

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**GENERACIÓN Y REACTIVIDAD DE RADICALES
1-CARBAMOILMETILO Y 1-AMINOALQUILO.
SÍNTESIS TOTAL DE LOS ALCALOIDES PENTACÍCLICOS
MELINONINA-E Y ESTRICNOXANTINA.**

Programa de doctorado de Química Orgánica y Farmacéutica.
Bienio 1991-1993. Tutor: Dr. Joan Bosch i Cartés.

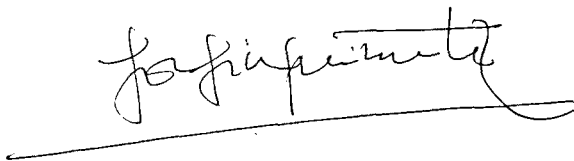
Memoria presentada por Carmen Escolano Mirón
para optar al título de Doctor en Farmacia

Revisada por:

Dr. Josep Bonjoch i Sesé



Dra. Josefina Quirante Serrano



Barcelona, abril de 1998



A mis padres

A mi hermana

A Santi

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas sin las cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

→ Al Dr. Joan Bosch i Cartes por acogerme en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y por haberme dado la oportunidad de realizar esta Tesis.

A mis directores el Dr. Josep Bonjoch y la Dra. Josefina Quirante los cuales me han guiado a lo largo de todos estos años hacia unos objetivos claros con gran paciencia y dedicación. No sólo han contribuido de manera decisiva a mi formación profesional sino también a nivel personal, en ellos he encontrado un apoyo y una ayuda a la hora de tomar decisiones de futuro. En todo momento he recibido una supervisión constante y siempre he encontrado sus puertas abiertas a cualquier duda o sugerencia.

A todas las personas que han contribuido con su trabajo experimental a los resultados recogidos en esta memoria: Mireia Massot, Laura Costejà, M^a Mercè Torra y Xavier Vila.

A la Dra. Silvia Giménez y a Núria Soldevila por los experimentos de separación de compuestos quirales en HPLC.

A la Dra. Anna Linares por la realización de los espectros de RMN.

A todos mis compañeros del Departamento de Química Orgánica y en especial a aquellos que fueron y son miembros del laboratorio B y, a mis compañeros del Departamento de Química Farmacéutica. Con todos ellos he compartido muchos momentos, la inmensa mayoría buenos y han hecho que mi paso por el laboratorio sea mucho más agradable.

A Carles Pérez por ayudarme tantas veces con mis dudas informáticas.

A Diego por haber tenido la paciencia de leer con detenimiento toda esta Memoria y por sus correcciones.

A Juanlo por su eterna amistad.

→ A mis padres por el esfuerzo realizado en mi educación y por alentarme a seguir adelante. A M^a José, a Jordi y al resto de mi familia por su confianza y répaldo.

A Santi con el que he compartido muchas ilusiones desde que nos conocimos y una de ellas se verá cumplida con la presentación de este trabajo. En él siempre he encontrado un amigo y una ayuda inestimable a todos los niveles.

A todos ellos mi más sincero reconocimiento.

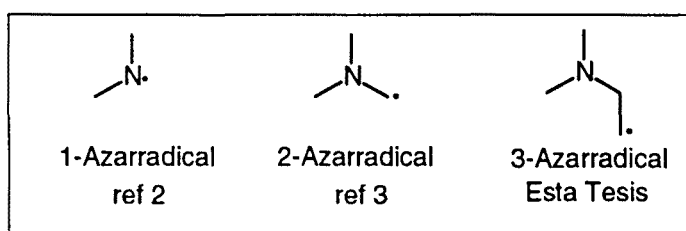
Este trabajo de investigación ha sido financiado por la DGICYT (proyectos: PB91-0800 y PB94-0858). Para la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca CIRIT predoctoral de formación de personal investigador en el ámbito de la QUÍMICA FINA (Proyecto PB91-0800).

INDICE

1.	MARCO Y OBJETIVOS DE LA TESIS.....	1
	1.1. El uso de 3-azacborradicales en la síntesis de azaciclos.....	7
	1.2. Objetivos de la Tesis: El estudio de los radicales 1-carbamoilmetilo en procesos de adición intramolecular y su aplicación a la síntesis total de los alcaloides melinonina-E y estricnoxantina.....	23
2.	SÍNTESIS DE 2-AZABICICLO[3.3.1]NONANOS MEDIANTE CICLACIÓN RADICALARIA DE 3-AZACARBORRADICALES.....	27
	2.1. Preparación de <i>N</i> -tricloroacetil-4-aminociclohexenos empobrecidos electrónicamente y monohaloacetamidas relacionadas.....	30
	2.2. Ciclaciones radicalarias sobre alquenos empobrecidos electrónicamente..	39
	2.3. Preparación de <i>N</i> -tricloacetil-4-aminociclohexenos ricos electrónicamente y no activados.....	50
	2.4. Ciclaciones radicalarias sobre alquenos enriquecidos electrónicamente y no activados.....	54
3.	SÍNTESIS DE LA (±)-MELINONINA-E (1) Y LA (±)-ESTRICNOXANTINA (2).....	59
	3.1. Ensayos de ciclación iónica en la obtención del núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano V.....	63
	3.2. Síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano V mediante un proceso de ciclación radicalaria.....	65
	3.3. Síntesis del sistema pentacíclico IV y epimerización del C-20.....	68
	3.4. Ajuste del grado de oxidación en C-20. Síntesis de la (±)-melinonina-E.....	72
	3.5. Obtención de la (±)-estricnoxantina.....	74
	3.6. Hacia una síntesis de segunda generación de la melinonina-E (1).....	78
4.	ESTUDIOS PRELIMINARES EN NUEVOS PROCESOS ENCAMINADOS A LA SÍNTESIS DE AZACICLOS POR VÍA RADICALARIA.....	85
	4.1. Estudios prospectivos para una versión enantioselectiva de la síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos.....	87
	4.2. ω- Aminoselenoésteres en la síntesis radicalaria de azaciclos.....	94
5.	PARTE EXPERIMENTAL.....	105
6.	RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	183
7.	ESPECTROS.....	191

1. MARCO Y OBJETIVOS DE LA TESIS

El desarrollo, en la década de los ochenta, de la metodología de formación de enlaces carbono-carbono a través de radicales, generados preferentemente por la acción del tributilstannano a partir de prorradicales adecuados ha abierto una nueva senda a la síntesis orgánica¹. En el decurso de dicha década, han aparecido los primeros ejemplos de ciclaciones radicalarias en sustratos nitrogenados utilizando 3-azacborradicales y se han desarrollado procedimientos alternativos para promover el curso de las ciclaciones radicalarias. En la década actual han proliferado los ejemplos de ciclaciones 5-exo-trig en sustratos nitrogenados, pero el número de ciclaciones conducentes a anillos hexagonales nitrogenados es muy limitado.



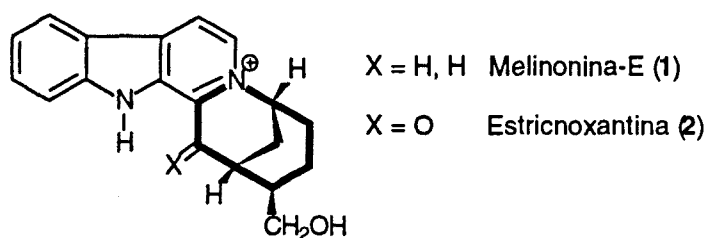
En este contexto se plantea esta Tesis, cuyo núcleo central está formado por el desarrollo de un procedimiento de síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos, mediante elaboración del anillo piperidínico por métodos radicalarios y la aplicación del mismo a la

¹ (a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon: Oxford, 1986. (b) D. P. Curran, *Synthesis* 1988, 417-439, 489-513. (c) M. Regitz, B. Giese, Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E19a, G. Thieme Verlag: Stuttgart, 1989. (d) B. Giese, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 969-980. (e) D. P. Curran, en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost and I. Fleming Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, 715-831. (f) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* 1991, 91, 1237-1286. (g) D. P. Curran, *Synlett* 1991, 63-72. (h) N. A. Porter, B. Giese, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 296-304. (i) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: London, 1992. (j) M. Newcomb, *Tetrahedron* 1993, 49, 1151-1176. (k) M. J. Perkins, *Radical Chemistry*, Ellis Horwood: New York, 1994. (l) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons: Chichester, 1995. (m) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, Verlag Chemie: Weinheim, 1996. (n) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke, F. Trach, *Org. React.* 1996, 48, 301-856.

² Para trabajos de revisión, véase: (a) J. L. Ester, M. Newcomb. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1993; 58, 1-45. (b) S. Z. Zard, *Synlett* 1996, 1148-1154. (c) A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* 1997, 53, 17543-17594.

³ Para una revisión, véase: P. Renaud, I. Giraud, *Synthesis* 1996, 913-926.

síntesis total de dos productos naturales, la melinonina-E⁴ y la estricnoxantina⁵, para los que no existía ningún precedente de síntesis.



El sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano forma parte del esqueleto de más de 200 productos naturales pertenecientes a diversos tipos biogénicos⁶. Aunque la estructura de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano en forma discreta sólo aparece como esqueleto de tres productos naturales de reciente aislamiento (bromocavernicolona⁷, kopsona⁸ y suomilida⁹), dicha unidad azabíciclica se halla presente en un número considerable de productos naturales en forma fusionada, ya sea con núcleos aromáticos de benceno (morfina¹⁰) o indol (uleína¹¹), o con otros anillos nitrogenados saturados (alcaloides *Strychnos*¹²). También se han descrito productos en que esta unidad azabíciclica se encuentra en forma de puente con otros anillos (sistema de perhidroazuleno en los alcaloides *Daphniphyllum*¹³).

Por este motivo el desarrollo de métodos de síntesis para la unidad azabíciclica de referencia constituye un tema de constante interés, pues, en función del tipo estructural que se desee preparar, el tipo de funcionalización para proseguir la síntesis o la elaboración de dicha subunidad sobre una estructura arquitectónica-, funcional- y estereoquímicamente compleja requiere de métodos altamente eficientes quimio- y estereoselectivamente.

El aislamiento muy reciente, en la fase terminal de esta Tesis, de productos que contienen la subestructura de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano con elevado interés farmacológico, tales como el inmunosupresor FR901483¹⁴, aislado del caldo de fermentación de hongos

⁴ R. P. Borris, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 455-460.

⁵ C. Coune, D. Tavernier, M. Caprasse, L. Angenot, *Planta Med.* **1984**, *50*, 93-95.

⁶ J. Bosch, J. Bonjoch, *Heterocycles* **1980**, *14*, 505-529.

⁷ M. D'Ambrosio, C. Mealli, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1453-1460.

⁸ C. Kan-Fan, T. Sevenet, H. A. Hadi, M. Bonin, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 283-290.

⁹ K. Fujii, K. Sivonen, K. Adachi, K. Noguchi, Y. Shimizu, H. Sano, K. Hirayama, M. Suzuki, K. Harada, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5529-5532.

¹⁰ J. Mulzer, G. Dürner, D. Trauner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2830-2832.

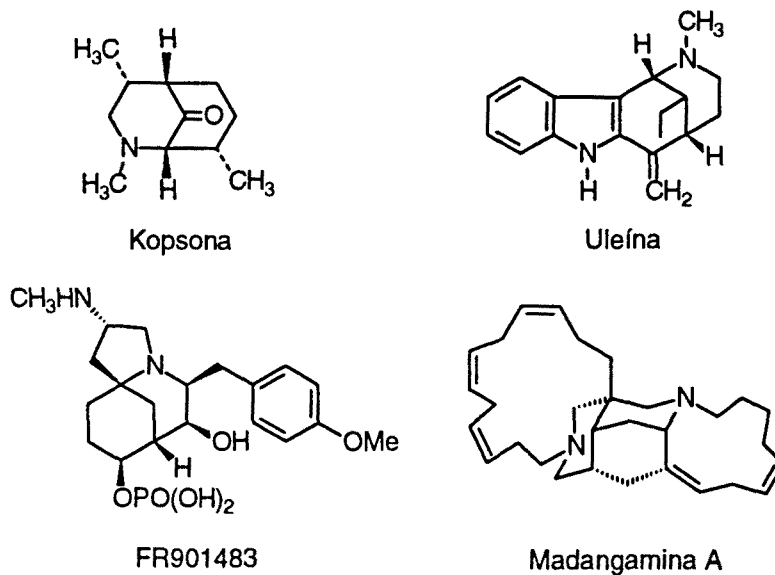
¹¹ J. Gràcia, N. Casamitjana, J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3939-3951

¹² J. Bonjoch, D. Solé, S. García-Rubio, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7230-7240.

¹³ S. Yamamura, en *The Alkaloids*, A. Brossi, Ed.; Academic Press: London, **1986**; Vol. 29, 265-286.

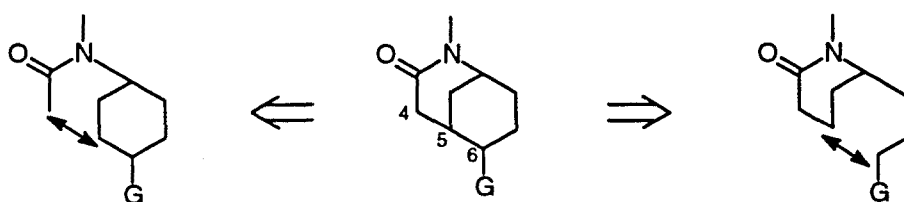
¹⁴ K. Samamoto, E. Tsujii, F. Abe, T. Nakanishi, M. Yamashita, N. Shigematsu, S. Izumi, M. Okuhara, *J. Antibiotics* **1996**, *49*, 37-44.

de especies *Cladobotryum* y los compuestos citotóxicos aspernomina¹⁵, diterpeno fúngico aislado de *Aspergillus nomius* y mandangamina A¹⁶, alcaloide pentacíclico aislado de la esponja marina *Xestospongia ingens*, refuerza el interés en el desarrollo de métodos de síntesis para dicha unidad azabicclica.



El estudio de nuevos procedimientos de síntesis para este tipo de sistemas azabicclicos, que permitan abrir rutas sintéticas para productos naturales que incorporen estas subunidades de 2-azabicclico[3.3.1]nonano, constituye un núcleo de la investigación que se lleva a cabo en el grupo de síntesis de azapoliciclos naturales en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

En el contexto de esta Tesis (para afrontar la síntesis de la melinonina-E) requeríamos un método de síntesis de 2-azabicclico[3.3.1]nonan-3-onas sustituidas en C-6, para las que las desconexiones retrosintéticas más lógicas implican la formación del enlace C-4/C-5 o C-5/C-6 en la última etapa del proceso.

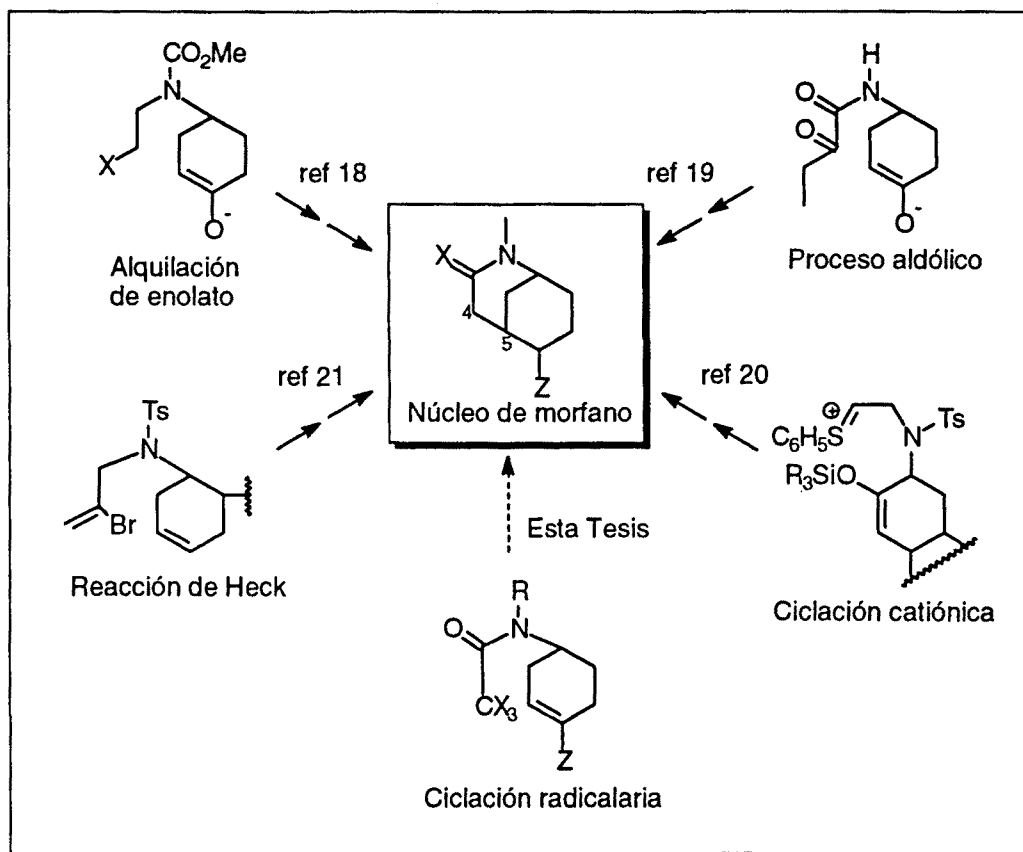


Para sintetizar la melinonina-E, simultáneamente se requería la presencia de un grupo carbonilo de amida en C-3 y una funcionalización en C-6, y adicionalmente que no quedase ningún tipo de sustituyente en C-4. En el momento de iniciar nuestra investigación

¹⁵ J. B. Gloer, B. L. Rinderknecht, D. T. Wiclow, P. F. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1015-1017.

¹⁶ F. Kong, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007-6008.

en este campo no se hallaba descrita ninguna aproximación eficiente que implicase la formación del enlace C-5/C-6¹⁷ y los cuatro procedimientos descritos para efectuar el cierre del anillo piperídínico mediante formación del enlace C-4/C-5 del sistema morfánico no nos proporcionaba una adecuada solución para nuestros objetivos. Los procedimientos descritos en la literatura y esquematizados en la figura adjunta implicaban una reacción de alquilación intramolecular¹⁸, una condensación aldólica¹⁹, una ciclación de una sal de tionio sobre un silileno éter²⁰ y una reacción de Heck de un bromuro vinílico sobre un alqueno²¹.



En el apartado 1.1 de esta introducción se lleva a cabo una revisión de la síntesis de azaciclos utilizando 3-azacarradicales, por cuanto la síntesis de 2-azabiciclo[3.3.1]nonanos por métodos radicalarios, según la desconexión reflejada en la figura anterior, y su aplicación a la síntesis total de productos naturales constituye el objetivo de esta Tesis tal como se expondrá en el apartado 1.2.

¹⁷ A fines de 1997 apareció publicada una síntesis mediante esta desconexión y utilizando especies radicalarias. Véase pag. 45. En cualquier caso debe reseñarse que el producto formado carece de funcionalización en C-6. G. A. Molander, C. H. Harris, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7418-7429.

¹⁸ D. L. Boger, M. Patel, M. D. Mullican, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4559-4562.

¹⁹ H.-J. Teuber, C. Tsaklakidis, J. W. Bats, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 781-787.

²⁰ (a) P. Magnus, I. Coldham, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 672-673. (b) P. Magnus, J. Lacour, I. Codham, B. Mugrage, W. B. Bauta, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11087-11110.

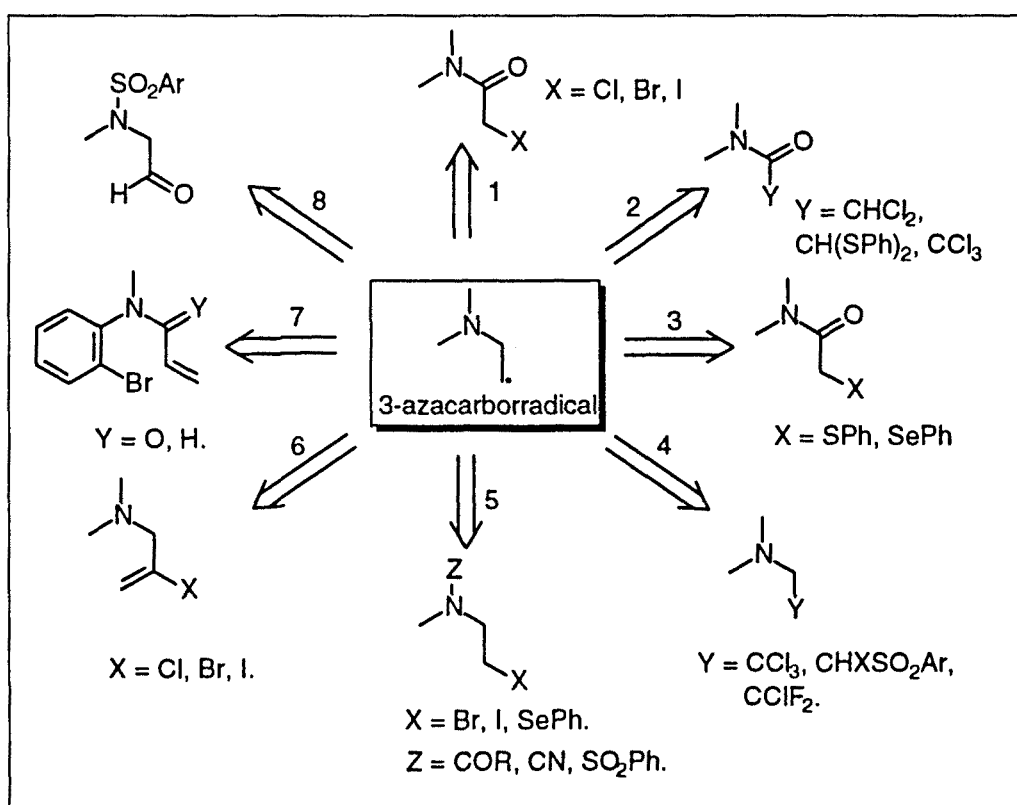
²¹ V.H. Rawal, C. Michoud, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1695-1698.

1.1. El uso de 3-azacborradicales en la síntesis de azaciclos

La síntesis de nitraciclos a partir de radicales 3-azaalquilo y 3-azaalquenilo se ha descrito a partir de numerosos tipos de precursores y sustratos así como a través de diversos métodos para conducir el proceso de ciclación radicalaria, desarrollados generalmente en la química carbocíclica. Esta revisión de síntesis de nitraciclos a partir de radicales 3-azaalquilo y alquenilo está organizada de acuerdo con el método mediante el que se lleva a cabo el proceso radicalario, excepto para las reacciones en las que el precursor radicalario sea una tricloroacetamida, que se tratan en un apartado especial, independientemente del método usado, ya que son el tipo de precursor más utilizado en el estudio que se ha desarrollado en esta Tesis. La utilidad de cada precursor para inducir ciclaciones depende del tipo de sustrato, el proceso requerido (4-*endo*, 5-*exo*...), el método (de hidruro, de transferencia de grupo, catalítico...) y las condiciones (tipo de iniciador, temperatura, dilución...) utilizadas para llevar a cabo la reacción.

I. El método del hidruro de estaño

En esta revisión se detallan los ejemplos de reacciones de carbociclación de radicales 3-azaalquilo (-alquenilo) en procesos que transcurren mediados por la acción de hidruros de estaño o análogos. En el esquema siguiente se representan los diferentes tipos de precursores utilizados para generar 3-azacborradicales por reacción con hidruros.

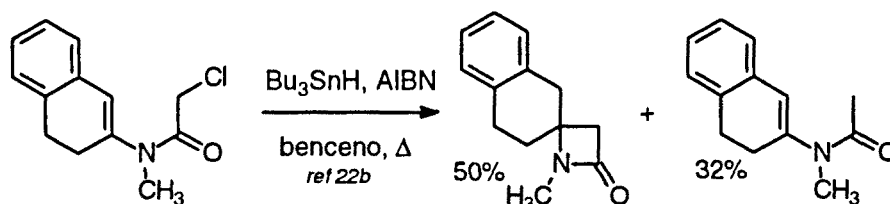


Todos los ejemplos recopilados de la literatura hasta principios de este año 1998 se han clasificado según el tipo concreto de 3-azacborradical que interviene en el proceso de carbociclación y a su vez según el tipo de precursor utilizado.

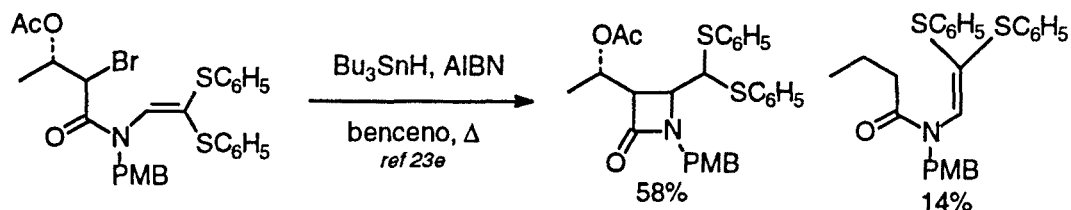
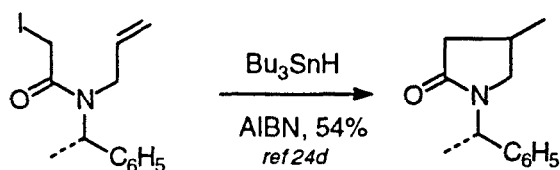
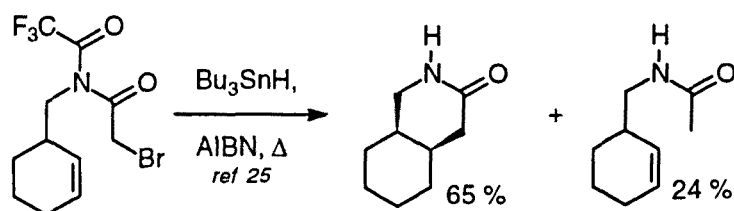
1. Precursores de radicales 1-carbamoilmetilo
 - 1.a. Cloroacetamidas
 - 1.b. Bromoacetamidas
 - 1.c. Yodoacetamidas
 - 1.d. Bromoacetamidas *N*-protegidas
2. Precursores de radicales 1-carbamoilmetilo estabilizados
 - 2.a. Dicloroacetamidas
 - 2.b. Cloro(fenilsulfenil)acetamidas y cloro(metilsulfenil)acetamidas
 - 2.c. Bis(fenilsulfenil)acetamidas
 - 2.d. Tricloroacetamidas
3. Precursores de radicales 2-aminoetilo
 - 3.a. 2-(Fenilsulfenil)etilaminas
 - 3.b. 2-(Fenilselanil)etilaminas
4. Precursores de radicales 2-aminoetilo estabilizados
 - 4.a. 2-(Tricloro)etilaminas
 - 4.b. *N*-(2-Halo-2-sulfoniletíl)aminas
5. Precursores de radicales 2-amidoetilo y relacionados
 - 5.a. *N*-Sulfonil-2-bromoetilaminas
 - 5.b. Yodoetilaminas *N*-protegidas
 - 5.c. 2-Fenilselaniletilaminas *N*-protegidas
 - 5.d. Alilderivados
6. Precursores de radicales vinílicos
7. Precursores de radicales arílicos
 - 7.a. *o*-Haloanilinas
 - 7.b. *o*-Haloanilidas
8. Precursores de radicales cetilo

1. Precursores de radicales 1-carbamoilmetilo

1.a. Cloroacetamidas²²



²² (a) H. Ishibashi, N. Nakamura, K. Ito, S. Kitayama, M. Ikeda, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1781-1784. (b) H. Ishibashi, N. Nakamura, T. Sato, M. Takeuchi, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1725-1728. (c) T. Sato, N. Nakamura, K. Ikeda, M. Okada, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2399-2407.

1.b. Bromoacetamidas²³1.c. Yodoacetamidas²⁴1.d. Bromoacetamidas N-protegidas²⁵

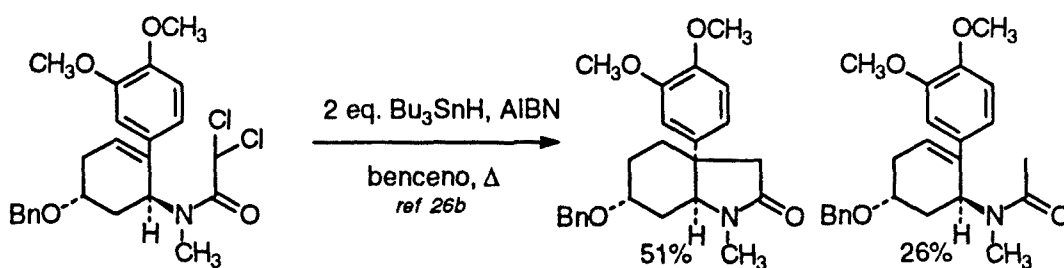
²³ (a) J. M. Clough, G. Pattenden, P. C. Wight, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7469-7472. (b) S. L. Fremont, J. L. Belletire, D. M. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2335-2338. (c) H. Ishibashi, C. Kameoka, A. Yoshikawa, R. Ueda, K. Kodama, T. Sato, M. Ikeda, *Synlett* **1993**, 649-650. (d) H. Ishibashi, C. Kameoka, T. Sato, M. Ikeda, *Synlett* **1994**, 445-446. (e) H. Ishibashi, C. Kameoka, H. Iriyama, K. Kodama, T. Sato, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1276-1284. (f) A. G. Schultz, P. R. Guzzo, D. M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8044-8050. (g) H. Ishibashi, K. Kodama, C. Kameoka, H. Kawanami, M. Ikeda, *Synlett* **1995**, 912-914. (h) H. Ishibashi, C. Kameoka, K. Kodama, M. Ikeda, *Synlett* **1995**, 915-917. (i) H. Ishibashi, C. Kameoka, K. Kodama, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489-502. (j) H. Ishibashi, K. Kodama, C. Kameoka, H. Kawanami, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13867-13880. (k) H. Ishibashi, Y. Fuke, T. Yamashita, M. Ikeda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2531-2538. (l) H. Ishibashi, C. Kameoka, K. Kodama, H. Kawanami, M. Hamada, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9611-9622. (m) K. Goodall, A. F. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 491-494.

²⁴ (a) D. P. Curran, J. Tamine, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2746-2750. (b) C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, M. Vassallo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 793-796. (c) L. Belvisi, C. Gennari, G. Poli, C. Scolastico, B. Salom, M. Vassallo, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3945-3960. (d) B. Cardillo, R. Galeazzi, G. Mobbili, M. Orena, M. Rossetti, *Heterocycles* **1994**, *38*, 2663-2676.

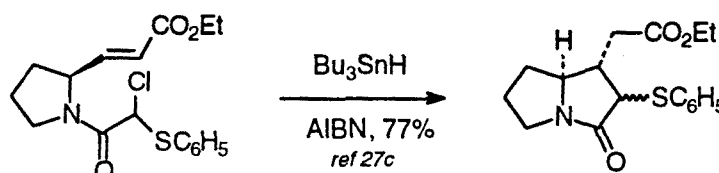
²⁵ G. Stork, R. Mah, *Heterocycles* **1989**, *28*, 723-727.

2. Precursores de radicales 1-carbamoilmetilo estabilizados

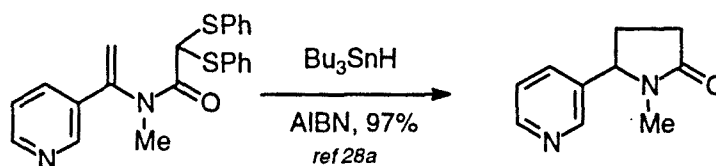
2.a. Dicloroacetamidas²⁶



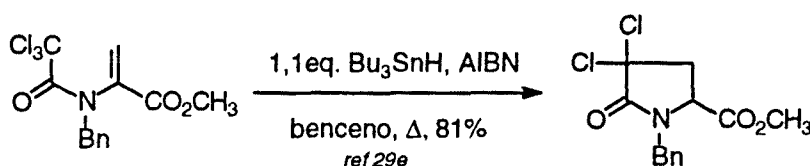
2.b. Cloro(fenilsulfenil)acetamidas y cloro(metilsulfenil)acetamidas²⁷



2.c. Bis(fenilsulfenil)acetamidas²⁸



2.d. Tricloroacetamidas²⁹



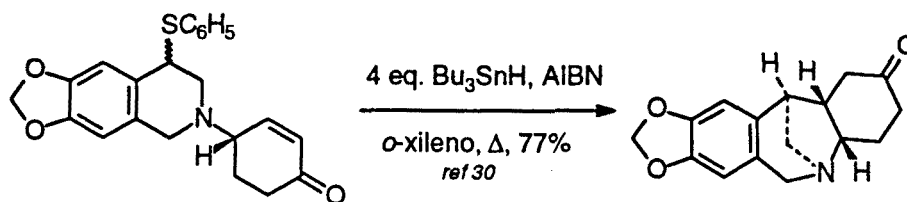
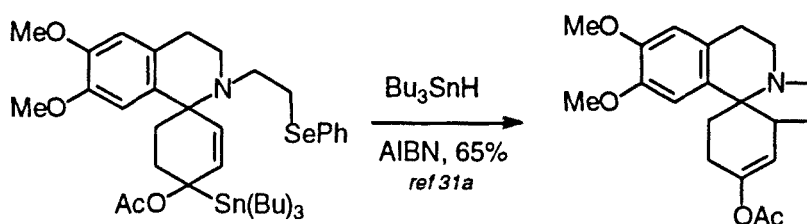
²⁶ (a) H. Ishibashi, T. S. So, T. Sato, K. Kuroda, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 762-764. (b) H. Ishibashi, T. S. So, K. Okochi, T. Sato, N. Nakamura, H. Nakatani, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 95-102. (c) T. Sato, S. Ishida, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 353-359. (d) K. Goodall, A. P. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3257-3259.

²⁷ (a) H. Ishibashi, T. Sato, M. Irie, S. Harada, M. Ikeda, *Chem. Lett.* **1987**, 795-798. (b) T. Sato, Y. Wada, M. Nishimoto, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 879-886. (c) T. Sato, K. Tsujimoto, K. Matsubayashi, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2308-2312. (d) T. Sato, K. Matsubayashi, K. Yamamoto, H. Ishikawa, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Heterocycles* **1995**, *40*, 261-270.

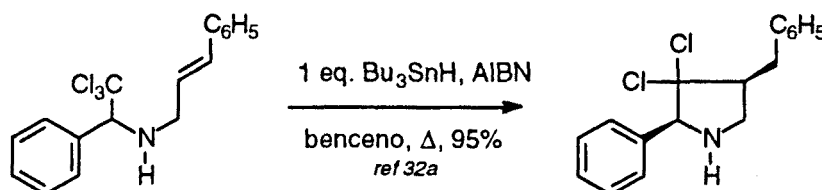
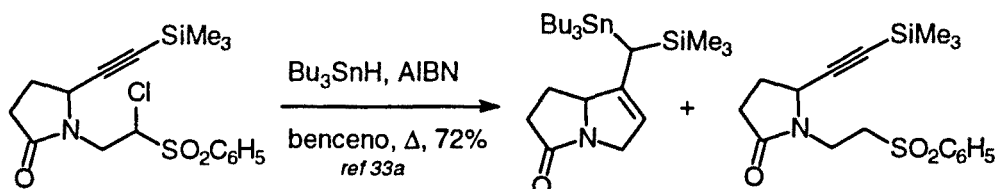
²⁸ (a) T. Sato, M. Machigashira, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Heterocycles* **1992**, *33*, 139-142. (b) T. Sato, N. Chono, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1115-1120. (c) M. Ikeda, K. Obata, J. Oka, H. Ishibashi, T. Sato, *Heterocycles* **1997**, *44*, 203-212.

²⁹ (a) Y. Hirai, A. Hagiwara, T. Terada, T. Yamazaki, *Chem. Lett.* **1987**, 2417-2418. (b) H. Nagashima, N. Ozaki, M. Ishii, K. Seki, M. Washiyama, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464-470. (c) A. F. Parsons, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1224-1225. (d) A. F. Parsons, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1945-1951. (e) K. Goodall, A. F. Parsons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6739-6758. (f) H. Ishibashi, M. Higuchi, M. Ohba, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 75-78.

3. Precursores de radicales 2-aminoetilo

3.a. 2-(Fenilsulfenil)etilaminas³⁰3.b. 2-(Fenilselanil)etilaminas³¹

4. Precursores de radicales 2-aminoetilo estabilizados

4.a. 2-(Tricloro)etilaminas³²4.b. N-(2-Halo-2-sulfoniletil)aminas³³

³⁰ M. Ishizaki, K. Kurihara, E. Tanazawa, O. Hoshino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1993**, 101-110.

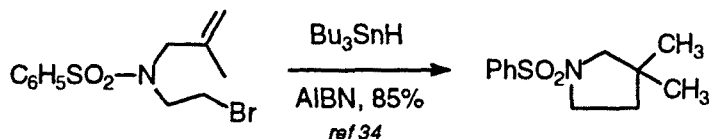
³¹ (a) S. L. Danishefsky, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 917-918. (b) E. W. Della, A. M. Knill, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 2047-2051. (c) E. W. Della, A. M. Knill, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5805-5808. (d) E. W. Della, A. M. Knill, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7529-7533. (e) S. Czernecki, E. Ayadi, J. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9193-9194.

³² (a) Y. Watanabe, Y. Ueno, C. Tanaka, M. Okawara, T. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3953-3956. (b) R. Giovannini, M. Petrini, *Synlett* **1998**, 90-92.

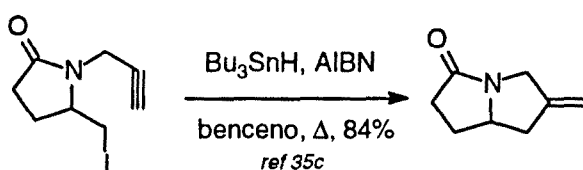
³³ (a) Y.-M. Tsai, B.-W. Ke, C.-T. Yang, C.-H. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7895-7898. (b) Y. Ueno, R. K. Khare, M. Okawara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 2637-2640.

5. Precursores de radicales 2-amidoetilo y relacionados

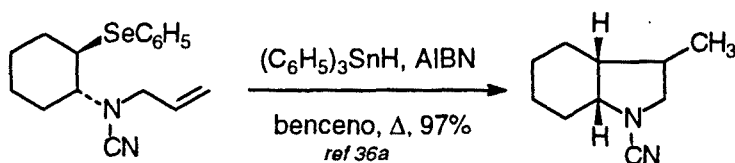
5.a. N-Sulfonil-2-bromoetilaminas³⁴



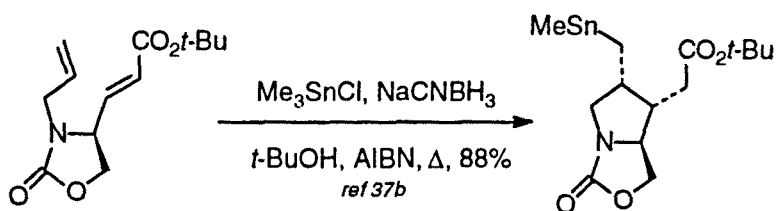
5.b. Yodoetilaminas N-protegidas³⁵



5.c. 2-Fenilselaniletilaminas N-protegidas³⁶



5.d. Alilderivados³⁷

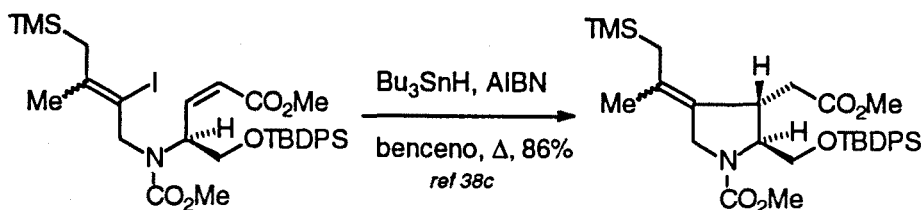


³⁴ A. Padwa, H. Nimmesgern, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5620-5627.

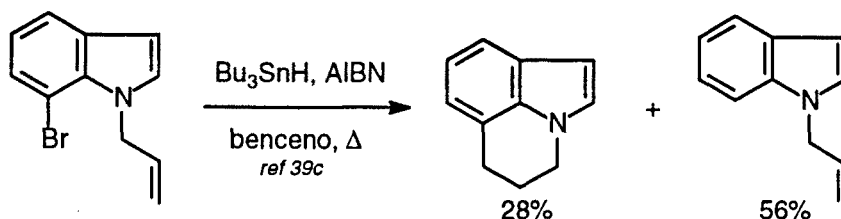
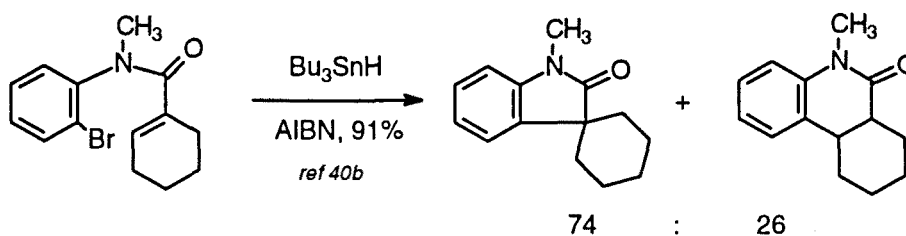
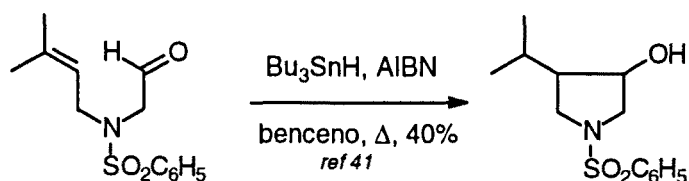
³⁵ (a) Y. Ueno, C. Tanaka, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1983**, 795-796. (b) H. Urbach, R. Henning, *Heterocycles* **1989**, *28*, 957-965. (c) S. Knapp, F. G. Gibson, Y. H. Choe, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5397-5400. (d) S. Knapp, F. S. Gibson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4802-4809. (e) P. F. Keusenkothen, M. B. Smith, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2977-2992. (f) M. P. Sibi, J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3063-3064.

³⁶ (a) D. L. J. Clive, A. Y. Mohammed, *Heterocycles* **1989**, *28*, 1157-1167. (b) F. Soucy, D. Wernic, P. Beaulieu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 2885-2887. (c) Véase ref 35d.

³⁷ (a) S-E. Yoo, K. Y. Yi, S.-H. Lee, N. Jeong, *Synlett* **1990**, 575-576. (b) S. Hanessian, S. Ninkovic, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5418-5424.

6. Precursores de radicales vinílicos³⁸

7. Precursores de radicales arílicos

7.a. *o*-Haloanilinas³⁹7.b. *o*-Haloanilidas⁴⁰8. Precursores de radicales cetilo⁴¹

³⁸ (a) J. Knight, P. J. Parsons, R. Southgate, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 78-80. (b) D. C. Lathbury, P. J. Parsons, I. Pinto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 81-82. (c) S. Hatakeyama, K. Sugawara, S. Takano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 125-127. (d) M. E. Kuehne, T. Wang, D. Seraphin, *Synlett* **1995**, 557-558.

³⁹ (a) Y. Ueno, K. Chino, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2575-2576. (b) P. J. Parsons, C. S. Penkett, M. C. Cramp, I. West, J. Warrington, M. C. Saraiva, *Synlett* **1995**, 507-509. (c) A. P. Dobbs, K. Jones, K. T. Veal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5379-5382.

⁴⁰ (a) D. Lathbury, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 114-115. (b) K. Jones, M. Thompson, C. Wright, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 115-116. (c) A. J. Clark, K. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5485-5488. (d) V. F. Patel, S. L. Andis, J. K. Enkema, D. A. Johnson, J. H. Kennedy, F. Mohamadi, R. M. Schultz, D. J. Soose, M. M. Spees, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8868-8874. (e) J. A. Murphy, K. A. Scott, R. S. Sinclair, N. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7295-7298.

⁴¹ A. F. Parsons, R. M. Pettifer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5907-5910.

II. Otros métodos para conducir las reacciones de carbociclación

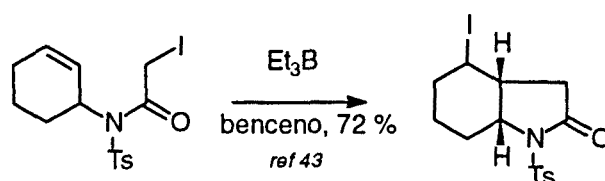
A continuación se relacionan los ejemplos descritos en la literatura de síntesis de nitracidos mediante generación de 3-azacarradicales en procesos que no intervienen hidruros de estaño o relacionados⁴².

1. El método de transferencia de átomo o grupo
 - 1.a. Transferencia de halógeno o equivalente
 - 1.a.1. Reacciones promovidas por Et₃B
 - 1.a.2. Mediante fotólisis de hexabutilestaño
 - 1.a.3. Reacciones catalizadas por Pd
 - 1.a.4. Reacciones catalizadas por Cu
 - 1.a.5. Reacciones catalizadas por Ru
 - 1.b. Transferencia de grupo
 - 1.b.1. Descomposición térmica de organoderivados de Co (I)
 - 1.b.2. Método de Barton del éster tiorhidroxámico
 - 1.b.3. Transferencia de xantatos
2. Reacciones promovidas por la adición de heterorradicales a enlaces múltiples
 - 2.a. Adición térmica de CH₃COSH
 - 2.b. Adición fotoquímica de TsBr
 - 2.c. Adición fotoquímica de (PhS)₂
 - 2.d. Adición térmica de TsSePh
 - 2.e. Procesos relacionados
3. Métodos reductivos
 - 3.a. Ciclaciones de radicales cetilo provocadas por Sml₂
 - 3.b. Otras reacciones de radicales cetilo
 - 3.c. Otras reacciones mediadas por Sml₂
 - 3.d. Ciclaciones promovidas por Ni
4. Métodos oxidativos
 - 4.a. Oxidación electroquímica
 - 4.b. Oxidación con derivados de Mn (II)
 - 4.c. Oxidación con CAN
5. Fotólisis de cloroacetamidas

1. Método de transferencia de átomo o grupo

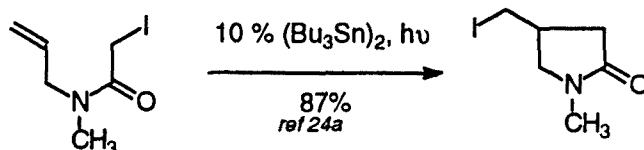
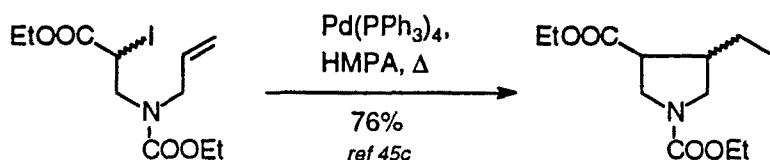
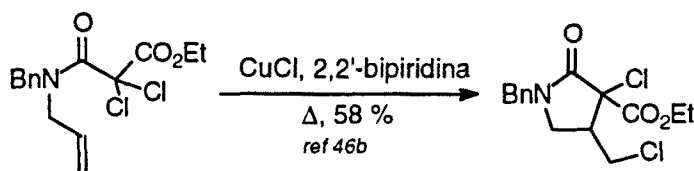
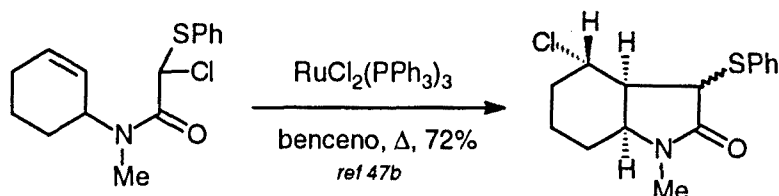
1.a. Transferencia de halógeno o equivalente

1.a.1. Reacciones promovidas por Et₃B⁴³



⁴² Existen algunos trabajos de revisión que cubren parcialmente aspectos que se tratan en este apartado: (a) J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564. (b) D. Bellus, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1827-1838.

⁴³ M. Ikeda, H. Teranishi, N. Iwamura, H. Ishibashi, *Heterocycles* **1997**, *45*, 863-866.

1.a.2. Mediante fotólisis de hexabutildiastaño⁴⁴1.a.3. Reacciones catalizadas por Pd⁴⁵1.a.4. Reacciones catalizadas por Cu⁴⁶1.a.5. Reacciones catalizadas por Ru⁴⁷

⁴⁴ Yodoacetamidas: (a) R. S. Jolly, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7536-7538. (b) véase también ref 24a. α-Fenilselanilcarboxamidas: (c) J. H. Byers, T. G. Gleason, K. S. Knight, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 354-356. (d) Véase también: K. Uneyama, T. Yanagiguchi, H. Asai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7763-7764.

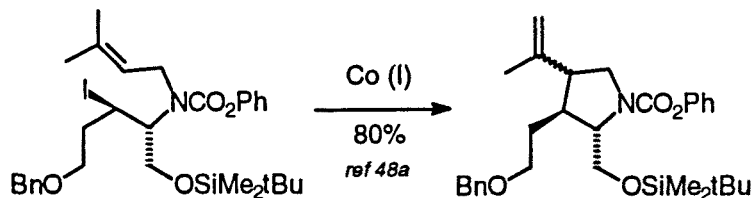
⁴⁵ (a) M. Mori, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5315-5318. (b) M. Mori, N. Kanda, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5465-5474. (c) M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4321-4330. (d) M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *Heterocycles* **1990**, *31*, 433-436.

⁴⁶ (a) J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, L. Castedo, R. J. Estévez, M. G. Ónega, M. Ruiz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1637-1642. (b) N. Baldovini, M.-P. Bertrand, A. Carrière, R. Nouguier, J.-M. Plancher, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3205-3208.

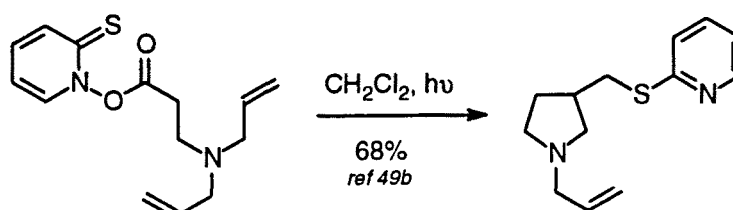
⁴⁷ (a) H. Ishibashi, H. Nakatani, S. Iwami, T. Sato, N. Nakamura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1767-1769. (b) H. Ishibashi, N. Uemura, H. Nakatani, M. Okazaki, T. Sato, N. Nakamura, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2360-2368.

1.b. Transferencia de grupo

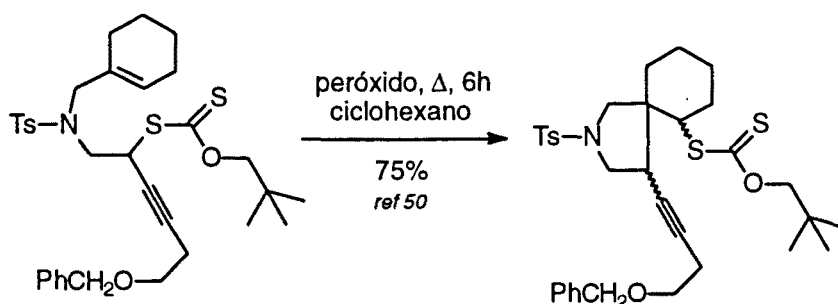
1.b.1. Descomposición térmica de organoderivados de Co (I)⁴⁸:



1.b.2. Método de Barton del éster tioxidámico⁴⁹

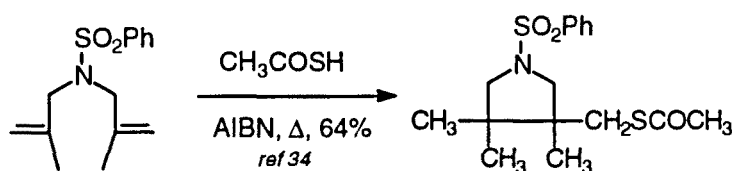


1.b.3. Transferencia de xantatos⁵⁰



2. Reacciones promovidas por la adición de heterorradicales a enlaces múltiples

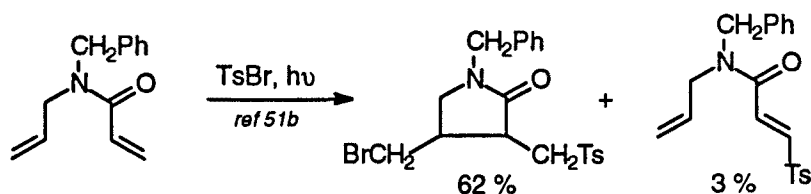
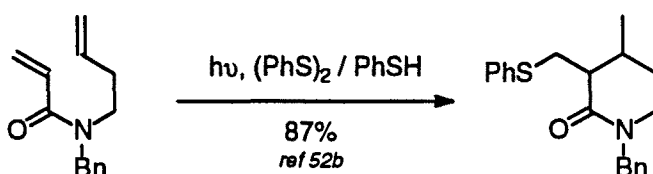
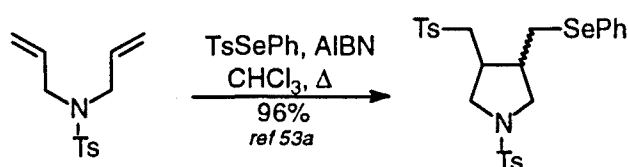
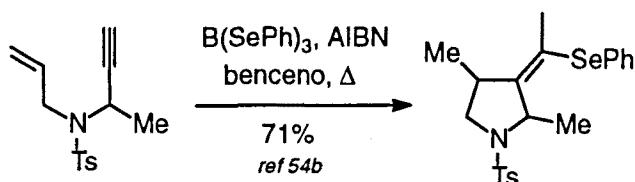
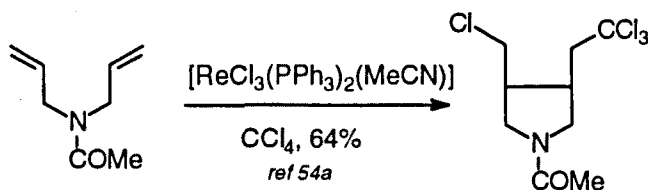
2.a. Adición térmica de CH₃COSH³⁴



⁴⁸ β-Haloamidas: (a) J. E. Baldwin, C. S. Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 166-168. (b) J. E. Baldwin, C. S. Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 261-263. (c) J. E. Baldwin, M. G. Moloney, A. F. Parsons, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7263-7282. (d) J. E. Baldwin, M. G. Moloney, A. F. Parsons, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9373-9384. *o*-Haloanilidas: (a) A. J. Clark, K. Jones, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6875-6882. (b) Véase también ref 40c.

