



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

EXPLORACIÓN SINTÉTICA
DEL PRODUCTO NATURAL NOSTODIONA A

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. I. OSCAR FELIPE CASADIEGO DÍAZ

DR. RUBÉN OMAR TORRES OCHOA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO DE 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**EXPLORACIÓN SINTÉTICA
DEL PRODUCTO NATURAL NOSTODIONA A**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. I. OSCAR FELIPE CASADIEGO DÍAZ



Ciudad de México, junio de 2023

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 7-C del **Instituto de Química** de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la **asesoría** del **Dr. Rubén Omar Torres Ochoa**. Se agradece el apoyo económico de la beca de maestría (CVU 1180260) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) para la realización de este proyecto y el proyecto 319783, así como el financiamiento a través de los proyectos UC MEXUS-CONACYT Collaborative Research Grant (CN-20-91) y a la DGAPA-UNAM (proyectos IA202621 y IA208623).

Se agradece a cada uno de los integrantes del jurado, integrado por **Dr. José Alfredo Vásquez Martínez** (Presidente), **Dr. Marcos Hernández Rodríguez** (vocal), **Dr. Fernando León Cedeño** (vocal), **Dr. José Luis Viveros Ceballos** (vocal), **Dr. Luis Ángel Polindara García** (secretario), por aportar con su conocimiento y experiencia en la revisión del presente manuscrito.

También se agradece el apoyo técnico provisto por **Q. Ma. De los Ángeles Peña Gonzalez, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, Dra. Isabel Chávez Uribe, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, Dra. María del Carmen García González y Dra. Adriana Romo Pérez** (IQ-UNAM).

Los resultados obtenidos de la investigación se presentaron en el **Simposio Interno** del Instituto de Química, en el año **2022**.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser una institución de alta calidad que acoge a estudiantes de toda Latinoamérica en su campus y hace posible la realización de las metas de quienes deseamos realizar un posgrado, siempre soñé con estar aquí.

Al Dr. Rubén Omar Torres Ochoa, quien me acogió en su grupo de investigación, brindándome la confianza para ser su alumno de maestría, por enseñarme y orientarme en todo momento que lo necesité, por ayudarme a mejorar cada día, tanto a nivel profesional como personal. Mi más profunda admiración, respeto y gratitud hacia usted, gracias una vez más por todas las enseñanzas.

A mis padres, Oscar y Carmenza, por apoyarme en cada decisión de vida, por estar para mí siempre y por todo el amor que me brindan a pesar de la distancia, me siento totalmente afortunado de tenerlos como guías, son lo más importante en mi vida, todo esto es por y para ustedes. De igual manera a mi hermana Natalia por estar toda la vida conmigo y mi sobrino Jerónimo por alegrar mis días, los amo.

A cada una de las personas que conocí durante esta etapa, principalmente a Aldahir Ramos Orea, por acogerme desde que llegué, por sus consejos y enseñanzas durante este camino que me motivaron y ayudaron a dar lo mejor de mí, por las noches en el laboratorio hablando de química y de la vida, eres un gran químico y un gran amigo, de igual manera a mis compañeros del laboratorio, Romario Cervantes, Koji Narita López, Adriana Flores, Johana Compaore-Gruner, Luis Enrique Flores por tan gratos momentos y por acogerme como su compañero.

A los Doctores que me enseñaron en las diferentes asignaturas cursadas durante la Maestría: Dr. Fernando León Cedeño, Dr. Alfredo Vásquez, Dr. Marcos Hernández, Dr. Luis Demetrio Miranda, Dr. Rubén Gaviño, Dr. Ricardo Jorge Cárdenas, Dr. Gabriel Cuevas y Dr. Ricardo Gaitán, por su excelente labor como docentes, por todas sus enseñanzas.

A mi amigo Alejandro Solís (papu), por su amistad y compañía en este tiempo, y por hacer más divertida mi estadía en este maravilloso país, eres un gran amigo para mí.

Para mis padres Oscar y Carmenza, son todo para mí.

Un día lo pensé, un día lo soñé, un día lo logré.

CONTENIDO

1.INTRODUCCIÓN	1
2.ANTECEDENTES	2
2.1 Nostodiona A y compuestos relacionados	2
2.2 Síntesis de la nostodiona A.....	3
2.2.1 Síntesis de Mårtensson <i>et al.</i>	4
2.2.2 Síntesis de McNulty <i>et al.</i>	5
2.3 Reacción de ciclación de Nazarov	8
2.4 Obtención de 1,2-dicetonas	11
2.4.1 Reacción de oxidación de Riley.....	11
2.4.2 Nitrosación de cetonas con metilenos α activos	13
2.5 Síntesis de indoles de Reissert.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. HIPÓTESIS	16
5. OBJETIVOS	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos	17
6. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO Y ESQUEMA DE SINTESIS	17
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
7.1 Preparación de las materias primas para la ruta No.1	19
7.2 Preparación de las materias primas para la ruta No.2	21
7.3 Exploración ruta de síntesis No.3.....	27
7.3.1 Análisis retrosintético nueva propuesta	27
7.3.2 Sustitución nucleofílica aromática entre 85 y 86	28
7.3.3 Ciclación reductiva intramolecular de 84	29
7.3.4 Exploración condiciones iniciales de oxidación regioselectiva de 83	29
7.3.5 Protección del indol tricíclico 83	30
7.3.6 Exploración condiciones de oxidación regioselectiva de 88b-88d	32
7.3.7 Desprotección del grupo nosilo en 88d	34
8. CONCLUSIONES	36
9. SECCIÓN EXPERIMENTAL	37

ABREVIATURAS

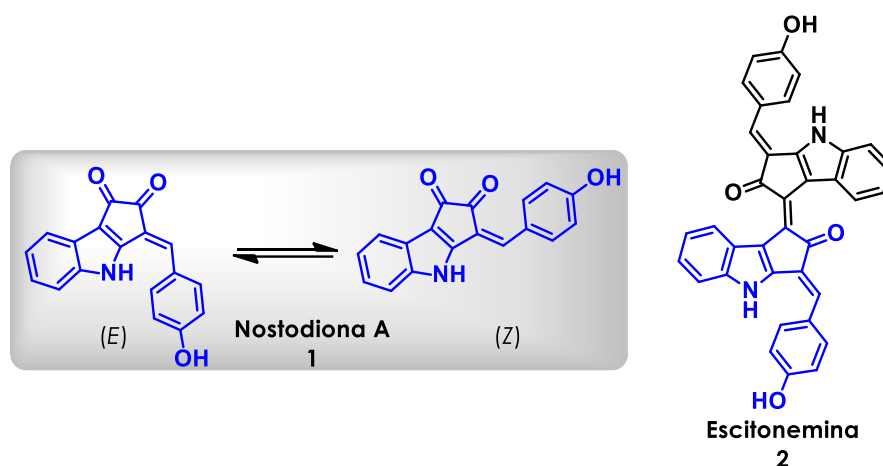
$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	Anhídrido trifluoroacético
$(\text{COCl})_2$	Cloruro de oxalilo
μM	Micromolar
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AlCl_3	Tricloruro de aluminio
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Eterato de trifluoruro de boro
Boc	<i>Terc</i> -butiloxicarbonilo
Boc_2O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
CaH_2	Hidruro de calcio
ccf	Cromatografía en capa fina
CH_2O	Formaldehído
CH_3COCl	Cloruro de acetilo
$\text{CH}_3\text{COOCOCH}_3$	Anhídrido acético
CHCl_3	Cloroformo
ClCOCH_2Cl	Cloruro de cloroacetilo
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
CuBr_2	Bromuro de cobre(II)
CuI	Yoduro de cobre(I)
CuO	Óxido de cobre(II)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
Et_2O	Éter etílico
Et_3B	Trietilborano
Et_3N	Trietilamina
EtOCOCl	Cloroformiato de etilo
EtOH	Etanol
Fe	Hierro
FMO	Orbitales moleculares de frontera
h	Horas

H ₂ O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
HCO ₂ H	Ácido fórmico
HSCH ₂ CO ₂ H	Ácido mercaptoacético
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
ⁱ AmONO	Nitrito de isoamilo
I ₂	Yodo molecular
IC ₅₀	Concentración inhibitoria 50
IC ₉₀	Concentración inhibitoria 90
ⁱ Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
LiOH	Hidróxido de litio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
N.R.	No reaccionó
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
<i>n</i> -BuONO	Nitrito de <i>n</i> -butilo
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
nm	Nanómetros
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
P(OMe) ₃	Trimetilfosfito
P.F.	Punto de fusión
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio(II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
Ph ₃ PO	Óxido de trifenilfosfina
PhMe	Tolueno

<i>p</i> -NsCl	Cloruro de <i>p</i> -nitrobencensulfonilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Py	Piridina
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SeO ₂	Dióxido de selenio
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
S _N Ar	Sustitución nucleofílica aromática
SnCl ₂	Cloruro de estaño(II)
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
<i>t</i> -BuOH	<i>Terc</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>Terc</i> -butóxido de potasio
TD ₅₀	Dosis tóxica media
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TI	Índice terapéutico
TIPSCl	Cloruro de triisopropilsililo
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
UV	Ultravioleta
UV-A	Ultravioleta–A
UV-B	Ultravioleta–B
UV-C	Ultravioleta–C
δ	Desplazamiento químico

1.INTRODUCCIÓN

Las tendencias contemporáneas en el descubrimiento de moléculas biológicamente activas se han centrado en fuentes naturales de origen marino y terrestre.¹ Las cianobacterias (algas verde-azuladas), representan a organismos primitivos de gran interés, ya que a partir de ellos se han aislado muchas entidades químicas bioactivas.² Dado que las cianobacterias datan su origen desde épocas donde la capa de ozono no estaba presente, estas solían estar completamente expuestas a la radiación visible y UV, por lo que fueron desarrollando mecanismos eficientes de protección, principalmente contra el segundo tipo de radiación. La biosíntesis de compuestos con propiedades de protección/absorción es uno de los mecanismos utilizados por estos organismos para prevenir el daño inducido por la radiación UV. Ejemplos destacados de estas moléculas son los alcaloides indólicos nostodiona A (**1**) y la escitonemina (**2**), pigmentos que han sido aislados de las especies *Nostoc commune* y *Scytonema hofmanni*, *Scytonema sp.* y *Lyngbya sp.* respectivamente, que juegan un papel fundamental en su crecimiento y adaptabilidad a hábitats expuestos a fuertes radiaciones (Esquema 1).³



Esquema 1. Estructuras de la nostodiona A (**1**) y la escitonemina (**2**).

Debido a la absorbancia destacada en la región UV que exhiben los compuestos **1** y **2**, en principio, estos podrían ser utilizados como ingredientes activos de protectores solares, o bien algún análogo de estas moléculas.^{4,5} Es así que se hace necesario desarrollar metodologías de síntesis que permitan proveer tanto la nostodiona A (**1**) como la escitonemina (**2**), teniendo en cuenta los bajos porcentajes en que han sido aislados a partir de fuentes naturales.^{6,7} Desde el punto de vista sintético, solo se han reportados dos rutas para la nostodiona A (**1**) y una para la escitonemina (**2**), las cuales requieren de múltiples etapas y presentan bajos rendimientos globales.^{8,9,10}

En este trabajo se realizó la exploración de diversas metodologías de síntesis encaminadas a la obtención del producto natural nostodiona A (**1**), logrando acceder a un intermediario avanzado mediante un total de 6 etapas, con una reacción pendiente

por explorar. La ruta estudiada tiene el potencial de representar una metodología alternativa y promisoría en la búsqueda de la obtención del alcaloide indólico nostodiona A.

2. ANTECEDENTES

2.1 Nostodiona A y compuestos relacionados

Las cianobacterias (algas verdes – azuladas) de diverso origen, incluyendo ambientes marinos, de agua dulce y terrestres, han sido identificadas como uno de los grupos más prometedores de organismos a partir de los cuales se aíslan nuevos productos naturales bioquímicamente activos.² Un ejemplo es la escitonemina (**2**), un pigmento de la vaina de las cianobacterias utilizado como protector UV en este tipo de organismos procaríotas, cuya estructura fue elucidada por primera vez en el año de 1993 por Proteau *et al.*, como un dímero que se une a través de un átomo de carbono olefínico.⁶ La escitonemina (**2**) presenta un valor de máxima absorbancia a los 384 nm, aunque también absorbe significativamente a 252, 278 y 300 nm lo que indica que puede absorber los tres tipos de radiación UV: UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm) y UV-C (100-280 nm). Esta cualidad impide que alrededor del 90% de los rayos UV-A (que son el 95% de la radiación UV que llega a la superficie de la tierra) entren en las células.⁴ En lo referente a su actividad biológica, el compuesto **2** es ampliamente conocido por su capacidad antiinflamatoria y anti-proliferativa en líneas celulares de mieloma U266, RPMI8226 y NCI-H929^{11,12}, además, se encontró que puede inducir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disfunción mitocondrial, lo que resulta en la muerte celular programada tipo II de las células Jurkat linfoides T humanas.¹³

Una molécula estructuralmente relacionada con la escitonemina (**2**) es la nostodiona A (**1**), la cual es el monómero de la primera. El reporte original de **1** se hizo por Proteau *et al.* en el año de 1993 al ser identificada como producto de la reacción de ozonólisis de **2**. Este grupo demostró que además de las subunidades indólica y fenólica, el compuesto tenía un anillo de ciclopentilo con una funcionalidad α -dicarbonílica.⁶ No fue hasta un año después que se aisló por primera vez de una fuente natural a partir de la especie de alga verde-azulada *Nostoc commune* por Kobayashi *et al.*⁷, mientras que un segundo informe sobre el aislamiento de la nostodiona A (**1**) fue reportado en 2008 por Orjala *et al.*, a partir de la especie de cianobacteria *Scytonema hofmanni*.¹⁴ El rendimiento reportado por Kobayashi para la nostodiona A (**1**) fue sumamente bajo (0.00069%), mientras que Orjala no reportó el porcentaje aislado a partir de la fuente natural. En lo referente a su actividad biológica, **1** mostró actividad inhibitoria en la formación del huso mitótico en huevos de erizo de mar⁷, así como actividad moderada en el ensayo de inhibición del proteasoma con un valor de IC₅₀ de 50 μ M.¹⁴ Más recientemente se determinó, junto con otros análogos estructurales, su actividad antiparasitaria contra el protozooario *Toxoplasma gondii*, destacando de toda la serie evaluada el análogo que incorpora un sustituyente 4-benciloxi en lugar del 4-hidroxi en la estructura de **1**.⁹ La

nostodiona A también muestra una fuerte absorción en la región ultravioleta, presentando picos de máxima absorbancia en 280, 300 y 383 nm.^{7,14} En lo que respecta a la biogénesis de **1** y **2**, se cree que ambas provienen del mismo precursor biológico, la prenostodiona (**3**) (Figura 1), otro alcaloide indólico cuyo aislamiento se realizó por primera vez en el año 2001 a partir de la especie de cianobacteria *Nostoc* sp.¹⁵ Si bien los compuestos **1** y **2** tienen propiedades foto-físicas destacadas que pudieran ser explotadas en desarrollos tecnológicos, la mayor simplicidad estructural de la nostodiona A le ofrece una ventaja a esta molécula sobre la escitonemina. Esto mismo hace que el número de procedimientos sintéticos para acceder a **1** sea mayor en comparación a **2**, aunque en ambos casos continúa siendo muy limitado.

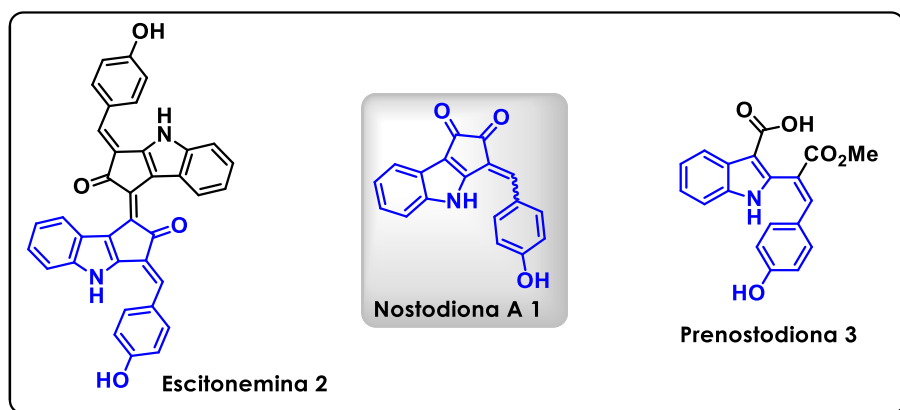
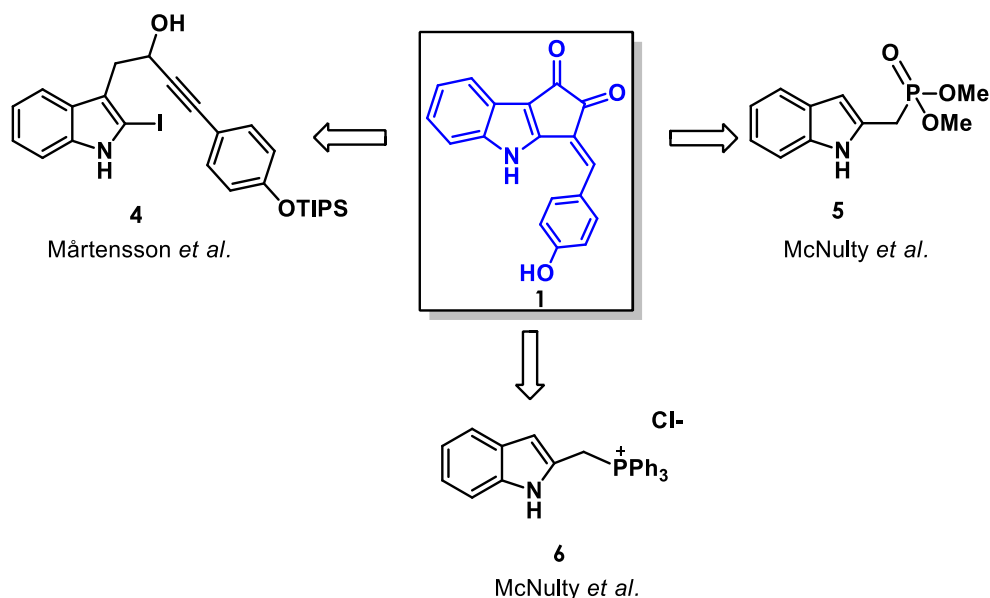


Figura 1. Estructuras de los productos naturales nostodiona A (**1**), escitonemina (**2**) y prenostodiona (**3**).

2.2 Síntesis de la nostodiona A

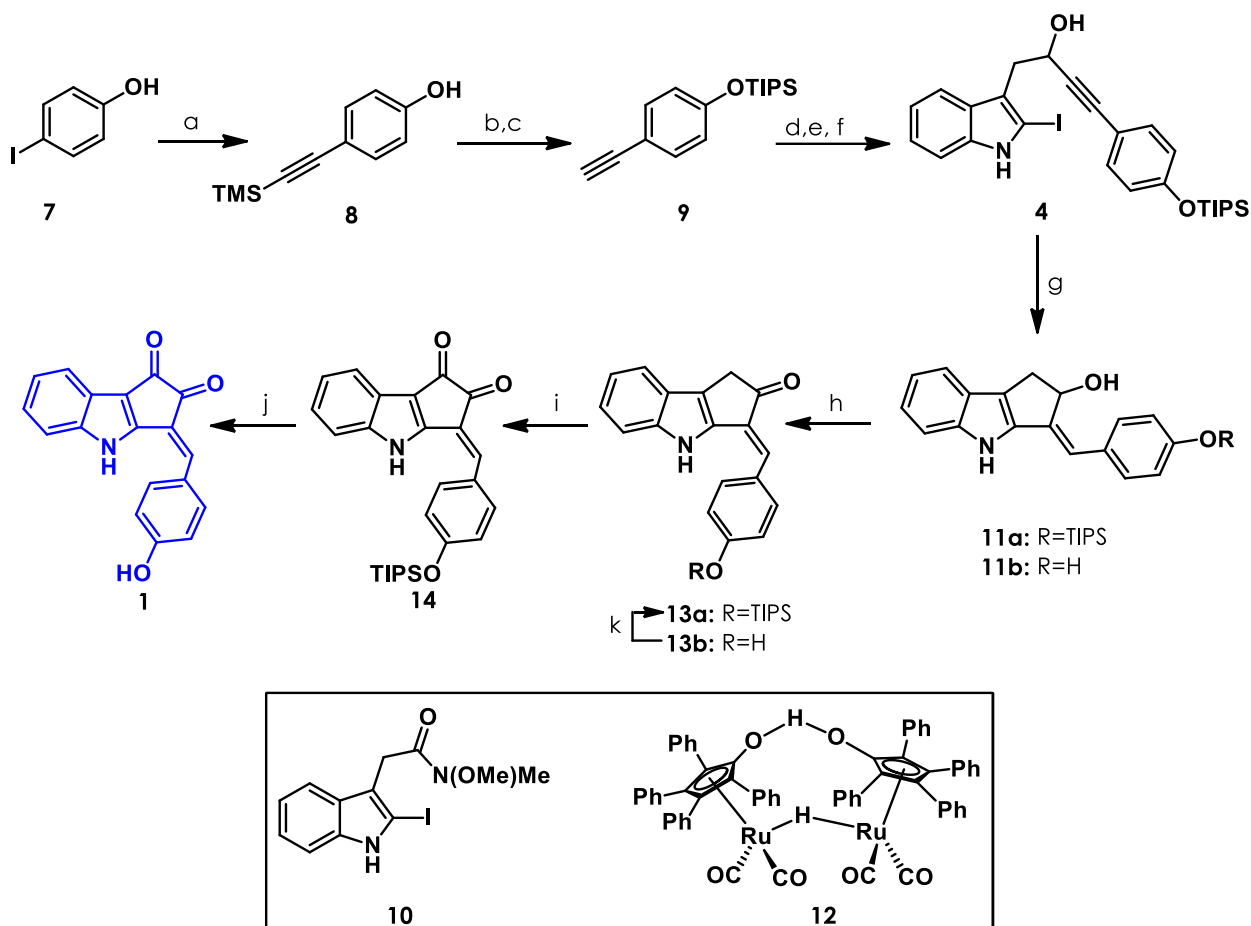
En la actualidad, se han reportado 2 metodologías de síntesis para la formación de la nostodiona A (**1**). En la primera, Mårtensson accedió al producto natural empleando como transformación clave una ciclación intramolecular reductiva tipo Heck del intermediario **4**. Por su parte, McNulty exploró inicialmente 2 rutas que involucraban los intermediarios **5** y **6** cuya aplicación se enfocaría en procesos de olefinación tipo Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) y Wittig, respectivamente. Aunque **6** presentó ciertos problemas de manipulación y aislamiento, la estrategia seguida con **5** fue satisfactoria, y además de conducir al producto natural, también fue orientada para generar diversidad con el fin de obtener un mini-panel de análogos estructurales (Esquema 2).^{8,16}



Esquema 2. Síntesis reportadas para la nostodiona A (1).

2.2.1 Síntesis de Mårtensson *et al.*

En el año 2012 Jerker Mårtensson *et al.* reportaron la primera síntesis total de la nostodiona A (1). La metodología llevada a cabo por este grupo dio inicio con la formación de los bloques de construcción **9** y **10**. El alquino terminal **9** fue preparado en 3 etapas a partir del 4-iodofenol (**7**) que fue transformado al 4-etinilfenol C-prottegido **8** y este posteriormente en una serie de procesos de desprotección-protección dio lugar a la primera de las materias primas. Por su parte la amida de Weinreb **10** fue sintetizada desde el ácido 3-indolacético. El alquino terminal **9** se trató con *n*-butil-litio para formar el correspondiente acetiluro, el cual reaccionó con la amida de Weinreb **10** dando la cetona. Esta última fue inmediatamente reducida con borohidruro de sodio (NaBH₄) al alcohol **4** debido a su alta inestabilidad. El alcohol **4** fue sometido a condiciones de reacción de Heck reductiva, logrando la ciclación de manera estereoselectiva con predominancia del isómero *Z* alrededor del doble enlace exocíclico; sin embargo, en esta etapa se presentó la desprotección no deseada del grupo triisopropilsililo, por lo que se obtuvo el par de productos **11a** y **11b**. A continuación, la mezcla de alcoholes fue oxidada mediante un proceso tipo Oppenauer utilizando el catalizador de Shvo **12**, dando las cetonas α,β -insaturadas **13a** y **13b**, predominantemente en la forma del isómero *E*. En este punto, **13b** fue reprottegido, y así con **13a** se accedió a la 1,2-dicetona **14** empleando DDQ como agente oxidante. Por último, la desprotección del grupo protector con TBAF permitió la obtención de la nostodiona A (1) (Esquema 3). Esta ruta de síntesis requirió un total de 10 pasos con un rendimiento global de 9.5%.⁸



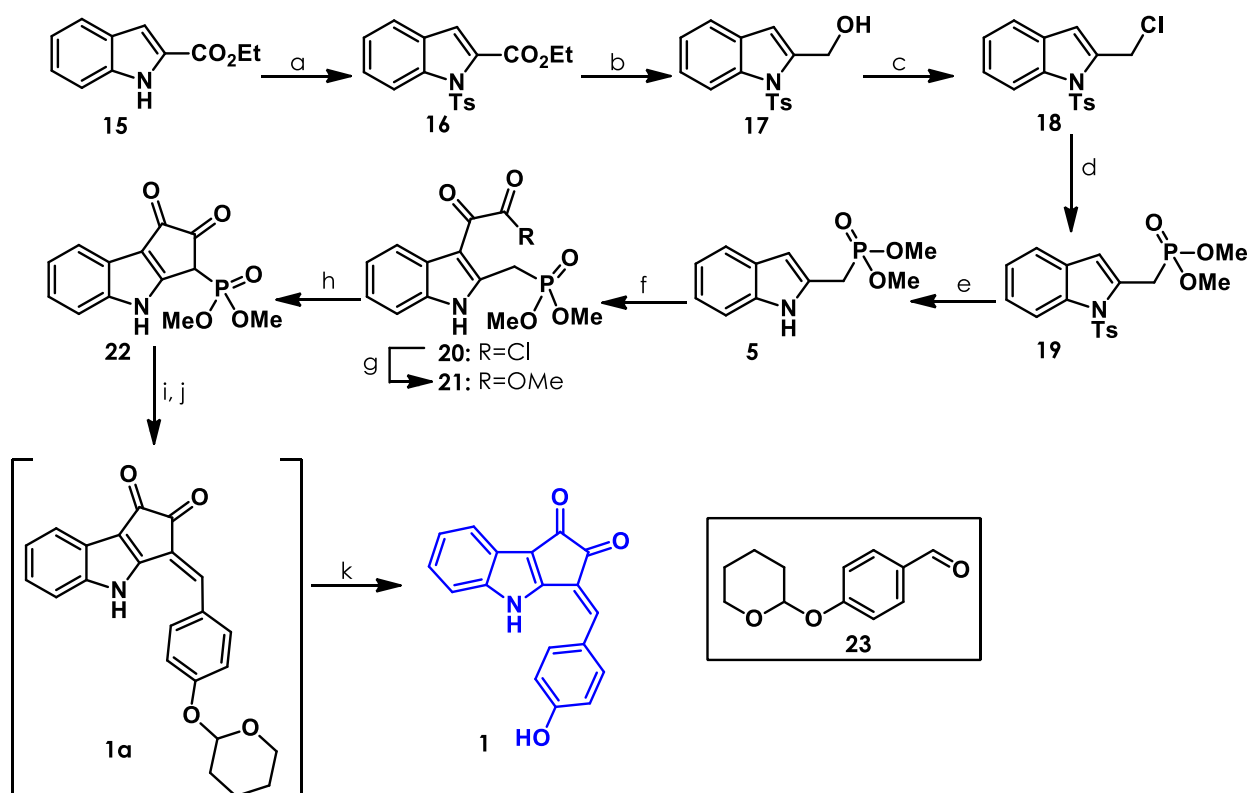
Condiciones: (a) Trimetilsililacetileno, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, cuantitativo. (b) TBAF, THF, 0 °C, 15 min. (c) TIPSCl, imidazol, DMF, 0 °C luego t.a., 12 h, 74% (b y c). (d) *n*-BuLi, THF, -78 °C a t.a., 30 min. (e) **10**, -78 °C a t.a., 2.5 h. (f) NaBH₄, EtOH, t.a., 1.2 h, 62% (d, e y f). (g) Pd(OAc)₂, PPh₃, HCO₂H, Et₃N, DMF, 60 °C, 6.5 h, 28% **11a**, 50% **11b**. (h) **12**, acetona, 60°C, 98% **13a**, 83% **13b**. (i) DDQ, MeCN/H₂O, 0 °C, 1 min, 62%. (j) TBAF, THF, 0 °C, 4 min, 94%. (k) TIPSCl, imidazol, DMF, 0 °C a t.a., 12 h, 86%.

Esquema 3. Síntesis de la nostodiona A (**1**), reportada por Mårtensson *et al.*

2.2.2 Síntesis de McNulty *et al.*

Este trabajo destaca porque además de la construcción del compuesto natural, se preparó un conjunto de estructuras análogas, a las que se les evaluó su actividad citotóxica contra el protozooario *Toxoplasma gondii*, lo que permitió la identificación de candidatos potenciales. La secuencia de síntesis inició con la protección del indol-2-carboxilato de etilo **15** con TsCl para obtener la sulfonamida **16**, seguido de la reducción del éster al alcohol **17**, cuya conversión al cloruro de alquilo **18** pudo lograrse mediante una reacción de Appel. Este último intermediario reaccionó con trimetilfosfito para dar el fosfonato **19** en una reacción de Michaelis-Arbuzov. Posteriormente, se efectuó la remoción del grupo protector empleando TBAF, esto debido a que los efectos electrónicos sobre el átomo de nitrógeno desactivaron la acilación en la posición 3 del indol. La acilación sobre el fosfonato desprotegido **5** dio el derivado de cloruro de ácido

20, que se intentó condensar intramolecularmente bajo diversas condiciones sin éxito. Dado lo anterior, el cloruro **20** se transformó en el éster **21** empleando MeOH. Se exploraron una serie de condiciones para efectuar una condensación tipo Dieckmann y se determinó que el uso de hidruro de sodio (NaH) en THF a reflujo proporcionaba los mejores resultados para dar el producto **22** en rendimientos aceptables. Con el β-cetofosfonato **22** se procedió a realizar la reacción de olefinación de HWE con el 4-hidroxibenzaldehído protegido **23**, dando la nostodiona O-protegida **1a**, que no fue aislada debido a su inestabilidad, sino que fue inmediatamente desprotegida con *p*TSA, completando así la síntesis total de **1** (Esquema 4). Esta propuesta condujo a una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1 en acetona) en 8 etapas con un rendimiento global de 21.6% a partir del reactivo comercial **15**.⁹

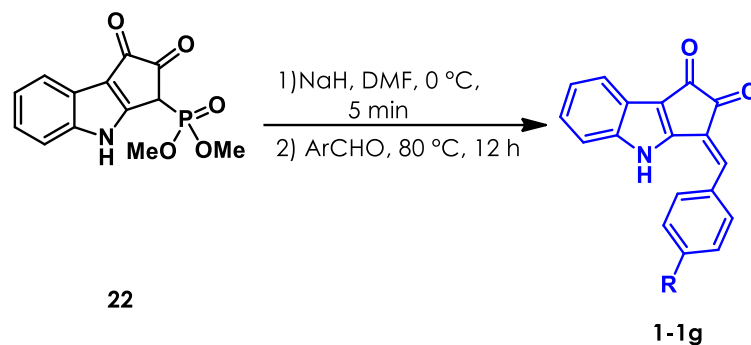


Condiciones: (a) DMF, NaH, 0 °C 30 min, TsCl, 0 °C a t.a., 12 h, 93%. (b) DCM, DIBAL-H, -78°C a t.a., 12 h, 96%. (c) PPh₃, NCS, DCM, 0 °C, 20 min, 92%. (d) P(OMe)₃, 100 °C, 12 h, 92%. (e) THF, TBAF, 0 °C a t.a., 15 h, 76%. (f) Et₂O, (COCl)₂, 0 °C, 2 h. (g) MeOH, t.a., 92% (f y g). (h) NaH, THF, reflujo, 12 h, 55-60%. (i) NaH, DMF, 0 °C, 5 min. (j) **23**, 80 °C, 12 h. (k) MeOH, *p*-TSA, 66 °C, 30 min, 68%.

