UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Nuevas aportaciones a la síntesis de compuestos tetracíclicos de naturaleza isoquinolínica y naftoquinónica: 5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas, 5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-onas, 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas y compuestos relacionados.

JOSÉ CARLOS BARCIA BARCIA

Santiago de Compostela, Marzo de 2005

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Nuevas aportaciones a la síntesis de compuestos tetracíclicos de naturaleza isoquinolínica y naftoquinónica: 5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas, 5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-onas, 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas y compuestos relacionados.

Memoria que para optar al grado de
Doctor por la Universidad de
Santiago de Compostela presenta

José Carlos Barcia Barcia

Santiago de Compostela, Marzo de 2005.

D. RAMÓN J. ESTÉVEZ CABANAS Y D. JUAN CARLOS ESTÉVEZ CABANAS, PROFESORES DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA:

CERTIFICAN: Que la memoria adjunta titulada "Nuevas aportaciones a la síntesis de compuestos tetracíclicos de naturaleza isoquinolínica y naftoquinónica: 5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-onas,5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2*a*]isoquinolin-8-onas, 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas y compuestos relacionados.", que para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas presenta José Carlos Barcia Barcia, ha sido realizada en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica, bajo nuestra dirección.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autorizamos su presentación en la Facultad de Química de la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expedimos el presente certificado en Santiago de Compostela a 1 de Marzo de 2005.

Fdo: Ramón J. Estévez Cabanas

Fdo: Juan Carlos Estévez Cabanas

AGRADECIMIENTOS:

El trabajo que se expone en la presente memoria se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, bajo la dirección de los profesores Dr. D. Ramón José Estévez Cabanas y el Dr. D. Juan Carlos Estévez Cabanas, a quienes quiero expresar mi más profundo agradecimiento.

Deseo hacer extensivo este agradecimiento a mis compañeros de grupo: a Mónica, Jacobo, Luis, Ana y Carmen, mis compañeros cuando empecé la tesis, por todo lo que me han enseñado y por los buenos momentos pasados. Después de mí llegó más gente: Raquel, Fran, Laura, a los que veo más bien poco. Y por último a José Manuel, Lucía, Begoña y Fernando, mis compañeros durante la última etapa de esta tesis, por todos los buenos momentos compartidos.

También a Marcos Montaos, por su amistad y su buen humor.

A los miembros del Departamento que me han ayudado en algún momento, demasiados para citarlos aquí, de los cuales no me olvido.

A la Xunta de Galicia por la concesión de becas de Tercer Ciclo y Predoctoral.

A Lápices 4, por un trabajo bien hecho, incluso encargándoselo siempre en el último momento.

A Gervasio e Inés, de Axiña Informática, que me ayudaron con los problemas de mi ordenador, que siempre falla cuando más lo necesito.

A Patricia y a toda la familia *Carballeira,* con ellos pude desconectar de la química cuando hacía falta.

Esta tesis se la dedico a mi familia, que ha estado a mi lado durante estos años y seguirá estando en el futuro.

A mis padres.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS UTILIZADOS

Ac	acetil
ac	acuoso
ADN	ácido desoxirribonucleico
AIBN	α,α-azabisisobutironitrilo
ARN	ácido ribonucleico
Bn	bencilo
Boc	*terc*-butoxicarbonil
Bu	butilo
BVE	butilviniléter
c	cuadruplete
ºC	grados Celsius
CAN	nitrato amónico cérico
ccf	cromatografía en capa fina
CDI	1,1-carbonildiimidazol
cm	centímetro
col.	colaborador
COSY	correlated spectroscopy
d	doblete
DAIMF	Diels-Alder intramolecular de furanos
dd	doblete de dobletes
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMBA	dimetilbenzo[*a*]antraceno
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
dt	doblete de tripletes

δ	desplazamiento químico
Et	etilo
EM	espectroscopía de masas
eq	equivalente químico
FAB	fast atom bombardment
g	gramo
h.	hora
HPA	hidrocarburo policíclico aromático
HRMS	espectroscopía de masas de alta resolución
Hz	Hertzio
i-Pr	isopropilo
IQ	ionización química
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
m	multiplete
M	concentración molar
M^+	ión molecular
Me	metilo
m/z	masa por carga
mg	miligramo
mL	mililitro
MHz	megahertzio
min.	minuto
mmol	milimol
NBS	*N*-bromosuccinimida
NMMO	*N*-óxido de la *N*-metilmorfolina
nOe	nuclear Overhauser effect
pág.	página
PCC	clorocromato de piridinio
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
pi	piridina

ppm	partes por millón
ref.	reflujo
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sa	singulete ancho
t	*terc*
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
t-Bu	*terc*-butilo
td	triplete de dobletes
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

1. INTRODUCCIÓN. 1

1.1. ISOQUINOLINAS TETRACÍCLICAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS. 3

1.1.1. ISOQUINOLINAS. 5

1.1.2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS ALCALOIDES BENCILISOQUINOLÍNICOS: EL CONCEPTO 2-FENILNAFTALÉNICO. 17

1.1.3. OTROS COMPUESTOS DE NATURALEZA 2-FENILNAFTALÉNICA. 25

1.2. ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS TETRACÍCLICOS NITROGENADOS. 33

1.2.1. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE FURANOS (DAIMF) A LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE NATURALEZA ISOQUINOLÍNICA. 37

1.2.1.1. La reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF). 37

1.2.1.2. Síntesis de isoquinolinas. 39

1.2.1.3. Síntesis de morfinas. 52

1.2.1.4. Síntesis de benzo[c]fenantridinas. 54

1.2.1.5. Síntesis de berberinas. 56

1.2.2. LA ESTRATEGIA 2-FENILNAFTALÉNICA. 61

1.2.2.1. Síntesis de berberinas. 61

1.2.2.2. Síntesis de benzo[c]fenantridinas. 62

1.2.2.3. Síntesis de elipticinas. 68

1.2.2.4. Síntesis de benzonaftopiranos. 69

1.2.2.5. Síntesis de indolonaftoquinonas. 71

1.2.2.6. Síntesis de elsamicinas. 72

1.2.2.7. Nuestra estrategia de síntesis de compuestos 2-fenilnaftoquinónicos. 74

2. PARTE TEÓRICA. 77

2.1. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE FURANOS A LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS ISOQUINOLÍNICOS: 5,12B-DIHIDRO-6H-ISOINDOLO[1,2-A]ISOQUINOLIN-8-ONAS Y 5,6,13,13A-TETRAHIDROISOQUINO[3,2-A]ISOQUINOLIN-8-ONAS. 79

2.1.1. ANTECEDENTES. 81

2.1.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO. 85

2.1.3. SÍNTESIS DE 5,6,8,12b-TETRAHIDROISOINDOLO-[1,2-a]ISOQUINOLINAS (6): PARTE I. 89

2.1.3.1. Ensayos de síntesis de la 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolina (6b). 89

2.1.3.2. Ensayos de síntesis de la 5,6,8,12b-tetrahidro-10,11-dimetoxiisoindolo[1,2-a]isoquinolina (6c). 95

2.1.4. SÍNTESIS DE 5,12b-DIHIDRO-6H-ISOINDOLO[1,2-a]ISOQUINOLIN-8-ONAS: PARTE II. 103

2.1.4.1. Síntesis de la 2,3-dimetoxi-5,12b-dihidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (6d). 104

2.1.4.2. Síntesis de la 3-metoxi-5,12b-dihidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (6e). ... 107
2.1.5. SÍNTESIS DE 5,6,13,13a-TETRAHIDROISOQUINO-[3,2-a]ISOQUINOLIN-8-ONAS. ... *111*
2.1.5.1. Síntesis de la 2,3-dimetoxi-5,6,13,13a-tetrahidroisoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (11c). ... 112
2.1.5.2. Síntesis de la 3-metoxi-5,6,13,13a-tetrahidroisoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (11d). ... 117
2.2. NUEVA SÍNTESIS TOTAL DE COMPUESTOS 2-FENILNAFTOQUINÓNICOS: INDOLONAFTOQUINONAS Y BENZOFURONAFTOQUINONAS. ... 123
2.2.1. ANTECEDENTES. ... *125*
2.2.1.1. Ruta de los ácidos fenilacetilfenilacéticos. ... 125
2.2.1.2. Ruta de las bencilisoquinolinas. ... 130
2.2.1.3. Ruta de los ácidos acetilfenilacéticos. ... 134
2.2.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO. ... *141*
2.2.3. DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE 3-FENIL-2-HIDROXI-1,4-NAFTOQUINONAS. ... *145*
2.2.3.1. Síntesis de isocromandionas. ... 145
2.2.3.2. Síntesis y transformación de bencilidenisocromandionas en fenilhidroxinaftoquinonas. ... 152
2.2.4. APLICACIÓN DEL NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE FENILHIDROXINAFTOQUINONAS A LA SÍNTESIS DE INDOLONAFTOQUINONAS. ... *159*
2.2.5. APLICACIÓN DEL NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE FENILHIDROXINAFTOQUINONAS A LA SÍNTESIS DE BENZOFURONAFTOQUINONAS. ... *167*
2.3. SÍNTESIS DE HEXAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS Y TETRAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS. ... 173
2.3.1. SÍNTESIS DE HEXAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS: RUTA DE LOS ÁCIDOS 2-AMINOCICLOHEXANOCARBOXÍLICOS. ... *175*
2.3.1.1. Síntesis de ciclohexilhidroxinaftoquinonas. ... 176
2.3.1.2. Ensayo de síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas. ... 177
2.3.2. SÍNTESIS DE HEXAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS: RUTA DE LOS NITROCICLOHEXENOS. ... *185*
2.3.3. SÍNTESIS DE TETRAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS. ... *191*

3. PARTE EXPERIMENTAL. ... **201**

3.1. TÉCNICAS INSTRUMENTALES. ... 203
3.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES. ... 207
Preparación del trans-1-(2-furil)-2-nitroetileno (146a). ... *208*
Preparación de la 2-(2-furil)etilamina (133a). ... *210*
Preparación del 2-[2-(fenilcarboxamido)etil]furano (134a). ... *212*
Preparación de la N-bencil-2-(2-furil)-1-etanamina (134b). ... *214*
Preparación de la N-bencil-N-[2-(2-furil)etil]acrilamida (141b). ... *216*
Preparación de la 4-bencil-4-aza-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-en-5-ona (140b). ... *218*
Preparación de la 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona (139a). ... *222*

Intento de preparación del cloruro de 5,6-dihidroisoindolo[1,2-a]isoquinolinio (148a). 224
Preparación del 2-{2-[(3,4-dimetoxifenil)carboxamido]etil}furano (134c). 226
Preparación de la N-(3,4-dimetoxibencil)-2-(2-furil)-1-etanamina (134d). 228
Preparación de la N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[2-(2-furil)etil]acrilamida (141c). 230
Preparación de la 4-(3,4-dimetoxibencil)-4-aza-11-oxatriciclo[6.2.1.$0^{1,6}$]undec-9-en-5-ona (140c). 232
Preparación de la 2-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidro-l-isoquinolinona (139b). 236
Preparación del cloruro de 5,6-dihidro-10,11-dimetoxiisoindolo[1,2-a]isoquinolinio (148b). 238
Intento de preparación de la 5,6,8,12b-tetrahidro-10,11-dimetoxiisoindolo[1,2-a]isoquinolina (6c). 238
Preparación de la [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]furan-2-ilmetilenamina (155a). 240
Preparación de la 1-(1-furan-2-il-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propenona (142a). 242
Preparación del 2,3-dimetoxi-10,12a-epoxi-5,8a,9,10,12a,12b-hexahidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (±-143a). 244
Preparación de la 2,3-dimetoxi-5,12b-dihidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (6d). 246
Preparación del 1-metoxi-3-(2-nitrovinil)benceno (157a). 248
Preparación de la 2-(3-metoxifenil)etilamina (154b). 250
Preparación de la furan-2-ilmetilen[2-(3-metoxifenil)etil]amina (155b). 252
Preparación de la 1-(1-furan-2-il-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propenona (142b). 254
Preparación del 3-metoxi-10,12a-epoxi-5,8a,9,10,12a,12b-hexahidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (±-143b). 256
Preparación de la 3-metoxi-5,12b-dihidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (6e). 258
Preparación del ácido furan-2-il-acético (99a). 260
Preparación del 2-furan-2-il-etanol (99b). 262
Preparación del furan-2-il-acetaldehido (99c). 264
Intento de preparación de la [2-(3,4-dimetoxifenil)etil](2-furan-2-iletiliden)amina (158a). 266
Preparación de la N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-furan-2-ilacetamida (159a). . 268
Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (160a). 270
Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (161a). 272
Preparación de la 1-(1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propenona (144a). 274
Preparación del 2,3-dimetoxi-10,12a-epoxi-5,6,8a,9,10,12a,13,13a-octahidro-isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (±-145a). 276
Preparación de la 2,3-dimetoxi-5,6,13,13a-tetrahidroisoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (11c). 278
Preparación de la 2-furan-2-il-N-[2-(3-metoxifenil)etilacetamida (159b). 280
Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (160b). .. 282
Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (161b). 284

Preparación de la 1-(1-furan-2-ilmetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)propenona (144b). *286*
Preparación del 3-metoxi-10,12a-epoxi-5,6,8a,9,10,12a,13,13a-octahidro-isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (±-145b). *288*
Preparación de la 3-metoxi-5,6,13,13a-tetrahidroisoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (11d). *290*
Preparación del 2-bromobenzoato de metilo (65g). *292*
Preparación del 2-iodobenzoato de metilo (65h). *294*
Preparación del 2-acetilbenzoato de metilo (178e). *296*
Preparación de la 3-hidroxi-3-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (180a). *302*
Preparación del ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (65n). *304*
Preparación del 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (65i). *306*
Preparación del 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (178f). *308*
Preparación de la 3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3-metil-3H-isobenzofuran-1-ona (180c). *312*
Preparación de la 3-bromometil-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona (180b). *314*
Preparación de la isocroman-1,4-diona (176a). *316*
Preparación de la 3-bromometil-3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3H-isobenzofuran-1-ona (180d). *318*
Preparación de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (176b). *320*
Preparación de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (177a). *322*
Preparación de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (124r). *324*
Preparación de la 3-benciliden-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (177b). *326*
Preparación de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (124l). *328*
Preparación de la 3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (177c). *330*
Preparación de la 2-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (124q). *332*
Preparación de la 5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (34u). *334*
Preparación del 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehido (126f). *336*
Preparación de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (177d). *338*
Preparación de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (124s). *340*
Preparación de la 2,3-dimetoxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (34v). *342*
Preparación de la 6,7-dimetoxi-3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (177e). *344*
Preparación de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (124h). *346*
Preparación de la 8,9-dimetoxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (34s). *348*
Preparación de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (177f). *350*
Preparación de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-[1,4]naftoquinona (124i). *352*
Preparación de la 2,3,8,9-tetrametoxi-5H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (34t). *354*
Preparación de la 3-(2-bromobenciliden)isocroman-1,4-diona (177g). *356*
Preparación de la 2-(2-bromofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (124u). *358*
Preparación de la benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,11-diona (33a). *360*
Preparación del 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehido (126h). *362*
Preparación de la 3-(2-bromo-4,5-dimetoxibenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (177h). *364*

Preparación de la 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-[1,4]naftoquinona (124g). *366*
Preparación de la 2,3,8,9-tetrametoxibenzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,11-diona (33q). *368*
Preparación de la 3-ciclohexilmetilenisocroman-1,4-diona (192a). *370*
Preparación de la 2-ciclohexil-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (191a). *372*
Preparación de la 7-azabiciclo[4.2.0]octan-8-ona (197b). *374*
Preparación del 2-aminociclohexancarboxilato de metilo (194b). *376*
Preparación del (2-acetilciclohexil)carbamato de t-butilo (194c). *378*
Preparación del (2-hidroximetilciclohexil)carbamato de t-butilo (194d). *380*
Preparación del t-butil-2-formilciclohexilcarbamato (194e) *382*
Preparación del t-butil-2-(1,4-dioxo-1H-isocromen-3(4H)-ilidenemetilciclohexilcarbamato (192b). *384*
Intento de preparación del t-butil-2-(1,4-dihidro-2-hidroxi-1,4-dioxonaftalen-3-il)ciclohexilcarbamato (±-191b). *386*
Preparación del 1-nitrociclohexeno (196b). *388*
Preparación de la 2-hidroxi-3-(2-nitrociclohexil)-[1,4]naftoquinona (±-191c). *390*
Preparación de la 2-(2-aminociclohexil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (191d). ... *392*
Preparación de la 2,3,4,4a,5,11b-hexahidro-1H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (±-193b) y de la 7,8,9,10,10a,11-hexahidro-6bH-benzo[a]carbazol-5,6-diona (±-200a). *394*
Preparación del 1,4-dimetoxinaftaleno (118f). *398*
Preparación del 2-bromo-1,4-dimetoxinaftaleno (118g). *400*
Preparación del (±)-sin-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (201b) y del (±)-anti-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (201c). *402*
Preparación de la (±)-2-(1,4-dimetoxinaftalen-2-il)ciclohexanona (201d). *408*
Preparación de la (±)-2-(2-oxociclohexil)-[1,4]naftoquinona (191f). *410*
Preparación de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]carbazol-6,11-diona (36g). .. *412*

4. CONCLUSIONES. **415**

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. ISOQUINOLINAS TETRACÍCLICAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

1.1.1. ISOQUINOLINAS.

Los alcaloides isoquinolínicos simples son isoquinolinas en los que el anillo nitrogenado presenta habitualmente los tipos de oxidación indicados en la Figura 1.

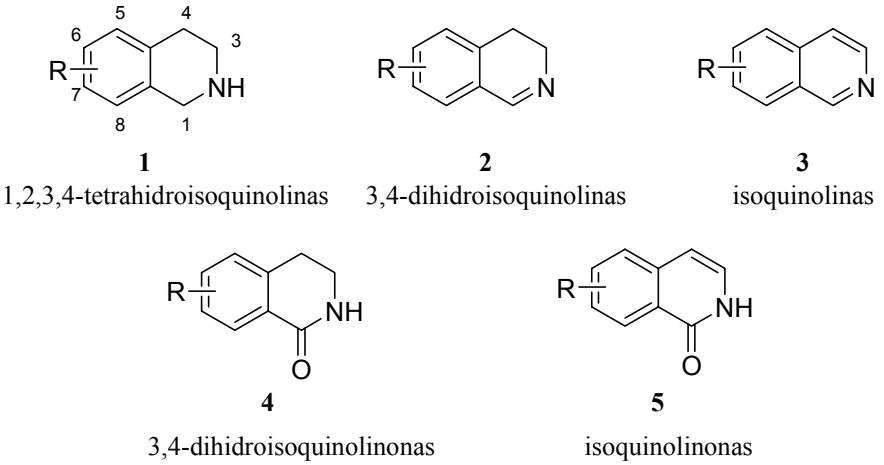


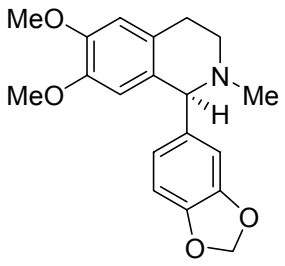
Figura 1

A pesar de presentar una estructura química tan simple, este tipo de compuestos ha sido objeto de numerosos estudios. Así, desde que se han descubierto nuevos compuestos isoquinolínicos naturales durante el siglo XX,[1] el interés en este tipo de productos naturales ha venido motivado por consideraciones químicas y biológicas.[2] De hecho, las 3,4-dihidroisoquinolinas **2**, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **1** y 3,4-dihidroisoquinolinonas **4** son importantes intermedios en la síntesis de alcaloides isoquinolínicos y derivados, presentando un gran interés en la Química Farmacéutica, debido a su amplio rango de actividades biológicas,[3] habiéndose demostrado que las tetrahidroisoquinolinas presentan actividad farmacológica a nivel central y periférico, pudiendo presentar actividad depresora del sistema nervioso central o propiedades estimulantes.

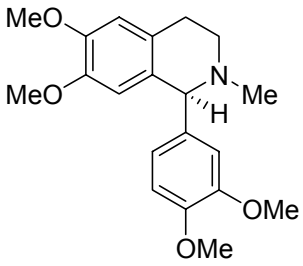
[1] L. Reti. *The Alkaloids*, Vol. 4. Academic Press. New York, 1954, pág. 7.
[2] A. Brossi. *The Alkaloids*, Vol. 21. Academic Press. New York, 1983, pág. 255.
[3] S. D. Sharma, U. Mehra y P. K. Gupta, *Tetrahedron* **1980**, *26*, 3427.

Entre los derivados isoquinolínicos, ocupan una posición relevante las isoquinolinas con un sustituyente fenilo (1-fenilisoquinolinas) o bencilo (1-bencilisoquinolinas) en la posición C_1.

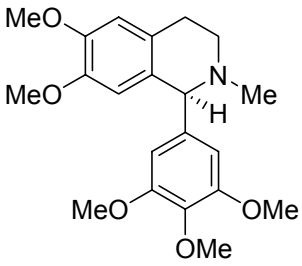
Las 1-fenilisoquinolinas son un tipo de alcaloides que se han aislado de especies del género *Orchidaceae*.[4,5,6,7] Esta familia incluye 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas ópticamente activas como la (+)-criptostilina I (**1a**), la (+)-criptostilina II (**1b**) y la (+)-criptostilina III (**1c**) (Figura 2), o compuestos ópticamente inactivos, entre las que figuran 3,4-dihidroisoquinolinas como el yoduro de 1,2-dehidrocriptostilina I (**2a**), o isoquinolinas completamente aromáticas como el yoduro de 1,2,3,4-tetradehidrocriptostilina I (**3a**).



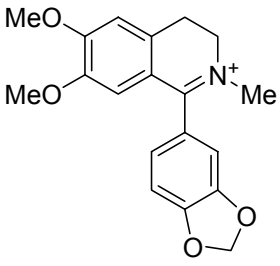
1a (+)-criptostilina I



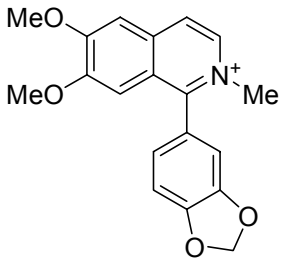
1b (+)-criptostilina II



1c (+)-criptostilina III



2a 1,2-dehidrocriptostilina I

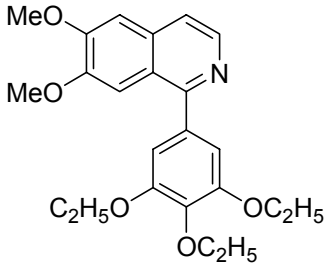


3a 1,2,3,4-tetradehidrocriptostilina I

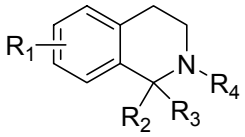
Figura 2

[4] M. Shamma. *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*. Academic Press. New York, 1972, pág. 490.
[5] M. Shamma and J. L. Moniot. *Isoquinoline Alkaloids Research 1972-1977.* Plenum Press. New York, 1978, pág. 381.
[6] K. Leander y B. Lüning, *Tetrahedron Lett*. **1968**, 1393.
[7] K. Leander, B. Lüning y E. Ruusa, *Acta Chem. Scand*. **1969**, *23*, 244.

Las fenilisoquinolinas poseen propiedades farmacológicas interesantes. La fenilisoquinolina octaverina (**3b**) (Figura 3) se ha utilizado como espasmolítico.[8] También se han realizado ensayos biológicos *in vivo* en ratones para estudiar las propiedades anticonvulsivas de las 1-fenilisoquinolinas sintéticas **1d-1g**.[9]



3b octaverina



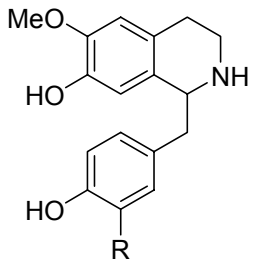
1 d R_1=R_4=H, R_3=Ph, R_2=CH_3
e R_1=R_2=R_4=H, R_3=Ph
f R_1=6-OMe, R_2=CH_3, R_3=Ph, R_4=H
g R_1=7-OMe, R_2=CH_3, R_3=Ph, R_4=H

Figura 3

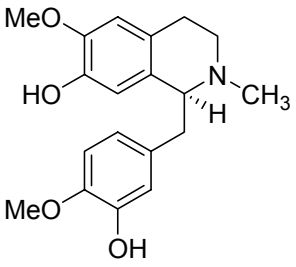
Mucho más importantes y abundantes son las bencilisoquinolinas, que ocupan un lugar muy destacado dentro de la química de los alcaloides, porque actúan como precursores *in vivo* de otros muchos tipos de isoquinolinas naturales.[10,11]

Los alcaloides bencilisoquinolínicos pueden ser de dos tipos: 1,2,3,4-tetrahidrogenados, como la coclaurina (**1h**), la *N*-nororientalina (**1i**) y la L-(+)-reticulina (**1j**); o bien completamente aromáticos, como es el caso de la papaverina (**3c**), la palandina (**3d**) y la escholamina (**3e**) (Figura 4, pág. 8).

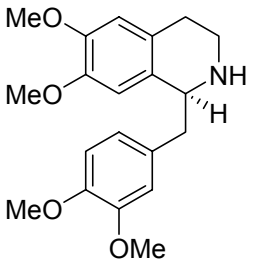
[8] Patente. ASTA AG Chemische Fabrik, Germany.
[9] M. Ohkubo, A. Kuno, K. Katsuta, Y. Ueda, K. Shirakawa, H. Nakanishi, I. Nakanishi, T. Kinoshita y H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull*. **1996**, *44*, 95.
[10] M. Shamma. *The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*. Academic Press, New York, 1972, pág. 44.
[11] V. Deulofeu, J. Comin y M. J. Vernengo. *The Alkaloids*, Vol. 10. R. H. F. Manske. Academic Press, New York, 1968, pág. 401.



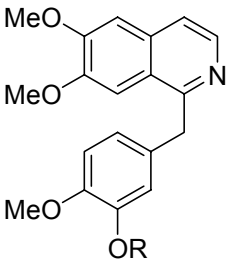
1 h R=H coclaurina
i R=OCH_3 *N*-nororientalina



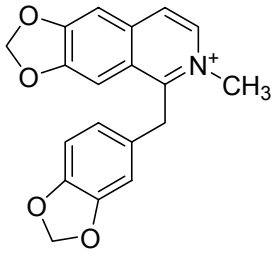
1j L-(+)-reticulina



1k 1,2,3,4-tetrahidropapaverina



3 c R=CH_3 papaverina
d R=H palandina



3e escholamina

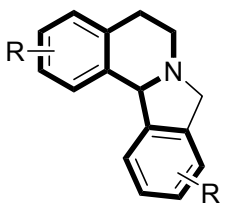
Figura 4

El hidrocloruro de papaverina actúa como relajante del músculo liso[12] y como vasodilatador, pero no es tan efectivo como la nitroglicerina en el tratamiento de la angina de pecho. Se ha usado también en el tratamiento de la embolia y de la trombosis cerebral.[13] Algunos derivados de la tetrahidropapaverina **1k** han sido usados como relajantes musculares. Existen bencilisoquinolinas que intervienen en la movilización de los ácidos grasos en el tejido adiposo,[14] y que actúan como inhibidores de la Acil-CoA: Colesterol Acil Transferasa.[15] También se ha descrito que varios derivados de benciltetrahidroisoquinolinas intervienen en la enfermedad del Parkinson.[16]

Mucho más importantes desde el punto de vista químico y biológico son los compuestos tetracíclicos que incluyen en su estructura una subunidad de isoquinolina. Bajo esta denominación se incluye una variedad amplia de tipos de compuestos isoquinolínicos, entre los que figuran las tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas (en

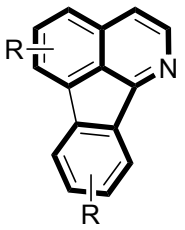
[12] A. Burger. *Alkaloids*, Vol. 4. Academic Press. New York, 1954, pág. 29.
[13] A. Goth. *Medical Pharmacology*. Mosby, St Louis, Missouri, 4ª ed, 1968, pág. 434.
[14] D. R. Feller, R. F. Shonk y D. D. Miller, *J. Pharm. Pharmacol*. **1970**, *22*, 869.
[15] S. Dugar, J. W. Clader, R. E. Burrier y T. Kogan, *Bioorg. & Med. Chem. Lett*. **1993**, *3* (4), 571.
[16] H. Kawai, Y. Kotake y S. Ohta, *Bioorg. & Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 1669 y referencias allí citadas.

adelante tetrahidroisoindoloisoquinolinas **6**) y las indeno[1,2,3-*i,j*]isoquinolinas (en adelante azafluorantenos **7**), dos tipos de compuestos que pueden considerarse formalmente derivados de 1-fenilisoquinolinas.



6

Estructura general de las tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas

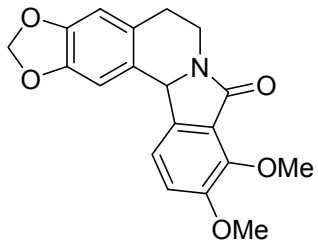


7

Estructura general de las indeno[1,2,3-*i,j*]isoquinolinas

Figura 5

En 1984 se aisló la nuevamina (**6a**), primera isoindoloisoquinolina obtenida de fuentes naturales, que está presente en la familia de las *Berberidaceae* en muy pequeñas concentraciones (Figura 6).[17,18,19]

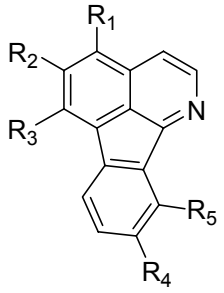


6a nuevamina

Figura 6

Los azafluorantenos han sido aislados de especies del género *Abuta*.[20] Los primeros alcaloides de este tipo, la rufescina (**7a**) (Figura 7, pág. 10), la imelutina (**7b**), la triclisina (**7c**), la norrufescina (**7d**) y la telitoxina (**7e**) se aislaron en 1972.[21]

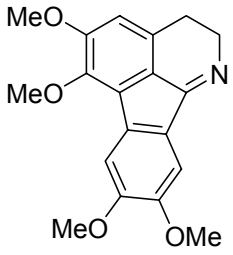
[17] E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma y V. Fajardo, *Tetrahedron Lett*. **1984**, 25, 599.
[18] R. Alonso, L. Castedo y D. Domínguez, *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 2925.
[19] A. Moreau, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon y S. Lebrun, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6169.



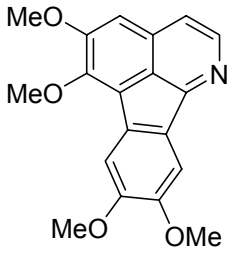
7 a R_1=R_2=R_3=R_4=OMe, R_5=H
b R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=OMe
c R_1=R_4=R_5=H, R_2=R_3=OMe
d R_1=R_2=R_3=OMe, R_4=OH, R_5=H
e R_1=R_5=H, R_2=R_3=OMe, R_4=OH

Figura 7

La química de las indeno[1,2,3-*i,j*]isoquinolinas ha recibido muy poca atención debido probablemente a que no presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se sabe que los extractos de especies de Abuta, que contienen estos alcaloides, son uno de los componentes del veneno de las flechas usadas por la tribu de los Juris (Brasil).[22] El dihidroazafluoranteno **7f** inhibe la síntesis de ADN en ensayos realizados *in vitro*. El derivado totalmente aromático **7g** muestra una actividad similar pero más débil (Figura 8).[23]



7f



7g

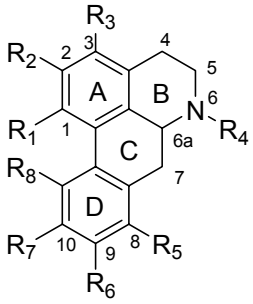
Figura 8

Un segundo gran conjunto de isoquinolinas tetracíclicas mucho más numeroso y diverso son los derivados de 1-bencilisoquinolinas, siendo las aporfinas uno de los grupos más numerosos. Su sistema anular es un esqueleto tetracíclico de

[20] a) M. P. Cava, K. T. Buck y A. I. DaRocha, *J. Am. Chem. Soc*. **1972**, *94*, 5931. b) M. P. Cava, K. T. Buck, I. Noguchi, M. G. Rao y A. I. DaRocha, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1667.
[21] K. T. Buck. *The Alkaloids*, Vol. 23. Academic Press. New York, 1984, pág. 301.
[22] B. A. Krukoff y H. N Moldenke, *Brittonia* **1938**, *3*, 1.
[23] H. Sheppard, S. Sass y W. H. Tsien, *J. Cell. Biol*. **1979**, *83*, 298.

dibenzo[de,g]quinolina (Figura 9), conocido como esqueleto aporfínico. Los numerosos compuestos incluidos dentro de este grupo se suelen clasificar atendiendo al grado de oxidación de los anillos B y C, siendo abundante la información bibliográfica existente.[24,25,26,27,28,29,30]

Las aporfinas propiamente dichas (Figura 9) son compuestos con los anillos B y C saturados, cuyas posiciones 1 y 2 están siempre sustituidas, siendo variable la sustitución de las restantes posiciones de los anillos A y D. Así, es frecuente la presencia de sustituyentes en las posiciones 9 y 10, y en menor medida en las posiciones 3, 8 y 11. Los sustituyentes habituales en estas posiciones son los grupos metoxilo, hidroxilo y/o metilendioxi. La posición 6 posee habitualmente un grupo metilo, como en la glaucina (**8a**), aunque se conocen compuestos aporfínicos en los que el átomo de nitrógeno es secundario (R_4=H), que se denominan noraporfinas, como la nornuciferina (**8b**), o casos en los que el nitrógeno es portador de un grupo formilo, como la *N*-formilnornuciferina (**8c**).

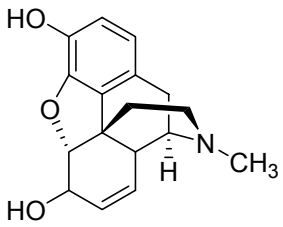


8 a R_1=R_2=R_6=R_7=OMe, R_3=R_5=R_8=H, R_4=Me — glaucina
b R_1=R_2=OMe, R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H — nornuciferina
c R_1=R_2=OMe, R_3=R_5=R_6=R_7=R_8=H, R_4=CHO — *N*-formilnuciferina

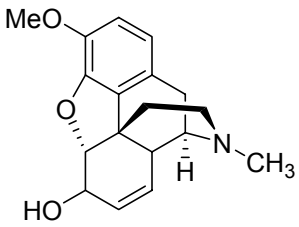
Figura 9

[24] . T. Kametani y T. Honda. *The Alkaloids,* Vol. 24. Academic Press, New York. 1985, pág. 153.
[25] M. Shamma. The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology. Academic Press. New York, 1972.
[26] M. Shamma and J.L. Moniot. *Isoquinoline Alkaloids Research 1972-1977.* Plenum Press. New York, 1978.
[27] a) H. Ginaudeau, M. Leboeuf y A. Cavé, *Lloydia* **1975**, *38*, 275. b) H. Ginaudeau, M. Leboeuf y A. Cavé, *J. Nat. Prod.* **1979***, 42,* 325. c) H. Ginaudeau, M. Leboeuf y A. Cavé, *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 761.
[28] H. Ginaudeau, M. Leboeuf y A. Cavé, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 389.
[29] A. Cavé, M. Leboeuf y B.K. Cassels. *The Alkaloids,* Vol. 35. Academic Press. New York, 1989, pág. 1.
[30] H. Ginaudeau, M. Leboeuf y A. Cavé, *J. Nat. Prod.* **1990***, 53*, 235.

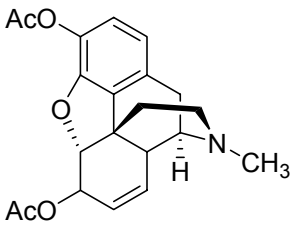
Las morfinas son otro de los tipos de alcaloides que también se originan biogenéticamente en las plantas a partir de las 1-bencilisoquinolinas. En 1806 Sertürner aisló la morfina (**9a**) (Figura 10) a partir del *Papaver Somniferum*.[31,32] La morfina es uno de los principales alcaloides aislados de las plantas para su uso industrial. Anualmente, se purifican 160 toneladas de morfina y un 90-95% de dicha cantidad es metilada para dar lugar a la codeína (**9b**), que se utiliza directamente, o bien se transforma químicamente, para dar lugar a una amplia gama de derivados que poseen propiedades analgésicas y antitusivas. La producción de morfina destinada a su acetilación con el fin de obtener la heroína (**9c**), alcaloide con propiedades narcóticas, alcanza casi 10 veces esa cantidad, totalizando alrededor de 1200 toneladas al año.



9a morfina



9b codeína



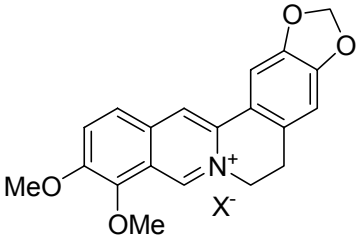
9c heroína

Figura 10

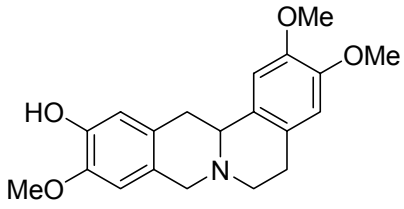
Los alcaloides protoberberínicos (Figura 11, pág. 13) ocupan un lugar predominante dentro de los alcaloides bencilisoquinolínicos. Están ampliamente distribuidos entre las plantas y muestran una gran variedad de actividades biológicas. Por ejemplo, son bien conocidas las actividades antibacteriana y antiprotozoica de la berberina (**10a**).[33,34,35] La tetrahidroprotoberberina xylopinina (**11a**) posee un efecto hipotensor duradero y relativamente fuerte en un gran número de animales.[36,37] La

[31] F. W. A. F. Sertürner, *J.Pharm. Ärzte Apotheker* **1806**, *14/I*,47.
[32] T. M. Kutchan. *The Alkaloids*, Vol. 50. A. Brossi. Academic Press. Inc. New York, 1998, pág. 272.
[33] a) T. V. Subbaiah y A. H. Amin, *Nature (London)* **1967***, 215*, 527. b) A. H. Amin, T. V. Subbaiah y K. M. Abbasi, *Can. J. Microbiol.* **1970***, 20*, 482. c) S. M. Shanbhag, H. J. Kulkarni y B. B. Gaitonde, *Jpn. J. Pharmacol.* **1970***,* 20,482.
[34] H. Fukuda, K. Watanabe y Y. Kudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1299.
[35] S. Pavelka y J. Kovar, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1975***, 40*, 753.
[36] N. Nakanishi, *Jpn. J. Pharmacol.* **1962**, *12*, 608.

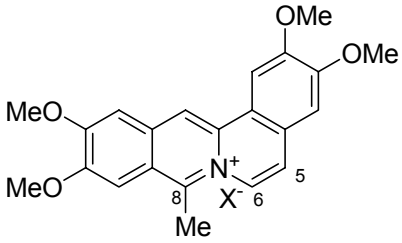
coralina (**12a**) resulta ser un potente agente antineoplásico contra las leucemias P388 y L1210.[38] Se ha especulado que la habilidad de la coralina para unirse a la hélice de ADN puede contribuir a su actividad antileucémica. Estudios realizados con la coralina y varios de sus derivados sugieren que dicha actividad está asociada con la presencia de un sustituyente metilo en la posición C_8 y un doble enlace en las posiciones C_5-C_6.



10a berberina



11a xylopinina



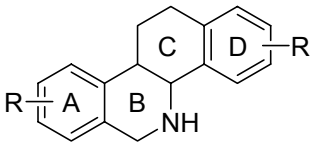
12a coralina

Figura 11

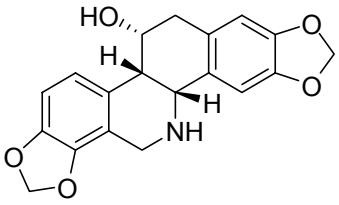
Las benzo[*c*]fenantridinas son un grupo de alcaloides presentes principalmente en las familias *Papaveracea* y *Rutacea.*[39] Su existencia se conoce desde el siglo XIX, habiéndose descrito la primera en el año 1839.[40] Desde entonces se han aislado

[37] S. Sasagawa, K. Kametani y S. Kiyofugi, *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 1.
[38] a) K.-Y. Zee-Cheng y C. C. Cheng, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 969. b) K.-Y. Zee-Cheng y C. C. Cheng, *J. Pharm. Sci.* **1973***, 62*, 1572. c) K. Y. Zee-Cheng, K. D. Paull y C. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 347. d) M. J. Cho, A. J. Repta, C. C. Cheng, K. Y. Zee-Cheng, T. Higuchi y I. H. Pitman, *J. Pharm. Sci.* **1975***, 64*, 1825.
[39] a) I. Ninomiya y T. Naito. *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*, Vol 10, ed. by R. Bognar and Cs. Szantay, Akademiai Kiado, Budapest, 1984, pág. 11-90. b) Simanek. *The Alkaloids*, Vol. 26, ed. by A. Brossi. Academic Press. Inc. New York, 1988, pág. 185-240. c) J. Dostal y M. Potacek, *Coll. Czech. Chem. Común*. **1990**, *55*, 2840. d) M. Hanaoka, *The Alkaloids*, Vol.33, ed. By A.Brossi. Academic Press. Inc. New York, 1988, pág. 141-233. e) K. W. Bentley, *Natural Products Reports*, **1991**, *8*, 350; **1992**, *9*, 374; **1993**, *10*, 457; **1994**, *11*, 562; **1995**, *12*, 427; **1996**, *13*, 135; **1997**, *14*, 395.
[40] Q. M Probst, *Ann.* **1839**, *29*, 120.

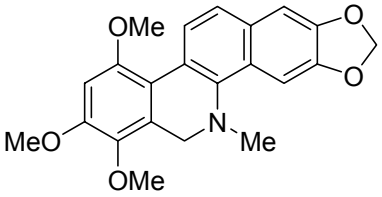
muchas benzofenantridinas de plantas, conociéndose en la actualidad más de 80 compuestos naturales de este tipo. La estructura básica de estos alcaloides deriva del sistema tetracíclico **13** (Figura 12), en el cual los anillos terminales (A y D) son completamente aromáticos, teniendo cada uno de ellos por lo menos dos grupos alcoxi. Los dos anillos centrales (B y C) pueden ser aromáticos o bien aparecer totalmente reducidos. En este último caso hay frecuentemente un sustituyente hidroxilo en el anillo C. El átomo de nitrógeno aparece con mucha frecuencia metilado. Un ejemplo representativo de cada tipo de estructura aparece en la Figura 12.



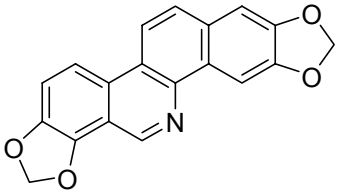
13



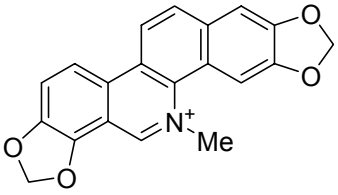
13a (-)-norcelidonina



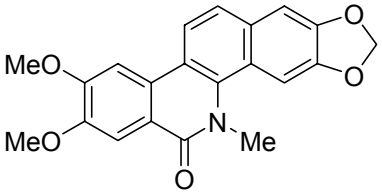
14a dihidrocelilutina



15a norsanguinarina



15b sanguinarina



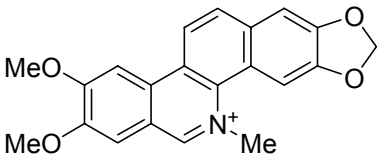
14b oxinitidina

Figura 12

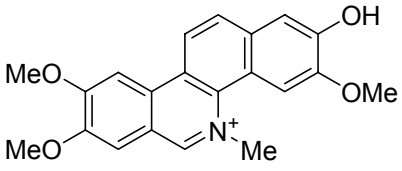
Algunas benzo[*c*]fenantridinas fueron ampliamente estudiadas debido a sus actividades nematocídica y citotóxica.[41] Los alcaloides benzo[*c*]fenantridínicos

[41] a) G. A. Cordell, N. R. Farnsworth, *Heterocycles* **1976**, *4*, 393. b) G. A. Cordell, N. R. Farnsworth, *Lloydia* **1977**, *40*, 16. c) S. D. Phillips, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 223.

totalmente aromáticos destacan por su actividad antitumoral.[42] Las sustancias de este tipo más activas encontradas hasta el momento son las sales de benzo[*c*]fenantridinio nitidina (**15c**) y fagaronina (**15d**), dos compuestos aislados de *Zanthoxylum nitidum* y de *Fagara zanthoxyloides,* respectivamente (Figura 13).[43]



15c nitidina



15d fagaronina

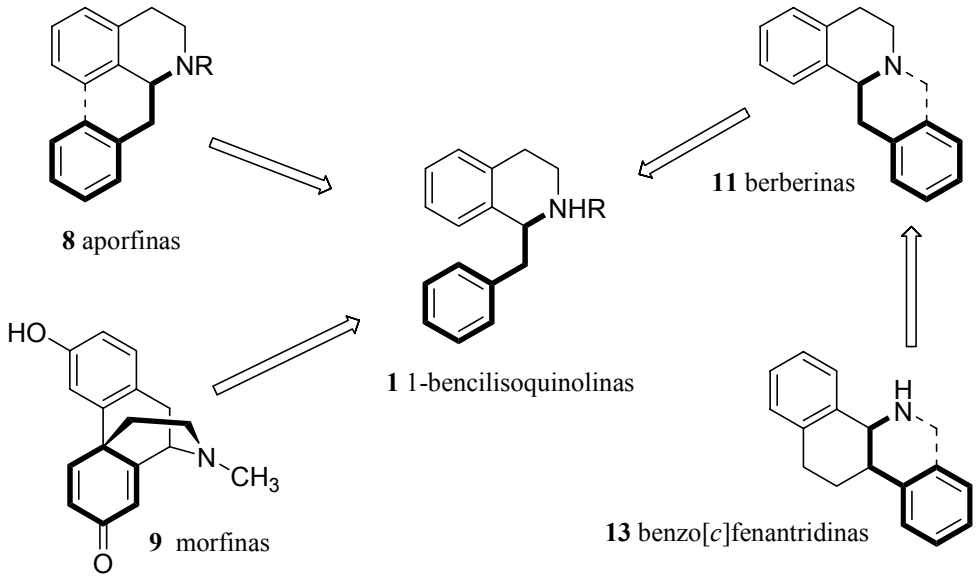
Figura 13

[42] M. Suffness, G. A. Cordel. *The Alkaloids,* Vol. 25, ed. by A. Brossi. Academic Press. Inc. New York, 1985, pág. 178-187.

[43] a) H. R. Arthur, W. H. Hui, Y. L. Ng, *Chem. Ind.* (London) **1958**, 1514. b) H. R. Arthur, W. H. Hui, Y. L. Ng, *J. Chem. Soc.* **1959***,* 1840. c) W. M. Messmer, M. Tin-Wa, H. H. S. Fong, C. Bevelle, N. R. Farnsworth, D. J. Abraham, J. Trojanek, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1858. d) M. Tin-Wa, C. L. Bell, C. Bevelle, H. H. S. Fong, R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.* **1974***, 63,* 1476. e) R. K.-Y. Zee-Cheng, C.C. Cheng, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 66. f) F. R. Stermitz, J. P. Gillespie, L. G. Amoros, R. Romero, T. A. Stermitz, *J. Med. Chem*. **1975**, *18*, 708.

1.1.2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS ALCALOIDES BENCILISOQUINOLÍNICOS: EL CONCEPTO 2-FENILNAFTALÉNICO.

Las aporfinas guardan relaciones estructurales evidentes con las morfinas, las protoberberinas y las benzo[*c*]fenantridinas, lo que se debe a que todos estos tipos de alcaloides se forman en las plantas a partir de un precursor común, las 1-bencilisoquinolinas **1**:[44] las aporfinas **8**, las morfinas **9** y las berberinas **11** se generan por ciclación directa, mientras que las benzo[*c*]fenantridinas **13** lo hacen por reordenamiento de las berberinas.[45]

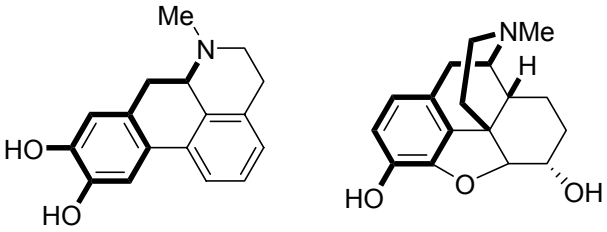


Esquema 1

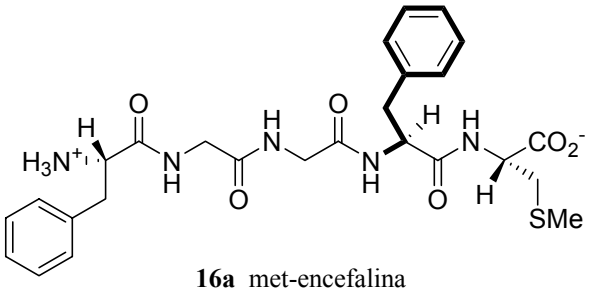
La actividad sobre el sistema nervioso central[46,47,48] que presentan estos cuatro tipos de derivados bencilisoquinolínicos ha sido atribuída a la presencia en sus estructuras de una subunidad de β-feniletilamina y, por lo tanto, a su capacidad de

[44] J. Gadamer, *Arch. Pharm.* **1911***, 224,* 249.
[45] a) N. Takao, M. Kamigauchi, M. Okada, *Helv. Chim. Acta* **1983***, 66,* 473 y referencias allí citadas. b) A. Yagi, G. Nonaka, S. Nakayama, I. Nishioka, *Phytochem.* **1977**, *16*, 1197.
[46] S. A. E. Hakim, V. Mijovic, J. Walker, *Nature* **1961**, *189,* 201.
[47] M. Onda, K. Abe, K. Yonezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2005.
[48] S. A. Vichkanova, V. V. Adgina, *Antibiotiki* **1971***, 16*, 609.

interaccionar con los receptores de dopamina. De hecho, dicha subunidad (véase Esquema 1) ha sido identificada como la responsable de las propiedades de las endorfinas, como la met-encefalina (**16a**), habiéndose establecido que también es la responsable de las propiedades de la apomorfina (**8d**) y de la morfina (**9a**) (Figura 14).



8d apomorfina **9a** morfina



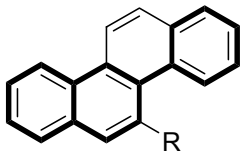
16a met-encefalina

Figura 14

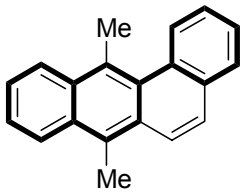
Además, se ha podido constatar que, como hemos indicado, las berberinas y las benzo[*c*]fenantridinas poseen propiedades antineoplásicas. Ello se atribuyó a la semejanza estructural de estos dos tipos de alcaloides con hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) de probada actividad carcinogénica. Efectivamente, en la actualidad se conoce una amplia relación de HPA, como los crisenos **17**, el 7,12-dimetilbenzo[*a*]antraceno (DMBA, **18a**), con diferentes grados de carcinogenia y mutageneidad, atribuídos a la presencia de una unidad de 2-fenilnaftaleno en sus esqueletos, dado que otros hidrocarburos con diferente topología, como el trifenileno **19a**, no exhiben este comportamiento (Figura 15, pág. 19).[49]

[49] C. C. Cheng. *Structural Aspects of Antineoplastic Agents-A New Approach. Progress of Medicinal Chemistry* Vol. 25. G. P. Ellis, G. B. West: Amsterdam, 1988, pág. 35.

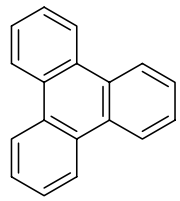
Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA)



17 a R=H criseno
b R=Me 5-metilcriseno

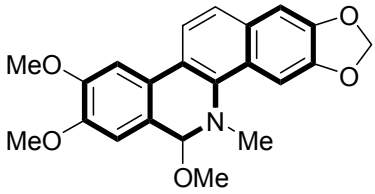


18a 7,12-dimetilbenzo[*a*]antraceno DMBA

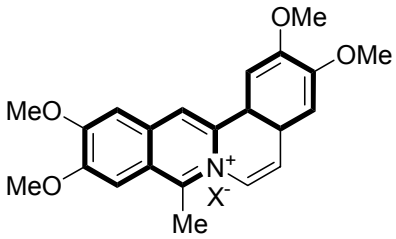


19a trifenileno

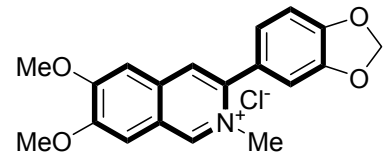
Alcaloides con actividad antineoplásica



14c 6-metoxi-5,6-dihidronitidina

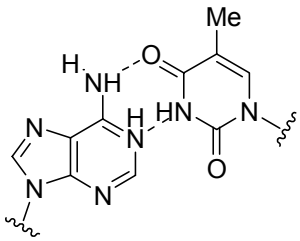


12a coralina

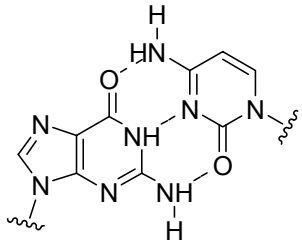


20a

Pares de bases del ADN



adenina-timina



citosina -guanina

Figura 15

Por otra parte, existen diversos tipos de compuestos heterocíclicos estructuralmente relacionados con hidrocarburos policíclicos aromáticos, muchos de ellos alcaloides isoquinolínicos, que poseen importantes actividades farmacológicas. Entre ellos se encuentran las benzo[*c*]fenantridinas, como la 6-metoxi-5,6-dihidronitidina (**14c**), y la berberina coralina (**12a**), que son activas contra las leucemias P388 y L1210, mostrando también una excelente acción inhibitoria contra diversos carcinomas de pulmón.[50,51]

[50] a) K. Y. Zee-Cheng, C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 867. b) K. Y. Zee-Cheng, C. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 66.
[51] a) F. R. Stermitz, J. P. Gillespie, L. G. Amoros, R. Romero, T.A. Stermitz, K. A. Larson, S. Earl, J. E. Ogg, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 708. b) A. -X-. Huang, Z. -H. Li, *Acta Chim. Sinica* **1980**, *38*, 535.

Las propiedades antineoplásicas de las benzo[*c*]fenantridinas y de las berberinas se atribuyeron a que sus estructuras incluyen, al igual que los crisenos y los benzoantracenos, una subunidad de 2-fenilnaftaleno, aunque en este caso no está constituída únicamente por átomos de carbono. La presencia de un átomo de nitrógeno en estos alcaloides modifica la distribución electrónica total del sistema anular. Además, la ubicación de sustituyentes alcoxi en posiciones estratégicas de dicho sistema anular interfiere en los procesos de epoxidación-hidroxilación necesarios para las acciones oncogénica y mutagénica.[52]

En los compuestos antineoplásicos mencionados (benzo[*c*]fenantridinas y berberinas), las dos subunidades anulares del 2-fenilnaftaleno están dispuestas en el mismo plano. Esta coplanaridad se asegura habitualmente mediante una estructura anular condensada, como la de las berberinas o la de las benzo[*c*]fenantridinas. Compuestos similares en los que el grupo fenilo puede girar libremente pueden mostrar o no actividad antineoplásica. De hecho, la fenilisoquinolina **20a** (Figura 15, pág. 19) no es activa.

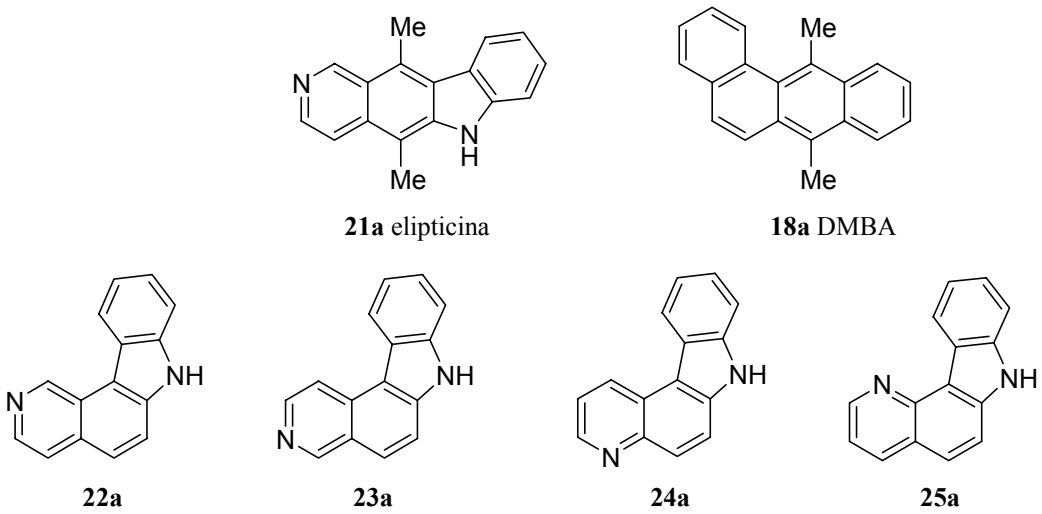
Esta coplanaridad está íntimamente relacionada con estructuras moleculares biológicas de importancia en procesos vitales, como las formadas por los pares de bases purina-pirimidina (citosina-guanina y adenina-timina) de los ácidos nucleicos,[53] que son estructuras planas del mismo orden de tamaño que los hidrocarburos carcinogénicos y agentes antineoplásicos que acabamos de ver. La interacción de estos compuestos con el ADN puede interferir en la acción de las topoisomerasas [54,55] que controlan el estado topológico del ADN y poseen un papel muy importante en el proceso de replicación y recombinación genética de esta macromolécula.

Parece deducirse de todo ésto que todo hidrocarburo aromático policíclico carcinogénico podría transformarse en un compuesto antineoplásico introduciendo en él modificaciones estructurales apropiadas.

---

[52] T. Guenther, U. Sack, M. Hofrichter, M. Laetz, *J. Basic Microbiol.* **1998**, *38*, 113.
[53] C. Huggens, N. C. Yang, *Science (Washington, DC)* **1962**, *137*, 257.
[54] K. M. Tewey, G. L. Chen, E. M. Neison, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1984***, 259,* 9182.
[55] a) S. J. Froelich-Ammon, M. W. Patchan, N. Osheroff, R. B. Thompson, *J. Biol. Chem.* **1995***, 270*, 14999. b) S. D. Cline, T. L. Macdonald, N. Osheroff, *J. Biochem.* **1997**, *36*, 13095. c) M. Monnot, O. Mauffret, V. Simon, E. Lescot, B. Psaume, J. Saucier, M. Charra, J. Belehradek, S. Fermandjian, *J. Biol. Chem*. **1991**, *226*, 1820. d) V. K. Kansal, P. Potier, *Tetrahedron* **1986**, *9*, 2389. e) J. Riou, L. Grondgard, A. Naudin, C. Bailly, *Biochem. Pharm.* **1995**, *50*, 424.

Estas observaciones estructurales llevaron a una búsqueda intensa de compuestos de origen natural y sintético con actividad antineoplásica. Esto permitió encontrar diferentes tipos de compuestos con actividad antineoplásica y otros tipos de actividad biológica, como la elipticina (**21a**, Figura 16), una isoquinolina con estructura de pirido[4,3-*b*]carbazol,[56] que incluye una subunidad de 2-fenilnaftaleno, con un átomo de nitrógeno y dos grupos metilo que ocupan posiciones equivalentes a las de los metilos del dimetilbenzo[*a*]antraceno (**18a**).



21a elipticina **18a** DMBA

22a **23a** **24a** **25a**

Figura 16

De hecho, la elipticina (**21a**),[57,58] es activa contra el sarcoma S180, el adenocarcinoma Ca755 y la leucemia L1210,[59] inhibiendo también la síntesis de ADN, de ARN y de proteínas, observándose que, cuando se retira la administración del alcaloide, la inhibición no cesa. Los estudios de relación estructura-actividad

[56] R. B. Woodward, G. A. Iacobucci y F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc*. **1959**, *81*, 4434.

[57] Sólido color amarillo limón, que se aisló a partir de las maderas de los arbustos *Ochrosia elliptica* Labill, *0. maculata Jacp., 0. moorei* F. Muell, *0. silvatica, 0. sandwicensis* A. DC., *0. viellardii* además de otras especies de *Ochrosia* y también de la *Aspidosperma subincanum* Mart y *Excavatia coccinea* Mgf. La mayoría de estas plantas son originarias de Australia, Madagascar, Hawai, Asia tropical, Florida y Perú.

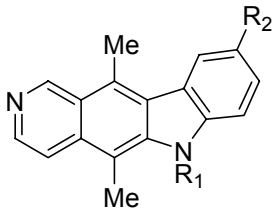
[58] a) A. Buzas, M. Osowiecki y O. Schindler C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1958**, 1390. b) S. Goodwin, A. F. Smith y E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1959***, 81*, 1903. c) G. Buechi, D. W. Mayo y F. A. Hochstein, *Tetrahedron* **1961***, 15,* 167. d) J. P. Cosson y M. Schmid, *Phytochemistry* **1970**, *9,* 1353.

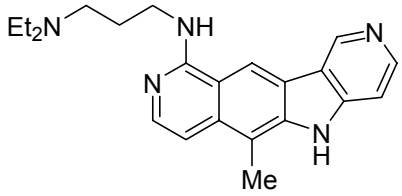
[59] a) L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan y T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1967***, 20*, 2715. b) G. H. Svoboda, G. A. Poore y M. L. Montfort, *J Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1720.

realizados con la elipticina muestran que la presencia de los dos grupos metilo es esencial para la actividad de la molécula como inhibidora del citocromo *P*-450. Por otra parte, la localización del anillo de piridina es otro factor importante en la unión a dicho citocromo, como lo demuestra el hecho de que, las isoelipticinas **22a-25a** no muestran en absoluto esta actividad inhibidora.[60]

Numerosos estudios sobre modificaciones estructurales de la elipticina (**21a**) (Figura 16, pág. 21) han demostrado que las variaciones en la sustitución[61] tienen una influencia muy considerable en la actividad biológica de este tipo de compuestos. La 9-metoxielipticina (**21b**) es activa contra determinados tipos de leucemia y la 9-hidroxielipticina (**21c**) es cuatro veces más activa contra la leucemia y menos tóxica que la elipticina (Figura 17). Cuando se metila el nitrógeno de la elipticina se obtiene un compuesto muy activo (**21d**), que muestra una mejor actividad antitumoral en cánceres de mama avanzados. Sin embargo, los problemas digestivos que experimentan los pacientes hacen que esta sustancia deba ser administrada en dosis muy limitadas. Un derivado con una importante actividad anticancerígena en estudios de fase clínica I es el BD-40 (**26a**) (Figura 17).[62]

[60] P. Lesca, P. Lecointe, D. Pelaptrat, C. Paoletti y D. Mansuy, *Biochimie* **1978**, *60*, 1011.
[61] a) Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, *Br. Patent* **1961**, *261*, 872, *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 25158a. b) G. H. Svoboda, G. A. Poore y M. L. Montfort, *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1720. c) M. M. Chien y J. P. Rosazza, *Drug Metabol. Disposit.* **1979**, *7*, 211. d) C. Paoletti y J.-B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse, C. Paoletti, *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, *71*, 5078. e) C. Paoletti, J.-B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, P. Juret, H. Garnier, J.-L. Amiel y J. Rouesse, *Recent Results Cancer Res.* **1980**, *74*, 107. f) P. Juret, J. F. Heron, J. E. Couette, T. Delozier y J. Y. Le Talaer, *Cancer Treat. Rep.* **1982**, *66*, 1909. g) A. Clasysse, A. Brugarolas, P. Siegenthaler, R. Abele, F. Cavalli, R. Dejager, G. Renard, M. Rosenoweig y H. H. Hansen, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1984**, *20*, 243.
[62] a) J.-C Chernann, J. Grest, L. Montagnier, F. Wendling, P. Tambourin, M. Perrin, F. Pochon, C. Ducrocq, C. Rivalle y É. Bisagni, *C. R. Hebd Seances Acad. Sci.* 285D, **1977**, 945. b) C. Ducrocq, É. Bisagni, C. Rivalle y J. M. Lhosta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 142.





21 a R_1=H, R_2=H, elipticina
b R_1=H, R_2=OMe, 9-metoxielipticina
c R_1=H, R_2=OH, 9-hidroxielipticina
d R_1=Me, R_2=H

26a BD-40

Figura 17

1.1.3. OTROS COMPUESTOS DE NATURALEZA 2-FENILNAFTALÉNICA.

El espectro de compuestos de naturaleza 2-fenilnaftalénica con actividad antineoplásica no se limita a los compuestos isoquinolínicos que acabamos de mencionar, sino que incluye también varios tipos de antibióticos, como los recogidos en la Figura 18 (pág. 26).

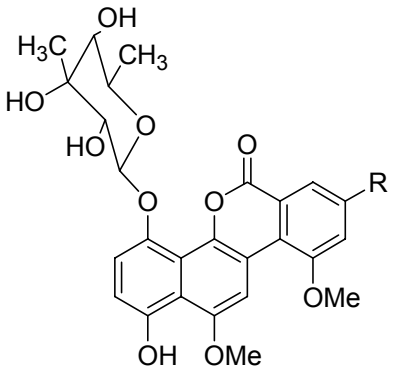
Figuran en primer lugar las gilvocarcinas **27**, cuya característica estructural común es un sistema anular de benzonaftopiranona al que está unida siempre una misma cadena lateral de D-6-deoxigalactosa, diferenciándose únicamente en el sustituyente alquílico. El anillo de lactona asegura la coplanaridad de la subunidad 2-fenilnaftalénica.

La chartreusina (**28a**), la elsamicina A (**28b**) y la elsamicina B (**28c**) son glicósidos estructuralmente relacionados con las gilvocarcinas. Los tres compuestos incluyen una aglicona pentacíclica que posee un complejo dicumarínico en el que puede observarse fácilmente la subunidad 2-fenilnaftalénica. Se diferencian únicamente en sus restos carbohidratados.

En un nivel inferior figura en primer lugar un cuarto tipo de antibióticos de naturaleza 2-fenilnaftalénica, las benzopironaftoquinonas, conocidas también como antibióticos anticoccidiales, como el antibiótico WS-5595A (**29a**).

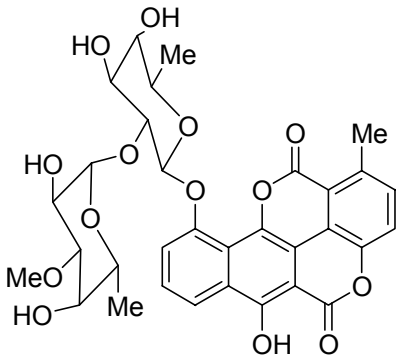
Y, finalmente, aparecen las anguciclinas, que son otro grupo de antibióticos con estructura 2-fenilnaftalénica, que tienen un interés particular, dado que en presencia de calor o de luz se convierten fácilmente en tetraciclinas.

Todos estos compuestos tienen una característica estructural común adicional, que consiste en el hecho de que todos son compuestos de naturaleza 2-fenilnaftoquinónica, lo que es evidente en los compuestos **29a**, **30a**, **31a** y **32a**, pero es fácilmente perceptible también en **27a**, **28a**, **28b** y **28c**, en los que el sistema quinónico se encuentra en forma reducida, formando parte uno de los grupos hidroxilo de un anillo lactónico.

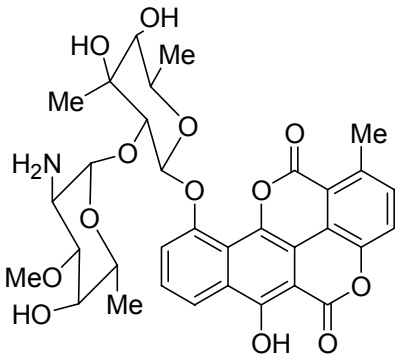


gilvocarcinas

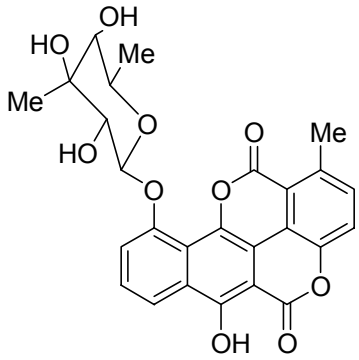
27a R=Me crisomicina B



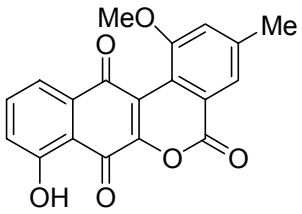
28a chartreusina



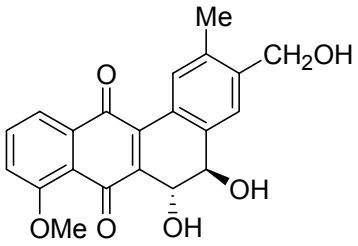
28b elsamicina A



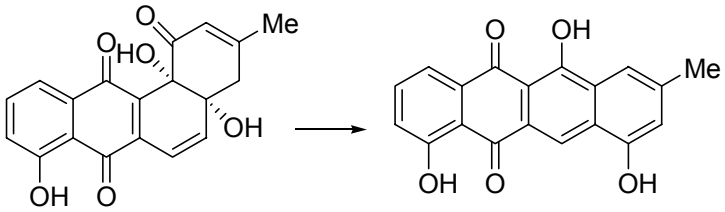
28c elsamicina B



29a antibiótico WS-5595A



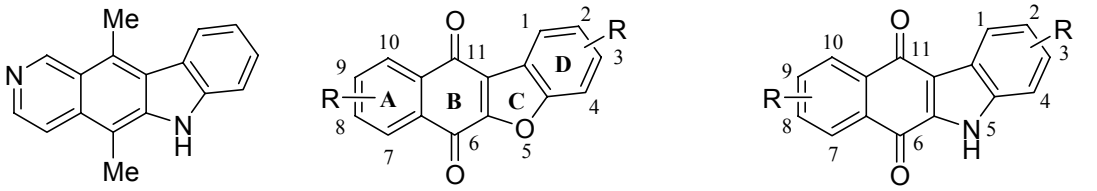
30a antibiótico PD-116740



31a antibiótico SS-228Y **32a** tetraciclina SS-228R

Figura 18

Dos tipos de compuestos de naturaleza 2-fenilnaftalénica formalmente relacionados con las elipticinas (**21**) son las benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furán-6,11-dionas (**33**) (benzofuronaftoquinonas) y las indolo[2,3-*b*]naftoquinonas (**34**) (indolonaftoquinonas) (Figura 19).



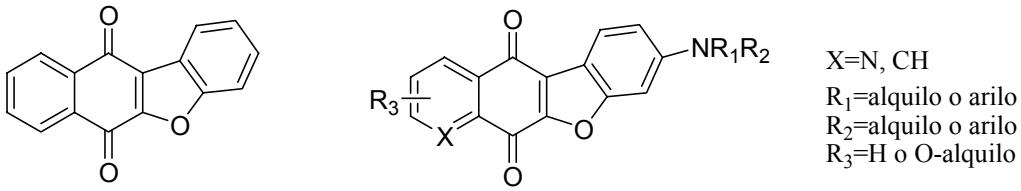
21a elipticina

Sistema anular de las benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furán-6,11-dionas (**33**)

Sistema anular de las indolo[2,3-*b*]naftoquinonas (**34**)

Figura 19

Las benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furán-6,11-dionas (**33**) son compuestos tetracíclicos de naturaleza naftoquinónica con un anillo de cinco eslabones que incluye un átomo de oxígeno (Figura 20).



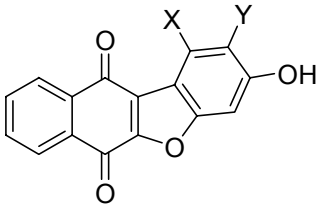
33a **33b**

Figura 20

Hasta hace unos pocos años no se conocía ninguna aplicación de las benzo[*b*]nafto [2,3-*d*]furán-6,11-dionas (**33**). Pero recientemente ha crecido el interés por estas sustancias. De hecho, la benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furán-6,11-diona (**33a**) se está utilizando actualmente como sustancia colorante para tratamiento de imágenes por

electroforesis.[63,64] Además, se ha estudiado la posible utilización de las 3-amino-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furán-6,11-dionas (**33b**) (Figura 20) como pigmentos para pantallas de cristal líquido.[65,66]

El interés de este tipo de compuestos se ha visto incrementado aún más, al descubrirse interesantes propiedades farmacológicas de compuestos de los tipos **33c-f**[67] con una sustancial acción inhibidora de topoisomerasa II en su actividad catalítica de ruptura del ADN. Además, mostraron actividad inhibidora contra el crecimiento de células cancerígenas en determinados tipos de leucemia (HL-60) y cáncer de pulmón, comprobándose que sólo son activos los compuestos con grupos hidroxilo libres en la posición C_3 (compuestos **33c-f**) (Figura 21). Los compuestos dihidroxilados como **33d** muestran una actividad mayor todavía.

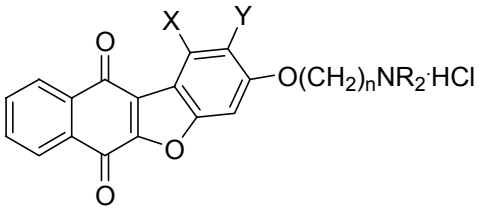


	X	Y
33c	H	H
d	OH	H
e	H	Cl
f	CH_3	H

Figura 21

Los compuestos dialquilamínicos **33g-o** (Figura 22, pág. 29) poseen actividades antitumorales similares.

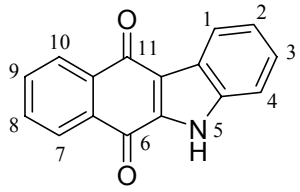
[63] P. K. Watson y P. J. Cressman (Xerox Corp.), **U. S. 3,967,960** (Cl. 96-1PE, G30Gl7/04), 6 Jul 1976, Appl**.** 516,702, 21 Oct 1976.
[64] Xerox Corp., **Neth Appl., 75 09,978** (C1. G03G17/04), 24 Feb 1976, U. S. Appl. 499,692, 22 Ago 1974.
[65] Ricoh Co., Ltd.: K. Yoshida, **Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 03,264,575 [91,264,575]** (C1. C07D307/92), 25 Nov 1991, Appl. 90/62,056, 13 Mar 1990.
[66] Ricoh Co., Ltd.: K. Yoshida, **Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04,290,880-A2** (ICM:C07D307/91), (ICS:C07C225/24), (ICS:C07D295/10), (ICS:C07D405/04), (ICS:C09K003/00), (ICS:C09K019/60), (ICS:G02F001/13), (ICA:G09F009/35), 15 Oct 1992, Appl. 91/80,978, 19 Mar 1991.
[67] C. C. Cheng, Qing Dong y Den Fu Liu, *J. Med. Chem.* **1993**, 4108-4112.



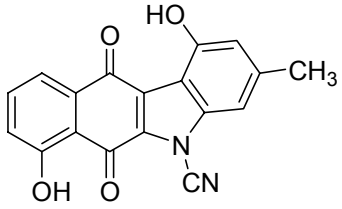
	X	Y	n	R
33g	H	H	2	CH_3
h	H	H	3	CH_3
i	CH_3	H	2	CH_3
j	H	Cl	2	CH_3
k	H	Cl	3	CH_3
l	OH	H	2	CH_3
m	OH	H	3	CH_3
n	OH	H	2	C_2H_5
o	OH	H	2	$CH(CH_3)_2$

Figura 22

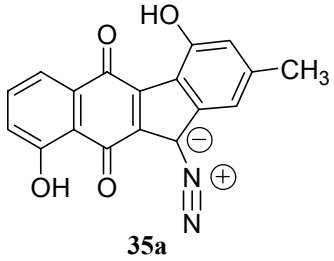
Un segundo tipo de compuestos de naturaleza 2-fenilnaftalénica formalmente relacionados con las elipticinas (**21**) son las indolo[2,3-*b*]naftoquinonas (**34**) (Figura 23). Estos compuestos de origen sintético son conocidos desde hace tiempo,[68] pero fue a partir de 1970 cuando adquirieron una gran importancia, dado que al descubrirse los antibióticos kinamicínicos, a la prekinamicina se le asignó la estructura **34a** de una *N*-cianoindolonaftoquinona,[69] aunque en 1993 se descubrió que esta asignación estructural era incorrecta y se le asignó la estructura **35a**, isomérica de la **34a**.[70]



34 indolo[2,3-*b*]naftoquinona



34a
Primera estructura asignada a la prekinamicina



35a
Segunda estructura asignada a la prekinamicina

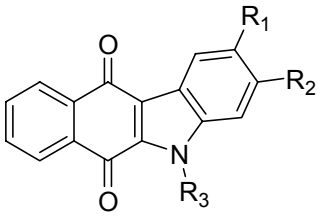
Figura 23

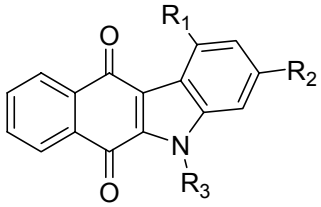
[68] K. Fries y F. Kerkow *Ann*. **1922**, *427*, 288.

[69] Los antibióticos kinamicínicos fueron aislados por primera vez del medio de fermentación de *las Streptomices murayamaensis* sp. *nov*. *Hata et* Ohtani y fueron originalmente caracterizados por Õmura y col. como benzo[*b*]carbazolcianoamidas, en base a sus propiedades químicas y espectroscópicas y al análisis de los datos de rayos X del *para*-bromobenzoato de la kinamicina C. Ver en relación a ello: a) Ito, T. Matsuya, M. Otani, A. Nakagawa, Y. Iwai, M. Ohtani y T. Hata, *J Antibiot.* **1970**, *23*, 315. b) S. Hata, S. Ómura, Y. Iwai, A. Nakagawa y M. Otani, *J Antibiot.* **1971**, *23*, 353. c) Õmura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki y T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2428. d) Furasaki, M. Matsui, T. Watanabe, S. Osmura, A. Nakagawa y T. Hata, *I. J. Chem.* **1972**, *10*, 173.

[70] a) S. J. Gould, N. Tamayo, C. R. Melville y M. C. Cone, *J Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2207. b) S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor y G. I. Dmitrienko, *J Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2209.

Posteriormente se ha comprobado que las indolonaftoquinonas presentan interesantes propiedades farmacológicas, pues muestran actividad inhibidora contra el crecimiento de células cancerígenas en determinados tipos de leucemias (HL-60), siendo los derivados más activos los que poseen una cadena de dimetilaminoetilo.[71] (Figura 24).



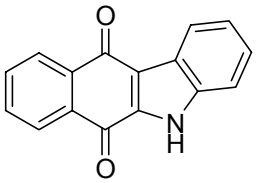


34 b R_1=OCH_3, R_2=H, R_3=H
c R_1=OCH_3, R_2=Cl, R_3=H
d R_1+R_2=OCH_2O, R_3=H
e R_1=$OCOCH_3$, R_2=H, R_3=H
f R_1 = OCH_3, R_2 = H, R_3 = CH_3
g R_1=$OCOCH_3$, R_2=H, R_3=CH_3
h R_1=$OCOCH_3$, R_2=H, R_3=$(CH_2)_2N(CH_3)_2$
i R_1=OH, R_2=H, R_3=CH_3
j R_1=$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, R_2=H, R_3=CH_3
k R_1=$O(CH_2)_2N(CH_3)_2)$·HCl , R_2=H, R_3=CH_3

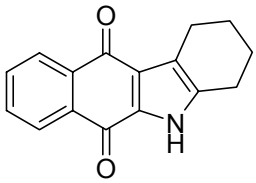
34 l R_1=R_2=OCH_3, R_3=H
m R_1=R_2=OCH_3, R_3=CH_3
n R_1=R_2=OCH_3, R_3=$(CH_2)_2N(CH_3)_2$
ñ R_1=R_2=OH, R_3=H
o R_1=R_2=OH, R_3=CH_3
p R_1=OH, R_2=$O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, R_3=CH_3

Figura 24

Mencionaremos finalmente un grupo pequeño y reciente de indoloquinonas de evidente relación estructural con las indolonaftoquinonas **34**, de las que se diferencian únicamente en el anillo D, que está parcialmente hidrogenado (Figura 25). Las denominaremos en adelante tetrahidroindolonaftoquinonas **36**.



34 indolonaftoquinona

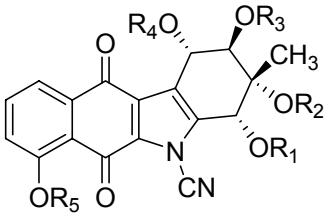


36 tetrahidroindolonaftoquinona

Figura 25

[71] Y.-L. Luo, T.-C. Chou, C. C. Cheng *J. Heterocyclic Chem*. **1996**, *33*, 113.

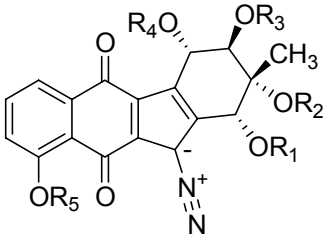
Estos compuestos recibieron cierta atención sintética en las décadas de los setenta y los ochenta, cuando se atribuyó a los antibióticos kinamicínicos la estructura de *N*-cianoindolonaftoquinonas. De hecho, se describieron en la bibliografía las *N*-cianoindolonaftoquinonas siguientes:[72,73,74,75]



36 a R_1=R_2=R_3=Ac, R_4=R_5=H
b R_2=Ac, R_1=R_3= R_4=R_5=H
c R_1=R_3=R_4=Ac, R_2=R_5=H
d R_1=R_3=Ac, R_2=R_4=R_5=H
e R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H
f R_1=R_3=R_4=Ac, R_2=H, R_5=*p*-bromobenzoilo

Figura 26

Sus estructuras fueron corregidas en 1994[76,77] por las estructuras siguientes (Figura 27):



37 a R_1=R_2=R_3=Ac, R_4=R_5=H
b R_2=Ac, R_1=R_3= R_4=R_5=H
c R_1=R_3=R_4=Ac, R_2=R_5=H
d R_1=R_3=Ac, R_2=R_4=R_5=H
e R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H
f R_1=R_3=R_4=Ac, R_2=H, R_5=*p-br*omobenzoilo

Figura 27

Consecuentemente, las *N*-cianoindolonaftoquinonas **36** pasaron a pertenecer a la serie de compuestos descritos en la bibliografía que no han sido sintetizados todavía.

Sin embargo si se han descrito más recientemente algunas tetrahidroindolonaftoquinonas, obtenidas en el curso del desarrollo de diversas

[72] S. Omura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki, T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull*. **1973**, *21*, 931.
[73] K. Isshiki, T. Sawa, H. Naganawa, N. Matsuda, S. Hattori, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot*. **1989**, *42*, 467.
[74] M. C. Cone, P. J. Seaton, K. A. Halley, S. J. Gould, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 189.
[75] T. A. Smitka, R. Bonjouklian, T. J. Jr. Perun, A. H. Junt, R. S. Foster, J. S. Mynderse, R. C. Yao, *J. Antibiot*. **1992**, *45*, 581.
[76] S. J. Gould, N. Tamayo, C. R. Melville y M.C. Cone, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2207.
[77] S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor y G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2209.

metodologías sintéticas. La relación es la siguiente: **36g**[78], **36h**[79], **36i-j**,[80] **36k, l, m, o, p**,[81] **36n**.[82]

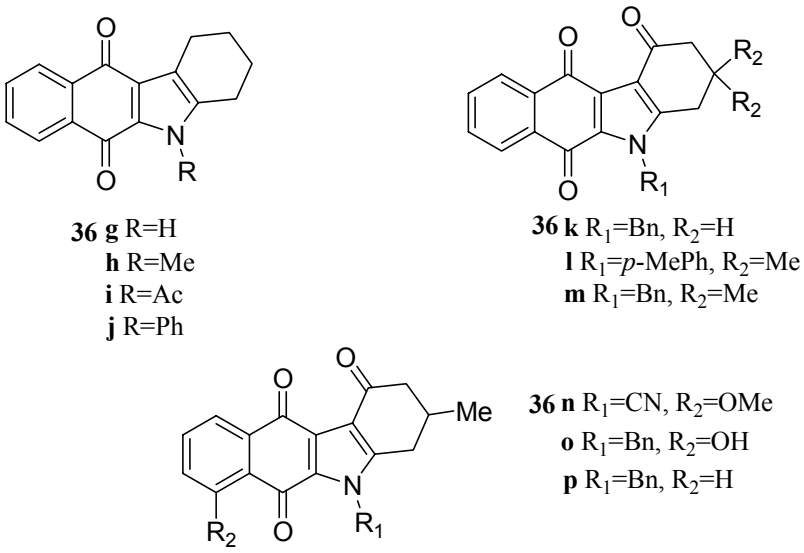


Figura 28

A pesar de no tener mayor relevancia química o industrial, sus propiedades biológicas no han sido estudiadas todavía.

Estos compuestos tienen para nosotros un interés añadido, dado que sus métodos de preparación pueden indicar vías de síntesis de las *N*-cianoindolonaftoquinonas **36**, mencionadas previamente, que probablemente presenten propiedades antibióticas, dada su similitud estructural con los antibióticos kinamicínicos **37**.

[78] a) K. Kobayashi, H. Takeuchi, S. Seko, Y. Kanno, S. Kujime y H. Suginome, *Helvet. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2942. b) K. Kobayashi, H. Takeuchi, S. Seko, y H. Suginome, *Helvet. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1091. c) K. Tanaka, A. Takanohashi, O. Morikawa, H. Konishi y K. Kobayashi, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1561.
[79] Y.-L. Wu, C.-P. Chuang y P.-Y. Lin, *Tetrahedron* **2001**, *57*,5543.
[80] K. Tanaka, A. Takanohashi, O. Morikawa, H. Konishi y K. Kobayashi, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1561.
[81] P. J. Sullivan, R. Moreno y W. S. Murphy, *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 535.
[82] S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor y G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2209.

1.2. ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS TETRACÍCLICOS NITROGENADOS.

En el apartado previo (apartado 1.1.) hemos hecho una breve referencia a una amplia diversidad de compuestos tetracíclicos, fundamentalmente compuestos nitrogenados de naturaleza isoquinolínica o indólica, muchos de los cuales han sido y vienen siendo objeto de estudios en nuestro grupo de investigación.

Hacer una consideración pormenorizada de las diferentes estrategias de síntesis de esta amplia diversidad de compuestos es algo que se escapa del alcance de esta tesis doctoral.

Sin embargo, nos pareció conveniente hacer referencia en esta memoria a dos estrategias sintéticas cuya exposición aquí puede ayudar a entender mejor los antecedentes, así como los resultados de nuestro trabajo de tesis doctoral. Estas dos estrategias, de gran interés y potencialidad, sobre las que nuestro grupo de investigación ya trabajó previamente, las hemos denominado la "estrategia de reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos" y la "estrategia 2-fenilnaftalénica".

Se exponen a continuación en dos subapartados los aspectos más relevantes de estas dos estrategias sintéticas, empezando por la estrategia de reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos.

1.2.1. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE FURANOS (DAIMF) A LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE NATURALEZA ISOQUINOLÍNICA.

1.2.1.1. La reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF).

Hemos incluimos en este apartado las síntesis de compuestos isoquinolínicos llevadas a cabo hasta el momento empleando esta aproximación, haciendo referencia en primer lugar a los aspectos generales de esta reacción de furanos.

Existen pocas reacciones que puedan competir con la cicloadición de Diels-Alder con respecto al grado de complejidad estructural alcanzado en un único paso sintético. Bien conocida y extensivamente estudiada durante décadas, la reacción de Diels-Alder sigue siendo uno de los métodos sintéticos más frecuentemente empleados para la construcción de anillos de seis miembros.[83,84] La alta regio y estereoselectividad mostrada por este proceso pericíclico y la facilidad para su ejecución han contribuido a su popularidad.

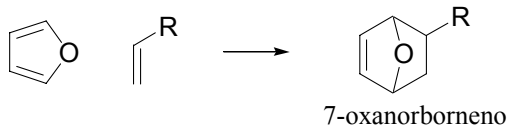
La cicloadición de Diels-Alder usando furanos como componente 4π fue una de las primeras reacciones estudiadas por Diels y Alder hace casi setenta años. La tendencia de los furanos a dar cicloadiciones [4+2] con varios tipos de dienófilos está bien establecida y ha atraído la atención de muchos grupos de investigación, ya que permite la rápida construcción de valiosos intermedios sintéticos. La cicloadición inicial da un 7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno (7-oxanorborneno) (Esquema 2, pág. 38) que puede ser manipulado selectivamente para dar una gran variedad de interesantes

[83]a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon: Oxford, 1990. b) F. Fringuelli y A. Tatchi. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*. Wiley: New York, 1990.

[84] Para revisión sobre aspectos mecanísticos de la reacción de Diels-Alder ver: J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **1980**, *19*, 779. Para revisiones sobre la reacción de Diels-Alder, incluyendo la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF), ver: a) W. Oppolzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **1977**, *16*, 10. b) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev*. **1980**, *80*, 63. c) E. Ciganek, *Org. React*. **1984**, *32*, 1. d) A. G. Fallis, *Can. J. Chem*. **1984**, *62*, 183. e) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev*. **1986**, *86*, 795. f) D. Craig, *Chem. Soc. Rev*. **1987**, *16*, 187. g) C. Oliver Kappe, S. Shaun Murphree y Albert Padwa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179. h) P. Vogel, J. Cossy, J. Plumet, O. Arjona, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521.

moléculas, como, por ejemplo, derivados de hidratos de carbono, compuestos aromáticos o diversos productos naturales.[85]

REACCIÓN DE DIELS-ALDER DE FURANOS



7-oxanorborneno

Esquema 2

La reacción de Diels-Alder de furanos, en su variante intramolecular, en la que tanto el dieno como el dienófilo forman parte de la misma molécula, es un instrumento sintético todavía más poderoso, que permite obtener sistemas tricíclicos funcionalizados (Esquema 3, pág. 39). Desafortunadamente, su utilidad se ve restringida en algunos casos por la poca reactividad del anillo aromático de furano para dar la cicloadición de Diels-Alder, así como por la tendencia de los cicloaductos de la Diels-Alder a revertir hacia los sustratos de partida. A pesar de estos inconvenientes, la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) ha sido ampliamente estudiada en los últimos años por numerosos grupos de investigación.[86,87,88,89,90, 91]

[85] a) J. L. Reymond, A. A. Pinkerton y P. Vogel, *J. Org. Chem*. **1991**, 56, 2128. b) P. Renaud y J. P. Vionnet, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 5895. c) A. Ogawa, Y. Iwasawa, T. Nose, T. Suami, S. Ohba, M. Ito y Y. Saito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1985**, 903. d) P. J. Cox y N. S. Simpkins, *Synlett* **1991**, 321. e) C. Le Drian, E. Vieira y P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 338.

[86] a) B. A. Keay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1987**, 419. b) B. A. Keay y P. W. Dibble, *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 1045. c) C. Rogers y B. A. Keay, *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 1349. d) C. Rogers y B. A. Keay, *Synlett* **1991**, 353. e) C. Rogers y B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6477. f) Shuyuan Yu, G. Beese y B. A. Keay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 2729.

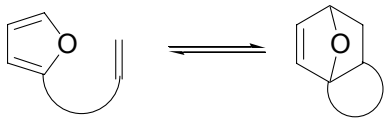
[87] a) D. D. Sternbach y D. M. Rossana, *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 303. b) D. D. Sternbach y D. M. Rossana, *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 5853. c) D. D. Sternbach, D. M. Rossana y K. D. Onan, *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 3427. d) D. D. Sternbach, D. M. Rossana y K. D. Onan, *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 591.

[88] a) W. M. Grootaert y P. J. DeClercq, *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 1731. b) S. Cauwberghs, P. J. DeClercq, B. Tinant y J. P. Declercq, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2493. c) G. Appendino, J. Hoflack, P. J. Declercq, G. Chiari, y M. Callerii, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4605. d) F. Nuyttens, G. Appendino y P. J. DeClercq, *Synlett* **1991**, 526.

[89] a) M. E. Jung y J. Gervay, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 2429. b) M. E. Jung y J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 5469. c) M. E. Jung y J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 224.

[90] a) N. S. Isaacs y P. Van der Beeke, *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 2147. b) S. J. Burell, A. E. Derome, M. S. Edenborough, L. M. Harwood y S. A. Leeming, *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 2229. c) L. M. Harwood, S. A. Leeming, N. S. Isaacs, G. Jones, J. Pickard, R. M. Thomas y D. Watkin, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 5017. d) L. M. Harwood, G. Jones, J. Pickard, R. M. Thomas y D. Watkin, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 5825. e) L. M. Harwood, G. Jones, J. Pickard, R. M. Thomas y D. Watkin, *J. Chem.*

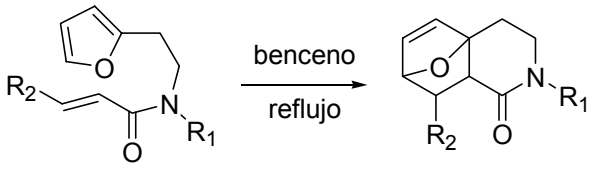
REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE FURANOS (DAIMF)



Esquema 3

1.2.1.2. Síntesis de isoquinolinas.

En 1978, K. A. Parker y col.[92] realizaron un estudio de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) sobre distintas amidas furánicas, encontrando que presentan distinta reactividad según los sustituyentes que poseen dichas amidas en su estructura. Así, la amida secundaria **38a** no da lugar al cicloaducto **39a** al calentarla a reflujo en benceno, debido posiblemente a que la molécula adopta una conformación no reactiva en la que el furano y el dienófilo están en disposición *trans* respecto al enlace amida. Sin embargo, la amida terciaria **38b** sí reacciona al calentarla durante cuatro días en benceno a reflujo, rindiendo cuantitativamente el cicloaducto **39b**. En este caso, la amida **38b** adopta la conformación requerida, en la que el anillo de furano y el dienófilo están geométricamente dispuestos para que se produzca un solapamiento π. En cambio, la amida **38c**, que posee un sustituyente metilo en *trans* en posición beta del dienófilo, tan solo rinde un 12% del cicloaducto **39c**.



38 a R_1=R_2=H
b R_1=Me, R_2=H
c R_1=R_2=Me

39 a R_1=R_2=H (no reacción)
b R_1=Me, R_2=H (cuant.)
c R_1=R_2=Me (12%)

Esquema 4

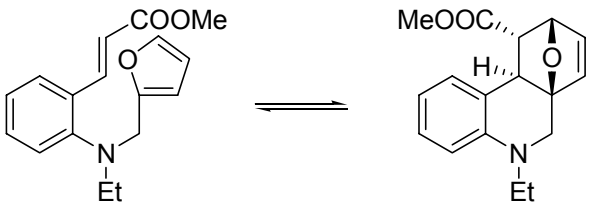
Soc., Chem. Commun. **1990**, 605. f) L. M. Harwood, B. Jackson, G. Jones, K. Prout, R. M. Thomas y F. Witt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1990**, 608.

[91] a) K. Paulvannam, R. Hale, R. Mesis y T. Chen, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 203. b) D. Fokas, J. E. Patterson, G. Slobodkin y C. M. Baldino, *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 5137.

[92] K. A. Parker y M. R. Adamchuk, *Tetrahedron Lett*. **1978**, *19*, 1689.

En 1986, O. Tsuge y col.[93] llevaron a cabo la síntesis de compuestos isoquinolínicos con el esqueleto de poliazaesteroides empleando la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) de sistemas con un furano y un dieno, unidos ambos mediante un anillo aromático.

Mediante calentamiento a reflujo en tolueno durante 7 horas del cinamato **40a** se obtuvo el correspondiente cicloaducto **41a**. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue bajo (34%), debido a que dicho cicloaducto **41a** experimenta una reacción de cicloreversión. De hecho, cuando **41a** se calentó a reflujo en tolueno durante 5 horas se obtuvo una mezcla de **40a** y **41a** en relación 2:1.

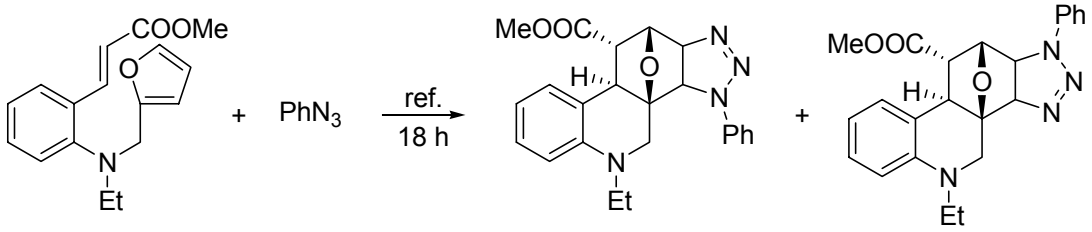


40a **41a**

Esquema 5

A continuación, se investigó la reacción *one-pot* del cinamato **40a** (Esquema 6, pág. 41) con feniloazida con el objetivo de atrapar el cicloaducto inestable **41a**, como un cicloaducto 1,3-dipolar. Así, al calentar a reflujo durante 18 horas una disolución del cinamato **40a** y fenilazida en tolueno seco, se aislaron dos nuevos compuestos isoméricos: **42a** (25%) y **42b** (37%), no aislándose el producto de cicloadición de la azida al cinamato **40a**.

[93] O. Tsuge, K. Ueno y S. Kanemasa, *Heterocycles* **1986**, *24(3),* 629.

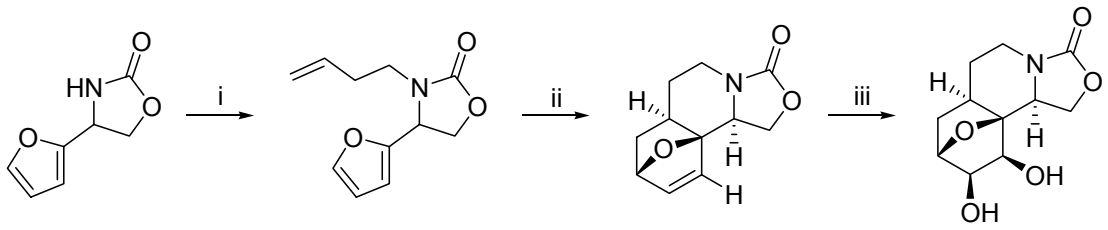


40a **42a** **42b**

Esquema 6

En 1995, T. Hudlicky y col.[94] llevaron a cabo la síntesis de isoquinolinas altamente funcionalizadas mediante la utilización de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos.

La síntesis del precursor para ensayar la reacción de Diels-Alder se realizó mediante alquilación de la oxazolidinona **43a** (Esquema 7) con 4-bromo-1-buteno. A continuación, el trieno **43b** se calentó en tolueno a 200 ºC en un tubo sellado, rindiendo el cicloaducto **44a** como un único diastereoisómero, en un rendimiento moderado (56%). Cuando la reacción se hizo en agua, utilizando β-ciclodextrinas como catalizador, la conversión aumentó hasta un 84%. Finalmente, se dihidroxiló el doble enlace del oxatriciclo **44a**, para obtener el diol **45a** con un buen rendimiento.



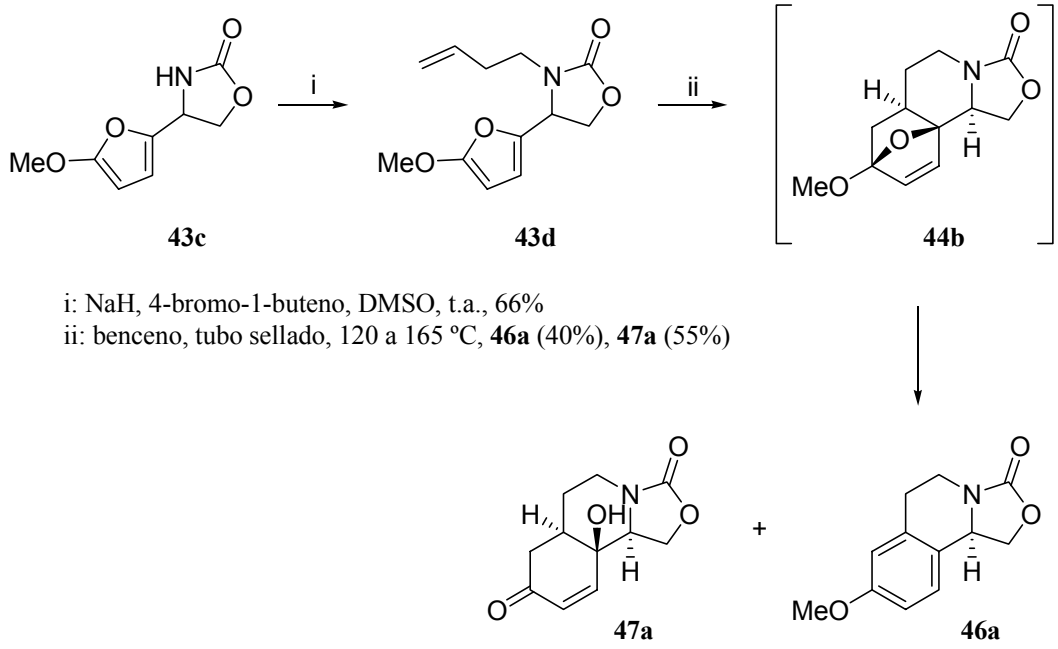
43a **43b** **44a** **45a**

i: NaH, 4-bromo-1-buteno, DMSO, t.a., 67%
ii: tolueno, tubo sellado, 200 ºC, 56% ó *β*-ciclodextrinas, H_2O, 65 a 90 ºC, 84%
iii: OsO_4 (cat.), NMMO, *t*-BuOH, H_2O, 95%

Esquema 7

[94] T. Hudlicky, G. Butora, S. P. Fearnley, A. G. Gum, P. J. Persichini III, M. R. Stabile y J. S. Merola, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 2393.

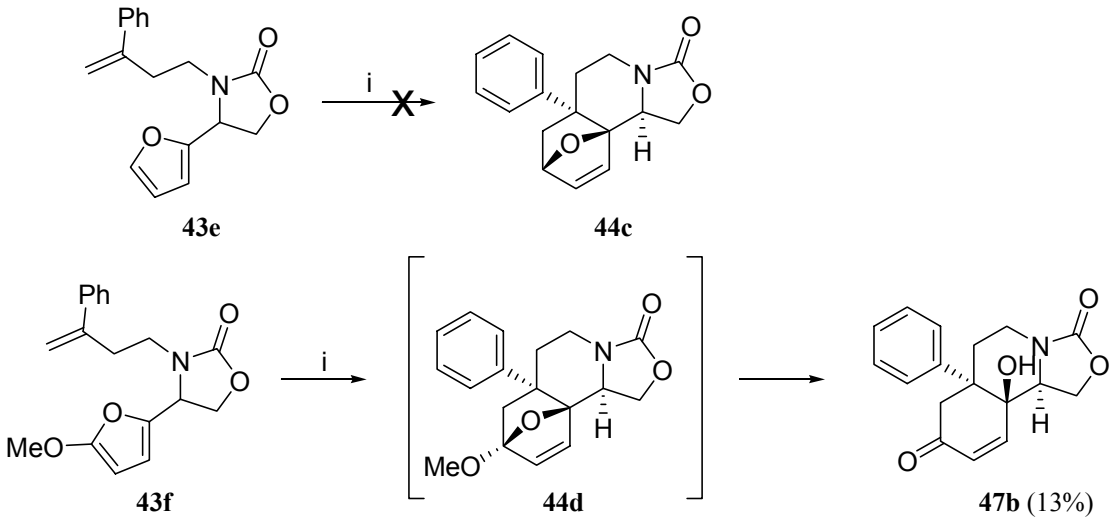
A continuación, se aplicó la misma estrategia sintética al derivado metoxilado **43c** (Esquema 8). La oxazolidinona **43c** se alquiló, como en el caso anterior, con 4-bromobut-1-eno, obteniéndose el derivado **43d** necesario para ensayar la cicloadición de Diels-Alder. En este caso, el empleo de *β*-ciclodextrinas dio lugar a la hidrólisis del grupo metoxifurano. En condiciones térmicas, se obtuvieron 2 nuevos productos: el producto aromático **46a** y la enona **47a**. Ambos productos se formaron en el propio medio de reacción a partir del cicloaducto **44b**.



i: NaH, 4-bromo-1-buteno, DMSO, t.a., 66%
ii: benceno, tubo sellado, 120 a 165 ºC, **46a** (40%), **47a** (55%)

Esquema 8

Finalmente, se estudió la reacción de Diels-Alder de los sustratos **43e** y **43f** (Esquema 9, pág. 43). El derivado furánico **43e** no rindió el cicloaducto **44c** esperado, bajo una variedad de condiciones. En el caso del derivado **43f**, se aisló tan solo un 13% de la enona **47b**, formada a partir del cicloaducto correspondiente **44d**.



43e **44c**

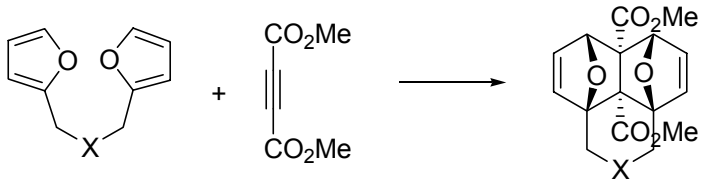
43f **44d** **47b** (13%)

i: tolueno, tubo sellado, 250 ºC

Esquema 9

En 1997, M. Lautens y col.[95] emplearon la reacción tandem "pincer" Diels-Alder, consistente en realizar dos reacciones de cicloadición consecutivas entre dos furanos y un acetileno como bis-dienófilo.

Para ello, hicieron reaccionar los sustratos furánicos **48a-c** (Esquema 10) con el éster dimetílico del ácido acetilendicarboxílico en Et_2O durante 6 semanas a temperatura ambiente, tras lo cual, se obtuvieron los cicloaductos correspondientes **50a-c**, como únicos diastereoisómeros de los ocho posibles isómeros que en teoría se podrían formar en cada caso. En una única reacción se forman tres nuevos ciclos y seis estereocentros de forma controlada.



48 a X = *p*-MeOPhN
b X = BnN
c X = *p*-MeOBnN

49a

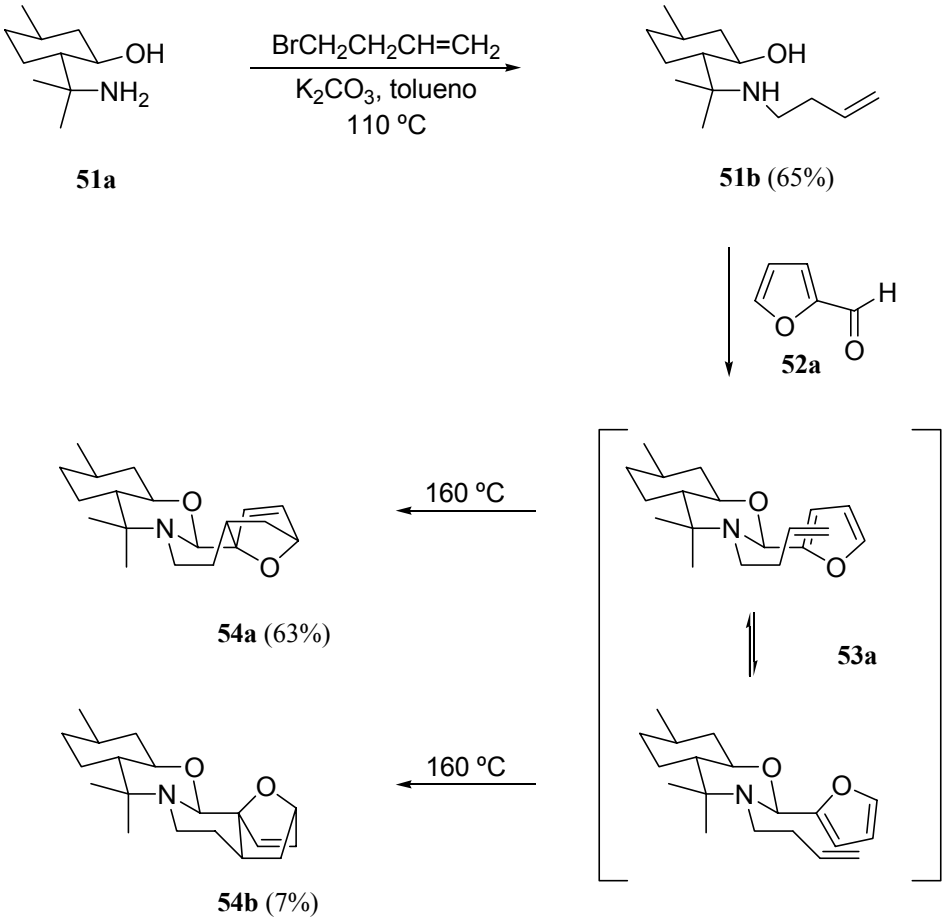
50 a (63%)
b (72%)
c (65%)

Esquema 10

[95] M. Lautens y E. Fillion, *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 4418.

En 1998, R. Pedrosa y col.[96] llevaron a cabo la síntesis de decahidroisoquinolinas de forma enantioméricamente pura, mediante la utilización del (-)-8-aminomentol como inductor quiral de una reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF).

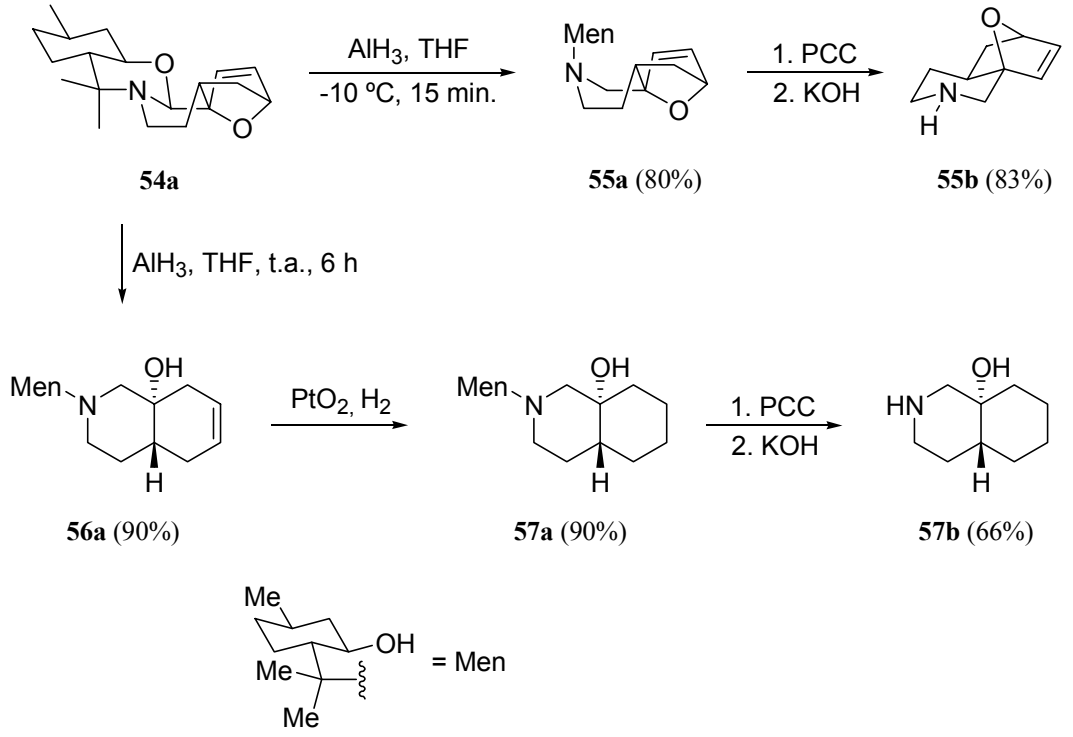
El (-)-8-aminomentol **51a** (Esquema 11) se *N*-alquiló por tratamiento con 4-bromo-1-buteno dando el derivado **51b**, que se calentó a 160 ºC durante cuatro días en presencia de 2-furaldehido **52a**. De este modo, se formó el compuesto **53a**, que en las condiciones de reacción experimentó una reacción DAIMF, dando lugar a la formación de los dos diastereoisómeros **54a** y **54b** en una relación (9:1) en un 70%. La formación mayoritaria del diastereoisómero **54a** es el resultado de la utilización de condiciones termodinámicas en la cicloadición.



Esquema 11

[96] C. Andrés, J. Nieto, R. Pedrosa y M. Vicente, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 8570.

A continuación, la reducción de **54a** con 1,5 eq. de AlH_3 en THF a –10 ºC durante 15 minutos dio lugar a la formación del derivado **55a**, que, mediante oxidación con PCC en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y tratamiento con una disolución acuosa de KOH en THF/metanol, rindió la epoxiisoquinolina **55b** de forma enantioméricamente pura. Por otra parte, el tratamiento del cicloaducto **54a** con 3 eq. de AlH_3 a temperatura ambiente durante 6 horas dio lugar a la isoquinolina **56a**, resultado de la apertura de anillo del N-O- acetal cíclico y la reducción regio y estereoselectiva del oxanorborneno. Finalmente, **56a** se transformó en la *trans*-8a-hidroxidecahidroisoquinolina **57b**, mediante hidrogenación catalítica y posterior tratamiento de **57a** con PCC y KOH.

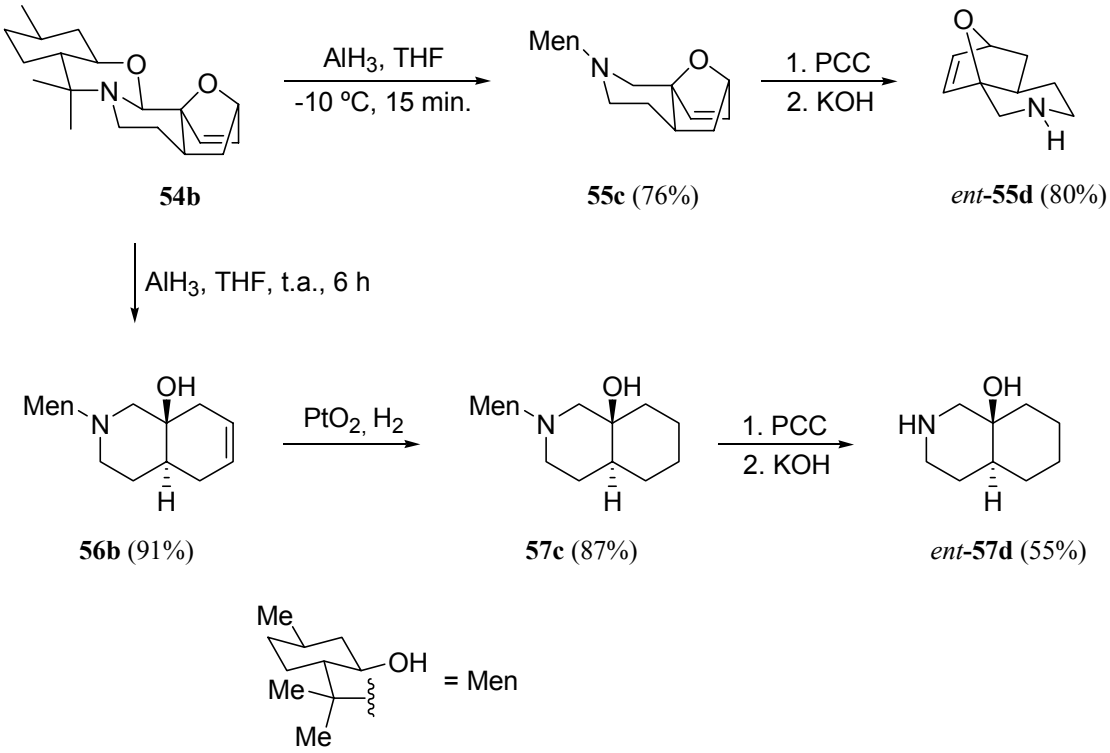


54a **55a** (80%) **55b** (83%)

56a (90%) **57a** (90%) **57b** (66%)

Esquema 12

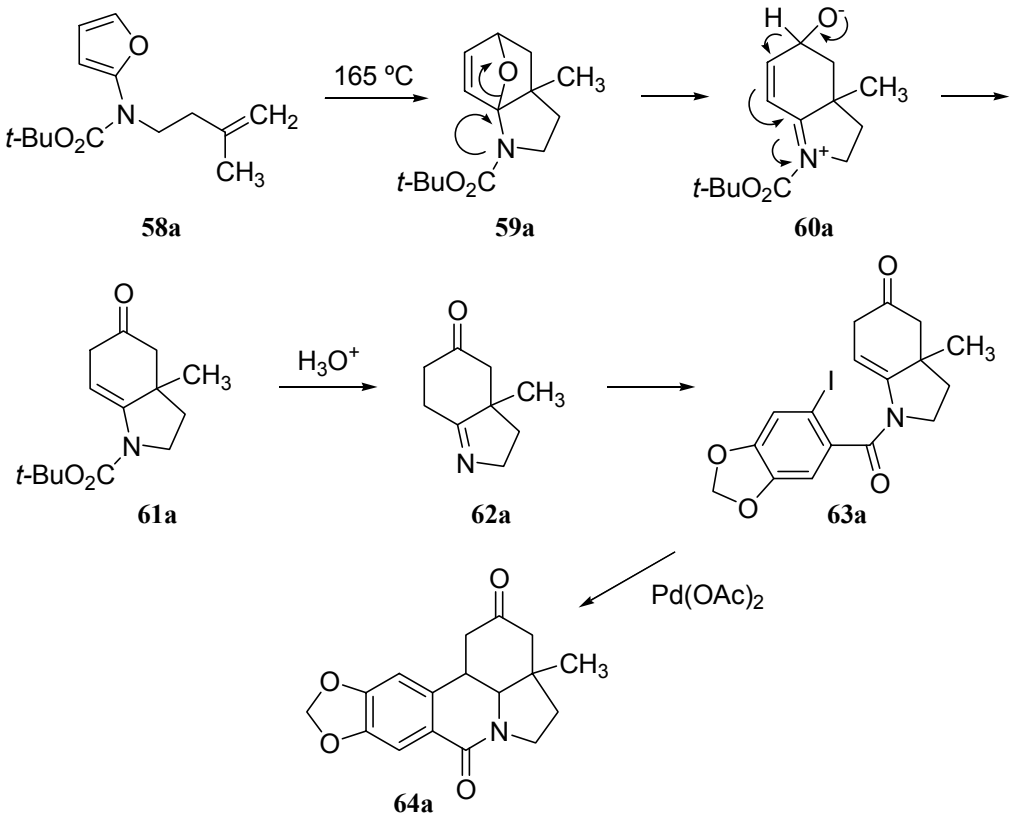
Del mismo modo, se llevó a cabo la transformación de **54b** (Esquema 13, pág. 46) en la epoxiisoquinolina (*ent*-**55d**) y en la *trans*-8a-hidroxidecahidroisoquinolina (*ent*-**57d**).



Esquema 13

En el año 1998, A. Padwa y col.[97] desarrollaron un nuevo método para la formación de derivados isoquinolínicos empleando en su síntesis la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) de 2-amidofuranos. El cicloaducto inicialmente formado a partir del 2-amidofurano **58a** (Esquema 14, pág, 47) experimenta una apertura de anillo seguida de un reordenamiento de hidrógeno para dar la cetona **61a**. Una hidrólisis ácida de **61a** dio la imina **62a**, que se transformó inmediatamente en la enamida **63a**. Finalmente, una reacción de Heck permitió obtener la pirrolofenantridina **64a**, compuesto que incluye en su estructura anular pentacíclica una subunidad de isoquinolina.

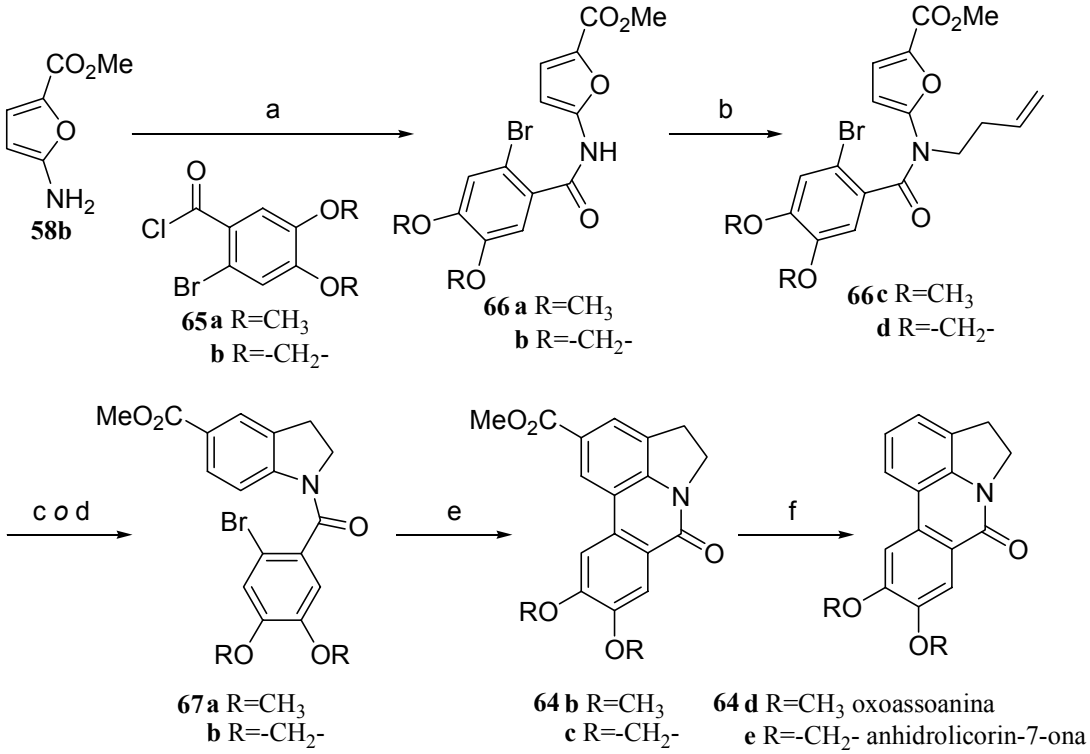
[97] A. Padwa, M. A. Brodney y M. Dimitroff, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 5304.



Esquema 14

En el mismo año, Padwa y col.[98] sintetizaron la oxoassoanina (**64d**) y la anhidrolicorin-7-ona (**64e**) (Esquema 15, pág. 48), dos nuevos alcaloides de tipo pirrolofenantridínico. El aminofurano **58b** se aciló con el cloruro de ácido **65a**, para dar la amida **66a**, que se alquiló con 4-bromo-1-buteno, rindiendo el sustrato **66c**. La cicloadición de Diels-Alder de este sustrato tuvo lugar satisfactoriamente, empleando condiciones térmicas (165 ºC) o bien ácidos de Lewis ($LiClO_4$). El siguiente paso, consistente en la formación de un enlace C-C entre los dos anillos aromáticos, se llevó a cabo mediante una ciclación radicalaria, empleando $Bu_3SnSnBu_3$ en condiciones fotoquímicas. Finalmente, la hidrólisis del grupo éster de **64b**, seguido de calentamiento del ácido resultante, en quinolina en presencia de cobre bronce, permitió obtener la oxoassoanina (**64d**). Procediendo de una manera similar el aminofurano **58b** se transformó a continuación en la anhidrolicorin-7-ona (**64e**), a través de **66b**, **66d**, **67b** y **64c**.

[98] A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson y T. Wu, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 3986.

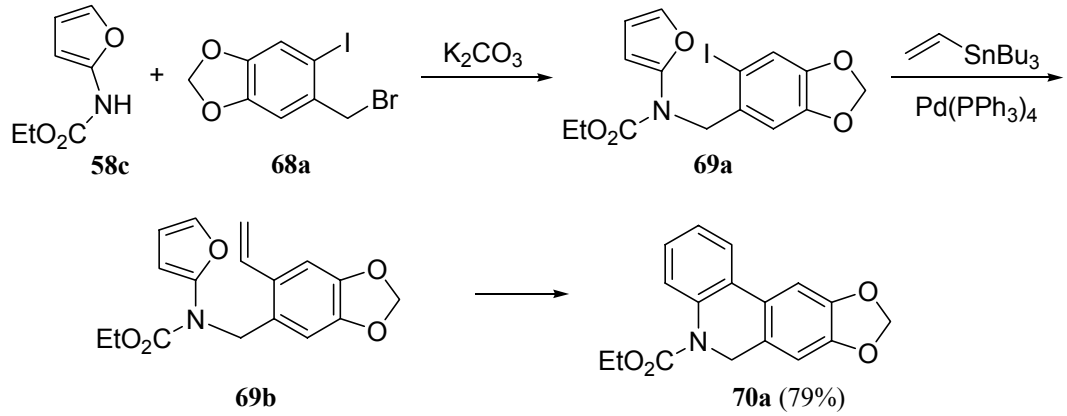


Condiciones: cloruro de ácido, piridina, benceno, reflujo, 12 h. b) 4-bromo-1-buteno, $CsCO_3$, DMF/THF, 70-80 ºC, 3 h. c) tolueno, tubo sellado, 165 ºC, 20 h, d) 5 M $LiClO_4$, Et_2O, 100 ºC, 36-42 h. e) $Bu_3SnSnBu_3$, hv, f) (i) KOH/MeOH, reflujo, 2 h, (ii) Cu bronce, quinolina, 225 ºC, 2,5 h.

Esquema 15

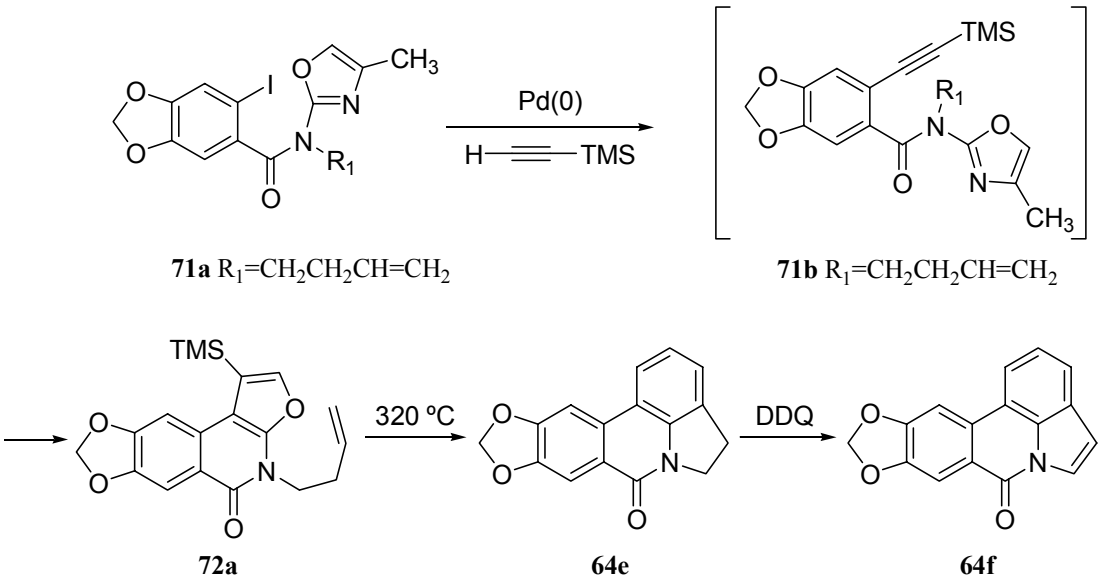
En 1999, el grupo de A. Padwa[99] utilizó la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) para sintetizar isoquinolinas. El estirilcarbamato **69b** (Esquema 16) necesario para llevar a cabo la reacción de Diels-Alder se preparó tratando el carbamato **58c** con el bromuro de bencilo **68a** en medio básico. El yoduro de arilo **69a** resultante se transformó en **69b** por medio de un acoplamiento de Stille y finalmente la reacción de Diels-Alder intramolecular de este compuesto rindió la isoquinolina **70a**.

[99] A. Padwa, M. A. Brodney, B. Liu, K. Satake y T. Wu, *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 3595.



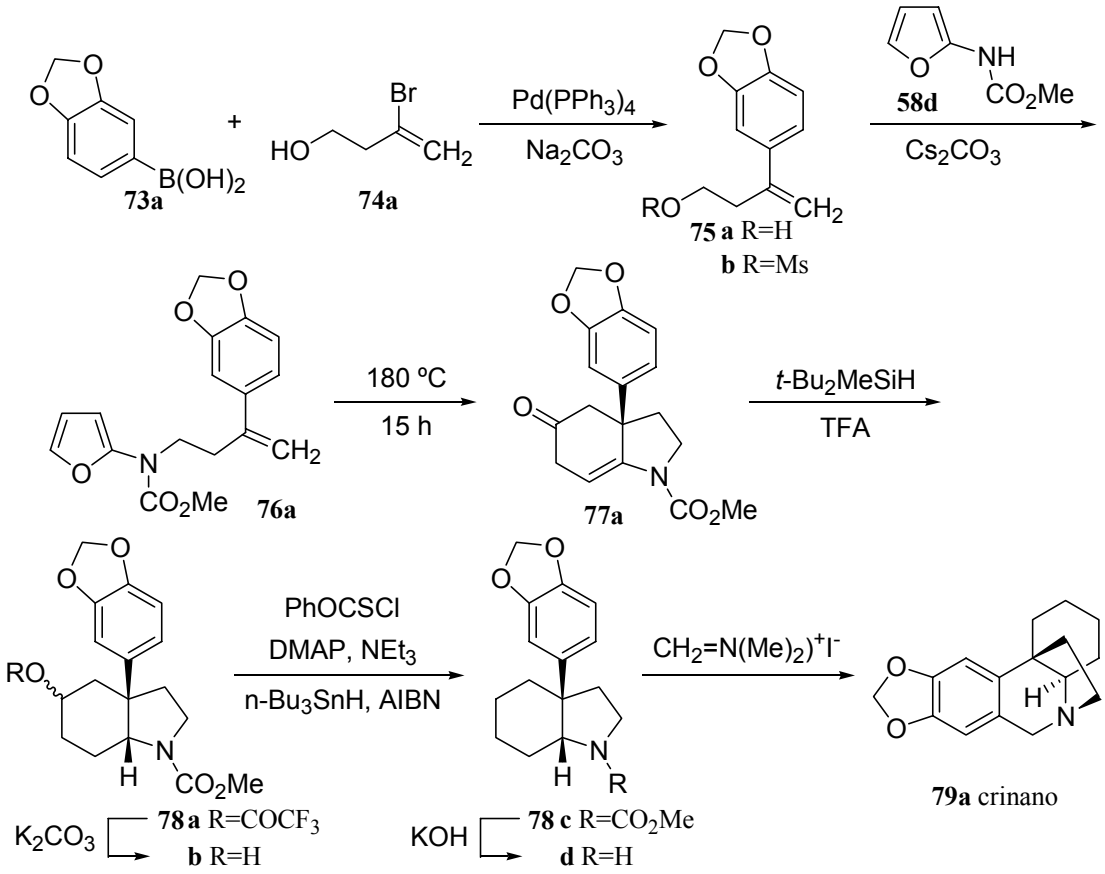
Esquema 16

Asimismo, Padwa empleó la reacción de Diels-Alder intramolecular (DAIMF) de amidofuranos cíclicos obtenidos a partir de oxazoles para sintetizar pirrolofenantridonas, como la hippadina (**64f**) (Esquema 17). El bromuro de arilo **71a** se acopló con TMS-acetileno, dando el alquino **71b**, que no fue aislado, pues en las condiciones de reacción experimentó una reacción de cicloadición [4+2] para dar el amidofurano cíclico **72a**. Al calentar **72a** a 320 ºC tuvo lugar la reacción de Diels-Alder intramolecular esperada, para dar la isoquinolina **64e**. Finalmente, mediante una oxidación con DDQ, se obtuvo la hippadina **64f**.



Esquema 17

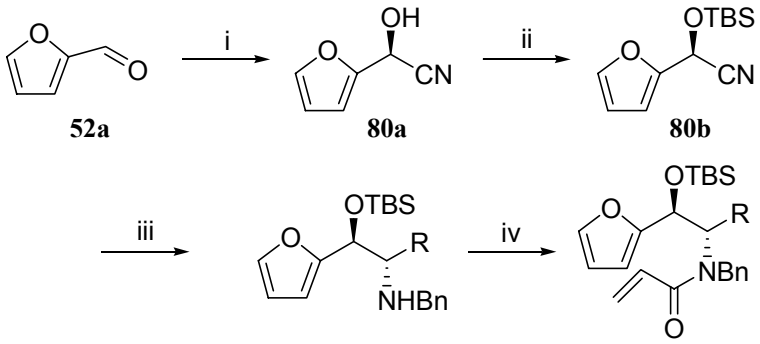
En el año 2001, A. Padwa y col.[100] sintetizaron el crinano (**79a**) utilizando la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos del derivado furánico **76a** (Esquema 18). La síntesis de **76a** se realizó a partir del ácido borónico **73a** y el 3-bromo-but-3-en-1-ol (**74a**), que se acoplaron mediante una reacción de Suzuki para dar el alcohol **75a**. Éste se mesiló y se hizo reaccionar con el furanilcarbamato **58d** en medio básico para dar **76a**. La reacción de Diels-Alder tuvo lugar al calentar **76a** a 180 ºC durante 15 horas, aislándose **77a**, cuya reducción con di-*t*-butilmetilsilano en TFA rindió una mezcla 10:1 del *cis* (mayoritario) y del *trans* trifluoroacetoxihidroindol **78a**. La transformación de **78a** en el correspondiente alcohol **78b** tuvo lugar satisfactoriamente por reacción con carbonato potásico. A continuación, el alcohol **78b** se desoxigenó y se trató con KOH en etilenglicol acuoso para dar la amina **78d**. Finalmente, **78d** se sometió a una reacción de Pictet-Spengler, aislándose el crinano (**79a**).



Esquema 18

[100] A. Padwa, M. A. Brodney, M. Dimitroff, B. Liu y T. Wu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3119.

En el año 2003, J. Brussee y col.[101] realizaron un estudio de la reacción de Diels-Alder de furiletanolamidas quirales obtenidas a partir de furfuraldehido **52a**. Dicho aldehido **52a** se transformó en su correspondiente cianohidrina **80a**, con un exceso enantiomérico del 98% utilizando (R)-oxinitrilasa. Una protección con TBSCl rindió el compuesto sililado **80b**, que se transformó en las etanolaminas **81a-e**. Éstas se condensaron con cloruro de acriloilo para dar las amidas **38d-h**.



52a **80a** **80b**

81 a R=H
b R=Me
c R=Et
d R=Ph
e R=CN (*sin*)

38 d R=H
e R=Me
f R=Et
g R=Ph
h R=CN (*sin*)

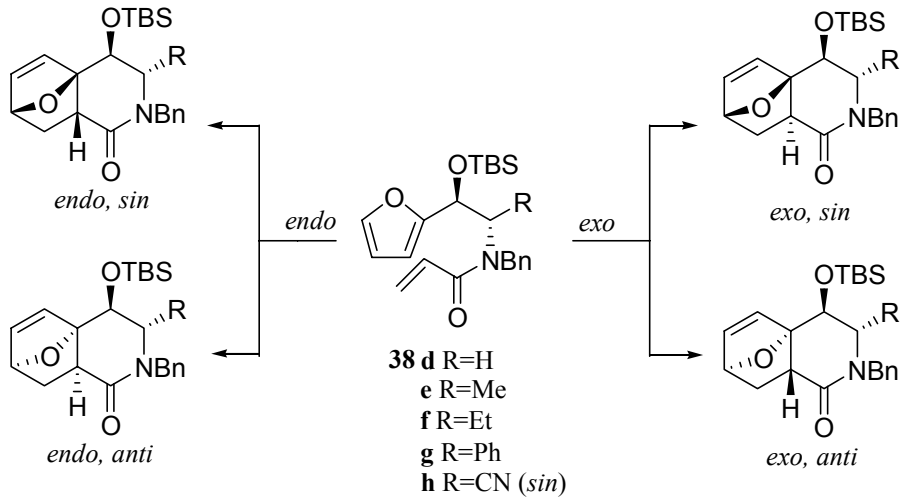
Reactivos y condiciones: i. (*R*)-oxinitrilasa, HCN, metil *t*-butil éter (MTBE), pH 5,5, 4 ºC. ii. TBSCl (1,2 eq), imidazol, (2,4 eq), DMF, 0 ºC, a t.a. iii. *R=H:* 1. DIBAL-H (1,2 eq), Et_2O, -70 ºC a -20 ºC. 2. MeOH, -70 ºC. 3. $BnNH_2$, MeOH, -70 ºC a -20 ºC. 4. $NaBH_4$ (2 eq), -70 ºC a t.a. *R=Me, Et, Ph:* 1. RMgX (1,2 eq), Et_2O, ref. 2. MeOH, -20 ºC. 3 $BnNH_2$, MeOH, -70 ºC a -20 ºC, 4. $NaBH_4$ (2 eq), -70 ºC a t.a. *R=CN:* 1. DIBAL-H (1,2 eq), Et_2O, -70 ºC a -20 ºC. 2. MeOH, -70 ºC. 3. $BnNH_2$, MeOH, -70 ºC a -20 ºC. 4. NaCN, (3,8 eq), NH_4Br (3,8 eq), MeOH, -70 ºC a t.a. iv. cloruro de acriloilo (1,1 eq), Na_2CO_3 (1,2 eq), CH_2Cl_2, H_2O.

Esquema 19

A continuación, se ensayó la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) utilizando altas temperaturas. Como se observa en el Esquema 20 (pág. 52), se pueden formar cuatro estereoisómeros diferentes: *endo* o *exo*, con el oxígeno puente y el grupo sililoxi del mismo lado de la molécula (*sin*) o en lados opuestos (*anti*). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. La reacción de Diels-Alder ocurre con alta estereoselectidad cuando R es un sustituyente poco voluminoso (R = H, Me, CN), obteniéndose exclusivamente productos *exo*, con el oxígeno puente y el

[101] R. A. Tromp, J. Brussee y A. Van der Gen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3592.

grupo sililoxi en lados opuestos del anillo (*exo*, *anti*). Sin embargo, cuando R es un sustituyente voluminoso (R = Ph), está favorecida la ciclación *endo*. Cuando R = Et se obtiene una mezcla de tres compuestos.



Esquema 20

Etanolamida	R	*exo:anti*	*exo:sin*	*endo:anti*	*exo:sin*
38d	H	1	-	-	-
38e	Me	1	-	-	-
38h	CN	1	-	-	-
38f	Et	2	1	1	-
38g	Ph	1	-	5	-

Tabla 1

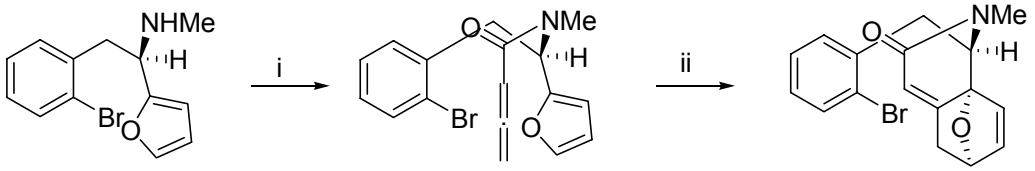
1.2.1.3. Síntesis de morfinas.

En 1989, L. M. Harwood y col.[102] realizaron la síntesis del esqueleto carbonado de la morfina mediante la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos de una amida conteniendo un aleno como dienófilo.

Para ello, la amina **84a** (Esquema 21, pág. 53) se condensó con el cloruro de but-2,3-dienoilo, para dar el sustrato requerido para ensayar la reacción de Diels-Alder. Dicha cicloadición tiene lugar lentamente a temperatura ambiente, mientras

[102] H. Finch, L. M. Harwood, G. M. Robertson y R. C. Sewell, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2585.

que en tolueno a reflujo durante 2 horas se forma el cicloaducto **86a** de forma cuantitativa, como un único diastereoisómero. Este se forma como resultado de una disposición cuasiecuatorial del grupo 2-bromobencilo, siendo esta la posición menos impedida estéricamente.

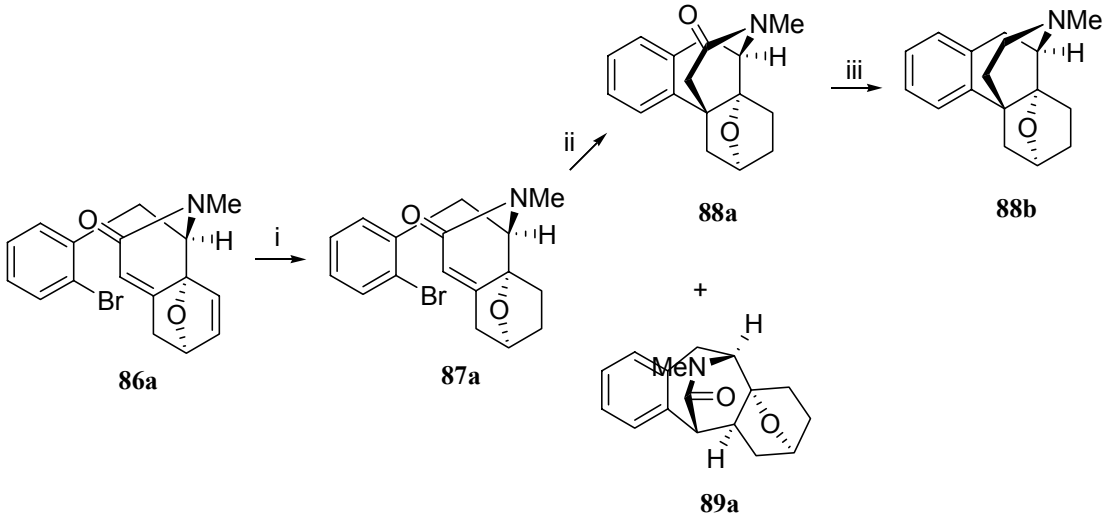


84a **85a** **86a**

ii: CH_2=C=CHCOCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 40%
ii: tolueno, reflujo, 2 h, cuant.

Esquema 21

A continuación, se redujo selectivamente el doble enlace no conjugado del cicloaducto **86a** empleando para ello el catalizador de Wilkinson (Esquema 22). El producto **87a** obtenido se hizo reaccionar en condiciones radicalarias, aislándose dos nuevos productos: **88a** y **89a**. Finalmente, el compuesto **88a** se redujo con DIBAL-H, obteniéndose **88b**, compuesto que posee el esqueleto carbonado de las morfinas.



86a **87a** **88a** **88b** **89a**

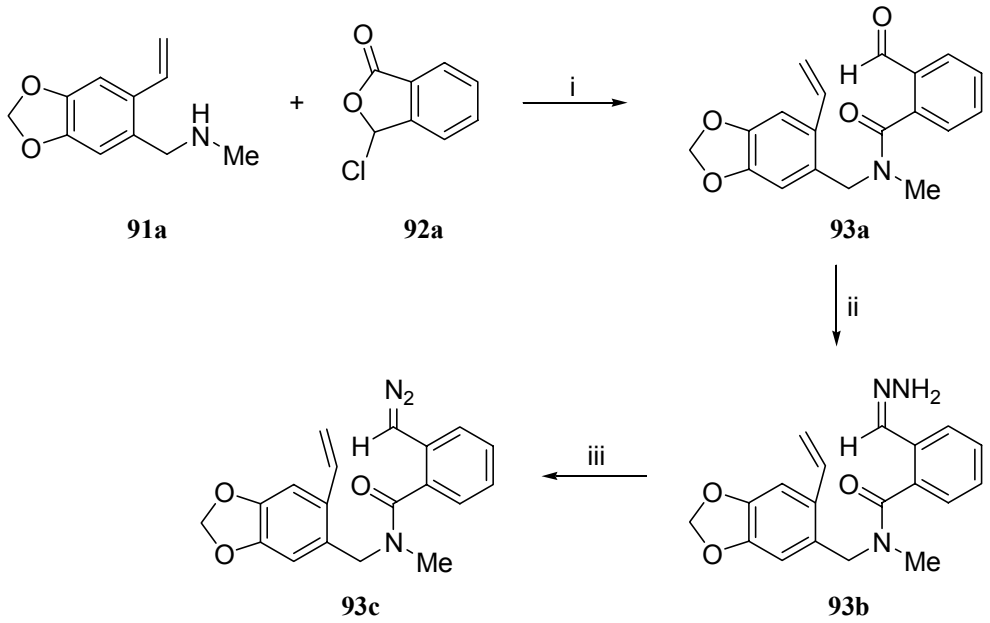
i: $(Ph_3P)_3RhCl_2$, H_2, MeOH/tolueno, cuant
ii: PhSnH, AIBN(cat), C_6H_6, ref., **88a** (37%) **89a** (55%)
iii: DIBAL, THF, -78 ºC a t.a., cuant.

Esquema 22

1.2.1.4. Síntesis de benzo[c]fenantridinas.

En el año 1998, D. Domínguez y col.[103] llevaron a cabo la síntesis de benzo[*c*]fenantridinas mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular de 1-aminoisobenzofuranos.

La *N*-acilación de la amina **91a** (Esquema 23) con 3-cloroftalida dio la *o*-formilbenzamida **93a** que se condensó con hidracina para dar la hidrazona **93b**, oxidándose ésta a continuación a la *o*-(diazometil)benzamida **93c**, por tratamiento con HgO.