⁴⁹ (a) D. H. R. Barton, J. Guilhem, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1413-1416. (b) E. Castagnino, S. Corsano, D. H. R. Barton, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2983-2986.

⁵⁰ M.-P. Denieul, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495-5498.

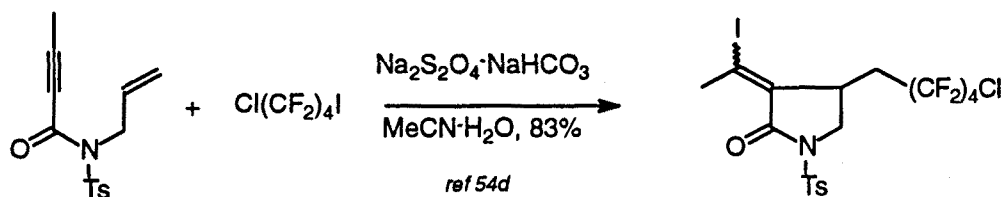
2.b. Adición fotoquímica de TsBr⁵¹2.c. Fotólisis de (PhS)₂ en presencia de tiofenol⁵²2.d. Adición térmica de TsSePh⁵³2.e. Procesos relacionados⁵⁴

⁵¹ (a) I. De Riggi, J. M. Surzur, M. P. Bertrand, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7119-7125. (b) I. De Riggi, S. Gastaldi, J.-M. Surzur, M. P. Bertrand, A. Virgili, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6118-6125. (c) Véase también: C.-P. Chuang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6311-6314.

⁵² (a) T. Naito, Y. Honda, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1991**, *32*, 2319-2322. (b) T. Naito, Y. Honda, O. Miyata, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 19-26. (c) O. Miyata, Y. Ozawa, I. Ninomiya, K. Aoe, H. Hiramatsu, T. Naito, *Heterocycles* **1997**, *46*, 321-333.

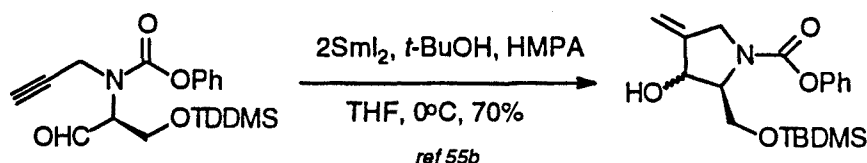
⁵³ (a) C.-P. Chuang, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 3151-3158. (b) J. E. Brumwell, N. S. Simpkins, N. K. Terret, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1219-1222. (c) J. E. Brumwell, N. S. Simpkins, N. K. Terret, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13533-13552. (d) M. P. Bertrand, S. Gastaldi, R. Nougquier, *Synlett* **1997**, 1420-1422.

⁵⁴ (a) R. Grigg, J. Devlin, A. Ramasubbu, R. M. Scott, P. Stevenson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 1515-1520. (b) T. Kataoka, M. Yoshimatsu, Y. Noda, T. Sato, H. Shimizu, M. Hori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 121-129. (c) A. Naim, G. Mills, P. B. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6779-6782. (d) Z. Wang, X. Lu, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2639-2658.

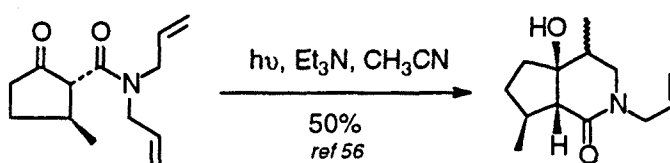


3. Métodos reductivos

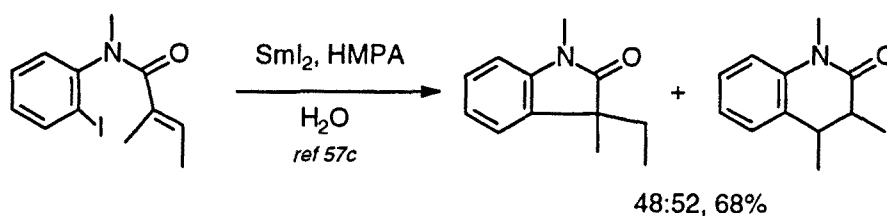
3.a. Ciclaciones de radicales cetilo promovidas por SmI_2 ⁵⁵



3.b. Otras reacciones de radicales cetilo: ciclación fotoquímica reductiva de alilcarboxamidas⁵⁶

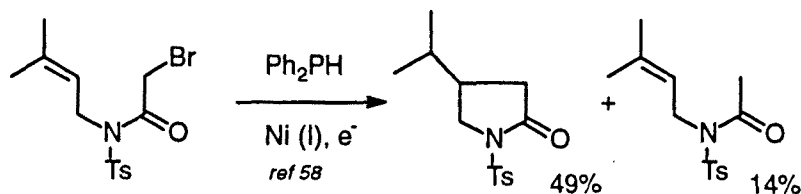


3.c. Otras reacciones mediadas por SmI_2 : tratamiento de o-haloanilinas y anilidas con SmI_2 ⁵⁷



3.d. Ciclaciones promovidas por Ni ⁵⁸

Reducción electroquímica de bromoacetamidas



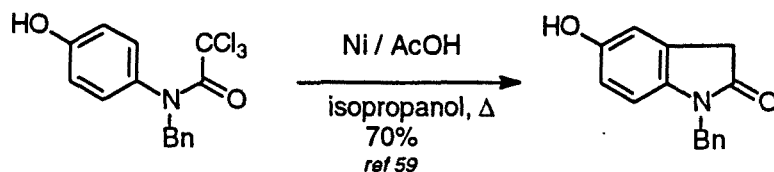
⁵⁵ (a) J. E. Baldwin, S. C. Mackenzie Turner, M. G. Moloney, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9411-9424. (b) J. E. Baldwin, S. C. Mackenzie Turner, M. G. Moloney, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9425-9438.

⁵⁶ J. Cossy, D. Belotti, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6113-6114.

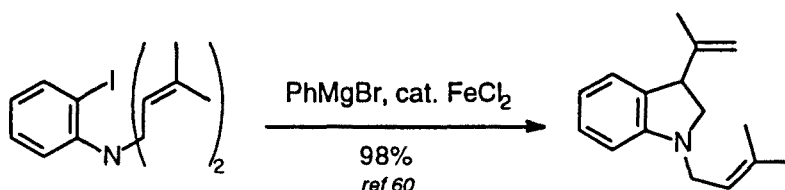
⁵⁷ (a) G. A. Molander, L. S. Harring, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6171-6176. (b) J. Inanaga, O. Ujikawa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1737-1740. (c) W. Cabri, I. Candiani, M. Colombo, L. Franzoi, A. Bedeschi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 949-952.

⁵⁸ S. Ozaki, H. Matsushita, H. Ohmori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 2339-2344.

Por reacción con níquel de tricloroacetamidas⁵⁹

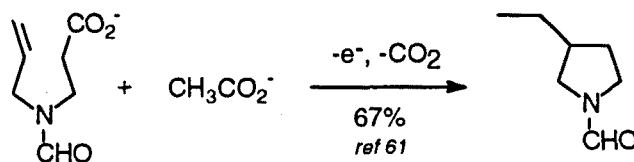


3.e. Procesos relacionados⁶⁰

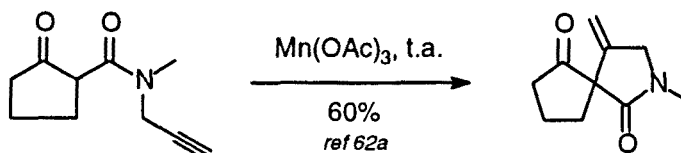


4. Métodos oxidativos

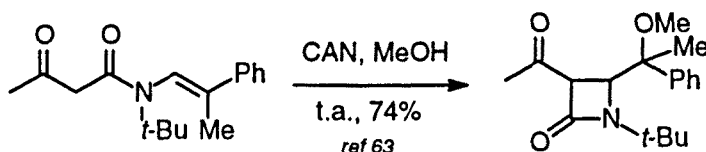
4.a. Oxidación electroquímica de β-aminoácidos⁶¹



4.b. Oxidación con Mn (III) de β-oxocarboxamidas y relacionados⁶²



4.c. Oxidación con nitrato cérico amónico de β-oxocarboxamidas⁶³



⁵⁹ J. Boivin, M. Yousfi, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9553-9556.

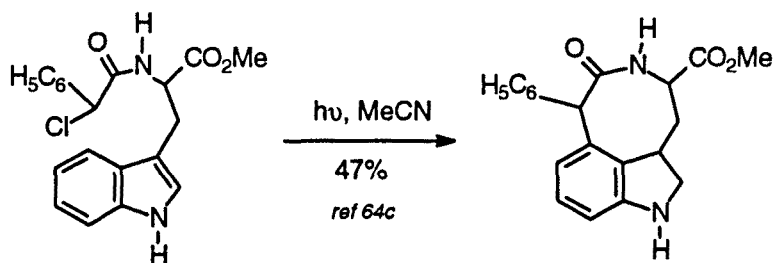
⁶⁰ Y. Hayashi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 63-66.

⁶¹ L. Becking, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2797-2800.

⁶² (a) J. Cossy, C. Leblanc, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4531-4534. (b) J. Cossy, A. Bouzide, C. Leblanc, *Synlett* **1993**, 202-204. (c) J. Cossy, A. Bouzide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1218-1219. (d) A. D'Annibale, A. Perce, S. Resta, C. Trogolo, *Tetrahedron* **1997**, *33*, 13129-13138.

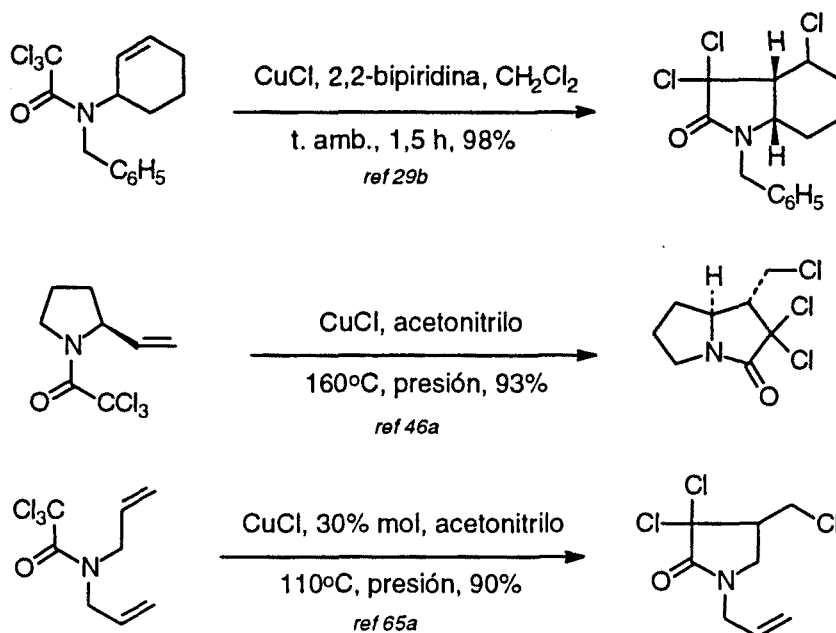
⁶³ A. D'Annibale, A. Perce, S. Resta, C. Trogolo, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1829-1832.

5. Fotólisis de cloroacetamidas⁶⁴



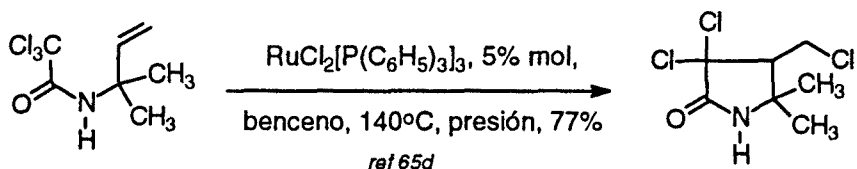
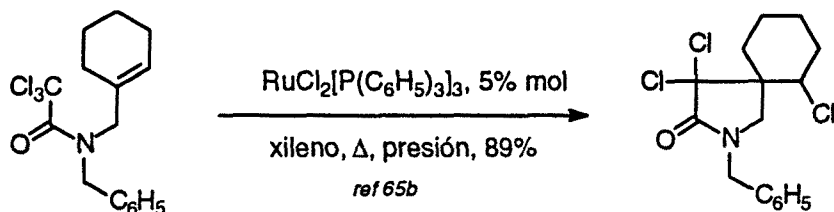
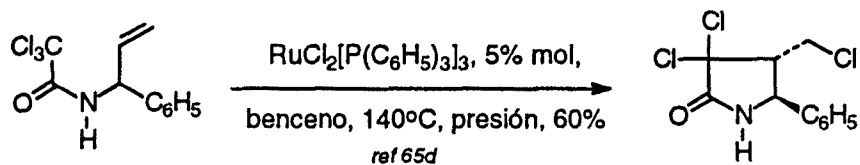
III. El uso de tricloroacetamidas como precursores de radicales 1-carbamoilmetilo.

Las tricloroacetamidas han sido utilizadas en procesos de ciclación radicalaria 5-exo que implican una transferencia de átomo de cloro utilizando sales de cobre o rutenio como catalizadores.⁶⁵

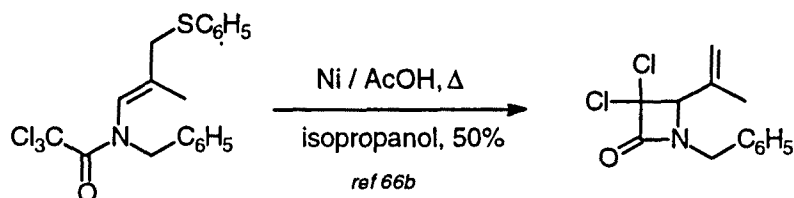
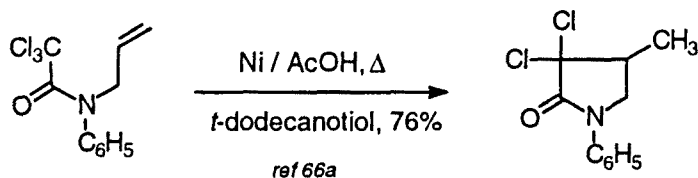


⁶⁴ (a) R. J. Sundberg, *Organic Photochemistry* **1983**, *6*, 121-176. (b) S. E. Klohr, J. M. Cassady, *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 671-674. (c) A. L. Beck, M. Mascal, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, W. J. Coates, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1992**, 797-811.

⁶⁵ (a) H. Nagashima, H. Wadamatsu, K. Itoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 652-653. (b) H. Nagashima, K. Ara, H. Wadamatsu, K. Itoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 518-519. (c) H. Nagashima, N. Ozaki, K. Seki, M. Ishii, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4497-4499. (d) H. Nagashima, M. Wakamatsu, N. Ozaki, T. Ishii, M. Watanabe, T. Tajima, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1682-1689. (e) M. A. Rachita, G. A. Slough, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6821-6824. (f) G. A. Slough, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6825-6828. (g) Véase también ref 29a,b y 46a.

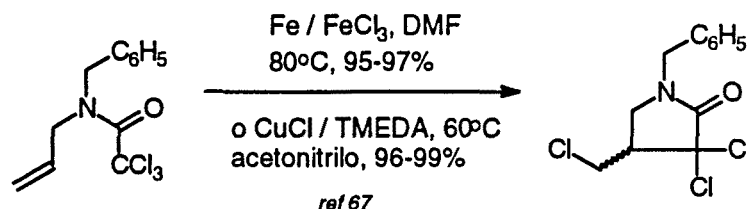
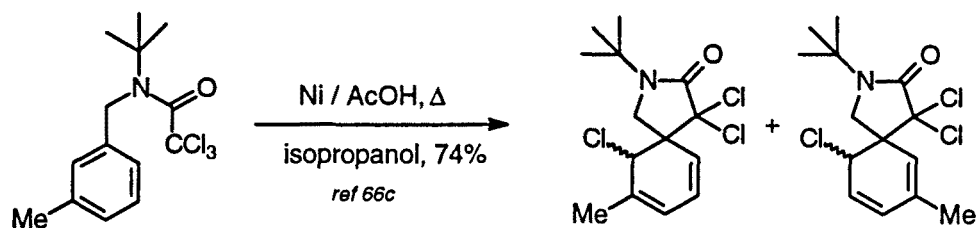


Durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral, Zard y *col* han desarrollado otro método para generar radicales carbamoildiclorometilo⁶⁶, consistente en la reacción de tricloroacetamidas con polvo de níquel en el seno de ácido acético y en presencia de un dador de hidrógeno. Más recientemente, Ghelfi y *col*⁶⁷ han descrito algunos ejemplos de ciclaciones radicalarias utilizando tricloroacetamidas y CuCl / TMDA o Fe / FeCl₃. Cabe destacar que en ninguno de los ejemplos, recogidos en las figuras adjuntas, las ciclaciones proporcionan anillos de seis miembros.

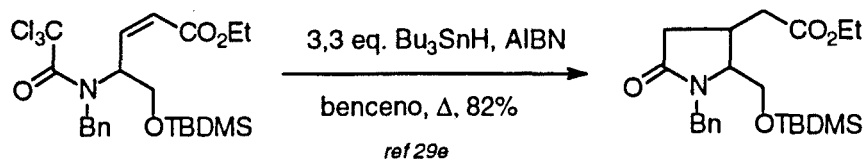
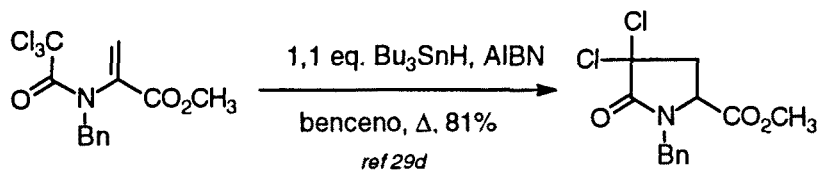
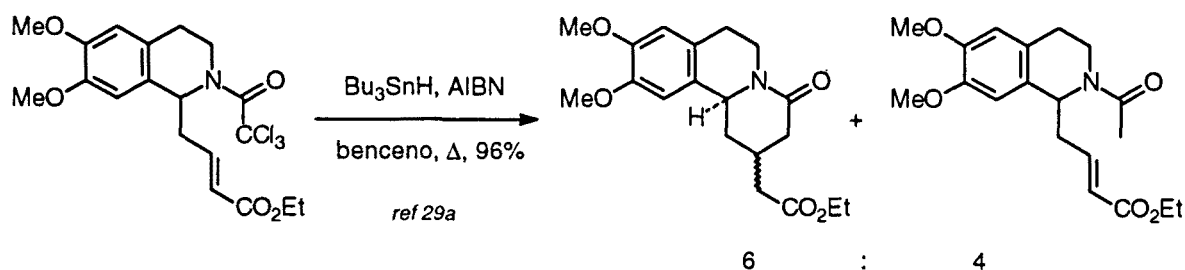


⁶⁶ (a) J. Boivin, M. Yousfi, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5629-5632. (b) B. Quiclet-Sire, J.-B. Saunier, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1397-1400. (c) J. Boivin, M. Yousfi, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5985-5988. (d) Véase también ref 59.

⁶⁷ M. Benedetti, L. Forti, F. Ghelfi, U. M. Pagnoni, R. Ronzoni, *Tetrahedron* 1997, 53, 14031-14042.



Por lo que respecta a la utilización de tricloroacetamidas con Bu_3SnH , al iniciar esta Tesis sólo se encontraba descrito un ejemplo de ciclación radicalaria, precisamente de tipo 6-*exo*^{29b}. Durante la realización de la misma, Parsons y *col*^{29d,e} han descrito algunos ejemplos de ciclaciones 5-*exo* y 5-*endo*.



1.2. Objetivos de la Tesis: El estudio de los radicales 1-carbamoylmetilo en procesos de adición intramolecular y su aplicación a la síntesis total de los alcaloides melinonina-E y estricnoxantina

En los últimos años se ha incrementado extraordinariamente el uso de reacciones radicalarias en síntesis orgánica. En concreto, durante la última década se han descrito numerosas síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de *n*-azacborradicales (en el apartado 1.1 se han reflejado las síntesis a través de 3-azacborradicales). Sin embargo, al iniciar el presente trabajo no existían en la bibliografía antecedentes para la construcción del núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano utilizando un proceso de ciclación radicalaria¹⁷. Aunque existen diversos ejemplos en la literatura de formación de anillos hexagonales nitrogenados a partir de 1-aza⁶⁸, 2-aza⁶⁹, 4-aza⁷⁰ y 5-azacborradicales⁷¹, sólo existen escasos precedentes en el uso de 3-azacborradicales para dicho fin⁷².

En esta Tesis nos propusimos desarrollar una metodología general de acceso al núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano mediante reacciones de ciclación de radicales 3-aza-6-heptenilo. Estos radicales generarían el anillo piperidínico del núcleo de morfano⁷³ por formación del enlace C-4/C-5 mediante un proceso 6-*exo*-trig. Con este fin, nos hemos centrado en el uso de hidruro de tributilestano⁷⁴ (Bu₃SnH) y de tris(trimetilsilil)silano (TTMSS)⁷⁵ utilizando α,α -azabisobutironitrilo (AIBN) como iniciador, para provocar el curso del proceso radicalario y tricloroacetamidas, esencialmente, como precursores radicalarios.

En el capítulo 2 se expondrán los resultados obtenidos en el desarrollo de una vía de síntesis para generar 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos por métodos radicalarios. El tema comprende la descripción de la preparación de los 4-amidociclohexenos precursores y del estudio de la etapa de carbociclación. El curso del proceso de adición intramolecular de

⁶⁸ (a) P. G. Gassman, J. H. Pygos, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4749-4762. (b) R. Furstoss, R. Tadayoni, G. Espósito, J. Lacrampe, A. Heumann, B. Waegel, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3569-3579.

⁶⁹ (a) Y. S. Jung, P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4611-4614. (b) S. K. Khim, P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 999-1002.

⁷⁰ (a) M. Ihara, F. Setsu, M. Shohda, N. Taniguchi, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5317-5323. (b) S. F. Martin, H.-H. Tso, *Heterocycles* **1993**, *35*, 85-88. (c) Véase también ref 37a.

⁷¹ (a) A. L. J. Beckwith, S. W. Westwood, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *45*, 5269-5282. (b) D. S. Middleton, N. S. Simpkins, N. K. Terret, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3865-3868. (c) A. L. J. Beckwith, S. P. Joseph, R. T. A. Mayadunne, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4198-4199. (d) E. Lee, T. S. Kang, B. J. Joo, J. S. Tae, K. S. Li, C. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 417-420. (e) E. Lee, K. Li, J. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1445-1446.

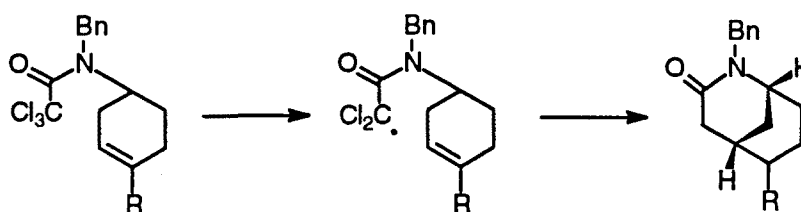
⁷² Véanse ref 25, 26c y 29a. Véase también ref 38d.

⁷³ En 1947 Ballrop, en el contexto de estudios sobre la morfina, sugirió la denominación morfano para el núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano.

⁷⁴ W. P. Neuman, *Synthesis* **1987**, 665-683.

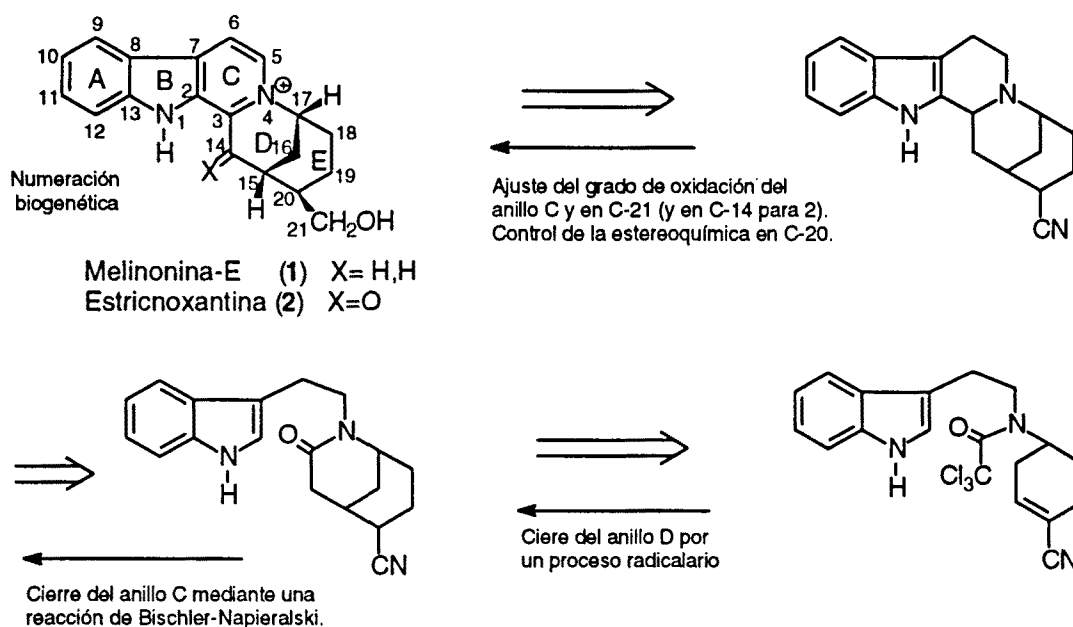
⁷⁵ C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188-194.

radicales 1-carbamoilmetilo se ha estudiado frente a diversos tipos de dobles enlaces, ricos y pobres electrónicamente.



En el capítulo 3 se detallará la primera síntesis total de los alcaloides melinonina-E⁴ y estricnoxantina⁵ (oxoanálogo de la melinonina-E), como aplicación de la metodología de síntesis radicalaria, desarrollada en esta Tesis.

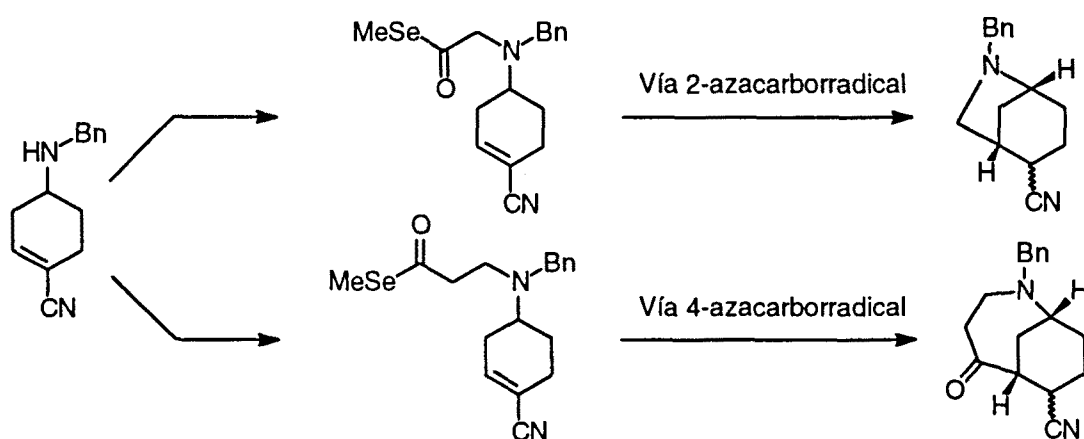
La melinonina-E y la estricnoxantina son dos alcaloides indólicos cuaternarios, cuya estructura no tiene ningún precedente en otros productos naturales ni sintéticos.



Para su síntesis total diseñamos una estrategia para la elaboración del sistema pentacíclico consistente en la construcción de un 2-azabiciclo[3.3.1]nonano (anillos D y E) adecuadamente sustituido y funcionalizado que permitiese el cierre final del anillo C mediante una ciclación de Bischler-Napieralski. Para la preparación del azabiciclo requerido nos planteamos aplicar la nueva metodología de síntesis, consistente en la factibilidad de cerrar el anillo de piperidina a través de un proceso radicalario mediante ataque de un radical 1-(carbamoil)diclorometilo, generado a partir de una tricloroacetamida, sobre un nitrilo α,β -insaturado.

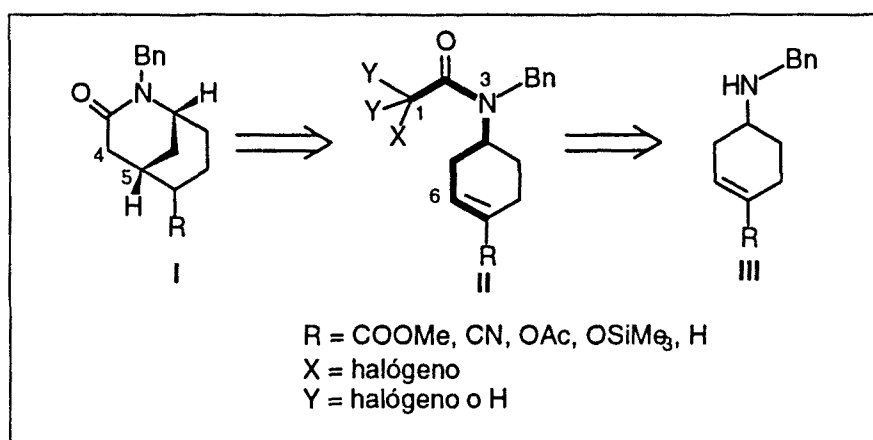
Finalmente, en el capítulo 4 se comentarán los resultados iniciales de los trabajos encaminados a la expansión de los resultados hasta ahora consolidados. En el primer apartado se reflejarán los primeros pasos para la implementación de una síntesis enantioselectiva de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos mediante extrapolación del método radicalario desarrollado por nosotros.

En el segundo apartado de este capítulo, se detallarán los estudios preliminares en el uso de 2- y 4-azacaborradicales en la síntesis de sistemas nitrogenados con puente. En este apartado destaca el nuevo método de síntesis de 1-aminoalquilradicales, que se ha desarrollado por vez primera en esta Tesis, consistente en la descarbonilación de 1-aminometilselenoésteres, por tratamiento con TTMSS.



**2. SÍNTESIS DE 2-AZABICICLO[3.3.1]NONANOS
MEDIANTE CICLACIÓN RADICALARIA DE
3-AZACARBORRADICALES**

Tal como se ha comentado en el capítulo anterior, uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral es el desarrollo de una metodología general de acceso al núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano I, basada en la utilización de radicales 3-aza-6-heptenilo como intermedios sintéticos. Estos radicales generarían el anillo piperidínico del núcleo de morfano mediante un proceso 6-*exo-trig* con formación del enlace C-4/C-5.



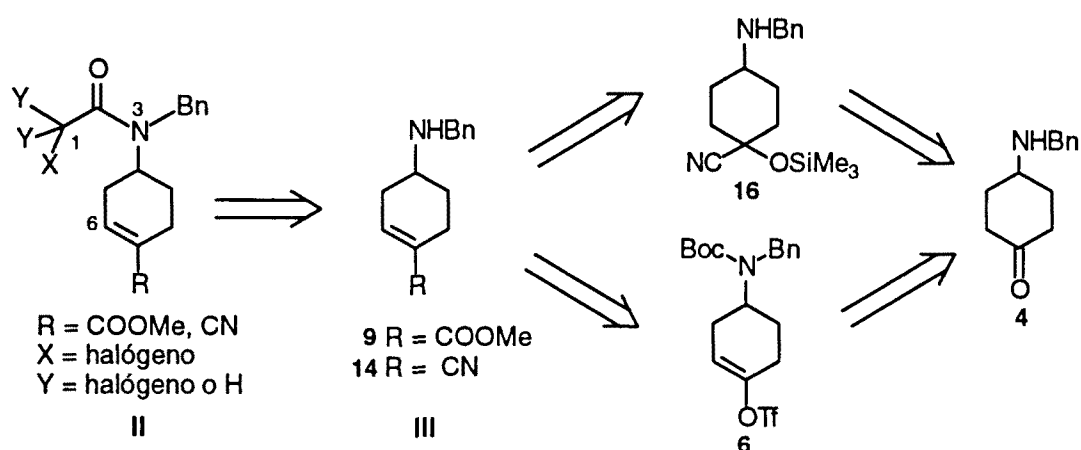
Para desarrollar esta metodología general se escogió como prorradiacal la agrupación haloacetamida II, precursora de radicales 1-carbamoilmetilo. La elección se hizo en base a las siguientes consideraciones: 1) esta agrupación puede generarse en una sola etapa sintética; y 2) el carbonilo del grupo amida podría ser útil en operaciones sintéticas posteriores, encaminadas a la síntesis de productos más elaborados, como por ejemplo los alcaloides melinonina-E (1) y estricnoxantina (2).

Los intermedios radicalarios generados a partir de estos precursores por el método del hidruro (Bu_3SnH o TTMSS), utilizando AIBN como iniciador radicalario, serían atrapados intramolecularmente sobre aceptores radicalarios incorporados en las *N*-ciclohexenilhaloacetamidas precursoras II. Como aceptores radicalarios intramoleculares se ensayarían tanto alquenos no sustituidos como diferentemente sustituidos con grupos aceptores (CN, COOMe) o dadores de electrones (OSiMe_3 , OAc). Esta amplia gama de posibilidades, en lo que se refiere al aceptor radicalario, permitiría el estudio del carácter ambifílico de los radicales 1-carbamoildiclorometilo, procedentes de la agrupación tricloroacetamida.

2.1. Preparación de *N*-tricloroacetil-4-aminociclohexenos empobrecidos electrónicamente y monohaloacetamidas relacionadas

Para la síntesis de las haloacetamidas del tipo II, que incorporan un grupo metoxicarbonilo o nitrilo, requeridas para iniciar nuestros estudios, pensamos que los correspondientes 4-aminociclohexenos (compuestos del tipo III) serían unos precursores adecuados. A su vez, dichos compuestos podrían ser accesibles a partir de la 4-bencilaminociclohexanona 4.

Con este enfoque, son posibles dos vías para transformar el grupo carbonilo en el correspondiente producto homologado α,β -insaturado (4 \rightarrow II): (i) mediante formación del triflato vinílico y génesis de la correspondiente especie organometálica de paladio y atrapado de la misma con monóxido de carbono o una fuente de cianuro, (ii) la clásica formación de una cianohidrina y posterior deshidratación de la misma para generar el nitrilo y posterior metanólisis para obtener el éster.



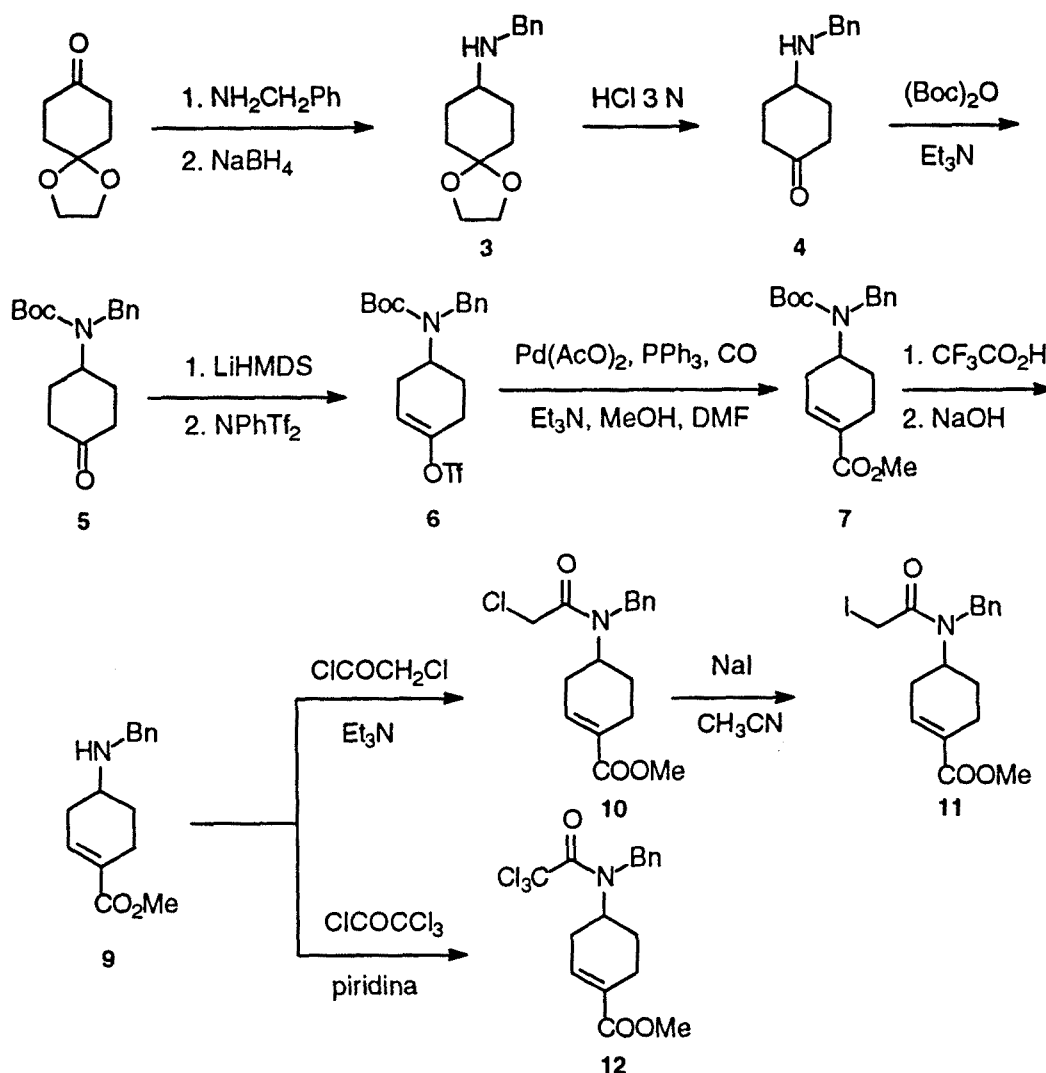
En primer lugar nos propusimos estudiar, siguiendo la primera aproximación, la homologación de la cetona 4 a los 4-aminociclohexenos empobrecidos electrónicamente (III, $R = \text{COOMe, CN}$), vía el correspondiente triflato de enol 6. La conversión de las cetonas en triflatos de vinilo tiene lugar, en general, fácilmente y es bien conocido que los triflatos de enol participan de manera muy eficaz en procesos de acoplamiento con paladio, para dar nitrilos o ésteres α,β -insaturados⁷⁶.

⁷⁶ (a) Para una revisión acerca de la síntesis y las transformaciones sintéticas de triflatos de enol, véase: K. Ritter, *Synthesis* 1993, 735-762. (b) W. J. Scott, J. E. Mc Murry, *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 47-54. (c) Para una revisión sobre reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de reactivos organoestánicos con electrófilos orgánicos, véase: J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.

Adicionalmente, los estudios se realizaron con el triflato de enol **6**, por cuanto el procedimiento podría permitir una extensión a la versión enantioselectiva del proceso (apartado 4.1). Por su parte, en la serie del nitrilo **14** se examinó también la vía más clásica a través de cianohidrinas.

2.1.1. Serie metoxicarbonilo

El éster α,β -insaturado **9** se sintetizó según la secuencia que se detalla a continuación:



La aminación reductiva del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona por reacción con bencilamina en diclorometano y la posterior reducción de la imina formada con borohidruro sódico en el seno de metanol⁷⁷, proporcionó la amina **3**. Por hidrólisis de la

⁷⁷ Para una síntesis alternativa utilizando como agente reductor cianoborohidruro sódico véase: S. J. Johnson, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 8089-8092.

función acetálica con disolución acuosa de ácido clorhídrico 3 N en tetrahidrofurano a reflujo se obtuvo la ciclohexanona **4** con elevado rendimiento⁷⁸.

La homologación de la cetona **4** en el éster α,β -insaturado **9** se llevó a cabo vía el triflato de enol **6** mediante un proceso de carbonilación-metoxilación catalizado por paladio. Como etapa previa a la formación del triflato de vinilo **6** se protegió la función amina de **4** en forma de carbamato⁷⁹ obteniéndose el Boc-derivado **5**⁸⁰. Para preparar el triflato de enol **6** se generó el enolato de la cetona **5** por reacción con diisopropilamido de litio en el seno de tetrahidrofurano (-78 °C), seguido de atrapado con *N*-feniltrifluorometanosulfonimida^{81a}. Si bien la reacción transcurría con rendimientos aceptables (62%), los productos secundarios de la reacción (subproductos derivados de la *N*-feniltriflimida) resultaron difíciles de separar por cromatografía en columna del triflato de vinilo buscado **6**.

La purificación de los triflatos de enol obtenidos por este procedimiento es un problema ampliamente comentado en la literatura química y recientemente resuelto sustituyendo la *N*-feniltrifluorometanosulfonimida por la 5-cloro-2-[*N*-bis(trifluorometanosulfonil)]aminopiridina^{81b}, como agente sulfonilante. Utilizando este reactivo, mediante un lavado ácido-base en el final de reacción, es posible eliminar la mayoría de los productos secundarios. Si bien el producto no es comercial, puede prepararse en una única etapa utilizando un método descrito a tal efecto.

Al hacer reaccionar el enolato de **5**, generado en las mismas condiciones antes indicadas, con la 5-cloro-2-[*N*-bis(trifluorometanosulfonil)]aminopiridina pudo aislarse fácilmente el triflato de enol **6** con un rendimiento del 67%. Este rendimiento pudo incluso optimizarse (72%) utilizando como base hexametildisilazano de litio⁸² (-78 °C) y el mismo agente sulfonilante.

El triflato de enol obtenido **6** se convirtió en el éster α,β -insaturado **7**, por reacción de metoxicarbonilación⁸³ utilizando acetato de paladio, trietilamina, trifenilfosfina, metanol y monóxido de carbono (3 atm de presión) en el seno de dimetilformamida. Juntamente con el éster α,β -insaturado **7**, que se obtuvo con un rendimiento del 65%, se aisló en mucha

⁷⁸ Para una síntesis alternativa a partir de 4-aminociclohexanol, véase: F. D. Boyer, P. H. Ducrot, V. Henryon, J. Soulié, J. Y. Lallemand, *Synlett* **1992**, 357-359.

⁷⁹ E. Ponnusamy, V. Fotadar, A. Spisni, D. Fiat, *Synthesis* **1986**, 48-49

⁸⁰ Para una síntesis reciente de **5**, mediante la misma secuencia de reacciones a partir del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona, véase: T. S. Yokum, M. G. Bursavich, S. A. Piha-Paul, D. A. Hall, M. L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4013-4016.

⁸¹ (a) J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979-982. (b) D. L. Comins, A. Dehgani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299-6302.

⁸² C. J. Foti, D. L. Comins, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2656-2657.

⁸³ S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109-1112.

menor proporción (3%) el éster α,β -insaturado isómero **8**⁸⁴. Ambos compuestos se caracterizaron de forma inambigua mediante experimentos de RMN 2D (COSY y HMQC) y NOE.

En el éster **7** la disposición del sustituyente en la posición C-4 del anillo de ciclohexeno es ecuatorial, tal como se confirma por un cuadruplete de dobletes asignado al protón H-5_{ax} ($J = 12$ y 5 Hz) en el espectro de ¹H-RMN.

Finalmente, la desprotección del Boc-derivado **7** se llevó a cabo con ácido trifluoroacético. Posterior tratamiento del trifluoroacetato de la amina obtenido con disolución de hidróxido sódico 2 N, proporcionó la amina secundaria **9** con buenos rendimientos.

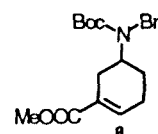
La síntesis de las *N*-ciclohexenil- α -haloacetamidas **10**, **11** y **12**, como precursores de radicales 1-carbamoilmetilo y 1-carbamoildiclorometilo se llevó a término con muy buenos rendimientos por acilación del ciclohexeno **9**, utilizando el cloruro de acilo adecuado (cloruro de cloroacetilo o de tricloroacetilo) en presencia de una base (triethylamina o piridina). La transformación de la cloroacetamida **10** en la correspondiente yodoacetamida **11** se llevó a cabo por tratamiento de la primera con yoduro sódico en acetonitrilo a temperatura ambiente.

2.1.2. Serie nitrilo

La preparación del nitrilo α,β -insaturado **14** nos planteamos llevarla a término inicialmente, a partir del triflato de vinilo obtenido en la secuencia sintética anterior, mediante reacción de acoplamiento catalizada por paladio (vía 1, pag 35).

Está descrito que la utilización de cianuro de litio en vez de cianuro potásico, originalmente utilizado en reacciones de acoplamiento de haluros de vinilo catalizadas por paladio, proporciona mejores rendimientos en reacciones de acoplamiento de triflatos de vinilo. Además, parece ser que disminuye la posibilidad de obtención de nitrilos α,β -insaturados isómeros. Sin embargo, la reacción del triflato de enol **6** con cianuro de litio en benceno a reflujo en presencia de cantidades catalíticas de 12-corona-4 y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) no permitió obtener el producto buscado, recuperándose en todos los ensayos realizados (utilizando diferentes relaciones molares de los reactivos, condiciones de reacción, etc) el producto de partida inalterado.

⁸⁴ Resultados similares se han descrito en la preparación de algunos nitrilos α,β -insaturados mediante acoplamiento de triflatos de vinilo también catalizadas por paladio (a) E. Piers, F. F. Fleming, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 756-757. (b) E. Piers, F. F. Fleming, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1867-1872.



Sorprendentemente, en nuestro caso, utilizando cianuro potásico⁸⁵ en las mismas condiciones antes descritas, la reacción de acoplamiento tuvo éxito y proporcionó como único isómero el nitrilo α,β -insaturado **13** con un 51% de rendimiento. No obstante, los moderados rendimientos obtenidos en esta reacción de acoplamiento nos llevó a planteamos una vía alternativa de síntesis para el alqueno-nitrilo **14**.

Ya que las cianohidrinas y las *O*-trimetilsililcianohidrinas son excelentes precursores de nitrilos α,β -insaturados, se ensayó la transformación de la ciclohexanona **4** (apartado 2.1.1) en el nitrilo α,β -insaturado **14** vía el correspondiente trimetilsililoxinitrilo intermedio **16** (vía 2). La reacción de la cetona **4** con ~~1.2~~ ² equivalentes de cianuro de trimetilsililo en el seno de diclorometano a 65 °C catalizada por yoduro de zinc⁸⁶ condujo a la cianohidrina sililada **16** con excelentes rendimientos. El desdoblamiento observado en el espectro de ¹³C-RMN, indica la presencia de dos epímeros en el C-1 (isómeros *cis:trans*, δ 68,7 y 70,8 respectivamente, en proporción 1:3). Curiosamente, cuando la misma reacción se llevó a cabo sobre el correspondiente *N*-Boc derivado **5**⁸⁷ se aisló un único epímero en el C-1 (isómero *trans*, δ 70,8), según datos de ¹H- y ¹³C-RMN por comparación con una muestra mezcla de epímeros.

Cuando el éter de trimetilsililo **16** se trató con oxiclorigeno de fósforo y piridina a temperatura de reflujo⁸⁸, se produjo la deshidratación esperada, pero el producto aislado de esta reacción no resultó ser la amina **14**, sino la fosforamida **17**, proveniente de la fosforilación de la amina secundaria de partida al trabajar con un exceso de agente deshidratante. Utilizando condiciones de reacción más suaves (temperatura ambiente, menor proporción de oxiclorigeno de fósforo, etc) el proceso de deshidratación no tuvo lugar. Finalmente, el nitrilo α,β -insaturado **14** buscado se obtuvo por hidrólisis ácida de la fosforamida **17** con un 54% de rendimiento.

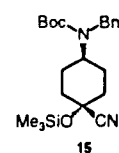
La transformación de la cetona **4** en el nitrilo α,β -insaturado **14** a través del éter de trimetilsililo **16** no sólo transcurre con un rendimiento global mayor (40%) que vía el triflato de enol (30%), sino que además, implica una etapa sintética menos.

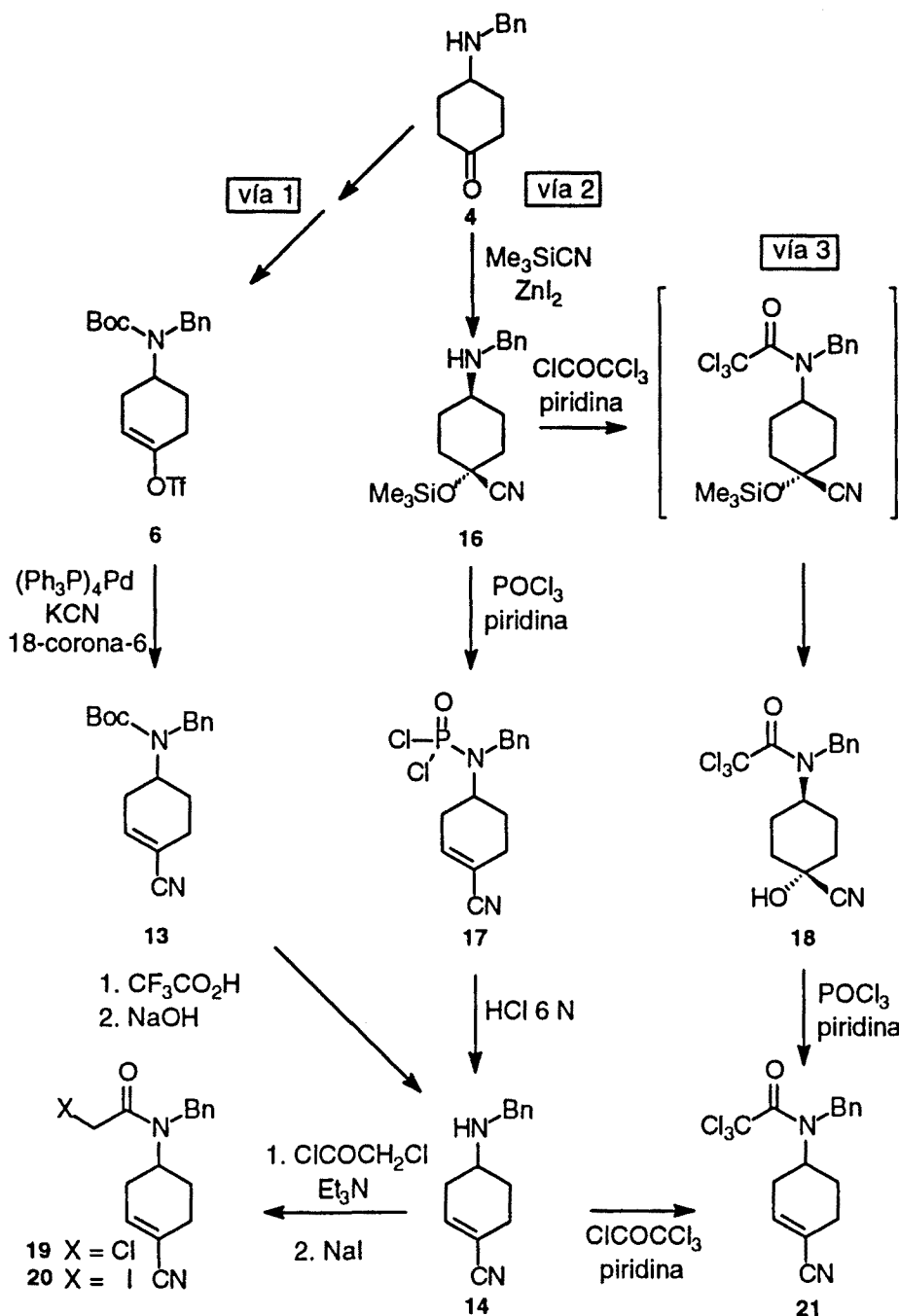
⁸⁵ K. Yamamura, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4429-4430.

⁸⁶ P. G. Gassman, J. J. Talley, *Org. Synth.* **1981**, *60*, 14-18.

⁸⁷ Adicionalmente, se obtuvo producto de partida **5** (14%) y el producto **15** (16%).

⁸⁸ M. Oda, A. Yamamuro, T. Watabe, *Chem. Lett.* **1979**, 1427-1430.





La síntesis de las *N*-ciclohexenil- α -haloacetamidas **19**, **20** y **21** se llevó a cabo con muy buenos rendimientos, de forma análoga a la serie metoxicarbonilo, por acilación del ciclohexeno **14**, utilizando el cloruro de ácido adecuado y una base. La transformación de la cloroacetamida **19** en la correspondiente yodoacetamida **20** se llevó a cabo, también de forma análoga a la serie anterior.

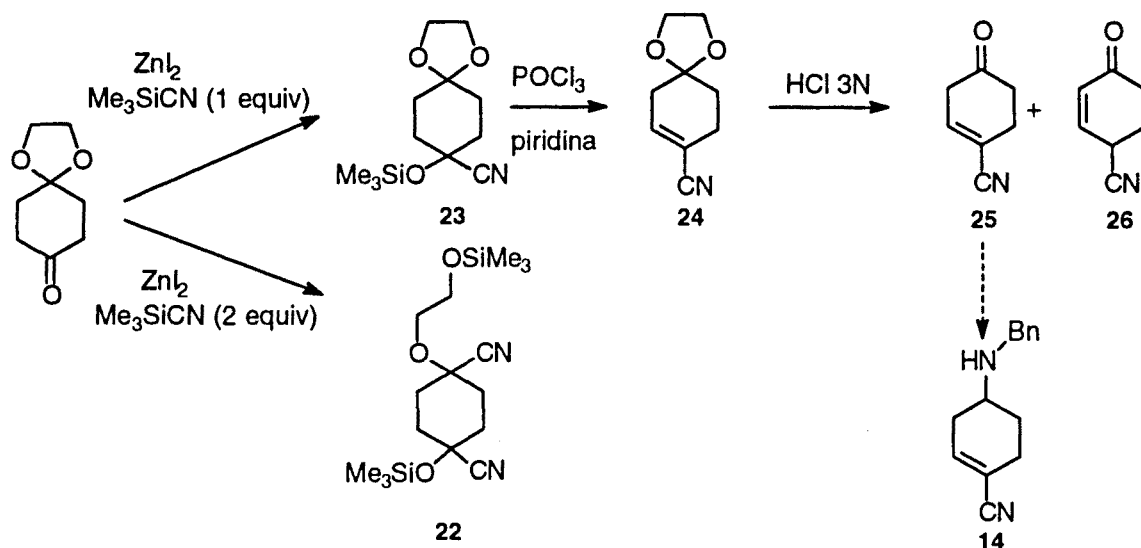
Además (vía 3), la tricloroacetamida **21** se preparó a partir del trimetilsilioxinitrilo **16** por acilación con cloruro de tricloroacetilo seguido de deshidratación en las condiciones estándar antes utilizadas (oxicloruro de fósforo en piridina a reflujo). En la primera etapa se

aisló directamente la cianohidrina **18**, presumiblemente por desprotección del éter de trimetilsililo intermedio con el ácido clorhídrico liberado en las condiciones de la acilación. El espectro de ^{13}C -RMN de **18** muestra, al igual que el éter de trimetilsililo precursor **16**, la presencia de dos epímeros en el C-1 (isómeros *cis:trans*, δ 64,7 y 68,9 respectivamente, en proporción 1:3).

