



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias Básicas



TESIS

**“Reacciones Radicalarias de Transferencia de Átomo Aplicadas
a la Síntesis de (\pm)-Galantano”**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

M. en C. CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA:

I.Q. Diego Díaz Bautista

Director:

Dr. Ever A. Blé González

Dr. Miguel A. Vilchis Reyes

Cunduacán, Tabasco, México, enero 2019



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

13 de diciembre de 2018

Lic. Diego Díaz Bautista

Pasante de la Maestría en Ciencias
con Orientación en Química Orgánica
Presente

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"Reacciones Radicalarias de Transferencia de Átomo aplicada a la síntesis de (\pm)-Galantano"** en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

Dr. Gerardo Delgadillo Piñón
Director

C.c.p.- Archivo
Dr'GDP/Dr'JGPS/emt

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas

UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

CARTA DE AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de maestría denominada **"Reacciones Radicalarias de Transferencia de Átomo Aplicadas a la Síntesis de (±)-Galantano"**, de la cual soy el autor y titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Villahermosa, Tabasco a los 17 días del mes de enero del año 2019.

AUTORIZÓ



ING. DIEGO DÍAZ BAUTISTA.

162A18001.

Este proyecto fue desarrollado en el laboratorio de química orgánica del **Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco** de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, además de la estancia realizada al Instituto de Química de la UNAM en el laboratorio 2-11 del Dr. Roberto Martínez, bajo la dirección del **Dr. Ever A. Blé González** con el apoyo financiero de la beca de Maestría no. 612898 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Los resultados fueron divulgados en los siguientes eventos:

- Congreso Internacional de Ingeniería y Ciencias Químicas 2017.
- Semana de Divulgación y Difusión Científica de Ciencias Básicas de la UJAT.

AGRADECIMIENTOS

- Con respeto al Dr. Ever Blé González por su paciencia y apoyo durante mi formación en este periodo de Maestría.
- Al H. Jurado por los comentarios realizados para el enriquecimiento de este trabajo.
- A la Academia de Química Orgánica por los conocimientos transmitidos.
- A la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco por abrirme sus puertas para continuar con mi formación.
- Al Dr. Roberto Martínez por su amabilidad y recibirme en su laboratorio 2-11.
- A todos mis compañeros de laboratorio que me brindaron un consejo cuando lo necesitaba.
- A mis familiares y amigos que estuvieron ahí para apoyarme incondicionalmente.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	2
2. INICIOS DE LA REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO	3
2.1.- Ejemplos de Transferencia de Átomo.....	5
2.2.- Trabajos previos al galantano.....	8
2.2.1. Aproximación del galantano vía adición de Michael.....	8
2.2.2. Aproximación al galantano mediante la reacción de Mayo.....	9
2.2.3. Aproximación al galantano vía reacción de Diels-Alder.....	10
3. OBJETIVOS.....	12
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	12
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO.....	13
5. RESULTADOS.....	14
5.1. Tabla 1. Optimización de la síntesis del acetato de vinilo (51).....	15
5.2. Tabla 3. Síntesis de nitrilo (50).....	20
5.3. Síntesis del 7-feniloctahidro-1H-indol.....	25
5.4. Conclusiones.....	32
5.5. PERSPECTIVAS.....	33
PARTE EXPERIMENTAL.....	34
ANEXOS.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Optimización de la síntesis del acetato de vinilo (51).....	15
Tabla 2. Señales de RMN ¹ H y DEPTQ del compuesto (51).....	19
Tabla 3. Síntesis de nitrilo (50).....	20
Tabla 4. Señales de RMN ¹ H y DEPTQ del compuesto (50).....	23
Tabla 5. Señales de RMN ¹ H y DEPTQ del compuesto (54).....	29
Tabla 6. Señales de RMN ¹ H (55).....	30

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Adición anti-Markovnikov de HBr a alquenos no simétricos en presencia de peróxido.....	3
Esquema 2. Reacciones radicalarias en medio reductor y no reductor.....	4
Esquema 3. Reacción de transferencia de átomo para la formación del triciclo 3.....	5
Esquema 4. Reacción de transferencia de átomo para formar 6 y 7.....	5
Esquema 5. Secuencia radicalaria iónica.....	6
Esquema 6. Obtención del octaperhidroindol 17.....	7

Esquema 7. Propuesta mecanística de la secuencia radicalaria.....	7
Esquema 8. Síntesis de Jabin.....	8
Esquema 9. Reacción de Mayo.....	9
Esquema 10. Síntesis de la 1,3-dicetona 34.....	9
Esquema 11. Aproximación al galantano reportado por Minter.....	10
Esquema 12. Síntesis reportada por Morgans.....	11
Esquema 13. Análisis retrosintético para la síntesis del (±)-galantano 48.....	13
Esquema 14. Metodología para la síntesis del (±)-galantano.....	14
Esquema 15. Síntesis de octahidroindol 49.....	25
Esquema 16. Protección de octahidroindol.....	26
Esquema 17. Síntesis de galantano.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alcaloides con núcleo de galantano.....	1
Figura 2. Espectro de RMN ¹ H del 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51) CDCl ₃ , 600 MHz.....	16
Figura 3. Ampliación del espectro de RMN ¹ H del 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51), CDCl ₃ , 600 MHz.....	17
Figura 4. Espectro de DEPTQ del 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51), CDCl ₃ , 150 MHz.....	18
Figura 5. Espectro HSQC RMN de 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51).....	20
Figura 6. Espectro ¹ H RMN de 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo (50), CDCl ₃ , 600 MHz.....	22
Figura 7. Espectro DEPTQ RMN de 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo (50), CDCl ₃ , 150 MHz.....	23
Figura 8. Espectro HSQC RMN de 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo (50).....	24
Figura 9. Espectro ¹ H RMN de 1-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil)-7-feniloctahidroindol (54), CDCl ₃ , 600 MHz.....	27
Figura 10. Espectro DEPTQ RMN de 1-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil)-7-feniloctahidroindol (54), CDCl ₃ , 150 MHz.....	28
Figura 11. Espectro ¹ H RMN de <i>tert</i> -butil (2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)etil)carbamato (55), CDCl ₃ , 600 MHz.....	30
Figura 12. Espectro DEPTQ RMN de <i>tert</i> -butil (2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)etil)carbamato (55), CDCl ₃ , 150 MHz.....	31

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados experimentales y espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de la síntesis planeada para la obtención del (±) galantano estructura presenten en una amplia variedad de alcaloides principalmente de la familia de *Amarillidaceae* (Esquema A).

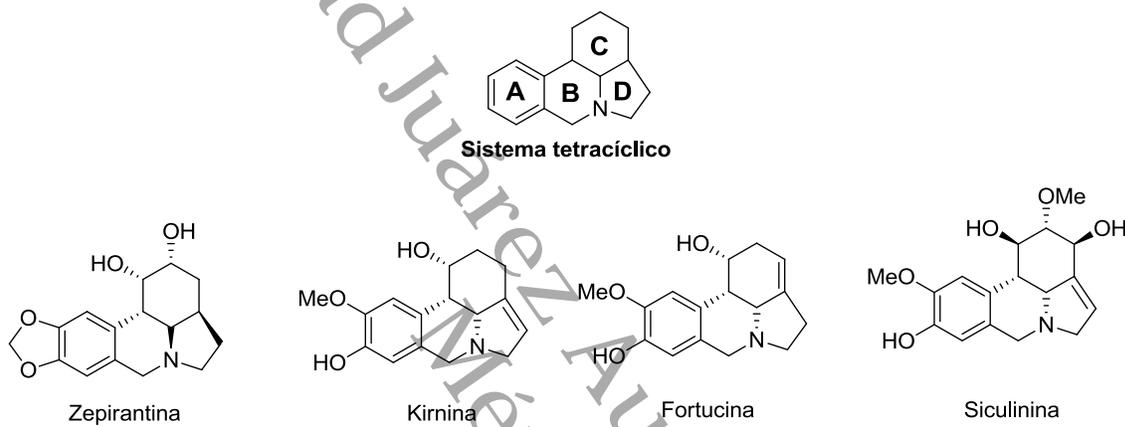
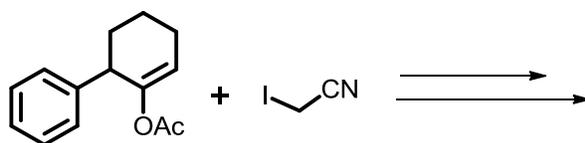


Figura A. Alcaloides de *Amarillidaceae*.

La síntesis desarrollada mediante una metodología radicalaria desarrollada en 2015 por el grupo de investigación y con este trabajo la aplicación hacia la síntesis del alcaloide conocido como galantano.



Esquema B. Aplicación de la metodología radicalaria.

ABSTRACT

In this paper we present the experimental and spectroscopic nuclear magnetic resonance results of the planned synthesis to obtain the (\pm) Galantana structure present in a wide variety of alkaloids mainly from the Amaryllidaceae family (Scheme A).

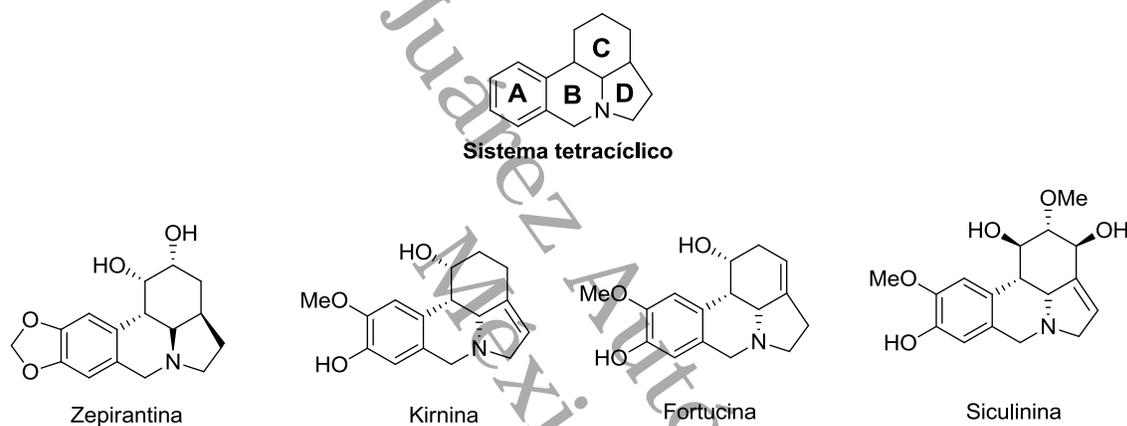
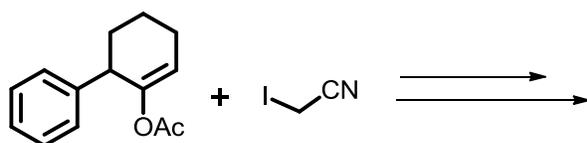


Figure A. Alkaloids of Amaryllidaceae.

The synthesis developed by a radical methodology developed in 2015 by the research group and with this work the application towards the synthesis of the alkaloid known as galantano.



Scheme B. Application of the radical methodology.

ABREVIATURAS

RTA	Reacción de transferencia de átomo
DLP	Peróxido de dilaurilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
THF	Tetrahidrofurano
1,2 DCE	1,2 dicloroetano
LDA	Diisopropil amiduro de litio
Et ₃ B	Trietilborano
CCF	Cromatografía de capa fina
DEPT	Distorsión por aumento de polarización
Hz	Hertz
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
AIBN	Azobisisobutironitrilo
CbzCl	Cloroformiato de benzilo
MeOH	Metanol
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
Bu ₃ SnH	Hidruro de tributil estaño
TMS	Tetrametil silano
LiTMP	Tetrametilpipemiduro de litio
n-BuLi	n-butil litio
Ac ₂ O	Anhídrido acético
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaCNBH ₃	Cianoborohidruro de sodio
(Bu ₃ Sn) ₂	Bis-tributil estaño
δ	Desplazamiento químico
J	Constante de acoplamiento
ppm	Parte por millón
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Boc ₂ O	Dicarbonato de diterbutilo
s	Singulete
d	Doblete
c	Cuarteto
m	Multiplete
td	Triple de dobles
dd	Doble de dobles
ddt	Doble de doble de triples
tdd	Triple de doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
dtd	Doble de triple de dobles
cd	Cuarteto de dobles
dddd	Doble de doble de doble de dobles

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas de la familia *Amaryllidaceae* han sido utilizadas desde la antigüedad en la medicina tradicional. Los alcaloides de esta familia han sido objeto de investigación química por más de 200 años y a la fecha se han identificado más de 300 compuestos, hallando en cada uno de ellos actividades biológicas importantes.¹ En 1877 fue aislado el Licorano, el primer alcaloide de esta familia, a partir de un extracto de *Narcissus pseudonarcissus*,² el cual demostró poseer actividad biológica como antiproliferativo, analgésico y antiviral.³ Otro alcaloide notable de esta familia es la galantamina, la cual ha mostrado poseer propiedades contra el Alzheimer.⁴ Muchos de los compuestos hallados con actividad biológica tienen en común el núcleo de galantano, ejemplo de estos son: el licorano, el galantino, la hemantamina y la crinina (Figura 1).

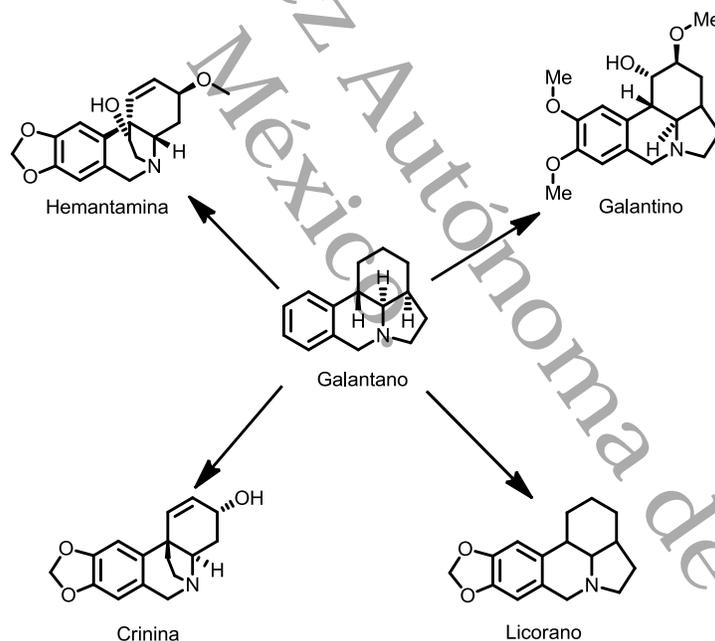


Figura 1. Alcaloides con núcleo de galantano.

¹ Bastida, J.; Berkov, S.; Torras, L.; Pigni, N.B.; de Andrade, J.P.; Martinez, V.; Codina, C.; Viladomat. In *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2011; pp 65–100.

² a) A. W. Gerrard, *Pharm. J.* 1877, 8, 214; b) J. W. Cook, J. D. Loudon, *The Alkaloids*, Vol. 2 (Ed.: H. L. Holmes), Academic Press, New York, 1952, p. 331; c) Ghavre, M.; Froese, J.; Pour, M.; Hudlicky. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (19), 5642–5691.

³ Biechy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2009**, 65 (33), 6730-6738.

⁴ Bruneton, J., *Farmacognosia.Fitoquímica.Plantas medicinals*. 2nd edition ed.; 1993.

Existen 3 diferentes aproximaciones a la síntesis total del galantano: la primera fue reportada por Stork en 1977 utilizando una reacción de Diels-Alders como paso clave, la segunda fue reportada por Jabin en 2001 utilizando una adición de Michael, y la tercera fue publicada por Minter en el año 2003 utilizando la reacción de Mayo.^{5,6,7}

En el presente trabajo se plantea una nueva ruta sintética para la obtención del (±)-galantano, utilizando reacciones radicalarias como paso clave.

JUSTIFICACIÓN

Los alcaloides de la familia del galantano poseen actividades biológicas importantes como: analgésicos⁸, antivirales⁹ y antineoplásicos¹⁰. Existen pocos reportes sobre la síntesis de estos compuestos, de ahí la necesidad de desarrollar nuevos y mejores métodos para su síntesis. Este proyecto surge para atender tal necesidad, ya que en este trabajo se pretende desarrollar un nuevo método para la síntesis total de (±)-galantano, núcleo de los alcaloides de la familia *Amaryllidaceae*. Se piensa sintetizar el (±)-galantano en cuatro etapas, utilizando reacciones radicalarias como herramienta principal.

⁵ Jabin, I.; Netchitaïlo, P., *Tetrahedron Letters* **2001**, 42 (44), 7823-7827.

⁶ Minter, D. E.; Winslow, C. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (5), 1603-1606.

⁷ Gilbert Stork, D. J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (22), 1959-1962.

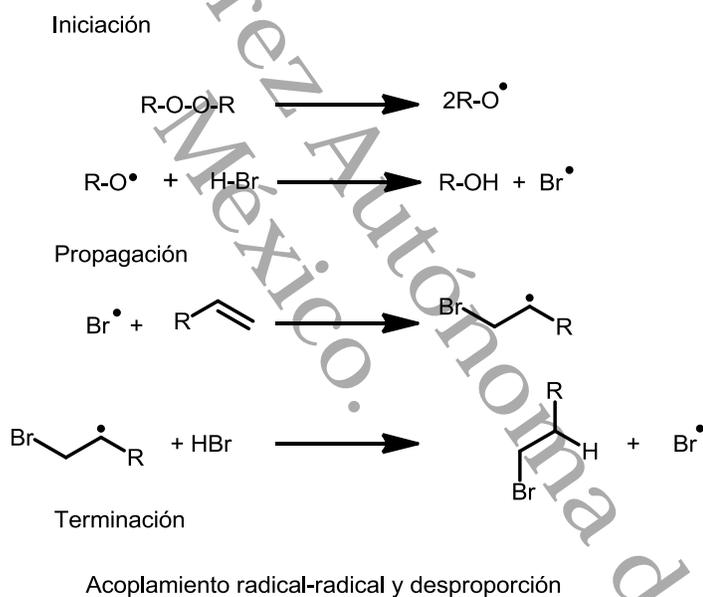
⁸ Ghavre, M.; Froese, J.; Pour, M.; Hudlicky. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (19), 5642-5691.

⁹ Wang, J.; Li, J.; Shen, X.; Dong, C.; Lin, J.; Wei, K. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4 (6), 1149-1152.

¹⁰ Nishimura, K.; Fukuyama, N.; Yasuhara, T.; Yamashita, M.; Sumiyoshi, T.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. **2015**, 71 (39), 7222-7226.

