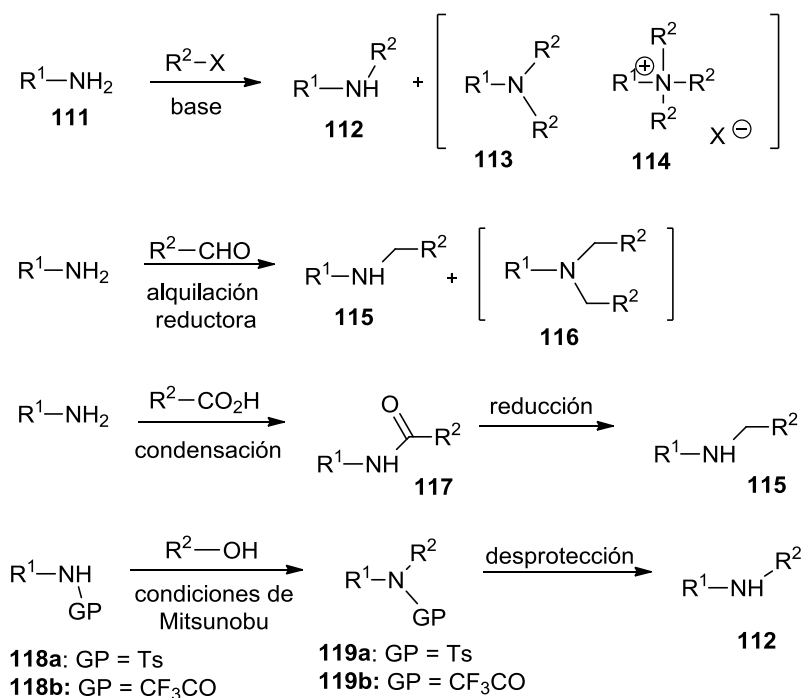
La conversión de aminas primarias a las correspondientes aminas secundarias parece ser sencilla, como se muestra en el Esquema **33**. La alquilación de aminas primarias **111** con haluros o sulfonatos de alquilo proporciona aparentemente las aminas secundarias deseadas **112**. Sin embargo, la reacción con frecuencia conduce a la formación de subproductos no deseados como las aminas terciarias **113** y/o las sales de amonio cuaternarias **114**. Por otro lado, la alquilación reductora usando aldehídos o cetonas y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  a menudo produce aminas terciarias **113** (en grados variables de eficiencia), a menos que la amina secundaria deseada esté impedida estéricamente. La condensación de

---

<sup>51</sup> a) Sandler, R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*, 2nd eds., Academic Press, New York, **1983**; Capítulo 13; b) Marson, C. M.; Hobson, A. D. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Vol. 2, eds. A. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, **1995**, p. 297.

<sup>52</sup> Green, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Group in Organic Synthesis*, 3rd edn., John Wiley and Sons, Inc., New York, **1998**, p. 494.

una amina primaria con un ácido carboxílico (activado como el cloruro o el anhídrido), seguido de la reducción de la *N*-alquilamida resultante con LiAlH<sub>4</sub>, DIBAL o boranos, parece ser uno de los mejores procedimientos para la síntesis de aminas secundarias. Un informe reciente describió la alquilación de toluensulfonamidas y trifluoroacetamidas mediante la metodología de Mitsunobu, como un método para evitar los problemas de polialquilación. Sin embargo, debido a las condiciones de desprotección relativamente drásticas, estos métodos no son adecuados para la preparación de aminas secundarias con grupos funcionales sensibles a estas condiciones de reacción.



Esquema 33. Conversión de aminas primarias a secundarias.

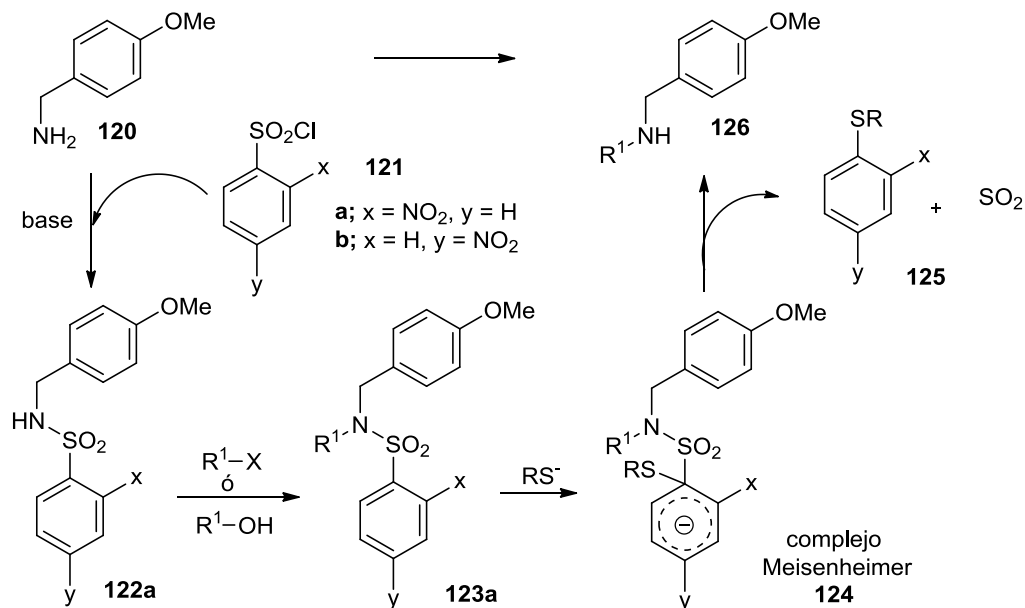
### 1.8.3 Uso de 2- o 4-nitrobenzensulfonamida para la síntesis de aminas secundarias

Las sulfonamidas son una clase fiable de grupos protectores para el átomo de nitrógeno, ya que son estables en medio ácido o bajo las condiciones básicas más usuales. Sin embargo, presentan el inconveniente de que se requieren condiciones severas para su

remoción ya sea como toluenosulfonilo (Ts) ó metanosulfonilo (Ms) que son los análogos de uso más frecuente. El grupo de Fukuyama, ha demostrado que tanto la 2- como la 4-nitrobenzenesulfonamida (Ns) pueden ser alquiladas y convertidas en las aminas correspondientes bajo condiciones de reacción suaves, además que conservan su estabilidad normal bajo condiciones ácidas y básicas.<sup>53</sup> En el esquema **34**, se muestra la *p*-metoxibencilamina **120** como un ejemplo representativo de la "estrategia Ns" en la que el grupo Ns se utiliza como grupo protector y activador para la síntesis de aminas secundarias a partir de aminas primarias. De acuerdo al esquema **34**, la amina primaria **120** se hace reaccionar con el cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (NsCl) **121a** en presencia de una base para dar la sulfonamida **122a**. La alquilación de esta sulfonamida *N*-monosustituida **122a** procede fácilmente con un halogenuro de alquilo (R-X) y base o un alcohol (R-OH) bajo las condiciones de Mitsunobu, para producir la sulfonamida *N*-disustituida **123a**. Cuando un agente nucleofílico suave (Nu-) como un tiolato (RS-) actúa sobre **123a**, se forma el complejo de Meisenheimer **124** por la adición del nucleófilo al anillo aromático, el cual es convertido a la amina secundaria **126** a través de la fragmentación de este intermediario en el tioéter **125** y SO<sub>2</sub>. Generalmente se usa el NsCl **121a**, aunque el cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo *p*-NsCl **121b** ofrece una reactividad similar.

---

<sup>53</sup>a) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374; b) Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2001**, *59*, 779-789; c) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Synth.*, **2002**, *79*, 186-191.



**Esquema 34. Conversión de una amina primaria a su correspondiente amina secundaria usando la estrategia Ns. El método se ilustra con la *p*-metoxibencilamina como ejemplo.**

#### 1.8.4 Síntesis de aminas cíclicas de tamaño medio (ciclos de 8 a 10 miembros)

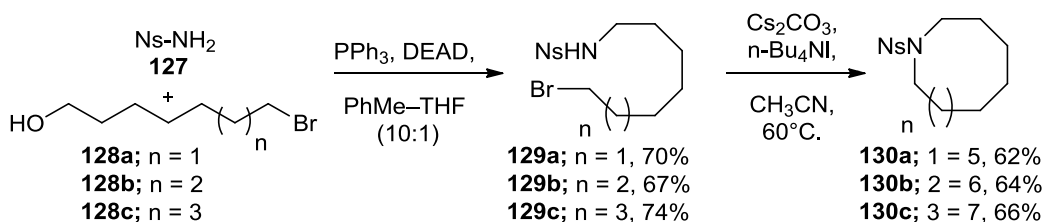
La construcción de aminas cíclicas de tamaño mediano y grande es un tema importante en la síntesis orgánica, ya que estas unidades se encuentran a menudo en los marcos estructurales de una variedad de productos naturales medicinales interesantes. Mientras que una gran cantidad de métodos se han informado para la síntesis de estos compuestos, hay pocos reportes de alquilaciones directas con nucleófilos de nitrógeno.<sup>54,55</sup>

<sup>54</sup> Para síntesis de aminas cíclicas de tamaño medio: *Apertura de anillo de precursores bicíclicos*: a) Donohoe, T. J.; Raouf, A.; Linney, I. D.; Helliwell, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 861–864; b) Fatima, I.; Ramon, G. A.; Juan, C. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2957–2960; *Ciclación de aminoalquenos*: c) Bergmann, D. J.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Patti, A. F.; Saylik, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5597–5600; *Expansión de anillos de seis miembros*: d) Moris-Varas, F.; Quian, X.-H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647–7652; e) Kitano, T.; Shirai, N.; Motoi, M.; Sato, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2851–2854; Otros: f) Shaw, R.; Anderson, M.; Gallagher, T. *Synlett* **1990**, 584–586; g) Shaw, R. W.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3549–3555; *Para una revisión sobre la síntesis de heterociclos de tamaño medio que contienen nitrógeno*: h) Evans, P. A.; Holmes, A. B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9131–9166.

<sup>55</sup> Para síntesis de aminas cíclicas de tamaño medio basado en metátesis de cierre de anillo: a) Meyers, A. I.; Downing, S. V.; Weiser, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1413–1419; b) Heinrich, M. R.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3287–3289; c) Fujiwara, T.; Kato, Y.; Takeda, T. *Heterocycles* **2000**, *52*, 147–150; d) Furstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608–2611; e) Paquette, L. A.; Leit, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8126–8127; f)

A pesar de que las estrategias de ciclación intramolecular para obtener anillos de tamaño medio, generalmente son consideradas como ineficientes debido a que factores entrópicos impiden el cierre del anillo,<sup>56</sup> Fukuyama y colaboradores informaron el uso del grupo 2-nitrobencensulfonilo como un grupo protector/activador para la síntesis de macrociclos nitrogenados, a través de dos reacciones de alquilación del átomo de nitrógeno; la primera de forma inter y la segunda de forma intramolecular, para dar la amina cíclica mediante un procedimiento simple.

La construcción de aminas cíclicas de tamaño medio, se investigó utilizando sustratos simples (Esquema 35). La alquilación de la sulfonamida **127** con el correspondiente derivado bromoalcohol **128a-c**, se realizó empleando condiciones de Mitsunobu para dar los productos monoalquilados **129a-c**, en buenos rendimientos. Estudios preliminares sobre la ciclación de **129a-c**, revelaron que las condiciones de alta dilución (0.01 M) son necesarias para lograr rendimientos razonablemente buenos. Así, cuando se añadió lentamente una solución de **129a-c** en acetonitrilo, por medio de una bomba de adición a una mezcla de yoduro de tetrabutilamonio y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en acetonitrilo a 60 °C, la ciclación se llevó a cabo para dar los productos cíclicos **130 a-c**, con buenos rendimientos.<sup>57</sup>



**Esquema 35. Síntesis de aminas cíclicas de 8 a 10 miembros a través de alquilaciones convencionales.**

Goldring, W. P. D.; Weiler, L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1471–1473; g) Visser, M. S.; Heron, N. M.; Didiuk, M. T.; Sagal, J. F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4291–4298; h) Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108–2109.

<sup>56</sup> Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.

<sup>57</sup> a) Kan, T.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2002**, 697-699; b) Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6267-6276.

Rendimientos similares se obtuvieron cuando se invirtió el orden de las reacciones, es decir, en una primera etapa se obtuvieron los productos Ns-monoalquilados vía la alquilación del nitrógeno empleando una base y posteriormente se llevó a cabo la reacción de ciclación bajo las condiciones de Mitsunobu. Considerando que en ambos casos el cierre de anillo se produjo de manera exitosa, la estrategia del “Ns” demostró ser un excelente protocolo para la construcción de ciclos de tamaño medio, anulando la desventaja entrópica inherente del cierre del anillo. Además, la estrategia Ns ha sido utilizada satisfactoriamente como un método de macrolactonización (ciclos de 13 a 18 miembros).<sup>58</sup>

---

<sup>58</sup> a) Fujiwara, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2000**, 1667-1673; b) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8112-8113.

## **1.9 Planteamiento del problema**

El novedoso arreglo estructural y la importancia biológica del ácido actinoflico (**1**), motivaron a proponer una nueva ruta sintética para dicho producto natural.

Dada la facilidad relativa con la que se puede acceder a estructuras bicíclicas mediante la reacción de Mannich intramolecular; se planteó el uso de esta transformación, como paso clave para la síntesis de un sistema azabicíclico, que sería un intermediario avanzado hacia la síntesis de **1**. Dicha reacción de Mannich se llevaría a cabo entre una amina cíclica de tamaño medio y el 3-formilindol. Por lo que, para la síntesis de dicha amina se consideró el uso de la estrategia Ns para la síntesis de aminas cíclicas de tamaño medio desarrollado por Fukuyama.

Por otro lado, para el tiempo en el que se inició la investigación solo había un reporte de la síntesis total de **1**, por lo que se consideró una buena oportunidad para realizar aportes en el campo de la síntesis de dicho producto natural.

## CAPÍTULO 2

### OBJETIVOS

---



## 2.1 Objetivo general

Desarrollar una nueva metodología para la síntesis total del ácido actinofílico (**1**), en su forma racémica.

## 2.2 Objetivos específicos

- Desarrollar una metodología de síntesis para el etilencetal de la 1-azocan-5-ona **133b**, basados en la estrategia Ns de Fukuyama.
- Usar la reacción de Mannich entre el 3-formilindol y el etilencetal de la 1-azocan-5-ona **133b**, como un método adecuado para la síntesis del sistema 1-azabicyclo[4.2.1]nonano, un intermediario avanzado para la síntesis total de **1**.

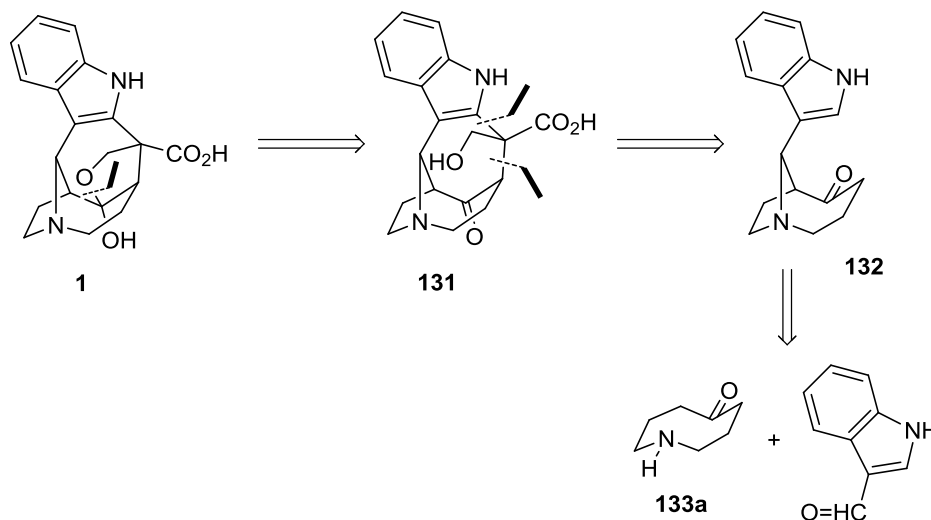
## CAPÍTULO 3

# ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

---

### 3.1 Análisis Retrosintético

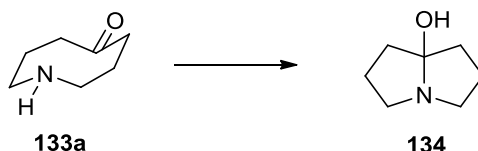
Dada su complejidad, la síntesis del ácido actinofílico (**1**) involucra sin duda alguna una gran variedad de rutas sintéticas posibles. En la etapa inicial de este proyecto, se planteó la síntesis de dicho producto natural de acuerdo al Esquema 36.



Esquema 36. Análisis retrosintético para el ácido actinofílico (**1**).

Al igual que el análisis retrosintético para **1** utilizado por Overman y colaboradores,<sup>10, 13</sup> contempló la apertura inicial del hemiacetal cíclico presente en este compuesto, lo cual reveló la 3-acilpirrolidina **131**. En el plan propuesto se consideró que la 3-acilpirrolidina **131** intermediaria de Overman, se podría desconectar doblemente en el carbono bencílico disustituido (el unido a la posición 2 del indol), lo que generaría el indol 3-sustituido **132** que en principio se podría preparar por una reacción de Mannich entre el 3-formilindol comercial y la 1-azocan-5-ona **133a**.

Sin embargo, para poner en práctica esta propuesta se tenía que tomar en cuenta que **133a** es un compuesto difícil de formar ya que posee grupos funcionales con afinidades electrónicas opuestas (electrófilo y nucleófilo) que dada su apropiada cercanía, deben reaccionar irreversiblemente para dar la 5-hidroxipirrolizidina **134** (Esquema 37).



**Esquema 37. Ciclización espontánea de la 1-azocan-5-ona a la 5-hidroxipirrolizidina.**

En este sentido, afortunadamente existe al menos una posibilidad de resolver este problema, si se utiliza un cetal en lugar de la cetona convencional de una reacción de Mannich como demostraron Wenkert y colaboradores<sup>49, 50</sup> en la síntesis de algunos alcaloides quinolizidínicos. En las condiciones empleadas por estos autores (ácido *p*-toluensulfónico en benceno anhidro) se genera un éter de enol, el cual actúa como equivalente sintético de un enol que es precisamente el intermediario que se necesita en la segunda etapa de la reacción de Mannich.

Por otro lado, el problema más grave que presenta la propuesta y que no se podía resolver a priori, es que durante la reacción de Mannich se generan dos centros asimétricos, lo cual implica la formación potencial de diastereoisómeros. En este caso, se decidió simplemente llevar a cabo la reacción y analizar el producto o productos obtenidos, con la esperanza que se podrían caracterizar y asignar su(s) estructura(s) por métodos espectroscópicos.

## CAPÍTULO 4

# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

---

## SÍNTESIS DE LAS MATERIAS PRIMAS

De acuerdo al esquema retrosintético **36**, una de las materias primas para poder acceder al esqueleto base del ácido actinofílico es la 1-azocan-5-ona **133a**. Sin embargo, como ya se mencionó, es un compuesto difícil de generar ya que posee grupos funcionales con afinidades electrónicas opuestas y para solucionar este problema se decidió utilizar el etilencetal de la 1-azocan-5-ona **133b**, el cual por cierto es un compuesto conocido.<sup>59</sup> Desafortunadamente, en esta preparación se requiere de una oxidación microbiológica, lo cual estaba fuera de nuestras posibilidades experimentales. Por lo tanto, fue necesario diseñar una estrategia sintética basada en las investigaciones de Fukuyama y colaboradores acerca del uso del grupo 2-nitrobencensulfonilo como un grupo protector, adecuado en la síntesis de macrociclos nitrogenados.<sup>60</sup> En principio se pensó que **133b** podía ser sintetizado a partir de la 2-nitrobencensulfonamida **135** y el etilencetal de la 1,7-dicloro-4-heptanona **136**.<sup>61</sup>

### 4.1 Obtención del etilencetal de la 1,7-dicloro-4-heptanona 136

La parte experimental de la investigación inició con la síntesis de la 1,7-dicloro-4-heptanona a partir de la  $\gamma$ -butirolactona comercialmente disponible, empleando la metodología informada en la literatura<sup>62</sup> y posteriormente fue sometida a una reacción de protección del grupo carbonilo en forma de cetal, obteniendo el producto como un líquido incoloro con un rendimiento del 57-60%. Este compuesto se caracterizó por las señales que

---

<sup>59</sup> Johnson, R.A.; Herr, M.Z.; Murray, H.C.; Fonken, G.S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3187-3195.

<sup>60</sup> a) Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267-6276; b) Kan, T.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2002**, 697-699.

<sup>61</sup> Hartley, D. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4722-4723.

<sup>62</sup> Hart, H.; Curtis, O. E. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 112-116.

presenta en RMN-<sup>1</sup>H:\* en 3.95 una señal simple para 4H que confirmó la presencia del dioxolano, en 3.56 un triplete ( $J = 6.2$ ) para 4H que corresponde a los metilenos de la posición 1,7 vecinos al cloro y en 1.81 una señal múltiple para 8H que corresponde a los metilenos 2, 3, 5 y 6 de la cadena alifática.

Cabe hacer mención que en esta etapa también se intentó sintetizar mediante la misma secuencia de reacciones el compuesto dibromado, ya que es sabido que la reactividad de los compuestos bromados es mayor a la de los clorados. Sin embargo, sólo se pudo obtener la 1,7-dibromo-4-heptanona en 50% de rendimiento, la cual no pudo ser catalizada bajo las condiciones empleadas para el sustrato diclorado.

## **4.2 Obtención de la 2-nitrobencensulfonamida 135**

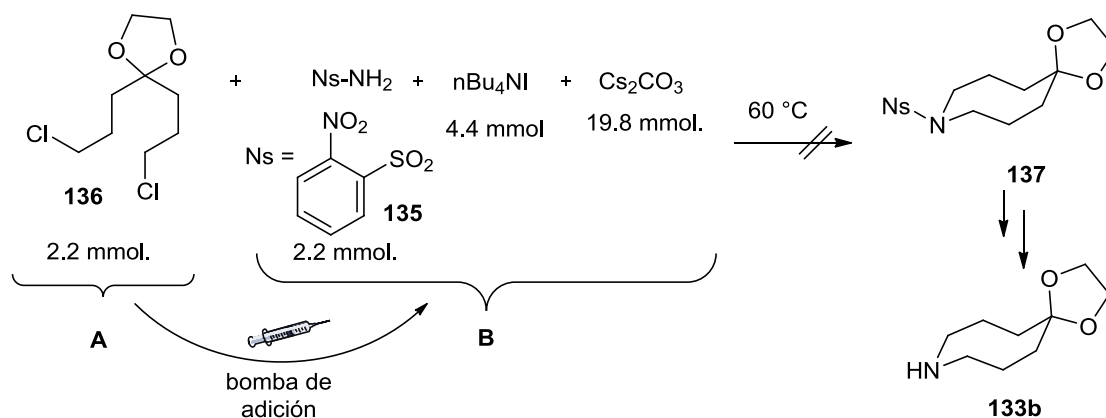
La 2-nitrobencensulfonamida **135**, fue obtenida a partir del cloruro de 2-nitrobencensulfonilo comercialmente disponible, el cual se hizo reaccionar con hidróxido de amonio, el sólido obtenido se recristalizó de acetona/hexano y se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco con p.f. 197-198 °C (2-nitrobencensulfonamida Sigma-Aldrich p.f. 190-192 °C). Además, se caracterizó por las señales que presentó su espectro en RMN-<sup>1</sup>H y que fueron similares a las obtenidas para una muestra de 2-nitrobencensulfonamida comercialmente disponible.

---

\* Para las discusiones siguientes se convendrá que los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN-<sup>1</sup>H) y de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (RMN-<sup>13</sup>C) se encuentran en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se encuentran en Hertz (Hz). Así mismo, las absorciones en el Infrarrojo (IR) están en  $\text{cm}^{-1}$ , aun cuando esto no siempre se indique para una mayor claridad en la exposición.

### 4.3 Experimentos para obtener la amina cíclica protegida 137

Teniendo en cuenta que la cadena alquilante **136**, se trata de un sustrato dihalogenado, inicialmente se consideró la posibilidad de realizar las alquilaciones de forma sucesiva sobre la 2-nitrobencensulfonamida **135**, de tal manera que mediante un solo proceso de reacción se pudiera obtener la amina **137**, la cual por una reacción de remoción del grupo 2-nitrobencensulfonilo proporcionaría la amina **133b** (Esquema 38).



Exp.	Condiciones de reacción.	Tiempo de reacción (h)
1	A: Disuelto en 5 mL CH <sub>3</sub> CN, adicionado con bomba 2 h. B: Disuelto en 25 mL CH <sub>3</sub> CN.	5
2	A: Disuelto en 5 mL CH <sub>3</sub> CN, adicionado con bomba 2 h. B: Disuelto en 25 mL CH <sub>3</sub> CN.	20
3	A: Disuelto en 25 mL CH <sub>3</sub> CN, adicionado con bomba 5 h. B: Disuelto en 5 mL CH <sub>3</sub> CN.	20

Esquema 38. Propuesta para la síntesis de la amina protegida **133b** mediante un proceso de dos alquilaciones sucesivas.

Como se puede observar en el esquema 38, en los primeros experimentos se trató de obtener la amina cíclica protegida **137** en una sola etapa de reacción y para ello se utilizaron condiciones de alta dilución con la ayuda de una bomba de adición que en principio ofrecería las condiciones adecuadas para lograr dicho objetivo. Sin embargo,



después de varios experimentos bajo estas condiciones de reacción, no se observó la formación del producto ciclado **137** y en su lugar se obtuvo una mezcla compleja de productos de la cual se aislaron dos compuestos. El producto mayoritario y más polar se obtuvo con un rendimiento del 14-27% como un aceite espeso de color rojo-café que se caracterizó por las señales múltiples que mostró en RMN-<sup>1</sup>H: entre 8.16-8.11, 7.89-7.84 y 7.77-7.72 que integran para 4H asignadas a los hidrógenos del anillo aromático de la 2-nitrobencensulfonamida, en 5.55 una señal triple ( $J = 6.2$ ) para 1H, la cual desaparece cuando se trata con agua deuterada (NH). Además, se mantuvieron las señales correspondientes a la cadena alquilante, en 3.93 una señal simple para 4H asignada al dioxolano, en 3.53 un triplete ( $J = 6.2$ ) para 2H correspondiente al metileno vecino al cloro, en 3.14 un cuarteto ancho ( $J = 6.2$ ) para 2H asignado para el metileno vecino al nitrógeno y entre 1.85-1.56 una señal múltiple con 8H para los metilenos 2, 3, 5 y 6 de la cadena alifática. El espectro de IR indica las señales características de un N-H en 3381, del grupo nitro en 1542 y de la sulfonamida en 1361. Con esta información espectroscópica y la masa de 393.0881 determinado por FAB<sup>+</sup>, se concluyó que corresponde al producto de monoalquilación de la 2-nitrobencensulfonamida **138** (Figura 1). El producto menos polar se obtuvo como un aceite espeso de color café con un rendimiento del 12-17%. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró dos señales múltiples entre 8.03-7.98 y entre 7.72-7.59 que integran para 4H correspondientes al anillo aromático, se observó una señal simple en 3.91 que integra para 8H que se asignó a dos sistemas de dioxolano, en 3.53 hay un triplete ( $J = 6.2$ ) para 4H asignado a dos metilenos vecinos al cloro, en 3.32 se observó otra señal triple ancha ( $J = 6.6$ ) para 4H que corresponde a dos metilenos vecinos al nitrógeno y finalmente se observó una señal múltiple entre 1.84-1.56 para 16H asignada para ocho metilenos

alifáticos. El espectro de IR mostró las señales características del grupo nitro en 1544 y de la sulfonamida en 1373 y con estos datos espectroscópicos se determinó que se trata del producto dialquilado acíclico **139** (Figura 2).