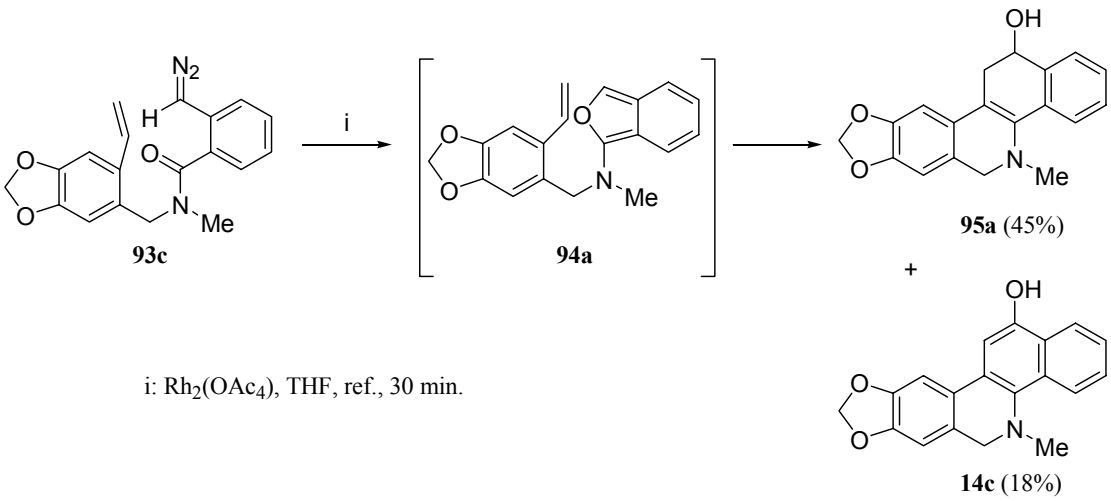
91a **92a** **93a** **93b** **93c**

i: Et_3N, THF, t.a., 2 h, (89%)
ii: NH_2-$NH_2 \cdot H_2O$, CH_2Cl_2, t.a., 16 h
iii: HgO, C_6H_6, KOH/EtOH, Na_2SO_4, t.a., 4 h

Esquema 23

Para generar el isobenzofurano **94a** (Esquema 24, pág. 55), el diazocompuesto **93c** se calentó a reflujo en presencia de $Rh_2(OAc)_4$. El isobenzofurano **94a** así obtenido se transformó rápidamente en el propio medio de reacción en una mezcla de las benzo[*c*]fenantridinas **95a** y **14c**, esta última formada como resultado de la oxidación de **95a**. El compuesto **95a** resultó ser inestable a temperatura ambiente, transformándose en una mezcla compleja de productos.

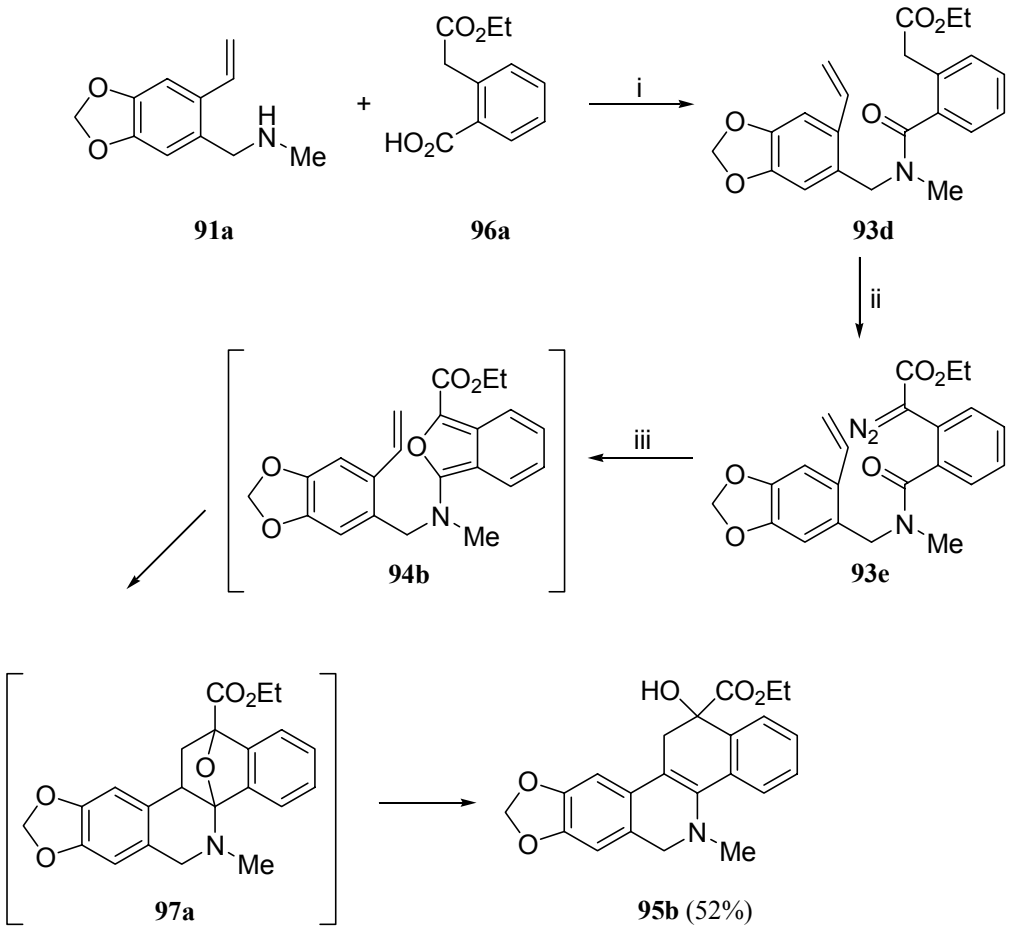
[103] P. Bernabé, L. Castedo y D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9785.



i: $Rh_2(OAc_4)$, THF, ref., 30 min.

Esquema 24

De un modo similar, se llevó a cabo la síntesis de la benzo[*c*]fenantridina **95b** (Esquema 25, pág. 56). Para ello, se preparó el éster **93d** mediante la condensación del ácido **96a** y la amina **91a**, que fue convertido en el α-diazoester **93e**. Como en el caso anterior, mediante calentamiento a reflujo en presencia de $Rh_2(OAc)_4$ se formó la benzo[*c*]fenantridina **95b**, a través del isobenzofurano **94b** y el cicloaducto **97a**.



i: DCC, THF, t.a., 2 h, (55%)
ii: a) LDA, THF, -78 ºC, 30 min. b) TsN_3, (48%)
iii: $Rh_2(OAc)_4$, THF, ref., 30 min.

Esquema 25

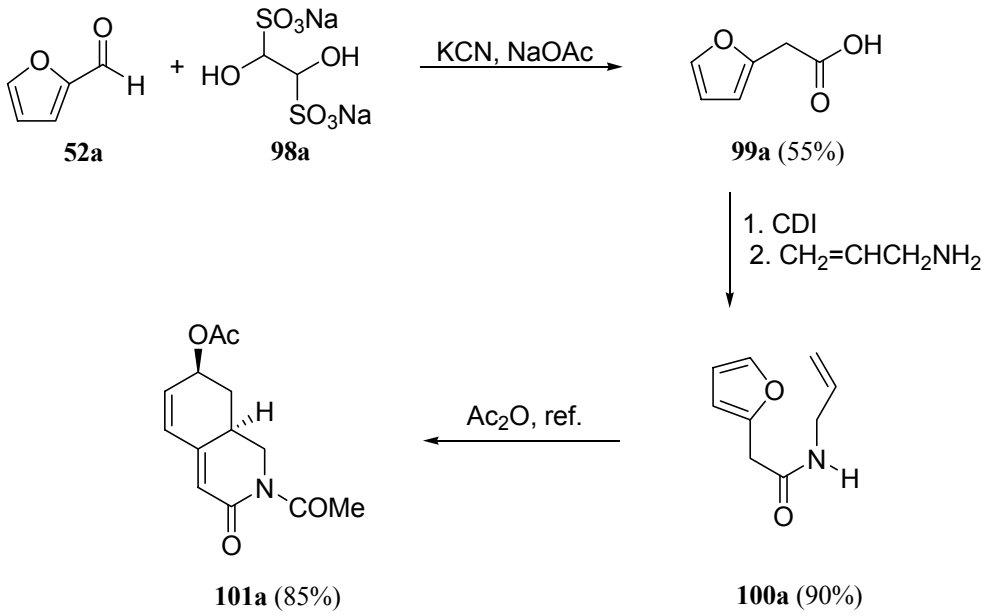
1.2.1.5. Síntesis de berberinas.

En el año 2000, A. Padwa y col.[104] realizaron un estudio de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) de amidas derivadas del ácido 2-furilacético, y aplicaron dicha reacción a la síntesis de tetrahidroisoquinolinonas y del esqueleto tetracíclico de las berberinas.

Así, el ácido 2-furilacético (**99a**), obtenido directamente a partir del furfuraldehido (**52a**) (Esquema 26, pág. 57), se transformó en la *N*-alilamida **100a** por

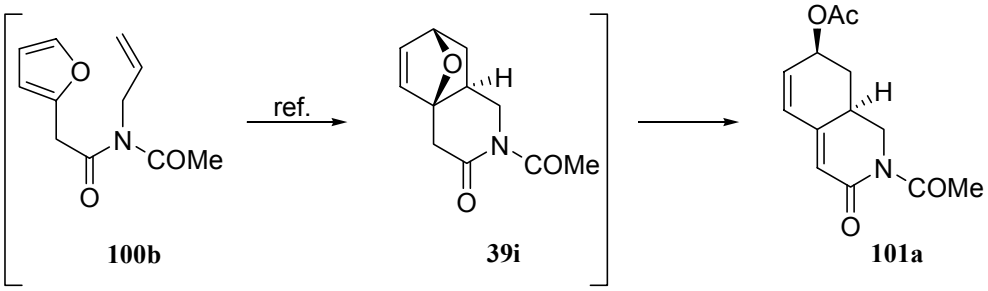
[104] A. Padwa y T. S. Reger, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 749.

reacción con 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y alilamina. El intento de cicloadición de Diels-Alder, mediante calentamiento a reflujo en tolueno o xileno de la amida secundaria **100a**, sólo dio lugar a la recuperación del producto de partida inalterado. Sin embargo, la cicloadición sí tuvo lugar cuando la amida **100a** se calentó a reflujo en anhídrido acético, obteniéndose directamente la isoquinolinona **101a**.



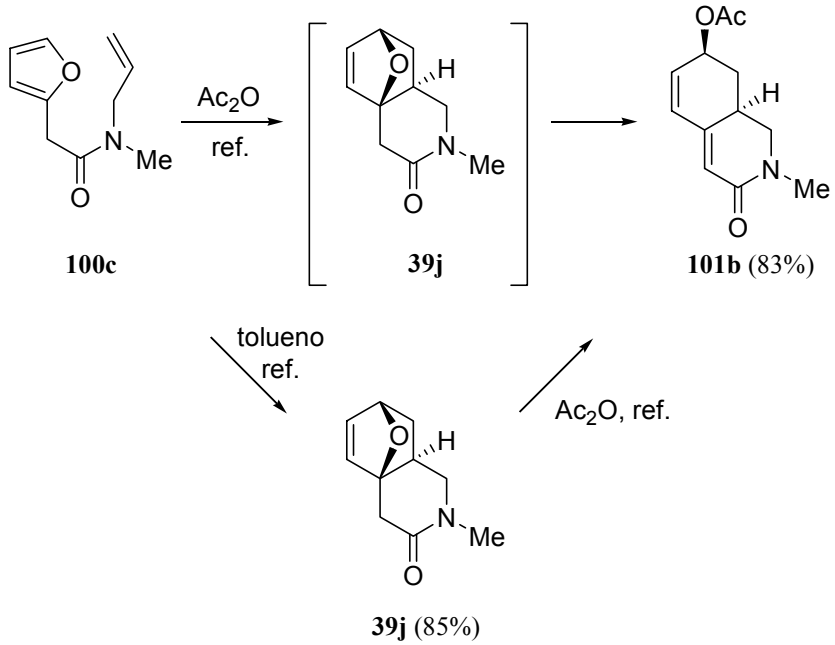
Esquema 26

Bajo estas condiciones, la amida **100b** facilitó la reacción de Diels-Alder, para dar el oxabiciclo **39i** (Esquema 27, pág. 58), que experimentó espontáneamente en el medio de reacción una apertura de anillo y una *o*-acetilación, para dar la isoquinolinona **101a** como un único diastereoisómero, resultado de una aproximación *exo* del dienófilo al furano durante la reacción de Diels-Alder.



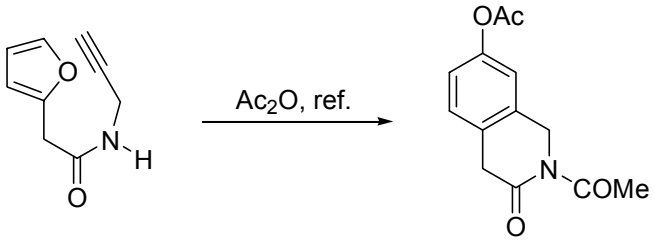
Esquema 27

Del mismo modo, al calentar a reflujo en Ac_2O la amida **100c** (Esquema 28), se obtuvo la isoquinolinona **101b**, resultado de la cicloadición y subsiguiente apertura del puente éter y acetilación. Cuando la amida **100c** se calentó a reflujo en tolueno se consiguió aislar el cicloaducto **39j**, que al calentarlo en Ac_2O a reflujo, como se esperaba, se transformó en **101b**.



Esquema 28

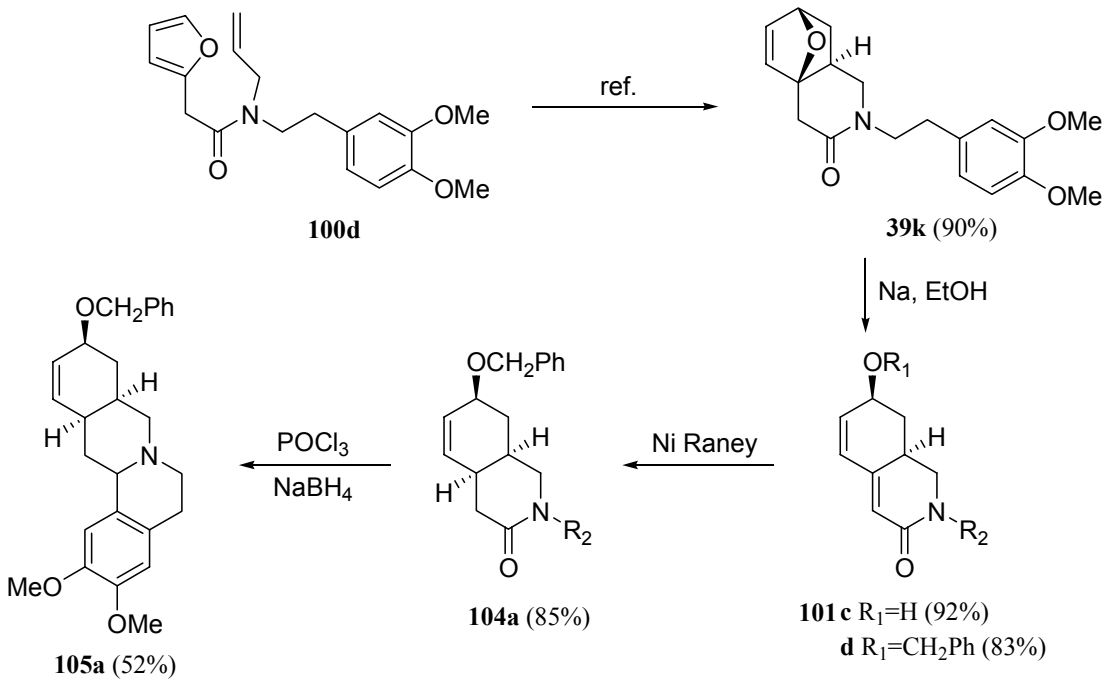
Con el fin de examinar el alcance de esta cicloadición con respecto al dienófilo, se preparó el derivado **102a**, que contiene un alquino terminal. Así, cuando el alquino **102a** se calentó a reflujo en Ac_2O, se obtuvo la isoquinolinona **103a** (Esquema 29, pág. 59).



102a **103a** (69%)

Esquema 29

Finalmente, la amida **100d** (Esquema 30) se calentó a reflujo en xileno, aislándose el cicloaducto **39k** como un único diastereoisómero. Este cicloaducto **39k** se trató con Na en etanol y el alcohol **101c** formado se protegió como éter bencílico. A continuación, el compuesto **101d** resultante se redujo con Ni Raney, para dar la decahidroisoquinolina **104a**, que mediante tratamiento con $POCl_3$ experimenta una reacción de Bischler-Napieralski, para dar el compuesto **105a**, un compuesto tetracíclico que contiene el esqueleto carbonado de las berberinas.



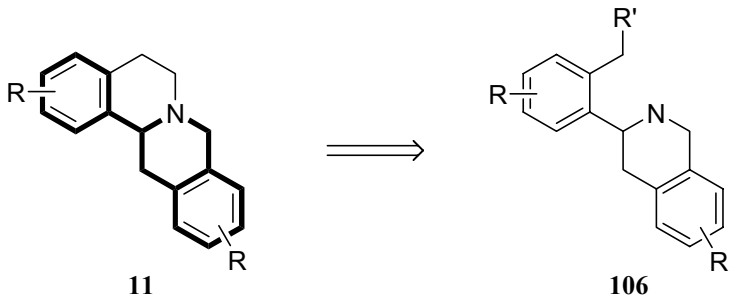
Esquema 30

1.2.2. LA ESTRATEGIA 2-FENILNAFTALÉNICA.

La segunda estrategia de interés para nuestros propósitos sintéticos es la síntesis de compuestos tetracíclicos nitrogenados mediante la estrategia que hemos denominado "estrategia 2-fenilnaftalenica", que consiste en preparar una unidad de 2-fenilnaftaleno convenientemente funcionalizada y generar a partir de ella el anillo carbocíclico o heterocíclico que asegure la coplanaridad de los compuestos tetracíclicos a los que nos referimos en la presente memoria.

1.2.2.1. Síntesis de berberinas.

Veamos en primer lugar el caso de las berberinas **11**. La estrategia 2-fenilnaftalénica supone en este caso abordar la síntesis de estos compuestos a partir de 3-fenilisoquinolinas **106** (Esquema 31).

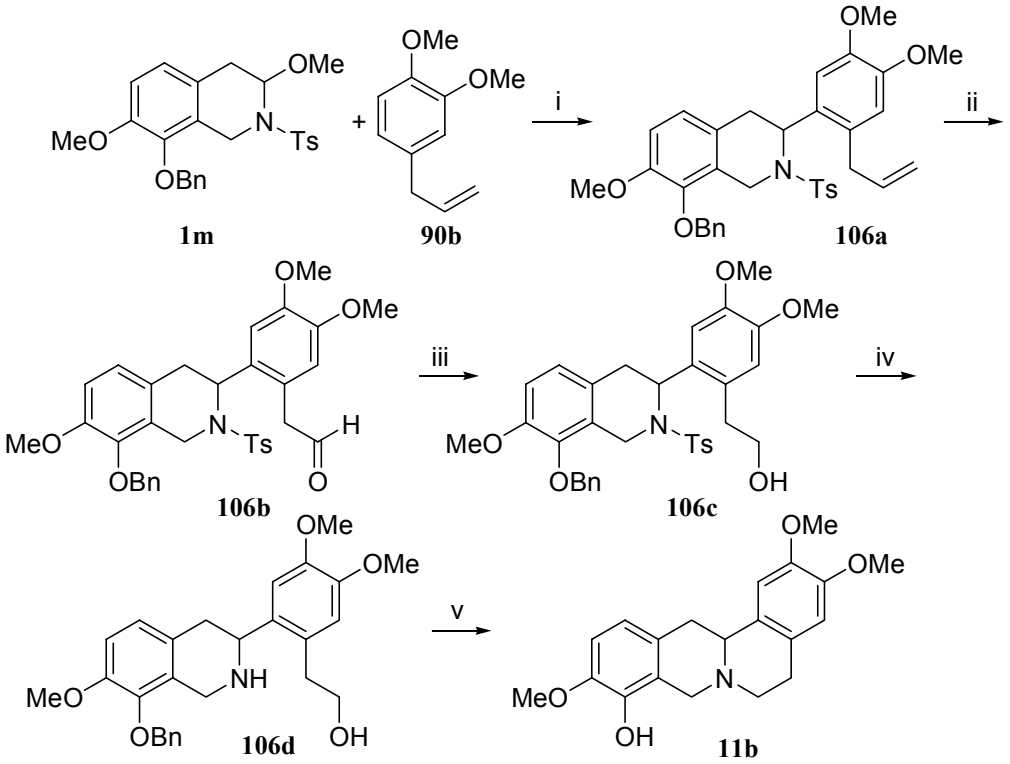


11 **106**

Esquema 31

Un ejemplo concreto es el descrito por D. A. Bianchi,[105] que llevó a cabo la siguiente síntesis de la scheferina **11b** (Esquema 32, pág. 62). La unidad de 3-fenilisoquinolina **106a** se sintetizó a partir de la isoquinolina **1m** y el alilbenceno **90b**. Mediante tratamiento con OsO_4, $NaIO_4$ y reducción con $NaBH_4$ se obtuvo el alcohol **106c**. La desbencilación y desulfonilación de **106c** se realizaron con sodio en amoníaco líquido. Finalmente, una aminación intramolecular en condiciones de Mitsunobu permitió obtener la scheferina (**11b**).

[105] D. A. Bianchi y T. S. Kaufman, *Can. J. Chem*. **2000**, *78*, 1165.

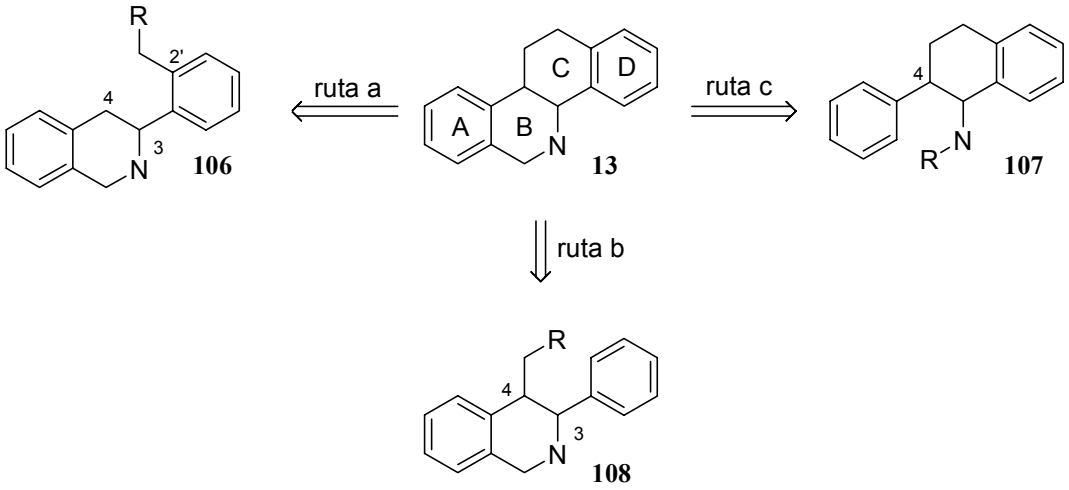


i) $BF_3{\cdot}Et_2O$, CH_2Cl_2, -78 ºC, 15 min., -30 ºC, 30min.
ii) OsO_4 (cat), $NaIO_4$, THF, H_2O (3:1)
iii) $NaBH_4$, MeOH-Et_2O (4:1)
iv) 1) Na, NH_3, -33 ºC. 2) NH_4Cl, -33 ºC a t.a.
v) PPh_3, DEAD, HBF_4, THF, ref.

Esquema 32

1.2.2.2. Síntesis de benzo[c]fenantridinas.

Por otra parte, se han descrito las tres estrategias 2-fenilnaftalénicas posibles para las benzo[*c*]fenantridinas, que aparecen recogida en el Esquema 33 (pág. 63).



Esquema 33

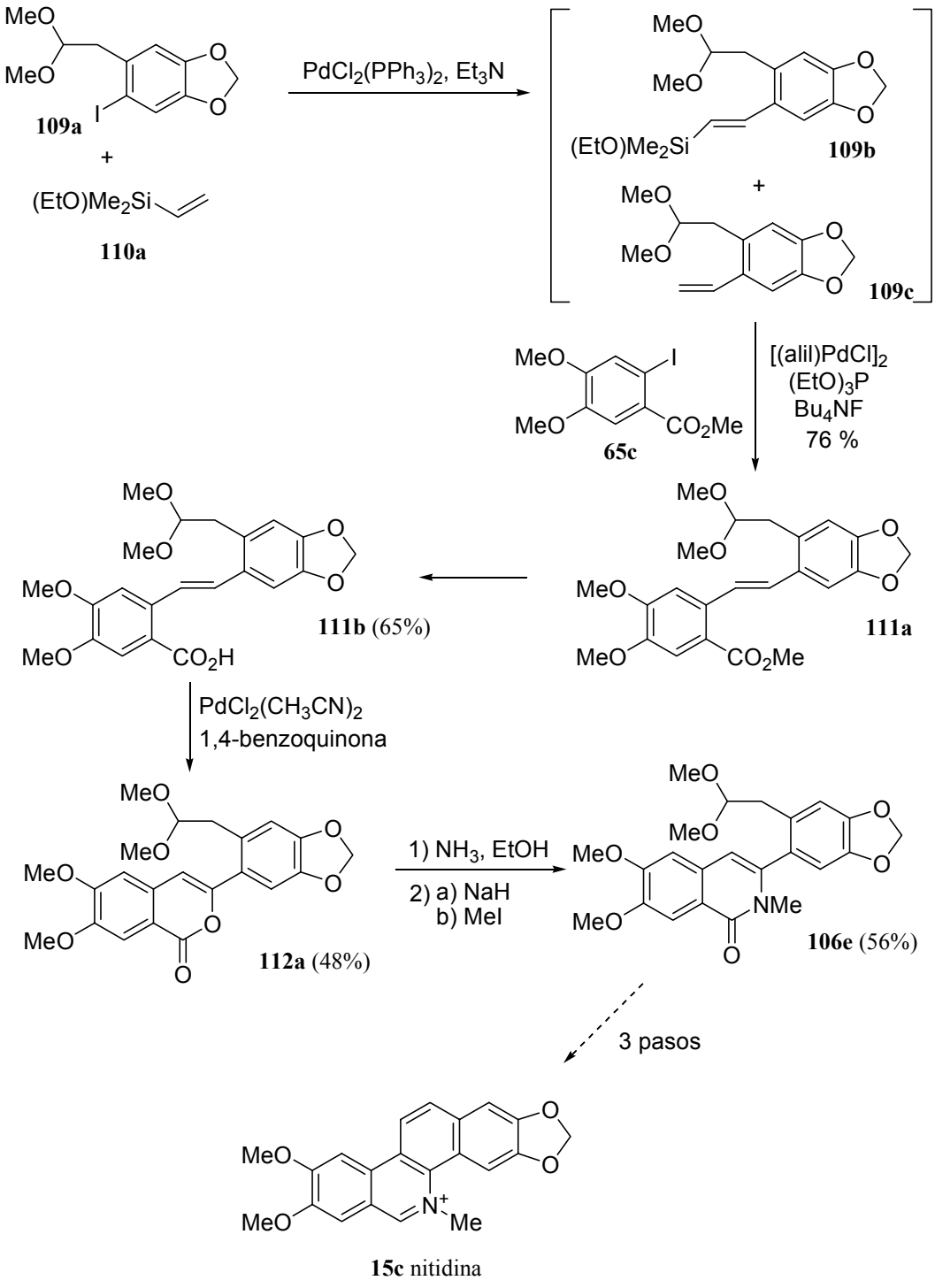
Las *rutas a* y *b* se basan en la construcción del anillo nitrogenado (anillo B) previamente a la generación del anillo C, mientras que la *ruta c* supone construir dicho anillo nitrogenado (anillo B) posteriormente a la generación del anillo C.

Ruta a de síntesis de benzo[c]fenantridinas.

La *ruta a* supone preparar 3-fenilisoquinolinas con sustituyentes en la posición $C_{2'}$ que contenga grupos adecuados para atacar al anillo isoquinolínico en la posición C_4 y generar así el anillo C de las benzofenantridinas.

Así, en 1995 Hanaoka[106] preparó la nitidina (**15c**) mediante la estrategia de la *ruta a*, utilizando un derivado del ácido 2-[2-(2-fenilacetil)fenil]acético **111a** como intermedio en la síntesis. Este se preparó por acoplamiento del estireno **109c** y el yoduro **65c**. La hidrólisis y posterior ciclación permitieron obtener la isocumarina **112a**, que se transformó en la 3-fenilisoquinolina requerida **106e** por tratamiento con NH_3 y posterior metilación con NaH y MeI. Finalmente, **106e** se transformo en la nitidina (**15c**) en una secuencia de tres pasos.

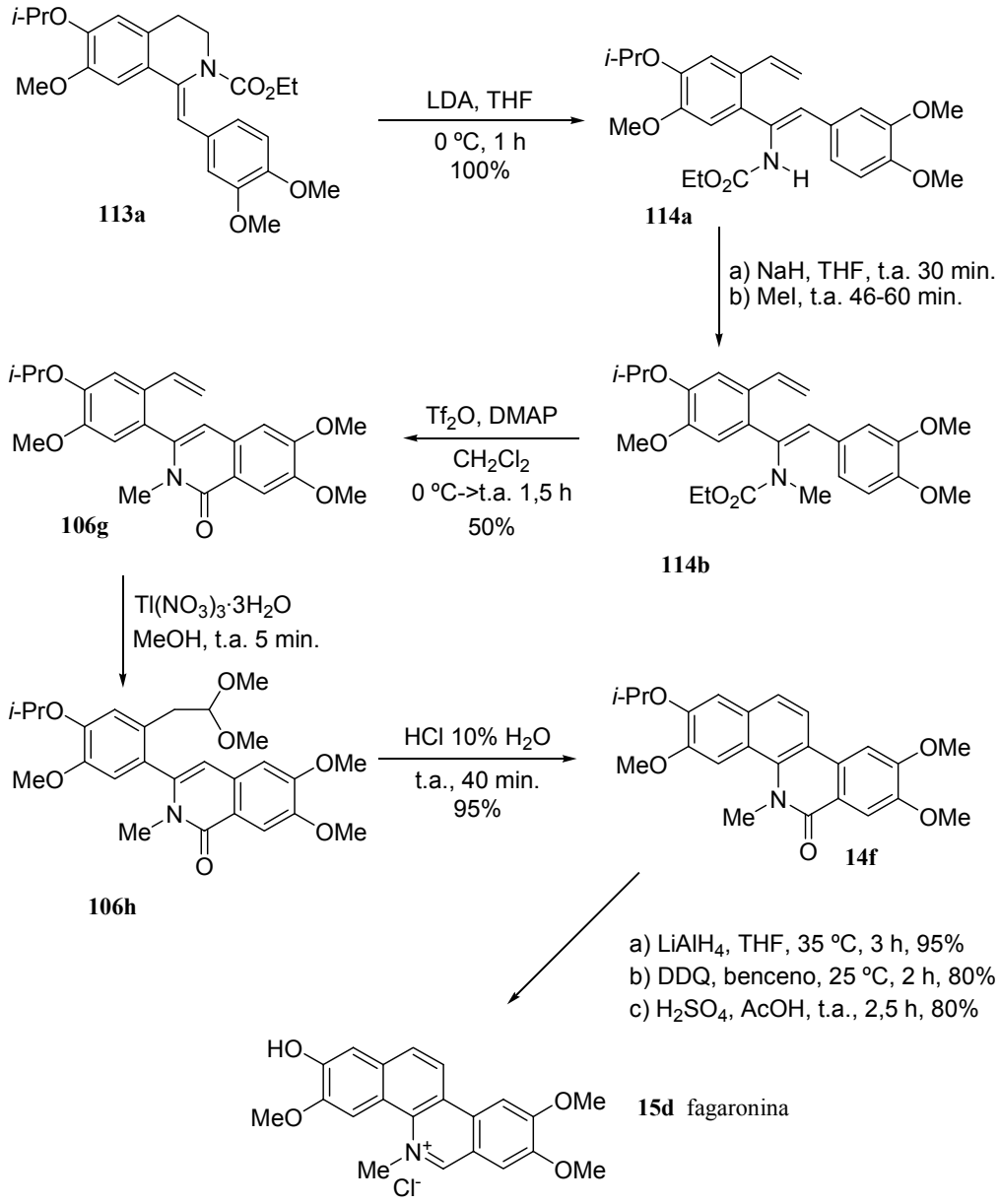
[106] M. Hanaoka, T. Minami y A. Nishimoto, *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 9505.


MeO
MeO
I
109a
+
(EtO)Me2Si
110a
PdCl2(PPh3)2, Et3N
(EtO)Me2Si
109b
109c
MeO
I
CO2Me
65c
[(alil)PdCl]2
(EtO)3P
Bu4NF
76 %
111a
111b (65%)
CO2H
CO2Me
PdCl2(CH3CN)2
1,4-benzoquinona
112a (48%)
1) NH3, EtOH
2) a) NaH
b) MeI
NMe
106e (56%)
3 pasos
N+
Me
15c nitidina

Esquema 34

Siguiendo la misma estrategia 2-fenilnaftalénica, en nuestro grupo de investigación[107] se ha llevado a cabo una nueva síntesis de la fagaronina (**15d**). La unidad de 3-fenilisoquinolina **106g** se obtuvo mediante ciclación de Bischler-Napieralski del derivado **114b**, obtenido por apertura en medio básico de la bencilidenisoquinolina **113a**. Dicha 3-fenilisoquinolina **106g** se transformó en la benzofenantridina **14f** por oxidación con trinitrato de talio e hidrólisis ácida del acetal correspondiente. Finalmente, por reducción con $LiAlH_4$, oxidación con DDQ y desprotección con H_2SO_4, se obtuvo la fagaronina (**15d**).

[107] M. Treus, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetahedron Lett*. **2002**, *43*, 5323.



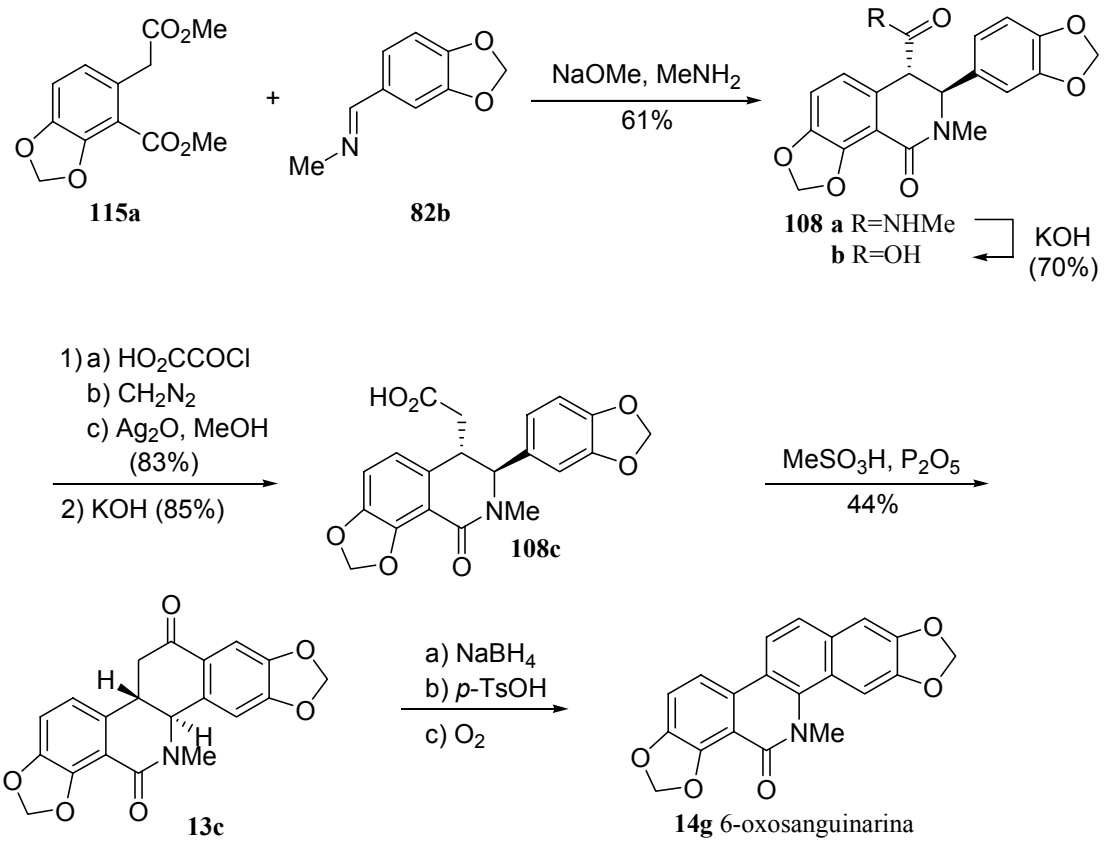
Esquema 35

Ruta b de síntesis de benzo[c]fenantridinas.

La estrategia 2-fenilnaftalénica correspondiente a la *ruta b* fue utilizada por Shamma[108] para sintetizar la 6-oxosanguinarina (**14g**) a partir del éster dimetílico del ácido metilendioxihomoftálico (**115a**) y de la 3,4-metilendioxibencilidenmetilimina

[108] M. Shamma y H. H. Tomlinson, *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2852.

(**82b**) (Esquema 36), que se condensaron en medio básico para dar la 3-fenilisoquinolina **108a** requerida. La subsiguiente hidrólisis y homologación permitieron obtener el ácido **108c**, que se cicló en medio ácido a la lactama **13c**. Finalmente, una deshidratación y oxidación espontánea permitieron obtener la oxosanguinarina (**14g**).



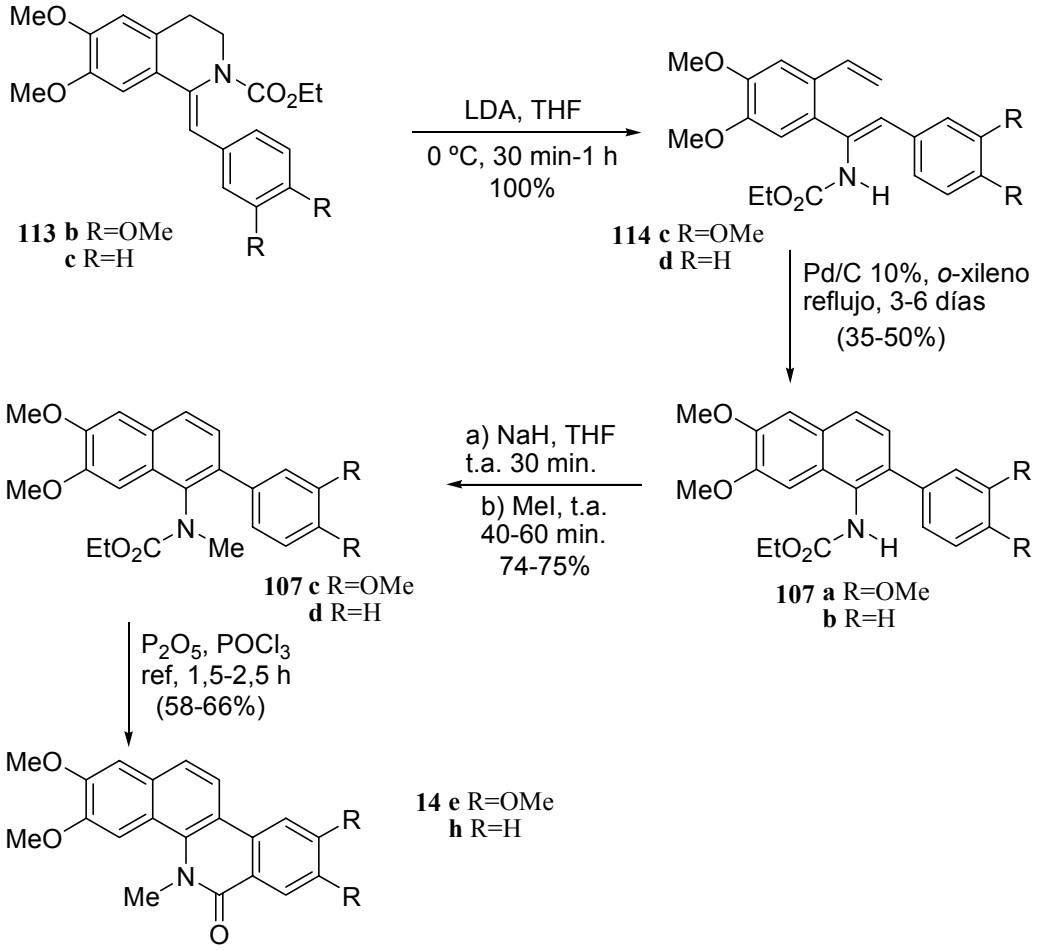
Esquema 36

Ruta c de síntesis de benzo[c]fenantridinas.

En nuestro grupo de investigación[109] se ha empleado la tercera estrategia 2-fenilnaftalénica posible (*ruta c*) para preparar benzo[*c*]fenantridinas. Se partió para ello de la bencilidenisoquinolina **113b** (Esquema 37, pág. 68). Su tratamiento en medio básico dio lugar a la formación del estiriluretano **114c** que, mediante una

[109] M. Treus, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 6351.

ciclación electrocíclica, permitió obtener el compuesto 2-fenilnaftalénico **107a**. Finalmente, una ciclación de Bischler-Napieralski rindió la benzofenantridina **14e**. Partiendo de **113c** se obtuvo de una manera similar **14h**, a traves de **114d**, **107b** y **107d**.



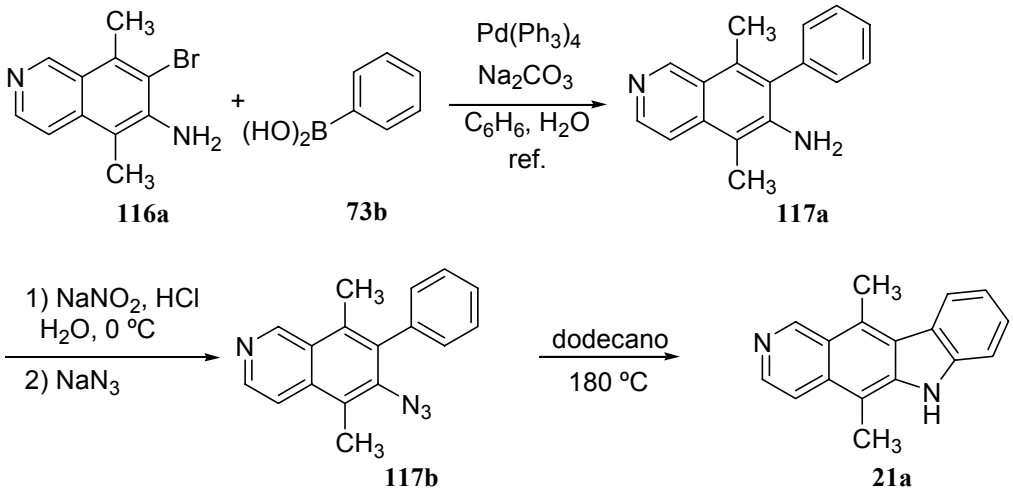
Esquema 37

1.2.2.3. Síntesis de elipticinas.

También se ha empleado la estrategia 2-fenilnaftalénica para sintetizar la elipticina. Así, en 1989 R. B. Miller[110] preparó su unidad 2-fenilnaftalénica **117a** mediante el acoplamiento de Suzuki de la aminobromoisoquinolina **116a** (Esquema

[110] R. B. Miller y S. Dugar, *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 297.

38) y el ácido fenilborónico **73b**, para dar la fenilisoquinolina **117a**. Esta se transformó en la azidoisoquinolina **117b** por diazotización seguida de tratamiento con azida sódica. Finalmente, mediante termolisis de la azida **117b**, se obtuvo la elipticina (**21a**).



Esquema 38

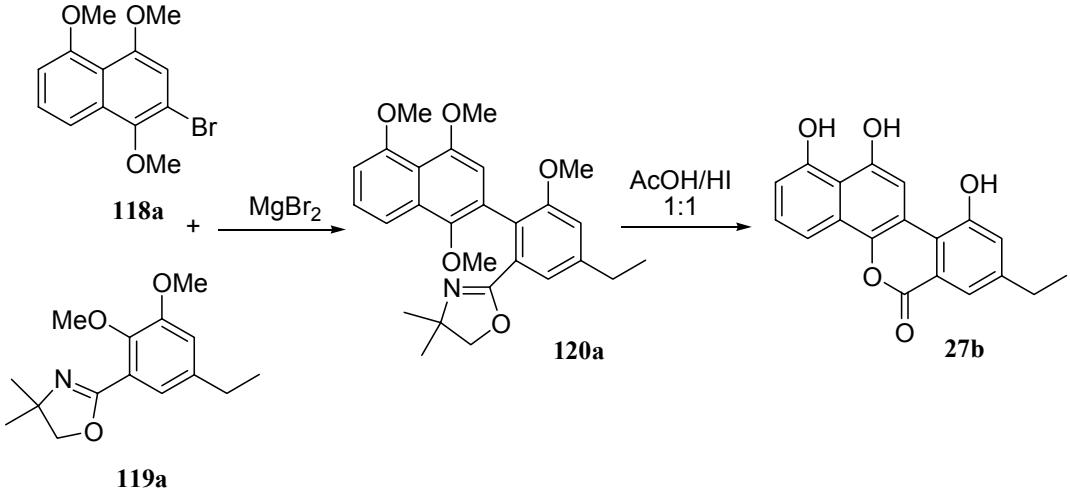
1.2.2.4. Síntesis de benzonaftopiranos.

La estrategia de síntesis del precursor 2-fenilnaftalénico **117a** de la elipticina, consistente en generar el enlace biarílico mediante una reacción de acoplamiento de un naftaleno con un benceno, ha sido la estrategia empleada previamente para sintetizar otros compuestos 2-fenilnaftalénicos similares.

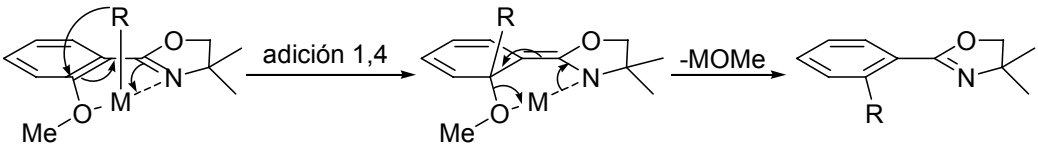
Así, en el Esquema 39 se recoge la primera síntesis de gilvocarcinas, desarrollada previamente por Findlay y col. en 1987.[111] Se utilizó como método de formación del enlace biarilo del 2-fenilnaftaleno **120a** una reacción de sustitución nucleófila aromática entre el reactivo de Grignard derivado de 2-bromonaftaleno **118a** y el derivado oxazolínico del ácido benzoico **119a**, que ocurre a través del mecanismo indicado en la parte inferior del Esquema 39. Se trata de una sustitución nucleófila típica de *o*-metoxifeniloxazolinas, que supone una adición conjugada del magnesiano al sistema oxazolínico, seguido de la expulsión de un anión metóxido, que permite

[111] J. A. Findlay, P. J. Daljeet y R. N. Murray, *Can. J. Chem*. **1987**, *65*, 427.

recuperar la aromaticidad del anillo bencénico. El 2-fenilnaftaleno **120a** se trató con AcOH glacial y HI (1:1) para desproteger el grupo carboxilo, desmetilar los tres sustituyentes metoxilo y provocar la formación del anillo lactónico.



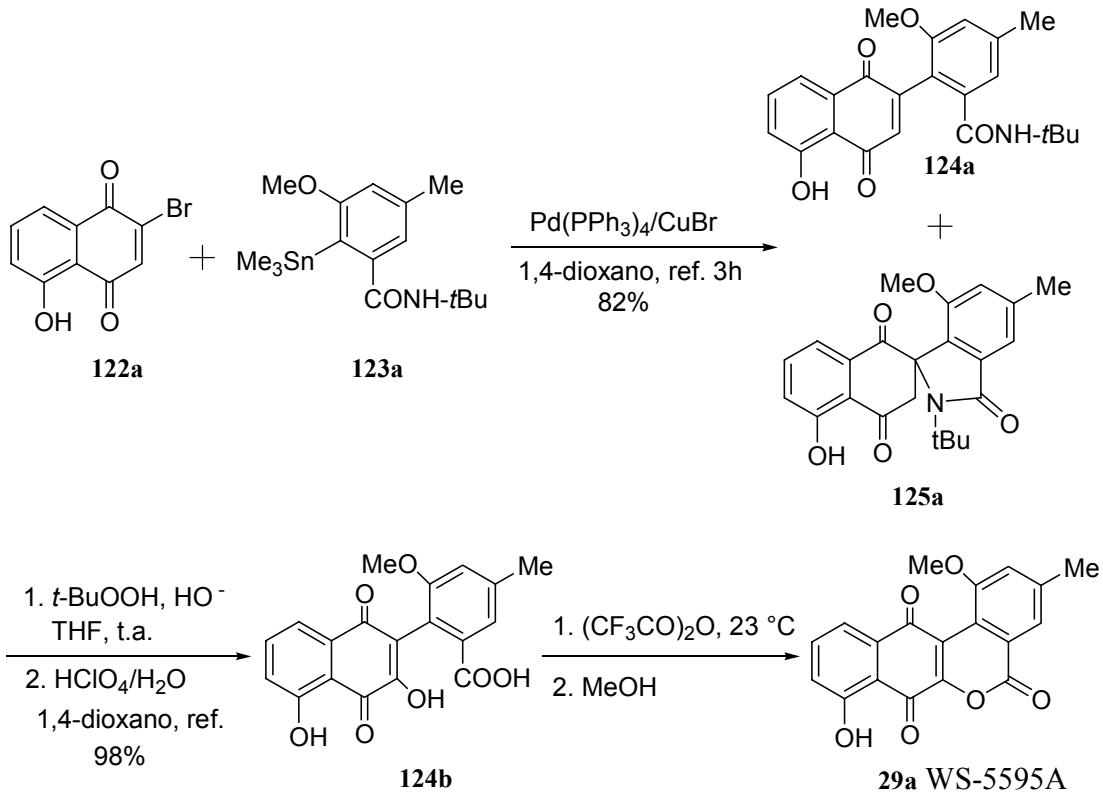
Reacciones de oxazolinas: sustitución nucleófila



Esquema 39

Un grupo que realizó en España un trabajo notable en este campo fue el del Prof. Echavarren. Su síntesis de benzopiranonaftoquinonas **29a**, desarrollada en 1994,[112] está basada en la construcción del enlace biarílico a través de un acoplamiento de Stille entre una 2-bromonaftoquinona **122a** y un arilestannano **123a**, empleando como catalizadores $Pd(PPh_3)_4$ y CuBr, para obtener un 2-fenilnaftaleno **124a**. El tratamiento con anhídrido trifluoroacético dio lugar al correspondiente trifluoroacetato, cuya metanólisis condujo al antibiótico WS-5595A (**29a**)(Esquema 40, pág. 71).

[112] A. M. Echavarren, N. Tamayo y D. J. Cardenas, *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 6075.

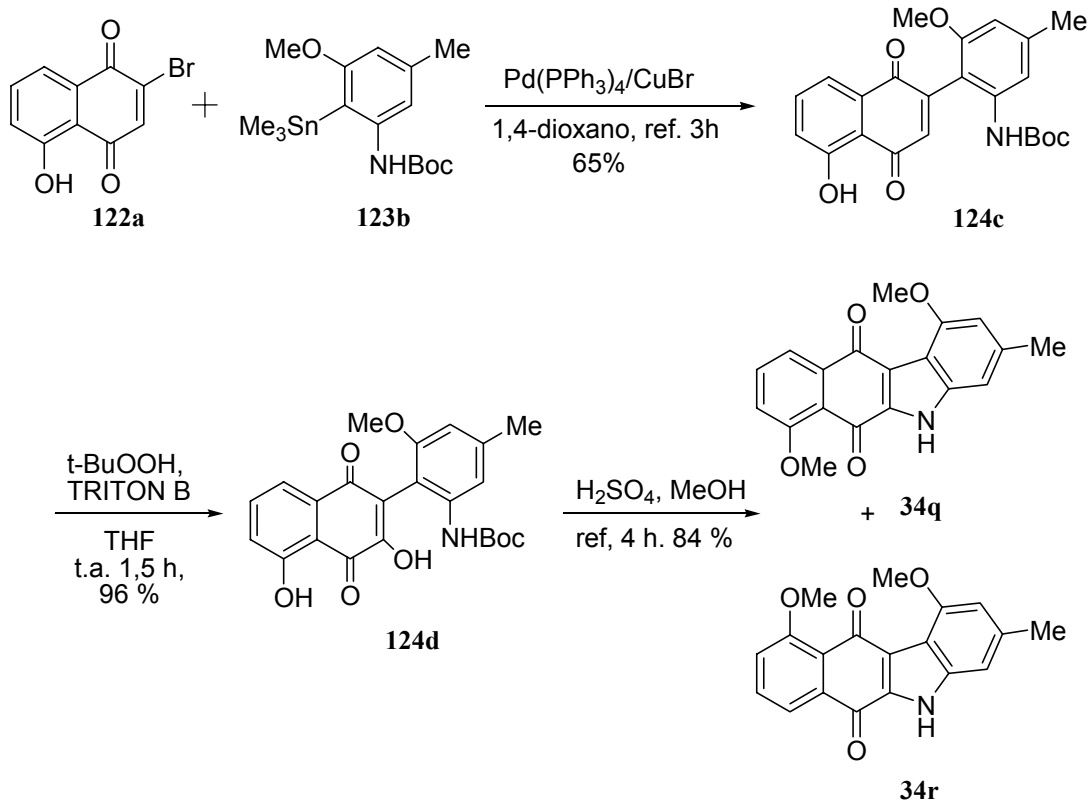


Esquema 40

1.2.2.5. Síntesis de indolonaftoquinonas.

Utilizando la misma estrategia sintética de construcción del enlace biarílico, el Prof. Echavarren[113] desarrolló una síntesis de indolonaftoquinonas (**34**) a través de un acoplamiento de Stille entre una 2-bromonaftoquinona **122a** y un arilestannano **123b**, empleando como catalizadores $Pd(PPh_3)_4$ y CuBr (Esquema 41, pág. 72). El compuesto 2-fenilnaftalénico **124c** obtenido se transformó en la hidroxinaftoquinona **124d**, el cual fue transformado en una mezcla de las indolonaftoquinonas **34q** y **34r**.

[113] A. M. Echavarren, N. Tamayo y M. C. Paredes, *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34(29)*, 4713.



Esquema 41

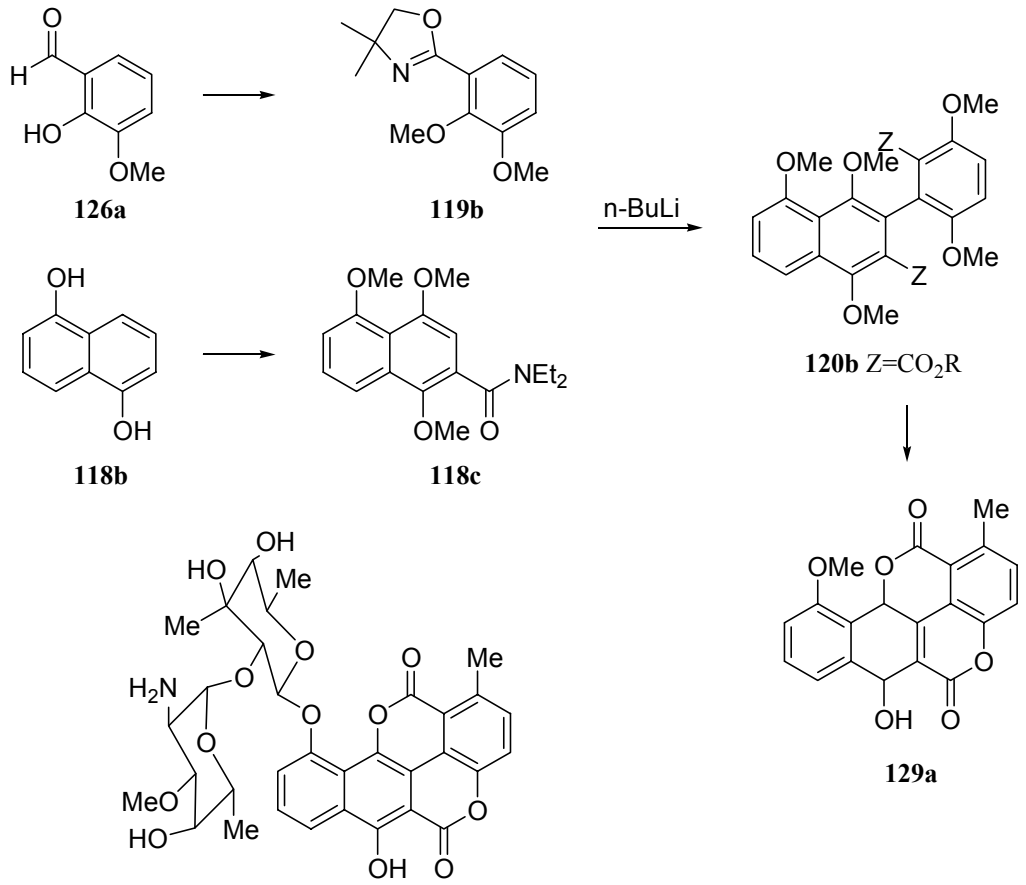
1.2.2.6. Síntesis de elsamicinas.

El interés de nuestro grupo de investigación por iniciar investigaciones sobre compuestos anticancerígenos y su contacto con los compuestos de naturaleza 2-fenilnaftalénica, lo llevó a iniciar investigaciones en este campo, eligiendo como objetivo sintético la elsamicina A (**28b**), fundamentalmente por las razones siguientes:

1. Porque su aglicona, la chartarina **129a** (Esquema 42), constituía un objetivo sintético de una cierta complejidad.

2. Porque una molécula de este tipo representaba para el grupo una ocasión de iniciarnos en la química de carbohidratos, al tener que abordar la preparación de los azúcares que constituyen su resto de naturaleza disacárida.

Se decidió abordar la preparación de la chartarina ensayando la extensión a este compuesto del método del acoplamiento empleado para preparar gilvocarcinas, que acabamos de explicar en el Esquema 39.



Esquema 42

La aplicación de dicha estrategia al caso de la chartarina supone formar el enlace biarílico del 2-fenilnaftaleno **120b** mediante un acoplamiento de la oxazolina **119b** con un naftaleno **118c** metalado en la posición C-2. En la segunda fase de la síntesis se generarían los dos anillos de lactona a partir del naftaleno **120b.**

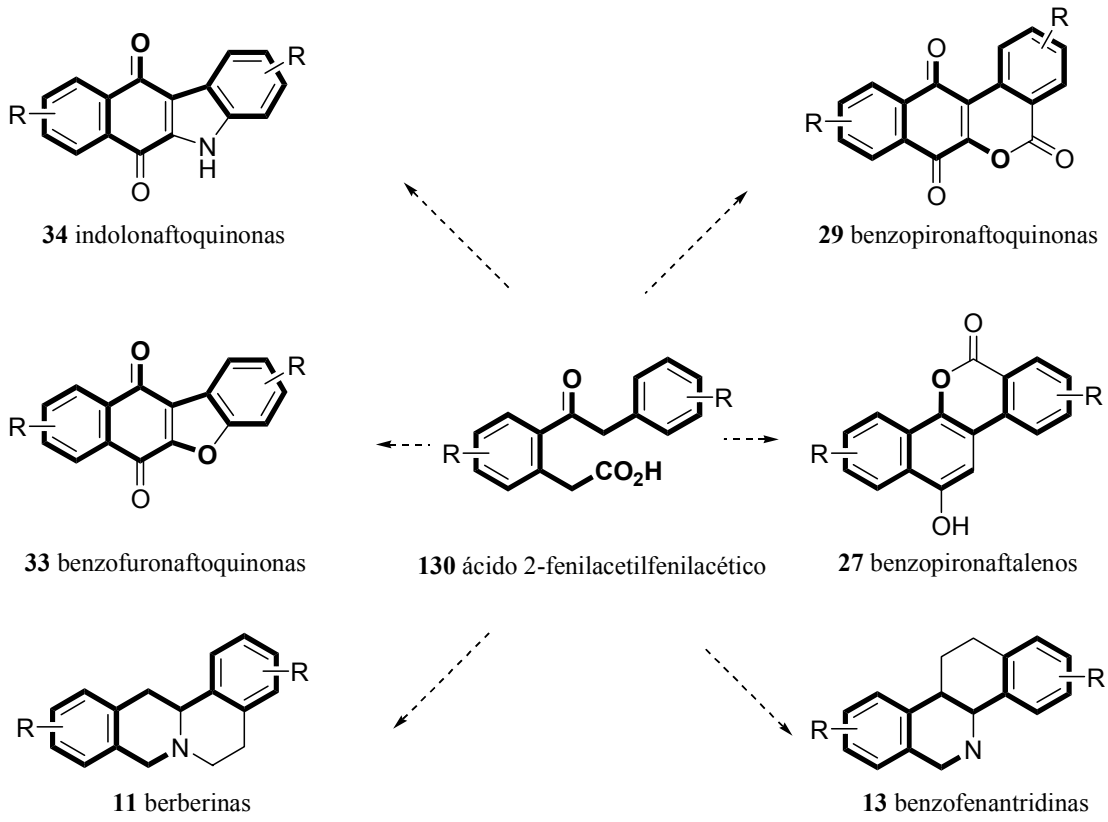
La oxazolina **119b** se preparó fácilmente a partir de *o*-vainillina y el naftaleno **118c** a partir de 1,5-dinaftol. Pero el acoplamiento de ambos bloques sintéticos no tuvo lugar en ninguna de las condiciones ensayadas. Ello se atribuyó a la presencia del grupo carboxilo en el sintón naftalénico, que provoca que la posición C-2 esté muy impedida estéricamente y que, consecuentemente, la oxazolina no pueda aproximarse con la eficacia requerida para formar el enlace biarílico deseado.[114]

[114] María Ruiz Pita-Romero. Tesis doctoral. Lugo, 1994.

En nuestro grupo se pensó que la solución dada por el Prof. Echavarren al problema de generar el enlace biarílico de la unidad 2-fenilnaftalénica de las indolonaftoquinonas (Esquema 41, pág. 72) tampoco resolvería este problema sintético, porque seguirían estando presentes los factores estéricos encontrados por nuestro grupo.

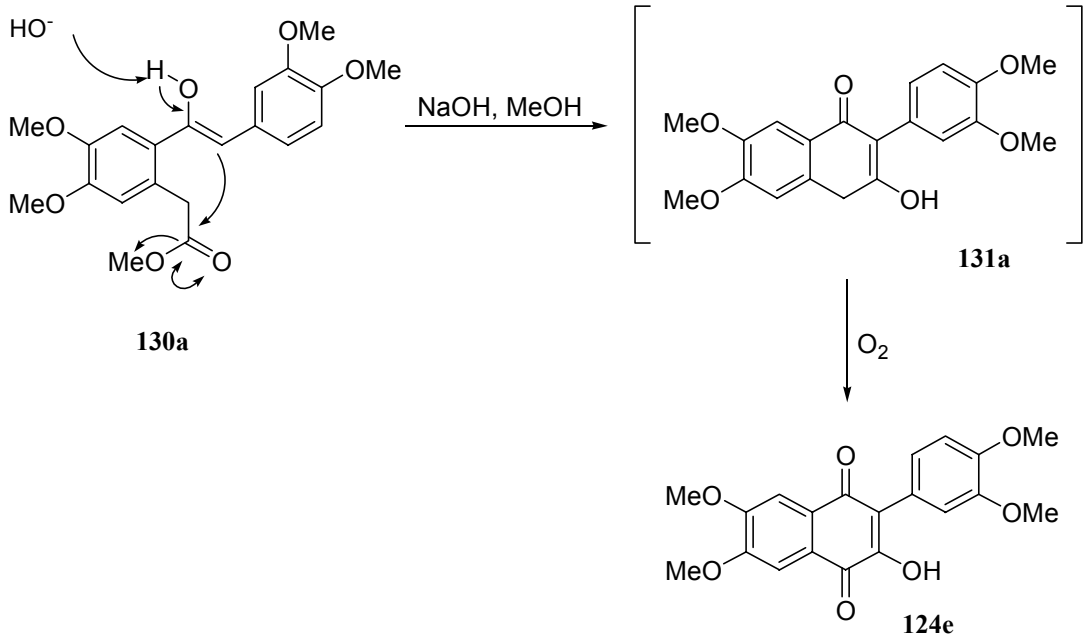
1.2.2.7. Nuestra estrategia de síntesis de compuestos 2-fenilnaftoquinónicos.

A la vista de esta problemática, nuestro grupo decidió investigar una nueva estrategia de síntesis de compuestos de naturaleza 2-fenilnaftalénica que evite esta etapa crítica de formación del enlace biarílico. En esta nueva estrategia se partió de ácidos 2-fenilacetilfenilacéticos **130**, por ser compuestos que tienen un esqueleto carbonado directamente relacionado con los seis tipos de compuestos 2-fenilnaftalénicos recogidos en el Esquema 43: benzopironaftoquinonas **29**, benzopironaftalenos **27**, indolonaftoquinonas **34**, benzofuronaftoquinonas **33**, berberinas **11** y benzofenantridinas **13**. Esta relación estructural se visualiza resaltando en cada uno de estos compuestos la parte de su esqueleto carbonado que proviene de los cetoácidos **130**. Ello puso de manifiesto que la transformación en indolonaftoquinonas **34** y en benzofuronaftoquinonas **33** requeriría llevar a cabo únicamente transformaciones de grupos funcionales, mientras que en el caso de los benzopironaftalenos **27**, las benzopironaftoquinonas **29**, las berberinas **11** y las benzofenantridinas **13** se requeriría añadir un átomo de carbono.



Esquema 43

La transformación de los cetoácidos **130** en los compuestos de naturaleza naftoquinónica se basó en la facilidad con que estos cetoácidos se transforman en 2-fenilnaftoquinonas **124**. Ello se estableció fácilmente cuando el éster metílico del cetoácido tetrametoxilado **130a** (Esquema 44), se calentó a reflujo con sosa metanólica, pues experimentó una condensación mixta tipo Claisen intramolecular, dando un intermedio 2-fenilnaftalénico **131a** que en el propio medio de reacción se oxidó irreversible y espontáneamente a la 2-fenil-3-hidroxi-1,4-naftoquinona correspondiente **124e**.



Esquema 44

Lo realmente importante de esta nueva estrategia de síntesis de compuestos 2-fenilnaftoquinónicos **124** consiste en que no es necesario formar el enlace biarílico en la etapa de la generación del 2-fenilnaftaleno, dado que este es un enlace carbono-carbono que ya está presente en los cetoácidos **130** de partida.

Detalles concretos de la aplicación de esta estrategia a la síntesis de compuestos 2-fenilnaftoquinónicos se recogen en el apartado 2.2.1. (pág. 125) de esta memoria, porque constituyen los antecedentes de uno de los objetivos de nuestra tesis doctoral, que es el relativo al desarrollo de una nueva estrategia de síntesis de compuestos de naturaleza 2-fenilnaftoquinónica.

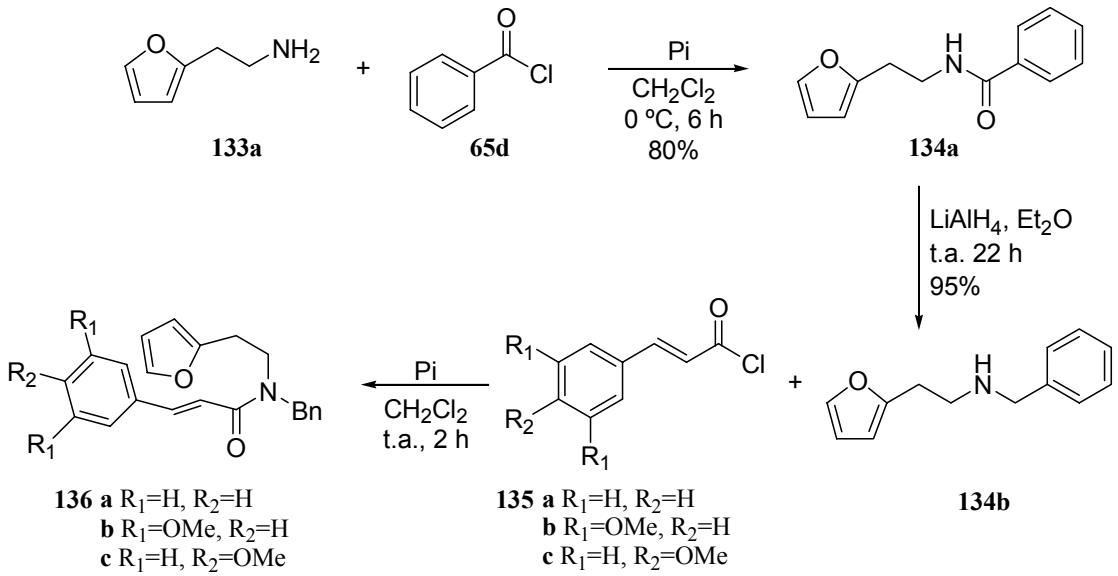
2. PARTE TEÓRICA.

2.1. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR DE FURANOS A LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS ISOQUINOLÍNICOS: 5,12b-DIHIDRO-6H-ISOINDOLO[1,2-a]ISOQUINOLIN-8-ONAS Y 5,6,13,13a-TETRAHIDROISOQUINO[3,2-a]ISOQUINOLIN-8-ONAS.

2.1.1. ANTECEDENTES.

En nuestro grupo de investigación[115] se iniciaron recientemente estudios sobre la aplicación de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) a la síntesis de compuestos tetracíclicos nitrogenados, siendo las indeno[1,2,3-*i,j*]isoquinolinas (**7**) (pág. 9) los primeros compuestos estudiados.

Para ello, la amina **133a** (Esquema 45) se condensó con cloruro de benzoílo **65d**, obteniéndose una amida **134a**, que se redujo con $LiAlH_4$ a la bencilamina **134b**, la cual se condensó con los cloruros de cinamoilo **135a**, **135b** y **135c,** dando respectivamente las amidas **136a**, **136b** y **136c**, sustratos necesarios para ensayar la cicloadición de Diels-Alder.



Esquema 45

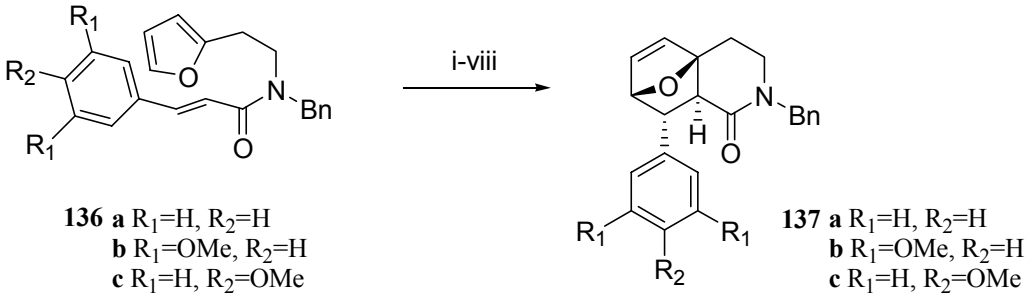
A continuación, se llevaron a cabo los ensayos de cicloadición de Diels-Alder.

Se ensayó en primer lugar la cicloadición de Diels-Alder intramolecular del compuesto **136a** (Esquema 46, pág. 82).

[115] Mónica Treus Suarez. Tesis Doctoral. Santiago de Compostela, 2001.

Cuando una disolución de este compuesto en DMSO se calentó a 110 ºC durante cinco días, no se obtuvo el cicloaducto deseado. Idénticos resultados se obtuvieron al calentarlo directamente a 145 ºC en ausencia de disolvente. Los intentos de llevar a cabo la cicloadición de Diels-Alder empleando ácidos de Lewis (bromuro de magnesio y tricloruro de aluminio) como catalizadores de la reacción, con el objeto de provocar así la activación del dienófilo, resultaron también infructuosos, obteniéndose siempre el producto de partida inalterado.

A la vista de estos resultados negativos, se decidió recurrir a la utilización de altas presiones. A 11 Kbar durante un día, la reacción no evolucionó nada, pero cuando una disolución de la amida de partida **136a** se sometió a una presión mayor (19Kbar) durante cuatro días a 20 ºC, se obtuvo el cicloaducto deseado **137a** en un 49%, recuperándose un 20% de la amida de partida **136a**. Del mismo modo se obtuvieron los cicloaductos **137b** y **137c** a partir de las amidas **136b** y **136c**, respectivamente.



136 **a** R_1=H, R_2=H
b R_1=OMe, R_2=H
c R_1=H, R_2=OMe

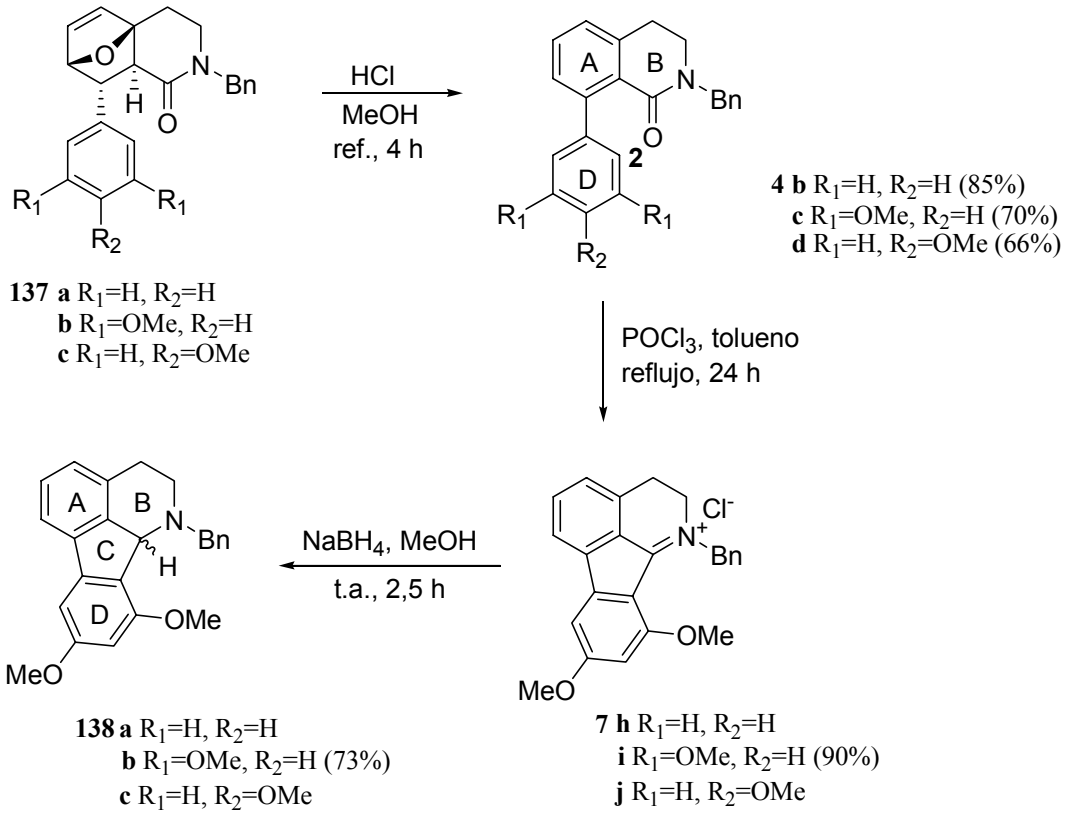
137 **a** R_1=H, R_2=H
b R_1=OMe, R_2=H
c R_1=H, R_2=OMe

i: dmso, 110 ºC, 5 días
ii: 145 ºC, 21 h (sin disolvente)
iii: $MgBr_2 \cdot Et_2O$, THF, reflujo, tamices moleculares, 21 h
iv: $AlCl_3$, THF, reflujo, tamices moleculares, 3 días
v: 11 Kbar, CH_2Cl_2, 20 ºC, 1día
vi: 19 Kbar, CH_2Cl_2, 20 ºC, 1 semana, **137a** (49%)
vii: 12 Kbar, CH_2Cl_2, 30 ºC, 8 días, **137b** (48%)
viii: 12 Kbar, CH_2Cl_2, 30 ºC, 8 días, **137c** (11%)

Esquema 46

A continuación, se llevó a cabo el proceso de aromatización de los cicloaductos **137a**, **137b** y **137c** a las correspondientes isoquinolinas **4b**, **4c** y **4d** mediante calentamiento a reflujo en una mezcla de MeOH y $HCl_{(c)}$ (Esquema 47). Finalmente, se transformó la isoquinolina **4c** en la indenoisoquinolina **138b** mediante una

ciclación de Bischler-Napieralski y posterior reducción con $NaBH_4$ de la sal de isoquinolinio resultante **7i**.



137 a R_1=H, R_2=H
b R_1=OMe, R_2=H
c R_1=H, R_2=OMe

4 b R_1=H, R_2=H (85%)
c R_1=OMe, R_2=H (70%)
d R_1=H, R_2=OMe (66%)

138 a R_1=H, R_2=H
b R_1=OMe, R_2=H (73%)
c R_1=H, R_2=OMe

7 h R_1=H, R_2=H
i R_1=OMe, R_2=H (90%)
j R_1=H, R_2=OMe

Esquema 47

Las 8-fenilisoquinolinonas **4b** y **4d** no pudieron transformarse en las indenoisoquinolinas **138a** y **138c**, debido probablemente a que la ciclación de Bischler-Napieralski necesaria no tiene lugar, al no estar activada la posición C_2 del anillo D, a través de la cual tiene lugar la ciclación conducente a la formación del anillo pentacíclico C de las indenoisoquinolinas.[116]

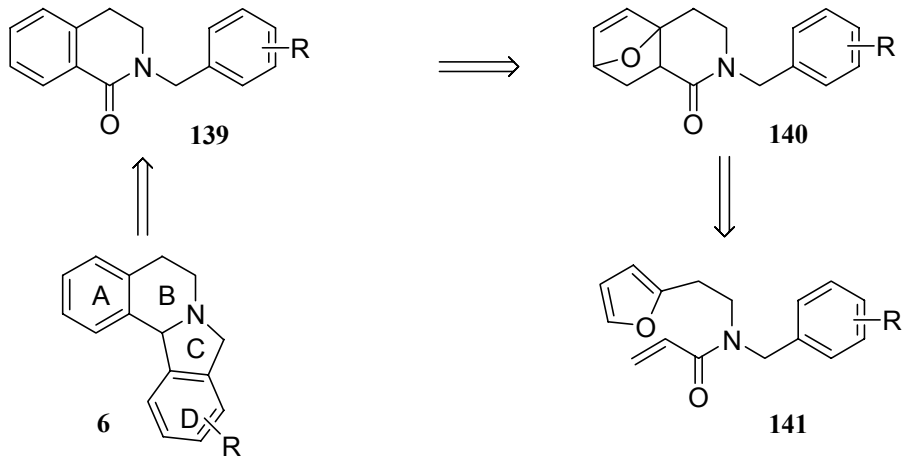
[116] H. A. Patel y D. B. MacLean, *Can. J. Chem*. **1983**, *61*, 7.

2.1.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

Acabamos de exponer en el apartado anterior que los trabajos de nuestro grupo de investigación relativos a la aplicación de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) a la síntesis de compuestos tetracíclicos nitrogenados se iniciaron estudiando el caso de las indeno[1,2,3-*i*,*j*]isoquinolinas (**138**) (pág. 83).

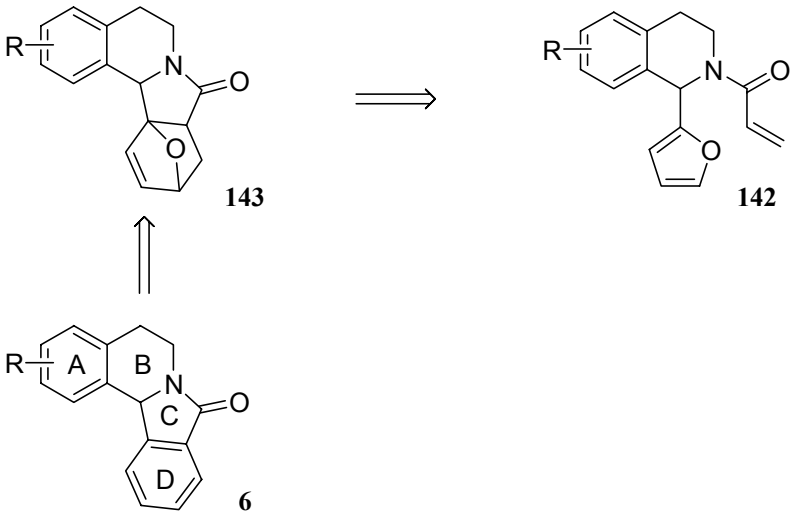
Como continuación de estos trabajos, nosotros nos fijamos como objetivo aplicar esta metodología sintética a un segundo tipo de compuestos isoquinolínicos tetracíclicos nitrogenado, las tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas (**6**), estudiando los dos posibles planes de síntesis que pueden formularse para estos compuestos.

El primer plan de síntesis implica generar la subunidad isoquinolínica **139** de estos objetivos sintéticos **6**, en la forma indicada en el Esquema 48, para construir finalmente el anillo pentacíclico (anillo C) de las isoindoloisoquinolinas **6**.



Esquema 48

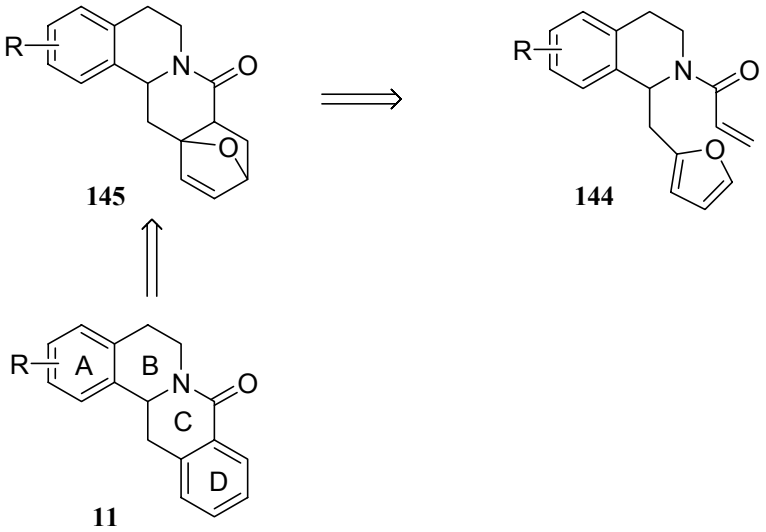
Decidimos estudiar también el plan de síntesis alternativo indicado en el Esquema 49, en el que se construye primero la isoquinolina **142** mediante procedimientos clásicos, para generar luego simultáneamente los anillos C y D de las isoindoloisoquinolinas **6** mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF). La etapa final sería la correspondiente a la aromatización del anillo D.



Esquema 49

Como segundo objetivo sintético nos planteamos aplicar esta estrategia de Diels-Alder intramolecular de furanos a la síntesis de las protoberberinas **11**, (Esquema 50) análogas a las tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas **6**, pero con un anillo C de seis eslabones.

De las dos aproximaciones de síntesis de tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas **6** que acabamos de formular, sólo la segunda aproximación sintética permite formular una ruta de síntesis de protoberberinas (Esquema 50).



Esquema 50

En los esquemas anteriores se recogen las tres fases mediante las cuales hemos decidido abordar la síntesis de estas isoquinolinas tetracíclicas, que son las siguientes:

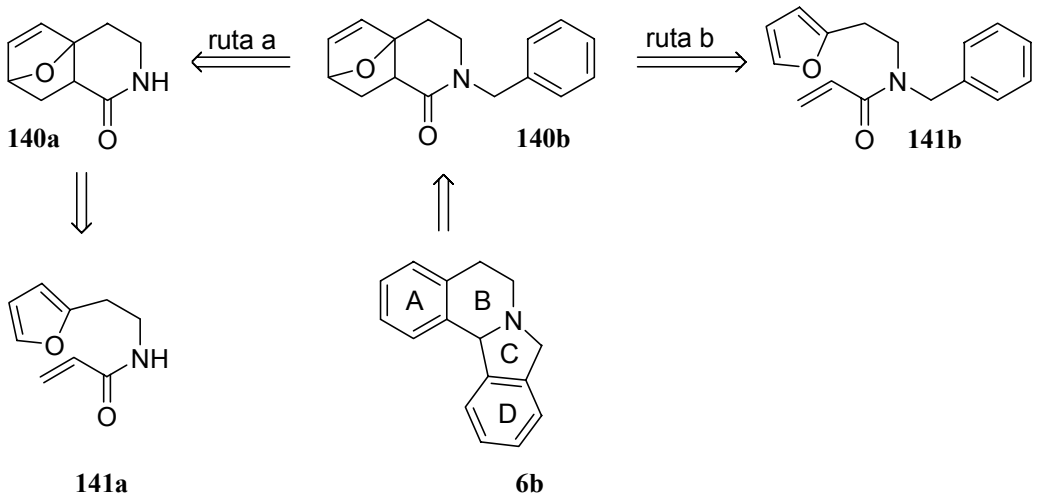
1. Preparación de las acrilamidas necesarias para ensayar la reacción de Diels-Alder.
2. Cicloadición de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF).
3. Transformación de los cicloaductos en las isoquinolinas tetracíclicas correspondientes.

Los resultados logrados en el desarrollo de este planteamiento se recogen en el capítulo siguiente de esta memoria.

2.1.3. SÍNTESIS DE 5,6,8,12b-TETRAHIDROISOINDOLO-[1,2-a]ISOQUINOLINAS (6): PARTE I

2.1.3.1. Ensayos de síntesis de la 5,6,8,12b-tetrahidroisoindolo[1,2-a]isoquinolina (6b).

De acuerdo con nuestro plan de trabajo, se estudió en primer lugar la preparación de la tetrahidroisoindoloisoquinolina no sustituída **6b**, que requiere disponer del 4-azaoxatriciclo **140b** (Esquema 51).



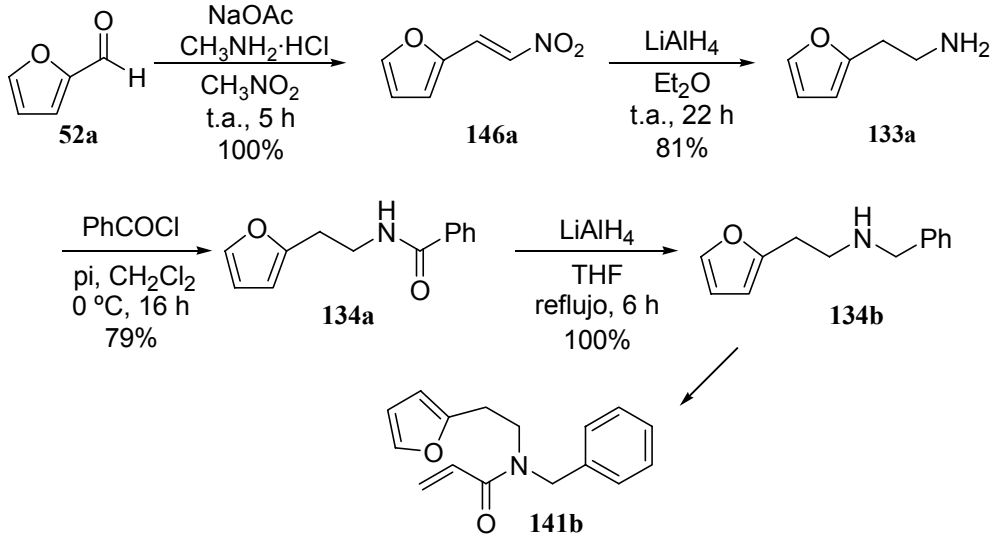
Esquema 51

En principio se pueden plantear las dos alternativas de síntesis del cicloaducto **140b** que aparecen recogidas en el Esquema 51. Ahora bien, está bien establecido que la cicloadición de Diels-Alder intramolecular de las amidas del tipo **141** está favorecida sólo cuando éstas contienen sustituyentes voluminosos sobre el átomo de nitrógeno, que favorecen la conformación requerida para la cicloadición.[117] Es por ello por lo que se decidió optar por la ruta *b*, por ser la que cumple con este requisito

[117] a) K. A. Parker y M. R. Adamchuk, *Tetrahedron Lett*. **1978**, *19*, 1689. b) C. Andres, G, Maestro, J. Nieto, R. Pedrosa, S. García-Granda y E. Perez-Carreno, *Tetrahedron Lett*. **1997***, 8*, 1463. c) P. Metz, D. Seng, R. Frolich y B. Wibbeling*, Synlett* **1996***, 8*, 741. d) N. Choony, A. Dadabhoy y P. G. Sames, *Chem. Commun*. **1997***, 6*, 513. *e)* N. Choony, A. Dadabhoy y P. G. Sames, *J. C. Soc. Perkin Trans I* **1998**, *13*, 2017.

estereoquímico. La introducción de un grupo bencilo permite además disponer del sustituyente apropiado para generar el anillo pentacíclico (anillo C) de la isoindoloisoquinolina **6b**.

De acuerdo con ello, se sintetizó en primer lugar la acrilamida **141b** a partir de la 2-(2-furil)etilamina (**133a**) con su átomo de nitrógeno protegido con un grupo bencilo, que se obtuvo a partir del furfuraldehído (**52a**) como se indica en el Esquema 52.



Esquema 52

Mediante una reacción de Henry del aldehído **52a** con nitrometano, se obtuvo el nitrocompuesto **146a** como un sólido amarillo, en un 100% de rendimiento. La aparición en su espectro de RMN-^{1}H de dos señales a 7,52 ppm y a 7,79 ppm (J = 13,3 Hz), correspondientes a los hidrógenos del doble enlace del sistema α,β-insaturado, así como la presencia en su espectro de masas de un pico a *m/z* 139 (M^+, 71), correspondiente al ión molecular, junto con las dos señales a 1313 cm^{-1} y 1495 cm^{-1} que muestra su espectro de IR, correspondientes al grupo nitro, indican que la reacción deseada tuvo lugar satisfactoriamente.

A continuación, se llevó a cabo la reducción del nitrocompuesto **146a** a la amina **133a**. Para ello, se agitó a temperatura ambiente una suspensión del producto de partida e hidruro de litio y aluminio en Et_2O seco durante 22 horas, obteniéndose

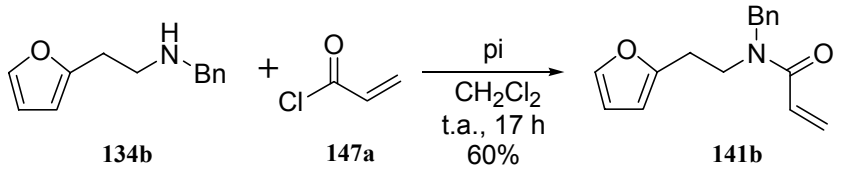
un aceite de color amarillo, que se identificó como la furiletilamina **133a**.[118] Su espectro de RMN-^{1}H muestra las señales de los protones metilénicos a 2,74 ppm (t, 2 H, J = 6,6 Hz) y a 2,91 ppm (t, 2 H, J = 6,6 Hz) y su espectro de masas un pico a *m/z* (IQ) 112 (MH^+, 100).

Luego, mediante reacción con cloruro de benzoílo en diclorometano,[119] esta amina **133a** se transformó en la amida **134a** en un rendimiento del 79%. En su espectro de RMN-^{1}H se observa un incremento en el número de protones aromáticos [7,32-7,46 ppm (m, 4 H, 3xAr-H + Fu-H) y 7,73 ppm (d, 2 H, J = 6,9 Hz, 2xAr-H)], así como un pico a *m/z* 215 (M^+, 9) en el espectro de masas, y una absorción en el espectro de IR del grupo amida a 1630 cm^{-1}, además de un pico a 167,7 ppm (C=O) en el espectro de RMN-^{13}C.

El siguiente paso fue la reducción de la amida **134a** con hidruro de litio y aluminio a la bencilamina **134b** deseada,[120] que se obtuvo como un aceite de color amarillo, en un rendimiento del 100% (Esquema 52, pág. 90). En su espectro de RMN-^{1}H aparece una señal a 3,81 ppm (s, 2 H), correspondiente a los protones del CH_2 del grupo bencilo, y en su espectro de masas un pico a *m/z* 202 (MH^+, 57). La desaparición del grupo carboxilo (C=O) a 167,7 ppm en el espectro RMN-^{13}C y la ausencia de absorción del grupo amida a 1630 cm^{-1} en el espectro IR indican que se ha producido la reducción deseada del grupo carbonilo de amida.

Se procedió a continuación a transformar esta amina **134b** en el intermedio clave **141b** (Esquema 53, pág. 92). La reacción de **134b** con cloruro de acriloílo (**147a**) en diclorometano y piridina a temperatura ambiente condujo a la formación de la amida **141b**,[121] que se obtuvo en un 60% de rendimiento, como un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna de sílica (AcOEt: hexano 3:7). Este compuesto se identificó por dos bandas a 1650 cm^{-1} (C=O) y 1609 cm^{-1} (C=C) en el espectro IR, un pico a *m/z* 255 (M^+, 10) en el espectro de masas y dos picos a 166,3 ppm y a 166,6 ppm correspondientes al grupo carbonilo en el espectro de RMN-^{13}C.

[118] W. Herz y S. Tocker, *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77,* 3554.
[119] J. B. Bremmer, E. F. Browne y I. W. K. Gunnnawardana*, Aust. J. Chem*. **1984**, *37*, 129.
[120] a) C. H. Heathcok, E. F. Kleinman y E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc*. **1982***, 104*, 1054. b) W. Carruthers y R. C. Moses, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, *1*, 1625.
[121] P. J. Babidge, R. A. Massy-Westropp, S. G. Pyne, D. Shiengthong, A. Ungphakorn y G. Veerachat, *Aust. J. Chem* **1980**, *33*, 1841.

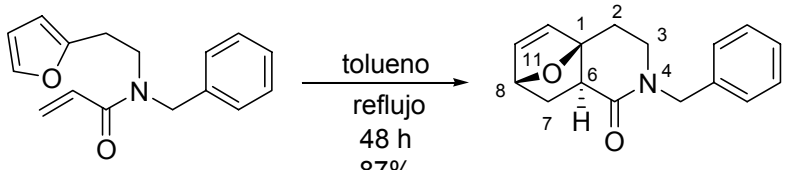


134b **147a** **141b**

Esquema 53

Los espectros de RMN-^{1}H y de RMN-^{13}C de la amida **141b** son más complejos de lo esperado, debido a la existencia de dos rotámeros en proporción 1:1 (todas las señales aparecen duplicadas). Este fenómeno se produce porque el par de electrones sin compartir del nitrógeno participa en el enlace π parcial con el carbono del grupo carbonilo. Esto hace que el enlace amida tenga un cierto carácter de doble enlace, dificultando la rotación libre en torno a este enlace.

Continuando con nuestro plan de trabajo, se abordó a continuación la etapa clave de nuestro plan de síntesis de isoindoloisoquinolinas **6**, que es la reacción de Diels-Alder intramolecular. Para ello, la amida **141b** se calentó a reflujo en tolueno durante 48 horas,[122] para dar el cicloaducto **140b** esperado, que se obtuvo como una mezcla racémica en un rendimiento del 87% (Esquema 54). En su espectro de RMN-^{1}H se observan a 1,98 ppm y 2,14 ppm un doblete de dobletes y un doblete de tripletes respectivamente, correspondientes a los protones de la posición C_7, a 2,40 ppm un doblete de dobletes correspondiente al H_6 y a 4,99 ppm un doblete de dobletes correspondiente al H_8. En el espectro de masas aparece un pico a *m/z* 255 (M^+, 20), correspondiente al ión molecular, y el espectro IR presenta una banda a 1633 cm^{-1}, que corresponde a la absorción del grupo carbonilo.



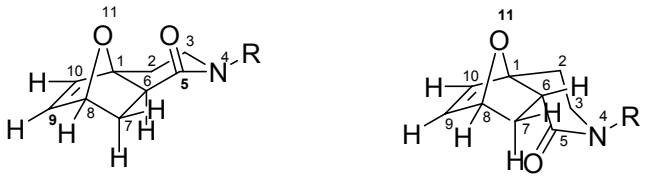
141b (±)-**140b**

Esquema 54

[122] A. Padwa y T. S. Reger, *Can. J. Chem*. **2000**, *78*, 749.

La estereoquímica del aducto **140b** se estableció mediante estudios de resonancia magnética nuclear.

Inicialmente es posible asignar a este aducto **140b** dos estructuras: las de los diastereoisómeros **140b-1** (el isómero *exo*) y **140b-2** (el isómero *endo*) (Figura 29).



140b-1 *exo* **140b-2** *endo*

Figura 29

Para poder establecer la estereoquímica del producto obtenido, se realizó en primer lugar un experimento COSY, con el fin de determinar cuál de los dos protones de la posición C_7 está acoplado con el protón de la posición C_8. Tanto en la estructura **140b-1**, como en la estructura **140b-2**, uno de los protones de la posición C_7 presenta un ángulo diedro de unos 90º con el H_8, por lo que sería de esperar que este protón acoplase sólo con uno de los protones de la posición C_7. El experimento COSY permitió establecer que el protón H_7 acoplado con H_8 es aquel que aparece a 2,14 ppm.

A continuación, se llevaron a cabo una serie de experimentos nOe, irradiando los protones H_7 y el protón H_8. Los resultados obtenidos aparecen recogidos en la Figura 30. La irradiación del protón a 2,14 ppm (H_7 acoplado con H_8) dio un nOe del 25% con el otro protón H_7 y un nOe del 7,6% con el H_8. La irradiación del H_8 dio un nOe del 4,8% con el protón a 2,14 ppm (el H_7 acoplado con H_8), y un 1,3% de nOe con el otro protón H_7. Por último, la irradiación del protón a 1,98 ppm (el H_7 no acoplado con H_8) dio un nOe del 26,2% con el otro H_7 y del 9,1% con H_6.

Los nOes observados entre el protón H_8 y el H_7 acoplado con él y entre el H_6 y el H_7 no acoplado con el H_8, demuestran claramente que el H_6 está en posición *sin* respecto al H_7 que no está acoplado con el H_8, lo que indica claramente que la

estereoquímica del cicloaducto **140b** obtenido en la reacción es la $H_{8\alpha}$, $H_{6\alpha}$ correspondiente a **140b-1** (isómero *exo*).

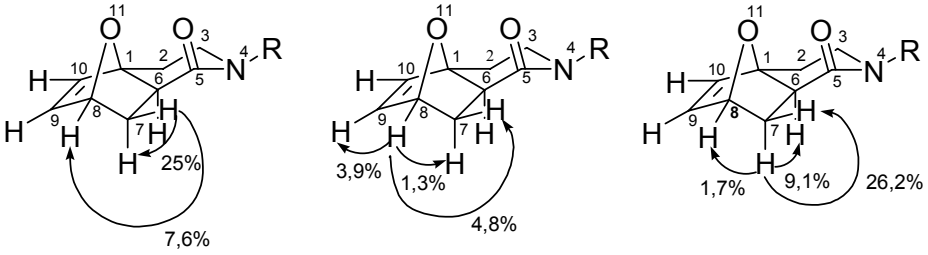
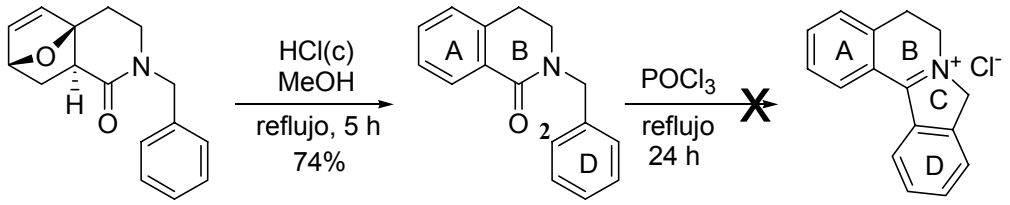


Figura 30

La obtención de una estereoquímica *exo* en esta reacción de Diels-Alder está de acuerdo con los resultados publicados por distintos autores para este tipo de reacciones de Diels-Alder intramoleculares de furanos. Como norma general, en las reacciones de Diels-Alder intramoleculares en las que el furano y el dieno están unidos por una cadena de cuatro eslabones, se obtienen cicloaductos con la cadena de unión en orientación *exo* respecto al oxígeno del puente éter.[123] Sin embargo, cuando existen sustituyentes voluminosos en la cadena de unión entre el furano y el dieno puede obtenerse el cicloaducto *endo* de forma mayoritaria.[124]

Continuando con nuestro plan de trabajo, se llevó a cabo el proceso de aromatización del anillo A del cicloaducto **140b**, con objeto de obtener la 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona **139a** precursora de la isoindoloisoquinolina **148a** (Esquema 55).



(±)-**140b** **139a** **148a**

Esquema 55

[123] a) S. Woo y Brian A. Keay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1411. b) S. Woo y Brian A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1349. c) C. Rogers y Brian A. Keay, *Can. J. Chem*. **1992**, *70*, 2929. d) C. Rogers y Brian A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6477. e) C. Rogers y Brian A. Keay, *Synlett* **1991**, 353.

[124] R. A. Tromp, J. Brussee y A. van der Gen, *Org. Biomol. Chem*. **2003**, *1*, 3592.

Para la formación de la *N*-bencilisoquinolinona **139a**, se calento a reflujó una disolución de **140b** en MeOH y HCl(c) durante 5 horas.[125] El aceite amarillo pálido obtenido resultó ser el producto aromático **139a** deseado. En su espectro de RMN-^{1}H se observa un incremento en el número de protones aromáticos [7,15 ppm (d, 1 H, J = 6,6 Hz, Ar-H), 7,21-7,50 ppm (m, 7 H, 7xAr-H), 8,15 ppm (d, 1 H, J = 7,1 Hz, Ar-H)] con respecto al producto de partida y en su espectro de masas aparece *a m/z* 237 (M^+, 100) el pico del ión molecular.

Finalmente, para llevar a cabo la transformación de la isoquinolinona **139a** en la isoindoloisoquinolina **148a**, se emplearon condiciones clásicas de ciclación de Bischler-Napieralski de síntesis de isoquinolinas,[126] calentando **139a** a reflujo en $POCl_3$ durante 24 horas, recuperándose el producto de partida inalterado.

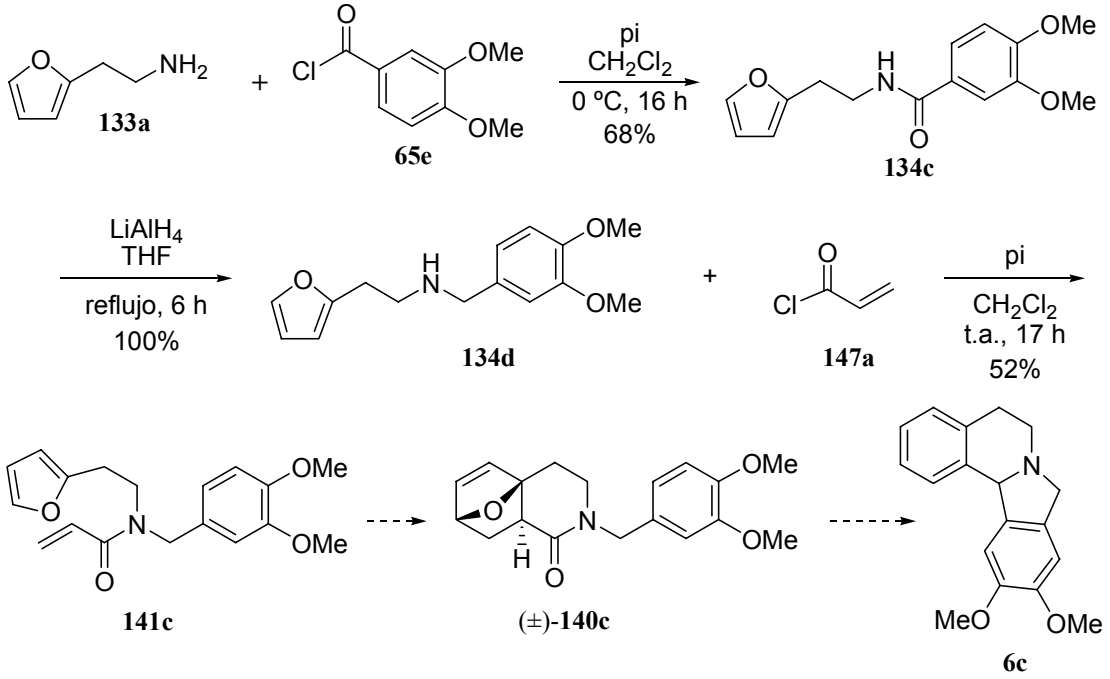
Este resultado insatisfactorio se atribuyó a que la ciclación de Bischler-Napieralski sólo funciona satisfactoriamente cuando la posición del anillo aromático sobre la que ocurre la ciclación es rica en carga electrónica, lo que requiere en nuestro caso que el anillo D de los compuestos **139** disponga de sustituyentes dadores de electrones en posiciones que activen la posición C_2 a través de la cual tiene que tener lugar la ciclación conducente a la formación del anillo pentacíclico.

2.1.3.2. Ensayos de síntesis de la 5,6,8,12b-tetrahidro-10,11-dimetoxiisoindolo[1,2-a]isoquinolina (6c).

Con objeto de comprobar esta hipótesis, a cerca de los requisitos estructurales a cumplir por los compuestos **139**, decidimos ensayar la síntesis de un segundo sustrato, la isoindoloisoquinolina disustituída **6c**, que sí dispone de sustituyentes dadores de electrones convenientemente dispuesto para que pueda obtenerse mediante una ciclación de Bischler-Napieralski (Esquema 56, pág. 96).

La síntesis de la isoindoloisoquinolina disustituída **6c** requiere disponer del 4-azaoxatriciclo **140c**, que se preparó de manera similar a su análogo previo **140b**. Ello requirió partir ahora de la furiletilacrilamida **141c**, que se obtuvo fácilmente por condensación de la furiletilamina **134d** con el cloruro de acriloílo (**147a**).

[125] E. Wolthuis, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2215.
[126] H. A. Patel y D. B. MacLean, *Can. J. Chem*. **1983**, 7.



Esquema 56

La amida **134c** necesaria para preparar **134d** se obtuvo fácilmente por reacción de la 2-(2-furil)etilamina (**133a**) con cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo (**65e**) en diclorometano.[127] En su espectro de RMN-^{1}H se observa un pico a 3,90 ppm (s, 6 H, 2xOCH_3), un incremento en el número de protones aromáticos [6,84 ppm (d, 1 H, J = 8,5 Hz, Ar-H), 7,23 (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, J = 2,2 Hz, Ar-H), 7,40 (d, 1 H, J = 2,2 Hz, Ar-H)], un pico a *m/z* 275 (M^+, 9) en el espectro de masas, una banda en el espectro de IR del grupo amida a 1631 cm^{-1} y un pico a 167,1 ppm (C=O) en el espectro de RMN-^{13}C.

En el paso siguiente, esta amida **134c** se redujo con hidruro de litio y aluminio a la bencilamina **134d**, que se obtuvo como un aceite amarillo (Esquema 56).[128] Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 3,75 ppm (s, 2 H) la señal correspondiente al metileno del grupo bencilo, siendo las demás señales las de los dos metoxilos y las de los protones aromáticos. Su espectro de masas presenta a *m/z* 261 (M^+, 3) el pico correspondiente al ión molecular.

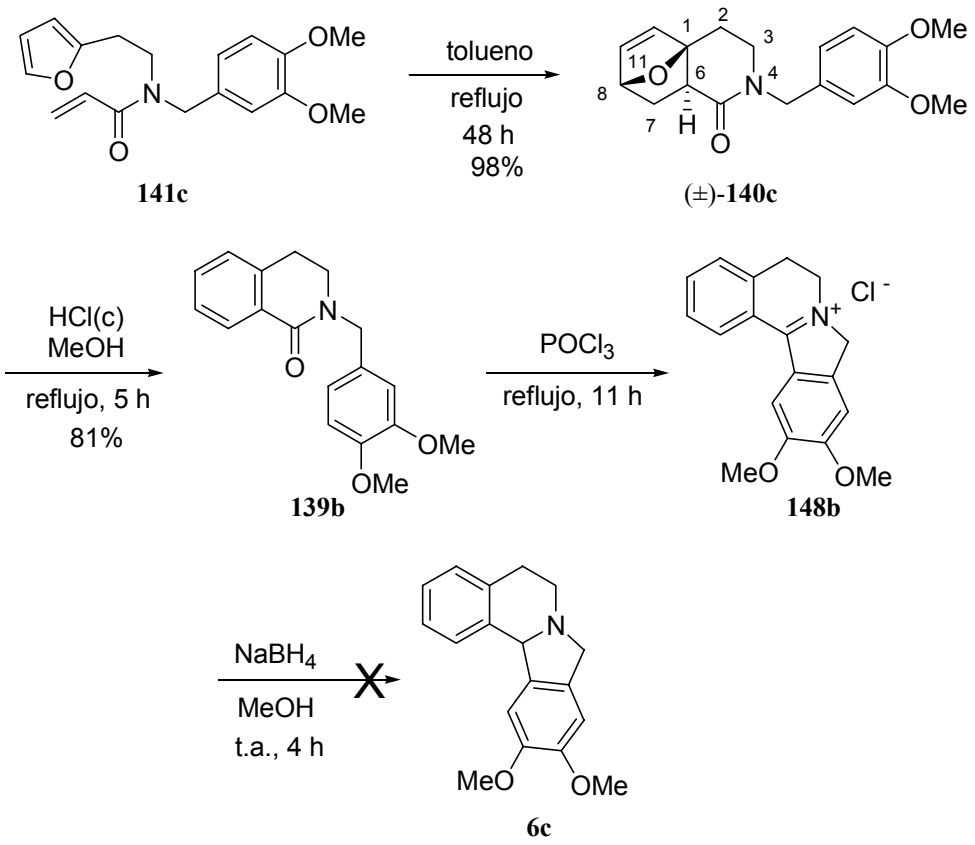
[127] J. B. Bremmer, E. F. Browne y I. W. K. Gunnnawardana*, Aust. J. Chem*. **1984**, *37*, 129.
[128] a) C. H. Heathcok, E. F. Kleinman y E. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc*. **1982***, 104*, 1054. b) W. Carruthers y R. C. Moses, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, *1*, 1625.

Al tratar a continuación la amina **134d** con cloruro de acriloílo (**147a**) en diclorometano y piridina a temperatura ambiente,[129] se obtuvo la amida **141c** prevista, como un aceite incoloro (Esquema 56, pág. 96). En su espectro IR se observa a 1647 cm^{-1} la banda del grupo carbonilo, su espectro de masas presenta a *m/z* 315 (M^+, 3) el pico del ión molecular y su espectro de RMN-^{13}C presenta dos picos a 166,3 y 166,5 ppm debidos al grupo carbonilo.

Como en el caso de su análoga previa **141b**, todas las señales de los espectros de RMN-^{1}H y de RMN-^{13}C de la amida **141c** aparecen duplicadas, debido a la presencia de rotámeros de la amida, como consecuencia del carácter parcial de doble enlace del enlace C-N.

Continuando con nuestro plan de trabajo, la amida **141c** se calentó a reflujo en tolueno durante 48 horas, para dar la mezcla racémica del cicloaducto **140c** esperado, que se obtuvo en un rendimiento del 98% (Esquema 57, pág. 98).[130] Su espectro de RMN-^{1}H muestra un doblete de dobletes a 1,97 ppm y un doblete de tripletes a 2,13 ppm, correspondientes a los protones de la posición C_7; el H_6 aparece como un doblete de dobletes a 2,38 ppm y el H_8 a 4,96 ppm como un doblete de dobletes. Su espectro de masas muestra a *m/z* 315 (M^+, 9) el pico del ión molecular y su espectro IR exhibe a 1635 cm^{-1} una banda debida del grupo carbonilo.

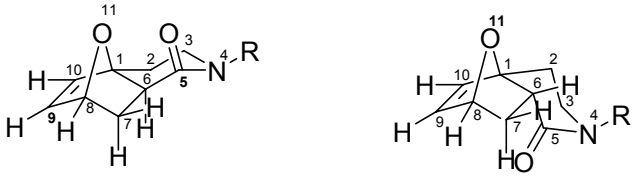
[129] P. J. Babidge, R. A. Massy-Westropp, S. G. Pyne, D. Shiengthong, A. Ungphakorn y G. Veerachat, *Aust. J. Chem*. **1980**, *33*, 1841.
[130] A. Padwa y T. S. Reger, *Can. J. Chem*. **2000**, *78*, 749.



Esquema 57

Para deducir la estereoquímica del cicloaducto **140c** se realizaron estudios de RMN similares a los llevados a cabo con su cicloaducto análogo no sustituído **140b**.

En cualquiera de las dos posibles estructuras del cicloaducto **140c** [(*exo* **140c-1**) o (*endo* **140c-2**)] (Figura 31), uno de los dos protones de la posición C_7 presenta un angulo diédrico de 90° con el H_8. Debido a este hecho, cabría esperar que H_8 sólo se acoplase con uno de los protones de C_7. Mediante un experimento COSY pudimos establecer que el protón H_7 acoplado con el H_8 aparece a 2,13 ppm.



140c-1 *exo* **140c-2** *endo*

Figura 31

A continuación, se realizaron experimentos nOe irradiando los protones H_7 y el protón H_8. En la siguiente figura pueden verse los resultados obtenidos en dichos experimentos.

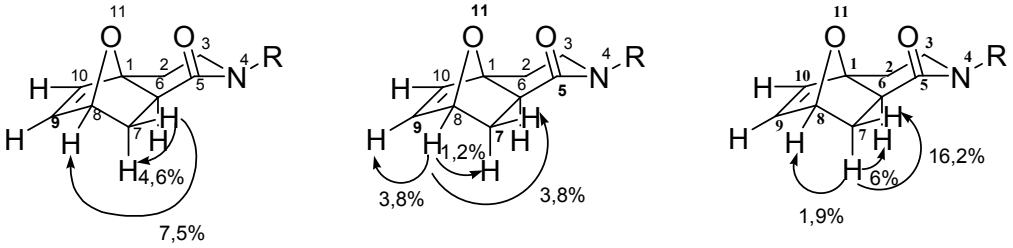


Figura 32

La irradiación del protón a 2,13 ppm (H_7 acoplado con H_8) dio un nOe del 4,6% con el otro protón H_7 y un nOe del 7,5% con el H_8. La irradiación del H_8 dio un nOe del 3,8% con el protón a 2,13 ppm (el H_7 acoplado con H_8), y un 1,2% de nOe con el otro protón H_7. Por último, la irradiación del protón a 1,97 ppm (el H_7 no acoplado con H_8) dio un nOe del 16,2% con el otro H_7 y del 6% con H_6.

Los nOes observados entre el protón H_8 y el H_7 acoplado con él y entre el H_6 y el H_7 no acoplado con el H_8, demuestran claramente que el H_6 está en disposición *sin* respecto al H_7 que no está acoplado con el H_8, lo que indica claramente que la estereoquímica del cicloaducto obtenido en la reacción es la $H_{8\alpha}$, $H_{6\alpha}$ correspondiente a **140c-1** *exo* (Figura 31, pág. 98).

Prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, se llevó a cabo a continuación la aromatización del anillo oxabicíclico del cicloaducto **140c** (Esquema 57, pág. 98) con objeto de obtener la 2-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona (**139b**). Para ello, se refluyó una disolución de **140c** en MeOH y HCl(c) durante 5 horas.[131] El aceite amarillo pálido obtenido se identificó como el producto aromático **139b**. Su espectro de RMN-^{1}H presenta el número de protones aromáticos esperado [6,78-6,90 ppm (m, 3 H, 3xAr-H); 7,14 ppm (d, 1 H, J = 7,2 Hz, Ar-H); 7,29-7,45 ppm (m, 2 H, 2xAr-H); 8,14 ppm (dd, 1 H, J = 7,2 Hz, J = 1,9 Hz, Ar-H)], y en su espectro de masas se observa a m/z 297 (M^+, 100) el pico del ión molecular.

[131] E. Wolthuis, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2215.

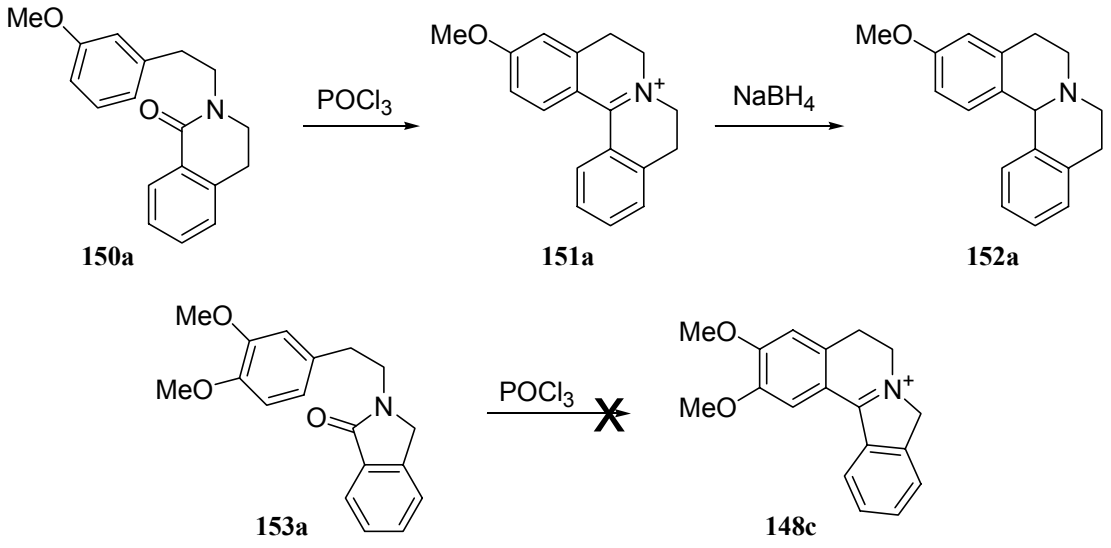
Finalmente, la isoquinolinona **139b** se calentó a reflujo en $POCl_3$ hasta que se observó la desaparición del producto de partida por cromatografía de capa fina. Después de eliminar el exceso de $POCl_3$ en el rotavapor, la sal de iminio **148b** esperada se trató directamente con borohidruro sódico en metanol a temperatura ambiente durante 4 horas.[132] Desafortunadamente, tras elaborar la reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos carente de interés sintético (Esquema 57, pág. 98).

Este resultado insatisfactorio parece indicar que la activación de la posición de ciclación en las reacciones de Bischler-Napieralski es una condición necesaria, pero no suficiente, para que esta ciclación tenga lugar.

En nuestro caso el hecho de que no haya tenido lugar la ciclación probablemente se deba a que este proceso tiene lugar fácilmente cuando conduce a la formación de anillos de seis eslabones, pero no cuando implica la formación de anillos de cinco miembros.

Algunos referentes bibliográficos parecen confirmar estos hechos.

Así, se ha comprobado que la ciclación de Bischler-Napieralski de *N*-feniletilisoquinolin-1-onas conduce fácilmente a las correspondientes dibenzoquinlizidinas **152a** (Esquema 58).[133]



Esquema 58

[132] H. A. Patel y D. B. MacLean, *Can. J. Chem*. **1983**, 7.
[133] K. Nagarajan, P. K. Talwalker, C. L. Kulkarni, R. K. Shah, S. J. Shenoy, S. S. Prabhu, *Indian J. Chem*. **1985**, *24B*, 83.

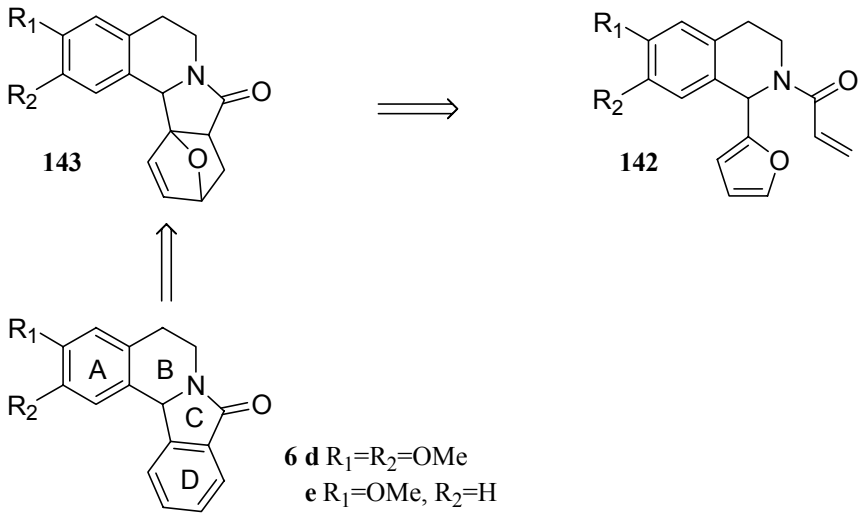
Sin embargo, cuando se intentó preparar la isoindoloisoquinolina **148c** a partir de la N-feniletilisoindolona **153a**, no tuvo lugar la ciclación de Bischler-Napieralski necesaria para formar el anillo nitrogenado de la subunidad de isoquinolina de **148c**.

En definitiva, al no haber podido preparar isoindoloisoquinolinas **6** mediante la aproximación sintética que acabamos de describir, decidimos abordar su preparación mediante el plan alternativo de síntesis de isoindoloisoquinolinas formulado previamente (Esquema 49, pág. 86). Ello se describe en el capítulo siguiente de esta memoria.

2.1.4. SÍNTESIS DE 5,12b-DIHIDRO-6H-ISOINDOLO[1,2-a]ISOQUINOLIN-8-ONAS: PARTE II.

A la hora de formular nuestro objetivo de síntesis de isoindololisoquinolinas **6** mediante reacciones de Diels-Alder intramolecular de furanos, planteamos las dos alternativas recogidas en los Esquemas 48 (pág. 85) y 49 (pág. 86). Una vez que hemos comprobado que la primera alternativa no permite obtener estas isoindoloisoquinolinas, decidimos abordar el estudio de la segunda alternativa.

Como hemos indicado, esta segunda alternativa supone preparar isoquinolinas **142** y generar a partir de ellas simultáneamente los anillos B y C de las isoindoloisoquinolinas **6** mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos, seguida de aromatización (Esquema 59).



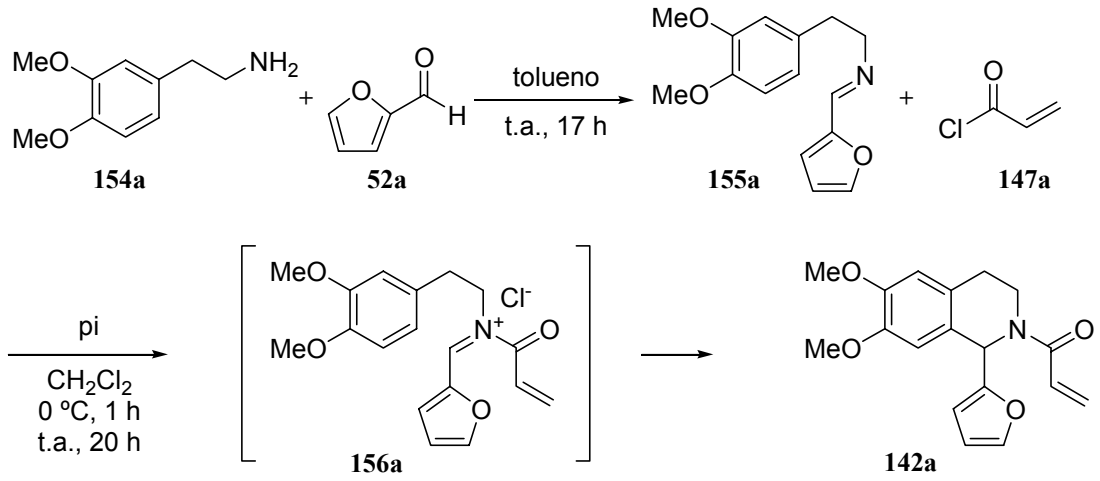
Esquema 59

Esta alternativa sintética, que se ensayó primero con la isoindoloisoquinolina dimetoxilada **6d**, sí que condujo a resultados satisfactorios.

2.1.4.1. Síntesis de la 2,3-dimetoxi-5,12b-dihidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (6d).

La síntesis del precursor isoquinolínico **142a** se llevó a cabo como se indica en el Esquema 60.

La feniletilamina **154a** se condensó con furfuraldehído (**52a**) mediante agitación en tolueno a temperatura ambiente durante 17 horas. De este modo, se obtuvo la imina **155a**, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

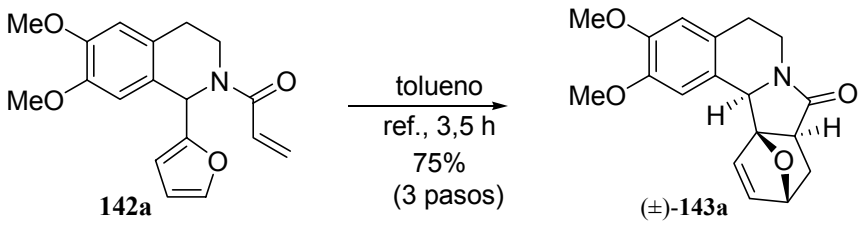


Esquema 60

A continuación, esta imina **155a** se condensó con cloruro de acriloílo **147a** mediante agitación en CH_2Cl_2 y piridina, para dar la sal de iminio **156a**, que experimentó en el propio medio de reacción una ciclación de Pictet-Spengler,[134] obteniéndose la isoquinolina **142a** deseada, que también se utilizó directamente al observarse en un intento de aislamiento que este compuesto a temperatura ambiente cicla espontáneamente de forma lenta al cicloaducto **143a** correspondiente a la reacción de Diels-Alder (Esquema 61, pág. 105).

[134] Para revisión sobre la reacción de condensación de Pictet-Spengler ver: E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rew*. **1995**, *95*, 1797.

La reacción de Diels-Alder de la acrilamida **142a** se produce de forma muy lenta a temperatura ambiente. Por ello, para acelerarla, **142a** se calentó en tolueno a reflujo durante 3,5 horas.[135] De este modo, se aisló la mezcla racémica del cicloaducto **143a** en un 75% (3 pasos desde la feniletilamina **154a**). En su espectro de RMN-^{1}H las señales más características son un doblete de dobletes a 1,59 ppm (J = 11,9 Hz, J = 8,8 Hz) y un doblete de tripletes a 2,21 ppm (J = 11,9 Hz, J = 4,6 Hz), de un protón cada uno, que corresponden a los protones del grupo metileno del anillo oxabicíclico, así como un doblete de dobletes a 4,99 ppm (J = 4,6 Hz, J = 1,5 Hz) correspondiente al protón del carbono del puente éter y un singulete de un protón a 5,35 ppm debido al CH en posición alfa al átomo de nitrógeno. Las señales del doble enlace aparecen como un doblete de dobletes a 6,46 ppm (J = 5,8 Hz, J = 1,5 Hz) y un doblete a 6,66 ppm (J = 5,8 Hz). Por otra parte, el espectro de masas presenta a *m/z* 313 (M^+, 100) el pico correspondiente al ión molecular, que además se corresponde con el pico base.



Esquema 61

Para poder determinar la estereoquímica del producto obtenido, se realizó un experimento de difracción de rayos X. De esta forma, se pudo establecer que la estereoquímica del cicloaducto obtenido es la correspondiente al isomero *exo* (±)-**143a** esperado (Figura 33, pág. 106).

[135] K. Paulvannan, R. Hale, R. Mesis y T. Chen, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 203.

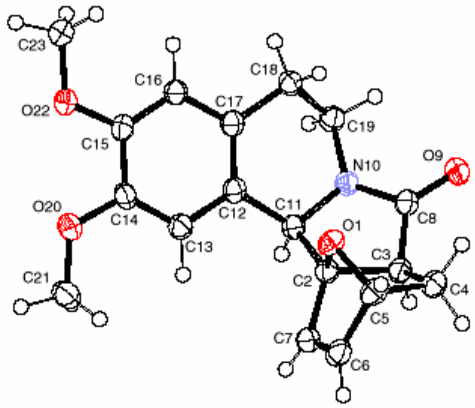
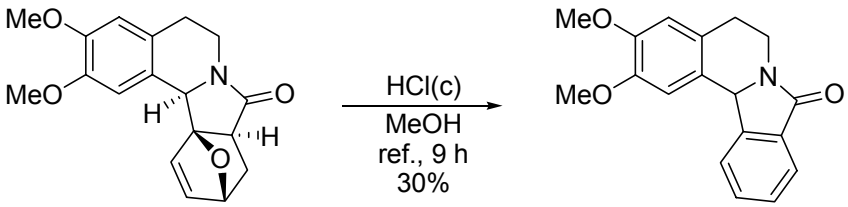


Figura 33. Diagrama ORTEP del cicloaducto (±)-143a.

Finalmente, continuando con nuestro plan de trabajo, se llevó a cabo el proceso de aromatización del anillo D de este cicloaducto **143a**. Para ello, se calentó a reflujo una disolución de **143a** en una mezcla de MeOH y HCl concentrado durante 9 horas. La 2,3-dimetoxi-5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**6d**) obtenida se identificó fácilmente a partir de sus datos espectroscópicos. Su espectro de RMN-^{1}H, mucho más simple que el de su precursor **143a**, presenta, entre otras señales, tres multipletes a 7,46-7,52 ppm, 7,58-7,65 ppm y 7,82-7,89 ppm correspondientes a los protones del anillo aromático formado en esta reacción. En su espectro de masas se observa a *m/z* 295 (M^+, 71) el pico correspondiente al ión molecular.

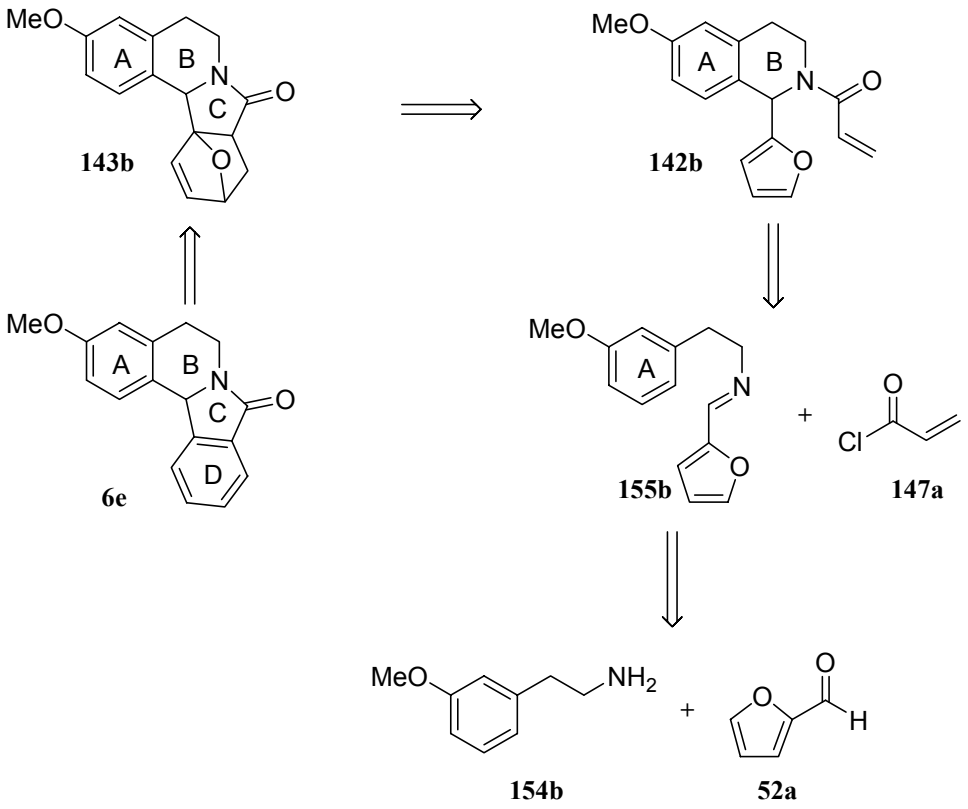


(±)-**143a** **6d**

Esquema 62

2.1.4.2. Síntesis de la 3-metoxi-5,12b-dihidro-6H-isoindolo[1,2-a]isoquinolin-8-ona (6e).

Decidimos, a continuación, investigar la generalidad de esta estrategia sintética, abordando la síntesis de una segunda isoindoloisoquinolina, la isoindoloisoquinolina monometoxilada **6e**, elegida de tal manera que disponga un sustituyente dador de electrones convenientemente dispuesto en el anillo A, para que pueda generarse la isoquinolina **142b** mediante una reacción de Pictet-Spengler, como en el caso de su análoga previa **142a** (Esquema 63).

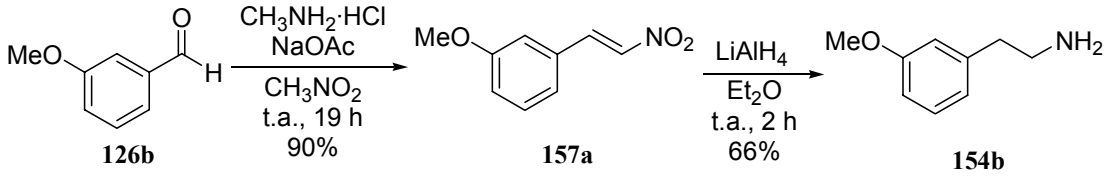


Esquema 63

Para preparar la imina **155b**, se obtuvo en primer lugar la metoxifenetilamina **154b** mediante una secuencia sintética de dos reacciones a partir de 3-metoxibenzaldehido (**126b**) (Esquema 64, pág. 108).

En primer lugar, se preparó el nitroestireno **157a** por medio de la reacción de Henry del 3-metoxibenzaldehido (**126b**) con nitrometano. Su espectro de RMN-^{1}H muestra, entre otras, dos señales a 7,56 y 7,95 ppm (J = 13,7 Hz) correspondientes a

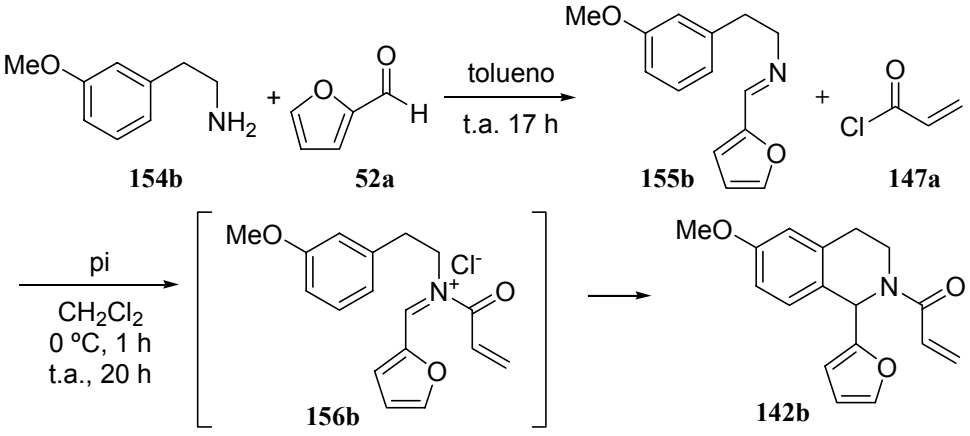
los hidrógenos del doble enlace del sistema α,β-insaturado. En su espectro de masas aparece el pico del ión molecular a *m/z* 179 (M^+, 100), y su espectro de IR muestra a 1578 cm^{-1} y 1346 cm^{-1} las bandas correspondientes al grupo nitro.



Esquema 64

A continuación, se redujo el doble enlace y el grupo nitro de **157a**, agitando a temperatura ambiente una suspensión de este compuesto e hidruro de litio y aluminio en Et_2O seco durante 2 horas, obteniéndose la amina **154b** como un aceite incoloro.[136] Su espectro de RMN-^{1}H muestra, entre otras, las señales de los dos metilenos a 2,7 ppm (t, 2 H, *J* = 6,9 Hz) y a 2,94 ppm (t, 2 H, *J* = 6,9 Hz) y su espectro de masas a *m/z* 151 (M^+, 23) el pico correspondiente al ión molecular.

La feniletilamina **154b** obtenida se condensó con furfuraldehido (**52a**), agitando una disolución de ambos compuestos en tolueno a temperatura ambiente durante 17 horas (Esquema 65). La imina **155b** obtenida se utilizó directamente como crudo, sin ningún tipo de purificación.

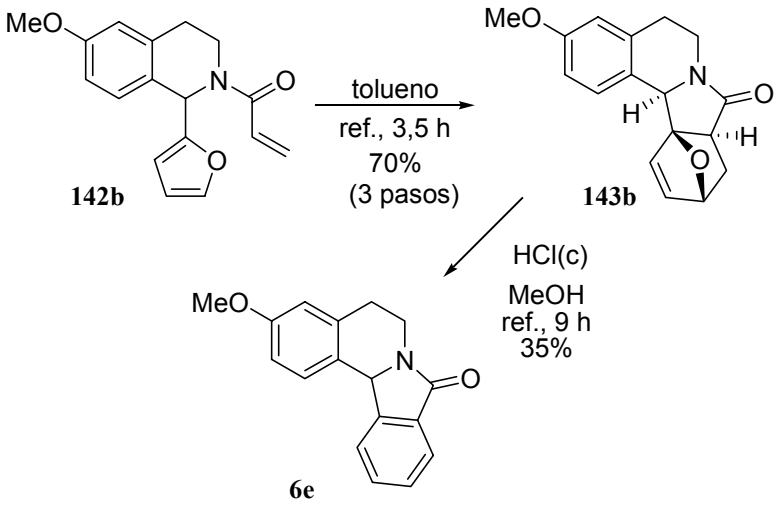


Esquema 65

[136] A. Marchant y A. R. Pinder, *J. Chem. Soc*. **1956**, 327.

Prosiguiendo con nuestro plan, una disolución de la imina **155b**, cloruro de acriloílo y piridina en CH_2Cl_2, se agitó a 0 ºC durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La sal de iminio **156b** inicialmente formada cicló espontáneamente en el medio de reacción, por medio de una reacción de Pictet-Spengler,[137] obteniéndose la acrilamida **142b** esperada, que se utilizó directamente sin purificación posterior, por la misma razón que en el caso de su análoga previa.

La reacción de Diels-Alder de esta furilacrilamida **142b** se llevó a cabo calentando una disolución de **142b** en tolueno a reflujo durante 3,5 horas,[138] obteniendo la mezcla racémica del cicloaducto **143b** en un 70% (3 pasos). Su espectro de RMN-^{1}H presenta, entre otra señales, un doblete de dobletes a 4,98 ppm (J = 4,6 Hz, J = 1,5 Hz) correspondiente al CH del puente éter; las señales del doble enlace aparecen como un doblete de dobletes a 6,43 ppm (J = 5,8 Hz, J = 1,5 Hz), y como un multiplete a 6,64-6,67 ppm, en el que también aparece la señal de un protón aromático. Por otra parte, el espectro de masas presenta a *m/z* 283 (M^+, 100) el pico correspondiente al ión molecular, que además corresponde con el pico base.



Esquema 66

[137] Para revisión sobre la reacción de condensación de Pictet-Spengler ver: E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rew*. **1995**, *95*, 1797.
[138] K. Paulvannan, R. Hale, R. Mesis y T. Chen, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 203.

Al cicloaducto obtenido se le asigno la estereoquímica *exo*, dadas las similitudes encontradas entre sus espectros de RMN y los de su análogo **143a**, cuya estereoquímica fue establecida mediante difracción de rayos X (pág. 106).

Finalmente, para obtener la isoindoloisoquinolina **6e**, se calentó a reflujo una disolución del cicloaducto **143b** en una mezcla de MeOH y HCl concentrado durante 9 horas. En su espectro de RMN-^{1}H, se observan, entre otras, cuatro multipletes a 6,70-6,73; 6,80-6,84; 7,44-7,62 y 7,81-7,87 ppm correspondientes a los protones aromáticos. Su espectro de masas muestra a *m/z* 265 (M^+, 49) el pico del ión molecular.

En definitiva, en este capítulo aparece recogido un nuevo método de síntesis de isindoloisoquinolinas **6** que presenta ventajas notables sobre los escasos métodos previos.

Esta ruta presenta la ventaja adicional de que la apertura controlada del anillo oxabicíclico de los cicloaductos **143** permitiría preparar análogos novedosos de las isoindoloisoquinolinas **6**, con un anillo D saturado altamente funcionalizado.

Una tercera ventaja de esta ruta es que abre la posibilidad de preparar de manera enantioselectiva los dos enantiómeros de las isoindoloisoquinolinas **6**, llevando a cabo la reacción de Diels-Alder intramolecular en condiciones de inducción de quiralidad.

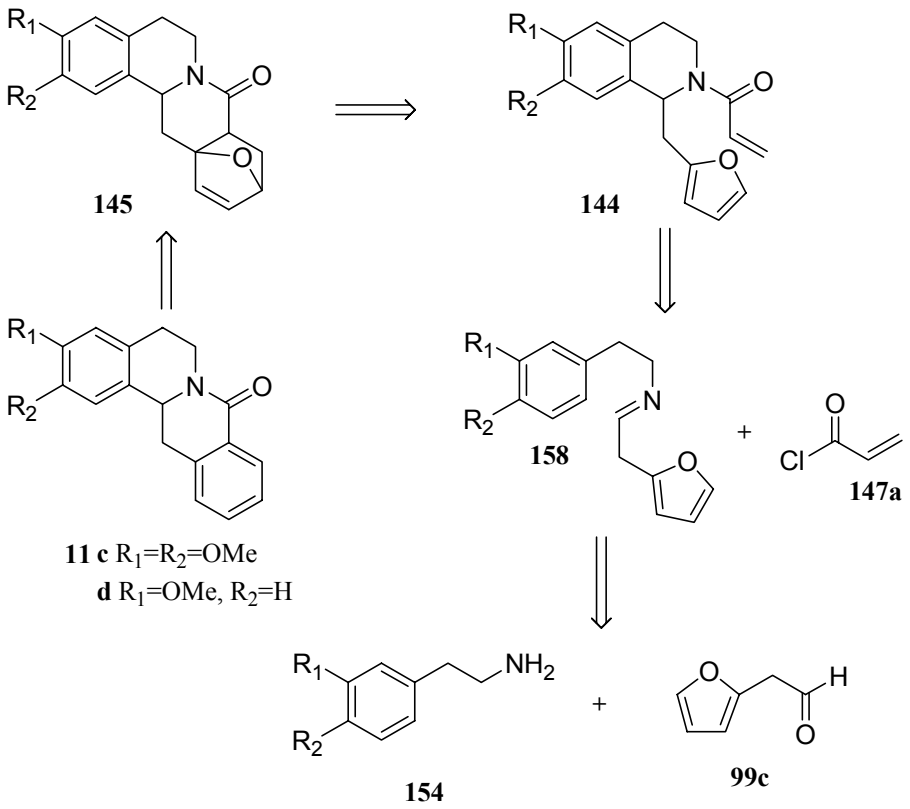
La única limitación previsible de esta nueva ruta sintética es que sólo permitiría preparar isoindoloisoquinolinas **6** con un sustituyente dador de electrones en su posición 3 del anillo A.

Estos tres extremos ponen de manifiesto que se requiere una investigación mucho más profunda de esta nueva ruta sintética.

2.1.5. SÍNTESIS DE 5,6,13,13a-TETRAHIDROISOQUINO-[3,2-a]ISOQUINOLIN-8-ONAS.

En el apartado anterior hemos tenido ocasión de ver como hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de isoindoloisoquinolinas **6** mediante la utilización de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF).

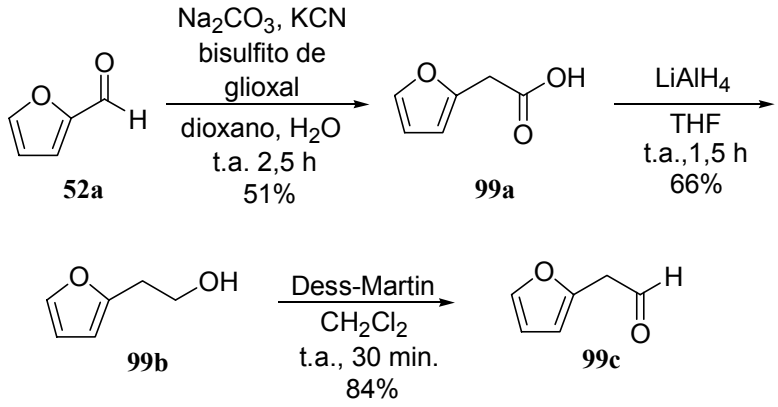
En este apartado se expone como hemos extendido esta estrategia de síntesis de isoindoloisoquinolinas **6** a la síntesis de las protoberberinas **11**, lo que implica formular el plan de síntesis recogido en el Esquema 67.



Esquema 67

2.1.5.1. Síntesis de la 2,3-dimetoxi-5,6,13,13a-tetrahidroisoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (11c).

Se estudió en primer lugar la preparación de la protoberberina **11c**, a partir de la 3,4–dimetoxifeniletilamina **154a** y furilacetaldehido **99c**, el cual se obtuvo mediante una secuencia sintética de tres reacciones partiendo del furfuraldehido (**52a**) (Esquema 68).



Esquema 68

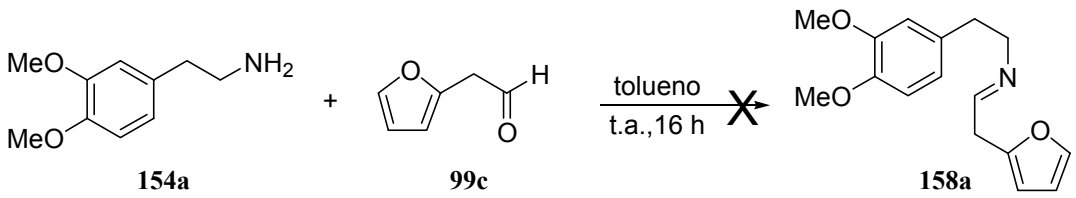
Primero, el furfuraldehido (**52a**) se transformó en el ácido 2-furilacético (**99a**) siguiendo el procedimiento descrito por A. M. Redwood.[139] Para ello, una disolución de furfuraldehido, KCN, bisulfito de glioxal y Na_2CO_3 en dioxano y agua se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El sólido blanco obtenido se identificó fácilmente a partir de sus datos espectroscópicos. En su espectro de RMN-^{1}H se observa un singulete a 3,72 ppm, correspondiente al grupo metileno, y un singulete ancho a 11,09 ppm correspondiente al protón del grupo carboxilo. En el espectro de RMN-^{13}C se observa la señal del CH_2 a 33,7 ppm y a 175,8 ppm la señal correspondiente al grupo carboxilo. En su espectro de masas el pico correspondiente al ión molecular aparece a *m/z* 126 (M^+, 29) y el espectro de infrarrojo muestra, entre otras, una banda a 1610 cm^{-1}, correspondiente al grupo carboxilo, y una banda a 3144 cm^{-1} característica del OH.

[139] L. Breen, F. W. Eastwood, T. Ockman, I. D. Rae y A. M. Redwood, *Aust. J. Chem*. **1973**, *26*, 2221.