2. INICIOS DE LA REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO

Los primeros reportes sobre reacciones radicalarias de transferencia de átomo (RTA) se remontan al año de 1937. Kharasch y colaboradores observaron que durante la adición de HBr a olefinas no simétricas, se producían productos anti-Markovnikov cuando la reacción se suplementaba con peróxido. Debido a la obtención de estos productos imprevistos introdujeron el término “efecto peróxido”, dicho término hace referencia a los productos anti-Markovnikov que se formaron solamente cuando en el medio de reacción existía pequeñas cantidades de peróxidos. Sin embargo, en ausencia de peróxido se obtenía el producto Markovnikov. El mecanismo aceptado para esta reacción implica comúnmente radicales libres intermediarios como se muestra en el esquema 1.¹¹



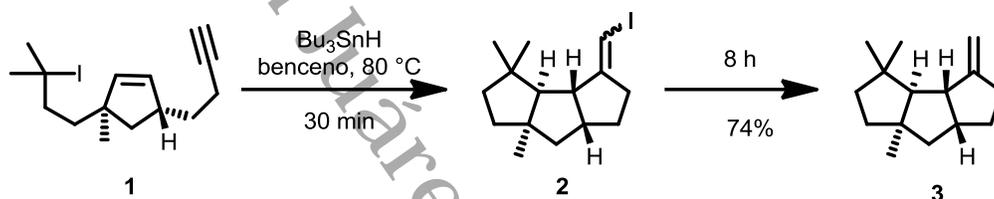
Esquema 1. Adición anti-Markovnikov de HBr a alquenos no simétricos en presencia de peróxido.

Para que una reacción radicalaria de transferencia de átomo sea exitosa, se requiere la presencia de un enlace relativamente débil entre el átomo de carbono y el heteroátomo o grupo que será transferido, con el fin de facilitar la iniciación. Esta

¹¹ Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1937**, 02 (3), 288-302.

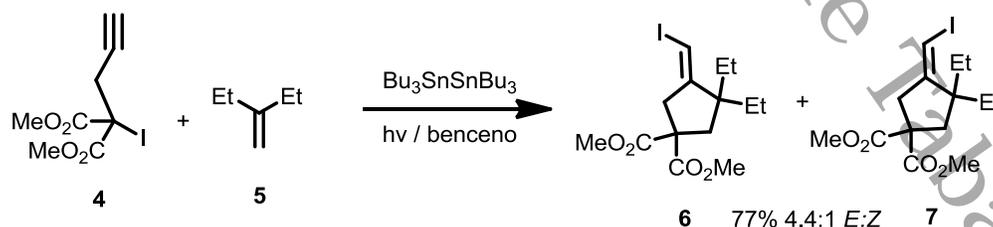
2.1.- Ejemplos de Transferencia de Átomo

Uno de los ejemplos más destacables de las reacciones de transferencia de átomo fue realizado por Curran y colaboradores. En el Esquema 3 se muestra la formación del triciclo **3** a partir del alquino **1** en un solo paso de reacción, mediante una serie de reacciones intramoleculares. El triciclo **2**, se forma en 30 minutos a una temperatura de 80 °C, mientras que el yodo se pierde para producir el compuesto **3** luego de 8 horas de reacción.¹⁴



Esquema 3. Reacción de transferencia de átomo para la formación del triciclo **3**.

En el año de 1989, Curran y colaboradores reportaron la formación de los compuestos pentacíclicos **6** y **7** empleando una reacción radicalaria de transferencia de átomo (Esquema 4). Para ello, inicialmente llevaron a cabo una reacción intermolecular utilizando el precursor radicalario electrofílico **4** y la olefina rica en electrones **5**. Después del acoplamiento, la ciclación y la transferencia del átomo de yodo intramolecular se dan *in situ*, obteniéndose los compuestos **6** y **7**. Desafortunadamente, en este ejemplo no fue posible controlar la estereoselectividad en la formación del yoduro vinílico.¹⁵

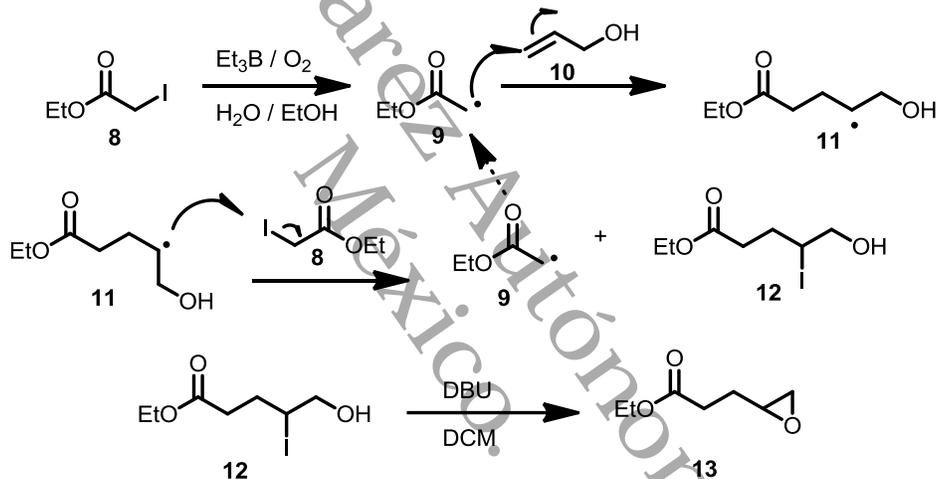


Esquema 4. Reacción de transferencia de átomo para formar **6** y **7**.

¹⁴ Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108* (9), 2489-2490.

¹⁵ Curran, D. P.; Chen, M. H.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C. T. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111* (24), 8872-8878.

Cordero-Vargas y colaboradores aplicaron recientemente este tipo de reacciones¹⁶ para la obtención de epóxidos a partir de yodoésteres y alcoholes alílicos, mediante una secuencia iónica-radicalaria (Esquema 5). El primer paso consiste en la fragmentación homolítica de yodoacetato de etilo **8**, utilizando como iniciador trietilborano (Et_3B). Una vez formado el radical **9**, éste reacciona con el alcohol alílico **10** que se encuentra en el medio de reacción, formándose el intermediario **11**; el cual nuevamente reacciona con yodoacetato de etilo **8**, regenerando el radical **9** que propaga la reacción en cadena, y dando lugar al producto de transferencia **12**, con el cual se termina la etapa radicalaria. Por último, la halohidrina **12** es sometida a condiciones básicas (*one-pot*) para formar el epóxido **13**, llevándose a cabo de esta manera la etapa iónica.

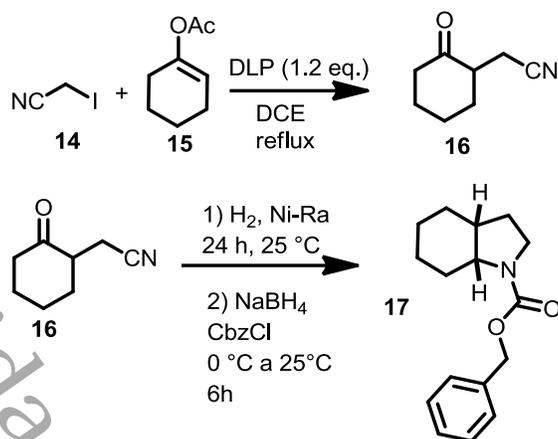


Esquema 5. Secuencia radicalaria iónica.

Otro reciente ejemplo es el desarrollado por Blé y colaboradores en el año 2015,¹⁷ en el cual se hizo reaccionar el acetato de vinilo **15** con yodoacetoneitrilo **14** mediante una secuencia iónica-radicalaria, para obtener 2-(2-oxociclohexil)-acetoneitrilo **16**, (Esquema 6). La hidrogenación de **16** en presencia de Ni-Raney, seguida de protección con CbzCl , dio lugar al derivado de octaperhidroindol **17**.

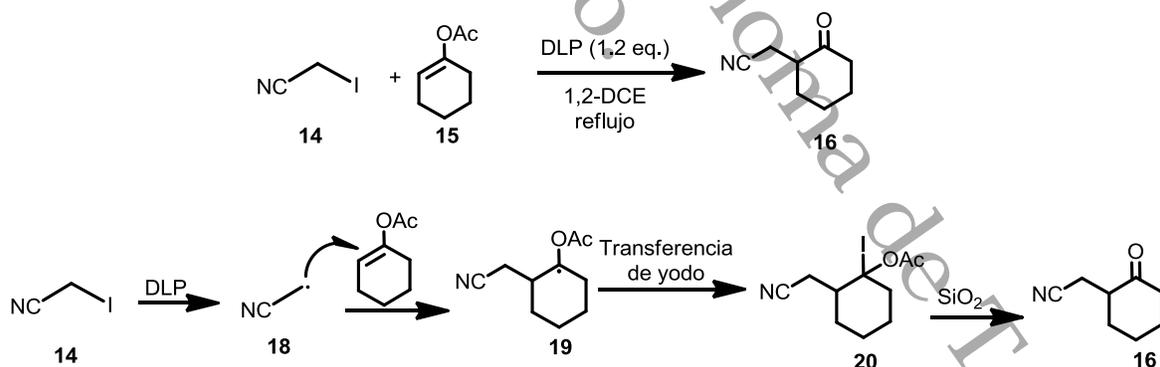
¹⁶ Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (51), 6899-6902.

¹⁷ Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V. A.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, 71 (15), 2234-2240.



Esquema 6. Obtención del octaperhidroindol 17.

El mecanismo propuesto para esta reacción se muestra en el Esquema 7, donde a partir del yodoacetónitrilo **14** y peróxido de dilaurilo (DLP), se forma el radical **18** que se adiciona al acetato de enol **15** para formar el radical terciario **19**, este radical sufre una transferencia de átomo de manera geminal produciendo el producto de transferencia de átomo esperado **20**, este último intermediario pierde el grupo acetilo durante la purificación mediante la cromatografía en la columna formando el compuesto **16**.



Esquema 7. Propuesta mecanística de la secuencia radicalaria.

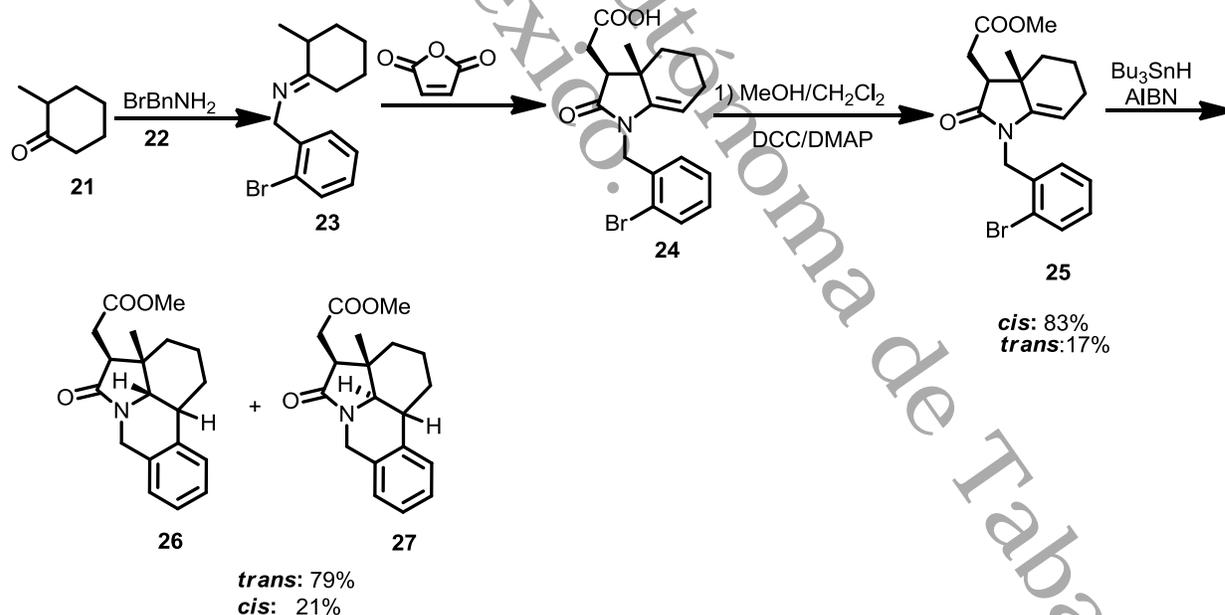
A continuación, se abordarán las aproximaciones reportadas acerca de la síntesis del núcleo de galantano.

2.2.- Trabajos previos al galantano.

2.2.1. Aproximación del galantano vía adición de Michael.

La síntesis de galantano, según la literatura actual, se ha intentado en tres ocasiones con buenas aproximaciones.

La primera aproximación se publicó en 2001 por Jabin y colaboradores,¹⁸ en la cual por medio de la condensación de 2-bromobencilamina **22** con 2-metilciclohexanona **21** se formó la imina **23**, la reacción de Michael, entre este producto y anhídrido maléico llevó la formación de las lactamas *cis* y *trans*-**24**, la mezcla se esterificó con MeOH y DCC, siendo el isómero *cis*-**25** el predominante (48% de rendimiento para las 3 reacciones). La lactama *cis*-**25** fue sometida a una ciclación radicalaria utilizando Bu₃SnH y AIBN como iniciador, obteniéndose finalmente los productos *cis*-**26** y *trans*-**27** que poseían el núcleo del galantano, siendo el isómero *trans* el mayoritario (79% de rendimiento, Esquema 8).

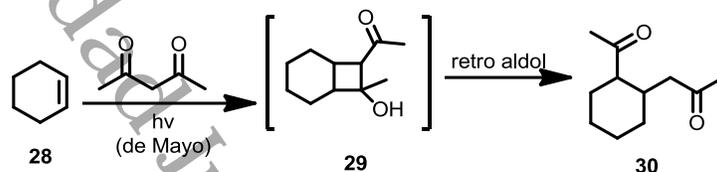


Esquema 8. Síntesis de Jabin.

¹⁸ Jabin, I.; Netchitaïlo, P., *Tetrahedron Letters* **2001**. Op. Cit.

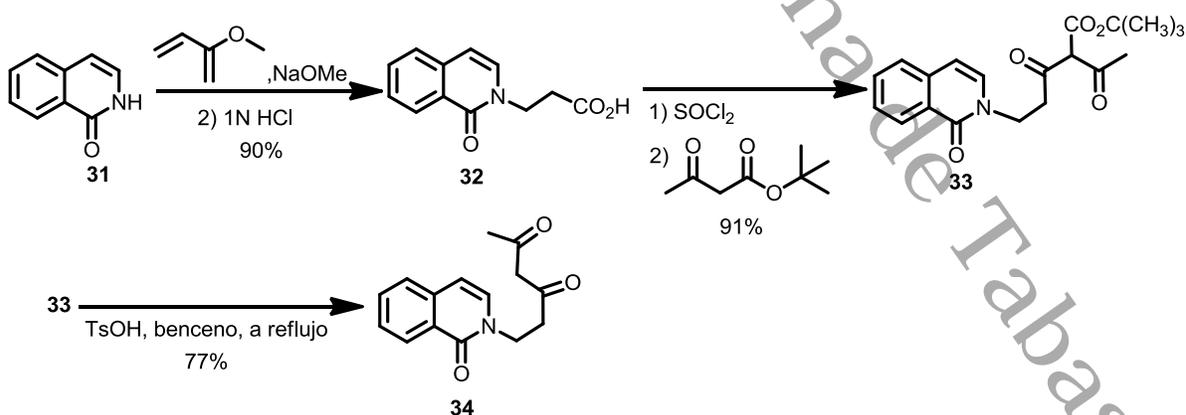
2.2.2. Aproximación al galantano mediante la reacción de Mayo.

La segunda aproximación a la síntesis de galantano fue publicada en 2003 por Minter y colaboradores, basados en la reacción de Mayo.¹⁹ Dicha reacción implica la fotocicloaddición [2+2] del alqueno **28** con un compuesto 1,3-dicarbonílico (Esquema 9). De la reacción se forma la β -hidroxicetona **29**, la cual sufre una reacción retroaldólica que da como producto la 1,5-dicetona **30**.



Esquema 9. Reacción de Mayo.

De este modo, la síntesis de galantano por Minter y colaboradores²⁰ se inició mediante la adición de Michael entre isocarbostirilo **31** y acrilato de metilo, el aducto obtenido fue saponificado para obtener el ácido **32** (Esquema 11), que fue posteriormente convertido al cloruro de ácido mediante cloruro de tionilo y se hizo reaccionar con acetoacetato de *tert*-butilo (TBBA), produciendo el éster β,β -dicarbonílico **33** que fue descarboxilado en medio ácido, obteniéndose finalmente la (1,3)-dicetona **34**.

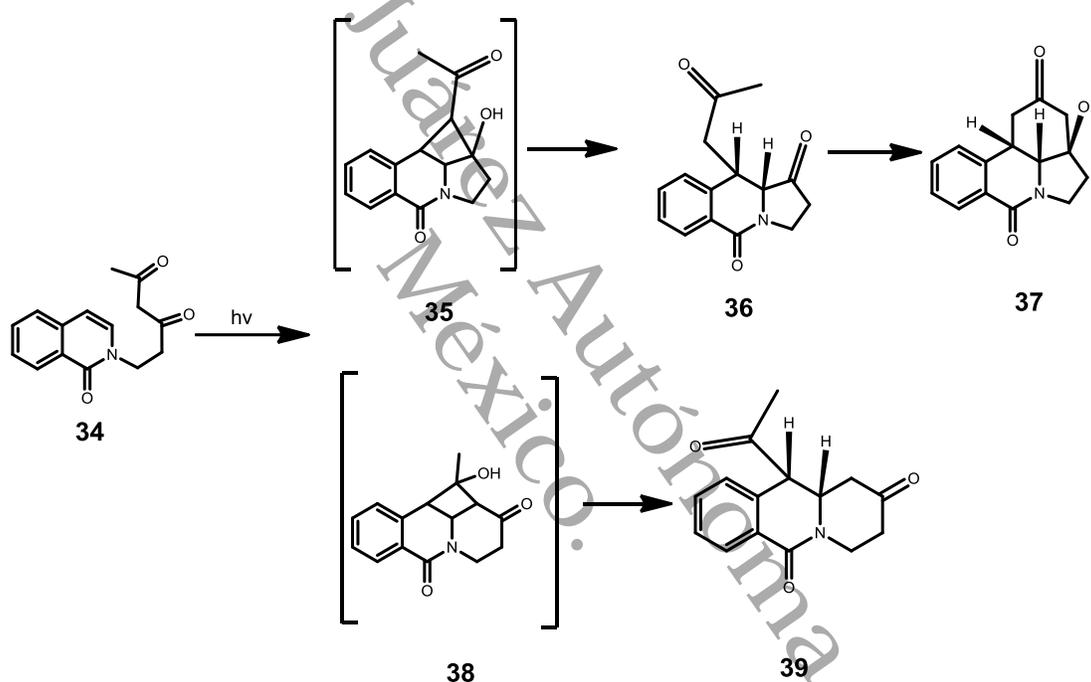


Esquema 10. Síntesis de la 1,3-dicetona **34**.

