



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE UN INTERMEDIARIO TIPO
TRIPTAMINO-CICLOPENTENO EN RUTA PARA
LA OBTENCIÓN DEL ALCALOIDE
QUEBRACHAMINA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Teodoro Miranda Blancas



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado

Presidente Prof: **Ávila Zarraga José Gustavo**

Vocal Prof: **Flores Pérez Blas**

Secretario Prof: **Miranda Gutiérrez Luis Demetrio**

1er suplente Prof: **Gómez Dueñas Juan**

2do suplente Prof: **Ordoñez Hernández Javier**

Sitio donde se desarrolló el trabajo de investigación:

Laboratorio 2-3 Instituto de Química, Facultad de Química, UNAM.

Tutor: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sustentante: Teodoro Miranda Blancas

“En algún lugar, alguna cosa increíble aguarda a ser descubierta”.

Carl Sagan

INDICE

| | |
|--|-----------|
| <u>ABREVIATURAS</u> | <u>1</u> |
| <u>RESUMEN</u> | <u>2</u> |
| <u>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</u> | <u>3</u> |
| ESTRATEGIAS PARA LA SÍNTESIS DE LA QUEBRACHAMINA: FORMACIÓN DEL ANILLO AZONANO | 4 |
| SISTEMA INDOLIZINO-INDOL | 7 |
| USO ESTRATÉGICO DE CICLOALQUENOS COMO EQUIVALENTES DICARBONÍlicos EN SÍNTESIS DE ALCALOIDES. | 10 |
| <u>PLANTEAMIENTO RETROSÍNTETICO</u> | <u>12</u> |
| <u>OBJETIVO GENERAL</u> | <u>14</u> |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| <u>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</u> | <u>15</u> |
| OBTENCIÓN DEL PRIMER OBJETIVO SINTÉTICO: ÁCIDO-1-ETILCICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXILICO (35). | 15 |
| OBTENCIÓN DEL SEGUNDO OBJETIVO SINTÉTICO: 1-ETILCICLOPENTEN-1-TRIPTAMIDA. | 31 |
| ESTUDIO PRELIMINAR DE LA FRAGMENTACIÓN OXIDATIVA DEL CICLOPENTENO EN LA TRIPTAMIDA 34. | 35 |
| <u>CONCLUSIONES</u> | <u>39</u> |
| <u>METODOLOGÍA</u> | <u>41</u> |
| CICLOPENT-3-ENO-1,1-DICARBOXILATO DE DIMETILO (37). | 41 |
| ÁCIDO CICLOPENT-3-ENO-1,1-DICARBOXÍlico (39). | 41 |
| ÁCIDO CICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXÍlico (40). | 42 |
| ÁCIDO-1-ETILCICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXÍlico (35). | 43 |
| CICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXILATO DE METILO (DESCARBOXILACIÓN DE KRAPCHO, 43). | 44 |
| 1-ETILCICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXILATO DE METILO (44). | 45 |
| ÁCIDO-1-ETILCICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXÍlico (35). | 45 |
| 1-ETILCICLOPENT-1-TRIPTAMIDA (34). | 46 |
| FORMACIÓN DE DIOL A PARTIR ACOPLAMIENTO DE TRIPTAMINA (48). | 48 |

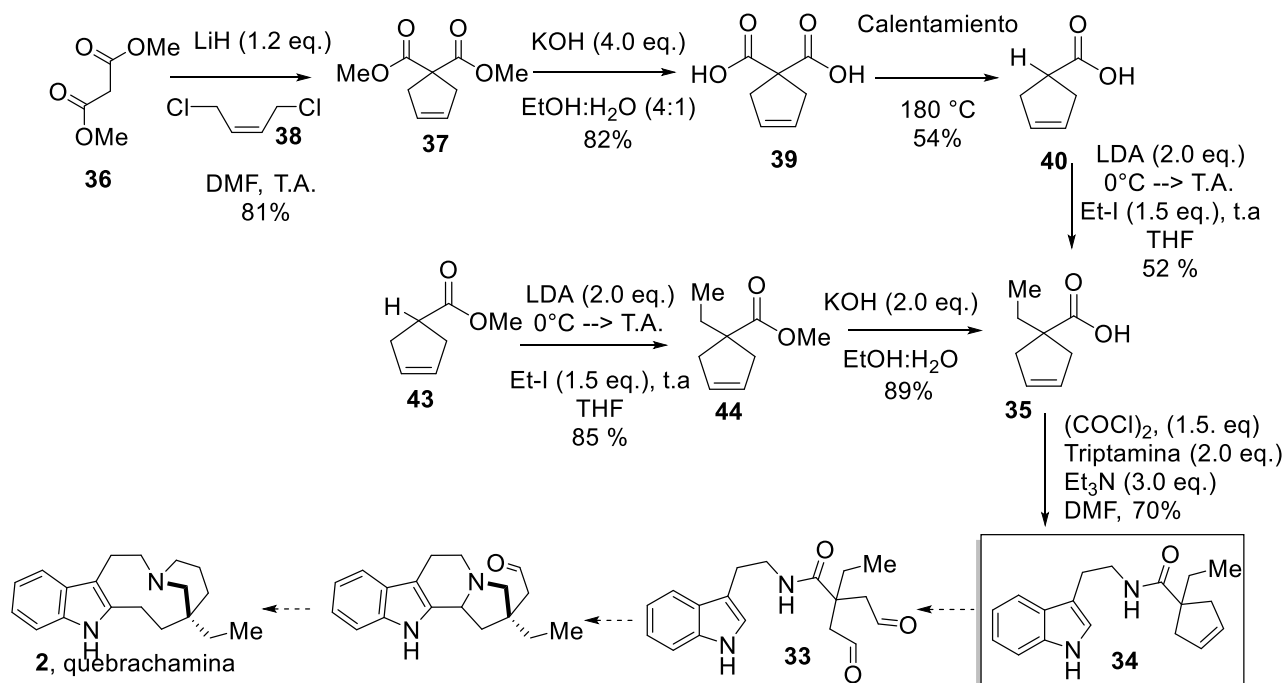
| | |
|---|----|
| CICLOPENT-3-ENO-1,1-DICARBOXILATO DE DIMETILO (37). | 49 |
| ÁCIDO CICLOPENT-3-ENO-1,1-DICARBOXÍLICO (39). | 50 |
| ÁCIDO CICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXÍLICO (40). | 51 |
| 1-ETILCICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXILATO DE METILO (44). | 52 |
| ÁCIDO-1-ETILCICLOPENT-3-ENO-1-CARBOXILICO (35). | 53 |
| 1-ETILCICLOPENT-1-TRIPTAMIDA (34). | 54 |

Abreviaturas

| | |
|-------------------------------------|---|
| THF | Tetrahidrofurano |
| LDA | Diisopropilamiduro de litio |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimetilformamida |
| DMSO | Sulfóxido de dimetilo |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| CHCl₃ | Cloroformo |
| CH₃CN | Acetonitrilo |
| Bu₄NBr | Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio |
| NMO | <i>N</i> -Óxido de la 4-metil-morfolina |
| KMnO₄ | Permanganato de potasio |
| OsO₄ | Tetraóxido de osmio |
| CO | Grupo carbonilo |
| MeOH | Metanol |
| CH₂Cl₂ | Diclorometano |
| EtOH | Etanol |
| Exp. | Experimento |
| Et₃N | Trietilamina |
| RMN- ¹H | Resonancia magnética nuclear de protón |
| RMN- ¹³C | Resonancia magnética nuclear de carbono |
| Equiv | Equivalentes |

Resumen

En el presente trabajo se abordó el desarrollo de una síntesis eficiente para la etil-ciclopententriptamida **34** y se realizó un estudio preliminar para evaluar la viabilidad de este intermediario para generar el dialdehído **33**, todo esto en ruta para la síntesis total del alcaloide aspidosperma quebrachamina (**2**). Para este fin, se desarrollaron dos rutas sintéticas para la obtención del ácido etil-ciclopenténico **35** y se optimizaron las condiciones de reacción para su acoplamiento con la triptamina y poder obtener el intermediario deseado en buena cantidad. Posteriormente, se tomó la triptamida avanzada **34** y se hizo reaccionar bajo condiciones apropiadas para generar el correspondiente *sin*-1,2-diol, sin lograr tener éxito. Este trabajo sienta las bases para continuar con la exploración experimental en ruta hacia la síntesis total de la quebrachamina.



Esquema 1. Resultados acumulados y perspectivas de este trabajo.

Introducción y antecedentes

La síntesis orgánica consiste en la transformación de recursos abundantes y de bajo costo en sustancias de alto valor agregado de la manera más eficiente posible. Es por esto que constantemente los químicos orgánicos buscan más y mejores rutas sintéticas con el fin de obtener una molécula de interés con el menor número de operaciones experimentales.

De igual forma, uno de los objetivos de la síntesis orgánica es identificar moléculas cuya estructura les confiera actividad biológica, de tal forma que una vez obtenida pueda continuarse con su desarrollo como fármaco en la industria de los medicamentos. Ya que una parte sustancial de los fármacos que utilizamos poseen en su estructura química ya sea un fragmento o la totalidad de la topología de algún producto natural, la obtención de estos metabolitos secundarios es de vital importancia para el desarrollo de la química medicinal. Sin embargo, en algunos casos la sustancia en la naturaleza se obtiene en bajas cantidades, por lo que para aliviar su abasto es necesario sintetizarla en el laboratorio, diseñando estrategias con el objetivo de obtenerla en cantidades significativas y con el menor esfuerzo posible.

El objetivo de esta tesis es obtener un intermediario sintético diseñado de tal manera que permita posteriormente un acceso eficiente para el producto natural Quebrachamina (**2**), a partir de materiales de partida comerciales.

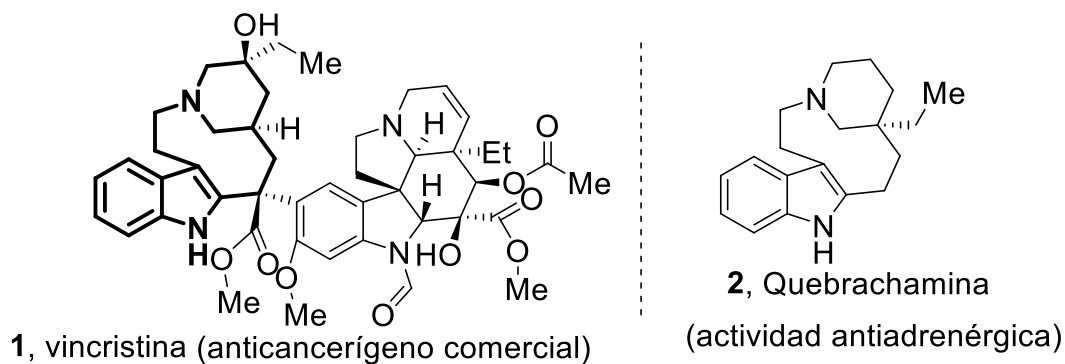
Este alcaloide pertenece a la familia de alcaloides aspidoesperma, un amplio grupo de productos naturales con estructuras indolo-monoterpenoides, caracterizados por la fusión de la triptamina y una unidad de terpeno, generalmente de nueve o diez carbonos¹. Hasta el día de hoy, se conocen más de 250 alcaloides aspidoesperma diferentes y muchos de ellos son de interés farmacológico². En particular, se

¹ J.E. Saxton, Ed: G.A. Cordell, Vol. 50, p. 343. Academic Press, San Diego, 1998

² P.M. Dewick, Ed: .M. Dewick, 3rd Edition, p. 311. John Wiley & Sons, Ltd., New York, 2009.

observa actividad anticancerígena³ sobresaliente en alcaloides pseudo-diméricos como la vincristina (**1**), que es utilizada actualmente en regímenes terapéuticos para leucemias, linfomas y carcinomas de pulmón. La vincristina inhibe la formación microtubular al asociarse con la proteína tubulina, lo que detiene la replicación celular y la mitosis en células cancerígenas⁴. Como se puede observar en el *Esquema 2*, el fragmento de este pseudo-monomérico presenta en su esqueleto básico la estructura tetracíclica de la quebrachamina (**2**).

Por su parte, la quebrachamina (**2**) fue aislada en 1881 del árbol Quebracho blanco por O. Hesse⁵. Además de la presencia ya mencionada de su sistema tetracíclico en la vincristina (**1**), la quebrachamina es biológicamente importante por sí misma, pues tiene actividad andrénrgica⁶. Estructuralmente se caracteriza por poseer un anillo lactámico de nueve miembros (azonona) fusionado a un indol y a una piperidina que posee un centro cuaternario estereogénico, formando con ella un biciclo puenteado (Esquema 2). Debido a su interesante estructura tetracíclica tan solo hasta el 2018 se habían informado más de 60 ejemplos sintéticos de este alcaloide.⁷



Esquema 2. Los alcaloides indolo-monterpenoides vincristina y quebrachamina.

Estrategias para la síntesis de la quebrachamina: formación del anillo azonano

1.- Vía ciclización

³ Ishikura, M., Yamada, K. & Abe, *Nat. Prod. Rep.* 27, 1630–1680 (2010).

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

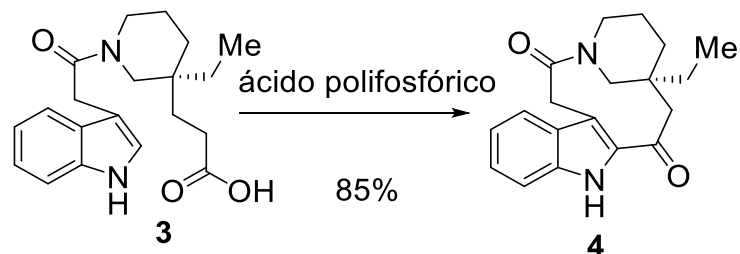
⁵ O. Hesse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881, 13, 2308.

⁶ H. F. Deutsch, M. A. Evenson, P. Drescher, C. Sparwasser, P. O. Madsen. 1994, 12, 1283.

⁷ Matsumoto, K., Arai, S. & Nishida, *Tetrahedron* 74, 2865–2870 (2018).

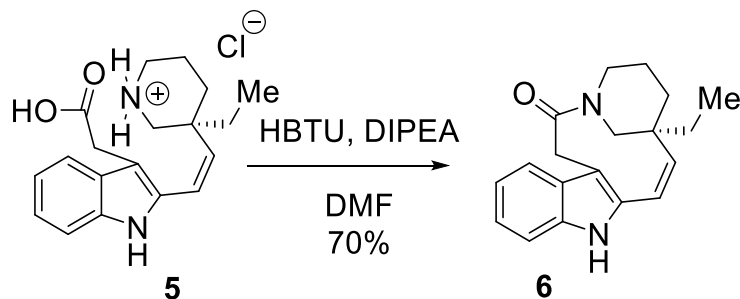
En general, las ciclizaciones que forman anillos de ocho a doce miembros (anillos considerados medianos) tienden a no ser eficientes, debido a que éstas no poseen la ventaja del control cinético que se observa en las ciclizaciones de menor tamaño y a que tampoco poseen el amplio número de grados de libertad de los sistemas homólogos mayores, que les permiten alcanzar sin alto costo de tensión la geometría transicional correcta para la ciclización.⁸

Esta limitación se ve reflejada en la escasez de trabajos en donde se construye el anillo nonamembrado de la quebrachamina vía una reacción de ciclización. La primera aproximación de este tipo la realizó Ziegler⁹ (y posteriormente Amat)¹⁰ y corresponde a una acilación intramolecular tipo Friedel-Crafts de un ácido carboxílico a la posición C-2 libre del anillo de indol.



Esquema 3.

La segunda fue conceptualizada por Hou, a través de la lactamización habilitada por la disposición geométrica de la olefina-Z en el intermediario 5. La lactamización no funciona cuando en lugar de la olefina se encuentra el sistema saturado análogo (Esquema 4).¹¹



Esquema 4.

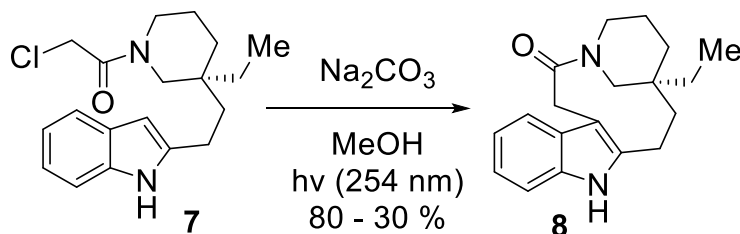
⁸ Evans, P. A.; Holmes, A. B. *Tetrahedron* 1991, 47, 9131.

⁹ Ziegler, F. E.; Kloek, J. A.; Zoretic, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 3022.

¹⁰ Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; et al, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 4431

¹¹ Hsu, S.-W.; Cheng, H.-Y.; Huang, A.-C.; Ho, T.-L.; Hou D.-R. *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 3109

Finalmente, Pagenkopf ¹²utilizó la cloroacetamida **7** para realizar una reacción fotoquímica intramolecular de Wiktop para formar el azonano. Taich¹³, Mijangos y Miranda¹⁴ recurrieron igualmente a esta reacción en sus estrategias (Esquema 5).



Esquema 5.

2.- Vía expansión de bicíclicos 5-6

Por otra parte, la gran mayoría de las estrategias para la obtención del azonano de la quebrachamina recurren a la expansión reductiva de sistemas bicíclicos tensionados. Las fragmentaciones descritas hasta la fecha se pueden clasificar en dos tipos, de acuerdo al policiclo de partida.

Tipo 1: Fragmentación del sistema C-D de pentaciclos tipo “aspidospermidina”.