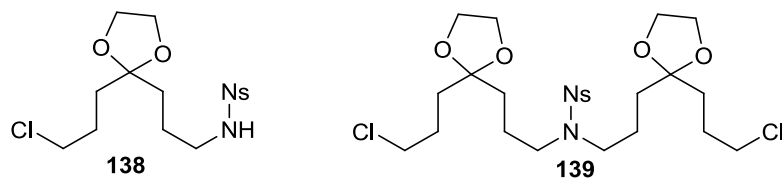
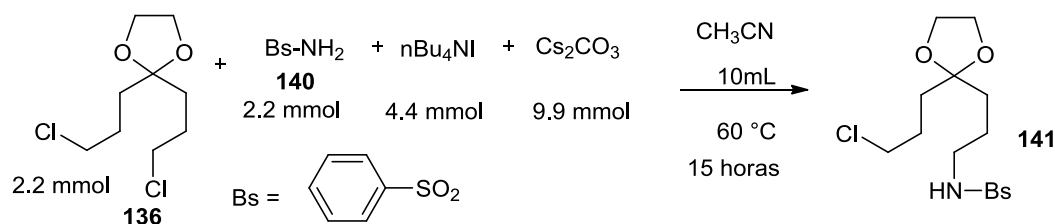


Figura 2. Estructuras del producto monoalquilado **138** y del dialquilado acíclico **139**.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se decidió intentar en una primera reacción la monoalquilación y posteriormente llevar a cabo el cierre del ciclo. Para este propósito se utilizó como modelo de estudio a la bencensulfonamida **140** (debido a la mayor disponibilidad de esta materia prima) en lugar de la 2-nitrobencensulfonamida **135** (Esquema 39).

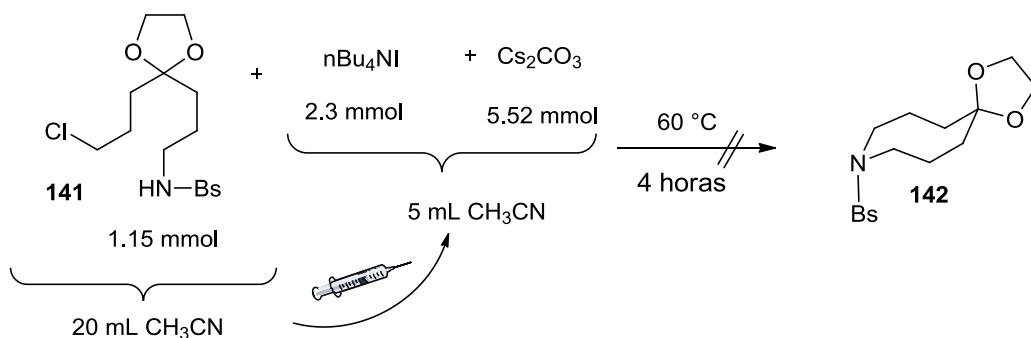


Esquema 39. Experimento para la obtención de **141**.

La reacción se realizó sin bomba de adición y se monitoreó por ccf durante 15 horas y aunque todavía mostraba un poco de materia prima, también se observaba una mezcla compleja de productos, por lo que se decidió detener la reacción, aislándose el producto monoalquilado **141** con un rendimiento del 17% y el producto dialquilado acíclico en un 12% de rendimiento (la asignación de la estructura de estos compuestos se hizo por comparación de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H e IR con los obtenidos en los experimentos de la 2-nitrobencensulfonamida). Ya que estos resultados no habían mejorado el proceso de monoalquilación, se buscó otra manera para poder llevar a cabo la monoalquilación

selectiva y así lograr un mejor rendimiento para este proceso. Para ello, se decidió realizar un experimento bajo las mismas condiciones, pero usando cantidades subestequiométricas del yoduro de tetrabutilamonio (0.05eq). La reacción se monitoreó por ccf durante 15 horas y aunque en la mezcla de reacción se identificó demasiada materia prima, a diferencia de los primeros experimentos en esta sólo se observan 2 nuevos productos: uno que corresponde al producto monoalquilado y el otro que corresponde al producto dialquilado acíclico. Este resultado dio la pauta para considerar la posibilidad que tal vez el uso de una base más débil que el carbonato de cesio y controlando la cantidad de yoduro de tetrabutilamonio, hicieran más eficiente la reacción. Fue así que se decidió probar como base al carbonato de potasio, manteniendo las mismas condiciones de reacción y después de purificar, a diferencia de todas las pruebas anteriores, se obtuvo el producto monoalquilado **141** como único producto de reacción, recuperándose aproximadamente un 78% de las materias primas (90% de rendimiento con base a materia prima recuperada). Este resultado fue importante ya que daba la pauta para diseñar un experimento en el cual se pudiera llevar a cabo una alquilación selectiva y con buen rendimiento. Se realizaron entonces algunos otros experimentos modificando la cantidad de yoduro de tetrabutilamonio a 0.1, 0.25, 0.5 y 0.8 eq., encontrando como mejor opción la de 0.5 eq. ya que se obtuvo un rendimiento de 65-72% con base a un 20% de materia prima recuperada.

Obtenido el intermediario monoalquilado **141**, se llevó a cabo la reacción de cierre de anillo para obtener la amina cíclica protegida **142**. En un primer experimento, la reacción se llevó a cabo bajo las condiciones descritas por Fukuyama<sup>61a</sup> para sustratos similares pero sin el grupo cetálico (Esquema **40**).

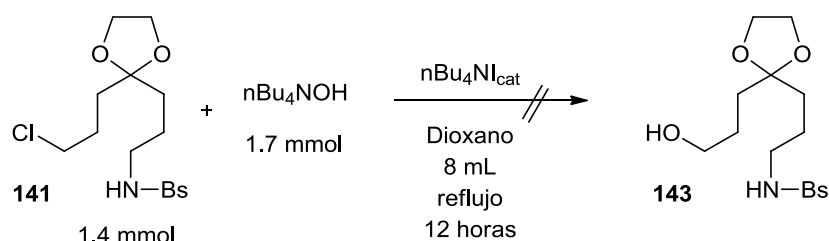


**Esquema 40. Intento de cierre de anillo para la obtención de 142.**

Sin embargo, bajo estas condiciones no se observa la formación clara de un nuevo producto, predominando la descomposición de la materia prima. Por lo tanto, se realizó un experimento similar, pero aumentando el tiempo de reacción de 4 a 20 horas. Después de purificar la mezcla, se recuperó un 10% de materia prima y se obtuvo un producto mayoritario con un rendimiento del 17% como un sólido blanquecino con p.f. 137-138 °C, que se caracterizó por las señales que mostró en RMN-<sup>1</sup>H: dos señales múltiples entre 7.81-7.76 y entre 7.57-7.47 que integran para 5H correspondientes al anillo aromático de la bencensulfonamida, en 3.92 una señal simple para 4H asignadas para el dioxolano, en 3.20 un triplete ( $J = 6$ ) para 4H asignados para los metilenos 2 y 8 vecinos al nitrógeno y finalmente una señal múltiple entre 1.93-1.81 para los 8H de los metilenos 3, 4, 6 y 7 del ciclo. Con estos datos espectroscópicos se concluyó que corresponden al producto cíclico buscado **142**. Aunque el rendimiento obtenido para esta transformación es bajo en comparación a los informados por Fukuyama. Probablemente esta diferencia se debe a que los sustratos que maneja este autor no tienen el cetral y por otra parte él usa derivados bromados y no clorados como es nuestro caso. Considerando lo anterior, se buscó la manera de llevar a cabo una reacción de intercambio de halógeno en nuestro sustrato, por lo que se realizaron algunos experimentos en los que el producto monoalquilado **141** se trató con 1.2 eq. de LiBr y cantidades catalíticas de NaI en CH3CN, pero bajo estas

condiciones solo se llevó a cabo la ruptura del cetal regenerándose el carbonilo. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H no muestra la señal simple en 3.90 asignada al dioxolano, en 3.55 se mantuvo el triplete ( $J = 6.2$ ) para 2H asignado para el metileno vecino al cloro y en 2.55 se observan dos tripletes ( $J = 7.2$ ) sobrepuestos para 4H que corresponden a los 2 metilenos alfa al grupo carbonilo. Por otra parte, en IR se observa una banda intensa característica para un grupo carbonilo en 1710.

En sus investigaciones, Fukuyama<sup>63</sup> describe un proceso intramolecular alternativo para acceder a las aminas cíclicas, empleando una reacción de tipo Mitsunobu para lograr el cierre del anillo. En base a esto, se intentó intercambiar el átomo de cloro por el grupo hidroxilo (Esquema 41).



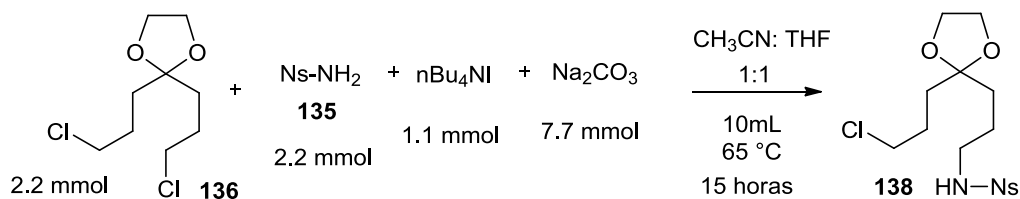
**Esquema 41. Intento de intercambio del cloro por el hidroxilo.**

El resultado de esta reacción fue nuevamente inesperado, pues por ccf se observa que se consume en su totalidad la materia prima y la formación de un producto mayoritario que corresponde al producto ciclado **142**, pero en bajo rendimiento (aproximadamente 17%). Este experimento sugirió que adecuando las condiciones de reacción, se pudiera hacer más eficiente este proceso, por lo que se hicieron otros ensayos diluyendo la mezcla de reacción para favorecer la reacción intramolecular, por ejemplo con 15, 20, 30, 40 y 50 mL de disolvente. De esta forma, se encontró que cuando la reacción se hizo 5 veces más diluida (40 mL de disolvente), se obtuvo **142** con un rendimiento de 35-45%. También se

<sup>63</sup> Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, Ch.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831-5834.

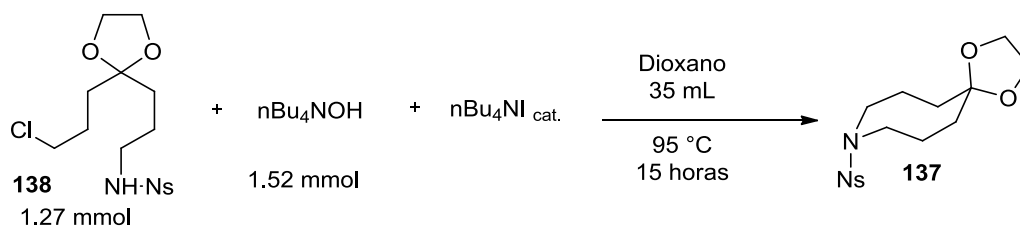
realizaron experimentos con bomba de adición para incrementar aún más la dilución, sin tener que utilizar tanto disolvente, pero, bajo estas condiciones no se obtuvieron resultados favorables.

A continuación, se trataron de extrapolar los resultados anteriores a la 2-nitrobenzensulfonamida **135**, para facilitar la desprotección de la amina cíclica **142**. Sin embargo, las condiciones de monoalquilación empleadas anteriormente no fueron del todo satisfactorias para la 2-nitrobenzensulfonamida pues se observó que con el carbonato de potasio como base, se disminuye el rendimiento hasta un 45%, además de que se pierde selectividad para el proceso (3:1 monoalquilado vs dialquilado). Aparentemente, la mayor acidez de la 2-nitrobenzensulfonamida con respecto a la benzensulfonamida es la causante de este efecto, por lo que se decidió probar ahora una base un poco más suave como el carbonato de sodio (Esquema **42**).



Esquema **42**. Preparación del producto monoalquilado **138**.

Bajo las nuevas condiciones, se obtuvo un rendimiento aproximado del 75-85% para el proceso de monoalquilación (determinado con base a la materia prima recuperada). Además, se observó una disminución considerable del producto dialquilado. Una vez que se obtuvo **138** de manera satisfactoria, se llevó a cabo la reacción de cierre de anillo para la obtención de **137** bajo las condiciones ya establecidas (Esquema **43**).



**Esquema 43. Síntesis de la amina cíclica protegida 137.**

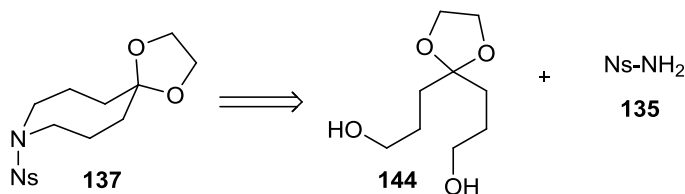
De esta manera, la amina cíclica **137** fue obtenida como un aceite espeso de color café claro en un 45-55% de rendimiento de una forma reproducible. En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observan tres señales múltiples entre 7.95-7.92, 7.72-7.65 y entre 7.62-7.58 para los 4H del anillo aromático, en 3.92 una señal simple para 4H correspondientes al dioxolano, en 3.36 una señal triple ( $J = 6.2$ ) para 4H asignados para los metilenos 2 y 8 del azocano y finalmente entre 1.92-1.81 una señal múltiple para 8H para los metilenos 3, 4, 6 y 7 del ciclo. Con estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 357.1127 determinado por FAB<sup>+</sup>, se confirmó la estructura de la amina cíclica protegida **137**. Cabe hacer mención que se intentó aumentar el rendimiento para la transformación de **138** a **137** utilizando como base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en lugar del nBu<sub>4</sub>NOH, pero los resultados no fueron satisfactorios, por lo que se decidió seguir trabajando con la secuencia de síntesis ya establecida.

#### 4.4 Segunda estrategia sintética para obtener la amina protegida 137

Considerando que **137** se había obtenido en bajo rendimiento, se creyó conveniente evaluar una ruta alterna para obtenerlo con mejores resultados. Durante la síntesis de la estricnina Fukuyama y colaboradores<sup>64</sup>, informaron la construcción de un macrociclo de 9 miembros a partir de un sustrato dihidroxilado y dos reacciones sucesivas de tipo

<sup>64</sup> Kaburagi, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246-10247.

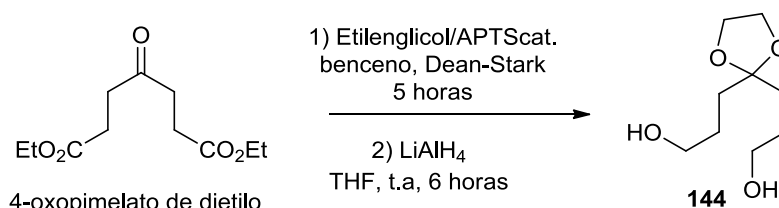
Mitsunobu, por lo que se intentó obtener la amina cíclica **137** empleando esta metodología (Esquema 44).



Esquema 44. Propuesta sintética alterna para la obtención de **137**.

La propuesta sintética era parecida a la utilizada en la cadena diclorada, donde se intentaron alquilaciones sucesivas para acceder a **137**, pero que, desafortunadamente resultó ser inapropiada para dicho objetivo. Por otra parte, el tener un antecedente de esta reacción y aunque no se trata del mismo sustrato, se consideró como una buena alternativa para la síntesis de **137**.

Esta nueva ruta comenzó con la obtención de la cadena dihidroxilada **144**, la cual se sintetizó a partir del 4-oxopimelato de dietilo que es un producto comercialmente disponible (Esquema 45).

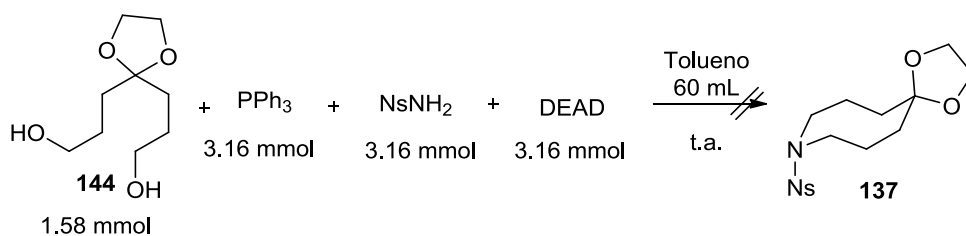


Esquema 45. Síntesis de la cadena dihidroxilada **144**.

El producto se obtuvo en un 72% de rendimiento como un sólido blanco con p.f. 48-50 °C. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró en 3.92 una señal simple para 4H correspondiente a los metilenos del dioxolano, en 3.57 un triplete ( $J = 6.3$ ) que integra para 4H asignados para los metilenos vecinos a los grupos hidroxilo, en 2.84 una señal ancha para 2H para los hidrógenos de los dos hidroxilos y finalmente entre 1.72-1.54 una señal múltiple que integra para 8H de los metilenos 2, 3, 5 y 6 de la cadena alifática. El espectro de IR mostró



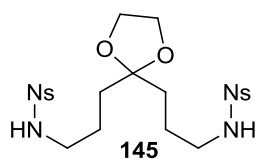
una banda ancha en 3258 característica para el grupo hidroxilo. Obtenido el producto dihidroxilado **144**, se llevó a cabo la reacción de tipo Mitsunobu como describe Fukuyama<sup>65</sup> con la esperanza de que bajo estas condiciones se obtuviera la amina **137** en una sola etapa de reacción (Esquema 46).



**Esquema 46. Intento de síntesis alterna de la amina cíclica 137.**

De acuerdo con el artículo de referencia, los autores mencionan que su sustrato reacciona en 5 minutos con excelentes rendimientos (90% aproximadamente) por lo que, la reacción fue monitoreada por ccf a los 10 min., 1 hora y 5 horas, observando en todos los casos la presencia abundante de materia prima y además no se detecta la formación de algún producto importante. Por lo tanto, se decidió calentar la reacción a reflujo del tolueno por 15 horas y después de este tiempo se observó una mezcla compleja de productos por lo que se detuvo la reacción. Después de purificar la mezcla de reacción solo se pudo recuperar aproximadamente 10% del diol **144**. A continuación, se hicieron algunas modificaciones a las condiciones de reacción (por ejemplo adicionando más equivalentes de PPh<sub>3</sub> y del DEAD para favorecer que se consumiera toda la materia prima) pero aunque bajo estas condiciones efectivamente se consume toda ella, no se observa la formación de la amina cíclica **137**, ni del producto monohidroxilado. Sin embargo, se identificó en la mezcla compleja de reacción el Ph<sub>3</sub>PO y el dihidro-DEAD, que son los subproductos normales de una reacción de Mitsunobu. Esto llevó a considerar que quizás el diol de partida estuviera húmedo por lo que se sometió a un proceso previo de secado, que

consistió en remover azeotrópicamente la humedad (trampa de Dean-Stark) de su solución en cloruro de metileno. Por otro lado, como este disolvente debe ser inerte a las condiciones de la reacción de Mitsunobu, se decidió llevar a cabo la reacción en el mismo matraz en el cual había sido secado el diol y así inmediatamente que se retiró la trampa de Dean-Stark, fueron adicionados los reactivos necesarios para llevar a cabo la reacción de Mitsunobu (Esquema 46). Después de 6 horas de reacción se observó mediante ccf, la ausencia de materia prima y la formación de un producto mayoritario, el cual después de purificar se obtuvo como un aceite espeso de color rojo oscuro en 53% de rendimiento. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra tres señales múltiples entre 8.12-8.09, 7.85-7.82 y 7.75-7.72 que corresponden al anillo aromático del grupo 2-nitrobencensulfonilo, pero integran para 8H cuando debieran integrar para 4H, una señal simple en 3.86 para 4H y que es característica para el dioxolano, un triplete en 3.08 ( $J = 6$ ) que integra para 4H que se asignó para dos metilenos vecinos al nitrógeno y finalmente una señal múltiple entre 1.58-1.55 para 8H asignada para cuatro metilenos alifáticos. El espectro de IR muestra señales características de un N-H en 3338, para el grupo nitro en 1539 y de la sulfonamida en 1364. Estos datos espectroscópicos nos permitieron identificarlo como el producto que tiene 2 grupos nitrobencensulfonilo para una sola cadena del diol **145** (Figura 3).

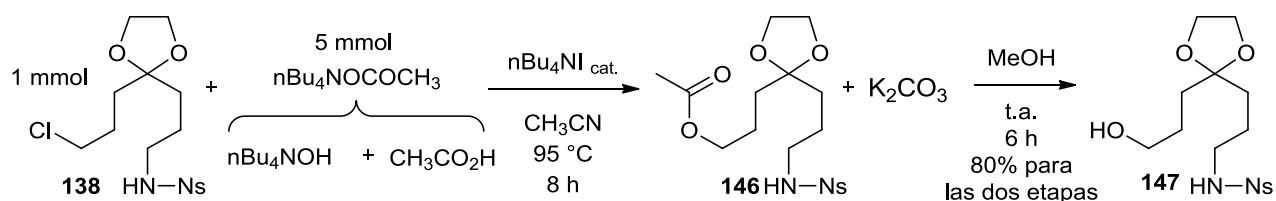


**Figura 3. Compuesto 145 que corresponde a la cadena alquilante sustituida con 2 grupos nitrobencensulfonilo.**

Dada la estructura del producto obtenido y puesto que se usaron dos equivalentes de la Ns-NH<sub>2</sub>, se pensó que al usar un solo equivalente de la sulfonamida, se podría evitar la formación de **145** y favorecer la formación de la amina cíclica **137** o al menos la del

producto monohidroxilado que siendo un intermediario para la amina cíclica, podría ser usada en otra reacción de Mitsunobu. La reacción se llevó a cabo en condiciones iguales a la anterior con la variante de usar un solo equivalente de Ns-NH<sub>2</sub> y después de 6 horas el análisis por ccf indicó que ya no había materia prima. Sin embargo, no se observó la formación de algún producto mayoritario, sino una mezcla compleja de productos que resultó difícil de separar mediante cromatografía.

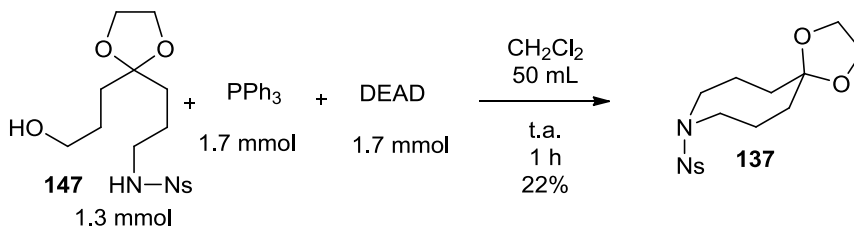
Considerando todos estos resultados, se decidió llevar a cabo un último experimento con el fin de confirmar lo informado en la literatura que es posible usar la reacción de Mitsunobu en el proceso de cierre del anillo partiendo del producto monohidroxilado. El alcohol **147** se obtuvo mediante la siguiente secuencia de reacciones (Esquema 47).



Esquema 47. Síntesis del producto monohidroxilado **147**.

El producto monohidroxilado **147** se obtuvo como un aceite café, el cual se caracterizó por las señales que mostró en RMN-<sup>1</sup>H, tres señales múltiples entre 8.13-8.10, entre 7.86-7.83 y entre 7.77-7.73 para 4H correspondientes al anillo aromático, entre 3.95-3.90 una señal múltiple simétrica característica de un sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> para 4H que fueron asignadas para el dioxolano, en 3.60 un triplete (*J* = 6) para 2H que corresponden al metileno vecino al hidroxilo, en 3.12 otro triplete (*J* = 6.6) para 2H asignado para el metileno vecino al nitrógeno, una banda ancha de 2.58 a 2.34 con 1H asignada para el hidrógeno del hidroxilo y finalmente una señal múltiple entre 1.70-1.55 para 8H correspondiente a los metilenos 2, 3, 5 y 6 de la cadena alifática. El espectro de IR presenta en 3348 una banda muy ancha

característica del grupo hidroxilo, en 1539 la señal para un grupo nitro y en 1336 la señal para la sulfonamida. La reacción de Mitsunobu sobre **147** se realizó como se describe en el Esquema **48** y aunque procedió de manera rápida, el rendimiento de la amina **137** resultó ser más bajo que cuando se obtiene mediante la reacción de alquilación intramolecular de **138** (Esquema **43**).



Esquema 48. Síntesis de **137** mediante una reacción de Mitsunobu intramolecular.

Además, este producto se obtuvo contaminado con  $\text{OPPh}_3$  ya que mediante cromatografía en columna no se pudieron separar.

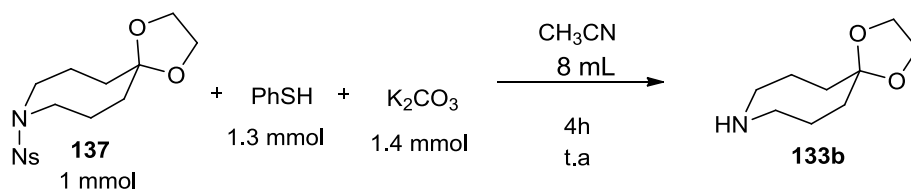
#### 4.5 Conclusión de la síntesis de la amina cíclica protegida **137**

La búsqueda de una metodología alterna para la obtención de la amina cíclica **137** mediante reacciones de tipo Mitsunobu no resultó ser eficiente como algunas otras similares informadas en la literatura. Sin embargo, se debe hacer notar que ninguno de los casos informados cuentan con un cetel en su estructura, que es el grupo funcional que se cree puede estar ocasionando que la reacción falle. De cualquier forma esta hipótesis no se pudo comprobar pues en ninguno de los casos probados se pudo aislar algún producto que sustentara esta suposición. Por lo que, se decidió usar la secuencia de reacciones de alquilación de la sulfonamida, descritas en los esquemas **42** y **43** que aunque no

necesariamente es el mejor método para llevar a cabo la síntesis de **137** es el que al presente permite acceder de manera reproducible a dicho compuesto.

#### 4.6 Experimentos para obtener la amina cíclica libre **133b**

Considerando trabajos informados también por Fukuyama,<sup>57a-b,64</sup> se probaron diferentes condiciones para lograr con éxito la remoción del grupo 2-nitrobenzensulfonilo. Dada la disponibilidad de los reactivos, la primera opción que se consideró fue la siguiente (Esquema 49).



Esquema 49. Síntesis de la amina cíclica libre **133b**.

