



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE LOS ALCALOIDES
PLICAMINA QUEBRACHAMINA, GONIOMITINA, VINCADIFFORMINA Y
ASPIDOSPERMIDINA

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MARCO VINICIO MIJANGOS LINARES

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE LOS
ALCALOIDES PLICAMINA QUEBRACHAMINA, GONIOMITINA,
VINCADIFFORMINA Y ASPIDOSPERMIDINA**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. MARCO VINICIO MIJANGOS LINARES

**DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, octubre 2018

Este trabajo se realizó en los laboratorios 2-3 y 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Autónoma Nacional de México.

Con el generoso financiamiento de PAPIIT-DGPA No. IN210516

y con el apoyo técnico de Beatriz Quiroz, María Orta, Rocío Patiño, Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Isabel Chávez, Rubén Gabiño, Luis Velasco, Javier Pérez, Carmen García, Alfredo Toscano y Simón Hernández-Ortega.

Hasta la fecha, parte de los resultados ya han sido informados en el siguiente artículo:

Marco V. Mijangos and Luis D. Miranda* "Multicomponent access to indolo[3,3a-c]-isoquinolin-3,6-diones: formal synthesis of (±)-plicamine" *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3677.

El sustentante agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada (número de registro de becario: 259514),

y a los sinodales asignados para el sometimiento de este trabajo para obtener el grado de doctorado:

Dr. Gustavo García de la Mora (UNAM, Facultad de Química)	Presidente
Dr. Martín A. Iglesias Arteaga (UNAM, Facultad de Química)	Vocal
Dr. José Gustavo Ávila Zárraga (UNAM, Facultad de Química)	Vocal
Dr. Fernando Sartillo Piscil (BUAP, Facultad de Ciencias Químicas)	Vocal
Dra. Susana Porcel García (UNAM, Instituto de Química)	Secretario

M. en C. Marco Vinicio Mijangos Linares

Sustentante

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

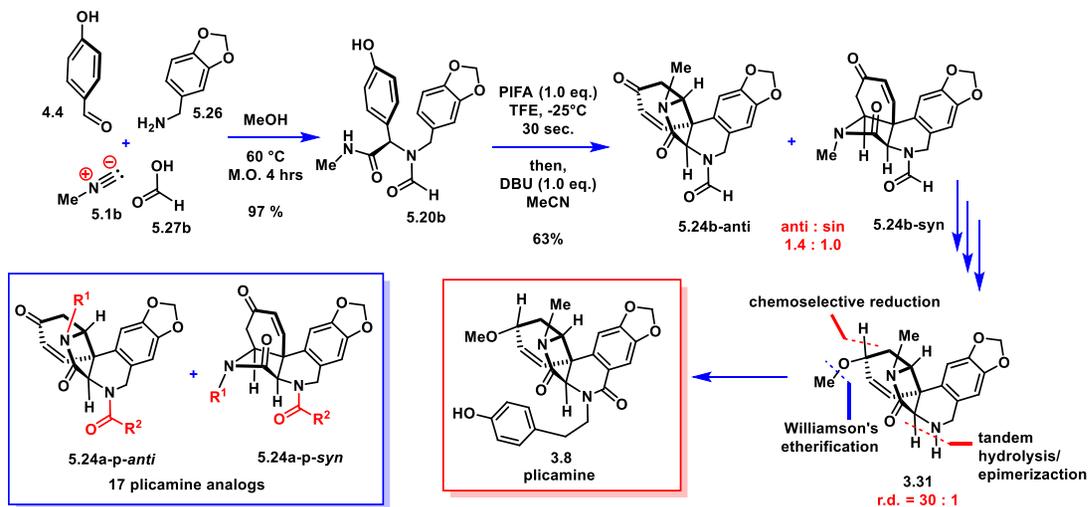
Tutor

*No tengo miedo a tocar y profanar los majestuosos arreglos atómicos de tus moléculas,
Sin embargo, me encuentro en humilde rendición ante lo complicado que es entenderte y
descifrarte,*

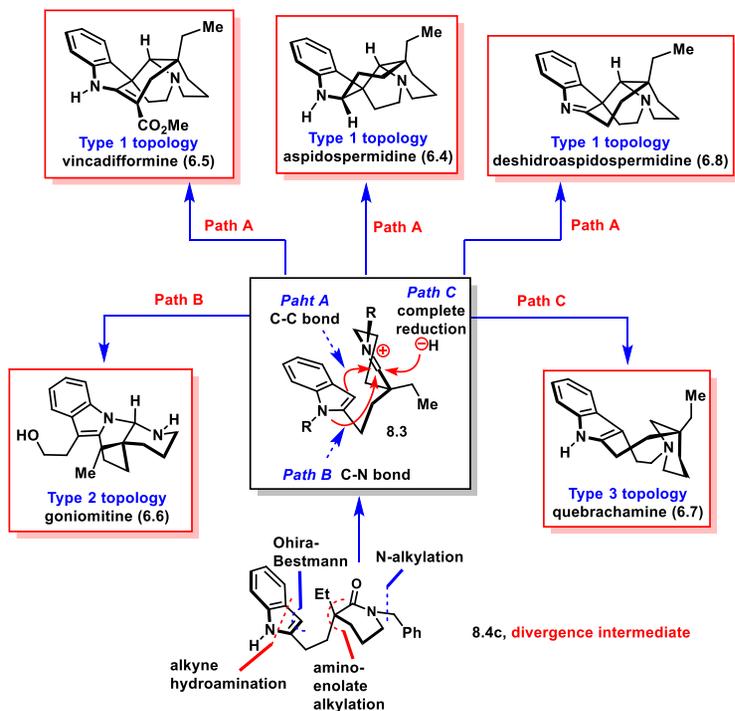
¿Será acaso eso imposible? ¿Será un injurio la simple intención de hacerlo?

De ser así, me resigno gustoso a vivir en eterna blasfemia

ABSTRACT : Novel strategies for the synthesis of the alkaloids plicamine, quebrachamine, goniomitine, vincadifformine and aspidospermidine

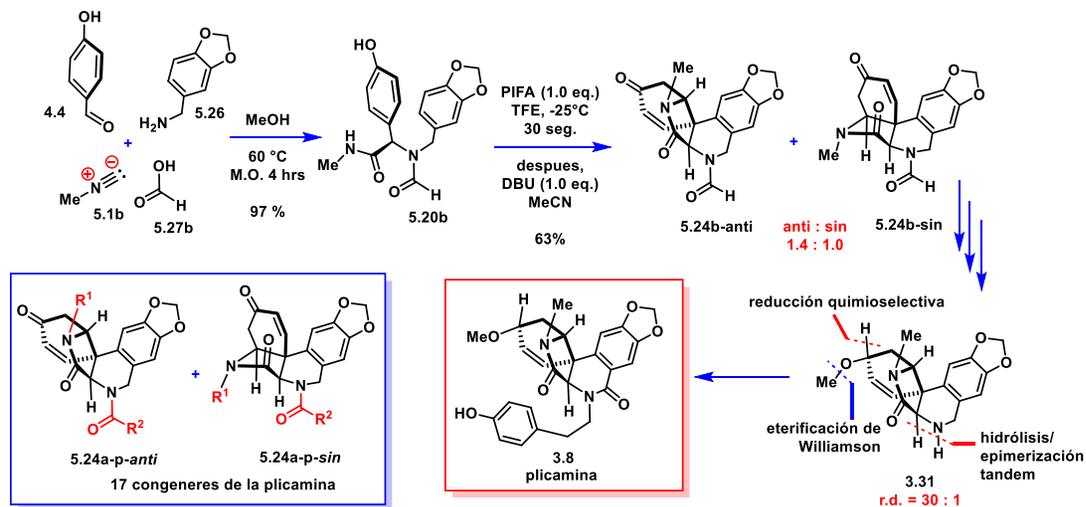


The complete *pentacyclic core structure* of plicamine (3.8), a novel *Amaryllidaceae-type alkaloid*, was expeditiously prepared by a *Ugi four-component condensation reaction*, followed by a *one-pot sequential phenolic oxidation coupling and intramolecular conjugate addition* processes. The employment of this strategy resulted in a rapid, formal *synthesis of (±)-plicamine*. Moreover, this strategy enabled the straightforward generation of seventeen *plicamine analogues (5.24a-p)*.

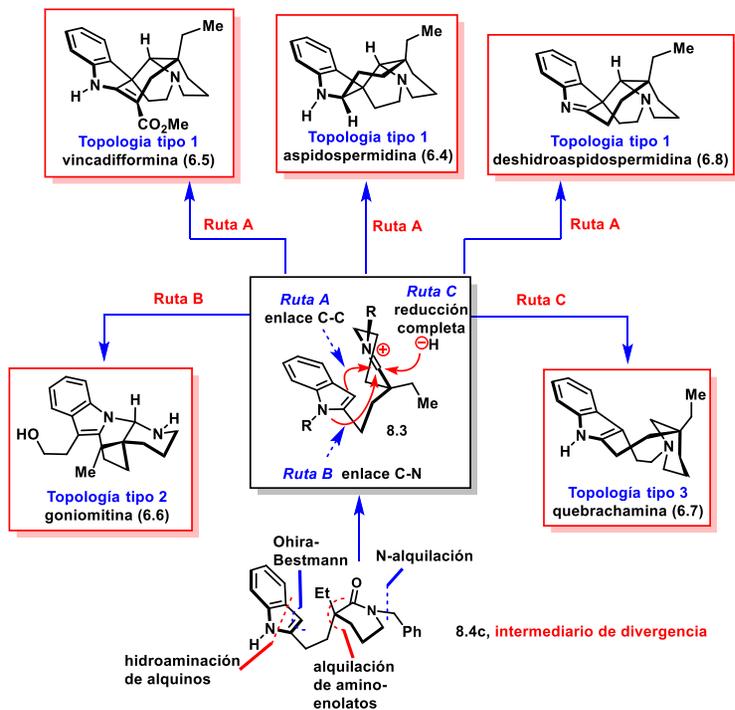


A single *synthetic intermediate*, namely *indole-valerolactam 8.4c*, provided access to three *structurally diverse polycyclic systems* found in five prominent *indole-monoterpenoid alkaloids* by taking systematic advantage of the *indole and valerolactam chemistries*. Key steps include an *alkyne indolization*, a novel *syn-diastereoselective N-acyl-iminium cyclization* to forge a *pyridocarbazole*, a *copper-catalyzed C(3)-H indole carbene insertion*, a *tandem reduction/iminium cyclization* to secure goniomitine, and a *Wiktop photocyclization*.

RESUMEN : Nuevas estrategias para la síntesis de los alcaloides plicamina, quebrachamina, goniomitina, vincadifformina y aspidoespermidina



El núcleo pentacíclico completo de la *plicamina* (3.8), un alcaloide *Amaryllidaceae* novedoso, se preparó de forma expedita a través de una reacción de cuatro componentes de Ugi, seguida por un proceso *one-pot* de acoplamiento fenol-oxidativo, y adición conjugada intramolecular secuencial. El empleo de esta estrategia resultó en una síntesis formal rápida de la *plicamina*. Además, la estrategia permitió la generación sencilla de diecisiete congéneres de la *plicamina* (5.24a-p).



Un único intermediario sintético, la indol-valerolactama 8.4c, permitió el acceso a tres sistemas policíclicos diversos encontrados en cinco importantes alcaloides indolo-monoterpenoides, aprovechando sistemáticamente la química del indol y de la valerolactama. Entre los pasos clave se incluyen una indolización de alquinos, una ciclización novedosa vía *N*-acil-iminio *syn*-diastereoselectiva para forjar un piridocarbazol, una inserción carbénica sobre el C(3)-H del indol catalizada por cobre, un proceso *tándem* de reducción/ciclización de iminio para obtener la goniomitina, y una fotociclización de Wiktop.

Capítulo 1	Prólogo	1
Capítulo 2	La Reacción Multicomponente de Ugi en Síntesis Total	6
Capítulo 3	Las plicaminas, exóticos alcaloides Amaryllidaceae	13
Capítulo 4	Propuesta para la Síntesis expedita del alcaloide plicamina	21
Capítulo 5	Desarrollo de una estrategia multicomponente para la síntesis de la plicamina	24
Capítulo 6	Síntesis colectiva de productos naturales	48
Capítulo 7	Acerca de los alcaloides aspidoespermina, vincadiformina, 1,2-deshidroaspidoesperminina, goniomitina, y quebrachamina	54
Capítulo 8	Propuesta para la síntesis colectiva de los alcaloides aspidoespermina, vincadiformina, 1,2-deshidroaspidoesperminina, goniomitina, y quebrachamina	62
Capítulo 9	La travesía hacia la síntesis del intermediario de divergencia indol-valerolactama	69
Capítulo 10	Síntesis del alcaloide goniomitina – topología tipo 2	84
Capítulo 11	Síntesis de los alcaloides aspidoespermidina, vincadiformina, y 1,2-deshidroaspidoespermidina – topología tipo 1	91
Capítulo 12	Síntesis del alcaloide quebrachamina – topología tipo 2	104
Capítulo 13	Conclusiones generales de la síntesis colectiva de los alcaloides aspidoespermina, vincadiformina, 1,2-deshidroaspidoesperminina, goniomitina, y quebrachamina	113
	Apéndice experimental	117
	Artículo publicado	236

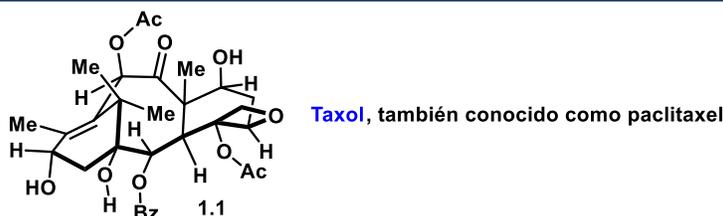
1 Prólogo

Corría el año de 1971 cuando los Químicos *Monroe E. Wall* y *Mansukh C. Wani*, aislaron de la corteza del árbol tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*), un compuesto *diterpénico* que haría historia, pues sus altas actividades anticancerígenas no tenían precedente.ⁱ Con cariño, se le bautizó como *Taxol* (**1.1**), y a finales de los años 1980's, este ya era toda una celebridad entre las comunidades de *biología celular* y de la *investigación del cáncer*, y rápidamente se perfilaba para convertirse en el primer producto farmacéutico redituable por billones de dólares.

Sólo existía un problema: de 1.2 toneladas de corteza del tejo del pacífico solo se extraen 12 gramos de *Taxol* (0.001% de rendimiento por peso), sin mencionar que, ningún árbol es capaz de sobrevivir desnudo, sin su corteza. Era imperativo encontrar una alternativa para el suministro de esta *sustancia*, la sociedad necesitaba *Taxol*, y con urgencia.ⁱⁱ

A este llamado, acudieron las mentes más brillantes, y las manos más hábiles de la *química sintética* de aquel tiempo. Más de treinta grupos académicos alrededor del mundo condujeron sus investigaciones hacia un único objetivo, la *síntesis* del *Taxol*. Todo el poder de la *química orgánica* en un esfuerzo histórico, un privilegio que ninguna otra *molécula* ha vuelto a tener.

...lamento decirle, estimado lector, que a pesar de heroicos bríos, la *comunidad sintética* no pudo cumplir...



Esquema 1.1. Estructura del *Taxol* (**1.1**).

Con esto no quiero decir que no se haya logrado *sintetizar* el *Taxol*, sino que la visión establecida por *Robert B. Woodward* en los 1960's de la *síntesis* como una solución al problema del suministro de *sustancias de origen natural*,ⁱⁱⁱ no pudo ser alcanzada satisfactoriamente para este caso.

De los más de 30 grupos que trabajaron en este *objetivo sintético*, los primeros en lograr la *síntesis total* del *taxol* fueron los grupos de *Robert A. Holton*,^{iv} de *Kyriacos C. Nicolau*,^v y de

ⁱ Wani, M.C., Taylor, H. L., Wall, M. E., et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

ⁱⁱ Goodman, J., Walsh, V. *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug.* **2001**, Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-56123-5.

ⁱⁱⁱ Benfey, O. T., Morris, P. J., *Robert Burns Woodward: Architect and Artist in the World*, **2001**, Philadelphia, Chemical Heritage Foundation.

^{iv} a) Holton, R. A., et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597; b) Holton, R. A.; et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.

^v Nicolau, K. C. et al, *Nature*, **1994**, 367, 630.

Samuel J. Danishefsky^{vi} – en ese orden^{vii} – obteniendo solo cantidades de apenas alrededor de un miligramo, a través de rutas que constan de entre 40 a 52 *pasos*, con un gasto enorme de mano de obra y recursos, extinguiendo así cualquier esperanza de aplicación práctica, sin importar el valor estético que estas *síntesis* hayan poseído en la época. Incluso la *síntesis* más corta hasta el momento – *Paul A. Wender, 36 pasos*^{viii} – no es lo suficientemente práctica como para suministrar el *compuesto*.^{ix}

Nuestra escasa habilidad para proveer de forma concisa y eficiente *sustancias con topologías moleculares complejas* – e inclusive de las *simples*, me atrevería a decir – nos provee de una dirección clara de donde se encuentran los límites fronterizos de la *química orgánica sintética* como *ciencia*, y de la gran ventana de oportunidad que significa para nosotros – los practicantes – para participar activamente en la ruptura y expansión de estas fronteras.

A mi entender, nuestra misión como *Químicos Sintéticos* sigue siendo exactamente la misma que tenían los antiguos *Alquimistas: la manipulación la materia corriente, para su transformación en nueva materia de alto valor*, con especial atención en la muy importante exigencia de *hacerlo de la manera más eficiente posible*, de tal forma que sea factible obtener cualquier *sustancia* que nos plazca, en la cantidad que se nos antoje, y con el importe mínimo de recursos y esfuerzo.

Y bueno... ¿qué se necesita para alcanzar esta utopía? La respuesta es tan simple que cualquier niño de cinco años nos la podría dar: *tenemos que reducir el numero de pasos de nuestras síntesis*. Es decir, tenemos que simplificar la manera en que las *moléculas* pueden ser hechas. Tarea intelectual considerable y de ardua labor, pues para lograr esto se requiere abordar nuevas maneras de pensar, tales que provoquen descubrimiento y entendimiento de *estrategias y/o formas de reactividad química* novedosas, e incluso de la aplicación innovadora de aquellas menospreciadas hasta el momento.

Lo mágico de esta filosofía, es que no solamente se logra hacer *ciencia* útil a nivel práctico, sino que también, cualquier novedoso artilugio que simplifique la *síntesis*, imprime de forma automática valor de elegancia y estética a la ruta. De tal forma que este tipo de *síntesis* resuelve el suministro del *objetivo sintético*, y simultáneamente aporta al conocimiento y entendimiento de la *reactividad química*, ganando la apreciación conjunta del sector industrial y del sector académico.

Las propuestas descritas en esta *Tesis*, se abordaron con el objetivo de lograr el acceso a cada uno de los *seis productos naturales* seleccionados a través de estrategias ricas en *economía sintética*.^x Para conseguir esto, colocamos especial atención a que nuestro diseño conllevara *rutas cortas* mediante la aplicación de conceptos novedosos de *estrategia sintética*. En específico, presentamos el estudio de dos estrategias generales: 1) el *ensamble*

^{vi} Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843.

^{vii} Existe controversia sobre quién *sintetizó* primero el *Taxol*. El acuerdo generalmente aceptado es que *Holton* lo logró primero, pero los resultados de *Nicolau* pudieron publicarse antes. ¿empate, entonces?

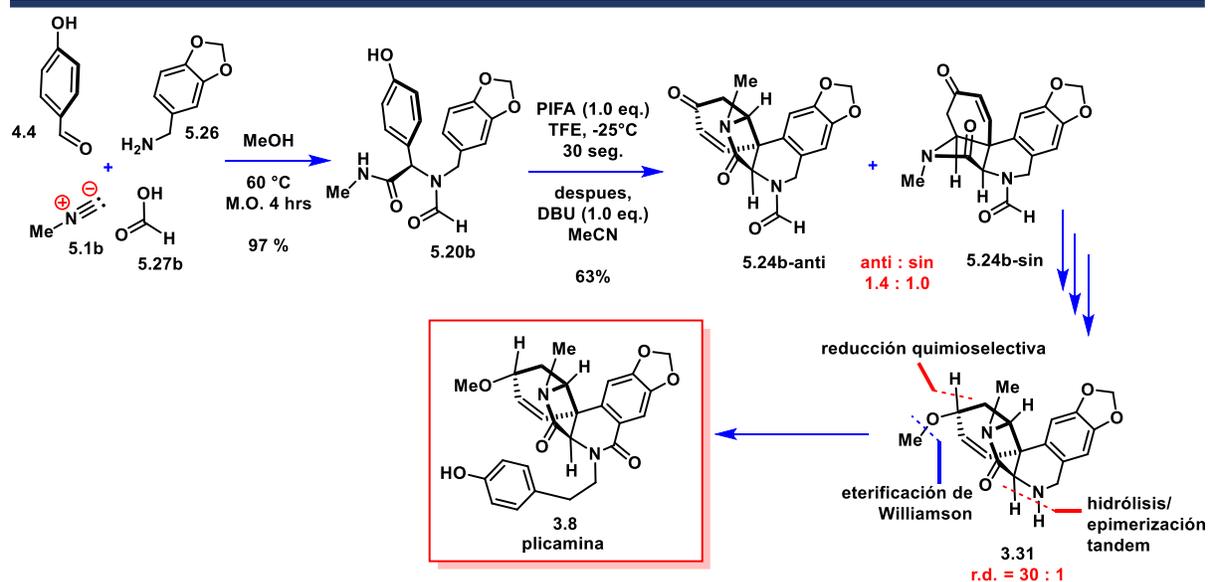
^{viii} a) Wender, P. A. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2755; b) Wender, P. A. et al, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2757.

^{ix} De hecho, la semisíntesis del *taxol* e cuatro pasos a partir de otro terpeno que comparte su núcleo base fue crítica para su desarrollo como droga: Wuts, P. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **1998**, 1, 329.

^x Newhouse, T.; Baran, P.S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010.

multicomponente de productos naturales, que, en un solo paso, permite un incremento considerable de *complejidad molecular*, a través de una *reacción convergente* entre tres o más *sustratos*, lo que acelera la obtención del *objetivo sintético*; y 2) la *síntesis colectiva de productos naturales*, la cual permite la obtención de una colección de *productos naturales* a partir de un *intermediario común*, y se distingue de las *síntesis divergentes tradicionales* en el hecho de que los *objetivos sintéticos* son *topológicamente distintos* entre sí, lo que implica una reducción considerable de labor y recursos con respecto a abordar cada una de las *síntesis* por separado. Además, en la ejecución de ambas aproximaciones, se hizo un esfuerzo para que las *moléculas* conllevaran la mayor cantidad de transformaciones antes de salir del matraz, esto mediante la implementación de protocolos “*one-pot*”, y de ser posible, de *reacciones tándem*.

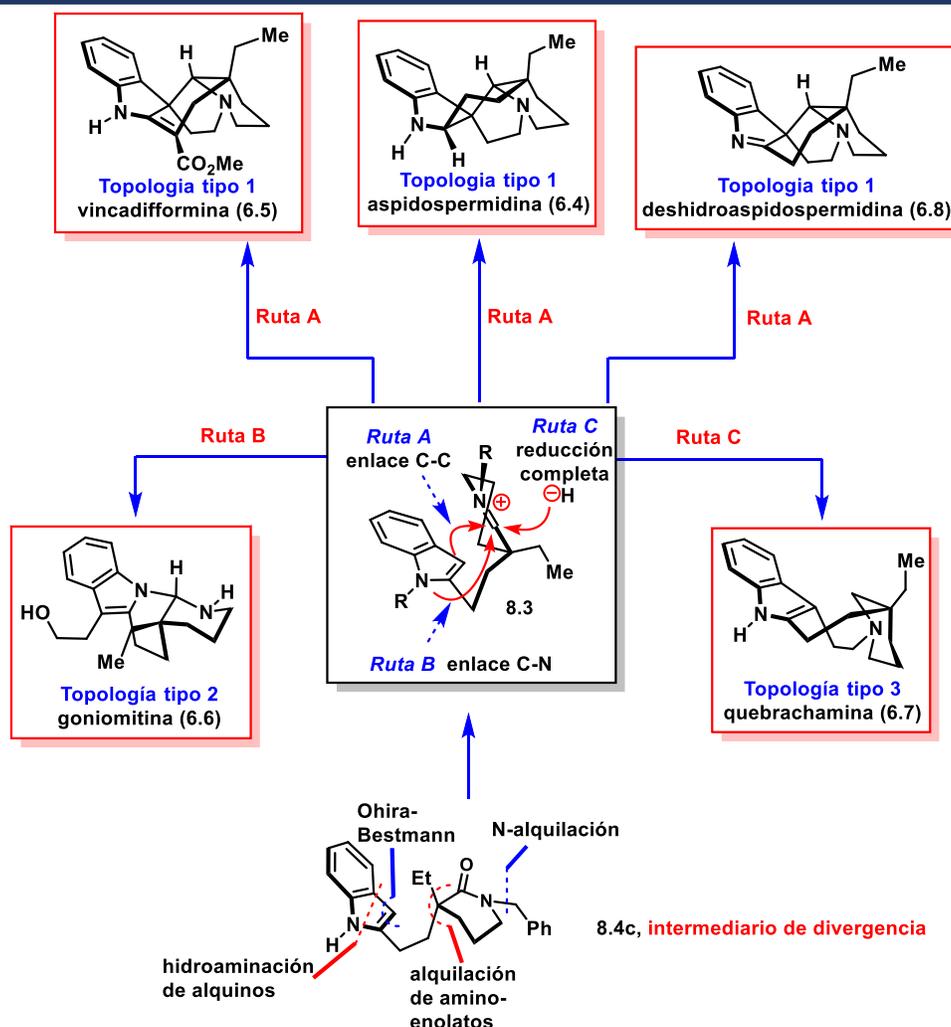
Los trece *Capítulos* de este escrito se pueden agrupar en dos partes, de acuerdo con la estrategia que prosan. Los *Capítulos 2* al *5*, describen los estudios para *sintetizar* el *alcaloide Amaryllidaceae plicamina (3.8)*, utilizando una *reacción de multicomponentes de Ugi*. A manera de antecedentes, los *Capítulos 2* y *3* tratan del papel que ha jugado la *reacción de Ugi* en *síntesis de productos naturales*, y de generalidades de los *alcaloides Amaryllidaceae*, respectivamente. La propuesta de investigación, su desarrollo, y su conclusión se resumen en los *Capítulos 4* y *5*. A través de ésta *aproximación sintética*, el *pentaciclo completo de la plicamina (5.24b-anti/sin)* se construyó en tan solo dos *pasos*, utilizando la *reacción de Ugi* para obtener la *bis-amida 5.20b*, que posteriormente se transformó de forma expedita en el *pentaciclo deseado 5.24*. El hecho de que estos *policiclos* se obtienen como la *mezcla diastereomérica 5.24b-anti/sin* no fue una inconveniencia, pues adelante en la *síntesis*, se descubrió que un proceso de *epimerización* equilibró la mezcla completamente al compuesto con la *configuración relativa correcta del producto natural (Esquema 1.2)*. Se demostró la utilidad de esta metodología obteniendo diecisiete congéneres de la *plicamina* de manera rápida y eficiente, tan solo variando los componentes *ácido carboxílico (5.27b)*, e *isonitrilo (5.1b)* del paquete *multicomponente*.



Esquema 1.2. Resumen de las investigaciones presentadas en los *Capítulos 2* al *5*: *Síntesis multicomponente de la plicamina*.

A continuación, los *Capítulos 6 al 13* conglomeran lo que podría considerarse como la segunda parte de la *Tesis*, que son nuestros estudios dirigidos hacia la *síntesis colectiva* de los *alcaloides aspidoespermina (6.4)*, *vincadiformina (6.5)*, *1,2-deshidroaspidoespermina (6.8)*, *goniomitina (6.6)*, y *quebrachamina (6.7)*.

Se define qué es la *síntesis colectiva* en el *Capítulo 6*, siguiendo en el *Capítulo 7* con las generalidades de los *alcaloides Aspidoesperma*. Debido a la diversidad y heterogeneidad de la *química* desarrollada para cada caso, se decidió dedicar un *Capítulo* exclusivo para cada *objetivo sintético*, desde el desarrollo de la *síntesis del intermediario de divergencia 8.4c* (*Capítulo 9*), hasta para cada uno de los emprendimientos *sintéticos* tomados para lograr obtener los cinco *alcaloides Aspidoesperma* seleccionados; cada uno con desarrollo y conclusiones individuales (*Capítulos 10 al 12*). Para englobar todo en solo marco contextual, en el *Capítulo 13* se resume la *química* que hizo posible establecer a la *indol-valerolactama 8.4c* en el punto de divergencia para este grupo de *síntesis* (*Esquema 1.3*).



Esquema 1.3. Resumen de las investigaciones presentadas en los *Capítulos 6 al 13*: *Síntesis colectiva de alcaloides aspidoesperma*.

Entonces, de manera global, podemos decir que las investigaciones presentadas en este trabajo describen nuestros esfuerzos por simplificar la forma en la que se *sintetizan* los *productos naturales* en el *laboratorio*, con miras – presuntuosas, si Usted gusta – de que el objetivo a largo plazo de transformar la *síntesis de moléculas complejas* en una *ciencia* práctica y eficiente, comience a verse cada vez más a nuestro alcance. Asimismo, reconocemos con claridad paradójica que este trabajo también es testamento de que el potencial utópico de la *síntesis* aún se encuentra lejano en el horizonte.

Antes de comenzar, solo queda agradecer a la gran cantidad de personas que hicieron posible el desarrollo y conclusión de este trabajo. A mi Tutor por tolerar mis insolencias; a mis compañeros del laboratorio; a los académicos de nuestra *UNAM*, con los cuales tuve el placer de discutir de forma rica y plena; al personal técnico del *Instituto de Química* que agiliza el *análisis* de nuestros *experimentos*; al mismo personal administrativo que nos facilita dedicarnos sólo a la *ciencia*; y de sobremanera a mi familia, quienes han hecho grandes sacrificios para que yo esté aquí, escribiendo esto. En palabras de un grande: “*No solo no hubiéramos sido nada sin Ustedes, sino por toda la gente que estuvo a nuestro alrededor desde el comienzo, algunos siguen hasta hoy...¡GRACIAS TOTALES!*”

Ahora sí, que comience la función...

Marco V. Mijangos

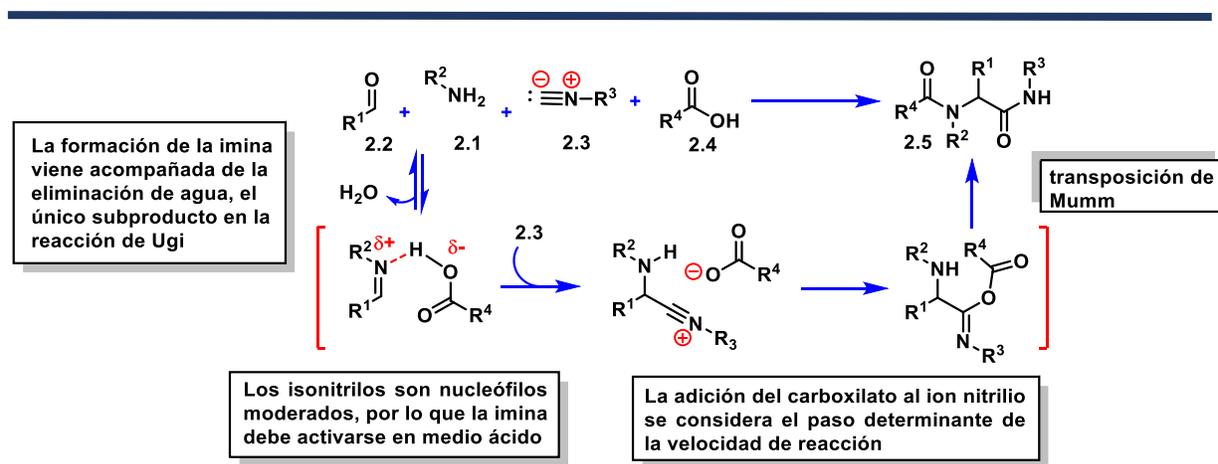
2 La Reacción de Multicomponentes de Ugi en Síntesis Total

La longitud de una secuencia sintética depende directamente del incremento en complejidad de la *arquitectura molecular* que se logre en cada paso sintético. Por consiguiente, los procesos químicos capaces de formar concomitantemente un conjunto de enlaces son considerados como herramientas valiosas para impartir eficiencia en la síntesis.

Al respecto, una de las herramientas químicas que introduce gran valor en la economía sintética son las *reacciones de multicomponentes*. En estas reacciones, tres o más moléculas (los componentes) se condensan en un proceso en cascada para formar un solo producto, en el cual la mayoría de los átomos de los componentes se encuentran incorporados; lo que tiene como consecuencia un incremento considerable en la complejidad molecular del sustrato en una sola etapa sintética.

De entre las reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos,¹ la reacción de cuatro componentes de Ugi (Ugi 4-CR), es quizás la que ha tenido una mayor aplicación en *química combinatoria* y en la *síntesis dirigida a la diversidad (DOS, por sus siglas en inglés)*, donde el poderío sintético de esta transformación en cascada, acoplado con diversas *reacciones de post-condensación intramolecular*, ha dado lugar a estrategias novedosas para el acceso expedito a una gran variedad de estructuras químicas.²

En una reacción tradicional de Ugi, se hacen reaccionar una amina (2.1), un aldehído (2.2), un isonitrilo (2.3) y un ácido carboxílico (2.4) para generar una α -aminoacilamida (2.5) en un proceso en cascada que resulta en la formación de tres enlaces químicos nuevos, como se describe a continuación:³



Esquema 2.1. Mecanismo de la reacción de Ugi-4C.

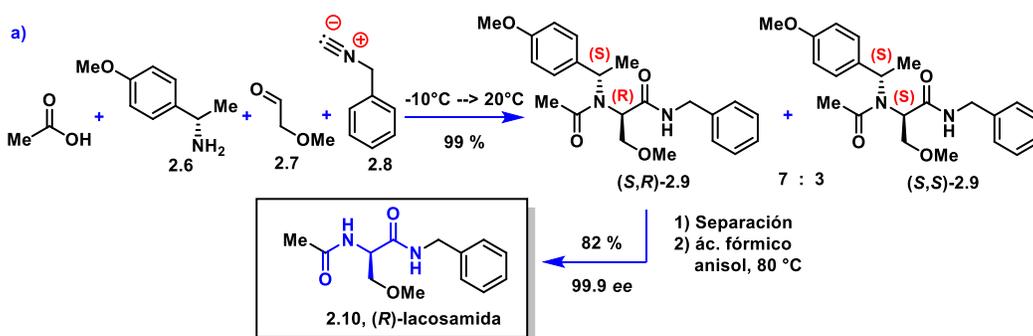
¹ Zhu, J.; Bienayme, H. *Multicomponent Reactions*. 2005, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

² Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300.

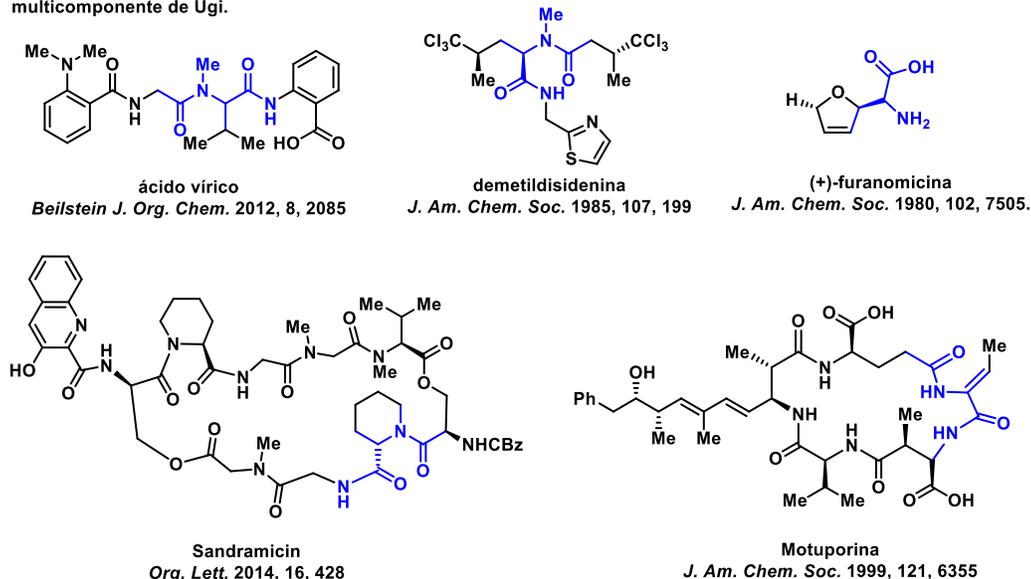
³ Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1361.

En remarcado contraste, la reacción de *Ugi* no ha sido acogida de manera tan amplia en el área de *síntesis total de productos naturales*, así como lo ha sido en los campos *combinatorios* y *orientados a la diversidad*. Esto se debe posiblemente a que el aducto resultante (**2.5**) se encuentra directamente relacionado con estructuras *peptídicas*.

En efecto, la gran mayoría de las aplicaciones en síntesis total de la *reacción de Ugi* se centran en la obtención de derivados de péptidos (*Esquema 2.2b*). Por ejemplo, recientemente se describió la *síntesis total* de la (*R*)-*lacosamida* (**2.10**), una droga importante para el tratamiento de la epilepsia.⁴ En este trabajo, se realizó la condensación entre la (*S*)-*p*-MeO-feniletilamina (**2.6**), el metoxiacetaldehído (**2.7**), el ácido acético y el *bencil-isonitrilo* (**2.8**) para obtener la α -aminoacetilamida **2.9**, como una mezcla diastereomérica en favor del estereoisómero deseado (*R,S*)-**2.9**, el cual se aisló mediante cristalización y después dio lugar a la molécula objetivo mediante la remoción del *auxiliar quiral* (*Esquema 2.2a*).



b) Selección de productos naturales peptídicos sintetizados utilizando una reacción multicomponente de Ugi.



Esquema 2.2. Reacción de *Ugi* en síntesis total de productos naturales peptídicos. En azul se muestra el fragmento α -aminoacilamida construido de manera multicomponente.

⁴ Hermut Wehlan, H.; Oehme, J.; Schafer, A.; Rossen, K. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 1980.

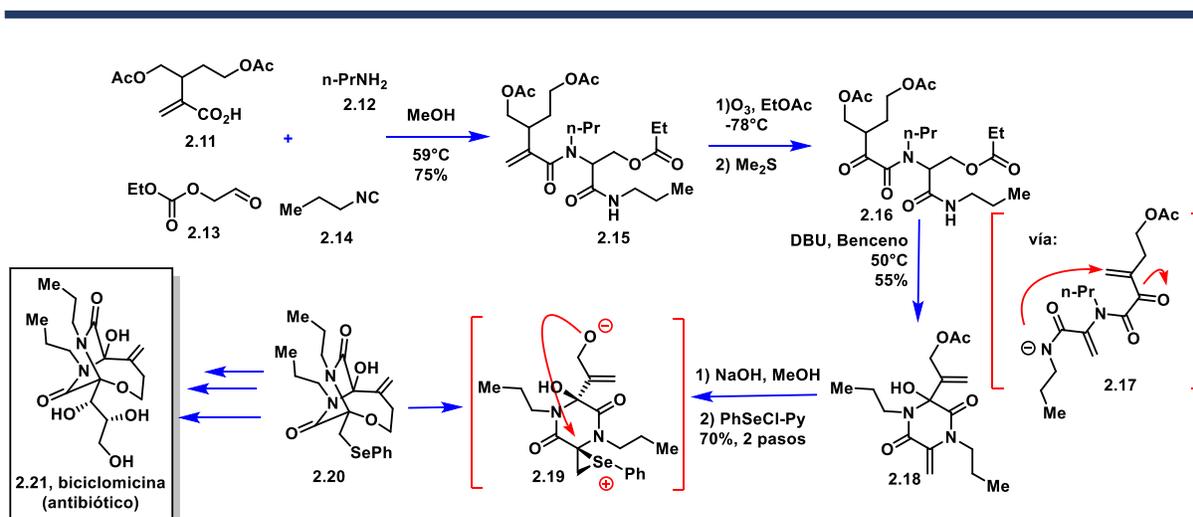
Aplicaciones estratégicas de la reacción de Ugi en síntesis total

A primera vista, la reacción multicomponente de *Ugi* pareciera sólo estar destinada para la obtención de un motivo estructural muy específico (*Esquema 2.2*). Sin embargo -- y como siempre sucede en el ámbito científico -- esta premisa que en principio parece una limitación, se convierte en una oportunidad para el desarrollo de estrategias creativas que permitan exprimir todo el potencial de esta reacción de multicomponentes.

Hasta la fecha son pocas las *aproximaciones sintéticas* donde se utiliza la reacción de *Ugi* para la *síntesis total* de moléculas con poca relación estructural al *aducto α -aminoacetilamida (2.5)*, a estas les llamaremos "*aplicaciones estratégicas*". A continuación, se discutirán algunas aportaciones seleccionadas en esta área.

El primero en reconocer esta oportunidad de innovación fue el *Prof. Fukuyama*, aprovechando de manera prolífica la *reacción de Ugi* en aproximaciones sintéticas para el antibiótico *biciclomicina (2.21)*,⁵ el alcaloide *lemonomicina*,⁶ el inmunosupresor **FR901483**⁷ y la *ecteinascidina 743 (2.31)*, un exitoso agente antitumoral.⁸

En el primer ejemplo, una *ozonólisis* precedida por un acoplamiento de *Ugi* permitió el ensamblaje expedito del intermediario *tricarbonílico 2.16*, el cual mediante tratamiento con *DBU* produjo eficientemente la *piperazina 2.18* a través de una doble *eliminación* y una *ciclización nucleofílica (Esquema 2.3)*. Finalmente, la *hidrólisis* del grupo *acetato* seguida por una *ciclización oxidativa* mediada por *cloruro de fenilselenilo (2.18*→*2.20)* concluyó la *síntesis* del núcleo intrincado de la *biciclomicina (2.21)*.



Esquema 2.3. Síntesis del núcleo completo del alcaloide *biciclomicina (2.21)* utilizando estratégicamente una *reacción multicomponente de Ugi*.

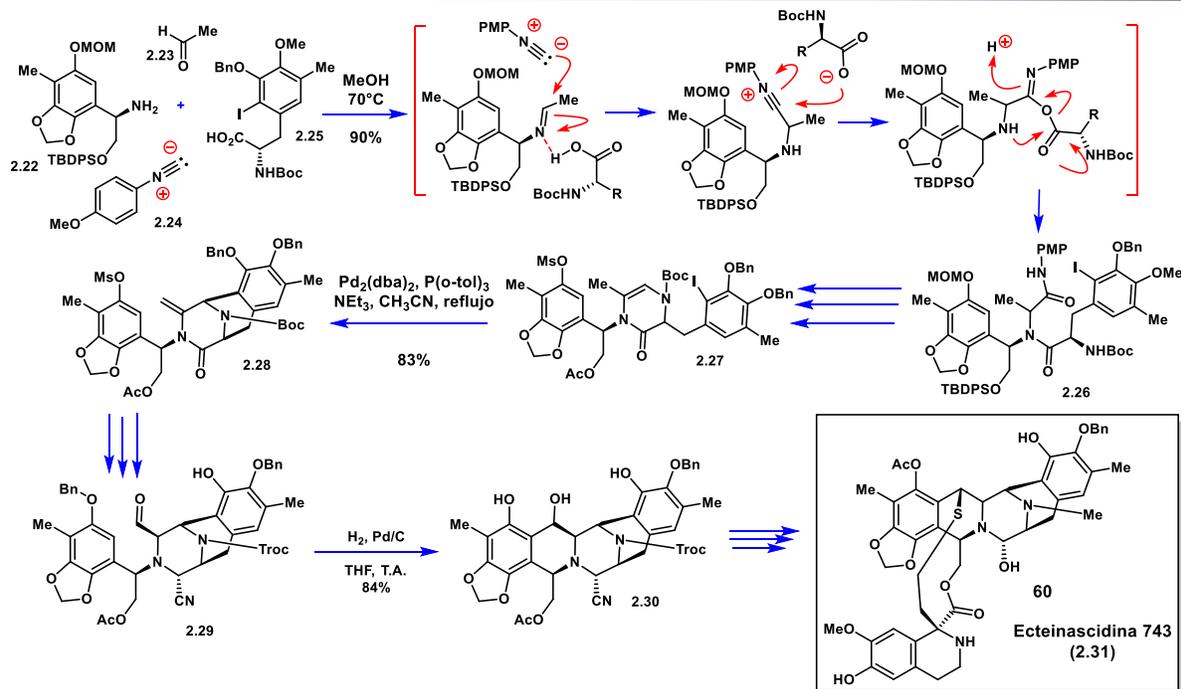
⁵ Fukuyama, T.; Robins, B. D.; Sachleben, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4155.

⁶ Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394.

⁷ Ieda, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4027.

⁸ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552.

En la síntesis de la *ecteinascidina* 743 (**2.31**), el acoplamiento multicomponente entre la *fenil-etiloxi-amina* **2.22**, el *N*-Boc-aminoácido **2.25**, el *p*-MeO-fenilisonitrilo (**2.24**) y el acetaldehído, produjo en excelente rendimiento el dipéptido *polifuncionalizado* **2.26**, el cual fungió como pieza clave de la *síntesis* al contener todos los átomos estructurales del *pentaciclo* base del *producto natural* (Esquema 2.4). El trabajo continuó mediante la elaboración por pasos de la *piperazina* **2.27**, en la cual se aprovechó el fragmento *dienamínico* para conectar los dos *anillos aromáticos* colgantes. Primero mediante un acoplamiento tipo *Heck* (**2.27**→**2.28**) y el segundo mediante una *alcoxialquilación electrofílica* tradicional (**2.29**→**2.30**).

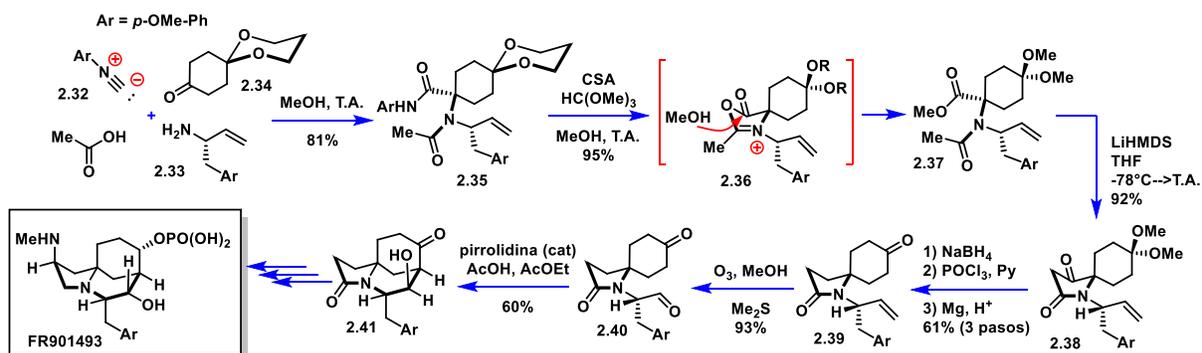


Esquema 2.4. Síntesis total de la *ecteinascidina* 743 utilizando una reacción de Ugi-4C por T. Fukuyama.

Continuando con el trabajo del *Prof. Fukuyama*, una de las aplicaciones más elegantes de la reacción de Ugi hasta la fecha, puede citarse en su trabajo para la *síntesis estereocontrolada* del *producto natural* **FR901493**,⁹ de cuya estructura tricíclica pudo revelar al aducto de Ugi **2.35** (Esquema 2.5), que posee todos los átomos de *carbono* requeridos para construir el intermediario avanzado **2.41**. Es fácil notar que, inicialmente, la *hidrólisis* de la *amida terminal* en **2.35** se planeó realizar utilizando las propiedades *redox* del *isonitrilo* **2.32**, sin embargo, la *metanólisis* del fragmento *p*-metoxifenilamido procedió de una manera inusualmente suave, probablemente vía *asistencia anquimérica* (**2.35**→**2.36**→**2.37**). Subsecuentemente, la *condensación de Dieckmann* resultó efectiva para la formación del sistema *espirolactámico* **2.38**, que después de la *reducción* de la *cetona* en un protocolo de tres pasos provee la *amida* **2.39** con *hidrólisis* simultánea del acetal de dimetilo. Mediante *ozonólisis*, el equipo de Fukuyama obtuvo el *ceto-aldehído* ópticamente puro **2.40**, que fue transformado

⁹ Okuhara, M. et al. *J. Antibiot.* **1996**,49, 37.

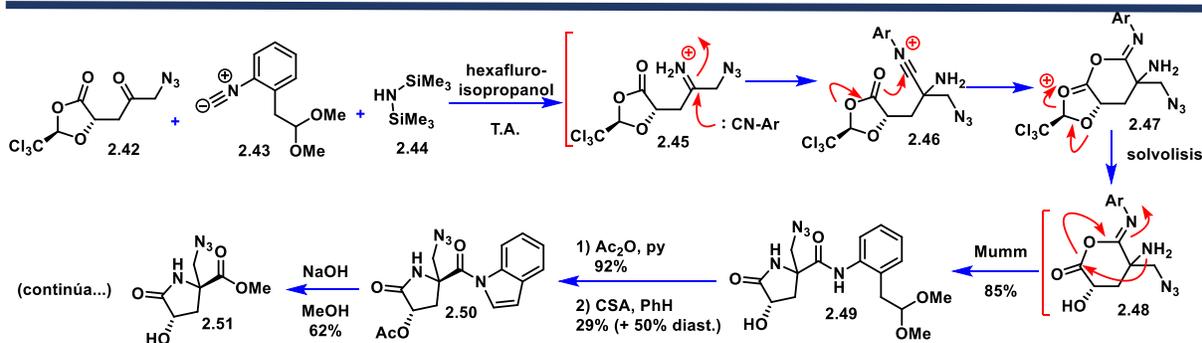
organocatalíticamente en el aldol **2.41** con el núcleo base tricíclico del *producto natural*. Es de reconocer la sorprendente habilidad para poder encontrar la reacción de Ugi “oculta” en la estructura **2.41**.



Esquema 2.5. Síntesis total del producto natural *FR901493* utilizando una reacción de Ugi.

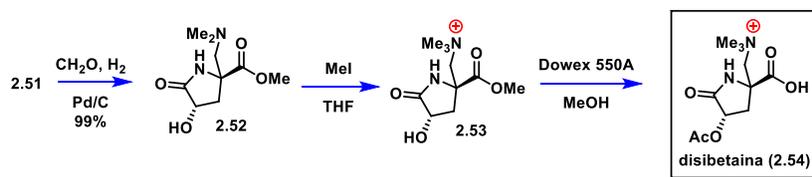
En un ejemplo de reactividad anómala en la condensación de Ugi, el Profesor Kobayashi en la segunda generación de su *síntesis* del *producto natural* marino *disibetaina* (**2.54**),¹⁰ descubrió que el éster **2.42** puede tomar parte directamente de una *reacción de Ugi* como sustituto del componente ácido carboxílico, al encontrar problemas para liberar el α -hidroxiácido correspondiente de **2.42**.

En esta especial condensación de Ugi, se ocupó hexametildisilazano (**2.44**) como equivalente de *amoniaco* que, al reaccionar conjuntamente con la cetona en **2.42** y el isonitrilo convertible **2.43** en hexafluoroisopropanol como *disolvente*, formó el catión nitrilio **2.45** que debido a la cercanía pudo *reaccionar* con la fracción éster y generar el catión oxonio intermediario **2.47**, que fue lo suficientemente reactivo para *solvolizarse* y entonces realizar la transposición de *Mumm* que finalmente produjo el *aducto* **2.49** en excelente rendimiento. Es importante notar que la función *acetal* toleró muy bien las condiciones ácidas moderadas de esta transformación (el *pKa* del hexafluoroisopropanol es aprox. 9,¹¹ **2.43**→**2.49**). La *síntesis* finalizó mediante la activación de la *amida acíclica* y selección del *diastereoisómero* deseado para obtener **2.50**, que después de ajustes de grupos funcionales se convirtió en la molécula objetivo en cuatro pasos adicionales (Esquema 2.6).



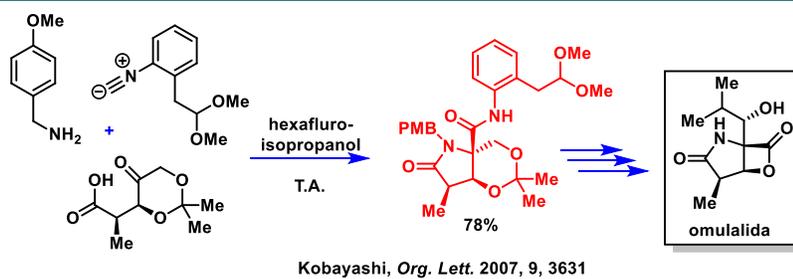
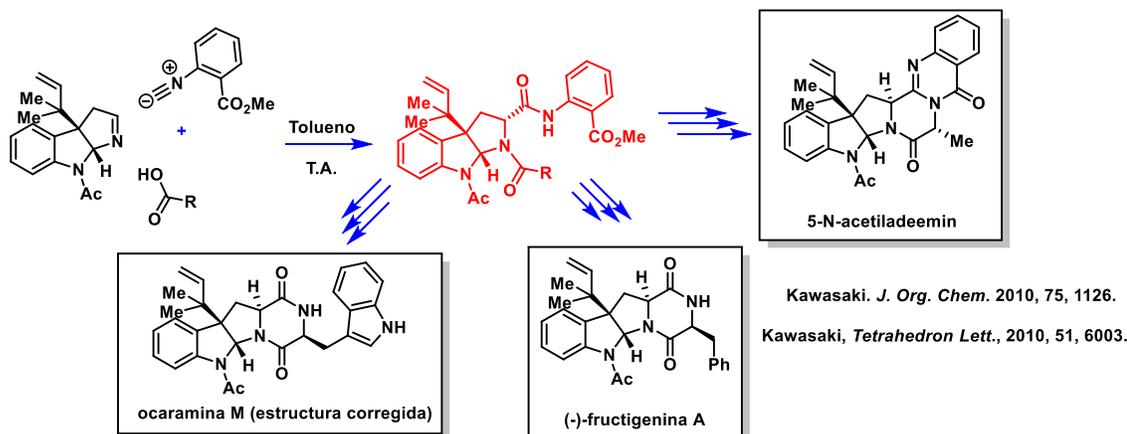
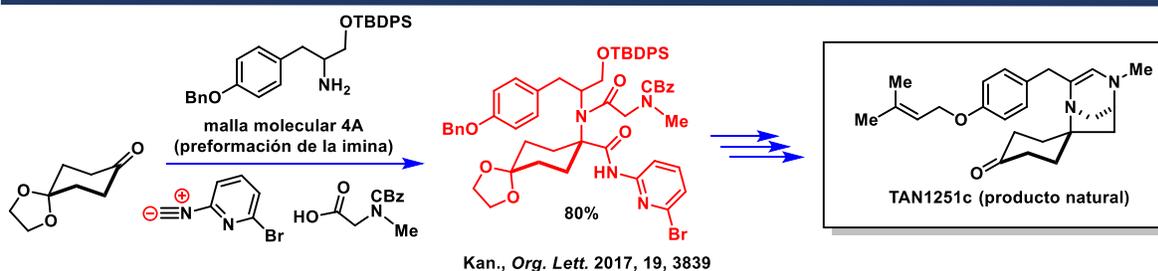
¹⁰Isaacson, J.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1845.

¹¹Iskra, J.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1001.

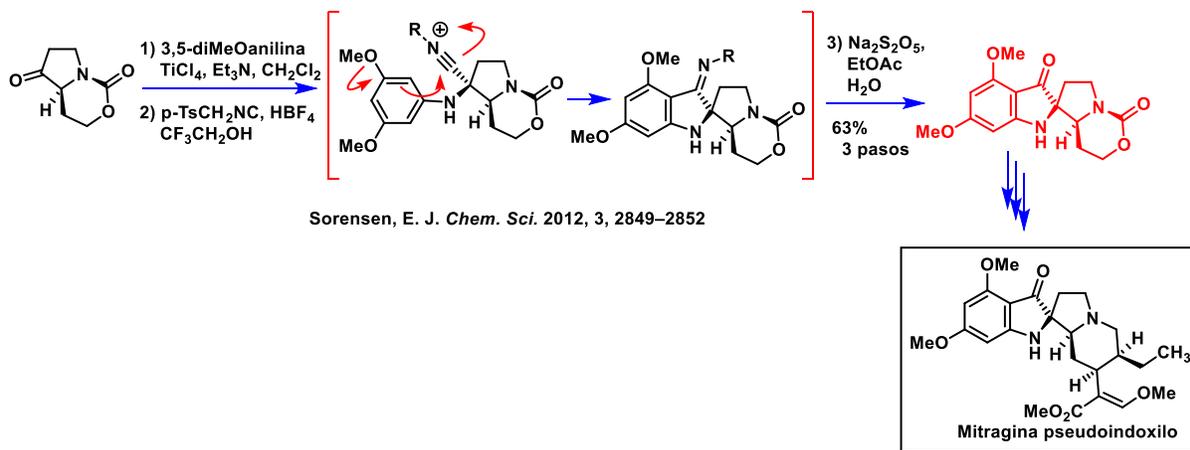


Esquema 2.6. Síntesis de la disibetaina (2.54) mediante el uso de una reacción de Ugi atípica.

En este punto, no hace falta más para convencerse de que el *aducto* de la *reacción* clásica de Ugi puede programarse ingeniosamente para transformarlo de manera dirigida en *productos naturales* cuya estructura no sugiera de modo evidente un fragmento *dipeptídico*, aprovechando así la *eficiencia sintética* que esta *reacción multicomponente* trae consigo. Sin embargo, cabe mencionar que la escasez de trabajos al respecto, es un indicativo de la dificultad encontrada en este tipo de *diseño sintético*. En el siguiente esquema, se presentan de manera breve las aplicaciones estratégicas restantes de la *reacción de Ugi* en la *síntesis total* hasta la fecha.



(continúa...)

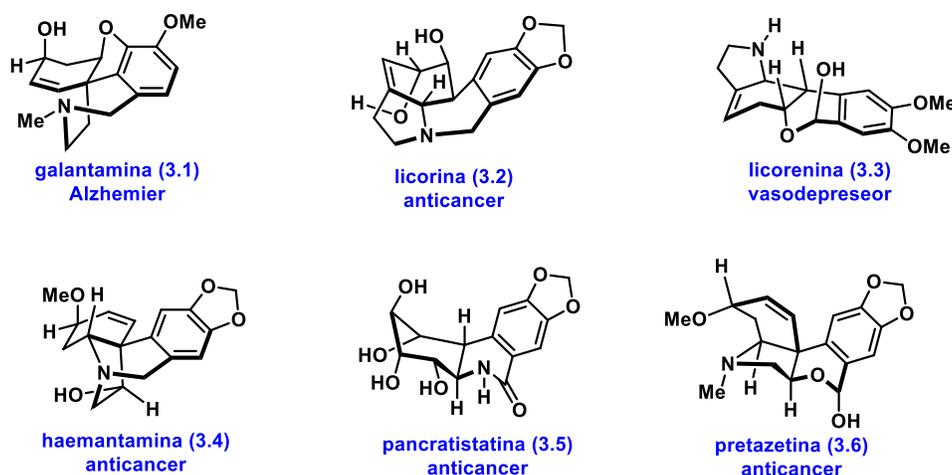


Esquema 2.7. Síntesis totales donde se utiliza estratégicamente a la reacción de Ugi.

3 Las plicaminas, exóticos alcaloides Amaryllidaceae

Alcaloides Amaryllidaceae

Las plantas de la familia *Amaryllidaceae* comprenden alrededor de 1100 especies y se encuentran dentro de las veinte familias de plantas más ampliamente utilizadas en *medicina tradicional*. Hasta el año 2013, se habían aislado de estas plantas más de 500 alcaloides con estructuras diversas y exclusivas y con base en estudios *fitoquímicos* modernos, se ha comprobado que éstos son responsables de las actividades biológicas de las plantas de esta familia.¹² En el sentido farmacológico, la *galantamina* (**3.1**) es el ejemplo estandarte, pues es un inhibidor selectivo y de acción duradera de la *acetilcolinesterasa*, que es una *enzima* responsable de la degradación de la función neuronal.¹³ Adicionalmente, la *galantamina* estimula los receptores nicotínicos *pre-* y *post-sinápticos*, los cuales a su vez, incrementan la liberación de *neurotransmisores*, estimulando la función neuronal.¹⁴ Gracias a su valioso modo dual de acción, la *galantamina* es una de las tres drogas primarias utilizadas para el tratamiento de la *enfermedad del Alzheimer*. En el *Esquema 3.1* se presentan algunos alcaloides *Amaryllidaceae* con actividades biológicas importantes:¹⁵



Esquema 3.1. Alcaloides de la familia *Amaryllidaceae*.

Aunque las estructuras de los alcaloides *Amaryllidaceae* varían considerablemente entre sí, se considera que estos productos naturales se encuentran relacionados *biogénicamente*, teniendo como molécula progenitora la *O-metil-norbelladina* (**3.7**).¹⁶ En el metabolismo secundario de las plantas, las *enzimas* aprovechan los dos *grupos fenólicos* en **3.7** para realizar *acoplamientos oxidativos* de manera divergente dentro de tres patrones *quimio-*

¹² a) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 849-868; b) Nair, J.; Wilhel, A.; Bonnet, S.; van Staden, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 4943.

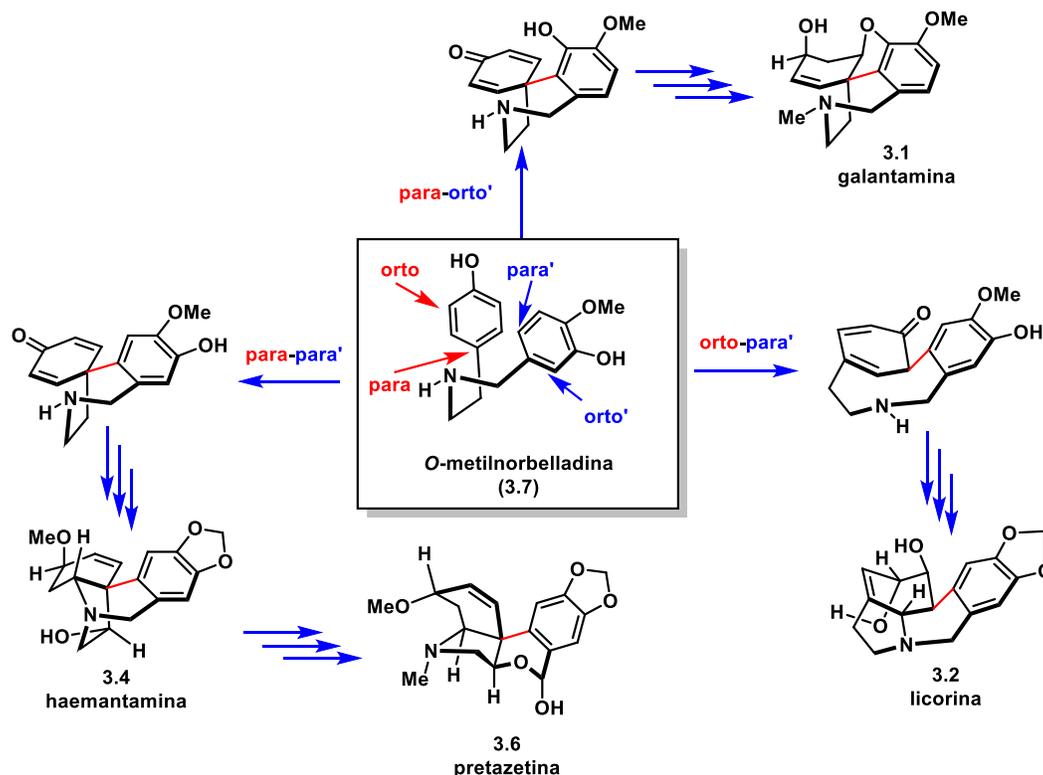
¹³ Fulton, B., Benfield, P. *Drug Aging.* **1996**, 9, 60.

¹⁴ Scott, L. J., Goa, K. L. *Drugs*, **2000**, 60, 1095.

¹⁵ *Licorina*: Hua, D. H., Saha, S., Takemoto, D. J. *Anticancer Res.* **1997**, 17, 2435; *licorenina*: Miyasaka, K., Hiramatsu, Y. *Jpn. J. Pharmacol.* **1980**, 30, 655; *haemantamina*: Weniger, B.; Italiano, L.; Beck, J. P., Bastida, J.; Bergoñon, S., Codina, C.; Lobstein, A.; Anton, R. *Planta Med.* **1995**, 61, 77; *pretazetina*: Furusawa, E., Furusawa, S., Lee, J. Y. B., Patanavanich, S. 1976, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1976**, 152, 186; *pancrastistatina*: McLachlan, A., Kekre, N., McNulty, J., Pandey, S. *Apoptosis*, **2005**, 10, 619.

¹⁶ Giro Manas, C.; Paddock, P. L.; Bochet, C. G.; Spivey A. C.; White, A. J. P.; Mann, I.; Oppolzer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5176.

diferenciables: *orto-para'*, *para-para'* y *para-orto'*, que dan lugar a la gran diversidad estructural observada dentro de los alcaloides Amaryllidaceae (Esquema 3.2).¹⁷



Esquema 3.2. Descripción general de la biogénesis de los alcaloides Amaryllidaceae.

La subfamilia de las plicaminas

Las *plicaminas* son un nuevo subgrupo de sustancias que presentan estructuras moleculares novedosas dentro de los alcaloides Amaryllidaceae. Esta familia ha ido creciendo lentamente desde que se descubrieron los primeros ejemplos en 1999, hasta la fecha se han encontrado solo cinco miembros de las *plicaminas* (Esquema 3.3). A continuación, se reseñan de manera cronológica los hallazgos de alcaloides dentro de este subgrupo.

En 1999 se publicó un estudio *fitoquímico* de la planta *Galanthus plicatus*, subespecie *byzantinus* (familia Amaryllidaceae), nativa del noroeste de Turquía; en el cual se realizó el descubrimiento en cantidades menores del alcaloide pentacíclico *plicamina* (3.8) y del tetracíclico *secoplicamina* (3.12),¹⁸ compuestos que por primera vez mostraron el patrón estructural característico de las *plicaminas*. Dos años después, de una planta relacionada

¹⁷ a) *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, Chapter 3; *Chemical and biological aspects of Amaryllidaceae alkaloids*, 2011, p. 65-100. ISBN: 978-81-7895-528-5. Editor: Diego Muñoz-Torrero; b) Kilgore, M.; Kutchan, T. *Phytochem Rev.* 2016, 15, 317. c) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* 2005, 22, 111.

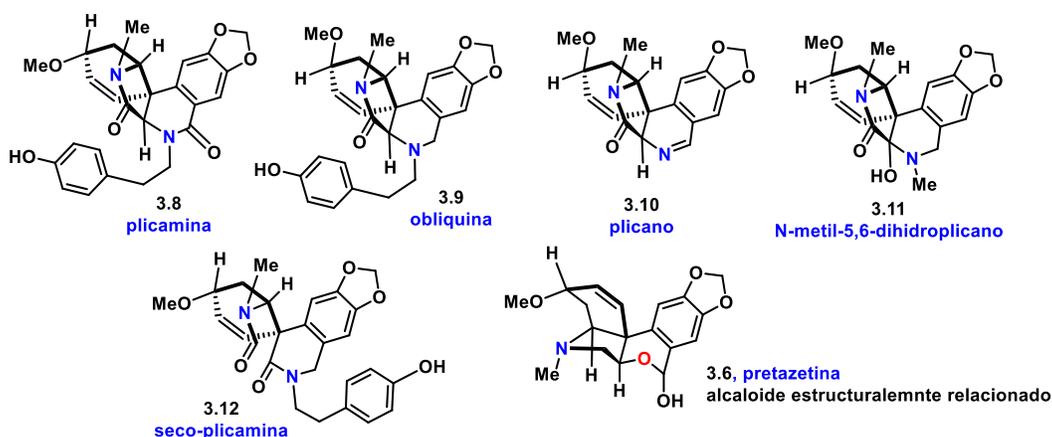
¹⁸ Ünver, N.; Gözler, T.; Walch, N.; Gölzer, B.; Hesse, M. *Phytochem.* 1999, 50, 1255.

(*Galanthus gracilis*), el mismo grupo de investigación aisló y develó la estructura del alcaloide *plicano* (**3.10**), que posee el esqueleto base de la *plicamina*.¹⁹

A continuación, en el 2002, se descubrió el alcaloide *obliquina* (**3.9**) como componente de los alcaloides en la planta *Cyranthus obliquus*, endémica de Sur África y utilizada en medicina tradicional para tratar la tos y dolor de cabeza crónicos y también la tuberculosos cervical.²⁰

Finalmente, el *N-metil-5,6-dihidroplicano* (**3.11**) se aisló de los extractos de la planta *Zephyranthes candida*, nativa de Sur América y China. Esta planta es utilizada en medicina tradicional para tratar convulsiones infantiles, epilepsia y tétanos.²¹

Estos cinco alcaloides, conforman hasta el día de hoy el subgrupo de *las plicaminas* (**3.8-3.12**, Esquema 3.3). Son considerados estructuralmente exóticos dentro de los *Amaryllidaceae*, pues son los primeros – y de los pocos - alcaloides *dinitrogenados* descubiertos en la familia. Se observa que el oxígeno de *hidropirano* de la *pretazetina* (**3.6**) es sustituido por un nitrógeno; y en el caso de la *plicamina* (**3.8**), la *obliquina* (**3.9**) y la *secoplicamina* (**3.12**), dicho átomo de nitrógeno posee también un grupo funcional *p-hidroxifenetilo* (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Las plicaminas (**3.8-3.11**), el nuevo subgrupo dentro de los alcaloides *Amaryllidaceae*. Observemos que la *pretazetina* (**3.6**) posee una estructura relacionada.

La *biosíntesis* de la *plicamina* (**3.8**) no se encuentra totalmente elucidada, sin embargo, se cree que se está relacionada con la ruta biogenética de la *pretazetina* (**3.6**),^{16,17} ambos alcaloides teniendo al alcaloide *haemantamina* (**3.4**) como precursor (Esquema 3.4).

En la ruta descrita en la literatura, la *haemantamina* (**3.4**) es oxidada en la posición *bencilica* mediante acción enzimática, produciendo la función *hemiaminal* en la *haemantadina*, **3.13**. Dicho *hemiaminal* puede encontrarse en equilibrio con la *amina secundaria* **3.14**, que es

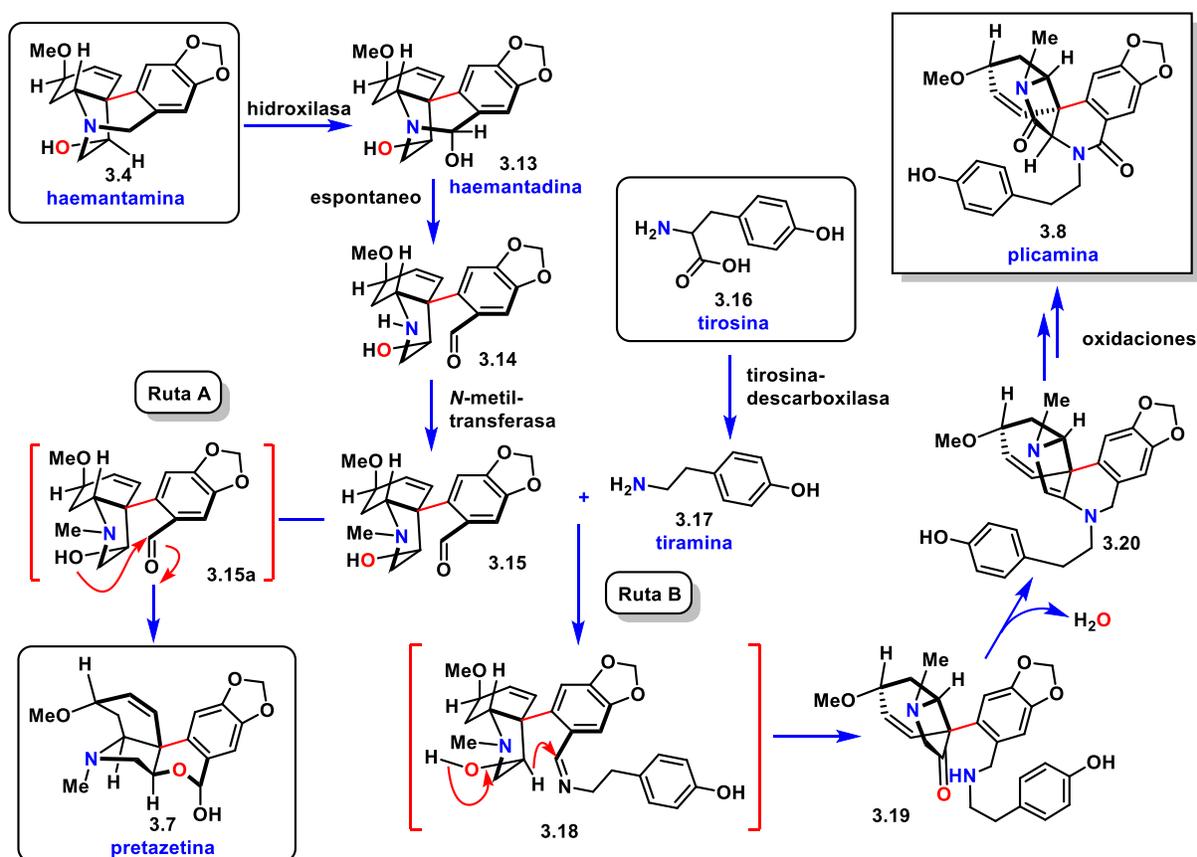
¹⁹ Ünver, N.; Noyan, S.; Gözler, T.; Gölzer, B; Werner, C.; Hesse, M. *Heterocycles*. **2001**, 55, 641.

²⁰ Brine, N.; Campbell, W; Bastida, J.;Herrera, M.; Viladomat, F.; Codina, C.; Smith, P. *Phytochem*. **2002**, 61, 443.

²¹ Luuo, Z.; Wang, F.; Zhang, J.; Li, X.; Zhang, M.; Hao, X.; Xue, Y; Li, Y.; Horgen, F. D.; Yao G.; Zhang, Y. *J. Nat. Prod*. **2012**, 75, 2113.

consumida por una *N*-metiltransferasa, que la transforma a la amina terciaria **3.15**. Como se muestra en el Esquema 3.4, el intermediario **3.15** puede condensarse *intramolecularmente* para cerrar un anillo de *lactol* y dar lugar directamente a la *pretazetina* (**3.15**→**3.15a**→**3.7**, *ruta A*), o condensarse *intermolecularmente* con la *tiramina* (**3.17**) y continuar con la biosíntesis de la plicamina (*ruta B*).

A partir de este punto, existe muy poca información documentada, por lo que tendremos que especular que la reacción entre el aldehído **3.15** y la *tiramina* (**3.17**) resulta en la imina **3.18**, misma que se *desproporciona* internamente a la *ceto-amina* **3.19** (*ruta B*). La biogénesis podría proseguir con la deshidratación de la *ceto-amina* **3.19** a la *enamina* **3.20**, forjando el último ciclo en el sistema pentacíclico del objetivo, que después de oxidaciones enzimáticas se ajusta a la estructura completa de la *plicamina*, **3.8**.



Esquema 3.4. Ruta biosintética de la *pretazetina* (**3.7**) y propuesta del Autor de la biogénesis de la *plicamina* (**3.8**)

Las plicaminas en *síntesis total*

La cautivante y compleja arquitectura de los alcaloides *Amaryllidaceae*, en conjunto con su perfil *farmacológico* altamente promisorio, han generado un gran interés en la comunidad sintética desde hace aproximadamente *seis décadas*.²² A pesar de esto, sólo existe una estrategia en la literatura para la *síntesis total* de nuestro primer *objetivo sintético*, la *plicamina (3.8)*.

En el año 2002, el grupo del *Prof. Steven V. Ley* presentó una estrategia para la *síntesis total* de la *plicamina (3.8)* que tiene como principal característica el uso de resinas con grupos reactivos, que se utilizaron tanto como para realizar las transformaciones sobre los sustratos, como para tratar las mezclas de reacción para la remoción de los *subproductos* no deseados.²³ Estos reactivos *soportados* en fase sólida tienen la ventaja de ser removidos con facilidad mediante *filtración* simple, idealmente solo dejando el producto en la disolución. De esta manera, el equipo de *S. V. Ley* obtuvo el *alcaloide* en cuestión en 90% de pureza sin requerir ningún paso de cromatografía (*Esquema 3.5*).

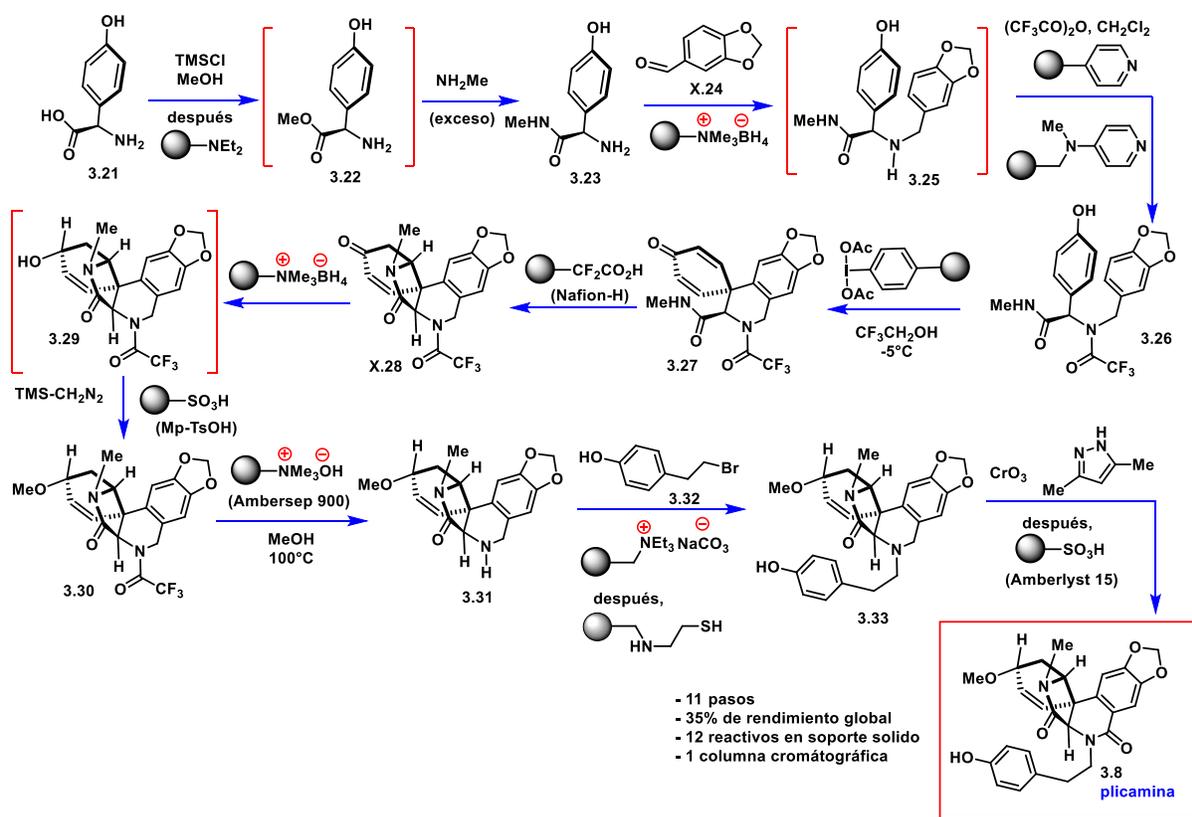
La síntesis comenzó con la conversión de la *p-hidroxifenilglicina 3.21* a la amida **3.23**. Aquí, la reacción inicial con *cloruro de trimetilsililo* (TMSCI) en metanol resultó en la formación del *éster de metilo* intermediario **3.22**, que se obtiene en su forma neutra después del tratamiento con *Amberlyst 21* - una resina básica - para neutralizar el sistema. Finalmente, la adición de *metilamina* en exceso a la mezcla de reacción produjo la amida en cuestión. A continuación, el grupo amino en **3.23** se hizo reaccionar con *piperonal (3.24)*, la *imina* resultante fue reducida con *borohidruro en soporte sólido* y el producto de aminación reductiva correspondiente fue acilado inmediatamente con *anhídrido trifluoroacético* en presencia de "*poli-piridina*" y "*poli-p-dimetilaminopiridina*" (**3.23**→**3.25**→**3.26**).

El grupo prosiguió con un acoplamiento *fenol-oxidativo* mediado por "*poli-diacetoxiyodobenceno*" que proveyó la *espirodienona 3.27*, que fue ciclizada a la *lactama pentacíclica 3.28* usando la resina ácida *Nafion-H* en *diclorometano*. Hasta este punto, el equipo de *S. V. Ley* logró obtener el esqueleto entero de la *plicamina (3.8)* en seis pasos comprendiendo nueve operaciones sintéticas (*Esquema 3.5*). Para ajustar el compuesto **3.28** al objetivo sintético **3.8** se realizó la reducción *diastereoselectiva* de la *enona* y posterior *eterificación* que curiosamente procedió con la combinación de *trimetilsilildiazomentano* (TMS-CHN₂) y la *resina macroporosa ácido-sulfónica* Mp-TsOH (**3.28**→**3.29**→**3.30**). Se prosiguió con la remoción del grupo protector *trifluoroacetilo* mediante el calentamiento del compuesto **3.30** con la resina *Ambersep 900*. La *amina libre* resultante se alquiló con el

²² Primeras síntesis de alcaloides *Amaryllidaceae*: a) Irie, H.; Tsuda, Y.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 0, 1446; b) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 0, 806; c) Hill, R. K.; Joule, J. A.; Loeffler, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4951; d) Muxfeldt, H.; Schneider, R. S.; Mooberry, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3670; e) Whitlock, H. W.; Smith, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3600; f) Stevens, R. V.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5580; g) Hazama, N.; Irie, H.; Mizutani, T.; Shingu, T.; Takada, M.; Uyeo, S.; Yoshitake, A. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 0, 2947; h) Hendrickson, J.; Alder, R.; Dalton, D.; Hey, D. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2667; i) Kametani, T.; Yamaki, K.; Yagi, H.; Fukomuto, K. *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 0, 425; j) Kametani, T.; Yamaki, K.; Yagi, H.; Fukomuto, K. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 0, 2602.

²³ a) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Piutti, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2194; b) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nessi, M.; Piutti, C. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6285.

bromuro **3.32** en la presencia de *carbonato soportado* y el exceso del agente alquilante **3.32** fue removido utilizando una resina *mercaptoaminoetilénica* (**3.30**→**3.31**→**3.33**). La *síntesis* se completó mediante la *oxidación* de la *amina bencílica* en **3.33** con *óxido de cromo (VI)*. Para aislar la *plicamina* de la mezcla de reacción, fue necesaria la resina ácida *Amberlyst 15*, para remover la *amina* **3.31** sin reaccionar (*Esquema 3.5*). De esta manera, el *alcaloide* deseado fue obtenido en 90% de pureza con rendimiento global de 35% y además sin el requerimiento de purificaciones cromatográficas, lo que fue posible gracias al uso de 12 resinas reactivas.

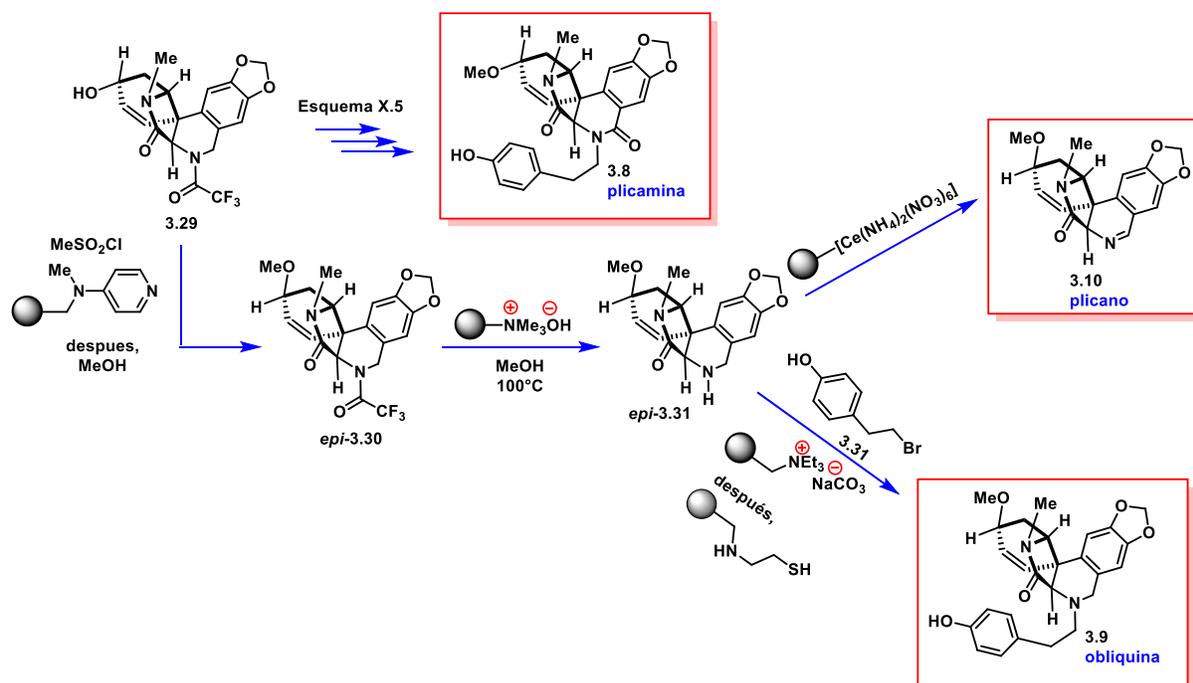


Esquema 3.5. Síntesis total de la *plicamina* (**3.8**) utilizando reactivos en soporte sólido por S. V. Ley, *et al.* Fue requerida sólo una operación cromatográfica para obtener una muestra del alcaloide objetivo de grado analítico.

Tres años después, el mismo grupo de investigación presentó la *síntesis total* de los alcaloides hermanos *obliquina* (**3.9**) y *plicano* (**3.10**) aplicando la misma estrategia sintética que utilizaron para la *plicamina* (**3.8**).²⁴ Dado que estos tres alcaloides comparten el mismo esqueleto base, es fácil predecir que el equipo de S. V. Ley tomó al *alcohol alílico* **3.29** como punto de divergencia. De acuerdo con el *Esquema 3.6*, para dirigirse a la síntesis de la *obliquina* (**3.9**) y el *plicano* (**3.10**), el estereocentro *alílico oxigenado* en **3.29** fue invertido utilizando un protocolo de dos pasos que provee al *éter de metilo epi-3.30*, cuya posterior hidrólisis alcalina resulta en la *diamina epi-3.31*. En este punto, la ruta sintética tomó dos direcciones: A) una cuidadosa oxidación medida por *nitrato cérico amoniacal* en soporte sólido para obtener la

²⁴ Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 8588.

imina en el alcaloide *plicano* (*epi*-**3.31**→**3.10**) y B) de manera similar para la *plicamina* (**3.8**), una alquilación con el *bromuro de fenetilo* **3.32** para obtener la *obliquina* (*epi*-**3.31**→**3.9**).



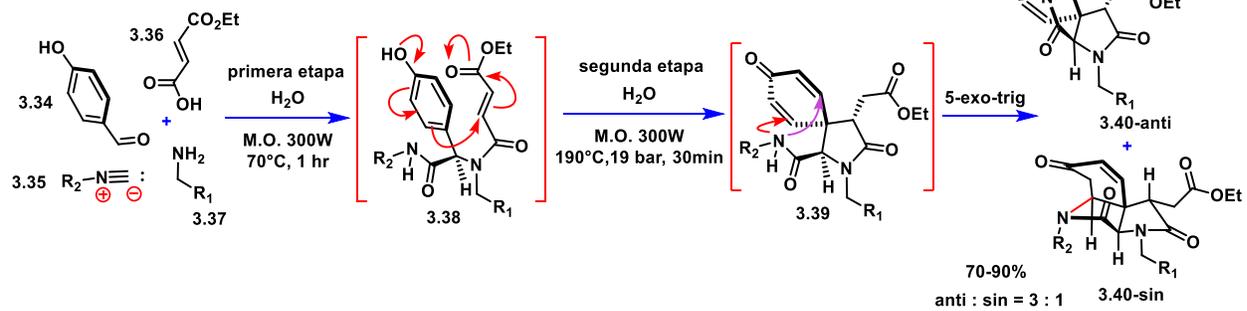
Esquema 3.6. Explotación divergente del alcohol alílico **3.29** para la *síntesis total* de los alcaloides *plicamina* (**3.8**), *plicano* (**3.10**) y *obliquina* (**3.9**)

Otras aproximaciones sintéticas hacia la plicamina

En la literatura, además de la aproximación desarrollada por S. V. Ley, sólo existe un antecedente sintético ligeramente relacionado hacia las *plicaminas*. Este se trata de una aproximación multicomponente, donde a través de una reacción de *Ugi* que involucra como componentes clave *p*-hidroxibenzaldeídos y ácidos *fumáricos* -como **3.34** y **3.36**, respectivamente- para obtener las *p*-hidroxifenil-fumaramidas tipo **3.38**, las cuales bajo condiciones extremas de calentamiento y presión produjeron una cascada de *doble adición conjugada fenol-acrilato/amida-dienona* para tener los tricíclos tipo **3.40** como una mezcla de estereoisómeros *anti* : *sin* (*Esquema 3.7*),²⁵ que poseen un sistema indolina similar al de algunos alcaloides *Amaryllidaceae*, entre ellos las *plicaminas*.

Como puede observarse en el *Esquema 3.7*, es de admirar que el proceso se llevó a cabo en agua y que el incremento en complejidad estructural en un solo paso es considerable. Por otra parte, el método se ve limitado por la necesidad de una temperatura de 190 °C y de presión cercana a las 19 atmósferas, las cuales se consideran condiciones muy severas y peligrosas.

²⁵ Santra, S.; Andreana, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9418.

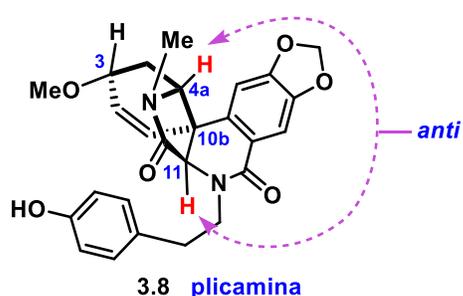


Esquema 3.7. Síntesis via Ugi/Michael/Michael en agua de las indolo-pirrolidonas 3.40.

4 Propuesta para la Síntesis concisa del alcaloide plicamina

Intrigados por la llamativa *arquitectura molecular* del alcaloide plicamina (**3.8**), miembro novedoso de la farmacológicamente venerada familia *Amaryllidaceae*, decidimos embarcarnos en el estudio y desarrollo de una nueva *estrategia sintética* para la obtención de este *producto natural*.

Constitucionalmente, la plicamina posee un sistema *pentacíclico angular* conformado por la fusión de una *dioxolanoisoquinolona* con un sistema *hidroindolona*. Dentro de su esqueleto, de inmediato salta a la vista su sistema *aza-espirocíclico [5.5]*, siendo el *carbono de fusión*, C-10b, el elemento de *quiralidad* más desafiante de establecer sintéticamente. Dicho *centro asimétrico*, se encuentra flanqueado a cada lado por dos *metinos asimétricos* adicionales, cuyos *hidrógenos* – en rojo – muestran una *estéreo-relación anti*. Además de estos tres *carbonos asimétricos* contiguos, la plicamina presenta un cuarto *centro asimétrico* distante, el éter de metilo en la posición C-3 (Esquema 4.1).



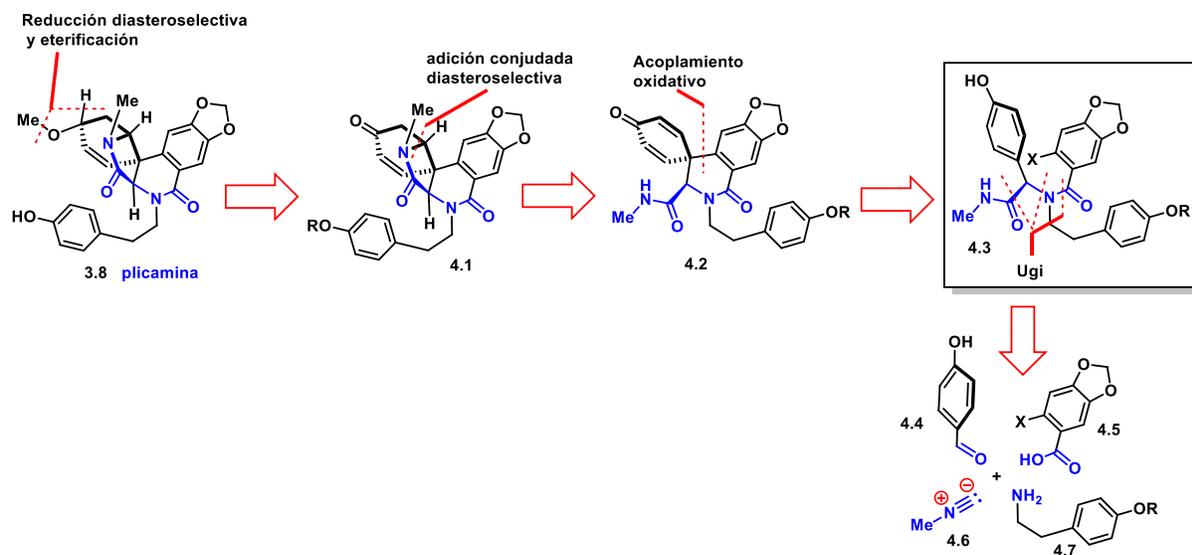
- Núcleo base indolo[3,3a-c]-isoquinolin-6-ona pentacíclico angular
- Sistema espirocíclico [5.5]
- *N*-metil- γ -butirolactona
- 4 centros estereogénicos
- 3 estereocentros contiguos: C-4a, C-10b y C-11

Esquema 4.1. Características estructurales de la plicamina.

Planteamiento retrosintético inicial

Al examinar la relación de los *grupos funcionales* en la plicamina, se observa un fragmento α -*aminoacilamida* embebido en su estructura, resaltado en azul en el Esquema 4.2. Esta agrupación constitucional se convirtió en el *fundamento principal* de nuestra estrategia sintética, pues permite aplicar a la reacción de Ugi como una *transformada retrosintética* (ver el Capítulo 2).

Con este razonamiento, la plicamina primero puede simplificarse a la *enona* **4.1**, que a su vez puede provenir de la *espiro-dienona* **4.2**, vía una adición conjugada diastereoselectiva. En la biosíntesis de los *alcaloides Amaryllidaceae* (Capítulo 3), este último motivo estructural proviene de un acoplamiento *oxidativo fenólico* y dicha desconexión *biomimética* conduce al intermediario hipotético **4.3**, que podría construirse en un solo paso mediante la *reacción multicomponente* de Ugi (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Análisis retrosintético inicial para la plicamina

Consideraciones sintéticas de la estrategia propuesta

Como se observa en el *Esquema 4.2*, la *bis-amida 4.3* -producto de la *condensación multicomponente* de *Ugi*- contiene todos átomos estructurales en el *producto natural* deseado. De hecho, por excepción del grupo *metilo* en el *éter alílico*, la *bis-amida* propuesta posee en su totalidad toda la materia encontrada en el *objetivo sintético* final. Es importante recordar que dicho intermediario podría obtenerse en un solo paso, lo que constituirá gran ventaja en términos de *economía sintética*.

Sin embargo, podemos anticipar que el *acoplamiento oxidativo* que conduce del aducto de *Ugi* a la *espirodienona 4.2* podría ser problemático, pues comúnmente en estas reacciones, el fragmento *fenólico* es transformado a una especie *electrofílica* débil, por lo que para capturarlo se precisa de un *nucleófilo* fuerte.²⁶ En este caso, el *nucleófilo* de *piperonilo* propuesto en **4.3** posee un grupo *amido* cuyo carácter *electroatractor* podría mermar esta reacción (X = H, *Esquema 4.1*). De requerirse, la transformación **4.2**→**4.3** también puede plantearse utilizando el fragmento *piperonilo* como la contraparte *electrofílica* (X = Br, *Esquema 4.1*), utilizando *catálisis* mediada por *paladio* para forjar el enlace deseado.²⁷ Si este problema es resuelto, se podría lograr una síntesis directa para la *plicamina*.

En el ámbito *estereoquímico*, en la adición conjugada de **4.2**→**4.1**, anticipamos que el grupo *metilamido* colgante reaccione con preferencia *cinética* sobre el *alqueno* que está localizado con relación *sin* con respecto a él, pues se encuentra espacialmente más próximo. Esta conexión es importante, pues con ella se pretende establecer la *estereoquímica* relativa correcta entre los tres centros asimétricos contiguos de la *plicamina*.

²⁶ a) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2235–2261; b) Silva Jr. J. F.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1722.

²⁷ Rousseaux, S.; García-Fortanet, J.; Del Aguila Sanchez, M. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9282.

Objetivo de innovación

Con la breve discusión anterior, podemos establecer que la principal *innovación* a lograr mediante la persecución de este proyecto es: *el desarrollo de una estrategia sintética para la obtención del alcaloide Amaryllidaceae plicamina (3.8) utilizando la reacción multicomponente de Ugi como fuente de eficiencia sintética.*

La característica principal de esta estrategia deberá de ser su *brevedad sintética*, por lo que es de capital importancia la búsqueda de *condiciones de reacción* para transformar *quimioselectivamente* al *aducto de Ugi* apropiado, lo cual constituye un desafío, al poseer una estructura polifuncional. De esta manera se logrará contribuir al campo de la *Síntesis Total* mediada *estratégicamente* por la reacción de *Ugi*, que como se describió en el *Capítulo 2*, cuenta hasta la fecha con pocas aportaciones.

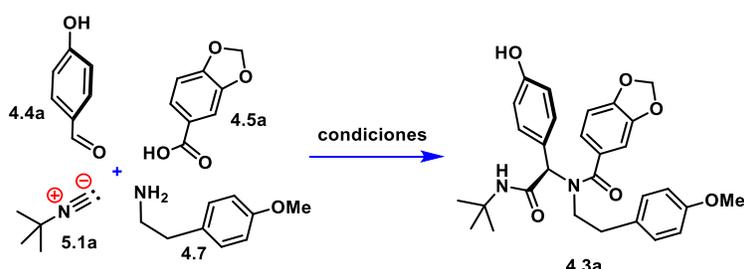
La estrategia desarrollada debe de ser capaz de ser utilizada para la *síntesis rápida* de una *familia de compuestos tipo plicamina*, demostrando su importancia también en *química combinatoria*.

En el siguiente *Capítulo* se describirán las investigaciones dirigidas a concluir con esta travesía sintética, en la cual, para lograr cumplir nuestro *objetivo de innovación*, se requirió de una modificación en su planteamiento *retrosintético*; y además nos sorprendió gratamente con el descubrimiento inesperado de un proceso de *epimerización*.

5 Desarrollo de una estrategia multicomponente para la síntesis de la plicamina

Explorando la propuesta inicial: Síntesis de los aductos de Ugi tipo 4.3

De acuerdo con la hipótesis *retrosintética* descrita en el Esquema 4.2 - Capítulo 4, la investigación comenzó con la búsqueda de las condiciones óptimas para llevar a cabo la condensación multicomponente entre el *p*-hidroxibenzaldehído (4.4a), la *p*-metoxifenetilamina (4.7), el ácido piperónico (4.5a) y el *tert*-butilisonitrilo (5.1a) a fin de sintetizar la α -aminoacilamida 4.3a y utilizarla posteriormente como sistema modelo en el estudio de los pasos siguientes en la ruta. Se decidió utilizar el *tert*-butilisonitrilo (5.1a) pues es un material mucho más accesible sintéticamente que el *metil*-isonitrilo (4.6) requerido para el producto natural (Tabla 5.1).



No. de exp.	Disolvente/ catalizador	Temp/tipo de calentamiento	Estequiometría	Tiempo	% Rend. de 4.3a
1	MeOH	T.A.	Equimolar	72 hrs	32 %
2	MeOH	50°C/convección	Equimolar	6 hrs	29 %
3	MeOH	50°C/microondas	Equimolar	2 hrs	34 %
4	MeOH	50°C/microondas	1.2 eq. de 4.4a, 4.7 y 5.1a	3 hrs	63 %
5	EtOH	50°C/microondas	1.2 eq. de 4.4a, 4.7 y 5.1a	3 hrs	64 %
6	MeOH/ InCl ₃ (0.1%)	50°C/microondas	1.2 eq. de 4.4a, 4.7 y 5.1a	3 hrs	60 %
7	MeOH	50°C/microondas	1.4 eq. de 4.7 y 5.1a	3.5 hrs	78 %

Tabla 5.1. Optimización de las condiciones de reacción *multicomponente* de Ugi para la síntesis de la *diamida* 4.3a.

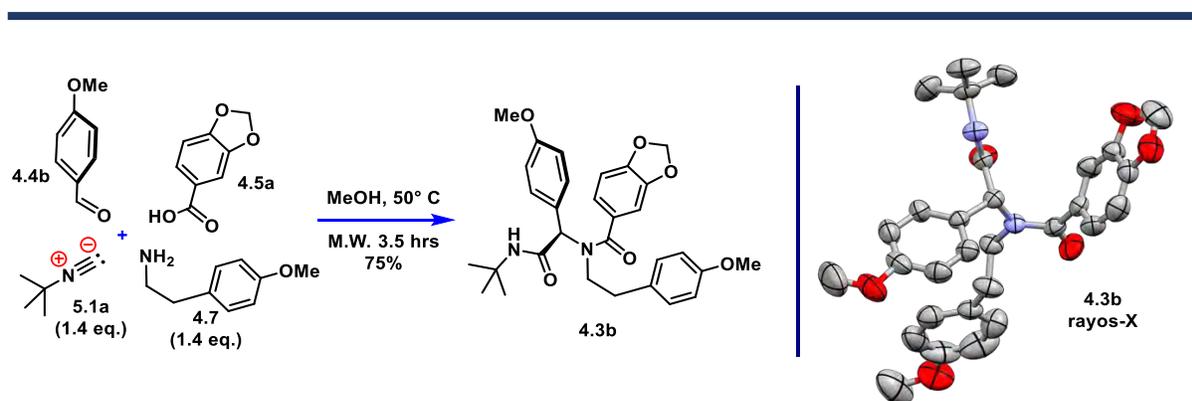
Se comenzó por hacer reaccionar una mezcla de cantidades equimolares de los cuatro componentes en *metanol* como disolvente. Después de un tiempo de reacción de tres días, pudo aislarse *cromatográficamente* el producto deseado en solo 32 % de rendimiento (*Exp. 1, Tabla 5.1*). En aras de incrementar el rendimiento de esta reacción, se incrementó la temperatura a 50 °C mediante calentamiento por convección manteniendo la relación *estequiométrica* de las materias primas, aunque no se observó efecto alguno (*Exp. 2, Tabla 5.1*). De igual forma, el calentamiento asistido por microondas fue inefectivo para incrementar el rendimiento del producto deseado.

Pensando entonces en la posibilidad de que el *isonitrilo* **5.1a** se estuviera *hidratando* a la *formamida* correspondiente mediante la acción del *ácido carboxílico* **4.5a**, se redujo la cantidad molar de este último - utilizando 1.2 equivalentes del resto de los componentes - y se llevó a cabo la reacción mediante la aplicación de microondas a 50 °C por un tiempo de tres horas (*Exp. 4, Tabla 5.1*). En esta ocasión, se observó satisfactoriamente que el rendimiento había incrementado su cantidad al doble. Se probó una reacción idéntica con la excepción del uso de etanol como disolvente, pero el rendimiento observado fue virtualmente el mismo (64 %, *Exp. 5*).

De acuerdo con el mecanismo más aceptado para la reacción de *Ugi*, la transformación inicia con la formación de una *imina* a partir del *aldehído* y la *amina* (*Esquema 2.1 - Capítulo 2*), por lo que es común utilizar la asistencia *catalítica* de un *ácido de Lewis* para acelerar el proceso.²⁸ No obstante, no se observó algún efecto al realizar un experimento añadiendo una cantidad *subestequiométrica* de cloruro de indio (III) (*Exp. 6*).

Finamente se encontró que al realizar la reacción solo con un ligero exceso de la *amina* **4.7** y el *isonitrilo* **5.1a**, el rendimiento ascendió a 78% (*Exp.7*) y se decidió entonces fijar estas condiciones como las óptimas para esta *condensación*.

Para satisfacer nuestra curiosidad acerca de la dificultad en la optimización de esta reacción *multicomponente*, se realizó un experimento cambiando el *p*-*hidroxibenzaldehído* (**4.4a**) por el *p*-*metoxibenzaldehído* (**4.4b**), pues se postuló la posibilidad de que el grupo *hidroxilo* en **4.4a** pudiese realizar algún tipo de interferencia en el proceso de la reacción. Este factor quedó descartado completamente al poderse aislar el aducto de *Ugi* **4.3b** en un rendimiento comparable con el del aducto **4.3a** (75 % vs 78 %, respectivamente). Afortunadamente este experimento fue de provecho, pues fue posible corroborar la estructura molecular de este análogo por *difracción de rayos X* de monocristal (*Esquema 5.1*).

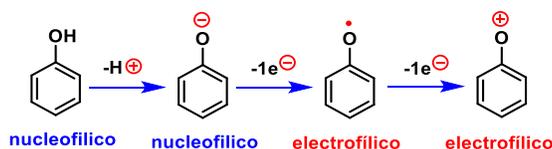


Esquema 5.1. Síntesis multicomponente de la bis-amida análoga **4.3b** y diagrama de su estructura por rayos X.

²⁸ Singh, M. S.; Raghuvanshi, K. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8683.

Exploración la propuesta inicial: problemas con la *espirociclación desaromatizativa* de 4.3 → 4.2a

La riqueza de la química de los fenoles es sorprendente cuando uno se da cuenta que la simple presencia de un grupo hidroxilo transforma a un anillo de benceno – que de otra forma es un sistema *aromático* poco reactivo – en una especie química con la posibilidad de manipularse como *nucleófilo*, aprovechando su polaridad natural, o alternativamente, como *electrófilo*, mediante la remoción formal ya sea de uno o de dos *electrones* (Esquema 5.2).



Esquema 5.2. Conceptualización de la inversión de la *polaridad del fenol* vía manipulación redox.

Existe un cuerpo de trabajo muy amplio en métodos que permiten la *inversión oxidativa de polaridad* de los *fenoles* para acoplarlos con *nucleófilos* apropiados. Tradicionalmente, se utilizan metales pesados como agentes oxidantes, generalmente *talio (III)*,²⁹ y *vanadio (V)*,³⁰ aunque también podemos mencionar ejemplos de reactivos de *manganeso (VII)*,³¹ *plomo (IV)*,³² *cobre (II)*³³ y *hierro (III)*.³⁴

En particular, los reactivos *hipervalentes de yodo (III)*, conocidos también como λ^3 -*yodanos* son especialmente efectivos para inducir la inversión de reactividad en los *fenoles*, pues desde los estudios seminales de *Siegel* y *Antony*,³⁵ se ha demostrado que tienen ventajas sintéticas sobre los *oxidantes metálicos*, tales como la oxidación selectiva sobre *fenoles*, mayor estabilidad y solubilidad y un manejo más sencillo al ser mucho menos tóxicos.³⁶

Aunque el *mecanismo de reacción* de los λ^3 -*yodanos* es aún un tópico de activa discusión, se cree que este depende de factores como el grado de sustitución del sustrato *fenólico*, el *nucleófilo* entrante, la polaridad del *disolvente* y hasta de la *naturaleza química* del mismo λ^3 -*yodano*. Dentro de estas consideraciones se acepta que el primer paso es el intercambio de uno de los ligantes del *yodano (5.3)* para montar al fenol en el centro de *yodo (III)* y formar la especie reactiva **5.4**, la cual se considera *electrofílica* en el anillo aromático del *fenol*, debido a que la habilidad *nucleófuga* del fragmento $-I(X)Ph$ es un millón de veces mayor que la del grupo *triflato* (Esquema 5.3).³⁷ A continuación, el *intermediario de unpolung 5.4* puede

²⁹a) Schwartz, M.; A.; Rose, B. F.; Vishnuvajjala, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 612; b) Schwartz, M.; A.; Holton, R. A.; Scott S.; Rose, B. F.; Vishnuvajjala, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2571.

³⁰a) Schwartz, M.; A.; Holton, R. A.; Scott S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2800; b) Kupchan, S. M.; Dhingra, O. P.; Kim C-K. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 4049.

³¹ a) Davidson, T. A.; Scott A. I. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4075; b) Dewar, M. J. S.; Nakaya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 7134.

³² a) Wessely, F.; Lauterbachkeil, G.; Sinwel, F. *Monatsh. Chem.* **1950**, 81, 811; b) Harrison, M. J.; Norman, O. C. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 728.

³³ Ihara, K. N.; Takemura, M.; Satoh, Y.; Teresawa, H.; Ohta, Y.; Fukumoto, K.; Takahashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3805.

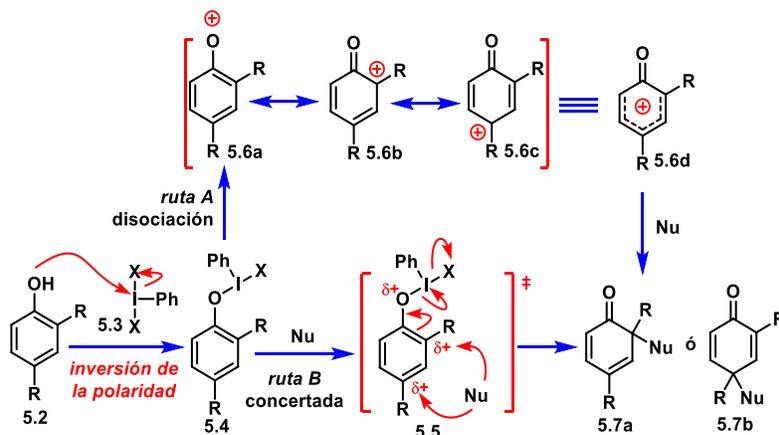
³⁴ a) Tobinaga, S.; Kotani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 309; b) Murase, M.; Kotani, E.; Okazaki, K.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3159.

³⁵ Siegel, A.; Antony, F. *Monatsh. Chem.* **1955**, 86, 292.

³⁶ Hamamoto, H.; Anilkumar, G.; Tohma, H.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5377. Ver también la referencia 26.

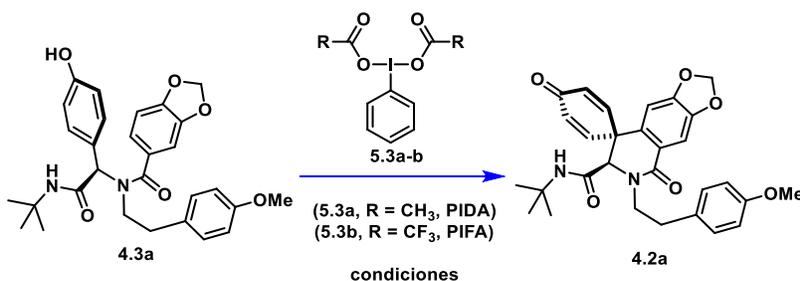
³⁷ M. Ochiai, *Top. Curr. Chem.* ed. T. Wirth, Springer, Berlin, 2003; vol. 224, pp. 5–68.

reaccionar con un *nucleófilo* de manera *disociativa* – reminiscente a una reacción tipo S_N1 – vía el *cation fenoxonio* intermediario **5.6** (*ruta A*), o de manera *concertada* – como en una reacción tipo S_N2 – donde el *nucleófilo* desplaza físicamente al grupo $-I(X)Ph$ (*ruta B*).



Esquema 5.3. Mecanismos para el acoplamiento *fenol-oxidativo* mediado por reactivos de yodo (III).

Entonces, se decidió explorar esta química sobre la *bis-amida* **4.3a** para su transformación propuesta al compuesto *espirocíclico* **4.2a**. Como se muestra en la *Tabla 5.2*, se realizaron experimentos utilizando tanto el *diacetato de fenilyodano* (**5.3a**, PIDA), como el *bis-trifluoroacetato de fenilyodano* (**5.3b**, PIFA) como oxidantes, en *2,2,2-trifluoroetanol*, *diclorometano*, ó *1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol*, como sistemas de disolvente tanto único como dual para obtener diferentes entornos de *polaridad*; además de un rango de temperatura desde la ambiente hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$; sin embargo, en todas las ocasiones se observó la *descomposición total* de la *bis-amida* **4.3a** de partida.



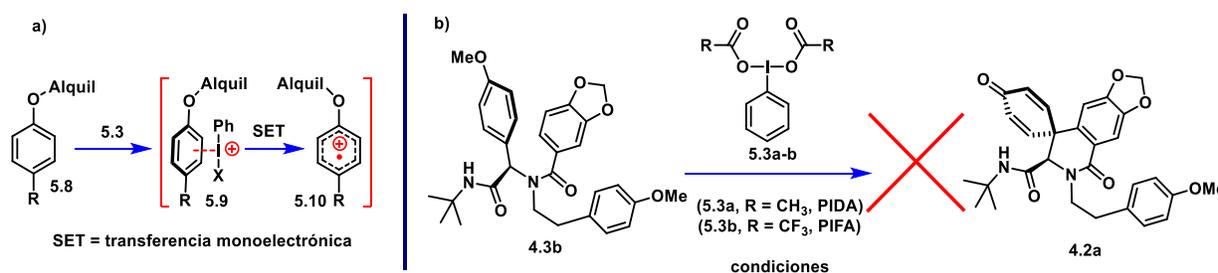
No. de exp.	Oxidante	Cantidad de oxidante	Disolvente(s)	Temperatura	Tiempo	Resultado
1	PIDA	1.5 eq.	CF ₃ CH ₂ OH	T.A.	45 min	Descomposición
2	PIFA	1.5 eq.	CF ₃ CH ₂ OH	T.A.	45 min	Descomposición
3	PIDA	1.5 eq.	CH ₂ Cl ₂	T.A.	45 min	Descomposición
4	PIFA	1.5 eq.	CH ₂ Cl ₂	T.A.	45 min	Descomposición
5	PIDA	1.5 eq.	CF ₃ CH ₂ OH : CH ₂ Cl ₂ (1:1)	$-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{T.A.}$	45 min	Descomposición
6	PIFA	1.5 eq.	CF ₃ CH ₂ OH : CH ₂ Cl ₂ (1:1)	$-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{T.A.}$	20 min	Descomposición
7	PIDA	1.3 eq.	CF ₃ CH ₂ OH	$-15\text{ }^\circ\text{C}$	30 min	Descomposición
8	PIFA	1.3 eq.	(CF ₃) ₂ CH(OH)	$-20\text{ }^\circ\text{C}$	30 min	Descomposición
9	PIFA	1.3 eq.	CF ₃ CH ₂ OH anhidro	$-20\text{ }^\circ\text{C}$	30 min	Descomposición

10	PIDA	1.0 eq.	CF ₃ CH ₂ OH anhidro	-20°C	30min	Descomposición
----	------	---------	--	-------	-------	----------------

Tabla 5.2. Experimentos para llevar a cabo el acoplamiento *fenol-oxidativo* de **4.3a** → **4.2a**. PIDA = diacetato de fenilyodano; PIFA = *bis-trifluoroacetato de fenilyodano*.

Como se había anticipado (*Capítulo 4*), probablemente el fragmento *piperonilamida* en el sustrato **4.3a** no es lo suficientemente *nucleofílico* como para reaccionar con el intermediario de *fenol electrofílico* propuesto.