Esquema 4. Síntesis de la nostodiona A (**1**), reportada por McNulty *et al.*

La reacción de HWE resultó exitosa para una variedad de benzaldehídos con diferentes sustituyentes en la posición 4, lo que permitió crear una mini-biblioteca de estructuras análogas (**1-1g**, Tabla 1). Dichas moléculas fueron utilizadas para evaluar tanto la citotoxicidad celular *in vitro* como su capacidad anti-toxoplasma.

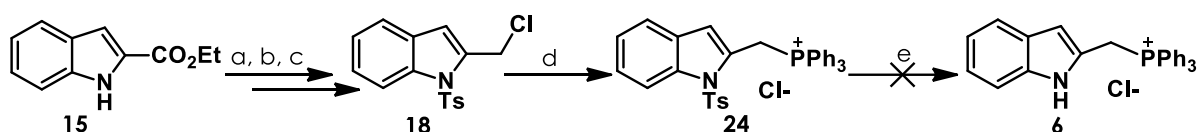
Tabla 1. Análogos de nostodiona A (**1**) y actividad biológica anti-toxoplasma.



Entrada	Nostodiona A y análogos	Rendimiento aislado (%)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	TD ₅₀ (μM)	TI
1	 1	68	85	183	108	1
2	 1b	82	21.6	114	172	8
3	 1c	68	4.6	30	≥320	70
4	 1d	72	5.6	44	25	5
5	 1e	55	27.8	103	161	6
6	 1f	42	19	78	23	1
7	 1g	44	50.6	166	219	4

De todas ellas se encontró que el derivado 4-benciloxi **1c** exhibía el valor más bajo de IC₅₀ y presentaba el menor valor de citotoxicidad con un índice terapéutico >70. Los resultados apuntaron a que el análogo **1c** corresponde a un valioso farmacóforo anti-toxoplasma, estableciéndose así un nuevo tipo de actividad biológica para la nostodiona A (**1**) y sus análogos.⁹

De manera paralela al desarrollo de la ruta recién discutida, se exploró un camino alternativo dirigido a la formación de la sal de fosonio **6** a partir del derivado de 2-halometilindol **18**, con la finalidad de aplicar la olefinación de Wittig en la etapa final de la metodología sintética; sin embargo, la desprotección del grupo tosilo sobre **24** dio como resultado una mezcla que no fue posible purificar, por lo que el grupo abandonó este acercamiento (Esquema 5).¹⁶



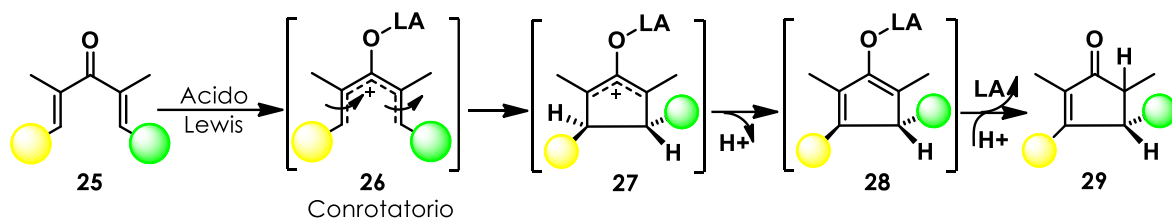
Condiciones: (a) DMF, NaH, 0 °C 30 min, TsCl, 0 °C a t.a., 12 h, 93%. (b) DCM, DIBAL-H, -78°C a t.a., 12 h, 96%. (c) PPh₃, NCS, DCM, 0 °C 20 min, 92%. (d) PPh₃, PhMe, reflujo, 95%. (e) THF, TBAF, 0 °C a t.a., 15 h, 76%.

Esquema 5. Acercamiento hacia la nostodiona A (**1**) vía una reacción de Wittig.

Como se ha visto hasta este punto, las rutas de síntesis que existen para preparar la nostodiona A (**1**) difieren ampliamente entre si e incluyen una variedad de transformaciones, aunque el número de etapas y los rendimientos abren la puerta a la exploración de síntesis totales alternativas que impliquen pasos estratégicamente planeados. Las reacciones propuestas en el estudio sintético de **1** que se documentan en este trabajo serán brevemente expuestas a continuación.

2.3 Reacción de ciclación de Nazarov

Las reacciones electrocíclicas son herramientas sintéticas poderosas con la habilidad de crear nuevos enlaces carbono-carbono de manera estereoespecífica por reorganización de los orbitales moleculares de frontera.¹⁷ La ciclación de Nazarov es una reacción pericíclica que pertenece a las 4π electrociclaciones, e involucra la conversión de una divinilcetona **25** en 2-ciclopentenonas **29**, mediante activación por parte de un ácido de Lewis o de Bronsted.¹⁸ Los pasos individuales establecen que la divinilcetona se coordina al ácido de Lewis para dar el catión pentadienilo **26**; la ciclación da el catión oxalílico **27**; la eliminación de un protón conduce a un enolato **28** unido al ácido de Lewis. Finalmente, una protonación da como producto la ciclopentenona **29** (Esquema 6).¹⁷



Esquema 6. Mecanismo general para la ciclación de Nazarov.

La etapa de ciclación del catión pentadienilo **26** procede con la conservación de la simetría de orbital, que establece un cierre de anillo conrotatorio para dar un producto con relación *anti* (Figura 2). Dado que el cierre de anillo disrotatorio está prohibido electrónicamente en la reacción térmica, se asegura la estereoespecificidad. La ciclación térmica bajo condiciones ácidas da el producto esperado de un cierre de anillo conrotatorio, y la reacción fotoquímica da el diastereoisómero opuesto, como se espera de un cierre de anillo disrotatorio.¹⁹

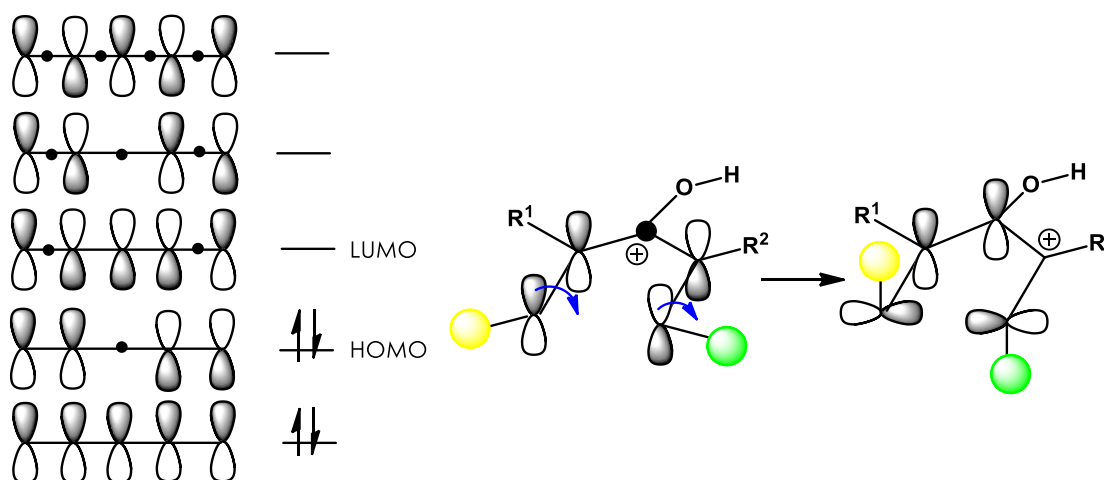
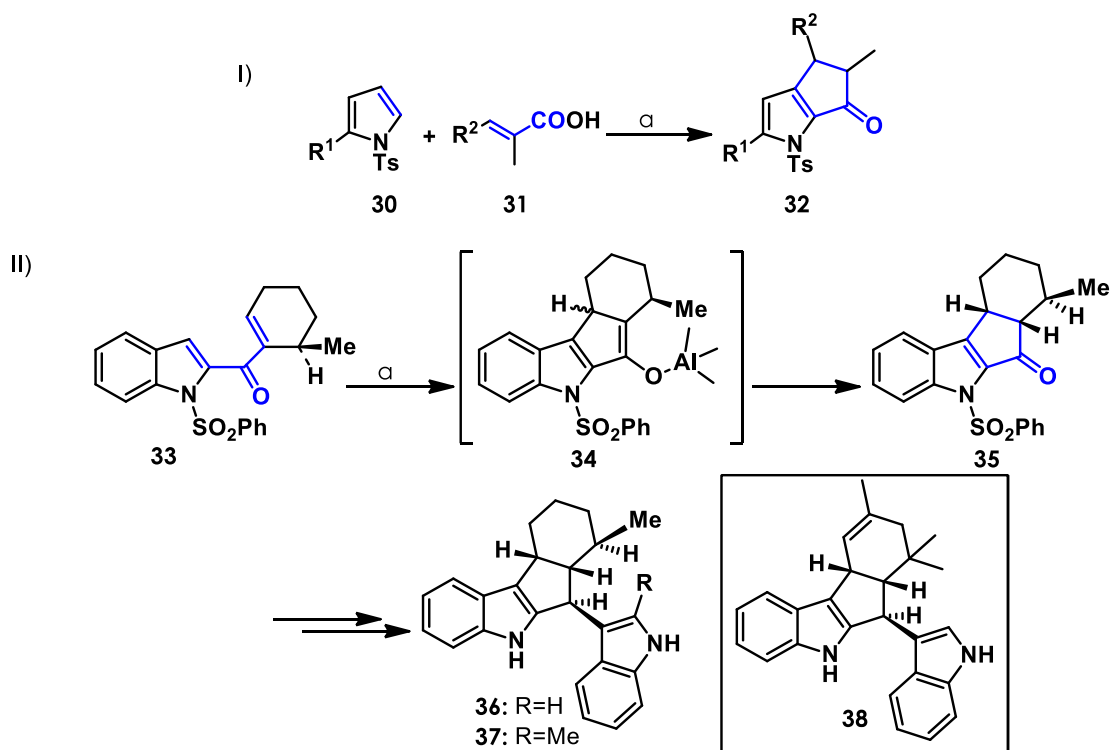


Figura 2. Ciclación de Nazarov en términos de los orbitales moleculares de frontera (FMO).

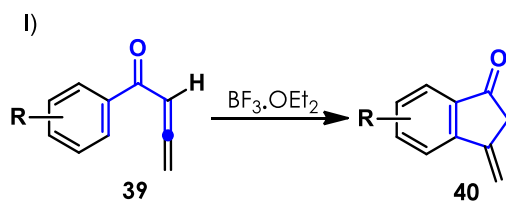
Más allá de divinilcetonas simples, este tipo de reacciones ha sido también explotado sobre sistemas más elaborados, algunos de ellos basados en heterociclos. Los fragmentos heteroaromáticos ricos en electrones contribuyen en reducir la barrera de activación de la reacción de Nazarov. Por ejemplo Knight, accedió a los ciclopenta[*b*]pirroles **32** mediante la reacción entre *N*-tosilpirroles **30** y ácidos carboxílicos insaturados α -sustituidos **31** en presencia de anhídrido trifluoroacético (I, Esquema 7), correspondiendo al primer acercamiento de ciclaciones de Nazarov empleando pirroles.²⁰ Por otro lado, Chan *et al.* obtuvieron el tetraciclo **35** a partir de la heteroaril vinilcetona **33** mediante tratamiento con ácido de Lewis, buscando con ello realizar la síntesis de análogos **36** y **37** del producto natural Yuehchukene **38**, siendo este el primer ejemplo de ciclación de Nazarov involucrando sistemas indólicos (Esquema 7).²¹

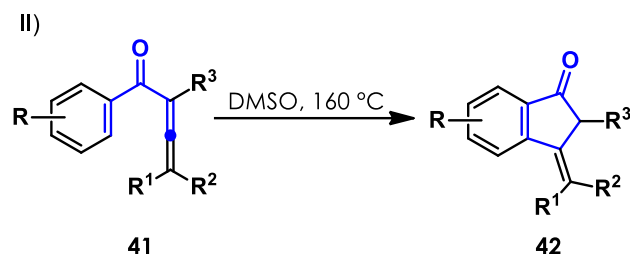


Condiciones: I) (a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DCE, 80 °C, 21 h. II) (a) AlCl_3 , benceno, t.a., 20 h.

Esquema 7. Uso de la reacción de Nazarov involucrando pirroles e indoles.

Por otra parte, los alenos presentan una menor repulsión estérica sobre el átomo central, lo que ayuda a incrementar la proporción del conformero reactivo en la reacción de Nazarov. Una alenil aril cetona combina las características de un sustrato aromático con un residuo de aleno que puede incrementar su reactividad. En 1994, Nagao *et al.* publicaron la ciclación 5-*endo* intramolecular de alenil aril cetonas **39** mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para dar los productos tipo **40** (I, Esquema 8).²³ De igual forma, Miao *et al.* reportaron la ciclación de Nazarov libre de catalizador de alenil aril cetonas del tipo **41** en condiciones térmicas, proporcionando 2,3-dihidroindanonas de tipo **42** con una excelente regioselectividad (II, Esquema 8).²²





Esquema 8. Uso de allenil aril cetonas como sustratos en la reacción de Nazarov.

2.4 Obtención de 1,2-dicetonas

Las 1,2-dicetonas son fragmentos estructurales importantes presentes en diversos productos naturales y compuestos biológicamente activos.²⁴ Algunas moléculas que contienen compuestos 1,2-dicarbonílicos se comportan como fármacos debido a la tendencia de unión de estos con las proteínas, lo que aumenta su biodisponibilidad.²⁵ También, este tipo de dicetonas sobresalen por su reactividad y la facilidad con la que pueden convertirse en otras funcionalidades, o en sistemas heterocíclicos. Entre los métodos sintéticos desarrollados para la síntesis de 1,2-dicetonas se incluyen la oxidación de alquinos internos y olefinas, también partiendo de cetonas y aldehídos, así como en reacciones de acoplamiento y de multicomponentes (Figura 3).²⁴

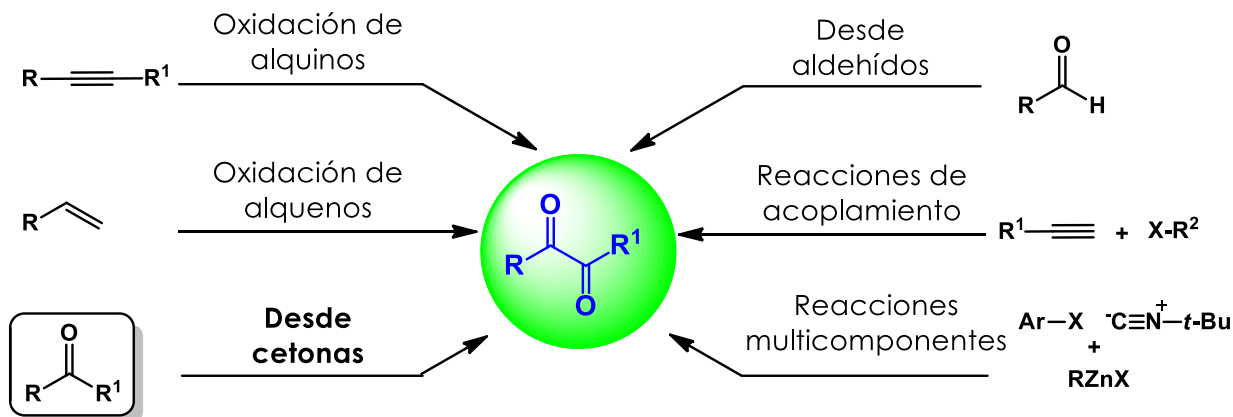
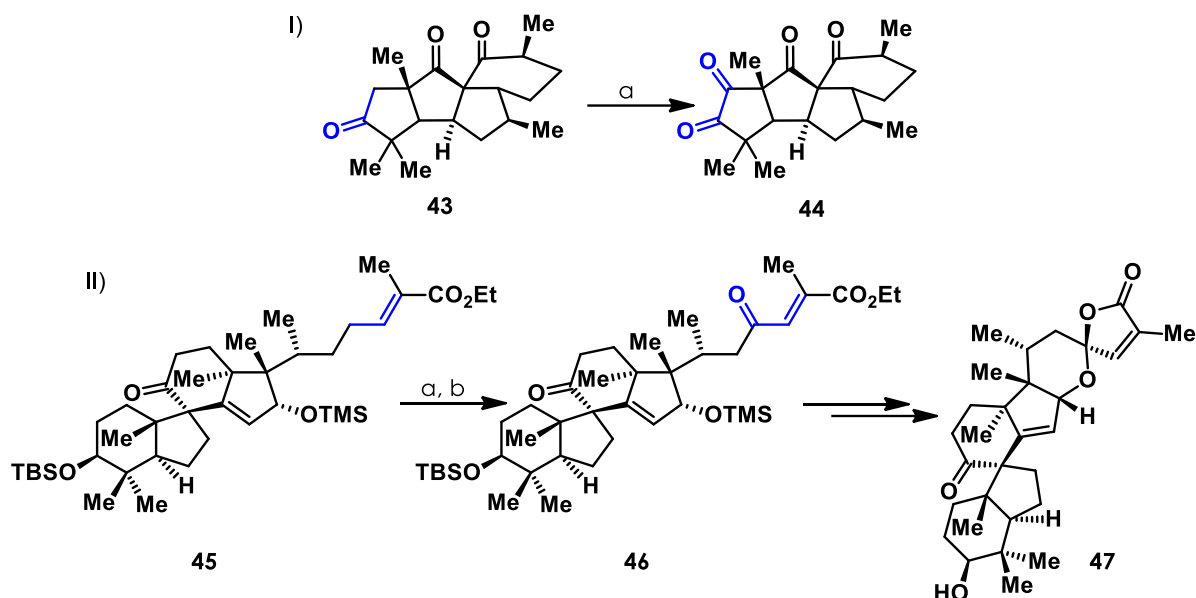


Figura 3. Metodologías para la formación del fragmento estructural 1,2-dicetonas.

2.4.1 Reacción de oxidación de Riley

En 1932 Riley *et al.* reportaron por primera vez el uso de dióxido de selenio (SeO_2) como oxidante de aldehídos y cetonas que contenían metilenos en posición α , los cuales fueron transformados a los correspondientes compuestos 1,2-dicarbonílicos en rendimientos excelentes a moderados.²⁶ Tiempo después, se encontró que además de la oxidación de compuestos carbonílicos, la posición alílica de sustratos olefínicos era oxidada dando alcoholes alílicos o enonas.²⁷ Dentro de las aplicaciones sintéticas de esta metodología

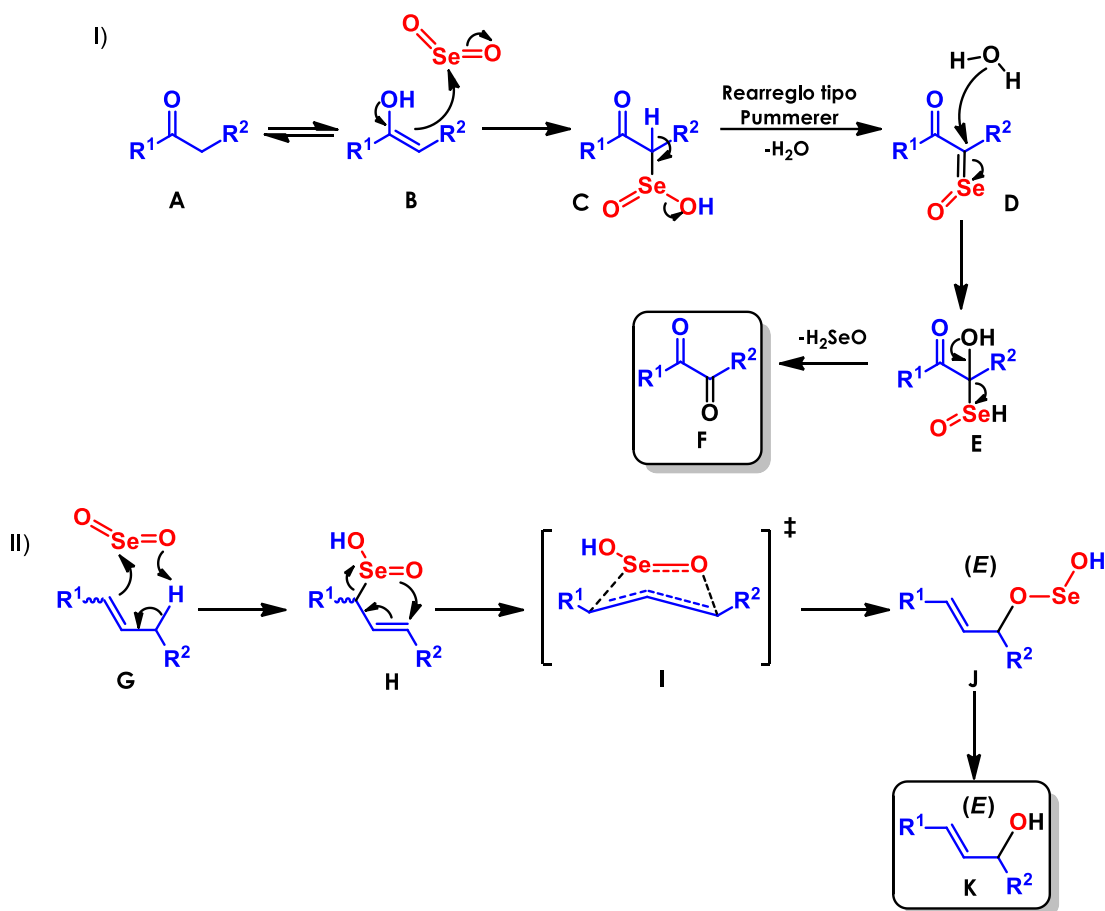
se presenta la síntesis total enantioselectiva de la (+)-aberrarona (**44**) reportada por Carreira *et al.*, quienes en la etapa final de la síntesis obtuvieron la 1,2-dicetona a través de la oxidación de Riley de la tricetona **43** (I, Esquema 9).²⁸ Por otro lado, Deng *et al.* emplearon la misma reacción buscando convertir **45** en la cetona insaturada **46**, intermediario sintético de la espirochensilida A (**47**) (II, Esquema 9).²⁹



Condiciones: I) (a) SeO₂, 1,4-dioxano, 100 °C, 6 h, 40%. II) (a) SeO₂, NaHCO₃, 1,4-dioxano, 100 °C. (b) DMP, DCM, 75% (a y b).

Esquema 9. Ejemplos del uso de la oxidación de Riley en síntesis orgánica.

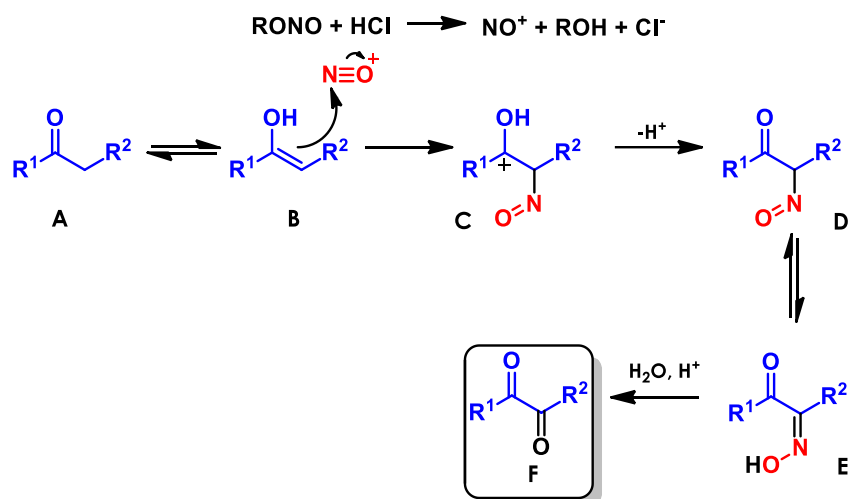
El mecanismo propuesto para la oxidación de cetonas y aldehídos a compuestos 1,2-dicarbonílicos, establece que el intermediario clave en esta secuencia es el ácido β-selénico **C** formado por el ataque nucleofílico del enol tautomérico **B** sobre el centro electrofílico de selenio en el SeO₂. Posteriormente, se da un rearrreglo tipo Pummerer con pérdida de agua **D**. Un equivalente de agua ataca la posición α, formándose **E**, donde se libera ácido selénico en el último paso para dar el producto 1,2-dicarbonílico **F** (I, Esquema 10).³⁰ En tanto que el mecanismo de la oxidación alílica inicia con una reacción tipo eno entre la olefina **G** sobre el átomo de selenio, seguido por un rearrreglo sigmatrópico [2,3], cuyo estado de transición similar a un sobre **I** da el éster de alilselenita **J** que se hidroliza para obtener el alcohol alílico **K**. La orientación *E*, es consecuencia del estado de transición observado y se retiene durante la hidrólisis para dar el alcohol alílico de la configuración mencionada (Esquema 10).^{30,31}



Esquema 10. I) Mecanismo para la oxidación de compuestos carbonílicos. II) Mecanismo para la oxidación alílica.

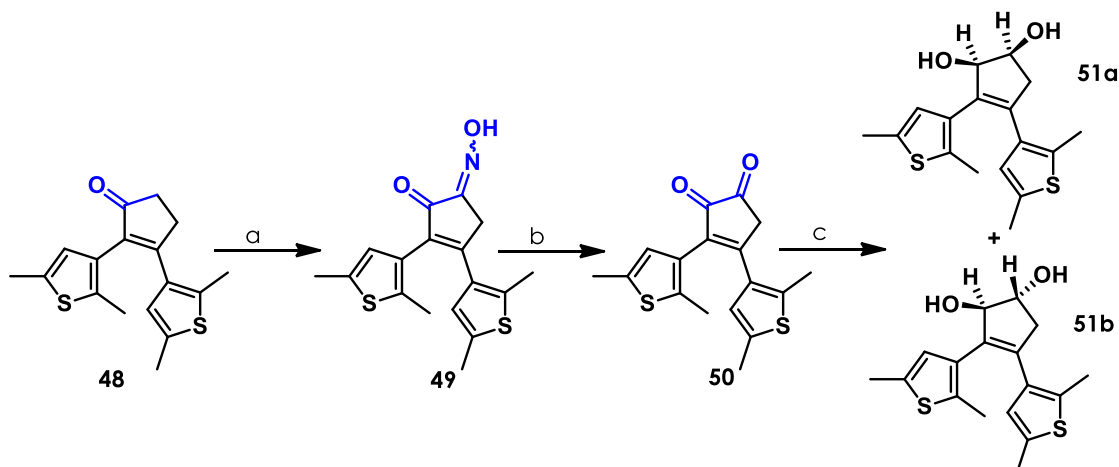
2.4.2 Nitrosación de cetonas con hidrógenos α activados

Aunque no suele ser un método de primera elección para preparar 1,2-dicetonas, la α -nitrosación de cetonas seguida de la hidrólisis ácida de la cetoxima resultante, puede clasificarse como una estrategia de dos etapas a la que se puede recurrir cuando los protocolos clásicos y directos fallan. Si bien, el empleo de SeO_2 , es una elección casi automática para la formación de 1,2-dicetonas, esta estrategia presenta algunas limitantes como lo son la dificultad para eliminarse de los productos finales, su toxicidad y también la de los desechos. Lo anterior hace que esta metodología presente algunos inconvenientes a la hora de establecerse como una técnica para la síntesis de fármacos y medicamentos a nivel industrial. La nitrosación es el proceso de introducción del grupo nitroso en una estructura orgánica mediante el reemplazo de un hidrógeno α -activado.³² El mecanismo de nitrosación de cetonas se da mediante adición electrofílica del agente nitrosante sobre el doble enlace del tautómero enol **B**, y así, el ion carbonio producido **C** puede experimentar desprotonación para proporcionar el compuesto α -nitroso **D** que tautomeriza a la correspondiente oxima **E**. Finalmente, la hidrólisis ácida de la oxima resultante proporciona el compuesto 1,2-dicarbonílico deseado **F** (Esquema 11).³³



Esquema 11. Mecanismo para la nitrosación de cetonas con hidrógenos α activados.

Un ejemplo de aplicación de este tipo de reacción fue reportado por Shirinian *et al.* quien accedió a los ciclopent-3-en-1,2-dioles 3,4-sustituidos del tipo **51a**, **51b** partiendo de las ciclopentenonas 2,3 sustituidas **48** en una secuencia de reacciones de α -nitrosación, hidrólisis ácida y reducción con NaBH_4 (Esquema 12).³⁴ Esta estrategia, si bien es de gran utilidad para dar los compuestos 1,2-dicarbonílicos, no ha sido muy explotada a nivel sintético, por lo que la cantidad de ejemplos para este tipo de secuencias en comparación con otros protocolos es limitado.