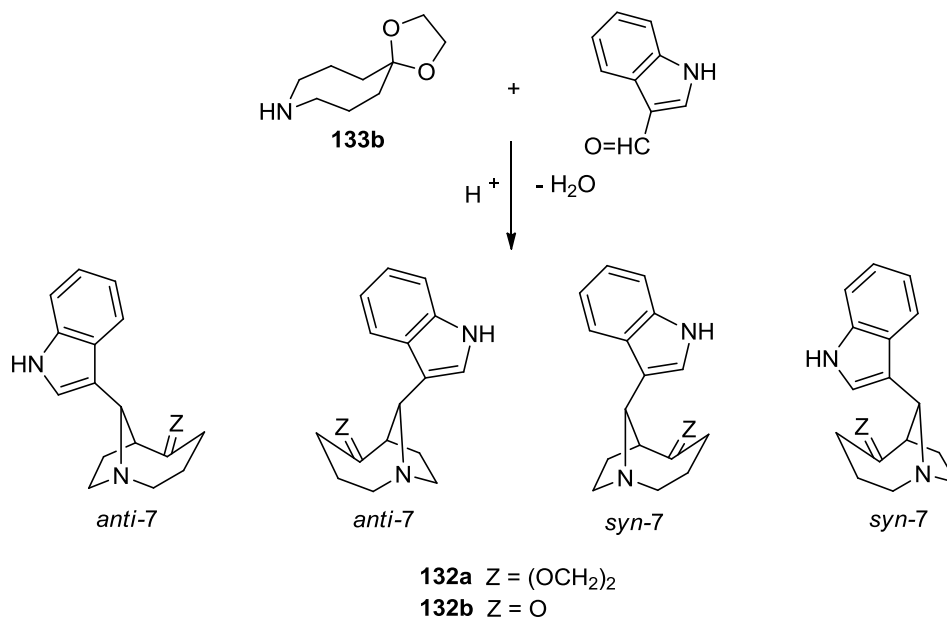
Bajo estas condiciones de reacción, se obtuvo la amina libre **133b** con un 22% de rendimiento como un líquido ligeramente amarillo que se caracterizó por las señales que mostró en RMN-<sup>1</sup>H: en 3.93 una señal simple que integra para 4H asignado para los metilenos del dioxolano, en 2.81 un triplete ( $J = 6.2$ ) para 4H que corresponde a los metilenos 2 y 8 del azocano y dos señales múltiples entre 1.91-1.80 y entre 1.73-1.60 que integran para 8H asignadas para los metilenos 3, 4, 6 y 7 del ciclo. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C presenta señales para el carbono cuaternario del cetal en 110.7, para los dos metilenos del dioxolano en 64.9, para los dos metilenos vecinos al nitrógeno en 45.1, para los dos metilenos alfa al cetal en 34.3 y para los dos metilenos de las posiciones 3 y 7 en 27.0. Además, el espectro de IR mostró en 3352 la señal característica para un N-H.

Teniendo en cuenta el bajo rendimiento para esta transformación, se trató de mejorarlo y para dicho objetivo se consideró otra metodología en la cual se hace uso del anión del ácido mercaptoacético<sup>63</sup> como nucleófilo. Además, se aprovecha que el subproducto tioéter se encuentra en forma de carboxilato por la desprotonación del ácido lo que hace que sea fácilmente separada del producto. Sin embargo, para **137** esta metodología falló, pues sólo se obtuvo una mezcla compleja de productos que resultó difícil de purificar por cromatografía en columna.

En otro experimento se usó  $n\text{Bu}_4\text{NOH}$  en lugar del  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se mezcló con el tiofenol por 15 minutos, posteriormente se adicionó la amina cíclica protegida **137** disuelta en acetonitrilo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por ccf y después de 40 minutos ya no se observó la presencia de materia prima por lo que se detuvo la reacción y después de purificar la mezcla, se obtuvo la amina libre **133b** con un rendimiento del 55-66% de manera reproducible. Aunque el rendimiento global de **133b** a partir del diclorocetal **136** es del 27%, la propuesta de síntesis podría ser adecuada para realizarse en un laboratorio de síntesis orgánica convencional, pues las reacciones empleadas son fáciles de realizar y no requirieron de extensa dilución (por ejemplo, el uso de una bomba de adición para jeringa) durante la formación del anillo de ocho miembros. La síntesis completa se puede realizar en aproximadamente una semana pudiendo obtenerse varios gramos del precursor final como un aceite espeso estable. Esta estabilidad es importante pues está informado en la literatura<sup>60</sup> que el compuesto **133b** se carbonata fácilmente cuando se expone a la atmósfera por lo que resultó más conveniente almacenarla como su precursor protegido **137** y liberarla conforme se iba requiriendo.

#### 4.7 Experimentos de la reacción de Mannich para la obtención del azabicyclo 132a

Habiendo resuelto el problema del suministro de **133b**, se exploró la posibilidad de hacer la reacción de Mannich que conduciría al 9-(3-indolil)-1-azabicyclo[4.2.1]nonano **132a** (Esquema 50).



**Esquema 50. Propuesta de síntesis del sistema azabicyclico 132a y estructuras de sus posibles diastereoisómeros.**

En un primer experimento, la reacción se efectuó con cantidades equimolares de los reactantes y 0.5 eq. de APTS monohidratado en benceno seco a reflujo durante 24 h utilizando una trampa de Dean-Stark para remover el agua del medio de reacción. Después de purificar la mezcla de reacción, se obtuvo un producto mayoritario con un rendimiento del 20%, como un sólido ligeramente café, p.f. 225-230 °C (descomposición), junto con extensa carbonización del material. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H para este compuesto mostró en 8.18 una señal ancha para 1H asignada para el N-H del indol, en 7.76 una señal doble de dobles doblateda (ddd) ( $J = 7.5, 1.5, 0.6$ ) para 1H, en 7.30 otra señal ddd ( $J = 7.5, 1.5, 0.9$ )

para 1H, una señal múltiple entre 7.19-7.08 que integra para 2H, en 7.00 una señal doble de dobles ( $J = 2.4, 1.2$ ) con 1H, estas señales fueron asignadas para el núcleo del indol; la incorporación de la amina se confirmó por la señal simple en 4.72 para 1H asignada para el H-9 del sistema azabíclico (hidrógeno bencílico de la posición 3 del indol), entre 4.10-3.92 una señal múltiple con 4H correspondiente al dioxolano, tres señales múltiples entre 3.54-3.44 para 1H, entre 3.29-3.20 para 1H y entre 3.00-2.92 para 2H que fueron asignadas a los metilenos 2 y 8 del azabíclico, en 2.74 una señal doble de dobles ( $J = 8.7, 1.4$ ) para 1H asignada para el H-6 del azabíclico y entre 2.10-1.78 una señal múltiple para 6H asignada para los tres metilenos 3, 4 y 7 del azabíclico. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró señales en 136.6 (C), 126.3 (C), 121.8 (CH), 120.8 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 118.7 (C), 112.2 (C), 111.0 (CH), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 58.0 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), que corresponden a los dieciocho átomos de carbono esperados para el compuesto bicíclico. Además, el peso molecular de 299.1755 corresponde a la estructura bicíclica esperada **132a**. Es especialmente notorio el hecho de que la señal del H-9 no muestra acoplamiento con el H-6 debido a que el ángulo diédrico entre estos dos hidrógenos es cercano a 90°. Sin embargo, se consideró que cualquiera de los posibles diastereoisómeros podrían presentar un valor cercano a 90° para ese ángulo diédrico, por lo que este dato no se podía usar como diagnóstico para distinguir entre ellos. Finalmente, esta distinción se hizo mediante un análisis de difracción de rayos X correspondiendo la estructura a los diastereoisómeros con el indol *anti* al anillo de 7 miembros (*anti-7*) (Figura 4).



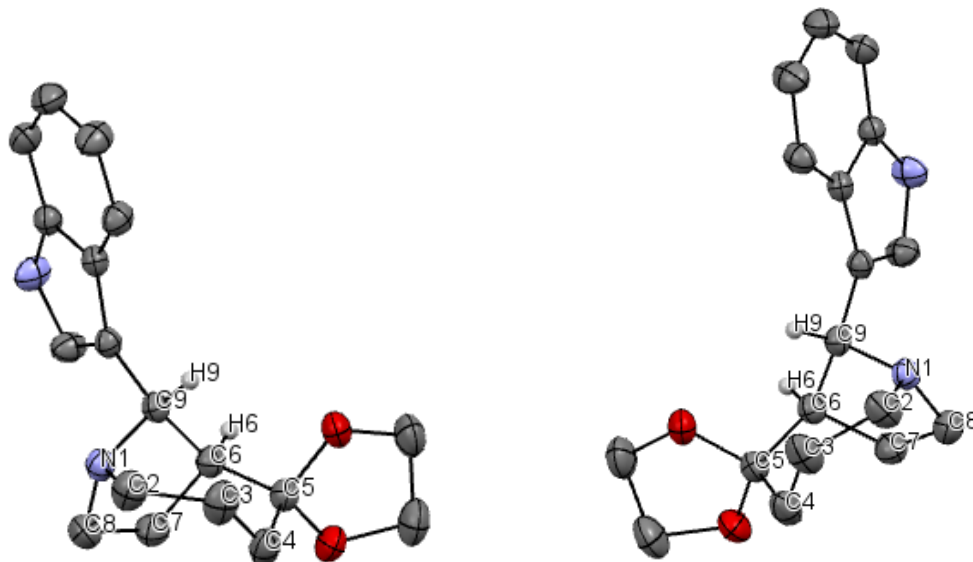


Figura 4. Estructuras de los diastereoisómeros del 9-(3-indolil)-1-azabicyclo[4.2.1]nonano, *anti*-**132a**, obtenidas por difracción de Rayos X.

Puesto que se conoce que la reacción de Mannich es reversible,<sup>65</sup> es altamente probable que dicha estructura corresponda al isómero termodinámicamente más estable, pero para eliminar la posibilidad que el efecto estérico del cetal haya contribuido en dicha estereoselección, se decidió remover el grupo cetálico en condiciones ácidas. Si el efecto estérico del cetal era importante, al removerlo se podría inducir la formación del otro isómero en alguna proporción. Así, el compuesto bicíclico **132a** se trató bajo condiciones típicas para la hidrólisis de un cetal (acetona:agua, APTS, 50 °C, 6 horas), obteniendo la cetona bicíclica **132b** en 95% de rendimiento como un sólido blanco cristalino con p.f. 186-188 °C, el cual se caracterizó por las señales que mostró su espectro de RMN-<sup>1</sup>H. Las señales correspondientes al núcleo del indol se mantuvieron muy parecidas a **132a**; además, se observó la señal simple en 4.89 para 1H asignada al H-9 del azabicyclo, en 3.42 una señal doble de dobles ( $J = 9.9, 2.7$ ) para 1H asignada para el H-6 del azabicyclo, entre

<sup>65</sup> a) Feldman, P.L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3882-3890. b) Oppolzer, W.; Haut, H.; Pfaeffli, P.; Wenger, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1801-1810. c) Riviere, H. *Ann. Chim.* **1960**, *5*, 1273-1313.

3.30-3.20 una señal múltiple para 3H y en 3.02 una señal doble de dobles de dobles (ddd) ( $J = 9.6, 6.3, 3.3$ ) que integra para 1H asignadas para los dos metilenos vecinos al nitrógeno, en 2.86 otra señal ddd ( $J = 13.5, 10.5, 2.7$ ) para 1H y en 2.64 un doble de dobles ( $J = 13.5, 4.8$ ) para 1H que fueron asignadas al metileno vecino al carbonilo y tres señales múltiples entre 2.37-2.25, 2.12-1.99 y 1.73-1.66 que integran para 4H para los metilenos 3 y 7 del sistema azabíciclo. El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  mostró señales en 214.0 (C=O), 136.8 (C), 126.1 (C), 121.8 (CH), 121.1 (CH), 119.2 (CH), 119.1 (CH), 116.2 (C), 111.3 (CH), 64.4 (CH), 59.2 (CH), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), que corresponden a los dieciséis átomos de carbono esperados para la cetona bicíclica **132b**. El espectro de IR mostró en 1684 la señal correspondiente al C=O. Estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 255.1501 obtenido por FAB<sup>+</sup>, confirmaron la estructura correcta para el producto esperado. Desafortunadamente, la cetona bicíclica obtenida de la reacción de hidrólisis mantuvo la misma estereoquímica que la del cetal, no observándose la formación de ningún otro producto. También en este caso la asignación de la estereoquímica de **132b** se hizo por análisis cristalográfico de rayos X (Figura 5), por lo que no hay lugar a dudas acerca de las asignaciones.

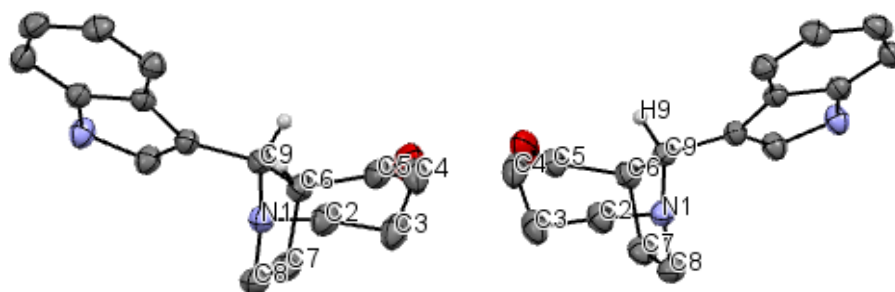
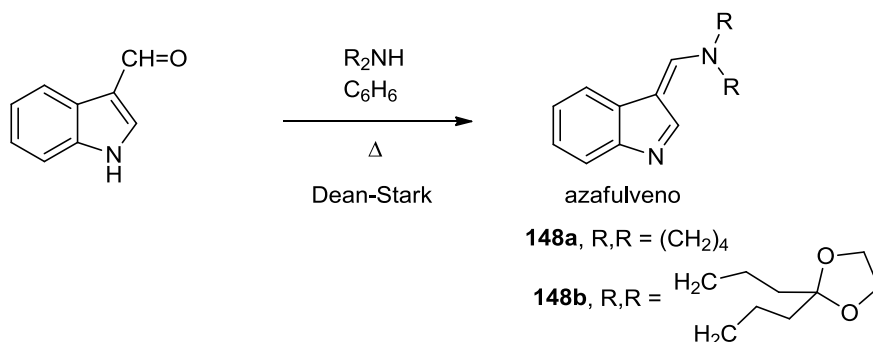


Figura 5. Estructuras de los diastereoisómeros del 9-(3-indolil)-1-azabíciclo[4.2.1]nonano, *anti*-132b obtenidos por difracción de Rayos X.

Para poder continuar con el proyecto de síntesis de **1**, se hacía entonces necesario cambiar la estereoquímica de **132a** o **132b**, pero para ello, primero se tenía que mejorar el rendimiento de preparación de **132a** para disponer de material suficiente para hacer las subsecuentes pruebas. Los primeros intentos para conseguir este objetivo consistieron simplemente en utilizar un disolvente más polar que el benceno para hacer más soluble al 3-formilindol en el medio de reacción, ya que la sospecha de la carbonización observada era que parte de él al no disolverse, se adhería a las paredes del matraz lo que facilitaba su descomposición térmica. Con este fin se usaron como disolventes cloruro de metileno, acetonitrilo y tolueno, pero no se observó mejora en el rendimiento y en algunos casos como el cloruro de metileno, simplemente se recuperaron los reactantes.

En 1980, investigadores japoneses<sup>66</sup> encontraron que los 3-formilindoles podían reaccionar con aminas secundarias como la pirrolidina, piperidina, morfolina y di-*n*-butilamina bajo condiciones de remoción azeotrópica del agua formada (1.2 eq. de amina secundaria, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, reflujo, trampa de Dean-Stark), para dar excelentes rendimientos de (aminometilen)-3H-indoles (azafulvenos). Así por ejemplo, la pirrolidina produce el correspondiente azafulveno **148a** en 96% de rendimiento (Esquema 51).



Esquema 51. Preparación de azafulvenos.

<sup>66</sup> Moriya, T.; Hagio, K.; Yoneda, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1711-1721.

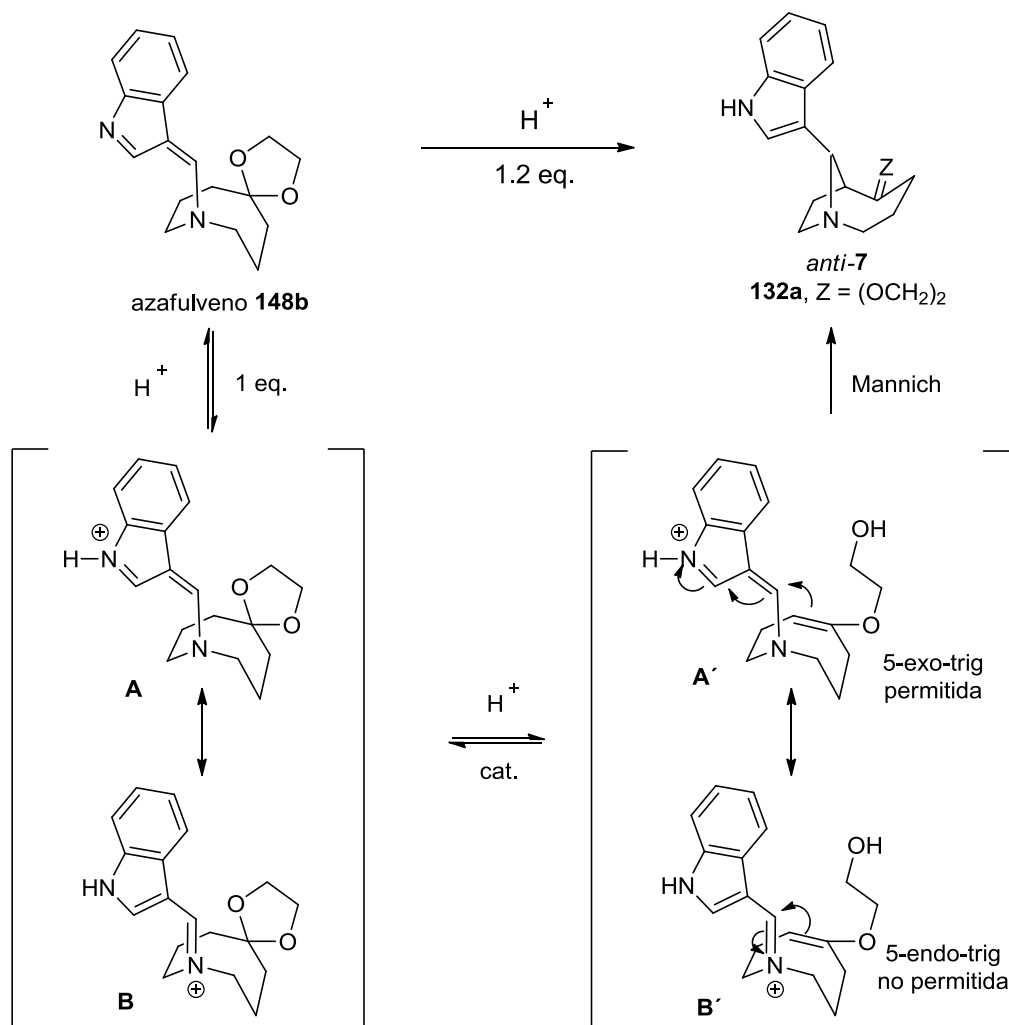
Estos mismos autores también encontraron que dichos azafulvenos son especies muy reactivas tanto hacia nucleófilos como electrófilos, por lo que se decidió emplearlos como intermediarios durante la reacción de ciclización de Mannich antes descrita. La preparación del azafulveno **148b** formado entre **133b** y el 3-formilindol procedió sin incidente, siguiendo las condiciones descritas por los autores japoneses, obteniéndose el producto como un sólido café amarillento amorfo. El producto crudo se tuvo que analizar como tal ya que cuando se intentó purificar por cromatografía en columna de sílice se reconvierte en los sustratos iniciales. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **148b** resultó ser particularmente informativo, ya que muestra señales simples en 8.24 y 7.65 debidos a los CH del sistema azadiénico. Como comparación, en el azafulveno **148a** esas mismas señales se encuentran en 8.10 y 7.61. La incorporación del azocano al indol es evidente por la señal simple en 3.89 para 4H del dioxolano, en 3.86 y 3.67 dos señales triples ( $J = 6$ ) para 2H para cada triplete, para los dos metilenos vecinos al nitrógeno y entre 2.14-1.90 una señal ancha para 8H asignada a los metilenos 3, 4, 6 y 7 de este ciclo.

Obtenido el azafulveno **148b**, se pensó que llevar a cabo la reacción de Mannich sería algo relativamente sencillo, pudiéndose probar diferentes disolventes para realizar dicha transformación con lo que se podría resolver el problema de la insolubilidad de los sustratos. Pero, después de algunos experimentos en los que se hizo reaccionar el azafulveno **148b** con cantidades catalíticas de APTS monohidratado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a diferentes temperaturas, no se observó la formación del producto de la reacción de Mannich. Sólo se nota por ccf la desaparición de la materia prima y en su lugar se obtiene una cantidad considerable de 3-formilindol y de amina cíclica **133b** (identificados por RMN-<sup>1</sup>H) los cuales son el resultado de la hidrólisis del azafulveno **148b**. Teniendo en cuenta estos

resultados, se decidió probar la reacción anterior en benceno a temperatura de reflujo, pues en este disolvente y a esta temperatura ya se había obtenido el producto aunque en bajo rendimiento. Sin embargo, el resultado fue similar a las reacciones anteriores, lo cual llamó la atención pues aparentemente se daban las condiciones idóneas para cuando menos obtener un rendimiento de **132a** igual al obtenido originalmente. Revisando la referencia de Wenkert<sup>67</sup> en la que se basó el experimento de ciclación así como por el mecanismo de reacción propuesto del mismo (Esquema **52**), se llegó a la conclusión de que para llevar a cabo esta transformación satisfactoriamente, la cantidad necesaria de ácido no es catalítica sino estequiométrica. Es necesario usar 1.2 eq de APTS pues dada la naturaleza básica de los azafulvenos, la primera reacción se daría entre 1 eq de ácido y el azafulveno **148b** para dar el ion iminio azafulvénico **A**, que estaría en resonancia con el ion iminio **B** originando así a la especie electrofílica de la primera etapa de la reacción de Mannich. Los otros 0.2 eq. de ácido permitirían la formación del éter de enol necesario para llevar a cabo la adición nucleofílica intramolecular y así obtener el producto ciclado **132a** (base de Mannich) como su sal de amonio.

---

<sup>67</sup> Wenkert, E.; Dave, K.G.; Stevens, R.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6177-6182.



**Esquema 52. Mecanismo propuesto para la transformación del azafulveno 148b al bicyclo 132a mediante una reacción de Mannich catalizada por ácido.**

Es importante resaltar que de acuerdo a las reglas de Baldwin,<sup>68</sup> la ciclación propuesta puede ser considerada como 5-endo-trig la cual es no permitida, pero, considerando la participación del indol es posible que la ciclación ocurra a través del intermediario **A'** por un proceso 5-exo-trig el cual es permitido,<sup>69</sup> justificando así la formación del producto ciclado **132a**.

<sup>68</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

<sup>69</sup> Para una discusión más detallada ver: Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. *C. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736-738.

En el primer experimento se habían usado solo 0.5 equivalentes de APTS, lo que explica que la reacción se haya llevado a cabo, con bajo rendimiento e igualmente en el experimento con el azafulveno se usaron cantidades catalíticas de APTS las cuales fueron insuficientes para que la reacción procediera más allá de un bajo porcentaje. Teniendo en cuenta estas observaciones, se repitió nuevamente la reacción del azafulveno **148b**, pero con 1.2 eq. de APTS y en estas condiciones se logró obtener **132a** en 33-35% de rendimiento aunque al igual que en el experimento “directo” (sin formar previamente el azafulveno) una parte importante del material orgánico (sustrato y/o producto) se carboniza. Eventualmente se encontró que la adición de malla molecular 4Å al matraz de reacción<sup>70</sup> para la ciclación de Mannich bajo las mismas condiciones y después de 20 h a reflujo, permitió obtener un rendimiento aceptable de 50-60% para **132a**, lo que representó una mejora considerable del rendimiento original. Cabe hacer mención que este rendimiento se pudo reproducir de manera constante para cantidades de 0.15-0.2 gramos del azafulveno **148b**, pero en algunas ocasiones se escaló a 0.3 y 0.5 gramos, abatiéndose el rendimiento hasta un 30-40% debido a la carbonización de material orgánico. Por lo tanto, se recomienda hacer esta reacción en pequeña escala. Por otra parte, también se realizó un experimento donde se colocaron los tres reactivos y malla molecular 4Å desde un inicio. Sin embargo, bajo estas condiciones el resultado no fue satisfactorio, pues aunque por ccf se observa la formación del producto, la proporción es mínima comparada con los subproductos formados y que resultaron difíciles de separar por cromatografía. Por lo tanto, se concluye que hasta el momento la mejor manera para obtener el azabiciclo **132a**

---

<sup>70</sup> a) Vellalath, S.; Coric', I.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749–9752; b) Mahajan, J.P.; Suryawanshi, Y.R.; Mhaske, S.B. *Org. Lett.* **2012**, *22*, 5804-5807.

requiere la formación del azafulveno **148b** y posteriormente tratarlo con 1.2 equivalentes de APTS.

Cabe hacer mención que considerando algunos trabajos en los que se han informado reacciones de Mannich enantioselectivas catalizadas con ácidos de Brønsted quirales,<sup>71</sup> se intentó llevar a cabo esta transformación sustituyendo el APTS por un ácido fosfórico quiral ((*R*)-(-)-fosfato mono ácido de 1,1'-binaftil-2,2'-diilo) y ver si con esta modificación experimental se podía obtener el isómero *syn*-**132b**. Desafortunadamente, bajo las condiciones de ciclación estándar, se presentó el problema de la solubilidad del ácido fosfórico, lo cual no se pudo resolver cambiando de disolventes a por ejemplo tolueno o dioxano, ya que en todos los casos solo se observó la hidrólisis del azafulveno.

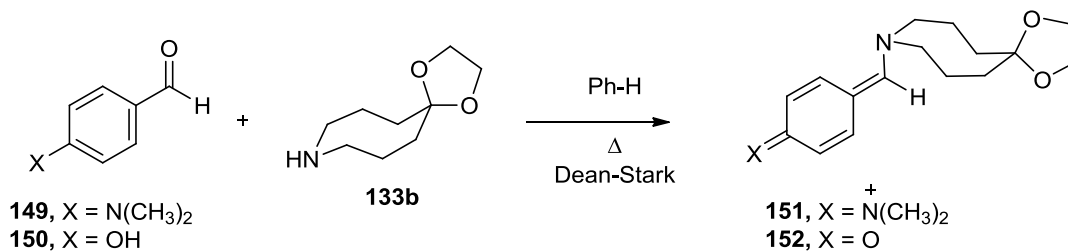
#### **4.8 Intentos por generalizar la reacción de formación de azafulvenos a homoazafulvenos**

Desde que se preparó por primera vez el biciclo **132a** a través del azafulveno **148b**, surgió la inquietud de qué tan necesaria era la presencia del anillo del indol para que esta transformación ocurriera. La inquietud se debía a que en principio otros aldehídos aromáticos como el *p*-dimetilamino benzaldehído **149** o el *p*-hidroxibenzaldehído **150** aparentemente podrían también generar especies deslocalizadas (homoazafulvenos) equivalentes a los azafulvenos que genera el 3-indolcarbaldehído (Esquema **53**).

---

<sup>71</sup> a) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764; b) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357; c) Guo, Q.; Liu, H.; Guo, Ch.; Luo, Sh.; Gu, Y.; Gong, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790-3791; d) Aillaud, I.; Barber, D. M.; Thompson, A. L.; Dixon, D. *J. Org. Lett.* **2013**, *12*, 2946-2949; e) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *12*, 1929-1980.





Esquema 53. Propuesta sintética para acceder a homoazafulvenos.

En un primer intento, se usó el *p*-dimetilamino benzaldehído **149** por su aparente mejor parecido con el 3-indolcarbaldehído y se intentó hacer reaccionar con la amina **133b** bajo las condiciones estándar para la formación de azafulvenos (sin catalizador ácido). Sin embargo, después de 20 horas y mediante análisis por RMN-<sup>1</sup>H únicamente se observan las señales correspondientes a las materias primas. Inicialmente, se consideró que este resultado era consecuencia de que el aldehído empleado carece de un átomo de hidrógeno en el nitrógeno capaz de eliminarse para formar una molécula de agua y así dar lugar a la especie tipo azafulveno, por lo que se pensó sería conveniente adicionar un equivalente de APTS para ver si se favorecía la reacción, pero con esta modificación sólo se observó la descomposición de la amina **133b**. Se cambió entonces el *p*-dimetilamino benzaldehído por el *p*-hidroxibenzaldehído **150** y el 2-formilpirrol<sup>72</sup> que en principio podrían ser sustratos adecuados para disponer del átomo de hidrógeno necesario para la pérdida de agua con la subsecuente formación de la especie tipo azafulvénica, pero después de varios intentos se observó el mismo comportamiento que con el primer sustrato. La hipótesis actual es que la magnitud de la energía de resonancia que se pierde al formar la estructura azafulvénica es un factor de tomar en cuenta y aparentemente el indol es la estructura aromática menos afectada con este cambio. Las observaciones anteriores muestran una desventaja de la metodología para la obtención generalizada del sistema azabicíclico [4.2.1]nonano, pues los

<sup>72</sup> Nótese que en el caso del 2-formilpirrol el producto que se formaría si es un azafulveno.

sustratos aldehídicos a utilizar deben reunir características muy puntuales lo que reduce el número de compuestos a usar.