¹⁹ Mayo, P. D.; Takeshita, H. *Canadian Journal of Chemistry* **1963**, 41 (2), 440-449.

²⁰ Minter, D. E.; Winslow, C. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**. Op. Cit.

De los cuatro modos regioquímicos en que el sistema π -enólico puede aproximarse al doble enlace del anillo de isocarbostirilo de **34**, sólo **35** y **38** son probables. Pero la cinética de las fotociclaciones intramoleculares favorece a los anillos de cinco miembros, lo que hace altamente probable que **36** sea el producto mayoritario. De este modo, la irradiación de **34** a través de un filtro Pyrex en acetonitrilo durante 1.5 horas, generó el pentaciclo **36** producto de la reacción de Mayo en un rendimiento del 70%. El compuesto tetracíclico **37** poseyendo el núcleo de galantano, se obtuvo en un rendimiento del 78% mediante una reacción aldólica en condiciones básicas, utilizando piperidina como base (Esquema 11).



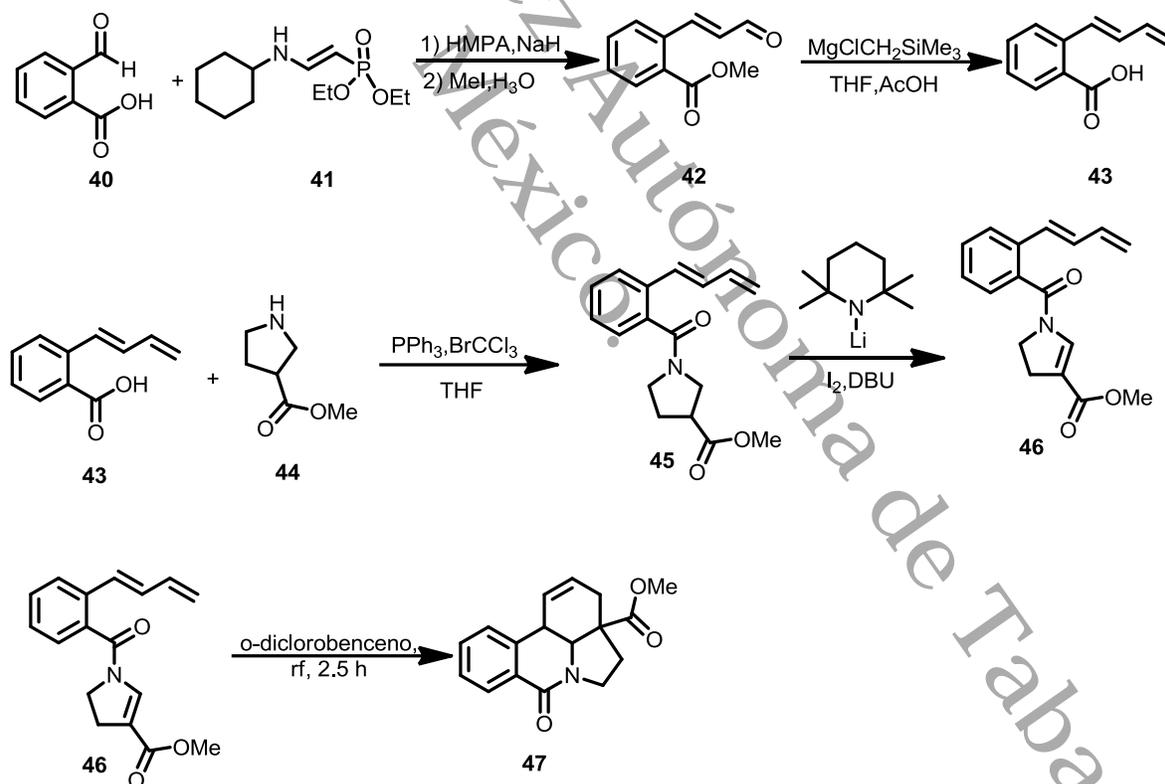
Esquema 11. Aproximación al galantano reportado por Minter.

2.2.3. Aproximación al galantano vía reacción de Diels-Alder.

La síntesis reportada por Morgans²¹ tiene como paso clave una reacción intramolecular de Diels-Alder, y se inicia mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre el aldehído **40** y el fosfonato **41**, el producto de esta reacción se trató con yoduro de metilo en medio ácido, con lo que se obtuvo el éster

²¹ Gilbert Stork, D. J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**. Op. Cit.

metílico **42** en un rendimiento del 50%. Posteriormente, el aldehído **42** fue sometido a una olefinación de Peterson para formar el dieno **43** con un 75% de rendimiento. El compuesto **43** fue a su vez convertido a la amida **45**, por reacción con el éster metílico de la prolina **44** utilizando trifenilfosfina y bromotriclorometano, bajo las condiciones de la reacción de Appel (80% de rendimiento). El siguiente paso era generar la enamida **46**, para lo cual se debían deshidrogenar las posiciones 2 y 3 del anillo pirrolidínico de **45**, esto se logró por tratamiento con tetrametilpiperiduro de litio (LiTMP), I₂ y la superbases diazabicycloundeceno (DBU) con un rendimiento del 40%. Finalmente, para poder obtener el compuesto **47** con el ciclo del galantano, la enamida formada **46** se sometió a reflujo por 2.5 h, bajo las condiciones de la reacción de Diels-Alder el rendimiento para esta reacción fue del 84% (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis reportada por Morgans.

Con base en los antecedentes mostrados se puede comprobar que las estrategias de síntesis para este tipo de alcaloides es la formación del anillo de octahidroindol,

es por ello que en el presente trabajo se llevó a cabo la aproximación del alcaloide (\pm) galantano, empleando una versátil metodología radicalaria como etapa clave de la síntesis ya que esta nos permitiría el fácil acceso al anillo de cinco miembros presente en el núcleo de galantano.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

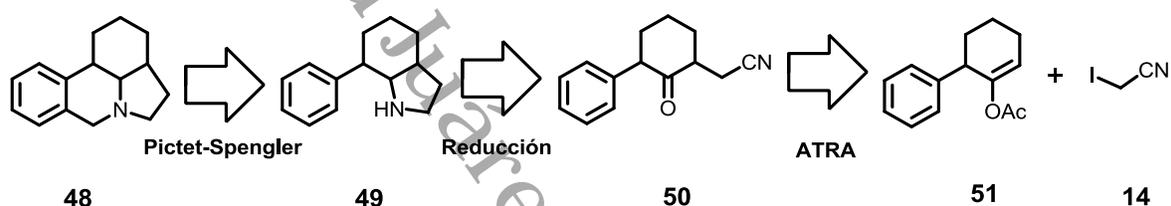
Realizar la síntesis total de (\pm)-galantano, mediante el empleo de reacciones radicalarias de transferencia de átomo.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar el 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno **51** a partir de 2-fenilciclohexanona.
- Sintetizar el 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo **50** mediante una reacción radicalaria de transferencia de átomo.
- Sintetizar el 7-feniloctahidro-1*H*-indol **49**.
- Sintetizar el (\pm)-galantano **48** mediante la reacción de Pictet-Spengler.
- Purificar y caracterizar fisicoquímica-, espectroscópica- y espectrométricamente los compuestos obtenidos.

4. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

En el Esquema 13 se ilustra el análisis retrosintético propuesto para la síntesis total del (±)-galantano **48**.



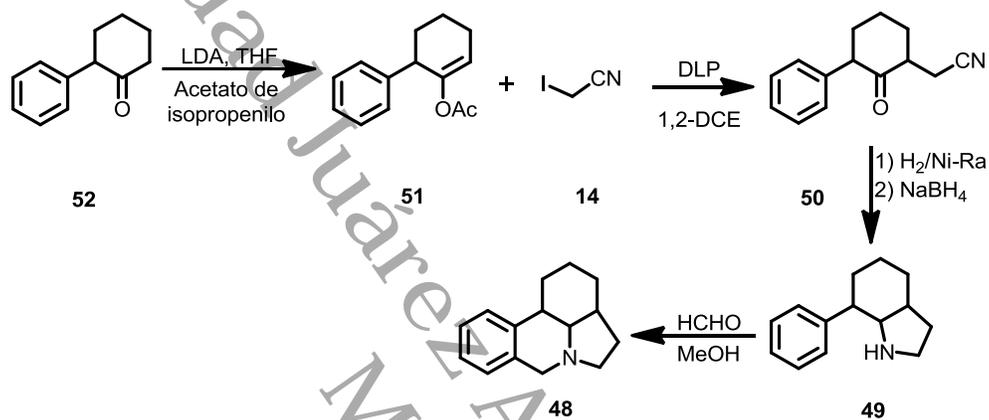
Esquema 13. Análisis retrosintético para la síntesis del (±)-galantano **48**.

De acuerdo al análisis retrosintético del Esquema 13, la síntesis del (±)-galantano **48** se podría llevar a cabo en 4 pasos:

- 1) El (±)-galantano **48** podría provenir de la amina **49** mediante la condensación de Pictet-Spengler.
- 2) La amina **49** podría provenir de la reducción del grupo nitrilo en **50** y ciclación intramolecular *in situ* y reducción.
- 3) El nitrilo **50** podría ser generado a través de una secuencia radicalaria de transferencia de átomo entre el enol **51** and yodoacetoneitrilo **14**.
- 4) El enol **51** podría ser preparado a partir de 2-fenilciclohexanona, la cual está disponible comercialmente.

5. RESULTADOS

Según el análisis retrosintético propuesto en el Esquema 13, la metodología para la obtención del (±)-galantano **48** se abordó como se muestra en el Esquema 14.



Esquema 14. Metodología para la síntesis del (±)-galantano

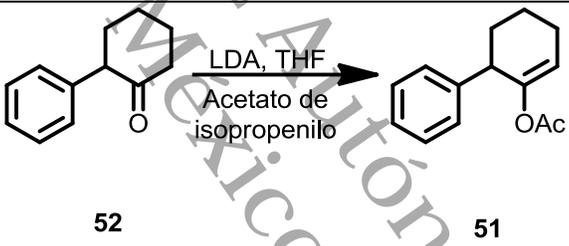
Los resultados de la secuencia de reacciones empleada se describen a continuación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como primer objetivo de la investigación se abordó la síntesis del enol **51** a partir de la 2-fenil-ciclohexanona **52**, siguiendo la metodología reportada por Eames y colaboradores, (Esquema 18)²². En la Tabla 1, se muestra la optimización de la síntesis del compuesto **51**.

En el experimento 1 la reacción se llevó a cabo utilizando una solución de diisopropilamido de litio LDA en THF a -78°C, recuperándose solamente la materia prima, por lo que en los experimentos 2 y 3 se decidió cambiar las relaciones estequiométricas, como lo muestra la Tabla 1, obteniendo resultados similares al experimento 1.

5.1. Tabla 1. Optimización de la síntesis del acetato de vinilo (**51**).

							
Experimento	LDA	n-BuLi	DIPA	Ac ₂ O	Acetato de isopropenilo	Tiempo (h)	Rendimiento
1	1.2	-	-	-	1.1	3	Mp
2	1.3	-	-	-	1.1	3	Mp
3	1.5	-	-	-	2 eq	3	Mp
4	-	1.1 eq	1.2 eq	-	1.1 eq	3	Mp
5	-	1.2 eq	1.4 eq	-	1.2 eq	3	Mp
6	-	1.4 eq	1.6 eq	-	2 eq	3	Mp
7	-	2 eq	3 eq	-	3 eq	5	Mp
8	-	1.1 eq	1.2 eq	2 eq	-	3	35%
9	-	1.2 eq	1.4 eq	3 eq	-	3	40%
10	-	1.4 eq	1.6 eq	3 eq	-	2.5	45%
11	-	1.5 eq	2 eq	2 eq	-	2	60%
12	-	1.5 eq	2 eq	2 eq	-	5	87%

Mp = Materia prima.

²² Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. *Eur. J. Org. Chem.* 2003 (4), 634–641.

Para descartar la posibilidad de que el LDA obtenido comercialmente se hubiera degradado, se decidió formar LDA *in situ* como lo muestran los experimentos 4, 5, 6 y 7 pero solo se recuperó la materia prima, lo que nos llevó a pensar que el acetato de isopropenilo no era el reactivo adecuado para acetilar el enolato formado. Después de una nueva revisión bibliográfica, se encontró que el anhídrido acético²³ podría servir como agente acilante. Afortunadamente, cuando la reacción se llevó a cabo con anhídrido acético se observó la formación del producto deseado (experimento 8, Tabla 1). La posterior modificación de las relaciones estequiométricas y tiempos de reacción, permitió optimizar los rendimientos hasta un 87% (experimento 12, Tabla 1).

Las señales observadas por RMN se discuten a continuación.

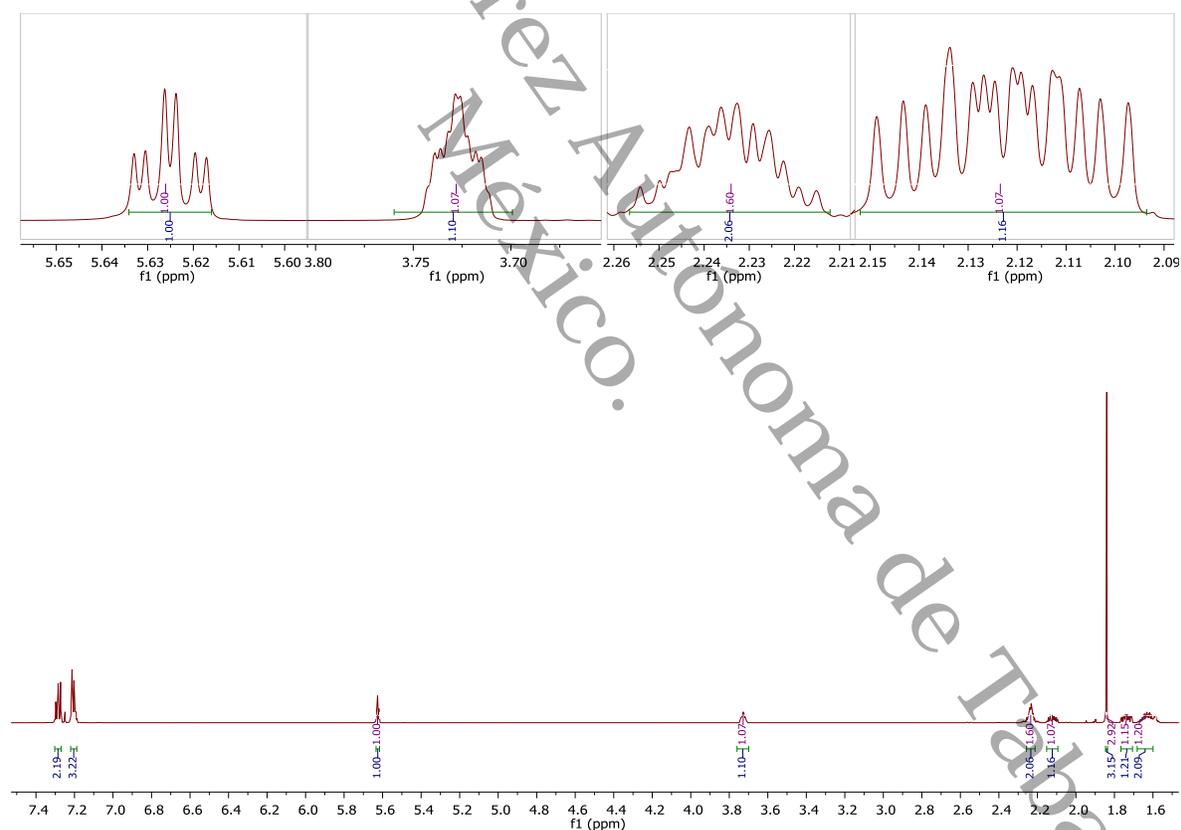


Figura 2. Espectro de RMN ¹H del 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51) CDCl₃, 600 MHz.

²³ Rasmussen, J. *O-Silylated Enolates - Versatile Intermediates for Organic Synthesis*; 1977; Vol. 1977.

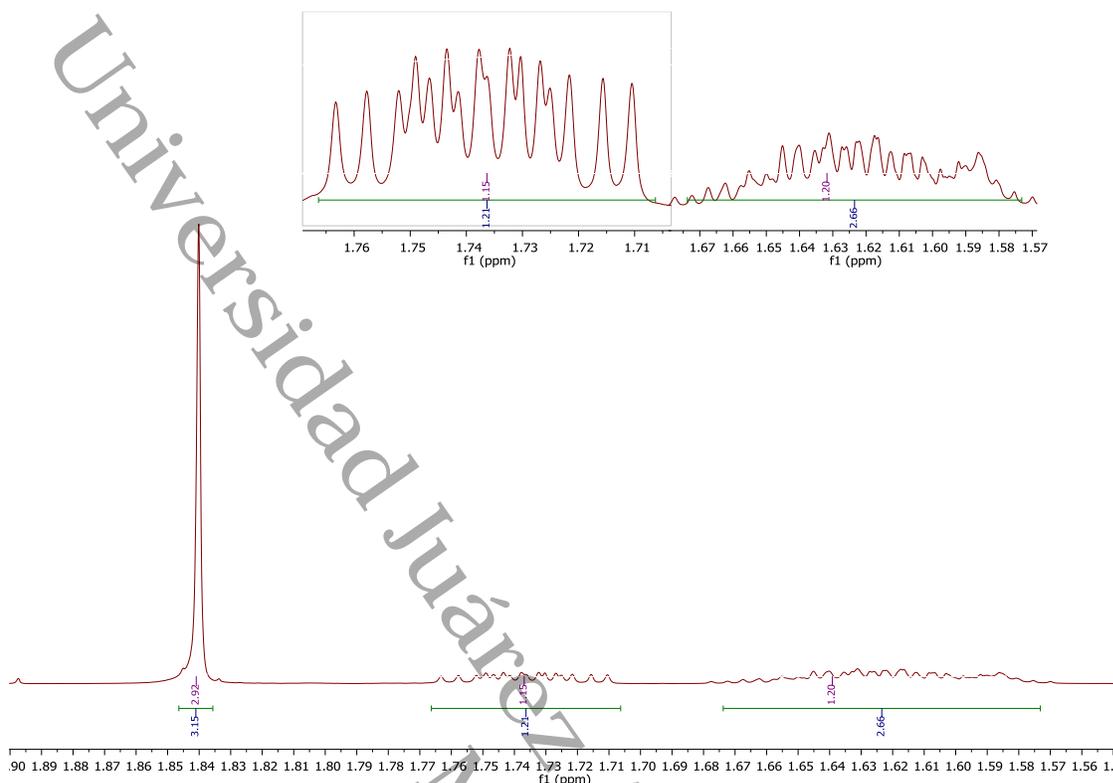
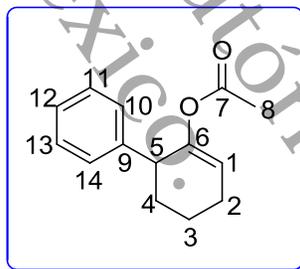


Figura 3. Ampliación del espectro de RMN ^1H del 1-acetoxi-6-phenilciclohexeno (51), CDCl_3 , 600 MHz.