Cabe destacar que por esta última vía se evita la formación del intermedio tipo fosforamida, que se aísla en la preparación del 4-aminociclohexeno **14**, ya que aquí la acilación de la amina secundaria **16** precede al proceso de deshidratación. Esta alternativa representa la vía de acceso más directa para la transformación de la ciclohexanona **4** en la tricloroacetamida **21**, con un rendimiento global del 45%.

Las complicaciones observadas en el proceso de deshidratación de la amina secundaria **16** con oxiclورو de fósforo nos llevó a plantearnos una tercera vía alternativa para la obtención del 4-aminociclohexeno **14** objetivo de síntesis.

El planteamiento de esta última aproximación consiste en utilizar como producto de partida el monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona, generar primero la agrupación nitrilo α,β -insaturado y tras la hidrólisis del acetal, introducir el resto bencilamino presente en el producto final buscado **14**.



La reacción del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona con cianuro de trimetilsililo (2 equiv) en presencia de yoduro de zinc en el seno de diclorometano proporcionó el trimetilsililoxinitrilo **22**. Trabajando con cantidades equimoleculares del reactivo sililante, para evitar la apertura del anillo de dioxolano y en las mismas condiciones de reacción, se aisló el éter de trimetilsililo **23**. Éste, se deshidrató por tratamiento con oxiclورو de fósforo y piridina en benceno a reflujo, para dar con un rendimiento del 68% el nitrilo α,β -insaturado **24**. *A priori*, el grupo carbonilo protegido en forma de acetal del intermedio **24**, nos permitiría generar en esta posición el grupo amino

presente en el 4-aminociclohexeno **14**, mediante una reacción de aminación reductiva. Desafortunadamente, la hidrólisis del acetal en medio ácido proporcionó una mezcla isomérica de las cetonas **25** y **26** por isomerización parcial del doble enlace.

Dada la dificultad observada en la separación de las cetonas isómeras **25** y **26** y, considerando que el nitrilo α,β -insaturado **14**, objetivo de síntesis, ya se había preparado con éxito por las dos vías alternativas antes mencionadas (vías 1 y 2) no se ensayaron transformaciones posteriores a partir de las cetonas isómeras obtenidas.

2.1.3. Resonancia Magnética Nuclear de monohaloacetamidas (**10**, **11**, **19** y **20**) y tricloroacetamidas (**12** y **21**)

El desdoblamiento observado en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de las α -monohaloacetamidas **10**, **11**, **19** y **20** se atribuye a la existencia de dos isómeros rotacionales (*Z* y *E*)⁸⁹. Este fenómeno es bien conocido y está originado por el carácter de doble enlace que posee el enlace N-CO de las amidas, a consecuencia de la considerable contribución de su forma resonante dipolar⁹⁰.

La proporción relativa de rotámeros en las α -haloacetamidas **10**, **11**, **19** y **20** se estimó según el espectro de ^1H -RMN y en base al espectro de ^{13}C -RMN se consideró el rotámero *Z* como mayoritario. Está descrito que cuando los sustituyentes sobre el nitrógeno de la amida son diferentes y no se trata de una formamida, el oxígeno carbonílico se sitúa preferentemente en posición *cis* con respecto al sustituyente más voluminoso de los presentes sobre el átomo de nitrógeno, con lo cual el rotámero *Z* resulta ser el mayoritario⁹¹, tal como hemos observado en las monohaloacetamidas **10**, **11**, **19** y **20** sintetizadas.

El espectro de ^{13}C -RMN (tabla 1-1) muestra que en el rotámero *Z* el carbono bencílico, *anti* en relación al átomo de oxígeno de la amida, aparece más desapantallado (≈ 3 ppm) que en el rotámero *E*; mientras que el C-4 del rotámero *Z*, en disposición *sin* con relación al oxígeno, aparece más apantallado ($\approx 3,5$ ppm) que en el rotámero *E*.

⁸⁹ G. C. Levy, G. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4897-4901.

⁹⁰ Las amidas se han estudiado extensamente por RMN. Para una revisión, véase: W. E. Stewart, T. H. Siddall, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517-551.

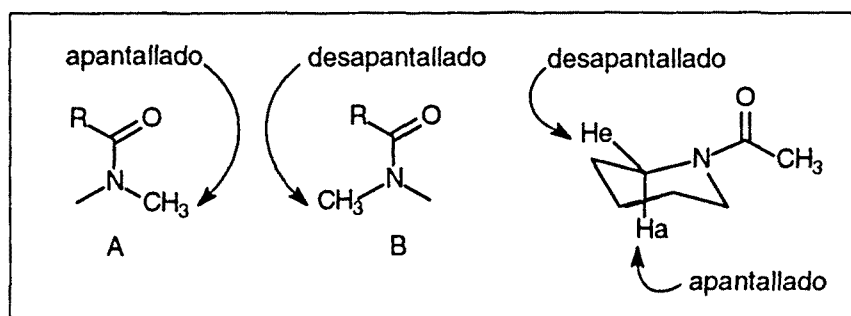
⁹¹ T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, T. Nishi, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 128-136.

Tabla 1-1. ^{13}C -RMN: Desplazamientos químicos^a de las α -monohaloacetamidas 10, 11, 19 y 20.

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	NCH ₂	NCO	NCOC	Otros ^b
Z-10	130,0	137,2	28,8	51,2	25,7	24,4	47,4	167,4	42,0	167,0 / 51,6
E-10	130,0	136,5	30,5	54,1	27,5	24,7	44,7	167,4	41,4	167,0 / 51,6
Z-19	112,0	142,9	29,0	50,7	27,1	25,2	48,0	167,5	41,9	118,8
E-19	112,0	142,2	30,7	53,2	27,3	25,2	44,8	167,5	41,3	118,8
Z-11	129,6	136,5	28,4	50,7	25,4	24,3	48,2	169,0	-1,7	166,9 / 51,5
E-11	129,7	137,1	30,1	54,9	27,1	24,7	44,5	168,0	-3,2	166,9 / 51,6
Z-20	111,9	142,8	28,6	50,1	26,9	24,8	48,7	169,0	-2,0	118,7
E-20	112,1	142,2	30,2	53,9	27,3	26,5	44,5	168,1	-3,3	118,5

^a En ppm relativas a TMS. ^b Los carbonos del anillo aromático se encuentran a 125.8 (± 0.5), 127.0 (± 0.5), 128.5 (± 0.5) y 138.0 (± 1.0).

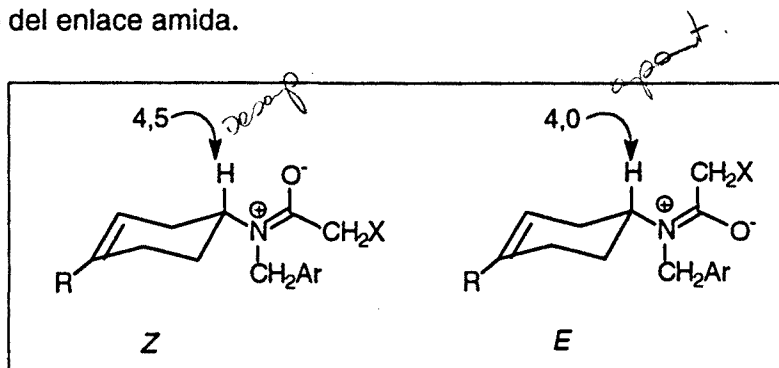
En el espectro de ^1H -RMN de las α -monohaloacetamidas 10, 11, 19 y 20, el desplazamiento químico del H-4_{ax} en ambos rotámeros podría proporcionar datos sobre una posible conformación preferente de estas moléculas. El efecto anisotrópico del grupo amida sobre los protones de metilos o metilenos unidos al nitrógeno amídico está bien estudiado⁹². Parece ser que en amidas en que la rotación alrededor del enlace N-CO está restringida, los protones en disposición A (*cis* en relación al carbonilo) están más apantallados que en disposición B. Esta asignación válida para los grupos metilo de libre giro, no es válida para los protones fijados estéricamente. Así, el protón ecuatorial (He) que se encuentra en el plano de la amida, da una señal a campos más bajos para la disposición A que para la B. No obstante el protón axial (Ha), que está fuera del plano de la amida, da una señal para la forma A más apantallada que para la forma B (lo cual corresponde a la asignación hecha anteriormente para grupos metilo de libre giro).



En las α -monohaloacetamidas 10, 11, 19 y 20 el protón H-4_{ax} del rotámero mayoritario Z está más desapantallado que el correspondiente en el rotámero E. Esta observación

⁹² H. Paulsen, K. Todt, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 899-900.

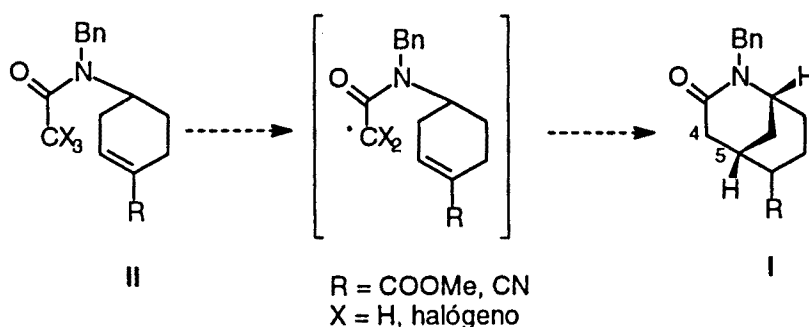
estaría en concordancia con una disposición ortogonal entre el grupo amida y el anillo de ciclohexenilo, de tal manera que el protón H-4_{ax} de estos compuestos quedaría situado en el mismo plano del enlace amida.



La existencia de dos isómeros rotacionales alrededor del enlace amida en tricloroacetamidas **12** y **21** determinó el ensanchamiento de algunas señales en el espectro de ¹H-RMN, pero no se observaron señales separadas en el espectro de ¹³C-RMN, indicando que la temperatura de coalescencia es próxima a la de registro del espectro de RMN. Está descrito que la barrera rotacional alrededor del enlace nitrógeno-acilo disminuye al aumentar el volumen del ácido carboxílico⁹³. Es por lo que se considera, que en el caso de las tricloroacetamidas las señales correspondientes a los rotámeros colapsan en una, como consecuencia de una rotación muy rápida en comparación con las monohaloacetamidas preparadas⁹⁴.

2.2. Ciclaciones radicalarias sobre alquenos empobrecidos electrónicamente

A priori, las *N*-ciclohexenil- α -haloacetamidas (**II**) sintetizadas anteriormente proporcionarían los radicales 1-carbamoilmetilo o 1-carbamoildiclorometilo requeridos para generar el anillo piperidínico del núcleo de morfano (formación del enlace C-4/C-5).



⁹³ H.O.Kalinowski, W. Lubosh, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3733-3744.

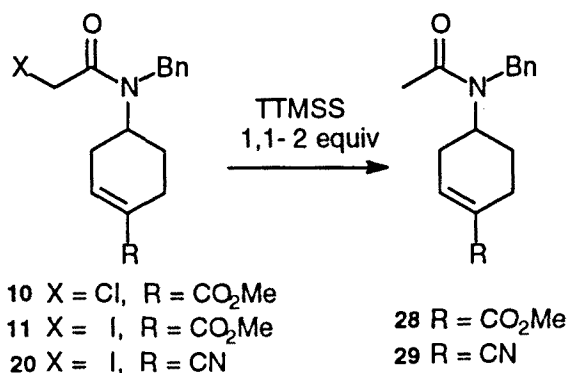
⁹⁴ El mismo comportamiento se observó en todas las demás tricloroacetamidas sintetizadas en este trabajo. En relación a la influencia de los factores estéricos en la barrera energética de rotación alrededor del enlace amida (C-N), véase: R. A. Johnson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3627-3632.

En todas las reacciones radicalarias realizadas en este trabajo se ha utilizado como reductor el hidruro de tributilestano (Bu_3SnH) o el hidruro de tris(trimetilsilil)silano (TTMSS) en el seno de benceno a reflujo. Como iniciador radicalario, salvo en algunas reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente (con Et_3B , véase capítulo 4), se ha empleado α,α -azabisisobutironitrilo (AIBN).

Si bien el Bu_3SnH es un reactivo muy general en síntesis orgánica, presenta una elevada toxicidad y su uso implica la difícil separación de los derivados de estaño residuales de los verdaderos productos de reacción. Es por ello, que en la presente década se ha popularizado el uso del TTMSS como dador de hidrógeno alternativo al Bu_3SnH . El TTMSS es un reactivo menos tóxico y menos contaminante, mucho más fácil de eliminar de las mezclas de reacción y que comparte con el Bu_3SnH la capacidad para generar radicales a partir de numerosos precursores (haluros, xantatos, cloruros de ácido, sulfuros, nitroderivados, isocianatos, etc.). No obstante, a la hora de sustituirlo por el Bu_3SnH debe tenerse en cuenta que cede más lentamente el átomo de hidrógeno en procesos de reducción que el Bu_3SnH , debido a la mayor fortaleza (5 Kcal/mol) del enlace Si-H frente al enlace Sn-H⁷⁵.

2.2.1. Ciclaciones de radicales 1-carbamoilmetilo

Inicialmente, ensayamos las reacciones de ciclación radicalaria utilizando como precursores las monohaloacetamidas **10**, **11** y **20**. El tratamiento de la cloroacetamida **10** con 2 equivalentes de TTMSS condujo al compuesto reducido **28** con un 80% de rendimiento. Cuando la yodoacetamida **11** se trató con TTMSS (1,1 equiv) y AIBN en benceno a reflujo se obtuvo la amida reducida **28** y en muy pequeña proporción (5%) el producto ciclado **27**. Partiendo de la yodoacetamida **20**, en las mismas condiciones, no se observó en absoluto producto de ciclación, aislándose exclusivamente la acetamida reducida **29**.



El problema de la reducción competitiva del radical 1-carbamoilmetilo por parte del Bu_3SnH , observada en estos primeros ensayos de ciclación, se intentó resolver mediante una serie de procedimientos alternativos que se detallan en la tabla 1-2: A) *adición lenta* (horas) de la mezcla de hidruro y AIBN mediante una jeringa acoplada a una bomba de inyección; B) *procedimiento catalítico*, utilizando Bu_3SnCl (catalítico al 10%) y una cantidad estequiométrica (en relación a la haloacetamida) de un reductor (NaCNBH_3); y C) *Transferencia de grupo*, irradiando con una lámpara solar la yodoacetamida en cuestión en presencia de hexabutildiestannano. Desafortunadamente, ninguna de estas metodologías nos permitió sintetizar, a partir de las yodoacetamidas **11** y **20** el sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano buscado.

Tabla 1-2. Procedimientos radicalarios ensayados sobre las yodoacetamidas **11** y **20**

	Cond. de reacción	Productos y rend.
	TTMSS (1,1 equiv), AIBN, benceno, Δ , 0,12 M	27 (5%) 28 (68%) 29 (68%)
A	TTMSS (1,1 equiv), AIBN, $v = 3,9$ ml/h, benceno, Δ , 0,03 M	28 (69%)
B	Bu_3SnCl , NaBH_3CN , AIBN, <i>t</i> -BuOH, Δ	28 (70%)
C	$(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (300 W) $d < 6$ cm benceno, Δ	28 (59%) 29 (55%)

Los productos de reducción **28** y **29** se aislaron, al igual que las yodoacetamidas precursoras **11** y **20** como una mezcla de rotámeros *Z* y *E*, en proporción aproximada 7:3 según se dedujo de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN.

Tabla 1-3. ^{13}C -RMN: desplazamientos químicos^a de las acetamidas **28** y **29**

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	NCH ₂	NCO	NCOC	Otros ^b
Z-28	129,6	137,7	29,2	49,9	26,1	24,6	47,9	171,6	22,5	167,2 / 51,5
E-28	129,8	136,9	30,5	51,7	27,6	24,9	44,3	170,7	22,0	167,0 / 54,1
Z-29	111,8	143,3	29,3	49,3	27,2	25,5	48,3	171,7	22,5	118,9
E-29	111,8	142,5	30,6	53,0	27,4	27,1	44,3	170,7	22,0	118,9

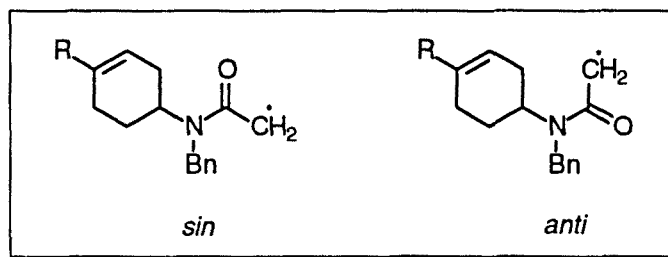
^a En ppm relativas a TMS. ^b Los carbonos del anillo aromático se encuentran a 125.8 (± 0.5), 127.0 (± 0.5), 128.5 (± 0.5) y 138.0 (± 1.0).

Es evidente que una vez formado el radical 1-carbamoilmetilo a partir de las yodoacetamidas **11** y **20**, la transferencia de hidrógeno por parte del agente reductor tiene lugar más rápidamente que la propia ciclación radicalaria, con lo cual esta ciclación o no se observa o tiene lugar en una proporción muy pequeña. Los productos reducidos **28** y **29**

podrían formarse por reducción directa del radical 1-carbamoilmetilo inicialmente formado o bien mediante una transposición 1,5 de hidrógeno⁹⁵ seguido de reducción del radical alilo formado.

Para descartar la transposición 1,5-H del radical carbamoilmetilo a un radical alílico más estable se realizó un ensayo utilizando Bu₃SnD. Mediante ¹H-RMN se puso de manifiesto la obtención exclusiva del producto de deuteración en el metilo. Aparece un triplete ($J = 2$ Hz) a δ 2,04 y su integración corresponde a 2 H. Tampoco se han observado ataques *ipso* intramoleculares de los radicales generados a partir de las yodoacetamidas **11** y **20** en el anillo aromático tal y como ocurre con algunos radicales 3-bencil-3-aza-5-hexenilo o análogos^{22a, 29d}.

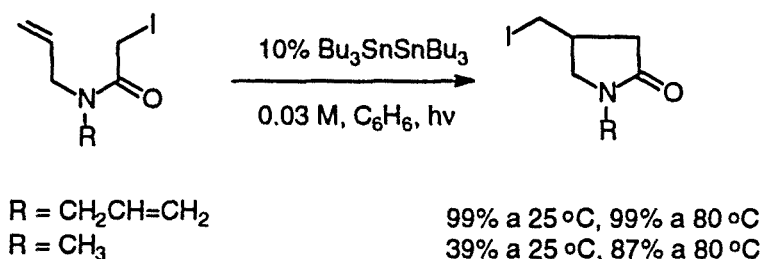
En relación a la reducción directa del radical 1-carbamoilmetilo, debe considerarse que el rotámero mayoritario **Z-28** y **Z-29** es el que genera un radical *sin* que no puede experimentar ciclación.



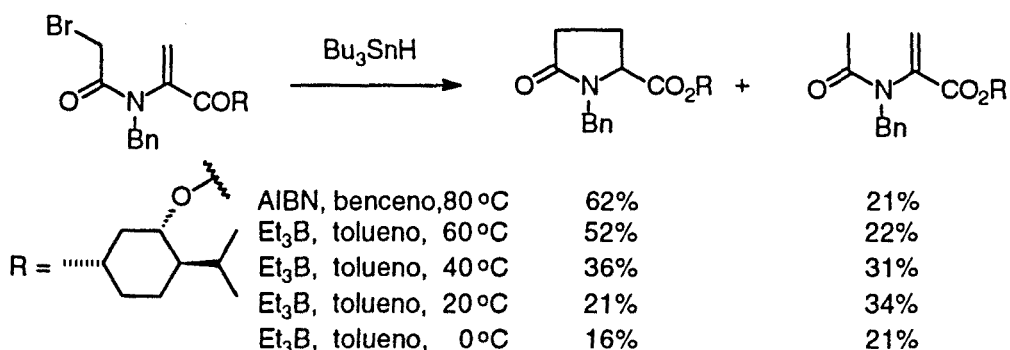
En el contexto de la síntesis de la (-)-traquelantamida de Livinghouse^{44a}, se atribuyó el bajo rendimiento observado en algunas ciclaciones radicalarias de *N*-ciclohexenil-*N*-metilyodoacetamidas, a la barrera de interconversión conformacional del enlace N-CO de las amidas⁹⁶. En contestación a las observaciones de Livinghouse, Curran^{24a} sugiere que la eficacia de las ciclaciones radicalarias depende de la temperatura debido a un cambio en la población de rotámeros en el radical carbamoilmetilo intermedio. En consistencia con dicha hipótesis, la *N*-alil-*N*-metilyodoacetamida (cuyo rotámero mayoritario a temperatura ambiente es el *sin*) a 25 °C proporciona como producto mayoritario el de reducción directa, mientras que a 80 °C (reflujo de benceno) el rendimiento del producto ciclado aumenta considerablemente.

⁹⁵ Para un estudio sistemático de la transposición 1,5 de hidrógeno de radicales de vinilo, véase: D. P. Curran, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6051-6059. Ejemplos de transposición 1,5-H de radicales vinilo a radicales alílicos: (a) D. C. Lathbury, P. J. Parsons, I. Pinto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 81-82. (b) J. Bonjoch, D. Solé, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11017-11018.

⁹⁶ Livinghouse consigue mejorar el rendimiento de estos procesos utilizando como condiciones óptimas la irradiación con lámpara solar de la yodoacetamida en presencia de Bu₆Sn₂ (0,55 equiv) y EtI (3,5 equiv, según el autor, como fuente de átomos de yodo).



Según Curran, al aumentar la temperatura, se incrementa la tasa de rotación del enlace N-CO en el intermedio radicalario, con lo que radicales *sin* (que no pueden ciclar) se convierten en radicales *anti* (que si pueden). Además, el radical derivado de la *N,N*-dialilacetamida (el cual siempre tiene una disposición favorable para ciclar) cicla eficazmente a 25 °C. Estos resultados han sido corroborados por trabajos posteriores de otros autores^{23m y 24d} En un estudio reciente de Parsons^{23m} se describe el efecto de la temperatura sobre la conversión de *N*-bromoacetildeshidroalaninas, portadoras de auxiliares quirales de ésteres en piroglutamatos diastereoisómeros. A medida que aumenta la temperatura, aumenta la proporción del rotámero *anti*, proclive a ciclar, con lo que aumenta el rendimiento en el producto de ciclación. Sin embargo a bajas temperaturas el producto mayoritario es el de reducción.



En los trabajos de Parsons y Curran anteriormente comentados, a temperatura de reflujo de benceno, se observó libre rotación del enlace amida de los precursores radicalarios utilizados (según experimentos de ¹H y ¹³C-RMN). Siendo estas las condiciones en que se llevaron a cabo todas las ciclaciones radicalarias realizadas en este trabajo, la obtención de los productos reducidos **28** y **29** no puede atribuirse a un efecto conformacional.

En cualquier caso, se pone de manifiesto en base a estos resultados, la mayor dificultad que conlleva la preparación de anillos de seis miembros frente a los de cinco por

vía radicalaria⁹⁷ a partir de monohaloacetamidas. Mientras que los primeros se pueden sintetizar, aunque con bajos rendimientos, a temperatura ambiente; en nuestro caso, a temperatura de reflujo de benceno sólo se obtuvieron productos de reducción.

Al margen de todas estas consideraciones, los resultados negativos obtenidos en la ciclación de las yodoacetamidas **11** y **20** podrían explicarse en base al carácter electrófilo del radical carbamoilmetilo⁹⁸, que por consiguiente sería poco susceptible de experimentar ciclación sobre alquenos deficitarios electrónicamente para formar un anillo de piperidina⁹⁹.

Antes de abandonar esta aproximación, como último intento de obtener el sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano a partir de las yodoacetamidas **11** y **20**, se decidió ensayar la capacidad del yoduro de samario (II) para promover ciclaciones reductivas sobre estos sustratos.

El SmI_2 ¹⁰⁰ es un agente reductor poderoso [$E^\circ_{\text{aq}}(\text{Sm}^{+2}/\text{Sm}^{+3}) = -1,55 \text{ V}$] que puede iniciar una gran variedad de reacciones¹⁰¹ de acoplamiento y transformaciones funcionales en sustratos que contienen halógenos y oxígeno. Estas reacciones pueden ser de naturaleza radicalaria (procesos de un electrón: ciclaciones radicalarias por reducción de halogenuros de alquilo, reacciones de acoplamiento cetilo-olefina, etc.) y carbaniónica (procesos de dos electrones: reacciones tipo Barbier, adiciones conjugadas, etc). Además la reactividad y/o la selectividad del SmI_2 pueden modificarse por la adición de catalizadores (NiI_2 , FeCl_3 , entre otros) y utilizando cosolventes (HMPA, etc). El SmI_2 constituye una alternativa al uso de Bu_3SnH , con la ventaja de no generar productos secundarios difíciles de eliminar, se puede utilizar a bajas temperaturas y es compatible con un elevado número de grupos funcionales sensibles al Bu_3SnH . Sin embargo, no existían en la literatura ejemplos de carbociclación de haloderivados sobre alquenos pobres electrónicamente cuando se llevaron a cabo los ensayos que se refieren a

⁹⁷ La ciclación de radicales 6-heptenilo es alrededor de 40 veces más lenta que la ciclación de radicales 5-hexenilo, estando favorecido en ambos casos el proceso *exo*. Desde el punto de vista de la estereoselectividad de las ciclaciones 6-*exo* de radicales 6-heptenilo, se aplica un modelo que se asemeja al de Becwith para las ciclaciones 5-*exo*. El estado de transición más favorecido adopta una conformación de silla con el sustituyente en orientación pseudoecuatorial. Véase ref 1m y 1n.

⁹⁸ La reacción de radicales sustituidos con grupos atrayentes de electrones frente a olefinas pobres electrónicamente transcurre con bajos rendimientos: B. Giese, W. Mehe, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4275-4278. Véase también ref 1a.

⁹⁹ Sólo se conoce un ejemplo comparable en la literatura química: la ciclación intramolecular de una *N*-trifluoroacetilbromoacetamida sobre un alqueno cíclico no activado. Véase ref 25.

¹⁰⁰ J. A. Soderquist, *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 15-23.

¹⁰¹ Para una revisión sobre las reacciones promovidas por SmI_2 , véase: G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338. Para un estudio mecanístico de reacciones promovidas por SmI_2 , véase: D. P. Curran, R. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Tottleben, *Synlett* **1992**, 943-961. Para una revisión sobre las reacciones promovidas por lantánidos, véase: G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68.

continuación¹⁰². Este hecho probablemente sea debido a la facilidad con que se produce la reducción de compuestos carbonílicos α,β -insaturados en presencia de SmI_2 ¹⁰³.

La ciclación de la yodoacetamida **20** con SmI_2 se ensayó según las condiciones de reacción que se detallan en la tabla 1-4. Se obtuvieron resultados negativos en todos los casos: producto de partida o una mezcla de éste y el producto de reducción, **29**.

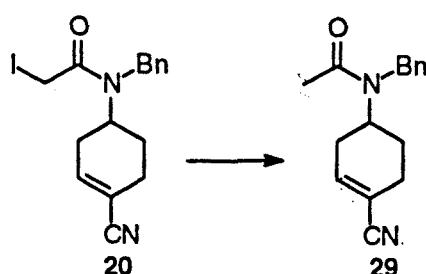
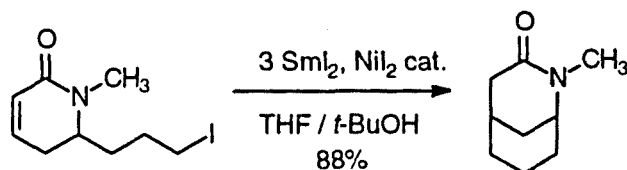


Tabla 1-4. Intentos de ciclación promovida por SmI_2 de la yodoacetamida **20**

Ensayo	Cond. de reacción	Producto (rendimiento)
1 ¹⁰⁴	SmI_2 (10 equiv), THF, -78 °C	29 (80%)
2 ¹⁰⁵	SmI_2 (2 equiv), THF/HMPA, t.a.	20 (49%) 29 (4%)
3 ¹⁰⁶	SmI_2 (5 equiv), <i>t</i> -BuOH/HMPA	20
4 ¹⁰⁷	SmI_2 (1,6 equiv), CuBrDMS, THF/HMPA	20 (30 %) 29 (46%)

Durante la redacción de la presente Tesis Doctoral, Molander y *col*¹⁷ han descrito, con excelentes rendimientos, diversas ciclaciones radicalarias (5-*exo* y 6-*exo*)¹⁰⁸ a partir de yoduros de alquilo sobre ésteres, amidas, cetonas y nitrilos α,β -insaturados utilizando SmI_2 (en THF/*t*-BuOH y en presencia de cantidades catalíticas de NiI_2). En ese trabajo se prepara el sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona por este procedimiento.



¹⁰² Para una notable excepción, véase: D. P. Curran, R. L. Wolin, *Synlett* **1991**, 317-318.

¹⁰³ R. Yanada, K. Bessho, K. Yanada, *Synlett* **1995**, 443-444.

¹⁰⁴ G. A. Molander, J. B. Etter, L. S. Harring, P-J. Thorel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036-8045.

¹⁰⁵ G. A. Molander, L. S. Harring, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6171-6176.

¹⁰⁶ S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, *Synlett* **1993**, 803-804.

¹⁰⁷ P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3455-3459.

¹⁰⁸ Para otros trabajos relacionados de ciclaciones 5-*exo*, véase: (a) Z. Zhou, D. Larouche, S. M. Bennett, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11623-11644. (b) Z. Zhou, S. M. Bennett, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1153-1156. (c) ref 106.

El éxito obtenido por Molander¹⁷ en estas ciclaciones radicalarias, aparte de pequeñas modificaciones introducidas en las condiciones de reacción (catálisis con NiI₂), puede ser debido al carácter nucleófilo del radical generado, que por consiguiente es susceptible de experimentar ciclación sobre un alqueno empobrecido electrónicamente. Para explicar los resultados negativos obtenidos al generar con Sml₂ el radical 1-carbamoilmetilo de la yodoacetamida **20**, se sugiere que, dado el carácter electrófilo del radical, este proceso está desfavorecido y no se observa.

2.2.2. Ciclaciones de radicales 1-carbamoildiclorometilo

En base a los resultados obtenidos por Yamazaki^{29a} en la ciclación radicalaria de tricloroacetamidas sobre alquenos empobrecidos electrónicamente, se planteó la utilización de este precursor radicalario para promover un proceso 6-*exo*-trig encaminado a la síntesis del núcleo de morfano.

Cuando se trató el compuesto **12** con TTMSS (2 equiv) y AIBN (0,1 equiv) en benceno (0,12 M) tuvo lugar la ciclación esperada, proporcionando una mezcla del biciclo **27** y el 4-cloroderivado **30** (rendimiento global del 62%, tabla 1-5). Utilizando 3,5 equivalentes de TTMSS se aisló exclusivamente el azabicyclo **27** con un 68% de rendimiento. Los resultados obtenidos sobre el nitrilo α,β -insaturado **21** con 2 y 3,5 equivalentes de TTMSS se detallan en la tabla 1-5.

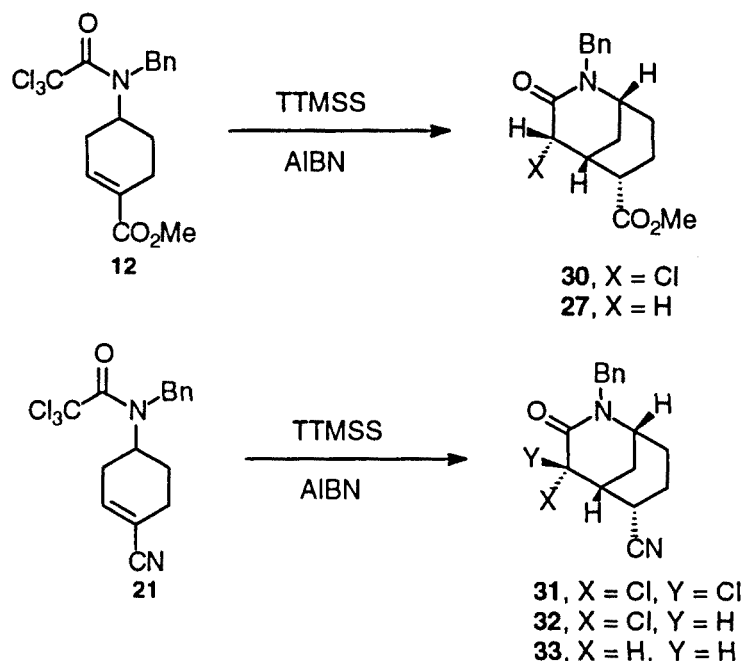


Tabla 1-5. Resultados de las ciclaciones radicalarias sobre las tricloroacetamidas 12 y 21.

Equiv de TTMSS	R	X	Y	Prod.	Rend.
2 equiv	COOMe	H	Cl	30	21%
		H	H	27	41%
	CN	Cl	Cl	31	17%
		H	Cl	32	48%
3,5 equiv	COOMe	H	H	27	68%
	CN	H	Cl	32	7%
		H	H	33	57%

Desde el punto de vista sintético, los mejores resultados en esta ciclación radicalaria se consiguieron utilizando el éster **12** como prorradiacal; lo que parece indicar que la reducción del enlace C-Cl en C-4 es más fácil en el caso del éster **30** que en el caso del nitrilo **32**.

El tratamiento de los compuestos diclorado **31** y monoclorado **32** con un exceso de cinc en polvo en el seno de metanol a 0 °C y medio ácido generado por cloruro amónico¹⁰⁹, produjo la hidrogenolisis de los enlaces C-Cl para proporcionar con alto grado de pureza y con buenos rendimientos el bicyclo reducido **33**.

Las reacciones radicalarias que proporcionan los azabicyclos **27**, **30-33** son estereoselectivas. La configuración relativa del C-6 en **27** y **33** (grupos COOMe y CN ambos ecuatoriales) se dedujo de la multiplicidad (cd, $J = 13,5$ y 4 Hz) del H-7_{ax} (asignado por espectroscopía de RMN 2D) que indica una disposición axial para el H-6_{ax} en ambos bicyclos. Por otra parte, la disposición ecuatorial del átomo de cloro en posición 4 de los azabicyclos monoclorados **30** y **32** se pone de manifiesto por el desplazamiento químico de C-9 en el azabicyclo diclorado **31**, que se encuentra apantallado (3 ppm aprox.) con respecto a su homólogo monoclorado **32**, debido a una interacción 1,3-diaxial (C-4/C-9) en el derivado diclorado (tabla 1-6)¹¹⁰.

¹⁰⁹ M. Cid, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1591-1607.

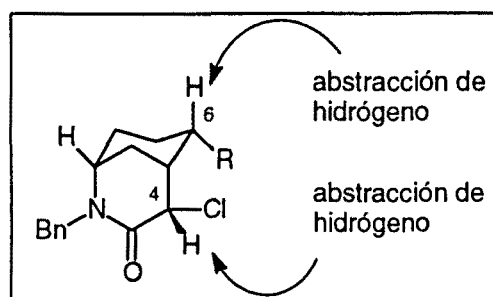
¹¹⁰ Para la asignación de datos en espectros de ¹³C-RMN de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos, véase: N. Casamitjana, J. Bonjoch, J. Gràcia, J. Bosch, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 183-185.

Tabla 1-6. Desplazamientos químicos^a de ¹³C-RMN (δ) de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos 27, 30-33.

Comp	C-1	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	CH ₂ Ar ^b	Otros
30	51,0	166,9	58,3	37,2	45,0	17,9	27,9	33,7	49,2	173,6 / 51,8
27	50,3	170,3	33,8	29,4	46,2	18,6	28,1	32,3	48,1	173,9 / 51,7
31	50,4	164,0	84,2	46,9	32,7	20,4	27,9	30,3	49,4	119,9
32	50,1	166,3	57,3	36,2	31,2	20,4	27,7	32,8	49,1	120,5
33	49,5	169,2	33,7	29,7	32,8	20,4	27,5	31,0	48,3	120,8

^a En CDCl₃ (50,3 o 75,5 MHz). La asignación para los compuestos 29 y 32 se hizo en base al espectro de HMQC. ^b Los carbonos del grupo fenilo aparecen a δ 127.7 (±0.1), 127.9 (±0.1), 128.8 (±0.1) y 136.5 (±0.5).

La estereoquímica resultante es la que cabría esperar teniendo en cuenta que la reducción de radicales es un proceso de control cinético, o sea que la abstracción de hidrógeno tiene lugar por la cara menos impedida¹¹¹ y que los sustituyentes en C-6 y C-4 se disponen ambos ecuatorialmente.

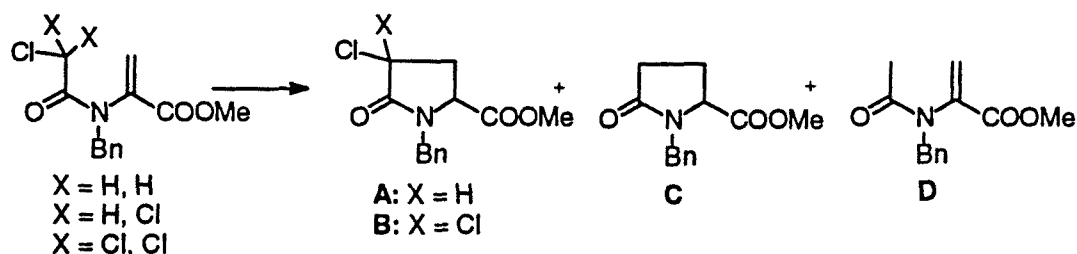


La presencia de átomos de cloro adicionales en los radicales intermedios parece ser indispensable para promover la ciclación radicalaria, ya que los radicales 1-carbamoilmetilo generados a partir de las yodoacetamidas 11 y 20, son incapaces de llevar a término dicha ciclación. Si bien Curran¹⁹ ha atribuido la mayor facilidad para ciclar de las tricloroacetamidas al hecho de que estos precursores tienen tres posibilidades (tres átomos de cloro que pueden generar tres radicales), el hecho de que se aislen productos monoclorados y diclorados ciclados parece indicar que es el radical 1-diclorometil-carbamoilo el radical responsable de la ciclación.

Esta hipótesis estaría en concordancia con los resultados descritos recientemente por Parsons y col^{29e} en la síntesis de derivados piroglutamato a partir de mono, di y tricloroacetamidas como precursores radicalarios. Los mejores resultados se describen

¹¹¹ (a) W. Damm, B. Giese, J. Hartung, T. Hasskerl, K. N. Hout, H. Hüter, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4067-4079. (b) Y. Apeloig, M. Nakash, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10781-10782. Véase también ref 1m.

utilizando tricloroacetamidas (3,3 equiv Bu_3SnH) y trabajando con defecto de agente reductor (1,1 equiv) obtienen también productos ciclados no reducidos totalmente.



Haluro	Bu_3SnH (equiv)	Rendimiento (%)
1Cl	1,1	C (52) + D (8)
2Cl	1,1	A (33) + C (36)
2Cl	2,2	C (70)
3Cl	1,1	B (81) + A (4)
3Cl	3,3	C (84)

Está descrito que, así como los carbaniones se estabilizan por sustituyentes atractores de electrones y los carbocationes por dadores, los radicales se pueden estabilizar cuando están sustituidos simultáneamente por atractores y dadores. En este caso se habla de efecto "captodativo"¹¹². La estabilidad adicional (medida por resonancia de espín electrónico, cálculos *ab initio*, etc) que confieren ambos sustituyentes es mayor que la suma de ambos efectos por separado. Además, en este tipo de radicales se pueden dibujar varias formas en resonancia, que dan información acerca de la estabilidad adicional que presentan.

Considerando que el radical 1-carbamoildiclorometilo está sustituido por un lado por un grupo atractor, como es el carbonilo, y por otro por dos átomos de cloro nos encontraríamos ante un radical de este tipo. La mayor estabilidad y por consiguiente la vida media más larga, del radical 1-carbamoildiclorometilo podría explicar al menos en parte, la mayor capacidad para inducir un proceso de ciclación de las tricloroacetamidas **12** y **21** frente a las yodoacetamidas **11** y **20** ensayadas anteriormente.

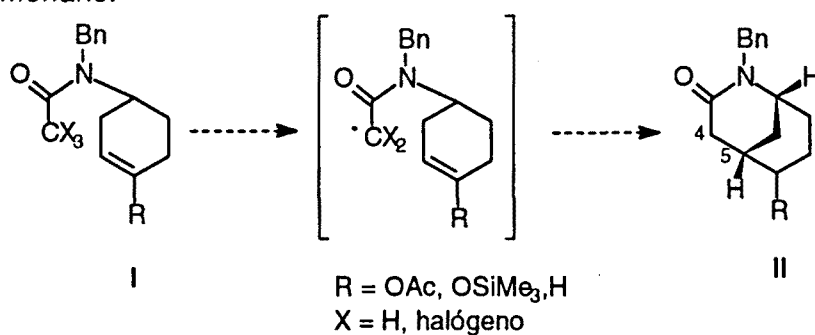
¹¹² (a) L. Stella, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 691-692. (b) H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 917-932. (c) H. G. Viehe, S. Janousek, R. Merényi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148-154. (d) F. G. Bordwell, T. Y. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7558-7562. (e) H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merényi, "Captodative Substituent Effects in Synthesis", en *Free Radicals in Synthesis and Biology*. F. Minisci, Ed., 1-26, Kluwer Academic Publishers: **1989**. (f) J. H. Udding, C. J. M. Tuijp, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 857-858. (g) F. Welle, S. P. Verevkin, M. Keller, H.-D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 697-710. (h) J. J. Brocks, R. W. Wella, H.-D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7721-7724.

Las ciclaciones de los tricloroacetamidociclohexenos **12** y **21** no sólo proporcionan una vía de síntesis para los 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos, sino que también constituyen uno de los escasos ejemplos de procesos tipo 6-*exo*-trig a partir de radicales 3-aza-6-heptenilo. Además, es de resaltar el hecho de que los radicales 1-carbamoidiclorometilo, en general considerados de naturaleza electrófila, experimenten ciclaciones sobre dobles enlaces empobrecidos electrónicamente con tan buenos rendimientos.

2.3. Preparación de *N*-tricloroacetil-4-aminociclohexenos ricos electrónicamente y no activados

A pesar del carácter electrófilo atribuido a los radicales 1-carbamoidiclorometilo, éstos han sido utilizados exclusivamente hasta la fecha¹¹³ en adiciones a alquenos no activados o alquenos con sustituyentes atrayentes de electrones. Así pues, una vez evaluada la reactividad de los radicales 1-carbamoidiclorometilo en alquenos empobrecidos electrónicamente, se planteó estudiar la reactividad de estos radicales, aprovechando su carácter electrófilo, frente alquenos enriquecidos electrónicamente (acetatos de enol y sililenoéteres¹¹⁴) así como sobre alquenos no activados. Por otra parte, está descrito que los radicales electrófilos generados a partir de metil(fenilselanil)malononitrilos experimentan reacciones de adición y ciclación con transferencia de selenio sobre alquenos diferentemente sustituidos (R, COOR, OEt, OAc, etc) presentando, por consiguiente, un comportamiento ambifílico¹¹⁵.

Los sustratos radicalarios para estas ciclaciones se proyectó prepararlos a partir de la tricloroacetamido-cetona **34**. Cabe destacar que dado el carácter proquiral de la cetona **34**, esta aproximación, *a priori*, podría ser extrapolada a una versión sintética enantioselectiva del núcleo de morfano.



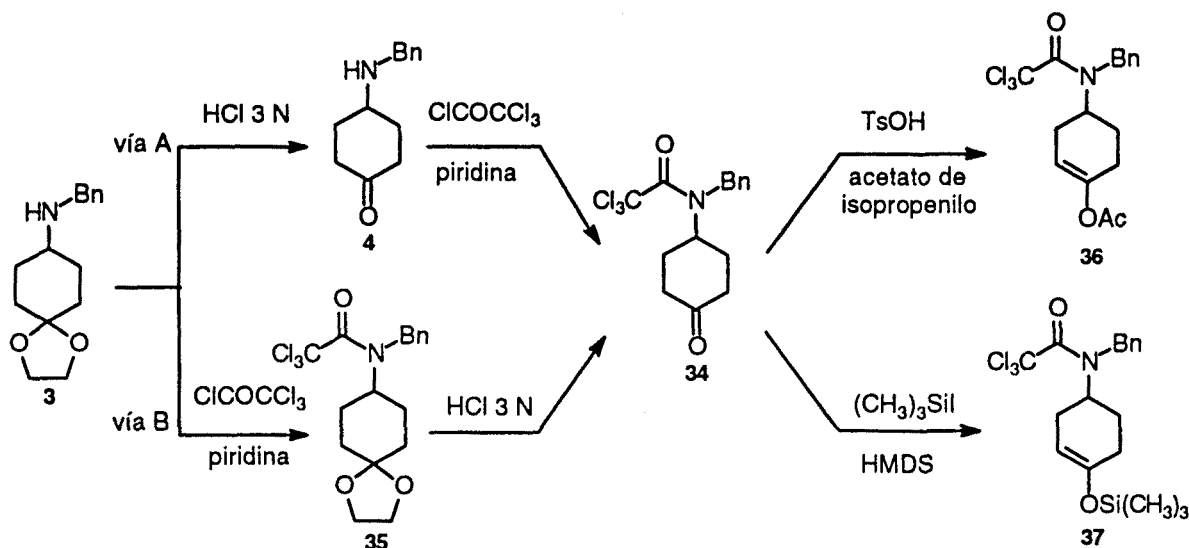
¹¹³ Para un proceso relacionado en el que la ciclación de una tricloroacetamida ocurre sobre un anillo fenólico, usando Ni como promotor, véase ref 59.

¹¹⁴ Este tipo de ciclación no tiene precedentes. Los radicales alquilo sólo muy excepcionalmente reaccionan con sililenoéteres: (a) H. Urabe, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1355-1358. (b) K. Miura, Y. Takeyama, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1542-1553. Para el uso de (etoximetoxi)alquenos como aceptores radicalarios, véase ref 35d.

¹¹⁵ D. P. Curran, E. Eichemberger, M. Collis, M. G. Roepel, G. Thoma, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4279-4288.

2.3.1. Síntesis de *N*-tricloroacetil-4-aminociclohexenos ricos electrónicamente

→ La tricloroacetamida **34** se preparó a partir de la amina ~~3A~~ en dos etapas (hidrólisis ácida del acetal, seguido de tricloroacetilación del grupo amino) por dos procedimientos alternativos. Según el orden de las dos etapas implicadas se obtuvo **34** con un rendimiento global del 68% (vía A) o con un 57% (vía B).



El tratamiento de la cetona con un exceso de acetato de isopropenilo¹¹⁶ y catálisis de ácido *p*-toluensulfónico a temperatura de reflujo condujo al acetato de enol **36** con un 62% de rendimiento.

Por otro lado, el éter de enol **37** se obtuvo, con un 85% de rendimiento, por tratamiento de la cetona **34** con yoduro de trimetilsililo y hexametildisilazano a baja temperatura (-20 °C) en el seno de diclorometano-pentano¹¹⁷.

Cabe destacar que en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN de estas tricloroacetamidas (**36** y **37**) no se observó, como en el caso de las tricloroacetamidas portadoras de alquenos empobrecidos electrónicamente, desdoblamiento de señales en el espectro de ¹³C-RMN.

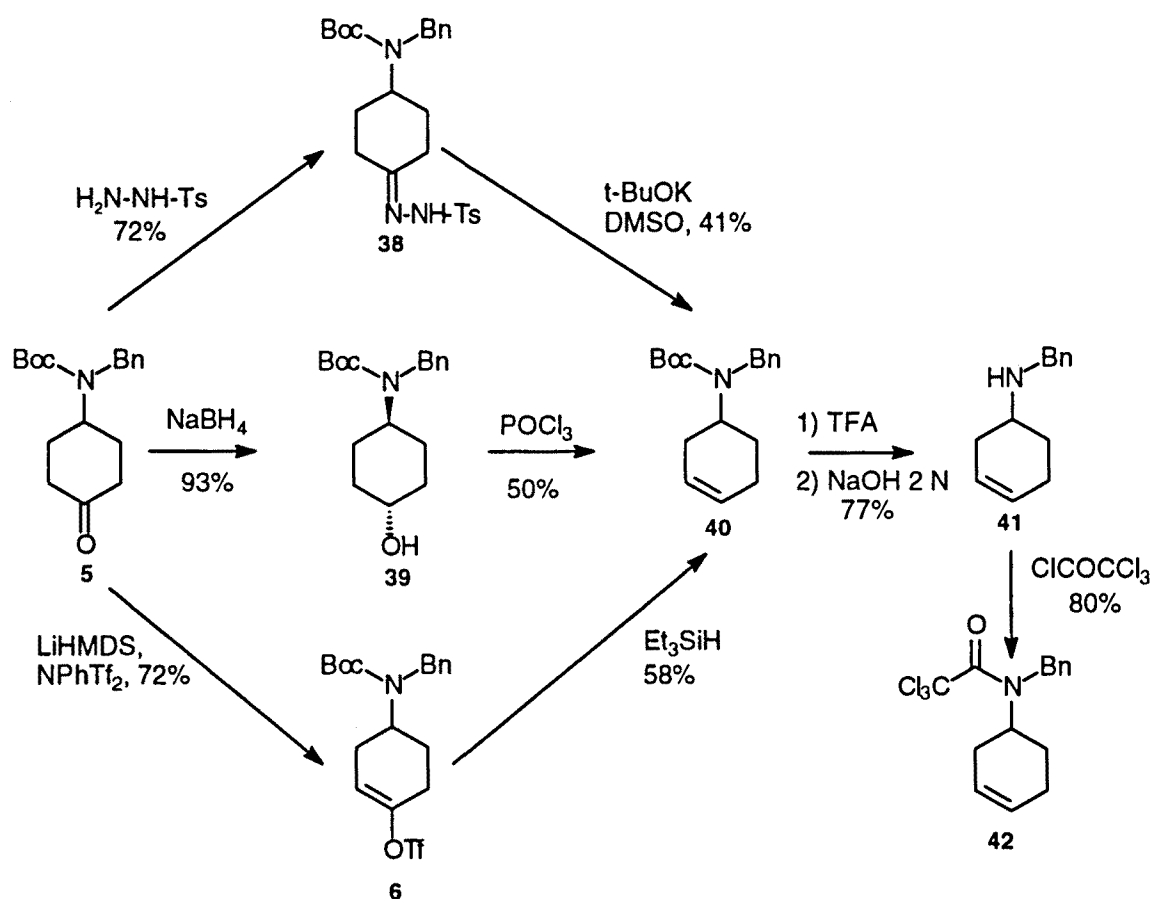
2.3.2. Síntesis de *N*-tricloroacetil-4-aminociclohexenos no activados

El alqueno **40** se preparó, tal como se indica a continuación, de tres formas alternativas a partir de la aminocetona protegida **5** sintetizada anteriormente (apartado 2.1.1). En primer lugar, la reducción de la cetona **5** con borohidruro sódico permitió obtener el alcohol **39** con excelente rendimiento. Esta reducción es estereoselectiva, ya que se obtiene únicamente

¹¹⁶ T. G. Halsall, D. W. Theobald, K. B. Walshaw, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1029-1037.

¹¹⁷ R. D. Miller, D. R. McKean, *Synthesis* **1979**, 730-732.

el isómero *trans*. La disposición ecuatorial de los sustituyentes sobre el anillo de ciclohexano se dedujo de la multiplicidad de los protones H-4_{ax} (tt, $J = 13$ y 4,5 Hz) y H-1_{ax} (m, que incluye claramente una constante de acoplamiento *trans*-diaxial). La deshidratación del alcohol **39** no tuvo éxito con ácido trifluoroacético a reflujo, pero se consiguió finalmente con oxiclورو de fósforo en el seno de piridina a temperatura ambiente (50%). Alternativamente, el alqueno **40** se preparó por reacción de Shapiro^{118a} (*t*-BuOK en DMSO a 100 °C) de la tosilhidrazona **38**, obtenida a su vez por reacción de **5** con tosilhidrazina en metanol a temperatura de reflujo. Por último, teniendo en cuenta una futura extrapolación de estos procesos a una síntesis enantioselectiva del núcleo de morfano, el triflato **6** anteriormente sintetizado (apartado 2.1.1) se redujo al alqueno **40** (58%) con un exceso de trietilsilano utilizando acetato de paladio como catalizador y 1,3-bis(difenilfosfino)propano en el seno de dimetilformamida^{118b}.



El 4-bencilaminociclohexeno **41** se obtuvo por hidrólisis del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo de **40** con ácido trifluoroacético y se transformó en la tricloroacetamida **42** (80% de rendimiento) por acilación con cloruro de tricloroacetilo en diclorometano y

¹¹⁸ (a) R. H. Shapiro, *Org. React.* 1976, 23, 405-507. (b) H. Kotsuki, P. K. Datta, H. Hayakawa, H. Suenaga, *Synthesis* 1995, 1348-1349.

utilizando trietilamina como base. El 4-aminociclohexeno **41** constituye un intermedio sintético clave que permite por acilación preparar α -haloacetamidas y además por alquilación permitirá acceder a otros precursores radicalarios tales como ésteres de metil y fenilselaniolo (véase capítulo 4).