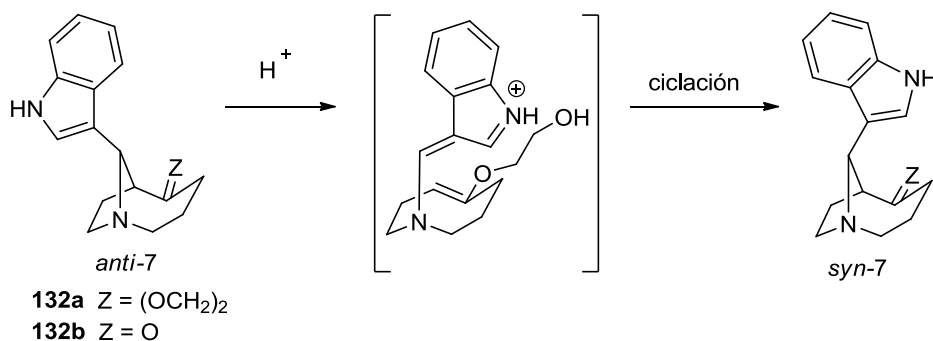
Con estos resultados y teniendo en cuenta que para poder continuar con el proyecto hacia la síntesis de **1**, es necesario cambiar la estereoquímica de **132a** o **132b**, se consideraron dos opciones para lograr dicho objetivo. La primera consistió en intentar obtener el isómero correcto *syn*-**132a** a partir de *anti*-**132a** mediante algún proceso químico y la segunda que consistía en proponer otra ruta de síntesis para el azabicyclo *syn*-**132a**.

A continuación, se describen las actividades realizadas en el intento de sintetizar el isómero correcto para continuar la síntesis.

## **4.9 Intentos para acceder al isómero *syn*-132a a partir de *anti*-132a**

### **4.9.1 Vía una retro reacción de Mannich y reciclación**

En esta ruta se consideró la posibilidad mecanística que durante un tratamiento ácido de **132a** pudiera ocurrir la isomerización del grupo indol vía una retro reacción de Mannich y reciclación para formar en alguna proporción el isómero *syn* de **132a** (Esquema 54). La expectativa era que el éter de enol intermediario en el caso del cetal o del enol en el caso de la cetona **132b** podrían interaccionar con los orbitales  $\pi$  de la parte indólica favoreciendo así la transformación.



**Esquema 54. Intento de síntesis del isómero *syn* de 132a vía una retro reacción de Mannich-reciclación.**

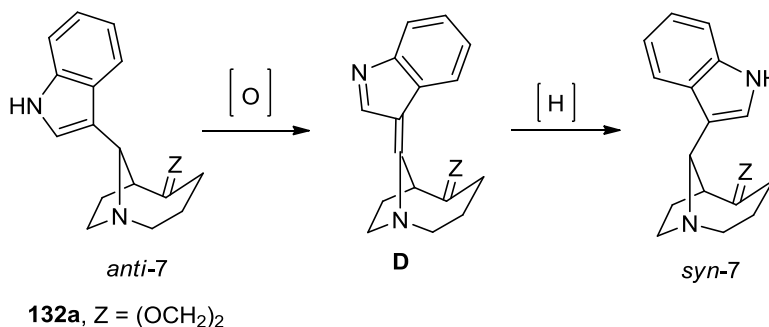
El compuesto puro **132a** se disolvió en 1,2-dicloroetano seco y se sometió a condiciones de reacción ácidas anhidras. En un primer experimento se usaron cantidades catalíticas de APTS (0.3 eq.) y se calentó a temperatura de reflujo del dicloroetano, pero después de 24 horas, mediante ccf no se observó la formación de ningún otro producto. Se pensó entonces que un exceso de ácido podría favorecer la reacción deseada, por lo que se adicionaron otros 1.2 equivalentes de APTS y después de otras 24 horas bajo las mismas condiciones de reacción, mediante ccf solo se observa la materia prima. Estos resultados se corroboraron mediante RMN-<sup>1</sup>H, lo que confirma que este isómero es el termodinámicamente más estable. El mismo tratamiento se realizó con la cetona **132b**, pero el resultado fue similar al encontrado con el biciclo cetal **132a**.

#### 4.9.2 Vía la formación de un azafulveno

Otra forma en que se podría llevar a cabo la isomerización del compuesto *anti*-**132a** al *syn*-**132a**, se pensó mediante la secuencia de reacciones que se muestran en el Esquema 55. El interés de obtener el azafulveno **D** radicaba en que de acuerdo a lo informado en la literatura<sup>73</sup> sería un intermediario fácil de reducir e hipotéticamente podría ocurrir de

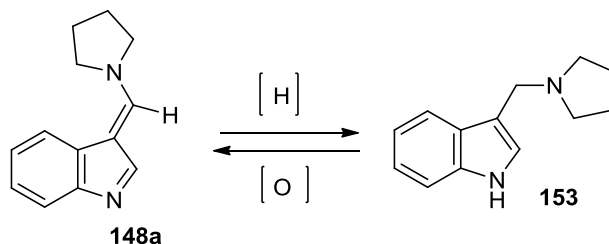
<sup>73</sup> Moriya, T.; Hagio, K.; Yoneda, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1711-1721.

manera diastereoselectiva, pues una cara de la ligadura doble estaría bloqueada por el anillo de 7 miembros conformacionalmente más flexible que el de cinco miembros favoreciendo la reducción por el lado de este último para dar el producto deseado.



**Esquema 55. Propuesta sintética para acceder el compuesto *syn*-132a vía la formación de un azafulveno y su reducción.**

Para probar esta hipótesis, primero se usó como modelo el compuesto azafulvénico **148a** del que se disponía y cuya reducción con NaBH<sub>4</sub> en EtOH procedió sin incidente como ya se había descrito con anterioridad<sup>75</sup> (Esquema 56).



**Esquema 56. Modelo aplicado para probar la reducción de los azafulvenos y su posterior oxidación para regenerar la materia prima.**

El dihidroazafulveno **153** fue sometido a oxidación con DDQ (1.4 eq.)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O (18:1)<sup>74</sup> por 12 horas a temperatura ambiente con la intención de reconvertirlo en **148a**, obteniéndose una mezcla compleja de reacción, de la cual se pudo separar e identificar al 3-formilindol que se caracterizó por las señales que mostró en RMN-<sup>1</sup>H y que fue comparado con el espectro obtenido de una muestra de 3-formilindol comercial. La formación de este

<sup>74</sup> a) Son, J. B.; Kim, S. N.; Kim, N. Y.; Lee, D. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 661-664; b) Chen, H.; Jiang, H.; Cai, C.; Dong, J.; Fu, W. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 992-994.

compuesto se puede justificar como proveniente de **148a** el cual se hidroliza con el agua presente en el medio de reacción por lo que en primera instancia pareció ser un buen resultado para nosotros pues aparentemente se tenía un método viable para poder obtener el azafulveno **D**. Sin embargo, cuando la reacción se realizó en ausencia de agua para evitar la hidrólisis del azafulveno, no se observó cambio alguno. Considerando lo anterior, se decidió aplicar las condiciones de oxidación húmedas en el sustrato **132a** pues aunque hubiera agua en el medio de reacción ésta no podría llevar a cabo la hidrólisis del azafulveno hasta el compuesto carbonílico, deteniéndose probablemente en la etapa del aminorado que sería también un intermediario potencialmente convertible al estereoisómero deseado *syn*-**132a**. Desafortunadamente, después de varios experimentos en los cuales se modificó la temperatura y los equivalentes de DDQ, no se observó reacción para el compuesto **132a** y en todos los experimentos se recuperó casi completamente la materia prima, confirmando su presencia mediante ccf y RMN-<sup>1</sup>H. Por otro lado, el grupo de Patir<sup>75</sup> informó la síntesis de la (±)-noruleína y la (±)-uleína en excelentes rendimientos vía la deshidrogenación de un derivado de tetrahydrocarbazol mediada por DDQ y ciclación en THF como disolvente, por lo que se decidió probar esta alternativa. Así, **132a** se trató con 1.2 eq. de DDQ en THF anhidro bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por ccf y después de 24 horas solo se observó materia prima la cual se recuperó casi en su totalidad después de un proceso de extracción. Se realizaron algunos otros experimentos donde se aumentó la cantidad de DDQ (2.4, 3.6 eq.), se aumentó la temperatura (40-60°C) y se utilizó un sistema de disolventes THF-DMSO (1:1), pero el resultado en todos los casos fue similar y no se observó reacción para el sustrato.

---

<sup>75</sup> Patir, S.; Ertürk, E. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2804-2810.

Siguiendo con la intención de obtener el azafulveno **D** y basados en un trabajo informado por Nicolaou y colaboradores<sup>76</sup> en el que llevan a cabo oxidaciones de una gran variedad de aminas utilizando IBX, se decidió someter nuestro sustrato **132a** bajo condiciones similares a las descritas en este reporte. Sin embargo, nuevamente, los resultados no fueron favorables ya que en todos los experimentos se obtuvo una mezcla compleja de productos (por ccf) difícil de purificar.

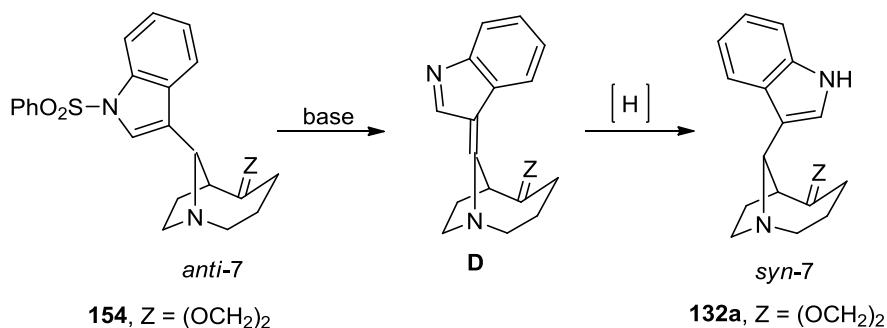
Basados en una investigación de Baran<sup>77</sup> en la cual llevaron a cabo la oxidación de un anillo de indol con NCS, se creyó conveniente utilizar estas condiciones para **132a** y poder acceder al intermediario de tipo azafulveno **D**. Sin embargo, después de algunos intentos por obtener este producto no se tuvo éxito ya que la reacción siempre dio lugar a una mezcla compleja de productos difícil de purificar.

Considerando estos resultados donde al parecer la posición bencílica al anillo del indol en **132a** es inerte a condiciones de oxidación, se pensó que quizás cambiando la estrategia se podría llevar a cabo la transformación buscada. La nueva estrategia consistiría en colocar en la posición 1 del indol un sustituyente que pudiera actuar como grupo saliente el cual sería removido mediante una eliminación 1,4 del hidrógeno bencílico con una base. Esto en teoría conduciría a un azafulveno **D**, que podría ser reducido al isómero deseado (Esquema 57).

---

<sup>76</sup> Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4211–4216.

<sup>77</sup> Newhouse, T; Lewis, Ch. A.; Eastman, K. J.; Baran P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7119-7137.



**Esquema 57. Propuesta para acceder al isómero *syn*-132a, basada en una eliminación 1,4.**

Para este propósito y basados en los trabajos informados por Terry y Maldonado,<sup>78</sup> en el cual se usa al grupo bencensulfonilo tanto como grupo protector de aminas como grupo saliente para la síntesis de pirroles. El compuesto azabíclico **132a** se hizo reaccionar entonces con cloruro de bencensulfonilo e NaH en DMF a temperatura ambiente por 6 horas y mediante ccf se observó la formación de un producto mayoritario menos polar que la materia prima, que después de purificar se obtuvo como un sólido blanco con p.f. 208-210 °C en 80% de rendimiento. El producto se caracterizó por las señales que mostró en RMN-<sup>1</sup>H pues entre 7.84-7.80 y 7.40-7.34 se observaron dos señales múltiples que integran para 5H y que fueron asignados para la bencensulfonamida, además de que se mantuvieron las señales correspondientes a los 5H del indol, así como las correspondientes al sistema azabíclico con desplazamientos químicos similares a los de la materia prima. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró las veinticuatro señales esperadas para **154**. Con estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 439.17 determinado por FAB<sup>+</sup>, se concluyó que se trata del compuesto protegido **154**. En experimentos iniciales, **154** se disolvió en THF anhidro y se hizo reaccionar con bases como la diisopropilamida de litio (LDA, pKa~36) o

<sup>78</sup> a) Terry, W. G.; Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Konis, G.; *J. Chem. Soc.* **1965**, 4389-4393; b) Investigación sobre un nuevo método para la síntesis de pirroles 3,4-disustituidos, tesis de licenciatura del Q. Fernando Cortés Guzmán. Facultad de Química, UNAM, 1995.

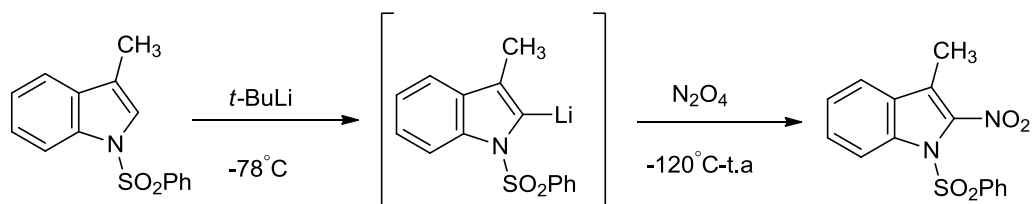
la *bis*(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs,  $pK_a \sim 26$ ) que se consideraron bases adecuadas para poder llevar a cabo la abstracción del protón bencílico del indol (tolueno,  $pK_a \approx 41$ ). Aunque estas condiciones son similares a las informadas en la literatura, después de 15-20 horas de reacción a temperatura ambiente, mediante ccf no se pudo observar la formación de algún otro producto recuperándose prácticamente todo el sustrato. Teniendo en cuenta que en las referencias en las cuales se basó esta propuesta, se utilizaba satisfactoriamente *ter*butóxido de potasio (*t*-BuOK,  $pK_a \sim 17$ ) como base, se decidió entonces utilizarla bajo condiciones similares a las empleadas antes. Después de 20 horas, mediante ccf se observó la formación de un producto más polar en una pequeña proporción con respecto a la materia prima y considerando que quizás el *t*-BuOK empleado estaba algo deteriorado se decidió repetir el experimento, pero aumentando la cantidad de base de 1.2 a 3.5 equivalentes. Bajo estas nuevas condiciones y después de 15 horas se obtuvo como único producto el compuesto desbencensulfonilado **132a** con un rendimiento aproximado del 90%. Una explicación simple es que el *t*-BuOK estaba tan deteriorado que en realidad se agregó KOH y este simplemente hidrolizó el grupo saliente.<sup>79</sup> Se llegó a esta conclusión pues aun cuando la reacción se detuvo por la adición de una solución buffer de fosfato de sodio monobásico 0.1M ( $pH \sim 4.5$ ) para evitar la formación de iones  $-OH$  durante el proceso de extracción, al final se siguió obteniendo el producto desbencensulfonilado. Con respecto a los experimentos de **154** con LDA y KHMDs donde aparentemente no hubo reacción, quizás se pueda explicar como una metalación en la posición 2 como ya ha informado

---

<sup>79</sup> Mahajan, J.P.; Suryawanshi, Y.R.; Mhaske, S.B. *Org. Lett.* **2012**, *22*, 5804-5807.

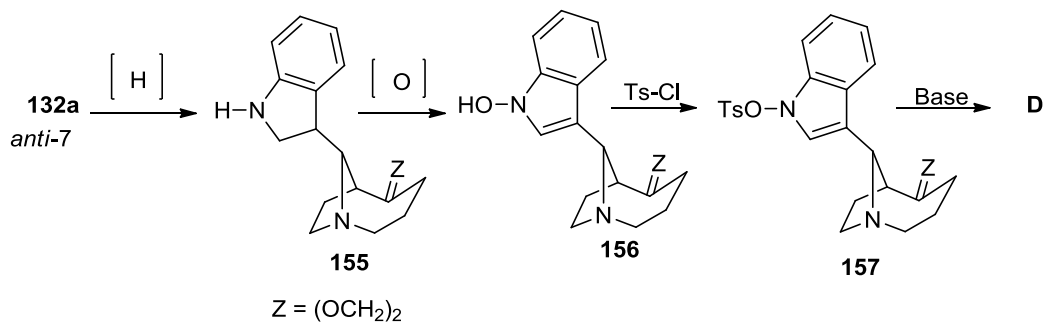


Gribble<sup>80</sup> para casos más simples (Esquema 58). Por este resultado, aparentemente es más fácil metalar la posición 2 del indol que la posición bencílica en 3.



Esquema 58. Síntesis de indoles 2-sustituidos de Gribble.

El último intento para acceder al azafulveno **D**, consistió en utilizar un mejor grupo saliente (OTs) sobre el *N*-indólico para facilitar su eliminación 1,4 con el hidrógeno bencílico (Esquema 59).



Esquema 59. Propuesta para acceder al isómero *syn*-132a.

Para la preparación de **157** se ensayó un protocolo utilizado por Baran<sup>81</sup> donde el primer paso consiste en la reducción del sistema indólico **132a** con NaBH<sub>3</sub>CN-AcOH para dar el dihidroindol **155**. Sin embargo, bajo estas condiciones la reacción no procedió debido al carácter básico de nuestro sustrato **132a**, por lo que se usó una modificación informada por Gribble<sup>82</sup> (NaBH<sub>4</sub> y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) para sustratos con estas características. Bajo estas nuevas condiciones de reacción, se observó mediante ccf la formación de una gran

<sup>80</sup> Jiang, J.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4115-4117.

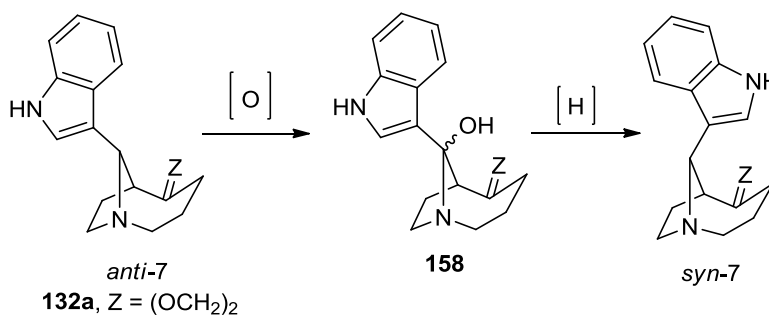
<sup>81</sup> a) Hafensteiner, B.D.; Escribano, M.; Petricci, E.; Baran, P.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3808-3810; b) Baran, P. S.; Guerrero, C. A. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3960-3963; c) Baran, P. S.; Hafensteiner, B. D.; Ambhaikar, N. B.; Guerrero, C. A.; Gallagher, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678-8693.

<sup>82</sup> Gribble, G.W., *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395-404.

cantidad de productos y después de purificar se pudo aislar un producto mayoritario como un aceite café con rendimiento del 25%. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró tres señales múltiples entre 7.30-7.25, 7.12-6.97 y 6.69-6.54 para los 4H de la parte aromática del dihidroindol, en 5.0 una señal ancha para 1H asignado para el NH, siendo notorio el hecho de que desapareció la señal en 4.71 correspondiente al hidrógeno bencílico; la parte alifática se identificó por comparación con el espectro de la materia prima y estos datos nos hicieron suponer que se trata del producto deseado **155**. Sin embargo, por el bajo rendimiento obtenido, el número de pasos que involucra la secuencia de síntesis y nuestras limitadas cantidades disponibles de **132a** decidimos no continuar con la exploración de esta ruta.

#### 4.9.3 Vía la funcionalización de la posición bencílica del indol

Como otra alternativa a los métodos anteriores, se intentó llevar a cabo la síntesis del isómero *syn*-**132a** empleando reacciones de hidroxilación en la posición bencílica que han sido satisfactorias para índoles 3-sustituidos (Esquema **60**).



Esquema 60. Propuesta de síntesis del isómero *syn*-**132a** vía un proceso de hidroxilación bencílica.

Un primer método encontrado en la literatura fue el informado por Magnus,<sup>83</sup> el cual realiza oxidaciones bencílicas en tetrahidrocarbazoles con DDQ con buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción. Se debe recordar que este tipo de oxidación ya se había probado sin éxito cuando se intentó deshidrogenar **132a** directamente al azafulveno **D**, pero en los experimentos pasados se utilizó como disolvente diclorometano-agua y en este caso se usa tetrahidrofurano-agua lo que significa que en estas nuevas condiciones el medio de reacción sería homogéneo y no en dos fases. Además, se podría incrementar más la temperatura de reacción lo que quizás ayudaría a que ocurriera la reacción buscada. Sin embargo, esto no fue así y después de varios experimentos en los que se modificó el tiempo (6-48 horas) y la temperatura de reacción (40-60 °C), se obtuvo un resultado similar a los experimentos previamente realizados, es decir, el sustrato **132a** es inerte a la oxidación con DDQ.

Por otro lado, se ha informado en la literatura que el SeO<sub>2</sub><sup>84</sup> también puede llevar a cabo reacciones de oxidación en la posición 3 del indol y por lo tanto se intentó la oxidación de **132a** usando un procedimiento de oxidación alílica empleado satisfactoriamente con anterioridad en nuestro laboratorio (SeO<sub>2</sub>/*t*-BuOOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/temperatura ambiente, 2-48 horas), además de condiciones más drásticas (SeO<sub>2</sub>/dioxano/temperatura de reflujo, 3-24 horas). Sin embargo, una vez más el resultado fue idéntico a los anteriores ya que no se muestra transformación alguna en **132a**.

---

<sup>83</sup> Magnus, P.; Sear, N. L.; Kim, C. S.; Vicker, N.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 70-78.

<sup>84</sup> a) Sharpless, K. B.; Lauer, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154-7155; b) R. F. Cain, M.; Campos, O.; Guzman, F.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 907-913; c) Zhang, X.; Mu, T.; Zhan, F.; Ma, L.; Liang, G *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6164-6166.

Finalmente, también se intentó un método de oxidación con *N*-hidroxiftalimida<sup>85</sup> (NHPI) informado por Recupero y colaboradores<sup>86</sup> para convertir bencilaminas terciarias en aldehídos aromáticos a través de la formación inicial de aminaes e iminas, pero tampoco procedió con **132a**. Como en los otros métodos antes probados, se modificó la temperatura, la cantidad de NHPI, el disolvente y la sal de cobalto II, pero en la mayoría de los casos se recuperó la materia prima con la consecuente pérdida de material debido a los procesos de purificación.

Como una variante del método anterior, se intentó introducir un átomo de bromo en la posición bencílica del indol, lo que daría lugar a un intermediario potencialmente convertible al isómero deseado *syn*-**132a**. Para tal propósito, se usó un procedimiento informado por Cook<sup>87</sup> en el cual fue posible realizar una reacción de bromación de manera regioselectiva en la posición bencílica del 3-metilindol. De acuerdo a la propuesta de Cook, el indol debe estar *N*-protegido para favorecer la sustitución en la posición 3 por lo que fue necesario sintetizar el azabicyclo *N*-Boc protegido **159**. Así, se hizo reaccionar el compuesto **132a** con dicarbonato de diterbutilo en presencia de cantidades catalíticas de DMAP en CH<sub>3</sub>CN seco a temperatura ambiente<sup>88</sup> y después de 48 horas mediante ccf se observó una cantidad abundante de materia prima y en mínima proporción un producto de menor polaridad. Después de purificar, el nuevo producto se obtuvo como un sólido blanco con p.f. 72-74 °C con un rendimiento del 17-20%. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró en 1.64 una señal simple para 9H característica para el grupo *tert*-butilo y también se observaron las señales

---

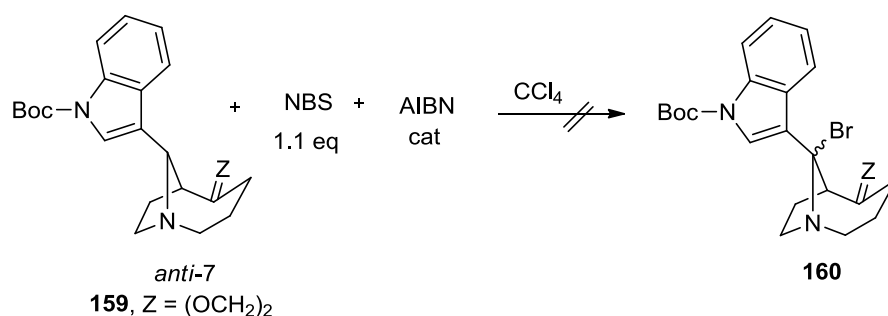
<sup>85</sup> Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800-3842.

<sup>86</sup> Cecchetto, A.; Minisci, F.; Recupero, F.; Fontana, F.; Pedulli, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3605-3607.

<sup>87</sup> a) Zhang, P.; Liu, R.; Cook, J.M.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3103-3106; b) Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook, J.M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447-7456.

<sup>88</sup> a) Grehn, L.; Ragnarsson, U.; *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 296-301; b) Ragnarsson, U.; Grehn, L.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494-501.

correspondientes al indol y al sistema azabíciclico con desplazamientos químicos similares a los obtenidos para el producto protegido con el *N*-bencensulfonilo **154**. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró señales para los veintitrés átomos de carbono; además, el peso molecular de 399.2284 determinado por FAB<sup>+</sup> confirmó la estructura para el producto *N*-Boc **159**. Dado el inconveniente de los largos tiempos de reacción, el bajo rendimiento obtenido y siendo este el primer paso de una secuencia de reacciones, se hizo necesario encontrar otro procedimiento más eficiente y este fue el informado por Sato<sup>89</sup> quien encontró que este tipo de protecciones se podían llevar a cabo en las mismas condiciones pero sustituyendo la DMAP por el CsF como base. Bajo estas nuevas condiciones de reacción, se obtuvo el producto en 24 horas con un rendimiento del 75-80%. De esta manera se pudo probar la reacción de bromación (Esquema **61**).

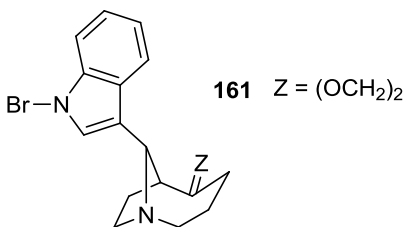


**Esquema 61. Intento de bromación bencílica regioselectiva del sustrato *N*-Boc protegido **159**.**

El resultado de esta reacción fue muy parecido a las reacciones hechas con la NCS, pues mediante cromatografía en capa fina se veían muchos productos sin que alguno de ellos fuera mayoritario. En el mejor de los casos, después de separar la mezcla de reacción por cpf preparativa, se pudieron aislar en pequeñas cantidades 2 productos que se analizaron por RMN-<sup>1</sup>H, pero ambos mostraron señales muy complejas difíciles de asignar para un producto en particular.

<sup>89</sup> Inahashi, N.; Matsumiya, A.; Sato, T. *Synlett*, **2008**, 2, 294-296.