Analizando el espectro de RMN ^1H se puede observar en la región aromática $\delta=7.29-7.27$ un multiplete que integra para 2 H y en $\delta=7.22-7.19$ otro multiplete que integra para 3H. Siguiendo con el análisis en $\delta=5.63$ podemos observar claramente un triplete dobleteado (td) con $J=1.50$ y 4.02 Hz que integra para 1H y corresponde al hidrógeno del doble enlace en el carbono 1, pasando a la parte alifática en $\delta=3.73$ se aprecia un multiplete (m) que integra para 1H y corresponde al carbono 5, en $\delta=2.23$ aparece un doble de triples de dobles (dtd) con constantes de $J=4.02, 6.48$ y 2.52 Hz que integra para 2H esta multiplicidad pertenece a los hidrógenos del C2 debido a que los hidrógenos vecinos presentan diferentes ambientes químicos ya que el hidrógeno vinílico C1 corresponde a un doblete, los hidrógenos del C3

proporcionan un triplete y los hidrógenos del mismo C2 al tener un ambiente químico distinto otro doblete debido a esto se explica que la multiplicidad mostrada sea un doble de triple de dobles, la señal con desplazamiento de $\delta=2.12$ se puede ver un doble de doble de doble de dobles (dddd) con constantes de $J=14.46, 8.40, 6.00$ y 3.24 Hz que integra para 1H, en $\delta=1.8$ podemos ver un singulete (s) que integra para 3H y pertenecen al carbono 8, en la región del espectro con desplazamiento de $\delta=1.74$ podemos observar otro doble de doble de doble de dobles (dddd) que integra para 1H con $J=15.24, 8.52, 6.72$ y 3.30 Hz cabe destacar que este hidrógeno y el de $\delta=2.12$ pertenecen al C4 ya que los hidrógenos vecinos del C5 y C3 son diastereotópicos y cada uno proporciona un doblete además que el hidrógeno geminal C4 también corresponde a otro doblete por eso la multiplicidad obtenida es un doble de doble de doble de dobles (dddd) y por último vemos un multiplete (m) que integra para 2H con desplazamiento de $\delta=1.63$. Las señales encontradas en 5.63, 3.73 y 1.80 nos indican claramente que se formó el acetato de vinilo además se comparó con lo reportado en la literatura y coinciden las principales señales²⁴.

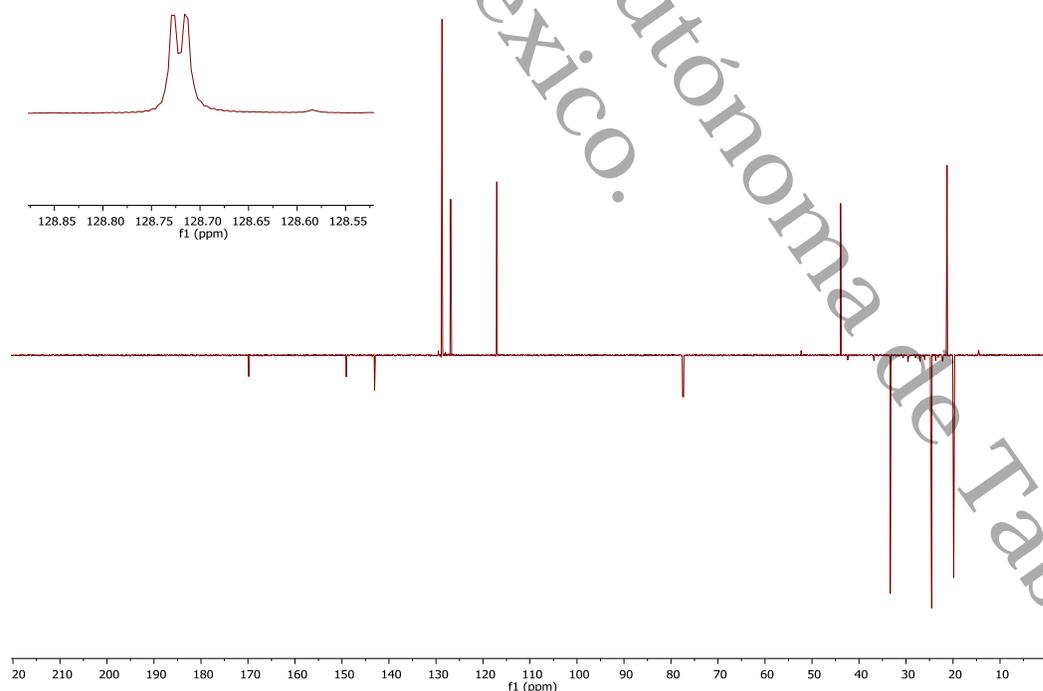


Figura 4. Espectro de DEPTQ del 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51), CDCl_3 , 150 MHz.

²⁴ Adam, G.; Andrieux, J. Decomposition Acido-Catalyse D'azides Tertiaires Benzo~Y~Lobuteniques. Nouvelle Methode De Synthèse Du Noyau Indolique Par Extension Du Cycle.

En el espectro DEPTQ se confirmó la presencia del acetato de enol debido a la desaparición de la señal característica del carbonilo de cetona $\delta=210$ y a la aparición de la señal $\delta=169.83$ para el carbono del éster, la señal ubicada en $\delta=149.07$ que es un carbono cuaternario se asigna al C6 desplazado a campos bajos debido a la presencia del oxígeno, la señal en $\delta=143.06$ corresponde al C9 del anillo aromático, seguido de las señales en 128.72 y 126.88 donde se ve que alrededor de 128.72 se identifican 2 señales y de esta manera confirmamos la presencia de los cinco carbonos restantes del anillo aromático además la señal $\delta=117.06$ corrobora la presencia del doble enlace del C1. Las señales ubicadas en $\delta=43.90$, 33.34, 24.52, 21.26 y 19.85 corresponden con la parte alifática: 3 CH₂, 1 CH y 1 CH₃.

A continuación los datos obtenidos se muestran en la tabla 2:

Tabla 2. Señales de RMN ¹H y DEPTQ del compuesto (51).

Carbono	δ RMN ¹ H (ppm)	Multiplicidad	Integral	J(Hz)	δ RMN DEPTQ(ppm)
1	5.63	Triple de dobles (td)	1H	1.50 y 4.02	117.06
2	2.23	Doble de triples de dobles (dtd)	2H	4.02,6.48 y 2.52	24.52
3	1.63	Multiplete (m)	2H	-	19.85
4	2.12	Doble de doble de doble de dobles (dddd)	1H	14.46, 8.40, 6.00 y 3.24	33.34
4	1.74	Doble de doble de doble de dobles (dddd)	1H	15.24,8.52,6.72 y 3.30	33.34
5	3.73	Multiplete (m)	1H	-	43.90
6	-	-	-	-	149.07
7	-	-	-	-	169.83
8	1.8	Singlete (s)	3H	-	21.26
9	-	-	-	-	143.06
10	7.22-7.19	Multiplete (m)	3H	-	128.72
11	7.29-7.27	Multiplete (m)	2H	-	128.72
12	7.22-7.19	Multiplete (m)	3H	-	126.88
13	7.29-7.27	Multiplete (m)	2H	-	128.72
14	7.22-7.19	Multiplete (m)	3H	-	128.72

Por último para corroborar la conectividad de la molécula examinamos el experimento de HSQC.

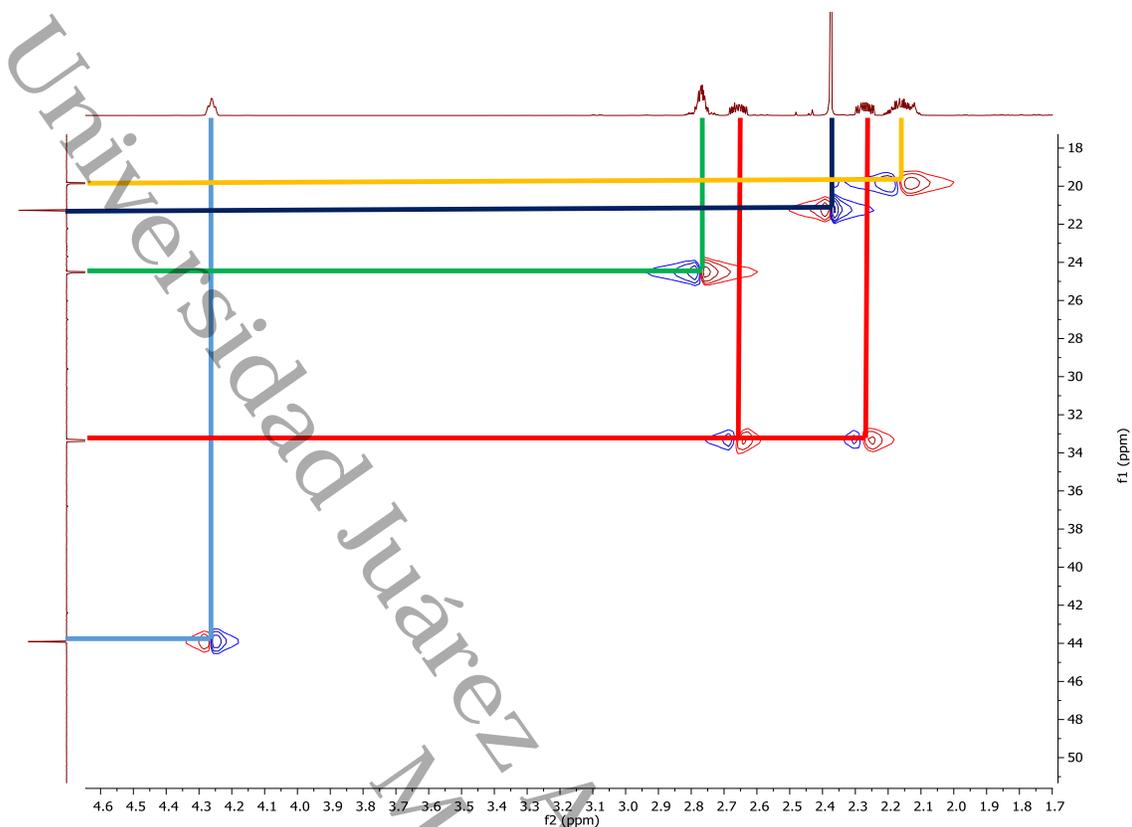
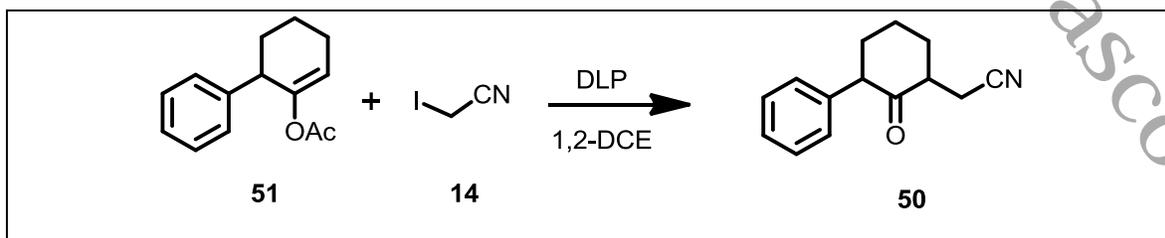


Figura 5. Espectro HSQC RMN de 1-acetoxi-6-fenilciclohexeno (51).

Observando la parte alifática podemos confirmar que la señal del hidrógeno en $\delta=3.73$ está enlazado al CH del C5, la señal de $\delta=2.23$ que integra para 2H está enlazado al CH₂ con desplazamiento de $\delta=24.52$ estos hidrógenos comparten la constante de acoplamiento con el hidrógeno del doble enlace por lo que se deduce que corresponde al C2, las señales de los hidrógenos ubicados en 2.12 y 1.74 están enlazados al mismo carbono CH₂ situado en $\delta=33.34$ estos tienen diferentes ambientes químicos se atribuyen a que están adyacente al centro quiral C5, por último las señales encontradas a campos altos de carbono e hidrógeno situadas en $\delta=19$ y 1.63 respectivamente integran para 2H y corresponden para el CH₂ del C3.

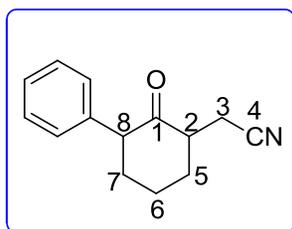
5.2. Tabla 3. Síntesis de nitrilo (50).



Enol 52 (eq)	Yodo acetoniitrilo (eq)	DLP (eq)	Tiempo (h)	Rendimiento
1	2	1.2	8	66%
1	2	1.5	10	55%

La etapa radicalaria se llevó a cabo siguiendo las mismas condiciones reportadas por Blé y colaboradores¹⁴ donde el sustrato que utilizaron era similar al de la presente reacción. Se hizo reaccionar el acetato de enol **51** con **14** en 1,2 dicloroetano y se calentó 15 minutos a reflujo. Después se añadió 0.3 equivalentes de peróxido de dilauroilo (DLP) cada 1.5 horas hasta completar 1.2 equivalentes, la reacción se monitoreo por CCF y se detuvo hasta observar la máxima desaparición de materia prima. La formación del producto **50** se llevó a cabo con un rendimiento del 66%, sin embargo en un intento por mejorar los rendimientos de reacción se decidió aumentar 0.3 equivalentes de DLP a la reacción y además se aumentó el tiempo de reacción a 10 horas sin embargo los resultados no fueron inferiores a los ya obtenidos. Cuando se dejó por más tiempo, se observó la formación de subproductos y por lo tanto el producto deseado se formó en menor cantidad, debido a lo observado se decidió avanzar a la siguiente etapa con un rendimiento del 66% para esta etapa sintética. Los diastereoisómeros formados en la reacción lograron ser separados por cromatografía flash en una relación 2.5:1 y se caracterizaron por RMN. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

El espectro de RMN-¹H es mostrado y nos proporciona la siguiente información:



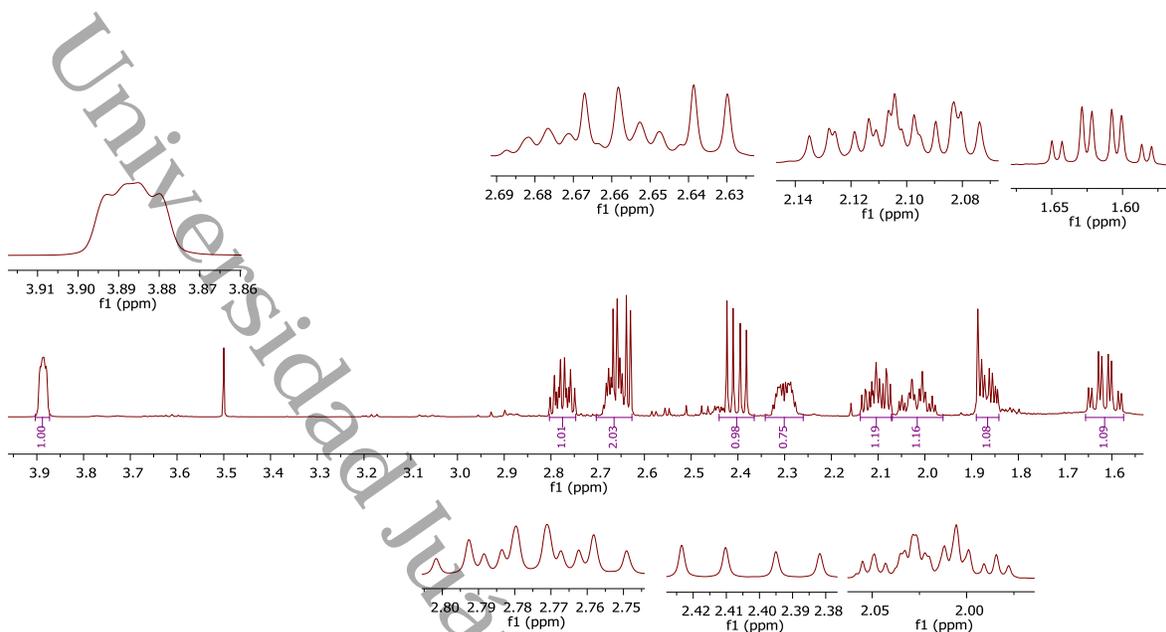


Figura 6. Espectro ¹H RMN de 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo (50), CDCl₃, 600 MHz.

La señal a $\delta = 3.89$ que integra para 1H y es un doble de dobles (dd) con $J = 5.64$ y 3.06 Hz este hidrógeno se atribuye a la posición bencílica, siguiendo con el análisis la señal encontrada con desplazamiento de $\delta = 2.78$ integra para 1H, es un doble de doble de triple (ddt) tiene unas constantes de acoplamiento $J = 13.14$, 7.92 y 5.40 , la señal que se encuentra adyacente con desplazamiento en 2.67 es un multiplete que integra para 1H, la señal de $\delta = 2.65$ es un doble de dobles (dd) que integra para 1H con $J = 17.04$ y 5.28 Hz, en la región del espectro con desplazamiento $\delta = 2.40$ se observa un doble de dobles (dd) con $J = 17.04$ y 7.92 que integra para 1H, por otra parte en $\delta = 2.30$ existe un doble de doble de triples (ddt) con $J = 12.96$, 5.94 y 3.96 Hz que integra para 1H, la señal encontrada en $\delta = 2.10$ que integra para 1H y tiene $J = 14.16$, 12.72 , 5.64 y 3.24 tiene una multiplicidad de doble de doble de doble de dobles (dddd). Continuando con el análisis se encuentra en $\delta = 2.02$ un multiplete (m) que integra para 1H además se encuentra un multiplete con desplazamiento $\delta = 1.87$ que integra para 1H. Por último podemos observar un cuarteto de dobles (cd) con $J = 12.66$ y 4.14 con desplazamiento de $\delta = 1.61$ que integra para 1H. Las señales de la región de aromáticos concuerdan con lo esperado y de esta manera podemos convencernos que están todos los hidrógenos.