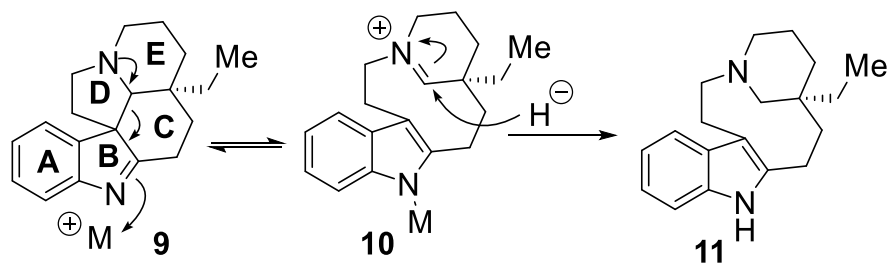
En estas estrategias, primero se logra la síntesis del alcaloide aspidospermidina (o de sus congéneres), y posteriormente se induce una beta-eliminación tipo retro-Mannich en medio ácido para formar al catión iminio **10**, el cual posteriormente se reduce vía adición de un hidruro para fijar la estructura del azonano.¹⁵

¹² Bajtos, B.; Pagenkopf, B. L.; *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 1072.

¹³ Gerlinger, C. K. G.; Krüger, S.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 3994.

¹⁴ Mijangos, M. V.; Miranda L. D.; *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 9409

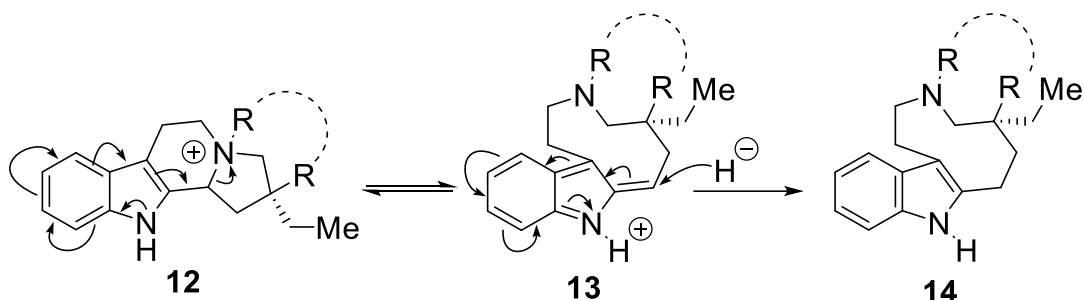
¹⁵ (a) Stork, G.; Dolfini, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2872; b) Wang, N.; Du, S.; Li, D.; Jiang, X. *Org. Lett.* 2017, 19, 3167; c) Burrell, A.; Coldham, I.; Watson, L.; Oram, N.; Pilgram, C. D.; Martin, N. G. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2290; d) Coldham, I.; Burrell, A.; White, L. E.; Adams, H.; 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



Esquema 6.

Tipo 2: Fragmentación de sistemas indolizino-indólicos.

En estos estudios, generalmente la aportación sintética se encuentra en la síntesis de intermediarios tetracíclicos indolizino-indol tipo **12**, los cuales se expanden al azonano vía una eliminación de Hoffman y posterior reducción del intermediario catión alfa-aromático en equilibrio. La estrategia propuesta en este trabajo cae bajo esta clasificación¹⁶.



Esquema 7. Expansión de indolizino-indol a azonano

Sistema indolizino-indol

Dado que la estrategia propuesta en este trabajo aborda la formación de un tetraciclo indolizino-indólico, se abordará brevemente la importancia de este poliheterociclo.

¹⁶ 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.

Este intermediario tetracíclico proviene conceptualmente de la fusión del indol y el biciclo derivado de la indolizina.

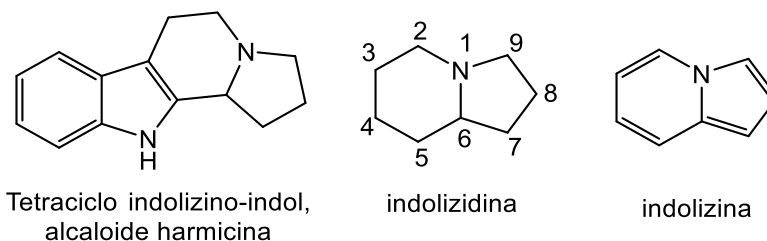


Figura 1. Tetraciclo y relación con derivado de indolizina.

El biciclo indolizidina, está constituido por un azabicyclo [4.3.0] nonano, su peculiar estructura fusionada con el indol, provoca que sea un reto molecular interesante para los químicos sintéticos. La indolizina en sí se encuentra presente en varias familias de alcaloides, pero comúnmente se exhibe en su forma saturada llamada indolizidina.¹⁷

Es importante destacar que el sistema indolizino-indol por sí solo es un alcaloide llamado Harmicina, que fue aislado de las hojas de la planta *kopsia griffithii* en 1997 por Kam y sus colaboradores.¹⁸ Este alcaloide harmicina presenta un amplio espectro de actividades farmacológicas, que incluyen propiedades antiespasmódicas, antipiréticas y anticancerígenas.¹⁹

La síntesis del tetraciclo indolizino-indol se ha realizado utilizando una amplia gama de estrategias distintas. Como en nuestra aproximación se involucra una reacción de Pictet-Spengler para obtener su porción carbazólica, se seleccionaron dos ejemplos relacionados.

Pressnitz y colaboradores²⁰ obtuvieron el indolizino-indol **19** mediante una reacción de Pictet-Spengler asimétrica, mediada por la enzima estrictosidina sintasa *Rauvolfia serpentina* (RsSTR), haciendo reaccionar la triptamina **15** con el 4-oxobutanoato de metilo **16** obteniendo un intermediario carbazólico **17** que conduce a la amida tetracíclica **18** de manera espontánea. Posteriormente, utilizaron hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y tricloruro de aluminio (AlCl_3) en THF para de esta

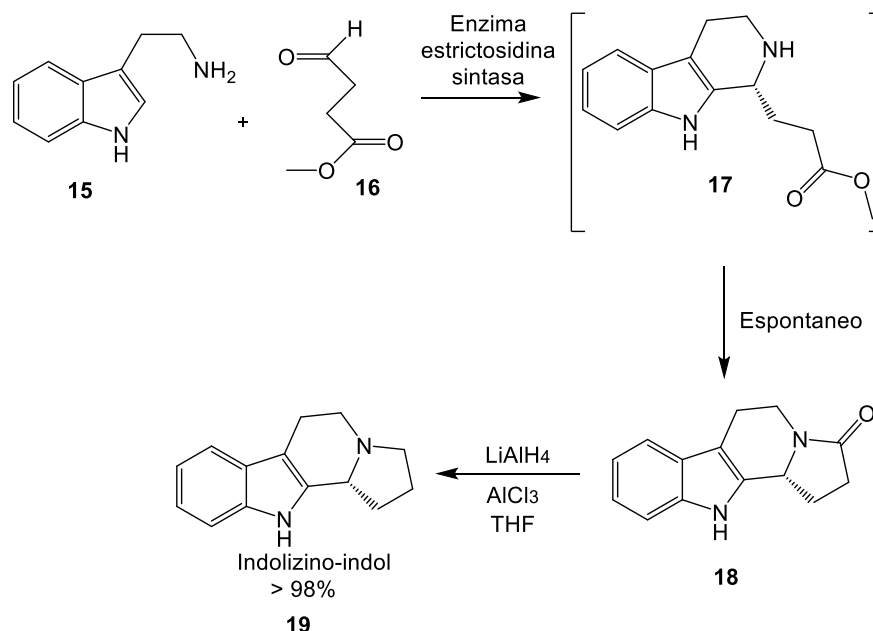
¹⁷ Mahajan, M. P. & Mohan, *Chem. III* 357–363 (2008)

¹⁸ Kam, T. S. & Sim, K. M. *Phytochemistry* **47**, 145–147 (1998).

¹⁹ Spindola, H. M. *et al.* **102**, 133–138 (2012).

²⁰ Pressnitz, D. *et al. Angew. Chemie - Int. Ed.* **57**, 10683–10687 (2018).

manera obtener el tetraciclo indolizino-indol **19** en solo dos pasos, en excelentes rendimientos mayores a 98%, como se muestra en el Esquema 8.

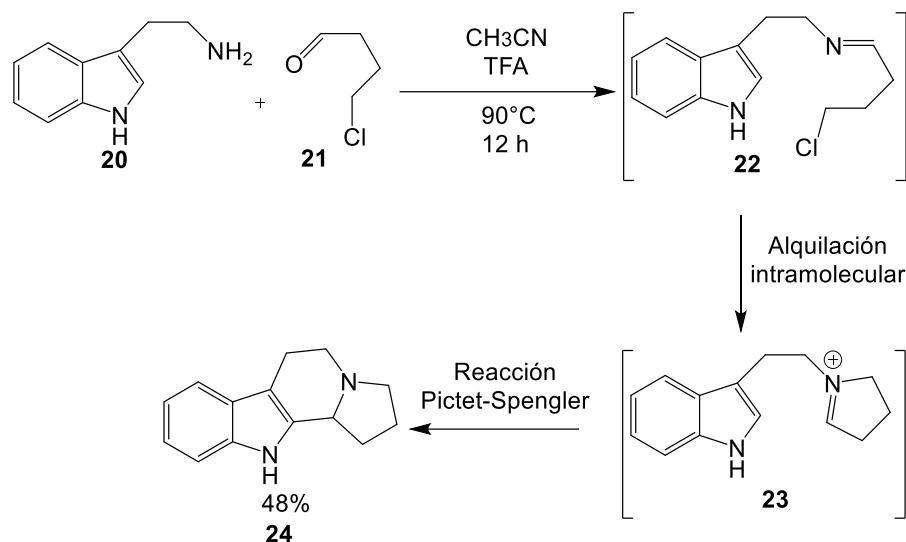


Esquema 8. Síntesis de tetraciclo indolizino-indol de Pressnitz.

El equipo de Sanaboina sintetizó el sistema indolizino-indol mediante una estrategia con reacciones en cascada, que son de importancia en la síntesis orgánica debido a que tienen economía atómica, economía de trabajo, baja generación de residuos y lo más importante es la generación de moléculas complejas a partir de moléculas relativamente simples.²¹

Como se muestra en el Esquema 9, la síntesis comenzó con la condensación de la molécula de triptamina **20** con el halo aldehído **21**, usando como disolvente acetonitrilo (CH₃CN) y ácido trifluoroacético (TFA) a 90 °C por 12 horas, para obtener la imina **22** como intermediario, el cual experimenta una alquilación intermolecular para obtener la sal de iminio **23** que por reacción de Pictet-Spengler produce el tetraciclo indolizino indol **24** en un rendimiento de 48%. Lo interesante de esta reacción es que todos estos pasos ocurren en el mismo matraz en un proceso en cascada.

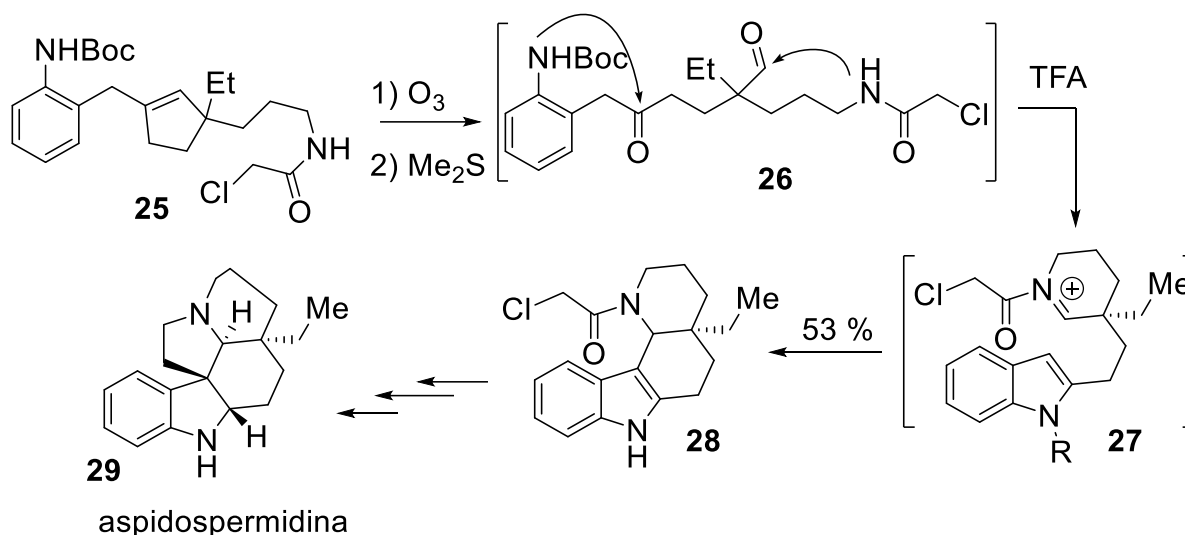
²¹ Sanaboina, C. *et al. Tetrahedron Lett.* **53**, 5027–5029 (2012).



Esquema 9. Síntesis del sistema indolizino-indol de Sanaboína.

Uso estratégico de cicloalquenos como equivalentes dicarbonílicos en síntesis de alcaloides.

El grupo carbonilo es considerado el pilar que sostiene a la síntesis química, debido a su gran reactividad que permite la formación de enlaces C-C con versatilidad que no tiene comparación, pues de manera innata implica un centro electrofílico y un sitio alfa potencialmente nucleofílico. Además, es posible la inversión de su polaridad reactiva utilizando diversas herramientas para transformar el carbono carbonílico en nucleófilo y su sitio alfa en electrófilo. Todo esto sin hablar de su extensión de reactividad vía vinilogación o de sus reacciones de oxido-reducción. Sin embargo, esta gran reactividad también trae consigo la desventaja misma de tener que controlar y evitar reacciones no deseadas en los intermediarios sintéticos, por lo que con frecuencia es necesario proteger estos grupos, para descubrirlos justo en el momento necesario. Una de las estrategias más llamativas para lograr esto, es el uso de alquenos cuya fractura oxidativa provean a la molécula del grupo carbonilo deseado. Esta estrategia es ortogonal a la protección de grupos carbonilo como acetales, y en el caso de los cicloalquenos, se tiene la ventaja de poderse programar la liberación de dos grupos carbonilo de manera estratégica.



Esquema 10.

Esta táctica ha sido utilizada en síntesis total de alcaloides de manera frecuente y se ha consolidado bien en la lógica retrosintética²².

Uno de los ejemplos más elegantes fue resultado de la investigación de Heathcock en su síntesis de la aspidospermidina (**29**), donde al ozonolizar el ciclopenteno **25**, se liberó el ceto-aldehído **26**, que al ser tratado con ácido trifluoroacético (TFA), llevó a cabo dos condensaciones con grupos amido intramoleculares para formar el cation aciliminio indólico **27** que se ciclizó al tetraciclo **28**.²³

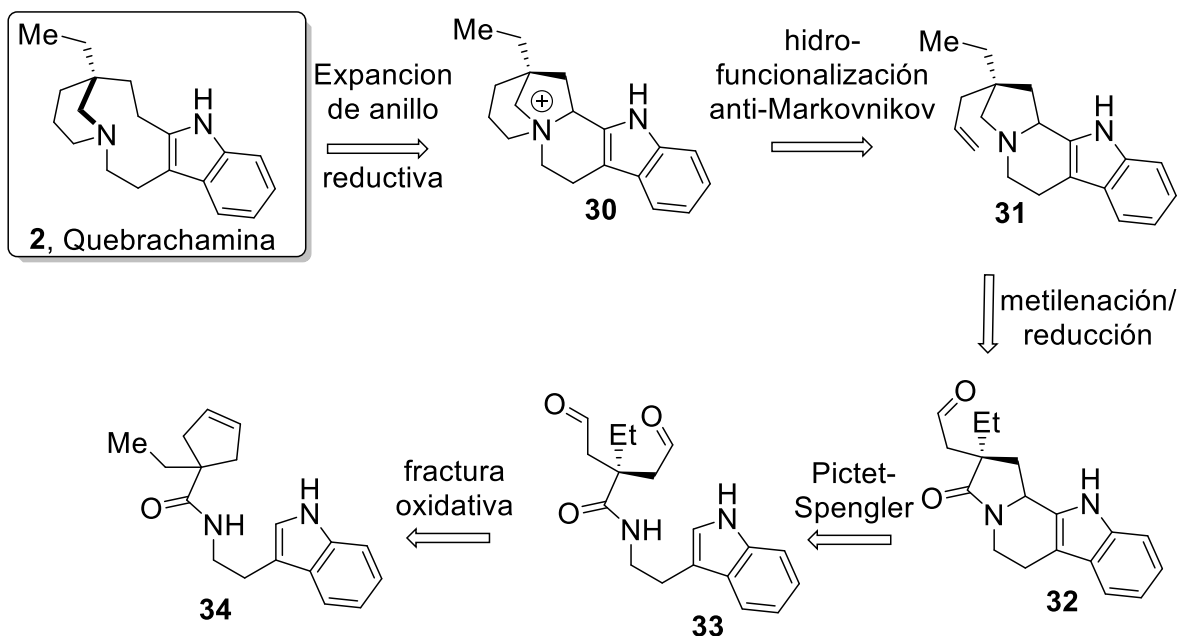
²² A) F. He, Y. Bo, J. D. Altom and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 6771–6772. B) T. Gerfaud, C. Xie, L. Neuville and J. Zhu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, 50, 3954–3957. C) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm and P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5006–5007. D) S. Masamune, S. K. Ang, C. Egli, N. Nakatsuka, S. K. Sarkar and Y. Yasunari, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2506–2507. E) P. Cox, D. Craig, S. Ioannidis and V. S. Rahn, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 4687–4690. F) E. E. van Tamelen, L. J. Dolby and R. G. Lawton, *Tetrahedron Lett.*, 1960, 1, 30–35. G) M. A. Toczko and C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 2642–2645. H) J. M. Smith, J. Moreno, B. W. Boal and N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 4504–4507. I) C. Piemontesi, Q. Wang and J. Zhu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 6556–6560. J) T.-L. Ho and C.-K. Chen, *Helv. Chim. Acta*, 2005, 88, 2764–2770. K) G. C. Hirst, T. O. Johnson Jr. and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 2992–2993. L) T. Gaich and J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 452–453. M) F. Kawagishi, T. Toma, T. Inui, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 13684–13687. O) K. Xu, B. Cheng, Y. Li, T. Xu, C. Yu, J. Zhang, Z. Ma and H. Zhai, *Org. Lett.*, 2014, 16, 196–199.