Por otro lado, el mismo Cook<sup>89a</sup> describe un procedimiento en el que utiliza índoles sin proteger, NBS y AIBN en CCl<sub>4</sub> húmedo, para llevar a cabo de manera regioselectiva la bromación en la posición bencílica del 3-metilindol, por lo que se intentaron estas nuevas condiciones sobre el sustrato **132a** y de esta reacción se aisló un compuesto mayoritario menos polar que la materia prima como un aceite café en 40% de rendimiento. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró entre 7.55-7.52 una señal múltiple para 2H asignada para los hidrógenos 4 y 7 del indol, en 7.28 una señal simple para 1H correspondiente al hidrógeno 2 del indol y entre 7.23-7.12 otra señal múltiple para 2H asignada para los hidrógenos 5 y 6 del indol, en 5.64 una señal simple para 1H del H-9 del azabicyclo, entre 4.16-3.94 una señal múltiple para 4H correspondiente al dioxolano, cuatro señales múltiples entre 3.65-3.56, 3.41-3.33, 3.15-3.05 y 2.96-2.86 para 1H cada una asignadas para los dos metilenos vecinos al nitrógeno del sistema azabicyclíco, en 2.81 una señal doble ( $J = 8.1$ ) para 1H asignada al H-6 del azabicyclo y finalmente otra señal múltiple entre 2.17-1.69 para 6H para los metilenos 3, 4 y 7 del azabicyclo. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró señales en 133.4 (C), 127.0 (C), 123.5 (CH), 121.3 (CH), 119.2 (CH), 118.2 (CH), 109.5 (CH) y (C), 88.1 (C), 75.5 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 53.8 (CH), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>). Estos datos espectroscópicos y su baja polaridad (comparada con la de los otros productos *N*-protegidos del indol) nos sugieren que el compuesto obtenido puede corresponder al bicyclo *N*-bromado del indol **161** (Figura 6).



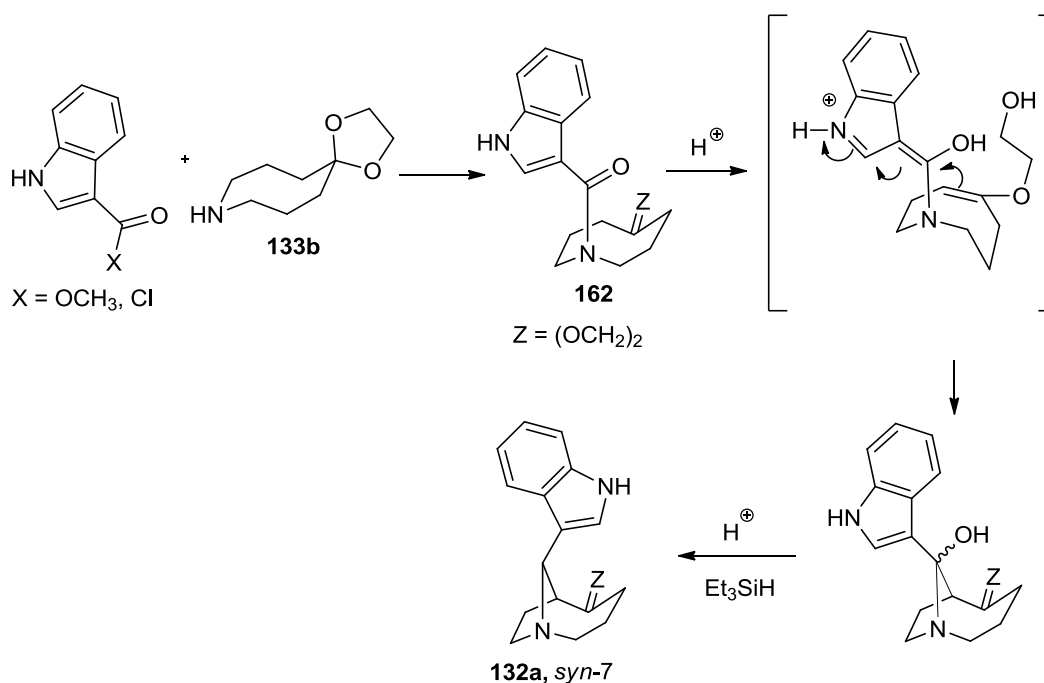
**Figura 6.** Estructura propuesta para el producto de bromación de **132a** con NBS y AIBN en CCl<sub>4</sub> húmedo.

La obtención de **161** fue algo inesperado, pues en ningún trabajo de Cook se había observado un comportamiento similar. Sin embargo, también se debe hacer notar que los sustratos utilizados por él son estructuralmente más sencillos, por lo que se cree que los factores estéricos en nuestra molécula favorecieron la formación de **161**.

## 4.10 Propuestas sintéticas para rectificar la estereoquímica del grupo 3-indólico y acceder al isómero *syn*-132a

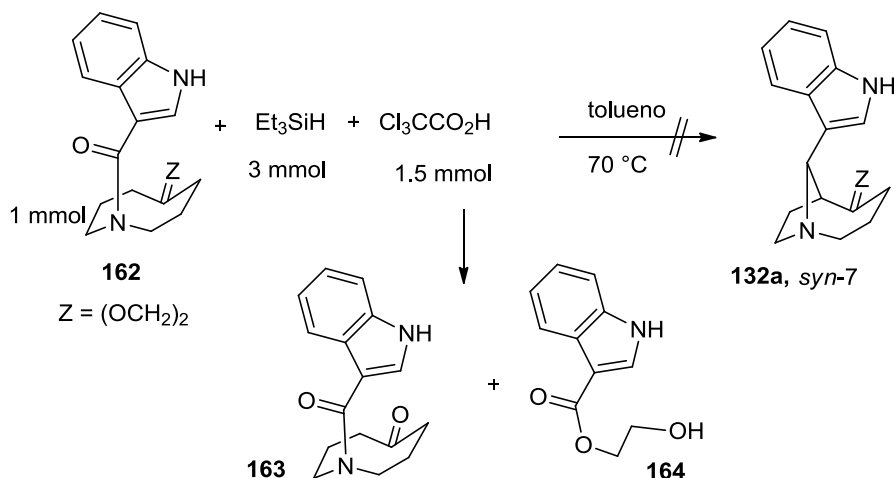
### 4.10.1 Empleando el método de Zhang

La notable estabilidad de *anti*-**132a** frente a una gran variedad de agentes oxidantes mencionados en las páginas anteriores, llevó a considerar la modificación del plan original del proyecto con la intención de obtener el isómero con la estereoquímica *syn* necesaria para poder continuar con las reacciones faltantes hacia el ácido actinofílico. Propuesta para rectificar la estereoquímica del compuesto **132a** (Esquema 62).



Esquema 62. Propuesta de síntesis tendiente a rectificar la estereoquímica de **132a**.

Como se puede observar en el esquema 62, este planteamiento para obtener el isómero deseado no se aleja demasiado de la propuesta original y considerando el trabajo informado por Zhang,<sup>90</sup> se creyó factible de realizar una vez sintetizada la amida 162. Esta se obtuvo a partir del cloruro del ácido indol-3-carboxílico y la amina 133b como un sólido blanco cristalino muy polar, con p.f. 232-233 °C en 70% de rendimiento. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró en 9.89 una señal ancha para 1H asignada para el NH del indol, tres señales múltiples entre 7.84-7.79, 7.38-2.89 y 7.23-7.14 para 1H, 2H y 2H respectivamente y que corresponden a los 5H del indol, en 3.94 una señal simple para 4H asignada para el dioxolano, en 3.69 una señal simple ancha para 4H de los dos metilenos vecinos al nitrógeno y finalmente en 1.85 otra señal simple ancha para 8H asignada a los metilenos 3, 4, 6 y 7 del azocano. Estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 315.1718 determinado por FAB<sup>+</sup> nos confirmaron la estructura de la amida 162. A continuación se llevó a cabo un experimento de ciclación empleando las condiciones descritas por Zhang (Esquema 63).



Esquema 63. Intento de síntesis del isómero *syn*-132a basado en los experimentos de Zhang.

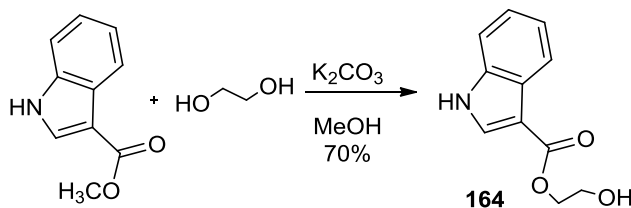
<sup>90</sup> Rizzo, J., Alt, C.A.; Zhang, T., *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 6749-6751.



Como resultado de este experimento y después de 20 horas de reacción, mediante ccf se observó la presencia abundante de materia prima y la formación de dos productos. La velocidad de reacción tan lenta se atribuyó a que probablemente el ácido empleado ( $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ ) no tiene la fuerza suficiente para llevar a cabo la formación eficiente del éter de enol a partir del cetal, por lo que se consideró conveniente adicionar un ácido más fuerte como el APTS que permitiera consumir la materia prima y efectivamente, en estas nuevas condiciones, después de 30 minutos se consumió en su totalidad la materia prima. Después de purificar la mezcla de reacción, el producto más polar se obtuvo como un sólido blanco con p.f. 220-221 °C en 30% de rendimiento, el cual se identificó como el producto de la hidrólisis del cetal de la materia prima, esto es la 1-(1*H*-indol-3-carbonil)-azocan-5-ona (**163**). El espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró las señales correspondientes al indol, similares a la materia prima, pero fue notoria la desaparición de la señal correspondiente al dioxolano. En 3.50 se observa una señal triple ( $J = 6$ ) para 4H asignada para los dos metilenos vecinos al nitrógeno, entre 2.33-2.29 otro triplete ( $J = 6$ ) para 4H correspondiente a los dos metilenos alfa al carbonilo y finalmente en 2.06 un quinteto para 4H asignado a los metilenos 3 y 7 de la azocanona. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró las trece señales correspondientes a los átomos de carbono esperados para la molécula y finalmente el peso molecular de 270.1360 confirmó la estructura para la cetona **163**. El producto menos polar se obtuvo como un sólido blanco con p.f. 130-132 °C en un rendimiento del 35% que se caracterizó como el indol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo (**164**), por las señales que mostró su espectro de RMN-<sup>1</sup>H en 10.75 como una señal ancha para 1H debido al NH del indol, entre 8.17-8.14 una señal múltiple para 1H asignada al H4 del indol, una señal doble en 7.95 ( $J = 3$ ) para 1H asignada al H2 del indol, entre 7.45-7.42 y 7.23-7.20 otras dos señales

múltiples para 1H y 2H, respectivamente asignados para H5 y H6-H7 del anillo del indol, entre 4.46-4.42 otra señal múltiple semejante a una señal triple para 2H asignada para el metileno vecino al éster y entre 3.96-3.92 una señal triple ancha para 2H debido al metileno vecino al OH. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró las once señales esperadas para este compuesto. El espectro de IR muestra en 3382 una banda ancha característica para el OH y en 1654 la banda correspondiente al CO<sub>2</sub>R. Estos datos y el peso de 205.0732 determinado por FAB<sup>+</sup> confirmaron la estructura del producto **164**.

Una explicación simple para justificar la formación de este compuesto es mediante un intercambio de la amida **162** con el etilenglicol formado durante la hidrólisis del cetal. Para confirmar la estructura de este éster, se preparó una muestra auténtica por transesterificación del éster metílico con exceso de etilenglicol en medio básico (Esquema **64**) y los datos espectroscópicos obtenidos para este compuesto coincidieron correctamente con los observados para el producto **164**.

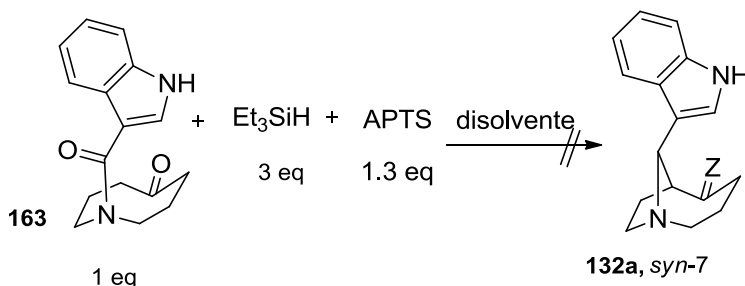


**Esquema 64. Síntesis del indol-3-carboxilato de 2-hidroxietilo **164** mediante una reacción de transesterificación.**

El que se hayan obtenido los compuestos **163** y **164** (cetona y éster) en esta reacción, se atribuyó a la existencia de agua en el medio, por lo que se consideró la opción de agregar un agente desecante a la misma. Se realizó entonces un experimento similar al descrito en el esquema **63** con las variantes de usar malla molecular de 4Å y se cambió el Cl<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H por APTS secado previamente. Sin embargo, se observó el mismo comportamiento que en el

experimento anterior. También se hicieron algunas otras modificaciones usando  $\text{Et}_3\text{SiH}$  recién destilado y ATFA pero el resultado siguió siendo el mismo.

Dado que uno de los productos que se caracterizó de las reacciones anteriores era el sustrato hidrolizado en el cetal **163** y considerando que la cetona también puede llevar a cabo la reacción de ciclación deseada, se decidió llevar a cabo experimentos con este sustrato (Esquema 65).



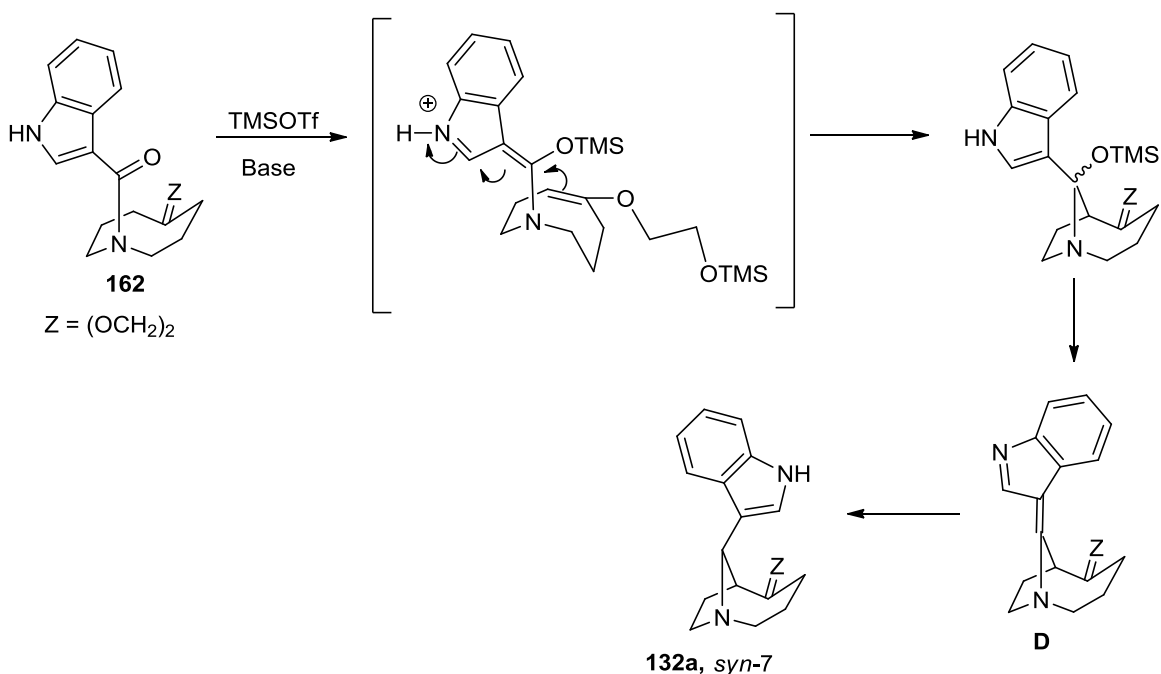
**Esquema 65. Intento de síntesis del isómero *syn*-132b a partir de la cetona 163.**

El primer experimento que se llevó a cabo fue empleando como disolvente benceno, pero se observó el problema de la baja solubilidad del sustrato pues aunque inicialmente parece que se disuelve, conforme pasa el tiempo se forma un aceite rojo muy denso en el medio de reacción que hace difícil tomar muestras para el análisis por ccf y el seguimiento de la reacción. De cualquier forma, después de 15 horas de reflujo se detuvo la reacción recuperándose aproximadamente un 90% de materia prima. En un segundo experimento, se usó cloruro de metileno como disolvente ya que **163** es mucho más soluble en este medio, pero después de 20 horas a la temperatura de reflujo de este disolvente no se observa cambio alguno, recuperándose casi en su totalidad la materia prima. Estos resultados hicieron pensar que tal vez el enol requiere de más energía para poder llevar a cabo la ciclación, por lo que se realizaron algunos otros experimentos en 1,2-dicloroetano bajo las mismas condiciones empleadas en el esquema 65 y algunos otros cambiando el

APTS por ácido trifluoacético, pero tampoco se tuvo éxito obteniéndose un resultado similar a los experimentos con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pues se recupera casi en su totalidad la materia prima.

#### 4.10.2 Empleando el método de Jung y Gassman

Considerando lo anterior y teniendo en cuenta los trabajos informados por Jung<sup>91</sup> y Gassman<sup>92</sup> se propuso otra ruta de síntesis para el isómero *syn*-**132a**. Esquema 66.



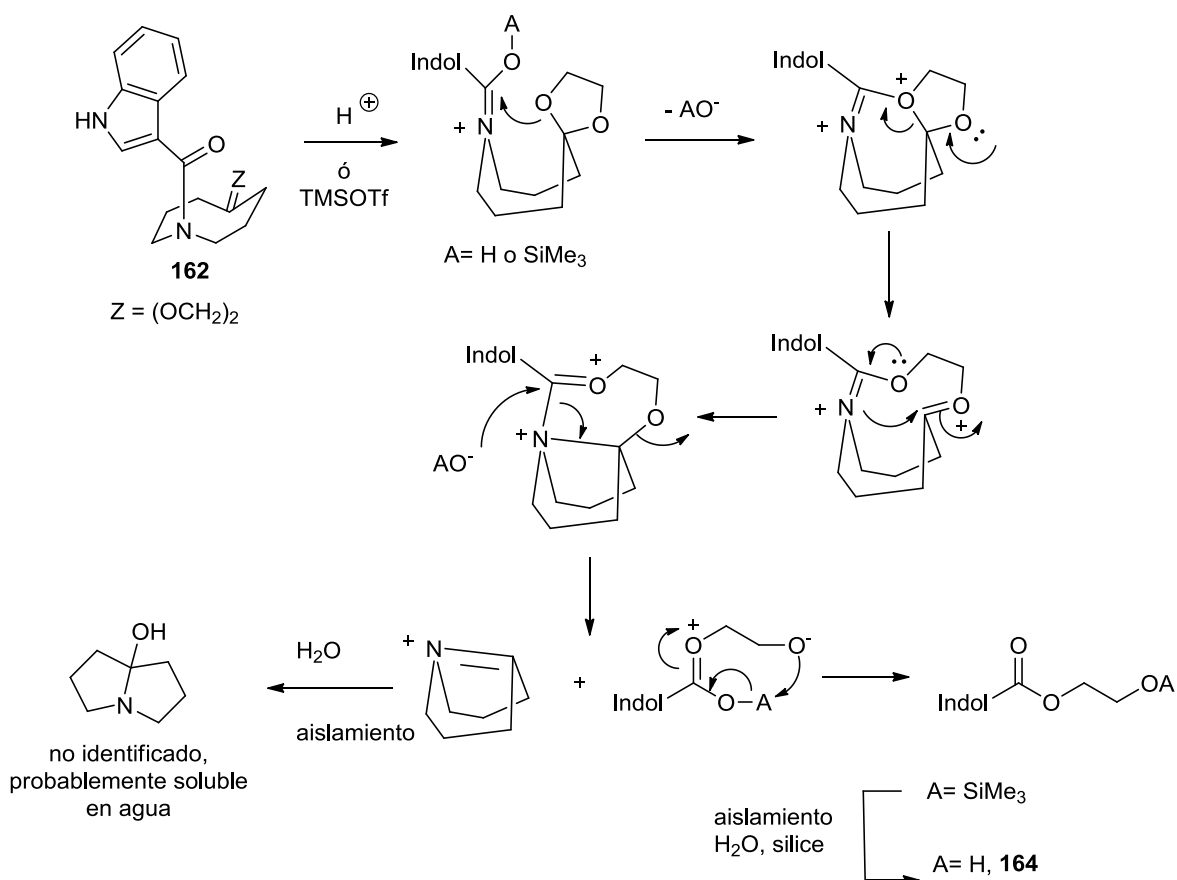
**Esquema 66.** Propuesta sintética para acceder al isómero *syn*-**132a** basada en los trabajos de Jung y Gassman.

Inicialmente se utilizaron 2.3 equivalentes de TMSOTf y 2.2 equivalentes de DIPEA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$  por 6 horas y el crudo de reacción se redujo con  $\text{NaBH}_4$ , para evitar el aislamiento del azafulveno hipotético intermediario **D**, potencialmente inestable. Sin

<sup>91</sup> Jung, M.E.; Vaccaro, W.D.; Buszek, K.R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893-1896.

<sup>92</sup>a) Gassman, P.G.; Burns, S. J.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5576-5578; b) Gassman, P.G.; Burns, S. J.; Pfister, K.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449-1457.

embargo, bajo estas condiciones de reacción, se recuperó casi en su totalidad la materia prima, por lo que se aumentó la temperatura al punto de ebullición del 1,2-dicloroetano. En estas nuevas condiciones, sí se observó transformación de la materia prima, obteniéndose limpiamente y en un rendimiento aproximado de 80% el indol-3-carboxilato de 2-hidroxiethyl **164** ya mencionado. Este resultado desechó la hipótesis de la hidrólisis del cetal y su posterior transesterificación y en su lugar se cree que la formación del producto observado es consecuencia de algún proceso intramolecular que es frecuente de observar en cicloalcanos de tamaño medio (8-10 miembros) y que puede ocurrir aún en ausencia de humedad. La propuesta para explicar la formación del producto **164** se muestra a continuación (Esquema 67).

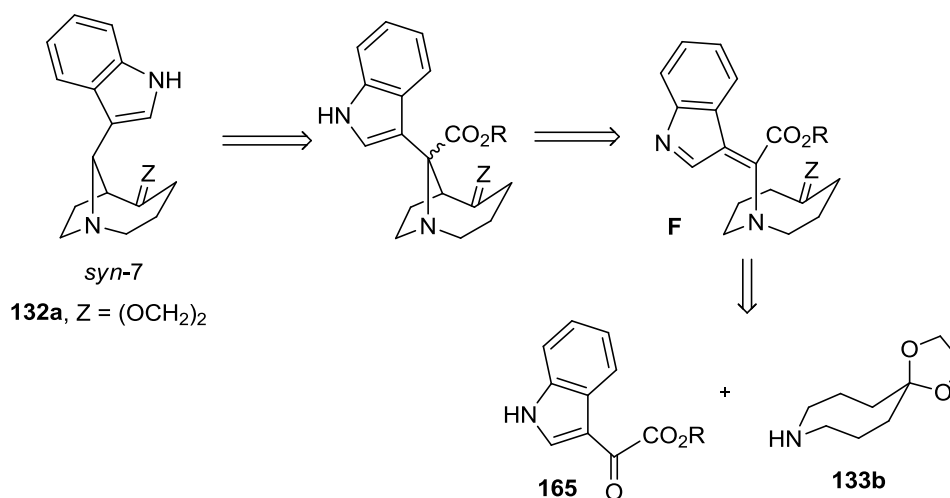


Esquema 67. Mecanismo integrado para el tratamiento de la azaciclooctilamida **162** con APTS TMSOTf y calor.

De acuerdo con el esquema anterior, el ataque del oxígeno del cetal parece ser un serio problema para la reacción, pues por los resultados obtenidos todo parece indicar que este proceso se lleva a cabo mucho más rápido que las demás reacciones planteadas, impidiendo el progreso de la reacción hacia el producto deseado. Dado este resultado, se decidió abandonar esta propuesta sintética.

#### 4.10.3 Vía la funcionalización directa de la posición bencílica 3 del indol por la ciclación del azafulveno F

Debido a que el azafulveno formado entre el 3-formilindol y la amina cíclica **133b** se prepara con facilidad, se pensó en la posibilidad de obtener un azafulveno análogo a este (e.g. **F**), pero que en su estructura tuviera un grupo funcional que se pudiera manipular para convertirlo en el isómero correcto de **132a** (Esquema 68).



Esquema 68. Propuesta de síntesis para el azafulveno F.

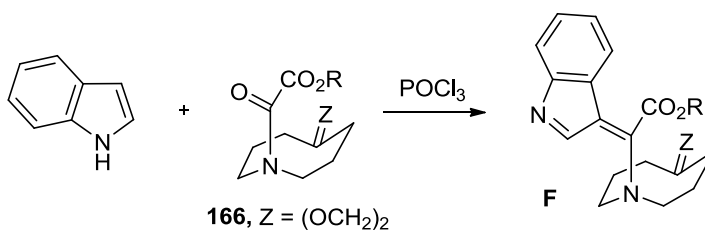
La síntesis del 3-indolilglioxilato de etilo **165**, se llevó a cabo según lo informado en la literatura<sup>93</sup> a partir de indol y el clorglioxilato de etilo, ambos comercialmente disponibles, obteniéndose como un sólido blanco cristalino con p.f. 186-187 °C (lit. p.f. 185-

<sup>93</sup> Berh, D.; Brandänge, S. Lindström, B. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 2411-2414.

186.5 °C) y se realizaron algunos experimentos con él a fin de obtener el azafulveno **F**. En un primer ensayo, la reacción se llevó a cabo bajo las condiciones estándar utilizadas anteriormente para la formación de este tipo de intermediarios (Esquema 51). Debido a que por éste método, a la solución de los azafulvenos sintetizados solo se les elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se analiza mediante RMN-<sup>1</sup>H. Se realizó el mismo procedimiento para **165** y la amina **133b**, pero no se observa reacción alguna según indica el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción y las únicas señales observadas corresponden a los reactantes. Se hicieron otros experimentos con diferentes cantidades de APTS hasta un máximo de 1.2 equivalentes, pero el resultado fue el mismo: no se observa formación del azafulveno **F**, solo descomposición de la amina **133b**. Es probable que la nula reactividad del compuesto dicarbonílico **165** con la amina **133b** se deba a factores estéricos, por lo que se replanteó la secuencia de reacciones.

#### 4.10.3.1 Síntesis del azafulveno **F** empleando el método de Anthony

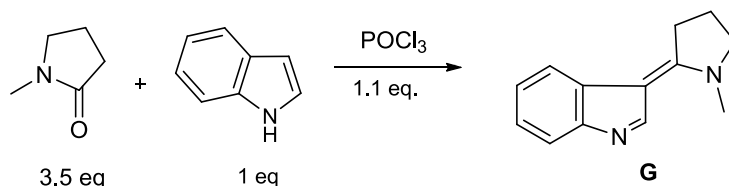
Teniendo en cuenta un trabajo informado por Anthony y colaboradores,<sup>94</sup> se hizo una nueva propuesta de síntesis para obtener el azafulveno **F** (Esquema 69).



Esquema 69. Propuesta de síntesis para el azafulveno **F**.

<sup>94</sup> a) Anthony, W. C. *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 2049-2053; b) Youngdale, G. A.; Anger, D. G.; Anthony, W. C.; Da Vanzo, J. P.; Greig, M. E.; Heinzelman, R. V.; Keasling, H. H.; Szmuszkovicz, J. *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 415-427.

Esta propuesta se basa en la transformación indicada en el esquema 70, la cual procede en buen rendimiento como se pudo constatar, al poder reproducirla en el laboratorio.