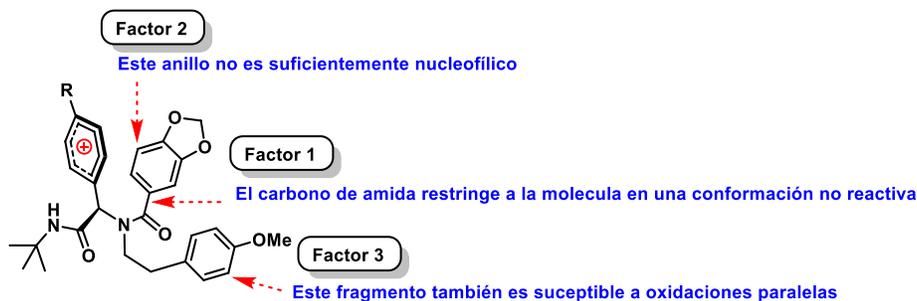
Al tener a la mano el derivado de *bis-amida con éter de fenilo* **4.3b**, se buscó transformarla en el *espiro-compuesto* deseado **4.2a**, aprovechando que los reactivos de *yodo (III)* también son buenos agentes oxidantes vía transferencia *monoelectrónica*. Bajo este tipo de acción, se propone que los λ^3 -*yodanos* transforman anillos *aromáticos* ricos en electrones a *cationes radicalarios* (**5.8**→**5.10**, *Esquema 5.4a*).³⁸ De manera desalentadora, la aplicación de una serie de condiciones similares a las de la *Tabla 5.2* sobre el aducto de *Ugi* **4.3b** sólo provocó su descomposición (*Esquema 5.4b*).



Existen varios factores para explicar tentativamente el fracaso de los sustratos tipo **4.3** en esta *espirociclación oxidativa*, los cuales podrían actuar individualmente o en conjunto (*Esquema 5.5*). A continuación, se enumeran en orden de prioridad descendente:

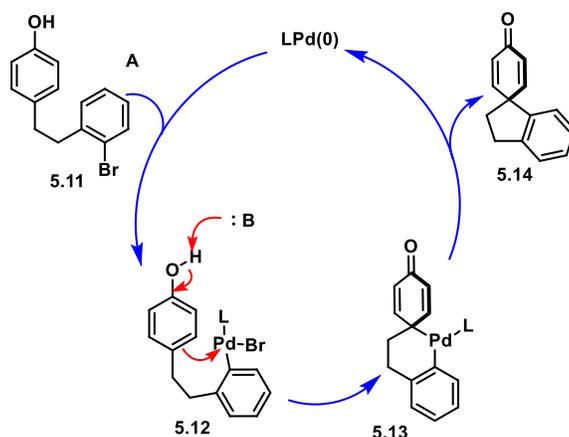
- **Factor 1:** El carbono de *amida piperonílica* restringe *conformacionalmente* a las moléculas **4.3** en un arreglo no favorable para reaccionar con el anillo *electrofilicamente* activado de *fenilo*. De esta manera, el intermediario reactivo formado mediante la acción del λ^3 -*yodano* se consume en reacciones paralelas.
- **Factor 2:** El efecto electroattractor del grupo *amido* en el fragmento *piperonilamida* reduce su efectividad como nucleófilo, mermando la reacción de acoplamiento.
- **Factor 3:** Los sustratos **4.3** poseen tanto un fragmento de *p-fenol*, como uno de *p-metoxifenilo*, ambos susceptibles a oxidación. Aunque el grupo *fenol libre* es mucho más propenso a oxidarse que su derivado *eterificado*, podría ser que el problema en esta reacción sea falta de *quimioselectividad*.

³⁸ a) Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5775; b) Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10797.



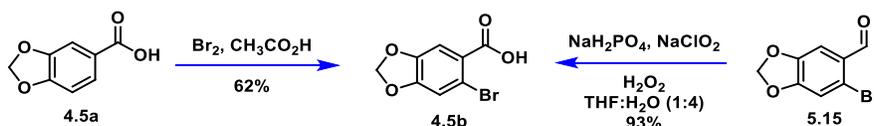
Esquema 5.5. Factores desfavorables para la espirociclación de los sustratos 4.3 hacia la espirodienona 4.2a.

Como alternativa a seguir, se propuso cambiar la *polaridad reactiva* para la formación del enlace en cuestión, utilizando un acoplamiento mediado por *paladio* donde el grupo *fenol* se aprovecha en su faceta *nucleofílica* ante un *electrófilo* de *aryl-paladio*. En el año 2011, el grupo del Prof. Buchwald describió que los compuestos conjugados de *p-fenol/o-bromoarilo*, pueden formar *espirociclohexadienonas* vía formación de un enlace C-C, debido a que el acoplamiento tradicional para la formación del enlace C-O para formar el éter de *diarilo* correspondiente se ve geoméricamente impedido en estos casos (Esquema 5.6).²⁷



Esquema 5.6. Desaromatización arilativa de fenoles catalizada por paladio (0).

La manera más conveniente para la *síntesis* del *aducto de Ugi bromado* 4.3c requerido para este acoplamiento, es realizar la condensación de *Ugi* utilizando el componente *ácido carboxílico halogenado*. Entonces, se sintetizó el *ácido o-bromopiperonílico* (4.5b), observándose que rinde mejor obtenerlo vía la oxidación del *o-bromopiperonal* (5.15), que mediante la bromación del *ácido piperonílico* (Esquema 5.7).

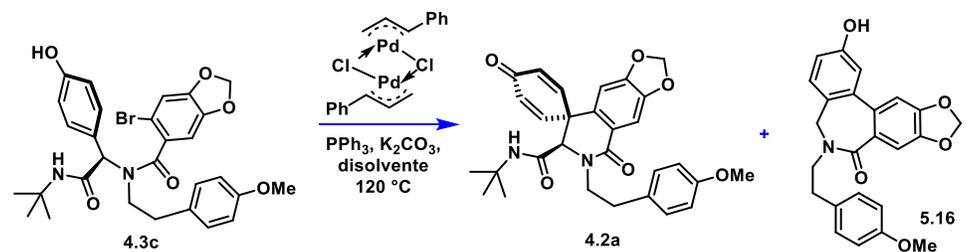


Esquema 5.7. Síntesis del ácido *o*-bromopiperonílico.

A continuación, se llevó a cabo la reacción de *Ugi* correspondiente bajo las condiciones optimizadas en la *Tabla 5.1*, obteniéndose esta vez la *bis-amida bromada 4.3c* en rendimiento cuantitativo.

Estando ahora listos, se colocó el aducto **4.3c** bajo las condiciones descritas por *Buchwald*, sin embargo, no hubo reacción, observándose un precipitado de *paladio negro* y recuperando en su mayoría a la materia prima intacta (*Exp. 1, Tabla 5.3*). Se decidió forzar la reacción mediante el uso de microondas o de un calentamiento extendido, no obstante, el resultado no cambió (*Exp. 2-3 Tabla 5.3*). De igual manera, tampoco se observó la *espirodienona 4.2a* deseada con el cambio de disolvente de *dioxano* a *tolueno*, o de *XPhos* a *RuPhos* (*Exp. 4-7 Tabla 5.3*).

Como en los casos anteriores se recuperaba la *bromo bis-amida 4.3c* y el *paladio* se precipitaba, se planteó que las fosfinas *XPhos* y *RuPhos* conferían al *catalizador de paladio* un tamaño tal, que por motivos *estéricos* no interactuaba con el sustrato para realizar una *adición oxidante*. Entonces, se cambió a *trifenilfosfina - PPh₃*, un ligante más pequeño - y en esta vez, la materia prima se consumió por completo, aunque produciendo la *benzoazepina* no deseada **5.16**, incluso con sólo media hora de reacción (*Exp. 8-10 Tabla 5.3*).

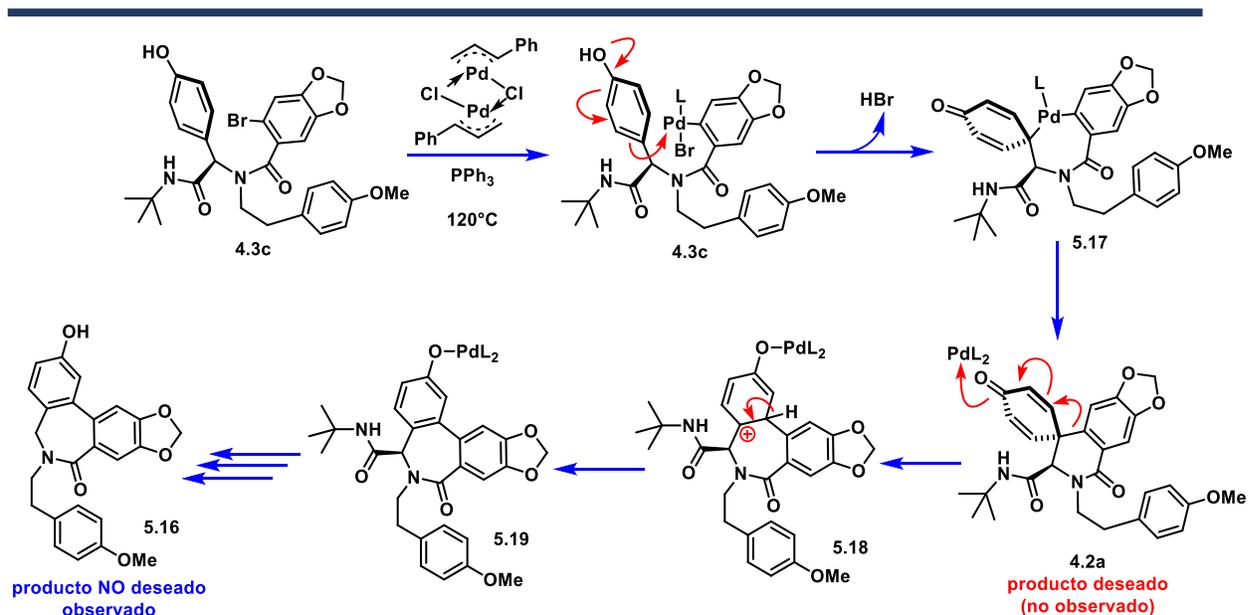


No. de exp.	Fosfina/ Aditivo	Disolvente	Tiempo de reacción	Tipo de calentamiento	Resultado
1	<i>XPhos</i>	Dioxano anh.	5 h	Convección	N.R.
2	<i>XPhos</i>	Dioxano anh.	5 h	Microondas	N.R.
3	<i>XPhos</i>	Dioxano anh.	12 h	Microondas	N.R.
4	<i>XPhos</i>	Tolueno anh.	12 h	Microondas	N.R.
5	<i>RuPhos</i>	Dioxano anh.	5 h	Microondas	N.R.
6	<i>RuPhos</i>	Dioxano anh.	12 h	Microondas	N.R.
7	<i>RuPhos</i>	Tolueno anh.	12 h	Microondas	N.R.
8	<i>PPh₃</i>	Dioxano anh.	12 h	Microondas	48% de 5.16
9	<i>PPh₃/nBu₄NBr</i>	Dioxano anh.	12 h	Microondas	50% de 5.16
10	<i>PPh₃</i>	Dioxano anh.	0.5 h	Convección	42% de 5.16

Tabla 5.3. Experimentos fallidos hacia una *desaromatización arilativa de fenoles* catalizada por *paladio (0)*; N.R. = No hay Reacción; *Xphos* = *2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-dicyclohexilfosfina*; *RuPhos* = *2',6'-diisopropoxybiphenyl-2-dicyclohexilfosfina*.

La obtención de la *benzoazepina 5.16* permite plantear que la *espirodienona 4.2a* deseada sí se produce mediante la acción catalítica del sistema $[Pd(cinamilo)Cl]_2/PPh_3$, a través de un mecanismo análogo al de *Buchwald*, sin embargo, bajo las condiciones de alta temperatura para la reacción, la *espirodienona* en cuestión colapsa isomerizándose al producto observado

5.16 vía una *transposición dienona-fenol* (4.2a→5.18→5.19) siendo la aromatización del sistema la fuerza motriz,³⁹ seguida por un proceso de *descarboxilación* (Esquema 5.8).



Dada la gran dificultad encontrada para ciclizar a los aductos de *Ugi* tipo 4.3 a la *espirodienona* 4.2a, ya fuera vía oxidación asistida por *yodo (III)*, o bajo catálisis mediada por *paladio (0)*, se determinó dicha transformación como no viable para la *síntesis* del *alcaloide plicamina* (3.8).

Entonces, con determinación por lograr el primer *objetivo de innovación*, decidimos regresar al tintero para reevaluar la *estrategia sintética* y proponer una solución con base en las observaciones obtenidas en esta primera fase de experimentación.

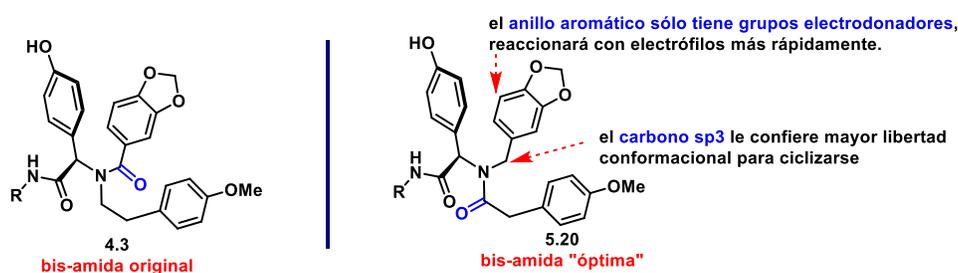
A continuación, se describirá el razonamiento utilizado para modificar la estrategia, junto con las nuevas consideraciones *sintéticas* que esto trajo consigo, seguido por su evaluación y ejecución experimental.

³⁹ Marx, J. N.; Hahn, Y.-S. *P. J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2866.

Planteamiento *retrosintético* revisado: un nuevo aducto *multicomponente*

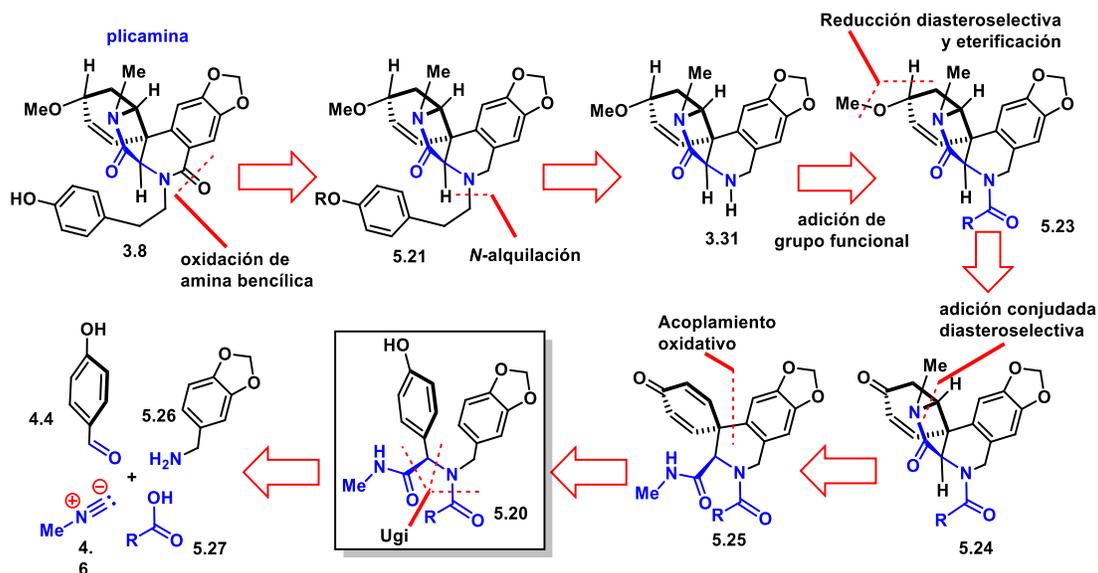
En concordancia con los resultados obtenidos en la *espirociclación oxidativa* de los aductos de *Ugi* **4.3a-b** a la *ciclohexanodienona* **4.2a**, se formuló la conjetura de que el mayor problema en esta *reacción* es que el fragmento de *piperonilamida* confiere al sustrato con características *electrónicas* y *conformacionales* desfavorables para transformarse en el *intermediario sintético* deseado (*Esquema 5.5*, Factores 1 y 2).

Probablemente, el problema se podría resolver si fuéramos capaces de *sintetizar* un *aducto multicomponente* que no poseyera características de *amida benzoica* y que en cambio tuviera el fragmento de *piperonilo* con rotación libre y sin *grupos electroattractores* conectados directamente. Para cumplir con estas condiciones, nos apoyamos en la naturaleza modular de la *reacción de Ugi*, proponiendo la *síntesis* del nuevo tipo de *aducto* **5.20**, simplemente intercambiando los roles estructurales del componente *ácido carboxílico* con el componente *amino*. En el siguiente *Esquema*, se compara la estructura de la *bis-amida* propuesta originalmente (**4.3**), con la nueva *bis-amida* **5.20** formulada para reaccionar de manera óptima.



Esquema 5.9. Diseño de una *bis-amida* nueva (**5.20**), en ruta para un acoplamiento *fenol-oxidativo* eficiente.

De forma acorde, se modificó el planteamiento *retrosintético* desconectando estratégicamente para incluir a la α -*aminoacilamida* **5.20**, como se muestra a continuación:

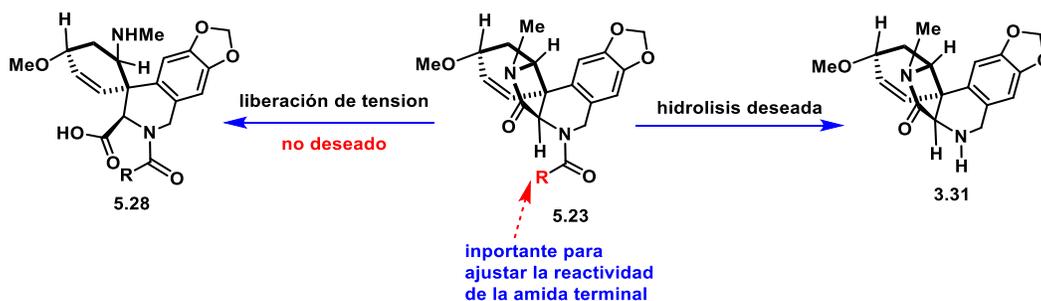


Esquema 5.10. Planteamiento *retrosintético* revisado.

Planteamiento retrosintético revisado: consideraciones sintéticas

Si bien la *bis-amida* de segunda generación **5.20** ofrece una solución potencial al problema de la *espirociclación*, también trae consigo la concesión de contemplar en el *planteamiento retrosintético* ajustes de funcionalidad sobre el *pentaciclo* clave **5.23** con el objetivo de “reposicionar el grupo carbonilo de amida” y finalmente transformarlo al *producto natural*. Puesto de forma explícita, es necesario proponer la *hidrólisis* de la *amida terminal* en **5.23** para continuar con la *alquilación* de la *amina secundaria* resultante (**3.31**) y finalmente *oxidar* la posición *bencílica*, para obtener la *plicamina* como lo hizo S. Ley (*Esquema 5.10*).²³ Alternativamente, se puede proponer la *reducción quimioselectiva* de la *amida terminal* dejando intacta a la *N-metil-γ-lactama*, sin embargo, consideramos esto como un proceso con poca probabilidad de éxito.

Este razonamiento nos condujo a enunciar que era necesario predisponer a la *amida terminal* en **5.23** como un *electrófilo* superior frente al *carbonilo* del fragmento *N-metil-γ-lactama*, para competir contra la liberación de *tensión anular* que supone la apertura de este anillo (**5.23**→**5.28**). Este ajuste de reactividad podría ser controlado modulando la *naturaleza química* del sustituyente *-R* en la *amida terminal*, para que permita que suceda la *hidrólisis* **5.23**→**3.31** de forma favorecida (*Esquema 5.11*).



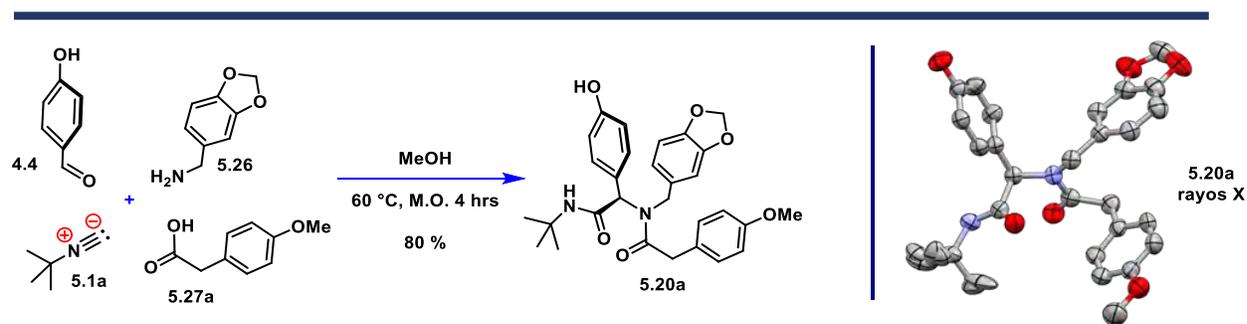
Esquema 5.11. Posibles rutas para la *hidrólisis* del compuesto **5.23**.

Segundo round: *acoplamiento oxidativo exitoso*

Para comprobar las inferencias de *estructura-reactividad* formuladas para resolver los problemas en la *espirociclación* deseada, se decidió sintetizar la α -aminoacilamida modelo **5.20a**, pues la alta semejanza estructural que tiene este aducto con el sustrato original **4.3a** permite realizar conclusiones sólidas vía comparación directa, pues estos compuestos sólo difieren en la posición de un *carbonilo de amida*.

Entonces, se hizo reaccionar el *p*-hidroxibenzaldehído (**4.4**), la *piperonilamina* (**5.26**), el ácido *p*-metoxifenilacético (**5.27a**) y el *tert*-butilisonitrilo (**5.1a**) bajo las condiciones óptimas de la *Tabla 5.1*, obteniéndose el producto de condensación multicomponente esperado **5.20a** con un rendimiento del 52 %.

Estando conscientes que ese conjunto de condiciones podría ser específico para las *bis-amidas* tipo **4.3**, se decidió invertir un poco de tiempo en la optimización de esta reacción. De manera sencilla, se determinó que al preformar la *imina* en el microondas a 60 °C y proseguir con la adición del ácido carboxílico y del *isonitrilo*, es posible obtener el aducto de *Ugi* **5.20a** en un 80 % de rendimiento, utilizando todos los componentes de manera *equimolar*. Afortunadamente, la estructura del producto pudo corroborarse por difracción de *rayos X* (*Esquema 5.12*).



Esquema 5.12. Síntesis multicomponente de la nueva *bis-amida* **5.20a**, junto con su diagrama estructural de *rayos X*.

Con la *bis-amida* **5.20a** ya en nuestro poder, nos alistamos para explorar su reactividad frente a los *reactivos oxidantes de yodo (III)*, *PIDA* (**5.3a**) y *PIFA* (**5.3b**). Se comenzó por hacer reaccionar el aducto con dos equivalentes de *PIDA* a 0 °C en un sistema de disolventes 4:1 *diclorometano* : *2,2,2-trifluoroetanol*, observando después de cuarenta minutos sólo descomposición del sustrato (*Tabla 5.4, Exp. 1*). Al realizar un experimento similar utilizando *PIFA* como oxidante, pudimos aislar la anhelada *espirodienona* **5.25a** en 12 % de rendimiento (*Tabla 5.4, Exp. 2*). Cabe mencionar que el *espirocompuesto* es inestable, pues se descompone al poco tiempo de ser aislado y almacenado.

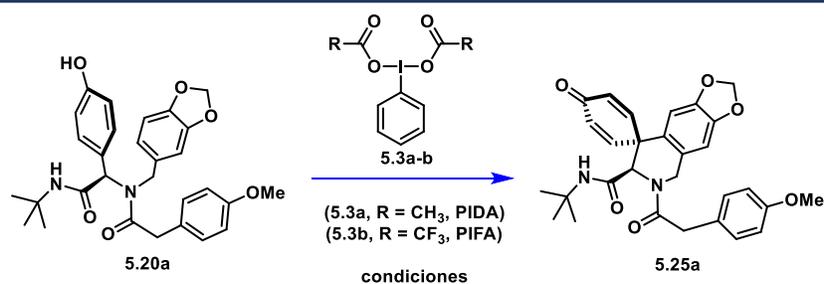
Alentados por este resultado, se fijó al *PIFA* como el oxidante base para continuar con la optimización de la reacción. Se redujo la *carga estequiométrica* del oxidante a 1.5 equivalentes obteniendo un ligero incremento del rendimiento a 17 % (*Tabla 5.4, Exp.3*). Se decidió entonces incrementar la polaridad del sistema de disolventes, utilizándolos ahora en relación equitativa, lo que provocó que el rendimiento esta vez subiera a 24 % (*Tabla 5.4, Exp.4*). Observando esta tendencia, en el siguiente experimento se utilizó sólo *2,2,2-*

trifluoroetanol como disolvente, nuevamente aumentado el rendimiento a 31 % (Tabla 5.4, Exp.5).

La reducción de la cantidad de PIFA a un equivalente también fue favorable, obteniéndose al producto **5.25a** en 39 % (Tabla 5.4, Exp.6). En este punto, se decidió bajar la temperatura a -25 °C utilizando un baño de hielo *seco/o-xileno*, lo que mejoró también el rendimiento a 45% (Tabla 5.4, Exp. 7).

El hecho de que el incremento de la polaridad del sistema y la disminución de la temperatura provocaran un incremento en el rendimiento de la espirodienona, es indicativo de la presencia intermedia de un *carbocatión*, por lo que se decidió entonces realizar la reacción bajo condiciones estrictamente inertes, utilizando 2,2,2-trifluoroetanol anhidro y recién destilado de *hidruro de calcio*, lo que afortunadamente tuvo resultado, aislándose el producto deseado en un 56 % de rendimiento (Tabla 5.4, Exp.8).

Observando también que la *espirodienona* es inestable, se redujo el tiempo de reacción a diez minutos y el rendimiento se fue a 69% (Tabla 5.4, Exp.9). La experimentación meticulosa reveló que el producto se formaba de manera prácticamente inmediata. Con base a esto, se decidió aislar el producto **5.25a** después de sólo treinta segundos de reacción, entonces obteniéndolo en un rendimiento del 97% (Tabla 5.4, Exp.10).

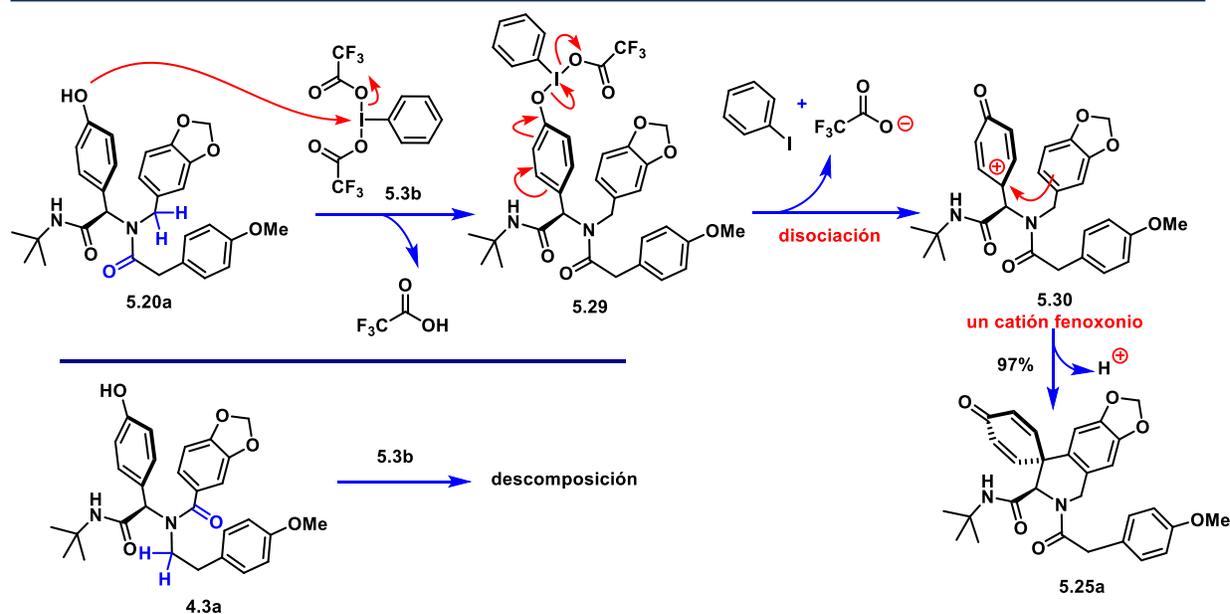


No. de exp.	Oxidante 5.3	Cantidad de oxidante	Disolvente(s)	Temp.	Tiempo	% de rend. de 5.25a
1	PIDA	2 eq.	CH ₂ Cl ₂ : CF ₃ CH ₂ OH (4:1)	0°C	40 min.	0 %
2	PIFA	2 eq.	CH ₂ Cl ₂ : CF ₃ CH ₂ OH (4:1)	0°C	40 min.	12 %
3	PIFA	1.5 eq.	CH ₂ Cl ₂ : CF ₃ CH ₂ OH (4:1)	0°C	40 min.	17 %
4	PIFA	1.5 eq.	CH ₂ Cl ₂ : CF ₃ CH ₂ OH (1:1)	0°C	30 min.	24 %
5	PIFA	1.5 eq.	CF ₃ CH ₂ OH	0°C	30 min.	31 %
6	PIFA	1.0 eq.	CF ₃ CH ₂ OH	0°C	20 min	39 %
7	PIFA	1.0 eq.	CF ₃ CH ₂ OH	-25°C	20 min	45 %
8	PIFA	1.0 eq.	CF ₃ CH ₂ OH anhidro	-25°C	20 min	56 %
9	PIFA	1.0 eq.	CF ₃ CH ₂ OH anhidro	-25°C	10 min	69 %
10	PIFA	1.0 eq.	CF ₃ CH ₂ OH anhidro	-25°C	<1min	97 %

Tabla 5.4. Optimización exitosa del acoplamiento *fenol-oxidativo* de **5.20a** → **5.25a**. PIDA = *diacetato de fenilyodano*; PIFA = *bis-trifluoroacetato de fenilyodano*.

En este punto, se concluyó que las suposiciones con respecto a la relación de la estructura con la reactividad de las α -aminoacilaminas **4.3** vs **5.20** fueron correctas, pues el uso del sustrato **5.20a** con mayor *riqueza electrónica* y con mayor *libertad conformacional* en el fragmento de *piperonilo*, conlleva un *acoplamiento oxidativo exitoso* (Esquema 5.13).

Como ya se mencionó brevemente, la necesidad experimental de un medio de reacción muy polar (2,2,2-trifluoroetanol como disolvente), de una temperatura baja (-25 °C) y de la exclusión estricta de *agua* y de *oxígeno*, apuntan a que el *mecanismo* procede de manera *disociativa*, generándose un *cation fenoxonio intermediario* (**5.30**), el cual es capturado posteriormente por el anillo colgante de *piperonilo* (Esquema 5.13). Hay que notar también que, dado el excelente rendimiento de la reacción, se concluye que el fragmento rico en *electrones* de *p-metoxifenilo* no interfiere con esta reacción de *oxidación-ciclización*.

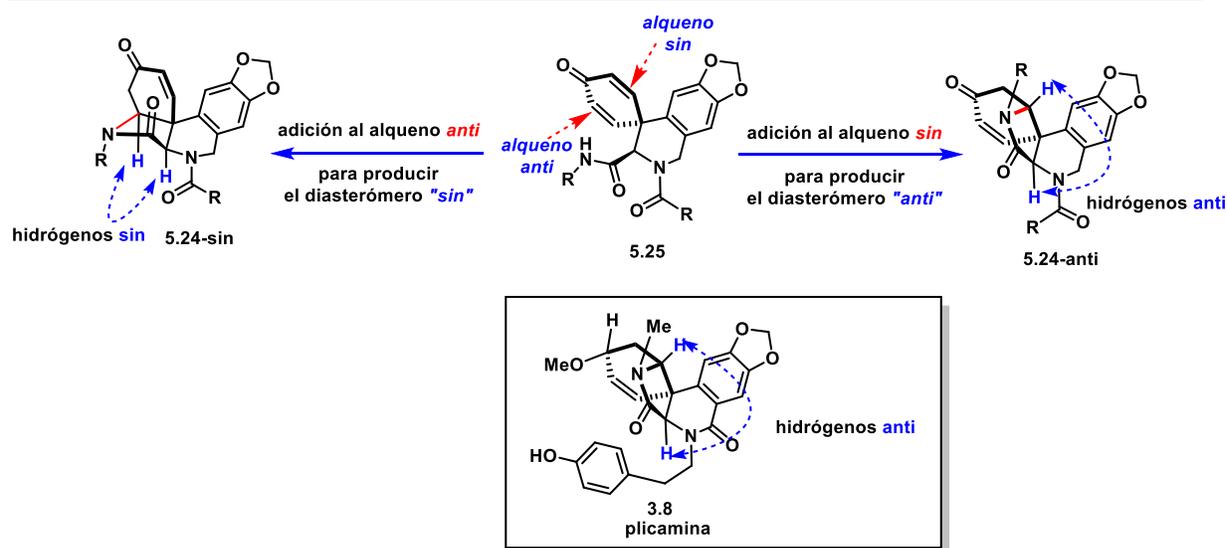


Esquema 5.13. Razonamiento *mecanístico* para la transformación **5.20a**→**5.25a** apoyado en observaciones experimentales. También se destacan en azul las diferencias estructurales entre el aducto exitoso **5.20a** y el aducto inicial **4.3a**.

Síntesis del esqueleto completo de la *plicamina* : eficiencia vía *one-pot*

Ya con el acceso a la *espirociclohexadienona* **5.25a** garantizado, se prosiguió con la experimentación para concluir con la construcción del esqueleto base de la *plicamina*, específicamente con la adición conjugada de la *amida secundaria colgante*, sobre la *ciclohexanona proquiral*.

Es importante reconocer que, a través de esta reacción de *desimetrización*, se establece la configuración relativa entre los tres *centros asimétricos contiguos* del *producto natural*, los cuales se arreglarán de manera correcta si el fragmento *amido* en cuestión se adiciona al *alqueno* con relación *estereoquímica sin*, que consecuentemente conduce al *diastereoisómero* con los *hidrógenos de fusión* en disposición *anti* (**5.24-anti**) y que corresponde al arreglo *estereoquímico relativo* de la *plicamina* (**3.8**). Es sensato anticipar que la adición al *alqueno* en disposición *sin*, ocurrirá a mayor velocidad, pues se encuentra espacialmente más cercano al *nucleófilo interno*.

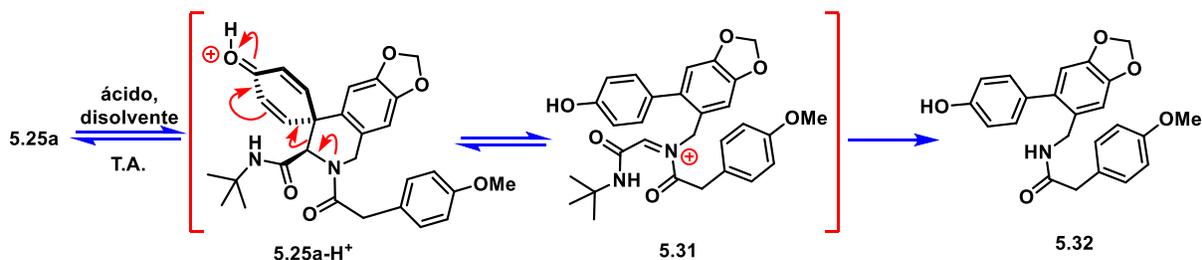


Esquema 5.14. Posibles consecuencias estereoquímicas de la adición conjugada intramolecular de **5.25**.

Siendo así, se tomaron muestras recién preparadas de la espirodienona **5.25a** y se expusieron a *medio ácido prótico* para catalizar la adición conjugada deseada. Se comenzó a estudiar la reacción a matraz abierto (atmósfera no controlada, *Tabla 5.5, Exps. 1, 2 y 3*), utilizando cantidades *catalíticas* de *ácido trifílico* y *ácido clorhídrico* tanto en *diclorometano* como en *éter etílico*, obteniéndose el compuesto *bifenílico* **5.32** como único producto; probablemente vía una *transposición dienona-fenol* catalizada por el *medio ácido* y subsecuente hidrolisis del *catión acil-iminio* resultante (**5.25a-H⁺**→**5.31**→**5.32**).

Pensando en evitar la hidrolisis del *intermediario catiónico* putativo **5.31** y así favorecer la *adición-1,4*, se realizaron experimentos en *atmósfera inerte* (disolventes y fuente *ácida* anhidros, en atmósfera de *nitrógeno*, *Tabla 5.5, Exps. 4, 5 y 6*) y a 0 °C, aunque no se logró tener éxito, obteniéndose nuevamente el *fenol* **5.32**.

Esto sugiere que la ganancia de estabilidad por *aromaticidad* desplaza el equilibrio entre **5.25a-H⁺** y **5.31** fuertemente hacia el *cation acil-iminio*, que se hidroliza en el momento de trabajar la reacción.



No. de exp.	Atmósfera	Temp.	Ácido (catalítico)	Disolvente
1	No controlada	T.A.	Ác. Triflico	Diclorometano
2	No controlada	T.A.	Ác. clorhídrico (conc)	Éter etílico
3	No controlada	T.A.	Ác. Triflico	Éter etílico
4	Anhidra, N ₂	0 °C	Cloruro de hidrógeno	Diclorometano anhidro
5	Anhidra, N ₂	0 °C	Ác. Triflico	Éter etílico anhidro
6	Anhidra, N ₂	0 °C	Nafion SAC-13	Diclorometano anhidro

Tabla 5.5. Experimentos fallidos de *adición conjugada intramolecular* en medio ácido. T.A. = temperatura ambiente. Nafion SAC-13 = una resina con residuos de ácido sulfónico.

Proponiendo entonces que estos resultados se explican mediante la participación del *intermediario reactivo 5.31* generado en medio ácido, la consecuencia propia fue explorar la reacción en condiciones *básicas*, dentro de las cuales la inducción de una *transposición dienona-fenol* es un evento remoto.

Se comenzó por disolver la espirodienona **5.25a** en *acetonitrilo*, seguido de la adición de cinco equivalentes de *triethylamina*, lo que sólo provocó la transformación lenta del sustrato en el producto deseado – observándose sólo en trazas, por *cromatografía en placa fina* – además de productos de descomposición (Tabla 5.6, Exp. 1).

Después, se decidió forzar la reacción mediante la adición de quince equivalentes del *1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno* – *DBU*, una base más fuerte – obteniéndose de manera instantánea el compuesto **5.24a** en 23 % de rendimiento, como una mezcla *cromatográficamente homogénea* de sus *diastereoisómeros anti* y *sin*, en una relación calculada por *resonancia magnética nuclear* de 1.5 a 1.0, en favor del *diastereoisómero* deseado (Tabla 5.6, Exp. 2).

La reducción de la cantidad *estequiométrica* de *DBU* a cinco equivalentes mejoró el rendimiento del *pentaciclo 5.24a* a 48 %, manteniéndose la misma *relación diastereomérica* (Tabla 5.6, Exp. 3). Observando esta tendencia, se redujo la cantidad de *DBU* a un equivalente, lo que también subió el rendimiento a 61 % (Tabla 5.6, Exp. 4). Finalmente, una reducción de *DBU* a medio equivalente fue detrimento, reduciendo el rendimiento a 31 %, a pesar del tiempo extendido de la reacción (Tabla 5.6, Exp. 5). Se decidió fijar las condiciones del *Experimento 4* como las óptimas.

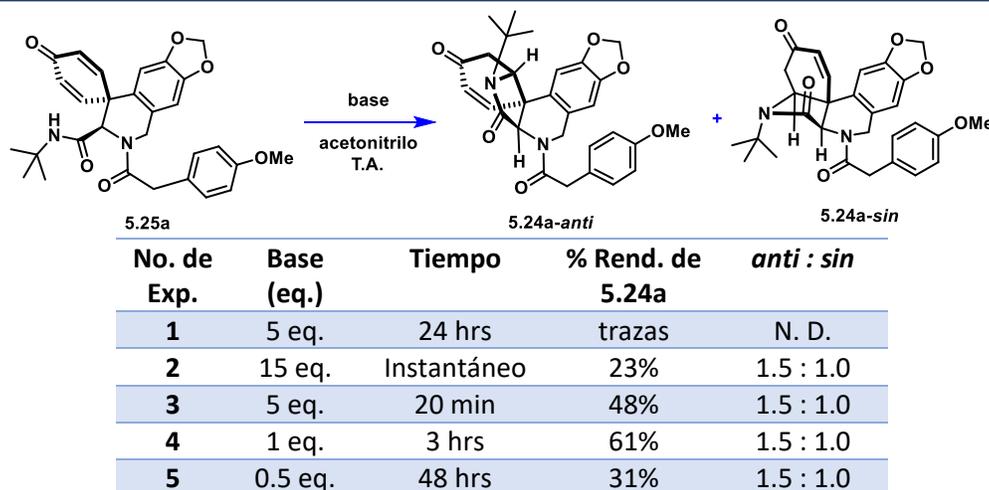


Tabla 5.6. Optimización de las condiciones para la síntesis en medio *básico* del *pentaciclo* deseado **5.24a**.

Este fue un punto de gran emoción, pues conseguimos construir el esqueleto entero de nuestro primer *objetivo sintético*. Sin embargo, el producto *pentacíclico* deseado **5.24a** se obtuvo como una mezcla inseparable de *diastereoisómeros*, donde el *estereoisómero* buscado **5.24a-anti** se encontraba – como se predijo – favorecido, pero sólo ligeramente. Este hecho claramente indicó que los *estados de transición* para las *adiciones aza-Michael* **5.25**→**5.24-anti** y **5.25**→**5.24-sin** son muy similares en energía y que poseen interacciones no anticipadas que no favorecen en gran medida a la formación del *estereoisómero anti*. Estos resultados se encuentran en línea con los estudios publicados por Peter R. Andreana,²⁵ citados brevemente en el *Capítulo 3 – Esquema 3.7*, donde la *adición conjugada* de la *amida* colgante sobre el fragmento *ciclohexadienona* en los compuestos tipo **3.39** ocurre favoreciendo moderadamente al *diastereoisómero 3.40-anti*.

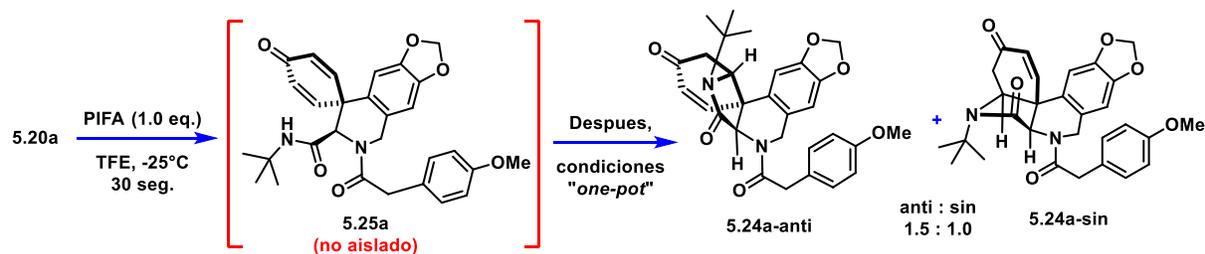
Es importante enunciar que la *mezcla diastereoisomérica* de **5.24a-anti/sin** presenta un *espectro de resonancia protónica* muy complejo, por lo que para asignar la identidad estructural y la proporción molar entre los *estereoisómeros*, nos apoyamos fuertemente en los datos espectroscópicos descritos en los trabajos de Steven V. Ley^{23,24} y de Peter R. Andreana.²⁵ Posteriormente en este mismo estudio, fue posible corroborar la estructura de los *pentaciclos* tipo **5.24-anti** mediante *crystalografía de rayos X*.

Pensando en maximizar la *eficiencia sintética* de esta aproximación, nos embarcamos en unificar los procesos de *acoplamiento fenol-oxidativo* y de la *adición de aza-Michael* en un solo matraz, para poder obtener los *pentaciclos* tipo **5.24** directamente desde los aductos de *Ugi* tipo **5.20**.

Para este fin, se tomó la *bis-amida 5.20a* y se transformó en el intermediario *espiro 5.25a* y después se adicionó un equivalente de *DBU*, sin embargo, el *espirociclo* resistió estas condiciones, sólo descomponiéndose lentamente (*Tabla 5.7, Exp. 1*). Ahora, tomando en cuenta que la reacción de formación de **5.25a** se producen dos equivalentes de *ácido trifluoroacético* (*Esquema 5.13*), se adicionaron cuatro equivalentes de la *base*, suficientes para neutralizar este *subproducto* y llevar a cabo la *adición conjugada*, pero aun así la reacción se detuvo en la *ciclohexadienona* (*Tabla 5.7, Exp. 2*). Esta falta de reactividad tal vez fue

resultado de la gran acidez que presenta el 2,2,2-trifluoroetanol, que con un pK_a de 12.4,⁴⁰ interacciona preferencialmente con la DBU – pK_a estimado de 12⁴¹ – en lugar de con la amida en cuestión con un pK_a aproximado de 26.⁴¹

Se decidió entonces realizar un intercambio de disolvente una vez formada la ciclohexadienona **5.25a**, de 2,2,2-trifluoroetanol a acetonitrilo y posteriormente adicionar un equivalente de DBU, lo que tuvo como resultado la formación de los *diastereoisómeros* **5.24a-anti/sin** con un rendimiento y *relación diastereomérica* comparables a cuando el *espirocompuesto intermediario* es aislado (Tabla 5.7, Exp. 3).



No. de exp.	Condiciones "one-pot"	Disolvente	Resultado
1	DBU, 1.0 eq.	2,2,2-trifluoroetanol	N. R.
2	DBU, 4.0 eq.	2,2,2-trifluoroetanol	N. R.
3	DBU, 1.0 eq	Acetonitrilo	56 % rend.

Tabla 5.7. Experimentos para transformar directamente al aducto de Ugi **5.20a** a los *pentaciclos* **5.24a-anti/sin**. N. R. = No hay Reacción.

De esta forma, mediante la aplicación estratégica de la *reacción de cuatro componentes de Ugi*, en conjunto con el desarrollo de un protocolo de *acoplamiento fenol-oxidativo/adición aza-Michael "one-pot"*, es posible obtener el compuesto **5.24**, que posee el esqueleto completo de la *plicamina* (**3.8**), en tan sólo dos pasos de reacción. Además, el rendimiento es excelente, para este caso específico del 48 % a partir de la *piperonilamina* (**5.26**).

Por otro lado, en principio es una desventaja la baja *diastereoselectividad* que ofrece el método desarrollado y una síntesis del *alcaloide plicamina* se vería afectada en demasía por el requerimiento de la resolución de estos estereoisómeros. Pero, como veremos más adelante, la *Química* nos tenía guardada una grata sorpresa.

⁴⁰ Choy, J.; Jaime-Figueroa, S.; Jiang, L.; Wagner, P. *Synth. Comm.* **2008**, 38:21, 3840.

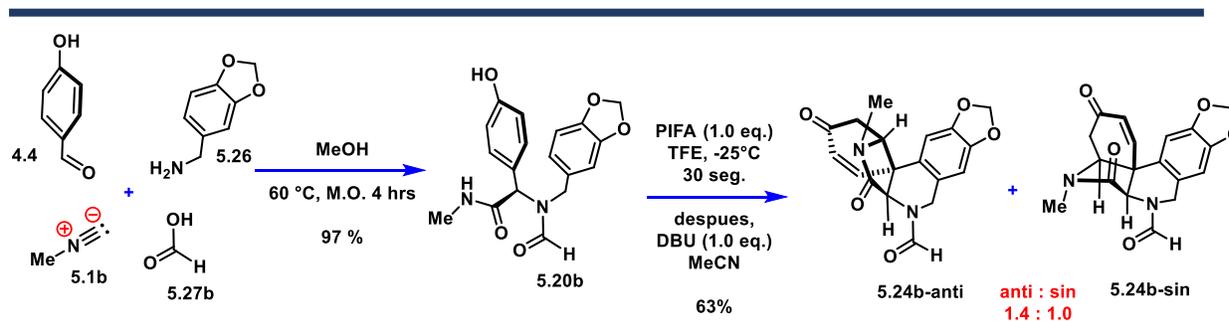
⁴¹ Tabla de pK_a del Prof. Evans y referencias en ella : http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf.

Síntesis total formal de la plicamina : una epimerización inesperada

Habiendo ya desarrollado un método para la síntesis acelerada del *núcleo base* del *alcaloide plicamina*, nos encontramos ya en la última etapa de este estudio dirigido hacia la *síntesis* de dicho *producto natural*. Como se planteó en el *Esquema 5.11*, para lograr establecer una *síntesis* de la *plicamina* mediante esta aproximación, se requería de un sustrato del tipo **5.23** que sufra *hidrolisis* preferentemente en la *amida terminal*.

Con este patrón de reactividad en mente, se utilizó el *ácido fórmico* (**5.27b**) en el paquete *multicomponente* para obtener en el aducto **5.20b** un fragmento *formamida*, que facilite su ulterior *hidrólisis*. Conjuntamente se incluyó al *metilisonitrilo* (**5.1b**),⁴² que terminará posteriormente formando parte de la funcionalidad *N-metil-γ-lactama* presente en el *producto natural*. La *α-aminoformil-metilamida* **5.20b** correspondiente a esta reacción de *Ugi* se obtuvo en rendimiento prácticamente cuantitativo. Este *aducto multicomponente* fue sometido al protocolo *one-pot* desarrollado, obteniendo el *pentaciclo* **5.24b-anti/sin** en un 63 % de rendimiento con una *relación diastereomérica* de 1.4 a 1.0, favoreciendo a **5.24b-anti** (*Esquema 5.15*). Una vez más, es importante recordar que el *pentaciclo* complejo **5.24b** es obtenido en sólo dos pasos sintéticos y con rendimiento global del 61 %.

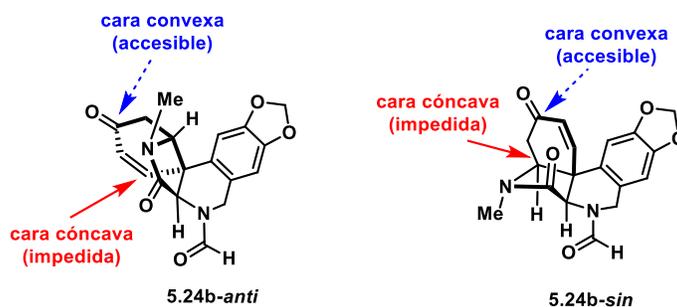
Al no poder separar los *diastereoisómeros* **5.24b-anti/sin** mediante *cromatografía en columna flash*, se continuó con la *síntesis* utilizando esta mezcla, esperando que en alguna etapa posterior pudiera aislarse *cromatográficamente* el *diastereoisómero* deseado.



Esquema 5.15. Obtención en dos *pasos sintéticos* del *pentaciclo* **5.24b** dirigido hacia la *síntesis* del *alcaloide plicamina*.

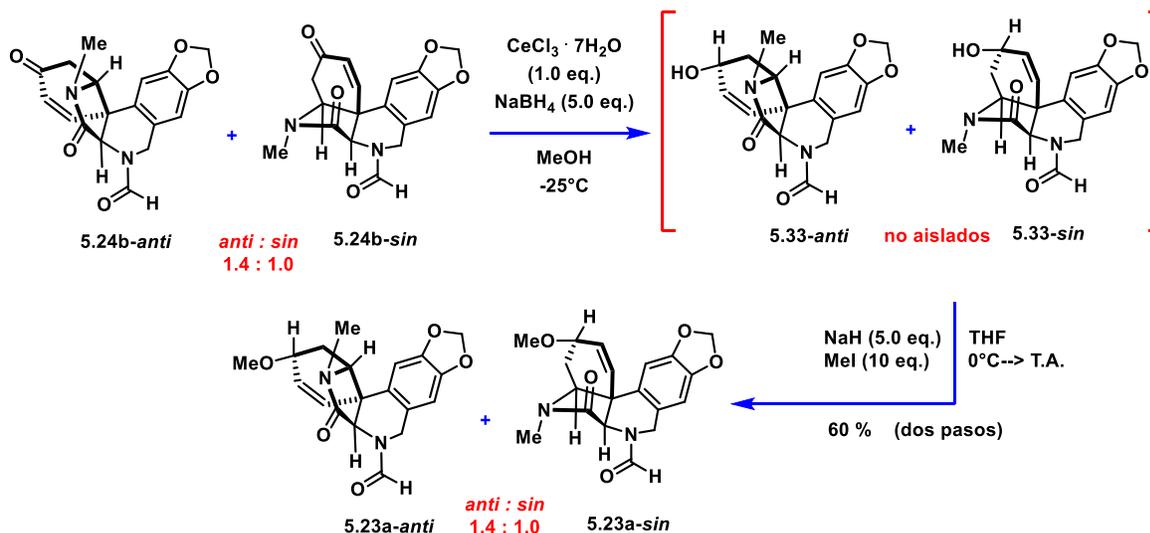
Cuando se analizan estructuralmente los *sustratos pentacíclicos* **5.24b-anti/sin**, se puede encontrar que el fragmento *bicíclico* conformado por la *ciclohexenona* y la *γ-butirolactama* presenta dos *caras diastereotópicas*. En estos casos, el ambiente *estérico* altamente saturado característico de la *cara cóncava* – indicada en rojo en el *Esquema 5.16* – bloquea las aproximaciones *intermoleculares*, permitiendo que este tipo de reacciones ocurra con gran *estereocontrol* sobre la *cara convexa* – señalada en azul – que se encuentra *estéricamente* más accesible.

⁴² Preparado mediante la *deshidratación* de *metilformamida*, de acuerdo con el procedimiento en: Schuster, R. E.; Scott, J. E.; Casanova, Jr. J. *Org. Synth.* **1966**, 46, 75.



Esquema 5.16. Propuesta para el control de la estereoselectividad mediado por el fragmento bicíclico ciclohexanona/butirolactma en los sustratos **5.24-anti/sin**.

Aprovechando de esta forma las características estructurales de los *pentaciclos* **5.24b-anti/sin**, se prosiguió por tratar la dicha *mezcla diastereoisomérica* bajo las condiciones de la *reducción de Luche*, para reducir *quimio-* y *estéreo-selectivamente* al fragmento *enona* y producir los *alcoholes alílicos endo* **5.33-anti/sin** – Esquema 5.17. Posteriormente, dado que estos *alcoholes diastereoméricos* **5.33** se arrastran en *cromatografía en placa fina* – lo que hizo su aislamiento problemático – se decidió solamente realizar un tratamiento extractivo, para después exponer el crudo de estos *alcoholes* a *hidruro de sodio* y finalmente extinguir los *alcóxidos* correspondientes con un exceso de *yoduro de metilo*, obteniéndose después de *cromatografía en columna* la mezcla irresoluble de los *éteres alílicos endo* **5.23a-anti/sin** en 60 % de rendimiento global (Esquema 5.17). Como se anticipó, el análisis por *resonancia magnéticonuclear* apuntó a la formación de sólo dos *diastereoisómeros*, presentes prácticamente en la misma *relación molar* en la que se encontraban las *enonas* de partida **5.24b-anti/sin**.

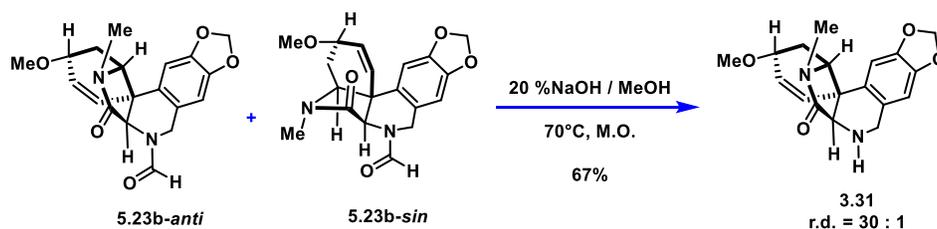


Esquema 5.17. Síntesis en dos pasos de los éteres de metilo endo **5.23a-anti/sin**.

Habiendo ya instalado la funcionalidad *éter de metilo* presente en el *producto natural* deseado, de acuerdo con el planteamiento descrito en el Esquema 5.11, el siguiente paso consistió en la *hidrólisis de quimioselectiva* del fragmento *formamida*, evitando la apertura de la *butirolactama* en el *diastereoisómero* correcto **5.23a-anti**. Puesto que la *resolución cromatográfica* entre los *diastereoisómeros* **5.23a-anti** y **5.23a-sin** era impráctica debido a que

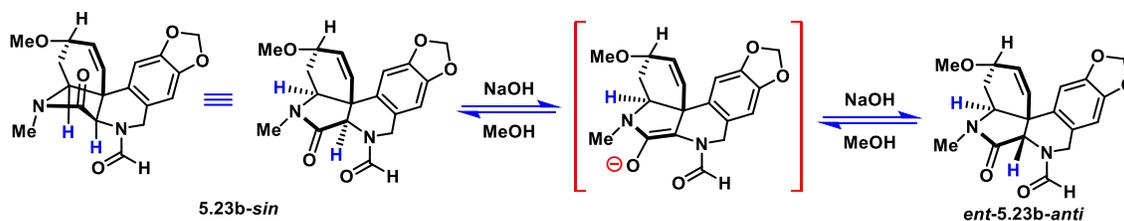
nuevamente estos *isómeros* demostraban *factores de retención* muy similares, se continuó utilizando su mezcla para continuar con la experimentación.

La mezcla **5.23a-anti/sin** se hizo reaccionar con *hidróxido de sodio metanólico* al 20% (masa/volumen) a temperatura ambiente, observándose la aparición en poca cantidad de una sola mancha en *cromatografía de placa fina* después de siete horas de reacción, sin consumirse los sustratos de partida. Después de un poco de experimentación, se encontró que, al realizar la reacción en tubo cerrado a 70 °C asistida por microondas, la mezcla de *diastereoisómeros* **5.23-anti/sin** se consume por completo en tan sólo una hora, observándose en *cromatografía de placa fina* una sola mancha, la cual sorprendentemente correspondió a la *amina* deseada **3.31** en 67 % de rendimiento casi como único *diastereoisómero*, determinándose mediante *resonancia magnéticonuclear* una *relación diasteromérica* de 30 : 1 (*Esquema 5.18*). Sorprendidos por este resultado, se analizó el crudo de la reacción por *resonancia magnética* sólo después de un tratamiento extractivo, observándose a la *amina* **3.31** prácticamente como el único producto.



Esquema 5.18. Hidrólisis selectiva del grupo formamida y concomitante epimerización del metino peptídico.

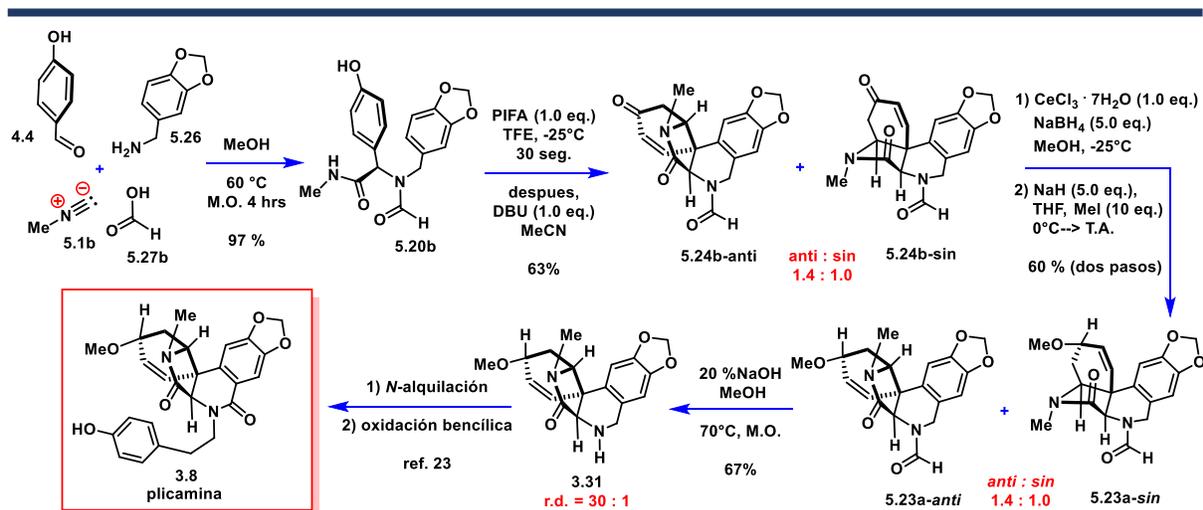
Este momento fue en extremo gratificante, pues los resultados indicaban que, bajo las *condiciones básicas*, un proceso de *epimerización* había tomado lugar, en el cual el *diastereoisómero* **5.23b-sin** se transforma en el *diastereoisómero* **5.23b-anti**, vía un proceso de *desprotonación/re-protonación* del *metino alfa a la amida*, donde el equilibrio favorece *termodinámicamente* a **5.23b-anti**, por ser el *estereoisómero* menos tensionado (*Esquema 5.19*).



Esquema 5.19. Hidrólisis selectiva del grupo formamida y concomitante epimerización del metino peptídico.

Este proceso de *epimerización* trae consigo una peculiaridad *estereoquímica*, pues al invertirse la configuración del *metino peptídico* del *estereoisómero* **5.23b-sin**, se produce la *estructura enantiomérica* del *pentaciclo* **5.23b-anti**, identificada en el *Esquema 5.19* como **ent-5.23b-anti**.

Como ya lo había demostrado el grupo de Steven V. Ley, la *amina pentacíclica* **3.31** puede transformarse en sólo dos pasos más en el *alcaloide plicamina* (**3.8**), por lo que el trabajo aquí desarrollado constituye una *síntesis total formal* de este *producto natural* en su forma *racémica*. La estrategia sintética desarrollada se esquematiza a continuación.



El uso combinado de la *lógica retrosintética* y la serendipia nos permitió aportar una aproximación sintética novedosa para la obtención del *alcaloide Amaryllidaceae plicamina* que muestra una alta economía química, debido a que posee las siguientes características:

- El uso estratégico de la *reacción de Ugi* permitió el ensamblaje *multicomponente* de los *pentaciclos* **5.24b-anti/sin** en tan sólo dos *pasos sintéticos*, en el excelente rendimiento de 61 % a partir de materiales comerciales estructuralmente sencillos. Aunque la *diastereoselectividad* es moderada, durante el curso de la *ruta sintética* se demostró que trabajar con esta mezcla no fue un inconveniente.
- Los *éteres alílicos* **5.23a-anti/sin** fueron obtenidos a través de una *reducción de Luche* que procedió con *completo diastereocontrol* (**5.24b-anti/sin** → **5.33-anti/sin** → **5.23a-anti/sin**), lo que permitió seguir trabajando sólo con dos *diastereoisómeros*.
- A pesar de estar acarreando una *mezcla diastereomérica* desde el principio de la ruta, la *amina secundaria pentacíclica* **3.31** fue sintetizada como un solo *diastereómero*, descubriendo un proceso de epimerización mediado en *medio básico* donde el *estereoisómero* **5.23b-sin** se equilibra al *estereoisómero ent-5.23b-anti*. La *hidrolisis* paralela de la *formamida* produce la *amina* **3.31** con todos sus elementos *estereoquímicos* en la disposición relativa correspondiente a la *plicamina*. Los datos *espectroscópicos* del material que obtuvimos concuerdan con los descritos por Steven V. Ley.²³
- De esta forma, la estructura **3.31** – que constituye el núcleo entero de la *plicamina* – es accesible en sólo cinco *pasos sintéticos*, lo que establece una ventaja sobre la

aproximación del Prof. Steven V. Ley, donde este mismo compuesto se obtiene en nueve pasos. Sin embargo, nuestra aproximación provee la forma racémica del compuesto en cuestión.

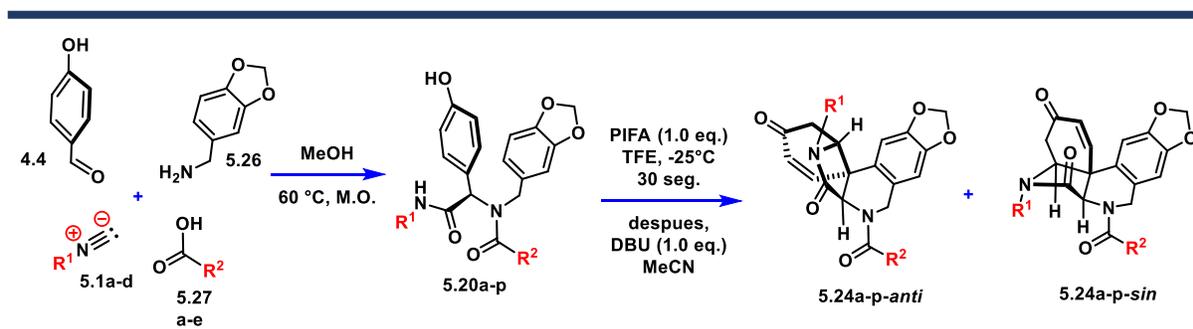
- De acuerdo con el Prof. Steven V. Ley, la amina **3.31** da lugar a la plicamina en dos pasos más, por lo que esta aproximación se considera una *síntesis total formal*.

Síntesis expedita de análogos del alcaloide plicamina

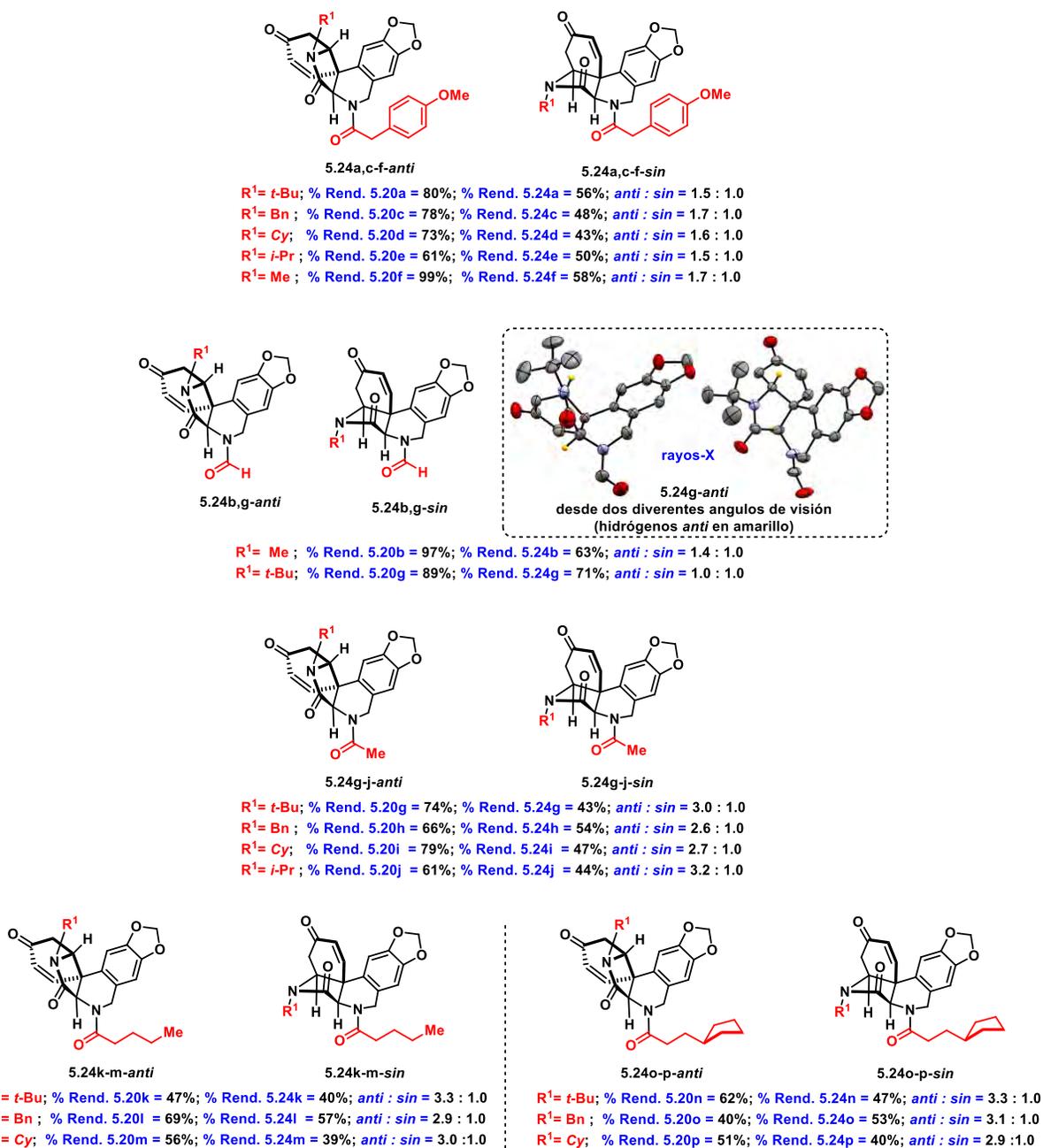
Una de las ventajas indiscutibles que tiene la *síntesis química* con respecto de la *biología sintética*⁴³ en el campo de los productos naturales es que, además de proveer un suministro de la *molécula* deseada, la *síntesis total* ofrece adicionalmente una plataforma para acceder a nuevos compuestos análogos y derivados, con propiedades potencialmente superiores, o con nuevas funciones para aplicaciones completamente diferentes.

El uso de la *reacción multicomponente* de Ugi permitió desarrollar un método para la *síntesis* acelerada del *núcleo base* del alcaloide plicamina. Otra de las bondades de esta *reacción* es que, dada su naturaleza modular, es posible plantear la *síntesis* de análogos de la *molécula* objetivo sencillamente mediante la variación de las estructuras de los componentes, sin cambiar la *estrategia sintética* en lo absoluto.

Se decidió entonces demostrar que mediante esta aproximación es posible obtener de manera rápida y sencilla una familia de derivados de la plicamina al utilizar diferentes *isonitrilos* (**5.1a-d**) y *ácidos carboxílicos* (**5.27a-e**) en la *reacción de Ugi*, para poder obtener una serie de *moléculas* tipo plicamina (**5.24a-p**) con funcionalidades diferentes en cada *nitrógeno*. Para este fin se llevó a cabo tanto la *reacción de Ugi*, como el protocolo de *acoplamiento fenol-oxidativo / adición aza-Michael* bajo las condiciones óptimas ya establecidas, lo que nos sirvió también para evaluar el alcance y los límites de este método. Los resultados obtenidos se describen en el *Esquema 5.21*.



⁴³ a) Malpartida, F.; Hopwood, D. A. *Nature*, **1984**, 309, 462; b) Steen, E. J. et al. *Nature*, **2010**, 463, 559; c) Enserink, M. *Science*, **2005**, 307, 33.



Esquema 5.21. Síntesis expedita de una familia de diecisiete “plicaminas”. Los pentaciclos se organizan por el grupo amido colgante. Se presenta el rendimiento de la condensación de Ugi a la derecha, seguido del rendimiento del protocolo de acoplamiento oxidativo/adición de Michael y de la relación diastereomérica *anti*:*sin* determinada por RMN ¹H.

Dentro de esta revisión, se utilizaron los metil-, tert-butil-, bencil-, ciclohexil-, e isopropil-isonitrilos, junto con los ácidos *p*-metoxifenilacético, fórmico, acético, pentanoico y 3-ciclopentil-propanóico, que dieron lugar a diecisiete plicaminas *anti*/*sin* en rendimientos muy buenos tomando en cuenta la complejidad estructural lograda en sólo dos pasos sintéticos.

La condensación multicomponente rindió dentro del intervalo de 99 % al 40 %, generalmente aislándose la *bisamida* 5.20 correspondiente en rendimiento alto, por excepción a cuando se utilizaron el ácido pentanoico, que produce sus aductos multicomponentes (5.20k-m) en

rendimientos moderados (47–69%) y el ácido 3-ciclopentil-propanóico, que produjo los aductos **5.20n-p** en rendimientos del 40–62%.

Por su parte, el protocolo en un solo matraz de acoplamiento fenol-oxidativo/aza-Michael funcionó también de manera consistente, proporcionando los pentaciclos **5.24** en buenos rendimientos del 39 % al 71 %. El caso de la plicamina **5.24g**, proveniente del ácido fórmico y del *tert*-butilisonitrilo fue excepcional, al aislarse en 71 %, fuera del rendimiento promedio del 50 %. Nuevamente, se observa la mezcla de los diastéromeros *anti/sin* en todos los casos, en un intervalo desde el equimolar, hasta 3.3 : 1.0, favoreciendo al estereoisómero *anti*. Afortunadamente, el diastereoisómero *anti* cristalizó dentro de la mezcla **5.24g-anti/sin**, lo que ayudó a corroborar firmemente la identidad estructural de estos compuestos.

Conclusiones y comentarios finales

- Aunque la experimentación no favoreció al planteamiento inicial, un estudio de reactividad y modificación sistemática de la estructura de la *bis-amida* **4.3** permitió llegar a la *bis-amida* **5.20**, con la reactividad óptima para llevar a cabo eficientemente la *espirociclación oxidativa* deseada, que finalmente permitió acceder al núcleo de la plicamina en tan sólo dos *pasos sintéticos*.
- Esta solución abrió las puertas para establecer una estrategia *multicomponente* novedosa para la *síntesis total formal* del alcaloide *Amaryllidaceae* plicamina. Aunque inicialmente el pentaciclo **5.24b** se obtiene sin *diastereoselectividad* alguna, esta mezcla resultó ser sintéticamente irrelevante, dado al descubrimiento fortuito de un *proceso de epimerización* que equilibra completamente hacia el núcleo **3.31**, con la *estereoquímica* fidedigna de la plicamina.
- Como consecuencia de esta investigación, el núcleo estructural- y *estereoquímicamente* complejo de dicho *producto natural* fue obtenido con *alta diastereoselectividad* de manera expedita en tan solo cinco pasos, con 25% de *rendimiento global*, a partir de materiales sencillos y comerciales. La brevedad de esta *aproximación sintética* descansa en uso estratégico de la *reacción multicomponente de Ugi*, que en conjunto con el desarrollo de un protocolo “*one-pot*” de *acoplamiento fenol-oxidativo/adición aza-Michael* y un proceso nuevo de *epimerización*, imprimen un alto grado de *economía atómica* sobre esta estrategia. De esta forma la *amina policíclica* **3.31**, un *intermediario avanzado* en la síntesis de la plicamina, ahora es fácilmente disponible.
- Finalmente, la *estrategia sintética* aquí desarrollada demostró una vez más su valor al poder ser aplicada para la *síntesis* de diecisiete congéneros diferentes de la plicamina, los cuales, aunque se aíslan como una mezcla de *diastéromeros*, se obtienen en excelentes *rendimientos químicos* tomando en cuenta su complejidad estructural, en tan sólo dos *pasos sintéticos*.

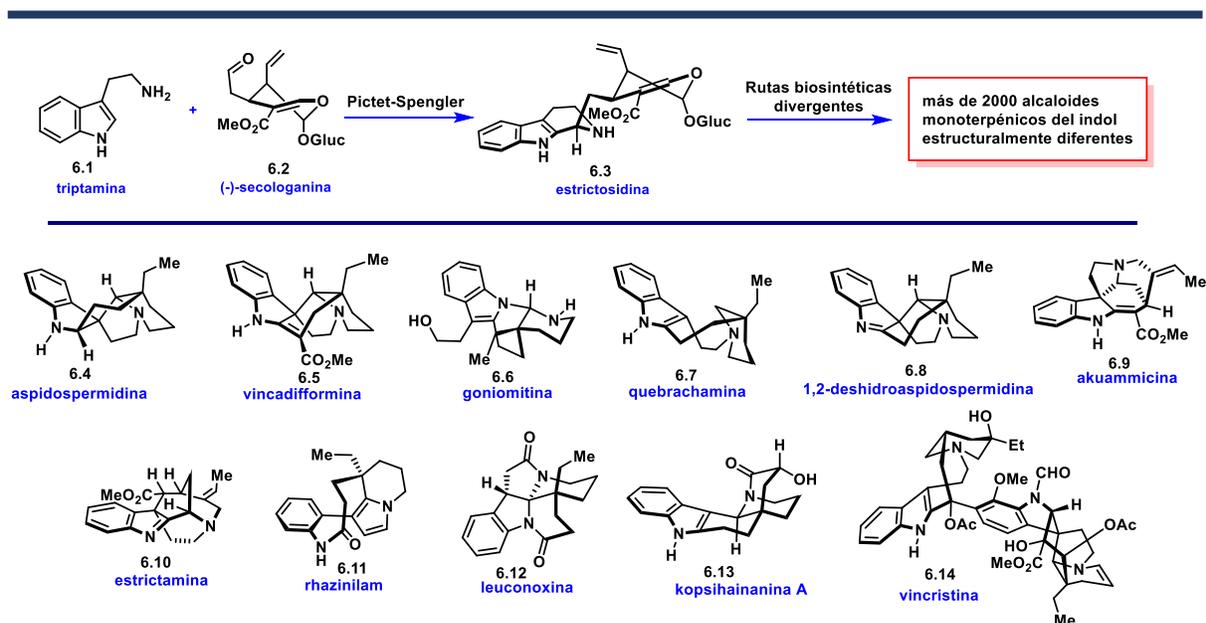
De acuerdo con los puntos anteriores, los *objetivos de innovación* establecidos en el Capítulo 4 fueron alcanzados.

6 Síntesis colectiva de productos naturales

Biosíntesis: La Naturaleza poblando el espacio químico

Como sabemos, dentro de cada clasificación de los *productos naturales* – ya sean *alcaloides*, *terpenos*, *policétidos*, etc— existen diversas familias, donde los miembros se caracterizan por compartir sutilmente ciertos *motivos estructurales*, o cierta cantidad y cualidad de *átomos*. Sin embargo, a pesar de llevar esta relación consigo, los integrantes de una sola familia de *productos naturales* pueden mostrar una diversidad estructural completamente abrumadora, manifestándose como resultado de las múltiples opciones de conectividad y reorganizaciones estructurales posibles, poblando extensivamente el *espacio químico* con *arquitecturas moleculares* virtualmente heterogéneas *topológica-* y *estereoquímicamente*.

Teniendo este hecho en mente, es extraordinariamente asombroso que todos los integrantes de una familia de *productos naturales*, a pesar de su basta complejidad y diversidad estructural, son uniformemente producidos por la *maquinaria biosintética de la Naturaleza* a partir de un solo *intermediario común*. Por ejemplo, los más de 2000 *alcaloides indolo-monoterpenoides* descubiertos hasta el día de hoy – que poseen más de 42 esqueletos diferentes⁴⁴ – pueden rastrearse *biogénicamente* hasta un solo progenitor, la *estrictosidina*, **6.3** (Esquema 6.1).⁴⁵



Esquema 6.1. Toda la gran diversidad de *alcaloides indolo-monoterpenoides* tiene como padre *biogénico* a la *estrictosidina* (**6.1**), que a su vez es producida mediante el acoplamiento de la *triptamina* (**6.1**) con la *secologanina* (**6.2**). Se muestra también una selección variada de *alcaloides indolo-monoterpenoides* (**6.4-6.14**).

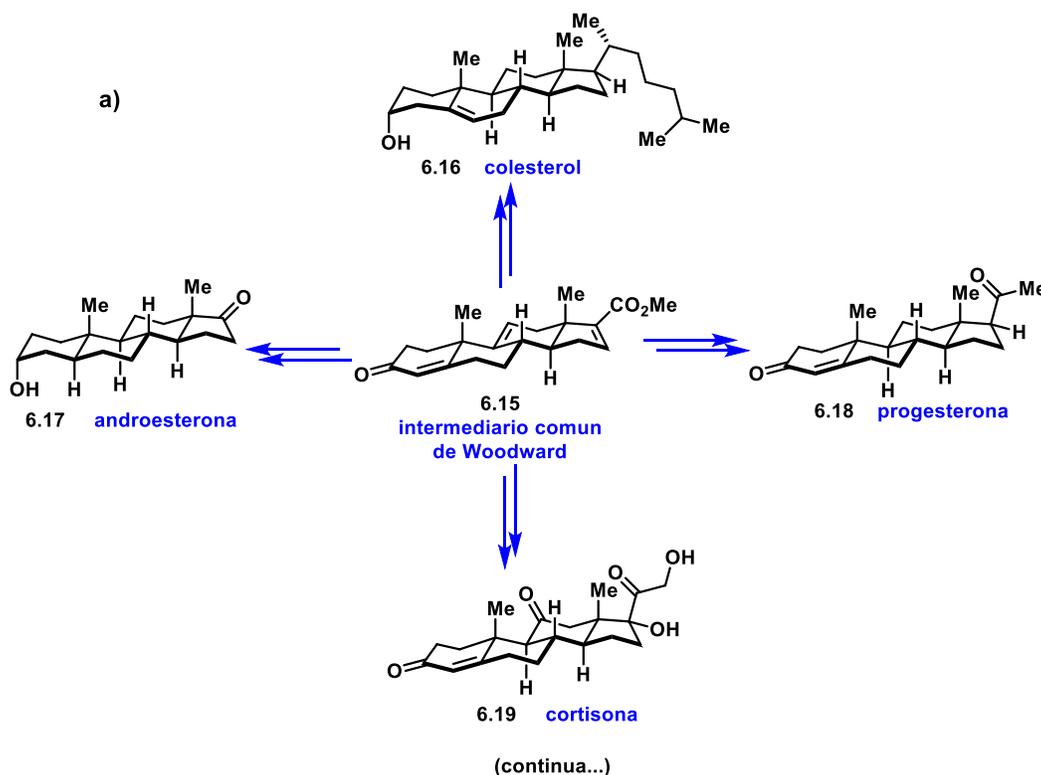
⁴⁴ Buchingham, J.; Baggaley, K. H.; Roberts, A. D.; Szabó, L. F. Dictionary of Alkaloids, 2nd ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, **2010**.

⁴⁵ O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.

El equivalente sintético de la biogénesis de productos naturales

En el año 1974, el Profesor R. V. Stevens de la Universidad de Rice compiló una lista de problemas pendientes por resolver en la *química orgánica sintética* de aquel tiempo.⁴⁶ Más de cuarenta años han pasado desde entonces y es curioso que la gran mayoría de estos problemas aún siguen vigentes, algunos sólo gozando de soluciones parciales.⁴⁷ De entre estos desafíos, nos concierne enunciar que S. V. Stevens visualizó como de vital importancia el desarrollo de “*el equivalente sintético de la biogénesis de terpenos y alcaloides*”, donde un solo *intermediario sintético común*, pudiese manipularse de manera divergente y transformarse en una serie de *productos naturales* con estructuras diversas.

Como lo es con varias otras tendencias en la *química orgánica*, la idea de que varios objetivos sintéticos pueden ser contenidos dentro del alcance de un solo programa de investigación fue materializada por primera vez por el Profesor Robert B. Woodward, quien publicó su legendaria *síntesis total divergente* de la serie de *esteroides* **6.16** - **6.19** a partir del *intermediario común* **6.15** en 1952 (*Esquema 6.2a*).⁴⁸ Otra aportación clásica en esta área es la del Prof. Elias J. Corey, con su *síntesis* de las *prostaglandinas* **6.22** y **6.23** utilizando la *lactona* **6.21** como punto de divergencia, en el año 1969 (*Esquema 6.2b*).⁴⁹

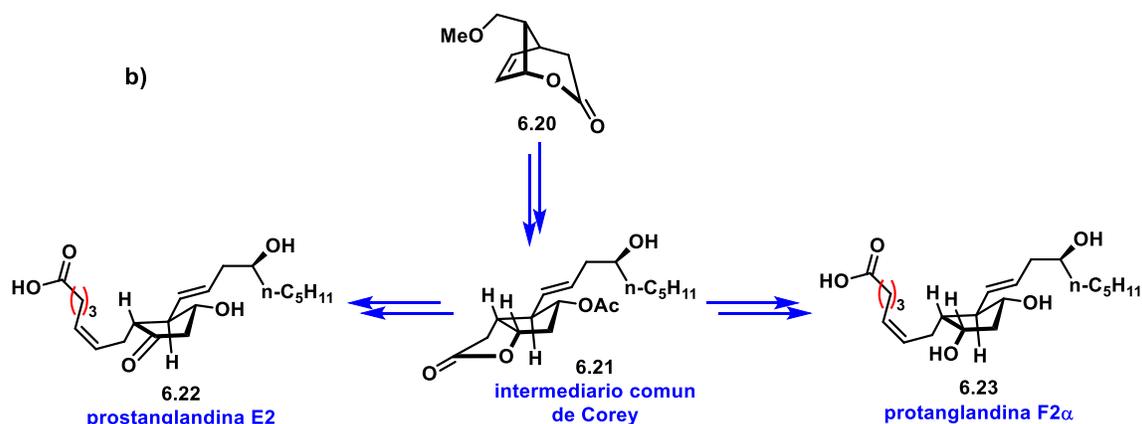


⁴⁶ Hudlicky, T.; Natchus, M. B.; *Organic Synthesis: Theory and Applications*, JAI Press, Greenwich, CT, **1993**. Vol 2.

⁴⁷ Hudlicky, T.; Reed, J. W. *The Way of Synthesis: Evolution of Design and Methods for Natural Products*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2007**. ISBN 978-3527314447.

⁴⁸ Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4223.

⁴⁹ a) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675; b) Corey, E. J.; Schaaf, T. K.; Huber, W.; Koelliker U.; Weinshenker, N.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 397.



Esquema 6.2. Hitos clásicos de la *síntesis total divergente*. a) *síntesis divergente* de esteroides de Woodward; b) *síntesis divergente* de prostaglandinas de Corey.

Estos trabajos – que son parteaguas en el *arte de la síntesis* – preceden a la *lista de problemas de Stevens*, sin embargo, resuelven de manera limitada a la premisa del *equivalente sintético de la biogénesis*, pues las aproximaciones de Woodward y de Corey sólo dan lugar a *productos naturales* topológicamente idénticos, logrados a través del decorado personalizado de un *núcleo compartido*, presente tanto en los *intermediarios comunes* 6.15 y 6.21, como en los *objetivos sintéticos*.⁵⁰

La primera solución adecuada para este problema surgió cuando el *Profesor David W.C. MacMillan* en el 2011 introdujo formalmente el termino de *síntesis total colectiva*, la cual dentro de sus elementos de diseño involucra “...la *preparación de un intermediario dotado con funcionalidad flexible para la preparación de productos naturales estructuralmente diversos*...”.⁵¹ Para demostrar este concepto, el grupo de *MacMillan* sintetizó un grupo de seis *alcaloides indólicos* que poseen cuatro *topologías* diferentes, a partir de un solo tipo de *intermediario común* (Esquema 6.3).

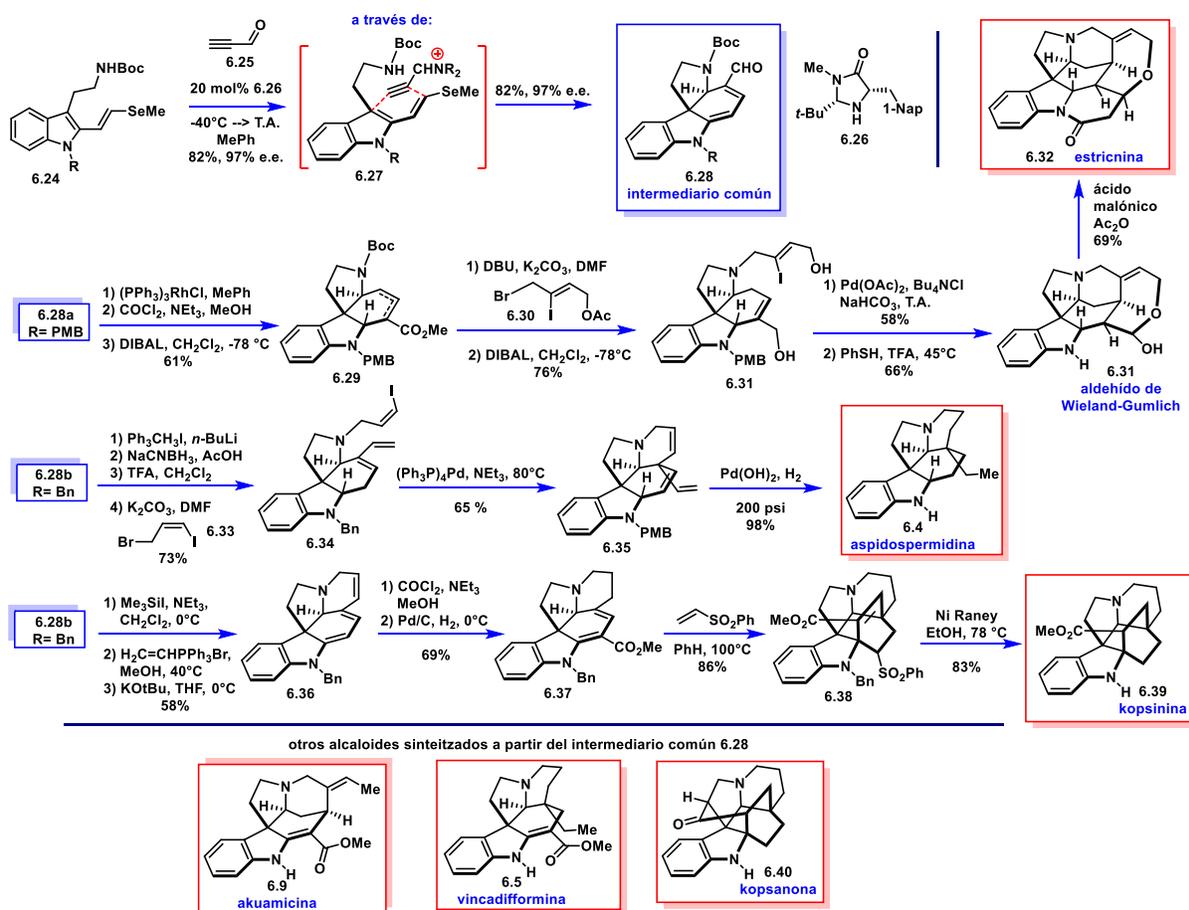
Este trabajo comenzó mediante la *síntesis expedita* del intermediario común *carbazol* 6.28, mediante una *cascada asimétrica* entre la *vinil-triptamina* 6.24 y *propinal*, promovida por la *imidazolidinona* 6.26, que involucra una *cicloadición [4+2]*, seguida de la *eliminación de metilselenol* y de una *adición conjugada* del fragmento *etanolamina*.

El potencial del *carbazol* 6.28 reside en que posee un fragmento *N-Boc-pirrolidina* y un sistema *ciclohexa-1,3-dieno-1-carbaldedehído* que son aprovechados mediante la selección de un apéndice adecuado en dicho *nitrógeno* para armonizar estratégicamente con la *química* apropiada para realizar diversas *ciclizaciones* sobre el *dieno*, lo que permitió al grupo de

⁵⁰ Esta práctica sigue vigente y representa una simplificación sustancial en la *síntesis total* de grupos de *productos naturales* que comparten el mismo núcleo. Para ver ejemplos modernos: a) Krüger, S.; Gaich, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 315; b) Krüger, S.; Gaich, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 28, 4893; c) Li, L.; Aibibula, P.; Jia, Q.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2642; d) Wang, N.; Du, S.; Li, D.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3167; e) Xie, C.; Luo, J.; Zhang, Y.; Zhu, L.; Hong, R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3592; f) Feng, L.-W.; Ren, H.; Xiong, H.; Wang, P.; Wang, L.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3055.

⁵¹ Jones, S.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C.; *Nature*, **2011**, 475, 183.

MacMillan dirigir un solo intermediario a cuatro sistemas policíclicos estructuralmente diversos, como se muestra en el Esquema 6.2.

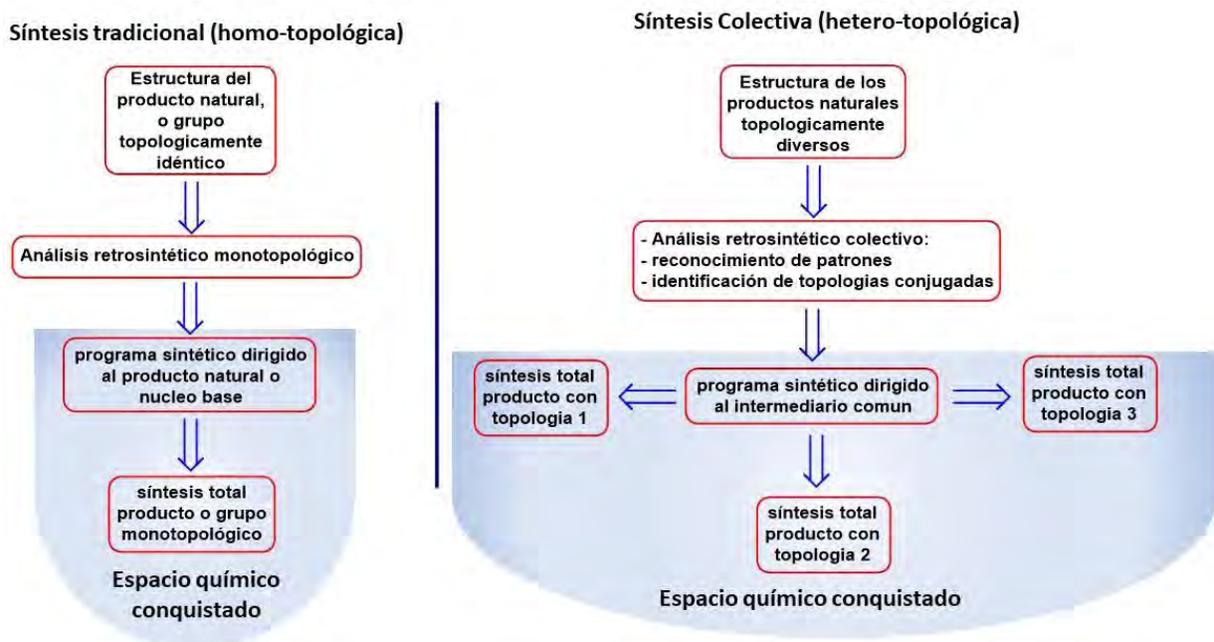


Esquema 6.2. Síntesis colectiva de los alcaloides indólicos, estricnina (6.32), akuamicina (6.9), aspidoespermidina (6.4), vincadifformina (6.5), kopsinina (6.39) y kopsanona (6.40), a partir del carbazol 6.28 como intermediario común.

Como lo visualizó el Prof. S. V. Stevens, el rastreo retrosintético de varios productos naturales estructuralmente diferentes a un intermediario común, es altamente deseable en términos de eficiencia sintética, pues hace la optimización de dicha ruta muy redituable, al concentrar la inversión de recursos en un solo punto y obtener múltiples dividendos. Esta estrategia colectiva no sólo recorta cada síntesis de manera individual, sino que adicionalmente simplifica la síntesis total a un grado que el objetivo dorado de la preparación de moléculas complejas de manera eficiente y práctica, puede verse cercano en el horizonte. Además, mediante una estrategia de síntesis colectiva, también se reduce el tiempo y el esfuerzo requerido para poblar el espacio químico, lo que es deseable para estudios dirigidos hacia el análisis de las relaciones estructura-actividad.

A continuación, se muestra mediante un diagrama de flujo, una comparación entre la estrategia tradicional para la síntesis de un producto natural – o de un grupo topológicamente idéntico – con respecto a la síntesis colectiva de productos naturales topológicamente heterogéneos (Esquema 6.3). Se engloban dentro del programa de síntesis tradicional tanto las estrategias dirigidas a un solo producto natural, como las divergentes para obtener un grupo de productos naturales que comparten

el mismo *núcleo base*, pues los procesos para el *análisis retrosintético* en estos dos casos, al enfocarse en una sola *topología*, son prácticamente idénticos. Llamaremos a este tipo de programa como *síntesis homo-topológica*. De manera acorde, al programa de *síntesis colectiva*, lo llamaremos *hetero-topológico*. En el *Capítulo 8* se abordarán aspectos que deben tomarse en cuenta al construir una propuesta *retrosintética hetero-topológica*.⁵²



Esquema 6.3. Diagramas que describen el flujo de acción en un *programa sintético* para un *grupo de productos naturales homo-topológicos* (izquierda) y para un *grupo de productos naturales hetero-topológicos* (derecha).

Como podemos observar, la ventaja más fuerte del *programa de síntesis hetero-topológica* se hace evidente al tomar en cuenta que, para *sintetizar* un grupo dado de *productos naturales diversos*, se requerirían varios *programas sintéticos homo-topológicos*, cada uno con su propio planteamiento y ejecución, requiriéndose considerablemente más recursos.

Esta ventaja ha sido ya reconocida por la *comunidad científica*, pues la *síntesis colectiva* actualmente se está posicionando entre las estrategias de punta para maximizar la *eficiencia sintética*, encontrando lugar entre otros conceptos modernos, como por ejemplo, la *economía atómica*, *redox*, *de pasos* y *de matraces*. Al ser un área emergente, existen pocas aportaciones descritas en la literatura acerca de *estrategias colectivas*. Sin embargo, en el campo de la *síntesis de alcaloides indolo-monoterpenoides*, sobresalen las obras de los grupos de *MacMillan*,⁵¹ *Oguri*,⁵³ *Zhu*,⁵⁴ *Dai*,⁵⁵ *Stoltz*⁵⁶ y *Liang*.^{55b} Dichos trabajos, no serán descritos en este escrito, a razón de que en el siguiente *Capítulo* abordaremos las *síntesis colectivas* que involucren por lo menos dos de las *topologías* presentes en el grupo de

⁵² Los términos de "*síntesis homo- y hetero-topológicas*" son fraseologías propias del autor.

⁵³ H. Mizoguchi, H. Oikawa, H. Oguri, *Nat. Chem.* **2013**, 6, 57.

⁵⁴ a) O. Wagnières, Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15102; b) D. Dagoneau, Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 760; c) Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6712.

⁵⁵ Y. Yang, Y. Bai, S. Sun, M. Dai, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6216.

⁵⁶ a) B. P. Pritchett, J. Kikuchi, Y. Numajiri, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13529 ; b) Z. Li, Q. Geng, Z. Lv, B. P. Pritchett, K. Baba, Y. Numajiri, B. M. Stoltz, G. Liang, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 236.

Capítulo 6. *Síntesis colectiva de productos naturales*

alcaloides de nuestro caso de estudio: *aspidospermidina* (6.4), *vincadiformina* (6.5), *1,2-deshidroaspidospermidina* (6.8), *goniomitina* (6.6) y *quebrachamina* (6.7).

7 Acerca de los alcaloides *aspidospermina*, *vincadiformina*, *1,2-deshidroaspidosperminina*, *goniomitina* y *quebrachamina*

Los *alcaloides indólicos* constituyen un grupo muy especial de *sustancias naturales*. Las plantas que exhiben estos compuestos han estado en uso desde hace siglos en la *medicina tradicional*, mucho antes que hubiese un conocimiento de la *estructura* o *farmacología* de sus componentes. En particular, los *alcaloides de la familia aspidosperma*, son un subgrupo de *productos naturales indolo-monoterpenoides* caracterizados por la fusión de la *triptamina* y una unidad de *terpeno* – generalmente de entre nueve y diez *carbonos*.⁵⁷ Hasta el día de hoy, se conocen más de 250 *alcaloides aspidosperma* diferentes y muchos de ellos son de interés *farmacológico*,⁵⁸ siendo el ejemplo más importante el de la *vincristina* (6.14) que es una droga anticancerígena comercial, utilizada para tratar leucemia aguda, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, mieloma múltiple, leucemias crónicas, cáncer tiroideo y tumores cerebrales.⁵⁹ Nosotros enfocaremos nuestra atención en los cinco *alcaloides aspidosperma* de este estudio: *aspidospermina* (6.4), *vincadiformina* (6.5), *1,2-deshidroaspidosperminina* (6.8), *goniomitina* (6.6) y *quebrachamina* (6.7), los cuales a continuación dividiremos en sus tres topologías diferentes.

Topología tipo 1: *aspidospermidina*, *1,2-deshidroaspidospermidina* y *vincadiformina*

La *aspidospermidina* (6.4) y *1,2-deshidroaspidospermidina* (6.8) fueron aisladas conjuntamente de la corteza del árbol *Aspidosperma quebracho-blanco* en 1961, por el grupo de *Biemman*,⁶⁰ mientras que la *vincadiformina* (6.5) fue obtenida de *Vinca difformis* en 1962 por *Carl Djerassi* y colaboradores.⁶¹ Sus *estructuras moleculares* – que se consideran arquetípicas de los *alcaloides aspidosperma* – no pudieron ser determinadas hasta después de varias décadas de esfuerzo, mediante técnicas de *degradación química* y *análisis de rayos-X*.⁶² Aunque estos tres alcaloides no poseen actividad biológica importante, su distintivo *sistema pentacíclico fusionado* [6.5.6.6.5] se encuentra presente en el ya mencionado agente anticancerígeno *vincristina* (6.14). Estos tres *alcaloides* se caracterizan por poseer los siguientes arreglos estructurales (*Esquema 7.1*):

- Núcleo base pentacíclico angular indolizino-carbazol con fusión-sin.
- Sistema diaza-espiro[4.4].

⁵⁷ a) J.E. Saxton, *Synthesis of the aspidosperma alkaloids*. Ed: G.A. Cordell, Vol. 50, p. 343. Academic Press, San Diego, 1998;

b) J.E. Saxton, *Alkaloids of the aspidospermine group*. Ed: G.A. Cordell, Vol. 51, p. 2. Academic Press, San Diego, 1998.

⁵⁸ P.M. Dewick, *Alkaloids. in Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. Ed: .M. Dewick, 3rd Edition, p. 311. John Wiley & Sons, Ltd., New York, 2009.

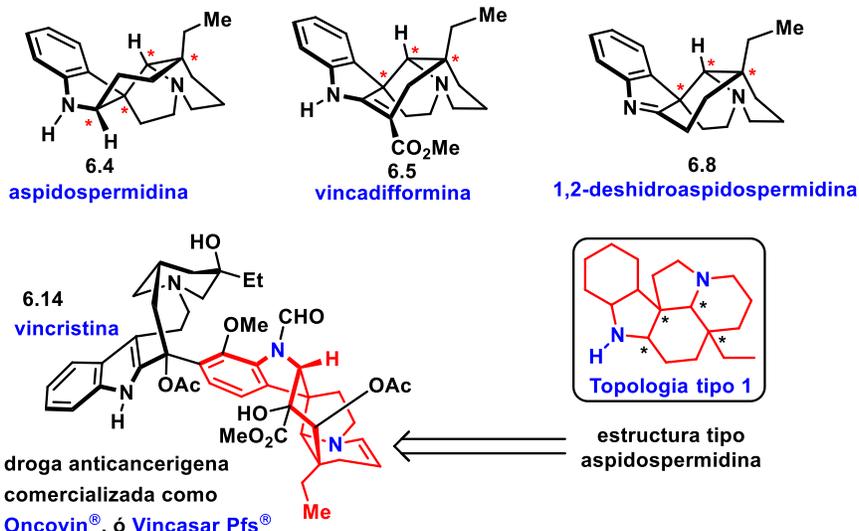
⁵⁹ Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4, 253.

⁶⁰ a) Biemann, K.; Friedmann-Spiteller, M.; Spiteller, G. *Tetrahedron Lett.* 1961, 2, 485; b) Biemann, K.; Spiteller-Friedmann, M.; Spiteller, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 631.

⁶¹ Djerassi, C.; Budzikiewicz, H.; Wilson, J. M.; Gosset, J.; Le Men, J.; Janot, M.-M. *Tetrahedron Lett.* 1962, 3, 235.

⁶² a) Corroy, H.; Brook, P. R.; Rout, M. K.; Silverman, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 5178; b) Mills, J. D. F.; Nyburg, S. C.; *Tetrahedron Lett.* 1959, 1, 1.

- Cuatro centros estereogénicos contiguos en el caso de la *aspidospermidina* (6.4), tres centros estereogénicos contiguos en la *1,2-deshidroaspidospermidina* (6.8) y la *vincadiformina* (6.5).
- De los estereocentros, dos son cuaternarios.



Esquema 7.1. Dentro de este estudio, los alcaloides *aspidospermina* (6.4), *vincadiformina* (6.5) y *1,2-deshidroaspidosperminina* (6.8) constituyen la *topología tipo 1*, pues comparten la misma intrincada estructura pentacíclica. Sintéticamente, estas estructuras son desafiantes de forma topológica y estereoquímica. Abordar su obtención es importante también porque esta topología es encontrada como parte del alcaloide anticancerígeno *vincristina* (6.14). Nota: se muestran los carbonos asimétricos con asteriscos.

Topología tipo 2: *goniomitina*

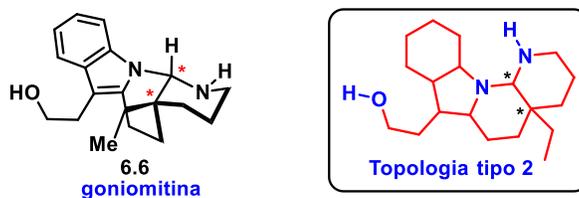
La *goniomitina* (6.6) fue aislada por primera vez de las raíces del árbol *Gonioma malagasy* por el grupo de Husson en 1987.⁶³ Farmacológicamente hablando, este alcaloide se considera muy importante debido a sus altas actividades antiproliferativas hacia varias líneas celulares.⁶⁴ Aquí cabe enfatizar que la *goniomitina* en forma racémica no pierde dicho efecto, a diferencia del *taxol*.⁶⁵ Estructuralmente, es un miembro único dentro de la familia de alcaloides *aspidosperma*, pues presenta un esqueleto *octahidroindolo-naphthiridina* en conjunto con un motivo de *triptofol* en lugar del fragmento comúnmente encontrado de *triptamina*. De forma desarrollada, podemos mencionar las siguientes particularidades arquitectónicas de la *goniomitina* (Esquema 7.2):

- Núcleo base tetracíclico angular indolo-naftiridina con fusión-*sin*.
- Contiene una funcionalidad diaminal sensible.
- Dos centros estereogénicos, uno de ellos es cuaternario.
- Fragmento *triptofol*.

⁶³ Randriambola, L.; Quirion, J.-C.; Kan-Fan, C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2123.

⁶⁴ Lewin, G.; Schaeffer, C.; Hocquemiller, R.; Jacoby, E.; Léonce, S.; Pierré, A.; Atassi, G. *Heterocycles* **2000**, 53, 2353.

⁶⁵ Simone, F. D.; Gertsch, J.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5767.



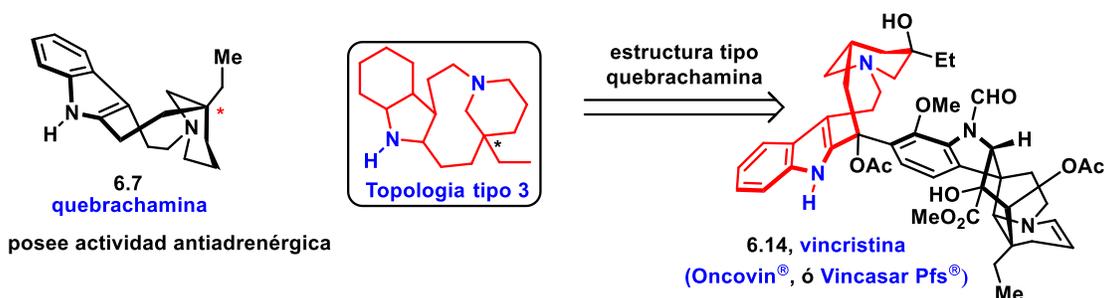
posee actividad antiproliferativa a nivel nanomolar

Esquema 7.2. El alcaloide *goniomitina* (6.6) representa el segundo tipo de *topología molecular* a sintetizar. Este alcaloide es un objetivo muy popular en los *programas sintéticos*, debido a su *estructura única* dentro de los *aspidosperma* y a su actividad antiproliferativa considerable. *Nota:* se muestran los *carbonos asimétricos* con asteriscos.

Topología tipo 3: *quebrachamina*

El alcaloide que define la última *topología* dentro de este estudio es la *quebrachamina* (6.7), que fue aislada por primera vez del árbol *Aspidosperma quebracho blanco* en 1881,⁶⁶ lo que la convierte en uno de los primeros *productos naturales aspidoesperma* en ser descrito en la historia. Este alcaloide *tetracíclico* tiene actividad de bloqueo adrenérgico comprobada, teniendo potencial para utilizarse en el control de ritmos anormales cardiacos y en el tratamiento de la presión sanguínea alta.⁶⁷ Su importancia biológica aumenta al notar que – junto con los alcaloides de la *topología tipo 1* – su *estructura* se encuentra presente como parte del alcaloide *anticancerígeno vincristina* (6.14). Sintéticamente, la *quebrachamina* es un objetivo provocador, debido a que posee las siguientes *cualidades estructurales* (Esquema 7.3):

- *Núcleo base tetracíclico puentado metanoazacicoundecino-indol*, conteniendo los siguientes elementos intrincados:
 - *Aza-macrociclo de nueve miembros.*
 - *Aza-macrociclo de once miembros.*
 - *Sistema aza-biciclo[6.3.1]*
- *Un centro estereogénico cuaternario.*



Esquema 7.3. La *topología tipo 3* pertenece al alcaloide *tetracíclico quebrachamina* (6.7), cuya obtención es importante debido a su propia actividad biológica y a que su *esqueleto base* se encuentra en la *vincristina* (6.14). Además, su *estructura macrobicclica* impone un *reto sintético* muy interesante.

⁶⁶ O. Hesse, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1881, 13, 2308.

⁶⁷ H. F. Deutsch, M. A. Evenson, P. Drescher, C. Sparwasser, P. O. Madsen, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1994, 12, 1283.

Biosíntesis de los alcaloides *aspidosperma*

La biosíntesis de los alcaloides *indolo-monoterpenoides* es uno de los procesos mejor conocidos dentro del área de las rutas metabólicas de los productos naturales y ha quedado comprobada mediante rigurosos experimentos de *marcaje isotópico*.⁶⁸ Sin embargo, es importante mencionar que varios años antes de que aquellos experimentos fueran realizados, los profesores *Thomas* y *Wenkert*⁶⁹ postularon una hipótesis biogenética para estos productos naturales, deduciéndola solamente mediante aplicación de lógica química y relaciones estructurales-estereoquímicas de varios alcaloides indólicos, la cual resultó ser totalmente correcta y posteriormente validada experimentalmente – ¡un logro intelectual brillante!

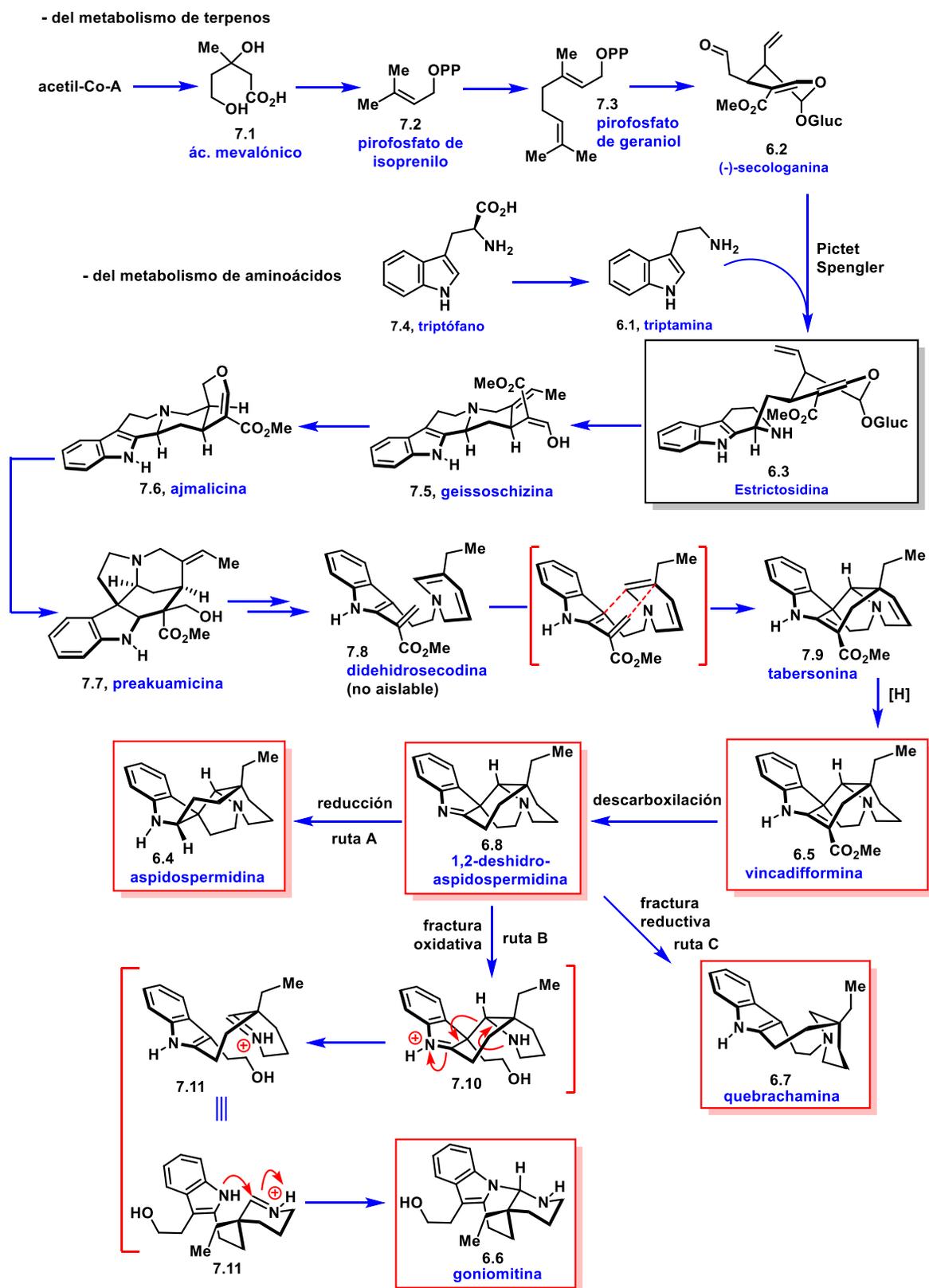
La ruta biosintética de los alcaloides *indolo-monoterpenoides* – incluyendo a los *aspidosperma*, Esquema 7.4 – surge como resultado de una intersección entre la ruta metabólica de los aminoácidos con la de los terpenos. Más específicamente, mediante la reacción tipo *Pictet-Spengler* entre la triptamina – 6.1, proveniente de la descaboxilación enzimática del triptófano – y el residuo terpenoide *secologanina* – 6.2, derivado de la ruta de la acetil coenzima A → ácido mevalónico → pirofosfato de isoprenilo → pirofosfato de geraniol – dando lugar a la *strictosidina* (6.3), alcaloide que es considerado el padre biogenético de todos los *indolo-monoterpenoides*. En la ruta que conduce a los alcaloides *aspidosperma*, como lo sugirieron *Wenkert*, *Scott*⁷⁰ y demás,⁷¹ la *strictosidina* (6.3) es transformada en la *geissoschizina* (7.5), *ajmalicina* (7.6) y *preakuamicina* (7.7), para eventualmente convertirse en la *dehidrosecodina* (7.8), considerada un intermediario fugaz y que de entre varias posibilidades de divergencia, lleva a cabo una *cicloadición formal (4+2)* – ya sea vía una reacción de *Diels-Alder biogenética*, o vía una secuencia de *ciclizaciones catiónicas* – que da lugar a la *tabersonina* (7.9), el primer alcaloide *aspidosperma* en aparecer en la biosíntesis. La saturación quimioselectiva de la *tabersonina* produce la *vincadiformina* (6.5), la cual es descarboxilada a la *1,2-deshidroaspidospermidina* (6.8). En este punto la ruta diverge en tres senderos reactivos diferentes: A) una reducción estereocontrolada para formar la *aspidospermidina* (6.4); B) una degradación oxidativa del fragmento triptamina en 6.8, seguida por una *fractura retro-Mannich* para dar el catión iminio 7.11 y *recombinación* del fragmento piperidina, para dar lugar a la *goniomitina* (7.11→6.6), como lo propone *Husson*⁶³ y C) Una *fractura transanular reductiva*, para crear el característico anillo de azocano – de nueve miembros – de la *quebrachamina* (6.8→6.7).