²³ G) M. A. Toczko and C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 2642–2645.)

Planteamiento retrosintético

Como se mencionó en los antecedentes, las estrategias más eficientes para la obtención de la quebrachamina corresponden a aquellas que recurren a la síntesis del anillo de azonano vía la expansión transanular reductiva del motivo octahidroindolizina presente en intermediarios tipo **30**, generalmente provenientes del tetraciclos como **32**. Sin embargo, también puede observarse que las síntesis reportadas del tetraciclo octahidroindolizino-indólico **32** involucran una cantidad de pasos considerable, por lo que el desarrollo de una síntesis eficiente del tetraciclo **32** conllevará directamente a la generación de una estrategia eficiente para la obtención de la quebrachamina (**2**).

Entonces, se propone que el tetraciclo octahidroindolizino-indólico puede obtenerse de la reacción tipo Pictet-Spengler del dialdehído **33**, el cual a su vez puede ser generado de la fractura oxidativa del ciclopenteno en la amida **34**, como se describe en la retrosíntesis del *Esquema 10*.



Esquema 10. Planteamiento retrosintético para la síntesis alcaloide Quebrachamina a través de un protocolo de fractura oxidativa/ciclización de Pictet-Spengler.

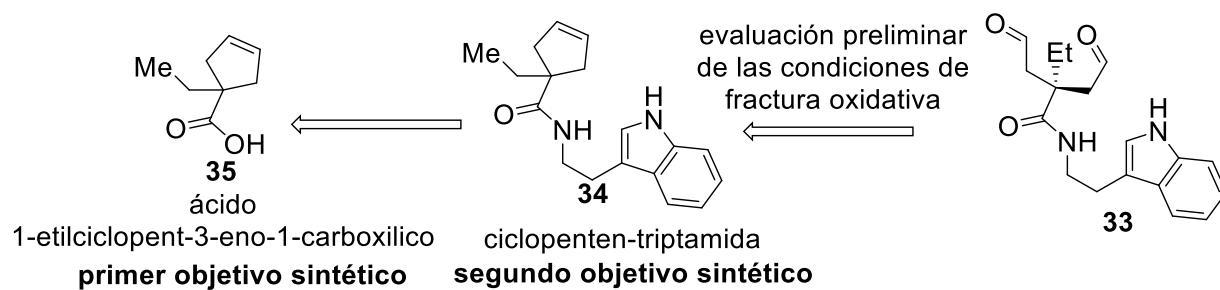
Para poder estudiar esta aproximación sintética, es muy importante primero resolver y desarrollar un acceso sintético confiable y escalable para la triptamida ciclopenténica **34**, lo cual es el objetivo principal del presente trabajo.

Objetivo general

Desarrollo de una ruta sintética eficiente que permita el acceso a la 1-etilciclopent-3-eno-1-triptamida (**34**) desde materias primas comerciales. Una vez asegurado esto, realizar una exploración preliminar para su transformación al dialdehído (**33**).

Objetivos específicos

- Desarrollo de una síntesis eficiente para el ácido 1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico **35**.
- Optimización de las condiciones para el acoplamiento del ácido carboxílico **35** con la triptamina para obtener la 1-etilciclopent-3-eno-1-triptamida **34**.
- Evaluación preliminar de las condiciones oxidativas para obtener el dialdehído **33** y análisis reactividad (*Esquema 11*).



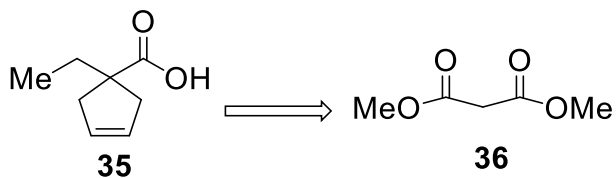
Esquema 11. Objetivos sintéticos a perseguir en este estudio

Resultados y discusión.

Como se muestra en el diagrama retrosintético, para poder resolver la síntesis total planteada para la quebrachamina (**2**), es de vital importancia primero desarrollar una aproximación sintética que suministre de manera confiable y eficiente la 1-etilciclopent-3-eno-1-triptamida **34**. Para este fin, se desconectó retrosintéticamente el intermediario clave **34** para tener como fragmentos a la triptamina, que es una sustancia comercial, y al ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico **35**, el cual se convirtió en el primer objetivo sintético. A continuación, se describe la experimentación dirigida hacia la obtención de este bloque de construcción molecular.

Obtención del primer objetivo sintético: ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico (**35**).

En búsqueda de obtener de manera eficiente el α -etil-ácido carboxílico (**35**), como se muestra en el diagrama retrosintético (Esquema 12), se diseñó una ruta sintética usando como materia prima el malonato de dimetilo (**36**), que después de una ciclización vía α,α -dialilación, hidrólisis y descarboxilación malónica, y una posterior α -etilación podría dar lugar al primer objetivo sintético del presente trabajo.

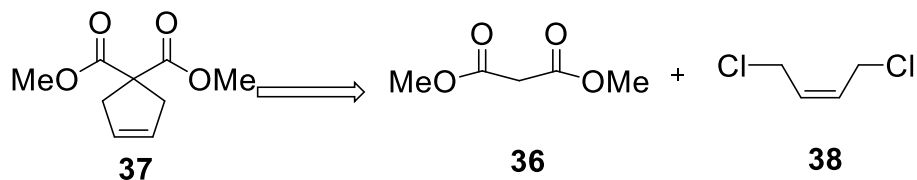


Esquema 12. Primer objetivo sintético: ácido etilado.

A continuación, se describe el trabajo realizado para la obtención del ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico **35**.

Se comenzó la experimentación buscando las condiciones para formar el diéster ciclopenténico **37**, a partir del malonato de dimetilo **36**. La reacción se llevó a cabo mediante una síntesis malónica, usando como ventaja la gran acidez de los hidrógenos alfa del malonato de dimetilo **36** y la molécula *cis*-1,4-dicloro-2-buteno **38** actuando como electrófilo para formar el anillo de ciclopenteno, y de esta forma

obtener el ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo **37**, como se muestra en el Esquema 13.



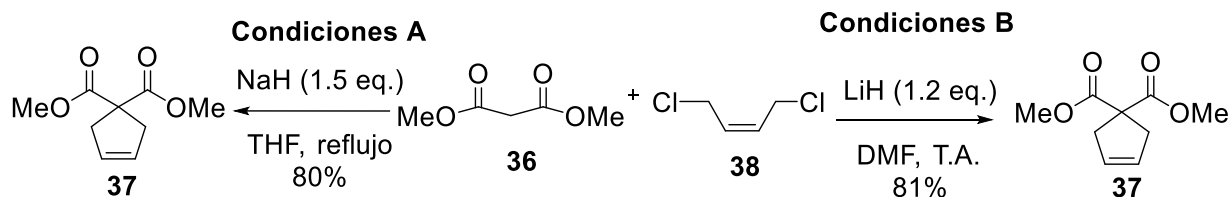
Esquema 13.

Inicialmente esta reacción se probó usando como base hidruro de sodio, como agente alquilante el *cis*-1,4-dicloro-2-buteno y tetrahidrofurano anhidro como disolvente, a reflujo con calentamiento. Se obtuvieron rendimientos que variaron desde 50% a 80% (Condiciones A, *Esquema 14*). A pesar de que se obtenía el producto en buenas cantidades, se buscó otras condiciones de reacción alternativas, ya que la agitación y el tratamiento de esta reacción se dificultó debido a la formación de una pasta densa en el medio de reacción.

La revisión bibliográfica nos llevó a encontrar otras condiciones de reacción (Condiciones B, *Esquema 14*), que en principio son energéticamente más favorables, debido a que la reacción se produce a temperatura ambiente, usando como base hidruro de litio y una menor cantidad de equivalentes del compuesto diclorado **38** (de 1.5 a 1.2 equiv). Estas nuevas condiciones usan como disolvente la *N,N*-dimetilformamida, que comparado con el tetrahidrofurano (éter cíclico de cinco miembros) usado anteriormente, es una molécula más polar debido a su grupo funcional amida. Lo que provoca una mejor disociación del hidruro de litio en el medio, y a su vez, sólo el catión Li^+ es solvatado por las moléculas del disolvente, quedando el anión H^- “desnudo”, mejorando de esta forma la reacción del ion hidruro H^- con el protón ácido del malonato de dimetilo **36**, para dar lugar de manera cuantitativa a un intermediario importante en la reacción, que es el enolato de litio, como se mostrara posteriormente en el mecanismo de la reacción.

Con base en lo anterior, se optó por usar las condiciones de reacción alternativas usando hidruro de litio, *cis*-1,4-dicloro-2-buteno y como disolvente la *N,N*-dimetilformamida, debido a que el número de equivalentes usados del compuesto diclorado es menor, la reacción se produce a temperatura ambiente, es más fácil el

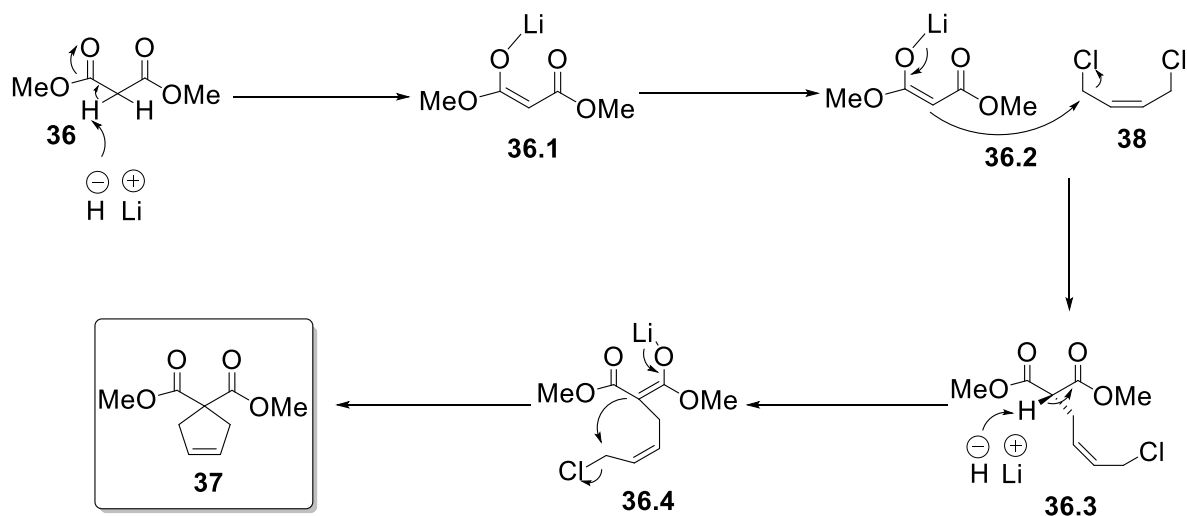
tratamiento, el aislamiento del producto y los rendimientos obtenidos son ligeramente mejores a los obtenidos anteriormente, que van de 67% a 81%.



Esquema 14. Resultados de la síntesis del diéster ciclopenténico **37**.

La estructura del producto **37** se corroboró por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarroja y espectrometría de masas obteniendo las señales características en RMN de ^1H de alqueno en 5.61 ppm, metilo en 3.73 ppm y metileno en 3.02 ppm. Las señales características en RMN ^{13}C son el grupo carbonilo en 170.74 ppm, alqueno en 129.69 ppm, carbono cuaternario en 52.92 ppm, metilo en 49.66 ppm y metileno en 41.04. Y las señales de infrarrojo nos indican la presencia del grupo C=O en 1729.08 cm^{-1} , C=C en 1624.38 cm^{-1} y O-C en 1067.66 cm^{-1} .

El requerimiento de por lo menos 2 equivalentes de hidruro de litio indica que la reacción obedece a un mecanismo como se muestra a continuación.

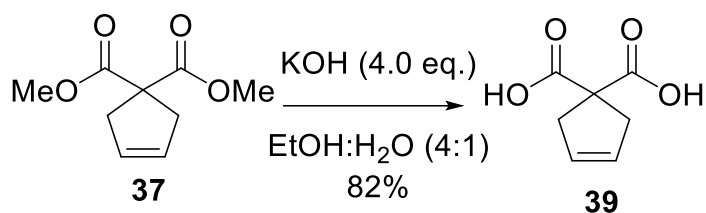


Esquema 15.

Los hidrógenos alfa del malonato de dimetilo presentan gran acidez gracias a la activación de sus dos grupos carbonilo ($\text{p}K_a = 15.7$), por lo que el hidruro de litio lo

desprotona con facilidad para formar de manera cuantitativa el enolato de litio **36.1**, el cual actúa como nucleófilo sobre el *cis*-1,4-dicloro-2-buteno **38**, para formar el intermediario monoalquilado **36.3**. A continuación, un segundo equivalente de hidruro de litio toma el hidrógeno alfa en **36.3** para formar un segundo enolato de litio **36.4**, el cual al contener un electrófilo interno, puede ciclizarse para cerrar el anillo de ciclopenteno y obtener el diéster deseado **37**.

Una vez obtenido el intermediario **37**, se procedió a la hidrólisis del diéster con hidróxido de potasio en condiciones básicas usando etanol y agua en proporciones 4:1, respectivamente, obteniéndose después de una cuidadosa acidificación el producto diácido **39** en un rendimiento de 56%. Conforme se obtuvo más experiencia en la reacción, tanto en la síntesis como en la purificación del producto dio como resultado un aumento en el rendimiento, hasta llegar a 82%.



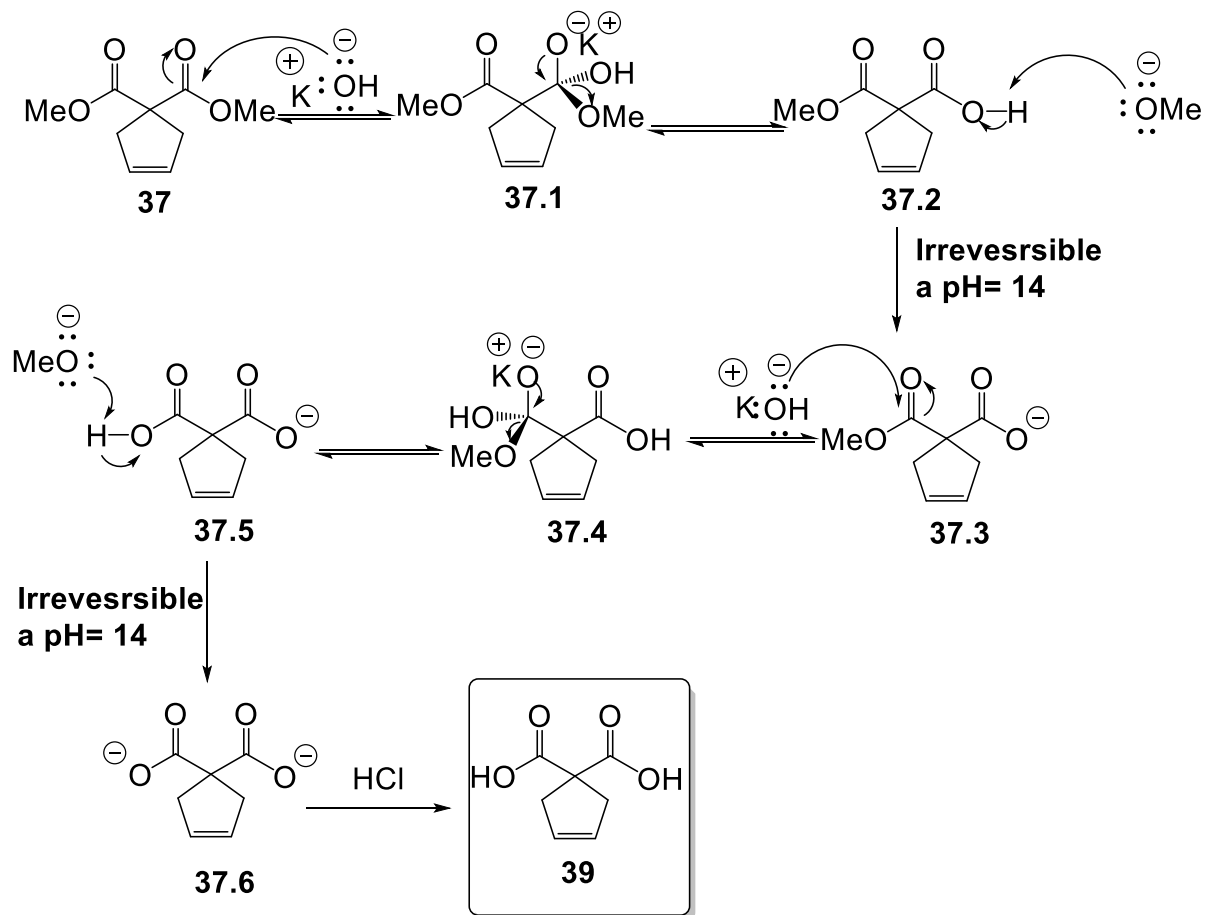
Esquema 16. Síntesis del diácido carboxílico **39**.