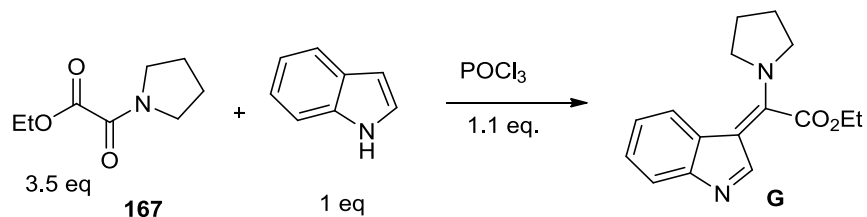
**Esquema 70. Síntesis de azafulvenos a partir de amidas.**

El compuesto aislado, no recrystalizado, se obtuvo en 80% de rendimiento como un sólido amorfo de color café claro con p.f. 219-222 °C que es cercano al reportado en la literatura (lit.<sup>105b</sup> p.f. 229-231 °C recrystalizado de etanol-agua). El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **G** resultó ser particularmente informativo ya que muestra una señal simple en 8.30 debido al CH del sistema azadiénico. Como comparación, en los azafulvenos **148a** y **148b** (Esquema 51, página 65) esa señal se encuentra en 8.10 y 8.24 respectivamente. Mostró también en 7.72 y en 7.52 dos señales dobles dobladas ( $J = 8.4, 2.2$ ) para 1H cada una y una señal múltiple entre 7.19-7.15 para 2H asignadas para los 4H del sistema bencénico, en 3.71 un triplete ( $J = 7.4$ ) para 2H para el metileno vecino al nitrógeno del anillo de pirrolidina, en 3.36 otra señal triple ( $J = 7.4$ ) para 2H del metileno de la pirrolidina  $\alpha$  a la doble ligadura del azadieno, en 3.32 una señal simple para 3H del *N*-metilo y finalmente en 2.15 una señal quintuple ( $J = 7.4$ ) para 2H del CH<sub>2</sub>-4 del anillo de pirrolidina.

En un primer intento, se utilizó la etiloxalamida de la pirrolidina **167** como compuesto modelo, ya que este heterociclo es particularmente útil para estabilizar azafulvenos como por ejemplo **G** (Esquema 71). El compuesto **167** se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo en 85% de rendimiento a partir del clorogloxilato de etilo y la pirrolidina. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró en 4.33 un cuarteto ( $J = 7.2$ ) para 2H debido al metileno del éster, en 3.63 y 3.54 dos señales triples ( $J = 6.6$ ) para 2H cada uno de los dos metilenos



vecinos al nitrógeno, entre 2.00-1.89 una señal múltiple para 4H de los metilenos 3 y 4 del anillo de pirrolidina y en 1.38 una señal triple ( $J = 7.2$ ) con 3H para el metilo del éster.

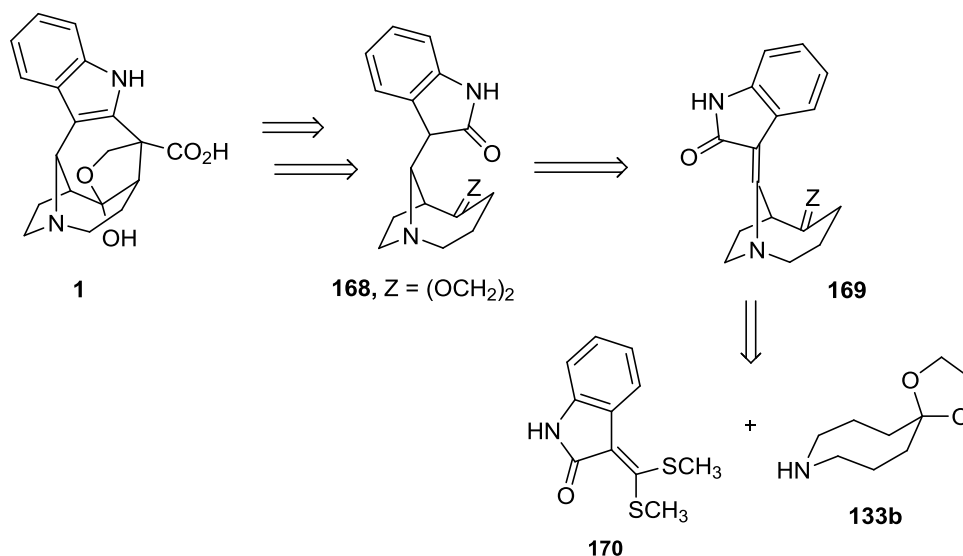


**Esquema 71. Síntesis de azafulvenos a partir de la etiloxalamida de la pirrolidina 167.**

La reacción se llevó a cabo como se encuentra descrito en la literatura para la *N*-metilpirrolidona (Esquema 70) pero por RMN-<sup>1</sup>H se observó una mezcla compleja de señales en las cuales predominan las correspondientes al indol de partida, además de que no se observó la señal característica del hidrógeno 2 del indol en el azafulveno esperado. Después de purificar la mezcla de reacción, se recuperaron un 80% del indol y aproximadamente dos equivalentes de la amida 167, lo que significa que al menos 1.5 equivalentes de la amida de partida se descompusieron. Dado que la primera etapa para esta transformación implica la reacción del carbonilo de la amida con el POCl<sub>3</sub>, se consideró que el resultado negativo observado puede deberse a que no se está llevando a cabo el proceso esperado y en su lugar está reaccionando el carbonilo del éster presente en 167. Sin embargo, no se pudo obtener algún producto que justifique esta suposición. Con este resultado y dado el exceso necesario de la amida inicial que se usa en este procedimiento, ya no se aplicó esta metodología a la etiloxalamida 166.

#### 4.11 Nueva propuesta de síntesis para el ácido actinofílico (1)

Dados los resultados anteriores, se decidió modificar el plan original del proyecto y proponer una nueva ruta sintética que permitiera obtener un intermediario como **168** con la estereoquímica necesaria para continuar la síntesis hacia el ácido actinofílico (Esquema 72).

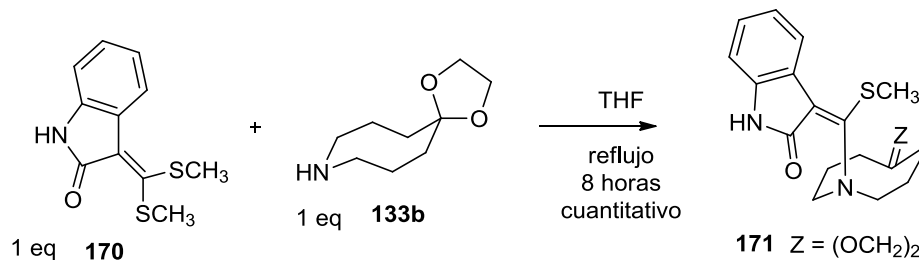


Esquema 72. Nuevo análisis retrosintético para el ácido actinofílico (1).

Así, la parte experimental inició con la preparación del ditiocetal **170** a partir de oxindol, sulfuro de carbono y yoduro de metilo y se realizó siguiendo la metodología descrita en la literatura,<sup>95</sup> obteniéndose **170** como un sólido naranja con p.f. 155 °C, (lit. p.f. 153-154 °C). A continuación se llevó a cabo la reacción de sustitución en las condiciones de Junjappa,<sup>96</sup> (Esquema 73).

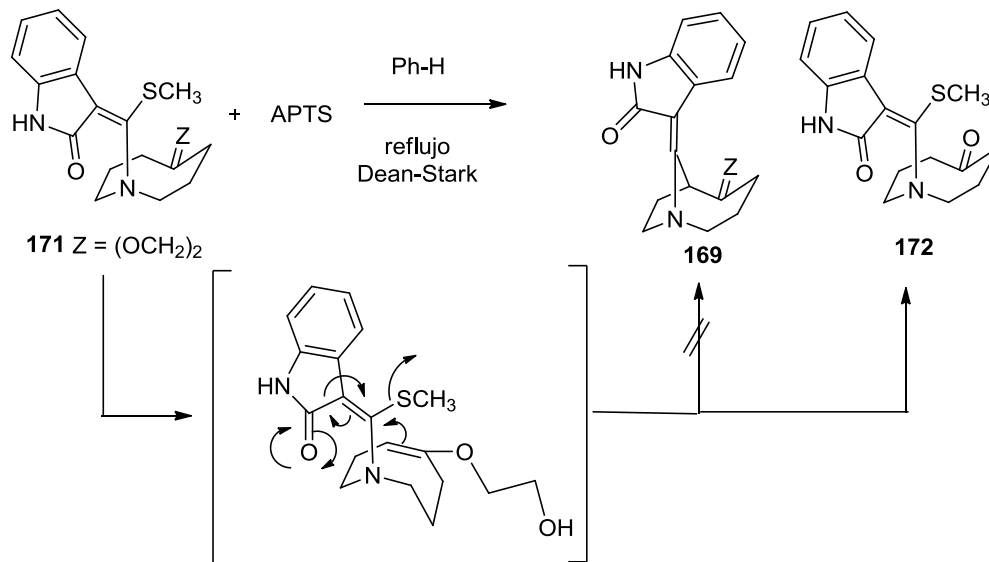
<sup>95</sup> Kobayashi, G.; Furukawa, S.; Matsuda, Y. *Chem. Abstr.* **1967**, 67, 3031e.

<sup>96</sup> Syam, U.K., Lla, H., Junjappa, H. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4193–4196.



**Esquema 73. Reacción de monosustitución entre el ditiocetal 170 y la amina 133b.**

De esta reacción, se observó mediante ccf la formación de un solo producto más polar que la materia prima el cual después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo como un sólido cristalino de color naranja con p.f. 197-199 °C y rendimiento cuantitativo, que se caracterizó por las señales que mostró su espectro de RMN-<sup>1</sup>H. En 8.47 una señal ancha con 1H para el NH del oxindol, tres señales múltiples entre 7.48-7.45, 6.98-6.95 y 6.92-6.87 con 1H, 2H y 1H respectivamente asignadas a los 4H del anillo bencénico del oxindol. La incorporación de la azocanona se concluyó por las señales a campo alto del espectro, aunque su multiplicidad resultó ser distinta a lo teóricamente esperado. En 3.83 la señal simple para 8H se asignó para el dioxolano y los dos metilenos vecinos al nitrógeno, en 2.34 la señal simple para 3H corresponde al metilo del tioéter y en 2.31 la señal simple para 8H se asignó a los metilenos 3, 4, 6 y 7 de la azocanona. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C resultó ser particularmente informativo, pues mostró las señales en 170.6 (C=O), 165.6 (C), 135.7 (C), 126.0 (C), 122.2 (CH), 120.6 (CH), 118.8 (CH), 111.3 (C), 109.0 (CH), 95.4 (C), 64.5 (4 CH<sub>2</sub>), 55.45 (2 CH<sub>2</sub>), 29.9 (2 CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>). Estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 361.1590 determinado por FAB<sup>+</sup> confirmaron la estructura del producto de monosustitución **171**. El hecho de obtener este producto en buen rendimiento, fue bastante alentador para continuar con las reacciones propuestas en el Esquema **72**. Por lo que, **171** se sometió a las condiciones ya establecidas para llevar a cabo la reacción de Mannich intramolecular y poder acceder al azabicyclo **169** (Esquema **74**).



Esquema 74. Intento de reacción intramolecular de Mannich sobre 36.

Dado que mecanísticamente solo se requieren cantidades catalíticas de ácido para llevar a cabo esta transformación, en un primer ensayo la reacción se llevó a cabo con 0.5 equivalentes de APTS, pero después de 15 horas mediante ccf se observó una gran cantidad de materia prima y la formación de un producto más polar en una mínima proporción. Puesto que los antecedentes de la ciclación del azafulveno **148b** a **132a**, en donde los mejores resultados se obtuvieron cuando se usan 1.2 equivalentes de APTS, se adicionó el ácido necesario para completar los 1.2 equivalentes y después de otras 15 horas, la reacción fue monitoreada mediante ccf. A pesar de que todavía se tenía una cantidad considerable de materia prima, se decidió detener la reacción y tratar de identificar el nuevo producto formado, el cual se caracterizó como el producto de hidrólisis del cetol **172** sin que hubiera ocurrido la reacción de Mannich intramolecular buscada. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró señales para el anillo del oxindol similares a la materia prima, además, en 3.89 una señal simple ancha para 4H asignada a los dos metilenos vecinos al nitrógeno, en 2.47 otra señal simple ancha para 4H asignada a los dos metilenos alfa al carbonilo, en 2.30 una señal simple para 3H asignada al metilo del tioéter y en 2.18 otra señal simple para 4H

debido a los metilenos 3 y 7 de la azocanona. Este resultado inesperado se atribuyó en primer lugar al agua del APTS, por lo que en otra reacción se usó APTS previamente secado con una trampa de Dean-Stark en benceno a reflujo. Sin embargo, bajo estas condiciones y después de 24 horas, se observa por ccf que la materia prima no había reaccionado y solo se observaron pequeñas cantidades del producto de hidrólisis **172**. Este resultado fue desconcertante pues no se entendía el porqué de la falta de reactividad de **171** y para eliminar la posibilidad que se hubiera realizado una asignación estructural equivocada, decidimos asegurar la estructura por cristalografía de rayos X. Afortunadamente, se pudieron obtener cristales de buena calidad para **171** y el resultado de este análisis comprueba que la asignación fue correcta (Figura 7a).

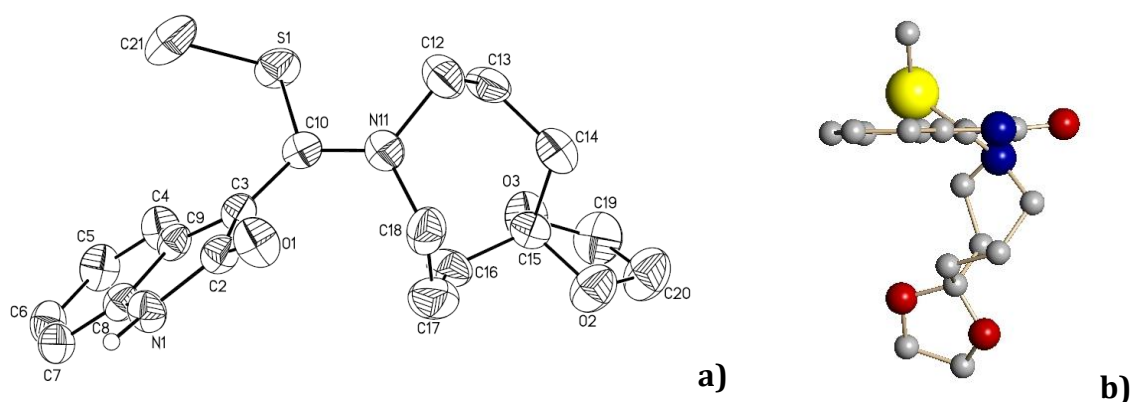
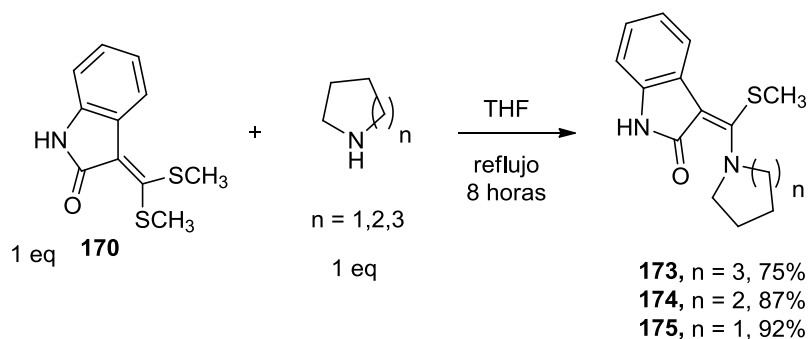


Figura 7. a) Estructura de **171** obtenida por difracción de rayos X; b) Perspectiva que muestra el ángulo de torsión de los sustituyentes de la doble ligadura.

Dado que, la estructura cristalina de **171** muestra que existe un ángulo de torsión de  $38^\circ$  entre los planos de los sustituyentes de la ligadura doble, originando una olefina “geoméricamente torsionada”. La hipótesis para justificar la nula reactividad de **171** hacia la reacción de Mannich intramolecular fue, que la aparentemente la torsión en la ligadura doble ocasiona que no pueda deslocalizarse con el carbonilo siendo la reactividad de la olefina frente a nucleófilos deficiente. Teniendo este resultado, se creyó conveniente

sintetizar una serie de productos de monosustitución entre el ditiocetal **170** y aminas cíclicas de 5 - 7 miembros (Esquema 75) con la finalidad de obtener datos que permitieran comprobar la hipótesis planteada anteriormente respecto a la reactividad de las olefinas “geométricamente torsionadas”.



Esquema 75. Productos de monosustitución del ditiocetal **170** con aminas cíclicas de diferentes tamaños.

Los productos de monosustitución fueron obtenidos de manera satisfactoria y en todos los casos se obtuvieron productos cristalinos. Para el caso del producto de monosustitución **173** con el azepano, el producto se obtuvo como un sólido cristalino de color naranja con p.f. 227-229 °C. Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró las señales correspondientes al oxindol similares a las del producto **171**, lo que fue una característica que se observó también en los otros productos de monosustitución **174** y **175**. La incorporación del azepano, se estableció por las señales en 3.90 como una señal simple ancha para 4H de los dos metilenos vecinos al nitrógeno, en 2.40 un singulete fino para 3H del metilo del tioéter y en 1.84 y 1.61 otros dos singuletes anchos para 4H cada uno, de los metilenos 3,6 y 4,5, respectivamente del azepano. Se probó la reactividad de **173** frente a nucleófilos, por lo que se hizo reaccionar con otro equivalente de azepano intentando obtener el producto disustituido, pero después de 24 horas a temperatura de reflujo del THF, mediante ccf no se observó la formación de ningún otro producto. Después del aislamiento y purificación del

producto de reacción, se recuperó casi en su totalidad la materia prima. Considerando que el factor estérico de la nueva molécula de azepano pudiera estar ocasionando este resultado, **173** también se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones con un exceso de pirrolidina (40 eq.) pero después de 40 horas, el resultado fue similar al observado con el azepano. Estos experimentos demostraron que la falta de reactividad de **173** frente a nucleófilos fue similar a la del sustrato **171** y puesto que el ángulo de torsión entre los planos de los sustituyentes de la ligadura doble es de  $40^\circ$  (Figura **8b**), el resultado parecía confirmar la hipótesis de que la ligadura doble olefínica torcida no permite la adición de nucleófilos debido a su falta de conjugación con el grupo carbonilo.

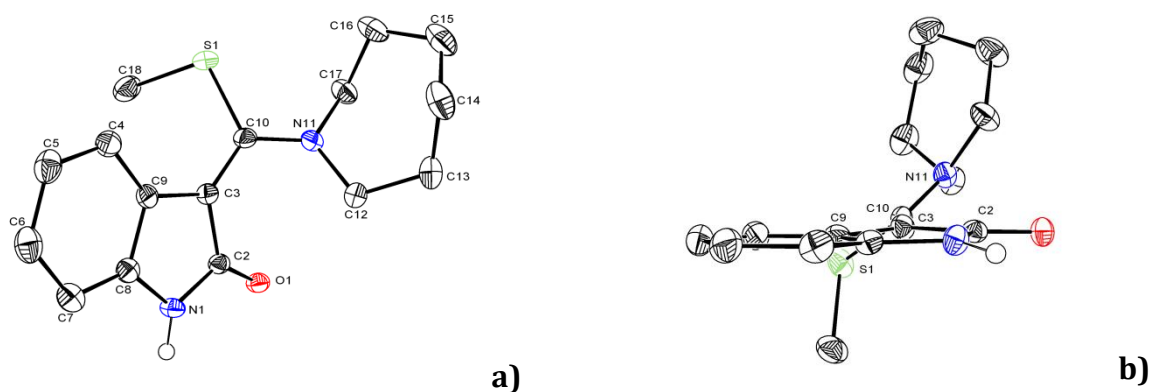


Figura 8. a) Estructura de **173** obtenida por difracción de rayos X; b) Perspectiva que muestra el ángulo de torsión de los sustituyentes de la doble ligadura.

Por otra parte, el producto de monosustitución con piperidina **174** se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo con p.f.  $164-166^\circ\text{C}$ . Su espectro de RMN- $^1\text{H}$  mostró las señales correspondientes al oxindol con desplazamientos químicos similares a los observados para los otros productos de monosustitución y además mostró en 3.82 un singlete ancho para 4H de los metilenos 2 y 6 del anillo de piperidina, en 2.42 una señal simple para 3H del tioéter y entre 1.76-1.70 una señal múltiple ancha para 6H para los metilenos 3, 4 y 5 de la piperidina. Para probar la reactividad de este compuesto frente a

nucleófilos, **174** se trató con un exceso de piperidina (20 eq.) y se calentó a la temperatura de reflujo del THF, monitoreando el progreso de la reacción mediante ccf. Después de 40 horas, se aisló la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna aislándose un producto mayoritario más polar que la materia prima, como un sólido cristalino de color amarillo con p.f. 290-295 °C (descomposición) en un rendimiento del 65%. Este compuesto se caracterizó como el producto disustituido **176** (Figura 9). Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostró en 8.63 una señal ancha para 1H del NH del oxindol, entre 6.78-6.73 y 6.63-6.60 dos señales múltiples para 4H para el anillo aromático, entre 3.57-3.50 y 3.24-3.06 otras dos señales múltiples para 8H para los cuatro metilenos vecinos al nitrógeno y entre 1.70-1.23 una señal múltiple para 12H correspondientes a los metilenos 3, 4 y 5 de cada anillo de piperidina. El espectro de RMN-<sup>13</sup>C mostró diecinueve señales, que corresponden con los átomos de carbono esperados para la molécula disustituida. Estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 311.2005 determinado por FAB<sup>+</sup>, confirmaron la estructura del producto **176**.

Finalmente, cuando el producto monosustituido con pirrolidina **175** se trató con un exceso de pirrolidina, también reaccionó para dar el producto disustituido **177** (Figura 9), el cual fue caracterizado por las señales que mostró su espectro de RMN-<sup>1</sup>H y que resultaron muy similares a las observadas para el producto **176**.

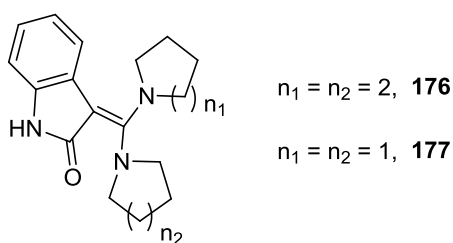


Figura 9. Productos disustituidos con piperidina y pirrolidina.



Estos dos últimos resultados de acuerdo a la hipótesis, sugerían que las olefinas correspondientes no eran “geoméricamente torsionadas” sino normales (planas). Sin embargo, los datos de difracción de rayos X mostraron, que también las olefinas **174** y **175** están “torsionadas” (ángulos de torsión de 30° y 37°, respectivamente), por lo que se propone la siguiente explicación para estas observaciones. Puesto que, todos los productos de monosustitución son olefinas “geoméricamente torsionadas”, probablemente el efecto estérico entre los sustituyentes de la ligadura doble sea el aspecto importante a considerar para su posterior reactividad. Algunos datos selectos, de distancias entre átomos, longitudes del enlace doble y ángulos de enlace de los sustituyentes de la ligadura doble “geoméricamente torsionada” se muestran en la Tabla 1.

	distancia <b>a</b>	distancia <b>b</b>	ángulo <b>c</b>	ángulo <b>d</b>	longitud <b>e</b>
<b>171</b> <b>n = 4</b>	2.52	2.183	106.37	115.03	1.396
<b>173</b> <b>n = 3</b>	2.439	2.289	106.63	116.31	1.398
<b>174</b> <b>n = 2</b>	2.289	2.578	106.72	114.37	1.395
<b>175</b> <b>n = 1</b>	2.42	2.31	106.25	114.43	1.404

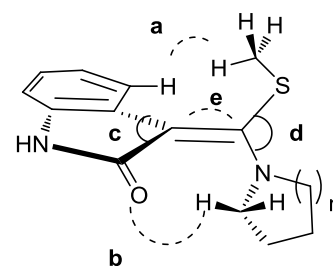


Tabla 1. Datos referentes a: distancias entre átomos (**a**, **b**), ángulos entre los sustituyentes de la ligadura doble “geoméricamente torsionada” (**c**, **d**) y longitud de la ligadura doble (**e**) de 171-175.<sup>97</sup>

Como se puede observar en la Tabla 1, los datos correspondientes al ángulo **c** y la longitud de enlace **e** son muy similares para todos los productos. Pero por otra parte, los parámetros: distancia **a**, distancia **b** y ángulo **d** muestran variaciones siguiendo una tendencia de acuerdo al tamaño de la amina usada. Por ejemplo, el valor del ángulo **d** es

<sup>97</sup> Los valores de las distancias están en ångströms (Å) y los ángulos en grados (°) y fueron obtenidos a partir de los archivos terminación “.cif”, utilizando el programa Mercury 3.1.

casi igual en los compuestos con las aminas más pequeñas (**174** y **175**), pero se incrementa con las aminas de 7 y 8 miembros (**171** y **173**), ocasionado probablemente por el efecto estérico entre el tioéter y la amina. Por otra parte, entre mayor es el valor del ángulo **d**, la distancia entre el átomo de oxígeno del carbonilo y los hidrógenos  $\alpha$  al nitrógeno de la amina disminuye (distancia **b**). Estos datos pueden ser de gran utilidad para proponer una explicación respecto a la reactividad observada de los productos de monosustitución frente a nucleófilos. Así, retomando la hipótesis de que la nula reactividad de las olefinas **171** y **173** es ocasionada por el torcimiento del enlace doble y la falta de conjugación con el carbonilo, la explicación parece resultar lógica si se considera que el efecto estérico de los sustituyentes (tioéter y amina) están ocasionando el torcimiento del enlace doble. Además, este torcimiento estaría estabilizado por la interacción entre el átomo de oxígeno del carbonilo y el átomo de hidrógeno  $\alpha$  de la amina ya que como se puede observar se encuentran relativamente cerca (2.183-2.289 Å) favoreciendo así esta conformación e impidiendo su reacción como una ligadura doble conjugada. Por otra parte, en las olefinas **174** y **175** que también resultaron estar torcidas, el efecto estérico debe ser menor considerando el menor tamaño de las aminas y además como se puede observar en la Tabla **1**, la distancia entre el átomo de oxígeno del carbonilo y los hidrógenos de la amina son mayores (2.578-2.31Å). Esto debe disminuir su interacción, lo que llevaría a desfavorecer esta conformación y permitir con ayuda de la temperatura, llevar a cabo la reacción de disustitución. Sin embargo, se cree que falta realizar algunos estudios computacionales que ayuden a comprender este fenómeno.