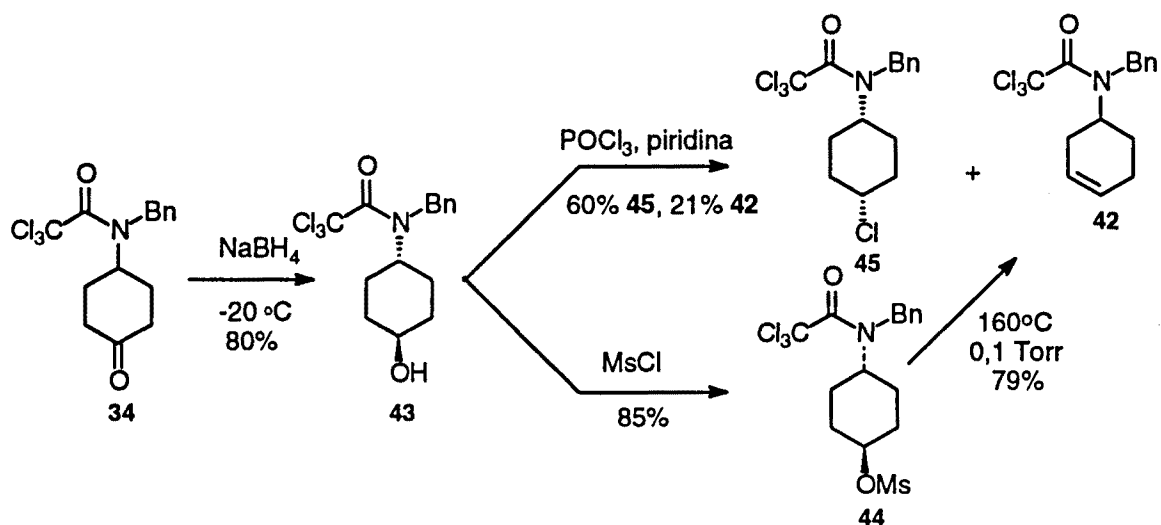
No obstante, los rendimientos obtenidos para la tricloroacetamida **42**, según las tres vías alternativas descritas (pasando por el intermedio **40**) no resultaron totalmente satisfactorios. Es por lo que se proyectó una aproximación alternativa a partir del aminoacetal **34** ya sintetizado anteriormente (apartado 2.3.1).

A partir de la tricloroacetamida-cetona **34** se sintetizó el alcohol **43** por reducción con borohidruro sódico a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el seno de metanol. Cabe destacar que el producto resultante de la reducción es *trans*. Tanto H-1 como H-4 se disponen axialmente, ya que aparecen en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ como multipletes que implican constantes de acoplamiento de tipo *trans*-diaxial. Los intentos de deshidratación del alcohol con oxiclورو de fósforo y pídridina en distintas condiciones no dieron resultados totalmente satisfactorios, obteniéndose en una proporción importante el producto resultante de la sustitución nucleófila del éster fosfórico intermedio por clورو, **45**. La disposición axial del átomo de cloro en posición α y por consiguiente la estereoquímica relativa *cis* del ciclohexano, se pone de manifiesto por el desplazamiento químico de C-3 y C-5 (δ 24,1) que se encuentra apantallado (4 ppm aprox.) con respecto al alcohol **43** (δ 28,0). Los intentos de deshidratar el alcohol **43** en las condiciones de Furukawa¹¹⁹ (con un agente deshidratante previamente preparado con clورو de mesilo, DMAP y agua) resultaron también infructuosos. Los mejores resultados se consiguieron vía el correspondiente mesilato **44**, preparado por tratamiento del alcohol **43** con clورو de mesilo en el seno de diclorometano y utilizando como base trietilamina/dimetilaminopiridina (85%). Esta reacción de eliminación se intentó llevar a cabo en condiciones suaves¹²⁰ (reflujo de CH_2Cl_2 , utilizando DBU en el seno de tolueno y DMSO, etc) sin éxito. Probablemente la reacción de eliminación no tiene lugar debido a que la conformación silla, más estable del ciclohexano, coloca los dos sustituyentes en disposición ecuatorial, con lo que la eliminación no es posible. Finalmente, la pirólisis¹²¹ del mesilato **44** a $160\text{ }^{\circ}\text{C}/0,1\text{ Torr}$ proporcionó el producto de eliminación **42** con un 79% de rendimiento.

¹¹⁹ J. Furukawa, N. Morisaki, H. Kobayashi, S. Iwasaki, S. Nozoe, S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 440-443.

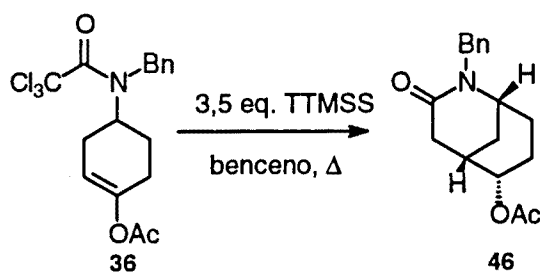
¹²⁰ L. E. Overman, S. R. Angle, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4021-4028.

¹²¹ G. Aranda, J-M. Bernassau, H. Fetizon, I. Hanna, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1156-1161.

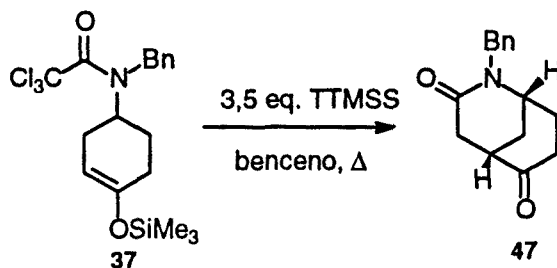


2.4. Ciclaciones radicalarias sobre alquenos enriquecidos electrónicamente y no activados

Éstas se realizaron según el procedimiento general utilizado previamente para la ciclación radicalaria de tricloroacetamidas sobre alquenos empobrecidos electrónicamente; es decir, TTMSS (3,5 equiv) y AIBN como iniciador radicalario en el seno de benceno a reflujo. En estas condiciones, el acetato de enol **36** se transformó en el sistema bicíclico **46** con un 68% de rendimiento. La configuración relativa del sustituyente en C-6 (grupo acetoxi en ecuatorial) se dedujo a partir de la multiplicidad del H-7_{ax} (cd, $J = 13,5$ y $4,5$ Hz) en el espectro de ^1H -RMN, que indica una disposición axial para el H-6.



En el caso del éter de enol **37** se obtuvo sorprendentemente de forma directa, la dicetona bicíclica **47** (69%). Este resultado es digno de resaltar, ya que constituye una nueva aproximación a la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos (γ -cetoamidas).



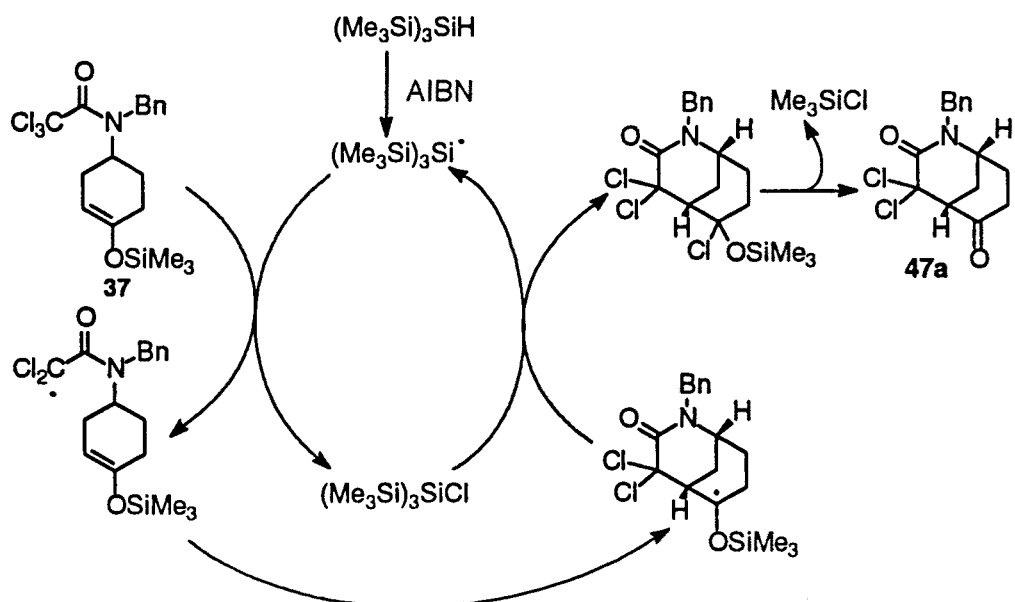
No es evidente un mecanismo de reacción para este proceso, ya que es conocida la formación de radicales α -sililoxilo en determinadas reacciones, siendo éstos atrapados por hidruros de estaño por ejemplo, para generar los correspondientes éteres sililados¹²². Existen algunos ejemplos en los que los radicales α -sililoxilo captan un radical halógeno de manera intermolecular¹²³ para dar en última instancia sililenoéteres. El caso de la reacción no es ni uno ni otro, por cuanto la función de **47** no proviene de la hidrólisis de un sililenoéter, ya que el “work-up” de la reacción consiste simplemente en un proceso de purificación por columna en condiciones en las que el sililenoéter, por ejemplo el de partida es estable. Además un espectro de infrarrojo del crudo de reacción ya indicaba la presencia de la función cetónica.

Así pues, el curso de la reacción podría ser debido a la conjunción de la estabilidad del radical α -sililoxilo intermedio y a la presencia del $\text{ClSi}(\text{SiMe}_3)_3$ generado en el medio de la reacción. En todo caso, están en curso de realización diversos ensayos modificando el agente reductor y la estequiometría del proceso para poder proponer un mecanismo de reacción con mayor base experimental.

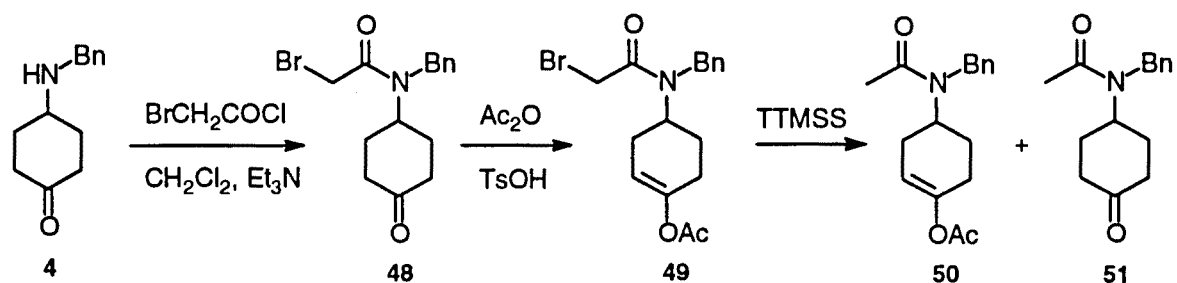
Un ensayo llevado a cabo con cantidades subestequiométricas de TTMSS condujo satisfactoriamente al producto de ciclación, si bien, tal como era de esperar, no se produjo la reducción de los átomos de cloro adicionales aislándose el azabicyclo **47a** como producto fundamental. Este dato sugiere que la reacción podría transcurrir mediante un mecanismo de transferencia de átomo, tal como refleja el esquema adjunto. La labilidad de α -cloroéteres estaría en el origen de su evolución hasta la cetona final que se aísla.

¹²² S.-Y. Chang, W.-T. Jiaang, C.-D. Cherng, K.-H. Tang, C.-H. Huang, Y.-M. Tsai, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9089-9098.

¹²³ B. Giese, H. Horler, M. Leising, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 444-452.



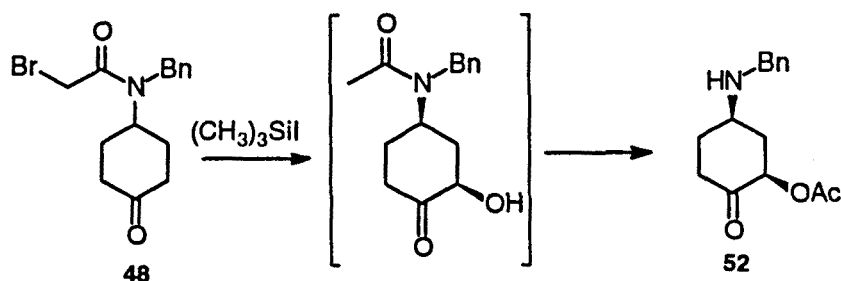
En base a los resultados obtenidos en la ciclación de tricloroacetamidas sobre alquenos ricos en electrones y dado el carácter electrófilo del radical 1-carbamoilmetilo, cuya ciclación resultó infructuosa sobre alquenos desactivados, se decidió ensayar la ciclación de bromoacetamidas sobre alquenos ricos electrónicamente. La bromoacetamida **49** se sintetizó a partir de 4-*N*-bencilaminociclohexanona **4** en dos etapas: 1) acilación con cloruro de bromoacetilo en el seno de diclorometano; y 2) tratamiento con anhídrido acético y *p*-toluensulfónico a temperatura ambiente¹²⁴ (64%). El estudio de los espectros de RMN de ambas bromoacetamidas reveló la presencia de isómeros rotacionales, siendo en ambos casos el *Z* mayoritario.



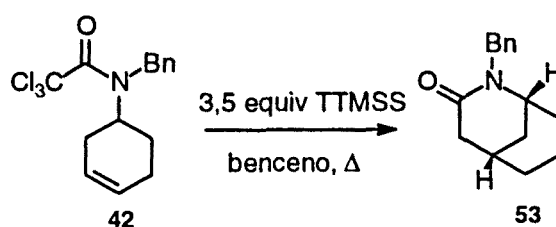
Los intentos de ciclación radicalaria (TTMSS en condiciones estándar o de adición lenta, método catalítico, etc) llevados a cabo sobre el acetato de enol **49** proporcionaron el correspondiente producto de reducción **50** y el producto de hidrólisis del acetato de enol **51**.

¹²⁴ C-L. Mao, C. R. Hause, *Org. Synth.* 1971, 51, 90-93.

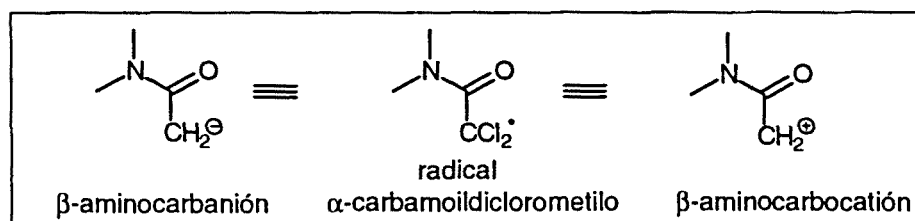
Utilizando el mismo procedimiento descrito para la tricloroacetamida **34** se intentó sintetizar el éter de trimetilsililo de la bromoacetamida **48** sin éxito, obteniéndose sorprendentemente el acetoxiderivado **52**, cuya formación debe interpretarse mediante un proceso de oxidación-reducción interno, seguido de una transacetilación intramolecular.



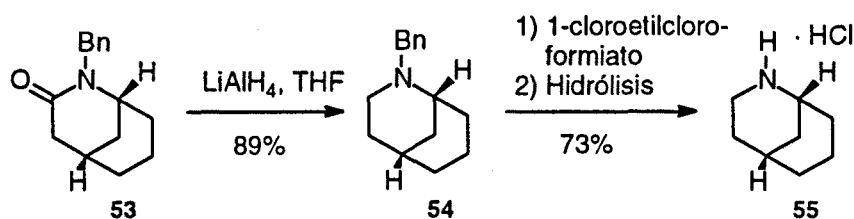
Finalmente, la ciclación del alqueno **42** en idénticas condiciones utilizadas para las tricloroacetamidas portadoras de alquenos ricos electrónicamente, condujo al azabicyclo **53** con un 66% de rendimiento.



Los resultados obtenidos utilizando tricloroacetamidas en estas ciclaciones radicalarias, juntamente con las descritas sobre alquenos desactivados, ponen de manifiesto el carácter ambifílico de los radicales 1-carbamoidiclorometilo. En el contexto de la síntesis de sistemas 2-azabicyclo[3.3.1]nonano se demuestra que estos radicales pueden experimentar ciclación tanto sobre alquenos desactivados, no activados e incluso ricos electrónicamente. Según estos resultados, los radicales α -carbamoidiclorometilo actúan como especies nucleófilas frente a alquenos empobrecidos electrónicamente, comportándose como equivalentes sintéticos de β -aminocarbaciones, mientras que por otra parte, pueden actuar también como especies electrófilas, siendo su comportamiento equivalente al de β -aminocarbocationes (sintonos iónicos con inversión de polaridad).



Si bien el 2-azabicyclo[3.3.1]nonano propiamente dicho es un producto descrito en la bibliografía¹²⁵ no se encuentran publicados sus datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C por lo que una vez obtenido el bicyclo **53** decidimos transformarlo en **55**, con el fin por un lado, de realizar un estudio espectroscópico del mismo y por otro de obtener un patrón racémico del 2-azabicyclo[3.3.1]nonano que pudiera aplicarse en un futuro a la síntesis enantioselectiva del mismo. La reducción de **53** con hidruro de aluminio y litio en el seno de tetrahidrofurano a temperatura ambiente proporcionó la amina bencilada **54** con un 89% de rendimiento. Los intentos de desbencilación de **54** mediante hidrogenación catalítica a presión atmosférica en metanol, utilizando en algunos ensayos medio ácido (MeOH.HCl) y diversos catalizadores (Pd(OH)₂, Pd/C, etc) no condujeron al producto desado. Finalmente, el tratamiento de la amina **54** con 1-cloroetilcloroformiato y la posterior hidrólisis del carbamato intermedio proporcionó con un 73% de rendimiento el 2-azabicyclo[3.3.1]nonano en forma de hidrocioruro (**55**).

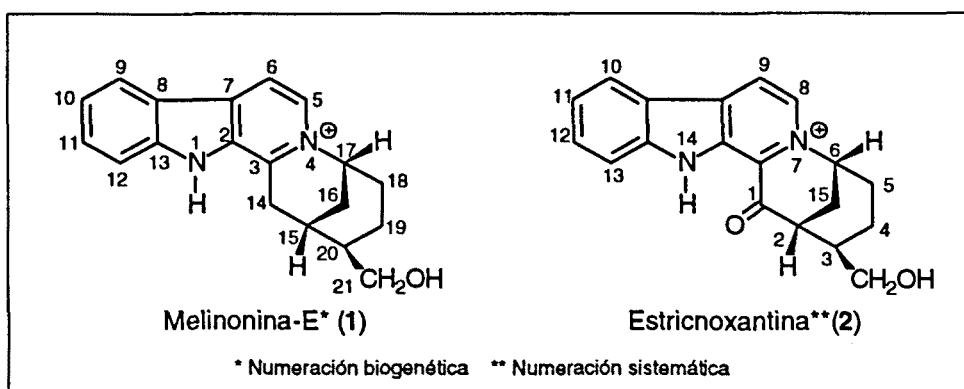


¹²⁵ (a) M. W. Cronyn, *J. Org. Chem.* **1949**, 1013-1022. (b) D. Ginsburg, *J. Org. Chem.* **1950**, 1003-1005.

**3. SÍNTESIS DE LA (±)-MELINONINA-E (1)
Y LA (±)-ESTRICNOXANTINA (2)**

Como aplicación de la metodología de síntesis radicalaria comentada en el capítulo 2, nos planteamos la preparación de la (±)-melinonina-E (1) y la (±)-estricnoxantina (2), alcaloides cuaternarios con un sistema pentacíclico para el que no existen precedentes de síntesis ni es conocido que esté presente en otros productos naturales. Las características estructurales más significativas de estos alcaloides son: 1) una unidad de β-carbolinio y 2) un núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano, ambos fusionados entre sí. Además, estos alcaloides constituyen unos de los escasos ejemplos con un núcleo de indolo[2,3-a]quinolicina de alcaloides que pueden adoptar una estructura de tipo betaína¹²⁶.

El aislamiento de la melinonina-E de la corteza de *Strychnos melinoniana* se publicó en 1957¹²⁷, pero su elucidación estructural no se llevó a cabo hasta 1984⁴. Por otra parte, la estricnoxantina, que es el derivado 14-oxo de melinonina-E, fue aislado de la corteza de raíz de *Strychnos gossweileri*⁵, haciendo el nombre referencia a su coloración naranja. La estricnoxantina ha demostrado cierta actividad citotóxica frente a cultivos de células *Hella*¹²⁸.



¹²⁶ G. W. Gribble. Synthesis of Zwitterionic Indolo[2,3-a]quinolizine Alkaloids. En *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1988; Vol. 1, pp 123-162.

¹²⁷ E. Bächli, C. Vamvacas, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 1957, 40, 1167-1187. Una estructura del tipo yohimbina fue propuesta previamente, pero no verificada posteriormente por síntesis: J. D. Albright, L. A. Mitscher, L. Goldman, *J. Heterocycl. Chem.* 1970, 7, 623-627.

¹²⁸ J. Leclereq, M-C. de Pauw-Gillet, R. Bassleer, L. Angenot, *J. Ethnopharmacology* 1986, 15, 305-316.

Biogenéticamente ambos alcaloides podrían derivar del alcaloide tetracíclico antirrhina¹²⁹, que posee un H-15 β , por cierre del anillo E (formación del enlace C-17/C-18)¹³⁰ y aromatización del anillo C. Si bien esta procedencia no está probada, el aislamiento de antirrhina de especies *Strychnos*, como *S. camptonerura*¹³¹ entre otros, puede considerarse una pista adicional de la posible relación biogenética entre estos alcaloides. Melinonina-E y estricnoxantina (juntamente con antirrhina y otros alcaloides relacionados tales como vallesiocotamina, matadina, etc) desde el punto de vista de su clasificación¹³², constituyen el grupo de *alcaloides modificados corinanteína-heteroyohimbina* caracterizados, un gran número de ellos, por la presencia de un enlace entre N-4 y C-17, la unidad C-2/C-3/C-14 y una configuración absoluta en el C-15 opuesta (β) a la de los alcaloides relacionados con corinanteína y ajmalicina (H-15 α).

La estrategia sintética que nos planteamos desarrollar para acceder a las estructuras objeto de síntesis melinonina-E (1) y estricnoxantina (2) implica la elaboración de una estructura clave **V**, que incorpora los anillos A y B de los productos naturales en una unidad de triptamina y los D y E en un sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano funcionalizado en C-20. La ciclodeshidratación de la β -indoliletilamina acilada **V** en condiciones de Bischler-Napieralski nos permitiría acceder a la estructura genérica de los alcaloides objeto de síntesis, previo ajuste del grado de oxidación (en el anillo C y en C-21 para 1 y 2 y en C-14 para 2) además del control estereoquímico en C-20, si fuese preciso.

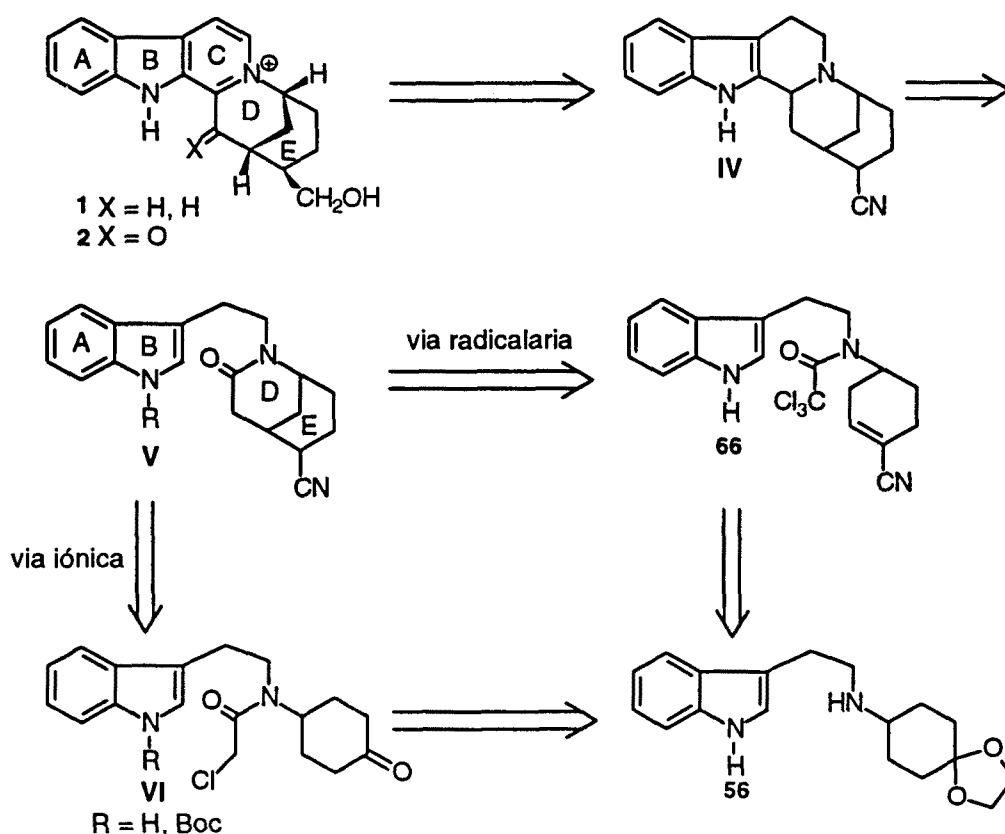
La preparación del núcleo de morfano presente en **V** nos planteamos llevarla a término por vía radicalaria, aprovechando la metodología puesta a punto para acceder al núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano (véase capítulo 2); esto es, por ciclación intramolecular de un radical 1-carbamoildiclorometilo generado a partir de la tricloroacetamida **66**, sobre un nitrilo α,β -insaturado. Como método alternativo, nos planteamos ensayar la potencialidad de las monohaloacetamidas **VI** para acceder al núcleo de morfano, a través de una ciclación iónica mediante alquilación intramolecular de la posición α de una cetona. Téngase en cuenta que los análogos simplificados monoyodado **11** y **20**, resultaron incapaces de proporcionar dicho núcleo de morfano, mediante ciclación radicalaria a través de un radical 1-carbamoilmetilo (véase apartado 2.2.1).

¹²⁹ S. R. Johns, J. A. Lambertson, J. L. Occolowitx, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 229-230.

¹³⁰ En este capítulo se utiliza la numeración biogenética para los compuestos tetracíclicos y pentacíclicos. J. Le Men, W. I. Taylor, *Experientia* **1965**, *21*, 508-510.

¹³¹ N. G. Bisset, J. D. Phillipson, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1265-1267.

¹³² M. Lounasmaa, A. Tolvanen, The Corynantheine-Heteroyohimbine Group. En *Monoterpeneoid Indole Alkaloids*, suplemento de la parte 4, J. E. Saxton, En *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, Ed.; Wiley: Chichester, **1994**; Vol. 25, pp 57-159.



3.1. Ensayos de ciclación iónica en la obtención del núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano V

La cloroacetamida **59** se preparó con buenos rendimientos en tres etapas consistentes en: 1) aminación reductiva entre triptamina y el monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona en presencia de triacetoxiborohidruro sódico¹³³, 2) acilación con cloruro de cloroacetilo y óxido de magnesio como base¹³⁴ y 3) hidrólisis quimioselectiva del acetal¹³⁵.

A continuación, previa protección del NH indólico con dicarbonato de di-*tert*-butilo¹³⁶ (catalizado con DMAP en CH₂Cl₂), se llevó a cabo la alquilación intramolecular de la posición α de la cetona **59** con *tert*-butóxido potásico en tolueno a reflujo. Si bien se han descrito ciclaciones análogas en el contexto de la síntesis de decahidroisoquinolonas¹³⁷ y

¹³³ A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

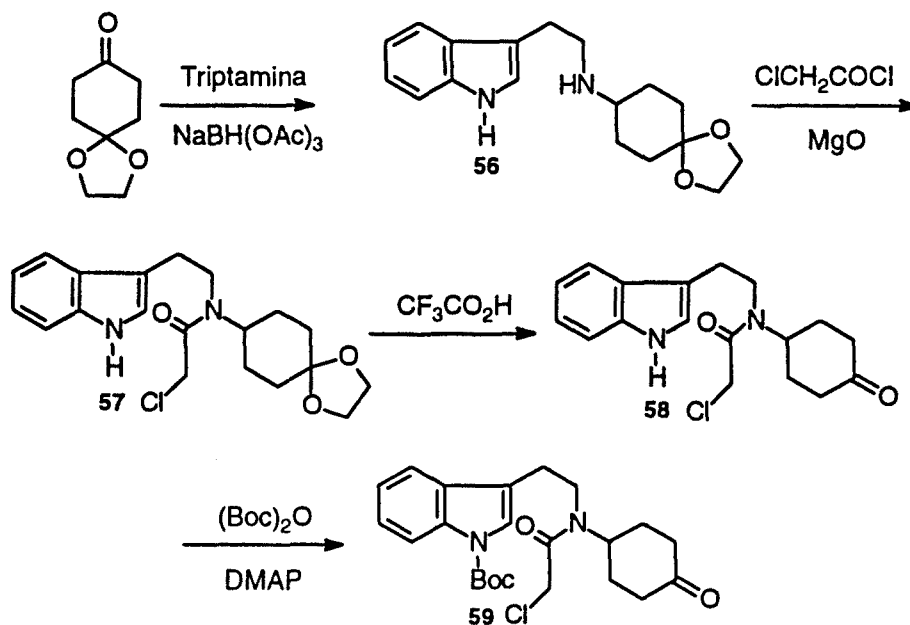
¹³⁴ J. P. Greenstein, M. Winith, en *Chemistry of the Amino Acids*, Ed. J. Willey and Sons, Inc.; New York **1961**, Vol. II, pag 891.

¹³⁵ E. G. Baggiolini, G. Pizzolato, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3203-3208.

¹³⁶ (a) E. Ponnusamy, V. Fotadar, A. Spisni, D. Fiat, *Synthesis* **1986**, 48-49. (b) L. Grehn, V. Ragnarsson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 296.

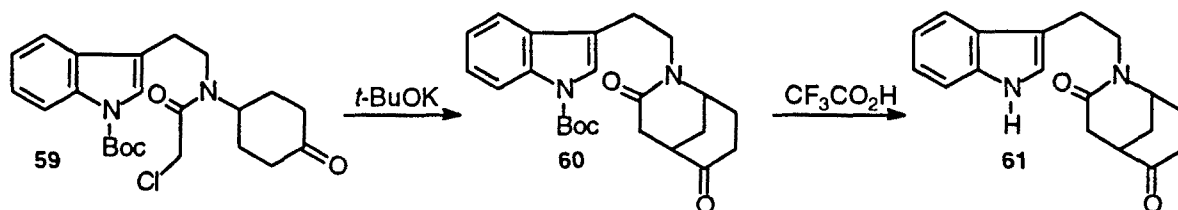
¹³⁷ J. Sapi, S. Dridi, J. Laronze, F. Sigaut, D. Patigny, J-Y. Laronze, J. Levy, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8209-8222.

amidocetonas tricíclicas¹³⁸, precursoras por síntesis de Fischer de alcaloides tipo *Aspidosperma*, en nuestro caso la ciclación transcurrió con muy bajos rendimientos (11%).



Estos resultados, no obstante, están en concordancia con los obtenidos por otros autores¹³⁹ en la preparación de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos, también por alquilación intramolecular de la posición α de una cetona.

En los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de las cloroacetamidas **58** y **59** se observa desdoblamiento de señales, lo que indica la presencia de isómeros rotacionales Z/E ¹⁴⁰. La asignación de dichas señales se realizó siguiendo los criterios anteriormente razonados para las monohaloacetamidas **10**, **11**, **19** y **20** (véase apartado 2.1.3)⁹².



Aunque la desprotección de la cetolactama **60**, con ácido trifluoacético a temperatura ambiente, proporcionó con un 80% el sistema bicíclico buscado **61**, el bajo rendimiento de la etapa de ciclación nos hizo descartar esta alternativa iónica como método preparativo para acceder al núcleo de morfano.

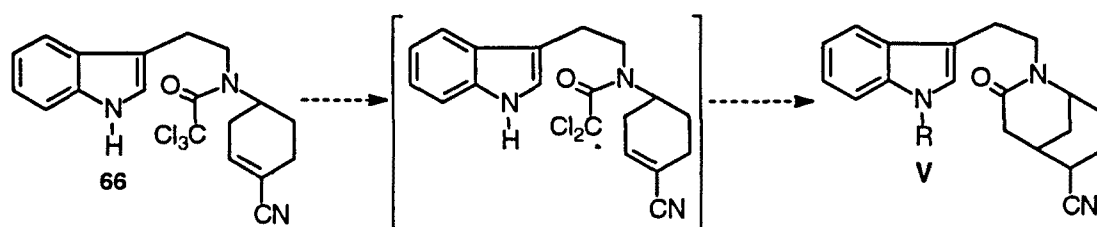
¹³⁸ A. I. Meyers, D. Berney, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4673-4676.

¹³⁹ D. L. Boger, M. Patel, M. D. Mullican, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4559-4562.

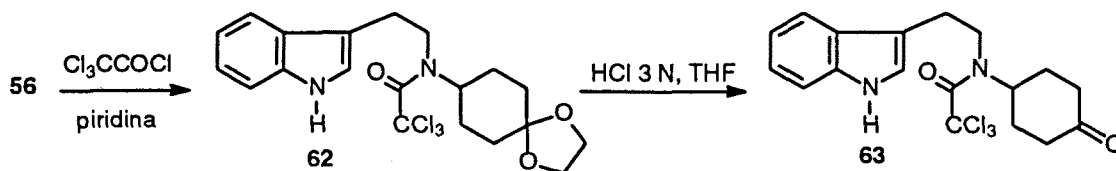
¹⁴⁰ El rotámero mayoritario de **57** y **59** resultó ser el *E* (*Z/E*, en proporción 4:6 respectivamente), a diferencia del resto de monohaloacetamidas sintetizadas en esta Tesis (total de 15), en que el rotámero mayoritario es el *Z*.

3.2. Síntesis del 2-azabicyclo[3.3.1]nonano V mediante un proceso de ciclación radicalaria

En este punto, concentramos nuestra atención en la tricloroacetamida **66**, como precursor radicalario que incorpora todos los átomos de carbono del intermedio tetracíclico **V** y de las moléculas diana **1** y **2**. Recuérdese que a partir de su homólogo simplificado **21** (*N*-bencilo) se preparó el sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano mediante un proceso que implica el cierre del anillo de piperidina, por ataque de un radical 1-carbamoildiclorometilo sobre una agrupación nitrilo α,β -insaturado (véase apartado 2.3.2).

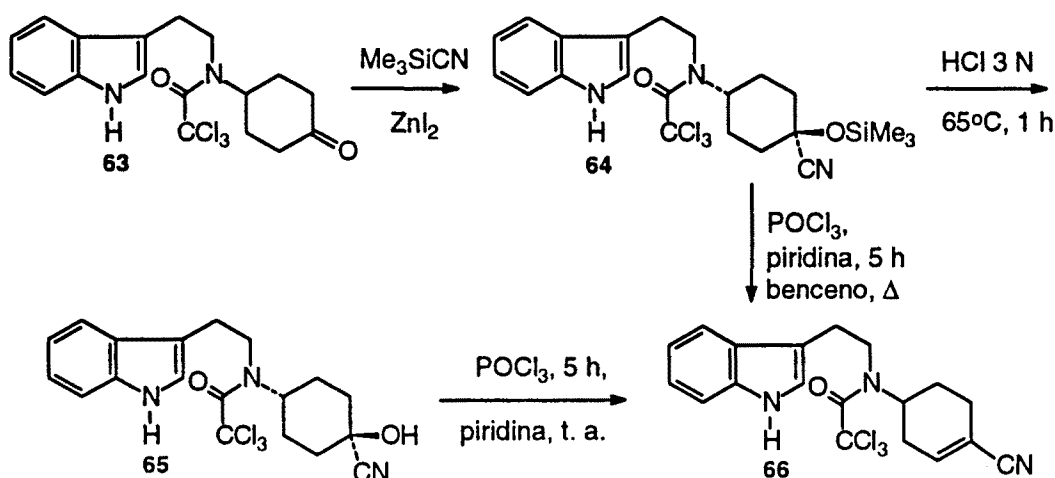


Para la preparación de la tricloroacetamida **66**, aprovechando parte del trabajo sintético invertido en la preparación de la cloroacetamida **58**, se partió de **56**, que se transformó en dos etapas en la tricloroacetamidocetona **63**, tal y como se indica a continuación.



Con objeto de homologar la cetona **63** en el carbono correspondiente al C-21 de los productos naturales, **63** se convirtió en la cianohidrina **65** por tratamiento con cianuro de trimetilsililo y ZnI_2 en el seno de CH_2Cl_2 seguido de hidrólisis de la *O*-sililcianohidrina intermedia **64**⁸⁹. La reacción es estereoselectiva, ya que se forma solamente el isómero *trans*, según se deduce del espectro de ^{13}C -RMN (*trans*; δ 68,8, C-4'), por comparación con la mezcla de epímeros que se obtuvieron en condiciones de equilibrio utilizando acetona, cianohidrina y carbonato potásico (*cis*; δ 64,6, C-4'). El nitrilo α,β -insaturado **66** se obtuvo

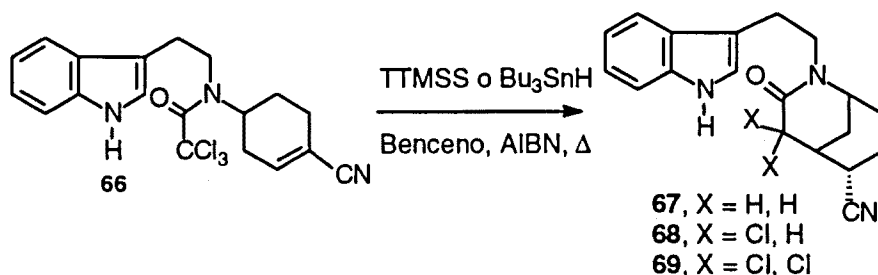
por deshidratación de **65** con oxicloruro de fósforo y piridina a temperatura ambiente y de forma más directa por tratamiento de **64** con los mismos reactivos en benceno a reflujo.



La existencia de dos isómeros rotacionales alrededor del enlace N-CO en las tricloroacetamidas **63-66** provoca el ensanchamiento de algunas señales en los espectros de ^1H -RMN, pero no se produce desdoblamiento de señales en los espectros de ^{13}C -RMN, tal como se ha observado en todas las tricloroacetamidas sintetizadas en esta Tesis.

Una vez preparado el ciclohexenocarbonitrilo **66**, pasamos a ensayar, según la aproximación sintética antes indicada, la alquilación intramolecular radicalaria de **66** mediada por radicales 1-carbamoidiclorometilo que permitiría, la obtención del sistema bicíclico **V** objetivo de síntesis.

Se llevaron a cabo diversos ensayos con objeto de estudiar aspectos mecanísticos de la reacción de ciclación radicalaria y, por supuesto, optimizar los rendimientos y la pureza de los productos.



Todos los ensayos se llevaron a cabo utilizando TTMSS o Bu_3SnH como agentes reductores (en diferentes proporciones molares) y AIBN como iniciador radicalario en benceno (0,12 M) a reflujo.

Tabla 3-1. Ensayos de ciclación radicalaria sobre la tricloroacetamida 66

Hidruro	equiv	67	68	69	66
TTMSS	1,1	4%	12%	34%	27%
TTMSS	3,2	50%	22%		
TTMSS	5,5	51%	24%		
Bu ₃ SnH	1,1	6%	24%	33%	9%
Bu ₃ SnH	3,2	46%			
TTMSS/Bu ₃ SnH	3,3/2,2	62%			

Los resultados obtenidos se detallan en la tabla 3-1 y las conclusiones que se desprenden de la lectura cuidadosa de la misma se enumeran a continuación:

- 1) Utilizando 1,1 equivalentes de hidruro (TTMSS o Bu₃SnH) se obtiene un amplio abanico de productos que van desde producto de partida 66 hasta el biciclo completamente reducido 67. El hecho de no aislarse producto de reducción no ciclado monoclorado o diclorado confirma la hipótesis (véase apartado 2.3.2) de que la habilidad para ciclar y dar lactamas de 6 miembros de las tricloroacetamidas no radica en las tres oportunidades para ciclar de los radicales carbamoilmetilo. Más bien debe recaer en la estabilidad que le confieren los dos átomos de cloro adicionales al radical inicialmente formado 1-carbamoildiclorometilo, cuya vida media es suficientemente larga como para experimentar ciclación, incluso sobre dobles enlaces desactivados. La ciclación radicalaria de 66 se llevó a cabo también utilizando 1,1 equiv de Bu₃SnD, obteniéndose 69 monodeuterado en C-6' y 68 dideuterado en C-4' y C-6'.
- 2) Utilizando 3,2 equivalentes de hidruro (TTMSS o Bu₃SnH) se pone de manifiesto la menor velocidad relativa con la que el TTMSS cede su átomo de hidrógeno. Mientras que con Bu₃SnH se obtiene como único producto el biciclo reducido 67, con TTMSS se obtiene una mezcla de producto reducido 67 y monoclorado 68. Cabe destacar, no obstante, que el TTMSS proporciona un rendimiento mayor de ciclación incluso considerando únicamente el producto reducido 67 (4% más).
- 3) Todos los intentos para obtener el compuesto totalmente deshalogenado utilizando hasta 5,5 equivalentes de TTMSS resultaron infructuosos. En reacciones con tiempos de reacción más largos (6 h), añadiendo AIBN cada 2 h se obtuvo 67 (51%) y 68 (24%). Además, el tratamiento del derivado monoclorado 68 con TTMSS (1,5 equiv) y AIBN (0,2 equiv) proporcionó el compuesto reducido 67 (48%) y el producto de partida 68 (36%).
- 4) Desde un punto de vista sintético, los mejores rendimientos se obtuvieron tratando *in situ* el crudo de reacción, proveniente de la ciclación con TTMSS (3,3 equiv), con Bu₃SnH (2,2

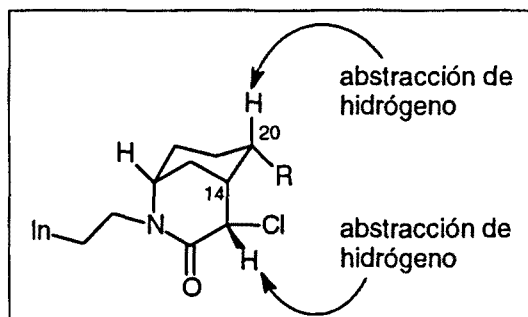
equiv) / AIBN, lo que permitió la hidrogenolisis de los enlaces C-Cl y el aislamiento de la lactama **67** con un 62% de rendimiento.

5) Queda patente, según estos ensayos, la mayor dificultad que entraña la purificación de los productos bicíclicos cuando se utiliza Bu_3SnH , en comparación con el TTMSS, debido a la formación de productos residuales estánnicos.

A partir de los derivados diclorado y monoclorado, **69** y **68** conjuntamente o bien por separado, se obtuvo exclusivamente el sistema bicíclico **67** por tratamiento con Bu_3SnH

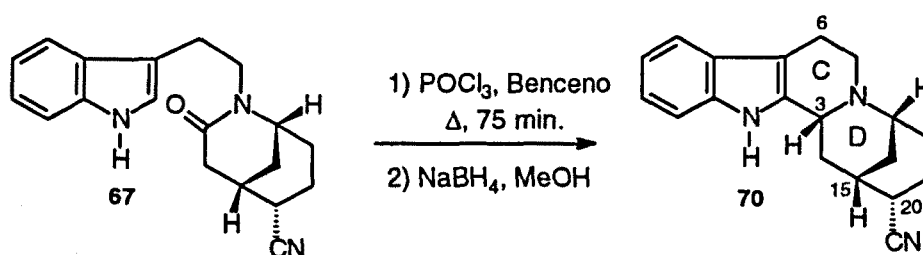
→ (3,3, 2,2 o 1,1 equiv) en condiciones estándar.

La reacción de ciclación que conduce a los compuestos bicíclicos **67-69** es estereoselectiva. La configuración relativa en C-20 de todos ellos se dedujo de sus espectros de ^1H -RMN: la multiplicidad del H-19_{ax} (cd, $J = 13,5$ y 4 Hz) indica la disposición axial del protón en C-20, por consiguiente contraria a la de los productos naturales **1** y **2**. La disposición ecuatorial del átomo de cloro en C-14 del azabiciclo monoclorado **68** se pone de manifiesto por comparación de su espectro de ^{13}C -RMN con el del compuesto diclorado **69** (véase tabla 3-2). El C-16 en el derivado diclorado **69**, se encuentra apantallado (2,5 ppm) respecto a su homólogo monoclorado **68**, debido a una interacción 1,3-diaxial en **69**. Tal como ocurre en la serie *N*-bencilo, la estereoquímica resultante en C-20 (**67-69**) y en C-14 (**68**) es la que cabría esperar, teniendo en cuenta que la reducción de radicales es un proceso de control cinético, o sea que la abstracción de hidrógeno tiene lugar por la cara menos impedida y los sustituyentes en C-20 y C-14 se disponen ambos ecuatorialmente¹¹¹.



3.3. Síntesis del sistema pentacíclico IV y epimerización del C-20

Con un método eficaz para la elaboración del fragmento tetracíclico ABDE de los alcaloides diana, nos planteamos el cierre del anillo C mediante una reacción de ciclodeshidratación de Bischler-Napieralski. Así, el tratamiento de la lactama **67** con un exceso de oxicloruro de fósforo en benceno a reflujo, seguido de reducción de la correspondiente sal de iminio con borohidruro sódico, proporcionó el pentaciclo **70** con un 53% de rendimiento global.



Los datos espectroscópicos de **70** para el C-6 (δ 22,9, véase tabla 3-2) y para el H-3 (δ 3,95 con una multiplicidad de dd, $J=12$ y 4 Hz), indican que la conformación del sistema de quinolicidina entre los anillos C/D es *trans*¹⁴¹ y que la configuración relativa en el H-3 es β . Por otro lado, cabe destacar que la relación *cis* entre el H-3 y el H-15 implica una conformación en bote para el anillo D. Este hecho es evidente en el espectro de ¹H-RMN de **70**, dado que la constante de acoplamiento vecinal entre los protones H-14_{ec} y H-15_{ec} ($J \approx 12$ Hz) corresponde a un ángulo diedro cercano a 0°. La disposición ecuatorial, contraria a la de los alcaloides objeto de síntesis **1** y **2**, se pone de manifiesto por la multiplicidad (dt, $J=12,5$ y 3,5 Hz) del H-20_{ax}.

En este punto, una vez sintetizado el sistema pentacíclico **70** nos propusimos llevar a término la epimerización del grupo ciano ecuatorial en C-20 a la disposición axial, requerida en los productos finales **1** y **2**. Se ha establecido un criterio sobre el curso estérico del ataque sobre dobles enlaces exocíclicos. Según el cual, en compuestos no impedidos y en ausencia de efectos polares, los electrófilos atacan por el lado ecuatorial y los nucleófilos por la cara axial¹⁴². En el contexto de la alquilación de enolatos exocíclicos¹⁴³, el ataque electrófilo implica una aproximación ecuatorial, que es precisamente la que interesa en nuestro caso.

La epimerización en C-20 se consiguió parcialmente por desprotonación del nitrilo **70** con LDA (3,3 equiv) en el seno de THF a -78 °C¹⁴⁴, seguida de protonación cinética del anión formado con ácido clorhídrico 0,5 N a la misma temperatura. Se obtuvo una mezcla de los nitrilos pentacíclicos **70** y **71** (78% de rendimiento) en una proporción 1:1,1, teniendo este último la estereoquímica relativa natural en C-20. Según lo previsto, el epímero ligeramente mayoritario **71** resulta de la protonación ecuatorial del α -cianocarbanión, para

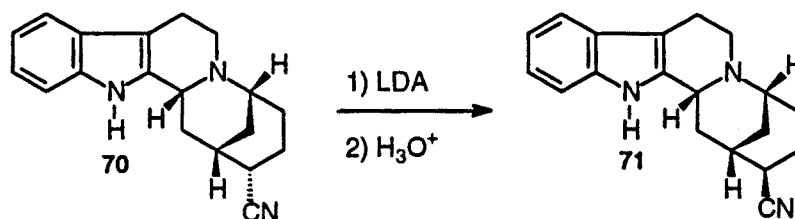
¹⁴¹ (a) G. W. Gribble, R. B. Nelson, J. L. Johnson, G. C. Levy, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3720-3725. (b) D. Tourwé, G. Van Binst, *Heterocycles* **1978**, *9*, 507-533. (c) M. Lounasmaa, R. Jokela, P. Hanhinen, J. Miettinen, J. Salo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9207-9222.

¹⁴² J. Klein, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4307-4310.

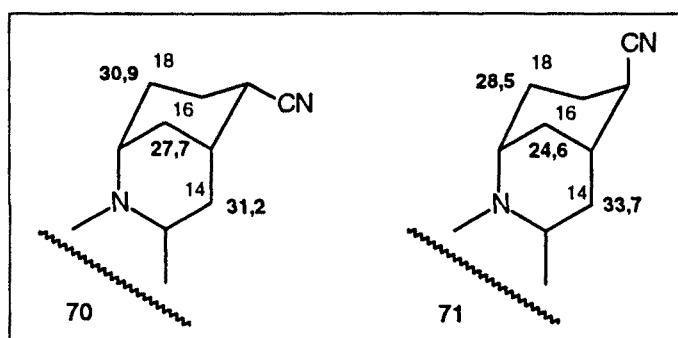
¹⁴³ E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed.; J. Wiley and Sons, Inc. New York, **1994**, pp 897-905.

¹⁴⁴ Para una revisión de protonación cinética de enoles, enolatos y análogos, véase: (a) H. E. Zimmerman, *Acc. Chem Res.* **1987**, *20*, 263-268. (b) C. Fehr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2566-2587.

dejar el sustituyente nitrilo en posición axial¹⁴⁵. Ambos compuestos **70** y **71** se separaron por cromatografía en columna (SiO₂) y el epímero minoritario se reutilizó en sucesivas epimerizaciones.



La configuración relativa en C-20 de los nitrilos epímeros **70** y **71** se estableció a partir de sus datos espectroscópicos de ¹³C-RMN, considerando la existencia o ausencia de efectos-γ sobre C-14, C-16 y C-18 (véase tabla 3-2). En el epímero que dispone el nitrilo en C-20 ecuatorialmente **70**, el C-14 (δ 31,2) está apantallado 2,5 ppm respecto al compuesto **71** (δ 33,7) y los carbonos C-16 (δ 27,7) y C-18 (δ 30,9) están desapantallados 3,1 y 2,4 ppm respectivamente respecto al epímero **71**.



Dado que los dadores de protones voluminosos aumentan la selectividad en comparación con el agua, debido a un mayor impedimento estérico, se intentó mejorar la proporción de epímeros antes obtenida utilizando LDA como base y bromuro de *tert*-butilo o 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol¹⁴⁶ como dadores de protones. Alternativamente se utilizó como base bis(trimetilsililamiduro)potásico¹⁴⁷ y ácido clorhídrico 0,5 N para protonar. En todas las pruebas se formó el anión y se protonó a baja temperatura (-78 °C). Si bien se observó epimerización en todos los casos, el compuesto mayoritario resultante fue el epímero no deseado **70** con el grupo ciano ecuatorial.

¹⁴⁵ Para otros ejemplos de protonación y alquilación de aniones ciclohexilo, véase. (a) H. O. House, T. M. Bare, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 943-949. (b) J. Klein, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3349-3353. (c) U. Gerlach, S. Hüning, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5805-5808. (d) S. Hoz, C. Azran, A. Sella, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5456-5461. (e) U. Lüning, H. Baumgartner, C. Manthey, G. Meynhart, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7922-7926.

¹⁴⁶ G. Stork, F. West, H. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10660-10661.

¹⁴⁷ E. Piers, M. L. Breau, Y. Han, G. L. Plourde, W-L. Yeh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 963-966.

Tabla 3-2. Datos de ^{13}C -RMN (δ) de derivados tetra- y pentacíclicos^{a-c}

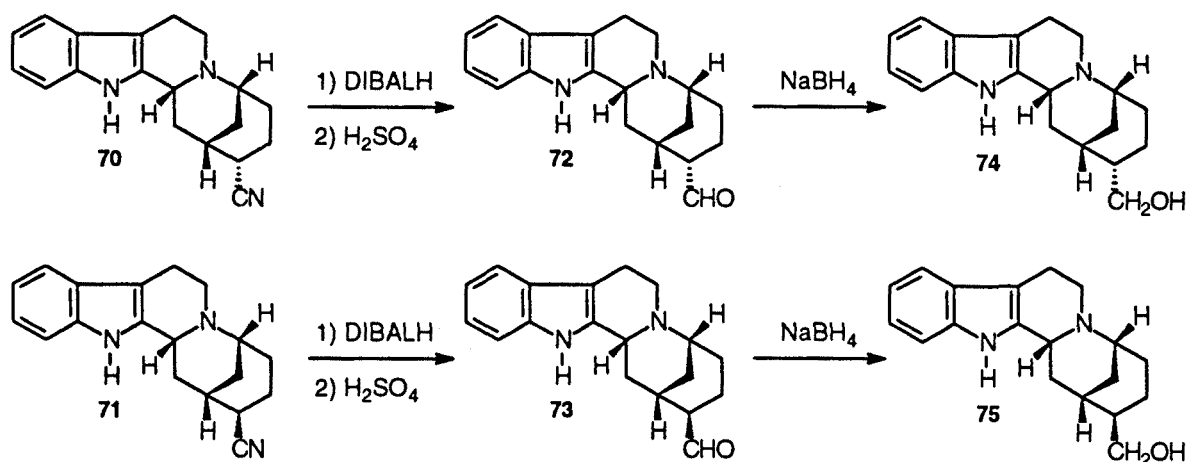
Carbono	61	67	68	69	70	71	72 ^e	73 ^e	74	75	77	78 ^d	80	81 ^d
C-2	122,1	122,1	122,3	122,5	135,8	135,8	135,9	135,9	135,9	135,9	135,9	135,7	135,9	135,9
C-3	168,1	169,7	165,8	163,5	49,1	49,1	49,1	49,6	49,4	50,1	49,4	127,6	49,9	127,4
C-5	47,8	47,7	48,5	48,6	51,5	51,2	51,5	51,3	51,7	51,6	51,7	134,5	51,5	134,5
C-6	23,6	23,3	23,2	22,9	22,9	22,8	22,9	22,9	23,0	22,9	23,0	122,1	22,9	122,1
C-7	113,0	112,0	112,9	112,3	108,5	108,3	108,1	108,1	108,4	108,2	108,3	139,6	108,2	139,6
C-8	127,4	127,1	127,3	127,0	127,1	127,0	127,1	127,1	127,3	127,3	127,3	120,5	127,3	120,5
C-9	118,7	118,2	118,6	118,5	118,0	117,9	117,8	117,8	117,9	117,9	117,9	124,7	118,0	124,7
C-10	119,4	118,8	119,6	119,6	119,4	119,3	119,1	119,1	119,2	119,2	119,2	124,1	119,3	124,1
C-11	121,9	121,5	121,9	122,2	121,4	121,1	121,0	121,0	121,1	121,0	121,1	134,5	121,1	134,5
C-12	111,2	111,2	111,3	111,3	110,8	110,6	110,7	110,7	110,6	110,7	110,6	114,7	110,6	114,7
C-13	136,2	136,1	136,2	136,3	136,0	135,9	136,4	136,4	136,9	135,9	136,8	147,5	136,8	147,5
C-14	35,1	33,4	57,2	84,2	31,2	33,7	31,2	34,6	28,7	35,7	28,9	195,0	35,6	196,0
C-15	44,1	29,2	36,0	46,7	27,9	28,2	25,2	24,4	25,9	25,9	26,2	39,4	23,4	36,5
C-16	31,9	30,3	32,4	29,9	27,7	24,6	28,2	25,2	29,1	28,3	29,0	31,6	26,4	26,0
C-17	52,0	51,5	52,3	52,8	52,7	53,1	54,1	53,8	54,6	54,6	54,4	63,8	54,3	64,0
C-18	30,4	27,7	28,3	28,3	30,9	28,5	30,9	29,3	32,0	29,7	31,9	32,3	28,0	27,7
C-19	33,9	20,1	20,2	20,1	20,8	19,5	17,1	16,3	19,9	18,2	19,9	21,7	18,1	19,5
C-20	211,1	32,6	31,3	32,8	33,3	32,5	53,9	53,7	43,8	43,2	40,3	43,7	39,2	43,0
C-21	---	120,7	129,6	120,0	122,1	122,6	205,3	205,4	65,3	64,3	66,5 ^f	66,8 ^f	65,9 ^f	64,6 ^f

^a En CDCl₃ (75,5 MHz). ^b En esta tabla se ha utilizado la numeración biogenética. ^c La asignación se ha hecho en base a espectros de HMQC. ^d En CD₃OD. ^e Registrado a partir de una mezcla de aldehidos ecuatorial y axial (72 y 73) en proporción 7 a 3. ^f Ac: δ 21,1 y 171,0 para 77 y 80; δ 20,8 y 172,6 para 78 y 81.

