

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

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

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

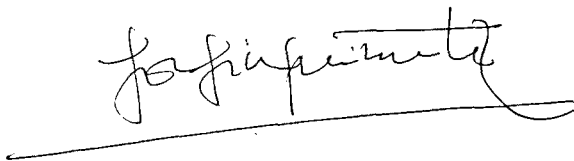
Memoria presentada por Carmen Escolano Mirón  
para optar al título de Doctor en Farmacia

Revisada por:

Dr. Josep Bonjoch i Sesé



Dra. Josefina Quirante Serrano



Barcelona, abril de 1998



**(1RS,4SR,5RS,6SR)-4-Cloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (68)**, 100 mg (24%).

**Punto de fusión:** 211-212 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (KBr):** 3306 (NH), 2242 (CN), 1644 (CO amida).

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY):** 1,38 (tm, *J* = 12 Hz, 1 H, H-8'<sub>ax</sub>), 1,63 (dt, *J* = 14 y 3,5 Hz, 1 H, H-9'), 1,71 (dm, *J* = 14,5 Hz, 1 H, H-9'), 1,82 (dm, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-8'<sub>ec</sub>), 1,91 (cd, *J* = 14 y 4 Hz, 1 H, H-7'<sub>ax</sub>), 1,91 (cd, *J* = 14 y 4 Hz, 1 H, H-7'<sub>ax</sub>), 1,93 (enmascarado, 1 H, H-7'<sub>ec</sub>), 2,77-2,83 (m, 2 H, H-5'<sub>ec</sub> y H-6'<sub>ax</sub>), 2,99-3,21 (m, 4 H, H-1'<sub>ec</sub>, lnCH<sub>2</sub> y NCH), 4,18 (m, 1 H, NCH), 4,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-4'<sub>ax</sub>), 7,02 (d, *J* = 2 Hz, 1 H, H-2), 7,10 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,18 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,34 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-7), 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-4), 8,00 (s a, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, HMQC):** 20,2 (C-7'), 23,2 (lnCH<sub>2</sub>), 28,3 (C-8'), 31,3 (C-6'), 32,4 (C-9'), 36,0 (C-5'), 48,5 (CH<sub>2</sub>N), 52,3 (C-1'), 57,2 (C-4'), 111,3 (C-7), 112,9 (C-3), 118,6 (C-4), 119,6 (C-5), 119,8 (CN), 121,9 (C-6), 122,2 (C-2), 127,3 (C-3a), 136,2 (C-7a), 165,8 (CO).

**Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O:** C, 66,76; H, 5,85; N, 12,29; Cl, 10,39.

**Encontrado:** C, 66,80; H, 5,83; N, 12,30; Cl, 9,99.

**(1RS,5SR,6SR)-2-[2-(3-Indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (67)**, 24 mg (6%).

**Punto de fusión:** 196-197 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (KBr):** 3429 (NH), 2240 (CN), 1612 (CO amida).

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY):** 1,32 (tc, *J* = 13,5 y 2 Hz, 1 H, H-8'<sub>ax</sub>), 1,51 (dm, 1 H, *J* = 13 Hz, H-9'), 1,66 (enmascarado, 1 H, H-9'), 1,69 (cd, *J* = 14 y 4 Hz, 1 H, H-7'<sub>ax</sub>), 1,79 (dm, *J* = 14 Hz, 1 H, H-8'<sub>ec</sub>), 1,87 (dm, *J* = 14,5 Hz, 1 H, H-7'<sub>ec</sub>), 2,40 (s a, 1 H, H-5'<sub>ec</sub>), 2,64-2,70 (m, 3 H, H-4' y H-6'<sub>ax</sub>), 2,97-3,14 (m, 3 H, NCH y lnCH<sub>2</sub>), 3,24 (s a, 1 H, H-1'<sub>ec</sub>), 4,15 (m, 1 H, NCH), 7,03 (s, 1 H, H-2), 7,10 (td, *J* = 8 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,17 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H, H-7), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-4), 8,08 (s a, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, HMQC):** 20,1 (C-7'), 23,3 (lnCH<sub>2</sub>), 27,7 (C-8'), 29,2 (C-5'), 30,3 (C-9'), 32,6 (C-6'), 33,4 (C-4'), 47,7 (NCH<sub>2</sub>), 51,5 (C-1'), 111,2 (C-7), 112,0 (C-3), 118,2 (C-4), 118,8 (C-5), 120,7 (CN), 121,5 (C-6), 122,1 (C-2), 127,1 (C-3a), 136,1 (C-7a), 169,7 (CO).

**Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O:** C, 74,23; H, 6,89; N, 13,68.

**Encontrado:** C, 74,11; H, 6,89; N, 13,56.

**Con 3,2 equiv de Bu<sub>3</sub>SnH.** A una suspensión del nitrilo α,β-insaturado 66 (2 g, 4,87 mmol) en benceno anhidro (45 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (115 mg, 0,70 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se añadió hidruro de tributilestaño (4,20 ml, 15,6 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación a esta temperatura durante 16 h. Se evaporó el benceno y el residuo se disolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó varias veces

con solución de fluoruro potásico 1 M. La fase orgánica se filtró a través de Celita®, se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3), obteniéndose **67** (691 mg, 46%) en forma de sólido blanco.

**Reducción del biciclo diclorado 69 con Bu<sub>3</sub>SnH.** A una suspensión de **69** (200 mg, 0,5 mmol) en benceno anhidro (8 ml) se adicionó en atmósfera de nitrógeno AIBN (4 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se adicionó hidruro de tributilestaño (0,3 ml, 1,2 mmol) gota a gota, manteniendo la agitación a esta temperatura durante 5 h. Transcurrido este tiempo se evaporó el benceno y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó varias veces con solución de fluoruro potásico 1 M. La fase orgánica se filtró a través de Celite®, se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3), obteniéndose **67** (136 mg, 67%) en forma de espuma blanca.

#### **Ciclación radicalaria de la tricloroacetamida 66 con TTMS**

**Con 1,1 equiv de TTMS.** A una suspensión del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **66** (2 g, 4,87 mmol) en benceno anhidro (40 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (147 mg, 0,89 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió hidruro de tris(trimetilsilil)silano (1,65 ml, 5,35 mmol) gota a gota. Se dejó en agitación a esta temperatura 17 h. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 99:1 a 97:3), eluyendo por este orden el producto de partida (538 mg, 27%), producto diclorado **69** (616 mg, 34%), producto monoclorado **68** (194 mg, 12%) y el reducido **67** (63 mg, 4%).

**Con 3,2 equiv de TTMS.** A una suspensión del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **66** (1,60 g, 3,89 mmol) en benceno anhidro (32 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (200 mg, 1,2 mmol). Se calentó a temperatura de reflujo y se añadió hidruro de tris(trimetilsilil)silano (3,84 ml, 12,4 mmol) gota a gota. Se dejó en agitación a esta temperatura 15 h. Se añadió más AIBN (200 mg, 1,2 mmol) y se dejó 8 h más a reflujo. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH de 99:1 a 97:3), eluyendo por este orden el producto monoclorado **68** (302 mg, 22%) y el producto reducido **67** (606 mg, 50%).

**Preparación del biciclo reducido 67 en una sola etapa por ciclación radicalaria de 66 con TTMS y descloración reductiva con Bu<sub>3</sub>SnH.** A una suspensión del nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **66** (1 g, 2,43 mmol) en benceno anhidro (20 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (239 mg, 1,45 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se añadió hidruro de tris(trimetilsilil)silano (2,47 ml, 8,03 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación a esta temperatura 15 h. Transcurrido este tiempo se añadió más AIBN (174 mg, 5,34 mmol) e hidruro

de tributilestano (1,44 ml, 5,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 6 h más a reflujo. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se disolvió en diclorometano. La disolución obtenida se lavó varias veces con solución de fluoruro potásico 1 M, a través de Celite®, se secó y evaporó, proporcionando un residuo amarillento que se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3) obteniéndose **67** (466 mg, 62%) en forma de espuma blanca.

### Pruebas de deuteración con Bu<sub>3</sub>SnD

**Sobre la tricloroacetamida 66:** A una disolución de la tricloroacetamida **66** (300 mg, 0,73 mmol) en benceno anhidro (6 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó AIBN (24 mg, 0,14 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó Bu<sub>3</sub>SnD (0,2 ml, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 16 horas. Se evaporó el benceno y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) proporcionando, por orden de elución los siguientes compuestos:

**(1RS,5RS,6SR)-4,4-dicloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-(6-<sup>2</sup>H<sub>1</sub>)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-69), 89 mg (32%).**

<sup>1</sup>H-RMN: la señal correspondiente al H-6'<sub>ax</sub> (2,90, dt, *J* = 12 y 3 Hz) en el compuesto deuterado desaparece.

<sup>13</sup>C-RMN: la señal del C-6' (32,8) en el compuesto no deuterado aquí se apantalla ligeramente (32,2) y aparece como un triplete (*J* = 20 Hz).

**(1RS,5RS,6SR)-4-cloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-(4,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (4,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-68), 57 mg (23%).**

<sup>1</sup>H-RMN: la señal del H-6'<sub>ax</sub> que aparece junto con el H-5'<sub>ec</sub> en el compuesto no deuterado (δ 2,77-2,83 ppm) desaparece y la integración corresponde exactamente a 1 H. Por otra parte, el H-4' presenta una integración menor de 1 H.

<sup>13</sup>C-RMN: la señal del C-6' en el compuesto no deuterado (31,3 ppm) no se observa aquí. Además la señal del C-4' (57,2 ppm) es menos intensa que en el compuesto no deuterado (57,3 ppm).

**(2RS,3RS,6SR,14bSR)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-Decahidro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-3-carbonitrilo (70).**

Sobre una suspensión del nitrilo **67** (1,7 g, 5,5 mmol) en benceno anhidro (44,2 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó oxicluro de fósforo (7 ml, 74,8 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 75 min. Se evaporó el benceno dando una espuma de color verde, que se disolvió en metanol (41 ml). La disolución obtenida

se enfrió a 0 °C y sobre ella se adicionó borohidruro sódico (1 g, 26,5 mmol), dejándola en agitación a temperatura ambiente 1,5 h. A continuación, se adicionó acetona (8,5 ml) y se dejó en agitación 10 min más. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el compuesto pentacíclico **70** (850 mg, 53%) en forma de sólido amarillento.

**Punto de fusión:** 175-177 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (KBr):** 3358 (NH), 2240 (CN).

**<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY):** 1,16 (tdd, *J* = 13, 4 y 2 Hz, 1 H, H-18<sub>ax</sub>), 1,21 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1 H, H-16<sub>anti</sub>), 1,61-1,66 (m, 2 H, H-19<sub>ec</sub>), 1,72 (td, *J* = 12 y 2 Hz, 1 H, H-14<sub>ax</sub>), 2,23 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1 H, H-16<sub>sin</sub>), 2,35 (cd, *J* = 13 y 5 Hz, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 2,39 (td, *J* = 12 y 4 Hz, 1 H, H-14<sub>ec</sub>), 2,46 (dm, *J* = 11,5 Hz, 1 H, H-15<sub>ec</sub>), 2,54 (dt, *J* = 12,5 y 3,5 Hz, 1 H, H-20<sub>ax</sub>), 2,57-2,63 (m, 1 H, H-6), 2,78-2,88 (m, 3 H, H-6, H-5 y H-17<sub>ec</sub>), 2,89-2,96 (m, 1 H, H-5), 3,95 (dd, *J* = 12 y 4 Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 7,02 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-10), 7,07 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-11), 7,25 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-12), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-9), 7,65 (s a, 1 H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN (HMQC):** 20,8 (C-19), 22,9 (C-6), 27,7 (C-16), 27,9 (C-15), 30,9 (C-18), 31,2 (C-14), 33,3 (C-20), 49,1 (C-3), 51,5 (C-5), 52,7 (C-17), 108,5 (C-7), 110,8 (C-12), 118,0 (C-9), 119,4 (C-10), 121,4 (C-11), 122,1 (C-21), 135,8 y 136,0 (C-2 y C-13).

**Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>:** C, 78,36; H, 7,21; N, 14,42.

**Encontrado:** C, 78,21; H, 7,30; N, 14,40.

#### **Epimerización del nitrilo ecuatorial **70** al (2*RS*,3*SR*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14*b*-decahidro-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-3-carbonitrilo (**71**).**

A una disolución de **70** (1 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (93 ml) en atmósfera de nitrógeno enfriada a -78 °C se adicionó LDA (1,5 M en ciclohexano, 7,6 ml, 11,3 mmol) gota a gota y se dejó 2 h en agitación a esta temperatura. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml, 10 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Se evaporó el tetrahidrofurano y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt). Se separaron 180 mg de **71**, 352 mg de mezcla de ambos productos (relación molar axial/equatorial 2:1, estimación por <sup>1</sup>H-RMN) y 260 mg de **70**. Después de una segunda purificación cromatográfica el nitrilo axial **71** se aisló con un 41,5% de rendimiento y **70** se recuperó con un 37% de rendimiento. Este último se sometió a ulteriores reacciones de epimerización.

**Punto de fusión** 176-178 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr): 3409 (NH), 2231 (CN).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,39 (m, 1 H, H-14<sub>ax</sub>), 1,59 (tdd,  $J = 14, 3,5$  y  $2$  Hz, 1 H, H-18<sub>ax</sub>), 1,65 (m, 2 H, H-19<sub>ec</sub>), 1,78 (dm,  $J = 14$  Hz, 1 H, H-16), 2,20 (dm,  $J = 15,5$  Hz, 1 H, H-16), 2,49 (m, 2 H, H-14<sub>ec</sub> y H-15), 2,53 (tm,  $J = 14$  Hz, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 2,60 (m, 1 H, H-20<sub>ec</sub>), 2,66 (m, 1 H, H-6), 2,88 (m, 2 H, H-5 y H-6), 3,00 (m, 2 H, H-5 y H-17), 4,04 (dm,  $J = 12$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 7,09 (td,  $J = 7$  y  $1$  Hz, 1 H, H-10), 7,13 (td,  $J = 7$  y  $1$  Hz, 1 H, H-11), 7,30 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, H-12), 7,47 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, H-9), 7,70 (s a, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 19,5 (C-19), 22,8 (C-6), 24,6 (C-16), 28,2 (C-15), 28,5 (C-18), 32,5 (C-20), 33,7 (C-14), 49,1 (C-3), 51,2 (C-5), 53,1 (C-17), 108,3 (C-7), 110,6 (C-12), 117,9 (C-9), 119,3 (C-10), 121,1 (C-11), 122,6 (C-21), 127,0 (C-8), 135,8 y 135,9 (C-2 y C-13).

EMAR calculada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>: 291,1735. Encontrada: 291,1725.

Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O: C, 76,01; H, 7,39; N, 13,99.

Encontrado: C, 75,95; H, 7,37; N, 13,60.

**(2RS,3RS,6SR,14bSR) y (2RS,3SR,6SR,14bSR)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-Decahidro-2,6-metano-1H-azocino [1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-3-carbaldehído (72) y (73)**

A una suspensión de nitrilo ecuatorial **70** (430 mg, 1,6 mmol) en tolueno (6 ml), enfriada a -20 °C se adicionó DIBALH (1 M en tolueno, 2 ml, 2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h y a continuación se adicionó ácido sulfúrico al 5% (10 ml), manteniendo la agitación a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se basificó con solución de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99:1). Se obtuvieron 175 mg (40%) de un sólido que se caracterizó como una mezcla 7:3 del aldehído **72** y su epímero axial en el C-3, **73** (estimación por <sup>1</sup>H-RMN).

**Punto de fusión:** 180 °C (CHCl<sub>3</sub>) (descomposición).

IR (KBr): 3500 (NH) y 1720 (CO).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,18-1,38 (m, 2,7 H, H-14<sub>ax</sub>, H-16, H-18<sub>ax</sub>, **72** y H-16, H-18<sub>ax</sub>, **73**), 1,51 (td,  $J = 12$  y  $2,5$  Hz, 0,3 H, H-14<sub>ax</sub>, **73**), 1,61 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 0,3 H, H-18<sub>ec</sub>, **73**), 1,70 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 0,7 H, H-19<sub>ec</sub>, **72**), 1,77 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 0,7 H, H-18<sub>ec</sub>, **72**), 1,86 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 0,3 H, H-19<sub>ec</sub>, **73**), 2,11 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 0,3 H, H-16, **73**), 2,16 (enmascarado, 0,3 H, H-20<sub>ec</sub>, **73**), 2,18 (cd,  $J = 13$  y  $4,5$  Hz, 0,7 H, H-19<sub>ax</sub>, **72**), 2,28 (dt,  $J = 10$  y  $3,5$  Hz, 0,7 H, H-20<sub>ax</sub>, **72**), 2,28-2,38 (m, 1,4 H, H-14<sub>ec</sub>, H-16, **72**), 2,44 (m, 0,3 H, H-19<sub>ax</sub>, **73**), 2,56 (ddd, 0,3 H,  $J = 13, 11$  y  $5$  Hz, H-14<sub>ec</sub>, **73**), 2,60-2,75 (m, 1 H, H-6), 2,70 (m,  $W_{1/2} = 20$  Hz, 1H, H-15<sub>ec</sub>), 2,95 (m, 0,7 H, H-17<sub>ec</sub>, **72**), 3,20-3,80 (m, 3,3 H, H-5, H-6, y H-17<sub>ec</sub>, **73**), 3,99 (dm,  $J = 12$  Hz, 0,7 H, H-3<sub>ax</sub>, **72**), 4,06 (dm,  $J = 12$  Hz, 0,3 H, H-3<sub>ax</sub>, **73**), 7,05

(td,  $J = 7,25$  y  $1,5$  Hz,  $0,7$  H, H-10, **72**),  $7,06$  (td,  $J = 7,25$  y  $1,5$  Hz,  $0,3$  H, H-10, **73**),  $7,09$  (td,  $J = 7,25$  y  $1,5$  Hz,  $0,7$  H, H-11, **72**),  $7,11$  (td,  $J = 7,25$  y  $1,5$  Hz,  $0,3$  H, H-11, **73**),  $7,25$  (d,  $J = 8$  Hz,  $0,7$  H, H-12, **72**),  $7,29$  (d,  $J = 8$  Hz,  $0,3$  H, H-12, **73**),  $7,43$  (d,  $J = 8$  Hz,  $0,7$  H, H-9, **72**),  $7,45$  (d,  $J = 8$  Hz,  $0,3$  H, H-9, **73**),  $7,59$  (s a,  $0,7$  H, NH, **72**),  $7,63$  (s a,  $0,3$  H, NH, **73**),  $9,56$  (s,  $0,7$  H, CHO, **72**),  $9,75$  (s,  $0,3$  H, CHO, **73**).