#### 4.12 Experimento final de la reacción de Mannich para la obtención del azabiciclo 132a

Para finalizar este informe, es importante mencionar que en unos experimentos finales se preparó el biciclo *anti*-**132a** por el procedimiento del azafulveno pero en escala de 1.5 g del azafulveno **148b**. Con anterioridad todos los experimentos se habían hecho con cantidades de 0.15 – 0.2 g. de azafulveno. Al disponer de mayor cantidad de material orgánico, se logró hacer un mejor análisis de los productos de reacción, pudiendo aislar el biciclo *anti*-**132a** en 37% de rendimiento, pero además se aislaron otros dos productos uno de polaridad menor y otro de polaridad mayor que el *anti*-**132a**. En los experimentos a menor escala ya se habían observado estos subproductos por ccf, pero nunca se habían caracterizado debido a la poca cantidad con la que se obtenían. Ahora ya fue posible y el producto más polar se obtuvo con un 4.5% de rendimiento y de acuerdo a los datos espectroscópicos de RMN-<sup>1</sup>H y de RMN-<sup>13</sup>C se identificó como el biciclo *anti*-**132b** que corresponde a la cetona proveniente de la hidrólisis del cetal de *anti*-**132a**. Por otra parte, el producto menos polar se obtuvo como un sólido de color ligeramente café con p.f. 156-159 °C con un rendimiento del 4%. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H para este compuesto mostró en 8.49 una señal ancha para 1H asignada para el N-H del indol, en 7.99 una señal doble de dobles doblada (ddd) ( $J = 7.8, 1.5, 0.6$ ) para 1H, en 7.38 otra señal ddd ( $J = 7.8, 1.8, 0.6$ ) para 1H, una señal múltiple entre 7.25-7.12 que integra para 2H y en 6.99 una señal doble de dobles ( $J = 2.4, 1.5$ ) para 1H, las cuales fueron asignadas para el núcleo del indol. Además se observó en 4.34 una señal doble de dobles ( $J = 5.7, 1.8$ ) para 1H asignada para el H-9 del sistema azabicíclico, siendo especialmente notorio que la señal ahora muestra acoplamiento con el H-6 del sistema azabicíclico. Esto se pudo confirmar por la señal

observada en 3.50 como una señal doble de dobles dobleteada ( $J = 9.6, 5.7, 2.4$ ) para 1H asignada para el H-6 del azabicyclo. Las dos señales múltiples entre 3.40-3.25 y 3.06-3.01 para 2H cada una, se asignaron a los metilenos 2 y 8, respectivamente del azabicyclo y cinco señales múltiples entre 2.52-2.44, 2.38-2.24, 2.10-2.02, 1.96-1.81 y 1.33-1.23 para 1, 2, 1, 1 y 1H respectivamente para el metileno  $\alpha$  al carbonilo y los metilenos 3 y 7 del azabicyclo. El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  mostró señales en 215.6 (C=O), 136.4 (C), 127.0 (C), 122.6 (CH), 122.5 (CH), 121.3 (CH), 119.89(CH), 112.1 (C), 111.0 (CH), 63.0 (CH), 57.7 (CH), 52.2 (CH $_2$ ), 50.6 (CH $_2$ ), 42.5 (CH $_2$ ), 30.2 (CH $_2$ ), 23.0 (CH $_2$ ), que corresponden a los dieciséis átomos de carbono para la cetona bicíclica **132b** y que de acuerdo a lo observado en el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , debe corresponder al isómero *syn*-**132b** ampliamente buscado necesario para poder continuar con la síntesis del ácido actinofílico. El espectro de IR mostró en 1684 la señal correspondiente al C=O. Estos datos espectroscópicos y el peso molecular de 254.1416 obtenido por FAB $^+$ , confirmaron la estructura asignada lo cual se estableció inequívocamente por análisis cristalográfico de rayos X (Figura 10).

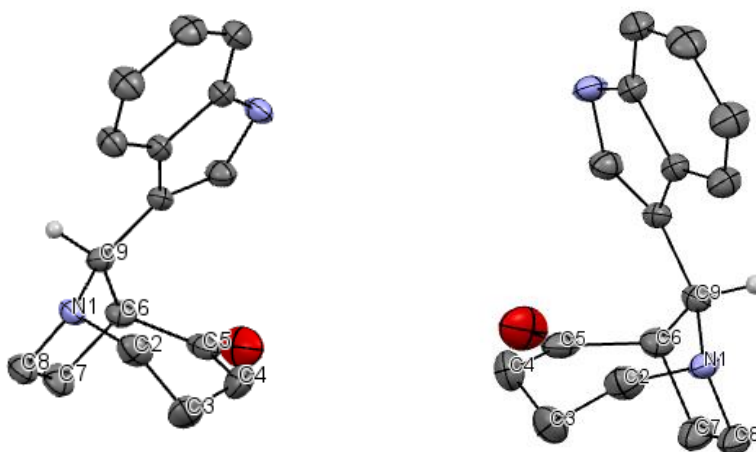
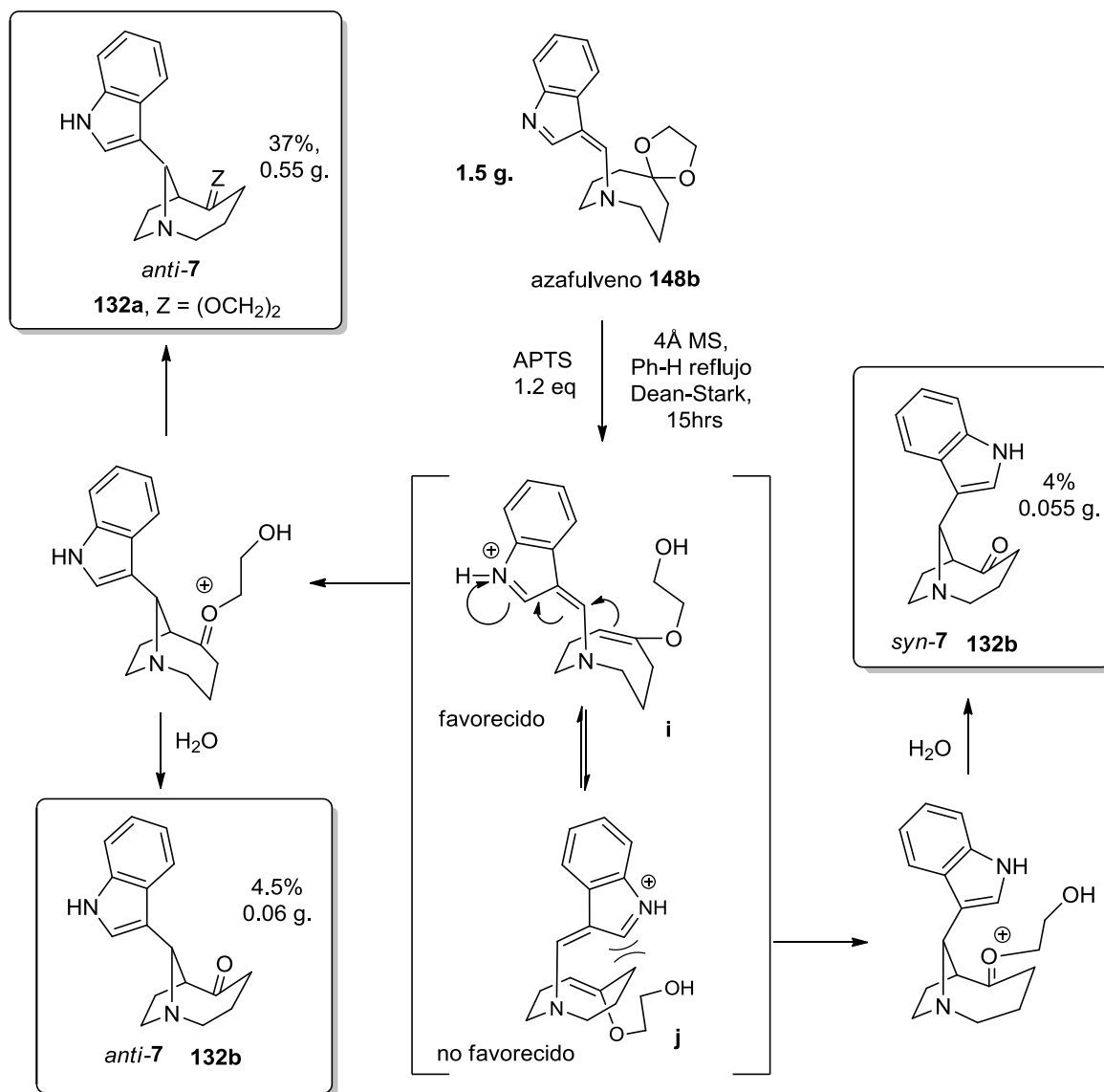


Figura 10. Difracción de Rayos X de los diastereoisómeros del 9-(3-indolil)-1-azabicyclo[4.2.1]nonano (*syn*-132b).

Desafortunadamente, la reacción procede con baja diastereoselectividad ofreciendo los isómeros *anti* : *syn* en relación 10:1. Este resultado debe ser consecuencia de efectos termodinámicos en el estado de transición **i**, por repulsiones estéricas entre el indol y el anillo de 7 miembros (Esquema 76). Sin embargo, se podría reestudiar esta transformación tratando de encontrar condiciones adecuadas para incrementar la proporción del isómero *syn*-**132b**.



Esquema 76. Mecanismo propuesto para justificar la formación de los productos *anti*-**132a**, *anti*-**132b** y *syn*-**132b**.

# CAPÍTULO 5

## CONCLUSIONES

---

## 5.1 Conclusiones

- Se logró la síntesis del 1,4-dioxa-9-azaespiro[4.7]dodecano **133b** con un rendimiento del 27% para tres etapas de reacción.
- Se preparó el sistema 9-(3-indolil)-1-azabicyclo[4.2.1]nonano **132a** mediante una reacción de Mannich intramolecular con un buen rendimiento (60%). Desafortunadamente, la estereoquímica del sustituyente 3-indolilo es opuesta a la requerida para la síntesis.
- Se observó una notable estabilidad del compuesto bicíclico *anti*-**132a** hacia una variedad de agentes oxidantes, lo que impidió la posibilidad de transformarlo al isómero *syn*-**132a**.
- Se preparó una serie de olefinas “geométricamente torsionadas” y basados en los datos cristalográficos obtenidos por difracción de rayos X, se propuso una explicación para su falta de reactividad frente a nucleófilos.
- Finalmente, se observó que la reacción del azafulveno **148b** en condiciones estándar de ciclación de Mannich, ofrece los productos: *anti*-**132a**, *anti*-**132b** y *syn*-**132b** aunque la diastereoselectividad de esta transformación fue desfavorable para nuestro propósito.

## CAPÍTULO 6

### PARTE EXPERIMENTAL

---



## **6.1 Aspectos generales**

A menos que se indique lo contrario, las reacciones se hicieron bajo atmósfera de nitrógeno o argón en matraces sellados con septas de goma y con agitación magnética, usando disolventes secos y recién destilados. Los disolventes empleados se purificaron y secaron mediante las técnicas habituales bajo atmósfera inerte.

Los materiales adquiridos comercialmente se utilizaron directamente sin ningún tratamiento previo para su uso.

El avance de las reacciones fue rastreado por cromatografía en capa fina (ccf) usando cromatoplasmas de gel de sílice 60 de 0.2 mm de espesor (ALUGRAM® SIL G/ UV<sub>254</sub>) y detectando con radiación ultravioleta proveniente de una lámpara Mineral Light y/o usando vainillina como revelador.

La purificación de las diversas materias primas, así como de los productos finales, se llevó a cabo por recristalización o cromatografía en columna rápida (flash) y se empleó gel de sílice Merck 60 (malla 230-400 ASTM).

Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de Infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750 por medio de las técnicas de pastilla de KBr, en disolución en CHCl<sub>3</sub> o película en una celda de NaCl, según sea el caso. Las frecuencias están dadas en cm<sup>-1</sup>.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se determinaron en los equipos Varian Gemini de 200 MHz. y Jeol Eclipse de 300 MHz., usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están referidos al TMS (0.0 ppm) y al  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm) respectivamente, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s = señal simple o singulete, d = señal doble o doblete, t = señal triple o triplete, ta = triplete ancho, q = cuarteto, qa = cuarteto ancho, m = señal múltiple o multiplete, sa = señal ancha, dd = señal doble de doble, ddd = señal doble de doble de doble.

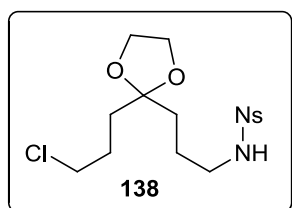
Los espectros de Masas de baja resolución se determinaron en un espectrómetro Jeol JMS-AX505HA por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y los de alta resolución en un espectrómetro Jeol JMS-SX102A por la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB<sup>+</sup>).

Los datos de difracción de Rayos X se obtuvieron en un equipo Bruker Smart APEX AXS CCD.

Las técnicas que se indican a continuación representan aquellas para las que se obtuvieron los rendimientos más altos.

## 6.2 Metodologías y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos

**Intermediarios para la síntesis de la amina cíclica protegida 137, mediante alquilaciones intramoleculares en condiciones básicas.**



*N*-(3-(2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-nitrobencensulfonamida.

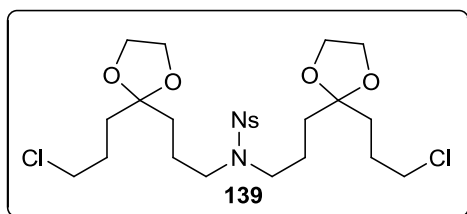
### Reacción de monoalquilación.

En un matraz bola de 250 mL, se colocaron 7.13 g (35.25 mmol) de la 2-nitrobencensulfonamida **135**, 8 g (35.25 mmol) del etilencetal de la 1,7-dicloro-4-heptanona **136**, 13.07 g (123.35 mmol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 6.51 g (17.62 mmol) de *n*Bu<sub>4</sub>NI. Se adicionaron 160 mL de una mezcla 1:1 de THF:CH<sub>3</sub>CN (no necesariamente anhidros) y la mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 65 °C. Después de 14 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, se agregó una solución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 7:3:0.5), obteniendo 7.55 g (78%) del producto monoalquilado **138** como un aceite espeso de color café. El rendimiento obtenido, se calculó en base a la materia prima recuperada **136** (2.4 g).

**RMN-<sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16-8.11 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 5.55 (t, *J* = 6.2, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.53 (t, *J* = 6.2, 2H), 3.14 (qa, *J* = 6.2, 2H), 1.85-1.56 (m, 8H).

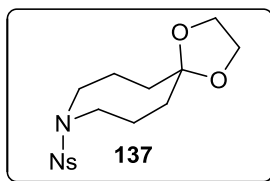
**RMN-<sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.0, 133.8, 133.5, 132.7, 131.0, 125.3, 110.6, 65.0, 45.1, 43.7,

34.1, 33.8, 27.0, 23.8. **IR** (sol/CHCl<sub>3</sub>): 3381, 3031, 2961, 2888, 1542, 1361. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+1]<sup>+</sup> 393.0887 observado 393.0881.



***N,N*-bis(3-(2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-nitrobencensulfonamida.**

Producto dialquilado acíclico **139**, obtenido en 5-10% como aceite espeso de color café, **RMN-<sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03-7.98 (m, 1H), 7.72-7.59 (m, 3H), 3.91 (s, 8H), 3.53 (t, *J* = 6.2, 4H), 3.32 (ta, *J* = 6.6, 4H), 1.84-1.56 (m, 16H). **RMN-<sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.9, 133.7, 133.3, 131.5, 130.7, 124.1, 110.6, 65.0, 46.9, 45.2, 34.3, 33.8, 27.0, 22.2. **IR** (película): 2958, 2884, 1544, 1373, 1161.



**9-((2-nitrofenil)sulfonil)-1,4-dioxo-9-azaespiro[4.7]dodecano.**

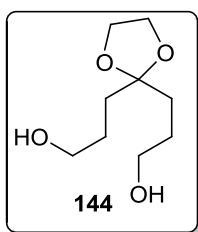
**Reacción de cierre de anillo en condiciones básicas.**

En un matraz de bola de 100 mL, se disolvieron 0.5 g (1.27 mmol) de la sulfonamida monoalquilada **138** y 0.05 g (0.127 mmol) de *n*Bu<sub>4</sub>NI en 35 mL de dioxano anhidro. Se agregaron 0.8 mL (≈ 0.7 g, 1.53 mmol) de *n*Bu<sub>4</sub>NOH (57% en agua). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y después de 10 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 7:3:0.5), obteniendo 0.236 g (52%) de la amina cíclica **137** como un aceite espeso de color café claro. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.72-7.65

(m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.36 (t,  $J = 6.2$ , 4H), 1.92-1.81 (m, 8H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  148.2, 133.3, 132.7, 131.5, 130.4, 124.0, 111.1, 64.3, 49.6, 33.1, 23.4.

**IR** (sol/CHCl<sub>3</sub>): 3029, 3013, 2957, 1545, 1371. **EMAR-FAB**:  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+1]<sup>+</sup> 357.1120 observado 357.1127.

**Intermediarios para la síntesis de la amina cíclica protegida 137, mediante alquilaciones intramoleculares en condiciones de Mitsunobu.**



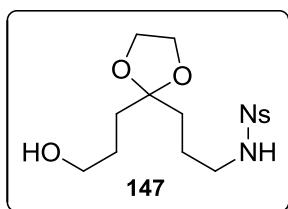
**3,3-(1,3-dioxolano-2,2'-diil)bis(propan-1-ol)**

#### **Obtención del cetal del pimelato de dietilo.**

En un matraz bola de 50 mL equipado con trampa de Dean-Stark, se colocaron 2 g (8.7 mmol) del 4-oxopimelato de dietilo comercialmente disponible, 0.755 g (12.17 mmol) de etilenglicol, 20 mL de benceno y unos cristales de APTS. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y después de 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniendo 2.26 g (95%) del producto cetalizado como un aceite incoloro. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.08 (q,  $J = 7.2$ , 4H), 3.89 (s, 4H), 2.32 (t,  $J = 7.8$ , 4H), 1.93 (t,  $J = 7.8$ , 4H), 1.21 (t,  $J = 7.2$ , 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.3, 109.9, 65.1, 60.2, 32.1, 28.8, 14.1.

### Reducción del diéster para dar **144**.

En un matraz bola de 50 mL, se colocó 1.11 g (29.2 mmol) de hidruro doble de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) y se suspendió en 10 mL de THF anhidro. Se enfrió en un baño de hielo y se adicionó gota a gota con jeringa, una solución del cetal del pimelato de dietilo 1g (3.65 mmol) en 8 mL de THF anhidro. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 horas, se colocó el matraz en un baño de hielo y se trató de la siguiente manera (para destruir el exceso de  $\text{LiAlH}_4$ ). Se adicionó gota a gota 1.1 mL de agua fría (¡PRECAUCIÓN! reacción exotérmica que se puede proyectar), 2.2 mL de una solución acuosa de NaOH al 10% y finalmente se adicionaron 3.3 mL de agua fría a la mezcla de reacción. Se retiró el baño de enfriamiento y la suspensión se agitó por 15 min. Se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt, el filtrado se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:9), obteniéndose 0.527 g (76%) del diol **144** como un sólido blanquecino p.f. 48-50 °C. Sin recristalizar. **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.92 (s, 4H), 3.57 (t,  $J = 6.3$ , 4H), 2.84 (sa, 2H, 2OH), 1.72-1.54 (m, 8H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  111.5, 64.8, 62.3, 33.4, 26.9. IR (KBr): 3258, 2951, 2930, 2880, 1049.



**N-(3-(2-(3-hidroxiopropil)-1,3-dioxolan-2-il)propil)-2-nitrobencensulfonamida.**

### Síntesis del acetato 146.

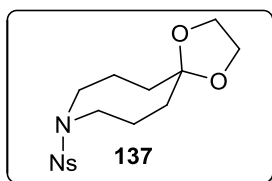
En un matraz bola de 50 mL, se colocaron 5.80 g (12.75 mmol, ) de  $n\text{Bu}_4\text{NOH}$  (57% en agua), 0.780 g (12.75 mmol) de ácido acético al 98% y se agitó a temperatura ambiente para formar “*in situ*” el acetato de tetrabutilamonio ( $n\text{Bu}_4\text{NOCOCH}_3$ ). Después de 15 min se adicionó gota a gota una solución de la sulfonamida monoalquilada **138** (1 g, 2.55 mmol) en 10 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo. Después de 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, se agregó una solución saturada de  $\text{NaCl}$  y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo 1.2 g de un aceite de color café que corresponde al acetato **146** y que se utilizó sin purificar para la siguiente reacción. **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.03 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 5.58 (t,  $J = 6.$ , 1H), 3.97 (t,  $J = 6.3$ , 2H), 3.84-3.82 (m, 4H), 3.05 (qa,  $J = 6.2$ , 2H), 1.97 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 8H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.0, 147.8, 133.5, 133.4, 132.6, 130.1, 125.0, 110.5, 64.8, 64.2, 43.6, 33.7, 33.2, 23.7, 22.9, 20.7.

### Hidrólisis del éster y obtención del alcohol 147.

En un matraz bola de 25 mL, el producto crudo anterior **146** (1.2 g) se disolvió en 20 mL de  $\text{MeOH}$ , se agregaron 1.06 g (7.65 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 8 horas, se evaporó el disolvente, se agregó una solución saturada de  $\text{NaCl}$  y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/ $\text{AcOEt}$ / $\text{Et}_2\text{NH}$ , 6:4:0.5), obteniendo 0.762 g (80%) del producto monohidroxilado **147** como un aceite de color café. **RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.13-8.10 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 3.95-3.90 (señal simétrica  $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H), 3.60 (t,  $J = 6$ , 2H),

3.12 (ta,  $J = 6.6$ , 2H), 1.70-1.55 (m, 8H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.9, 133.6, 133.5, 132.7, 130.9, 125.1, 111.0, 64.8, 62.6, 43.6, 33.5, 33.4, 26.8, 23.8. **IR** (película): 3348, 2953, 2881, 1539, 1161, 1055.

**Reacción de cierre de anillo empleando condiciones de Mitsunobu.**

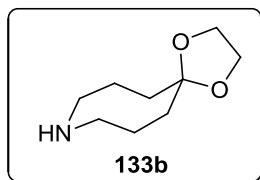


**9-((2-nitrofenil)sulfonyl)-1,4-dioxa-9-azaespiro[4.7]dodecano.**

En un matraz bola de 50 mL equipado con trampa de Dean-Stark invertida, se disolvieron 0.3 g (0.802 mmol) del producto monohidroxilado **147** en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y la disolución se calentó a la temperatura de reflujo. Después de 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se retiró la trampa de Dean-Stark y se adicionaron 0.274 g (1.04 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min y se adicionaron con jeringa gota a gota 0.51 mL (1.12 mmol) de una solución de azadicarboxilato de dietilo (DEAD) al 40% en tolueno. Después de una hora se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 7:3:0.5), obteniendo 0.064 g (22%) de la amina cíclica **137** la cual está contaminada con óxido de trifenilfosfina.



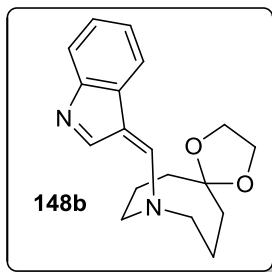
**Reacción de remoción del grupo protector, para obtener la amina libre 133b.**



**1,4-dioxa-9-azaespiro[4.7]dodecano**

En un matraz bola de 50 mL, se colocaron 0.882 g (1.94 mmol) de  $n\text{Bu}_4\text{NOH}$  (57% en agua) y 0.19 mL (1.87 mmol) de tiofenol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos se adicionó mediante jeringa, una solución de 0.46 g (1.29 mmol) de la amina protegida **137** en 8 mL de acetonitrilo anhidro y se continuó la agitación. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de agua destilada y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/ $\text{Et}_2\text{NH}$ , 8:2:0.5), obteniéndose 0.146 g (66%) de la amina libre **133bb** como un aceite ligeramente amarillo. **RMN- $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.93 (s, 4H), 2.81 (t,  $J = 6.2$ , 4H), 1.91-1.80 (m, 4H), 173-160 (m, 4H). **RMN- $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  65.0, 45.2, 34.4, 27.0. **IR** (sol/ $\text{CHCl}_3$ ): 3352, 2926, 1632, 1236.

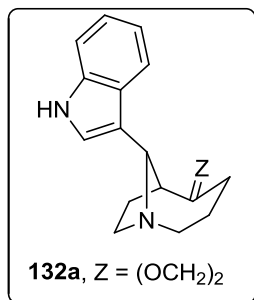
**Preparación del azafulveno 148b.**



**9-((3*H*-indol-3-ilidene)metil)-1,4-dioxa-9-azaespiro[4.7]dodecano.**

En un matraz bola de 25 mL provisto de una trampa de Dean-Stark, se colocaron 0.189 g (1.3 mmol) del 3-formilindol, 0.223 g (1.3 mmol) de la amina **133b**, 10 mL de benceno anhidro. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo. Después de 15 horas, se enfrió y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo 0.377 g (97%) del azafulveno **148b** como un sólido amorfo de color naranja-café el cual resultó ser inestable y el producto sin purificar se utilizó para la siguiente reacción. **RMN-<sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24(s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.86 (t, *J* = 6Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6Hz, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 6H). **IR** (KBr): 1600, 1042, 734.

**Reacción de ciclación intramolecular de Mannich; síntesis del 1-azabicyclo[4.2.1]nonano 132a.**

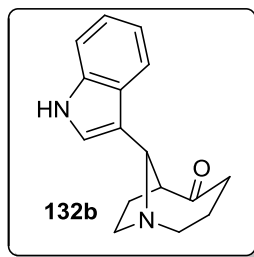


**9-(1*H*-indol-3-il)-1-azaespiro[bicyclo[4.2.1]nonano-5,2'-[1,3]dioxolano]**

En un matraz bola de 50 mL provisto de una trampa de Dean-Stark, se colocaron 0.115 g (0.60 mmol) de APTS monohidratado y 15 mL de benceno. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo. Después de 2 horas, se enfrió y se añadieron 0.30 g (2:1 en peso del azafulveno) de malla molecular de 4 Å, seguido de la adición de 0.150 g (0.503 mmol) del azafulveno **148b** recién preparado y se calentó nuevamente a la temperatura de reflujo. Después de 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El residuo fue disuelto con 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se agregó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se agitó por 15 minutos y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>3</sub>N, 6:4:0.5), obteniéndose 0.083 g del producto azabíclico **132a** (55.3%) como un sólido de color café muy claro.

**Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexano): 225-230 °C (descompone), cristales naranja, **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (sa, 1H, NH), 7.76 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.6, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.9, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 1.2, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.10-3.92 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 8.7, 1.4, 1H) 2.10-1.78 (m, 6H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.6 (C), 126.3 (C), 121.8 (CH), 120.8 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 118.7 (C), 112.2 (C), 111.0 (CH), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH), 58.0 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). **IR** (KBr): 3059, 2917, 2852, 1454, 1341, 1271, 1224, 1143, 1109, 1090, 1067, 1041, 1002, 816, 780, 733, 651. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup> 299.1760 observado 299.1755.

### Hidrólisis del cetal, obtención de la cetona **132b**.

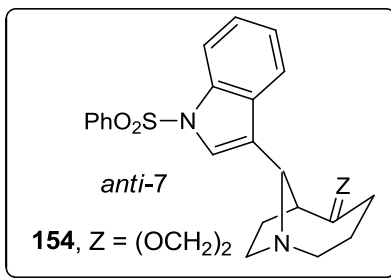


**9-(1*H*-indol-3-il)-1-azabicyclo[4.2.1]nonan-5-ona.**

En un matraz de bola de 25 mL, se disolvieron 0.120 g (0.40 mmol) del cetal **132a** y 0.038 g (0.2 mmol) de APTS en 6 mL de una mezcla acetona/agua (5:1) y se calentó a 50 °C. Después de 6 horas, se enfrió y se evaporó el disolvente, se agregó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 7:3:0.5), obteniéndose 0.097 g de la cetona azabicyclica **132b** (95%) como un sólido blanco.

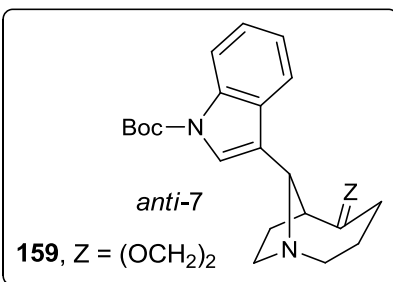
**Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 186-188 °C, cristales incoloros. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.20 (sa, 1H, NH), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.9, 2.7, 1H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.02 (ddd, *J* = 9.6, 6.3, 3.3, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 2.7, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.5, 4.8, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>): δ 214.0 (C), 136.8 (C), 126.1 (C), 121.8 (CH), 121.2 (CH), 119.2 (CH), 119.1 (CH), 116.2 (C), 111.3 (CH), 64.4 (CH), 59.2 (CH), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>); **IR** (KBr): 3116, 2916, 2873, 1684, 1444, 1331, 1095, 1003, 898, 781, 737, 699. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O [M+1]<sup>+</sup> 255.1497 observado 255.1501.