3.4. Ajuste del grado de oxidación en C-20. Síntesis de la (±)-melinonina-E

La reducción del nitrilo **71** con DIBALH en el seno de tolueno (-20 °C), seguido de hidrólisis de la imina resultante con disolución de ácido sulfúrico al 5%, condujo al aldehído **73** sin epimerización apreciable. Sin embargo, se observó que el producto epimerizaba al purificarlo por cromatografía en columna (SiO₂) o al disolverlo en CDCl₃, obteniéndose una mezcla de los aldehídos **72** y **73** en proporción 7:3 respectivamente (rendimiento del producto purificado 40%).

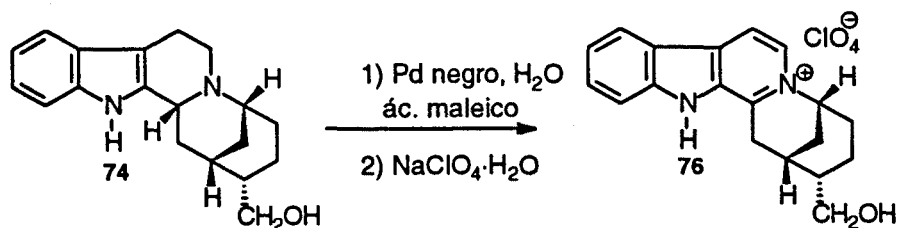
En base a estas observaciones, la mezcla de aldehídos epímeros **72** y **73** se redujo con borohidruro sódico a los correspondientes alcoholes epímeros **74** y **75** y a este nivel se intentó, sin éxito, su separación por cromatografía en columna y cristalización.



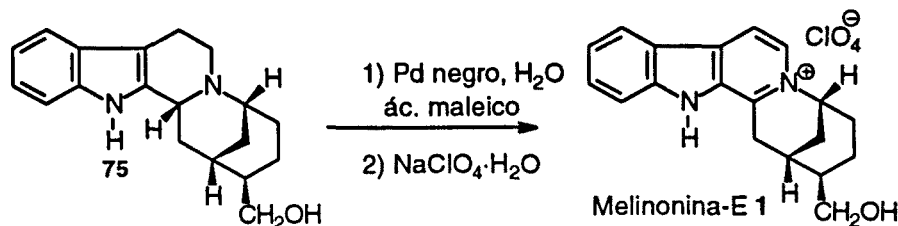
Los problemas de epimerización del aldehído se solucionaron reduciendo el nitrilo axial **71** con DIBALH y, sin purificación previa del aldehído intermedio, tratando la mezcla con NaBH₄. De esta forma se aisló el alcohol axial **75** puro con un 67% de rendimiento global. Por el mismo procedimiento a partir del nitrilo ecuatorial **70** se obtuvo el correspondiente alcohol **74** (69%).

Aprovechando la disponibilidad de las estructuras pentacíclicas de la serie ecuatorial, se puso a punto la etapa previa a la obtención de la melinonina-E (**1**), o sea, la aromatización del anillo de β-carbolina, sobre el alcohol ecuatorial **74**. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando ácido maleico y paladio negro en el seno de agua a reflujo¹⁴⁸. Un tratamiento final con disolución de perclorato sódico condujo al perclorato de (±)-epimelinonina-E (**76**, 63% de rendimiento), que se caracterizó de forma inequívoca en base a sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

¹⁴⁸ J. Fujii, M. Ohba, T. Ohashi, *Tetrahedron* 1993, 49, 1879-1890.



Operando en las mismas condiciones, a partir del alcohol axial **75** se obtuvo el perchlorato de la (±)-melinonina-E (**1**) con idéntico rendimiento.



Con objeto de comparar los datos de punto de fusión, UV, ^1H y ^{13}C -RMN del alcaloide sintético con los publicados por Hesse para el cloruro del alcaloide natural, se preparó el cloruro de melinonina-E (**1**) mediante una resina de intercambio aniónico (Amberlita IRA-400, forma cloruro). Los datos del cloruro de la melinonina-E (**1**) sintetizado resultaron idénticos a los publicados para el producto natural. Además, se preparó el picrato del alcaloide por conversión del cloruro en la correspondiente betaína mediante una resina de intercambio aniónico (Amberlita IRA-401, forma hidróxido) y tratamiento con un equivalente de ácido pícrico¹⁴⁹. Paralelamente, se preparó también el picrato y el cloruro de la epimelinonina-E (**76**).

Del estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C -RMN (véase tabla 3-4) cabe destacar, tal y como observó el profesor M. Hesse en la muestra natural, los siguientes aspectos: 1) En el espectro de ^{13}C -RMN se aprecia que el C-14 aparece en forma de triplete (δ 33,4 ppm) debido a la parcial deuteración de esta posición por la elevada acidez de estos protones. 2) El C-15 (δ 26,3 y 26,4) en **76** y C-20 (δ 43,1 y 43,2) en **1** aparecen duplicados debido a la presencia de dos rotámeros por rotación restringida entre C-20 y C-21, en un rotámero el grupo hidroxilo está más cerca del anillo y en otro más alejado. En el caso del acetato de melinonina-E, sintetizado por M. Hesse a partir de una muestra de melinonina-E natural, no se observa este desdoblamiento por la presencia de grupos voluminosos que impiden la rotación. 3) El anillo de ciclohexeno adopta una conformación "silla", ya que si fuese "bote" los protones ecuatoriales de las

¹⁴⁹ El picrato de melinonina-E (**1**) se preparó para comparar el Rf (fase móvil propanol/ácido fórmico 9:1) con una muestra de picrato de melinonina E natural cedida amablemente por el profesor M. Hesse. Por cromatografía en capa fina ambos productos resultaron idénticos.

posiciones 18 y 20 estarían eclipsados con los cabeza de puente, lo que implicaría constantes de acoplamiento grandes, que no se observan.

El estudio espectroscópico de la melinonina-E (1) incluyó experimentos COSY y HMQC, irradiaciones, NOE, ROESY y HMBC. Estos experimentos permitieron completar la asignación realizada por Hesse, así como corregir algunas imprecisiones¹⁵⁰ de esa primera asignación: 1) Gracias a los experimentos de ROESY se pudo asignar de forma inambigua las señales correspondientes al H-16_{sin} y H-16_{anti} (δ 2,32 y 2,52 respectivamente) en base a un efecto NOE entre el H-16_{anti} y los H-21. 2) La señal a δ 8,43-8,50 que integra dos protones presenta NOE con H-6 y H-17 y por tanto, se asignó al H-5, mientras que el doblete que aparece a δ 8,60 se asignó al protón de la posición 6. En la asignación inicial de Hesse ambos protones están intercambiados. 3) El espectro de HMBC nos permitió reasignar de forma inequívoca los carbonos del anillo de β -carbolina. Prácticamente, todos los carbonos cuaternarios cambian con relación a la asignación original (véase tabla 3-4).

3.5. Obtención de la (\pm)-estricnoxantina (2)

La estricnoxantina (2) posee un mayor grado de oxidación que la melinonina-E (1) dado que incorpora un grupo cetona en C-14. La oxidación de esta posición en la melinonina-E (1), posición bencílica de la agrupación catión carbolinio, se consideró *a priori* que estaría favorecida utilizando diferentes agentes oxidantes. Los ensayos llevados a cabo utilizando como sustrato la epimelinonina-E (76-perclorato) se detallan en la tabla 3-3.

Tabla 3-3. Intentos de oxidación sobre 20-epimelinonina-E (76)

	Cond. de reacción	Producto
A	<i>m</i> -CPBA (1-3 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2 h	76
B	CH ₃ COOH (3 equiv), THF, 0 °C, 1 h ¹⁵¹	76 y 20-epimelinonina acetilada
C	SeO ₂ (2 equiv), dioxano, Δ , 41 h ¹⁵²	79 impuro

Si bien utilizando óxido de selenio (método C) se intuye la formación del producto de oxidación buscado 79, resultó imposible su purificación por métodos convencionales. Con objeto de mejorar los rendimientos se procedió a la protección del grupo hidroxilo en C-21,

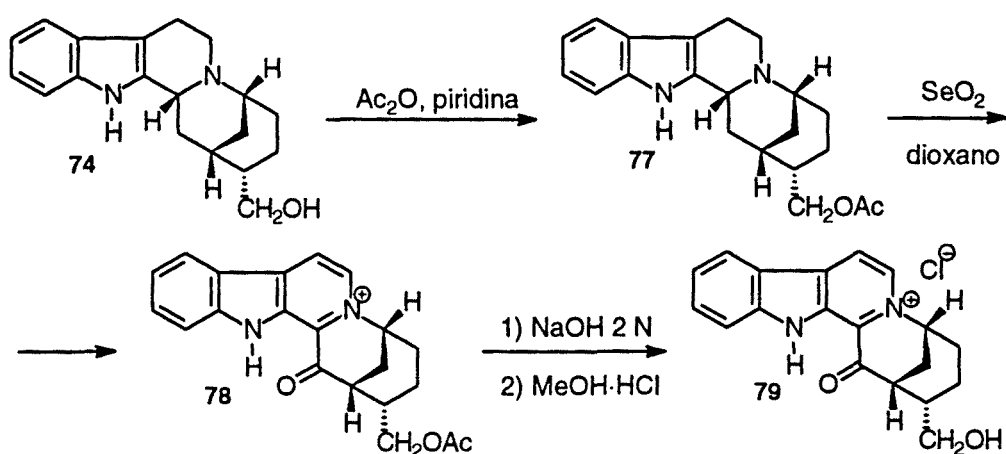
¹⁵⁰ Téngase en cuenta, que Hesse asignó los carbonos de la zona aromática con espectros de heterocorrelación y por comparación con la melinonina-F y harmano.

¹⁵¹ (a) B. Pelcman, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2381-2384. (b) G. W. Gribble, B. Pelcman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3636-3642.

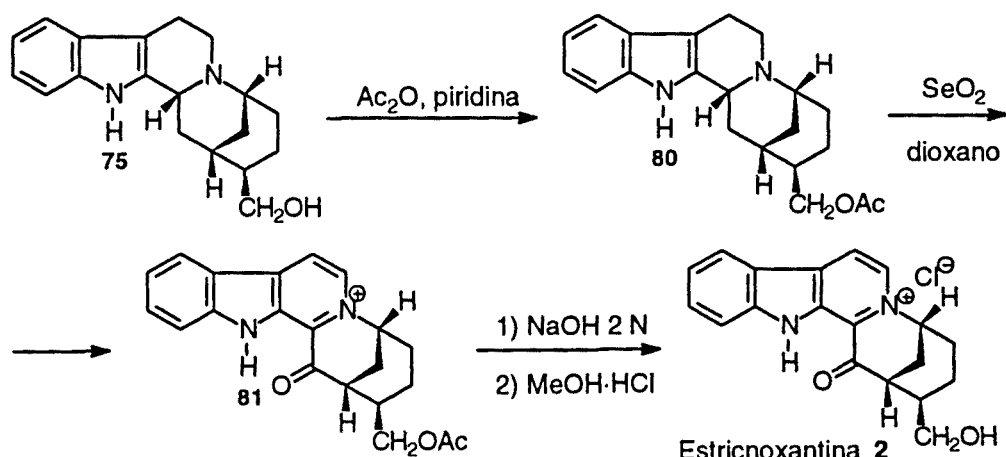
¹⁵² M. Cain, O. Campos, F. Guzman, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 907-913.

por reacción con anhídrido acético en piridina, como etapa previa a la reacción de oxidación. El tratamiento del acetato de epimelinonina-E con SeO_2 (8 equiv) proporcionó la epiestricnoxantina **79**, pero también formando una mezcla compleja de sales imposible de separar.

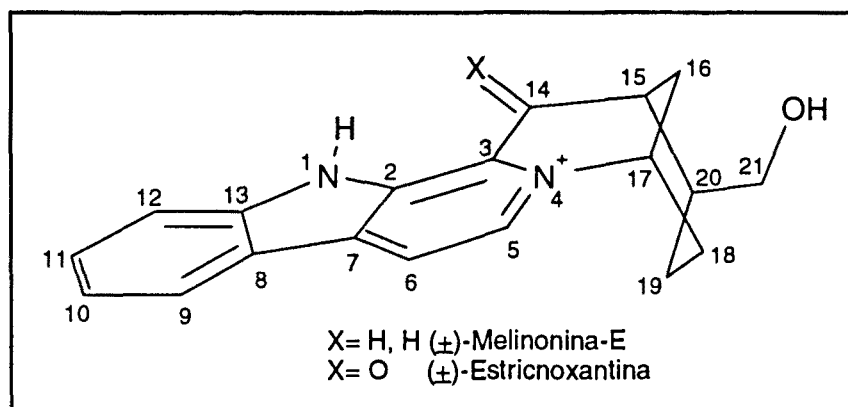
En base a estos resultados negativos nos planteamos, previa protección del alcohol ecuatorial **74** en forma de acetato (Ac_2O , piridina), ensayar sobre este sustrato la aromatización del anillo C y la oxidación de C-14 en una única etapa sintética, utilizando el mismo agente oxidante (SeO_2). La reacción de **77** con SeO_2 (8 equiv) en dioxano a reflujo condujo a la epiestricnoxantina acetilada **78**, que por hidrólisis básica y tratamiento final de la betaína obtenida con $\text{MeOH}\cdot\text{HCl}$ 2,5 N proporcionó el cloruro de epiestricnoxantina, **79** (77%).



Finalmente, mediante una secuencia paralela de reacciones, se transformó, con rendimientos comparables, el alcohol axial **75** en la (±)-estricnoxantina (**2**) buscada, en forma cloruro.



Los espectros de IR, UV, ^1H y ^{13}C -RMN y valor de Rf de (\pm)-2 sintetizada resultaron idénticos a los obtenidos con una muestra natural de estricnoxantina, amablemente cedida por Angenot y *col*. Los datos de los espectros de RMN del alcaloide (2) se asignaron de forma inambigua con ayuda de experimentos: COSY, HMQC, HMBC y NOESY. De estos estudios cabe destacar los siguientes aspectos: 1) El experimento HMQC permitió completar y/o corregir la asignación original hecha por Angenot y *col* de las señales del espectro de ^{13}C -RMN, sobre todo en lo que se refiere a los carbonos cuaternarios. 2) En el espectro de ^1H -RMN realizado por Angenot y *col* en $\text{D}_2\text{O}/\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{COONa}^{153}$ se observa un único singulete para los protones H-5 y H-6 (δ 8,57) mientras que en $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ aparecen como dos dobletes ($J = 6,5$ Hz) separados (H-5, δ 8,76 y H-6 δ 8,93), lo que nos permitió mediante el experimento de HMQC, la correspondiente asignación de los carbonos C-5 y C-6. 3) El experimento NOESY confirma la asignación de Angenot y *col* de los protones H-16_{sin} y H-16_{anti}, en base al efecto NOE que presenta este último con los protones de C-21. 4) En los espectros de ^{13}C -RMN (tabla 3-4) de los compuestos pentacíclicos 1, 2, 76 y 79 se observa la existencia de efectos γ entre C-16 y C-18 y el sustituyente en C-20.



¹⁵³ Además de en CD_3OD , se registraron espectros en D_2O utilizando como referencia $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$ (^1H -RMN) y dioxano (^{13}C -RMN), para una mejor comparación entre los datos espectrales descritos por Angenot y *col*⁵ y los de esta Tesis.

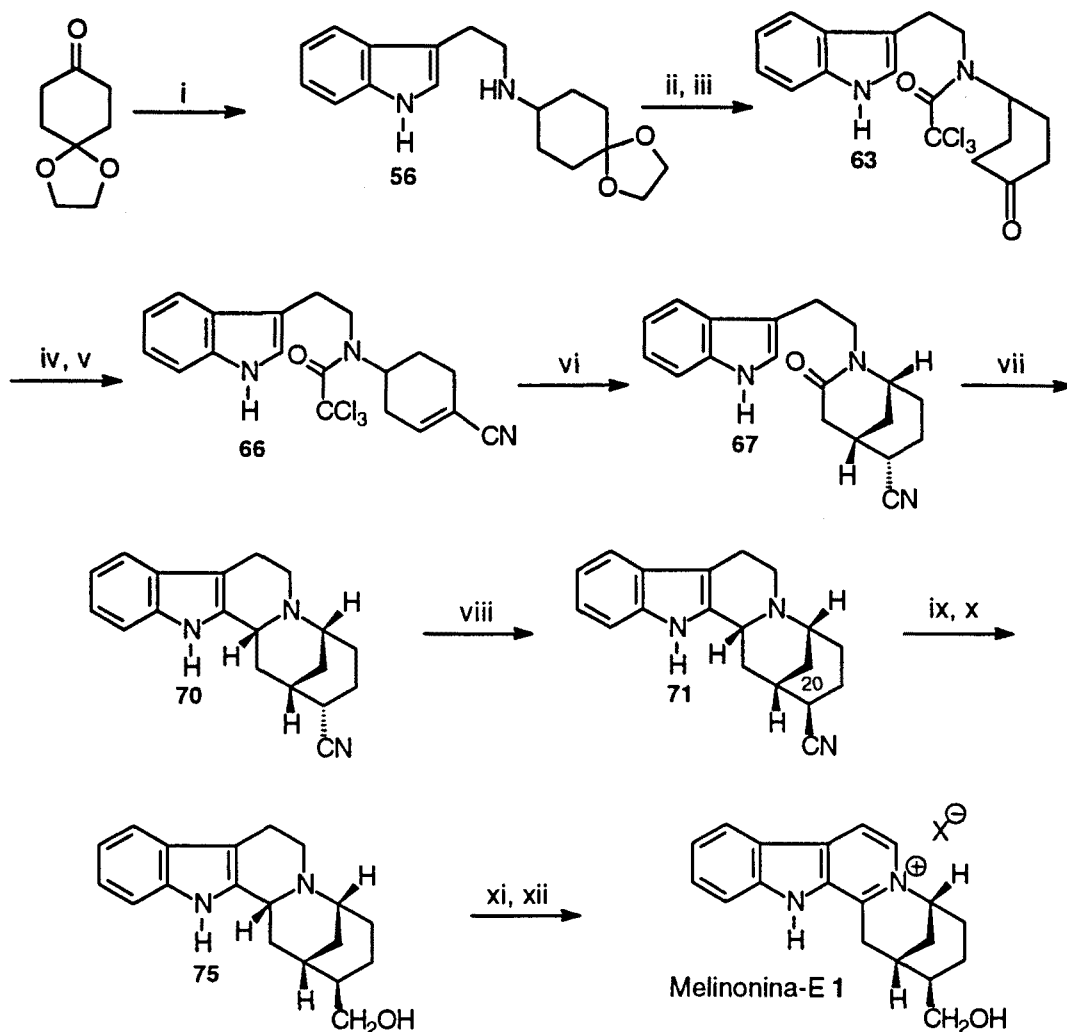
Tabla 3-4. Datos de ^{13}C -RMN de los alcaloides naturales y sus 3-epiderivados^{a-c}

	1 ^{d,e}	2 ^{d,e}	76 ^{d,e}	79 ^{d,e}
C-2	136,0	135,9	135,0	135,6
C-3	131,9	127,7	132,0	127,8
C-5	132,5	134,7	133,5	134,8
C-6	116,5	121,9	117,0	122,0
C-7	142,4	139,5	142,3	139,5
C-8	121,5	120,6	121,3	120,5
C-9	123,8	124,7	123,9	124,7
C-10	122,4	124,1	122,9	124,1
C-11	132,0	134,5	132,5	134,5
C-12	114,5	114,7	113,9	114,6
C-13	146,7	147,6	145,2	147,5
C-14	33,0 ^f	196,9	26,5	195,3
C-15	25,8	42,8	<i>g</i>	43,6
C-16	25,6	25,9	31,3	31,9
C-17	62,4	64,3	62,6	64,2
C-18	29,3	27,7	33,9	32,6
C-19	18,5	19,3	20,7	21,9
C-20	<i>g</i>	39,7	44,1	43,1
C-21	63,3	62,4	65,1	64,6

^a En CDCl_3 (75,5 MHz). ^b En esta tabla se ha utilizado la numeración biogenética. ^c Asignación en base a espectros de HMQC. ^d En CD_3OD . ^e Asignación en base a espectros de HMBC. ^f Esta señal aparece como un triplete en el espectro de ^{13}C -RMN debido a la deuteración parcial del metileno C-14 (véase ref 4) ^g Las señales de C-15 (δ 26,3 y 26,4) en 76 y C-20 (δ 43,1 y 43,2) en 1 aparecen como dos líneas, indicando la presencia de dos rotámeros alrededor del enlace C-20/C-21 (véase ref 4).

3.6. Hacia una síntesis de segunda generación de la melinonina-E (1)

En la figura adjunta se esquematiza el proceso de síntesis de la melinonina-E (1) desarrollado en esta Tesis, que implica 12 etapas y un 1,5 % de rendimiento global.



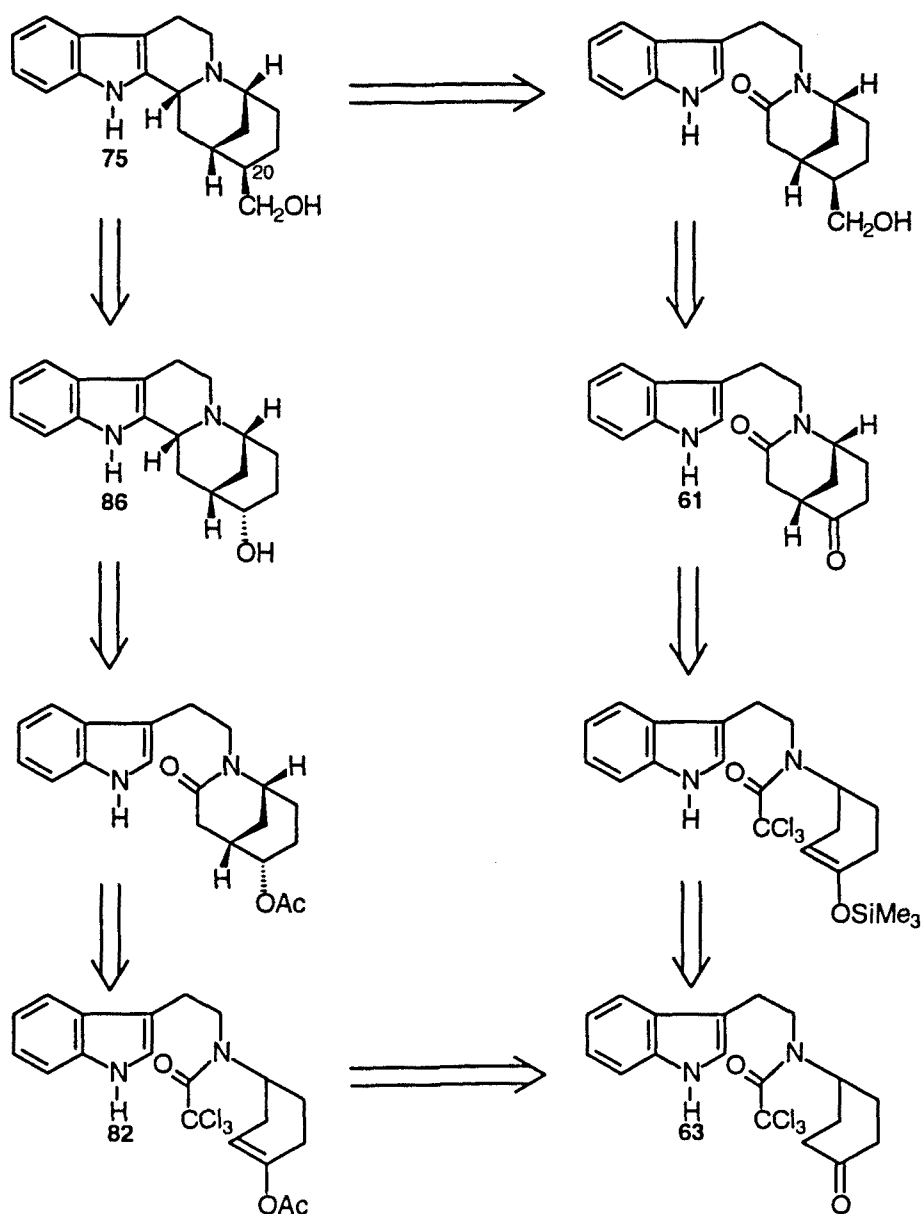
Reactivos y condiciones: i, triptamina, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, 1,2-dicloroetano, 24 h, 87%; ii, Cl_3COCl , CH_2Cl_2 , piridina, 12 h, 89%; iii, HCl, THF, 65 °C, 5 h, 85%; iv, Me_3SiCN , ZnI_2 , CH_2Cl_2 , 65 °C; v, POCl_3 , benceno, reflujo 5 h, 46 % a partir de **63**; vi, TTMSS (3,5 equiv), AIBN, 15 h y después Bu_3SnH (2,2 equiv), AIBN, 6 h, 64%; vii, POCl_3 , benceno, reflujo, 75 min y después, NaBH_4 , MeOH, 1,5 h, 53%; viii, LDA (3,3 equiv), THF, -78 °C, 2 h, y después HCl 0,5 N, -78 °C; ix, DIBALH, tolueno, -20 °C, 1 h y después, H_2SO_4 5%, -20 °C, 2 h, 40%; x, NaBH_4 , MeOH, t.a., 3 h, 83%; xi, Pd, ácido maleico, H_2O , 16 h y después NaClO_4 , 63%; xii, IRA-400, cuantitativo.

Sin duda, el talón de Aquiles del proceso es el control estereoquímico en C-20, que se logra mediante una epimerización parcial de dicho carbono en la fase en la que se encuentra presente un grupo nitrilo, que facilita el proceso de inversión configuracional a través de una desprotonación-protonación cinética. El método de generación del centro estereogénico en C-20 (la ciclación radicalaria para generar el núcleo de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano) implica forzosamente la disposición ecuatorial del grupo ciano y

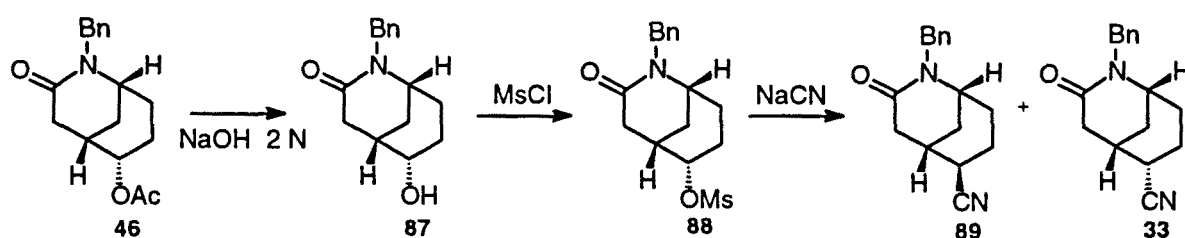
consecuentemente una configuración relativa para C-20 inversa a la presente en la melinonina-E (1).

En estas circunstancias, decidimos iniciar un estudio para ejercer un mayor control estereoquímico en la configuración de C-20. Nuestra estrategia se basaría en aprovechar la posibilidad de generar sistemas oxigenados en C-20, de acuerdo con los métodos de síntesis desarrollado en esta Tesis. Así, mediante ciclación radicalaria sobre el acetato de enol **82** o el correspondiente silienol éter **90**, podría controlarse la introducción del carbono C-20, ya sea mediante un proceso de inversión de tipo S_N2 sobre el alcohol **86** o bien mediante homologación de la cetona **61** mediante un procedimiento que permitiese un estereocontrol.

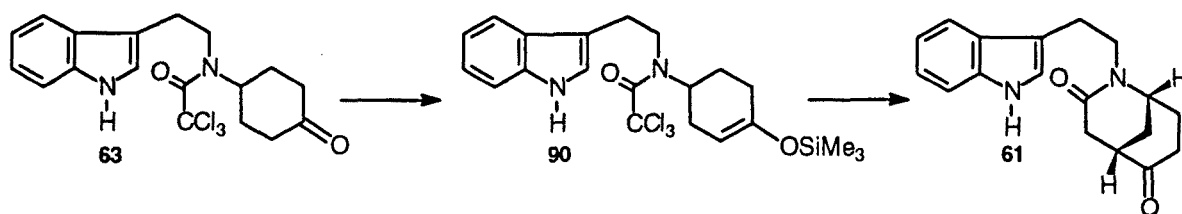
La figura adjunta muestra los esquemas retrosintéticos propuestos:



Debido a factores de disponibilidad de materia los siguientes ensayos se llevaron a cabo sobre el correspondiente alcohol análogo **87**, que se obtuvo por saponificación del acetato **46**. En esta serie *N*-bencilo se ensayó la conversión del hidroxilo en el correspondiente mesilato, seguido de una sustitución nucleófila con ión cianuro como nucleófilo. El mesilato **88** se preparó a partir del alcohol **87** por tratamiento con cloruro de mesilo. Como fuente de cianuro se utilizó cianuro sódico, obteniéndose una mezcla del producto de partida y de nitrilos **33** y **89** (aprox. 25%, en una relación axial-ecuatorial 3:1), indicando con ello que no sólo el proceso de sustitución es difícil sino que además no existe un control estereoquímico, por cuanto el proceso S_N1 compete con el S_N2. En un ensayo se utilizó como alternativa el cianuro de tetrametilamonio¹⁵⁶ sin resultados positivos, recuperándose el mesilato de partida.



En este punto, decidimos abandonar esta vía, para generar un nitrilo axial, adecuado para nuestros propósitos de una síntesis estereocontrolada de la melinonina-E (**1**). Para la segunda vía propuesta, se requirió la preparación del silienol éter **90**, que por tratamiento en las condiciones estándar de ciclación-reducción (TTMSS, 3,5 equiv, AIBN, 2 h) proporcionó satisfactoriamente la cetona bicíclica **61**.

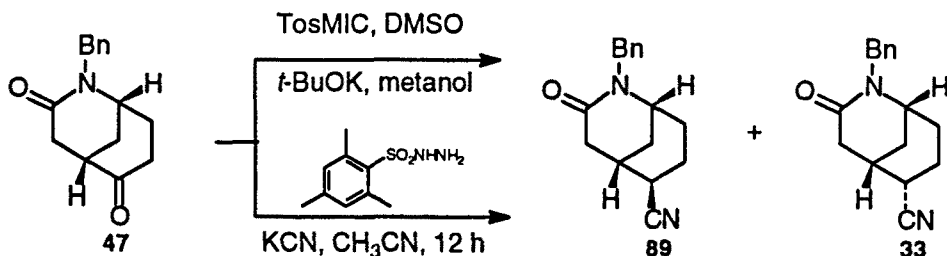


Los ensayos iniciales de homologación de una cetona azabicíclica en el correspondiente nitrilo axial se llevaron a cabo con la cetona modelo **47**: 1) Utilizando TosMIC (isocianuro de tosilmétilo)¹⁵⁷ y *tert*-butóxido potásico como base (en DMSO/MeOH), obteniéndose una mezcla de nitrilos epímeros, ecuatorial **33** y axial **89** que se separaron por cromatografía en columna con rendimientos de 32,5 y 38%, respectivamente. 2) A partir de la mesitilenosulfonilhidrazona de **47**, obtenida por reacción

¹⁵⁶ D. Ma, J. Ma, L. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 825-827.

¹⁵⁷ J. R. Bull, A. Tuinman, *Tetrahedron* 1975, 2151-2155.

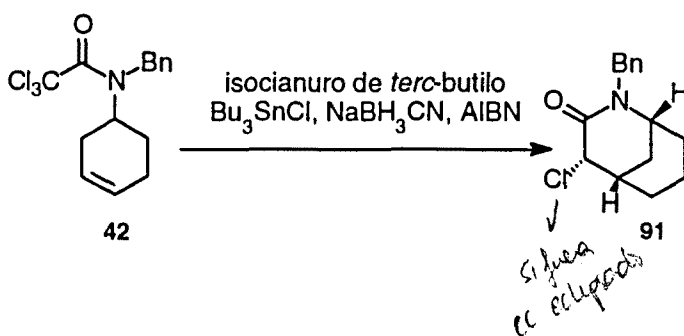
de **47** con mesitileno-sulfonilhidrazina¹⁵⁸ y cianuro potásico (en CH₃CN) obteniéndose una mezcla de nitrilos epímeros ecuatorial y axial con rendimientos del 26 y 38%, respectivamente.



La configuración relativa en el C-6 en los biciclo-nitrilo epímeros **33** y **89** se estableció a partir de sus datos espectroscópicos de ¹³C considerando la existencia o ausencia de efectos γ con el C-4, C-8 y C-9. En el epímero con el nitrilo en disposición ecuatorial **33**, el C-4 (δ 33,7) está apantallado 3 ppm respecto al compuesto **89** (δ 36,7 ppm) y los C-8 (δ 27,5) y C-9 (δ 31,0) están desapantallados 2,6 y 2,7 ppm respecto a su epímero **89**.

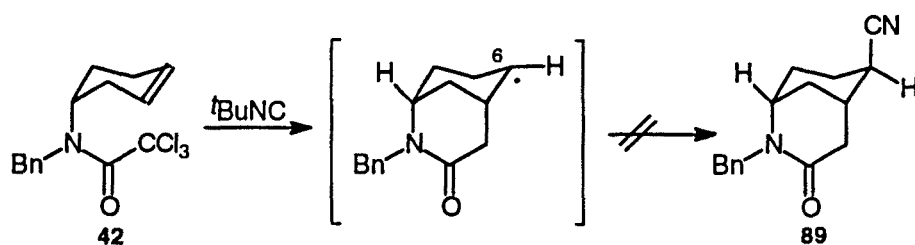
Un intento de sintetizar el nitrilo axial **89** consistió en la ciclación de la tricloroacetamida-alqueno **42** en presencia de isocianuro de *tert*-butilo, Bu₃SnCl, NaCNBH₃ y AIBN en las condiciones descritas por Stork¹⁵⁹, en las que el isocianuro de *tert*-butilo es usado como atrapador de radicales para dar nitrilos. Teniendo en cuenta que la abstracción del grupo ciano a partir del radical azabíciclico tendría lugar axialmente se aseguraría el control del proceso.

Desafortunadamente, en nuestro caso la reacción falló y sólo aislamos pequeñas cantidades de azabíciclo reducido **91** monoclorado en el C-4 con bajo rendimiento.



¹⁵⁸ R. Reid, R. F. Dufresne, J. J. Chapman, *Org. Synth.* **1997**, *74*, 217-225.

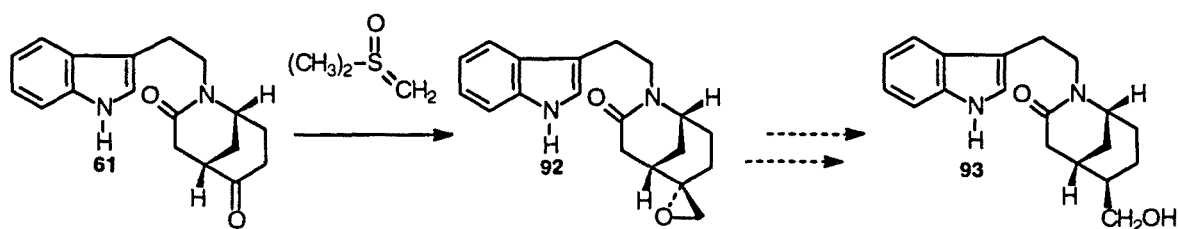
¹⁵⁹ (a) G. Stork, M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765-6766. (b) G. Stork, M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303-304.



Los resultados obtenidos no eran suficientemente alentadores para su extrapolación a la síntesis de la melinonina-E. Por lo tanto, decidimos afrontar el control del proceso no a través del mismo nitrilo precursor de la melinonina-E, sino a través de un epóxido, generado a partir de la cetona **61**, que en última instancia rendiría el correspondiente hidroximetilderivado **93**.

Es bien conocido que los iluros de azufre se adicionan al grupo carbonilo generando epóxidos¹⁶⁰, los cuales por tratamiento con ácidos de Lewis rinden los correspondientes aldehídos¹⁶¹, que pueden reducirse a los alcoholes correspondientes. Éstos, a su vez, según la estructura del sustrato pueden obtenerse directamente por reducción de los epóxidos con AlH_3 ¹⁶².

Así pues, decidimos estudiar inicialmente la reacción de la cetona **61** con el iluro de la sal de trimetilsulfoxonio y de trimetilsulfonio¹⁶³. Los resultados iniciales son alentadores por cuanto la estereoselectividad del proceso favorece la formación del epóxido con el grupo metileno axial. En el momento de la redacción de esta Memoria se están continuando los ensayos de reactividad de la cetona **61** y del epóxido **92** con una estereoquímica acorde para acceder a la melinonina-E (**1**).



¹⁶⁰ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866.

¹⁶¹ D. Farcasin, *Synthesis* **1972**, 615-616.

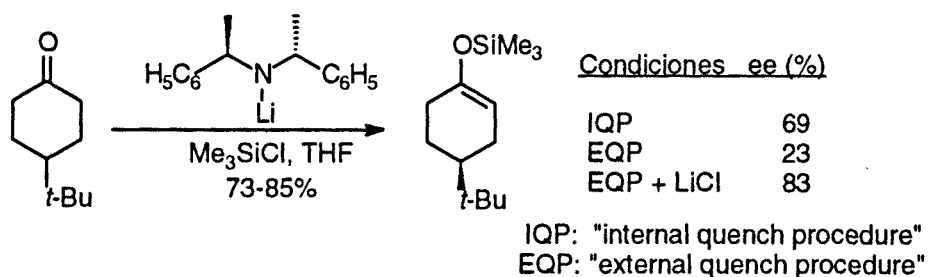
¹⁶² (a) K. Mashimo, Y. Sato, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 803-812; (b) Z. Liu, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3457-3460.

¹⁶³ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *Org. Synth.* **1969**, *49*, 78-80.

**4. ESTUDIOS PRELIMINARES EN NUEVOS
PROCESOS ENCAMINADOS A LA SÍNTESIS
DE AZACICLOS POR VÍA RADICALARIA**

4.1. Estudios prospectivos para una versión enantioselectiva de la síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos

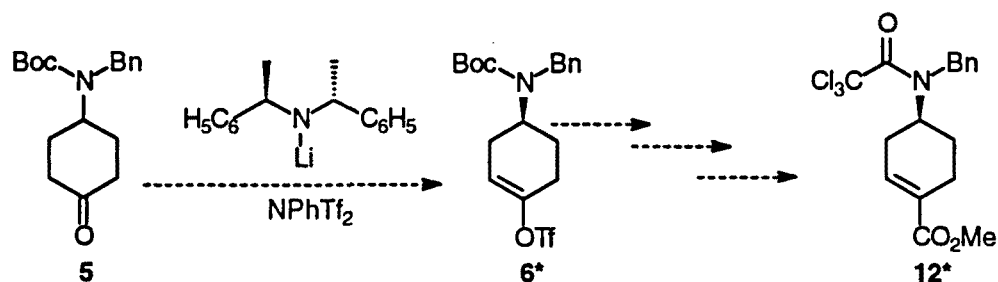
Una vez conseguido nuestro objetivo de desarrollar una metodología general de síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos mediante ciclación radicalaria, nos planteamos extrapolar dicho procedimiento a una versión enantioselectiva de la misma. Para conseguir los precursores monocíclicos adecuados nos planteamos utilizar la desprotonación cinética de cetonas cíclicas proquirales con amiduros de litio quirales¹⁶⁴, que se ha convertido en los últimos años en un método de gran utilidad en síntesis asimétrica. En la bibliografía se encuentran descritos varios ejemplos de desprotonación de 4-*t*-butilciclohexanonas proquirales utilizando (+)-bis[(*R*)-1-feniletil]amina. El tratamiento de la mezcla resultante con exceso de cloruro de trimetilsililo proporciona el correspondiente sililéter de enol en forma ópticamente activa¹⁶⁵. Alternativamente, el enolato puede capturarse con anhídrido acético, lo que conduce a acetatos de enol enantioméricamente puros.



De esta manera, nos planteamos la obtención del triflato **6*** por reacción del enolato obtenido a partir de la cetona **5** y (+)-bis[(*R*)-1-feniletil]amiduro de litio con *N*-feniltrifluorometanosulfonimida. A partir del triflato de enol **6*** podríamos, siguiendo una secuencia similar a la descrita en el capítulo 2, preparar en forma enantiopura la tricloroacetamida **12***.

¹⁶⁴ (a) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 1-26. (b) K. Koga, *Pure Appl. Chem.* 1994, 66, 1487-1492. (c) N. S. Simpkins, *Pure Appl. Chem.* 1996, 68, 691-694.

¹⁶⁵ (a) C. M. Cain, R. P. C. Cousins, G. Coumbarides, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* 1990, 46, 523-544. (b) T. Honda, N. Kimura, M. Tsubuki, *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 21-24. (c) T. Honda, S. Ono, H. Mizutani, K. O. Hallinan, *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 181-184.



Normalmente, los enolatos se generan mediante dos procedimientos. Según el IQP se prepara en primer lugar una mezcla del amiduro de litio y el TMSCl a la que se le añade posteriormente la cetona. Según el otro método, EQP, se deja reaccionar la cetona con el amiduro de litio antes de la adición de TMSCl. En general, el primero conduce a una mejor enantioselectividad. Sin embargo, recientes trabajos de Simpkins¹⁶⁶ y Koga¹⁶⁷ han demostrado que cuando la reacción se realiza en condiciones de EQP adicionando determinadas relaciones molares de LiCl, DABCO, HMPA o ZnCl₂, pueden obtenerse ee comparables a los obtenidos con el IQP.

En nuestro caso, decidimos utilizar condiciones de EQP debido a que era el método más parecido al utilizado en la serie racémica, ésto es, mezcla del amiduro con la cetona y atrapado del enolato con *N*-feniltrifluorometanosulfonimida. En el momento de iniciar este trabajo no se conocía ningún precedente bibliográfico de atrapado de enolatos quirales para dar el triflato de enol correspondiente.

En los trabajos pioneros en este campo, la bis[(*R*)-1-feniletil]amina, que comercialmente está disponible en forma de hidrocioruro, se utilizó en forma de base libre. Sin embargo, Majewski y *col*¹⁶⁸ utilizan directamente el hidrocioruro de la bis[(*R*)-1-feniletil]amina generando el amiduro *in situ* por reacción con 2 equivalentes de *n*-butillitio. De esta forma se consigue que en el medio se forme LiCl y no haga falta adicionarlo. Operando en estas condiciones se consiguió el mejor resultado, con un tiempo de formación del enolato de 30 min y un tiempo de reacción con la *N*-feniltrifluorometanosulfonimida de 2 h, obteniéndose el correspondiente triflato 6* con un 47% de rendimiento y un valor de $[\alpha]_D^{22}$ de -8,8¹⁶⁹.

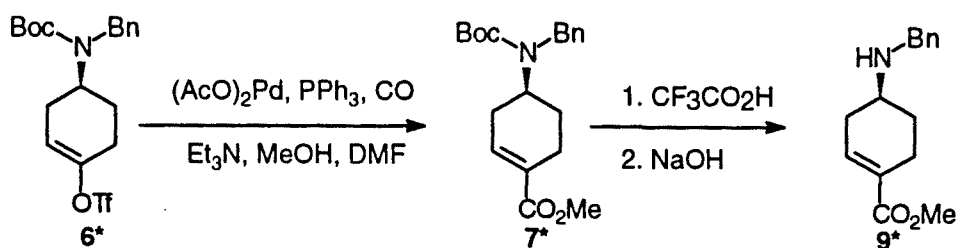
¹⁶⁶ (a) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533-534. (b) P. Coggins, S. Gaur, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1545-1548.

¹⁶⁷ (a) T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8195-8198. (b) K. Sugawara, M. Shindo, H. Noguchi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377-7380.

¹⁶⁸ (a) M. Majewski, N. M. Irvine, J. MacKinnon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1837-1840. (b) M. Majewski, R. Lazny, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5825-5830.

¹⁶⁹ Al alargar el tiempo de formación del enolato hasta 75 min, el compuesto 6* se obtuvo con un bajo rendimiento químico (23%) y enantiomérico ($[\alpha]_D^{22}$ -3,7).

Llegados a este punto nos planteamos averiguar el exceso enantiomérico del proceso. En primer lugar, estudiamos, sin éxito, la resolución de los enantiómeros **6*** en HPLC utilizando una columna quiral¹⁷⁰. En segundo lugar y dado que existe una gran variedad de métodos para determinar el ee en aminas¹⁷¹, decidimos transformar el triflato **6*** en el éster α,β -insaturado **9*** para estudiar el ee sobre él. Para preparar **9*** se utilizó la misma secuencia ya puesta a punto en la serie racémica: metoxicarbonilación del triflato escalémico que se había obtenido, hidrólisis del grupo Boc y neutralización de la sal formada. Los rendimientos químicos obtenidos en estas transformaciones en todos los casos fueron comparables a los de la serie racémica.



Paralelamente a este trabajo sintético realizamos varios ensayos en la serie racémica para encontrar un método que nos permitiera calcular el exceso enantiomérico del éster **9***. En primer lugar se intentó, sin éxito, separar los enantiómeros del éster α,β -insaturado **9** por HPLC¹⁷⁰. Por otra parte, si bien al preparar la sal de la amina **9** con el ácido 10-(+)-camforsulfónico¹⁷² en el espectro de ¹³C se observó desdoblamiento de las señales a 51,3 ppm (C-4), 130 ppm (C-*ipso*) y 135 ppm (C-2). Los intentos de separación de ambas sales por cristalización resultaron infructuosos. Además, ni la sal con el ácido de Mosher¹⁷³ ni el tratamiento con sales de europio¹⁷⁴ dieron desdoblamiento de señales en el espectro de ¹H-RMN. Al tratarse **9*** de una amina secundaria preparamos la correspondiente amida por reacción con el cloruro del ácido de Mosher¹⁷⁵. En este caso, en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN se observó que muchas señales se desdoblaban indicando que se trataba de una mezcla de diastereómeros en igual proporción. Ante la posibilidad de que se tratara de rotámeros, se registraron espectros a distintas temperaturas (30, 40, 50 y 55 °C) en CDCl₃ y a 60 °C en metanol, no observándose que la proporción de ambas señales variara, con lo

¹⁷⁰ Como fase estacionaria quiral se utilizó un derivado de celulosa 3,5-dimetilfenilcarbonilo unido a sílica gel: C. Minguillón, P. Franco, L. Oliveros, P. López, *J. Chromatogr. A* **1996**, *728*, 407-414

¹⁷¹ R. Chinchilla, L. R. Falvello, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7285-7290.

¹⁷² R. Dumont, A. Bossi, J. V. Silverton, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2515-2521.

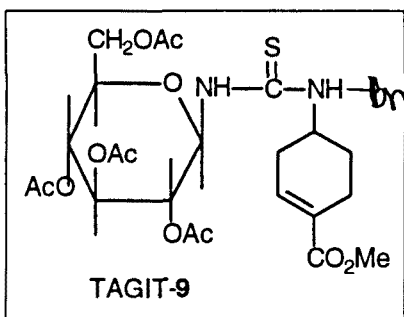
¹⁷³ F. J. Villani Jr., M. J. Costanzo, R. R. Inners, M. S. Mutter, D. E. McClure, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3715.

¹⁷⁴ P. Davoli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2011-2016.

¹⁷⁵ K. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1641-1656.

que se pudo concluir que no se trataba de rotámeros, a no ser que la temperatura de coalescencia fuera superior a las ensayadas. Esta duda y el hecho de que el espectro de protón resultara muy complejo, nos hizo rechazar este método para determinar el exceso enantiomérico¹⁷⁶. Los ensayos hechos en HPLC¹⁷⁷ para intentar resolver los diastereómeros de la amida del ácido de Mosher también resultaron infructuosos.

Considerando los inconvenientes que observamos con la amida del ácido de Mosher, nos planteamos preparar otro derivado que no presentara problemas conformacionales. Para ello se hizo reaccionar el éster **9*** con un isotiocianato homocirial comercial (2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosilisotiocianato, TAGIT) que había sido utilizado para reacciones con mezclas racémicas de aminas y separación de los diastereómeros obtenidos por HPLC¹⁷⁸. En nuestro caso, los espectros de ¹H-RMN de las tioureas diastereoméricas resultaron tener señales de diagnóstico que nos servirían para calcular el ee de los ésteres **9*** obtenidos a partir de los triflatos quirales **6***. Las señales que se vieron afectadas fueron las δ 1,80 (s, COOCH₃), 4,03 (dd, $J = 12$ y 2 Hz, H-6), 4,91 (t, $J = 9,5$ Hz, H-4) y 5,76 (t, $J = 5$ Hz, H-5). Cuando se hizo reaccionar el TAGIT con la amina **9*** procedente del triflato **6*** ($[\alpha]^{22}_D -8,8$) calculamos un ee del 62%. Cabe destacar que según nuestra información, éste constituye el único estudio en el que se han sintetizado tioureas con TAGIT a partir de una amina secundaria y después se ha calculado su ee a partir de los datos espectroscópicos.



→ Paralelamente, ensayamos el uso de un agente cosolvente quiral como es el (*S*)-(+)-2,2,2-Trifluoro-1-(9-antranil)etanol (TFAE). Este reactivo es de uso más fácil que el TAGIT, ya que no es necesario hacer con él ningún tipo de reacción, solamente adicionarlo a la muestra que se pretende analizar disuelta en un disolvente deuterado y registrar el espectro de ¹H-RMN^{168b}. En el espectro de ¹H-RMN se observó desdoblamiento en la señal

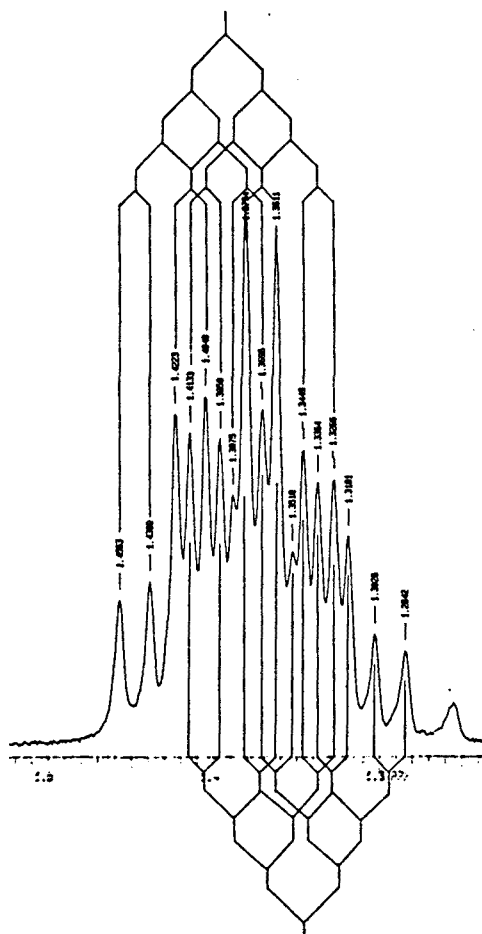
¹⁷⁶ Véase, sin embargo: T. R. Hoye, M. K. Renner, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2056-2064.

¹⁷⁷ Se utilizó una columna C18 Nova Pack 60 A, 4 mm, 0,39 x 15 cm de Waters. Se trabajó en fase reversa utilizando como eluyentes acetonitrilo / agua.

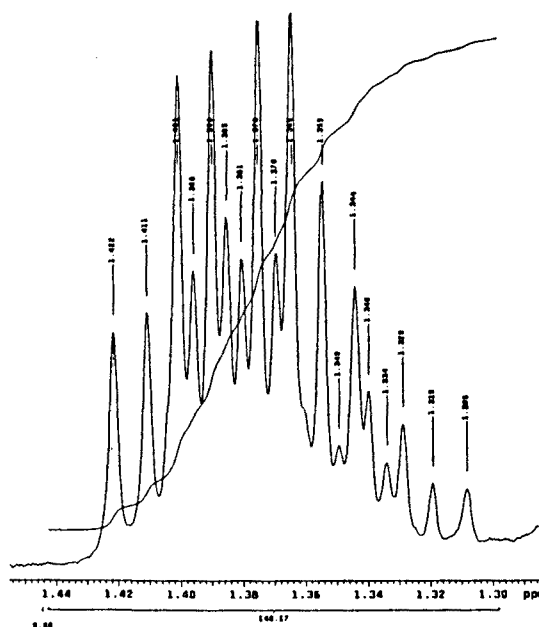
¹⁷⁸ A. J. Sedman, J. Gal, *J. Chromatogr.* **1983**, *278*, 199-203.