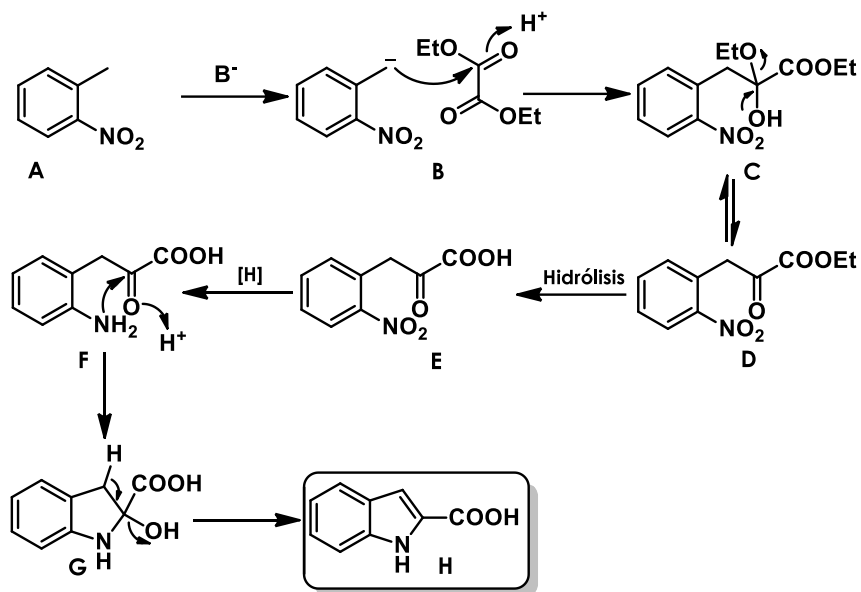
Condiciones: (a) *n*-BuONO, HCl, 1,4-dioxano, 73%. (b) CH_2O , HCl, 1,4-dioxano, t.a., 30 min. (c) NaBH_4 , MeOH, **51a** + **51b** (19%, 48%).

Esquema 12. Ejemplo del uso de la α -nitrosación de cetonas con hidrógenos α activados.

2.5 Síntesis de indoles de Reissert

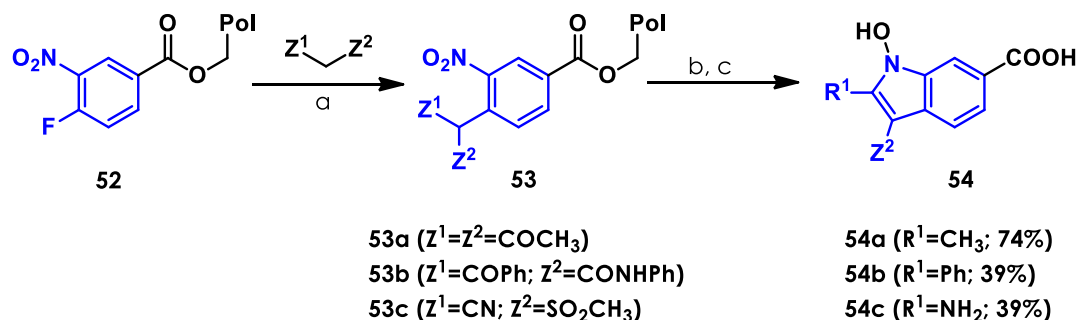
El método de preparación de indoles de Reissert originalmente implica la condensación catalizada por una base de un derivado de *o*-nitrotolueno con un oxalato de etilo, seguido

de una ciclación reductiva lo que da lugar a un derivado de ácido indol-2-carboxílico. En condiciones básicas, el *o*-nitrotolueno **A** se condensa con oxalato de etilo para proporcionar un α -cetoéster **D**. Después de la hidrólisis del éster **E**, el nitro se reduce a un grupo amino **F**, que reacciona con el grupo carbonilo para proporcionar el intermediario ciclado **G** que, por pérdida de agua, se aromatiza al ácido indol-2-carboxílico deseado **H** (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo de la síntesis de indoles de Reissert.

Una de las aplicaciones para esta metodología, fue reportada por el grupo de Zaragoza en su estudio de reacciones de poliestirenos ligados a derivados de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico **52** con compuestos con metilenos activos para dar el producto de la S_NAr **53**. La posterior reducción del grupo nitro con $SnCl_2$ condujo a la formación de ácidos 1-hidroxi-6-indolcarboxílicos **54** (Esquema 14).³⁵



Condiciones: (a) 10% DBU, DMF, 20 °C, 16 h. (b) $SnCl_2$, NMP, 20 °C, 10 h. (c) TFA/DCM (1:1), 0.5 h.

Esquema 14. Aplicación de la síntesis de indoles de Reissert.

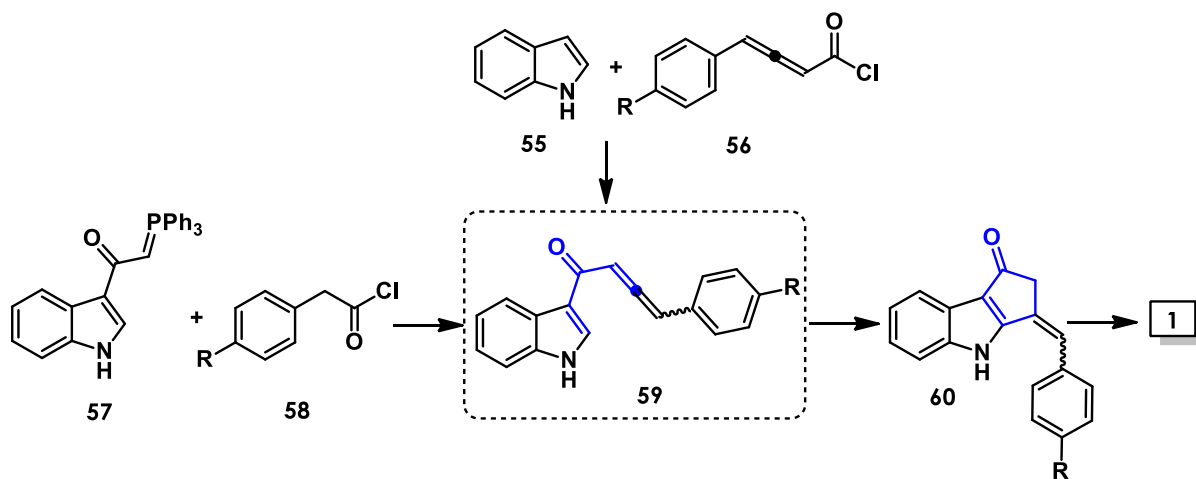
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la existencia de procedimientos de síntesis para la obtención de la nostodiona A (**1**), estos presentan desventajas relacionadas con: 1) la cantidad de pasos necesarios para la consecución de un sistema estructural poco complejo; 2) ofrecen rendimientos globales bajos; 3) involucran catalizadores costosos; y 4) se requieren etapas adicionales de protección y desprotección. Esto puede paralizar la realización de estudios biológicos adicionales sobre la nostodiona A, o bien evaluar sus posibles aplicaciones.

El presente proyecto busca dar una solución a esta problemática mediante el desarrollo de una nueva síntesis total, más corta y económica que las reportadas, que provea el alcaloide **1** en cantidades mucho mayores a las reportadas, y que además sea lo suficientemente tolerante con diversos grupos funcionales para que sea posible también la preparación de una amplia diversidad de análogos de la molécula objetivo.

4. HIPÓTESIS

El producto natural nostodiona A (**1**) puede ser preparado en 3 etapas, utilizando como paso clave de la ruta una reacción tipo Nazarov sobre la alenil heteroarilcetona **59** (Esquema 15). Además, esta secuencia sintética permite el fácil acceso a análogos del producto natural **1**.



Esquema 15. Estrategia de síntesis propuesta para la preparación de la nostodiona A (**1**).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

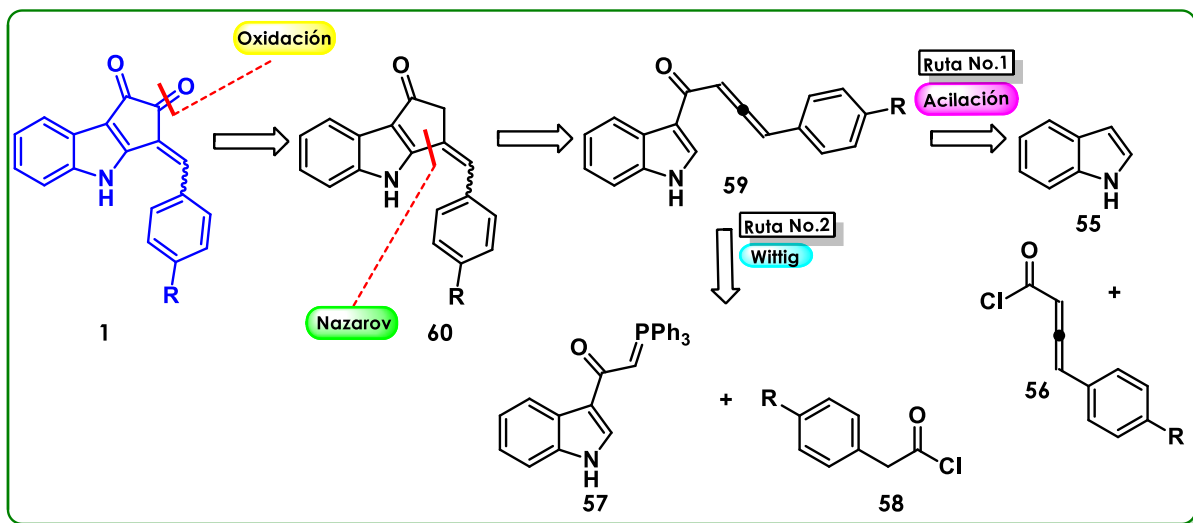
Llevar a cabo la exploración de una nueva síntesis total del alcaloide indólico nostodiona A (**1**).

5.2 Objetivos específicos

- Sintetizar en el menor número de pasos el compuesto **1**, mediante una estrategia de síntesis que involucre altos rendimientos y materias primas asequibles.
- Preparar el esqueleto tricíclico de la nostodiona A (**1**) representado en el intermediario **60**, por medio de una reacción de ciclación de Nazarov como etapa clave.
- Hacer modificaciones y cambios al plan de síntesis original de acuerdo con los resultados que se vayan obteniendo.
- Determinar las condiciones de reacción óptimas para cada una de las etapas de las rutas de síntesis exploradas.
- Caracterizar cada uno de los intermediarios sintéticos mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Infrarrojo (IR) y espectrometría de masas de alta resolución (EM-AR).

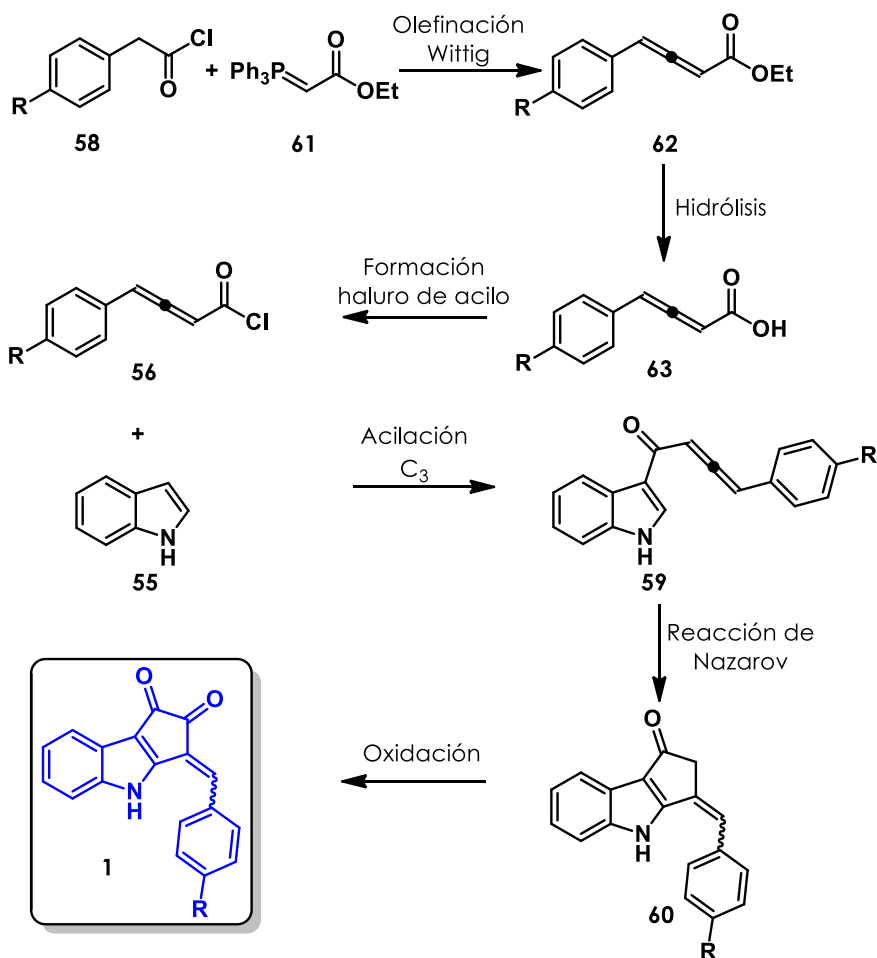
6. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO Y ESQUEMA DE SINTESIS

El análisis retrosintético originalmente propuesto para la preparación de la nostodiona A (**1**) (Esquema 16), inicia con la posibilidad de generar el producto natural **1** a partir de la ciclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (**60**) mediante una reacción de oxidación α a un grupo carbonilo, como la reacción de oxidación de Riley. A su vez, para este intermediario su preparación se propone a través de una ciclación de Nazarov de la alenil heteroarilcetona **59**. En tanto que, para este último, se plantean dos posibles rutas de formación; la primera de ellas mediante la acilación en C₃ del indol **55** con el cloruro de ácido **56**; y la segunda, mediante la olefinación de Wittig entre el indol acilfosforano **57** y el cloruro de fenilacetilo **58**.

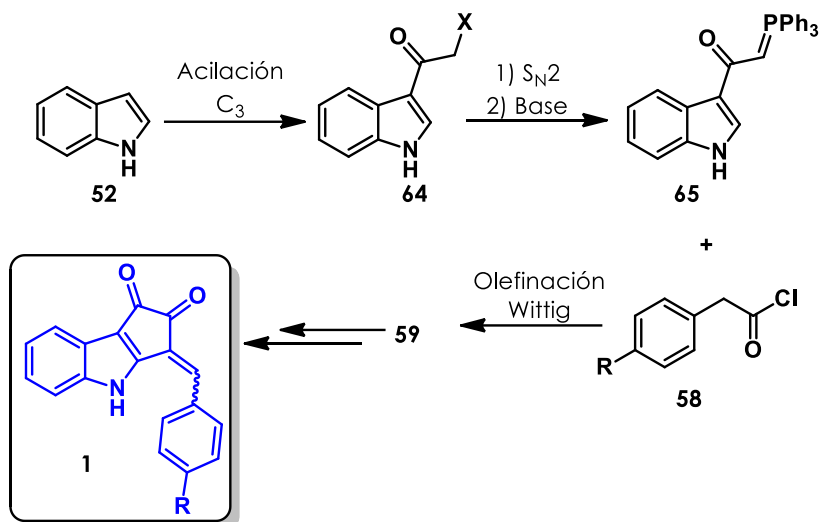


Esquema 16. Análisis retrosintético para la obtención de la nostodiona A (1).

Con base a lo anterior, se propusieron los esquemas de síntesis que se presentan a continuación (Esquemas 17 y 18).



Esquema 17. Esquema de síntesis para la obtención de la nostodiona A (**1**), ruta No.1.

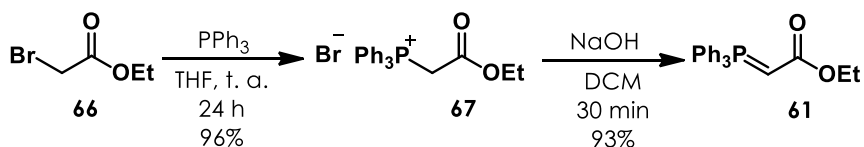


Esquema 18. Esquema de síntesis para la obtención de la nostodiona A (**1**), ruta No.2.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Preparación de las materias primas para la ruta No.1

La preparación de las materias primas se inició con la síntesis de **56**. Para ello, primero se tuvo que generar el iluro estabilizado **61** a partir de la reacción entre el bromoacetato de etilo (**66**) con trifenilfosfina, lo cual dio la sal de fosonio **67**, luego, ésta última se trató con NaOH, dando el iluro estabilizado **61** en excelente rendimiento (Esquema 19).^{36,37}



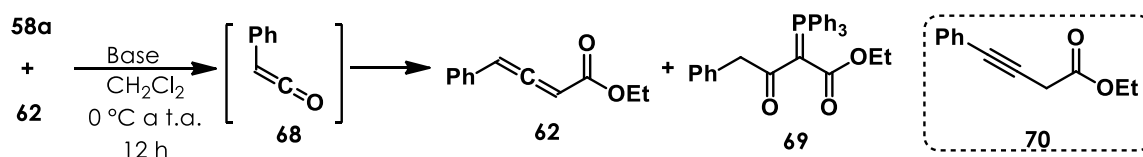
Esquema 19. Síntesis del iluro **61**.

Se procedió entonces a formar el alenoato **62**, y por ello se llevó a reacción el cloruro de fenilacetilo **58a** con el iluro estabilizado **61** en presencia de trietilamina tal como lo reportan Yao *et al.*³⁶ Esta reacción ocurriría a través de la generación *in situ* de la cetena **68**, que posteriormente experimentaría la reacción de olefinación de Wittig con el fosforano **61**.^{38,39} En un primer ensayo, el producto deseado **62** fue aislado en un rendimiento de tan solo 9% junto con el subproducto mayoritario **69**. Esta molécula corresponde a la acilación de **61** con el cloruro de ácido **58a** (Tabla 2, Ensayo 1). De igual manera, se evidenció presencia de materia prima al finalizar el tiempo de reacción

establecido por la metodología reportada para esta transformación. La condensación entre cloruros de ácido e iluros estabilizados ya ha sido explorada por Wasserman *et al.*⁴⁰ Se determinó como causa del bajo rendimiento, que la base trietilamina no estaba generando el intermediario reactivo ceteno, lo que daba lugar a la formación del producto de condensación entre **58a** y **61**. Por lo anterior, se realizó un segundo ensayo, donde se repitió la reacción con trietilamina, pero ahora empleando la base seca y recién destilada, lo que permitió obtener el producto de interés en un rendimiento de 60%. Aunque **69** siguió formándose esto ocurrió en menor proporción (Tabla 2, Ensayo 2). Un ensayo adicional se realizó utilizando la base de Hunig (ⁱPr₂NEt), donde se accedió a **62** en un rendimiento de 31%, y nuevamente se obtuvo **69** como producto mayoritario en este ensayo (Tabla 2, Ensayo 3).

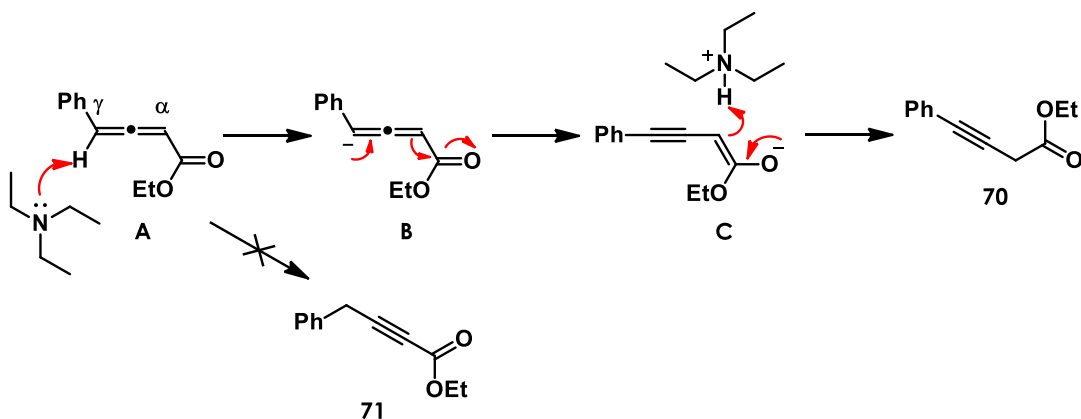
Es importante señalar que, en el primer ensayo realizado, si bien se aisló e identificó mediante RMN ¹H el alenoato **62**, este se encontraba mezclado con el β-alquinil éster **70**. Lo anterior ya había sido informado por Bandini *et al.*,⁴¹ quienes establecieron que los tiempos de reacción superiores a los fijados por su metodología de síntesis, podían promover la isomerización del alenoato formado al correspondiente β-alquinil éster. Por esta razón, en los ensayos 2 y 3 se tuvo un control más estricto del tiempo de reacción, obteniéndose únicamente el éster de alenilo **62**, ya que no se observó por RMN ¹H la señal del metileno α-carbonílico esperado para **70**.

Tabla 2. Optimización de la síntesis del alenoato γ-fenil-sustituido **62**.



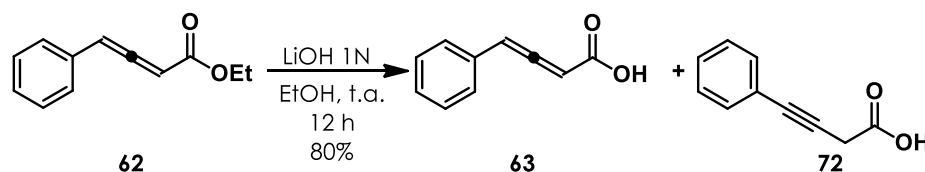
Ensayo	Base	Rendimiento 62 (%)
Ensayo 1	Et ₃ N	9%
Ensayo 2	Et ₃ N (recién destilada)	60
Ensayo 3	ⁱ Pr ₂ EtN	31

Para justificar la formación del isómero **70** se propuso el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 20. En presencia de una base como la Et₃N, se da la pérdida del átomo de hidrógeno en posición γ del alenoato **A**, posteriormente, la conjugación del anión **B** da lugar a la especie de alquinilenolato **C**, que finalmente toma el protón del ácido conjugado y da origen al compuesto **70**. Es importante señalar, que la formación del β-alquinil éster **70** tiene preferencia sobre el α-alquinil éster **71**, debido a que la presencia de la triple ligadura unida directamente al enolato extiende la conjugación, dando lugar a los denominados enolatos extendidos, lo que se traduce en una mayor estabilidad del intermediario **C**.^{42,43}



Esquema 20. Posible mecanismo de reacción que explica la formación de **70**.

A continuación, se llevó a cabo la reacción de hidrólisis del éster de alenilo **62** para obtener el correspondiente ácido alenónico γ sustituido **63**. Esto se efectuó, utilizando una disolución de LiOH en EtOH:H₂O de acuerdo con la metodología descrita por Kwon *et al* (Esquema 21).⁴⁴ Si bien, se consumió la totalidad de la materia prima, la mezcla del crudo de reacción analizada por RMN ¹H, mostró la presencia tanto del ácido alenónico **63** como del ácido alquínico **72**.



Esquema 21. Reacción de hidrólisis del éster de alenilo **62**.

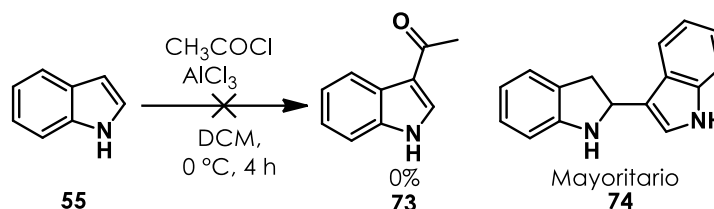
A pesar de que se logró identificar y aislar la mezcla de isómeros **63** y **72**, se encontró que esta resultó ser bastante inestable, ya que, al solubilizarse en disolventes como DCM, o inclusive al ser almacenada en condiciones de refrigeración, se descomponía, produciéndose una mezcla compleja de subproductos, lo que imposibilitó explorar las condiciones de obtención del cloruro de ácido alenónico **53**.

Debido a las dificultades presentadas en la última etapa, principalmente relacionadas con la manipulación de **62** y **63** se abandonó la denominada ruta No.1 propuesta para la síntesis de la alenil heteroarilcetona **59**; intermediario determinante de la ruta sintética propuesta.

7.2 Preparación de las materias primas para la ruta No.2

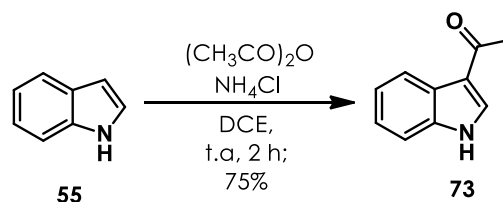
Como puede verse en el Esquema 18, en esta ruta alterna era determinante contar con el iluro **57**. Para tal fin, inicialmente se llevó a cabo la acetilación del indol **55**, ya que el 3-acetilindol **73** podría ser el punto de partida para acceder a la α -halocetona **64**

necesaria en el camino hacia el iluro. Para ello, primero se utilizó tricloruro de aluminio (AlCl_3) y cloruro de acetilo, tal como fue originalmente descrito (Esquema 22);⁴⁵ sin embargo, el resultado principal fue la oligomerización indeseable del indol **55**, obteniéndose como producto mayoritario el dímero **74** que fue aislado e identificado por RMN ^1H . Esta dimerización ya había sido informada por Yoshino *et al.*, quien la atribuyó a la fuerte acidez del AlCl_3 y al HCl liberado. El medio ácido permite la protonación del indol en la posición 3, formándose así un ion iminio, muy susceptible a ser atacado nucleofílicamente por otra molécula de indol.



Esquema 22. Primer intento de la síntesis del 3-acetilindol **73**.

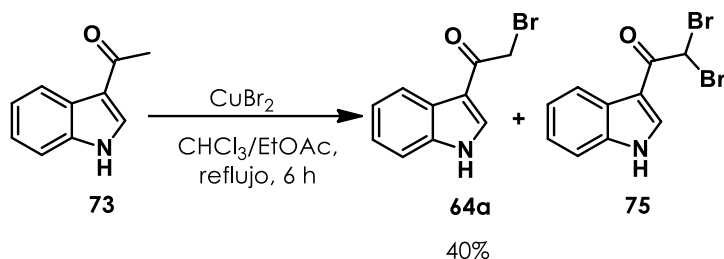
Un segundo experimento se realizó utilizando anhídrido acético en presencia de cloruro de amonio, esto para generar un sistema buffer que evitara la dimerización, según se detalla en el trabajo de Burke *et al.*⁴⁶ El uso de una fuente de acetilo menos reactivo junto con cloruro de amonio permitió que se lograra la síntesis de **73** en un rendimiento del 75% (Esquema 23).



Esquema 23. Preparación del 3-acetilindol **73** bajo un sistema buffer.

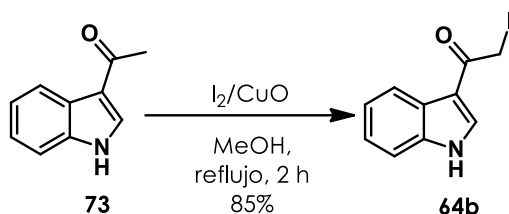
Con **73** ya en mano, se procedió a explorar las reacciones de α -halogenación sobre la molécula, con el fin de determinar cuál de los dos procesos conducía a la cetona halogenada de mejor manera. Estas investigaciones en un comienzo se centraron en la introducción de un bromo al hacer reaccionar el indol acetilado con CuBr_2 en una mezcla de $\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$ como disolvente bajo calentamiento a reflujo. El seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina (ccf) permitió identificar la formación de dos productos, los cuales correspondieron a la molécula monobromada deseada **64a** y al producto de dibromación **75**, así como materia prima sin reaccionar. Lo anterior guardó una relación muy similar con lo observado por Veale *et al.* quienes en su intento por optimizar las condiciones de reacción de α -bromación de 3-acetilindoles, lograron obtener el producto monobromado y dibromado en rendimientos del 57% y 3%, respectivamente, así como una cantidad considerable del material de partida **73** sin reaccionar 40%.⁴⁷ En nuestro caso, se accedió al compuesto **64a** en un 40% y se

recuperó un 39% de la materia prima, detectándose también **75**, aunque este no fue cuantificado (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis del 3-(bromoacetil)indol (**64a**).

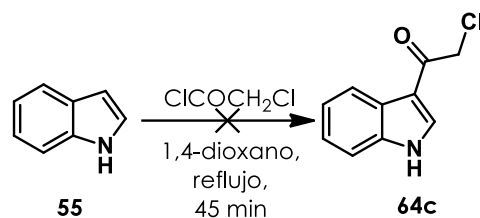
De manera paralela, también se estudió la α -iodación de **73** en presencia de yodo molecular (I_2) y óxido de cobre(II) (CuO) en metanol bajo calentamiento a reflujo.^{48,49} Esta metodología fue mucho más eficiente que la bromación, ya que permitió acceder a la 1-(1*H*-indol-3-il)-2-iodoetanona (**64b**) en un buen rendimiento (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis del 3-(yodoacetil)indol (**64b**).

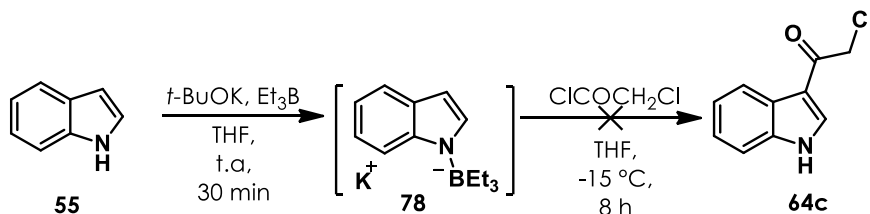
Una vez sintetizadas las α -haloacetonas **64a** y **64b** se ensayó la reacción de sustitución nucleofílica bimolecular $\text{S}_{\text{N}}2$ que tomaría lugar entre los sustratos mencionados y la trifenilfosfina (PPh_3) en la búsqueda de la formación de las sales de fosfonio **76a** y **76b** (Tabla 3). En un primer experimento, se empleó el derivado yodado **64b** en presencia de trifenilfosfina (PPh_3) y THF anhidro como disolvente a temperatura ambiente. La elección de este disolvente se hizo con base a la solubilidad del sustrato y al uso amplio de este en reacciones de formación de sales de cetofosfonio. Bajo estas condiciones se presentó un cambio inmediato en la coloración de la mezcla, por lo que se realizó un seguimiento por cromatografía en capa fina (ccf) de la reacción a los 5 minutos, encontrándose que la materia prima se había consumido en su totalidad y en su lugar se observó la aparición de dos productos, que correspondieron al 3-acetilindol **73** y óxido de trifenilfosfina **77**. Sin dejar de lado este resultado, se procedió a evaluar la reacción tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ bajo las mismas condiciones del experimento 1, pero utilizando ahora el 3-(bromoacetil)indol (**64a**). En este caso, nuevamente la transformación tomó lugar de manera inmediata, observándose como resultado de nueva cuenta el producto de la dehalogenación **73** y el óxido de trifenilfosfina **77**. El cambio de disolvente (DCM seco en vez de THF) tampoco modificó los resultados previamente vistos, manteniéndose la formación de los productos descritos de manera casi inmediata a los pocos minutos de comenzar las reacciones

experimento se siguieron las condiciones reportadas por Elnagdi (Esquema 27).⁵³ Bajo esta metodología no se logró obtener el producto deseado, observando por ccf un gran porcentaje de materia prima sin reaccionar y subproductos minoritarios que no fueron aislados debido a la baja conversión de la reacción. Se determinó que la falta de reactividad se debía a la ausencia de un ácido de Lewis que fuese utilizado como promotor, ya que a pesar de que el sitio más reactivo para ataques electrofílicos en indoles es la posición 3, es necesaria dicha especie ácida, tal como lo informa Yoshino *et al.*, en su estudio de reacciones de acilación de indoles no protegidos.⁵⁴



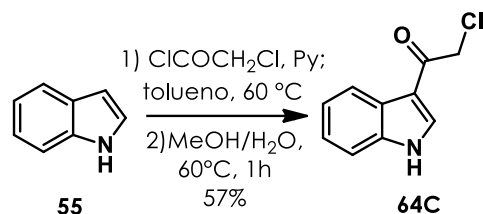
Esquema 27. Intento inicial de la síntesis del 3-(cloroacetil)indol **64c**.