**Reacciones de protección del azabicyclo 132a.**



**9-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)-1-azaespiro[biciclo[4.2.1]nonano-5,2'-[1,3]dioxolano].**

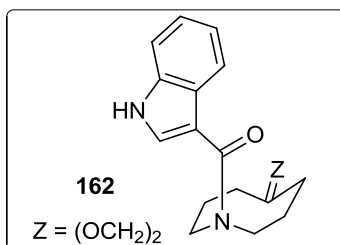
En un matraz bola de 25 mL, se colocaron 0.030 g (0.698 mmol) de NaH en aceite mineral al 60%, se lavó 2 veces con hexano destilado para eliminar el aceite y el residuo se suspendió en 3 mL DMF anhidra. Se adicionó una solución de 0.160 g (0.537 mmol) del azabicyclo **132a** en 10 mL de DMF anhidra y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se adicionaron 0.09 mL (0.698 mmol) del cloruro de bencensulfonilo y después de 8 horas, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 7:3:0.5), obteniéndose 0.20 g del producto protegido **154** (85%) como un sólido blanco. **Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 208-210 °C, cristales incoloros. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.6, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.66 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.9, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 8.7, 1H), 2.09-1.61 (m, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.1, 135.6, 133.5, 129.0, 126.6, 125.3, 124.5, 123.2, 122.5, 120.1, 113.6, 111.8, 64.6, 60.3, 57.7, 54.3, 53.6, 35.1, 27.6, 22.0; **IR** (KBr): 3092, 2945, 2863, 1446, 1362, 1170, 1049. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M+1]<sup>+</sup> 439.1692 observado 439.1700.



**9-(1-(carboxilato de *tert*-butilo)-1*H*-indol-3-il)-1-azaespiro[biciclo[4.2.1]nonano-5,2'-[1,3]dioxolano].**

En un matraz bola de 25 mL, se colocaron 0.160 g (0.537 mmol) del azabicyclo **132a**, 0.017g (0.107 mmol) de CsF y 5 mL de DMF anhidra. A esta mezcla se adicionó con jeringa una solución de 0.153 g (0.698 mmol) de Boc<sub>2</sub>O en 3 mL de DMF anhidra y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 7:3:0.5), obteniéndose 0.170 g del producto N-Boc protegido **159** (80%) como un sólido blanco. **Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 72-74 °C, cristales incoloros. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 0.6, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.08-3.92 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 8.7, 1H), 2.07-1.81 (m, 6H), 1.65 (s, 9H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.8, 135.8, 129.5, 124.1, 123.0, 122.4, 121.8, 119.5, 115.2, 112.1, 83.3, 64.6, 64.5, 60.5, 57.9, 54.5, 53.7, 35.3, 28.2, 27.7, 22.1.; **IR** (Película): 2931, 2872, 1726, 1366, 1153, 1079, 745.; **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+1]<sup>+</sup> 399.2284 observado 399.2284.

**Síntesis de la amida 162 para usar en el planteamiento tendiente a rectificar la estereoquímica del azabicyclo 132a.**



**(1*H*-indol-3-il)(1,4-dioxa-9-azaSpiro[4.7]dodecano-9-il)metanona.**

**Síntesis del cloruro del ácido 1*H*- indol-3-carboxílico.**

En un matraz bola de 25 mL, se colocaron 0.322 g (2 mmol) del ácido indol-3-carboxílico, 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron gota a gota con jeringa 0.51 mL (7 mmol) de SOCl<sub>2</sub> y 2 gotas de DMF anhidra y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 23 horas, se evaporó el disolvente y el exceso de SOCl<sub>2</sub> empleando una bomba de alto vacío y el residuo sólido obtenido, se utilizó en la siguiente reacción sin purificar.

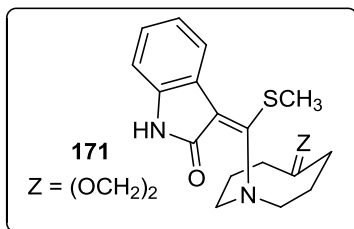
**Síntesis de la amida 132a.**

El residuo obtenido en la etapa anterior, se disolvió con 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se adicionaron 1.22 mL (7 mmol) de Et<sub>3</sub>N anhidra, se adicionó una solución de 0.342 g (2 mmol) de la amina cíclica **133b** en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NaCl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 1.5:8.5), obteniéndose 0.420 g (67%) de la amida como un sólido blanco.

**Punto de fusión** (acetona: hexano): 232-233 °C, cristales incoloros. **RMN-<sup>1</sup>H** (200 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 9.89 (sa, 1H, NH), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.38-2.89 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.69 (sa, 4H), 1.85 (sa, 8H). **IR** (KBr): 3168, 2928, 1690, 1109, 1043, 743. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+1]<sup>+</sup> 315.1709 observado 315.1718.

**Reacción entre el ditiocetal 170 y la amina cíclica 133b para obtener el producto de monosustitución 171.**



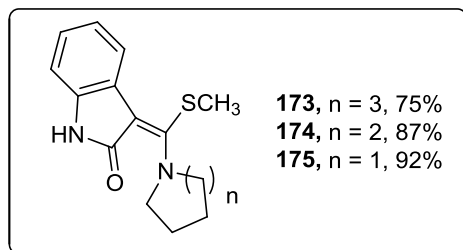
**(E)-3-((tiometil)(1,4-dioxa-9-azaespiro[4.7]dodecan-9-il)metileno)indolin-2-ona.**

En un matraz bola de 25 mL, se colocaron 0.171 g (1 mmol) de la azocanona **133b**, 0.237 g (1 mmol) del ditiocetal **170** y 6 mL de THF anhidro y la disolución se agitó a la temperatura de reflujo. Después de 8 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt/Et<sub>2</sub>NH, 1:9:0.5), obteniéndose 0.350 g del producto monosustituido **171** (99%) como un sólido naranja.

**Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 197-199 °C, cristales naranja. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.47 (sa, 1H, NH), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 3.83 (s, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 8H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.6 (C=O), 165.6 (C), 135.7 (C), 126.0 (C), 122.2 (CH), 120.6 (CH), 118.8 (CH), 111.3 (C), 109.0 (CH), 95.4 (C), 64.5 (4 CH<sub>2</sub>), 55.45 (2 CH<sub>2</sub>), 29.9 (2 CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>).; **IR** (Película): 3155, 2946, 1638, 1510, 1467, 1436, 1182. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+1]<sup>+</sup> 361.1586 observado 361.1590.



Usando el mismo procedimiento para la síntesis de **171**, se sintetizaron los siguientes productos monosustituídos.



**(E)-3-(azepan-1-il(tiometil)metileno)indolin-2-ona. 173.**

Se obtuvo como un sólido naranja 75%. **Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 227-229 °C, cristales naranja. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.27 (sa, 1H, NH), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 3.90 (sa, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.84 (s, 4H), 1.60 (s, 4H). **IR** (Película): 3161, 2928, 1638, 1503, 1187. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS [M+1]<sup>+</sup> 289.1375 observado 289.1376.

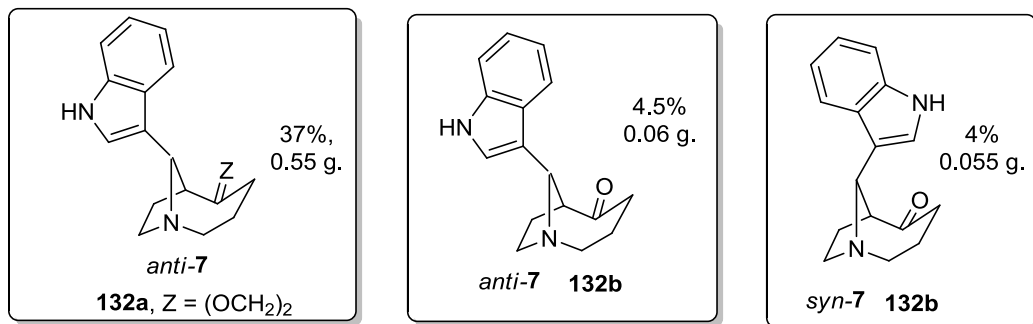
**(E)-3-(piperidin-1-il(tiometil)metileno)indolin-2-ona. 174.**

Se obtuvo como un sólido amarillo 87%. **Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 164-166 °C, cristales amarillos que con el tiempo se opacan. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (sa, 1H, NH), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 3.82 (sa, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 6H). **IR** (KBr): 2937, 2849, 1641, 1505, 1181. **EMAR-FAB**: *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS [M]<sup>+</sup> 274.1140 observado 274.1141.

**(E)-3-(pirrolidin-1-il(tiometil)metileno)indolin-2-ona. 175.**

Se obtuvo como un sólido amarillo 92%. **Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: hexano): 197-198 °C, cristales amarillos que con el tiempo se opacan. **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.35 (sa, 1H, NH), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 3H), 3.86 (sa, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 4H).

Preparación de *anti*-132a, *anti*-132b y *syn*-132b.



Cuando la reacción de ciclación de Mannich se hizo usando 1.5 g (5.03 mmol) del azafulveno **148b**, 1.14 g (6.04 mmol) de APTS, 4.5 g (3:1 en peso del azafulveno) de malla molecular 4 Å y se trató en condiciones similares a las descritas anteriormente. Se pudieron aislar los siguientes tres compuestos. Del producto mayoritario y de polaridad intermedia, se obtuvieron 0.550 g. (37%) de un sólido ligeramente café y los datos espectroscópicos corresponden al compuesto azabicclico *anti*-**132a** que es el producto esperado. Del producto más polar, se obtuvieron 0.060 g (4.5%) de un sólido blanco, el cual de acuerdo a los datos espectroscópicos corresponde a la cetona azabicclica *anti*-**132b** y finalmente, del producto menos polar se obtuvieron 0.055 g (4%) de un sólido ligeramente café, identificado como el compuesto azabicclico *syn*-**132b** de acuerdo a los siguientes datos espectroscópicos. **Punto de fusión** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Hexano): 156-159 °C, **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.48 (sa, 1H, NH), 7.99 (ddd, *J* = 7.8, 1.5, 0.6, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 0.6, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 2.4, 1.5, 1H), 4.34 (dd, *J* = 5.7, 1.8, 1H), 3.5 (ddd, *J* = 9.6, 5.7, 2.4, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H). **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 215.6 (C=O), 136.4 (C), 127.0 (C), 122.6 (CH), 122.5 (CH), 121.3 (CH), 119.89 (CH), 112.1 (C), 111.0 (CH), 63.0 (CH), 57.7 (CH), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (KBr): 3136, 2922, 2859, 1684, 1449, 1328, 1106, 729. **EMAR-FAB**:  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{18}N_2O$   $[M]^+$  254.1419 observado 254.1416.

## CAPÍTULO 7

### PUBLICACIÓN

---



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tetlet](http://www.elsevier.com/locate/tetlet)

## A synthetic approach to the actinophyllic acid molecular architecture

Ivann Zaragoza Galicia, Luis A. Maldonado\*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, México DF 04510, Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 January 2013  
 Revised 8 February 2013  
 Accepted 15 February 2013  
 Available online 26 February 2013

#### Keywords:

Actinophyllic acid  
 1-Azabicyclo[4.2.1]nonanes  
 Azafulvenes

### ABSTRACT

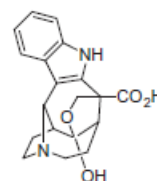
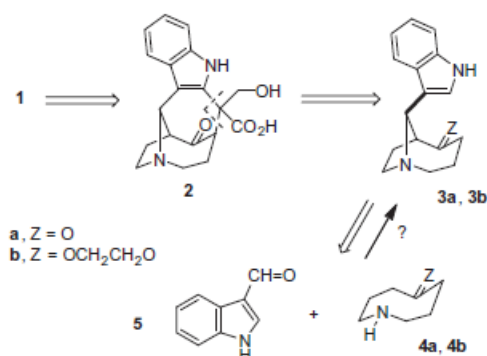
Compounds **3a** and **3b** with the 1-azabicyclo[4.2.1]nonane ring system present in actinophyllic acid, have been synthesized. The method involves the intramolecular acid induced cyclization of the azafulvene **7** (formed between indole-3-carbaldehyde **5** and the azocan-5-one ethylene ketal **4b**) into **3b** in 48–60% yield as the key reaction. X-ray analyses of **3a** and **3b** showed they have the 'wrong' stereochemistry (indole-*anti* to the 7-member ring) for its use as a potential intermediate in an eventual synthesis of actinophyllic acid **1**.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

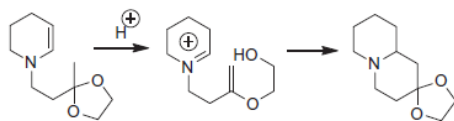
The isolation of actinophyllic acid **1** from the Australian tree *Alstonia actinophylla*, its structure determination, and the announcement of its potent inhibition of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) by Carroll et al. in 2005, have prompted great interest in organic chemists in its laboratory synthesis (Fig. 1).<sup>1</sup> In spite of its novel and complex structure, in a remarkably short period of time Overman, Martin, and Rhode reported an elegant and short synthesis of **1** both in racemic and natural forms.<sup>2</sup> However, for such a complex structure there are thousands of synthetic possibilities and other authors have also reported important advances using alternative original approaches.<sup>3</sup>

In his retrosynthetic analysis of **1**, Overman was able to recognize the presence of several superimposed substructures and, in particular, the 1-azabicyclo[4.2.1]nonane ring system<sup>4</sup> attracted our attention as a pivot to access actinophyllic acid. This substructure **3** arises from **2** (an Overman intermediate) by double disconnection of the C-2 indole and  $\alpha$ -carbonyl bonds, whose construction by a classical Mannich reaction from **4a** and indole 3-carbaldehyde **5** is readily evident (Scheme 1).<sup>5</sup> However, for a successful synthesis of **1** by this Mannich approach two problems must be solved. First, the required cyclic secondary aminoketone **4a** (azocan-5-one) cannot be prepared due to intramolecular hemiaminal formation and, second, two asymmetric centers are created during cyclization leading in principle to a mixture of diastereoisomers **3a, b**. A simple solution for the first problem was found some time ago in a related cyclization in the alkaloid field by Wenkert,<sup>5</sup> who used an enamine ketal as a substitute for the iminium ion-enol pair needed in the conventional Mannich reaction. Under anhydrous acid conditions, the enamino ketal

was converted reversibly into an enol ether and the enamine into an iminium ion which combine to afford a Mannich base in the protected form after restoring the ketal group (Scheme 2). The

Figure 1. Actinophyllic acid **1**.Scheme 1. Retrosynthetic analysis of **1** based on the Mannich reaction.

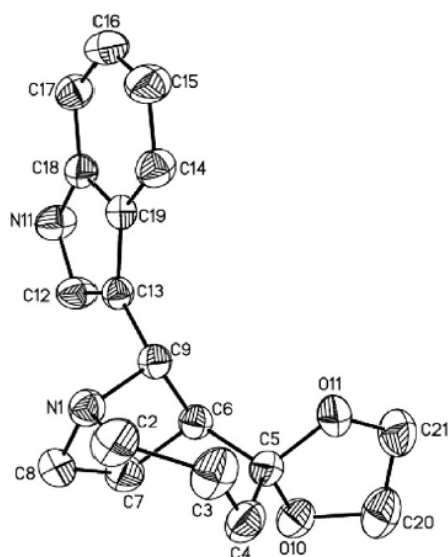
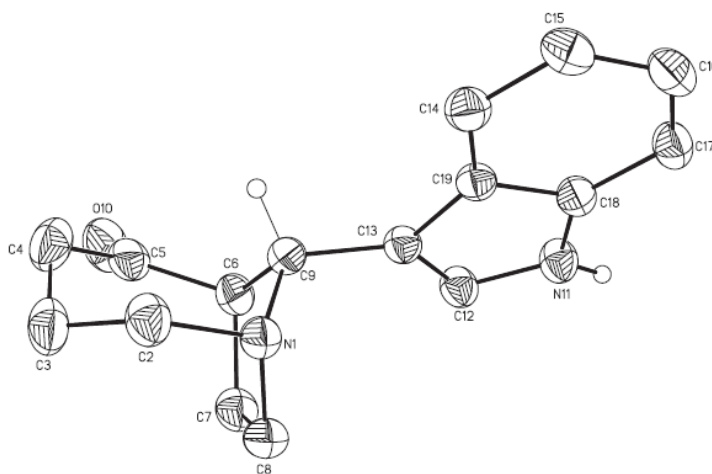
\* Corresponding author. Tel.: +52 55 5622 4428; fax: +52 55 5616 2217.  
 E-mail address: [lammg@unam.mx](mailto:lammg@unam.mx) (L.A. Maldonado).



Scheme 2. The non-carbonyl Mannich reaction of Wenkert.

obvious application of this Mannich-type reaction was very convenient and attractive for our purposes.

With regard to the stereochemical problem, we were unable to anticipate a preference for any isomer a priori and decided to test the reaction experimentally with the expectation that it would be

Figure 2. X-ray of **3b**.Figure 3. X-ray of **3a**.

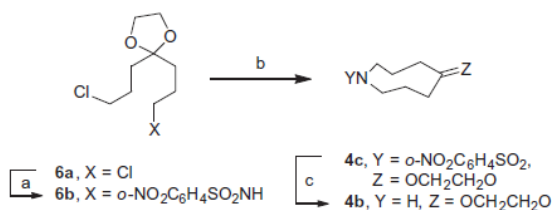
possible to characterize and assign the structure(s) of the product(s) thus obtained.

The required azocan-5-one ethylene ketal **4b** is a known compound<sup>7</sup> but its synthesis involves a microbiological hydroxylation step, a process far outside our capabilities. Hence we designed the new synthesis shown in Scheme 3, which is based on the work of Fukuyama for the synthesis of medium sized heterocycles.<sup>8</sup> Although the overall yield of **4b** from dichloro ketal **6a**<sup>9</sup> is only moderate (~25%), the reactions employed are easy to perform and we found it unnecessary to use high dilution conditions in the ring formation reaction. Compound **4b** is readily carbonated when exposed to the atmosphere and we recommend it be stored as the stable *o*-NO<sub>2</sub>-benzenesulfonamide precursor and freshly prepared when needed.

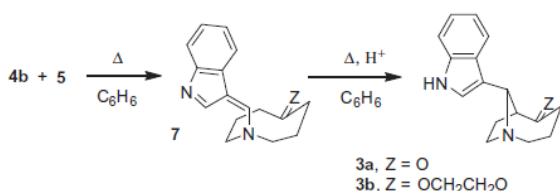
Albeit enamine formation from aromatic aldehydes is generally not possible, indole 3-carbaldehyde **5** is an exception and reacts with secondary amines to give azafulvenes which behave as enamines.<sup>10</sup> Indeed, heating a 1:1 mixture of **4b** and **5** in benzene overnight with a water separator, followed by solvent removal, gave the crude unstable azafulvene **7** in nearly quantitative yield, which was characterized via <sup>1</sup>H NMR by signals at δ 8.24 (s, 1H) and 7.65 (s, 1H) (azadiene system), 3.89 (s, 4H, dioxolane), and 3.86 and 3.67 (t, *J* = 6 Hz, 2H each, 2CH<sub>2</sub>N).<sup>11</sup> Purification by column chromatography should be avoided because azafulvenes in general are unstable and easily give back the starting materials. With our 'ketal enamine' **7** in hand, cyclization to a single bicyclic ketal **3b** mp 225–230 °C was performed with a 48–60% yield following slightly modified Wenkert conditions (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> reflux with a Dean–Stark trap, 1.2 equiv of dry *p*-TsOH, 4 Å molecular sieves).<sup>12,13</sup> It should be noted that more than 1 equiv of acid is required in the cyclization due to salt formation of the product, and isolation of azafulvene **7** can be avoided if the *p*-TsOH is added to the benzene solution of **7** just after completion of its formation.<sup>11</sup> If the preparation of **7** is performed in the presence of *p*-TsOH, the yield of bicyclic ketal **3b** is only 20% and extensive charring is observed (Scheme 4).

The assignment of the *anti* (indole/7 ring) stereochemistry to **3b** was secured by X-ray crystallographic analysis as shown in Figure 2. The exclusive formation of stereoisomer **3b** is undoubtedly due to steric repulsions of the conformationally flexible 7-membered ring and the large indole group. Since the Mannich reaction proceeds by a reversible mechanism,<sup>14</sup> it is conceivable that *anti*-**3b** must be the thermodynamic product and hence it was not sur-





**Scheme 3.** An alternative preparation of **4b**. Reagents and conditions: (a) *o*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN/THF (1:1), Δ, 74%; (b) *n*-Bu<sub>4</sub>NI, *n*-Bu<sub>4</sub>NOH, dioxane, Δ, 55%; (c) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SH, *n*-Bu<sub>4</sub>NOH, MeCN, 55–65%.



**Scheme 4.** Synthesis of the 9-(1H-indol-3-yl)-1-azabicyclo[4.2.1]nonane ring system.

prising to find that the free ketone **3a** (obtained by acid hydrolysis of **3b**)<sup>15</sup> has the same *anti* configuration as its precursor (Fig. 3).<sup>16</sup>

At present we are exploring hydroxylation methods of the 'benzylic' CH of **3b** with the hope that reduction of the resulting aminal can change its stereochemistry.<sup>17</sup> We are aware that assistance by the bridged N in the hypothetical aminal is not possible, but the indole group can be an appropriate substitute for the required assistance.

#### Acknowledgments

We thank Dr. Guillermo E. Delgado (Instituto de Química, UNAM) and Dr. Rafael Castillo (Facultad de Química, UNAM), members of the Tutorial Committee of I.Z.G., for their valuable suggestions to this research. We also thank Q. Rocío Patiño, Q. Ángeles Peña, M.Sc. Elizabeth Huerta, I.Q. Luis Velasco, Dr. Francisco J. Pérez, Dr. R. Alfredo Toscano, and M.Sc. Simón Hernández for technical assistance. I.Z.G. is thankful for a CONACYT scholarship (Grant No. 211333) for graduate studies.

#### References and notes

- Carroll, A. R.; Hyde, E.; Smith, J.; Quinn, R. J.; Guymer, G.; Forster, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1096–1099.
- Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568–7569. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894–4906.
- (a) Vaswani, R. G.; Day, J. J.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4532–4535; (b) Zaimoku, H.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1656–1658.
- For isolated examples of this bicyclic ring system we found in the literature see: (a) Szostak, M.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2530–2531; (b) MacLeod, F.; Lang, S.; Murphy, J. A. *Synlett* **2010**, 529–534; (c) Szostak, M.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3878–3881; (d) Crich, D.; Ranganathan, K.; Neelamkavil, S.; Huang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7942–7947; (e) Parlier, A.; Rudler, M.; Rudler, H.; Goumont, R.; Daran, J.-C.; Vaissermann, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 2760–2774; (f) Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *Synlett* **1995**, 1075–1076; (g) Arata, Y.; Tanaka, K.; Yoshifuji, S.; Kanatomo, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 981–983; (h) Murayama, K.; Morimura, S.; Nakamura, Y.; Sunagawa, G. *Yakugaku Zasshi* **1965**, *85*, 757–765. *Chem. Abstr.* 63:18250h.
- According to the Baldwin rules the proposed cyclization can be considered 5-endo-trig, which is not allowed, but assuming indole participation, the cyclization turns out to be 5-exo-trig which is allowed: Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- Wenkert, E.; Dave, K. G.; Stevens, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6177–6182.
- Johnson, R. A.; Herr, M. Z.; Murray, H. C.; Fonken, G. S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3187–3195.
- Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267–6276.
- Hartley, D. J. *Chem. Soc.* **1962**, 4722–4723.
- Moriya, T.; Hagio, K.; Yoneda, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1711–1721.
- Azafulvene **7**: A suspension of **5** (0.223 g, 1.3 mmol) and **4b** (0.189 g, 1.3 mmol) in dry C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (10 mL) was heated at reflux with a water separator overnight. For preparation of **3b** without isolation of **7**, a benzene solution of dry *p*-TsOH can be added at this point and heating continued as indicated below.<sup>13</sup> After cooling, the solvent was removed at reduced pressure to give a brownish yellow amorphous solid in 97% yield (0.377 g). The compound is unstable and was used immediately for the cyclization reaction. Compound **7**: IR (KBr) 1600, 1042, 734 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.80 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m, 6H).
- Vellalath, S.; Coric, I.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9749–9752.
- Compound **3b**: *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.115 g, 0.60 mmol) in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (15 mL) was dried by refluxing for 2 h with a water separator under Ar. After cooling, 4 Å molecular sieves (0.30 g) were added followed by freshly prepared azafulvene **7** (0.15 g, 0.50 mmol) and the solution was refluxed for 8 h. The solvent was removed at reduced pressure, the residue dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added and the two phase mixture extracted for 15 min. The CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was separated and the aqueous phase extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). The combined organic phase was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrated at reduced pressure and the residue purified by column chromatography (6:4:0.5 hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>N). Compound **3b** (0.083 g, 55% yield) was obtained as a white crystalline solid: mp 225–230 °C (d); IR (KBr) ν 3059, 2917, 2852, 1454, 1341, 1271, 1224, 1143, 1109, 1090, 1067, 1041, 1002, 816, 780, 733, 651 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (br s, exchangeable NH), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 2H), 7.11 (dt, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.75 (dd, *J* = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 1.89 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.6 (C), 126.2 (C), 121.9 (CH), 120.9 (CH), 119.3 (CH), 119.2 (CH), 118.3 (C), 112.1 (C), 111.0 (CH), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH), 58.0 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>). HRMS (FAB) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+1]<sup>+</sup> 299.1760, found 299.1755.
- (a) Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3882–3890; (b) Oppolzer, W.; Haut, H.; Pfaeffli, P.; Wenger, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1801–1810; (c) Riviere, H. *Ann. Chim.* **1960**, *5*, 1273–1313.
- Compound **3a**: A solution of **3b** (0.12 g, 0.40 mmol) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.038 g, 0.2 mmol) in 5:1 Me<sub>2</sub>CO/H<sub>2</sub>O (6 mL) was heated at 50 °C for 6 h and, after cooling at rt, a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added. The volatiles were removed at reduced pressure and the organic product extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic extract was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrated at reduced pressure and the residue purified by column chromatography (7:3:0.5 hexane/AcOEt/Et<sub>3</sub>NH). Ketone **3a** (0.097 g, 95% yield) was obtained as a white crystalline solid: mp 186–188 °C; IR (KBr) ν 3116, 2916, 2873, 1684, 1444, 1331, 1095, 1003, 898, 781, 737, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.20 (br s, exchangeable NH), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.02 (ddd, *J* = 3.0, 6.8, 9.8 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 3.0, 9.8, 13.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 4.5, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.69 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 214.0 (C), 136.8 (C), 126.1 (C), 121.8 (CH), 121.2 (CH), 119.2 (CH), 119.1 (CH), 116.2 (C), 111.3 (CH), 64.4 (CH), 59.2 (CH), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>); HRMS (FAB) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+1]<sup>+</sup> 255.1497, found 255.1501.
- Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures of **3b** and **3a** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication CCDC 920760 and CCDC 920761, respectively. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44 (0)1223 336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- For some references on the functionalization of this position see: (a) Yin, W.; Kabir, M. S.; Wang, Z.; Rallapalli, S. K.; Ma, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3339–3349; (b) Yu, J.; Liao, X.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4681–4684; (c) Zhang, P.; Liu, R.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3103–3106; (d) Magnus, P. D.; Sear, N. L.; Kim, C. S.; Vicker, N. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 70–78; (e) Hagen, T. J.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2421–2424; (f) Campos, O.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1025–1028.