⁶⁸ a) F. E. Ziegler, E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7146; b) M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. C. Bohnert, C. L. Kirkemo, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1063; c) M. E. Kuehne, D. M. Roland, R. Hafter, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3705; d) M. E. Kuehne, J. A. Huebner, T. H. Matsko, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2477.

⁶⁹ Wenkert, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 98.

⁷⁰ Scott, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 151.

⁷¹ O'Connor, S. E.; J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 532.



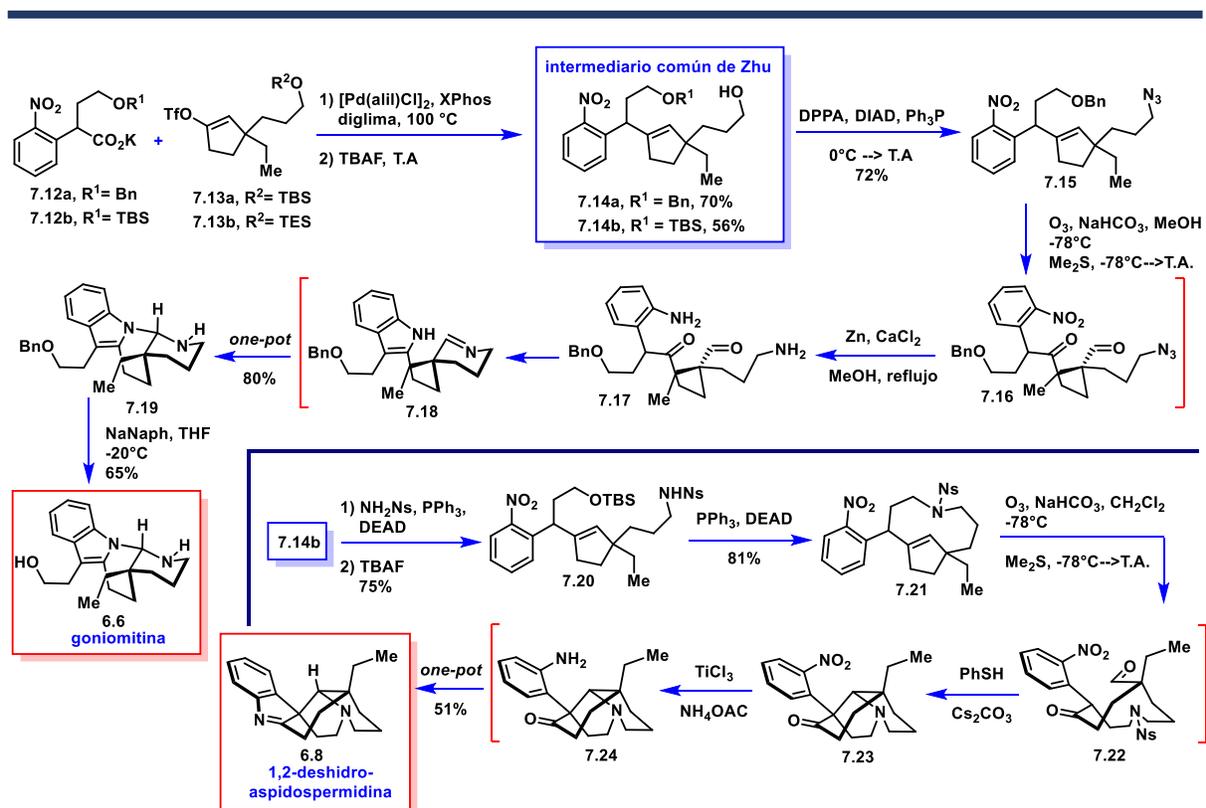
Esquema 7.4. Biosíntesis de los alcaloides *aspidosperma* de nuestro estudio.

Los alcaloides *aspidospermina*, *vincadiformina*, *1,2-deshidroaspidospermina*, *goniomitina* y *quebrachamina*, en Síntesis Total Colectiva

Cada integrante del *grupo de alcaloides* del presente estudio, exhibe una bella e intrincada *estructura policíclica*, la cual desde el mismo momento en el que fueron descubiertas y hasta el día de hoy, han incitado a la *comunidad química*, jugando un papel central en el desarrollo de nuevos *métodos y estrategias sintéticas*, convirtiéndose en *objetivos* clásicos. Entonces, al igual que otros *alcaloides* populares – como la *estricnina*⁷² – el estatus celebre que presentan estos *productos naturales* los convierte en un estándar de medición significativa para evaluar los avances en nuestra *ciencia*. A continuación, es de provecho abordar el papel que *este grupo de alcaloides* ha tomado en el desarrollo emergente de la *síntesis colectiva*. Las *estrategias colectivas* que en seguida se reseñarán fueron seleccionadas tomando como criterio que al menos dos de las *topologías* presentes en nuestro grupo de estudio fueran *sintetizadas*, a partir de un sólo *intermediario avanzado*.

Síntesis colectiva de la *goniomitina* y la *deshidroaspidospermina* por J. Zhu

La estrategia desarrollada por el grupo de J. Zhu se caracteriza por el incremento considerable de complejidad que ocurrió cuando se sometieron los *ciclopentenil-nitrocompuestos* **7.15** y **7.21** a un protocolo integrado de *ozonólisis/reducción nitro*→*amino/ciclización*, para transformarlos respectivamente en la *O-bencil-gonomitina* (**7.19**) y la *deshidroaspidospermidina* (**6.8**, *Esquema 7.5*).⁷³



Esquema 7.5. Síntesis colectiva de la *goniomitina* y la *deshidroaspidospermidina* de J. Zhu.

⁷² Cannon, J. S.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4288.

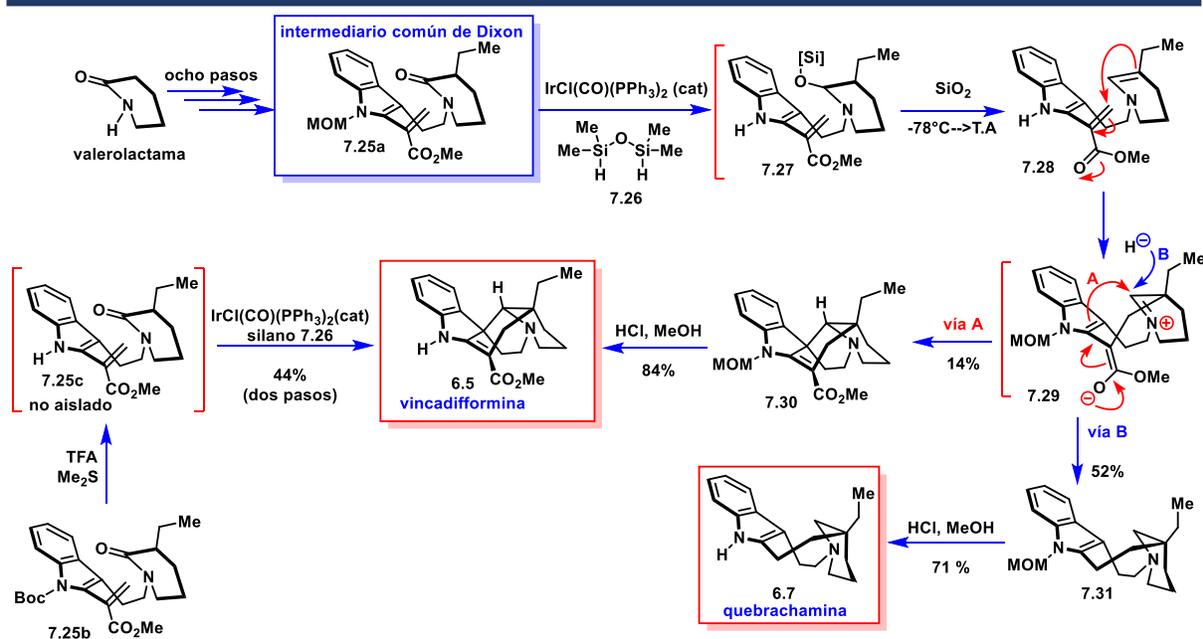
⁷³ Wagnières, O.; Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15102.

Aunque el ensamblaje del *intermediario común ciclopentenildiol* tipo **7.14** se logró rápidamente mediante una *vinilación descarboxilativa catalizada por paladio* entre el *nitrofenilacetato* **7.12** y el *triflato* **7.13**, el grupo cayó en la necesidad de preparar desde el comienzo un segundo derivado de *ciclopentenildiol* (**7.14b**) para poder divergir en la estrategia. Para dirigir el intermediario **7.14a** a la *goniomitina* (**6.6**), este se hizo reaccionar con *difenilfosforilazida* (DPPA) bajo las condiciones de la *reacción de Mitsunobu*, para obtener el *azidocompuesto* **7.15**. En este punto se hace aparente que el *núcleo de ciclopenteno* en **7.15** es utilizado como sustituto de la *funcionalidad 1,5-dicarbonílica*, pues posteriormente a que esta es revelada *oxidativamente*, *grupos anilina y amina primaria* son elaborados *reductivamente*, para forjar la *indol-imina* **7.18** que colapsa finalmente a la *O-bencil-goniomitina* (**7.15**→**7.16**→**7.17**→**7.18**→**7.19**). Finalmente, la *desbencilación del éter* en **7.19** proporciona el *producto natural* correspondiente.

Para el caso de la *deshidroaspidoaspermidina* (**6.8**), una *doble sustitución nucleofílica* conduce al *azecano* **7.21**, que al descubrir su *funcionalidad 1,5-dicarbonílica implícita*, seguido de la remoción del *grupo nosilo*, produce a una cascada que proporciona la *cetona tricíclica* **7.23**, formalmente vía una *reacción de Mannich*. Finalmente, para obtener la *deshidroaspidoaspermidina*, el *grupo nitro* en **7.23** se redujo *in situ* mediante la adición de *cloruro de titanio* (III).

Síntesis colectiva de la quebrachamina y la vincadiformina por Dixon y Seayad

Fuertemente inspirado por la *transformación biosintética* de la *dehidrosecodina* a los esqueletos *aspidoasperma* (**7.8**→**7.9**, Esquema 7.4), el equipo de Dixon exploró la *reducción quimioselectiva catalizada por iridio* del intermediario *N-MOM-indol-valerolactama* **7.25a** a la *enamina tipo secodina* **7.28**, que de forma competitiva llevó a cabo una *cicloadición (4+2) formal* (vía A) y una *cascada de adición conjugada/reducción* (vía B); cada proceso dando lugar respectivamente a los alcaloides *N-protectados vincadiformina* y *quebrachamina* (Esquema 7.6).⁷⁴



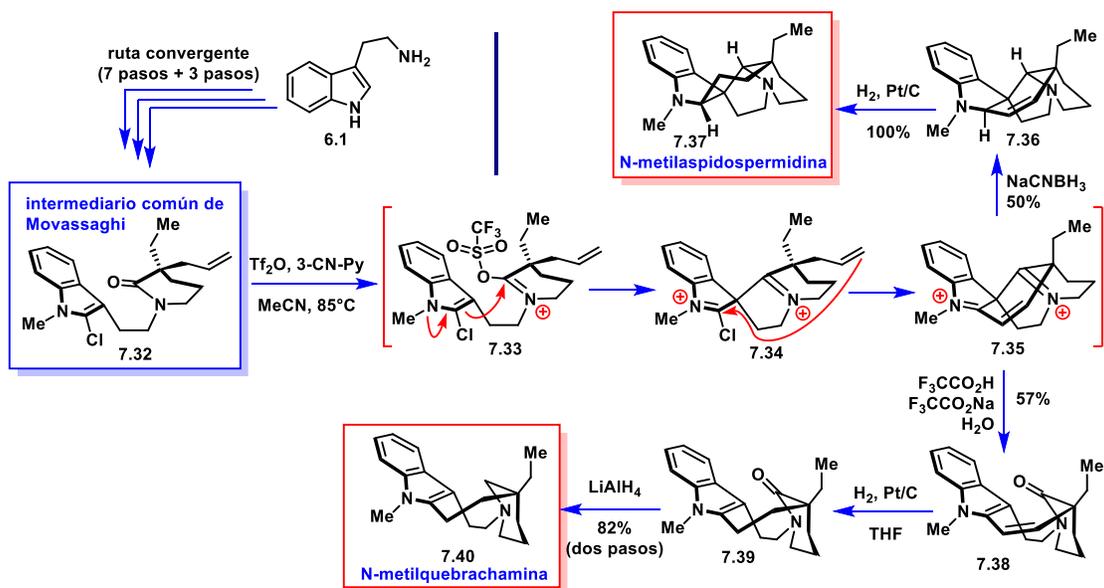
Esquema 7.6. Síntesis colectiva de la vincadiformina y la quebrachamina de Dixon y Seayad.

⁷⁴ Tan, P. W.; Seayad, J.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13436.

Aquí, el equipo de Dixon decidió sintetizar el intermediario común **7.25a** a partir de *valerolactama*, mediante una *secuencia lineal* de ocho pasos, que involucraron una *indolización de Fischer* para obtener un derivado de *indol 3-sustituido* que posteriormente fue *funcionalizado* en la posición C-2 mediante una *adición radical-oxidativa fotocatalítica*. La incidencia de la mezcla de los *productos policíclicos 7.30 y 7.31* – en *relación molar 3.7 a 1* – apoya el *mecanismo* de la *cicloadición* de la *secodina* en dos etapas en la *hipótesis biogenética de Wenkert*: primero *adición conjugada* de la *enamina* al *fragmento acrilato*, seguida de una *reacción de Mannich transanular (7.28→7.29→7.30 + 7.31)*. De forma interesante, este equipo de científicos demostró que la *quimioselectividad* puede ser encaminada hacia la formación exclusiva de la *vincadifformina (6.5)* al utilizar un sustrato con un *anillo indólico más rico en electrones*, el cual captura el *electrófilo iminio* de forma más eficiente (**7.25c**→**6.5**).

Síntesis colectiva de la *N*-metil-quebrachamina y la *N*-metil-aspidospermina por M. Movassaghi

El grupo liderado por *Movassaghi* desarrolló un *protocolo sintético* para la transformación *quimioselectiva* de la *cloro-indol-valerolactama 7.32* directamente al *núcleo pentacíclico* de la *aspidospermidina*, o al *tetraciclo* de la *quebrachamina*, según las condiciones con las que se extinga el *catión di-iminio 7.35* (*Esquema 7.7*).⁷⁵ El *intermediario común* para las dos *síntesis* fue obtenido a través de una *ruta convergente*, en la cual un derivado de *2-cloro-triptamina* es acoplado con un *fragmento multifuncional* que posteriormente dio lugar a la *funcionalidad valerolactama* en **7.32**. Ya con el *intermediario de divergencia* en mano, una *novedosa cascada* es disparada al aplicar las condiciones para la *reacción de Bischler-Napieralski* sobre él, que involucra una *espirociclación* del indol sobre el *fragmento lactámico* activado *electrofilicamente* formando el *catión cloroiminio 7.34*, el cual es lo suficientemente *electrofilico* para emplear al *alqueno no activado* como *nucleófilo* y colapsar al *intermediario reactivo pentacíclico 7.35*. En este punto, si se elige reducir el *catión di-iminio 7.35*, puede obtenerse el *esqueleto* de la *aspidospermidina*. Si se elige *hidrolizarlo* en *medio ácido*, se obtiene la *amida 7.38*, con el *esqueleto* de la *quebrachamina*. Subsiguientes *reducciones* proporcionan la *síntesis total* de los alcaloides correspondientes.



Esquema 7.7. Síntesis colectiva de la *N*-metilaspidospermidina y la *N*-metilquebrachamina de Movassaghi.

⁷⁵ Medley, J. W.; Movassaghi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4572.

8 Propuesta para la síntesis colectiva de los alcaloides *aspidospermina*, *vincadiformina*, *1,2-deshidroaspidosperminina*, *goniomitina* y *quebrachamina*

Al igual que cuando nos embarcamos en el estudio para la *síntesis de la plicamina*, fue la provocadora *complejidad arquitectónica de los alcaloides aspidoesperma*, en conjunto con el desafío que implica el desarrollo de una *estrategia retrosintética* que permitiese el acceso unificado y eficiente a cada uno de los *productos naturales* seleccionados, lo que nos motivó a formular la presente propuesta. A continuación, se describirá de manera breve el razonamiento utilizado para trazar el *árbol retrosintético hetero-topológico* diseñado.

Comparación de la complejidad y simetría topológica entre los objetivos sintéticos *aspidoesperma*

En el capítulo anterior, los *alcaloides* de este estudio se clasificaron en tres *tipos topológicos* diferentes, de acuerdo con su *conectividad cíclica*. Ahora, para plantear una *retrosíntesis hetero-topológica*, debemos entender mejor las interrelaciones estructurales entre las *topologías* a atacar, por lo que es pertinente ponderarlos con respecto a su *complejidad molecular* y sus *relaciones estructurales compartidas*.

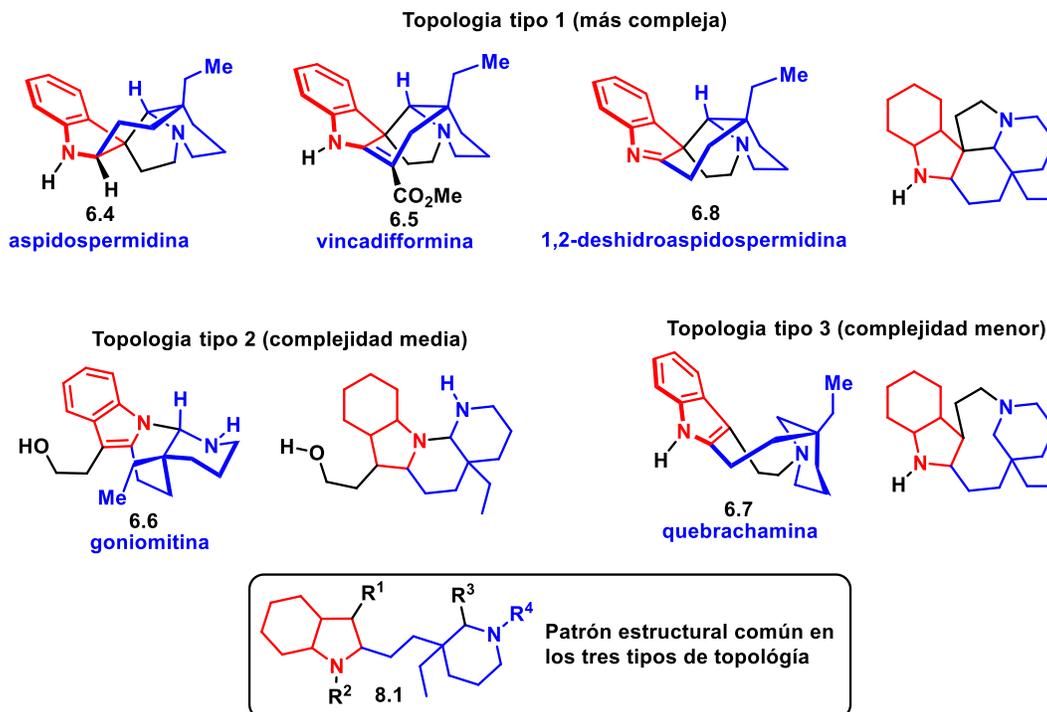
La *complejidad molecular* se evaluará con el propósito de priorizar en el *análisis antitético* a los *objetivos sintéticos* en cuestión y comenzar las *desconexiones* con el *producto natural* más complejo, para progresivamente simplificar su estructura hacia los *productos naturales* menos complejos y/o hacia un *intermediario común*. La estructura de dicho *intermediario común* o de *divergencia*, se propondrá tomando en cuenta las *relaciones estructurales compartidas* entre los tres *tipos topológicos*.

Puesto que el *tamaño molecular* se mantiene prácticamente invariable dentro del grupo de *alcaloides*, los criterios para la evaluación de la *complejidad estructural* pueden centrarse sólo los siguientes factores: 1) *grado de anillación*, 2) contenido de *estereocentros* y 3) contenido de *grupos funcionales* y *centros de alta reactividad química*. De esta forma, tomando en cuenta las características estructurales ya enlistadas en el *Capítulo 7*, es sencillo ubicar a la *topología tipo 1* – *aspidoespermidina* (6.4), *vincadiformina* (6.5) y *deshidroaspidoespermidina* (6.8) – como la más compleja, al mostrar el mayor *grado de anillación* y de *numero de estereocentros*. En segundo lugar de complejidad, se encuentra la *goniomitina* (6.6), que representa a la *topología tipo 2*, con cuatro *anillos*, un *estereocentro cuaternario*, una funcionalidad sensible de *diaminal* y un *alcohol primario*. Entonces, aunque la *quebrachamina* (6.7) presenta cuatro *anillos* con un arreglo ligeramente más intrincado que la *goniomitina*, la *topología tipo 3* se consideró la de menor complejidad, al presentar centros de *menor reactividad química* – una *amina terciaria* y un *indól* con el *grupo amino* libre.

Al realizar un *análisis de conectividad* en búsqueda de las *relaciones estructurales compartidas* entre los tres *tipos de topologías*, es posible reconocer de entre las *subunidades cíclicas*, el patrón estructural común 8.1, definido por un *núcleo* tipo *indolina*, *indolenina*, o *indol* (en

Capítulo 8. Propuesta para la síntesis colectiva de los alcaloides *aspidospermina*, *vincadiformina*, *1,2-deshidroaspidospermina*, *goniomitina* y *quebrachamina*

rojo, Esquema 8.1), conectado vía el carbono C-2 con una 3,3-dietilpiperidina (en azul). Entonces, es posible determinar que el *intermediario pluripotencial* que conecte a todos los *objetivos sintéticos*, deberá contener como unidad fundamental el *patrón estructural 8.1*.



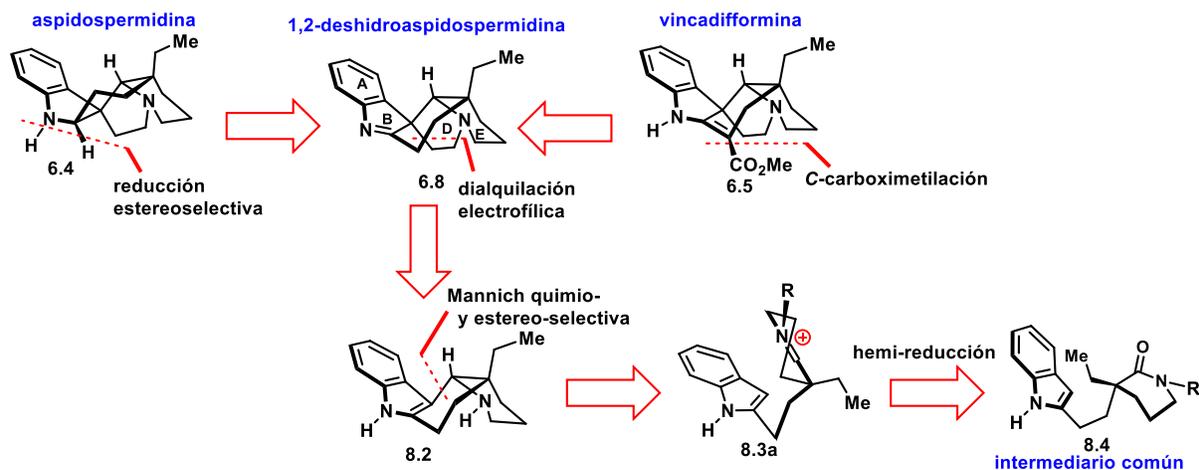
Esquema 8.1. El análisis de las *relaciones estructurales compartidas* entre las tres diferentes *topologías* de los *alcaloides* en este estudio, arroja el patrón estructural **8.1** como un común denominador. Los *sustituyentes R* en **8.1** pueden representar tanto los diversos caminos enlazantes que dan lugar a la conectividad interna de cada *topología*, como también, las características estructurales resultantes del diseño del *intermediario común* de la *síntesis colectiva*.

Planteamiento *retrosintético*

Habiendo enunciado las *relaciones topológicas* entre nuestros *objetivos sintéticos*, ahora las traduciremos a un *diseño sintético* efectivo. Para fines de una mejor *eficiencia sintética*, las estructuras más complejas deben liderar las decisiones en la *retrosíntesis hetero-topológica*, por lo que comenzaremos con los *alcaloides de la topología tipo 1*. De esta forma, la *aspidospermidina* (**6.4**, con cuatro *estereocentros contiguos*) y la *vincadiformina* (**6.5**, con un *alqueno capto-dativo reactivo*) deben provenir de la manipulación de la *deshidroaspidospermidina* (**6.8**). En este punto es importante romper y conservar *enlaces topológicamente estratégicos*. Como se estableció, el *enlace* en la *posición C-2* de la *indolenina* en **6.8**, junto con su apéndice *dietil-piperidino* deben de conservarse hasta llegar al *intermediario común*, lo que dicta que debemos desconvolucionar el *sistema espirocíclico* vía el *anillo pirrolidinico D* (Esquema 8.2). Se decidió entonces remover un *fragmento etileno* para llegar al *tetraciclo 8.2* – lo que consecuentemente hace que sea $R^1 = H$, para el *patrón estructural 8.1* del *intermediario común* (Esquema 8.1). La aplicación del *retrón de Mannich* sobre el *carbazol 8.2* nos conduce al *catión iminio* putativo **8.3a**, que puede provenir de la

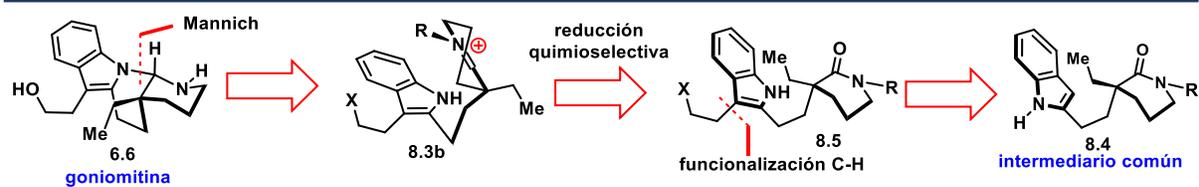
Capítulo 8. Propuesta para la síntesis colectiva de los alcaloides *aspidospermina*, *vincadiformina*, *1,2-deshidroaspidospermina*, *goniomitina* y *quebrachamina*

hemi-reducción de la *valerolactama* **8.4**, revelándose así el *intermediario de divergencia*, como se muestra en el *esquema retrosintético* abajo.



Esquema 8.2. La retrosíntesis del grupo de alcaloides con la topología tipo 1 reveló a la indol-valerolactama **8.4** como el *intermediario de divergencia* en nuestra aproximación colectiva.

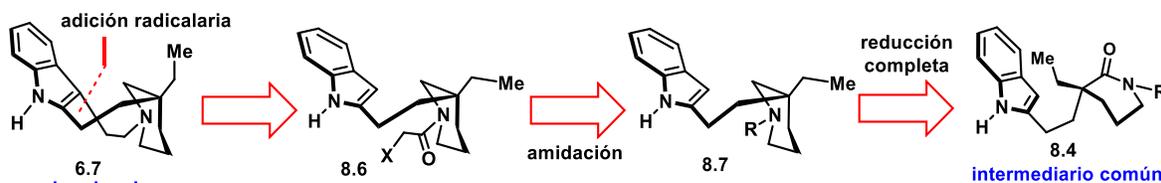
Con la estructura del *intermediario común* (**8.4**) ya propuesta, el trabajo se convierte en la reducción *topológica* de los *productos naturales* restantes hasta ese punto. El ojo atento puede visualizar que el *catión iminio* **8.3** puede llevar tanto a la *topología* del *carbazol* **8.2** – vía la formación de un *enlace C-C* – como también a la *topología* de la *goniomitina* (**6.6**) –vía la formación de un *enlace C-N*– mediante la rotación del *fragmento indólico* en un *eje pseudo-C₂*. Proponemos que para lograr selectividad hacia la *síntesis* de la *goniomitina*, el *grupo indol* debe tener la posición *C-3* ocupada con un *equivalente sintético* adecuado del grupo *2-hidroxi-etileno* (**8.3b**), el cual debe de instalarse de manera eficiente sobre el *intermediario común* (**8.4**→**8.5**, *Esquema 8.3*).



Esquema 8.3. Retrosíntesis de la *goniomitina* (**6.6**, la topología tipo 2) hacia el *intermediario de divergencia* **8.4**.

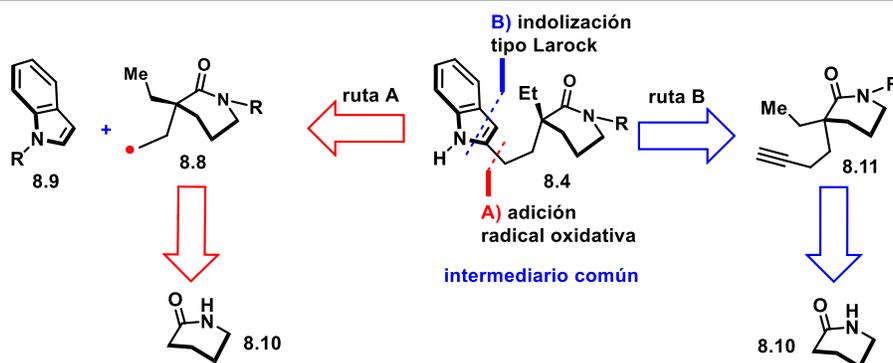
Por otra parte, la *quebrachamina* – **6.7**, *topología tipo 3* –puede reducirse al *intermediario común* **8.4** desconectando el *anillo central de nueve miembros* por la posición *C-3* del *indol*, lo que conduce a proponer al *intermediario* **8.6**, funcionalizado en el *nitrógeno piperidínico* con una cadena etilénica con un funcionalidad capaz de lograr eficientemente esta demandante *macroclación*.⁷⁷ A su vez, el *anillo piperidínico* requerido puede obtenerse vía la *reducción completa* de la *lactama* en el *intermediario de divergencia* (*Esquema 8.4*).

⁷⁷ Esta estrategia ya ha sido estudiada vía una *fotociclación de Witkop*: Bajtos, B.; Pagenkopf, B. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1072. Nosotros estudiaremos la factibilidad de un cierre de anillo mediado por radicales libres.



Esquema 8.4. Retrosíntesis de la *quebrachamina* (6.7, la topología tipo 3) hacia el *intermediario de divergencia* 8.4.

Finalmente, para el desarrollo de una *síntesis eficiente* del *intermediario común* 8.4, estudiaremos dos aproximaciones diferentes. A) vía la *funcionalización directa*, C-2 *regioselectiva del indol*,⁷⁸ con el *equivalente sintético* adecuado para generar *intermediarios radicalarios de dietil-valerolactama* tipo 8.8; o, B) vía una *indolización de alquinos*⁷⁹ sobre la *alquini-valerolactama* 8.11. De manera conveniente, en ambos casos la *valerolactama* (8.10) comercial puede servir como *materia prima* (Esquema 8.5).



Esquema 8.5. Retrosíntesis del *intermediario de divergencia* 8.4

Consideraciones sintéticas de la estrategia propuesta

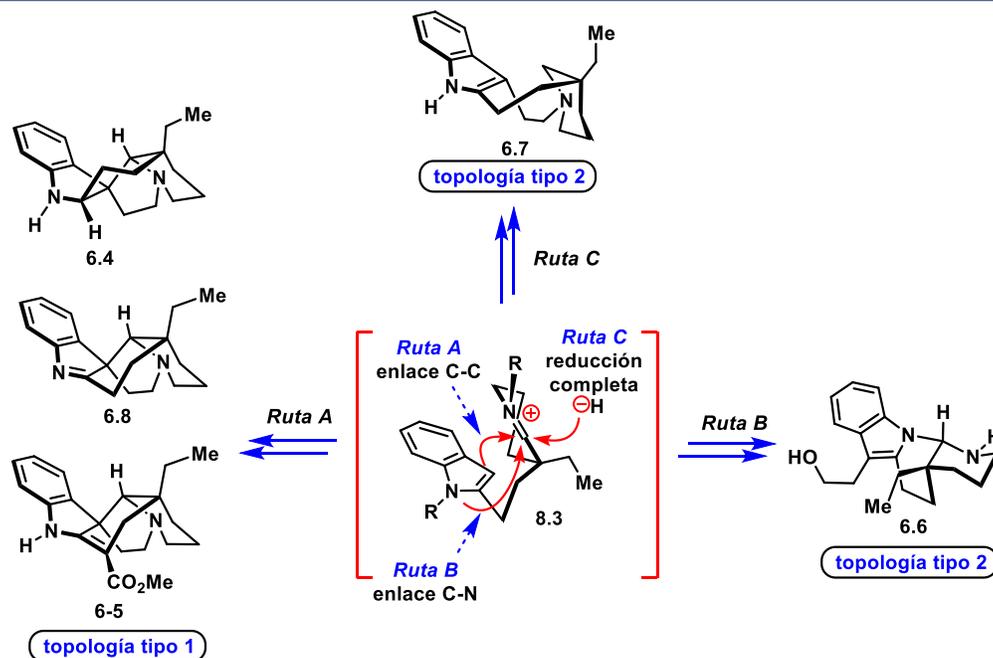
Para lograr llevar a cabo la *síntesis unificada* de estos cinco *alcaloides aspidosperma*, es claro que debe desarrollarse metodología y estrategia apta para transformar *quimio- y estereoselectivamente* la estructura del *intermediario de divergencia* 8.4 y convertirlo entonces en una *sustancia* que sea verdaderamente maleable a voluntad, capaz de proveer *estructuras topológicamente distintas*. En este caso específico, para lograr dicha *flexibilidad sintética*, pretendemos tomar ventaja de la *basta química del indol* y de los diferentes *estados de oxidación* a los que es en principio posible llevar el *fragmento de valerolactama*.

De la observación del *plan retrosintético* plasmado en los *Esquemas 8.2-8.4*, podemos deducir que la *divergencia* se logrará mediante el *control quimioselectivo* de las *rutas reactivas del catión iminio* tipo 8.3, proveniente del *intermediario común* 8.4. Este razonamiento dio lugar a requerir *tres modos de reacción* para dicho *catión iminio*, ilustrados en el *Esquema 8.6*.

⁷⁸ a) Artis, D. R.; I-S. Cho, Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2456. c) Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

⁷⁹ a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873; b) Jacobson, K. A.; et al., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1810.

En la ruta A el *electrófilo iminio* reacciona sobre la *posición C-3 del indol*, *ciclizándose al cis-piridocarbazol 8.2* y preparando el escenario para obtener los *alcaloides pentacíclicos de la topología tipo 1*. En la ruta B este *cation iminio* es capturado por el *nitrógeno del indol*, produciendo el *sistema tetracíclico indolo-naftiridina de topología tipo 2*. En la ruta C el *intermediario reactivo 8.3* capta un *segundo equivalente de hidruro*, antes de ser asaltado por sus *nucleófilos internos*, reduciéndose a un *derivado de piperidina (8.7)* que permitirá la *síntesis de la quebrachamina, en topología tipo 3*.



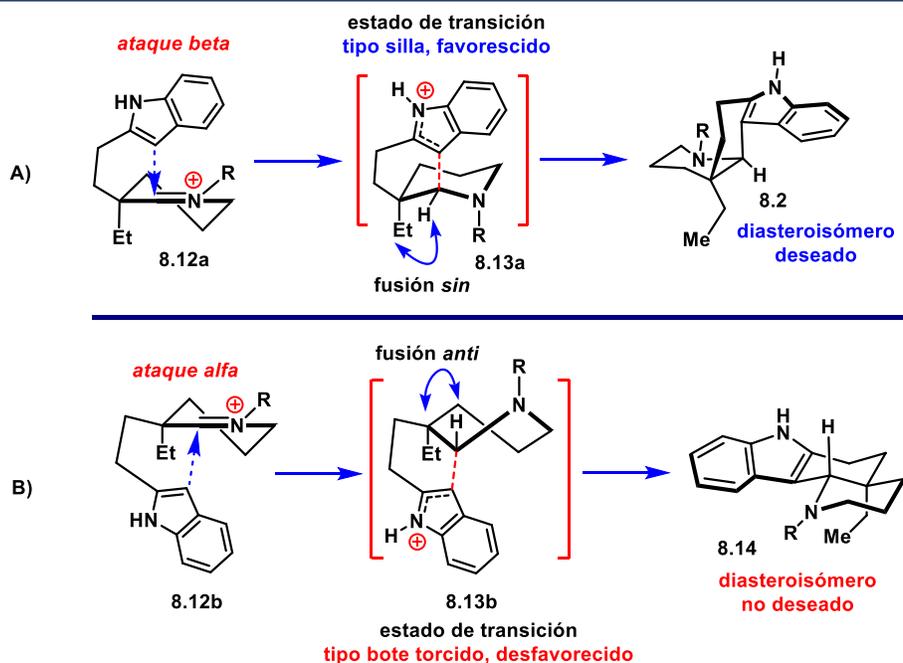
Esquema 8.6. Principales consideraciones de quimioselectividad a solucionar en este estudio sintético.

La investigación para lograr la selección entre cada uno de estos tres *modos de reacción* se realizó mediante la evaluación del efecto de la incorporación de *restricciones geométricas y electrónicas* a través de *sustituyentes auxiliares* sobre la *valerolactama*, como en el *indol* del *intermediario 8.4*, en conjunto con el cribado de las condiciones de reacción.

En el aspecto *estereoquímico*, el *carbono cuaternario* en la *valerolactama del intermediario de divergencia 8.4*, tendría la responsabilidad de *estéreo-inducir* la configuración del resto de los *centros quirales* en los *productos naturales* de las *topologías 1 y 2*, por lo que fue importante no prescindir de él, e insistir en la *cuaternarización* desde el principio de la *síntesis*. En el caso de poder acceder a un *intermediario iminio* como el propuesto, anticipamos que los *cierres de anillo 8.3a*→**8.2** (*topología tipo 1*, Esquema 8.2), y **8.3b**→**6.6** (*topología tipo 2*, Esquema 8.3) se llevarán a cabo con gran selectividad hacia la *fusión anular-sin*, respetando el *efecto Fürst-Plattner*,⁸⁰ que enuncia que en el curso de la *adición nucleofílica* a un derivado de *ciclohexeno* – como *iminas, epóxidos, iones halónio*, etc.—el anillo tiende a evolucionar hacia un *confórmero de silla* formando el producto de *adición trans-diaxial*.

⁸⁰ a) Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta*, **1949**, 32, 275; b) Chrisman, W.; Camara, J. N.; Marcellini, K.; Singaram, B.; et al, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5805.

De acuerdo con el Esquema 8.7, ejemplificado para el caso de la obtención del *pirido-carbazol* **8.2**, la *conformación de semi-silla* más estable para el *intermediario iminio* es aquella en la que el *sustituyente 2-etil-indol* – el más voluminoso – se encuentra en posición *pseudo-ecuatorial* (**8.12a-b**). De esta forma, el *fragmento indólico* tiene dos posibilidades para aproximarse al *centro electrofílico*: A) cuando el *indol* se aproxima por una *trayectoria axial* por la *cara beta* de la *semi-silla* **8.12a**, a lo que corresponde el *estado de transición tipo silla* **8.13a** – que se encuentra favorecido – y que conduce a la formación del *carbazol con fusión sin* **8.2**, el *estereoisómero* deseado; o, B) cuando el *indol* se aproxima por una *trayectoria axial* por la *cara alfa* de la *semi-silla* **8.12b**, lo que implicaría el *estado de transición tipo bote torcido* **8.13b**, lo cual desfavorece la formación del *estereoisómero de fusión anti*, **8.14**.



Esquema 8.7. Anticipación de la *inducción estereoquímica* en nuestra propuesta para las *síntesis de las topologías tipo 1 y 2* (sólo se esquematiza para la *topología tipo 1*).

Objetivo de innovación

El propósito de este estudio es contribuir en la naciente rama de la *química orgánica* conocida como *síntesis colectiva*, desarrollando de una *síntesis unificada para los alcaloides aspidoaspermina, vincadiformina, 1,2-deshidroaspidoasperminina, goniomitina y quebrachamina, a través de la manipulación quimioselectiva de un derivado de indol-valerolactama.*

De manera particular, este planteamiento presenta los siguientes desafíos a resolver:

- Desarrollo de una *síntesis eficiente* del *intermediario de divergencia 8.4*, que permita su suministro en escala de gramos.
- Desarrollo de *metodología y estrategia* para la elección a discreción de cualquiera de las *rutas reactivas* planteadas para el *cation iminio 8.3*, en el *Esquema 8.6*.
- Para cada uno de los *cinco productos naturales* en este estudio, de capital importancia será abordar metodología novedosa y pertinente para solucionar los problemas emergentes, según sea cada caso.
- Esta *estrategia divergente* debe ofrecer una alternativa atractiva para el suministro de cada uno de los *cinco productos naturales*, por lo que tiene que ser capaz de proveer cantidades significativas – por lo menos, decenas de miligramos – de los *objetivos sintéticos finales*.

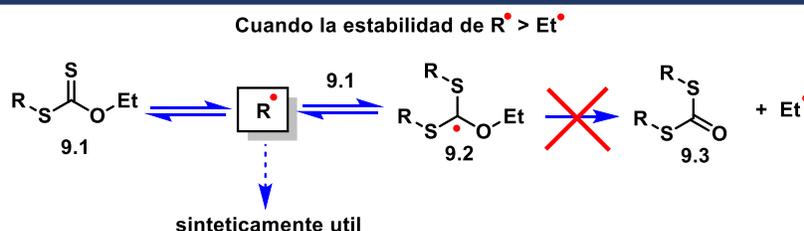
A continuación, se dedicará individualmente un *Capítulo* a cada emprendimiento *sintético*, comenzando por la *síntesis del intermediario de divergencia* y continuando para cada uno de los *tipos de topología*.

9 La travesía hacia la síntesis del intermediario de divergencia indol-valerolactama

Como se indicó en el planteamiento del *Capítulo 8*, para lograr obtener la *indol-valerolactama 8.4*, se esbozaron dos posibles *rutas sintéticas*, la primera caracterizada por la *funcionalización C-2 regioselectiva* de un derivado de *indol* y la segunda enfocada en la *construcción del anillo de indol 2-sustituido* mediante una *anillación tipo Larock*. A continuación, comenzaremos a describir las pruebas y tribulaciones que se presentaron en nuestro camino hacia la *síntesis* de este importante intermediario.

Ruta A: la *indol-valerolactama 8.4* a través de una *adición radical-oxidativa intermolecular*

La generación de *radicales libres* y su uso en *síntesis* es considerada el buque insignia dentro de los intereses científicos de nuestro grupo de investigación. Desde que el *Profesor S. Zard* introdujo su utilidad en la formación de *enlaces C-C*, los *xantatos* han demostrado ser excelentes sustratos para *adiciones radicalarias intra- e inter-moleculares*, bajo condiciones suaves. Este tipo de reacciones son factibles incluso con *alquenos no activados*, debido a que al generarse el *radical R[•]* – por la *ruptura homolítica del enlace C-S del xantato 9.1* – este es rápidamente capturado por otro equivalente de *9.1* para dar el *aducto radical terciario conjugado 9.2*. Cuando *R[•]* se encuentra *estabilizado termodinámicamente*, la especie *9.2* no puede llevar una β -*fragmentación* vía el *enlace C-O*, pues produciría un *radical primario* de alta energía; ocurriendo entonces la *ruptura del enlace C-S*, que sólo regresa al sistema a su estado original y a la constante regeneración del *radical R[•]*. Con este efecto se incrementa dramáticamente la *vida media efectiva* de *R[•]* en el medio, permitiéndole participar en procesos con *cinéticas relativamente lentas* (Esquema 9.1).⁸¹

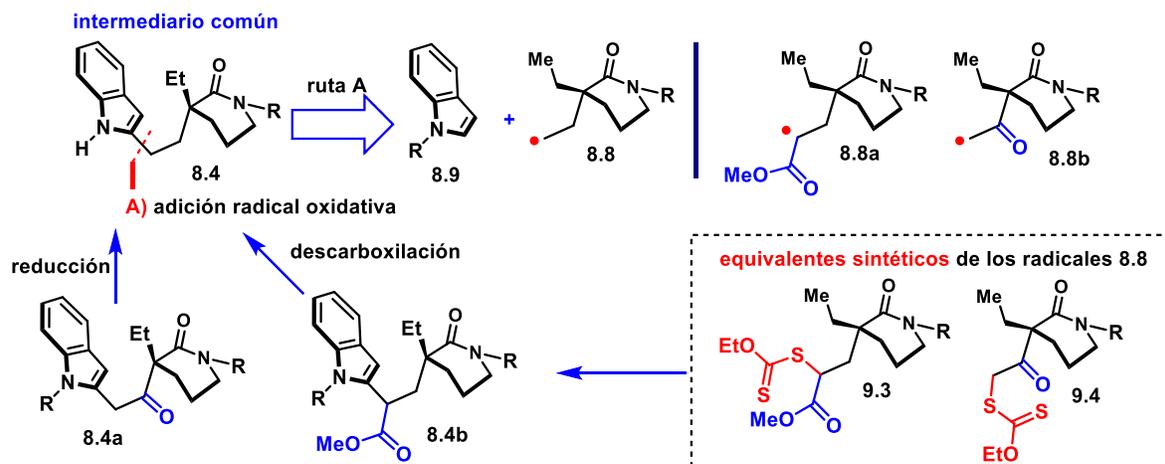


Esquema 9.1. Reactividad general de los xantatos. El radical persistente *9.2* actúa como reservorio o estado estacionario para el radical *R[•]*.

En concordancia con estas consideraciones de *reactividad*, el *radical etil-valerolactama 8.8* conceptualizado para la obtención del *intermediario de divergencia 8.4* (Esquema 8.5, *Capítulo 8*) debe poseer un grupo que le confiera estabilidad. Es sencillo entonces proponer a los *intermediarios radicalarios 8.8a* y *8.8b* y a sus *equivalentes sintéticos* respectivos *9.3* y *9.4*, como los candidatos idóneos para lograr el *acoplamiento deseado* (Esquema 9.2). Entonces los *grupos funcionales ceto y caboximetilo* en los *productos de adición 8.4a* y *8.4b* ocupan una

⁸¹ a) Zard, Z. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 612; b) Quiclet-Sire, B.; Zard, Z. S. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002; c) Zard, Z. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25 953.

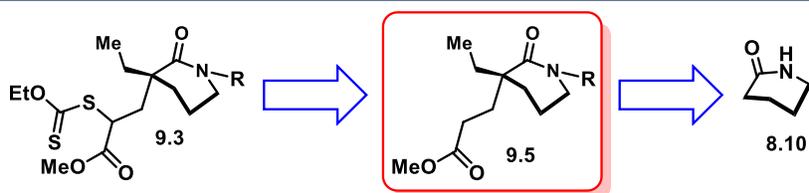
posición latente en el *plan sintético*, pues después de su propósito se anticipa su remoción en la etapa de *síntesis* de mayor conveniencia.



Esquema 9.2. Intermediario de divergencia **8.4** vía adición radical-oxidativa. La remoción de los grupos carboximetilo y ceto de **8.4a** y **8.4b** para transformarlos al intermediario **8.4** es ilustrativa; pues esta operación sintética es conmutativa a lo largo del *plan sintético*.

Ruta A: Esfuerzos sintéticos para la obtención del éster-xantato 9.3

Para la obtención del *xantato* **9.3** se propuso como objetivo la *síntesis* del éster **9.5** para posteriormente funcionalizarlo (*Esquema 9.3*). Como se estableció, las propiedades de reactividad del fragmento valerolactama pueden ser sintonizadas a través de la funcionalización variada sobre su nitrógeno. De principal interés es la incorporación del grupo *tert*-butoxicarbonilo (-Boc), pues estudios exploratorios conducidos por los Profesores T. Nagazaka y Larry Overman indicaron en que las *N*-Boc-lactamas, tienen una reactividad comparable a las cetonas frente a nucleófilos⁸² y esta propiedad aun no ha sido explorada en su completo potencial.⁸³ Por otra parte, la versatilidad de este grupo aumenta al considerar que puede removerse en condiciones suaves.

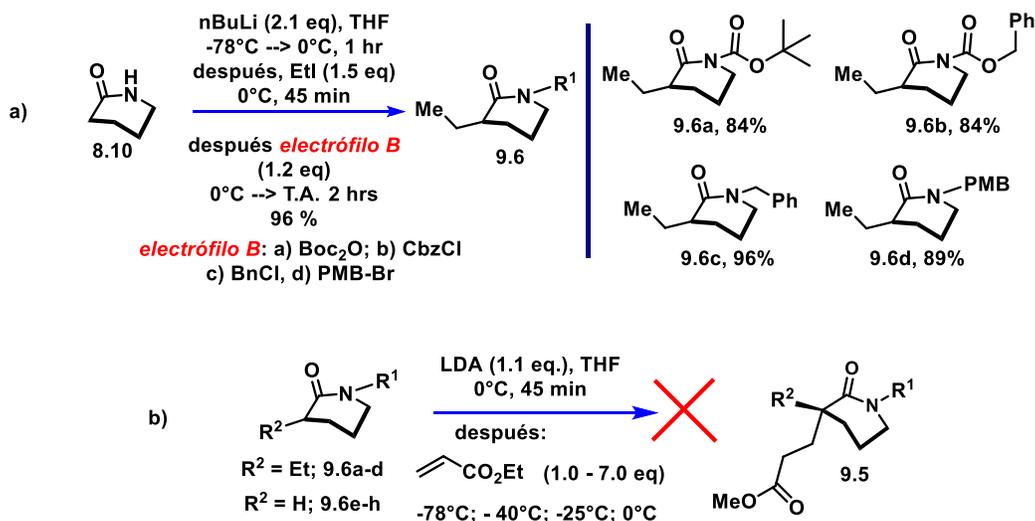


Esquema 9.3. Intermediario de divergencia **8.4** vía adición radical-oxidativa. La remoción de los grupos carboximetilo y ceto de **8.4a** y **8.4b** para transformarlos al intermediario **8.4** es ilustrativa; pues esta operación sintética es conmutativa a lo largo del *plan sintético*.

⁸² a) Nagasaka, T.; Tamano, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles*, **1986**, 24, 1231; b) Fisher, M. J., Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1447; c) Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7479.

⁸³ a) Wanner, M. J., Koomen, G.-J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7479; b) Pandey, G., Kumara, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4672; c) Pandey, G.; Burugu, S. K.; Singh, P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1558.

En principio, la forma más directa para obtener este primer *objetivo sintético* es mediante una *adición conjugada* de un *enolato de valerolactama* sobre *acrilato de etilo*. Entonces, nos condujimos a funcionalizar la *valerolactama* (**8.10**) vía su *dianión de litio* correspondiente y tratarlo consecutivamente con *yoduro de etilo* – para *alquilar* sobre el *carbono alfa* – y con el *equivalente electrofílico* adecuado para colocar los *grupos auxiliares sobre el nitrógeno*, lo que resultó en un método eficiente para obtener las *etil-valerolactamas N-protegidas 9.6a-d* en una sola *operación sintética* (Esquema 9.4a). Se prosiguió después a estudiar la *reactividad* del *enolato de litio* correspondiente de las *valerolactamas difuncionalizadas 9.6a-d*, frente a *acrilato de etilo*, explorando diversas *relaciones estequiométricas* a varias temperaturas, obteniéndose lamentablemente, mezclas complejas en todos los casos (Esquema 9.4b). Formulando la hipótesis de que tal vez los *enolatos tetrasustituidos* de las *etil-valerolactamas 9.6a-d* ($R^2 = Et$) se encontraban muy *impedidos estéricamente*, se prepararon las *valerolactamas N-protegidas 9.6e-h* ($R^2 = H$) vía *protección directa* de **8.10**.⁸⁴ Sin embargo, nuevamente la *reacción con acrilato de etilo* resultó caótica, sin importar la temperatura o la *relación estequiométrica* utilizada.



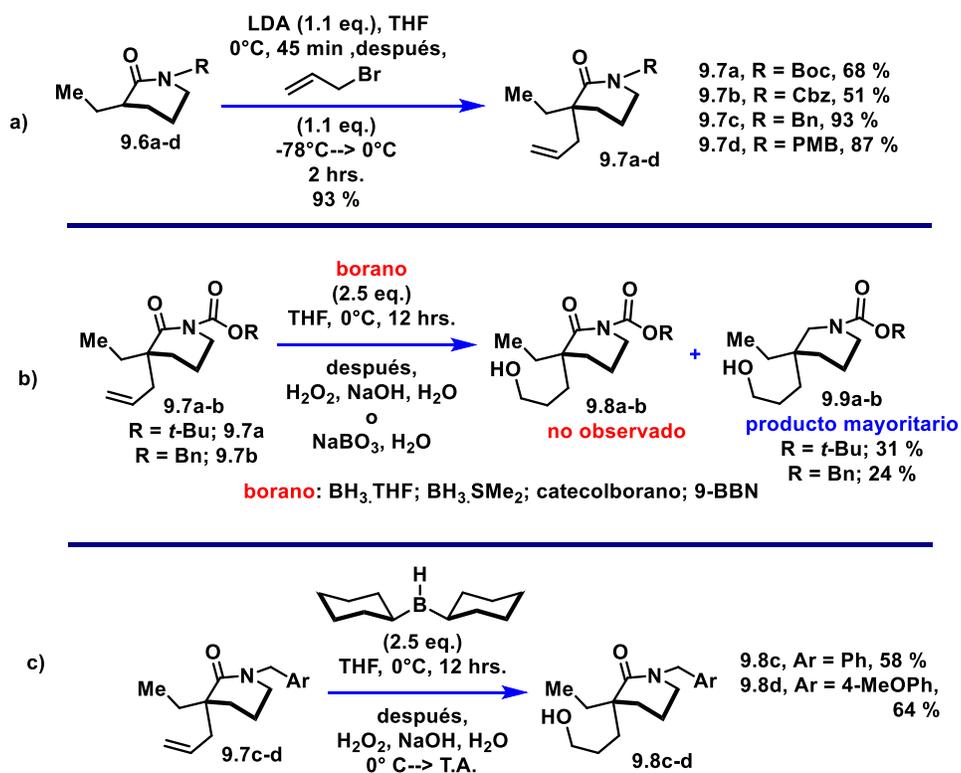
Esquema 9.4. a) Preparación "one-pot" de las *etil-valerolactamas N-protegidas 9a-d*. b) Experimentos fallidos de *adición conjugada* a *acrilato de etilo* de los *enolatos de litio* de las *valerolactamas 9.6a-h*.

Dado que el *acrilato de etilo* no fue un *electrófilo* adecuado, se optó entonces por instalar la *cadena de tres carbonos* requerida utilizando *bromuro de alilo*, lo que tenía como concesión el requerimiento de *oxidar el carbono terminal de la cadena de propeno* en una etapa posterior. Para nuestro agrado, todos los *enolatos de litio* correspondientes de las *valerolactamas 9.6a-d* reaccionaron eficientemente con *bromuro de alilo*, produciendo las *alil-etil-valerolactamas 9.7a-d* (Esquema 9.5a).

A continuación, abordamos la *hidratación anti-Markovnicov* de estos *alquenos terminales*. Se comenzó la experimentación con los derivados de *carbamato 9.7a-b*. Para nuestra decepción, tanto con el derivado de *tert-butoxicarbonilo (9.7a)* como el de *benciloxicarbonilo (9.7b)* no fue posible encontrar el *alcohol* deseado, sin importar la naturaleza del *borano* utilizado, ni

⁸⁴ a) Brimble, M. A.; Trzoss, M.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5613; b) Xing, X.; O'Connor, N. R.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11186.

del agente para llevar a cabo la *extinción oxidativa* de la *reacción* (Esquema 9.5b).⁸⁵ Después de tratar los *crudos de reacción* con *hidróxido de sodio* concentrado, fue posible recuperar en bajo rendimiento las *hidroxiaminas* **9.9a-b**. Este resultado se explica por el incremento de *electrofilia* conferida por el *grupo alquiloxicarbonilo* en **9.7a-b**, que provoca una *reactividad aumentada* de estas *lactamas* hacia la *reducción* de su *carbonilo* con *borano*. Por fortuna, la *hidroboración del alqueno* pudo controlarse satisfactoriamente utilizando las *lactamas* no activadas **9.7c-d** (Esquema 9.5c). Esta *reacción* dio mejor rendimiento y reproducibilidad utilizando *boranos voluminosos* – como *9-BBN*⁸⁶ y *diciclohexilborano*⁸⁷ – probablemente al disminuirse la *cinética* de la *reacción bimolecular* entre estos *reactivos* y el *centro electrofílico* altamente impedido de la *lactama cuaternaria* **9.7c-d**, evitando así el *producto de reducción* correspondiente. Se estableció el *diciclohexilborano* como el *reactivo de elección* dada su sencilla preparación *in situ*.⁸⁸



Esquema 9.5. a) Cuaternarización con *bromuro de alilo* de las *etil-valerolactamas N-protegidas* **9a-d**. b) *hidroboración* no selectiva de los derivados de *valerolactama* activados con *Boc-* y *Cbz* **9.7a-b**. C) *Hidratación* exitosa de los derivados de *N-bencil-valerolactama* **9.7c-d**.

Proseguimos con el *ajuste oxidativo* del *grupo alcohol* en **9.8c-d** al *grupo éster* deseado. La *oxidación de Jones*⁸⁹ de estos *alcoholes* procedió sin ninguna novedad, proveyendo los *ácidos carboxílicos* **9.10c-d** en rendimiento cuantitativo. Se probó simultáneamente la *oxidación* bajo condiciones tipo *Pinnick*,⁸⁶ las cuales también funcionaron de maravilla (Esquema 9.6). La

⁸⁵ Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5930.

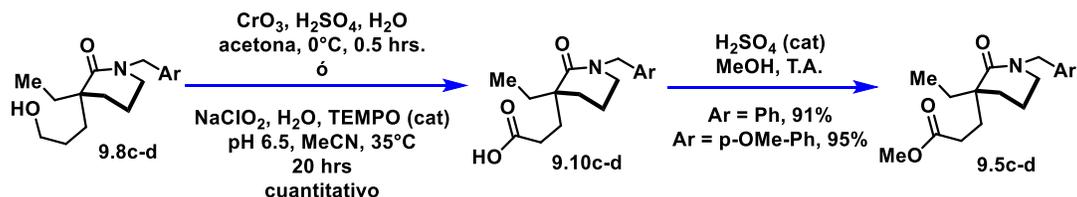
⁸⁶ Phoenix, S.; Reddy, M. S.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13989.

⁸⁷ Liu, Y.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11800.

⁸⁸ Brown, H. C.; Manda, A. K.; Kulkarnil, U. S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1392.

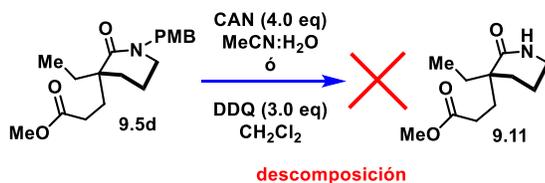
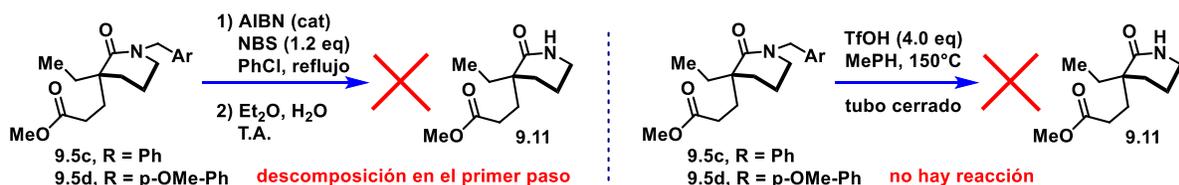
⁸⁹ Cryle, M. J.; Ortiz de Montellano, P. R.; De Voss, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2455.

posterior *esterificación de Fischer* con metanol produjo los ésteres **9.5c-d**, que son los precursores tentativos de los *xantatos* tipo **9.3**.



Esquema 9.6. Síntesis de los ésteres **9.5c-d** vía oxidación de los alcoholes **9.8c-d**.

Habiendo obtenido los *esteres N-bencilados 9.5c-d*, continuamos con el interés en obtener el análogo *activado electrofílicamente* con el grupo *N-tert-butoxicarbonilo*, **9.5a**. La primera alternativa para esto fue la liberación los *grupos bencilo* en las *valerolactamas 9.5c-d*, para posteriormente colocar el *carbamato*. Sin embargo, es conocido que la *desbencilación de amidas* y sus derivados, generalmente no ocurre bajo las condiciones de *hidrogenólisis* suave en las que se liberan las *bencilaminas*, debido a que las *bencilamidas* no poseen la *riqueza electrónica* para *coordinarse* efectivamente a los *catalizadores metálicos* y efectuar esta transformación. Las condiciones para realizar estas *desbencilaciones* son muy vigorosas y en general, son *oxidantes*, o *ácidas* a alta temperatura y en nuestro caso, ninguna pudo ofrecer la *lactama libre 9.11* (Esquema 9.7).

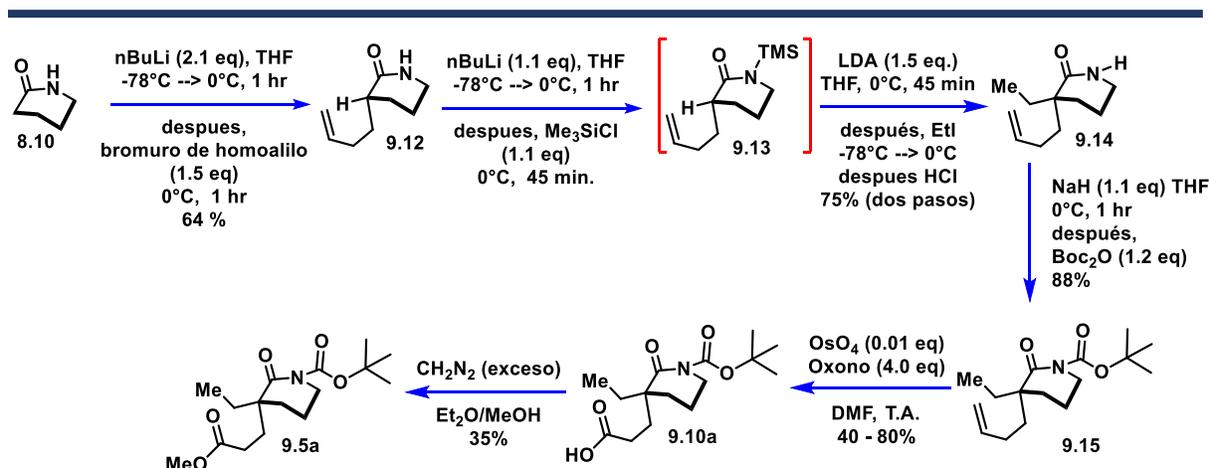


Esquema 9.7. Experimentos fallidos para la *desbencilación 9.5c-d* → **9.11** en ruta para obtener el derivado con *Boc*.

Dados estos resultados, para obtener la *N-Boc-lactama 9.5a* se requirió buscar una *ruta sintética* alternativa. Después de una considerable experimentación, que involucró la iteración del orden de las *funcionalizaciones* de la *valerolactama de partida (8.10)*, además de un barrido de algunos de sus *intermediarios nucleofílicos*, se logró establecer la ruta descrita en el *Esquema 9.8*. Esta aproximación se caracteriza por la instalación de la *cadena propiónica* de interés mediante la *fractura oxidativa* de una *cadena homoalílica, 9.15* → **9.10a**, a través de un método práctico que no involucra el tradicional *1,2-diol intermediario*,⁹⁰ aunque los rendimientos oscilaron entre 40% y 80%, posiblemente debido a la estabilidad moderada de este *ácido*. Finalmente, la *esterificación* mediada por *diazometano* produjo el *éster* deseado

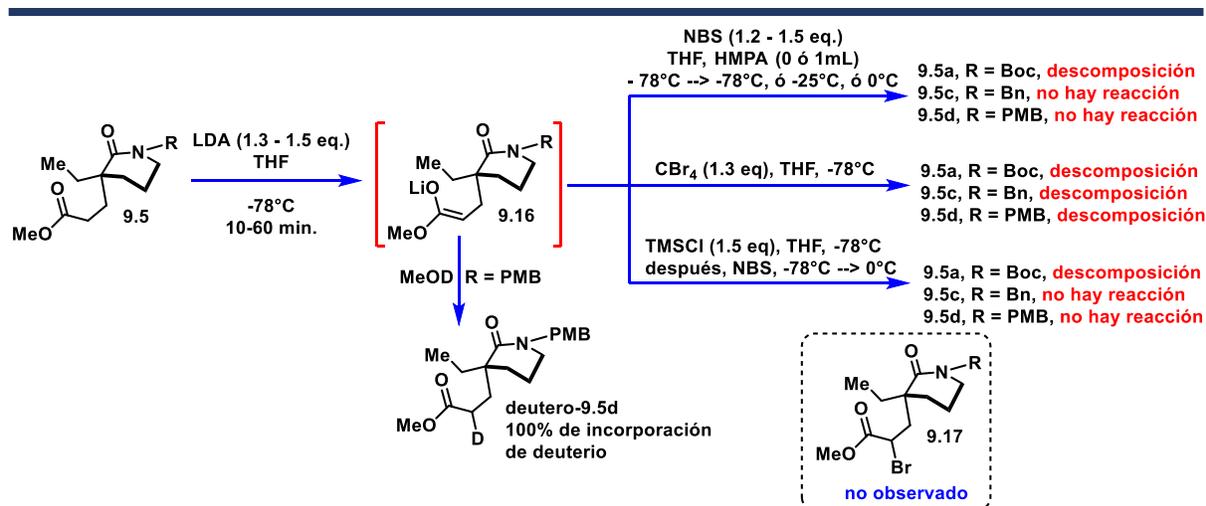
⁹⁰ Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824.

9.5a, aunque en bajo rendimiento. Al igual que su derivado ácido, el éster 9.5a presentó estabilidad moderada, en comparación con sus congéneres de *bencilo* 9.5c-d.



Esquema 9.8. Síntesis alternativa para el éster 9.5a.

Con la serie de ésteres 9.5 en mano, nos dispusimos a explorar su *alfa-bromación* para posteriormente llevar a cabo una *sustitución nucleofílica* y obtener los *xantatos* tipo 9.3. Hacia este propósito, los derivados de *N-Boc*, *N-Bn* y *N-PMB* de 9.5 se trataron con *diisopropilamido de litio* (LDA), para generar el *enolato putativo* 9.16, a tiempos variables entre 10 y 60 minutos. Subsecuentemente, se sujetó la disolución amarilla resultante bajo diferentes condiciones de *bromación*.⁹¹ Lamentablemente, a pesar de la experimentación dedicada, no fue posible obtener el *bromo-éster* 9.17 deseado. El derivado de carbamato 9.5a produjo mezclas complejas en todos los casos y al utilizar *tetrabromuro de carbono*, la reacción fue caótica con cualquiera de los sustratos. De manera atípica, los derivados de *bencilo* 9.5c-d no reaccionaron al utilizar *NBS* como *equivalente de catión bromonio*, tanto vía sus *enolatos de litio* como de *silicio* (Esquema 9.9).



Esquema 9.9. Síntesis alternativa para el éster 9.5a.

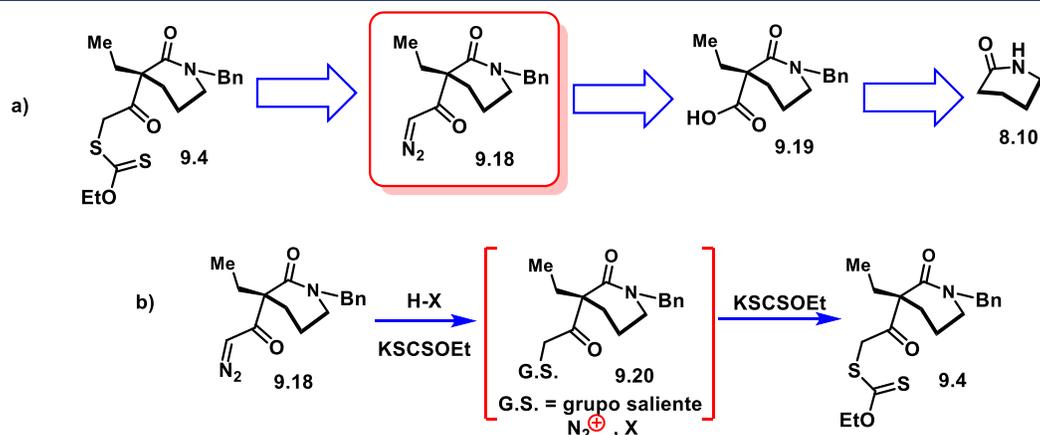
⁹¹ a) Schmidt, V. A.; Quinn, R. K.; Brusoe, A. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14389; b) Curran, D. P.; Chang, J. C.-T.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3140; c) Chavda, J. K.; Procopiou, P. A.; Horton, P. N.; Coles, S. J.; Porter, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 129; d) Patente: WO2006/69196 A1, **2006**; e) patente US 2006/69123 A1, **2006**.

Observando la falta de *reactividad* de los derivados de *bencilo* **9.5c-d**, se decidió extinguir el *enolato de litio* derivado de **9.5d** con *metanol-d₄*, lo que comprobó que efectivamente se formaba dicho intermediario, pues se aisló el *α-deutero-éster* correspondiente con 100% de incorporación de *deuterio* (**9.16**→**deutero-9.5d**).

Al no poder obtener el *éster-xantato* **9.3** mediante esta estrategia, se dirigieron los esfuerzos a la *síntesis* del *ceto-xantato* **9.4**. A continuación se resume la investigación al respecto.

Ruta A: Síntesis del *ceto-xantato* **9.4**

El *plan sintético* para la obtención del *ceto-xantato* **9.4** se presenta en el *Esquema 9.10a*. En esta ocasión, para instalar el *grupo ditiocarbonato de etilo* en **9.4**, se decidió implementar un método novedoso desarrollado en nuestro grupo, que consiste en el tratamiento de *diazocetonas terminales* – como **9.18** – con el *etil-xantogenato de potasio* en *medio ácido prótico*, lo que promueve la formación de un *electrófilo* del tipo **9.20**, que finalmente sufre *sustitución nucleofílica* con el *xantogenato*, para dar en una sola *operación sintética* el *xantato* deseado (*Esquema 9.10b*). Esta metodología tiene como principales ventajas el no requerir de una *prefuncionalización* de la *cetona* en cuestión, lo cual puede tener complicaciones *regioquímicas* en sustratos con los dos *carbonos alfa* disponibles; al utilizar *ácidos carboxílicos* – que son de las *sustancias* más ubicuas en un *laboratorio de síntesis* – como precursores de *diazocetonas*, ese problema desaparece por completo y finalmente, la transformación es operacionalmente sencilla.⁹²



Esquema 9.10. a) Retrosíntesis del *ceto-xantato* **9.4**. b) Razonamiento mecanístico de la transformación de *ácidos carboxílicos* a *xantatos* desarrollada en nuestro laboratorio.

Entonces, se partió de la *valerolactama*, *bencilándola* en el *nitrógeno* para llevar a cabo una *C-carboximetilación* utilizando el *reactivo de Mander*⁹³ – **8.10**→**9.21**→**9.22** – como se describe en el *Esquema 9.11a*. Aunque esta última *reacción* produjo el *compuesto 1,3-dicarbonílico* deseado, la *purificación por columna cromatográfica* fue complicada, efecto que empeoraba con el *escalamiento*. Se tomó el *éster* **9.22** impuro, para *alquilarlo* con *yoduro de etilo* vía su

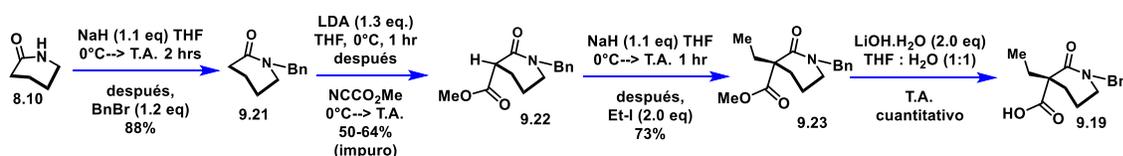
⁹² Este método lo desarrolló mi compañero y amigo Pedro López, a quien agradezco su apoyo en esta parte del proyecto.

⁹³ Bissember, A. C. *Synlett*, **2009**, 681.

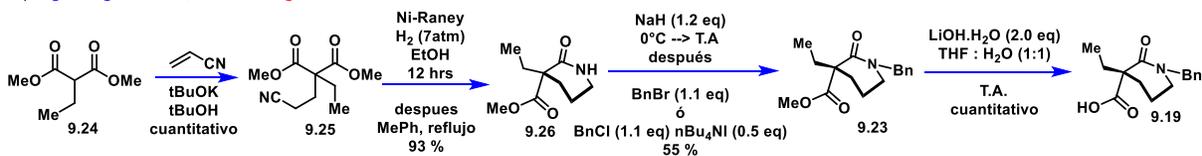
enolato de sodio, cuaternarizando el sistema eficientemente. Así, la hidrólisis final condujo al aislamiento del ácido carboxílico **9.19** en rendimiento cuantitativo.

Las dificultades encontradas para el aislamiento del *intermediario* **9.22**, aunadas con una escasez ocasional de *n*-butil-litio en el laboratorio y otras tribulaciones encontradas en los experimentos de escalamiento, motivaron el desarrollo de una *síntesis de segunda generación* para el ácido **9.19**, para evitar el uso de la *reacción de carboximetilación* **9.21**→**9.22**. Siendo así, se encontró que el *anillo de valerolactama* ya *cuaternarizado* podía obtenerse de manera muy sencilla a través del *2-etil-malonato de dimetilo*, vía su *adición conjugada a acrilonitrilo* y posterior *reducción/ciclización*⁹⁴ “*one-pot*” en excelente rendimiento **9.24**→**9.25**→**9.26** (*Esquema 9.11b*). La *bencilación del nitrógeno* en **9.26** seguida de la *hidrólisis del éster* **9.23** produjeron el *ácido carboxílico* requerido. Esta segunda ruta pudo ser escalada para la obtención de hasta poco más de un gramo de **9.19**.

a) primera generación, no escalable

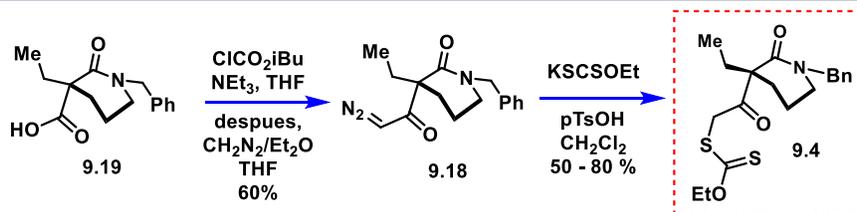


b) segunda generación, escalable a gramos



Esquema 9.11. Opciones sintéticas desarrolladas para obtener el ácido carboxílico **9.19**.

Con el ácido carboxílico **9.19** en nuestras manos, nos dispusimos a estudiar su *homologación* al *ceto-xantato* **9.4**. Después de un poco de experimentación, se determinó que el *cloroformiato de iso-butilo* funcionó mejor que el *cloruro de tionilo* y el *bromuro de bromo-trifenilfosfonio*, como agente activador del ácido **9.19**, pues el *anhídrido mixto* correspondiente reaccionó con mayor eficiencia para dar la *diazocetona* esperada **9.18** en 60 % de rendimiento,⁹⁵ la cual se transformó al *ceto-xantato* deseado **9.4** en un solo paso de *reacción* en un medio compuesto de ácido *p*-toluensulfónico y el *xantogenato de potasio*, con rendimientos que variaron del 50 % al 80 % (*Esquema 9.12*).



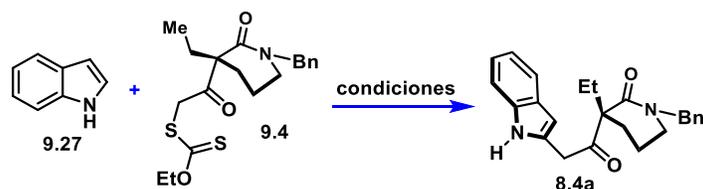
Esquema 9.12. Síntesis del *ceto-xantato* **9.4** a través de la *homologación* del ácido carboxílico **9.19** y posterior *sustitución nucleofílica* promovida en medio ácido.

⁹⁴ Hsu, S.-H.; Cheng, H.-Y.; Huang, A.-C.; Ho, T.-S.; Hou, D.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3109.

⁹⁵ Muller, A., Vogt, C., Sewald, N. *Synthesis*, **1998**, 837.

Ruta A: Estudio de la adición radical oxidativa del ceto-xantato 9.4 a indol y derivados.

La obtención del ceto-xantato **9.4** permitió abordar la síntesis del intermediario de divergencia **8.4a**, vía la funcionalización C-2 regioselectiva sobre el indol (**9.27**) a través de una adición radicalaria oxidativa intermolecular. En la Tabla 9.1 se resume la experimentación al respecto. Primero, se probó la reacción con dicloroetano a 89°C, 1.5 equivalentes de peróxido de dilauroilo (DLP), con asistencia de microondas, (Exp. 1), obteniéndose la indol-cetovalerolactama **8.4a** en rendimiento de 31 %, además de una cantidad considerable de subproductos. En un segundo grupo de experimentos (Exp. 2, Tabla 9.1), los sustratos se pusieron a reaccionar a reflujo de dicloroetano utilizando calentamiento convencional, obteniéndose resultados irreproducibles con rendimientos variables desde el cero hasta el 49% del intermediario de divergencia **8.4a**. Se probó también la reacción utilizando clorobenceno como disolvente y curiosamente en esta ocasión no hubo reacción. Finalmente, la reacción se trató de inducir con trietil borano y oxígeno a temperatura ambiente,⁹⁶ observándose sólo la descomposición del xantato (Exp. 4, Tabla 9.1).



Exp	Condiciones	% Rend. 9a/observaciones
1	Cl(CH ₂) ₂ Cl, 89 °C, DLP (1.5 eq, 0.3 eq/20 min), microondas	31 % / además de varios subproductos
2	Cl(CH ₂) ₂ Cl, reflujo, DLP (1.3 eq, 0.26 eq/60 min), calentamiento convencional.	0 – 49 % / rendimiento no reproducible, descomposición
3	PhCl, 100 °C, DBP (1.3 eq, 0.26 eq/60 min)	0 % / No hay reacción
4	CH ₂ Cl ₂ , T. A., Et ₃ B (6.0 eq, 1.0 eq/60 min)	0 % / descomposición

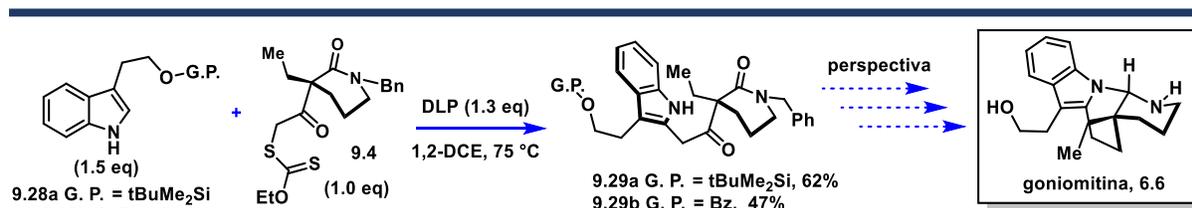
Tabla 9.1. Experimentos de adición radical-oxidativa del xantato **9.4** sobre el indol. DLP = peróxido de dilauroilo

Lamentablemente, la inconsistencia de los resultados obtenidos en el segundo grupo de experimentos de la Tabla 9.1, indica que la indol-cetovalerolactama **8.4a** es inestable, pues posiblemente, ligeras fluctuaciones en la temperatura de la reacción causan variaciones considerables en el rendimiento con el que se obtiene dicho compuesto. Se observó también que la indol-cetovalerolactama **8.4a** ya aislada también se descompone con rapidez, aun cuando se almacena en refrigeración. Por estas razones, se consideró al intermediario **8.4a** como no viable para las síntesis planteadas.

Para aprovechar el ceto-xantato **9.4**, se decidió divergir ligeramente la búsqueda por un acceso al intermediario común **8.4** y estudiar el acoplamiento radicalario de **9.4** con los derivados de triptofól **9.28a-b**, lo que abre las puertas potencialmente a una síntesis alternativa de la goniomitina (**6.6**). La reacción funcionó bien y después de un poco de trabajo de optimización, se determinó que para obtener los mejores rendimientos se requirieron 1.5 equivalentes del triptofol **9.28** con respecto de un equivalente del ceto-xantato **9.4**, adicionando 1.3 equivalentes de peróxido de dilauroilo en porciones, controlando la

⁹⁶ Guerrero, M. A.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2517.

temperatura a 75 °C. De esta manera, los *indoles 2,3-disustituidos 9.29a-b* se produjeron en rendimientos útiles, 62% para el éter de silicio **9.29a** y 47% para el derivado de éster benzoico **9.29b** (Esquema 9.13).



Esquema 9.13. Síntesis de los *indoles 2,3-disustituidos 9.29*, en ruta tentativa para la *síntesis del alcaloide goniomitina (6.6)*.

Aunque se descomponen lentamente, ambos *indoles 2,3-disustituidos 9.29a-b* presentaron una estabilidad superior con respecto al *indol monosustituido 8.4a*, lo que probablemente indica que las vías de descomposición del *intermediario de divergencia 8.4a* inician por medio de un *ataque electrófilo* a su *posición C-3* desocupada. Esta hipótesis podría ponerse a prueba colocando *grupos electroattractores* en el *nitrógeno* de **8.4a** y evaluando el efecto en su estabilidad; esto se deja como perspectiva. Así mismo, los derivados obtenidos de *indol 2,3-disustituido 9.29* son candidatos para ser convertidos al *alcaloide goniomitina (6.6)* por medio de un *cierre de anillo*, *reducción del grupo cetona a alcano* y *remoción de grupos protectores*; este objetivo se perseguirá en el futuro.

Ruta B: la *indol-valerolactama 8.4* a través de una *reacción de indolización de alquinos*

Dada la dificultad para obtener reproduciblemente el *intermediario indol-ceto-valerolactámico 9.4a*, nos dispusimos a abordar la segunda estrategia planteada para obtener este tipo de intermediario, ahora vía la construcción del *núcleo indólico* mediante una *ciclo-carbo-aminación* de un *alquino* como **8.11** (Esquema 9.13a). La obtención de *indoles* vía *funcionalización-1,2 de alquinos* con *o-haloanilinas* ha encontrado un lugar privilegiado en el *arsenal sintético*, pues se ha desarrollado una gran variedad de métodos que hacen posible el uso de una variedad estructuralmente diversa de *alquinos*, dando resultados confiables.^{79a,97}

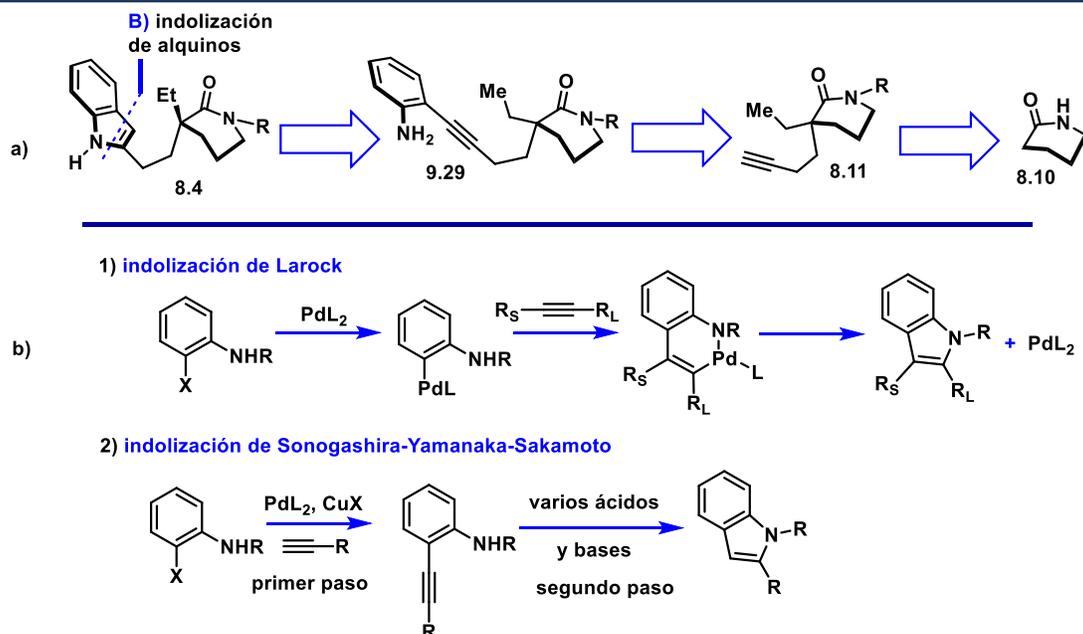
En general esta transformación puede realizarse de dos formas (Esquema 9.13b): 1) mediante un proceso de *cicloadición en cascada* mediado por paladio – conocido como *heteroanulación de Larock* – que inicia por la *adición oxidante de paladio (0) al electrófilo de arilo*, seguido por la *arilo-paladación-1,2 regioselectiva del alquino*, proveyendo al *indol* después de una *eliminación reductiva*⁹⁸ y 2) mediante un protocolo de dos pasos comenzando por un *acoplamiento de Sonogashira*, seguido por una *hidroaminación intramolecular* que puede ser mediada ya sea por *fuentes de paladio electrofílico*,⁹⁹ o por una amplia gama de otros agentes

⁹⁷ Gribble, W. G.; *Indole ring synthesis, from natural products to drug discovery*, 2016, John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom

⁹⁸ a) Larock, R. C.; Yum, E. K. J. *Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6689; b) Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 111.

⁹⁹ Mahanty, J. S.; De, M.; Das, P.; Kundu, N. G. *Tetrahedron* 1997, 53, 13397.

de como etóxido de sodio,¹⁰⁰ fluoruro de tetrabutilamonio,¹⁰¹ sales de cobre,¹⁰² sales de zinc,¹⁰³ entre otros. Esta estrategia es conocida como la *indolización de Sonogashira-Yamanaka-Sakamoto*.⁹⁷



Esquema 9.13. a) segunda estrategia para la *síntesis de la indol-valerolactama 8.4*, vía una *indolización de alquinos*; b) Los dos modos generales para llevar a cabo esta *heteroanulación*. R_S = sustituyente pequeño; R_L = sustituyente grande.

Aunque claramente la *reacción de Larock* tiene como ventaja la obtención en un solo paso del *heterociclo*, la transformación funciona óptimamente con *alquinos internos* y estos generalmente hay que colocarlos en *exceso estequiométrico*. Debido a que el *alquino terminal 8.11* es un fragmento valioso, consideramos que el protocolo *indolización de Sonogashira-Yamanaka-Sakamoto*, sería más adecuado para nuestro caso, al ser más eficiente con *alquinos terminales*.

Ruta B: Estudio de la *síntesis del alquino terminal 8.11* y *síntesis de la indol-valerolactama 8.4c*

Se comenzó a explorar la obtención directa del *alquino* deseado **8.11** vía la *alquilación de valerolactamas* con el *bromuro de homopropargilo 9.33*, el cual se obtuvo a partir del *alcohol homopropargílico (9.30)* mediante ligeras modificaciones de un protocolo ya descrito por E. Negishi (*Esquema 9.14a*).¹⁰⁴ Lamentablemente, no fue posible obtener resultados positivos utilizando el *electrófilo 9.33* para colocar la *cadena butínica* deseada (*Esquema 9.14b*). Por ejemplo, bajo las mismas condiciones en la que se colocó el *grupo alilo* sobre la *N-bencil-etil-valerolactama 9.6c* (ver *Esquema 9.5a* para comparar), se recuperó por completo el *derivado carbonílico (9.6c)→9.34*, (*Esquema 9.14b*). Se intentó también *homopropargilar el dianon de*

¹⁰⁰ Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1305.

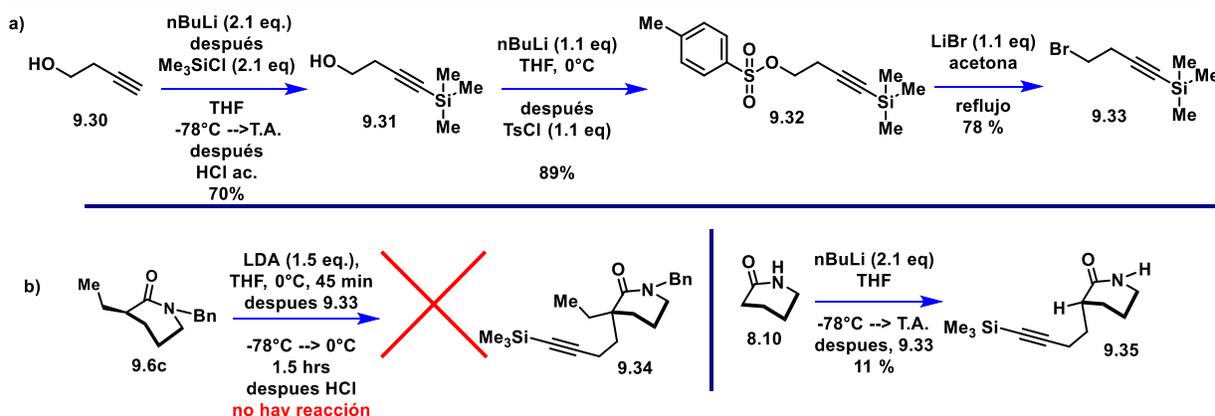
¹⁰¹ Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 529.

¹⁰² Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4071.

¹⁰³ Grover, H. K.; Kerr, M. A. *Synlett*, **2015**, 26, 815.

¹⁰⁴ Negishi, E.; Boardman, L.; Sawada, H.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5383.

litio de la valerolactama (**8.10**), esperando que este nucleófilo al ser excesivo en electrones y con el mínimo impedimento estérico funcionara mejor – como fue el caso con la homoaalilación **8.10**→**9.12** del Esquema 9.8 – sin embargo, el alquino deseado **9.35** se obtuvo en muy mal rendimiento. Se asumió entonces que posiblemente, en el medio básico de la reacción, el bromuro de homopropargilo **9.33** preferencialmente se consumía vía una eliminación tipo *E1cB* para producir el enino correspondiente.¹⁰⁵ En luz de estos resultados, decidimos abandonar esta reacción.



Esquema 9.14. a) síntesis del bromuro de homopropargilo **9.33**; b) selección de experimentos de homopropargilación fallidos.

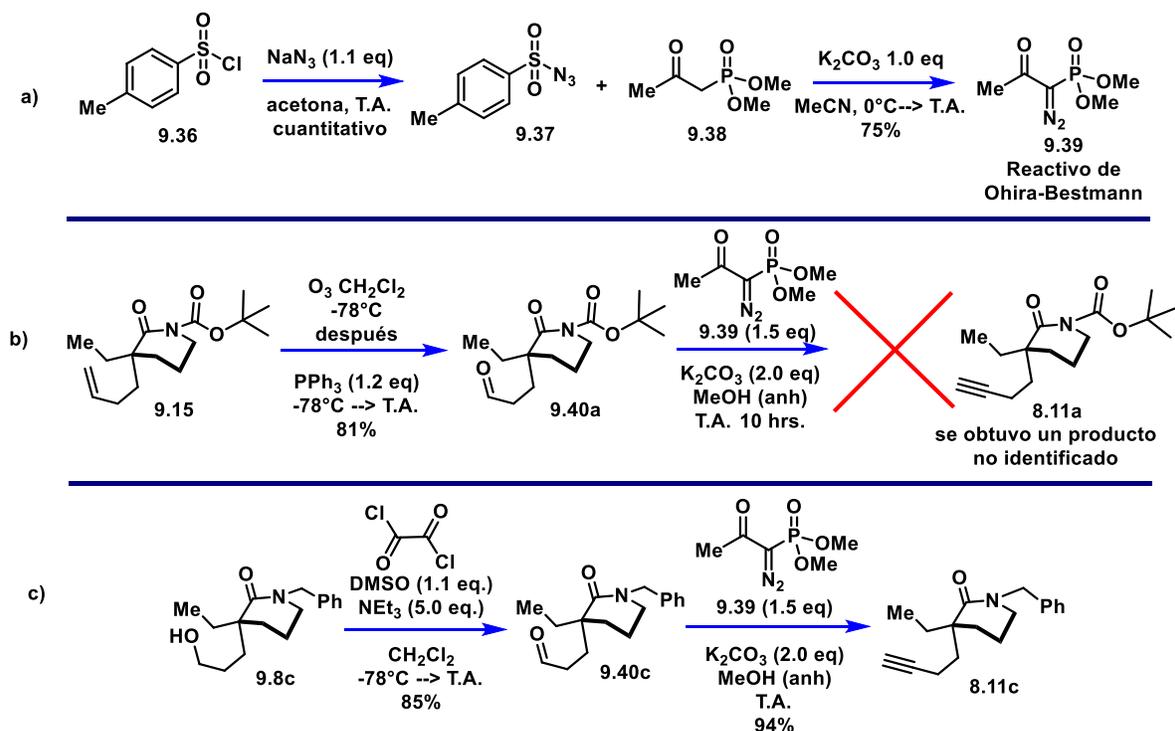
Aprovechando los avances obtenidos funcionalizando la valerolactama en los estudios para la síntesis del ester-xantato **9.3**, se tomó a la tarea de transformar los intermediarios cuaternarios **9.15** y **9.8c** en los derivados alquínicos requeridos, utilizando una homologación de Seyferth-Gilbert.¹⁰⁶ Para esta maniobra, se sintetizó el reactivo de Ohira-Bestmann (**9.39**)¹⁰⁷ (Esquema 9.15a) y se tomó a la *N*-Boc homoaalil-valerolactama **9.15** para ozonolizarla al aldehído correspondiente (**9.40a**) en buen rendimiento. Lamentablemente, al exponer al *N*-Boc-aldehído **9.40a** al diazofosfonato **9.39**, no fue posible obtener el alquino deseado **8.11a**, aislándose en su lugar un producto desconocido (Esquema 9.15b). Por otra parte, se tomó el alcohol **9.8c** y se oxidó al aldehído **9.40c** bajo las condiciones de la reacción de Swern,¹⁰⁸ en buen rendimiento. En esta ocasión, el *N*-Bn-aldehído **9.40c** reaccionó para producir el butino **8.11c** en excelente rendimiento (Esquema 9.15c).

¹⁰⁵ Fischer, M.; Overman, L. J. *Org. Chem.* **1990**, 55, 1447.

¹⁰⁶ Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837.

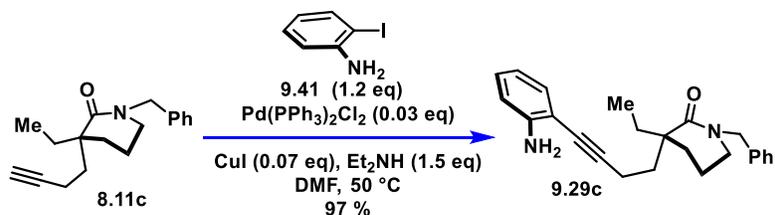
¹⁰⁷ a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1986**, 19, 561; b) Quesada, E.; Raw, S. A.; Reid, M.; Roman, E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6673.

¹⁰⁸ a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651; b) Taillier, C.; Gille, B.; Bellosta, V.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2097.



Esquema 9.15. a) síntesis del reactivo de Ohira-Bestmann **9.39**; b) Obtención del *N*-Boc-aldehído **9.40a** y su reacción fallida de homologación; c) Obtención del *N*-Bn-aldehído **9.40c** y su homologación exitosa al alquino terminal **8.11c**.

De inmediato, el esfuerzo se enfocó en realizar el *acoplamiento de Sonogashira* entre el alquino **8.11c** y la *o*-yodoanilina (**9.41**).¹⁰⁹ Después de un proceso corto de optimización, se logró utilizar tan sólo un equivalente estequiométrico del valioso alquino **8.11c** para obtener la *o*-alquinil-anilina **9.29c** en rendimiento prácticamente cuantitativo (*Esquema 9.16*). La desgasificación exhaustiva del sistema de reacción tuvo un efecto importante en la reducción de subproductos, así como también el control de la temperatura de reacción, la cual fue óptima a 50 °C.

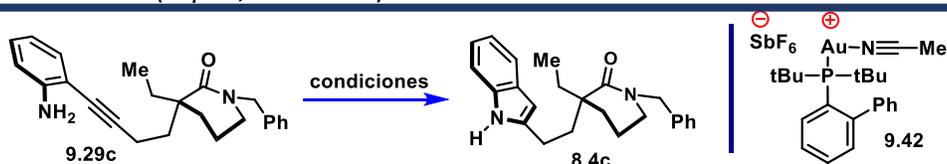


Esquema 9.16. *Acoplamiento de Sonogashira* para obtener la *o*-alquinil-anilina **9.29c**. La desgasificación rigurosa del sistema es esencial para utilizar el alquino **8.11c** de forma estequiométrica equivalente.

En este punto, nos encontrábamos a un paso de obtener el tan anhelado *intermediario de divergencia* **8.4c**. Se decidió realizar la *hidroaminación intramolecular* **9.29c**→**8.4c**, mediada por *ácido de Lewis*. Dado la capacidad del oro (I) para promover ciclo isomerizaciones,

¹⁰⁹ Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules*, **2007**, *12*, 1438.

probamos el *complejo catiónico* **9.42** en cantidad *catalítica*, lo cual produjo el *indol* deseado **8.4c**, aunque en 19% de rendimiento, aun después de un tiempo extendido, recuperándose el *material de partida* (Exp. 1, Tabla 9.2). A continuación, se probó la *reacción* con 0.1 equivalentes de *acetato de paladio (II)*,⁹⁹ que de igual manera *ciclizaba* ineficientemente el sustrato (Exp. 2, Tabla 9.2). Después se decidió utilizar *yoduro de zinc* en cantidad *estequiométrica*,¹⁰³ lo que proveyó al *intermediario de divergencia* **8.4c** en 66% de rendimiento, consumiendo en su totalidad a la *o-alquinilanilina* **9.29c** (Exp. 3, Tabla 9.2). Asumiendo que el uso en gran cantidad de *yoduro de zinc* descomponía el *indol* deseado, se redujo la cantidad de éste a 0.2 equivalentes, lo que efectuó la transformación en el excelente rendimiento del 94% (Exp. 4, Tabla 9.2).

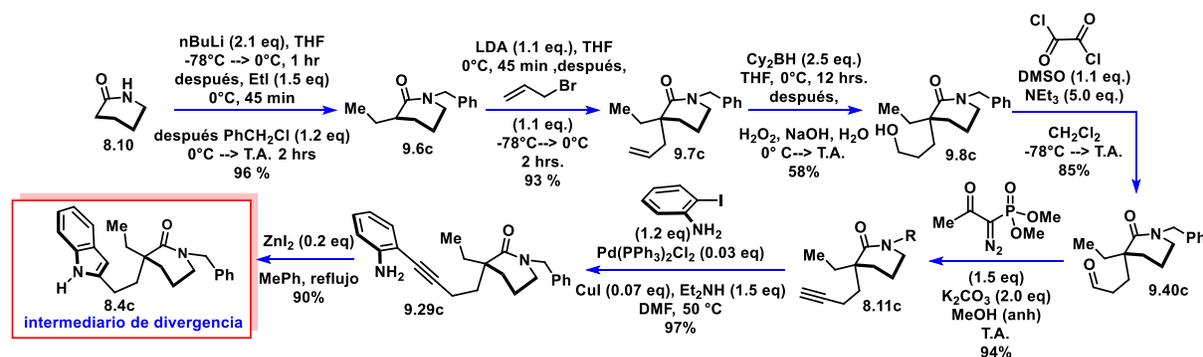


Exp.	Condiciones	% rend. 9d / observaciones
1	(John-Phos)Au(MeCN)SbF ₄ (9.42 , 0.05 eq), MeCN, T.A. 24 hrs, reflujo 4 hrs	19 % / No se consume la materia prima
2	Pd(OAc) ₂ (0.1 eq), MeCN, 80°C 4hrs	27 % / No se consume la materia prima
3	ZnI ₂ (1.0 eq), MePh, reflujo, 1 hr	66 % / Conversión total de la materia prima
4	ZnI ₂ (0.2 eq), MePh, reflujo, 4 hrs	94 % / conversión total de la materia prima

Tabla 9.2. Experimentos de *hidroaminación intramolecular* mediada por *ácido de Lewis* para obtener la *indol-valerolactama* **8.4c**.

Conclusiones y comentarios finales de la síntesis del intermediario de divergencia **8.4c**

La primera etapa de este proyecto finalizó después de que los respectivos experimentos de escalamiento, convirtieran a la ruta desarrollada en un proceso eficiente para la obtención de hasta seis gramos del *intermediario indol-valerolactama* **8.4c** en una sola corrida. Esta inversión en optimización es de gran conveniencia, pues se esperaba que facilitara el estudio para la *síntesis* de cinco *productos naturales aspidosperma*, rindiendo frutos múltiples. La ruta sintética desarrollada se resume en el *Esquema 9.17*.



Esquema 9.17. Síntesis del *intermediario de divergencia* **8.4** a partir de *valerolactama* (**8.10**).

Los resultados obtenidos ofrecen una síntesis de la importante *indol-valerolactama* **8.4c**, con las siguientes características:

- A partir de la *valerolactama* (**8.10**) como materia prima accesible, se requieren siete pasos para obtener el *intermediario de divergencia* **8.4c**. Tomando en cuenta la sencillez de la materia prima, la longitud de la ruta se considera dentro del rango corto-mediano. Sirve hacer comparación con las rutas para los *intermediarios indólicos* utilizados en las *síntesis colectivas* de Dixon⁷⁵ y Movassaghi,⁷⁶ con ocho y diez pasos, respectivamente (*Esquemas 7.6 y 7.7, Capítulo 7*).
- La ruta hace posible la obtención del *intermediario* **8.4c** en 36% de rendimiento global, a escala de multigramos, lo cual la convierte en una opción de muy alta eficiencia.
- Aunque para instalar la cadena de *butino* en **8.11c** se requiere de la *homologación* del fragmento *alilo* en **9.7c** en tres pasos, el uso de esta *alil-valerolactama* abre la posibilidad de una síntesis asimétrica, utilizando, por ejemplo, la química de alilación asimétrica catalizada por paladio, desarrollada por el Prof. Stoltz.¹¹⁰

¹¹⁰ a) Behenna, D. C. Liu, Y.; Yurino, T.; Kim, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Nature Chem.* **2012**, 4, 130; b) Liu, Y.; Liniger, M.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Malette, J.; Reeves, C. M.; Behenna, D. C.; Seto, M.; Kim, J.; Mohr, J. T.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2501.

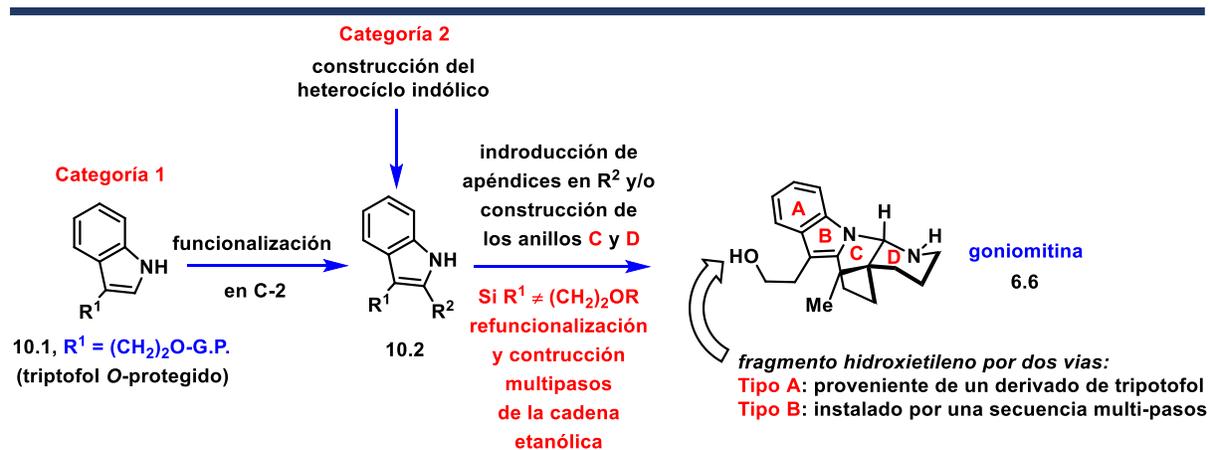
10 Síntesis del alcaloide goniomitina – topología tipo 2

Desde la *síntesis* inaugural por Takano y colaboradores,^{112a} la *goniomitina* (**6.6**) se ha convertido en un *objetivo sintético* popular, debido a su interesante *estructura tetracíclica* que contiene un *grupo diaminal tipo naftiridina – anillos C/D*, Esquema 10.1 – único entre los *alcaloides aspidosperma*. Además, su potente actividad antiproliferativa también alimenta en gran medida el interés que la *comunidad sintética* tiene sobre este *producto natural*.

La goniomitina en síntesis total

Para efectos de comparación, las 11 *estrategias sintéticas* para la obtención de este *alcaloide* desarrolladas hasta la fecha, se pueden compendiar en el esquema general que se presenta a continuación. Como es intuitivo, al observar la presencia de un *diaminal* en la *molécula 6.6*, los *anillos C y D* son construidos sucesivamente y en las etapas finales de las *síntesis*. Es por esta razón que es sencillo dividir las aproximaciones en las siguientes dos categorías (Esquema 10.1).

Categoría 1: las *síntesis* que comienzan mediante la funcionalización en C-2 o C-3 de un derivado de indol – un *triptofol O-protegido*, en la mayoría de los casos.¹¹¹ Entre los métodos de elección para la incorporación del apéndice en el *heterociclo* se encuentran: la *bromación electrofílica/acoplamiento de Negishi*,^{111a} *orto-litiación/ataque electrofílico*,^{111b} *borilación C-H/acoplamiento de Suzuki*,^{111c} y la funcionalización C-H vía *catálisis de paladio/norborneno*.^{111d} **Categoría 2:** aquí, las *síntesis* comienzan con la construcción de un indol 2,3-disustituido vía diversas *heteroanulaciones*,¹¹² como *cicloadiciones de alquinos*,^{112a,b} *translocación radicalaria-1,6/adición 5-exo/oxidación*,^{112c} *indolización tipo Batcho-Leimgruber*,^{112d} *acoplamiento de Stille/condensación*,^{112e} y *cicloadición [3+2]/oxidación*.^{112f}



Esquema 10.1. Generalización de las estrategias utilizadas para la *síntesis* de la *goniomitina* (**6.6**) hasta la fecha.

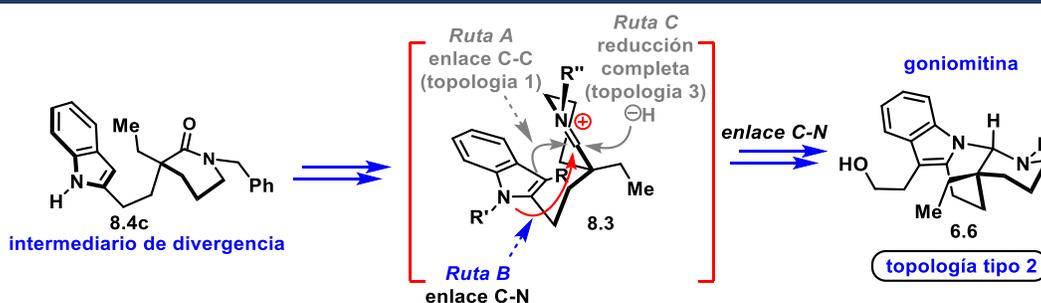
¹¹¹ a) Pritchett, B. P.; Kikuchi, J.; Numajiri, Y.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13529; b) De Simone, F.; Gertsch, J.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5767; c) Zhou, S.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3416; d) Jiao, L.; Herdtweck, E.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14563.

¹¹² a) Takano, S.; Sato, T.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 462; b) Zhou, B.; Du, J.; Yang, Y.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12768; c) Vellucci, J. K.; Beaudry, C. M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4558; d) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3272; e) Mizutani, M.; Inagaki, F.; Nakanishi, T.; Yanagihara, C.; Tamai, I.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1796; f) Morales, C. L.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 157.

Una característica importante a tomar en cuenta comparativamente entre las *síntesis* de la *goniomitina*, es la táctica utilizada para colocar el *fragmento hidroxietileno* en el *producto natural*. En este rubro podemos encontrar dos aproximaciones. Tipo A: cuando el *apéndice etanólico protegido* aparece desde una etapa temprana de la *síntesis*, generalmente liberando el *hidroxilo* al final. Tipo B: cuando dicho apéndice es colocado sobre la posición *C-3* del *indol* mediante rutas comprenden de entre tres y siete pasos (*Esquema 10.1*).

Estudios para la transformación del *intermediario de divergencia 8.4c* al *alcaloide goniomitina*

Como se planteó en el *Capítulo 8*, para poder tener éxito en la implementación de la *indol-valerolactama 8.4c* como un intermediario que pueda ser selectivamente dirigido hacia cada una de las tres *topologías moleculares* deseadas, es necesario obtener el control sobre las *rutas reactivas* del *cation iminio 8.3*, a través de la selección cuidadosa de los *reactivos* y condiciones de la *reducción* propuesta y de ser requerido, también de la elección de la *naturaleza química* de los grupos *R*, *R'* y *R''* en **8.3** (*Esquema 10.2*). Para el caso de la *goniomitina (6.6)*, se precisa que la *reacción* se conduzca hacia la formación del *biciclo de naftiridina* vía el ataque del *nitrógeno indólico* al *centro electrofílico iminio*. Para lograr esto, es requerido bloquear la posición *C-3* del *indol*, que es por naturaleza la más *nucleofílica*.



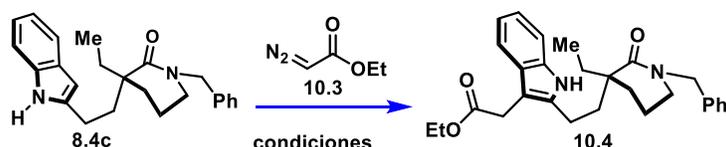
Esquema 10.2. Para transformar a la *indol-valerolactama 8.4c* en la *goniomitina (6.6)*, requerimos conducir al *cation iminio 8.3* por la *Ruta B*, que conlleva a una conexión *C-N* y a la *topología tipo 2*.

Teniendo esto en consideración, el primer objetivo fue funcionalizar la posición *C-3* del *indol* en **8.4c**. En esta etapa, se propuso encontrar la forma más corta posible para instalar este fragmento *regioselectivamente* sobre el *indol*. Los requisitos indispensables para reducir el conteo de pasos para esta maniobra son dos: 1) anclar la *cadena etilénica* de forma directa sobre el *indol* vía *acoplamiento C-H*, esto es, sin *prefuncionalización* del mismo *heterociclo*; y 2) evitar el requerimiento de un *grupo protector* sobre el *oxígeno*, o por lo menos, evitar la inclusión intencional de un paso exclusivo para liberar el *grupo hidroxilo*.

Estos requisitos hicieron considerar una *transferencia carbénica catalizada por metal de transición* como la opción más atractiva. La funcionalización de *indoles* con *diazocompuestos*

ha sido descrita principalmente utilizando *rodio*¹¹³ o *cobre*¹¹⁴ como *catalizador*, aunque esta lista se expande continuamente, incluyendo *hierro*, *rutenio* e *indio*.¹¹⁵ En este caso, resulta muy conveniente utilizar *diazoacetato de etilo* (**10.3**) para este acoplamiento, pues es comercial, posee la *longitud de cadena* deseada y su *estado de oxidación* puede ser ajustado de forma sencilla.

Entonces, se comenzó por hacer reaccionar la *indol-valerolactama* **8.4c** con tres *equivalentes estequiométricos* de *diazoacetato de etilo* a temperatura ambiente, utilizando *bromuro de indio (III)* como catalizador, en *diclorometano anhidro*, lo que produjo el *indolacetato* deseado **10.4** en rendimiento bajo, sin consumirse el *material de partida indólico* (Exp. 1, Tabla 10.1). A continuación, se cambió el *catalizador* por *triflato de cobre (II)*, lo que aceleró la *reacción* considerablemente y en tan solo media hora a temperatura ambiente hubo conversión completa del *indol monosustituido* **8.4c**, aunque el indol *2,3-disustituido* **10.4** se obtuvo en 34% de rendimiento como el único *producto aislable*, en una *reacción* muy sucia (Exp. 2, Tabla 10.1); bajar la temperatura o el cambio de *disolvente* no mejoró este resultado (Exps. 3-5, Tabla 10.1). El *tetraacetato de dirodio* también dio resultados positivos, aunque igualmente en bajo rendimiento (Exps. 6 y 7, Tabla 10.1). Finalmente, después de un poco de optimización, el uso del *acetilacetato de cobre (II)* con la adición en porciones del *diazocompuesto* **10.3**, en *benceno anhidro* a 85 °C proveyó el *indolacetato de etilo* deseado en 54% de rendimiento (Exp. 8, Tabla 10.1). Aunque en la *reacción* se consume completamente el *indol de partida*, el compuesto deseado **10.4** es el único *producto aislable*. Se decidió fijar estas condiciones para continuar con la *síntesis*.



N° Exp	Cat. (0.1 eq)	Disolvente/Temp.	Tiempo	Observaciones / %R 10.4
1	InBr ₃	CH ₂ Cl ₂ / T.A.	24 hrs	Se recupera 8.4c / 12 % rend. 10.4
2	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ / T.A.	0.5 hrs	3 eq. Diazo/ Se consume 8.4c / varios productos / 34 % rend 10.4
3	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ / 0°C	0.5 hrs	2 eq. Diazo/ Se consume 8.4c / varios productos / 22 % rend 10.4

¹¹³ a) Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6247; b) Hedley, S. J.; Ventura, D. L.; Dominiak, P. M.; Nygren, C. L.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5349; c) Muthusamy, S.; Gunanathan, C.; Babu, S. A.; Suresh, E.; Dastidar, P. *Chem. Commun.* **2002**, 824; d) Muthusamy, S.; Gnanaprakasam, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 475; e) DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1650; f) Goto, T.; Natori, Y.; Takeda, K.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 907; g) Lian, Y.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1934; h) Salim, M.; Capretta, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8063.

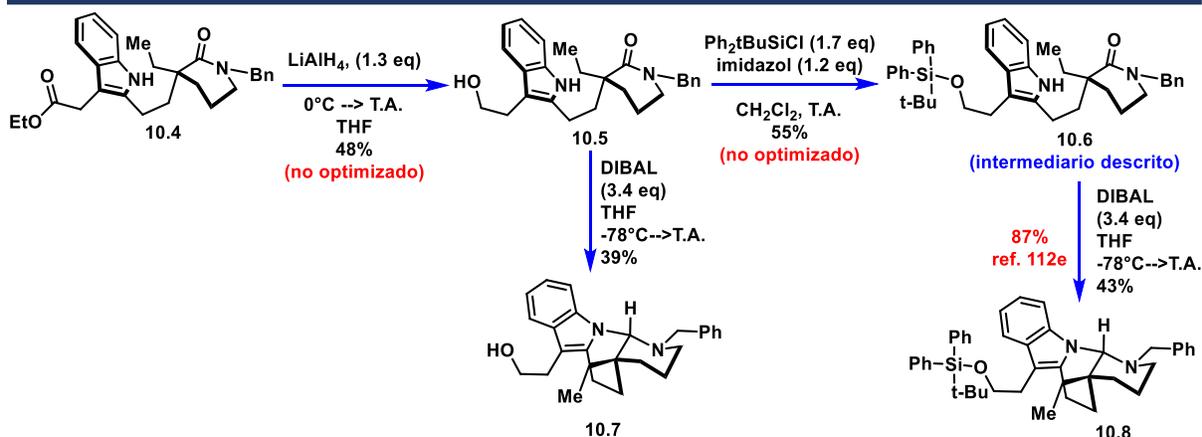
¹¹⁴ a) Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Gottlieb, H. E.; Sanchez, E. L.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3945; b) Gnad, F.; Poleschak, M.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4277; c) Ozuduru, G.; Schubach, T.; Boysen, M. M. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4990; d) Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4956; e) Fraile, J. M.; Le Jeune, K.; Mayoral, J. A.; Ravasio, N.; Zaccheria, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4327.