Otra metodología de síntesis utilizada para obtener el 3-(cloroacetil)indol **64c**, fue dada a conocer por Liu.⁵⁵ En este caso se emplea *t*-BuOK y Et₃B sobre el indol **55** para formar la especie intermediaria de trietilborato de *N*-indolilo **78**, que se utiliza como nucleófilo para reaccionar en la posición 3 del heterociclo con el cloruro de cloroacetilo (Esquema 28). Se debe mencionar que las condiciones necesarias para efectuar esta transformación requieren de una temperatura de -15 °C por un tiempo de 24 h, hecho que debido a ciertas limitaciones técnicas no se pudo conseguir en el laboratorio por el lapso indicado. De cualquier manera, la reacción se efectuó a la temperatura señalada durante 8 h, aunque por desgracia el resultado no fue el esperado, observándose en mayor proporción materia prima sin reaccionar.



Esquema 28. Segundo intento para sintetizar el 3-(cloroacetil)indol **64c**.

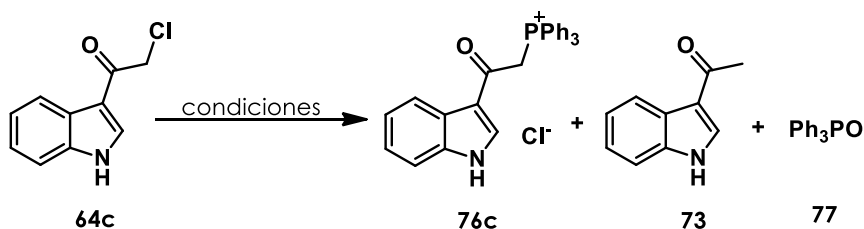
Un tercer ensayo se llevó a cabo empleando las condiciones descritas por Moody *et al.*⁵⁶ En este caso, se hizo uso de piridina, la cual neutraliza el HCl generado, acción que resulta crucial para el éxito de la reacción. Así, **64c** pudo prepararse finalmente en un rendimiento del 57% sin necesidad de purificar el producto por cromatografía en columna (Esquema 29).



Esquema 29. Síntesis del 3-(cloroacetil)indol **64c**.

Con el compuesto clorado en mano, se continuó con el estudio de la síntesis del iluro **57**, y para ello se llevaron a cabo diversos experimentos con PPh_3 (Tabla 4). Primero, el 3-(cloroacetil)indol se hizo reaccionar con la fosfina en THF a temperatura ambiente (Ensayo 1). Bajo estas condiciones no se presentó avance alguno al cabo de 24 h, encontrándose únicamente presencia de las materias primas sin reaccionar. Un aumento de la temperatura de la reacción sí dio lugar a la sal de fosfonio **76c** aunque en un rendimiento del 44% y con materia prima que quedó sin reaccionar (Ensayo 2). Por esta razón y pensando que se podría mejorar este resultado, se realizó un tercer ensayo, pero ahora en un tubo sellado a 100 °C. Desafortunadamente en estas condiciones, si bien siguió observándose **76c** (17%), junto a este se detectó el producto de la deshalogenación **73** y óxido de trifenilfosfina **77**. Como dato adicional, tampoco se consumió la materia prima. Otras variaciones relacionadas principalmente con el tipo de disolvente y la temperatura de reacción fueron aplicadas, sin dar lugar a mejores resultados referentes al rendimiento de **76c**, o a lograr que la materia prima fuera consumida por completo (Ensayos 4, 5 y 6).

Tabla 4. Ensayos realizados para la formación de la sal de fosfonio **76c**.



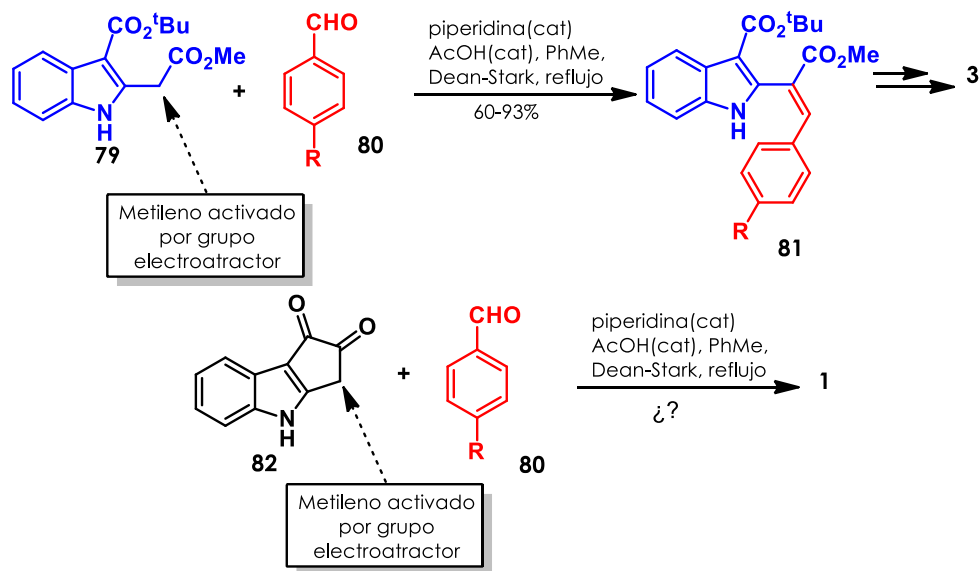
Ensayo	Condiciones	Resultado
Ensayo 1	PPh_3 , THF, t.a., 24 h	N.R.
Ensayo 2	PPh_3 , THF, 66 °C, 24 h	76c (44%)
Ensayo 3	PPh_3 , THF, 100 °C, 24 h	76c (17%), 73, 77
Ensayo 4	PPh_3 , 1,4-dioxano, 100 °C, 24 h	76c (36%), 73, 77
Ensayo 5	PPh_3 , MeCN, 82 °C, 24 h	73, 77
Ensayo 6	PPh_3 , Tolueno, 110 °C, 24 h	73, 77

Debido a los inconvenientes presentados en el camino hacia el iluro **57**, tales como los rendimientos moderados de las reacciones de acilación del indol, y la baja eficiencia en la formación de la sal de cetofosfonio **76**, y con base a que se requería una cantidad de masa importante para evaluar y optimizar las reacciones posteriores, se optó por

abandonar el desarrollo de la ruta No.2 y en su lugar se propuso y ejecutó una ruta completamente diferente manteniendo el objetivo de acceder a la molécula deseada en pocos pasos y de forma eficiente. Estas acciones se presentan con detalle en el siguiente capítulo. Solo para finalizar esta sección, es importante mencionar que se podrían explorar otras rutas alternas para la formación de la heteroaril alenilcetona **59** para estudiar la reacción de Nazarov, tareas que quedan establecidas para futuras investigaciones.

7.3 Exploración ruta de síntesis No.3

El desarrollo de la metodología de síntesis que se abordará a continuación es el resultado del trabajo realizado por nuestro grupo de investigación en la síntesis de la prenostodiona (**3**), donde se accede al alcaloide indólico utilizando como etapa clave una condensación tipo Knoevenagel entre el intermediario **79** con el aldehído aromático **80** en condiciones suaves para dar el intermediario avanzado **81**.⁵⁷ Al realizar una analogía estructural entre la prenostodiona (**3**) y la nostodiona A (**1**), se estableció la hipótesis de que si se accedía al intermediario avanzado **82** se podría obtener la nostodiona A (**1**), gracias a la presencia de un metileno altamente activado por la dicetona (Esquema 30).

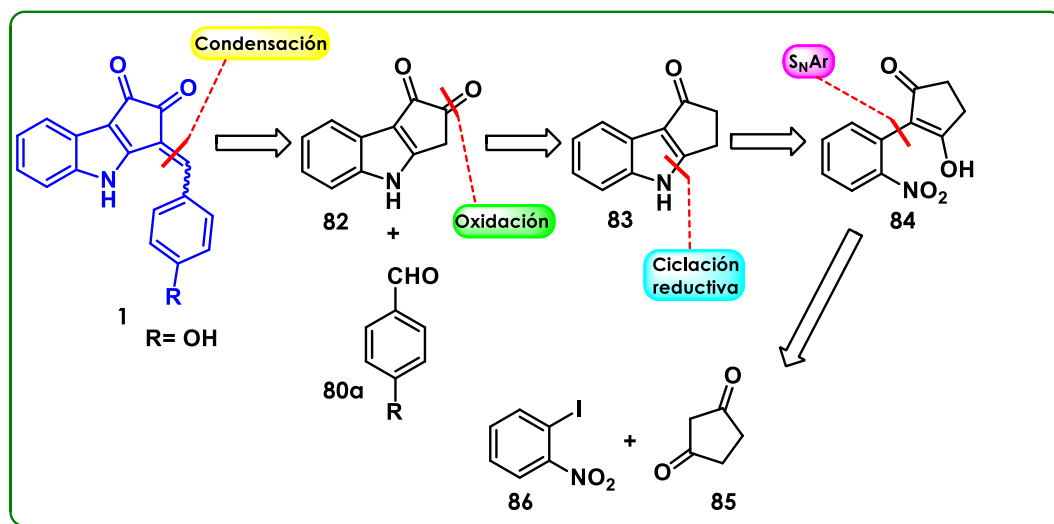


Esquema 30. Analogía estructural entre los intermediarios claves **79** y **82**.

7.3.1 Análisis retrosintético de la nueva propuesta

Con base a lo anteriormente discutido, se diseñó una retrosíntesis donde se plantea una desconexión inicial sobre el doble enlace exocíclico del alcaloide **1**; esta transformación podría lograrse a través de una condensación de tipo Knoevenagel entre el aldehído aromático **80** y la ciclopent[*b*]indol-1,2(3*H*,4*H*)-diona (**82**). A su vez, la desconexión del grupo carbonilo que no está unido directamente al anillo de 5 miembros en el triciclo **82** puede formarse mediante una reacción regioselectiva de α -oxidación, como la reacción

de oxidación de Riley o nitrosación seguida de hidrólisis ácida. Por su parte, la 2,3-dihidrociclopenta[*b*]-indol-1(4*H*)-ona (**83**) podría ser fácilmente sintetizada a través de una ciclación reductiva intramolecular de la 3-hidroxi-2-(2-nitrofenil)ciclopentenona (**84**), quien provendría de la sustitución nucleófila aromática (S_NAr) entre los reactivos comerciales 1,3-ciclopentanodiona (**85**) y el *o*-iodonitrobenceno (**86**) (Esquema 31).

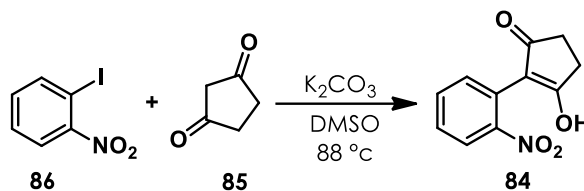


Esquema 31. Nueva propuesta retrosintética para la obtención de la nostodiona A (**1**).

7.3.2 Sustitución nucleófila aromática entre **85** y **86**

El primer paso de la síntesis consistió en la reacción de S_NAr entre el *o*-iodonitrobenceno **86** con la 1,3-ciclopentanodiona (**85**). Para esto, en un primer experimento se empleó un equivalente químico de la diona cíclica, y dos equivalentes del nitroareno, en presencia de tres equivalentes de K_2CO_3 en DMSO como disolvente a 88 °C por 15 h, tal como lo establece la metodología descrita por She *et al.* (Tabla 5, Ensayo 1).⁵⁸ Una vez transcurrido el lapso de la transformación, la 3-hidroxi-2-(2-nitrofenil)ciclopentenona (**84**) se obtuvo con un rendimiento del 64%. Otro reporte de la misma reacción considera como reactivo limitante al nitroareno **86** en presencia de un exceso de la dicetona **85**.⁵⁹ Cuando estas últimas condiciones fueron implementadas, el rendimiento de la reacción satisfactoriamente aumentó hasta un 92% (Tabla 5).

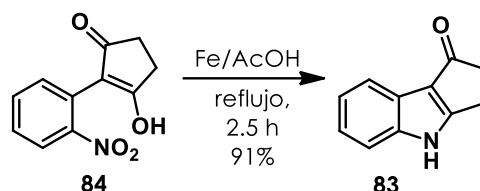
Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de **84**.



Ensayo	85 (eq.)	86 (eq.)	K ₂ CO ₃ (eq.)	Temperatura / tiempo	Rendimiento 84 (%)
Ensayo 1	1.0	2.0	3.0	88°C/15 h	64
Ensayo 2	2.0	1.0	3.0	88°C/15 h	92

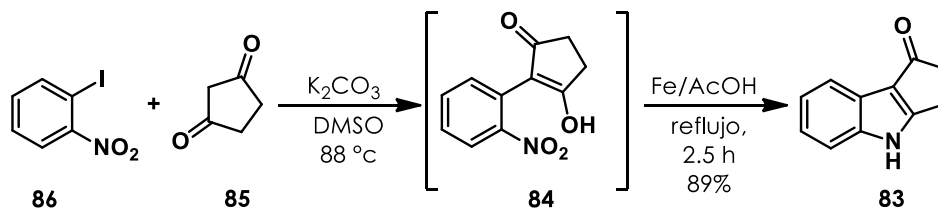
7.3.3 Ciclación reductiva intramolecular de 84

La síntesis de la 2,3-dihidrociclopenta[*b*]-indol-1(4*H*)-ona (**83**) se alcanzó en un rendimiento del 91% a través de la ciclación reductiva intramolecular de **84** mediada por Fe/AcOH en condiciones de calentamiento a reflujo, de acuerdo con la metodología descrita por Yao *et al.*⁶⁰



Esquema 32. Síntesis de la 2,3-dihidrociclopenta[*b*]-indol-1(4*H*)-ona (**83**).

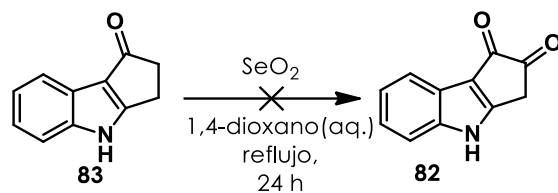
Dado que la S_NAr fue un proceso bastante limpio, en repeticiones de esta secuencia se decidió utilizar el crudo de la reacción directamente en la ciclación reductiva, acción que trajo consigo la obtención de **83** en 89% a partir del *o*-iodonitrobenceno **86** y la 1,3-ciclopentanodiona (**85**) en una escala de hasta 2.0 g (Esquema 33).



Esquema 33. Optimización de la síntesis de **83**.

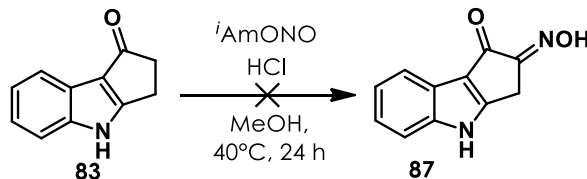
7.3.4 Exploración de las condiciones iniciales de oxidación regioselectiva de 83

A continuación, se procedió a estudiar la reacción de oxidación de Riley, en la búsqueda de la obtención de la diona **82**. Inicialmente, se sometió la cetona **83** en condiciones de calentamiento a reflujo con SeO₂ utilizando una mezcla de 1,4-dioxano/agua (98:2) como disolvente.⁶¹ Un seguimiento a la reacción por ccf a las 12 h, evidenció un gran porcentaje de materia prima sin reaccionar, por lo que se incrementó el tiempo de reacción por un periodo adicional de 12 h más con monitoreo constante sin presentarse avance alguno (Esquema 34).



Esquema 34. Intento inicial de síntesis de **82**.

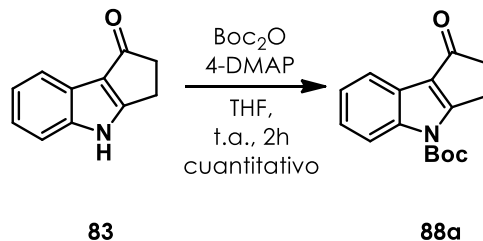
En este punto, se pensó que la reactividad de la 2,3-dihidrociclopenta[*b*]-indol-1(4*H*)-ona (**83**) hacia la oxidación regioselectiva se estaba viendo afectada por la conjugación del par de electrones del nitrógeno del indol hacia el carbonilo, comportándose más como amida vinílica o enamina que como cetona, lo que generaba que el equilibrio tautomérico necesario para que se efectuara la reacción de Riley no se desplazara hacia la forma enol que se requiere en esta transformación. Para confirmar la hipótesis planteada, se sometió el sustrato **83** a una reacción de nitrosación en presencia de nitrito de isoamilo y HCl concentrado en metanol (Esquema 35),⁶² ya que este proceso también ocurre vía formación del tautómero enol. Como se esperaba, la materia prima permaneció sin reaccionar, inclusive bajo tiempos de reacción prolongados, dando una mayor validez al planteamiento descrito anteriormente.



Esquema 35. Intento de síntesis de **87**.

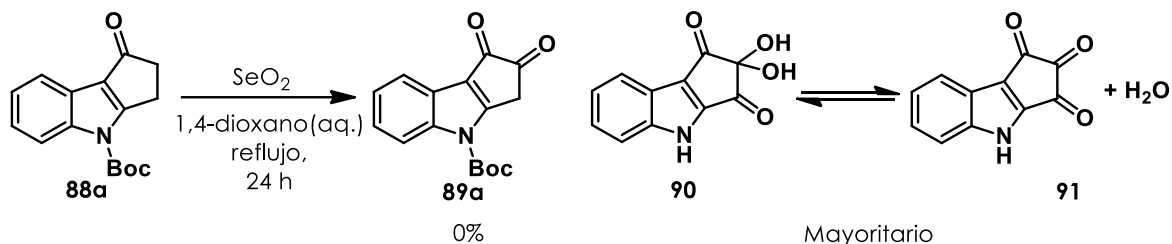
7.3.5 Protección del indol tricíclico **83**

Basados en lo anterior, se pensó en desactivar electrónicamente el sistema tipo enamina del triciclo **83**, lo que en un principio aumentaría el carácter de cetona del grupo carbonilo, facilitando la formación del tautómero enol requerido en las reacciones de oxidación regioselectivas a explorar. Para ello se propuso introducir sobre el átomo de nitrógeno del indol un fragmento que actuara a la vez como especie electroattractora y como protector. Por esta razón se eligió el grupo Boc cuya incorporación pudo efectuarse sin problema alguno y de manera eficiente (Esquema 36).⁶³



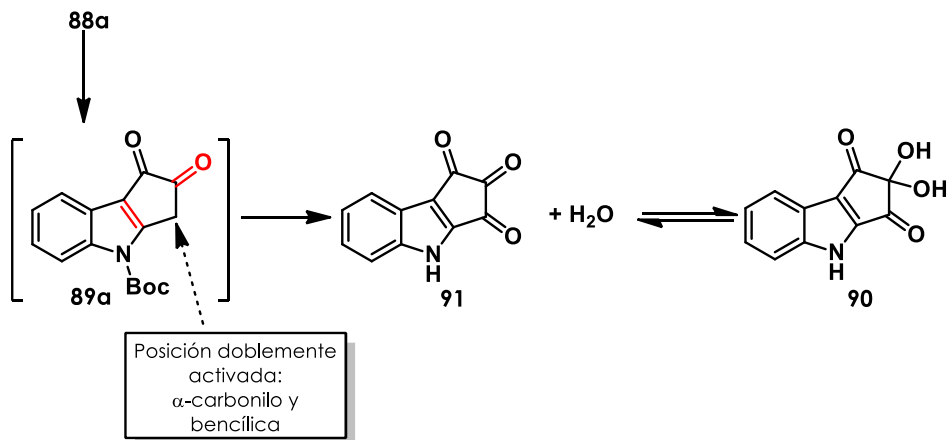
Esquema 36. Protección con Boc de **83**.

Con el sistema tricíclico ya protegido se exploró de nueva cuenta la reacción de α -oxidación con SeO_2 utilizando las condiciones que ya se habían intentado con el sustrato **83**. Como resultado se vio una conversión incompleta, y junto a la materia prima se observó un producto mayoritario cuya caracterización indicó que se trataba de la ciclopent[*b*]indol-1,2,3(4*H*)-triona (**91**) en equilibrio con el diol geminal **90**. La propuesta de la formación del producto de sobreoxidación y desprotección se sustentó en el análisis del espectro de RMN ^{13}C en donde se evidenció la presencia de tres señales correspondientes a carbonos de tipo carbonílico y una señal sobre 95.16 ppm que se asignó al carbono del hidrato (Esquema 37).



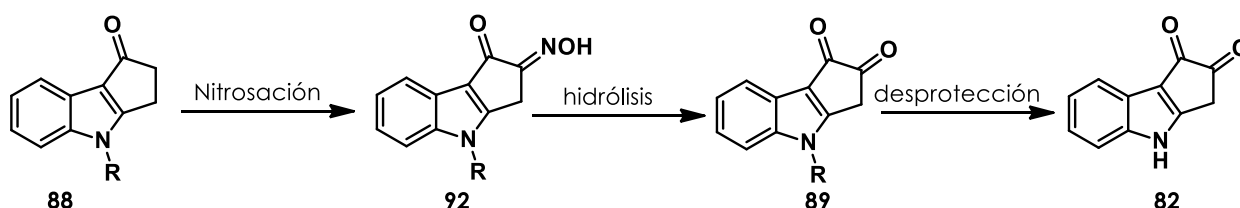
Esquema 37. Reacción de oxidación de Riley con el indol *N*-Boc protegido **88a**.

Este hecho permitió llegar a dos conclusiones, en primera instancia se determinó que el grupo protector era removido con facilidad bajo las condiciones establecidas para la reacción, asociándose esto a la temperatura en la que se efectuó la transformación y a la presencia de agua en la misma.⁶⁵ En segunda instancia, si bien la oxidación deseada está tomando lugar, esta se llevó a cabo sin control alguno tanto en la posición α al grupo carbonilo como en la posición bencílica libre, siguiendo aparentemente el mecanismo mediante el cual se da la oxidación en posición alílica. Se cree que esta segunda oxidación es difícil de evitar una vez se lleva a cabo la primera, debido que el metileno queda doblemente activado, tanto por el nuevo grupo carbonilo como por ser una posición bencílica (Esquema 38).



Esquema 38. Metileno altamente activado, que propicia la sobre-oxidación no deseada.

Como resultado de esta problemática, se replanteó el procedimiento para incorporar satisfactoriamente el grupo carbonilo en la posición deseada, teniendo en cuenta que la técnica a elegir debía cumplir con la condición de ser regioselectiva. De esta manera se decidió explorar una estrategia de dos etapas para acceder a la 1,2-dicetona **82**, que consistiría primero en la α -nitrosación de la cetona *N*-protegida, seguida de la hidrólisis ácida de la oxima resultante y desprotección de la 1,2-dicetona *N*-protegida, seguida de la hidrólisis ácida de la oxima resultante (Esquema 39).



Esquema 39. Propuesta para acceder a la 1,2-dicetona **82**.

Como la reacción de oximación propuesta hace uso de una cantidad estequiométrica de un ácido, y dado que el grupo Boc es sensible a estas condiciones, se decidió no utilizar el compuesto **88a**, y en su lugar se plantearon 3 nuevos sustratos con grupos protectores diversos, que además de resistir condiciones ácidas, puedan otorgar distintos grados de desactivación electrónica sobre el sistema enaminona. Estas moléculas fueron sintetizadas sin problema a partir de **83** tal como se muestra en la Tabla 6 e incluyen al *N*-indolil carbamato **88b**,⁶³ y las *N*-indolil aril sulfonas **88c** y **88d**.⁶⁴

Tabla 6. Preparación de los compuestos **88b-88d**.



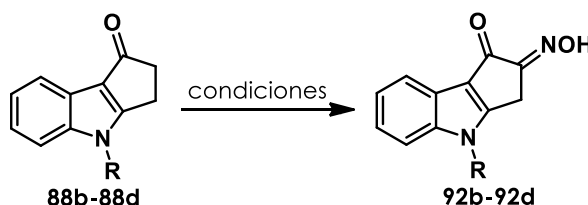
Experimento	R	Condiciones	Rendimiento
1	CO ₂ Et	EtOCOCl, NaH, THF, t.a., 2 h	88b (96%)
2	Ts	TsCl, NaH, THF, 0 °C -> t.a., 12 h	88c (cuantitativo)
3	<i>p</i> -Ns	<i>p</i> -NsCl, NaH, THF, 0 °C -> t.a., 12 h	88d (95%)

7.3.6 Exploración de las condiciones de oxidación regioselectiva de **88b-88d**

Inicialmente, se hizo reaccionar el compuesto **88b** con nitrito de isoamilo y HCl concentrado utilizando MeOH como disolvente, a 40°C de acuerdo con una metodología general ya reportada para este tipo de reacciones.⁶⁶ A esta temperatura se presentó el problema de que el disolvente empleado no solubilizaba a la materia prima, razón por la cual se incrementó la temperatura hasta llegar al reflujo. Como resultado de esto se generó la oxima deseada **92b** en un rendimiento del 33% (Tabla 7, Ensayo 1) que, si

bien era bajo, fue el único producto de la reacción, y junto a este último, materia prima que no se consumió, no obstante hecho que se siguió presentando incluso alargando el tiempo del proceso. En un intento adicional por mejorar el rendimiento de **92b**, se aumentó la temperatura de reacción simplemente variando el disolvente (*t*-BuOH). Esta acción no dio el resultado esperado dado que el producto seguía obteniéndose en un rendimiento similar (Tabla 7, Ensayo 2), quedando nuevamente una cantidad importante de materia prima sin reaccionar, aunque sin ningún subproducto adicional. Cuando se intentó replicar las condiciones de reacción anteriormente informadas sobre los sustratos **88c** y **88d** se encontró que no eran solubilizados por el MeOH y el *t*-BuOH, incluso ni cuando eran sometidos a temperatura de reflujo de estos alcoholes. Así, surgió la necesidad de buscar otro disolvente que solubilizara las *N*-indolil aril sulfonas. Se encontró un reporte publicado por el grupo de Laurent⁶⁷ quienes utilizaron THF como disolvente en una reacción del mismo tipo. Replicando sus condiciones sobre los sustratos **88c** y **88d**, se pudo acceder a las oximas **92c** y **92d** en rendimientos del 64% y 89% respectivamente (Tabla 7, Ensayos 3 y 4). Como observación adicional de estas reacciones, quedó un remanente de la materia prima **92c**, mientras que **92d** si fue consumida completamente. Un último experimento se realizó sometiendo de nueva cuenta al compuesto **88b** en las condiciones que funcionaron mejor (Tabla 7, Ensayo 5), solo evitando la baja temperatura por cuestiones de solubilidad. Como puede verse, el rendimiento continuó siendo muy similar al reportado en los ensayos 1 y 2.

Tabla 7. Nitrosación de compuestos **88b-88d**.

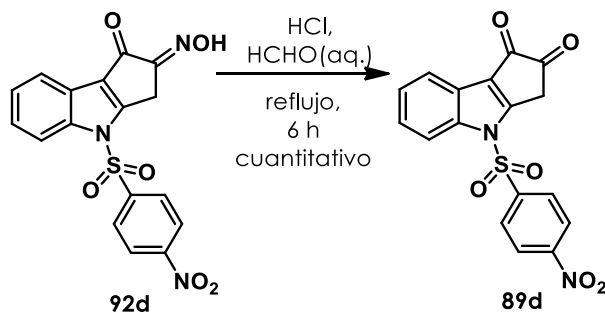


Experimento	Materia prima	Condiciones	Rendimiento
1	88b (R=CO ₂ Et)	ⁱ AmONO (1.5 eq.), HCl, MeOH, reflujo, 24 h	92b (33%)
2	88b (R=CO ₂ Et)	ⁱ AmONO, HCl, <i>t</i> -BuOH, reflujo, 24 h	92b (31%)
3	88c (R=Ts)	ⁱ AmONO, HCl, THF, 0°C-> t.a, 24 h	92c (64%)
4	88d (R= <i>p</i> -Ns)	ⁱ AmONO, HCl, THF, 0°C-> t.a, 7 h	92d (89%)
5	88b (R=CO ₂ Et)	ⁱ AmONO, HCl, THF, t.a, 24 h	92b (29%)

Se ha reportado que los carbamatos exhiben un mayor efecto electroattractor respecto a las sulfonamidas, principalmente porque la deslocalización del par de electrones libre del nitrógeno es más eficiente sobre los grupos carbonilo en comparación con un sulfonilo dada la superposición de los orbitales p-p en la primera, con respecto de la superposición

de orbitales p_{π} - d_{π} que se da en la segunda.⁶⁸ Lo anterior puede ser contradictorio dados los rendimientos que se presentan en la Tabla 7, ya que se esperaría que el carbamato **88b** diera un resultado mejor con respecto a las sulfonamidas; sin embargo, en este caso se presentó el inconveniente referente a los problemas de solubilidad de **88b** en los disolventes estudiados, factor que en apariencia impactó negativamente el proceso de obtención de **92b**. Por su parte, la sulfonamida con el grupo *p*-nosilo **88d** generó el producto de interés en el rendimiento más alto con respecto a **88c**, dado el mayor efecto inductivo que presenta por la presencia del grupo nitro en posición *para*.

Como el producto **92d** fue obtenido en el mayor rendimiento, se continuó con la ruta sintética propuesta. El siguiente paso consistía de la hidrólisis ácida de la oxima **92d**, acción que se efectuó en alto rendimiento empleando HCl concentrado en presencia de formaldehído a 100 °C durante 6 h (Esquema 40).⁶⁹ A temperatura ambiente, esta reacción procedía con una menor rapidez.