$^{13}\text{C-RMN}$  (HMQC): **73**  $16,3$  (C-19),  $22,9$  (C-6),  $24,4$  (C-15),  $25,2$  (C-16),  $29,3$  (C-18),  $34,6$  (C-14),  $49,6$  (C-3),  $51,3$  (C-5),  $53,7$  (C-20),  $53,8$  (C-17),  $108,1$  (C-7),  $110,7$  (C-12),  $117,8$  (C-9),  $119,1$  (C-10),  $121,0$  (C-11),  $127,1$  (C-8),  $135,9$  y  $136,4$  (C-2 y C-13),  $205,4$  (C-21); **72**  $17,1$  (C-19),  $22,9$  (C-6),  $25,2$  (C-15),  $28,2$  (C-16),  $30,9$  (C-18),  $31,2$  (C-14),  $49,1$  (C-3),  $51,5$  (C-5),  $53,9$  (C-20),  $54,1$  (C-17),  $108,1$  (C-7),  $110,7$  (C-12),  $117,8$  (C-9),  $119,1$  (C-10),  $121,0$  (C-11),  $127,1$  (C-8),  $135,9$  y  $136,4$  (C-2 y C-13),  $205,3$  (C-21).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ : C,  $77,52$ ; H,  $7,53$ ; N,  $9,52$ .

Encontrado: C,  $77,53$ ; H,  $7,63$ ; N,  $9,45$ .

**(2RS,3SR,6SR,14bSR)-3-Hidroximetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahidro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (75)**

A una suspensión de nitrilo axial **71** ( $500$  mg,  $1,71$  mmol) en tolueno ( $7$  ml) enfriada a  $-20$  °C se adicionó DIBALH ( $1$  M en tolueno,  $2,38$  ml,  $2,38$  mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a  $-20$  °C durante  $1$  h y a continuación se adicionó disolución de ácido sulfúrico al  $5\%$  ( $10$  ml), manteniendo la agitación a temperatura ambiente  $2$  h más. La mezcla de reacción se basificó con solución de hidróxido sódico  $2$  N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó proporcionando  $430$  mg del aldehído deseado **73**, que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción (para evitar problemas de epimerización).

A una disolución del aldehído axial **73** ( $430$  mg,  $1,46$  mmol) en metanol ( $67$  ml) enfriada a  $0$  °C se adicionó borohidruro sódico ( $116$  mg,  $3,07$  mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante  $4$  h. Se adicionó agua ( $67$  ml), se evaporó el metanol y la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó dando un residuo sólido que se purificó por cromatografía en columna de alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionando el alcohol **75** ( $332$  mg,  $67\%$ ) en forma de sólido amarillento.

**Punto de fusión:**  $168-169$  °C (AcOEt).

**IR** (KBr):  $3418$  (NH y OH).

$^1\text{H-RMN}$  ( $500$  MHz, COSY):  $1,24-1,36$  (m,  $2$  H, H-18<sub>ax</sub> y H-19<sub>ec</sub>),  $1,42$  (dm,  $J = 13,5$  Hz,  $1$  H, H-16),  $1,45-1,62$  (m,  $3$  H, H-14<sub>ax</sub>, H-18<sub>ec</sub> y H-20<sub>ec</sub>),  $2,00$  (dm,  $J = 12,5$  Hz,  $1$  H, H-16),  $2,25$  (dm aparente,  $J = 10,5$  Hz,  $1$  H, H-15<sub>ec</sub>),  $2,36$  (tm,  $J = 13$  Hz,  $1$  H, H-19<sub>ax</sub>),  $2,53$  (td,  $J = 12$  y  $5,5$  Hz,  $1$  H, H-14<sub>ec</sub>),  $2,65$  (dm,  $J = 11,5$  Hz,  $1$  H, H-6),  $2,87$  (m,  $3$  H, H-5, H-6 y H-17<sub>ec</sub>),  $3,00$  (m,  $1$  H, H-5),

3,68 (dd,  $J = 11$  y  $7,5$  Hz, 1 H, H-21), 3,73 (dd,  $J = 11$  y  $8$  Hz, 1 H, H-21), 4,06 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 7,03 (td,  $J = 7,5$  y  $1$  Hz, 1 H, H-10), 7,11 (td,  $J = 7,5$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-11), 7,31 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, H-12), 7,46 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, H-9), 7,75 (s a, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 18,2 (C-19), 22,9 (C-6), 25,9 (C-15), 28,3 (C-16), 29,7 (C-18), 35,7 (C-14), 43,2 (C-20), 50,1 (C-3), 51,6 (C-5), 54,6 (C-17), 64,3 (C-21), 108,2 (C-7), 110,7 (C-12), 117,9 (C-9), 119,2 (C-10), 121,0 (C-11), 127,3 (C-8), 135,9 (C-2 y C-13).

EMAR calculada para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: 296,1888. Encontrada: 296,1878.

Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·2/3 H<sub>2</sub>O: C, 73,98; H, 8,28; N, 9,08.

Encontrado: C, 73,98; H, 8,00; N, 9,26.

**(2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSR*)-3-Hidroximetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14*b*-decahidro-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol (74)**

A una suspensión de nitrilo ecuatorial **70** (700 mg, 2,40 mmol) en tolueno (9,7 ml), enfriada a -20 °C, se adicionó DIBALH (1 M en tolueno, 3,3 ml, 3,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 1 h, se adicionó disolución de ácido sulfúrico al 5% (18 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente 2 h más. La mezcla de reacción se basificó con solución de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y evaporó proporcionando 570 mg del aldehído **72**, que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción (para evitar problemas de epimerización).

A una disolución del aldehído ecuatorial **72** (570 mg, 1,99 mmol) en metanol (95 ml) enfriada a 0 °C, se adicionó borohidruro sódico (163 mg, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente 4 h y a continuación se adicionó agua (93 ml), se evaporó el metanol y la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó dando un residuo sólido que se purificó por cromatografía en columna de alúmina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el alcohol **74** (483 mg, 69%) en forma de sólido amarillento.

**Punto de fusión:** 161-164 °C (AcOEt).

**IR (KBr):** 3252 (NH y OH).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,15-1,25 (m, 3 H, H-16, H-18<sub>ax</sub> y H-19<sub>ec</sub>), 1,42 (td,  $J = 12$  y  $2$  Hz, 1 H, H-14<sub>ax</sub>), 1,58-1,85 (m, 2 H, H-18 y H-20<sub>ax</sub>), 2,10 (ddd,  $J = 13, 11$  y  $5$  Hz, 1 H, H-14<sub>ec</sub>), 2,23-2,30 (m, 3 H, H-15, H-16 y H-19<sub>ax</sub>), 2,62 (m, 1 H, H-6), 2,75-2,87 (m, 2 H, H-5, H-6), 2,85 (s a, 1 H, H-17<sub>ec</sub>), 2,92 (m, 1 H, H-5), 3,34 (dd,  $J = 10, 5$  y  $6$  Hz, 1 H, H-21), 3,37 (dd,  $J = 10,5$  y  $8$  Hz, 1 H, H-21), 3,95 (dm,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 7,01 (td,  $J = 7,5$  y  $1$  Hz, 1 H, H-10), 7,04 (td,  $J = 7$  y  $1$  Hz, 1 H, H-11), 7,22 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H, H-12), 7,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, H-9), 7,63 (s a, 1 H, NH).



## Capítulo 5

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 19,9 (C-19), 23,0 (C-6), 25,9 (C-15), 28,7 (C-14), 29,1 (C-16), 32,0 (C-18), 43,8 (C-20), 49,4 (C-3), 51,7 (C-5), 54,6 (C-17), 65,3 (C-21), 108,4 (C-7), 110,6 (C-12), 117,9 (C-9), 119,2 (C-10), 121,1 (C-11), 127,3 (C-8), 135,9 (C-2), 136,9 (C-13).

EMAR calculada para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O: 296,1888. Encontrada: 296,1880.

Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·2/3 H<sub>2</sub>O: C, 73,98; H, 8,28; N, 9,08.

Encontrado: C, 73,97; H, 8,31; N, 8,85.

### Reducción a partir de una mezcla de aldehídos epímeros, 72 y 73.

A una disolución de aldehídos epímeros **72** y **73** (ecuatorial/axial 2:1) (36 mg, 0,1 mmol) en metanol (6,2 ml) enfriada con baño de hielo, se adicionó borohidruro sódico (10 mg, 0,3 mmol). Se dejó en agitación a temperatura ambiente 3,5 h. Se adicionó agua (7 ml), se evaporó el metanol y la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y evaporó dando un residuo amarillento que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener los alcoholes **74** y **75** (30 mg, 83% de rendimiento), en proporción 2:1 (ecuatorial/axial), según se dedujo de los espectros de resonancia magnética nuclear de protón.

La mezcla de ambos alcoholes se intentó separar por cristalización en una mezcla de acetato de etilo/hexano, pero no se obtuvieron resultados aceptables.

### (±)-3-Epimelinonina-E (76)-perclorato

Una mezcla del alcohol pentacíclico ecuatorial **74** (60 mg, 0,20 mmol), ácido maleico (116 mg, 1 mmol) y paladio negro (80 mg, 0,75 mmol) en agua (7 ml) en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 8,5 h. Después de dejar la mezcla de reacción en la nevera (0-5 °C) toda la noche, se volvió a adicionar paladio negro (40 mg, 0,37 mmol) y se llevó a temperatura de reflujo durante 8 h más. El catalizador se filtró a través de Celite® y se lavó con metanol caliente. El filtrado se concentró proporcionando un sólido de amarillo al que se le adicionó agua (1,5 ml). La suspensión resultante se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se le adicionó una disolución de NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (56 mg, 0,40 mmol) en agua (1 ml). Se formó un precipitado amarillo que se filtró y lavó con agua, para dar el perclorato de 3-epimelinonina-E, **76**, 50 mg (63%).

Punto de fusión: 260-265 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O 1:1).

IR (KBr) 3429, 2924, 1635, 1457, 1110, 1089, 755.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz, COSY, ROESY): 0,57 (m, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 1,64 (dm, *J* = 15 Hz, 1 H, H-19<sub>ec</sub>), 2,09 (s a, 1 H, H-20<sub>ax</sub>), 2,16 (m, 2 H, H-18), 2,31 (dm, *J* = 14 Hz, 1 H, H-16<sub>anti</sub>), 2,49 (dm, *J* = 14,5 Hz, 1 H, H-16<sub>sin</sub>), 2,76 (s a, 1 H, H-15<sub>ec</sub>), 3,59 (d, *J* = 7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>O),

3,73-3,79 (m, 1 H, H-14), 5,25 (s a, 1H, H-17<sub>oc</sub>), 7,54 (td,  $J = 6$  y  $2$  Hz, 1 H, H-10), 7,86 (m, 2 H, H-11 y H-12), 8,45 (m, 2 H, H-5 y H-9), 8,57 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H, H-6).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, HMQC): 20,7 (C-19), 26,3 y 26,4 (C-15), 26,5 (C-14), 31,3 (C-16), 33,9 (C-18), 44,1 (C-20), 62,6 (C-17), 65,1 (C-21), 113,9 (C-12), 117,0 (C-6), 121,3 (C-8), 112,9 (C-10), 123,9 (C-9), 132,0 (C-3), 132,5 (C-11), 133,5 (C-5), 135,0 (C-2), 142,3 (C-7), 145,2 (C-13).

Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 58,02; H, 5,55; N, 7,13; Cl, 9,02.

Encontrado: C, 58,02; H, 5,55; N, 7,13; Cl, 8,91.

### (±)-3-Epimelinonina-E (76)-cloruro

Una disolución de 3-epimelinonina-E perclorato **76** (40 mg) en metanol se hizo pasar varias veces por una resina de intercambio iónico (Amberlita IRA-400, forma cloruro). Se evaporó el disolvente y se obtuvo cuantitativamente el cloruro de 3-epimelinonina-E **76**, en forma de sólido amarillo-verdoso.

UV (MeOH) ( $\lambda$  máx.): 360, 307, 253 y 205.

EMAR (FAB) calculada para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>: 293,1653. Encontrada: 293,1649.

### (±)-3-Epimelinonina-E (76)-picrato

Una disolución metanólica de cloruro de 3-epimelinonina-E **76** (18 mg) se hizo pasar varias veces por una resina básica de intercambio iónico (Amberlita IRA-400, forma hidróxido), obteniéndose la betaína correspondiente (12 mg, 0,41 mmol). Sobre la betaína obtenida disuelta en metanol, se añadió ácido pícrico (9,4 mg, 0,41 mmol) obteniéndose cuantitativamente en forma de cristales amarillos el picrato de epimelinonina-E **76**.

### (±)-Melinonina-E (1)-perclorato

Una mezcla del alcohol pentacíclico axial **75** (70 mg, 0,23 mmol), ácido maleico (135 mg, 1,16 mmol) y paladio negro (93 mg, 0,80 mmol) en agua (7 ml) en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 8,5 h. Después de dejar la mezcla de reacción en la nevera (0-5 °C) toda la noche, se volvió a adicionar paladio negro (50 mg, 0,46 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 9,5 h más. El catalizador se filtró a través de Celite® y se lavó con metanol caliente. El filtrado se concentró proporcionando un sólido amarillo, al que se le adicionó agua (1,5 ml). La suspensión resultante se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se le adicionó una disolución de NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (56 mg, 0,40 mmol) en agua (1 ml). Se formó un precipitado amarillo que se filtró y lavó con agua para dar **1** perclorato (52 mg, 63%).

Punto de fusión: 254-256 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O 1:1).

## Capítulo 5

IR (KBr) 3425, 2926, 1635, 1457, 1108, 1086, 756.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz, COSY, ROESY): 1,30 (m, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 1,74 (dm,  $J = 15$  Hz, 1 H, H-19<sub>ec</sub>), 2,02 (dm,  $J = 14,5$  Hz, 1 H, H-18<sub>ec</sub>), 2,12 (m, 1 H, H-20<sub>ec</sub>), 2,28 (tm,  $J = 14$  Hz, 1 H, H-18<sub>ax</sub>), 2,32 (dm,  $J = 14$  Hz, 1 H, H-16<sub>sin</sub>), 2,52 (dt,  $J = 14,5$  y  $2,5$  Hz, 1 H, H-16<sub>anti</sub>), 2,79 (s a, 1 H, H-15<sub>ec</sub>), 3,83 (dd,  $J = 11$  y  $7,5$  Hz, 1H, H-21), 3,92 (dd,  $J = 11$  y  $8$  Hz, 1 H, H-21), 5,19 (s a, 1 H, H-17<sub>ec</sub>), 7,55 (m, 1 H, H-10), 7,84-7,92 (m, 2 H, H-11 y H-12), 8,44 (m, 1 H, H-5), 8,48 (m, 1 H, H-9), 8,60 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H, H-6).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , HMQC, HMBC): 18,5 (C-19), 25,6 (C-16), 25,8 (C-15), 29,3 (C-18), 33,0 (t,  $J = 14$  Hz, C-14), 43,1 y 43,2 (C-20), 62,4 (C-17), 63,3 (C-21), 114,5 (C-12), 116,5 (C-6), 121,5 (C-8), 122,4 (C-10), 123,8 (C-9), 131,9 (C-3), 132,0 (C-11), 132,5 (C-5), 136,0 (C-2), 142,4 (C-3), 146,7 (C-13).

Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5$ : C, 58,15; H, 5,40; N, 7,14.

Encontrado: C, 58,11; H, 5,76; N, 6,97.

### (±)-Melinonina-E (1)-cloruro

Una disolución de perclorato de melinonina-E 1 (40 mg) en metanol se hizo pasar varias veces por una resina de intercambio iónico (Amberlita IRA-400, forma cloruro). Se evaporó el disolvente y se obtuvo cuantitativamente el cloruro de melinonina-E 1 (47 mg) en forma de sólido amarillo-verdoso, el cual resultó idéntico (p.f., IR,  $^1\text{H-RMN}$  y  $^{13}\text{C-RMN}$ ) al cloruro de melinonina-E natural<sup>4</sup>.

### (±)-Melinonina-E (1)-picrato

El picrato de melinonina-E se preparó a partir del correspondiente cloruro (20 mg, 0,06 mmol) por conversión en la correspondiente betaína mediante una resina básica de intercambio iónico (Amberlita IRA-400, forma hidróxido) y elución con metanol. El tratamiento de la betaína obtenida con la cantidad estequiométrica de ácido pícrico (7,5 mg, 0,04 mmol) proporcionó cuantitativamente el picrato de melinonina-E como un sólido amarillo. El valor de  $R_f$  del picrato sintético coincide con el del picrato de una muestra natural aislada<sup>4</sup>.

### (2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,7a,8,9,14,14b-Decahidro-3-acetoximetil-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (77)

A una disolución del alcohol ecuatorial 74 (120 mg, 0,40 mmol) en piridina (13 ml) se añadió anhídrido acético (8 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de reactivo se evaporó, se obtuvo un residuo que se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un sólido oscuro que se purificó

por cromatografía en columna "flash" (AcOEt), obteniéndose **77** (67 mg, 49%) en forma de sólido amarillento.

IR (KBr): 3373 (NH), 1718 (CO).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,16-1,40 (m, 3 H, H-16<sub>anti</sub>, H-18<sub>ax</sub> y H-19<sub>ec</sub>), 1,48 (td,  $J = 12$  y 2 Hz, 1 H, H-14<sub>ax</sub>), 1,60-1,85 (m, 2 H, H-18<sub>ec</sub> y H-20), 2,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,13 (ddd,  $J = 13$ , 11 y 5 Hz, 1 H, H-14<sub>ec</sub>), 2,29-2,36 (m, 2 H, H-16<sub>sin</sub> y H-19), 2,64 (m, 1 H, H-6), 2,78-3,04 (m, 3 H, H-5, H-6 y H-17<sub>ec</sub>), 2,98 (m, 1 H, H-5), 3,81 (dd,  $J = 11$  y 5,5 Hz, 1 H, CHO), 3,92 (dd,  $J = 11$  y 8 Hz, 1 H, CHO), 3,99 (dm,  $J = 11$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 7,07 (td,  $J = 7$  y 1 Hz, 1 H, H-10), 7,12 (td,  $J = 7$  y 1 Hz, 1 H, H-11), 7,28 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-12), 7,45 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-9), 7,71 (s a, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 19,9 (C-19), 21,1 (CH<sub>3</sub>), 23,0 (C-6), 26,2 (C-15), 28,9 y 29,0 (C-14 y C-16), 31,9 (C-18), 40,3 (C-20), 49,4 (C-3), 51,7 (C-5), 54,4 (C-17), 66,5 (C-21), 108,3 (C-7), 110,6 (C-12), 117,9 (C-9), 119,2 (C-10), 121,1 (C-11), 127,3 (C-8), 135,9 y 136,8 (C-2 y C-13), 171,0 (CO).