→ correspondiente al H-5_{ax}, δ 1,34 y 1,39 (2 dtd, $J = 13, 10$ y $5,5$ Hz) que sin el reactivo quiral da una única señal a δ 1,50 (dtd, $J = 13, 9,5$ y $5,5$ Hz). Al hacer el mismo ensayo sobre el éster que se sintetizó a partir del triflato 6* ($[\alpha]^{22}_D -8,8$) disminuye la señal a 1,34 ppm (dtd) y se pudo calcular un ee del 62%, que coincide con el valor hallado utilizando el TAGIT.

a)



b)

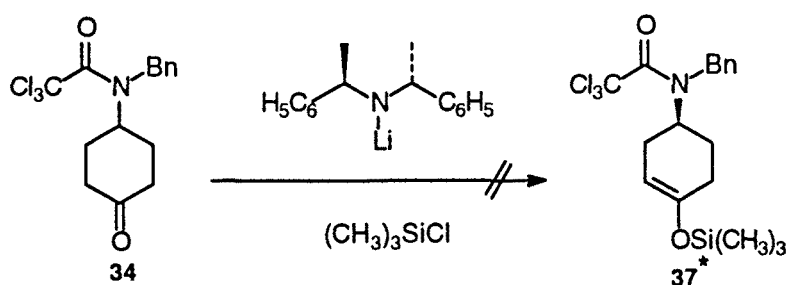


a) Detalle del espectro de ^1H -RMN del éster α,β -insaturado 9 (racémico) en presencia del agente solvatante TFAE, correspondiente al protón H-5_{ax}.

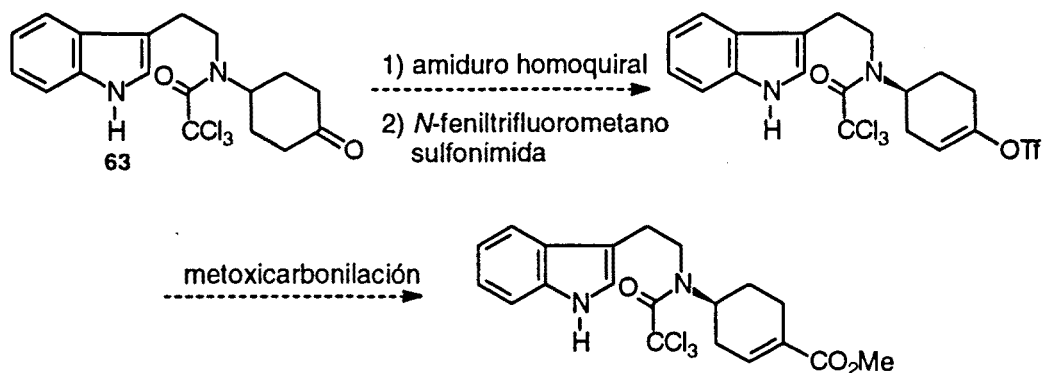
b) Detalle del espectro de ^1H -RMN del éster α,β -insaturado 9* (mezcla enantioméricamente enriquecida, $[\alpha]^{22}_D -8,8$) en presencia del agente solvatante TFAE, correspondiente al protón H-5_{ax}.

Con la utilización del TAGIT o del TFAE cumplimos uno de los objetivos que nos planteamos al iniciar esta parte de la Tesis, esto es, relacionar el valor de $[\alpha]^{22}_D$ del triflato 6* con su ee. Resta para un futuro inmediato realizar una batería de reacciones para optimizar el ee del triflato 6* y, a partir de éste, conseguir los azabicyclos deseados de forma enantioméricamente pura.

En la gran mayoría de ejemplos descritos en la bibliografía el enolato generado por el amiduro quiral se atrapa con cloruro de trimetilsililo. Dado que habíamos sintetizado el éter de trimetilsililo **37** de forma racémica (véase apartado 2.3.1) y se había llevado a cabo su ciclación con éxito (véase apartado 2.4), decidimos extrapolar esta síntesis a la serie quiral. En primer lugar, hicimos espectros de ^1H -RMN del biciclo-cetona **47** en presencia del agente solvatante TFAE, observándose desdoblamiento en la señales a δ 4,03 (d, $J = 15$ Hz, 1 H, CH_2Ar) y 2,74 ppm (dd, $J = 17$ y 7,5 Hz, H-4_{ax}), que aparecen a δ 4,01 y 4,02 (2 d, $J = 15$ Hz, 1 H, CH_2Ar) y a 2,67 y 2,71 ppm (2 dd, $J = 17$ y 7,5 Hz, 1 H, H-4_{ax}). Disponiendo de un método para calcular el ee del biciclo **47**, probamos sin éxito, métodos para generar el éter de trimetilsililo utilizando la amina enantiopura tanto en condiciones de IQP como de EQP.

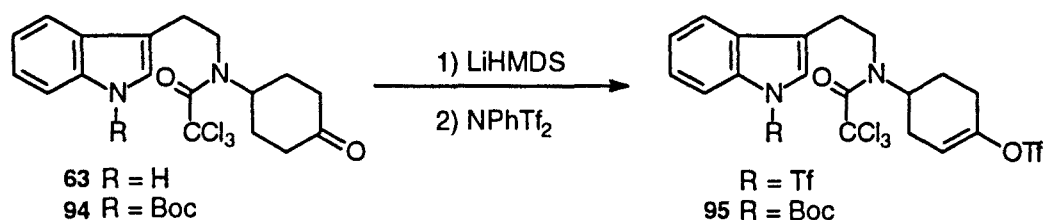


La aplicación a la serie indólica de los estudios llevados a cabo en la serie bencílica para la obtención de la melinonina-E (**1**) y estricnoxantina (**2**) de forma enantioméricamente puras no resulta obvia. En principio deberíamos generar el triflato de enol a partir de la tricloroacetamida **63**, seguido de metoxicarbonilación y en algún punto estudiar el ee. A partir de aquí, una vez obtenido un ee satisfactorio la síntesis hacia los productos finales se haría de forma semejante a la serie racémica.

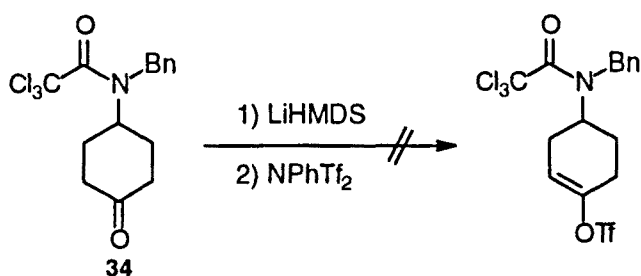


En primer lugar trabajamos con la serie racémica a partir de la cetona **63**. Cuando intentamos la preparación del triflato por reacción de **63** con LiHMDS y *N*-

feniltrifluorometanosulfonimida obtuvimos con un 16% de rendimiento el producto proveniente de la introducción del grupo trifluorometanosulfonilo también sobre el nitrógeno indólico. Aunque esto no debiera constituir un problema, ya que en la literatura se hallan descritos ejemplos de reacciones de Bischler-Napieralski sobre sustratos de este tipo con desprotección posterior del nitrógeno indólico, los próximos ensayos se llevaron a cabo sobre el Boc-derivado **94**, a fin de mejorar el rendimiento de esta transformación. En este sentido los resultados fueron infructuosos así como los ensayos realizados con LDA y variando los tiempos de formación del enolato, etc. Ante los bajos rendimientos obtenidos en este primer paso, no se consideró oportuno ensayar la formación del triflato **95** o equivalente utilizando un amiduro homoquiral.



A su vez, intentamos generar el triflato de enol en la serie bencílica a partir de la cetona **34**, lo que nos permitiría además de una posible síntesis enantioselectiva de los biciclos, el estudio de la ciclación radicalaria de una tricloroacetamida sobre un triflato de enol. Desafortunadamente, ninguna de las pruebas que realizamos para obtener el triflato de enol nos proporcionó el producto deseado.

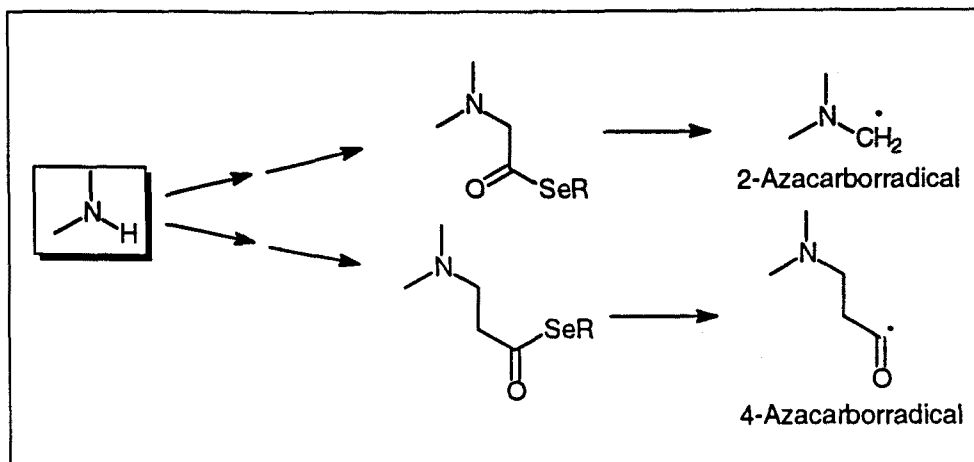


El hecho de que en la tricloroacetamida **34** sea imposible generar tanto el triflato de enol como el éter de trimetilsililo sugiere que el grupo tricloroacetamido debe ser incompatible con bases fuertes como el LDA, LiHMDS o el amiduro quirral, ya que en el caso del éter de trimetilsililo **37** fue posible su preparación utilizando HMDS como base.

En resumen, se han conseguido resultados aceptables en la formación de triflatos de enol escalémicos que abren la puerta a la síntesis de 2-azabiciclo[3.3.1]nonanos enantioméricamente puros, mientras que la génesis de derivados escalémicos en ciclohexanos que incorporen un grupo tricloroacetamido ha sido infructuosa.

4.2. ω -Aminoselenoésteres en la síntesis radicalaria de azaciclos

Un segundo trabajo cuya prospección inicial se ha llevado a cabo en esta Tesis ha consistido en el estudio de la aplicación de selenoésteres como precursores de radicales 2-azaalquilo y 4-azaalquilo.



4.2.1. Génesis de radicales 1-aminoalquilo (2-azaalquilo)

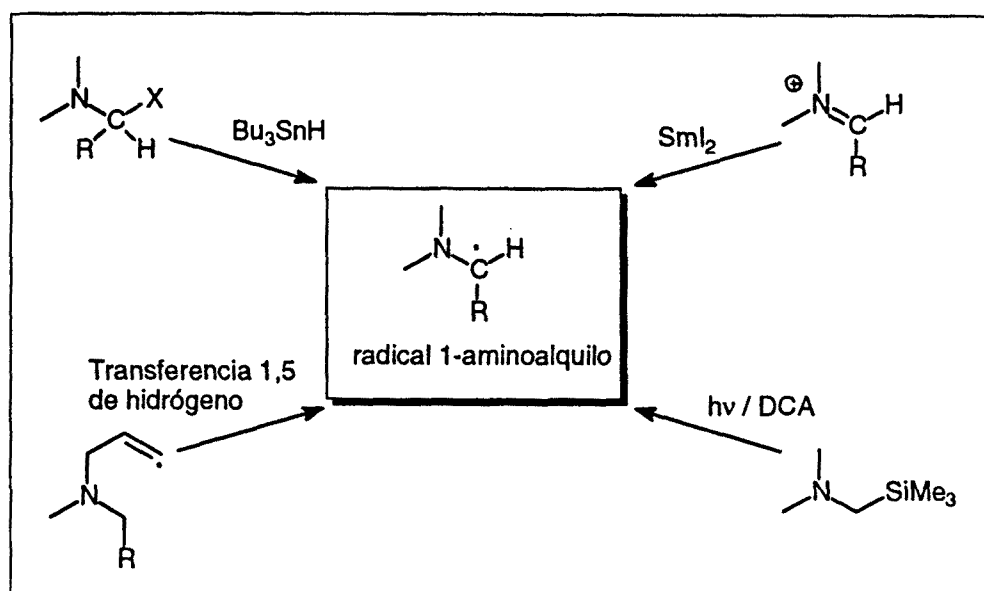
La utilización de radicales 1-aminoalquilo como equivalentes sintéticos de α -aminocarbonios¹⁷⁹ ha estado muy poco explorada. Este hecho es debido en parte a la escasez de métodos generales y eficientes para la preparación de este tipo de radicales³. En los últimos años se han descrito los siguientes métodos para generar radicales α -aminoalquilo: a) tratamiento de N,S-acetales, preparados por reacción entre tioles y sales de iminio, con hidruros de estaño¹⁸⁰; b) reducción de sales de iminio con SmI₂¹⁸¹; c) transferencia monoeléctrica fotoinducida sobre α -trimetilsililaminas¹⁸² y d) por transposición 1,5 de hidrógeno en derivados *N*-*o*-halobencílicos o alílicos¹⁸³.

¹⁷⁹ (a) R. E. Gawley, K. Rein, en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Ed. Pergamon Press, Oxford, 1991; Vol. 1, p 459. (b) A. Guijarro, J. Ortiz, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5597-5600 y referencias allí citadas. (c) I. Coldham, R. Hufton, D. J. Snowden, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 5322. (d) A. R. Katritzky, M. Qi, *Tetrahedron* 1998, 54, 2647-2668.

¹⁸⁰ (a) ref 34 (b) D. P. Curran, S. Sun, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6181-6184. (c) E. W. Della, A. M. Knill, P. A. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1996, 1637-1638.

¹⁸¹ (a) S. F. Martin, C-P. Yang, W. L. Laswell, H. Rüeger, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 6685-6688. (b) J-M. Aurrecochea, A. Fernández-Acebes, *Synlett* 1996, 39-42. (c) J-M. Aurrecochea, B. López, A. Fernández, A. Arrieta, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1125-1135.

¹⁸² (a) W. Xu, Y. T. Jean, E. Hasegawa, U. C. Yoon, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 406-408. (b) W. Xu, X-M. Zhang, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8863-8878. (c) Y. S. Jung, P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4611-4614. (d) S. K. Khim, P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 999-1002. (e) S. K. Khim, E. Cedersstrom, D. C. Ferri, P. S. Mariano, *Tetrahedron* 1996, 52, 3195-3222.



En este marco, decidimos desarrollar un nuevo método sintético para la generación de radicales 1-aminoalquilo que se basase en la conocida facilidad de descarbonilación de un radical tipo acilo cuando puede evolucionar a un radical más estable. Así, es conocido que los fenilselenoésteres, en los que el carbonilo está enlazado a un átomo de carbono terciario¹⁸⁴, a un átomo bencílico¹⁸⁵ o en posición adyacente a un átomo de oxígeno¹⁸⁶ o a uno de nitrógeno con una funcionalización de lactama¹⁸⁷ o carbamato¹⁸⁵, experimentan descarbonilación si se induce la ruptura del enlace C-Se.

Teniendo en cuenta toda esta información, consideramos que un α -aminoselenoéster sería precursor de un radical que podría fácilmente experimentar descarbonilación para dar el radical 1-aminoalquilo más estable¹⁸⁸. Éste podría ser atrapado intramolecularmente con aceptores de radicales o simplemente reducirse, estableciendo un nuevo método de descarboxilación de α -aminoácidos¹⁸⁹.

¹⁸³ (a) L. Williams, S. E. Booth, K. Undheim, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13697-13708. (b) K. Undheim, L. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 883-884. (c) J. R. Robertson, M. A. Peplow, J. Pillai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5825-5828.

¹⁸⁴ J. Pfenninger, C. Heuberger, W. Graf, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328-2337.

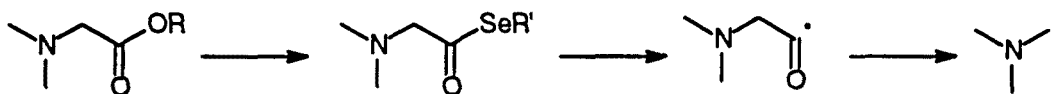
¹⁸⁵ D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429-1443.

¹⁸⁶ R. E. Ireland, D. W. Norbeck, G. S. Mandel, N. S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285.

¹⁸⁷ D. Crich, K. A. Eustace, T. J. Ritchie, *Heterocycles* **1989**, *28*, 67-71.

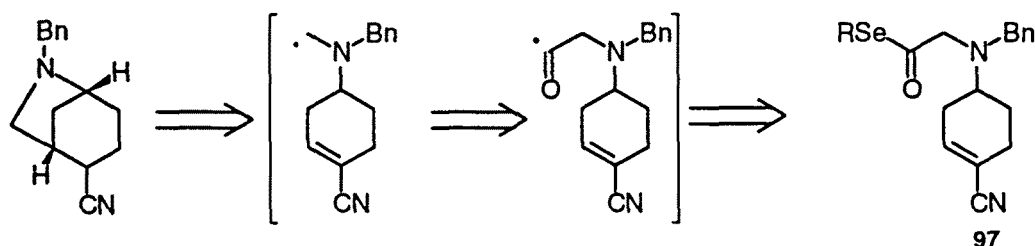
¹⁸⁸ (a) M. B. Coolidge, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2298. (b) S. Schubert, P. Renaud, P. A. Carrupt, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2473-2489.

¹⁸⁹ (a) D. H. R. Barton, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1298-1299. (b) D. H. R. Barton, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5479-5486. (c) F. E. Ziegler, M. Belema, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7962-7967. (d) W. Damm, U. Hoffmann, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, B. Giese, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7029-7048. (e) P. Renaud, A. Stojanovic, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2569-2572. (f) A. Stojanovic, P. Renaud, *Synlett* **1997**, 181-182. (g) B. Alcaide, A. Rodriguez-Vicente, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 163-166.



4.2.2. El núcleo de 6-azabicyclo[3.2.1]octano

Como banco de prueba y en función de sustratos que habíamos preparado en estudios precedentes decidimos preparar el metilselenoéster **97**, que podría utilizarse para ensayar el proceso de carbociclación conducente a 6-azabicyclo[3.2.1]octanos.



Los compuestos con el esqueleto de 6-azabicyclo[3.2.1]octano comprenden un pequeño pero muy interesante grupo de productos naturales. Entre ellos, cabe destacar la actinobolamina¹⁹⁰, que es el metabolito mayoritario del antitumoral actinobolína, la peduncularina¹⁹¹, que es el principal alcaloide de *Aristolelia peduncularis* y que exhibe cierta actividad frente a células cancerosas y los alcaloides del tipo securinega¹⁹². Además, algunos derivados no naturales de este bicyclo presentan actividades biológicas potencialmente válidas. Por ejemplo, el azapropeno¹⁹³ es un potente antagonista muscarínico y puede representar un cabeza de serie en el desarrollo de otros antagonistas y agonistas muscarínicos con potencial aplicación en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, el benzoato de 6-metil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3β-ol se une al receptor de la cocaína con una afinidad comparable a la de la β-tropacocaína, lo que implica que derivados funcionalizados del primero pueden constituir nuevos análogos de

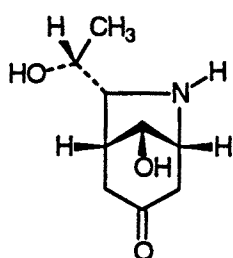
¹⁹⁰ A. B. Holmes, A. Kee, T. Ladduwahetty, D. F. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1412-1414.

¹⁹¹ W. J. Klaver, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588-2595.

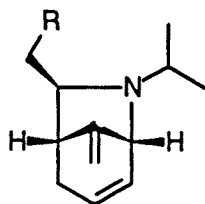
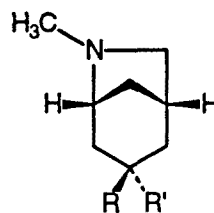
¹⁹² P. Magnus, J. Rodríguez-López, K. Mulholland, I. Matthews, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8059-8072 y referencias allí citadas.

¹⁹³ (a) F. I. Carroll, P. Abraham, K. Parham, R. C. Griffith, A. Ahmad, M. M. Richard, F. N. Padilla, J. M. Witkin, P. K. Chiang, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 805-809. (b) F. I. Carroll, P. Abraham, S. W. Mascarella, P. Singh, C. G. Moreland, S. S. Sankar, Y. W. Kwon, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1436-1440. (c) D. J. Triggle, Y. W. Kwon, P. Abraham, J. B. Pitner, S. W. Mascarella, F. I. Carroll, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3164-3171.

cocaína¹⁹⁴. Si bien se han descrito varias síntesis¹⁹⁵ que proporcionan derivados de 6-azabicyclo[3.2.1]octanos, hasta la fecha no se ha descrito ningún método que implique una ciclación radicalaria.

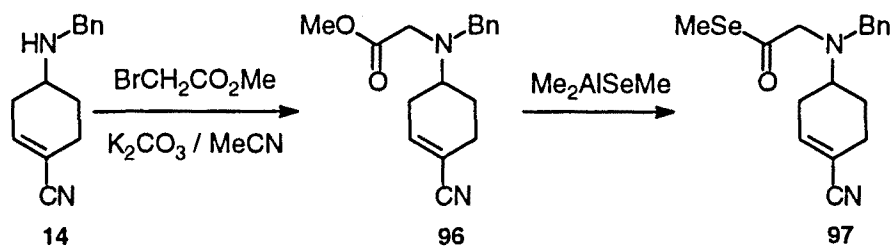


Actinobolamina

R = 3-indolil
PeduncularinaR = H, R' = (C₆H₅)₂CMeCO₂⁻, azaprofeno
R = C₆H₅CO₂⁻, R' = H, análogo de la cocaína

4.2.3. Síntesis y ciclación radicalaria de metilselenoésteres

En el capítulo 2 describimos la preparación del nitrilo α,β -insaturado **14**. La reacción de este producto con bromoacetato de metilo en presencia de carbonato potásico en el seno de acetonitrilo proporcionó, con un rendimiento excelente, el α -aminoéster **96**. La conversión del éster metílico en el correspondiente metilselenoéster¹⁹⁶ **97** se realizó con metilselenoato de dimetilaluminio en el seno de diclorometano a temperatura ambiente¹⁹⁷ con buenos rendimientos.



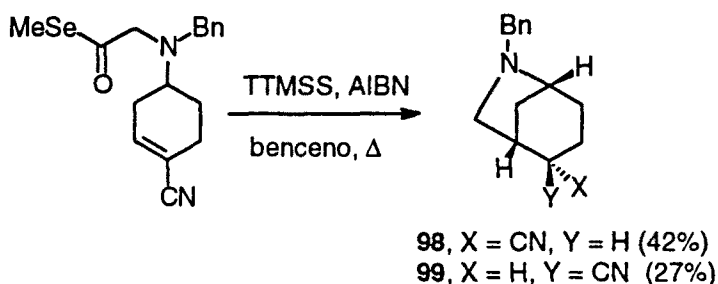
¹⁹⁴ 4. P. Abraham, J. B. Pitner, A. H. Lewin, J. W. Boja, M. J. Kuhar, F. I. Carroll, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 141-144.

¹⁹⁵ Para síntesis recientes de 6-azabicyclo[3.2.1]octano, véase: (a) J. H. Rigby, F. C. Pigge, *Synlett* **1996**, 631-632. (b) D. J. Callis, N. F. Thomas, D. P. J. Pearson, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4634-4640. (c) J. H. Rigby, F. C. Pigge, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2201-2204.

¹⁹⁶ Para una revisión de selenoésteres, véase: (a) A. Ogawa, N. Sonoda en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, 461-484. (b) C. Nájera, M. Just, *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 383-457.

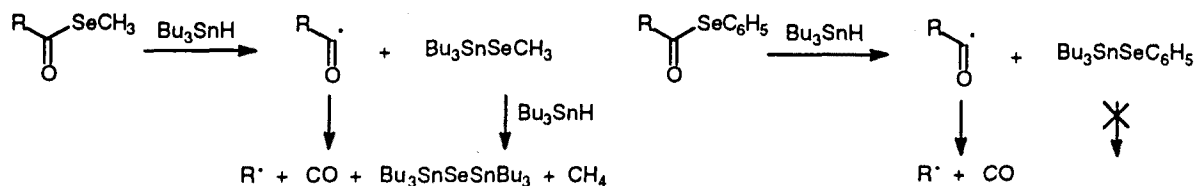
¹⁹⁷ (a) A. P. Kozikowski, A. Ames, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2735-2737. (b) A. P. Kozikowski, A. Ames, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 860-862. (c) A. P. Kozikowski, A. Ames, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4821-4834.

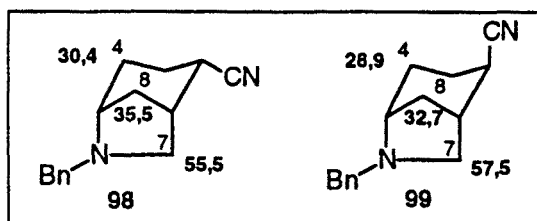
La reacción del éster metílico **97** con 2,1 equivalentes de TTMSS a reflujo de benceno condujo al esqueleto de normorfano de 6-azabicyclo[3.2.1]octano con un 69% de rendimiento, como mezcla de epímeros en el C-2 (**98** y **99**) en una proporción 60:40 según se dedujo del cromatograma de gases. Cuando la reacción se hizo en las mismas condiciones pero sustituyendo el TTMSS por Bu₃SnH se obtuvo un resultado muy similar, tanto en rendimiento como en proporciones de los dos epímeros. Debe destacarse que, a diferencia de la formación de radicales acilo a partir de ésteres de fenilselenio, en los ésteres de metilselenio es necesario la utilización de dos equivalentes de hidruro¹⁹⁸.



La configuración relativa en el C-2 de los nitrilos epímeros **98** y **99** se estableció a partir de sus datos espectroscópicos de ¹³C-RMN considerando la existencia o ausencia de efectos γ con C-4, C-7 y C-8. En el epímero con el nitrilo en C-2 en disposición ecuatorial, **98**, el C-7 (δ 55,5) está apantallado 2 ppm respecto al compuesto **99** (δ 57,5) y los carbonos C-4 (δ 30,4) y C-8 (δ 35,5) están desapantallados 1,5 y 2,8 ppm respectivamente respecto al epímero **99**. Además en el espectro de ¹H-RMN se observa que H-2 en el epímero ecuatorial **98** se encuentra en disposición axial ya que aparece como un tm a δ 2,55 ($J = 10,5$ Hz).

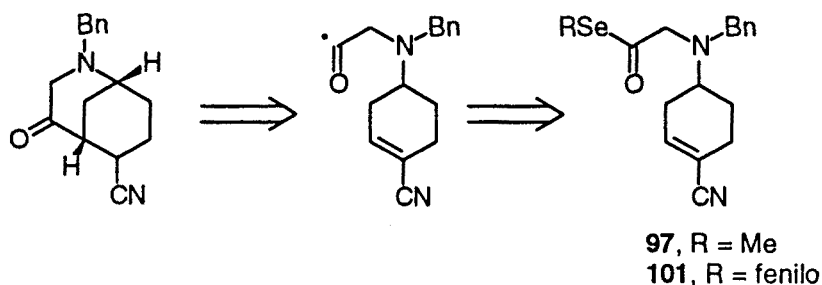
¹⁹⁸ Es bien conocido que la reacción de alquilselenoéteres con hidruro de tributilestaño proporciona el correspondiente alcano por ruptura homolítica del enlace alquilo-selenio. Sin embargo, el enlace fenilo-selenio no se rompe porque originaría un radical fenilo de mayor energía. En nuestro caso, esta reacción compite con la reducción del éster de metilselenio, por lo que es necesario adicionar dos equivalentes de reductor. Véase: C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272-9284.





Es bien conocido que la temperatura a la que se realiza una reacción radicalaria que cursa con un radical acilo, puede ser determinante para que la reducción tenga lugar antes o después de la descarbonilación de éste¹⁹⁹. La temperatura en un reacción radicalaria puede venir determinada por el tipo de iniciador que se utilice. Así, el AIBN necesita como mínimo una temperatura de 80 °C para romperse homolíticamente e iniciar el proceso radicalario. En cambio, el trietilborano es un iniciador que puede generar radicales desde bajas temperaturas (-78 °C) hasta temperatura ambiente²⁰⁰.

Una vez conseguida la síntesis del 6-azabicyclo[3.2.1]octano, decidimos realizar la descomposición de los ésteres de metilselenio a bajas temperaturas para intentar evitar la descarbonilación y obtener así derivados de la 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-4-ona.

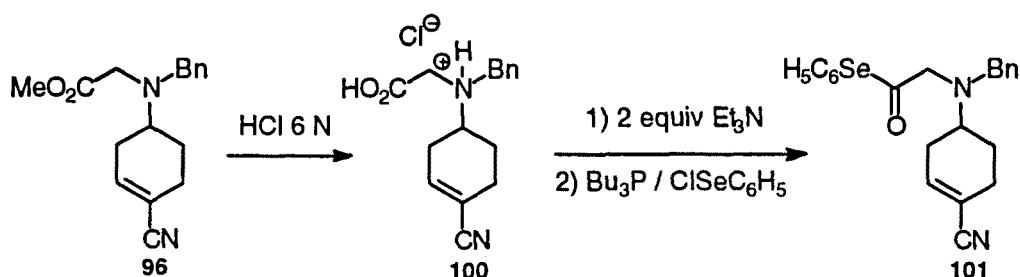


Los primeros ensayos se realizaron con el éster de metilselenio **97** con resultados negativos ya que se recuperó inalterado el producto de partida. En todos los ejemplos descritos en la bibliografía en los que se usaba trietilborano para iniciar la formación del radical acilo, se utilizaban como precursores ésteres de fenilselenio, por lo que decidimos preparar el éster **101**.

¹⁹⁹ (a) J. Pfenninger, C. Heuberger, W. Graf, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328-2337. (b) H. Fischer, P. Henning, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 200-206. (c) P. A. Evans, J. D. Roseman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2252-2253.

²⁰⁰ (a) P. A. Evans, J. D. Roseman, L. T. Garber, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4880-4881. (b) Véase también 199c.

De entre los varios métodos descritos en la bibliografía²⁰¹ para preparar ésteres de fenilselenio empleamos un método recientemente descrito por Crich y *cof*²⁰² que consiste en la reacción de la sal de trietilamonio de un ácido carboxílico con una mezcla de cloruro de fenilselenio y tributilfosfina. Así, por hidrólisis del éster **96** con disolución de ácido clorhídrico a 60 °C durante 7 h se obtuvo el ácido carboxílico **100** en forma de sal, que se hizo reaccionar en las condiciones de Crich, obteniéndose el éster de fenilselenio **101** con un rendimiento del 36%, en un proceso no optimizado.



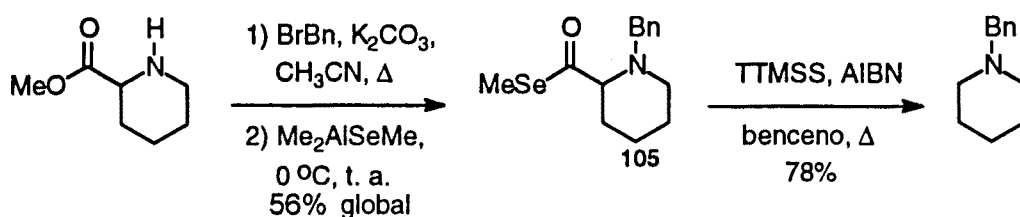
Con el éster de fenilselenio **101** decidimos, en primer lugar, ensayar una ciclación con Bu_3SnH / AIBN a reflujo de benceno, obteniendo el mismo rendimiento y resultado en cuanto a proporción de epímeros que cuando la reacción se hizo a partir del éster de metilselenio, aislándose los morfano **98** y **99**. Este resultado es lógico considerando que una vez iniciada la reacción el radical que se genera es el mismo.

A continuación ensayamos varias reacciones iniciadas por trietilborano. En primer lugar aplicamos las mismas condiciones que ya habíamos usado con el éster de metilselenio, esto es, a una disolución del éster en benceno a temperatura ambiente se le adicionaba el trietilborano en hexano, seguido del hidruro de tributilestaño mientras se hacía borbotear una ligera corriente de aire seco a través de la disolución. Sin embargo, también en este caso se recuperó inalterado el producto de partida, con lo que decidimos variar la metodología experimental. Así, la corriente de aire seco no se borbotó a través de la disolución, sino que se hacía pasar por encima de la misma. En estas condiciones y tras 21 h de reacción en agitación a temperatura ambiente, pudo aislarse, con un 70% de rendimiento una mezcla de **98** y **99** en proporción 1 : 1, según se dedujo de los espectros de RMN de ^1H y de los cromatogramas de gases.

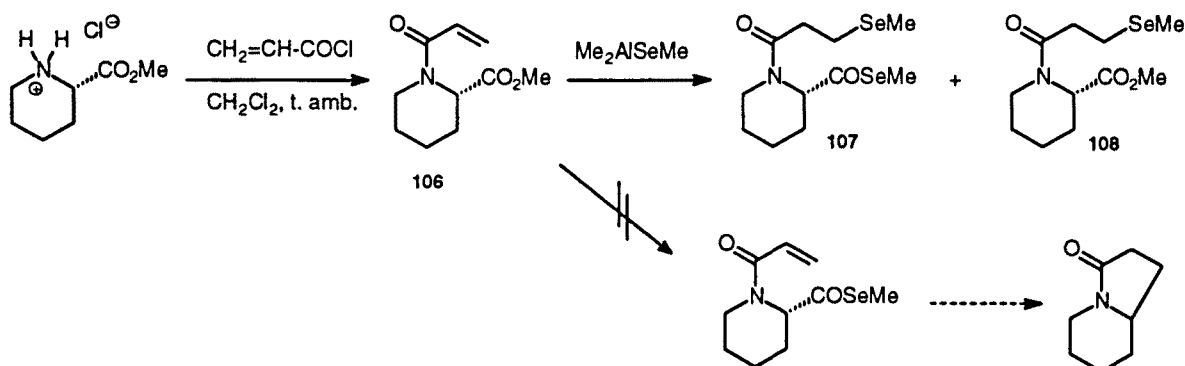
²⁰¹ Véase ref 196a

²⁰² D. Batty, D. Crich, *Synthesis* 1990, 273-275.

Si bien no conseguimos la ciclación sobre el alqueno no activado **103**, este proceso constituye un nuevo método para la descarboxilación de α -aminoácidos y sus derivados¹⁸⁹. Para ampliar el alcance de la reacción preparamos el *N*-bencilpípecolato de metilo por bencilación del éster metílico del ácido pípecólico. La reacción del *N*-bencil derivado con metilselenoato de dimetilaluminio proporcionó el éster de metilselenio **105** que, al tratarlo con 2,2 equivalentes de TTMS en el seno de benceno a reflujo condujo a la *N*-bencilpiperidina con un 78% de rendimiento.



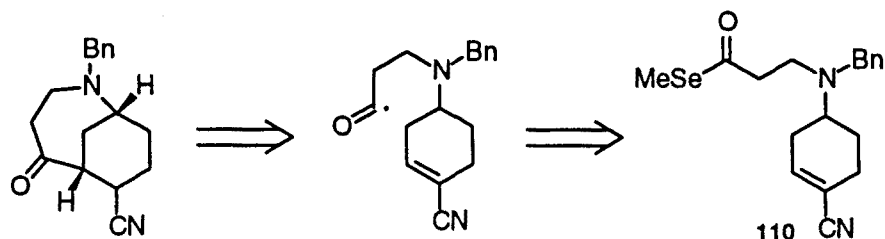
Para estudios ulteriores en este campo es de reseñar que no fue posible la conversión quimioselectiva del éster metílico **106** en el correspondiente metilselenoéster, por cuanto el metilselenoato de dimetilaluminio conduce con preferencia al producto de adición conjugada sobre la agrupación de acrililamida, aislándose una mezcla de las amidas **107** y **108**.



²⁰⁹ Esta posibilidad ha sido muy explotada. Ver, por ejemplo: (a) T. Sato, T. Mori, T. Sugiyama, H. Ishibashi, M. Ikeda, *Heterocycles* **1994**, *37*, 245. (b) T. Sato, Y. Kugo, E. Nakaumi, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1801. (c) M. Ikeda, Y. Kugo, T. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 1819. (d) P. Arya, M. Lesage, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2853. (e) P. Arya, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6265. (f) V. Snieckus, J. C. Cuevas, C. P. Sloan, H. Liu, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896. (g) M. D. Bachi, C. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2689-2691. (h) M. D. Bachi, C. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2693-2696.

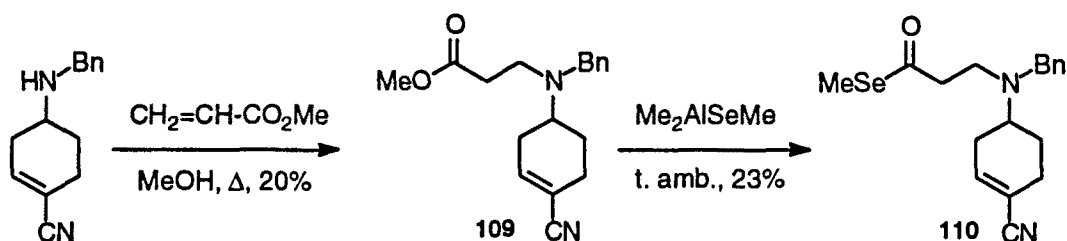
4.2.5. Síntesis de 2-azabicyclo[4.3.1]decanos

Como ya hemos comentado, los radicales acilo se descarbonilan con facilidad cuando generan radicales más estables¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ como los α -aminorradicales, pero si no tienen esta posibilidad pueden experimentar reducción para dar aldehídos o adición intramolecular a alquenos enriquecidos, empobrecidos o no activados²¹⁰. Siguiendo con nuestro interés en la síntesis de sistemas azabíclicos decidimos preparar el éster de metilselenio **110**. Al tratarse de un γ -aminoéster de metilselenio, cuando **110** se tratase con TTMSS generaría un radical acilo que probablemente no descarbonilaría ya que el radical que produciría la descarbonilación sería un radical primario en β de la amina y, por tanto, no estabilizado. En consecuencia, era de esperar que el radical acilo intermedio evolucionase mediante una ciclación 7-*exo* para proporcionar un sistema de 2-azabicyclo[4.3.1]decan-5-ona.

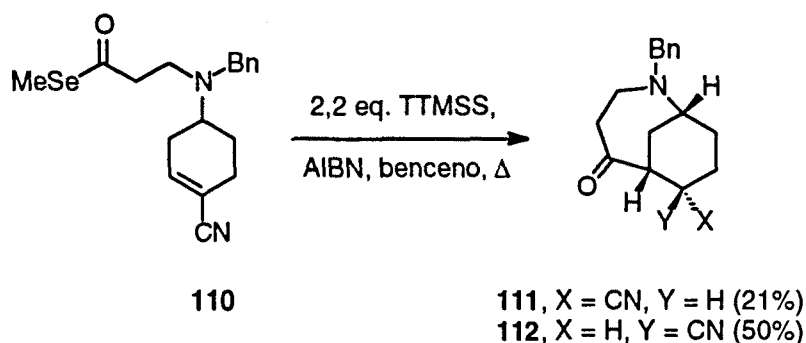


La preparación del éster metílico **109** presentó algunas dificultades, ya que la alquilación del nitrilo α,β -insaturado precursor con bromopropionato de metilo condujo a una mezcla de producto de partida y acrilato de metilo. Cuando la alquilación se llevó a cabo con acrilato de metilo a temperatura de reflujo durante 24 h sólo se obtuvo con un 20% de rendimiento el producto buscado. La reacción de **109** con metilselenoato de dimetilaluminio condujo al éster de metilselenio con sólo un 23% de rendimiento, debido a que el reactivo induce un proceso de tipo retro-Michael generando acrilato de metilo que experimenta una adición conjugada para dar el 3-metilselanilpropionato de metilselanilo que pudimos aislar con un 32% de rendimiento. A pesar del bajo rendimiento global obtuvimos producto suficiente para realizar la reacción de ciclación.

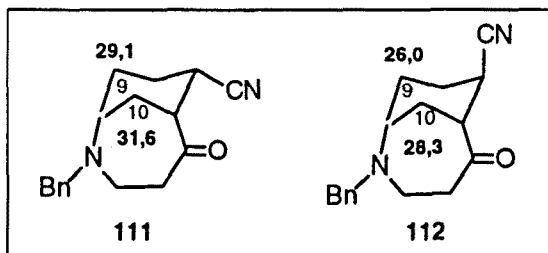
²¹⁰ (a) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3379-3381. (b) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4003-4008. (c) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4008-4011. (d) C. E. Schwartz, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272-9284. (e) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Lucarini, A. Venturini, A. A. Zavitsas, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 376-387. (f) C. E. Brown, A. G. Neville, D. M. Rayner, K. U. Ingold, J. Luszyk, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 363. (g) I. Ryu, N. Sonoda, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1050-1066. (h) I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177-194. Véase también referencias 185 y 200.



Cuando el éster de metilselenio **110** se trató con 2,2 equivalentes de TTMSS y AIBN a reflujo de benceno se obtuvo una mezcla de los dos epímeros del 7-carbonitrilo-2-azabicyclo[4.3.1]decano **111** y **112** con rendimientos del 21% y 50% respectivamente.



La configuración relativa en el C-7 de los nitrilos epímeros **111** y **112** se estableció a partir de sus datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN, considerando la existencia o ausencia de efectos γ con C-9 y C-10. En el epímero con el nitrilo en el C-7 en disposición ecuatorial (**111**) los carbonos C-9 (δ 29,1) y C-10 (δ 31,6) están desapantallados 3,1 y 3,3 ppm respectivamente respecto al epímero **112**. Además en el espectro de RMN de ^1H se observa que H-8_{ax} en el epímero **111** (ecuatorial) aparece a δ 2,42 como un cd, con $J = 13, 5$ y 4 Hz al presentar tres constantes de acoplamiento grandes, con su geminal y con los protones H-7_{ax} y H-9_{ax}.



Debe destacarse que la síntesis del esqueleto de homomorano presente en los compuestos **111** y **112** constituye una de las pocas descritas en la bibliografía²¹¹ para este azabicyclo.

²¹¹ E. L. May, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 223-225. (b) T. Sasaki, S. Eguchi, T. Okano, Y. Wakata, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4067-4072. (c) J. M. Mellor, R. Pathirana, J. H. A. Stibbard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 2541.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Datos generales

La purificación y/o aislamiento de los productos se ha llevado a cabo, siempre que no se indique lo contrario, mediante cromatografía "flash" utilizando como fase estacionaria gel de sílice SDS 60 (230-400 mesh ASTM). Las cromatografías en capa fina se han realizado en placas de sílice DC-Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck), localizándose las manchas mediante luz UV o por revelado con una disolución acuosa al 1% de KMnO₄ o con una disolución acuosa de yodoplatinato potásico. Los extractos orgánicos, antes de ser concentrados a presión reducida, han sido secados sobre Na₂SO₄ anhidro. La purificación de los reactivos y disolventes se ha realizado según los métodos descritos en la bibliografía²¹²

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Nicolet 205 FT-IR, indicándose únicamente los valores de absorción más significativos en cm⁻¹. Los espectros de UV-Vis se realizaron en un espectrofotómetro Varian-Cary 1E UV-Vis. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se han realizado en espectrómetros Gemini 200 (200 y 50,3 MHz) y Varian 300 (300 y 75 MHz). Los espectros de correlación ¹H-¹H (COSY), ¹H-¹³C (HMQC), ¹H-¹³C a larga distancia (HMBC), NOESY y ROESY, se han registrado en un espectrómetro Varian VXR-500. Salvo indicación expresa, los espectros de RMN se han registrado en el espectrómetro Varian 300, en CDCl₃; los desplazamientos químicos se expresan en valores de δ en partes por millón (ppm) utilizando Me₄Si como referencia interna. Las abreviaturas empleadas en la asignación de las señales son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete, s a, singulete ancho; dd, doble doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; td, triplete de dobletes; tt, triplete de tripletes; cd, cuadruplete de dobletes; ddd, doble doblete de dobletes; ddt, doble doblete de tripletes; dddd, doble doblete de doblete de dobletes; dtd, doble triplete de dobletes.

En los espectros de RMN de los compuestos pentacíclicos se ha considerado la numeración biogenética, independientemente de que se hayan formulado según la numeración sistemática.

Los espectros de masas de baja resolución por impacto electrónico (IE) o por ionización química (IQ) se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A. Los espectros de masas de alta resolución para determinación de la masa exacta se han realizado en un espectrómetro de masas MS-9 AEI actualizado con VG. Los análisis elementales se han realizado en un analizador Carlo Erba 1106 en el Departamento de Química Biológica del Centro de Investigación y Desarrollo (CID) de Barcelona.

²¹² D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press Ltd: Oxford, 1980.

Etilenacetal de la 4-bencilamino-1-ciclohexanona (3)

Una disolución de bencilamina (7,8 ml, 71,7 mmol) y monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona (10 g, 64 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) en presencia de tamiz molecular de 4 Å, se dejó en agitación durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se filtró a través de Celita y el filtrado se evaporó a sequedad. Al residuo disuelto en metanol (150 ml) y enfriado a 0 °C se añadió lentamente borohidruro sódico (4,8 g, 128,2 mmol), y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (10 ml) y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. Los extractos orgánicos reunidos, secos y evaporados rindieron un aceite naranja (15,3 g, 96%) que se utilizó sin posterior purificación en la reacción siguiente.

IR (NaCl): 3125 (NH).

¹H-RMN: 1,30-1,90 (m, 8 H), 2,58 (m, 1 H, H-4_{ax}), 3,77 (s, 2 H, CH₂Ar), 3,89 (s, 4 H, OCH₂), 7,20-7,35 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 29,8 (C-3 y C-5), 32,5 (C-2 y C-6), 50,9 (NCH₂), 54,0 (C-4), 63,8 (OCH₂), 108,3 (C-1), 126,4, 127,6 y 128,0 (Ar), 140,5 (C-*ipso*).

4-Bencilaminociclohexanona (4)^{77, 78, 79}

Una disolución del acetal 3 (60 g, 14,8 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y disolución de ácido clorhídrico 3 N (90 ml) se calentó a reflujo durante 10 h. Pasado este tiempo, se evaporó el tetrahidrofurano, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se neutralizó la disolución acuosa ácida con disolución de hidróxido sódico 2,5 N y la disolución resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó dando un aceite marrón (11,5 g, 88%), que se utilizó sin posterior purificación en la reacción siguiente.

IR (NaCl): 3300 (NH), 1713 (CO).

¹H-RMN: 1,74 (m, 2 H, H-3_{ax} y H-5_{ax}), 2,02-2,14 (m, 2 H, H-3_{ec} y H-5_{ec}), 2,22-2,34 y 2,46-2,58 (2 m, 4 H, H-2 y H-6), 3,00 (m, 1 H, H-4_{ax}), 3,84 (s, 2 H, CH₂Ar), 7,22-7,34 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 31,8 (C-3 y C-5), 38,2 (C-2 y C-6), 51,4 (CH₂Ar), 52,7 (C-4), 126,9, 127,8 y 128,4 (Ar), 140,24 (C-*ipso*), 211,37 (C-1).

4-[*N*-Bencil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexanona (5)⁸⁰

La ciclohexanona 4 (2 g, 9,8 mmol) en una disolución metanólica de trietilamina al 10% (15 ml) se trató con dicarbonato de *di**tert*-butilo (3,86 g, 17,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó 2 h a 60 °C. Se evaporó el disolvente y al residuo se añadió una disolución de ácido clorhídrico 1 N hasta pH ácido (2-3). La disolución resultante se extrajo con diclorometano y los extractos

orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron y evaporaron, proporcionando un residuo oleoso que se cristalizó en isopropanol dando el carbamato **5** (2,6 g, 85%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 101-104 °C (isopropanol).

IR (KBr): 1710 (CO cetona), 1676 (CO carbamato).

¹H-RMN: 1,43 (s a, 9 H, CH₃), 1,70-2,10 (m, 4 H, H-3 y H-5), 2,27-2,50 (m, 4 H, H-2 y H-6), 4,39 (s a, 2 H, CH₂Ar), 4,5 (m, 1 H, H-4), 7,15-7,35 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 28,2 (CH₃), 29,8 (C-3 y C-5), 39,9 (C-2 y C-6), 46,8 (CH₂Ar), 53,4 (C-4), 80,1 (C), 126,4, 126,7 y 128,2 (Ar), 139,6 (C-*ipso*), 155,4 (CON), 209,5 (CO).

Análisis calculado para C₁₈H₂₅NO₃: C, 71,24; H, 8,31; N, 4,62.

Encontrado: C, 71,21; H, 8,38; N, 4,62.

Trifluorometanosulfonato de 4-[*N*-bencil-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexenilo (**6**)

Método A. A una disolución de la cetona **5** (1 g, 3,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), enfriada a -78 °C y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó LDA (1,5 M en ciclohexano, 2,3 ml, 3,5 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h. Pasado este tiempo se adicionó, a -78 °C *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (1,4 g, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 5 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 97:3), rindiendo el triflato **6** (954 mg, 62%) en forma de aceite incoloro.

Método B. A una disolución de la cetona **5** (170 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), enfriada a -78 °C y en atmósfera de nitrógeno se adicionó LDA (1,5 M en ciclohexano, 0,4 ml, 0,6 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h. Pasado este tiempo se adicionó, manteniendo la temperatura a -78 °C 5-cloro-2-[*N*-bis(trifluorometanosulfonil)aminopiridina (294 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 5 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad, el residuo obtenido se disolvió en éter etílico y se lavó con disolución de hidróxido sódico 2 N y disolución de ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica seca, se evaporó a sequedad dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 97:3), rindiendo el triflato **6** (176 mg, 67%) en forma de aceite incoloro.

Método C. A una disolución de la cetona **5** (170 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), enfriada a -78 °C y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó hexametildisilazano de litio (1 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml, 0,6 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h. Pasado este tiempo se adicionó manteniendo la temperatura a -78 °C 5-cloro-2-[*N*-bis(trifluorometanosulfonil)aminopiridina (294 mg, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura

ambiente y se mantuvo en agitación durante 5 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad, el residuo obtenido se disolvió en éter etílico y se lavó con disolución saturada de hidróxido sódico 2 N y disolución de ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 3%) rindiendo **6** (189 mg, 72%) en forma de un aceite incoloro.

IR (NaCl): 1692 (CO), 1415 (SO₂).

¹H-RMN: 1,42 (s a, 9 H, CH₃), 1,82 (m, 1 H, H-5_{ec}), 1,95 (cd, *J* = 12 y 6 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 2,15-2,60 (m, 3 H), 4,23 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,39 (s a, 2 H, CH₂Ar), 5,65 (m, *W*_{1/2} = 10 Hz, 1 H, H-2), 7,15-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 26,7 (C-6), 27,2 (C-5), 27,5 (C-3), 28,1 (CH₃), 47,4 (CH₂Ar), 50,9 (C-4), 80,1 (C), 118,3 (c, *J* = 317 Hz, CF₃), 117,0 (C-2), 126,4, 126,8 y 128,3 (Ar), 139,4 (C-*ipso*), 147,8 (C-1), 155,3 (CO).

Análisis calculado para C₁₉H₂₄O₅F₃NS: C, 52,41; H, 5,56; F, 13,09; N, 3,22; S, 7,36.

Encontrado: C, 52,45; H, 5,62; F, 12,69; N, 3,24; S, 7,22.

4-[*N*-Bencil-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (**7**)

A una disolución del triflato **6** (716 mg, 1,64 mmol) en metanol (2,8 ml, 69 mmol) se adicionó acetato de paladio (10 mg, 0,05 mmol), trifenilfosfina (25 mg, 0,09 mmol), trietilamina anhidra (0,45 ml, 3,23 mmol) y dimetilformamida anhidra (6 ml). La mezcla de reacción se purgó con monóxido de carbono y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente a 3 atm de presión de monóxido de carbono. Pasado este tiempo, se añadió éter dietílico y se lavó con agua hasta obtener un pH básico. Las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron a sequedad dando un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 93:7), obteniendo en las eluciones iniciales (367 mg, 65%) el éster α,β-insaturado **7** y en las eluciones posteriores (20 mg, 3%) 5-[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexenocarboxilato de metilo **8**, ambos en forma de aceite incoloro.

Éster α,β-insaturado **7**

IR (NaCl): 1713 (CO éster), 1690 (CO carbamato).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,40 (s a, 9 H, CH₃), 1,69 (cd, *J* = 12 y 5 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,78 (m, 1 H, H-5_{ec}), 2,27 (m, 3 H, H-3 y H-6_{ax}), 2,47 (dm, *J* = 10 Hz, 1 H, H-6_{ec}), 3,70 (s, 3 H, OCH₃), 4,20 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,37 (s a, 2 H, CH₂Ar), 6,82 (m, *W*_{1/2} = 10 Hz, 1 H, H-2), 7,18-7,31 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (HMQC): 24,9 (C-6), 26,8 (C-5), 28,3 (CH₃), 29,8 (C-3), 47,1 (CH₂Ar), 51,6 (C-4, OMe), 80,0 (C), 126,5, 126,7 y 128,3 (Ar), 129,6 (C-1), 138,0 (C-2), 139,8 (C-*ipso*), 155,6 (NCO), 167,3 (COO).

Análisis calculado para $C_{20}H_{27}NO_4$: C, 69,56; H, 7,82; N, 4,05.

Encontrado: C, 69,45; H, 7,88; N, 4,01.

Éster α,β -insaturado 8

IR (NaCl): 1740 (CO éster), 1689 (CO carbamato).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, COSY): 1,40 (s a, 9 H, CH_3), 1,73 (cd, $J = 12$ y 5 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,83 (m, 1 H, H-5_{ec}), 2,17 (s a, 1 H, H-3_{ax}), 2,41 (m, 2 H, H-6), 2,54 (dd, $J = 15$ y 4 Hz, 1 H, H-3_{ec}), 3,83 (s, 3 H, OCH_3), 4,15 (s a, 1 H, H-4_{ax}), 4,39 (s a, 2 H, CH_2Ar), 6,85 (m, $J = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,17-7,30 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (HMQC): 22,9 (C-3), 26,2 (C-4), 28,3 (CH_3), 30,7 (C-6), 47,5 (CH_2Ar), 52,4 (C-4, OMe), 80,1 (CCl_3), 126,6, 126,9 y 128,3 (Ar), 135,1 (C-1), 139,5 (C-*ipso*), 147,4 (C-2), 164,4 (COO).

4-Bencilamino-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (9)

A una disolución del éster α,β -insaturado 7 (513 mg, 1,49 mmol) en diclorometano (2 ml) enfriada a 0 °C, se añadió ácido trifluoroacético (7 ml, 90,7 mmol) y se dejó en agitación 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad proporcionando un residuo oleoso que se cristalizó en éter dietílico dando el trifluoroacetato de 9 (411 mg, 77%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 196 -197 °C (Et_2O).

IR (KBr): 1724 (CO éster), 1678 (CO carboxilato).