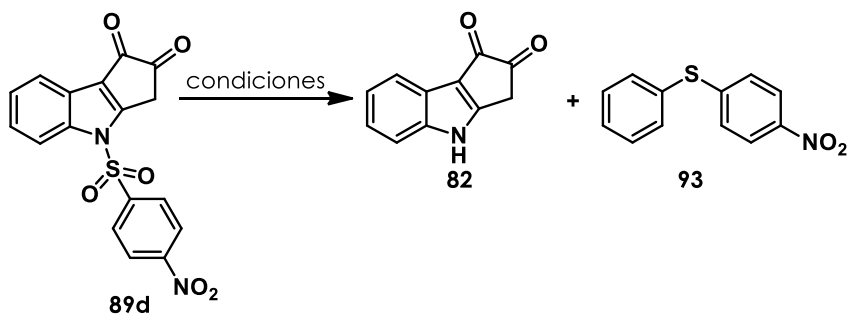
Esquema 40. Hidrólisis ácida de **92d**.

7.3.7 Desprotección del grupo nosilo en **89d**

Con **89d** aislado y caracterizado, se procedió a buscar la desprotección del grupo nosilo para obtener el intermediario avanzado **82** (Tabla 8). En el primer ensayo realizado se utilizó tiofenol y Cs_2CO_3 en acetonitrilo,⁷⁰ la materia prima fue consumida. Como el producto deseado no fue inicialmente identificado por RMN ^1H del crudo de reacción, se llevó a cabo también un análisis de cromatografía de gases acoplado a masas del crudo, logrando verificar la presencia del subproducto proveniente de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ entre el tiofenol y el grupo nosilo (sulfuro de 4-nitrofenil fenilo **93**), prueba innegable de que la reacción de desprotección se había efectuado; sin embargo, el producto deseado no fue identificado por esta técnica. Una modificación a las condiciones de reacción se realizó empleando ahora una menor cantidad de equivalentes de Cs_2CO_3 , acción que solo trajo consigo la descomposición del sustrato (Ensayo 2). A continuación, se reemplazó la base, eligiendo ahora K_2CO_3 , hecho que permitió acceder satisfactoriamente a la diona **82** desprotegida en un rendimiento del 62% en tan solo 1.5 h de reacción (Ensayo 3). Tratando de mejorar este rendimiento, se probó ácido mercaptoacético con K_2CO_3 ,⁷¹ aunque en este caso se apreciaron únicamente trazas de **82** y una mayor cantidad de subproductos (Ensayo 4). Finalmente se evaluó el disolvente, por lo que se utilizó DMF seca en presencia de

tiofenol y K_2CO_3 , sin tener éxito, ya que el seguimiento por ccf solo permitió identificar el sulfuro **93** y otros subproductos no deseados.

Tabla 8. Optimización de las condiciones de reacción para la desprotección en **89d**.

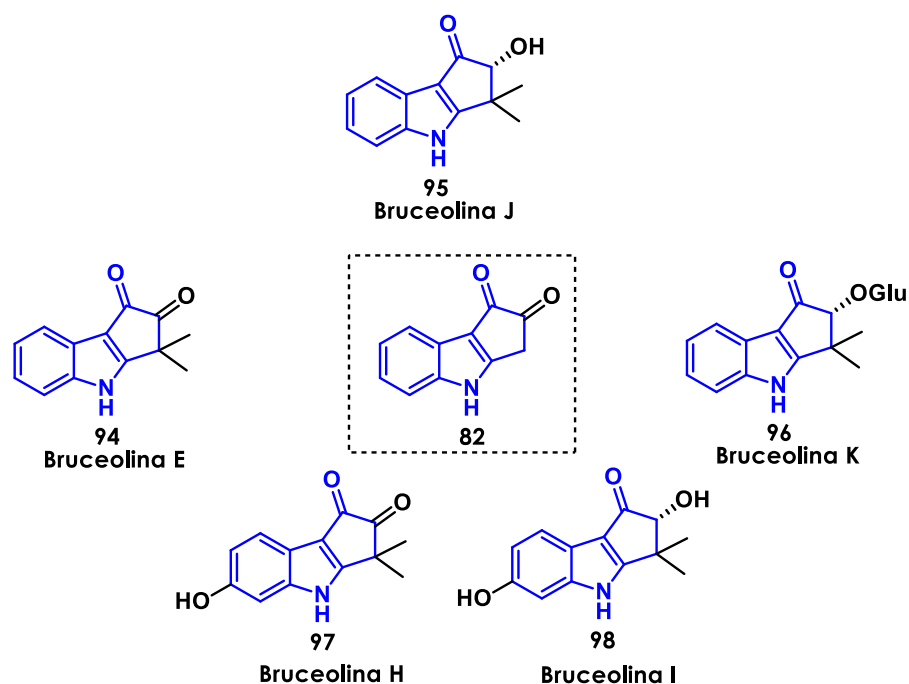


Experimento	Reactivos	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Resultado
1	PhSH(1.5 eq.), Cs_2CO_3 (3.0 eq.)	MeCN	0°C a t.a.	2 h	93
2	PhSH(1.5 eq.), Cs_2CO_3 (1.5 eq.)	MeCN	0°C a t.a.	3 h	Descomposición
3	PhSH(1.5 eq.), K_2CO_3 (1.5 eq.)	MeCN	0°C a t.a.	1.5 h	82 (62%)
4	$HSCH_2CO_2H$ (3.0 eq.), Cs_2CO_3 (6.0 eq.)	DMF	t.a.	1 h	Trazas
5	PhSH(1.5 eq.), K_2CO_3 (1.5 eq.)	DMF	0°C a t.a.	1.5 h	93

A pesar de que se logró obtener **82** en rendimiento moderado, se podría explorar un intercambio en los pasos de la ruta descrita, el cual consistiría en realizar la desprotección del grupo nosilo, posterior a la reacción de nitrosación, teniendo en cuenta que la α -oximinocetona **92d** podría ser más estable que la diona debido a la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular, lo anterior en la búsqueda de incrementar el rendimiento de esta transformación y debido a que se evidenció cierta inestabilidad durante la optimización de la última reacción.

Hasta este punto ya se contaba con el intermediario avanzado **82**, preparado en un total de 6 pasos y con un rendimiento global de 46.7% a falta únicamente de realizar la condensación de Knoevenagel para obtener el alcaloide indólico nostodiona A (**1**). Es importante destacar que la formación de la ciclopenta[*b*]indol-1,2(3*H*,4*H*)-diona (**82**) no ha sido abordada con anterioridad, y aunque en este trabajo el compuesto **82** está dirigido hacia la preparación de **1**, dicho intermediario también podría ser utilizado para

la obtención de otros productos naturales conocidos como bruceolinas, quienes engloban una serie de alcaloides indólicos que poseen el esqueleto de ciclopenta[*b*]-indol y que exhiben propiedades medicinales interesantes, principalmente en el tratamiento de la malaria y otras enfermedades de tipo parasitarias.^{72,73,74,75} Todos estos planteamientos si bien no se pudieron implementar en este trabajo por cuestiones de tiempo, quedan como tareas pendientes para estudios futuros.



Esquema 41. Estructuras de la familia de productos naturales bruceolinas.

8. CONCLUSIONES

No se logró sintetizar la alenil heteroarilcetona **59**, intermediario necesario para explorar las condiciones de reacción de ciclación de Nazarov, debido a la inestabilidad presentada en los compuestos 4-fenilbuta-2,3-dienoato de etilo (**62**) y ácido 4-fenil-2,3-butadienoico (**63**) en la ruta de síntesis propuesta No.1.

La obtención de la alenil heteroarilcetona **59**, no fue posible bajo las condiciones propuestas en la ruta de síntesis No.2 dada la ruta ineficiente que se siguió para acceder al iluro **57**.

Con el rediseño de la ruta de síntesis, se logró preparar al intermediario avanzado **82** en un rendimiento global de 46.7%, utilizando un total de 6 etapas, a partir de los reactivos comerciales *o*-iodonitrobenceno (**86**) y 1,3-ciclopentanodiona (**85**).

Se propone una reacción de condensación tipo Knoevenagel sobre el sustrato **82** con el *p*-hidroxibenzaldehído para culminar la síntesis del producto natural nostodiona A (**1**). La implementación de la misma ruta sintética pero con diferentes benzaldehídos podría, en principio, originar nuevos análogos del alcaloide.

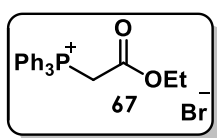
La metodología que condujo a la obtención de **82** se podría extrapolar hacia los alcaloides indólicos tipo bruceolinas, dando un valor agregado a la propuesta sintética.

9. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los compuestos disponibles comercialmente se obtuvieron de Sigma Aldrich y Merck y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C fueron adquiridos con los espectrómetros Jeol Eclipse de 300 MHz, Fourier Brucker de 300 MHz y Bruker Avance III de 400 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ($\delta=0$ ppm), dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$) y acetona hexadeuterada (CD_3COCD_3). Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm). Las formas de los picos se indicaron de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; dt, doble de triples; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; sa, señal ancha. Los valores de la constante de acoplamiento (J) se reportaron en Hertz (Hz). Los puntos de fusión se midieron en capilares abiertos utilizando un aparato Mel-Temp y no están corregidos. Los espectros de IR fueron obtenidos usando un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker, las señales de los grupos funcionales relevantes se informan de la siguiente manera: d, débil; f, fuerte; f.a, fuerte amplia, m, media. Los espectros de masas MS-DART de baja y alta resolución fueron adquiridos con un espectrómetro JEOL AccuTOF JMS-T100LC. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (ccf) y se visualizaron usando una lámpara de luz UV dual de onda larga y corta. Las cromatografías en columna flash se realizaron en sílica gel 60 (mallas 230-400 ASTM) de Macherey–Nagel GmbH & Co. Todos los disolventes se secaron en atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se destilaron de la siguiente manera: diclorometano y acetonitrilo en presencia de hidruro de calcio (CaH_2), el tetrahidrofurano, tolueno y 1,4-dioxano con sodio y benzofenona como indicador, en tanto que la DMF fue destilada a presión reducida en presencia de malla molecular (MS) de 3 Å.

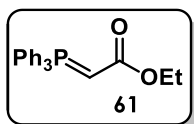
9.1 Metodologías implementadas

9.1.1 Síntesis de los compuestos Ruta No.1



Bromuro de (etoxicarbonilmetil)trifenilfosfonio (67).³⁶ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético que contiene una disolución de 4.0 g de PPh₃ (15.3 mmol) en 23 mL de THF se adicionó 1.7 mL (15.3 mmol) de bromoacetato de etilo **66** en un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el sólido que apareció en la mezcla de reacción se aisló por medio de una filtración, realizando lavados con AcOEt y finalmente se secó, obteniéndose 6.28 g (96%) de un sólido blanco. P.F.: 154 – 157 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 – 7.86 (m, 6H), 7.82 – 7.74 (m, 3H), 7.72 – 7.64 (m, 6H), 5.63 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.04 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

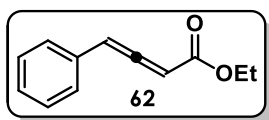


Trifenilfosforanilidenacetato de etilo (61).³⁷ En un embudo de separación se colocó una disolución formada por 0.86 g (1 mmol) del bromuro de fosfonio **67** en 50 mL de DCM. Posteriormente se añadió al embudo 40 mL de una disolución acuosa de NaOH 2N (4 mmol), y la bifase se agitó vigorosamente por 30 minutos. Enseguida se separó la fase orgánica y luego se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron con Na₂SO₄, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se secó, dando 0.64 g (93%) de un sólido blanco. P.F.: 115 – 120 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.61 (m, 6H), 7.57 – 7.51 (m, 3H), 7.49 – 7.41 (m, 6H), 3.97 (sa, 2H), 2.87 (sa, 1H), 1.35 – 0.67 (sa, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 133.1 (d, *J*_{C-P} = 10.1 Hz), 132.0, 128.8 (d, *J*_{C-P} = 12.1 Hz), 58.0, 30.2 (d, *J*_{C-P} = 128.8 Hz), 14.9.

Nota: La señal correspondiente al C=O no fue observada en el espectro, en tanto que el carbono *ipso* se encuentra traslapado con otras señales aromáticas.

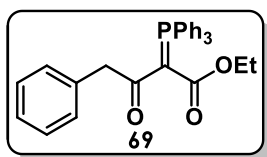


4-Fenilbuta-2,3-dienoato de etilo (62).⁴¹ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 4 mL de DCM anhidro, 0.5 g (1.43 mmol) del iluro **61** y 218 µL (1.57 mmol) de Et₃N recién destilada. La mezcla se llevó a 0 °C utilizando un baño de hielo y posteriormente se adicionó gota a gota vía cánula una disolución de cloruro de fenilacetilo **58** 208 µL (1.57 mmol) en 1.5 mL de DCM anhidro. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó por un periodo de 12 h. Posteriormente se eliminó por evaporación a presión reducida, se adicionó al residuo 25 mL de Et₂O y la mezcla se agitó por 30 minutos. La suspensión se filtró y las aguas madres se concentraron para

finalmente purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 9:1 v/v) obteniendo 0.162 g (60%) de un aceite amarillento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.17 (m, 5H), 6.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.15 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

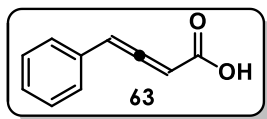
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 214.7, 165.2, 131.8, 128.9, 128.2, 127.6, 98.8, 92.0, 61.2, 14.3.



3-Oxo-4-fenil-2-(trifenilfosforaniliden)butanoato de etilo (69).⁴⁰ Este subproducto se aisló en la síntesis del alenoato **62** como cristales beige. Su formación proviene de la condensación entre el cloruro de fenilacetilo **58** y el iluro estabilizado **61** y se ve favorecida cuando no se utiliza Et₃N seca.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.52 (m, 6H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.40 – 7.34 (m, 8H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

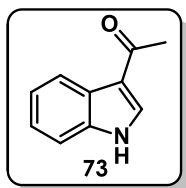
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195.0 (d, *J*_{C-P} = 3.1 Hz), 167.8 (d, *J*_{C-P} = 14.5 Hz), 138.2, 133.2 (d, *J*_{C-P} = 9.9 Hz), 131.6 (d, *J*_{C-P} = 2.8 Hz), 129.8, 128.6 (d, *J*_{C-P} = 12.7 Hz), 128.1, 126.9 (d, *J*_{C-P} = 93 Hz), 125.9, 58.6, 46.4 (d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz), 13.9.



Ácido 4-fenil-2,3-butadienoico (63).⁴⁴ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 0.140 g (0.74 mmol) de 4-fenilbuta-2,3-dienoato de etilo (**62**) y 1.4 mL de EtOH. A continuación, se añadió una disolución formada por 0.362 g de LiOH (15 mmol) en 15 mL de agua (1 N), en un periodo de 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y posteriormente se realizó una extracción con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida para obtener 95 mg del crudo de una mezcla de ácido alenóico **63** y alquinóico **72**, como un aceite amarillento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.28 (m, 5H), 6.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H).

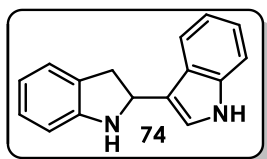
9.1.2 Síntesis de los compuestos Ruta No.2



1-(1*H*-Indol-3-il)etanona (73).⁴⁶ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 1.09 g (20.49 mmol) de NH₄Cl y 4 mL de DCE. A esta mezcla se le añadió gota a gota 968 μ L (10.24 mmol) de anhídrido acético a temperatura ambiente y se agitó por 15 minutos. Transcurrido este tiempo, una disolución de 0.6 g (5.12 mmol) de indol **55** en 4 mL de DCE se adicionó gota a gota a la disolución buffer y se agitó por 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 1.36 g (10.24 mmol) de AlCl₃ y 484 μ L (5.12 mmol) de anhídrido acético. La mezcla se agitó por 30 minutos y luego se vertió en hielo picado y se realizó extracción de esta con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. La purificación del producto se hizo por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v) obteniendo 0.611 g (75%) de un sólido blanco. P.F.: 190 – 191 °C.

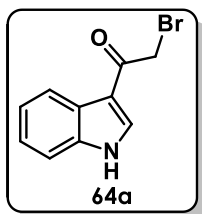
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (sa, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 192.6, 136.6, 134.3, 125.3, 122.7, 121.6, 121.3, 116.8, 112.0, 27.2.



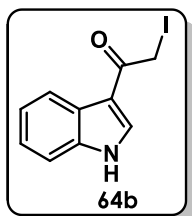
3-(2,3-Dihidro-1*H*-indol-2-il)-1*H*-indol (74).⁴⁵ Este compuesto correspondió al subproducto mayoritario que se aisló de la reacción entre el indol **55** y el cloruro de acetilo en presencia de AlCl₃. Su apariencia fue la de un sólido blanco. P.F.: 110 – 113 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (sa, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 5H), 6.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (sa, 1H), 3.53 (dd, *J* = 15.6, 9.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 15.6, 8.3 Hz, 1H).



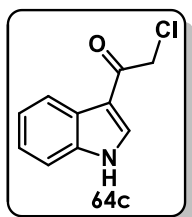
2-Bromo-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (64a).⁴⁷ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 0.127 g (0.57 mmol) de CuBr₂ y 7 mL de AcOEt, la mezcla se calentó a reflujo del disolvente y a continuación se añadió 0.050 g (0.32 mmol) de 1-(1*H*-indol-3-il)etanona (**73**) en 10 mL de CHCl₃. La reacción se mantuvo a reflujo por 6 h realizando seguimiento por ccf, posteriormente se retiró el calentamiento y se realizaron lavados con agua (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida en el rotavapor. El crudo de reacción finalmente se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, DCM 100%) obteniendo 0.030 g (40%) de un sólido beige. P.F.: 113 – 117 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (sa, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 4.65 (s, 2H).



2-Iodo-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (64b).⁴⁹ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 0.159 g (1 mmol) de 1-(1*H*-indol-3-il)etanona (**73**), 0.279 g (1.1 mmol) de I₂ y 0.088 g (1.1 mmol) de CuO y 3 mL de MeOH. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo del disolvente por un periodo de 2 h, posteriormente se retiró el calentamiento y se concentró en rotavapor. Luego se realizó extracción con AcOEt (2 x 20 mL) y agua. Las fases orgánicas se combinaron y secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida dando lugar a un crudo de reacción que finalmente se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, DCM 100%) obteniendo 0.242 g (85%) de un sólido amarillento. P.F.: 86 – 90 °C.

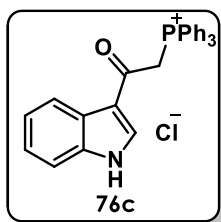
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (sa, 1H), 8.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 4.44 (s, 2H).



2-Cloro-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (64c).⁵⁶ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 0.234 g (2 mmol) de indol **55**, 162 μ L (2 mmol) de piridina y 5 mL de tolueno. La mezcla anterior se llevó a 60 °C y enseguida se agregó 159 μ L (2 mmol) de cloruro de cloroacetilo en un periodo de 1 h, siempre manteniendo la temperatura anteriormente indicada. Posterior a la adición, se agitó la mezcla por 1 h manteniéndose los 60 °C y al terminar este tiempo se agregó 6 mL de agua y 1 mL de MeOH. La mezcla resultante se agitó por 1 h más a 60°C, tiempo en el que se comenzó a visualizar la presencia de un sólido. Por último, el sólido marrón formado se aisló por medio de una filtración al vacío y se lavó con EtOH obteniéndose 0.221 g (57%). P.F.: 209 – 214 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (sa, 1H), 8.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 4.88 (s, 2H).

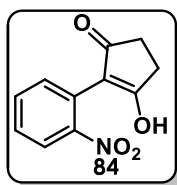
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 186.2, 136.6, 134.8, 125.4, 123.2, 122.1, 121.2, 113.6, 112.3, 46.4.



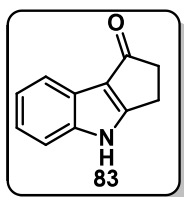
Cloruro de (2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoetil) trifenilfosfonio (76c).⁵² En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 0.050 g (0.258 mmol) de 2-cloro-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (**64c**), 0.0677 g (0.258 mmol) de PPh₃, 3 mL de THF anhidro. La mezcla se calentó a reflujo del disolvente por un periodo de 24 h con monitoreo constante por ccf. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se secó, dando lugar a un crudo de reacción que finalmente se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, DCM/MeOH = 98:2 v/v) obteniendo 0.0518 g (44%) de un sólido blanco. P.F.: 227-231 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.62 (sa, 1H), 8.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 10H), 7.78 – 7.72 (m, 5H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H).

9.1.3 Síntesis de los compuestos Ruta No.3



3-Hidroxi-2-(2-nitrofenil)ciclopen-2-enona (84).⁵⁹ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 1.58 g (16.06 mmol) de 1,3-ciclopentanodiona (85), 3.33 g (24.10 mmol) de K₂CO₃, 2.0 g (8.03 mmol) de *o*-iodonitrobenzoceno (86) y 25 mL de DMSO. La mezcla resultante se calentó a 88 °C y se agitó por 15 h. Posteriormente la reacción se dejó enfriar y se acidificó con HCl concentrado hasta alcanzar un pH de 2. La disolución se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y posteriormente se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, dando lugar a un crudo con apariencia de espuma marrón oscura que fue utilizado directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación previa.



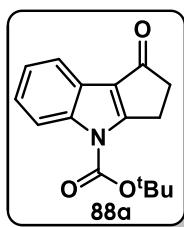
2,3-Dihidrociclopenta[b]indol-1(4H)-ona (83).⁶⁰ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 2.4 g del crudo de la reacción de formación del 3-hidroxi-2-(2-nitrofenil)ciclopen-2-enona (84), y 10 mL de ácido acético. Esta mezcla se calentó aproximadamente hasta 40 °C hasta que se volvió homogénea, y una vez alcanzado esto se adicionó 2.69 g (48.18 mmol) de Fe. La mezcla se calentó a reflujo por un tiempo de 2.5 h. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró el ácido acético bajo presión reducida. El sólido remanente se redisolvió en 15 mL de AcOEt y se agitó por 15 minutos, posteriormente la solución se pasó por una columna de celita para remover los subproductos de la oxidación del Fe. El filtrado se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, DCM/MeOH = 98:2 v/v) obteniendo 1.22 g de un sólido blanco (89% para las dos etapas). P.F.: 249-253 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (sa, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*D*₆) δ 194.8, 167.8, 142.2, 123.0, 121.5, 121.0, 119.5, 119.1, 112.61, 40.7, 21.1.

IR (ATR) (ν_{max}, cm⁻¹) 3206 (d), 1651 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₁H₁₀N₁O₁⁺: 172.07624; Encontrado: 172.0757.



1-Oxo-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-4(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (88a).⁶³ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 100 mg (0.584 mmol) de 2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (**83**), 254.97 mg (1.17 mmol) de Boc₂O, 107.04 mg (0.875 mmol) de 4-DMAP y 2 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó por 2 h, posteriormente se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se sometió a una extracción con EtOAc (3 x 15 mL) y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se secó dando lugar a un crudo que fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v) obteniendo 158 mg (100%) de un sólido blanco. P.F.: 163-165 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 2H), 2.98 – 2.93 (m, 2H), 1.70 (s, 9H).

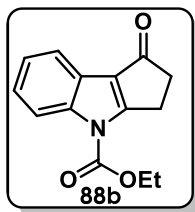
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 197.1, 167.6, 149.1, 141.0, 125.5, 125.1, 124.5, 122.4, 120.8, 115.9, 85.5, 40.6, 28.3, 25.4.

IR (ATR) (ν_{max}, cm⁻¹) 2925 (d), 1741 (f), 1686 (f), 1561(m), 1141 (f), 762 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₆H₁₈N₁O₃⁺: 272.12867; Encontrado: 272.12770.

9.1.3.1 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 88b, 88c, 88d

En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 100 mg (0.584 mmol) de 2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (**83**) y 3 mL de THF. La mezcla se llevó a 0 °C y posteriormente se adicionó 46.73 mg (1.17 mmol) de NaH al 60% en porciones. La mezcla se agitó por 30 minutos a baja temperatura y enseguida se añadió el respectivo grupo protector (1.5 eq). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente por un lapso de 2 h. Pasado este tiempo se adicionó agua y se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó en el rotavapor, dando lugar a un crudo que fue purificado por cromatografía en columna.



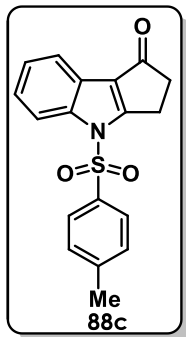
1-Oxo-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-4(1*H*)-carboxilato de etilo (88b).⁶³ Siguiendo el procedimiento general 9.1.3.1 y usando cloroformiato de etilo como grupo protector, de este producto se aislaron 136.4 mg como un sólido blanco (cuantitativo) después de su purificación por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/ AcOEt = 8:2 v/v). P.F.: 175 – 180 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 4.53 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 197.0, 167.4, 150.7, 140.9, 125.7, 125.6, 124.7, 122.5, 120.9, 116.0, 64.2, 40.6, 25.2, 14.5.

IR (ATR) (ν_{max}, cm⁻¹) 2929(d), 1745 (f), 1673 (f), 1562(m), 1147(f), 760 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₄H₁₄N₁O₃⁺: 244.09737; Encontrado: 244.09681.



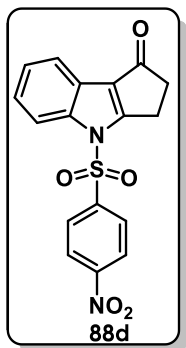
4-Tosil-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (88c).⁶⁴ Siguiendo el procedimiento general 9.1.3.1 y usando cloruro de *p*-toluensulfonilo como grupo protector, de este producto se aislaron 190 mg como un sólido blanco (cuantitativo) después de su purificación por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v). P.F.: 158 – 164 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196.3, 166.8, 146.3, 140.7, 135.1, 130.5, 127.1, 125.8, 125.7, 125.0, 122.5, 121.3, 114.2, 40.6, 24.2, 21.8.

IR (ATR) (ν_{max}, cm⁻¹) 2923 (d), 2851 (m), 1697 (f), 1368 (f), 783 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₈H₁₆N₁O₃S₁⁺: 326.08509; Encontrado: 326.08429.



4-((4-Nitrofenil)sulfonil)-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (88d). Siguiendo el procedimiento general **9.1.3.1** y usando cloruro de *p*-nitrobencensulfonilo como grupo protector, de este producto se aislaron 197 mg como un sólido amarillo (95%) después de su purificación por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 8:2 v/v). P.F.: 141 °C (descomposición).

Nota: Esta reacción se dejó 12 h en agitación a temperatura ambiente, tiempo necesario para que se consumiera la totalidad de la materia prima **83**. Dado que fue el sustrato que mejores resultados presentó en la reacción de α -oximación, fue preparado hasta en una escala de 1.0 g de **83** sin que se presentaran cambios en el rendimiento descrito en el párrafo anterior.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.03 – 2.98 (m, 2H).

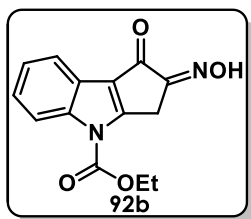
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 166.2, 151.2, 143.3, 140.5, 128.4, 127.0, 126.3, 125.7, 125.2, 122.7, 121.7, 113.9, 40.6, 24.3.

IR (ATR) (ν_{\max} , cm⁻¹) 2922 (m), 2852 (m), 1696 (f), 1533 (f), 1349 (f), 789 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₇H₁₃N₂O₅S₁⁺: 357.05452; Encontrado: 357.05620.

9.1.3.2 Procedimiento general para la α -oximación de las cetonas

En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 1 eq de la respectiva ciclopentanona y 2 mL de disolvente. Posteriormente se adicionó 1.5 eq de nitrito de isoamilo y 3 eq de HCl concentrado (37% p/p). La mezcla se agitó ya sea a temperatura ambiente o bajo calentamiento a reflujo, dependiendo del sustrato, por un periodo de 24 h. Transcurrido ese lapso, a temperatura ambiente se adicionó 5 mL de agua y se realizó la extracción con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, dando lugar al producto crudo que fue purificado por cromatografía en columna



2-(Hidroxiimino)-1-oxo-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-4(1*H*)-carboxilato de etilo (92b).⁶² Siguiendo el procedimiento general **9.1.3.2** este producto se generó a partir del triciclo **88b** (40 mg, 0.164 mmol) utilizando MeOH como disolvente bajo calentamiento a reflujo. Correspondió a un sólido naranja (14.77 mg, 33%) el cual se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v). P.F.: 174-177 °C.

La misma metodología fue empleada utilizando *t*-BuOH como disolvente a temperatura de reflujo, para un ensayo de 40 mg se obtuvo 13.88 mg de producto (31%).

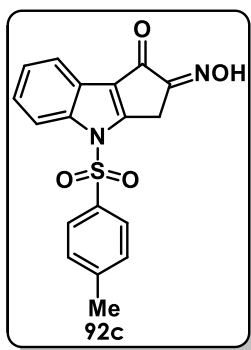
El procedimiento general **9.1.3.2** fue utilizado para acceder a **92b** en un último intento utilizando THF como disolvente a temperatura ambiente, para un ensayo de 40 mg se obtuvo 12.98 mg de producto (29%).

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 11,46 (sa, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 4.62 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, Acetona-*d*₆) δ 181.4, 161.9, 157.1, 151.1, 140.9, 127.0, 126.8, 125.7, 123.7, 121.3, 116.9, 65.3, 28.7, 14.6.

IR (ν_{max}, cm⁻¹) 3300 (f.a), 2927 (m), 2858 (m), 1756 (f), 1713 (f), 1217 (f), 756 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₄H₁₃N₂O₄⁺: 273.08753; Encontrado: 273.08660.



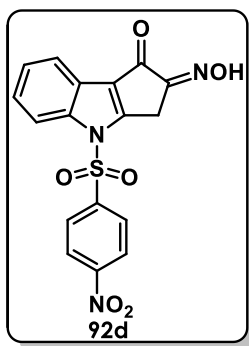
2-(Hidroxiimino)-4-tosil-2,3-dihidrociclopenta[b]indol-4(1H)-ona (92c).⁶⁷ Siguiendo el procedimiento general **9.1.3.2** este producto se generó a partir del triciclo **88c** (40 mg, 0.123 mmol) utilizando THF como disolvente, adicionando el nitrito de isoamilo y el HCl a 0°C y con agitación a temperatura ambiente. Correspondió a un sólido blanco (27.88 mg, 64%) el cual se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/AcOEt = 7:3 v/v). P.F.: 186 – 189 °C.

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, Acetona-*d*₆) δ 180.8, 161.3, 156.5, 147.7, 140.0, 135.2, 131.5, 128.5, 126.9, 126.0, 123.7, 121.7, 115.2, 115.1, 28.0, 21.5.

IR (ν_{max}, cm⁻¹) 3434 (f.a), 1654 (m), 1379 (d), 1023 (f), 997 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₈H₁₅N₂O₄S₁⁺: 355.07525; Encontrado: 355.07616.