Se adicionó un exceso de hidróxido de potasio (4.0 equiv) para aumentar la probabilidad de las colisiones entre el ion hidroxilo (⁻OH) y los grupos carbonilo del diéster **37**, y así aumentar la velocidad de la hidrólisis. Además de que un pH fuertemente básico, provocado por la base hidróxido de potasio y los disolventes etanol y agua, asegurará el desplazamiento del equilibrio totalmente hacia el dicarboxilato **39.6** (Esquema 17). En un paso posterior, se adicionó HCl hasta acidificar el sistema para protonar el dicarboxilato y obtenerlo como la especie neutra **39**.

La estructura del diácido **39** se corroboró por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, infrarroja y espectrometría de masas obteniendo las señales características en RMN de ¹H de alqueno en 5.59 ppm, metileno en 2.84 ppm. Las señales características en RMN ¹³C son el grupo carbonilo en 173.94 ppm, alqueno en 128.51 ppm, carbono cuaternario en 58.76 ppm y metileno en 39.08. Y

las señales de infrarrojo nos indican la presencia del grupo O-H en 3020.37 cm^{-1} , C=O en 1599.94 cm^{-1} y C=C en 1545.36 cm^{-1} .

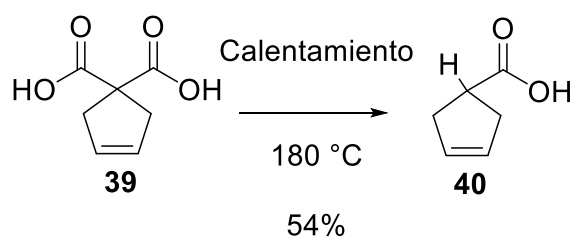
Como se muestra en el *Esquema 17*, el mecanismo comienza con el ataque nucleofílico de un ion hidroxilo a uno de los grupos éster de la materia prima **37**, para entrar en equilibrio con el ortocarboxilato **37.1** que colapsa al oxo-ácido **37.2** que a pH=14 se transforma irreversiblemente al monocarboxilato **37.3**. El mecanismo se repite hasta formar el segundo grupo carboxilato (-COO⁻) y una segunda molécula de metanol, como se muestra en el intermediario **37.5**, obteniéndose el dicarboxilato **37.6**. En una etapa posterior, se acidifica el medio con HCl hasta pH=1 lo cual produce la protonación de los dos grupos carboxilatos, formando el ácido-ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico **39**.



Esquema 17. Mecanismo de la hidrólisis básica del diéster **37**.

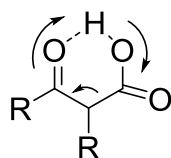
Operacionalmente la reacción es sencilla, ya que sólo se adicionaba el hidróxido de potasio y los disolventes, no necesita atmósfera inerte o calentamiento por lo que se optó por dejar esta reacción como modelo para la síntesis del ácido-ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico **39**.

Una vez obtenido el diácido **39**, el interés sintético fue eliminar un grupo carboxilo (-COOH) de la molécula, por lo que se procedió a realizar una descarboxilación vía pirólisis para la obtención del intermediario monocarboxílico **40**.



Esquema 18.

En el caso de los beta-cetoácidos, la descarboxilación ocurre relativamente fácil con un calentamiento a 180 °C, esto debido a que se forma un estado de transición cíclico, como se muestra a continuación:



Esquema 19. Estado de transición cíclico para la descaboxilación de betacetoácidos.

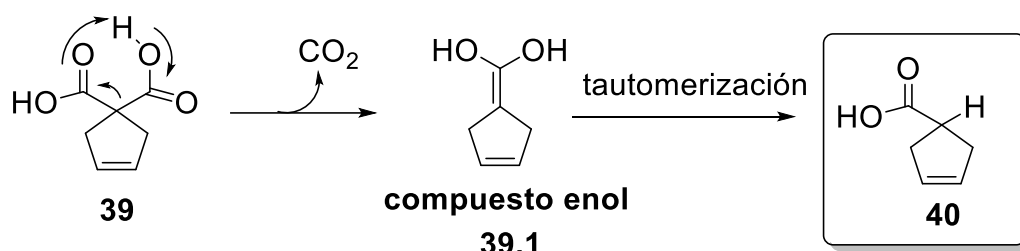
La síntesis del ácido ciclopent-3-eno-1-carboxílico **40** se llevó a cabo calentando la sustancia, teniendo la cautela de realizar la reacción en una campana de extracción debido al desprendimiento de CO₂.

Los rendimientos de la reacción en crudo fueron altos (70-80%), sin embargo al realizar la purificación en columna flash se obtiene el ácido puro en bajos rendimientos que van de 48% a 54%. El producto se obtuvo como un líquido café

oscuro, que en la placa cromatográfica se podía revelar con verde de bromocresol, provocando una tinción amarilla correspondiente a un ácido.

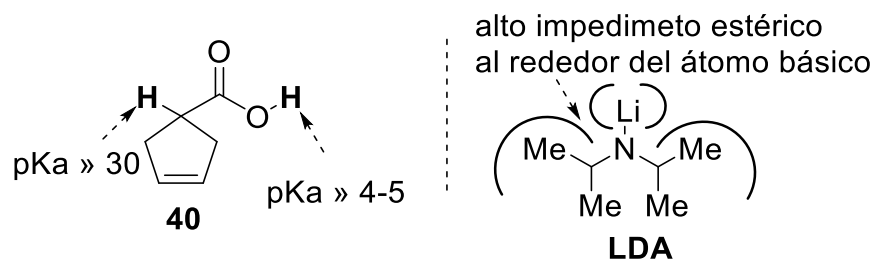
La estructura del producto 40 se corroboró por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarroja y espectrometría de masas obteniendo las señales características en RMN de ^1H de alqueno en 5.67 ppm, el hidrógeno alfa a carbonilo en 3.24 ppm, metileno en 2.68 ppm. Las señales características en RMN ^{13}C son el grupo carbonilo en 183.00 ppm, alqueno en 129.0 ppm, carbono cuaternario en 41.5 ppm y metileno en 36.3. Las señales de infrarrojo nos indican la presencia del grupo O-H en 3058.88 cm^{-1} C=O en 1693.85 cm^{-1} y C=C en 1693.85 cm^{-1} .

El mecanismo de reacción que opera para esta reacción de pirólisis se basa en que al calentar se alcanza energéticamente un estado de transición de 6 miembros (*Esquema 19*) que favorece la exclusión de CO_2 y la formación de un compuesto enol, que finalmente tautomeriza al ácido carboxílico deseado.



Esquema 20. Mecanismo para la reacción de descarboxilación por pirólisis del diácido **39**.

Era importante obtener esta molécula en grandes cantidades, debido a que partimos de ella para obtener el primer objetivo sintético.



Esquema 21.

El ácido carboxílico **40**, presenta un par de hidrógenos importantes en su estructura, el hidrógeno ácido del grupo carboxílico ($R\text{-COOH}$, $pK_a \approx 4\text{-}5$) y el hidrogeno del carbono alfa ($R_2\text{-CH-CO}_2R$, $pK_a \approx 25\text{-}30$). Por lo tanto, si se requiere alquilar la posición alfa, se necesitan por lo menos dos equivalentes de una base fuerte para poder desprender ambos hidrógenos y poder obtener el dianión correspondiente, el cual puede hacerse reaccionar selectivamente sobre el carbono alfa con un electrófilo blando, debido a que es el sitio nucleofílico más blando, y así formar el ácido etilado **35**. Para tal efecto, se decidió utilizar *N,N'*-diisopropilamido de litio como base ya que posee una estructura con alto impedimento estérico que evita su adición al grupo carbonilo y además que su preparación en el laboratorio es muy conveniente a partir de *N,N'*-diisopropilamina y *n*-butillitio (*Esquema 21*).

Para la búsqueda de las condiciones óptimas de esta reacción, se exploró la variación en la estequiometría tanto de la diisopropilamina y del *n*-butillitio que reaccionan para formar la base diisopropilamido de litio (LDA), así como del yoduro de etilo. Se observó también el efecto de la temperatura y tiempo de reacción. El resumen de estos experimentos se presenta en la tabla 1.

En el experimento **1** se utilizó 2.3 equivalentes de LDA y 1.4 equivalentes de yoduro de etilo a una temperatura de $-10\text{ }^\circ\text{C}$, obteniéndose un rendimiento de 18% del producto deseado. El bajo rendimiento se puede atribuir a la baja solubilidad del intermediario enolato dianiónico a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (se observó un precipitado color café), ya que como veremos más adelante, conforme se aumentó la temperatura los rendimientos mejoraron.

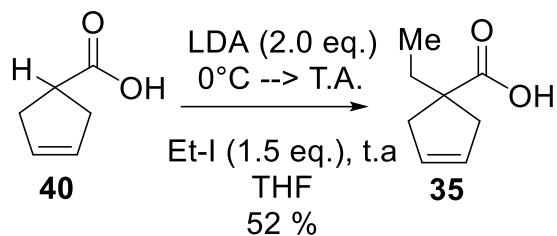
Después, en el experimento **2** se añadió un exceso de yoduro de etilo (10 equiv.) y la base LDA se aumentó a cuatro equivalentes y el rendimiento bajo a 8%, lo cual nos indicó que ese no era un buen camino hacia una mejora. Probablemente, la reducción del rendimiento se debió a que el exceso de base promovió una reacción de eliminación bimolecular sobre el yoduro de etilo transformándolo a etileno.

| Exp. | Diisopropilamida (equiv) | nBuLi (equiv) | Yoduro de Etilo (equiv) | Disolvente/Condiciones | Rendimiento (%) |
|------|-----------------------------|------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| 1 | 2.3 | 2.3 | 1.4 | THF/ -10 °C (12h) | 18 |
| 2 | 4.0 | 4.0 | 10 | THF/T. ambiente (12h) | 8 |
| 3 | 2.0 | 2.0 | 1.5 | THF/T. ambiente (14h) | 29 |
| 4 | 2.0 | 2.0 | 1.5 | THF/T. ambiente (14h) | 36 |
| 5 | 2.0 | 2.0 | 1.5 | THF/ T. ambiente (24h) | 52 |

Tabla 1. Experimentos de optimización de reacción.

Entonces, se decidió llevar las condiciones de reacción en un punto medio y en el experimento **3** se disminuyó la cantidad de LDA y de yoduro de etilo y se colocó la reacción a temperatura ambiente, lo que resultó en un aumento en el rendimiento a **29%**, y los esfuerzos se concentraron en mejorar ese rendimiento con esas condiciones, y en el experimento **4** se obtuvo un mejor rendimiento llegando a 36%. Por último, en el experimento **5**, se supuso que la reacción de alquilación era lenta debido a la poca solubilidad del enolato-carboxilato, por lo que se dejó un día completo la reacción a temperatura ambiente, con lo que se consiguió un rendimiento de **52%**.

Por lo tanto, las mejores condiciones para obtener el ácido etilado (**35**), son en las que se utilizan 2 equivalentes de LDA, un equivalente para desprotonar al ácido carboxílico y otro equivalente para abstraer el hidrogeno del carbono alfa al carbonilo en la materia prima (**40**). Esto para formar el dianión correspondiente y posteriormente adicionar el yoduro de etilo en un ligero exceso (1.5 equiv). Lo anterior para promover la formación del ácido etilado (**35**), primer objetivo sintético de este trabajo (*Esquema 22*).

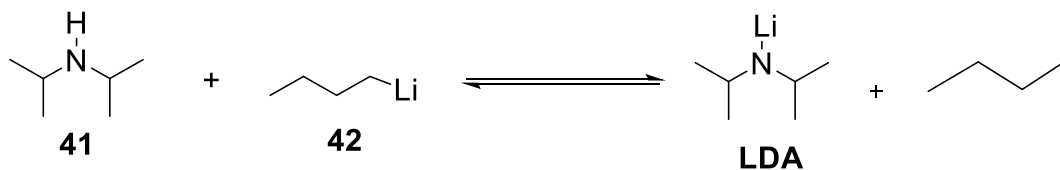


Esquema 22. Primer objetivo sintético.

La estructura del ácido etilado **35** se corroboró por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarroja y espectrometría de masas, obteniendo las señales características en RMN de ^1H del alqueno en 5.60 ppm, los metilenos del ciclopenteno en 2.7 y 2.2 ppm, el metileno de etilo en 1.74 ppm y el metilo en 0.90 ppm. Las señales características en RMN ^{13}C son del grupo carbonilo en 183.76 ppm, el alqueno en 128.00 ppm, del carbono cuaternario en 56.87 ppm, de los metilenos de ciclopenteno en 42.67 ppm, del metileno de etilo en 32.08 ppm y del metilo en 9.66 ppm. Las señales de infrarrojo nos indican la presencia del grupo O-H en 3055.04 cm^{-1} C=O en $1725.04.85\text{ cm}^{-1}$, C=C en 1596.78 cm^{-1} . y las señales del grupo etilo en 2922.99 cm^{-1} y 2853.08 cm^{-1} .

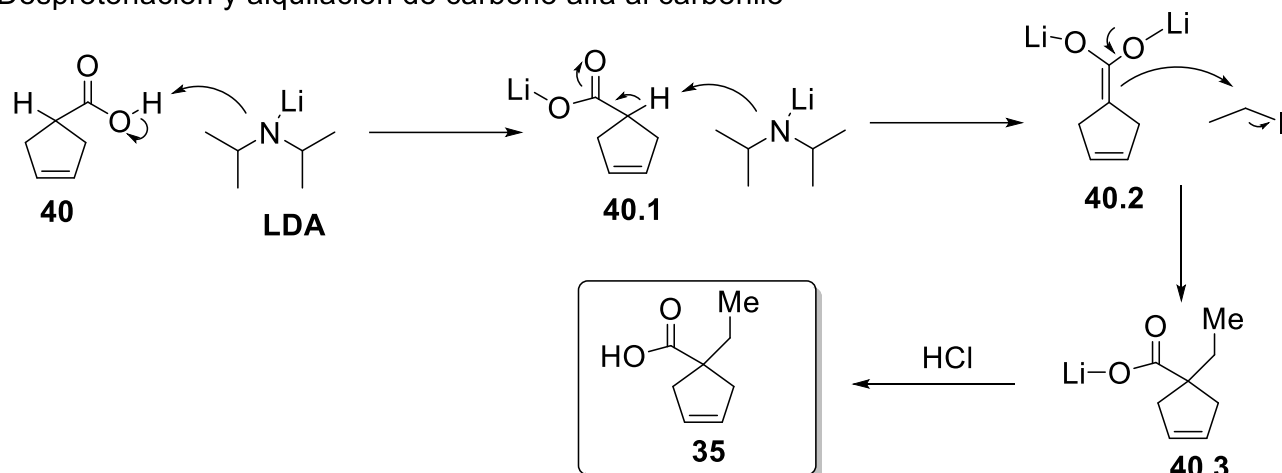
El mecanismo que guió las decisiones experimentales es el siguiente:

Formación de diisopropilamiduro de litio (LDA)



Esquema 23.

Desprotonación y alquilación de carbono alfa al carbonilo



Esquema 24.

Inicialmente, se forma la base que desprotonará el ácido carboxílico **40**, como se muestra en el Esquema 23. En la formación del diisopropilamiduro de litio (LDA) el carbono nucleofílico del *n*-butil-litio **42** desprotona a la molécula de diisopropilamina **41**, este proceso es muy rápido e irreversible.

Se adicionan por lo menos 2 equivalentes de LDA, debido a que el primer equivalente abstrae el protón del ácido carboxílico **40**, formando el carboxilato correspondiente **40.1**, después el segundo equivalente de LDA desprotona el carbono alfa formando el enolato dianiónico **40.2**. Posteriormente, el enolato dianiónico **40.2** es atacado electrofílicamente por el yoduro de etilo, desplazando el halogeno para obtener el compuesto alquilado **40.3**. En una etapa posterior el medio se acidifica con ácido clorhídrico para obtener el ácido etilado **35**.

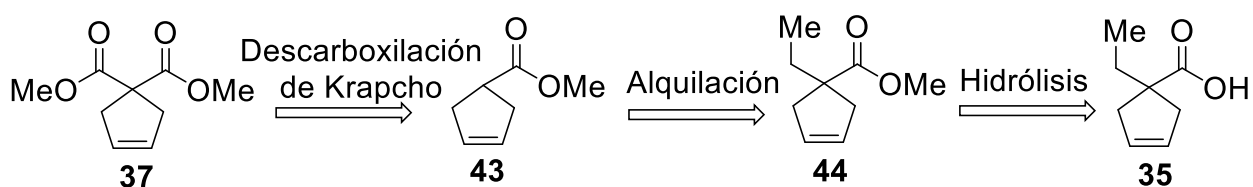
Esta primer ruta sintética que se desarrolló para obtener el primer objetivo sintético, propone la formación del ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico **35** a partir del malonato de dimetilo **36**. El rendimiento global de esta serie de cuatro reacciones se calcula mediante el producto de la eficiencia normalizada de cada reacción multiplicado por 100, como se muestra a continuación:

% R_{intervalo máximo}: 0.81x0.82x0.54x0.52x100 = 19 %

% R_{intervalo mínimo}: 0.65x0.56x0.48x0.52x100 = 9%

Lo anterior da como resultado un rendimiento global para el ácido etilciclopentencarboxílico **35** de 9–19% desde el malonato de dimetilo **36**. Aunque se puede considerar este rendimiento como moderado por el número de transformaciones involucradas (cuatro), la ruta es muy conveniente debido a la gran disponibilidad del malonato de dimetilo **36** como materia prima y a que las transformaciones son sencillas de realizar en escala de un gramo.