El espectro DEPTQ es presentado a continuación.

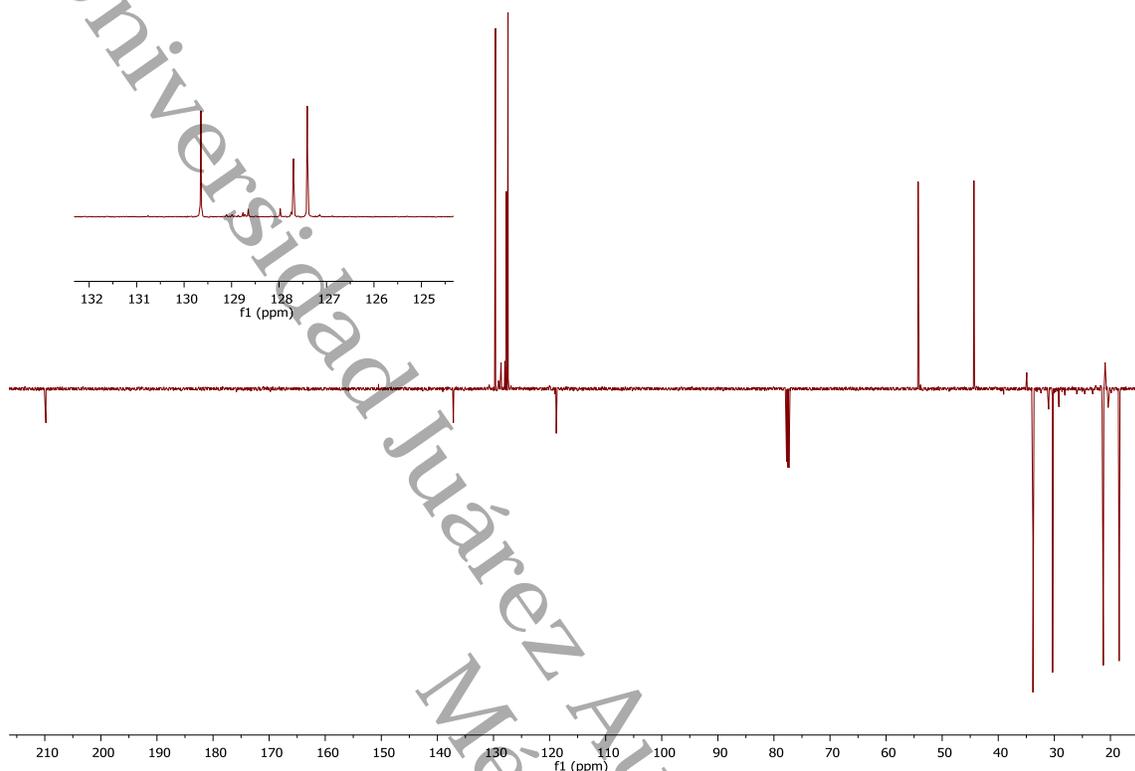


Figura 7. Espectro DEPTQ RMN de 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo (50), CDCl_3 , 150 MHz.

Podemos observar la señal con desplazamiento de $\delta=209.80$, esto indica la presencia del carbonilo de cetona esperado y esto concuerda con la desaparición de la señal $\delta=170$ del éster además de la aparición de la señal $\delta=118.80$ que confirma la presencia del nitrilo y por último la desaparición de la señal con desplazamiento $\delta=148$ que indicaba la presencia del carbono del doble enlace. El resto de las señales corresponden para la estructura esperada lo que indica que la transferencia de átomo fue exitosa.

Los datos obtenidos en los espectros de RMN ^1H y DEPTQ se pueden observar en la tabla 4:

Tabla 4. Señales de RMN ^1H y DEPTQ del compuesto (50).

Carbono	δ RMN ^1H (ppm)	Multiplicidad	Integral	$J(\text{Hz})$	δ RMN DEPTQ(ppm)
1	-	-	-	-	209.80
2	2.78	Doble de doble de doble de triples (ddt)	1H	13.14, 7.92 y 5.40	44.32

3	2.65	doble de dobles (dd)	1H	17.04 y 5.28	18.44
3	2.40	doble de dobles (dd)	1H	17.04 y 7.92	18.44
4	-	-	-	-	118.80
5	2.30	doble de doble de triples (ddt)	1H	12.96, 5.94 y 3.96	33.35
5	1.61	cuarteto de dobles (cd)	1H	12.66 y 4.14	33.35
6	2.02	Multiplete (m)	1H	-	20.79
6	1.87	Multiplete (m)	1H	-	20.79
7	2.67	Multiplete (m)	1H	-	29.82
7	2.10	Doble de doble de doble de dobles (dddd)	1H	14.16, 12.72, 5.64 y 3.24	29.82
8	3.89	doble de dobles (dd)	1H	5.64 y 3.06	53.8

Con la finalidad de obtener más información de esta molécula se recurrieron a los experimentos 2D como HSQC el cual es presentado a continuación:

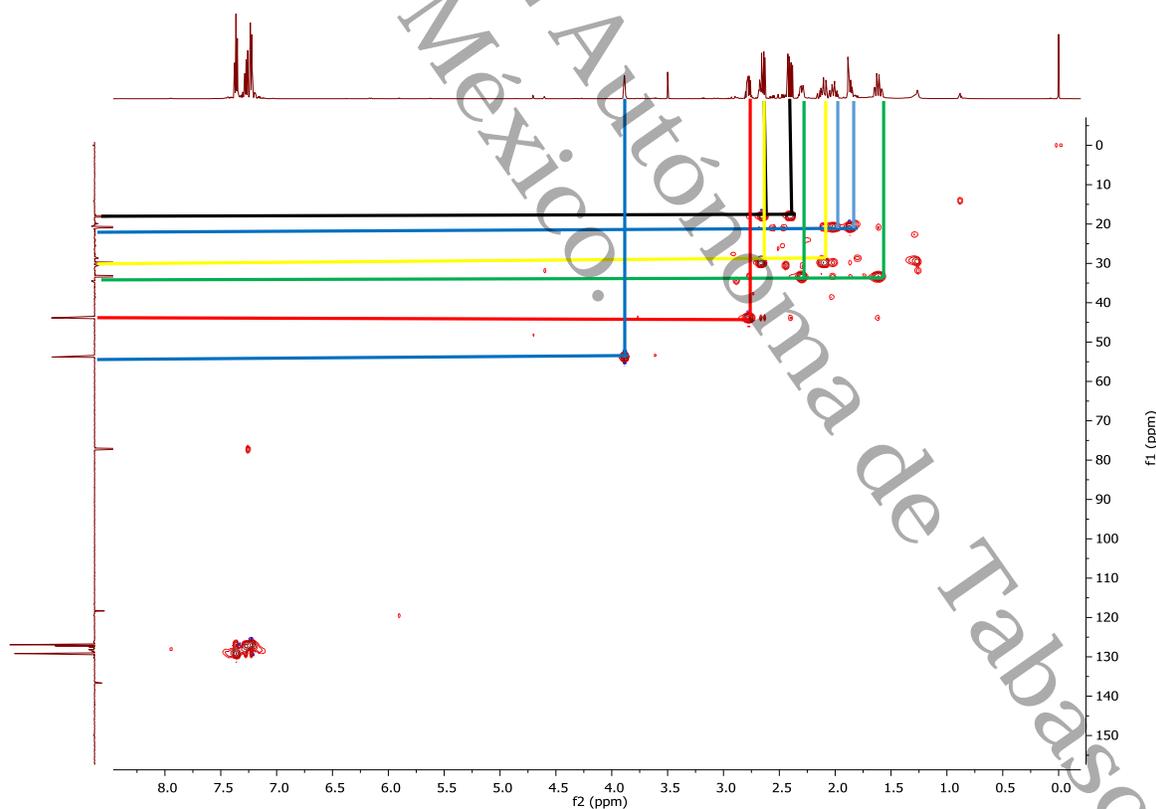
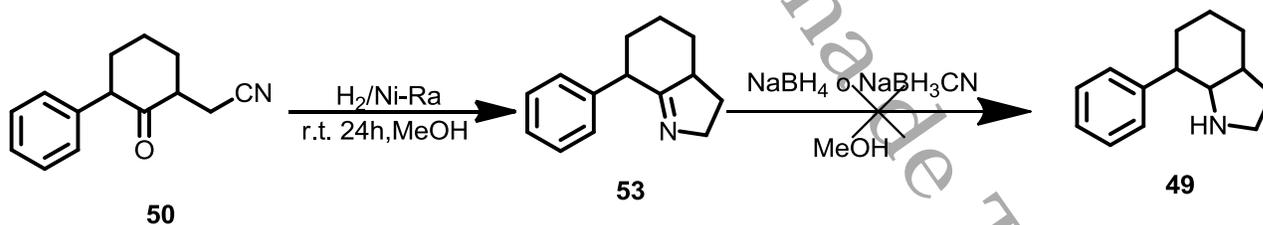


Figura 8. Espectro HSQC RMN de 2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)acetonitrilo (50).

Para definir la conectividad de los carbonos se realizó el siguiente análisis de acuerdo a los datos obtenidos. Como se puede observar el CH a $\delta=53.8$ está

directamente enlazado con el hidrógeno bencílico de $\delta=3.89$ con $J=5.64$ y 3.06 Hz con multiplicidad doble de dobles (dd) esta multiplicidad concuerda debido a que existen dos hidrógenos vecinos en el C7, para saber cuáles eran los hidrógenos de C7 observamos todas las constantes de acoplamiento y se puede corroborar que la señal a $\delta=2.10$ tiene $J=5.64$ Hz al igual que la señal del hidrógeno bencílico C8 con multiplicidad de doble de doble de doble de dobles (dddd) y esto concuerda con los cuatro hidrógenos vecinos, el hidrógeno restante de la posición 7 se identificó en el experimento HSQC estando desplazado a $\delta=2.67$. Siguiendo con el análisis el hidrógeno ubicado a $\delta=2.78$ ubicado en el C2 tiene $J=13.14, 7.92, 5.40$ estas coinciden con el doble de dobles (dd) de la señal ubicada a $\delta=2.40$ ($J=7.92$ Hz) y el doble de doble (dd) ubicado a $\delta=2.65$ ($J=5.28$ Hz) además esta información se puede verificar con el HSQC donde se puede confirmar que estos hidrógenos están en el mismo carbono CH_2 , la constante con valor $J=13.14$ en ciclohexanonas sustituidas comúnmente corresponden a interacciones de hidrógenos axial-axial esta información nos indica que alguno de los hidrógenos a $\delta=2.30$ y 1.61 ppm con $J=12.96$ y 12.66 Hz respectivamente pueden ser los del C5 y para comprobar esto se observó en el HSQC que estas dos señales pertenecen al mismo CH_2 y de esta manera se pudo confirmar la estructura deseada ya que las señales restantes a $\delta=2.02$ y 1.87 ppm tienen multiplicidad de dos multipletes y corresponden al C6.

5.3. Síntesis del 7-feniloctahidro-1H-indol.

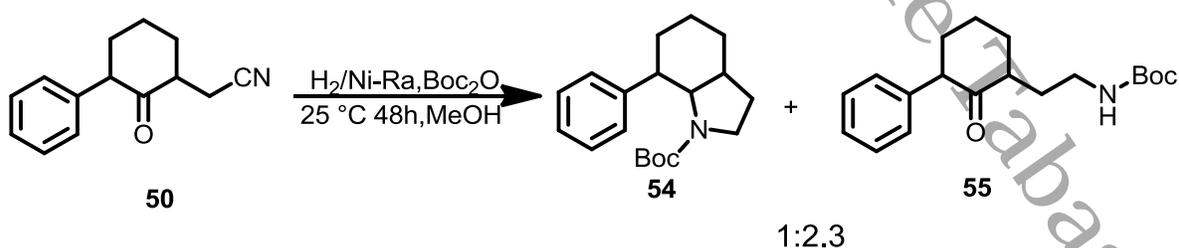


Esquema 15. Síntesis de octahidroindol 49.

El octahidroindol **49** se planteó obtener mediante condiciones modificadas de Reissig reportadas por Blé y colaboradores²⁵. De acuerdo al Esquema 15 el nitrilo **50** se hizo reaccionar con Nickel-Raney en atmósfera de H_2 durante 24 horas formando la imina cíclica **53** correspondiente, en un segundo paso *one-pot* se

²⁵ Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V. A.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**. Op. Cit.

adicionó NaBH₄ a 0°C y se dejó reaccionar durante siete horas hasta alcanzar la temperatura ambiente. El producto **49** no se pudo separar por cromatografía en columna debido a la formación de muchos subproductos. El proceso se repitió por segunda vez pero con menor tiempo de reacción para la etapa de reducción de la imina, sin embargo el resultado tampoco fue satisfactorio. Debido a lo observado experimentalmente se buscó en la literatura algún otro método para reducir la imina **53**, se encontró que Tu *et al*²⁶ utilizan NaBH₃CN que es un reactivo más selectivo y suave. Por lo tanto, se hizo reaccionar la imina **53** por una hora en baño de hielo siguiendo exactamente lo reportado por Tu y colaboradores pero no se observó formación de nuevos productos por CCF a causa de esto se decidió aumentar el tiempo a tres horas pero la reacción no se llevó a cabo. Como no se pudo obtener el producto deseado, debido a la segunda etapa se revisó el método original planteado por Reissig y se encontró que la amina libre podría formarse solo utilizando Nickel-Raney en atmósfera de H₂ en un periodo de tiempo de 48 a 72 horas, viendo las dificultades que existían con las otras metodologías se decidió intentar con el método de Reissig dejando reaccionar 48 horas el nitrilo **50**. Una vez terminado el tiempo de reacción se observaron productos por CCF, se intentó aislar pero este era inestable y se notó descomposición del producto además de ser inestable al aire formando productos carbonatados. Debido a lo expuesto anteriormente se trató de formar el carbamato del octahidroindol, adicionando dicarbonato de di-*t*-butilo (Boc₂O) desde el inicio de la hidrogenación como lo muestra el Esquema 16 sin embargo al terminar las 48 horas de reacción se observó que preferentemente se había formado el producto **55** y **56** en relación 2.3:1.



Esquema 16. Protección de octahidroindol.

²⁶ Gao, S.; Tu, Y. Q.; Song, Z.; Wang, A.; Fan, X.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (16), 6523–6525.

Según lo obtenido experimentalmente pudimos corroborar que la amina primaria reaccionó más rápido de manera intermolecular que intramolecular y esto coincide con lo reportado por Reissig²⁷. A continuación discutimos lo obtenido por RMN ¹H.

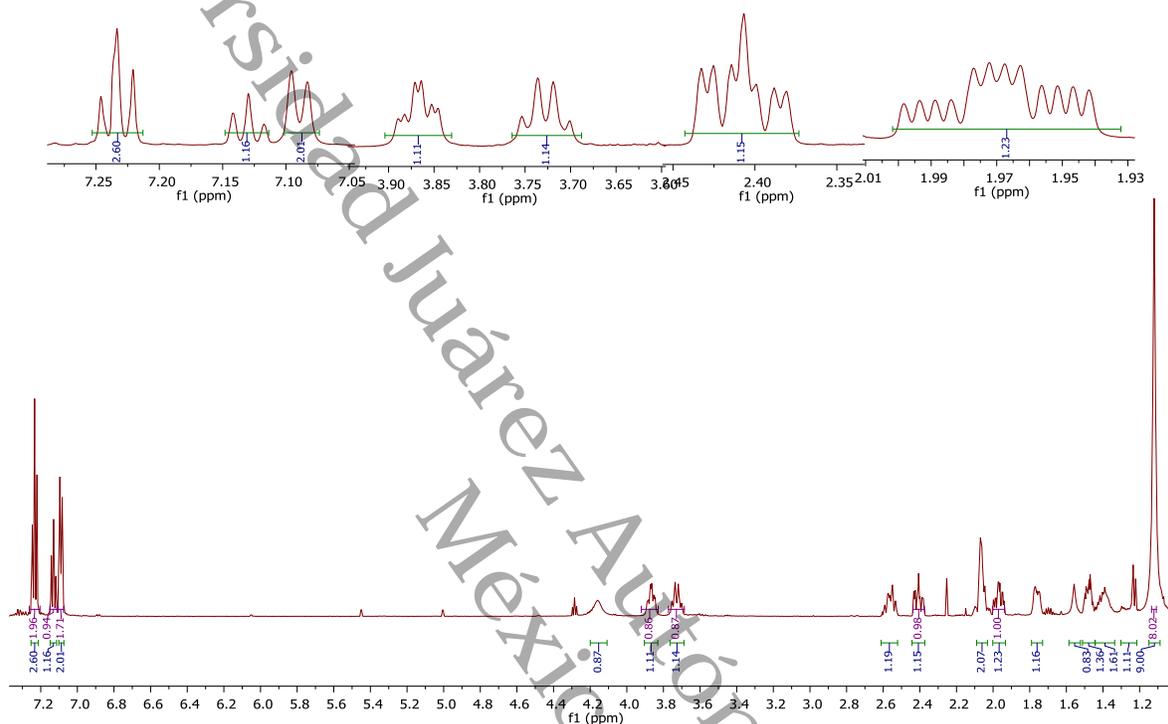
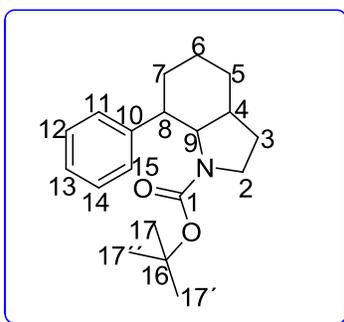


Figura 9. Espectro ¹H RMN de 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-feniloctahidroindol (54), CDCl₃, 600 MHz.



Se puede ver en la región de aromáticos una señal en $\delta=7.23$ que integra para 2H con multiplicidad de un triplete (t) y $J=7.60$ Hz, seguida de la señal en $\delta=7.13$ donde claramente se puede observar otro triplete (t) que integra para 1H con $J=7.40$ Hz y para finalizar en esta región observamos un doblete (d) en $\delta=7.08$ que integra para

²⁷ Beemelmans, C.; Reissig, H.-U. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (23), 8416–8425.