¹¹⁵ a) Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 604; b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8331; c) Cai, Y.; Zhu, S.-F.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2939.

4	Cu(OTf) ₂	CH ₂ Cl ₂ / -78°C	0.5 hrs	2 eq. Diazo/ Se consume 8.4c / varios productos /35 % rend 10.4
5	Cu(OTf) ₂	MePh / -78°C	0.5 hrs	7 eq. Diazo/ Se consume 8.4c / varios productos /34 % rend 10.4
6	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂ / T.A.	6 hrs	5 eq. Diazo/ No consume 8.4c / varios productos /24 % rend 10.4
7	Rh ₂ (OAc) ₄	MePh / T.A.	6 hrs	5 eq. Diazo/ No consume 8.4c / varios productos /25 % rend 10.4
8	Cu(acac) ₂	PhH / 85°C / M.O.	2 hrs	3 eq. Diazo/ Se consume 8.4c / 54 % rend 10.4

Tabla 10.1. Búsqueda de las condiciones para la inserción C-H catalítica de carbeno sobre la indol-valerolactama de divergencia **8.4c**.

Habiendo ya establecido las *conexiones C-C* requeridas, como se resume abajo en el *Esquema 10.3*, se comenzó a investigar el proceso de *ajuste reductivo* del fragmento *indolacetato* a *triptofol* (**10.4**→**10.5**) y los efectos del nuevo *grupo hidroxilo* sobre la formación – también *reductiva* – del *bicilo de naftiridina* (**10.5**→**10.7** versus **10.6**→**10.8**). La motivación para realizar este estudio nació del fracaso inesperado de la *ciclización reductiva* del *intermediario de divergencia 8.4c* al *carbazol Bn-8.2*, en las investigaciones paralelas para la *síntesis* de los *alcaloides pentacíclicos de la topología tipo 1* (*Esquema 11.4*, *Capítulo 11*), por lo que se abordó cautelosamente la formación del último *anillo* de la *goniomitina*.



Esquema 10.3. Exploración preliminar de las transformaciones reductivas del indolacetato **10.4** hacia el alcaloide goniomitina.

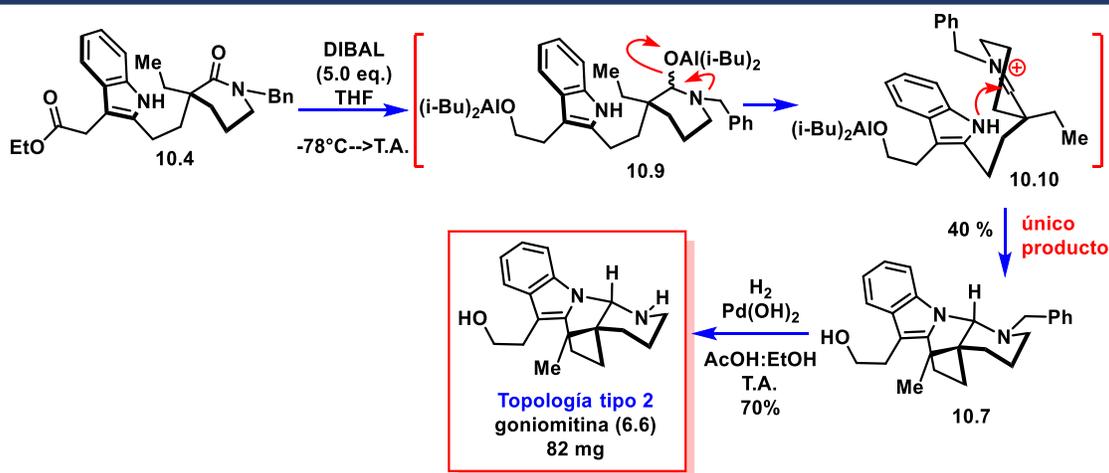
Entonces, se redujo en condiciones tradicionales el *grupo etilcarboximetileno* en **10.4** al *grupo hidroxietileno* en **10.5** en rendimiento moderado – el principal *subproducto* de esta *reacción* corresponde a la *reducción* conjunta del grupo *N-Bn-lactama* a la *amina terciaria* correspondiente. Acto seguido, el *hidroxilo* se transformó en el *éter de silicio* **10.6**, en rendimiento de sólo el 55 %, probablemente debido a la mala calidad del *cloro-silano* utilizado para efectuar la *reacción*. El *éter de silicio* **10.6** es un *intermediario descrito* ya para la *síntesis* de la *goniomitina*, lo que nos proveyó de confianza para efectuar su *ciclización reductiva*, la

cual produjo el *tetraciclo* de la *goniomitina* **10.8** en 43% de rendimiento como único producto,¹¹⁶ en completa concordancia *espectroscópica* con la literatura.^{112e}

Para evaluar si la *protección del hidroxilo* en cuestión era un requisito indispensable para el éxito de la *ciclización*, se colocó la *triptofol-valerolactama* **10.5** bajo condiciones idénticas a la de la transformación de **10.6**→**10.8**. Se observó que, efectivamente este *triptofol* se *ciclizó* a la *naftiridina* **10.7**, que se obtuvo como el *único producto de la reacción* aislándose en 39 %, que es comparable al rendimiento obtenido con el *éter de silicio* **10.6**, 43 %. Esto indicó que el *paso de protección del alcohol* era superfluo y podíamos prescindir de él (*Esquema 10.3*).

En luz de estos resultados, se planteó la posibilidad de transformar directamente el *indolacetato* **10.4** a la *N-bencil-goniomitina* **10.7**. Conceptualmente esto es posible, ya que tanto la *reducción éster*→*alcohol* (**10.4**→**10.5**), como la generación del *cation iminio* responsable de la *ciclización* **10.5**→**10.7**, podrían llevarse a cabo utilizando el mismo agente reductor. Para resolver esta pregunta, se comenzó a explorar condiciones de *reducción* con el *indolacetato* **10.4**. Después de un proceso muy sencillo de optimización, se encontró que ciertamente el *compuesto* **10.4** puede escalar en complejidad produciendo de forma directa la *N-bencil-goniomitina* (**10.7**) en 40 % de rendimiento, como el *único producto* observable por *cromatografía en placa fina* (*Esquema 10.4*). La *reacción* en su punto óptimo requiere de *cinco equivalentes molares* del *hidruro de diisobutilaluminio* (*DIBAL*). Una cantidad mayor disminuye el rendimiento y al utilizar una menor se observan productos secundarios no identificados.

Para finalizar con esta *síntesis*, la *bencilamina* en **10.7** se *hidrogenizó* a presión y temperatura ambiente, utilizando *hidróxido de paladio (II) soportado en carbono* – el *catalizador de Pearlman* – lo que produjo el *alcaloide goniomitina* (**6.6**) en muy buen rendimiento. Es de importancia mencionar que, a través de esta ruta, fue posible obtener con facilidad hasta *82 miligramos* del *producto natural* en una sola corrida (*Esquema 10.4*).

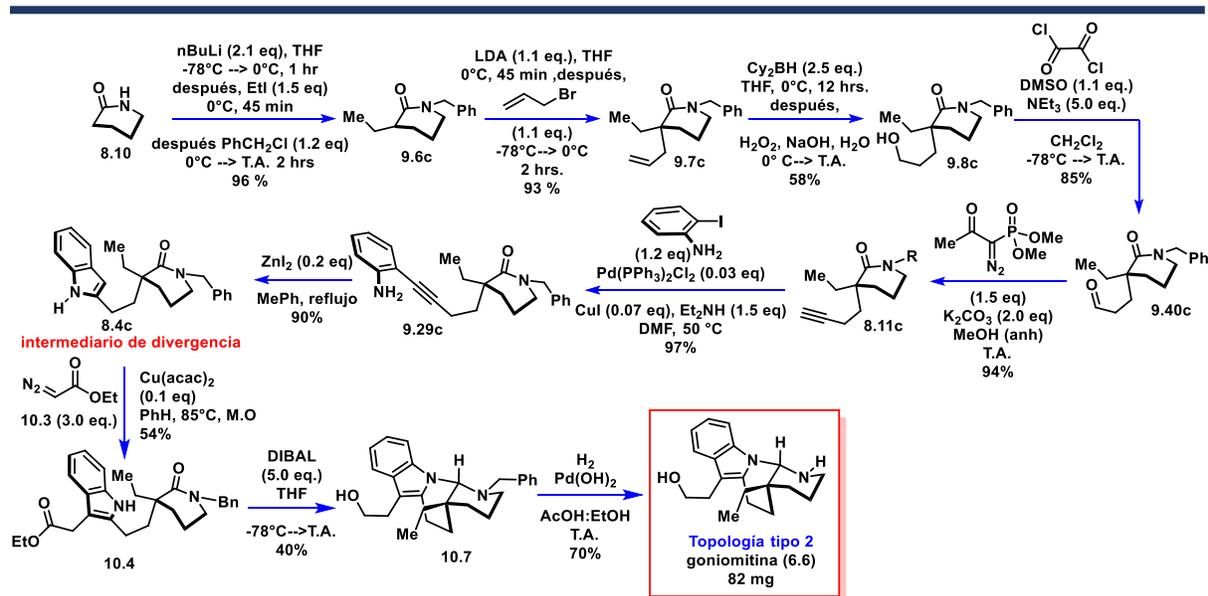


Esquema 10.4. Transformación directa del *indolacetato* **10.4** a la *N-Bn-goniomitina* (**10.7**) a través de un proceso *tándem* de *reducción de éster/generación de cation iminio/ciclización*. La *remoción del grupo bencilo* finaliza la *síntesis* del *alcaloide goniomitina* (**6.6**).

¹¹⁶ En nuestras manos, la *reacción* reportada **10.6**→**10.8** tuvo una *eficiencia molar* de la mitad a la reportada. Nuestros intentos por subir este rendimiento – *extinción de la reacción con agentes quelantes o diferentes sales* – no rindieron frutos.

Conclusiones y comentarios finales de la síntesis del alcaloide goniomitina

Curiosamente, el camino para la transformación de la *indol-valerolactama* **8.4c** hacia la *goniomitina* (**6.6**) fue sencillo con respecto a la *síntesis* del mismo *intermediario de divergencia*. En el siguiente *Esquema* se presenta la *ruta sintética* desarrollada para obtener la *goniomitina* (**6.6**) a partir de *valerolactama* (**8.10**).



Esquema 10.5. Síntesis de la *goniomitina* (**6.6**) a partir de *valerolactama* (**8.10**).

La *aproximación sintética* desarrollada para el alcaloide *aspidosperma goniomitina* se caracteriza por siguientes cualidades:

- Es una ruta corta, sólo tomó diez pasos para obtener la *goniomitina* a partir de un material tan simple como la *valerolactama*, con un 5 % de rendimiento global, que es considerado alto – para la complejidad del *alcaloide* – ya que la cifra alcanza las unidades. Nuestra *aproximación* puede compararse muy bien con las *síntesis* en la literatura en cuestión de su longitud. La ruta más larga descrita es de 28 pasos,^{112a} la más corta consta de 7 pasos,^{111d} y la mayoría rondan entre los nueve y 13 pasos,^{111,112} desde su sustrato más simple.
- El *intermediario de divergencia* **8.4c** sólo requirió de tres pasos para ser transformado a la *goniomitina*, en 15% de rendimiento. Esta eficiencia es consecuencia directa de dos estrategias conjuntas:
 - 1) La implementación de la *funcionalización C-H* sobre el *intermediario de divergencia* **8.4c** para instalar de forma directa un *equivalente sintético* de *hidroxietileno* a través de una *transferencia de carbeno regioselectiva* mediada por *cobre (II)* y obtener así el *indolacetato* **10.4**.
 - 2) El desarrollo de un proceso *tándem de reducción de éster/generación de catión iminio/ciclización*, que transforma directamente al *indolacetato* **10.4** a

la *N*-bencil-goniomitina (**10.7**); que construye de forma efectiva el sistema naftiridina del producto natural en conjunto con su grupo hidroxietileno, reduciendo el conteo de pasos en la síntesis.

- Es de importancia hacer la comparación de que en las síntesis previas de la goniomitina, a menos que involucren un derivado de triptofol (Tipo A, Esquema 10.1), el fragmento hidroxietileno es incorporado a través de una secuencia multi-pasos — desde 3 a 7 pasos — sobre la posición C-3 no sustituida de sus indoles (Tipo B, Esquema 10.1). Nosotros logramos esta maniobra en solo dos pasos: inserción C-H/reducción y tomemos en cuenta que el paso de reducción tiene una responsabilidad múltiple.
- Una observación muy interesante es que es dispensable que la posición C-3 del indol se encuentre ocupada para que la ciclización reductiva del tipo **10.4**→**10.7** pueda proceder. La razón de este fenómeno no se tiene muy clara. En el siguiente Capítulo se hablará un poco más al respecto.
- Se demostró que la ruta desarrollada es altamente eficiente, pues fue posible con ella obtener hasta 88 miligramos del producto natural, en una sola corrida.
- Como ya se mencionó en las conclusiones para la síntesis del intermediario de divergencia **8.4c**, esta aproximación a la goniomitina puede ser transferida con facilidad a una versión asimétrica.

11 Síntesis de los alcaloides aspidospermidina, vincadiformina y 1,2-deshidroaspidospermidina – topología tipo 1

La *aspidospermidina*, *vincadiformina* y la *1,2-deshidroaspidospermidina* – **6.4**, **6.5** y **6.8**, respectivamente – son los *alcaloides pentacíclicos* insignia de la familia *aspidosperma*. Su seductora *arquitectura molecular* ha inspirado constantemente a la *comunidad sintética*, pues desde la primera *síntesis* de la *aspidospermidina* por el Prof. G. Stork en 1963,^{118a} las *aproximaciones sintéticas* hacia estos *alcaloides* rebasan por demasía los 40 reportes. consagrándose como uno de los campos de juego favoritos de nuestra área.

Los alcaloides de la topología tipo 1 en síntesis total

Los tres *alcaloides* de este grupo comparten la misma *estructura básica*, por lo que consecuentemente las *aproximaciones sintéticas* descritas presentan gran similitud. Por esta razón, tomamos a la *aspidospermidina* (**6.4**) para generar el resumen de estrategias para la construcción de este *pentaciclo*. De acuerdo con el tipo de *intermediario clave* utilizado, estas *aproximaciones sintéticas* pueden dividirse en cuatro categorías (*Esquema 11.1*).

Categoría 1: estas *síntesis* presentan como *intermediario clave* una *indolo-quinolizina* tipo **11.1**, la cual se transforma elegantemente al *pentaciclo* de la *aspidospermidina* a través de un *proceso biomimético* que conecta a los *alcaloides aspidosperma* con los *ebúrnea*, conocido como la *transposición de Harley-Manson*.¹¹⁷

Categoría 2: en estos casos, la *aminocetona* **11.2** participa en una *indolización de Fischer* para llegar al *pentaciclo*. Esta estrategia es muy eficiente y existe mucho interés en desarrollo de nuevos métodos para obtener esta *cetona compleja*.¹¹⁸

Categoría 3: estas *síntesis* se apoyan en la *cicloadición (4+2) biomimética* que sufren los *derivados de secodina* como **11.3**.¹¹⁹

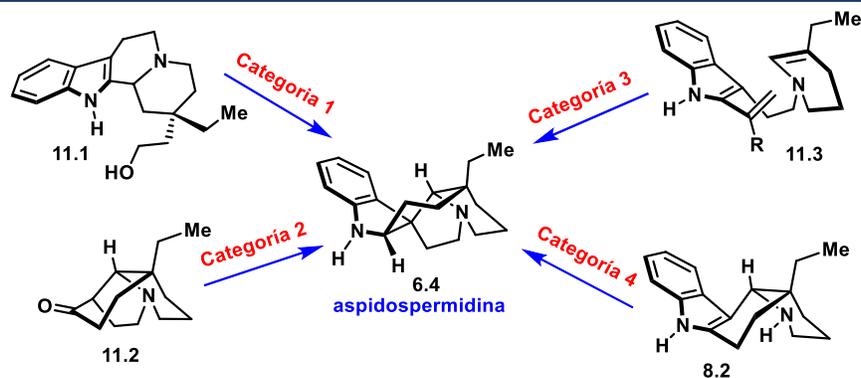
Categoría 4: el *intermediario clave* en estas *síntesis* tiene la estructura general del *pirido-carbazol* **8.2**, el cual es posteriormente avanzado hacia los productos *aspidosperma* en cuestión.¹²⁰

¹¹⁷ a) Harley-Mason, J.; Kaplan, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 915; b) Node, M.; Nagasawa, H.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 517; c) Schultz, A. G.; Pettus, L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6855; d) Tanino, H.; Fukuishi, K.; Ushiyama, M.; Okada, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3273; e) Nidhiry, J. E.; Prasad, K. R. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5525.

¹¹⁸ a) Stork, G.; Dolfini, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2872; b) Sharp, L. A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 831; c) Pearson, W. H.; Aponick, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1661; d) Coldham, I.; Burrell, A. J. M.; White, L. E.; Adams, H.; Oram, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6159; e) Huang, J.-Z.; Jie, X.-K.; Wei, K.; Zhang, H.; Wang, M.-C.; Yang, Y.-R. *Synlett* **2013**, 24, 1303.

¹¹⁹ a) Kobayashi, S.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1519; b) Lajiness, J. P.; Jiang, W.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2078; c) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, 475, 183; d) Mizoguchi, H.; Oikawa, H.; Oguri, H. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 57.

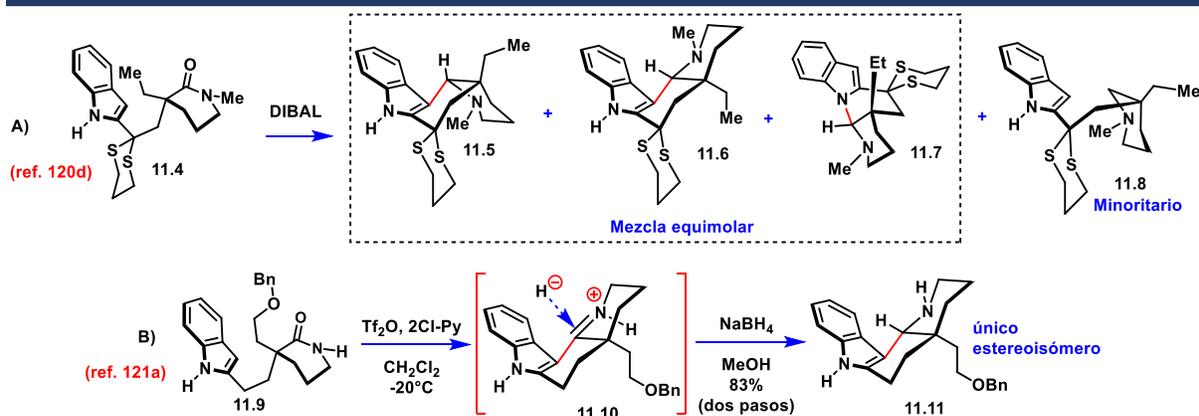
¹²⁰ a) Gallagher, T.; Magnus, P.; Huffman, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1140; b) Wenkert, E.; Hudlický, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1953; c) Desmaële, D.; d'Angelo, J. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 2292. d) Forns, P.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Org. Chem.* **1996**,



Esquema 11.1. Generalización de las estrategias utilizadas para la *síntesis* del pentaciclo de la *aspidoespermidina* (6.4).

Nuestra aproximación se acomoda dentro de las *estrategias sintéticas* de la *Categoría 4*. De entre ellas, el único antecedente para la formación de un *cis-pirido-carbazol* como **8.2** a través de una *ciclización tipo Mannich* como en esta propuesta, fue el publicado por *M. Rubiralta* en 1996, donde la reacción entre el *1,3-ditiano 11.4* con *hidruro de diisobutilaluminio* a baja temperatura produjo una mezcla de cuatro *compuestos*: el *pirido-carbazol de fusión sin deseado (11.5)*, el *pirido-carbazol de fusión anti (11.6)*, la *naftitidina 11.7* y el producto de *reducción completa del carbonilo 11.8* (Esquema 11.2a).^{120d} Aparentemente, en este caso la presencia del *anillo de ditiano* impone restricciones *estereoelectrónicas* que impiden alcanzar de forma favorecida un *estado de transición tipo silla* en la *adición trans diaxial* (Esquema 8.7, Capítulo 8), para obtener el *estereoisómero sin 11.5* de forma exclusiva.

Por otra parte, es común forjar la misma *conexión C-C* para lograr *pirido-carbazoles epiméricos con fusión anti* de forma altamente *estereoselectiva*, vía protocolos en dos pasos tipo *Bischler-Napieralski (11.9 → 11.11, Esquema 11.2b)*.¹²¹



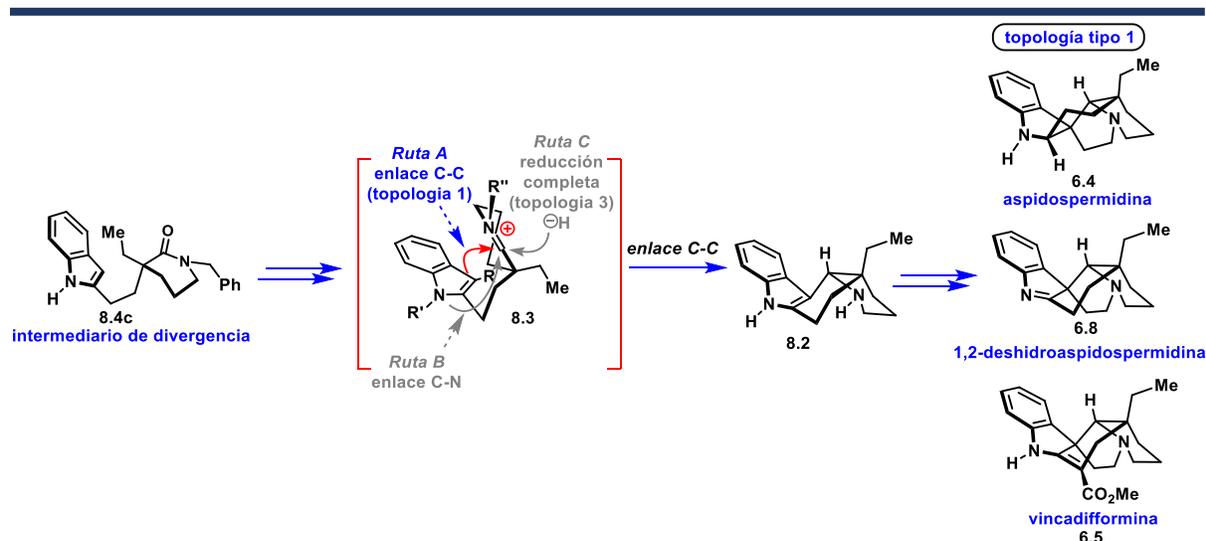
Esquema 11.2. Antecedentes directos de nuestra estrategia para la *síntesis* de los *alcaloides pentacíclicos* de la *topología tipo 1*. a) *Aproximación sintética* de *M. Rubiralta* hacia la *aspidoespermidina*; b) *formación estereoselectiva* del *trans-pirido-carbazol 11.11*. El nuevo *enlace C-C* formado se muestra en color rojo.

61, 7882; e) Toczko, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2642; f) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628.

¹²¹ Chen, Z.; Zhou, S.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12545; b) Mizutani, M.; Yasuda, S.; Mukai, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5782; c) Blechert, S.; Knier, R.; Schroers, H.; Wirth, T. *Synthesis*, **1995**, 592.

Estudios para la transformación del *intermediario de divergencia* 8.4c a los alcaloides pentacíclicos de la topología tipo 1

Como se he ya abordado anteriormente, en esta ocasión se requiere dirigir la *reactividad* del *cation iminio* 8.3 hacia el *cierre de anillo* vía la formación de un *enlace C-C* entre la posición C-3 del fragmento *indólico* y el *carbono imínico*, para obtener el *cis-pirido-carbazol* tipo 8.2, como lo describe la *Ruta A* en el *Esquema 11.3*. En este caso, al ser 8.4c un sustrato con más *libertad conformacional* en la *cadena etilénica* que conecta al *indol* con la *valerolactama*, en comparación con el sistema de *Rubiralta* (*Esquema 11.2a*), se anticipaba una mejor *estereoselectividad* hacia la *fusión sin* al obtener el *tetraciclo* 8.2. Asimismo, se no esperaban problemas de *regioquímica*, pues la *sustitución* en la *posición C-3 indólica* es favorecida *termodinámicamente* sobre la *posición N-1* y además es posible elaborar condiciones para *equilibrar* dicha mezcla hacia el *producto deseado*. En caso de requerirse, es factible bloquear temporalmente la *posición N-1* para asegurar la selectividad deseada.

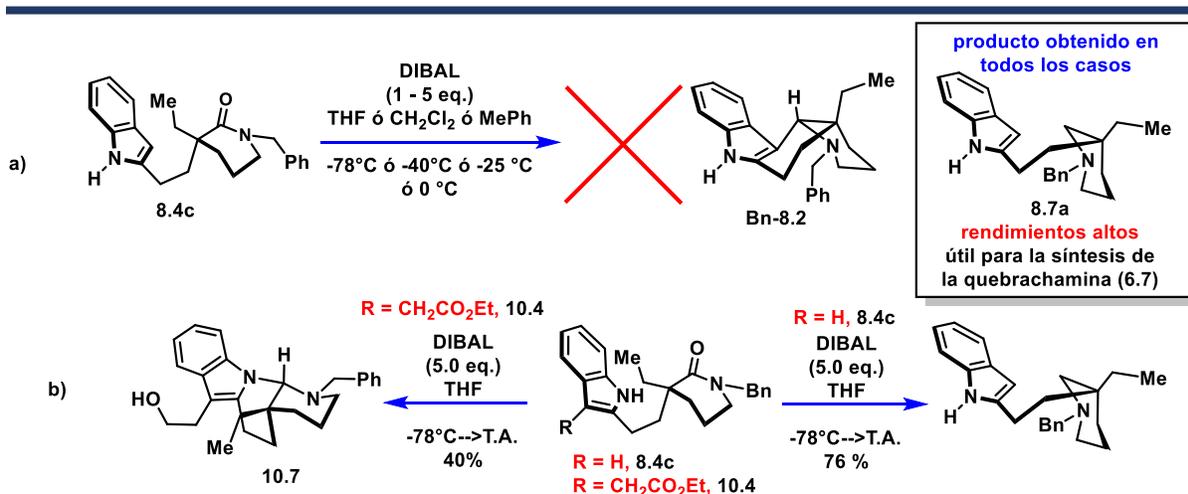


Esquema 11.3. Conceptualización para transformar al *intermediario de divergencia* 8.4c al *pirido-carbazol* 8.2, lo abre las puertas para la *síntesis* de los alcaloides de la *topología tipo 1*.

Entonces, al considerar este *sistema reactivo* conceptualmente análogo al utilizado para el *cierre reductivo* del *anillo* de *naftiridina* en la *goniomitina* (10.4→10.7, Capítulo 10), nos provocó en primera instancia proponer que la *indol-valerolactama* 8.4c pudiese ser transformada directamente al *tetraciclo* **Bn-8.2**, sencillamente mediante su *reacción* con *hidruro diisobutilaluminio* (DIBAL) a temperatura baja.

Lamentablemente, a pesar de una ardua experimentación variando de modos de adición, *cantidad estequiométrica* de DIBAL, *disolventes* (THF, CH₂Cl₂, MePh), concentraciones, temperaturas y tiempos, no fue posible controlar esta *reducción* y el *producto* obtenido siempre fue el de la *reducción completa* (8.4c→8.7a, *Esquema 11.4a*). En un esfuerzo para lograr controlar la *reacción*, se utilizó el *agente reductor* más suave *trietilborohidruro de litio* – conocido como “*super-hidruro*” – sin embargo, en estos experimentos siempre se recuperó la *valerolactama* 8.4c intacta.

Es de sobremanera interesante la gran diferencia en reactividad que presenta el indol 2,3-disustituido **10.4** con respecto al indol 2-sustituido **8.4c**, en esta reacción. Mientras que el primero produce exclusivamente el producto de ciclización deseado **10.7** vía la hemireducción del fragmento lactama, el segundo bajo las mismas condiciones se reduce rápidamente a la amina terciaria **8.7a**, sin poder observarse algún intermediario (Esquema 11.4b). En principio es fácil enunciar que la reacción **8.4c**→**Bn-8.2** se encuentra conformacionalmente desfavorecida con respecto a la reacción **10.4**→**10.7**; sin embargo, la causa específica para este efecto, por el momento no se tiene con claridad. En el lado positivo, la amina terciaria **8.7a** es un intermediario sintético útil que posteriormente se utilizó para la síntesis del alcaloide quebrachamina (**6.7**, Capítulo 12).



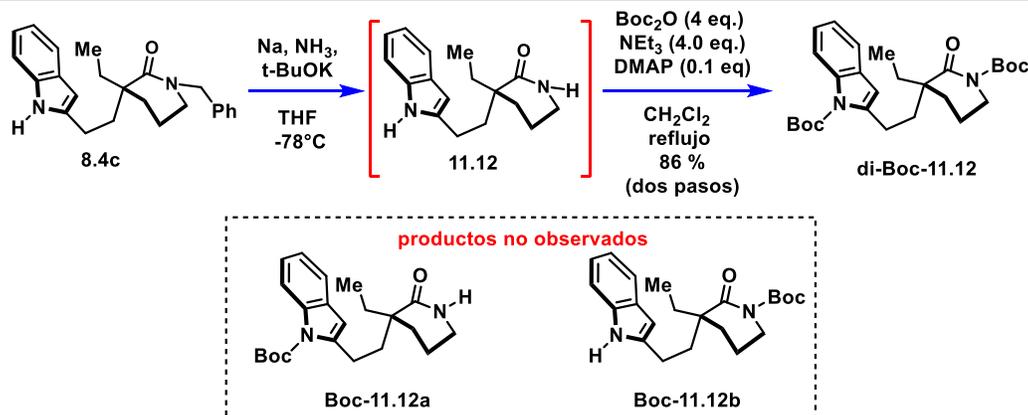
Esquema 11.4. a) Intentos fallidos de captura intramolecular del ion iminio generado por la hemirreducción de **8.4c**; b) comparación de la reactividad de los sustratos indólicos **8.4c** y **10.4**.

El comportamiento inesperado de la indol-valerolactama **8.4c**, representó una gran dificultad para continuar con el plan de síntesis. En aras de solucionar este problema, se recurrió a la idea de resintonizar la reactividad del carbonilo de lactama en **8.4c** mediante su N-funcionalización con el grupo tert-butoxicarbonilo (Capítulo 9),⁸² con la intención de utilizar un agente reductor tan suave como el borohidruro de sodio y poder controlar la hemireducción deseada.

Para ello, primero se removió el grupo bencilo del intermediario de divergencia **8.4c**, para obtener la valerolactama libre **11.12**, efecto que sólo pudo lograrse bajo condiciones de reducción de Birch (Esquema 11.5). Como se anticipó, el anillo de fenilo – que posee menos densidad electrónica con respecto del indol – es el primer grupo afectado en la reacción. Cabe mencionar que para obtener altos rendimientos, es requerido el monitoreo cuidadoso de la reacción, para detenerla justo cuando el material de partida se ha consumido y así evitar cualquier producto de sobre-reducción.

Puesto que la indol-valerolactama libre **11.12** se obtiene en excelente pureza y rendimiento solo con un tratamiento extractivo, se colocó directamente a reaccionar con dicarbonato de ditert-butilo (Boc₂O) en diclorometano y medio básico (NEt₃/DMAP) con intenciones de obtener el monocarbamato Boc-**11.12b**. Llamativamente, el compuesto **11.12** se comportó renuente a reaccionar de forma eficiente a temperatura ambiente con solo un equivalente

estequiométrico de Boc_2O , produciendo el dicarbamato **di-Boc-11.12** en rendimiento del 10 %, sin observarse alguno de los monocarbamatos **Boc-11.12a** ó **Boc-11.12b**. Se requirió subir la temperatura a reflujo y aumentar la cantidad de reactivos para acelerar la reacción, para obtener el compuesto **di-Boc-11.12** en 86 % de rendimiento calculado desde el intermediario de divergencia **8.4c** (Esquema 11.5).



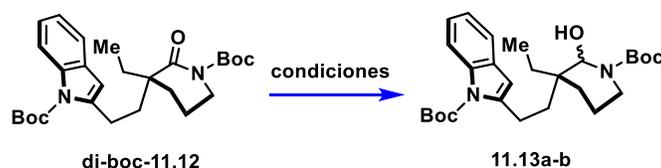
Esquema 11.5. Síntesis del dicarbamato **di-Boc-11.12**.

De acuerdo con la tabla de pK_a del Prof. D. Evans,¹²² el $N-H$ del indol tiene un valor de 20.95 y el de la valerolactama de 26.4, por lo que es de esperarse que en medio básico, el grupo $-Boc$ tienda a incorporarse primero sobre el indol y subsecuentemente en la valerolactama, siendo entonces el intermediario más probable el monocarbamato **Boc-11.12a**. Se consideró entonces que cualquier esfuerzo para la obtención del monocarbamato en la lactama **Boc-11.12b** carecería de importancia, pues – además de que su elaboración a partir de **8.4c** sería larga – en el compuesto **di-Boc-11.12**, la posición $N-1$ del indol se encuentra bloqueada, lo que podría garantizar una ciclización regioespecífica. Adicionalmente, ambos grupos $-Boc$ pueden ser removidos bajo las mismas condiciones.

De forma acorde, se tomó a la valerolactama activada **di-Boc-11.12** para explorar qué produce al exponerla a reductores suaves. Se comenzó adicionando NaBH_4 en porciones de tres equivalentes a una disolución del diuretano en cuestión en metanol a 0 °C, observándose la lenta formación de los hemiaminales diastereoméricos **11.13a-b**, los cuales se analizaron en estado crudo, pues resultaron ser compuestos sensibles (Tabla 11.1, Exp. 1). La reacción se aceleró moderadamente al realizarla a temperatura ambiente, sin embargo, siguió requiriendo de un exceso considerable de NaBH_4 (21 equivalentes) para consumir por completo el material de partida (Tabla 11.1, Exp. 2).

La gran cantidad de tiempo y de NaBH_4 , aunado a dificultades con el tratamiento de la reacción, nos condujo a probar el trietilborohidruro de litio, un agente reductor suave, pero mucho más fuerte que el borohidruro de sodio. Gratamente, 1.2 equivalentes de LiEt_3BH produjeron instantáneamente los hemiaminales **11.13a-b** y el tratamiento de esta reacción fue muy sencillo (Tabla 11.1, Exp. 3). Hay que mencionar que no se detectó algún producto de ciclización en esta etapa.

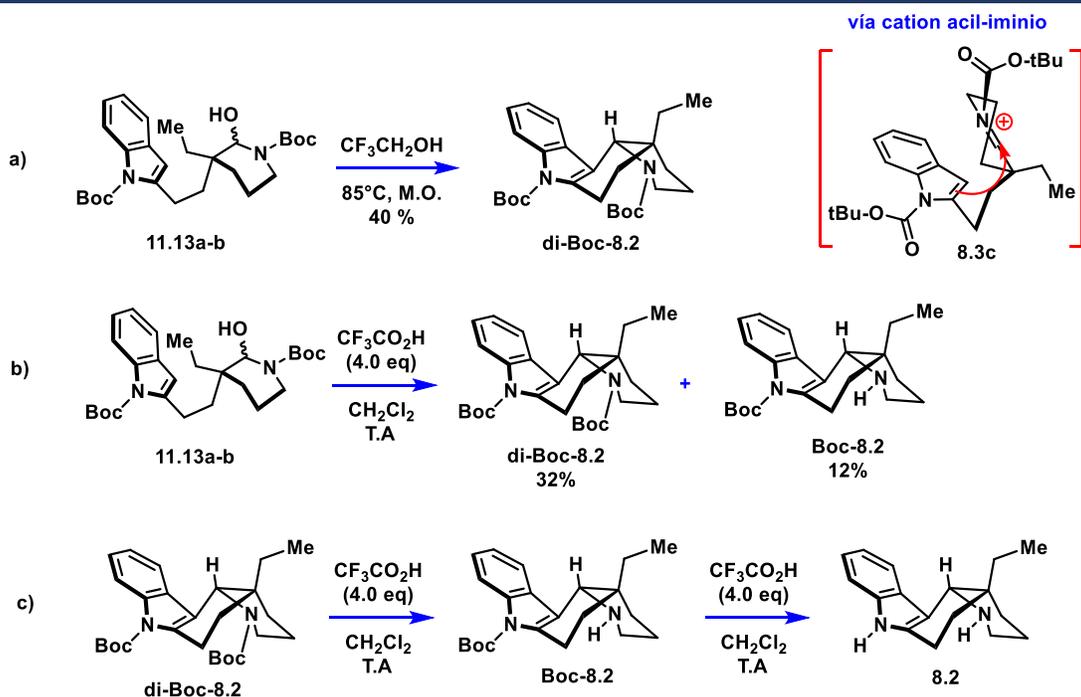
¹²² http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf



N° Exp	Reductor/ disolvente	cantidad	Temp °C	Tiempo	% R 11.13a-b (crudo)
1	NaBH ₄ /MeOH	21.0 eq.	0 °C	6.5 hrs	87 %
2	NaBH ₄ /MeOH	21.0 eq	T.A	4.0 hrs	82 %
3	LiEt ₃ BH/THF	1.2 eq	-78°C	instantáneo	cuantitativo

Tabla 11.1. Búsqueda de las condiciones para la *hemi-reducción* de la valerolactama en el compuesto **di-Boc-11.12**

Posteriormente, se tomó la *mezcla de hemiaminales 11.13a-b* y se exploró su reacción en *medio ácido prótico*, anticipando la obtención del *tetraciclo deseado 8.2*, a través de un proceso iniciado por alguna de las siguientes dos vías: 1) la formación de un *cation acil-iminio*, o 2) la *acidólisis* de los *carbamatos* y formación de un *cation iminio simple*. Los resultados de este estudio se resumen en el Esquema 11.6.



Esquema 11.6. Síntesis del dicarbamato **di-Boc-11.12**.

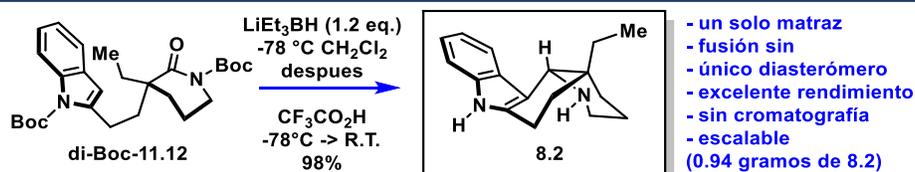
Se comenzó utilizando *condiciones ácidas* muy suaves, disolviendo los *hemiaminales* en cuestión, en *trifluoroetanol* ($pK_a = 12.4$), los cuales *reaccionaron* muy lentamente a temperatura ambiente. Gratificadamente, después de una hora a 85 °C en un reactor de microondas se obtuvo el *tetraciclo dicarbámico di-Boc-8.2* como *único producto* (Esquema

11.6a).¹²³ Un calentamiento extendido no logró la remoción de los *grupos protectores*, como en principio se esperaba. Este resultado indica claramente que el proceso ocurre vía la formación de un *cation acil-iminio* como **8.3c**.

A continuación, se experimentó en el sistema más ácido CF_3CO_2H/CH_2Cl_2 ($pK_a = 0.23$), lo que ocasionó la formación de dos *productos*, uno *apolar* identificado como el mismo *dicarbamato di-Boc-8.2* y uno *polar* que correspondió al *tetraciclo protegido* solo en el *indol Boc-8.2* (Esquema 11.6b). Posteriormente, el tetraciclo **di-Boc-8.2** se expuso a las mismas condiciones de reacción, produciendo a **Boc-8.2**, e independientemente, este último se transformó en el anhelado *tetraciclo libre 8.2* (Esquema 11.6c).

Se observó que en la *reacción di-Boc-8.2* \rightarrow **Boc-8.2**, el grupo *tert-butoxicarbonilo* que se pierde es el que se encuentra en el *nitrógeno* de la *piperidina*. Este *patrón de reactividad* tiene sentido, pues el *carbamato de la piperidina* al ser más *rico en electrones*, es más propenso a *protonarse*, lo que conduce a la *hidrolisis del carbamato*.

Ya corroborado de forma preliminar que la mezcla de *hemiaminales 11.13a-b* se convierte de forma *altamente diastereoselectiva* al *cis-piridocarbazol 8.2* deseado, nos preguntamos si era posible transformar de forma directa la *imida diboc-11.12* en el *tetraciclo 8.2*. Para este fin, primero se trató a una *disolución* de **diboc-11.12** en *tetrahidrofurano*, con *trietilborohidruro de litio* (a $-78^\circ C$) y acto seguido con cuatro *equivalentes estequiométricos* de *ácido trifluoroacético* a temperatura ambiente. Sorprendentemente, la *reacción* se quedó estancada en los *hemiaminales intermedios* y la adición de un exceso grande del *ácido* no produjo efecto alguno. Con el conocimiento de que el *cation acil-iminio* se genera en CH_2Cl_2 , decidimos cambiar a este disolvente y probar la *hemireducción* en *diclorometano anhidro*. Por fortuna, los *hemiaminales* se produjeron también sin problema. Entonces, se añadieron *cuatro equivalentes* de CF_3CO_2H , lo que ocasionó la formación lenta de los *uretanos tetracíclicos di-Boc-8.2* y **Boc-8.2**. Fue requerido el uso del *ácido trifluoroacético* como *co-disolvente* para producir de forma eficiente y rápida al *cis-piridocarbazol 8.2*, el cual se obtiene en rendimiento cuantitativo y con excelente pureza, con tan solo subir el *pH* a 12 y una extracción posterior (Esquema 11.7).

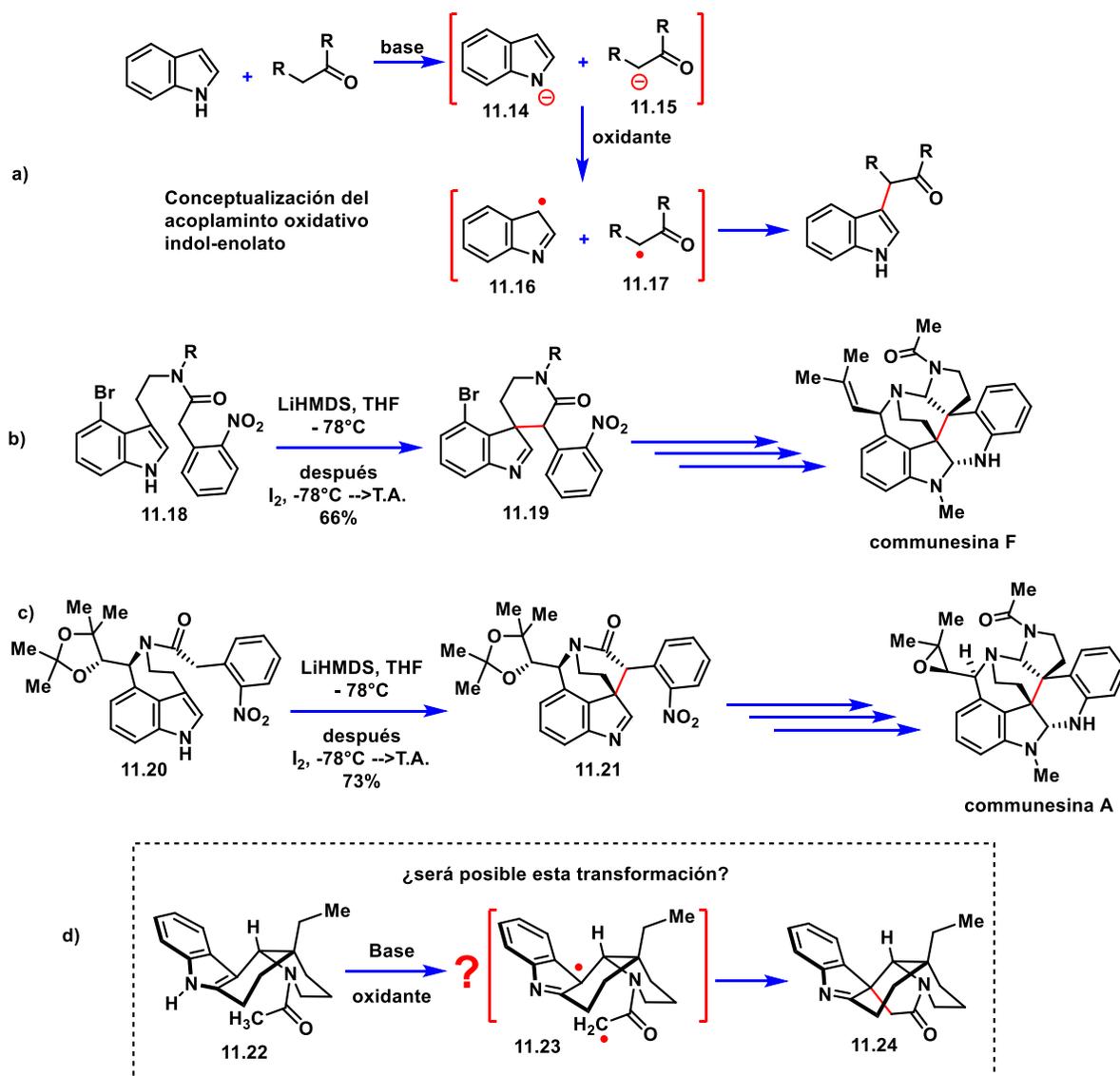


Esquema 11.6. Nuevo protocolo para una *ciclización reductiva altamente diastereoselectiva* para la obtención del *cis-piridocarbazol 8.2*.

Es remarcable que este nuevo protocolo resuelve el *problema sintético* inicialmente abordado por *Rubiralta* en 1996 y es la única estrategia existente hasta la fecha para la formación eficiente de *cis-piridocarbazoles* tipo **8.2** a partir de *indol-2-etilvalerolactamas* (Esquema 11.2).

¹²³ Choy, J.; Jaime-Figueroa, S.; Jiang, L.; Wagner, P. *Synth. Comm.* **2008**, *1*, 38: 3840.

Ya con el **tetraciclo 8.2** en nuestras manos, solo restaba la instalación de un *anillo de pirrolidina* para concluir con la *síntesis del esqueleto pentacíclico de la topología tipo 1*. Para alcanzar este objetivo, se decidió primero explorar un *acoplamiento oxidativo intramolecular de aniones indol-enolato* (Esquema 11.7). Conceptualmente, aquí los **aniones 11.14** y **11.15** sufren una *oxidación monoeléctrica* que los transforma en los **radicales 11.16** y **11.17**, los cuales son capaces de acoplarse formando un *enlace C-C* (Esquema 11.7a). Las ventajas de esta metodología se hacen aparentes al tomar en cuenta que conecta *indoles no funcionalizados con sustratos también no funcionalizados*.



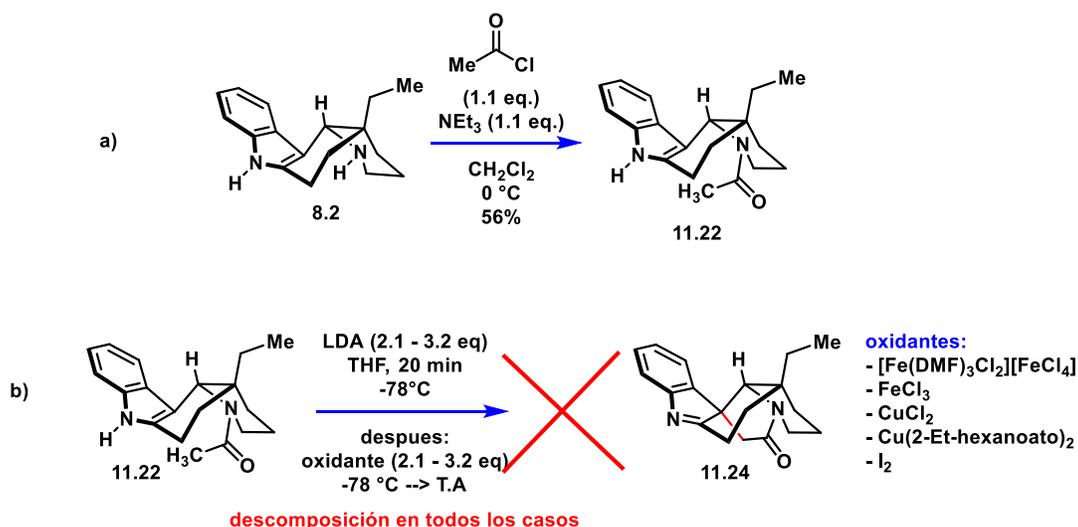
Esquema 11.7. Acoplamiento oxidativo indol-enolato. Concepto, antecedentes en *síntesis* y nuestro planteamiento para la obtención del *pentaciclo 11.24*.

El *Prof. P. Baran* comenzó a estudiar el alcance de esta *reacción* en su versión *intermolecular*,¹²⁴ sin embargo, los ejemplos más significativos de la versión *intramolecular* de este *acoplamiento* los presentó del *Profesor D. Ma* en sus *síntesis* de las *communesinas A* y

¹²⁴ a) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7450; b) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15394; c) Baran, P. S.; Richter, J. M.; Lin, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 606.

F.¹²⁵ En ambos casos, se logró sintetizar las espiroindoleninas **11.19** y **11.21** mediante un *acoplamiento oxidativo de aniones* que cierra un anillo de seis miembros (Esquema 11.7b-c). De acuerdo con estos antecedentes, nuestra atención se vio atraída hacia la posibilidad de transformar la acetamida **11.22** en el pentaciclo **11.24** aprovechando este tipo de reactividad (Esquema 11.7d).

Pusimos manos a la obra *acilando* la piperidina en **8.2** con *cloruro de acetilo* y *trietilamina*, produciéndose la acetamida deseada como el *producto* mayoritario y aislándose en un 56 % de rendimiento (Esquema 11.8a). No se realizó esfuerzo alguno para optimizar este resultado. Para explorar el *acoplamiento oxidativo* **11.22**→**11.24** se trató el *piridocarbazol* **8.2** con 2.1 a 3.2 *equivalentes de LDA*, lo que provocó la formación de una *disolución* amarilla intensa y posteriormente se inyectó una *disolución del oxidante* – *hierro (III)*, *cobre (II)*, o *yodo* – en la misma cantidad que la *base fuerte*. En todos los casos, sólo se observó la caótica *descomposición del material de partida*, sin importar la naturaleza del *oxidante*, ni la *estequiometría de la reacción* (Esquema 11.8b). Hay que considerar que si bien es factible la formación del *enolato* de la acetamida **11.22**, en los ejemplos del Prof. D. Ma, el *metileno* en el *fragmento amida* se encuentra *altamente activado* por la presencia del *grupo o-nitrofenilo*, por lo que el *pKa de la amida* podría ser un factor determinante para el éxito de la *reacción*. Esta hipótesis podría ponerse a prueba experimentando sobre el derivado de *malonamida* correspondiente de **8.2**, sin embargo no hubo tiempo para corroborar la hipótesis.

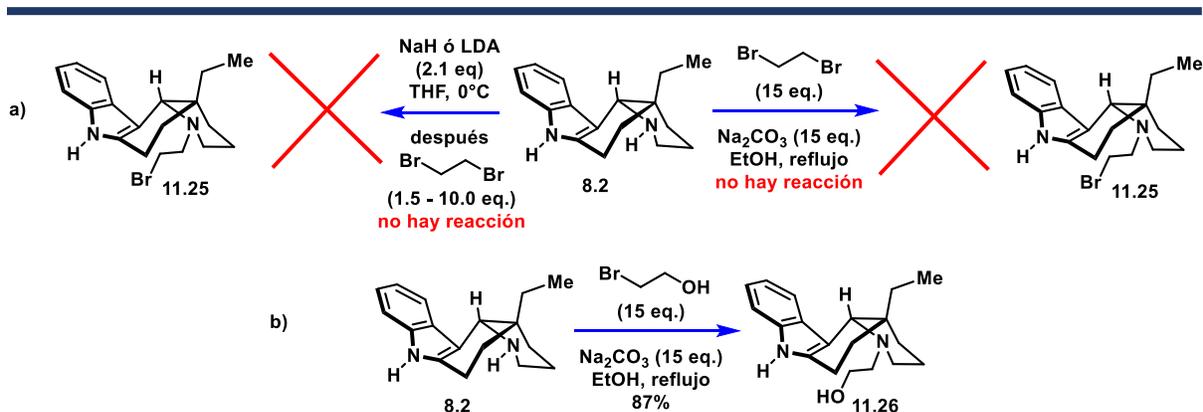


Esquema 11.8. Síntesis de la acetamida **11.22** y su *acoplamiento oxidativo* fallido.

Entonces, se decidió tomar una ruta tradicional para forjar el último *anillo* de esta *topología*, por lo que se experimentó para instalarlo vía una *doble sustitución nucleofílica* utilizando un *dielectrófilo 1,2-etilénico*. Se exploró la *alquilación* de la piperidina en **8.2** con *1,2-dibromoetano*, sin embargo, el *material de partida* no *reaccionó* bajo las condiciones tradicionales de *alquilación de aminas* – *Na₂CO₃*, *EtOH* – ni forzando la *reacción* vía la formación de *amiduros de sodio* y de *litio* – con *NaH* o *LDA*, respectivamente (Esquema 11.9a). Este resultado negativo puede deberse a que el *dibromoetano* en *medio básico* podría

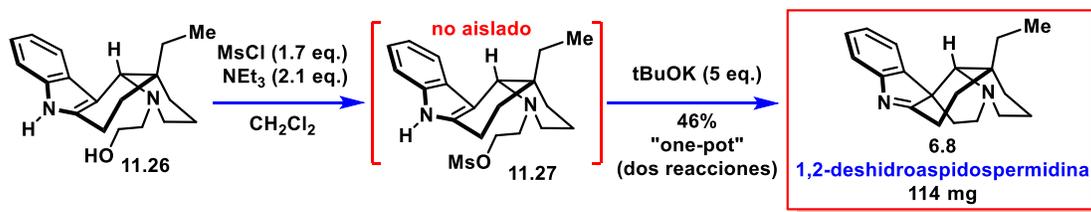
¹²⁵ a) Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9126; b) Zi, W.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13226.

eliminar ácido bromhídrico y transformarse a bromuro de vinilo, el cual bajo estas condiciones se descompone en acetileno y otro equivalente molar de HBr. Esta hipótesis se vio corroborada cuando al utilizar 2-bromoetanol,^{120f} se obtuvo la amina terciaria **11.26** en excelente rendimiento (Esquema 11.9b). Este último intermediario sintético es conocido y los análisis espectroscópicos sobre nuestra muestra corresponden con los descritos.¹²⁶



Esquema 11.9. Experimentos de alquilación de la amina **8.2** con 1,2-dibromoetano y síntesis de la amina hidroxietilénica **11.26**.

Llegamos a la fase final de la construcción del pentaciclo de la topología tipo 1 y con ello también alcanzamos al alcaloide deshidroaspidoaspidospermidina (**6.8**). Entonces, mediante un protocolo moderadamente modificado al publicado por Bach, se trató al aminoalcohol **11.26** con cloruro de mesilo y trietilamina, para generar el mesilato putativo **11.27**, el cual no fue aislado y se trató directamente con una disolución de *tert*-butóxido de potasio, para promover la ciclización intramolecular y obtener gratificadamente el producto natural **6.8** en rendimiento del 46%. De esta forma fue posible obtener hasta 114 miligramos del producto natural.

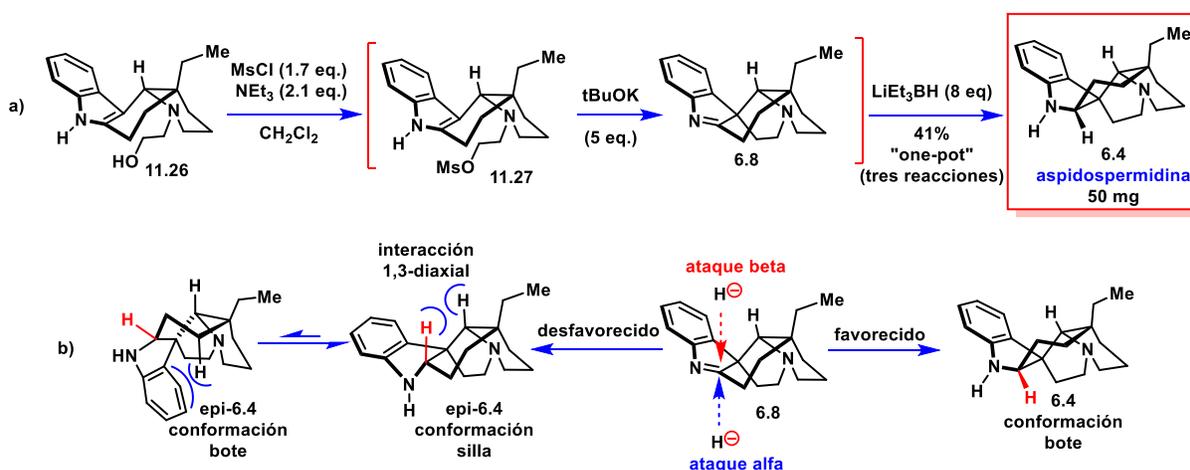


Esquema 11.10. Etapa final de la síntesis de la 1,2-deshidroaspidoaspidospermidina.

Para sintetizar la aspidoaspidospermidina (**6.4**) sólo se requiere la reducción estereoselectiva de la imina en **6.8**. La pregunta que se formuló en esta etapa fue la posibilidad de convertir la hidroxiamina **11.26** en un solo matraz, en la aspidoaspidospermidina, vía la reducción *in situ* de **6.8**. Para explorar esta cuestión, se siguió el protocolo anterior y al asegurar la obtención de la imina **6.8**, se adicionó borohidruro de sodio en porciones de dos equivalentes, sin embargo, después de un total de diez equivalentes, la insaturación sólo se redujo en poca cantidad. En un segundo experimento, se añadió trietilborohidruro de litio, el cual requirió adicionarse en ocho equivalentes, para consumir por completo la imina y producir con completo estereocontrol al alcaloide aspidoaspidospermidina (**6.4**) en 41 % de rendimiento (Esquema 11.11a).

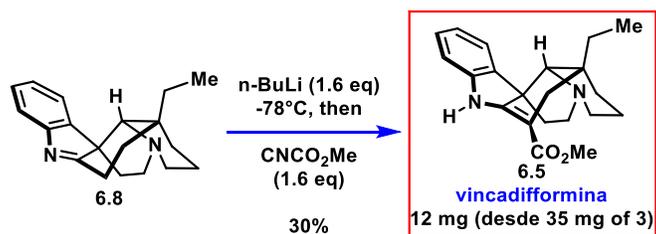
¹²⁶ Jiao, L.; Herdtweck, E.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14563.

Al igual que con el *producto natural deshidrogenado* **6.8**, la *espectroscopia* del *alcaloide* **6.4** coincide al pie de la letra con los datos en la literatura¹²⁶ En la *reducción* el *diastereocontrol* es impartido por el *sustrato*. La aproximación favorecida es por la *cara alfa* de la *imina* **6.8**, la cual –a pesar de encontrarse en el lado cóncavo de la *molécula*– produce una *estructura* con menor *tensión*, con respecto al *epímero* formado cuando la *adición del hidruro* sucede por la *cara beta*. En este ultimo caso, se puede observar que tanto el *confórmero* de *silla* como el de *bote* del compuesto *epi-6.4*, presentan *interacciones estéricas* desfavorables (Esquema 11.11b).



Esquema 11.11. a) Último paso de la *síntesis* de la *aspidoespermidina* (**6.4**) a través de un protocolo de *mesilación/S_N2/reducción* en un solo matraz; b) racionalización del *curso estereoquímico* de la *adición de un hidruro* a la *imina* **6.8**, mediante la comparación de las *estructuras* **6.4** y *epi-6.4*.

Para concluir con la terna de *alcaloides* en los objetivos dentro de la *topología tipo 1*, se tomaron muestras de la *imina* **6.8** pura, para generar su *enaminolato de litio* y hacerlo *reaccionar* con *cianoformiato de metilo* –el *reactivo de Mander*– el cual es el *electrófilo* de elección cuando se desea *acilar* selectivamente este tipo de *aniones* en el *átomo de carbono* (*Esquema 11.12*).¹²⁷ En este caso, aunque se obtuvo exitosamente el *alcaloide vincadifformina* (**6.5**), en nuestras manos solo fue posible lograr un *rendimiento* del 30 % como máximo, a pesar de la *experimentación* y del *antecedente* en la *literatura* por el grupo de *MacMillan*.⁵¹ La *estructura* de **6.5** fue confirmada por comparación con los datos descritos también por *MacMillan*.

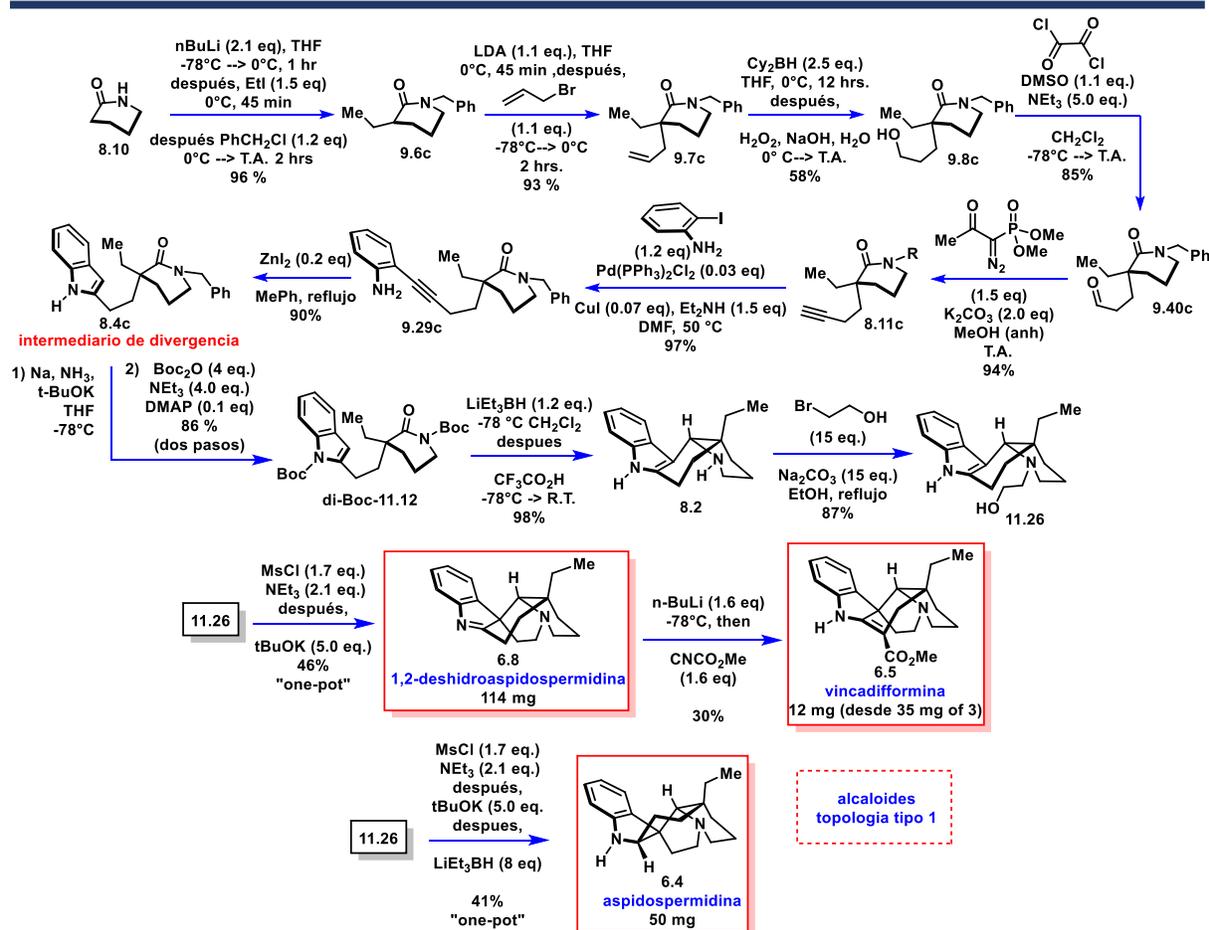


Esquema 11.12. Último paso de la *síntesis* de la *vincadifformina* (**6.5**).

¹²⁷ Bissember, A. C. *Synlett* **2009**, 4, 681.

Conclusiones y comentarios finales de la síntesis de los tres alcaloides de la topología tipo 1

En esta ocasión, la invención de un nuevo protocolo eficiente y *altamente diastereoselectivo* para la obtención del *cis*-piridocarbazol **8.2**, es lo que abrió las puertas para lograr sintetizar los tres alcaloides con la topología más compleja de nuestro planteamiento (**6.4**, **6.5** y **6.8**). A continuación, se muestra el *esquema sintético global* desarrollado para alcanzar estos alcaloides pentacíclicos, a partir de la valerolactama (**8.10**).



Esquema 11.13. Síntesis de la aspidoespermidina (**6.4**), la vincadifformina (**6.5**) y la deshidroaspidoespermidina (**6.8**) a partir de valerolactama (**8.10**).

Esta aproximación cuenta con la siguiente serie de características:

- La longitud de cada una de las tres síntesis presentadas en este Capítulo es competitiva con respecto a los estándares sintéticos modernos. Desde la valerolactama sencilla **8.10**, la deshidroaspidoespermidina (**6.8**) y la aspidoespermidina (**6.4**) son obtenidas en sólo doce pasos, en 10 % y 11 % de rendimiento global, respectivamente. Para el caso de la vincadifformina, son requeridos trece pasos, con un rendimiento global del 3 %.
- Mediante la experimentación aquí descrita, la indol-valerolactama **8.4c** por fin adquirió el título legítimo de "intermediario de divergencia", pues fue posible demostrar su utilidad sintética divergente.

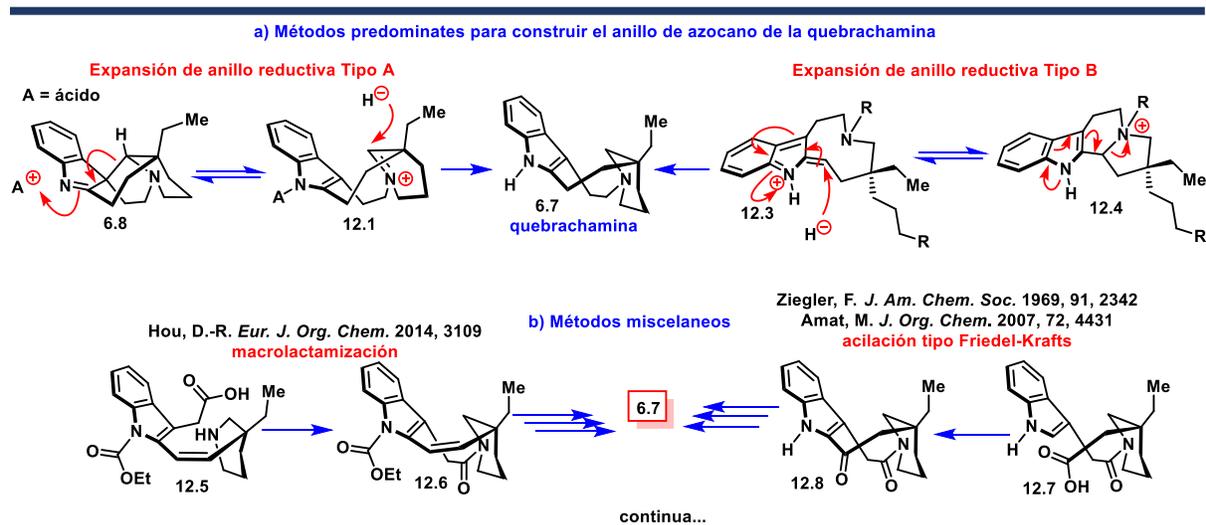
- Para obtener el *cis*-*piridocarbazol* **8.2** clave, fue requerido un ajuste de *reactividad* del *intermediario de divergencia* y transformarlo al *diuretano di-Boc-11.12*, el cual dio lugar al *tetraciclo* deseado a través de un nuevo protocolo de *hemireducción* de la *imida* / *ciclización vía catión aciliminio* / *doble desprotección tándem*, en rendimiento prácticamente cuantitativo. Como se mencionó con anterioridad, este desarrollo resuelve un problema de *regio-* y *estereoselectividad* para la obtención del *sistema tetracíclico con fusión sin 8.2* (ver Esquema 11.2).
- Lamentablemente, el *acoplamiento oxidativo* planteado **11.22**→**11.24**, para la instalación del quinto ciclo, no tuvo éxito, por lo que para esta fase final se recurrió a un protocolo de *doble sustitución nucleofílica* tradicional, para la obtención de la *1,2-deshidroaspidospermidina* (**6.8**) utilizando el *aminoalcohol* **11.26** ya reportado. De esta forma, fue posible obtener hasta 114 mg del *producto natural*.
- La *aspidospermidina* (**6.4**) fue obtenida directamente desde el *aminoalcohol* **11.26** utilizando un protocolo *one-pot* de *mesilación* / *S_N2* / *reducción*. Bajo esta estrategia fue posible *sintetizar* hasta 50 mg de *aspidospermidina*.
- Para convertir a la *deshidroaspidospermidina* en la *vincadiformidina* (**6.8**→**6.5**) se aplicó un protocolo de *C-acilación* descrito por *MacMillan*, que proveyó el *alcaloide* deseado, sin embargo, en bajo rendimiento.

12 Síntesis del alcaloide quebrachamina – topología tipo 2

La última *topología molecular* que abordamos en este estudio corresponde a la del *alcaloide tetracíclico quebrachamina* (6.7). Su característica principal, un *aza-ciclo de nueve miembros*, ha sido considerado como un *reto sintético* formidable, desde la primera aproximación publicada por el *Prof. G. Stork* en 1963,¹²⁹ hasta aun hoy en día. En este *Capítulo*, exploramos la posibilidad de una *ciclización radicalaria* para obtener este sistema.

La quebrachamina en síntesis total

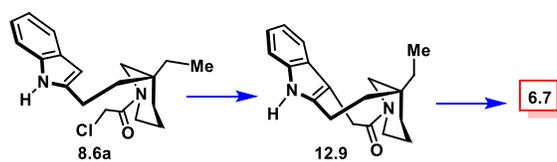
Debido muy probablemente a la dificultad asociada con la formación de *anillos medianos* (de ocho a doce miembros),¹²⁸ la abrumadora mayoría de las estrategias para forjar el *ciclo de azonano* de la *quebrachamina* (6.7) se apoya en expansiones de *sistemas anulares 5-6 tensionados*, vía su *fragmentación transanular reductiva* (Esquema 12.1a). Es posible agrupar estas *fragmentaciones* en dos tipos generales. Tipo A: cuando a la *deshidroaspidospermidina* (6.8) se le provoca una *fragmentación retro-Mannich* y posteriormente se *reduce* el *catión iminio* 12.1 resultante;¹²⁹ y, Tipo B: cuando se preparan *sales de amonio* con la estructura general 12.4, que tienden a sufrir una *eliminación de Hofmann* asistida por el *fragmento indólico*, equilibrándose rápidamente con el *catión iminio divinilogo* 12.3, que posteriormente es anclado en el *ciclo de nueve miembros* vía la *adición de hidruro*.¹³⁰



¹²⁸ Evans, P. A.; Holmes, A. B. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9131.

¹²⁹ a) Stork, G.; Dolfini, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2872; b) Wang, N.; Du, S.; Li, D.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3167; c) Burrell, A.; Coldham, I.; Watson, L.; Oram, N.; Pilgram, C. D.; Martin, N. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2290; d) Coldham, I.; Burrell, A.; White, L. E.; Adams, H.; Oram, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6159; e) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628; f) Tan, P. W.; Seayad, J.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13436.

¹³⁰ a) Sattely, E. S.; Meek, S. J.; Malcolmson, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 943; b) Takano, S.; Hatakeyama, S.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6414; c) Kutney, J. P.; Abdurahman, N.; Le Quesne, P.; Piers, E.; Vlattas, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3656; d) Temme, O.; Taj, S.-A.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6007; e) Takano, S.; Chiba, K.; Yonaga, M.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 616; f) Takano, S.; Hirama, M.; Araki, T.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7084; g) Takano, S.; Hatakeyama, S.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3022.



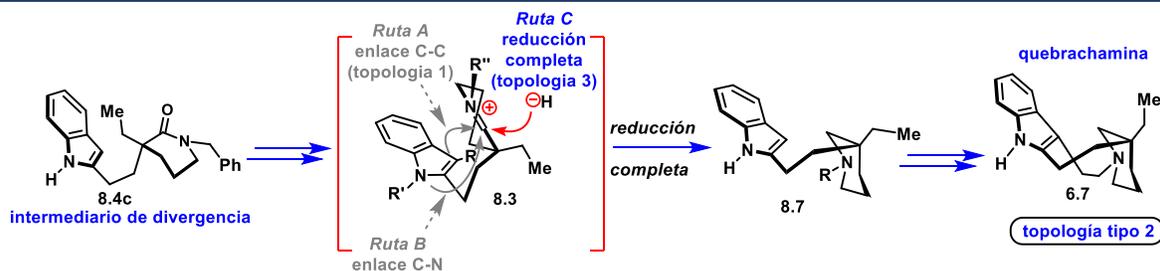
Pagenkopf, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 1072
foto-ciclación de Wiktop

Esquema 12.1. Estrategias utilizadas para la síntesis del alcaloide quebrachamina (6.7).

Por otra parte, sólo existen tres aproximaciones en las que se construye el *azonano* a través de una *ciclización* (Esquema 12.1b): vía una *amidación* que solo pudo ser habilitada por la *reducción entrópica* del sistema que imparte la presencia del *alqueno-Z* en **12.5**,¹³¹ vía la *acilación del indol* **8.6a**→**12.9**, que interesantemente no funciona con el *compuesto análogo des-etil-12.7* (no mostrado);¹³² y vía la *fotociclación de Wiktop* de la *cloroacetamida* **8.6a**.¹³³

Estudios para la transformación del *intermediario de divergencia* 8.4c al alcaloide quebrachamina

En realidad, en esta etapa de la investigación ya se ha demostrado el valor *sintético* del *intermediario de divergencia* **8.4c** al desarrollar métodos y estrategias para dirigirlo por las tres *rutas de reactividad planteadas*. Recordemos de hecho, que al indagar en la *Ruta A* se observó que la *indol-valerolactama* **8.4c** se *reduce* con tremenda facilidad hasta la *indol-piperidina* **8.7a** ($R=Bn$), entregando de manera sencilla la solución para la *Ruta C* y facilitando el estudio de la *síntesis del alcaloide* de la *Topología tipo 3*, quebrachamina (Esquema 12.2).



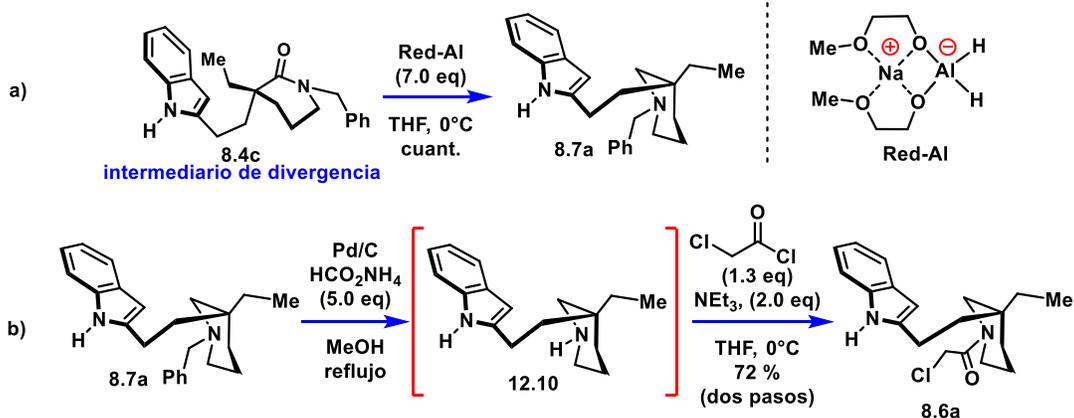
Esquema 12.2. La *Ruta C* conceptualiza la transformación del *intermediario de divergencia* **8.4c** a la *indol-piperidina* **8.7**, vía la *reducción* del *catión iminio* **8.3**.

Siendo así, entonces se optimizó la *reducción* **8.4c**→**8.7a**, encontrando que es posible obtener la *amina terciaria* deseada en rendimiento cuantitativo al realizar la *reacción con di-hidrido-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio – Red-Al* – a 0 °C (Esquema 12.3a). Posteriormente, se intercambió el *grupo bencilo* por el *grupo cloroacetilo* mediante un protocolo de *hidrogenólisis* que dio lugar a la *amina secundaria* **12.10**, que sin requerir aislamiento, se trató con *cloruro de cloroacetilo* para obtener la *cloroacetamida* **8.6a**, en 72% de rendimiento por las dos operaciones y sin la necesidad de alguna *operación cromatográfica* (Esquema 12.3b).

¹³¹ Hsu, S.-W.; Cheng, H.-Y.; Huang, A.-C.; Ho, T.-L.; Hou D.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3109.

¹³² a) Ziegler, F. E.; Kloek, J. A.; Zoretic, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3022.

¹³³ Bajtos, B.; Pagenkopf, B. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1072.



Esquema 12.3. a) reducción optimizada del *intermediario de divergencia* a la *amina terciaria 8.7a*; b) transformación de la *amina terciaria 8.7a* a la *cloroacetamida 8.6a*.

Con la *cloroacetamida 8.6a* en nuestras manos, la curiosidad nos condujo a preguntarnos la factibilidad de la *ciclización* deseada a través de un proceso de *adición radical-oxidativa* mediado por *xantatos*. Tengamos a bien tomarnos algunas palabras al respecto de los soportes de esta propuesta.

Se conoce que la *cloroacetamida 8.6a* se transforma en la *oxo-quebrachamina 12.9* a través de un proceso *fotoquímico* llamado *ciclización de Witkop*.¹³³ En el *mecanismo* más ampliamente aceptado, ocurre una *transferencia monoeléctrica fotoinducida*, desde el *estado excitado* del *cromóforo indólico* al fragmento *cloroacetamídico*, que genera el *intermediario zwitterionico diradicalario 12.11*. La posterior pérdida de un *anión cloruro* da lugar al *diradical catiónico 12.12*, que se cierra al *catión 12.13* y se *rearomatiza* por la pérdida de un *protón* (*Esquema 12.4a*).¹³⁴ Aunque generalmente esta *reacción* ocurre en rendimientos moderados-bajos, ofrece una alternativa sorprendentemente efectiva para la construcción de *lactamas de anillos medianos*.¹³⁵

Por otra parte, se encuentra muy bien establecido que los *radicales libres* reaccionan con gran *regioselectividad* en la *posición C-2* del *indol*, sin embargo, los *cierres de anillo de tamaño medio* son considerados generalmente procesos *termodinámicamente* no favorecidos, aun bajo un *mecanismo radicalario*. A nuestro mejor saber, los pocos intentos exitosos de *ciclaciones radicalarias vía alquilación del indol*, han logrado en rendimiento moderado *cierres de anillos de siete*¹³⁶ y de *ocho miembros* (*Esquema 12b-c*)¹³⁷ y aun no existen reportes que conlleven sistemas de *nueve miembros*.

¹³⁴ Gritsch, P.; Leitner, C.; Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1208.

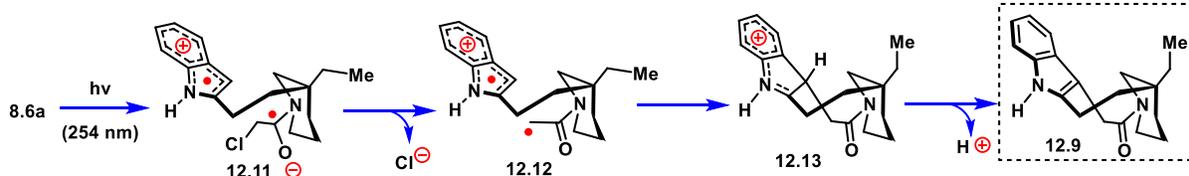
¹³⁵ a) Yonemitsu, O.; Cerutti, P.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3941; b) Pfaffenbach, M.; Roller, A.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8444; c) Sundberg R. J. en *Organic Photochemistry*, Vol. 6 (Eds.: A. Padwa, O. L. Chapman), Marcel Dekker, New York, 1983, pp. 121 – 176.

¹³⁶ a) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 731; b) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2639; c) Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; Díaz-Cervantes, E.; Villaseñor-Granados, T.; Robles, J.; Gámez-Montaño, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2333.

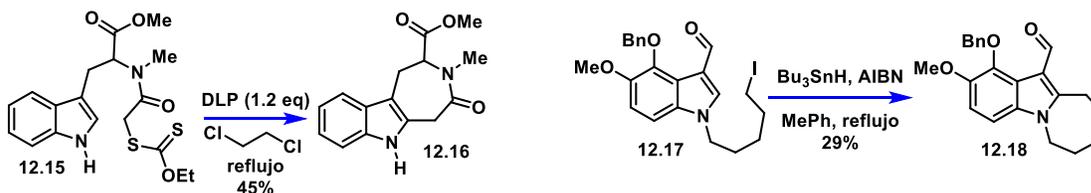
¹³⁷ d) Bremner, J.B.; Sengpracha, W. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 941.

Tomando en cuenta este conocimiento, es razonable plantear la hipótesis que la *oxoquebrachamina* **12.9** podría provenir del *xantato* **8.6b** vía la generación del *radical acetamidilo* **12.23a**, que inicialmente podría *espirociclarse* a la *posición C-2* del *indol* produciendo el *radical bencílico* **12.24**, con un *ciclo de ocho miembros*, que bajo las condiciones se *oxida* al *espirocación* **12.25**, el cual tras llevar a cabo una *transposición de Wagner-Meerwein*, expande el anillo generando el *intermediario nonacíclico* **12.13** que termina la *reacción* de forma idéntica a como en el caso de la *ciclización de Witkop* (Esquema 12.3d).

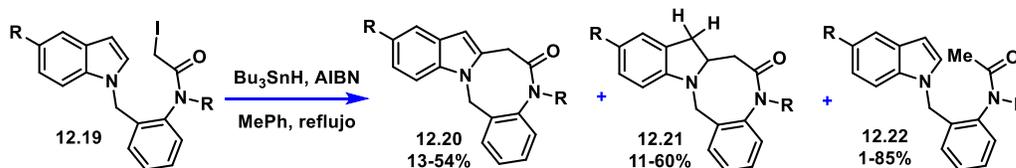
a) mecanismo de la fotociclación de Witkop



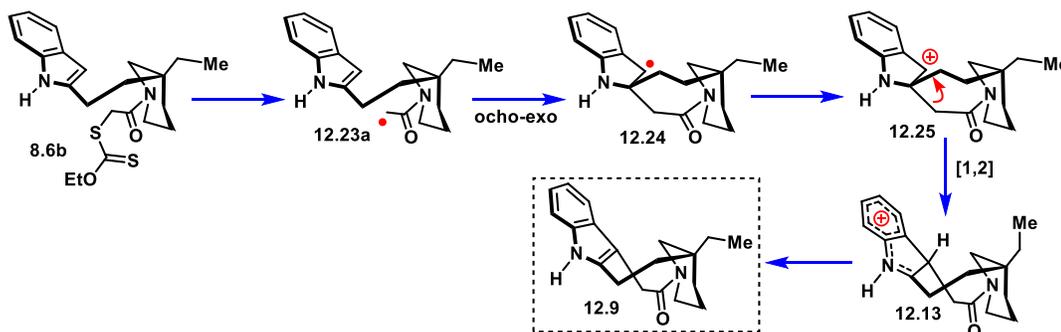
b) ciclizaciones a siete miembros vía adición radical oxidativa a indoles



c) ciclizaciones a ocho miembros vía adición radical oxidativa a indoles



d) propuesta de ciclización formal a nueve miembros

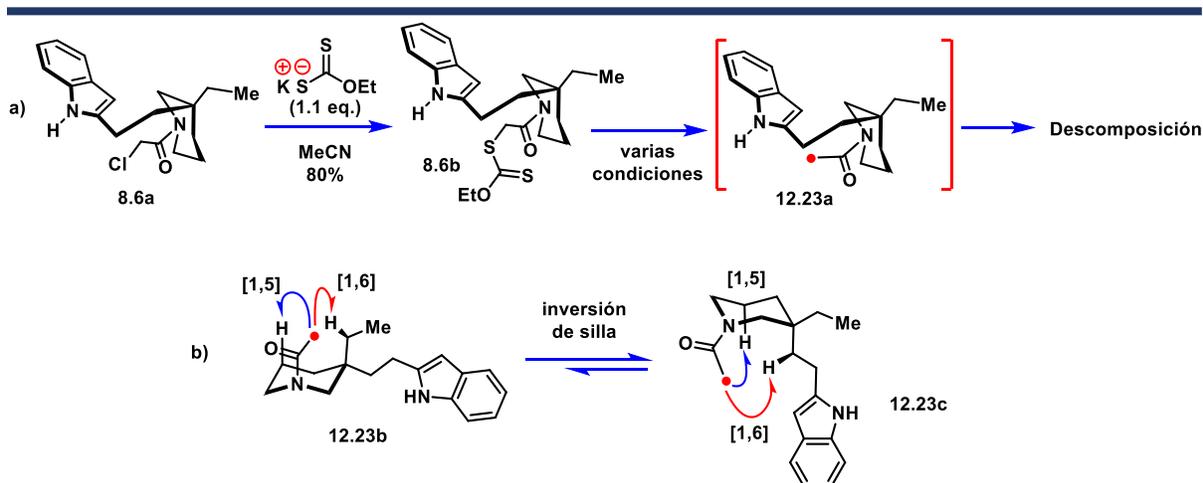


Esquema 12.3. a-c) antecedentes relacionados con la *ciclización radicalaria* de nuestra propuesta; d) propuesta mecanística para lograr construir el *anillo* de nueve miembros de la *quebrachamina*.

Con ansia de probar esta *reacción radicalaria* sin precedentes, se trató a la *cloroacetamida* **8.6a** con *xantato de potasio*, para transformarla en el *xantato* **8.6b**, en rendimiento del 80 % (Esquema 12.4a).

Se invirtió una cantidad considerable de esfuerzo en la búsqueda de las condiciones para llevar a cabo la *ciclización* **8.6b**→**12.9**, sin embargo, los resultados experimentales siempre fueron desalentadores, obteniéndose mezclas complejas de productos, lo que nos convirtió en testigos presenciales de lo demandante que es la formación de este tipo de *ciclos*. Se exploró el uso de los *peróxidos de dilaurilo*, de *dicumilo* y de *dibenzoilo*, como *iniciadores* y *oxidantes*; en *disolventes* como *dicloroetano*, *tolueno* y *clorobenceno*, a temperaturas de reflujo. También, la *reacción* se trató de acarrear con *trietilborano* y *oxígeno* a temperatura ambiente lo que de igual manera provocó sólo la descomposición del *xantato* **8.6b** (Esquema 12.4a).

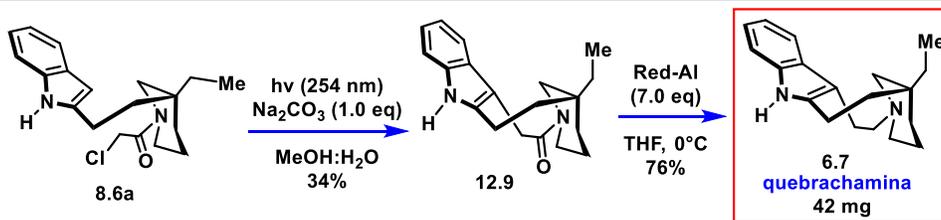
Aunque no fue posible obtener información *espectroscópica* de calidad, le análisis de los *espectros de resonancia protónica* de las mezclas complejas obtenidas en estas *reacciones* (con excepción de aquellas con *trietilborano*) parecen indicar *productos* con el *anillo de indol* intacto y posible pérdida del *grupo xantato*. Este nivel de evidencia es pobre, sin embargo, es muy sensato especular que al momento de formarse el *radical acetamidilo* **12.23**, las *conformaciones* **12.23b** y **12.23c** se encuentren favorecidas sobre la *conformación* que conduce directamente a la *ciclización* deseada. En las *conformaciones* **12.23b-c**, el *radical* tiene como opción más rápida las *trasposiciones* [1,5] y [1,6], que proceden bajo *estados de transición* *cíclicos* de seis y siete miembros, *cinética* y *termodinámicamente* más favorables, que el de ocho o nueve que conlleva a la *oxo-quebrachamina* **12.14** (Esquema 12.4b).



Esquema 12.4. a) Síntesis del *xantato* **8.6b**, el cual no reaccionó favorablemente al *sistema nonacíclico* deseado; b) Posibles *trasposiciones* favorecidas sobre la *ciclización* deseada, que conllevan finalmente a una mezcla compleja de *productos*.

Al faltar sólo dos pasos para poder tener una muestra del *alcaloide quebrachamina* en nuestras manos, decidimos tomar la *cloroacetamida* **8.6a** y realizar la *fotociclización* de Wiktop. Para ello, el *compuesto* **8.6a** se disolvió en un *sistema de metanol* : *agua* (9 : 1), con un *equivalente* de *carbonato de sodio* en un reactor de *cuarzo* y posteriormente fue irradiado con una *lampara ultravioleta* (254 nm) de alta potencia, como lo describió Pagenkopf.¹³³ El *material de partida* se consumió después de ocho horas de *reacción*, obteniéndose como

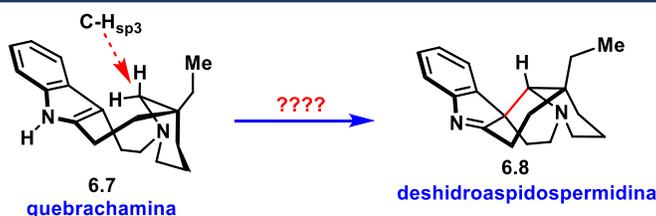
producto mayoritario la *oxo-quebrachamina* deseada **12.9** en 34% de rendimiento de forma reproducible. Este rendimiento es menor al encontrado en la literatura, pero se encuentra en línea con los rendimientos típicos de esta *reacción*.¹³⁴ Finalmente, la *reducción* de la *lactama* en **12.9** con *Red-Al* produjo la *quebrachamina* (**6.7**) en 76% de rendimiento. Mediante esta estrategia, fue posible obtener hasta 42 miligramos de este *alcaloide*.



Esquema 12.5. Etapa final de la *síntesis* de la *quebrachamina* (**6.7**), vía una *fotociclización* de *Witkop*.

Perspectiva: la *quebrachamina* como plataforma para la *síntesis* de *alcaloides aspidosperma* vía *activación C-H fotocatalítica*

Con la garantía del acceso a la *quebrachamina* (**6.7**), se decidió comenzar a explorar la posibilidad de transformarla eficientemente en la *deshidroaspidospermidina* (**6.8**), vía la *ciclización transanular oxidativa* **6.7**→**6.8**, la cual corresponde formalmente a la *reacción reversa* de la *fractura reductiva* de la *deshidroaspidospermidina* comúnmente utilizada para obtener la *quebrachamina*,¹²⁹ que se mostró en el *Esquema 12.1a*. Esta desconexión es novedosa, e implica un incremento de *complejidad topológica* importante, al crearse en la *reacción* dos nuevos *estereocentros* y un *sistema diaza-espirocíclico* [4.4], mediante la formación de un *enlace C-C* (*Esquema 12.6*).¹³⁸



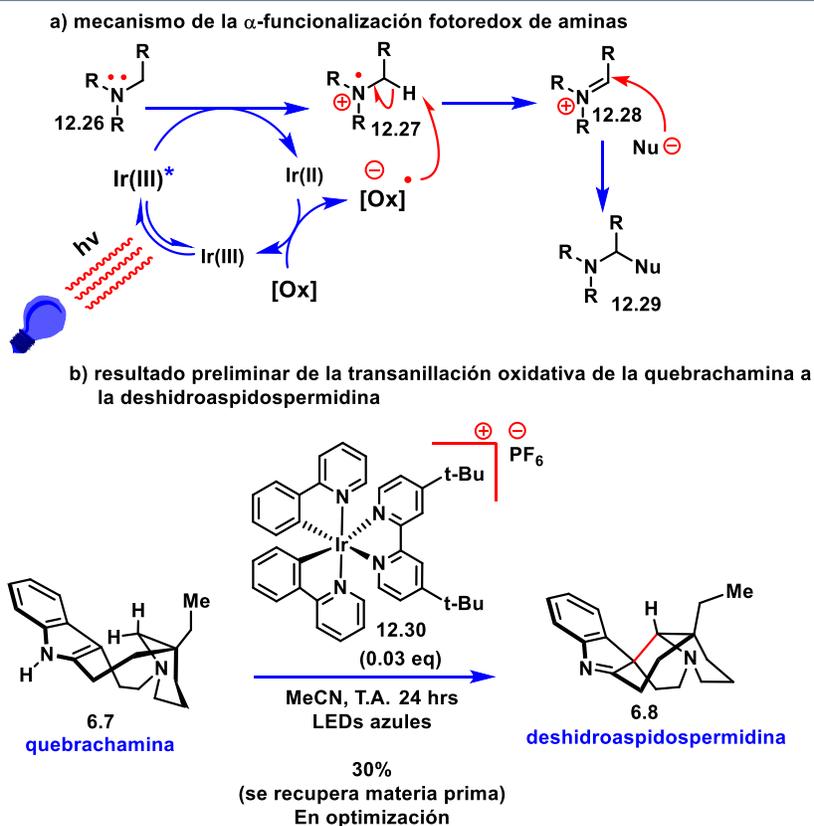
Esquema 12.6. Propuesta de *ciclización transanular* de la *quebrachamina* a la *deshidroaspidospermidina* vía *activación C-H fotocatalítica*.

Para llevar a cabo esta transformación, se abordó una aproximación de *activación C-H* vía *catálisis fotoredox*.¹³⁹ Esta área se ha posicionado en la punta de lanza de la *química orgánica* como una poderosa estrategia para la *activación* de *moléculas*. En sentido general, estas aproximaciones se apoyan en la habilidad de *complejos metálicos* y de *colorantes orgánicos* de convertir luz visible en *energía química* al participar en *transferencias mono-electrónicas* con *sustratos orgánicos*, entonces generando *intermediarios reactivos*. En este caso, la

¹³⁸ Mientras llevábamos a cabo esta investigación, la Prof. Tanja Gaich reportó una aproximación similar para la *síntesis* de la *hidroxi-1,2-deshidro-pseudoaspidospermidina*: Gerlinger, C. K. G.; Krüger, S.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 3994.

¹³⁹ a) Ding, W.; Lu, L.-Q.; Liu, J.; Liu, D.; Song, H.-T.; Wen-Jing, X. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7237. b) Singh, A.; Arora, A.; Weaver, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5390. c) Dai, X.; Cheng, D.; Guan, B.; Mao, W.; Xu, X.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7212; d) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D.W.C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898.

reacción planteada es una α -funcionalización de aminas. Como se describe en el Esquema 12.7a, en estas transformaciones, el estado fotoexcitado del catalizador – en este caso Ir(III)* – es extinguido reductivamente por la amina 12.26, que genera el radical catiónico 12.27. Posteriormente un radical aniónico proveniente del proceso de re-oxidación del catalizador, abstrae un hidrógeno alfa del catión radicalario 12.27 para producir el catión iminio 12.28, que finalmente es capturado por un nucleófilo en el medio, produciendo la amina funcionalizada 12.29 (Esquema 12.7a).^{139d}



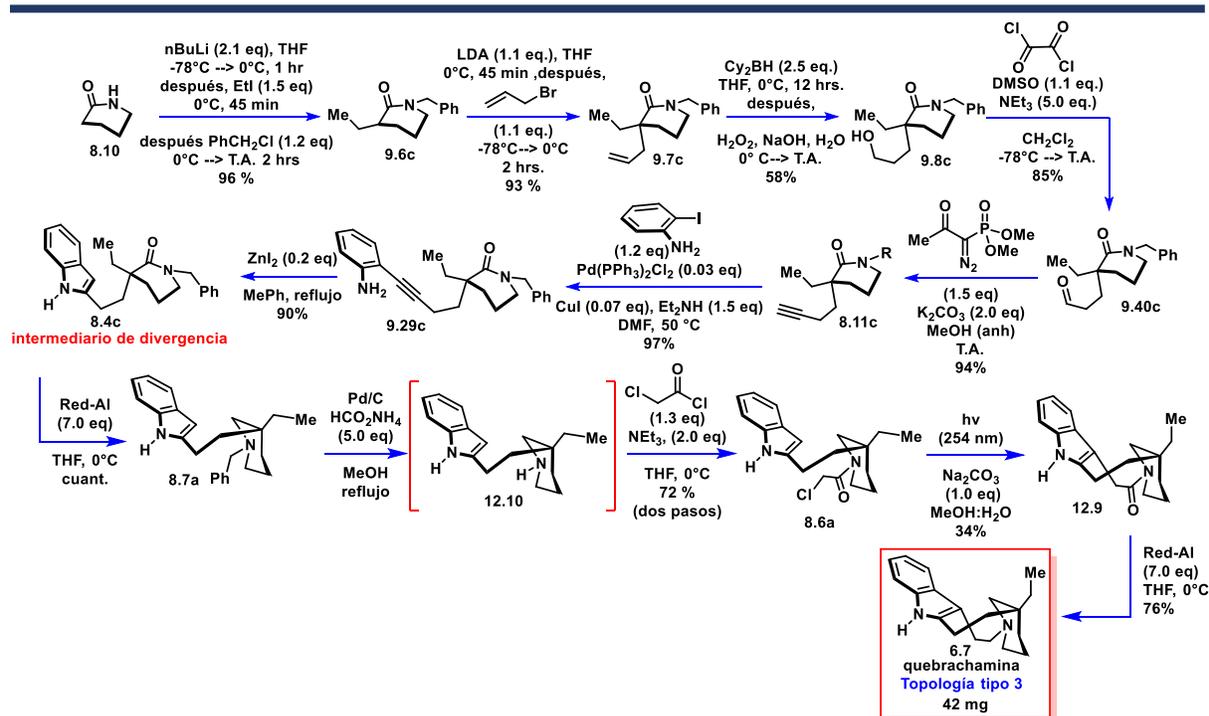
Esquema 12.7. Catálisis para la activación C-H fotoredox de la quebrachamina (6.7) para promover la formación transanular de un enlace C-C y obtener la deshidroaspidospermidina (6.8).

De manera preliminar, se observó que la irradiación con luz azul por 24 horas de una disolución de quebrachamina con una cantidad catalítica del complejo de iridio (III) 12.30, efectivamente condujo a la activación deseada produciendo la deshidroaspidospermidina mediante una transanillación oxidativa en un rendimiento aproximado del 30%. En este experimento, la materia prima no se consumió y además se observa la formación de algunos subproductos, sin embargo, es un resultado muy alentador y prometedor.

En el futuro, se continuará explorando esta transformación, experimentando en búsqueda de su optimización. Para esto, es preciso encontrar tanto el fotocatalizador y el oxidante terminal más eficientes, la evaluación de los efectos de las características químicas del disolvente y de la presencia de bases.

Conclusiones y comentarios finales de la síntesis del alcaloide quebrachamina

Finalmente, con la obtención de la *quebrachamina* (**6.7**), se cruzó la meta concluyendo con el emprendimiento del desarrollando de una *síntesis colectiva* de cinco *alcaloides aspidosperma*, distribuidos dentro de tres *sistemas policíclicos – topologías –* diferentes. El siguiente *Esquema* muestra el *resumen sintético* para la obtención de la *quebrachamina* (**6.7**) desde *valerolactama* (**8.10**)



Esquema 12.8. Síntesis de la *quebrachamina* (**6.7**) a partir de *valerolactama* (**8.10**).

El camino hacia la *síntesis* de la *quebrachamina* dejó las siguientes enseñanzas:

- Con esta aproximación, el *alcaloide quebrachamina* (**6.7**) es disponible desde *valerolactama* (**8.10**) en doce *pasos sintéticos* con 6 % de rendimiento global. Al igual que con nuestras *síntesis* anteriores, esta aproximación se encuentra muy bien posicionada bajo criterios de longitud y rendimiento con respecto a los *estándares sintéticos modernos* – Las *síntesis* de la *quebrachamina* descritas en los últimos diez años constan de diez a catorce pasos.
- Fue posible transformar a la *indol-valerolactama* **8.4c** en un quinto *alcaloide*, estableciéndose como un *intermediario* altamente versátil, pues se demostró su *utilidad sintética*, facilitando la obtención *divergente* de tres *sistemas policíclicos* diferentes. Como fue anticipado desde el principio, la *ruta C*, que describe la *reducción completa* de la *valerolactama* en **8.4c** para obtener la *piperidina* **8.7a**, fue la más sencilla de llevar a cabo, pues incluso el tratamiento con *DIBAL* a temperatura criogénica conduce a dicha *piperidina* en buen rendimiento. El rendimiento óptimo de esta *reacción* se logró utilizando *Red-Al*.

- Para explorar la posibilidad de una *ciclización radicalaria* al *indol* para obtener el *sistema nonacíclico* particular de la *quebrachamina*, sintetizamos el *xantato 8.6b*. Sin embargo, bajo las condiciones típicas para generar *radicales libres* utilizando *xantatos* la *reacción* fue caótica. Se especula que el *radical acetamidilo* correspondiente **12.23** prefiere realizar *transposiciones* que conducen posteriormente a mezclas de *productos*.
- Dicha *ciclización* pudo lograrse utilizando la *cloroacetamida 8.6a* en una *reacción fotoquímica* de *Witkop*. El resultado desfavorable de la *reacción* con el *xantato 8.6b*, apoya el *entendimiento mecanístico* actual de la *reacción* de *Witkop*, pues descarta la consideración de que la *fotociclación* vaya solo a través de la *homólisis* del enlace C-Cl de la *cloroacetamida* y posterior *adición* al *indol*.
- La obtención de la *quebrachamina* concedió la oportunidad de comenzar a estudiar sobre ella una *activación C-H* vía *catálisis fotoredox*, para obtener la *deshidroaspidospermidina*. Se encontró que la *ciclización transanular* propuesta es factible, aunque las condiciones exploradas hasta el momento ofrecen rendimientos bajos. Este trabajo sigue en desarrollo.

13 Conclusiones generales de la síntesis colectiva de los alcaloides aspidoespermina, vincadiformina, 1,2-deshidroaspidoesperminina, goniomitina y quebrachamina

En los últimos tres *Capítulos* hemos discutido individualmente los *emprendimientos sintéticos* realizados para alcanzar los *objetivos moleculares* dentro de tres *topologías aspidoesperma* diferentes. A continuación, dedicaremos un espacio breve para exponer de forma global la *química* desarrollada que condujo a la *síntesis colectiva* estos cinco *alcaloides*.

El asunto medular en esta investigación fue el convertir a la *indol-valerolactama 8.4c* en un *intermediario* con plasticidad tal, que nos permitiese moldearlo de forma versátil y dirigirlo con precisión a la configuración deseada. Para lograr este objetivo, fue necesario resolver los siguientes tres problemas interdependientes entre sí:

1. Control de la *quimioselectividad* de la *adición de hidruro* al fragmento de *valerolactama* en **8.4c** para conducirlo tanto a un *intermediario hemi-aminal*, como a una *amina terciaria*.
2. Control de la *quimioselectividad* de la *ciclización* del *intermediario iminio* –proveniente del *hemi-aminal* correspondiente – en orden para obtener tanto la *topología tipo 1* (*aspidoespermidina*) como la *tipo 2* (*goniomitina*).
3. Control de la *estereoquímica* de la *ciclización* que produce la *fusión sin* del *pirido-carbazol 8.2* en ruta a la *topología tipo 1*.

Estos tres asuntos generan la conceptualización de las *rutas reactivas A, B y C*, sobre el putativo *intermediario iminio 8.3* que se muestra en el segundo recuadro del *Esquema 13.1*.

La investigación para resolver estos asuntos de *quimioselectividad* arrojó la necesidad de incorporar *restricciones geométricas y electrónicas* sobre la *indol-valerolactama 8.4c* para así modificar sus preferencias de *reactividad* frente a *agentes donadores de hidruro* y de sus *modos de ciclización* sobre el *fragmento indólico*. Las soluciones y observaciones de cada uno de los tres problemas enunciados se describen a continuación.

1. El control de la *quimioselectividad* sobre el grado de *reducción* del fragmento *valerolactama*.

Se observó que el *intermediario de divergencia* **8.4c** se *reduce* con gran velocidad hasta la *amina terciaria* correspondiente (**8.4c**→**8.7a**, Ruta C, Esquema 13.1). Esta *reducción* se encuentra tan favorecida, que incluso utilizando *DIBAL* a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ no se detectaron indicios de la captura *intramolecular* por el *indol* del *catión iminio intermediario* que corresponde.

Por otra parte, la incorporación de la cadena de *metilencarboxietilo* en la *posición C-3* del *indol* en el *intermediario de divergencia* **8.4c**, confiere al intermediario **10.4** una conformación ideal para la captura efectiva del *catión iminio* generado por la *reducción* de **8.4c** con *DIBAL* (**8.4c**→**10.4**→**10.7**, Ruta B, Esquema 13.1). En este caso no se observó el *producto* correspondiente a la *reducción completa*.

La *hemi-reducción* de la *valerolactama* también fue posible al transformarla en su derivado *imida di-Boc-11.12*, lo que aumenta su reactividad electrofílica. El tratamiento posterior con un *equivalente estequiométrico* de *trietilborohidruro de litio*, un *reductor suave*, provee el *hemi-aminal* deseado (**8.4c**→**di-Boc-11.12**→**8.2**, Ruta B, Esquema 13.1).

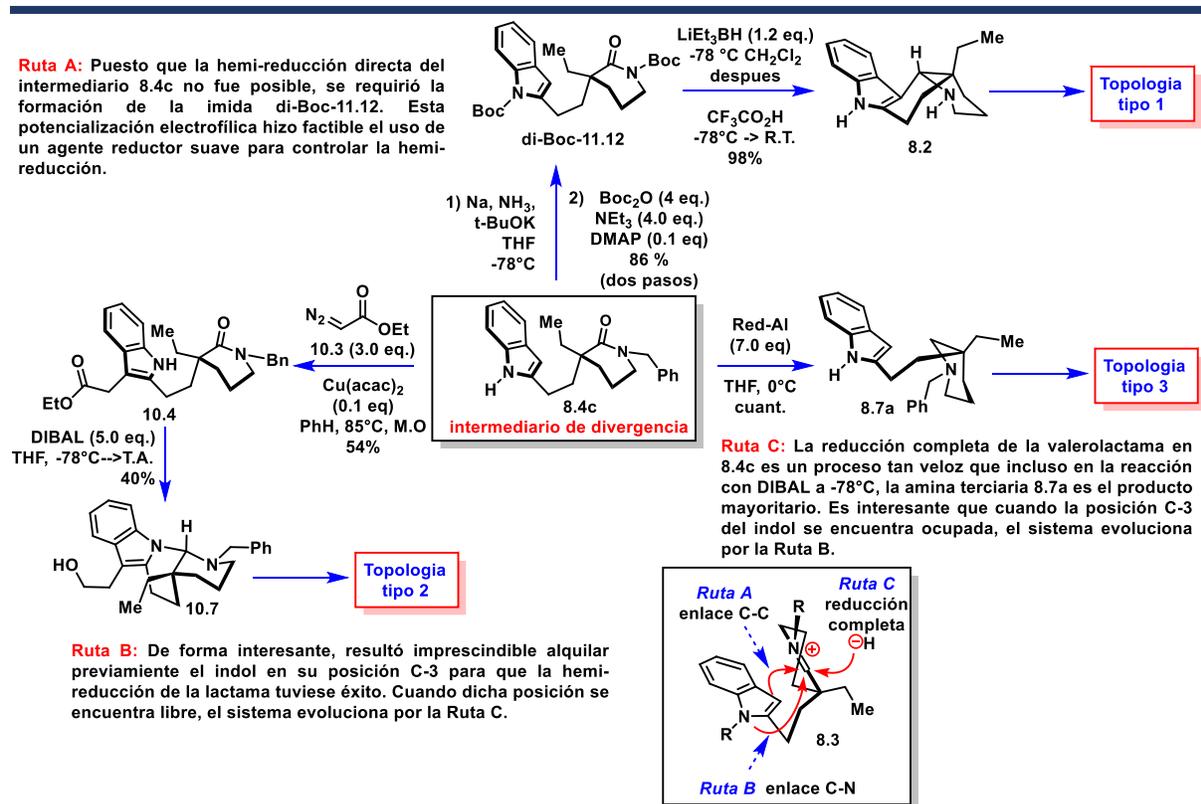
2. Control de la *quimioselectividad* de la *ciclización* de los *intermediarios iminio*

Este asunto se vio resuelto como consecuencia directa de las medidas tomadas para lograr las *hemi-reducciones* requeridas. En el caso de la *topología tipo 1*, se demostró que la *reducción* de la *imida di-Boc-11.12* proseguida por la adición de *ácido trifluoroacético* produce un *catión acil-iminio* con la *posición N-1* del *indol* bloqueada, lo que deja como única opción el *ataque electrofílico* sobre la *posición C-3* del *heterociclo* (Ruta A, Esquema 11.6, Capítulo 11). En el caso de la *topología tipo 2*, la captura del *catión iminio intermediario* la realiza el *nitrógeno* libre del *indolacetato* **10.4**, pues su *posición C-3* está ocupada (Ruta B).

3. Control de la *quimioselectividad* de la *ciclización* produce la *fusión sin* del *pirido-carbazol* **8.2** en ruta a la *topología tipo 1*.

El protocolo desarrollado de *ciclización N-acil-iminio* para la *reacción* **di-Boc-11.12**→**8.2**, ofrece una solución nueva para la obtención eficaz del *cis-pirido-carbazol* **8.2**. La totalidad de los trabajos que realizan esta misma *conexión* van dirigidos a la formación del *trans-pirido-carbazol*. La única excepción a esto es el trabajo de *Rubiralta*, quien logró la *fusión sin*, aunque con muy baja *selectividad* (Esquema 11.2, Capítulo 11).

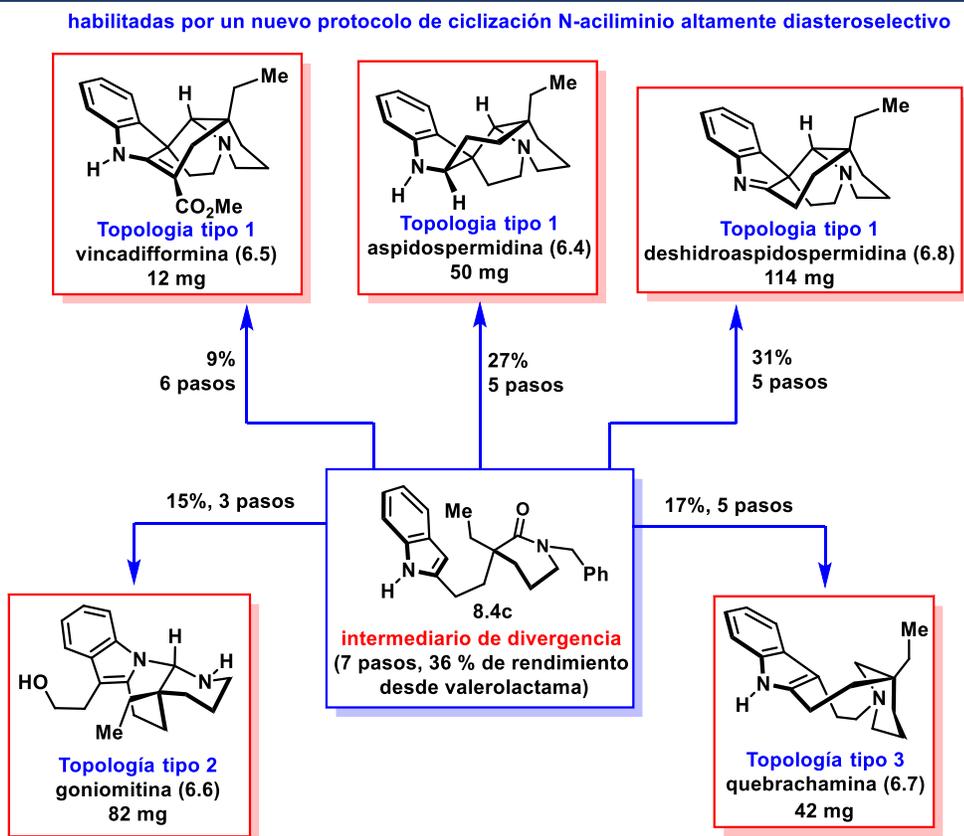
Estos resultados se resumen en el *Esquema 13.1*.



Esquema 13.1. Resumen de los diferentes *modos de reactividad* que convierten a la *indol-valerolactama* 8.4c en nuestro *intermediario de divergencia* para la *síntesis colectiva* de alcaloides aspidoesperma.

Las soluciones encontradas a los problemas antes mencionados, permitieron desarrollar *síntesis concisas* para cinco *alcaloides aspidoesperma*, todos obtenidos con un intervalo de diez a trece *operaciones sintéticas* y con rendimientos globales altos. Es importante mencionar que una vez establecidas estas *rutras sintéticas*, sólo tomó seis semanas para obtener, comenzando desde *valerolactama*, cantidades significativas – decenas de miligramos – de cada uno estos *productos naturales* (Esquema 13.2).

Esta gran eficiencia es consecuencia directa de que los cinco *objetivos sintéticos* comparten en promedio casi un 60 % de su *ruta sintética* al poseer como *intermediario común* a la *indol-valerolactama* 8.4c. Es claro también que esta aproximación de *síntesis hetero-topológica* redujo considerablemente el tiempo, los recursos y el esfuerzo requeridos para lograr la obtención de *alcaloides* dentro de *tres sistemas policíclicos diferentes*, con respecto de las aproximaciones tradicionales *mono-topológicas*. Consideramos que los objetivos de innovación planteados en el *Capítulo 8* se alcanzaron exitosamente.



vía un proceso tandem reducción/ciclización iminio

vía fotociclización de Witkop

Esquema 13.2. Síntesis colectiva de los alcaloides aspidoespermina (6.4), vincadiformina (6.5), deshidroaspidoespermina (6.8), goniomitina (6.6) y quebrachamina (6.7).

Apéndice Experimental

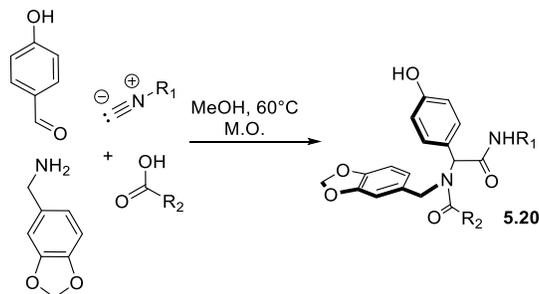
Información general

Todos los reactivos fueron obtenidos de Aldrich y Fluka. En los casos que se especifique, los disolventes fueron utilizados recién destilados, sobre un desecante adecuado y nitrógeno. Los disolventes diclorometano, acetonitrilo, N,N-diisopropilamina, metanol, 2,2,2-trifluoroetanol y dimetilsulfóxido, se secaron reflujiéndolos con un exceso de hidruro de calcio, bajo nitrógeno. Tetrahidrofurano, tolueno y benceno se secaron reflujiéndolos con un exceso de sodio metálico, bajo nitrógeno, utilizando benzofenona como indicador.