A continuación, el ácido furilacético **99a** se redujo al alcohol **99b**. Para ello, se agitó a temperatura ambiente una suspensión de **99a** e hidruro de litio y aluminio en THF seco durante 1,5 horas, obteniéndose un aceite incoloro correspondiente al alcohol **99b** deseado.[140] Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 2,03 ppm un singulete ancho del grupo hidroxilo, y a 2,89 ppm (t, 2 H, J = 6,4 Hz) y 3,85 ppm (t, 2 H, J = 6,4 Hz) las señales de los protones metilénicos. Su espectro de masas confirmó la masa molecular esperada para el compuesto [*m/z* 112 (M^+, 59)].

Finalmente, este alcohol **99b** se oxidó al aldehido **99c**, utilizando como oxidante el reactivo de Dess-Martin.[141] El aldehido obtenido presenta en su espectro de RMN-^{1}H la señal del protón del grupo aldehido como un triplete a 9,70 ppm (J = 2,0 Hz) y en el espectro de RMN-^{13}C la señal correspondiente al carbono carbonílico aparece a 196,9 ppm. En el espectro de masas el pico del ión molecular aparece a *m/z* 110 (M^+, 30).

Una vez preparado el aldehido **99c**, siguiendo nuestro plan de trabajo, se ensayó la condensación de la amina **154a** con el aldehido **99c** (Esquema 69), agitando una disolución de ambos compuestos en tolueno a temperatura ambiente. Desafortunadamente, el aldehido **99c** resultó ser inestable en las condiciones de reacción y sólo se consiguió obtener una mezcla compleja de productos. Idénticos resultados se obtuvieron al utilizar una mezcla de ácido acético y etanol como disolvente.

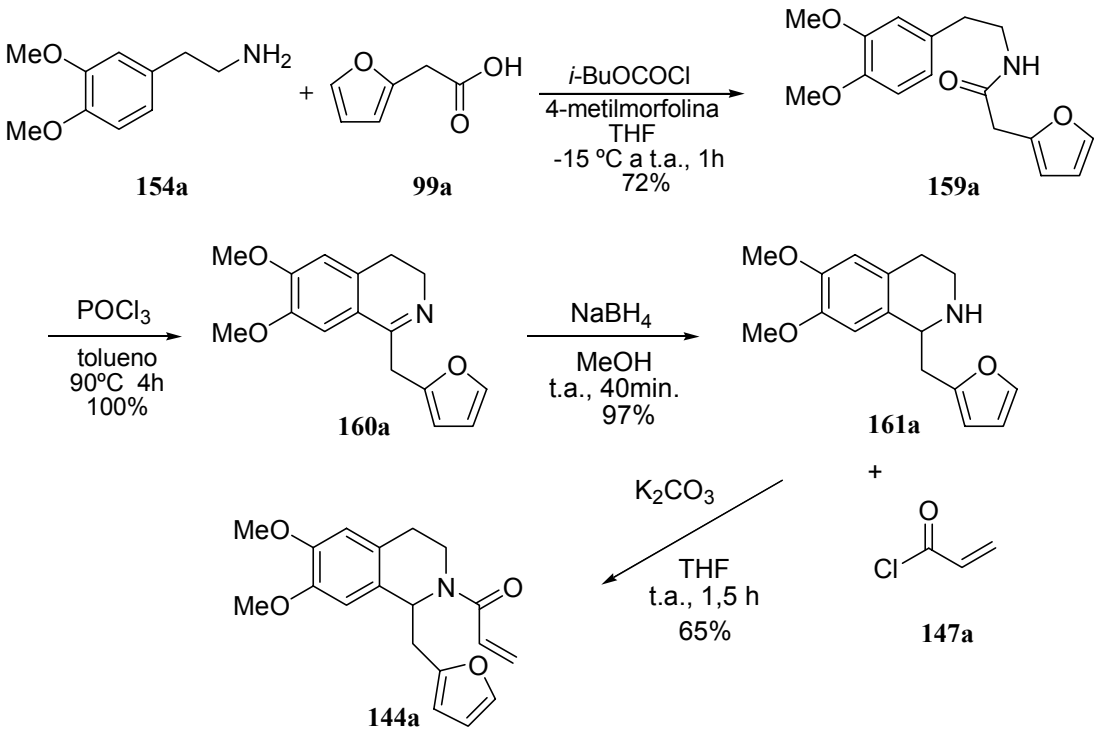


154a **99c** **158a**

Esquema 69

[140] M. Harmata, C. B. Gamlath, C. L. Barnes y D. E. Jones, *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 5077.
[141] A. G. Myers, B. Zhong, M. Movassaghi, D. W. Kung, B. A. Lanman y S. Kwon, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 1359.

Ante este resultado negativo, decidimos cambiar el plan inicial de síntesis de la acrilamida **144a** necesaria para ensayar la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) conducente a protoberberinas. Esta acrilamida **144a** se preparó fácilmente a partir de la isoquinolina **161a**, que, a su vez, se obtuvo mediante la reacción de Bischler-Napieralski de la amida **159a** (Esquema 70).



Esquema 70

La condensación de la dimetoxifeniletilamina **154a** con el ácido 2-furilacético **99a** previamente obtenido, usando condiciones descritas,[142] condujo a la amida **159a**, como un sólido blanco. Su espectro de RMN-^{1}H muestra los protones metilénicos a 2,72 ppm (t, 2 H, J = 6,7 Hz), 3,46 ppm (c, 2 H, J = 6,7 Hz) y a 3,58 ppm (s, 2 H); a 5,69 ppm aparece un singulete ancho que corresponde al NH de la amida y en la región aromática aparecen las señales correspondientes a los protones del anillo bencénico y del anillo de furano. En el espectro de RMN-^{13}C la señal correspondiente

[142] H. Kohn, K. N. Sawhney, P. LeGall, J. D. Conley, D. W. Robertson y J. D. Leander, *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 919.

al carbonilo del grupo amida se observa a 168,4 ppm. Su espectro de masas muestra a 289 (M^+, 7) una señal correspondiente al ión molecular. Además, en el espectro infrarrojo se puede observar a 3255 cm^{-1} la banda del NH y a 1643 cm^{-1} la banda correspondiente al carbonilo de la amida.

El siguiente paso fue la ciclación de Bischler-Napieralski de la amida **159a** para obtener la isoquinolina **160a** (Esquema 70). Para ello, se calentó a 90 ºC una disolución de **159a** en tolueno seco y $POCl_3$ durante 4 horas.[143] El sólido marrón resultante se identificó como la 3,4-dihidroisoquinolina **160a** deseada, a partir de sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de RMN-^{1}H la diferencia más destacable con respecto al de la amida de partida **159a** es la ausencia de la señal de NH de la amida. En el espectro de RMN-^{13}C aparece a 172,6 ppm la señal del C=N, y en el espectro de masas aparece a *m/z* 271 (M^+, 100) la señal correspondiente al ión molecular.

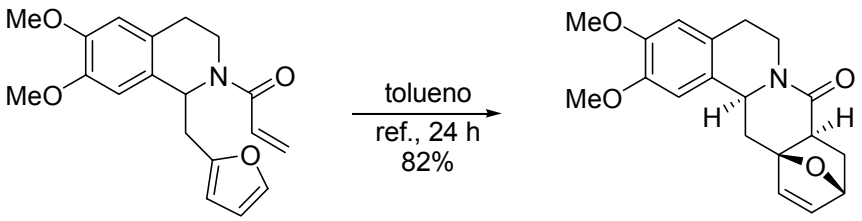
A continuación, la 3,4-dihidroisoquinolina **160a** se redujo con $NaBH_4$ en MeOH obteniéndose la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **161a**, cuyo espectro de RMN-^{1}H muestra un singulete ancho de un protón a 2,35 ppm, que corresponde al NH, siendo las demás señales similares a las del espectro del producto de partida **160a**. En el espectro de masas el pico correspondiente al ión molecular protonado aparece a *m/z* 274 (MH^+, 38). En el espectro de infrarrojo se puede ver a 3332 cm^{-1} la banda del NH.

En el siguiente paso, se preparó la acrilamida **144a** al agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas una disolución de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **161a**, cloruro de acriloílo (**147a**) y K_2CO_3 en THF. El espectro de masas de **144a** muestra a *m/z* 327 (M^+, 5) la señal correspondiente al ión molecular y en su espectro de infrarrojo se observa a 1645 cm^{-1} la banda correspondiente al grupo carbonilo.

Para llevar a cabo, a continuación, la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) conducente al esqueleto tetracíclico de las protoberberinas, la acrilamida **144a** se calentó en tolueno a reflujo durante 24 horas,[144] obteniéndose la mezcla racémica del cicloaducto **145a** en un 82% (Esquema 71, pág. 116). En su espectro de RMN-^{1}H se puede observar la señal del protón del átomo de carbono del

[143] S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau y P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem*. **1999**, 2345.
[144] K. Paulvannan, R. Hale, R. Mesis y T. Chen, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 203.

puente éter como un doblete de dobletes a 4,94 ppm (J = 4,6 Hz, J = 1,8 Hz). Las señales de los protones del doble enlace aparecen, como un doblete a 6,38 ppm (J = 5,5 Hz), y, como un doblete de dobletes a 6,48 ppm (J = 5,5 Hz, J = 1,8 Hz). Por otra parte, el espectro de masas presenta a *m/z* 327 (M^+, 100) el pico correspondiente al ión molecular.



144a (±)-**145a**

Esquema 71

Con el fin de comprobar la estereoquímica del cicloaducto **(±)-145a** obtenido, se realizó un experimento de difracción de rayos X. Pudimos comprobar, de este modo, que como en los casos anteriormente descritos, la reacción de cicloadición de Diels-Alder intramolecular tambien conduce ahora selectivamente al estereoisómero con configuración *exo*.

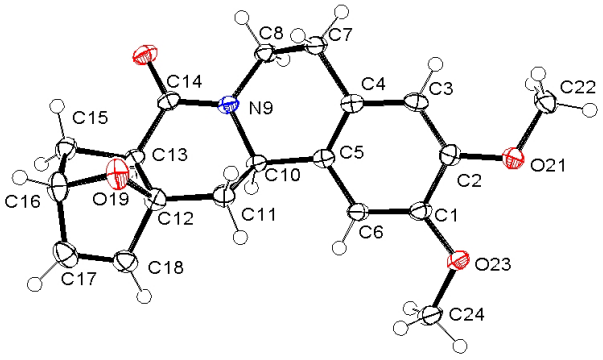
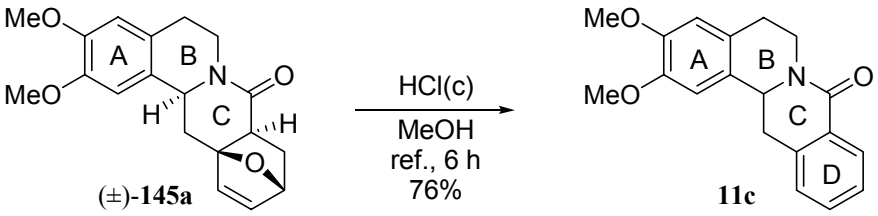


Figura 34. Diagrama ORTEP del cicloaducto (±)-145a.

Finalmente, se llevó a cabo satisfactoriamente el proceso conducente a la aromatización del anillo D de la protoberberina **11c**, calentando a reflujo una

disolución del cicloaducto **145a** en una mezcla de MeOH y HCl concentrado durante 6 horas. En el espectro de RMN-^{1}H de **11c**, mucho más simple que el de su precursor **145a**, se observa un aumento en el número de señales en la región aromática, apareciendo a 7,22-7,54 ppm un multiplete que integra por tres protones y a 8,15 ppm un doblete (J = 7,3 Hz) que integra por un protón, ambos debidos a los cuatro protones del anillo D. Además, el espectro de masas confirmó la masa molecular esperada para el compuesto [*m/z* 309 (M^+, 92)].



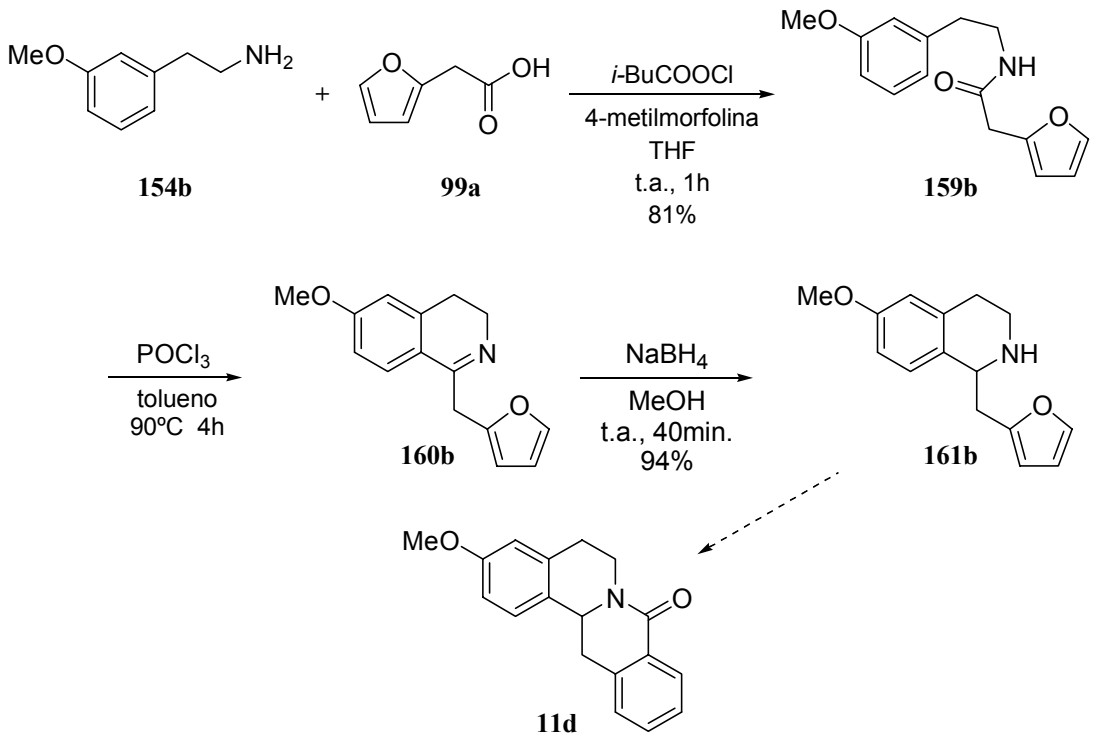
Esquema 72

2.1.5.2. Síntesis de la 3-metoxi-5,6,13,13a-tetrahidroisoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (11d).

A continuación, siguiendo esta misma estrategia sintética, se llevó a cabo la síntesis de una segunda protoberberina, la protoberberina monometoxilada **11d**, con objeto de establecer la generalidad de esta ruta de síntesis de protoberberinas. Por analogía con el caso de las isoindoloisoquinolinas, se eligió como segundo compuesto modelo la protoberberina monometoxilada **11d**, a preparar a partir de la amida **159b**, en la que el grupo metoxilo (dador de electrones) está convenientemente dispuesto para facilitar la ciclación de Bischler-Napieralski conducente a la dihidroisoquinolina **160b**.[145]

La síntesis de la protoberberina **11d** se empezó procediendo como se indica en el Esquema 73 (pág. 118).

[145] S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau y P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem*. **1999**, 2345.



Esquema 73

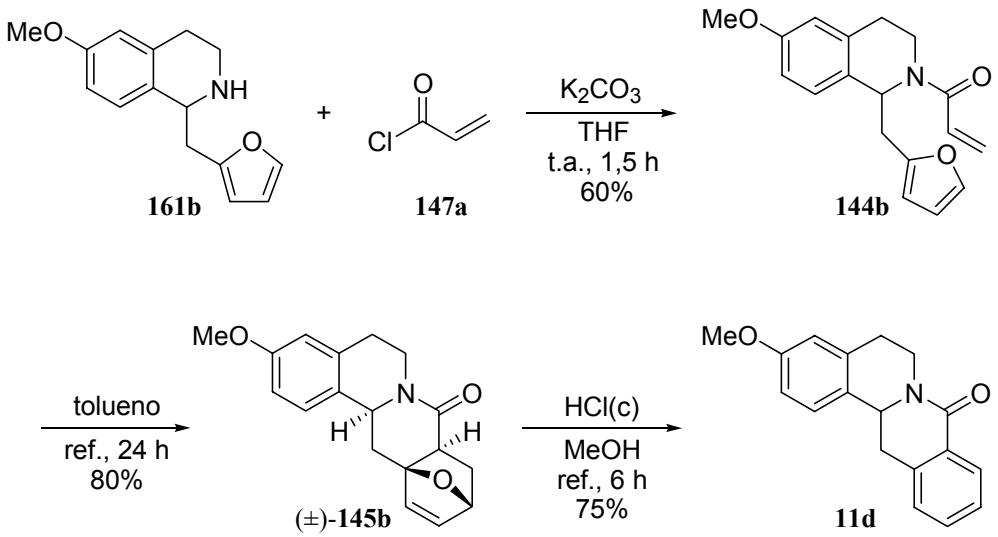
En primer lugar, la metoxifeniletilamina **154b** previamente obtenida (pág. 108) se condensó con el ácido 2-furilacético, también obtenido previamente (pág. 112), para dar la amida **159b**, como un sólido blanco. Su espectro de RMN-^{1}H muestra los protones metilénicos a 2,74 ppm (t, 2 H, J = 6,7 Hz), 3,48 ppm (c, 2 H, J = 6,7 Hz) y a 3,57 ppm (s, 2 H); a 5,71 ppm aparece un singulete ancho que corresponde al NH de la amida y en la región aromática aparecen las señales correspondientes a los protones del anillo bencénico y del anillo de furano. En su espectro de RMN-^{13}C se observa a 168,4 ppm el pico correspondiente al carbonilo del grupo amida. Su espectro de masas muestra a 259 (M^+, 16) la señal correspondiente al ión molecular. Además, en su espectro infrarrojo se puede observar a 3277 cm^{-1} la banda del NH y a 1646 la banda correspondiente al carbonilo de la amida.

A continuación, se obtuvo la isoquinolina **160b** mediante una ciclación de Bischler-Napieralski de la amida **159b**, calentando a 90 ºC una disolución de este

compuesto en tolueno seco y $POCl_3$ durante 4 horas.[146] El aceite marrón claro resultante se utilizó directamente sin ningún tipo de purificación.

Mediante tratamiento con $NaBH_4$ en MeOH, la 3,4-dihidroisoquinolina **160b** se redujo a la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **161b**. En su espectro de RMN-^{1}H se observan, entre otras señales, un singulete ancho de un protón a 2,47 ppm que corresponde al NH, a 2,69-2,80, a 2,85-3,01 y a 3,12-3,22 ppm aparecen tres multipletes de dos protones cada uno que corresponden a los tres grupos metileno. En el espectro de masas aparece a *m/z* 244 (MH^+, 3) la señal correspondiente al ión molecular protonado. En el espectro de infrarrojo se puede ver a 3326 cm^{-1} la banda correspondiente al NH.

El precursor **144b** necesario para ensayar la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos se obtuvo condensando la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **161b** con cloruro de acriloílo (**147a**) en THF (Esquema 74). En el espectro de masas de **144b** aparece a *m/z* 298 (MH^+, 20) la señal correspondiente al ión molecular protonado y en el espectro de infrarrojo se observa a 1646 cm^{-1} la señal correspondiente al grupo carbonilo.



Esquema 74

[146] S. Lebrun, A. Couture, E. Deniau y P. Grandclaudon, *Eur. J. Org. Chem*. **1999**, 2345.

Prosiguiendo con nuestro plan, la acrilamida **144b** se calentó en tolueno a reflujo durante 24 horas,[147] para obtener la mezcla racémica del cicloaducto de Diels-Alder **(±)-145b**. En su espectro de RMN-^{1}H pueden verse, entre otras señales, a 4,94 ppm un doblete de dobletes (J = 4,6 Hz, J = 1,5 Hz) correspondiente al protón del carbono del puente éter. Las señales del doble enlace aparecen, como un doblete a 6,35 ppm (J = 5,5 Hz), y, como un doblete de dobletes a 6,47 ppm (J = 5,5 Hz, J = 1,5 Hz). Por otra parte, el espectro de masas presenta a *m/z* 297 (M^+, 19) el pico correspondiente al ión molecular.

Basándonos en el hecho de que los espectros de RMN de protón y de ^{13}C de este cicloaducto **145b** son similares a los de su análogo dimetoxilado **145a**, asignamos a **145b** también una estereoquímica *exo*.

Finalmente, se preparó la protoberberina **11d** deseada, calentando a reflujo una disolución del cicloaducto **145b** en una mezcla de MeOH y HCl concentrado durante 6 horas. En su espectro de RMN-^{1}H, se observa fácilmente la presencia del anillo aromático D formado en esta reacción, pues aparecen señales correspondientes a siete protones aromáticos (cuatro más que el producto de partida): 6,73 ppm (d, 1 H, J = 2,7 Hz); 6,86 ppm (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, J = 2,7 Hz); 7,16-7,26 ppm (m, 2 H); 7,34-7,49 ppm (m, 2 H) y 8,12 ppm (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 1,4 Hz). En el espectro de masas se observa a *m/z* 279 (M^+, 56) el pico correspondiente al ión molecular.

Por lo tanto, hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de protoberberinas que viene a incrementar el número amplio de métodos de síntesis de estos compuestos, algunos de los cuales se comentan en la introducción de esta memoria. Es difícil establecer una comparación de este nuevo método con los métodos previos sin llevar a cabo la preparación de un número más amplio de protoberberinas empleando este nuevo método. En cualquier caso, el nuevo método presenta la limitación previsible consistente en que sólo permitiría preparar protoberberinas **11** con un sustituyente dador de electrones en su posición C_3 del anillo A.

[147] K. Paulvannan, R. Hale, R. Mesis y T. Chen, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 203.

Por otra parte esta nueva ruta de protoberberinas también presenta el atractivo debido a las dos potencialidades que ya se indicaron en el capítulo previo para las isoindoloisoquinolinas **6**, a saber:

1. La apertura controlada del anillo oxabicíclico de los cicloaductos **145** debería permitir preparar análogos de protoberberinas con un anillo D saturado y altamente funcionalizado.
2. Esta ruta abre la posibilidad adicional de preparar protoberberinas enantioméricamente puras, llevando a cabo la reacción de Diels-Alder intramolecular en condiciones de inducción de quiralidad.

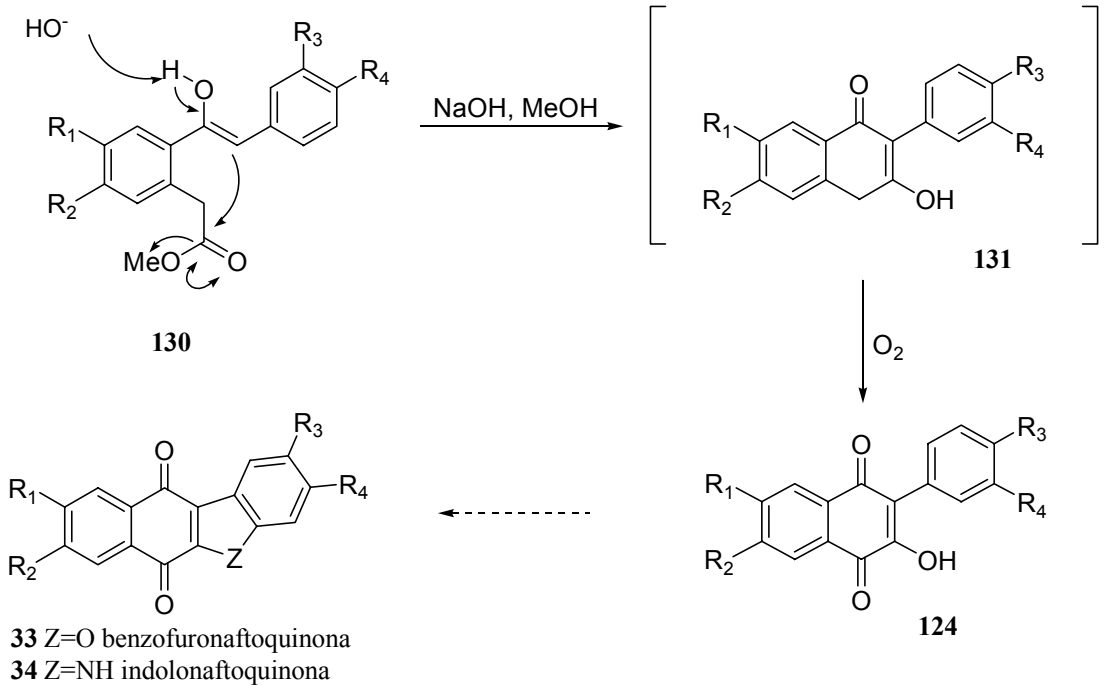
La constatación de estas dos potencialidades requiere estudios amplios y complejos que nosotros no hemos llevado a cabo.

2.2. NUEVA SÍNTESIS TOTAL DE COMPUESTOS 2-FENILNAFTOQUINÓNICOS: INDOLONAFTOQUINONAS Y BENZOFURONAFTOQUINONAS.

2.2.1. ANTECEDENTES.

2.2.1.1. Ruta de los ácidos fenilacetilfenilacéticos.

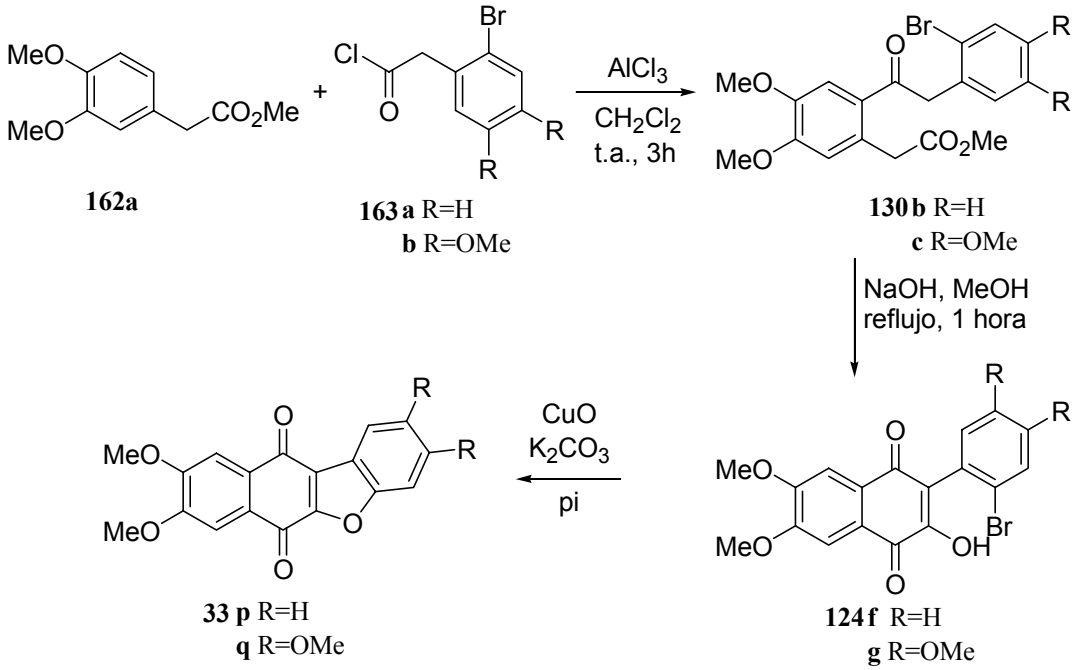
El apartado 1.2.2. de esta memoria finaliza haciendo referencia a una nueva estrategia de síntesis de compuestos de naturaleza 2-fenilnaftoquinónica desarrollada por nuestro grupo de investigación, que requiere preparar ácidos 2-fenilacetilfenilacéticos **130** convenientemente funcionalizados, para transformarlos en fenilhidroxinaftoquinonas **124** y generar a partir de ellas el cuarto anillo de derivados 2-fenilnaftoquinónicos (Esquema 75).



Esquema 75

Para ensayar esta estrategia nuestro grupo eligió como modelo inicial las benzofuronaftoquinonas **33** (Esquema 76, pág. 126). Su preparación se abordó a partir de fenilhidroxinaftoquinonas **124** con un átomo de bromo convenientemente dispuesto para generar el anillo furánico. Estas fenilnaftoquinonas **124** se obtuvieron fácilmente a partir de bromocetoácidos **130**, los cuales se pudieron preparar mediante acilación de Friedel-Crafts de fenilacetatos de metilo **162a** con cloruros de ácido **163**.

Estos cetoácidos dieron fácilmente las naftoquinonas **124** deseadas, que se transformaron en las benzofuronaftoquinonas **33** mediante una reacción de acoplamiento de Ullmann intramolecular, que es un método adecuado para preparar éteres difenílicos.[148]



162a

163 a R=H
b R=OMe

130 b R=H
c R=OMe

124 f R=H
g R=OMe

33 p R=H
q R=OMe

Esquema 76

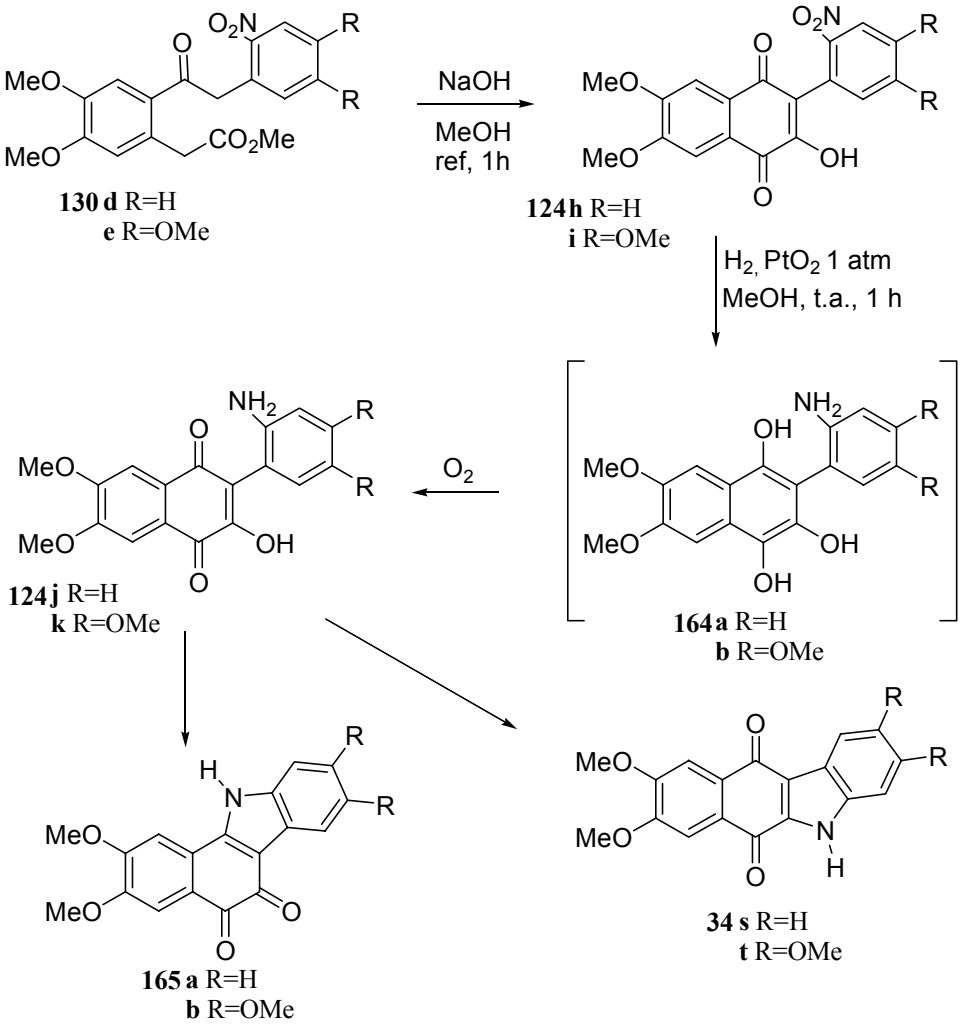
Sin embargo, los esfuerzos de nuestro grupo se dirigieron fundamentalmente a estudiar métodos de síntesis de indolonaftoquinonas **34**, por ser los compuestos que menos habían sido estudiados desde del punto de vista sintético y porque, aunque sus propiedades farmacológicas no habían sido exploradas entonces, eran candidatos firmes a mostrar actividad antitumoral,[149] dada su relación estructural con las elipticinas[150] y con las benzofuronaftoquinonas,[151] cuyas propiedades antineoplásicas estaban bien establecidas.

[148] E. Martínez, L. Martínez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 2175.
[149] Y.-L. Luo, T.-C. Chou y C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem*. **1996**, *33*, 113.
[150] a) L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan y T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715. b) G. H. Svoboda, G. A. Poore y M. L. Montfort, *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1720.

Para estudiar la aplicación de esta estrategia sintética al caso de las indolonaftoquinonas **34** nuestro grupo decidió partir de los ácidos nitrofenilacetilfenilacéticos **130d** dimetoxilado (R=H) y **130e** tetrametoxilado (R=OMe), con un grupo nitro convenientemente dispuesto para generar el anillo pentacíclico del sistema indólico de las indolonaftoquinonas (Esquema 77).

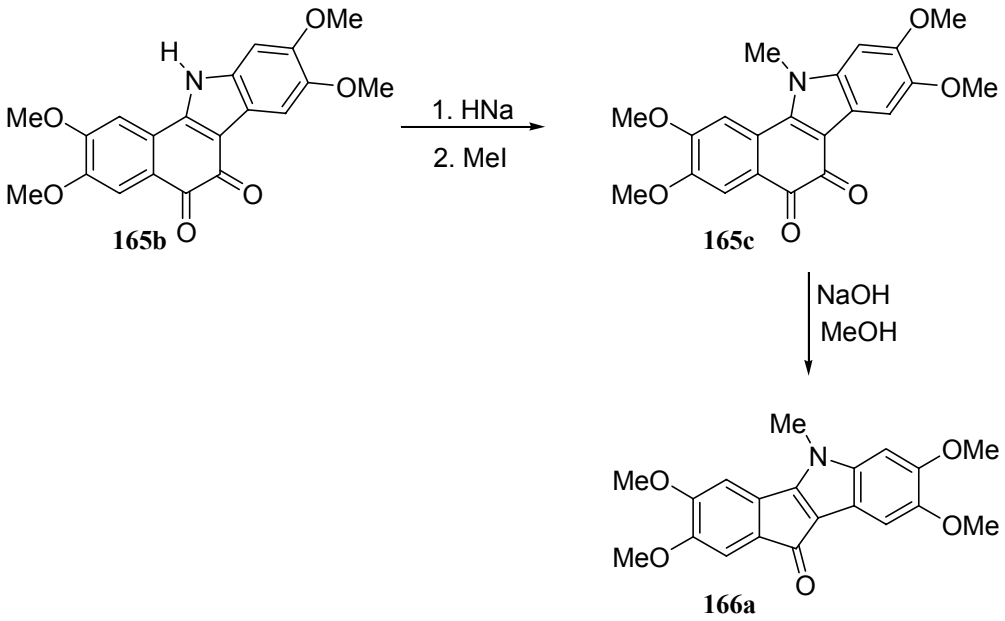
El nitrocetoester **130e** tetrametoxilado se obtuvo por acilación de Friedel-Crafts y se transformó en la nitrofenilhidroxinaftoquinona **124i,** cuya hidrogenación catalítica provocó la reducción del grupo nitro a amino y la reducción del sistema quinónico a difenol, pues se obtuvo el compuesto **164b**. El sistema quinónico se regeneró fácilmente, pues al calentar la mezcla de reacción resultante de la reducción, se obtuvo un componente mayoritario que se identificó como la benzo[*a*]carbazolquinona **165b**, resultante del ataque directo del grupo amino al carbonilo. El componente minoritario, un producto de color rojo intenso, se identificó como la indolonaftoquinona deseada **34t**, resultado del ataque conjugado del grupo amino al sistema quinónico.[152]

[151] C. C. Cheng, Q. Dong, D.-F. Liu, Y.-L. Luo, L. F. Liu, A. Y. Chen, C. Yu, N. Savaraj, T.-C. Chou, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4108.
[152] J. Cruces, E. Martinez, M. Treus, L. A. Martinez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3015.



Esquema 77

La estructura del compuesto mayoritario **165b** se confirmó mediante una prueba química sencilla, toda vez que su derivado *N*-metilado **165c** experimentó en medio básico una contracción de su sistema *o*-quinónico (transposición bencílica seguida de descarboxilación oxidativa) que condujo al indenoindol **166a** (Esquema 78).

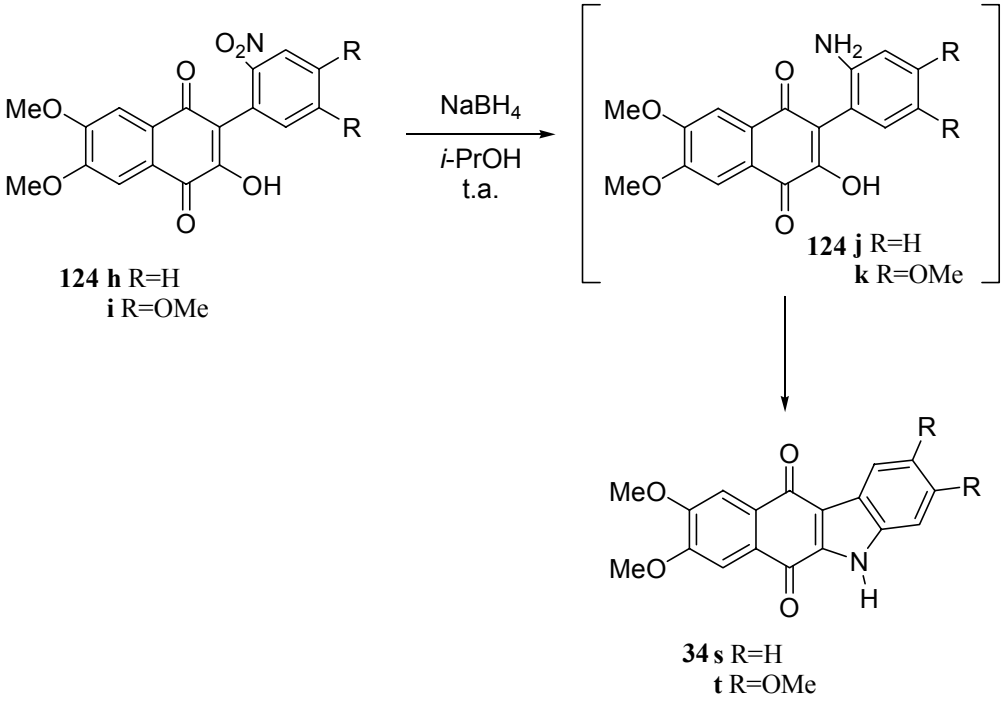


Esquema 78

Resultados similares se obtuvieron con el nitrocetoácido **130d** dimetoxilado.

Sin embargo, se consiguió preparar selectivamente las indolonaftoquinonas **34** cuando la reducción de las nitrofenilnaftoquinonas **124** se llevó a cabo con borohiduro sódico en isopropanol (Esquema 79, pág. 130). Las condiciones de reacción favorecen en este caso la adición conjugada del grupo amino al sistema quinónico, no habiéndose observado la formación de los productos **165** de condensación directa amino-carbonilo.[153]

[153] J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6479.



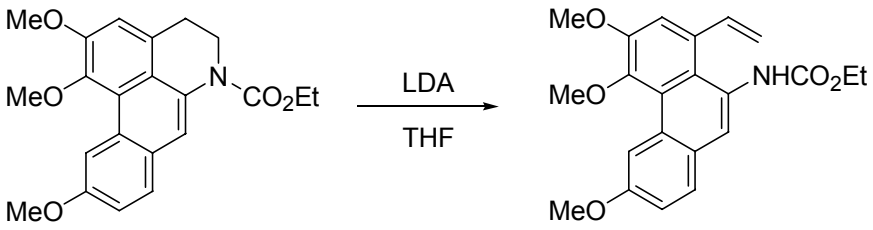
Esquema 79

2.2.1.2. Ruta de las bencilisoquinolinas.

La estrategia sintética de preparación de indolonaftoquinonas **34** a partir de ácidos fenilacetilfenilacéticos **130** que acabamos de exponer resultó ser una estrategia sencilla y eficiente. Sin embargo, este método tiene una limitación importante, dado que la variedad de compuestos que pueden obtenerse queda reducida a aquellos que resultan de ácidos fenilacetilfenilacéticos que puedan prepararse mediante reacciones de acilación de Friedel-Crafts.

Buscando alternativas que permitiesen resolver esta limitación, nuestro grupo decidió estudiar las posibilidades que ofrecía su hallazgo de que las *N*-etoxi-carbonildeshidroaporfinas **8f** (Esquema 80, pág. 131), al ser tratadas con LDA, experimentan una eliminación tipo Hoffmann, cuyo resultado es la apertura de su anillo nitrogenado, dando lugar a fenantrenos **149b** con un sustituyente vinilo y otro etoxicarbonilamino.[154]

[154] a) J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 6883. b) J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10801.

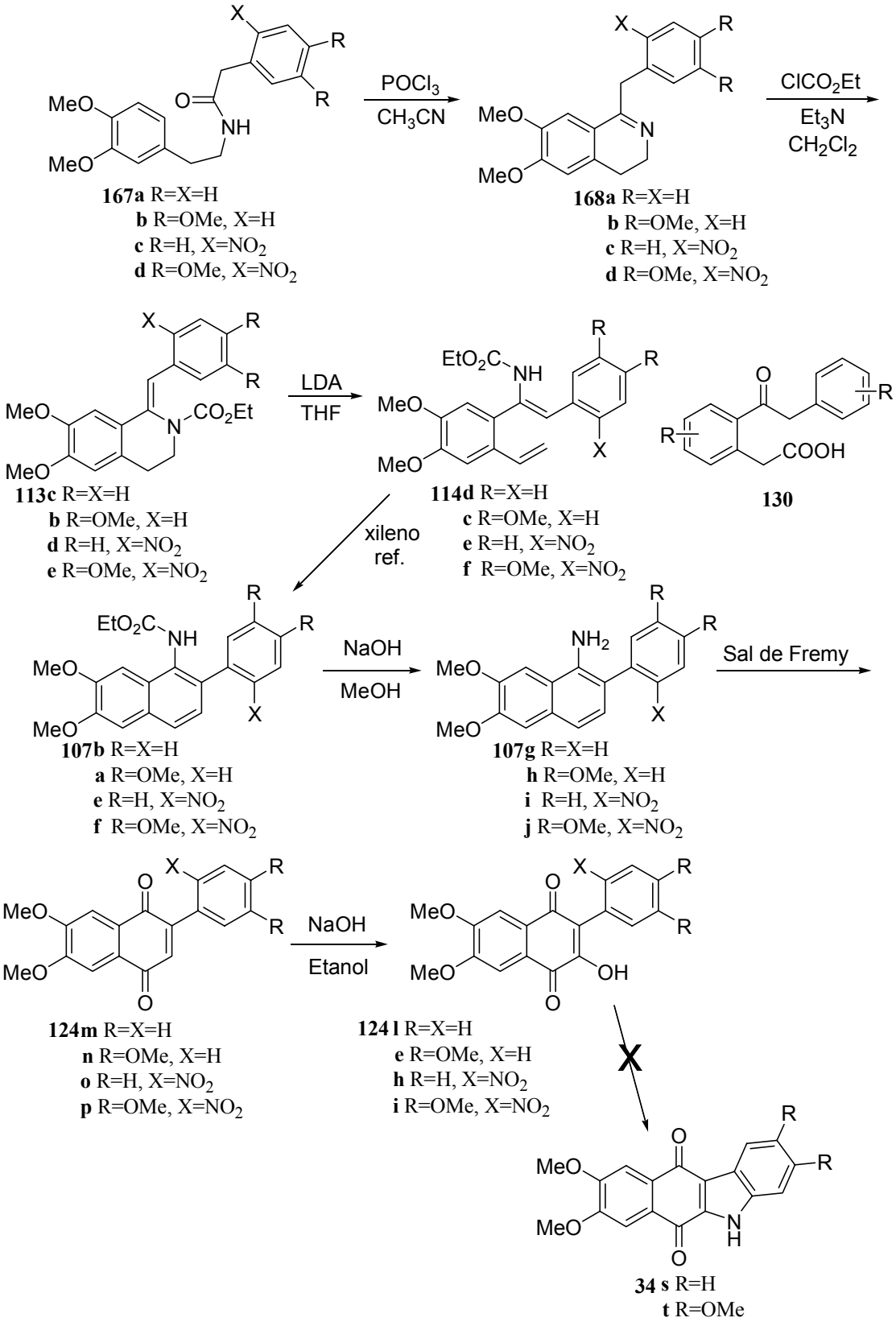


8f **149b**

Esquema 80

Se pensaba que la extensión de esta reacción a las *N*-etoxicarbonil-1-bencilidénisoquinolinas **113** (Esquema 81, pág. 132) podría ser de interés para los propósitos sintéticos del grupo, por ser compuestos que deberían dar una apertura similar a la de las aporfinas. Prepararon para ello la bencilisoquinolina dimetoxilada **113c**, sometiendo al procedimiento clásico de ciclación de Bichler-Napieralki la fenilacetamida **167a** y tratando la bencilisoquinolina **168a** resultante con cloroformiato de etilo. Y, efectivamente, al tratar **113c** con LDA, ocurrió una apertura similar a la de la aporfina **8f**, resultando un compuesto **114d** que tiene el mismo esqueleto carbonado que los cetoácidos **130**, y una funcionalidad similar, pues contiene un grupo carbonilo enmascarado como enamida y un sustituyente vinilo que podría transformarse fácilmente en el resto acetato de los cetoácidos. Sin embargo, no llevaron a cabo esta transformación, pues decidieron explotar el hecho de que estos compuestos **114d** tienen un sistema triénico apropiadado para dar una ciclación electrocíclica conducente a un derivado 2-fenilnaftalénico. Y esto es lo que ocurrió al calentar una disolución de **114d** en xileno. Resultó el aminonaftaleno **107b**, que se transformó fácilmente en una hidroxifenilnaftoquinona **124l** mediante una secuencia sintética de tres pasos.[155]

[155] M. Treus, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 6351.


POCl3
CH3CN
ClCO2Et
Et3N
CH2Cl2
LDA
THF
xileno
ref.
NaOH
MeOH
Sal de Fremy
NaOH
Etanol
167a R=X=H
b R=OMe, X=H
c R=H, X=NO2
d R=OMe, X=NO2
168a R=X=H
b R=OMe, X=H
c R=H, X=NO2
d R=OMe, X=NO2
113c R=X=H
b R=OMe, X=H
d R=H, X=NO2
e R=OMe, X=NO2
114d R=X=H
c R=OMe, X=H
e R=H, X=NO2
f R=OMe, X=NO2
130
107b R=X=H
a R=OMe, X=H
e R=H, X=NO2
f R=OMe, X=NO2
107g R=X=H
h R=OMe, X=H
i R=H, X=NO2
j R=OMe, X=NO2
124m R=X=H
n R=OMe, X=H
o R=H, X=NO2
p R=OMe, X=NO2
124l R=X=H
e R=OMe, X=H
h R=H, X=NO2
i R=OMe, X=NO2
34 s R=H
t R=OMe

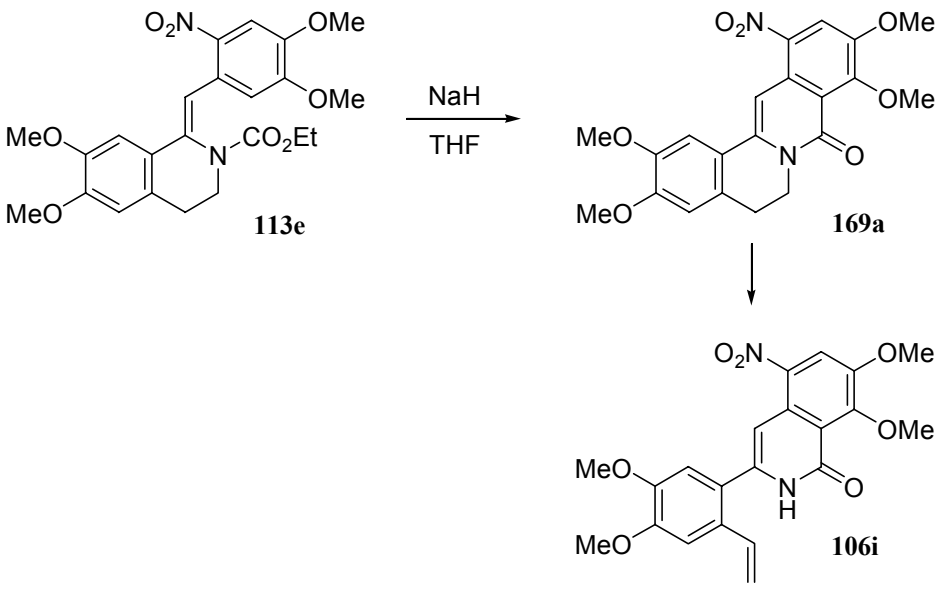
Esquema 81

Esta ruta de transformación de bencilisoquinolinas en hidroxifenilnaftoquinonas **124** ofrece algunas ventajas en relación con la ruta de los ácidos fenilacetilfenilacéticos que expusimos antes (Esquema 77, pág. 128). La secuencia de preparación y apertura de bencilisoquinolinas **113c** permite transferir regioselectivamente un grupo fenilacetilo desde el átomo de nitrógeno en **167a** a la posición orto del anillo aromático en **114d**, empleando una reacción de ataque al anillo que depende menos de la sustitución del anillo atacado que cuando se lleva a cabo mediante una reacción de acilación de Friedel-Crafts intermolecular. Se trata, por tanto, de un método de acilación de anillos aromáticos más general que la acilación de Friedel-Crafts. Consecuentemente permite un acceso más general a fenilhidroxinaftoquinonas **124** que el acceso a través de los cetoácidos **130**.

La aplicación de esta ruta a la síntesis de indolonaftoquinonas (Esquema 81, pág. 132) requería preparar nitrobencilidenisoquinolinas **113d** y **113e** con un grupo nitro en disposición apropiada para generar las nitrofenilhidroxinaftoquinonas **124h** y **124i,** puesto que a partir de ellas se podría generar el anillo nitrogenado de las indolonaftoquinonas **34** como en la ruta previa de los ácidos fenilacetilfenilacéticos (pág. 130).

Pero, desafortunadamente, la estrategia de apertura de las nitrobencilisoquinolinas **113e** no funcionó en este caso, pues al tratar **113e** con NaH se transformó en una protoberberina **169a**, como resultado de un proceso de ciclación electrocíclica que implica al grupo uretano (Esquema 82). Además, este compuesto no se pudo aislar, al ser inestable en las condiciones de reacción, pues su anillo nitrogenado dió espontáneamente una eliminación tipo Hoffmann que condujo al compuesto **106i**.[156]

[156] M. Treus. Tesis Doctoral. Santiago de Compostela, 2001, Resultados no publicados.



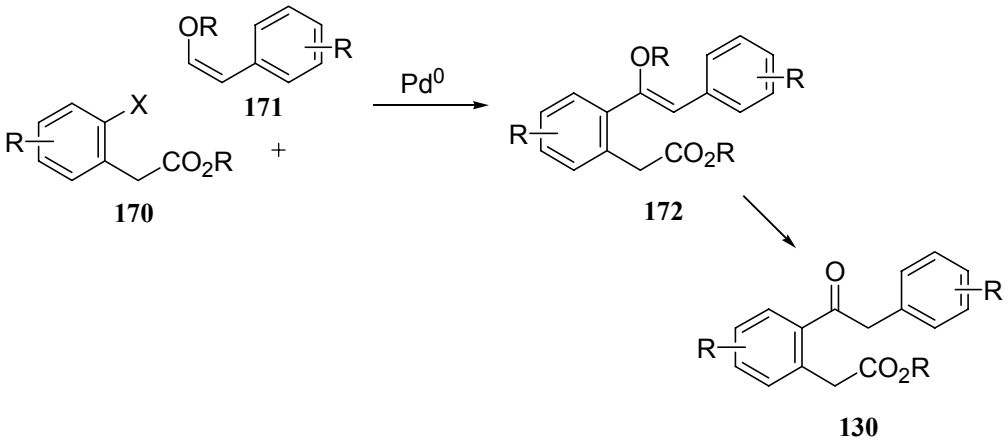
Esquema 82

2.2.1.3. Ruta de los ácidos acetilfenilacéticos.

Este resultado insatisfactorio de la ruta de las bencilisoquinolinas del apartado previo llevó a nuestro grupo a investigar una tercera alternativa de síntesis de indolonaftoquinonas.

Se consideró para ello la posibilidad de preparar ácidos fenilacetilfenilacéticos **130** por acoplamiento de Heck de haluros de arilo **170** a enoléteres **171**,[157] como manera de obtener arilenoléteres **172** cuya hidrólisis debería conducir fácilmente a ácidos fenilacetilfenilacéticos **130** (Esquema 83, pág. 135). Esta nueva aproximación no estaría sometida a las limitaciones de las acilaciones aromáticas de los dos métodos de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124** que acabamos de exponer, dada la naturaleza completamente diferente de la reacción de Heck.

[157] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.

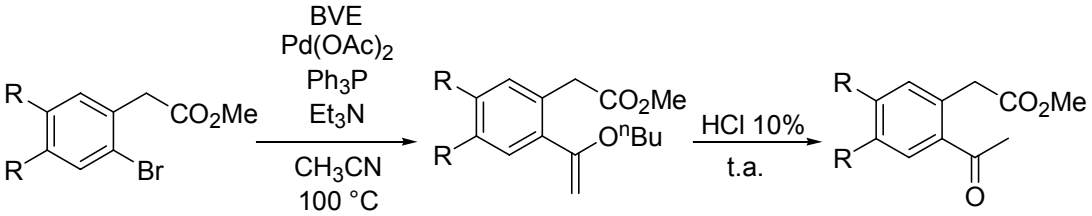


Esquema 83

Se ensayó, en primer lugar, el acoplamiento de enoléteres con ácidos *o*-bromofenilacéticos empleando el *n*–butilviniléter (Esquema 84, pág. 136) y usando condiciones descritas en la bibliografía conocidas como condiciones de Cabri,[158] que favorecen el acoplamiento regioselectivo del arilo a la posición alfa del enoléter, generando α-arilenoléteres cuya hidrólisis constituye un método de síntesis de cetonas aromáticas alternativo al método clásico de acilación de Friedel-Crafts.

Cuando se hizo reaccionar el *n*–butilviniléter con *o*-bromofenilacetato de metilo empleando condiciones de Cabri para el acoplamiento de Heck, se obtuvo el compuesto α-arilado **173a** esperado (Esquema 84, pág. 136), que se trató directamente con una disolución acuosa de HCl al 10% en THF a temperatura ambiente, para dar cuantitativamente el cetoéster **174a** sin sustituyentes, no observándose por RMN la formación de producto β-arilado (Tabla 2, entrada 1, pág, 136). El acoplamiento de *n*-butilviniléter al bromofenilacetato dimetoxilado **170b**, rico en electrones, dió un rendimiento más bajo de **174b** dimetoxilado, incluso cuando se usó una cantidad mayor de catalizador y un tiempo mayor de reacción (Tabla 2, entrada 2, pág, 136).[159]

[158] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 1481.
[159] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.



170 a R=H
b R=OMe

173 a R=H
b R=OMe

174 a R=H
b R=OMe

Esquema 84

Acoplamiento de o-bromofenilacetatos al *n*-butilviniléter (BVE)

Entrada	Compuesto	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Tiempo Reacción	Producto reacción
1	**170a** (R=H)	$Pd(OAc)_2$/DPPP (7.5 mol %)	TlOAc	DMF	4 horas	**174a** (90%)
2	**170b** (R=OMe)	$Pd(OAc)_2$/DPPP (10 mol %)	TlOAc	DMF	1 semana	**174b** (75%)
3	**170a** (R=H)	$Pd(OAc)_2/Ph_3P$ (7.5 mol %)	—	CH_3CN	16 horas	**174a** (91%)
4	**170b** (R=OMe)	$Pd(OAc)_2/Ph_3P$ (10 mol %)	—	CH_3CN	1 semana	**174b** (65%)

Todos los experimentos se llevaron a cabo a 100 °C

Tabla 2

Sorprendentemente, nuestro grupo encontró que se obtienen resultados regioquímicos similares cuando esta misma reacción se lleva a cabo en condiciones clásicas de Heck, que aunque requirieron tiempos de reacción más largos, tienen la ventaja de que no requieren el empleo de TlOAc, que es una sustancia tóxica (Tabla 2, entradas 3 y 4).[160]

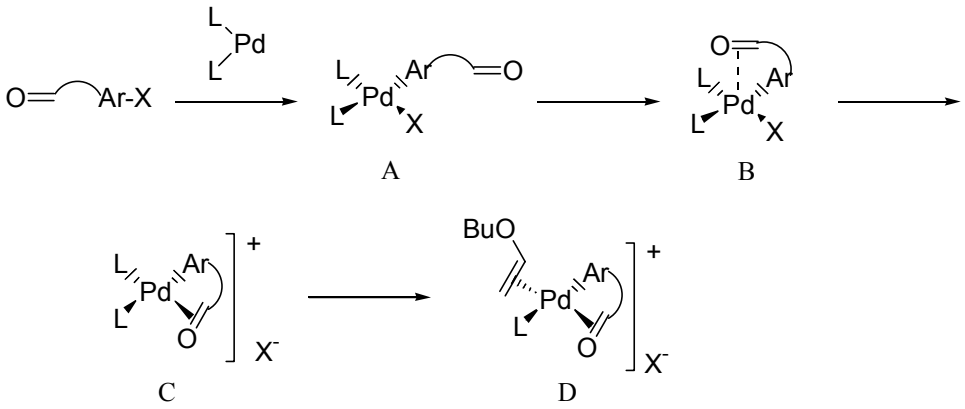
Estos resultados altamente satisfactorios constituyeron aportaciones novedosas a la importante reacción de Heck.

La sorprendente alta regioselectividad conseguida con estas condiciones de Heck clásicas sugiere que el grupo carboximetilo de los haluros de arilo **170** facilita el acoplamiento de estos haluros a la posición alfa del butilviniléter.

Nuestro grupo de investigación ha explicado estos resultados proponiendo un mecanismo en el que se sugiere que el grupo carboximetilo de los haluros de arilo interacciona con el complejo de paladio en la forma indicada en el Esquema 85 (pág. 137), para dar un quelato que facilita la α-arilación. La inserción de Pd(0) en el enlace

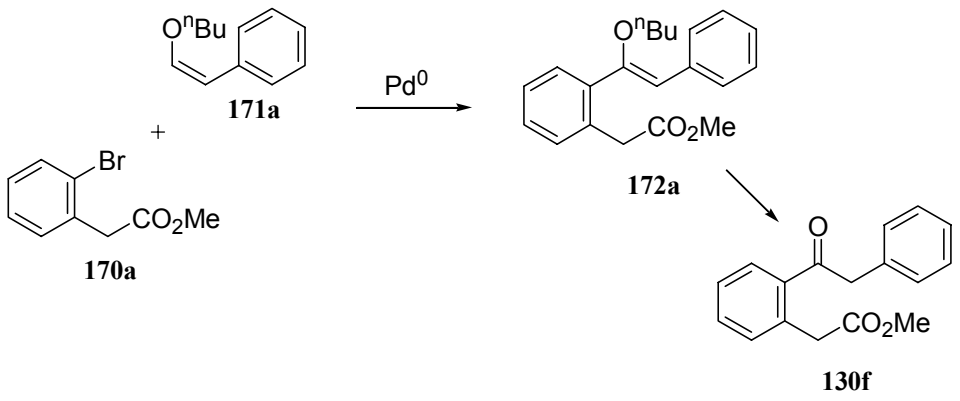
[160] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.

carbono-halogeno de la sustancia de partida conduciría al complejo A. Este complejo resultante de una adición oxidante puede asociar el grupo metoxicarbonilo al Pd, para formar un complejo de estructura piramidal cuadrada de 18 e^-, que evolucionaría para dar un complejo catiónico C, que se transformaría en el complejo D, a partir del cual se produce la inserción 1,2 que da lugar al acoplamiento al enoléter.



Esquema 85

En nuestro grupo se trató de aplicar inmediatamente estos resultados altamente satisfactorios a la preparación de ácidos fenilacetilfenilacéticos **130**, ensayando el acoplamiento del *o*-bromofenilacetato de metilo (**170a**) al fenilvinilbutiléter (**171a**), con objeto de obtener el enoléter **172a** e hidrolizarlo para generar el éster del ácido fenilacetilfenilacético **130f** correspondiente. Pero, desafortunadamente, este acoplamiento de Heck no tuvo lugar en ninguna de las condiciones ensayadas, hecho que se atribuyó a la falta de reactividad del doble enlace carbono-carbono del enoléter, como consecuencia de la conjugación del átomo de oxígeno con el anillo aromático.

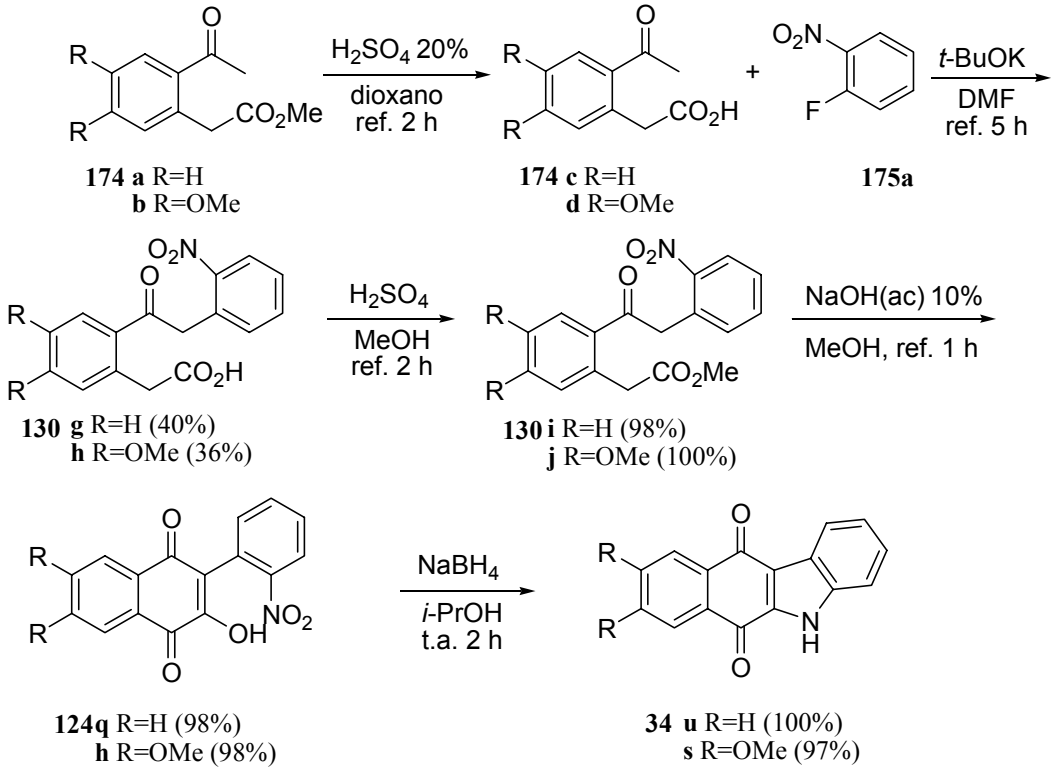


Esquema 86

Por lo tanto hubo de descartarse esta ruta como método de preparación de ácidos nitrofenilacetilfenilacéticos **130** necesarios para preparar indolonaftoquinonas **34**.

Sin embargo, los acetilfenilacetatos de metilo **174** obtenidos por acoplamiento de Heck como acabamos de indicar, (Esquema 84), resultaron ser compuestos de interés para los propósitos de nuestro grupo, al permitirle acceder a las indolonaftoquinonas, que eran sus objetivos sintéticos finales.

Así, el ataque nucleófilo del enolato del ácido acetilfenilacético **174c** al *o*-nitrofluorobenceno **175a** ocasionó una reacción de sustitución nucleófila aromática que dió el ácido nitrofenilacetilfenilacético **130g**, que se transformó en el éster **130i** (Esquema 87). Este, como sus similares previos, se transformó fácilmente en la nitrofenilnaftoquinona correspondiente **124q**. La reducción de este compuesto dió una aminofenilnaftoquinona, que cicló espontáneamente de la forma esperada a la indolonaftoquinona sin sustituyentes **34u**. Resultados similares se lograron con el ácido acetilfenilacético dimetoxilado **174d**.[161]



174 a R=H
b R=OMe

174 c R=H
d R=OMe

175a

130 g R=H (40%)
h R=OMe (36%)

130 i R=H (98%)
j R=OMe (100%)

124q R=H (98%)
h R=OMe (98%)

34 u R=H (100%)
s R=OMe (97%)

Esquema 87

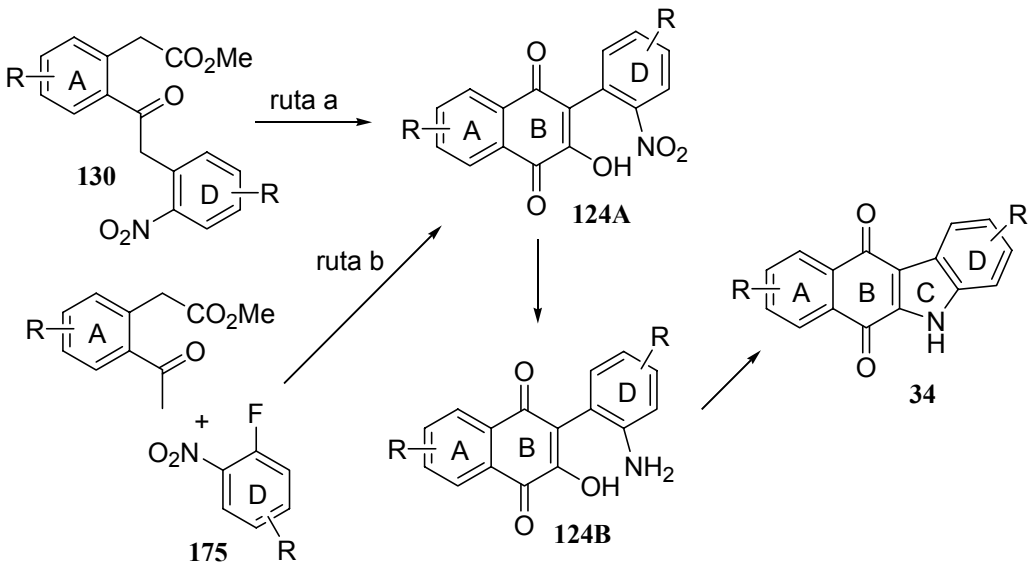
[161] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.

Los bajos rendimientos obtenidos en la reacción de condensación de los ácidos acetilfenilacéticos con el *o*-fluoronitrobenceno, así como las dificultades experimentales encontradas para llevar a cabo la síntesis de indolonaftoquinonas mediante esta estrategia sintética, determinaron que hubiese que buscar una alternativa de síntesis de indolonaftoquinonas que obviase el uso de ácidos fenilacetilfenilacéticos.

La búsqueda de esta nueva estrategia de síntesis de indolonaftoquinonas ha sido uno de los objetivos de esta tesis doctoral y se expone inmediatamente.

2.2.2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

En el apartado anterior se expusieron los métodos de síntesis de indolonaftoquinonas **34** estudiados en nuestro grupo de investigación, con objeto de obtener un panel amplio de este tipo de compuestos 2-fenilnaftoquinónicos para estudiar sus propiedades farmacológicas, dada su condición de potenciales agentes antineoplásicos. Ello permitió desarrollar dos rutas de síntesis de indolonaftoquinonas (Esquema 88, ruta a y ruta b), ambas basadas en preparar hidroxinitrofenilnaftoquinonas **124A**, que, al reducir el grupo nitro a amino, generan aminofenilnaftoquinonas **124B**, que ciclan espontáneamente a indolonaftoquinonas **34**.



Esquema 88

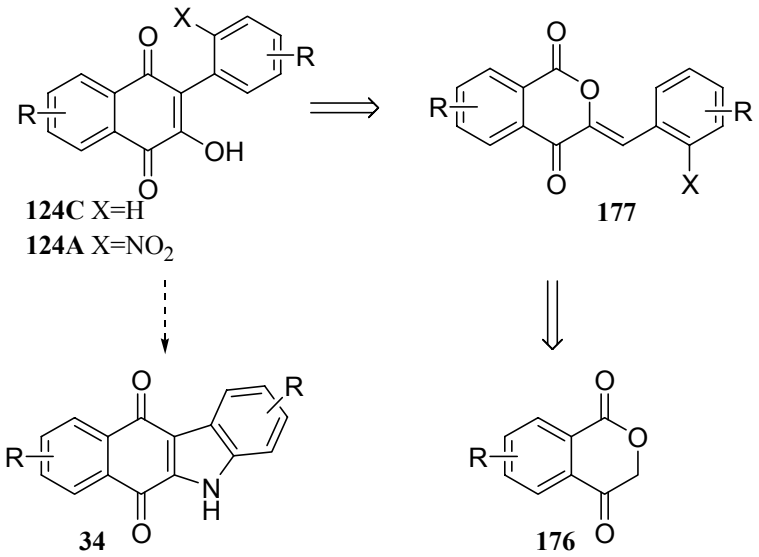
En la primera síntesis (ruta a) se partió de ácidos fenilacetilfenilacéticos **130**, presentando la limitación de no poder preparar indolonaftoquinonas **34** sin sustituyentes en al anillo A.[162] La segunda síntesis (ruta b), en la que se partió de ácidos acetilfenilacéticos obtenidos mediante el acoplamiento de Heck de ácidos

[162] J. C. Estevez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 6479.

o-bromofenilacéticos con *n*-butilviniléteres, permitió preparar indolonaftoquinonas **34** sin sustituyentes en el anillo A.[163] Sin embargo, este método presentó falta de regioselectividad, y proporcionó bajos rendimientos, debido a las dificultades experimentales para separar eficazmente mezclas de indolonaftoquinonas obtenidas.

Como consecuencia de ello, se planteó la necesidad de buscar un nuevo método de síntesis de indolonaftoquinonas, de validez general.

Las limitaciones de estos dos métodos previos de síntesis de indolonaftoquinonas **34** nos llevó a diseñar en esta tesis doctoral el plan de síntesis que aparece recogido en el esquema retrosintético siguiente (Esquema 89):



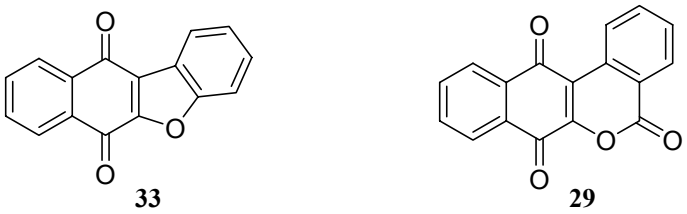
Esquema 89

En realidad se trata de un nuevo plan de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124C**, a obtener ahora por reordenamiento de bencilidenisocromandionas **177**, a preparar a partir de isocromandionas **176**.

Admitiendo la posibilidad de que esta ruta permitiera preparar nitrofenilhidroxinaftoquinonas **124A**, la transformación de estos compuestos en indolonaftoquinonas **34** se llevaría a cabo como en las rutas previas, reduciendo el nitro a amino e induciendo luego la adición conjugada del grupo amino al sistema quinónico.

[163] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.

Es evidente que esta ruta sintética también debería permitir preparar otros compuestos 2-fenilnaftoquinónicos similares a las indolonaftoquinonas **34**, como las benzofuronaftoquinonas **33** y las benzopironaftoquinonas **29**.



33 **29**

Figura 35

Como paso previo necesario para comprobar esta posible versatilidad de esta ruta sintética, nosotros nos fijamos como objetivo estudiar la síntesis de indolonaftoquinonas **34**.

Consecuentemente con todo ello, el plan de trabajo que nos fijamos para abordar estos objetivos supuso las fases siguientes:

a) Desarrollo de un nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124**.

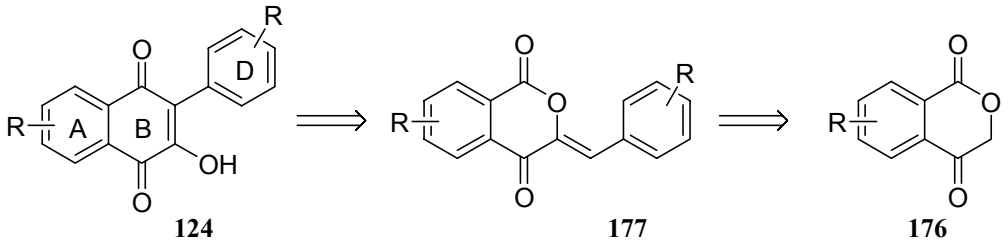
b) Aplicación de este nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124** a la síntesis de indolonaftoquinonas **34**.

c) Aplicación del nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124** a la síntesis de benzofuronaftoquinonas **33**.

Los resultados logrados en el desarrollo de este plan de trabajo se exponen a continuación en tres capítulos.

2.2.3. DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE 3-FENIL-2-HIDROXI-1,4-NAFTOQUINONAS.

De acuerdo con el plan de trabajo que nos fijamos en el apartado anterior, para desarrollar una nueva síntesis de indolonaftoquinonas **34** decidimos estudiar primero la viabilidad de un nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124**, consistente en generar estos compuestos por reordenamiento de bencilidénisocromandionas **177** obtenidas a partir de isocromandionas **176** (Esquema 90).



Esquema 90

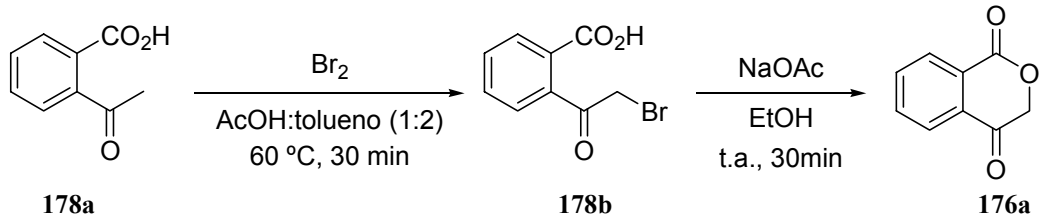
Para ello hubimos de desarrollar en primer lugar un método de síntesis de isocromandionas **176**.

2.2.3.1. Síntesis de isocromandionas.

2.2.3.1.1. Antecedentes y plan de síntesis.

Las isocromandionas **176** son compuestos conocidos para los que se han descrito diversos métodos de preparación,[164] entre los que se encuentra como más general el siguiente:

[164] a) E. B. Knott, *J. Chem. Soc.* **1963**, 402. b) M. Ishikawa y Y. Eguchi, *Heterocycles* **1981**, *16*, 25. c) T. L. Burkoth, *Tetrahedron Lett*. **1969**, *57*, 5049. d) R. D. Miller y W. Theis, *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 1039.



178a **178b** **176a**

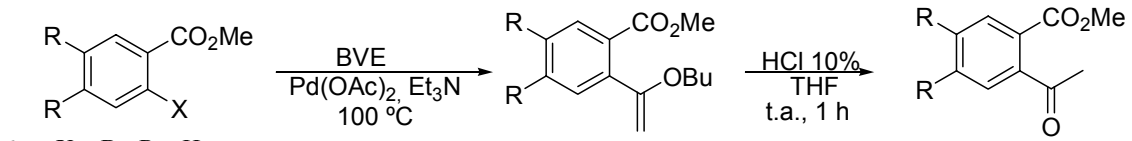
Esquema 91

Este método consiste en transformar ácidos *o*-acetilbenzoicos **178a** en sus derivados monobromados **178b**, que en medio básico experimentan una reacción de sustitución nucleófila intramolecular conducente a isocromandionas **176a**.[165] Sin embargo, los ácidos *o*-acetilbenzoicos necesarios se obtenían empleando métodos complejos y poco eficientes.[166]

2.2.3.1.2. Síntesis de ácidos o-acetilbenzoicos.

Para preparar las isocromandionas **176** que hemos utilizado como sustancias de partida para preparar indolonaftoquinonas **34**, hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de ácidos *o*-acetilbenzoicos, basada en los trabajos previos de nuestro grupo de investigación sobre síntesis de ácidos *o*-acetilfenilacéticos,[167] que, como se indicó previamente, se obtuvieron fácil y eficientemente por acoplamiento de Heck de *o*-bromofenilacetatos de metilo con n-butilviniléter, seguido de la hidrólisis ácida de los enoléteres resultantes (ver página 136).

Para preparar los ácidos *o*-acetilbenzoicos, nosotros hemos llevado a cabo una serie de ensayos similares a los llevados a cabo previamente para obtener los ácidos fenilacetilfenilacéticos.



65 **g** X = Br, R = H
h X = I, R = H
i X = Br, R = OMe

179 **a** R = H
b R = OMe

178 **e** R = H
f R = OMe

Esquema 92

[165] E. B. Knott, *J. Chem. Soc.* **1963**, 402.
[166] P. R. Jones y S. L. Congdon, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4291.
[167] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.

Los ensayos llevados a cabo aparecen resumidos en la tabla siguiente:

Entrada	Compuesto	Catalizador	Aditivo	Disolvente	Tiempo Reacción	Producto reacción
1	**65g** (R=H)	$Pd(OAc)_2$/DPPP (2,5 mol %)	TlOAc	DMF	2,5 horas	**178e** (90%)
2	**65h** (R=H)	$Pd(OAc)_2$/DPPP (2.5 mol %)	TlOAc	DMF	2,5 horas	**178e** (90%)
3	**65i** (R=OMe)	$Pd(OAc)_2$/DPPP (2,5 mol %)	TlOAc	DMF	3,5 horas	**178f** (85%)
4	**65g** (R=H)	$Pd(OAc)_2/Ph_3P$ (7,5 mol %)	—	CH_3CN	4 horas	**178e** (91%)
5	**65i** (R=OMe)	$Pd(OAc)_2/Ph_3P$ (7,5 mol %)	—	CH_3CN	16 horas	**178f** (87%)

Tabla 3

La arilación del butilviniléter con *o*-bromobenzoato de metilo **65g** se llevó a cabo en las condiciones de Cabri que resultaron ser óptimas para la preparación previa del *o*-acetilfenilacetato de metilo,[168] observándose que también ahora la arilación del enoléter se produce con regioselectividad alfa, obteniéndose únicamente el α-arilenoléter **179a**, que se transformó directamente en el *o*-acetilbenzoato **178e** al hidrolizarlo en medio ácido (Tabla 3, entrada 1).

Con objeto de estudiar la influencia del halógeno en esta reacción, se repitió este experimento con *o*-iodobenzoato de metilo **65h** en lugar de *o*-bromobenzoato de metilo **65g**, obteniéndose resultados similares. Se obtuvo también el regioisómero de acoplamiento en alfa **178e**, siendo idénticos también el rendimiento y el tiempo de reacción (Tabla 3, entrada 2). Se decidió por ello utilizar en los experimentos posteriores derivados bromados, pues los derivados yodados presentan la desventaja de que son más caros y además suelen dar en las reacciones de Heck procesos de reducción más fácilmente que los derivados bromados.

Procediendo de manera similar al caso previo de los *o*-bromofenilacetatos de metilo **170**, decidimos estudiar también ahora el acoplamiento de *o*-bromobenzoatos de metilo **65g** con butilviniléter empleando condiciones clásicas de Heck, es decir, en ausencia de acetato de talio y empleando trifenilfosfina en lugar de una fosfina quelatante, cambiando como antes el disolvente a acetonitrilo.

[168] J. Cruces, J. C. Estévez, L. Castedo y R. J. Estévez, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4825.

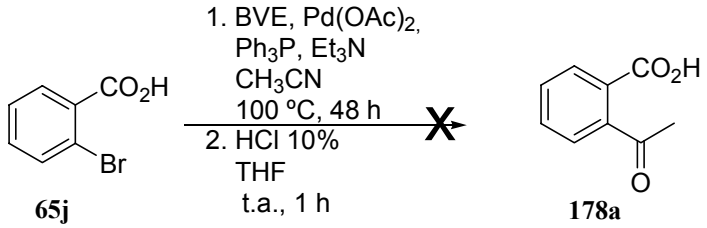
Como se esperaba, se siguió obteniendo únicamente el regioisómero alfa con excelente rendimiento, aunque se requirió un tiempo de reacción mayor (4 horas) y fue necesario utilizar una cantidad mayor de catalizador (Tabla 3, entrada 4).

En ambos experimentos se observó que el *o*-bromobenzoato de metilo es más reactivo que el *o*-bromofenilacetato de metilo.

Se obtuvieron resultados igualmente satisfactorios cuando estos experimentos se repitieron con el 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo **65i**. Cuando se emplearon las condiciones de Cabri antedichas, se requirió un tiempo de reacción mayor (3,5 horas) para obtener el 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo **178f** (Tabla 3, entrada 3), con un rendimiento menor (85%) que su análogo **178e**. Cuando se emplearon las anteriores condiciones clásicas de Heck, se obtuvo un rendimiento similar (87%) y el tiempo de reacción se incrementó notablemente (Tabla 3, entrada 5). En ambos experimentos se puso de manifiesto una menor reactividad del *o*-bromobenzoato de metilo dimetoxilado **65i** respecto al *o*-bromobenzoato de metilo, tanto en las condiciones de Cabri como en las condiciones clásicas de Heck.

La comparación de los resultados de la Tabla 3 (pág. 147) con los de la Tabla 2 (pág. 136) muestran claramente que la regioselectividad de la reacción de acoplamiento de los benzoatos es similar a la de los fenilacetatos, aunque la reactividad de los *o*-bromobenzoatos es mayor que la de los *o*-bromofenilacetatos, hecho que podría deberse a los efectos electrónicos del grupo metoxicarbonilo sobre el anillo.

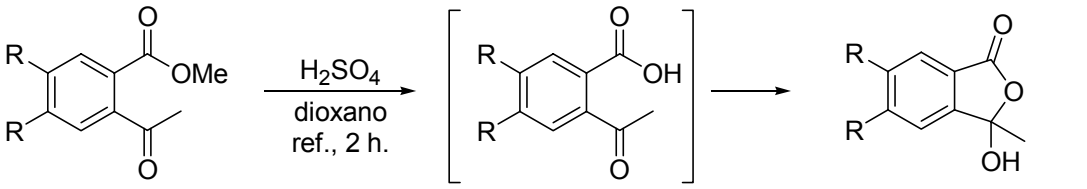
De igual manera que lo comprobado con el ácido 2-(2-bromofenil)acético, cuando la reacción se intentó sobre el ácido 2-bromobenzoico **65j** no se apreció reacción (Esquema 93), observándose la aparición en el crudo de un sólido que no se caracterizó.



65j **178a**

Esquema 93

Finalmente, los ésteres **178e,f** se hidrolizaron a los correspondientes ácidos *o*-acetilbenzoicos **178a,c** requeridos para llevar a cabo la síntesis de isocromandionas **176**. En primer lugar, el acetilbenzoato de metilo **178e** (Esquema 94) se calentó a reflujo en dioxano y H_2SO_4 durante 2 horas, aislándose el ácido **178a** en forma de su lactol **180a**. Esto quedó claramente demostrado a la vista de los datos espectroscópicos del producto obtenido. En su espectro de masas pueden observarse a *m/z* 165 (MH^+, 67) la señal correspondiente al ión molecular protonado. En el espectro de infrarrojo se observa una banda a 3267 cm^{-1} correspondiente al OH y a 1726 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo. El espectro de RMN-^{1}H muestra a 1,95 ppm un singulete correspondiente al CH_3 de la molécula, a 5,71 ppm aparece un singulete ancho correspondiente al OH y entre 7,47-7,60 y 7,63-7,82 ppm aparecen dos multipletes que integran por dos protones cada uno correspondientes a los cuatro protones aromáticos de la molécula. Finalmente, en el espectro de RMN–^{13}C aparecen a 26,4 ppm la señal del CH_3, a 123,5, 125,9, 131,4 y a 135,8 ppm las señales de los cuatro CH aromáticos de la molécula, a 108,1, 127,6 y 151,9 ppm aparecen tres señales de carbonos cuaternarios y a 170,4 ppm aparece la señal correspondiente al grupo carboxilo. La ausencia de una segunda señal de un grupo carbonilo y la presencia de tres señales de carbono cuaternario, correspondientes al anillo aromático y al carbono en posición α al OH indican claramente que se trata del lactol **180a**. Del mismo modo, partiendo del acetilbenzoato de metilo **178f** se obtuvo el ácido **178c** en forma de su lactol **180c**.



178 e R=H
f R=OMe

178 a R=H
c R=OMe

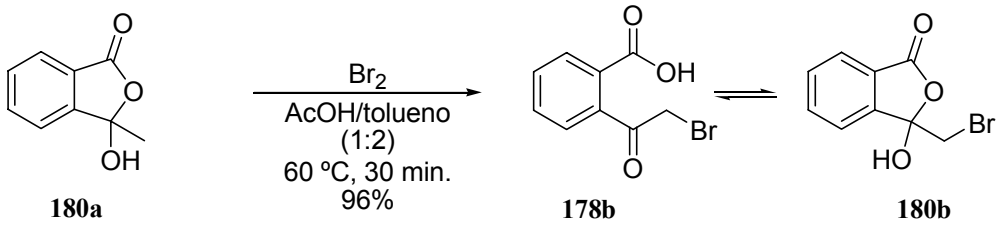
180 a R=H (95%)
c R=OMe (98%)

Esquema 94

2.2.3.1.3. Síntesis de isocromandionas.

Una vez desarrollado el método de síntesis de ácidos *o*-acetilbenzoicos que nos habíamos propuesto, abordamos inmediatamente la preparación de la isocromandiona

sin sustituyentes **176a** mediante la secuencia de dos reacciones prevista. Para ello, una disolución del lactol **180a** y bromo en una mezcla de ácido acético glacial y tolueno (1:2) se calentó a 60 ºC durante 30 minutos (Esquema 95).



180a **178b** **180b**

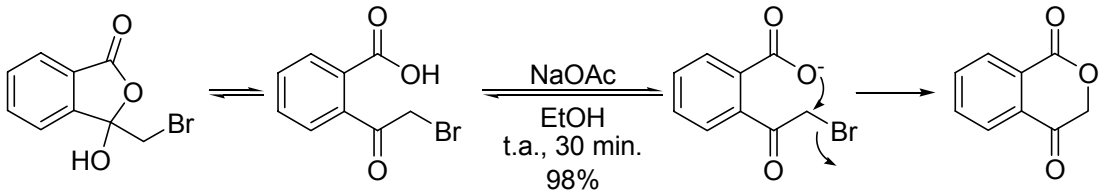
Esquema 95

A priori, podriamos esperar que el producto obtenido fuese **178b**, **180b** o incluso una mezcla de ambos compuestos en equilibrio.[169] Mediante el análisis de los datos espectroscópicos del producto aislado pudimos establecer fácilmente que el compuesto obtenido era **180b**. En su espectro de masas pueden observarse a *m/z* 243 (MH^+, 80) y a 245 (MH^+, 77) las señales correspondientes al ión molecular protonado, que indican claramente que en la molécula está presente un átomo de bromo. En el espectro de infrarrojo se observa una banda a 3260 cm^{-1} correspondiente al OH y a 1752 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo. El espectro de RMN-^{1}H presenta a 3,85 ppm un doblete (J = 4,4 Hz) correspondiente al CH_2 de la molécula; a 5,34 ppm aparece un singulete ancho correspondiente al OH y entre 7,55-7,84 ppm un multiplete que integra por cuatro protones, correspondiente a los cuatro protones aromáticos de la molécula. Finalmente, en el espectro de RMN–^{13}C aparecen a 35,1 ppm la señal del CH_2, a 122,7, 125,2, 130,9 y 134,6 ppm las señales de los cuatro CH aromáticos de la molécula, a 104,4, 126,9 y 146,9 ppm tres señales de carbonos cuaternarios y a 168,4 ppm aparece la señal correspondiente al grupo carbonilo. La ausencia de una segunda señal de un grupo carbonilo y la presencia de tres señales correspondientes a tres carbonos cuaternarios, debidos al anillo aromático y al carbono en posición α al OH y en posición β respecto al bromo, indican claramente que se trata del lactol **180b**.

Una vez establecido, pues, que el bromocetoácido **178b** se aisla como su lactol **180b**, decidimos utilizar directamente este compuesto para llevar a cabo la etapa final de

[169] Este compuesto ha sido aislado como mezcla de las dos estructuras: ácido y lactol. Ver: G. A. Krafft y J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc*. **1981**. *103*, 5459.

nuestra síntesis de isocromandionas **176a** (Esquema 96). De acuerdo con ello, sobre una disolución del lactol **180b** en etanol del 96% se añadió NaOAc en pequeñas porciones y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, observándose la aparición de precipitado blanco abundante que se identificó como la isocroman-1,4-diona **176a** deseada.[170] El espectro de RMN-^{1}H de este producto presenta a 5,14 ppm un singulete que integra por dos protones, correspondiente al CH_2 de la molécula. Los cuatro protones aromáticos aparecen como multipletes entre 7,82-8,29 ppm. Las señales más significativas del espectro de RMN-^{13}C son una señal a 161,4 ppm, correspondiente al carbono carboxílico del grupo éster, y una señal a 189,4 ppm, correspondiente al carbono de la cetona. Además, en su espectro de masas se observa una señal a *m/z* 162 (M^+, 27) correspondiente al ión molecular y en su espectro de infrarrojo se observan a 1725 cm^{-1} y a 1695 cm^{-1} las bandas correspondientes a sus dos grupos carbonilo.



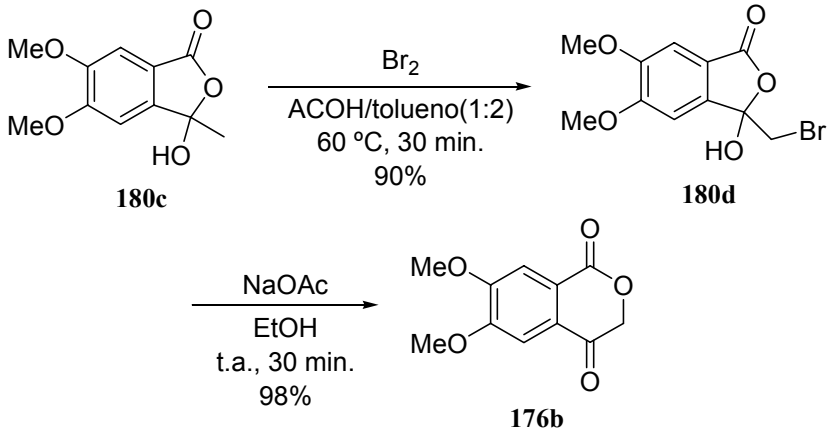
180b **178b** **178g** **176a**

Esquema 96

La formación de esta lactona **176a** puede explicarse admitiendo que el lactol **180b** se encuentra en equilibrio con su forma abierta (el cetoácido **178b**). Este compuesto en medio básico está en equilibrio con su carboxilato, que experimenta una sustitución nucleófila intramolecular irreversible que rinde la isocromandiona **176a**.

Obtuvimos a continuación una segunda isocromandiona, la isocromandiona dimetoxilada **176b**, a partir del 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (**178f**), a través de **180c** y el bromolactol **180d**, como se indica en el Esquema 97.

[170] a) Gabriel, *Ber*. **1907**, *40*, 71. b) E. B. Knott, *J. C. Society* **1963**, 402. c) M. Ishikawa y Y. Eguchi, *Heterocycles* **1981**, *16*, 25.

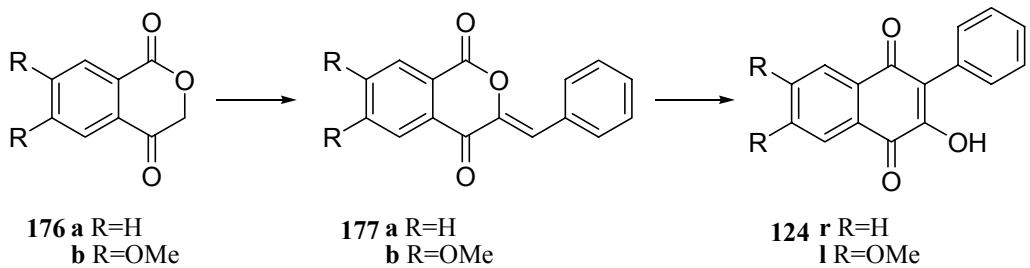


Esquema 97

En primer lugar, el lactol dimetoxilado **180c** se transformó en su derivado bromado **180d**, utilizando las mismas condiciones que para su análogo no sustituído **180a**. La posterior sustitución nucleófila intramolecular en medio básico permitió obtener la isocromandiona dimetoxilada **176b** en un rendimiento similar al de su análoga **176a**.

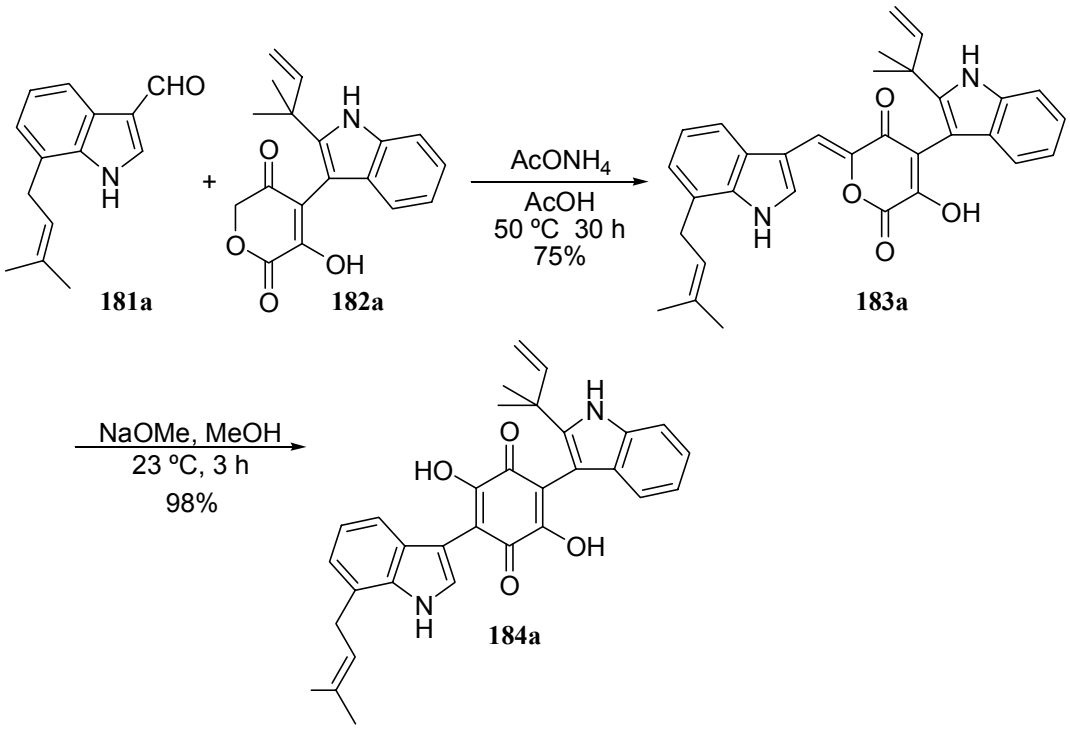
2.2.3.2. Síntesis y transformación de bencilidenisocromandionas en fenilhidroxinaftoquinonas.

Continuando con nuestro plan de trabajo se abordó a continuación la transformación de las isocromandionas **176** en bencilidenisocromandionas **177** y la conversión de estas en las fenilhidroxinaftoquinonas **124** (Esquema 98).



Esquema 98

Para llevar a cabo estas transformaciones no descritas en la bibliografía, nos basamos en una transformación similar descrita recientemente.[171] Como puede verse en el Esquema 99, la condensación del aldehído **181a** y de la hidroxiquinona **182a** tuvo lugar al calentar una disolución de ambos compuestos y NH_4OAc en AcOH glacial a 50 ºC durante 3 horas. A continuación, el tratamiento de **183a** con NaOMe en metanol a 23 ºC durante 3 horas dió lugar a la formación de la demetilasterriquinona B_1 (**184a**).

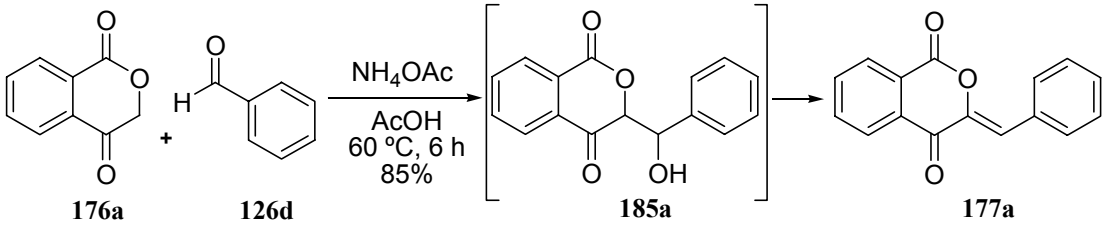


Esquema 99

Procediendo de una manera similar, para llevar a cabo la síntesis de la bencilidenisocromandiona **177a** se condensó la isocromandiona **176a** con benzaldehido **126d**, disolviendo estos dos compuestos y NH_4OAc en AcOH glacial y calentando dicha disolución a 60 ºC durante 6 horas, separándose un precipitado amarillo intenso, que resultó ser, a la vista de sus datos espectroscópicos, la bencilidenisocromandiona **177a** deseada (Esquema 100, pág. 154). Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 7,17 ppm un singulete que integra por un protón correspondiente al CH del doble enlace que posee el compuesto. Las restantes señales son tres multipletes que aparecen a 7,40-7,45, 7,85-7,99 y 8,22-8,32 ppm, que corresponden a los nueve protones aromáticos. El espectro de

[171] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

masas presenta a *m/z* 250 (M^+, 51) la señal correspondiente al ión molecular. Finalmente, en el espectro de infrarrojo se observa, entre otras señales, una banda a 1745 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo.

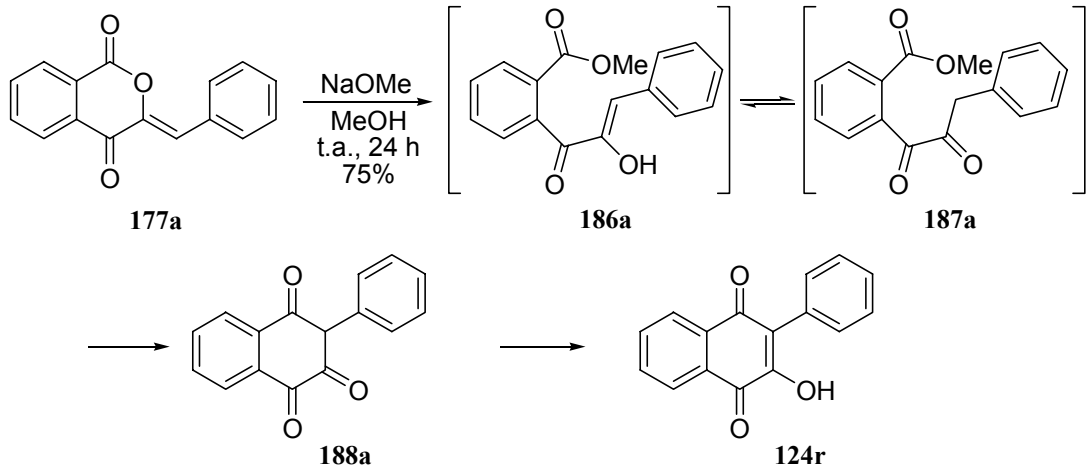


Esquema 100

Es evidente que el resultado obtenido en esta transformación sencilla y eficiente es el resultado de una condensación aldólica seguida de la deshidratación espontánea del aldol **185a** inicialmente formado. La estereoquímica *Z* del doble enlace de la bencilidenisocromandiona **177a** se asignó basándonos en transformaciones similares descritas en la bibliografía.[172]

La etapa siguiente de nuestra nueva estrategia de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas era el reordenamiento de la bencilidenisocromandiona **177a** para dar la fenilhidroxinaftoquinona **124r**. Dicha transformación se llevó a cabo tratando la isocromandiona **177a** con metóxido sódico en metanol (Esquema 101).[173]

[172] a) K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119. b) K. Liu, L. Xu, D. Szalkowski, Z. Li, V. Ding, G. Kwei, S. Huskey, D. E. Moller, J. V. Heck, B. B. Zhang y A. B. Jones, *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 3487. c) H.-J. Lohrisch, L. Kopanski, R. Herrmann, H. Schmidt y W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem*. **1986**, 177-194. d) H.-J. Lohrisch, H. Schmidt y W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem*. **1986**, 195-204.
[173] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.



Esquema 101

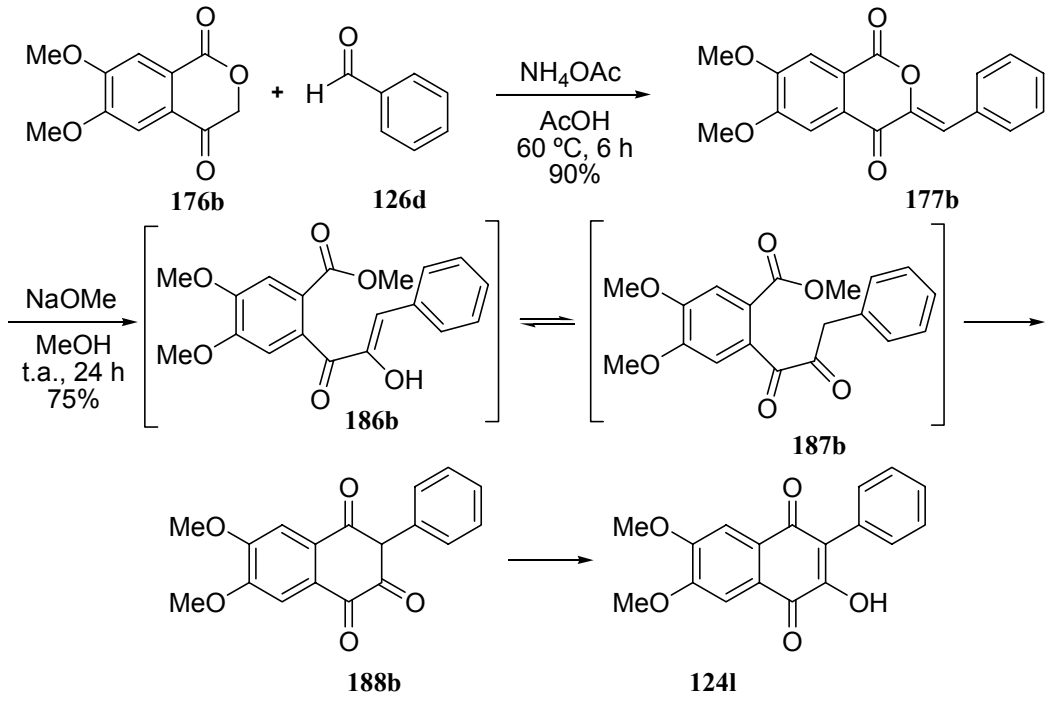
En el espectro de RMN-^{1}H de la bencilhidroxinaftoquinona **124r** obtenida se observan tres multipletes a 7,40-7,54, 7,72-7,85 y a 8,15-8,23 ppm, correspondientes a los nueve protones aromáticos que posee el compuesto. En el espectro de RMN-^{13}C, además de las señales correspondientes a los nueve protones aromáticos, se pueden observar dos señales a 181,9 y a 183,1 ppm, correspondientes a los dos carbonos carbonílicos del sistema quinónico del producto. En su espectro de infrarrojo aparecen a 3425 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo hidroxilo y a 1710 cm^{-1} y 1650 cm^{-1} dos bandas correspondientes a los grupos carbonilo. Finalmente, en el espectro de masas se observa a *m/z* 250 (M^{+}, 100) el pico correspondiente al ión molecular.

Este reordenamiento se puede explicar admitiendo que la bencilidenisocromandiona **177a**, en las condiciones básicas de reacción, experimenta una apertura al *o*-estirilcetobenzoato de metilo **186a**, un compuesto de naturaleza enólica en equilibrio con su forma cetónica **187a**. Este compuesto en las condiciones de reacción experimenta una condensación tipo Claisen intramolecular que conduce a la tricetociclohexanona compleja **188a**, que se tautomeriza a la fenilhidroxinaftoquinona **124r** deseada.

El resultado satisfactorio de esta última transformación nos permitió, por lo tanto, desarrollar el nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124r** que nos habíamos propuesto llevar a cabo, como paso previo a la utilización de esta ruta para sintetizar indolonaftoquinonas **34**.

Para comprobar la generalidad de esta nueva ruta sintética, decidimos estudiar su aplicación al caso de una segunda fenilhidroxinaftoquinona, la fenilhidroxinaftoquinona dimetoxilada **124l** (Esquema 102).

Procediendo como para preparar su análoga previa **124r**, en primer lugar se calentó a 60 ºC durante 6 horas una disolución de la isocromandiona dimetoxilada **176b** previamente obtenida (Esquema 97, pág. 152), benzaldehido **126d** y acetato amónico en ácido acético glacial, obteniéndose la bencilidénisocromandiona dimetoxilada **177b** como un precipitado de color amarillo intenso, que se identificó fácilmente a partir de sus datos espectroscópicos. Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 4,04 y 4,05 ppm dos singuletes correspondientes a los dos grupos metoxilo; a 7,16 ppm aparece un singulete que integra por un protón, correspondiente al CH del doble enlace que posee el compuesto, a 7,39-7,46 ppm un multiplete corrspondiente a tres protones aromáticos y a 7,61 ppm y a 7,65 ppm dos singuletes correspondientes a dos protones aromáticos; los dos protones aromáticos restantes aparecen como un multiplete a 7,96-7,99 ppm. El espectro de masas presenta a *m/z* 310 (M^+, 83) el pico correspondiente al ión molecular. Finalmente, en su espectro de infrarrojo se observa a 1731 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo.



Esquema 102

Finalmente se llevó a cabo la transformación de esta bencilidenisocromandiona **177b** en la fenilhidroxinaftoquinona dimetoxilada **124l**, por reacción con metóxido sódico en metanol.[174] En el espectro de RMN-^{1}H de esta hidroxiquinona **124l** se observa a 4,05 ppm un singulete que integra por seis protones, que corresponde a los dos grupos metoxilo; a 7,41- 7,52 ppm aparece un multiplete de cinco protones aromáticos y a 7,54 ppm y a 7,63 ppm se observan los dos protones aromáticos restantes. En el espectro de RMN-^{13}C, además de las señales correspondientes a los dos metoxilos y a los siete protones aromáticos, se pueden observar dos señales a 180,9 y a 183,4 ppm, correspondientes a los dos carbonos carbonílicos del sistema quinónico. En el espectro de infrarrojo aparece a 3326 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo hidroxilo y a 1647 cm^{-1} una banda de grupos carbonilo. Finalmente, en su espectro de masas se observa a *m/z* 310 (M^{+}, 100) el pico correspondiente al ión molecular.

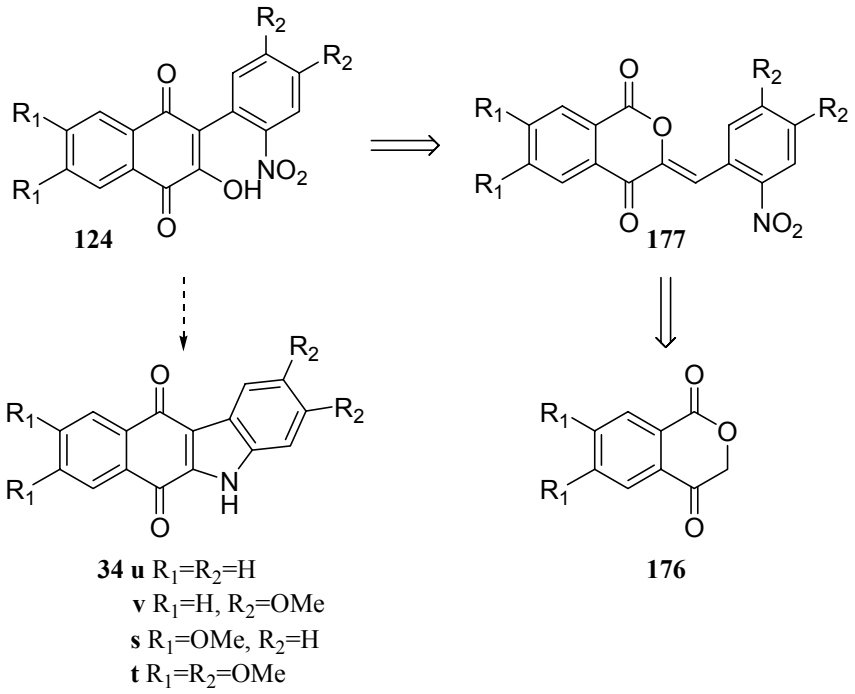
Por lo tanto, podemos afirmar que hemos desarrollado un nuevo método de síntesis general de fenilhidroxinaftoquinonas **124** a partir de los ácidos *o*-acetilbenzoicos **178**.

Esta ruta se aplicó inmediatamente a la síntesis de indolonaftoquinonas, que se describe en el apartado siguiente de esta memoria.

[174] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

2.2.4. APLICACIÓN DEL NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE FENILHIDROXINAFTOQUINONAS A LA SÍNTESIS DE INDOLONAFTOQUINONAS.

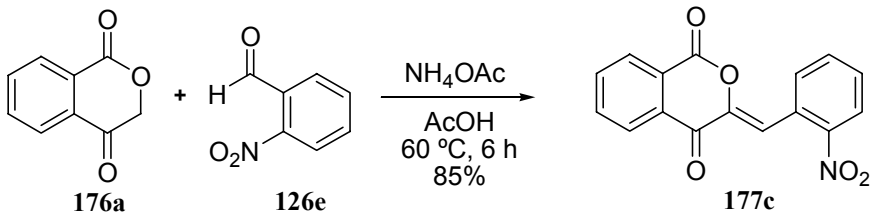
Una vez puesto a punto el nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124** que acabamos de exponer (capítulo 2.2.3., pág. 145) prosiguiendo con nuestro plan de trabajo, abordamos inmediatamente la aplicación de este método a la síntesis de indolonaftoquinas **34** (Esquema 103). Como habíamos previsto (pág. 142), ello requirió preparar previamente las nitrofenilhidroxinaftoquinonas **124**, con un grupo nitro convenientemente dispuesto para obtener indolonaftoquinonas, que se obtuvieron a partir de nitrobencilidenisocromandionas **177** preparadas a partir de isocromandionas **176**.



Esquema 103

Decidimos ensayar en primer lugar la síntesis de la indolonaftoquinona no sustituida **34u**, que requiere disponer de la bencilidenisocromandiona nitrada **177c**, compuesto que se preparó condensando la isocromandiona **176a**, previamente obtenida,

con el nitrobenzaldehido (**126e**), que es un compuesto comercial (Esquema 104). Así, al calentar una disolución de la isocromandiona **176a**, nitrobenzaldehido **126e** y acetato amónico en ácido acético glacial durante 6 horas a 60 ºC, se formó un precipitado amarillo que se identificó como la nitrobencilidenisocromandiona **177c** esperada. Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 7,52-7,63 ppm un multiplete de dos protones, correspondiente al CH del doble enlace y a un protón aromático. El resto de los protones aromáticos aparecen como multipletes a 7,70-7,78, 7,89-7,96, 8,04-8,13 y 8,26-8,37 ppm. En el espectro de RMN-^{13}C, además de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos y de la olefina, se observan a 157,6 ppm la señal del carbonilo de éster y a 176,5 ppm la señal correspondiente al carbonilo de cetona. El espectro de masas muestra a *m/z* 296 (MH^+, 48) un pico correspondiente al ión molecular protonado. Y en su espectro de infrarrojo aparecen a 1743 cm^{-1} una banda del grupo carbonilo y a 1517 cm^{-1} y 1265 cm^{-1} dos bandas correspondientes al grupo nitro.

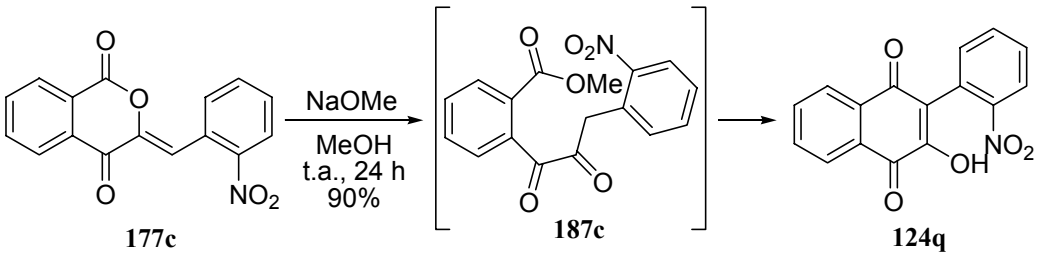


Esquema 104

La transformación de esta nitrobencilidenisocromandiona **177c** en la nitrofenilhidroxinaftoquinona **124q** se realizó tratando esta isocromandiona **177c** con metóxido sódico en metanol.[175] En el espectro de RMN-^{1}H de **124q** se observan cuatro multipletes a 7,57-7,72 (2 H), 7,78-7,94 (3 H), 7,98-8,04 (1 H) y 8,08-8,18 ppm (2 H), que corresponden a sus ocho protones aromáticos. En su espectro de RMN-^{13}C, además de las señales correspondientes a los ocho protones aromáticos, aparecen dos señales a 181,0 ppm y a 182,5 ppm, correspondientes a los dos carbonos carbonílicos del sistema quinónico del producto. Su espectro de infrarrojo incluye a 3434 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo hidroxilo y a 1674 cm^{-1} y a 1639 cm^{-1} dos bandas

[175] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

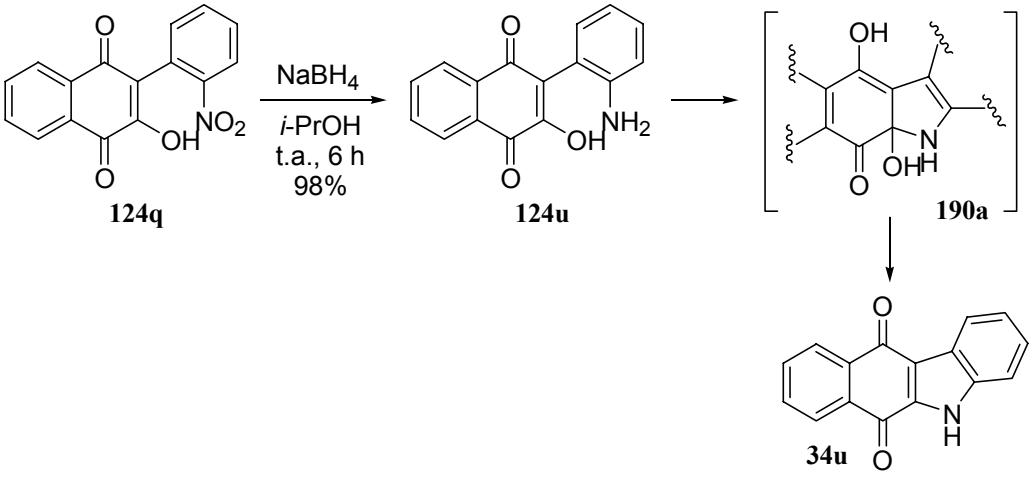
correspondientes a los grupos carbonilo, así como a 1521 cm^{-1} y a 1362 cm^{-1} dos bandas correspondientes al grupo nitro. Finalmente, en el espectro de masas se observa a *m/z* 296 (MH^+, 100) la señal correspondiente al ión molecular protonado.



Esquema 105

Finalmente, de acuerdo con nuestro plan, se abordó la transformación de esta nitrofenilhidroxinaftoquinona **124q** en la indolonaftoquinona **34u**, procediendo como en los casos similares previos (Esquema 106, pág. 162). Así, cuando se redujo la nitrofenilnaftoquinona **124q** con $NaBH_4$ en *i*-PrOH a temperatura ambiente, la aminofenilnaftoquinona **124u** inicialmente formada evolucionó rápidamente en el medio de reacción. La adición conjugada de su grupo amino al sistema quinónico seguida de deshidratación condujo a la indolonaftoquinona **34u**,[176] un compuesto de color rojo violeta con las siguientes propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{1}H muestra cuatro multipletes a 7,25-7,35, 7,55-7,57, 7,78-7,84 y 7,95-8,07 ppm, correspondientes a los ocho protones aromáticos. En su espectro de masas se observa a *m/z* 247 (M^+, 44) el pico correspondiente al ión molecular. Y su espectro de infrarrojo presenta una banda a 3437 cm^{-1} debida al NH y una banda a 1602 cm^{-1} debida a los grupos carbonilo de 1,4-quinonas.

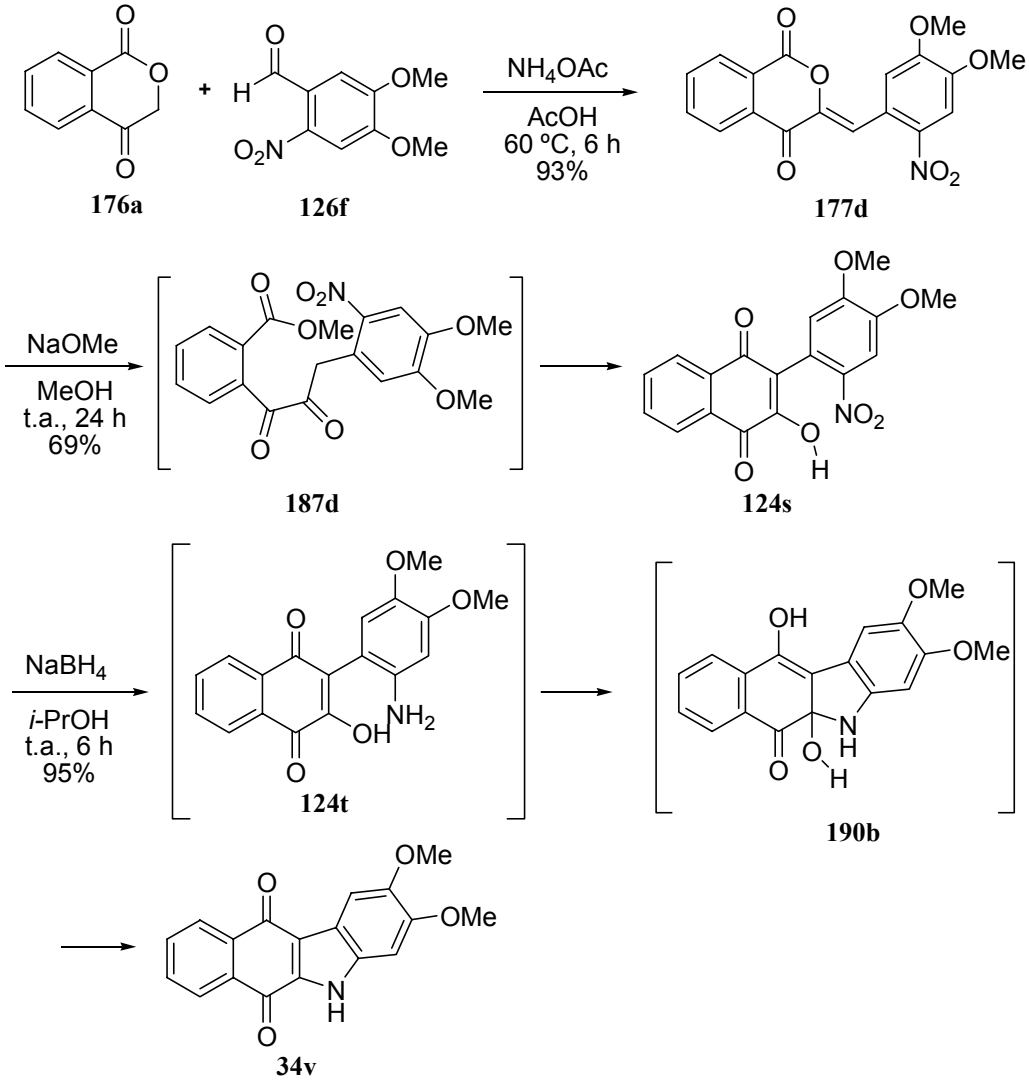
[176] a) J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 6479. b) J. Cruces, E. Martínez, M. Treus, L. A. Martínez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3015.



Esquema 106

Para comprobar la generalidad de esta nueva ruta de síntesis de indolonaftoquinonas **34**, decidimos ensayar la síntesis de una segunda indolonaftoquinona, la indolonaftoquinona dimetoxilada **34v** (Esquema 107). Para ello se preparó en primer lugar la nitrobencilidenisocromandiona dimetoxilada **177d** condensando la isocromandiona **176a** con el nitrobenzaldehido dimetoxilado **126f**, compuesto que se obtuvo siguiendo un procedimiento[177] descrito en la bibliografía. En el espectro de RMN-^{1}H de **34v** se observan dos singuletes a 4,01 ppm y a 4,05 ppm, correspondientes a los dos grupos metoxilo, así como tres singuletes a 7,63, 7,68 y a 7,70 ppm debidos a dos protones aromáticos y al protón del doble enlace que se ha formado en la reacción. Los cuatro protones aromáticos restantes aparecen como dos multipletes de dos protones cada uno, a 7,87-7,97 y 8,27-8,36 ppm. El espectro de masas muestra un pico a *m/z* 356 (MH^+, 12), correspondiente al ión molecular protonado, y su espectro de infrarrojo muestra a 1749 cm^{-1} una banda de los grupos carbonilo y a 1521 cm^{-1}y 1283 cm^{-1} dos señales correspondientes al grupo nitro.

[177] S. Kumar, E. J. Wachtel y E. Keinan, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 3821.



176a **126f** **177d** **187d** **124s** **124t** **190b** **34v**

Esquema 107

A continuación, esta nitrobencilidenisocromandiona **177d** se transformó en la nitrofenilhidroxinaftoquinona **124s** al tratarla con metóxido sódico en metanol.[178] En su espectro de RMN-^{1}H se observan dos singuletes a 3,60 y 3,69 ppm, correspondientes a los dos metoxilos, así como dos singuletes a 6,87 y 7,55 ppm, correspondientes a dos protones aromáticos, junto con un multiplete a 7,60-7,93 debido a los otros cuatro protones aromáticos. Su espectro de infrarrojo incluye a 3379 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo hidroxilo y a 1667 cm^{-1} y 1653 cm^{-1} dos bandas correspondientes a grupos carbonilo, observándose también a 1522 cm^{-1} y a 1272 cm^{-1}

[178] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

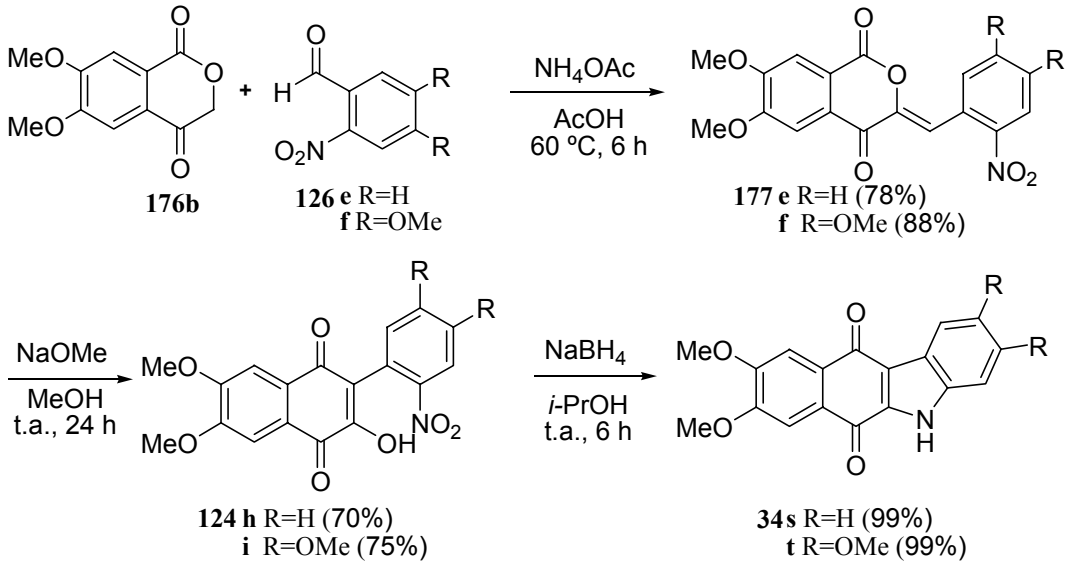
dos bandas correspondientes al grupo nitro. En su espectro de masas aparece a *m/z* 356 (MH^+, 27) el pico correspondiente al ión molecular protonado.

Finalmente, se abordó de la manera habitual la construcción del anillo nitrogenado de la indolonaftoquinona dimetoxilada **34v** deseada (Esquema 107, pág. 163), reduciendo la nitrofenilnaftoquinona **124s** con $NaBH_4$ en *i*-PrOH a temperatura ambiente, para dar la aminofenilnaftoquinona **124t**, que, como se esperaba, cicló espontáneamente en el medio de reacción a la indolonaftoquinona **34v**.[179] Su espectro de RMN-^{1}H muestra dos singuletes a 3,66 ppm y a 3,75 ppm correspondientes a los dos metoxilos; a 6,63 ppm y a 6,81 ppm aparecen dos singuletes, que corresponden a un protón aromático cada uno, y a 7,60-7,75 ppm y 7,92-8,02 ppm dos multipletes de dos protones cada uno. En su espectro de masas se observa a *m/z* 307 (M^+, 64) el pico correspondiente con el ión molecular y el espectro de infrarrojo presenta una banda a 3275 cm^{-1} debida al NH y una banda a 1650 cm^{-1} debida a los grupos carbonilo.

Una vez sintetizada esta segunda indolonaftoquinona **34v**, con objeto de conseguir más datos sobre la generalidad de nuestra ruta sintética de preparación de indolonaftoquinonas **34**, decidimos preparar otras dos indolonaftoquinonas: la indolonaftoquinona dimetoxilada **34s** y la indolonaftoquinonas tetrametoxilada **34t**.

La indolonaftoquinona dimetoxilada **34s** se obtuvo condensando la isocromandiona dimetoxilada **176b** con *o*-nitrobenzaldehido (**126e**), transformando a continuación la nitrobencilidenisocromandiona dimetoxilada **177e** resultante en la nitrofenilhidroxinaftoquinona dimetoxilada **124h** y tratando ésta finalmente con $NaBH_4$ en isopropanol (Esquema 108, pág. 165).

[179] a) J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 6479. b) J. Cruces, E. Martínez, M. Treus, L. A. Martínez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3015.



176b

126 e R=H
f R=OMe

177 e R=H (78%)
f R=OMe (88%)

124 h R=H (70%)
i R=OMe (75%)

34 s R=H (99%)
t R=OMe (99%)

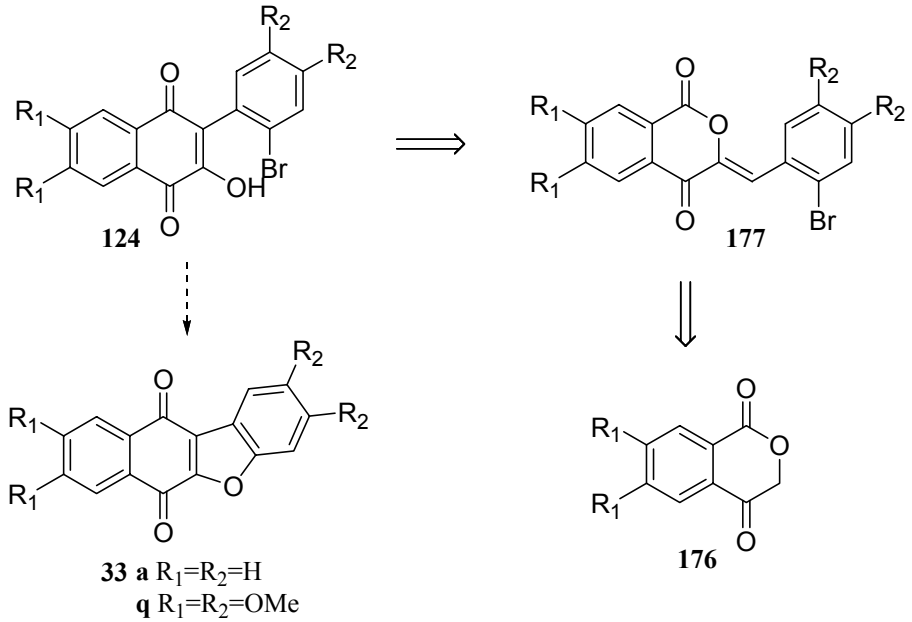
Esquema 108

Y finalmente, la indolonaftoquinona tetrametoxilada **34t** se preparó a partir de la isocromandiona dimetoxilada **176b** y el *o*-nitrobenzaldehido dimetoxilado **126f**, a través de la bencilidénisocromanona tetrametoxilada **177f** y la nitrofenilhidroxinaftoquinona tetrametoxilada **124i**.

En definitiva, la nueva estrategia de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas desarrollada por nosotros nos ha permitido preparar fácilmente y con buen rendimiento las indolonaftoquinonas **34u**, **34v**, **34s** y **34t**, con diferentes patrones de sustitución. Ello parece indicar que nos encontramos ante el primer método de síntesis general de indolonaftoquinonas, aunque convendría preparar indolonaftoquinonas adicionales para confirmar este extremo.

2.2.5. APLICACIÓN DEL NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE FENILHIDROXINAFTOQUINONAS A LA SÍNTESIS DE BENZOFURONAFTOQUINONAS.

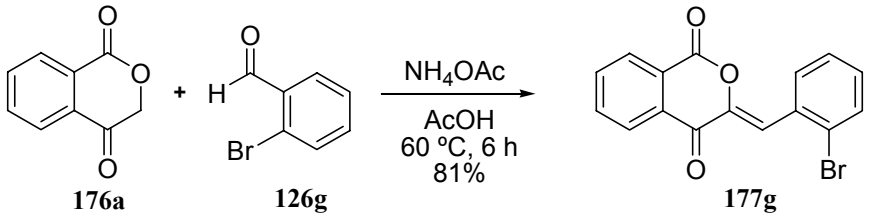
Una vez que hemos desarrollado un nuevo método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas que hemos aplicado satisfactoriamente a la síntesis de indolonaftoquinonas, decidimos estudiar su aplicación a la síntesis de compuestos 2-fenilnaftoquinónicos similares, eligiendo como compuestos modelo para estos estudios las benzofuronaftoquinonas **33**. Ello requiere preparar previamente, como se indica en el Esquema 109, las correspondientes bromofenilhidroxinaftoquinonas **124** con un átomo de bromo convenientemente dispuesto para generar el anillo oxigenado de las benzofuronaftoquinonas **33**, como hemos descrito previamente.



Esquema 109

Nosotros decidimos ensayar en primer lugar la síntesis de la benzofuronaftoquinona no sustituida **33a,** lo que requiere disponer de la bencilidenisocromandiona bromada **177g**, que se preparó, como se indica en el Esquema

110, condensando el bromobenzaldehido **126g** con la isocromandiona **176a** previamente obtenida (pág. 151). Así, al calentar una disolución de la isocromandiona **176a**, bromobenzaldehido **126g** y acetato amónico en ácido acético glacial durante 6 horas a 60 ºC se formó un precipitado amarillo, que se identificó como la bromobencilidenisocromandiona **177g** esperada. En su espectro de RMN-^{1}H se observan una serie de multipletes a 7,19-7,29 (1 H, Ar-H), 7,38-7,46 (1 H, Ar-H) 7,58-7,69 (2 H, Ar-H + =CH), 7,86-7,93 (2 H, 2xAr-H) y 8,24-8,36 ppm (3 H, 3xAr-H). El espectro de masas muestra dos picos a *m/z* 328 (M^+, 44%) y 330 (M^+, 39%), correspondientes al ión molecular. Su espectro de infrarrojo incluye a 1746 cm^{-1} una banda correspondiente a los grupos carbonilo.

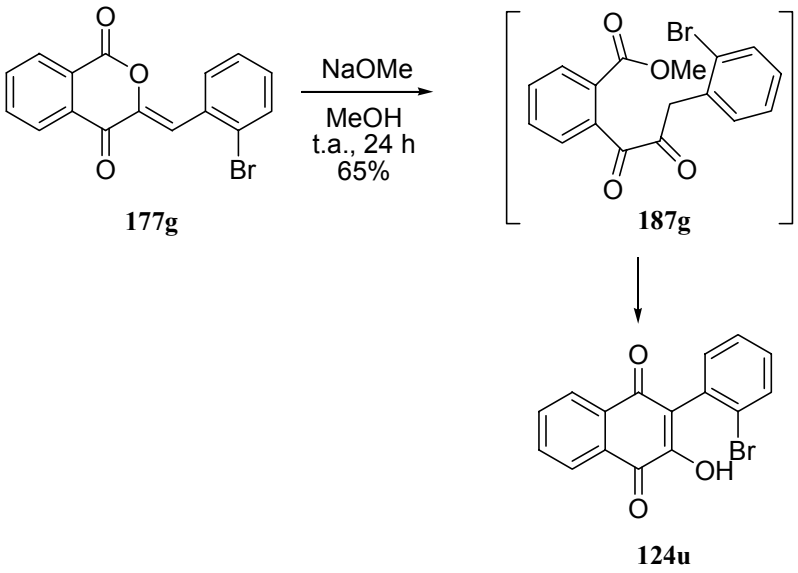


Esquema 110

La etapa siguiente de nuestro plan de síntesis fue la transformación de la bromobencilidenisocromandiona **177g** en la bromofenilhidroxinaftoquinona **124u**. Dicha transformación se realizó tratando **177g** con metóxido sódico en metanol.[180] Su formación, que puede explicarse de manera similar a la de su análogo nitrado, implicaría la ciclación espontánea del compuesto **187g** resultante de la apertura de la isocromandiona **177g** de partida (Esquema 111, pág. 169). En su espectro de RMN-^{1}H se observan cuatro multipletes a 7,24-7,31 (2 H), 7,37-7,45 (1 H), 7,66-7,85 (3 H) y 8,15-8,21 ppm (2 H), que corresponden a los ocho protones aromáticos. En el espectro de RMN-^{13}C, además de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, aparecen dos señales a 181,6 ppm y a 182,7 ppm correspondientes a los dos carbonos carbonílicos del sistema quinónico del producto. El espectro de infrarrojo incluye a 3425 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo hidroxilo y a 1675 cm^{-1} y a 1641 cm^{-1} dos

[180] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

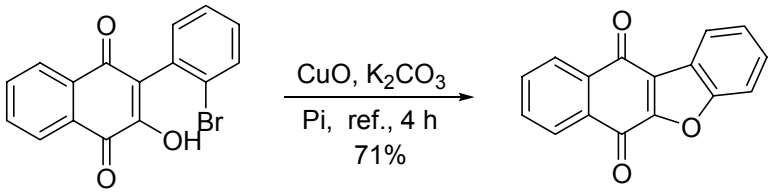
bandas correspondientes a grupos carbonilo. Finalmente, en su espectro de masas se observa a *m/z* 329 (MH^+, 100) y a 331 (MH^+, 95) las señales correspondientes al ión molecular protonado.



Esquema 111

Finalmente, de acuerdo con nuestro plan, se abordó la construcción del anillo oxigenado de las benzofuronaftoquinonas **33a** mediante una reacción de Ullmann.[181] Para ello, se calentó a reflujo una disolución de la quinona **124u**, CuO y K_2CO_3 en piridina. Después de la elaboración y la posterior purificación cromatográfica, se aisló un sólido amarillo que resultó ser la benzofuronaftoquinona **33a** deseada. Su espectro de RMN-^{1}H muestra dos multipletes a 7,48-7,81 (5 H) y 8,22-8,34 ppm (3 H), correspondientes a los ocho protones aromáticos. En su espectro de masas se observa a *m/z* 248 (M^+, 100) un pico que se corresponde con el ión molecular. El espectro de infrarrojo presenta una banda a 1674 cm^{-1} debida a carbonilos de quinona.

[181]a) E. Martínez, L. Martínez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 2175. b) A. Martínez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 2365. c) E. Martínez, L. Martínez, M. Treus, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6023.

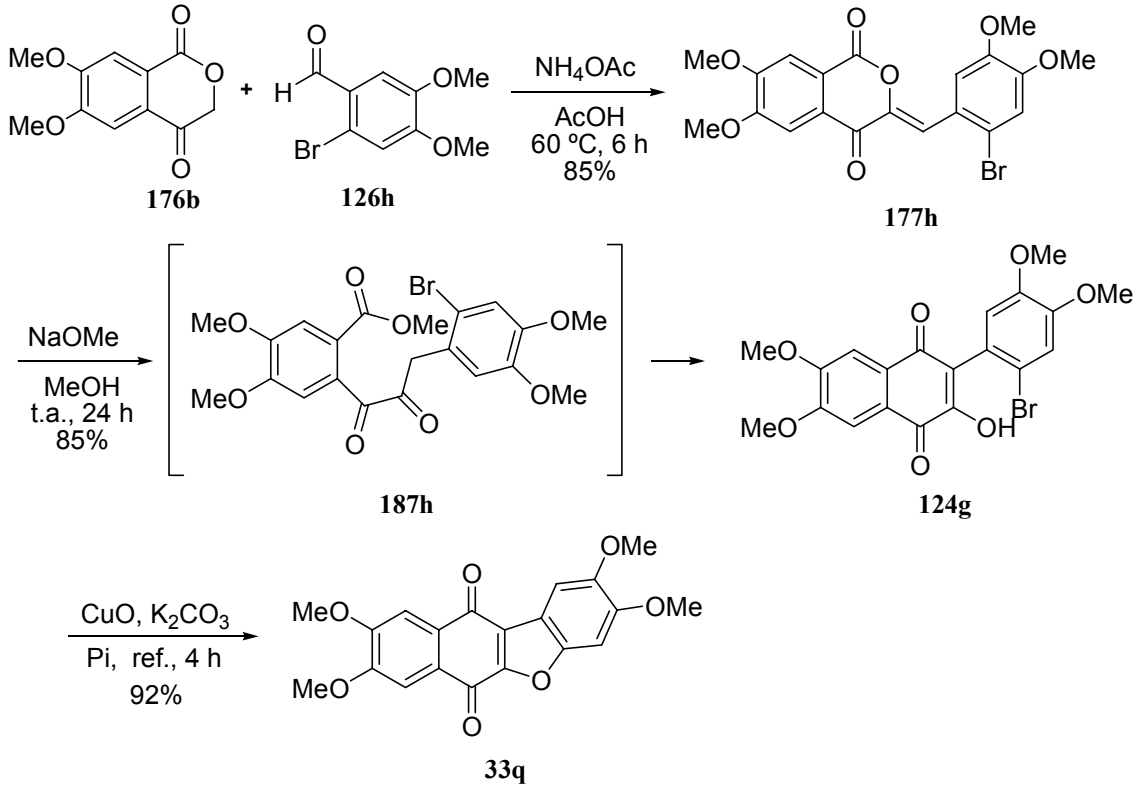


124u **33a**

Esquema 112

Para comprobar la generalidad de esta nueva ruta de síntesis de benzofuronaftoquinonas **33**, decidimos ensayar la síntesis de la benzofuronaftoquinona tetrametoxilada **33q**.

Para ello, al calentar una disolución de la isocromandiona **176b**, dimetoxibromobenzaldehido **126h** y acetato amónico en ácido acético glacial durante 6 horas a 60 ºC, se formó un precipitado amarillo que se identificó como la tetrametoxibromobencilidenisocromandiona **177h** esperada (Esquema 113) En su espectro de RMN-^{1}H se observan una serie de singuletes a 7,12, 7,27, 7,58, 7,65 y 8,08 ppm, correspondientes a los cuatro protones aromáticos y al protón del doble enlace. El espectro de masas muestra dos señales a *m/z* 448 (M^+, 10%) y 450 (M^+, 10%) correspondientes al ión molecular y el espectro de infrarrojo incluye a 1734 cm^{-1} una señal de los grupos carbonilo.



176b **126h** **177h** **187h** **124g** **33q**

Esquema 113

La transformación de la bromobencilidenisocromandiona **177h** en la hidroxibromofenilnaftoquinona **124g** se realizó tratando **177h** con metóxido sódico en metanol de manera similar a su análoga no sustituida.[182] El espectro de RMN-^{1}H de esta bromofenilhidroxinaftoquinona **124g** incluye a 3,83 ppm, 3,88 ppm y 4,01 ppm tres singuletes que corresponden a sus cuatro grupos metoxilo. Además, se observan cuatro singuletes a 6,75, 7,12, 7,52 y 7,58 ppm, correspondientes a los cuatro protones aromáticos. En su espectro de RMN-^{13}C, además de las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, aparecen dos señales a 180,8 y 182,8 ppm, debidas a los dos carbonos carbonílicos del sistema quinónico. El espectro de infrarrojo incluye a 3363 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo hidroxilo y a 1582 cm^{-1} y a 1653 cm^{-1} dos bandas correspondientes a grupos carbonilo. Finalmente, en el espectro de masas se observa a *m/z* 448 (M^+, 15) y a 450 (M^+, 14) las señales correspondientes al ión molecular.

[182] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

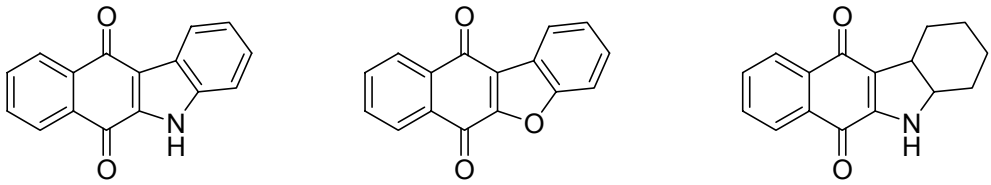
Finalmente, al refluir una disolución de la bromofenilhidroxinaftoquinona **124g**, CuO y K_2CO_3 en piridina se aisló un sólido naranja, la benzofuronaftoquinona tetrametoxilada **33q**. Su espectro de RMN-^{1}H muestra cuatro singuletes a 3,99, 4,02, 4,06 y 4,07 ppm, correspondientes a los cuatro metoxilos, y a 7,11, 7,58, 7,62 y 7,64 ppm aparecen las señales de los cuatro protones aromáticos. En el espectro de masas se observa a *m/z* 368 (M^+, 100) un pico que se corresponde con el ión molecular. El espectro de infrarrojo muestra una banda a 1666 cm^{-1} debida a grupos carbonilo del sistema quinónico.

Consecuentemente, la aplicación satisfactoria de la nueva ruta de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas a la preparación de benzofuronaftoquinonas, parece indicar que nos encontramos también ante un nuevo método de síntesis de estos compuestos, que es de validez general.

2.3. SÍNTESIS DE HEXAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS Y TETRAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS.

2.3.1. SÍNTESIS DE HEXAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS: RUTA DE LOS ÁCIDOS 2-AMINOCICLOHEXANOCARBOXÍLICOS.

En el subapartado 2.2.4. de la parte teórica de esta tesis doctoral (pág. 159) hemos expuesto nuestros estudios sobre el desarrollo de un nuevo método de síntesis de indolonaftoquinonas **34** que luego hemos extendido satisfactoriamente al caso de las benzofuronaftoquinonas **33**.

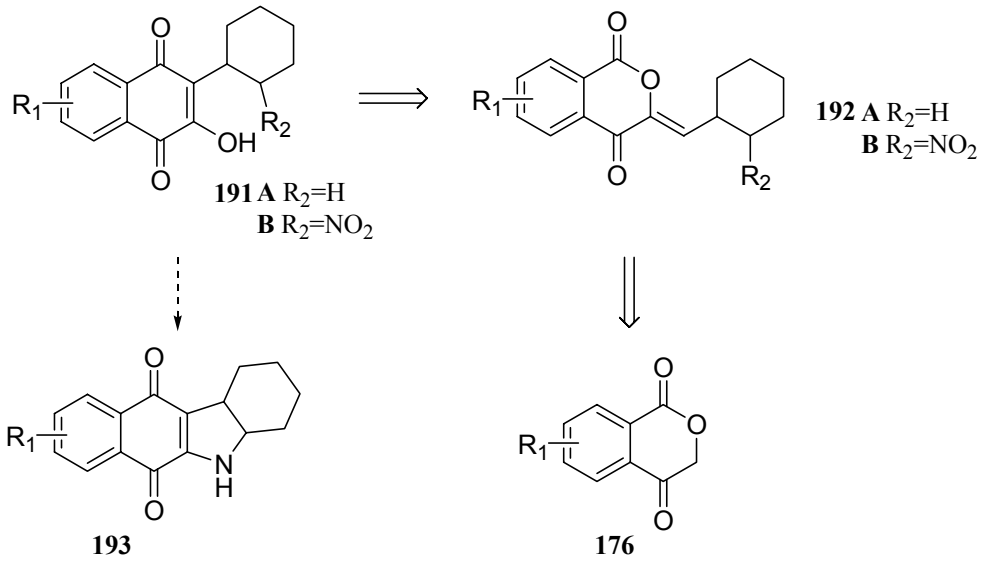


34 **33** **193**

Figura 36

En este tercer subapartado se describen los trabajos destinados a aplicar la metodología que hemos desarrollado para sintetizar indolonaftoquinonas, a la síntesis de un tercer tipo de compuestos tetracíclicos de naturaleza 2-fenilnaftoquinónica, las hexahidroindolonaftoquinonas **193**, un tipo de indolonaftoquinonas no preparado todavía, que se diferencian de las indolonaftoquinonas **34** en que su anillo D está totalmente hidrogenado.

Por ello, la síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas **193** requirió sintetizar un tipo de compuestos también novedosos, las ciclohexilidenisocromandionas **192**, a convertir en las ciclohexilhidroxinaftoquinonas **191** con un grupo nitro convenientemente dispuesto para generar el anillo pentacíclico nitrogenado de nuestros nuevos objetivos sintéticos **193** (Esquema 114, pág. 176).