2H con $J=7.6$ Hz. Observando la señal encontrada en $\delta=4.15$ vemos un multiplete (m) que integra para 1H, en $\delta=3.86$ se logra distinguir un triple de dobles (td) que integra para 1H y tiene constantes de acoplamiento $J=11.22$ y 4.44 Hz seguida de la señal ubicada en $\delta=3.72$ que integra para 1H y tiene multiplicidad de un cuarteto (c) con $J=10.70$ Hz, siguiendo con el espectro en $\delta=2.56$ observamos un multiplete (m) que integra para 1H seguido de un doble de doble de doble (ddd) con desplazamiento de $\delta=2.41$ y constantes de acoplamiento $J=15.66, 10.98$ y 4.5 que integra para 1H, en la región del espectro $\delta=2.07$ existe un multiplete (m) que integra para 2H seguido de un triple de dobles de dobles (tdd) $\delta=1.97$ que integra para 1H y tiene constantes de acoplamiento $J=12.72, 5.76$ y 2.88 . En $\delta=1.76$ observamos un multiplete (m) que integra para 1H, de la región de $\delta=1.25$ a 1.56 podemos ver una serie de multipletes que integran para 4H y para finalizar se logra ver el singulete (s) que integra para 9H típico del *tert*-butilo de grupo protector. A continuación se presenta el espectro DEPTQ.

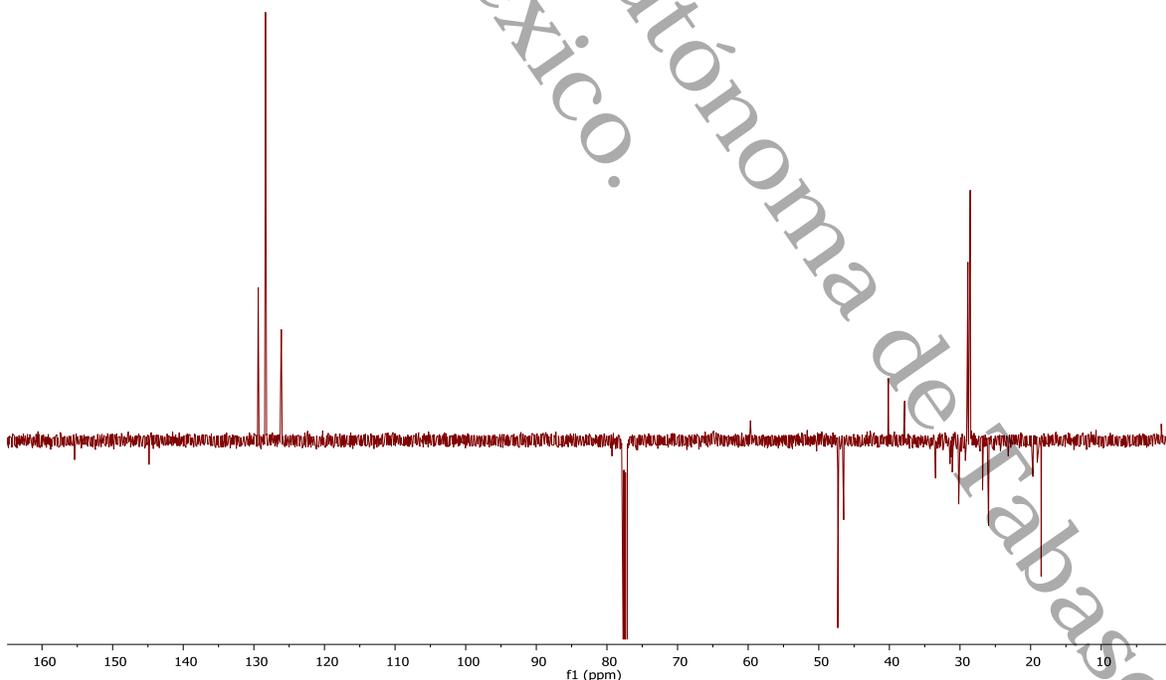


Figura 10. Espectro DEPTQ RMN de 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-feniloctahidroindol (54), CDCl_3 , 150 MHz.

Se puede observar en la región del espectro con desplazamiento de $\delta=154.87$ un carbono cuaternario que corresponde con el carbonilo del carbamato formado, en $\delta=144.34$ observamos el carbono *ipso* del anillo aromático seguido de las señales ubicadas en $\delta=128.91$, 127.87 y 125.64 donde podemos encontrar los 5 CH restantes del anillo aromático. En $\delta=79.26$ encontramos el carbono cuaternario correspondiente al terbutilo del carbamato C16, en $\delta=59.51$ vemos un CH correspondiente al C9, en $\delta=47.33$ observamos un CH₂, en $\delta=40.17$ existe un CH seguida de la señal con desplazamiento de $\delta=37.84$ que corresponde a otro CH, las señales siguientes corresponden a CH₂ y se ubican en $\delta=33.46$, 30.16 , 25.96 y 18.5 y por último la señal ubicada en $\delta=28.08$ que corresponde para los 3 metilos del terbutilo, las señales antes descritas se pueden ver en la Tabla 5.

Tabla 5. Señales de RMN ¹H y DEPTQ del compuesto (54).

δ RMN ¹ H (ppm)	Multiplicidad	Integral	J(Hz)	δ RMN DEPTQ(ppm)
7.23	Triplete (t)	2H	7.60	154.87
7.13	Triplete (t)	1H	7.40	144.34 y 128.91
7.08	Doblete (d)	2H	7.6	127.87 y 125.64
4.15	Multiplete (m)	1H	-	79.26
3.86	Triple de dobles (td)	1H	11.22 y 4.44	59.51
3.72	Cuarteto (c)	1H	10.70	47.33
2.56	Multiplete (m)	1H	-	40.17
2.41	Doble de doble de doble (ddd)	1H	15.66, 10.98 y 4.5	37.84
2.07	Multiplete (m)	2H	-	33.46
1.97	Triple de dobles de dobles (tdd)	1H	J=12.72, 5.76 y 2.88	30.16
1.76	Multiplete (m)	1H	-	25.96
1.56-1.25	Multiplete (m)	4H	-	18.5
1.12	Singulete (s)	9H	-	28.08

El compuesto **55** se encontró como mezcla de diastereoisómeros inseparables por cromatografía.

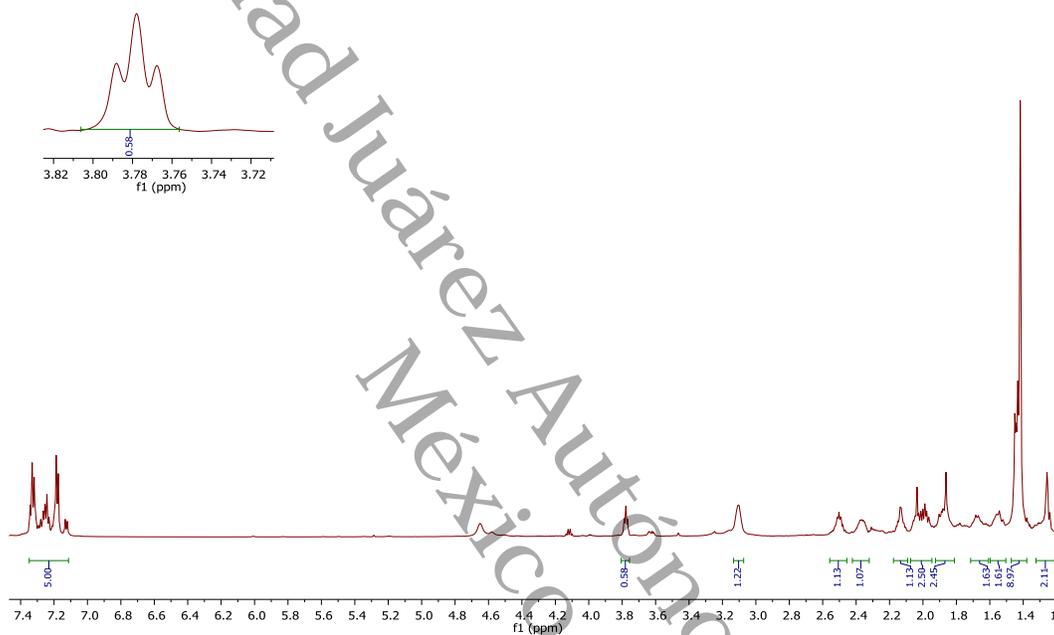
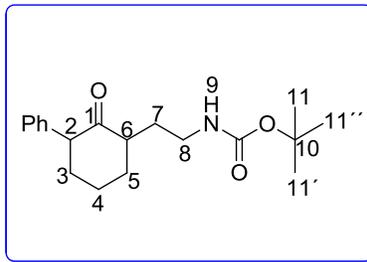


Figura 11. Espectro ^1H RMN de *tert*-butil (2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)etil)carbamato (55), CDCl_3 , 600 MHz.

Las señales encontradas en la figura 11 se pueden observar en la Tabla 6.

Tabla 6. Señales de RMN ^1H (55).

Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Integral
7.34-7.17	Multiplete (m)	5H
3.78	Triplete (t)	1H
3.10	Multiplete (m)	1H
2.50	Multiplete (m)	1H
2.37	Multiplete (m)	1H
2.13	Multiplete (m)	1H
2.00	Multiplete (m)	2H
1.87	Multiplete (m)	2H
1.66	Multiplete (m)	1H
1.55	Multiplete (m)	1H

1.41	Singlete (s)	9H
1.26	Multiplete (m)	2H

En la señal ubicada en $\delta=3.78$ podemos ver un triplete (t) que pertenece al hidrógeno enlazado al nitrógeno del carbamato. Además se puede observar el singlete (s) que integra para 9H.

A continuación se muestra el espectro RMN DEPTQ.

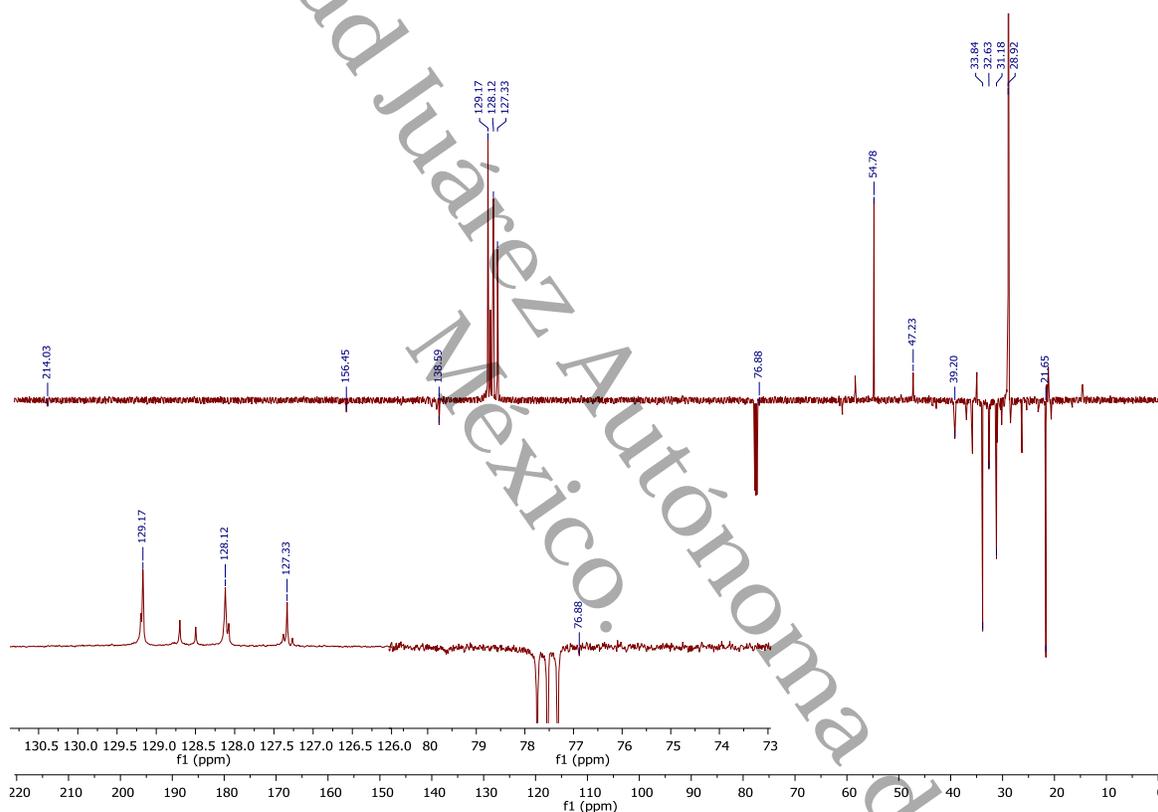


Figura 12. Espectro DEPTQ RMN de *tert*-butil (2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)etil)carbamato (55), CDCl_3 , 150 MHz.

Empezando a analizar el espectro la señal ubicada en $\delta=214.03$ nos indica la presencia de un carbonilo de cetona, seguida de la señal en $\delta=156.45$ que indica la presencia del carbonilo de carbamato, la señal con desplazamiento de $\delta=138.59$ que es carbono cuaternario nos indica la presencia del carbono *ipso* del anillo aromático, en $\delta=76.88$ observamos el carbono cuaternario del *ter*butilo el resto de señales que se observan en la región alifática corresponden a un CH con

desplazamiento en $\delta=54.78$ y un segundo CH ubicado en $\delta=47.23$ las siguientes señales corresponden a 5 CH₂ faltantes ubicados en $\delta=39.20,33.84,32.63,31.18$ y 21.65 la señal ubicada en $\delta=28.92$ es característica de los CH₃ del terbutilo, el resto de señales más pequeñas corresponde al otro diastereoisómero.

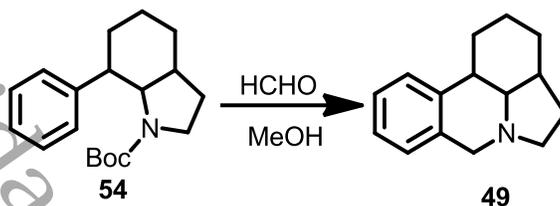
Desafortunadamente debido a la cantidad obtenida de octahidroindol (≈ 12 mg) no se pudo probar la reacción de Pictet-Spengler por lo que se decidió delimitar este trabajo hasta la tercera etapa sintética.

5.4. Conclusiones.

1. Se demostró que la metodología radicalaria desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación resultó ser aplicable para el nuevo sustrato utilizado en este proyecto demostrando ser de fácil manejo en el laboratorio, logrando separar sin dificultades los diastereoisómeros formados en esta etapa en relación 2.5:1, el rendimiento alcanzado del 66% para esta reacción es considerablemente bueno.
2. En la etapa de reducción se observó la formación de la amina secundaria y se demostró su inestabilidad en ausencia de grupos protectores lo que nos llevó a la protección de la amina sin embargo también nos percatamos de la competencia entre las reacciones intermoleculares e intramoleculares en el momento de la protección vía *one pot* y según lo obtenido experimentalmente se observó el compuesto **61** de manera mayoritaria esto probablemente debido a la concentración utilizada en la reacción lo que nos indica para futuras reacciones que la concentración de la reacción debe ser menor a la utilizada en este proyecto para que la reducción y ciclación intramolecular se lleve a cabo con mejores resultados.
3. Se obtuvo el avanzado intermediario octahidroindol **54** para la síntesis total del (\pm) galantano quedando por probar la reacción de Pictet-Spengler para la obtención del producto final.
4. El rendimiento global fue del 34.5%.

5.5. PERSPECTIVAS.

Síntesis del (±)-galantano.



Esquema 17. Síntesis de galantano.

Como última etapa de reacción para la obtención de galantano **49**, se llevará a cabo la reacción de Pictet-Spengler, bajo las condiciones reportadas por Füstner y colaboradores²⁸.

²⁸Füstner, A.; Kennedy, J. W. J. *Chemistry – A European Journal* **2006**, 12 (28), 7398-7410

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos generales.

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina, en cromatoplasmas de gel de sílice 60 y el revelado se realizó con luz ultravioleta utilizando una lámpara de radiación UV, soluciones de permanganato, Hanessian y ninhidrina. Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía flash por columna utilizando gel de sílice 60 (0.063-0.200mm), como fase estacionaria.

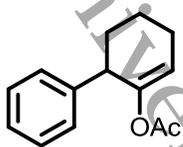
El tetrahidrofurano utilizado fue destilado bajo atmósfera de nitrógeno, se utilizó sodio como agente desecante y benzofenona como indicador, para el 1,2 dicloroetano que fue adquirido directamente en Aldrich no fue necesaria la destilación.

Todos los reactivos químicos fueron adquiridos directamente de Aldrich.

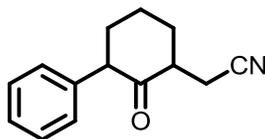
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno, DEPTQ y HSQC fueron obtenidos en el equipo Ascend de 600. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl_3) y se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en hercios (Hz).

Las multiplicidades de los espectros de RMN ^1H fueron determinadas con la ayuda del artículo publicado por Hoye²⁹ y colaboradores.

²⁹ Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (15), 4096–4103.

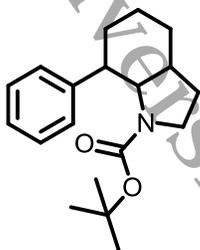


1-Acetoxy-6-fenilciclohexeno (51). La formación del acetato de enol se llevó a cabo haciendo una modificación a la metodología reportada por Eames y colaboradores. A un matraz de dos bocas con agitador magnético bajo atmosfera de N₂ se le adicionaron 1.5 mL de THF seco y 0.16 mL (1.148 mmol, 2 eq) de diisopropilamina. El matraz se enfrió a -78°C, se agregaron gota a gota 0.344 mL de *n*-BuLi (0.861 mmol, 2.5 M, 1.5 eq) y la solución se agitó por 30 min. Transcurrido ese tiempo se añadió una solución de 2-fenilciclohexanona **53** (100 mg, 0.574 mmol, 1 eq) en 1.37 mL de THF seco gota a gota vía cánula. Después de agitar la reacción por 30 minutos, se adicionaron lentamente 0.108 mL (1.148 mmol, 2 eq) de anhídrido acético. La reacción se dejó en agitación por 1.5 horas, hasta alcanzar la temperatura ambiente. Al finalizar la agitación, se adicionó una solución saturada de NH₄Cl (1 mL) y el THF se eliminó a vacío. Después el residuo se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL), los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y el solvente se evaporó. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna Flash (Hex-AcOEt, 90:10). El compuesto **51** se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo, en un rendimiento del 87%. **¹H RMN** (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.63 (m, 2H), 1.74 (dddd, 1H, *J*= 15.24, 8.52, 6.72, 3.3 Hz), 1.8 (s, 3H), 2.12 (dddd, 1H, *J*=14.46, 8.4, 6.0, 3.24 Hz), 2.23 (dtd, 2H, *J*=4.02, 6.48, 2.52 Hz) 3.73 (tc, 1H, *J*= 6.24, 2.1 Hz), 5.63 (td, 1H, *J*=1.5, 4.02), 7.15-7.35 (m, 5H). **¹³C DEPTQ RMN** (150 MHz, CDCl₃) δ ppm: 169.82(OCOCH₃), 149.07(C_q), 143.06(C-*i*), 128.72 (4C arom), 126.88 (1C arom), 117.06(CH), 43.90(CH), 33.34(CH₂), 24.52(CH₂), 21.26(CH₃), 19.85(CH₂). Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura²¹.