**(2RS,3SR,6SR,14bSR)-2,3,4,5,6,7,7a,8,9,14,14b-Decahidro-3-acetoximetil-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (80)**

A una disolución del alcohol axial **75** (45 mg, 0,15 mmol) en piridina (5 ml) se añadió anhídrido acético (3 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de reactivo se evaporó, se obtuvo un residuo que se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un sólido oscuro que se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt) obteniéndose **80** (28 mg, 55%) en forma de sólido amarillento.

IR (KBr): 3373 (NH), 1718 (CO).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,20-1,55 (m, 5 H), 1,71 (m, 1 H, H-14<sub>ax</sub>), 1,94-2,20 (m, 2 H, H-15<sub>ec</sub> y H-16<sub>anti</sub>), 2,07 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,36 (tm,  $J = 13$  Hz, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 2,49 (ddd,  $J = 13$ , 11 y 4,5 Hz, 1 H, H-14<sub>ec</sub>), 2,65 (dm,  $J = 11$  Hz, 1 H, H-6), 2,89 (m, 3 H, H-5, H-6 y H-17<sub>ec</sub>), 2,98 (m, 1 H, H-5), 4,04 (dm,  $J = 12$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 4,11 (dd,  $J = 11$  y 7,5 Hz, 1 H, CHO), 4,18 (dd,  $J = 11$  y 8 Hz, 1 H, CHO), 7,07 (td,  $J = 7$  y 1,5 Hz, 1 H, H-10), 7,12 (td,  $J = 7$  y 1,5 Hz, 1 H, H-11), 7,30 (dd,  $J = 7$  y 1,5 Hz, 1 H, H-12), 7,47 (dd,  $J = 7$  y 1,5 Hz, 1 H, H-9), 7,72 (s a, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 18,1 (C-19), 21,1 (CH<sub>3</sub>), 22,9 (C-6), 23,4 (C-15), 26,4 (C-16), 28,0 (C-18), 35,6 (C-14), 39,2 (C-20), 49,9 (C-3), 51,5 (C-5), 54,3 (C-17), 65,9 (C-21), 108,2 (C-7), 110,6 (C-12), 118,0 (C-9), 119,3 (C-10), 121,1 (C-11), 127,3 (C-8), 135,9 y 136,8 (C-2 y C-13), 171,0 (CO).

**(±)-Epiestricnoxantina (79)-cloruro**

Sobre una disolución de **77** (50 mg, 0,14 mmol) en dioxano anhidro (3 ml) se adicionó óxido de selenio (128 mg, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 45 h. El selenio que precipitó se filtró a través de Celite® y se lavó abundantemente con metanol. El filtrado se evaporó dando un sólido anaranjado (52 mg, 100%), que se identificó como la epiestricnoxantina acetilada **78**.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,20 (m, 1 H), 1,95 (dm, *J* = 15 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 2,30-2,75 (m, 4 H), 3,10 (dm, *J* = 14 Hz, 1 H), 4,13 (m, 2 H), 5,52 (s a, 1 H), 7,60-9,10 (ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 20,7 (CH<sub>3</sub>), 21,7 (C-19), 31,6 (C-16), 32,3 (C-18), 39,4 (C-15), 43,7 (C-20), 63,8 (C-17), 66,8 (C-21), 114,7 (C-12), 120,5 (C-8), 122,1 (C-6), 124,1 (C-10), 124,7 (C-9), 127,6 (C-3), 134,5 (C-5 y C-11), 135,7 (C-2), 139,6 (C-7), 147,5 (C-13), 172,5 (COO), 195,0 (CO).

EMAR calculada para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 349,1552. Encontrada: 349,1551.

Sobre una disolución de **78** (52 mg, 0,16 mmol) en etanol (1,5 ml) se añadió una disolución de hidróxido sódico 2 N (1 ml). Se evaporó el etanol y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Por evaporación de los extractos orgánicos se obtuvo un residuo de color violeta (supuestamente la betaína del producto deseado). Finalmente sobre este residuo se adicionó metanol.HCl 2,5 N obteniéndose el cloruro de epiestricnoxantina **79** (40 mg, 77%) como un sólido anaranjado.

**Punto de fusión:** 280 °C (descomposición).

IR (KBr) 3425 (NH), 1690 (CO).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, COSY): 0,92 (cd, *J* = 14,5 y 4,5 Hz, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 1,86 (dm, *J* = 14,5 Hz, 1 H, H-19<sub>ec</sub>), 2,22-2,23 (m, 2 H, H-18<sub>ec</sub> y H-20<sub>ax</sub>), 2,37 (tdd, *J* = 14,5, 5 y 3 Hz, 1 H, H-18<sub>ax</sub>), 2,54 (dt, *J* = 14,5 y 2,5 Hz, 1 H, H-16), 3,00 (dm, *J* = 14,25 Hz, 1 H, H-16), 3,30 (enmascarado, 1 H, H-15<sub>ec</sub>), 3,45 (dd, *J* = 11,5 y 7,5 Hz, 1 H, H-21), 3,59 (dd, *J* = 11,25 y 7 Hz, 1 H, H-21), 5,41 (s a, 1 H, H-17<sub>ec</sub>), 7,53 (td, *J* = 7,5 y 1 Hz, 1 H, H-10), 7,82-7,91 (m, 2 H, H-11 y H-12), 8,48 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-9), 8,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-5), 8,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-6).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, HMQC, HMBC): 21,9 (C-19), 31,9 (C-16), 32,6 (C-18), 43,1 (C-20), 43,6 (C-15), 64,2 (C-17), 64,6 (C-21), 114,6 (C-12), 120,5 (C-8), 122,0 (C-6), 124,1 (C-10), 124,7 (C-9), 127,8 (C-3), 134,5 (C-11), 134,8 (C-5), 135,6 (C-2), 139,5 (C-7), 147,5 (C-13), 195,3 (CO).

EMAR calculada para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 307,1446. Encontrada: 307,1444.

**(±)-Estricnoxantina (2)-cloruro**

Sobre una disolución del alcohol axial acetilado **80** (28 mg, 0,08 mmol) en dioxano anhidro (1,5 ml) se adicionó óxido de selenio (74 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 45 h. El selenio que precipitó se filtró a través de Celite® y se lavó abundantemente con metanol. El filtrado se evaporó dando un sólido anaranjado (29 mg, 100%) que se identificó como la estricnoxantina acetilada, **81**.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,40 (m, 1 H), 1,63 (dm, *J* = 15 Hz, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 2,33 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 3,10 (s a, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 5,30 (s a, 1 H), 7,50-9,20 (m, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 19,5 (C-19), 20,8 (CH<sub>3</sub>), 26,0 (C-16), 27,7 (C-18), 36,5 (C-15), 43,0 (C-20), 64,0 (C-17), 64,6 (C-21), 114,7 (C-12), 120,5 (C-8), 122,1 (C-6), 124,1 (C-10), 124,7 (C-9), 127,4 (C-3), 134,5 (C-5 y C-11), 135,9 (C-2), 139,6 (C-7), 147,5 (C-13), 172,6 (COO), 196,0 (CO).

EMAR calculada para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 349,1552. Encontrada: 349,1541.

Sobre una disolución de **81** (29 mg, 0,09 mmol) en etanol (1 ml) se añadió una disolución de hidróxido sódico 2 N (1 ml). Se evaporó el etanol y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Por evaporación de los extractos orgánicos se obtuvo un residuo de color violeta (supuestamente la betaína del producto deseado). Finalmente sobre este residuo se adicionó metanol.HCl 2,5 N obteniéndose el cloruro de estricnoxantina **2** (40 mg, 77%) como un sólido anaranjado que resultó idéntico (Rf, IR, UV, <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C- RMN) a la estricnoxantina natural aislada<sup>5</sup> (forma cloruro).

**Punto de fusión:** 280 °C (dec).

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz, COSY y NOESY): 1,36-1,45 (m, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 1,73 (dm, *J* = 15 Hz, 1 H, H-19<sub>ec</sub>), 2,06 (dm, *J* = 15 Hz, 1 H, H-18<sub>ec</sub>), 2,22 (m, 1 H, H-20<sub>ec</sub>), 2,38 (tdd, 1 H, *J* = 14,5, 9 y 3 Hz, H-18<sub>ax</sub>), 2,66 (dt, 1 H, *J* = 15 y 2,5 Hz, H-16<sub>anti</sub>), 2,67-2,81 (m, 1 H, H-16<sub>sin</sub>), 3,27 (s a, 1 H, H-15), 3,80 (dd, *J* = 11 y 6,5 Hz, 1 H, H-21), 3,94 (dd, *J* = 11 y 9 Hz, 1 H, H-21), 5,28 (s a, 1 H, H-17), 7,55 (td, *J* = 7 y 1 Hz, 1 H, H-10), 7,88 (td, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 1 H, H-11), 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-12), 8,49 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-9), 8,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-5), 8,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H, H-6).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, HMQC, HMBC): 19,3 (C-19), 25,9 (C-16), 27,7 (C-18), 39,7 (C-20), 42,8 (C-15), 62,4 (C-21), 64,3 (C-17), 114,7 (C-12), 120,6 (C-8), 121,9 (C-6), 124,1 (C-10), 124,7 (C-9), 127,7 (C-3), 134,5 (C-11), 134,7 (C-5), 135,9 (C-2), 139,5 (C-7), 147,6 (C-13), 196,9 (CO).

EMAR calculada para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 307,1446. Encontrada: 307,1450.

**Acetato de 4- $\{N\}$ -2-[3-(1-acetil)indolil]etil}-tricloroacetamido-1-ciclohexenilo (82)**

Una disolución de la cetona **63** (3 g, 7,3 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1,6 g, 9 mmol) en acetato de isopropenilo (290 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Pasado este tiempo, se añadió a la mezcla de reacción bicarbonato sódico (2 g), la suspensión resultante se filtró y el filtrado concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alúmina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el acetato de enol **82** (3,5 g, 56%) en forma de aceite incoloro.

**Punto de fusión:** 178,5-179 °C (Et<sub>2</sub>O)

**IR** (NaCl): 1754 (CO éster), 1704 (CO amida indol), 1681 (CO amida).

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, COSY): 2,00 (m, 1 H, H-5'<sub>ec</sub>), 2,03 (cd, *J* = 12,5 y 6 Hz, 1 H, H-5'<sub>ax</sub>), 2,14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,26 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1 H, H-6'<sub>ec</sub>), 2,32-2,51 (m, 3 H, H-3' y H-6'<sub>ax</sub>), 2,63 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CON), 3,06-3,56 (2 m, 4 H, sistema AA'BB', InCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,70 (m, 1 H, H-4'<sub>ax</sub>), 5,34 (m, *W*<sub>1/2</sub> = 10,5 Hz, 1 H, H-2'), 7,27 (s a, 1 H, H-2), 7,33 (td, *J* = 7,5 y 0,5 Hz, 1 H, H-5), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H, H-6), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1 H, H-4), 8,43 (d a, *J* = 8 Hz, 1 H, H-7).

**<sup>13</sup>C-RMN** (HMQC): 21,0 (CH<sub>3</sub>COO), 23,6 (InCH<sub>2</sub>), 24,0 (CH<sub>3</sub>CON), 26,4, 26,5 (C-3', C-5' y C-6'), 45,3 (CH<sub>2</sub>N), 54,7 (C-4'), 93,5 (CCl<sub>3</sub>), 111,7 (C-2'), 116,6 (C-7), 119,1 (C-4 y C-3), 122,7 (C-2), 123,7 (C-5), 125,4 (C-6), 130,1 (C-3a), 135,8 (C-7a), 147,3 (C-1'), 160,3 (COO), 168,3 (CON-In), 169,3 (CON).

**EMAR** calculada para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 484,0730. Encontrada: 484,0723.

**Análisis** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O: C, 53,40; H, 4,89; N, 5,66.

Encontrado: C, 53,04; H, 4,59; N, 5,49.

**(1*RS*,5*SR*,6*SR*)-6-Acetoxi-2- $\{2\}$ -[3-(1-acetil)indolil]etil}-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (83)**

A una disolución del acetato de enol **82** (1,5 g, 3,08 mmol) en benceno anhidro (27 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó AIBN (537 mg, 3,57 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó TTMSS (3,6 ml, 10,78 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) obteniéndose el producto ciclado **83** (690 mg, 60%) en forma de sólido blanco.

**Punto de fusión:** 113-113,5 °C (Et<sub>2</sub>O)

**IR** (NaCl): 1731 (CO éster), 1704 (CO amida indol), 1633 (CO amida).

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, COSY): 1,46 (cd, *J* = 13,5 y 3,5 Hz, 1 H, H-7'<sub>ax</sub>), 1,48 (tm, *J* = 13,5 Hz, 1 H, H-8'<sub>ax</sub>), 1,66 (ddd, *J* = 13,5, 3,5 y 2,5 Hz, 1 H, H-9'<sub>anti</sub>), 1,76-1,89 (m, 3 H, H-9'<sub>sin</sub>, H-7'<sub>ec</sub>, H-

8'ec), 1,93 (s, 3 H, OCOCH<sub>3</sub>), 2,27 (m,  $W_{1/2}$  = 13,5 Hz, 1 H, H-5'ec), 2,37 (dd,  $J$  = 18,5 y 7 Hz, 1 H, H-4'ax), 2,50 (s, 3 H, NCOCH<sub>3</sub>), 2,61 (dd,  $J$  = 19 y 1,5 Hz, 1 H, H-4'ec), 2,88-3,05 (m, 3 H, NCH y lnCH<sub>2</sub>), 3,27 (s a, 1 H, H-1'ec), 4,09-4,17 (m, 1 H, NCH), 4,80 (dt,  $J$  = 11,5 y 5 Hz, 1 H, H-6'ax), 7,29 (td,  $J$  = 7,5 y 1 Hz, 1 H, H-5), 7,32 (s, 1 H, H-2), 7,34 (td,  $J$  = 7,5 y 1 Hz, 1 H, H-6), 7,59 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H, H-4), 8,40 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 1 H, H-7).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 21,2 (CH<sub>3</sub>COO), 22,1 (C-7), 23,4 (lnCH<sub>2</sub>), 24,0 (CH<sub>3</sub>CON), 28,2 (C-8'), 30,6 (C-9'), 31,1 (C-5'), 31,6 (C-4), 46,5 (CH<sub>2</sub>N), 51,9 (C-1'), 73,2 (C-6'), 116,6 (C-7), 118,8 (C-4), 119,7 (C-3), 122,5 (C-2), 123,5 (C-5), 125,3 (C-6), 130,3 (C-3a), 135,7 (C-7a), 168,3 (COO), 170,3 y 170,4 (CON).

EMAR calculada para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 382,1882. Encontrada: 382,1892.

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.1/2 H<sub>2</sub>O: C, 67,50; H, 6,95; N, 7,16.

Encontrado: C, 67,57; H, 7,12; N, 7,12.

**(2RS,3RS,6SR,14bSR)-14-Acetil-3-acetoxi-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahidro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (84) y (2RS,3RS,6SR,14bSR)-3-acetoxi-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahidro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (85)**

Sobre una suspensión del biciclo 83 (1 g, 2,61 mmol) en benceno anhidro (22 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó oxiclورو de fósforo (3,6 ml, 38,47 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 6 h. Transcurrido este tiempo se evaporó el benceno a sequedad proporcionando una espuma de color verde que se disolvió en metanol (30 ml). La disolución obtenida se enfrió a 0 °C y sobre ella se adicionó lentamente borohidruro sódico (590 mg, 15,84 mmol) dejándola en agitación 4 h. A continuación se le adicionó acetona (3 ml) y se mantuvo la agitación 10 min más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando, por orden de elución, los siguientes compuestos en forma de aceites amarillentos:

**Producto diacetilado 84**, 350 mg (37%).

IR (NaCl): 1728 (CO éster), 1702 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,26 (tdd,  $J$  = 13, 4 y 1,5 Hz, 1 H, H-18ax), 1,29 (dm,  $J$  = 13 Hz, 1 H, H-16sin), 1,51 (td,  $J$  = 13 y 2 Hz, 1 H, H-14ax), 1,60 (dm,  $J$  = 12 Hz, 1 H, H-19ec), 1,69 (dm,  $J$  = 14 Hz, 1 H, H-18ec), 1,94 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COO), 2,15 (cd,  $J$  = 12,5 y 4,5 Hz, 1 H, H-19ax), 2,28 (ddd,  $J$  = 13, 10,5 y 3,5 Hz, 1 H, H-14ec), 2,35-2,44 (m, 2 H, H-16anll y H-15ec), 2,57 (dm,  $J$  = 15 Hz, 1 H, H-6ec), 2,76 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CON), 2,77-2,83 (m, 1 H, H-6ax), 2,86-2,95 (m, 3 H, H-5 y H-17ec), 4,52 (dm,  $J$  = 11,5 Hz, 1 H, H-3ax), 4,75 (dt,  $J$  = 11,5 y 5 Hz, 1 H, H-20ax), 7,24 (td,  $J$  = 7,5 y 1,5 Hz, 1



H, H-10), 7,27 (td,  $J = 7,5$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-11), 7,43 (dd,  $J = 7$  y  $2$  Hz, 1 H, H-9), 7,69 (dd,  $J = 7$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-12).

$^{13}\text{C-RMN}$  (HMQC): 21,4 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 22,7 (C-19), 23,8 (C-6), 27,1 (C-16), 27,4 ( $\text{CH}_3\text{CON}$ ), 29,9 (C-14 y C-15), 30,4 (C-18), 48,7 (C-5), 50,8 (C-3), 53,1 (C-17), 74,9 (C-20), 113,9 (C-12), 118,5 (C-9), 118,7 (C-7), 122,8 (C-10), 123,8 (C-11), 130,2 (C-8), 136,3 y 140,0 (C-2 y C-13), 169,6 y 170,5 (CO).