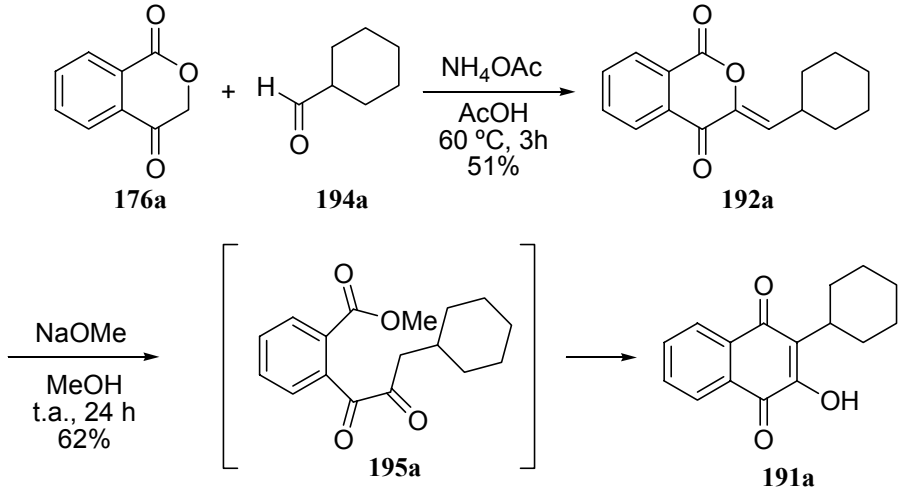


Esquema 114

2.3.1.1. Síntesis de ciclohexilhidroxinaftoquinonas.

A la hora de abordar este plan de síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas **193** (Esquema 114), decidimos estudiar en primer lugar la utilidad de esta estrategia para obtener ciclohexilhidroxinaftoquinonas **191A**, ensayando la preparación de la ciclohexilhidroxinaftoquinona no sustituida **191a**, (R_1=R_2=H) (Esquema 115, pág. 177).

Al calentar una disolución de la isocromandiona **176a** previamente obtenida, el ciclohexancarbaldehido **194a** y acetato amónico en ácido acético glacial durante 3 horas a 60 ºC, se obtuvo un sólido blanco que se identificó como la ciclohexilidenisocromandiona **192a** esperada. En su espectro de RMN-^{1}H aparecen los protones alifáticos como multipletes a 1,16-1,43 (5 H), 1,60-1,82 (5 H) y 2,76-2,93 (1 H) ppm; a 6,33 ppm aparece un doblete (J = 10,2 Hz) correspondiente al protón del doble enlace y los protones aromáticos aparecen como multipletes a 7,80-7,86, 8,15-8,22 y 8,25-8,31 ppm. En su espectro de RMN-^{13}C se observan, entre otras señales, a 158,6 y a 176,6 ppm las señales del carbonilo de lactona y del carbonilo de cetona, respectivamente. El espectro de masas muestra un pico a *m/z* 256 (M^+, 21), correspondiente al ión molecular y el espectro de infrarrojo exhibe a 1742 cm^{-1} la señal de los grupos carbonilo.



176a **194a** **192a** **195a** **191a**

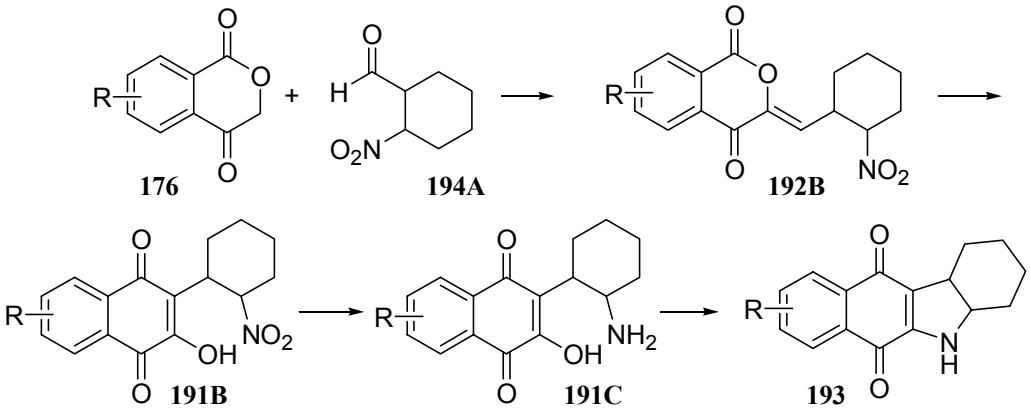
Esquema 115

Al reaccionar a continuación esta ciclohexilidenisocromandiona **192a** con metóxido sódico en metanol, tuvo lugar fácil y eficientemente el esperado reordenamiento a la ciclohexilhidroxinaftoquinona **191a**, a través del compuesto intermedio **195a**, de manera similar a sus análogas previas. Su espectro de RMN-^{1}H muestra una serie de multipletes a 0,66-0,87, 0,97-1,33, 1,48-1,70 y 1,72-1,91 ppm y un doblete a 2,13 ppm (J = 6,5 Hz) correspondientes a los protones del anillo ciclohexánico, observándose además a 4,61 ppm un singulete ancho correspondiente al hidroxilo, así como señales de cuatro protones aromáticos a 7,43 (d, 1 H, J = 7,4 Hz, Ar-H); 7,66-7,78 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz, Ar-H) ppm. Su espectro de infrarrojo muestra a 3520 cm^{-1} la banda del grupo hidroxilo y a 1671 cm^{-1} la banda correspondiente a grupos carbonilo de quinona. Su espectro de masas muestra a *m/z* 257 (MH^+, 100) el pico correspondiente al ión molecular protonado.

2.3.1.2. Ensayo de síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas.

Una vez constatado que nuestro método de síntesis de fenilhidroxinaftoquinonas **124** a partir de isocromandionas **176** también permite obtener ciclohexilhidroxinaftoquinonas **191**, decidimos abordar inmediatamente su aplicación a la síntesis prevista de hexahidroindolonaftoquinonas. Por analogía con el caso de sus análogas aromáticas (las indolonaftoquinonas **34**) deberíamos abordar su síntesis de

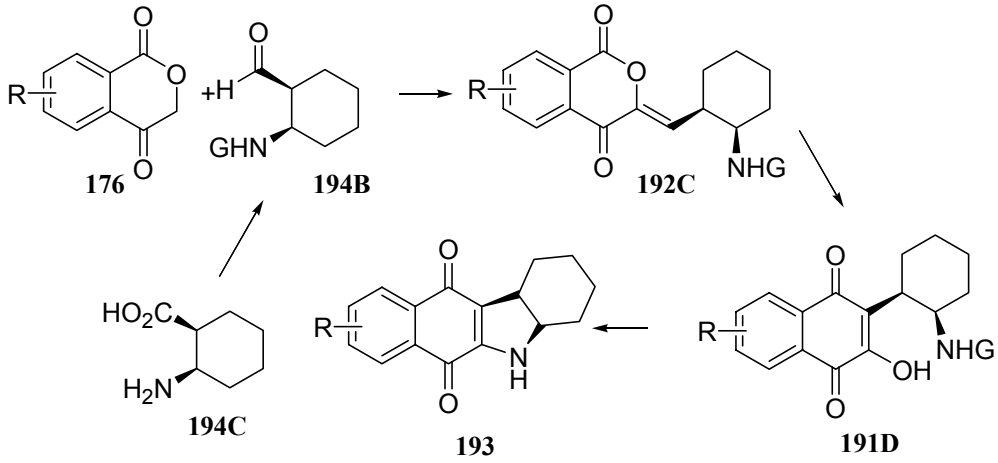
acuerdo con el plan del Esquema 116, ya recogido previamente en el esquema retrosintético de la página 176.



Esquema 116

Ahora bien, nosotros decidimos modificar ligeramente este plan de síntesis, con objeto de obtener las aminociclohexilhidroxinaftoquinonas **191C** de una manera más sencilla y más corta.

La modificación introducida consistió en partir de 2-aminociclohexancarbaldehidos **194B**, a preparar a partir de los β-aminoácidos correspondientes, los ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos, asumiendo que será necesario proteger el grupo NH_2 (Esquema 117).



Esquema 117

Esta ruta tiene a priori las ventajas evidentes en relación con la ruta de los 2-nitrociclohexilcarbaldehidos **194A** del Esquema 118:

1. Las hexahidroindolonaftoquinonas **193** tienen dos centros estereogénicos, pudiendo presentar cada una de ellas, por lo tanto, cuatro estereoisómeros. La ruta del Esquema 117 permitiría abordar la síntesis estereoselectiva de estos objetivos sintéticos, dado que se han descrito métodos de síntesis de los cuatro enantiómeros de los ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos, que al reducirlos pueden proporcionar los aldehidos **194B** necesarios para llevar a cabo síntesis enantioselectivas de las cuatro hexahidroindolonaftoquinonas **193**.

2. Se evitaría, además, tener que llevar a cabo la tranformación **192B → 191B** de la ruta de los nitrociclohexancarbaldehidos (Esquema 116, pag. 178), que requeriría manejar nitrocompuestos alifáticos en medio básico, que pueden dar reacciones competitivas no deseadas derivadas de la fácil extracción de los protones en posición alfa al grupo nitro de los compuestos **192B**, que ocasionaría entre otras cosas, la racemización del centro estereogénico portador del grupo nitro.

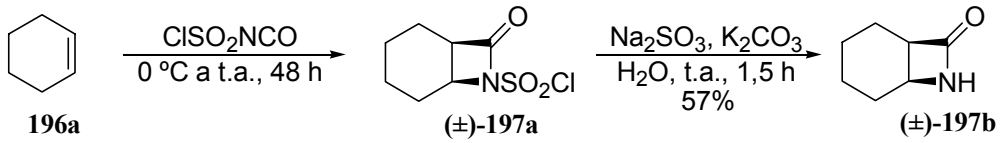
Decidimos, por ello, abordar la preparación de la hexahidroindolonaftoquinona **193a** (R=H) de acuerdo con este plan de síntesis modificado, recogido en el Esquema 117, lo que requirió partir de la isocromandiona **176a**, previamente preparada, así como del aminoaldehido **194B**, obtando por proteger su grupo amino como Boc.

*2.3.1.2.1. Síntesis del 2-(formilciclohexil)carbamato de t-butilo (**194e**).*

El aminoaldehido **194e** se preparó a partir del aminoácido correspondiente, que se obtuvo fácilmente a partir de ciclohexeno.[183] Así, el ciclohexeno **196a** se hizo reaccionar con isocianato de clorosulfonilo en ausencia de disolvente durante 48 horas, obteniéndose el derivado **197a**, compuesto que no se aisló, sino que se trató directamente con una disolución acuosa básica de sulfito sódico, con el objetivo de reducirlo a la correspondiente lactama **197b**, que se obtuvo como un sólido blanco. El espectro de RMN-^{1}H de esta lactama presenta a 1,37-1,92 ppm un multiplete de ocho protones, correspondiente a los cuatro grupos metileno del compuesto; a 3,18-3,25 y a

[183] P. Furet, G. Caravatti, A. A. Denholm, A. Faessler, H. Fretz, C. Garcia-Echeverría. B. Gay, E. Irving, N. J. Press, J. Rahuel, J. Schoepfer y C. V. Walker, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2337.

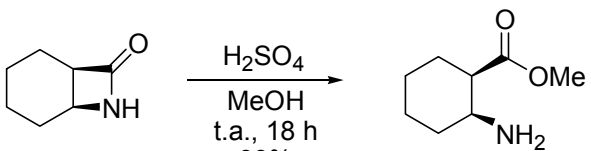
3,81-3,86 ppm aparecen dos multipletes de un protón cada uno, correspondientes a los dos grupos CH, y a 6,55 ppm se observa un singulete ancho debido al NH del grupo amida. En el espectro de RMN-^{13}C la señal más significativa es un pico a 172,5 ppm, correspondiente al carbonilo de la amida. El espectro de infrarrojo presenta una banda a 3219 cm^{-1} correspondiente al NH y a 1739 cm^{-1} una banda correspondiente al carbonilo. En el espectro de masas se observa un pico a *m/z* 126 (MH^+, 51), correspondiente al ión molecular protonado.



196a **(±)-197a** **(±)-197b**

Esquema 118

El siguiente paso consistió en provocar la apertura del anillo de lactama de **197b**,[184] tratándola con una disolución de H_2SO_4 en metanol a temperatura ambiente. Se obtuvo así un aceite incoloro, mucho más polar que la lactama de partida y cromatográficamente puro, que se identificó como el aminoéster **194b** deseado, a la vista de sus datos espectroscópicos (Esquema 119). Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 1,21-1,95 ppm un multiplete de ocho protones, correspondiente a los cuatro metilenos del compuesto, a 2,53-2,62 y 3,27-3,32 ppm se observan dos multipletes de un protón cada uno, debidos a los dos CH, y a 3,69 ppm aparece un singulete de tres protones correspondiente al metilo del grupo éster. Su espectro de RMN-^{13}C muestra, entre otras señales, un pico a 50,7 ppm debido al metilo del éster y a 174,2 ppm otro pico debido al carbonilo. Su espectro de infrarrojo incluye una banda a 3387 cm^{-1}, correspondiente a la amina, y una banda a 1731 cm^{-1}, correspondiente al carbonilo. El espectro de masas exhibe el pico del ión molecular protonado a *m/z* 158 (MH^+, 52).

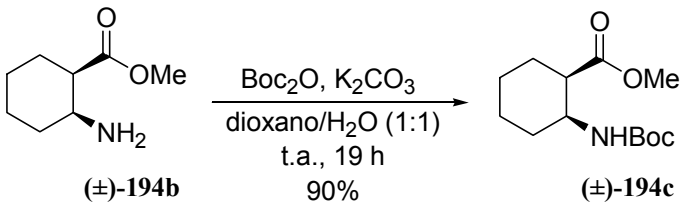


(±)-197b **(±)-194b**

Esquema 119

[184] R. J. Goodridge, T. W. Hambley y D. D. Ridley, *Aust. J. Chem*. **1986**, *39*, 591-604.

A continuación, se protegió el grupo amino del aminoéster **194b** como carbamato de *t*-butilo, agitando a temperatura ambiente una disolución de este aminoéster, Boc_2O y K_2CO_3 en una mezcla de agua/dioxano. En el espectro de RMN-^{1}H del compuesto **194c** obtenido podemos observar la aparición de los protones del *t*-butilo como un singulete a 1,43 ppm. En el espectro de RMN-^{13}C aparece una señal a 28,2 ppm, correspondiente a los tres metilos del grupo *t*-butilo, a 78,9 ppm aparece el carbono cuaternario del grupo *t*-butilo y a 155,1 ppm se observa el pico correspondiente al carbonilo del carbamato. El espectro de infrarrojo muestra a 3376 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo NH y a 1716 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo. En el espectro de masas se observa a *m/z* 258 (MH^+, 19) el pico correspondiente al ión molecular protonado.



(±)-194b **(±)-194c**

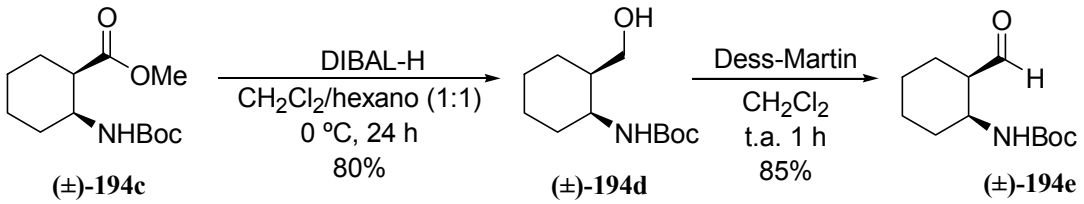
Esquema 120

La siguiente reacción consistió en reducir el grupo éster de **194c** a aldehido con DIBAL-H, que condujo siempre a una mezcla de aldehido **194e** deseado y de alcohol bencílico **194d** (Esquema 121, pág. 182). Por ello, obtamos por reducir el aminoéster **194c** a este alcohol bencílico **194d**, prolongando el tiempo de reacción, para oxidar a continuación este alcohol al aldehido **194e** deseado.

Esta reducción se llevó a cabo agitando a temperatura ambiente una disolución del éster **194c** y DIBAL-H en una mezcla de diclorometano y hexano a 0 ºC durante 24 horas.[185] En el espectro de RMN-^{1}H del alcohol **194d** obtenido se puede observar a 3,14-3,42 ppm un multiplete que integra por dos protones, que corresponde al CH_2 que se ha formada en la reacción, apareciendo además a 4,20 ppm un doblete de dobletes (*J* = 10,7 Hz, *J* = 4,3 Hz) que integra por un hidrógeno y que corresponde al OH. En el espectro de RMN-^{13}C se observa a 63,8 ppm un pico correspondiente al CH_2 formado en

[185] C. R. Davis, D. C. Swenson y D. J. Burton, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 6843-6850.

la reacción. En su espectro de masas figura un pico a *m/z* 230 (MH^+, 75), correspondiente al ión molecular protonado.



Esquema 121

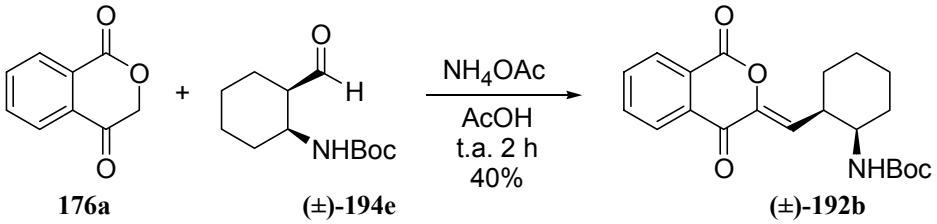
Para oxidar el alcohol **194d** se utilizó el reactivo de Dess-Martin,[186] obteniéndose el aldehido **194e** requerido, cromatográficamente puro, que se utilizó directamente. En el espectro de RMN-^{1}H de **194e** se puede observar, entre otras señales, a 9,59 ppm un doblete de un protón, que corresponde al protón del aldehido que se ha formado en la reacción. El espectro de masas muestra un pico a *m/z* 228 (MH^+, 70%) correspondiente al ión molecular protonado.

*2.3.1.2.2. Ensayo de síntesis de la aminociclohexilhidroxinaftoquinona **191b**.*

Una vez hemos sintetizado el aldehido **194e** necesario para llevar a cabo la síntesis de la hexahidrobenzocarbazoldiona **193a** (Esquema 117, pág. 178), el paso siguiente fue la condensación de la isocromandiona **176a** con este aldehido **194e**, con objeto de obtener la ciclohexilisocromandiona **192b** (Esquema 122). Esta condensación se realizó empleando las condiciones usadas para preparar previamente su análoga **177c** (pág. 160), calentando una disolución de **176a**, **194e** y acetato amónico en ácido acético glacial a 60 ºC. En el espectro de RMN-^{1}H de **192b** se observa a 1,13-1,80 ppm un multiplete que integra por 17 protones y que corresponde a tres grupos metilo y cuatro grupos metileno; a 2,64-2,79 y 3,35-3,52 ppm aparecen dos multipletes de un protón cada uno, que corresponden a los dos grupos CH del anillo ciclohexánico y 6,40 ppm se observa un doblete (J = 10,3 Hz) de un protón, que corresponde al protón del doble

[186] A. G. Myers, B. Zhong, M. Movassaghi, D. W. Kung, B. A. Lanman y S. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1359.

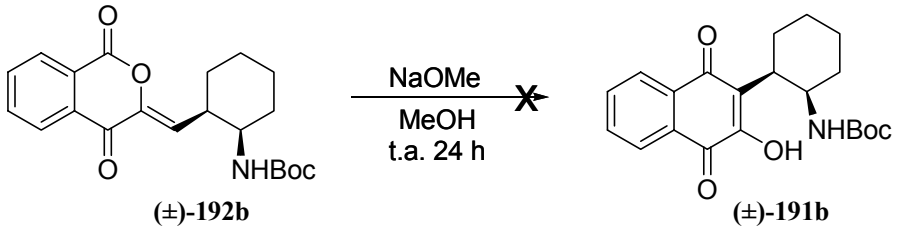
enlace que se ha formado en la reacción. En el espectro de masas aparece a *m/z* 372 (MH^+, 36%) un pico que corresponde al ión molecular protonado.



176a **(±)-194e** **(±)-192b**

Esquema 122

Continuando con nuestro plan de trabajo, ensayamos a continuación el reordenamiento de la ciclohexilisocromandiona **192b** a la ciclohexilhidroxinaftoquinona **191b**, en condiciones similares a las de preparación de las fenilhidroxinaftoquinonas,[187] agitando una disolución de **192b** y metóxido sódico en metanol, a temperatura ambiente durante 24 horas (Esquema 123), obteniéndose una mezcla compleja de productos carente de interés.



(±)-192b **(±)-191b**

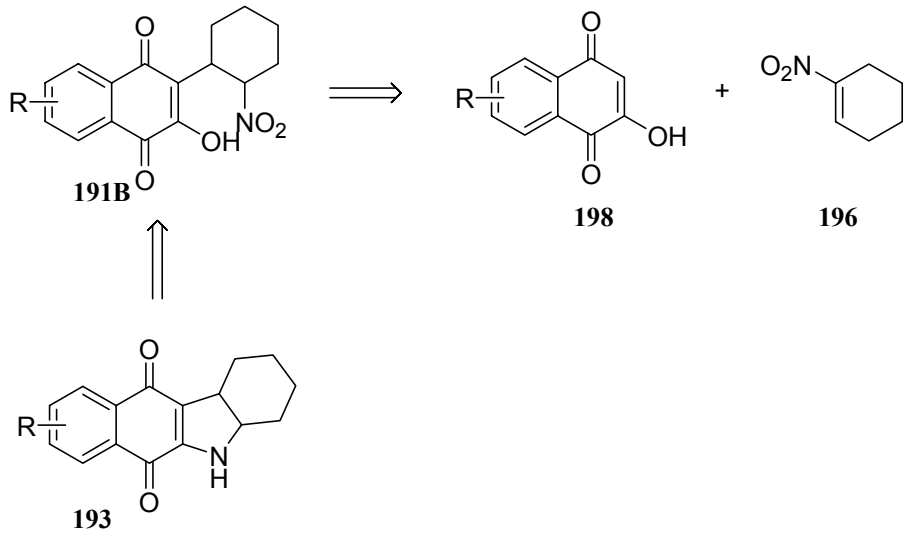
Esquema 123

Este resultado insatisfactorio nos obligó a abandonar el plan de síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas formulado en este subapartado en favor de otro plan, que se discute en el subapartado que figura a continuación.

[187] K. Liu, H. B. Wood y B. Jones, *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 5119.

2.3.2. SÍNTESIS DE HEXAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS: RUTA DE LOS NITROCICLOHEXENOS.

El resultado insatisfactorio de síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas **193** que acabamos de exponer nos llevó a abandonar el plan de síntesis allí formulado, con objeto de abordar la preparación de estos objetivos sintéticos mediante una nueva estrategia sintética, recogida en el esquema siguiente (Esquema 124):

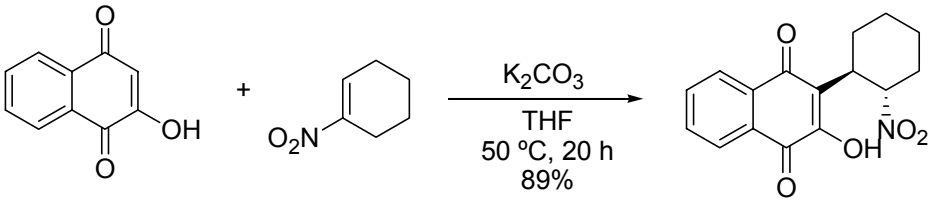


Esquema 124

Este plan supone una simplificación notable de la preparación de las nitrociclohexilnaftoquinonas clave **191B**, al plantear ahora su preparación mediante adición conjugada de naftoquinonas **198** a nitrociclohexenos **196**. La transformación de estas nitrociclohexilnaftoquinonas en hexahidroindolonaftoquinonas se llevaría a cabo de manera similar a la empleada para preparar sus análogas aromáticas como se ha descrito en el apartado 2.2.4. de esta memoria. (pág. 159).

Mediante un estudio bibliográfico pudimos comprobar que, si bien la reacción de adición de nucleófilos al nitrociclohexeno está bien documentada,[188] la reacción de adición de hidroxiquinonas **198** a nitroalquenos no ha sido descrita todavía.

Para llevar a cabo la primera transformación requerida para la preparación de las hexahidroindolonaftoquinonas **193** de acuerdo con nuestro plan de síntesis, a una disolución de la hidroxiquinona **198a** (Esquema 125) y nitrociclohexeno[189] en THF, se le añadió K_2CO_3 y la suspensión resultante se calentó a 50 ºC durante 20 horas,[190] aislándose un producto que se identificó como la ciclohexilhidroxinaftoquinona **(±)-191c**, en base a sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de RMN-^{1}H presenta entre 1,38 y 5,40 ppm las señales correspondientes a los diez protones alifáticos y en la región aromática aparecen las señales correspondientes a los cuatro protones aromáticos: a 7,67 y 7,76 ppm dos tripletes de dobletes (J = 7,6 Hz, J = 1,5 Hz), de un protón cada uno, y a 8,05 y 8,11 ppm dos dobletes de dobletes (J = 7,6 Hz, J = 1,5 Hz), que también integran por un protón cada uno. En el espectro de masas (FAB) se puede observar a *m/z* 302 (MH^+, 12) un pico correspondiente al ión molecular protonado y a *m/z* 137 (100) el pico base correspondiente. El espectro de IR presenta a 1673 cm^{-1} y a 1644 cm^{-1} las bandas de los grupos carbonilo y a 1540 cm^{-1} y 1399 cm^{-1} las señales del grupo nitro.



198a **196b** **(±)-191c**

Esquema 125

[188] Ver en relación a ello: a) E. J. Corey y H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6294. b) A. Pecunioso y R. Menicagli, *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 45. c) A. Pecunioso y R. Menicagli, *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 2391. d) R. S. C. Lopes, C. C. Lopes y C. H. Heathcook, *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 6775. e) J. W. Huffman, M. M. Cooper, B. B. Miburo y W. T. Pennington, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8213. f) P. Schwarz y H. Schmidhammer, *Heterocycles* **1994**, *39*, 35. g) T. Hayashi, T. Senda y M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716. h) R. P. Santos, R. S. C. Lopes y C. C. Lopes, *Synthesis* **2001**, 841.

[189] El nitrociclohexeno se preparó siguiendo el método descrito por Corey: E. J. Corey y H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6294.

[190] J. Bonjoch, D. Solé, R. Carrillo, E. Peidro y J. Bosh, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6011.

Para determinar la estereoquímica de la nitrociclohexilhidroxinaftoquinona **191c** obtenida, se realizó un análisis de las contantes de acoplamiento de los dos CH alifáticos que presenta la molécula. La señal de RMN-^{1}H del protón en posición α al anillo quinónico aparece a 3,71 ppm como un triplete de dobletes (J = 11,6 Hz, J = 4,0 Hz), mientras que la señal correspondiente al protón en α al grupo nitro aparece a 5,40 ppm, también como un triplete de dobletes (J = 11,6 Hz, J = 4,0 Hz). La existencia de una contante de acoplamiento con un valor de 11,6 Hz, así como la estructura de las señales correspondientes a ambos protones (triplete de dobletes) nos indica claramente que los dos protones están en una disposición *anti*[191] (Figura 37), o lo que es lo mismo, que la adición de la hidroxinaftoquinona al grupo nitro conduce selectivamente a la mezcla racémica del *anti*-nitrociclohexano **191c**.

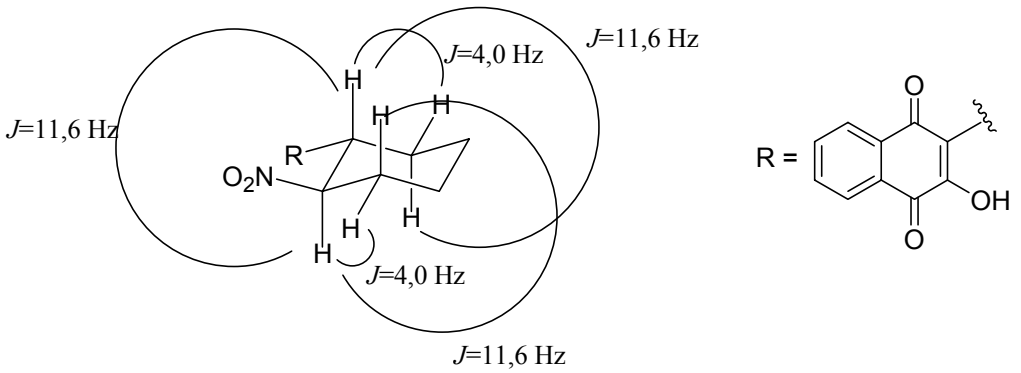


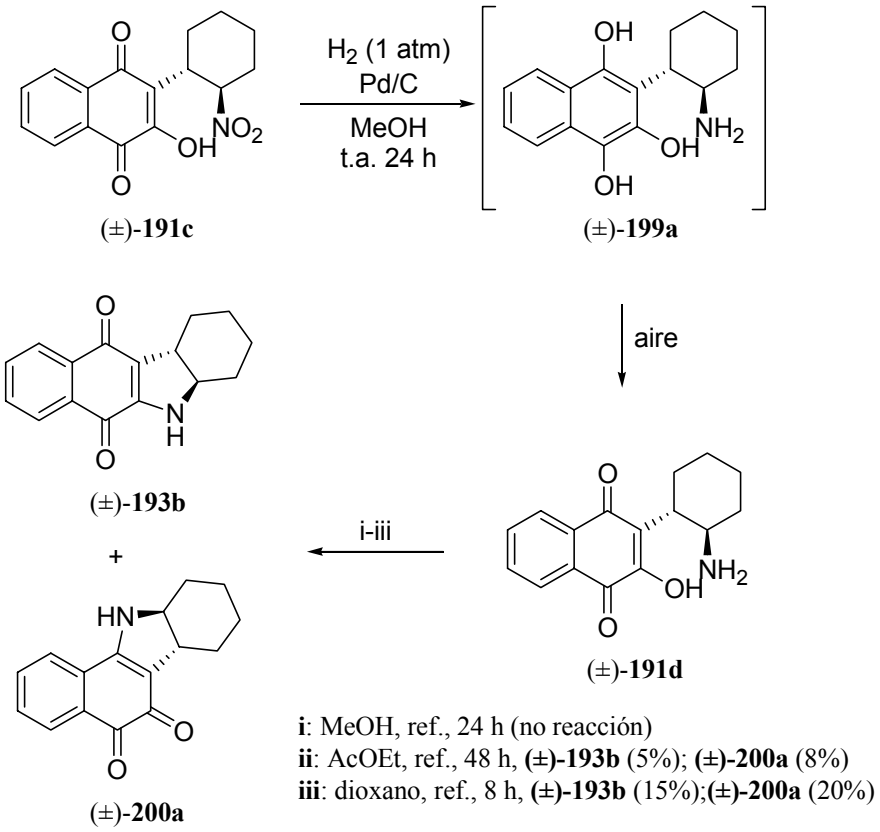
Figura 37

Nosotros decidimos continuar nuestro plan de trabajo con la mezcla racémica de **(±)-191c**, llevando a cabo su reducción a la amina correspondiente **191d** (Esquema 126, pág. 188). Cuando se utilizó para ello $NaBH_4$ [192] en isopropanol a temperatura ambiente, no tuvo lugar la reacción deseada, recuperándose siempre el producto de partida inalterado. Sin embargo, la reducción si tuvo lugar cuando se ensayó una hidrogenación catalítica con Pd/C, que dio lugar a la formación de la amina **199a**, en la que también se había reducido el sistema quinónico a dinaftol. El sistema quinónico se regeneró

[191] La obtención de una estereoquímica anti ha sido observada anteriormente en este tipo de reacciones. Ver: a) E. J. Corey y H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 6294. b) J. W. Huffman, M. M. Cooper, B. B. Miburo y W. T. Pennington, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8213. c) R. S. C. Lopes, C. C. Lopes y C. H. Heathcook, *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 6775.

[192] Estas condiciones son las utilizadas previamente para preparar las indolonaftoquinonas.

fácilmente durante la elaboración de la mezcla de reacción, por acción del oxígeno del aire, aislándose la quinona **(±)-191d**, que se utilizó directamente, sin purificación adicional.



Esquema 126

Finalmente, se ensayó la reacción de ciclación de la amina **(±)-191d** a la hexahidroindolonaftoquinona **(±)-193b**. En primer lugar, se calentó una disolución de la amina **(±)-191d** en metanol a reflujo, pero se recuperó la amina de partida inalterada. Sin embargo, al refluir una disolución de la amina **(±)-191d** en AcOEt, se obtuvieron dos nuevos productos, aunque con un bajo rendimiento. Uno de ellos (producto A) es un sólido naranja y el otro (producto B) un sólido de color violeta muy insoluble, mucho más polar que el primero. Los rendimientos mejoraron notablemente al emplear dioxano como disolvente. Los espectros de masas de ambos compuestos muestran un pico a *m/z* 253, que se corresponde con las masas moleculares de las dos estructuras **193b** y **200a**,

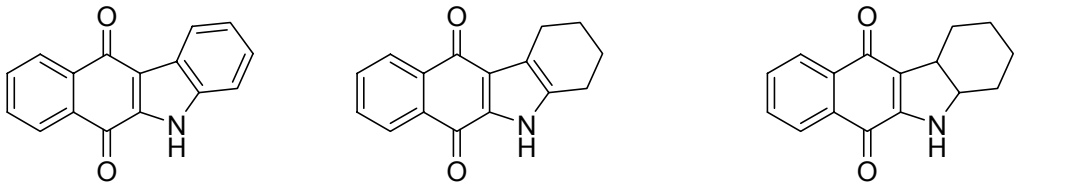
correspondientes a los dos posibles modos de ciclación de la aminociclohexilnaftoquinona. Sin embargo, no aportaron información que nos permitiera distinguir entre ambos compuestos. Los espectros de RMN-^{1}H de los dos nuevos compuestos son muy similares y carecen de diferencias significativas que nos puedan ayudar a diferenciarlos. Ambos presentan diez protones en la región alifática y cuatro protones en la región aromática. Sin embargo, al analizar los espectro de IR pudimos observar que si mostraban alguna diferencia significativa. De hecho, el espectro de IR del producto B presenta una banda a 2935 cm^{-1} correspondiente a la amina y a 1681 cm^{-1} aparece una única banda correspondiente al grupo carbonilo, lo que nos permitió asignar a este compuesto la estructura **193b**. El otro producto aislado (producto A) presenta también una banda a 2931 cm^{-1} correspondiente a la amina, pero ahora aparecen dos bandas en la región del grupo carbonilo: 1670 cm^{-1} y 1628 cm^{-1}, por lo que la estructura de este segundo compuesto aislado es la **200a**.[193]

Los bajos rendimientos logrados tienen que ser debidos a las propiedades estructurales del producto de partida. Al estar dispuesto sobre un anillo ciclohexánico, el grupo amino probablemente no puede aproximarse al anillo quinónico tan eficazmente como lo hace cuando está dispuesto sobre un anillo aromático, como ocurre en la preparación de indolonaftoquinonas **34**, totalmente aromáticas, expuesta previamente.

[193] J. Cruces, E. Martínez, M. Treus, L. A. Martínez, J. C. Estévez, R. J. Estévez y L. Castedo, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3015.

2.3.3. SÍNTESIS DE TETRAHIDROINDOLONAFTOQUINONAS.

En la introducción de esta memoria (pág. 30) se ha hecho referencia a las tetrahidroindolonaftoquinonas **36**[194] un grupo pequeño y reciente de indoloquinonas de evidente relación estructural con las indolonaftoquinonas **34** y con las hexahidroindolonaftoquinonas **193**, de las que se diferencian únicamente en el anillo D, que en los compuestos actuales está parcialmente hidrogenado.



34 indolonaftoquinona **36** tetrahidroindolonaftoquinona **193** hexahidroindolonaftoquinona

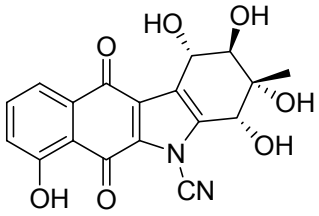
Figura 38

También se ha indicado que se han descrito en la bibliografía recientemente algunas tetrahidroindolonaftoquinonas obtenidas en el curso del desarrollo de diversas metodologías sintéticas, así como algunas *N*-cianotetrahidroindolonaftoquinonas altamente funcionalizadas,[195] como consecuencia de haber atribuído erróneamente estructuras de este tipo a los antibióticos kinamicínicos.[196]

[194] a) K. Kobayashi, H. Takeuchi, S. Seko, Y. Kanno, S. Kujime y H. Suginome, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2942. b) K. Kobayashi, H. Takeuchi, S. Seko, y H. Suginome, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1091. c) K. Tanaka, A. Takanohashi, O. Morikawa, H. Konishi y K. Kobayashi, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1561. d) Y.-L. Wu, C.-P. Chuang y P.-Y. Lin, *Tetrahedron* **2001**, *57*,5543. e) K. Tanaka, A. Takanohashi, O. Morikawa, H. Konishi y K. Kobayashi, *Heterocycles* **2001**, *55*, 1561. f) P. J. Sullivan, R. Moreno y W. S. Murphy, *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 535. g) S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor y G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2209.

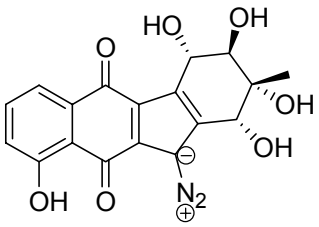
[195] a) S. Omura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki, T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull*. **1973**, *21*, 931. b) K. Isshiki, T. Sawa, H. Naganawa, N. Matsuda, S. Hattori, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot*. **1989**, *42*, 467. c) M. C. Cone, P. J. Seaton, K. A. Halley, S. J. Gould, *J. Antibiot*. **1989**, *42*, 189. d) T. A. Smitka, R. Bonjouklian, T. J. Jr. Perun, A. H. Junt, R. S. Foster, J. S. Mynderse, R. C. Yao, *J. Antibiot*. **1992**, *45*, 581.

[196]a) S. J. Gould, N. Tamayo, C. R. Melville y M.C. Cone, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2207. b) S. Mithani, G. Weeratunga, N. J. Taylor y G. I. Dmitrienko, *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2209.



36

Antibiótico kinamicínico
Estructura errónea



37

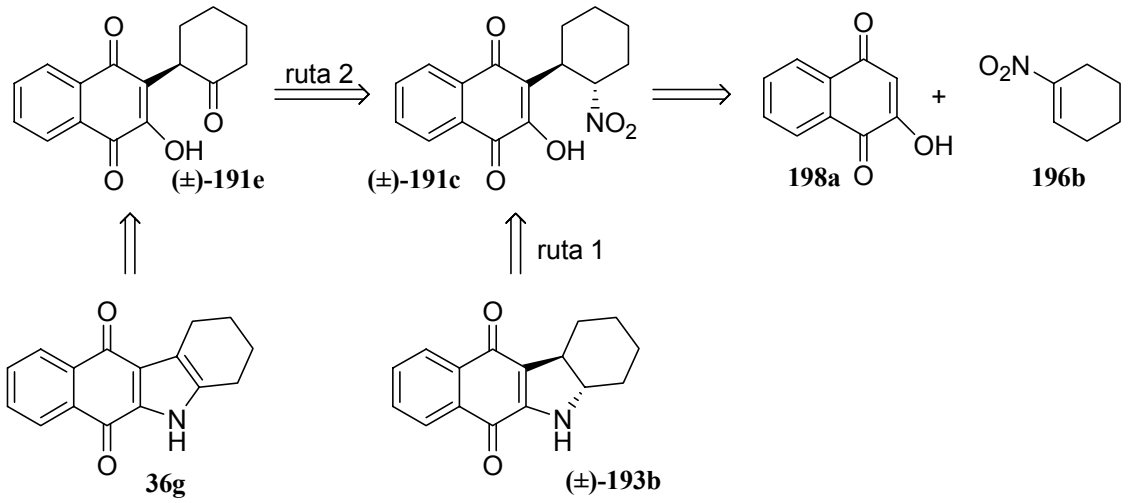
Antibiótico kinamicínico
Estructura correcta

Figura 39

Esta asignación estructural errónea de los antibióticos kinamicínicos **37** motivó que apareciesen recogidos en la bibliografía toda una serie de *N*-cianotetrahidroindolonaftoquinonas **36** cuya síntesis no ha sido abordada todavía y que constituyen objetivos sintéticos atractivos por su complejidad estructural y fundamentalmente porque su relación estructural con los auténticos antibióticos kinamicínicos **37** las convierte en serios candidatos a presentar propiedades antibióticas.

Como paso previo a la síntesis de estas *N*-cianotetrahidroindolonaftoquinonas **36**, nosotros hemos llevado a cabo trabajos que nos han permitido desarrollar la primera síntesis de una tetrahidroindolonaftoquinona, la tetrahidroindolonaftoquinona sin sustituyentes **36g**.

Para ello, nos hemos basada inicialmente en la síntesis de hexahidroindolonaftoquinonas que acabamos de describir en el apartado previo (Esquema 127, ruta 1), introduciendo en esta ruta una pequeña modificación (ruta 2) consistente en someter ahora a una reacción de Neff las nitrociclohexilhidroxinaftoquinonas **191c**.

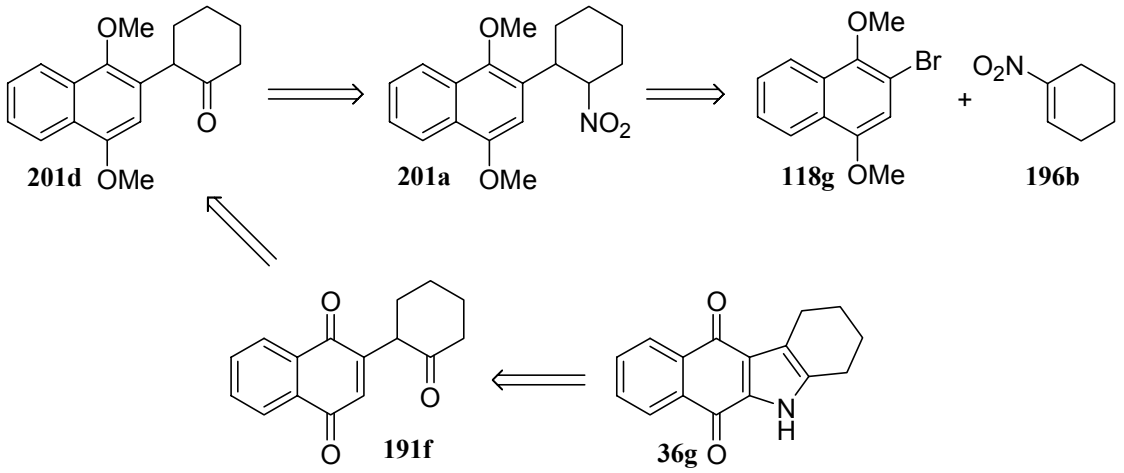


Esquema 127

Efectivamente, sometiendo a una reacción de Neff el precursor **191c** común a ambas rutas, deberíamos de obtener un derivado **191e**, que al ser tratato con amoníaco debería generar fácilmente el anillo indólico de las tetrahidroindolonaftoquinonas **36g**.

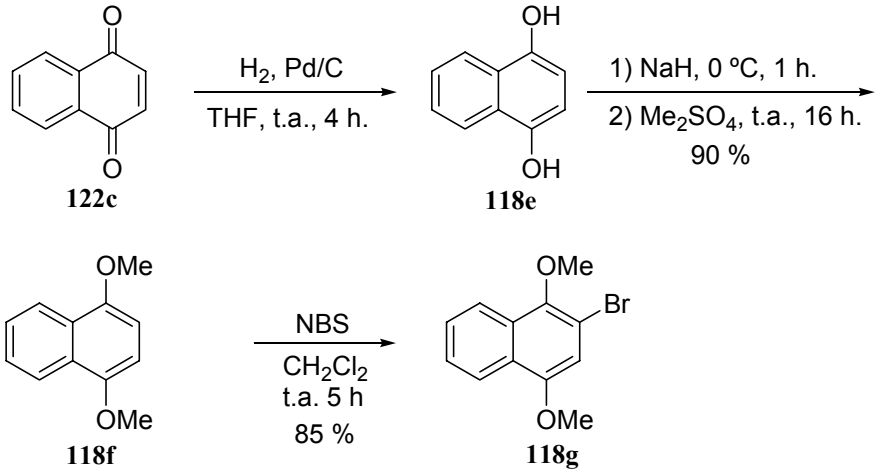
Pero desafortunadamente, no se consiguió llevar a cabo esta transformación de un grupo nitro en carbonilo. Cuando se intentó esta transformación con permanganato potásico en medio básico, se obtuvo una mezcla compleja de productos, carente de interés. Tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios en un segundo intento con tricloruro de titanio.

Esto se atribuyó a la interferencia del sistema quinónico en la reacción de Neff. Lo que se confirmó, porque cuando se llevó a cabo la síntesis de tetrahidroindolonaftoquinonas **36g** como se indica en el Esquema 128, se obtuvieron resultados satisfactorios. Téngase en cuenta que en esta nueva aproximación la reacción de Neff se lleva a cabo sobre un dimetoxinaftaleno **201a**, que en realidad es un equivalente sintético de la ciclohexilnaftoquinona **191f** en el que el sistema quinónico está protegido como dimetoxilo.



Esquema 128

La síntesis de este precursor dimetoxinaftalénico **201a** requirió disponer del bromodimetoxinaftaleno **118g**. Una vez revisada la bibliografía en la que se describen los métodos de síntesis de este bromonaftaleno **118g**, decidimos preparar dicho compuesto utilizando la 1,4-naftoquinona **122c** como material de partida (Esquema 129).[197]



Esquema 129

De acuerdo con ello, al hidrogenar catalíticamente la 1,4-naftoquinona **202**, con Pd/C en THF se obtuvo el 1,4-dinaftol **118e**, que se trató directamente con NaH y

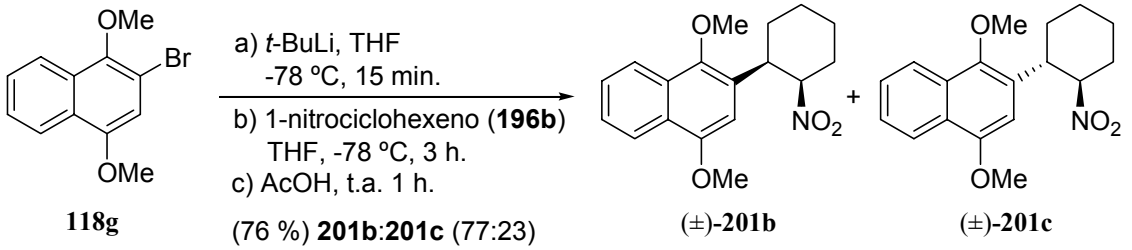
[197] P. A. Evans y T. A. Brandt, *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 5321.

Me_2SO_4, con objeto de metilar sus dos grupos hidroxilos. Se obtuvo un sólido blanco que se identificó como el 1,4-dimetoxinaftaleno **118f**. En su espectro de RMN-^{1}H se observa a 3,88 ppm un singulete de seis protones, que corresponde a los dos grupos metoxilo; a 6,60 ppm aparece un singulete de dos protones aromáticos y a 7,44-7,51 y 8,17-8,24 ppm se observan dos multipletes, de dos protones cada uno, que corresponden a los otros cuatro protones aromáticos. El espectro de RMN-^{13}C muestra a 55,5 ppm una señal correspondiente a los dos grupos metoxilo, siendo las demás señales las correspondientes a los carbonos del anillo de naftaleno. Asimismo, el espectro de masas muestra a *m/z* 188 (M^+, 100) el pico correspondiente al ión molecular.

A continuación, el dimetoxinaftaleno **118f** se hizo reaccionar con NBS en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, para dar lugar al bromodimetoxinaftaleno **118g**.[198] Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 3,92 y 3,93 ppm dos singuletes de los dos metoxilos, así como señales correspondientes a cinco protones aromáticos (uno menos que el producto de partida). En el espectro de masas se observa a *m/z* 267 (MH^+, 30) y 269 (MH^+, 29) las señales correspondientes al ión molecular protonado, que indican claramente que estamos ante un producto bromado.

La etapa siguiente, la adición del bromodimetoxinaftaleno **118g** al nitrociclohexeno **196b** se llevó a cabo tratando una disolución del derivado bromado **118g** con *t*-BuLi en THF a –78 ºC durante 15 minutos. Sobre el organolítico así formado se añadió lentamente una disolución del nitrociclohexeno **196b** y la mezcla se agitó a –78 ºC durante 3 horas.[199] Finalmente, se dejó subir la temperatura hasta 0 ºC, se añadió ácido acético glacial y se agitó durante una hora. Se aislaron dos productos en una relación 77:23, que se identificaron como las mezclas racemicas de los nitrociclohexildimetoxinaftaleno (±)-**201b** y el (±)-**201c**, respectivamente.

[198] J. L. Bloomer y W. Zheng, *Synth. Commun*. **1998**, *28(11),* 2087.
[199] R. P. Santos, R. S. C. Lopes y C. C. Lopes, *Synthesis* **2001**, *6*, 841



Esquema 130

Ambos compuestos muestran a *m/z* 315 (M^+, 100) la señal correspondiente al ión molecular. Sus espectros de IR también son similares y muestran las señales características del grupo nitro (1549 y 1373 cm^{-1}) y (1549 y 1369 cm^{-1}). Sus espectros de RMN-^{1}H tampoco muestran diferencias significativas en las señales correspondientes a los cinco protones aromáticos. Sin embargo, sí existen diferencias apreciables en la región alifática, concretamente en las señales correspondientes a los protones en posición alfa al grupo nitro y al anillo de naftaleno.

En el espectro de RMN-^{1}H del (±)-**201b** se observa a 3,59 ppm un doblete de tripletes (J = 13,0 Hz, J = 3,9 Hz) de un protón, debido al protón en alfa al anillo de naftaleno. El protón en alfa al grupo nitro aparece como un multiplete a 5,07-5,16 ppm. La estructura fina (doblete de tripletes) de la señal correspondiente al protón en alfa al naftaleno nos indica que dicho protón presenta un acoplamiento axial-axial con un protón vecinal con una $J_{ax,ax}$ = 13,0 Hz y además también está acoplado con los otros dos protones vecinales (acoplamiento axial-ecuatorial) con una $J_{ax,ec}$ = 3,9 Hz (Figura 40). Los valores de estas constantes de acoplamiento, así como el hecho de que la señal observada debida al protón en posición alfa sea un doblete de tripletes son indicativos de una estereoquímica *sin*.

Por otra parte el espectro de RMN-^{1}H del **201c** muestra a 3,74-3,94 un multiplete de cuatro protones, correspondiente a los protones de uno de los metoxilos y al protón en posición alfa al anillo de naftaleno. El protón en alfa al grupo nitro aparece a 4,95 ppm, como un triplete de dobletes (J = 11,4 Hz, J = 3,9 Hz). En este caso dicho protón presenta un acoplamiento axial-axial con dos protones ($J_{ax,ax}$ = 11,4 Hz) y un acoplamiento axial-ecuatorial con un protón ($J_{ax,ec}$ = 3,9 Hz). También en este caso la

estructura fina de esta señal (triplete de dobletes) y los valores de las constantes de acoplamiento nos permiten asegurar que la estereoquímica de este segundo producto minoritario es la *anti*.

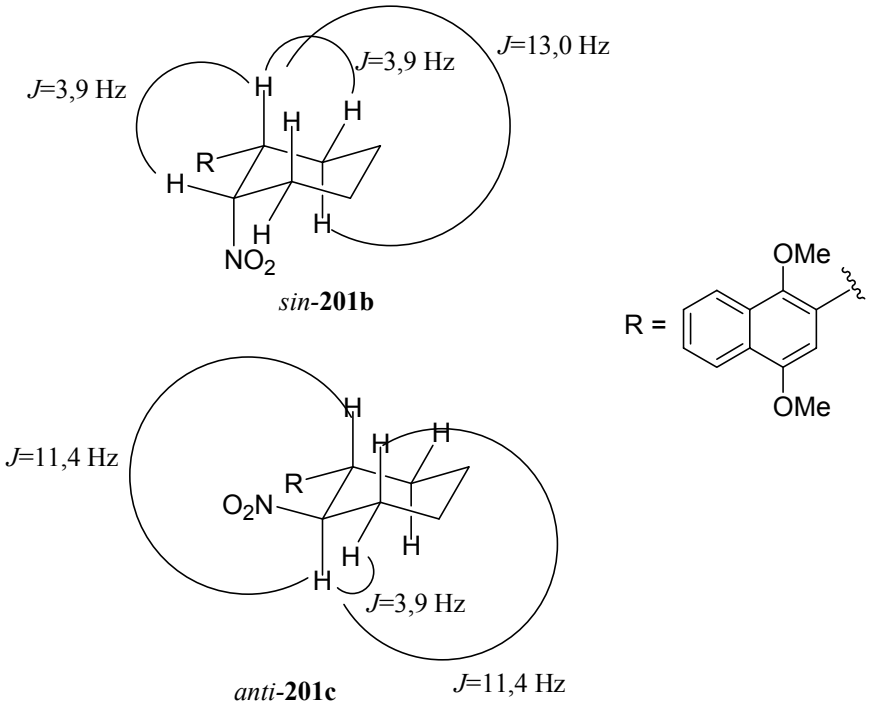
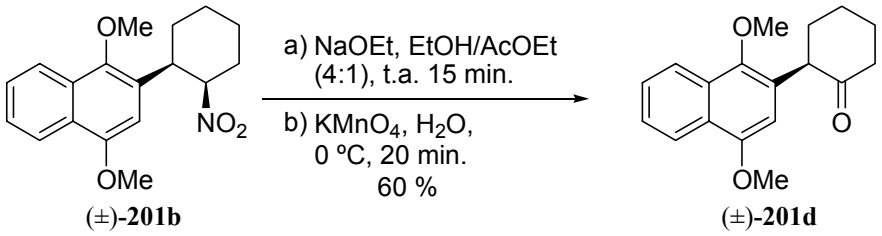


Figura 40

De acuerdo con nuestro plan de trabajo, a continuación, mediante una reacción de Neff se transformó el grupo nitro de **(±)-201b** en un grupo carbonilo (Esquema 131). Para ello, **(±)-201b** se trató con NaOEt en una mezcla de EtOH y AcOEt durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras enfriar la mezcla de reacción a 0 ºC, se añadió lentamente una disolución acuosa de $KMnO_4$.[200] El producto aislado resultó ser la naftilciclohexanona **201d** esperada, lo que quedó claramente demostrado a la vista de sus datos espectroscópicos. Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 1,74-2,31 ppm un multiplete de seis protones correpondiente a tres grupos metileno. El otro grupo metileno muestra un multiplete a 2,44-2,67 ppm. A 3,78 y 3,96 ppm aparecen los dos metoxilos como dos singuletes. El CH alifático en posición alfa al naftaleno aparece a 4,27 ppm como un doblete de dobletes (J = 12,2 Hz, J = 5,6 Hz). Los cinco protones

[200] N. Kornblum, A. S. Erickson, W. J. Kelly y B. Henggeler, *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 4534.

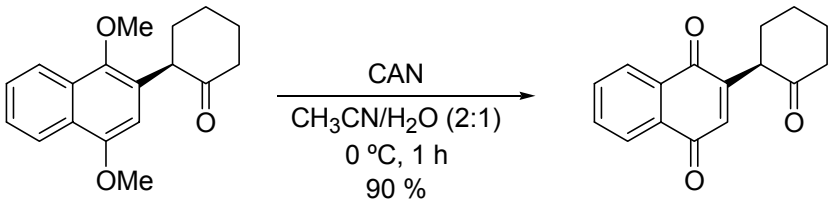
aromáticos aparecen a 6,54 ppm como un singulete de un protón, a 7,37-7,55 ppm como un multiplete de dos protones, a 8,00 ppm como un doblete (J = 8,1Hz) de un protón y a 8,22 ppm (J = 8,1Hz) como un doblete de un protón. En el espectro de RMN-^{13}C la señal más significativa aparece a 210,6 ppm, correspondiente al grupo carbonilo. El espectro de masas incluye a *m/z* 284 (M^+, 100) la señal correspondiente al ión molecular y el espectro IR muestra a 1711 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo.



(±)-**201b** (±)-**201d**

Esquema 131

La etapa siguiente de la síntesis consistió en la transformación del dimetoxinaftaleno **(±)-201d** a la naftoquinona **(±)-191f** (Esquema 132). Esta oxidación se llevo a cabo tratando **(±)-201d** con CAN en una mezcla de CH_3CN y agua.[201] Los datos espectroscópicos del producto obtenido concuerdan con los de la quinona **(±)-191f** deseada. En su espectro de RMN-^{1}H se observa que han desaparecido las señales de los dos metoxilos de su precursor **201d**, siendo el resto del espectro similar al del producto de partida. En el espectro de RMN-^{13}C aparecen dos señales a 184,1 y a 184,8 ppm, correspondientes a los dos carbonilos del sistema quinónico. El espectro de masas muestra a *m/z* 254 (M^+, 100) la señal correspondiente al ión molecular.

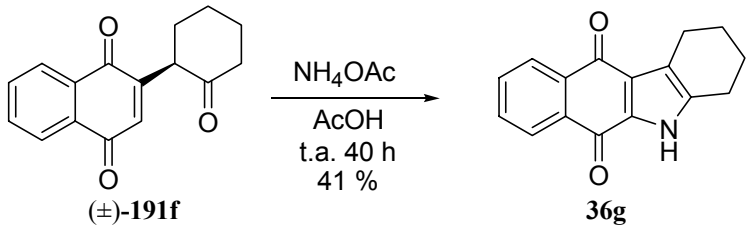


(±)-**201d** (±)-**191f**

Esquema 132

[201] M. A. BrimBle y T. J. Brenstrum, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2001**, 1624.

Finalmente, al tratar la quinona **(±)-191f** en NH_4OAc y AcOH a temperatura ambiente durante 40 horas, se aisló un producto rojo violeta, muy insoluble, que se identificó como la tetrahidroindolonaftoquinona **36g** deseada. Su espectro de RMN-^{1}H muestra a 1,59-1,83 ppm un multiplete que integra por cuatro protones, correspondiente a dos grupos metilenos y a 2,53-2,65 ppm otro multiplete de dos metilenos. Los protones aromáticos aparecen a 7,24-7,36 (1 H) y a 7,57-7,81 (3 H) ppm, como dos multipletes. También se observa a 12,01 ppm un singulete ancho correspondiente al NH. El espectro de masas muestra a *m/z* 251 (M^+, 100) la señal correspondiente al ión molecular. Y en el espectro IR aparece a 3200 cm^{-1} la señal del grupo NH, y a 1654 cm^{-1} la señal de los grupos carbonilo.



(±)-**191f** **36g**

Esquema 133

Este nuevo método de síntesis de tetrahidroindolonaftoquinonas **36**, que mejora claramente los escasos métodos previos, está siendo aplicado actualmente en nuestro grupo de investigación a la síntesis de *N*-cianotetrahidroindolonaftoquinonas altamente funcionalizadas en el anillo D, con objeto de estudiar sus propiedades antibióticas, como hemos indicado al principio de este capítulo.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. TÉCNICAS INSTRUMENTALES.

Para la realización de los espectros de RMN se utilizó un espectrómetro Brucker: DPX-250 (250 MHz para protón y 62,5 MHz para carbono) y Bruker WM-500 (500 MHz para protón). Las muestras se disolvieron en $CDCl_3$, utilizando TMS como referencia interna, a no ser que se indique otro disolvente. Los desplazamientos químicos se refieren a unidades en ppm.

Los espectros de masas de impacto electrónico se realizaron en un espectrómetro cuadrupolar Hewlett-Packard 5988Am y los de ionización química, usando como fuente de ionización amonio, en un espectrometro de masas V. G. autospec.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro MIDAC Prospect-IR usando el software de transformada de Fourier Grams/386.

Los puntos de fusión se determinaron en bloque Köfler-Thermogerate.

Las cromatografías de columna se hicieron sobre gel de sílice 60 Merck 230-400 mesh (flash, 0,04-0,063), las ccf se realizaron sobre gel de sílice 60 GF_{254} Merck. Como reveladores se usaron una lámpara UV (λ: 254 y 360 nm), mezcla Hannessiam y mezcla de ninhidrina en metanol.

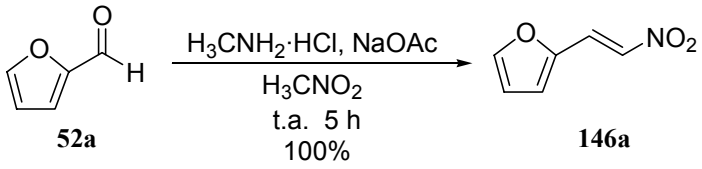
El argón se secó pasándolo por columnas de $CaCl_2$ y lentejas de NaOH.

Los disolventes y reactivos se secaron siguiendo los métodos de Perrin.[202]

[202] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals* **1988**, Pergamon Press Oxford

3.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.

Preparación del *trans*-1-(2-furil)-2-nitroetileno (146a).



Sobre una disolución de 4 mL (48,29 mmol, 1 eq) de furfural (**52a**) en 24 mL (0,45 mol, 9,3 eq) de nitrometano, contenida en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadieron 1,98 g (29,25 mmol, 0,6 eq) de clorhidrato de metilamina y 1,97 g (24,04 mmol, 0,5 eq) de acetato sódico, y la suspensión resultante se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, el crudo de reacción se vertió sobre 40 mL de agua destilada y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo sólido resultante se cristalizó en Et_2O obteniéndose 6,69 g (48,09 mmol, 100%) del nitrocompuesto **146a** como un sólido de color amarillo. P.f. 72-73 ºC (Et_2O).

Datos espectroscópicos:

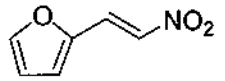
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 6,59 (dd, 1 H, *J* = 3,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 6,93 (d, 1 H, *J* = 3,5 Hz, Fu-H); 7,52 (d, 1 H, *J* = 13,3 Hz, =CH); 7,61 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 7,79 (1 H, d, *J* = 13,3 Hz, =CH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 113,2 (CH); 120,1 (CH); 125,3 (CH); 134,5 (CH); 146,4 (C); 146,8 (CH).

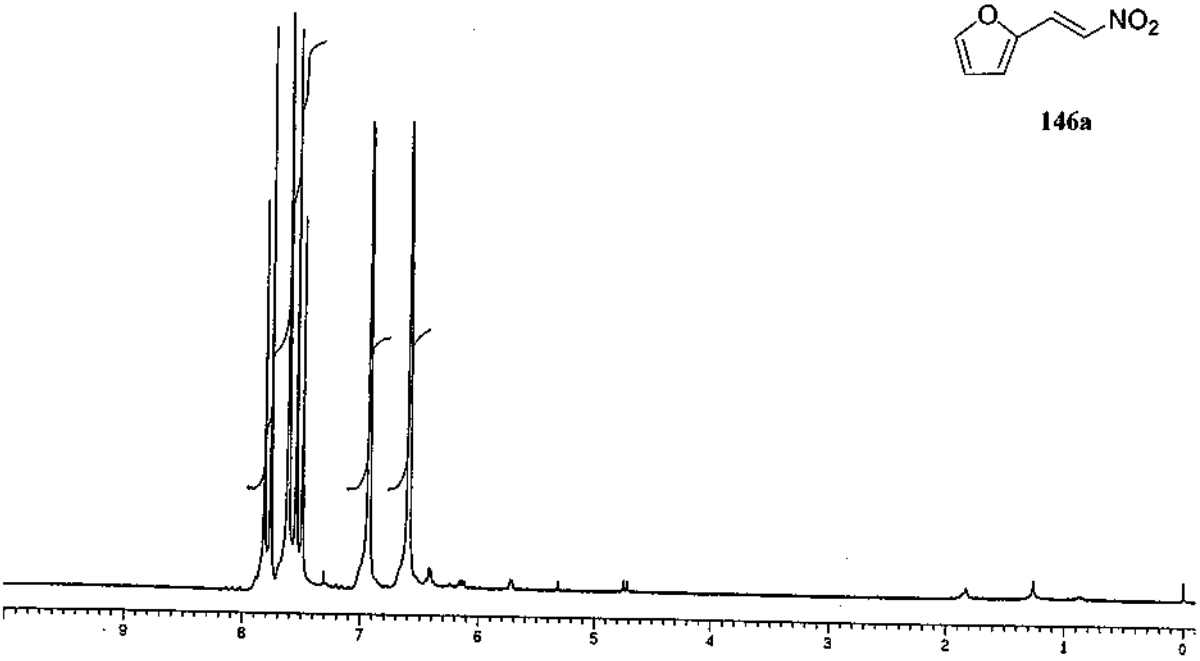
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1495 (NO_2); 1313 (NO_2).

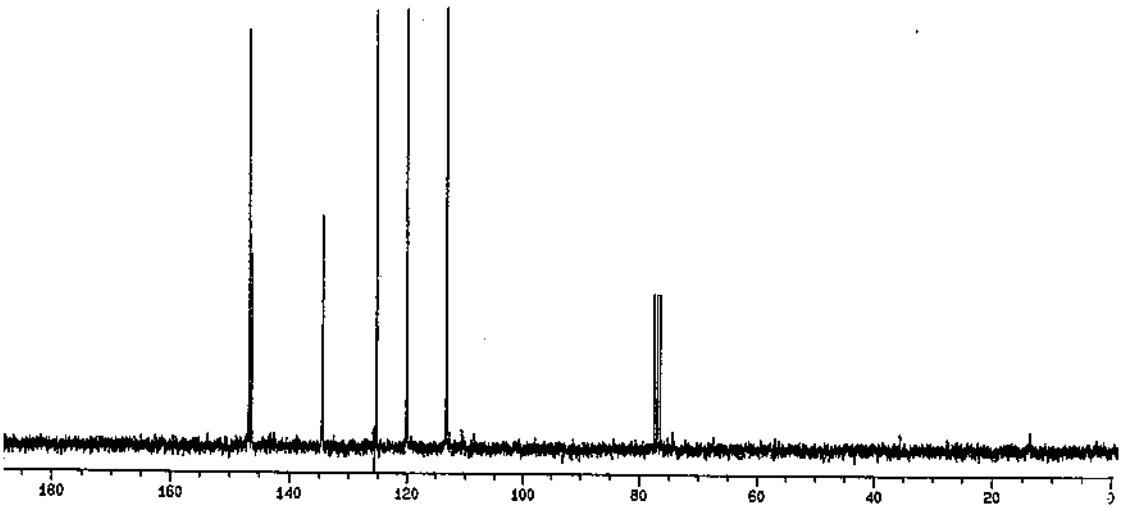
EM (*m/z*, %): 139 (M^+, 71); 83 (100).

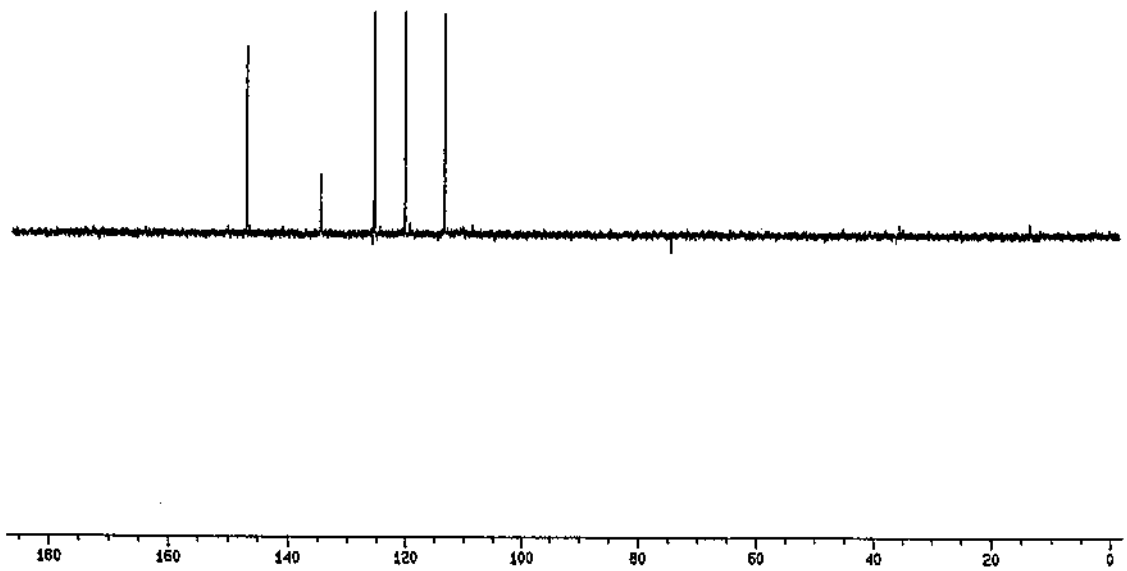
Análisis calculado para $C_6H_5NO_3$: C51,80; H3,62; N10,07. Encontrado: C51,99; H3,39; N10,31.


O
NO2

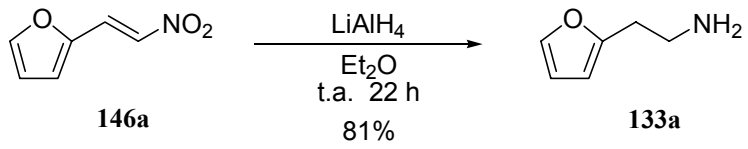
146a


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

Preparación de la 2-(2-furil)etilamina (133a).



146a **133a**

En un matraz de 500 mL de fondo redondo, purgado y conectado a una línea de argón, se preparó una suspensión de 3,27 g (86,26 mmol, 3 eq) de $LiAlH_4$ en 120 mL de Et_2O seco, y sobre ésta, enfriada a 0 ºC con un baño de agua-hielo, se añadió, gota a gota, una disolución de 4,00 g (28,75 mmol) del 1-(2-furil)-2-nitroetileno (**146a**) en 40 mL de Et_2O seco, dejando continuar la agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con agua (2 mL), una disolución acuosa de NaOH al 15% (2 mL) y agua (3 mL). El precipitado resultante se separó por filtración a vacío y se lavó con Et_2O. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor obteniéndose 2,59 g (23,30 mmol, 81%) de la furiletilamina **133a** como un aceite amarillo cromatográficamente puro.

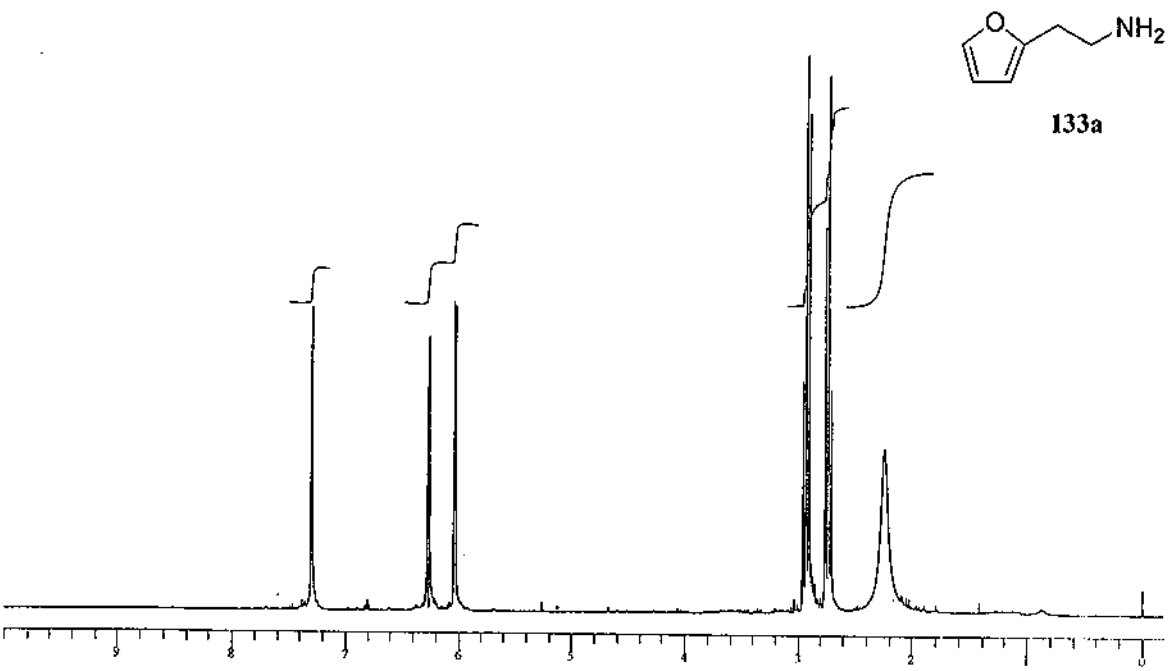
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,24 (sa, 2 H, NH_2); 2,74 (t, 2 H, J = 6,6 Hz, CH_2); 2,91 (t, 2 H, J = 6,6 Hz, CH_2); 6,04 (dd, 1 H, J = 3,1 Hz, J = 0,7 Hz, Fu-H); 6,27 (dd, 1 H, J = 3,1 Hz, J = 1,8 Hz, Fu-H); 7,30 (dd, 1 H, J = 1,8 Hz, J = 0,7 Hz, Fu-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 31,7 (CH_2); 40,2 (CH_2); 105,6 (CH); 109,7 (CH); 140,8 (CH); 153,5 (C).

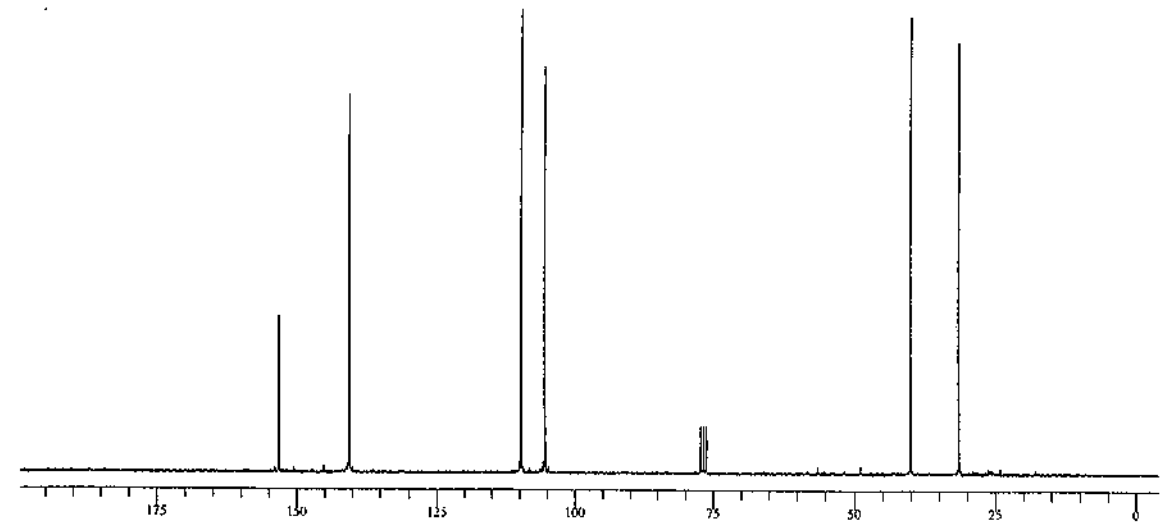
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3305 (NH).

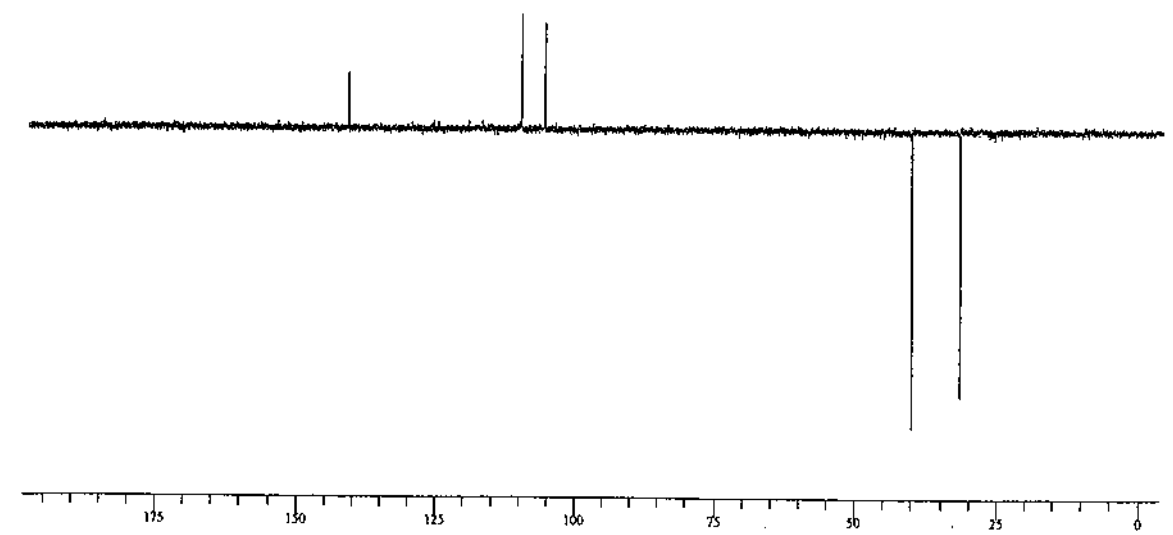
EM (*m/z*, %) (IQ): 112 (MH^+, 100).


O
NH2

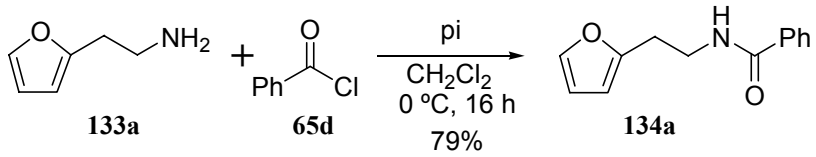
133a

9
8
7
6
5
4
1
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-[2-(fenilcarboxamido)etil]furano (134a).



133a **65d** **134a**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, purgado y conectado a una línea de argón, a una disolución de 2,22 g (19,98 mmol) de la 2-(2-furil)etilamina (**133a**) en 50 mL de CH_2Cl_2 seco y 2,3 mL de piridina seca (28,50 mmol, 1,4 eq), agitada y enfriada externamente con un baño de agua-hielo, se le añadieron, gota a gota, 3,0 mL (25,82 mmol, 1,3 eq) de cloruro de benzoilo **65d**, continuando luego la agitación a 0 ºC durante 16 horas más. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó, primero, con una disolución acuosa de HCl al 5% (2 x 50 mL), luego con una disolución acuosa de NaOH al 5% (2 x 50 mL) y finalmente con agua (2 x 50 mL). La disolución orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, eliminándose a continuación el disolvente en el rotavapor. El residuo sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (Et_2O/hexano 1:1) dando 3,40 g (15,81 mmol, 79%) de la amida **134a** como un sólido blanco de p.f. 80-83 ºC (Et_2O).

Datos espectroscópicos:

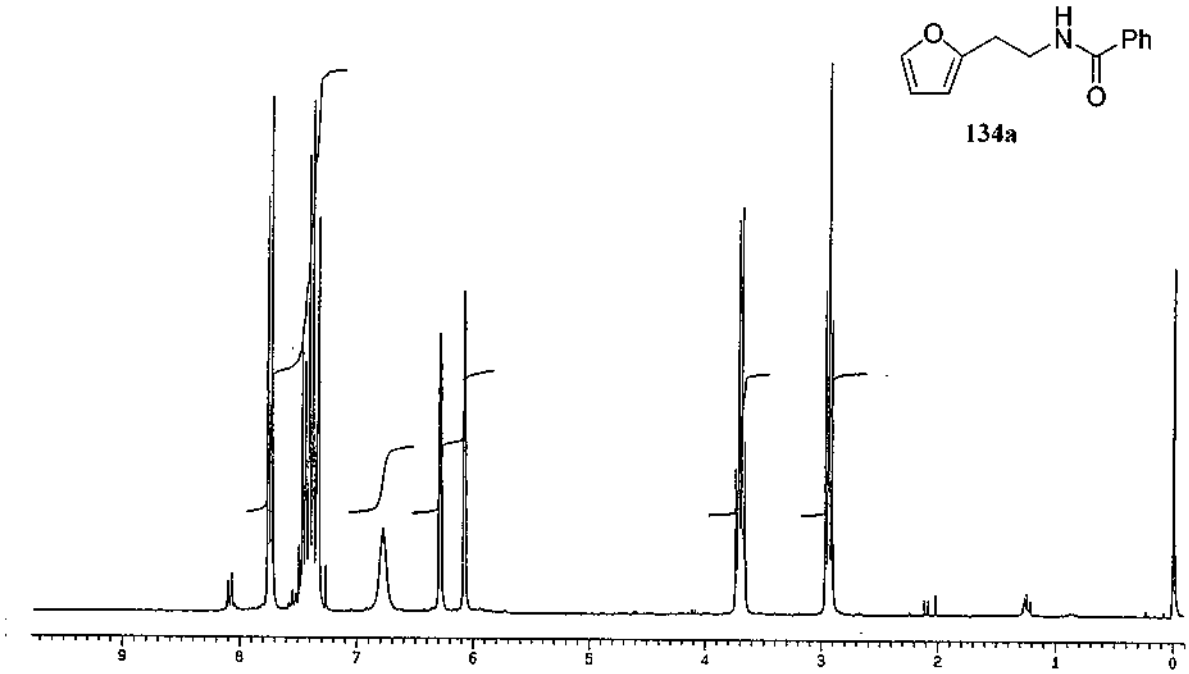
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,94 (t, 2 H, *J* = 6,5 Hz, CH_2); 3,70 (c, 2 H, *J* = 6,5 Hz, CH_2); 6,08 (d, 1 H, *J* = 3,1 Hz, Fu-H); 6,28 (d, 1 H, *J* = 3,1 Hz, Fu-H); 6,78 (sa, 1 H, NH); 7,32-7,46 (m, 4 H, 3xAr-H, Fu-H); 7,73 (d, 2 H, *J* = 6,9 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,1 (CH_2); 38,7 (CH_2); 106,4 (CH); 110,4 (CH); 126,9 (2xCH); 128,5 (2xCH); 131,4 (CH); 134,5 (C); 141,6 (CH); 153,1 (C); 167,7 (C=O).

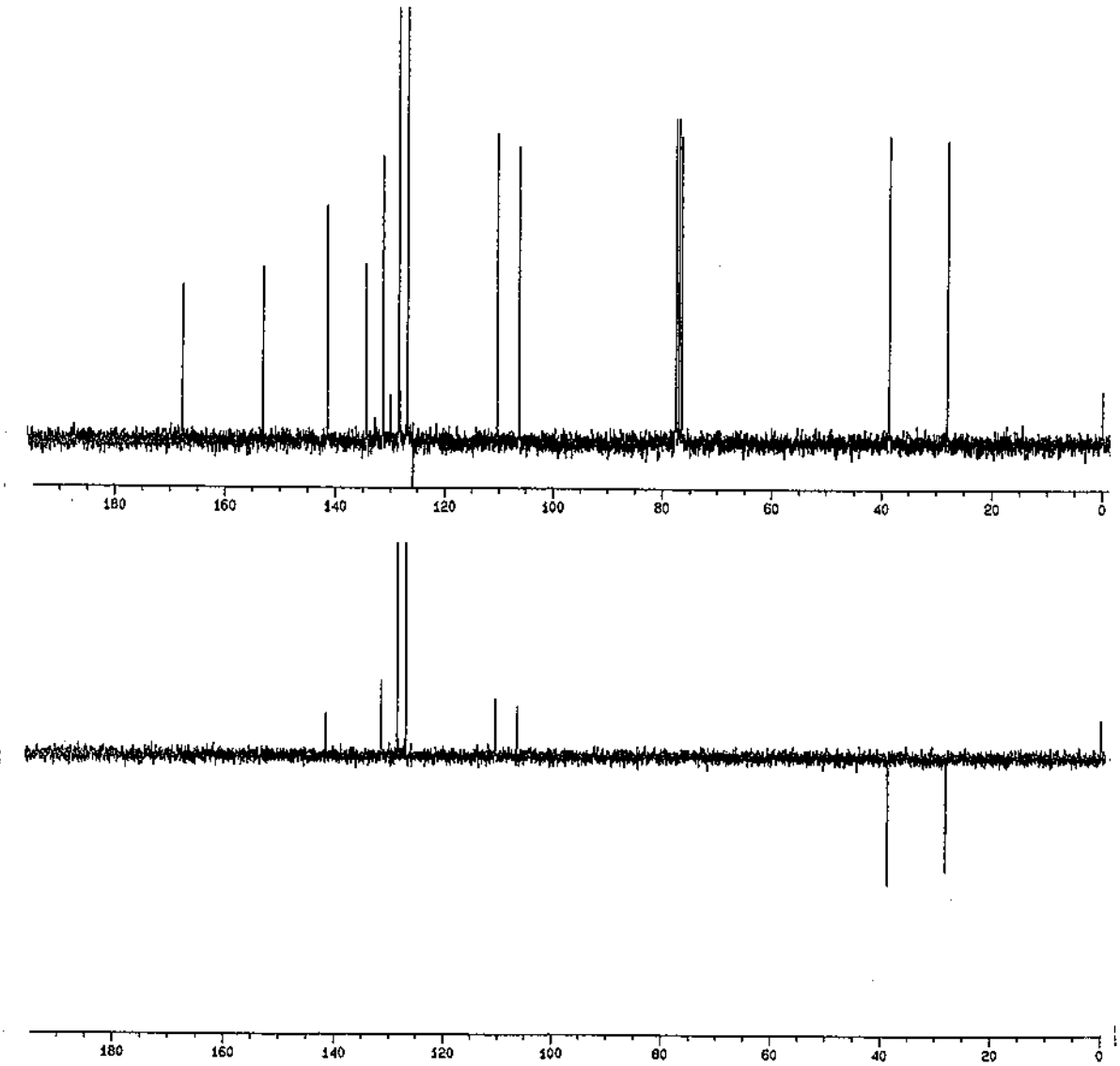
IR (KBr, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3328 (NH); 1630 (C=O).

EM (*m/z*, %): 215 (M^+, 9); 105 (100).

Análisis calculado para $C_{13}H_{13}NO_2$: C72,54; H6,09; N6,51. Encontrado: C72,81; H5,89; N6,73.

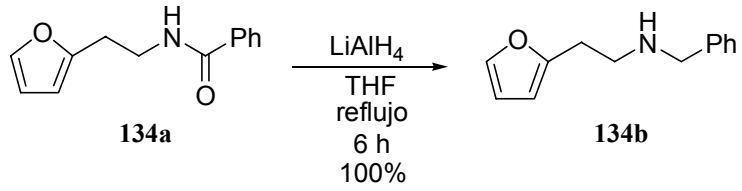

O
H
N
Ph
O

134a


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

Preparación de la *N*-bencil-2-(2-furil)-1-etanamina (134b).



134a **134b**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, purgado, conectado a una línea de argón y provisto de refrigerante, se preparó una suspensión de 498 mg (13,12 mmol, 2,9 eq) de $LiAlH_4$ en 22 mL de THF seco, y sobre ésta, enfriada a 0 ºC con un baño de agua-hielo, se añadió, gota a gota, una disolución de 974 mg (4,53 mmol, 1 eq) de la benzamida **134a** en 22 mL de THF seco, y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se trató secuencialmente con agua (5 mL), una disolución acuosa de NaOH al 15% (5 mL) y agua (5 mL). Se eliminó el THF en el rotavapor y el precipitado resultante se filtró a vacío en una placa filtrante y se lavó con Et_2O. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La mezcla de disolventes orgánicos se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor dando lugar a 907 mg (4,51 mmol, 100%) de la bencilamina **134b** como un aceite amarillo cromatográficamente puro.

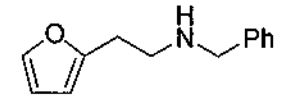
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,50 (sa, 1 H, NH); 2,83-2,92 (m, 4 H, 2xCH_2); 3,81 (s, 2 H, CH_2Ph); 6,03 (d, 1 H, *J* = 2,9 Hz, Fu-H); 6,28 (dd, 1 H, *J* = 2,9 Hz, *J* = 2 Hz, Fu-H); 7,23 -7,30 (m, 6 H, 5xAr-H, Fu-H).

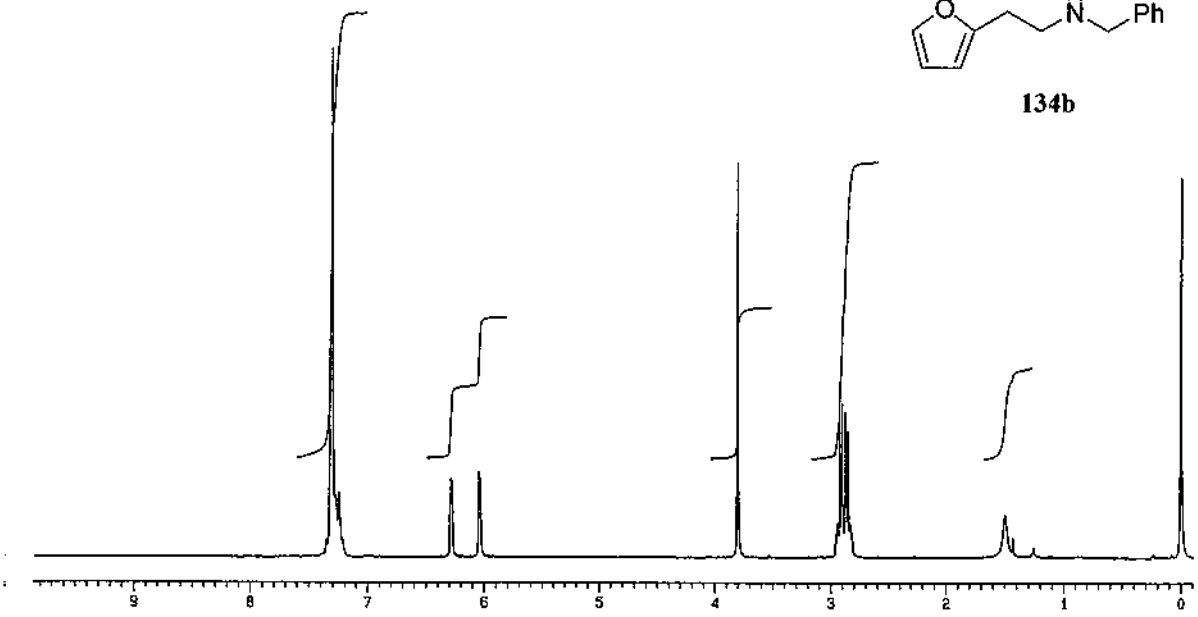
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,7 (CH_2); 47,6 (CH_2); 53,7 (CH_2); 105,8 (CH); 110,2 (CH); 127,0 (CH); 128,1 (2xCH); 128,4 (2xCH); 140,3 (C); 141,2 (CH); 154,1 (C).

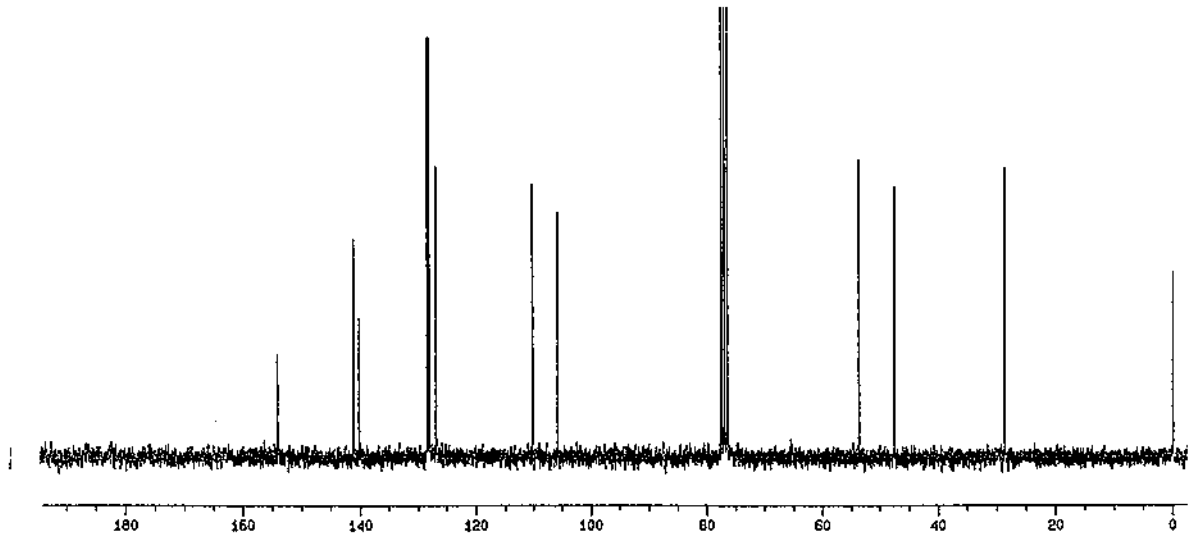
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3302 (NH).

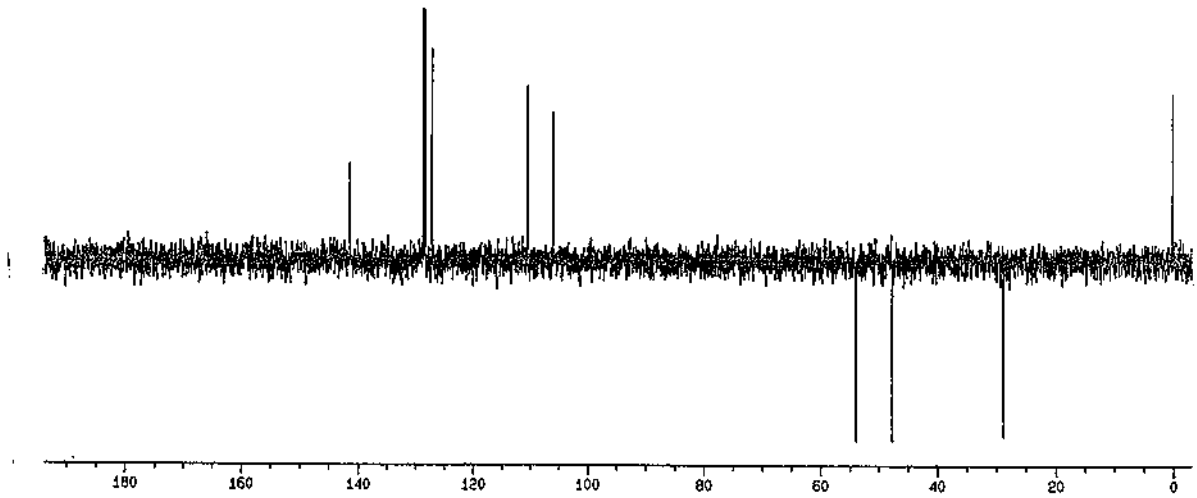
EM (*m/z*, %) (FAB, disulfuro): 202 (MH^+, 57); 132 (100).


O
H
N
Ph

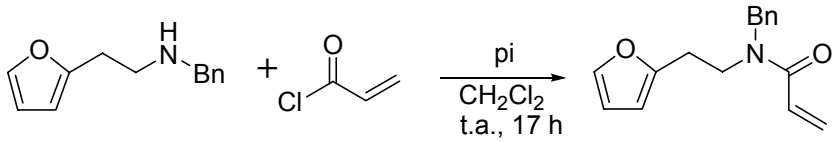
134b


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

Preparación de la *N*-bencil-*N*-[2-(2-furil)etil]acrilamida (141b).



134b **147a** **141b**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, purgado y conectado a una línea de argón, a una mezcla de 2,84 g (14,11 mmol, 1 eq) de la bencilamina **134b** y 1,5 mL de piridina seca (18,58 mmol, 1,32 eq) en 110 mL de CH_2Cl_2 seco, enfriada externamente con un baño de agua-hielo, se le añadió, gota a gota, una disolución de 1,45 mL (17,85 mmol, 1,26 eq) de cloruro de acriloilo (**147a**) en 60 mL de CH_2Cl_2 seco. Una vez terminada la adición, la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 17 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lavó, primero, con una disolución acuosa de HCl al 5% (2 x 50 mL), luego con una disolución acuosa de NaOH al 5% (2 x 50 mL) y finalmente con agua (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 3:7), obteniéndose 2,18 g (8,52 mmol, 60%) de un aceite incoloro que se identificó como la amida **141b**.

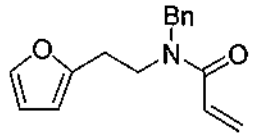
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): (presencia de rotámeros en proporción 1: 1) 2,81 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, CH_2); 2,94 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, CH_2); 3,56 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, CH_2); 3,70 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, CH_2); 4,40 (s, 2 H, CH_2); 4,60 (s, 2 H, CH_2); 5,62-5,70 (m, 2 H, 2xFu-H); 5,99 (d, 1 H, *J* = 3,1 Hz, Fu-H); 6,05 (d, 1 H, *J* = 3,1 Hz, Fu-H); 6,24-6,29 (m, 2 H, 2xCH); 6,32-6,57 (m, 4 H, 4xCH); 7,08-7,16 (m, 2 H, 2xFu-H); 7,21-7,37 (m, 10H, 10xArH).

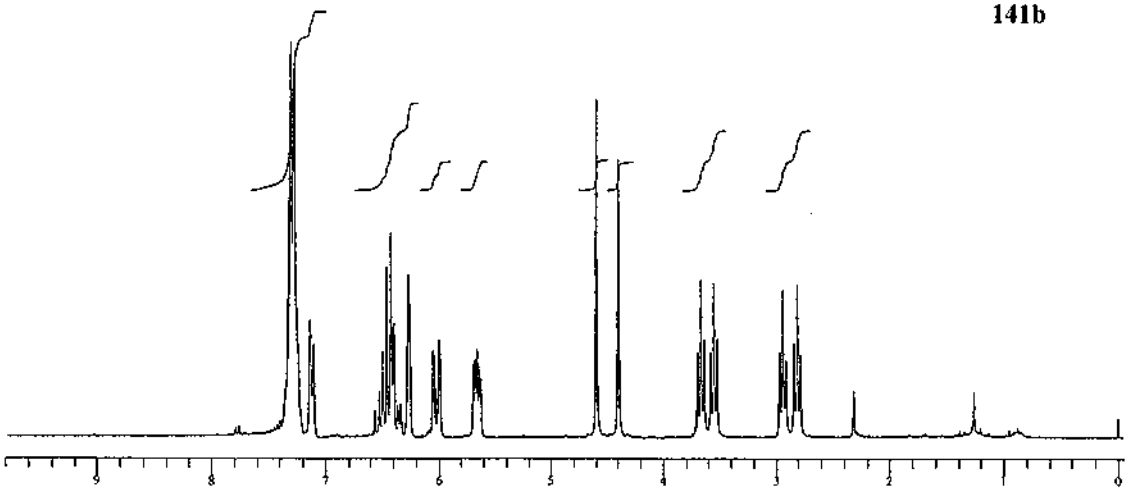
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 26,2 (CH_2); 27,5 (CH_2); 45,6 (2xCH_2); 48,6 (CH_2); 51,4 (CH_2); 106,2 (CH); 106,9 (CH); 110,2 (CH); 110,3 (CH); 126,2 (2xCH); 126,8 (CH); 127,2 (CH); 127,4 (CH); 127,5 (CH); 128,0 (2xCH); 128,3 (2xCH_2); 128,4 (2xCH); 128,6 (2xCH); 136,7 (C); 137,3 (C); 141,0 (CH); 141,3 (CH); 151,4 (C); 152,8 (C); 166,3 (C=O); 166,6(C=O).

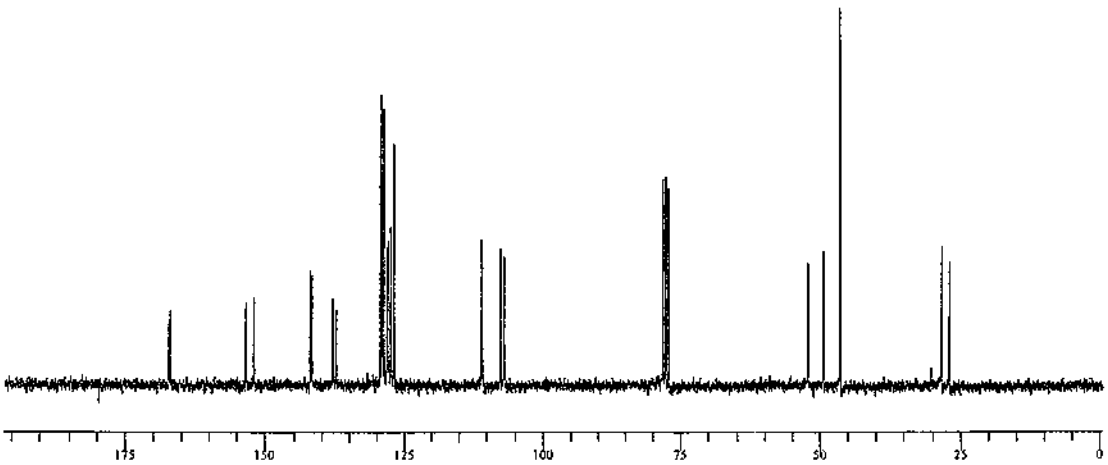
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1650 (C=C); 1609 (C=O).

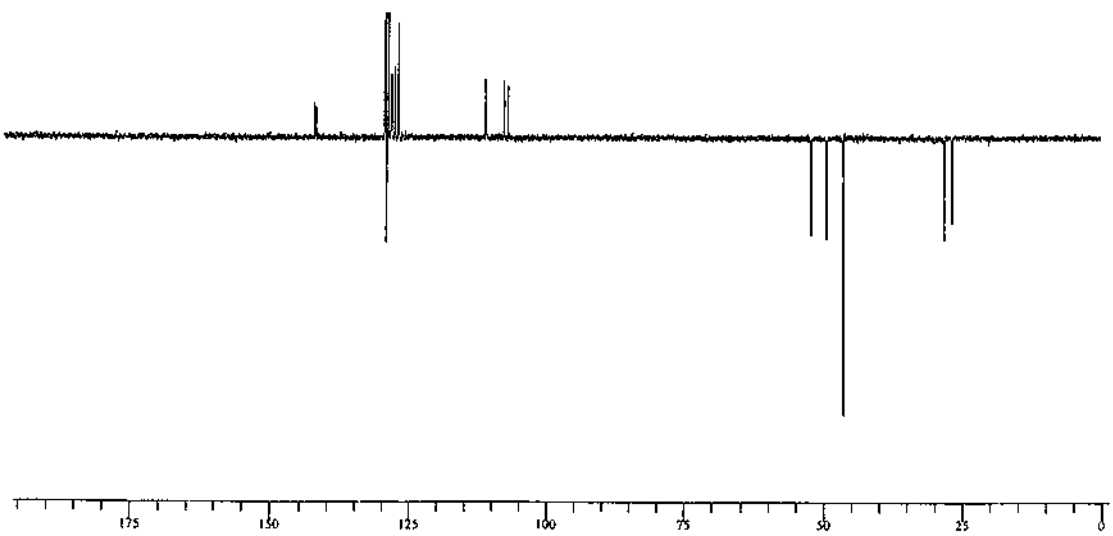
EM (*m/z*, %): 255 (M^+, 10); 91 (100).



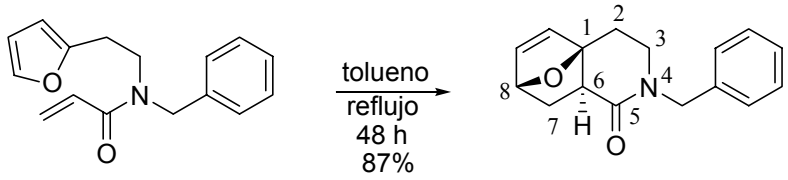
141b







Preparación de la 4-bencil-4-aza-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-en-5-ona (140b).



141b **(±)-140b**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de refrigerante se disolvieron 1,74 g (6,82 mmol) de la amida **141b** en 90 mL de tolueno y, a continuación, se calentó a reflujo durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el tolueno en el rotavapor y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hexano 8:2) aislándose 1,51 g (5,93 mmol, 87%) del cicloaducto **140b** como un sólido blanco de p.f. 92-94 ºC (AcOEt/hexano) y recuperándose 74 mg (4%) de producto de partida **141b**.

Datos espectroscópicos:

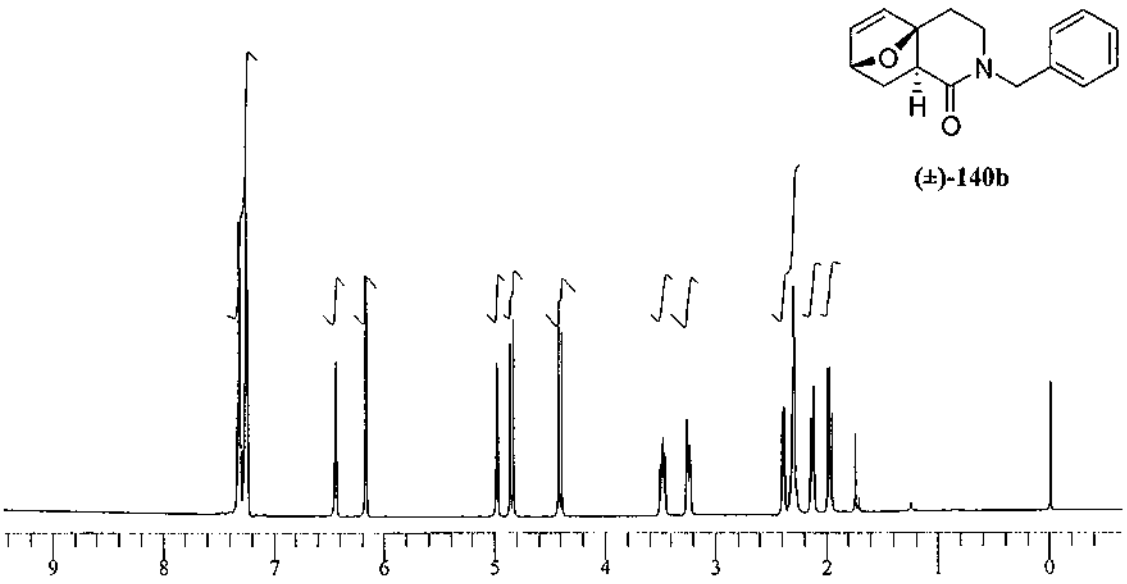
RMN-^{1}H (δ, ppm, 500 MHz): 1,98 (1H, dd, *J* = 12,0 Hz, *J* = 9,2 Hz, $H_{7\alpha}$); 2,14 (dt, 1 H, *J* = 12,0 Hz, *J* = 4,3 Hz, $H_{7\beta}$); 2,29-2,33 (m, 2 H, CH_2); 2,40 (dd, 1 H, *J* = 9,2 Hz, *J* = 4,0 Hz, $H_{6\alpha}$); 3,22-3,28 (m, 1 H, CH*H*-N); 3,45-3,52 (m, 1 H, C*H*H-N); 4,42 (d, 1 H, *J* = 14,8 Hz, CH*H*-Ph); 4,86 (d, 1 H, *J* = 14,8 Hz, C*H*H-Ph); 4,99 (dd, 1 H, *J* = 4,3 Hz, *J* = 1,2 Hz, $H_{8\alpha}$); 6,17 (d, 1 H, *J* = 5,7 Hz, =CH); 6,45 (dd, 1 H, *J* = 5,7 Hz, *J* = 1,2 Hz, =CH); 7,24-7,35 (m, 5 H, 5xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 25,5 (CH_2); 32,9 (CH_2); 43,0 (CH); 43,2 (CH_2); 50,1 (CH_2); 78,0 (CH); 86,0 (C); 127,2 (CH); 127,8 (2xCH); 128,5 (2xCH); 135,9 (CH); 137,0 (C); 137,5 (CH); 171,6 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1633 (C=O).

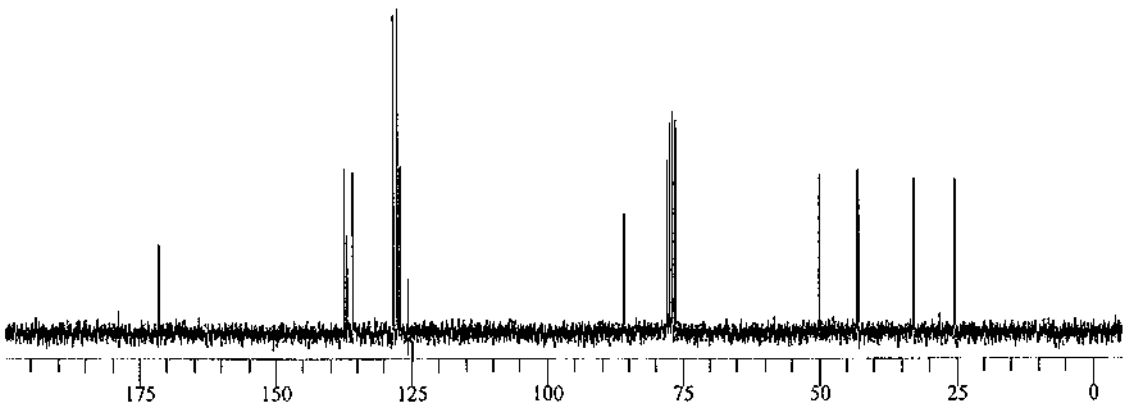
EM (*m/z*, %): 255 (M^+, 20); 91 (100).

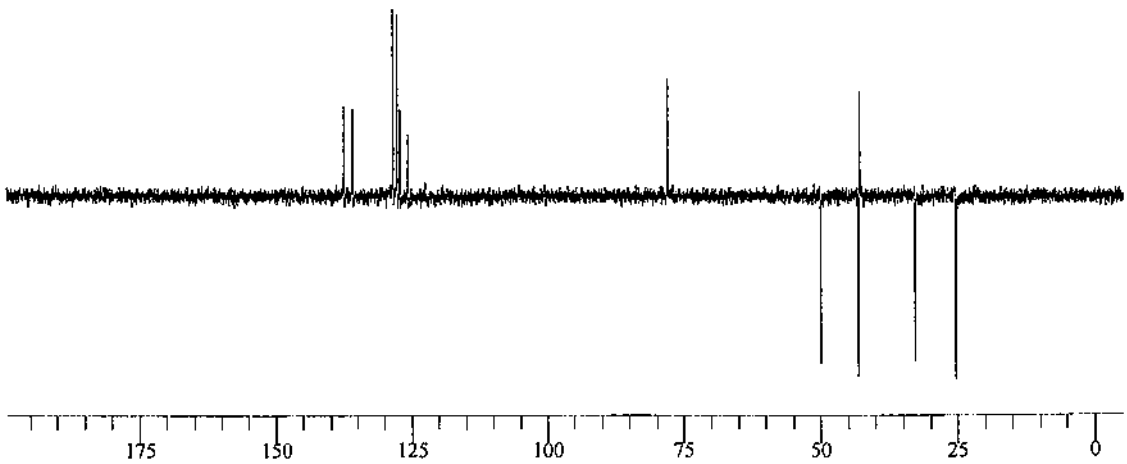
Análisis calculado para $C_{16}H_{17}NO_2$: C75,27; H6,71; N5,49. Encontrado: C75,02; H6,95; N5,58.

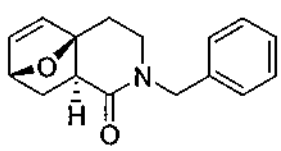

O
N
H
O

(±)-140b

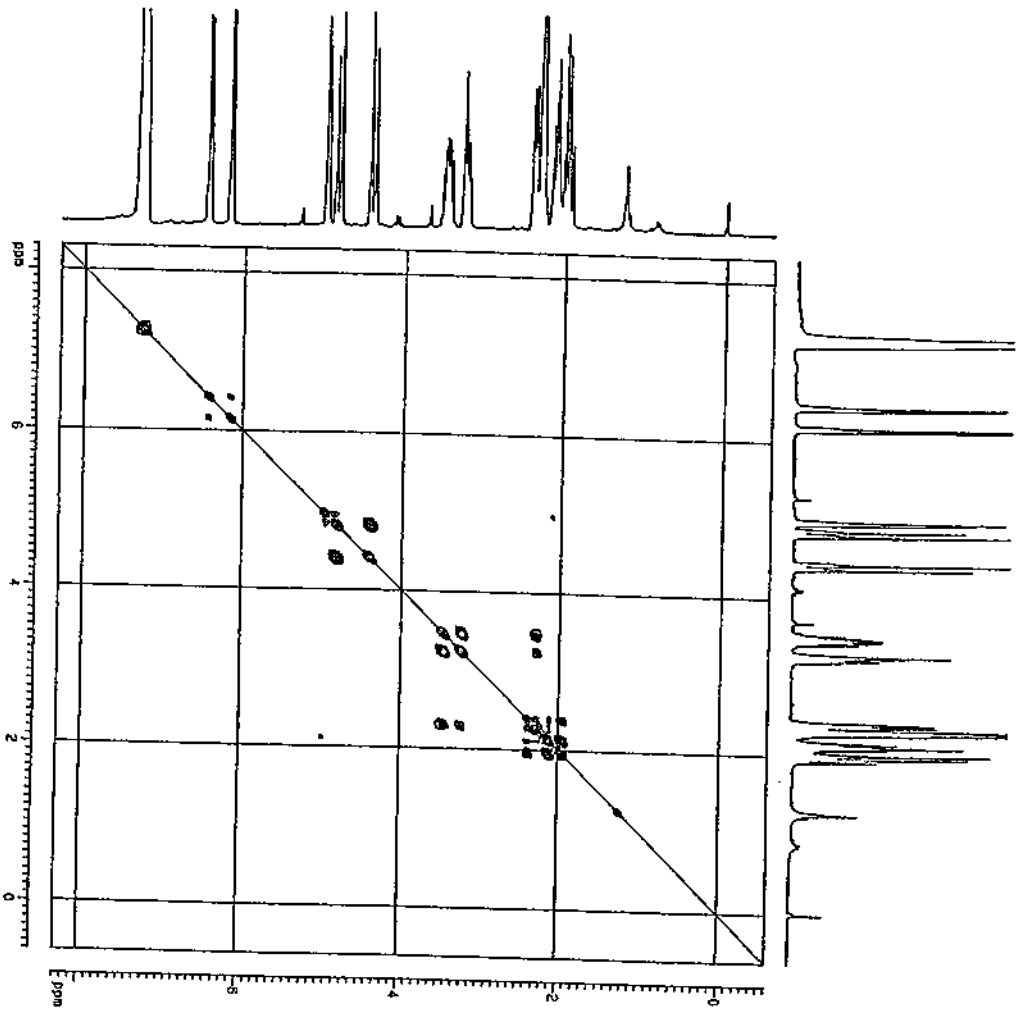
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

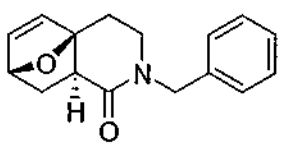

175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

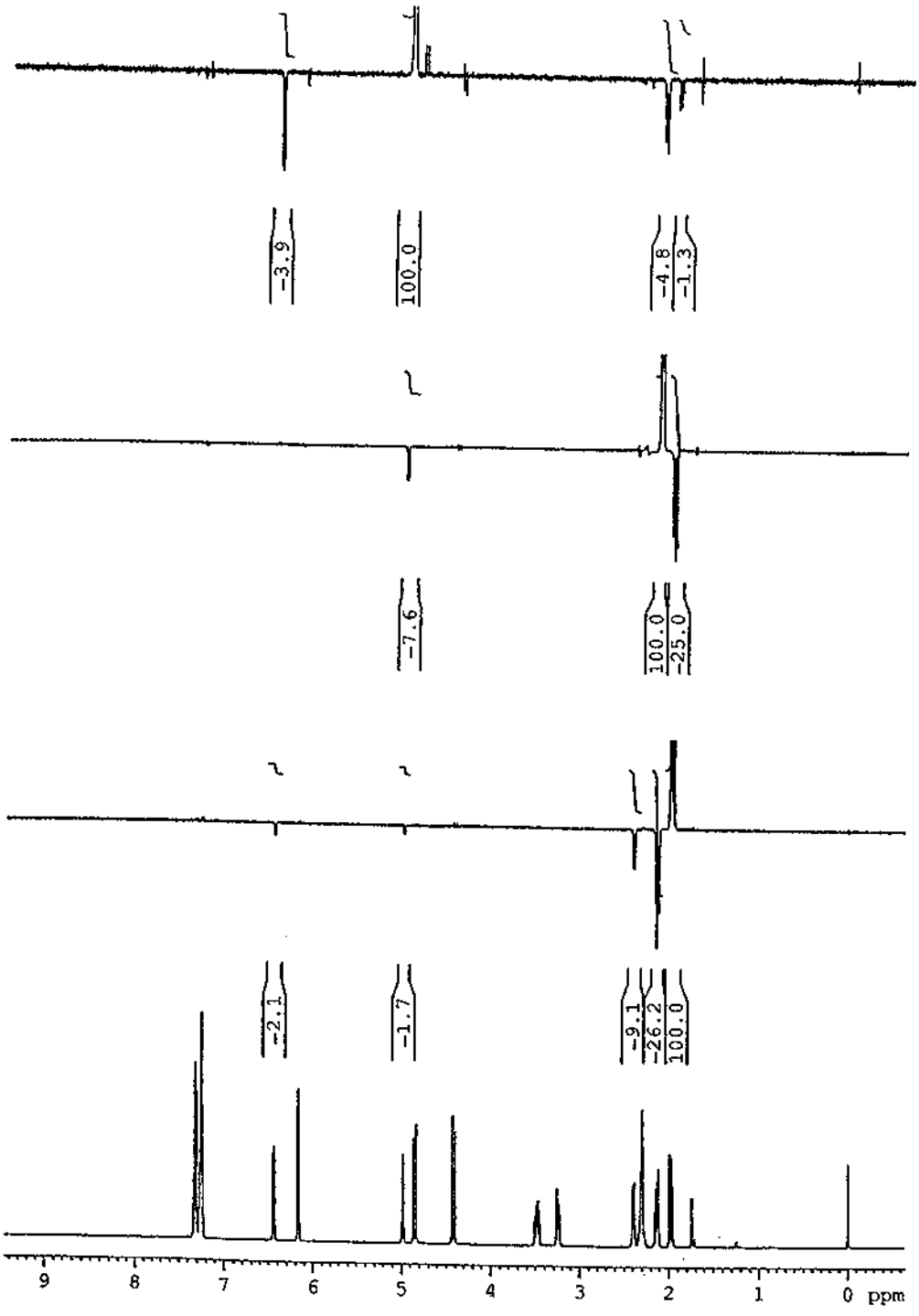


(±)-140b

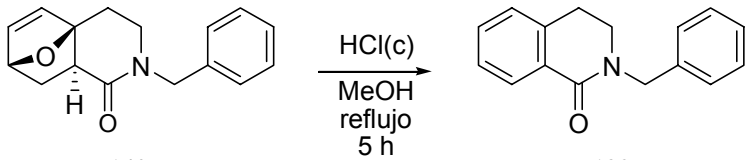




(±)-140b



Preparación de la 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona (139a).



140b **139a**

En un matraz de fondo redondo de 10 mL provisto de refrigerante se preparó una disolución de 87 mg (0,34 mmol) del cicloaducto **140b** en una mezcla de 2 mL de MeOH y 0,2 mL de HCl concentrado y se calentó a reflujo durante 5 horas. A continuación, se eliminó la mayor parte del MeOH en el rotavapor y el residuo acuoso resultante se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 2:8) aislándose 60 mg (0,25 mmol, 74%) de la isoquinolinona **139a** como un aceite amarillo pálido.

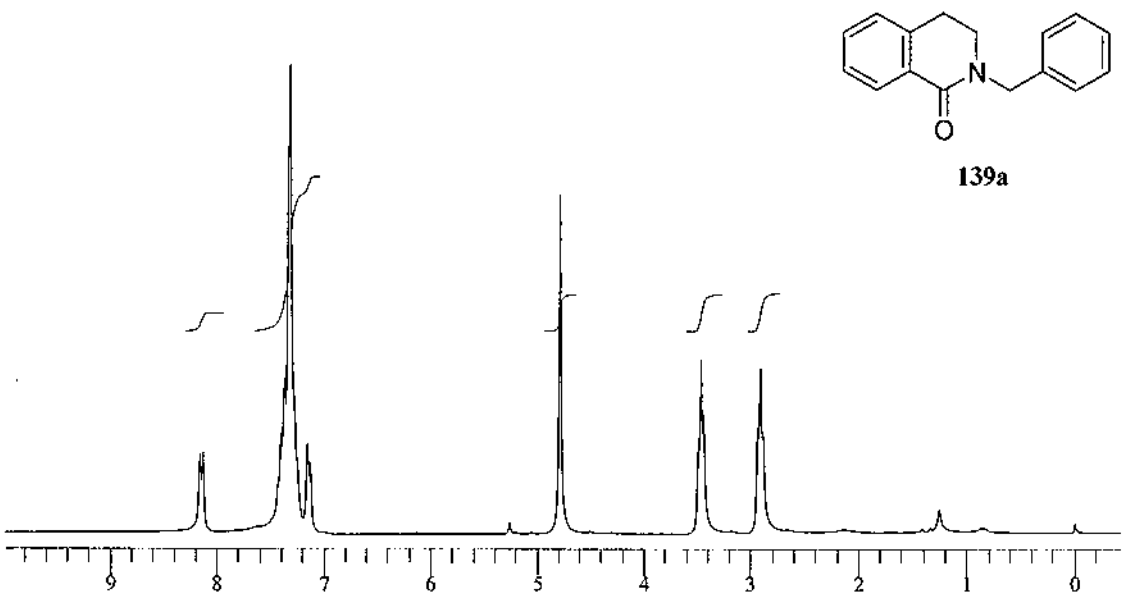
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,92 (t, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH_2); 3,47 (t, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH_2); 4,79 (s, 2 H, CH_2-Ph); 7,15 (d, 1 H, *J* = 6,6 Hz, Ar-H); 7,21-7,50 (m, 7 H, 7xAr-H); 8,15 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz, Ar-H).

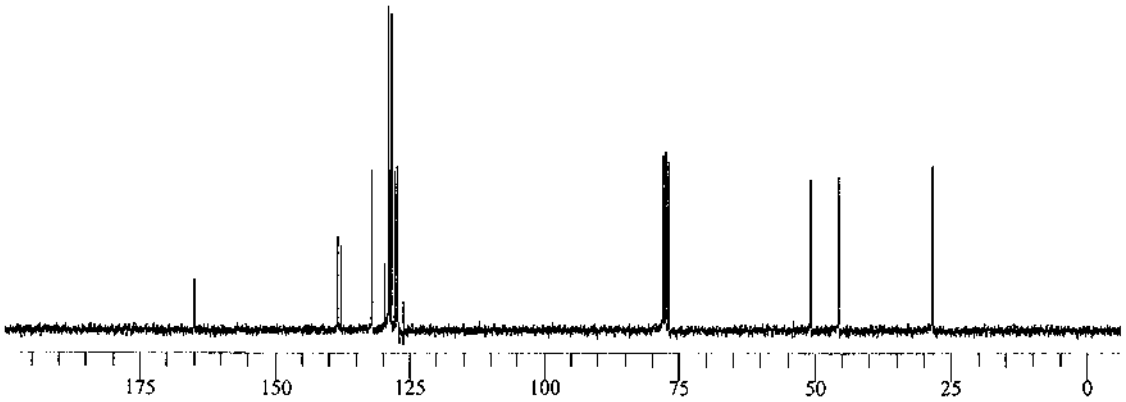
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 27,9 (CH_2); 45,2 (CH_2); 50,3 (CH_2); 126,8 (CH); 126,9 (CH); 127,3 (CH); 127,9 (2xCH); 128,3 (CH); 128,5 (2xCH); 129,2 (C); 131,6 (CH); 137,3 (C); 138,0 (C); 164,4 (C=O).

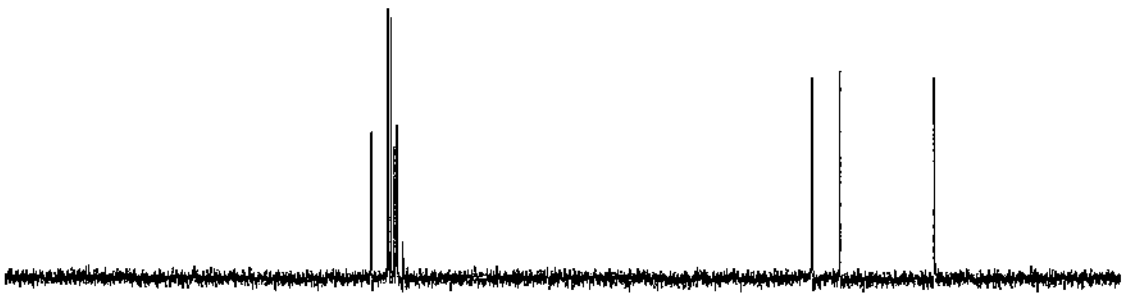
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1649 (C=O).

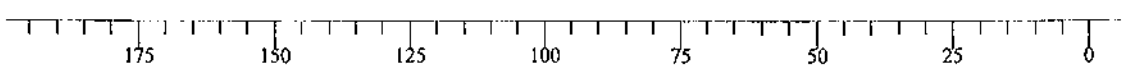
EM (*m/z*, %): 237 (M^+, 100).



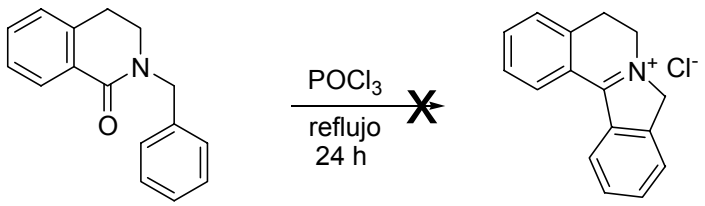
139a







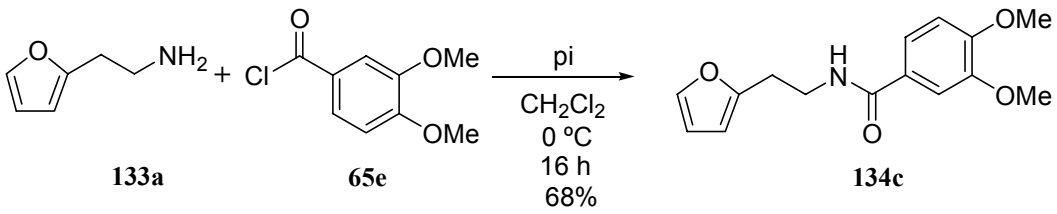
Intento de preparación del cloruro de 5,6-dihidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinio (148a).



139a **148a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado bajo argón y provisto de refrigerante, se disolvieron 100 mg (0,42 mmol) de la isoquinolinona **139a** en 2 mL de $POCl_3$ y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. A continuación, se concentró a sequedad en el rotavapor recuperándose el producto de partida inalterado.

Preparación del 2-{2-[(3,4-dimetoxifenil)carboxamido]etil}furano (134c).



133a **65e** **134c**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de refrigerante y tubo de $CaCl_2$, se calentó a reflujo una disolución de 1,69 g (9,25 mmol, 1,3 eq) de ácido 3,4-dimetoxibenzoico en 11 mL de cloruro de tionilo durante 1,5 horas, eliminándose a continuación el exceso de cloruro de tionilo en el rotavapor. En otro matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado y conectado a una linea de argón, a una disolución de 791 mg (7,12 mmol, 1 eq) de la 2-(2-furil)etilamina (**133a**) en 10 mL de CH_2Cl_2 seco y 0,8 mL (9,96 mmol, 1,4 eq) de piridina seca, agitada y enfriada externamente con un baño de agua-hielo, se le añadió, gota a gota, una disolución del cloruro del ácido 3,4-dimetoxibenzoico (**65e**), previamente obtenido, en 10 mL de CH_2Cl_2 seco, continuando luego la agitación a 0 ºC durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó primero con una disolución acuosa de HCl al 5% (2 x 10 mL), luego con una disolución acuosa de NaOH al 5% (2 x 10 mL) y finalmente con agua (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, eliminándose a continuación el disolvente en el rotavapor. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 6:4) obteniéndose 1,33 g (4,81 mmol, 68%) de la amida **134c** como un sólido blanco de p.f. 104-106 ºC (AcOEt/Hexano).

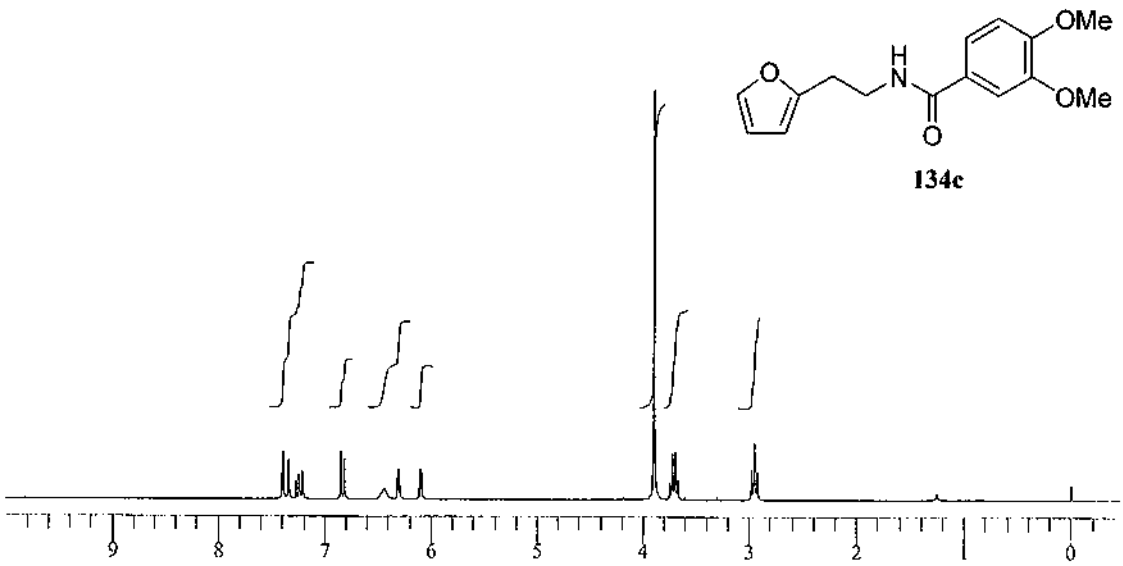
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,96 (t, 2 H, *J* = 6,6 Hz, CH_2); 3,72 (c, 2 H, *J* = 6,6 Hz, CH_2); 3,90 (s, 6 H, 2xOCH_3); 6,10 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, Fu-H); 6,31 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 1,9 Hz, Fu-H); 6,45 (sa, 1 H, NH); 6,84 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz, Ar-H) 7,23 (dd, 1 H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,2 Hz, Ar-H); 7,35 (dd, 1 H, *J* = 1,9 Hz, *J* = 0,9 Hz, Fu-H); 7,40 (d, 1 H, *J* = 2,2 Hz, Ar-H).

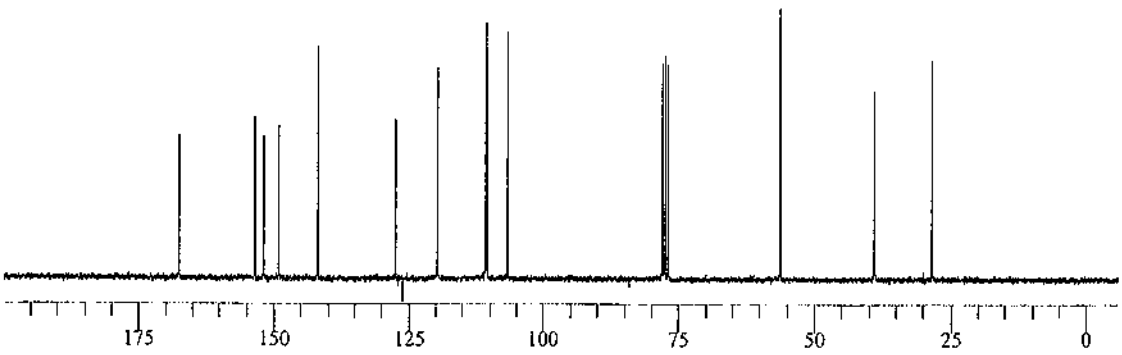
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,0 (CH_2); 38,5 (CH_2); 55,7 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 106,2 (CH); 110,1 (CH); 110,2 (CH); 110,3 (CH); 119,2 (CH); 127,0 (C); 141,4 (CH); 148,7 (C); 151,4 (C); 153,0 (C); 167,1 (C=O).

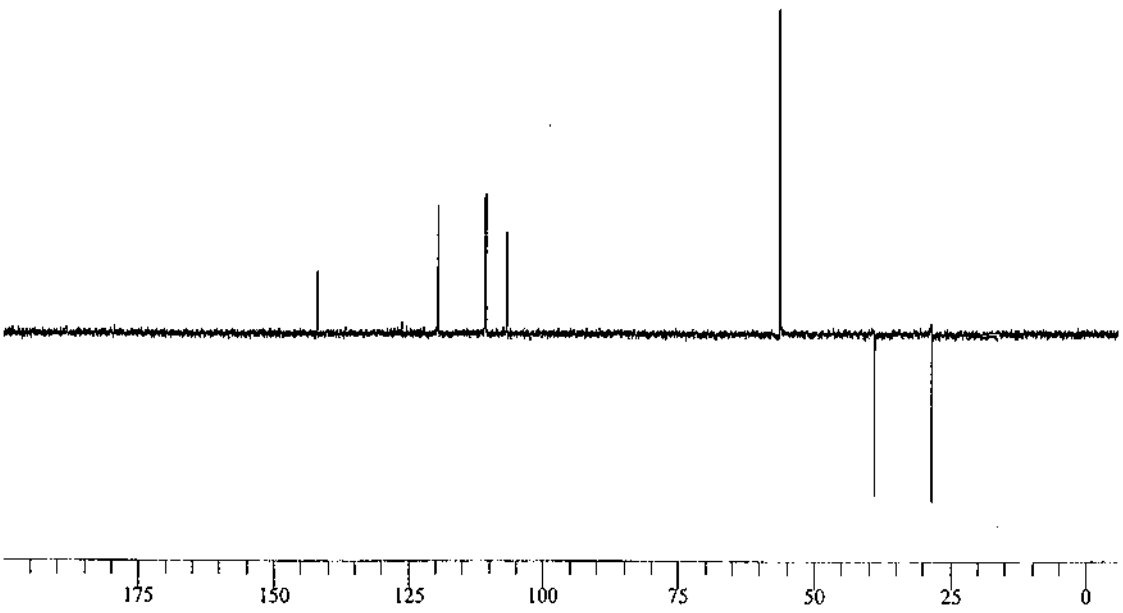
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3300 (NH); 1631 (C=O).

EM (*m/z*, %): 275 (M^+, 9); 165 (100).

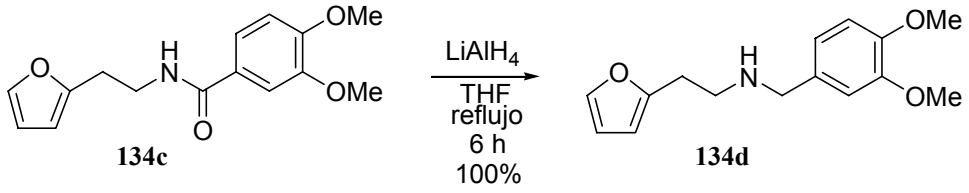


134c





Preparación de la *N*-(3,4-dimetoxibencil)-2-(2-furil)-1-etanamina (134d).



134c **134d**

Siguiendo el procedimiento de preparación de la *N*-bencil-2-(2-furil)-1-etanamina (**134b**) descrito en la página 214, se trataron 374 mg (1,36 mmol) de la bencilamida **134c** en 7 mL de THF seco con 150 mg (3,94 mmol, 2,9 eq) de $LiAlH_4$ en 7 mL de THF seco y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. Siguiendo la elaboración descrita, se obtuvieron 353 mg (1,35 mmol, 100%) de la bencilamina **134d** como un aceite amarillo cromatográficamente puro.

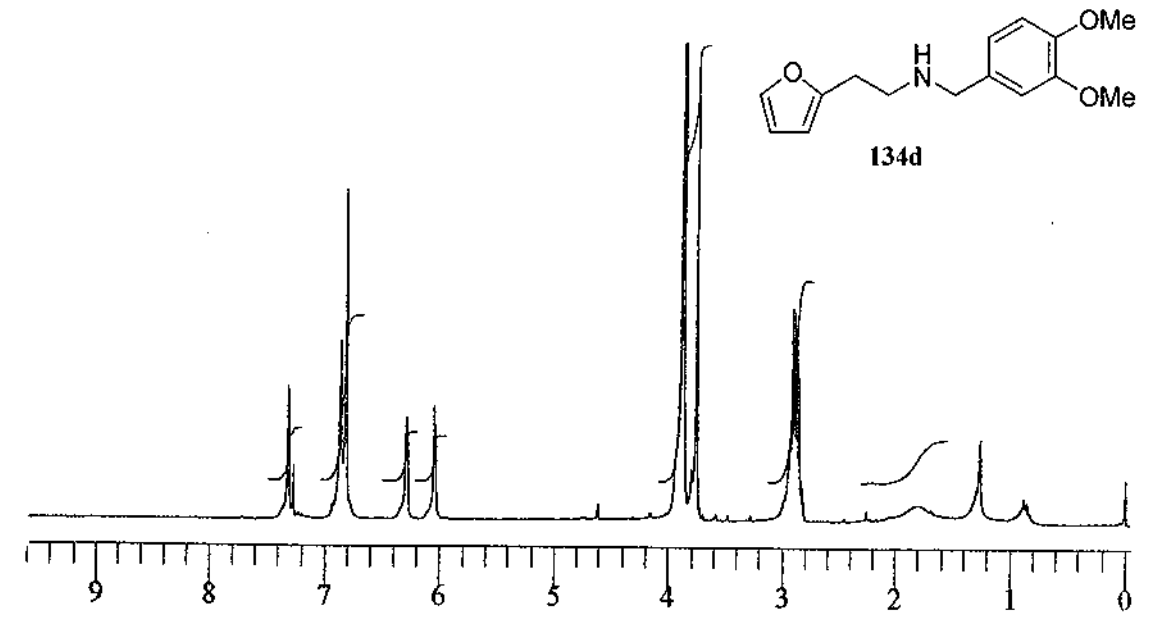
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,04 (sa, 1 H, NH); 2,81-2,96 (m, 4 H, 2xCH_2); 3,75 (s, 2 H, CH_2); 3,86 (s, 3 H, OCH_3); 3,88 (s, 3 H, OCH_3); 6,04 (d, 1 H, J = 3,1 Hz, Fu-H); 6,28 (dd, 1 H, J = 3,1 Hz, J = 1,9 Hz, Fu-H); 6,81 (s, 1 H, Ar-H); 6,82 (s, 1 H, Ar-H); 6,88 (s, 1 H, Ar-H); 7,31 (dd, 1 H, J = 1,9 Hz, J = 0,9 Hz, Fu-H).

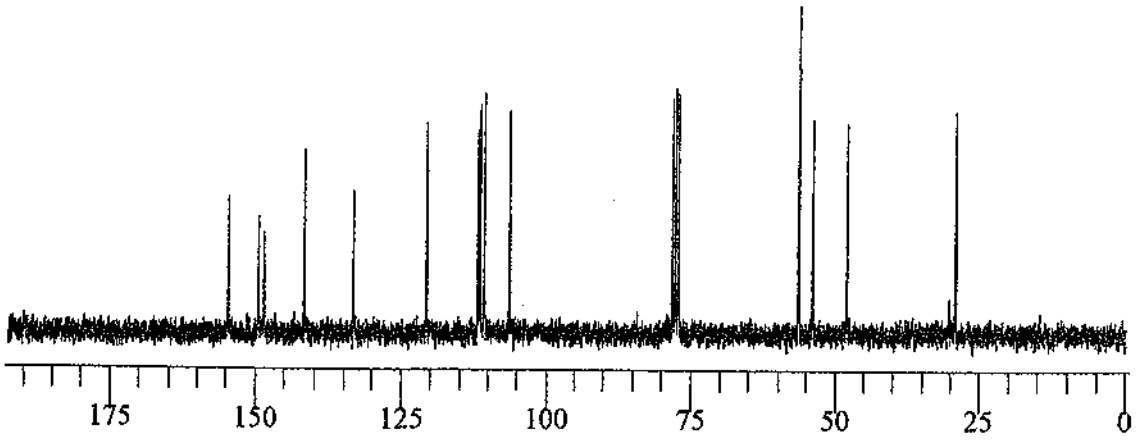
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,4 (CH_2); 47,3 (CH_2); 53,2 (CH_2); 55,6 (OCH_3); 55,7 (OCH_3); 105,7 (CH); 110,0 (CH); 110,8 (CH); 111,1 (CH); 120,0 (CH); 132,6 (C); 141,0 (CH); 147,8 (C); 148,8 (C); 153,9 (C).

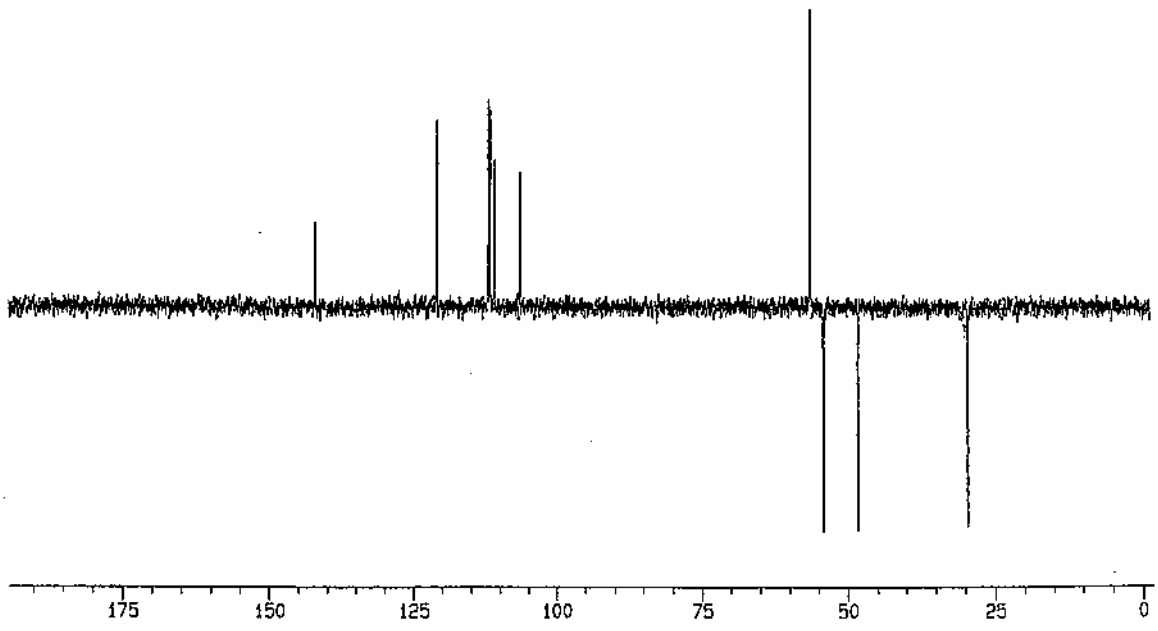
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3312 (NH).

EM (*m/z*, %): 261 (M^+, 3); 151 (100).

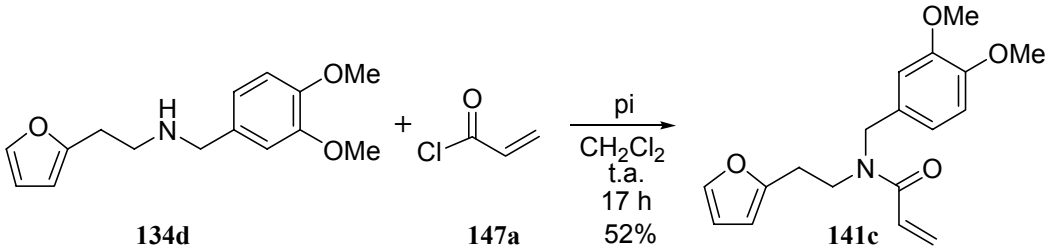

OMe
OMe
H
N
O
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

134d


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la *N*-(3,4-dimetoxibencil)-*N*-[2-(2-furil)etil]acrilamida (141c).



134d **147a** **141c**

Siguiendo el método de preparación de la *N*-bencil-*N*-[2-(2-furil)etil]acrilamida (**141b**), descrito en la página 216, se trató una disolución de 405 mg (1,55 mmol, 1 eq) de la bencilamina **134d** y 0,190 mL de piridina (2,35 mmol, 1,52 eq) en 12 mL de CH_2Cl_2 seco, con una disolución de 0,184 mL (2,170 mmol, 1,4 eq) de cloruro de acriloilo (**147a**) en 7 mL de CH_2Cl_2 seco. Después de 17 horas de agitación a temperatura ambiente y siguiendo la elaboración descrita, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografia en columna (AcOEt/hexano 1:1), obteniéndose 254 mg (0,81 mmol, 52%) de un aceite incoloro que se identificó como la amida **141c**.