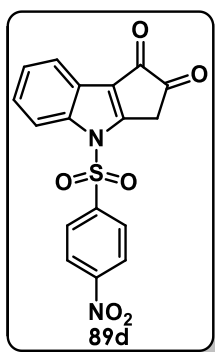
2-(Hidroxiimino)-4-((4-nitrofenil)sulfonyl)-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (92d). Siguiendo el procedimiento general **9.1.3.2** este producto se generó a partir del triciclo **88d** (40 mg, 0.113 mmol) utilizando THF como disolvente, adicionando el nitrito de isoamilo y el HCl a 0°C y con agitación a temperatura ambiente por 7 h. Correspondió a un sólido amarillo (38.50 mg, 89%) el cual se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexano/acetona = 7:3 v/v). P.F.: 156 °C (descomposición).

Nota: Su escalamiento se hizo con 1.0 g de materia prima sin que se presentara cambios en el rendimiento descrito en el párrafo anterior.

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 11.66 (sa, 1H), 8.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 4.26 (s, 1H).

IR (ν_{max}, cm⁻¹) 3251 (f.a), 2924 (m), 1708 (f), 1534 (f), 1349 (f), 1185 (f).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₇H₁₂N₃O₆S¹⁺: 386.04468; Encontrado: 386.04565.



4-((4-Nitrofenil)sulfonyl)ciclopenta[*b*]indol-1,2(3*H*,4*H*)-diona (89d).⁶⁹ En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 20 mg (51.90 μmol) de 2-(hidroxiimino)-4-((4-nitrofenil)sulfonyl)-2,3-dihidrociclopenta[*b*]indol-1(4*H*)-ona (**92d**), 0.5 mL de disolución de formaldehído (37%p/p) y 1 mL de disolución de HCl concentrado (37%p/p). La mezcla se llevó a 100 °C por un periodo de 6 h y una vez transcurrido este lapso se atemperó y se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación

a presión reducida en el rotavapor dando lugar a 19.22 mg de un sólido amarillo. P.F.: 170 °C (descomposición).

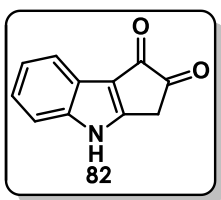
Nota: Su escalamiento se hizo con 1.0 g de materia prima sin que se presentara cambios en el rendimiento descrito en el párrafo anterior.

RMN ¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 4.12 (s, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, Acetona) δ 197.9, 179.3, 163.5, 152.7, 142.7, 138.3, 130.4, 128.5, 128.1, 126.9, 126.1, 123.8, 122.3, 115.0, 36.4.

IR (ν_{max}, cm⁻¹) 2926 (m), 1709 (f), 1533 (f), 1349 (f), 1184 (f), 738 (m).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₇H₁₁N₂O₆S₁⁺: 371.03378; Encontrado: 371.03332.



Ciclopenta[*b*]indol-1,2(3*H*,4*H*)-diona (82). En un matraz de fondo redondo provisto de un agitador magnético se adicionó 100 mg (0.270 mmol) de 4-((4-nitrofenil)sulfonyl)ciclopenta[*b*]indol-1,2(3*H*,4*H*)-diona (**89d**) y 3 mL de MeCN. La mezcla resultante se llevó a 0°C y posteriormente se adicionó 55.98 mg (0.405 mmol) de K₂CO₃ y 41.32 μL (0.405 mmol) de tiofenol. La reacción se agitó por 1.5 h a temperatura ambiente y fue monitoreada por ccf. Una vez concluida, se adicionó agua a la mezcla y el producto crudo se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se combinaron y secaron con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó en el rotavapor y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, DCM/MeOH = 98:2 v/v) dando 31 mg (62%) de un sólido naranja. P.F.: 148 °C (descomposición).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.72 (sa, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 201.1, 177.0, 163.0, 139.6, 125.0, 123.4, 123.1, 121.3, 120.5, 113.3, 33.3.

IR (ν_{max}, cm⁻¹) 3236 (m), 2918 (m), 2850 (m), 1752 (m), 1680 (f), 1469 (m).

EM AR (DART+): Calculado para C₁₁H₈N₁O₂⁺: 186.05550; Encontrado: 186.05533.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) P.R. Jensen, W. Fenical, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *17*, 346–351.
- (2) A. M. Burja, B. Banaigs, E. Abou-Mansour, J. Grant Burgess, P. C. Wright, *Tetrahedron* **2001**, *57* 9347–9377.
- (3) R. P. Sinha, D. P. Häder, *Plant Sci.* **2008**, *174*, 278–289.
- (4) X. Gao, X. Jing, X. Liu, P. Lindblad, *Mar. Drugs.* **2021**, *19*, 1–16.
- (5) B. Nowruzi, G. Sarvari, S. Blanco, *Algal Res.* **2020**, *49*, 101959.
- (6) P. J. Proteau, W. H. Gerwick, F. Garcia-Pichel, R. Castenholz, *Experientia.* **1993**, *49*, 825–829.
- (7) A. Kobayashi, S-I. Kajiyama, K. Inawaka, H. Kanzaki, K. Kawazu. *Zeitschrift für Naturforschung C.* **1994**, *49*, 464–470.
- (8) A. Ekebergh, A. Börje, J. Martensson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6274–6277.
- (9) J. McNulty, K. Keskar, C. Bordón, R. Yolken, L. Jones-Brando, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8904–8907.
- (10) A. Ekebergh, I. Karlsson, R. Mete, Y. Pan, A. Börje, J. Martensson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4458-4461.
- (11) G. Zhang, Z. Zhang, Z. Liu, *Tumor Bio.* **2013**, *34*, 2241–2247.
- (12) C. Mukai, K. Arima, S. Hirata, S. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 273–277.
- (13) T. Itoh, R. Tsuzuki, T. Tanaka, M. Ninomiya, Y. Yamaguchi, H. Takenaka, M. Ando, Y. Tsukamasa, M. Koketsu, *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *60*, 76–82.
- (14) Shim, S. H.; Chlipala, G.; Orjala, *J. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *8*, 1655–1658.
- (15) A. Ploutno, S. Carmeli, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 544–545.
- (16) J. McNulty, K. Keskar, H. A. Jenkins, N. H. Werstiuk, C. Bordón, R. Yolken, L. Jones-Brando, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10015–10024.
- (17) A. J. Frontier, C. Collison, *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 7577–7606.
- (18) W. He, I. R. Herrick, T. A. Atesin, P. A. Caruana, C. A. Kellenberger, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1003–1011.
- (19) D. K. Mandal, Pericyclic Reactions: Introduction, Classification and the Woodward–Hoffmann Rules. pp 63-106 *Percyclic Chemistry*. Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2018.
- (20) C. Song, D. W. Knight, M. A. Whatton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 163–166.
- (21) K. Cheng, K. Chan, T. Lai, *J. Chem. Soc.* **1991**, *1*, 2461–2465.
- (22) M. Miao, H. Xu, Y. Luo, M. Jin, Z. Chen, J. Xu, H. Ren, *Synthesis.* **2018**, *50*, 349–

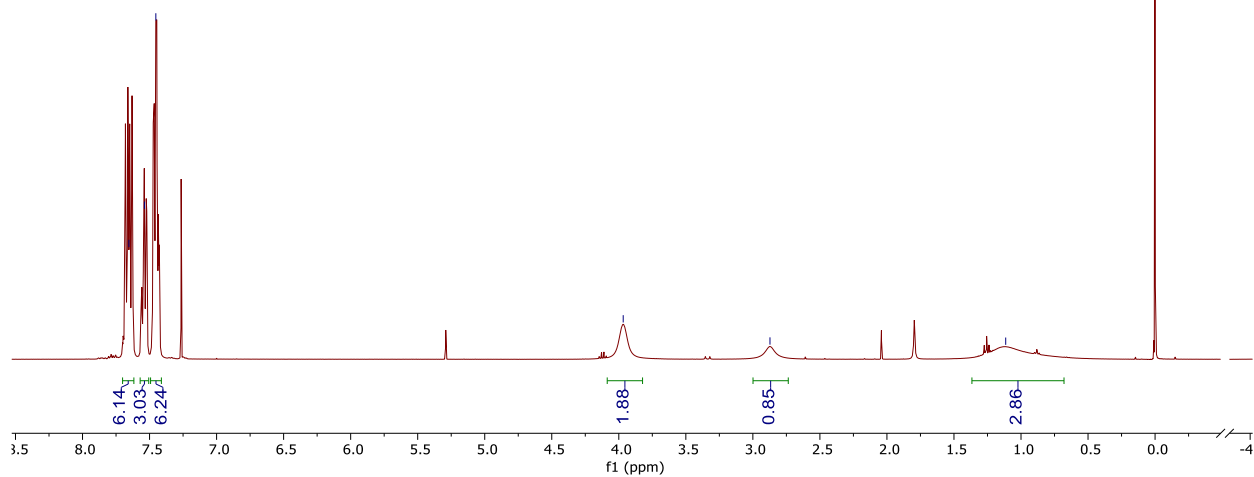
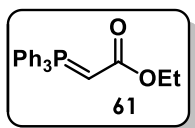
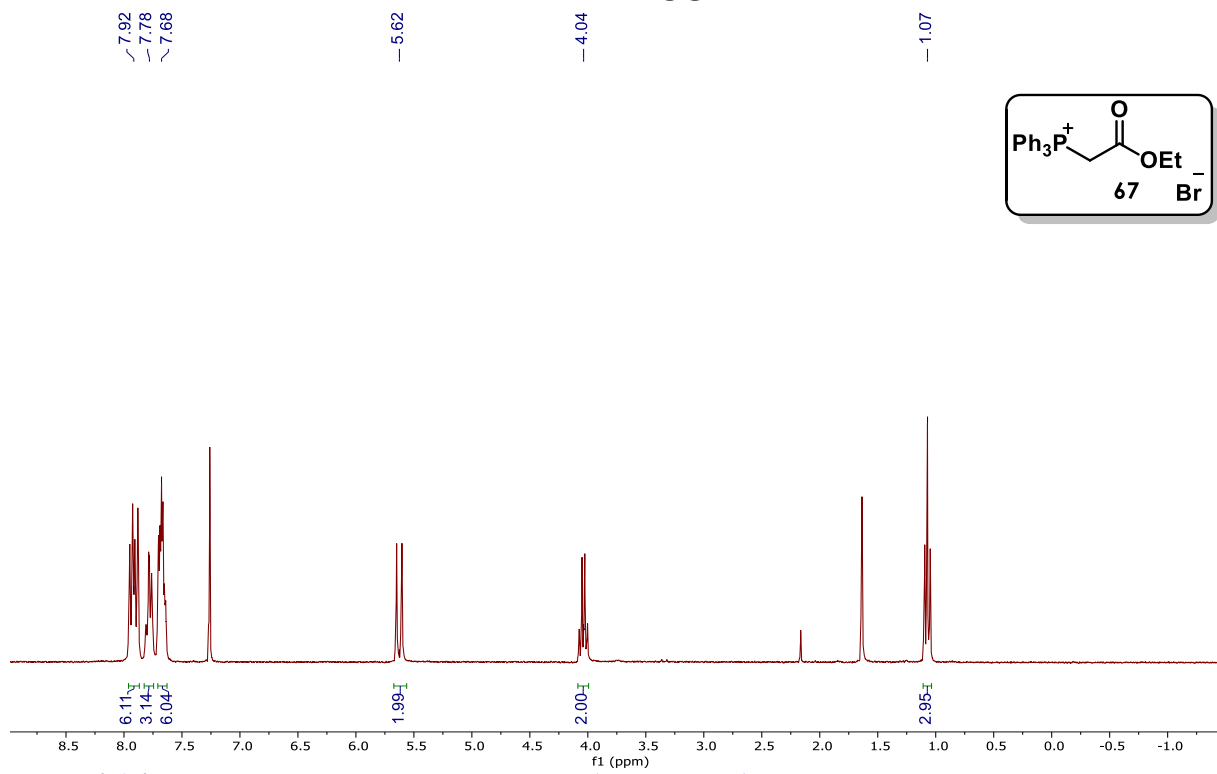
360.

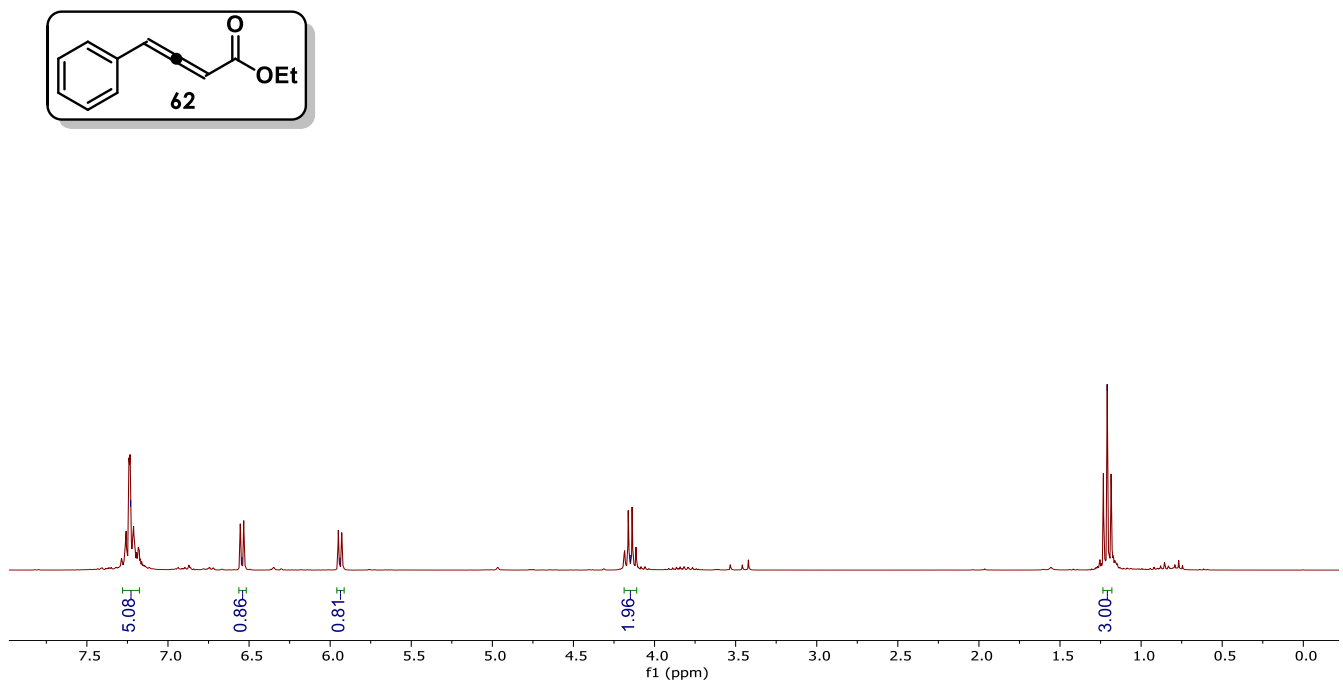
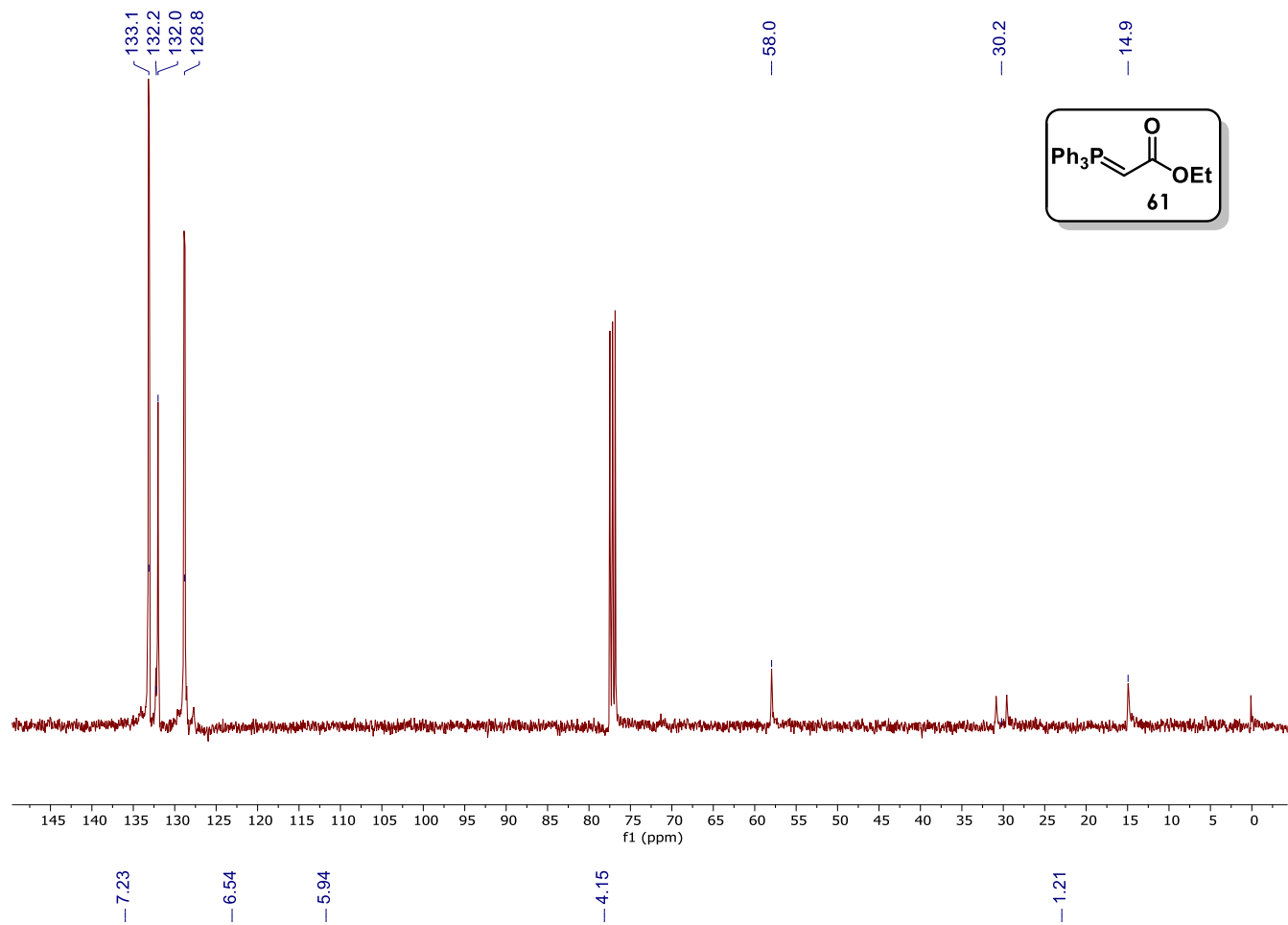
- (23) Y. Nagao, W. Lee, K. Kim, *Chem. Lett.* **1994**, 23, 389–392.
- (24) A. Kumar, V. Sridharan, *J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1619–1637.
- (25) M. Knaack, P. Emig, J. W. Bats, M. Kiesel, A. Müller, E. Günther, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3843–3847.
- (26) H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1875–1883.
- (27) A. Guillemonat, *Ann. Chim. Appl.* **1939**, 11, 143–211.
- (28) W. M. Amberg, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 15475–15479.
- (29) B. Chen, X. Liu, Y. Hu, D. Zhang, L. Deng, J. Lu, L. Min, W. Ye, C. Li, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 4961–4966.
- (30) K. B. Sharpless, K. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 300–301.
- (31) D. A. Singleton, C. Hang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7554–7560.
- (32) M. M. Rogic, J. Vitrone, M. D. Swerdloff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1156–1171.
- (33) G. Rüedi, M. A. Oberli, M. Nagel, C. Weymuth, H. J. Hansen, *Synlett.* **2004**, 13, 2315–2318.
- (34) V. Z. Shirinian, A. G. Lvov, D. V. Lonshakov, A. V. Yadykov, V. V. Kachala, M. M. Krayushkin, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 243–246.
- (35) H. Stephensen, F. Zaragoza, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5799–5802.
- (36) W. Wu, S. Xu, Y. Zhang, X. Wang, R. Li, F. Sun, C. Yu, T. Li, D. Wei, C. Yao, *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 1593–1599.
- (37) Y. Mao, F. Mathey, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1162–1163.
- (38) R. W. Lang, H. -J. Hansen, *Org. Synth.* **1984**, 62, 202.
- (39) V. N. Listvan, V. V. Listvan, *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 705–713.
- (40) T. A. Kelly, H. H. Wasserman, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7117–7120.
- (41) Y. Liu, M. Daka, M. Bandini, *Synthesis.* **2018**, 50, 3187–3196.
- (42) B. Xu, G. B. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 689–692.
- (43) W. Wang, B. Xu, G. B. Hammond, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3713–3716.
- (44) S. Castellano, H. D. G. Fiji, S. S. Kinderman, M. Watanabe, P. de Leon, F. Tamanoi, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5843–5845.
- (45) H. Ha, J. S. Kim, B. M. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 653–656.
- (46) G. C. G. Pais, X. Zhang, C. Marchand, N. Neamati, K. Cowansage, E. S. Svarovskaia, V. K. Pathak, Y. Tang, M. Nicklaus, Y. Pommier, T. R. Burke, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3184–3194.

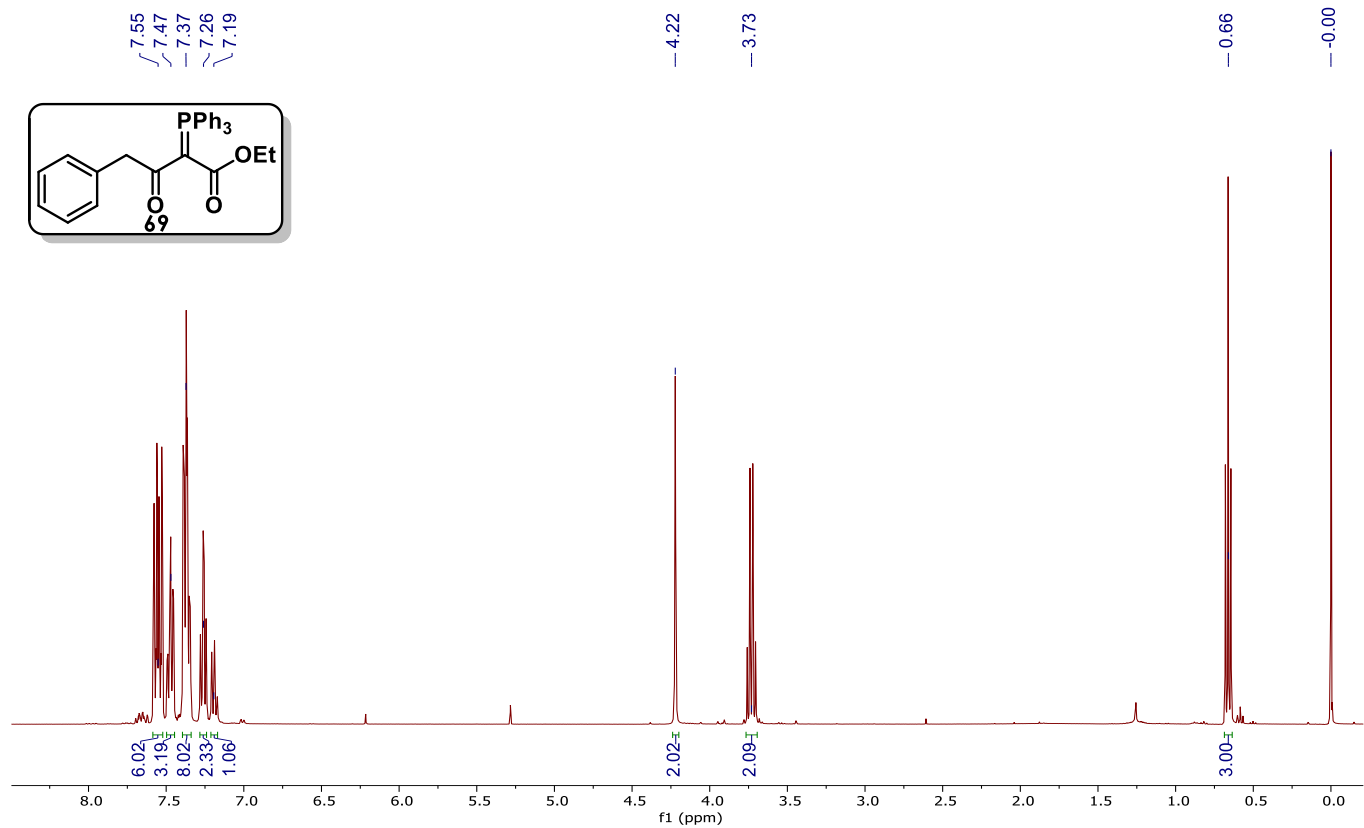
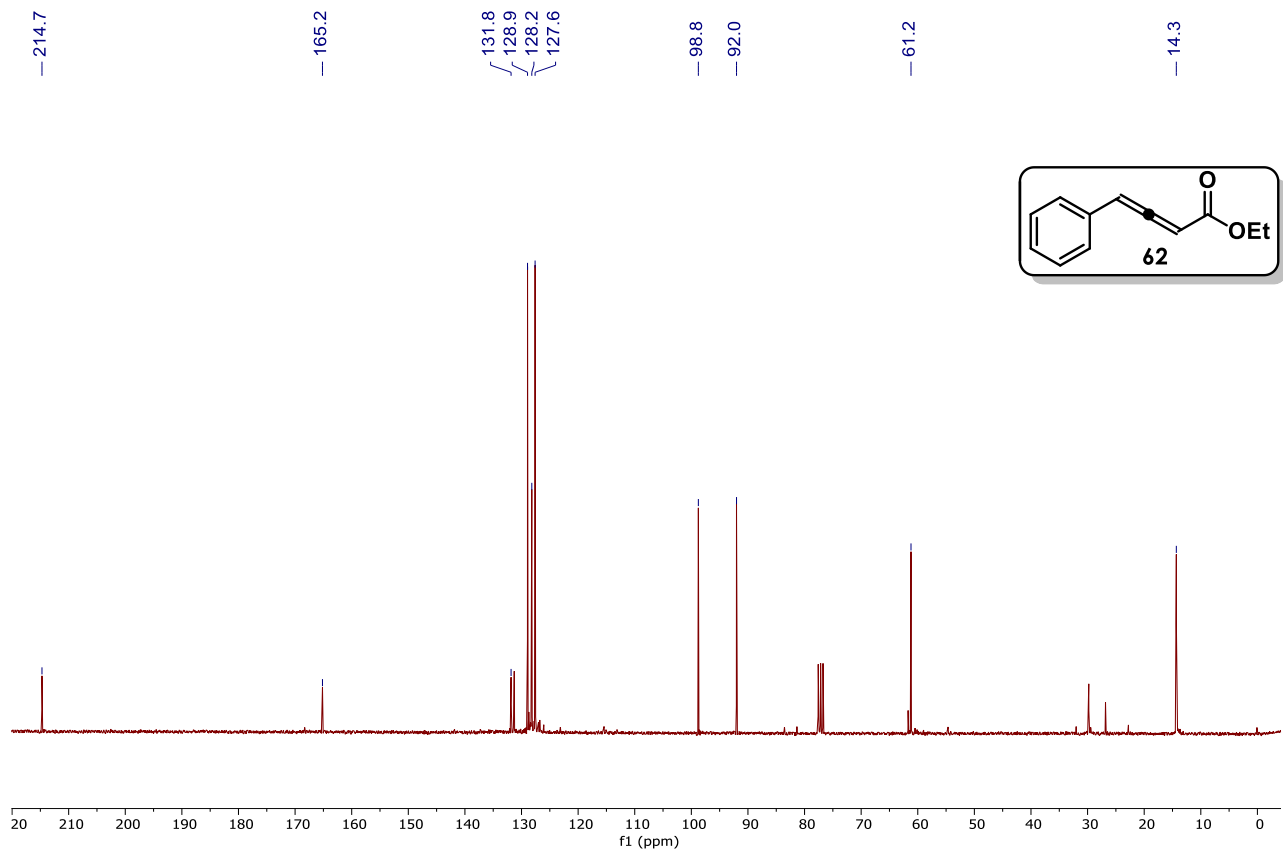
- (47) C. G. L. Veale, K. A. Lobb, R. Zoraghi, J. P. Morrison, N. E. Reiner, R. J. Andersen, M. T. Davies-Coleman, *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 7845–7853.
- (48) G. Yin, M. Gao, N. She, S. Hu, A. Wu, Y. Pan, *Synthesis*. **2007**, *20*, 3113–3116.
- (49) J. Xiang, J. Wang, M. Wang, X. Meng, A. Wu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7470–7475.
- (50) I. J. Borowitz, H. Parnes, E. Lord, K. C. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6817–6822.
- (51) I. J. Borowitz, P. E. Rusek, R. Virkhaus, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1595–1600.
- (52) P. I. Yagodinets, I. N. Chernyuk, E. M. Volynskaya, M. I. Shevchuk, V. N. Kushnir, *Zhurnal Obs. Khimii* **1984**, *49*, 772.
- (53) R. M. Abdel-Motaleb, A. A. Makhloof, H. M. Ibrahim, M. H. Elnagdi, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 109-114.
- (54) T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1485–1487.
- (55) Z. W. Zhang, H. Xue, H. Li, H. Kang, J. Feng, A. Lin, S. Liu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3918–3921.
- (56) C. J. Moody, J. R. Roffey, M. A. Stephens, I. J. Stratford, *Anticancer Drugs*. **1997**, *8*, 489–499.
- (57) A. Ramos-Orea, M. T. Ramírez-Apan, R. M. Chávez-Santos, R. Aguayo-Ortiz, C.I. Espitia, M. Silva Miranda, R. O. Torres-Ochoa, R. Martinez, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8272–8280.
- (58) S. Ma, D. Long, P. Chen, H. Shi, H. Li, R. Fang, X. She, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2689–2695.
- (59) D. Solé, J. Bosch, J. Bonjoch, *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 4013–4028.
- (60) D. Janreddy, V. Kavala, J. W. J. Bosco, C. W. Kuo, C. F. Yao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *12*, 2360–2365.
- (61) G. W. Gribble, T. C. Barden, D. A. Johnson, *Tetrahedron*. **1988**, *44*, 3195–3202.
- (62) Y. Huang, D. Chen, Y. Zheng, S. Huang, *ChemistrySelect*. **2022**, *7*, 1–4.
- (63) U. Jacquemard, V. Bénéteau, M. Lefoix, S. Routier, J. Y. Mérour, G. Coudert, *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 10039–10047.
- (64) Y. Sawama, S. Kuwata, M. Mae, T. Udagawa, S. Akai, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 12935-12938.
- (65) B. Li, R. Li, P. Dorff, J. C. McWilliams, R. M. Guinn, S. M. Guinness, L. Han, K. Wang, S. Yu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4846–4855.
- (66) P.-Z. Wang, B.-Q. He, Y. Cheng, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6924–6929.