EMAR calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : 366,1828. Encontrada: 366,1943.

Producto monoacetilado **85**, 92 mg (7%).

IR (NaCl): 3350 (NH), 1726 (CO éster).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,20-1,35 (m, 2 H, H-18<sub>ax</sub> y H-16), 1,54-1,76 (m, 2 H, H-18<sub>ec</sub> y H-19<sub>ec</sub>), 1,80 (td,  $J = 13$  y  $2$  Hz, 1 H, H-14<sub>ax</sub>), 1,97 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,15 (m, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 2,28 (dm,  $J = 13$  Hz, 1 H, H-14<sub>ec</sub>), 2,42-2,53 (m, 2 H, H-15<sub>ec</sub> y H-16), 2,56-2,72 (m, 1 H, H-6), 2,80-3,04 (m, 4 H, H-5, H-6 y H-17<sub>ec</sub>), 4,00 (dm,  $J = 12$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 4,77 (dt,  $J = 12$  y  $5$  Hz, 1 H, H-20<sub>ax</sub>), 7,07 (td,  $J = 7$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-10), 7,12 (td,  $J = 7$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-11), 7,29 (dd,  $J = 7$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-9), 7,46 (dd,  $J = 7$  y  $1,5$  Hz, 1 H, H-12), 7,80 (s a, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 21,4 ( $\text{CH}_3$ ), 22,5 y 22,6 (C-19), 22,9 (C-6), 26,9 (C-16), 28,7 (C-14), 29,4 y 29,5 (C-15), 30,7 (C-18), 49,1 (C-3), 51,5 (C-5), 53,1 (C-17), 74,7 (C-20), 108,4 (C-7), 110,6 (C-12), 117,9 (C-9), 119,3 (C-10), 121,1 (C-11), 127,0 (C-8), 135,9 y 136,6 (C-2 y C-13), 170,7 (CO).

**(2RS,3RS,6SR,14bSR)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14a-decahidro-3-hidroxi-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (**86**)**

**A partir del producto diacetilado **84****: Una disolución de **84** (50 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml), agua (5 ml) y disolución saturada de carbonato potásico (5 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente 12 h. Se evaporó el metanol, la fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó dando un residuo que se purificó por cromatografía en columna de alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1), proporcionando el alcohol **86** (16 mg, 40%) en forma de sólido amarillento,

**A partir del producto monoacetilado **85****: Una disolución de **85** (165 mg, 0,48 mmol) en etanol (1 ml) y disolución de hidróxido sódico 2 N (1 ml), se calentó a  $30\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 h. Se evaporó el etanol, se extrajo con diclorometano, se secó y evaporó proporcionando el alcohol **86** (113 mg, 85%).

IR (NaCl): 3500 (NH y OH).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,00-1,75 (m, 4 H), 1,82 (cd,  $J = 12,5$  y  $4,5$  Hz, 1 H, H-19<sub>ax</sub>), 2,02-2,15 (m, 3 H), 2,33-2,45 (m, 1 H), 2,61 (m,  $W_{1/2} = 10$  Hz, 1 H, H-17<sub>ec</sub>), 2,55-3,10 (m, 3 H), 3,40-3,48 (m, 2

H, H-5 y H-20<sub>ax</sub>), 3,79 (dm,  $J = 12$  Hz, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 6,72 (td,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1 H, H-10), 6,79 (td,  $J = 8$  y 1,5 Hz, 1 H, H-11), 7,05 (dd,  $J = 8$  y 1 Hz, 1 H, H-9), 7,13 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-12),

<sup>13</sup>C-RMN: 24,0, 26,6, 27,8, 28,6 y 31,9 (C-6, C-14, C-16, C-18 y C-19), 33,6 (C-15), 51,2 (C-3), 53,5 (C-5), 55,4 (C-17), 73,1 (C-20), 107,9 (C-7), 111,7 (C-12), 118,3 (C-9), 119,4 (C-10), 121,4 (C-11), 128,5 (C-8), 138,0 y 139,1 (C-2 y C-13),

EMAR calculada para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: 282,1725. Encontrada 282,1732.

### Intentos de S<sub>N</sub>2 sobre el alcohol tetracíclico 86

**Método A.** Una mezcla de 86 (10 mg, 0,35 mmol), cianuro sódico (34,5 mg, 0,07 mmol), yoduro de metilo (0,5 mg, 3.10<sup>-4</sup> mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,1 ml, 0,07 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 60 °C durante 8,5 h. Pasado este tiempo se adicionó agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó para dar un sólido que se identificó como el producto de partida inalterado.

**Método B.** (Reacción tipo Mitsunobu) A una disolución de trifenilfosfina (23,5 mg, 0,135 mmol) y 86 (25 mg, 0,09 mmol) en éter dietílico anhidro (0,2 ml) enfriada a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,021 ml, 0,135 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 20 min, se añadió acetona cianohidrina (0,012 ml, 0,135 mmol) en éter dietílico anhidro (0,2 ml) y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 2 h más. Se evaporó el disolvente a sequedad y se hizo una cromatografía "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para eliminar la trifenilfosfina del bruto de reacción, obteniéndose el producto de partida inalterado.

### (1*RS*,5*SR*,6*SR*)-2-Bencil-6-hidroxi-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (87)

A una disolución del biciclo 46 (500 mg, 1,74 mmol) en etanol (25 ml) se adicionó disolución de hidróxido sódico 2 N (25 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Pasado este tiempo el disolvente se evaporó a sequedad, la fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó y evaporó proporcionando el alcohol 87 (392 mg, 92%) en forma de sólido amarillento.

IR (KBr): 1616 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,47-1,57 (m, 5 H), 1,90 (dm,  $J = 13$  Hz, 1 H, H-9), 2,27 (m,  $W_{1/2} = 13$  Hz, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 2,46 (dd,  $J = 18,5$  y 7 Hz, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 2,82 (d,  $J = 18,5$  Hz, 1 H, H-4<sub>ec</sub>), 3,38 (m,  $W_{1/2} = 8$  Hz, 1 H, H-1<sub>ec</sub>), 3,75 (m, 1 H, H-6<sub>ax</sub>), 3,89 y 5,24 (2 d,  $J = 15$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 25,2 (C-7), 27,4 (C-8), 30,3 y 30,4 (C-4 y C-9), 33,5 (C-5), 47,8 (CH<sub>2</sub>Ar), 49,9 (C-1), 70,3 (C-6), 126,9, 127,3 y 128,2 (Ar), 137,1 (C-*ipso*), 171,2 (CO).

EMAR calculado para  $C_{15}H_{19}NO_2$ : 245, 1420. Encontrado: 245, 1415.

**(1*RS*,5*SR*,6*SR*)-2-bencil-6-metansulfoniloxi-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-ona (88)**

A una disolución del alcohol **87** (1 g, 4,1 mmol) en diclorometano anhidro (82 ml) en atmósfera de nitrógeno y enfriada a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  se adicionó trietilamina anhidra (1,3 ml, 9 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,8 ml, 10,7 mmol) y dimetilaminopiridina (300 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo se añadió agua y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó con disolución de ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua, se secó y evaporó proporcionando un residuo purificado por cromatografía en columna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5), rindiendo el mesilato **88** (1,3 g, 78%) en forma de sólido blanco.

**Punto de fusión:** 154-155  $^{\circ}\text{C}$  (AcOEt)

**IR** (KBr): 1619 (CO amida).

**$^1\text{H}$ -RMN:** 1,49 (tdd,  $J = 13,5, 4$  y  $2,5$  Hz, 1 H, H-8<sub>ax</sub>), 1,66-1,81 (m, 4 H), 2,01 (ddd,  $J = 13,5, 6,5$  y  $2$  Hz, 1 H, H-9<sub>sin</sub>), 2,56-2,67 (m, 2 H, H-4 y H-5), 2,74-2,85 (m, 1 H, H-4), 3,05 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3,45 (m,  $W_{1/2} = 8$  Hz, 1 H, H-1), 3,97 y 5,24 (2 d,  $J = 15$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4,82 (dt,  $J = 11$  y  $4,5$  Hz, 1 H, H-6<sub>ax</sub>), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

**$^{13}\text{C}$ -RMN:** 23,6 (C-7), 27,7 (C-8), 30,7 (C-9), 31,0 (C-4), 32,6 (C-5), 38,8 ( $\text{CH}_3$ ), 48,1 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 49,3 (C-1), 80,5 (C-6), 127,4, 127,7 y 128,5 (Ar), 137,2 (C-*ipso*), 169,6 (CO).

**Análisis** calculado para  $C_{16}H_{21}NO_4S \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 55,32; H, 6,87; N, 4,03.

Encontrado: C, 55,51; H, 6,48; N, 4,37.

**(1*RS*,5*SR*,6*RS*)-2-Bencil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (89)**

**Método A.** A una disolución de isocianuro de tosilmetilato (103 mg, 0,53 mmol) en dimetilsulfóxido (0,61 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (165 mg, 1,47 mmol). Se dejó en agitación 5 min se adicionó metanol (0,02 ml) y la cetona **47** (100 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Pasado este tiempo se adicionó agua (2 ml), se acidificó a  $\text{pH} = 3$  con disolución de ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2), dando por orden de elución el nitrilo ecuatorial **33** (34 mg, 32,5%) y el nitrilo axial **89** (40 mg, 38%) ambos en forma de sólido blanco.

**IR** (KBr): 2220 (CN), 1590 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,78-1,88 (m, 4 H, H-7<sub>ax</sub>, H-8 y H-9), 2,14 (dm,  $J = 13,5$  Hz, 1 H, H-7<sub>ec</sub>), 2,37 (dm,  $J = 18,5$  Hz, 1 H, H-9), 2,54 (s a, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 2,82-2,90 (m, 3 H, H-4 y H-6<sub>ec</sub>), 3,56 (s a, 1 H, H-1<sub>ec</sub>), 3,94 y 5,25 (2 d,  $J = 15$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,24-7,34 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 19,3 (C-7), 24,9 (C-8), 28,3 (C-9), 29,9 (C-5), 32,4 (C-6), 36,7 (C-4), 48,3 (CH<sub>2</sub>Ar), 50,1 (C-1), 120,9 (CN), 127,5, 127,8 y 128,7 (Ar), 137,0 (C-*ipso*), 169,0 (CO).

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O.1/3 H<sub>2</sub>O: C, 73,84; H, 7,23; N, 10,76.

C, 73,91; H, 7,16; N, 10,53.

**Método B.** Se disolvió mesitilenosulfonilhidrazina<sup>158</sup> (178 mg, 0,83 mmol) en acetonitrilo (0,55 ml). Se adicionó la cetona **47** (200 mg, 0,82 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Pasado este tiempo se añadió cianuro potásico (53 mg, 1,30 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Seguidamente se adicionó disolución de hidróxido sódico 2 N (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) dando por orden de elución el nitrilo ecuatorial **33** (54 mg, 26%) y el nitrilo axial **89** (79 mg, 38%).

**Método C:** Una suspensión del alqueno **42** (50 mg, 0,15 mmol), cianoborohidruro sódico (19 mg, 0,30 mmol), AIBN (2,5 mg, 0,015 mmol), isocianuro de *terc*-butilo (0,33 ml, 3 mmol) y cloruro de tributilestaño (0,004 ml, 0,015 mmol) en *terc*-butanol (4 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Pasado este tiempo se adicionó diclorometano (10 ml), disolución de amoníaco al 3% (10 ml) y disolución saturada de cloruro sódico (10 ml). Una vez separadas las dos fases la fase orgánica se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2), para dar el (1*RS*,4*RS*,5*SR*)-2-bencil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano **91** (27 mg, 42%) en forma de sólido blanco y un producto no identificado.

IR (KBr): 1658 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,20-2,40 (m, 8 H), 2,45 (s a, 1 H, H-5), 3,49 (s a, 1 H, H-1), 3,91-5,29 (2 d,  $J = 15$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 4,72 (d,  $J = 6$  Hz, 1 H, H-4), 7,20-7,31 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 16,1 (C-7), 26,3 (C-8), 27,8 (C-6), 32,6 (C-9), 34,5 (C-5), 48,8 (CH<sub>2</sub>Ar), 51,7 (C-1), 60,0 (C-4), 127,4, 127,9 y 128,5 (Ar), 137,1 (C-*ipso*), 160,4 (CON).

EMAR calculada para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClNO: 263,1076. Encontrada: 263,1083.

#### 4-*N*-(2-[3-Indolil]etil)tricloraacetamido-1-trimetilsililoxi-1-ciclohexeno (**90**)

A una disolución de la cetona **63** (500 mg, 1,23 mmol) en diclorometano/pentano 1:1 (30 ml) enfriada a -20 °C se adicionó hexametildisilazano (0,69 ml, 3,28 mmol) gota a gota y

yoduro de trimetilsililo (0,34 ml, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación 2 h a esta temperatura y a continuación se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y se dejó 10 min en agitación. Una vez separadas las fases, la orgánica se concentró proporcionando una espuma amarilla, que se disolvió en diclorometano y se lavó con disolución saturada de bisulfito sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un sólido amarillo correspondiente al producto del título **90** (500 mg, 85%) que se utilizó sin ulterior purificación en la reacción siguiente.

IR (NaCl): 1670 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 0,24 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>), 1,85-2,45 (m, 6 H), 3,11 y 3,55 (2 m, sistema AA'BB', 4 H, lnCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,64 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 4,82 (m, W<sub>1/2</sub> = 10 Hz, 1 H, H-2'), 7,0 (s, 1 H, H-2), 7,15 (t, J = 7 Hz, 1 H, H-5), 7,20 (t, J = 7 Hz, 1 H, H-6), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4), 8,31 (s a, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,2 (CH<sub>3</sub>), 23,8 (lnCH<sub>2</sub>), 26,7 y 29,5 (C-3', C-5' y C-6'), 46,1 (CH<sub>2</sub>N), 55,3 (C-4'), 93,7 (CCl<sub>3</sub>), 101,0 (C-2'), 111,1 (C-7), 112,3 (C-3), 118,8 (C-4), 119,2 (C-5), 121,8 (C-6), 122,1 (C-2), 127,1 (C-3a), 136,1 (C-7a), 149,5 (C-1'), 160,1 (CO).

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si: C, 53,22; H, 5,91; Cl, 23,44; N, 5,91.

Encontrado: C, 52,83; H, 5,77; Cl, 23,29; N, 5,88.

### 2-[2-(3-Indolil)etil]-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (**61**)

A una disolución del trimetilsililenol éter **90** (200 mg, 0,42 mmol) en benceno anhidro (3,5 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó AIBN (73 mg, 0,44 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó TTMSS (0,45 ml, 1,47 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) obteniéndose el producto ciclado **61** (72 mg, 58%) en forma de sólido blanco.

Datos espectroscópicos coincidentes con los obtenidos previamente a partir de la cloroactamida **59**, véase pag.143.

### Trifluorometanosulfonato de 4-[bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexenilo (**6\***)

**Método A.** A una disolución de (±)-bis[(*R*)-1-feniletil]amina (324 mg, 1,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno enfriada a -78 °C se adicionó *n*-butillitio (1,6 M en hexano, 0,90 ml, 1,44 mmol) y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Después de 1 h en agitación a esta temperatura la mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C, se añadió cloruro de litio (4 mg, 0,1 mmol) y la cetona **5** (300 mg, 0,96 mmol)

disuelta en tetrahidrofurano (1 ml) y se dejó en agitación durante 1,25 h. Seguidamente, se adicionó *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (514 mg, 1,44 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Tras evaporar el disolvente a sequedad se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución de hidróxido sódico 2 N, disolución de ácido clorhídrico 2 N y agua. La fase orgánica seca y concentrada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt), seguido de microdestilación a 100 °C/1Torr, proporcionando el triflato **6\*** (99 mg, 23%) en forma de aceite transparente,  $[\alpha]^{22}_D = 0$  (c 1, MeOH).

**Método B.** A una disolución del hidrocloreuro de ( $\pm$ )-bis[(*F*)-1-feniletil]amina (287 mg, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) enfriada a -78 °C, se añadió *n*-butilitio (1,38 ml, 2,3 mmol) y se dejó que alcanzara temperatura ambiente. Se enfrió la disolución a -78 °C, se adicionó la cetona **5** (300 mg, 0,96 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (0,5 ml) y se dejó en agitación a esta temperatura durante 2 h. Pasado este tiempo se añadió la *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (514 mg, 1,5 mmol) a -78 °C y se dejó en agitación durante 15 h a temperatura ambiente. Tras evaporar la mezcla de reacción a sequedad se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución de hidróxido sódico 2 N, disolución de ácido clorhídrico 2 N y agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 97:3) rindiendo el triflato **6\*** (179 mg, 41%),  $[\alpha]^{22}_D -8,8$  (c 1, MeOH).

Se hizo una prueba utilizando las mismas relaciones molares que en la operación anterior, pero se dejó que se formara el enolato durante 30 min y que reaccionara con el electrófilo durante 2 h (de -78 °C a temperatura ambiente).

El rendimiento obtenido fue de un 47%,  $[\alpha]^{22}_D -8,8$  (c 1, MeOH).

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

Operando como en la serie racémica, a partir del triflato **6\*** ( $[\alpha]^{22}_D -8,8$ ) se obtuvo el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7\*** con rendimientos comparables. Igualmente se transformó el triflato **6\*** ( $[\alpha]^{22}_D -3,7$ ) en el correspondiente éster **7\***.

#### 4-Bencilamino-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (**9\***)

Operando como en la serie racémica a partir del éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7\***, preparado a partir del triflato **6\*** ( $[\alpha]^{22}_D -8,8$ ), se obtuvo la amina **9\***. Igualmente se transformó el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **7\***, obtenido a partir del triflato **6\*** ( $[\alpha]^{22}_D -3,7$ ), en la correspondiente amina **9\***.

**Alternativas ensayadas para la determinación del ee/ed**

**Ácido 10-(+)-canforsulfónico.** A una disolución de la amina **9** (100 mg, 0,041 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se adicionó una disolución de ácido 10-(+)-canforsulfónico (95 mg, 0,408 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y se calentó a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se dejó cristalizar, pero no hubo enriquecimiento ni en el sólido ni en el sobrenadante de las sales diastereoméricas. La cristalización en isopropanol condujo al mismo resultado. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN tanto de los distintos precipitados como de los sobrenadantes, se observa un desdoblamiento de las señales a 51,3 ppm (C-4), 130 ppm (C-*ipso*) y 135 ppm (C-2), encontrándose ambas sales diastereoméricas en la misma proporción. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN sólo se observa ensanchamiento de las señales, no desdoblamiento de las mismas.