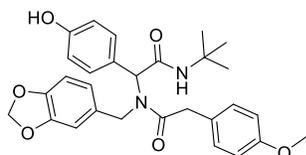
Todo el material de laboratorio (matraces, refrigerantes, barras de agitación, jeringas, agujas) se acondicionó anhidro mediante su secado en un horno de convección forzada a 150°C por 12 horas y fue enfriado bajo nitrógeno justo antes de su ensamblaje experimental. Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo una presión de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente. Todas las disoluciones sensibles al oxígeno o a la humedad fueron transferidas vía jeringa. El progreso de las reacciones fue juzgado mediante cromatografía en placa fina y la visualización se logró mediante luz UV de onda corta (254 nm), y/o mediante revelado químico con tinciones de ácido fosfomolibdico o vainillina. Las reacciones irradiadas con microondas se realizaron en un reactor Biotage Initiator+ Microwave System.

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Fisher y no están corregidos. Para la cromatografía en columna flash se utilizó silica gel 230-400 mesh y sistemas de disolventes de hexano, acetato de etilo, metanol y diclorometano como eluyentes. Los espectros de resonancia magnéticonuclear se adquirieron en un equipo Bruker Fourier 300 MHz, Jeol, Eclipse 300 MHz, o en un Bruker Avance III 400 MHz utilizando CDCl₃ o DMSO-d₆ como disolventes. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón, utilizando como referencia un estándar de tetrametilsilano ($\delta = 0.0$ for ¹H) o utilizando el mismo disolvente como referencia. Las constantes de acoplamiento se reportan en hertz (Hz). Las mediciones de masas de alta resolución se realizaron en un AccuTOFLC equipado con una fuente de ionización ionSense DART. Los espectros de infrarrojo se determinaron utilizando la técnica de ATR con punta de diamante.

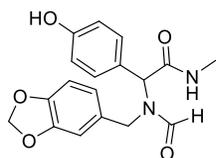
Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi 5.20



A una disolución 0.2 M de p-hidroxibenzaldehído (1.0 equiv.) en metanol, se le adicionó 1.0 equivalentes de piperonilamina y se dejó reaccionar por 5 minutos a 60 °C con irradiación de microondas en un sistema cerrado. Después se añadieron el ácido carboxílico (1.0 equiv.) y el isonitrilo (1.0 equiv.) correspondientes y la reacción se llevó nuevamente a 60 °C bajo asistencia de microondas durante 3 horas. Al final, se removió el material volátil al vacío y del crudo resultante se obtuvo el producto bis-amídico **5.20** puro, utilizando cromatografía flash en columna (SiO₂, EtOAc/Hex).

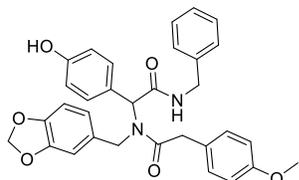


Bis-amida 5.20a, sólido blanco, amorfo (p. f.: 197-199°C), 80 % de rendimiento. **RMN**¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 7.22-6.41 (m, 11H), 5.96 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 17.1, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.1, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 1.29 (s, 9H). **RMN**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.68, 169.37, 158.09, 157.21, 147.39, 146.09, 132.14, 130.75, 129.77, 127.08, 126.81, 125.85, 118.97, 115.29, 113.64, 107.76, 106.45, 100.68, 61.74, 55.00, 50.93, 48.90, 28.38. **HRMS-FAB**⁺ (MH⁺) *m/z*: encontrado. 505.2342, calculado para C₂₉H₃₃N₂O₆ : 505.2339.

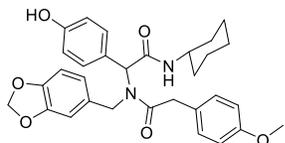


Bis-amida 5.20b, sólido blanco, amorfo (p. f.: 125-127°C), 97 % de rendimiento. **RMN**¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 and 8.14 (s, 1H, conformers), 7.12-6.49 (m, 7H), 5.93 (m, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.79 (m, 3H). **RMN**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.54, 162.08, 151.79, 148.76, 147.91, 147.60, 132.01, 126.15, 124.10, 123.80, 107.14, 106.92, 106.72, 106.31, 101.60, 77.58, 77.16, 76.74, 60.55, 55.88, 52.15, 28.53. **HRMS-FAB**⁺ (MH⁺) *m/z*: encontrado. 343.1296, calculado para C₁₈H₁₉N₂O₅ : 343.1294.

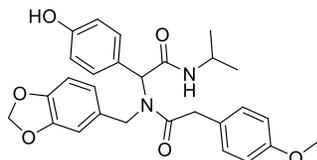
Apéndice experimental



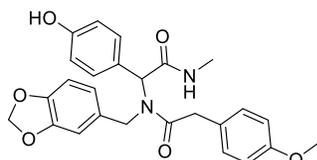
Bis-amida 5.20c, sólido amarillo, amorfo (p. f.: 90-93°C), 78 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) 7.24-6.39 (m, 16H), 6.18 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 17.0, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.50, 170.18, 158.60, 156.75, 147.95, 146.76, 137.89, 131.35, 130.01, 128.71, 127.71, 127.49, 126.59, 126.04, 119.58, 115.90, 114.19, 108.25, 106.91, 101.08, 63.18, 55.33, 50.09, 43.83, 40.52. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 539.2185, calculado para C₃₂H₃₁N₂O₆ : 539.2182.



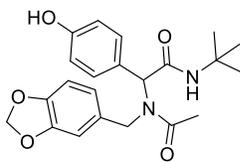
Bis-amida 5.20d, sólido blanco, amorfo (p. f.: 117-120°C), 73 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.13-6.40 (m, 11H), 5.83 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 7.5, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.0, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.0, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.0 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.08, 168.99, 158.36, 157.53, 147.76, 146.52, 131.21, 129.98, 126.90, 125.74, 119.41, 115.85, 114.07, 108.13, 106.84, 100.97, 62.62, 55.31, 49.66, 48.53, 40.50, 32.82, 25.54, 24.87. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 531.2499, calculado para C₃₁H₃₅N₂O₆ : 531.2495.



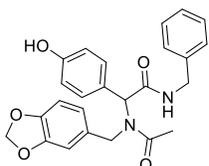
Bis-amida 5.20e, sólido blanco, amorfo (p. f.: 159-160°C), 61 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.96 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 0.98 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.03, 169.14, 158.27, 157.44, 147.64, 146.33, 131.66, 131.02, 129.83, 126.71, 125.42, 119.20, 115.66, 113.86, 107.93, 106.64, 100.79, 62.35, 55.12, 49.40, 41.50, 22.30. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 491.2185, calculado para C₂₈H₃₁N₂O₆ : 491.2182.



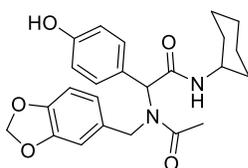
Bis-amida 5.20f, sólido blanco, amorfo (p. f.: 93-95°C), 99% de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.71 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.05, 169.00, 158.89, 157.44, 147.64, 146.33, 131.66, 131.02, 129.83, 126.71, 125.42, 119.20, 115.66, 113.86, 107.93, 106.64, 100.79, 62.35, 55.12, 49.40, 28.30. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 463.1865, calculado para C₂₆H₂₇N₂O₆ : 463.1869.



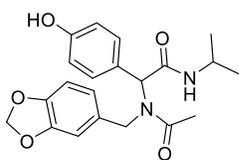
Bis-amida 5.20g, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 194-196°C), 74 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.26, 169.61, 157.32, 147.46, 146.05, 132.14, 130.88, 125.91, 119.06, 115.47, 107.78, 106.50, 100.70, 61.61, 51.11, 49.67, 28.51, 22.58. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 399.1924, calculado para C₂₂H₂₇N₂O₅ : 399.1920.



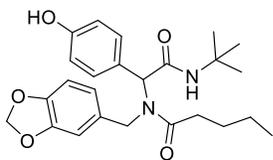
Bis-amida 5.20h, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 202-204°C), 66 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.30-6.48 (m, 12H), 6.02 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆) δ 171.38, 170.18, 157.09, 147.05, 145.57, 139.29, 132.83, 130.91, 130.21, 128.20, 128.06, 127.35, 127.08, 126.57, 125.80, 118.91, 115.00, 107.69, 106.37, 100.63, 60.76, 48.49, 41.99, 22.33. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 433.1765, calculado para C₂₅H₂₅N₂O₅ : 433.1763.



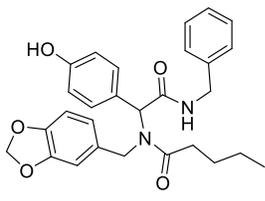
Bis-amida 5.20i, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 181-183°C), 79 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.31-6.14 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.34 (m, 12H), 0.98 (m, 2H), 0.82 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.84, 168.81, 156.87, 147.00, 145.59, 131.53, 130.36, 129.76, 125.28, 118.62, 114.98, 107.31, 106.05, 100.22, 61.03, 49.24, 47.78, 32.01, 24.82, 24.27, 24.18, 22.00. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 425.2078, calculado para C₂₄H₂₉N₂O₅ : 425.2076.



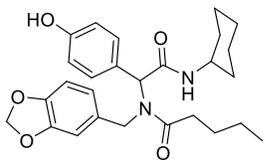
Bis-amida 5.20j, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 198-200°C), 61 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62-6.28 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.58 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.12 (d, 7.7 Hz, 3H), 1.08 (d, 7.7 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆) δ 172.13, 169.05, 157.20, 145.92, 131.72, 130.72, 125.45, 118.92, 115.36, 107.63, 106.36, 100.51, 61.41, 49.63, 41.12, 22.30, 22.09. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 385.1766, calculado para C₂₁H₂₅N₂O₅ : 385.1763.



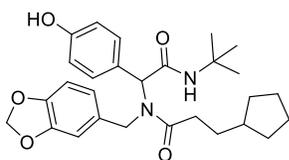
Bis-amida 5.20k, sólido blanco, amorfo (p. f.: 118-120°C) 47 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.86 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.28 (m, 11H), 0.81 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.22, 169.77, 157.44, 147.59, 146.25, 132.20, 131.05, 125.85, 119.20, 115.69, 107.93, 106.64, 100.83, 62.33, 51.40, 49.28, 33.78, 28.58, 27.28, 22.35, 13.85. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 441.2393, calculado para C₂₅H₃₃N₂O₅: 441.2389.



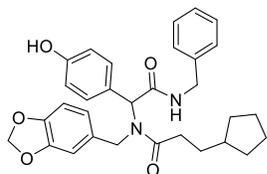
Bis-amida 5.20l, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 68-70°C), 69 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.06 (m, 8H), 6.72 (m, 3H), 6.42 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.36 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.78 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.76, 170.70, 157.49, 147.84, 146.61, 137.83, 131.41, 131.23, 128.65, 127.61, 127.42, 127.26, 125.35, 119.48, 116.00, 108.17, 108.08, 106.82, 101.01, 63.14, 49.88, 43.77, 33.86, 27.34, 22.44, 13.87. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 475.2236, calculado para C₂₈H₃₁N₂O₅: 475.2233.



Bis-amida 5.20m, semisólido blancuzco, 56 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.87 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.28 (m, 4H), 1.05 (m, 3H), 0.84 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.66, 169.56, 157.15, 147.91, 146.66, 131.65, 131.17, 126.11, 119.54, 115.96, 108.24, 106.89, 101.10, 33.98, 32.81, 27.48, 25.57, 24.86, 24.79, 22.55, 13.95. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 467.2550, calculado para C₂₇H₃₅N₂O₅: 467.2546.

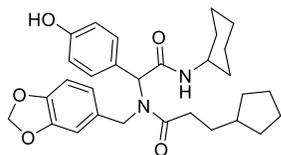


Bis-amida 5.20n, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 94-96°C), 62 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.54 – 2.14 (m, 2H), 1.76-1.39 (m, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.00 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.45, 169.72, 157.38, 147.63, 146.28, 132.17, 131.10, 125.88, 119.25, 115.75, 107.98, 106.68, 100.85, 62.41, 51.50, 49.41, 39.70, 33.45, 32.43, 31.41, 28.60, 25.08. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 481.2703, calculado para C₂₈H₃₇N₂O₅: 481.2702.



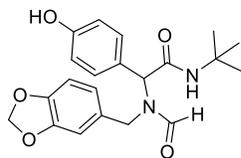
Bis-amida 5.20o, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 170-173°C), 40 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 7.38-7.00 (m, 8H), 6.76 – 6.40 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.41 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.79-1.35 (m, 9H), 0.99 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.06, 170.57, 157.40, 147.48, 146.08, 138.55, 132.25, 131.12, 128.31, 127.46, 126.93, 125.57, 119.10, 115.50, 107.82, 106.54, 100.73, 61.83, 49.05, 43.11, 33.28, 32.28, 31.32, 24.95. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 515.2547, calculado para C₃₁H₃₅N₂O₅ : 515.2546.



Bis-amida 5.20p, semisólido amarillo pálido, amorfo 51 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.59 – 6.39 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.87 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.93 – 0.89 (m, 21H).

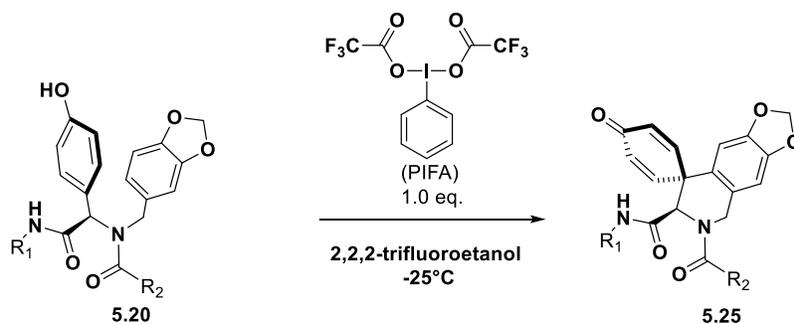
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 175.82, 169.58, 157.16, 147.92, 146.65, 131.69, 131.16, 126.10, 119.56, 115.97, 108.24, 106.90, 101.09, 62.94, 50.04, 48.77, 39.82, 33.60, 32.81, 32.53, 31.61, 25.56, 25.21, 24.85, 24.79. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado 507.2864, calculado para C₃₀H₃₉N₂O₅ : 507.2859.



Bis-amida 5.20g, sólido amarillo pálido, amorfo (p. f.: 102-105°C), 89 % de rendimiento. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.71 – 6.43 (m, 4H), 6.12 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 172.19, 169.62, 157.29, 148.02, 146.81, 142.49, 131.38, 130.36, 123.61, 116.01, 108.32, 101.18, 77.58, 77.16, 76.74, 63.26, 52.02, 40.88, 28.63. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 385.1765, calculado para C₂₁H₂₅N₂O₅ : 385.1763.

Procedimiento general para el acoplamiento desaromatizativo

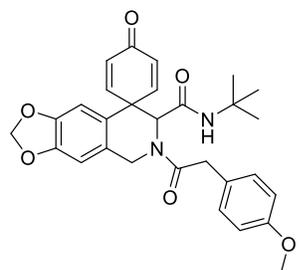


NOTA: Algunas espirodienonas **5.25** fueron aisladas solo para demostrar sistemáticamente su existencia y papel como intermediarios sintéticos. Estos compuestos resultaron ser muy propensos a fragmentaciones tipo dienona-fenol.

Preparación de la disolución A. Un matraz de fondo redondo se cargó con una barra de agitación y con 1.0 equiv. de [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno (PIFA) y se purgó con nitrógeno. Después se le inyectó 2,2,2-trifluoroetanol anhidro recién destilado (1 mL/0.09 mmol), obteniéndose una disolución incolora.

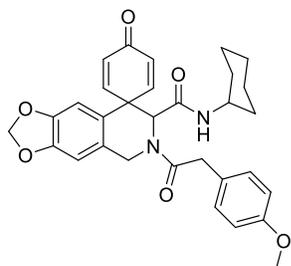
Preparación de la disolución B. Un matraz cónico se cargó con 1.0 equiv. de la bis-amida **5.20** correspondiente y se purgó con nitrógeno. Después se le inyectó 2,2,2-trifluoroetanol anhidro recién destilado (1 mL/0.05 mmol) formándose una disolución amarilla pálida. Nota: En algunos casos, fue requerido un tratamiento con sonicación y/o calentamiento para disolver todo el material.

Ambas disoluciones se colocaron en un baño a -25°C (*o*-xileno/hielo seco) por 20 minutos y después la disolución B fue transferida vía inyección a la disolución A en un periodo aproximado de 30 segundos aproximadamente, bajo nitrógeno y agitación constante. La disolución resultante se dejó reaccionar a -25 °C durante 40 segundos y de inmediato, se removió rápidamente la materia volátil al vacío y sin que el calentamiento rebasara la temperatura ambiente. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash (muy rápidamente, pues el producto es inestable) para obtener la correspondiente espirodienona **5.25**, en rendimiento cuantitativo



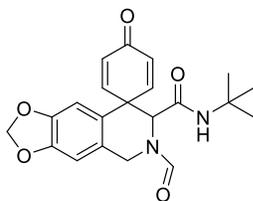
Espirodienona 5.25a, rendimiento cuantitativo desde la bis-amida **5.20a**. **RMN**¹**H** (300 MHz, CDCl₃). δ 7.26 (dd, *J* = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 8.6, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.88 (dt, *J* = 8.6, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 5.91 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.25 (m, 9H). **RMN**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ 185.22, 172.21, 166.15, 159.02, 151.37, 148.80, 147.80, 147.52, 132.28, 129.74, 126.40, 125.55, 124.45, 123.58,

114.64, 106.57, 106.33, 101.55, 57.03, 55.45, 51.85, 46.04, 45.50, 40.79, 28.63. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 503.2186, calculado para C₂₉H₃₁N₂O₆: 503.2182.



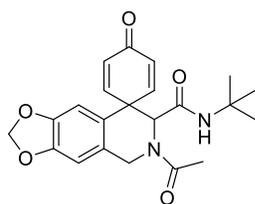
Espirodienona 5.25d, 97% de rendimiento desde la bis-amida **5.20d**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃). δ 7.23 (dd, *J* = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 5.96 – 5.82 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.84 (d, *J* = 16.0, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.0, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (m, 1H) 1.33 (m, 10H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 188.98, 185.16, 172.27, 166.10,

159.02, 151.11, 148.86, 147.80, 147.48, 132.19, 129.84, 126.57, 125.53, 124.61, 123.68, 114.60, 106.59, 106.32, 101.55, 77.58, 77.37, 77.16, 76.74, 56.77, 55.41, 48.54, 46.10, 45.54, 40.72, 32.76, 25.48, 24.79. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 529.3342, calculado para C₃₁H₃₃N₂O₆: 529.3339.



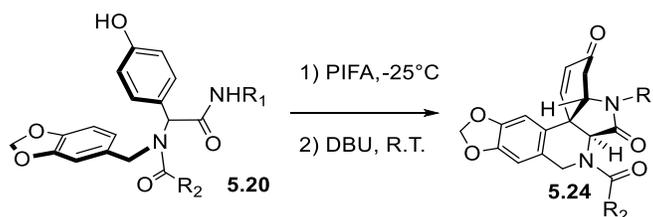
Espirodienona 5.25g, rendimiento cuantitativo desde la bis-amida **5.20g**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.94 (m, 2 H), 4.90 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.52 – 1.09 (m, 9H). **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z:

encontrado. 383.1611, calculado para C₂₁H₂₃N₂O₅: 383.1607.



Espirodienona 5.25h, 99% de rendimiento desde la bis-amida **5.20h**. **RMN ¹H**. (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (m, 9H). **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 397.1795, calculado para C₂₂H₂₅N₂O₅: 397.1793.

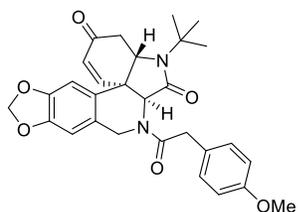
Procedimiento general para el protocolo de acoplamiento fenol-oxidativo/adición de Michael.



Preparación de la disolución A. Un matraz de fondo redondo se cargó con una barra de agitación y con 1.0 equiv. de [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno y se purgó con nitrógeno. Después se le inyectó 2,2,2-trifluoroetanol anhidro recién destilado (1 mL/0.09 mmol), obteniéndose una disolución incolora.

Preparación de la disolución B. Un matraz cónico se cargó con 1.0 equiv. de la bis-amida **5.20** correspondiente y se purgó con nitrógeno. Después se le inyectó 2,2,2-trifluoroetanol anhidro recién destilado (1 mL/0.05 mmol) formándose una disolución amarilla pálida. Nota: En algunos casos, fue requerido un tratamiento con sonicación y/o calentamiento para disolver todo el material.

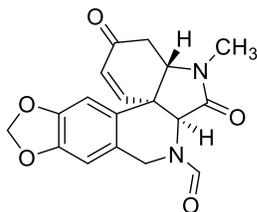
Ambas disoluciones se colocaron en un baño a -25°C (*o*-xileno/hielo seco) por 20 minutos y después la disolución B fue transferida vía inyección a la disolución A en un periodo aproximado de 30 segundos aproximadamente, bajo nitrógeno y agitación constante. La disolución resultante se dejó reaccionar a -25 °C durante 40 segundos y de inmediato, se removió rápidamente la materia volátil al vacío y sin que el calentamiento rebasara la temperatura ambiente. La espirodienona intermediaria cruda se redisolvió en acetonitrilo (1 mL/ 0.035 mmol) y se le adicionaron 4.0 equiv. de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el intermediario espiro se consumiera por completo, como fue juzgado por cromatografía en placa fina. Finalmente, la reacción fue concentrada al vacío y las plicaminas **5.24** se obtuvieron mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/Hexano).



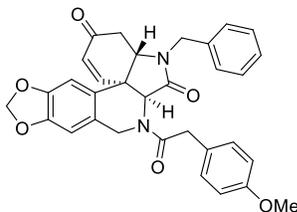
Plicamina **5.24a**, sólido blanco (p. f.: 107-108°C), 56% de rendimiento desde la bis-amida **5.20a**. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.5*: 1.0°. δ 7.18* (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10° (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85* (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78° (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.58* (s, 1H), 6.57* (dd, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.56° (s, 1H), 6.41* (s, 1H), 6.41° (s, 1H), 6.14* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.97° (s, 2H), 5.95* (s, 2H), 5.93* (s, 1H), 5.61° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.25° (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.91° (s, 1H), 4.60* (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.50* (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.16*^o (m, 2H), 3.85* (s, 2H), 3.81° (m, 2H), 3.78* (s, 3H), 3.77° (s, 3H), 2.97*^o (m, 2H), 2.78* (dd, *J* = 15.7, 12.3 Hz, 1H), 2.43° (dd, *J* = 15.9, 12.3 Hz, 1H), 1.24* (s, 9H), 1.24° (s, 9H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃). δ 196.46, 195.78, 171.68, 171.66, 168.33, 167.89, 159.16, 158.65, 150.00, 148.85, 147.87, 147.79, 147.76, 147.49, 130.08,

Apéndice experimental

129.77, 129.75, 129.74, 129.63, 128.63, 127.74, 127.30, 127.23, 126.78, 126.70, 126.49, 126.24, 114.73, 114.40, 114.38, 114.36, 107.12, 106.50, 106.39, 105.81, 101.70, 101.59, 62.09, 61.75, 61.49, 57.33, 55.64, 55.48, 55.44, 55.38, 45.14, 45.08, 44.98, 44.41, 44.05, 41.37, 41.26, 40.37, 27.93, 27.90. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 503.2184, calculado para C₂₉H₃₁N₂O₆: 503.2182.

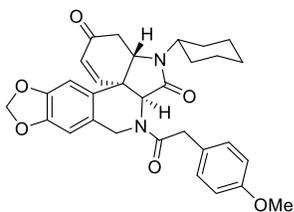


Plicamina **5.24b**, semisólido blanco, 63% de rendimiento desde la bis-amida **5.20b**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.4*:1.0°. δ 8.44* (s, 1H), 8.20° (s, 1H), 6.66* (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.61 – 6.54*° (m, 5H), 6.23° (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.18* (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.97* (s, 2H), 5.96° (s, 2H), 5.61* (s, 1H), 5.15° (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.56* (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.55° (s, 1H), 4.41* (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.06*° (m, 2H), 4.03° (d, J = 17.0 Hz, 1H) 3.08*° (m, 2H), 2.83° (s, 3H), 2.82* (s, 3H), 2.55*° (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 195.61, 195.22, 167.39, 162.09, 161.85, 148.63, 148.39, 148.18, 148.06, 147.90, 128.80, 128.40, 127.87, 127.62, 126.43, 108.17, 107.63, 106.64, 105.92, 101.83, 101.78, 64.50, 64.11, 61.20, 54.84, 44.70, 43.99, 43.90, 41.03, 40.74, 39.78, 29.80, 28.69, 28.60. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 341.1141, calculado para C₁₈H₁₇N₂O₅: 341.1137.

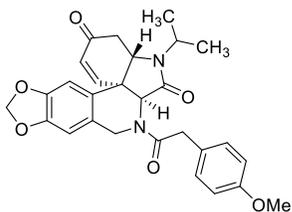


Plicamina **5.24c**, sólido blanco (p. f.: 96-98°C), 48% de rendimiento desde la bis-amida **5.20c**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.7*: 1.0°. δ 7.28 – 7.01*° (m, 14H), 6.85* (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79° (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73* (s, 1H), 6.72° (s, 1H), 6.62° (s, 1H), 6.53* (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.45* (s, 1H), 6.24* (s, 1H), 6.10*° (m, 2H), 5.91* (s, 2H), 5.90° (s, 2H), 5.64° (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.34° (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.00° (s, 1H), 4.92* (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.87* (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.67* (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.60* (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.19° (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.96-3.65*° (m, 6H), 3.88* (s, 2H), 3.77* (s, 3H), 3.76* (s, 3H), 2.81*° (m, 2H), 2.60* (dd, J = 15.3, 12.4 Hz, 1H), 2.30° (m, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 195.89, 195.20, 171.66, 171.48, 168.28, 167.90, 159.24, 158.76, 148.88, 147.95, 147.79, 147.65, 147.38, 134.96, 134.58, 129.75, 129.67, 129.17, 128.76, 128.70, 128.36, 128.30, 128.15, 128.05, 127.91, 127.74, 127.65, 127.28, 127.19, 126.78, 126.61, 126.13, 125.43, 114.78, 114.45, 107.69, 106.97, 106.38, 105.55, 101.64, 101.54, 61.29, 60.88, 60.57, 56.39, 55.40, 45.15, 45.07, 45.01, 44.84, 41.58, 41.30, 41.10, 40.44. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 537.2028, calculado para C₃₂H₂₉N₂O₆: 537.2026.

Apéndice experimental

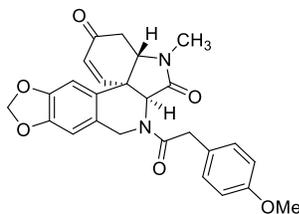


Plicamina **5.24d**, sólido blanco (p. f.: 96-98°C), 43% de rendimiento desde la bis-amida **5.20d**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.7* : 1.0°. δ 7.19* (dt, *J* = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 7.11° (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85* (dt, *J* = 8.7, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.79° (dt, *J* = 8.7, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.56° (s, 1H), 6.54* (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.54* (s, 1H), 6.43° (s, 1H), 6.40* (s, 1H), 6.14* (d, *J* = 10.2 Hz, 3H), 6.01* (s, 1H), 5.95° (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.94* (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 5.93° (dd, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 2H), 5.63° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.26° (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.98° (s, 1H), 4.60* (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.50* (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.14° (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.21 – 3.97*° (m, 2H), 3.86* (s, 2H), 3.77* (s, 3H), 3.77° (s, 3H), 3.77*° (m, 4H) 2.96*° (m, 2H), 2.75* (dd, *J* = 15.7, 12.2 Hz, 1H), 2.42° (dd, *J* = 15.9, 12.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.53*° (m, 8H), 1.34 – 1.13*° (m, 8H), 1.06 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃). δ 196.46, 195.78, 171.65, 171.57, 167.89, 167.41, 159.22, 158.70, 149.60, 148.46, 147.91, 147.81, 147.72, 147.46, 129.70, 129.64, 128.50, 127.67, 127.24, 127.03, 126.70, 126.62, 126.54, 126.17, 114.76, 114.42, 107.34, 106.61, 106.54, 105.82, 101.68, 101.58, 61.04, 60.65, 60.01, 56.57, 55.42, 55.37, 52.74, 52.62, 45.53, 45.40, 45.10, 44.19, 43.77, 41.47, 41.28, 40.44, 32.23, 29.73, 25.79, 25.43, 25.36. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 529.2343, calculado para C₃₁H₃₃N₂O₆: 529.2339.

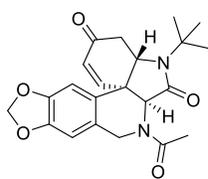


Plicamina **5.24e**, sólido blanco (p. f.: 96-98°C), 50% de rendimiento desde la bis-amida **5.20e**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.5* : 1.0°. δ 7.25° (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19* (dt, *J* = 8.3, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 7.11° (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90° (dt, *J* = 8.8, 3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.84* (dt, *J* = 8.3, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.79° (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.57° (s, 1H), 6.56* (s, 1H), 6.55* (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.45° (s, 1H), 6.41* (s, 1H), 6.40° (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.15* (d, *J* = 10.2 Hz, 3H), 6.01* (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.94*° (m, 4H), 5.82° (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.64° (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.26° (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.98° (s, 1H), 4.60* (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.51* (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.10*° (m, 4H), 3.87° (d, *J* = 16.0, 1H), 3.86* (s, 2H), 3.77* (s, 3H), 3.77° (s, 3H), 3.73° (d, *J* = 16.0, 1H). 2.95*° (m, 2H), 2.79* (dd, *J* = 15.7, 12.1 Hz, 1H), 2.44° (dd, *J* = 15.9, 12.1 Hz, 2H), 2.22° (dd, *J* = 16.5, 11.4 Hz, 1H), 1.13* (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12° (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.81* (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80° (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃). δ 196.33, 195.65, 176.65, 171.62, 171.51, 167.86, 167.39, 165.72, 159.20, 158.98, 158.69, 149.56, 148.58, 148.42, 147.92, 147.82, 147.73, 147.47, 129.99, 129.71, 129.63, 128.72, 128.41, 128.25, 127.67, 127.24, 126.94, 126.69, 126.56, 126.17, 125.77, 121.02, 114.74, 114.59, 114.40, 108.84, 107.95, 107.34, 106.61, 106.53, 105.80, 101.67, 101.57, 101.48, 61.05, 60.23, 59.57, 56.59, 55.41, 55.35, 45.29, 45.06, 44.67, 44.52, 44.07, 43.64, 41.46, 41.25, 40.40, 21.75, 21.66, 21.56, 19.35, 19.28. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 489.2031, calculado para C₂₈H₂₉N₂O₆: 489.2026.

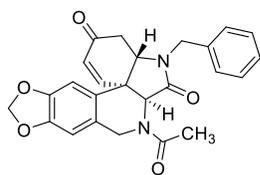
Apéndice experimental



Plicamina **5.24f**, sólido blanco (p. f.: 103-105°C) 58% de rendimiento desde la bis-amida **5.20f**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.7*: 1.0°. δ 7.17* (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10° (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84* (dt, *J* = 8.4, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.79° (dt, *J* = 8.4, 3.0, 2.0 Hz, 2H), 6.60° (s, 1H), 6.54* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.42* (s, 1H), 6.42° (s, 1H), 6.40* (s, 1H), 6.16* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.94*° (m, 5H), 5.89° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.69° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.33° (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.89° (s, 1H), 4.61* (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.46* (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.04° (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.00 – 3.88*° (m, 5H), 3.87* (s, 2H), 3.77* (d, 3H), 3.77* (m, 3H), 3.04* (ddt, *J* = 15.8, 5.7, 0.5 Hz, 1H), 2.94° (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 2.78*° (s, 6H), 2.60* (dd, *J* = 15.5, 12.1 Hz, 1H), 2.60* (dd, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃). δ 195.94, 195.23, 168.18, 167.84, 159.13, 158.66, 149.20, 148.08, 147.90, 147.78, 147.54, 129.71, 129.64, 128.67, 127.72, 127.25, 126.83, 126.62, 126.10, 114.69, 114.36, 107.83, 107.13, 106.77, 105.90, 101.70, 101.61, 64.43, 63.92, 60.50, 56.05, 55.42, 55.36, 45.06, 44.13, 41.26, 41.10, 40.93, 40.35, 40.25, 29.80, 28.46. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 461.1715, calculado para C₂₆H₂₅N₂O₆: 461.1713.



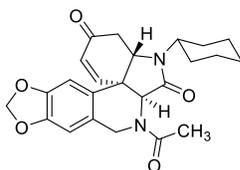
Plicamina **5.24g**, semisólido gris, 43% de rendimiento desde la bis-amida **5.20g**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 3*:1°, δ 6.76° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.62* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.62* (s, 1H), 6.59° (s, 1H), 6.58° (s, 1H), 6.57* (s, 1H), 6.21° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.14* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.98* (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2H), 5.97° (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 5.90* (s, 1H), 5.26° (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.85° (s, 1H), 4.62* (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.53* (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.30° (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.25* (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 1H), 4.07° (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.07° (dd, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.01* (dd, *J* = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 2.80* (dd, *J* = 16.0, 12.2 Hz, 1H), 2.70° (dd, *J* = 16.0, 12.2 Hz, 1H), 2.27* (s, 3H), 2.19° (s, 3H), 1.26° (s, 9H), 1.25* (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃). δ 196.47, 195.95, 170.85, 170.50, 168.33, 167.64, 149.98, 147.90, 147.83, 147.57, 128.73, 128.01, 127.78, 127.63, 127.31, 126.70, 107.19, 106.61, 106.48, 105.87, 101.75, 101.64, 62.85, 62.08, 61.74, 57.04, 55.73, 55.50, 45.30, 45.04, 44.41, 41.05, 29.82, 27.92, 21.85, 21.50. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 397.1765, calculado para C₂₂H₂₅N₂O₅ : 397.1763.



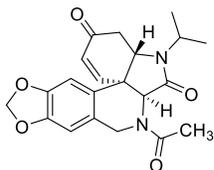
Plicamina **5.24g**, sólido amarillo pálido, (p. f.: 123-124°C), 54% de rendimiento desde la bis-amida **5.20g**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 2.6*: 1.0°. δ 7.17*° (m, 6H), 6.77° (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.74*° (m, 4H), 6.63° (s, 1H), 6.59* (s, 1H), 6.59* (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.29* (s, 1H), 6.27° (s, 1H), 6.20° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.12* (d, *J* = 10.2 Hz, 13H), 6.02* (s, 1H), 5.93* (s, 2H), 5.92° (s, 2H), 5.36° (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.94° (d, 1H), 4.89* (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.73* (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.61* (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.13° (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.10° (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.89* (d, *J* = 15.0 Hz, 1H) 3.85° (m, 1H), 3.81* (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.89° (dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 1H), 2.86* (dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 1H), 2.62* (dd, *J*

Apéndice experimental

= 15.6, 12.3 Hz, 1H), 2.59° (dd, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.31* (s, 1H), 2.25° (s, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3). δ 195.87, 195.29, 170.72, 170.32, 168.27, 167.74, 148.80, 148.56, 148.02, 147.68, 147.43, 134.95, 134.57, 128.76, 128.65, 128.40, 128.14, 128.04, 127.86, 127.62, 126.84, 126.59, 107.75, 107.16, 106.35, 105.55, 101.65, 101.55, 61.86, 61.20, 60.79, 56.09, 45.40, 44.96, 44.77, 41.19, 41.02, 40.53, 21.81, 21.55. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z : encontrado. 431.1593, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 431.1607.

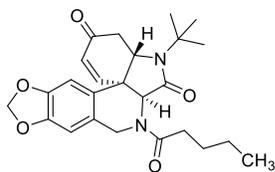


Plicamina **5.24i**, semisólido gris, 47% de rendimiento desde la bis-amida **5.20i**. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) mezcla diastereomérica anti* : $\sin^\circ = 2.7^*$: 1.0°. δ 6.74° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.60* (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.58* (s, 1H), 6.57° (s, 1H), 6.54*° (s, 2H), 6.22° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.15* (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97*° (m, 5H), 5.29° (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.89° (s, 1H), 4.65* (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.55* (d, $J = 16.3$ Hz, 9H), 4.19° (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.14* (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.10° (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.87 – 3.67*° (m, 2H), 3.06° (ddd, $J = 5.9, 0.7$ Hz, 1H), 3.0* (ddd, $J = 15.8, 6.0, 0.7$ Hz, 1H), 2.76* (dd, $J = 15.8, 12.1$ Hz, 1H), 2.68° (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.29* (d, s, 3H), 2.21° (s, 3H), 1.96 – 1.52*° (m, 8H), 1.46 – 0.79*° (m, 12H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 196.52, 195.99, 170.80, 170.45, 167.90, 167.18, 149.57, 149.41, 147.89, 147.76, 147.51, 128.57, 128.02, 127.69, 127.06, 126.59, 107.42, 106.81, 106.49, 105.86, 101.73, 101.63, 62.04, 60.57, 60.25, 56.27, 52.81, 52.53, 45.57, 45.35, 44.14, 44.01, 41.10, 32.19, 29.69, 25.76, 25.34, 21.88, 21.54. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z : encontrado. 423.1921, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 423.1920.

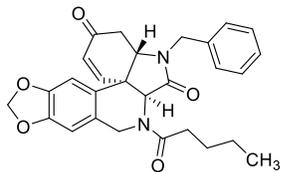


Plicamina **5.24j**, sólido blanco (p. f.: 80-82°C), 44% de rendimiento desde la bis-amida **5.20j**. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) mezcla diastereomérica anti* : $\sin^\circ = 3.2^*$: 1.0°. δ 6.75° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.61* (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.60* (s, 1H), 6.58° (s, 1H), 6.56° (s, 1H), 6.54* (s, 1H), 6.23° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.16* (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.97*° (m, 5H), 5.30° (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.88° (s, 1H), 4.65* (d, $J = 16.3$ Hz, 3H), 4.55* (d, $J = 16.3$ Hz, 3H), 4.26 – 4.05*° (m, 5H), 3.06° (ddd, 6.0, 0.7 Hz, 1H), 3.0* (ddd, 15.7, 6.7, 0.8 Hz, 1H), 2.78* (dd, 15.7, 12.1 Hz, 1H), 2.69° (dd, 16.0, 12.1 Hz, 1H), 2.28 (d, 3H), 2.19° (d, 3H), 1.16° (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85° (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.82* (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 196.42, 195.87, 170.80, 170.42, 167.90, 167.18, 149.55, 149.40, 147.94, 147.81, 128.50, 128.07, 127.74, 127.53, 126.97, 126.61, 107.43, 106.82, 106.53, 105.88, 101.75, 101.65, 62.10, 60.18, 59.87, 56.31, 45.36, 45.28, 44.81, 44.51, 44.08, 43.92, 41.13, 29.83, 21.89, 21.70, 21.56, 19.32. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z : encontrado. 383.1612, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 383.1607.

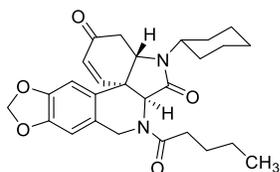
Apéndice experimental



Plicamina **5.24k**, sólido blanco (p. f.: 104-106°C), 47% de rendimiento desde la bis-amida **5.20k**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 3.3* : 1.0°. δ 6.73° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.59* (s, 1H), 6.58° (s, 1H), 6.55* (s, 1H), 6.54° (s, 1H), 6.20° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.13* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.95*[°] (m, 4H), 5.91* (s, 1H), 5.82° (dd, *J* = 10.7, 0.4 Hz, 1H), 5.26° (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.87° (s, 2H), 4.56° (s, 2H), 4.27° (dd, *J* = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 4.22* (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 1H), 4.05° (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 3.05° (ddd, *J* = 16.0, 6.0, 0.5 Hz, 1H), 2.99* (ddd, *J* = 16.0, 5.7, 0.6 Hz, 1H) 2.77* (dd, *J* = 15.8, 12.2 Hz, 1H), 2.67° (dd, *J* = 16.1, 12.2 Hz, 2H), 2.48*[°] (m, 4H), 1.65*[°] (m, 4H), 1.38*[°], 1.24*[°] (d, 18H), 0.93*[°] (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.45, 195.97, 173.52, 173.05, 168.48, 167.75, 150.10, 149.40, 147.87, 147.80, 147.52, 128.90, 128.23, 127.90, 127.69, 127.42, 126.94, 107.21, 106.60, 106.52, 105.86, 101.71, 101.59, 62.08, 61.97, 61.74, 57.15, 55.45, 45.06, 44.66, 44.42, 41.14, 33.47, 32.84, 28.07, 27.93, 27.36, 27.23, 22.58, 13.99. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 439.2235, calculado para C₂₅H₃₁N₂O₅: 439.2233.



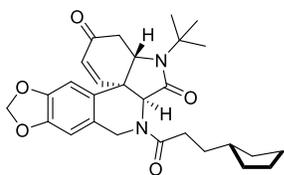
Plicamina **5.24l**, sólido amarillo pálido (p. f.: 175-176°C), 69% de rendimiento desde la bis-amida **5.20l**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 3.0* : 1.0° = 2.9* : 1.0°. δ 7.20*[°] (m, 4H), δ 6.71*[°] (m, 4H), 6.61° (s, 1H), 6.61* (s, 1H), 6.56* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.40° (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.27* (s, 1H), 6.25° (s, 1H), 6.20° (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.11* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.04* (s, 1H), 5.95*[°] (m, 4H), 4.97° (s, 1H), 4.88° (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.67* (s, 2H), 4.36* (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.26* (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.89° (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.81*[°] (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 19H), 2.84° (dd, *J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 2.84* (dd, *J* = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 2.55*[°] (m, 6H), 1.67*[°] (m, 4H), 1.40 (m, 4H), 0.93 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.01, 195.44, 173.59, 168.45, 148.94, 148.78, 148.00, 147.66, 134.90, 128.68, 128.42, 128.30, 128.07, 127.89, 127.60, 127.54, 127.39, 126.70, 108.19, 107.76, 105.57, 101.66, 101.55, 101.10, 61.22, 56.17, 45.06, 44.96, 44.73, 44.44, 41.27, 41.01, 33.49, 32.96, 29.81, 27.33, 27.20, 22.55, 14.01. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*: encontrado. 473.2077, calculado para C₂₈H₂₉N₂O₅: 473.2073.



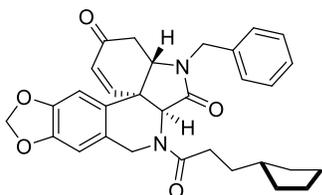
Plicamina **5.24m**, sólido amarillo pálido (p. f.: 103-105°C), 39% de rendimiento desde la bis-amida **5.20m**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 3.0* : 1.0°. δ 6.72° (d, *J* = 10.2, 1H), 6.59* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.58* (s, 1H), 6.57° (s, 1H), 6.54* (s, 1H), 6.53° (s, 1H), 6.22° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.15* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.97*[°] (m, 5H), 5.89° (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.30° (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.95° (s, 1H), 4.59* (s, 2H), 4.35 – 4.01*[°] (m, 3H), 3.76*[°] (m, 2H), 3.06° (dd, *J* = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 3.06* (ddt, *J* = 16.0, 5.9, 0.5 Hz, 1H), 2.75* (dd, *J* = 15.7, 12.2 Hz, 1H), 2.67° (dd, *J* = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.02 – 0.70*[°] (m, 34H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.59, 196.07, 173.51, 173.01, 168.03, 167.27, 149.73, 148.74, 147.86, 147.73, 128.71, 127.61, 126.81, 107.45, 105.87, 101.71, 101.61, 60.62, 56.37, 52.55, 45.35,

Apéndice experimental

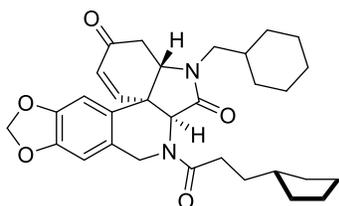
44.69, 44.17, 33.51, 32.20, 29.82, 29.72, 27.23, 25.78, 25.42, 25.35, 22.55, 14.01. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 465.2391, calculado para C₂₇H₃₃N₂O₅: 465.2389.



Plicamina **5.24n**, sólido blanco (p. f.: 105-106°C), 47% de rendimiento desde la bis-amida **5.20n**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 2.9* : 1.0°. δ 6.60* (d, *J* = 10.2, 1H), 6.60* (s, 1H), 6.60° (s, 1H), 6.57* (s, 1H), 6.56° (s, 1H), 6.51° (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.21° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.14* (d, *J* = 10.2 Hz, 3H), 5.98*° (m, 2H), 5.92* (s, 3H), 5.28° (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.89° (s, 1H), 4.60* (s, 1H), 4.28° (dd, *J* = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 4.23* (dd, *J* = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 4.06° (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.07° (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.0* (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 2.79* (dd, *J* = 15.7, 12.2 Hz, 1H), 2.68° (dd, *J* = 16.0, 12.3 Hz, 1H), 2.50*° (m, 24H), 1.90 – 1.48 (m, 22H), 1.25 (d, 18H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.45, 195.95, 173.60, 173.15, 168.47, 167.72, 150.11, 149.39, 147.87, 147.79, 147.51, 128.91, 128.22, 127.87, 127.68, 127.43, 126.94, 107.22, 106.59, 106.51, 105.85, 101.70, 101.59, 62.07, 61.73, 57.13, 55.68, 55.43, 45.07, 44.66, 44.42, 41.13, 39.94, 39.77, 33.08, 32.65, 32.40, 31.52, 31.32, 28.07, 27.92, 25.24. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 479.2540, calculado para C₂₈H₃₅N₂O₅: 479.2546.



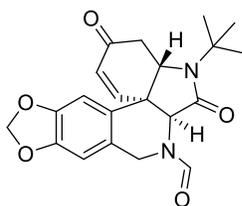
Plicamina **5.24o**, semisólido amarillo, 53% de rendimiento desde la bis-amida **5.20o**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 3.1 : 1.0. δ 7.11*° (m, 6H), 6.72*° (m, 4H), 6.62° (s, 1H), 6.60* (s, 1H), 6.58* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.28* (s, 1H), 6.25° (s, 1H), 6.21° (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.12* (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.05* (s, 1H), 5.94*° (m, 4H), 5.37° (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.95° (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.90* (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.71* (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.64* (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.13° (d, *J* = 17.3 Hz, 5H), 3.84*° (m, 4H), 2.91° (dd, *J* = 15.7 Hz, 6.0, 1H), 2.84* (ddd, *J* = 15.7 Hz, 6.0, 0.6, 1H), 2.61* (dd, *J* = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 2.54*° (m, 5H), 1.93 – 1.38*° (m, 14H), 1.14*° (m, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.02, 195.44, 173.66, 173.10, 168.46, 167.82, 148.99, 148.84, 148.01, 147.67, 134.94, 129.07, 128.69, 128.48, 128.32, 128.09, 127.90, 127.63, 126.75, 107.78, 105.59, 101.67, 101.55, 61.23, 56.16, 44.97, 44.76, 41.05, 39.91, 39.77, 33.12, 32.67, 31.31, 25.25. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 513.2393, calculado para C₃₁H₃₃N₂O₅: 513.2389.



Plicamina **5.24o**, sólido amarillo pálido, (p. f.: 98-100°C), 40% de rendimiento desde la bis-amida **5.20o**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 2.9* : 1.0°. δ 6.59* (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.58* (s, 1H), 6.55* (s, 1H), 6.54° (s, 1H), 6.22° (d, *J* = 10.2 Hz, 5H), 6.15* (d, *J* = 10.2 Hz, 13H), 5.97* (m, 2H), 5.94° (m, 2H), 5.30° (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.95° (s, 1H), 4.60* (s, 1H), 4.56° (s, 4H), 4.26° (d, *J* = 5.8 Hz, 1H),

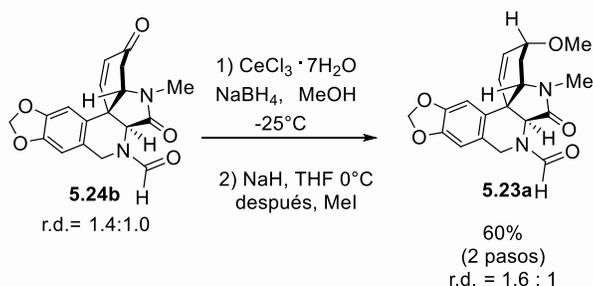
Apéndice experimental

4.13* (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.12* (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.76* (m, 2H), 3.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.06° (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.99* (dd, $J = 15.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.75* (dd, $J = 15.7, 12.1$ Hz, 1H), 2.67° (dd, $J = 16.0, 12.1$ Hz, 1H), 2.52*^o (m, 2H), 1.85 – 0.80*^o (m, 22H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.59, 196.07, 173.61, 173.12, 168.04, 167.27, 149.74, 148.73, 147.86, 147.73, 128.71, 128.44, 127.89, 127.61, 127.11, 126.81, 120.75, 108.90, 108.26, 107.45, 106.78, 106.55, 105.87, 101.71, 101.60, 101.11, 61.18, 60.61, 60.22, 56.36, 52.77, 52.54, 45.61, 45.36, 44.70, 44.17, 41.17, 39.90, 39.75, 33.99, 33.12, 32.65, 32.20, 31.48, 31.32, 29.81, 29.71, 25.78, 25.41, 25.35, 25.24, 25.00. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z : encontrado. 519.2853, calculado for C₃₁H₃₉N₂O₅: 519.2859.

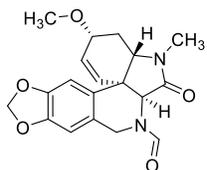


Plicamina **5.24g**, sólido blanco, (p. f.: 148-150°C), 71% de rendimiento desde la bis-amida **5.20o**. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) mezcla diastereomérica anti* : sin° = 1.0* : 1.0°. δ 8.43* (s, 1H), 8.17° (s, 1H), 6.69° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.59*^o (m, 5H), 6.20° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.20* (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.98*^o (m, 4H), 5.61* (s, 1H), 5.10° (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.58* (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.58° (s, 1H), 4.38* (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.33*^o (m, 2H), 4.11° (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 3.05 (ddd, $J = 16.2, 6.2, 0.6$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 16.2, 6.2, 0.6$ Hz, 1H), 2.75* (dd, $J = 15.7, 12.2$ Hz, 1H), 2.70° (dd, $J = 16.0, 12.2$ Hz, 1H) 1.27 (d, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃). δ 196.11, 195.77, 167.57, 167.48, 162.08, 149.49, 149.41, 148.12, 147.98, 147.83, 128.85, 128.16, 127.75, 126.50, 126.39, 107.50, 106.89, 106.40, 105.77, 101.78, 101.74, 77.58, 77.16, 76.74, 62.53, 62.19, 61.70, 56.21, 44.89, 44.60, 44.53, 44.45, 29.80, 27.91, 27.87. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z : encontrado. 383.1606, calculado para C₂₁H₂₃N₂O₅: 383.1607.

Protocolo para la reducción de Luche y esterificación para la síntesis de los éteres alílicos
5.23a



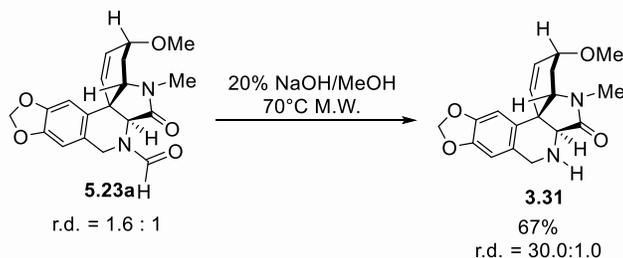
Un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético, se cargó con la mezcla de enonas diastereoisoméricas **5.24b** (50.5 mg, 0.1488 mmol, 1.0 equiv.) y acto seguido se disolvió el sustrato en 7.5 mL de metanol. Después, se añadió tricloruro de cerio heptahidratado (560.0 mg, 1.4881 mmol, 10.0 equiv.) y la disolución resultante se colocó en un baño a -25°C (*o*-xileno/hielo seco) por 10 minutos con agitación constante. A continuación, se adicionó borohidruro de sodio (28.7 mg, 0.7440 mmol, 5.0 equiv.) en una sola operación. La reducción concluyó a los 15 minutos a juicio de la cromatografía en placa fina. La reacción se extinguió añadiendo una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y a continuación se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro y la materia volátil se removió *al vacío*. La mezcla de alcoholes diastereoisoméricos crudos se redisolvió bajo nitrógeno en 5 mL de THF anhidro recién destilado y esta disolución se enfrió a 0°C por 10 minutos. Entonces, el sistema se abrió y en una operación rápida se añadió hidruro de sodio (29.8 mg, 60% suspensión, 0.7440 mmol, 5.0 equiv.) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a esa temperatura por 20 min. Después, se inyectó yodometano (0.094 mL, 1.4881 mmol, 10 equiv.) lentamente, la mezcla de reacción se retiró del baño frío y se dejó alcanzar la temperatura ambiente por 2 horas (término de la reacción). La reacción se enfrió a 0°C , se extinguió con 10 mL de agua y se extrajo por triplicado con EtOAc. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro y la materia volátil se removió *al vacío*. La mezcla de éteres diastereoisoméricos **5.23a** se obtuvo en 60% de rendimiento después de cromatografía flash (32.0 mg) como una mezcla diastereomérica 1.6 :1.0, como se determinó por resonancia magnético nuclear de hidrógeno.



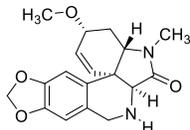
Compuesto 5.23a. Semisólido incoloro. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) mezcla diastereomérica anti* : sin* = 1.6* : 1.0*. δ 8.41° (s, 1H), 8.14* (s, 1H), 6.70 – 6.34 (m, 4H), 6.04* (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.99° (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.96 – 5.90*° (m, 4H), 5.65* (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.60° (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.41* (s, 1H), 5.09* (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.47° (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.33° (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.32° (s, 1H), 4.14*° (m, 2H), 4.00* (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.72* (dd, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.68* (dd, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.48* (d, 3H), 3.41° (d, 3H), 2.82* (s, 3H), 2.82° (s, 3H), 2.64*° (m, 2H), 1.47*° (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 167.81, 161.99, 147.52, 131.08, 130.75, 130.07, 129.68, 129.57, 126.35, 126.26, 108.12, 107.58, 106.07, 105.42, 101.50, 74.39, 64.72, 64.25, 62.47, 56.47, 56.15, 56.02, 44.78, 44.43, 44.12, 39.65, 32.25,

28.60, 28.49. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado. 357.1453, calculado para C₁₉H₂₁N₂O₅: 357.1450.

Procedimiento para la reacción tándem de hidrólisis de la formamida/epimerización

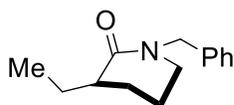
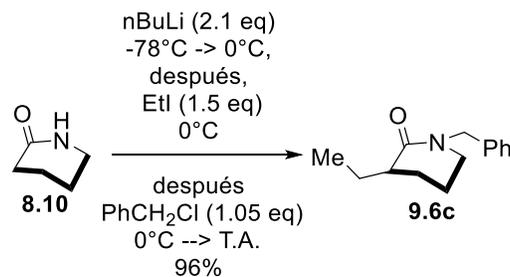


La mezcla diastereomérica de formamidas **5.23a** (22.2 mg) se disolvió en 3 mL of 20% (v/v) de NaOH metanólico al 20% V/V, en un vial para microondas y este fue calentado por 60 minutos a 70 °C bajo asistencia de microondas. Después, la reacción se diluyó con 15 mL of H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ por triplicado. Las fases orgánicas se trataron con con Na₂SO₄ anhidro y la materia volátil se removió *al vacío*. La amina pentacíclica 3.31 se obtuvo como único diastereoisómero después de cromatografía flas en un 67% de rendimiento (13.6 mg).



Compuesto 3.31. Semisólido incoloro. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.98 (dt, *J* = 10.1, 1.4 Hz 1H), 5.90 (s, 2H), 5.84 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.56 (ddt, *J* = 12.0, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 1.41 (dt, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H) . **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.44, 146.83, 146.60, 132.94, 130.68, 129.73, 128.27, 108.11, 106.20, 101.12, 74.46, 64.52, 62.30, 56.34, 44.16, 43.40, 32.11, 28.16. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z: encontrado 329.1508, calculado: 329.1501.

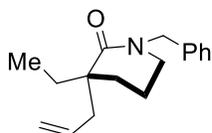
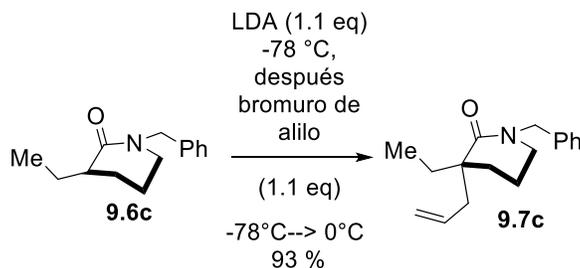
Procedimiento para la dialquilación de la valerolactama (8.10)



Un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con un agitador magnético se cargó con valerolactama (**8.10**, 5.02 g, 50.1 mmol, 1.0 equiv.) y se purgó con nitrógeno. Después se inyectaron 167 mL (0.3 M) THF anhidro recién destilado, obteniéndose una disolución incolora. El matraz se enfrió a 0 °C (baño de agua/hielo) durante 20 minutos y después se inyectó lentamente n-BuLi 11 M en hexano (9.6 mL, 105.2 mmol, 2.1 equiv.) y se dejó reaccionar a 0 °C durante una hora. En seguida, se inyectó yoduro de etilo (11.84 g, 75.1 mmol, 1.5 eq.) durante un periodo de 5 minutos a 0 °C con agitación constante y se dejó reaccionar durante una hora. La mezcla de reacción resultante se colocó en un baño de acetona/hielo seco por 15 minutos y se inyectó lentamente cloruro de bencilo (6.73 g, 52.6 mmol), se dejó reaccionar por 15 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 3 horas. Finalmente, la reacción se extinguió con 150 mL de disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo por duplicado con EtOAc. Las fases orgánicas se trataron Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, la materia volátil se removió al vacío y el residuo se sometió a separación cromatográfica flash (20% EtOAc/Hexano r.f. aprox: 0.35) para obtener **9.6c** (10.45 g, 98% de rendimiento) como un líquido amarillo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.13 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 7.1, 4.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.16 (m, 1H), 2.93 – 1.73 (m, 3H), 1.70 – 1.45 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, Chloroform-d) δ 172.7, 137.7, 128.6, 128.0, 127.3, 50.3, 47.5, 43.0, 25.9, 25.0, 21.7, 11.6. **IR** (cm⁻¹): 2932, 2868, 1631, 1491, 1447, 699. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*, encontrado: 218.15459, calculado para C₁₄H₂₀NO: 218.15448.

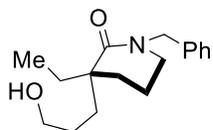
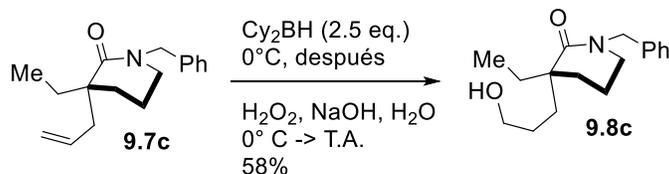
Procedimiento para la alilación de la valerolactama 9.6c



Un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con un agitador magnético se cargó con N,N-diisopropilamina anhidra, recién destilada (3.7 mL, 2.64 g, 25.9 mmol, 1.1 equiv.) y esta se disolvió en 13 mL de THF anhidro recién destilado (2.0 M); y la disolución resultante se enfrió a -78 °C en un baño de acetona/hielo seco. Después, se inyectó n-BuLi 11 M en hexano (2.4 mL, 25.9 mmol, 1.1 equiv.) gota a gota. Entonces, se retire el baño a -78 °C y se cambió por uno de hielo/agua y la reacción se agitó por 20 minutos. Después, esta disolución de LDA se colocó en un baño a -78 °C por 10 minutos y una disolución del compuesto **9.6c** (5.13, 23.6 mmol, 1.0 equiv.) en 62 mL de THF recién destilado, enfriada a -78 °C, se transfirió lentamente a la disolución de LDA vía jeringa y se dejó reaccionar por 45 minutos a -78 °C. Entonces, se inyectó lentamente bromuro de alilo (2.3 mL, 3.24 g, 25.9 mmol, 1.1 equiv.) y a la reacción se permitió alcanzar la temperatura ambiente por 3 horas. Cuando la reacción se completó (como se determine por TLC), se colocó en un baño de hielo/agua y se trató con 150 mL de disolución acuosa saturada de NH₄Cl, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo por duplicado con EtOAc. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, el disolvente se removió *al vacío* y el residuo se sujetó a cromatografía flash (10% EtOAc/Hexano, r.f. aprox: 0.35) para obtener la valerolactama cuaternaria **9.7c** (5.64 g, 93% de rendimiento) como un líquido incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.22 (m, 5H), 5.92 – 5.66 (m, 1H), 5.16 – 4.93 (m, 2H), 4.58 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.16 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.7 Hz, 2H), 2.55 (ddt, J = 13.6, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 2.22 (ddt, J = 13.6, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 1.89 – 1.62 (m, 6H), 1.53 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 137.8, 135.0, 128.6, 128.1, 127.3, 117.8, 50.6, 47.8, 45.3, 43.4, 31.6, 28.9, 19.8, 8.9. **IR** (cm⁻¹): 2938, 2876, 1635, 1490, 1453, 1352, 1196, 913, 737, 701. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₁₇H₂₄NO: 258.18579; encontrado 258.18583.

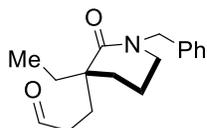
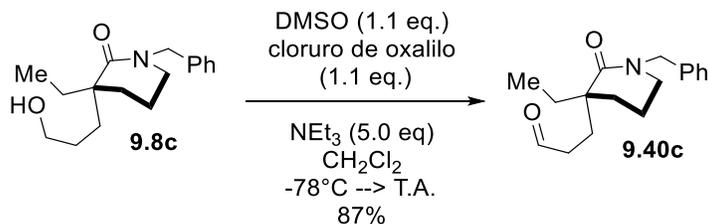
Procedimiento para hidroboración/oxidación



Una disolución de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (7.9 mL, 6.3547 g, 83.6480 mmol, 2.5 equiv.) en 95 mL de THF recién destilado, se enfrió a 0 °C (baño de hielo/agua), después se inyectó gota a gota ciclohexeno (17.2 mL, 13.8805 g, 167.2761 mmol, 5.0 eq.) y se dejó reaccionar por 1 hora at 0 °C. Después, una disolución de la alilvalerolactama **9.7c** (8.6114g, 33.4592 mmol, 1.0 equiv.) en THF recién destilado (50 mL) se transfirió gota a gota al matraz del borano de dicalohexilo at 0 °C. La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche (12 horas). La disolución resultante se enfrió a 0 °C (baño de hielo/agua) y de manera muy cuidadosa, se añadió lentamente una disolución acuosa de NaOH 2M (100 mL). Nota: Esto produce una reacción muy exotérmica y evolución de gas violenta, por lo que esta operación debe de realizarse con extrema cautela y en una buena campana de extracción). A continuación, se añadió También a 0 °C y con extremo cuidado, una disolución acuosa de H_2O_2 al 30%. Nota: esto también produce una reacción exotérmica. La suspensión obtenida se deja agitando por 24 hrs. Finalmente, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, el disolvente se removió *al vacío* y el residuo se sujetó a cromatografía flash (30 % \rightarrow 70% EtOAc/Hexano. 70% EtOAc/Hexano, r.f. aprox: 0.35) para obtener un líquido incoloro, que requirió redisolverse en EtOAc y lavarse con agua, para obtener después de la remoción del material volátil el alcohol **9.8c** (5.3444 g, 58% de rendimiento) como un líquido incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.21 (m, 5H), 4.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.99 – 1.38 (m, 6H), 1.37 – 1.13 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 137.6, 128.7, 128.2, 127.4, 62.9, 50.7, 47.8, 44.9, 35.6, 34.2, 31.9, 29.0, 27.8, 25.5, 24.2, 19.8, 8.7. **IR** (cm^{-1}): 3405, 2938, 2868, 1610, 1491, 1449, 1196, 736, 700. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$: 276.19635; encontrado 276.19698.

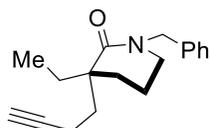
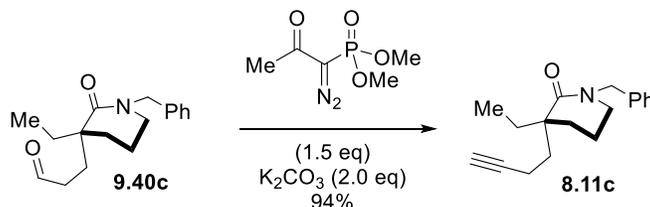
Procedimiento para la oxidación de Swern



Una disolución de DMSO anhidro (1.51 mL, 1.66 g, 21.00 mmol, 1.1 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro recién destilado (45 mL) se enfrió a -78°C (acetona/hielo seco) y se le inyectó lentamente cloruro de oxalilo (1.81 mL, 2.72 g, 21.0 mmol, 1.1 equiv.). Después de 5 minutos de reacción a -78°C , a esta disolución se le inyectó lentamente una disolución del alcohol **9.8c** (5.2593 g, 19.098 mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro recién destilado (45 mL) manteniendo el sistema a -78°C y se dejó reaccionar por 15 minutos. Después, se inyectó lentamente trietilamina (13.4 mL, 9.8 g, 95.5 mmol, 5.0 equiv.) y la reacción se agitó por otros 10 minutos a -78°C y posteriormente se removió el baño frío y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente por 30 minutos. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con 100 mL de disolución acuosa saturada de NH_4Cl , las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo por duplicado con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (35% EtOAc/Hexano, r.f. aprox: 0.35) para obtener **9.40c** (4.59 g, 87 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.67 - 2.38 (m, 2H), 2.02 - 1.71 (m, 6H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.5$, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 202.5, 174.1, 137.6, 128.7, 128.1, 127.4, 50.6, 47.8, 44.3, 39.8, 31.0, 30.2, 29.8, 19.6, 8.6. **IR** (cm^{-1}): 2936, 2874, 1721, 1625, 1491, 1449, 1351, 1260, 1195, 955, 735, 700. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$: 274.18070; encontrado 274.18065.

Procedimiento para la homologación de Ohira-Bestmann

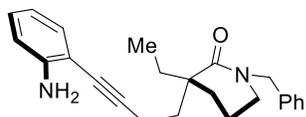
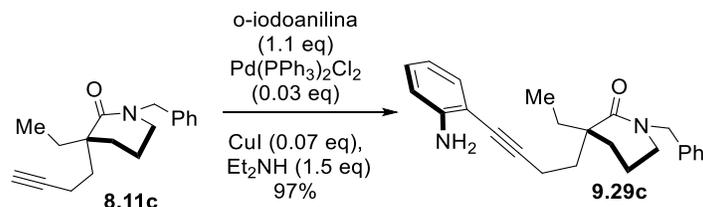


Nota: el diazofosfonato de Ohira-Bestmann se preparó utilizando un procedimiento descrito en la literatura.¹ A una disolución del aldehído **9.40c** (4.43 g, 16.2 mmol, 1.0 equiv.) en MeOH anhidro recién destilado (200 mL), se le añadió en una sola operación K_2CO_3 (4.67 g, 32.4 mmol, 2.0 equiv.)

bajo nitrógeno y se agitó por 10 minutos. Después, se inyectó lentamente una disolución del diazofosfonato de Ohira-Bestmann (4.67 g, 24.3 mmol, 1.5 equiv.) en MeOH anhidro recién destilado (30 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó toda la noche (12 horas aprox.). Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), la materia volátil se removió al vacío y el residuo se redisolvió entre EtOAc (150 mL) y agua (150 mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (15% EtOAc/Hexano, r.f. aprox: 0.35) para obtener el alquino terminal **8.11c** (4.11 g, 94 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

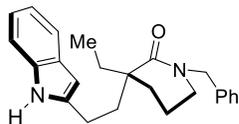
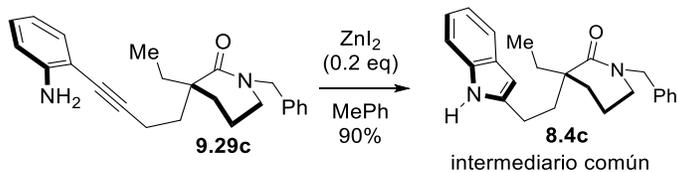
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 2.23 (m, 3H), 4.62 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.25 (dddd, $J = 9.1, 6.1, 3.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.01 (ddd, $J = 13.6, 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 6H), 1.56 (dq, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9, 137.6, 128.5, 128.0, 127.3, 84.8, 68.2, 50.5, 47.6, 44.8, 37.3, 31.0, 29.3, 19.7, 14.1, 8.6. **IR** (cm^{-1}): 3296, 3234, 2937, 2874, 2116, 1626, 1490, 1448, 1352, 1258, 1193, 734, 799, 630. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $C_{18}H_{24}NO$: 270.18579; encontrado 270.18650.

Procedimiento para el acoplamiento de Sonogashira



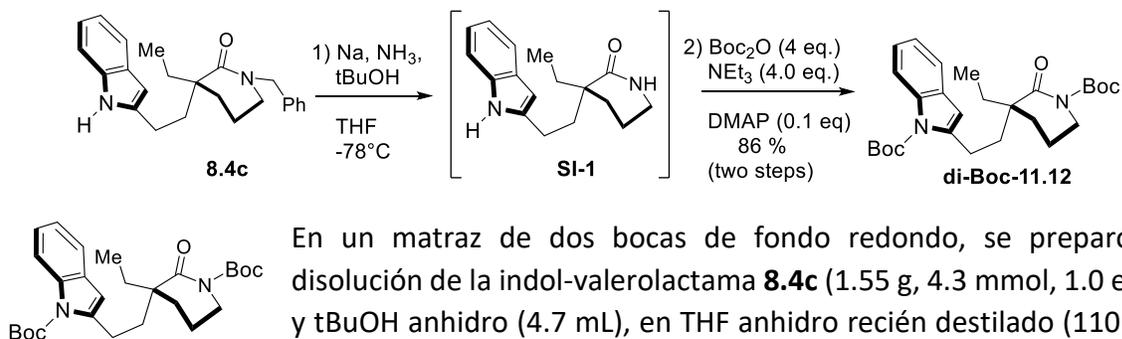
Una disolución del alquino terminal **8.11c** (3.3426 g, 12.4085 mmol, 1.0 equiv.) y *o*-iodoanilina (2.66 g, 13.7 mmol, 1.1 equiv.) en DMF anhidra (38 mL), se desgasificó mediante el procedimiento “freeze-pump-thaw” (6 ciclos, utilizando un baño de acetona/hielo seco para congelar y un baño de agua a temperatura ambiente para fundir). Después, se adicionó bajo nitrógeno una mezcla de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.27 g, 0.4 mmol, 0.03 equiv.) y CuI (0.17 g, 0.9 mmol, 0.07 equiv.) y después se inyectó Et₂NH (2.94 mL, 1.3682 g, 18.6127 mmol, 1.5 equiv.). La reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 50-55 °C y se agitó por 2 horas. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), la mezcla se disolvió entre EtOAc (150 mL) y disolución acuosa saturada de NH₄Cl (150 mL), se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (100 mL) cinco veces. La fase orgánica se trató con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (30% EtOAc/Hexano, r.f. aprox: 0.35) para obtener al alquinil-anilina **9.29c** (4.43 g, 97 % de rendimiento) como una miel amarilla.

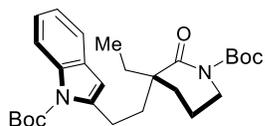
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 7.34 - 7.20 (m, 12H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 4H), 4.68 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.24 (br, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 2H), 2.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 10H), , 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ 174.2, 174.0, 148.0, 137.7, 132.1, 129.0, 128.7, 128.1, 127.4, 117.8, 114.2, 108.8, 95.7, 50.6, 47.8, 45.0, 44.9, 37.8, 37.0, 31.5, 31.1, 29.3, 19.9, 19.7, 15.0, 8.8, 8.7. **IR** (cm⁻¹): 3449, 3281, 2936, 2873, 1611, 1490, 1451, 1195, 734, 798. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₁₇H₂₄NO₂: 361.22799; encontrado: 361.22740.

Procedimiento para la hidro-aminación intramolecular del alquino **9.29c**

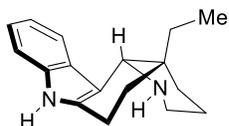
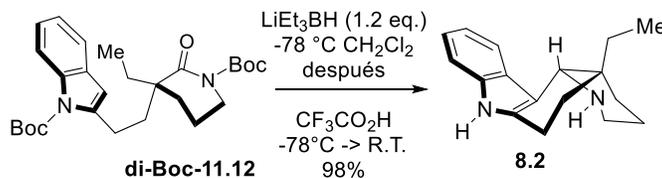
A una disolución de la alquínilanilina **9.29c** (6.19 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv.) en tolueno anhidro recién destilado (80 mL) se le añadió bajo nitrógeno ZnI_2 (1.1 g, 3.4 mmol, 0.2 equiv.) y se hizo reaccionar a reflujo durante una hora. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con agua (100 mL), se separaron las fases, la fase orgánica se trató con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (30% EtOAc/Hexano, r.f. aprox: 0.35) para obtener la indol-valerolactama **8.4c** (5.57 g, 90 % de rendimiento) como un semisólido amarillo.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (br, 1H), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 6H), 7.17 – 6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.88 (ddd, $J = 14.4, 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J = 14.8, 10.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 13.7, 10.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.94 – 1.63 (m, $J = 32.6$ Hz, 8H), 1.28 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, Chloroform-d) δ 175.1, 140.2, 137.6, 136.3, 128.8, 128.1, 127.5, 120.9, 119.7, 119.4, 110.7, 99.1, 50.8, 47.9, 45.6, 38.2, 31.7, 29.2, 24.0, 19.7, 8.7. **IR** (cm^{-1}): 3270, 2939, 2871, 1609, 1491, 1454, 1348, 1286, 1198, 781, 738, 698. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $C_{17}H_{24}NO_2$: 361.22799; encontrado: 361.22871.

Procedimiento para la Debencilación/N-Boc di-funcionalización de **8.4c**


 En un matraz de dos bocas de fondo redondo, se preparó una disolución de la indol-valerolactama **8.4c** (1.55 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv.) y tBuOH anhidro (4.7 mL), en THF anhidro recién destilado (110 mL) y se enfrió a -78 °C (baño de acetona/hielo seco) y después se añadió lentamente bajo nitrógeno amoníaco líquido recién condensado (77 mL) y se agitó la mezcla a -78 °C por 10 minutos. Después, se añadió en una sola operación, bajo nitrógeno, sodio metálico en piezas pequeñas (0.52 g, 21.56 mmol, 5.0 equiv.) y la reacción se agitó vigorosamente por 40 minutos. Justo cuando se consumió **8.4c** por completo (como se juzgó por TLC), la reacción se trató con NH₄Cl sólido (3.12 g), el baño criogénico se removió, la reacción se abrió a la atmosfera y se le dejó alcanzar la temperatura ambiente, mientras el amoníaco se evaporaba por completo, con agitación constante y en una campana con buena ventilación. Se adicionó agua (50 mL) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL X 2). la fase orgánica se trató con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se removió al vacío. El residuo sólido (**SI-1**) (1.15 g) se redisolvió en CH₂Cl₂ (90 mL) y se le añadió dicarbonato de ditertbutilo (4.04 mL, 3.84 g, 17.25 mmol, 4.0 equiv.) y trietilamina (2.42 mL, 1.763 g, 17.2456 mmol, 4.0 equiv.). Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo por 15 horas. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se adicionó agua (50 mL), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (10% EtOAc/Hexano r.f. aprox: 0.40) para obtener el compuesto **di-Boc-11.12** (1.74 g, 86 % de rendimiento) como una miel incolora.

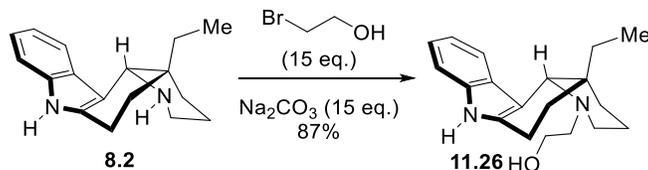
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.64 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.15 - 2.88 (m, 2H), 2.11 - 1.46 (m, 8H), 1.68 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 154.0, 150.6, 142.5, 136.5, 129.4, 123.3, 122.6, 119.8, 115.6, 106.8, 83.7, 82.5, 48.2, 47.3, 36.5, 30.9, 30.6, 28.4, 28.1, 24.8, 20.2, 8.6. **IR** (cm⁻¹): 2974, 2936, 2880, 1765, 1716, 1453, 1326, 1298, 1275, 1253, 1146, 1116, 1085, 851, 741. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₇H₃₉N₂O₅: 471.28590; encontrado: 471.2861.

Procedimiento para la ciclización *sin*-diastereoselectiva/desprotección tándem

Una disolución de **di-boc-11.12** (1.74 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro recién destilado (37 mL) se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de acetona/hielo seco), se le inyectó lentamente LiEt_3BH 1M en THF (4.44 mL, 4.44 mmol, 1.2 eq.) y se dejó reaccionar por 30 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después, se abrió el sistema, se añadió lentamente $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (37 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Después, se removió la materia volátil al vacío, el residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 y se trató con una disolución acuosa de NaOH 1M hasta ajustar un pH 10-11. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío, para obtener, sin el requerimiento de más purificación, el carbazol **8.2** (0.94 g, 98%, de rendimiento r.f. aprox. 0.35, 25% acetona/hexano + 10% NEt_3) como un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, br, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.76 (td, $J = 12.3, 11.7, 3.4$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J = 8.4, 3.9$ Hz, 3H), 2.47 - 2.13 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.71 - 1.37 (m, 6H), 1.17 - 1.03 (m, 1H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 134.6, 127.5, 120.9, 119.2, 117.6, 111.9, 110.7, 56.7, 46.2, 34.6, 34.2, 29.6, 24.2, 22.7, 20.1, 7.7. **IR** (cm^{-1}): 3058, 2926, 2880, 1451, 1304, 1204, 1113, 898, 871, 734. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2$: 255.18612; encontrado: 255.18615.

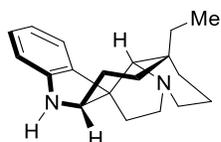
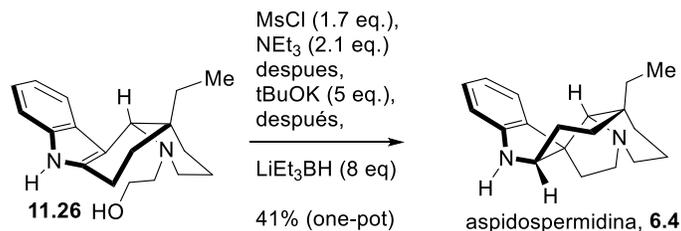
Procedimiento para la hidroxietilación de la amina



A una disolución del piridocarbazol **8.2** (0.8111 g, 3.2 mmol, 1.0 equiv.) en etanol absoluto (80 mL) se le adicionó 2-bromoetanol (3.55 mL, 6.26 g, 47.8 mmol, 15 equiv.), seguido por la adición de Na₂CO₃ (5.07 g, 47.8 mmol, 15 equiv.) y esta mezcla de reacción se dejó reaccionar a reflujo con agitación vigorosa por toda la noche. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se le permitió alcanzar la temperatura ambiente, se removió la materia volátil al vacío y el residuo se redisolvió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.35, 25%acetona/hexano + 10% NEt₃) para obtener la hidroxiamina **11.16** (0.83 g, 87 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, br, 1H), 7.47 -7.44 (m, 1H), 7.19 -7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 5H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.50 -1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.99 - 0.87 (m, 1H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 135.8, 129.9, 120.8, 119.3, 117.7, 110.7, 110.1, 63.1, 56.0, 54.3, 52.5, 37.1, 34.8, 29.7, 24.3, 22.1, 20.3, 8.0. **IR** (cm⁻¹): 3391, 3056, 2931, 2877, 2793, 1461, 1381, 1330, 1260, 1124, 1040, 742. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) *m/z*, calculado para C₁₉H₂₇N₂O: 299.21234; encontrado: 299.21242.

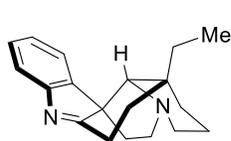
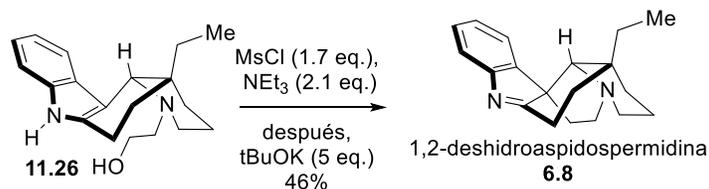
**Procedimiento para el protocolo one-pot de mesilación/ciclización/reducción de imina
para la obtención de la aspidospermidina (6.4)**



Una disolución de la hidroxiamina **11.26** (0.1294 g, 0.4335 mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro recién destilado (3 mL) se enfrió a aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de hielo/ NaCl /agua) y después se le inyectó sucesivamente trietilamina (0.122 mL, 0.088 g, 0.87 mmol, 2.0 equiv.) y cloruro de metansulfonilo (0.064 mL, 0.0948 g, 0.83 mmol, 1.9 equiv.). La reacción se agitó a esa temperatura por 40 minutos. Cuando la reacción se completó (como se juzgó por TLC), se añadió t-BuOK 1M en THF (2.17 mL, 2.2 mmol, 5.0 equiv.), se removió el baño frío y se dejó reaccionar por 1.5 horas. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de hielo/agua) y se le inyectó LiEt_3BH 1M en THF (3.5 mL, 3.5 mmol, 8.0 equiv.) y a la reacción se le dejó alcanzar la temperatura ambiente por una hora. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con 5 mL de disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.30, 10% acetona/hexano + 10% NEt_3) para obtener el alcaloide aspido-permidina **6.4** (0.0498 g, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, br, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 3H), 1.53 – 1.33 (m, 4H), 1.16 – 1.02 (m, 1H), 0.87 (dq, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 1H), 0.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 149.4, 135.7, 127.1, 122.8, 119.0, 110.3, 71.3, 65.7, 53.9, 53.4, 53.0, 38.8, 35.7, 34.5, 30.0, 28.1, 23.0, 21.8, 6.8. **IR** (cm^{-1}): 3362, 3282, 2929, 2859, 2777, 2721, 1605, 1480, 1461, 1340, 1257, 1178, 1025, 903, 865, 740. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2$: 283.21742; encontrado: 283.21753.

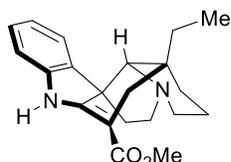
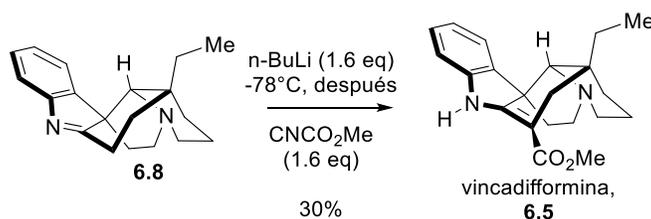
Procedimiento para el protocolo one-pot de mesilación/ciclización para la obtención de la 1,2-deshidroaspidospermidina (6.8).



Una disolución de la hidroxiamina **11.26** (0.2925 g, 0.9800 mmol, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro recién destilado (7 mL) se enfrió a aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (baño de hielo/ NaCl /agua) y después se le inyectó sucesivamente trietilamina (0.276 mL, 0.2003 g, 2.0 mmol, equiv.) y cloruro de metansulfonilo (0.145 mL, 0.2144 g, 1.9 mmol, 1.9 equiv.). La reacción se agitó a esa temperatura por 40 minutos. Cuando la reacción se completó (como se juzgó por TLC), se añadió t-BuOK 1M en THF (4.90 mL, 4.90 mmol, 5.0 equiv.), se removió el baño frío y se dejó reaccionar por 1.5 horas. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con 5 mL de disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.30, 10% acetona/hexano + 10% NEt_3) para obtener el alcaloide 1,2-deshidroaspidospermidina (**6.8**) (0.1143 g, 42 % de rendimiento) como un semisólido incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 12.2, 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 3H), 1.98 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.27 (m, 3H), 1.03 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 0.99 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 0.78 - 0.54 (m, 2H), 0.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 192.3, 154.5, 147.1, 127.4, 125.1, 121.0, 120.1, 79.0, 61.3, 54.6, 52.0, 36.5, 35.2, 33.2, 29.7, 27.2, 23.7, 22.0, 7.3. **IR** (cm^{-1}): 2929, 2975, 2719, 1575, 1457, 1323, 1192, 739. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2$: 281.20177; encontrado: 281.20183.

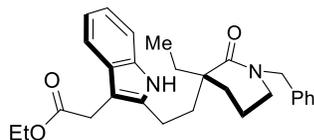
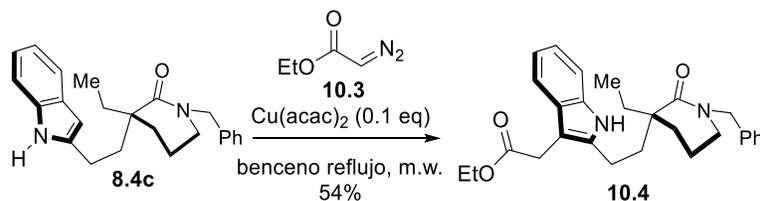
Procedimiento para la α -carboximetilación de la imina **6.8** para obtener la vincadiformina (**6.5**)



Una disolución de 1,2-deshidroaspidospermidina (**6.8**) (0.0350 g, 0.1248 mmol, 1.0 equiv.) en THF anhidro recién destilado (1 mL) se enfrió a -78°C (baño de hielo seco/acetona), después se le inyectó gota a gota $n\text{BuLi}$ 2.5 M en hexano (0.2 mL, 0.1977 mmol, 1.6 equiv.) y se agitó por 30 minutos a -78°C . Después, se inyectó en una sola porción MeOCO-CN (0.0160 mL, 0.0172 g, 0.1977 mmol, 1.6 equiv.), el baño criogénico se removió y se le permitió a la reacción llegar a la temperatura ambiente por 30 minutos. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con 5 mL de disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía en placa preparativa (r.f. aprox. 0.30, 10% trietilamina/hexano) para obtener el alcaloide vincadiformina (**6.5**) (0.0120 g, 30 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, br, 1H), 7.12 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.85 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 7.8, 1.0, 0.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 2H), 1.02 – 0.88 (m, 1H), 0.69 – 0.48 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 167.8, 143.2, 137.9, 127.5, 120.5, 109.3, 92.6, 77.4, 77.2, 77.0, 76.6, 72.7, 55.5, 51.8, 51.0, 50.6, 45.2, 38.1, 32.8, 29.4, 25.7, 22.1, 7.1. **IR** (cm^{-1}): 3361, 2930, 2768, 1673, 1605, 1477, 1460, 1435, 1278, 1253, 1206, 1236, 1155, 1124, 1110, 1043, 747. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 339.20725; encontrado: 339.20718.

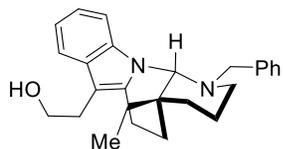
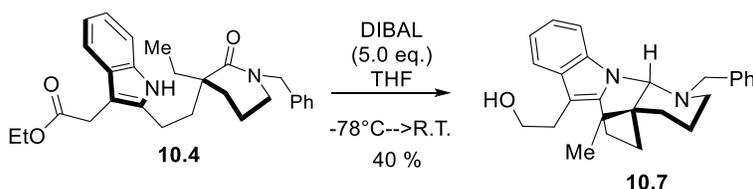
Procedimiento para la inserción C-H catalítica de carbeno sobre la posición 3 del indol



La indol-valerolactama **8.4c** (0.3105 g, 0.8613 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en benceno anhidro recién destilado (4.5 mL) en un vial para reactor de microondas CEM, se desgasificó mediante el método de “freeze-pump-thaw” (5 ciclos, utilizando un baño de acetona/hielo seco para congelar y un baño de agua a temperatura ambiente para fundir). Después se le añadió $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (**0.3105 g**, 0.0861 mmol, 0.1 equiv.) y diazoacetato de etilo al 87% en CH_2Cl_2 (0.156 mL, 1.2920 mmol, 1.5 equiv) y la reacción se calentó bajo asistencia de microondas a 85 °C por 1 hora. Después, se añadió una porción de diazoacetato de etilo al 87% en CH_2Cl_2 (0.156 mL, 1.2920 mmol, 1.5 equiv.) y la reacción se calentó bajo asistencia de microondas a 85 °C por 1 hora más. Después, la materia volátil se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (25 % EtOAc/Hexano r.f. aprox: 0.30) para obtener el indolacetato **10.4** (0.2076 g, 54 % de rendimiento) como un jarabe amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 6H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 4.61 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.19 – 3.16 (m, 2H), 2.86 (ddd, $J = 14.4, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 14.5, 10.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 13.9, 10.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 6H), 1.61 (dd, $J = 13.8, 7.5$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 172.1, 137.4, 135.3, 128.7, 127.9, 127.4, 121.1, 119.2, 118.2, 110.6, 103.7, 60.6, 50.7, 47.8, 45.8, 37.9, 31.6, 30.6, 29.1, 21.7, 19.6, 14.3, 8.5. **IR** (cm^{-1}): 3275, 2936, 1729, 1609, 1491, 1458, 1261, 1194, 1160, 1030, 739, 700. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$: 447.26477; encontrado: 447.26410.

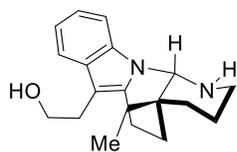
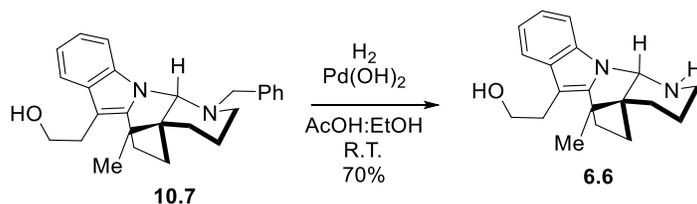
Procedimiento para la reacción tándem de reducción de éster/generación de iminio/ciclización



Una disolución del indoleacetato **10.4** (0.4039 g, 0.9044 mmol, 1.0 equiv.) THF anhidro recién destilado (56 mL) se enfrió a -78°C (baño de hielo seco/acetona) y después se le inyectó gota a gota DIBAL 1M en heptano (5.0 mL, 4.9744 mmol, 5.5 equiv.) y se dejó reaccionar por 20 minutos a -78°C . Se retiró el baño frío y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente por 1.5 horas. Al terminar la reacción (como se juzgó por TLC), el matraz se colocó en un baño a 0°C (baño de hielo/agua) y se trató cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (30 mL), se retiró el baño frío y la reacción se agitó vigorosamente por 1 hora. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.30, 20% EtOAc/hexano) para obtener la N-bencil goniomitina **10.7** (0.1410 g, 40 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

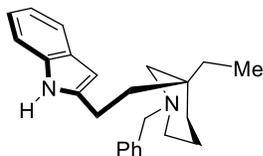
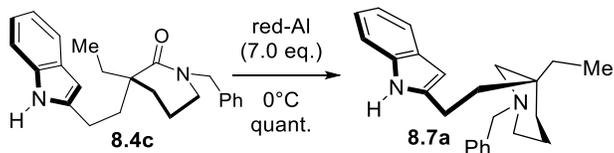
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 7H), 4.33 (s, 1H), 3.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 16.4, 9.5, 5.3$ Hz, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 5H), 2.50 (ddd, $J = 13.6, 9.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.18 (td, $J = 12.1, 2.8$ Hz, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 0.98 - 0.79 (m, 3H), 0.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 140.0, 137.4, 134.3, 128.4, 128.1, 127.9, 126.4, 120.4, 119.2, 117.9, 108.7, 105.5, 62.7, 57.7, 52.5, 38.5, 33.8, 30.9, 27.7, 24.2, 21.3, 18.3, 7.6. **IR** (cm^{-1}): 3370, 2930, 1460, 1360, 1310, 1199, 1131, 1032, 734, 698. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$: 389.25929; encontrado: 389.25914.

Procedimiento para la hidrogenólisis de la bencilamina **10.7** para obtener la goniomitina (**6.6**)



A una disolución de la *N*-bencilamina **10.7** (0.1517 g, 0.3904 mmol, 1.0 equiv.) en etanol absoluto (9 mL) y ácido acético (18 mL) se le añadió Pd(OH)₂/C (0.3034 g), después el sistema se purgó con hidrógeno gaseoso y se mantuvo bajo una atmosfera de hidrogeno (a presión ambiente) durante 2 horas. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se filtró a través de celita, el filtro se lavó con etanol y del filtrado se removió la materia volátil al vacío. El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y se trató con una disolución acuosa de NaOH 1M para ajustarlo a un pH de 10. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.30, 5% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el alcaloide goniomitina (**6.6**) (0.0815 g, 70 % de rendimiento) como un semisólido blanco.

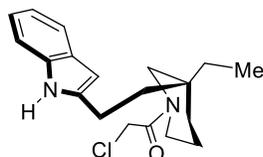
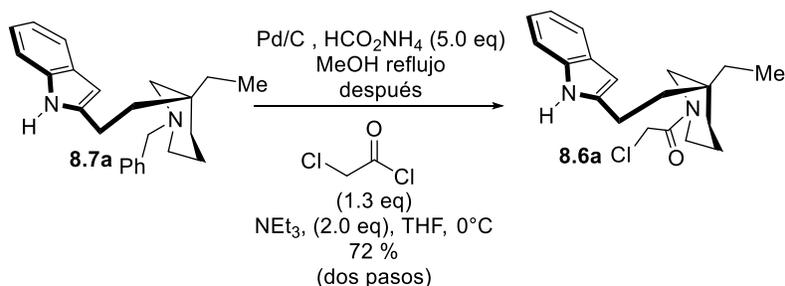
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.23 – 7.02 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.51 (td, J = 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.40 (m, 8H), 1.20 (m, 2H), 0.94 – 0.82 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 135.5, 132.8, 129.1, 120.6, 119.6, 118.2, 108.3, 106.0, 71.6, 62.7, 45.7, 35.2, 34.1, 28.7, 27.8, 21.7, 21.7, 18.6, 7.2. **IR** (cm⁻¹): 3300, 2925, 2853, 1460, 1356, 1309, 1190, 1113, 1043, 1014, 735. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₆H₃₃N₂O: 299.21234; encontrado: 299.21104.

Procedimiento para la reducción de la lactama en **8.4c**

Una disolución de la indol-valerolactma **8.4c** (1.7181 g, 4.7660 mmol, 1.0 equiv.) en THF anhidro recién destilado (100 mL) se enfrió a 0 °C (baño de hielo/agua) y después se inyectó lentamente una disolución de Red-Al al 60% en MePh (10.9 mL, 33.3621 mmol, 7.0 equiv.) y se agitó a esa temperatura por 1 hora. Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (100 mL) a 0°C, se retiró el baño frío y la reacción se agitó vigorosamente por 1 hora. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.40, 20% acetona/hexano) para obtener la N-bencilamina **8.7a** (1.6514 g, 100 % de rendimiento) como un jarabe incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, br, 1H), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 6H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.52 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.66 – 2.44 (m, 3H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.59 – 1.24 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 136.0, 129.1, 129.0, 128.3, 127.9, 120.9, 119.8, 119.6, 110.4, 99.1, 63.5, 62.2, 55.1, 35.9, 34.0, 22.1, 22.0, 7.5. **IR** (cm⁻¹): 3406, 2931, 1455, 1287, 1122, 780, 700, 738, 698. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₄H₃₁N₂: 347.24872; encontrado: 347.24881.

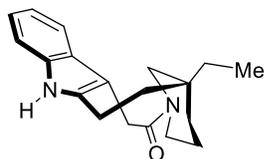
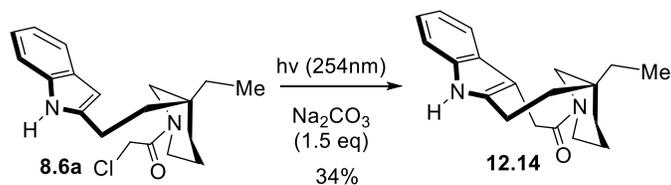
Procedimiento para el protocolo de desbencilación y acilación para la obtención de la cloroacetamida **8.6a**



A una disolución de la bencilamina **8.7a** (0.500 g, 1.4430 mmol, 1.0 equiv.) en metanol (16 mL) se le adicionó Pd/C (0.500 g) y después, se añadió formiato de amonio en varias porciones (0.4550, 7.2147 mmol, 5.0 equiv.) (PRECAUCIÓN: En algunas de las corridas, la reacción produjo fuego en este punto, sin importar el orden de la adición de los reactivos. En estos casos, el matraz se tapó con un septum, extinguiendo el fuego rápidamente y se continuó con el protocolo de la reacción). La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 1.5 horas y cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó el filtro con metanol y el filtrado (líquido claro) se concentró al vacío. El residuo se purgó con nitrógeno, se redisolvió en THF anhidro recién destilado (36 mL), se enfrió a 0°C (baño de hielo/agua) y se le añadió trietilamina (0.1770 g, 0.244 mL, 1.7316 mmol, 1.2 equiv.). Después, se le inyectó gota a gota cloruro de cloroacetilo (0.1995 g, 0.141 mL, 1.7316 mmol, 1.2 equiv.) y se dejó reaccionar por 30 minutos a 0°C . Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL), Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío, para obtener sin necesidad de cromatografía la cloroacetamida **8.6a** (0.3458 g, 72 % de rendimiento) como in jarabe incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , rotamer mixture : 6*:1°) δ 8.80* (s, br, 1H), 8.54° (s, br, 1H), 7.54*° (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36*° (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16 – 7.04*° (m, 4H), 6.26° (s, 1H), 6.23* (s, 1H) 4.19 – 4.04*° (m, 6H), 3.62 - 3.52*° (m, 2H), 3.21 - 3.12*° (m, 2H), 2.80 – 2.60*° (m, 6H), 1.71 - 1.36*° (m, 12H), 1.33 – 1.16*° (m, 2H), 0.93* (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.90° (d, $J = 7.5$ Hz, 3H) .
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , rotamer mixture) δ 169.4, 166.2, 140.6, 139.6, 136.3, 136.2, 128.8, 121.2, 120.8, 119.8, 119.7, 119.3, 110.9, 110.7, 99.3, 98.9, 55.3, 50.5, 47.8, 43.4, 41.4, 41.2, 37.1, 36.4, 34.4, 33.6, 33.1, 31.1, 28.3, 27.0, 22.6, 22.0, 20.7, 7.6, 7.3. **IR** (cm^{-1}): 3278, 2937, 2861, 1634, 1455, 1283, 1248, 782, 736. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OCl}$: 333.17337; found: 333.17342.

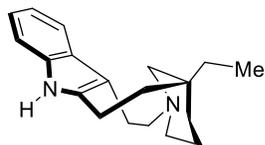
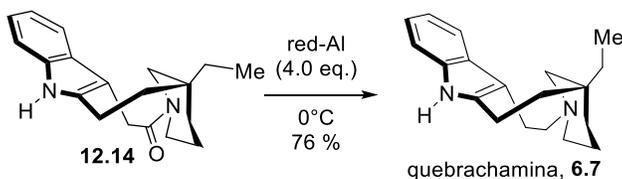
Procedimiento para la fotociclización de Witkop



En un reactor de cuarzo se preparó una disolución de la cloroacetamida **8.6a** (0.1916 g, 0.5756 mmol, 1.0 equiv.) en etanol (30 mL) y agua (5 mL). Se le adicionó Na_2CO_3 (0.1220 g, 1.1513 mmol, 2.0 equiv.) y después se le burbujeó nitrógeno a la disolución por 15 minutos con agitación constante. Entonces, el reactor se irradió con una lámpara de 254 nm (300 W) por 5 horas (Nota: LA reacción no terminó en este tiempo, sin embargo, tiempos extendidos conllevaron a formación excesiva de subproductos y menores rendimientos). El disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.40, 50% EtOAc/hexano) para obtener la oxoquebrachamina **12.14** (0.0589g, 34 % de rendimiento) como un semisólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + DMSO-d_6) δ 9.24 (s, br, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.44 (m, 4H), 2.32 (td, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.60 - 0.97 (m, 8H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 + DMSO-d_6) δ 170.4, 138.6, 134.5, 129.6, 120.7, 119.3, 118.0, 110.4, 104.6, 53.7, 42.8, 38.7, 34.5, 32.1, 30.5, 29.7, 28.7, 20.7, 20.4, 7.3. **IR** (cm^{-1}): 3234, 2926, 2857, 1599, 1466, 732, 699. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 297.19669; encontrado: 333.17342.

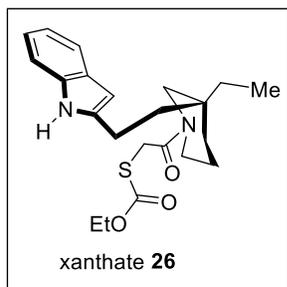
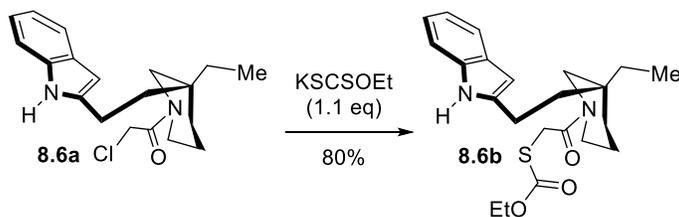
Procedimiento para la reducción de la lactama para obtener la quebrachamina (6.7)



Una suspensión de la oxoquebrachamina **12.14** (0.0589 g, 0.1957 mmol, 1.0 equiv.) en THF anhidro recién destilado (7 mL) se enfrió a 0 °C (baño de hielo/agua) y manteniendo una agitación vigorosa, se le inyectó gota a gota Red-Al al 60% en MePh (0.255 mL, 0.7827 mmol, 4.0 equiv.) y se dejó reaccionar por dos horas a esa temperatura (el material de partida insoluble, se disuelve a medida que avanza la reacción). Cuando la reacción terminó (como se juzgó por TLC), se trató con una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (7 mL) a 0°C, se retiró el baño frío y la reacción se agitó vigorosamente por 1 hora. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash (r.f. aprox. 0.35, 5% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el alcaloide quebrachamina (**5**) (0.0418 g, 76 % de rendimiento) como un semisólido incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, br, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 3.26 (d, J = 11.7, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.51 - 2.20 (m, 4H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.36 - 1.95 (m, 5H), 0.85 (d, J = 7.6 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.0, 134.9, 129.0, 120.3, 118.8, 117.5, 110.1, 108.8, 56.8, 55.2, 53.4, 37.2, 34.9, 33.6, 32.2, 22.8, 22.6, 22.1, 7.9. **IR** (cm⁻¹): 3234, 2926, 2857, 1466, 732, 699. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₁₉H₂₇N₂: 283.21742; encontrado: 283.21749.

Procedimiento para la síntesis del xantato X

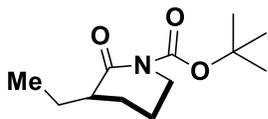


A una disolución de la cloroacetamida **8.6a** (0.1000 g, 0.1957 mmol, 1.0 eq.) en acetonitrilo (4 mL) se le adicionó etil xantogenato de potasio (0.0359 g, 0.2153 mmol) y se agitó por 3 horas. Cuando la reacción terminó (como se juzgó TLC), la materia volátil se removió al vacío y el residuo se redisolvió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc por duplicado. Las fases orgánicas se trataron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se removió al vacío. El residuo se sujetó a cromatografía flash para obtener el xantato (**8.6b**) (0.0418 g, 76 % de rendimiento) como un líquido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 4.10 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.81 – 2.57 (m, 3H), 1.70 – 1.47 (m, 5H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 – 1.12 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 214.0, 166.1, 140.6, 136.3, 128.7, 120.6, 119.5, 119.1, 110.9, 98.8, 77.2, 70.9, 50.8, 47.9, 39.7, 37.2, 35.0, 32.9, 28.9, 22.8, 22.4, 13.9, 7.2. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₂H₃₁N₂O₂S₂: 419.18269; encontrado: 419.18278.

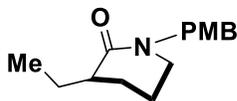
Compuestos de apoyo en la investigación de la síntesis colectiva aspidosperma

Compuesto 9.6a



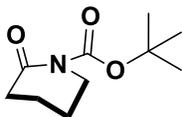
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.77 – 3.61 (m, 1H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 2.36 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.64 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.46 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 7.4$, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.34, 153.07, 82.62, 45.78, 45.18, 28.07, 25.53, 24.11, 21.73, 11.54.

Compuesto 9.6d



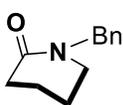
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14 (dd, $J = 7.2$, 4.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.17 (m, 1H), 2.08 – 1.73 (m, 3H), 1.73 – 1.40 (m, 3H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.62, 158.90, 129.82, 129.47, 113.95, 55.33, 49.73, 47.28, 43.04, 25.88, 24.99, 21.75, 11.59.

Compuesto 9.6e



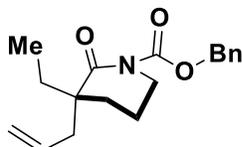
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.67 – 3.55 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.36, 152.75, 82.82, 46.34, 34.92, 28.04, 22.82, 20.53.

Compuesto 9.6g



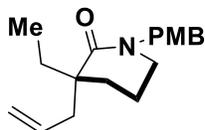
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.18 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.94, 137.38, 128.64, 128.12, 128.10, 127.38, 50.12, 47.32, 32.49, 23.25, 21.48.

Compuesto 9.7b



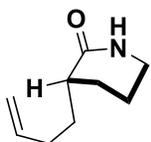
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.26 (m, 5H), 5.85 – 5.61 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.08 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (dtd, $J = 3.5$, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.49 (ddt, $J = 13.7$, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 2.22 (ddt, $J = 13.7$, 7.9, 0.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 5H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 176.39, 154.75, 135.65, 133.83, 128.49, 128.11, 127.88, 118.49, 68.27, 48.46, 47.60, 42.45, 31.29, 29.90, 20.00, 8.48.

Compuesto 9.7d



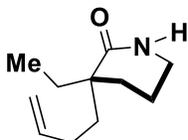
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 2H), 5.89 – 5.63 (m, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (td, $J = 5.3$, 2.0 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.5$, 8.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 5H), 1.50 (dq, $J = 14.7$, 7.4 Hz, 1H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.34, 158.90, 158.90, 135.06, 129.96, 129.52, 117.77, 113.94, 101.97, 55.33, 49.98, 47.57, 45.27, 43.38, 31.57, 28.86, 19.82, 8.89.

Compuesto 9.12



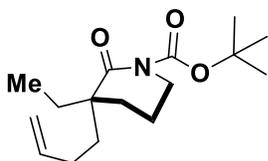
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (s, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.7, 10.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.22 – 4.91 (m, 2H), 4.93 (ddt, $J = 10.1, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.26 (ddt, $J = 8.2, 4.8, 2.1$ Hz, 2H), 2.24 (dtd, $J = 9.3, 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 2.19 – 1.76 (m, 5H), 1.67 (dtd, $J = 12.4, 4.8, 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 1.59 – 1.39 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.29, 138.31, 114.97, 42.41, 40.38, 31.19, 30.73, 26.07, 21.42. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$: 154.12319; encontrado 154.12337.

Compuesto 9.14



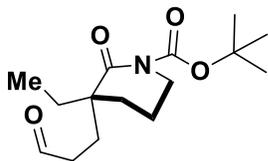
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.58 (br, 1H), 5.73 (tdd, $J = 16.9, 8.6, 4.8$ Hz, 1H), 5.15 – 4.73 (m, 2H), 3.20 (s, br, 2H), 2.11 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.67 (m, 6H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 0.83 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 176.85, 138.44, 113.83, 44.07, 42.11, 37.09, 30.72, 28.67, 28.33, 19.48, 8.22. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$: 154.12319; encontrado 154.12337.

Compuesto 9.15



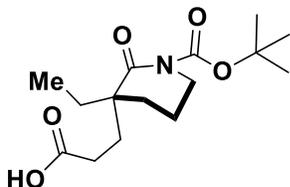
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (ddt, $J = 16.7, 10.1, 6.5$ Hz, 1H), 4.97 (dd, 16.7, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (ddd, $J = 10.1, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 1.99 (q, $J = 8.4, 7.8$ Hz, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 6H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 176.89, 153.87, 138.65, 114.55, 82.38, 48.01, 47.24, 37.16, 30.98, 28.56, 28.07, 20.23, 8.51.

Compuesto 9.40a



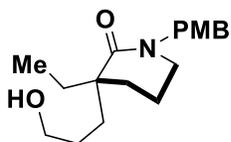
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 3.52 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.91 – 1.33 (m, 8H), 1.41 (s, 9H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 201.92, 176.32, 153.57, 82.58, 47.21, 39.29, 30.86, 30.49, 29.26, 27.99, 19.89, 8.25.

Compuesto 9.10a



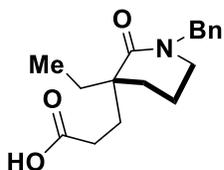
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.64 – 3.51 (m, 1H), 2.43 – 2.27 (m, 1H), 2.05 – 1.48 (m, 8H), 1.39 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 178.45, 176.45, 153.73, 82.71, 47.42, 47.23, 32.10, 30.73, 30.46, 29.28, 28.47, 28.04, 27.95, 19.96, 8.32.

Compuesto 9.8d



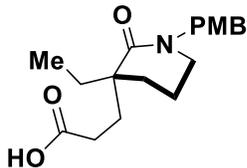
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (ddd, J = 10.1, 8.9, 5.9 Hz, 2H), 2.02 – 1.62 (m, 6H), 1.60 – 1.38 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.26, 158.94, 129.74, 129.55, 113.99, 62.88, 55.33, 50.03, 47.56, 44.86, 34.28, 31.93, 29.02, 27.86, 19.83, 8.76.

Compuesto 9.8c



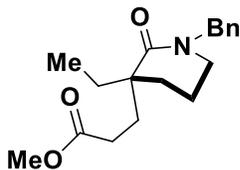
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10.26 (s, br, 1H), 7.39 – 7.11 (m, 5H), 4.67 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.25 – 3.06 (m, 2H), 2.41 (ddd, J = 11.4, 10.1, 5.8 Hz, 2H), 2.00 (ddd, J = 13.9, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.65 (m, 5H), 1.65 – 1.46 (m, 2H), 1.00 – 0.69 (t, J = 7.4, 3H).

Compuesto 9.8d



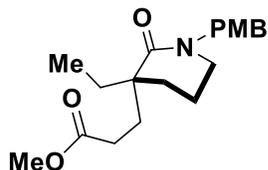
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 – 2.26 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.65 (m, 5H), 1.66 – 1.45 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 179.25, 177.14, 174.38, 174.38, 159.00, 129.53, 114.06, 55.34, 50.13, 47.52, 44.56, 32.84, 30.95, 29.87, 29.47, 20.93, 19.54, 8.56.

Compuesto 9.5c



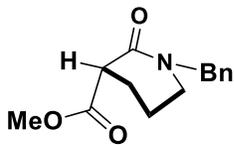
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.19 (m, 5H), 4.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (ddd, J = 10.1, 8.7, 6.0 Hz, 2H), 2.08 – 1.70 (m, 6H), 1.70 – 1.47 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.30, 174.30, 173.96, 137.57, 128.53, 127.99, 127.23, 51.55, 50.49, 47.61, 44.40, 33.12, 30.85, 29.63, 29.52, 19.55, 8.53. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₁₈H₂₆NO₃: 304.19127; encontrado 304.19132.

Compuesto 9.5d



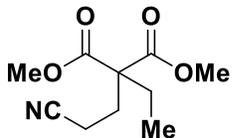
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 2H), 1.98 – 1.74 (m, 3H), 1.74 – 1.64 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.30, 173.85, 158.87, 129.71, 129.39, 113.92, 55.22, 51.55, 49.87, 47.39, 44.37, 33.16, 30.90, 29.63, 29.49, 19.57, 8.55. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₁₉H₂₈NO₄: 334.20183; encontrado 334.20178.

Compuesto 9.22



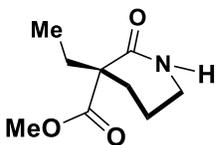
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.09 (m, 5H), 4.58 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.21 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 171.70, 165.96, 136.85, 128.69, 128.02, 127.49, 52.48, 50.31, 49.16, 47.07, 25.20, 20.92. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 248.1867; encontrado 248.1898.

Compuesto 9.25



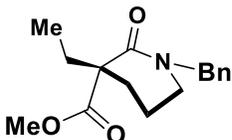
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (s, 6H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.84, 119.10, 57.02, 52.63, 28.28, 26.28, 12.86, 8.45. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 114.10793; encontrado 114.108113.

Compuesto 9.26



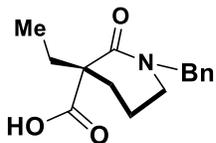
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (s, 3H), 3.36 – 3.19 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.71 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.63, 171.16, 54.23, 52.59, 42.35, 29.01, 28.60, 19.71, 9.07. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 186.11302; encontrado 186.11324.

Compuesto 9.23



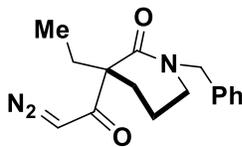
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.10 (m, 5H), 4.70 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.65 (m, 5H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 174.07, 169.00, 137.30, 128.63, 128.01, 127.40, 54.73, 52.48, 50.59, 47.29, 29.33, 28.82, 19.89, 9.27. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 276.15997; encontrado 276.15978.

Compuesto 9.23



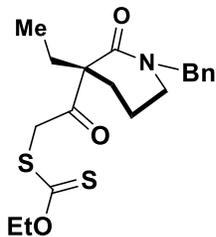
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.72 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 13.8, 9.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.13 – 1.91 (m, 3H), 1.90 – 1.68 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 173.98, 172.64, 135.82, 129.03, 128.09, 52.59, 51.38, 48.02, 32.44, 26.79, 19.17, 9.13. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 262.14432; encontrado 262.14453.

Compuesto 9.18



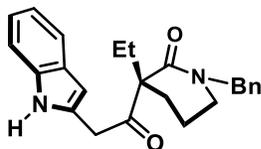
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.23 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 4.70 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 2.57 (dt, = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 193.88, 170.41, 137.06, 128.72, 127.85, 127.51, 77.48, 77.16, 76.84, 58.80, 53.88, 50.98, 47.93, 31.47, 26.95, 20.22, 9.08.

Compuesto 9.4



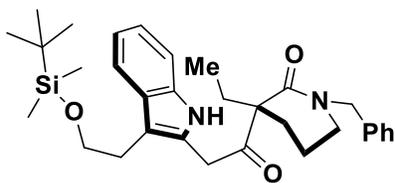
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.24 (m, 5H), 4.72 – 4.57 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.43 (dt, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 2.18 – 1.93 (m, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.62 (ddd, J = 13.4, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 213.87, 201.50, 169.57, 136.98, 128.80, 128.17, 127.62, 77.48, 77.16, 76.84, 70.62, 60.80, 51.10, 47.80, 43.96, 30.41, 27.78, 20.16, 13.85, 9.17, 0.09.

Compuesto 8.4a



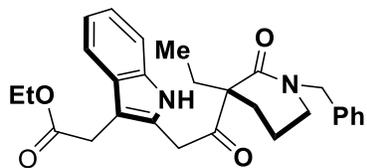
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33–7.03 (m, 8H), 6.30 (s, 1H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.17–1.94 (m, 6H), 0.88 (m, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.14, 179.59, 170.05, 136.72, 136.42, 136.42, 131.49, 128.85, 128.76, 127.69, 127.58, 121.51, 121.51, 120.09, 120.09, 119.62, 119.61, 110.99, 102.04, 61.04, 51.03, 47.62, 38.03, 29.18, 27.36, 19.95, 14.23, 9.21. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₄H₂₇N₂O₂: 375.20725; encontrado 375.21010.