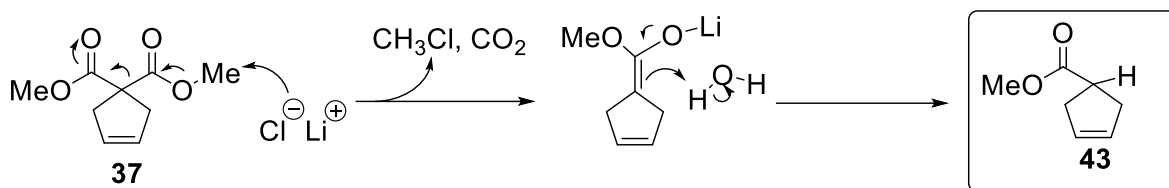
En esta ruta, los pasos con menor rendimiento son la pirólisis para la descarboxilación 39→ 40 (48 %) y la reacción de alquilación 40→35 (52 %), ambas transformaciones involucrando ácidos carboxílicos. Esto motivó la búsqueda de una ruta sintética alternativa (*Esquema 25*), donde se evitara el uso de **39** y de **40** como intermediarios y permitiera la obtención del ácido carboxílico cuaternario deseado (**35**) de manera más eficiente. Esta nueva ruta involucra una descarboxilación de Krapcho sobre el diéster (**37**), para formar el correspondiente éster (**43**), la posterior alquilación con yoduro de etilo para obtener el éster etilado en el carbono alfa (**44**) y por último la hidrólisis del éster para formar nuevamente el ácido etilado (**35**). Como se puede observar, esta ruta involucra el uso de las versiones esterificadas de los intermediarios **39** y **40**, cuya manipulación redujo el rendimiento en la primera aproximación.



Esquema 25. Ruta alternativa para la síntesis del ácido deseado 35.

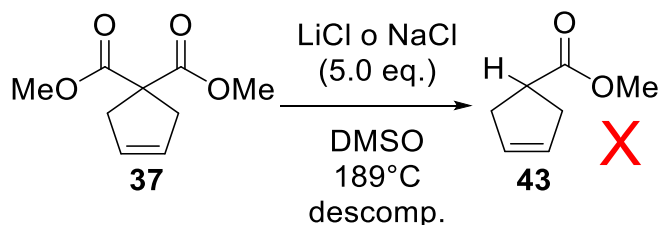
El primer reto sintético de esta nueva ruta es eliminar un grupo éster de metilo (-COOCH₃) del diéster **37**, mediante una descarboxilación de Krapcho, para obtener de forma directa el éster **43**. Inicialmente, se experimentó usando sales metálicas como cloruro de litio y cloruro de sodio, que al estar en un disolvente altamente polar

como el dimetilsulfóxido, se disocian en sus iones cloruro (Cl^-) y Litio (Li^+) o sodio (Na^+), respectivamente. Como se muestra en el *Esquema 26*, el mecanismo de reacción inicia con el ataque nucleofílico del ion cloruro al grupo metilo del éster **37**, formando cloruro de metilo (CH_3Cl) y expulsando de la molécula dióxido de carbono. Dando como resultado el enolato **37.7**. La posterior protonación del enolato debido a la presencia de moléculas de agua en el medio podría dar el monoéster **43**.



Esquema 26. Mecanismo de descarboxilación de Krapcho

Se realizaron un par de experimentos teniendo como variable la sal metálica, se usó cloruro de litio y cloruro de sodio, como disolvente dimetilsulfóxido y 1 gota de agua, todo esto a reflujo ($189\text{ }^\circ\text{C}$) por dos horas. Lamentablemente, ninguna de las reacciones funcionó, observándose en todos los casos una mezcla compleja de productos, difícil de purificar por columna.

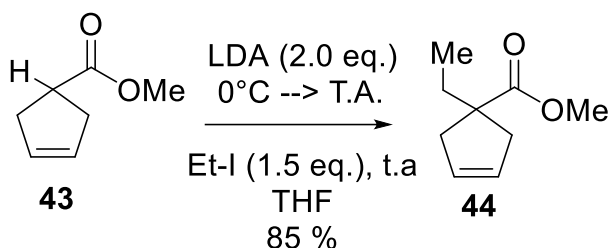


Esquema 27.

Para continuar explorando esta ruta alternativa, se decidió adquirir comercialmente el ciclopent-3-en-carboxilato de metilo **43**. Para la etilación del éster comercial se utilizaron las condiciones ya optimizadas anteriormente para la reacción de alquilación del ácido carboxílico **35** (primer objetivo sintético), las cuales involucran 2 equivalentes de diisopropilamido de litio (LDA) y la posterior adición de 1.5 equivalentes de yoduro de etilo.

En esta ocasión, solo hay necesidad de desprotonar el carbono alfa y formar el enolato correspondiente, el cual debería ser mucho más soluble en THF que su análogo dianiónico **40**, lo que en principio podría conducir a una reacción más rápida y con mayor rendimiento.

Al realizarse el experimento, efectivamente se observó la formación de una disolución amarilla sin observarse algún precipitado aparente al formar el enolato. Posterior a la adición de yoduro de etilo, el etiléster (**44**) pudo ser aislado en 85 % de rendimiento mediante cromatografía.

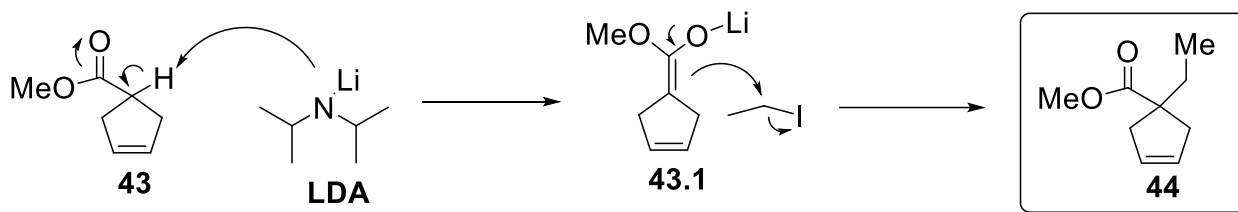


Esquema 28.

La estructura del producto **44** se corroboró por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarroja y espectrometría de masas obteniendo las señales características en RMN de ^1H del alqueno en 5.60 ppm, el metilo del grupo éster en 3.68 ppm, los metilenos del ciclopenteno en 2.85 y 2.28 ppm, el metileno del grupo etilo en 1.70 ppm y metilo del grupo etilo en 0.83 ppm. Las señales características en RMN ^{13}C son del grupo carbonilo en 176.44 ppm, del alqueno en 128.78 ppm, del carbono cuaternario en 52.67 ppm, del metilo del grupo éster en 45.78 ppm, de los metilenos de ciclopenteno en 39.11, las del metileno del grupo etilo en 38.21 ppm y del metilo del grupo etilo en 4.86. Y las señales de infrarrojo nos indican la presencia del grupo C=O en 1723.40 cm^{-1} , C=C en 1434.50 cm^{-1} , C-O en 1066.81 y las señales del grupo etilo en 2930.73 cm^{-1} y 2849.72 cm^{-1} .

Como se muestra en el *Esquema 29*, el mecanismo de reacción es análogo al descrito para la alquilación del ácido carboxílico **40**, con la diferencia de que esta vez, el compuesto carbonílico es un éster, por lo que la base (LDA) solo desprotona al carbono alfa de la materia prima **43** para formar directamente el enolato **43.1**, el

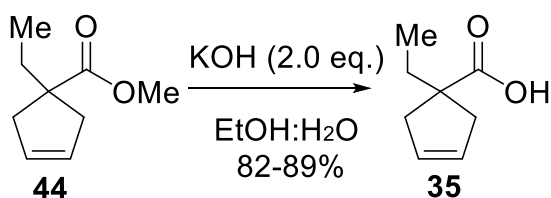
cual posteriormente es atacado electrofílicamente por el yoduro de etilo para formar el éster cuaternario **44**.



Esquema 29.

Una vez obtenido el 1-etilciclopent-3-en-1-carboxilato de metilo (**44**), el siguiente paso sintético es hidrolizar el grupo éster de la molécula, y transformarla en el ácido carboxílico correspondiente.

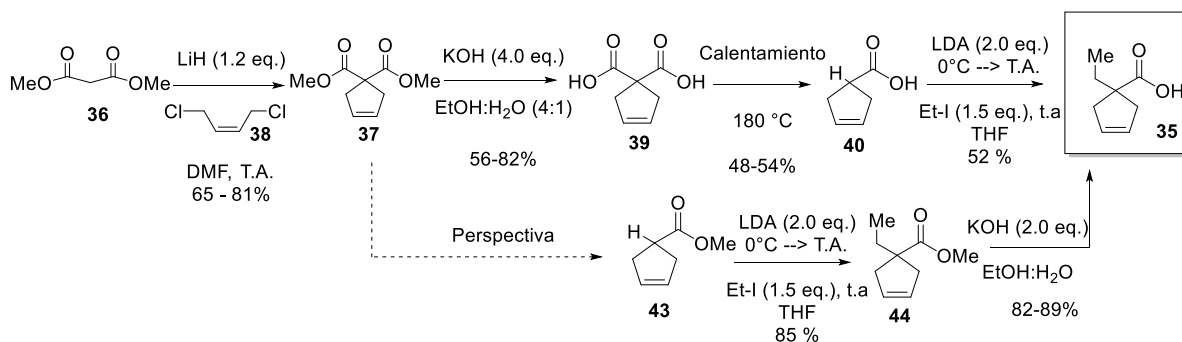
Esta reacción ya fue ocupada anteriormente para obtener el ácido-ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico (**39**), por lo que se utilizaron las condiciones ya optimizadas de hidrólisis: hidróxido de potasio (2.0 equiv) y como disolvente binario etanol y agua. Los rendimientos obtenidos para esta reacción fueron muy satisfactorios ya que van desde 82% hasta 89%.



Esquema 30.

El mecanismo de reacción propuesto para esta hidrólisis del éster etilado **44**, es análogo al explicado anteriormente para la formación del diácido **39**.

Los resultados indicaron que el uso del éster **43** como intermediario sintético resulta en una ruta más eficiente para la obtención del ácido cuaternario deseado **35**, con respecto a cuándo éste proviene de la manipulación química del ácido carboxílico **39** (*Esquema 31*).



Esquema 31. Comparación de las dos rutas sintéticas exploradas para la obtención del ácido carboxílico **35**.

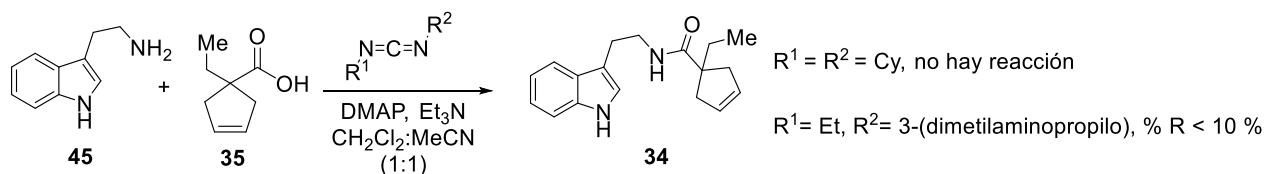
El rendimiento global para la obtención del ácido carboxílico **35** a partir del éster comercial **43** es del 70 al 76 %. La mejora es debida a que la alfa-alkilación del éster **43** ocurre con mayor rapidez y eficiencia que la reacción análoga sobre su correspondiente ácido carboxílico. Si en el futuro es posible descarboxilar el diéster (**37**), directamente al intermediario monoéster **43** en buen rendimiento y escalabilidad, entonces podría accederse al bloque de construcción **35** de manera conveniente desde el malonato de dimetilo **36**.

Un aspecto importante de mencionar es que la purificación de los productos en la segunda ruta (**37**→**43**→**44**→**35**) es más complicada debido a que tenemos una mezcla de productos con polaridades parecidas, como en el caso de la etilación del éster comercial **43**, en la cual encontramos un producto con una polaridad muy cercana al éster etilado lo cual complicaba la separación entre estos dos productos. En cambio en la ruta inicial (**36**→**37**→**39**→**40**→**35**), las purificaciones son menos complejas. Es curioso que el aspecto del aislamiento y purificación de los intermediarios sintéticos rara vez se analice para comparar la eficiencia entre varias rutas, lo que sin duda hace más compleja la discusión para valorar la síntesis de productos naturales.

Habiendo establecido el acceso sintético al fragmento ácido carboxílico **35**, se continuó con la experimentación conducida hacia su acoplamiento con la triptamina para obtener el segundo objetivo sintético, la 1-etil-ciclopenten-1-triptamida **34**.

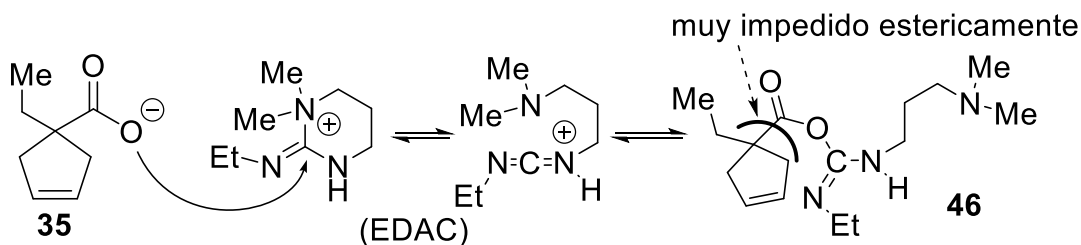
Obtención del segundo objetivo sintético: 1-etilciclopenten-1-triptamida.

Con el acceso al ácido carboxílico cuaternario **35** garantizado, la investigación se dirigió a explorar su acoplamiento con la molécula triptamina **45**. Se optó por utilizar los agentes de acoplamiento tipo diimida, pues son una alternativa muy conveniente y operacionalmente sencilla para la activación *in-situ* de ácidos carboxílicos, pues generalmente la amidación ocurre tan solo mezclando los componentes. Primero se probó dicilohexilcarbodiimida (DCC), sin embargo la reacción no procedió a pesar de dejarla tiempos extendidos (1 semana). Posteriormente, se probó la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDAC), sin embargo, la triptamida deseada solo pudo ser obtenida en rendimientos menores al 10 % (*Esquema 32*).



Esquema 32. Experimentos de amidación con las carbodiimidas DCC y EDAC.

La falta de reactividad observada podría ser causa del impedimento estérico presente en el carbono alfa del imidato correspondiente **46**, el cual disminuye la probabilidad de que el nucleófilo se aproxime efectivamente al grupo carbonilo (*Esquema 33*, ejemplificado con EDAC).



Esquema 33. Formación del imidato **46** a partir de EDAC

En vista de estos resultados, se decidió transformar el ácido carboxílico a su correspondiente cloruro de acilo un intermediario más electrofílico y con menor impedimento estérico comparado con los intermediarios imidatos anteriores.

Entonces, se hizo reaccionar el ácido cuaternario **35** variando las condiciones de formación del cloruro de acilo y el disolvente, además de las condiciones para la posterior reacción de acoplamiento con la molécula de triptamina. Los resultados se muestran en la tabla 2.

| Exp. | Agente de cloración (equiv.) | Triptamina (equiv.) | Et ₃ N (equiv.) | Disolvente /Condiciones | Rendimiento (%) |
|------|------------------------------|---------------------|----------------------------|--|-----------------|
| 1 | (COCl) ₂ 1.05 | 2.0 | 1.0 | CHCl ₃ 2 gotas de DMF /T. ambiente 24 horas | 11% |
| 2 | (COCl) ₂ 1.05 | 2.0 | 2.0 | CHCl ₃ 2 gotas de DMF /T. ambiente 24 horas | 18- 29% |
| 3 | (COCl) ₂ 1.05 | 1.0 | 2.0 | CHCl ₃ 2 gotas de DMF /T. ambiente 24 horas | 67% |
| 4 | (COCl) ₂ 1.1 | 2.0 | 3.0 | DMF /T. ambiente 24 horas | 60% |
| 5 | (COCl) ₂ 1.5 | 2.0 | 3.0 | DMF /T. ambiente 24 horas | 70% |

Tabla 2. Optimización de síntesis de 1-etilciclopenten-1-triptamida.

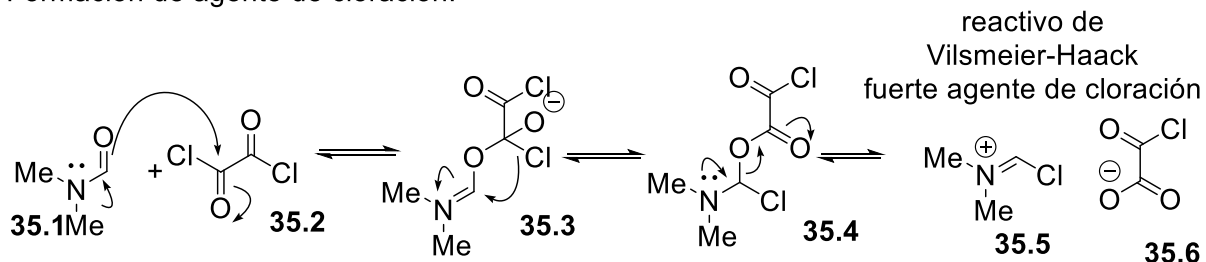
En los experimentos iniciales se utilizó cloruro de oxalilo para formar el cloruro de acilo para posteriormente hacerlo reaccionar con la triptamina en cloroformo, dando como resultado una variación significativa en los rendimientos, en donde destaca las condiciones del experimento 3 el cual tuvo un rendimiento de 67%, que fue muy alentador, pero no pudo ser reproducible. En los experimentos **1-2**, se incrementó la cantidad de base y los equivalentes de triptamina fueron los mismos (2.0 equiv), los cuales causaron un detrimento en la reacción, pues se obtuvieron rendimientos que oscilaban entre 11% y 29%. Es importante mencionar que la triptamina tiene una solubilidad limitada en cloroformo, por lo que se decidió realizar posteriormente experimentos en dimetilformamida.