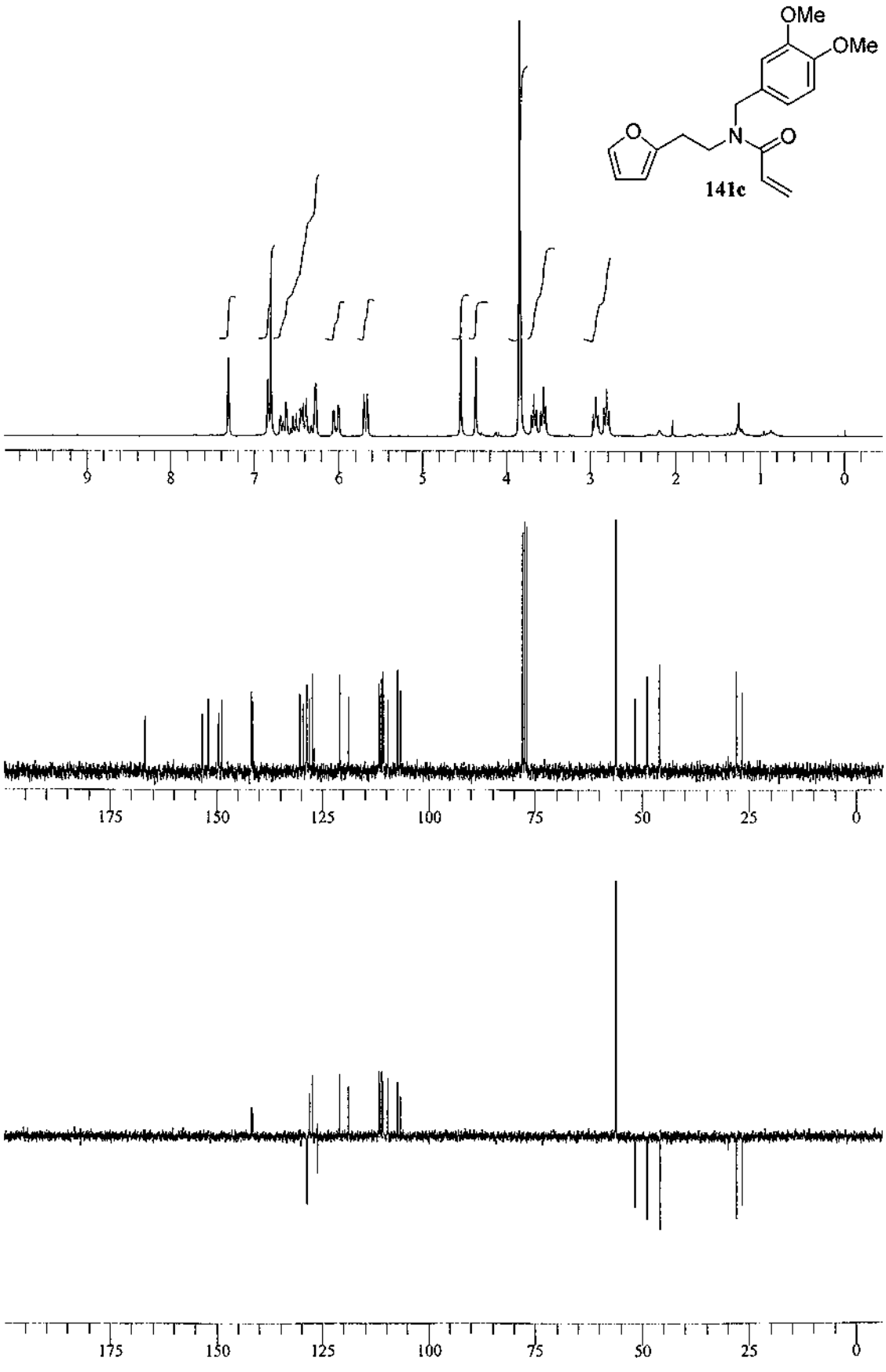
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): (presencia de rotámeros en proporción 1: 1) 2,82 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz, CH_2); 2,95 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz, CH_2); 3,57 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz, CH_2); 3,68 (t, 2 H, *J* = 7,1 Hz, CH_2); 3,86 (s, 12H, 4xOCH_3); 4,37 (s, 2 H, CH_2); 4,56 (s, 2 H, CH_2); 5,66 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz, Fu-H); 5,70 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz, Fu-H); 6,00 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz, Fu-H); 6,06 (d, 1 H, *J* = 2,8 Hz, Fu-H); 6,26-6,30 (m, 2 H, 2xCH); 6,32-6,71 (m, 6 H, 6xCH); 6,81 (s, 2 H, 2xCH); 6,85 (s, 2 H, 2xCH); 7,32 (m, 2 H, 2xFu-H).

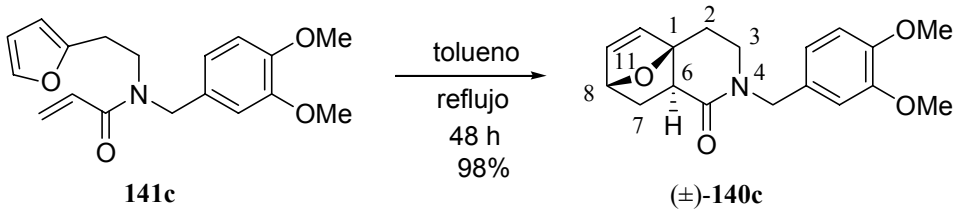
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 26,2 (CH_2); 27,6 (CH_2); 45,4 (CH_2); 45,5 (CH_2); 48,4 (CH_2); 51,2 (CH_2); 55,7 (4xOCH_3); 106,2 (CH); 106,9 (CH); 109,2 (CH); 110,2 (CH); 110,3 (CH); 110,7 (CH); 111,1 (CH); 111,3 (CH); 118,4 (CH); 120,5 (CH); 126,9 (CH); 127,6 (CH); 128,2 (CH_2); 128,3 (CH_2); 129,0 (C); 129,9 (C); 141,0 (CH); 141,3 (CH); 148,3 (2xC); 148,9 (C); 149,1 (C); 151,4 (C); 152,9 (C); 166,3 (C=O); 166,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1647 (C=O),

EM (*m/z*, %): 315 (M^+, 3); 151 (100).


OMe
OMe
O
N
O
141c
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 4-(3,4-dimetoxibencil)-4-aza-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-en-5-ona (140c).



141c (±)-**140c**

Siguiendo el método de obtención del cicloaducto **(±)-140b** descrito en la página 218, se calentó a reflujo durante 48 horas una disolución de 158 mg (0,50 mmol) de la amida **141c** en 7 mL de tolueno. Transcurrido este tiempo, se eliminó el tolueno en el rotavapor y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) aislándose 155 mg (0,49 mmol, 98%) del cicloaducto **140c** como un aceite incoloro, recuperándose además 3 mg (2%) de producto de partida **141c**.

Datos espectroscópicos:

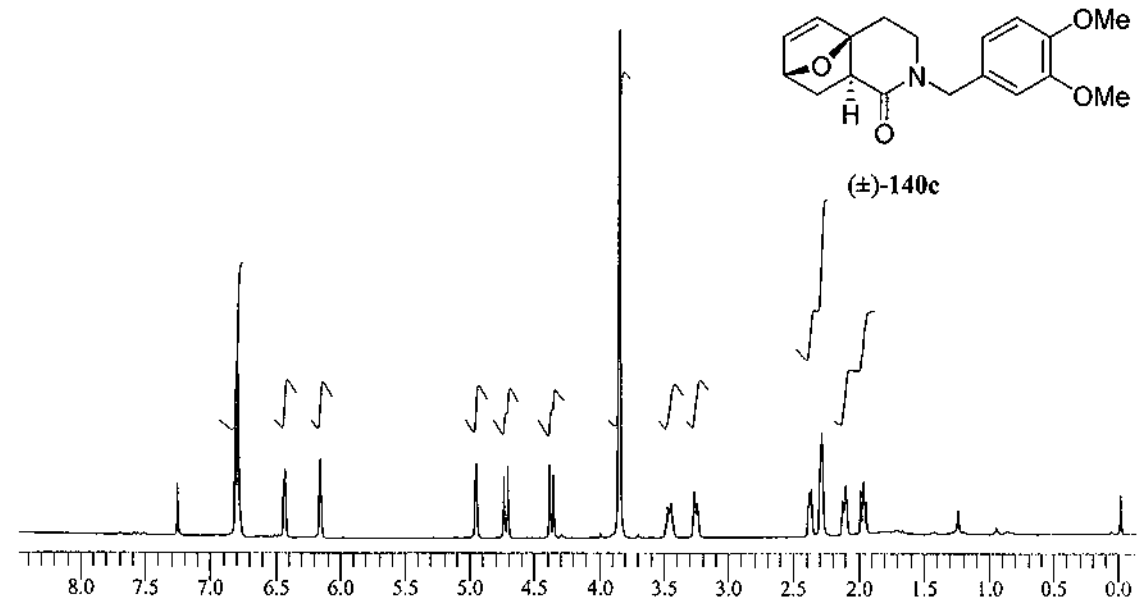
RMN-^{1}H (δ, ppm, 500 MHz): 1,97 (dd, 1 H, *J* = 12,1 Hz, *J* = 9,1 Hz, $H_{7\alpha}$); 2,13 (dt, 1 H, *J* = 12,1 Hz, *J* = 4,4 Hz, $H_{7\beta}$); 2,28-2,32 (m, 2 H, CH_2); 2,38 (dd, 1 H, *J* = 9,1 Hz, *J* = 4,1 Hz, $H_{6\alpha}$); 3,23-3,30 (m, 1 H, C*H*H); 3,44-3,51 (m, 1 H, C*H*H); 3,86 (s, 3 H, OCH_3); 3,87 (s, 3 H, OCH_3); 4,39 (d, 1 H, *J* = 14,6 Hz, C*H*H-Ar); 4,73 (d, 1 H, *J* = 14,6 Hz, CH*H*-Ar); 4,96 (dd, 1 H, *J* = 4,4 Hz, *J* = 1,4 Hz, $H_{8\alpha}$); 6,17 (d, 1 H, *J* = 5,8 Hz, =CH); 6,44 (dd, 1 H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 1,4 Hz, =CH); 6,77-6,83 (m, 3 H, 3 x Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 25,3 (CH_2); 32,9 (CH_2); 42,8 (CH); 42,9 (CH_2); 49,8 (CH_2); 55,6 (OCH_3); 55,7 (OCH_3); 77,8 (CH); 85,8 (C); 110,8 (CH); 110,9 (CH); 120,0 (CH); 129,5 (C); 135,8 (CH); 137,4 (CH); 148,1 (C); 148,9 (C); 171,5 (C=O).

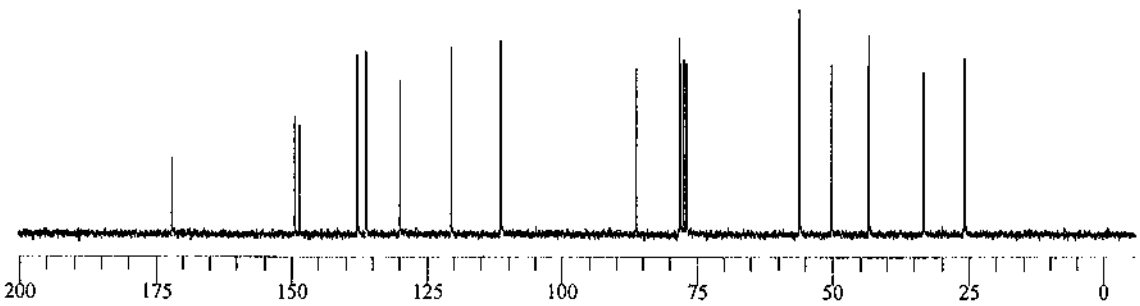
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1635 (C=O).

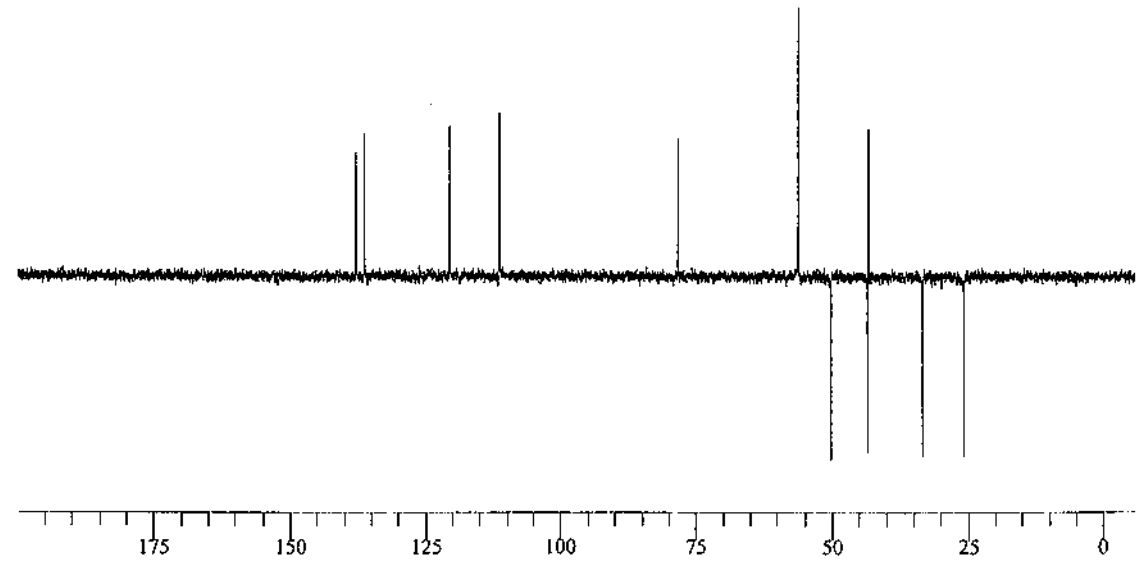
EM (*m/z*, %): 315 (M^+, 9); 151 (100).

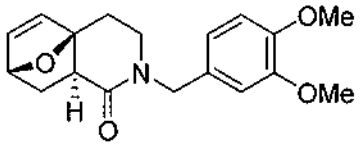
Análisis calculado para $C_{18}H_{21}NO_4$: C68,55; H6,71; N4,44. Encontrado: C68,30; H6,93; N4,72.


OMe
OMe
O
N
H
O
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

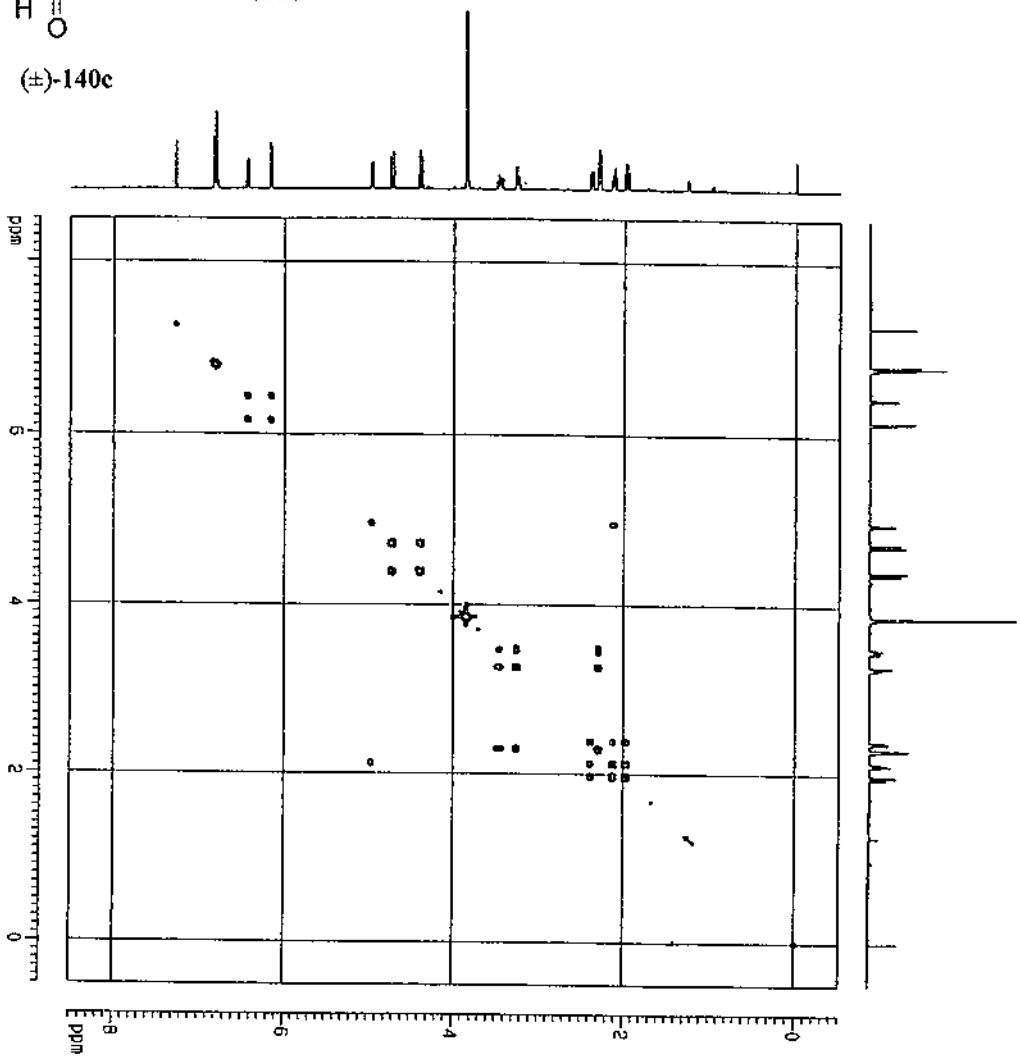
(±)-140c

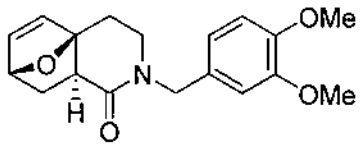

200
175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

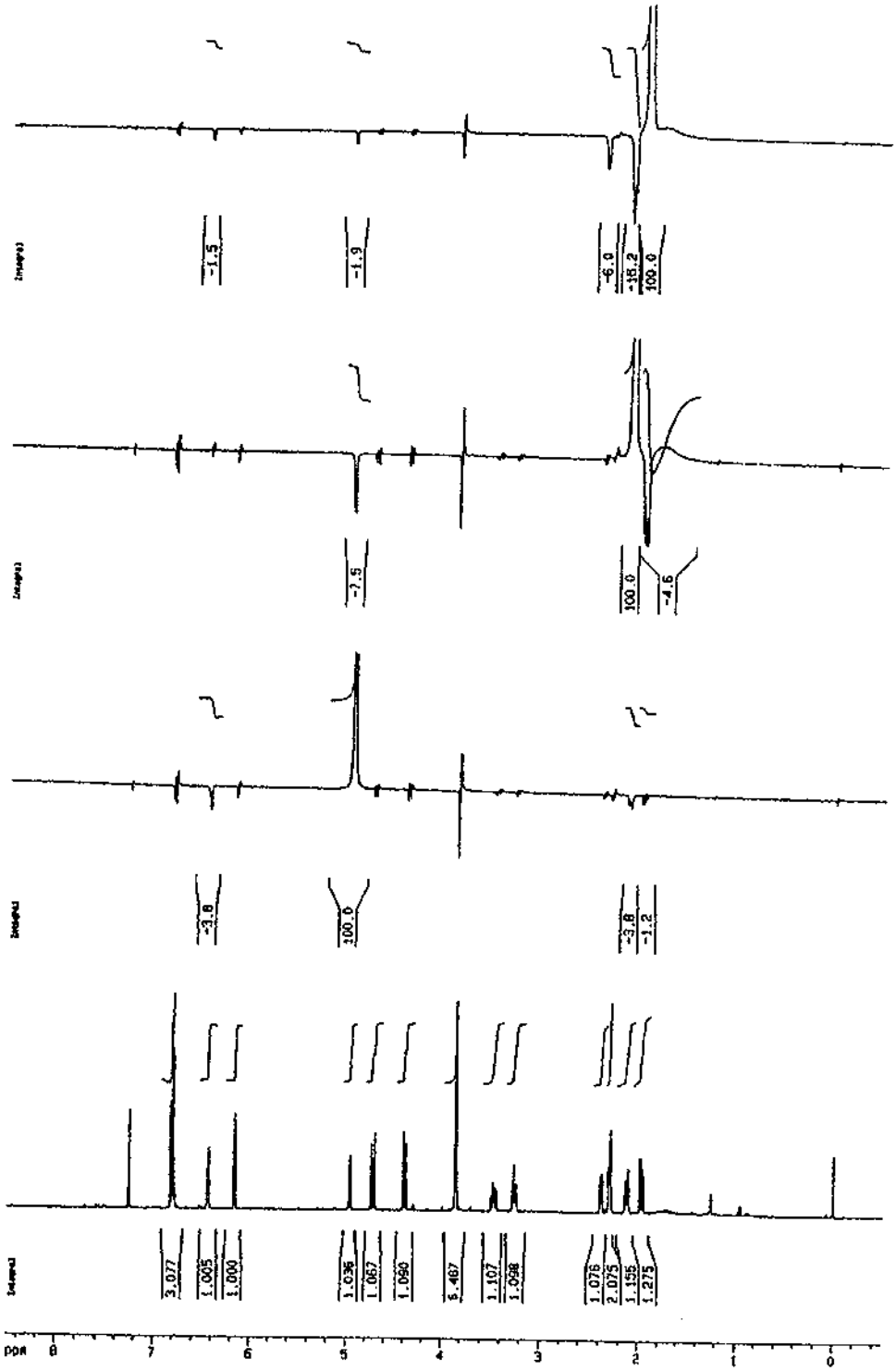


(±)-140c

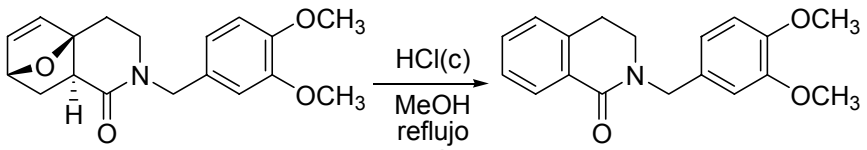



OMe
OMe
O
N
H
O

(±)-140c


-1.5
-1.9
-6.0
-16.2
100.0
-7.5
100.0
-4.6
-3.8
100.0
-3.8
-1.2
3.077
1.005
1.000
1.036
1.067
1.090
5.467
1.107
1.098
1.076
2.075
1.155
1.275
ppm
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Preparación de la 2-(3,4-dimetoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidro-l-isoquinolinona (139b).



140c **139b**

Siguiendo el método de preparación de la 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona (**139a**) descrito en la página 222, se calentó a reflujo durante 5 horas una disolución de 132 mg (0,42 mmol) del cicloaducto **140c** en una mezcla de 2,5 mL de MeOH y 0,25 mL de HCl concentrado. Después de elaborar la reacción de la forma descrita se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1), aislándose 100 mg (0,34 mmol, 81%) de la isoquinolinona **139b** como un aceite incoloro.

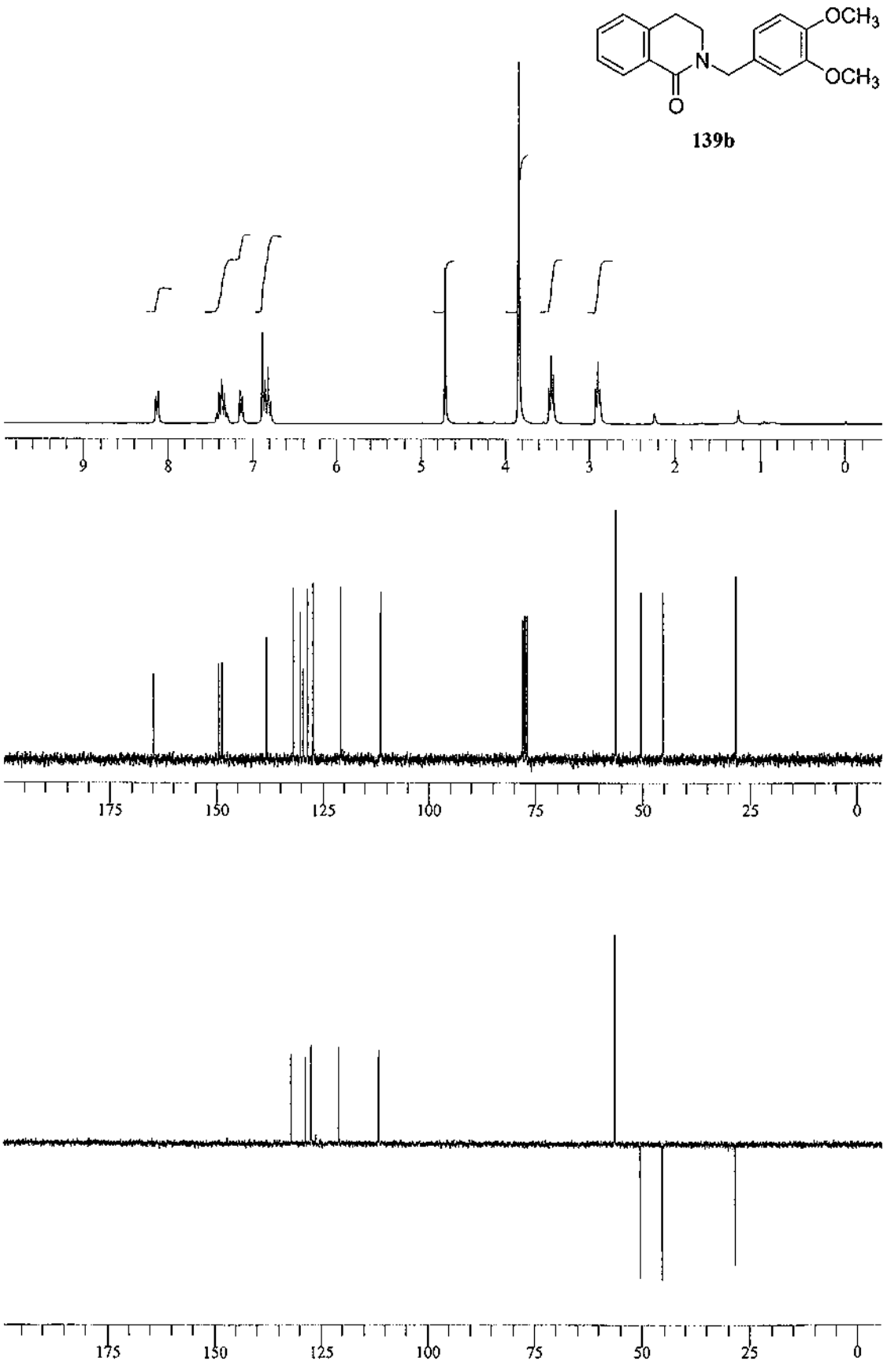
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,91 (t, 2 H, *J* = 6,6 Hz, CH_2); 3,46 (t, 2 H, *J* = 6,6 Hz, CH_2); 3,84 (s, 3 H, OCH_3); 3,85 (s, 3 H, OCH_3); 4,72 (s, 2 H, CH_2); 6,78-6,90 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,14 (d, 1 H, *J* = 7,2 Hz, Ar-H); 7,29-7,45 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,14 (dd, 1 H, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,9 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 27,9 (CH_2); 44,8 (CH_2); 49,9 (CH_2); 55,7 (2xOCH_3); 110,9 (CH); 111,0 (CH); 120,3 (CH); 126,7 (CH); 126,8 (CH); 128,1 (CH); 129,2 (C); 129,7 (C); 131,5 (CH); 137,8 (C); 148,3 (C); 149,0 (C); 164,3 (C=O).

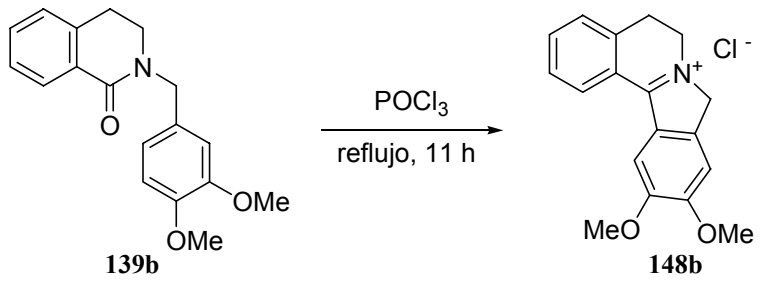
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1648 (C=O).

EM (*m/z*, %): 297 (M^+, 100); 151 (80).


OCH3
OCH3
N
O
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

139b

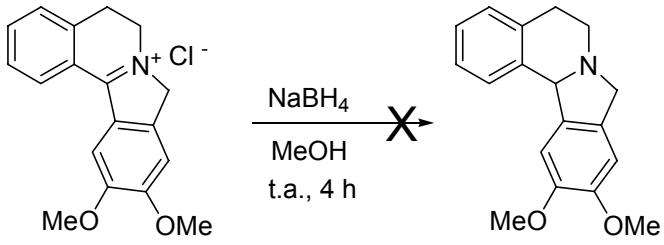
Preparación del cloruro de 5,6-dihidro-10,11-dimetoxiisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinio (148b).



139b **148b**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado bajo argón y provisto de refrigerante, se disolvieron 100 mg (0,34 mmol) de la isoquinolinona **139b** en 2 mL de $POCl_3$ y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 11 horas. A continuación, se concentró a sequedad en el rotavapor obteniéndose un aceite marrón que se utilizó directamente.

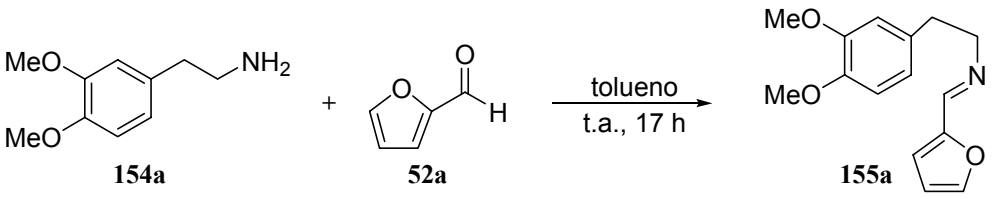
Intento de preparación de la 5,6,8,12*b*-tetrahidro-10,11-dimetoxiisoindolo[1,2-*a*]isoquinolina (6c).



148b **6c**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de capacidad se disolvieron 98 mg (0,31 mmol) de **148b** en 4 mL de MeOH. Se añadieron 35 mg (0,93 mmol, 3 eq) de $NaBH_4$ en pequeñas porciones durante 10 minutos y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniéndose una mezcla compleja de productos carente de interés.

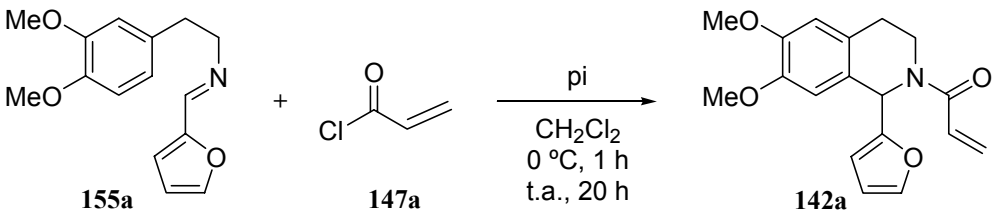
Preparación de la [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]furan-2-ilmetilenamina (155a).



154a **52a** **155a**

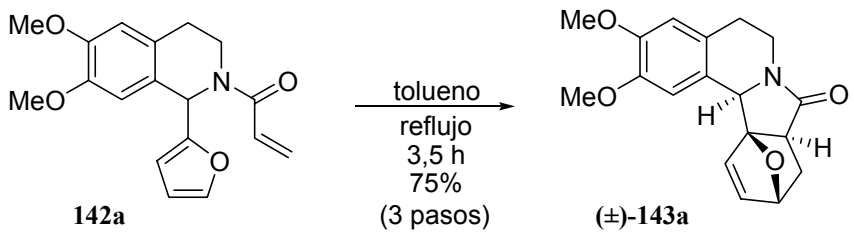
En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0,466 mL (2,76 mmol, 1 eq) de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (**154a**) y 0,251 mL (3,04 mmol, 1,1 eq) de furfural (**52a**) en 10 mL de tolueno y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el tolueno en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo que se utilizó directamente sin purificación posterior.

Preparación de la 1-(1-furan-2-il-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (142a).



A una disolución de 2,86 g (11,04 mmol) de la [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]furan-2-ilmetilenamina (**155a**) y 1,78 ml (22,07 mmol, 2 eq) de piridina seca en 100 mL de CH_2Cl_2 seco, contenida en un matraz de fondo redondo de 250 mL (purgado y conectado a una línea de argón) y enfriada a 0 ºC con un baño de agua-hielo, se le añadieron, gota a gota, 1,03 mL (12,14 mmol, 1,1 eq) de cloruro de acriloilo (**147a**). Una vez terminada la adición, la reacción se dejó continuar a 0 ºC durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó, primero, con una disolución acuosa de HCl al 5% (2 x 50 mL), luego, con una disolución acuosa de NaOH al 5% (2 x 50 mL) y finalmente con H_2O (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo un sólido marrón claro que se utilizó directamente sin ningún tipo de purificación posterior.

Preparación del 2,3-dimetoxi-10,12*a*-epoxi-5,8*a*,9,10,12*a*,12*b*-hexahidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (±-143a).



Siguiendo el procedimiento de obtención del cicloaducto **(±)-140b** descrito en la página 218, una disolución de 2,44 g (7,80 mmol) de la 1-(1-furan-2-il-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (**142a**) en 150 mL de tolueno se calentó a reflujo durante 3,5 horas. A continuación, se eliminó el tolueno en el rotavapor y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt) aislándose 1,99 g (7,68 mmol, 75%) del cicloaducto **143a** como un sólido blanco de p.f. 158-160 ºC (AcOEt/hexano).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,59 (dd, 1 H, *J* = 11,9 Hz, *J* = 8,8 Hz, CH); 2,21 (dt, 1 H, *J* = 11,9 Hz, *J* = 4,6 Hz, CH); 2,59-2,67 (m, 2 H, CH + C*H*H); 2,80-2,93 (m, 1 H, C*H*H); 2,98-3,09 (m, 1 H, C*H*H); 3,82 (s, 3 H, OCH_3); 3,83 (s, 3 H, OCH_3); 4,33-4,41 (m, 1 H, C*H*H); 4,99 (dd, 1 H, *J* = 4,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, CH); 5,35 (s, 1 H, CH); 6,46 (dd, 1 H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, =CH); 6,61 (s, 2 H, 2xAr-H); 6,66 (d, 1 H, *J* = 5,8 Hz, =CH).

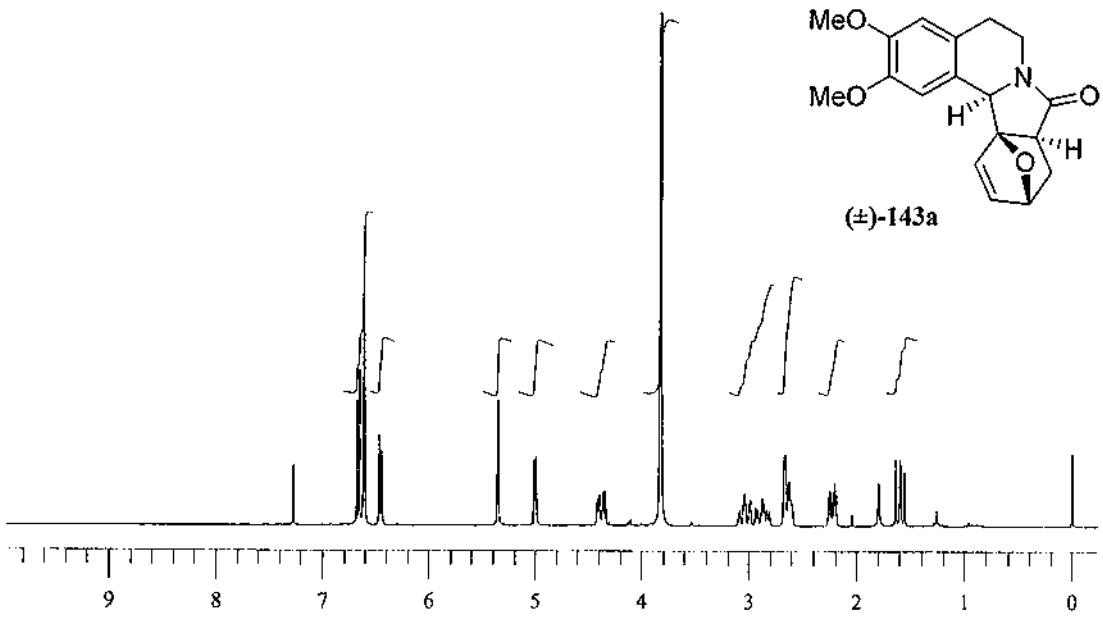
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 27,9 (CH_2); 28,0 (CH_2); 37,0 (CH_2); 48,2 (CH); 55,6 (OCH_3); 55,7 (OCH_3); 57,3 (CH); 78,7 (CH); 92,2 (C); 108,4 (CH); 111,6 (CH); 123,0 (C); 126,7 (C); 132,3 (CH); 137,8 (CH); 147,7 (C); 147,9 (C); 172,9 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1715 (C=O).

EM (*m/z*, %): 313 (M^+, 100).

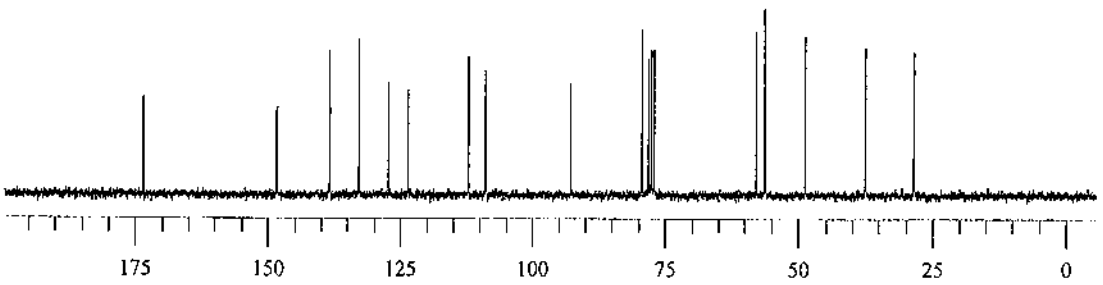
HRMS: calculado para $C_{18}H_{19}NO_4$ (M^+): 313,131408. Encontrado: 313,131186. $\Delta m=2{,}22 \times 10^{-4}$.

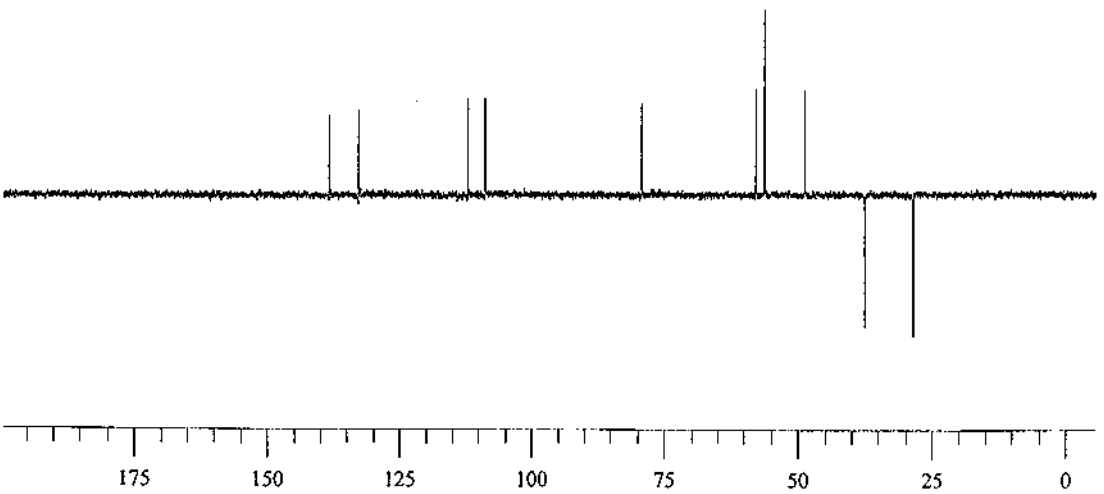
Análisis calculado para $C_{18}H_{19}NO_4$: C68,99; H6,11; N4,47. Encontrado: C68,77; H6,37; N4,53.


MeO
MeO
N
O
H
H
O

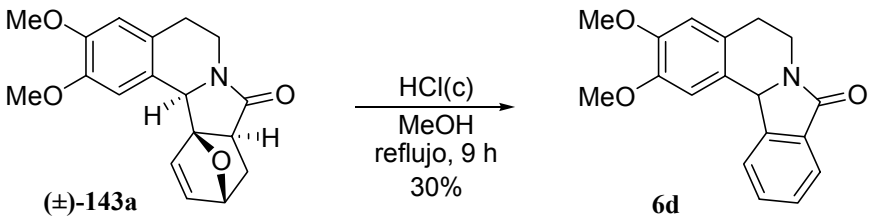
(±)-143a

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2,3-dimetoxi-5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (6d).



(±)-143a **6d**

Empleando el método de preparación de la isoquinolinona **139a** descrito en la página 222, partiendo de 150 mg (0,48 mmol) del cicloaducto **143a** en una mezcla de 3 mL de MeOH y 0,3 mL de HCl al 37% se obtuvo un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/CH_2Cl_2 1:9) aislándose 42 mg (0,14 mmol, 30%) de la 2,3-dimetoxi-5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**6d**) como un sólido de color blanco. P.f.: 171-173 ºC (AcOEt/hexano). Lit.[203,204]:172-173 ºC (Et_2O).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,72-2,81 (m, 1 H, C*H*H); 2,94-3,07 (m, 1 H, C*H*H); 3,36-3,47 (m, 1 H, C*H*H); 3,85 (s, 3 H, OCH_3); 3,94 (s, 3 H, OCH_3); 4,46-4,58 (m, 1 H, C*H*H); 5,62 (s, 1 H, CH); 6,67 (s, 1 H, Ar-H); 7,13 (s, 1 H, Ar-H); 7,46-7,52 (m, 1 H, Ar-H); 7,58-7,65 (m, 1 H, Ar-H); 7,82-7,89 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,9 (CH_2); 38,1 (CH_2); 55,8 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 58,9 (CH); 108,5 (CH); 111,8 (CH); 122,9 (CH); 123,8 (CH); 125,8 (C); 126,8 (C); 128,3 (CH); 131,4 (CH); 132,6 (C); 144,5 (C); 147,7 (C); 148,2 (C); 167,8 (C=O).

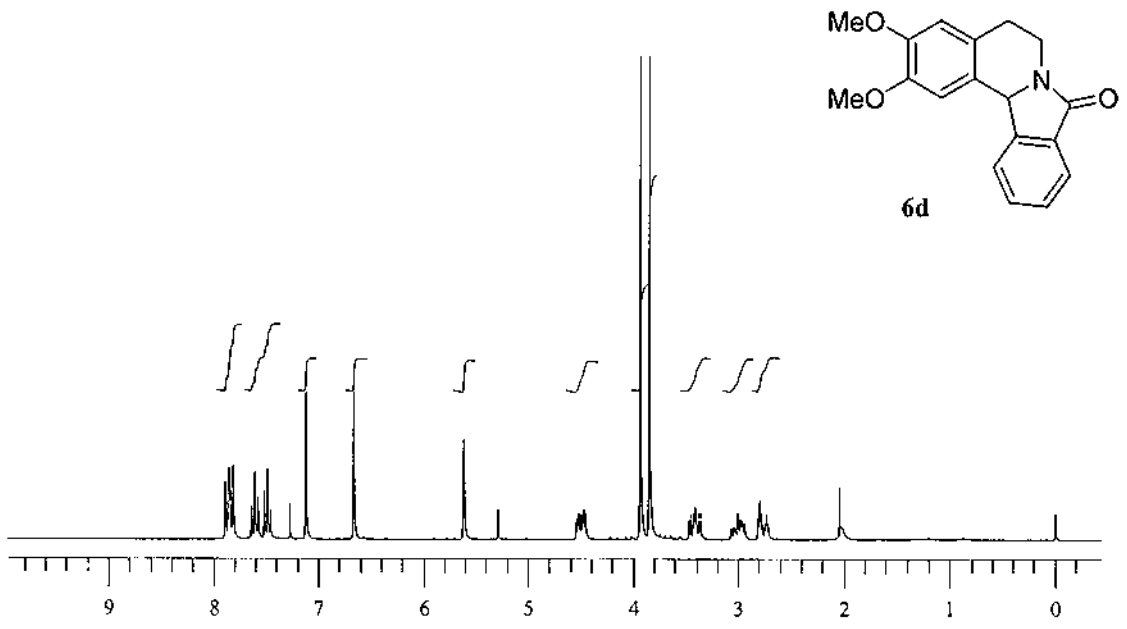
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1681 (C=O).

EM (*m/z*, %): 295 (M^+, 71); 264 (100).

HRMS: calculado para $C_{18}H_{17}NO_3$ (M^+): 295,120844. Encontrado: 295,121622. Δm=-7,78x10^{-4}.

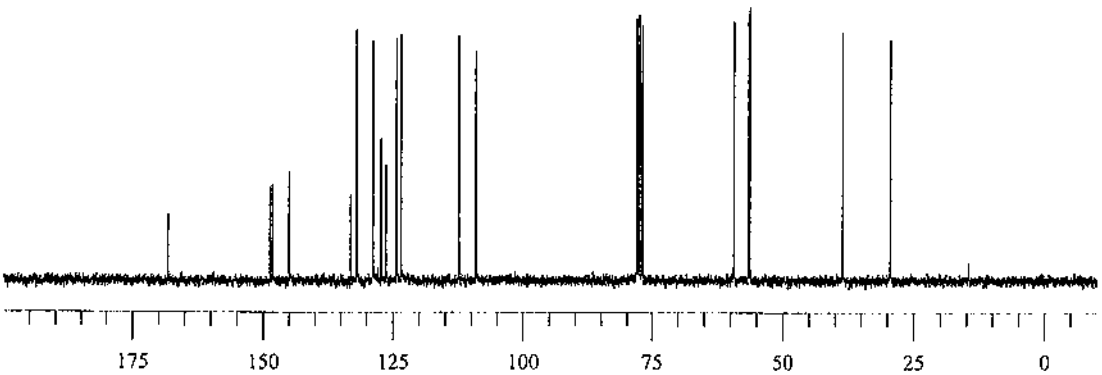
Análisis calculado para $C_{18}H_{17}NO_3$: C73,20; H5,80; N4,74. Encontrado: C73,43; H5,65; N4,81.

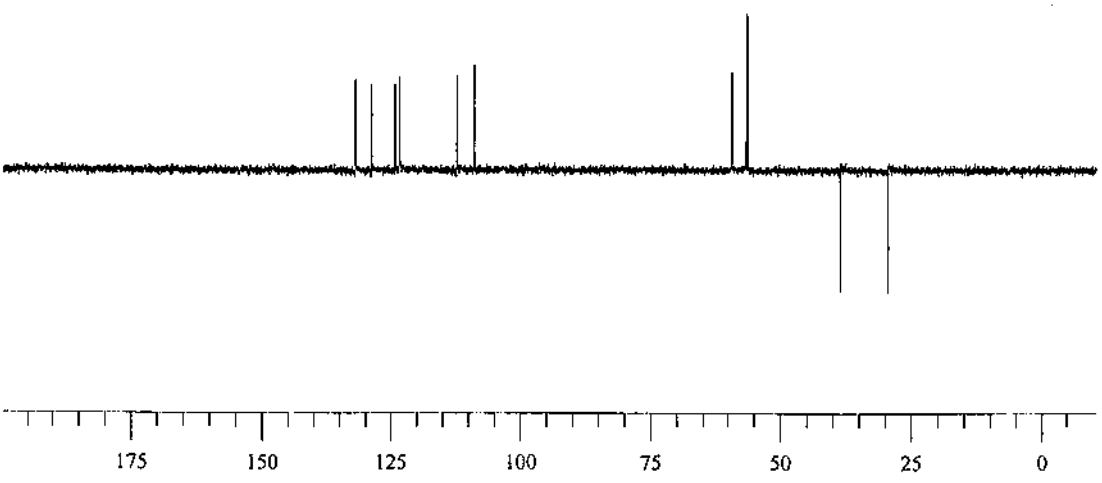
[203] A. L. Katritzky, S. Mehta, H.-Y. He, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 148.
[204] R. Alonso, L. Castedo, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 2925.


MeO
MeO
N
O

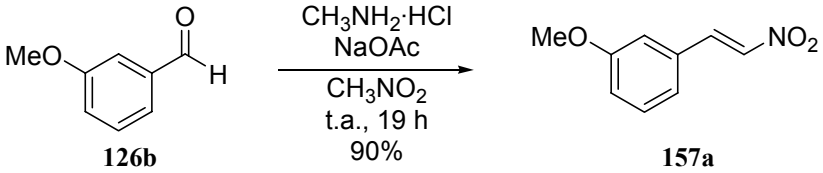
6d

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 1-metoxi-3-(2-nitrovinil)benceno (157a).



126b **157a**

Siguiendo el procedimiento de obtención del *trans*-1-(2-furil)-2-nitroetileno (**146a**), descrito en la página 208, se hicieron reaccionar 3,02 g (22,16 mmol, 1 eq) de 3-metoxibenzaldehido (**126b**), 920 mg (13,63 mmol, 0,62 eq) de clorhidrato de metilamina y 920 mg (11,21 mmol, 0,51 eq) de acetato sódico en 11 mL (206,08 mmol, 9,3 eq) de nitrometano. La suspensión resultante se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 19 horas. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvo un residuo sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/hexano 1:1), obteniéndose 3,56 g (19,97 mmol, 90%) del 1-metoxi-3-(2-nitrovinil)benceno (**157a**) como un sólido amarillo claro. P.f.: 89-91 ºC (Et_2O).

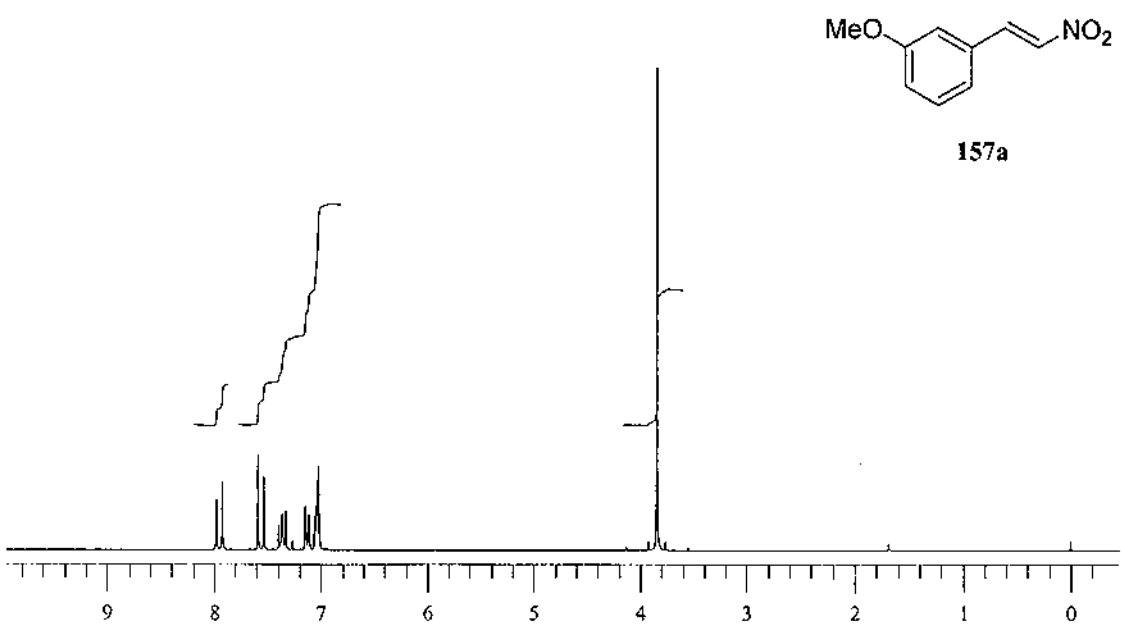
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,84 (s, 3 H, OCH_3); 7,01-7,06 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,13 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz, Ar-H); 7,36 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz, Ar-H); 7,56 (d, 1 H, *J* = 13,7 Hz, =CH); 7,95 (d, 1 H, *J* = 13,7 Hz, =CH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 55,3 (OCH_3); 113,9 (CH); 117,8 (CH); 121,7 (CH); 130,3 (CH); 131,2 (C); 137,2 (CH); 139,0 (CH); 160,0 (C).

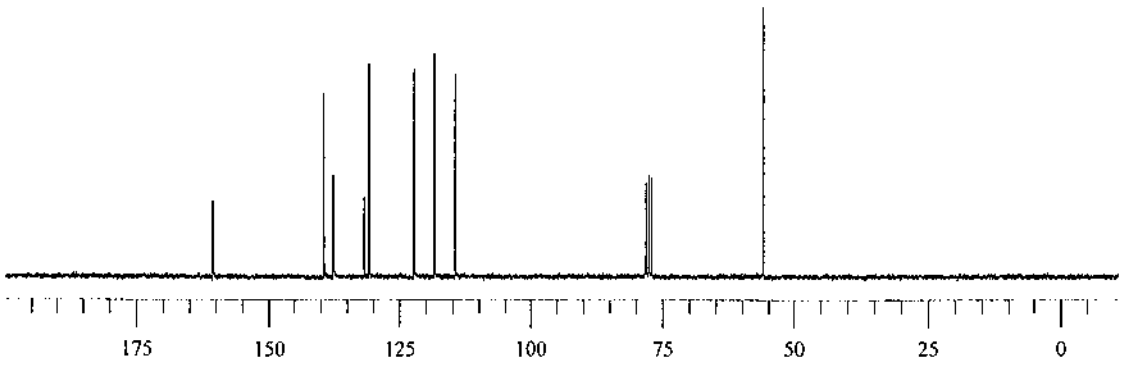
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1578 (NO_2); 1346 (NO_2).

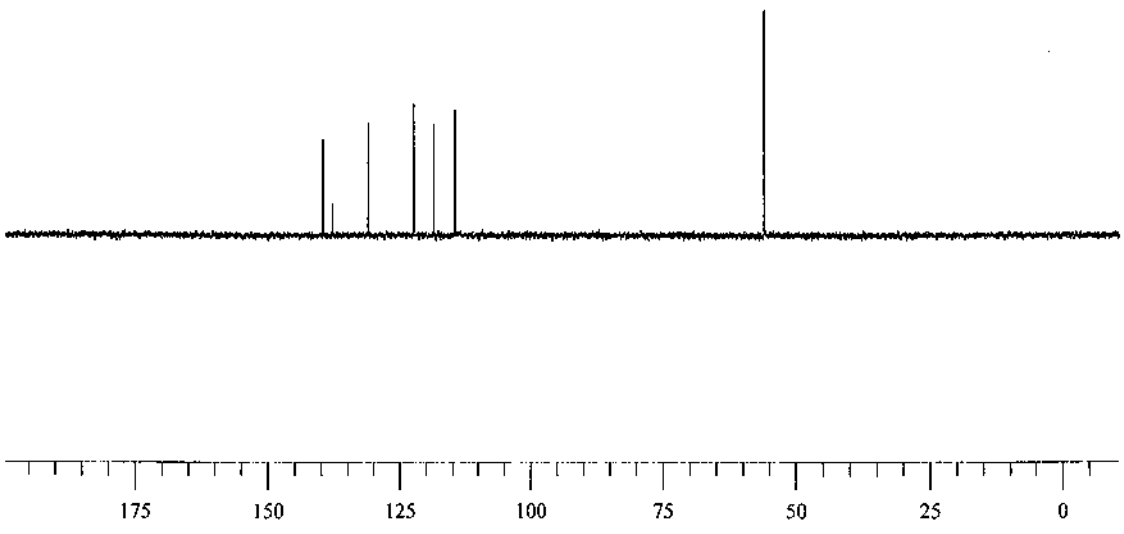
EM (*m/z*, %): 179 (M^+, 100).


MeO
NO2

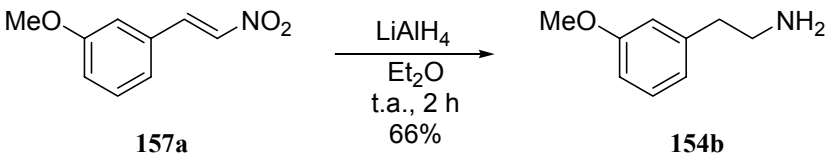
157a

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-(3-metoxifenil)etilamina (154b).



157a **154b**

Siguiendo el método de preparación de la 2-(2-furil)etilamina (**133a**) descrito en la página 210, se trató una disolución de 3,00 g (16,74 mmol) del 1-metoxi-3-(2-nitrovinil)benceno (**157a**) en 160 mL de Et_2O seco con una suspensión de 1,91 g (50,23 mmol, 3 eq) de $LiAlH_4$ en 60 mL de Et_2O seco. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, ésta se trató con 15 mL de disolución de NaOH al 10%. El precipitado resultante se filtró a vacío y se lavó con Et_2O. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite resultante se purificó mediante destilación a vacío aislándose 1,68 g (11,12 mmol, 66%) de la 2-(3-metoxifenil)etilamina (**154b**) como un aceite incoloro. (P.e. 95 ºC, 1 mmHg). (Lit.[205] P.eb. 140 ºC, 11 mmHg).

Datos espectroscópicos:

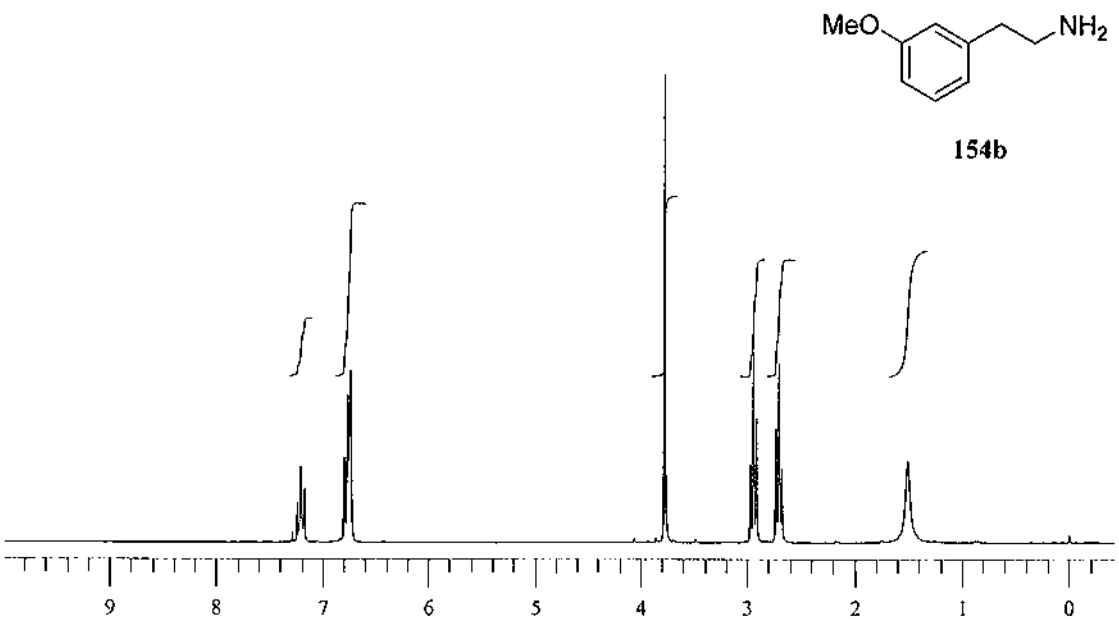
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,51 (sa, 2 H, NH_2); 2,70 (t, 2 H, J = 6,9 Hz, CH_2); 2,94 (t, 2 H, J = 6,9 Hz, CH_2); 3,77 (s, 3 H, OCH_3); 6,74-6,79 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,17-7,25 (m, 1 H, Ar-H)

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 39,9 (CH_2); 43,2 (CH_2); 54,9 (OCH_3); 111,1 (CH); 114,3 (CH); 120,9 (CH); 129,2 (CH); 141,2 (C); 159,4 (C).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3255 (NH).

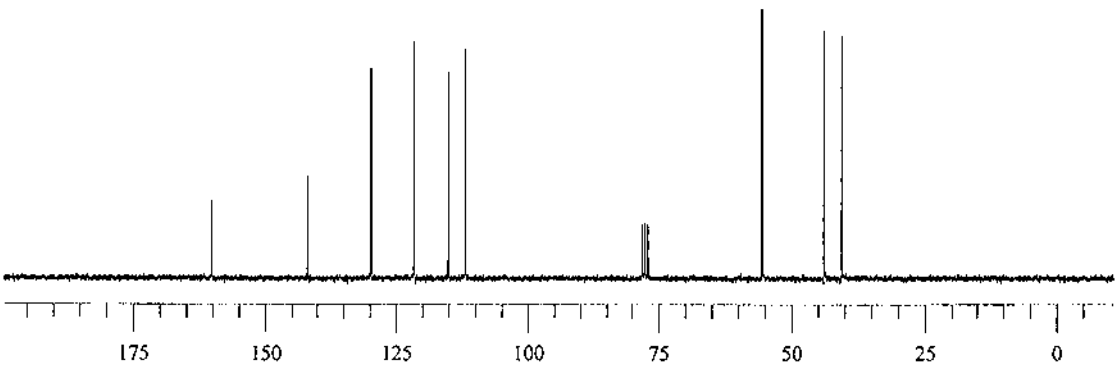
EM (*m/z*, %): 151 (M^+, 23); 122 (100).

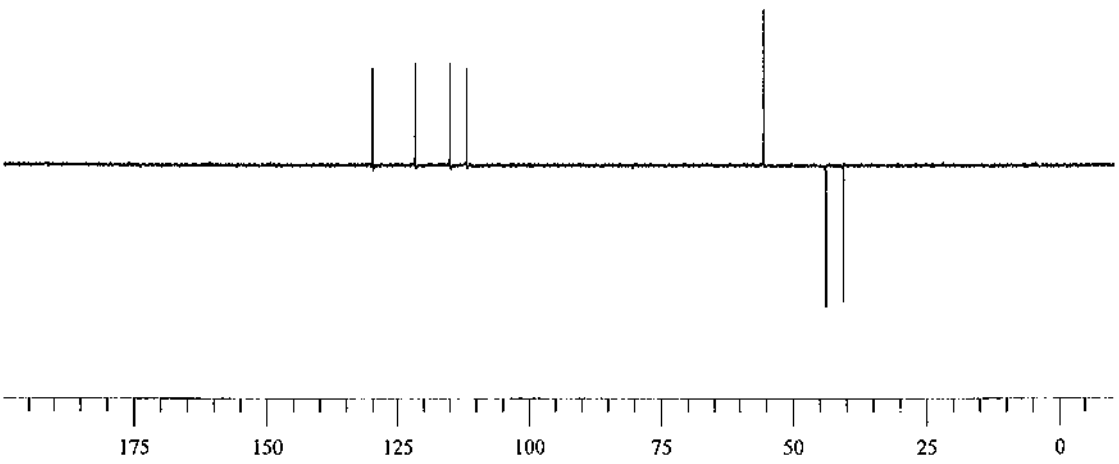
[205] A. Marchant y A. R. Pinder, *J. Chem. Soc*. **1956**, 327.


MeO
NH2

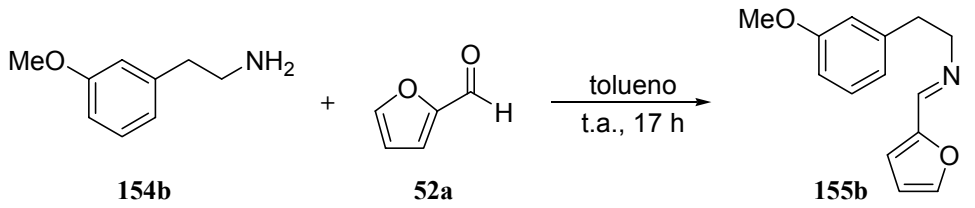
154b

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

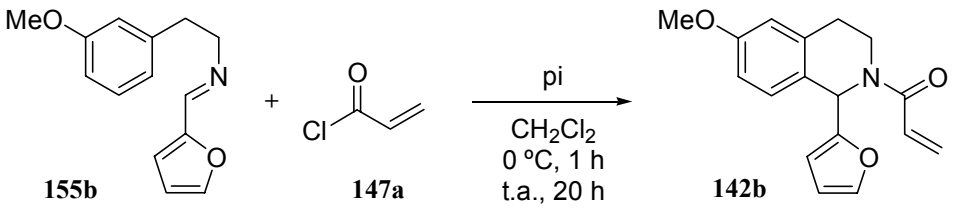
Preparación de la furan-2-ilmetilen[2-(3-metoxifenil)etil]amina (155b).



154b **52a** **155b**

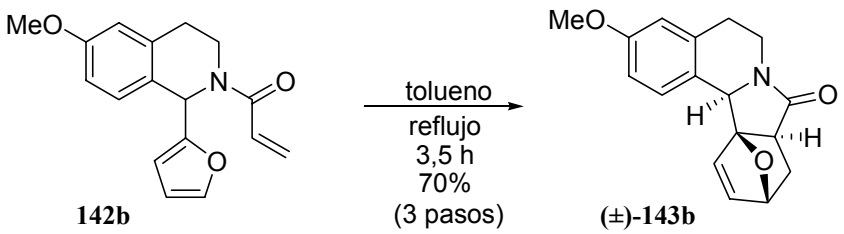
Siguiendo el método descrito para la preparación de la [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]furan-2-ilmetilenamina (**155a**, pág. 240), una disolución de 800 mg (5,29 mmol, 1 eq) de la 2-(3-metoxifenil)etilamina (**154b**) y 0,500 mL (6,04 mmol, 1,1 eq) de furfural (**52a**) en 20 mL de tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas.Después de eliminar el tolueno en el rotavapor se obtuvo un aceite amarillo que se utilizó directamente sin purificación posterior.

Preparación de la 1-(1-furan-2-il-6-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (142b).



Siguiendo el procedimiento de obtención de la 1-(1-furan-2-il-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (**142a**) descrito en la página 242, se trató una disolución de 1,21 g (5,29 mmol, 1 eq) de la furan-2-ilmetilen[2-(3-metoxifenil)etil]amina (**155b**) y 0,85 ml (10,58 mmol, 2 eq) de piridina seca en 47 mL de CH_2Cl_2 seco con 0,49 mL (5,82 mmol 1,1 eq) de cloruro de acriloilo (**147a**). Siguiendo la elaboración descrita previamente se obtuvo un aceite marrón claro que se utilizó directamente sin ningún tipo de purificación.

Preparación del 3-metoxi-10,12*a*-epoxi-5,8*a*,9,10,12*a*,12*b*-hexahidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (±-143b).



Empleando el método de preparación del cicloaducto **(±)-140b** descrito en la página 218, una disolución de 705 mg (2,49 mmol) de la 1-(1-furan-2-il-6-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (**142b**) en 90 mL de tolueno se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se eliminó el tolueno en el rotavapor y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: AcOEt) aislándose 720 mg (2,54 mmol, 70%) del cicloaducto **143b** como un sólido blanco de p.f.: 125-127 ºC (AcOEt/hexano).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,60 (dd, 1 H, *J* = 11,9 Hz, *J* = 8,8 Hz, CH); 2,21 (dt, 1 H, *J* = 11,9 Hz, *J* = 4,6 Hz, CH); 2,62-2,72 (m, 2 H, CH + C*H*H); 2,84-2,97 (m, 1 H, C*H*H); 3,00-3,11 (m, 1 H, C*H*H); 3,76 (s, 3 H, OCH_3); 4,32-4,41 (m, 1 H, C*H*H); 4,98 (dd, 1 H, *J* = 4,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, CH); 5,38 (s, 1 H, CH); 6,43 (dd, 1 H, *J* = 5,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, =CH); 6,64-6,67 (m, 2 H, Ar-H + =CH); 6,79 (dd, 1 H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,07 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz, Ar-H).

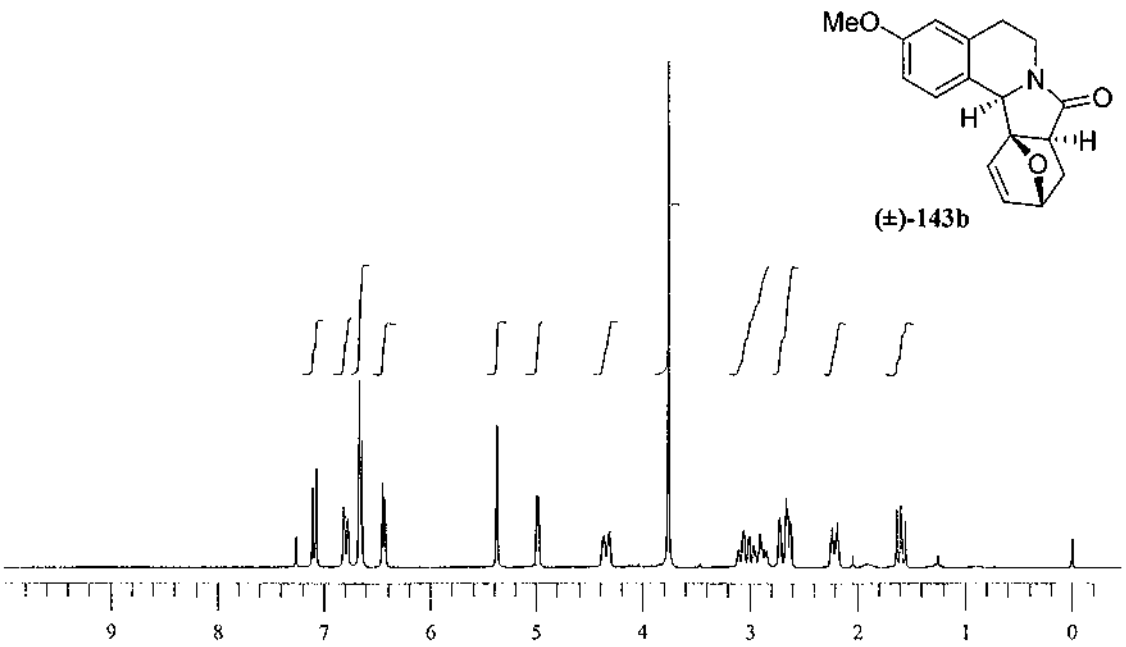
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,1 (CH_2); 28,8 (CH_2); 37,0 (CH_2); 48,2 (CH); 55,1 (OCH_3); 57,3 (CH); 78,8 (CH); 92,4 (C); 113,1 (CH); 113,8 (CH); 123,5 (C); 126,9 (CH); 132,7 (CH); 135,9 (C); 137,7 (CH); 158,3 (C); 173,0 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1685 (C=O).

EM (*m/z*, %): 283 (M^+, 100).

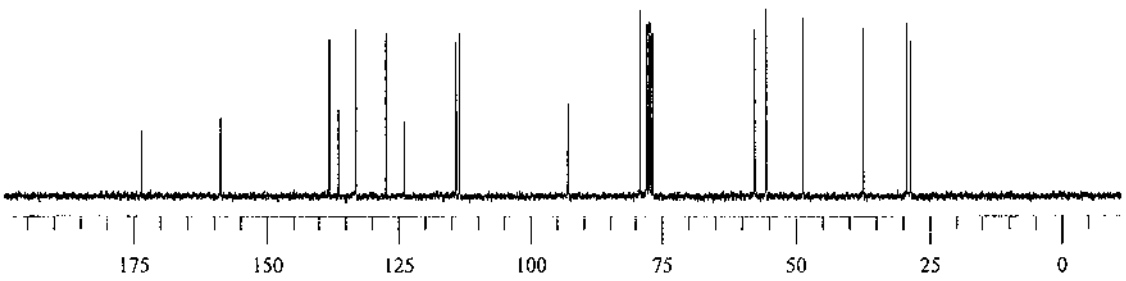
HRMS: calculado para $C_{17}H_{17}NO_3$ (M^+): 283,120844. Encontrado: 283,120993. Δm=-1,49x10^{-4}.

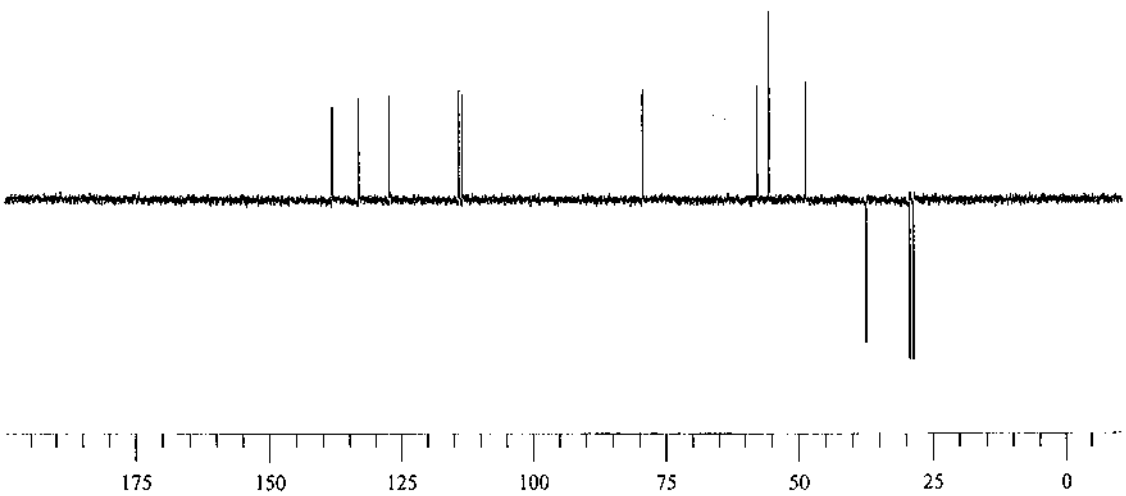
Análisis calculado para $C_{17}H_{17}NO_3$: C72,07; H6,05; N4,94. Encontrado: C72,33; H5,89; N4,70.


MeO
N
O
H
H
O

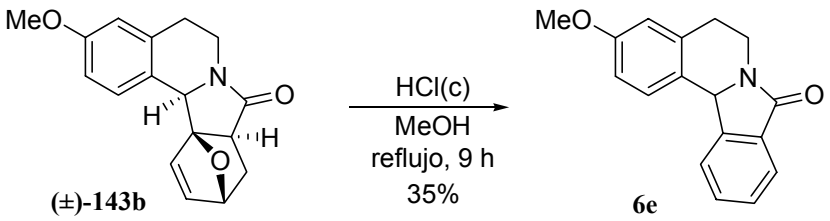
(±)-143b

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-metoxi-5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (6e).



(±)-143b **6e**

Siguiendo el método descrito para la preparación de la 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona (**139a**, pág. 222), se calentó a reflujo durante 9 horas una disolución de 100 mg (0,35 mmol) del cicloaducto **143b** en una mezcla de 2 mL de MeOH y 0,2 mL de HCl al 36%. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvo una aceite que se purificó mediante cromatografía preparativa (AcOEt/CH_2Cl_2 2:8) aislándose 33 mg (0,12 mmol, 35%) de la 3-metoxi-5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**6e**) como un aceite incoloro.

Datos espectroscópicos:

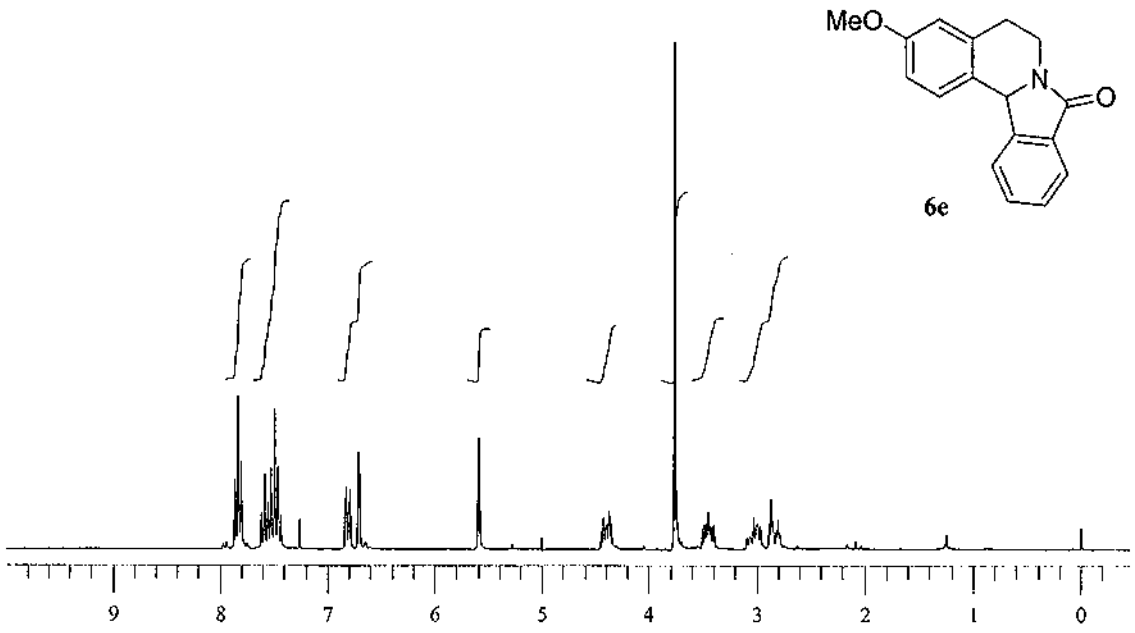
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,79-2,89 (m, 1 H, C*H*H); 2,97-3,09 (m, 1 H, C*H*H); 3,40-3,51 (m, 1 H, C*H*H); 3,77 (s, 3 H, OCH_3); 4,36-4,45 (m, 1 H, C*H*H); 5,60 (s, 1 H, CH); 6,70-6,73 (m, 1 H, Ar-H); 6,80-6,84 (m, 1 H, Ar-H); 7,44-7,62 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,81-7,87 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 29,6 (CH_2); 37,9 (CH_2); 55,2 (OCH_3); 58,7 (CH); 112,7 (CH); 113,9 (CH); 123,3 (CH); 123,7 (CH); 126,2 (CH); 126,4 (C); 128,3 (CH); 131,4 (CH); 132,6 (C); 136,0 (C); 144,5 (C); 158,6 (C); 167,9 (C=O).

IR (CsI, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1692 (C=O).

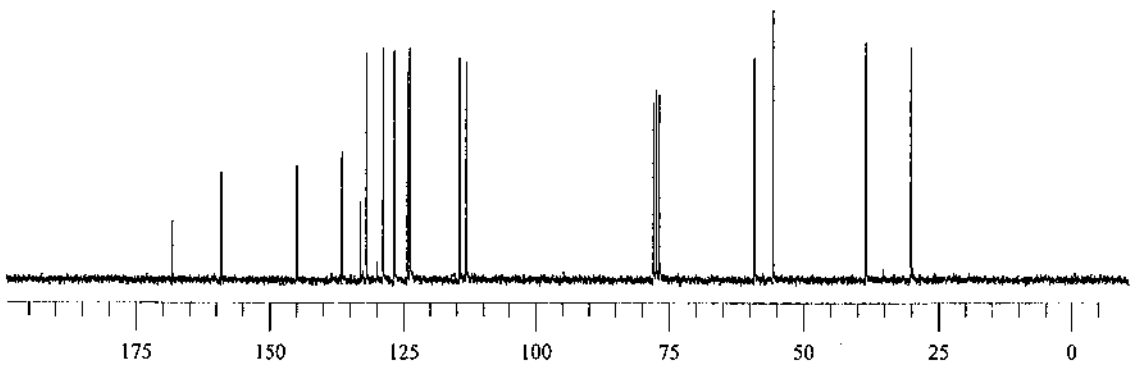
EM (*m/z*, %): 265 (M^+, 49); 264 (100).

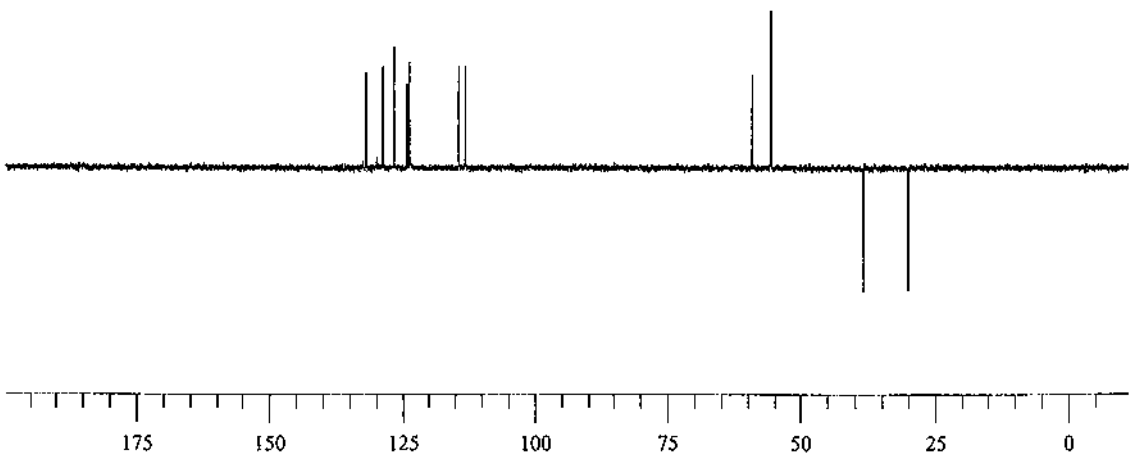
HRMS: calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$ (M^+): 265,110279. Encontrado: 265,110210. $\Delta m=0,69x10^{-4}$.


MeO
N
O

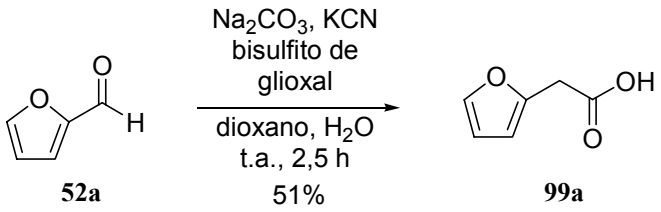
6e

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del ácido furan-2-il-acético (99a).



52a **99a**

Sobre una disolución de 21,20 g (200,2 mmol, 4,58 eq) de Na_2CO_3 y 7,00 g (107,5 mmol, 2,46 eq) de KCN en 100 mL de H_2O, contenida en un matraz de fondo redondo de 500 mL, se añadió una disolución de 17,60 g (62,07 mmol, 1,42 eq) de bisulfito de glioxal y 3,62 mL (43,71 mmol, 1 eq) de furfural (**52a**) en 10 mL de dioxano y 200 mL de H_2O, y la disolución resultante se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 2 con H_2SO_4 al 95% y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo resultante se purificó mediante cristalización en hexano obteniéndose 2,80 g (22,20 mmol, 51%) del ácido furan-2-il-acético (**99a**) como un sólido blanco. P.f.: 66-68 ºC (hexano).

Datos espectroscópicos:

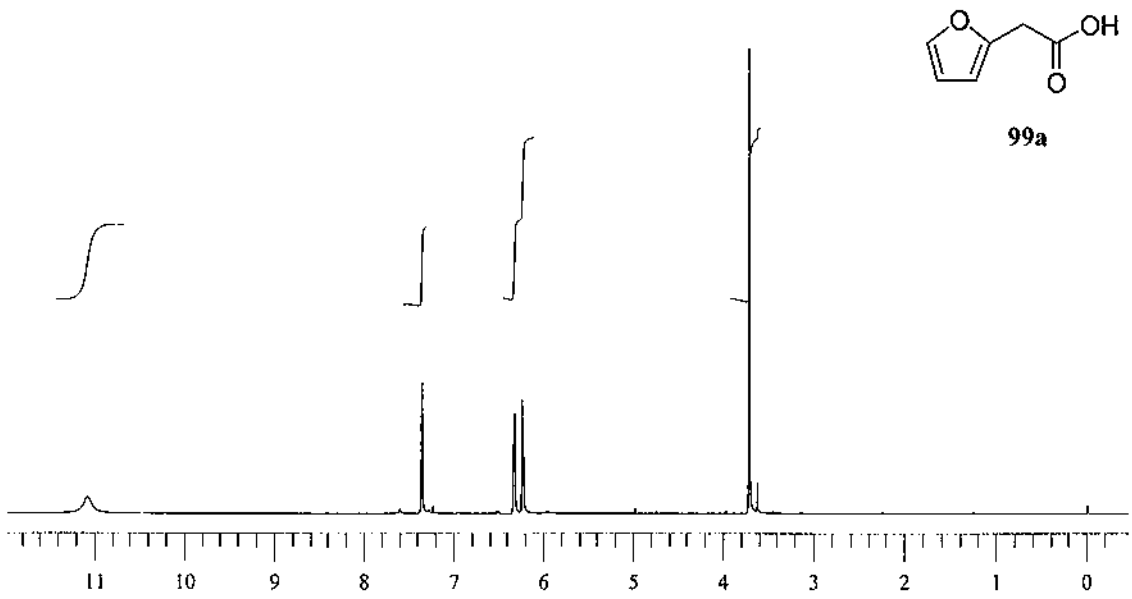
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,72 (s, 2 H, CH_2); 6,23 (dd, 1 H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 0,6 Hz, Fu-H); 6,33 (dd, 1 H, *J* = 2,7 Hz, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 7,36 (dd, 1 H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 0,6 Hz, Fu-H); 11,09 (sa, 1 H, COOH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 33,7 (CH_2); 108,4 (CH); 110,5 (CH); 142,2 (CH); 146,8 (C); 175,8 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3144 (COOH); 1610 (C=O).

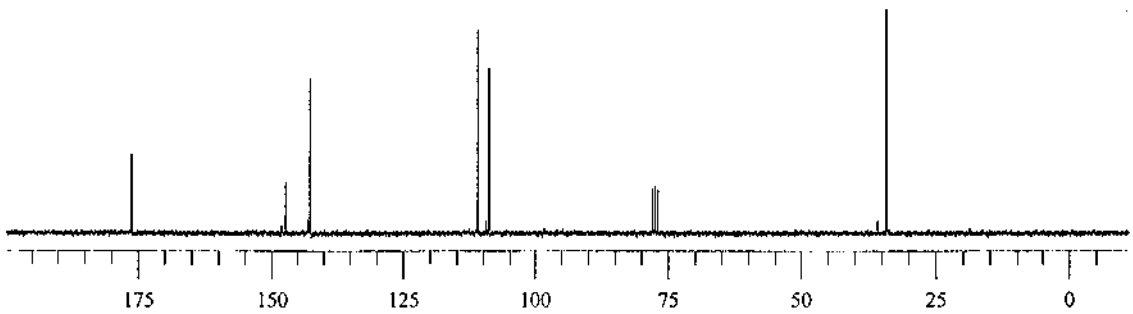
EM (*m/z*, %): 126 (M^+, 29); 81 (100).

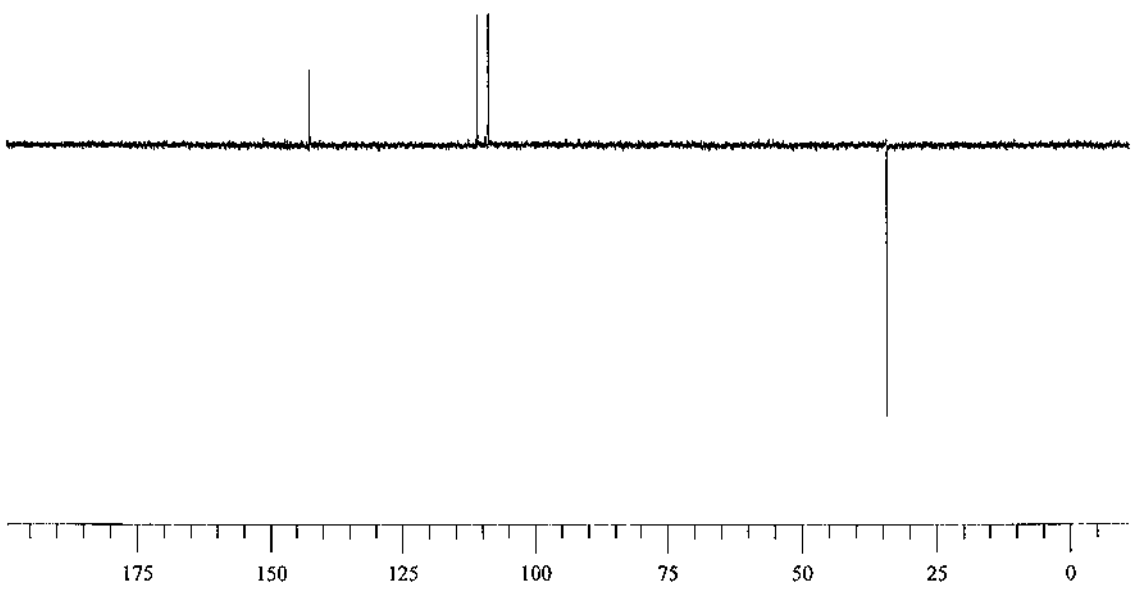
Análisis calculado para $C_6H_6O_3$: C57,14; H4,80. Encontrado: C57,39; H4,78.


OH
O
O

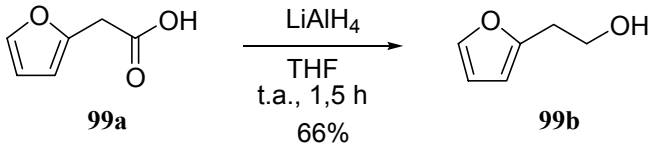
99a

11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-furan-2-il-etanol (99b).



99a **99b**

En un matraz de 500 mL de fondo redondo, purgado y conectado a una línea de argón, se preparó una suspensión de 2,53 g (66,61 mmol, 3 eq) de $LiAlH_4$ en 100 mL de THF seco, y sobre ésta, enfriada a 0 ºC con un baño de agua-hielo, se añadió, gota a gota, una disolución de 2,80 g (22,20 mmol) del ácido furan-2-il-acético (**99a**) en 100 mL de THF seco, dejando continuar la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con 15 mL de disolución acuosa de NaOH al 10%. El precipitado resultante se separó mediante filtración a vacío y se lavó con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 3:7) obteniéndose 1,64 g (14,64 mmol, 66%) del 2-furan-2-il-etanol (**99b**) como un aceite amarillo claro.

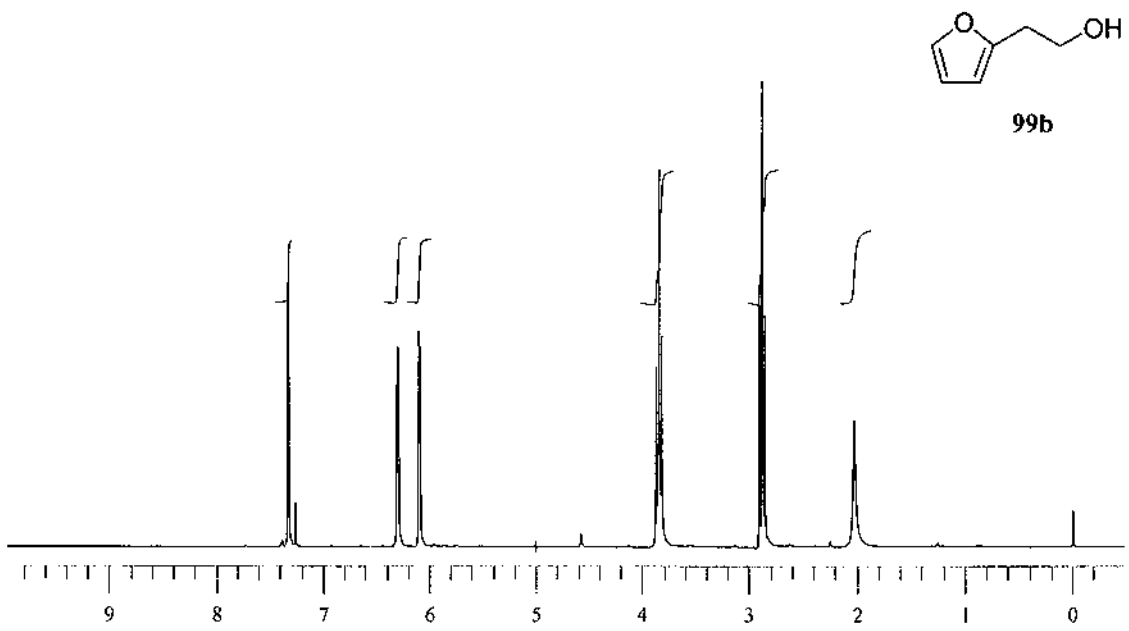
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,03 (sa, 1 H, OH); 2,89 (t, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH_2); 3,85 (t, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH_2); 6,10 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 0,9 Hz, Fu-H); 6,31 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 7,33 (dd, 1 H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 0,9 Hz, Fu-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 31,4 (CH_2); 60,9 (CH_2); 106,4 (CH); 110,2 (CH); 141,4 (CH); 152,8 (C).

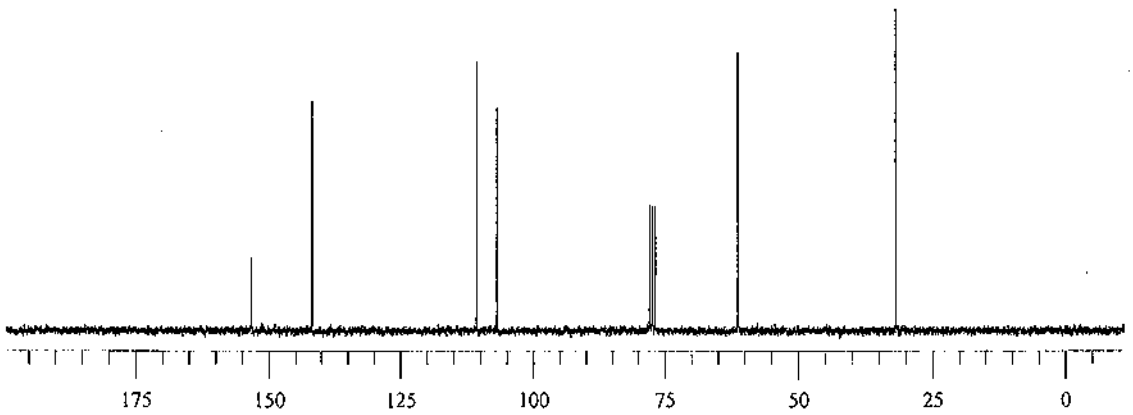
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3369 (OH).

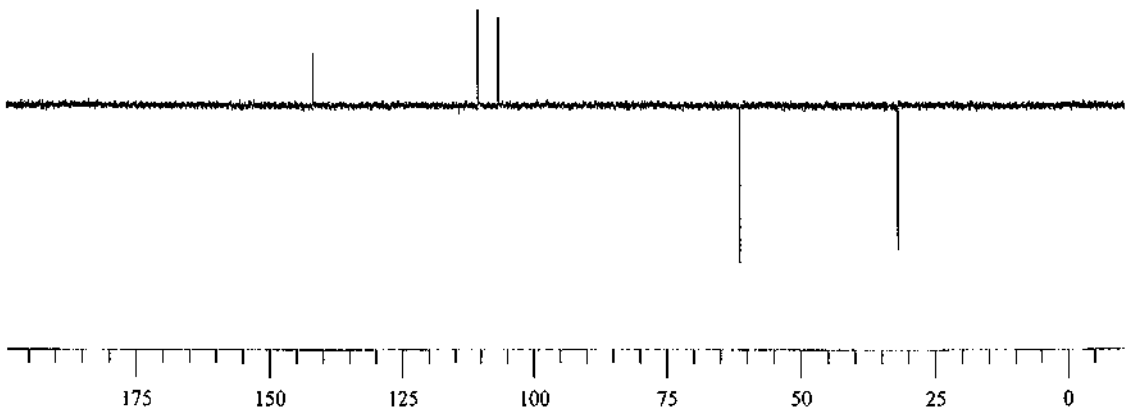
EM (*m/z*, %): 112 (M^+, 59); 81 (100).


O
OH

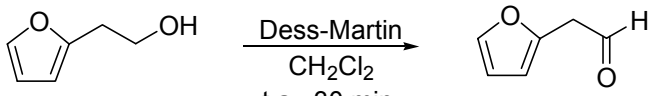
99b

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del furan-2-il-acetaldehido (99c).



99b **99c**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, purgado y conectado a una línea de argón, a una disolución de 200 mg (1,78 mmol) de 2-furan-2-il-etanol (**99b**) en 14 mL de CH_2Cl_2 seco se le añadieron 834 mg (1,96 mmol, 1,1 eq) de periodinato de Dess-Martin y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de Et_2O, se añadió una disolución acuosa de 4,87 g de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ en 9 mL de $NaHCO_3$ al 80% y se agitó hasta que la disolución quedó totalmente transparente (5 minutos). Se extrajo con Et_2O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (5 mL), con H_2O (2 x 5 mL) y con una disolución acuosa de NaCl saturada (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en el rotavapor a sequedad, obteniéndose 165 mg (1,50 mmol, 84%) del furan-2-il-acetaldehido (**99c**) como un aceite amarillo claro, cromatográficamente puro, que se utilizó directamente sin posterior purificación.

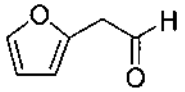
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,71 (d, 2 H, J = 2,0 Hz, CH_2); 6,24 (dd, 1 H, J = 2,7 Hz, J = 0,6 Hz, Fu-H); 6,36 (dd, 1 H, J = 2,7 Hz, J = 1,9 Hz, Fu-H); 7,40 (dd, 1 H, J = 1,9 Hz, J = 0,6 Hz, Fu-H); 9,70 (t, 1 H, J = 2,0 Hz, CHO).

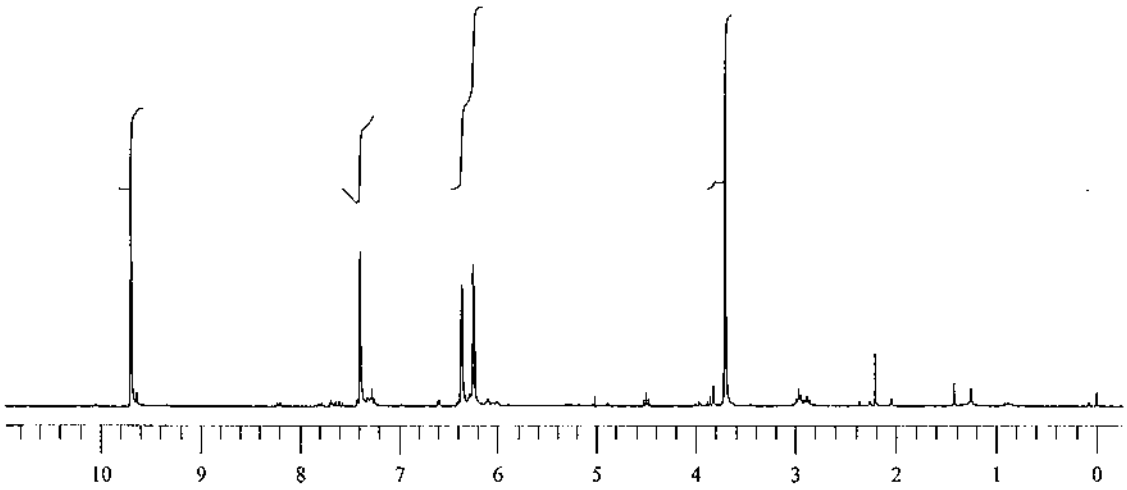
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 42,6 (CH_2); 108,6 (CH); 110,6 (CH); 142,5 (CH); 146,2 (C); 196,9 (C=O).

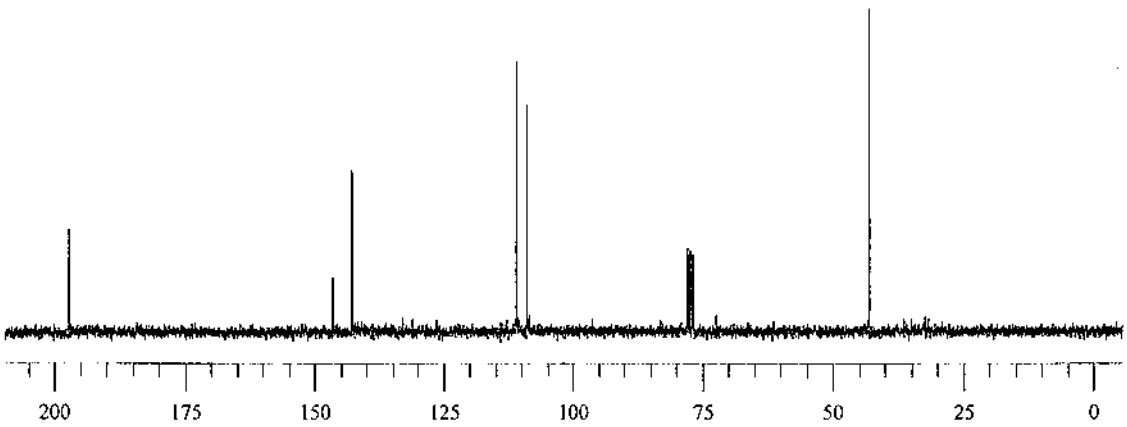
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1727 (C=O).

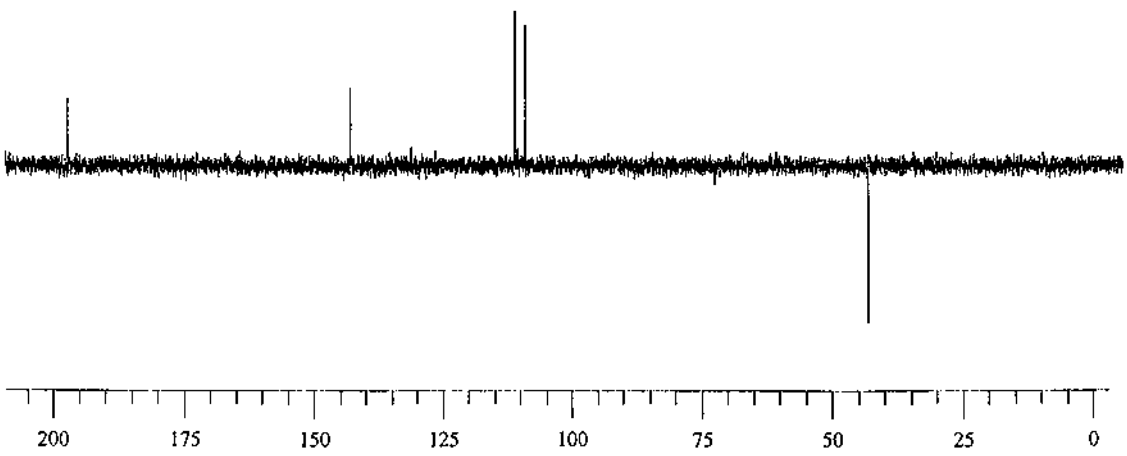
EM (*m/z*, %): 110 (M^+, 30); 81 (100).


O
H
O

99c

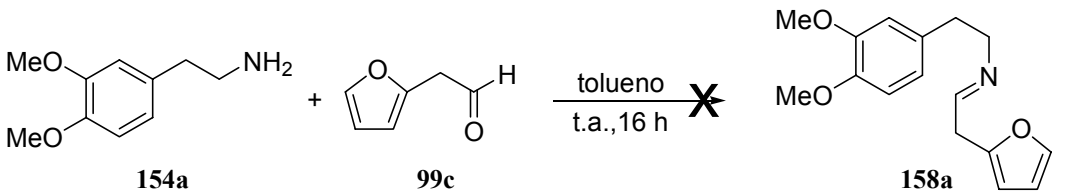

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


200
175
150
125
100
75
50
25
0


200
175
150
125
100
75
50
25
0

Intento de preparación de la [2-(3,4-dimetoxifenil)etil](2-furan-2-iletiliden)amina (158a).

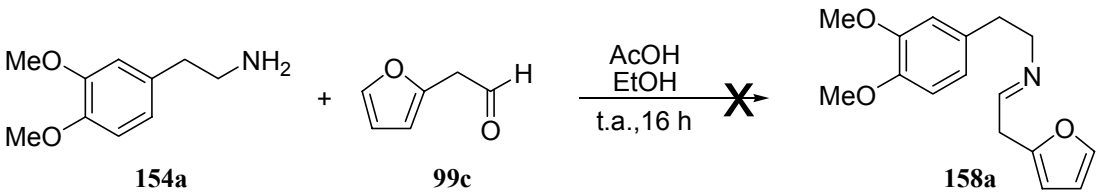
Procedimiento a:



154a **99c** **158a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0,231 mL (1,37 mmol) de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (**154a**) y 196 mg (1,78 mmol, 1,3 eq) del furan-2-il-acetaldehido (**99c**) en 5 mL de tolueno y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el tolueno en el rotavapor, pero se obtuvo una mezcla compleja de productos carente de interés preparativo.

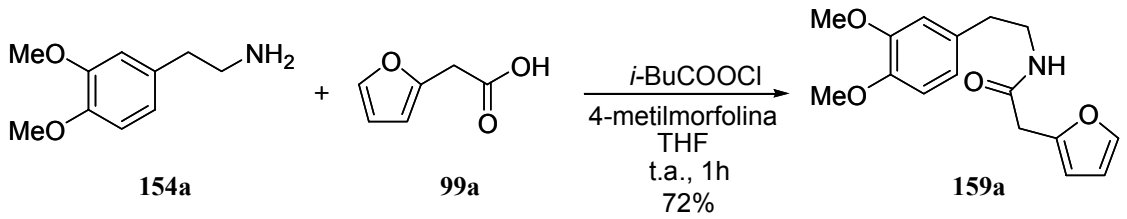
Procedimiento b:



154a **99c** **158a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 0,166 mL (0,98 mmol) de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (**154a**) y 130 mg (1,18 mmol, 1,2 eq) del furan-2-il-acetaldehido (**99c**) en 4 mL de etanol absoluto. Sobre dicha disolución se añadieron 0,167 mL (2,95 mmol, 3 eq) de ácido acético glacial y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad en el rotavapor obteniéndose una mezcla muy compleja de productos carente de interés preparativo.

Preparación de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-furan-2-ilacetamida (159a).



154a **99a** **159a**

A una disolución de 0,50 g (3,97 mmol, 1,1 eq) del ácido furan-2-il-acético (**99a**) y 0,44 mL (3,97 mmol, 1,1 eq) de 4-metilmorfolina en 170 mL de THF seco, contenida en un matraz de fondo redondo de 500 mL (purgado y conectado a una línea de argón) y enfriada externamente a –15 ºC en un baño de acetona/hielo (1:1), se le añadieron 0,51 mL (3,97 mmol, 1,1 eq) de cloroformiato de isobutilo. La disolución se dejó agitando a –15 ºC durante 5 minutos y, a continuación, se le añadió, gota a gota, una disolución de 0,52 mL (3,60 mmol, 1 eq) de la 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (**154a**) en 15 mL de THF seco. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 25 mL de H_2O, se eliminó la mayor parte del THF en el rotavapor y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de HCl al 5% (2 x 25 mL), con una disolución acuosa de NaOH al 5% (2 x 25 mL) y con H_2O (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor, obteniéndose, de este modo, 0,75 g (2,59 mmol, 72%) de un sólido blanco cromatográficamente puro, que se identificó como la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-furan-2-ilacetamida (**159a**). P.f.: 73-74 (AcOEt/hexano).

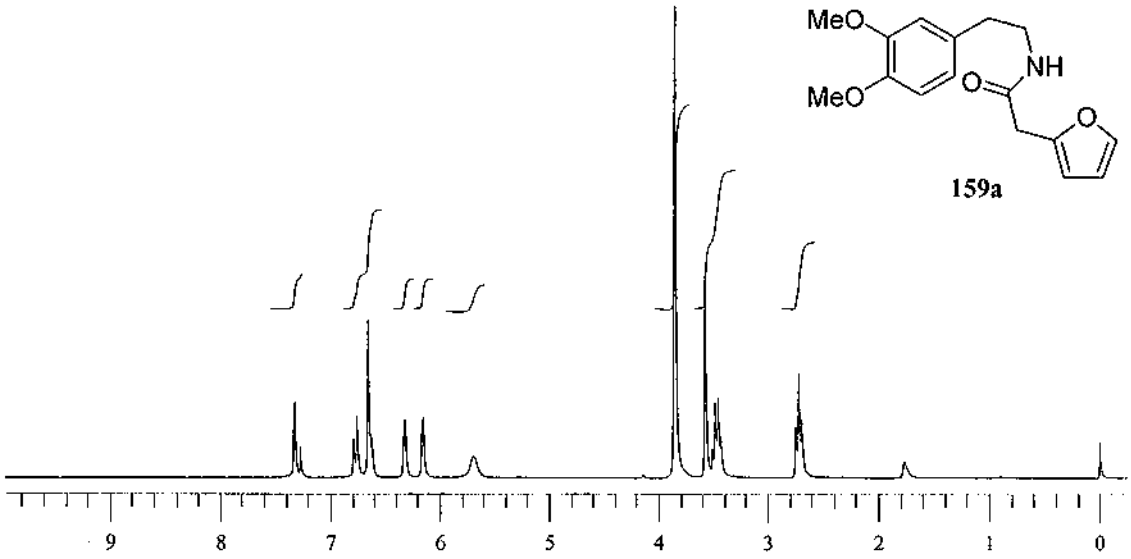
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,72 (t, 2 H, J = 6,7 Hz, CH_2); 3,46 (c, 2 H, J = 6,7 Hz, CH_2); 3,58 (s, 2 H, CH_2); 3,86 (s, 6 H, 2xOCH_3); 5,69 (sa, 1 H, NH); 6,16 (d, 1 H, J = 3,1 Hz, Fu-H); 6,32 (dd, 1 H, J = 3,1 Hz, J = 1,8 Hz, Fu-H); 6,62-6,66 (m, 2 H, 2xAr-H); 6,77 (d, 1 H, J = 7,6 Hz, Ar-H); 7,33 (d, 1 H, J = 1,8 Hz, Fu-H).

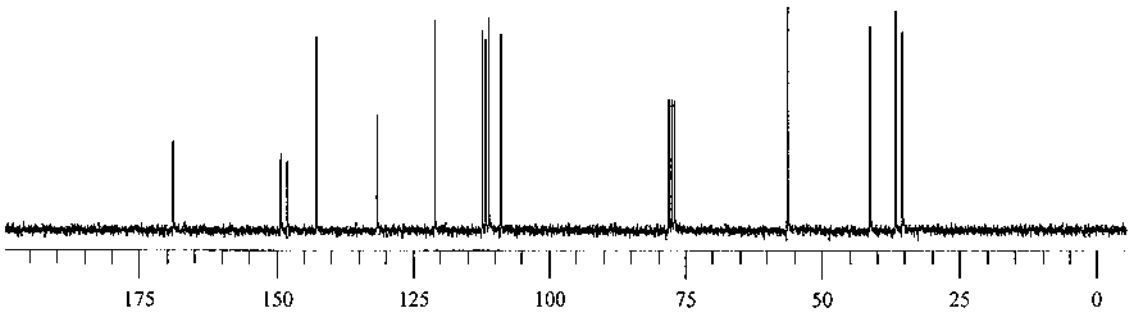
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 34,9 (CH_2); 35,8 (CH_2); 40,5 (CH_2); 55,6 (OCH_3); 55,7 (OCH_3); 108,3 (CH); 110,6 (CH); 111,1 (CH); 111,7 (CH); 120,4 (CH); 131,1 (C); 142,2 (CH); 147,4 (C); 148,5 (C); 148,7 (C); 168,4 (C=O).

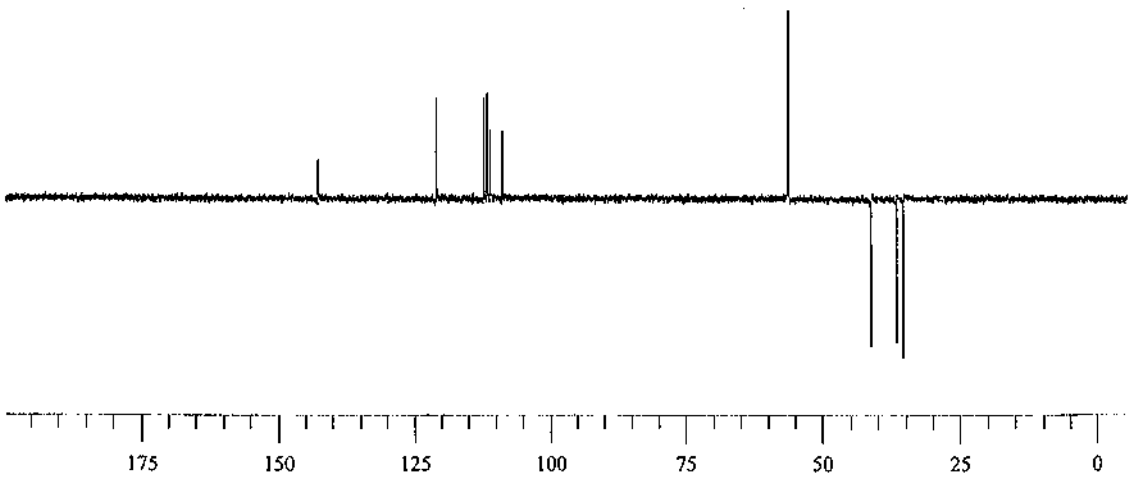
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3255 (NH); 1643 (C=O).

EM (*m/z*, %): 289 (M^+, 7); 164 (100).

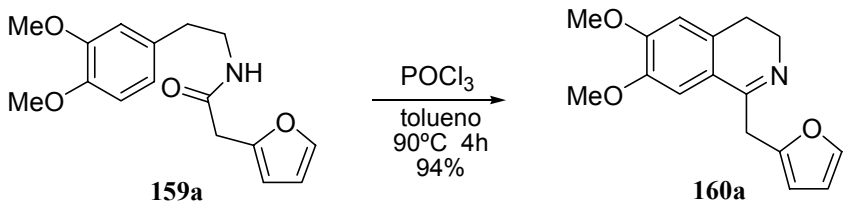


159a





Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (160a).



159a **160a**

A una disolución de 100 mg (0,35 mmol) de la *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2-furan-2-ilacetamida (**159a**) en 5 mL de tolueno seco, contenida en un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante con tubo de $CaCl_2$, se le añadieron, gota a gota, 0,161 mL (1,73 mmol, 5 eq) de $POCl_3$, y la mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, lo que dio lugar a la formación de un precipitado marrón claro. Dicho precipitado se separó mediante filtración a vacío y se lavó con una pequeña cantidad de tolueno frío. Se obtuvieron así 88 mg (0,32 mmol, 94%) de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**160a**), como un sólido marrón claro. P.f.: 157-159 ºC ($CHCl_3$).

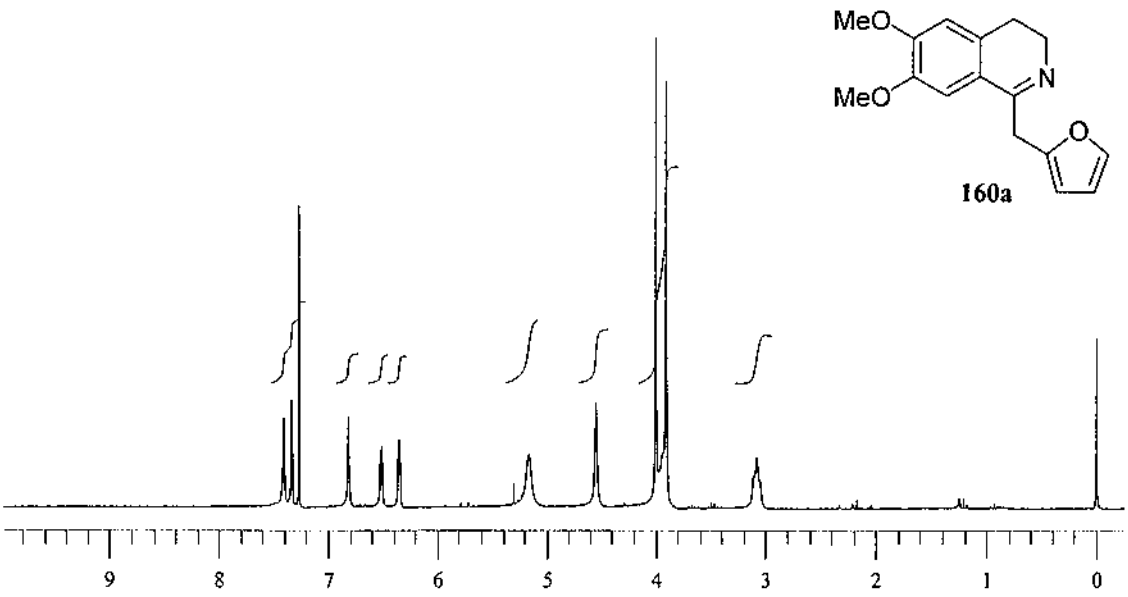
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,08 (t, 2 H, *J* = 7,0 Hz, CH_2); 3,91 (s, 3 H, OCH_3); 4,00 (s, 3 H, OCH_3); 4,50-4,59 (m, 2 H, CH_2); 5,17 (s, 2 H, CH_2); 6,35 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 6,51 (d, 1 H, *J* = 3,1 Hz, Fu-H); 6,82 (s, 1 H, Ar-H); 7,33 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 7,41 (s, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 25,1 (CH_2); 32,2 (CH_2); 41,4 (CH_2); 56,3 (OCH_3); 56,5 (OCH_3); 110,0 (CH); 110,9 (CH); 111,3 (CH); 112,2 (CH); 116,9 (C); 134,3 (C); 142,9 (CH); 145,7 (C); 148,5 (C); 156,7 (C); 172,6 (C=N).

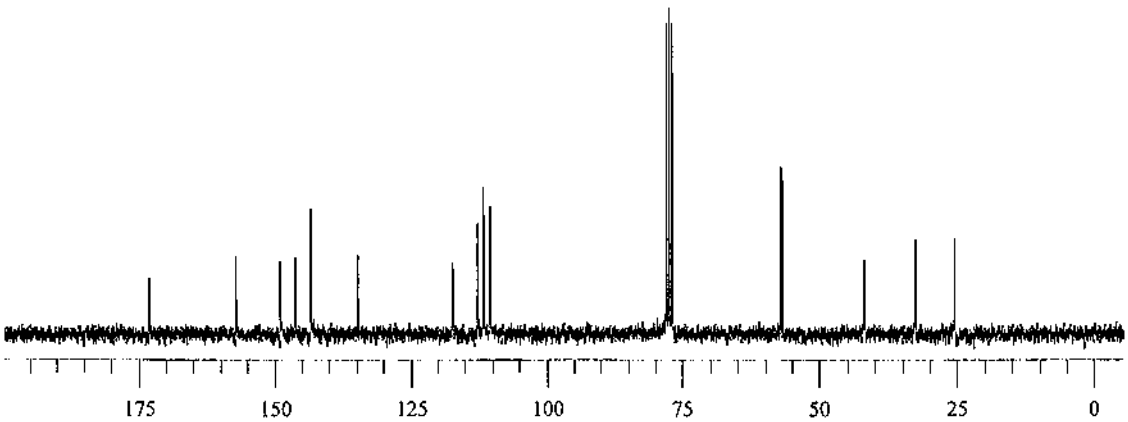
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1650 (C=N).

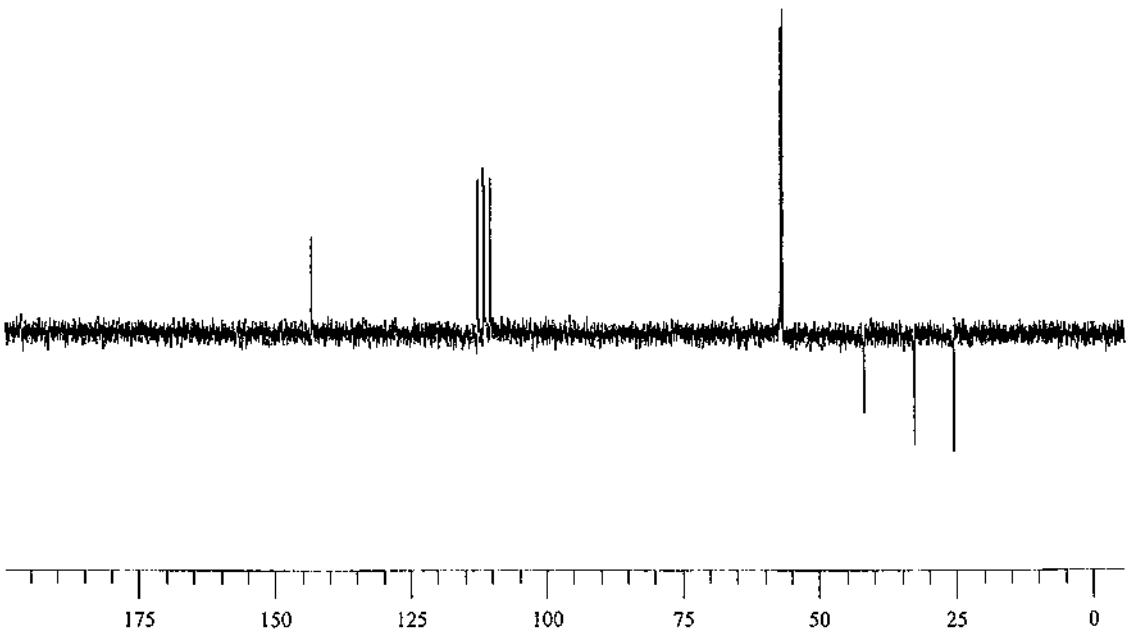
EM (*m/z*, %): 271 (M^+, 100).


MeO
MeO
N
O

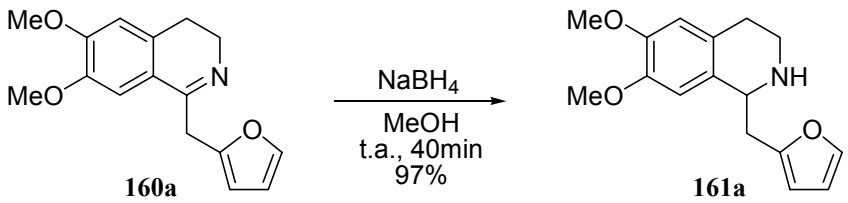
160a

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (161a).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, a una disolución de 200 mg (0,74 mmol) de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**160a**) en 8 mL de MeOH, se le añadieron 139 mg (3,69 mmol, 5 eq) de $NaBH_4$ en porciones durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se eliminó la mayor parte del MeOH en el rotavapor. Se añadieron 10 mL de AcOEt y se lavó con una disolución acuosa de NaOH al 5% (2 x 10 mL) y con H_2O (10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvieron 195 mg (0,71 mmol, 97%) de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**161a**) como un aceite amarillo claro cromatográficamente puro.

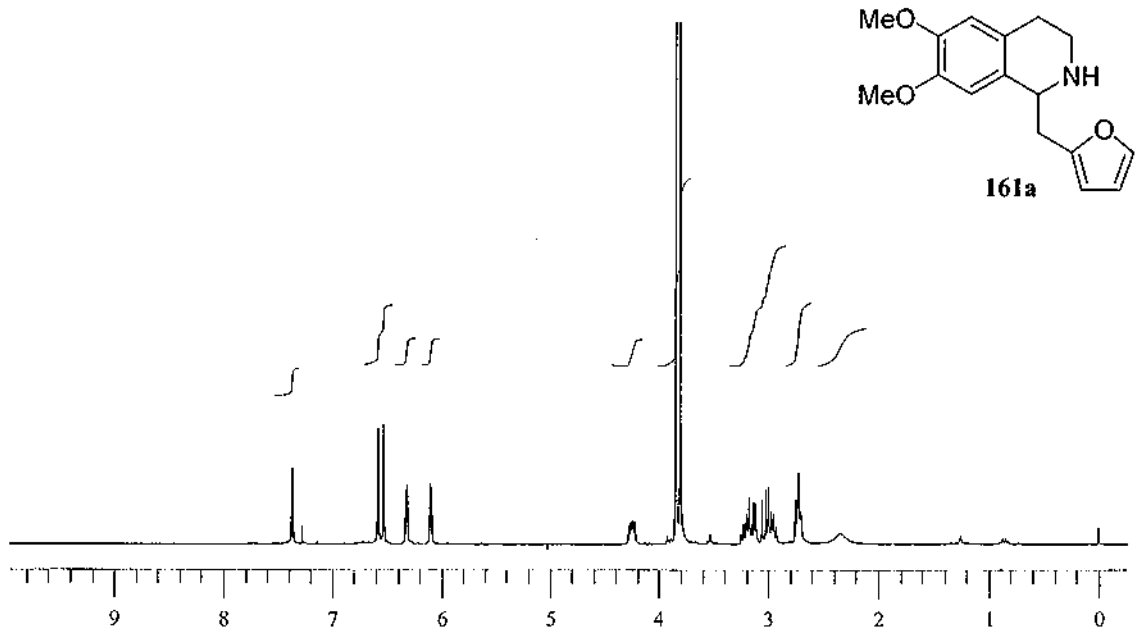
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,35 (sa, 1 H, NH); 2,73 (t, 2 H, *J* = 5,8 Hz, CH_2); 2,93-3,06 (m, 2 H, CH_2); 3,11-3,27 (m, 2 H, CH_2); 3,80 (s, 3 H, OCH_3); 3,85 (s, 3 H, OCH_3); 4,23-4,28 (m, 1 H, CH); 6,09 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 0,7 Hz, Fu-H); 6,32 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 6,53 (s, 1 H, Ar-H); 6,58 (s, 1 H, Ar-H); 7,37 (dd, 1 H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 0,7 Hz, Fu-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 29,2 (CH_2); 35,2 (CH_2); 40,2 (CH_2); 54,4 (CH); 55,7 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 107,1 (CH); 109,2 (CH); 110,3 (CH); 111,6 (CH); 127,1 (C); 129,7 (C); 141,3 (CH); 146,8 (C); 147,3 (C); 153,1 (C).

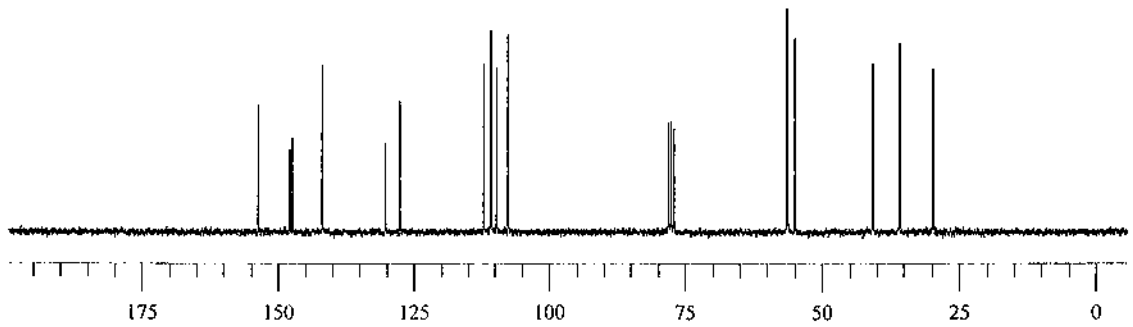
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3332 (N-H).

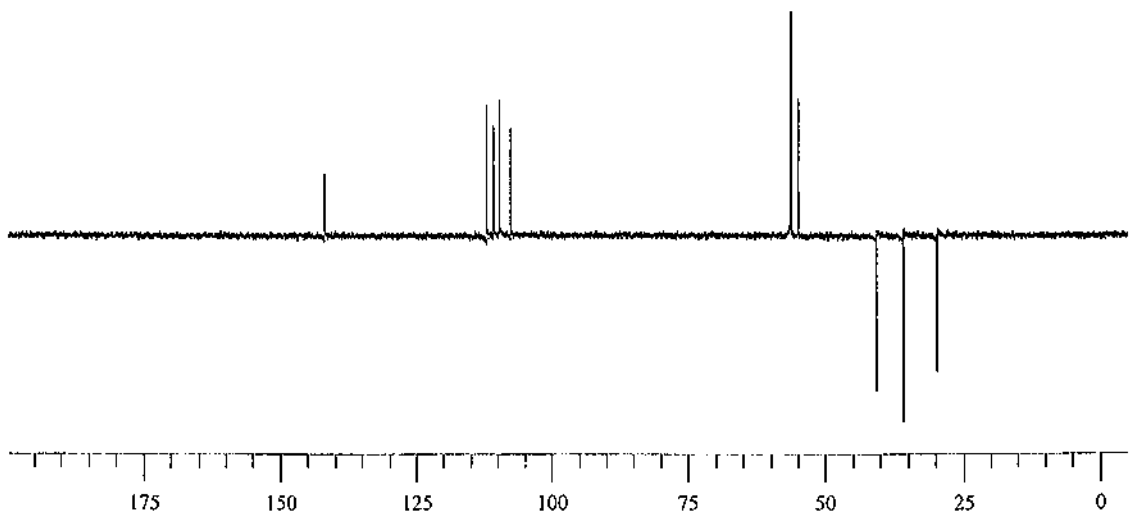
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 274 (MH^+, 38); 192 (100).


MeO
MeO
NH
O

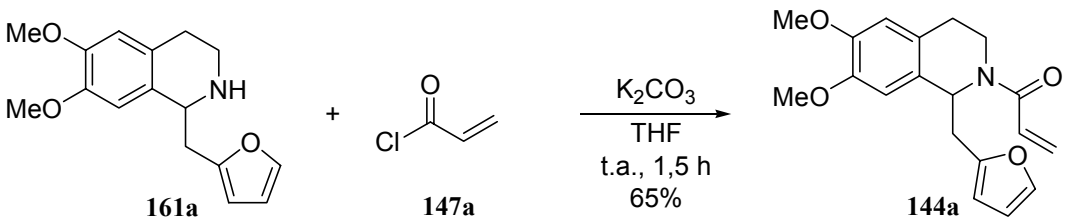
161a

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 1-(1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (144a).



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, purgado y conectado a una línea de argón, a una mezcla de 110 mg (0,40 mmol) de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**161a**) y 286 mg (2,07 mmol, 5,14 eq) de K_2CO_3 en 9 mL de THF seco, enfriada externamente con un baño de agua-hielo, se le añadieron, gota a gota, 0,051 mL (0,60 mmol, 1,5 eq) de cloruro de acriloilo (**147a**). Una vez terminada la adición, la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se eliminó el THF en el rotavapor. Se añadieron 20 mL de CH_2Cl_2 y se lavó, primero, con una disolución acuosa de HCl al 10% (2 x 10 mL), luego, con una disolución acuosa de NaOH al 10% (2 x 10 mL) y, finalmente, con H_2O (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 1:1), obteniéndose 86 mg (0,26 mmol, 65%) de **144a** como un aceite.

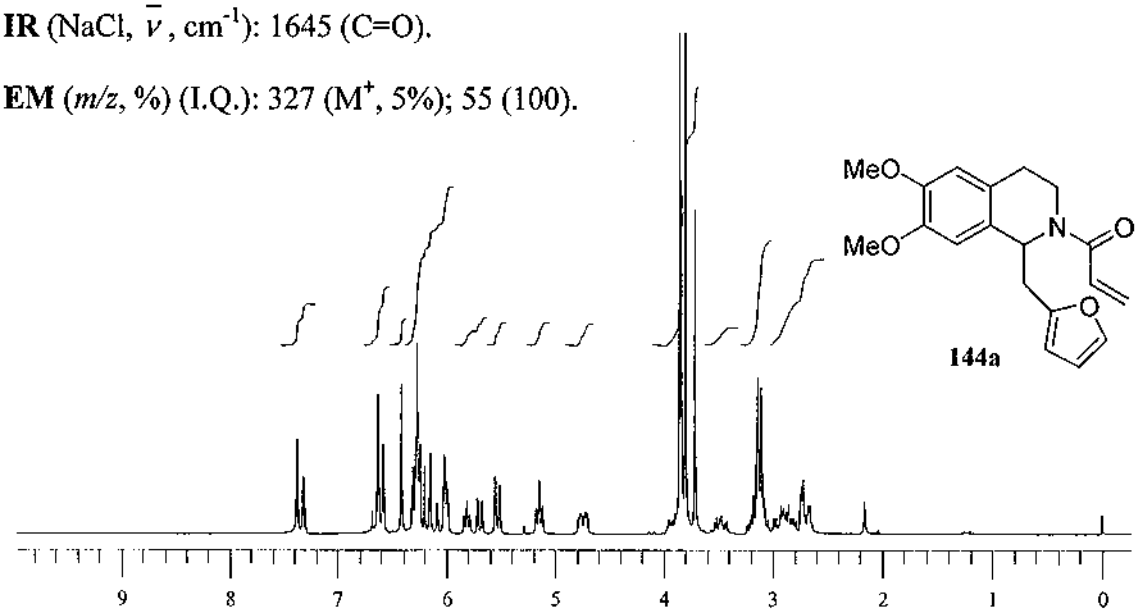
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,60-3,26 (m, 10 H, 5xCH_2); 3,39-3,57 (m, 2 H, CH_2); 3,71 (s, 3 H, OCH_3); 3,80 (s, 3 H, OCH_3); 3,84 (s, 3 H, OCH_3); 3,86 (s, 3 H, OCH_3); 4,69-4,80 (m, 2 H, 2xCH); 5,10-5,19 (m, 2 H, 2xCH); 5,51 (d, 1 H, *J* = 2,5 Hz, CH); 5,55 (d, 1 H, *J* = 2,5 Hz, CH); 5,65-5,74 (m, 1 H, CH); 5,77-5,85 (m, 1 H, CH); 5,97-6,04 (m, 2 H, 2xCH); 6,07-6,33 (m, 3 H, 3xCH); 6,42 (s, 1H, CH); 6,58 (s, 1H, CH); 6,63 (s, 1H, CH); 7,31-7,34 (m, 1 H, CH); 7,36-7,39 (m, 1 H, CH).

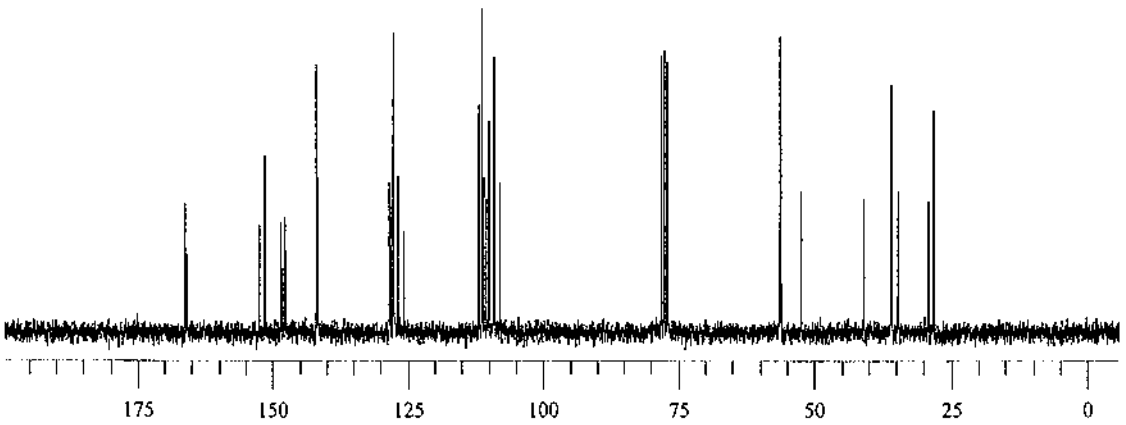
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 27,6 (CH_2); 28,5 (CH_2); 34,1 (CH_2); 35,2 (CH_2); 35,3 (CH_2); 40,3 (CH_2); 51,8 (CH); 55,6 (CH + 2xOCH_3); 55,7 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 107,4 (CH); 108,4 (CH); 109,4 (CH); 109,9 (CH); 110,3 (CH); 110,7 (2 x CH); 111,2 (CH); 125,2 (C); 126,3 (C); 127,0 (C); 127,1 (CH); 127,2 (=CH_2); 127,5 (=CH_2); 127,7 (C); 127,9 (CH); 141,1 (CH); 141,3 (CH); 147,1 (C); 147,2 (C); 147,6 (C); 147,9 (C); 150,9 (C); 151,9 (C); 165,4 (C=O); 165,7 (C=O).

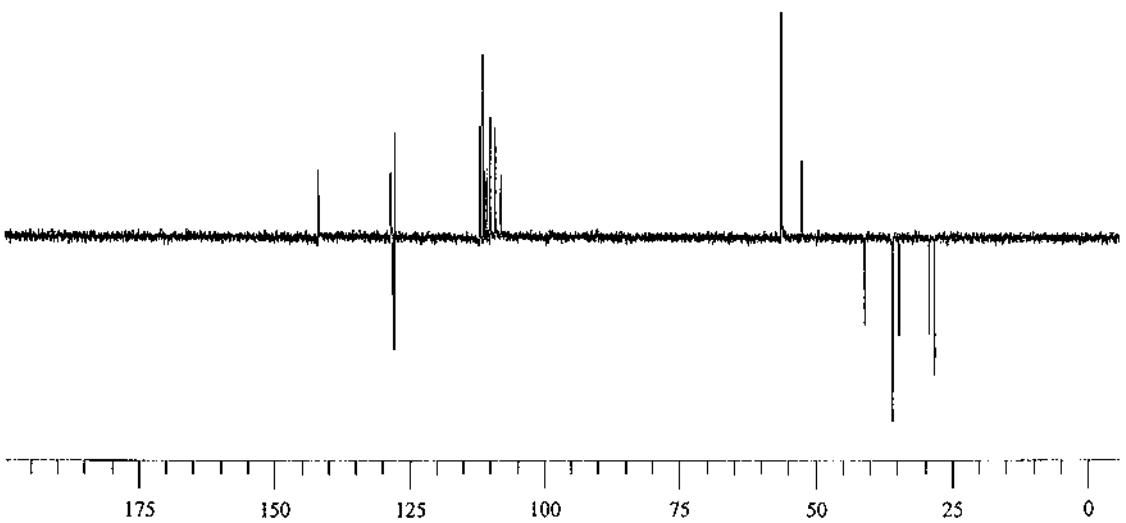
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1645 (C=O).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 327 (M^+, 5%); 55 (100).

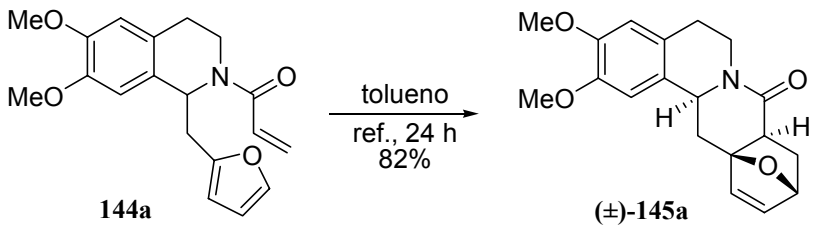


144a





Preparación del 2,3-dimetoxi-10,12*a*-epoxi-5,6,8*a*,9,10,12*a*,13,13*a*-octahidro-isoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (±-145a).



Siguiendo el método de preparación del cicloaducto **(±)-140b** descrito en la página 218, se calentó a reflujo durante 24 horas una disolución de 134 mg (0,41 mmol) de la amida **144a** en 14 mL de tolueno. Se eliminó el tolueno en el rotavapor y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 8:2) aislándose 110 mg (0,34 mmol, 82%) del cicloaducto **(±)-145a** como un sólido blanco de p.f. 134-136 ºC (AcOEt/hexano) y recuperándose 10 mg (7%) de producto de partida **144a**.

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,68 (dd, 1 H, *J* = 11,9 Hz, *J* = 8,4 Hz, CH); 2,03-2,16 (m, 1 H, CH); 2,38 (dd, 1 H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 3,7 Hz, CH); 2,62-3,04 (m, 5 H, C*H*H-N + 2xCH_2); 3,89 (s, 3 H, OCH_3); 3,90 (s, 3 H, OCH_3); 4,65-4,77 (m, 2 H, CH + CH*H*-N); 4,94 (dd, 1 H, *J* = 4,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, CH); 6,38 (d, 1 H, *J* = 5,5 Hz, =CH); 6,48 (dd, 1 H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, =CH); 6,68 (s, 2 H, 2xAr-H).

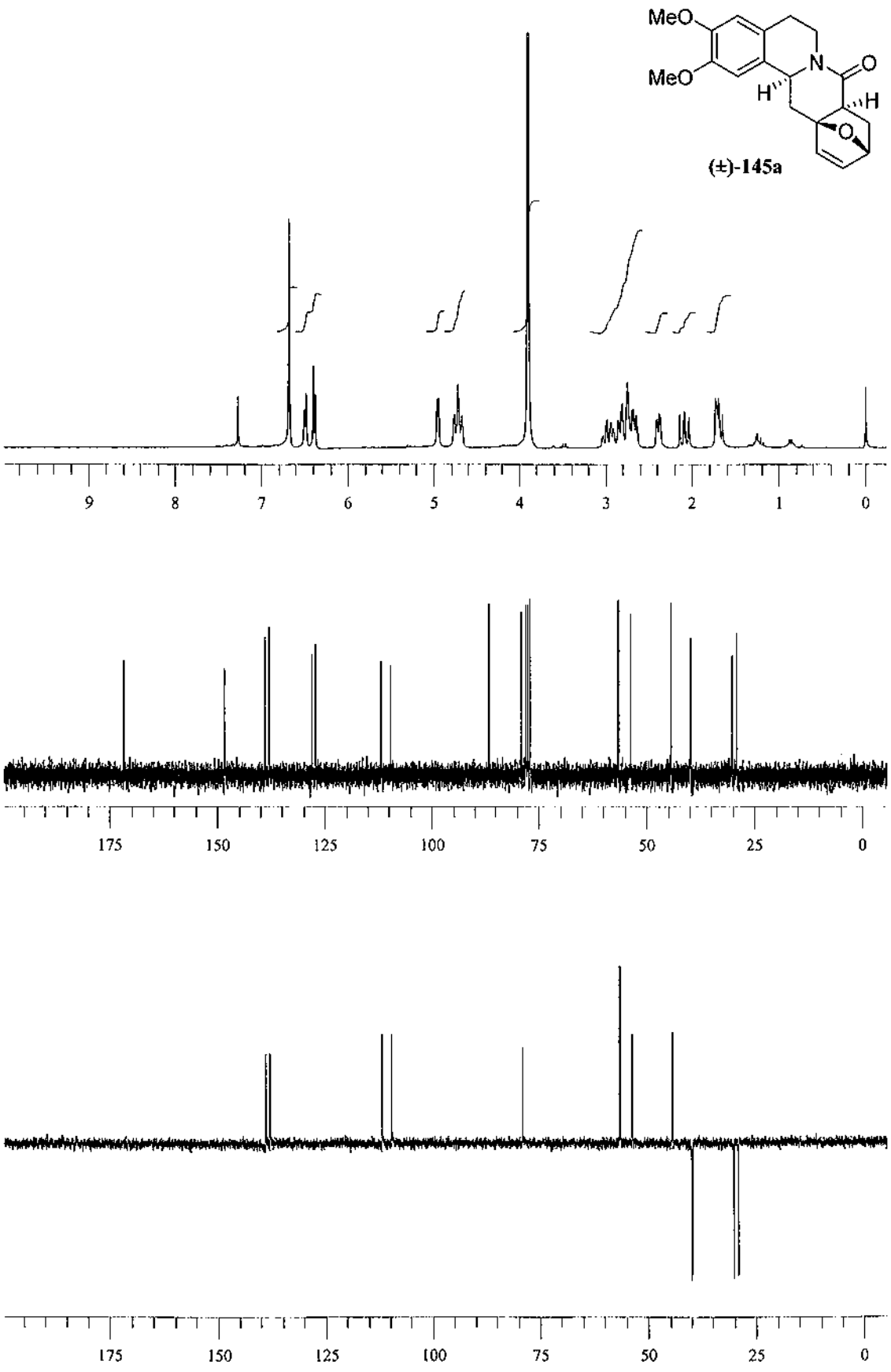
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,6 (CH_2); 29,6 (CH_2); 39,2 (CH_2); 39,4 (CH_2); 43,8 (CH); 53,1 (CH); 55,8 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 78,5 (CH); 86,1 (C); 109,2 (CH); 111,3 (CH); 126,7 (C); 127,5 (C); 137,5 (CH); 138,5 (CH); 147,8 (C); 147,9 (C); 171,2 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1715 (C=O).

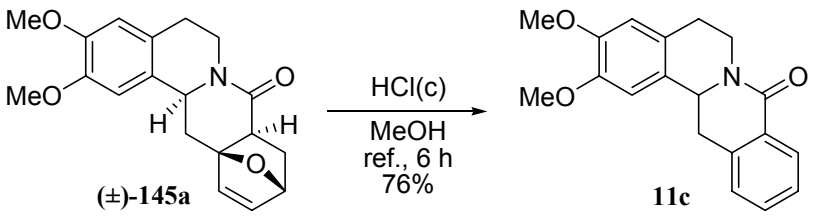
EM (*m/z*, %): 327 (M^+, 100).

HRMS: calculado para $C_{19}H_{21}NO_4$ (M^+): 327,147058. Encontrado: 327,146768. $\Delta m=2,9x10^{-4}$.

Análisis calculado para $C_{19}H_{21}NO_4$: C69,71; H6,47; N4,28. Encontrado: C69,95; H6,25; N4,35.


MeO
MeO
N
O
H
H
O
(±)-145a
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2,3-dimetoxi-5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (11c).



Empleando el método de obtención de la isoquinolinona **139a** (pág. 222), una disolución de 100 mg (0,31 mmol) del cicloaducto **145a** en una mezcla de 4 mL de MeOH y 0,2 mL de HCl al 37% se calentó a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 15 mL de H_2O y se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH al 10%, lo que dio lugar a la formación de un precipitado blanco que se separó mediante filtración a vacío y se lavó con una pequeña cantidad de agua. Se obtuvieron 71 mg (0,23 mmol, 76%) de la 2,3-dimetoxi-5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona **11c** como un sólido blanco. P. f. 144-145 ºC (AcOEt/hexano).