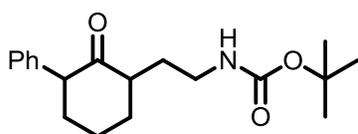
2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)-acetonitrilo (50). Una solución de yodoacetonitrilo **14** (0.932 mmol) y acetato de enol **51** (0.466 mmol) en 1,2-dicloroetano (2.33 mL) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añadieron 0.3 mol de peróxido de dilaurilo (DLP) cada 1.5 horas hasta completar 1.2 mol, la reacción se detuvo hasta la desaparición completa del material de partida (monitoreo por CCF). El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash (85:15 Hex-AcOEt). El compuesto **50** se obtuvo como aceite amarillo con un rendimiento del 66%. **¹H RMN** (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.61 (cd, 1H, *J*=12.66, 4.14), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.10 (dddd, 1H, *J*=14.16, 12.76, 5.64, 3.24), 2.30 (ddt, 1H, *J*=12.96, 5.94, 3.96), 2.40 (dd, 1H, *J*=17.04, 7.92), 2.66 (dd, 1H, *J*=17.04, 5.28) 2.67 (m, 1H), 2.78 (ddt, 1H, *J*= 13.14, 7.92, 5.4) 3.89 (dd, 1H, *J*=5.64, 3.06) 7.22 (d, 2H, arom), 7.27 (t, 1H, arom), 7.36(t, 2H, arom). **¹³C DEPTQ RMN** (150 MHz, CDCl₃) δ ppm: 209.80 (CO), 137.15 (C-*i*),

129.64 (2C arom), 127.69 (1C, arom), 127.40 (2C, arom), 118.80 (CN), 54.28 (CH), 44.33 (CH), 33.81 (CH₂), 30.30 (CH₂), 21.26 (CH₂), 18.43 (CH₂).



1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-7-fenilciclohexanoindol (54). En esta reacción se siguió la metodología utilizada por Reissing. A una solución de **50** (0.04 g, 0.19 mmol) en metanol seco (2 mL) se añadieron Ni-Raney (0.38g, 300% en peso) y anhídrido Boc (0.06 g, 0.28 mmol) se agitó durante 48-72 horas bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después la mezcla se filtró y el crudo se purificó por cromatografía flash (Hex-AcOEt, 95:5).

El producto **54** se obtuvo como un aceite incoloro con rendimiento del 22%. **¹H RMN** (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.12 (s, 9H), 1.25 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.97 (tdd, 1H, *J*=12.72, 5.76, 2.88 Hz), 2.06 (m, 2H), 2.41 (ddd, 1H, *J*=15.66, 10.98, 4.5 Hz), 2.56 (m, 1H), 3.73 (c, 1H, *J*= 10.7 Hz), 3.87 (td, 1H, *J*= 11.22, 4.44 Hz), 7.08 (d, 2H, arom), 7.12 (t, 1H, arom), 7.23 (t, 2H, arom). **¹³C DEPTQ RMN** (150 MHz, CDCl₃) δ ppm: 154.87 (CO₂), 144.34 (C-*ī*), 128.91 (1C, arom), 127.07 (3C, arom), 125.64 (1C, arom), 79.26 (C(CH₃)), 59.51 (CH), 47.33 (CH₂), 40.17 (CH), 37.84 (CH), 33.46 (CH₂), 30.16 (CH₂), 28.08 (C(CH₃)), 25.96 (CH₂), 18.5 (CH₂). Los datos se corroboraron con los existentes en la literatura³⁰.



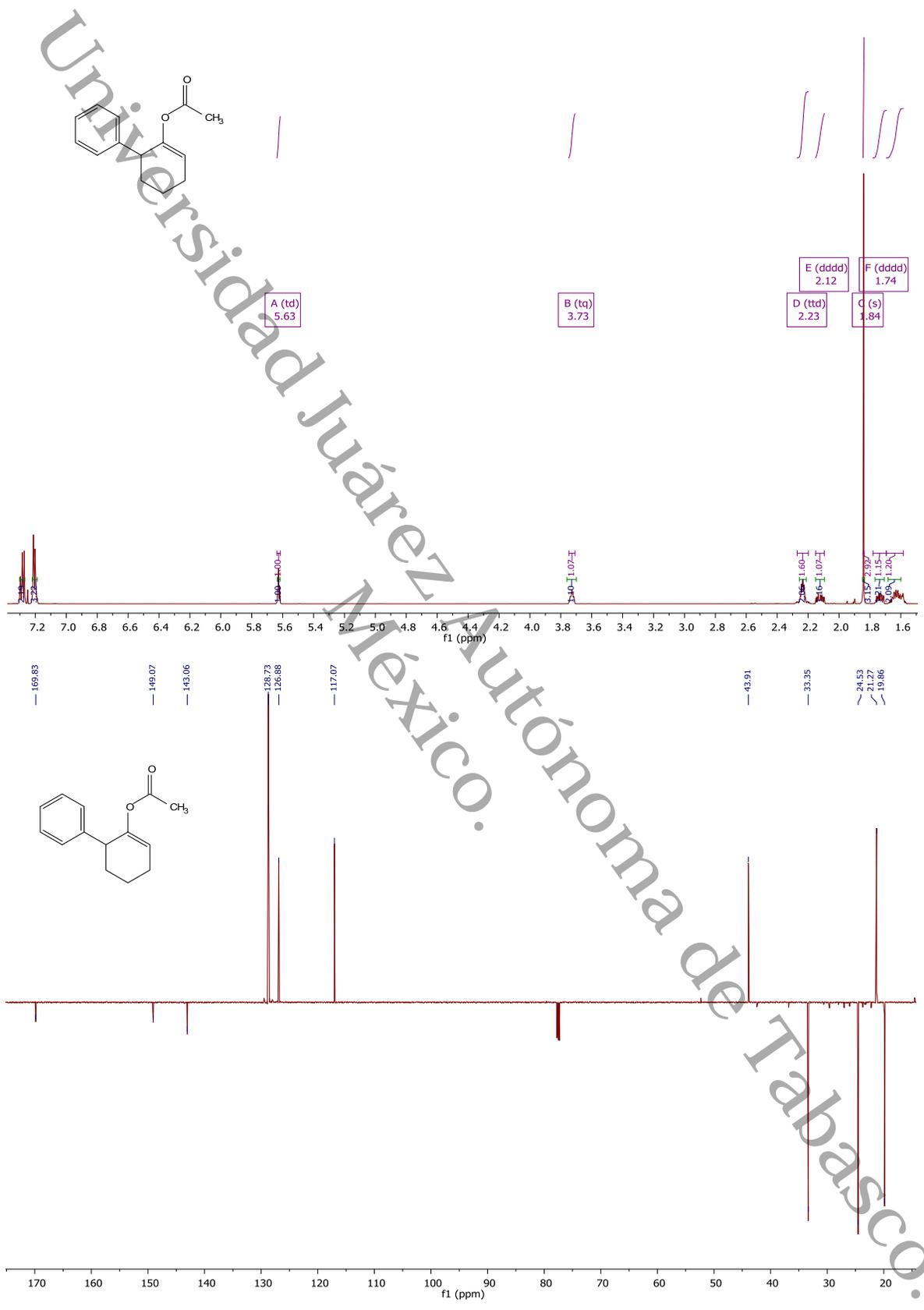
***tert*-butil (2-(2-oxo-3-fenilciclohexil)etil)carbamato (55).** En esta reacción se siguió la metodología utilizada por Reissing. A una solución de **50** (0.04 g, 0.19 mmol) en metanol seco (2 mL) se añadieron Ni-Raney (0.38g, 300% en peso) y anhídrido Boc (0.06 g, 0.28 mmol) se agitó durante 48-72 horas bajo

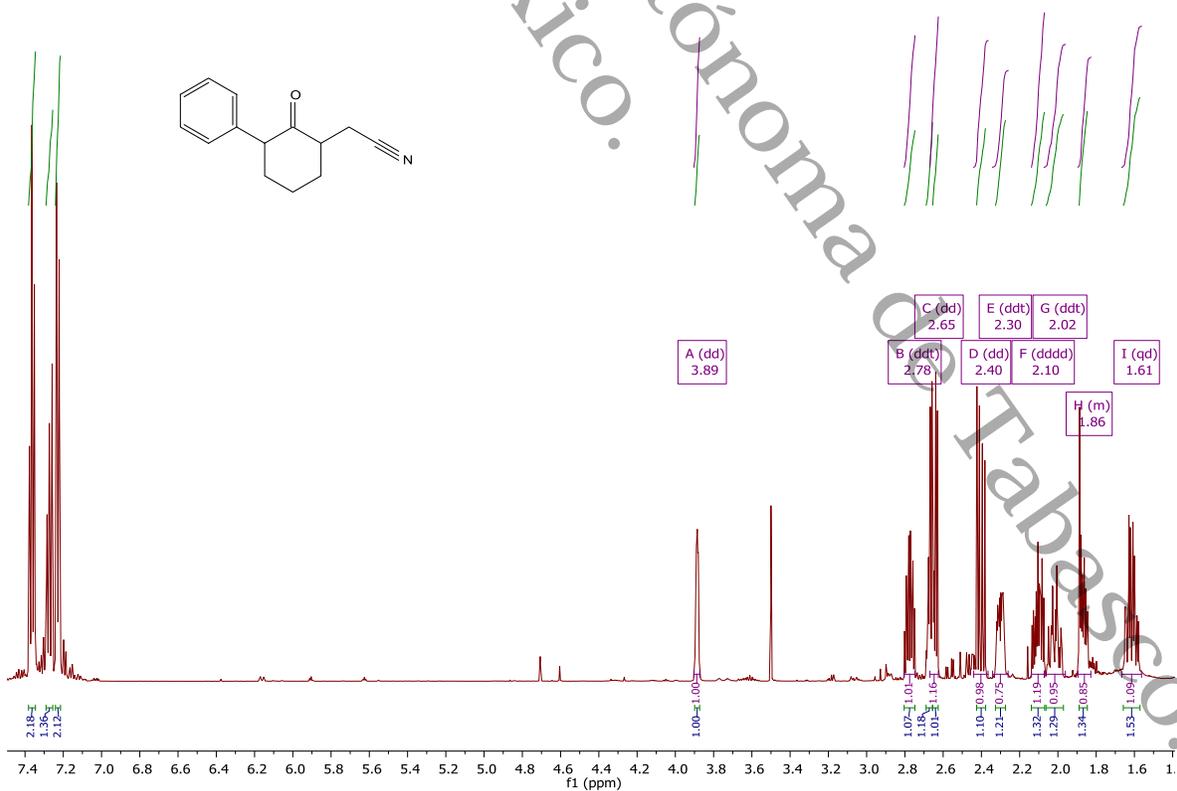
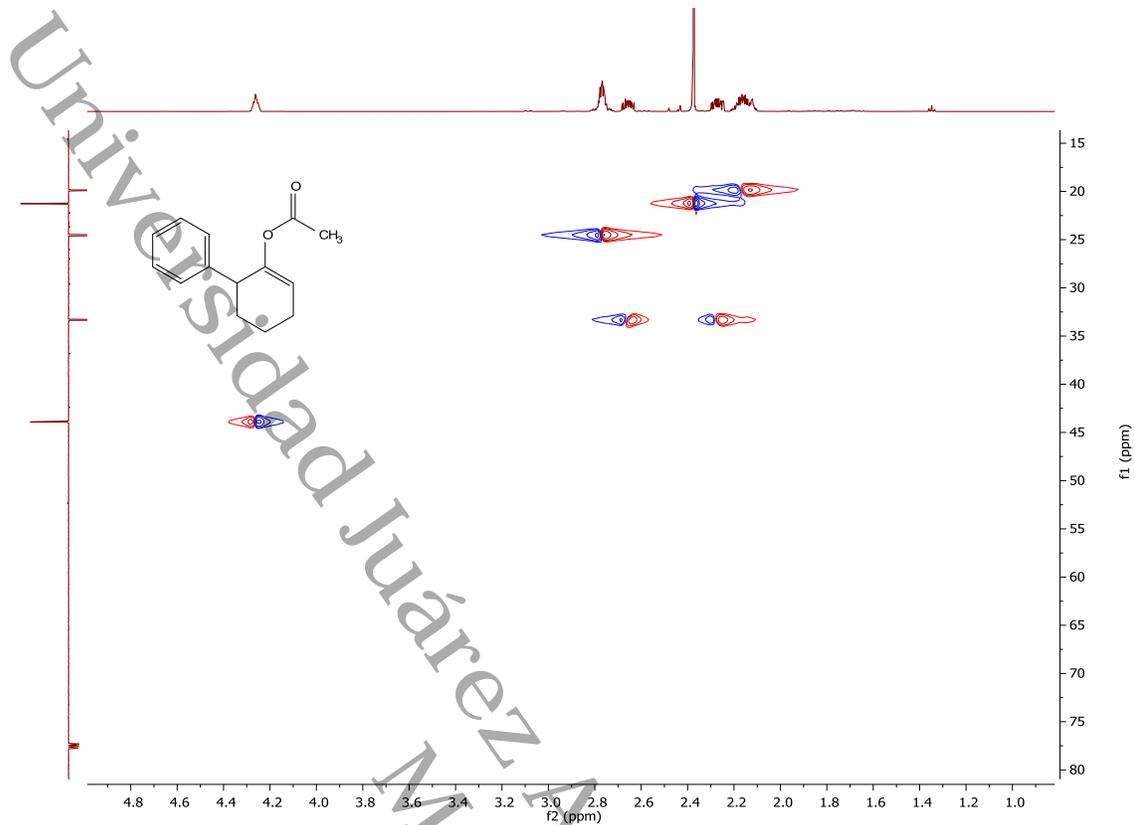
atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después la mezcla se filtró y el crudo se purificó por cromatografía flash (Hex-AcOEt, 95:5). El producto **55** se obtuvo como aceite incoloro con rendimiento del 50%. **¹H RMN** (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.55 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.78 (t, 1H, *J*=6.4), 7.12-7.34 (m, 5H arom). **¹³C DEPTQ RMN** (150 MHz, CDCl₃) δ ppm: 214.03 (CO), 156.45 (CO₂), 138.59 (C-*ī*), 129.17 (2C, arom), 128.12 (2C, arom), 127.3 (1C, arom), 76.88 (C(CH₃)), 54.78 (CH), 47.23 (CH), 39.20 (CH₂), 33.84 (CH₂), 32.63 (CH₂), 31.18 (CH₂), 28.92 (C(CH₃)), 21.65 (CH₂).

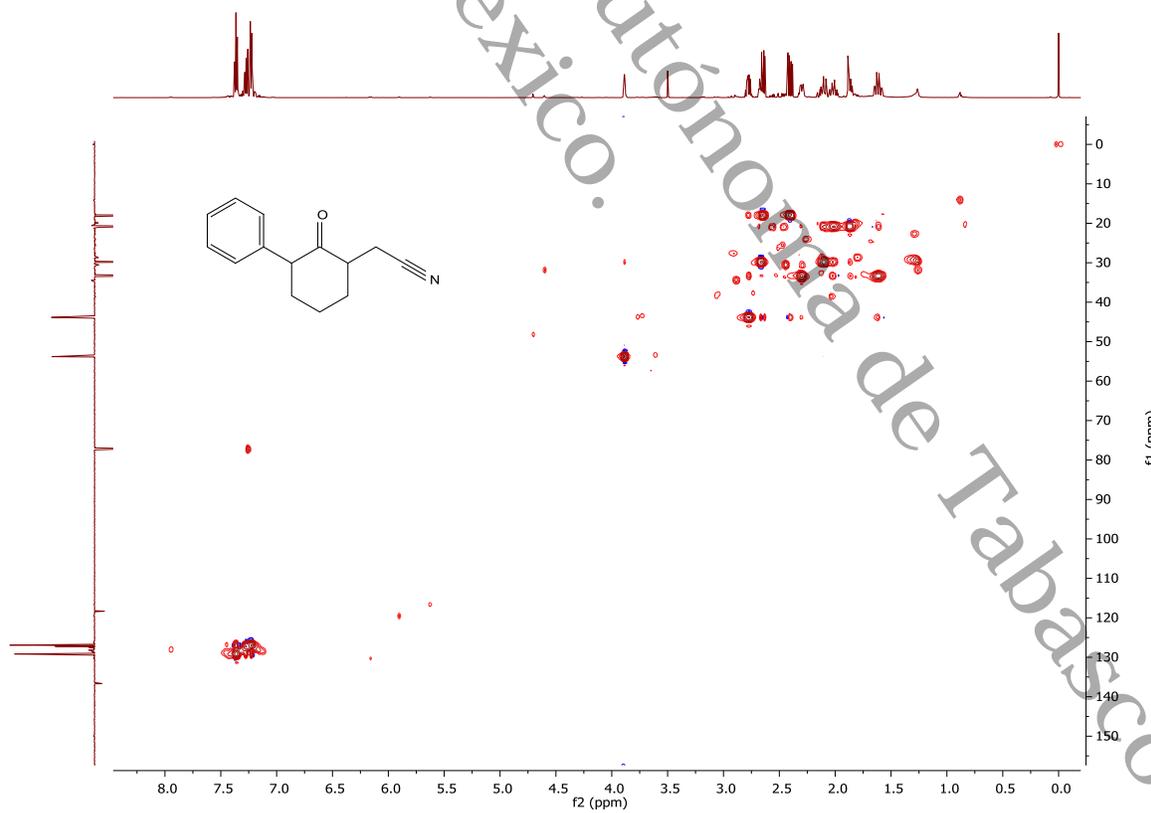
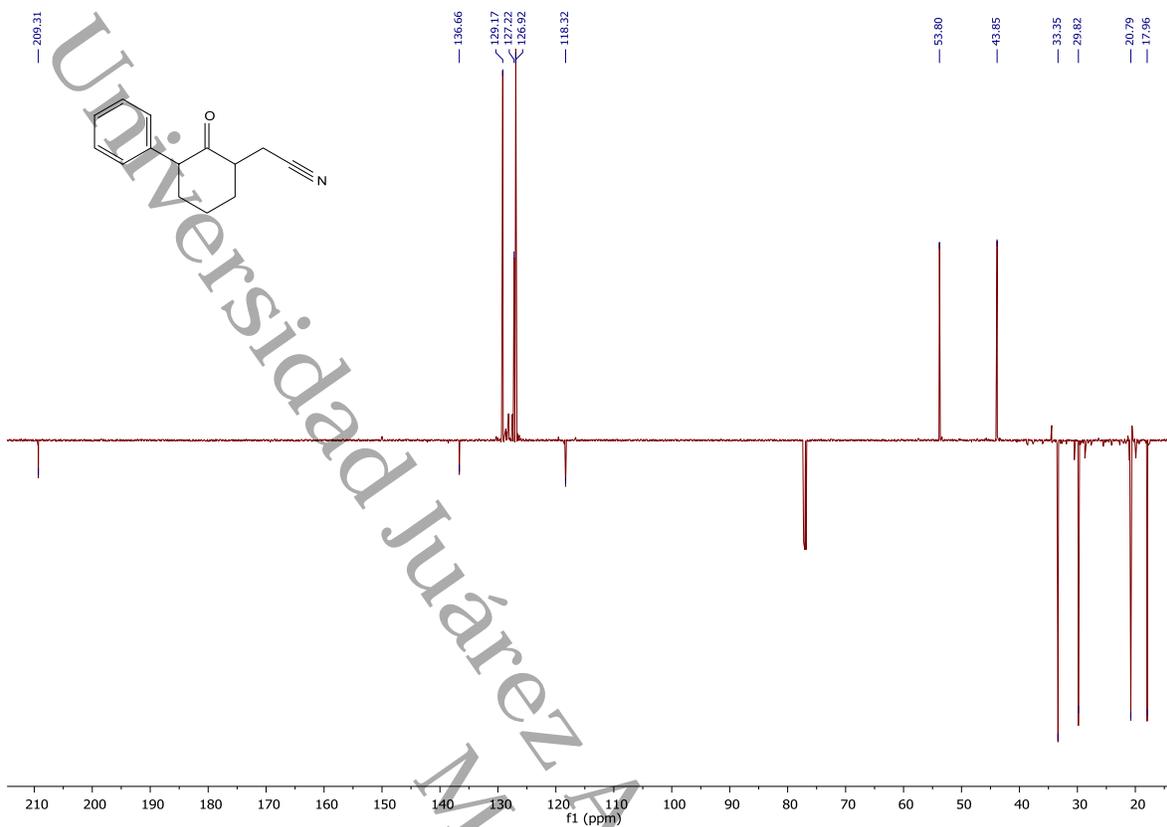
³⁰ Ghirardi, E.; Griera, R.; Piccichè, M.; Molins, E.; Fernández, I.; Bosch, J.; Amat, M. Stereocontrolled Access to Enantiopure 7-Substituted *Cis*- and *Trans*-Octahydroindoles. *Org. Lett.* **2016**, *18* (22), 5836–5839.