Compuesto 9.28a



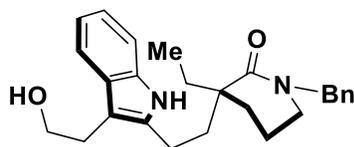
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 6.99 (m, 8H), 4.68 – 4.57 (m, 4H), 4.22 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 7.6, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 4H), 2.97 (t, J = 7.6, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 4H), 1.76 – 1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 2H), 0.90 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 206.37, 201.56, 170.16, 136.80, 135.67, 128.90, 128.20, 127.71, 121.49, 119.06, 118.54, 110.93, 110.30, 70.68, 63.88, 61.13, 60.82, 53.88, 51.12, 50.99, 47.81, 47.68, 43.98, 35.98, 30.42, 29.36, 28.24, 27.76, 26.14, 20.15, 20.03, 18.52, 13.88, 9.28, -5.17. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₃₂H₄₅N₂O₃Si: 533.31994; encontrado 533.32011.

Compuesto 9.28c



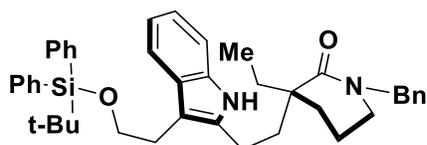
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 4.71 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 1H), 4.12 (c, J = 7.1, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.84 (m, 6H), 1.24 (t, J = 7.1, 3H), 0.92 (t, J = 7.4, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.07, 172.13, 137.44, 135.32, 128.65, 128.33, 128.26, 127.93, 127.37, 127.31, 121.12, 119.19, 118.17, 110.62, 103.69, 60.61, 50.71, 47.84, 45.76, 37.93, 31.59, 30.58, 29.04, 21.69, 19.60, 14.26, 8.50. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₈H₃₃N₂O₄: 533.31994; encontrado 533.32011.

Compuesto 10.5



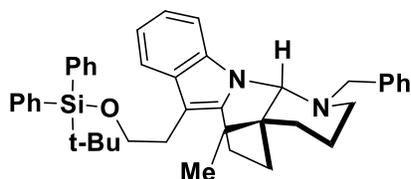
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 4.71 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 1H), 4.12 (c, J = 7.1, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.84 (m, 6H), 1.24 (t, J = 7.1, 3H), 0.92 (t, J = 7.4, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.22, 137.53, 137.49, 135.69, 128.76, 128.43, 128.06, 128.03, 127.50, 121.23, 119.12, 118.06, 110.75, 106.68, 100.00, 62.93, 53.90, 50.83, 47.96, 45.96, 38.38, 31.84, 31.71, 29.80, 29.37, 28.99, 27.88, 21.76, 19.62, 8.55. **HRMS-FAB⁺** (MH⁺) m/z, calculado para C₂₈H₃₃N₂O₄: 533.31994; encontrado 533.32011.

Compuesto 10.6



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (br, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 4H), 7.41 - 7.17 (m, 13H), 7.04 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 4.67 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 3.81 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.19 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.85-1.58 (m, 7H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 137.4, 136.6, 135.6, 135.3, 134.0, 133.9, 129.5, 128.6, 128.4, 127.9, 127.6, 127.3, 120.7, 118.7, 118.0, 110.4, 107.0, 64.6, 50.6, 47.7, 45.8, 38.0, 31.5, 28.8, 27.8, 26.9, 21.5, 19.5, 19.1, 8.5.

Compuesto 10.8

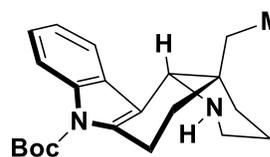


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.65 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 5H), 7.17 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12-7.05 (m, 4H), 7.00 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.26 (s, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.53 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.09 (t, 1H, J = 12.0 Hz), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.87-0.84 (m, 1H), 0.77-0.74 (m, 1H), 0.61 (t, 3H, J = 7.2 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 137.4, 135.8, 134.2, 134.1, 133.7, 129.7, 128.6, 128.5, 128.0, 127.8,

Apéndice experimental

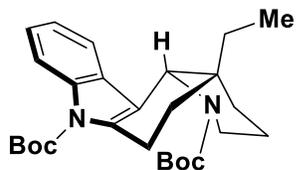
126.5, 120.1, 119.0, 118.1, 108.7, 106.3, 76.8, 64.4, 57.6, 52.2, 38.5, 33.9, 30.8, 28.1, 27.1, 24.2, 21.3, 19.3, 18.1, 7.6.

Compuesto Boc-8.2



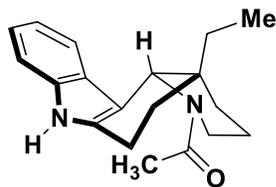
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 8.22 – 8.00 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 1H), 7.40 – 7.10 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.18 (dd, $J = 6.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.94 – 2.64 (m, 2H), 2.29 (ddd, $J = 13.7, 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.61 – 1.35 (m, 5H), 1.09 (dq, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 1H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 150.84, 136.27, 136.27, 136.03, 129.35, 129.35, 123.38, 122.67, 118.27, 117.74, 115.60, 83.56, 56.38, 46.35, 33.64, 29.50, 28.41, 23.13, 22.90, 7.67.

Compuesto di-Boc-8.2



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 8.15 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.72 – 6.85 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.45 – 3.71 (m, 1H), 3.47 – 2.72 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.91 – 1.44 (m, 8H), 1.68 (s, 9H), 1.57 (d, 9H), 1.44 – 1.12 (m, 2H), 0.92 (m, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 155.57, 150.60, 136.59, 136.38, 136.22, 128.48, 123.54, 123.41, 123.01, 122.77, 118.91, 118.81, 115.41, 115.26, 83.74, 83.63, 79.88, 79.45, 54.48, 53.79, 40.04, 38.74, 35.00, 31.89, 31.67, 28.72, 28.41, 28.21, 26.03, 25.12, 22.64, 21.15, 20.66, 7.84.

Compuesto 11.22



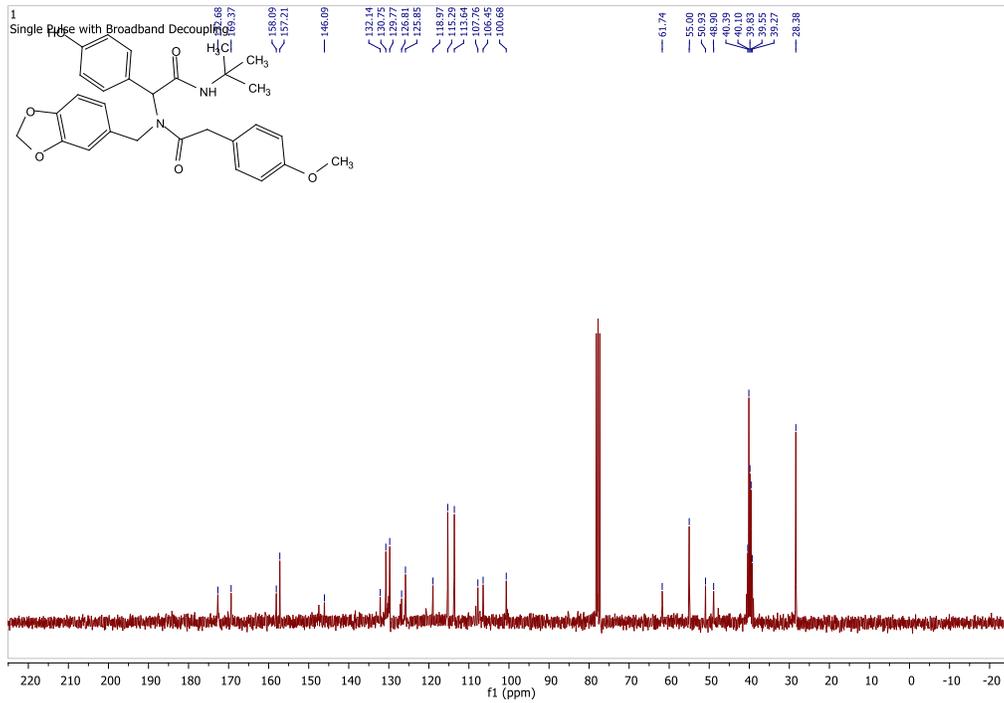
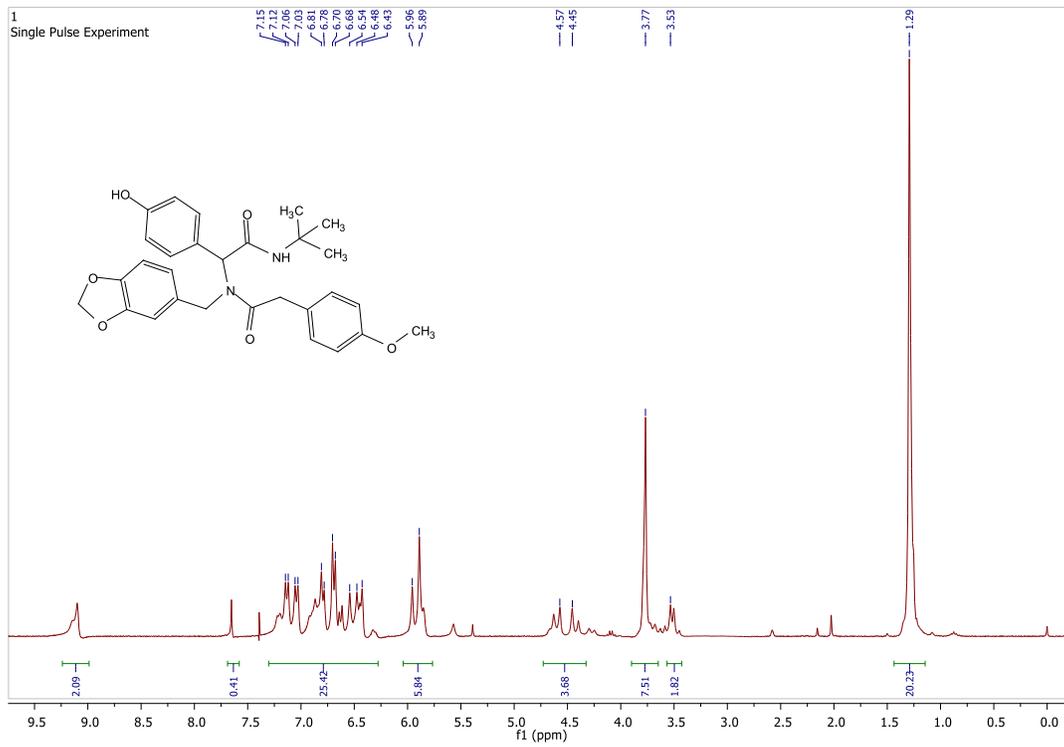
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 4H), 7.20 – 6.91 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.90 – 2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.98 – 1.44 (m, 12H), 1.45 – 1.19 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 170.18, 169.99, 136.37, 136.29, 135.00, 134.75, 126.53, 126.35, 121.45, 121.21, 120.15, 119.68, 118.38, 118.21, 110.76, 110.53, 108.54, 107.86, 59.22, 51.98, 42.27, 36.87, 36.69, 36.00, 31.63, 31.54, 28.40, 28.28, 25.29, 24.53, 22.40, 22.20, 21.81, 20.59, 19.75, 19.67, 7.92, 7.84. **HRMS-FAB $^+$** (MH^+) m/z , calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 297.19669; encontrado 297.19674.

RMN

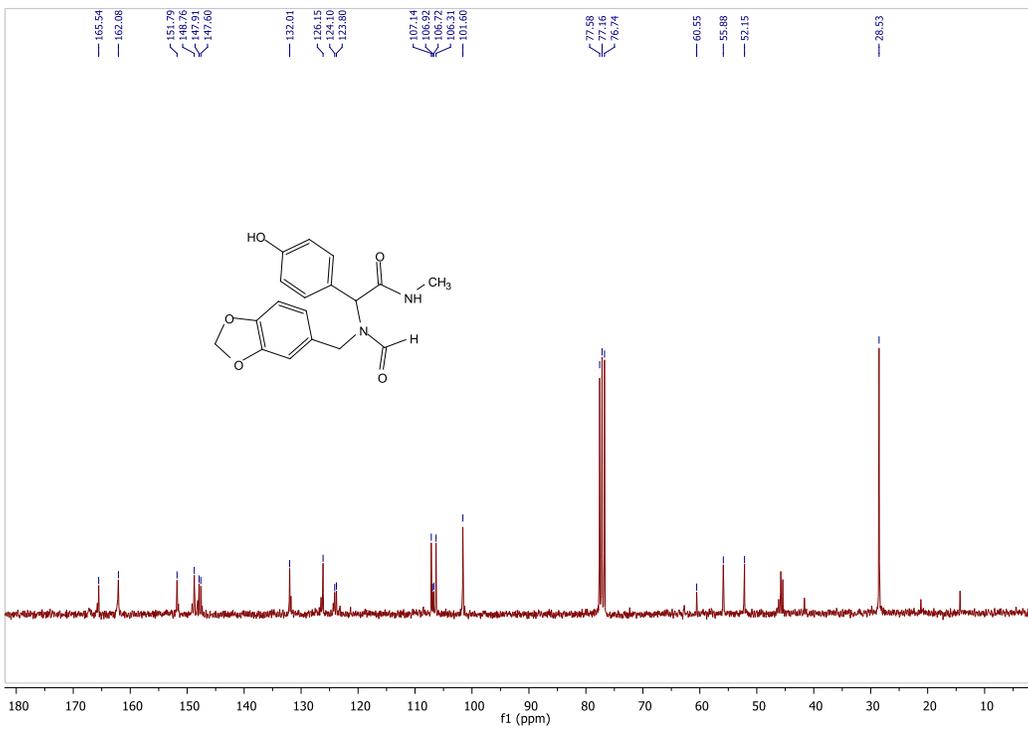
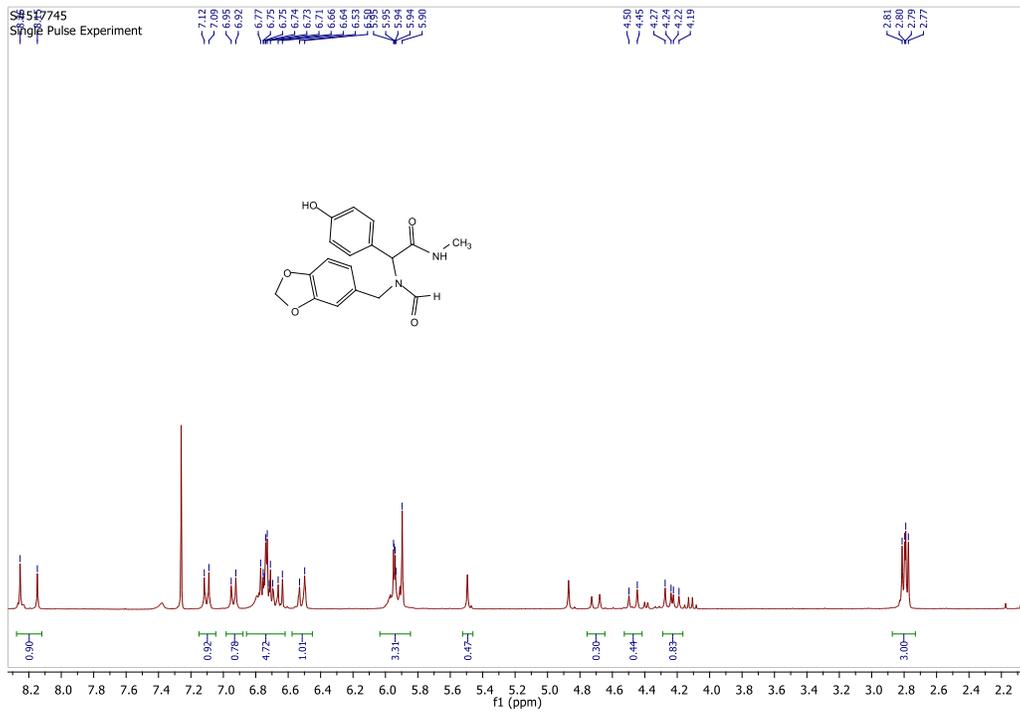
^1H y ^{13}C

Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de las bisamidas 5.20

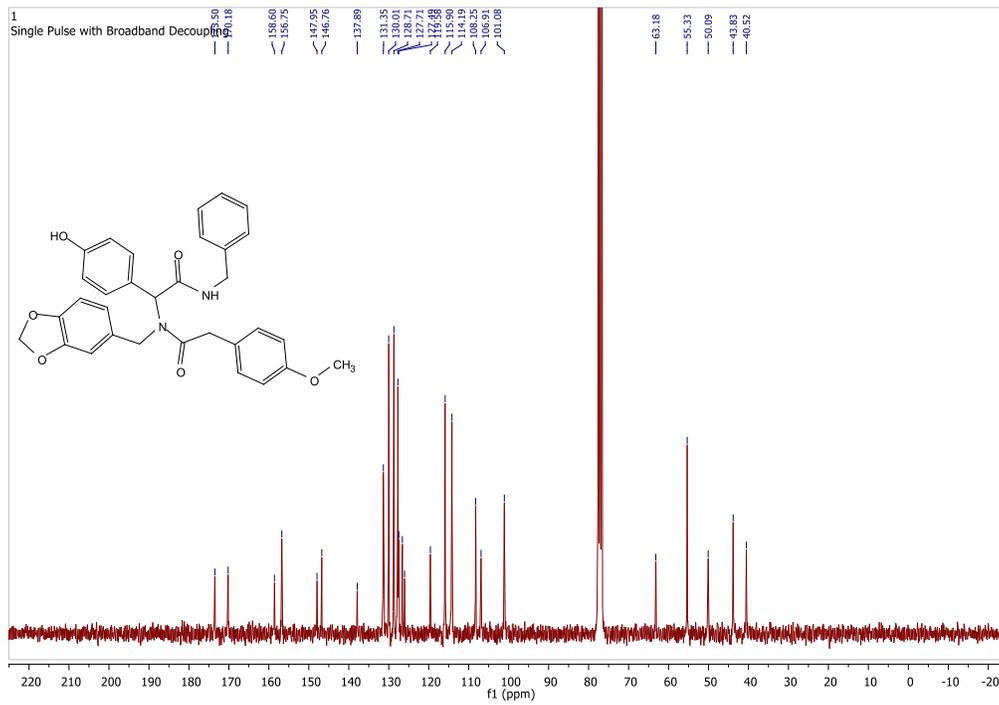
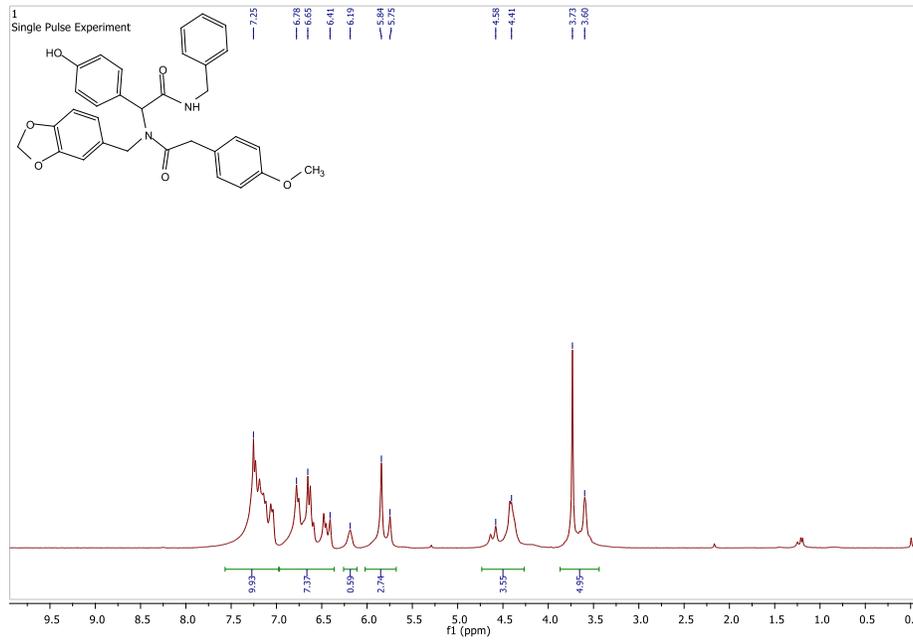
Bis-amida 5.20a



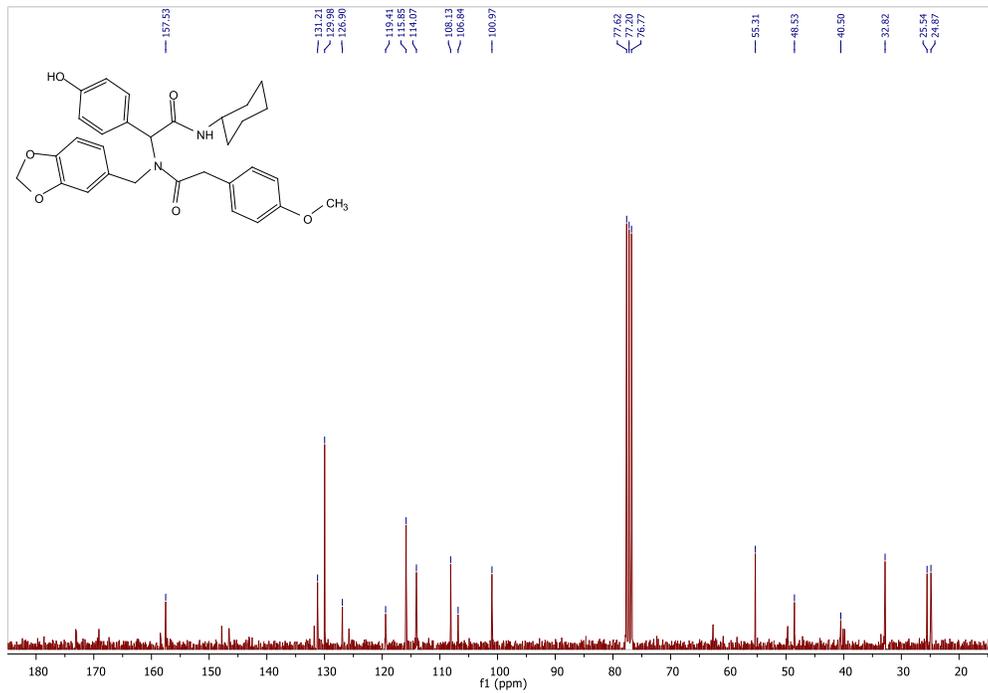
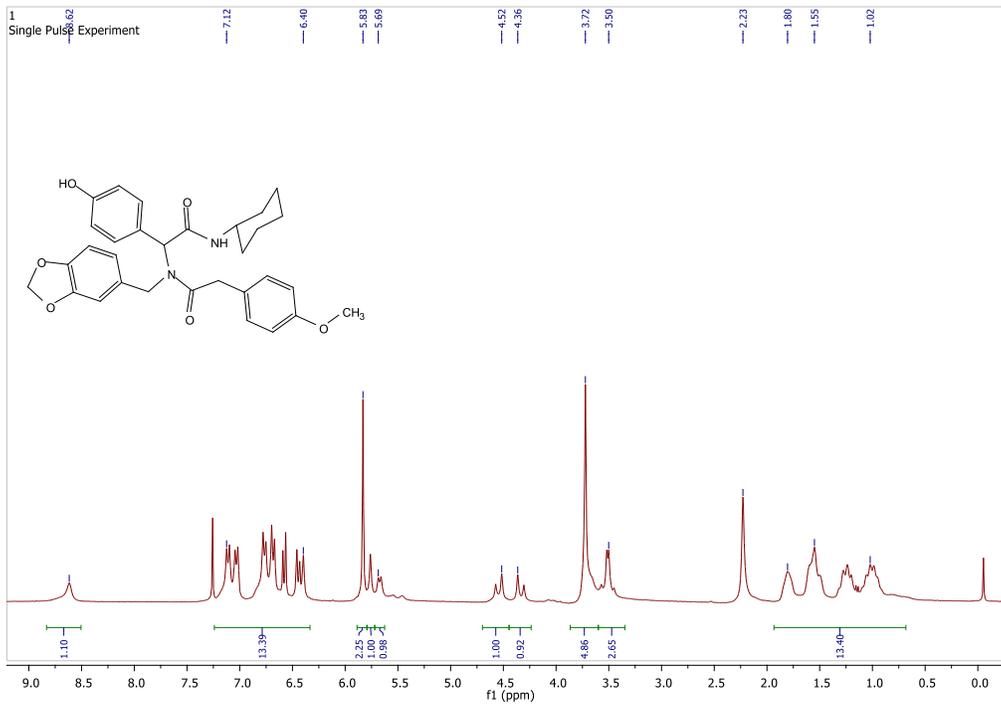
Bis-amida 5.20b



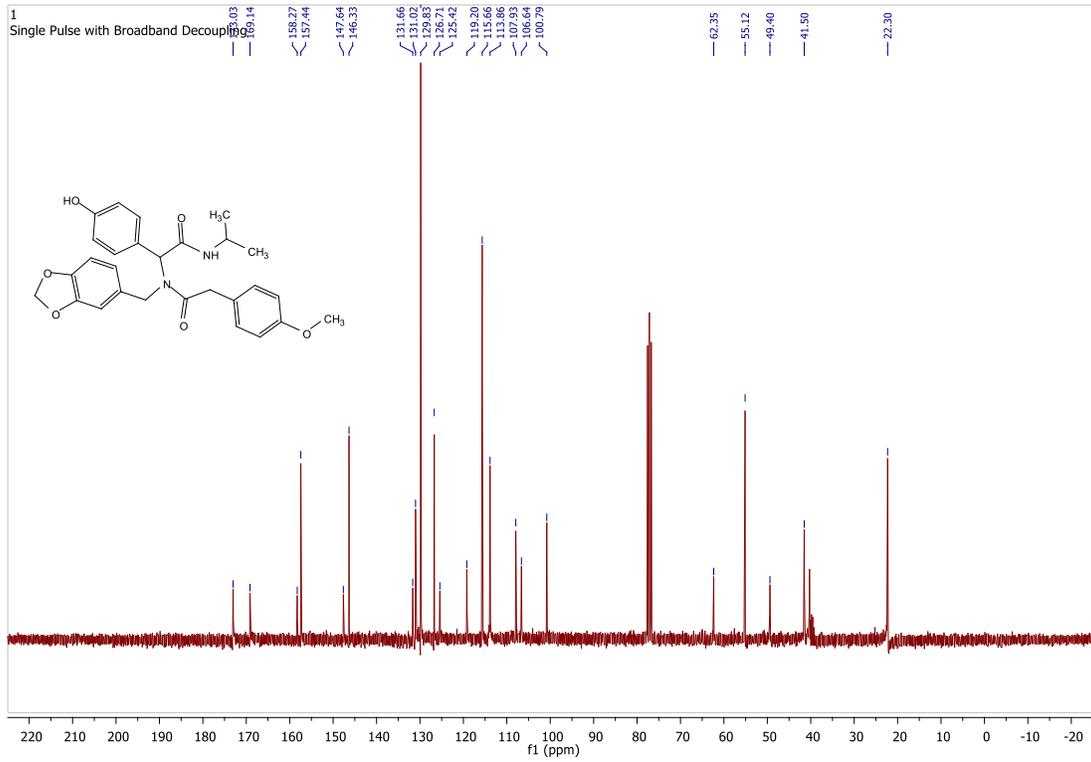
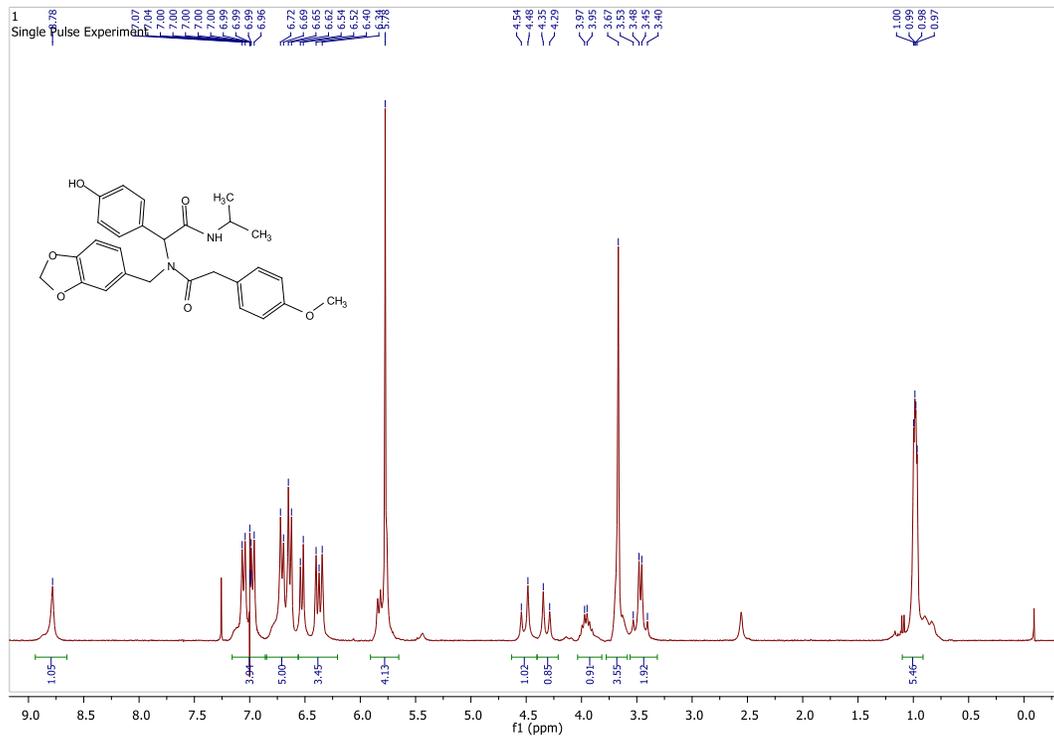
Bis-amida 5.20c



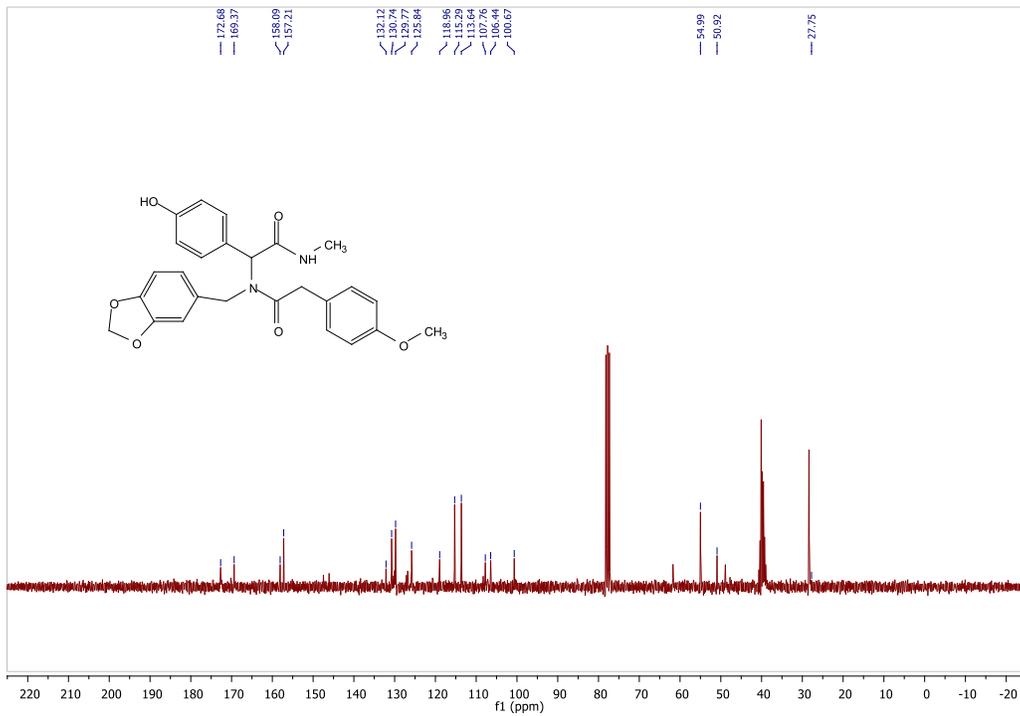
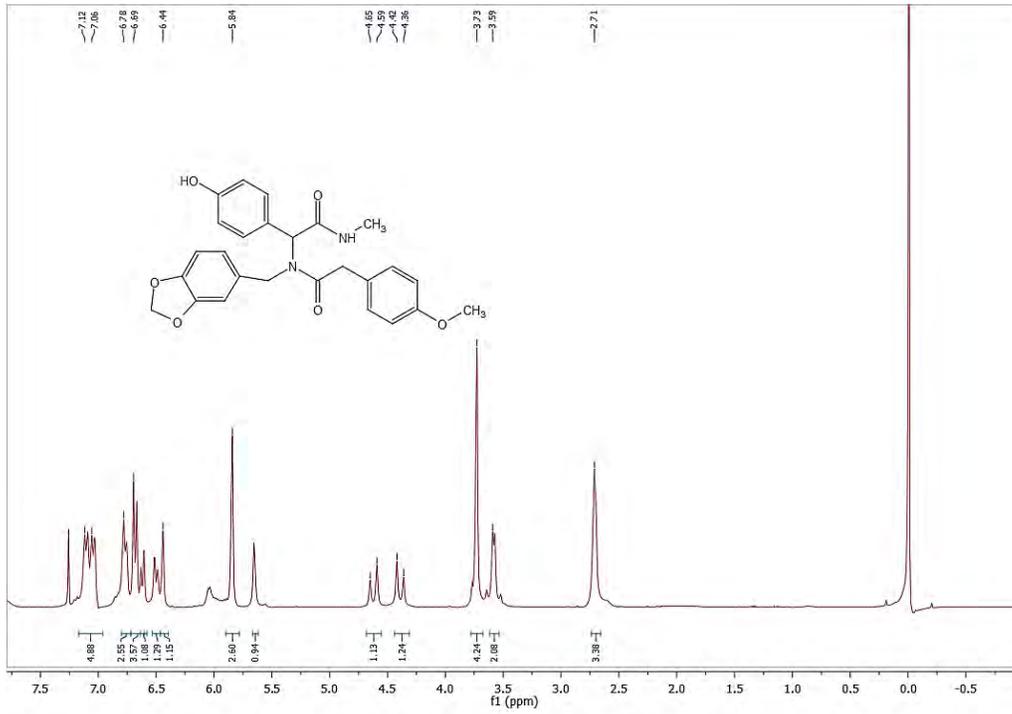
Bis-amida **5.20d**



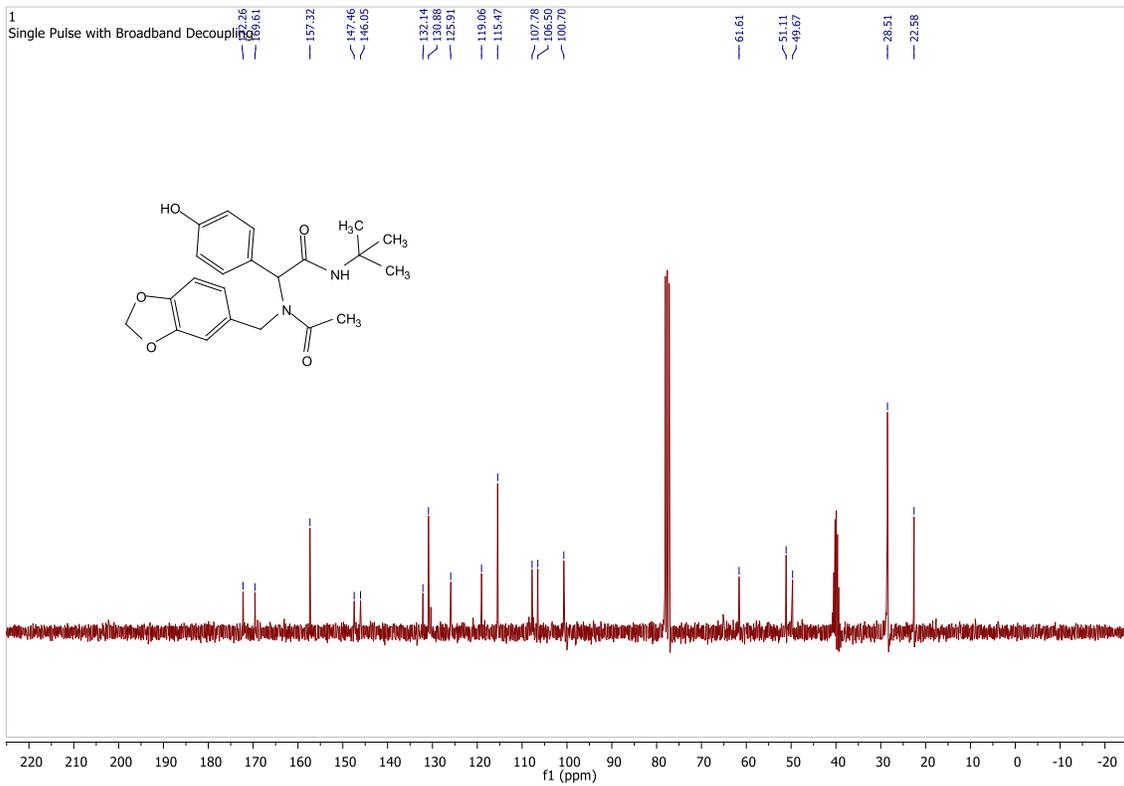
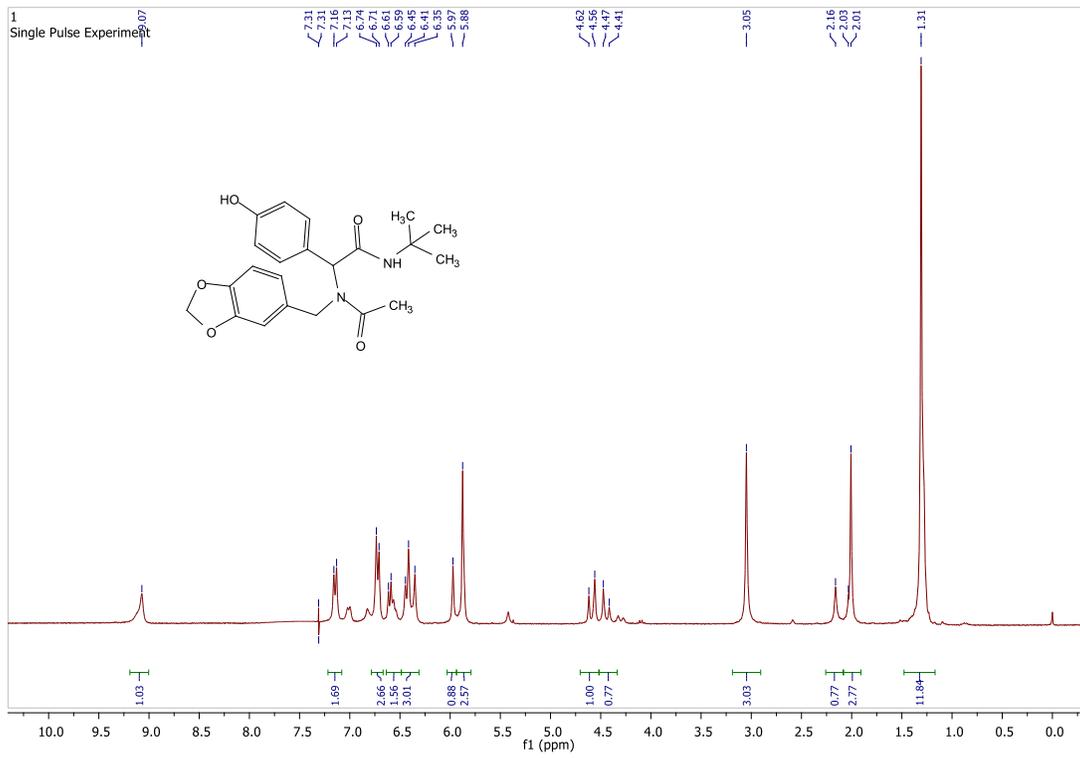
Bis-amida 5.20e



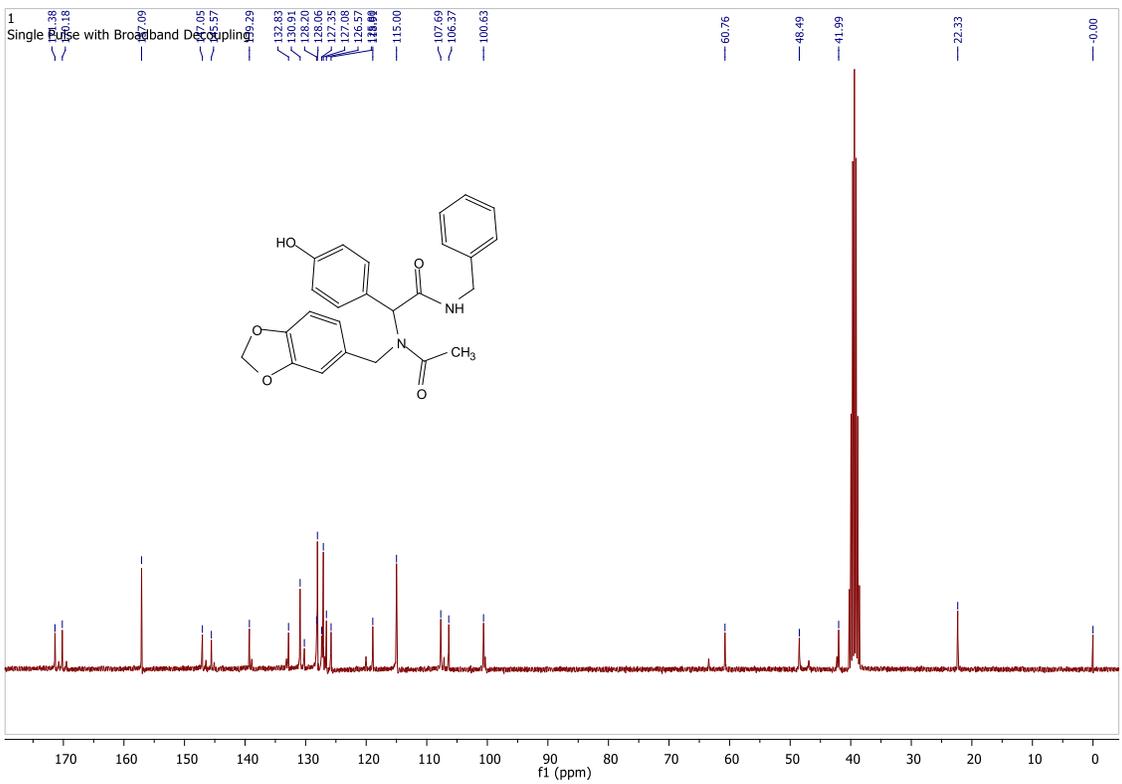
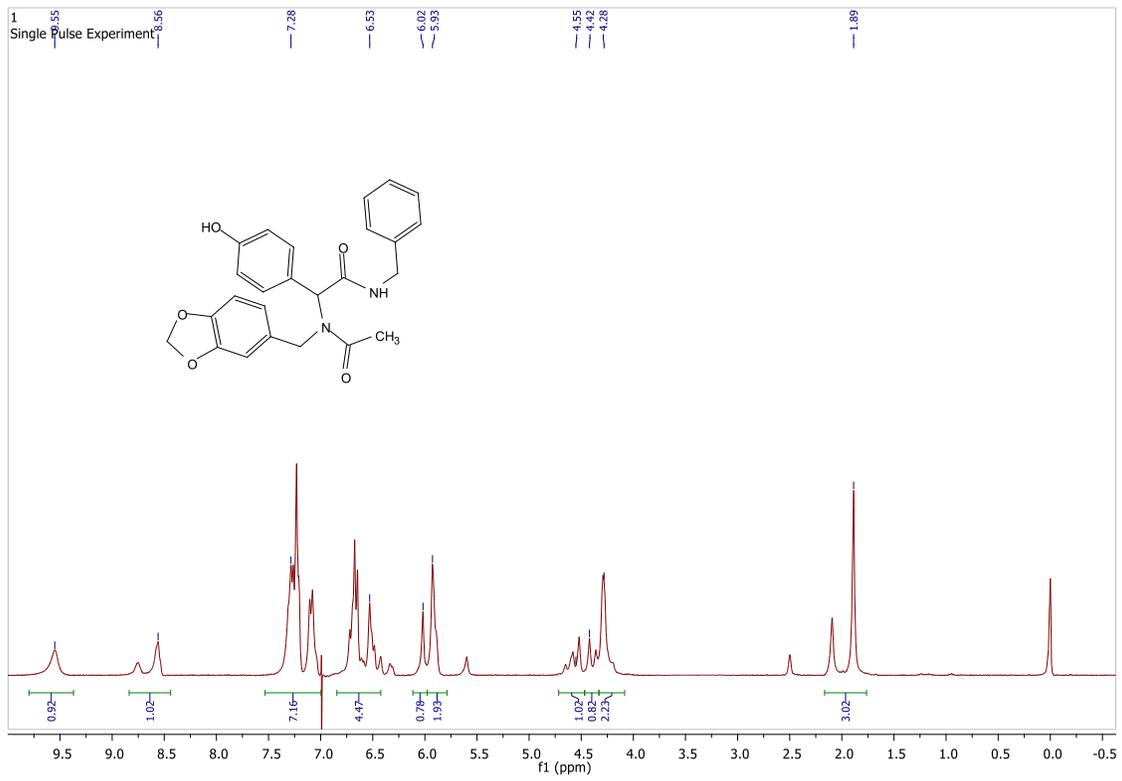
Bis-amida 5.20f



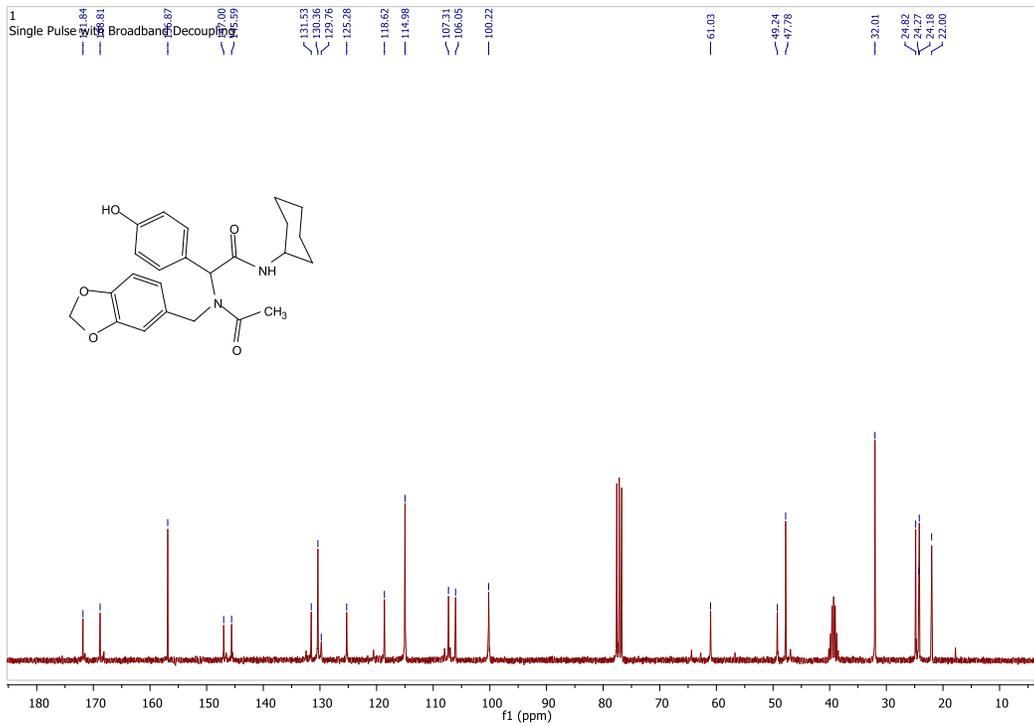
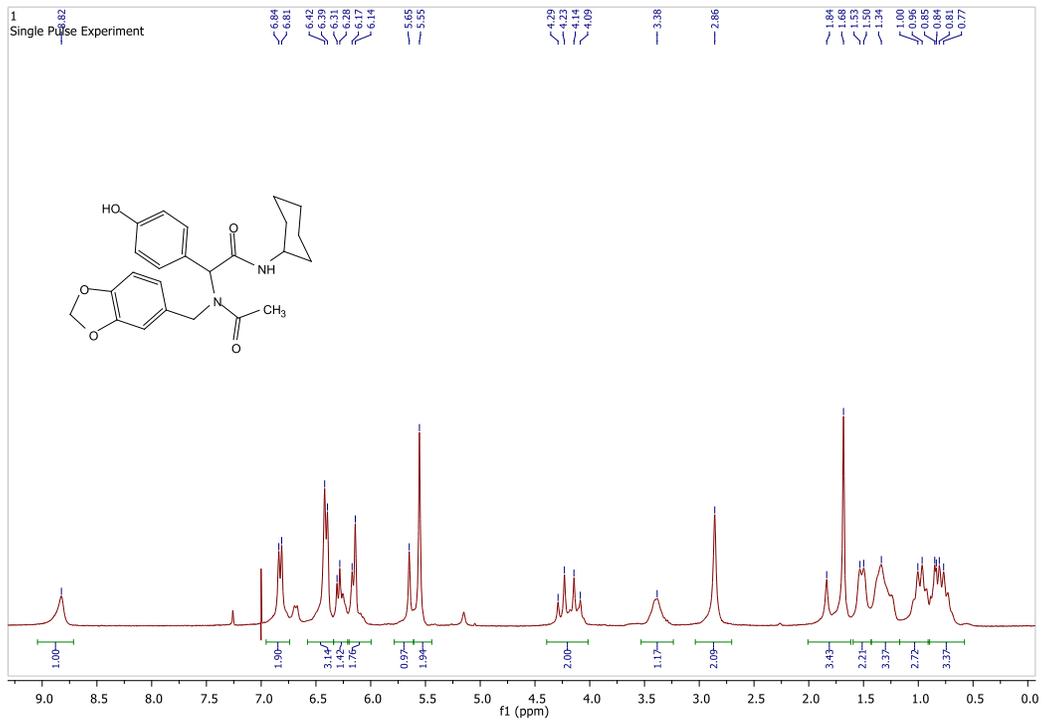
Bis-amida 5.20g



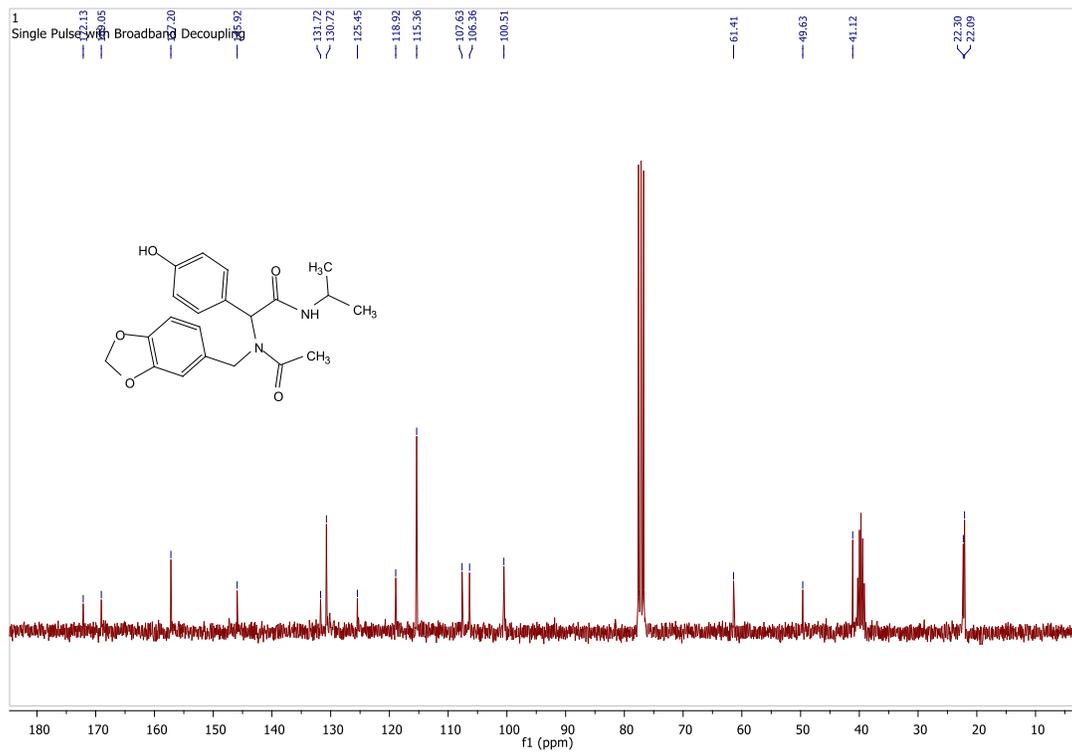
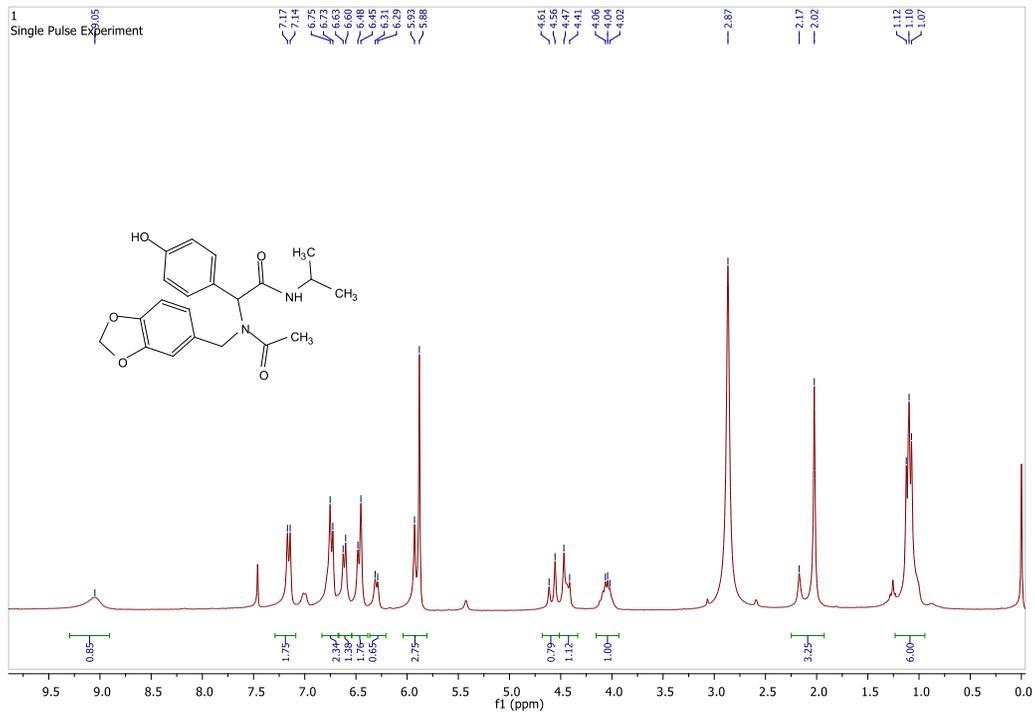
Bis-amida 5.20h



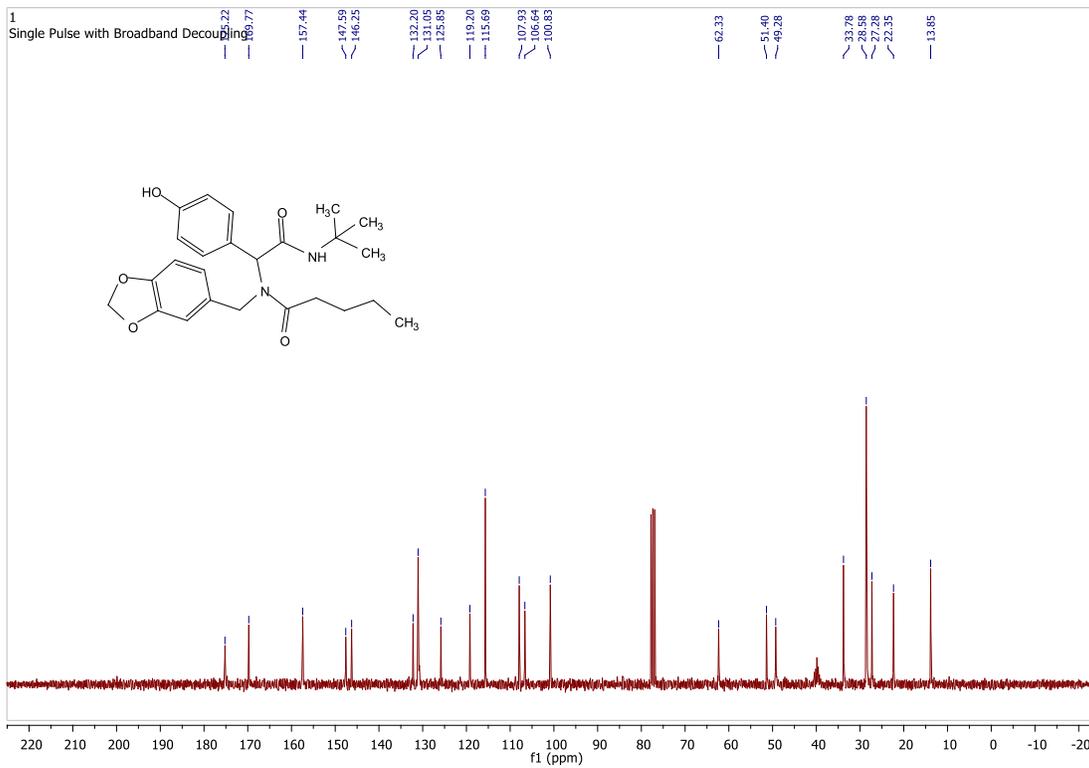
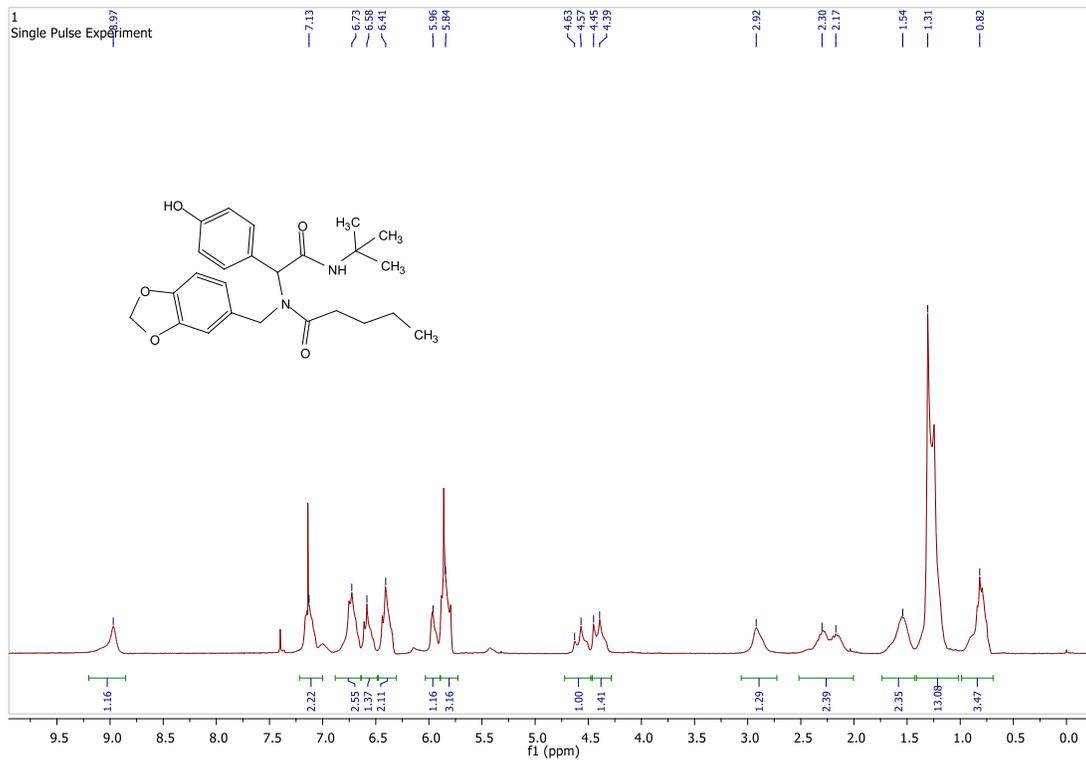
Bis-amida 5.20i



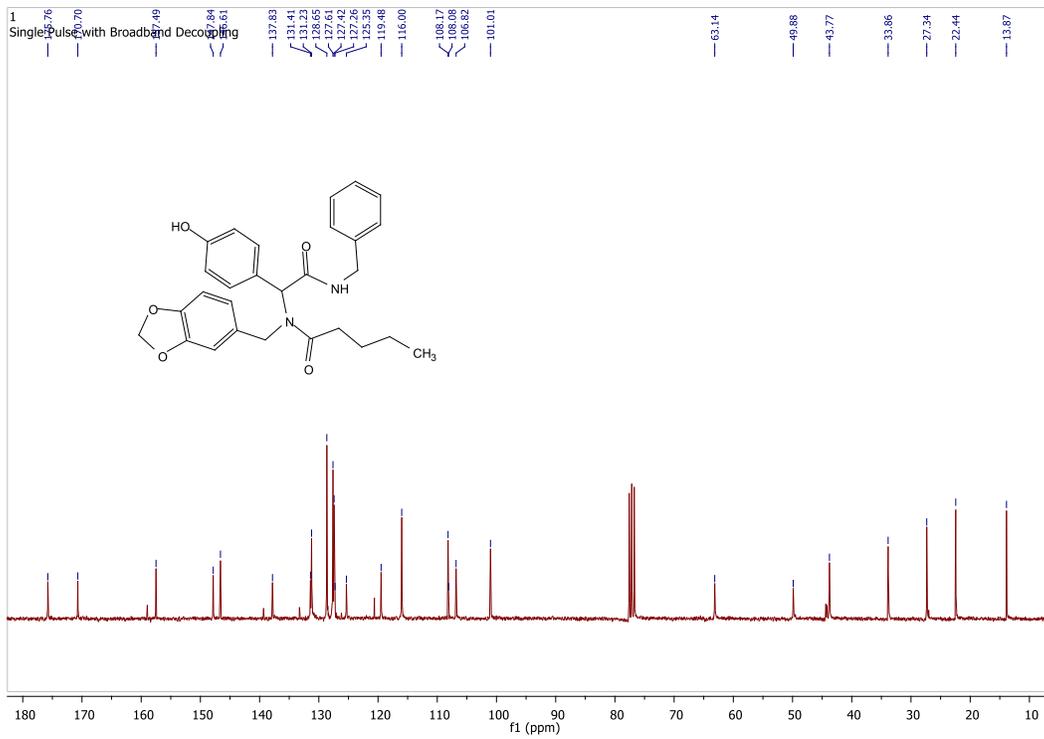
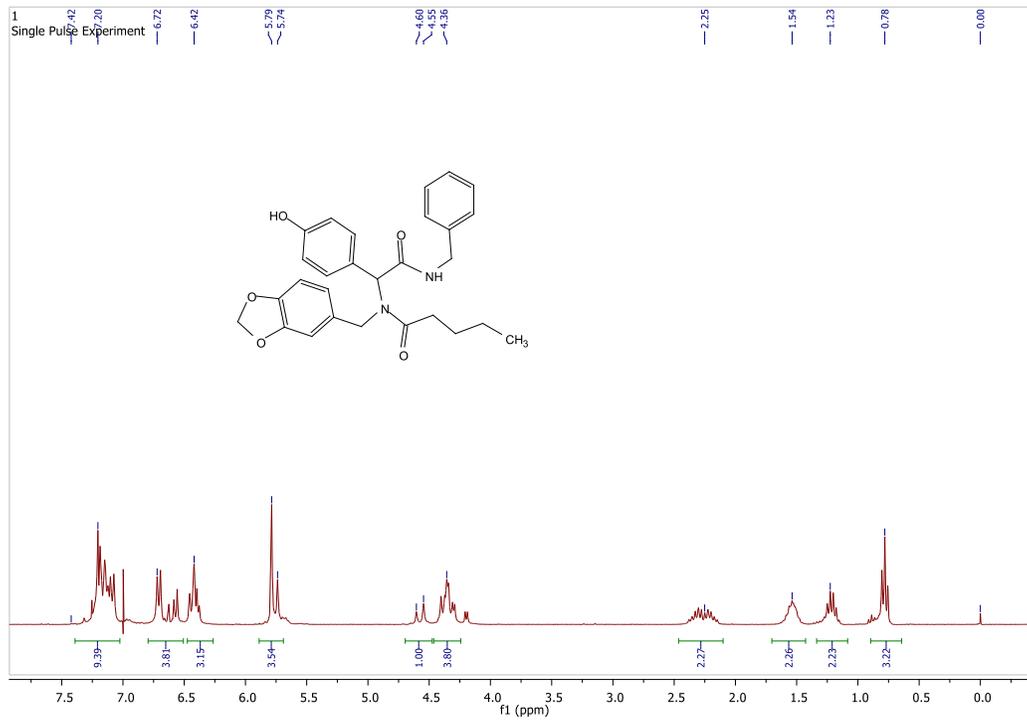
Bis-amida 5.20j



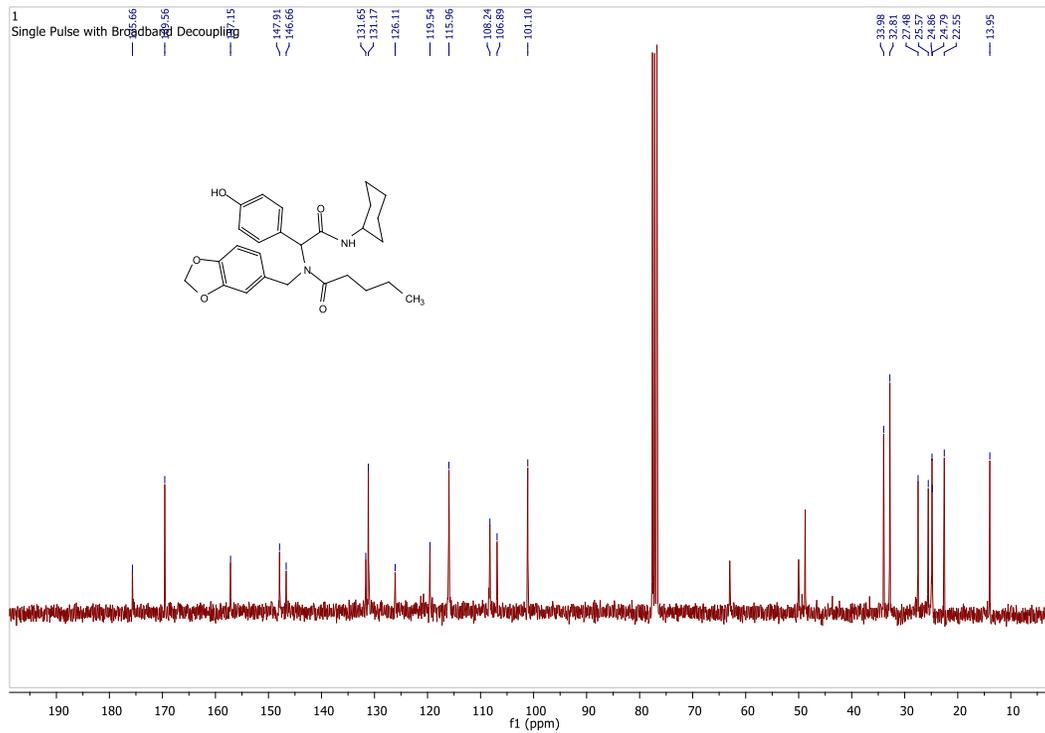
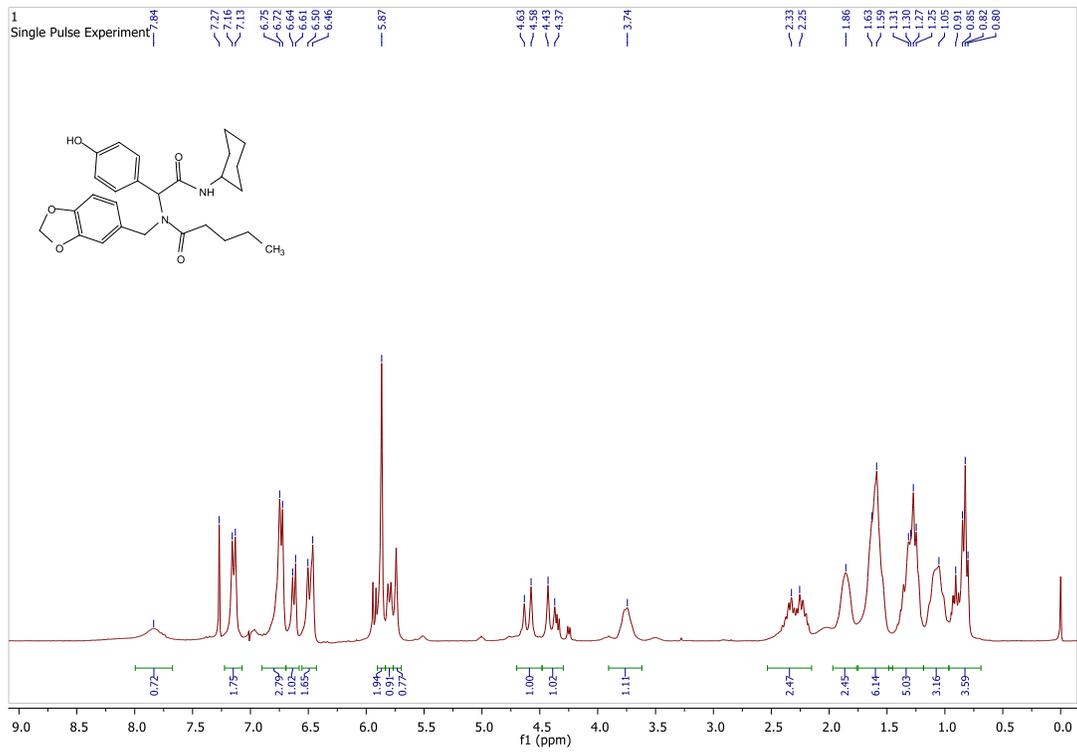
Bis-amida 5.20k



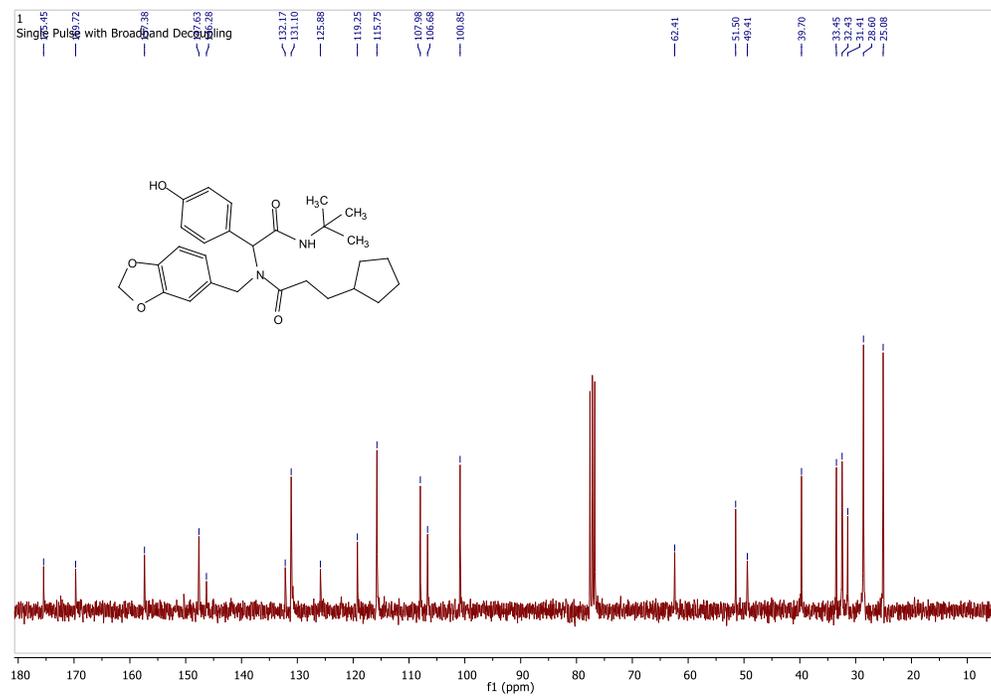
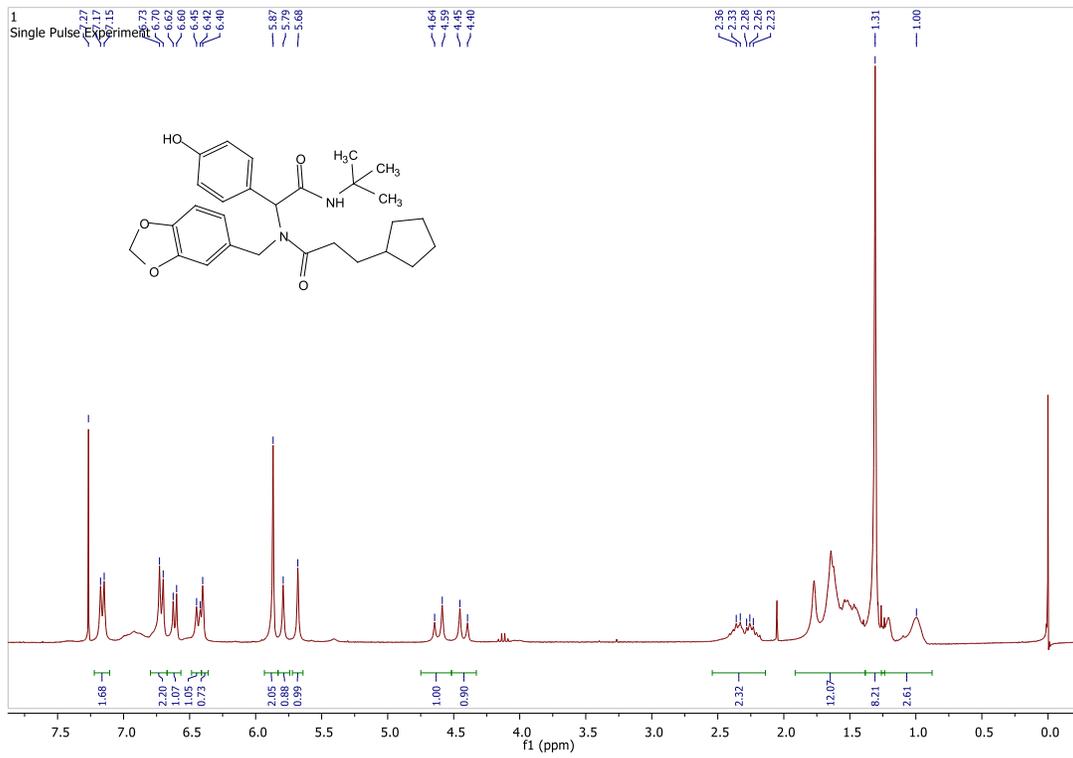
Bis-amida 5.20I



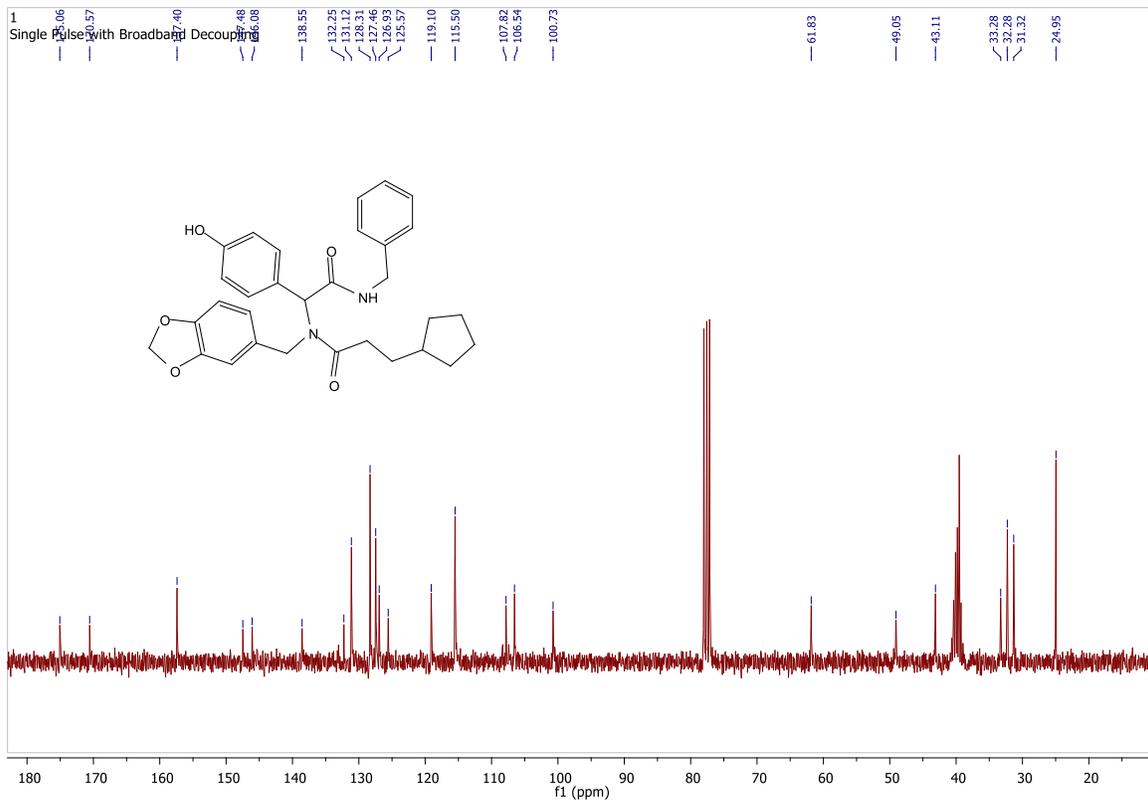
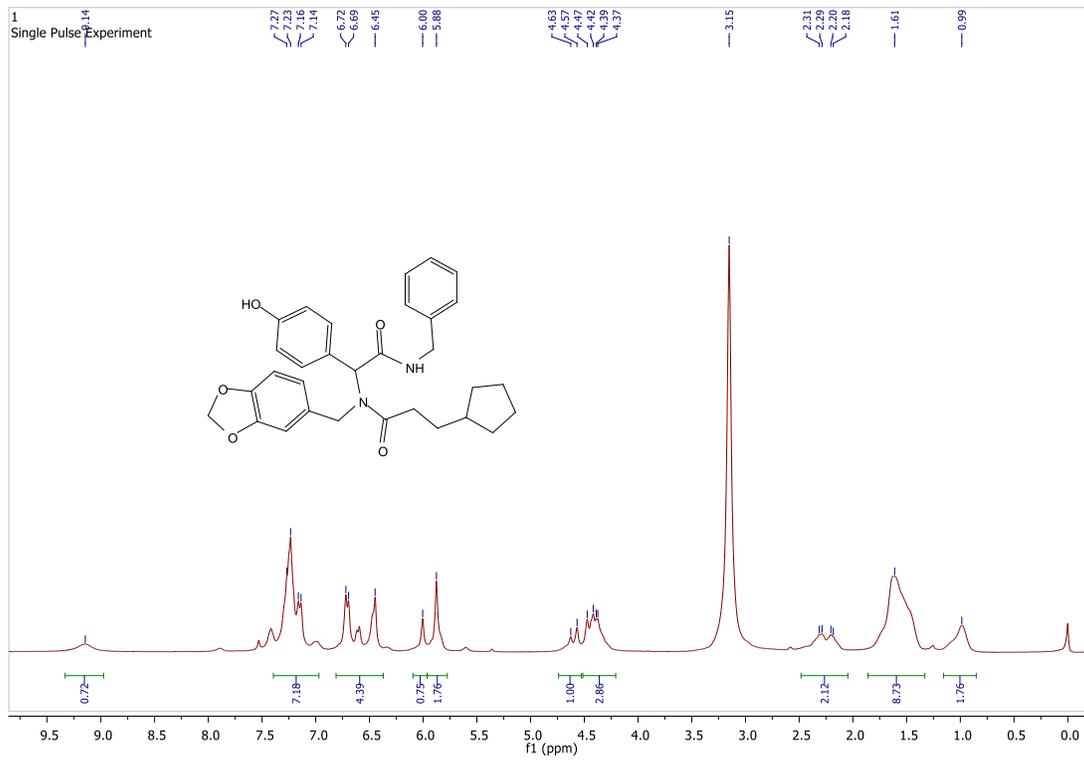
Bis-amida 5.20m



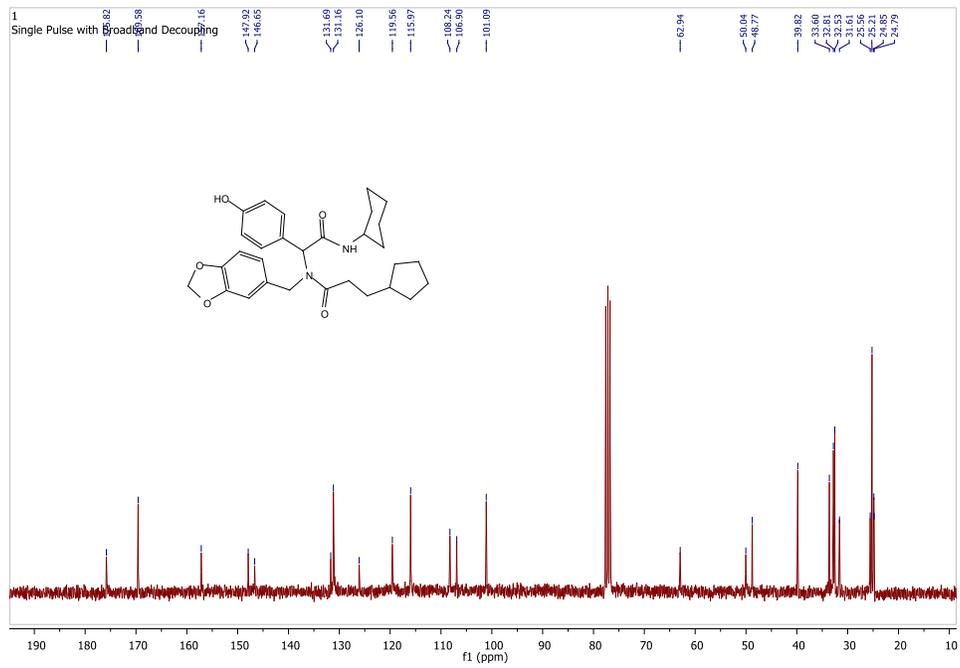
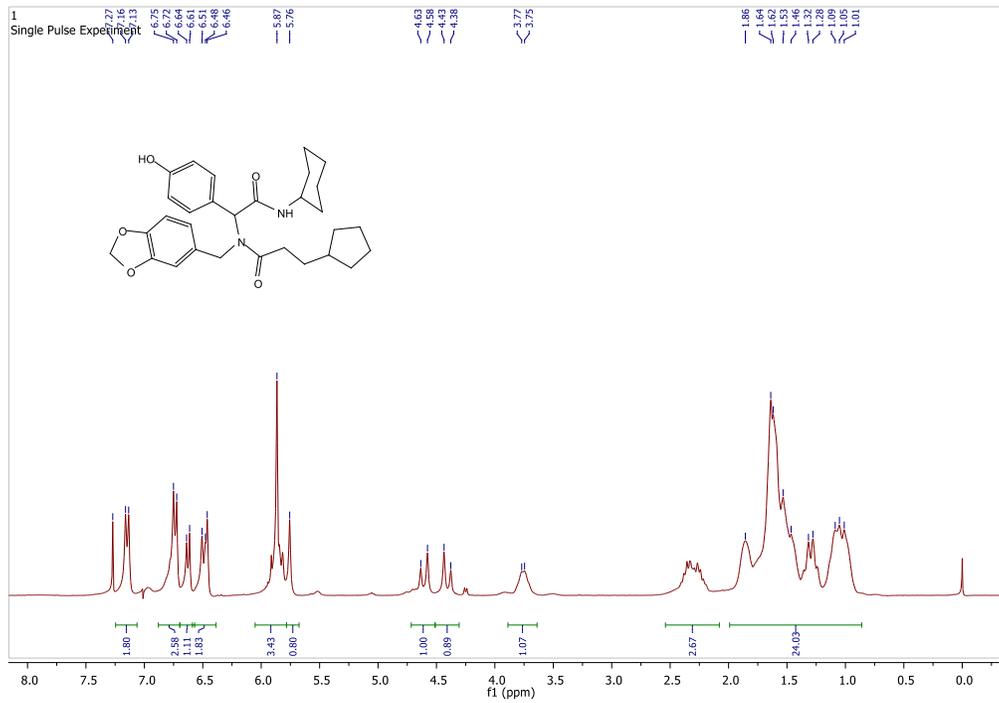
Bis-amida 5.20n



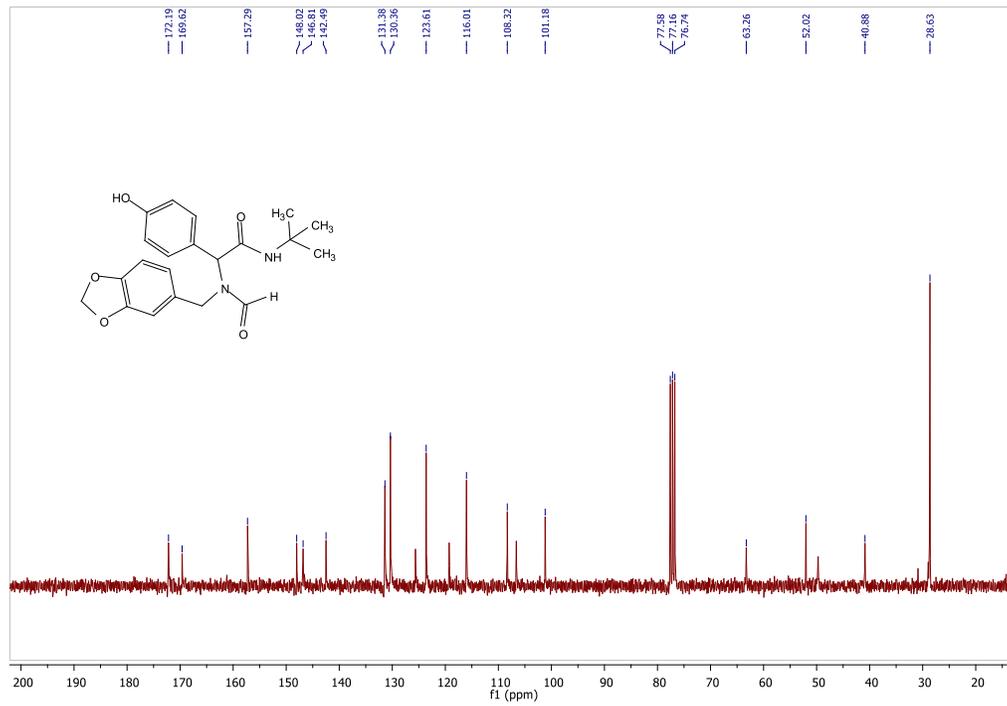
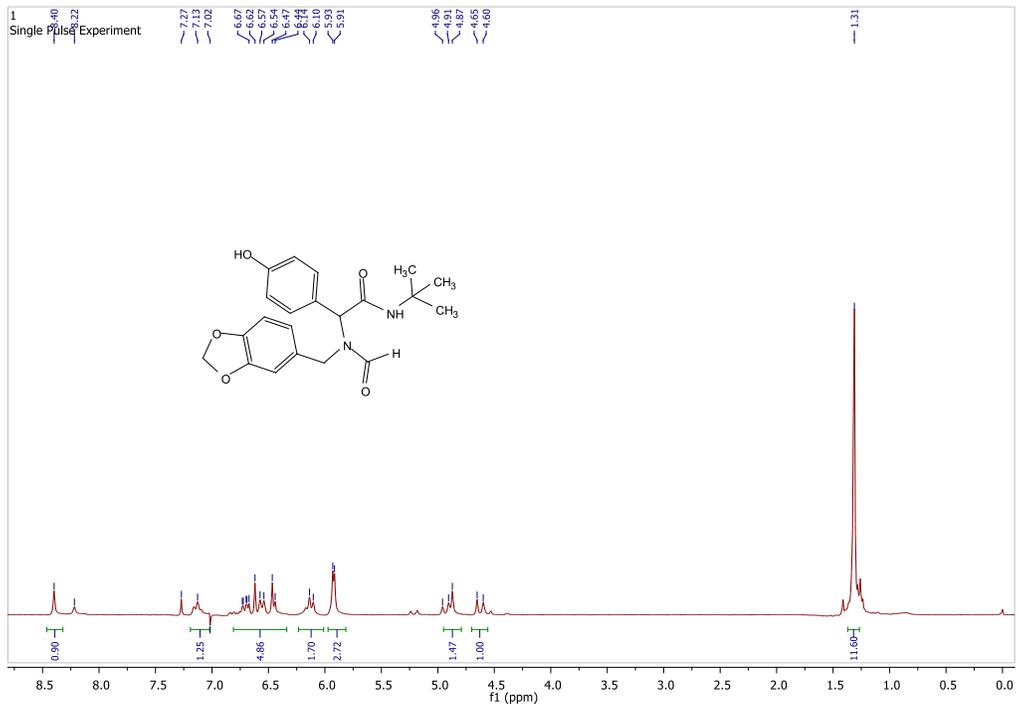
Bis-amida 5.20o



Bis-amida 5.20p

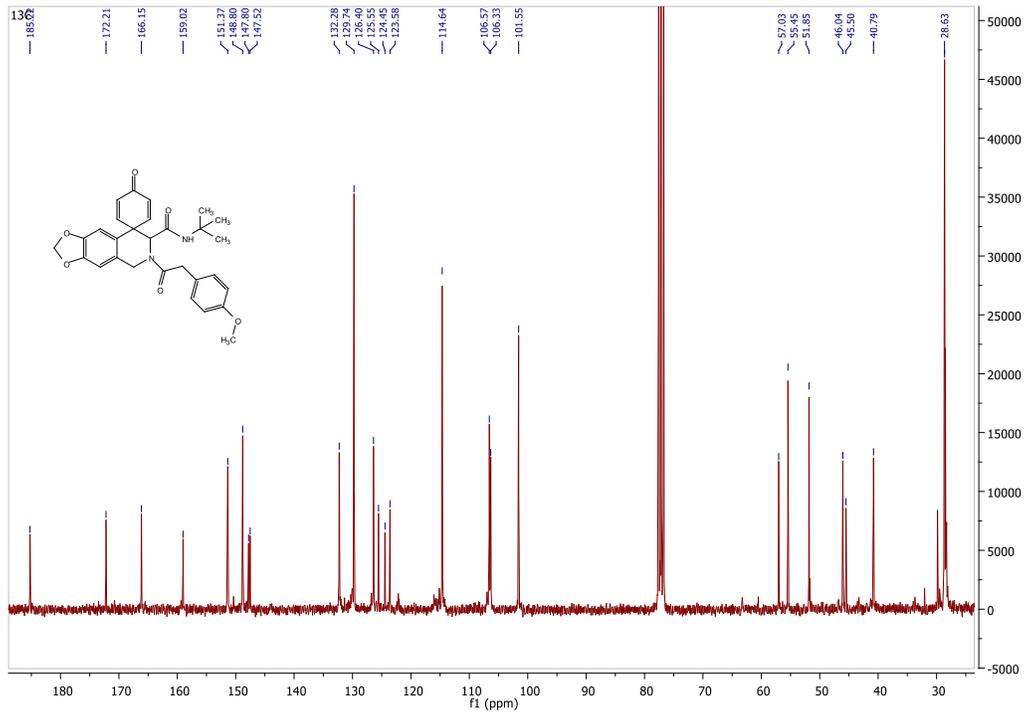
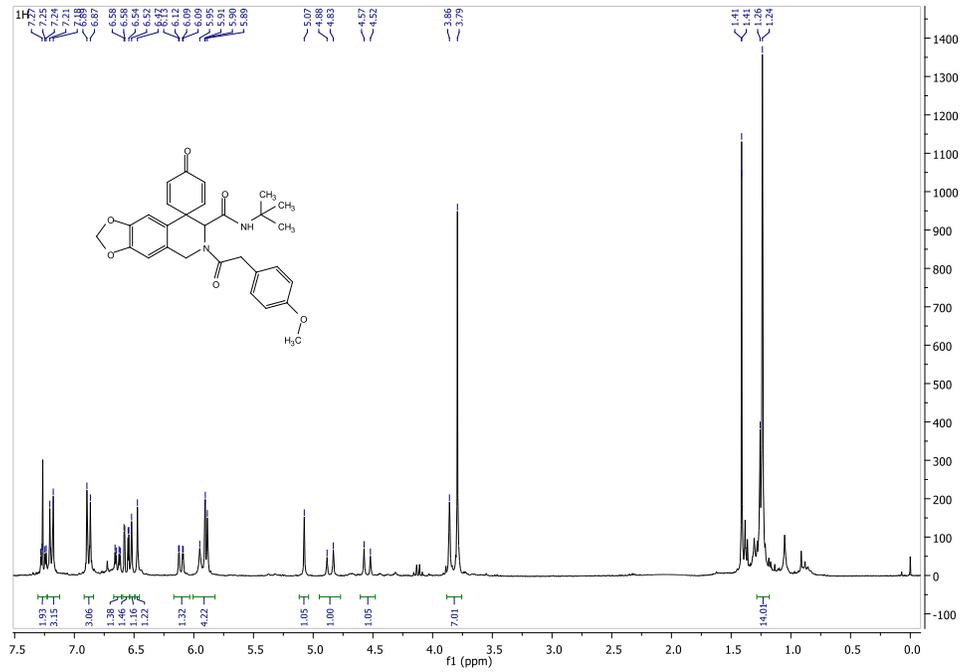


Bis-amida 5.20g

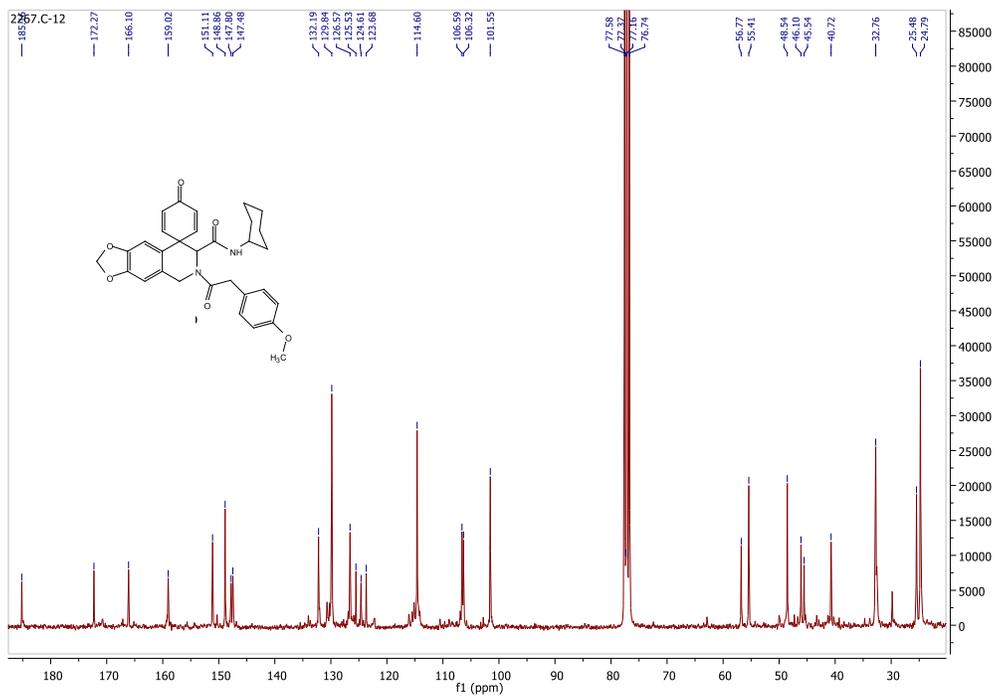
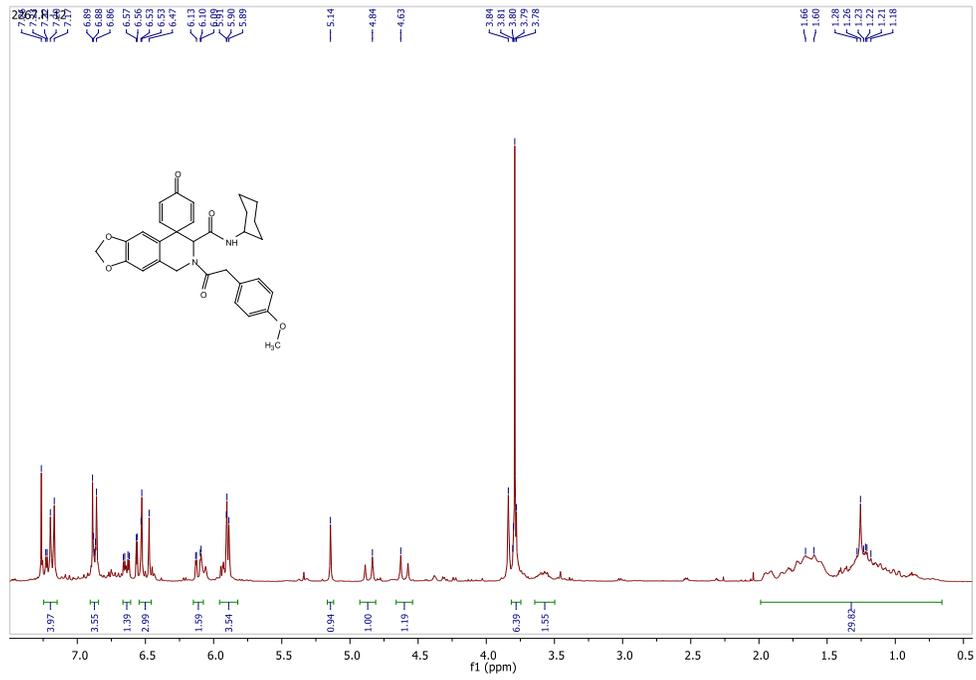


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de las espirodienonas 5.25

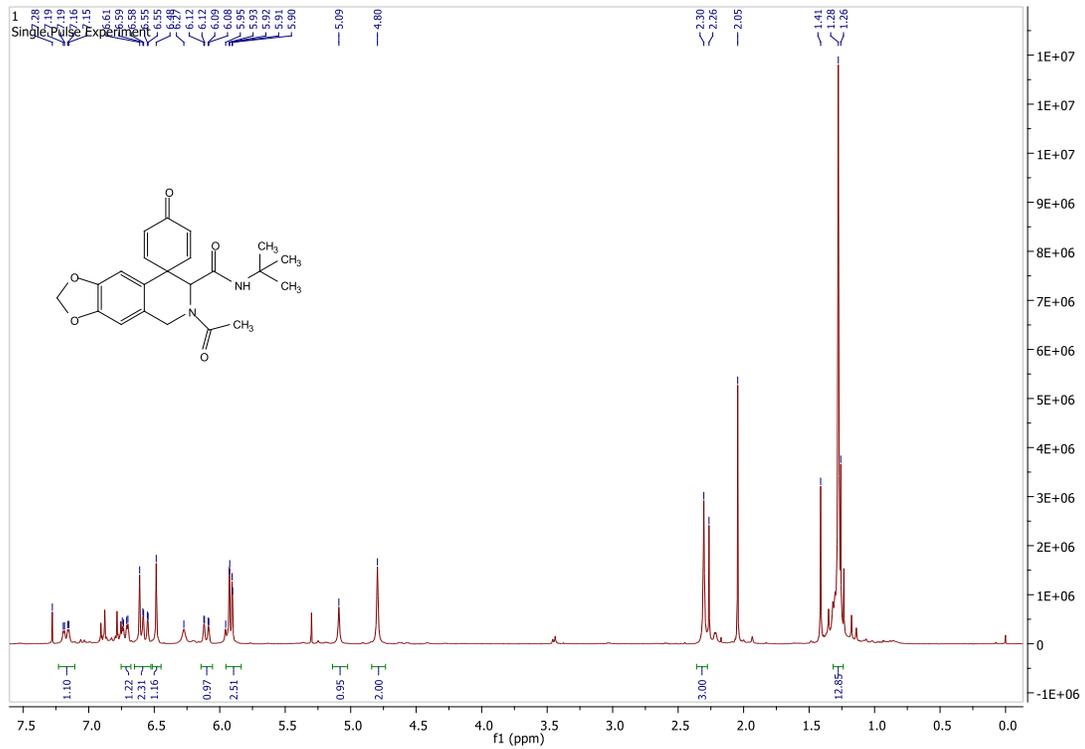
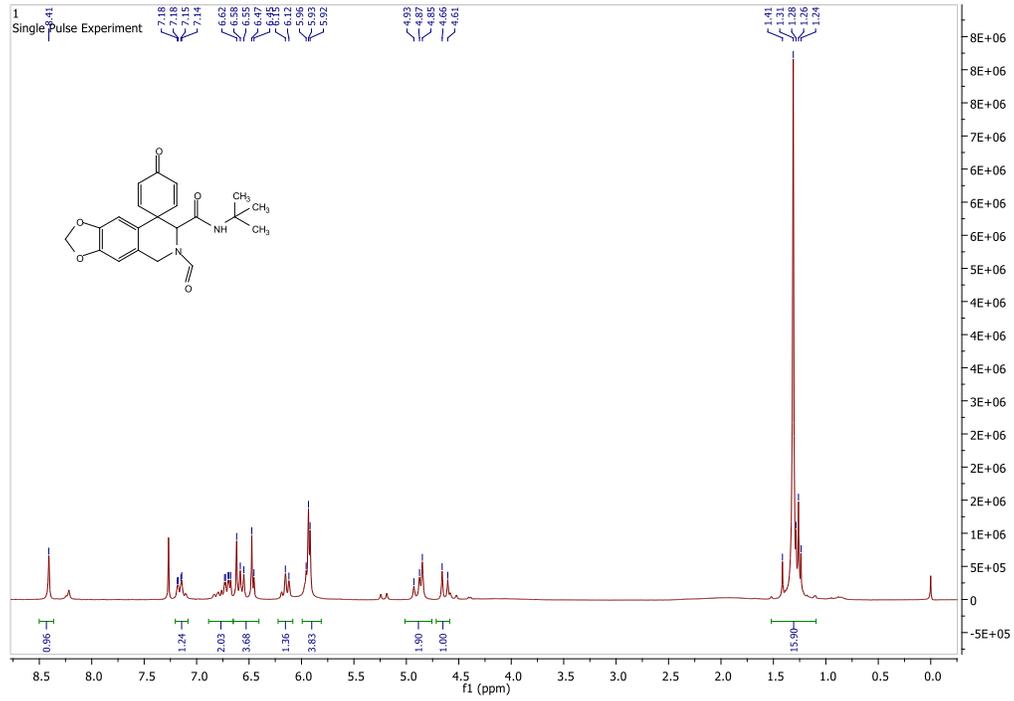
Espirodienona 5.25a



Espirodienona 5.25d

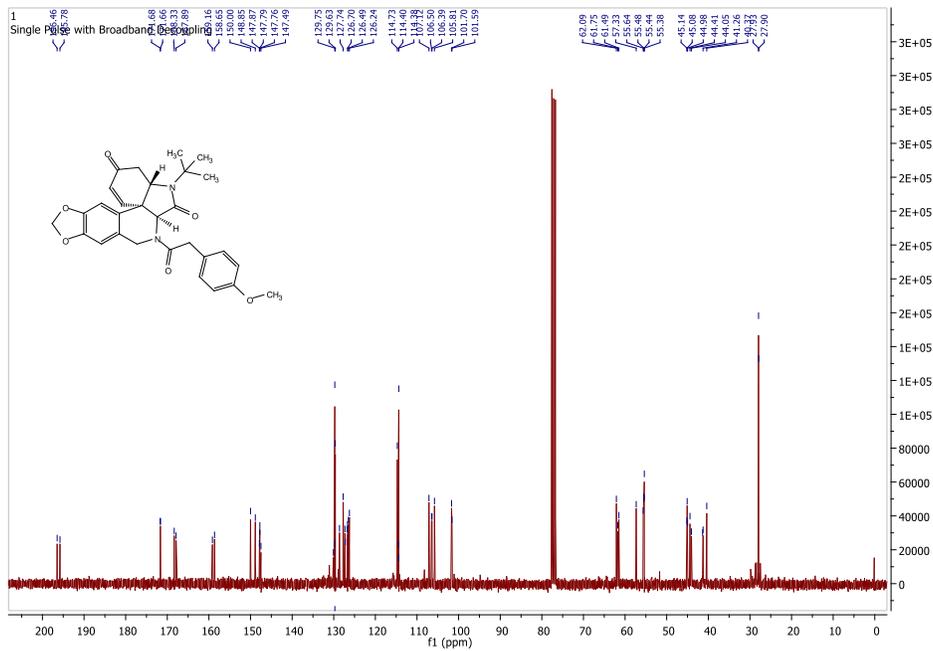
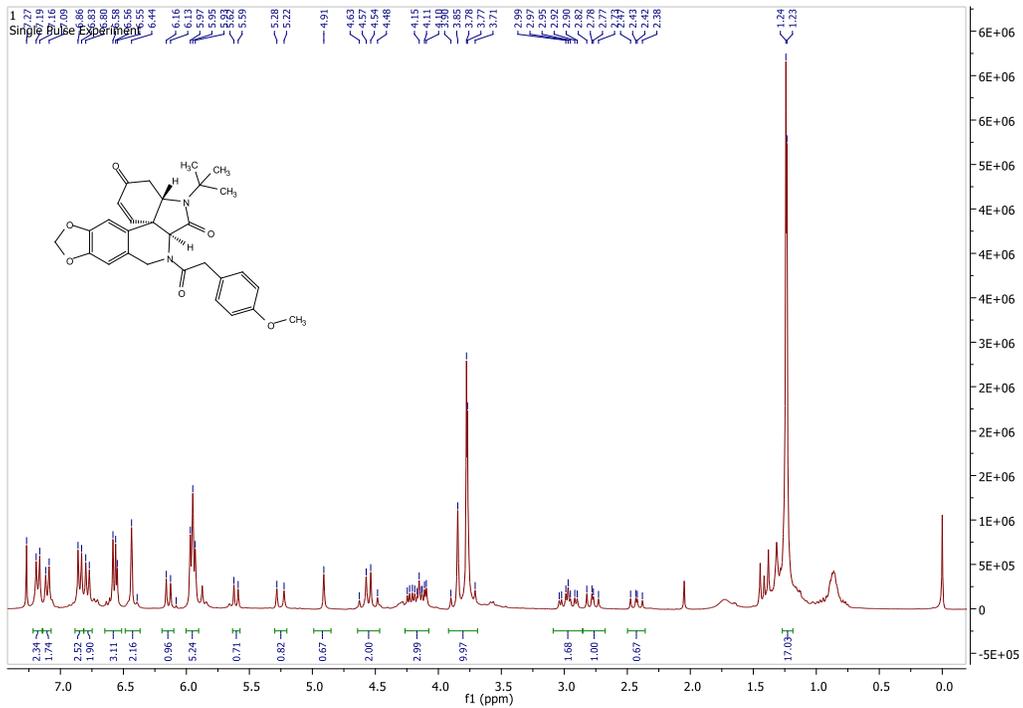


Espirodienona 5.25g

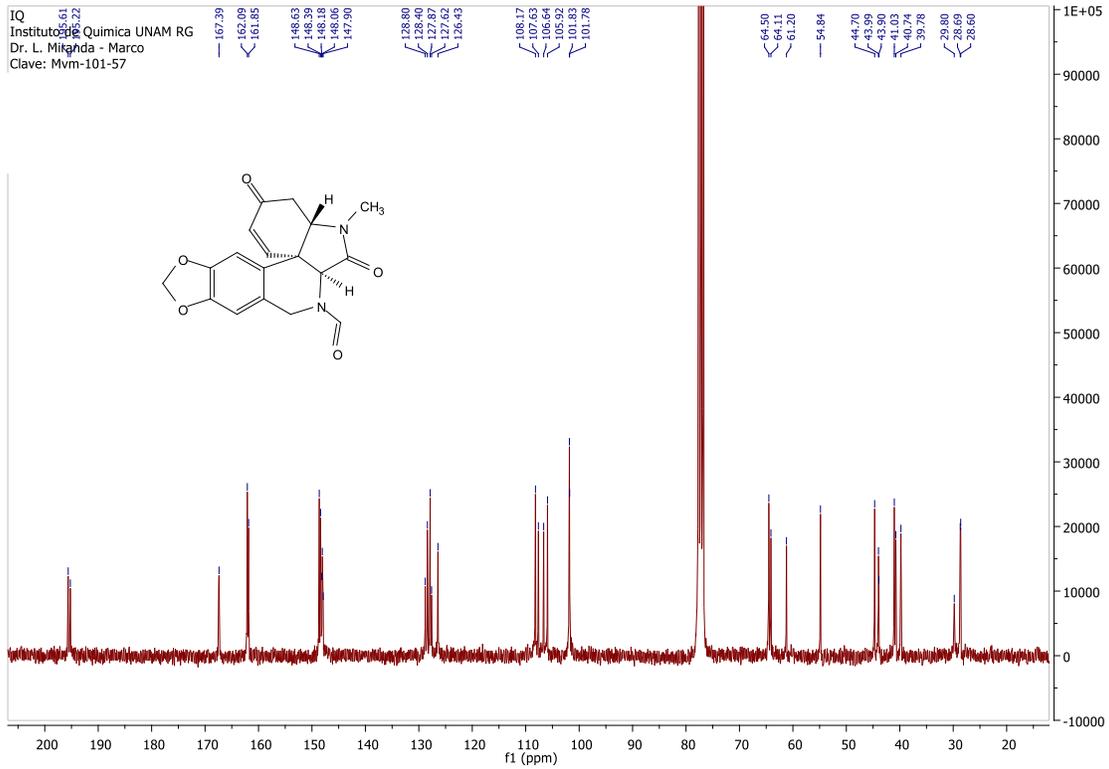
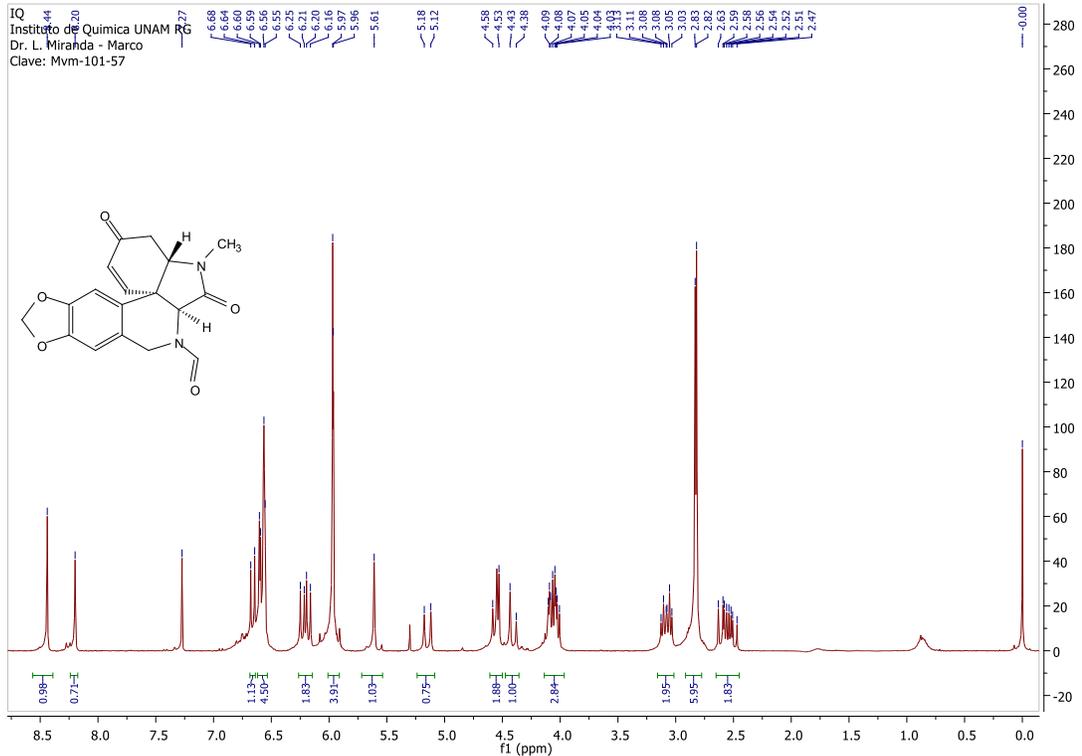


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de las plicaminas 5.25

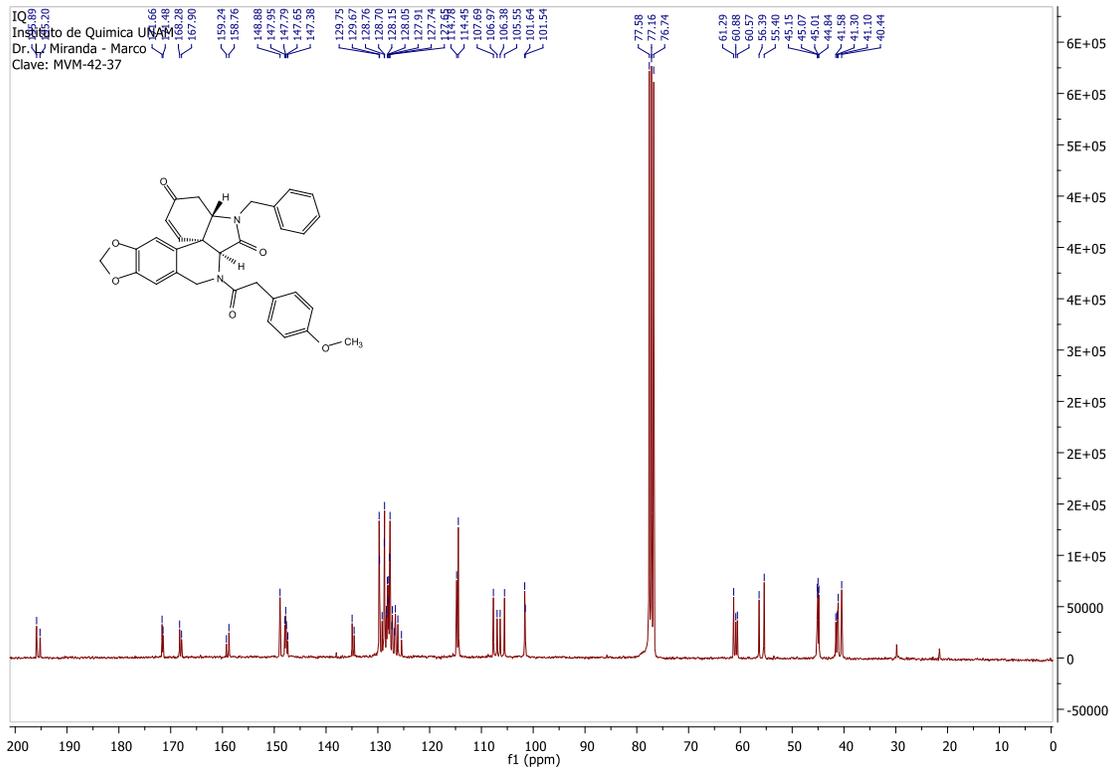
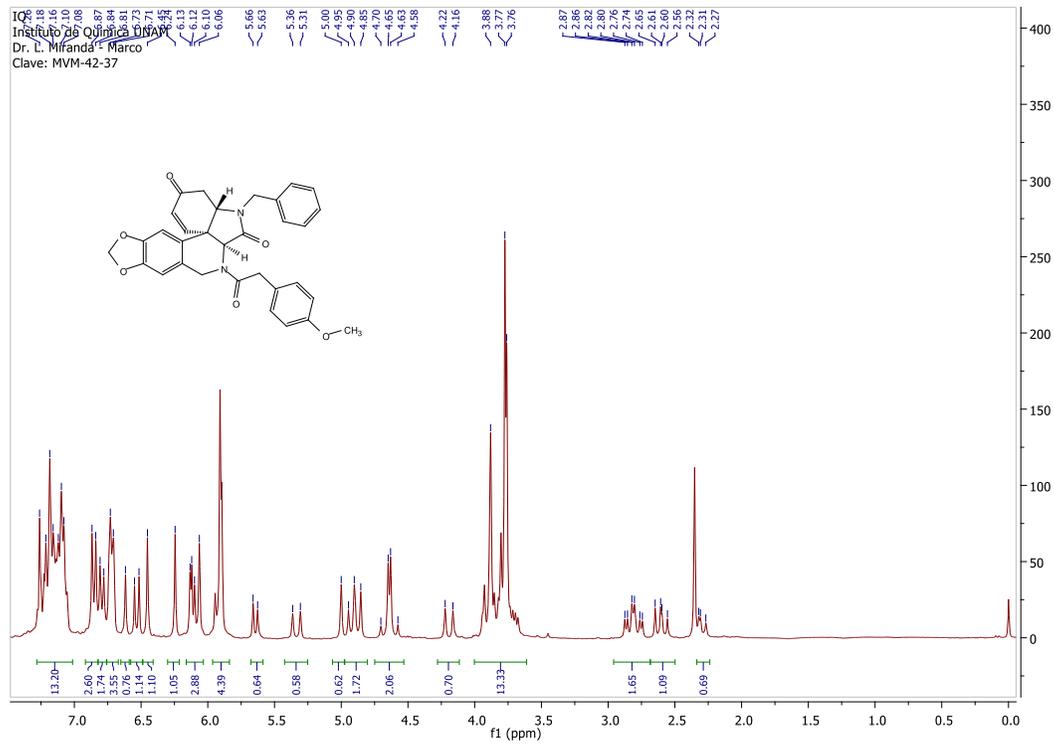
Plicamina 5.24a