**Ácido de Mosher** (ácido *S*-(-)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético). A una disolución de la amina **9** (10 mg, 0,04 mmol) en  $\text{CDCl}_3$  (0,7 ml) se adicionó el ácido de Mosher en relación molar 0,5, 1 y 1,2 respecto al producto de partida. En ningún caso se observó desdoblamiento de señales en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.

**Sales de europio** (tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)]-(+)-canfonato de europio). A una disolución de la amina **9** (10 mg, 0,04 mmol) en  $\text{CDCl}_3$  (0,7 ml) se adicionó la sal de europio en distintas proporciones y se fueron registrando espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, pero en ningún caso se observó desdoblamiento, sólo ensanchamiento de señales. Se registró un espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en el que tampoco se observó desdoblamiento.

**Amida del ácido de Mosher.** A una disolución de la amina **9** (20 mg, 0,08 mmol) en diclorometano anhidro (0,6 ml) se adicionó piridina (0,1 ml, 1,23 mmol) y cloruro del ácido de Mosher (ácido *R*-(-)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético) (0,029 ml, 40 mg, 0,16 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de dejar la reacción en agitación 2 h a temperatura ambiente, por CCF se observó que no se había consumido todo el producto de partida, por lo que se adicionó otra vez piridina y cloruro de ácido en las mismas proporciones, dejando la reacción en agitación 4 h más. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 90:10) dando la amida del ácido de Mosher en forma de aceite amarillo (20 mg, 53%).

En el espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) se observa desdoblamiento de muchas señales en igual proporción. Para ver si se trataba de rotámeros o diastereómeros se registraron espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  calentando la muestra a 30, 40, 50, 55 °C no observándose cambio en la proporción de ambos productos. Por tanto, se consideró

que en principio se trataba de diastereómeros. En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de la amida del ácido de Mosher se duplican las señales correspondientes al metileno bencílico, que en 9 aparecen a  $\delta$  3,80 y 3,84 ppm (2 d,  $J = 13$  Hz). Aquí se observan cuatro dobletes con la misma constante de acoplamiento:  $\delta$  4,22 y 4,64 ppm para un diastereómero y  $\delta$  4,40 y 4,84 ppm para el otro.

**TAGIT (2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilisotiociano).** A una disolución de la amina racémica **9** (4 mg, 0,016 mmol) en acetonitrilo anhidro (0,8 ml), se adicionó TAGIT (8 mg, 0,020 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente 45 min. Pasado este tiempo la disolución se filtró (con algodón) y el filtrado se evaporó a sequedad dando un sólido blanco.

**$^1\text{H-RMN}$**  (500 MHz, COSY): 1,5 (m, 1 H, H-5'<sub>ax</sub>), 1,78-1,80 (2 s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,89 (2 s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,94 (2 s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,95 y 1,96 (2 m, 1 H, H-5'<sub>ec</sub>), 2,00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,03 y 2,04 (2 m, 1 H, H-3'), 2,28-2,60 (m, 3 H, H-3' y H-6'), 3,64 (2 s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (m, 1 H, H-5'<sub>o</sub>), 4,04 (2 dd,  $J = 12$  y 2 Hz, 1 H, H-6), 4,20 y 4,23 (2 dd,  $J = 12$  y 4 Hz, 1 H, H-6), 4,47 y 4,59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 4,68 (t, 1 H,  $J = 9$  Hz, H-2), 4,91 y 4,92 (2 t,  $J = 9,5$  Hz, H-4), 5,22 (t,  $J = 9$  Hz, 1 H, H-3), 5,72 y 5,76 (2 t,  $J = 5$  Hz, 1 H, H-1), 6,17 y 6,20 (2 s a, 1 H, NH), 6,84 (m,  $W_{1/2} = 10$  Hz, 1 H, H-2'), 7,17 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, H-o), 7,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, H-p), 7,33 (t, 2H, H-m).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (HMQC): 20,6 (CH<sub>3</sub>), 24,5 y 24,6 (C-6'), 26,0 y 26,2 (C-5'), 28,8 (C-3'), 47,7 (CH<sub>2</sub>Ar), 51,7 (OCH<sub>3</sub>), 61,5 (C-6), 68,3 (C-4), 70,6 (C-2), 72,7 (C-4'), 73,1 (C-3), 83,4 (C-1), 125,8 (C-o), 127,8 (C-p), 129,8 (C-m), 129,2 (C-1'), 135,0 (C-*ipso*), 137,1 (C-2'), 167,0 (COO), 169,6, 169,7, 170,6, 171,17 y 171,26 (CH<sub>3</sub>CO), 183,4 y 183,57 (CS).

El éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **9\***, obtenido a partir del triflato **6\*** ( $[\alpha]_D^{22} -8,8$ ), se hizo reaccionar con TAGIT y el espectro de la tiourea obtenida mostró disminución de las señales a  $\delta$  1,80 (s, COOCH<sub>3</sub>), 4,03 (dd,  $J = 12$  y 2 Hz, H-6), 4,91 (t,  $J = 9,5$  Hz, H-4) y 5,76 ppm (t,  $J = 5$  Hz, H-5'). A partir de la integración de las señales que desdoblan se calculó un exceso diastereomérico de 62%.

**TFAE (S) (+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antranil)etanol**

**Triflato 6:** A una disolución del triflato **6** (30,5 mg, 0,069 mmol) en CDCl<sub>3</sub> (0,7 ml) se adicionó TFAE (23 mg, 0,054 mmol) y no se observó desdoblamiento en ninguna señal del espectro de  $^1\text{H-RMN}$ .

**Éster 9:** A una disolución del éster racémico **9** (15 mg, 0,07 mmol) en CDCl<sub>3</sub> (0,7 ml) se adicionó TFAE (15 mg, 0,054 mmol). En el espectro  $^1\text{H-RMN}$  se observó desdoblamiento en la señal H-5'<sub>ax</sub> ( $\delta$  1,35 y 1,39 ppm, 2 dtd,  $J = 13, 10$  y 5,5 Hz), que sin el reactivo quiral da una señal correspondiente a  $\delta$  1,50 ppm (dtd,  $J = 13, 9,5$  y 5,5 Hz). Al hacer el mismo



ensayo sobre el éster **9\***, sintetizado a partir del triflato **6\*** ( $[\alpha]_D^{22} -8,8$ ), disminuye la señal a  $\delta$  1,34 ppm (dtd) y se puede calcular un ed de 62%.

**Biciclo 47:** A una disolución de 1-bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3,6-diona (9,7 mg, 0,04 mmol) en  $\text{CDCl}_3$  (0,5 ml) se adicionó TFAE (8,3 mg, 0,03 mmol) y se registró el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN. Se observó desdoblamiento en las señales a 4,03 (d,  $J = 15$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) y 2,74 (dd,  $J = 17$  y 7,5 Hz, H-4<sub>ax</sub>), que salen a 4,01 y 4,02 (2 d,  $J = 15$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ) y a 2,67 y 2,71 (2 dd,  $J = 17$  y 7,5 Hz, 1 H, H-4<sub>ax</sub>).

#### Intentos de preparación del éter de trimetilsililo (**37\***)

**Método A** (*external quench procedure*). A una disolución de la amina-HCl quirál (275 mg, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) enfriada a  $-78$  °C se adicionó *n*-butillitio (1,31 ml, 2,1 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente 1,5 h. La disolución se enfrió a  $-78$  °C, se adicionó la cetona **34** (250 mg, 0,71 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (0,1 ml) y se dejó en agitación a esta temperatura durante 2 h. Pasado este tiempo se añadió cloruro de trimetilsililo (0,44 ml, 3,50 mmol) a  $-78$  °C y se dejó en agitación durante 15 h a temperatura ambiente. Se añadió disolución de bicarbonato sódico (10 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas secas y evaporadas proporcionaron un residuo que se identificó como la cetona de partida **34**.

**Método B** (*internal quench procedure*). A una disolución de la amina-HCl quirál (275 mg, 1,05 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) enfriada a  $-78$  °C se adicionó *n*-butillitio (1,31 ml, 2,1 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente 1,5 h. La disolución se enfrió a  $-78$  °C, se adicionó cloruro de trimetilsililo (0,44 ml, 3,50 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min. Seguidamente se adicionó cetona **34** (250 mg, 0,71 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (0,1 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 h a temperatura ambiente. Se hizo un final de reacción igual que en el método A y se recuperó el producto de partida.

**Método C.** Se procedió como en el método A, pero se aumentó al doble la cantidad de amina quirál. Además la desprotonación de la amina-HCl se realizó a  $0$  °C. Se recuperó el producto de partida.

**Método D.** Se procedió como en el método A, pero se aumentó al doble la cantidad de cloruro de trimetilsililo. Además la desprotonación de la amina-HCl se realizó a  $0$  °C. Se recuperó el producto de partida.

**Método E.** A una disolución de la amina quirál (112 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) enfriada a  $0$  °C, se añadió *n*-butillitio y se dejó 1 h en agitación a esta

temperatura. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió la cetona **34** (100 mg, 0,28 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (0,29 ml). Se dejó 45 min a esta temperatura y se añadió ioduro de trimetilsililo (0,56 ml, 4,16 mmol) dejando la mezcla de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Se hizo el final de reacción como en el método A, pero se recuperó el producto de partida.

**Trifluorometanosulfonato de 4-[N-[2,3-(1-terc-butoxicarbonil)indolil]etil]tricloroacetamido]ciclohexenilo (95)**

A una disolución de la cetona **94** (200 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en atmósfera de nitrógeno se adicionó hexametildisilazano de litio (1 M en tetrahidrofurano, 0,58 ml, 0,58 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h. Pasado este tiempo se adicionó, manteniendo la temperatura a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (343 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 16 h más. Pasado este tiempo, se concentró, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/AcOEt 80:20) rindiendo el producto **95** en forma de aceite incoloro (40 mg, 16%) como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* en proporción 8:2 (según estimación por  $^1\text{H-RMN}$ ).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,67 (s, 9 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,95-2,7 (m, 6 H), 3,04 y 3,53 (2 m, sistema AA'BB', 3,2 H, rotámero *Z*,  $\text{InCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,17 y 3,76 (2 m, sistema AA'BB', 0,8 H, rotámero *E*,  $\text{InCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,00 (m, 0,2 H, rotámero *E*, H-4'<sub>ax</sub>), 4,68 (m, 0,8 H, rotámero *Z*, H-4'<sub>ax</sub>), 5,72 (m,  $W_{1/2} = 10$  Hz, 1 H, H-2), 7,12-7,40 (m, 2 H, Indol), 7,43 (s, 1 H, H-2), 7,72 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-4), 8,13 (d,  $J = 7$  Hz, 1 H, H-7).

$^{13}\text{C-RMN}$ : *Rotámero Z y E* 23,6 ( $\text{InCH}_2$ ), 26,4, 26,7 y 27,3 (C-3, C-5 y C-6), 28,2 ( $\text{CH}_3$ ), 115,3, 116,2, 117, 119,1, 122,7, 123,3, 124,3, 124,6, 126,8, 127,9, 128,6, 129,2, 130,0 y 135,4 ( $\text{CF}_3$ , C-2 y C-7a), 160,0 (CO) *Rotámero Z* 45,4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 53,8 (C-4'), 82,5 (C), 147,9 (C-1) *Rotámero E* 44,1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57,0 (C-4'), 82,0 (C); 147,9 (C-1).

EMAR calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : 632,0521. Encontrada: 632,0529.

**4-[*N*-Bencil-*N*-(metoxicarbonilmetil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (96)**

A una disolución de la amina **14** (1,8 g, 8,57 mmol) en acetonitrilo anhidro (258 ml), en atmósfera de nitrógeno, se adicionó carbonato sódico (2,7 g, 25,7 mmol) y bromoacetato de metilo (1,6 ml, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Seguidamente se evaporó a sequedad, el residuo obtenido se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por

cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), rindiendo el éster **96** (2,3 g, 96%) en forma de aceite amarillento.

IR (NaCl): 2225 (CN), 1739-1749 (CO éster).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,54 (dddd, *J* = 13, 11,5, 11 y 6 Hz, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 2,06 (dm, *J* = 12 Hz, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 2,14-2,51 (m, 4 H), 3,00 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 3,36 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 y 3,86 (2 d, *J* = 14 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 6,56 (m, *W*<sub>1/2</sub> = 11 Hz, 1 H, H-2), 7,21-7,37 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 25,0 (C-5), 27,2 (C-6), 29,7 (C-3), 51,0 (NCH<sub>2</sub>), 51,5 (OCH<sub>3</sub>), 54,5 (CH<sub>2</sub>Ar), 54,8 (C-4), 112,1 (C-1), 119,2 (CN), 127,1 y 128,4 (Ar), 139,2 (C-*ipso*), 143,9 (C-2), 172,4 (CO).

Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/2H<sub>2</sub>O: C, 70,69; H, 7,15; N, 9,70.

Encontrado: C, 71,81; H, 7,09; N, 9,85.

#### 4-[*N*-Bencil-*N*-(2-metilselanyl-2-oxoetil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (**97**)

A una disolución del éster **96** (1,4 g, 5,0 mmol) en diclorometano anhidro y desoxigenado (54 ml) enfriada a 0 °C, se añadió metanoselenoato de dimetilaluminio (2 M en tolueno, 15,0 ml, 30 mmol) y se dejó 1 h en agitación a esta temperatura y 3 h más a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de carbonato sódico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:3), rindiendo el selenoéster **97** (1,6 g, 83%) en forma de sólido amarillento.

Punto de fusión: 85-86 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr): 2213 (CN), 1694 (CO éster).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,52 (cd, *J* = 12 y 6 Hz, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 2,07 (s, 3 H, SeCH<sub>3</sub>), 2,00-2,60 (m, 5 H), 2,88 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 3,25 y 3,32 (2 d, *J* = 17 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,73 y 3,80 (2 d, *J* = 13,5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 6,56 (m, *W*<sub>1/2</sub> = 11 Hz, 1 H, H-2), 7,26-7,40 (m, 3 H, ArH), 7,46 (d, *J* = 7 Hz, 2 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 3,9 (SeCH<sub>3</sub>), 23,3 (C-5), 27,4 (C-6), 28,6 (C-3), 53,7 (C-4), 55,5 (CH<sub>2</sub>Ar), 61,9 (CH<sub>2</sub>N), 112,2 (C-1), 119,0 (CN), 127,6, 128,5 y 128,9 (Ar), 137,7 (C-*ipso*), 143,7 (C-2), 207,6 (COO).

Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OSe: C, 58,79; H, 5,80; N, 8,07.

Encontrado: C, 58,58; H, 6,04; N, 7,91.

**(1RS,2RS,5SR)-6-Bencil-6-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (99) y (1RS,2SR,5SR)-6-bencil-6-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (98)**

A una disolución del selenoéster 97 (150 mg, 0,43 mmol) en benceno anhidro (85 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (14 mg, 0,08 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se añadió TTMSS (0,29 ml, 0,95 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con disolución de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se basificó con disolución de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo (mezcla de epímeros según CG/EM) que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) obteniéndose por orden de elución y en forma de sólidos blancos:

**Epímero axial 99**, 26 mg (27%).

IR (NaCl): 2250 (CN).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,55 (td, *J* = 13 y 5 Hz, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 1,71 (m, 1 H, H-4<sub>ec</sub>), 1,80-1,90 (m, 2 H, H-3<sub>ec</sub> y H-8<sub>ec</sub>), 1,92 (d, *J* = 12 Hz, 1 H, H-8<sub>ax</sub>), 2,07 (m, 1 H, H-3<sub>ax</sub>), 2,62 (m, *W*<sub>1/2</sub> = 9 Hz, 1 H, H-1<sub>ec</sub>), 2,75 (m, 1 H, H-2<sub>ec</sub>), 2,77 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 2,85 (dd, *J* = 10,5 y 5,5 Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 3,17 (m, *W*<sub>1/2</sub> = 10 Hz, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 3,80 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 23,0 (C-3), 28,9 (C-4), 31,2 (C-1), 32,7 (C-8), 38,3 (C-2), 57,5 (C-7), 58,4 (C-5), 59,5 (CH<sub>2</sub>Ar), 122,4 (CN), 126,9, 128,1 y 128,2 (Ar), 140,0 (C-*ipso*).

EMAR calculada para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>: 226,1477. Encontrada: 226,1469.

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O: C, 76,56; H, 8,14; N, 11,90.

Encontrado: C, 76,68; H, 8,09; N, 11,58.

**Epímero ecuatorial 98**, 42 mg (42%).

IR (NaCl): 2250 (CN).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,19 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 1,28 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H, H-8<sub>ax</sub>), 1,67 (dm, *J* = 12,5 Hz, 1 H, H-4<sub>ec</sub>), 1,81-1,98 (m, 3 H, H-8<sub>ec</sub> y H-3), 2,54 (s a, 1 H, H-1<sub>ec</sub>), 2,55 (tm, *J* = 10,5 Hz, 1 H, H-2<sub>ax</sub>), 2,77 (dd, *J* = 10,5 y 5,50 Hz, 1 H, H-7<sub>endo</sub>), 2,99 (d, *J* = 11 Hz, 1 H, H-7<sub>exo</sub>), 3,04 (m, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 3,73 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,12-7,30 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 23,7 (C-3), 30,4 (C-4), 31,9 (C-2), 35,5 (C-8), 39,0 (C-1), 55,5 (C-7), 57,5 (C-5), 59,1 (CH<sub>2</sub>Ar), 122,3 (CN), 126,8, 128,1 y 128,2 (Ar), 144,0 (C-*ipso*).

EMAR calculada para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>: 226,1477. Encontrada: 226,1469.

**Cloruro de *N*-bencil-*N*-carboximetil-*N*-[4-cianociclohexen-3-en-1-il]amonio (100)**

Sobre el éster 96 (1,8 g, 6,4 mmol) se adicionó disolución de ácido clorhídrico 6 N (47 ml) y se calentó a 60 °C durante 7 h. Pasado este tiempo, se evaporó el ácido clorhídrico a

sequedad y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró y secó dando el ácido carboxílico **100** (1,70 g, 88%) en forma de sólido blanco.