En efecto, al obtenerse una reacción homogénea en DMF se pudo obtener una transformación que fuera reproducible y con buenos rendimientos del 60%, como se muestra en el experimento **4**. Al aumentar la cantidad de cloruro de oxalilo fue posible subir el rendimiento del acoplamiento a un 70% como se observa en el experimento **5**.

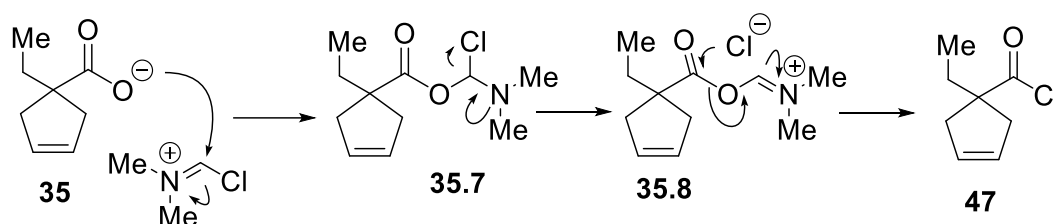
Además de contribuir con la disolución completa de los componentes de la reacción, la dimetilformamida también reacciona con el cloruro de oxalilo para formar del

cloroimidato **35.5** (reactivo de Vilsmeier-Haack), un electrófilo fuerte que acelera la reacción de formación del cloruro de acilo deseado (Esquema 34).

Formación de agente de cloración.



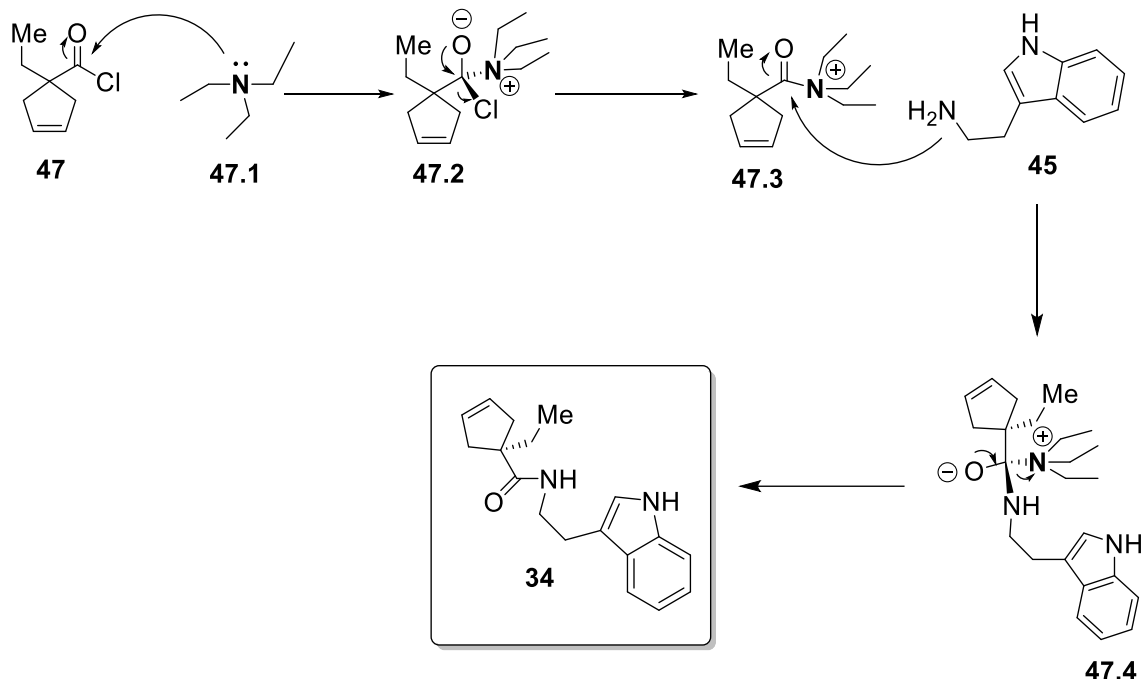
Formación de cloruro de acilo.



Esquema 34. Formación del cloruro de acilo **47** via el reactivo de Vilsmeier-Haack.

Una vez obtenido el cloruro de acilo **47**, la siguiente operación fue adicionarlo al matraz en donde se encuentra disuelta la triptamina en DMF, en donde el mecanismo inicia con el ataque nucleofílico de la trietilamina **47.1** al carbono electrófilo del cloruro de acilo **47**, formando el intermediario tetraédrico **47.2**. Posteriormente, ocurre la eliminación del ion cloruro de la molécula para formar el intermediario **47.3**, el cual experimenta un ataque nucleofílico de la triptamina **45** formando el intermediario tetraédrico **47.4**, en donde ocurre la eliminación de la trietilamina para formar finalmente la 1-etilciclopenten-1-triptamida **34**, segundo objetivo sintético del presente trabajo (*Esquema 35*).

Acoplamiento de triptamina a cloruro de ácido.



Esquema 35. Mecanismo de la amidación de la triptamina con el cloruro de ácido

47.

La estructura del amida **34** se corroboró por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarroja y espectrometría de masas obteniendo las señales características en RMN de ^1H del protón de la amina del sistema indólico en 8.07 ppm, las señales que van de 7.62 ppm a 7.02 ppm corresponden al sistema indólico, el alqueno del ciclopenteno en 5.57 ppm, metileno del grupo etilo en 1.60 ppm y metilo del grupo etilo en 0.81 ppm. Las señales características en RMN ^{13}C son el grupo carbonilo en 177.58 ppm, el sistema indólico abarca las señales que van de 136.54 ppm a 111.34 ppm, el alqueno del ciclopenteno en 128.99, el carbono cuaternario en 53.20 ppm, los metilenos abarcan de 42.32 ppm a 25.51 ppm y el grupo metilo en 9.63 ppm. Las señales de infrarrojo nos indican la presencia del grupo N-H en 2954.48, C=O en 1700.38 cm^{-1} , C=C en 1405.21 cm^{-1} y las señales del grupo etilo en 2922.24 cm^{-1} y 2855.60 cm^{-1} .

Estudio preliminar de la fragmentación oxidativa del ciclopenteno en la triptamida **34**.

Hasta este punto, se ha logrado desarrollar una estrategia sintética que permitió la obtención de hasta 0.8 gramos de la triptamida **34** lo que abrió la puerta para continuar explorando la ruta hacia el alcaloide Quebrachamina (**2**) vía la ruptura oxidativa del anillo de ciclopenteno de dicho intermediario.

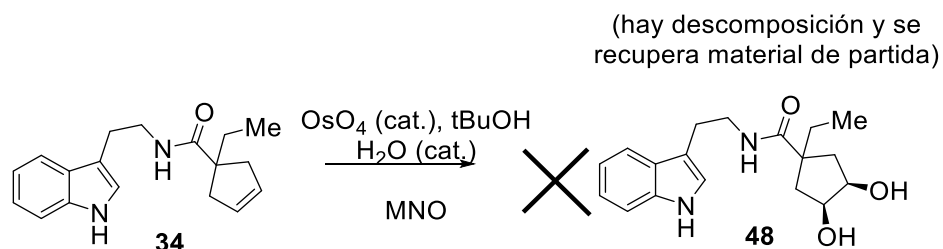
Para estudiar esta transformación, se eligió explorar primero la preparación del diol cis-vecinal **48**, para posteriormente oxidarlo al dialdehído **33** correspondiente, puesto que estas operaciones no requieren equipo especializado, como en el caso de la ozonólisis.

Inicialmente, se intentó la formación del diol usando como oxidante del alqueno una disolución del tetróxido de osmio (OsO_4) en terbutanol (*t*-BuOH), en cantidad catalítica (gotas) el *N*-óxido de la 4-metil-morfolina (NMO), para regenerar el Os (VIII), y como disolvente tetrahidrofurano (THF), dejando la reacción a temperatura ambiente.

Es muy importante comentar que el reactivo OsO_4 es un compuesto altamente tóxico, por lo cual se debe manejar con extremo cuidado.

Aun después de tiempos extendidos de reacción (24 hrs), la materia prima no fue consumida (la mayor parte no reaccionó) y se produjo, aunque en poca cantidad, una mezcla de compuestos de entre los cuales el mayoritario presentaba una alta polaridad, teniéndose que utilizar un sistema de disolventes, metanol: acetato de etilo en relación 1:9, como fase móvil en la placa de cromatografía para que el compuesto tuviese un r.f. de aproximadamente 0.3. Lamentablemente, no fue posible el aislamiento de este compuesto de la mezcla obtenida, pues el espectro de resonancia de la fracción cromatográfica correspondiente siempre indicó una mezcla compleja.

Después se decidió utilizar permanganato de potasio (KMnO₄, 1.5 equiv.) como oxidante, en diclorometano (CH₂Cl₂) como disolvente y bromuro de butilamonio (1.6 equiv.) como agente de transferencia de fase, dejando la reacción a temperatura ambiente. A pesar de que se aseguró la disolución completa del KMnO₄ en CH₂Cl₂ el resultado fue una mezcla de productos polares difíciles de asilar y la recuperación de la materia prima.

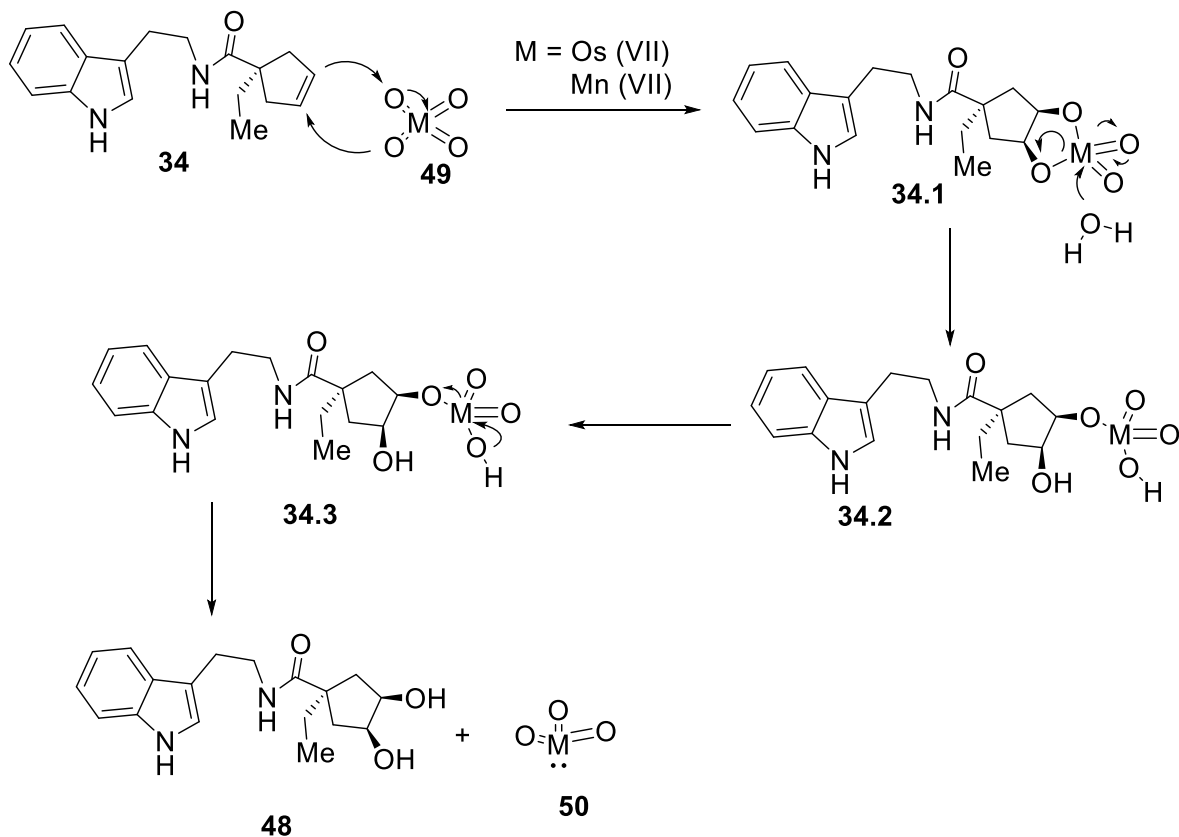


| Exp. | Oxidante | NMO | Bu ₄ NBr | Disolvente/ Condiciones | Rendimiento (%) |
|------|--------------------------------|------------|---------------------|---|--|
| 1 | OsO ₄ (2 gotas) | 3.0 equiv. | | THF/ Temperatura ambiente 12 horas | Poca reacción (mezcla compleja) |
| 2 | OsO ₄ (3 gotas) | 3.0 equiv. | | THF/ Temperatura ambiente 12 horas | Materia prima recuperada y descomposición |
| 3 | OsO ₄ (10 gotas) | 3.5 equiv. | | THF/ Temperatura ambiente 24 horas | Descomposición (mezcla compleja) |
| 4 | KMnO ₄ (1.5 equiv.) | | 1.6 equiv. | CH ₂ Cl ₂ / Temperatura ambiente 12 horas | Poca reacción y recuperación de materia prima. |
| 5 | KMnO ₄ (1.5 equiv.) | | 1.6 equiv. | CH ₂ Cl ₂ / Temperatura ambiente 24 horas | Mezcla compleja de productos. |

Tabla 3. Resultados de formación de diol **48**.

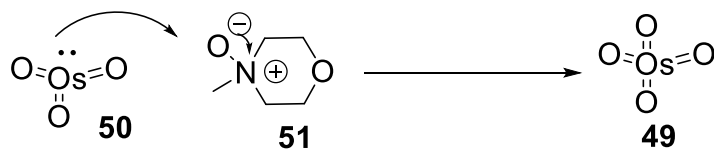
La reacción que se pretendía realizar tanto con el OsO₄ como con el KMnO₄ se sustenta mecanísticamente a través de la cicloadición [3+2] del alqueno en **34** con el grupo O=M=O del óxido en cuestión para obtener el metalacido **34.1**. Este paso

concertado aseguraría la adición de los oxígenos en la misma cara del alqueno. La posterior hidrólisis de este intermediario heterocíclico podría dar lugar al diol cis **48**.



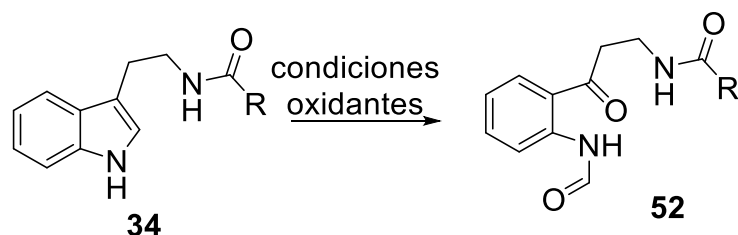
Esquema 37.

En el caso de usar Osmio como oxidante catalítico, se adicionó de forma estequiométrica el *N*-óxido de la 4-metil-morfolina **51**, que funciona como oxidante terminal, transformando el trióxido de osmio **50** resultante al tetróxido de osmio inicial **49**.



Esquema 38. Regeneración del tetróxido de Osmio.

Puesto que no se observó un producto definido utilizando estas condiciones, es posible argumentar que el sustrato (o el producto) sea también oxidado en el anillo del indol, dando lugar a las fomalinidas tipo **52**.



Esquema 39. Fragmentación de **34** como posible vía de descomposición de los sustratos en las condiciones oxidativas.

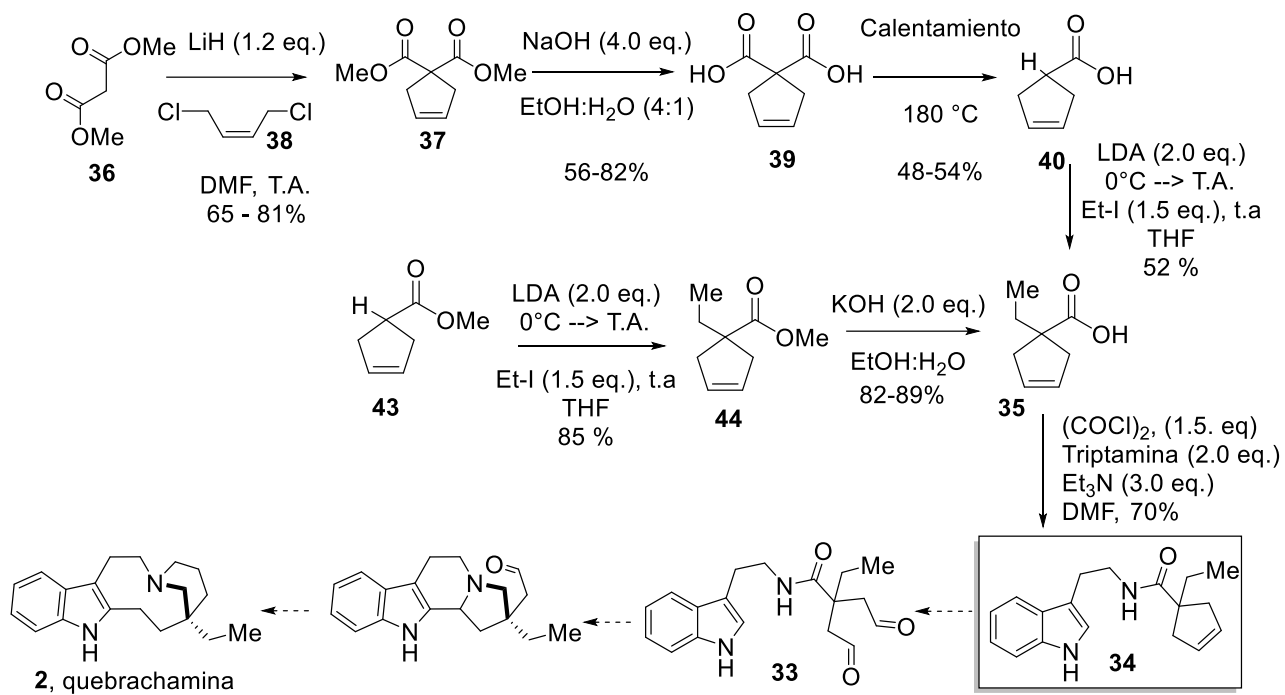
Este argumento podría ser puesto a prueba utilizando derivados de la triptamida **34** protegidos en el nitrógeno indólico con grupos electroattractores, para disminuir la riqueza electrónica del anillo heteroaromático, lo que en conjunto con factores de impedimento estérico podrían suprimir posibles reacciones parásitas de oxidación. La búsqueda de sustratos y condiciones de reacción más selectivas para realizar esta transformación se deja como perspectiva de este trabajo.