Datos espectroscópicos:

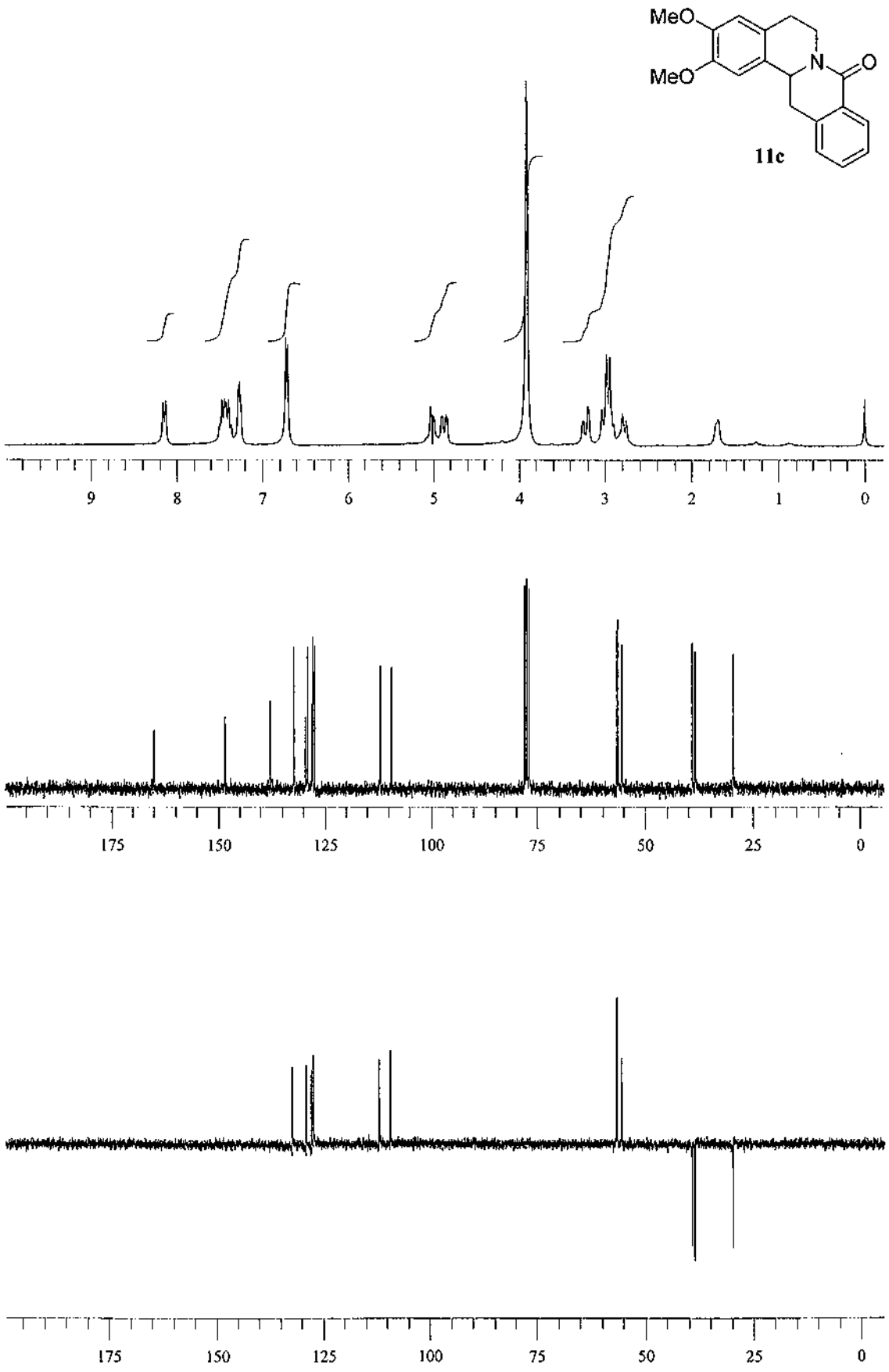
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,71-3,07 (m, 4 H, 2xCH_2); 3,15-3,30 (m, 1 H, C*H*H-N); 3,90 (s, 3 H, OCH_3); 3,92 (s, 3 H, OCH_3); 4,82-5,05 (m, 2 H, CH + C*H*H-N); 6,70 (s, 1 H, Ar-H); 6,72 (s, 1 H, Ar-H); 7,22-7,54 (m, 3 H, 3xAr-H); 8,15 (d, 1 H, *J* = 7,3 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 29,1 (CH_2); 38,0 (CH_2); 38,6 (CH_2); 54,9 (CH); 55,8 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 108,7 (CH); 111,4 (CH); 126,8 (CH); 127,2 (CH + C); 127,5 (C); 128,5 (CH); 129,0 (C); 131,7 (CH); 137,2 (C); 147,8 (C); 147,9 (C); 164,5 (C=O).

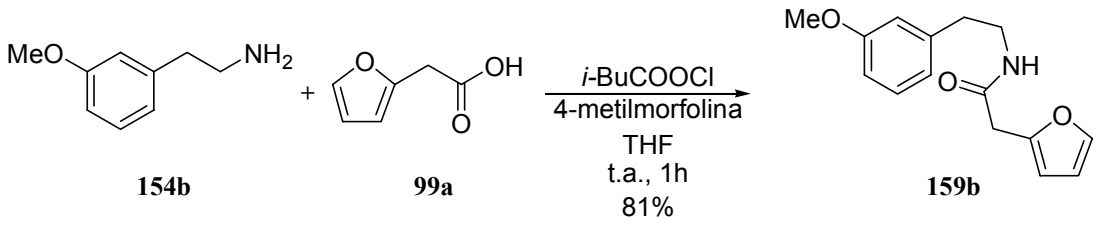
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1654 (C=O).

EM (*m/z*, %): 309 (M^+, 92); 90 (100).

HRMS: calculado para $C_{19}H_{19}NO_3$ (M^+): 309,136494. Encontrado: 309,136224. $\Delta m=2,7x10^{-4}$.


MeO
MeO
N
O
11c
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-furan-2-il-*N*-[2-(3-metoxifenil)etilacetamida (159b).



154b **99a** **159b**

Siguiendo el método de preparación de la amida **159a** (pág. 268), una disolución de 0,74 g (5,89 mmol, 1,1 eq) del ácido furan-2-il-acético (**99a**) y 0,65 mL (5,89 mmol, 1,1 eq) de 4-metilmorfolina en 170 mL de THF seco, se hizo reaccionar con 0,76 mL (5,89 mmol, 1,1 eq) de cloroformiato de isobutilo. La disolución se dejó agitando a -15 ºC durante 5 minutos y, a continuación, se le añadió, gota a gota, una disolución de 0,81 g (5,36 mmol, 1 eq) de la 2-(3-metoxifenil)etilamina (**154b**) en 22 mL de THF seco. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron, 1,13 g (4,36 mmol, 81%) de un sólido blanco cromatográficamente puro, que se identificó como la 2-furan-2-il-*N*-[2-(3-metoxifenil)-etil]-acetamida (**159b**). P.f.: 54-56 (AcOEt/hexano).

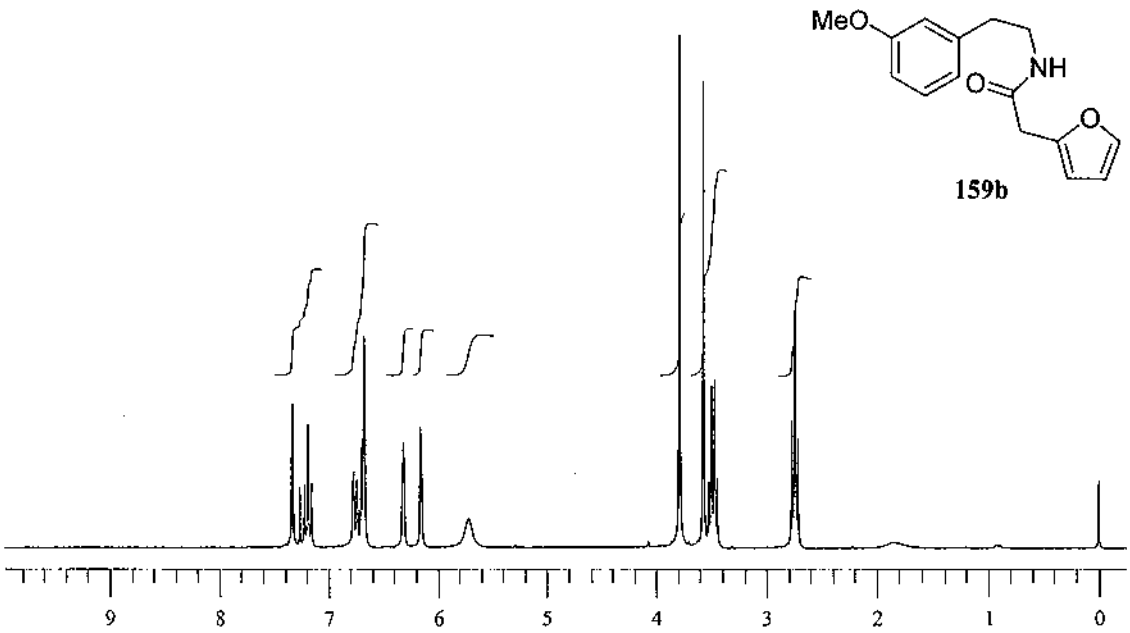
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,74 (t, 2 H, J = 6,7 Hz, CH_2); 3,48 (c, 2 H, J = 6,7 Hz, CH_2); 3,57 (s, 2 H, CH_2); 3,79 (s, 3 H, OCH_3); 5,71 (sa, 1 H, NH); 6,15 (d, 1 H, J = 3,0 Hz, Fu-H); 6,32 (dd, 1 H, J = 3,0 Hz, J = 1,8 Hz, Fu-H); 6,65-6,72 (m, 2 H, 2xAr-H); 6,73-6,80 (m, 1 H, Ar-H); 7,19 (t, 1 H, J = 8,1 Hz, Ar-H); 7,33 (d, 1 H, J = 1,8 Hz, Fu-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 35,3 (CH_2); 36,1 (CH_2); 40,6 (CH_2); 55,1 (OCH_3); 108,4 (CH); 110,6 (CH); 111,8 (CH); 114,2 (CH); 120,9 (CH); 129,5 (CH); 140,1 (C); 142,3 (CH); 148,6 (C); 159,6 (C); 168,4 (C=O).

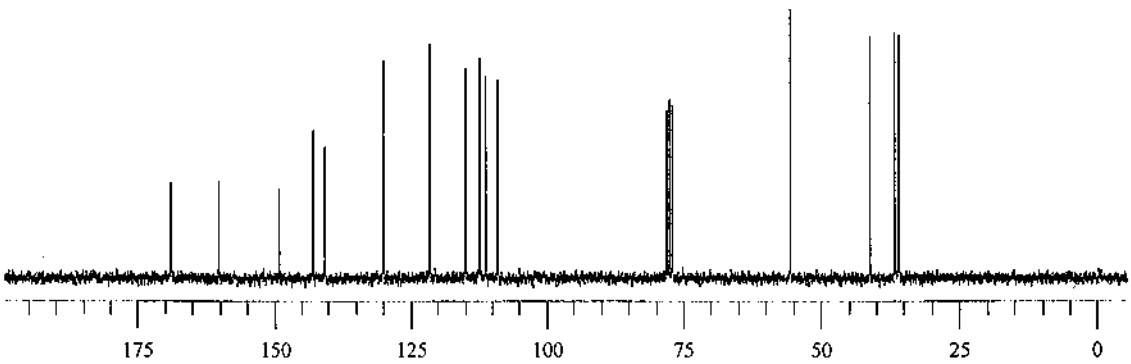
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3277 (NH); 1646 (C=O).

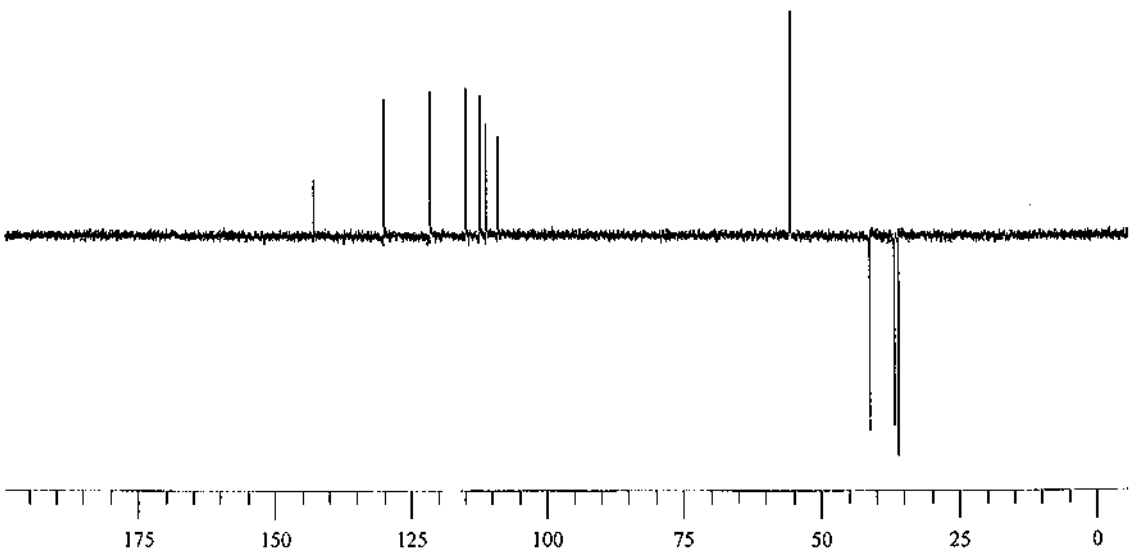
EM (*m/z*, %): 259 (M^+, 16); 134 (100).


MeO
NH
O
O

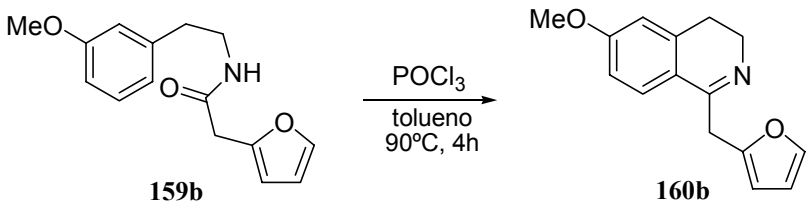
159b

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

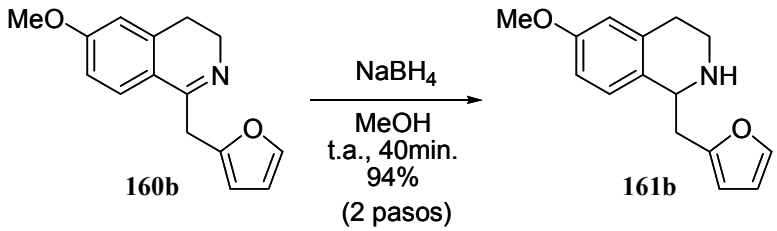
Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (160b).



159b **160b**

Siguiendo el método descrito en la página 270 para la obtención de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**160a**), una disolución de 150 mg (0,58 mmol) de la amida **159b** en 9 mL de tolueno seco y 0,270 mL (2,89 mmol, 5 eq) de $POCl_3$ se calentó a 90 ºC durante 4 horas. A continuación, se eliminó la mayor parte del disolvente en el rotavapor y el residuo obtenido se suspendió en 15 mL de CH_2Cl_2. Se lavó con una disolución acuosa de NaOH al 10% (2 x 10 mL) y con H_2O (1 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro eliminándose a continuación el disolvente en el rotavapor. Se obtuvo un aceite marrón claro que se utilizó directamente sin purificación posterior.

Preparación de la 1-furan-2-ilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (161b).



Siguiendo el método de obtención de la 1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**161a**) descrito en la página 272, una disolución de 134 mg (0,56 mmol) de la dihidroisoquinolina **160b** en 6 mL de MeOH se redujo con 105 mg (2,78 mmol, 5 eq) de $NaBH_4$ a temperatura ambiente durante 40 minutos. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 127 mg (0,52 mmol, 94%) de la amina **161b** como un aceite amarillo claro cromatográficamente puro.

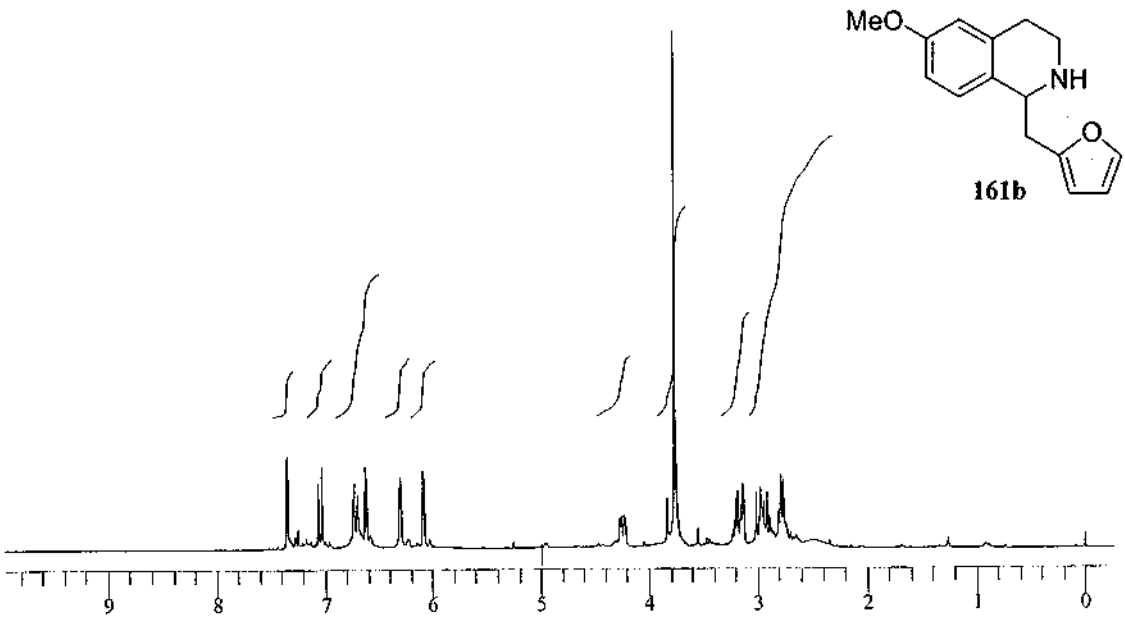
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,47 (sa, 1 H, NH); 2,69-2,80 (m, 2 H, CH_2); 2,85-3,01 (m, 2 H, CH_2); 3,12-3,22 (m, 2 H, CH_2); 3,76 (s, 3 H, OCH_3); 4,21-4,27 (m, 1 H, CH); 6,08 (d, 1 H, *J* = 3,1 Hz, Fu-H); 6,30 (dd, 1 H, *J* = 3,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, Fu-H); 6,62 (d, 1 H, *J* = 2,7 Hz, Ar-H); 6,71 (dd, 1 H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,7 Hz, Ar-H) 7,06 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz, Ar-H) 7,34 (dd, 1 H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 0,6 Hz, Fu-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 30,0 (CH_2); 35,1 (CH_2); 40,3 (CH_2); 54,3 (CH); 55,0 (OCH_3); 107,0 (CH); 110,2 (CH); 112,0 (CH); 113,5 (CH); 127,1 (CH); 130,1 (C); 136,4 (C); 141,3 (CH); 153,1 (C); 157,6 (C).

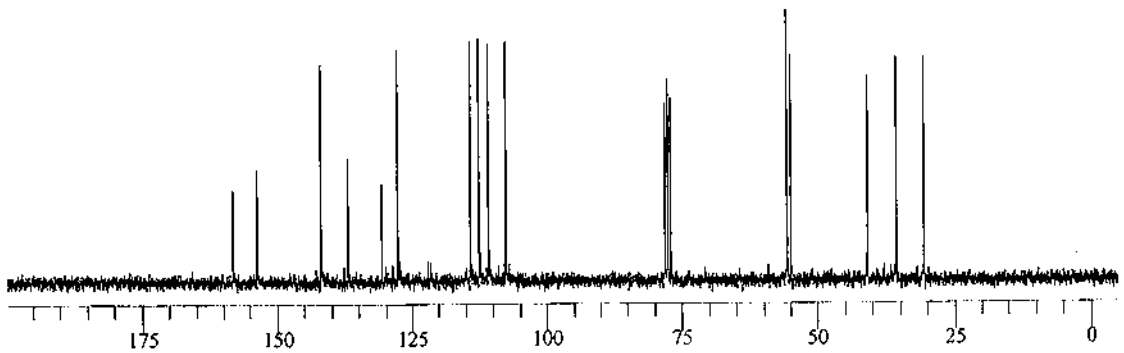
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3326 (N-H).

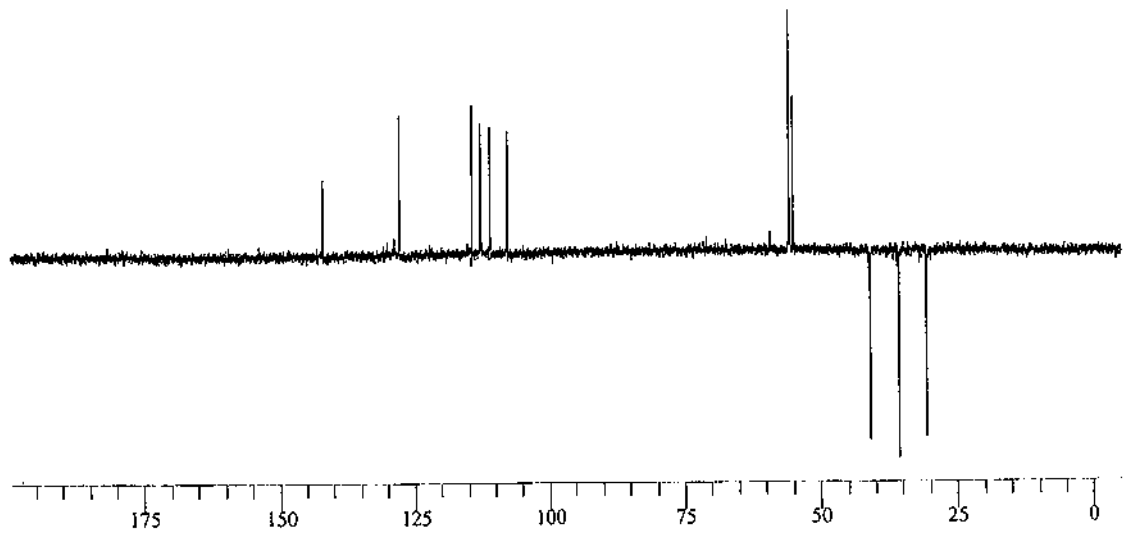
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 244 (MH^+, 3); 41 (100).


MeO
NH
O

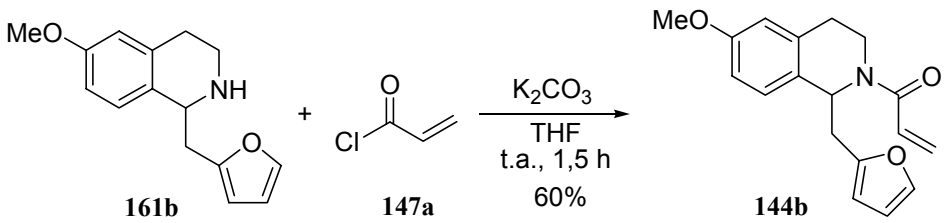
161b

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 1-(1-furan-2-ilmetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (144b).



161b **147a** **144b**

Siguiendo el método descrito en la página 274 para la obtención de la 1-(1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (**144a**), una mezcla de 273 mg (1,12 mmol) de la amina **161b** y 796 mg (5,76 mmol, 5,14 eq) de K_2CO_3 en 22 mL de THF seco se hicieron reaccionar con 0,142 mL (1,68 mmol, 1,5 eq) de cloruro de acriloilo **147a**. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente y siguiendo la elaboración previamente descrita, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/hexano 3:7), rindiendo 200 mg (0,67 mmol, 60%) de un aceite incoloro, identificado como la amida **144b**.

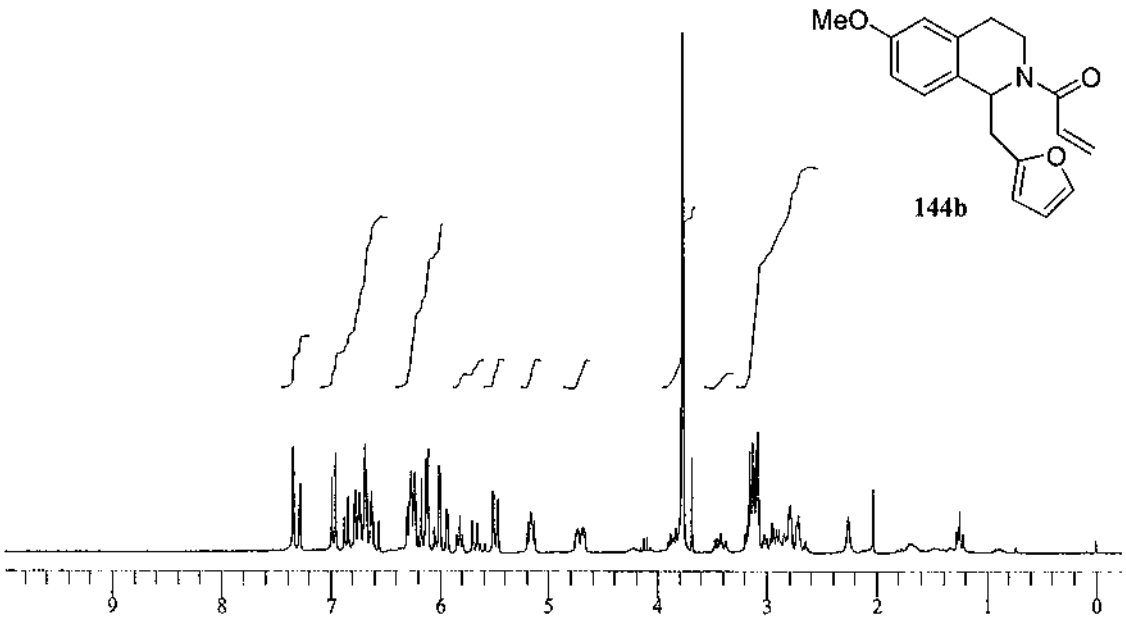
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,61-3,22 (m, 10 H, 5xCH_2); 3,34-3,49 (m, 2 H, CH_2); 3,69 (s, 1 H, CH); 3,76 (s, 1 H, CH); 3,78 (s, 6 H, 2xOCH_3); 4,66-4,76 (m, 2 H, 2xCH); 5,12-5,21 (m, 2 H, 2xCH); 5,45-5,51 (m, 2 H, 2xCH); 5,58-6,31 (m, 4 H, 4xCH); 6,54-6,88 (m, 4 H, 4xCH); 6,94-7,00 (m, 2 H, 2xCH); 7,26-7,36 (m, 2 H, 2xCH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 28,4 (CH_2); 29,2 (CH_2); 34,2 (CH_2); 35,1 (CH_2); 35,4 (CH_2); 40,4 (CH_2); 51,9 (CH); 55,0 (CH); 55,1 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 107,2 (CH); 108,4 (CH); 110,2 (CH); 110,7 (CH); 112,2 (CH); 112,6 (CH); 113,0 (CH); 113,3 (CH); 127,0 (CH); 127,1 (=CH_2); 127,5 (=CH_2); 127,6 (C); 127,8 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (C); 128,3 (CH); 134,7 (C); 135,7 (C); 141,1 (CH); 141,3 (CH); 150,9 (C); 151,9 (C); 158,0 (C); 158,3 (C); 165,5 (C=O); 165,9 (C=O).

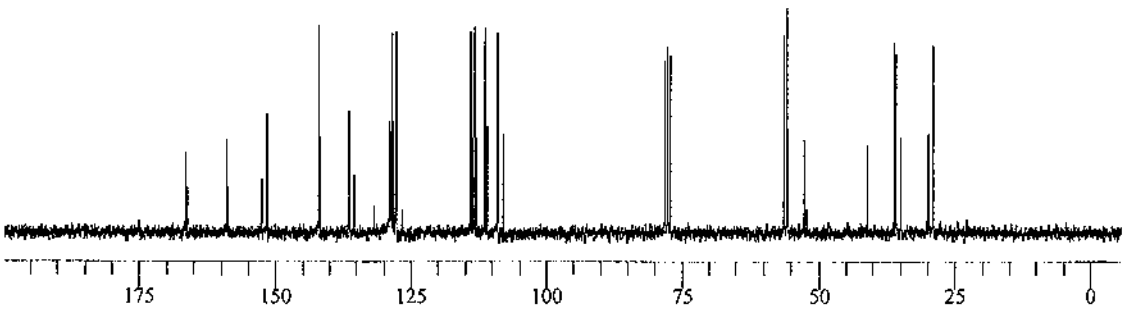
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1646 (C=O).

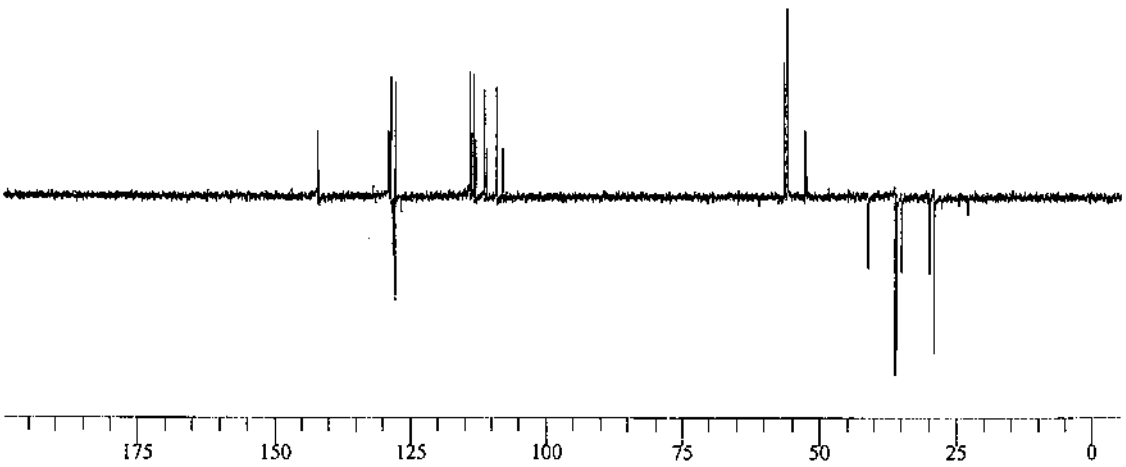
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 298 (MH^+, 20%); 81 (100).


MeO
N
O
O

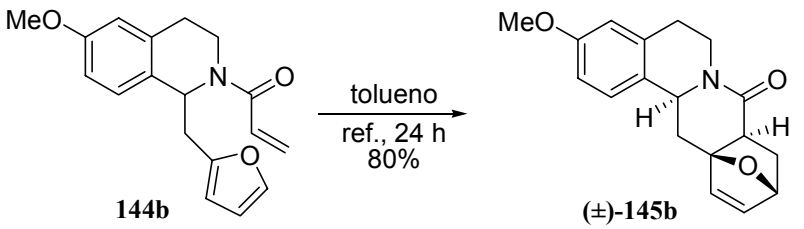
144b

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 3-metoxi-10,12*a*-epoxi-5,6,8*a*,9,10,12*a*,13,13*a*-octahidro-isoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (±-145b).



144b **(±)-145b**

Empleando el método de preparación del cicloaducto **(±)-140b** descrito en la página 218, una disolución de 162 mg (0,55 mmol) de la amida **144b** en 19 mL de tolueno se calentó a reflujo durante 24 horas. Se eliminó el tolueno en el rotavapor y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 6:4) aislándose 130 mg (0,44 mmol, 80%) del cicloaducto **145b** como un sólido blanco de p.f. 130-132ºC (AcOEt/hexano) y recuperándose 15 mg (9%) de producto de partida **144b**.

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,68 (dd, 1 H, *J* = 11,9 Hz, *J* = 8,5 Hz, CH); 2,04-2,18 (m, 1 H, CH); 2,38 (dd, 1 H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 3,7 Hz, CH); 2,61-3,10 (m, 5 H, 2xCH_2 + C*H*-N); 3,81 (s, 3 H, OCH_3); 4,62-4,70 (m, 1 H, C*H*H-N); 4,79 (dd, 1 H, *J* = 11,6 Hz, *J* = 3,3 Hz, CH-N); 4,94 (dd, 1 H, *J* = 4,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, CH); 6,35 (d, 1 H, *J* = 5,5 Hz, =CH); 6,47 (dd, 1 H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, =CH); 6,72 (d, 1 H, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 6,81 (dd, 1 H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,14 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz, Ar-H).

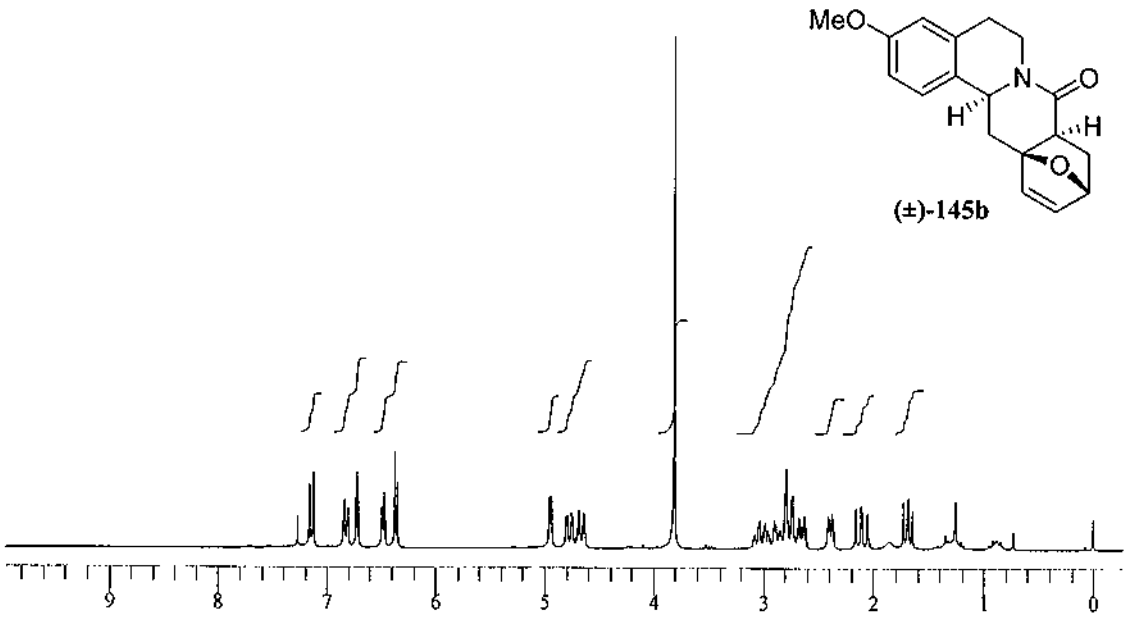
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 29,4 (CH_2); 29,7 (CH_2); 39,2 (2xCH_2); 43,8 (CH); 53,1 (CH); 55,2 (OCH_3); 78,5 (CH); 86,2 (C); 112,9 (CH); 113,3 (CH); 127,2 (C); 127,3 (CH); 136,7 (C); 137,6 (CH); 138,5 (CH); 158,3 (C); 171,3 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1639 (C=O).

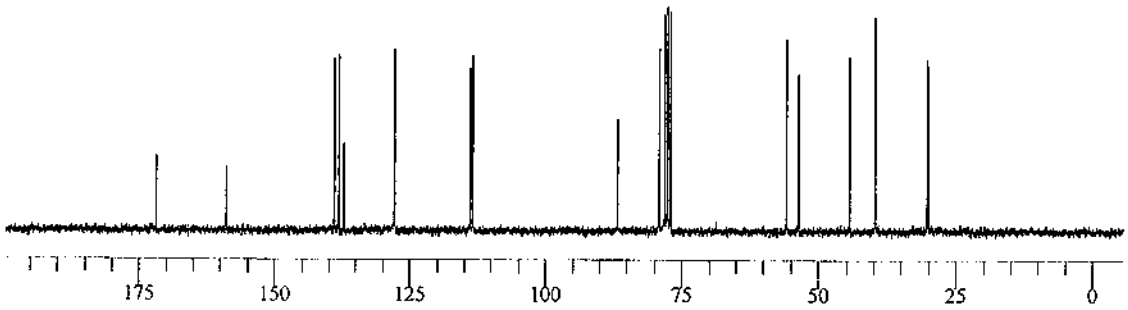
EM (*m/z*, %): 297 (M^+, 19); 215 (100).

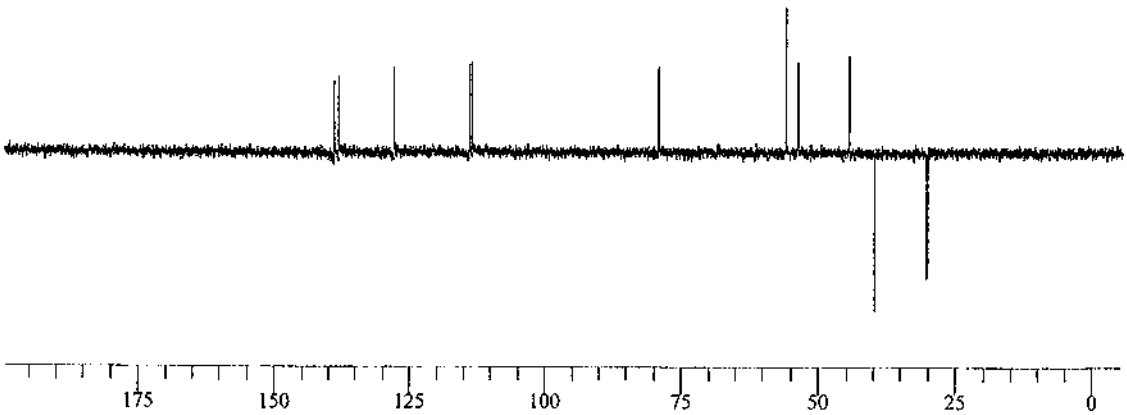
HRMS: calculado para $C_{18}H_{19}NO_3$ (M^+): 297,136494. Encontrado: 297,136363. $\Delta m=1{,}31x10^{-4}$.

Análisis calculado para $C_{18}H_{19}NO_3$: C72,71; H6,44; N4,71. Encontrado: C72,96; H6,21; N4,82.

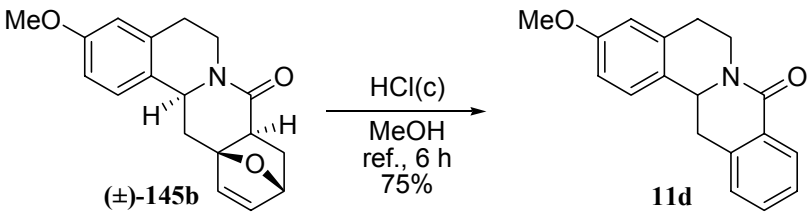

MeO
N
O
H
H
O
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

(±)-145b


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-metoxi-5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (11d).



(±)-145b **11d**

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 222 para la obtención de la 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinona (**139a**), una disolución de 110 mg (0,37 mmol) del cicloaducto **145b** en una mezcla de 5 mL de MeOH y 0,3 mL de HCl al 36% se calentó a reflujo durante 6 horas. Siguiendo la elaboración descrita anteriormente se obtuvo un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano 3:7) aislándose 77 mg (0,28 mmol, 75%) de la 3-metoxi-5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**11d**) como un sólido blanco. P.f.: 111-113 ºC (AcOEt/hexano).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,79-3,03 (m, 4 H, 2xCH_2); 3,18-3,26 (m, 1 H, CH*H*-N); 3,81 (s, 3 H, OCH_3); 4,84-4-98 (m, 2 H, CH-N + C*H*H-N); 6,73 (d, 1 H, *J* = 2,7 Hz, Ar-H); 6,86 (dd, 1 H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,7 Hz, Ar-H); 7,16-7,26 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,34-7,49 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,12 (dd, 1 H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,4 Hz, Ar-H).

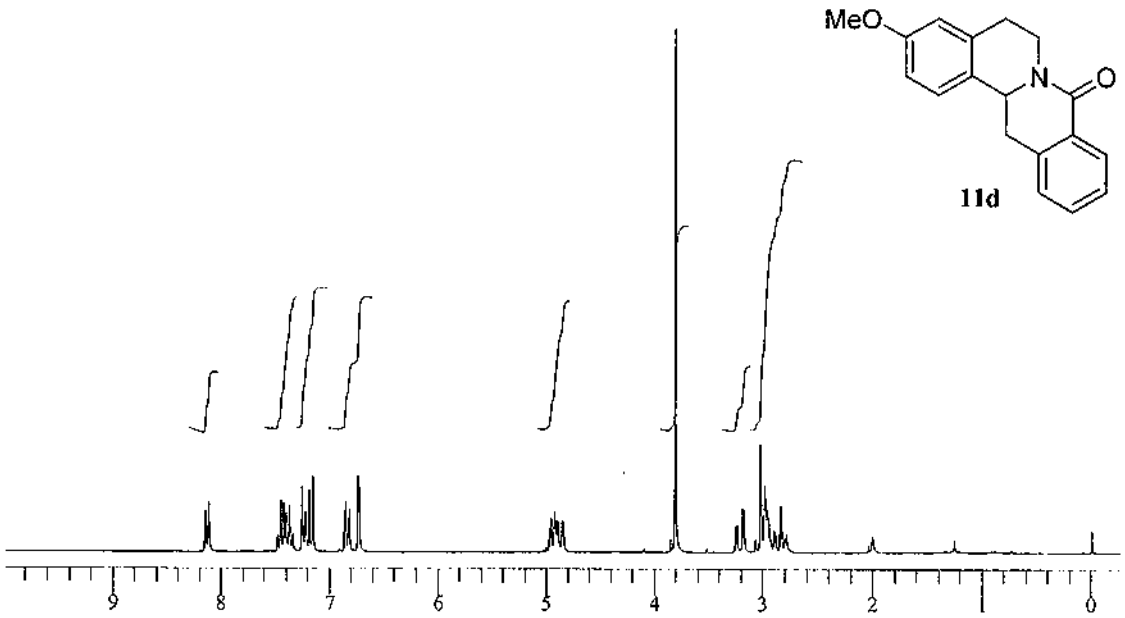
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 29,9 (CH_2) , 37,9 (CH_2); 38,6 (CH_2); 54,7 (CH); 55,2 (OCH_3); 113,1 (CH); 113,3 (CH); 126,8 (CH); 126,9 (CH); 127,2 (CH); 128,0 (C);128,4 (CH); 129,0 (C); 131,7 (CH); 136,4 (C); 137,3 (C); 158,2 (C); 164,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1643 (C=O); 1608 (C=O).

EM (*m/z*, %): 279 (M^+, 56); 90 (100).

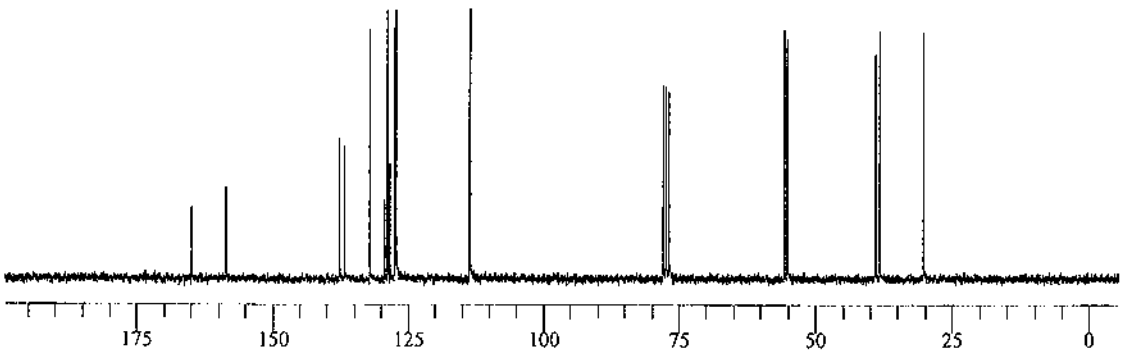
HRMS: calculado para $C_{18}H_{17}NO_2$ (M^+): 279,125929. Encontrado: 279,125638. $\Delta m=2,91x10^{-4}$.

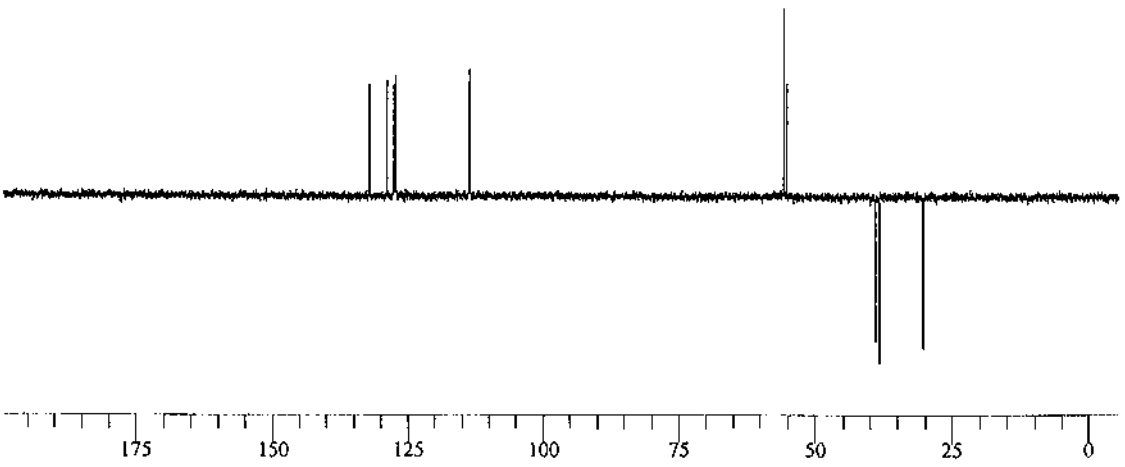
Análisis calculado para $C_{18}H_{17}NO_2$: C77,40; H6,13; N5,01. Encontrado: C77,15; H6,35; N5,26.


MeO
N
O

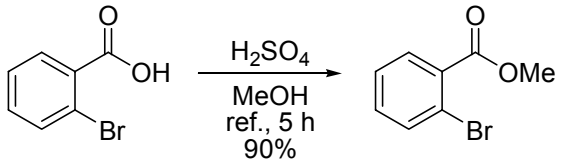
11d

9
8
7
6
5
4
3
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-bromobenzoato de metilo (65g).



65j **65g**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de refrigerante y tubo de $CaCl_2$ se preparó una disolución de 2,00 g (9,96 mmol, 1 eq) del ácido 2-bromobenzoico (**65j**) en 60 mL de MeOH. A esta disolución se le añadieron 3 mL de H_2SO_4 al 96% y la disolución se calentó a reflujo durante 5 horas. A continuación, se eliminó la mayor parte del MeOH en el rotavapor. El residuo resultante se vertió sobre 50 mL de H_2O, se neutralizó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en el rotavapor a sequedad. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente CH_2Cl_2) rindiendo 1,93 g (8,96 mmol, 90%) del 2-bromobenzoato de metilo (**65g**) como un aceite incoloro.

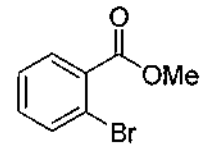
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,84 (s, 3 H, OCH_3); 7,18-7,31 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,54-7,59 (m,1 H, Ar-H) ; 7,67-7,73 (m, 1 H, Ar-H).

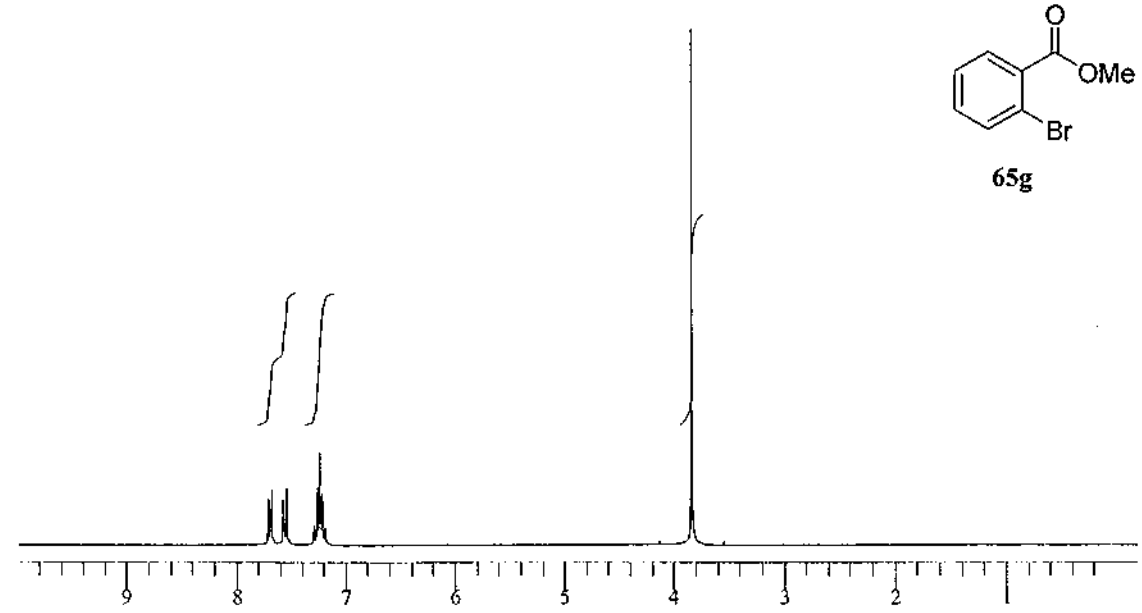
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 52,1 (OCH_3); 121,3 (C); 126,9 (CH); 131,0 (CH); 131,9 (C); 133,3 (CH); 134,0 (CH); 166,3 (C=O).

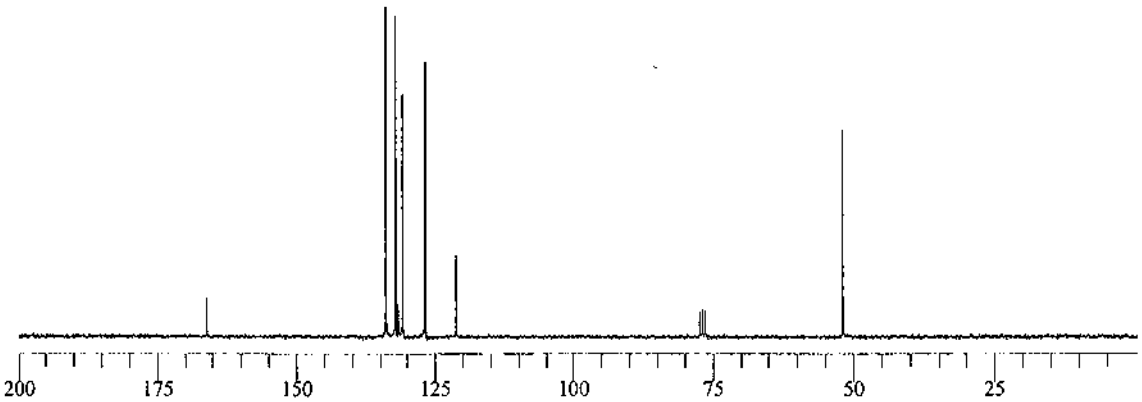
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1700 (C=O).

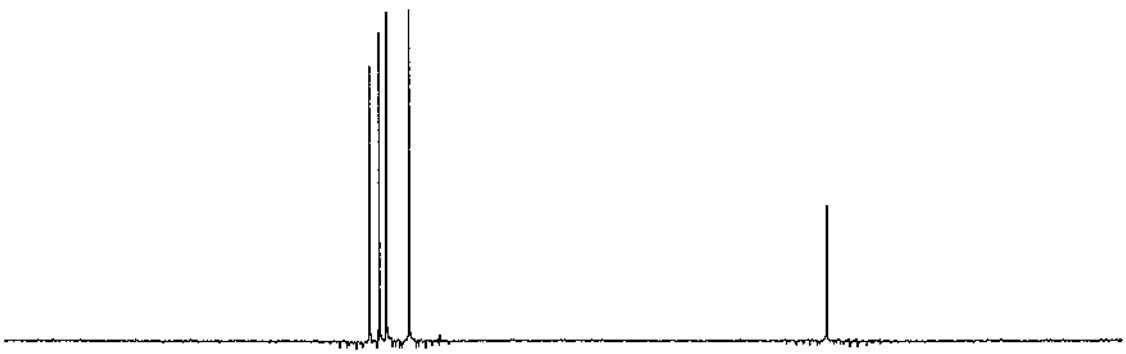
EM (*m/z*, %): 214 (M^+, 50); 216 (M^+, 49); 135 (100).

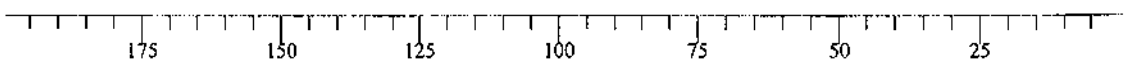

O
OMe
Br

65g

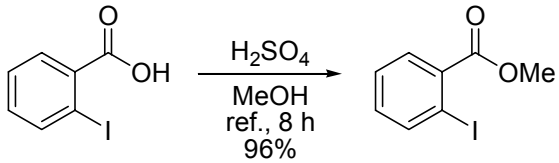

9
8
7
6
5
4
3
2
1


200
175
150
125
100
75
50
25




175
150
125
100
75
50
25

Preparación del 2-iodobenzoato de metilo (65h).



65k **65h**

Siguiendo el procedimiento de preparación del 2-bromobenzoato de metilo (**65g**) descrito en la pagina 292, una disolución de 3,00 g (12,10 mmol) de ácido 2-iodobenzoico (**65k**) en 40 mL de MeOH y 5 mL de H_2SO_4 concentrado se calentó a reflujo durante 8 horas. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 3,035 g (11,58 mmol, 96% de un aceite anaranjado cromatograficamente puro que se identificó como el 2-iodobenzoato de metilo (**65h**).

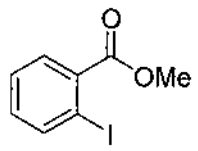
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,89 (s, 3 H, OCH_3); 7,10 (td, 1 H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,8 Hz, Ar-H); 7,36 (td,1 H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 1,8 Hz, Ar-H) ; 7,76 (dd, 1 H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,5 Hz, Ar-H); 7,94 (dd, 1 H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,1 Hz, Ar-H).

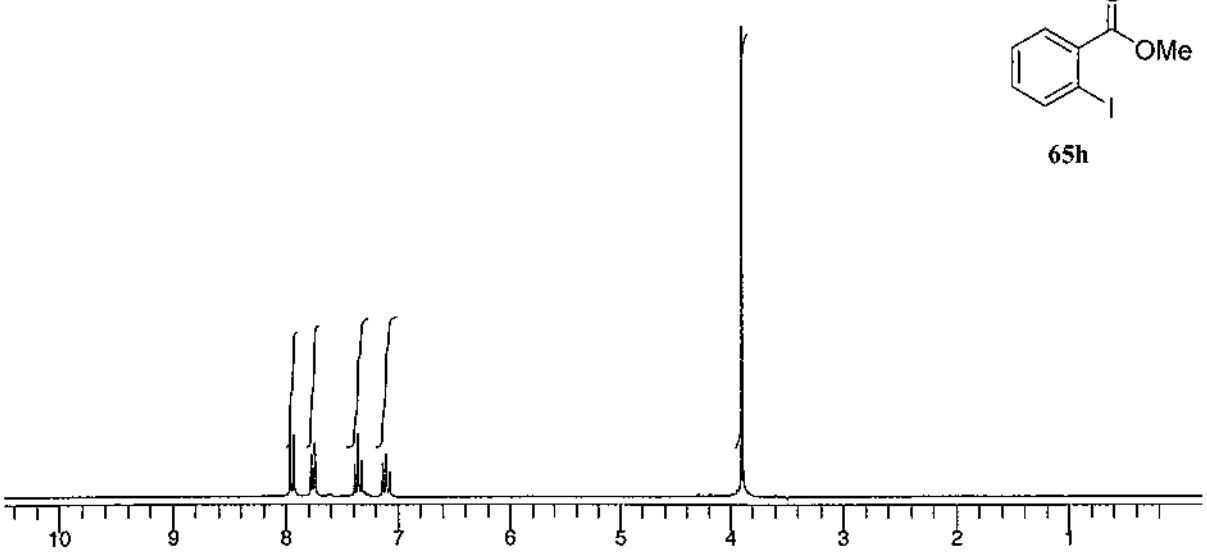
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 52,3 (OCH_3); 93,9 (C); 127,8 (CH); 130,8 (CH); 132,5 (CH); 135,0 (C); 141,2 (CH); 166,2 (C=O).

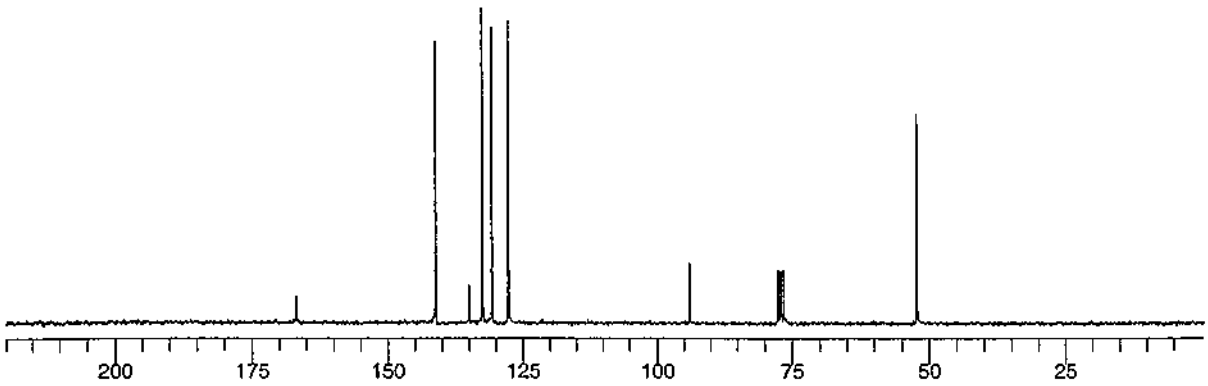
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1730 (C=O).

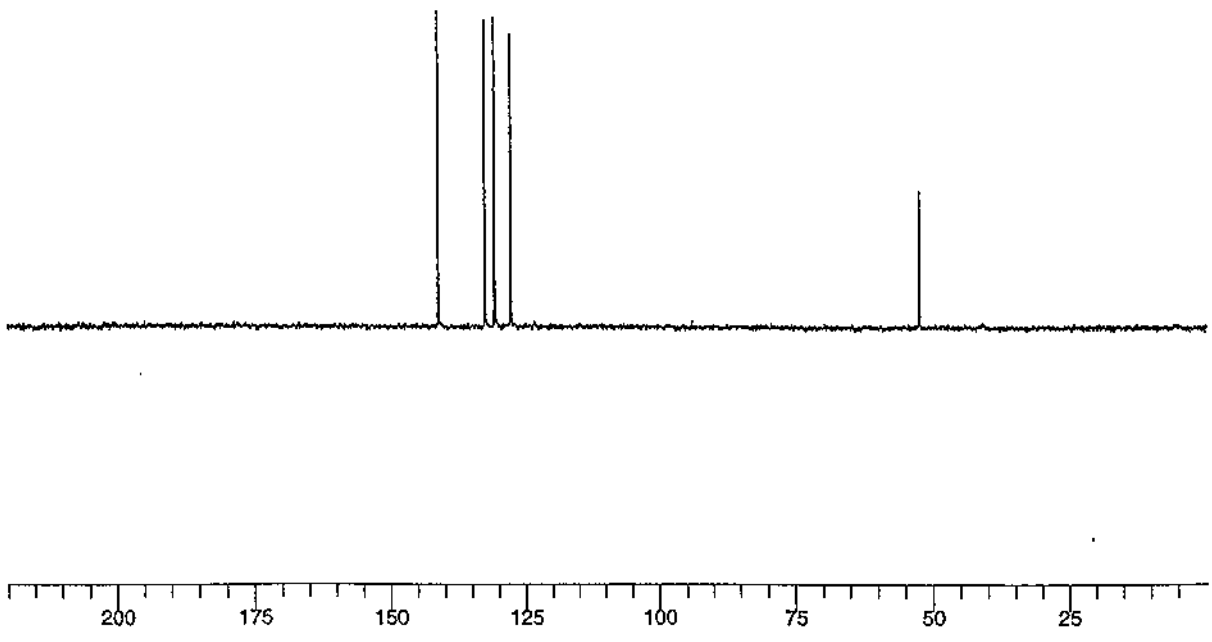
EM (*m/z*, %): 263 (M^+, 100).


O
OMe
I

65h

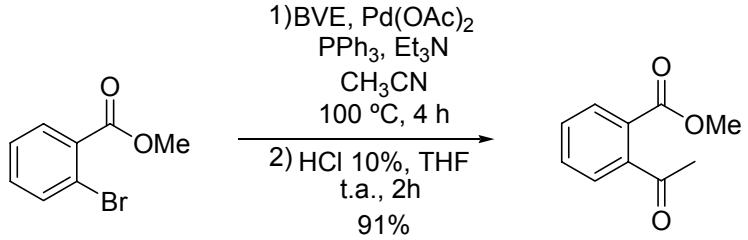

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1


200
175
150
125
100
75
50
25


200
175
150
125
100
75
50
25

Preparación del 2-acetilbenzoato de metilo (178e).

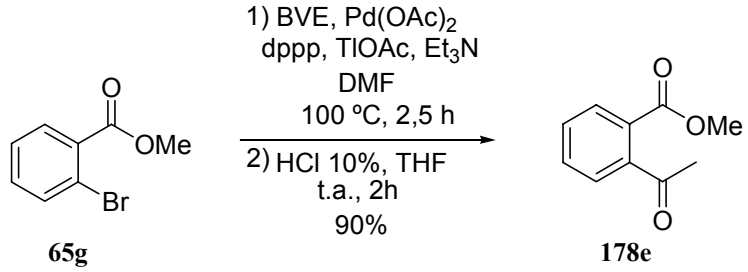
Procedimiento a:



65g **178e**

En un tubo cerrado provisto de tapón roscado de teflón se preparó una disolución de 2-bromobenzoato de metilo (**65g**) (1,20 g, 5,58 mmol), BVE (3,63 mL, 27,90 mmol, 5 eq), $Pd(OAc)_2$ (94 mg, 0,42 mmol, 7,5%), PPh_3 (220 mg, 0,84 mmol, 15%) y Et_3N (0,90 mL) en 10 mL de CH_3CN seco y desoxigenado. La disolución se calentó a 100 ºC durante 4 horas. El crudo de reacción se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2, y el filtrado se lavó con 40 mL de agua destilada, tras lo cual la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El crudo de reacción se disolvió en 60 mL de una mezcla de THF/HCl 10% (1:1). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se eliminó el THF en el rotavapor y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ al 10%, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. Por purificación cromatográfica en columna (AcOEt/hexano 2:3), se obtuvieron 1125 mg (4,72 mmol, 91%) del 2-acetilbenzoato de metilo (**178e**) como un sólido blanco.

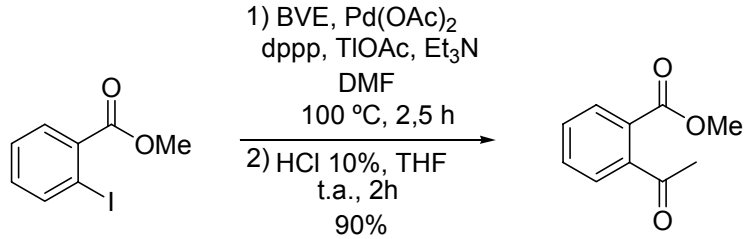
Procedimiento b:



65g **178e**

En un tubo cerrado provisto de tapón roscado de teflón se preparó una disolución de 2-bromobenzoato de metilo (**65g**) (200 mg, 0,93 mmol), BVE (0,61 mL, 4,65 mmol, 5 eq), $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0,02 mmol, 2,5% molar), dppp (33 mg, 0,08 mmol, 8,25% molar), TlOAc (289 mg, 1,10 mmol)y Et_3N (0,26 mL, 1,86 mmol) en 3 mL de DMF seca y desoxigenada. La disolución se calentó a 100 ºC durante 2,5 horas. El crudo de reacción se filtró a través de celita lavando con CH_2Cl_2, y el filtrado se lavó con 40 mL de agua destilada, tras lo cual la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad en el rotavapor. El crudo de reacción se disolvió en 20 mL de una mezcla de THF/HCl 10% (1:1). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se eliminó el THF en el rotavapor y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ al 10%, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad. Por purificación cromatográfica en columna (AcOEt/hexano 2:3), se obtuvieron 149 mg (0,84 mmol, 90%) del 2-acetilbenzoato de metilo (**178e**) como un sólido blanco.

Procedimiento c:



65h **178e**

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 298, una disolución de 2-iodobenzoato de metilo (**65h**) (300 mg, 1,14 mmol), BVE (0,74 mL, 5,70 mmol, 5 eq), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,03 mmol, 2,5% molar), dppp (37 mg, 0,09 mmol, 8,25% molar), TlOAc (355 mg, 1,35 mmol) y Et_3N (0,32 mL, 2,28 mmol) en 3 mL de DMF seca y desoxigenada se calentó a 100 ºC durante 2,5 horas. Por purificación cromatográfica en columna (AcOEt/hexano 2:3), se obtuvieron 182 mg (1,03 mmol, 90%) del 2-acetilbenzoato de metilo (**178e**) como un sólido blanco.

Datos espectroscópicos:

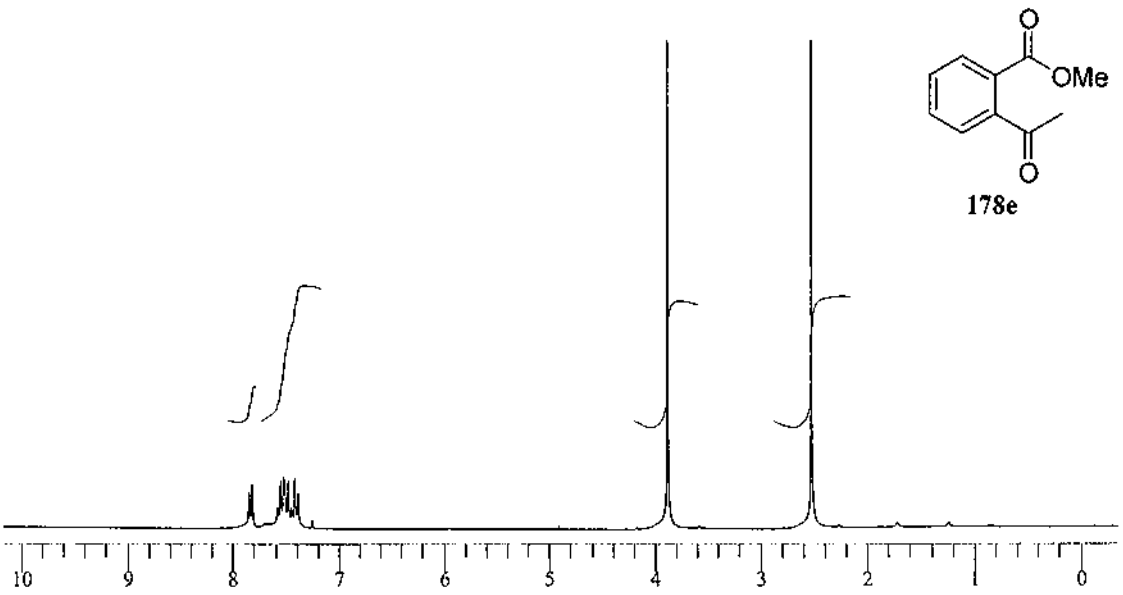
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,53 (s, 3 H, CH_3); 3,89 (s, 3 H, OCH_3); 7,32-7,67 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,77-7,92 (m, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 29,7 (CH_3); 52,4 (OCH_3); 126,4 (CH); 128,8 (C); 129,6 (CH); 130,0 (CH); 132,0 (CH); 142,6 (C); 167,4 (C=O); 202,8 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1710 (C=O).

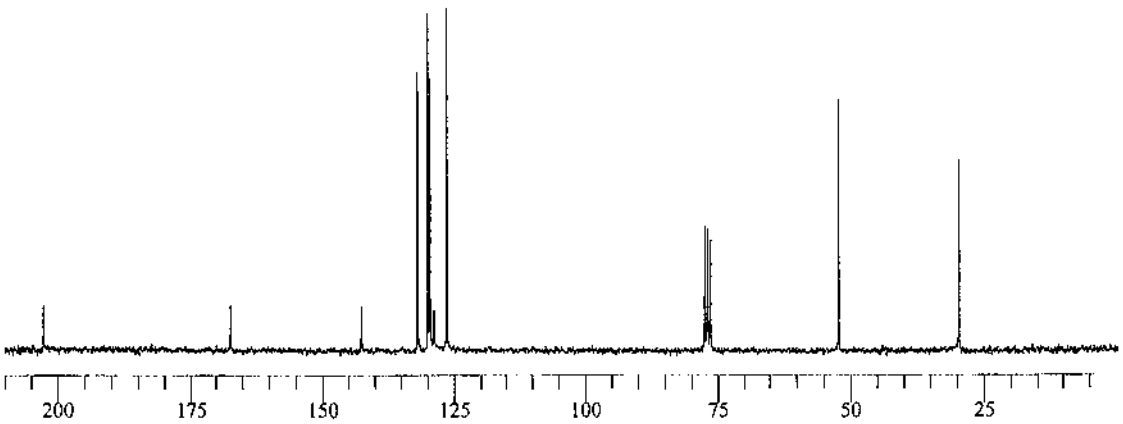
EM (*m/z*, %): 178 (M^+, 100).

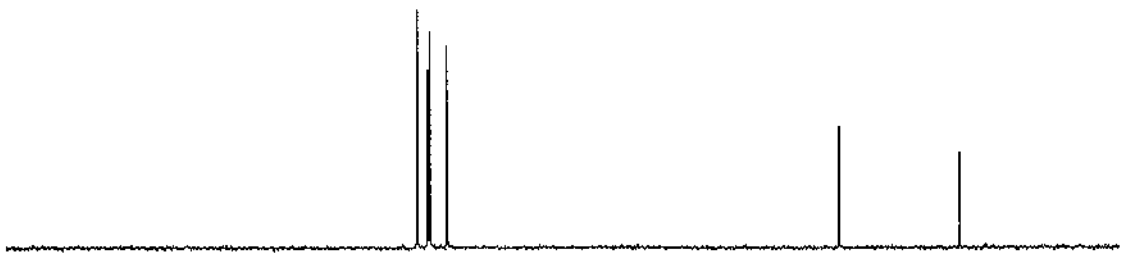
Análisis calculado para $C_{10}H_{10}O_3$: C67,41; H5,66. Encontrado: C67,65; H5,44.

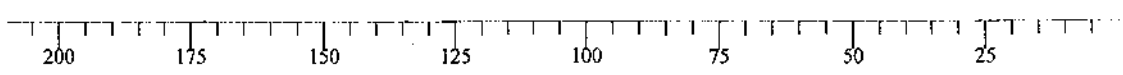

OMe
O
O

178e

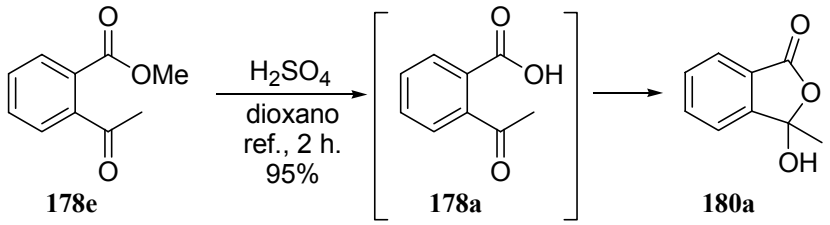
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


200
175
150
125
100
75
50
25




200
175
150
125
100
75
50
25

Preparación de la 3-hidroxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (180a).



178e **178a** **180a**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de refrigerante se preparó una disolución de 1,00 g (5,62 mmol, 1 eq) del 2-acetilbenzoato de metilo (**178e**) en 18 mL de dioxano. Se le añadieron 10 mL de una disolución acuosa de H_2SO_4 al 20% y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 20 mL de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H_2O (2 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvieron 0,88 g (5,34 mmol, 95%) de la 3-hidroxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180a**), como un sólido blanco. P.f.: 116-118 ºC ($CHCl_3$).

Datos espectroscópicos:

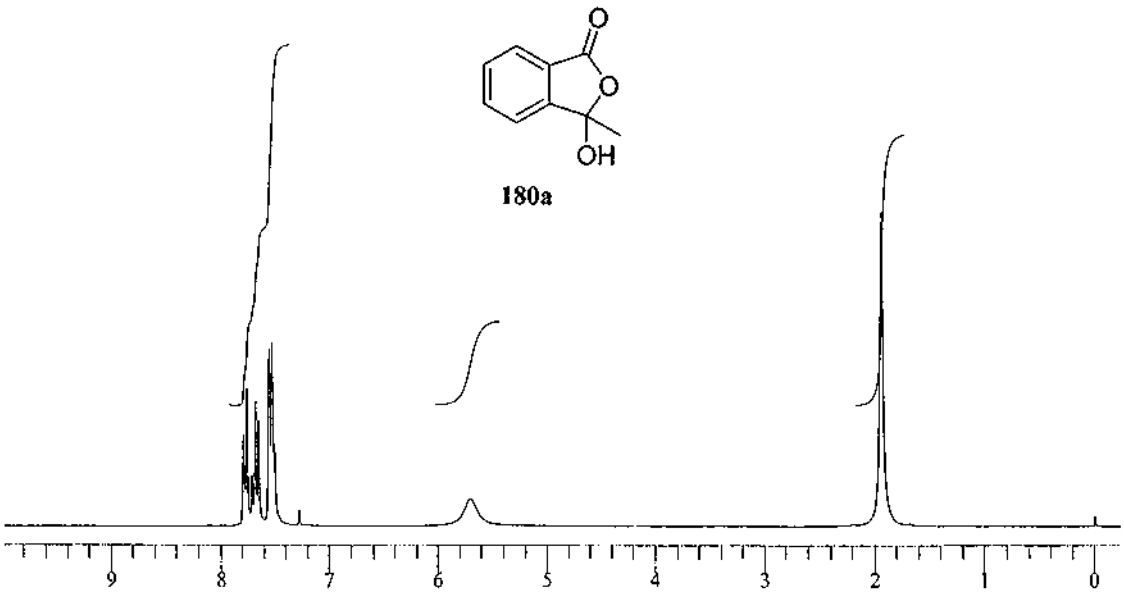
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,95 (s, 3 H, CH_3); 5,71 (sa, 1 H, OH); 7,47-7,60 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,63-7,82 (m,2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz) (CD_3OD): 26,4 (CH_3); 108,1 (C); 123,5 (CH); 125,9 (CH); 127,6 (C); 131,4 (CH); 135,8 (CH); 151,9 (C); 170,4 (C=O).

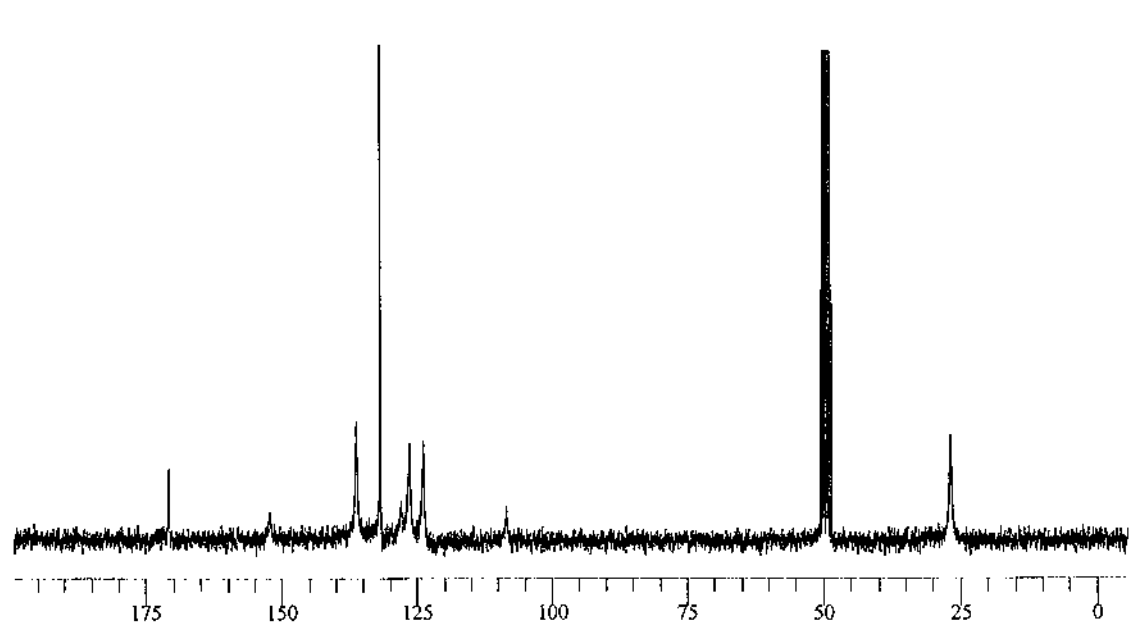
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3267 (OH); 1726 (C=O).

EM (*m/z*, %)(IQ): 165 (MH^+, 67%); 147 (100).

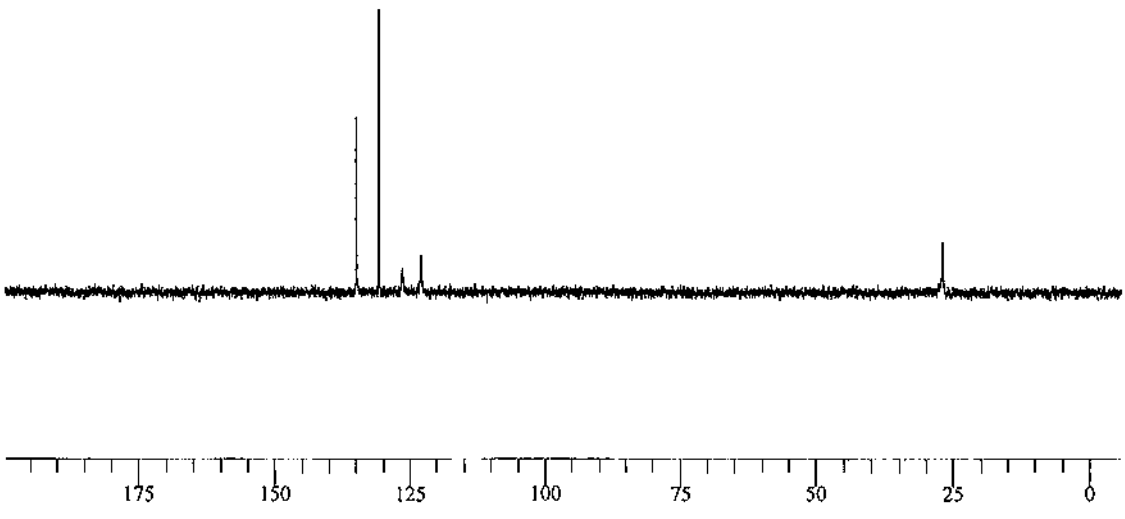
Análisis calculado para $C_9H_8O_3$: C65,85; H4,91. Encontrado: C65,98; H4,66.


O
O
OH

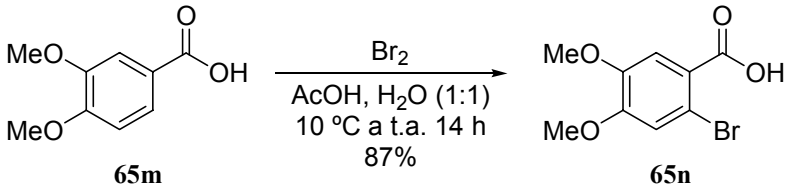
180a


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (65n).



65m **65n**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se disolvieron 10,00 g (54,89 mmol, 1eq) del ácido 4,5-dimetoxibenzoico (ácido verátrico, **65m**) en 150 mL de una mezcla de AcOH/H_2O (1:1). Sobre esta disolución, agitada magneticamente y enfriada a una temperatura de 10 ºC con un baño de agua-hielo, se le añadió durante 30 minutos, empleando un embudo de presión compensada, una disolución de 12,72 g (79,80 mmol, 1,5 eq) de Br_2 disueltos en 20 mL de AcOH glacial. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 14 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se vertió sobre 100 mL de H_2O y se añadieron lentamente 15 g de Na_2SO_3. La suspensión se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O (1 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo se cristalizó de AcOEt, obteniéndose 12,52 g (47,95 mmol, 87%) del ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (**65n**) como un sólido blanco. P.f.: 175-176 ºC.

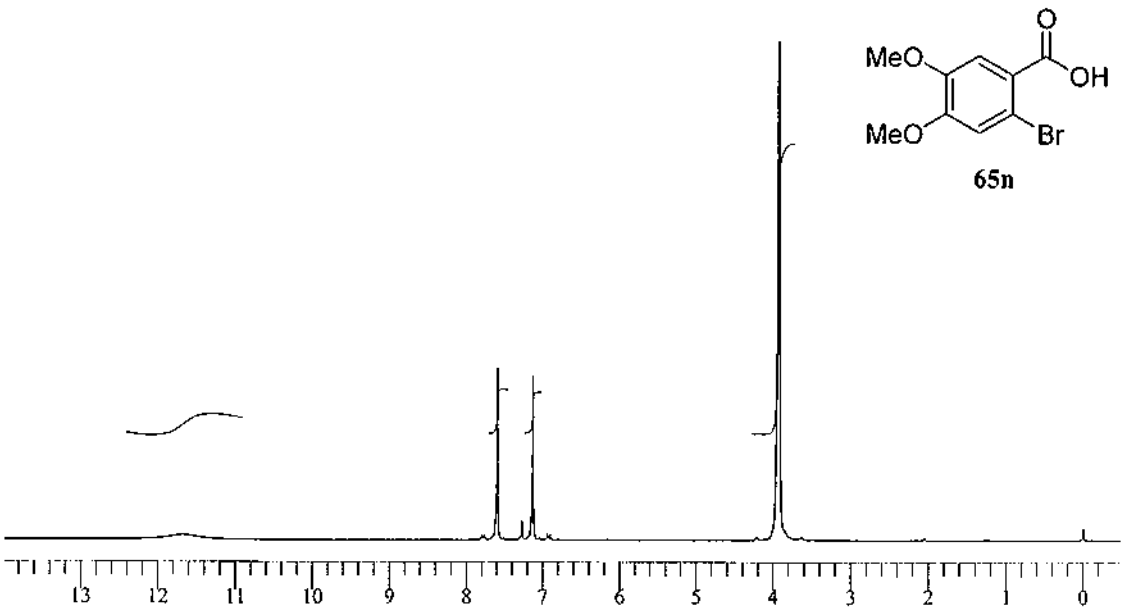
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,93 (s, 3 H, OCH_3); 3,95 (s, 3 H, OCH_3); 7,13 (s, 1 H, Ar-H); 7,60 (s, 1 H, Ar-H); 11,72 (sa, 1 H, OH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,1 (OCH_3); 56,3 (OCH_3); 114,6 (CH); 115,4 (C); 117,2 (CH); 121,1 (C); 147,7 (C); 152,7 (C); 170,7 (C=O).

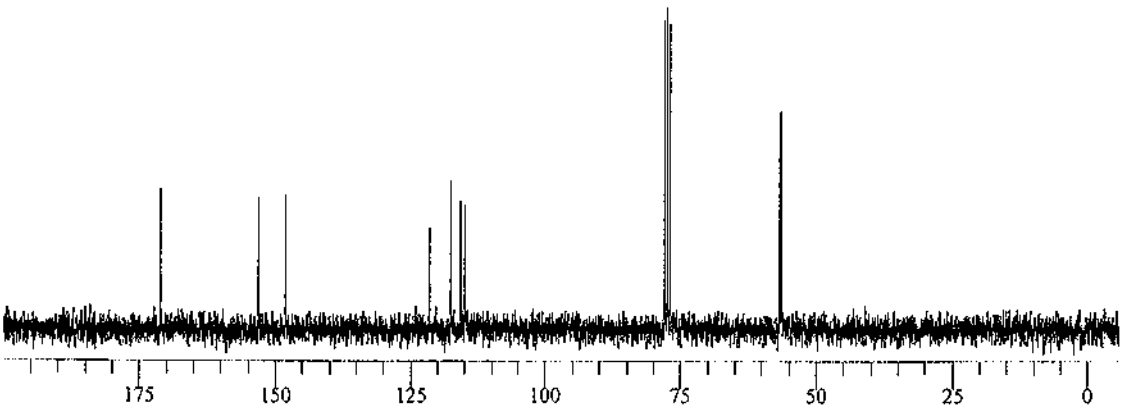
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3434 (OH); 1699 (C=O).

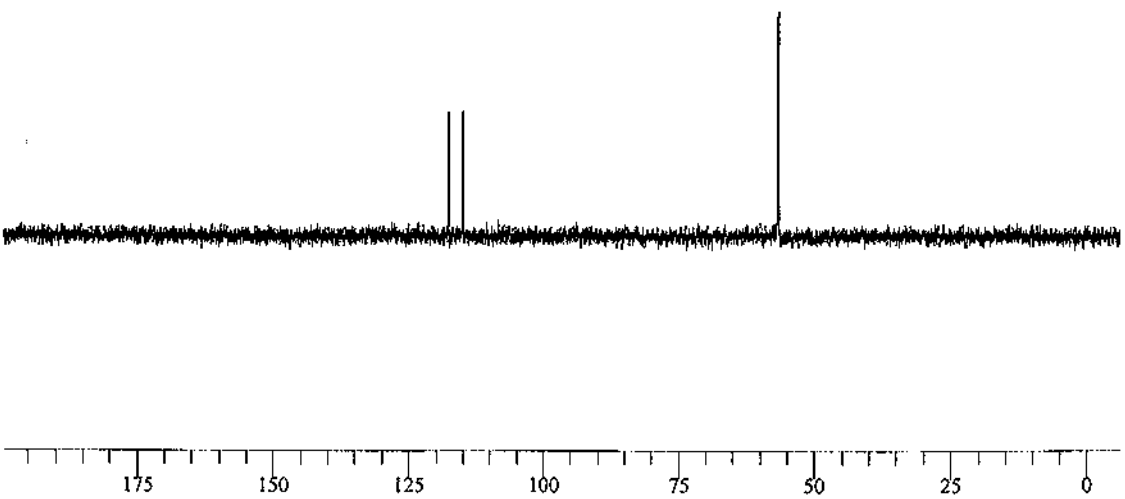
EM (*m/z*, %): 260, 262 (M^+, 74); 58 (100).


MeO
MeO
OH
O
Br

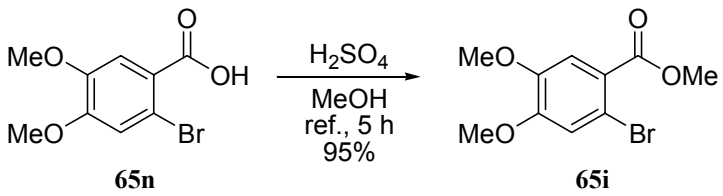
65n

13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (65i).



65n **65i**

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 292 para la obtención del 2-bromobenzoato de metilo (**65g**), una disolución de 2,00 g (7,66 mmol, 1 eq) del ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (**65n**) en 50 mL de MeOH y 3 mL de H_2SO_4 al 96% se calentó a reflujo durante 5 horas. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvo un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente CH_2Cl_2) rindiendo 2,00 g (7,27 mmol, 95%) del 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (**65i**) como un sólido blanco. P.f.: 82-83 ºC (MeOH).

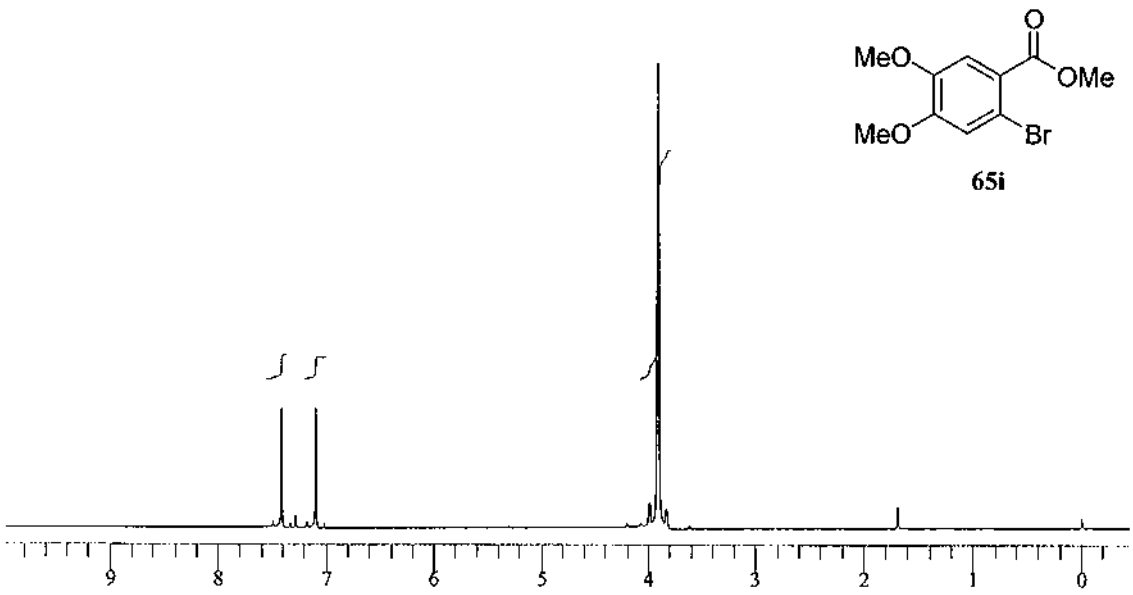
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,91 (s, 3 H, OCH_3); 3,92 (s, 3 H, OCH_3); 3,93 (s, 3 H, OCH_3); 7,10 (s, 1 H, Ar-H); 7,42 (s, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 52,2 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 56,2 (OCH_3); 113,8 (CH); 114,1 (C); 116,8 (CH); 122,7 (C); 147,7 (C); 151,9 (C); 165,7 (C=O).

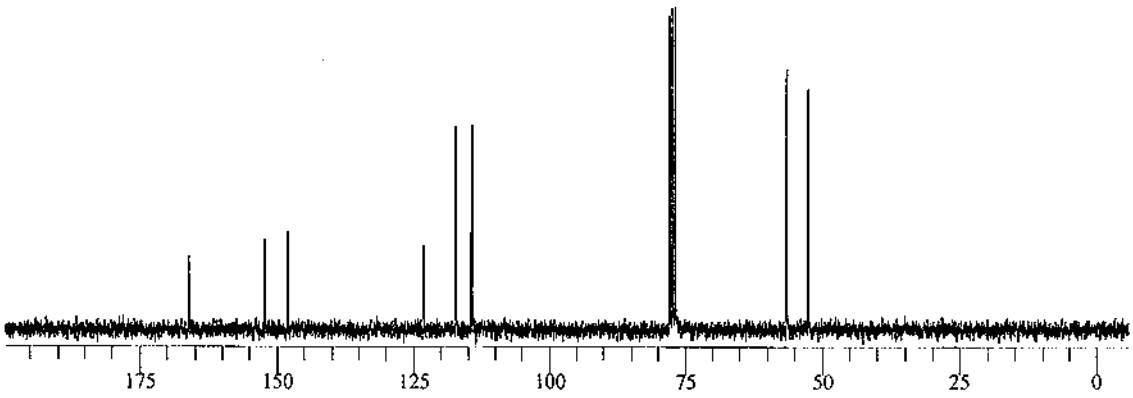
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1728 (C=O).

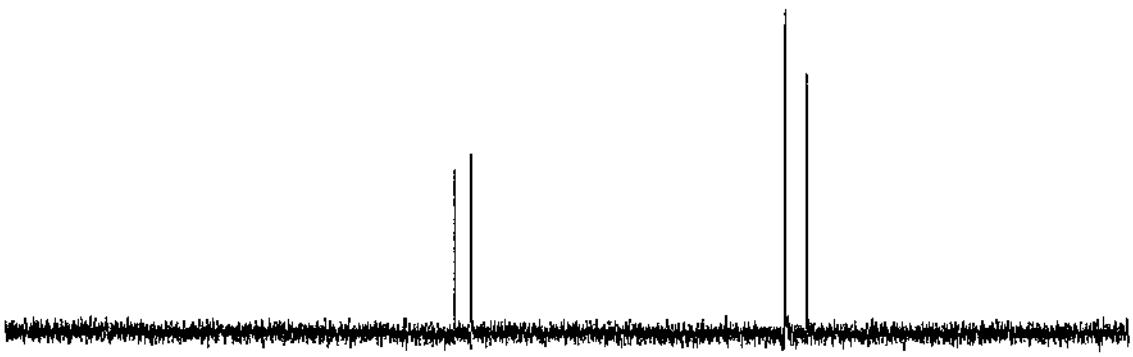
EM (*m/z*, %): 274 (M^+, 100); 276 (M^+, 98).

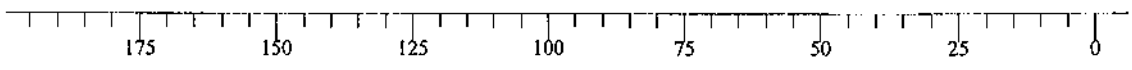

MeO
OMe
MeO
Br
O

65i

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

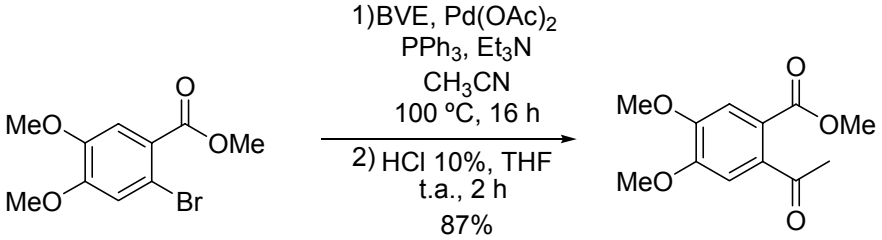

175
150
125
100
75
50
25
0




175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (178f).

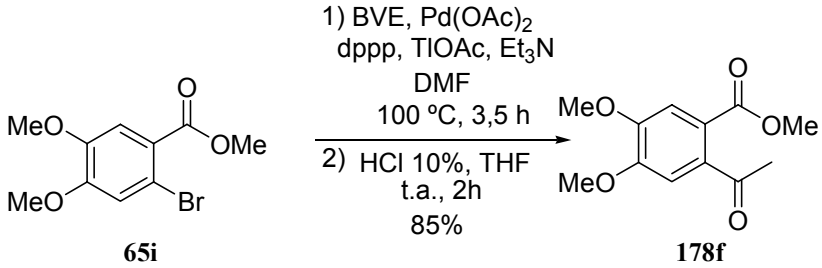
Procedimiento a:



65i **178f**

Siguiendo el procedimiento de preparación del 2-acetilbenzoato de metilo (**178e**) descrito en la página 296, una disolución de 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (**65i**) (1,50 g, 5,45 mmol), BVE (3,55 mL, 27,25 mmol, 5 eq) $Pd(OAc)_2$ (92 mg, 0,41 mmol, 7,5%), PPh_3 (215 mg, 0,82 mmol, 15%) y Et_3N (0,90 mL) en 10 mL de CH_3CN seco y desoxigenado se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La reacción se elaboró de la forma anteriormente descrita obteniéndose un residuo que se purificó mediante columna cromatográfica (eluyente: AcOEt/hexano 2:3). Se obtuvieron 1,13 g (4,72 mmol, 87%) del 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (**178f**). Sólido blanco. P.f.: 118-120 ºC (AcOEt).

Procedimiento b:



65i **178f**

Datos espectroscópicos:

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 298, una disolución de 2-iodobenzoato de metilo (**65i**) (300 mg, 1,09 mmol), BVE (0,71 mL, 5,45 mmol, 5 eq), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,03 mmol, 2,5% molar), dppp (37 mg, 0,09 mmol, 8,25% molar), TlOAc (338 mg, 1,29 mmol) y Et_3N (0,30 mL, 2,18 mmol) en 3 mL de DMF seca y desoxigenada se calentó a 100 ºC durante 3,5 horas. Por purificación cromatográfica en columna (AcOEt/hexano 2:3), se obtuvieron 220 mg (0,93 mmol, 85%) del 2-acetilbenzoato de metilo (**178e**) como un sólido blanco.

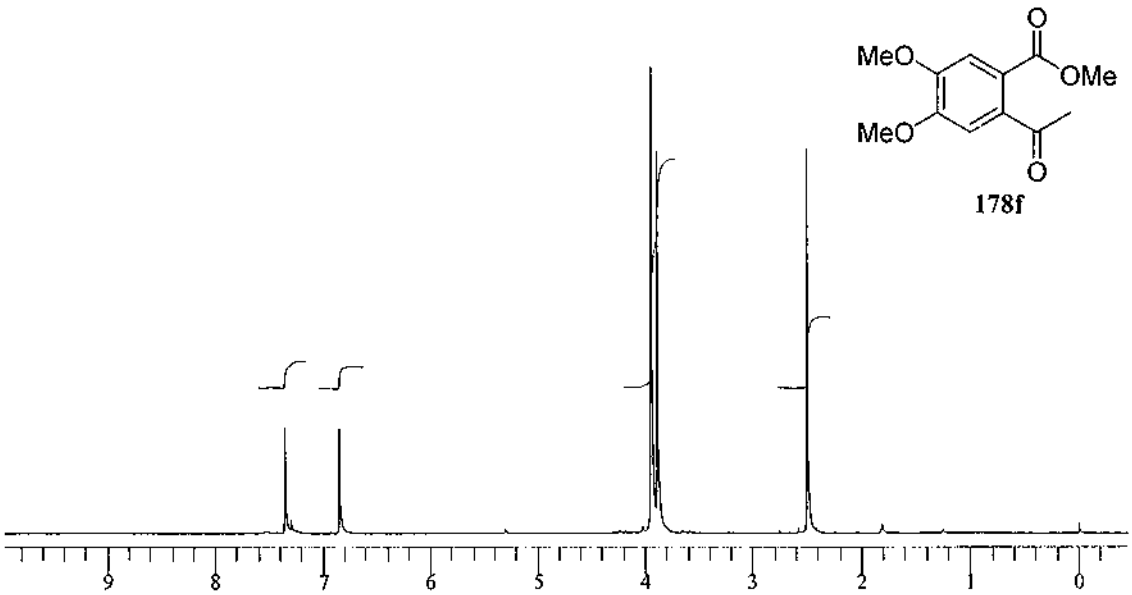
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 2,50 (s, 3 H, CH_3); 3,89 (s, 3 H, OCH_3); 3,95 (s, 6 H, 2xOCH_3); 6,85 (s, 1 H, Ar-H); 7,36 (s, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 30,3 (CH_3); 52,4 (OCH_3); 56,1 (2xOCH_3); 109,0 (CH); 111,8 (CH); 120,9 (C); 137,1 (C); 149,5 (C); 151,7 (C); 166,8 (C=O); 202,8 (C=O).

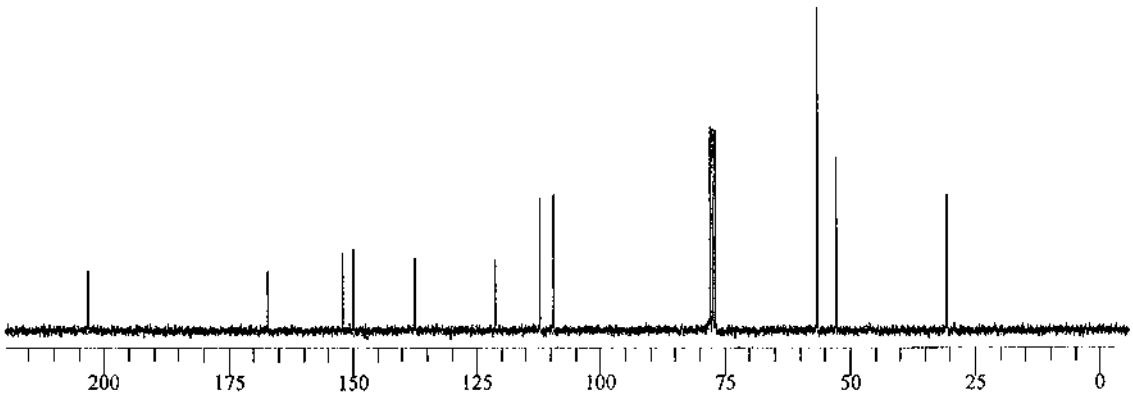
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1708 (C=O).

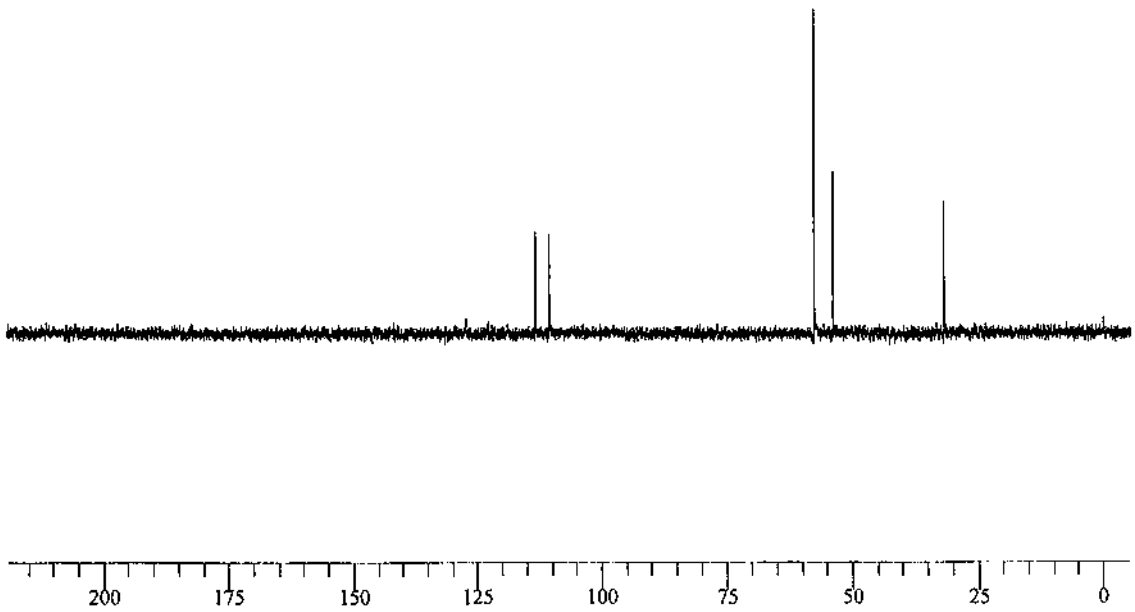
EM (*m/z*, %): 238 (M^+, 23); 223 (100).

Análisis calculado para $C_{12}H_{14}O_5$: C60,50; H5,92. Encontrado: C60,23; H6,12.

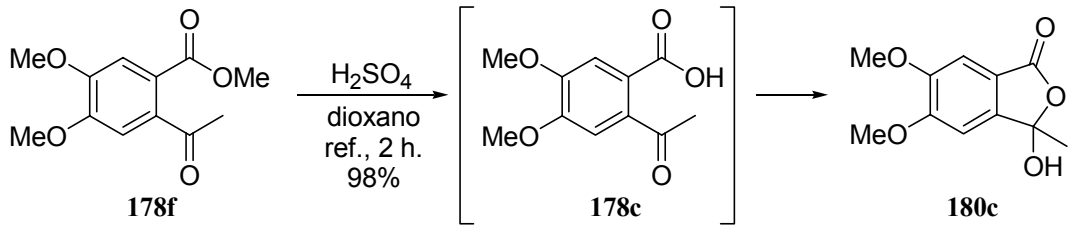

MeO
OMe
MeO
O
O
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

178f


200
175
150
125
100
75
50
25
0


200
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (180c).



178f **178c** **180c**

Siguiendo el método de obtención de la 3-hidroxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180a**) (pág. 302), una disolución de 1,13 g (4,72 mmol, 1 eq) del 2-acetil-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (**178f**) en 14 mL de dioxano y 10 mL de una disolución acuosa de H_2SO_4 al 20% se calentó a reflujo durante 2 horas. Se obtuvieron 1,04 g (4,64 mmol, 98%) de la 3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180c**), como un sólido blanco de p.f.: 143-145 (AcOEt).

Datos espectroscópicos:

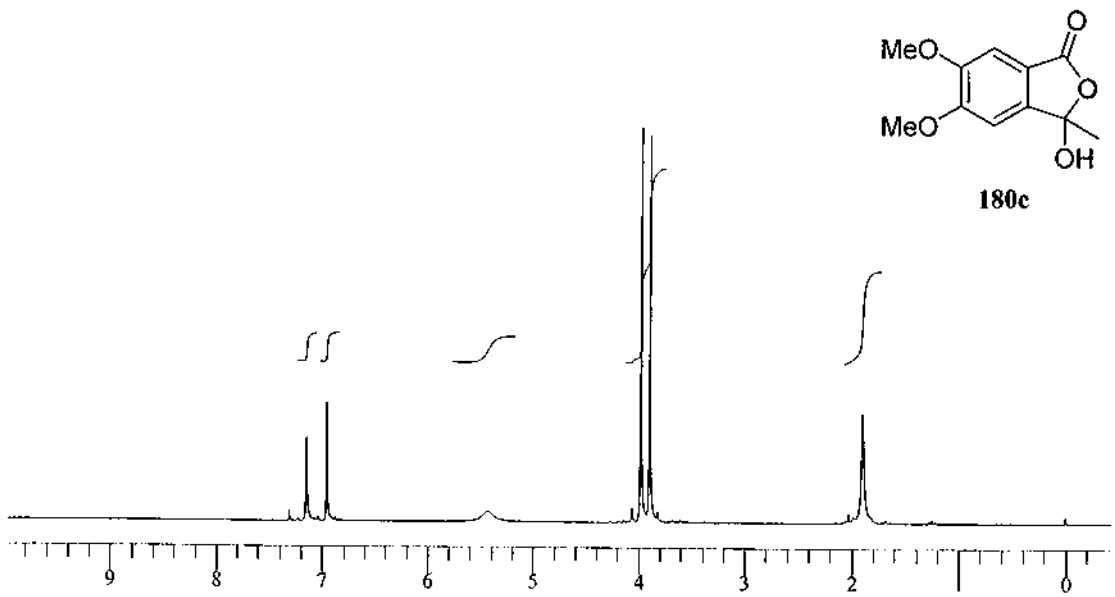
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,90 (s, 3 H, CH_3); 3,90 (s, 3 H, OCH_3); 3,98 (s, 3 H, OCH_3); 5,44 (sa, 1 H, OH); 6,96 (s,1 H, Ar-H); 7,15 (s,1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 26,3 (CH_3); 56,2 (OCH_3); 56,3 (OCH_3); 103,8 (CH + C); 106,2 (CH); 117,9 (C); 143,8 (C); 150,8 (C); 154,7 (C); 169,0 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3378 (OH); 1719 (C=O).

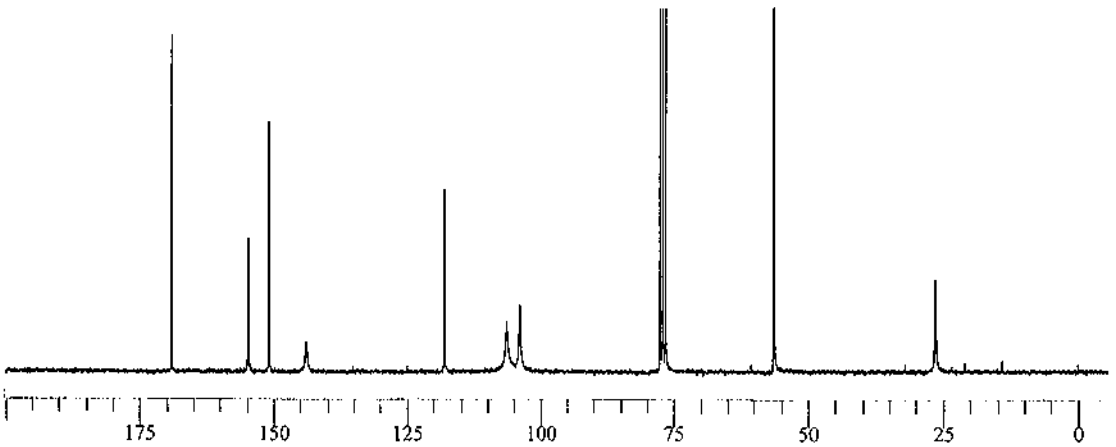
EM (*m/z*, %): 224 (M^+, 29); 209 (100).

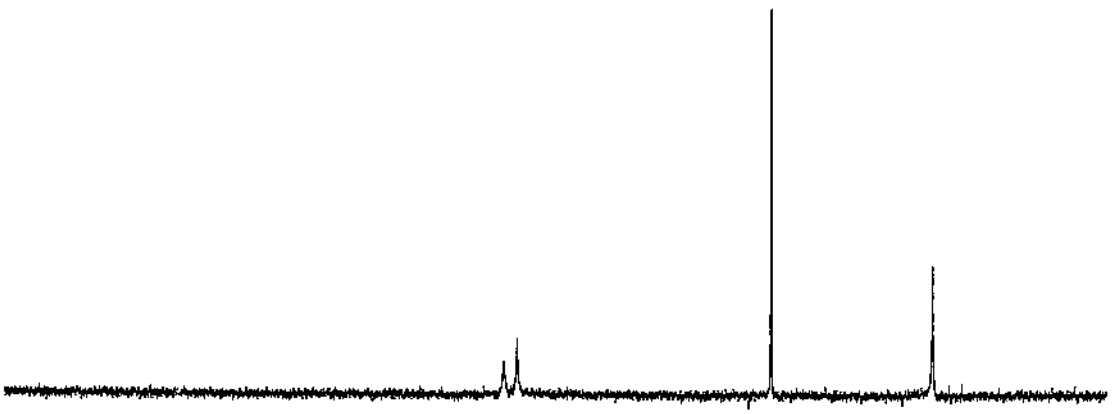
Análisis calculado para $C_{11}H_{12}O_5$: C58,93; H5,39. Encontrado: C59,16; H5,26.

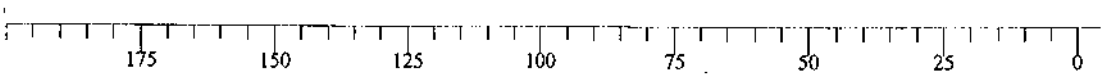

MeO
MeO
O
O
OH

180c

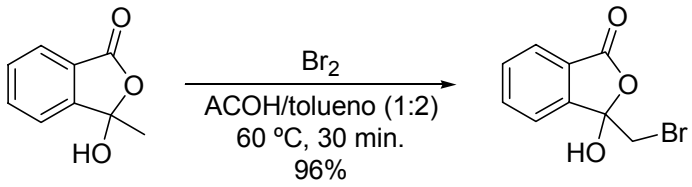
9
8
7
6
5
4
3
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0




175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-bromometil-3-hidroxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (180b).



180a **180b**

A una disolución de 3,84 g (23,40 mmol, 1 eq) del lactol **180a** en 90 mL de una mezcla de AcOH glacial/tolueno seco (1:2), contenida en un matraz de fondo redondo de 250 mL y calentada a 60 ºC, se le añadieron 1,2 mL (23,40 mmol, 1 eq) de Br_2. La reacción se dejó agitando a 60 ºC durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a sequedad en el rotavapor. El residuo se cristalizó de $CHCl_3$ obteniéndose 5,46 g (22,46 mmol, 96%) de la 3-bromometil-3-hidroxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180b**), como un sólido blanco de p.f.: 115-117 ºC ($CHCl_3$).

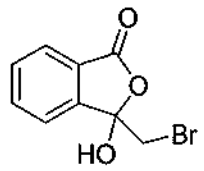
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,85 (d, 2 H, J = 4,4 Hz, CH_2); 5,34 (sa, 1 H, OH); 7,55-7,84 (m, 4 H, 4xAr-H).

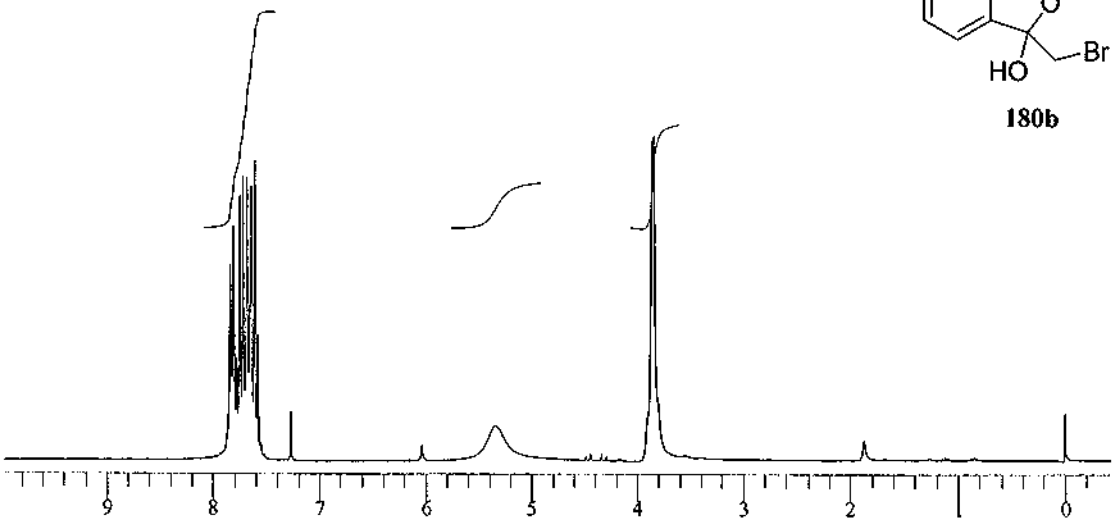
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz) ($CDCl_3/CD_3OD$): 35,1 (CH_2); 104,4 (C); 122,7 (CH); 125,2 (CH); 126,9 (C); 130,9 (CH); 134,6 (CH); 146,9 (C); 168,4 (C=O).

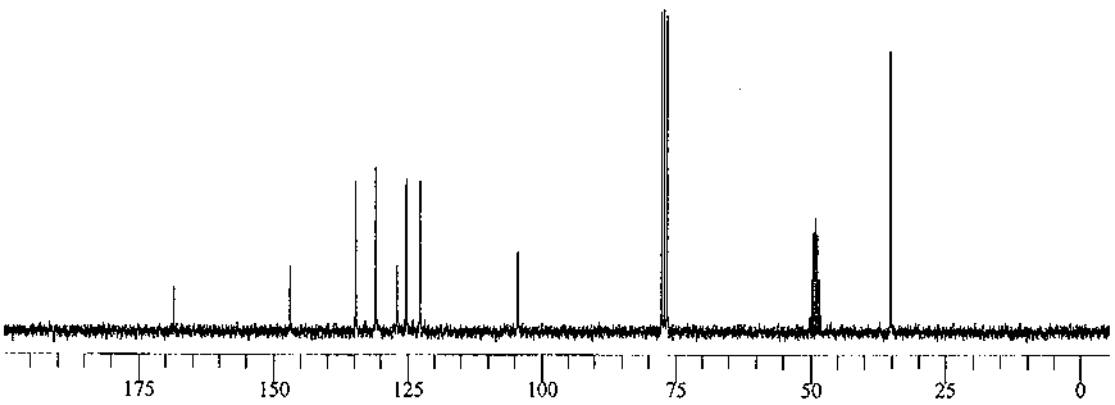
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3260 (OH); 1752 (C=O).

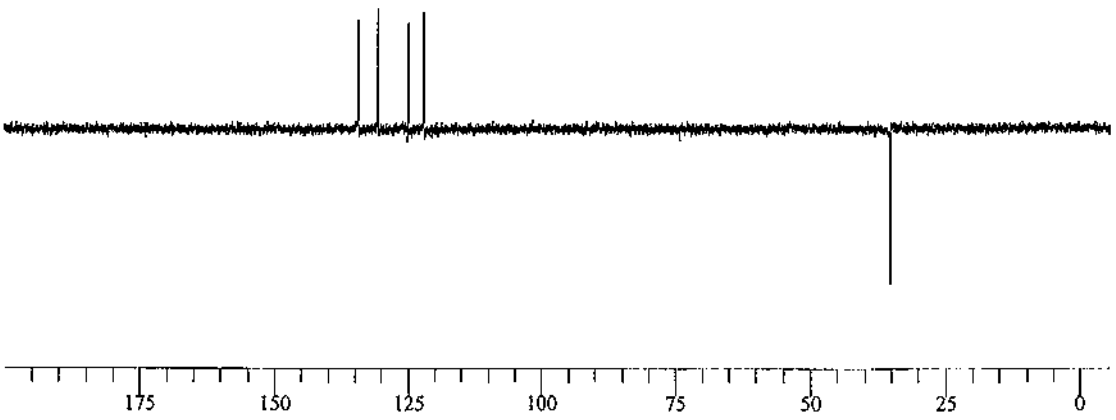
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 245 (MH^+, 77); 243 (MH^+, 80); 227 (98); 225 (100).


O
O
HO
Br

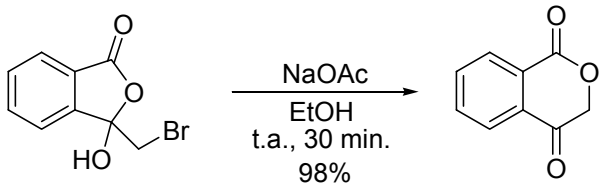
180b


9
8
7
6
5
4
3
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la isocroman-1,4-diona (176a).



180b **176a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se preparó una disolución de 5,20 g (21,40 mmol, 1 eq) de la 3-bromometil-3-hidroxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180b**) en 11 mL de EtOH del 96%. Se le añadieron 1,76 g (21,40 mmol, 1 eq) de NaOAc en pequeñas porciones y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, observándose la aparición de abundante precipitado blanco. A continuación, se eliminó la mayor parte del EtOH en el rotavapor. El sólido formado se separó mediante filtración a vacío y se lavó con una pequeña cantidad de agua. Se obtuvieron 3,40 g (20,97 mmol, 98%) de la isocroman-1,4-diona (**176a**). P.f.: 146-148 ºC ($CHCl_3$). Lit[206]: 147-148 ºC.

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 5,14 (s, 2 H, CH_2); 7,82-7,95 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,06-8,10 (m, 1 H, Ar-H); 8,25-8,29 (m, 1 H, Ar-H).

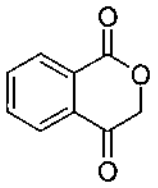
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 73,3 (CH_2); 125,5 (CH); 127,8 (C); 130,7 (CH); 131,7 (C); 134,6 (CH); 135,8 (CH); 161,4 (C=O); 189,4 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1725 (C=O); 1695 (C=O).

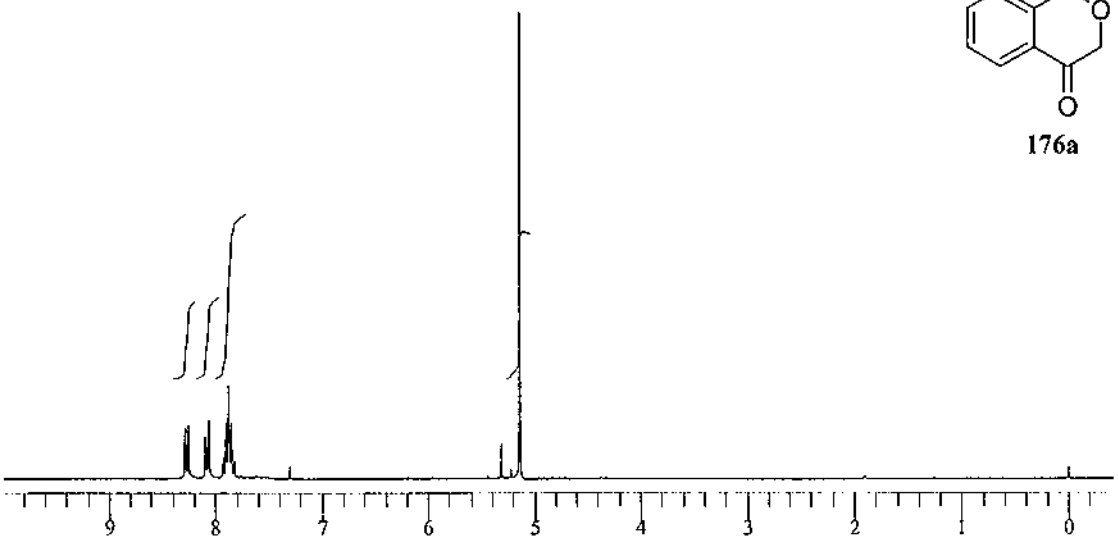
EM (*m/z*, %): 162 (M^+, 27); 104 (100).

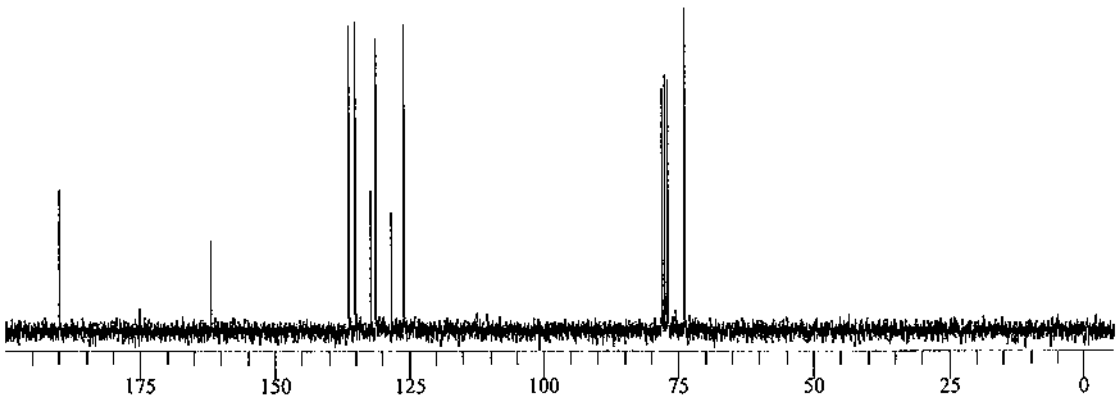
Análisis calculado para $C_9H_6O_3$: C66,67; H3,73. Encontrado: C66,92; H3,64.

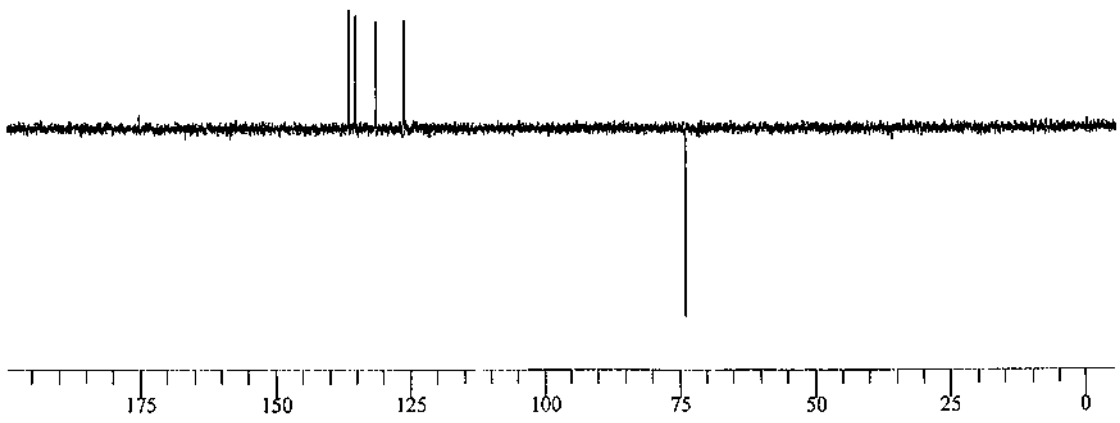
[206] Gabriel, *Ber*. **1907**, *40*, 71.



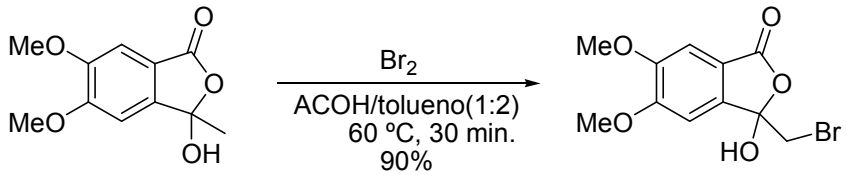
176a







Preparación de la 3-bromometil-3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (180d).



180c **180d**

Siguiendo el método descrito en la página 314 para la obtención de la 3-bromometil-3-hidroxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180b**), una disolución de 1,31 g (5,86 mmol, 1 eq) del lactol **180c** en 45 mL de una mezcla de AcOH glacial/tolueno seco (1:2), se trató con 0,3 mL (5,86 mmol, 1 eq) de Br_2. Se obtuvieron 1,60 g (5,28 mmol, 90%) de la 3-bromometil-3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180d**), como un sólido blanco. P.f.: 132-134 ºC ($CHCl_3$).

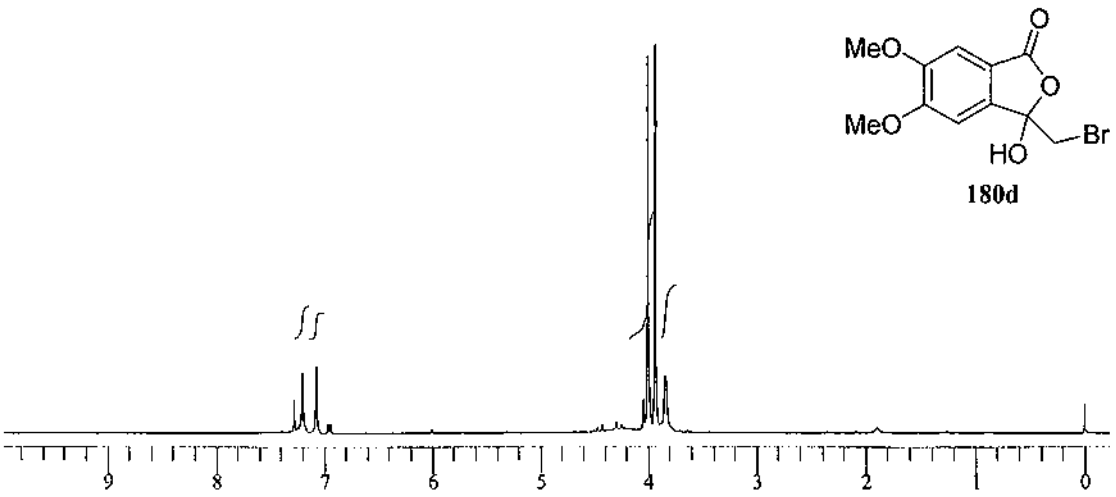
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,84 (s, 2 H, CH_2); 3,93 (s, 3 H, OCH_3); 4,00 (s, 3 H, OCH_3); 7,07 (s, 1 H, Ar-H); 7,20 (s, 1 H, Ar-H).

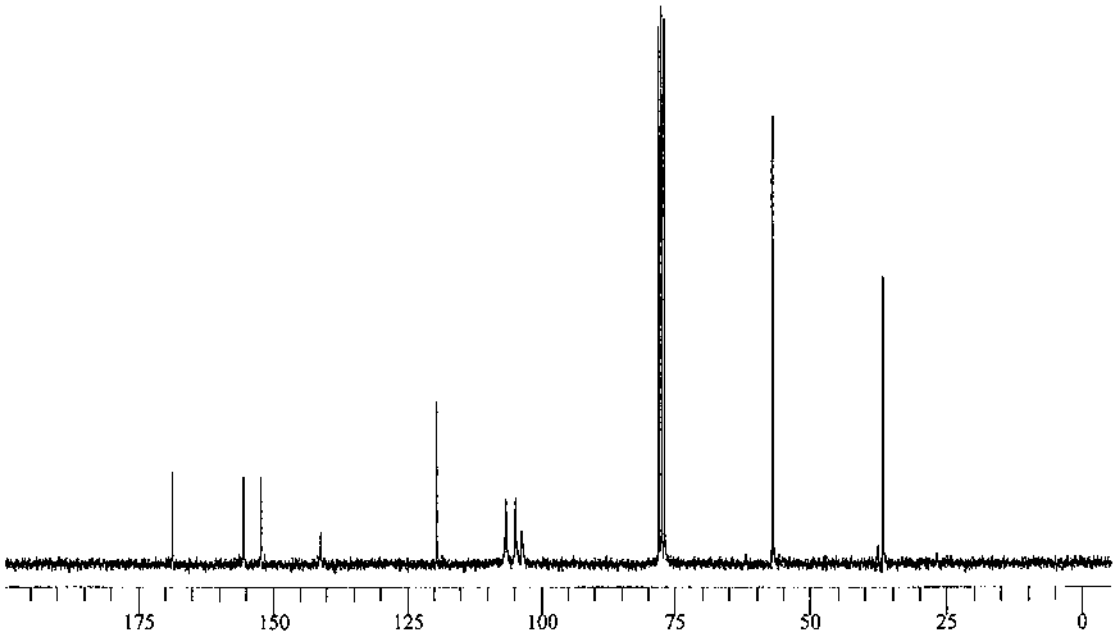
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 36,2 (CH_2); 56,4 (OCH_3); 56,5 (OCH_3); 103,1 (C-OH); 104,3 (CH); 106,1 (CH); 119,0 (C); 140,6 (C); 151,7 (C); 155,0 (C); 168,2 (C=O).

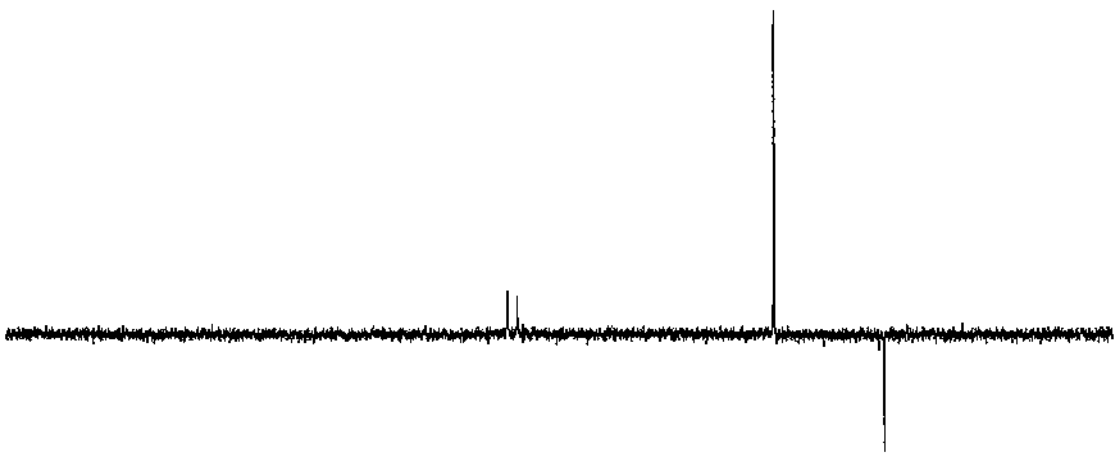
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3219 (OH); 1740 (C=O).

EM (*m/z*, %): 304 (MH^+, 19); 302 (MH^+, 20); 223 (100).

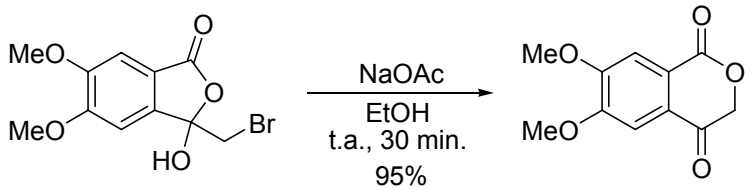


180d





Preparación de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (176b).



180d **176b**

Siguiendo el método de preparación de la isocroman-1,4-diona (**176a**) descrito en la página 316, una disolución de 1,78 g (5,86 mmol, 1 eq) de la 3-bromometil-3-hidroxi-5,6-dimetoxi-3*H*-isobenzofuran-1-ona (**180d**) y 0,48 g (5,86 mmol, 1 eq) de NaOAc en 30 mL de EtOH del 96% se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 1,18 g (5,31 mmol, 95%) de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**176b**). P.f.: 253-255 ºC ($CHCl_3$).

Datos espectroscópicos:

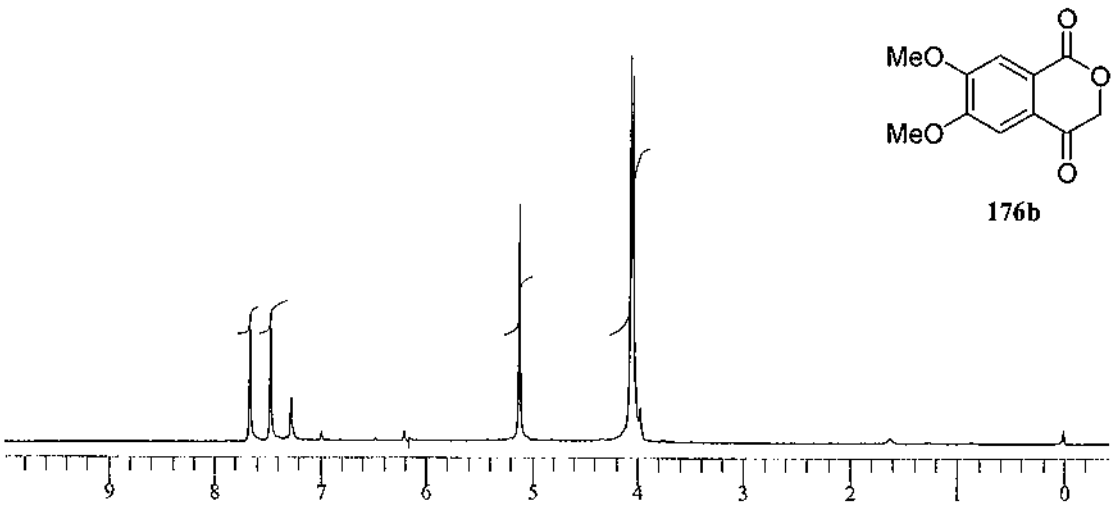
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 4,04 (s, 3 H, OCH_3); 4,06 (s, 3 H, OCH_3); 5,11 (s, 2 H, CH_2); 7,47 (s, 1 H, Ar-H); 7,66 (s, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,6 (OCH_3); 56,8 (OCH_3); 73,4 (CH_2); 106,1 (CH); 111,4 (CH); 122,6 (C); 126,5 (C); 154,2 (C); 155,2 (C); 161,6 (C=O); 188,6 (C=O).

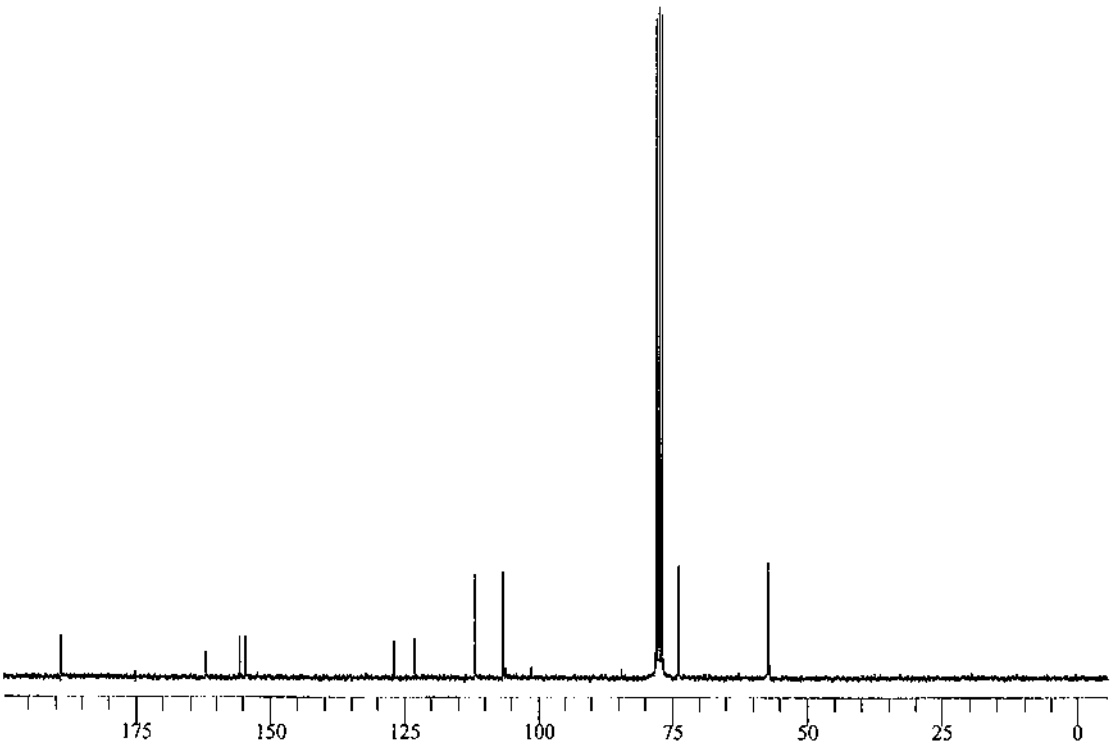
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1714 (C=O); 1683 (C=O).

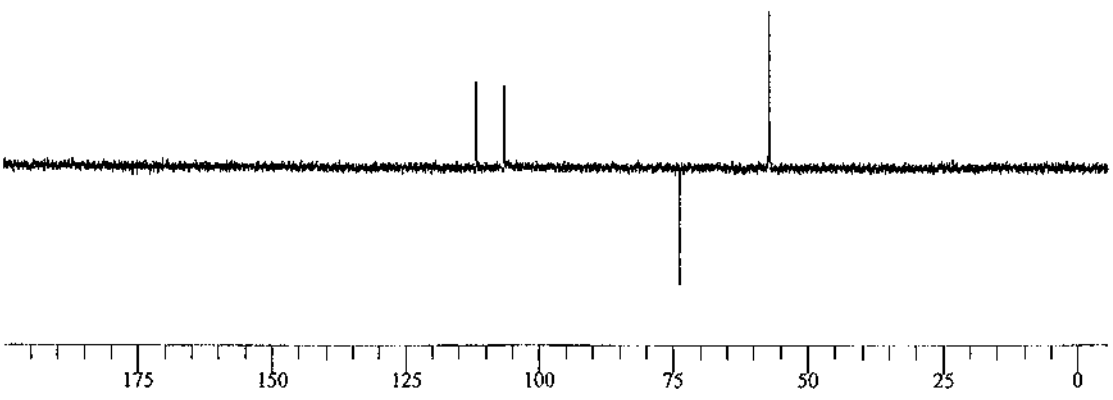
EM (*m/z*, %): 222 (M^+, 34); 164 (100).

Análisis calculado para $C_{11}H_{10}O_5$: C59,46; H4,54. Encontrado: C59,67; H4,23.

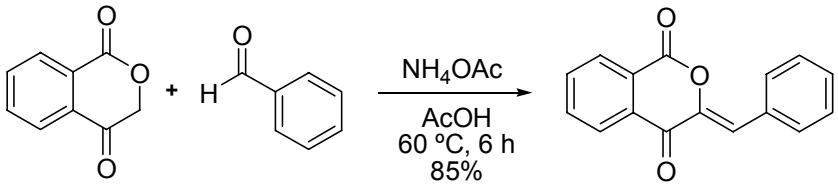

MeO
MeO
O
O
O
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

176b


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (177a).



176a **126d** **177a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante se disolvieron 200 mg (1,23 mmol, 1 eq) de la isocroman-1,4-diona **176a** y 0,125 mL (1,23 mmol, 1 eq) de benzaldehido **126d** en 5 mL de AcOH glacial. Se añadieron 209 mg (2,71 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc y la disolución resultante se calentó a 60 ºC durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con 10 mL de H_2O. El sólido formado se separó mediante filtración a vacío y se lavó con una pequeña cantidad de H_2O. Se obtuvieron 264 mg (1,05 mmol, 85%) de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**) como un sólido amarillo. P.f.: 168-169 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

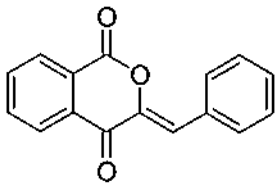
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 7,17 (s, 1 H, =CH); 7,40-7,45 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,85-7,99 (m, 4 H, 4xAr-H); 8,22-8,32 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 120,3 (CH); 126,7 (CH + C); 128,8 (2xCH); 130,4 (CH); 130,5 (CH); 1231,9 (C); 132,1 (2xCH); 133,3 (C); 135,0 (2xCH); 144,9 (C); 157,9 (C=O); 176,7 (C=O).

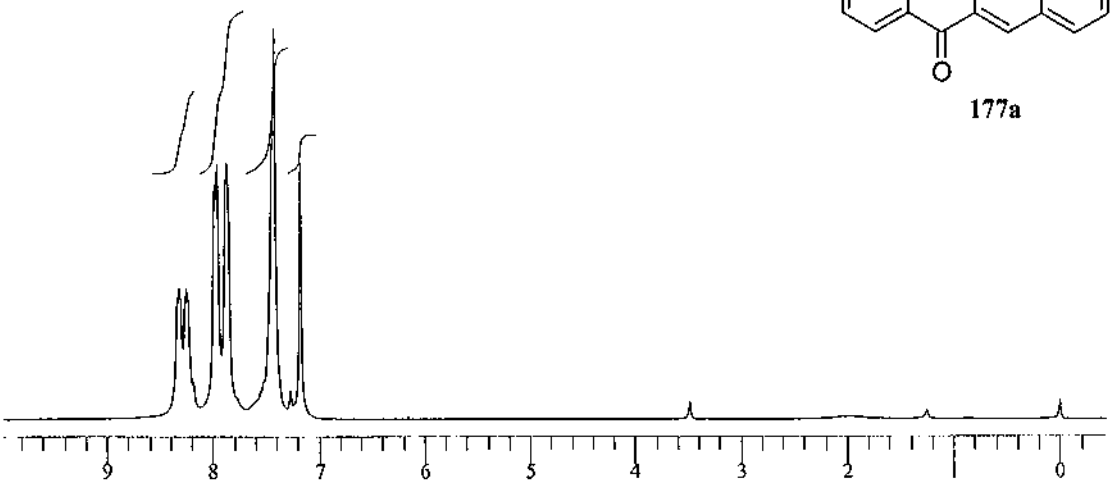
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1745 (C=O).

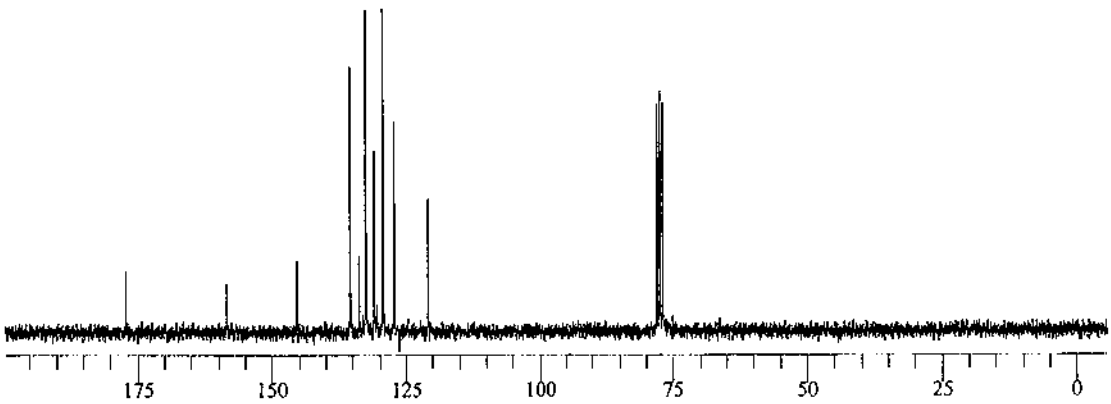
EM (*m/z*, %): 250 (M^+, 51); 104 (100).

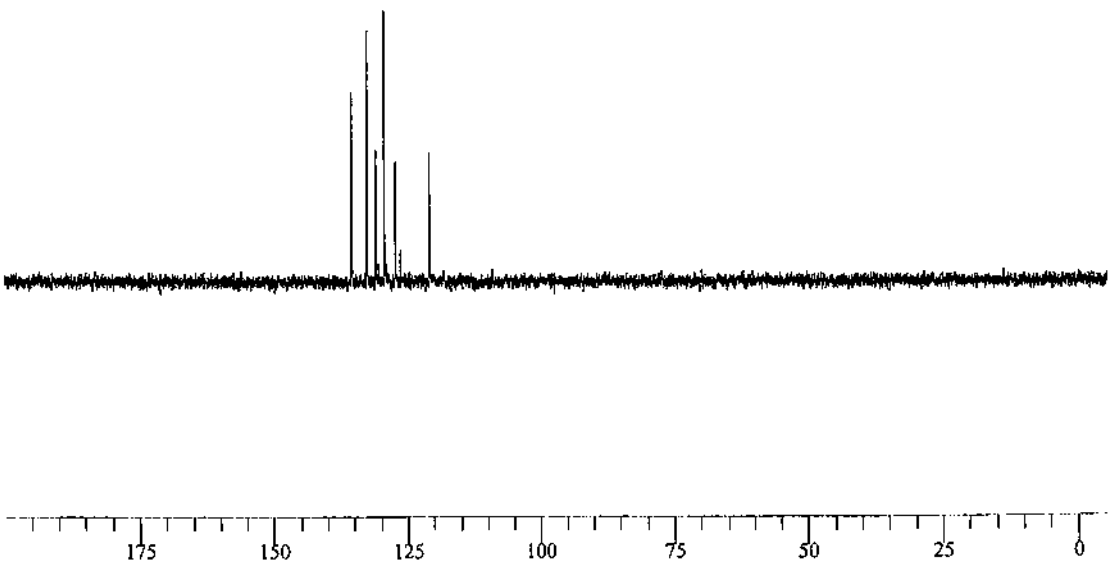
HRMS: calculado para $C_{16}H_{10}O_3$ (M^+): 250,062994. Encontrado: 250,062538. $\Delta m=4,56x10^{-4}$.



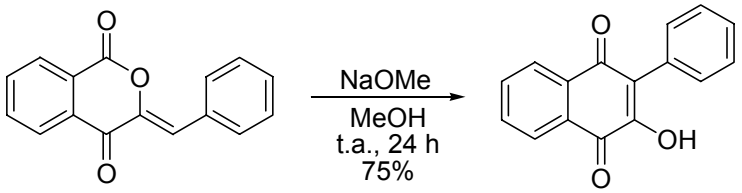
177a







Preparación de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (124r).



177a **124r**

A una disolución de 100 mg (0,40 mmol, 1 eq) de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**) en 4 mL de MeOH, contenida en un matraz de fondo redondo de 25 mL y enfriada externamente con un baño de agua-hielo, se le añadió, gota a gota, una disolución de 48 mg (0,84 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 4 mL de MeOH. Una vez terminada la adición, la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 10 mL de H_2O y se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 M. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo sólido obtenido se purificó mediante cristalización de MeOH. Se obtuvieron 75 mg (0,30 mmol, 75%) de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**) como un sólido rojo. P.f.: 138-141 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 7,40-7,54 (m, 5 H, 5xAr-H); 7,72-7,85 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,15-8,23 (m, 2 H, 2xAr-H).