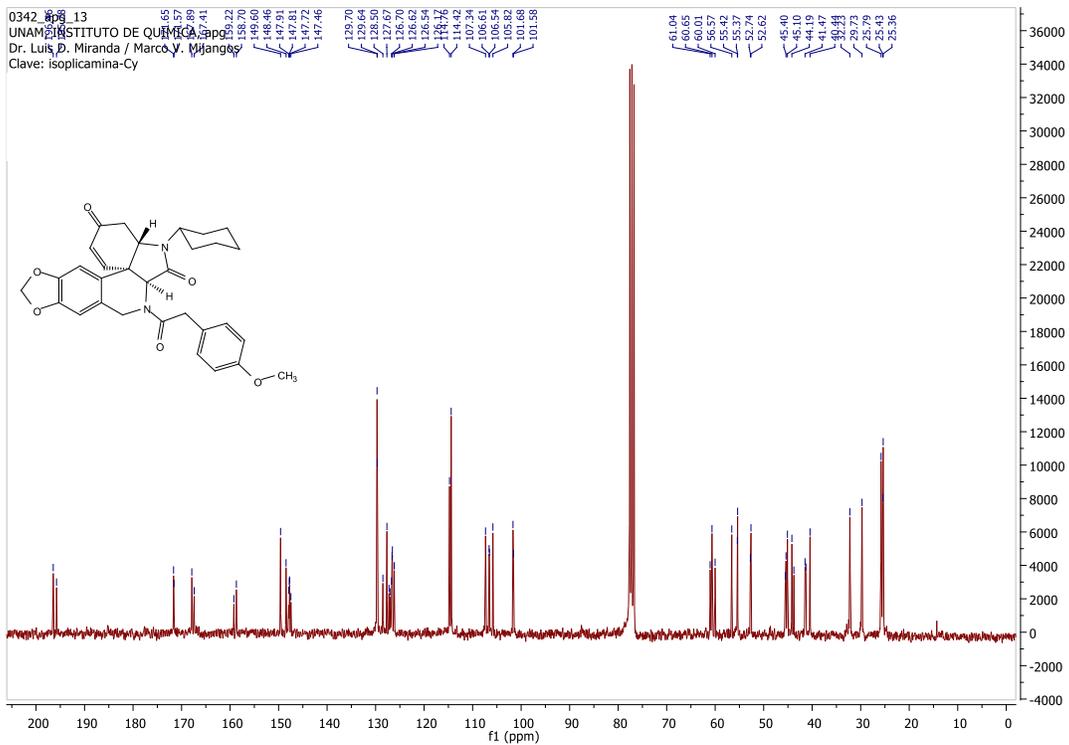
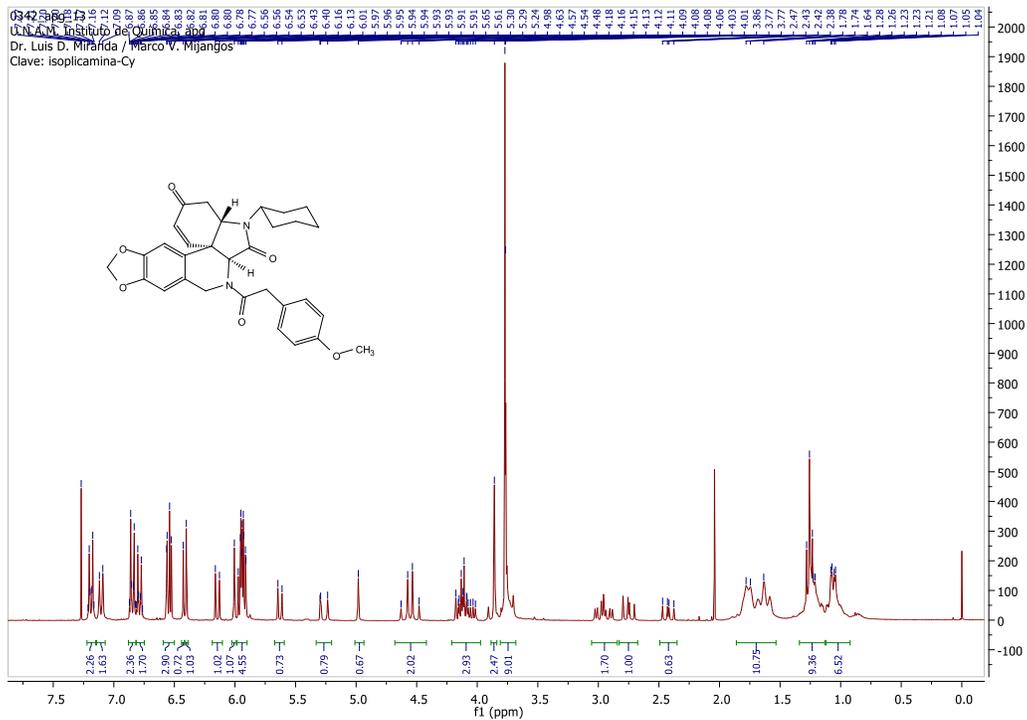
Plicamina 5.20b



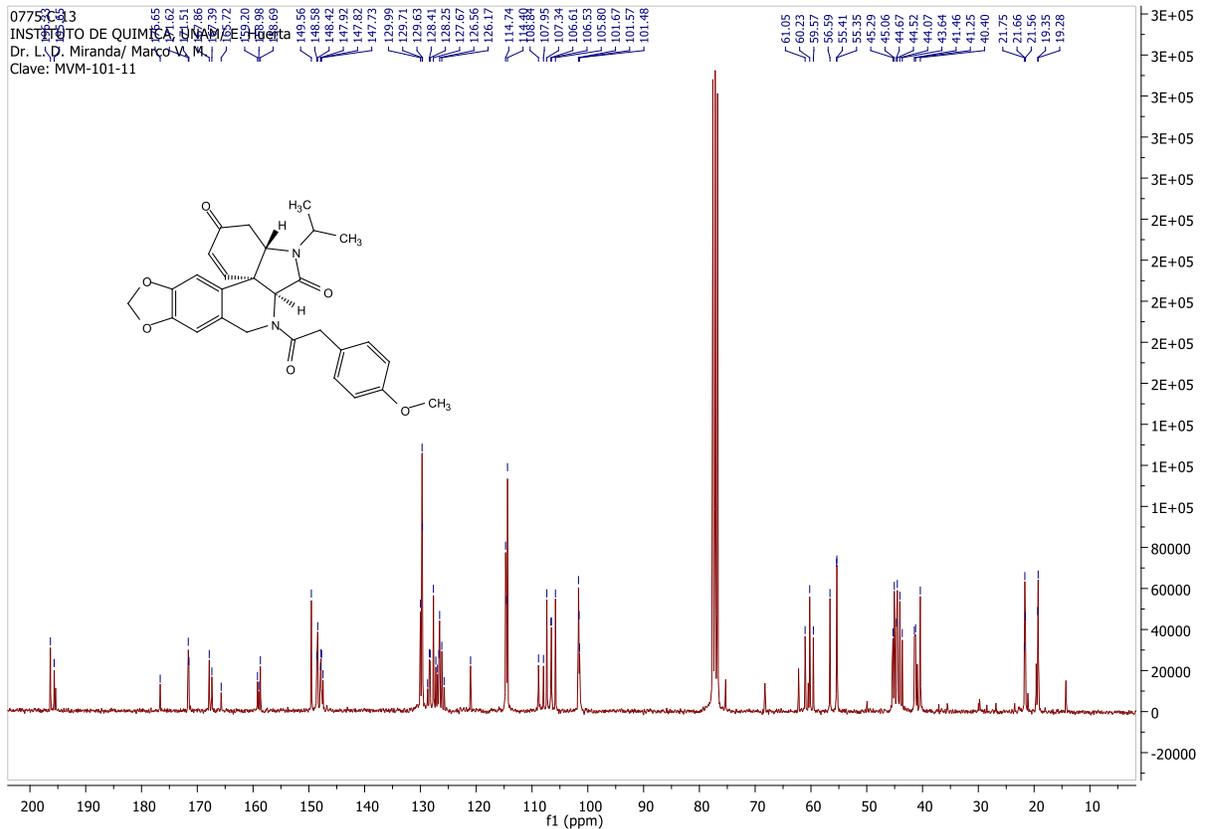
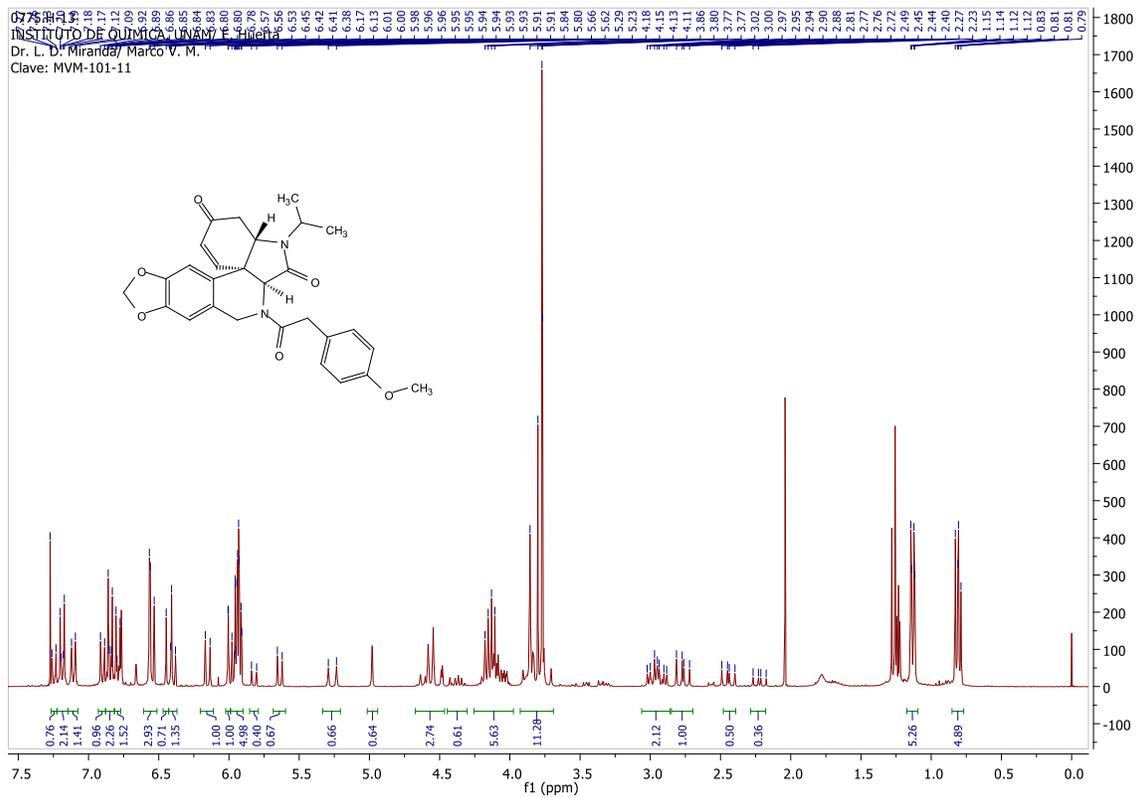
Plicamina 5.24c



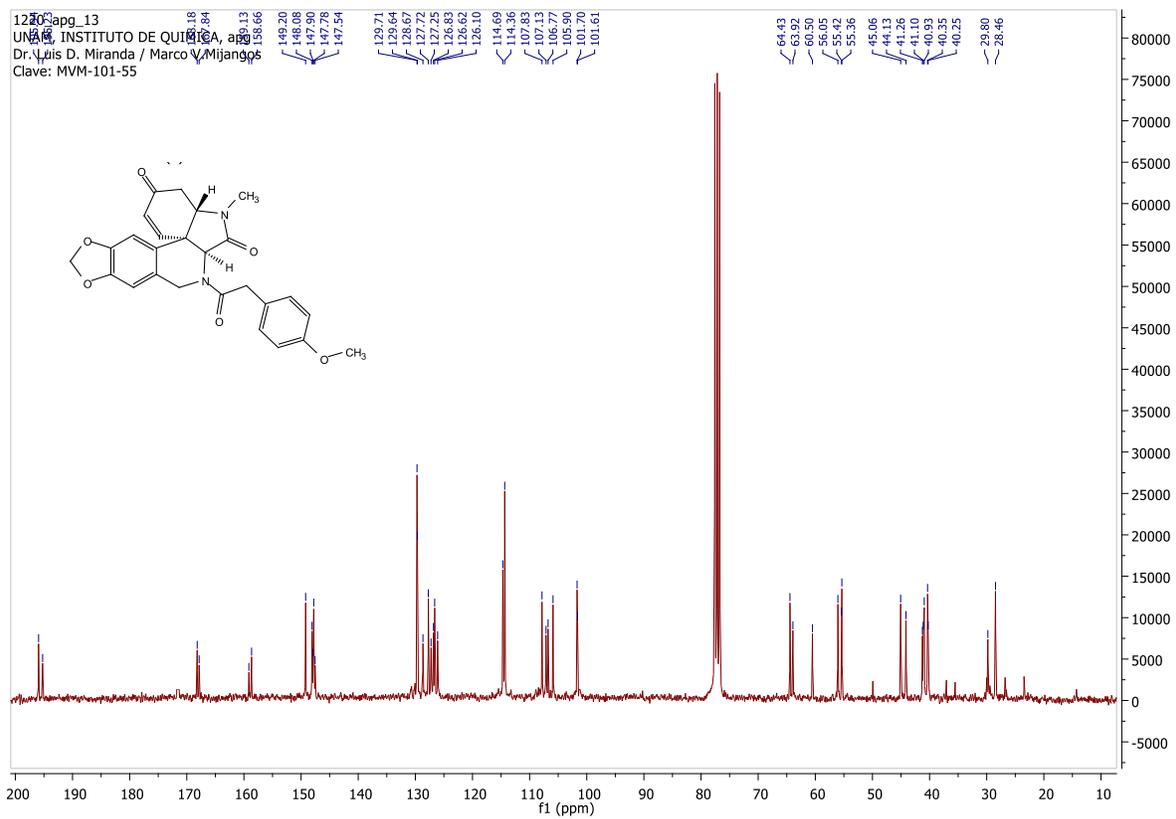
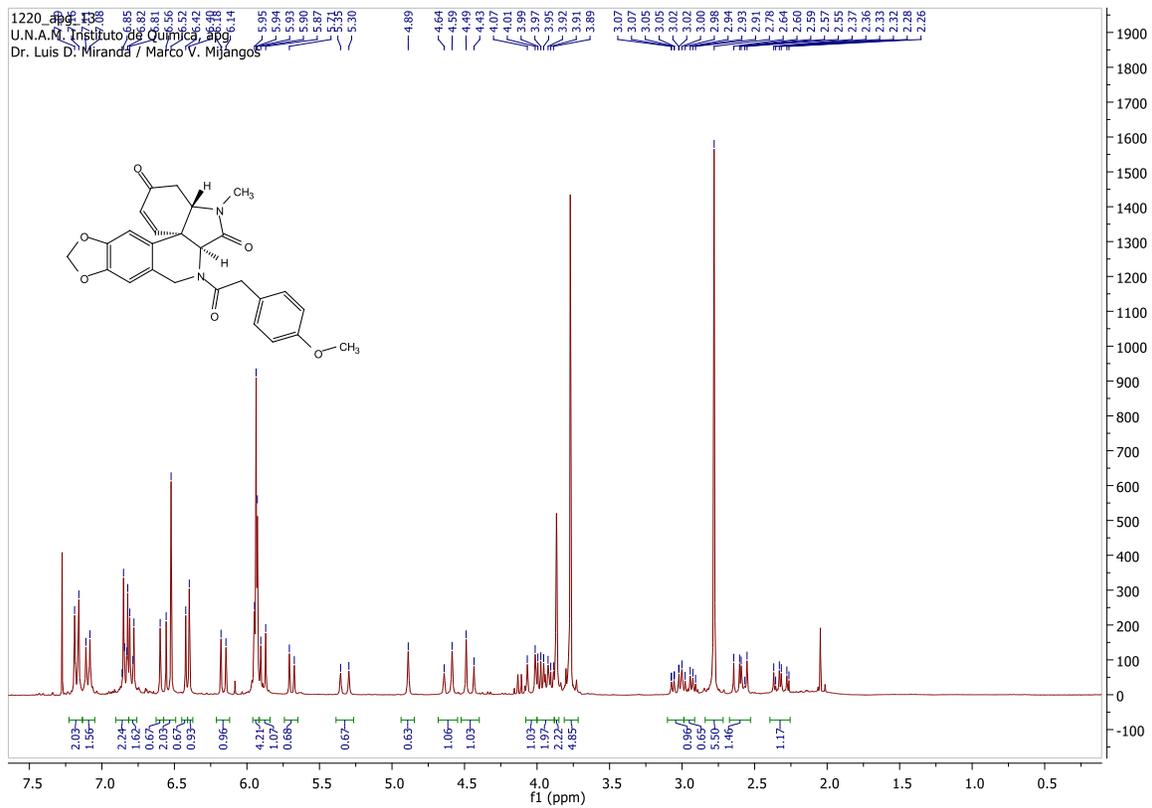
Plicamina 5.24d



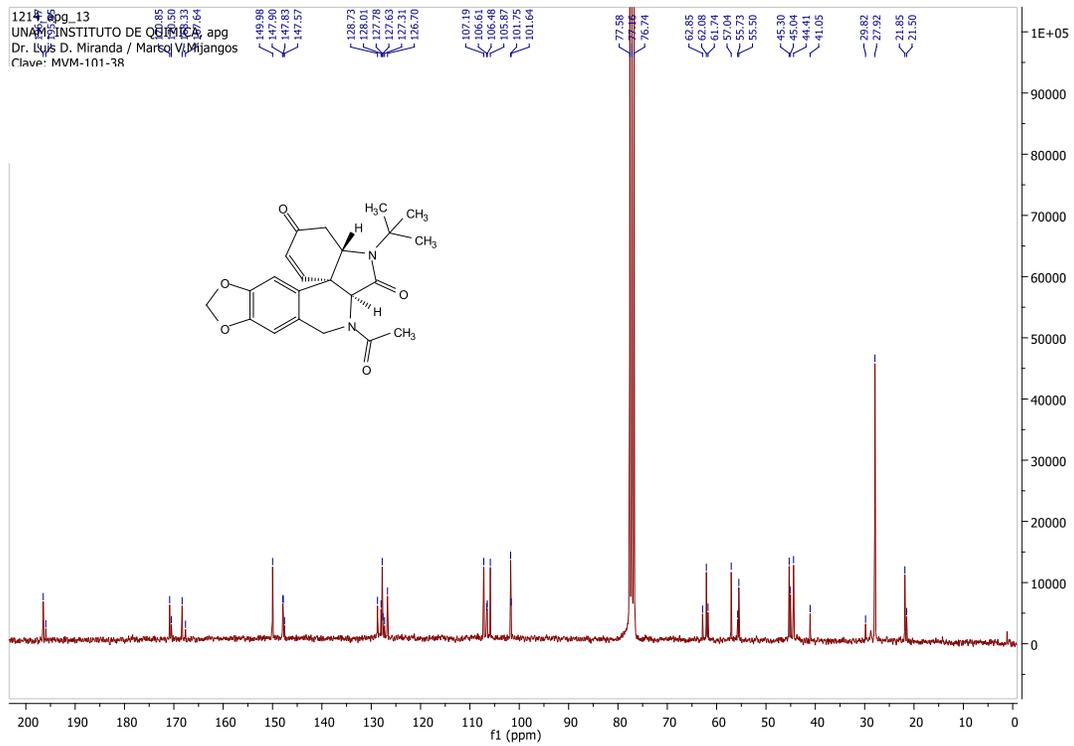
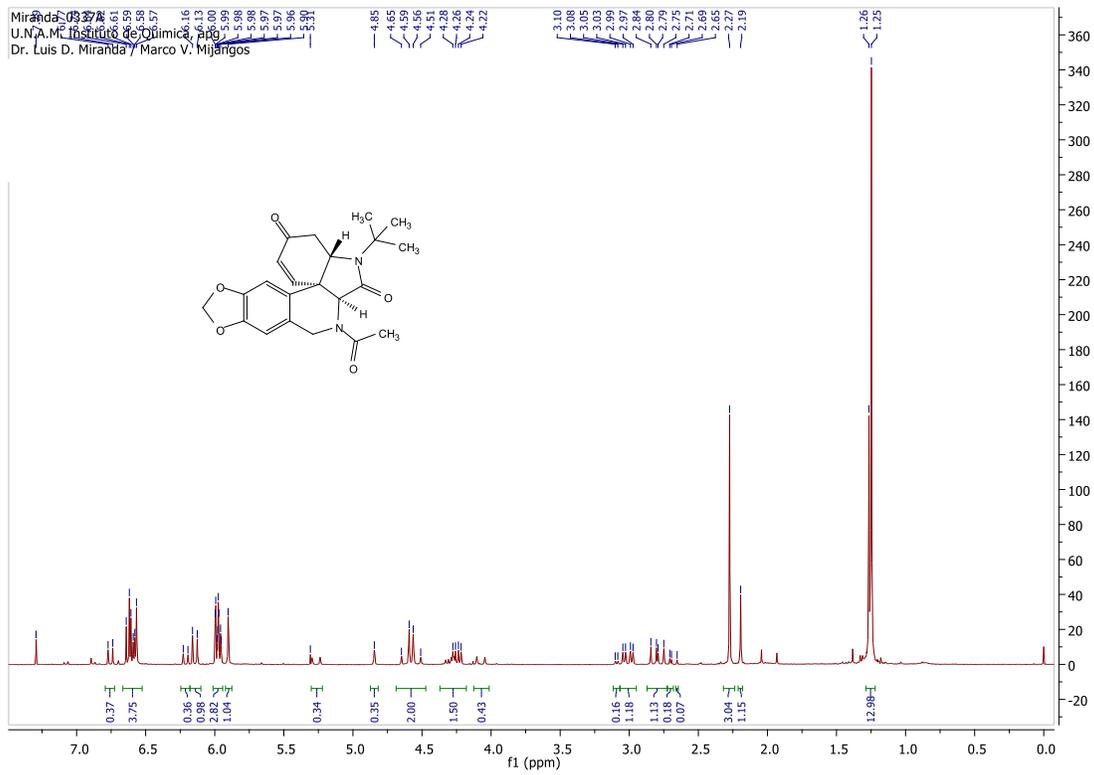
Plicamina 5.24e



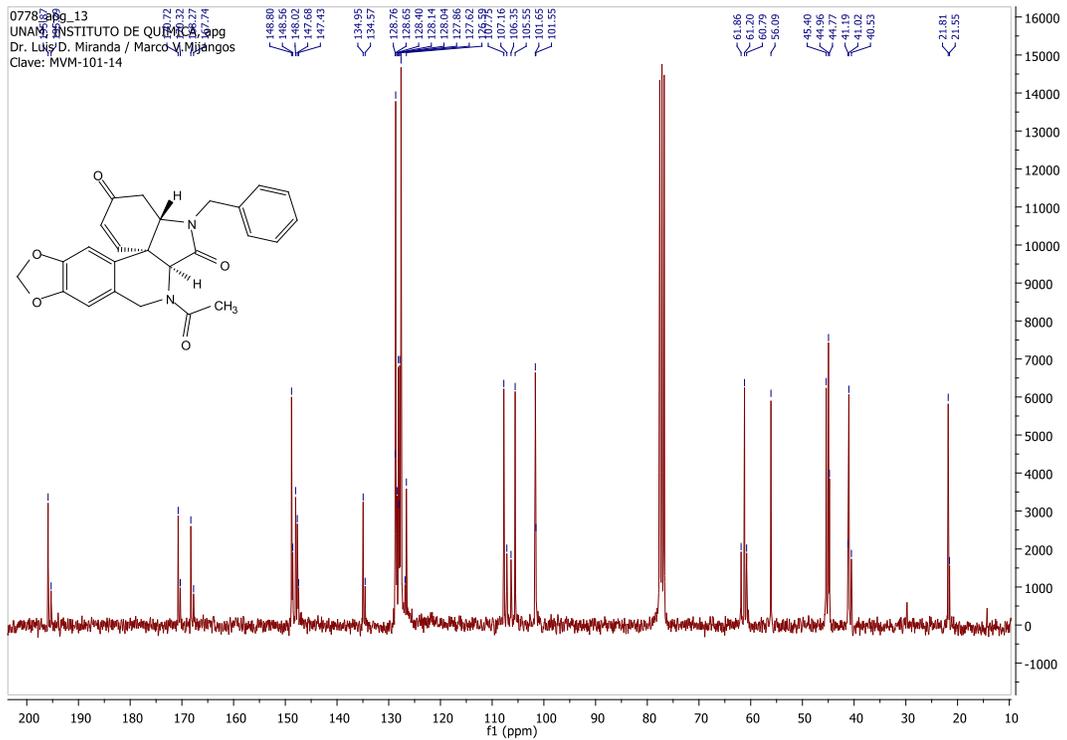
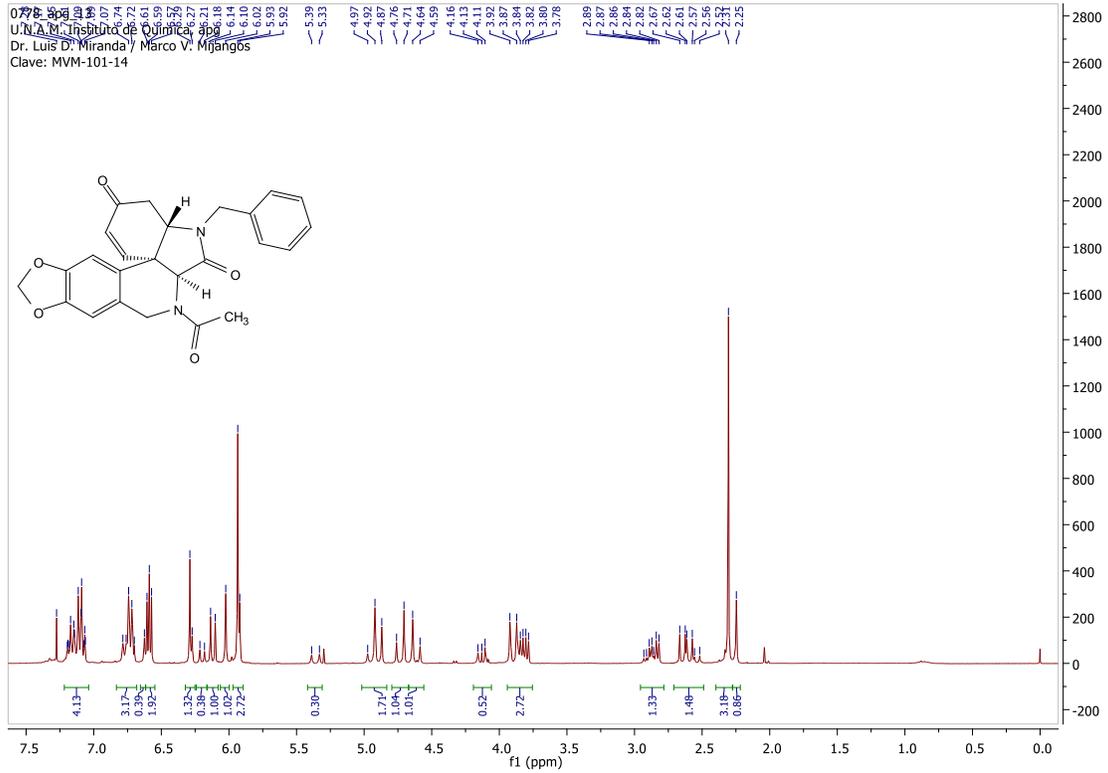
Plicamina 5.24f



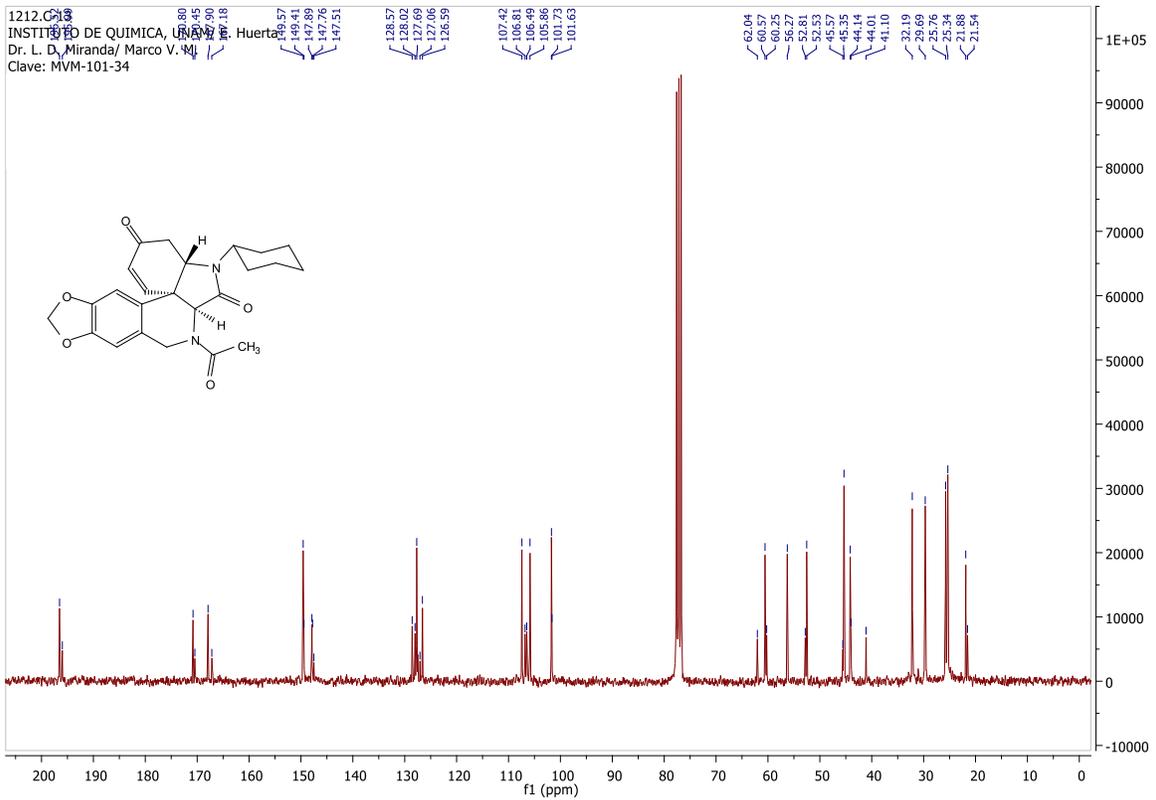
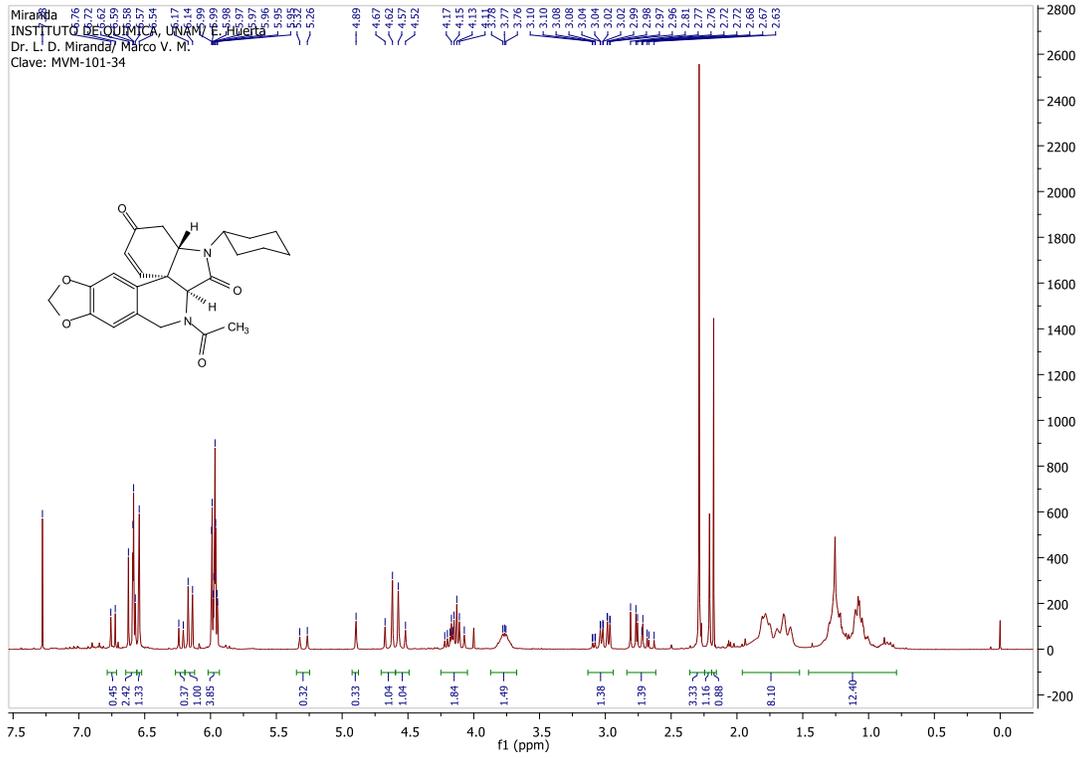
Plicamina 5.24g



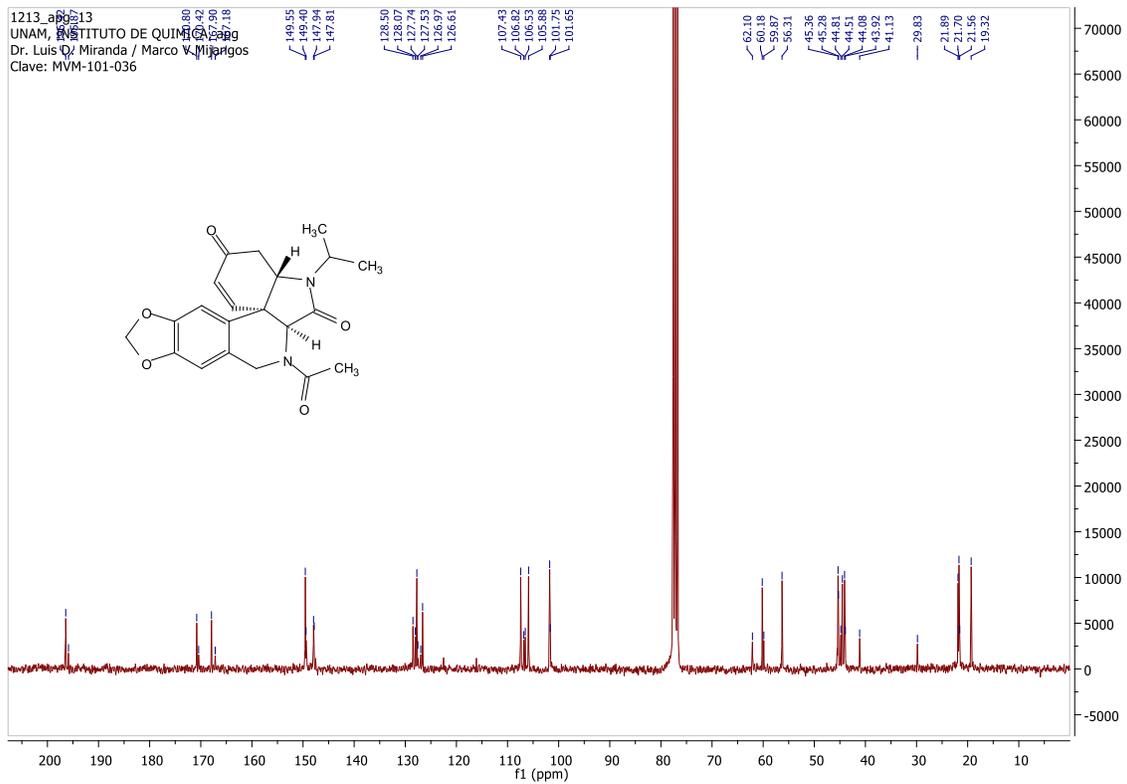
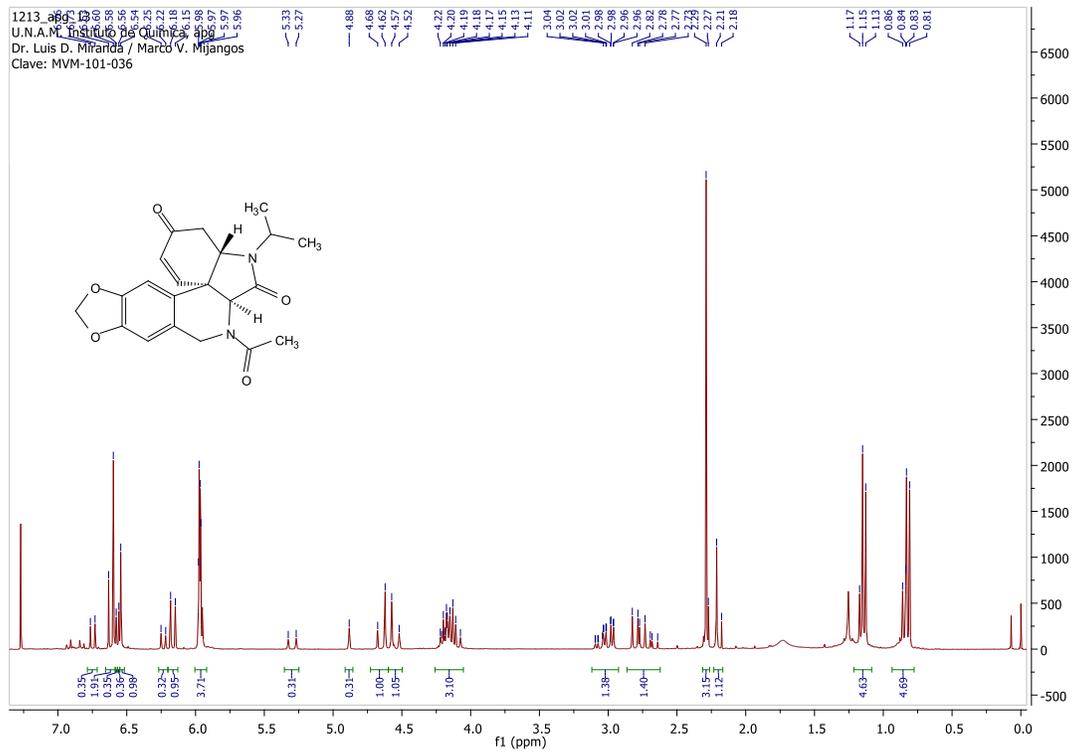
Plicamina 5.24h



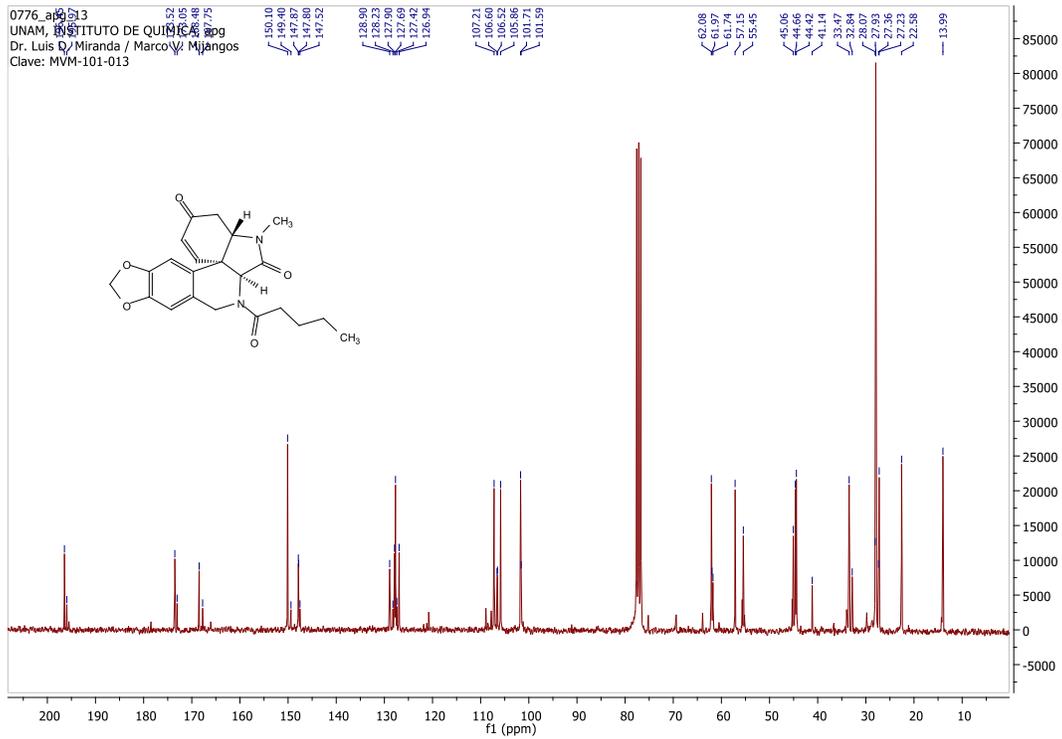
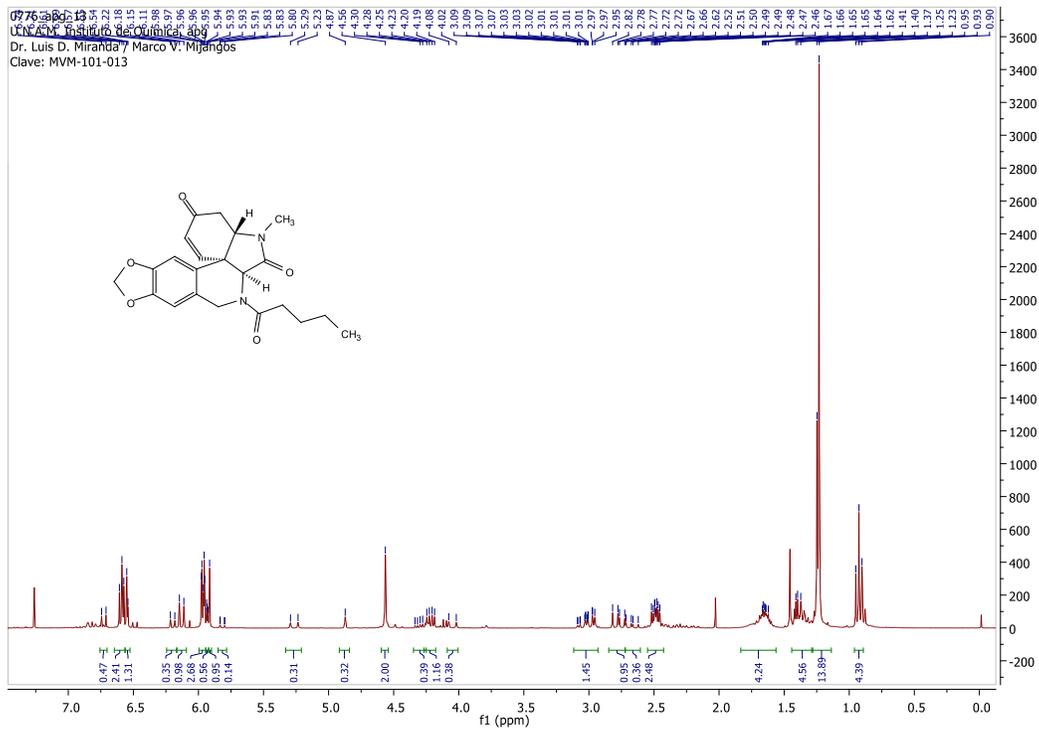
Plicamina 5.20i



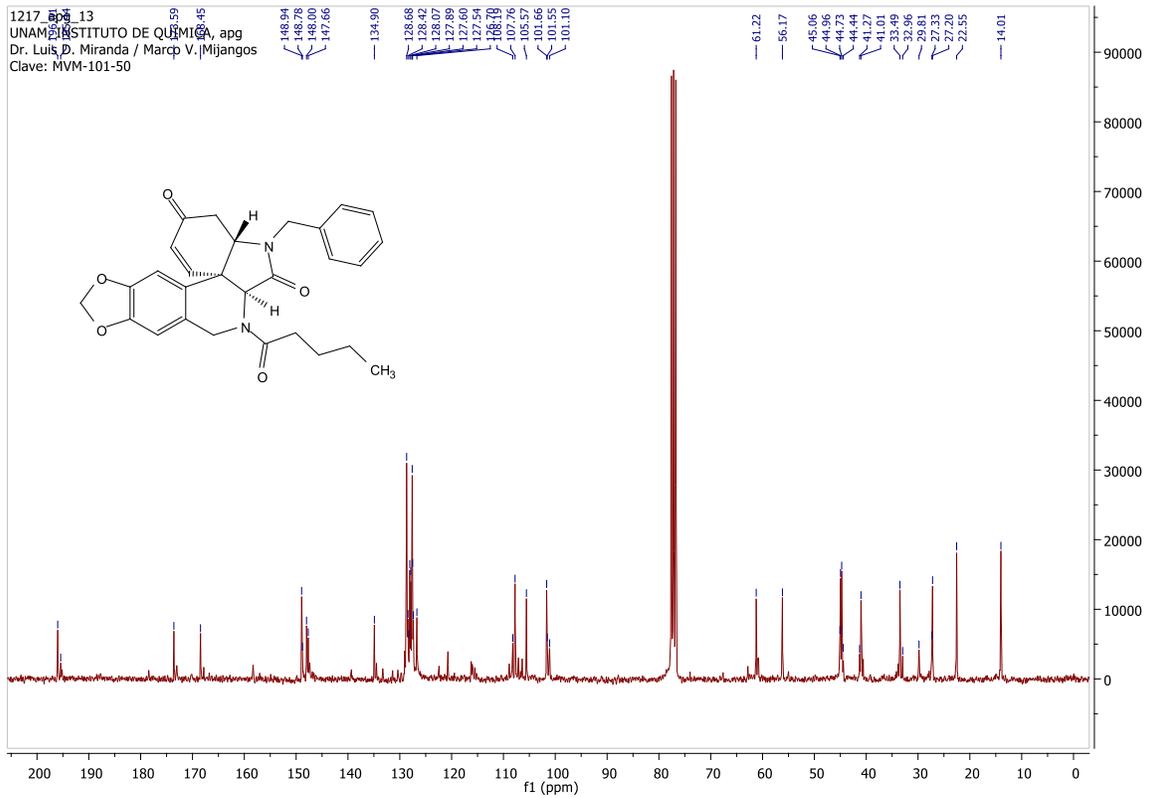
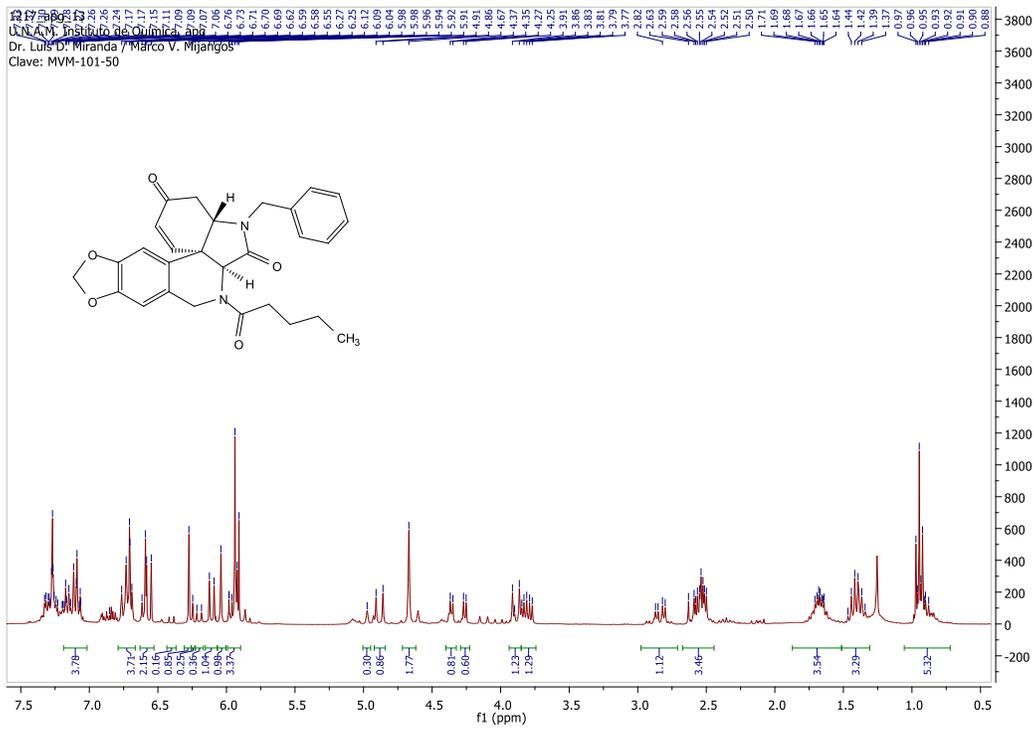
Plicamina 5.20j



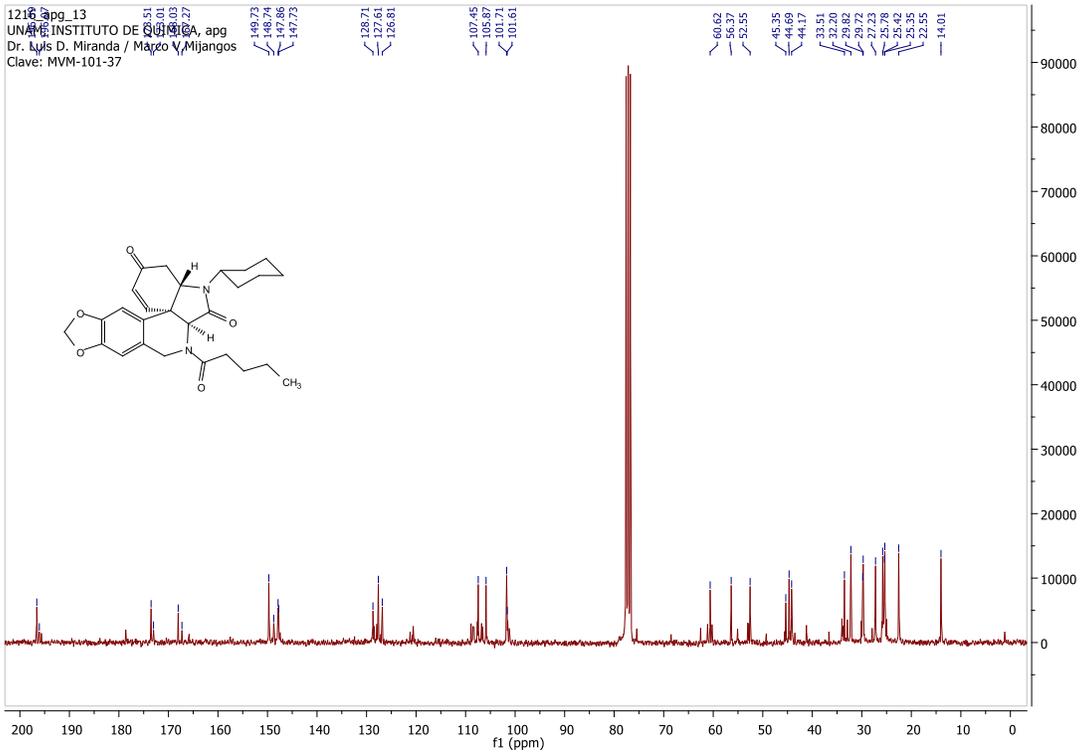
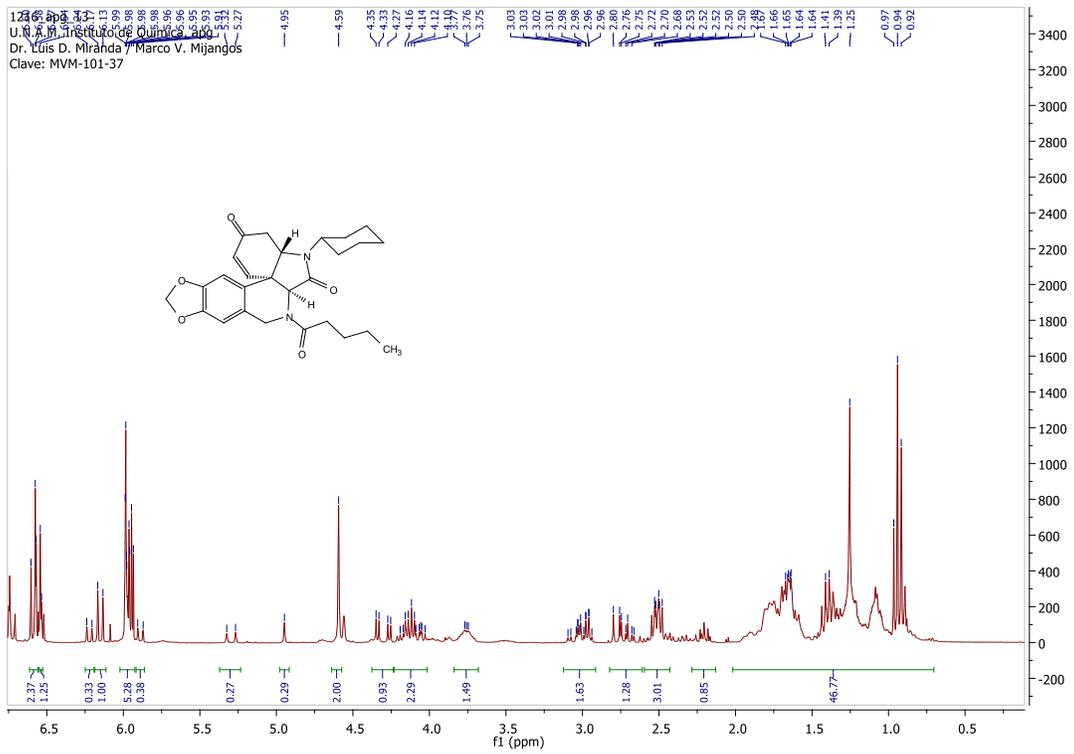
Plicamina 5.20k



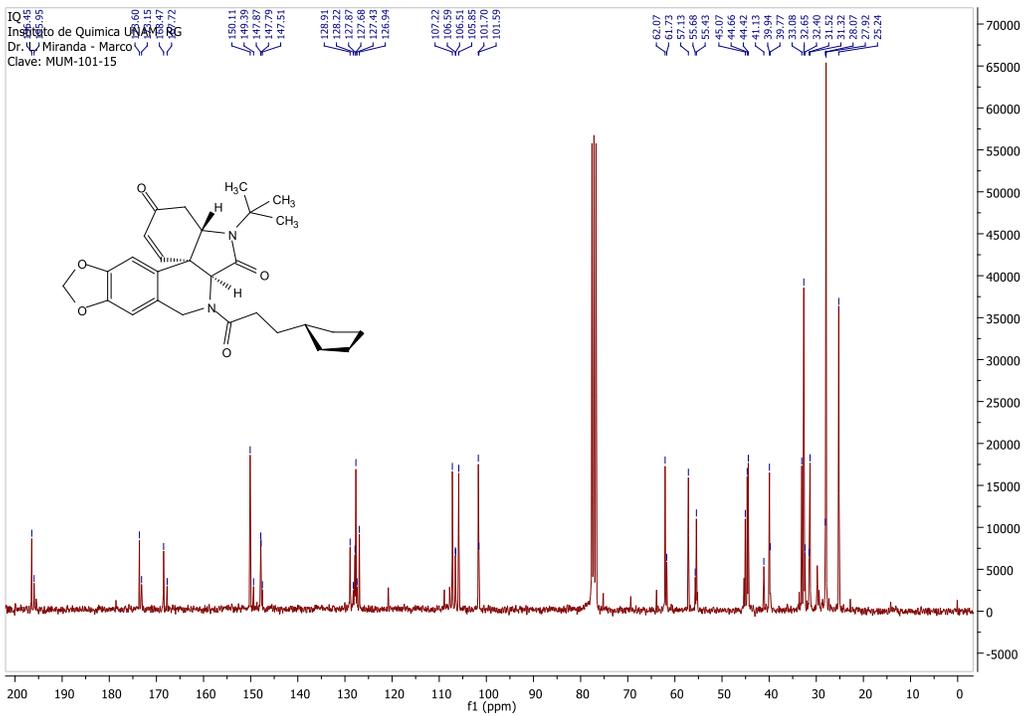
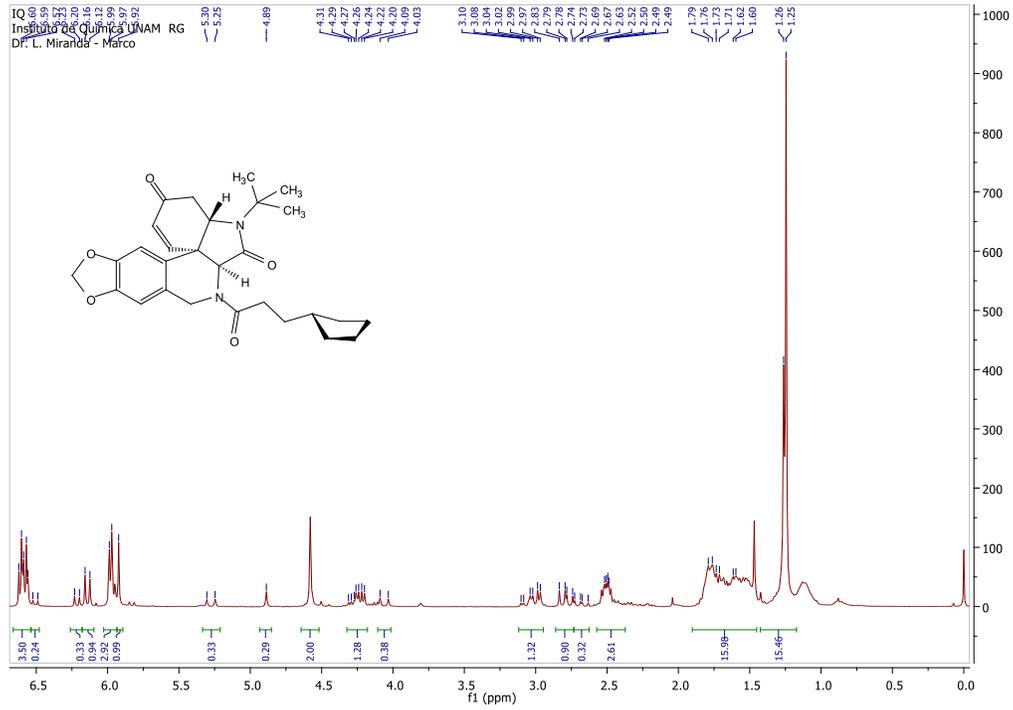
Plicamina 5.20I



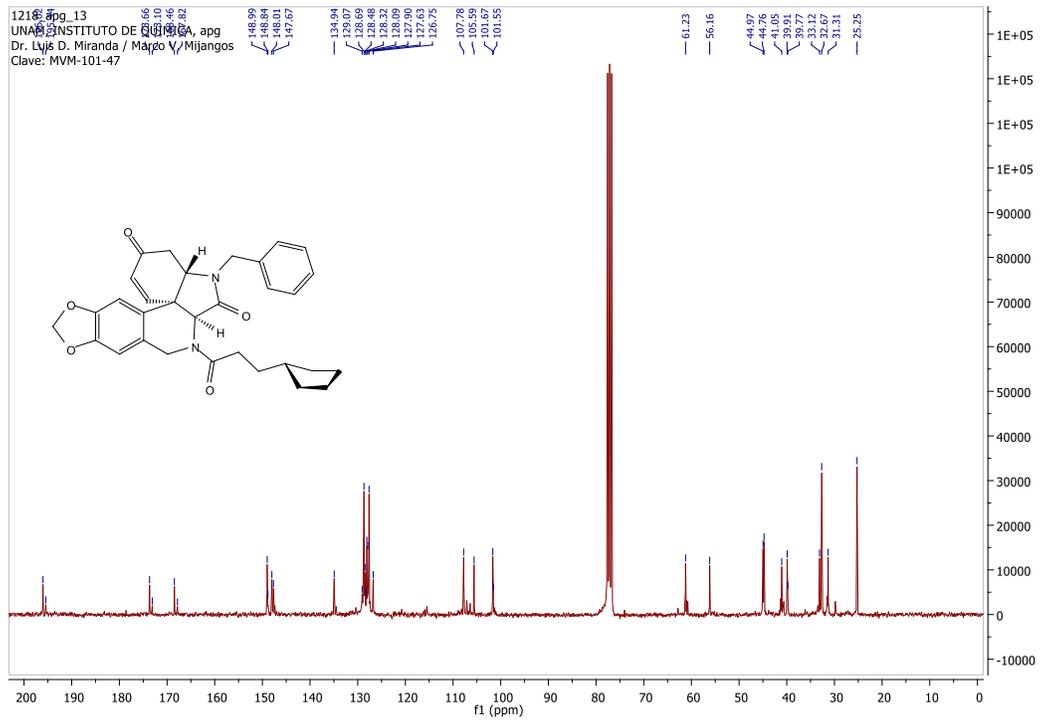
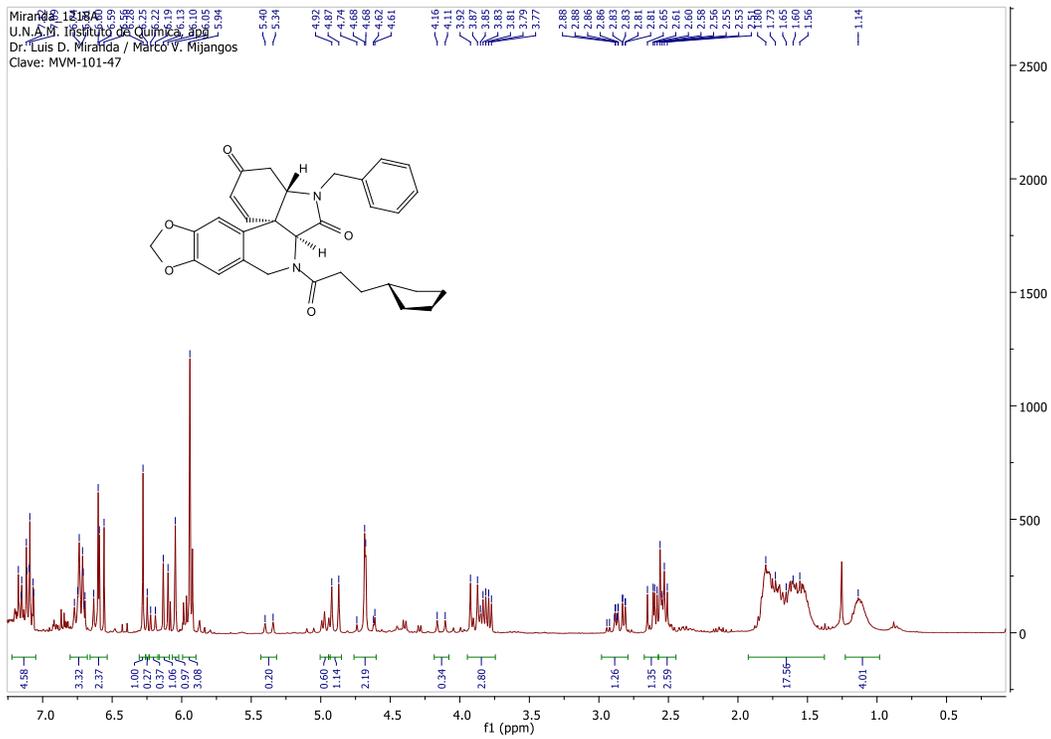
Plicamina 5.20m



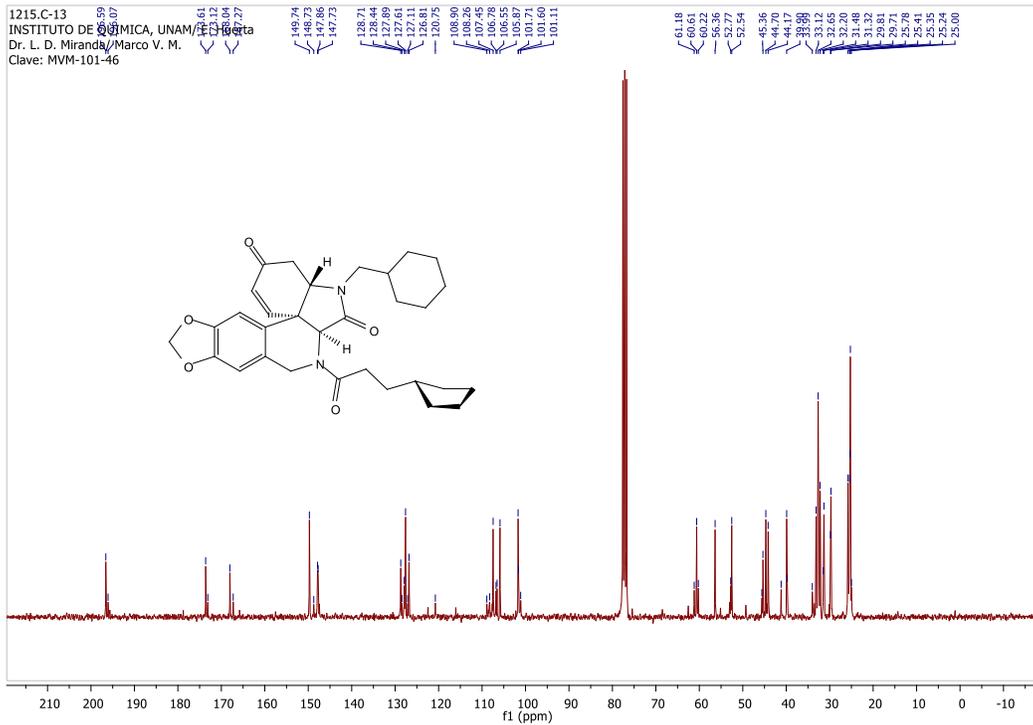
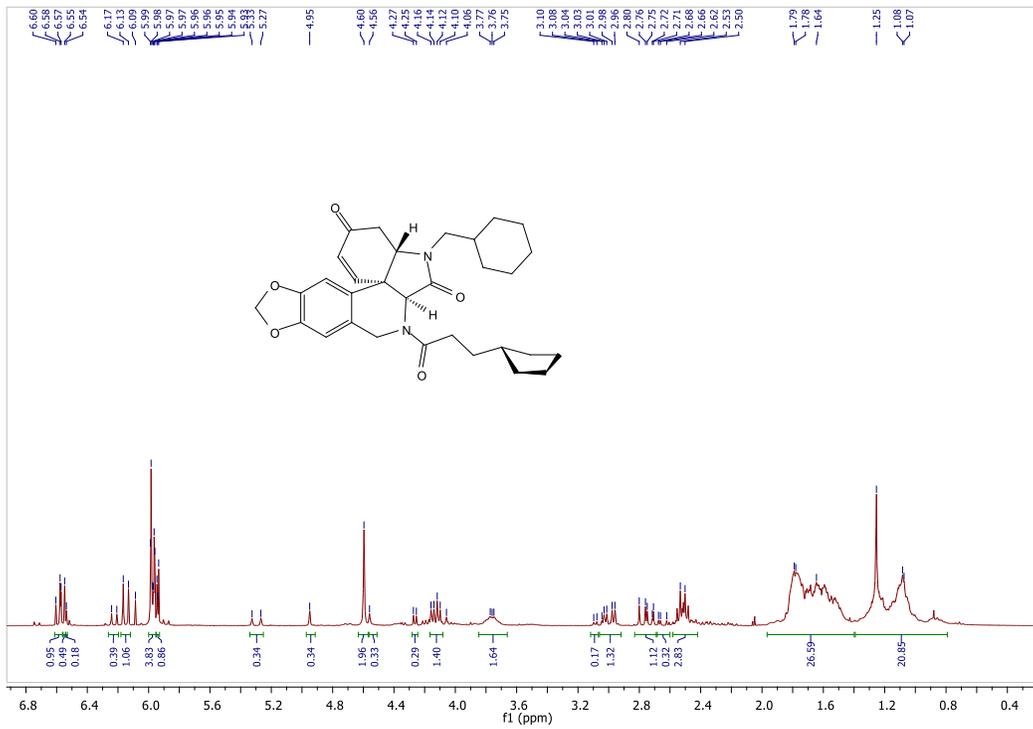
Plicamina 5.20n



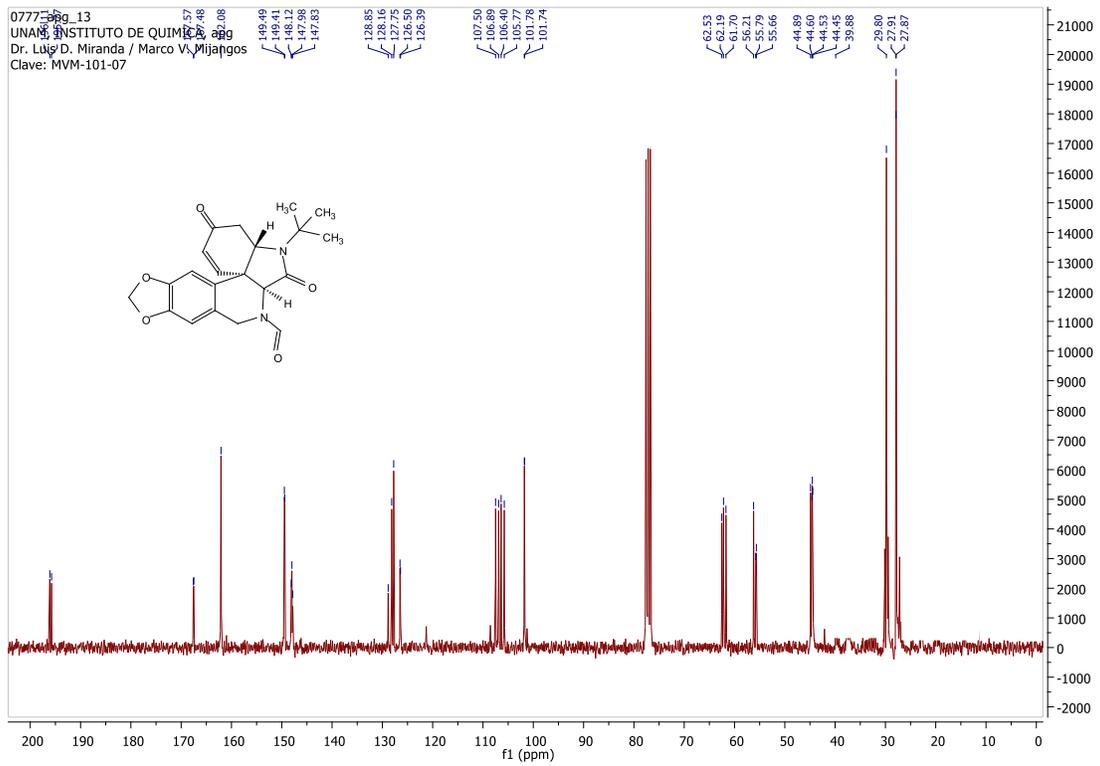
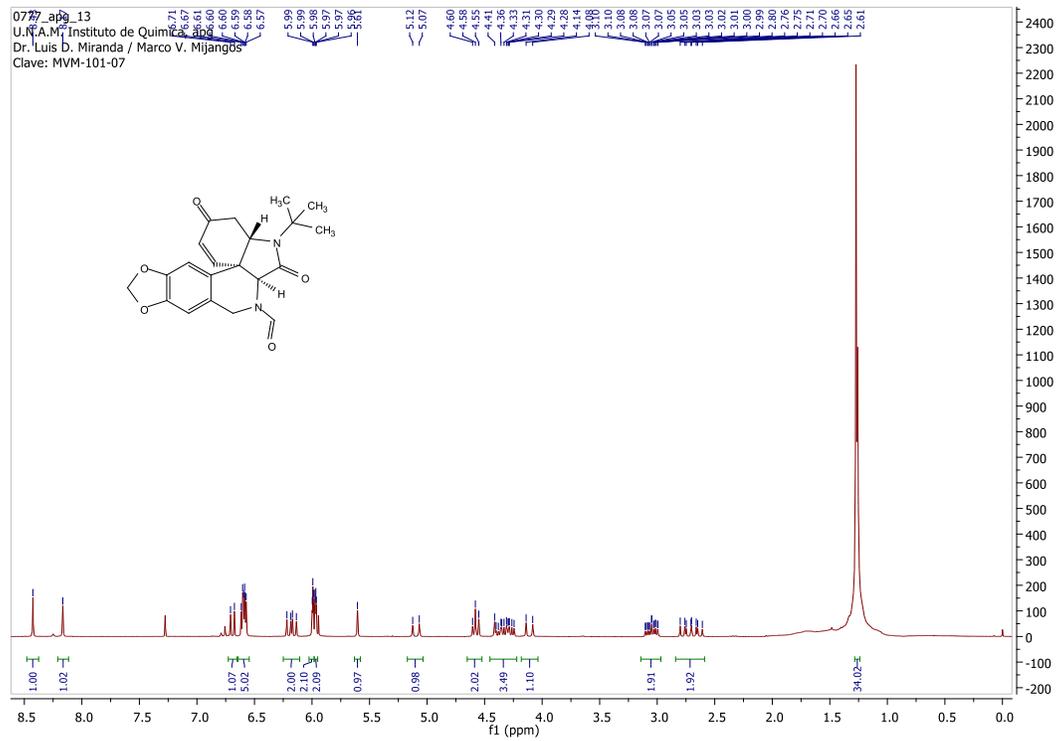
Plicamina 5.20o



Plicamina 5.20p

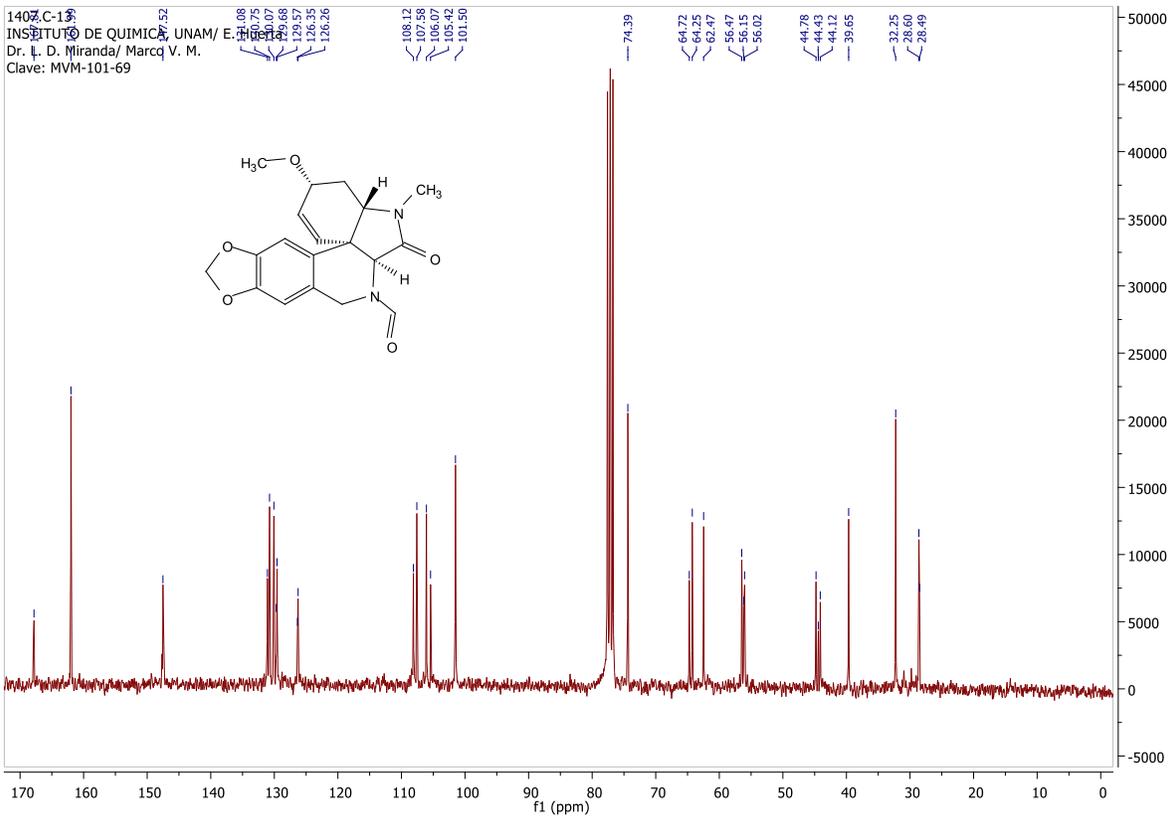
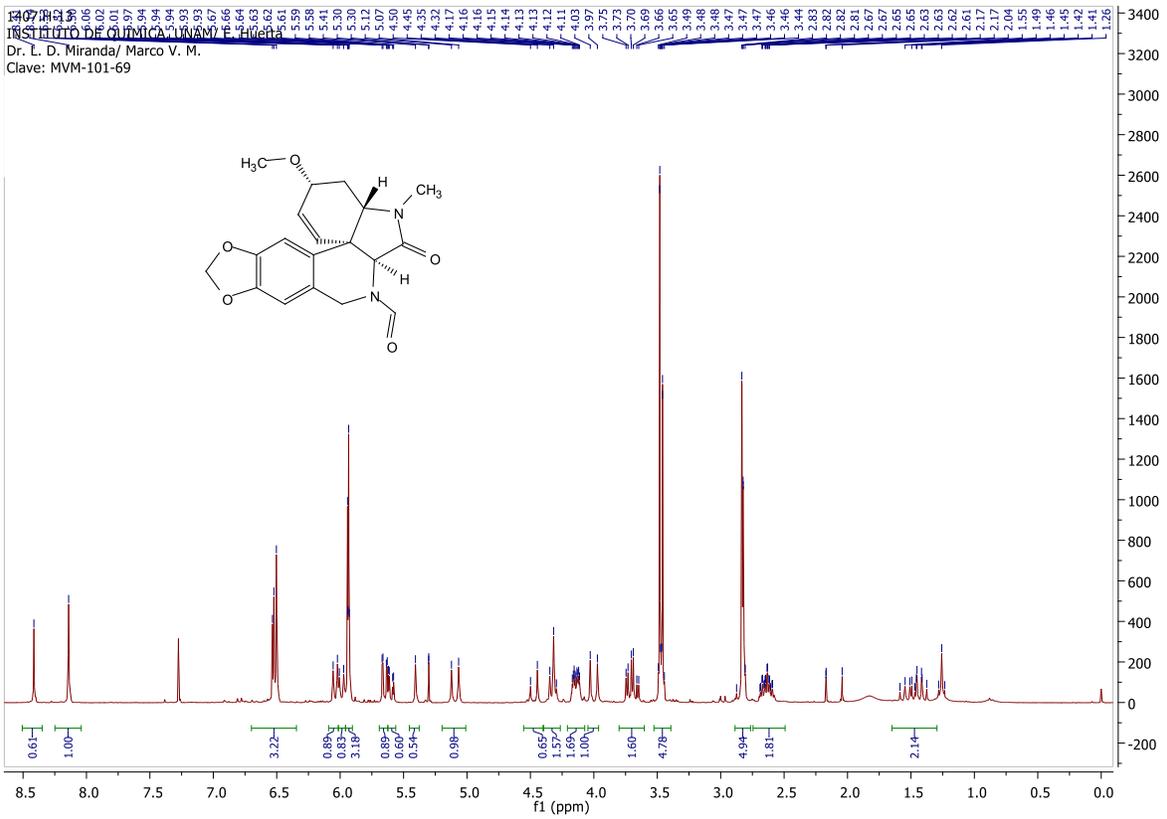


Plicamona 5.20g

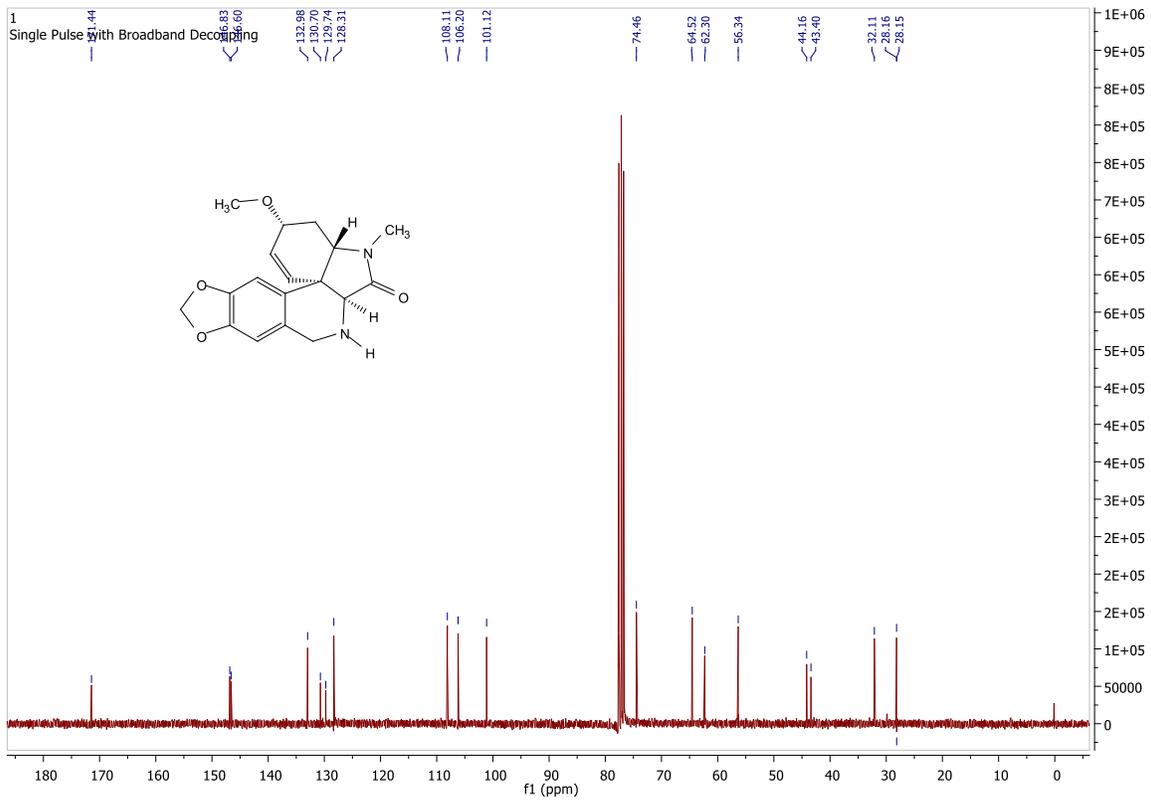
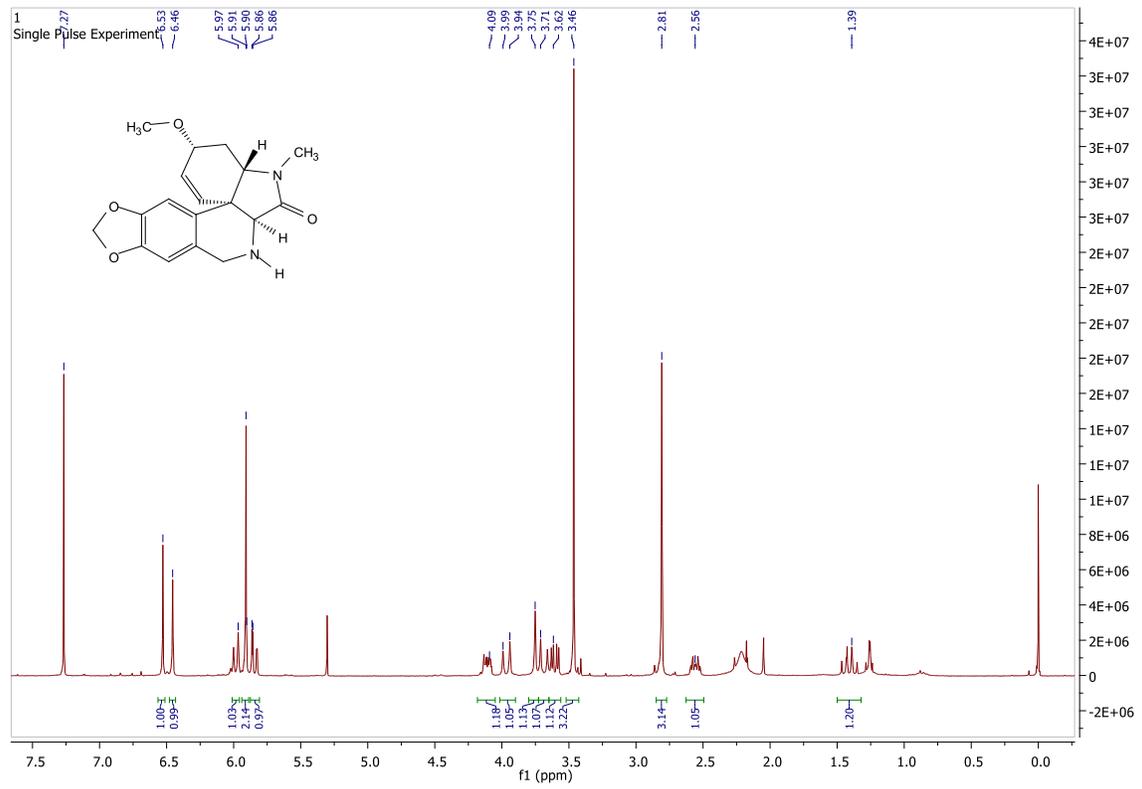


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los intermediarios sintéticos 5.23a y 3.31

Compuesto 5.23a

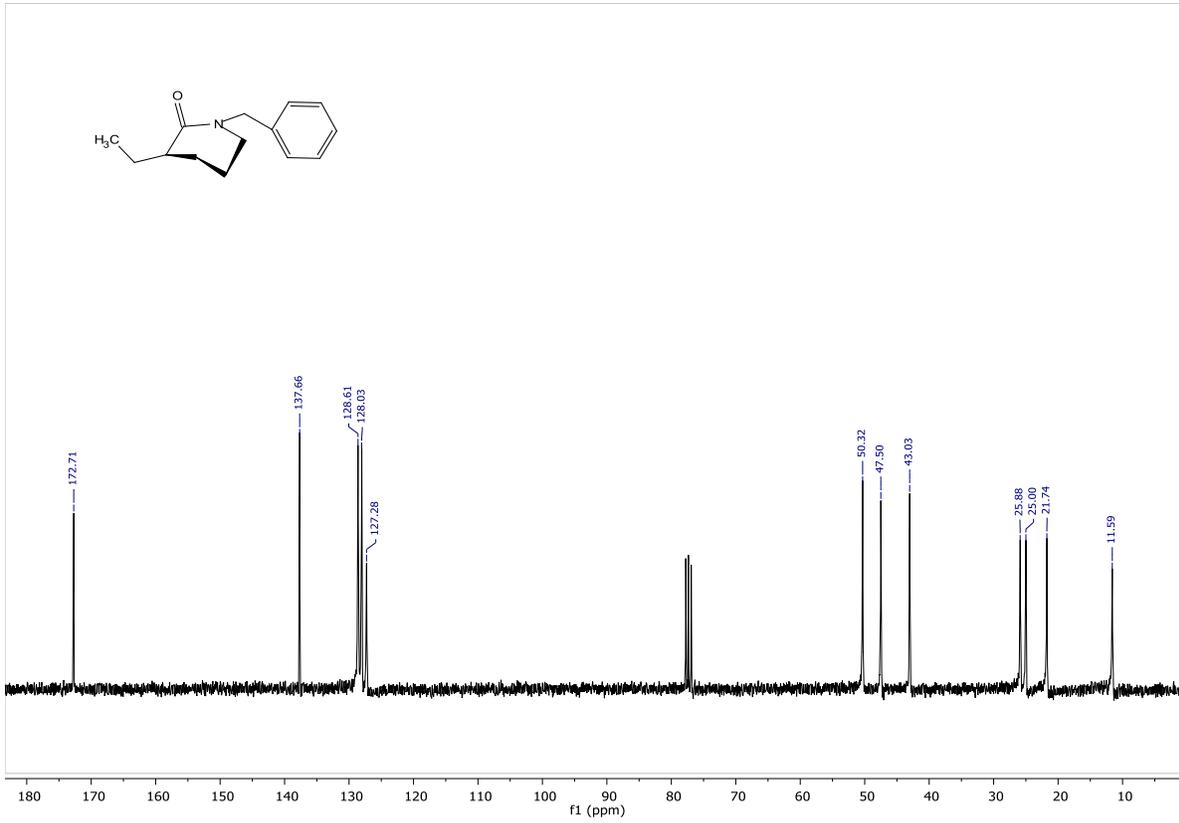
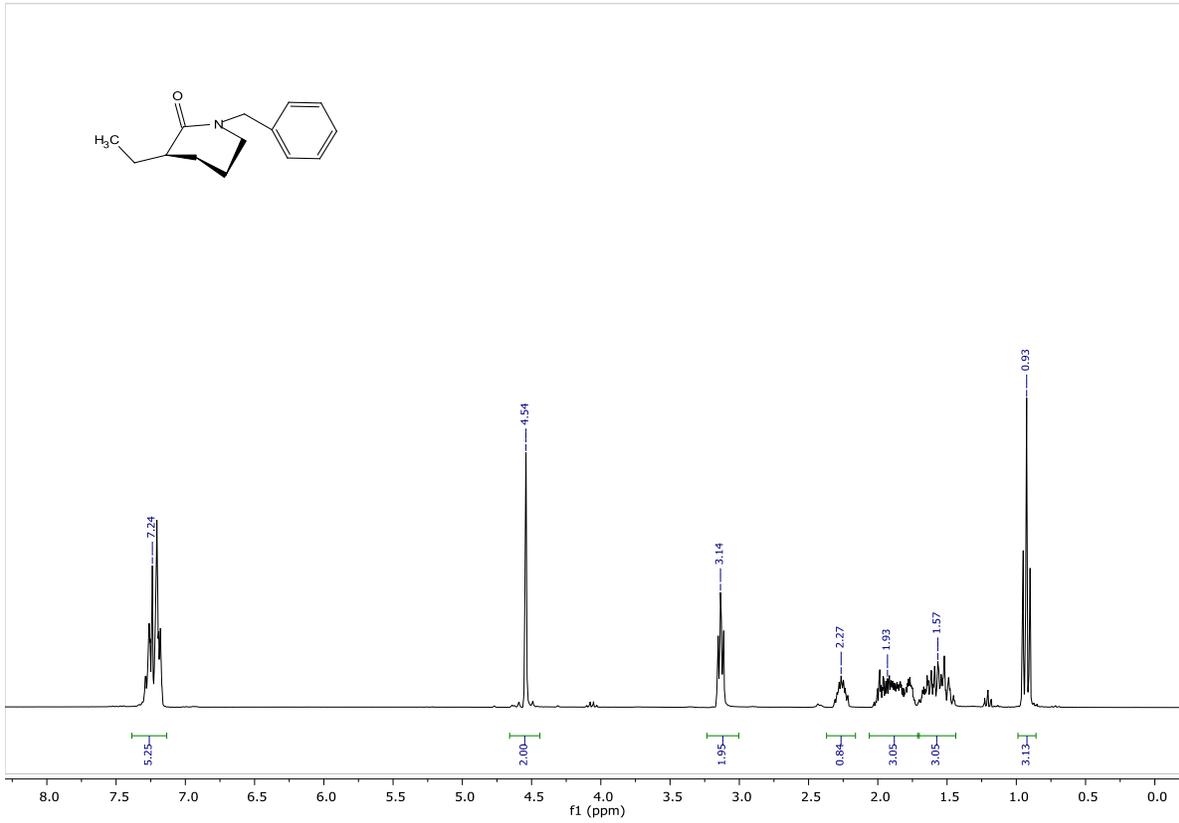


Compuesto 3.31

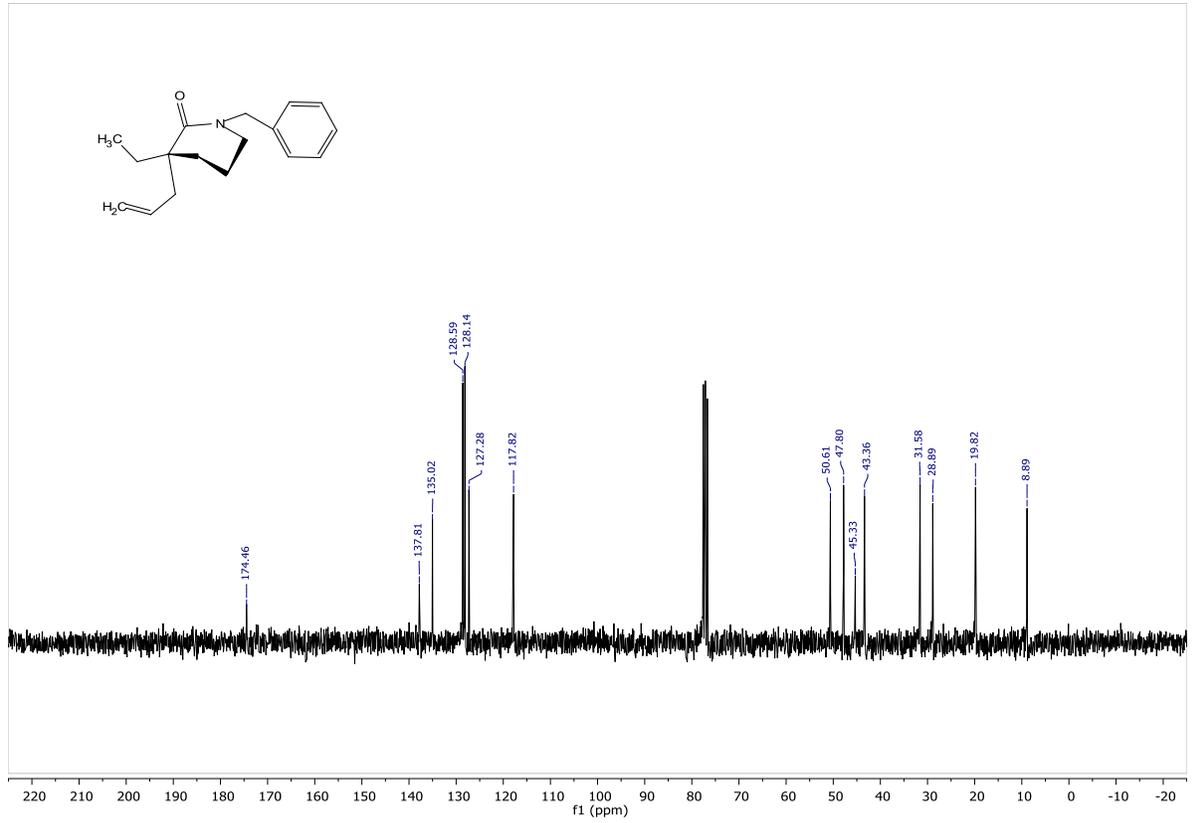
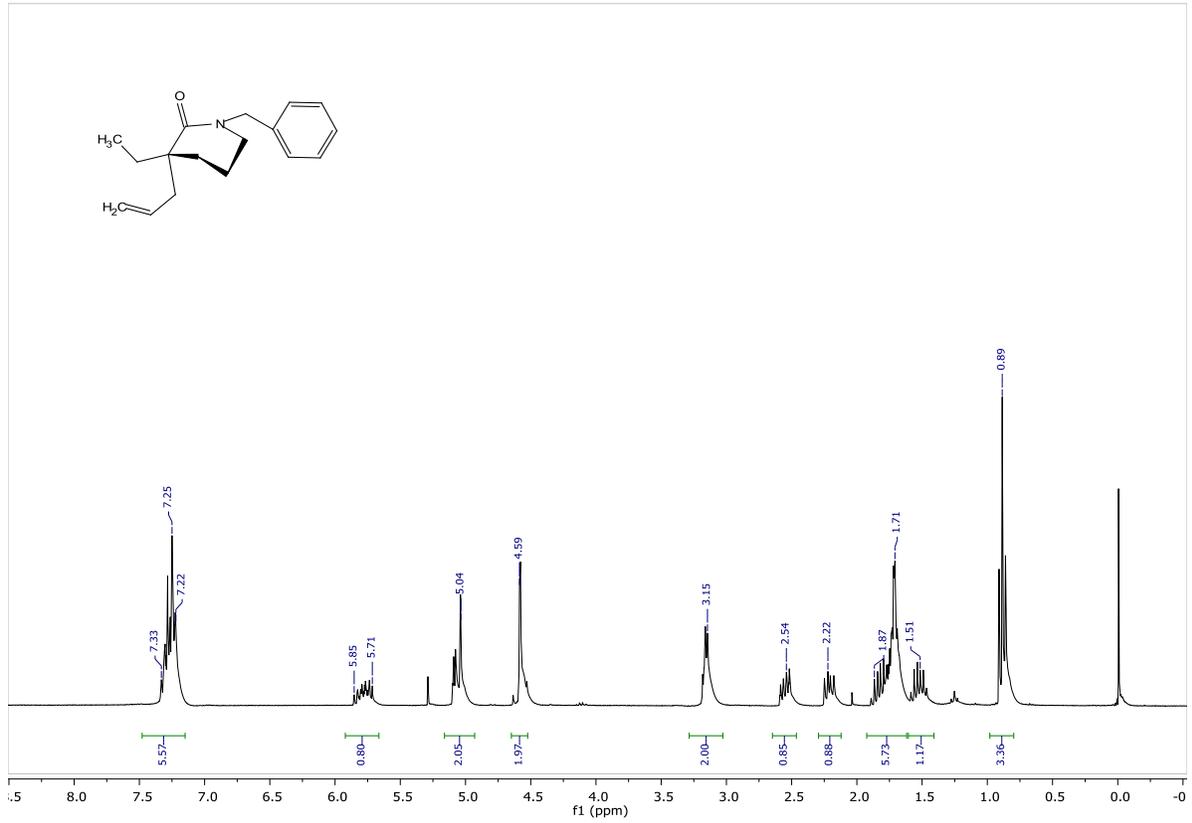


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los intermediarios para la síntesis de la indol-valerolactama 8.4c

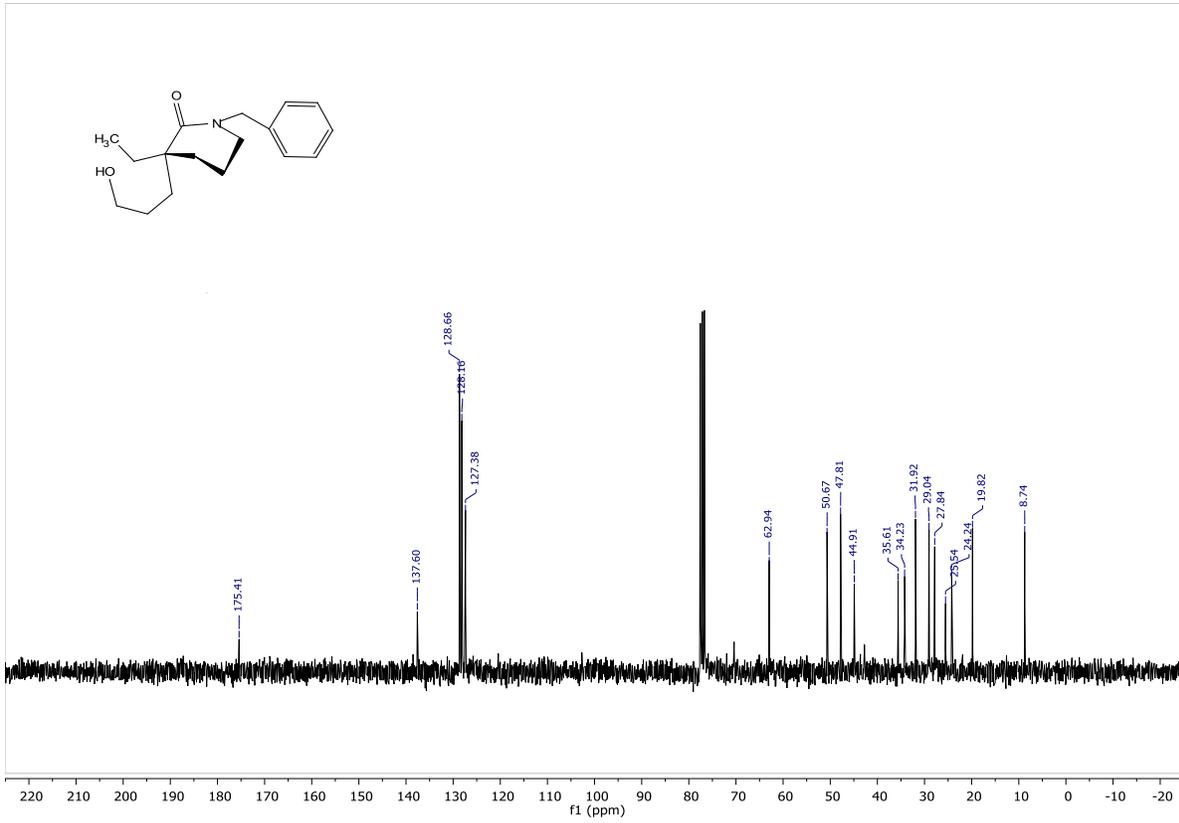
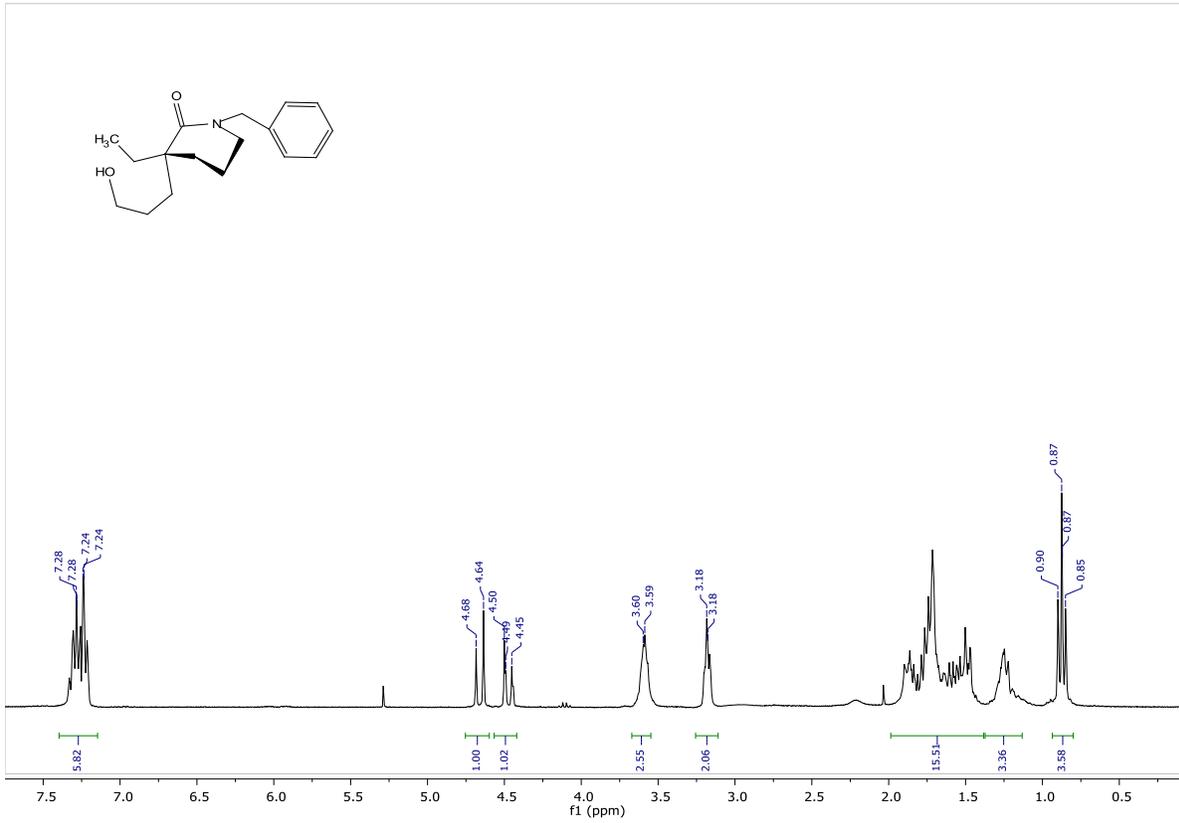
Compuesto 9.6c



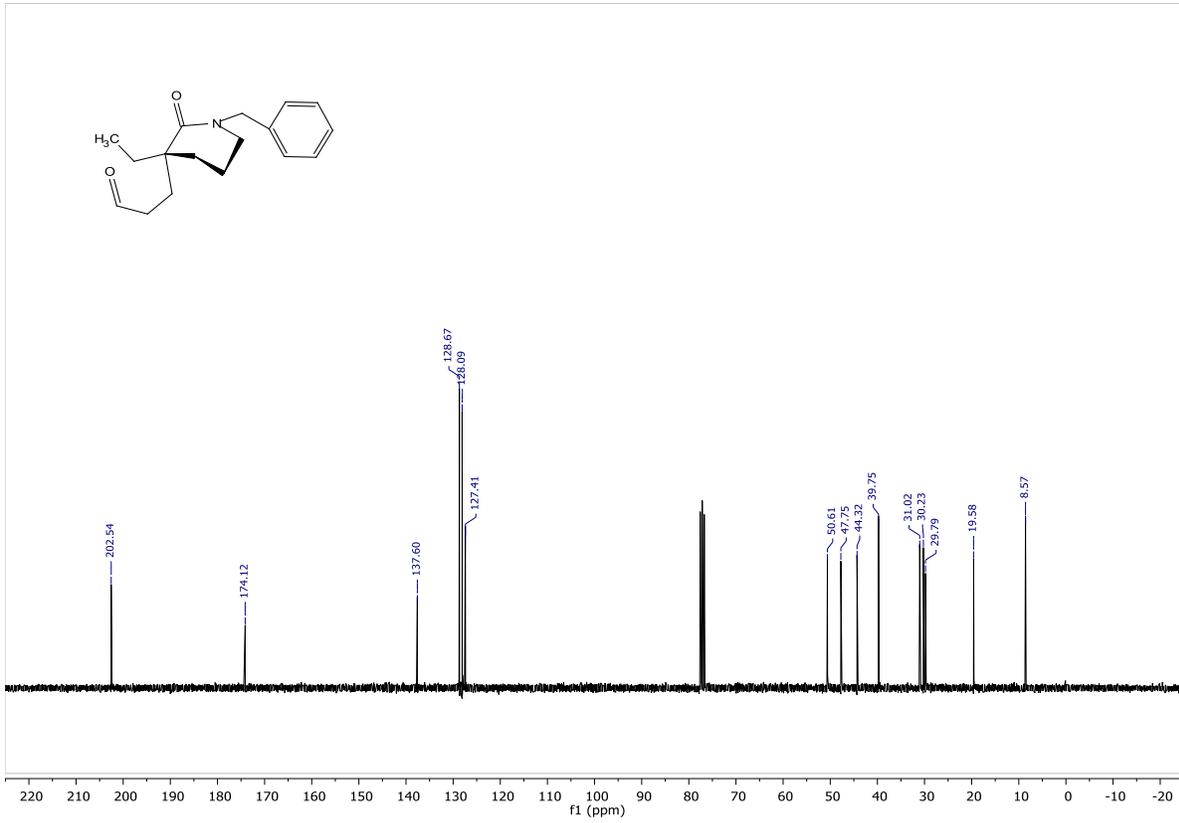
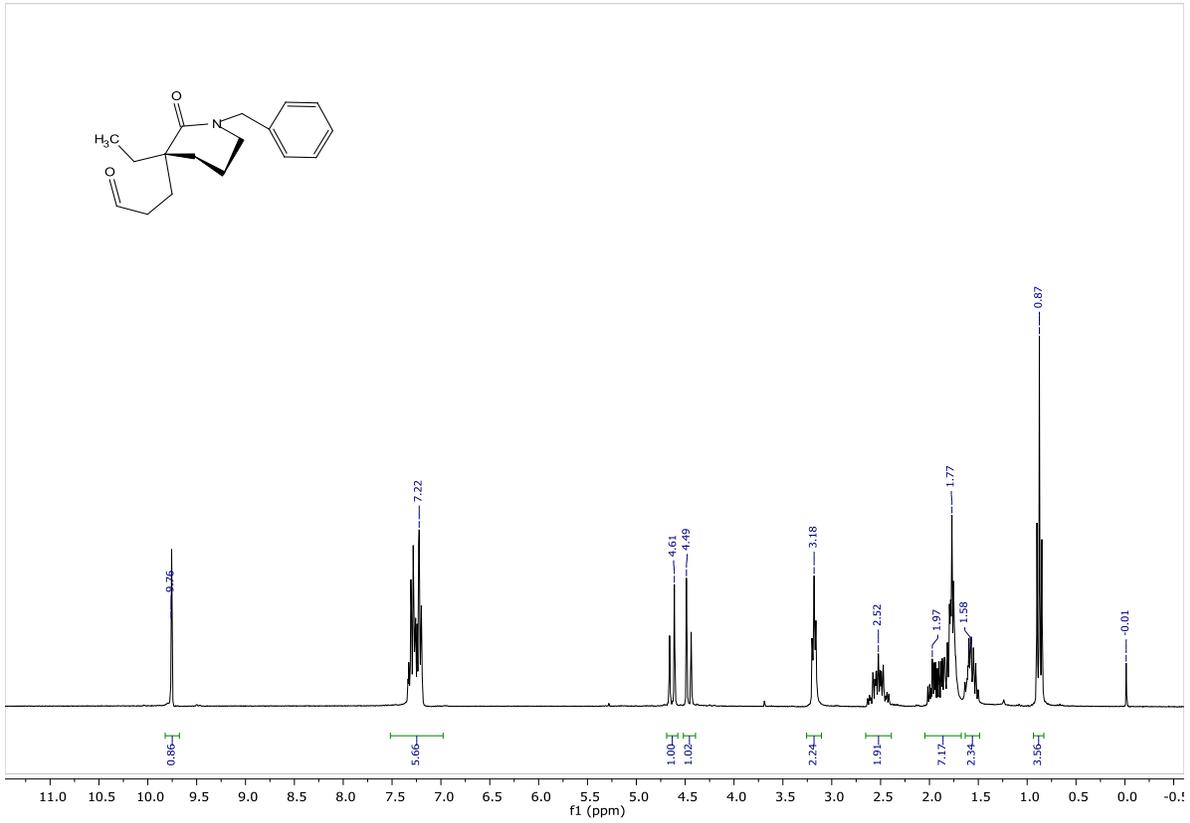
Compuesto 9.7c



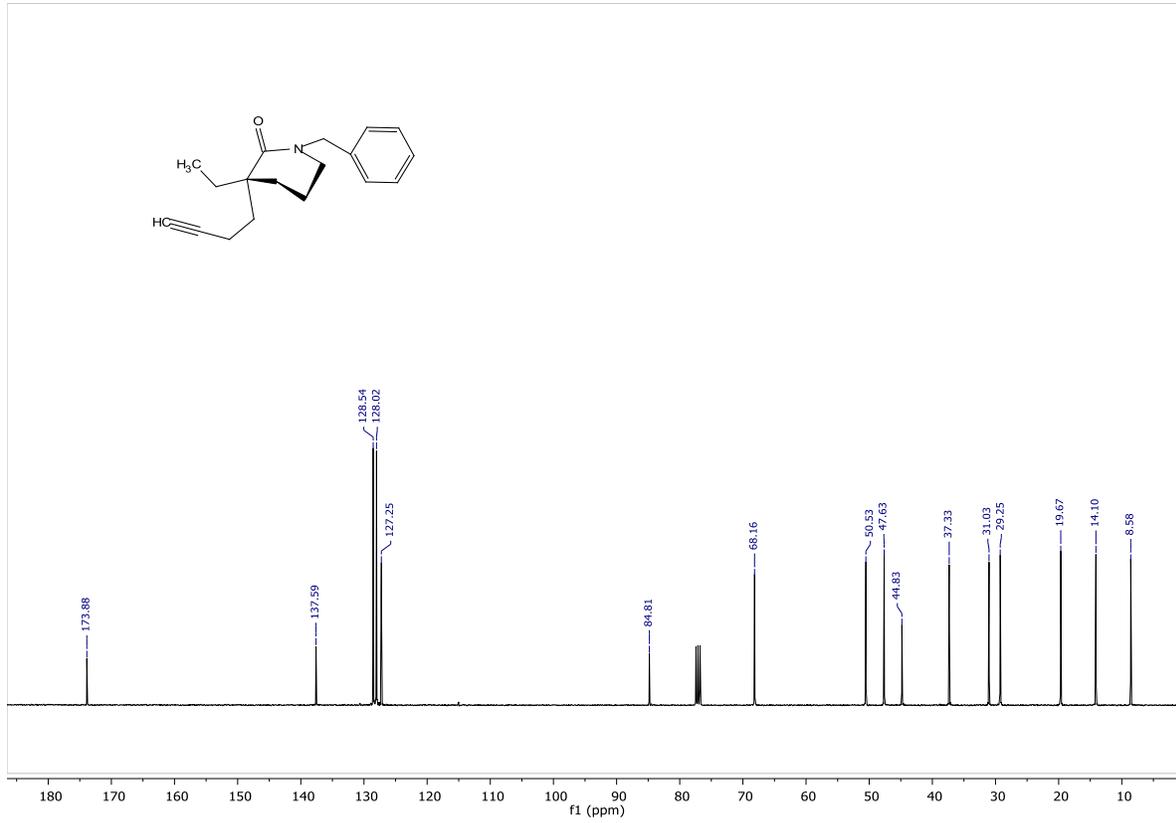
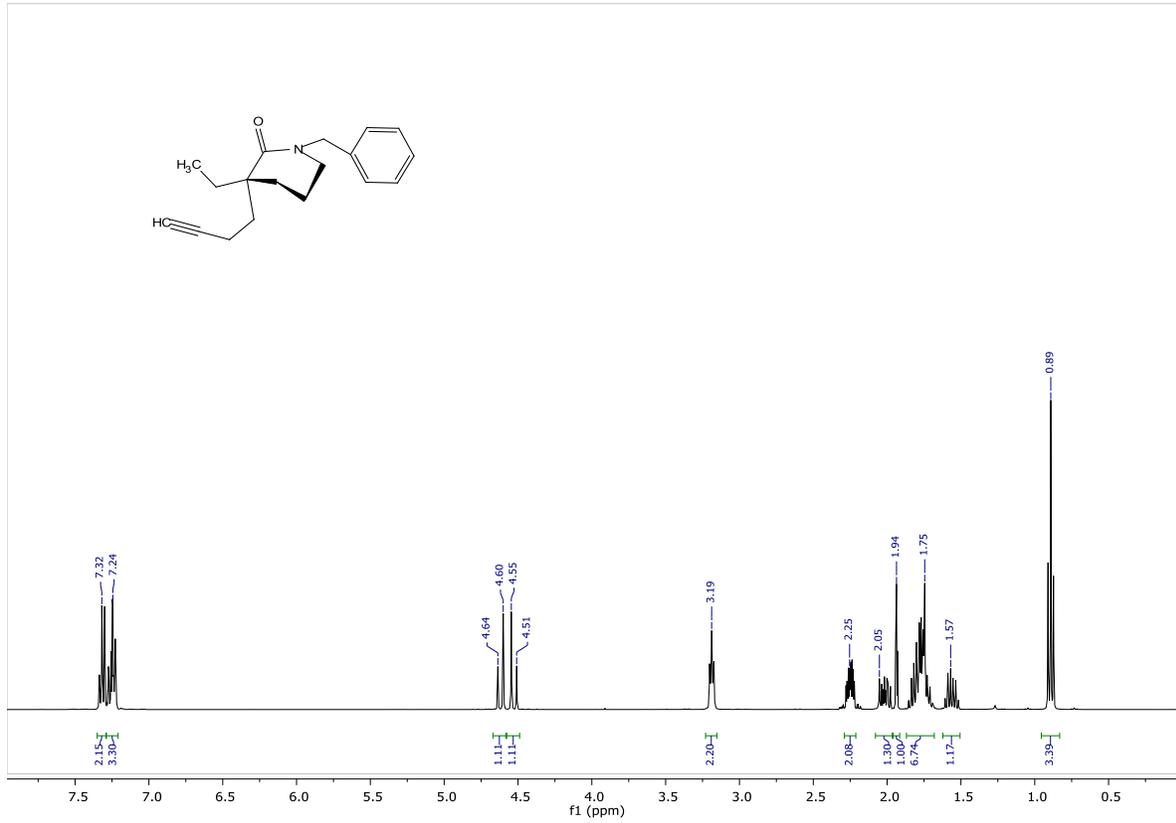
Compuesto 9.8c