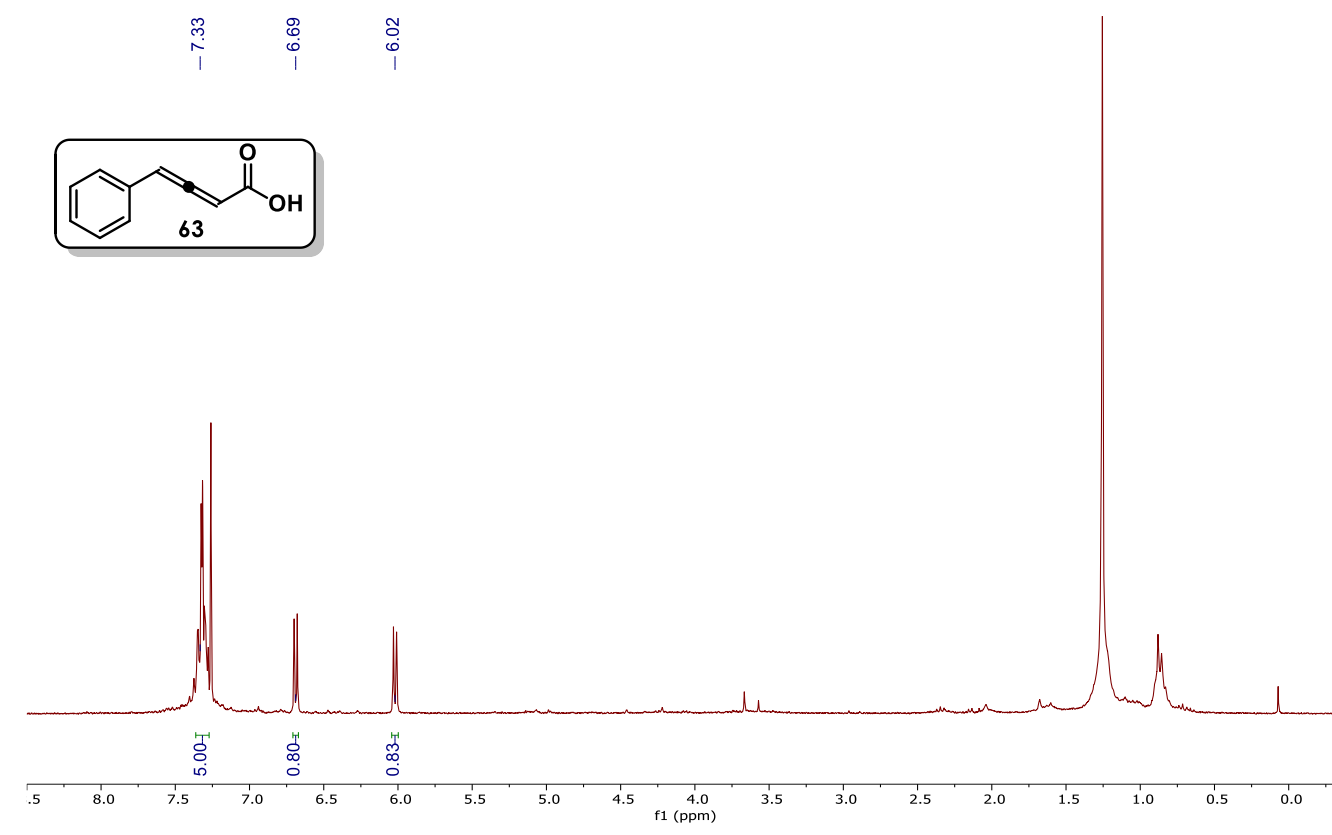
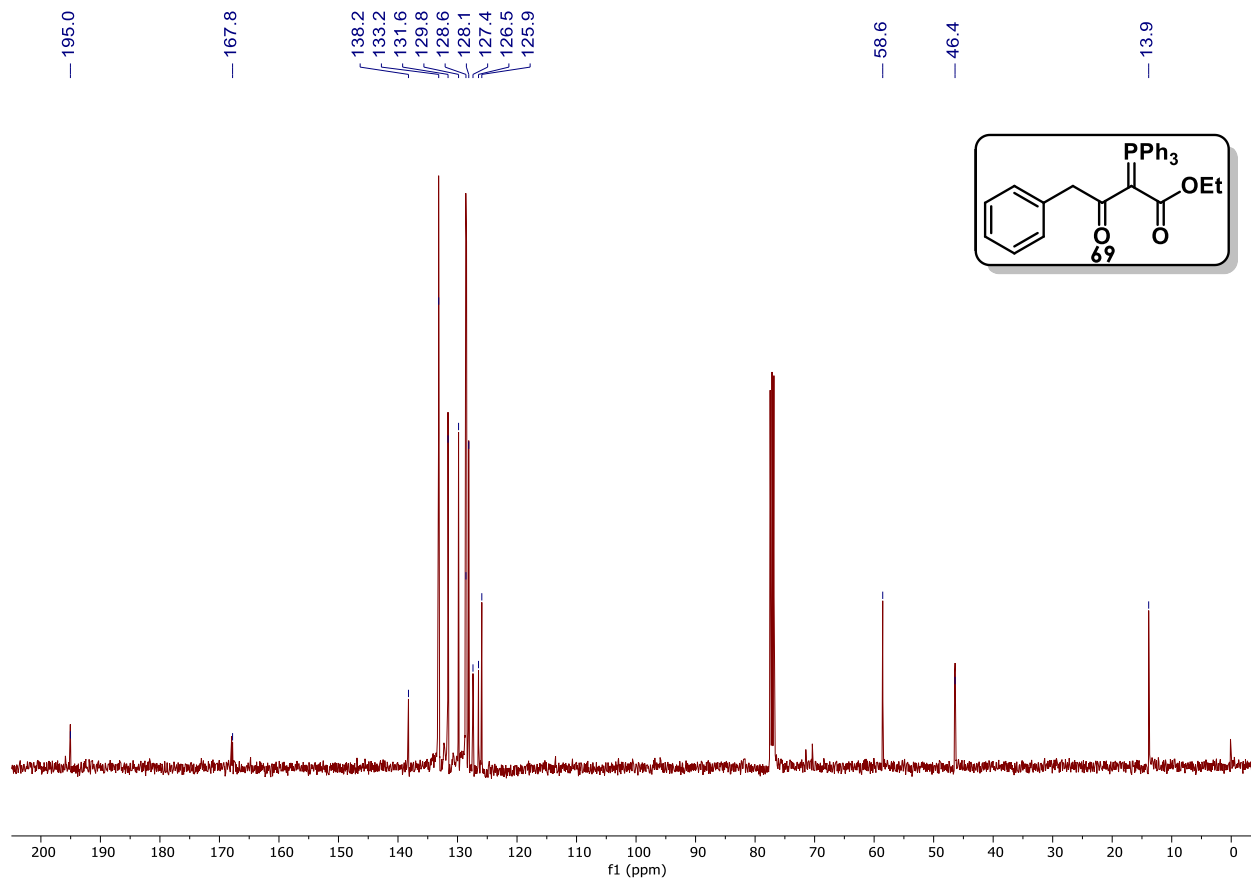
- (67) D. R. St. Laurent, M. H. Serrano-Wu, M. Belema, M. Ding, H. Fang, M. Gao, J. T. Goodrich, R. G. Krause, J. A. Lemm, M. Liu, O. D. Lopez, V. N. Nguyen, P. T. Nower, D. R. O'Boyle, B. C. Pearce, J. L. Romine, L. Valera, J. H. Sun, Y. K. Wang, F. Yang, X. Yang, N. A. Meanwell, L. B. Snyder, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1976–1994.
- (68) I. Chataigner, C. Panel, H. Gérard, S.R. Piettre. *Chem. Commun.* **2007**, *31*, 3288–3290.
- (69) O. Petrovskaja, B. M. Taylor, D. B. Hauze, P. J. Carroll, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7666–7675.
- (70) Y. P. He, J. Cao, H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7093–7097.
- (71) X. S. Yin, W. Y. Qi, B. F. Shi, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 13137–13143.
- (72) J. A. Jordan, G. W. Gribble, J. C. Badenock, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6772–6774.
- (73) D. Gaikwad, *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3158–3164.
- (74) J. M. Lopchuk, I. L. Green, J. C. Badenock, G. W. Gribble, *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 4485–4487.
- (75) D. H. Dethe, B. V. Kumar, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 548–551.

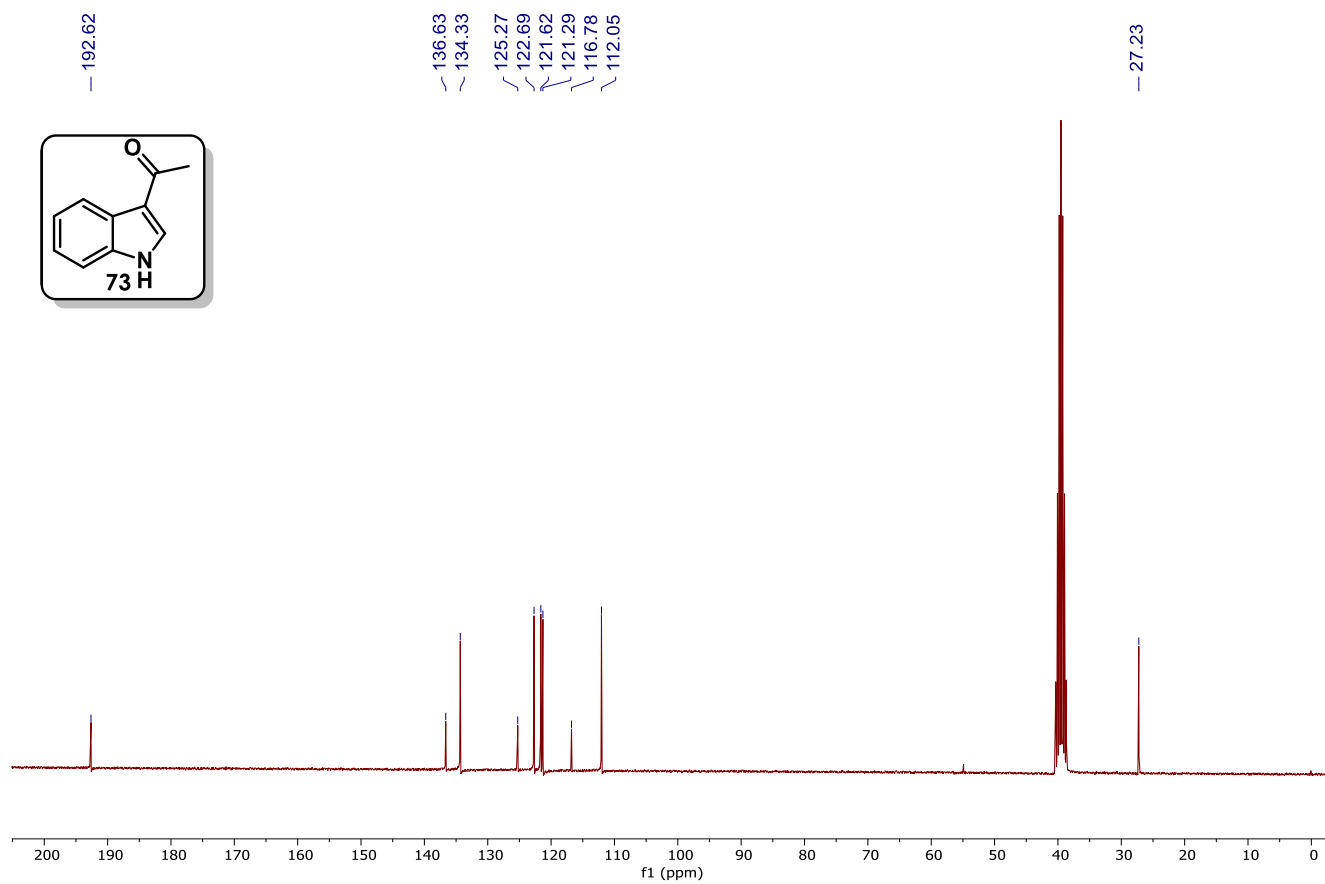
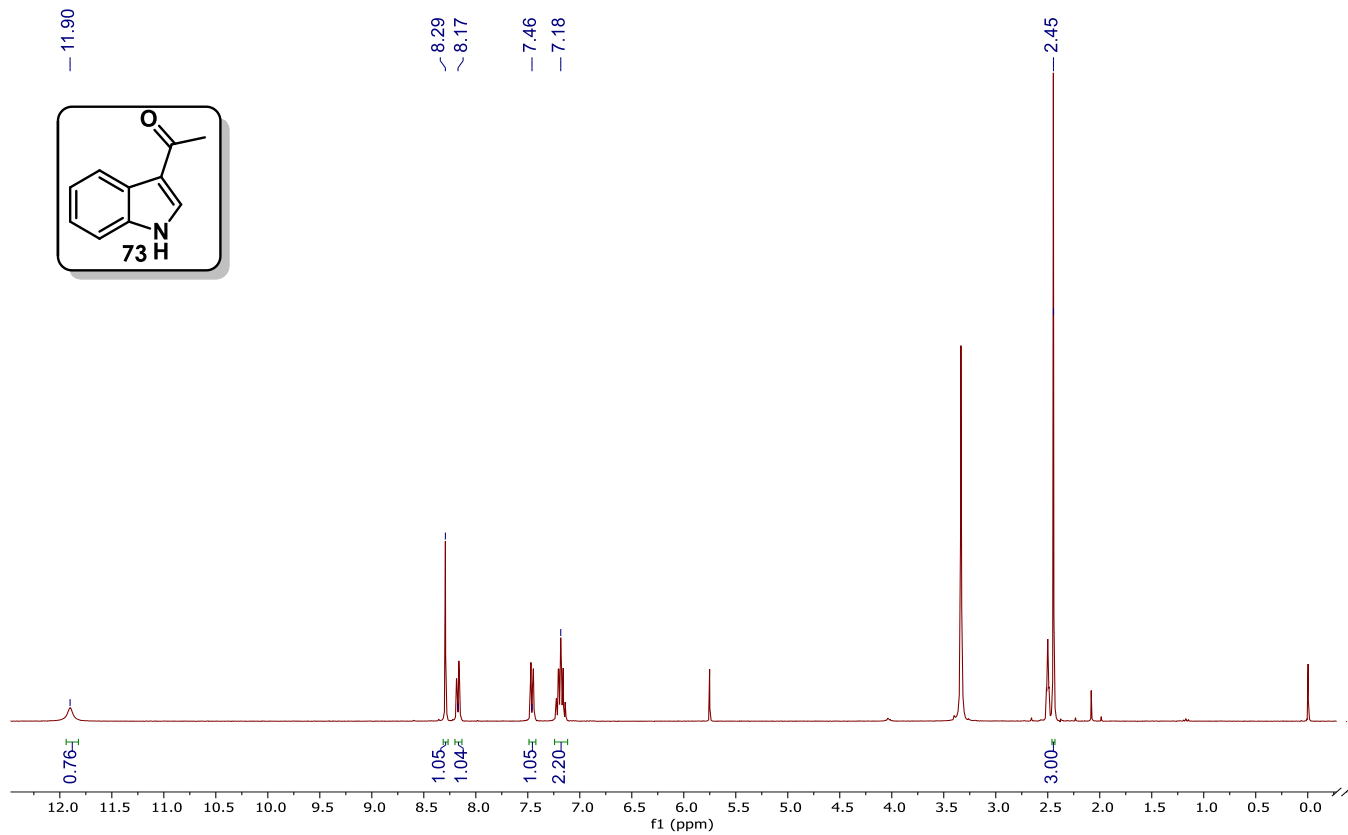
11. ANEXOS

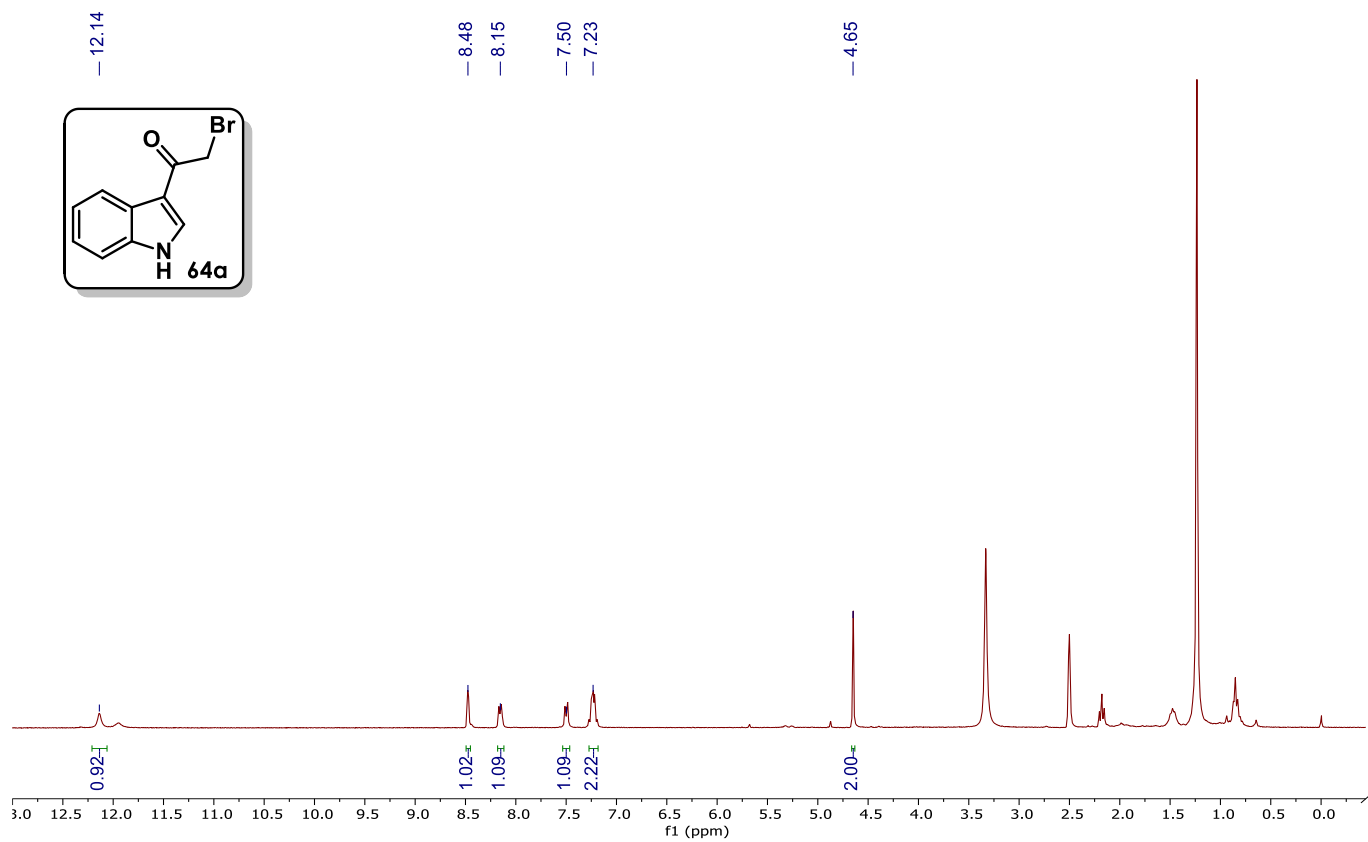
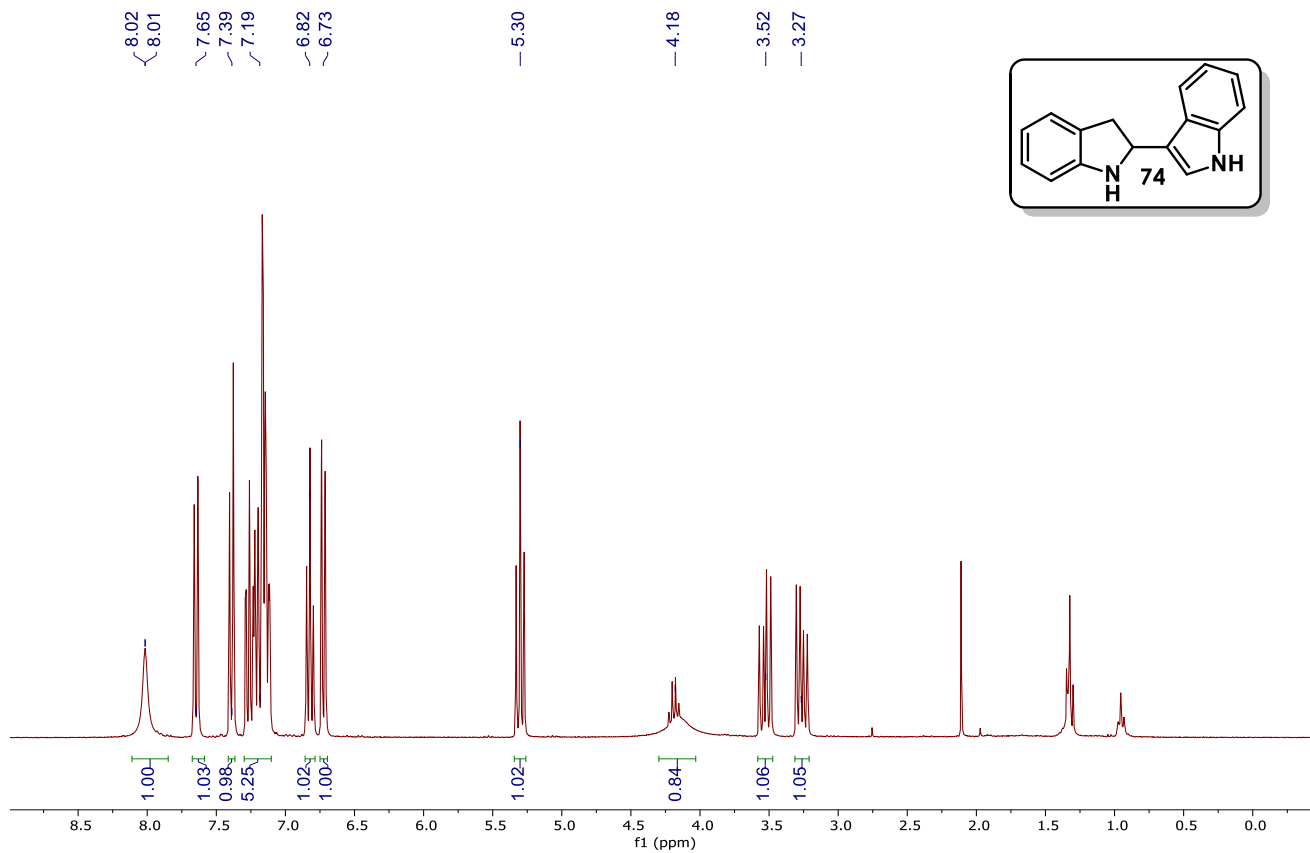


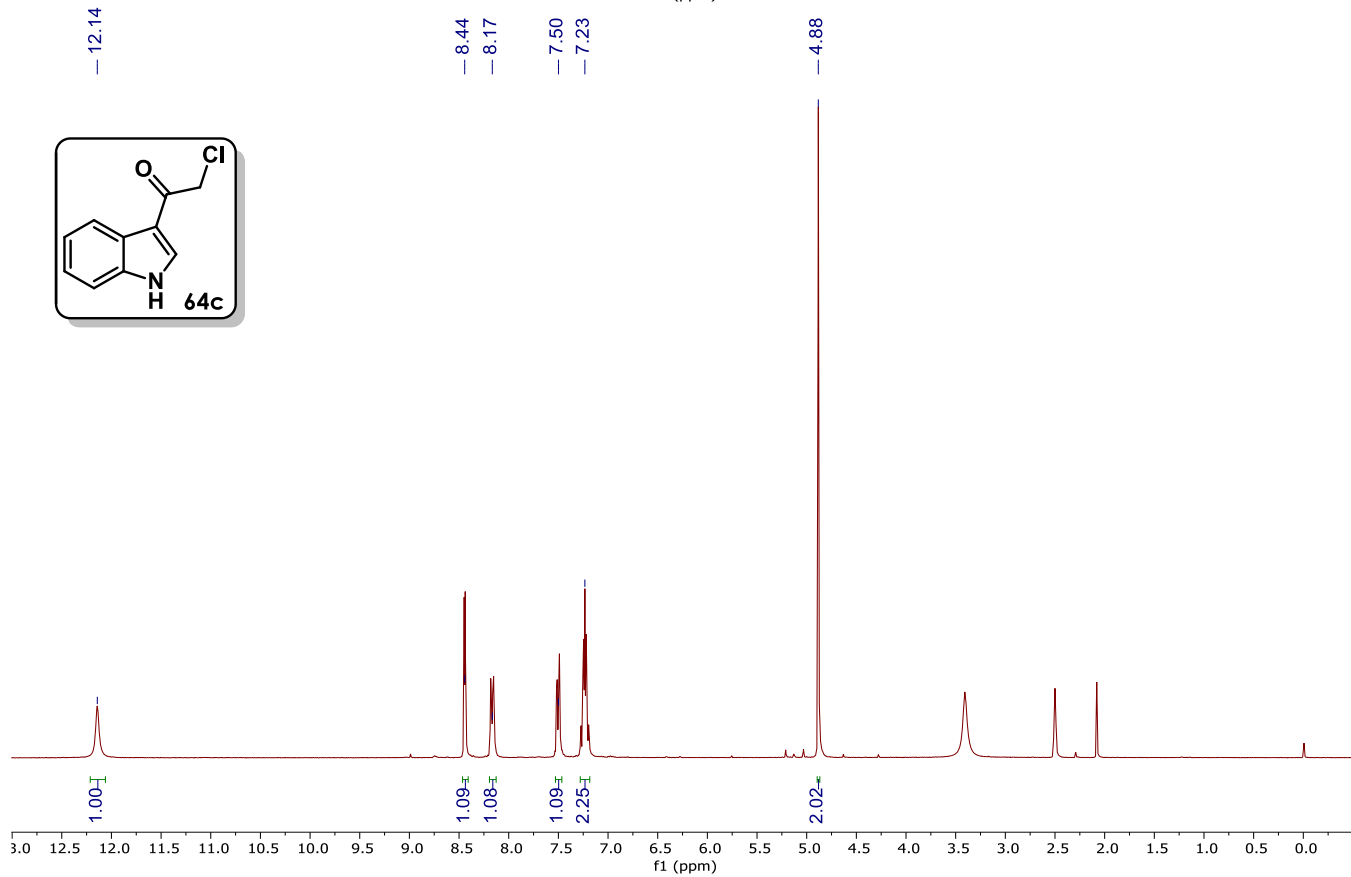
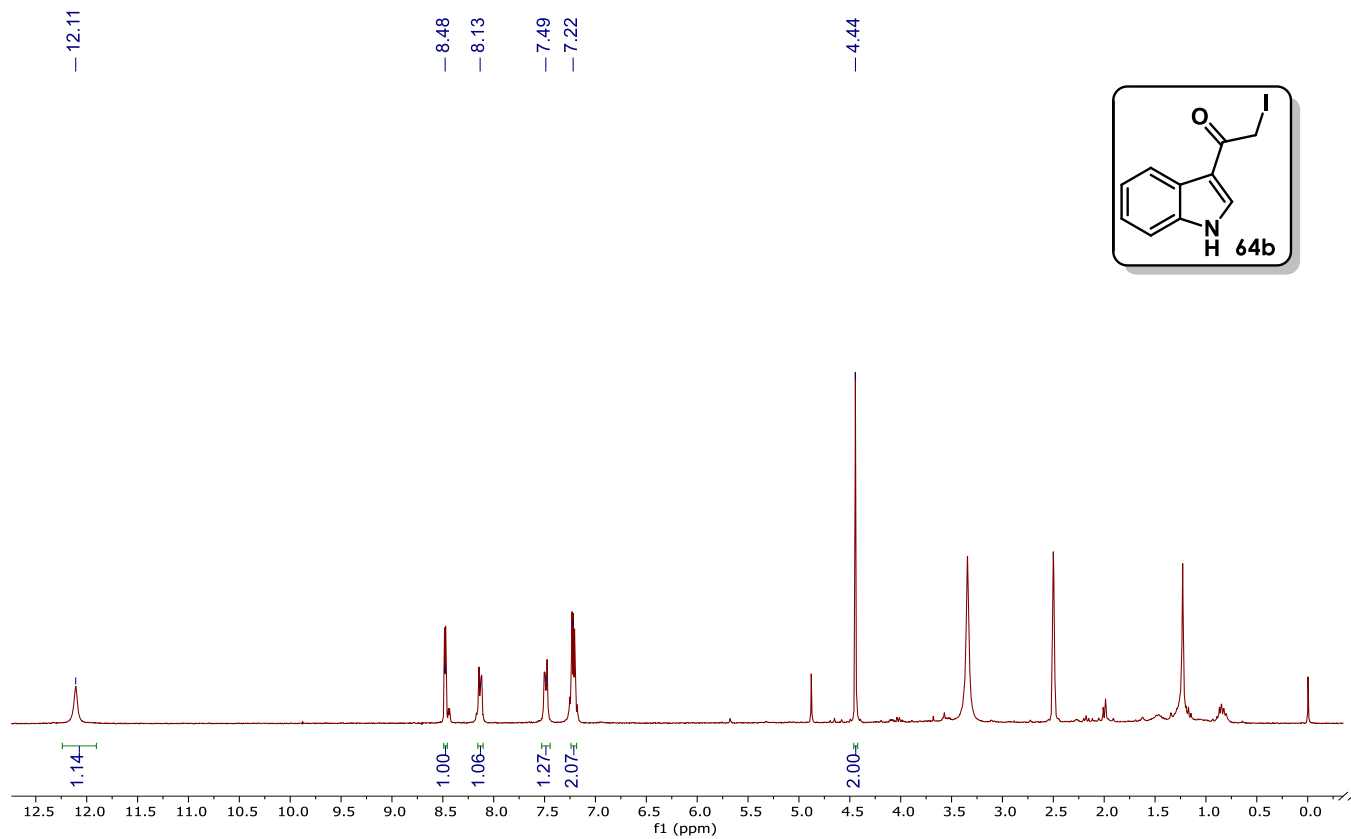