Conclusiones Se logró sintetizar la ciclopenten-triptamida **34** desde malonato de dimetilo **36** en cinco operaciones sintéticas en un rendimiento global que va desde el 6 % al 13 %. Una mejora significativa en la eficiencia de esta ruta puede lograrse encontrando mejores condiciones para la descaboxilación del diácido **39** y también para la reacción de C-alkilación del enolato correspondiente al ácido carboxílico **40** (*Esquema 40*).

Alternativamente, se comprobó que el éster de metilo del ácido ciclopenténico **43** es un mejor sustrato para cuaternarización con yoduro de etilo en medio básico, lo que posteriormente con una hidrólisis, dio lugar al bloque de construcción ácido carboxílico deseado **35** en muy buen rendimiento.

Se encontró que es esencial el uso de dimetilformamida como disolvente para poder realizar la reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico cuaternario **35** y la triptamina **45**, y así obtener en alto rendimiento a la amida **34**, que posee la mayor parte de los átomos que formarán posteriormente la estructura del producto natural quebrachamina.

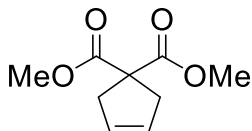
Para continuar con la síntesis, este intermediario clave **34** se pretende fracturar oxidativamente al aldehído **33**. Durante este estudio, se decidió proceder mediante la formación del diol **48** (no mostrado en el Esquema 40), aunque no se obtuvieron resultados positivos. Sin embargo, es importante mencionar que la investigación experimental de esta etapa no fue exhaustiva, por lo que se deja como perspectiva la búsqueda de las condiciones idóneas para lograr esta transformación, y proseguir con la validación de esta estrategia sintética.



Esquema 40. Resultados acumulados y perspectivas de este trabajo.

Metodología

Ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (37).



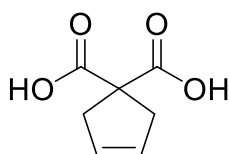
En un matraz bola se colocó el malonato de dimetilo (0.5 g, 30.2 mmol, 1.0 equiv), se añadió una barra de agitación y se puso en baño de hielo hasta alcanzar 0°C aproximadamente. Se adicionó *N, N*-dimetilformamida (DMF) anhidra (45 mL) como disolvente y cuidadosamente el hidruro de litio (75.6 mmol, 2.5 equiv), todo esto en agitación constante. Se dejó en baño de hielo por dos horas. Se retiró el baño de hielo y se espera a que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente. Después se le adiciono el *cis*- 1,4-dicloro-2-buteno (3.64 g, 36.3 mmol, 1.2 equiv) y se deja la reacción 72 horas con agitación constante a temperatura ambiente.

Una vez terminada la reacción como se determinó por cromatografía en capa fina, se adicionó agua, se llevó a un embudo de separación y se adicionó éter etílico. La extracción se realizó por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. A la fracción orgánica se le adicionó sulfato de sodio (Na₂SO₄) para remover la mayor cantidad de agua en la fracción.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el producto crudo.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 1:9. Obteniendo un sólido amarillo pálido.

Ácido ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico (39).



En un matraz bola se adicionó el ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (3.6 g, 19.8 mmol, 1.0 equiv). Como disolvente se le adicionó etanol: agua en proporción 4:1 (31 mL etanol, 7.8 mL agua). Se le agregó el hidróxido de potasio (4.4 g, 79.3 equiv, 4.0 equiv) y se colocó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas.

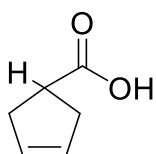
Se detuvo la agitación y se evaporó el agua y el etanol a presión reducida. El sólido se disuelve en agua/éter en proporción 3:1 (6 mL agua, 2 mL éter) y se acidificó con HCl (R.A) hasta pH=1.

Una vez que terminó la reacción, se determinó por cromatografía en capa fina, la mezcla se llevó a un embudo de separación y se extrajo el compuesto con acetato de etilo realizándolo por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. La fracción orgánica se colectó en un matraz Erlenmeyer y se le adicionó sulfato de sodio (Na_2SO_4) para remover la mayor cantidad de agua restante.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el diácido crudo.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 9:1. Obteniendo un sólido blanco.

Ácido ciclopent-3-eno-1-carboxílico (40).



El ácido ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico (0.3 g, 1.92 mmol, 1.0 equiv) se dispone en un tubo de ensayo, que se sumergió en un vaso de precipitados lleno de sal ($\text{NaCl}_{(s)}$) para homogenizar el calor de la parrilla en todo el tubo, como se muestra en la imagen:

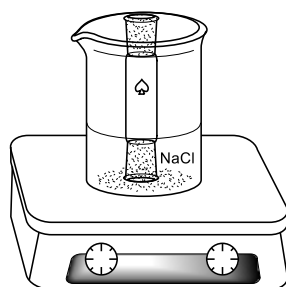
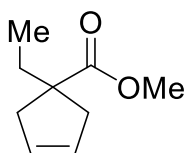


Figura 2. Pirólisis de ácido ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico

La reacción se llevó a cabo en una campana de extracción. Se le adicionó una barra de agitación para homogeneizar el sistema y favorecer el burbujeo, se dejó a 180°C por una 1 hora monitoreando la temperatura con un termopar.

El producto es un líquido oscuro, el cual se purificó directamente por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 1:1.

Ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico (35).



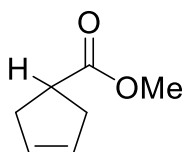
Para obtener la base diisopropilamido de litio (LDA, 2M), en un matraz en atmósfera inerte (N₂) se adicionó tetrahidrofurano anhidro (8.1 mL) y colocó en un baño de hielo seco (CO_{2(s)}) y acetona hasta alcanzar los -78°C aproximadamente. Se adicionó la diisopropilamida anhidra (2.2 mL, 16.3 mmol, 2.0 equiv) y después gota a gota el n-butil-litio (6.5 mL, 16.3 mmol, 2.0 equiv) para formar el LDA. Se colocó la mezcla en baño de hielo (0°C) por 20 minutos.

Después se llevó la base LDA a un baño de hielo seco y acetona (-78°) y se adiciono el ácido ciclopent-3-eno-1-carboxílico (0.9 g, 8.15 mmol, 1.0 equiv) disuelto en THF (4 mL). Al terminar la adición se retiró el enfriamiento. Una vez que la mezcla de reacción estaba a temperatura ambiente, se añadió el yoduro de etilo (0.9 mL, 12.2 mmol, 1.5 equiv) y se dejó aproximadamente 24 horas en agitación.

Una vez terminada la reacción se determinó por cromatografía en capa fina, se adicionó agua y se acidificó con HCl hasta pH=2. La mezcla se llevó a un embudo de separación y se extrajo con éter etílico por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. A la fracción orgánica se le adicionó sulfato de sodio (Na_2SO_4) para remover la mayor cantidad de agua en la fracción.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en rotavapor para obtener el producto crudo. La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 4:6. Obteniendo un líquido café oscuro.

Ciclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (descarboxilación de Krapcho, 43).



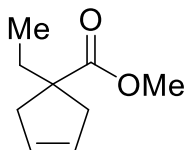
En un matraz bola se adicionó el ciclopent-3-eno-1-dicarboxilato de metilo (0.05 g, 0.27 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en dimetilsulfóxido (3.0 mL) y se adicionó una gota de agua. Después se agregó la sal cloruro de litio (0.05 g, 1.39 mmol, 5.0 equiv). La reacción se colocó a reflujo a 189°C por 2 horas.

Una vez terminada la reacción, se determinó por cromatografía en capa fina, se agregó agua. Se colocó el crudo de reacción en un embudo de separación y se extrajo con diclorometano, realizándolo por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. La fracción orgánica se colectó en un matraz Erlenmeyer y se le adicionó sulfato de sodio (Na_2SO_4) para remover la mayor cantidad de agua restante.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evapora el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el producto crudo.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 1:9.

1-etilciclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (44).



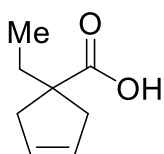
Para obtener la base LDA, en un matraz en atmósfera inerte (N_2) se adicionó THF (2.3 mL) y se colocó en un baño de hielo seco ($CO_{2(s)}$) y acetona hasta alcanzar los $-78^\circ C$ aproximadamente. Se adicionó la diisopropilamida anhidra (0.66 mL, 4.75 mmol, 2.0 equiv) y después gota a gota el n-butil-litio (1.9 mL, 4.7 mmol, 2.0 equiv). Se colocó la mezcla en baño de hielo ($0^\circ C$) por 20 minutos.

Se colocó la solución de LDA en baño de hielo seco y acetona (-78°) y se adicionó el ciclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (0.29 mL, 2.37 mmol, 1.0 equiv) directamente. Terminando la adición se retiró el enfriamiento. Una vez que la mezcla de reacción está a temperatura ambiente se añadió el yoduro de etilo (0.28 mL, 3.56 mmol, 1.5 equiv) y se dejó aproximadamente 72 horas en agitación.

Una vez terminada la reacción, se determinó por cromatografía en capa fina, se adicionó una disolución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl), se llevó a un embudo de separación y se extrajo con éter etílico. La extracción se realizó por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. A la fracción orgánica se le adicionó sulfato de sodio (Na_2SO_4) para remover la mayor cantidad de agua. La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el producto.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 1:9. Obteniendo un líquido café-negro.

Ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico (35).



En un matraz bola se adicionó el 1-etilciclopent-3-en-1-carboxilato de metilo (0.69 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv). Como disolvente se agregó etanol: agua en proporción 4:1 (11.7 mL etanol, 2.9 mL agua). Se le agregó el hidróxido de potasio (0.5 g, 9.0 mmol, 2.0 equiv) y se colocó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas.

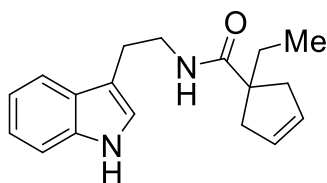
Se evaporó el agua y etanol. El sólido se disolvió en agua/éter en proporción 4:1 y se acidificó con HCl (R.A) hasta pH=3.

Una vez terminada la reacción, se determinó por cromatografía en capa fina, el producto se llevó a un embudo de separación y se extrajo el compuesto con acetato de etilo realizándolo por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. La fracción orgánica se colectó en un matraz Erlenmeyer y se le adicionó sulfato de sodio (Na₂SO₄) para remover la mayor cantidad de agua restante.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el producto crudo.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 4:6. Obteniendo un líquido café oscuro.

1-etilciclopent-1-triptamida (34).



Formación del cloruro de acilo.

En un matraz de bola en atmósfera inerte (N₂) se adicionó el ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico (0.11 g, 0.83 mmol, 1.0 equiv) y se colocó en baño de hielo a 0°C. Se disolvió en Dimetilformamida anhidra (1.5 mL) y se agregó el cloruro de oxalilo (0.10 mL, 1.24 mmol, 1.5 equiv) gota a gota. Se dejó la mezcla de reacción 1 hora a 0 °C en agitación constante.

Acoplamiento de triptamina.

En otro matraz bola en atmósfera inerte (N_2) se colocó la triptamina (0.26 g, 1.66 mmol, 2.0 equiv), se disolvió en dimetilformamida anhidra (3.5 mL) y se adicionó la trietilamina (0.34 mL, 2.49 mmol, 3.0 equiv), todo esto a temperatura ambiente. Se colocó la disolución de Triptamina en baño de hielo ($0^\circ C$) y se le adicionó gota a gota el cloruro de acilo preparado previamente, como se muestra en la figura 3:

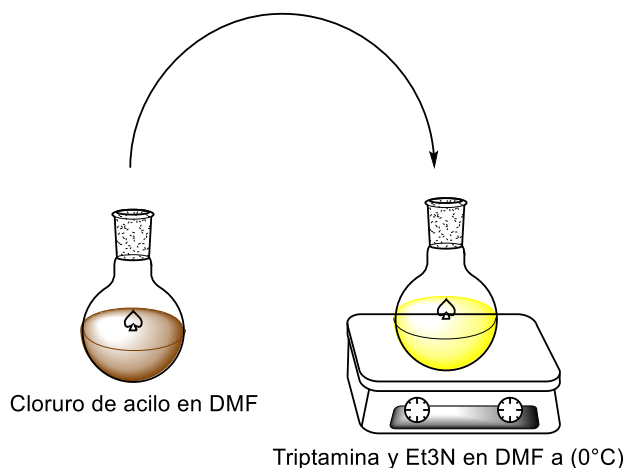


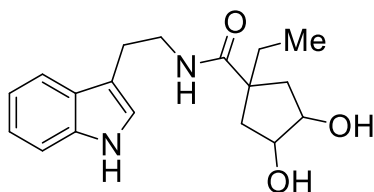
Figura 3. Adición de cloruro de acilo a solución de triptamina.

Una vez terminada la reacción, se determinó por cromatografía en capa fina, se realizaron lavados con agua (mínimo 3 veces) para retirar la mayor cantidad de DMF que se encuentra en la reacción. Se colocó el crudo de reacción en un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo, realizándolo por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. La fracción orgánica se colectó en un matraz Erlenmeyer y se le adicionó sulfato de sodio (Na_2SO_4) para remover la mayor cantidad de agua restante.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el producto crudo.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes acetato de etilo: hexano en proporción de 3:7. Obteniendo un sólido amarillo pálido.

Formación de diol a partir acoplamiento de triptamina (48).



Disolución de tetróxido de osmio.

El OsO_4 comercialmente se vende como un sólido amarillo pálido a café en ampollitas de vidrio. Todo el sólido se depositó cuidadosamente en un matraz bola y se adicionó 10 mL de terbutanol y se selló perfectamente con un septum y parafilm.

En otro matraz bola se adicionó el acoplamiento de triptamina (0.05 g, 0.19 mmol, 1.0 equiv) y se disuelve en tetrahidrofurano (0.90 mL). Después se adicionó la 4-metil-morfolina-*N*-óxido (0.07 g, 0.67 mmol, 3.5 equiv) y se dejó en agitación a temperatura ambiente.

Una vez que la triptamina se disolvió, cuidadosamente vía jeringa se adicionó 3 gotas de la disolución de tetraóxido de osmio y un par de gotas de agua al matraz de reacción. Se dejó la reacción 12 horas a temperatura ambiente.

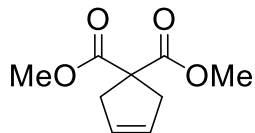
Una vez terminada la reacción, se determinó por cromatografía en capa fina, se le adicionó una disolución saturada de sulfito de sodio, se llevó a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo, realizándolo por triplicado para obtener la mayor cantidad de producto. La fracción orgánica se colectó en un matraz Erlenmeyer y se le adicionó sulfato de sodio (Na_2SO_4) para remover la mayor cantidad de agua restante.

La fracción orgánica se trasladó a un matraz bola y se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor para obtener el producto crudo.

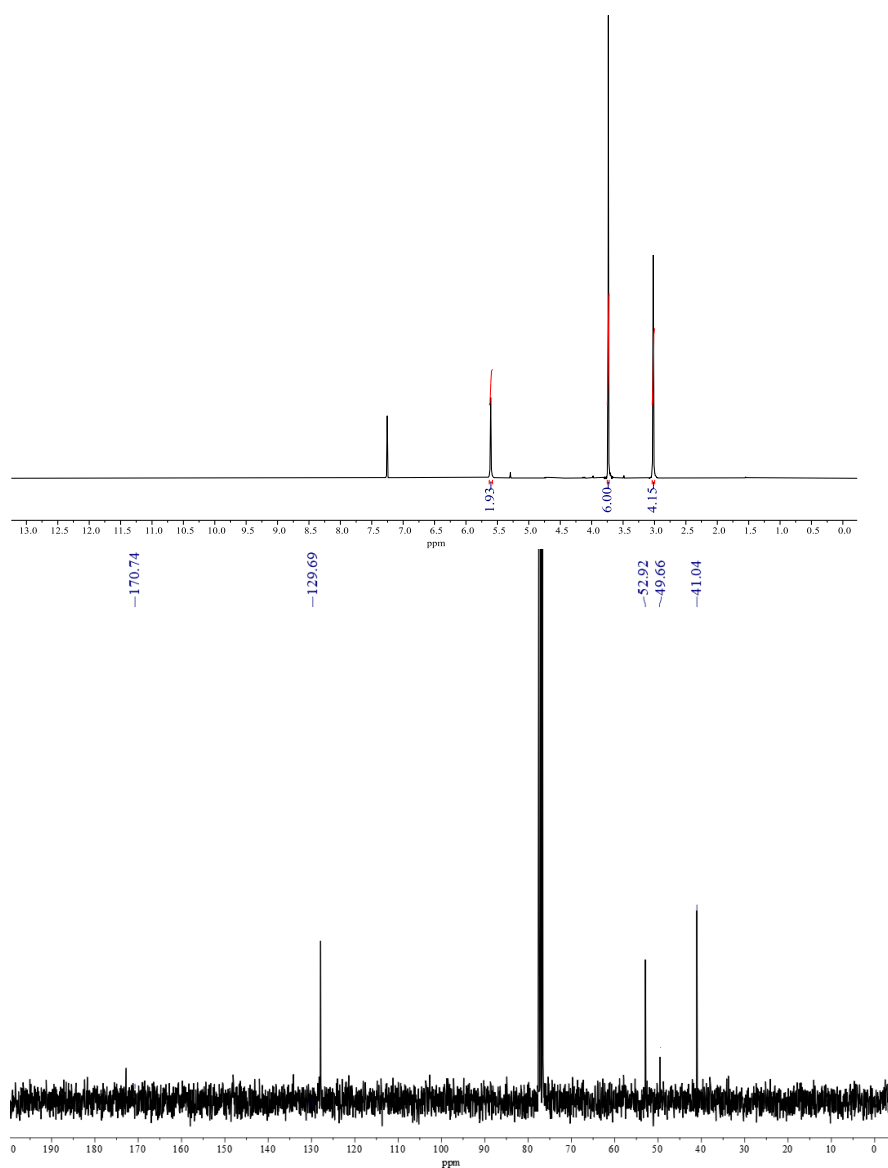
La purificación se lleva a cabo por cromatografía flash en columna, usando como fase estacionaria sílice gel y como fase móvil la mezcla de disolventes metanol: acetato de etilo en proporción de 1:9.