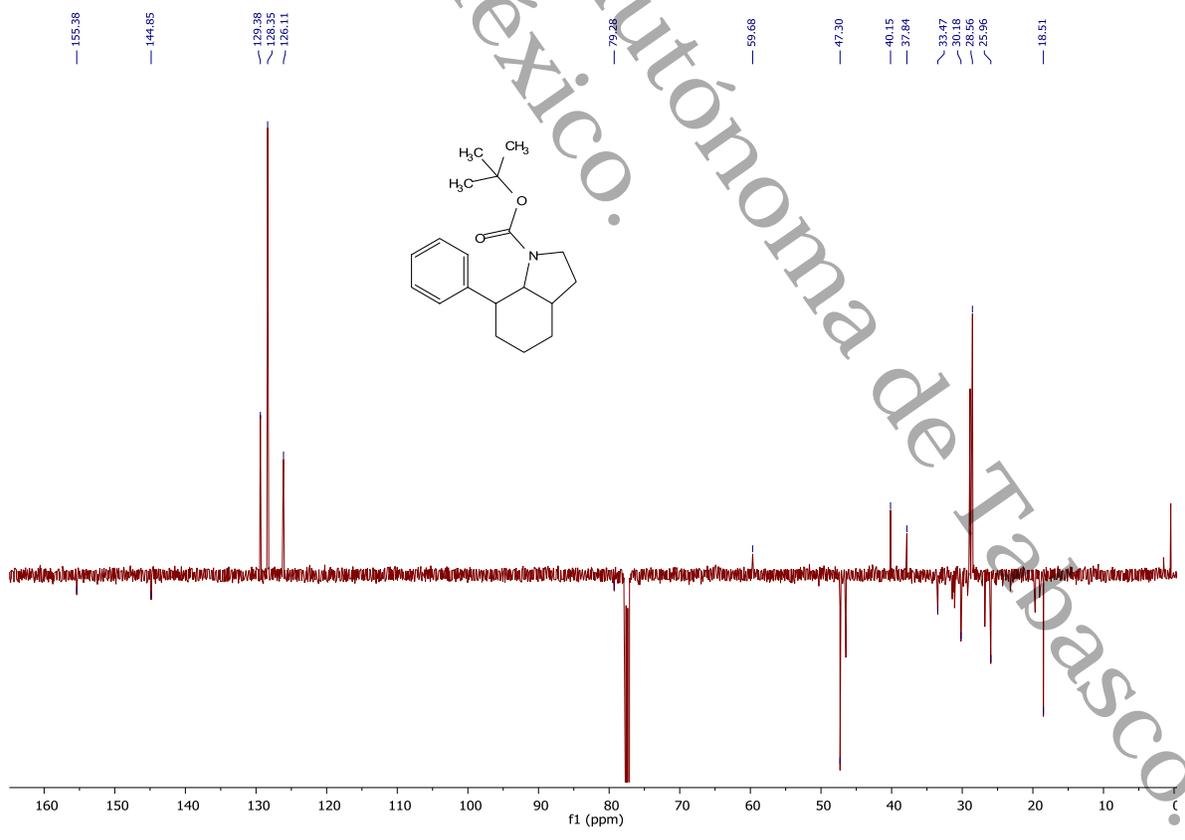
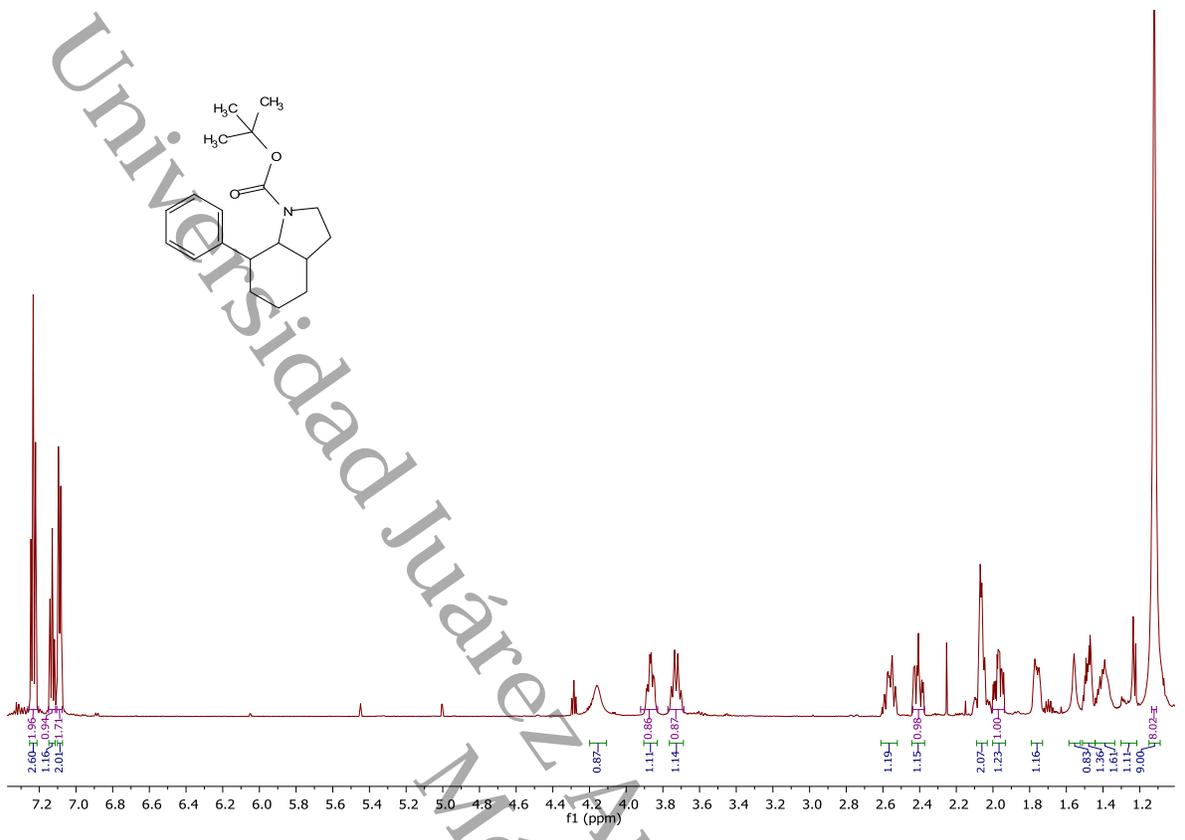
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

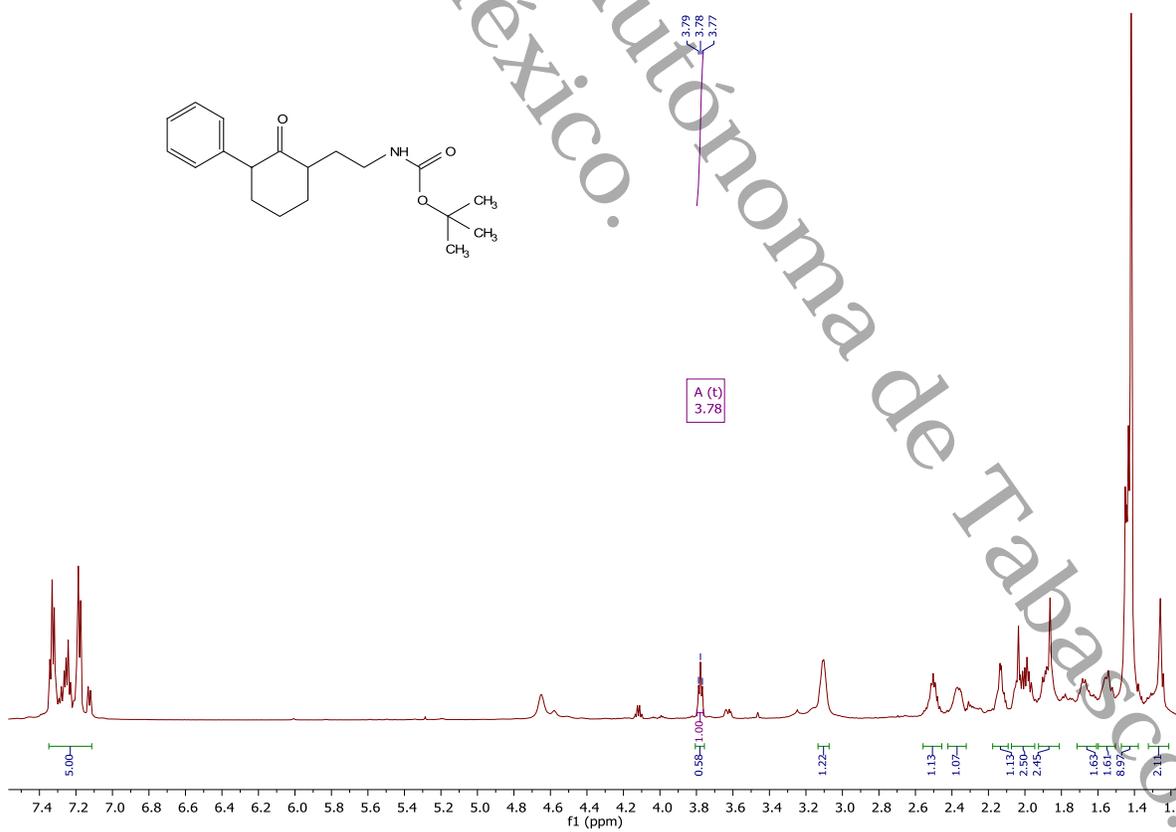
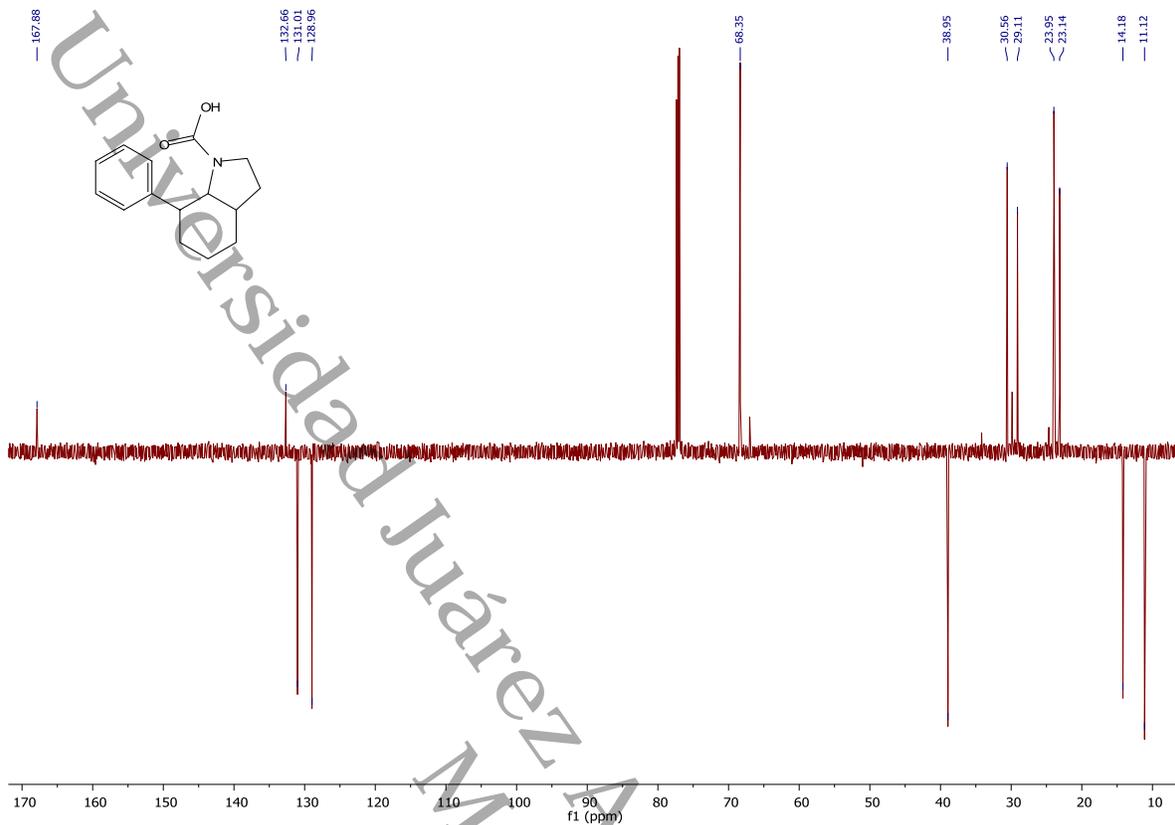
ANEXOS

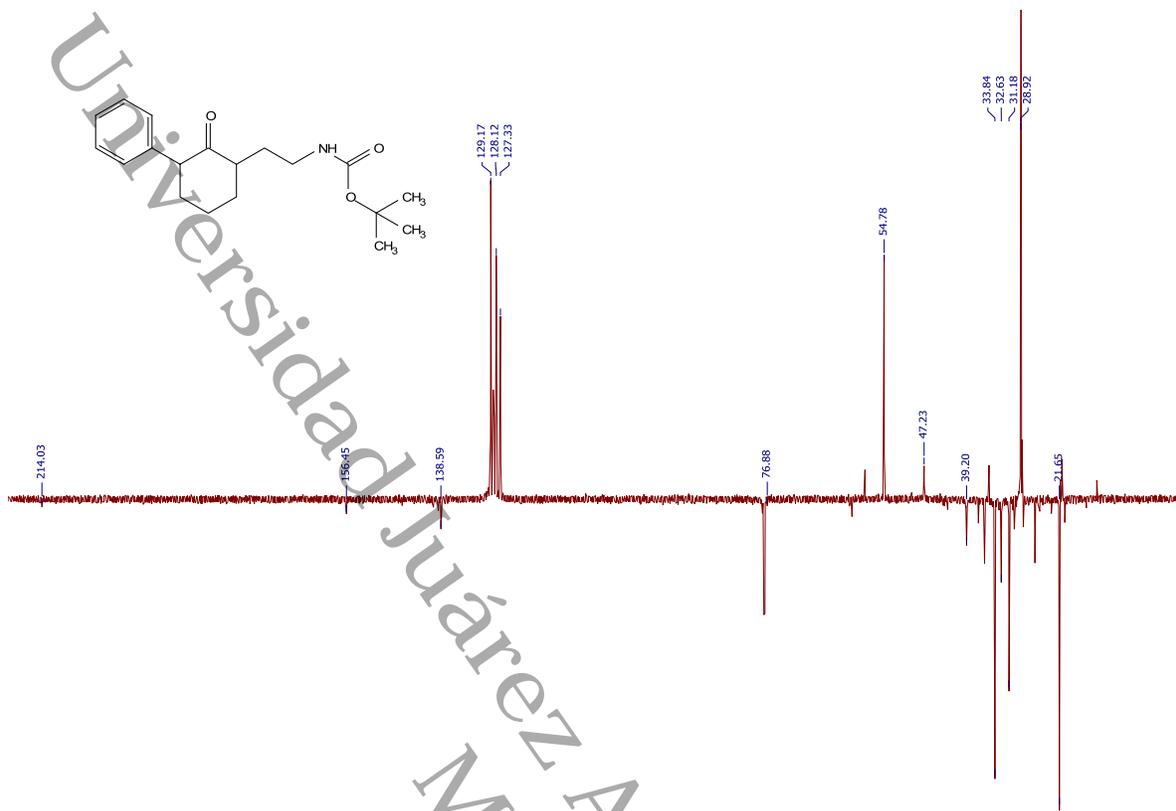












Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.