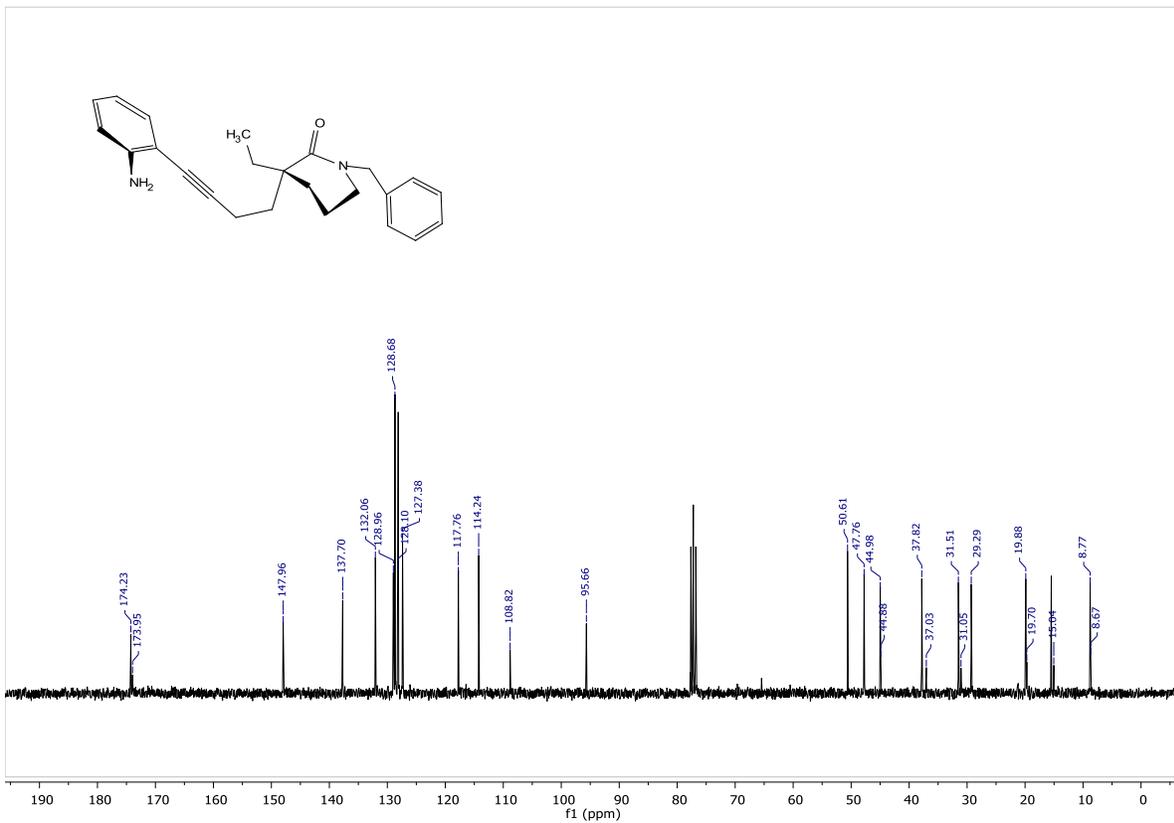
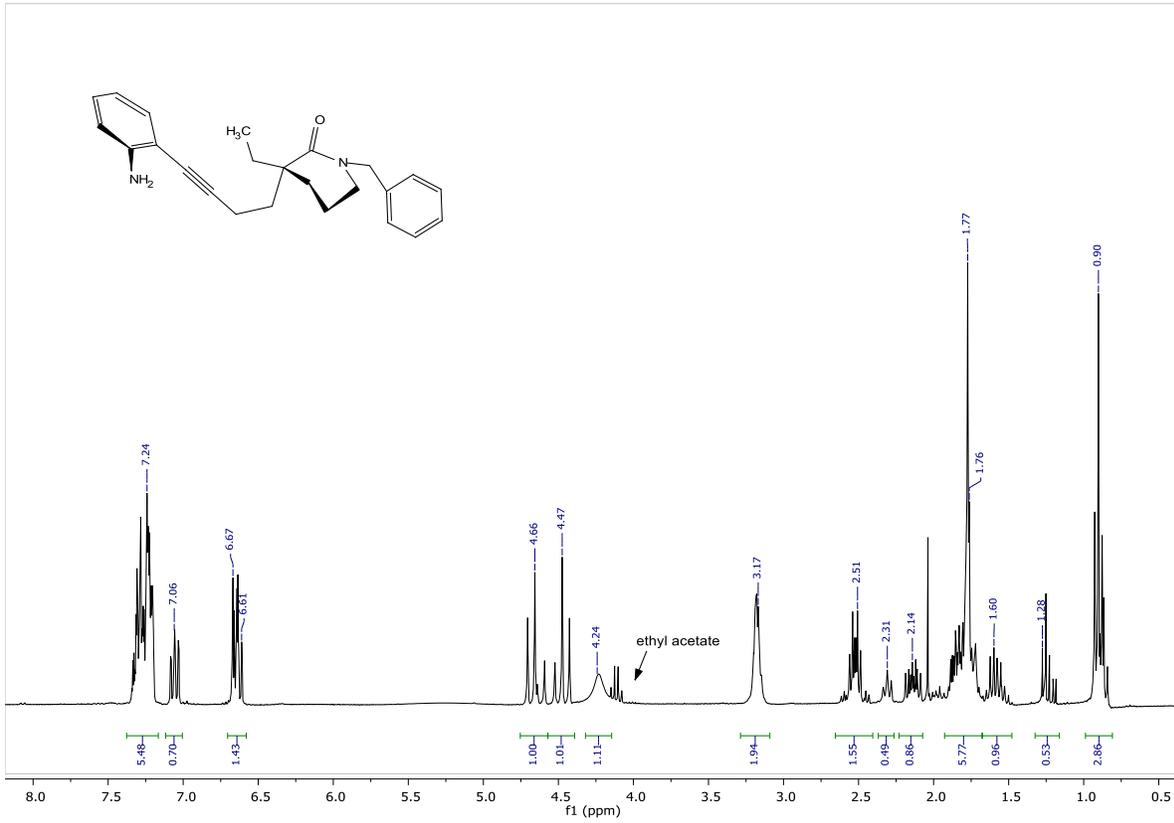
Compuesto 9.40c



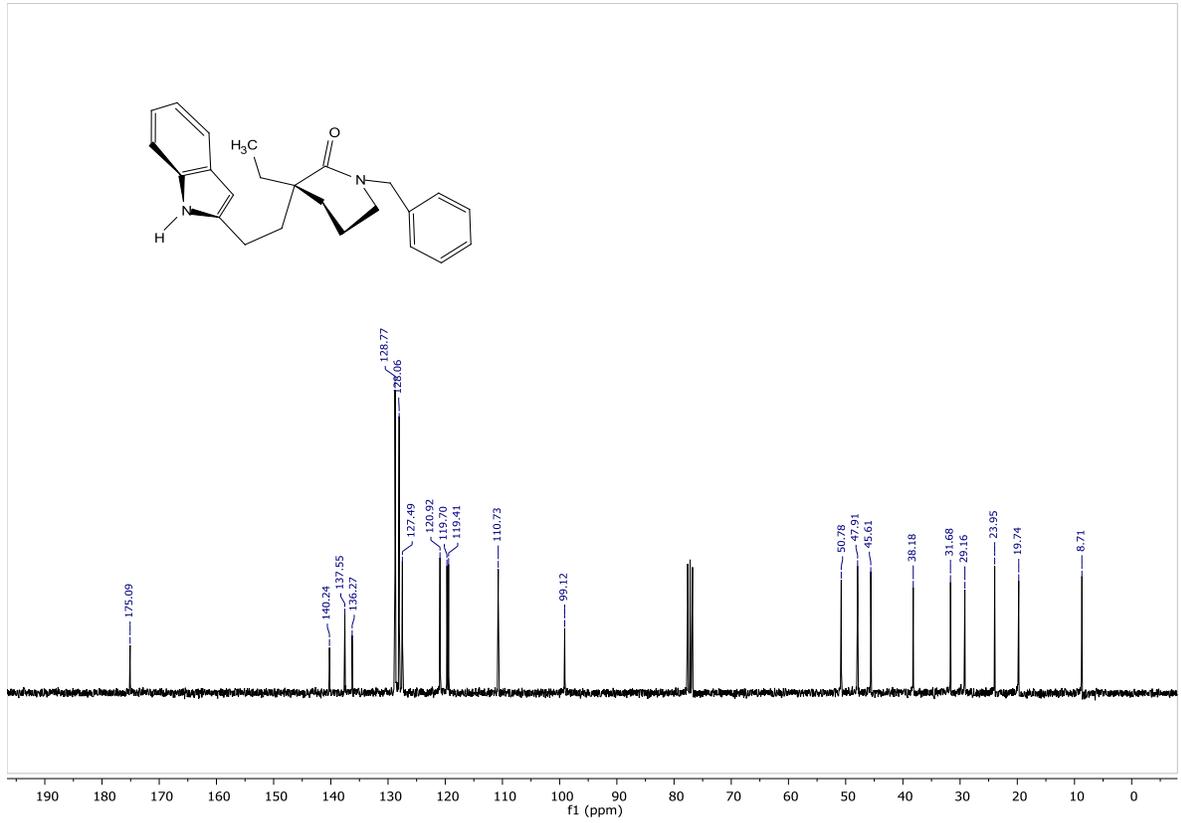
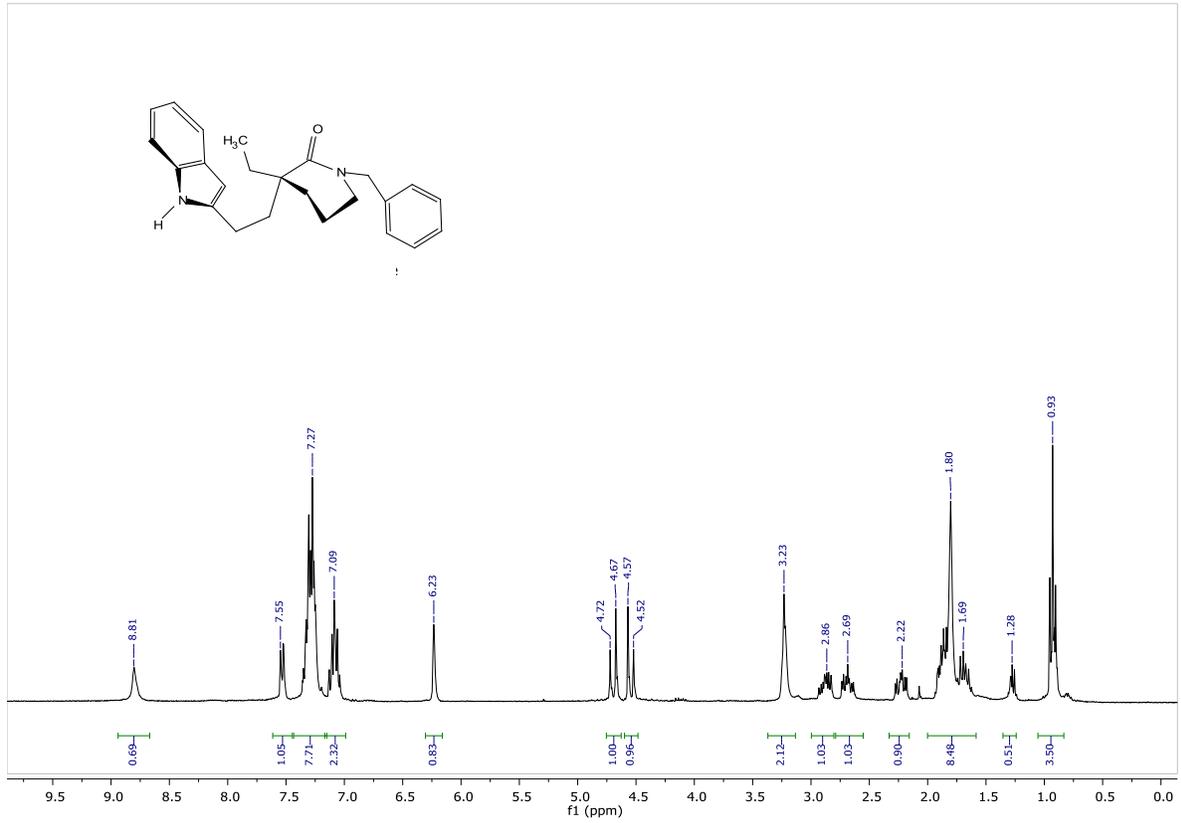
Compuesto 8.11c



Compuesto 9.29c

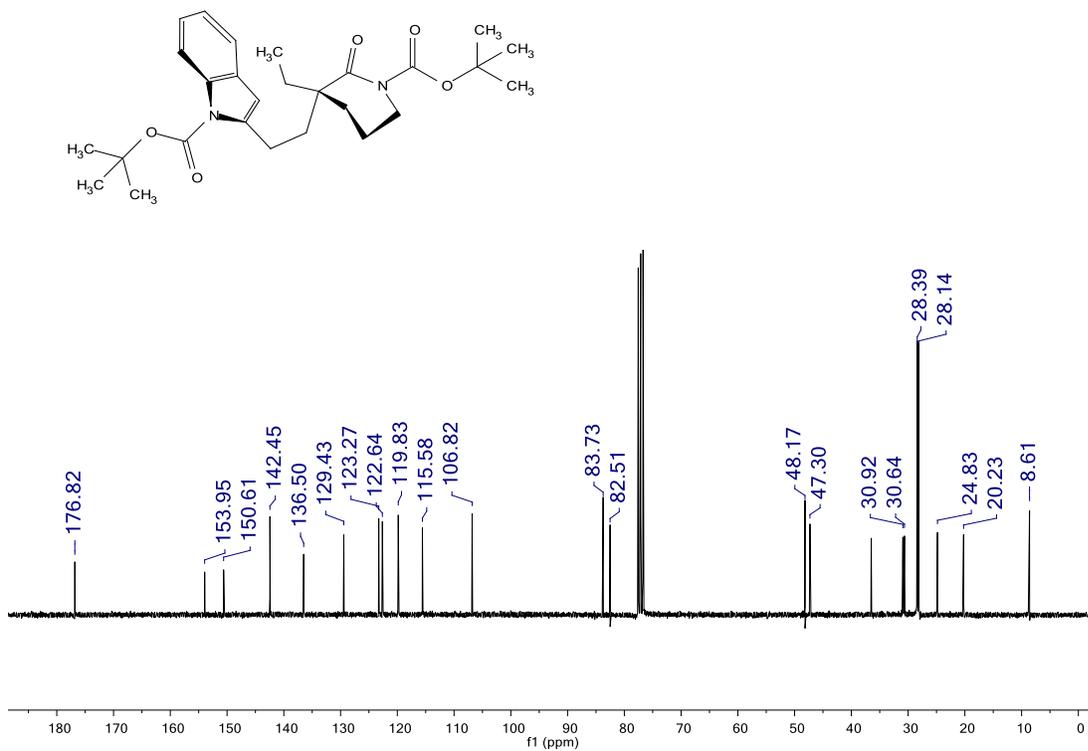
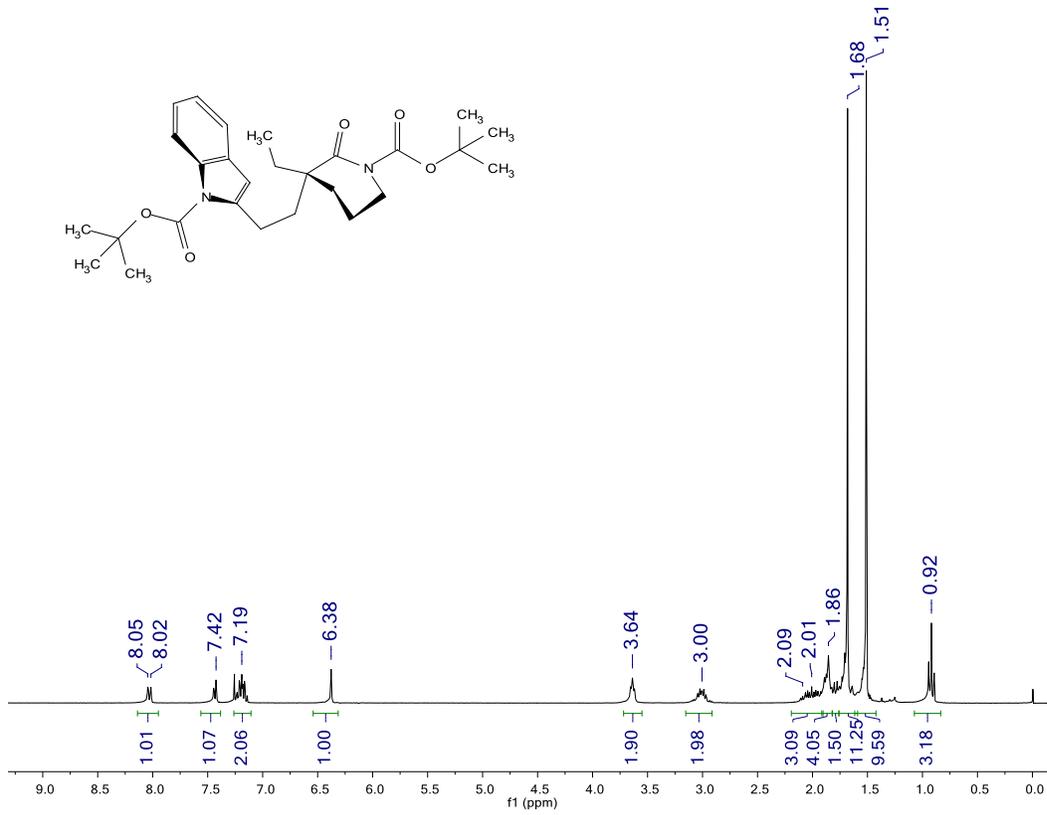


Compuesto 8.4c

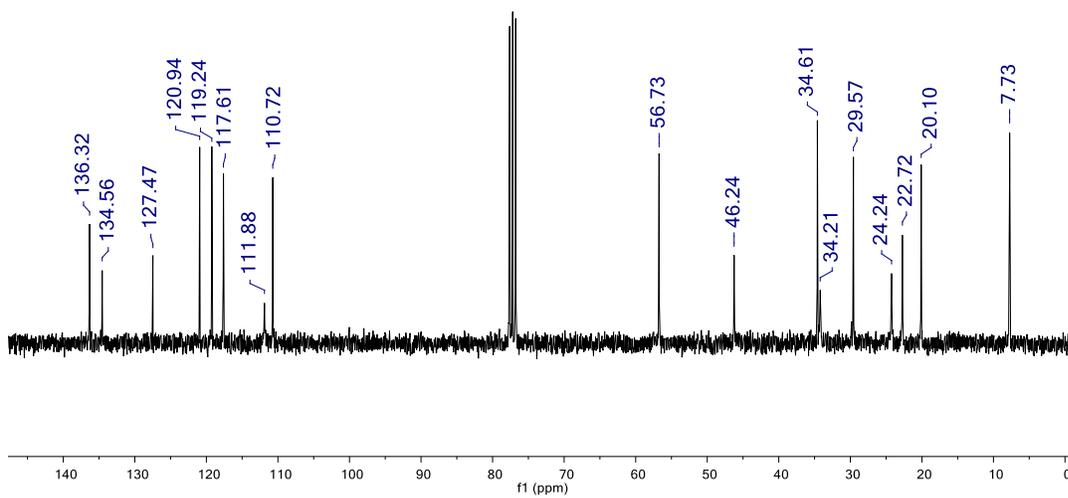
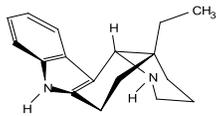
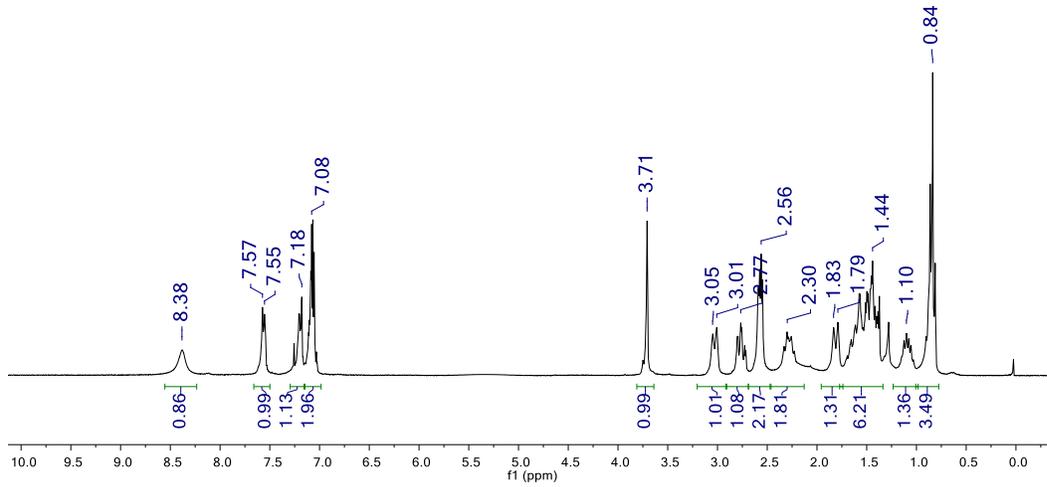
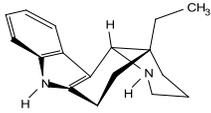


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los intermediarios para la síntesis de los alcaloides aspidoespermidina, 1,2-deshidroaspidoespermidina y vincadifformina

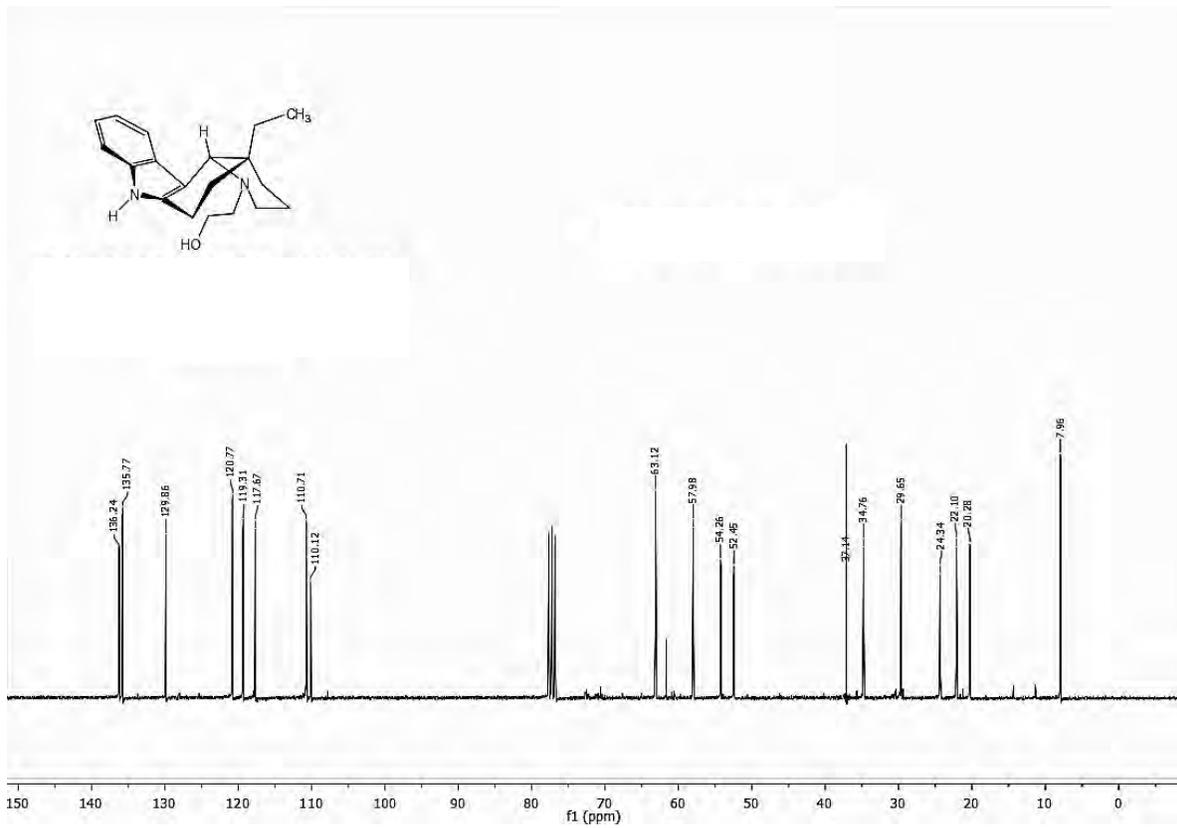
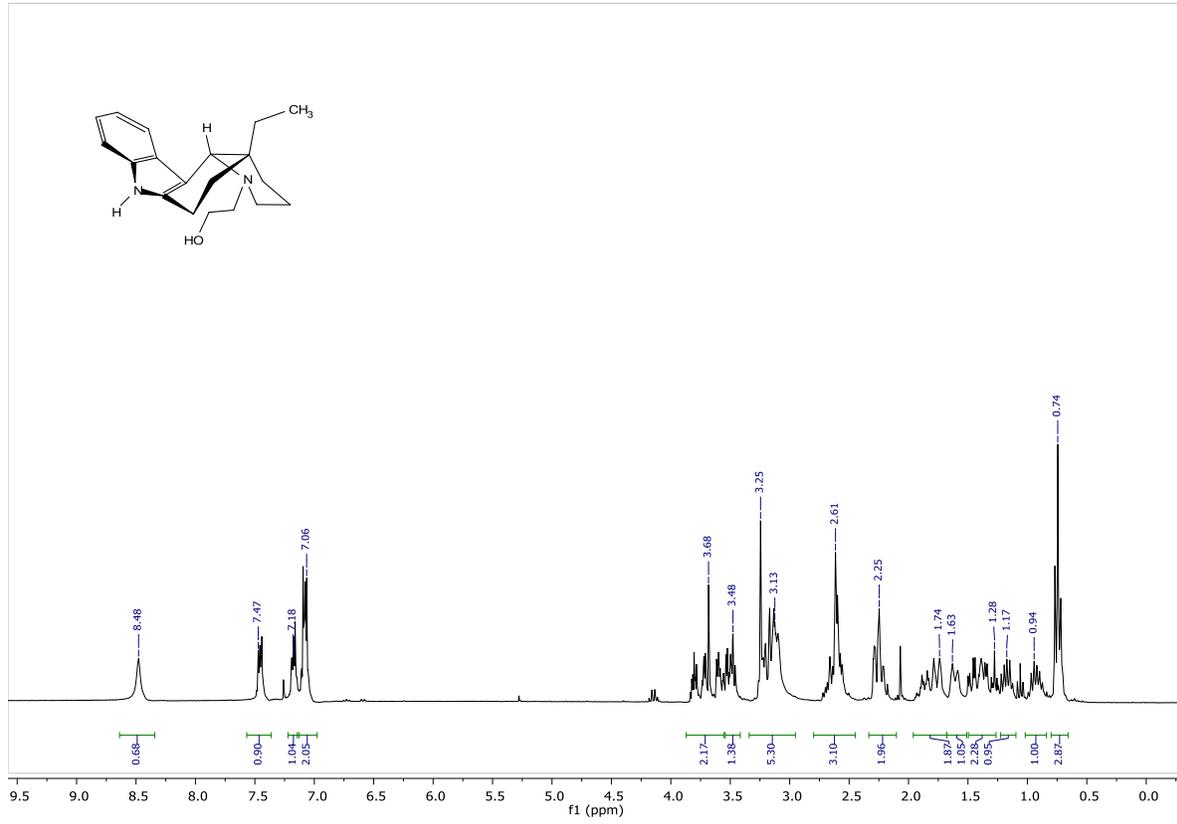
Compuesto di-Boc-11.12



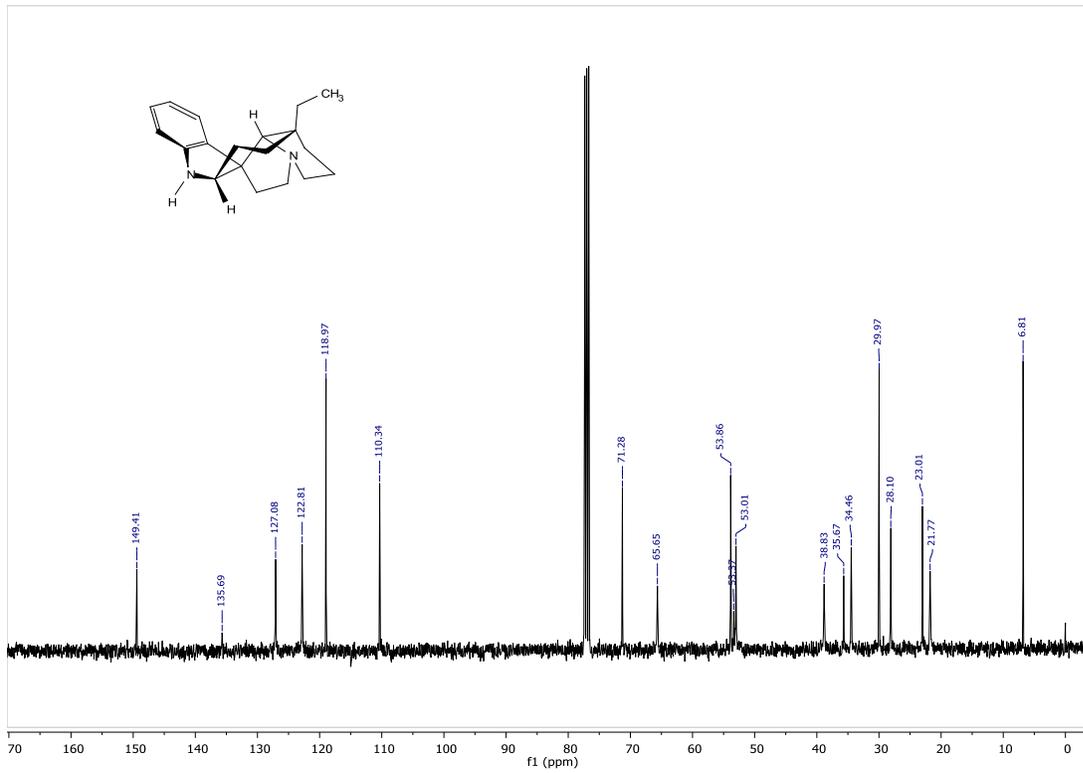
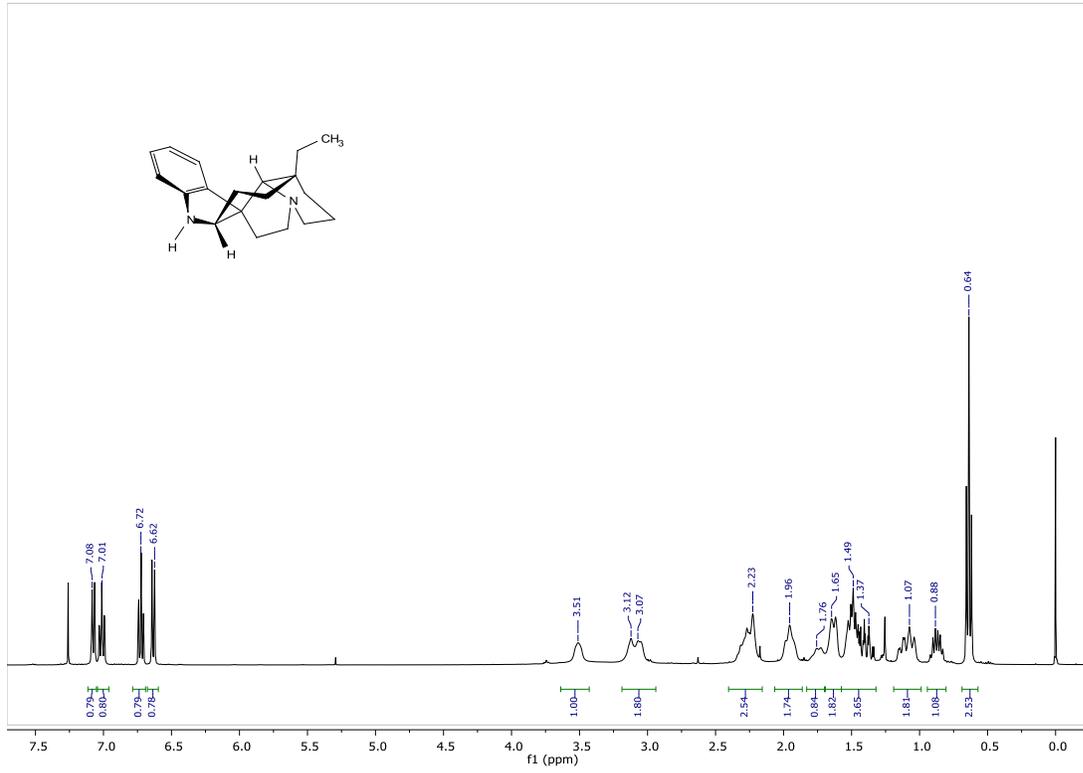
Compuesto 8.2



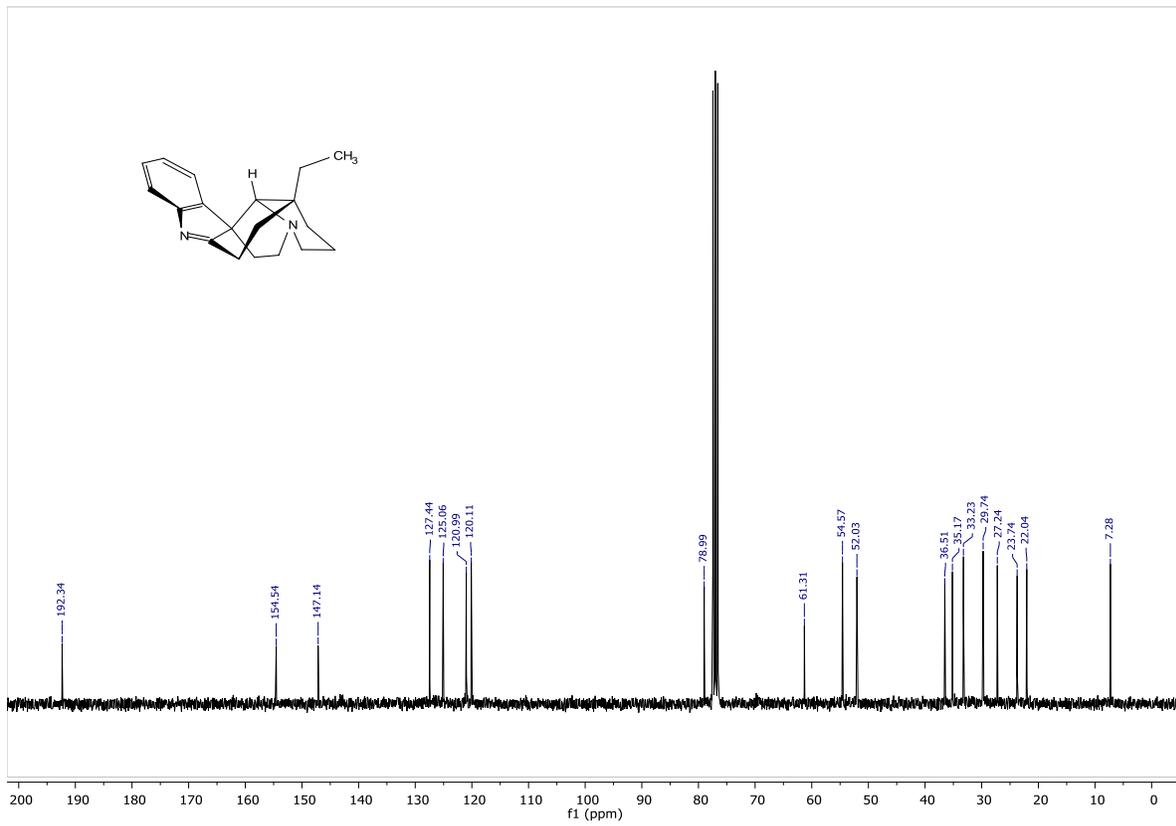
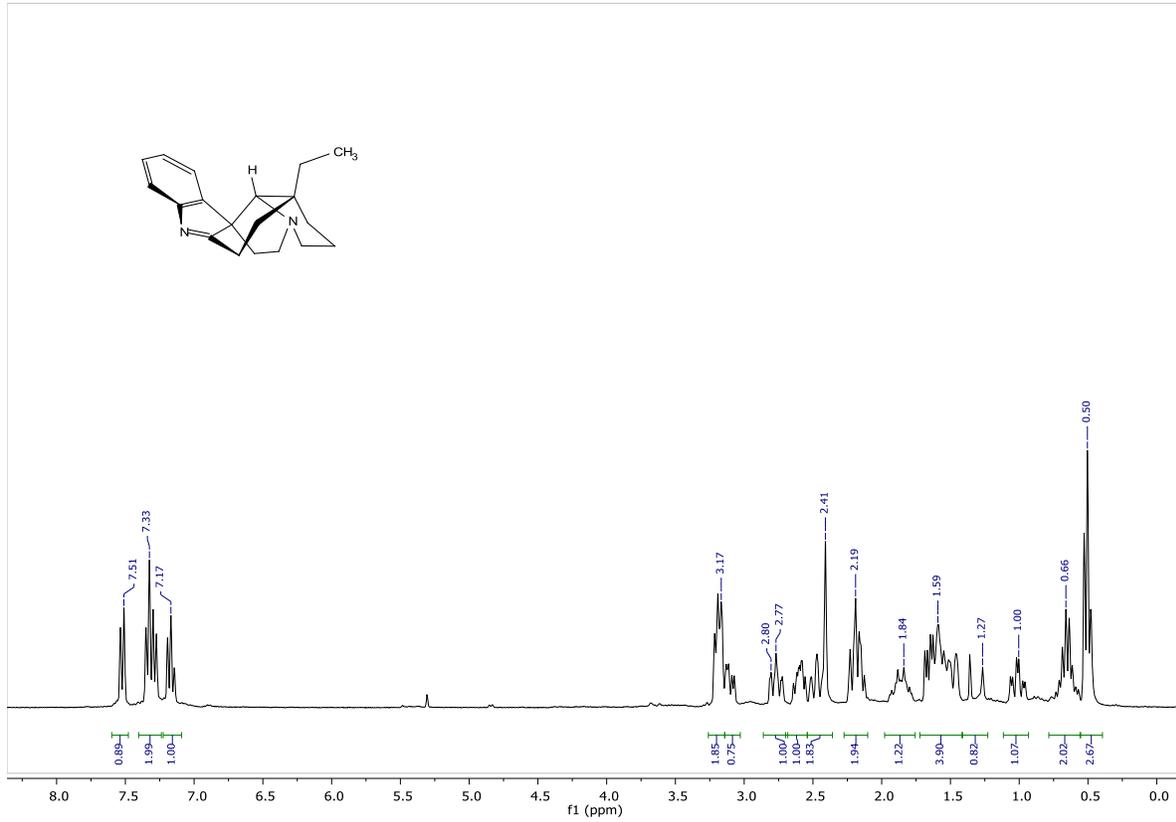
Compuesto 11.26



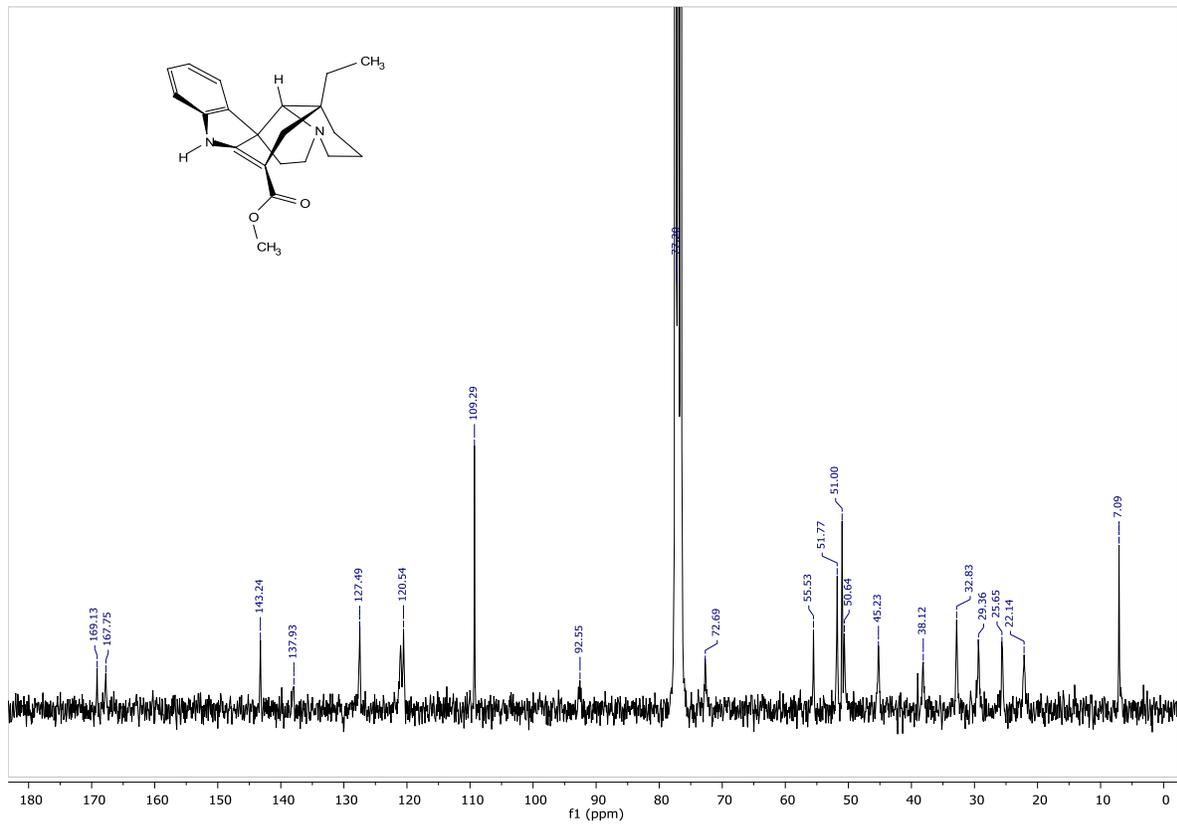
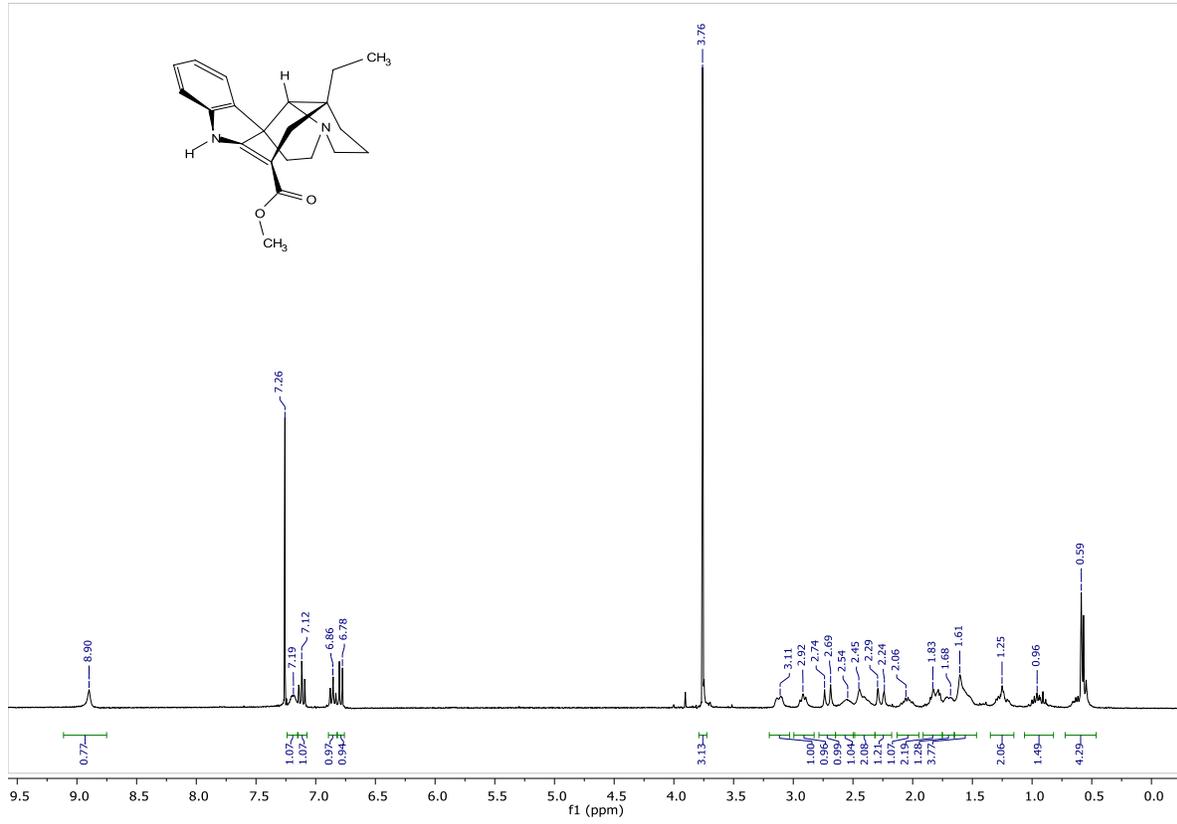
Aspidospermidina (6.4)



1,2-desidroaspidospermidina (6.8)

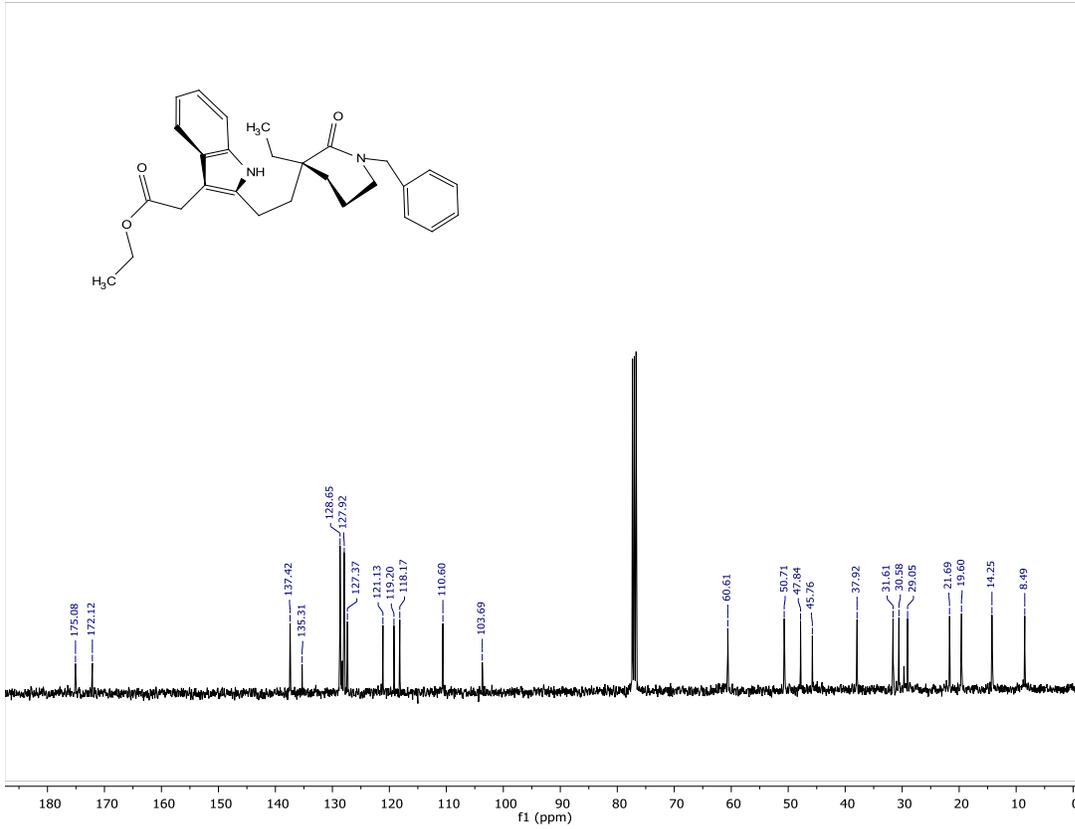
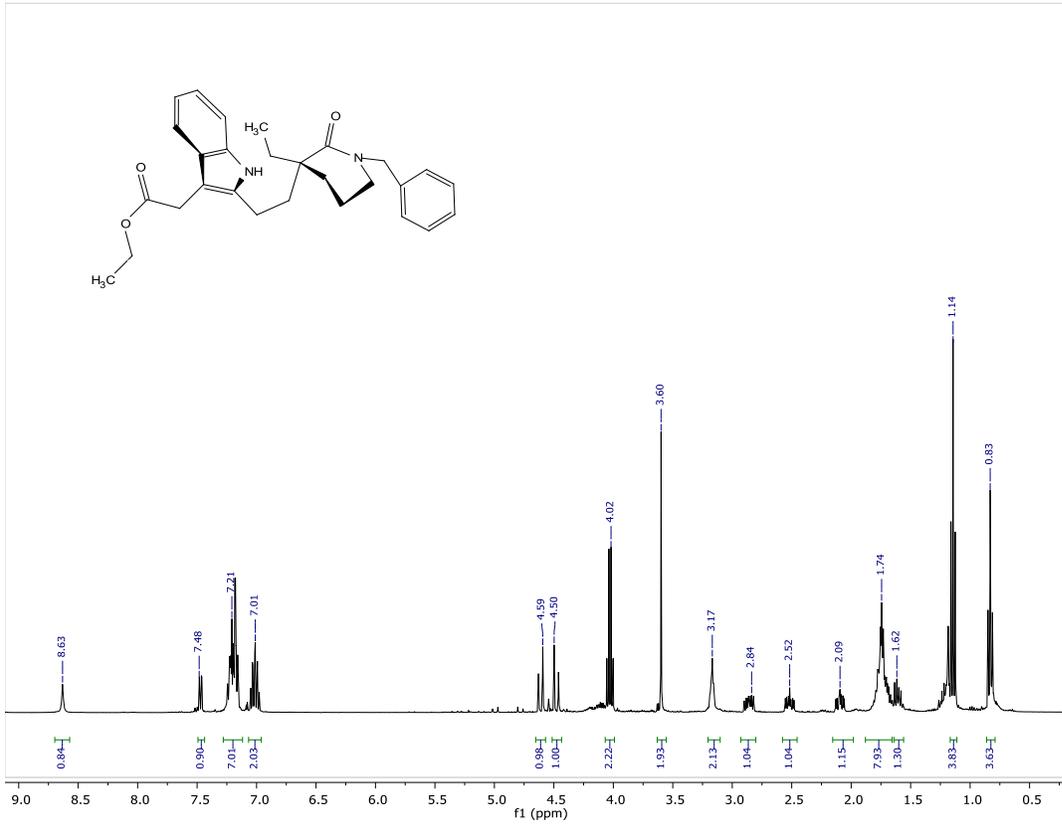


Vincadiffromina (6.5)

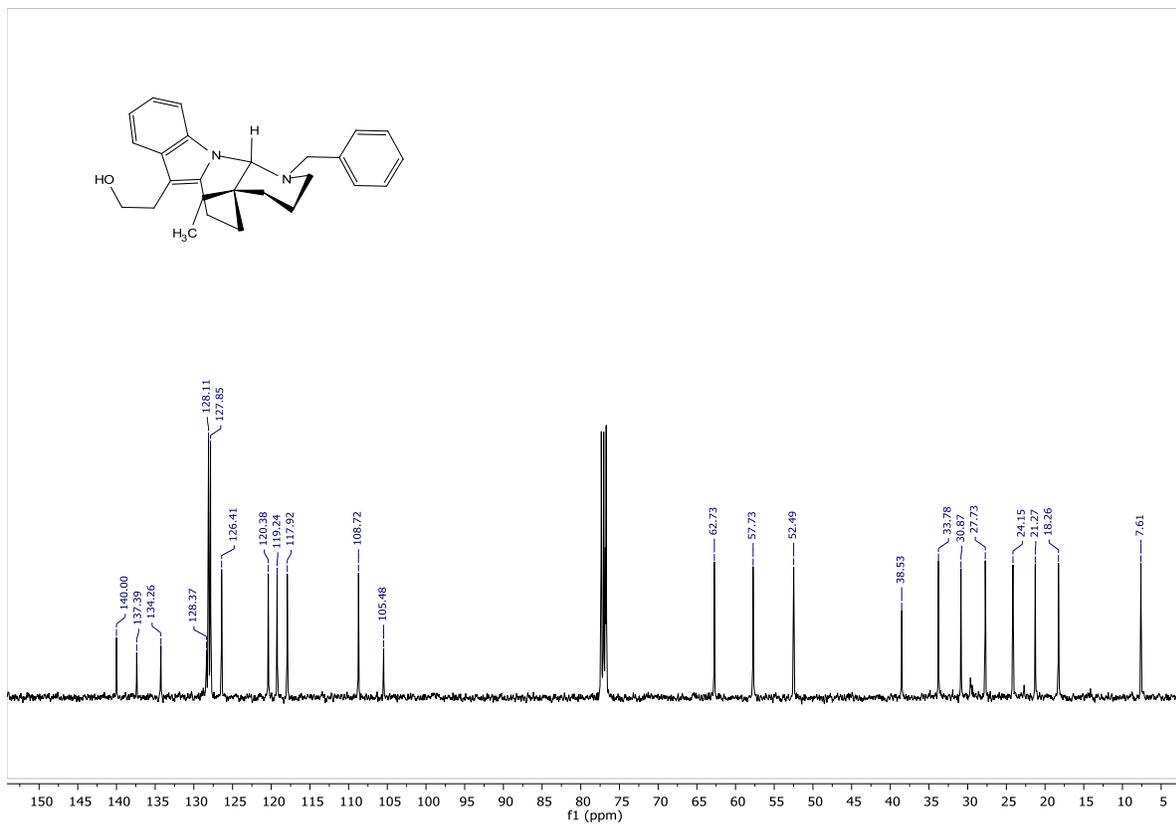
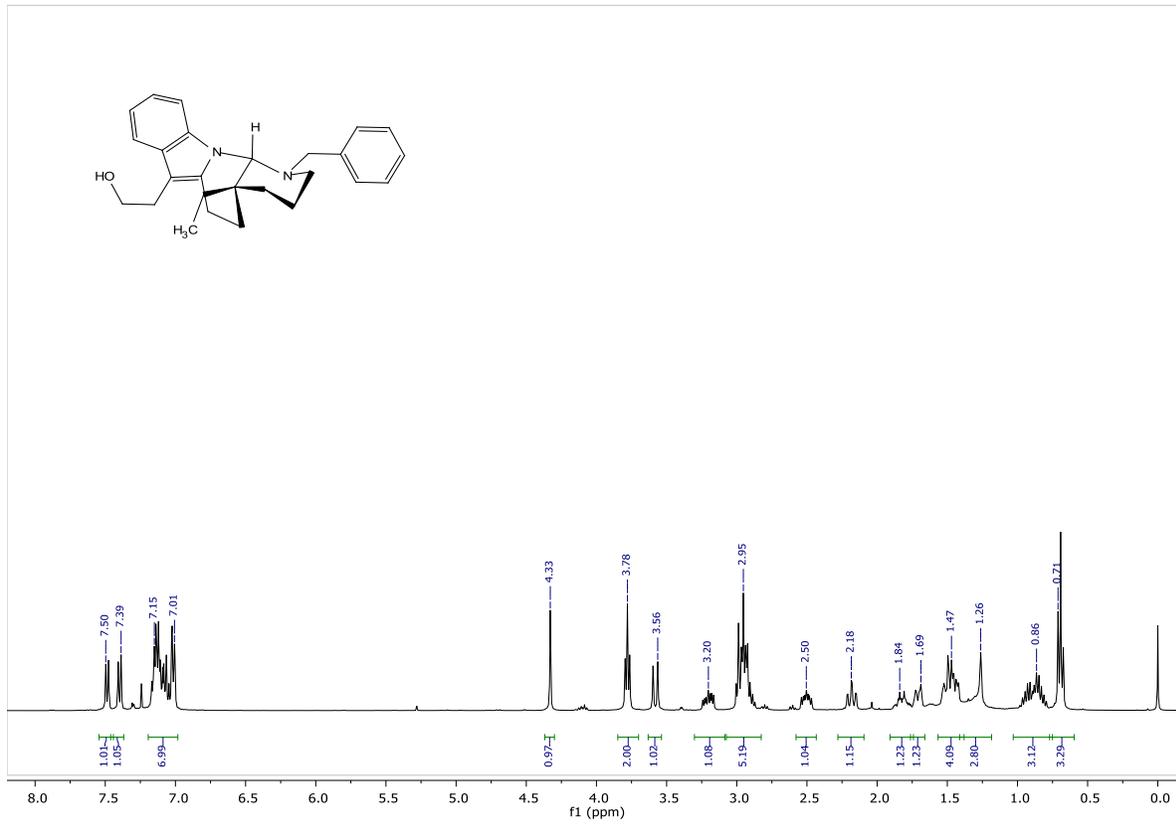


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los intermediarios para la síntesis del alcaloide goniomitina

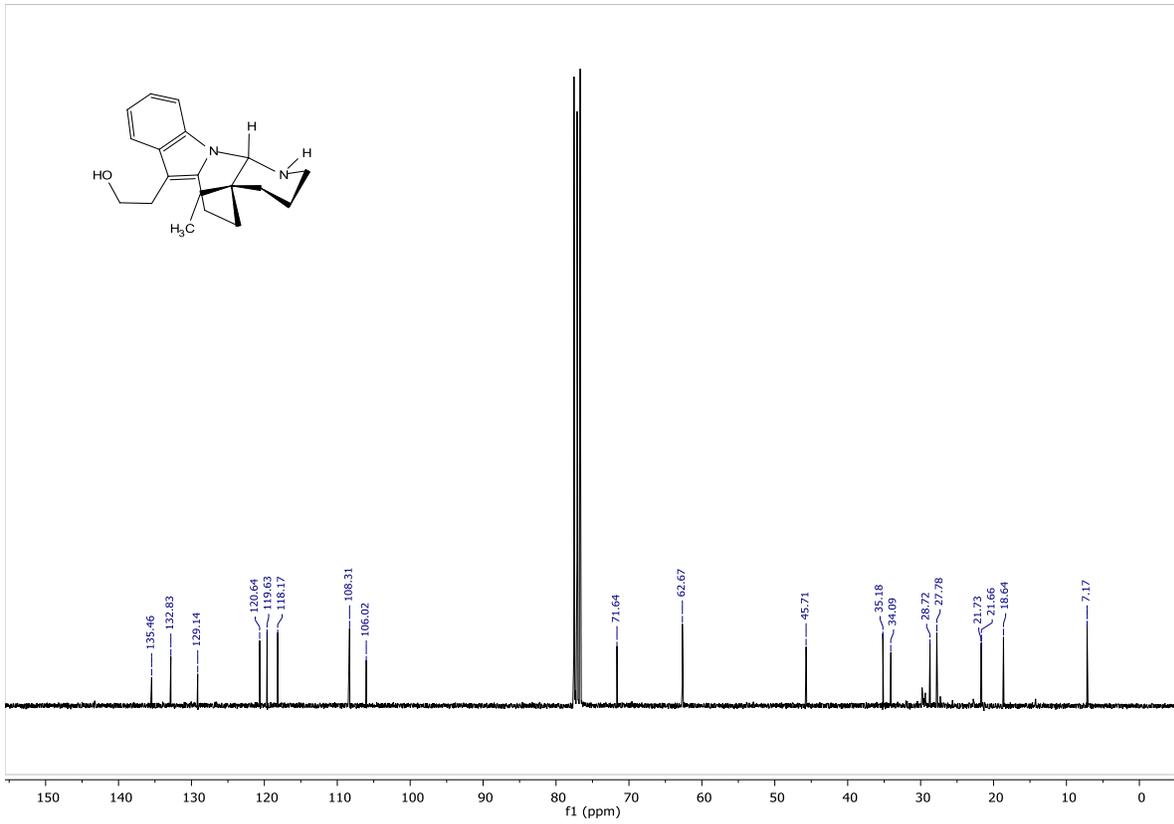
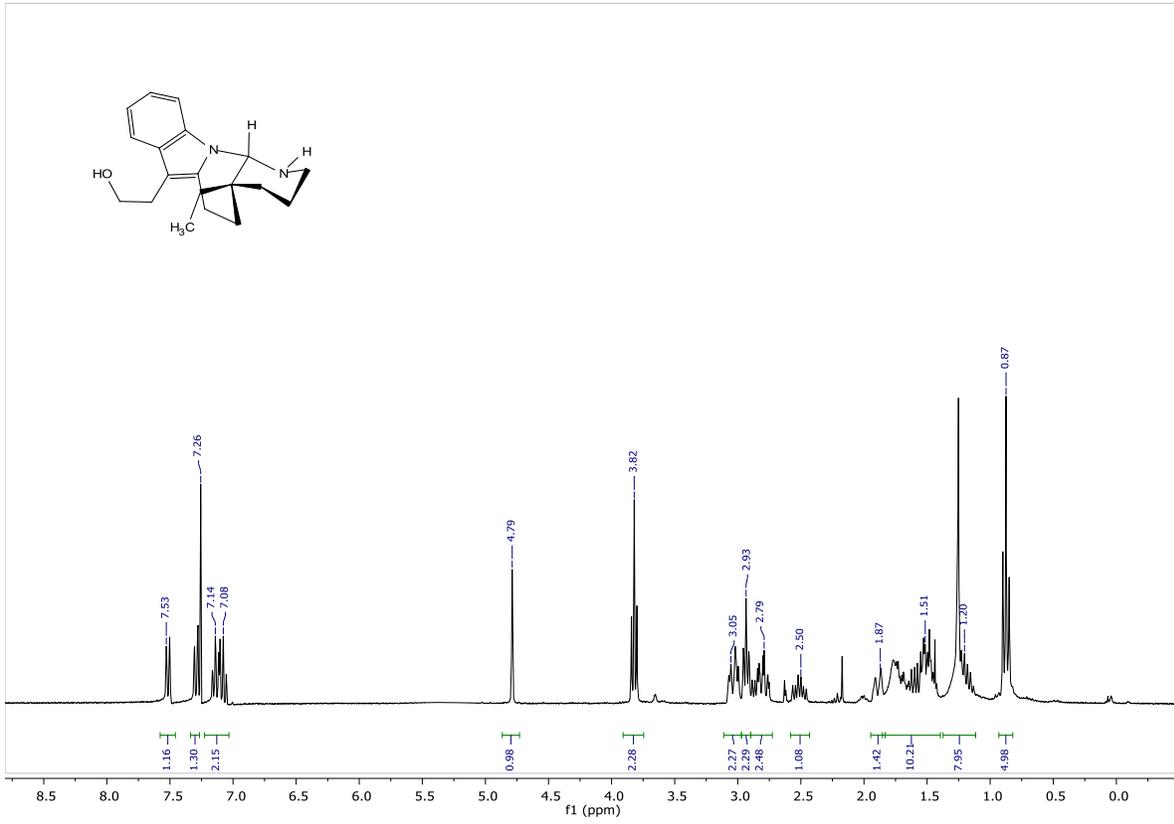
Compuesto 10.4



Compuesto 10.7

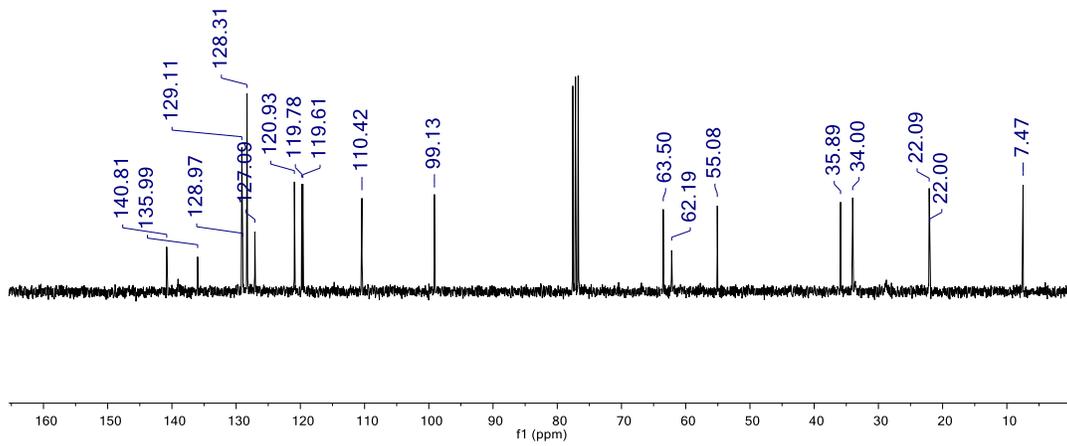
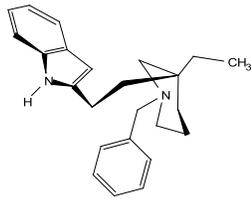
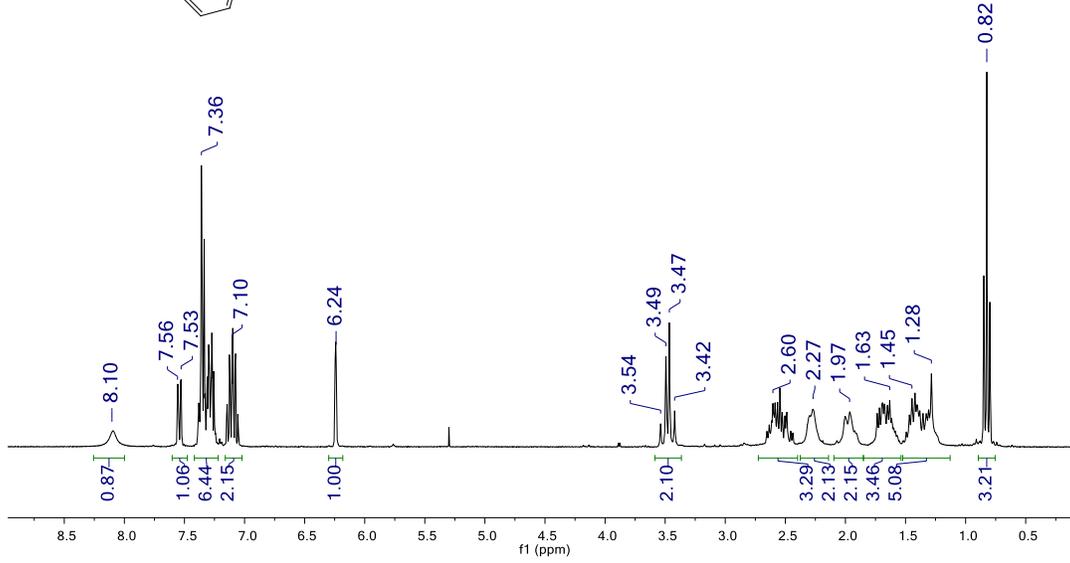
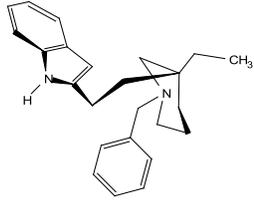


goniomitina (6.6)

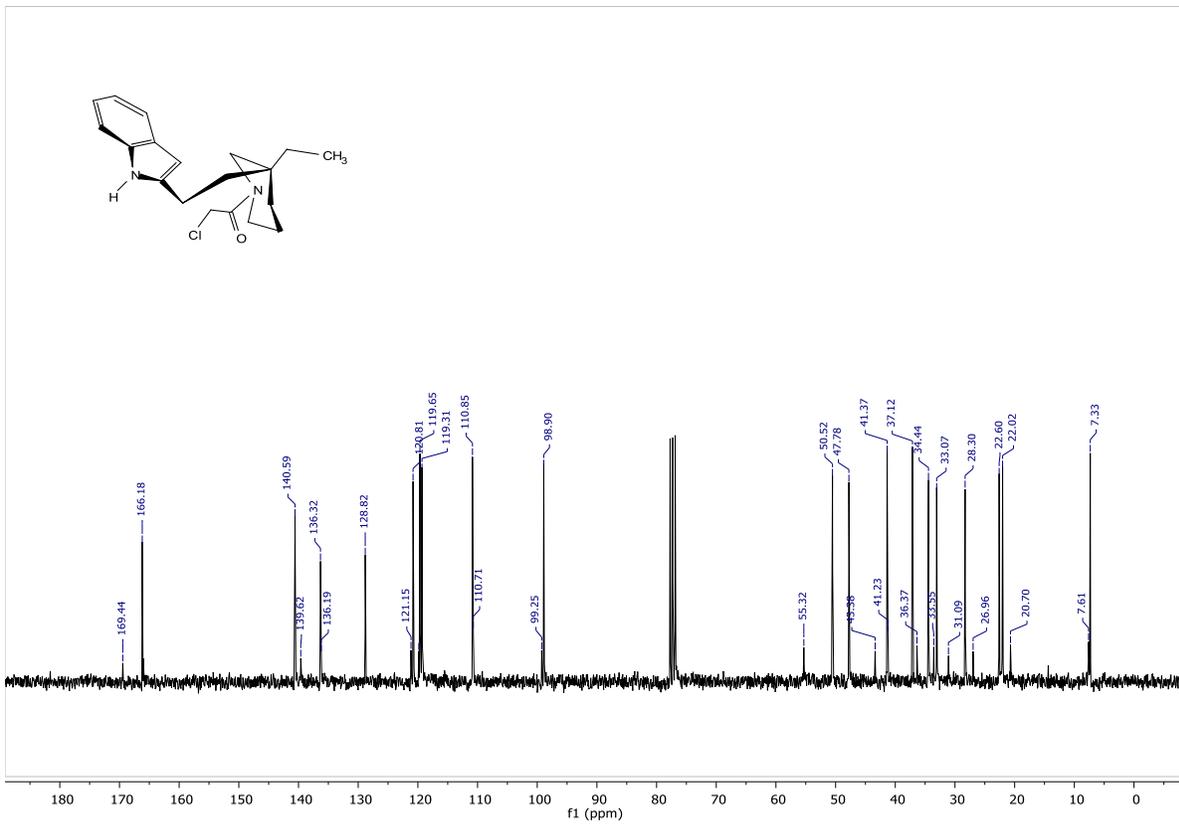
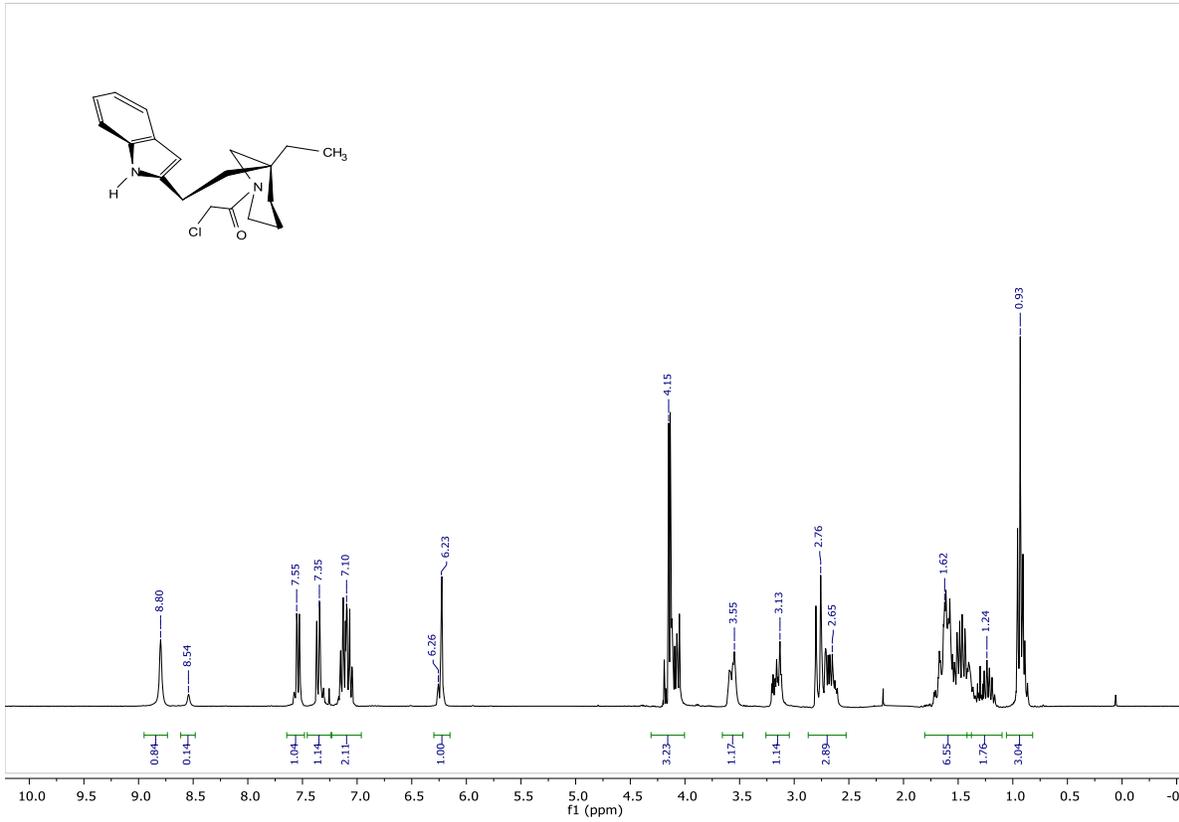


Espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los intermediarios para la síntesis del alcaloide quebrachamina

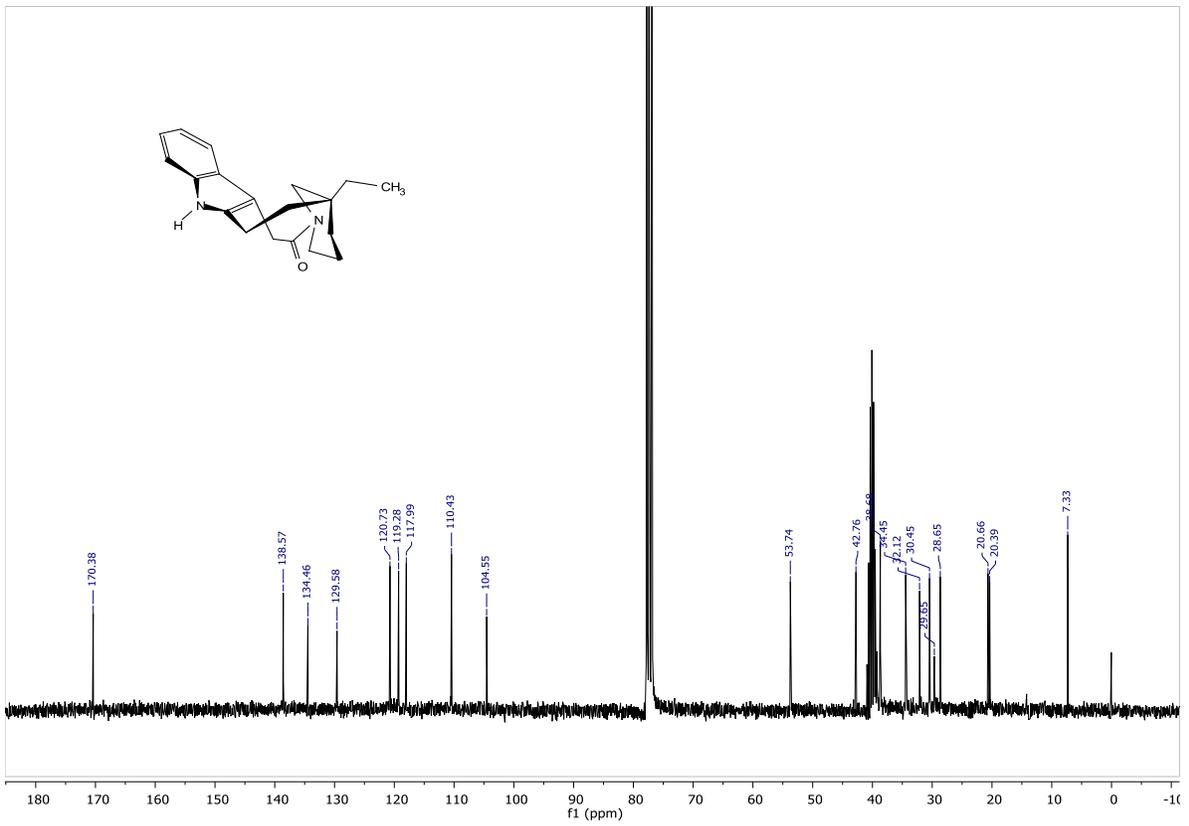
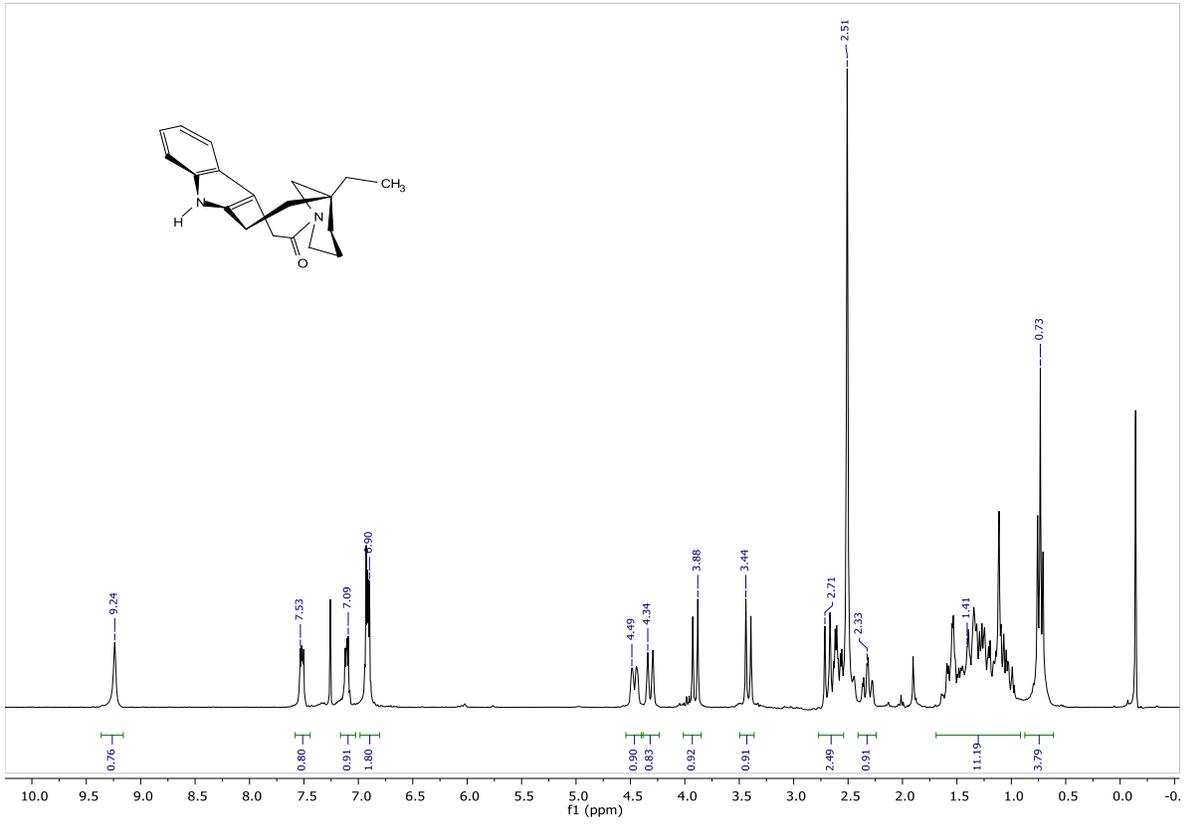
Compuesto 8.7a



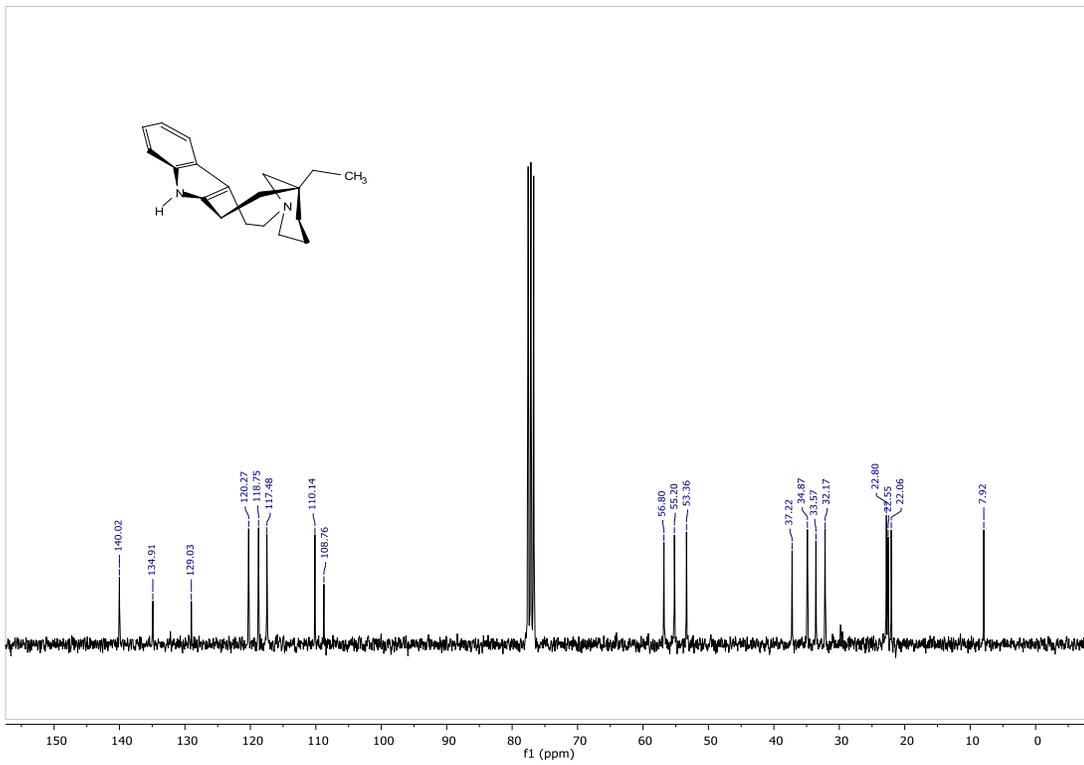
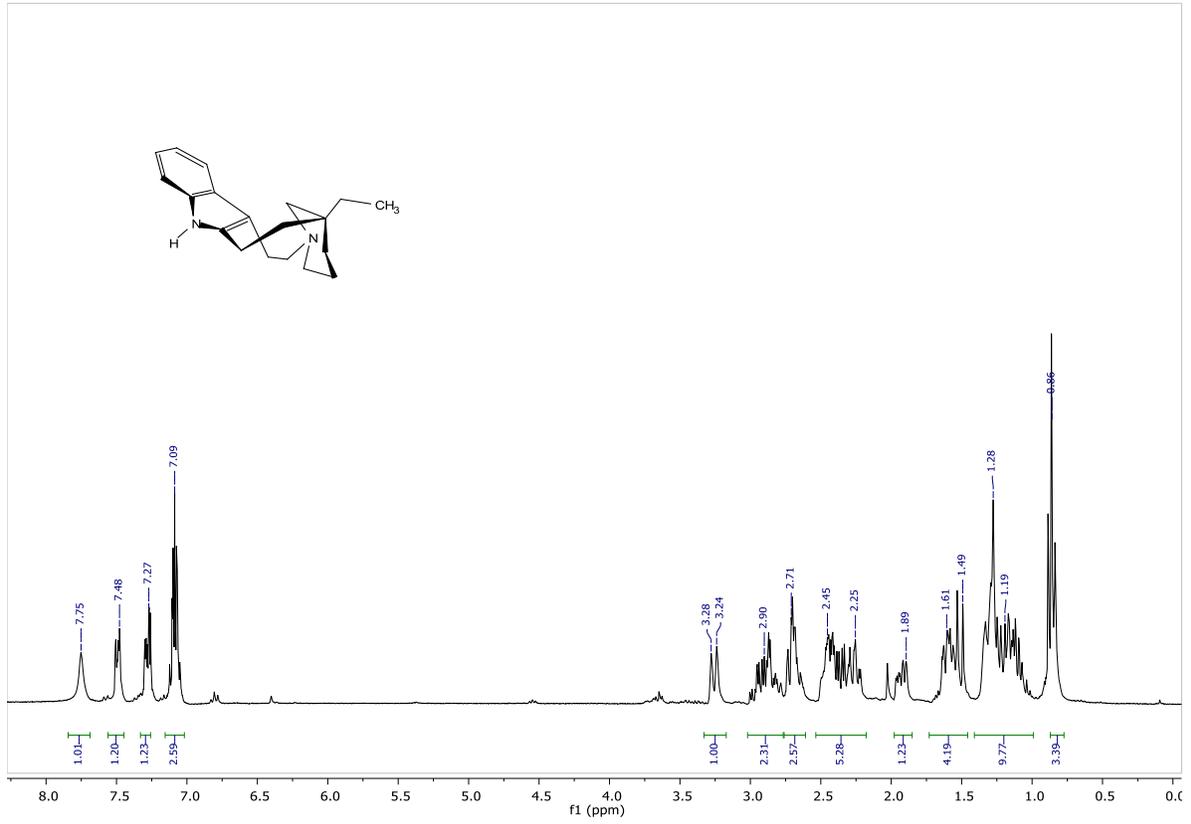
Compuesto 8.6a



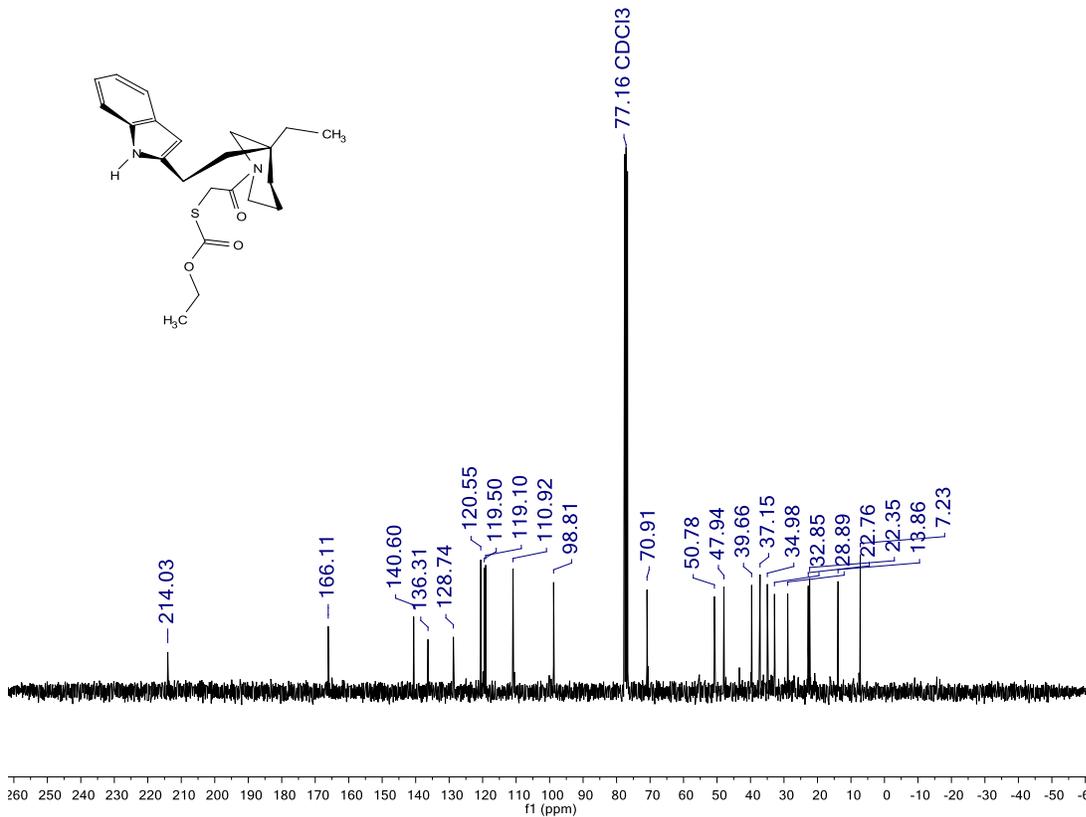
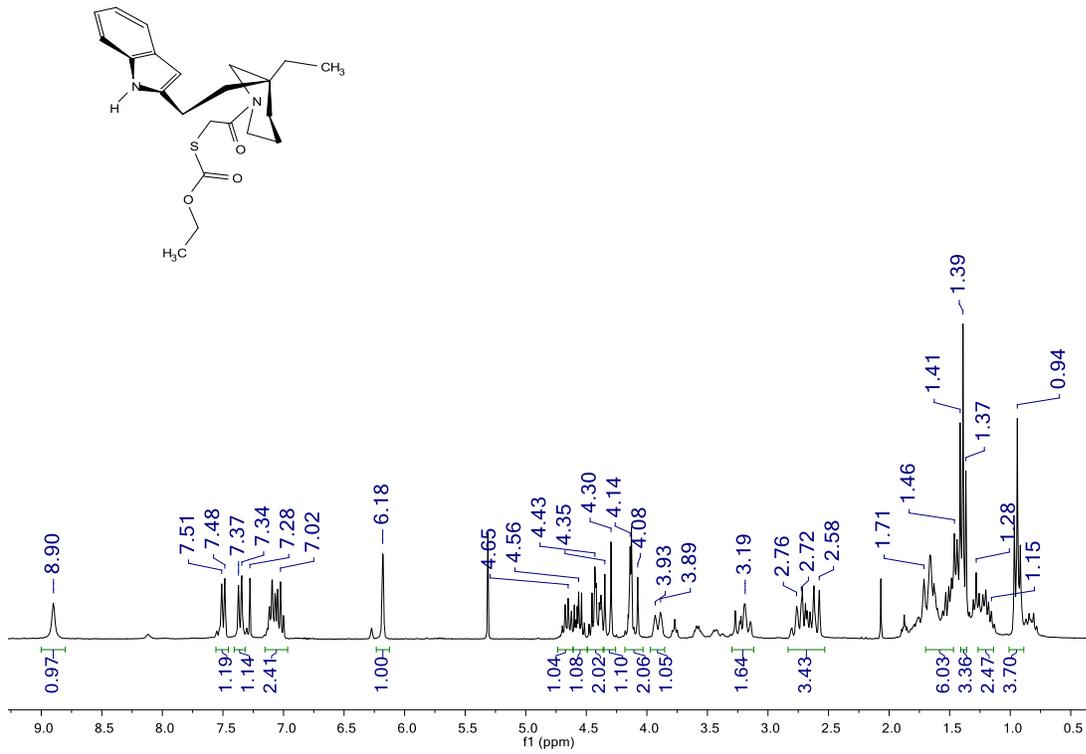
Compuesto 12.14



Compuesto 6.7



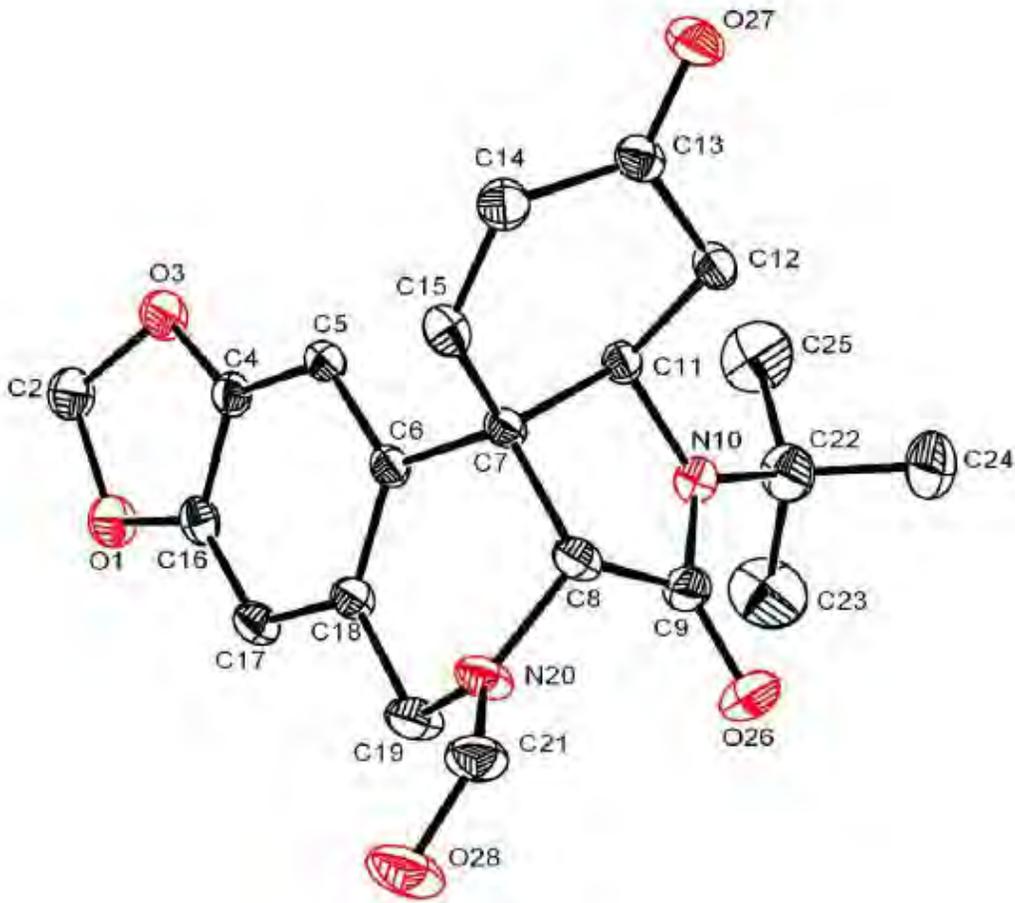
Compuesto 8.6b

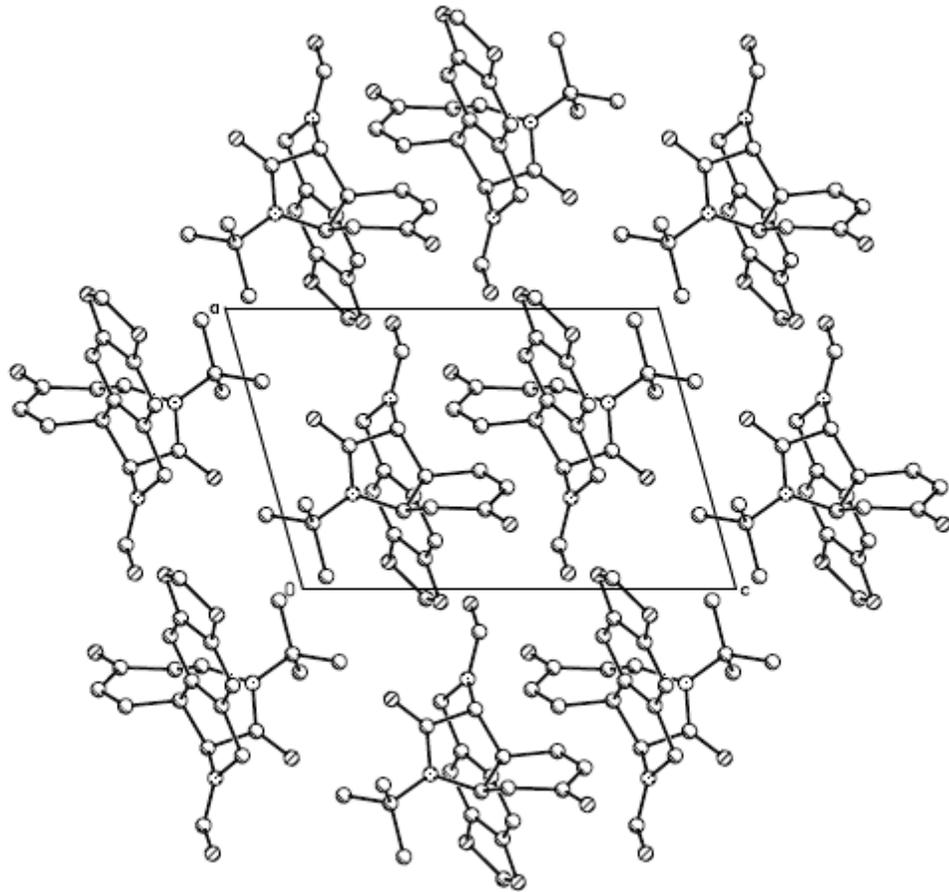


**Datos cristalográficos para el compuesto
5.24g-*anti***

Table 1. Crystal data and structure refinement for FORMILISOPPLICAMINA.

Identification code	087MGL13	
Empirical formula	$C_{21}H_{22}N_2O_5$	
Formula weight	382.41	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.4009(4) Å	$\alpha = 94.7910(10)^\circ$
	b = 10.4848(4) Å	$\beta = 103.0250(10)^\circ$
	c = 11.8979(5) Å	$\gamma = 108.5480(10)^\circ$
Volume	954.23(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.331 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.096 mm ⁻¹	
F(000)	404	
Crystal size	0.34 x 0.27 x 0.26 mm ³	
Theta range for data collection	1.78 to 25.29°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	8877	
Independent reflections	3449 [R(int) = 0.0388]	
Completeness to theta = 25.29°	99.5 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3449 / 0 / 256	
Goodness-of-fit on F ²	1.030	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0406, wR2 = 0.0955	
R indices (all data)	R1 = 0.0609, wR2 = 0.1061	
Largest diff. peak and hole	0.153 and -0.220 e.Å ⁻³	







Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 3677

Received 27th January 2016,
Accepted 14th March 2016

DOI: 10.1039/c6ob00231e

www.rsc.org/obc

Multicomponent access to indolo[3,3a-c]-isoquinolin-3,6-diones: formal synthesis of (±)-plicamine†

Marco V. Mijangos and Luis D. Miranda*

The complete tetracyclic core structure of plicamine, a novel *Amaryllidaceae*-type alkaloid, was expeditiously prepared by a Ugi four-component condensation reaction, followed by a one-pot sequential phenolic oxidation and intramolecular coupling process. The employment of this strategy resulted in a rapid, formal synthesis of (±)-plicamine.

There is increasing concern amongst chemists regarding brevity and efficiency in syntheses, as well as the use of more environmentally compatible and readily available reagents. This is especially important in the design and total synthesis of complex organic molecules, a topic which has recently received considerable interest.¹ From a medicinal chemistry point of view, appealing and useful synthetic designs are those which give access both to a specific target molecule, as well as to a library of closely related analogs. In this regard, multicomponent reactions are demonstrably important tools both for the generation of specific synthetic target molecules, and for the preparation of variously substituted analogs thereof.² The Ugi four-component reaction (Ugi-4CR) has found extensive use for this purpose as a consequence of the mildness of the reaction conditions and the good availability of variously substituted analogs of the four components. These are very important advantages when viewed in the context of possible post-condensation processes.³

Alkaloids of the *Amaryllidaceae* family have attracted interest because of the diverse biological activities they are known to possess.⁴ The plicamine subgroup⁵ of this alkaloid family possesses a novel tetracyclic indolo[3,3a-c]isoquinolinone structure (Fig. 1). Ley *et al.*^{6,7} have reported solid-supported multi-step syntheses of (+)-plicamine (1),⁶ (–)-obliquine (2), and (+)-plicane (3)⁷ over a decade ago. As part of our ongoing studies on the utility of Ugi adducts as versatile synthetic plat-

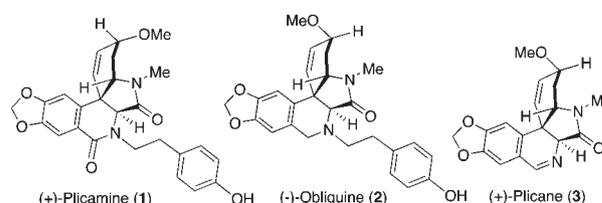
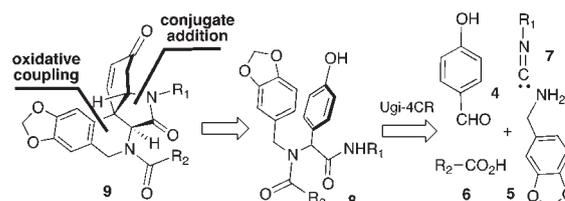


Fig. 1 Selected alkaloids from the plicamine family.

forms,⁸ we envisioned a multicomponent approach for a concise synthesis of the indolo[3,3a-c]isoquinolinone framework of the plicamines which would result in both a formal synthesis of (±)-plicamine, and a family of plicamine like molecules.

Scheme 1 depicts our retrosynthetic plan for the plicamine-type scaffold **9**. An Ugi-4CR between *p*-hydroxybenzaldehyde (**4**), piperonyl amine (**5**), a carboxylic acid (**6**), and an isocyanide (**7**) would provide the α -substituted bisamide **8**. Inspired by the syntheses reported by Ley *et al.*,^{6,7} we reasoned that such multicomponent adducts could, in principle, participate in a sequential phenolic dearomatization–intramolecular coupling process to provide a spirodienone intermediate (not shown). An intramolecular Michael addition would then generate the γ -lactam portion of the pentacyclic system found in the plicamines. Obviously, a choice of the appropriately substituted components for the Ugi-CR could ultimately result in a concise synthesis of (±)-plicamine (**1**) and congeners thereof.

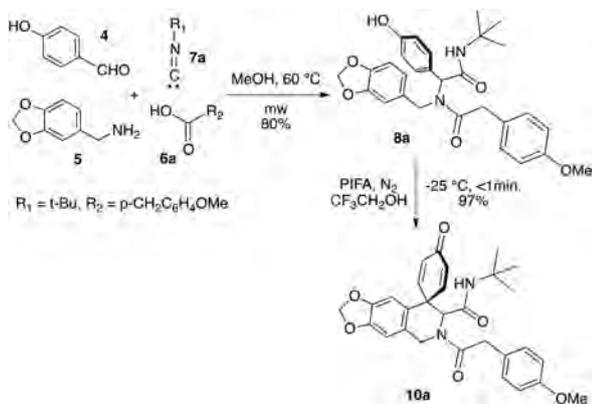


Scheme 1 Proposed retrosynthetic strategy.

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

E-mail: lmiranda@unam.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures and spectroscopic characterization. CCDC 1431890. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c6ob00231e

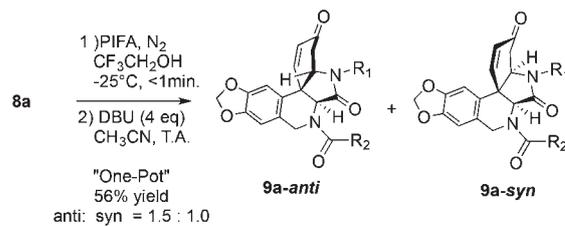


Scheme 2 Ugi multicomponent assembly and dearomative phenol coupling.

In our initial investigations using *t*-butyl isocyanide (**7a**) and *p*-methoxyphenylacetic acid (**6a**), we found that the optimum conditions for the Ugi-4CR involved imine preformation in MeOH, then addition of the isocyanide and carboxylic acid components, followed by microwave heating of the resultant reaction mixture at 60 °C. With the model phenolic **8a** in hand ($R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = p\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$, 80% yield, Scheme 2), we explored the intramolecular oxidative de-aromatization-phenolic coupling process.⁹ It was observed that mixing solutions of the Ugi adduct **8a** and PIFA in anhydrous 2,2,2-trifluoroethanol (2,2,2-TFE) at $-25\text{ }^\circ\text{C}$ led to an immediate cyclization of the phenolic bisamide and a nearly quantitative yield of the spirodienone **10a** containing the required quaternary center (Scheme 2). Immediate isolation of **10a** (and analogs thereof) is necessary because of its instability to acidic conditions (Scheme 2).

The final intramolecular aza-Michael addition to provide the core indoloisoquinolindione system remained. This reaction was unsuccessful under catalytic acidic conditions. The cyclization of **10a** to **9a** was accomplished using 1 eq. of DBU in acetonitrile (61% yield), albeit with only modest *anti* selectivity (*anti*:*syn* = 1.5 : 1.0). To improve the chemical economy of this approach, we investigated a “one-pot” integration of the oxidative phenol coupling and the conjugate addition reactions. It was observed that the addition of up to 7 equivalents of DBU, at room temperature, to the reaction mixture, one minute after the reaction of **8a** with PIFA in 2,2,2-TFE had been conducted as described above, failed to effect the desired cyclization of **10a** to **9a**. Nonetheless, removal of the solvent following the phenolic coupling process and immediate addition of a slight excess (4 eq.) of DBU in acetonitrile resulted in the conversion of **8a** to **9a** in 56% yield in a one-pot process (Scheme 3). A slight excess of the base was required, possibly to neutralize any remaining trifluoroacetic acid, a by-product of the oxidative dearomatization-phenol coupling step (Scheme 3).

With the optimized conditions established, we took advantage of the modular nature of the Ugi-4CR, and applied this

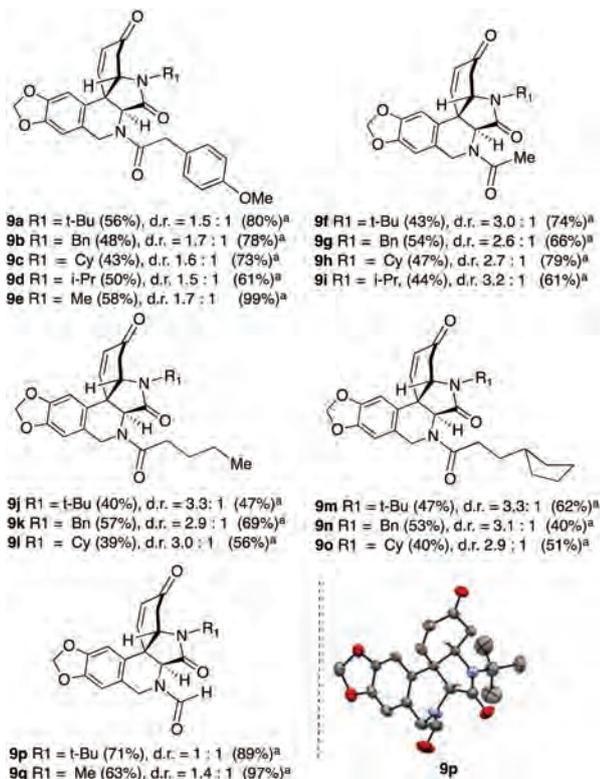


Scheme 3 One-pot oxidative dearomative phenol coupling/Michael addition.

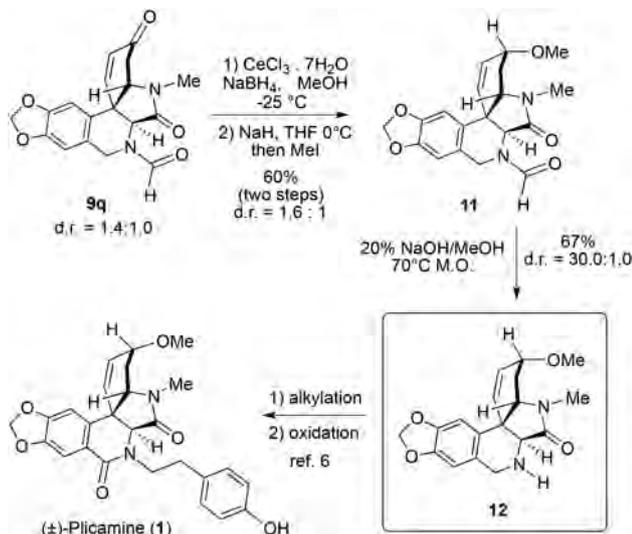
protocol to the straightforward generation of a series of seven-teen plicamine-type molecules simply by changing the carboxylic acid and the isocyanide components of the Ugi-4CR (Scheme 5). Thus, *p*-MeO-phenylacetic (**9a–e**), acetic (**9f–i**), valeric (**9j–l**), 3-cyclopentyl propionic (**9m–o**) and formic acid (**9p–q**), all successfully participated in the synthetic sequence to yield the desired tetracycles **9a–q** in moderate to good yields.

t-Butyl, benzyl, cyclohexyl, isopropyl, and methyl isocyanides were used in this preliminary study (Scheme 4). Even though the overall yields of the indoloisoquinolones **9** produced in the one-pot, two-step process were modest, the atom economy and the increase in molecular complexity are noteworthy. For instance, the leading example **9e**, containing the *N*-methyl- γ -lactam moiety present in the plicamine natural products and having a close resemblance to plicamine (**1**) and obliquine (**2**), was obtained in 57% yield from piperonyl amine (**5**) using this strategy. Unfortunately, however, the plicamines **9** were obtained as inseparable mixture of diastereomers, with low to modest selectivities favoring the desired *anti* diastereoisomer. The relative stereochemistry thereof was determined by NMR spectroscopic studies. Further confirmation of the chemical structure was secured by X-ray crystallography of compound **9p**, whose *anti*-stereoisomer crystallized out from a chloroform solution of the diastereomeric mixture (Scheme 4).¹⁰

The remaining challenge was to demonstrate the synthetic value of this protocol by applying it to a formal synthesis of plicamine. We chose to attempt to convert **9q** into the natural product because the gamma lactam was already *N*-methyl substituted and the tetrahydroisoquinoline nitrogen bore a readily hydrolysable formamide moiety. The ketonic carbonyl group of **9q** was selectively reduced under Luche conditions,¹¹ the crude product mixture thus obtained was reacted with sodium hydride in THF at 0 °C, and the salt mixture obtained thereby was quenched with MeI¹² affording the *endo* methyl ethers **11** (60% overall yield) as a 1.6 : 1 mixture favoring the desired stereoisomer. Removal of the formamido group was effected with methanolic NaOH by microwave promoted hydrolysis at 70 °C (67% yield). We were most pleased to discover that an epimerization process had taken place under these basic conditions, leading to the essentially exclusive production of the desired, obviously thermodynamically favored, *anti* diastereomer of **12** (*dr* = 30 : 1, Scheme 5). Mechanistically, this epimeri-



Scheme 4 Plicamine-type indoloisoquinolinones. All reported yields are of isolated products. Diastereomeric ratios (d.r.) were determined by ¹H NMR. ^a Yield of the corresponding Ugi-4CR adduct **8**.



Scheme 5 Plicamine formal synthesis.

zation could proceed by deprotonation alpha to the amide carbonyl group, and subsequent reprotonation to ultimately generate the thermodynamically favored entity **12**.¹³ As demonstrated by Ley *et al.*,⁶ amine **12** can be converted into (\pm)-plicamine in two steps. Thus, the work described herein constitutes a formal total synthesis of this compound.

Conclusions

In summary, we have developed a short efficient synthesis of plicamine-type indoloisoquinolines using simple starting materials involving a four-component Ugi reaction followed by a one-pot oxidative phenol coupling Michael addition sequence. This strategy embodies the desirable features of chemical and atom economy,^{1d} one-pot methodology, waste minimization, and reduced effort. This strategy was utilized for the synthesis of a family of seventeen plicamine derivatives (**9a–q**). Even though the process provided the indolo[3,3a-*c*]isoquinolinones as *syn* : *anti* diastereomeric mixtures, this factor proved to be inconsequential given that equilibration to the desired *anti* isomer was easily accomplished. As a consequence of this highly diastereoselective synthesis, the isoquinoline derivative **12**, a reported, advanced intermediate used in the synthesis of plicamine,⁶ has become readily available.

Acknowledgements

Financial support from CONACYT (167092) is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta, I. Chavez, R. Gabiño, H. García-Rios, L. Velasco and J. Pérez for technical support and A. Toscano and S. Hernandez-Ortega for X-ray crystallography (Instituto de Química UNAM). M.V.M. is a CONACYT graduate holder.

Notes and references

- (a) M. Dinda, G. Bose, T. Ghosh and S. Maity, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 44928; (b) B. Bradshaw, C. Luque-Corredera and J. Bonjoch, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 7099; (c) X. Companyó, A. Zea, A.-N. Alba, A. Mazzanti, A. Moyano and R. Rios, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 6953; (d) T. Newhouse, P. S. Baran and R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 3010.
- Reviews: (a) D. Tejedor and F. Garcia-Tellado, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 484; (b) J. Zhu and H. Bienayme, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; (c) R. V. A. Orru, C. Hulme, G. Oddon and P. Schmitt, *Chem. – Eur. J.*, 2000, **6**, 3321; (d) A. Domling and I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3168.
- Reviews: (a) A. Domling, *Chem. Rev.*, 2006, **103**, 17; (b) J. Sunderhaus and S. Martin, *Chem. – Eur. J.*, 2009, **15**, 1300.
- For examples see: (a) M. Heinrich and H. Teoh, *J. Ethnopharmacol.*, 2004, **92**, 147; (b) C. Fennell and J. van Staden, *J. Ethnopharmacol.*, 2001, **78**, 15; (c) B. Min, Y. Kim, M. Tomiyama, N. Nakamura, H. Miyashiro, T. Otake and M. Hattori, *Phytother. Res.*, 2001, **15**, 481; (d) E. Furusawa and S. Furusawa, *Oncology*, 1988, **45**, 180.
- (a) N. Unver, S. Noyan, B. Gozler, T. Gozler, C. Werner and M. Hesse, *Heterocycles*, 2001, **55**, 641; (b) N. Brine, W. Campbell, J. Bastida, M. Herrera, F. Viladomat,

- C. Codina and P. Smith, *Phytochemistry*, 2002, **61**, 443; (c) N. Unver, T. Gozler, N. Walch, B. Gozler and M. Hesse, *Phytochemistry*, 1999, **50**, 1255.
- 6 (a) I. Baxendale, S. Ley and C. Piutti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2194; (b) I. Baxendale, S. Ley, M. Nussy and C. Piutti, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 6285.
- 7 I. Baxendale and S. Ley, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2005, **44**, 8588.
- 8 (a) M. C. García-González, E. Hernández-Vázquez, R. E. Gordillo-Cruz and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 11669; (b) M. A. Cano-Herrera and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 10770.
- 9 L. Pouységu, D. Deffieux and S. Quideau, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2235.
- 10 CCDC 1431890.
- 11 M. Kogl, L. Brecker, R. Warrassand and J. Mulzer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 9320.
- 12 R. G. Linde II, M. Egbertson, R. S. Coleman, A. B. Jones and S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2771.
- 13 (a) N. Sharma, Z. Li, U. Sharma and E. V. Van der Eycken, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3884; (b) L. A. Polindara-Garcia and L. D. Miranda, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5408; (c) L. El Kaim, L. Grimaud, X. Le Goff, M. Menez-Arzate and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2011, 8145.