Espectros de RMN ^1H Y ^{13}C .

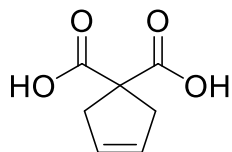
Ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (37).



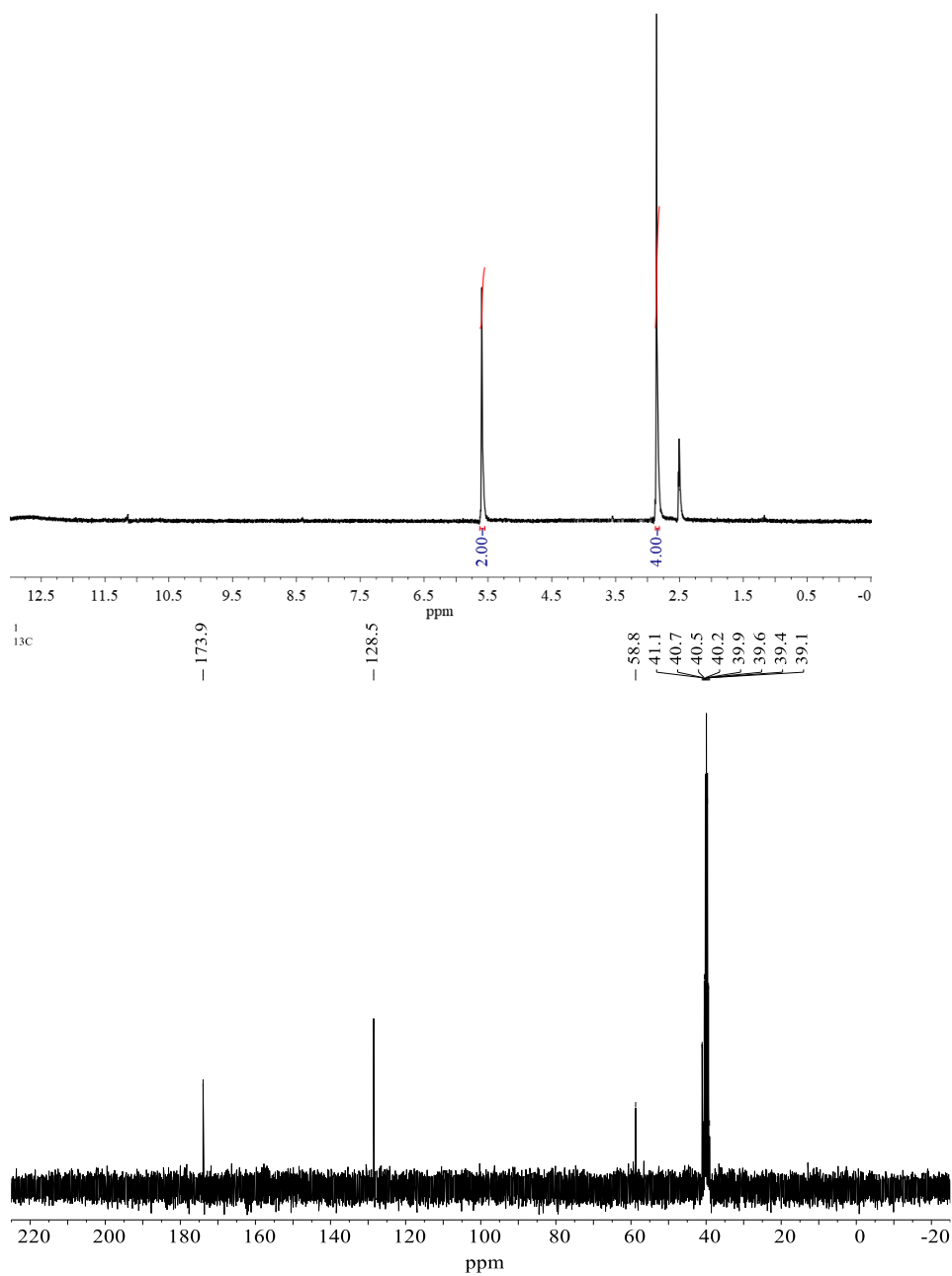
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 170.74, 129.69, 52.92, 49.66, 41.04.



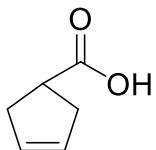
Ácido ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxílico (39).



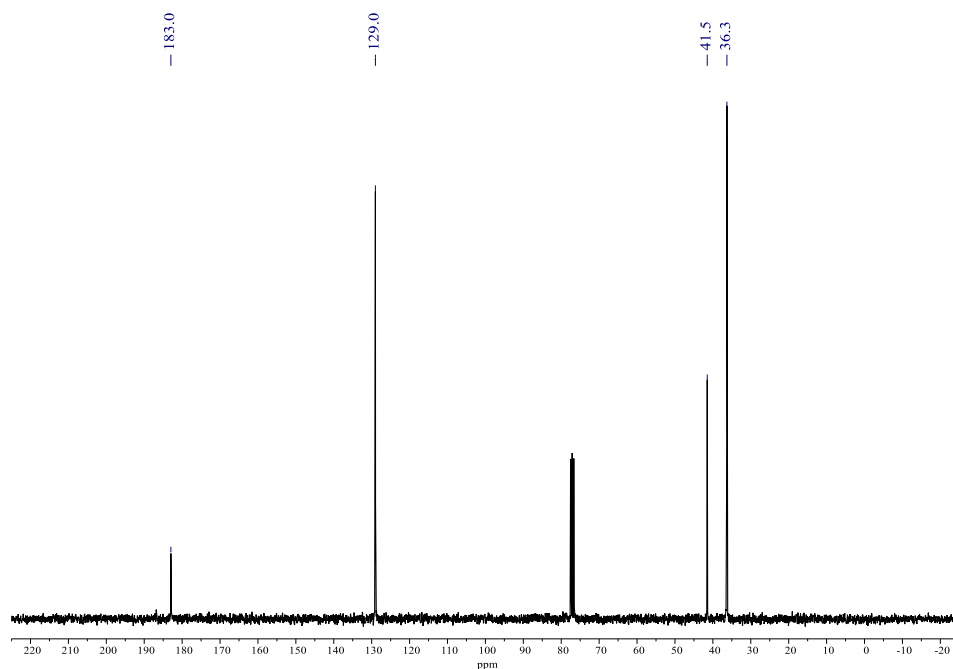
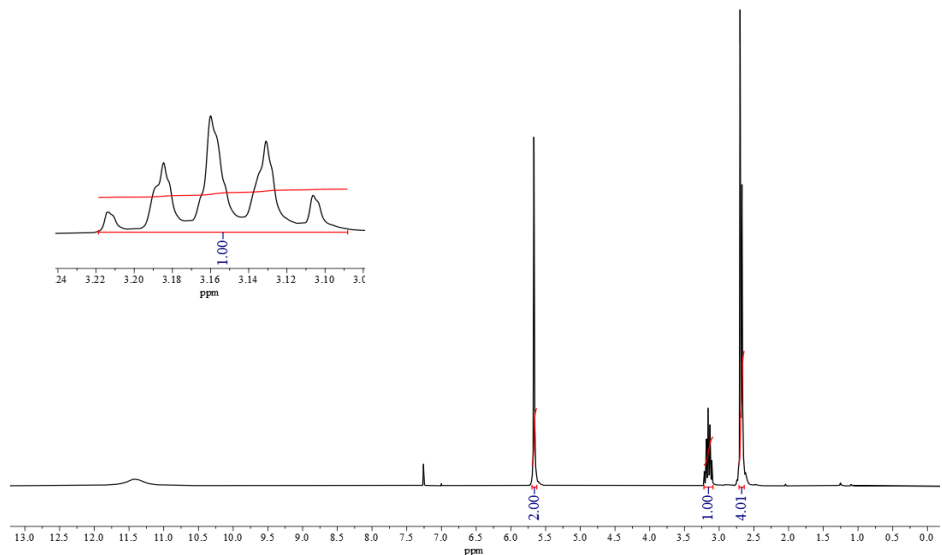
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 5.59 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 5.7$ 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 173.94, 128.51, 58.76, 41.06, 40.74, 40.47, 40.19, 39.92, 39.63, 39.36, 39.08.



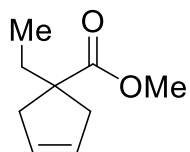
Ácido ciclopent-3-eno-1-carboxílico (40).



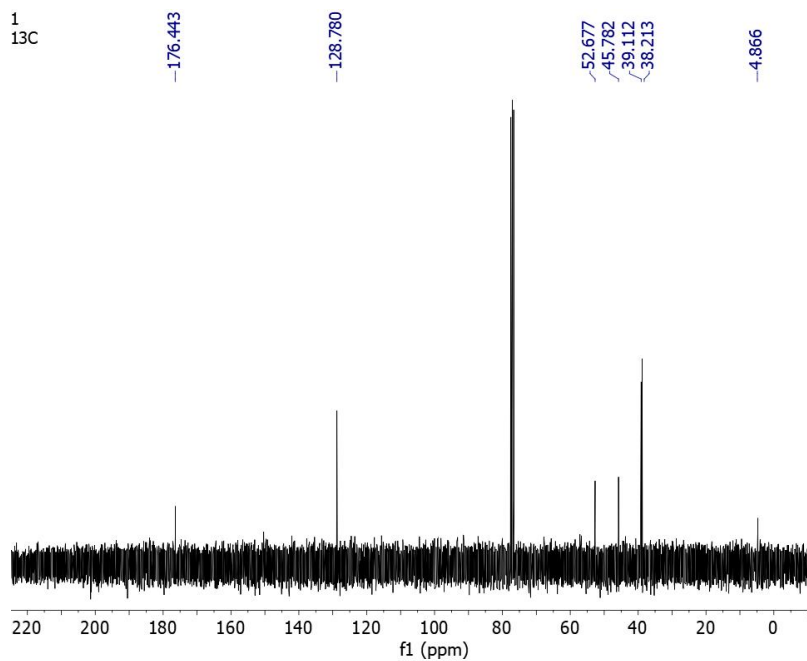
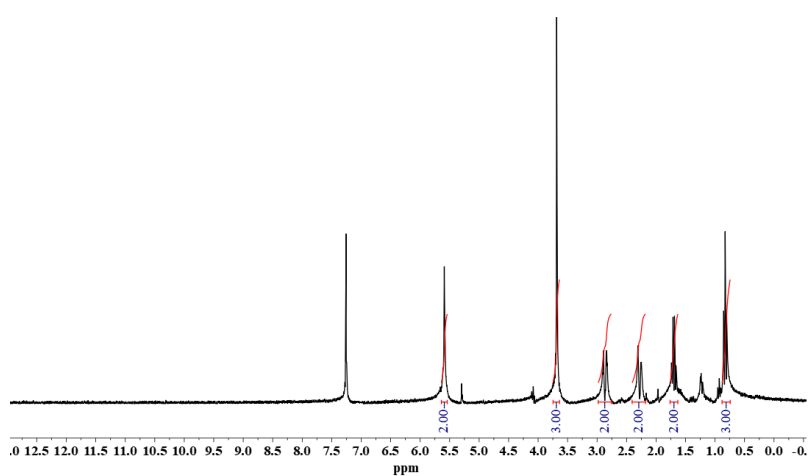
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.67 (m, 2H), 3.24 – 3.07 (q, $J=9$ Hz, 6 Hz 1H), 2.68-2.66 (d, $J=8.28$ Hz 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 182.9, 129.0, 41.4, 36.3.



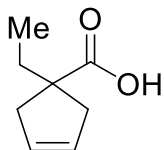
1-etilciclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (44).



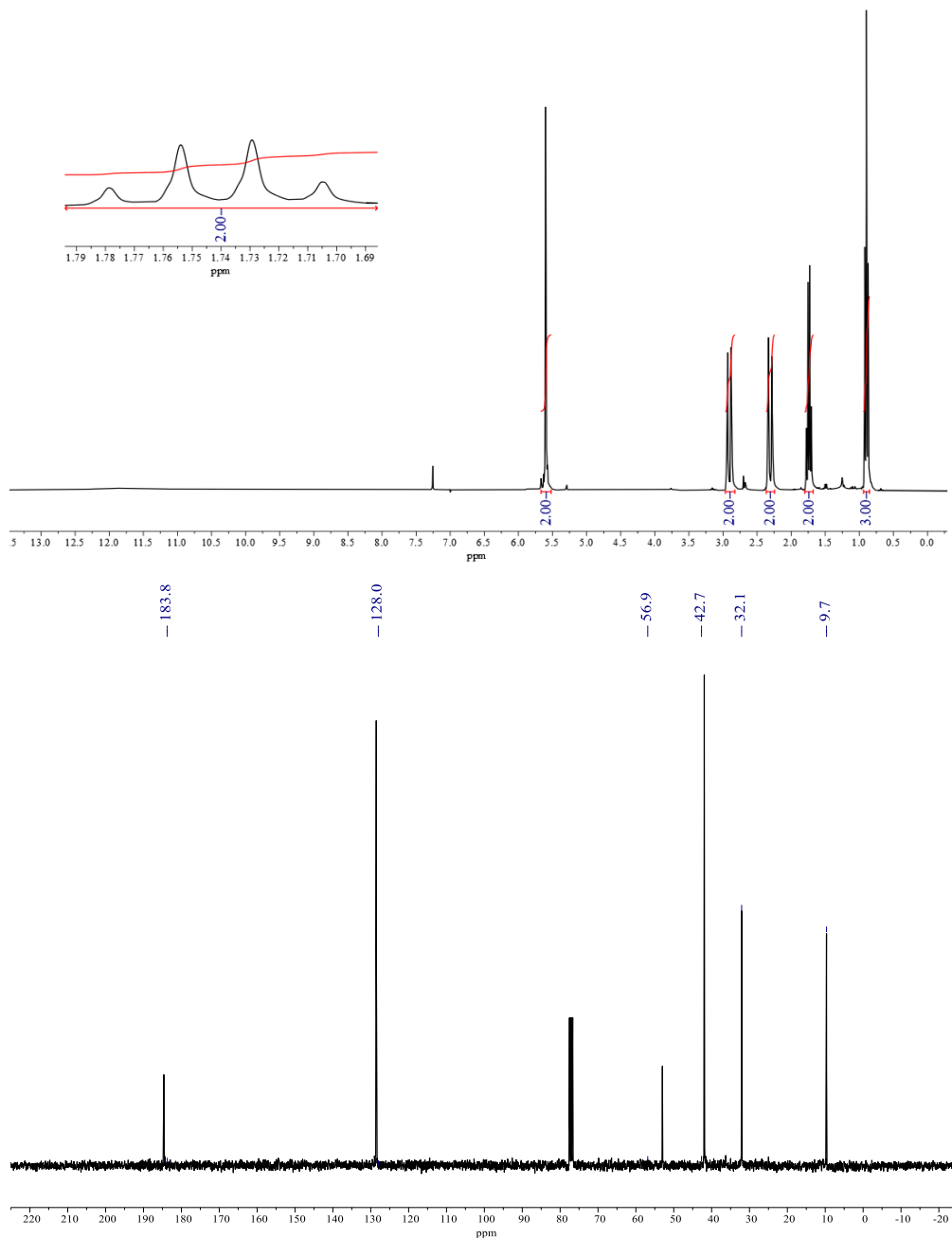
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ): 5.60 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (d, $J=14.34$ Hz, 2H), 2.28 (d, $J=18$ Hz, 2H), 1.70 (c, $J=7.6$ Hz, 7.35 Hz 2H), 0.83 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 176.44, 128.78, 52.67, 45.78, 39.11, 38.21, 4.86.



Ácido-1-etilciclopent-3-eno-1-carboxílico (35).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ): 5.60 (m, 2H), 2.7 (d, $J=14.19$, 2H), 2.2 (d, $J=14.64$, 2H), 1.74 (c, $J=7.4$ Hz, 9.0 Hz 2H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 183.76, 128.00, 56.87, 42.67, 32.08, 9.66.



1-etilciclopent-1-triptamida (34).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dddd, $J = 24.8, 8.0, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$, 1H), 5.57 (m, 2H), 3.61 (c, $J = 6.8, 5.8$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.34$, 2H), 2.7 (d, $J = 14.19$, 2H), 2.2 (d, $J = 14.64$, 2H), 1.60 (c, $J = 7.4$ Hz, 5.55 Hz 2H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 177.58, 136.54, 128.99, 127.43, 122.29, 122.09, 119.55, 118.86, 113.25, 111.34, 53.20, 42.32, 39.90, 32.66, 25.51, 9.63. (MH $^+$) m/z, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 282.17; encontrado 283.1811.