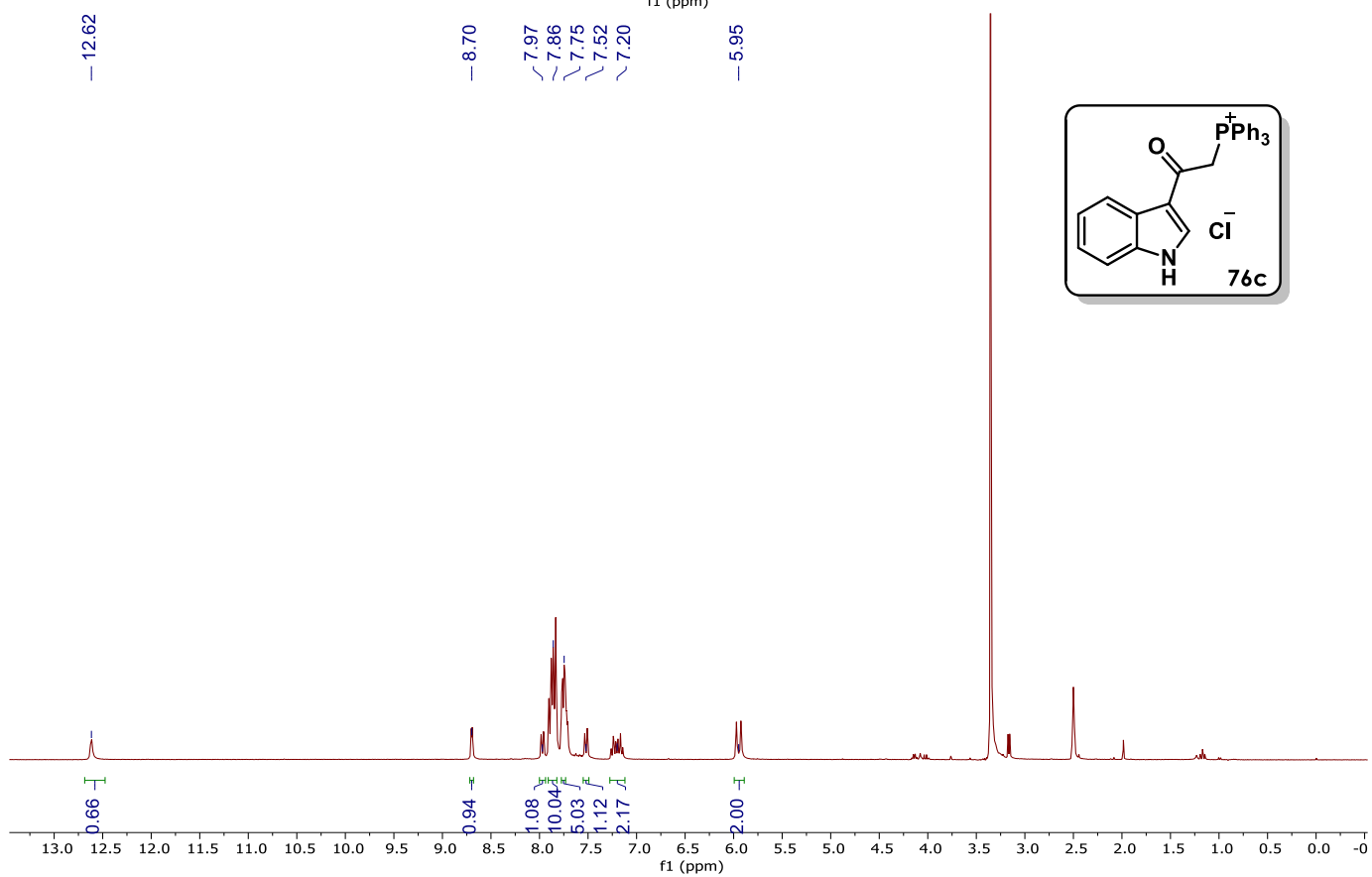
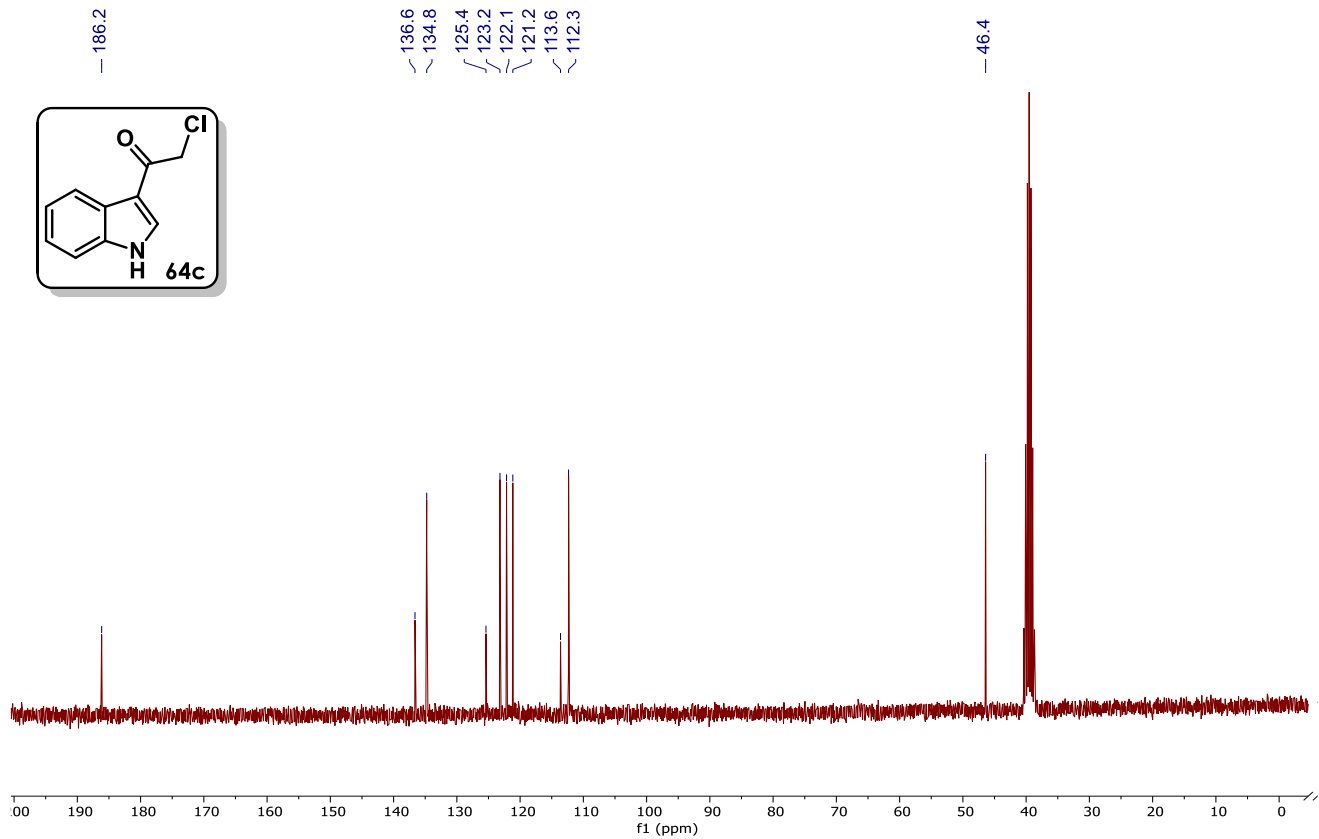


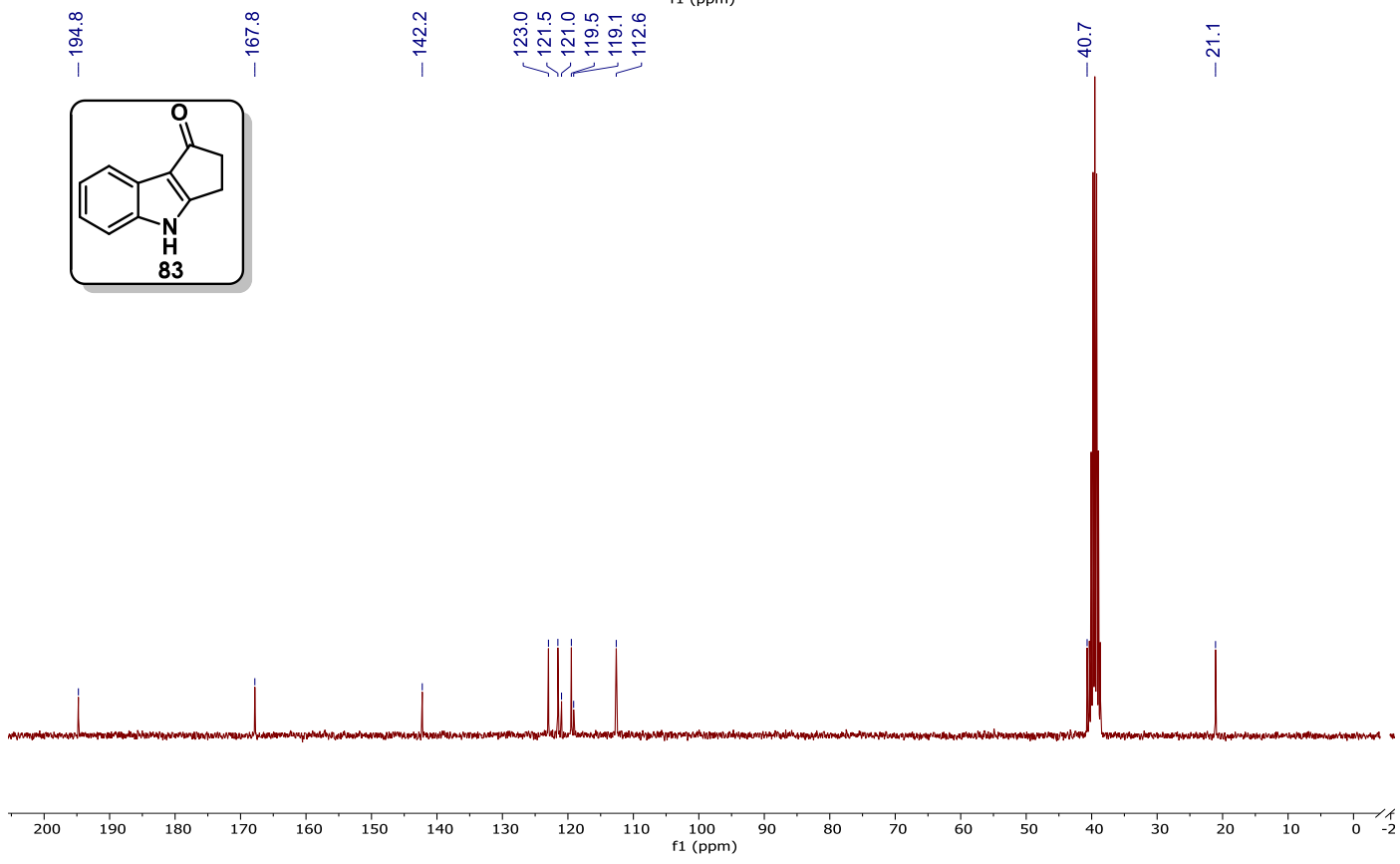
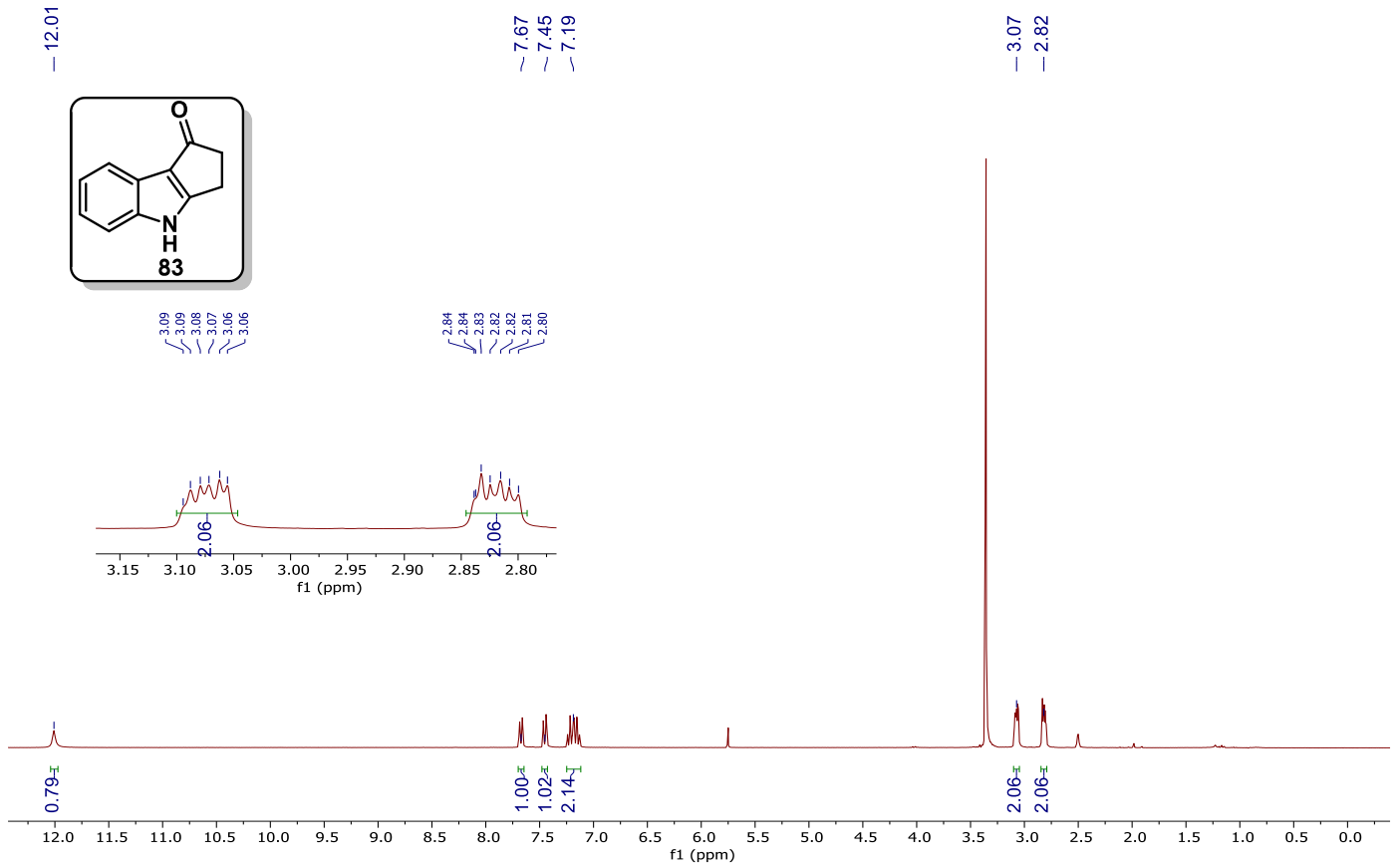


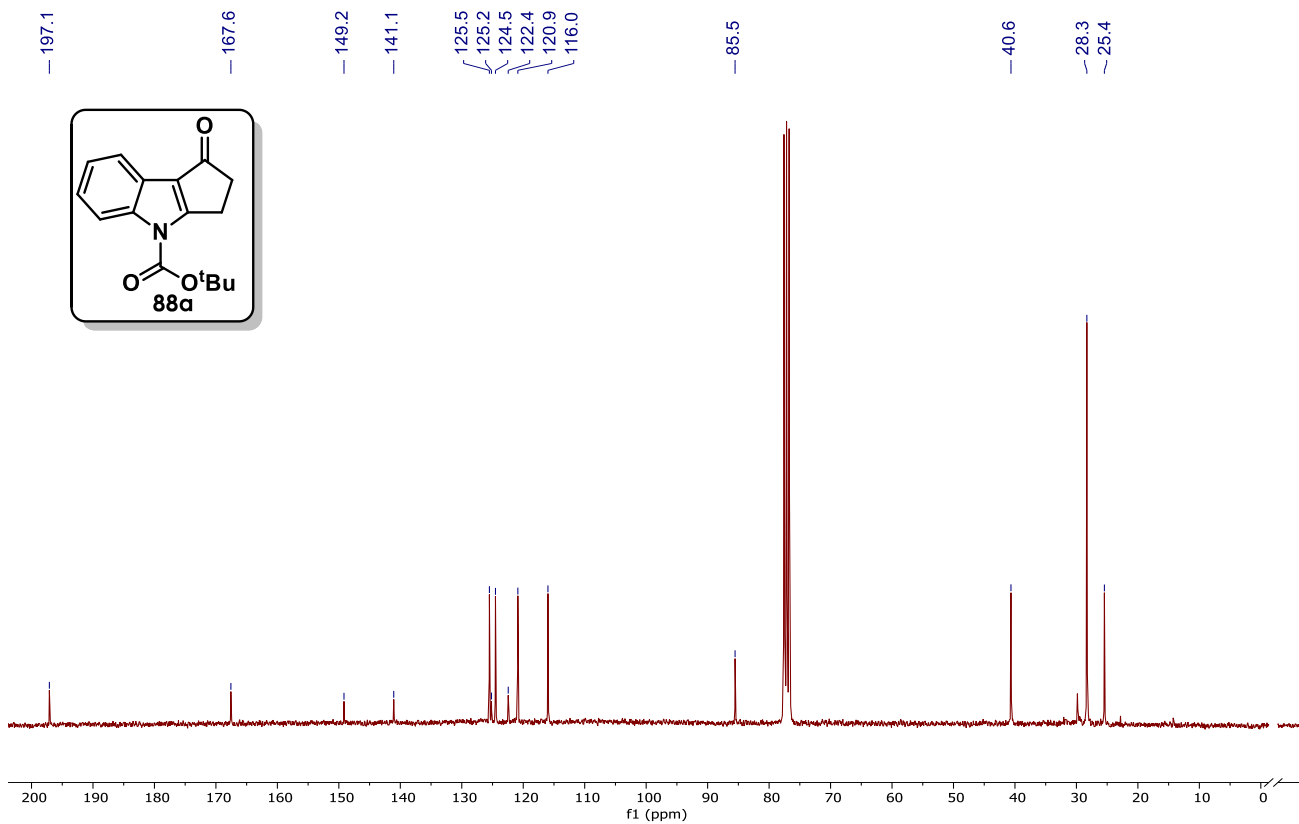
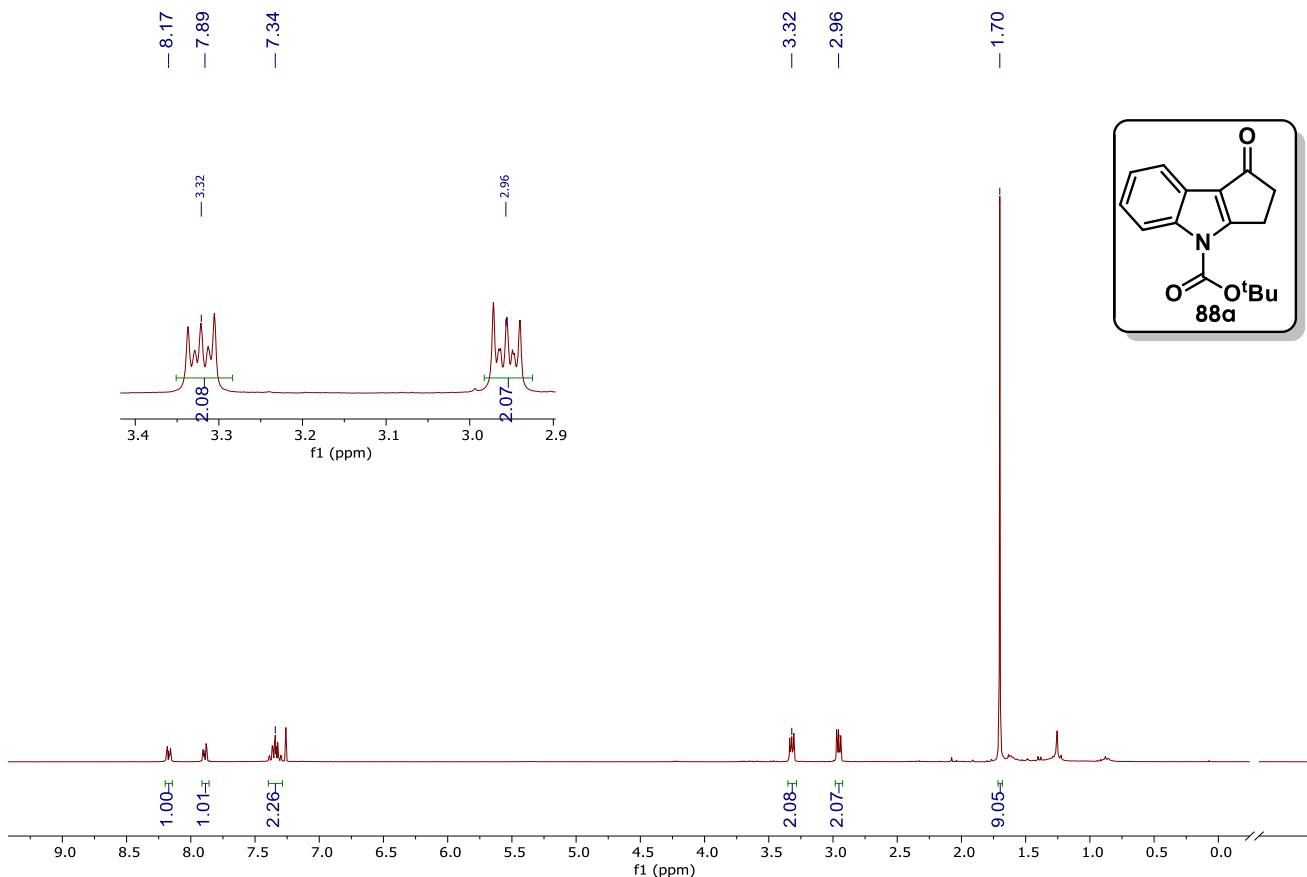


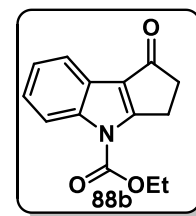
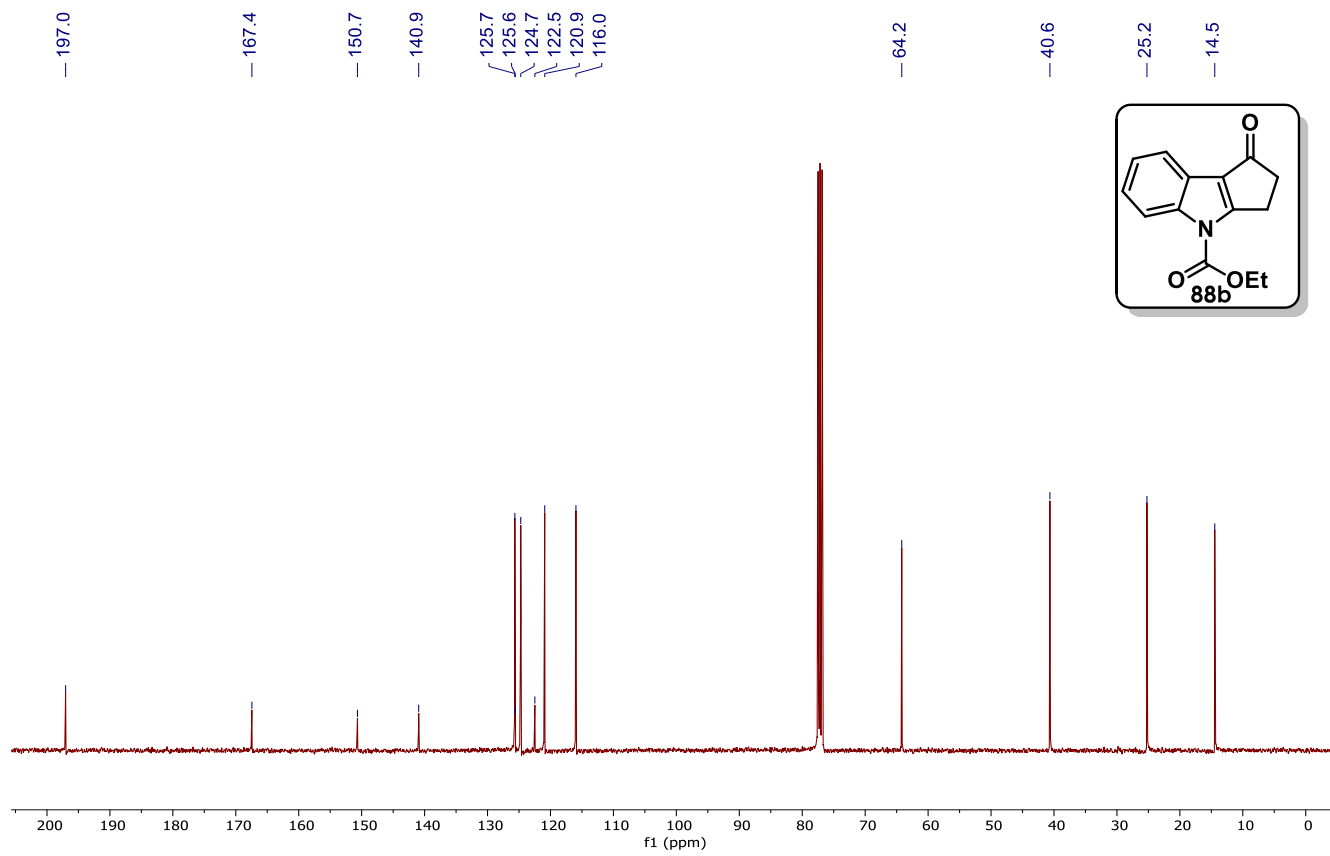
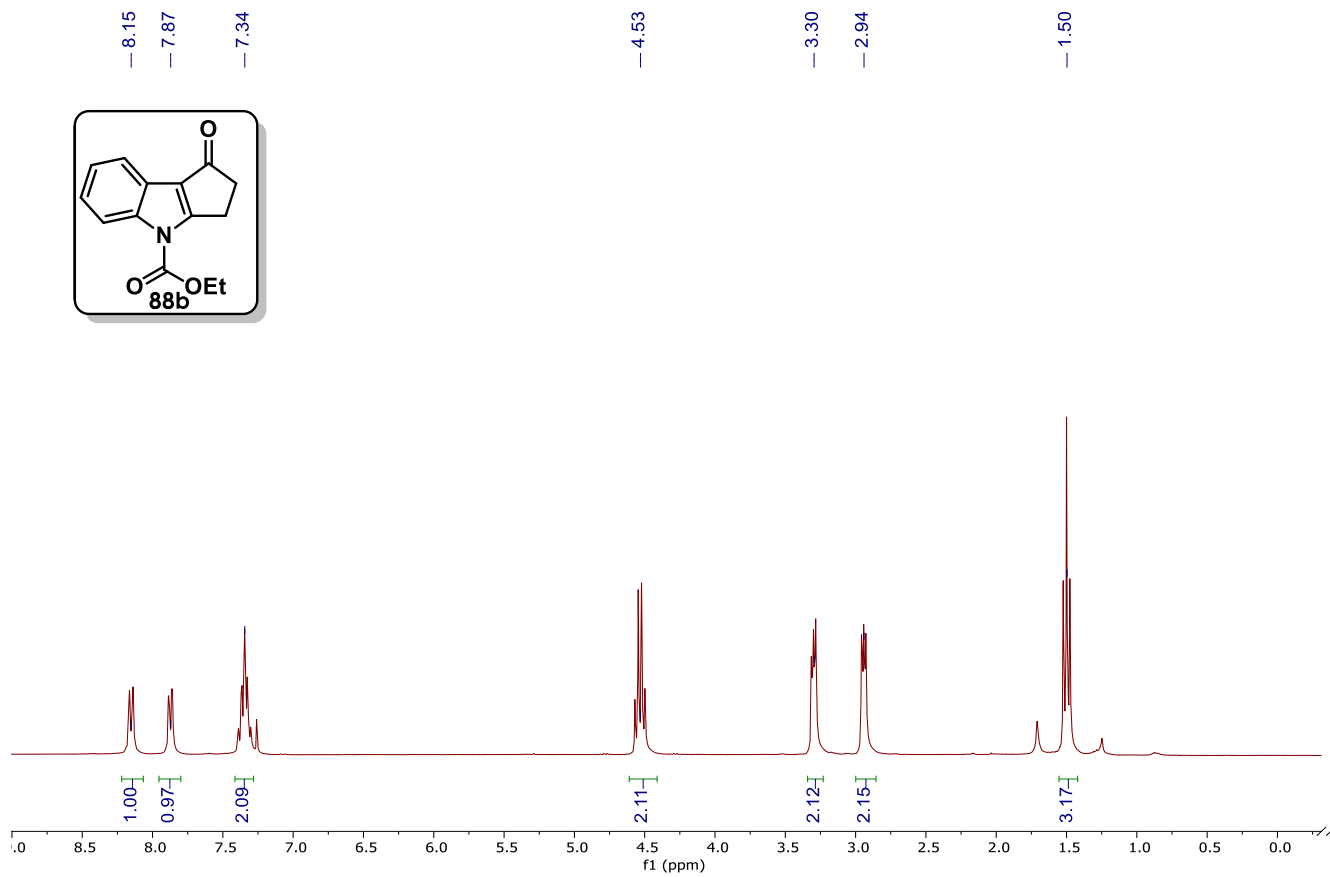
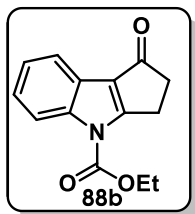






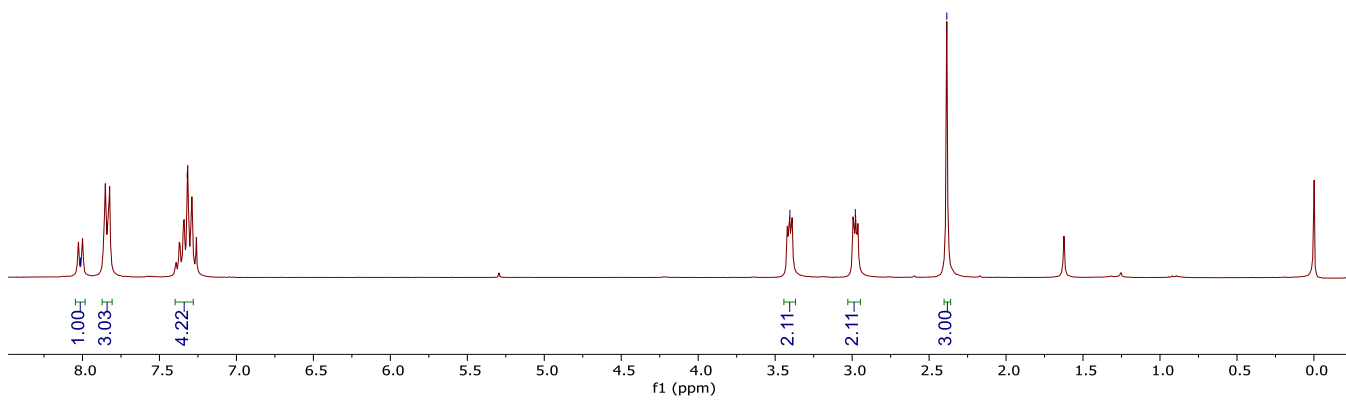
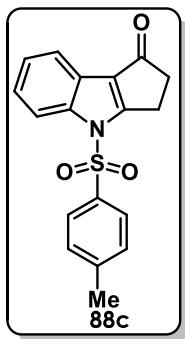






— 8.01
— 7.84
— 7.32

— 3.40
— 2.98
— 2.38



— 196.3

— 166.8

146.3
140.7
135.1
130.5
127.1
125.8
125.7
125.0
122.5
121.3
114.2

— 40.6

— 24.2
— 21.8