IR (KBr): 2200 (CN), 1731 (CO).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,01 (m, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 2,43 (dm,  $J = 13$  Hz, H-5<sub>ec</sub>), 2,51-3,02 (m, 4 H), 3,89 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 4,22 (s a, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,62 y 4,67 (2 d,  $J = 13$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 6,74 (m,  $W_{1/2} = 11$  Hz, 1 H, H-2), 7,50-7,75 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 24,2 y 28,3 (C-3, C-5 y C-6), 51,0 (CH<sub>2</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>Ar), 62,5 (C-4), 114,1 (C-1), 120,1 (CN), 131,2, 132,3 y 133,4 (Ar), 143,0 (C-2), 169,5 (CO).

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

#### 4-*N*-Bencil-*N*-[2-(fenilselanil)-2-oxoetilamino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (**101**)

A una disolución del hidrocloreto **100** (800 mg, 2,61 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) y en atmósfera inerte se añadió una disolución de trietilamina (0,83 ml, 6 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se concentró dando un aceite amarillento. Por otro lado, a una disolución de cloruro de fenilselenio (0,84 g, 4,42 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45 ml) se añadió tributilfosfina (1,1 ml, 4,42 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min. Esta disolución se añadió sobre la sal de trietilamonio disuelta en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h y se echó sobre una mezcla constituida por disolución de hidróxido sódico 2 N (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron con agua y disolución saturada de cloruro sódico. Después de secas y evaporadas las fases orgánicas proporcionaron un residuo sólido que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), rindiendo el éster de fenilselenio **101** (388 mg, 36%) en forma de sólido amarillo.

IR (KBr): 2200 (CN), 1710 (CO).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,54 (cd,  $J = 11,5$  y  $5,5$  Hz, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 2,12 (dm,  $J = 12$  Hz, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 2,15-2,53 (m, 4 H), 2,96 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 3,38 y 3,42 (2 d,  $J = 17$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,80 y 3,88 (2 d,  $J = 13,5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 6,58 (m,  $W_{1/2} = 11$  Hz, 1 H, H-2), 7,20-7,65 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 23,5 (C-5), 27,4 (C-6), 28,7 (C-3), 53,9 (C-4), 55,9 (CH<sub>2</sub>Ar), 62,1 (CH<sub>2</sub>N), 112,3 (C-1), 119,0 (CN), 127,2, 127,7, 128,3, 128,6, 129,0, 129,1 y 135,8 (Ar), 137,4 (C-*ipso*), 143,6 (C-2), 205,6 (CO).

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>2</sub>: C, 64,38; H, 5,41; N, 6,83.

Encontrado: C, 64,42; H, 5,42; N, 6,87.

**(1*RS*,2*RS*,5*SA*)-6-Bencil-6-azabibiclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (99) y (1*RS*,2*SR*,5*SA*)-6-bencil-6-azabibiclo[3.2.1] octano-2-carbonitrilo (98)**

A una disolución del fenilselenoéster **101** (100 mg, 0,24 mmol) en benceno anhidro (49 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (8 mg, 0,05 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se añadió TTMS (0,16 ml, 0,53 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo se evaporó a sequedad y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con disolución de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se basificó con disolución de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2), obteniéndose 33 mg (60%) de los bicíclicos epímeros en el C-2 **99** y **98** en proporción relativa 60:40 (según CG/EM) en forma de sólido blanco.

**4-[*N*-Bencil-*N*-(metoxicarbonilmetil)amino]-1-ciclohexeno (102)**

A una disolución de 4-bencilamino-1-ciclohexeno (2,04 g, 11,24 mmol) en acetonitrilo anhidro (338 ml) en atmósfera de nitrógeno se adicionó carbonato sódico (3,57 g, 33,72 mmol) y bromoacetato de metilo (2,08 ml, 22,48 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), rindiendo el éster **102** (2,27 g, 84%) en forma de aceite amarillento.

IR (NaCl): 1740 (CO éster).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) 1,46 (tdd, *J* = 12, 10 y 6 Hz, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 1,92-2,32 (m, 5 H) 2,96 (dddd, *J* = 12, 10 y 6 Hz, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 3,36 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3,64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,81 y 3,84 (2 d, *J* = 14 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 5,61 (m, 2 H, H-1 y H-2), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 25,9 (C-6), 26,0 (C-5), 28,7 (C-3), 51,1 (CH<sub>2</sub>N), 51,3 (OCH<sub>3</sub>), 54,6 (CH<sub>2</sub>Ar), 56,6 (C-4), 125,6, 126,7, 126,8, 128,1 y 128,5 (C-1, C-2 y Ar), 139,9 (C-*ipso*), 172,8 (CO).

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40.

Encontrado: C, 73,82; H, 8,18; N, 5,40.

**4-[*N*-Bencil-*N*-(2-metilselanil-2-oxoetil)amino]-1-ciclohexeno (103)**

A una disolución del éster metílico **102** (447 mg, 1,84 mmol) en diclorometano anhidro y desoxigenado (20 ml) enfriada a 0 °C se añadió metanoselenoato de dimetilaluminio (2 M en tolueno, 5,52 ml, 11,04 mmol) y se dejó 1 h en agitación a esta temperatura y 3 h más a

## Capítulo 5

temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de carbonato sódico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), rindiendo el selenoéster **103** (479 mg, 85%) en forma de sólido amarillento.

IR (KBr): 1694 (CO).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,46 (m, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 2,05 (s, 3 H, SeCH<sub>3</sub>), 1,90-2,35 (m, 5 H), 2,88 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 3,26 y 3,33 (2 d,  $J = 17$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,73 y 3,80 (2 d,  $J = 13,5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,2-7,55 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 3,7 (SeCH<sub>3</sub>), 24,3 (C-6), 25,9 (C-5), 27,9 (C-3), 55,3 (C-4), 55,5 (CH<sub>2</sub>Ar), 62,1 (C-6), 125,6, 126,8, 127,2, 128,3, y 128,9 (C-1, C-2 y Ar), 138,5 (C-*ipso*), 208,8 (CO).

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NOSe: C, 59,81; H, 6,27; N, 4,36.

Encontrado: C, 59,91; H, 6,59; N, 4,46.

### 4-(*N*-Bencil-*N*-metilamino)-1-ciclohexeno (**104**)

A una disolución del selenoéster **103** (100 mg, 0,32 mmol) en benceno anhidro (64 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (16 mg, 0,064 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo, se adicionó TTMS (0,21 ml, 0,70 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 17 h. Pasado este tiempo se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2) proporcionando la amina **104** (47 mg, 72%) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ : 1,55 (tdd, 1 H,  $J = 12, 10,5$  y  $6$  Hz, H-5<sub>ax</sub>), 2,01 (m, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 2,05-2,25 (m, 4 H), 2,25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,82 (m, 1 H, H-4<sub>ax</sub>), 3,61-3,66 (2 d,  $J = 13,5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 5,65 (m, 2 H, H-2 y H-3), 7,20-7,40 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 25,1 (C-6), 26,0 (C-5), 27,2 (C-3), 37,4 (CH<sub>3</sub>), 57,7 (CH<sub>2</sub>Ar), 58,8 (C-4), 125,7, 126,9, 127,0, 128,3 y 129,0 (C-1, C-2 y Ar).

EMAR calculada para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N: 201,1512. Encontrada: 201,1517.

### *N*-Bencilpiperidina-2-carboxilato de metilo

A una disolución del hidrocloreto de piperidinato de metilo (5 g, 27,83 mmol) en acetonitrilo anhidro (85 ml), se añadió carbonato sódico (16 g, 83,49 mmol) y bromuro de bencilo (6,62 ml, 55,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Pasado este tiempo se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con disolución de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se neutralizó con disolución de hidróxido sódico 2 N y se extrajo

con acetato de etilo. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó *N*-bencilpiperidina-2-carboxilato de metilo (5,46 g, 82%) en forma de aceite incoloro.

IR (NaCl): 1702 (CO éster).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,30-1,90 (m, 6 H), 2,14 (dt,  $J = 12$  y 6 Hz, 1 H, H-6<sub>ax</sub>), 2,93 (dt,  $J = 12$  y 6 Hz, 1 H, H-6<sub>ec</sub>), 3,16 (dd,  $J = 7,5$  y 4,5 Hz, 1 H, H-2<sub>ec</sub>), 3,40 y 3,78 (2 d,  $J = 13,5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 3,72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 7,20-7,35 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 21,9 (C-4), 24,8 (C-5), 29,0 (C-3), 49,4 (C-6), 50,8 (OCH<sub>3</sub>), 60,1 (CH<sub>2</sub>Ar), 63,7 (C-2), 126,5, 127,6 y 128,6 (Ar), 137,7 (C-*ipso*), 173,6 (CO).

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 72,07; H, 8,21; N, 6,00.

Encontrado: C, 72,22; H, 8,32; N, 5,98.

### ***N*-Bencilpiperidina-2-carboxilato de metilselanilo (105)**

A una disolución de *N*-bencilpiperidina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,21 mmol) en diclorometano anhidro y desoxigenado (3 ml) enfriada a 0 °C, se añadió metanoselenoato de dimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,64 ml, 1,28 mmol) y se dejó 1 h en agitación a esta temperatura y 6 h más a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de carbonato sódico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano), rindiendo **105** (43 mg, 68%) en forma de aceite amarillento.

IR (NaCl): 1702 (CO éster).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,30-1,86 (m, 6 H), 2,07 (tm,  $J = 11$  Hz, 1 H, H-6<sub>ax</sub>), 2,12 (s, 3 H, SeCH<sub>3</sub>), 2,95 (dm,  $J = 10$  Hz, 1 H, H-6<sub>ec</sub>), 3,09 (t,  $J = 6$  Hz, 1 H, H-2<sub>ec</sub>), 3,29 y 4,03 (2 d,  $J = 13$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,20-7,50 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 3,4 (SeCH<sub>3</sub>), 22,6 (C-4), 23,9 (C-5), 28,8 (C-3), 50,6 (CH<sub>2</sub>N), 60,9 (CH<sub>2</sub>Ar), 127,1, 128,2 y 128,7 (Ar), 138,2 (C-*ipso*), 208,7 (CO).

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NOSe: C, 56,76; H, 6,46; N, 4,73.

Encontrado: C, 56,54; H, 6,47; N, 4,62.

### **Tratamiento del selenoéster 105 con TTMSS**

A una disolución del selenoéster **105** (200 mg, 0,67 mmol) en benceno anhidro (6 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (22,60 mg, 0,13 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se adicionó TTMSS (0,45 ml, 1,47 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 14 h. Pasado este tiempo, se concentró, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con disolución de



## Capítulo 5

ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se neutralizó con disolución de hidróxido sódico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó *N*-bencilpiperidina (86 mg, 78%) en forma de aceite transparente.

<sup>1</sup>H-RMN: 1,43 (m, 2 H, H-4), 1,57 (m, 4 H, H-3 y H-5), 2,37 (m, 4 H, H-2 y H-6), 3,47 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,20-7,35 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 24,3 (C-4), 25,9 (C-3 y C-5), 54,4 (C-2 y C-6), 63,8 (CH<sub>2</sub>Ar), 126,8, 128,0 y 129,2 (Ar), 138,4 (C-*ipso*).

EMAR calculada para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N: 175,1353. Encontrada: 175,1361.

### 1-(1-Oxoprop-2-en-1-il)piperidina-2-carboxilato de metilo (106)

A una disolución del hidrocloreto de la metilpipercolina (5 g, 27,83 mmol) en diclorometano anhidro (13 ml) y en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (8,60 ml, 61,24 mmol). Después de enfriar a 0 °C se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de acrililo (3,39 ml, 41,74 mmol) en diclorometano (5 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de carbonato potásico y disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt), rindiendo la amida **106** (4,1 g, 76%) en forma de aceite amarillo, como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* (proporción 8:2 según estimación por <sup>1</sup>H-RMN)

IR (NaCl): 1740 (CO éster), 1650 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,30-1,80 (m, 6 H), 2,28 (dm, *J* = 13,5 Hz, 1 H, H-3<sub>ec</sub>), 2,73 (tm, *J* = 12 Hz, 0,2 H, rotámero *E*, H-6<sub>ax</sub>), 3,29 (td, *J* = 12 y 2,5 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-6<sub>ax</sub>), 3,74 (s, 2,4 H, rotámero *Z*, OCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 0,6 H, rotámero *E*, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (dm, *J* = 13,5 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-6<sub>ec</sub>), 4,58 (dm, *J* = 13,5 Hz, 0,2 H, rotámero *E*, H-6<sub>ec</sub>), 4,72 (m, rotámero *E*, H-2<sub>ec</sub>), 5,45 (m, rotámero *Z*, H-2<sub>ec</sub>), 5,66 (dm, *J* = 10,5 Hz, 0,2 H, rotámero *E*, H-3'<sub>cis</sub>), 5,71 (dd, *J* = 10,5 y 2 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-3'<sub>cis</sub>), 6,21 (dm, *J* = 17 Hz, 0,2 H, rotámero *E*, H-3'<sub>trans</sub>), 6,29 (dd, *J* = 17 y 2 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-3'<sub>trans</sub>), 6,47 (dd, *J* = 17 y 10,5 Hz, 0,2 H, rotámero *E*, H-2'), 6,63 (dd, *J* = 17 y 10,5 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-2').

<sup>13</sup>C-RMN: *Rotámero Z* 20,7 (C-4), 25,0 (C-5), 26,3 (C-3), 43,4 (C-6), 51,9 (C-2 y OCH<sub>3</sub>), 127,4 (C-3'), 127,6 (C-2'), 166,4 (COO), 171,3 (CON); *Rotámero E* 20,7 (C-4), 24,1 (C-5), 26,9 (C-3), 39,3 (C-6), 56,0 (C-2 y OCH<sub>3</sub>), 127,1 (C-3'), 127,8 (C-2').

Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 60,90; H, 7,67; N, 7,10.

Encontrado: C, 59,94; H, 8,07; N, 7,00.

**Intentos de preparación de 1-(1-oxoprop-2-en-1-il)piperidina-2-carboxilato de metilselanilo.**

A una disolución del éster **106** (1 g, 5,07 mmol) en diclorometano anhidro y desoxigenado (54 ml) enfriada a 0 °C, se añadió metanoselenoato de dimetilaluminio (2 M en tolueno, 15,2 ml, 30,45 mmol). La disolución se dejó 1 h en agitación a 0 °C y 8 h más a temperatura ambiente. A continuación se evaporó a sequedad, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de carbonato sódico y con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" (AcOEt) obteniéndose por orden de elución los siguientes compuestos:

**1-[3-(metilselanil)-1-oxopropil]piperidina-2-carboxilato de metilselanilo (107)** 700 mg (39%) como una mezcla de rotámeros *Z* y *E* en proporción 4:1 (según estimación por <sup>1</sup>H-RMN).

IR (NaCl): 1698 (CO éster), 1648 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,35-1,80 (m, 6 H), 2,01 (s, 0,6 H, rotámero *E*, SeCH<sub>3</sub>), 2,08 (s, 2,4 H, rotámero *Z*, SeCH<sub>3</sub>), 2,22 (s, 2,4 H, rotámero *Z*, SeCH<sub>3</sub>), 2,25 (s, 0,6 H, rotámero *E*, COSeCH<sub>3</sub>), 2,40 (dm, *J* = 13 Hz, 1 H, H-3<sub>ec</sub>), 2,45 (t enmascarado, 0,2 H, rotámero *E*, H-6<sub>ax</sub>), 2,87 (m, 4 H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,28 (td, *J* = 13,5 y 3 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-6<sub>ax</sub>), 3,81 (dm, *J* = 13,5 Hz, 0,8 H, rotámero *Z*, H-6<sub>ec</sub>), 4,44 (m, 0,2 H, rotámero *E*, H-2<sub>ec</sub>), 4,66 (dm, *J* = 13,5 Hz, 0,2 H, rotámero *E*, H-6<sub>ec</sub>), 5,41 (m, 0,8 H, rotámero *Z*, H-2<sub>ec</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN: **Rotámero Z** 4,4 (SeCH<sub>3</sub>), 19,4 (C-2'), 20,3 (C-4), 25,1 (C-5), 25,7 (C-3), 34,5 (C-3'), 43,6 (C-6), 61,7 (C-2), 171,5 (CON), 203 (COO); **Rotámero E** 4,5 (SeCH<sub>3</sub>), 19,7 (C-2'), 24,3 (C-5), 26,7 (C-3), 34,1 (C-3'), 39,7 (C-6), 65,8 (C-2).

**1-[3-(metilselanil)-1-oxopropil]piperidina-2-carboxilato de metilo (108)** 240 mg (23%)

IR (NaCl): 1740 (CO éster), 1646 (CO amida).

<sup>1</sup>H-RMN: 1,25-2,50 (m, 6 H), 2,04 (s, 3 H, SeCH<sub>3</sub>), 2,03-2,80 (m, sistema AA'BB', 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,26 (td, *J* = 13 y 3 Hz, 1 H, H-6<sub>ax</sub>), 3,73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 5,40 (m, 1 H, H-2<sub>ec</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN: 4,2 (SeCH<sub>3</sub>), 19,4 (C-2'), 20,8 (C-4), 25,1 (C-5), 26,4 (C-3), 34,5 (C-3'), 43,1 (C-6), 51,8 (OCH<sub>3</sub>), 52,0 (C-2), 175,0 (CON), 200,0 (COO).

EMAR calculada para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Se : 293,0543. Encontrada 293,0530.

**Producto de partida 106** (110 mg, 11%).

**4-[*N*-Bencil-*N*-(2-metoxicarboniletil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (109)**

A una disolución de la amina **14** (1,8 g, 8,49 mmol) en etanol (100 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió acrilato de metilo (8,7 ml, 96,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. Pasado este tiempo, se concentró dando un residuo que

## Capítulo 5

se purificó por cromatografía en columna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), proporcionando el éster **109** (507 mg, 20%) en forma de aceite amarillento.

IR (NaCl): 2213 (CN), 1738 (CO éster).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,53 (m, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 1,95 (dm,  $J = 12$  Hz, 1 H, H-5<sub>ec</sub>), 2,16-2,53 (m, 6 H), 2,71-2,92 (m, 3 H, H-4<sub>ax</sub> y  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,64 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,52 y 3,54 (2 d,  $J = 14$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 6,51 (m,  $W_{1/2} = 10$  Hz, H-2), 7,20-7,35 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 23,5 (C-5), 27,6 (C-6), 28,7 (C-3), 34,2 ( $\text{CH}_2$ ), 45,6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 51,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 53,9 (C-4), 54,4 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 112,0 (C-1), 119,3 (CN), 126,9, 128,1 y 128,2 (Ar), 139,9 (C-*ipso*), 144,5 (C-2), 172,8 (CO).

Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 72,46; H, 7,43; N, 9,39.

Encontrado: C, 72,47; H, 7,46; N, 9,23.

### 4-[*N*-Bencil-*N*-(3-metilselanil-3-oxopropil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (**110**)

A una disolución del éster **109** (507 mg, 1,70 mmol) en diclorometano anhidro y desoxigenado (18,3 ml) enfriada a 0 °C, se añadió metanoselenoato de dimetilaluminio (2 M en tolueno, 5,1 ml, 10,20 mmol). La mezcla de reacción se dejó 1 h en agitación a esta temperatura. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se dejó en agitación 8 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se concentró, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de carbonato sódico y con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó y evaporó proporcionando un residuo que se purificó por cromatografía en columna "flash" ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) obteniéndose por orden de elución y en forma de aceites amarillentos:

**3-metilselanilpropionato de metilselanilo** 134 mg (32%)

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz): 2,03 (s, 3 H,  $\text{SeCH}_3$ ), 2,24 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,78 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ), 3,02 (t,  $J = 7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (50,3 MHz): 4,5 ( $\text{SeCH}_3$ ), 5,0 ( $\text{COSeCH}_3$ ), 18,7 ( $\text{CH}_2\text{Se}$ ), 48,4 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**110** (154 mg, 23%).

IR (NaCl): 2225 (CN), 1701 (CO éster).

$^1\text{H-RMN}$ : 1,52 (m, 1 H, H-5<sub>ax</sub>), 1,90-2,43 (m, 7 H), 2,61-2,88 (m, 3 H, H-4<sub>ax</sub> y  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,62 y 3,69 (2 d,  $J = 14$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 6,56 (m,  $W_{1/2} = 10$  Hz, 1 H, H-2), 7,20-7,35 (m, 5 H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ : 5,08 ( $\text{SeCH}_3$ ), 23,7 (C-5), 27,5 (C-6), 28,7 (C-3), 46,0 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 47,5 ( $\text{CH}_2$ ), 54,2 (C-4), 54,5 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 112,0 (C-1), 119,2 (CN), 127,0, 128,2 y 128,3 (Ar), 139,7 (C-*ipso*), 144,4 (C-2), 200,7 (CO).

EMAR calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSe}$ : 362,0887. Encontrada: 362,0897.

**(1*RS*,6*RS*,7*RS*)-2-Bencil-5-oxo-2-azabicyclo[4.3.1]decano-7-carbonitrilo (111) y  
(1*RS*,6*RS*,7*SR*)-2-bencil-5-oxo-2-azabicyclo[4.3.1]decano-7-carbonitrilo (112)**

A una disolución del selenoéster **110** (70 mg, 0,19 mmol) en benceno anhidro (38 ml) y atmósfera de nitrógeno, se añadió AIBN (6 mg, 0,034 mmol). Después de calentar a temperatura de reflujo se adicionó TTMS (0,12 ml, 0,41 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 17 h. Pasado este tiempo, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) obteniéndose por orden de elución y en forma de sólidos blancos:

**Epímero axial 112**, 26 mg (50%).

IR (NaCl): 2240 (CN), 1710 (CO éster).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,60 (dm,  $J = 14,5$  Hz, 1 H, H-8<sub>ec</sub>), 1,77 (tm,  $J = 15,5$  Hz, 1 H, H-9<sub>ax</sub>), 1,96 (dt,  $J = 14,5$  y 3 Hz, 1 H, H-9<sub>ec</sub>), 2,29 (tt,  $J = 14,5$  y 5 Hz, 1 H, H-8<sub>ax</sub>), 2,31 (ddd,  $J = 15,4$  y 2,5 Hz, 1 H, H-10), 2,51 (m,  $W_{1/2} = 8,5$  Hz, 1 H, H-6<sub>ec</sub>), 2,57 (ddd,  $J = 13,5$ , 11,5 y 5,5 Hz, 1 H, H-4), 2,67 (dm,  $J = 15,5$  Hz, 1 H, H-10), 2,75 (ddd,  $J = 13,5$ , 9 y 3 Hz, 1 H, H-4), 2,81 (td,  $J = 13$  y 2,5 Hz, 1 H, H-3), 2,84 (m, 1 H, H-1<sub>ec</sub>), 2,92 (ddd,  $J = 13,5$ , 9 y 5 Hz, 1 H, H-3), 3,22 y 3,93 (2 d,  $J = 15$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 3,73 (m,  $W_{1/2} = 10$  Hz, 1 H, H-7<sub>ec</sub>), 7,18 (d,  $J = 8$  Hz, 2 H, ArH), 7,24 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H, ArH), 7,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN (HMQC): 20,5 (C-8), 26,0 (C-9), 27,2 (C-7), 28,3 (C-10), 41,2 (C-4), 44,9 (C-3), 46,0 (C-6), 56,5 (C-1), 58,3 (CH<sub>2</sub>Ar), 122,3 (CN), 127,0, 127,8 y 128,6 (Ar), 139,0 (C-*ipso*), 206,7 (CO).

EMAR calculada para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: 268,1574. Encontrada: 268,1575.

**Epímero ecuatorial 111**, 11 mg (21%):

IR (NaCl): 2240 (CN), 1712 (CO).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, COSY): 1,42 (tm,  $J = 14$  Hz, 1 H, H-9<sub>ax</sub>), 1,77 (dm,  $J = 13,5$  Hz, 1 H, H-8<sub>ec</sub>), 1,83 (ddd,  $J = 15$ , 3,5 y 2 Hz, 1 H, H-10), 2,04 (dm,  $J = 14,5$  Hz, 1 H, H-9<sub>ec</sub>), 2,42 (cd,  $J = 13,5$  y 4 Hz, 1 H, H-8<sub>ax</sub>), 2,54 (ddd,  $J = 13,25$ , 11,5 y 6 Hz, 1 H, H-4), 2,65 (m, 1 H, H-6<sub>ec</sub>), 2,69-2,76 (m, 3 H, H-4, H-7<sub>ax</sub> y H-10), 2,77 (m, 1 H, H-1<sub>ec</sub>), 2,82 (dd,  $J = 11,25$  y 3 Hz, 1 H, H-3), 2,87 (ddd,  $J = 13,5$ , 9,5 y 6 Hz, 1 H, H-3), 3,20 y 3,14 (2 d,  $J = 15$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7,19-7,34 (m, 5 H, ArH).

<sup>13</sup>C-RMN: 21,8 (C-8), 29,1 (C-9), 29,9 (C-7), 31,6 (C-10), 41,4 (C-4), 44,9 (C-3 y C-6), 56,1 (C-1), 58,5 (CH<sub>2</sub>Ar), 121,4 (CN), 127,0, 127,9 y 128,6 (Ar), 139,0 (C-*ipso*), 206,3 (CO).

EMAR calculada para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: 268,1570. Encontrada: 268,1575.

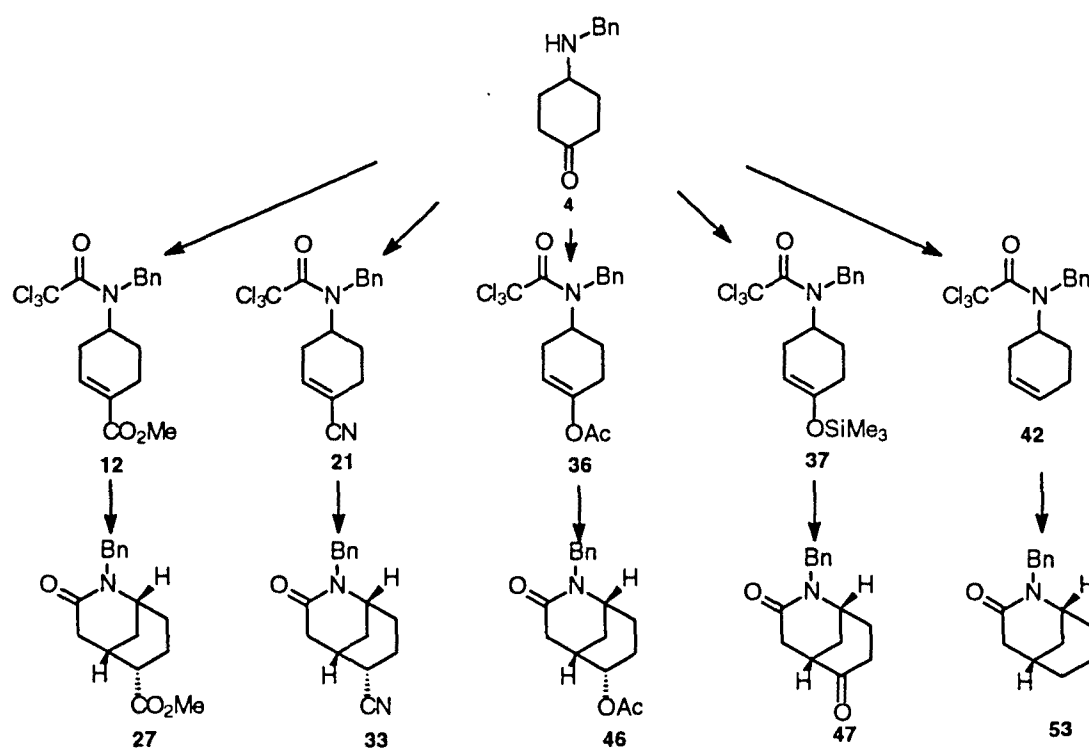


## **6. RESUMEN Y CONCLUSIONES**



1. El estudio de la reactividad del radical 1-carbamoildiclorometilo ha mostrado su comportamiento ambifílico y de espectro general, pues es igualmente capaz de reaccionar con alquenos no activados, con alquenos pobres electrónicamente, así como con alquenos ricos electrónicamente. Aunque los estudios encaminados a la síntesis de heterociclos nitrogenados mediante ciclaciones a través de radicales es un tema en constante evolución en la última década, el uso de tricloroacetamidas como precursores de radicales 1-carbamoildiclorometilo había sido muy limitado en el período anterior al inicio de esta Tesis Doctoral.

2. El uso de tricloroacetamidas ha permitido la síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos, independientemente del tipo de alqueno que actúe como aceptor en la adición radicalaria intramolecular ( $R = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{OAc}$ ,  $\text{OSiMe}_3$ ). La reacción de ciclación radicalaria se lleva a cabo sobre ciclohexenos diversamente sustituidos que incorporan en la posición 4 un grupo tricloroacetamido. El proceso es mediado por hidruros de estaño ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) o de silicio (TTMSS), transcurre en dos-tres horas y es satisfactoria en todos los casos, aislándose los correspondientes azabicyclos con rendimientos del orden del 60-70%, para la transformación global de carbociclación y reducción de los dos átomos de cloro que restan en la estructura azabicyclica inicialmente generada.





Los cinco ejemplos de ciclaciones de tricloroacetamidociclohexenos en la serie *N*-bencílica no sólo representan una nueva entrada sintética al sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano sino que se incorporan a los escasos ejemplos de ciclaciones 6-*exo*-trig sintéticamente útiles a partir de radicales 3-aza-6-heptenilo.

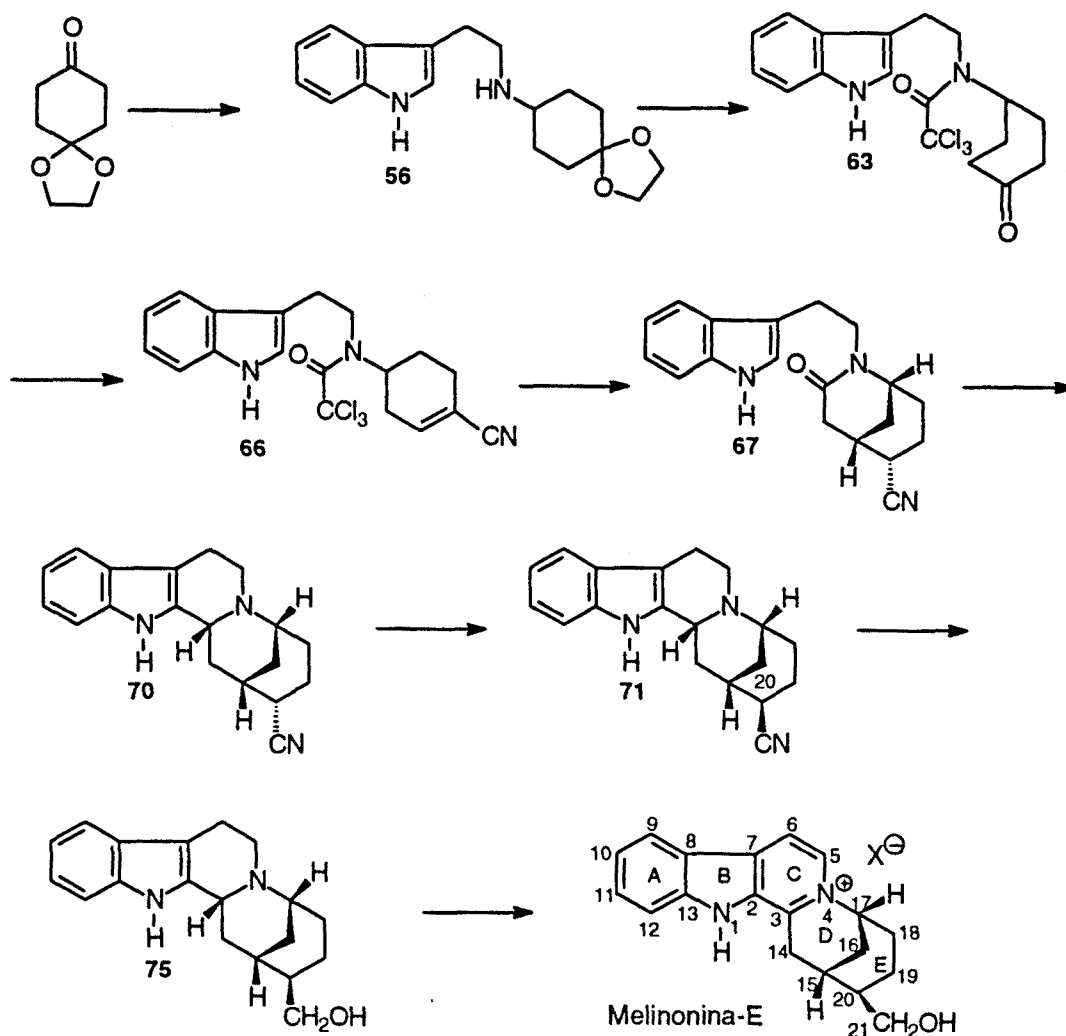
3. La presencia de los dos átomos de cloro en el radical intermedio 1-carbamoildiclorometilo es indispensable para el éxito en el proceso de ciclación, tal como se demuestra con la incapacidad para experimentar carbociclación por parte del radical 1-carbamoilmetilo, generado a partir de la correspondiente yodoacetamida. A fin de establecer si el producto de reducción proviene del radical carbamoilmetilo generado inicialmente por reducción directa o mediante una transposición 1,5 de hidrógeno seguida de reducción del radical alílico formado, ensayamos la reacción con el reactivo estánnico deuterado. El único producto aislado fue el de reducción directa, mostrando que la vida media del radical no permite su ciclación sobre el alqueno.

4. Se ha completado la primera síntesis total de los alcaloides melinonina-E y estricnoxantina. La estrategia que hemos desarrollado para elaborar el sistema pentacíclico de estos alcaloides implica la construcción de un 2-azabicyclo[3.3.1]nonano (anillos D y E), adecuadamente sustituido y funcionalizado y el cierre final del anillo C mediante una ciclación de Bischler-Napieralski. El 2-azabicyclo[3.3.1]nonano requerido se sintetizó, según el procedimiento desarrollado en esta Tesis, a partir de una tricloroacetamida en un proceso que implica el cierre del anillo de piperidina por medio de un ataque de un radical 1-carbamoildiclorometilo sobre un nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado.

La tricloroacetamida intermedia del proceso sintético se preparó a partir del monoacetal de la 1,4-ciclohexanodiona mediante aminación reductiva con triptamina, seguida de tricloroacetilación, hidrólisis quimioselectiva de la función acetálica y ulterior conversión del carbonilo cetónico en la unidad de nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturada a través de la correspondiente cianohidrina.

El esqueleto pentacíclico se obtuvo por tratamiento de la lactama azabicyclica con  $\text{POCl}_3$ , seguido de reducción estereoselectiva con  $\text{NaBH}_4$  de la sal de iminio formada. En este punto, se requirieron tres operaciones para completar las síntesis: epimerización del C-20, mediante desprotonación-protonación cinética del nitrilo, ajuste de la funcionalización en C-21 y aromatización de la unidad de  $\beta$ -carbolina. En el caso de la estricnoxantina el

proceso oxidativo final se llevó a cabo con  $\text{SeO}_2$  a fin de oxidar simultáneamente la posición bencílica.



5.- Se han establecido las primeras bases para una versión enantioselectiva del proceso de síntesis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos. Con este fin se ha desimetrizado la ciclohexanona **5** con un amiduro enantioméricamente puro y se ha atrapado el enolato con *N*-(5-cloro-2-piridil)triflimida como agente sulfonilante. El tratamiento del triflato de enol **6\*** en las condiciones de carbonilación-metoxilación usando Pd como catalizador y posterior eliminación del grupo protector *N*-Boc, proporcionaron el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado escalémico **9\***, que, mediante la misma estrategia de síntesis utilizada en la serie racémica, puede conducir a 2-azabicyclo[3.3.1]nonanos enantioméricamente puros.

6. La reactividad de carborradicales nitrogenados abre nuevas posibilidades sintéticas por cuanto su comportamiento puede ser equivalente al de especies con inversión de

polaridad. Así, los radicales  $\alpha$ -aminoalquilo se comportan como especies nucleófilas que pueden operar como equivalentes sintéticos de  $\alpha$ -aminocarbaniones. La falta de un método eficiente de generación de dichas especies ha limitado su uso en síntesis orgánica.