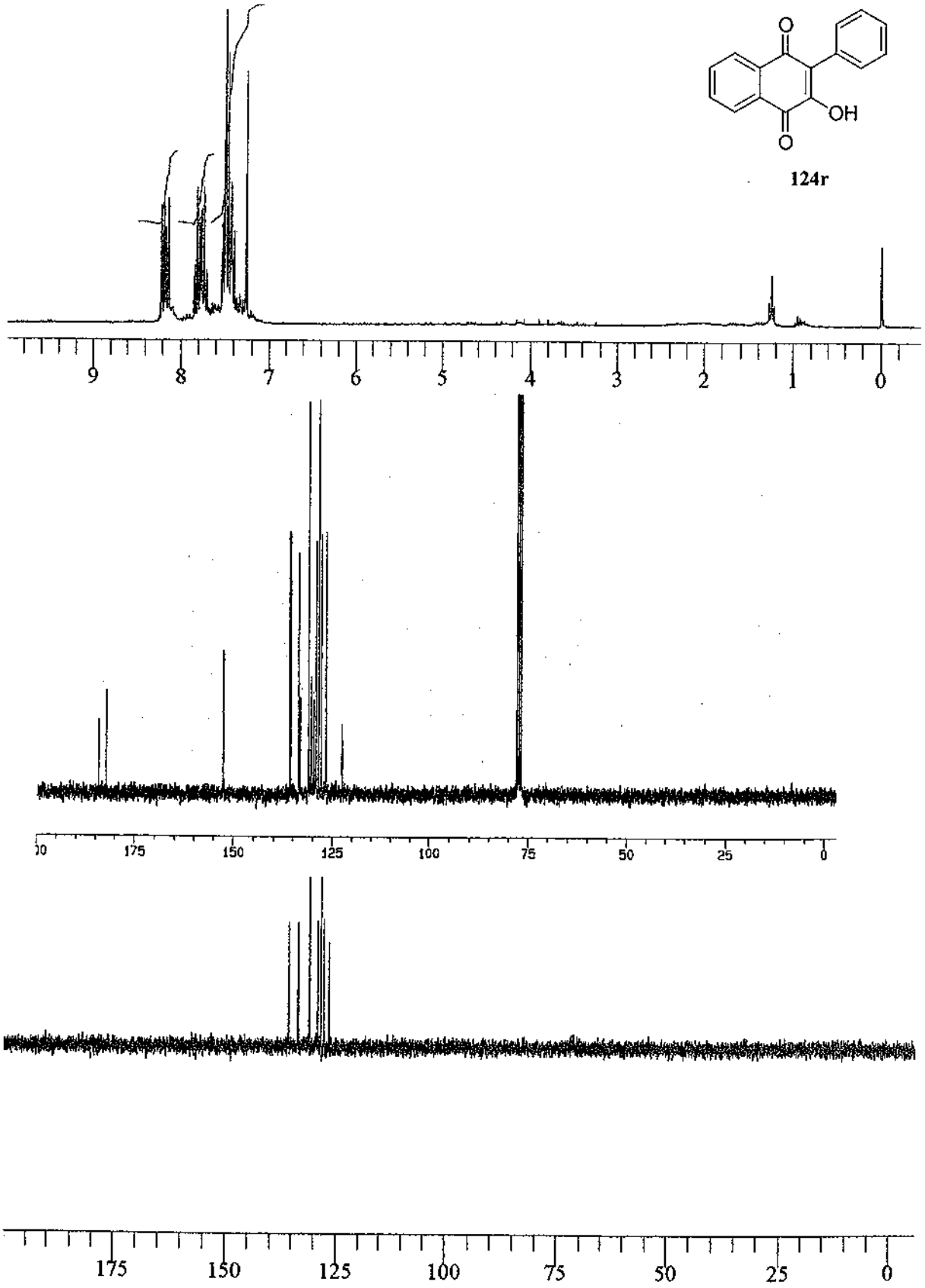
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 122,1 (C); 126,2 (CH); 127,3 (CH); 128,0 (2xCH); 128,7 (CH); 129,3 (C); 129,9 (C); 130,6 (2xCH); 133,0 (C); 133,2 (CH); 135,3 (CH); 152,2 (C); 181,9 (C=O); 183,1 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3425 (OH); 1710 (C=O); 1650 (C=O).

EM (*m/z*, %): 250 (M^+, 100).

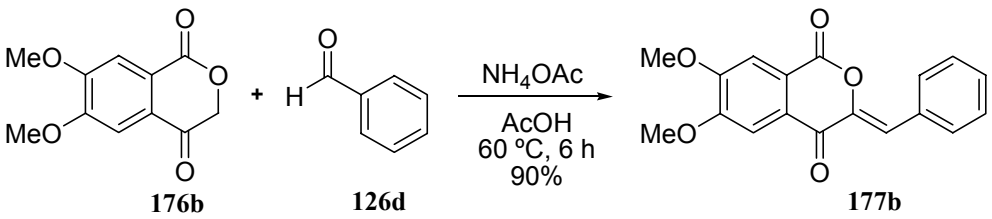
HRMS: calculado para $C_{16}H_{10}O_3$ (M^+): 250,062994. Encontrado: 250,063165. Δm=-1,71x10^{-4}.

Análisis calculado para $C_{16}H_{10}O_3$: C76,79; H4,03. Encontrado: C76,98; H3,84.



124r

Preparación de la 3-benciliden-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (177b).



176b **126d** **177b**

Siguiendo el procedimiento descrito en la página 322 para la preparación de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**), se calentó a 60 ºC durante 6 horas una disolución de 200 mg (0,90 mmol, 1 eq) de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**176b**), 0,092 mL (0,90 mmol, 1 eq) de benzaldehido (**126d**) y 153 mg (1,98 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 8 mL de AcOH glacial. Siguiendo la elaboración descrita se aislaron 250 mg (0,81 mmol, 90%) de la 3-benciliden-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**177b**) como un sólido amarillo. P.f.: 250-251 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

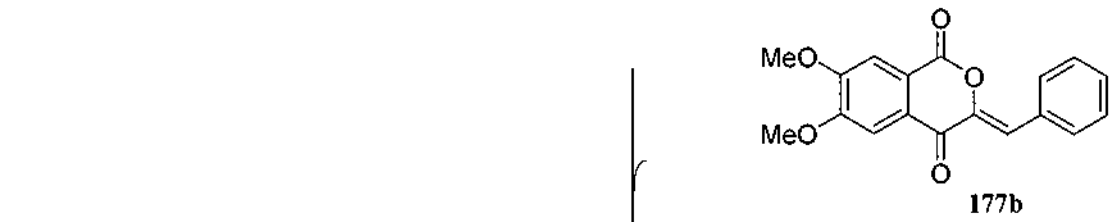
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 4,04 (s, 3 H, OCH_3); 4,05 (s, 3 H, OCH_3); 7,16 (s, 1 H, =CH); 7,39-7,46 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,61 (s, 1 H, Ar-H); 7,65 (s, 1 H, Ar-H); 7,96-7,99 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,7 (2xOCH_3); 107,3 (CH); 110,9 (CH); 119,9 (CH); 121,2 (C); 128,4 (C); 128,8 (2xCH); 130,3 (CH); 132,0 (2xCH); 132,1 (C); 145,1 (C); 154,7 (C); 154,8 (C); 158,1 (C=O); 176,0 (C=O).

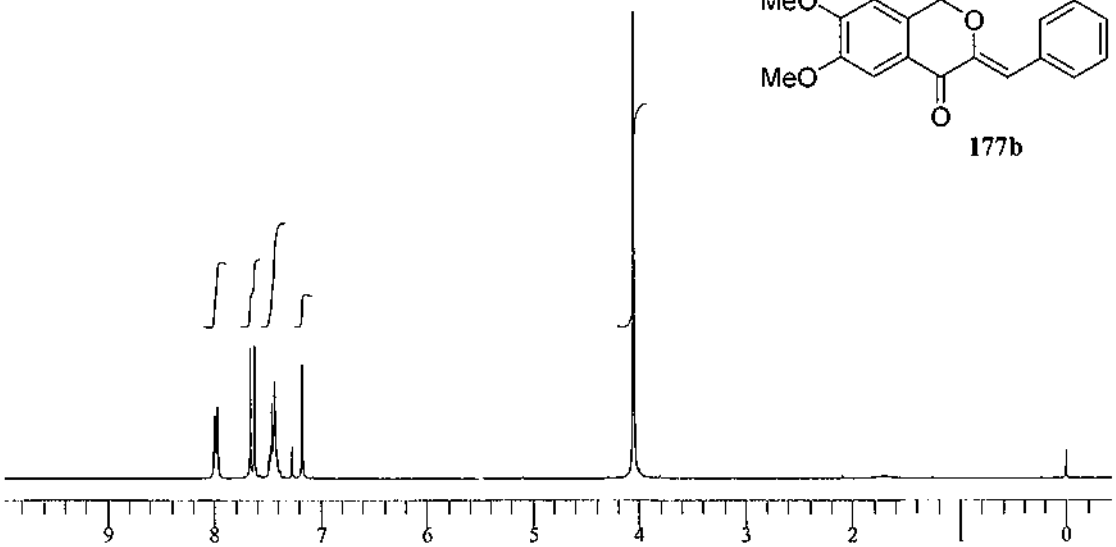
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1731 (C=O).

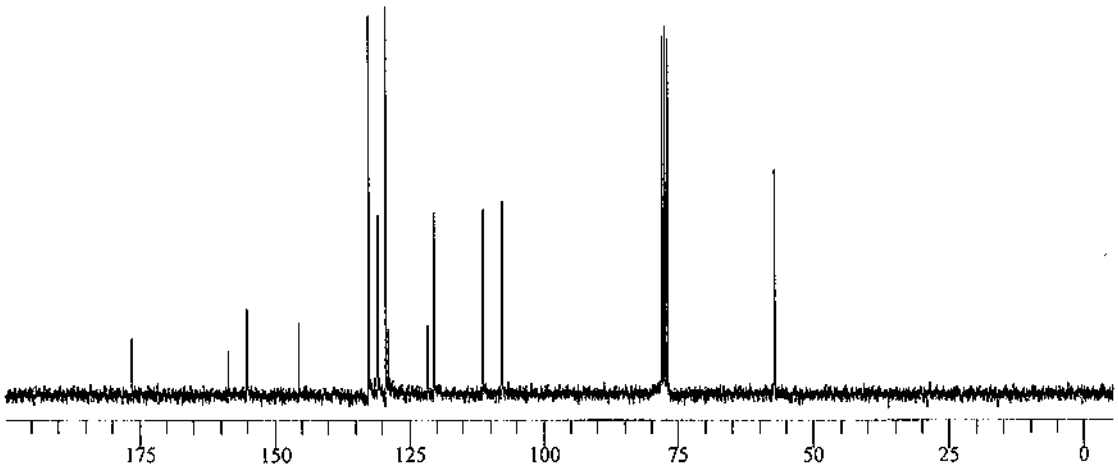
EM (*m/z*, %): 310 (M^+, 83); 282 (100).

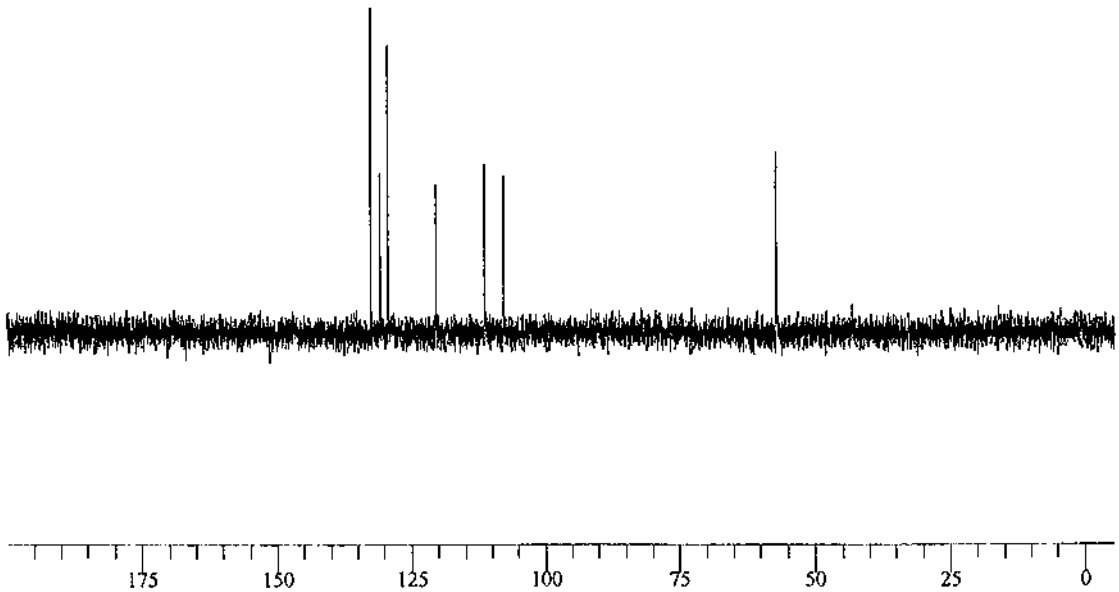
HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}O_5$ (M^+): 310,084124. Encontrado: 310,083816. $\Delta m=3{,}08x10^{-4}$.


MeO
MeO
O
O
O

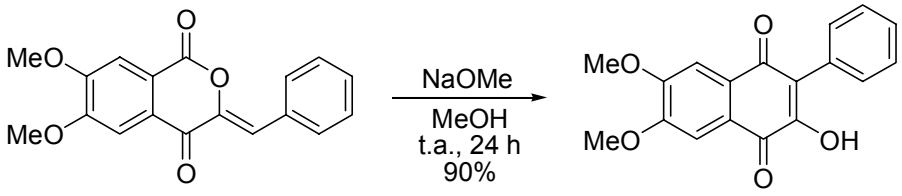
177b


9
8
7
6
5
4
3
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (124l).



177b **124l**

Mediante el procedimiento de obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**) (pág. 324), una disolución de 175 mg (0,56 mmol, 1 eq) de la 3-benciliden-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**177b**) en 26 mL de MeOH se hizo reaccionar con una disolución de 67 mg (1,18 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 26 mL de MeOH. Se obtuvieron 157 mg (0,51 mmol, 90%) de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124l**) como un sólido rojo. P.f.: 253-255 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

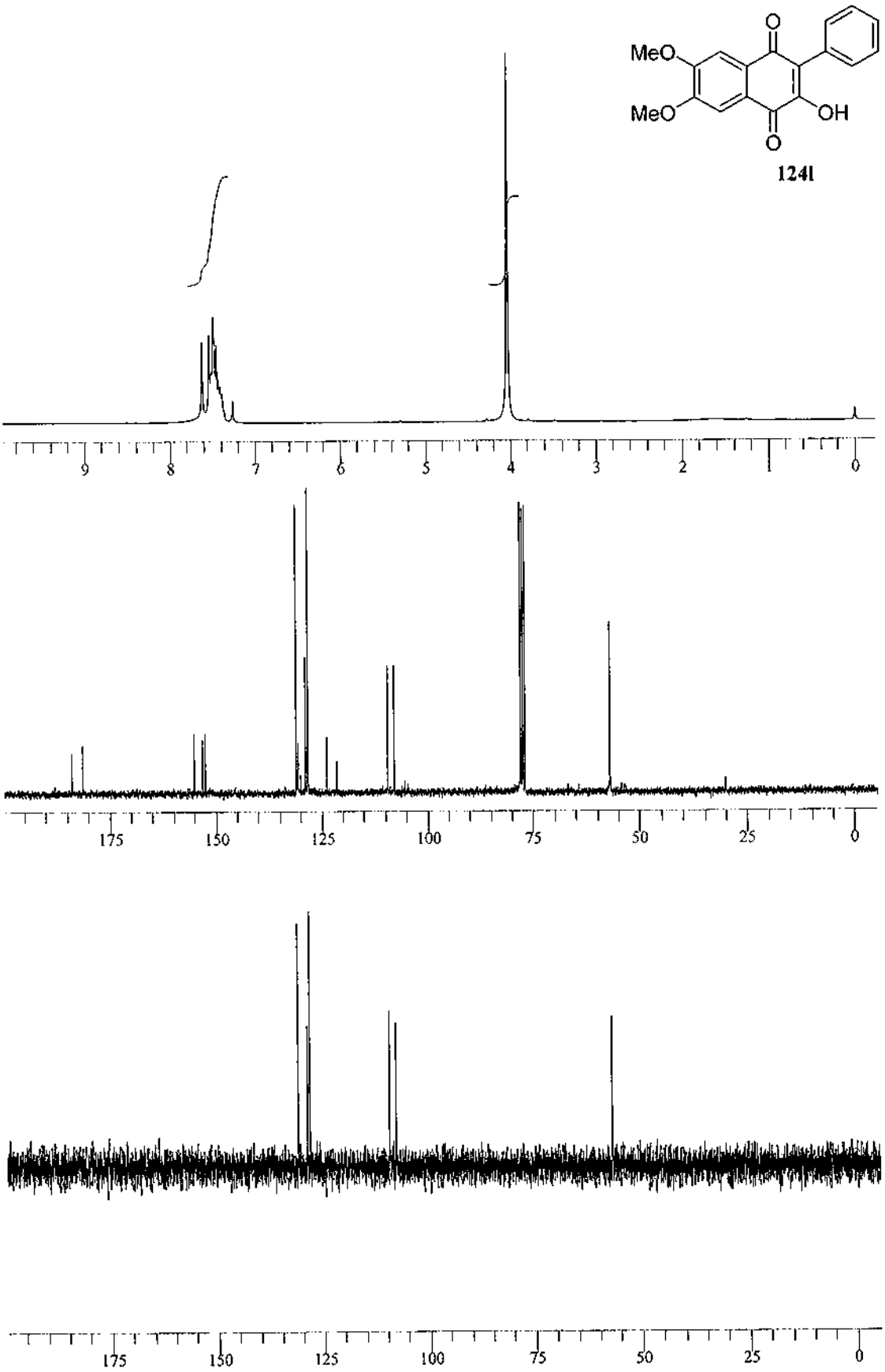
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 4,05 (s, 6 H, 2xOCH_3); 7,41-7,52 (m, 5 H, 5xAr-H); 7,54 (s, 1 H, Ar-H); 7,63 (s, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,5 (OCH_3); 56,6 (OCH_3); 107,5 (CH); 109,0 (CH); 121,0 (C); 123,3 (C); 127,8 (2xCH); 128,0 (C); 128,4 (CH); 130,2 (C); 130,6 (2xCH); 152,1 (C); 152,7 (C); 154,7 (C); 180,9 (C=O); 183,4 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3326 (OH); 1647 (C=O).

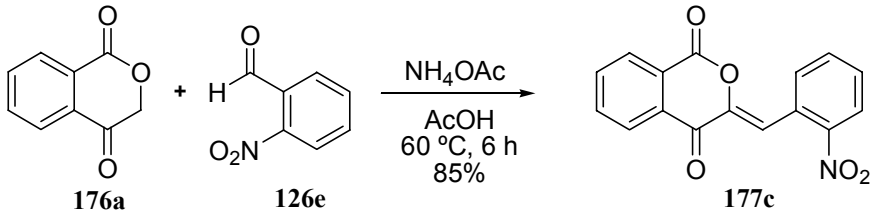
EM (*m/z*, %): 310 (M^+, 100).

HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}O_5$ (M^+): 310,084124. Encontrado: 310,084337. Δm=-2,13x10^{-4}.


MeO
MeO
OH
O
O
O
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

124l

Preparación de la 3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (177c).



176a **126e** **177c**

Siguiendo el método de obtención de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**) (pág. 322), una disolución de 300 mg (1,85 mmol, 1 eq) de la isocroman-1,4-diona (**176a**), 285 mg (1,85 mmol, 1 eq) de 2-nitrobenzaldehido (**126e**) y 314 mg (4,07 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 8 mL de AcOH glacial se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Se obtuvieron 466 mg (1,58 mmol, 85%) de la 3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177c**) como un sólido amarillo. P.f.: 186-188 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 7,52-7,63 (m, 2 H, =CH + Ar-H); 7,70-7,78 (m, 1 H, Ar-H); 7,89-7,96 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,04-8,13 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,26-8,37 (m, 2 H, 2xAr-H).

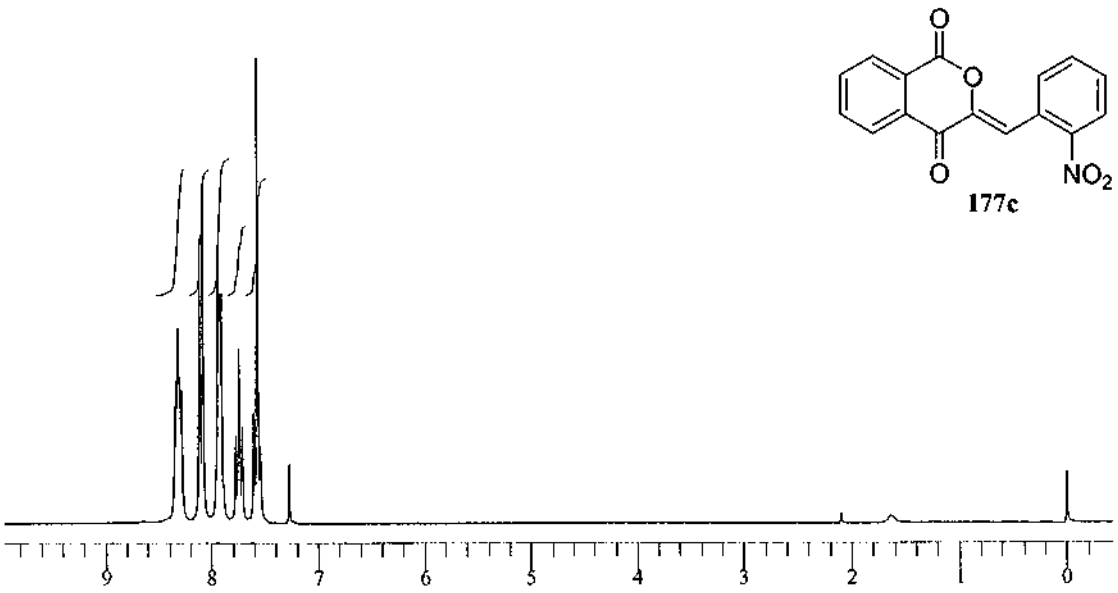
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 114,9 (CH); 124,9 (CH); 126 6 (2xC); 127,0 (CH); 130,1 (CH); 130,7 (CH); 132,4 (CH); 132,9 (C); 133,3 (CH); 135,3 (CH); 135,5 (CH); 145,7 (C); 148,8 (C); 157,6 (C=O); 176,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1743 (C=O); 1517 (NO_2); 1265 (NO_2).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 296 (MH^+, 48); 104 (100).

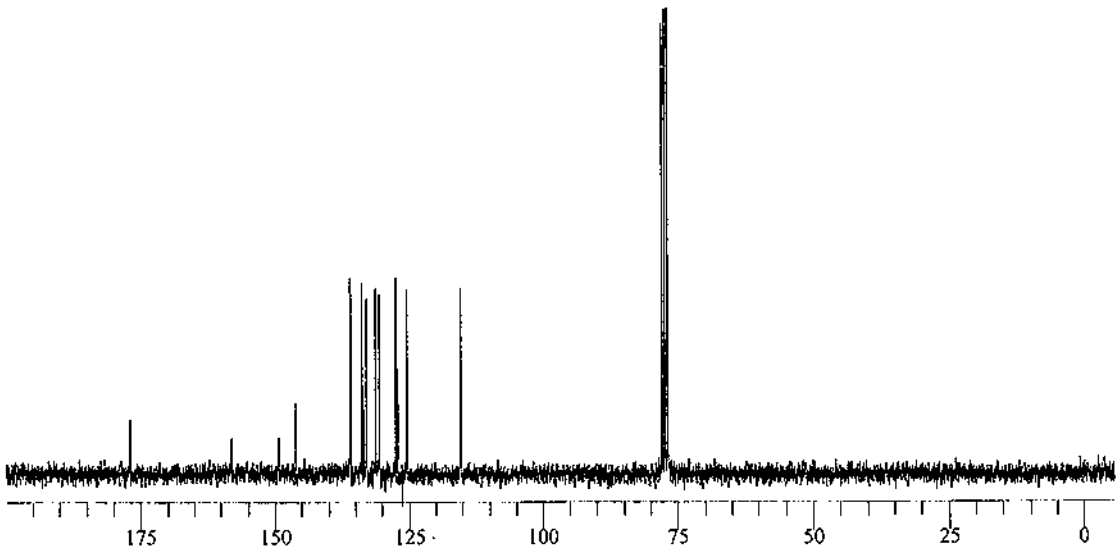
HRMS (IQ): calculado para $C_{16}H_9NO_5$ (MH^+): 296,055898. Encontrado: 296,056216. Δm=-3,18x10^{-4}.

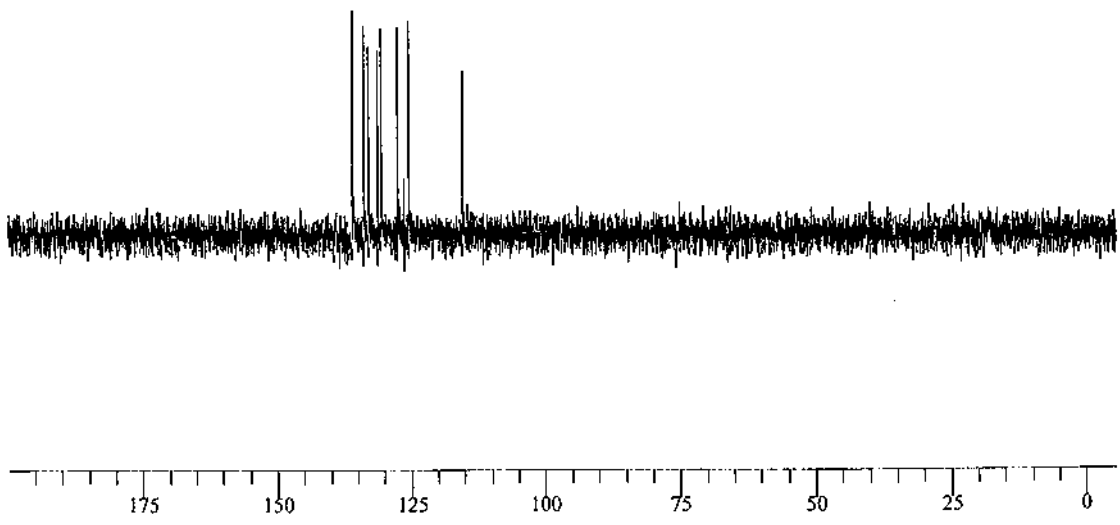
Análisis calculado para $C_{16}H_9NO_5$: C65,09; H3,07; N4,74. Encontrado: C65,32; H3,28; N4,98.


O
O
O
NO2

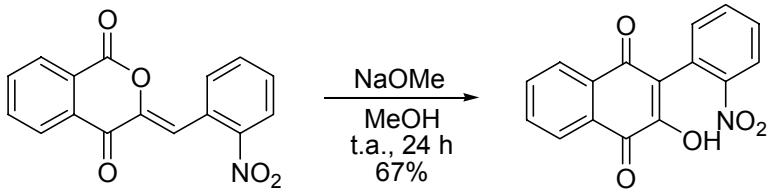
177c

9
8
7
6
5
4
3
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (124q).



177c **124q**

Siguiendo el método descrito en la página 324 para la obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**), una disolución de 300 mg (1,02 mmol, 1 eq) de la 3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177c**) en 30 mL de MeOH se trató con una disolución de 121 mg (2,13 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 30 mL de MeOH. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 202 mg (0,68 mmol, 67%) de la 2-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (**124q**) como un sólido rojo. P.f.: 249-251 (MeOH).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 7,57-7,72 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,78-7,94 (m, 3 H, 3xAr-H); 7,98-8,04 (m, 1 H, Ar-H); 8,08-8,18 (m, 2 H, 2xAr-H).

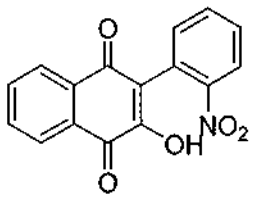
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 120,2 (C); 124,1 (CH); 126,0 (CH); 126,1 (CH); 126,5 (C); 129,4 (CH); 130,0 (C); 131,7 (C); 133,0 (CH); 133,2 (CH); 133,7 (CH); 135,0 (CH); 148,8 (C); 155,0 (C); 181,0 (C=O); 182,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3434 (OH); 1674 (C=O); 1639 (C=O); 1521 (NO_2); 1362 (NO_2).

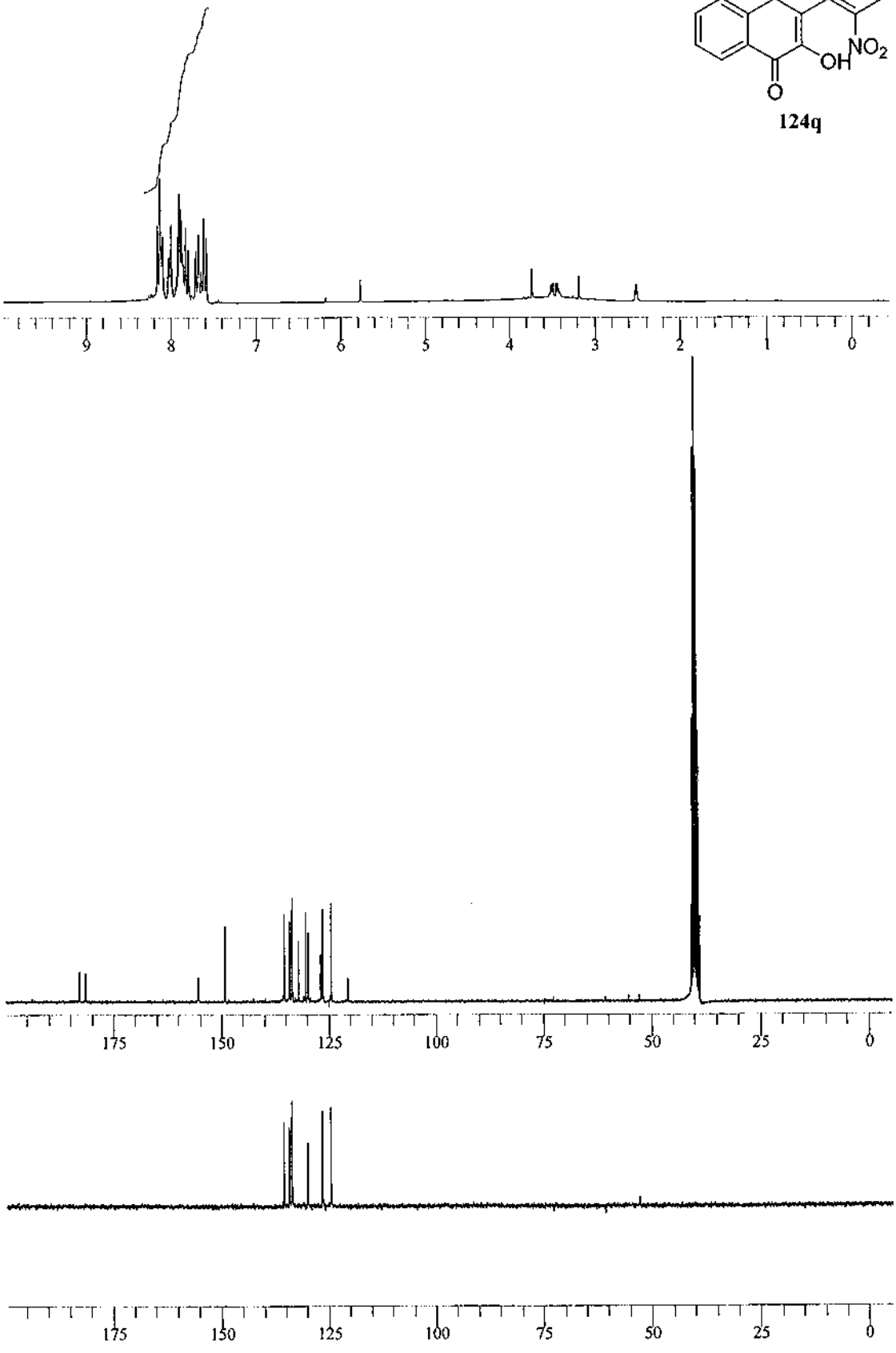
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 296 (MH^+, 100).

HRMS (IQ): calculado para $C_{16}H_9NO_5$ (MH^+): 296,055898. Encontrado: 296,056216. Δm=-3,18x10^{-4}.

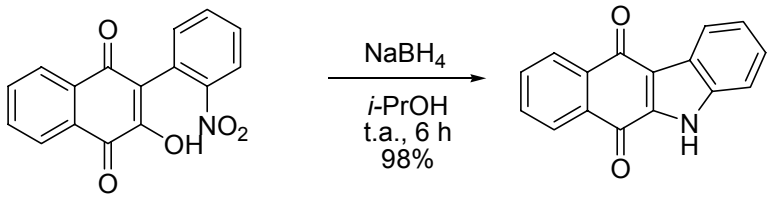
Análisis calculado para $C_{16}H_9NO_5$: C65,09; H3,07; N4,74. Encontrado: C65,38; H3,25; N4,86.


O
NO2
OH
O

124q


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 5H-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (34u).



124q **34u**

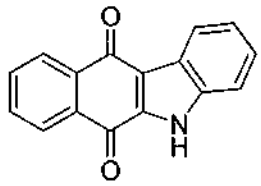
En un matraz de reacción de 50 mL se disolvieron 120 mg (0,41 mmol, 1eq) de la 2-hidroxi-3-(2-nitrofenil)naftalen-1,4-diona (**124q**) en 55 mL de *i*-PrOH y a la disolución resultante se le añadieron poco a poco 1300 mg (33,73 mmol, 83 eq) de $NaBH_4$ durante 2 horas y la mezcla se agitó luego a t.a. durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de H_2O, se aciduló con una disolución acuosa de HCl al 20% hasta pH = 3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad, obteniéndose un residuo sólido, cromatográficamente puro, que se cristalizó de MeOH. Se obtuvieron así 98 mg (0,40 mmol, 98%) de la 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34u**), como un sólido rojo oscuro. P.f.: >300 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

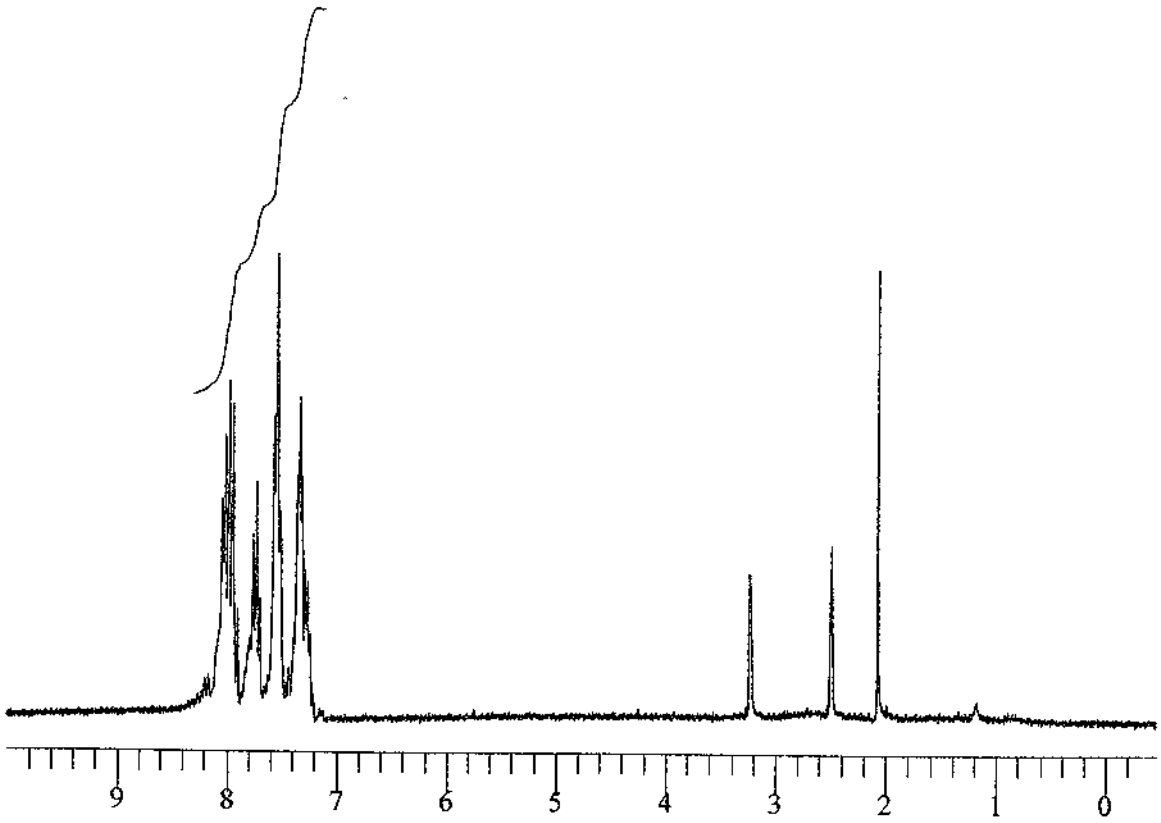
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 7,25-7,35 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,55-7,57 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,78-7,84 (m, 1 H, Ar-H); 7,95-8,07 (m, 3 H, 3xAr-H).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3437 (NH); 1602 (C=O).

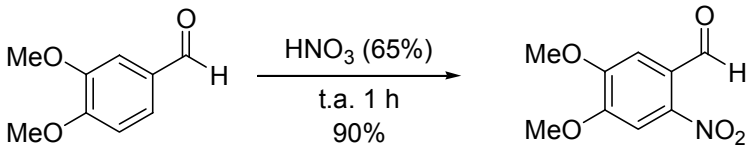
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 247 (M^+, 44); 219 (100).



34u



Preparación del 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehido (126f).



126j **126f**

Sobre 10 mL de HNO_3 del 65% contenidos en un matraz de fondo redondo de 25 mL, y enfriado a 0 ºC con un baño de agua-hielo, se añadieron 2,00 g (12,04 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehido (**126j**) en pequeñas porciones. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua-hielo, formándose un precipitado amarillo que se separó por filtración, se lavó con agua y etanol frío y se cristalizó en MeOH. Se aislaron 2,30 g (10,89 mmol, 90%) del nitroaldehido **126f** como un sólido amarillo. P.f.: 134-136 ºC (MeOH). Lit:[207] 132 ºC (EtOH).

Datos espectroscópicos:

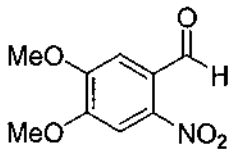
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,98 (s, 3 H, OCH_3); 3,99 (s, 3 H, OCH_3); 7,35 (s, 1 H, Ar-H); 7,57 (s, 1 H, Ar-H); 10,37 (s, 1 H, CHO).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,6 (OCH_3); 56,7 (OCH_3); 107,2 (CH); 109,7 (CH); 125,5 (C); 143,9 (C); 152,4 (C); 153,3 (C); 187,7 (CHO).

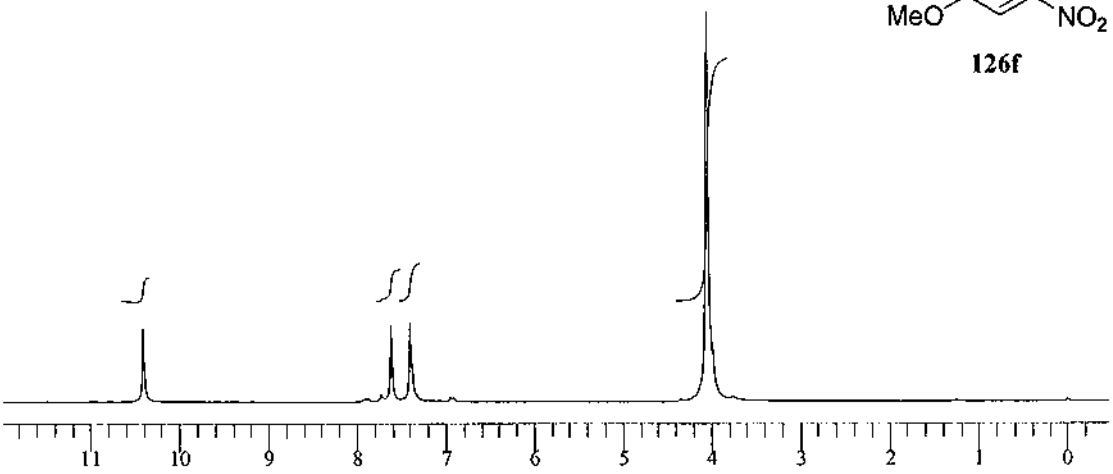
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1711 (C=O); 1445 (NO_2); 1330 (NO_2).

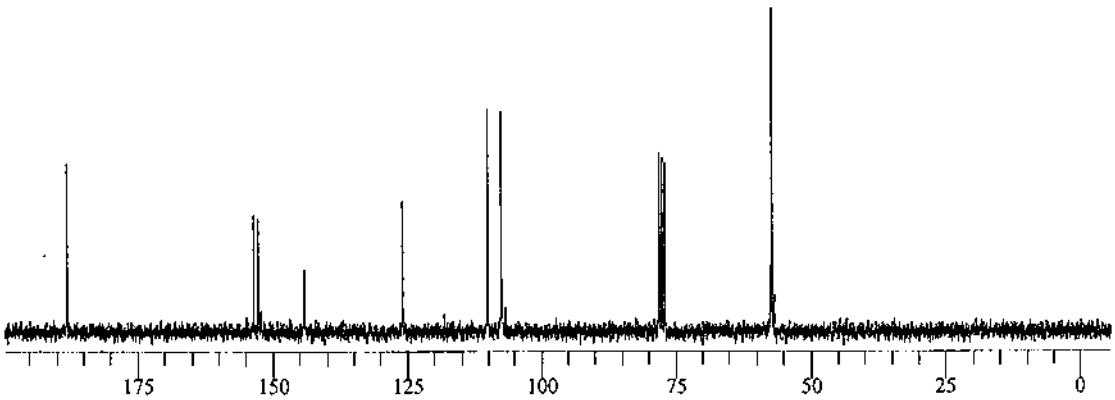
EM (*m/z*, %): 211 (M^+, 49); 181 (100).

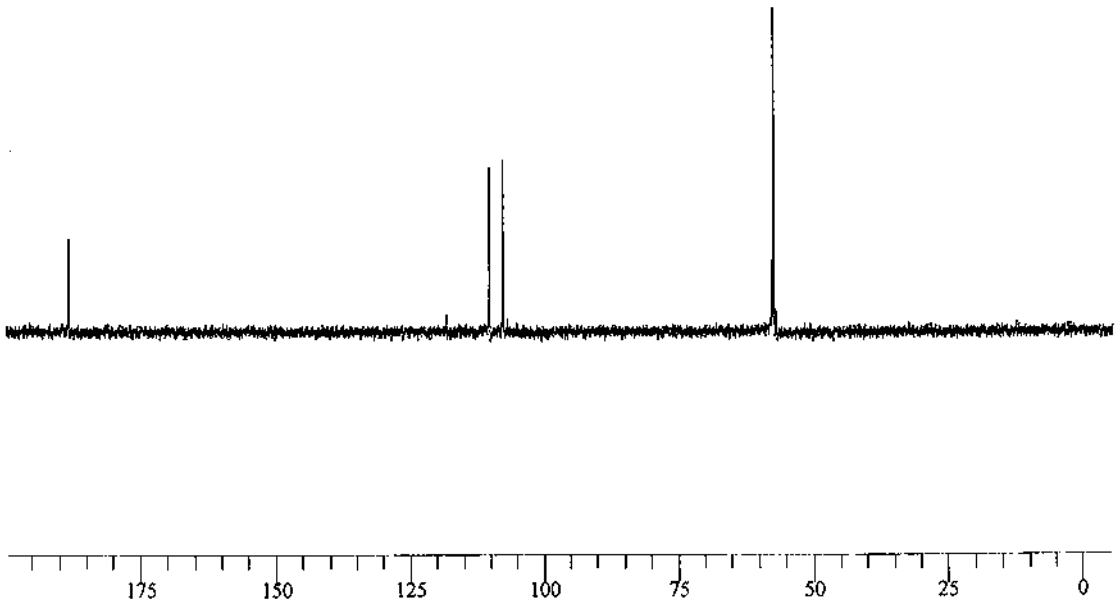
[207] S. Kumar, E. J. Wachtel y E. Keinan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3821.


MeO
MeO
O
H
NO2

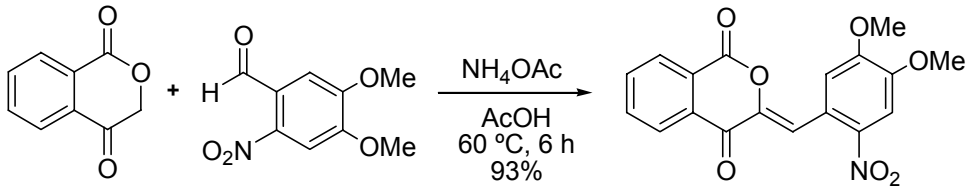
126f


11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (177d).



176a **126f** **177d**

Siguiendo el método descrito en la página 322 para la preparación de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**), una disolución de 200 mg (1,23 mmol, 1 eq) de la isocroman-1,4-diona (**176a**), 261 mg (1,23 mmol, 1 eq) de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehido (**126f**) y 209 mg (2,71 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 5 mL de AcOH glacial se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Siguiendo la elaboración descrita anteriormente se obtuvieron 408 mg (1,05 mmol, 93%) de la la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177d**) como un sólido amarillo. P.f.: 229-230 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 4,01 (s, 3 H, OCH_3); 4,05 (s, 3 H, OCH_3); 7,63, 7,68, 7,70 (ss, 3 H, 2xAr-H + =CH);7,87-7,97 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,27-8,36 (m, 2 H, 2xAr-H).

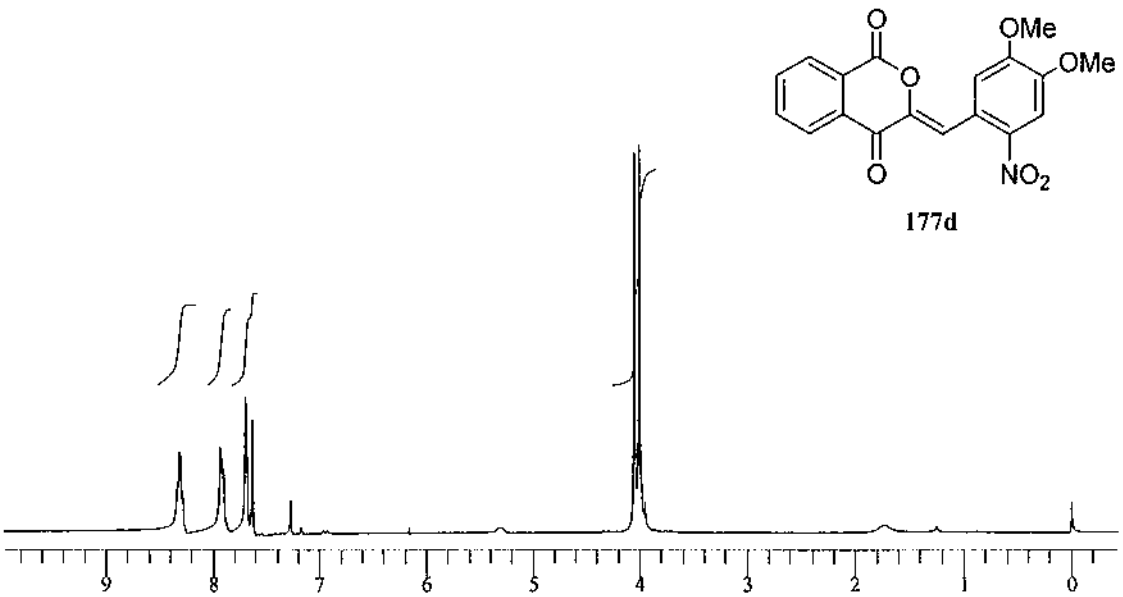
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,3 (OCH_3); 56,5 (OCH_3); 108,1 (CH); 113,3 (CH); 115,4 (CH); 121,1 (C); 126,6 (C); 127,0 (CH); 130,6 (CH); 133,1 (C); 135,3 (2xCH); 142,2 (C); 145,2 (C); 149,6 (C); 152,6 (C); 157,6 (C=O); 176,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1749 (C=O); 1521 (NO_2); 1283 (NO_2).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 356 (MH^+, 12); 149 (100).

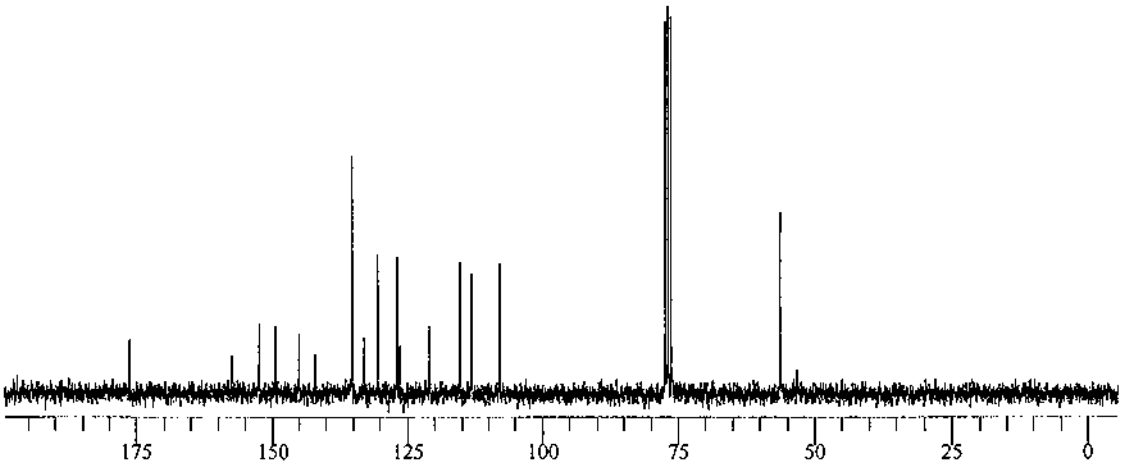
HRMS (IQ): calculado para $C_{18}H_{13}NO_7$ (MH^+): 356,077027. Encontrado: 356, 076360. $\Delta m=6{,}67x10^{-4}$.

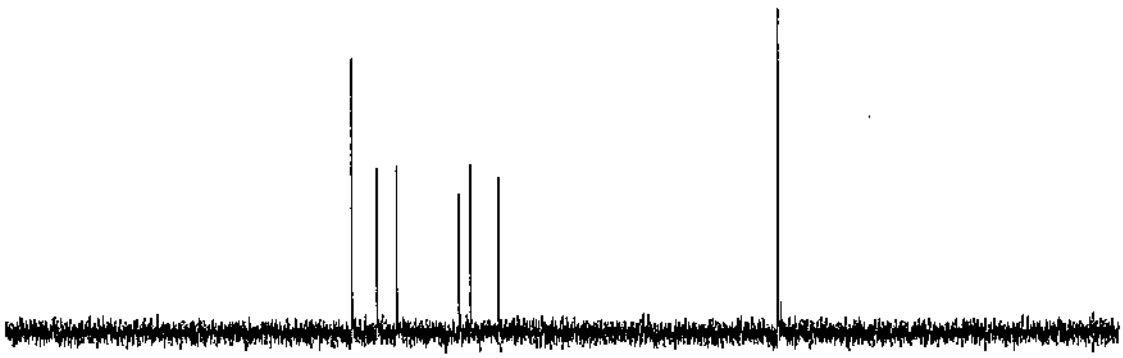
Análisis calculado para $C_{18}H_{13}NO_7$: C60,85; H3,69; N3,94. Encontrado: C61,12; H3,83; N3,98.

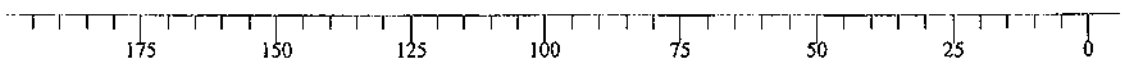

O
OMe
OMe
O
O
NO2

177d

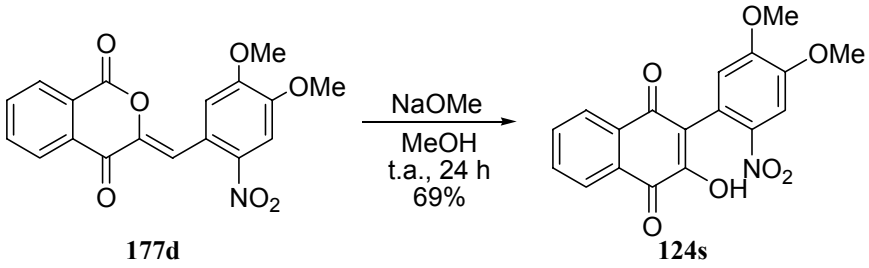
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0




175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (124s).



177d **124s**

Siguiendo el método descrito en la página 324 para la obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**), una disolución de 235 mg (0,66 mmol, 1 eq) de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177d**) en 20 mL de MeOH se trató con una disolución de 79 mg (1,39 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 20 mL de MeOH. Se obtuvieron 163 mg (0,46 mmol, 69%) de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (**124s**) como un sólido rojo. P.f.: 251-252 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 3,20 (OH); 3,60 (s, 3 H, OCH_3); 3,69 (s, 3 H, OCH_3); 6,87 (s, 1 H, Ar-H); 7,55 (s, 1 H, Ar-H); 7,60-7,93 (m, 4 H, 4xAr-H).

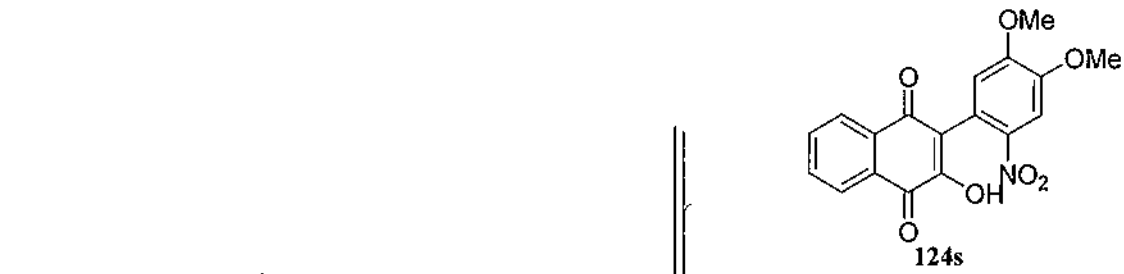
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 56,1 (OCH_3); 56,3 (OCH_3); 107,5 (CH); 114,2 (CH); 121,1 (C); 121,3 (C); 126,0 (CH); 126,1 (CH); 130,0 (C); 131,8 (C); 133,6 (CH); 135,0 (CH); 141,2 (C); 148,2 (C); 152,5 (C); 154,5 (C); 181,2 (C=O); 182,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3379 (OH); 1667 (C=O); 1653 (C=O); 1522 (NO_2); 1272 (NO_2).

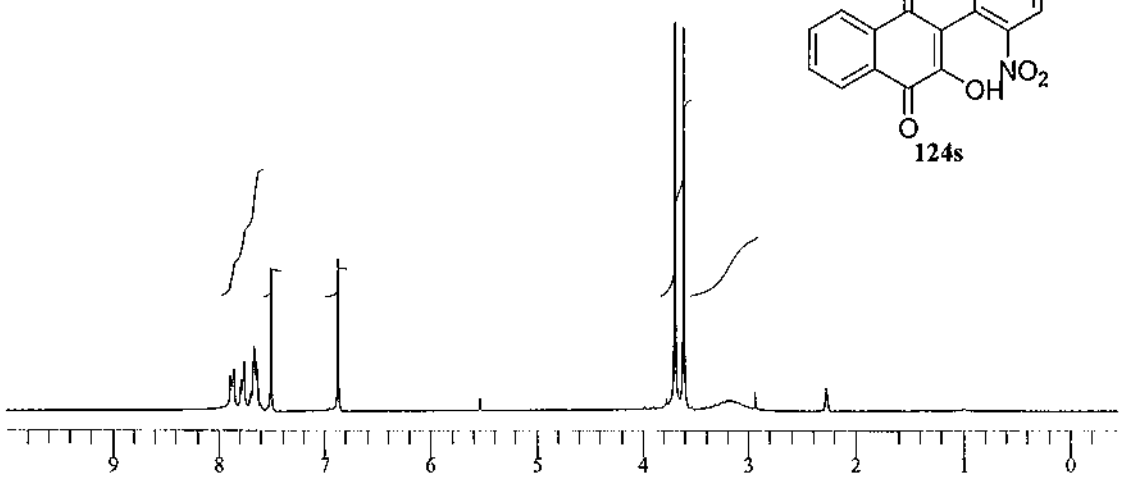
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 356 (MH^+, 27); 149 (100).

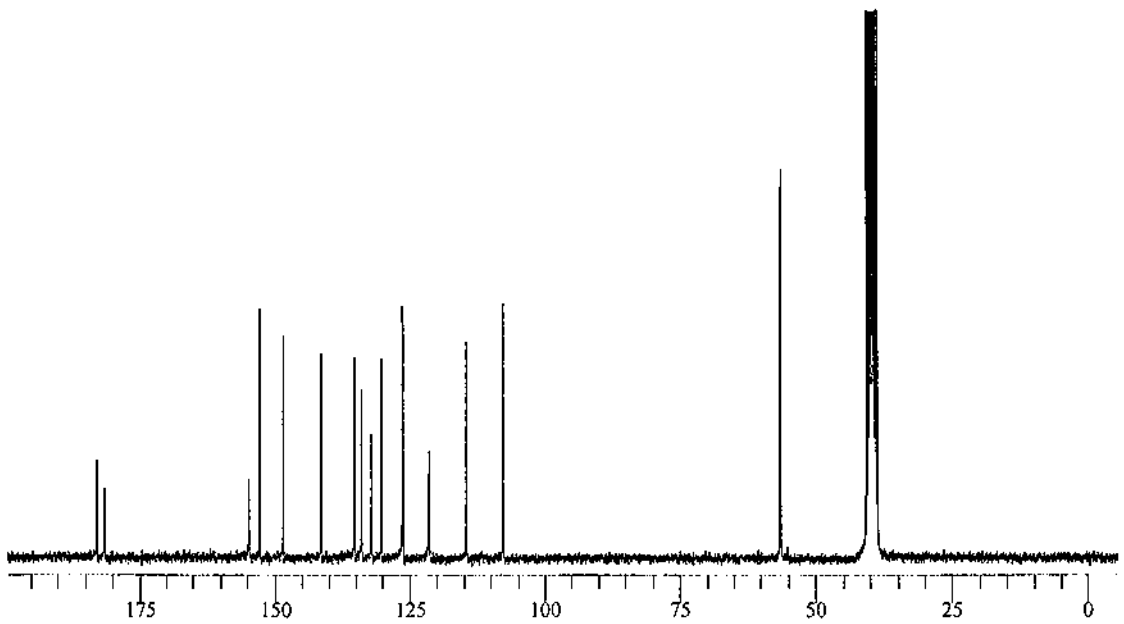
HRMS (IQ): calculado para $C_{18}H_{13}NO_7$ (MH^+): 356,077027. Encontrado: 356, 077755. $\Delta m=-7{,}28\times10^{-4}$.

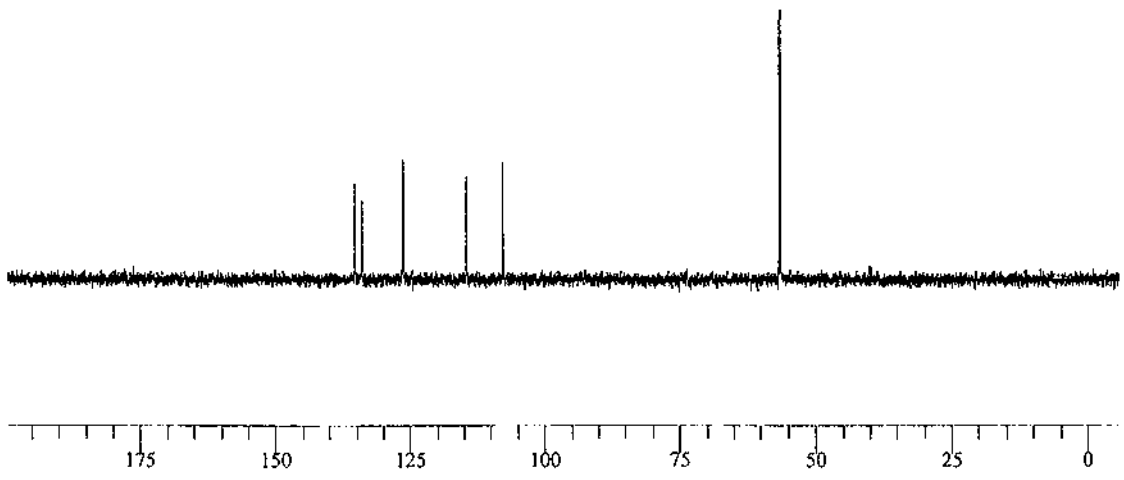
Análisis calculado para $C_{18}H_{13}NO_7$: C60,85; H3,69; N3,94. Encontrado: C60,64; H3,96; N4,12.


OMe
OMe
O
OH
NO2
O

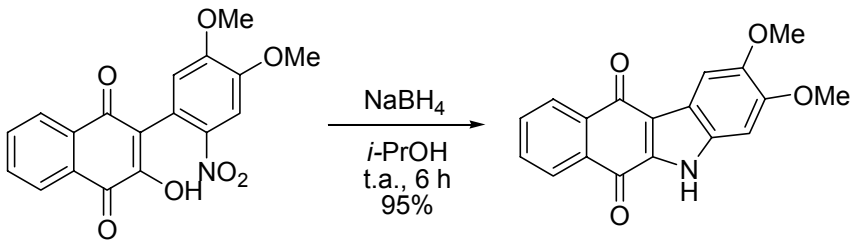
124s


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2,3-dimetoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (34v).



124s **34v**

Empleando el método de preparación de la *5H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34u**) (pág. 334), 72 mg (0,20 mmol, 1eq) de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi-[1,4]naftoquinona (**124s**) en 30 mL de *i*-PrOH se redujeron con 634 mg (16,76 mmol, 83 eq) de $NaBH_4$. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 58 mg (0,19 mmol, 95%) de la 2,3-dimetoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34v**), como un sólido rojo oscuro. P.f.: 275-277 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

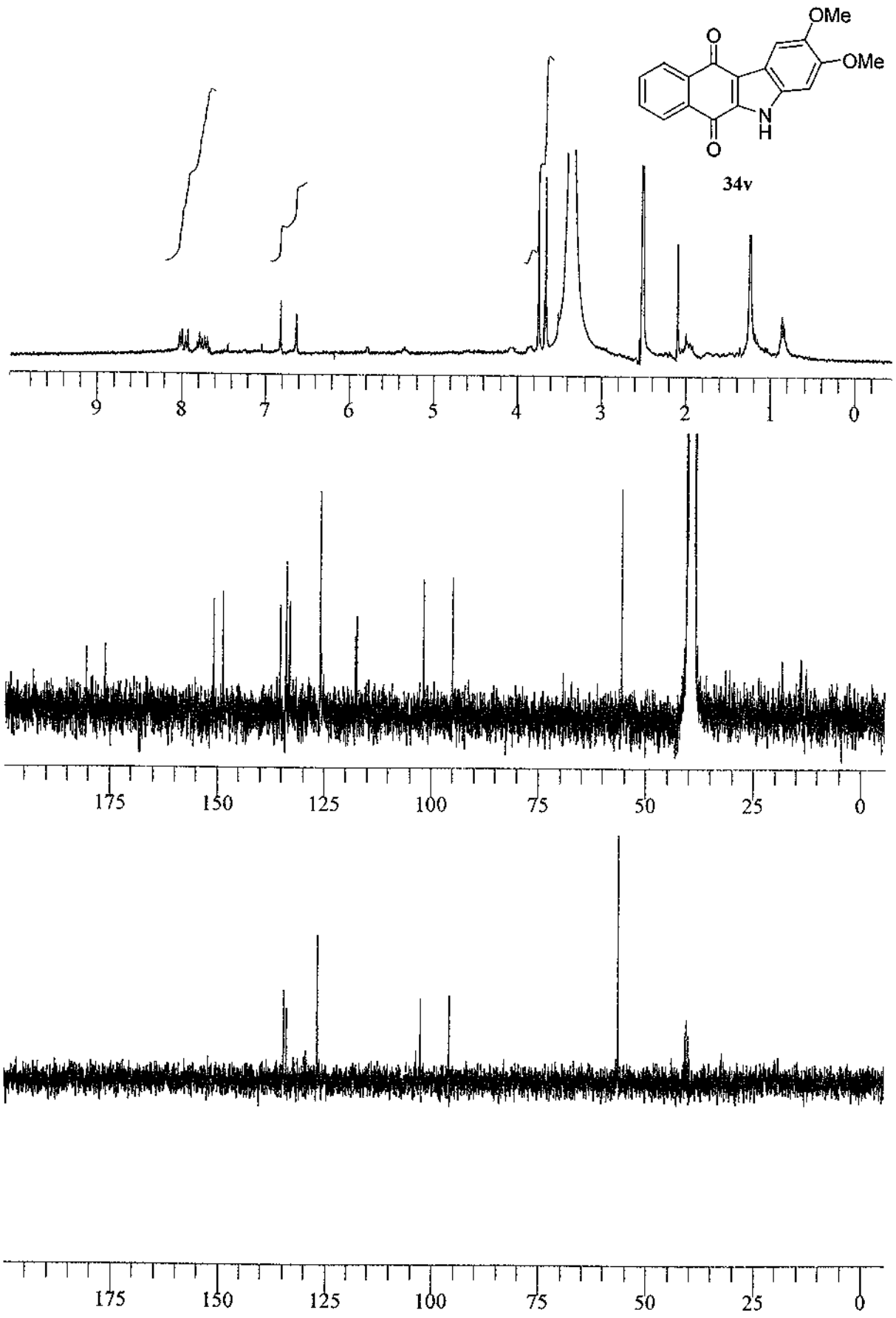
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 3,66 (s, 3 H, OCH_3); 3,75 (s, 3 H, OCH_3); 6,63 (s, 1 H, Ar-H); 6,81 (s, 1 H, Ar-H); 7,60-7,75 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,92-8,02 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 55,5 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 95,0 (CH); 101,7 (CH); 117,3 (C); 117,7 (C); 125,8 (2xCH); 132,9 (C); 133,1 (CH); 133,8 (C + CH); 133,9 (C); 135,2 (C); 148,6 (C); 150,8 (C); 176,1 (C=O); 180,5 (C=O).

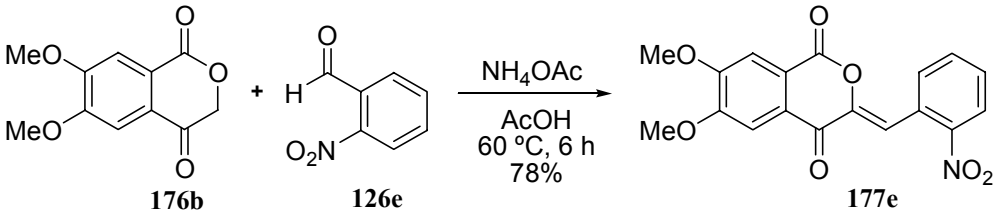
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3275 (NH); 1650 (C=O).

EM (*m/z*, %): 307 (M^+, 64); 66 (100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{13}NO_4$: C70,35; H4,26; N4,56. Encontrado: C70,59; H4,50; N4,44.


OMe
OMe
O
O
N
H
34v
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 6,7-dimetoxi-3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (177e).



176b **126e** **177e**

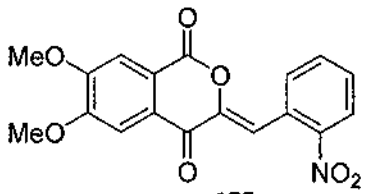
Siguiendo el método descrito en la página 322 para la obtención de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**), 250 mg (1,13 mmol, 1 eq) de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**176b**), 174 mg (1,13 mmol, 1 eq) de 2-nitrobenzaldehido (**126e**) y 191 mg (2,48 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 10 mL de AcOH glacial rindieron 310 mg (0,87 mmol, 78%) de la 6,7-dimetoxi-3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177e**) como un sólido amarillo. P.f.: 286-287 ($CHCl_3$/MeOH).

Datos espectroscópicos:

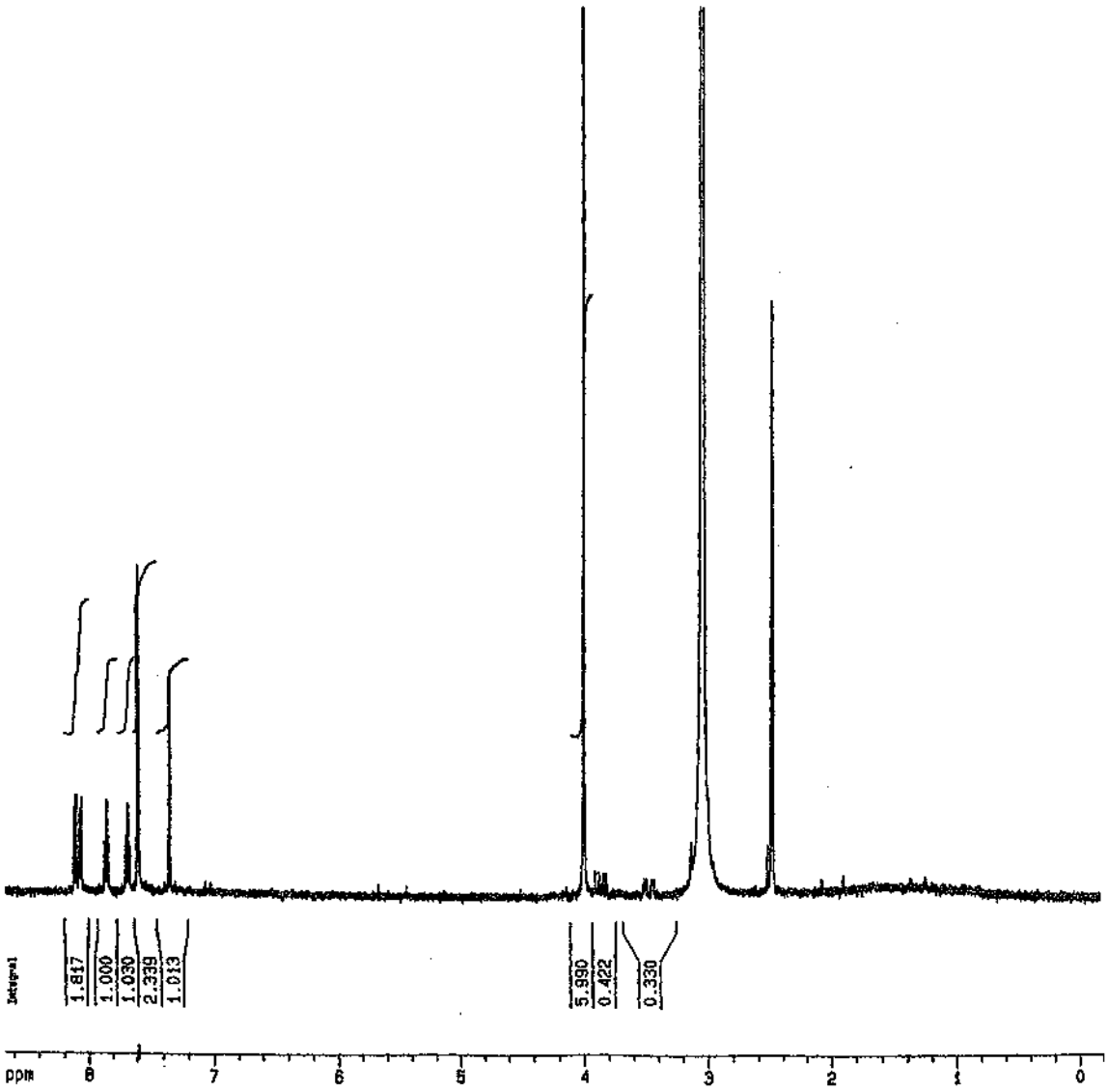
RMN-^{1}H (δ, ppm, 500 MHz, DMSO, 80 ºC): 4,00 (s, 6 H, 2xOCH_3); 7,35, 7,59, 7,60 (ss, 3 H, 2xAr-H + =CH); 7,66-7,70 (m, 1 H, Ar-H); 7,84-7,87 (m, 1 H, Ar-H); 8,06-8,08 (m, 1 H, Ar-H); 8,11-8,13 (m, 1 H, Ar-H).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1739 (C=O); 1519 (NO_2); 1338 (NO_2).

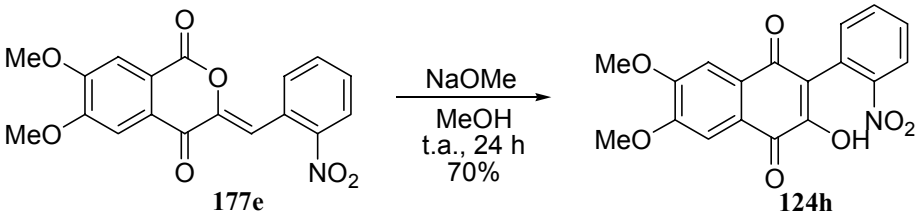
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 356 (MH^+, 100).


MeO
MeO
O
O
O
NO2

177e


Integral
1.847
1.000
1.030
2.339
1.013
5.990
0.422
0.330
ppm
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Preparación de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (124h).



177e **124h**

Empleando el procedimiento de obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**) (pág. 324), una disolución de 250 mg (0,70 mmol, 1 eq) de la 6,7-dimetoxi-3-(2-nitrobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177e**) en 32 mL de MeOH se trató con una disolución de 84 mg (1,48 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 32 mL de MeOH. Se obtuvieron 175 mg (0,46 mmol, 70%) de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (**124h**) como un sólido rojo. P.f.: 266-268 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 4,03 (s, 3 H, OCH_3); 4,05 (s, 3 H, OCH_3); 7,52-7-58 (m, 5 H, 4xAr-H + OH); 7,66 (m, 1 H, Ar-H); 8,17 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,0 Hz, 1 H, Ar-H).

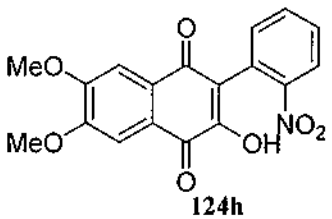
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 57,0 (OCH_3); 57,1 (OCH_3); 108,2 (CH); 109,6 (CH); 119,6 (C); 123,9 (C); 125,0 (CH); 126,2 (C); 128,3 (C); 129,9 (CH); 133,0 (CH); 133,4 (CH); 149,5 (C); 152,0 (C); 153,4 (C); 155,2 (C); 180,8 (C=O); 182,6 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3349 (OH); 1642 (C=O); 1525 (NO_2); 1337 (NO_2).

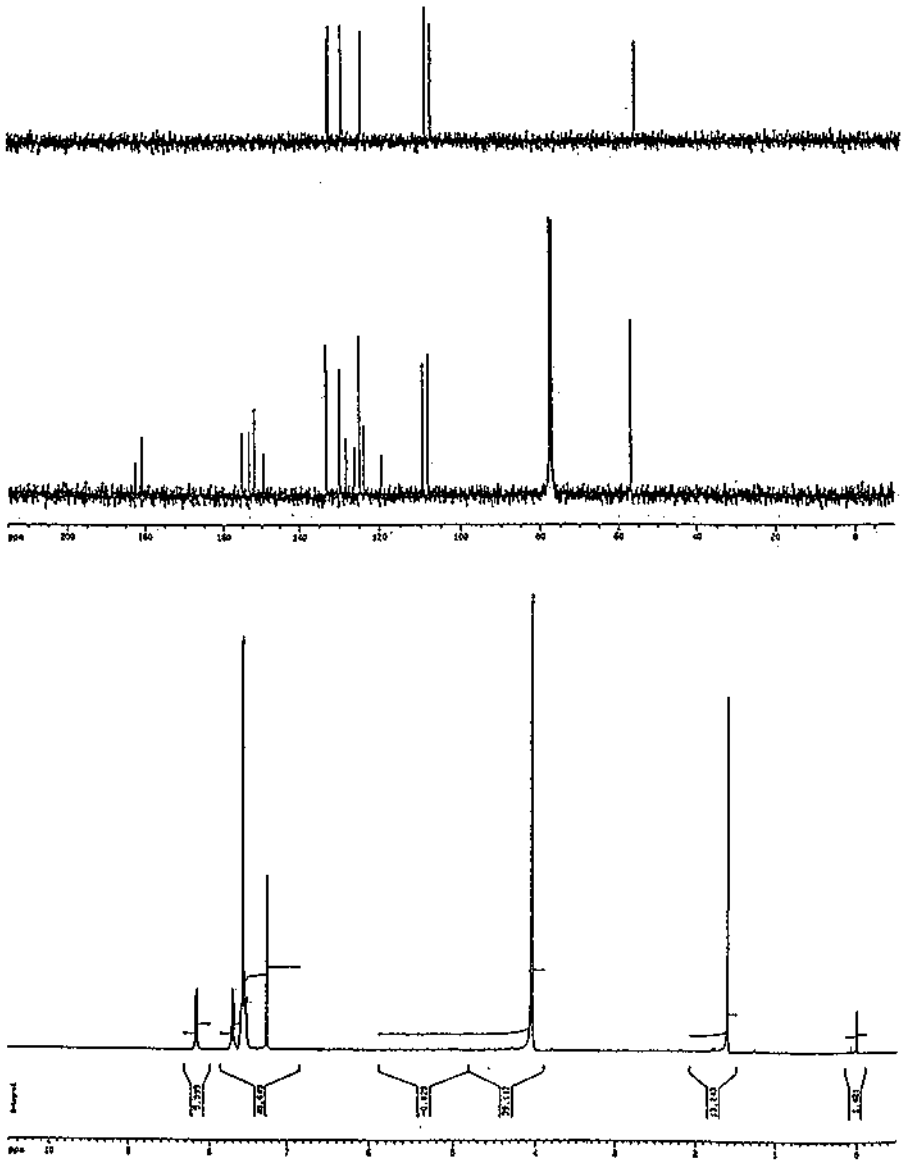
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 356 (M^+, 29); 309 (100).

HRMS (IQ): calculado para $C_{18}H_{13}NO_7$ (MH^+): 356,077027. Encontrado: 356, 077823. Δm=-7,96x10^{-4}.

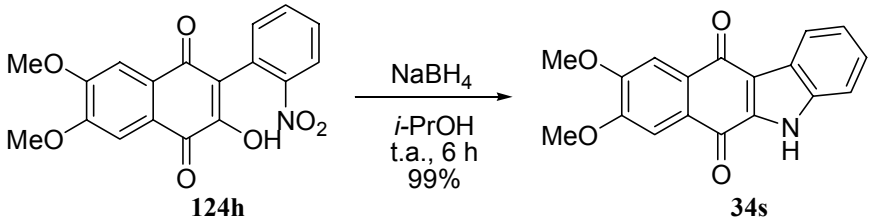
Análisis calculado para $C_{18}H_{13}NO_7$: C60,85; H3,69; N3,94. Encontrado: C61,10; H3,53; N3,90.



124h



Preparación de la 8,9-dimetoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (34s).



124h **34s**

Siguiendo el método descrito en la página 334 para la preparación de la 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34u**), 128 mg (0,38 mmol, 1eq) de la 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinona (**124h**) en 50 mL de *i*-PrOH se trataron con 600 mg (15,85 mmol, 44 eq) de $NaBH_4$. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 107 mg (0,35 mmol, 99%) de la 8,9-dimetoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34s**), como un sólido rojo.

Datos espectroscópicos:

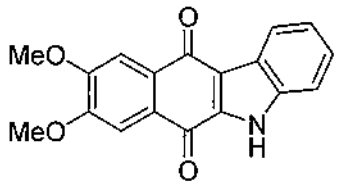
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 3,93 (s, 3 H, OCH_3); 3,94 (s, 3 H, OCH_3); 7,30-7,38 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,40-7,43 (m, 3 H, 3xAr-H); 8,10-8,15 (m, 1 H, Ar-H); 12,92 (sa, 1 H, NH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 56,0 ($2xOCH_3$); 108,0 (CH); 108,3 (CH); 113,8 (CH); 116,9 (C); 122,1 (CH); 123,8 (CH); 123,9 (C); 126,5 (CH); 128,7 (C); 137,2 (C); 137,9 (2 x C); 152,1 (C); 153,1 (C); 177,0 (C=O); 180,0 (C=O).

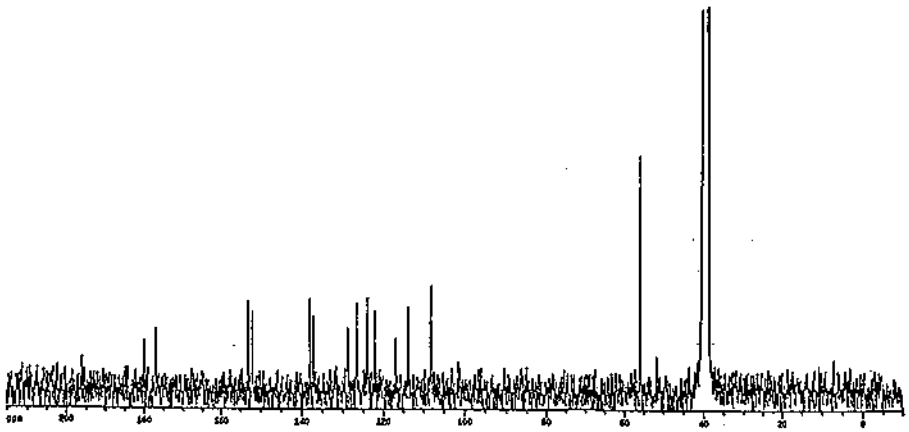
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3280 (NH); 1653 (C=O).

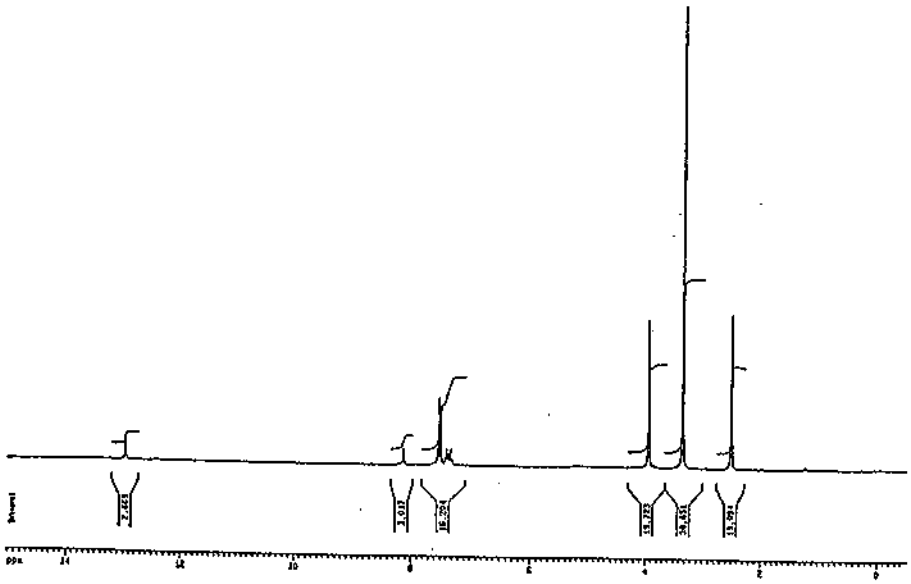
EM (*m/z*, %): 307 (M^+, 100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{13}NO_4$: C70,35; H4,26; N4,56. Encontrado: C70,56; H4,07; N4,28.

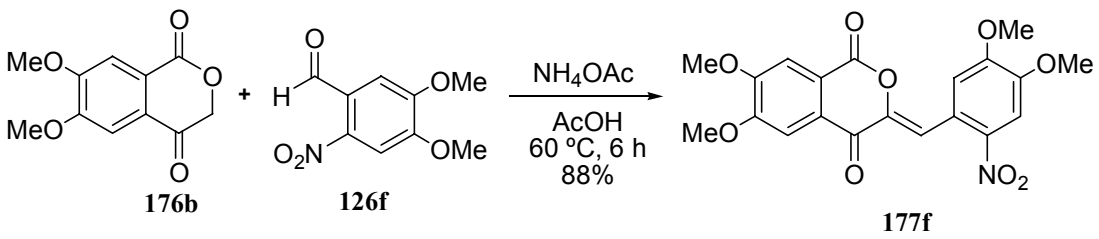


34s





Preparación de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (177f).



176b **126f** **177f**

Empleando el método de obtención de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**) descrito en la página 322, una disolución de 147 mg (0,66 mmol, 1 eq) de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**176b**), 140 mg (0,66 mmol, 1 eq) de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehido (**126f**) y 112 mg (1,46 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 6 mL de AcOH glacial se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Se obtuvieron 241 mg (0,58 mmol, 88%) de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**177f**) como un sólido amarillo. P.f.: 291-292 ºC ($CHCl_3$/MeOH).

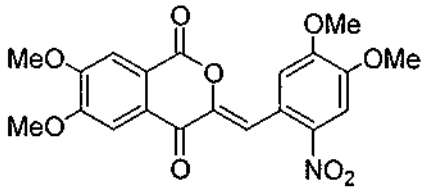
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 500 MHz, DMSO; 80 ºC): 3,94 (s, 6 H, 2xOCH_3); 4,00 (s, 6 H, 2xOCH_3); 7,42, 7,59, 7,60, 7,68, 7,73 (ss, 5 H, 4xAr-H + =CH).

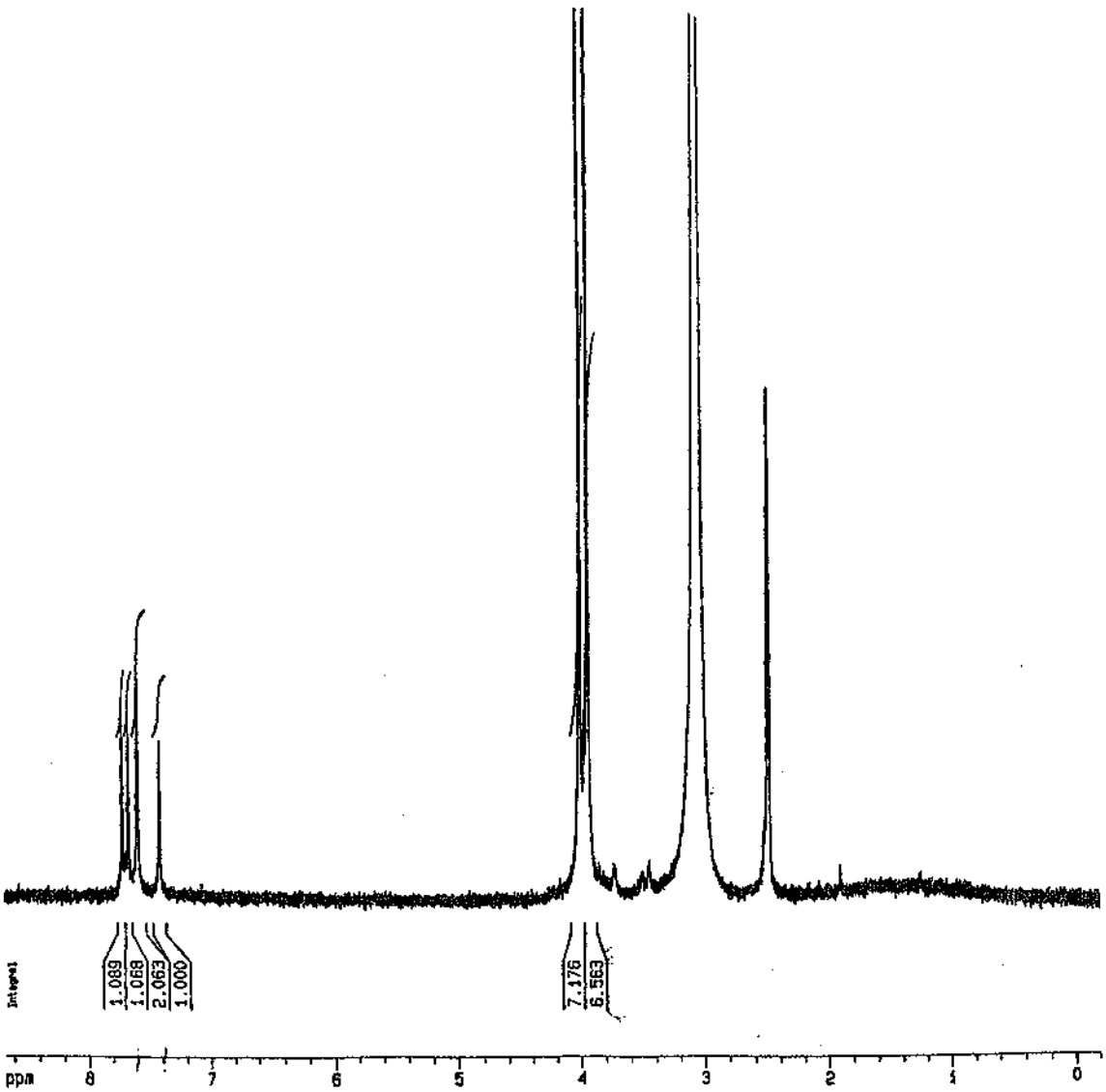
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1746 (C=O); 1519 (NO_2); 1308 (NO_2).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 416 (MH^+, 100).

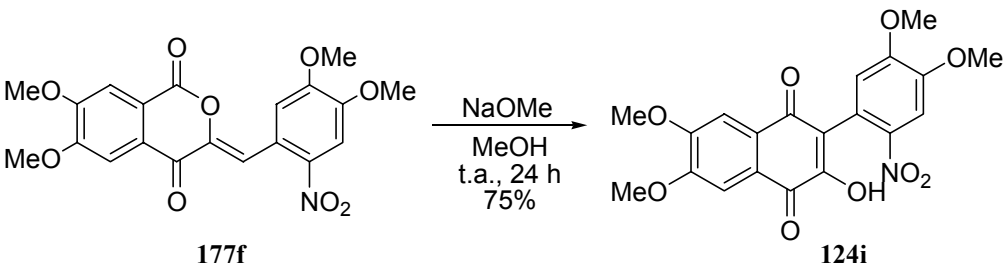
HRMS (IQ): calculado para $C_{20}H_{17}NO_9$ (MH^+): 416,098156. Encontrado: 416, 097958. $\Delta m=1{,}98x10^{-4}$.


O
OMe
MeO
O
OMe
MeO
O
NO2

177f


Integral
1.089
1.068
2.063
1.000
7.176
6.563
ppm
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Preparación de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-[1,4]naftoquinona (124i).



177f **124i**

Siguiendo el método de preparación de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**) descrito en la página 324, una disolución de 175 mg (0,42 mmol, 1 eq) de la 3-(4,5-dimetoxi-2-nitrobenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**177f**) en 26 mL de MeOH se hizo reaccionar con una disolución de 50 mg (0,88 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 26 mL de MeOH. Se obtuvieron 132 mg (0,46 mmol, 75%) de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi[1,4]naftoquinona (**124i**) como un sólido rojo. P.f.: 258-260 ºC (MeOH)

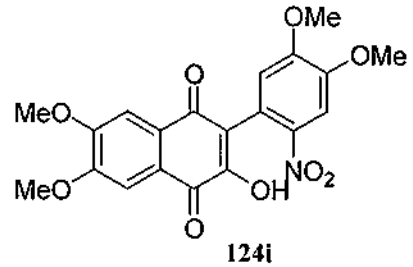
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 3,96 (s, 3 H, OCH_3); 4,01 (s, 3 H, OCH_3); 4,03 (s, 3 H, OCH_3); 4,04 (s, 3 H, OCH_3); 6,87 (s, 1 H, Ar-H); 7,55 (s, 1 H, Ar-H); 7,56 (s, 1 H, Ar-H); 7,61 (s, 1 H, OH); 7,77 (s, 1 H, Ar-H).

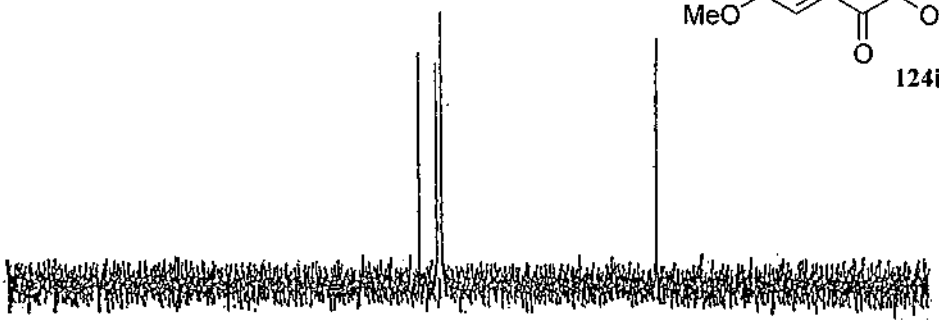
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 56,9 (OCH_3); 57,0 (2xOCH_3); 57,1 (OCH_3); 108,2 (CH); 108,4 (CH); 109,5 (CH); 114,0 (CH); 120,4 (2xC); 124,0 (C); 128,4 (C); 142,2 (C); 149,5 (C); 151,7 (C); 153,4 (C); 153,7 (C); 155,2 (C); 180,9 (C=O); 182,8 (C=O).

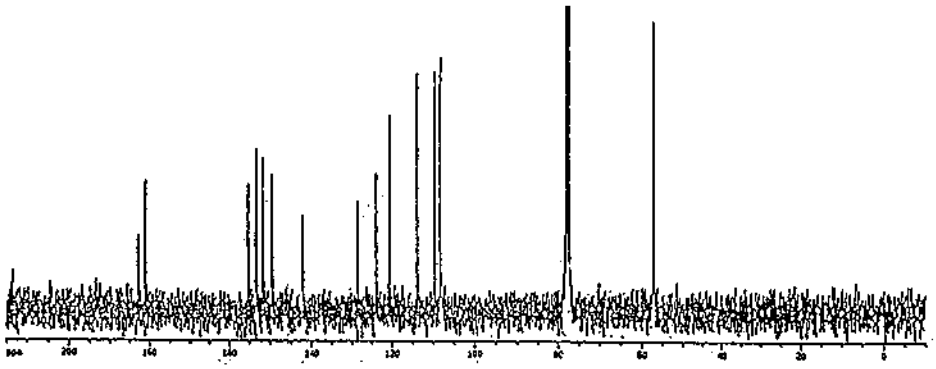
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3382 (OH); 1653 (C=O); 1520 (NO_2); 1335 (NO_2).

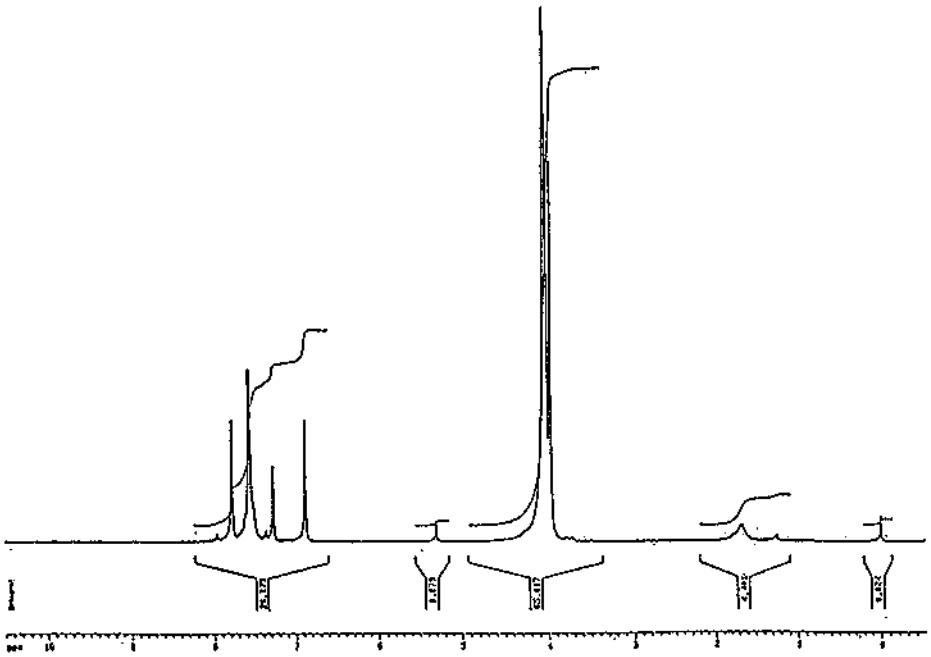
EM (*m/z*, %): 369 (M^+, 100).



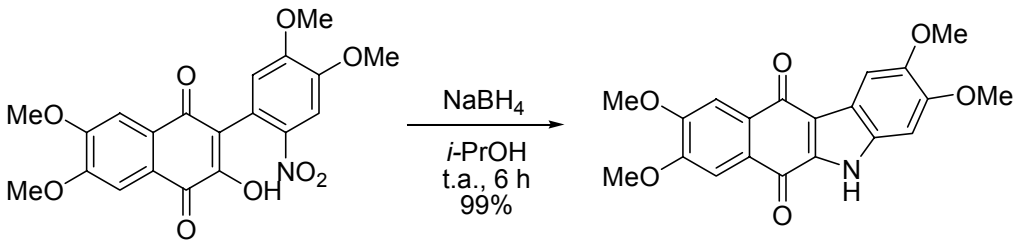
124i







Preparación de la 2,3,8,9-tetrametoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (34t).



124i **34t**

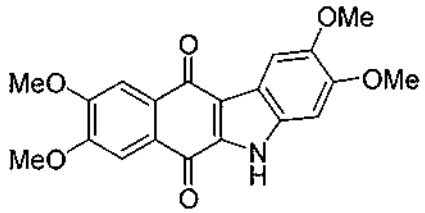
Mediante el procedimiento descrito en la página 334 para la obtención de la 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34u**), 100 mg (0,24 mmol, 1eq) de la 2-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi[1,4]naftoquinona (**124i**) en 15 mL de *i*-PrOH se trataron con 400 mg (10,6 mmol, 44 eq) de $NaBH_4$. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 88 mg (0,24 mmol, 99%) de la 2,3,8,9-tetrametoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**34t**), como un sólido granate de p.f. >300 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

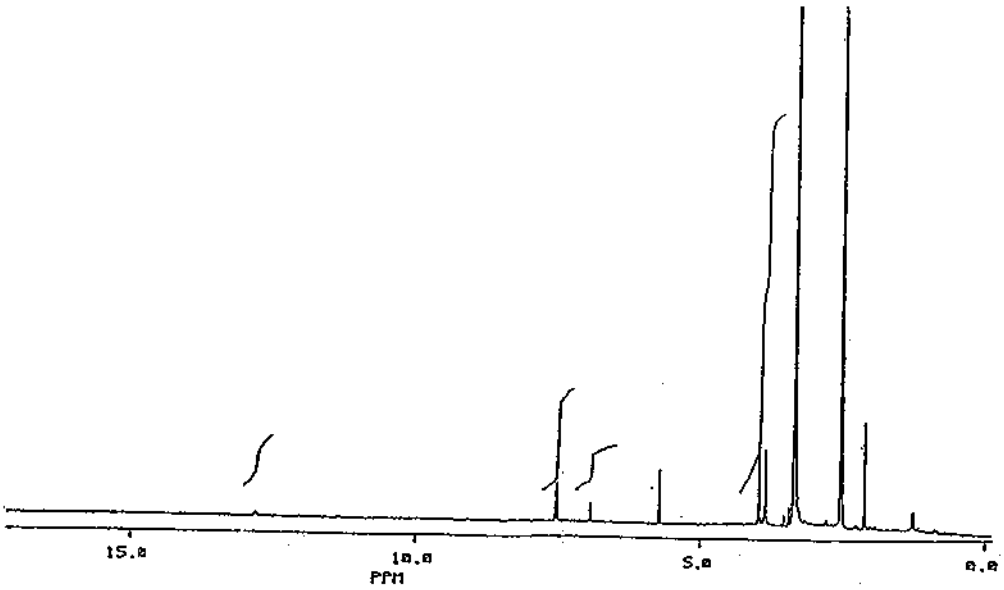
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 3,84 (s, 6 H, 2xOCH_3); 3,94 (s, 6 H, 2xOCH_3); 6,93 (s, 1 H, Ar-H); 7,50 (s, 2 H, 2xAr-H); 7,52 (s, 1 H, Ar-H); 12,79 (s, 1 H, NH).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3215 (NH); 1642 (C=O).

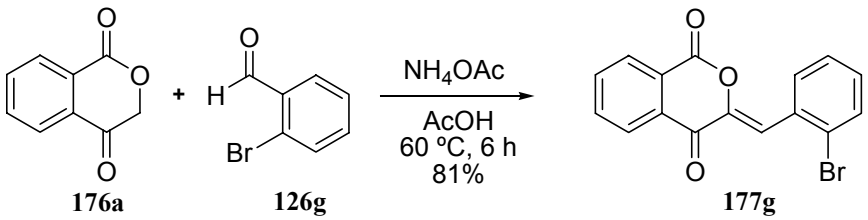
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 367 (M^+, 100).



34t



Preparación de la 3-(2-bromobenciliden)isocroman-1,4-diona (177g).



176a **126g** **177g**

Utilizando el método de preparación de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**) descrito en la página 322, una disolución de 600 mg (3,70 mmol, 1 eq) de la isocroman-1,4-diona (**176a**), 0,441 mL (3,70 mmol, 1 eq) de 2-bromobenzaldehido (**126g**) y 630 mg (8,14 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 15 mL de AcOH glacial se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Se obtuvieron 988 mg (3,00 mmol, 81%) de la 3-(2-bromobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177g**) como un sólido amarillo. P.f.: 130-132 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

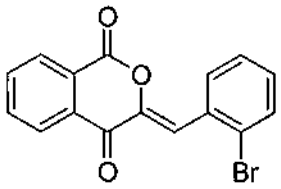
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 7,19-7,29 (m, 1 H, Ar-H); 7,38-7,46 (m, 1 H, Ar-H); 7,58-7,69 (m, 2 H, =CH + Ar-H); 7,86-7,93 (m, 2 H, 2xAr-H), 8,24-8,36 (m, 3 H, 3xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 118,1 (CH); 126,6 (C); 126,7 (C); 126,9 (CH); 127,7 (CH); 130,6 (CH); 131,2 (CH); 131,5 (C); 132,5 (CH); 133,1 (C); 133,2 (CH); 135,2 (2 x CH); 145,4 (C); 157,8 (C=O); 176,6 (C=O).

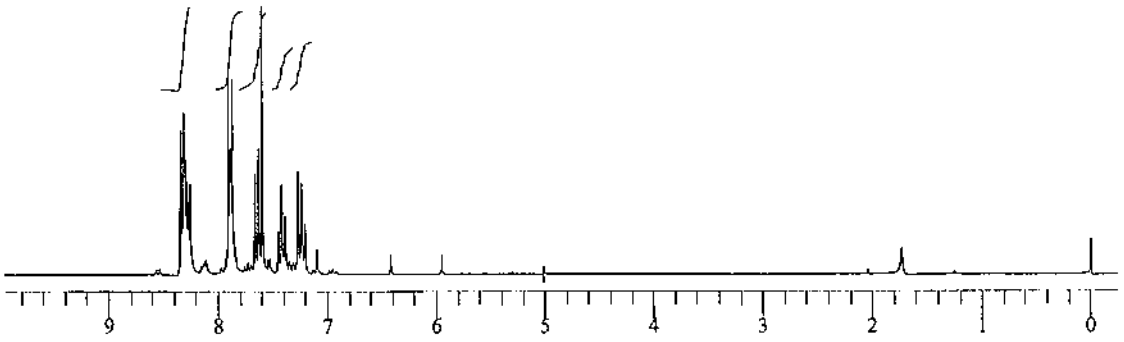
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1746 (C=O).

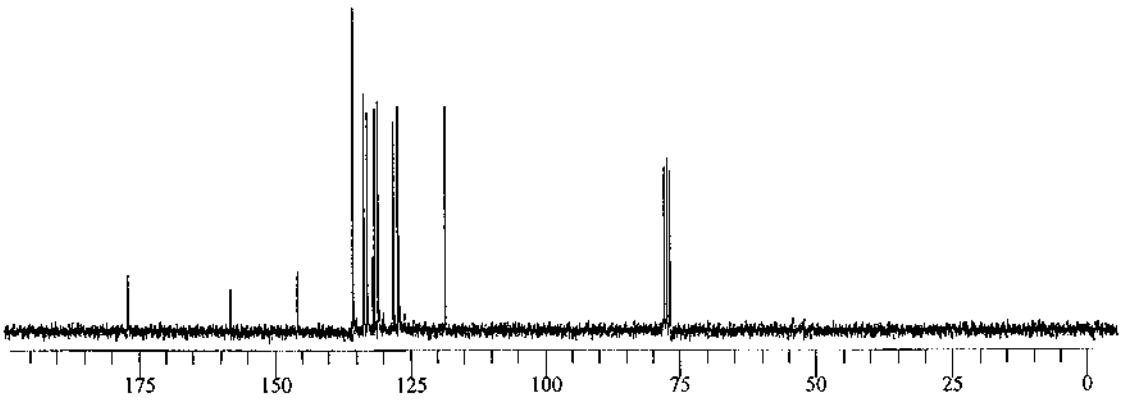
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 328 (M^+, 44); 330 (M^+, 39); 249 (100).

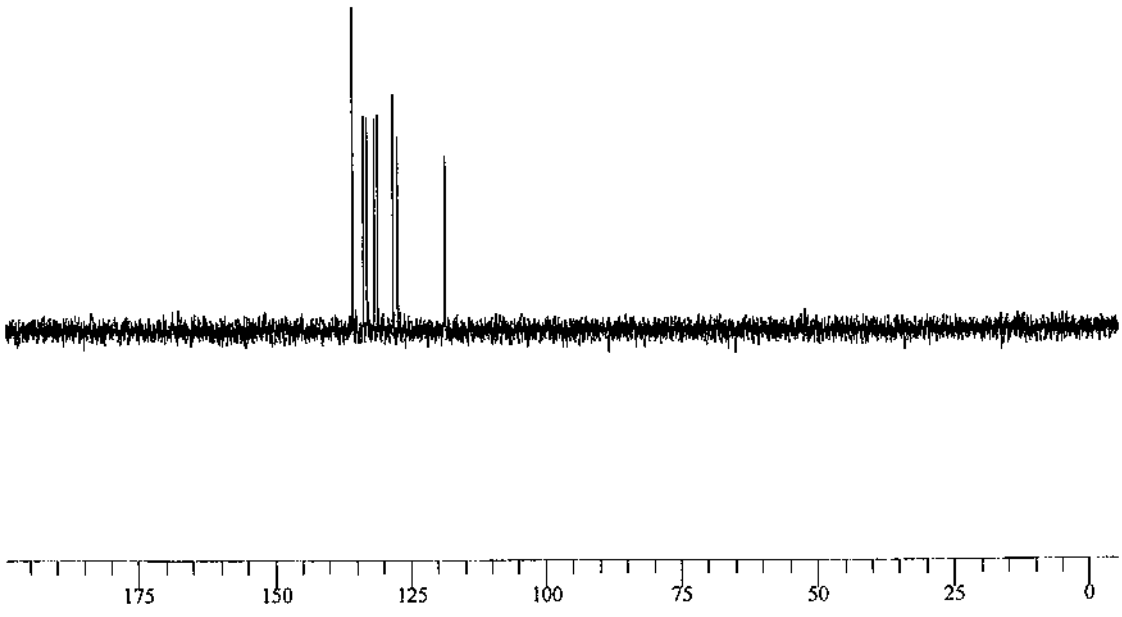
HRMS: calculado para $C_{16}H_9BrO_3$ (M^+): 327,973505. Encontrado: 327,972334. $\Delta m=1{,}171x10^{-3}$.


O
O
O
Br

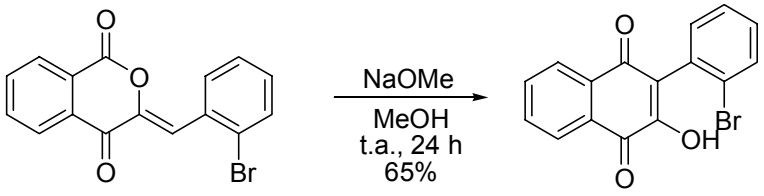
177g


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-(2-bromofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (124u).



177g **124u**

Mediante el procedimiento descrito en la página 324 para la obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**), una disolución de 500 mg (1,52 mmol, 1 eq) de la 3-(2-bromobenciliden)isocroman-1,4-diona (**177g**) en 36 mL de MeOH se hizo reaccionar con una disolución de181 mg (3,19 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 36 mL de MeOH rindiendo 325 mg (0,99 mmol, 65%) de la 2-(2-bromofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (**124u**) como un sólido rojo. P.f.: 172-174 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

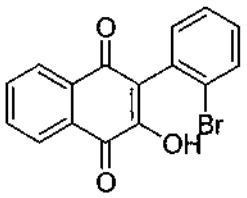
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 7,24-7,31 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,37-7,45 (m, 1 H, Ar-H); 7,66-7,85 (m, 3 H, 3xAr-H); 8,15-8,21 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 122,6 (C); 123,9 (C); 126,3 (CH); 127,1 (CH); 127,3 (CH); 129,3 (C); 130,1 (CH); 131,4 (CH); 131,8 (C); 132,7 (C + CH); 133,2 (CH); 135,4 (CH); 152,7 (C); 181,6 (C=O); 182,7 (C=O).

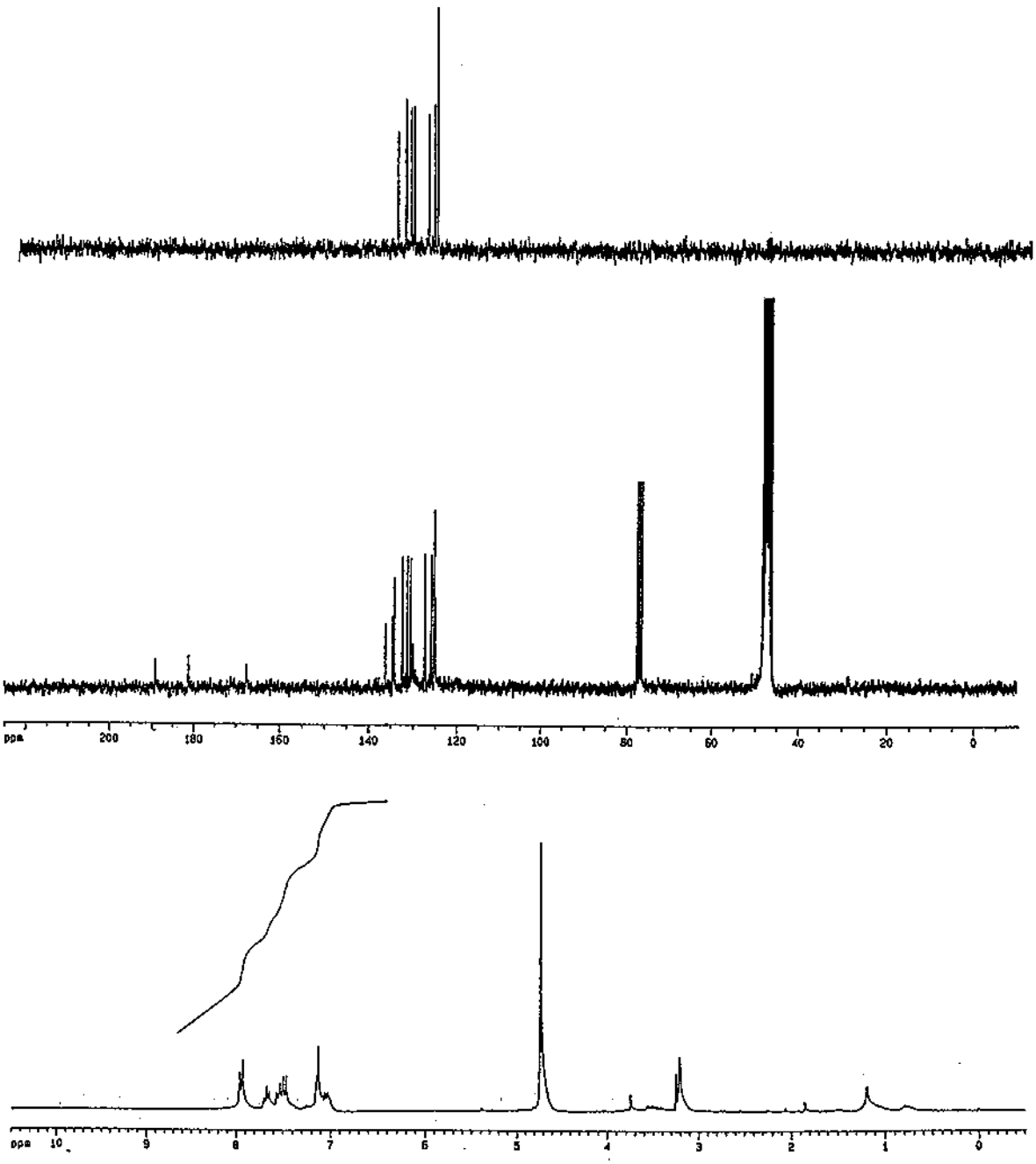
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3425 (OH); 1675 (C=O); 1641 (C=O).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 331 (MH^+, 95); 329 (MH^+, 100).

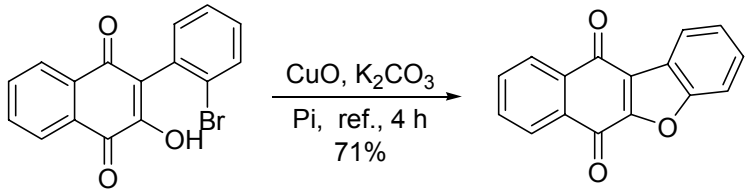
HRMS (IQ): calculado para $C_{16}H_9BrO_3$ (MH^+): 328,981330. Encontrado: 328,981836. Δm=-5,06x10^{-4}.


O
Br
OH
O

124u


ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ppm
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Preparación de la benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,11-diona (33a).



124u **33a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de refrigerante y conectado a una línea de argón, se disolvieron 65 mg (0,20 mmol, 1 eq) de la 2-(2-bromofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (**124u**) en 4 mL de piridina seca. Tras desoxigenar la mezcla de reacción, se le añadieron 55 mg (0,69 mmol, 3,5 eq) de CuO y 157 mg (1,14 mmol, 5,8 eq) de K_2CO_3, se repitió el proceso de desoxigenación y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas hasta observarse por ccf la completa desaparición del producto de partida. A continuación, el contenido del matraz se vertió sobre 25 mL de una disolución acuosa de HCl al 20% y la suspensión acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa de NaOH al 10% (3 x 15 mL), con una disolución acuosa saturada de $CuSO_4$ (3 x 20 mL), con H_2O (2 x 20 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2/hexano 1:1) rindiendo 35 mg (0,14 mmol, 71%) de un sólido amarillo de p.f. 116-118 ºC (MeOH), identificado como la benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,11-diona (**33a**).

Datos espectroscópicos:

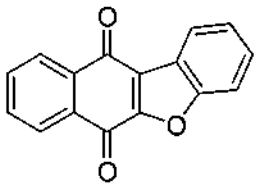
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 7,48-7,81 (m, 5 H, 5xAr-H); 8,22-8,34 (m, 3 H, 3xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 112,9 (CH); 122,7 (C); 124,0 (CH); 124,3 (C); 126,1 (CH); 126,8 (CH); 126,9 (CH); 129,6 (CH); 132,4 (C); 133,3 (C); 133,9 (CH); 134,2 (CH); 153,5 (C); 156,5 (C); 175,5 (C=O); 181,4 (C=O).

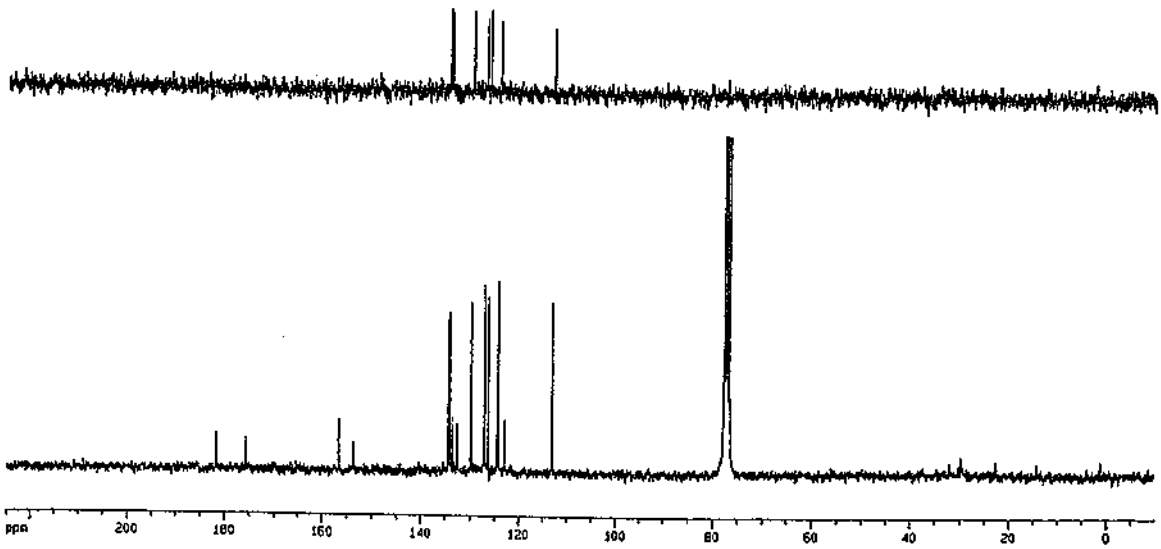
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1674 (C=O).

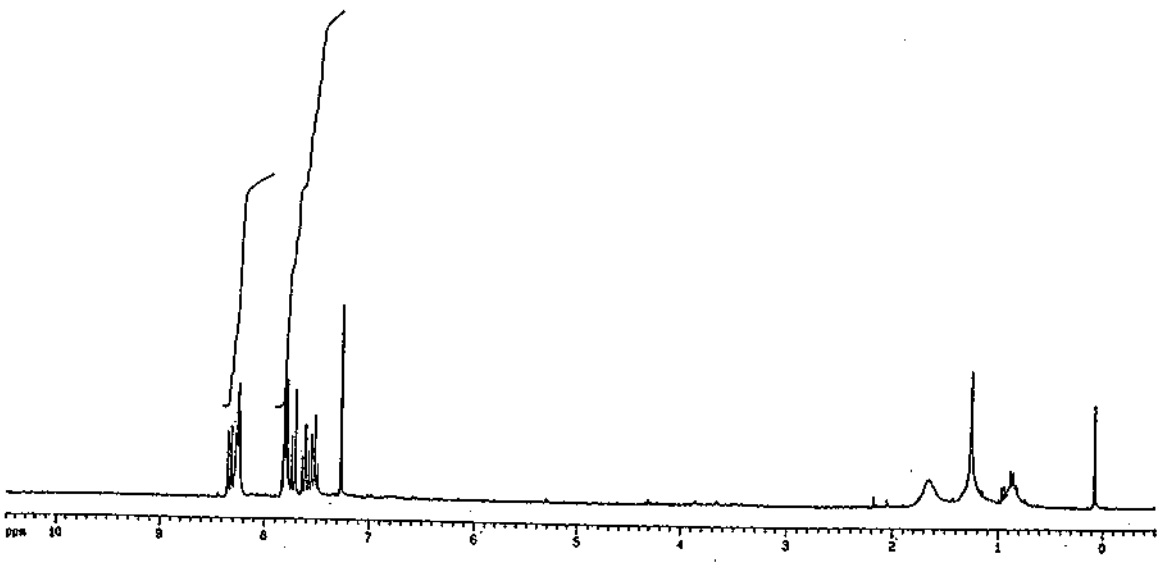
EM (*m/z*, %): 248 (M^+, 100).

Análisis calculado para $C_{16}H_8O_3$: C77,42; H3,25. Encontrado: C77,15; H3,51.

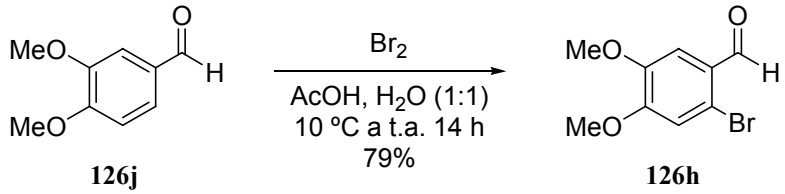


33a





Preparación del 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehido (126h).



126j **126h**

Siguiendo el procedimiento de preparación del ácido 2-bromo-4,5-dimetoxibenzoico (**65n**) (pág. 304), 10,00 g (60,18 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehido (**126j**) rindieron 11,70 g (47,74 mmol, 79%) del bromobenzaldehido correspondiente **126h**. P.f.: 138-139 ºC (MeOH).

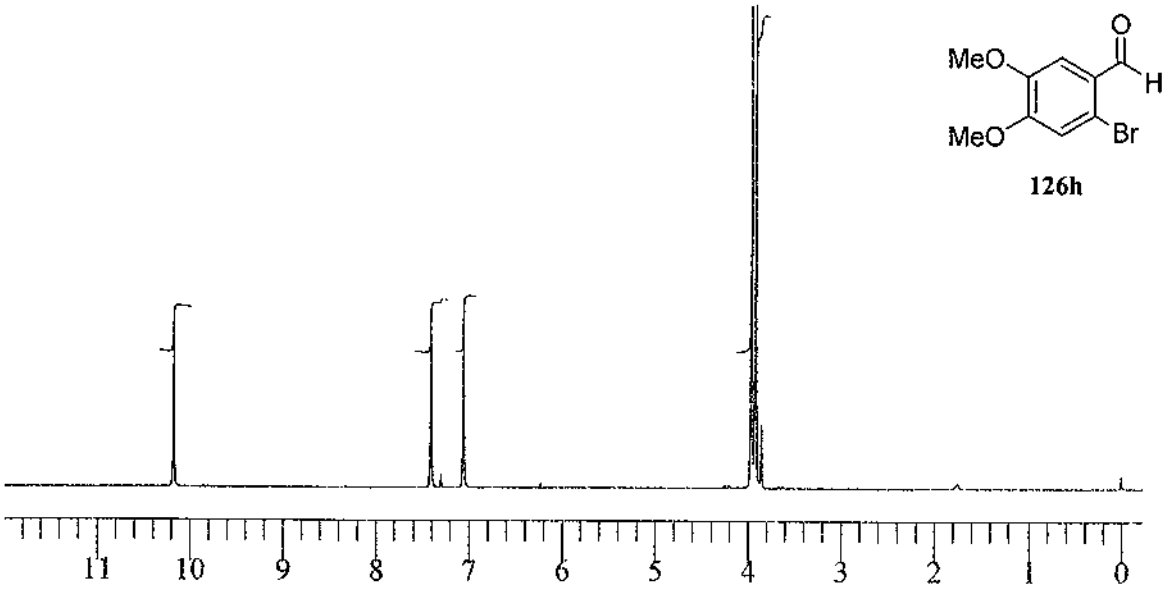
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,92 (s, 3 H, OCH_3); 3,97 (s, 3 H, OCH_3); 7,05 (s, 1 H, Ar-H); 7,40 (s, 1 H, Ar-H); 10,18 (s, 1 H, CHO).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,1 (OCH_3); 56,4 (OCH_3); 110,3 (CH); 115,3 (CH); 120,3 (C); 126,4 (C); 148,8 (C); 154,4 (C); 190,6 (CHO).

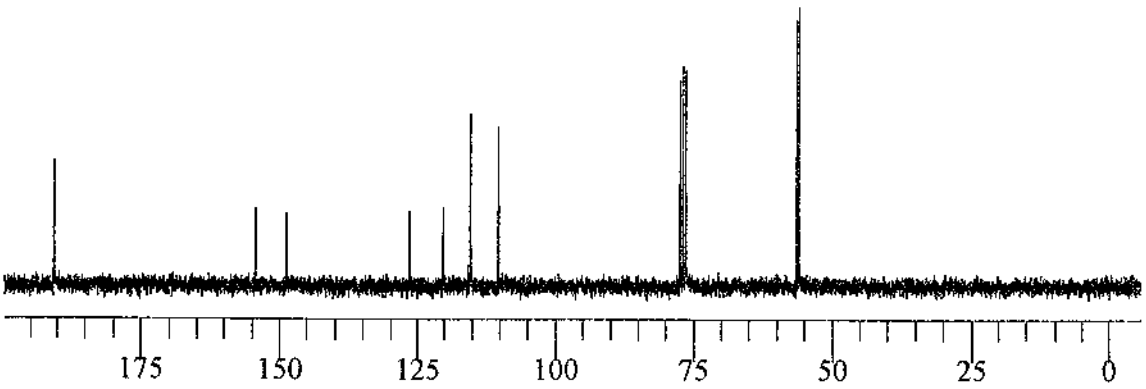
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1670 (C=O).

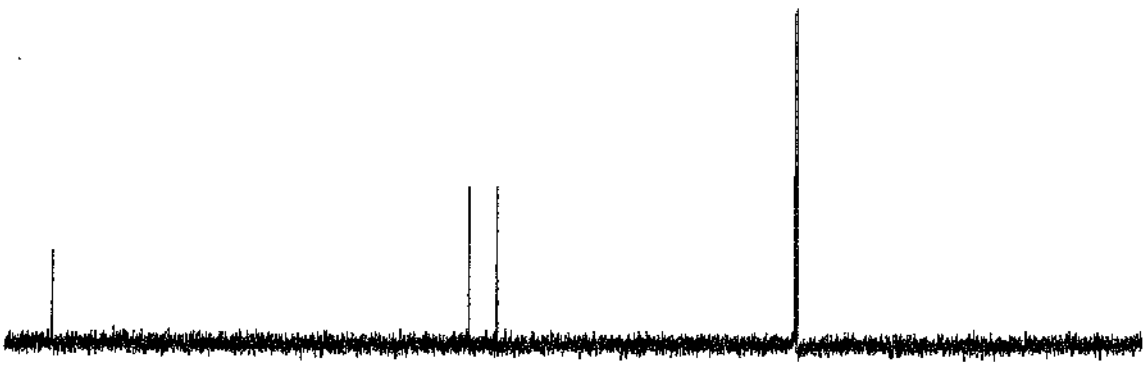
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 247 (MH^+, 97); 245 (MH^+, 100).

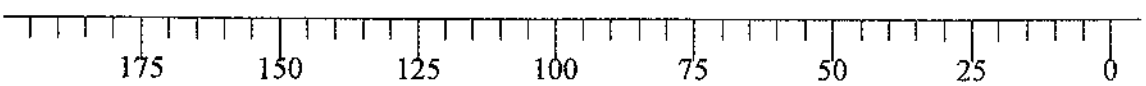

MeO
MeO
O
H
Br

126h

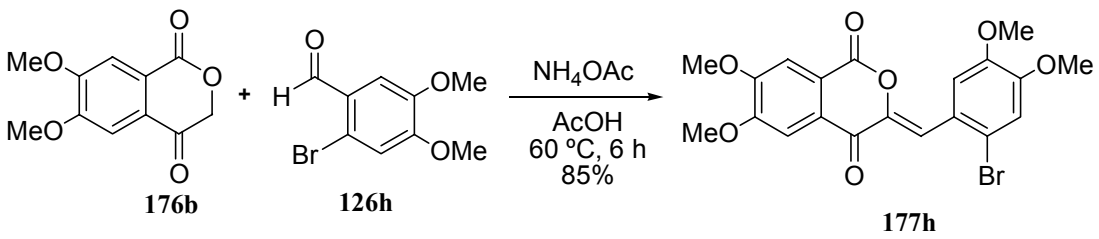
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0




175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 3-(2-bromo-4,5-dimetoxibenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (177h).



176b **126h** **177h**

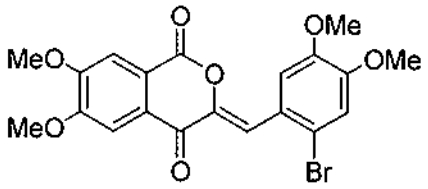
Mediante el procedimiento de obtención de la 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**) (pág. 322), una disolución de 200 mg (0,90 mmol, 1 eq) de la 6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**176b**), 221 mg (0,90 mmol, 1 eq) de 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehido (**126h**) y 153 mg (1,98 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc en 8 mL de AcOH glacial se calentó a 60 ºC durante 6 horas. Siguiendo la elaboración descrita se aislaron 342 mg (0,76 mmol, 85%) de la 3-(2-bromo-4,5-dimetoxibenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**177h**) como un sólido amarillo. P.f.: 289-290 ºC desc. (MeOH).

Datos espectroscópicos:

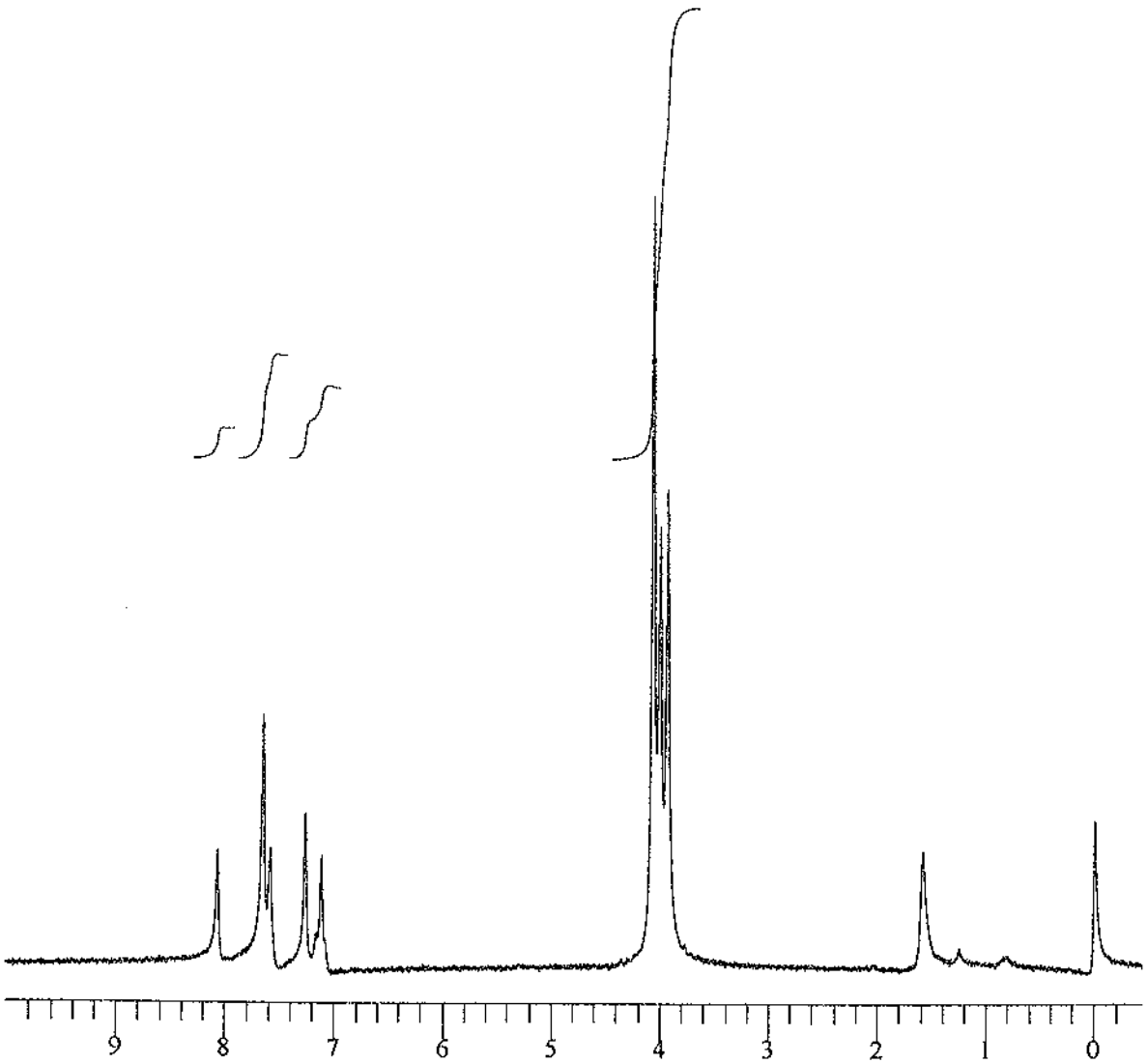
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,94 (s, 3 H, OCH_3); 4,00 (s, 3 H, OCH_3); 4,07 (s, 6 H, 2xOCH_3); 7,12, 7,27, 7,58, 7,65, 8,08 (ss, 5 H, 4xAr-H + =CH).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1734 (C=O).

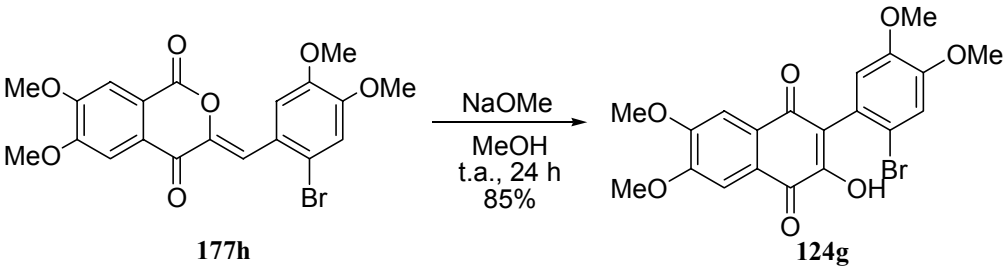
EM (*m/z*, %): 450 (M^+, 10); 448 (M^+, 10); 369 (100).



177h



Preparación de la 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi-[1,4]naftoquinona (124g).



177h **124g**

Siguiendo el método de obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**) descrito en la página 324, una disolución de 200 mg (0,45 mmol, 1 eq) de la 3-(2-bromo-4,5-dimetoxibenciliden)-6,7-dimetoxiisocroman-1,4-diona (**177h**) en 60 mL de MeOH se trató con una disolución de 53 mg (0,93 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 60 mL de MeOH. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 170 mg (0,38 mmol, 85%) de la 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi[1,4]naftoquinona (**124g**) como un sólido rojo. P.f.: 222-224 ºC (MeOH).

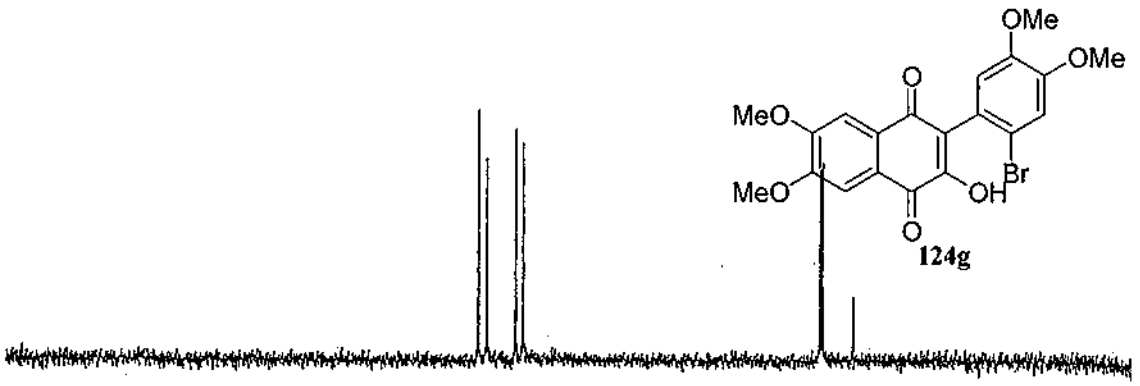
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,83 (s, 3 H, OCH_3); 3,88 (s, 3 H, OCH_3); 4,01 (s, 6 H, 2xOCH_3); 6,75 (s, 1 H, Ar-H); 7,12 (s, 1 H, Ar-H); 7,52 (s, 1 H, Ar-H); 7,58 (s, 1 H, Ar-H).

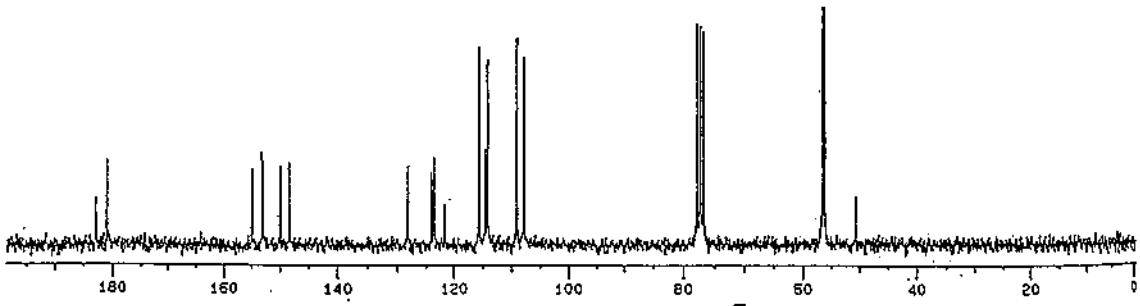
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,0 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 56,5 (OCH_3); 56,6 (OCH_3); 107,8 (CH); 109,0 (CH); 114,1 (CH); 114,5 (C); 115,5 (CH); 121,6 (C); 123,6 (C); 123,9 (C); 128,1 (C); 148,3 (C); 149,8 (C); 152,9 (C); 153,1 (C); 154,8 (C); 180,8 (C=O); 182,8 (C=O).

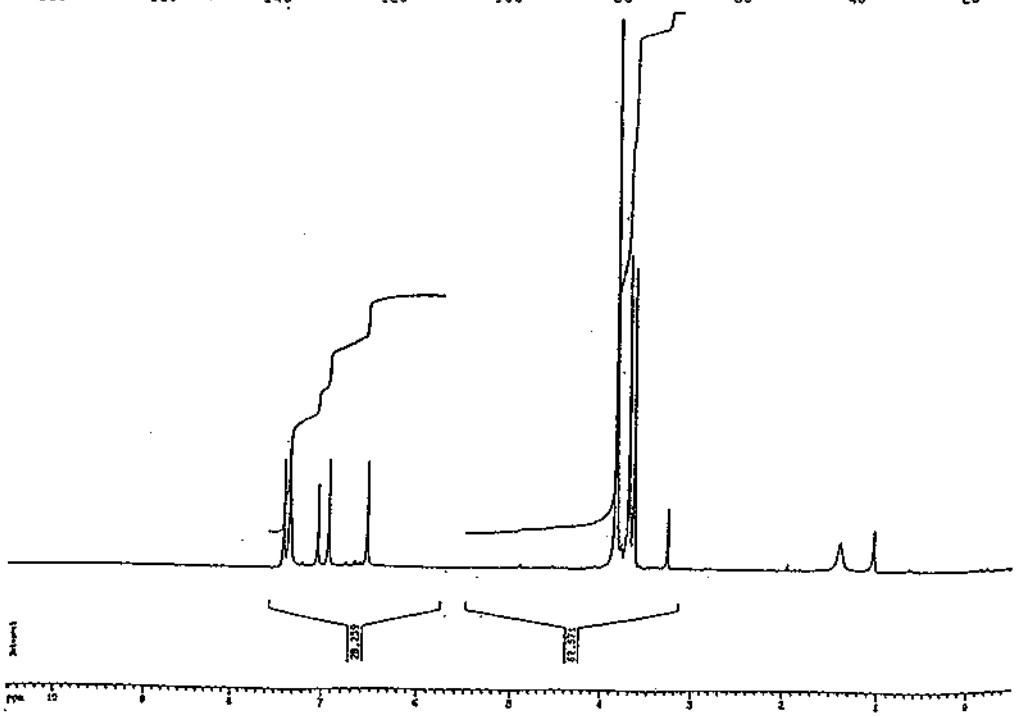
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3363 (OH); 1653 (C=O); 1582 (C=O).

EM (*m/z*, %): 450 (M^+, 14); 448 (M^+, 15); 369 (100).

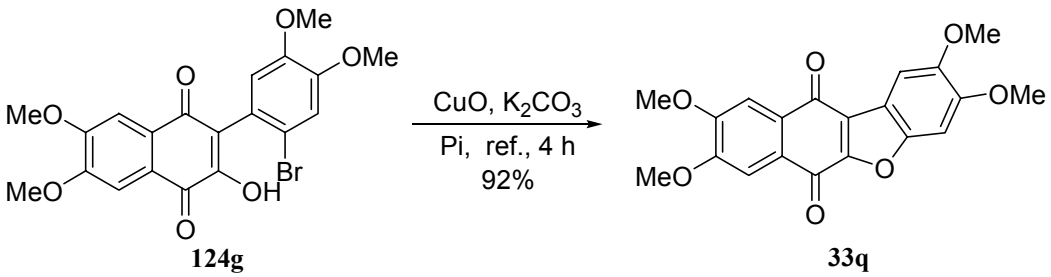


124g





Preparación de la 2,3,8,9-tetrametoxibenzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,11-diona (33q).



124g **33q**

Siguiendo el método de preparación de la benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,11-diona (**33a**) (pág. 360), 100 mg (0,22 mmol, 1 eq) de la 2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi-6,7-dimetoxi[1,4]naftoquinona (**124g**) en 4 mL de piridina seca se hicieron reaccionar con 55 mg (0,69 mmol, 3,5 eq) de CuO y 157 mg (1,14 mmol, 5,8 eq) de K_2CO_3. Siguiendo la elaboración descrita se obtuvieron 75 mg (0,20 mmol, 92%) de un sólido naranja, cromatográficamente puro, que se identificó como la 2,3,8,9-tetrametoxibenzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,11-diona (**33q**). P.f.: 282-284 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

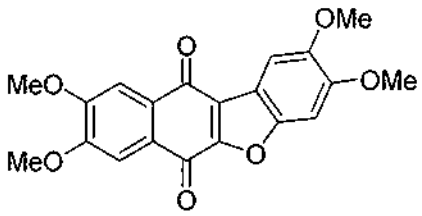
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,99 (s, 3 H, OCH_3); 4,02 (s, 3 H, OCH_3); 4,06 (s, 3 H, OCH_3); 4,07 (s, 3 H, OCH_3); 7,11 (s, 1 H, Ar-H); 7,58 (s, 1 H, Ar–H); 7,62 (s, 1 H, Ar-H); 7,64 (s, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 56,8 (OCH_3); 56,9 (3xOCH_3); 95,7 (CH); 103,1 (CH); 108,8 (CH); 108,9 (CH); 115,6 (C); 124,7 (C); 127,5 (C); 128,2 (C); 149,8 (2xC); 152,6 (C); 153,1 (C); 153,5 (2xC); 174,5 (C=O); 181,9 (C=O).

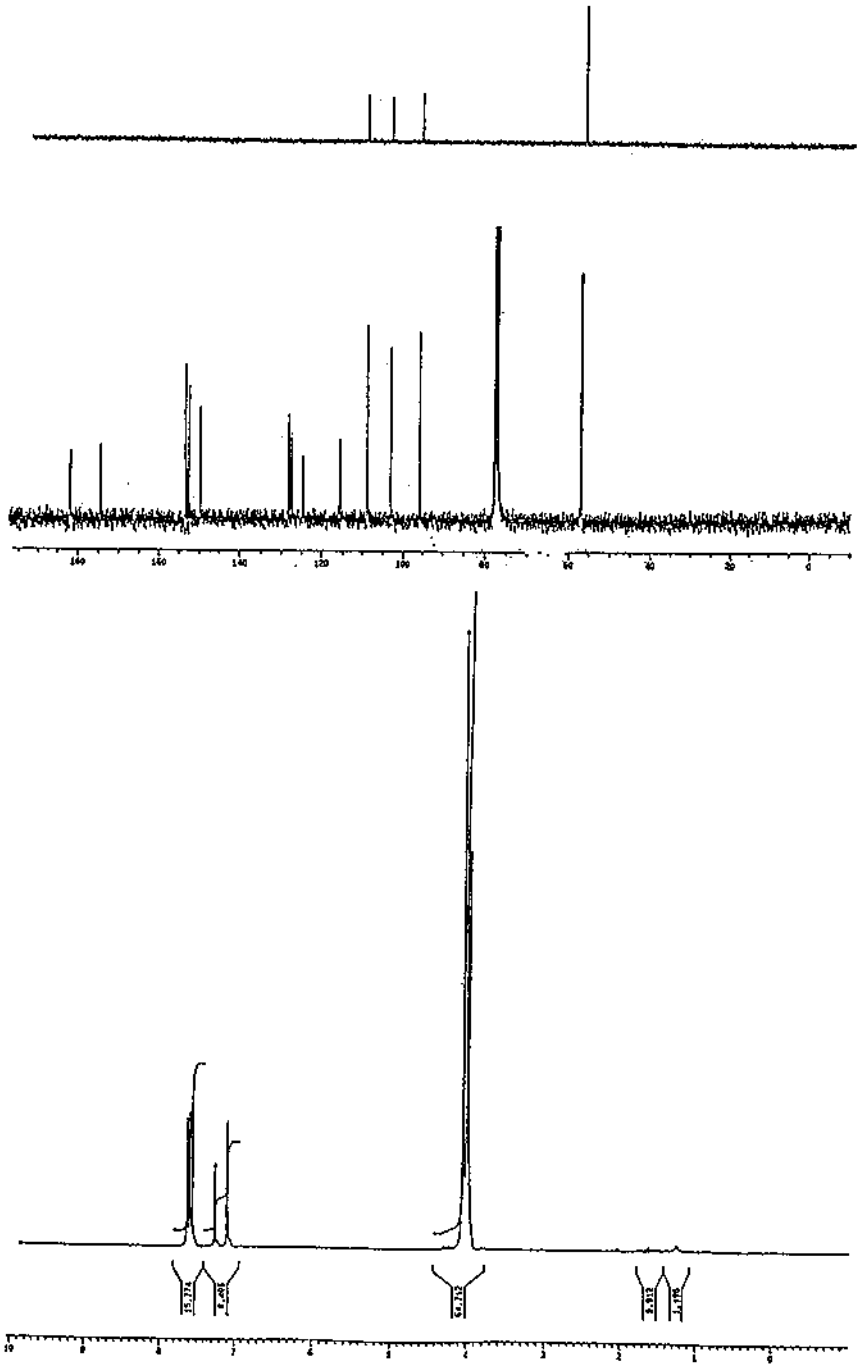
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1666 (C=O).