$^1\text{H-RMN}$: 1,48 (cd, $J = 12$ y 5,5 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,98 (dm, $J = 12$ Hz, 1 H, H-5_{ec}), 2,20 (m, 2 H, H-3), 2,47 (m, 2 H, H-6), 3,06 (m, 1 H, H-4_{ax}), 3,75 (s, 3 H, OCH_3), 3,95 (s, 2 H, CH_2Ar), 6,73 (m, $W_{1/2} = 11$ Hz, 1 H, H-2), 7,26-7,45 (m, 5 H, ArH), 9,65 (s a, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$: 23,2 (C-6), 24,3 (C-5), 27,9 (C-3), 48,6 (CH_2Ar), 51,8 (CH_3), 52,8 (C-4), 129,0, 129,4 y 130,2 (Ar), 130,0 (C-1), 130,3 (C-*ipso*), 134,5 (C-2), 161,4 y 161,8 (COO^-), 166,6 (COO).

Análisis calculado para $C_{17}H_{20}F_3NO_4$: C, 56,82; H, 5,61; N, 3,90.

Encontrado: C, 57,03; H, 5,60; N, 3,82.

La amina libre 9 se obtuvo disolviendo la sal obtenida en acetato de etilo y basificando con disolución de hidróxido sódico 2 N. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó proporcionando la amina libre (223 mg, 79%) en forma de aceite incoloro.

IR (NaCl): 3300 (NH), 1712 (CO).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, COSY): 1,50, (dtd, $J = 13$, 10 y 5,5 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,55 (s a, 1 H, NH), 1,94 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz, 1 H, H-5_{ec}), 2,05 (m, 1 H, H-3), 2,22 (m, 1 H, H-6), 2,47 (m, 2 H, H-3 y H-6),

2,82 (dddd, $J = 11, 7,75, 5$ y $2,5$ Hz, 1 H, H-4_{ax}), 3,70 (s, 3 H, OCH₃), 3,80 y 3,84 (2 d, $J = 13$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 6,89 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,21-7,33 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (HMQC): 23,0 (C-6), 28,1 (C-5), 32,7 (C-3), 50,9 (CH₂Ar), 51,2 (CH₃), 51,4 (C-4), 126,8, 127,9 y 128,2 (Ar), 129,8 (C-1), 137,4 (C-2), 140,0 (C-*ipso*), 167,3 (CO).

Análisis calculado para C₁₅H₁₉NO₂: C, 73,44; H, 7,81; N, 5,71.

Encontrado: C, 73,33; H, 7,92; N, 5,60.

4-(*N*-Bencilcloroacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (10)

A una disolución del éster **9** (652 mg, 2,6 mmol) en diclorometano anhidro (1,4 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó trietilamina (0,4 ml, 3,3 mmol). Seguidamente se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de cloruro de cloroacetilo (0,3 ml, 4 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂) proporcionando la cloroacetamida **10** (820 mg, 96%) en forma de aceite incoloro como una mezcla de los rotámeros *Z* y *E* (proporción 6:4 según estimación por ¹H-RMN).

IR (NaCl) : 1711 (CO éster), 1648 (CO amida).

¹H-RMN: 1,75 (cd, $J = 12$ y $5,5$ Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,8-6,24 (m, 5 H), 3,71 (s, 3 H, OCH₃), 3,97 (s, 1,2 H, rotámero *Z*, CH₂Cl), 4,05 (m, 0,4 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,20 (s, 0,8 H, rotámero *E*, CH₂Cl), 4,58 (m, 0,6 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 4,58 (s, 2 H, CH₂Ar), 6,85 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H, ArH), 7,31 y 7,39 (2 t, $J = 7$ Hz, 3 H, ArH).

¹³C-RMN: *Rotámero Z* 24,4 (C-6), 25,7 (C-5), 28,8 (C-3), 42,0 (CH₂Cl), 47,4 (CH₂Ar), 51,2 (C-4), 51,6 (OCH₃), 125,5, 127,7 y 129,0 (Ar), 130,0 (C-1), 137,2 (C-2), 138,0 (C-*ipso*), 167,0, 167,4 (CO); *Rotámero E* 24,7 (C-6), 27,5 (C-5), 30,5 (C-3), 41,4 (CH₂Cl), 44,7 (CH₂Ar), 51,6 (OCH₃), 54,1 (C-4), 126,5, 126,9 y 128,4 (Ar), 130,0 (C-1), 136,5 (C-2), 138,0 (C-*ipso*) y 167,0 (CO).

EMAR calculada para C₁₇H₂₀ClNO₃: 321,1132. Encontrada: 321,1239.

4-(*N*-Benciliodoacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (11)

A una disolución de la cloroacetamida **10** (134 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 ml) y en atmósfera de nitrógeno se añadió yoduro sódico (102 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución de tiosulfato sódico 0,1 M. La fase orgánica una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que

se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2), obteniéndose la yodoacetamida **11** (138 mg, 80%) en forma de aceite amarillento como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 7:3 según estimación por $^1\text{H-RMN}$).

IR (NaCl): 1712 (CO éster), 1643 (CO amida).

$^1\text{H-RMN}$: 1,70 (cd, $J = 12$ y 5 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,68-2,65 (m, 5 H), 3,61 (s, 1,4 H, rotámero *Z*, CH_2I), 3,71 (s, 2,1 H, rotámero *Z*, OCH_3), 3,73 (s, 0,9 H, rotámero *E*, OCH_3), 3,86 (s, 0,6 H, rotámero *E*, CH_2I), 3,95 (m, 0,3 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,53 (s, 1,4 H, rotámero *Z*, CH_2Ar), 4,56 (s, 0,6 H, rotámero *E*, CH_2Ar), 4,63 (m, 0,7 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 6,82 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H, ArH), 7,30 y 7,39 (2 t, $J = 7$ Hz, 3 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$: *Rotámero Z* -1,7 (CH_2I), 24,3 (C-6), 25,4 (C-5), 28,4 (C-3), 48,2 (CH_2Ar), 50,7 (C-4), 51,5 (OCH_3), 125,3, 127,5 y 128,9 (Ar), 129,6 (C-1), 136,5 (C-2), 138,5 (C-*ipso*), 166,9 (CON), 169,0 (COO); *Rotámero E* -3,2 (CH_2I), 24,7 (C-6), 27,1 (C-5), 30,1 (C-3), 44,5 (CH_2Ar), 51,6 (OCH_3), 54,9 (C-4), 126,4, 126,7 y 128,3 (Ar), 129,7 (C-1), 137,1 (C-2), 138,5 (C-*ipso*), 166,9 (CON), 168,0 (COO).

EMAR calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}_3$: 413,0488. Encontrada: 413,0490.

4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (**12**)

A una disolución del éster **9** (200 mg, 0,82 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) y en atmósfera de nitrógeno se adicionó piridina (0,07 ml, 0,85 mmol). Seguidamente, se enfrió a 0 °C y se adicionó una disolución de cloruro de tricloroacetilo (0,14 ml, 1,22 mmol) en diclorometano (0,6 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h y a continuación se concentró dando un residuo que se disolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 95:5), obteniendo la tricloracetamida **12** (224 mg, 70%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 99 °C (CH_2Cl_2).

IR (KBr): 1707 (CO éster), 1670 (CO amida).

$^1\text{H-RMN}$: 1,52-2,54 (m, 6 H), 3,72 (s, 3 H, OCH_3), 4,54 y 4,70 (2 d, $J = 15$ Hz, CH_2Ar), 4,80 (m, 1H, H-4_{ax}), 6,58 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,10-7,40 (m, 5 H, H-Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$: 24,6 (C-6), 26,7 (C-5), 29,4 (C-3), 47,6 (CH_2Ar), 51,7 (OCH_3), 55,1 (C-4), 93,4 (CCl_3), 126,1, 127,2 y 128,6 (Ar), 129,9 (C-1), 136,4 (C-2), 137,0 (C-*ipso*), 160,8 (CON), 166,9 (COO).

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_3$: C, 52,26; H, 4,64; Cl, 27,22; N, 3,59.

Encontrado: C, 52,13; H, 4,61; Cl, 27,41; N, 3,56.

4-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (13)

Una mezcla del triflato **6** (129 mg, 0,3 mmol), cianuro potásico (77 mg, 1,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20,4 mg, 0,017 mmol) y 18-corona-6 (812 mg, 0,04 mmol) en benceno anhidro (0,6 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Pasado este tiempo se añadió éter etílico (10 ml) y agua (10 ml) y se separaron las dos fases. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) obteniéndose el nitrilo α,β -insaturado **13** (48 mg, 51%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 59-63 °C (AcOEt).

IR (KBr): 2250 (CN), 1695 (CO carbamato).

¹H-RMN: 1,43 (s a, 9 H, CH₃), 1,20-2,50 (m, 6 H), 4,15 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,39 (s a, 2 H, CH₂Ar), 6,50 (s a, 1 H, H-2), 7,15-7,35 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 26,3 (C-5), 27,5 (C-6), 28,4 (CH₃), 30,0 (C-3), 47,6 (CH₂Ar), 50,9 (C-4), 80,3 (CCl₃), 111,8 (C-1), 119,0 (CN), 126,6, 127,0 y 128,4 (Ar), 139,4 (C-*ipso*), 143,6 (C-2), 155,0 (NCO).

Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂·1/4 H₂O: C, 72,01; H, 7,79; N, 8,84.

Encontrado: C, 71,65; H, 7,91; N, 8,32.

4-Bencilamino-1-ciclohexenocarbonitrilo (14)

Método A. A una disolución del nitrilo α,β -insaturado **13** (200 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0 °C se adicionó ácido trifluoroacético (3 ml, 39 mmol) y se dejó 1 h en agitación a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se evaporó a sequedad proporcionando un residuo oleoso que se cristalizó en éter etílico, obteniéndose el trifluoroacetato de **13** (177 mg, 85%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 180 °C (descomposición) (Et₂O).

IR (KBr): 2200 (CN), 1678(CO).

¹H-RMN: 1,59 (cd, $J = 11$ y 6 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 2,03 (dm, $J = 12,5$ Hz, 1 H, H-5_{ec}), 1,95-2,60 (m, 5 H), 3,15 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,00 (s, 2 H, CH₂Ar), 6,45 (s a, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,35-7,50 (m, 5 H, ArH), 9,85 (s a, NH).

¹³C-RMN: 23,6 (C-5), 25,6 (C-6), 27,9 (C-3), 48,7 (CH₂Ar), 51,8 (C-4), 112,4 (C-1), 118,0 (CN), 129,0, 129,5 y 130,1 (Ar), 140,0 (C-2), 161,5 y 161,9 (CO).

La amina libre **14** se obtuvo disolviendo la sal obtenida anteriormente (150 mg) en acetato de etilo y basificando con disolución de hidróxido sódico 2 N. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó proporcionando la amina libre (87 mg, 89%) en forma de aceite incoloro.

Método B. A una disolución de la fosforamida **17** (4,5 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió disolución de ácido clorhídrico 3 N (48 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Pasado este tiempo, se evaporó el tetrahidrofurano, la fase acuosa ácida se basificó con disolución de hidróxido sódico 6 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂) proporcionando **14** (2,3 g, 80%) en forma de aceite incoloro.

IR (NaCl): 3400 (NH), 2400 (CN).

¹H-RMN: 1,5 (dtd, *J* = 13, 9,5 y 6 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,9-2,1 (m, 5 H), 2,84 (dddd, *J* = 10, 7, 5 y 2 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 3,81 (s, 2 H, CH₂Ar), 6,54 (m, *W*_{1/2} = 10 Hz, 1 H, H-2), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 25,5 (C-5), 27,6 (C-6), 32,8 (C-3), 50,3 (C-4), 50,9 (CH₂Ar), 112,0 (C-1), 119,3 (CN), 126,9, 127,9 y 128,4 (Ar), 140,0 (C-*ipso*), 143,0 (C-2).

EMAR calculada para C₁₄H₁₆N₂: 212,1313. Encontrada: 212,1313.

4-[*N*-Bencil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-hidroxí-1-ciclohexanocarbonitrilo (15**)**

A una disolución de la cetona **5** (500 mg, 1,64 mmol) en diclorometano anhidro (3,5 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de cinc (42 mg, 0,13 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,55 ml, 4,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, se evaporó el diclorometano obteniéndose un residuo que se trató con éter dietílico, se filtró y el filtrado obtenido se evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) obteniéndose por orden de elución:

5, 70 mg (14%).

15, 110 mg (16%).

IR (NaCl): 1692 (CO carbamato).

¹H-RMN: 1,46 (s a, 9 H, CH₃), 1,6-2,5 (m, 8 H), 4,40 (s a, 3 H, H-4 y CH₂Ar), 7,2-7,4 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 1,3 (SiCH₃), 27,2 (C-3 y C-5), 28,2 (CH₃), 38,6 (C-2 y C-6), 46,0 (CH₂Ar), 53,5 (C-4), 60,5 (C-1), 80,1 (C), 121 (CN), 126,5, 126,6 y 128,2 (Ar), 140,0 (C-*ipso*), 155,5 (CO).

trans-4-Bencilamino-1-trimetilsililoxiciclohexeno-1-carbonitrilo (16**)**, 142 mg (28%)

¹H-RMN: 1,52 (ddd, *J* = 13, 10 y 2,5 Hz, 2 H, H-3_{ax} y H-5_{ax}), 1,63 (td, *J* = 12,5 y 3 Hz, 2 H, H-2_{ax} y H-6_{ax}), 2,01 (dm, *J* = 13 Hz, 2 H, H-3_{ec} y H-5_{ec}), 2,19 (dm, *J* = 13 Hz, 2 H, H-2_{ec} y H-6_{ec}), 2,55 (tt, *J* = 10 y 4 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 1,4 (CH₃), 29,4 (C-3 y C-5), 37,6 (C-2 y C-6), 51,0 (CH₂Ar), 54,0 (C-4), 70,8 (C-1), 121,5 (CN), 127,0, 128,0 y 128,4 (Ar), 140,2 (C-*ipso*).

4-Bencilamino-1-trimetilsililoxiciclohexano-1-carbonitrilo (16)

A una disolución de ciclohexanona **4** (5 g, 25,2 mmol) en diclorometano anhidro (36 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de cinc (315 mg, 0,9 mmol) y cianuro de trimetilsililo (6,7 ml, 50,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se evaporó el diclorometano obteniéndose un residuo que se trató con éter etílico, se filtró y el filtrado obtenido se evaporó proporcionando el éter de trimetilsililo **16** (4,6 g, 86%) en forma de aceite de color amarillo como una mezcla de isómeros *cis/trans* (proporción 1:3, estimado por ¹H-RMN) que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

IR (NaCl): 2220 (CN).

¹H-RMN: 1,40-1,80 (m, 4 H, H-3_{ax}, H-5_{ax}, H-2_{ax} y H-6_{ax}), 2,00 (m, 2 H, H-3_{ec} y H-5_{ec}), 2,20 (m, 2 H, H-2_{ec} y H-6_{ec}), 2,60 (m, 1 H, H-4_{ax}), 3,60 y 3,72 (2 s, 2 H, CH₂Ar), 7,21-7,27 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: *Epímero cis* 1,3 (CH₃), 27,3 (C-3 y C-5), 35,7 (C-2 y C-6), 51,0 (CH₂Ar), 54,0 (C-4), 68,7 (C-1), 122,2 (CN), 127,0, 128,0 y 128,4 (Ar), 140,2 (C-*ipso*); *Epímero trans* 1,4 (CH₃), 29,4 (C-3 y C-5), 37,6 (C-2 y C-6), 51,0 (CH₂Ar), 54,0 (C-4), 70,8 (C-1), 121,5 (CN), 127,0, 128,0 y 128,4 (Ar), 140,2 (C-*ipso*).

EMAR calculada para C₁₇H₂₆N₂OSi: 302,1814. Encontrada: 302,1813.

[N-Bencil-N-(4-ciano-3-ciclohexenil)]amida diclorofosfórica (17)

A una disolución del éter de trimetilsililo **16** (10 g, 33,1 mmol) en benceno (13 ml) se añadió piridina (52 ml, 641,7 mmol) y oxloruro de fósforo (9 ml, 96,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h y pasado este tiempo se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N y disolución de cloruro sódico saturada. La fase orgánica una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), obteniéndose la fosforamida **17** (5,9 g, 54%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 81-84 °C (CH₂Cl₂).

IR (NaCl): 1277 (PO).

¹H-RMN: 1,85-2,60 (m, 6 H), 3,60-3,80 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,43 (d, J_{HP} = 15 Hz, 2 H, CH₂Ar), 6,44 (m, J = 12 Hz, 1 H, H-2), 7,25-7,55 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (50,3 MHz): 26,4 (d, J_{CP} = 3,5 Hz, C-5), 27,5 (C-6), 30,4 (d, J_{CP} = 3 Hz, C-3), 48,6 (d, J_{CP} = 5,5 Hz, CH₂Ar), 54,2 (d, J_{CP} = 4,5 Hz, C-4), 111,8 (C-1), 118,5 (CN), 127,3, 128,2 y 128,9 (Ar), 135,3 (d, J_{CP} = 6 Hz, C-*ipso*), 142,5 (C-2).

Análisis calculado para C₁₄H₁₅Cl₂N₂OP: C, 51,08; H, 4,59; Cl, 21,54; N, 8,51.

Encontrado: C, 50,83; H, 4,50; Cl, 21,37; N, 8,38.

* En los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN se ha considerado la numeración que asigna el localizador 1 al carbono portador del grupo ciano, para poder establecer comparaciones con el resto de ciclohexenos así numerados.

4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-hidroxi-1-ciclohexanocarbonitrilo (18)

A una disolución de la amina **16** (500 mg, 1,6 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y en atmósfera de nitrógeno se adicionó piridina (0,3 ml, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tricloroacetilo (0,3 ml, 2,5 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Pasado este tiempo el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. Después de secar y evaporar la fase orgánica se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2) rindiendo la cianohidrina **18** (494 mg, 79%) en forma de sólido blanco, como una mezcla de isómeros *cis:trans*, en proporción 1:3 (según estimación por ^1H -RMN).

Punto de fusión: 84-86 °C (CH_2Cl_2).

IR (KBr): 1671 (CO amida).

^1H -RMN: 1,5-2,5 (m, 8 H), 4,55 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,62 (s, 2 H, CH_2Ar), 7,10-7,45 (m, 5 H, ArH).

^{13}C -RMN: *Epímero cis* 23,8 (C-3 y C-5), 35,5 (C-2 y C-6), 47,9 (CH_2Ar), 57,2 (C-4), 64,7 (C-1), 93,3 (CCl_3), 121,0 (CN), 125,9, 127,0 y 128,5 (Ar), 136,8 (C-*ipso*), 160,6 (CON); *Epímero trans* 26,7 (C-3 y C-5), 36,6 (C-2 y C-6), 47,9 (CH_2Ar), 57,2 (C-4), 68,9 (C-1), 93,3 (CCl_3), 120,6 (CN), 126,1, 127,1 y 128,6 (Ar), 136,8 (C-*ipso*), 160,7 (CO).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 51,15; H, 4,56; Cl, 28,31; N, 7,46.

Encontrado: C, 50,91; H, 4,56; Cl, 28,78; N, 7,08.

4-(*N*-Bencilcloroacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (19)

A una disolución del nitrilo **14** (1,5 g, 7,1 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó trietilamina (1 ml, 7,4 mmol). Seguidamente se enfrió a 0 °C, se añadió una disolución de cloruro de cloroacetilo (0,73 ml, 9,15 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. Después de secar y evaporar la fase orgánica se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2) proporcionando la cloroacetamida **19** (1,7 g, 86%) en forma de aceite incoloro como una mezcla de los rotámeros *Z* y *E* (proporción 7:3 según se dedujo del espectro de ^1H -RMN).

Capítulo 5

IR (NaCl): 1654 (CO amida).

¹H-RMN: 1,85 (m, 2 H), 2,38 (m, 4 H), 4,00 (s, 1,4 H, rotámero Z, CH₂Cl), 4,05 (m, 0,3 H, rotámero E, H-4_{ax}), 4,20 (s, 0,6 H, rotámero E, CH₂Cl), 4,48 (m, 0,7 H, rotámero Z, H-4_{ax}), 4,57 (s, 2 H, CH₂Ar), 6,51 (m, W_{1/2} = 10 Hz, H-2), 7,19 (d, J = 7 Hz, 2 H, ArH), 7,30-7,45 (m, 3 H, ArH).

¹³C-RMN: **Rotámero Z** 25,2 (C-5), 27,1 (C-6), 29,0 (C-3), 41,9 (CH₂Cl), 48,0 (CH₂Ar), 50,7 (C-4), 112,0 (C-1), 118,8 (CN), 125,7, 128,0 y 129,2 (Ar), 136,7 (C-*ipso*), 142,9 (C-2), 167,5 (CO); **Rotámero E** 25,2 (C-5), 27,3 (C-6), 30,7 (C-3), 41,3 (CH₂Cl), 44,8 (CH₂Ar), 53,2 (C-4), 112,0 (C-1), 118,8 (CN), 126,6, 127,2 y 128,6 (Ar), 136,7 (C-*ipso*), 142,2 (C-2), 167,2 (CO).

EMAR calculada para C₁₆H₁₇ClN₂O: 288,1024. Encontrada: 288,1029.

4-(*N*-Bencilodoacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (20)

A una disolución de la cloroacetamida **19** (1,0 g, 3,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) y en atmósfera de nitrógeno se añadió yoduro sódico (831 mg, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 9 h, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución de tiosulfato sódico 0,1 M. La fase orgánica una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), proporcionando la yodoacetamida **20** (849 mg, 71%) en forma de sólido amarillento, como una mezcla de rotámeros Z y E (proporción 7:3 según estimación por ¹H-RMN).

Punto de fusión: 121-122 °C (AcOEt).

IR (KBr): 2215 (CN), 1637 (CO amida).

¹H-RMN: 1,84-2,00 (m, 2 H), 2,20-2,50 (m, 4 H), 3,62 (s, 1,4 H, rotámero Z, CH₂I), 3,85 (s, 0,6 H, rotámero E, CH₂I), 3,96 (m, 0,3 H, rotámero E, H-4_{ax}), 4,50 (m, 0,7 H, rotámero Z, H-4_{ax}), 4,52 (s, 2 H, CH₂Ar), 6,52 (m, W_{1/2} = 12 Hz, 1 H, H-2), 7,20 (d, J = 7 Hz, 2 H, ArH), 7,30 y 7,39 (2 t, J = 7 Hz, 3 H, ArH).

¹³C-RMN: **Rotámero Z** -2,0 (CH₂I), 24,8 (C-5), 26,9 (C-6), 28,6 (C-3), 48,7 (CH₂Ar), 50,1 (C-4), 111,9 (C-1), 118,7 (CN), 125,3, 127,8 y 129,0 (Ar), 136,7 (C-*ipso*), 142,8 (C-2), 169,0 (CON); **Rotámero E** -3,3 (CH₂I), 26,5 (C-5), 27,3 (C-6), 30,2 (C-3), 44,5 (CH₂Ar), 53,9 (C-4), 112,1 (C-1), 118,5 (CN), 126,3, 126,9 y 128,5 (Ar), 138,2 (C-*ipso*), 142,2 (C-2), 168,1 (CON).

Análisis calculado para C₁₆H₁₅I₂N₂O: C, 50,54; H, 4,21; I, 33,38; N, 7,37.

Encontrado: C, 50,44; H, 4,56; I, 33,39; N, 7,01.

4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (21)

Método A. A una disolución de la amina **14** (200 mg, 0,9 mmol) en diclorometano anhidro (2,5 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó piridina (0,11 ml, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de tricloroacetilo (0,15 ml, 1,4 mmol) en diclorometano anhidro (0,7 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Pasado este tiempo el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. Después de secar y evaporar la fase orgánica se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 95:5), rindiendo la tricloroacetamida **21** (262 mg, 77%) en forma de sólido blanco.

Método B. A una disolución del éter de trimetilsililo **18** (596 mg, 1,4 mmol) en piridina (3,6 ml) enfriada a 0 °C, se adicionó lentamente oxicluro de fósforo (0,8 ml, 8,95 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó la piridina y el exceso de oxicluro de fósforo a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N y con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), proporcionando la tricloroacetamida **21** (457 mg, 65%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 162-165 °C (AcOEt).

IR (KBr): 2214 (CN), 1674 (CO).

¹H-RMN: 1,70-2,60 (m, 6 H), 4,52 y 4,70 (2 d, *J* = 16 Hz, 2 H, CH₂Ar), 4,80 (m, 1 H, H-4_{ax}), 6,49 (s a, 1 H, H-2), 7,00-7,45 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 26,1 (C-5), 27,1 (C-6), 29,5 (C-3), 47,5 (CH₂Ar), 54,0 (C-4), 93,3 (CCl₃), 112,1 (C-1), 118,4 (CN), 125,9, 127,3 y 128,7 (Ar), 137,0 (C-*ipso*), 142,1 (C-2), 160,2 (CON).

Análisis calculado para C₁₆H₁₅Cl₃N₂O: C, 53,73; H, 4,23; N, 7,83.

Encontrado: C, 53,75; H, 4,32; N, 7,77.

1-Trimetilsililoxi-4-[2-(trimetilsililoxi)etoxi]ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo (22)

A una disolución del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona (3,0 g, 19,2 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de cinc (488 mg, 1,5 mmol) y cianuro de trimetilsililo (5,1 ml, 38,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se evaporó el diclorometano dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna de alúmina (CH₂Cl₂), proporcionando **22** (4,8 g, 72%) en forma de aceite transparente.

IR (NaCl): 2200 (CN).

$^1\text{H-RMN}$: 0,10 (s, 3 H, CH_3), 0,11 (s, 6 H, CH_3), 0,23 (s, 3 H, CH_3), 0,24 (s, 3 H, CH_3), 0,25 (s, 3 H, CH_3), 1,85-2,20 (m, 4 H), 3,63 y 3,75 (2 t, $J = 5$ Hz, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: -0,5 (CH_3), 1,1 (CH_3), 30,5 y 33,8 (C-2, C-3, C-5 y C-6), 61,3 y 66,9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 68,0 y 71,7 (C-1 y C-4), 118,9 y 120,7 (CN).

4-Etilendioxi-1-trimetilsililoxiciclohexano-1-carbonitrilo (23)

A una disolución del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexanodiona (3,0 g, 19,2 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de zinc (96 mg, 0,3 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2,8 ml, 21,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, se evaporó el diclorometano y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (CH_2Cl_2), proporcionando **23** (3,9 g, 80%) en forma de aceite transparente.

IR (NaCl): 2225 (CN).

$^1\text{H-RMN}$: 0,12 (s, 9 H, CH_3), 1,65 y 1,91 (2 m, 8 H), 3,82 (s, 4 H, OCH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$: 0,8 (CH_3), 30,2 (C-3 y C-5), 36,1 (C-2 y C-4), 64,0 (OCH_2), 68,0 (C-1), 106,4 (C-4), 121,5 (CN).

EMAR calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Si}$: 255,1291. Encontrada: 255,1289.

4-Etilendioxi-1-ciclohexenocarbonitrilo (24)

A una disolución del producto **23** (500 mg, 1,9 mmol) en benceno (1 ml) se adicionó lentamente piridina (3,0 ml, 37,4 mmol) y oxiclورو de fósforo (0,5 ml, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y a continuación se evaporó a sequedad la piridina y el oxiclورو de fósforo. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna de alúmina (CH_2Cl_2), dando **24** (260 mg, 68%) en forma de aceite transparente.

IR (NaCl): 2216 (CN).

$^1\text{H-RMN}$: 1,81 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H, H-6), 2,40-2,52 (m, 4 H, H-3 y H-5), 3,99 (s, 4 H, OCH_2), 6,51 (tt, $J = 4$ y 2 Hz, 1 H, H-2).

$^{13}\text{C-RMN}$: 26,2 (C-5), 30,3 (C-6), 36,3 (C-3), 64,6 (OCH_2), 105,8 (C-4), 112,0 (C-1), 119,0 (CN), 142,0 (C-2).

EMAR calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 165,0776. Encontrada: 165,0790.

Intento de ciclación radicalaria de la cloroacetamida 10

Método TTMSS (2 equiv). A una disolución de la yodoacetamida **10** (142 mg, 0,44 mmol) en benceno anhidro (3 ml) se adicionó, en atmósfera de nitrógeno, AIBN (24 mg, 0,14 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió TTMSS (0,27 ml, 0,88 mmol) gota a gota y se dejó en agitación a esta temperatura durante 17 h. Se evaporó el benceno y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) la 4-(*N*-bencilacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (**28**), (102 mg, 80%) en forma de aceite incoloro como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 7:3 según estimación por ¹H-RMN).

IR (NaCl): 1713 (CO éster), 1646 (CO amida).

¹H-RMN: 1,69 (cd, *J* = 12 y 5,5 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,80 (m, 1 H, H-5_{ec}), 2,07 (s, 2,1 H, rotámero *Z*, CH₃), 2,14-2,62 (m, 4 H), 2,26 (s, 0,9 H, rotámero *E*, CH₃), 3,70 (s, 2,1 H, rotámero *Z*, OCH₃), 3,72 (s, 0,9 H, rotámero *E*, OCH₃), 3,95 (m, 0,3 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,50 (s, 1,4 H, rotámero *Z*, CH₂Ar), 4,59 (s, 0,6 H, rotámero *E*, CH₂Ar), 4,68 (m, 0,7 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 6,85 (m, *W*_{1/2} = 11 Hz, 1 H, H-2), 7,22 (d, *J* = 7 Hz, 2 H, ArH), 7,28 y 7,36 (2 t, *J* = 7 Hz, 3 H, ArH).

¹³C-RMN: Rotámero *Z* 22,5 (CH₃), 24,6 (C-6), 26,1 (C-5), 29,2 (C-3), 47,9 (CH₂Ar), 49,9 (C-4), 51,5 (OCH₃), 125,7, 127,3 y 128,8 (Ar), 137,7 (C-2), 137,9 (C-*ipso*), 167,2 (CON), 171,6 (COO); Rotámero *E* 22,0 (CH₃), 24,9 (C-6), 27,6 (C-5), 30,5 (C-3), 44,3 (CH₂Ar), 51,7 (C-4), 54,1 (OCH₃), 126,7, 126,8 y 128,3 (Ar), 136,9 (C-2), 139,8 (C-*ipso*), 167,0 (CON), 170,7 (COO).

Análisis calculado para C₁₇H₂₁NO₃: C, 71,04; H, 7,37; N, 4,88.

Encontrado: C, 70,96; H, 7,39; N, 4,98.

Intento de ciclación radicalaria de la yodoacetamida 11

Método TTMSS (1,1 equiv). A una disolución de la yodoacetamida **11** (138 mg, 0,33 mmol) en benceno anhidro (3 ml) se adicionó, en atmósfera de nitrógeno, AIBN (23 mg, 0,14 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió TTMSS (0,11 ml, 0,36 mmol) gota a gota y se dejó en agitación a esta temperatura durante 21 h. Se evaporó el benceno y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) proporcionando el biciclo reducido **27** (5 mg, 5%) en forma de sólido blanco y el producto de reducción **28** (65 mg, 68%) en forma de aceite incoloro como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 7:3 según estimación por ¹H-RMN).

Método de adición lenta: A una disolución de la yodoacetamida **11** (100 mg, 0,24 mmol) en benceno (8 ml) a reflujo y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente (*syringe pump*) una disolución de TTMSS (0,082 ml, 0,27 mmol) y AIBN (0,08 mg, 0,05 mmol) en benceno (10 ml) durante 2,5 h. Se evaporó el benceno y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) dando el producto reducido **28** (48 mg, 69%).

Método catalítico. Una mezcla de la yodoacetamida **11** (100 mg, 0,24 mmol) en *terc*-butanol desgasificado (2 ml), cloruro de tributilestaño (0,010 ml, 0,036 mmol), cianoborohidruro sódico (31 mg, 0,48 mmol) y AIBN (8 mg, 0,05 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Pasado este tiempo, se adicionó diclorometano (10 ml), disolución de amoniaco al 3% (10 ml) y disolución saturada de cloruro sódico (10 ml). Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa. la fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1), proporcionando el producto reducido **28** (49 mg, 70%).

Método fotoquímico. Una mezcla de yodoacetamida **11** (46 mg, 0,11 mmol) en benceno anhidro (10 ml) y hexabutildiestaño (0,016 ml, 0,031 mmol) se irradió con luz de wolframio durante 4 h (no se observó transformación del producto de partida por CCF). La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo, se continuó irradiando y se adicionó 2 veces más hexabutildiestaño (2 x 0,016 ml) durante 8 h. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó el producto reducido **28** (54 mg, 59%).

Intento de ciclación radicalaria de la yodoacetamida **20**

Método TTMSS (1 equiv). Una disolución de la yodoacetamida **20** (200 mg, 0,5 mmol) en benceno anhidro y desoxigenado (16 ml) se calentó a temperatura de reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se adicionó, por medio de una jeringa acoplada a una bomba, una disolución de TTMSS (0,2 ml, 0,6 mmol) y AIBN (17 mg, 0,098 mmol) en benceno anhidro (20 ml) a una velocidad de 4,1 ml/h y se dejó en agitación a esta temperatura durante 12 h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) proporcionando el **4-(*N*-bencilacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (**29**)**, (91 mg, 68%) en forma de aceite incoloro como una mezcla de los rotámeros *Z* y *E* (proporción 7:3 según estimación por ¹H-RMN).

IR (NaCl): 2214 (CN), 1642 (CO amida).

¹H-RMN: 1,60-1,80 (m, 2 H, H-5), 2,04 (s, 2,1 H, rotámero *Z*, CH₃), 2,15-2,40 (m, 4 H), 2,21 (s, 0,9 H, rotámero *E*, CH₃), 3,93 (m, 0,3 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,44 (s, 1,4 H, rotámero *Z*, CH₂Ar), 4,52 (s, 0,6 H, rotámero *E*, CH₂Ar), 4,54 (m, 0,7 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 6,45 (m, W_{1/2} = 10 Hz, 1 H, H-2), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H, ArH), 7,24 y 7,32 (2 t, *J* = 7,5 Hz, 3 H, ArH).

¹³C-RMN: **Rotámero *Z*** 22,5 (CH₃), 25,5 (C-5), 27,2 (C-6), 29,3 (C-3), 48,3 (CH₂Ar), 49,3 (C-4), 111,8 (C-1), 118,9 (CN), 125,7, 127,5 y 128,5 (Ar), 137,5 (C-*ipso*), 143,3 (C-2), 171,7 (COO); **Rotámero *E*** 22,0 (CH₂), 27,1 (C-5), 27,4 (C-6), 30,6 (C-3), 44,3 (CH₂Ar), 53,0 (C-4), 111,8 (C-1), 118,9 (CN), 126,7, 126,9 y 128,5 (Ar), 138,8 (C-*ipso*), 142,5 (C-2), 170,7 (CO).

EMAR: calculada para C₁₆H₁₈N₂O: 254,1419. Encontrada: 254,1417.

Método fotoquímico. Se procedió como en el caso la yodoacetamida **11** obteniendo el producto reducido **28** (55%).

Pruebas de deuteración con Bu₃SnD

Sobre la yodoacetamida 20: A una disolución de la yodoacetamida **20** (52 mg, 0,13 mmol) en benceno anhidro (1 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó AIBN (4 mg, 0,026 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó Bu₃SnD (0,08 ml, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 16 h. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂) proporcionando el 4-[*N*-bencil(²H₁)acetamido]-1-ciclohexenocarbonitrilo (20 mg, 57%).

¹H-RMN: Aparece a δ 2,04 ppm un triplete $J = 2$ Hz que integra por 2 H (CH₂D).

Ciclación radicalaria de **12** con 2 equiv de TTMS

A una suspensión del éster α,β-insaturado **12** (121 mg, 0,25 mmol) en benceno anhidro (2,2 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (20 mg, 0,10 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo, se añadió TTMS (0,19 ml, 0,51 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura 21 h. Se evaporó el benceno a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), rindiendo, por orden de elución y en forma de sólidos blancos:

(*1RS,4SR,5RS,6SR*)-2-bencil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carboxilato de metilo (**30**), 21 mg (21%)

IR (KBr): 1654 (CO amida), 1732 (CO éster).

¹H-RMN: 1,42 (tdd, $J = 13, 4,5$ y $2,5$ Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,91 (dt, $J = 13$ y 3 Hz, 1 H, H-9), 1,65-2,14 (m, 4 H), 2,52 (dt, $J = 13$ y 3 Hz, 1 H, H-6_{ax}), 3,28 (m, $W_{1/2} = 13$ Hz, 1H, H-5_{ec}), 3,52 (s a, 1H, H-1_{ec}), 4,00 y 5,22 (2 d, $J = 15$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 4,72 (d, $J = 6,5$ Hz, 1 H, H-4_{ax}), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 17,9 (C-7), 27,9 (C-8), 33,7 (C-9), 37,2 (C-5), 45,0 (C-6), 49,2 (CH₂Ar), 51,0 (C-1), 51,8 (OCH₃), 58,3 (C-4), 127,7, 128,0 y 128,7 (Ar), 136,9 (C-*ipso*), 166,9 (CON), 173,6 (COO).

EMAR calculada para C₁₇H₂₀NO₂: 321,1132. Encontrada: 321,1131.

(*1RS,5SR,6SR*)-2-bencil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carboxilato de metilo (**27**) 36 mg (41%).

IR (KBr): 1638 (CO amida), 1731 (CO éster).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,33 (tdd, $J = 13,5, 4$ y 2 Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,61 (cd, $J = 14$ y 4 Hz, 1 H, H-7_{ax}), 1,66 (dm, $J = 13$ Hz, 1 H, H-9_{anti}), 1,80 (dm, $J = 13$ Hz, 2 H, H-7_{ec} y H-8_{ec}), 1,87 (dm, J

= 13 Hz, 1 H, H-9_{sin}), 2,38 (dm, $J = 18$ Hz, 1H, H-4_{ec}), 2,48 (dt, $J = 13,5$ y $3,5$ Hz, 1 H, H-6_{ax}), 2,52-2,60 (m, 2 H, H-4_{ax} y H-5_{ec}), 3,41 (s a, 1 H, H-1_{ec}), 3,62 (s, 3 H, OCH₃), 3,88 y 5,18 (2 d, $J = 15$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 7,15-7,27 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (HMQC): 18,6 (C-7), 28,1 (C-8), 29,4 (C-5), 32,3 (C-9), 33,8 (C-4), 46,2 (C-6), 48,1 (CH₂Ar), 50,3 (C-1), 51,7 (OCH₃), 127,3, 127,7 y 128,5 (Ar), 137,5 (C-*ipso*), 170,3 (CON), 173,9 (COO).

Análisis calculado para C₁₇H₂₁NO₃·1/2 H₂O: C, 68,90; H, 7,48; N, 4,73.

Encontrado: C, 69,26; H, 7,42; N, 4,70.

Ciclación radicalaria de 12 con 3,5 equiv de TTMSS

A una suspensión del éster α,β -insaturado 12 (68 mg, 0,17 mmol) en benceno anhidro (1,4 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (31 mg, 0,18 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo, se añadió TTMSS (0,18 ml, 0,59 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura 21 h. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), proporcionando el biciclo reducido 27 (34 mg, 68%) en forma de sólido blanco.

Ciclación radicalaria de 21 con 2 equiv de TTMSS

A una suspensión del nitrilo α,β -insaturado 21 (130 mg, 0,36 mmol) en benceno anhidro (2,7 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (12 mg, 0,07 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo, se añadió TTMSS (0,22 ml, 0,72 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura 21 h. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), rindiendo, por orden de elución y en forma de sólidos blancos:

(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-2-bencil-4,4-dicloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (31), 20 mg (17%)

IR (NaCl): 1672 (CO amida).

¹H-RMN (200 MHz): 1,20-2,40 (m, 5 H), 2,66 (dm, $J = 14,5$ Hz, 1 H, H-9), 3,02 (dt, $J = 12,5$ y $3,5$ Hz, 1 H, H-6_{ax}), 3,30 (m, $W_{1/2} = 9$ Hz, 1 H, H-1_{ec}), 3,56 (s a, 1 H, H-5_{ec}), 3,94 y 5,31 (2 d, $J = 15$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 7,20-7,50 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (50,3 MHz): 20,4 (C-7), 27,9 (C-8), 30,3 (C-9), 32,7 (C-6), 46,9 (C-5), 49,4 (CH₂Ar), 50,4 (C-1), 84,2 (C-4), 119,9 (CN), 127,7, 128,0 y 128,9 (Ar), 135,8 (C-*ipso*), 164,0 (CO).

EMAR calculada para C₁₆H₁₆Cl₂N₂O: 322,0648. Encontrada: 322,0648.

(1*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-2-bencil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (32) 70 mg (48%).

IR (NaCl): 2240 (CN), 1655 (CO)

¹H-RMN: 1,50 (m, 1 H, H-8_{ax}), 1,85-2,15 (m, 5 H), 2,80-3,00 (m, 2 H, H-5_{ec} y H-6_{ax}), 3,53 (m, W_{1/2} = 10 Hz, 1 H, H-1_{ec}), 4,01 y 5,22 (2 d, J = 15 Hz, 2 H, CH₂Ar), 4,82 (d, J = 6,5 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 7,10-7,30 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (50,3 MHz): 20,4 (C-7), 27,7 (C-8), 31,2 (C-6), 32,8 (C-9), 36,2 (C-5), 49,1 (CH₂Ar), 50,1 (C-1), 57,3 (C-4), 120,5 (CN), 127,8, 128,0, y 128,8 (Ar), 136,4 (C-*ipso*), 166,3 (CON).

EMAR calculada para C₁₆H₁₇ClN₂O: 288,1035. Encontrada: 288,1035.

Ciclación radicalaria de 21 con 3,5 equiv de TTMSS

A una suspensión del nitrilo α,β-insaturado 21 (267 mg, 0,74 mmol) en benceno anhidro (6 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (85 mg, 0,52 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió TTMSS (0,80 ml, 2,60 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura 21 h. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) rindiendo el biciclo monoclorado 32 (16 mg, 7%) y 33 en forma de sólidos blancos.

(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-2-bencil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (33), 108 mg (57%).

IR (NaCl): 2220 (CN), 1590 (CO amida).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,38 (tc, J = 13,5 y 2,5 Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,67 (dm, J = 12 Hz, 1 H, H-9_{anti}), 1,75 (cd, J = 13,5 y 4 Hz, 1 H, H-7_{ax}), 1,82 (dm, J = 14 Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,92 (dm, J = 13 Hz, 1 H, H-7_{ec}), 1,95 (dm, J = 13 Hz, 1 H, H-9_{sin}), 2,50 (s a, 1 H, H-5_{ec}), 2,72-2,82 (m, 3 H, H-4_{ax}, H-4_{ec} y H-6_{ax}), 3,48 (s a, 1 H, H-1_{ec}), 3,96 y 5,21 (2 d, J = 15 Hz, 2 H, CH₂Ar), 7,21-7,32 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (HMQC): 20,4 (C-7), 27,5 (C-8), 29,7 (C-5), 31,0 (C-9), 32,8 (C-6), 33,7 (C-4), 48,3 (CH₂Ar), 49,5 (C-1), 120,8 (CN), 127,5, 127,8 y 128,6 (Ar), 137,1 (C-*ipso*), 169,2 (CO).

Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₂O₃: C, 75,56; H, 7,13; N, 11,02.

Encontrado: C, 75,39; H, 7,12; N, 10,90.

(1*RS*, 5*RS*, 6*SR*)-2-Bencil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (33)

A partir del biciclo monoclorado 32. A una disolución del compuesto monoclorado 32 (40 mg, 0,14 mmol) en metanol anhidro (2 ml) se adicionó cloruro amónico (45 mg, 0,83 mmol) y se enfrió a 0 °C. Seguidamente se añadió cinc en polvo (90 mg, 1,4 mmol). La suspensión se dejó 24 h en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se filtró sobre Celite, el filtrado resultante se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en

columna "flash" (CH₂Cl₂) rindiendo el biciclo reducido **33** (25 mg, 65%) en forma de sólido blanco.

A partir del biciclo diclorado 31. A una disolución del compuesto diclorado **31** (20 mg, 0,1 mmol) en metanol anhidro (3 ml) se adicionó cloruro amónico (89 mg, 1,6 mmol) y se enfrió a 0 °C. Seguidamente se añadió cinc en polvo (180 mg, 2,7 mmol). La suspensión se dejó 24 h en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se filtró sobre Celite, el filtrado resultante se evaporó y el residuo obtenido rindió el biciclo reducido **33** (11 mg, 70%) en forma de sólido blanco.

Intentos de ciclación de la yodoacetamida **20** con yoduro de samario (II)

Sobre una disolución de yoduro de samario (II) (0,1 M en THF, 10,5 ml, 1,0 mmol) enfriada a -78 °C, se adicionó una disolución de **20** (50 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 1%) rindiendo **29** (107 mg, 80%).

Etilenacetal de la 4-(*N*-benciltricloroacetilamino)-1-ciclohexanona (**35**)

A una disolución del etilenacetal de la amina **3** (1 g, 4,06 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó piridina (0,68 ml, 8,48 mmol) y una disolución de cloruro de tricloroacetilo (0,69 ml, 6,20 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. Se secó y se evaporó a sequedad proporcionando un sólido que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂) proporcionando la tricloroacetona **35** (1,27 g, 80%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 139-143 °C (isopropanol).

IR (KBr): 1677 (CO amida).

¹H-RMN: 1,5-2,0 (m, 8 H), 3,8 (s, 4 H, OCH₂), 4,55 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,60 (s, 2 H, CH₂Ar), 7,15-7,35 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 27,3 (C-3 y C-5), 33,6 (C-2 y C-6), 47,6 (CH₂Ar), 57,8 (C-4), 64,1 y 64,3 (OCH₂), 93,5 (CCl₃), 106,9 (C-1), 126,0, 126,7 y 128,3 (Ar), 137,2 (C-*ipso*), 160,4 (CON).

Análisis calculado para $C_{17}H_{20}Cl_3NO_3$: C, 52,17; H, 5,15; N, 3,58; Cl, 26,83.

Encontrado: C, 52,05; H, 5,17; N, 3,59; Cl, 27,06.

4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-ciclohexanona (**34**)

Método A. A una disolución de la amina **4** (1 g, 4,92 mmol) en diclorometano anhidro (14 ml) en atmósfera de nitrógeno, se adicionó piridina (0,83 ml, 10,28 mmol) y una disolución de cloruro de tricloroacetilo (0,84 ml, 7,52 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad proporcionando un sólido que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2), para dar la tricloroacetamidocetona **34** (1,3 g, 78%) en forma de sólido blanco.

Método B. Una disolución del acetal **35** (6,3 g, 16,16 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) y disolución de ácido clorhídrico 1 N se calentó a reflujo durante 15 h. Pasado este tiempo, se evaporó el tetrahidrofurano y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cristalización en éter etílico, proporcionando la cetona **34** (3,9 g, 71%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 109-113 °C (Et_2O).

IR (KBr): 1717 (CO cetona), 1661 (CO amida).

1H -RMN: 1,85-2,55 (m, 8 H), 4,63 (s a, 2 H, CH_2Ar), 5,00 (m, 1 H, H-4_{ax}), 7,10-7,45 (m, 5 H, ArH).

^{13}C -RMN: 29,4 (C-3 y C-5), 39,5 (C-2 y C-6), 47,7 (CH_2Ar), 57,0 (C-4), 93,5 (CCl_3), 126,1, 127,2 y 128,6 (Ar), 136,9 (C-*ipso*), 160,5 (CON), 207,8 (CO).

Análisis calculado para $C_{15}H_{16}NO_2Cl_3$: C, 51,67; H, 4,63; N, 4,02.

Encontrado: C, 51,52; H, 4,73; N, 3,96.

Acetato de 4-(*N*-benciltricloroacetamido)-1-ciclohexenilo (**36**)

Una disolución de la cetona **34** (150 mg, 0,43 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (100 mg, 0,52 mmol) en acetato de isopropenilo (18 ml, 161 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. Pasado este tiempo, se añadió a la mezcla de reacción bicarbonato sódico, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en

columna de alúmina (CH_2Cl_2), proporcionando el acetato de enol **36** (103 mg, 62%) en forma de aceite incoloro.

IR (KBr): 1756 (CO éster), 1676 (CO amida).

$^1\text{H-RMN}$: 1,80-2,50 (m, 6 H), 2,10 (s, 3 H, CH_3), 4,55 y 4,73 (2 d, $J = 14$ Hz, 2 H, CH_2Ar), 4,82 (m, 1 H, H-4_{ax}), 5,3 (s a, 1 H, H-2), 7,10-7,45 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$: 20,8 (CH_3), 26,5 y 26,8 (C-3, C-5 y C-6), 47,6 (CH_2Ar), 55,0 (C-4), 93,4 (CCl_3), 111,5 (C-2), 125,9, 126,9 y 128,4 (Ar), 137,0 (C-*ipso*), 147,1 (C-1), 160,6 (COO), 169,0 (CO).

4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-trimetilsililoxi-1-ciclohexano (**37**)

A una disolución de la cetona **34** (418 mg, 1,19 mmol) en diclorometano/pentano 1:1 (30 ml) enfriada a -20 °C, se adicionó hexametildisilazano (0,67 ml, 3,17 mmol) gota a gota y yoduro de trimetilsililo (0,33 ml, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación 2 h a esta temperatura y a continuación se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y se dejó 10 min en agitación. Una vez separadas las fases, la orgánica se concentró proporcionando una espuma amarilla que se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de bisulfito sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó el producto del título **37** (434 mg, 86%) en forma de aceite amarillo que se utilizó sin ulterior purificación en la reacción siguiente.

IR (NaCl): 1677 (CO amida).

$^1\text{H-RMN}$: 0,2 (s, 9 H, CH_3), 1,85-2,40 (m, 6 H), 4,56-4,69 (2 d, $J = 15,5$ Hz, 2 H, CH_2Ar), 4,76 (m, 2 H, H-4_{ax} y H-2), 7,15-7,40 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$: 0,2 (CH_3), 27,2 y 29,6 (C-3, C-5 y C-6), 47,8 (CH_2Ar), 55,8 (C-4), 93,6 (CCl_3), 101,0 (C-2), 126,0, 126,9 y 128,5 (Ar), 137,3 (C-*ipso*), 149,6 (C-1), 160,8 (CO).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{Si}$: C, 51,37; H, 5,75; N, 3,33; Cl, 25,27.

Encontrado: C, 51,36; H, 5,72; N, 3,31; Cl, 25,78.

trans-4-[*N*-Bencil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexanol (**39**)

A una disolución de la cetona **5** (1 g, 3,3 mmol) en etanol (20 ml) enfriada a 0 °C se adicionó borohidruro sódico (125 mg, 3,3 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Pasado este tiempo se adicionó agua (2 ml), se evaporó el metanol, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1%) proporcionando el alcohol **39** (936 mg, 93%) en forma de sólido blanco.

IR (KBr): 3450 (OH), 1689 (CO carbamato).

$^1\text{H-RMN}$: 1,37 (s a, 9 H, CH_3), 1,30-2,00 (m, 8 H), 3,50 (tt, $J = 13$ y 4,5 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 4,00 (m, 1 H, H-1_{ax}), 4,34 (s a, 2 H, CH_2Ar), 7,15-7,32 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$: 28,3 (CH_3), 28,6 (C-3 y C-5), 34,6 (C-2 y C-6), 46,7 (CH_2Ar), 54,5 (C-4), 69,8 (C-1), 79,7 (C), 126,3, 126,5 y 128,1 (Ar), 140,0 (C-*ipso*), 155,6 (CO).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: C, 70,79; H, 8,91; N, 4,59.

Encontrado: C, 70,78; H, 9,06; N, 4,68.

4-[*N*-Bencil-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexeno (40)

Método A. A una disolución del alcohol **39** (353 mg, 1,15 mmol) en benceno (0,5 ml) se adicionó lentamente piridina (1,8 ml) y oxiclورو de fósforo (0,32 ml, 3,33 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Pasado este tiempo se evaporó a sequedad la piridina y el oxiclورو de fósforo. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N y con disolución de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2), dando el alqueno **40** (166 mg, 50%) y producto de partida inalterado.

Método B. Una disolución de la hidrazona **38** (2 g, 4,2 mmol) y *terc*-butóxido potásico (1,4 g, 12,6 mmol) en dimetilsulfóxido (56 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. Pasado este tiempo, se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2), rindiendo el alqueno **40** (500 mg, 41%) en forma de aceite amarillento.

Método C. A una disolución del triflato **6** (60 mg, 0,14 mmol), acetato de paladio (6,3 mg, 0,028 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (12 mg, 0,028 mmol) en dimetilformamida (2 ml) calentada a 80 °C se añadió hidruro de trietilsilano (0,54 ml, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó a esta temperatura durante 17 h y a continuación se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2) dando el alqueno **40** (23 mg, 60 %) en forma de aceite amarillento.

IR (NaCl): 1693 (CO carbamato).

$^1\text{H-RMN}$: 1,38 (s, 9 H, CH_3), 1,40-2,20 (m, 6 H), 4,30-4,39 (m, 3 H, H-4_{ax} y CH_2Ar), 5,58 (s, 2 H, H-1 y H-2), 7,21-7,33 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$: 25,9 (C-6), 27,4 (C-5), 28,3 (CH_3), 29,6 (C-3), 46,6 (CH_2Ar), 52,0 (C-4), 79,5 (C), 125,4, 126,4, 126,5 y 128,1 (C-1, C-2 y Ar), 140,0 (C-*ipso*).

Capítulo 5

Análisis calculado para $C_{18}H_{25}NO_2$: C, 75,21; H, 8,77; N, 4,88.

Encontrado: C, 75,04; H, 8,80; N, 4,80.

***p*-Toluensulfonilhidrazona de 4-[*N*-bencil-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexanona (38)**

Una disolución de la ciclohexanona **5** (5 g, 16,4 mmol) y *p*-tosilhidracina (9,21 g, 49,5 mmol) en metanol (164 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se concentró dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt/hexano 1:1) rindiendo la hidrazona **38** (5,56 g, 72%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 112 °C (isopropanol).

IR (NaCl): 3450 (NH), 1693 (CO carbamato).

¹H-RMN: 1,39 (s, 9 H, CH₃), 2,42 (s, 3 H, CH₃Ar), 1,50-2,75 (m, 8 H), 4,25 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,32 (s, 2 H, CH₂Ar), 7,14-7,34 (m, 7 H, ArH), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H, ArH).

¹³C-RMN: 21,5 (CH₃), 28,2 (CH₃), 25,3, 28,9, 30,1 y 33,8 (C-2, C-3, C-5 y C-6), 46,5 (CH₂Ar), 53,6 (C-4), 80,0 (C), 126,3, 126,6, 127,9, 128,2 y 129,4 (Ar), 135,2, 139,7 y 143,8 (C-*ipso*), 155,5 y 159,7 (CO).

Análisis calculado para $C_{25}H_{33}N_3O_4S \cdot 1/3 H_2O$: C, 62,88; H, 7,10; N, 8,80.

Encontrado: C, 62,70; H, 6,99; N, 8,80.