EM (*m/z*, %): 368 (M^+, 100).

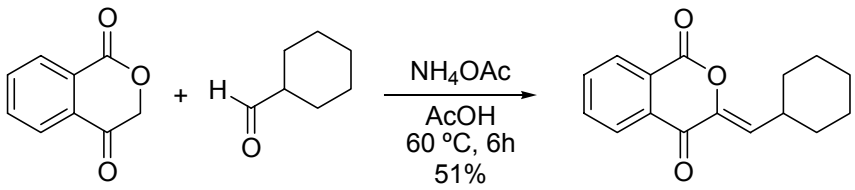
Análisis calculado para $C_{20}H_{16}O_7$: C65,22; H4,38. Encontrado: C65,49; H4,61.



33q



Preparación de la 3-ciclohexilmetilenisocroman-1,4-diona (192a).



176a **194a** **192a**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante se disolvieron 100 mg (0,62 mmol, 1 eq) de la isocroman-1,4-diona (**176a**) y 0,076 mL (0,62 mmol, 1 eq) de ciclohexancarbaldehido **194a** en 3 mL de AcOH glacial. Se añadieron 105 mg (1,36 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc y la disolución resultante se calentó a 60 ºC durante 6 horas. A continuación, se eliminó la mayor parte del AcOH en el rotavapor. El residuo resultante se suspendió en 10 mL de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente CH_2Cl_2/hexano 4:6). Se obtuvieron 81 mg (0,32 mmol, 51%) de la 3-ciclohexilmetilenisocroman-1,4-diona (**192a**) como un sólido blanco. P.f.: 115-117 ºC (MeOH).

Datos espectroscópicos:

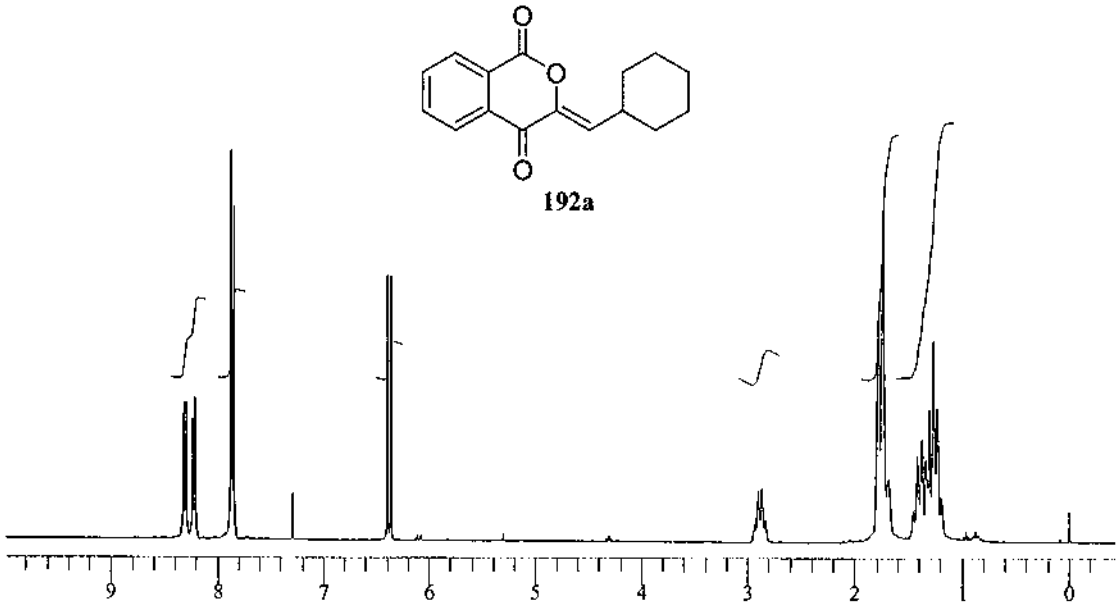
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,16-1,43 (m, 5 H, 2xCH_2 + CH); 1,60-1,82 (m, 5 H, 2xCH_2 + CH); 2,76-2,93 (m, 1 H, CH); 6,33 (d, 1 H, J = 10,2 Hz, =CH); 7,80-7,86 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,15-8,22 (m, 1 H, Ar-H); 8,25-8,31 (m, 1 H, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 25,2 (2xCH_2); 25,7 (CH_2); 31,7 (2xCH_2); 34,5 (CH); 126,6 (=CH); 127,3 (C); 130,5 (CH); 131,3 (CH); 133,3 (C); 134,8 (CH); 134,9 (CH); 145,0 (C); 158,6 (C=O); 176,6 (C=O).

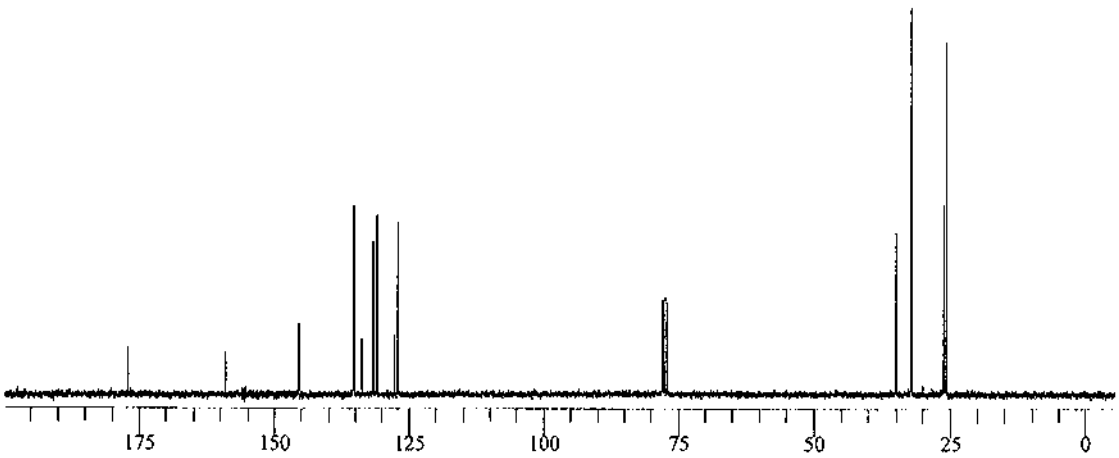
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1742 (C=O).

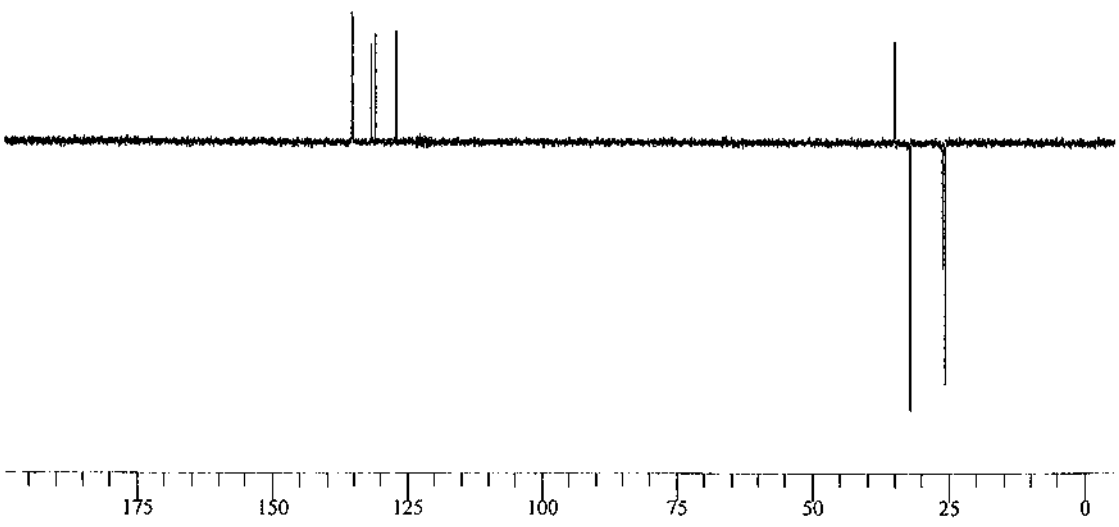
EM (*m/z*, %): 256 (M^+, 21); 104 (100).

HRMS: calculado para $C_{16}H_{16}O_3$ (M^+): 256,109945. Encontrado: 256,110641. Δm=-6,96x10^{-4}.

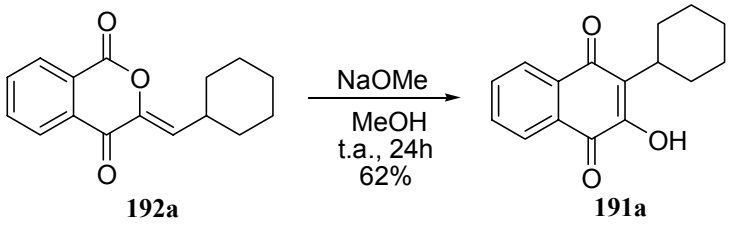


192a





Preparación de la 2-ciclohexil-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (191a).



192a **191a**

A una disolución de 50 mg (0,20 mmol, 1 eq) de la 3-ciclohexilmetilenisocroman-1,4-diona (**192a**) en 8 mL de MeOH, contenida en un matraz de fondo redondo de 100 mL y enfriada externamente con un baño de agua-hielo, se le añadió, gota a gota, una disolución de 23 mg (0,41 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 8 mL de MeOH. Una vez terminada la adición, la reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 15 mL de H_2O y se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 M. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo sólido obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa (eluyente MeOH/CH_2Cl_2). Se obtuvieron 31 mg (0,12 mmol, 62%) de la 2-ciclohexil-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (**191a**) como un sólido rojo.

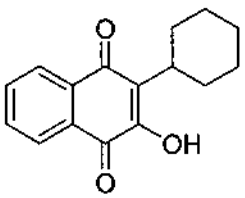
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 0,66-0,87 (m, 2 H, CH_2); 0,97-1,33 (m, 3 H, CH_2 + CH); 1,48-1,70 (m, 3 H, CH_2 + CH); 1,72-1,91 (m, 1 H, CH); 2,13 (d, 2 H, J = 6,5 Hz, CH_2); 4,61 (sa, 1 H, OH); 7,43 (d, 1 H, J = 7,4 Hz, Ar-H); 7,66-7,78 (m, 2 H, 2xAr-H); 7,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz, Ar-H).

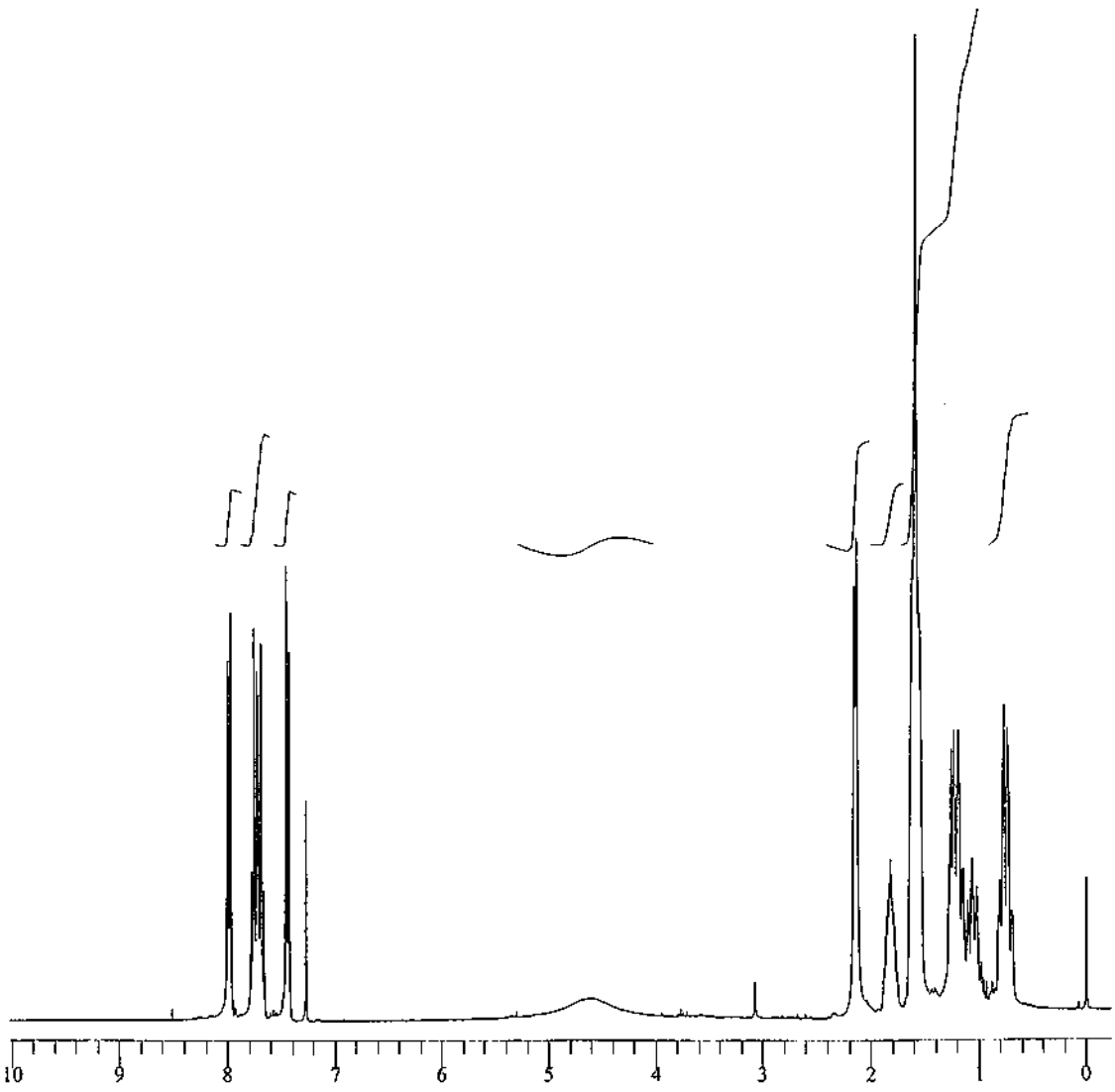
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3520 (OH); 1671 (C=O).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 257 (MH^+, 100).

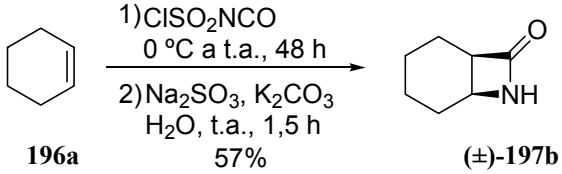
Análisis calculado para $C_{16}H_{16}O_3$: C74,98; H6,29. Encontrado: C74,73; H6,47.



191a



Preparación de la 7-azabiciclo[4.2.0]octan-8-ona (197b).



196a **(±)-197b**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron 5 mL (49,36 mmol, 1 eq) de ciclohexeno (**196a**). Se enfrió a –78 ºC en un baño de acetona/CO_2 sólido y se añadieron, gota a gota, 4,6 mL (52,98 mmol, 1,07 eq) de $ClSO_2NCO$. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 48 horas, dejando que ésta alcanzase la temperatura ambiente. Transcurrido dicho tiempo, el crudo de reacción se adicionó, gota a gota, sobre una disolución de 14,31 g (113,53 mmol, 2,3 eq) de Na_2SO_3 y 20,26 g (146,6 mmol, 3 eq) de K_2CO_3 en 100 mL de H_2O. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se extrajo con AcOEt (4 x 40 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente AcOEt/CH_2Cl_2 1:1). Se obtuvieron de este modo 3,5 g (56,65 mmol, 57%) de la 7-azabiciclo[4.2.0]octan-8-ona (**±-197b**) como un sólido blanco de p.f.:52-54 ºC (AcOEt/hexano).

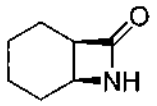
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,37-1,92 (m, 8 H, 4xCH_2); 3,18-3,25 (m, 1 H, CH); 3,81-3,86 (m, 1 H, CH); 6,55 (sa, 1 H, NH).

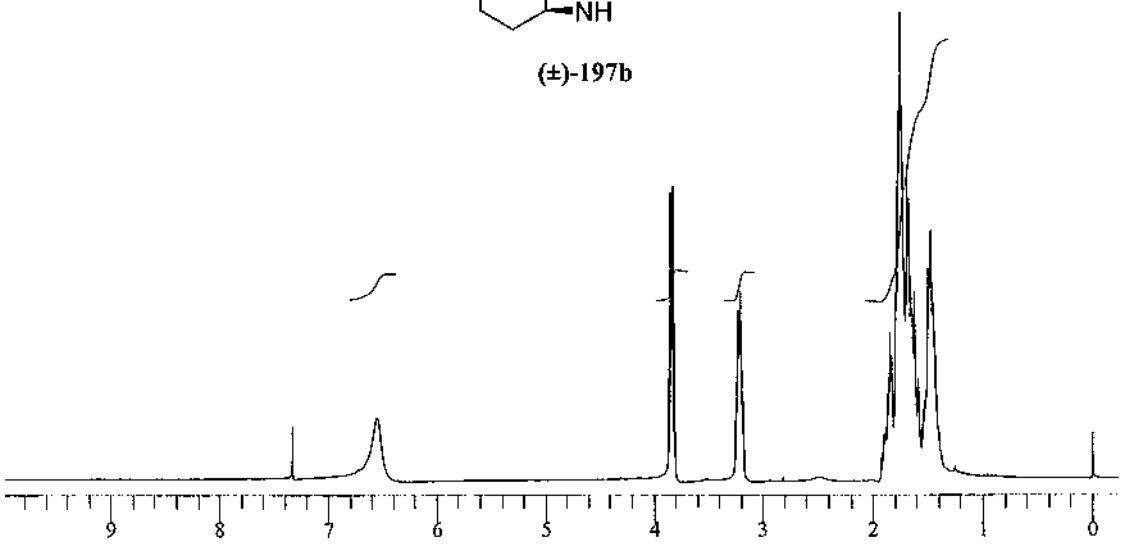
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 16,6 (CH_2); 18,8 (CH_2); 19,7 (CH_2); 25,4 (CH_2); 46,6 (CH); 47,3 (CH); 172,5 (C=O).

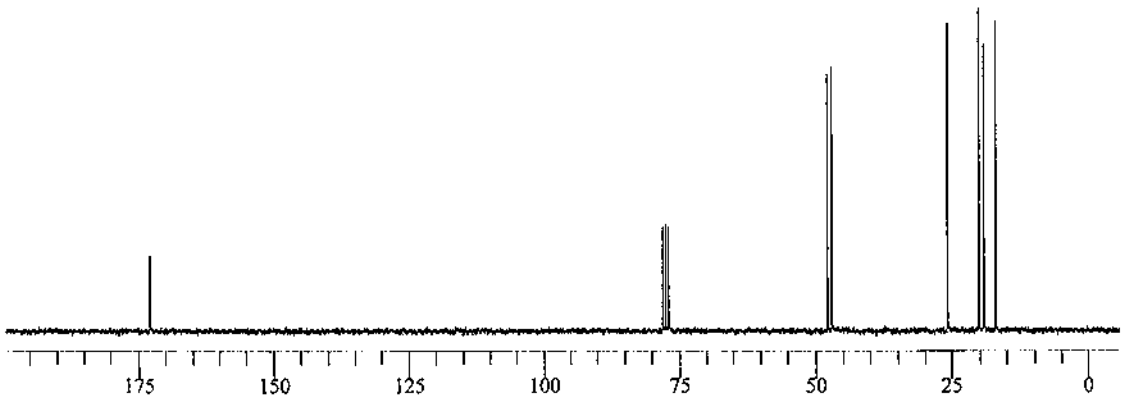
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3219 (NH); 1739 (C=O).

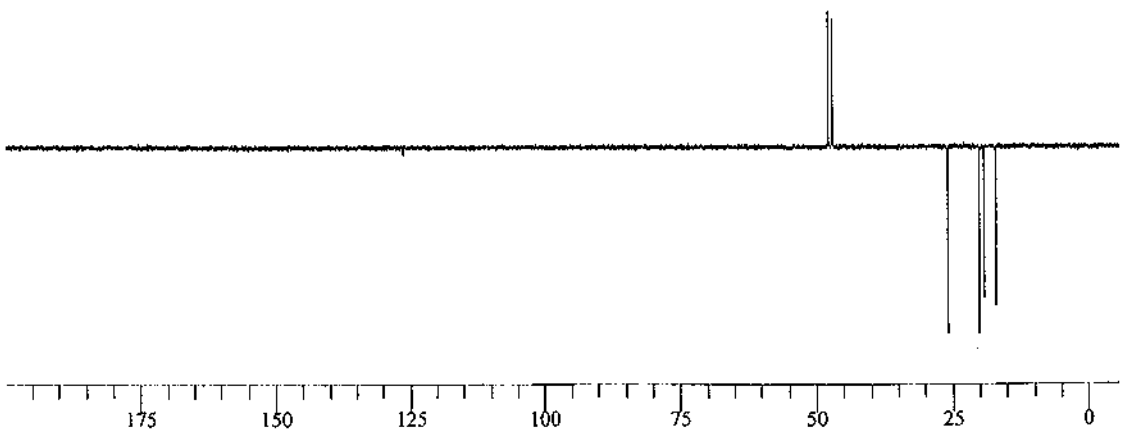
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 126 (MH^+, 51);125 (100).


O
NH

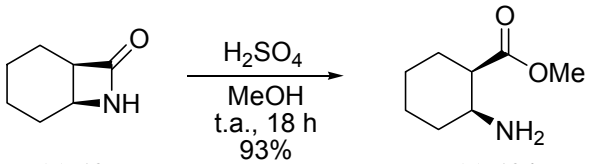
(±)-197b


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-aminociclohexancarboxilato de metilo (194b).



(±)-197b **(±)-194b**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se disolvieron 1,071 g (8,56 mmol, 1 eq) de la 7-azabiciclo[4.2.0]octan-8-ona (**197b**) en 76 mL de MeOH. Se añadieron 3 mL de H_2SO_4 al 95% y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se eliminó la mayor parte del MeOH en el rotavapor y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Se obtuvieron 1,25 g (7,95 mmol, 93%) de un aceite amarillo cromatográficamente puro, que se identificó como el 2-aminociclohexancarboxilato de metilo (**194b**).

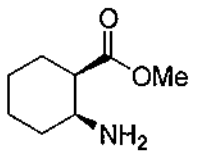
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,21-1,95 (m, 8 H, 4xCH_2); 2,53-2,62 (m, 1 H, CH); 3,27-3,32 (m, 1 H, CH); 3,69 (s, 3 H, OCH_3).

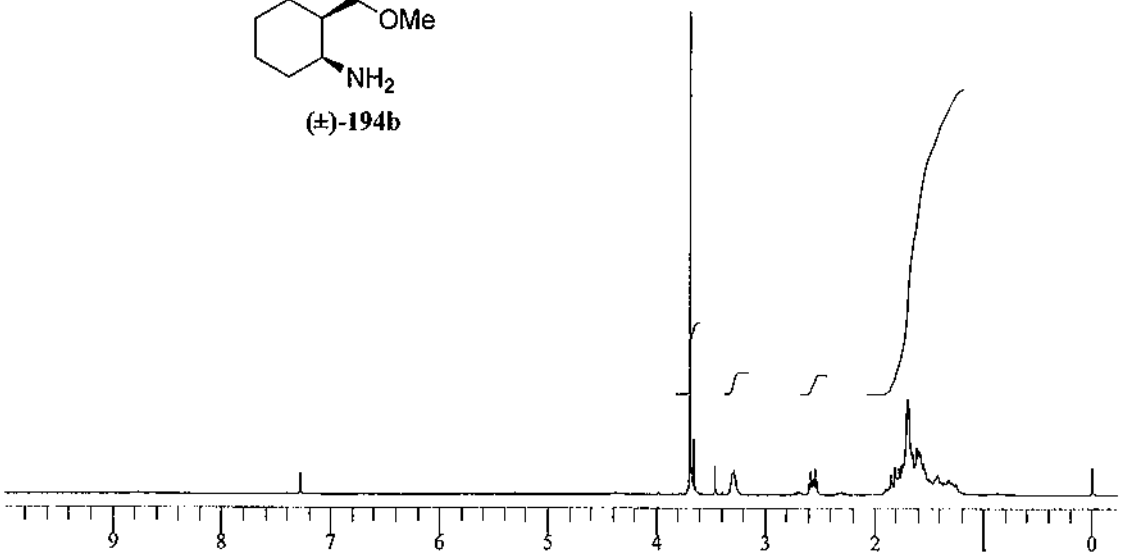
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 20,3 (CH_2); 23,2 (CH_2); 23,6 (CH_2); 32,3 (CH_2); 46,5 (CH); 47,9 (CH); 50,7 (OCH_3); 174,2 (C=O).

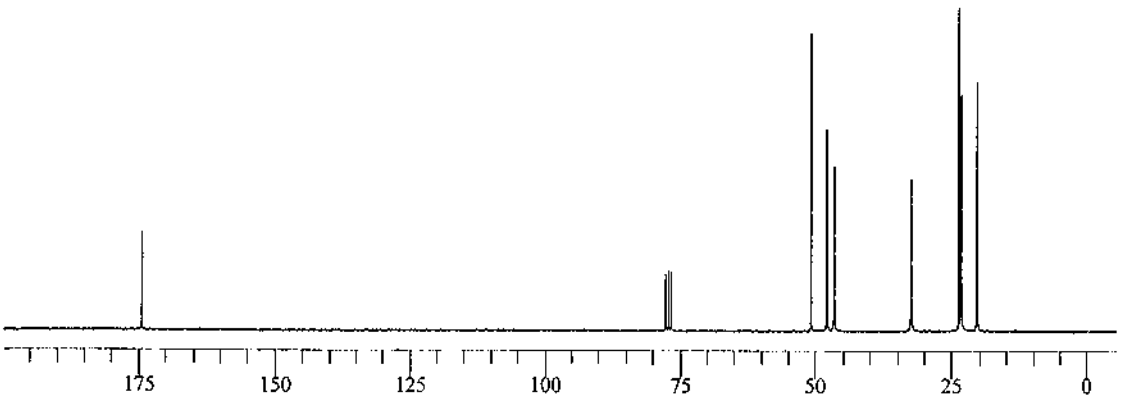
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3387 (NH); 1731 (C=O).

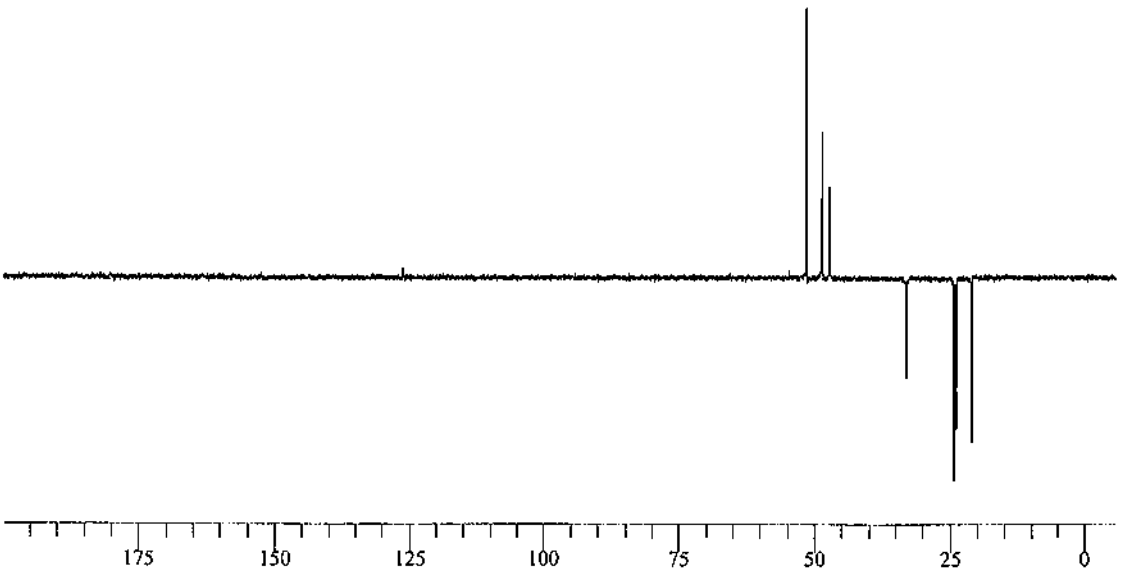
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 158 (MH^+, 52); 56 (100).


O
OMe
NH2

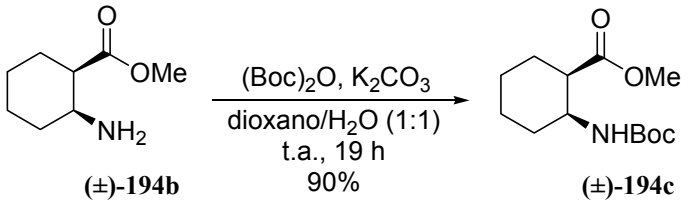
(±)-194b


9
8
7
6
5
4
3
2
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del (2-acetilciclohexil)carbamato de *t*-butilo (194c).



(±)-194b **(±)-194c**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvieron 554 mg (3,52 mmol, 1 eq) del 2-aminociclohexancarboxilato de metilo (**194b**) en 10 mL de dioxano/H_2O (1:1). Se añadieron 1,46 g (10,57 mmol, 3 eq) de K_2CO_3 y 1,15 g (5,29 mmol, 1,5 eq) de $(Boc)_2O$. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 25 mL de H_2O y se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en el rotavapor a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 15:85) rindiendo 812 mg (3,16 mmol, 90%) del (2-acetilciclohexil)carbamato de *t*-butilo (**194c**) como un aceite amarillo claro.

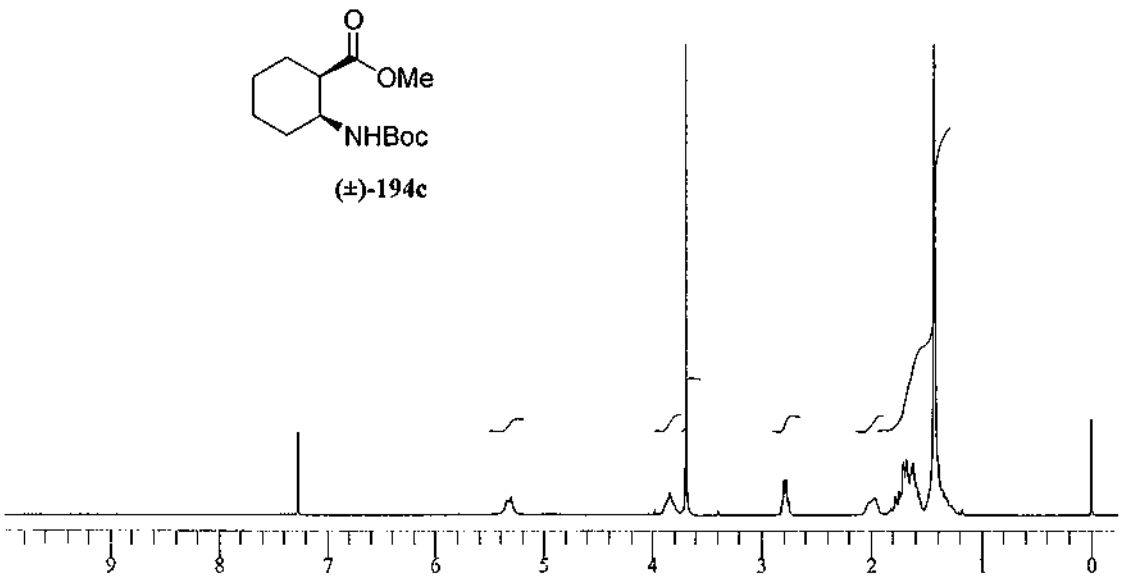
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,43 (s, 13 H, 3xCH_3 + 2xCH_2); 1,53-1,79 (m, 3 H, CH_2 + CH*H*); 1,92-2,04 (m, 1 H, C*H*H); 2,72-2,84 (m, 1 H, CH); 3,69 (s, 3 H, OCH_3); 3,80-3,93 (m, 1 H, CH); 5,37 (d, 1 H, J = 8,8 Hz, NH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 22,4 (CH_2); 23,6 (CH_2); 26,6 (CH_2); 28,2 (3xCH_3); 29,6 (CH_2); 44,6 (CH); 48,8 (CH); 51,4 (OCH_3); 78,9 (C); 155,1 (C=O); 174,2 (C=O).

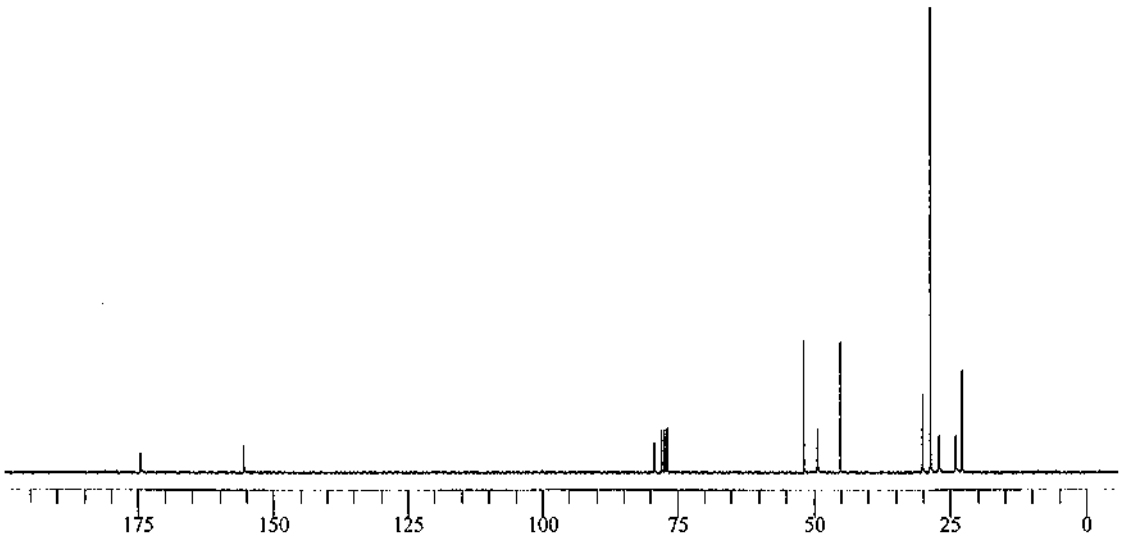
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3376 (NH); 1716 (C=O).

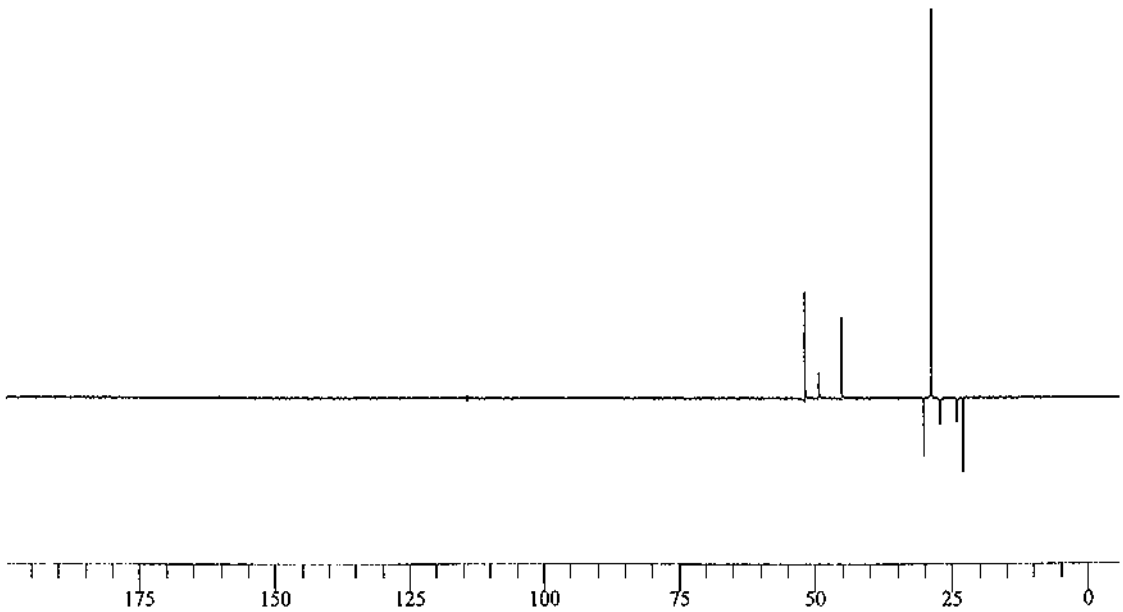
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 258 (MH^+, 19); 156 (100).


O
OMe
NHBoc

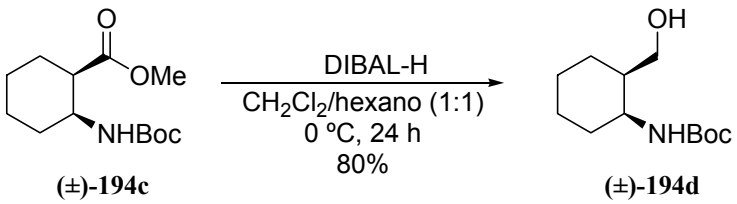
(±)-194c

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del (2-hidroximetilciclohexil)carbamato de *t*-butilo (194d).



(±)-194c **(±)-194d**

A una disolución de 3,10 g (12,04 mmol, 1 eq) de (2-acetilciclohexil)carbamato de *t*-butilo (**194c**) en 48 mL de CH_2Cl_2 seco, contenida en un matraz de fondo redondo de 250 mL y enfriada a 0 ºC con un baño de agua-hielo, se le añadieron, gota a gota, 48,16 mL (48,16 mmol, 4 eq) de DIBAL-H (1M en hexano). La disolución resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durate 24 horas. A continuación, se añadió lentamente 5 mL de una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y 6 mL de una disolución acuosa de HCl al 5 %. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y el precipitado formado se separó mediante filtración a vacío. Dicho precipitado se lavó varias veces con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró en el rotavapor a sequedad. Se obtuvo un residuo aceitoso que se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:3), lo que permitió obtener 2,20 g (9,59 mmol, 80%) del (2-hidroximetilciclohexil)carbamato de *t*-butilo (**194d**), como un sólido blanco. P.f.: 88-89 ($CHCl_3$).

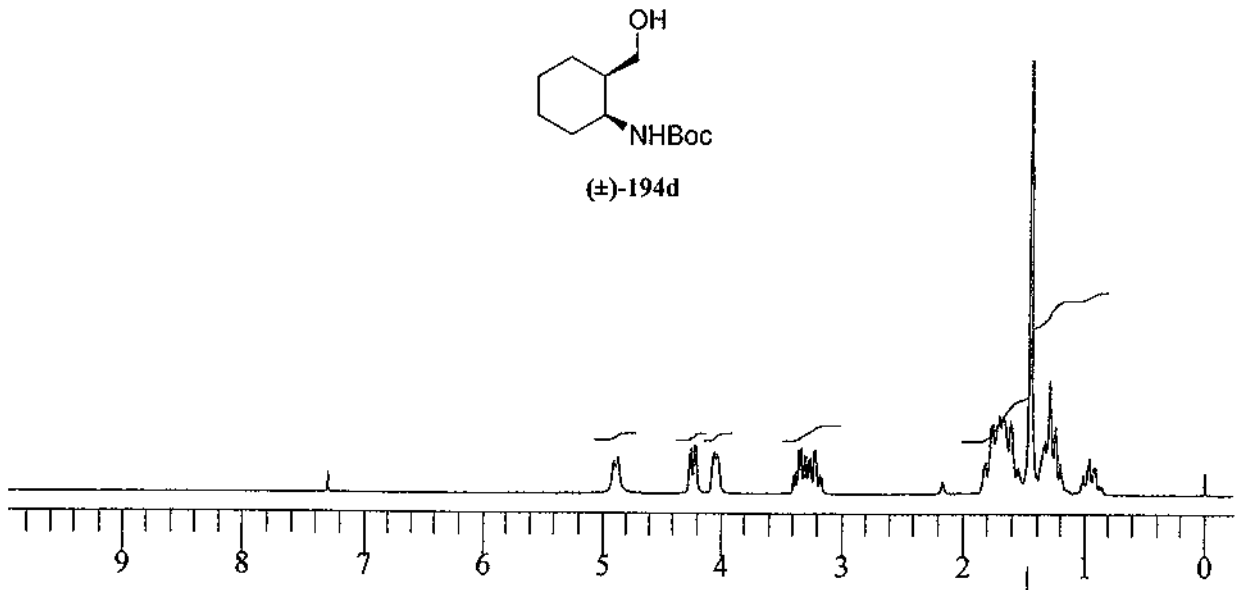
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,15-1,40 (m, 3 H, CH + CH_2); 1,46 (s, 9 H, 3xCH_3); 1,54-1,87 (m, 6 H, 3xCH_2); 3,14-3,42 (m, 2 H, CH_2-OH); 4,00-4,12 (m, 1 H, CH-N); 4,20 (dd, 1 H, J = 10,7 Hz, J = 4,3 Hz, OH); 4,80 (d, 1 H, J = 8,2 Hz, NH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 21,0 (CH_2); 23,1 (CH_2); 24,9 (CH_2); 28,2 (3xCH_3); 30,3 (CH_2); 43,1 (CH); 45,2 (CH); 63,8 (CH_2-OH); 79,9 (C); 157,2 (C=O).

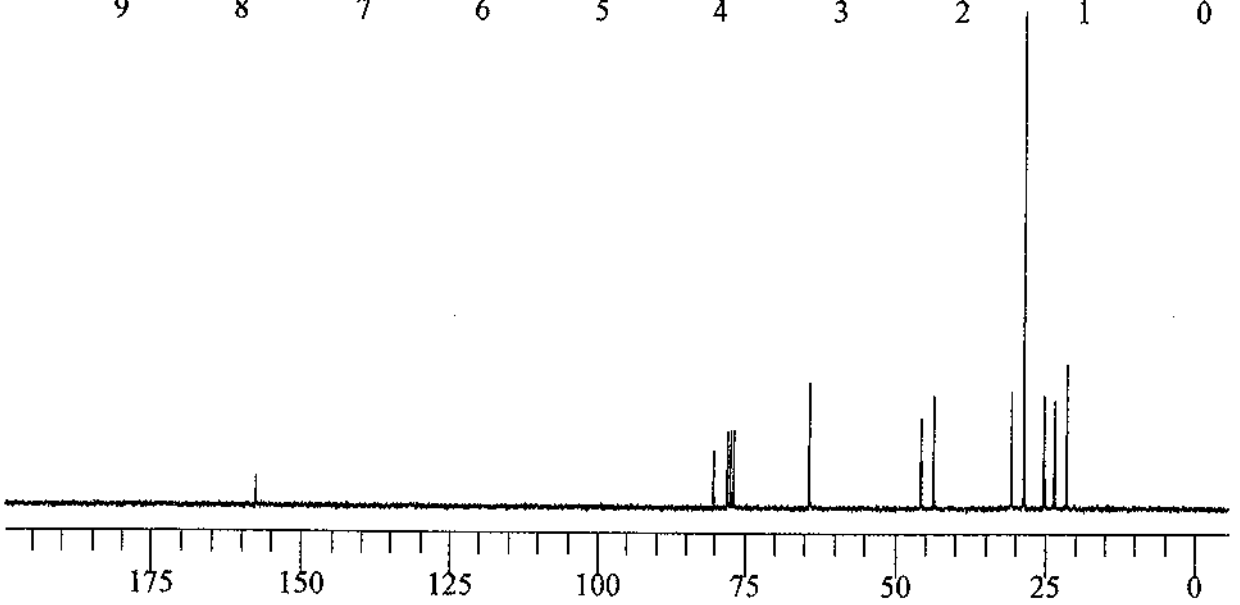
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3300, 3239 (OH, NH); 1671 (C=O).

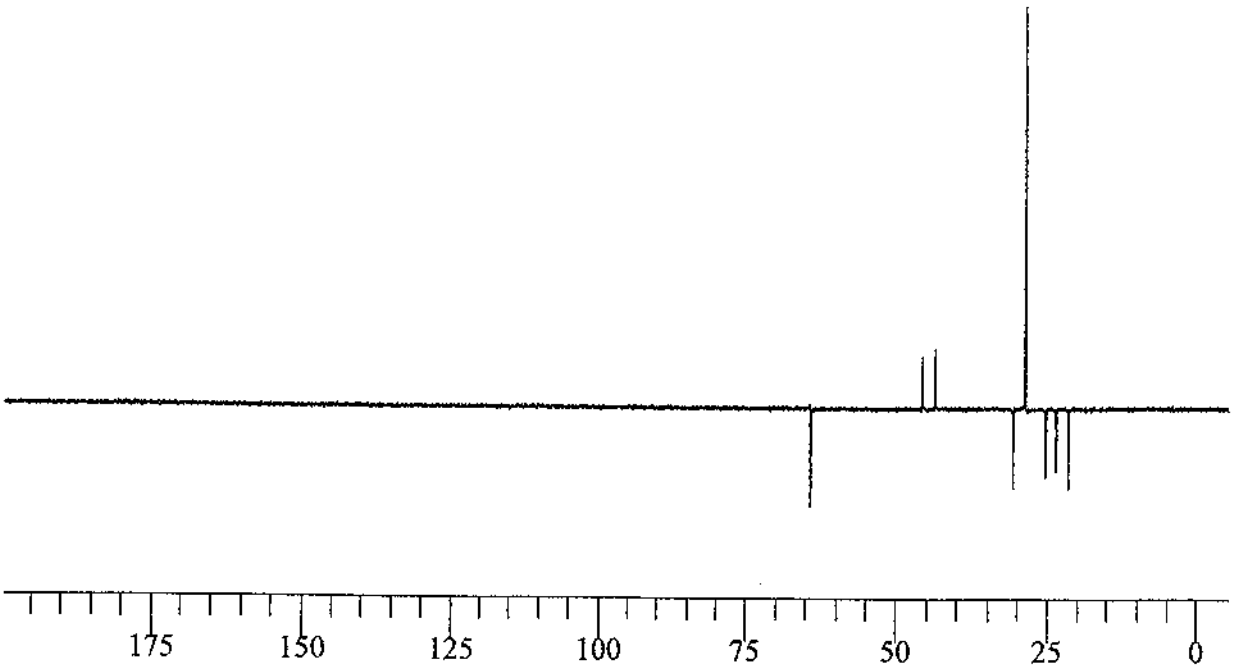
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 230 (MH^+, 75); 130 (100).


OH
NHBoc

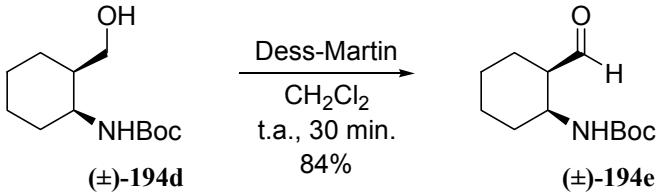
(±)-194d

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del *t*-butil-2-formilciclohexilcarbamato (194e).



(±)-194d **(±)-194e**

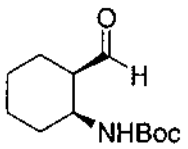
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, a una disolución de 200 mg (0,87 mmol) del alcohol **194d** en 7 mL de CH_2Cl_2 seco se le añadieron 408 mg (0,96 mmol, 1,1 eq) de periodinato de Dess-Martin y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de Et_2O, se añadió una disolución acuosa de 4,870 g de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ en 9 mL de $NaHCO_3$ al 80% y se agitó hasta que la disolución quedó totalmente transparente (5 minutos). Se extrajo con Et_2O (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (1 x 5 mL), con H_2O (2 x 5 mL) y con una disolución acuosa de NaCl saturada (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron en el rotavapor a sequedad, obteniéndose 166 mg (0,73 mmol, 84%) del aldehido **194e** como un aceite amarillo claro que se utilizó directamente sin posterior purificación.

Datos espectroscópicos:

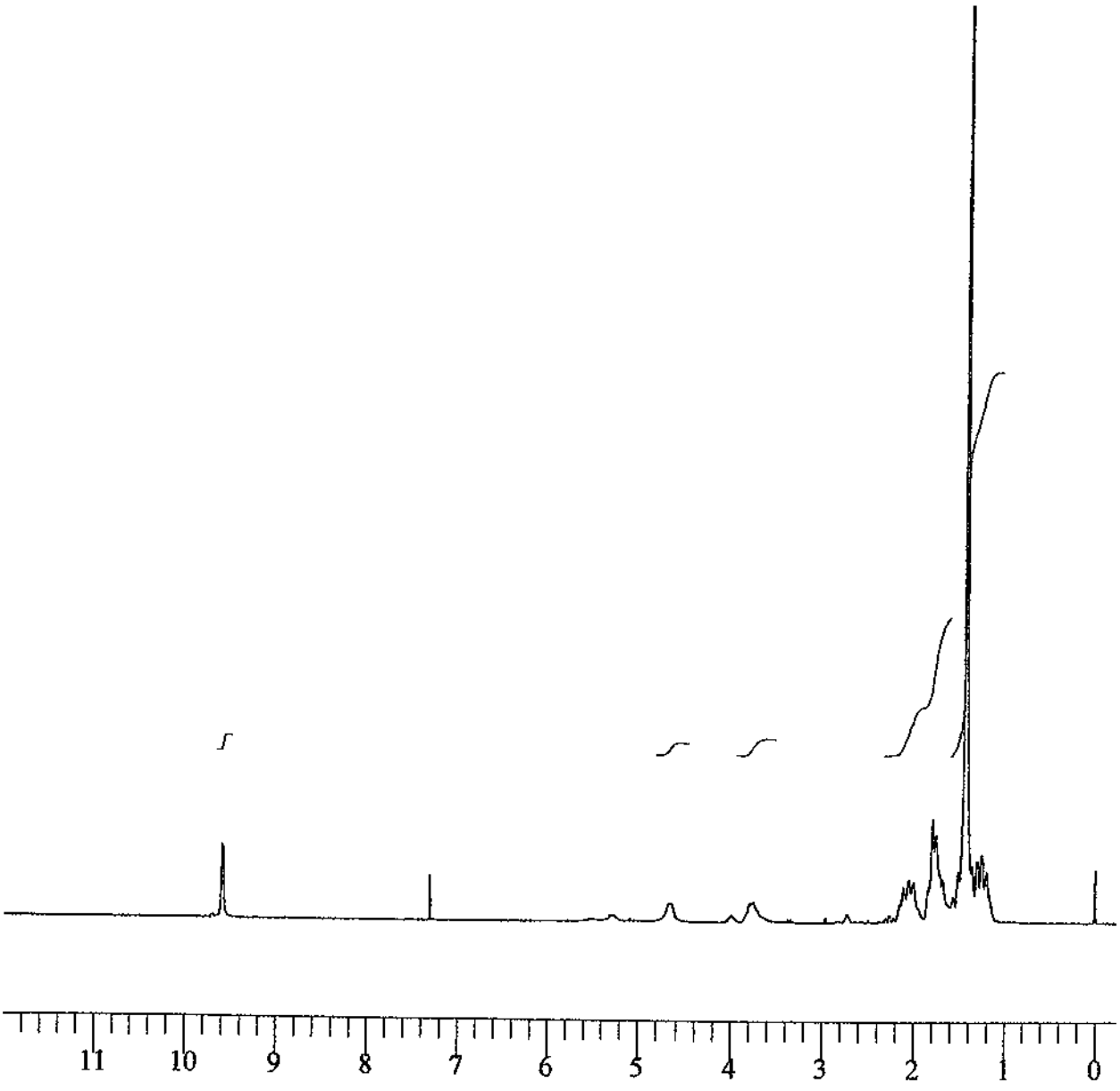
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,10-1,55 (m, 12 H, 3xCH_3 + CH*H* + CH_2); 1,60-1,80 (m, 3 H, CH*H* + CH_2); 1,85-2,10 (m, 2 H, CH_2); 3,60-3,85 (m, 1 H, CH); 4,57-4,74 (m, 1 H, CH); 9,59 (d, 1 H, J = 3,8 Hz, CHO).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3326 (NH); 1712 (C=O).

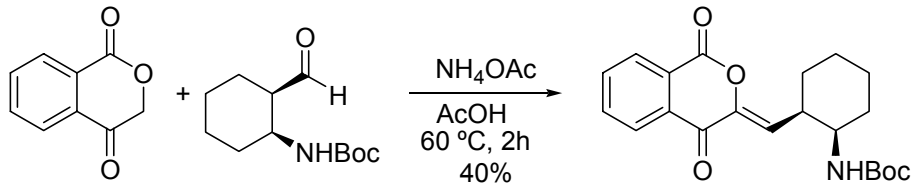
EM (*m/z*, %): 228 (MH^+, 70%); 81 (100).



(±)-194e



Preparación del *t*-butil-2-(1,4-dioxo-1*H*-isocromen-3(4*H*)-ilidenemetilciclohexilcarbamato (192b).



176a **(±)-194e** **(±)-192b**

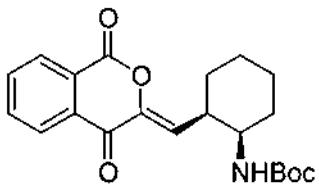
En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante se disolvieron 80 mg (0,49 mmol, 1 eq) de la isocroman-1,4-diona (**176a**) y 112 mg (0,49 mmol, 1 eq) del aldehido **194e** en 3 mL de AcOH glacial. Se añadieron 84 mg (1,09 mmol, 2,2 eq) de NH_4OAc y la disolución resultante se calentó a 60 ºC durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con 10 mL de H_2O. Se extrajo con CH_2Cl_2, se seco con Na_2SO_4 anhidro, se filtro y se concentro en el rotavapor a sequedad. Mediante columna cromatografica (AcOEt CH_2Cl_2 2:98) se aislaron 73 mg (0,20 mmol, 40%) del compuesto **192b** como un aceite amarillo.

Datos espectroscópicos:

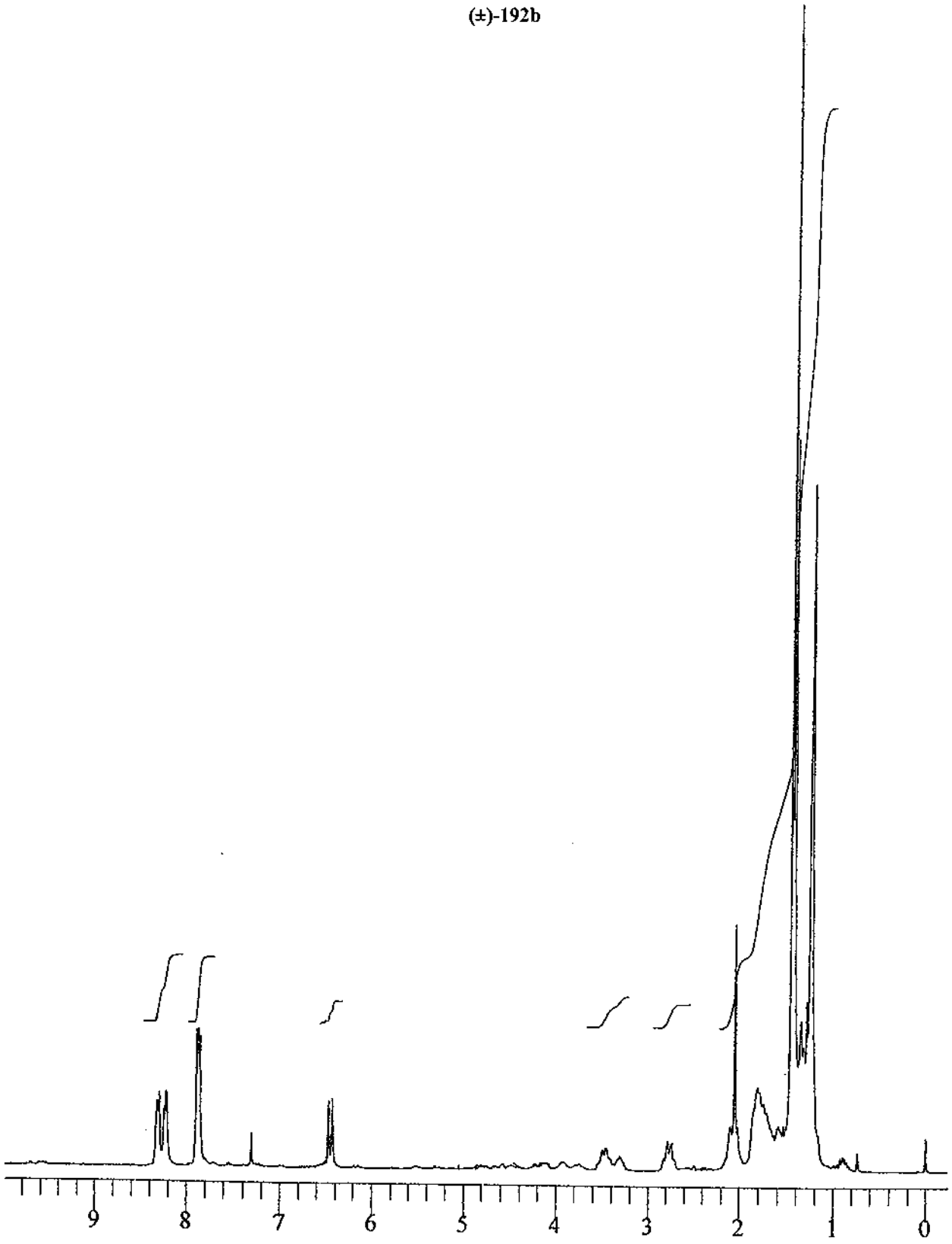
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,13-1,80 (m, 17 H, 3xCH_3 + 4xCH_2); 2,64-2,79 (m, 1 H, CH); 3,35-3,52 (m, 1 H, CH); 6,40 (d, 1 H, J = 10,3 Hz, =CH); 7,78-7,88 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,14-8,31 (m, 2 H, 2xAr-H).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3372 (NH); 1746 (C=O); 1710 (C=O).

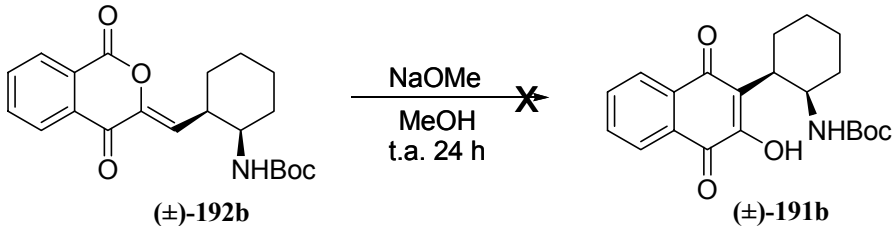
EM (*m/z*, %) (I.Q.): 372 (MH^+, 36); 272 (100).



(±)-192b



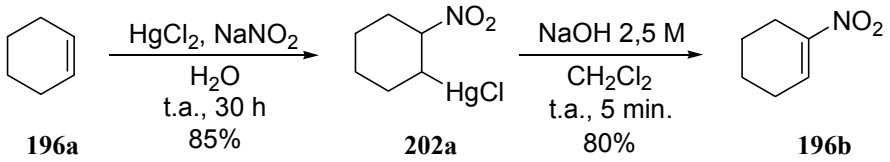
Intento de preparación del *t*-butil-2-(1,4-dihidro-2-hidroxi-1,4-dioxonaftalen-3-il)ciclohexilcarbamato (±-191b).



(±)-192b **(±)-191b**

Mediante el procedimiento descrito en la página 324 para la obtención de la 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinona (**124r**), una disolución de 100 mg (0,27 mmol, 1 eq) de la **192b** en 7 mL de MeOH se hizo reaccionar con una disolución de31 mg (0,57 mmol, 2,1 eq) de NaOMe en 7 mL de MeOH obteniéndose una mezcla compleja de productos.

Preparación del 1-nitrociclohexeno (196b).



196a **202a** **196b**

En un balón de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución de 1,20 mL (11,73 mmol, 1eq) de ciclohexeno (**196a**) en 24 mL de H_2O. Se le añadieron 3,18 g (11,73 mmol, 1 eq) de $HgCl_2$ y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. A continuación, el precipitado formado se separó mediante filtración a vacío y se lavó con una pequeña cantidad de agua. Se obtuvieron 3,63 g (9,97 mmol, 85%) de un sólido blanco que se utilizó directamente sin ningún tipo de purificación. A continuación, a una disolución de 3,36 g (9,23 mmol, 1eq) del organomercúrico **202a** en 15 mL de CH_2Cl_2, contenida en un matraz de fondo redondo de 25 mL, se le añadieron 3,7 mL (9,23 mmol,1 eq) de una disolución acuosa de NaOH 2,5 M y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa de HCl 1 M, se filtró a través de Celita, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente orgánico en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 2:98). Se obtuvieron, de este modo, 1,01 g (7,95 mmol, 86%) de un aceite incoloro que se identificó como el 1-nitrociclohexeno (**196b**).

Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,60-1,69 (m, 2 H, CH_2); 1,73-1,82 (m, 2 H, CH_2); 2,30-2,38 (m, 2 H, CH_2); 2,54-2,61 (m, 2 H, CH_2); 7,27-7,34 (m, 1 H, =CH).

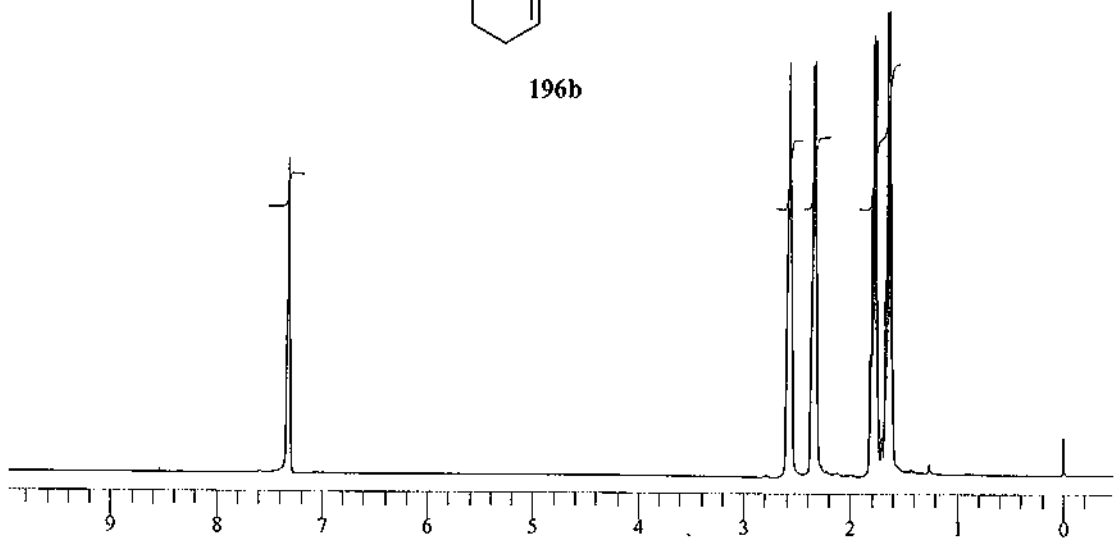
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 20,6 (CH_2); 21,7 (CH_2); 23,8 (CH_2); 24,7 (CH_2); 134,2 (CH); 149,6 (C).

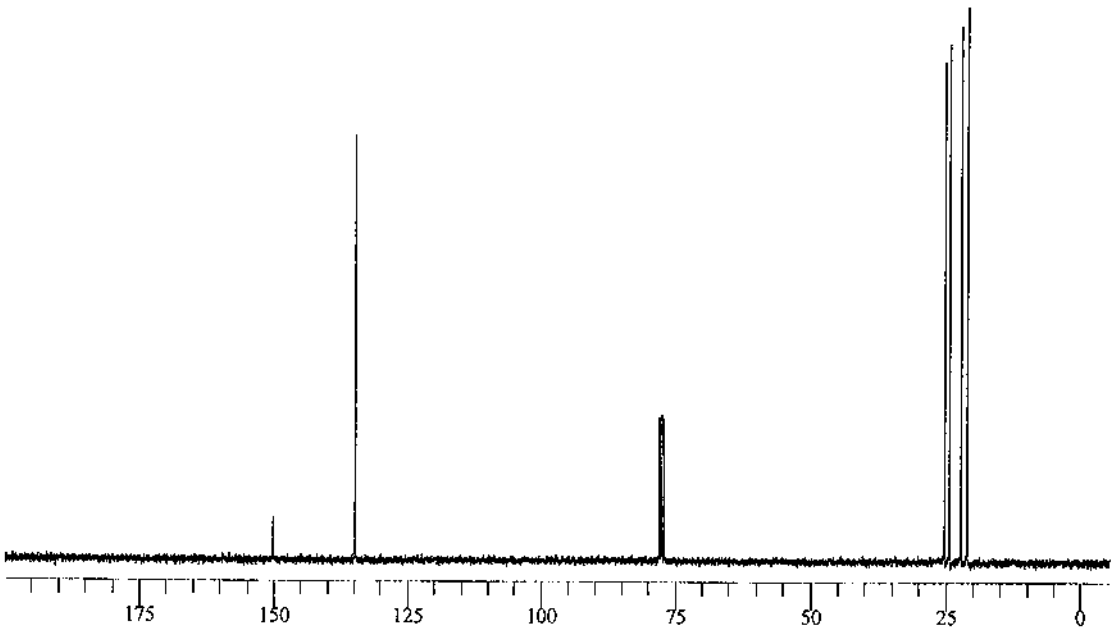
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1515 (NO_2); 1335 (NO_2).

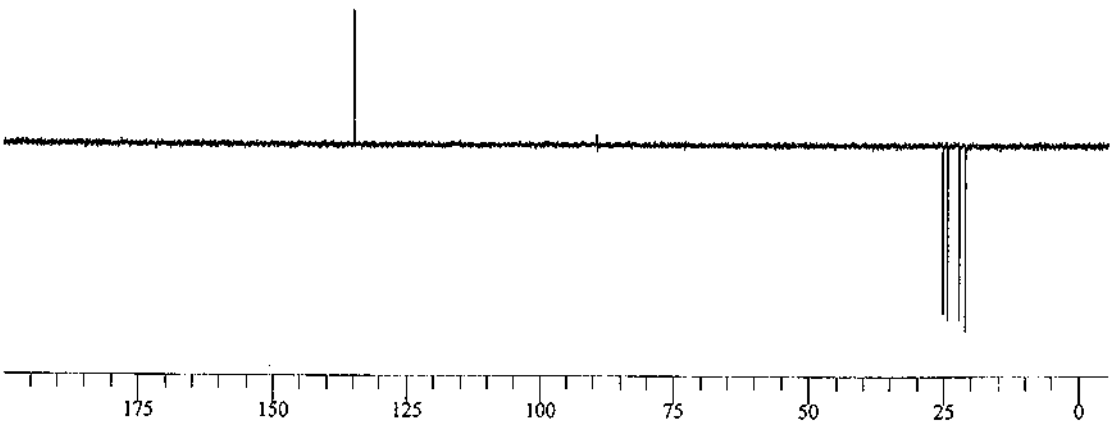
EM (*m/z*, %): 127 (M^+, 8); 57 (100).

NO2

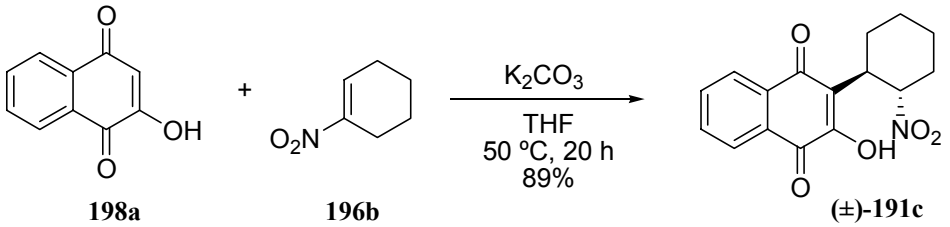
196b


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2-hidroxi-3-(2-nitrociclohexil)-[1,4]naftoquinona (±-191c).



198a **196b** **(±)-191c**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante se disolvieron 400 mg (2,30 mmol,1 eq) de la 2-hidroxi[1,4]naftoquinona (**198a**) y 350 mg (2,76 mmol, 1,2 eq) de 1-nitrociclohexeno (**196b**) en 16 mL de THF seco. Se le añadieron 635 mg (4,60 mmol, 2 eq) de K_2CO_3 y la mezcla resultante se calentó a 50 ºC durante 20 horas.Transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 mL de H_2O, se acidificó con una disolución acuosa de HCl 1 M y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente MeOH/CH_2Cl_2 5:95) rindiendo 614 mg (2,04 mmol, 89%) de un sólido naranja que se identificó como la 2-hidroxi-3-(2-nitrociclohexil)-[1,4]naftoquinona (**191c**). P.f.: 181-183 (MeOH).

Datos espectroscópicos:

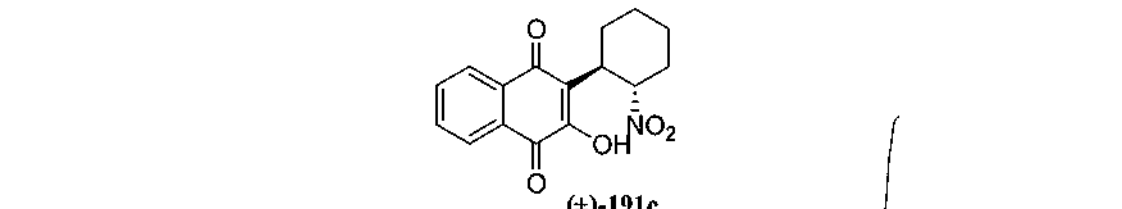
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,38-1,64 (m, 2 H, CH_2); 1,73-2,08 (m, 5 H, 2xCH_2 + CH*H*); 2,33-2,51 (m, 1 H, CH*H*); 3,71 (td, 1 H, *J* = 11,6 Hz, *J* = 4,0 Hz, CH); 5,40 (td, 1 H, *J* = 11,6 Hz, *J* = 4,0 Hz, CH-NO_2); 7,67 (td, 1 H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, Ar-H); 7,76 (td, 1 H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, Ar-H); 8,05 (dd, 1 H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, Ar-H); 8,11 (dd, 1 H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 24,2 (CH_2); 25,0 (CH_2); 28,4 (CH_2); 32,1 (CH_2); 38,5 (CH); 85,9 (CH-NO_2); 121,6 (C); 126,2 (CH); 127,0 (CH); 129,0 (C); 132,7 (C); 133,1 (CH); 135,2 (CH); 153,4 (C); 181,0 (C=O); 183,7 (C=O).

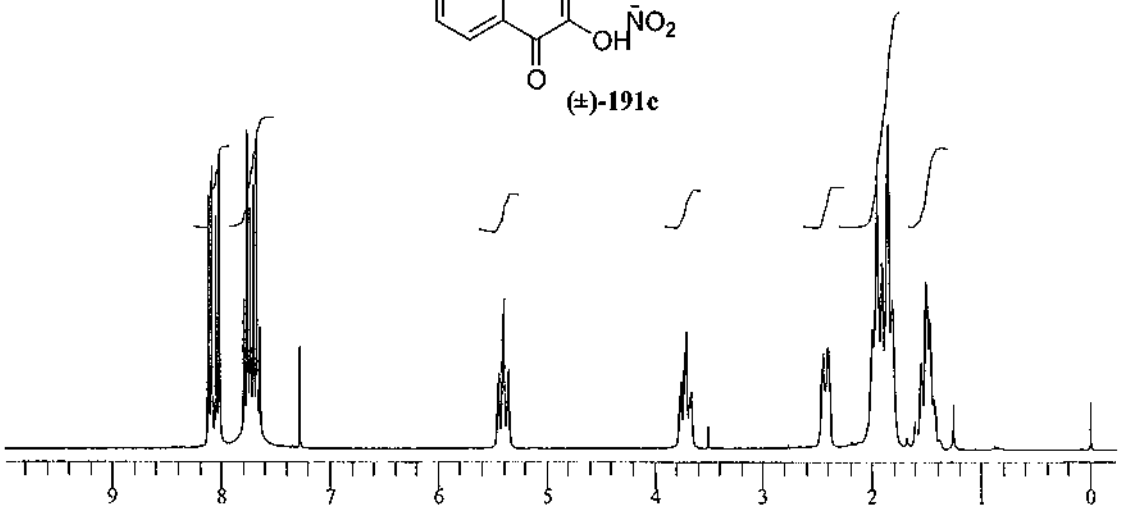
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1673 (C=O); 1644 (C=O); 1540 (NO_2); 1367 (NO_2).

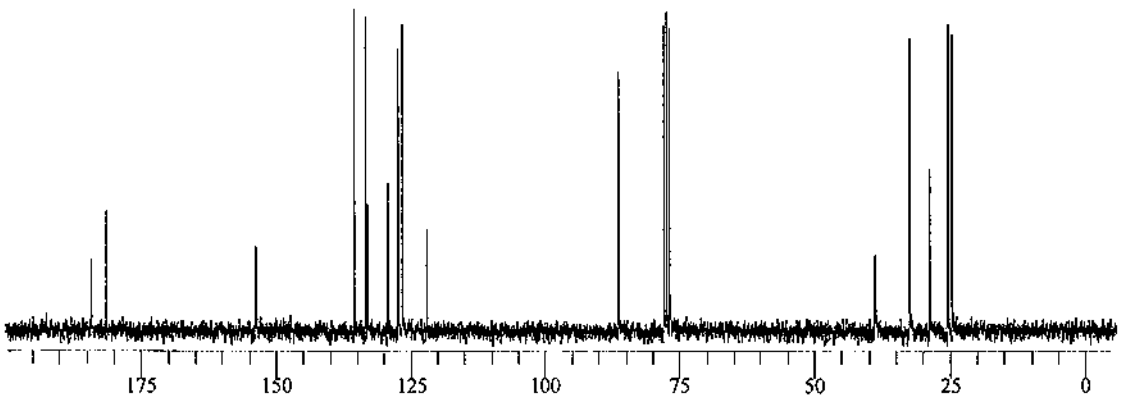
EM (*m/z*, %) (FAB, disulfuro): 302 (MH^+, 12); 137 (100).

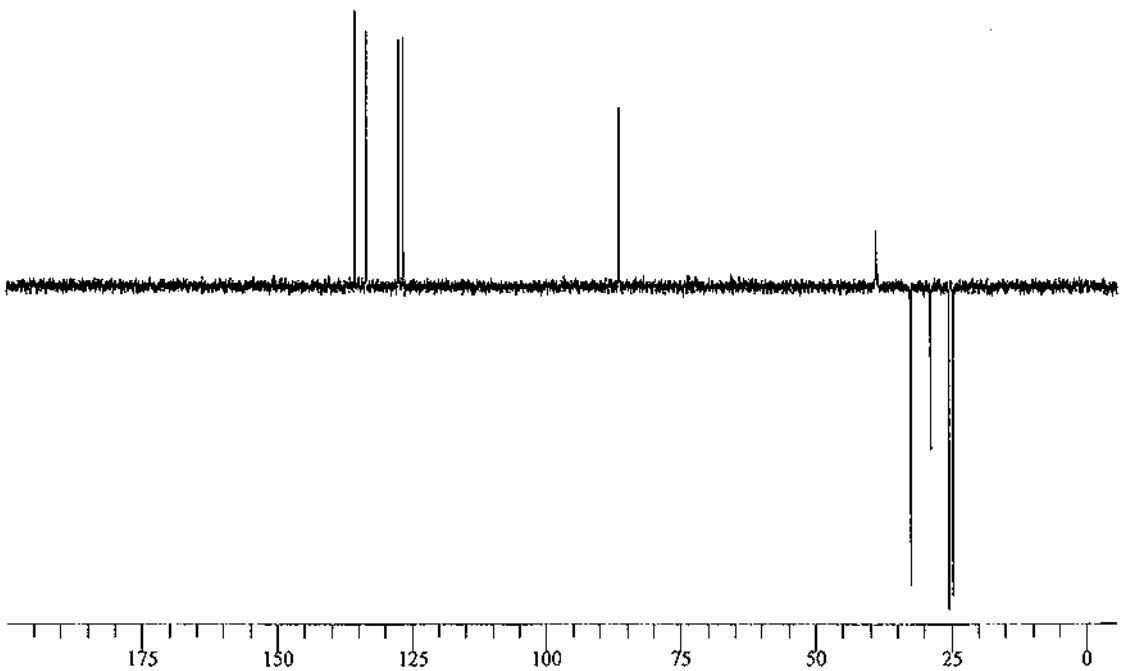
Análisis calculado para $C_{16}H_{15}NO_5$: C63,78; H5,02; N4,65. Encontrado: C63,54; H5,28; N4,78.


O
NO2
OH
O

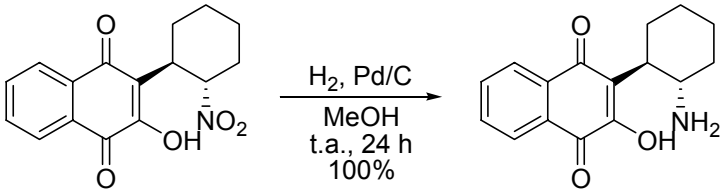
(±)-191c


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

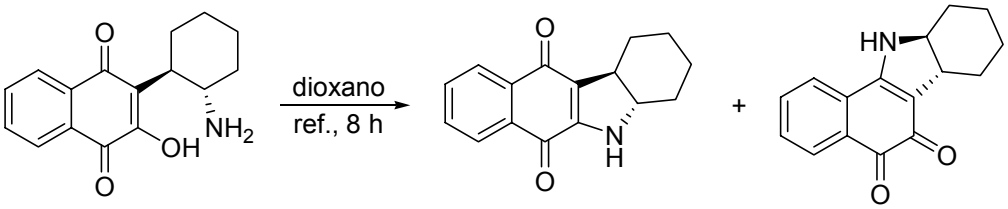
Preparación de la 2-(2-aminociclohexil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (191d).



(±)-191c **(±)-191d**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución de 100 mg (0,33 mmol, 1eq) de la 2-hidroxi-3-(2-nitrociclohexil)-[1,4]naftoquinona (**191c**) en 20 mL de MeOH. La disolución se desoxigenó y se dejó bajó atmosfera de argón, añadiendo, a continuación, 100 mg (10% en peso) de Pd/C al 10%. La suspensión resultante se agitó bajó atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras eliminar el hidrógeno, la suspensión se filtró a través de Celita® para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró a sequedad en el rotavapor, obteniéndose 90 mg (0,33 mmol, 100%) de un sólido rojo que se utilizó directamente sin ningún tipo de purificación.

Preparación de la 2,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (±-193b) y de la 7,8,9,10,10*a*,11-hexahidro-6*bH*-benzo[*a*]carbazol-5,6-diona (±-200a).



191d **(±)-193b** (15%) **(±)-200a** (20%)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de refrigerante se preparó una disolución de 90 mg (0,33 mmol, 1 eq) de la amina **191d** en 20 mL de dioxano y se calentó a reflujo durante 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó mediante filtración a vacío en placa filtrante y se lavó con una pequeña cantidad de dioxano. Se obtuvieron 13 mg (0,05 mmol, 15%) de un sólido violeta que se identificó como la 2,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**193b**). P.f.: >300 ºC (dioxano). El filtrado se concentró a sequedad en el rotavapor y se purificó mediante cromatografía preparativa aislándose 17 mg (0,07 mmol, 20%) de un sólido naranja que se identificó como la 7,8,9,10,10*a*,11-hexahidro-6*bH*-benzo[*a*]carbazol-5,6-diona (**200a**).

Datos espectroscópicos de la 2,3,4,4*a*,5,11*b*-hexahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**193b**):

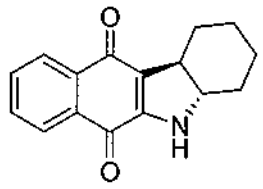
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 1,16-2,27 (m, 8 H, 4xCH_2); 2,50-2,65 (m, 1 H, CH); 3,43-3,59 (m, 1 H, CH); 7,57-7,94 (m, 4 H, 4xAr-H); 9,21 (sa, 1 H, NH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 24,3 (CH_2); 25,3 (CH_2); 28,4 (CH_2); 30,0 (CH_2); 47,5 (CH); 67,7 (CH); 115,7 (C); 124,2 (CH); 127,4 (C); 127,7 (CH); 131,5 (C); 131,6 (CH); 133,9 (CH); 161,1 (C); 171,2 (C=O); 183,6 (C=O).

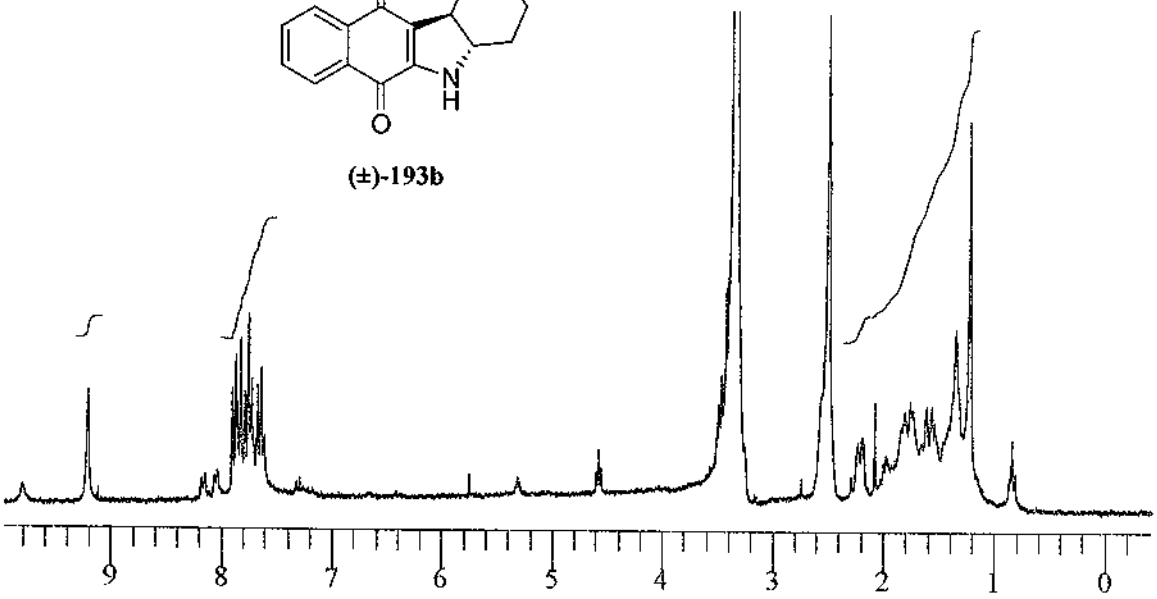
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2935 (NH); 1681 (C=O).

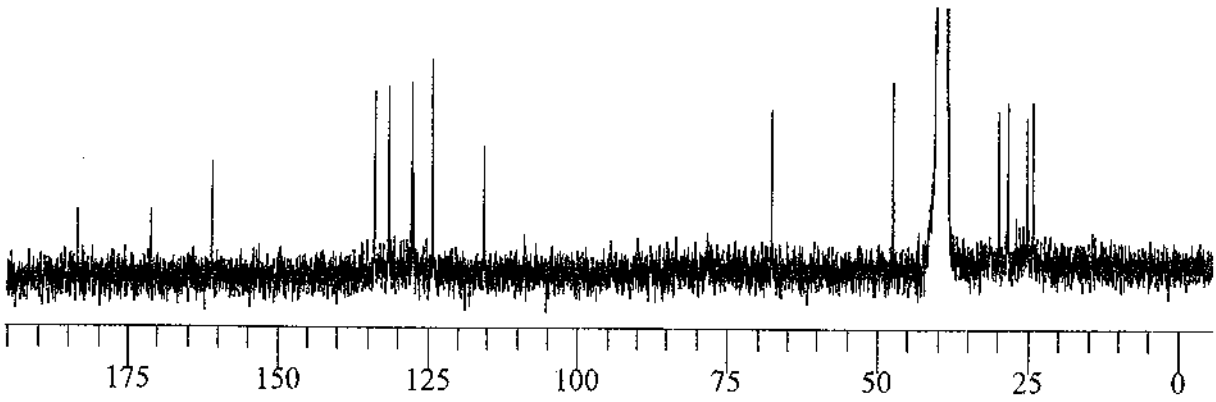
EM (*m/z*, %): 253 (M^+, 63); 195 (100).

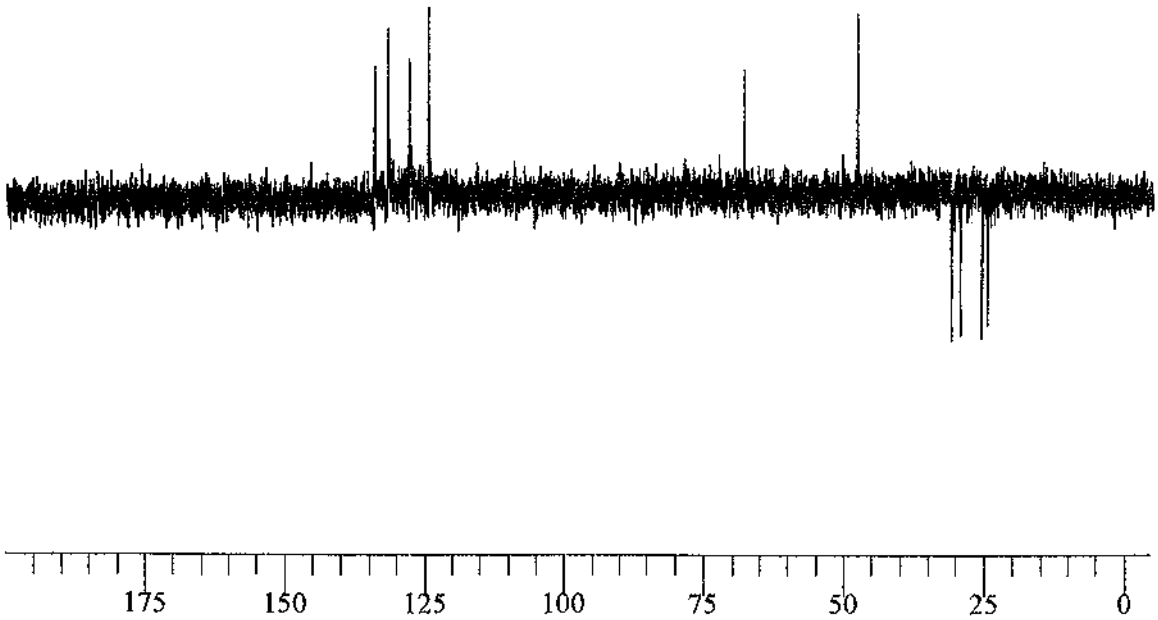
HRMS: calculado para $C_{16}H_{15}NO_2$ (M^+): 253,110279. Encontrado: 253,109090. $\Delta m=1{,}189x10^{-3}$.


O
N
H
O

(±)-193b


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

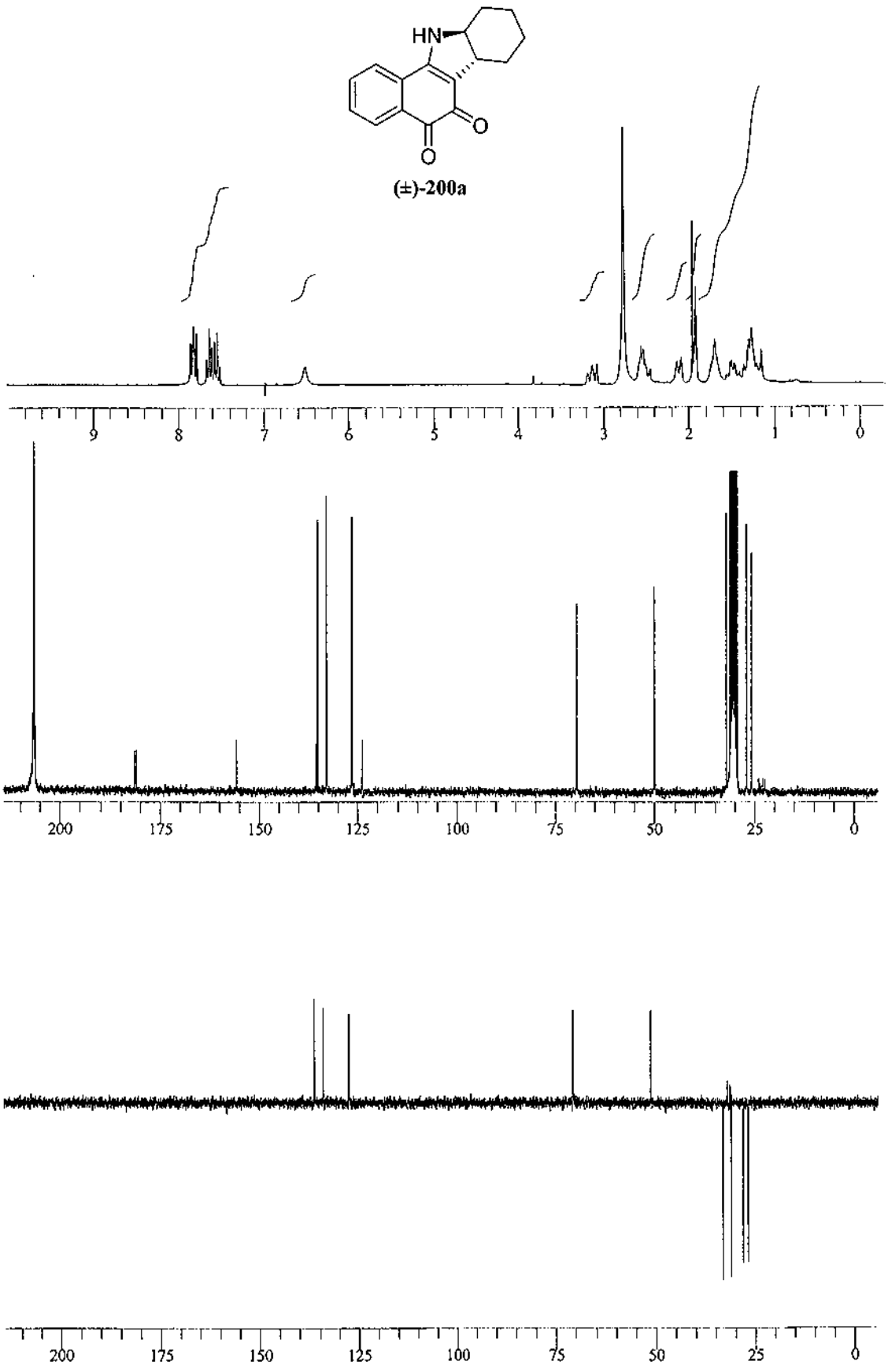
Datos espectroscópicos de la 7,8,9,10,10*a*,11-hexahidro-6*bH*-benzo[*a*]carbazol-5,6-diona (±-**200a**):

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, acetona): 1,28-1,92 (m, 6 H, 3xCH_2); 2,20-2,31 (m, 1 H, CH); 2,56-2,74 (m, 2 H, CH_2); 3,19-3,33 (m, 1 H, CH); 6,65 (sa, 1 H, NH); 7,68 (td, 1 H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,6 Hz, Ar-H); 7,76 (td, 1 H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,6 Hz, Ar-H); 7,91-7,99 (m, 2 H, 2xAr-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, acetona): 26,3 (CH_2); 27,6 (CH_2); 30,6 (CH_2); 32,7 (CH_2); 50,7 (CH); 70,3 (CH); 124,5 (C); 127,0 (CH); 127,1 (CH); 133,6 (CH); 135,8 (C); 135,9 (CH); 136,2 (C); 156,4 (C); 181,5 (C=O); 182,0 (C=O).

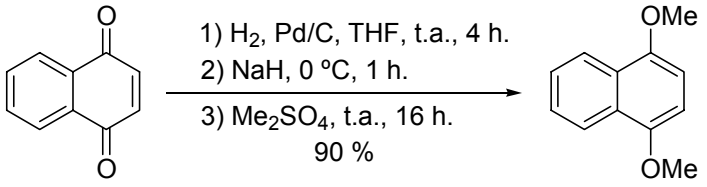
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2931 (NH); 1670 (C=O); 1628 (C=O).

EM (*m/z*, %): 253 (M^+, 91); 224 (100).



(±)-200a

Preparación del 1,4-dimetoxinaftaleno (118f).



122c **118f**

A una disolución de 10,38 g (65,63 mmol) de la [1,4]naftoquinona (**122c**) en 240 mL de THF seco y desoxigenado contenida en un matraz de reacción de 500 mL y conectado a una línea de argón, se le añadieron 10,38 g (10% en peso) de Pd/C. La suspensión se dejó agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 (1 atm) durante 4 horas. A continuación, se retiró el H_2 haciendo vacío y se dejó bajo atmosfera de argón, se enfrió a 0 ºC en un baño de agua/hielo y se añadieron 7,87 g (196,89 mmol, 3 eq.) de NaH 60% agitando a 0 ºC durante 1 hora. A continuación, se añadieron 31,2 mL de Me_2SO_4 y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre Celita® y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en 300 mL de Et_2O, se añadieron 50 mL de Et_3N y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se lavó con una disolución acuosa de HCl al 10% (2 x 200 mL), con H_2O (2 x 100 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (100 mL). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron en el rotavapor a sequedad. Mediante cristalización en Et_2O se aislaron 11,12 g (41,63 mmol, 90 %) del 1,4-dimetoxinaftaleno (**118f**) como un sólido blanco. P.f.: 83-85 ºC (Et_2O). Lit[208].: 84-86 ºC.

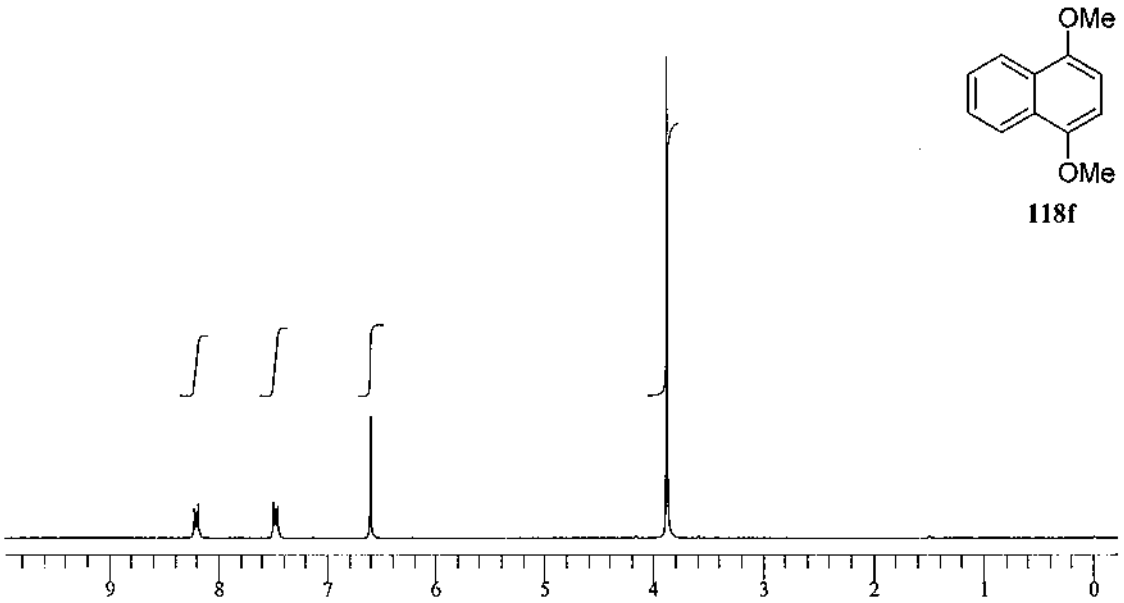
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,88 (s, 6 H, 2xOCH_3); 6,60 (s, 2 H, 2xArH); 7,44-7,51 (m, 2 H, 2xArH); 8,17-8,24 (m, 2 H, 2xArH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 55,5 (2xOCH_3); 103,0 (2xCH); 121,7 (2xCH); 125,8 (2xCH); 126,2 (2xC); 149,3 (2xC).

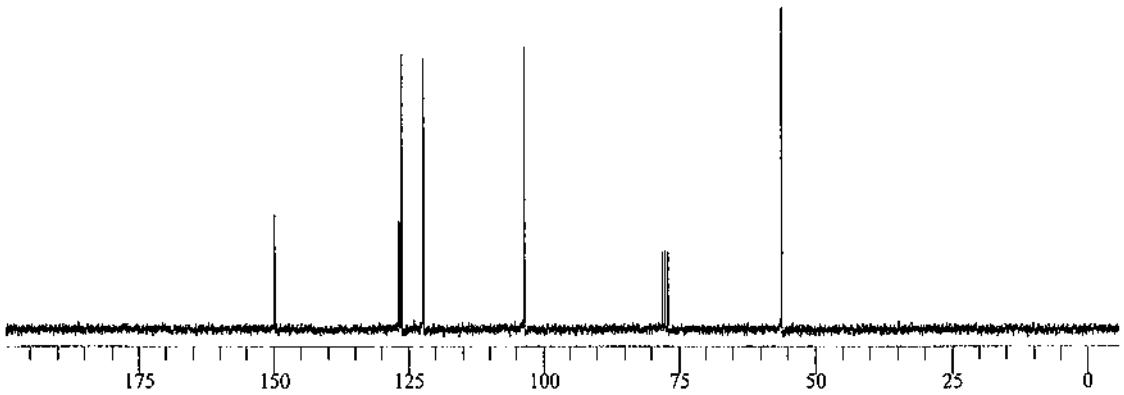
EM (*m/z*, %): 188 (M^+, 100).

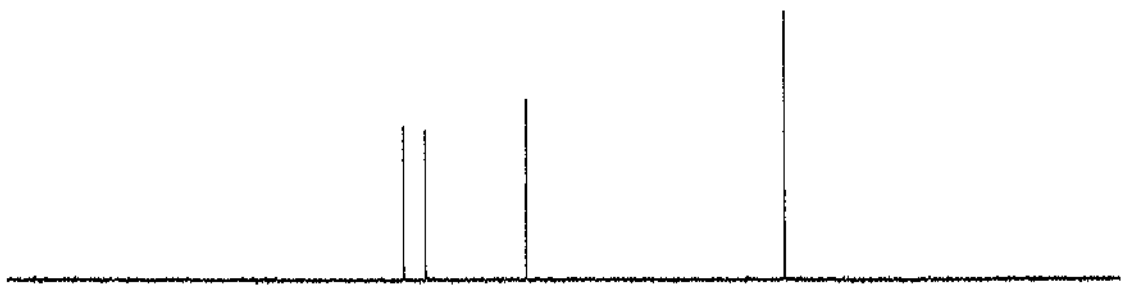
[208] P. A. Evans y T. A. Brandt *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 5321.

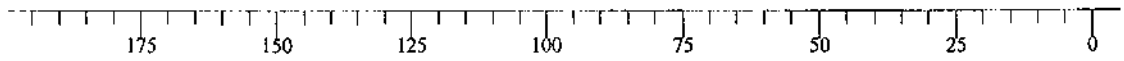

OMe
OMe

118f

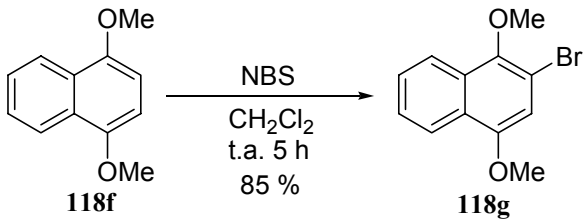
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0




175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del 2-bromo-1,4-dimetoxinaftaleno (118g).



118f **118g**

A una disolución de 4,00 g (21,25 mmol) de 1,4-dimetoxinaftaleno (**118f**) en 125 mL de CH_2Cl_2, contenida en un matraz de reacción de 250 mL, se le añadieron 3,825 g (21,25 mmol) de NBS en pequeñas porciones durante 5 minutos y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 (5 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor a sequedad. El aceite naranja así obtenido se purificó mediante cristalización en etanol/agua (3:1) aislándose 4,814 g (18,02 mmol, 85 %) del 2-bromo-1,4-dimetoxinaftaleno (**118g**) como un sólido blanco de P.f.: 55-57 ºC. Lit[209].: 56-57 ºC.

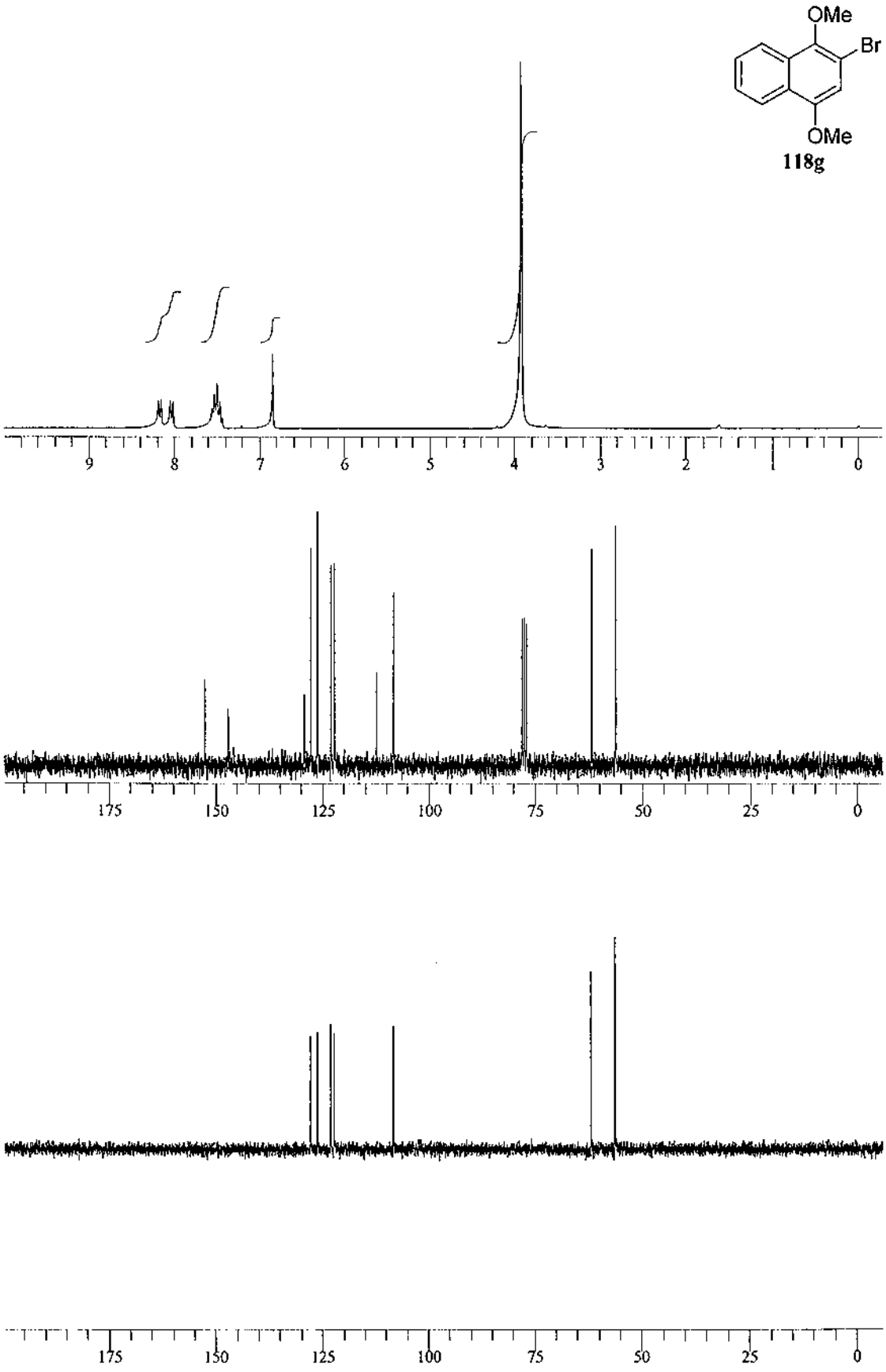
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 3,92 (s, 3 H, OCH_3); 3,93 (s, 3 H, OCH_3); 6,85 (s, 1 H, Ar-H); 7,43-7,61 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,01-8,09 (m, 1 H, Ar-H); 8,14-8,24 (m, 1 H, Ar-H).

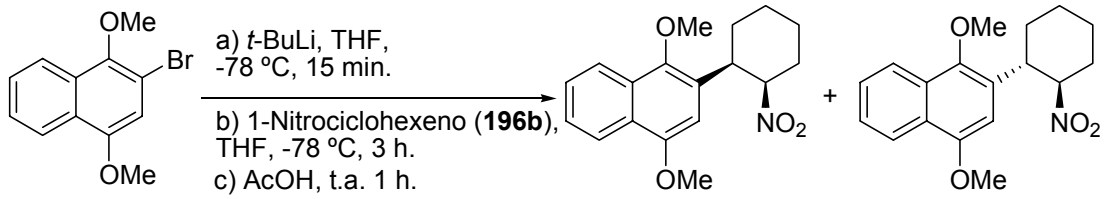
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 55,8 (OCH_3); 61,3 (OCH_3); 107,8 (CH); 111,8 (C); 121,7 (CH); 122,5 (CH); 125,7 (CH + C); 127,3 (CH); 128,9 (C); 146,7 (C); 152,2 (C).

EM (*m/z*, %) (I.Q.): 269 (MH^+, 29); 267 (MH^+, 30); 188 (100).

[209] J. L. Bloomer, W. Zheng *Synth. Commun*. **1998**, *28(11)*, 2087.


OMe
Br
OMe
118g
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación del (±)-*sin*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (201b) y del (±)-*anti*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (201c).



118g (76 %) **201b: 201c** (77:23) (±)-**201b** (±)-**201c**

En un matraz de reacción de 25 ml purgado y conectado a una línea de argón se preparó una disolución de 908 mg (3,40 mmol, 1,2 eq.) del 2-bromo-1,4-dimetoxinaftaleno (**118g**) en 7 mL de THF seco. Se enfrió a –78 ºC en un baño de acetona/CO_2 sólido y se añadieron 3,6 mL (6,80 mmol, 2,4 eq) de *t*-BuLi 1,9 M. Se agitó a –78 ºC durante 15 minutos y se añadió lentamente una disolución de 0,32 mL (2,83 mmol, 1 eq) de nitrociclohexeno (**196b**) en 7 mL de THF. La mezcla se agitó a –78 ºC durante 3 horas. Se calentó hasta 0 ºC y se añadió 1 mL de AcOH glacial, continuando la agitación a 0 ºC durante 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 mL de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H_2O (2 x 20mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad en el rotavapor. Mediante separación por columna cromatográfica (eluyente AcOEt/hexano 1:9) se aislaron 519 mg (1,65 mmol, 58 %) del (±)-*sin*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201b**) y 155 mg (0,49 mmol, 17 %) del (±)-*anti*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201c**) siendo ambos productos sólidos blancos.

Datos espectroscópicos del (±)-*sin*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201b**):

P.f.: 120-122 ºC (MeOH).

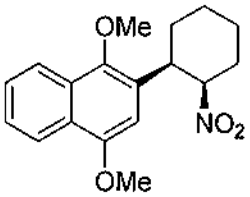
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,45-2,18 (m, 6 H, 3xCH_2); 2,28-2,47 (m, 1 H, C*H*H); 2,53-2,74 (m, 1 H, C*H*H); 3,59 (dt, 1 H, *J* = 13,0 Hz, *J* = 3,9 Hz, CH-Ar); 3,91 (s, 3 H, OCH_3); 3,96 (s, 3 H, OCH_3); 5,07-5,16 (m, 1 H, CH-NO_2); 6,67 (s, 1 H, Ar-H); 7,43-7,59 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,02 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 8,23 (d, 1 H, *J* = 7,3 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 19,9 (CH_2); 25,1 (CH_2); 25,5 (CH_2); 30,5 (CH_2); 39,0 (CH); 55,6 (OCH_3); 62,3 (OCH_3); 86,1 (CH-NO_2); 102,6 (CH); 121,9 (CH); 122,4 (CH); 125,3 (CH); 125,9 (C); 126,5 (CH); 127,9 (C); 128,6 (C); 146,7 (C); 151,9 (C).

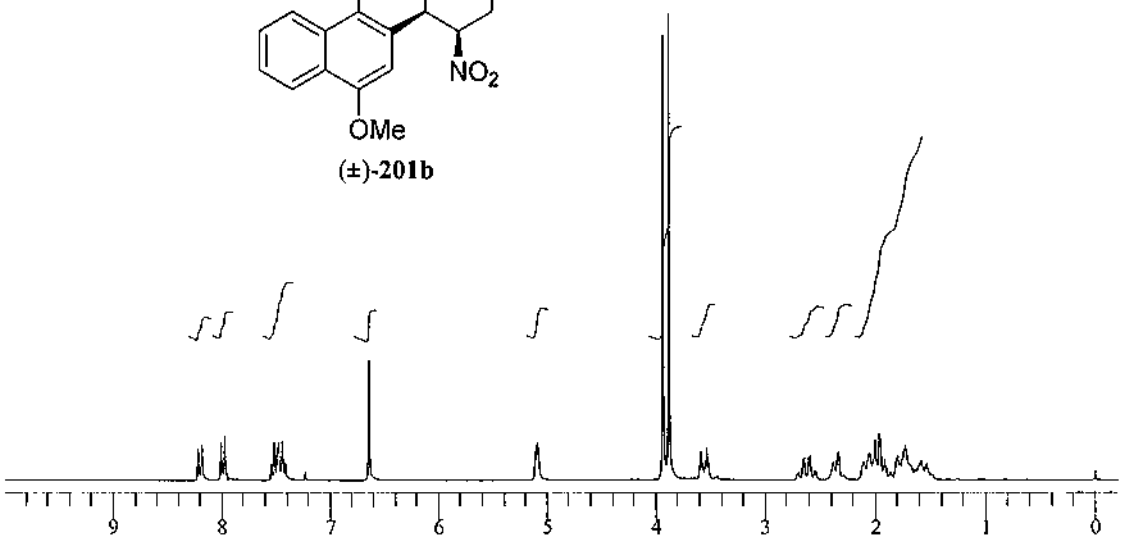
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1549 (NO_2); 1373 (NO_2).

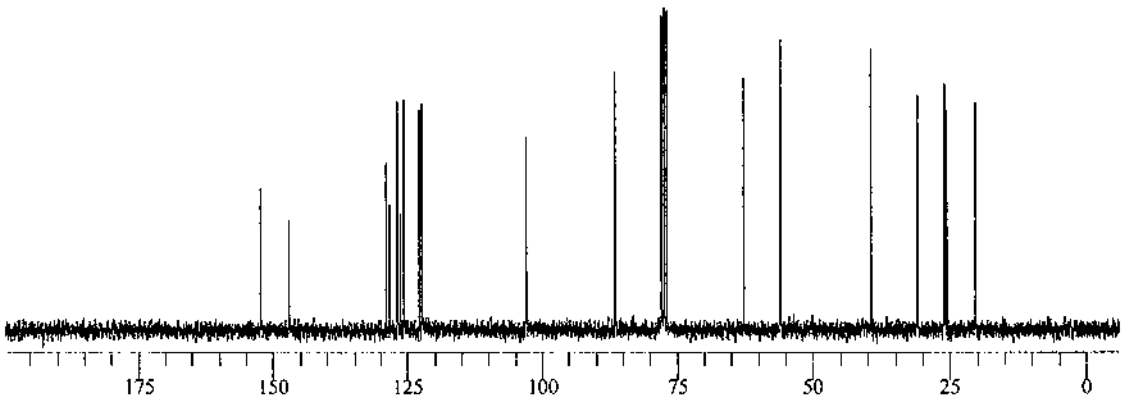
EM (*m/z*, %): 315 (M^+, 100%).

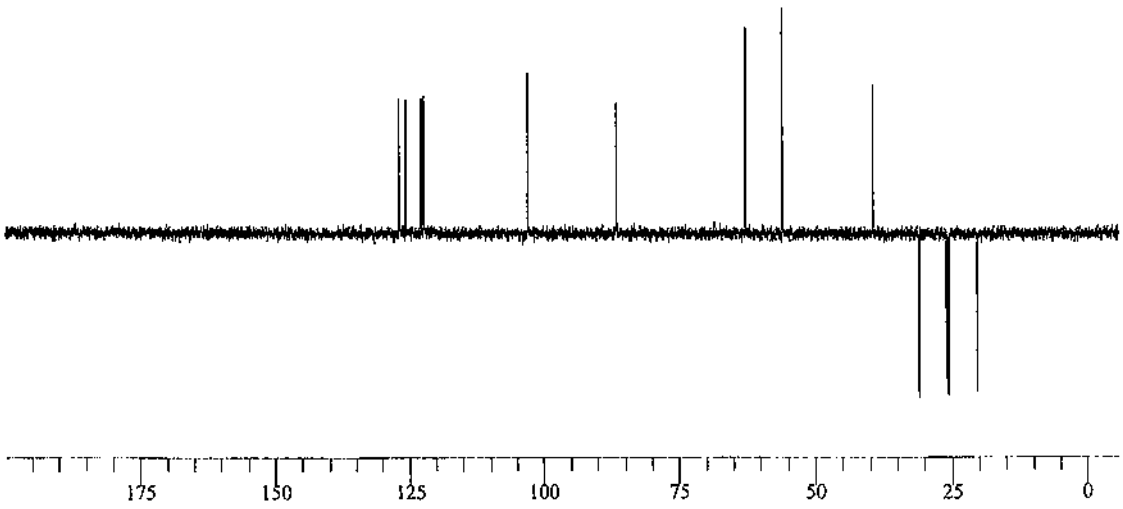
HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO_4$ (M^+): 315,147058. Encontrado: 315,146780. $\Delta m=2{,}78x10^{-4}$.


OMe
NO2
OMe

(±)-201b


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


175
150
125
100
75
50
25
0


175
150
125
100
75
50
25
0

Datos espectroscópicos del (±)-*anti*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201c**):

P.f.: 148-150 ºC (MeOH).

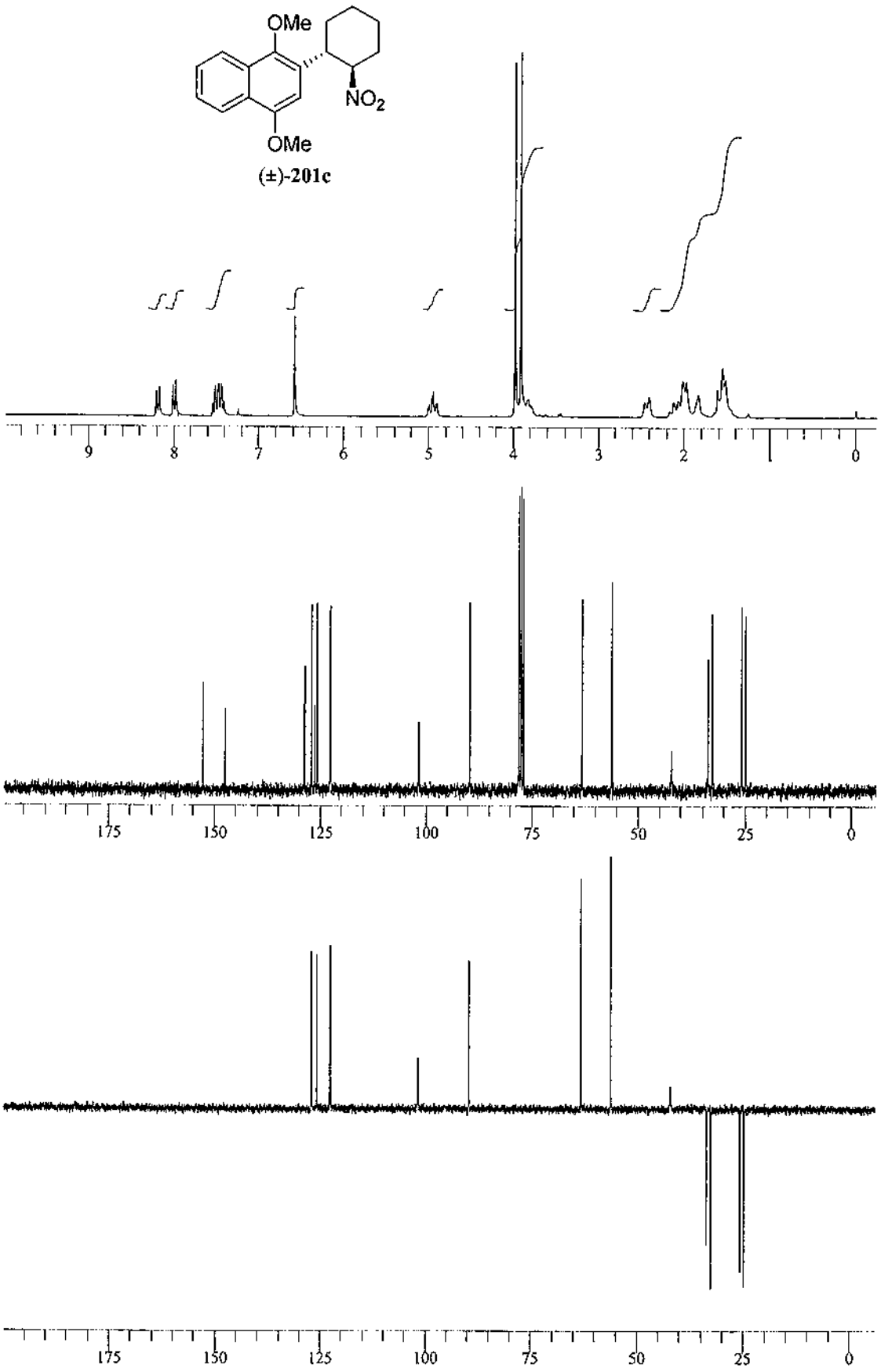
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,39-1,66 (m, 3 H, C*H*H + CH_2); 1,73-1,89 (m, 1 H, C*H*H); 1,92-2,20 (m, 3 H, C*H*H + CH_2); 2,35-2,51 (m, 1 H, C*H*H); 3,74-3,94 (m, 4 H, CH-Ar + OCH_3); 3,98 (s, 3 H, OCH_3); 4,95 (td, 1 H, J = 11,4 Hz, J = 3,9 Hz, CH-NO_2); 6,58 (s, 1 H, Ar-H); 7,39-7,55 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,00 (d, 1 H, J = 7,8 Hz, Ar-H); 8,19 (d, 1 H, J = 7,8 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 24,4 (CH_2); 25,3 (CH_2); 32,2 (CH_2); 33,2 (CH_2); 41,7 (CH); 55,7 (OCH_3); 62,7 (OCH_3); 89,2 (CH-NO_2); 101,3 (CH); 122,1 (CH); 122,3 (CH); 125,3 (CH); 125,9 (C); 126,6 (CH); 128,2 (C); 128,5 (C); 147,0 (C); 152,2 (C).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1549 (NO_2); 1369 (NO_2).

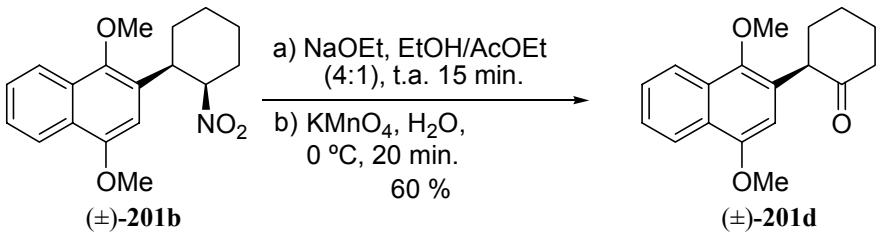
EM (*m/z*, %): 315 (M^+, 100%).

HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO_4$ (M^+): 315,147058. Encontrado: 315,147367. Δm=-3,09x10^{-4}.


OMe
NO2
OMe
9
8
7
6
5
4
3
2
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

(±)-201c

Preparación de la (±)-2-(1,4-dimetoxinaftalen-2-il)ciclohexanona (201d).



(±)-**201b** (±)-**201d**

Sobre una disolución de 300 mg (0,95 mmol) del (±)-*sin*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201b**) en 10 mL de AcOEt y 30 mL de EtOH absoluto contenida en un matraz de reacción de 100 mL, se le añadió una disolución de 194 mg (2,854 mmol, 3 eq) de NaOEt en 10 mL de EtOH absoluto y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se enfrió a 0 ºC en un baño de agua /hielo y se añadió lentamente durante 5 minutos una disolución de 600 mg (3,804 mmol, 4 eq) de $KMnO_4$ en 9 mL de H_2O continuando la agitación durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se vertió sobre 20 mL de H_2O, se añadieron 10 mL de una disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 y se acidificó hasta pH = 3 con una disolución acuosa de HCl al 10%. Se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), los extractos orgánicos se lavaron con H_2O (2 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron en el rotavapor a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:4) aislándose 160 mg (0,56 mmol, 60 %) de la (±)-2-(1,4-dimetoxinaftalen-2-il)ciclohexanona (**201d**) como un aceite incoloro.

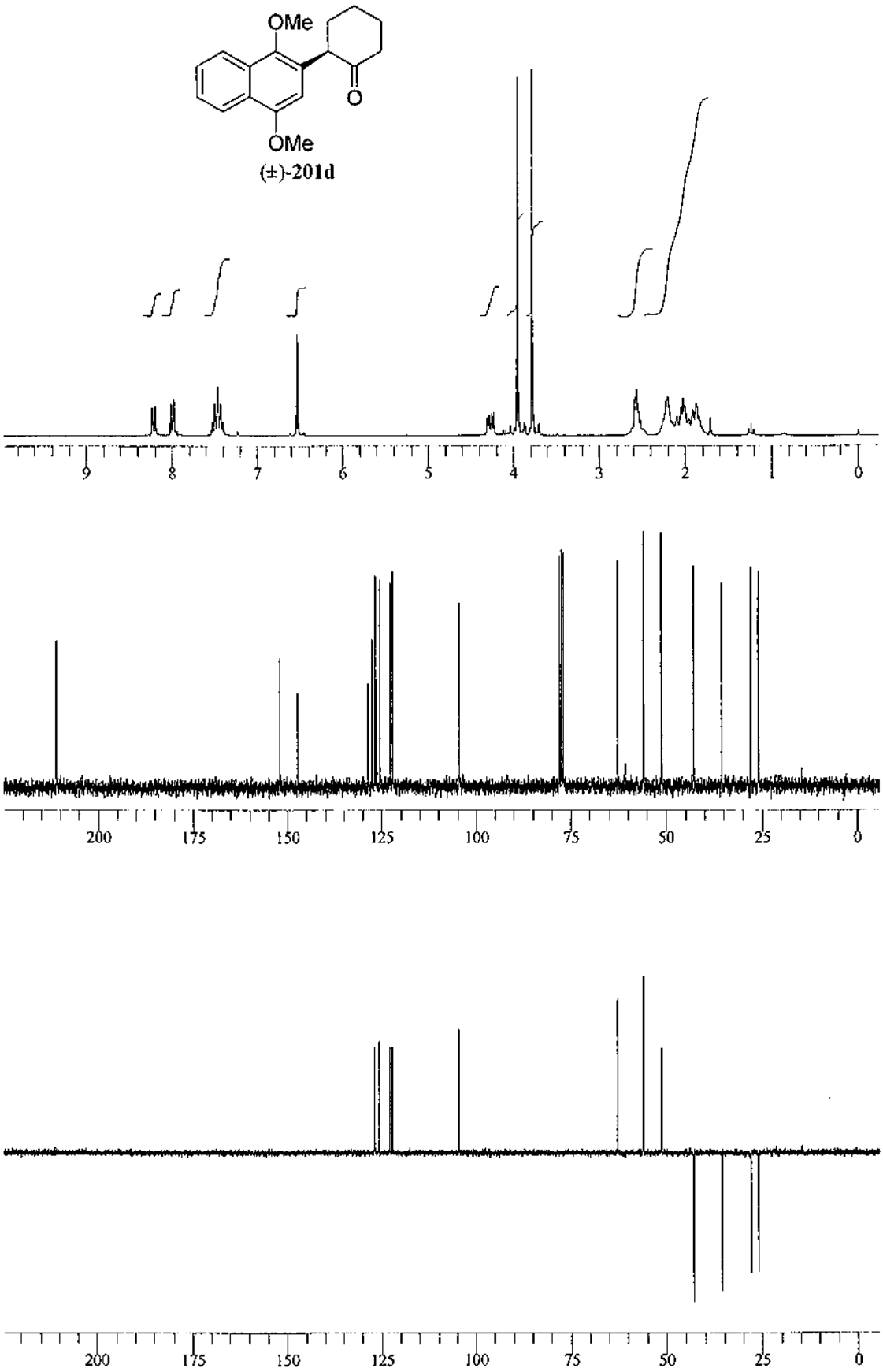
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,74-2,31 (m, 6 H, 3xCH_2); 2,44-2,67 (m, 2 H, CH_2); 3,78 (s, 3 H, OCH_3); 3,96 (s, 3 H, OCH_3); 4,27 (dd, 1 H, J = 12,2 Hz, J = 5,6 Hz, CH); 6,54 (s, 1 H, Ar-H); 7,37-7,55 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,00 (d, 1 H, J = 8,1 Hz, Ar-H); 8,22 (d, 1 H, J = 8,1 Hz, Ar-H).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 25,5 (CH_2); 27,5 (CH_2); 35,1 (CH_2); 42,4 (CH_2); 50,8 (CH); 55,5 (OCH_3); 62,3 (OCH_3); 104,1 (CH); 121,7 (CH); 122,3 (CH); 125,1 (CH); 125,9 (C); 126,3 (CH); 127,1 (C); 128,1 (C); 146,9 (C); 151,6 (C); 210,6 (C=O).

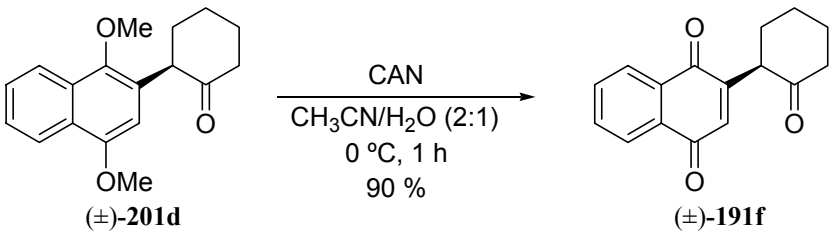
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1711 (C=O).

EM (*m/z*, %): 284 (M^+, 100%).



(±)-**201d**

Preparación de la (±)-2-(2-oxociclohexil)-[1,4]naftoquinona (191f).



(±)-**201d** (±)-**191f**

A una disolución de 160 mg (0,56 mmol) de la (±)-2-(1,4-dimetoxinaftalen-2-il)ciclohexanona (**201d**) en 14 mL de CH_3CN, contenida en un matraz de fondo redondo de 50 mL y enfriada a 0 ºC en un baño de agua/hielo, se le añadió, lentamente, una disolución de 1,23 g (2,25 mmol, 4 eq) de CAN en 7 mL de H_2O. La disolución resultante se agitó a 0 ºC durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 mL de H_2O y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O (2 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y, finalmente, se eliminó el disolvente en el rotavapor. Mediante purificación por columna cromatográfica se aislaron 128 mg (0,50 mmol, 90 %) de la (±)-2-(2-oxociclohexil)-[1,4]naftoquinona (**191f**) como un sólido amarillo de P.f.: 131-132 ºC (EtOH).

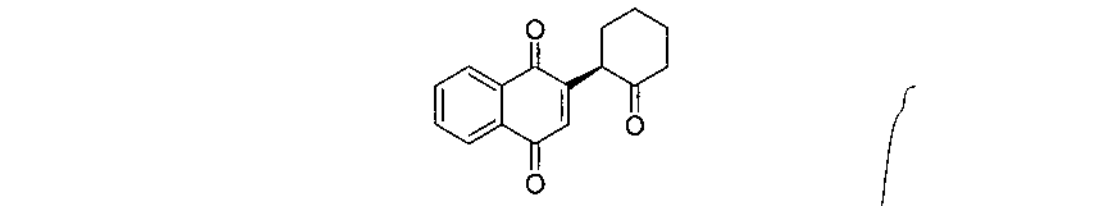
Datos espectroscópicos:

RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz): 1,59-2,29 (m, 6 H, 3xCH_2); 2,44-2,65 (m, 2 H, CH_2); 3,89-4,02 (m, 1 H, CH); 6,77 (s, 1 H, Ar-H); 7,69-7,78 (m, 2 H, 2xAr-H); 8,03-8,11 (m, 2 H, 2xAr-H).

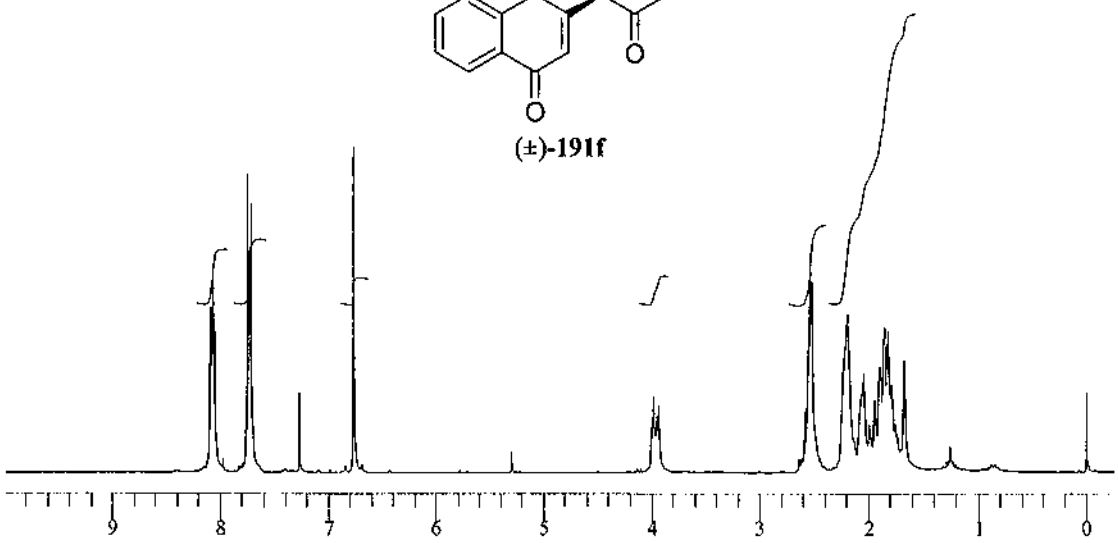
RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz): 25,1 (CH_2); 27,5 (CH_2); 31,8 (CH_2); 42,2 (CH_2); 50,5 (CH); 126,1 (CH); 126,8 (CH); 132,0 (C); 132,1 (C); 133,7 (CH); 133,8 (CH); 135,6 (CH); 149,1 (C); 184,1 (C=O); 184,8 (C=O); 208,1 (C=O).

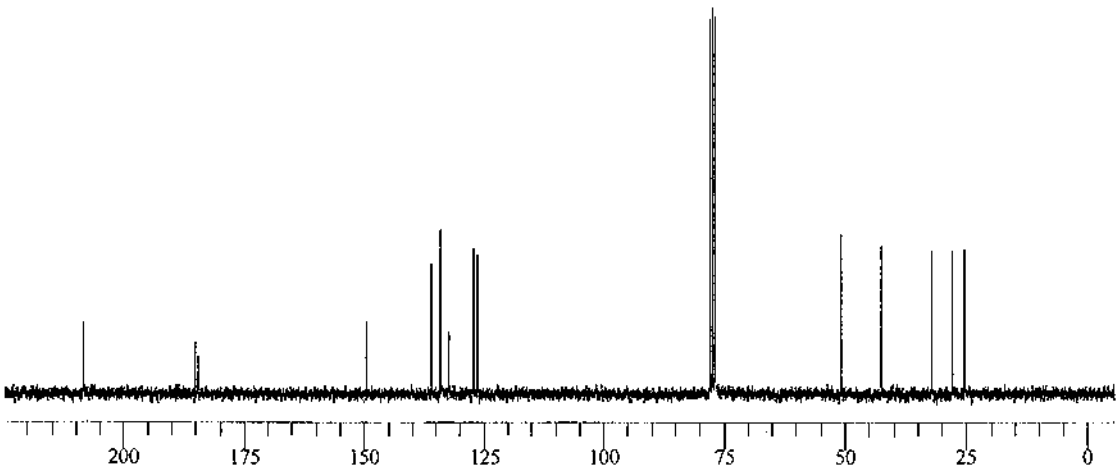
IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 1712 (C=O); 1664 (C=O).

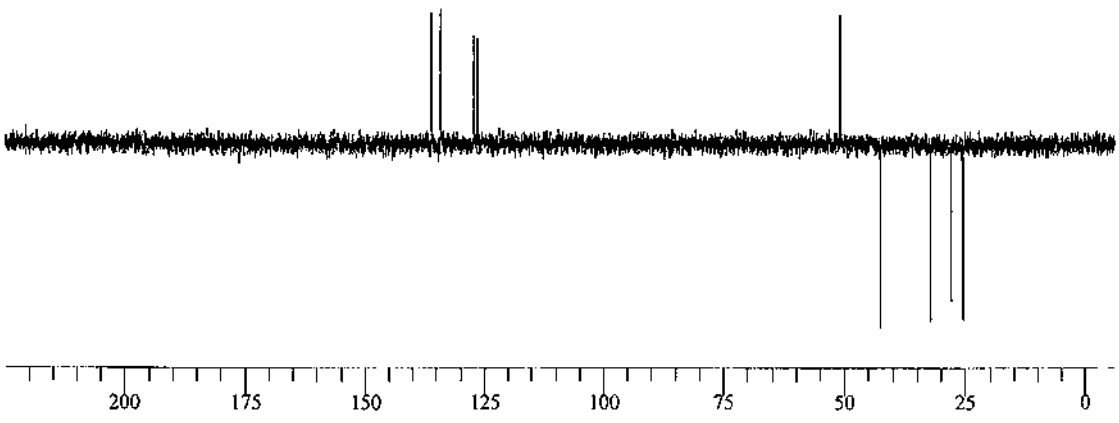
EM (*m/z*, %): 254 (M^+, 100%).



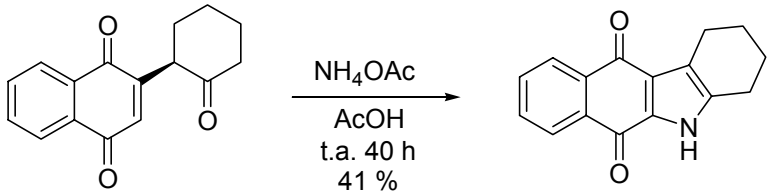
(±)-191f


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


200
175
150
125
100
75
50
25
0


200
175
150
125
100
75
50
25
0

Preparación de la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (36g).



(±)-**191f** **36g**

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se preparó una disolución de 60 mg (0,236 mmol) de la (±)-2-(2-oxociclohexil)-[1,4]naftoquinona (**191f**) en 6 mL de AcOH glacial. Se añadieron 546 mg (7,08 mmol, 30 eq) de NH_4OAc y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 mL de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O (2 x 15 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron en el rotavapor a sequedad. Mediante purificación por columna cromatográfica (eluyente AcOEt/CH_2Cl_2 1:9) se aislaron 23 mg (0,10 mol, 41 %) de la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**36g**) como un sólido violeta oscuro de P.f.: 289-291 ºC (desc. $CHCl_3$). Lit[210]: 290 ºC (desc. $CHCl_3$).

Datos espectroscópicos:

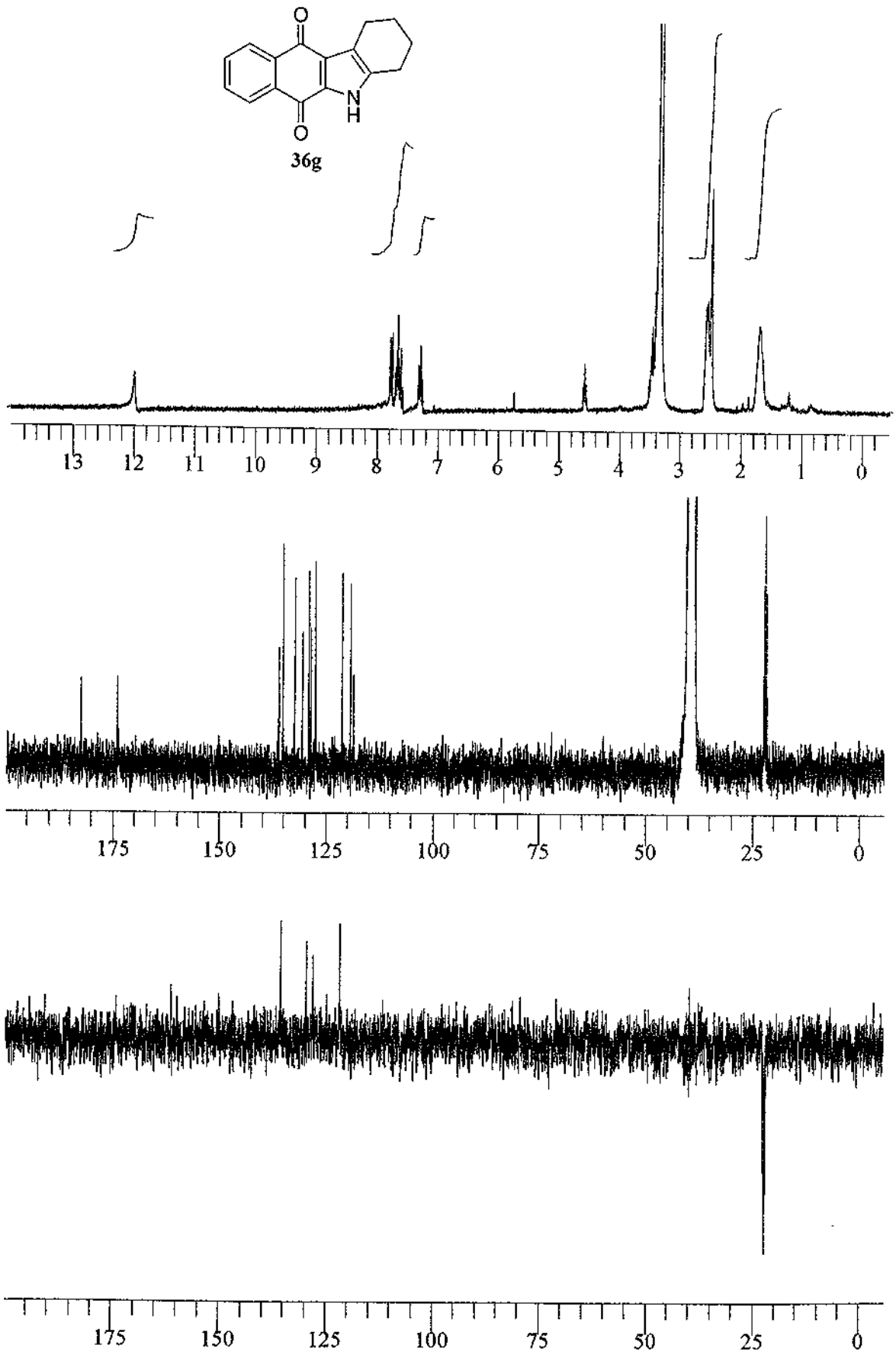
RMN-^{1}H (δ, ppm, 250 MHz, DMSO): 1,59-1,83 (m, 4 H, 2xCH_2); 2,53-2,65 (m, 4 H, 2xCH_2); 7,24-7,36 (m, 1 H, Ar-H); 7,57-7,81 (m, 3 H, 3xAr-H), 12,01 (sa, 1 H, NH).

RMN-^{13}C (δ, ppm, 62,5 MHz, DMSO): 21,8 (CH_2); 22,1 (2xCH_2); 22,4 (CH_2); 118,8 (C); 119,5 (C); 121,4 (CH); 127,5 (CH); 128,6 (C); 129,1 (CH); 130,7 (C); 132,5 (C); 135,2 (CH); 136,1 (C); 173,9 (C=O); 182,5 (C=O).

IR (NaCl, $\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3200 (NH), 1654 (C=O).

EM (*m/z*, %): 251 (M^+, 100%).

[210] K. Kobayashi, H. Takeuchi, S. Seko, Y. Kanno, S. Kujime y H. Suginome *Helvetica Chimica Acta* **1993**, *76*, 2942.


O
N
H
O
36g
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
175
150
125
100
75
50
25
0
175
150
125
100
75
50
25
0

4. CONCLUSIONES.

1. Como continuación de nuestros estudios sobre la aplicación de la reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) a la síntesis de compuestos tetracíclicos nitrogenados de interés biológico o industrial, se han llevado a cabo estudios sobre la síntesis de las tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolinas, que nos han permitido llegar a los siguientes resultados.

    a. La reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) de *N*-bencil-*N*-[2-(2-furil)etil]acrilamidas (**141b**) da lugar estéreoselectivamente a la mezcla racémica del isómero *exo* del cicloaducto correspondiente, las 4-bencil-4-aza-11-oxatriciclo[6.2.1.$0^{1,6}$]undec-9-en-5-ona (**140b**), cuya aromatización permite obtener fácilmente y con buen rendimiento las 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinonas (**139a**), que no experimentan la ciclación de Bischler-Napieralski conducente a 5,6,8,12*b*-tetrahidroisoindolo[1,2-*a*]isoquinolina (**6b**) .

    b. La reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) de 1-(1-furan-2-il-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenonas (**142a**) da lugar estéreoselectivamente a la mezcla racémica del isómero *exo* de los cicloaductos correspondientes **143a**, las 2,3-dimetoxi-10,12*a*-epoxi-5,8*a*,9,10,12*a*,12*b*-hexahidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**143a**). Su aromatización conduce a 2,3-dimetoxi-5,12*b*-dihidro-6*H*-isoindolo[1,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**6d**) con rendimientos moderados. Esta aproximación constituye, pues, una nueva síntesis total de este tipo de compuestos tetracíclicos nitrogenados **6**.

    c. La reacción de Diels-Alder intramolecular de furanos (DAIMF) de 1-(1-furan-2-ilmetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propenona (**144a**) da lugar estéreoselectivamente a la mezcla racémica del isómero *exo* de los cicloaductos correspondientes **145a**, las 2,3-dimetoxi-10,12*a*-epoxi-5,6,8*a*,9,10,12*a*,13,13*a*-octahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**145a**). Su aromatización conduce a 2,3-dimetoxi-5,6,13,13*a*-tetrahidroisoquino[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona (**11c**) fácilmente y con buen rendimiento. Esta aproximación constituye, pues, una nueva síntesis total de este tipo de compuestos tetracíclicos nitrogenados **11**.

2. Se ha desarrollado un nuevo método de síntesis de 2-hidroxi-6,7-dimetoxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinonas (**124h**) utilizadas ya previamente por nuestro grupo para sintetizar 8,9-dimetoxi-5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas (**34s**). Las aportaciones que ello ha permitido realizar son las siguientes:

    a. Se ha desarrollado un nuevo método de síntesis de ácidos *o*-acetilbenzoicos (**178a**), basado en el acoplamiento de Heck entre *n*-butilviniléter y *o*-bromobenzoatos de metilo (**65g**), que da lugar selectivamente al producto de acoplamiento α. La hidrólisis de estos enoléteres da lugar a acetilbenzoatos de metilo (**178e**), que se hidrolizan fácilmente a los ácidos *o*-acetilbenzoicos (**178a**) deseados, en condiciones ácidas. Estos compuestos se aislaron como las 3-hidroxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-onas (**180a**).

    b. Procediendo como se indica en la bibliografía, las 3-hidroxi-3-metil-3*H*-isobenzofuran-1-onas (**180a**) se transformaron en 3-bencilidenisocroman-1,4-diona (**177a**), que al ser tratadas con metoxido sódico en metanol experimentan un reordenamiento que conduce con buen rendimiento a las 2-hidroxi-3-fenil[1,4]naftoquinonas (**124r**), constituyendo ello un nuevo método de síntesis de estas naftoquinonas.

    c. Esta nueva ruta ha permitido obtener fácilmente y con buen rendimiento 2-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-[1,4]naftoquinonas (**124q**), que, como ya se ha indicado, se han transformado previamente en 5*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas (**34u**), constituyendo ello, por lo tanto, una nueva ruta de acceso a estas indolonaftoquinonas.

    d. Esta ruta ha permitido desarrollar una nueva ruta de síntesis de 2-(2-bromofenil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinonas (**124u**), ya transformadas previamente en benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,11-dionas (**33a**). Ello constituye, por lo tanto, una nueva ruta de síntesis de estas benzofuranonaftoquinonas.

3. La condensación de la isocromandiona **176a** con el formilciclohexilcarbamato de *t*-butilo **194e** da lugar a la 3-ciclohexilmetilenisocroman-1,4-diona (**192b**), primer ejemplar descrito de estas isocromandionas con un sustituyente ciclohexilideno.

4. La reacción entre la hidroxinaftoquinona **198a** y el nitrociclohexeno **196b** dio de forma exclusiva el isómero *anti* de la 2-hidroxi-3-(2-nitrociclohexil)-[1,4]naftoquinona (**191c**). La hidrogenación subsiguiente de su grupo nitro a amino y calentamiento a reflujo en dioxano de la 2-(2-aminociclohexil)-3-hidroxi[1,4]naftoquinona (**191d**) resultante, permite obtener la 2,3,4,4a,5,11*b*-hexahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**193b**) y la hexahidrobenzo[*a*]carbazoldiona **200a**, compuestos novedosos no descritos previamente en la bibliografía.

5. La reacción de adición del organolítico derivado del 2-bromo-1,4-dimetoxinaftaleno (**118g**) al nitrociclohexeno **196b** dio lugar a una mezcla 77:23 del (±)-*sin*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201a**) y del (±)-*anti*-1,4-dimetoxi-2-(2-nitrociclohexil)naftaleno (**201b**). Una reacción de Neff y una oxidación con CAN lleva a la formación de la (±)-2-(2-oxociclohexil)-[1,4]naftoquinona (**201d**). Finalmente, mediante tratamiento de la oxociclohexilnaftoquinona **201d** con NH_4OAc en AcOH glacial se obtiene la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]carbazol-6,11-diona (**36g**).