4-Bencilamino-1-ciclohexeno (41)

A una disolución del alqueno **40** (500 mg, 1,74 mmol) en diclorometano enfriada a 0 °C, se adicionó ácido trifluoroacético (8,32 ml, 104,4 mmol) y se dejó 1 h en agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se cristalizó en éter etílico obteniéndose el trifluoroacetato de **41** (458 mg, 89%) en forma de aceite transparente.

IR (NaCl): 1673 (CO carboxilato)

¹H-RMN: 1,49 (m, 1 H, H-5_{ax}), 1,89 (dm, *J* = 12 Hz, 1 H, H-5_{ec}), 2,95-2,35 (m, 4 H, H-3 y H-6), 3,07 (m, 1 H, H-4_{ax}), 3,94 (s, 2 H, CH₂Ar), 5,50 y 5,64 (2 m, *W*_{1/2} = 15 Hz, 2 H, H-1 y H-2), 7,26-7,44 (m, 5 H, ArH), 9,51 (s a, 2 H, NH).

¹³C-RMN: 24,1 (C-5), 24,7 (C-6), 27,6 (C-3), 48,2 (CH₂Ar), 53,5 (C-4), 122,7, 126,7, 128,8, 129,2 y 130,2 (C-1, C-2 y Ar), 130,6 (C-*ipso*).

La amina libre **41** se aisló disolviendo el trifluoroacetato obtenido en acetato de etilo y disolución de hidróxido sódico 2 N. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó, proporcionando la amina libre (214 mg, 87%) en forma de aceite transparente.

IR (NaCl): 3250 (NH).

¹H-RMN: 1,47 (tdd, $J = 13, 10$ y 6 Hz, 1 H, H-5_{ax}), 1,80-2,38 (m, 5 H), 2,83 (dddd, $J = 10,5, 8,5, 3$ y $5,5$ Hz, 1 H, H-4_{ax}), 5,6 (m, 2 H, H-1 y H-2), 7,21-7,26 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 24,3 (C-6), 28,7 (C-5), 32,2 (C-3), 50,8 (CH₂Ar), 52,3 (C-4), 124,9, 126,8, 128,1 y 128,3 (C-1, C-2 y Ar), 140,2 (C-*ipso*).

EMAR calculada para C₁₃H₁₇N: 187,1359. Encontrada: 187,1361.

Análisis calculado para C₁₃H₁₇N·1/4 H₂O: C, 83,36; H, 9,16; N, 7,48.

Encontrado: C, 83,41; H, 9,20; N, 7,30.

4-(*N*-Benciltricloraacetamido)-1-ciclohexeno (42)

Método A: A una disolución de la amina **41** (800 mg, 4,3 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se adicionó trietilamina (1,2 ml, 9,0 mmol) y una disolución de cloruro de tricloroacetilo (0,73 ml, 6,5 mmol) en diclorometano (1 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 14 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se trató sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂) proporcionando la tricloroacetamida **42** (1,1 g, 80%) en forma de aceite amarillento.

Método B. El mesilato **44** (100 mg, 0,23 mmol) se sometió a pirólisis en un aparato de sublimación (160 °C/ 0,1 Torr) obteniéndose un aceite violeta. El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución de hidróxido sódico 2 N y se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), proporcionando el alqueno **42** en forma de aceite transparente (102 mg, 79%).

IR (KBr): 1673 (CO amida).

¹H-RMN: 1,70-2,40 (m, 6 H), 4,54 y 4,70 (2 d, $J = 15,5$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 4,78 (m, 1 H, H-4_{ax}), 5,50-5,70 (m, 2 H, H-3 y H-4), 7,15-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 25,4 (C-6), 27,1 (C-5), 29,2 (C-3), 47,7 (CH₂Ar), 55,9 (C-4), 93,6 (CCl₃), 124,5, 126,1, 126,6, 126,9 y 128,5 (C-1, C-2 y Ar), 137,4 (C-*ipso*), 160,7 (CO).

EMAR calculada para C₁₅H₁₆Cl₃NO: 331,0306. Encontrada: 331,0297.

trans-4-(*N*-Benciltricloraacetamido)-1-ciclohexanol (43)

A una disolución de la cetona **34** (5,4 g, 15,49 mmol) en metanol (324 ml) enfriada a -20 °C se le adicionó borohidruro sódico (876 mg, 23,15 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 5 h. Pasado este tiempo se añadió agua (10 ml) y se

evaporó el metanol. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1) rindiendo el alcohol **43** (5 g, 93%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 70-71 °C (Et_2O).

IR (KBr): 3400 (OH), 1656 (CO).

^1H -RMN: 1,30-2,10 (m, 8 H), 3,53 (m, 1 H, H-4_{ax}), 4,50 (m, 1 H, H-1_{ax}), 4,58 (s, 2 H, CH_2Ar), 7,10-7,40 (m, 5 H, ArH).

^{13}C -RMN: 28,0 (C-3 y C-5), 33,8 (C-2 y C-6), 47,5 (CH_2Ar), 58,2 (C-4), 68,7 (C-1), 93,3 (CCl_3), 125,8, 126,7 y 128,3 (Ar), 136,9 (C-*ipso*), 160,4 (CON).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_2$: C, 51,38; H, 5,17; N, 3,99; Cl, 30,33.

Encontrado: C, 51,64; H, 5,24; N, 4,00; Cl, 29,79.

***cis*-4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-clorociclohexano (45)**

A una disolución del alcohol **43** (1 g, 2,85 mmol) en benceno (1 ml) se adicionó lentamente piridina (4,46 ml) y oxiclورو de fósforo (0,81 ml, 8,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5,5 h y a continuación se concentró. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N y con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH_2Cl_2) proporcionando una mezcla de **42** (200 mg, 21%) y **45** (633 mg, 60%) en forma de aceite amarillento el primero y de sólido blanco el segundo.

IR (KBr): 1673 (CO amida).

^1H -RMN (200 MHz): 1,50-2,35 (m, 8 H), 4,15-4,60 (m, 2 H, H-1_{ec} y H-4_{ax}), 4,66 (s, 2 H, CH_2Ar), 7,10-7,40 (m, 5 H, ArH).

^{13}C -RMN (50,3 MHz): 24,1 (C-3 y C-5), 33,0 (C-2 y C-6), 48,0 (CH_2Ar), 57,3 (C-4), 58,1 (C-1), 93,6 (CCl_3), 126,3, 127,0 y 128,5 (Ar), 137,4 (C-*ipso*), 160,5 (CO).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}$: C, 48,81; H, 4,64; N, 3,79; Cl, 38,42.

Encontrado: C, 49,08; H, 4,66; N, 3,81; Cl, 38,42.

Metanosulfonato de 4-(*N*-benciltricloroacetamido)-1-ciclohexilo (44)

A una disolución del alcohol **43** (2,5 g, 7,13 mmol) en diclorometano anhidro (136 ml) en atmósfera de nitrógeno y enfriada a -10 °C se adicionó trietilamina anhidra (2 ml, 14,34 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1,36 ml, 17,51 mmol) y dimetilaminopiridina (496 mg, 4,05 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h y a

continuación se añadió agua y se separó la fase orgánica. Ésta se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua, se secó y evaporó proporcionando un residuo que se cristalizó en éter dietílico/diclorometano 1:1 rindiendo el mesilato **44** (2,6 g, 85%) en forma de sólido blanco.

IR (KBr): 1672 (CO).

¹H-RMN: 1,57-2,30 (m, 8 H), 2,99 (s, 3 H, CH₃), 4,40-4,70 (m, 3 H, CH₂Ar y H-1_{ax}), 7,10-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 28,1 (C-3 y C-5), 31,6 (C-2 y C-6), 38,6 (CH₃), 47,6 (CH₂Ar), 57,4 (C-4), 78,6 (C-1), 93,5 (CCl₃), 126,1, 127,1 y 128,6 (Ar), 137,0 (C-*ipso*), 160,5 (CO).

Análisis calculado para C₁₆H₂₀Cl₃NO₄S: C, 44,82; H, 4,70; N, 3,27; Cl, 24,81.

Encontrado: C, 44,61; H, 4,75; N, 3,25; Cl, 24,98.

(1*RS*,5*SR*,6*SR*)-6-Acetoxi-*N*-bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (46)

A una disolución del acetato de enol **36** (2,23 g, 5,71 mmol) en benceno anhidro (46 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (975 mg, 5,93 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se añadió TTMSS (6,13 ml, 19,8 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo el disolvente se evaporó a sequedad proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 98:2), obteniéndose el bicyclo **46** (11 mg, 68%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 143-149 °C (Et₂O).

IR (KBr): 1731 (CO éster), 1639 (CO amida).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,46 (tdd, *J* = 13, 3,5 y 2 Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,53 (cd, *J* = 13,5 y 4,5 Hz, 1 H, H-7_{ax}), 1,74 (ddd, *J* = 13,5, 5 y 3 Hz, 1 H, H-9_{anti}), 1,83 (dm, *J* = 12 Hz, 1 H, H-7_{ec}), 1,86 (dm, *J* = 12 Hz, 1 H, H-8_{ec}), 1,95 (ddd, *J* = 13,5, 7, 3,5 Hz, 1 H, H-9_{sin}), 2,05 (s, 3 H, CH₃), 2,39 (m, *W*_{1/2} = 13 Hz, 1 H, H-5_{ec}), 2,54 (dd, *J* = 18,5 y 7 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 2,75 (dt, *J* = 19 y 1 Hz, 1 H, H-4_{ec}), 3,44 (s a, 1 H, H-1_{ec}), 4,85 (dt, *J* = 11 y 4,5 Hz, 1 H, H-6_{ax}), 3,93 y 5,26 (2 d, *J* = 15 Hz, 2 H, CH₂Ar), 7,24-7,34 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (HMOC): 21,2 (CH₃), 22,3 (C-7), 27,6 (C-8), 30,8 (C-9), 31,3 (C-5), 31,5 (C-4), 48,1 (CH₂Ar), 49,9 (C-1), 73,3 (C-6), 127,3, 127,7 y 128,5 (Ar), 137,4 (C-*ipso*), 170,3 y 170,4 (CON y COO).

Análisis calculado para C₁₇H₂₁NO₃: C, 71,06; H, 7,37; N, 4,87.

Encontrado: C, 70,98; H, 7,43; N, 4,87.

2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (47)

A una disolución del trimetilsilileno éter **37** (300 mg, 0,71 mmol) en benceno anhidro (6 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó AIBN (123 mg, 0,75 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó TTMSS (0,76 ml, 2,48 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1), proporcionando el producto ciclado **47** (120 mg, 69 %) en forma de aceite transparente.

IR (NaCl): 1713 (CO cetona), 1641 (CO amida).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,71 (tdd, *J* = 13,5, 5,5 y 2,5 Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,99 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1 H, H-9_{anti}), 2,06 (ddd, *J* = 13, 6 y 3 Hz, 1 H, H-9_{sin}), 2,13 (m, 1 H, H-8_{ec}), 2,28 (dd, *J* = 15,5 y 5 Hz, 1 H, H-7_{ec}), 2,41 (ddd, *J* = 16, 13 y 7 Hz, 1 H, H-7_{ax}), 2,47 (dd, *J* = 17 y 1,5 Hz, 1 H, H-4_{ec}), 2,74 (dd, *J* = 17 y 7,5 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 2,76 (s, 1 H, H-5_{ec}), 3,59 (m, *W*_{1/2} = 7 Hz, 1 H, H-1_{ec}), 4,03 y 5,25 (2 d, *J* = 15 Hz, 2 H, CH₂Ar), 7,20-7,30 (s a, 5 H, ArH).

¹³C-RMN (HMQC): 29,9 (C-8), 32,3 (C-9), 34,0 (C-7), 35,0 (C-4), 44,2 (C-5), 48,4 (CH₂Ar), 50,0 (C-1), 127,7, 127,9 y 128,8 (Ar), 137,1 (C-*ipso*), 168,3 (CON), 210,7 (CO).

EMAR calculada para C₁₅H₁₇NO₂: 243,1250. Encontrada: 243,1249.

Ciclación de **37** con 0,5 equiv de TTMSS

A una disolución del trimetilsilileno éter **37** (250 mg, 0,57 mmol) en benceno anhidro (5 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó AIBN (99 mg, 0,28 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó TTMSS (0,09 ml, 0,28 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt de 60:40 a 50:50) proporcionando, por orden de elución y en forma de sólidos blancos:

(1*RS*,5*RS*)-2-Bencil-4,4-dicloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (**47a**), 67 mg (37%).

IR (NaCl): 1720 (CO cetona), 1660 (CO amida).

¹H-RMN: 1,82 (m, 1 H, H-8_{ax}), 2,08 (ddd, *J* = 14,5, 3,5 y 2,5 Hz, 1 H, H-9), 2,25 (dm, *J* = 13 Hz, 1 H, H-8_{ec}), 2,44-2,56 (m, 2 H, H-7), 2,76 (ddd, *J* = 14,5, 3,5 y 6,5 Hz, 1 H, H-9), 3,57 (m, *W*_{1/2} = 7 Hz, 1 H, H-5_{ec}), 3,71 (m, *W*_{1/2} = 8 Hz, 1 H, H-1_{ec}), 4,10 y 5,37 (2 d, *J* = 15 Hz, 2 H, CH₂Ar), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 30,1 (C-8), 31,0 (C-9), 34,9 (C-7), 49,6 (CH₂Ar), 51,1 (C-1), 62,9 (C-5), 81,2 (C-4), 127,8, 128,2 y 129,0 (Ar), 135,8 (C-*ipso*), 163,8 (CON), 203,5 (CO).

(1*RS*,4*SR*,5*RS*)-2-Bencil-4-cloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (47b), 58 mg (36%)

IR (NaCl): 1720 (CO cetona), 1660 (CO amida).

¹H-RMN: 1,79 (tdd, $J = 13,5, 5,5$ y $2,5$ Hz, 1 H, H-8_{ax}), 2,50-2,21 (m, 2 H, H-9), 2,30 (dm, $J = 13,5, 5,5$ y $2,5$ Hz, 1 H, H-8_{ec}), 2,43 (dm, $J = 15$ Hz, 1 H, H-7_{ec}), 2,52 (ddd, $J = 15,5, 13,5$ y $6,5$ Hz, 1 H, H-7_{ax}), 3,18 (m, $W_{1/2} = 13$ Hz, 1 H, H-5_{ec}), 3,68 (m, $W_{1/2} = 9$ Hz, 1 H, H-1_{ec}), 4,18 y 5,26 (2 d, $J = 15$ Hz, 2 H, CH₂Ar), 4,72 (d, $J = 7$ Hz, 1 H, H-4_{ax}), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 29,7 (C-8), 33,1 (C-9), 34,7 (C-7), 49,4 (CH₂Ar), 50,8 (C-1), 52,1 (C-5), 55,1 (C-4), 128,0, 128,1 y 128,9 (Ar), 136,4 (C-*ipso*), 165,7 (CON), 206,4 (CO).

4-(*N*-Bencilbromoacetamido)-1-ciclohexanona (48)

A una disolución de la cetona 4 (2 g, 9,83 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, se adicionó trietilamina (1,5 ml, 10,5 mmol) y una disolución de cloruro de bromoacetilo (1,1 ml, 12,77 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en acetato de etilo. La disolución obtenida se lavó con disolución saturada de carbonato potásico, se secó, filtró y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) proporcionando la bromoacetamida 48 (2,3 g, 73%) en forma de un aceite amarillento como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 0,8:0,2 según estimación por ¹H-RMN).

IR (NaCl): 1712 (CO cetona), 1650 (CO amida).

¹H-RMN: 1,60-2,25 (m, 4 H, H-3 y H-5), 2,30-2,55 (m, 4 H, H-2 y H-6), 4,00 (s, 1,6 H, rotámero *Z*, CH₂Br), 4,30 (s, 0,4 H, rotámero *E*, CH₂Br), 4,31 (m, 0,2 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,59 (s, 2 H, CH₂Ar), 4,87 (m, 0,8 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 7,15-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: **Rotámero *Z***: 28,3 (C-3 y C-5), 39,1 (C-2 y C-6), 41,7 (CH₂Br), 46,8 (CH₂Ar), 52,4 (C-4), 136,6 (C-*ipso*), 166,7 (CO amida), 208,5 (CO cetona); **Rotámero *E***: 29,9 (C-3 y C-5), 39,1 (C-2 y C-6), 41,4 (CH₂Br), 44,3 (CH₂Ar), 55,4 (C-4), 137,7 (C-*ipso*), 166,3 (CO amida), 207,7 (CO cetona), 125,1, 126,0, 126,3, 127,1, 127,8 y 128,4 (Ar).

Acetato de 4-(*N*-bencilbromoacetamido)ciclohexenilo (49)

A una disolución de la bromoacetamida 48 (500 mg, 1,54 mmol) en anhídrido acético (2 ml, 33,4 mmol) se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (20 mg, 0,10 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Pasado este tiempo se añadió bicarbonato sódico (1 g) y diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en

columna de alúmina (CH_2Cl_2) rindiendo el acetato de enol **49** (345 mg, 64 %) en forma de aceite transparente, como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (en proporción 6:4 según estimación por ^1H -RMN).

IR (NaCl): 1752 (CO éster), 1652 (CO amida).

^1H -RMN: 1,75-2,50 (m, 6 H), 2,09 (s, 1,8 H, rotámero *Z*, CH_3CO), 2,10 (s, 1,2 H, rotámero *E*, CH_3CO), 3,94 (s, 1,2 H, rotámero *Z*, CH_2Br), 4,10 (m, 0,4 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,19 y 4,26 (2 d, $J = 12$ Hz, 0,8 H, rotámero *E*, CH_2Br), 4,59 (s, 2 H; CH_2Ar), 4,67 (m, 0,6 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 5,28 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,15-7,40 (m, 5 H, ArH).

^{13}C -RMN: **Rotámeros *Z* y *E*** 20,9 (CH_3), 25,9, 26,4, 26,7, 27,5, 27,7 y 28,2 (C-3, C-5 y C-6), 125,4, 126,5, 126,8, 127,6, 128,4 y 128,9 (Ar); **Rotámero *Z***: 41,9 (CH_2Br), 47,3 (CH_2Ar), 50,8 (C-4), 112,1 (C-2), 137,2 (C-*ipso*), 147,3 (C-1), 169,2 (CO); **Rotámero *E***: 41,5 (CH_2Br), 44,9 (CH_2Ar), 54,0 (C-4), 111,8 (C-2), 138,0 (C-*ipso*), 147,4 (C-1), 167,0 (CO).

Intentos de ciclación radicalaria del acetato de enol **49**

A una disolución del acetato de enol **49** (100 mg, 0,28 mmol) en benceno anhidro (2 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (3 mg, 0,26 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió TTMS (0,27 ml, 0,87 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 horas. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se evaporó a sequedad proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) obteniéndose por orden de elución el acetato de enol reducido **50** (56 mg, 73 %) y la cetona **51** (8 mg, 11%), como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (en proporción 6:4 para **50** y 8:2 para **51** respectivamente, según estimación por ^1H -RMN).

Acetato de 4-(*N*-bencilacetamido)-1-ciclohexenilo (**50**)

IR (NaCl): 1752 (CO éster), 1646 (CO amida).

^1H -RMN: 1,6-2,50 (m, 6 H), 2,07 (s, 1,2 H, rotámero *E*, CH_3COO), 2,09 (s, 1,8 H, rotámero *Z*, CH_3COO), 2,10 (s, 1,8 H, rotámero *Z*, CH_3CON), 2,28 (s, 1,2 H, rotámero *E*, CH_3CON), 3,95 (m, 0,4 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,53 (s, 1,2 H, rotámero *Z*, CH_2Ar), 4,58 (2 d, $J = 14$ Hz, 0,8 H, rotámero *E*, CH_2Ar), 4,77 (m, 0,6 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 5,27 (m, $W_{1/2} = 10$ Hz, 1 H, H-2), 7,18-7,40 (m, 5 H, ArH).

^{13}C -RMN: **Rotámeros *Z* y *E*** 20,9 (CH_3COO), 26,2, 26,5, 26,7, 26,9, 27,7 y 28,0 (C-3, C-5 y C-6), 125,5, 126,7, 127,0, 127,1, 127,3, 128,3 y 128,7 (Ar), 147,0 (C-1); **Rotámero *Z*** 22,4 (CH_3CON), 47,8 (CH_2Ar), 49,6 (C-4), 112,3 (C-2), 138,0 (C-*ipso*), 169,2 (COO), 171,6 (CON); **Rotámero *E*** 44,4 (CH_2Ar), 54,0 (C-4), 112,0 (C-2), 139,0 (C-*ipso*), 169,2 (COO), 170,6 (CON).

EMAR calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 287,1531. Encontrada 287,1531.

4-(*N*-Bencilacetamido)-1-ciclohexanona (51)

IR (KBr): 1717 (CO cetona), 1630 (CO amida).

¹H-RMN: 1,58-2,43 (m, 4 H, H-2_{ec}, H-3_{ec}, H-5_{ec} y H-6_{ec}), 1,80 (cd, $J = 12,5$ y 5 Hz, 2 H, H-3_{ax} y H-5_{ax}), 2,49 (td, $J = 14$ y 6 Hz, 2 H, H-2_{ax} y H-6_{ax}), 4,18 (m, 0,2 H, rotámero *E*, H-4_{ax}), 4,48 (s, 1,6 H, rotámero *Z*, CH₂Ar), 4,57 (s, 0,4 H, rotámero *E*, CH₂Ar), 5,00 (tt, $J = 12$ y 4 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-4_{ax}), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: *Rotámero Z y E* 22,4 (CH₃), 29,5 (C-3 y C-5), 39,9 (C-2 y C-6), 125,7, 127,5 y 128,9 (Ar), 148,0 (C-*ipso*), 161,8 (CON), 208,8 (CO); *Rotámero Z* 47,9 (CH₂Ar), 51,7 (C-4); *Rotámero E* 44,5 (CH₂Ar), 56,3 (C-4).

EMAR calculado para C₁₅H₁₉NO₂: 245,1415. Encontrada: 245,1405.

Acetato de 2-oxo-5-(*N*-bencilamino)ciclohexenilo (52)

A una disolución de la bromoacetamida **48** (1 g, 3,08 mmol) en diclorometano/pentano (35/35 ml) enfriada a -20 °C se adicionó hexametildisilazano (1,75 ml, 8,33 mmol) gota a gota y yoduro de trimetilsililo (0,87 ml, 6,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación 7 h a esta temperatura y a continuación se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico (35 ml) y se dejó 10 min en agitación. Una vez separadas las fases, la orgánica se lavó con tiosulfato sódico, se secó y evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt/MeOH 1%) proporcionando **52** (350 mg, 43%) en forma de aceite transparente.

IR: 1748 (CO éster), 1729 (CO amida).

¹H-RMN: 1,56 (cd, $J = 12$ y $5,5$ Hz, 1 H, H-5_{ax}), 2,16 (s, 3 H, OCOCH₃), 2,24-2,33 (m, 1 H, H-5_{ec}), 2,44-2,56 (m, 4 H, H-3 y H-6), 3,15 (tt, $J = 11$ y 4 Hz, 1 H, H-4), 3,86 (s, 2 H, CH₂Ar), 5,21 (c, 1 H, $J = 6$ Hz, H-2), 7,20-7,36 (m, 5 H, ArH).

¹³C-RMN: 20,7 (CH₃), 32,8 (C-5), 37,2 (C-3), 38,6 (C-6), 51,4 (CH₂Ar), 53,2 (C-4), 170,0 (COO), 203,7 (CO).

* En los espectros de ¹H y ¹³C-RMN se ha considerado la numeración que asigna el localizador 1 al carbono portador del grupo cetona, para poder establecer comparaciones con el resto de ciclohexenos así numerados.

2-Bencil-2-azabibiclo[3.3.1]nonan-3-ona (53)

A una disolución de la tricloroacetamida ciclohexeno **42** (518 mg, 1,56 mmol) en benceno anhidro (13 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (271 mg, 1,65 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se añadió TTMSS (1,68 ml, 5,46 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo el

Capítulo 5

disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3), obteniéndose el biciclo **53** (237 mg, 66%) en forma de aceite amarillento.

IR (KBr): 1637 (CO amida).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, COSY): 1,34 (ddd, $J = 13,5, 8,5$ y 2 Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,48-1,54 (m, 2 H, H-7), 1,58 (m, 1 H, H-6_{ax}), 1,64 (dm enmascarado, 1 H, H-6_{ec}), 1,67 (ddd, $J = 13, 5$ y 3 Hz, 1 H, H-9_{anti}), 1,76 (dm, $J = 13$ Hz, 1 H, H-8_{ec}), 1,79 (dm, $J = 13$ Hz, 1 H, H-9_{sin}), 2,21 (m, $W_{1/2} = 15$ Hz, 1 H, H-5_{ec}), 2,34 (dt, $J = 18,5$ y 1 Hz, 1 H, H-4_{ec}), 2,71 (dd, $J = 18,5$ y 7 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 3,44 (m, $W_{1/2} = 9$ Hz, 1 H, H-1_{ec}), 3,85 y 5,30 (2 d, $J = 15$ Hz, 2 H, CH_2Ar), 7,21-7,31 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (HMQC): 16,6 (C-7), 27,0 (C-5), 28,2 (C-8), 31,9 (C-6), 32,1 (C-9), 37,7 (C-4), 48,0 (CH_2Ar), 51,2 (C-1), 127,1, 127,7 y 128,4 (Ar), 137,7 (C-*ipso*), 171,4 (CO).

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$: 229,1466. Encontrada: 229,1468.

Análisis calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot 2/3 \text{H}_2\text{O}$: C, 74,64; H, 8,49, N, 5,80.

Encontrado: C, 74,30; H, 8,21; N, 6,01.

2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano (**54**)

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (31 mg, 0,81 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió una disolución de la amida bicíclica **53** (63 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y se dejó en agitación 24 h. Pasado este tiempo, se adicionó agua (2 ml), la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, el filtrado resultante se extrajo con éter dietílico y se concentró. El residuo obtenido se redisolvió en acetato de etilo y se extrajo con disolución de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se neutralizó con disolución de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó dando **54** (52 mg, 89%) en forma de aceite anaranjado.

IR (NaCl): 2925 (CH).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, COSY): 1,32 (dddd, $J = 14, 13, 7$ y $3,5$ Hz, 1 H, H-8_{ax}), 1,54 (ddd, $J = 12, 6$ y $3,5$ Hz, 1 H, H-9_{anti}), 1,57 (m, 1 H, H-7), 1,62 (ddt, $J = 13,5, 7$ y 2 Hz, 1 H, H-4_{ec}), 1,66-1,71 (m, 2 H, H-6), 1,76-1,85 (m, 2 H, H-9_{sin} y H-7), 1,90 (m, $W_{1/2} = 12$ Hz, 1 H, H-5_{ec}), 1,98 (ddd, $J = 18,5, 12,5$ y 6 Hz, 1 H, H-4_{ax}), 2,11 (dm, $J = 14,5$ Hz, 1 H, H-8_{ec}), 2,71 (m, 1 H, H-3_{ec}), 2,80 (m, $W_{1/2} = 9$ Hz, 1 H, H-1_{ec}), 2,86 (td, $J = 12$ y 5 Hz, 1 H, H-3_{ax}), 3,62 y 3,70 (2 d, $J = 13,5$ Hz, 2 H, CH_2Ar), 7,18-7,36 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (HMQC): 22,3 (C-7), 25,6 (C-8), 25,8 (C-5), 30,7 (C-4), 31,1 (C-6), 34,9 (C-9), 49,3 (C-3), 51,0 (C-1), 60,5 (CH_2Ar), 126,6, 128,1 y 128,8 (Ar), 138,8 (C-*ipso*).

EMAR calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$: 215,1674. Encontrada: 215,1665.

Hidrocloreto de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano (55)

A una disolución de la bencilamina **54** (10 mg, 0,046 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió 1-cloroformiato de 1-cloroetilo (0,015 ml, 0,13 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se obtuvo un residuo oleoso correspondiente al producto desbencilado **55** (5,5 mg, 73%).

IR (NaCl): 3416 (NH).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,55 (m, 1 H, H-9_{anti}), 1,65-1,74 (m, 6 H, H-4_{ax}, H-6, H-7 y H-8_{ax}), 1,98 (s a, 1 H, H-5_{ec}), 2,12 (m, 2 H, H-4_{ec} y H-9_{sin}), 2,28 (m, 1 H, H-8_{ec}), 3,20 (m, 1 H, H-3_{ec}), 3,36 (m, 1 H, H-3_{ax}), 3,50 (s a, 1 H, H-1).

¹³C-RMN (HMQC): 20,2 (C-7), 23,7 (C-5), 26,6 (C-8), 27,1 (C-4), 29,6 (C-6), 30,1 (C-9), 39,8 (C-3), 47,0 (C-1).

N-(4,4-Etilendioxiciclohexil)triptamina (56)

A una disolución de triptamina (13,2 g, 82,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 l) se adicionó monoetilenacetal de 1,4-ciclohexanodiona (12,1 g, 77,5 mmol) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Sobre esta disolución se añadió triacetoxiborohidruro sódico (25,0 g, 117,9 mmol) y ácido acético glacial (4,40 ml, 77,1 mmol) dejando la suspensión en agitación durante 24 h. A continuación se evaporó el disolvente a sequedad y al residuo resultante se le añadió diclorometano (700 ml). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de carbonato potásico y agua y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo sólido que se cristalizó en diclorometano, para dar **56** (20,2 g, 87%) en forma de sólido blanco. En otros ensayos el producto se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/CH₃OH 85:15).

Punto de fusión: 138-139 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr): 3167 (NH), 1105 (C-O-C).

¹H-RMN (200 MHz): 1,45 (cd, *J* = 12 y 3 Hz, 2 H, H-2'_{ax} y H-6'_{ax}), 1,54 (td, *J* = 12 y 3 Hz, 2 H, H-3'_{ax} y H-5'_{ax}), 1,67-1,90 (m, 4 H), 2,55 (tt, *J* = 10 y 3 Hz, 1 H, H-1'_{ax}), 2,98 (s, 4 H, InCH₂CH₂N), 3,91 (s, 4 H, OCH₂), 7,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H, H-2), 7,10 (td, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-5), 7,19 (td, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-6), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H, H-7), 7,62 (dt, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, 1 H, H-4), 8,30 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (50,3 MHz): 26,0 (InCH₂), 30,2 (C-2' y C-6'), 33,0 (C-3' y C-5'), 47,1 (CH₂N), 55,2 (C-1'), 64,2 (OCH₂), 108,7 (C-4'), 111,1 (C-7), 113,7 (C-3), 118,8 (C-4), 119,1 (C-5), 121,1 (C-6), 121,9 (C-2), 127,4 (C-3a), 136,4 (C-7a).

Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₂O₂: C, 72,00; H, 8,05; N, 9,33.

Encontrado: C, 72,23; H, 8,10; N, 9,35.

***N*-(Cloroacetil)-*N*-[4,4-(etilendioxi)ciclohexil]triptamina (57)**

Una suspensión de **56** (0,5 g, 1,66 mmol), óxido de magnesio (0,17 g, 4,16 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,13 ml, 1,66 mmol) en dioxano (10 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo se eliminó el óxido de magnesio por filtración y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó y evaporó dando la cloroacetamida **57** (0,41 g, 68%) en forma de sólido amarillento, como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 4:6 según estimación por ¹H-RMN).

IR (KBr): 3258 (NH), 1644 (CO).

¹H-RMN (200 MHz): 1,50-2,20 (m, 8 H), 3,05 y 3,55 (2 m, sistema AA'BB', 4 H, InCH₂CH₂N), 3,65 (m, 0,6 H, rotámero *E*, H-1'_{ax}), 3,88 (s, 0,8 H, rotámero *Z*, ClCH₂CO), 3,96 y 3,97 (2 s, 4 H, OCH₂CH₂O), 4,17 (s, 1,2 H, rotámero *E*, ClCH₂CO), 4,45 (m, 0,4 H, rotámero *Z*, H-1'_{ax}), 7,0-7,9 (m, 5 H, Indol), 8,15 y 8,30 (2 s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN: **Rotámero Z** 24,7 (InCH₂), 27,3 (C-2' y C-6'), 33,8 (C-3' y C-5'), 41,4 (CH₂Cl), 44,6 (CH₂N), 53,5 (C-1'), 64,2 (OCH₂), 107,6 (C-4'), 111,5 (C-7), 113,0 (C-3), 118,0 (C-4), 119,0 (C-5), 122,1 (C-6), 122,2 (C-2), 126,7 y 136,2 (C-3a y C-7a), 167,0 (CO); **Rotámero E** 28,3 (InCH₂), 27,3 (C-2' y C-6'), 33,8 (C-3' y C-5'), 41,8 (CH₂Cl), 43,6 (CH₂N), 56,8 (C-1'), 64,2 (OCH₂), 107,1 (C-4'), 111,0 (C-7), 113,0 (C-3), 119 (C-5), 119,4 (C-4'), 122,1 (C-6), 121,7 (C-2), 127,3 y 136,2 (C-3a y C-7a), 166,2 (CO).

Análisis calculado para C₂₀H₂₅ClN₂O₃·3/4 H₂O: C, 61,53; H, 6,84; N, 7,18.

Encontrado: C, 61,30; H, 6,51; N, 7,21.

***N*-(Cloroacetil)-*N*-(4-oxociclohexil)triptamina (58)**

A una disolución del acetal **57** (100 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml) enfriada a 0 °C se adicionó ácido trifluoroacético (0,7 ml, 8,8 mmol) y agua (0,6 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se evaporó el tetrahidrofurano, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico, la fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) obteniéndose la cloroacetamida **58** (60 mg, 64%) en forma de sólido blanco, como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 6:4 según estimación por ¹H-RMN).

Punto de fusión: 110-111 °C (AcOEt).

IR (NaCl): 3400 (NH), 1715 (CO cetona), 1642 (CO amida).

¹H-RMN: 1,90-2,20 (m, 4 H, H-2' y H-6'), 2,49 (t, *J* = 5,5 Hz, 4 H, H-3' y H-5'), 3,05 (dd, *J* = 8 y 7 Hz, 2 H, InCH₂), 3,49 (m, 1 H, NCH), 3,58 (t, *J* = 7 Hz, 1 H, NCH), 3,91 (s, 1,2 H,

rotámero *Z*, ClCH₂CO), 4,15 (m, 0,4 H, rotámero *E*, H-1'_{ax}), 4,24 (s, 0,8 H, rotámero *E*, ClCH₂CO), 4,64 (quint, $J = 7,5$ Hz, 0,6 H, rotámero *Z*, H-1'_{ax}), 7,02 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, H-2), 7,11-7,25 (m, 2 H, H-5 y H-6), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 0,4 H, rotámero *E*, H-7), 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 0,6 H, rotámero *Z*, H-7), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 0,6 H, rotámero *Z*, H-4), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 0,4 H, rotámero *E*, H-4), 8,25 (s a, 0,4 H, rotámero *E*, NH), 8,45 (s a, 0,6 H, rotámero *Z*, NH).

¹³C-RMN: **Rotámero *Z*** 27,2 (InCH₂), 29,2 (C-2' y C-6'), 39,9 (C-3' y C-5'), 41,5 (CH₂Cl), 45,8 (CH₂N), 53,7 (C-1'), 111,3 (C-7), 111,6 (C-3), 118,0 (C-4), 119,8 (C-5), 122,0 (C-6), 122,2 (C-2), 126,6 (C-3a), 136,2 (C-7a), 167,1 (CON), 209,4 (CO); **Rotámero *E*** 24,6 (InCH₂), 30,3 (C-2' y C-6'), 39,7 (C-3' y C-5'), 41,8 (CH₂Cl), 43,8 (CH₂N), 55,9 (C-1'), 111,2 (C-7), 112,8 (C-3), 118,4 (C-4), 118,8 (C-5), 121,4 (C-6), 121,9 (C-2), 127,2 (C-3a), 136,1 (C-7a), 166,2 (CON), 208,2 (CO).

Análisis calculado para C₁₈H₂₁ClN₂O₂·3/4 H₂O: C, 62,42; H, 6,55; N, 8,08.

Encontrado: C, 62,29; H, 6,19; N, 7,98.

1-(*terc*-Butoxicarbonil)-*N*-(cloroacetil)-*N*-(4-oxociclohexil)triptamina (59)

A una disolución de la cetona **58** (604 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió dimetilaminopiridina (24 mg, 0,19 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (475 mg, 2,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Pasado este tiempo se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución acuosa de hidrogenosulfato potásico 1 M, agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó el producto del título **59** (580 mg, 77%) en forma de sólido blanco, que se purificó por recristalización en acetato de etilo. La clororacetamida **59** se obtuvo como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 4:6 según estimación por ¹H-RMN).

Punto de fusión: 130-131 °C (AcOEt)

IR (CHCl₃): 1725 (CO cetona), 1650 (CO amida), 1630 (CO carbamato).

¹H-RMN (200 MHz): 1,68 y 1,70 (2 s, 9 H, CH₃), 1,95-2,25 (m, 4 H, H-2' y H-6'), 2,40-2,60 (m, 4 H, H-3' y H-5'), 3,00 y 3,55 (2 m, sistema AA'BB', 4 H, InCH₂CH₂N), 3,65 (m, 0,6 H, rotámero *E*, H-1'_{ax}), 4,06 (s, 0,8 H, rotámero *Z*, ClCH₂CO), 4,25 (s, 1,2 H, rotámero *E*, ClCH₂CO), 4,60 (m, 0,4 H, rotámero *Z*, H-1'_{ax}), 7,10-7,80 (m, 5 H, Indol), 8,15 (s a, 1 H, H-7).

¹³C-RMN (50,3 MHz): **Rotámero *Z*** 26,9 (InCH₂), 28,0 (CH₃), 29,0 (C-2' y C-6'), 39,7 (C-3' y C-5'), 41,4 (CH₂Cl), 44,8 (CH₂N), 53,5 (C-1'), 63,0 (C), 83,8 (CCl₃), 115,4 (C-7), 116,0 (C-3), 118,1 (C-4), 122,7 (C-5), 122,9 (C-6), 124,7 (C-2), 130,1 y 135,3 (C-3a y C-7a), 149,4

(NCO), 166,6 (CON), 209,0 (CO); *Rotámetro E* 24,3 (InCH₂), 28,0 (CH₃), 30,2 (C-2' y C-6'), 39,5 (C-3' y C-5'), 41,7 (CH₂Cl), 42,7 (CH₂N), 55,8 (C-1'), 64,5 (C), 83,4 (CCl₃), 115,0 (C-7), 117,5 (C-3), 119,1 (C-4), 122,5 (C-5), 122,9 (C-6), 124,3 (C-2), 129,5 y 135,3 (C-3a y C-7a), 149,4 (NCO), 166,1 (CON), 207,9 (CO).

Análisis calculado para C₂₂H₂₉ClN₂O₄: C, 62,78; H, 6,94; N, 6,66.

Encontrado: C, 62,89; H, 6,95; N, 6,67.

2-[2-(3-Indolil)etil]-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (61)

A una disolución de la cloroacetamida **59** (100 mg, 0,23 mmol) en tolueno (2 ml) se adicionó *tert*-butóxido potásico (52 mg, 0,46 mmol) recién sublimado y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Se adicionó diclorometano (13 ml) y disolución de ácido clorhídrico acuoso 2 N (5 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos secos y evaporados proporcionaron un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt), para proporcionar **2-[2-(1-*tert*-butoxicarbonil-3-indolil)etil]-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (60)** 10 mg (11%) en forma de sólido blanco.

IR (NaCl): 1712 (CO cetona), 1650 (CO amida), 1638 (CO carbamato).

¹H-RMN: 1,56 (s, 9 H), 1,50-2,70 (m, 8 H), 2,75 (s a, 1 H, H-5_{ec}), 2,90-3,25 (m, 3 H), 3,40 (s a, 1 H, H-1_{ec}), 4,15-4,35 (m, 1 H, NCH), 7,00-7,35 (m, 3 H), 7,37 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, H-7), 7,70 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, H-4)*.

A una disolución de **60** (10 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se adicionó ácido trifluoroacético (0,01 ml, 0,14 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se virtió sobre una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) dando la diona **61** (6 mg, 80%) en forma de sólido blanco.

IR (KBr): 3404 (NH), 1712 (CO cetona), 1620 (CO amida).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,72 (tdd, *J* = 13,5, 5,5 y 2 Hz, 1 H, H-8'_{ax}), 1,86-1,87 (2 s aparente, 2 H, H-9'), 2,16 (dm, *J* = 13 Hz, 1 H, H-8'_{ec}), 2,31 (dd, *J* = 15,75 y 5 Hz, 1 H, H-7'_{ec}), 2,41 (ddd, *J* = 16, 13 y 7 Hz, 1 H, H-7'_{ax}), 2,44 (d, *J* = 17,5 Hz, 1 H, H-4'_{ec}), 2,70 (dd, *J* = 18 y 8 Hz, 1 H, H-4'_{ax}), 2,73 (s a, 1 H, H-5'_{ec}), 3,06-3,23 (m, 3 H, NCH y InCH₂), 3,39 (m, *W*_{1/2} = 8 Hz, 1 H, H-1'_{ec}), 4,25 (m, 1 H, NCH), 7,07 (d, *J* = 2 Hz, 1 H, H-2), 7,13 (td, *J* = 8 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,20 (td, *J* = 8 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,37 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-7), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-4), 8,08 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (HMQC): 23,6 (InCH₂), 30,4 (C-8'), 31,9 (C-9'), 33,9 (C-7'), 35,1 (C-4'), 44,1 (C-5'), 47,8 (CH₂N), 52,0 (C-1), 111,2 (C-7), 113,0 (C-3), 118,7 (C-4), 119,4 (C-5), 121,9 (C-6), 122,1 (C-2), 127,4 (C-3a), 136,2 (C-7a), 168,1 (CON), 211,1 (CO).

Análisis calculado para C₁₈H₂₀N₂O₂·3/4 H₂O: C, 69,77; H, 6,99; N, 9,04.

Encontrado: C, 69,68; H, 6,92; N, 9,02.

* En la sección 7 (ESPECTROS) este espectro de ¹H-RMN aparece el primero, todos los demás están colocados por orden numérico.

***N*-(4,4-Etilendioxiciclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (62)**

A una suspensión de **56** (9,20 g, 30,7 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó piridina (2,60 ml, 32,2 mmol) y una disolución de cloruro de tricloroacetilo (5,30 ml, 47,0 mmol) en diclorometano anhidro (4,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se redisolvió en diclorometano. La disolución obtenida se trató sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. Se secó y evaporó a sequedad proporcionando un sólido que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), obteniéndose la tricloroacetamida **62** (12,1 g, 88,5%) en forma de sólido amarillento.

Punto de fusión: 163-165 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr): 3357 (NH), 1663 (CO amida), 1103 (C-O-C).

¹H-RMN (200 MHz): 1,50-2,10 (m, 8 H), 3,06 y 3,57 (2 m, sistema AA'BB', 4 H, InCH₂CH₂N), 3,95 (s, 4 H, OCH₂), 4,45 (m, 1 H, H-1'_{ax}), 7,03 (d, *J* = 2 Hz, 1 H, H-2), 7,13 (td, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-5), 7,20 (td, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-6), 7,35 (dd, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-7), 7,81 (dd, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-4), 8,13 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (50,3 MHz): 24,0 (InCH₂), 27,2 (C-2' y C-6'), 33,8 (C-3' y C-5'), 46,1 (CH₂N), 57,5 (C-1'), 64,3 y 64,5 (OCH₂), 93,8 (CCl₃), 107,0 (C-4'), 111,0 (C-7), 112,9 (C-3), 119,2 (C-4), 119,4 (C-5), 122,0 (C-2 y C-6), 127,3 (C-3a), 136,2 (C-7a), 159,9 (CO).

Análisis calculado para C₂₀H₂₃Cl₃N₂O₃: C, 53,88; H, 5,20; N, 6,28.

Encontrado: C, 53,47; H, 5,19; N, 6,26.

***N*-(4-Oxociclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (63)**

A una disolución de la tricloroacetamida **62** (5,0 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una disolución de ácido clorhídrico 3 N (30 ml) y se calentó a 65 °C durante 5 h. Se evaporó el tetrahidrofurano y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica una vez seca y evaporada proporcionó 4,1 g de un sólido amarillento que por ¹H-RMN mostró estar

Capítulo 5

constituído por una mezcla en proporción aproximada 1:15 de acetal **62** (300 mg, 6%) y cetona **63** (3,8 g, 85%), que se separó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂).

Punto de fusión: 170-171 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr): 3370(NH), 1718 (CO cetona), 1664 (CO amida).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,93-2,03 (m, 2 H, H-2'_{ax} y H-6'_{ax}), 2,15 (dm, *J* = 13 Hz, 2H, H-2_{ec} y H-6_{ec}), 2,41-2,48 (m, 4 H), 3,08 (ddd, *J* = 8, 7 y 1 Hz, 2 H, InCH₂), 3,52 (ddd, *J* = 8, 7 y 1 Hz, 2 H, CH₂N), 4,88 (tt, *J* = 12 y 3,5 Hz, 1 H, H-1'_{ax}), 7,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H, H-2), 7,13 (td, *J* = 7,5 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,19 (td, *J* = 7,5 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H, H-7), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-4), 8,00 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (50,3 MHz, HMQC): 23,8 (InCH₂), 29,1 (C-2' y C-6'), 39,6 (C-3' y C-5') y 46,2 (CH₂N), 56,6 (C-1'), 93,7 (CCl₃), 111,2 (C-7), 112,4 (C-3), 118,8 (C-4), 119,6 (C-5), 122,1 (C-2 y C-6), 127,1 (C-3a), 136,1 (C-7a), 159,9 (CON), 208, 1 (CO).

Análisis calculado para C₁₈H₁₉Cl₃N₂O₃: C, 53,82; H, 4,77; N, 6,97; Cl, 26,48.

Encontrado: C, 53,85; H, 4,88; N, 6,82; Cl, 26,95.

***N*-(trans-4-Ciano-4-hidrox ciclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (65)**

Sobre una disolución de cetona **63** (4,0 g, 9,96 mmol) en diclorometano anhidro (28 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de zinc sublimado (260 mg, 0,8 mmol) y cianuro de trimetilsililo (1,46 ml, 19,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Pasado este tiempo se evaporó el diclorometano a sequedad, obteniéndose 3,47 g (74%) de ***N*-(trans-4-ciano-4-trimetilsililoxiciclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (64)** que se empleó sin purificación en la siguiente reacción. Una muestra analítica se obtuvo por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂).

Punto de fusión: 209-210 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr): 3403(NH), 1668 (CO amida).

¹H-RMN: 0,26 (s, 9 H, CH₃), 1,60-2,07 (m, 6 H), 2,25 (d, *J* = 12 Hz, 2 H, H-3'_{ec} y H-5'_{ec}), 3,08 y 3,58 (2 m, 4 H, sistema AA'BB', InCH₂CH₂N), 4,40 (m, 1 H, H-1'_{ax}), 7,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H, H-2), 7,15 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,20 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H, H-7), 7,80 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz, H-4), 8,04 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN: 1,38 (CH₃), 24,0 (InCH₂), 26,7 (C-2' y C-6'), 38,4 (C-3' y C-5'), 46,3 (CH₂N), 56,7 (C-1'), 70,2 (C-4'), 93,6 (CCl₃), 111,1 (C-7), 112,6 (C-3), 119,2 (C-4), 119,7 (C-5), 120,6 (CN), 122,0 (C-6), 122,1 (C-2), 127,2 (C-3a), 136,2 (C-7a), 159,9 (CO).

EMAR calculada para C₂₂H₂₈Cl₃N₃O₂Si: 499,1016. Encontrada: 499,1029.

Análisis calculado para C₂₂H₂₈Cl₃N₃O₂Si/2/3 H₂O: C, 51,51; H, 5,76; N, 8,19.

Encontrado: C, 51,27; H, 5,46; N, 8,16.

Sobre una disolución del sililéter **64** en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una disolución de ácido clorhídrico 3 N (2,5 ml). La suspensión resultante se calentó a 65 °C durante 1 h. Después de separar las dos fases, la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas, se secaron y evaporaron, obteniendo un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), proporcionando la cianohidrina **65** (3,0 g, 70%) en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 210 °C (descomposición).

IR (KBr): 3476 (NH), 1670 (CO amida).

¹H-RMN (200 MHz): 1,60-2,40 (m, 8 H), 3,10 y 3,58 (m, sistema AA'BB', 4 H, lnCH₂CH₂N), 4,40 (m, 1 H, H-1'_{ax}), 7,07 (d, *J* = 2 Hz, 1 H, H-2), 7,14 (td, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-5), 7,20 (td, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-6), 7,36 (dd, *J* = 7 y 1,5 Hz, 1 H, H-7), 7,79 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, H-4), 7,79 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (50,3 MHz, CD₃OD): 24,8 (lnCH₂), 27,6 (C-2' y C-6'), 37,7 (C-3' y C-5'), 47,5 (CH₂N), 58,3 (C-1'), 69,8 (C-4'), 94,7 (CCl₃), 112,2 (C-7), 112,5 (C-3), 119,6 (C-4), 119,9 (C-5), 122,4 (C-6), 123,7 (C-2), 128,6 (C-3a), 138,0 (C-7a), 161,4 (CO).

EMAR calculada para C₁₉H₂₀Cl₃N₃O₂: 427,0621. Encontrada: 427,0632.

Análisis calculado para C₁₉H₂₀Cl₃N₃O₂·1/3 H₂O: C, 52,50; H, 4,79; N, 9,67.

Encontrado: C, 52,66; H, 4,71; N, 9,44.

***N*-(4-Cianociclohex-3-en-1-il)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (66)**

Método A. A una disolución de la cianohidrina **65** (2,8 g, 6,6 mmol) en piridina (17 ml) enfriada a 0 °C, se adicionó lentamente oxiclورو de fósforo (4,0 ml, 41,7 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se evaporó la piridina y el oxiclورو de fósforo a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N y con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂) obteniendo el nitrilo α,β-insaturado, **66** (1,7 g, 63 %) en forma de sólido blanco.

Método B. A una disolución de la trimetilsililcianohidrina **64** (7,50 g, 14,9 mmol) en benceno (6 ml) se adicionó lentamente piridina (23 ml) y oxiclورو de fósforo (4,0 ml, 43,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. Se evaporó a sequedad la piridina y el oxiclورو de fósforo. El residuo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y con disolución saturada de cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó, se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂), proporcionando 3,4 g de nitrilo α,β-insaturado, **66** (3,4 g, 46% a partir de **63**).

Punto de fusión: 192-193 °C (CHCl₃).

IR (KBr): 3383 (NH), 2325 (CN), 1674 (CO amida).

Capítulo 5

¹H-RMN (200 MHz): 1,70-2,60 (m, 6 H), 3,12 y 3,52 (m, sistema AA'BB', 4 H, InCH₂CH₂N), 4,61 (m, 1 H, H-1'_{ax}), 6,51 (s a, 1 H, H-3), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H, H-2), 7,10-7,30 (m, 2 H, H-5 y H-6), 7,38 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, H-7), 7,71 (d, *J* = 7 Hz, 1 H, H-4), 8,02 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (50,3 MHz): 23,7 (InCH₂), 25,8 (C-6'), 27,0 (C-2'), 29,1 (C-5'), 46,2 (CH₂N), 53,5 (C-1'), 93,3 (CCl₃), 111,3 (C-7), 112,2 y 112,5 (C-3' y C-4'), 118,5 (CN), 118,8 (C-4), 119,6 (C-5), 122,0 y 122,2 (C-2 y C-6), 127,2 (C-3a), 136,2 (C-7a), 142,2 (C-3'), 160,1 (CO).

Análisis calculado para C₁₉H₁₈Cl₃N₃O: C, 55,56; H, 4,42; N, 10,23; Cl, 25,90.

Encontrado: C, 55,29; H, 4,34; N, 10,06; Cl, 26,17.

Ciclación radicalaria de la tricloroacetamida 66 con Bu₃SnH

Con 1,1 equivalentes de Bu₃SnH. A una suspensión del nitrilo α,β-insaturado 66 (500 mg, 1,21 mmol) en benceno anhidro (9,30 ml) se adicionó en atmósfera de nitrógeno AIBN (4 mg, 0,02 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió hidruro de tributilestaño (0,40 ml, 1,33 mmol) gota a gota. La agitación se mantuvo a esta temperatura durante 15 h. Transcurrido este tiempo se evaporó el benceno y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó varias veces con solución de fluoruro potásico 1 M. La fase orgánica se filtró a través de Celita®, se secó y evaporó dando un residuo que resultó ser una mezcla de varios productos, los cuales se separaron por cromatografía en columna "flash" (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 a 97:3). El que primero eluyó se identificó como producto de partida (43 mg, 9%). Seguidamente, se aislaron en forma de espumas blancas y por este orden, los siguientes tres compuestos:

(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,4-Dicloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (69), 150 mg (33%).

Punto de fusión: 207-208 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr): 3350 (NH), 2247 (CN), 1666 (CO amida).

¹H-RMN (500 MHz, COSY): 1,40 (tm, *J* = 12 Hz, 1 H, H-8'_{ax}), 1,56 (dt, *J* = 14, 5 y 3 Hz, 1 H, H-9'), 1,82 (cd, *J* = 14 y 4 Hz, 1 H, H-7'_{ax}), 1,85 (enmascarado, 1 H, H-8'_{ec}), 1,93 (dm, *J* = 13 Hz, 1 H, H-7'_{ec}), 2,41 (dm, *J* = 13 Hz, 1 H, H-9'), 2,90 (dt, *J* = 12 y 3 Hz, 1 H, H-6'_{ax}), 3,07 (s a, 1 H, H-1'_{ec}), 3,15 (m, 1 H, H-5'_{ec}), 3,02-3,23 (m, 3 H, InCH₂ y NCH), 4,21 (m, 1 H, NCH), 7,08 (d, *J* = 2 Hz, 1 H, H-2), 7,13 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,20 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,37 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-7), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H, H-4), 8,01 (s a, 1 H, NH).

¹³C-RMN (HMQC): 20,1 (C-7'), 22,9 (InCH₂), 28,3 (C-8'), 29,9 (C-9'), 32,8 (C-6'), 46,7 (C-5'), 48,6 (CH₂N), 52,8 (C-1'), 84,2 (C-4'), 111,3 (C-7), 112,3 (C-3), 118,5 (C-4), 119,6 (C-5), 120,0 (CN), 122,2 (C-6), 122,5 (C-2), 127,0 (C-3a), 136,3 (C-7a), 163,5 (CO).

Análisis calculado para C₁₉H₁₉Cl₂N₃O: C, 60,63; H, 5,05; N, 11,17.

Encontrado: C, 60,57; H, 5,03; N, 11,03.