En esta Tesis hemos descrito un procedimiento nuevo para generar radicales 1-aminoalquilo consistente en el tratamiento de  $\alpha$ -aminoselenoésteres con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  o  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  (TTMSS). El nuevo método que describimos para generar radicales 1-aminoalquílicos se basa en la fácil descarbonilación de radicales acilo cuando se puede formar un radical más estable. Así, consideramos que un  $\alpha$ -aminoselenoéster es precursor de un radical que podría fácilmente experimentar descarbonilación para dar el radical 1-aminoalquilo más estable. Este podría ser atrapado intramolecularmente con aceptores de radicales o simplemente reducirse, estableciendo un nuevo procedimiento de descarbonilación de  $\alpha$ -aminoácidos.

La conversión del aminoéster en su correspondiente selenoéster por la acción del  $\text{Me}_2\text{AlSeMe}$  y posterior tratamiento con TTMSS proporciona el sistema anular 6-azabicyclo[3.2.1]octano con buen rendimiento, en un proceso en el que el radical 1-aminometilo intermedio se adiciona intramolecularmente al doble enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado de la molécula. La transformación transcurre de manera análoga operando a temperatura ambiente si se utiliza  $\text{Et}_3\text{B}$  y oxígeno para iniciar el proceso radicalario.

El tratamiento de  $\alpha$ -aminoselenoésteres con TTMSS, en ausencia de aceptores radicalarios, proporciona el producto de descarboxilación simple. Consecuentemente, la velocidad de la ciclación 6-*exo*-trig de radicales primarios acilo ya sea con alquenos desactivados o no activados es más lenta que la etapa de descarbonilación de radicales  $\beta$ -aminoacilo. La evolución de los radicales 1-aminoalquilo generados varía según el sustrato: en un caso, un nuevo enlace C-C se forma en un proceso 5-*exo*-trig, mientras que en el otro tiene lugar una reducción.

En resumen, desde un punto de vista de estrategia de síntesis, el uso de radicales 1-aminoalquilo, generados a partir de  $\alpha$ -aminoselenoésteres bajo condiciones radicalarias, emerge como una entrada atractiva para especies nucleófilas para formar enlaces C-C adyacentes a una función amino.

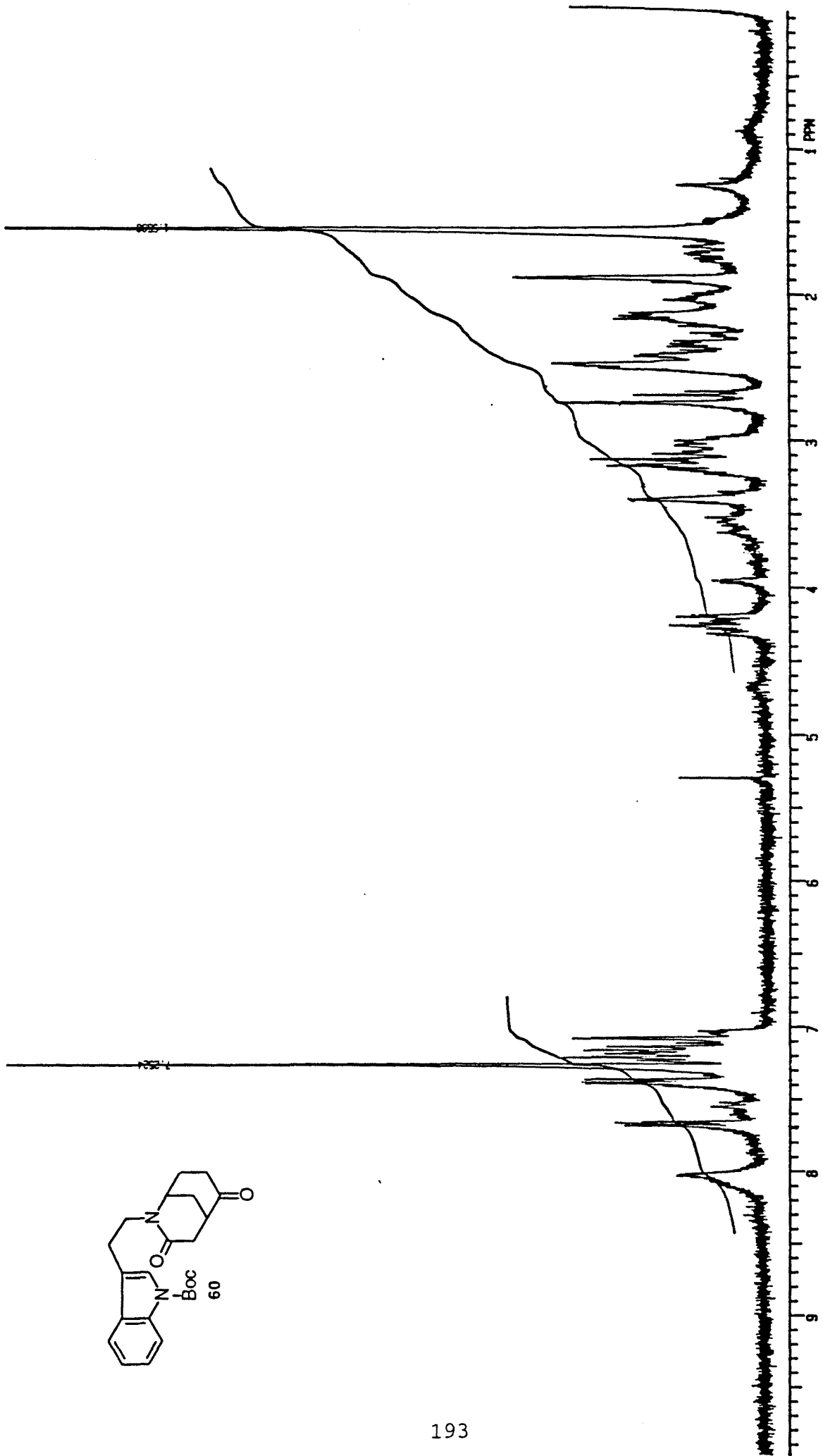
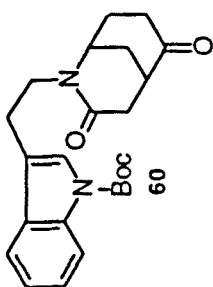
7. El comportamiento de  $\beta$ -aminoselenoésteres, tal como **110** frente a este tipo de hidruros es distinto y el proceso radicalario transcurre por un camino diferente. El radical acilo generado no experimenta descarbonilación ya que conduciría a un radical  $\beta$ -aminoalquilo que no es más estable que el inicialmente formado. Consecuentemente el radical acilo se adiciona intramolecularmente al doble enlace pobre electrónicamente en un proceso 7-*exo*-trig para generar el sistema de 2-azabicyclo[4.3.1]decano. Esta síntesis del esqueleto de homomorfolano constituye una de las pocas que se han descrito para este heterociclo.

8. Los resultados obtenidos en esta Tesis han dado lugar, hasta el presente, a las siguientes publicaciones
1. J. Quirante, C. Escolano, J. Bosch, J. Bonjoch  
First Total Synthesis of Melinonine-E  
*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2141-2142
  2. J. Quirante, C. Escolano, M. Massot, J. Bonjoch  
Synthesis of 2-Azabicyclo[3.3.1]nonanes by means of (Carbamoyl)dichloromethyl Radical Cyclization  
*Tetrahedron* **1997**, *53*, 1391-1402
  3. J. Quirante, C. Escolano, J. Bonjoch  
A New Method to Generate  $\alpha$ -Amino Radicals: Treatment of Methyl  $\alpha$ -Aminoalkyl Selenoesters with Hydride Reagents. Synthesis of 6-Azabicyclo[3.2.1]octanes by Radical Cyclization  
*Synlett* **1997**, 179-180
  4. J. Quirante; C. Escolano; L. Costejà; J. Bonjoch.  
Cyclization of 1-(Carbamoyl)dichloromethyl Radicals upon Activated Alkenes. A New Entry to 2-Azabicyclo[3.3.1]nonanes  
*Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6901-6904
  5. J. Quirante, C. Escolano, A. Merino, J. Bonjoch  
First Total Synthesis of ( $\pm$ )-Melinonine-E and ( $\pm$ )-Strychnoxanthine Using a Radical Cyclization Process as the Core Ring-Forming Step  
*J. Org. Chem.* **1998**, 968-976.



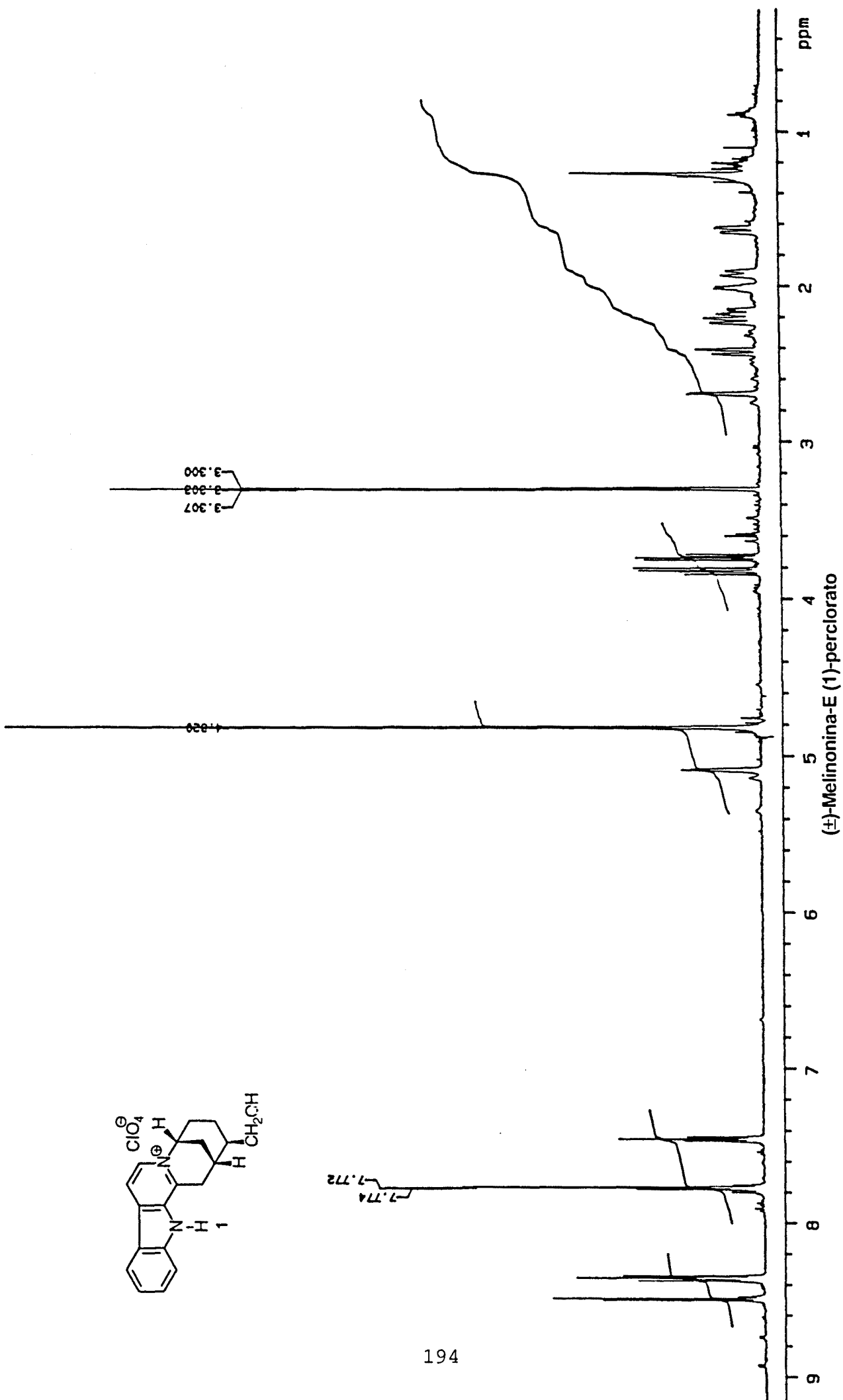
## **6. ESPECTROS**

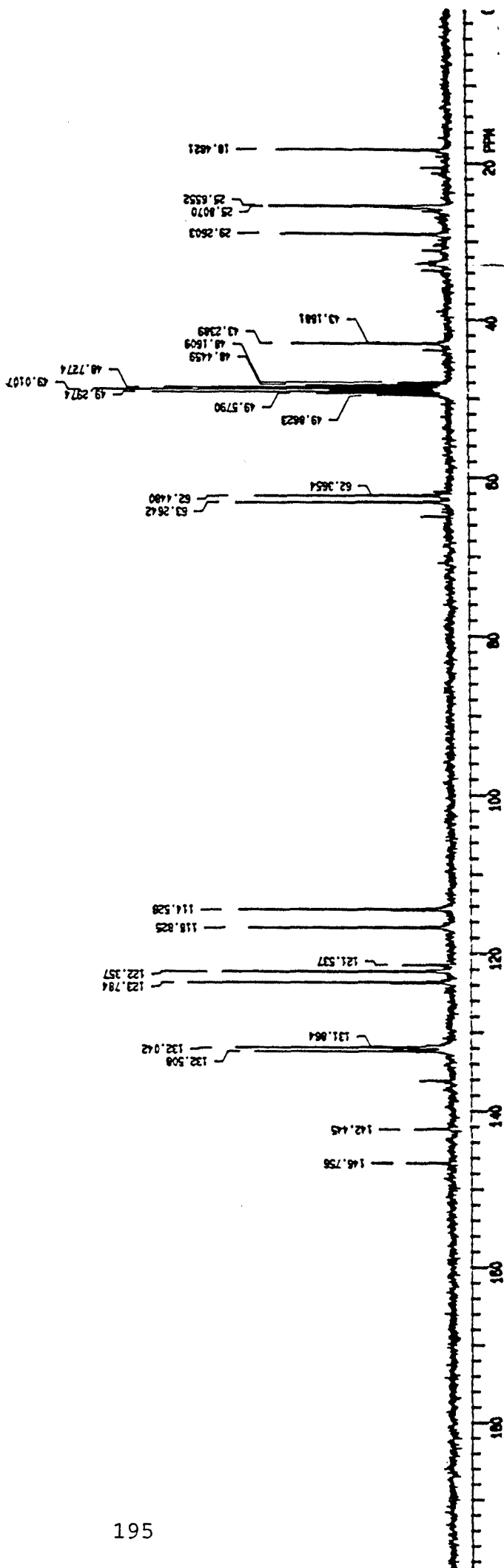
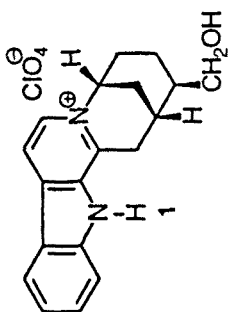




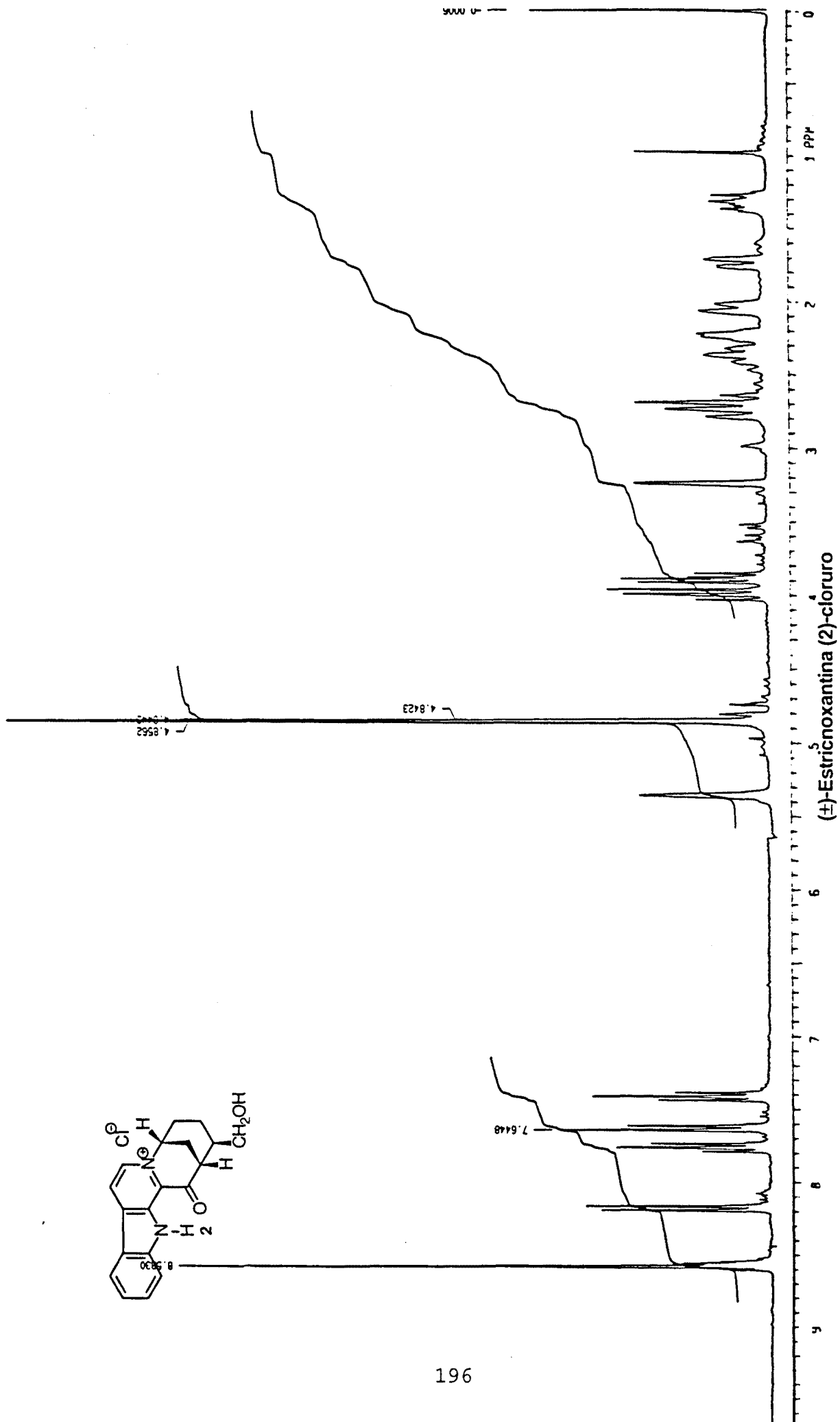
2-[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-indolyl)ethyl]-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-dione (60)

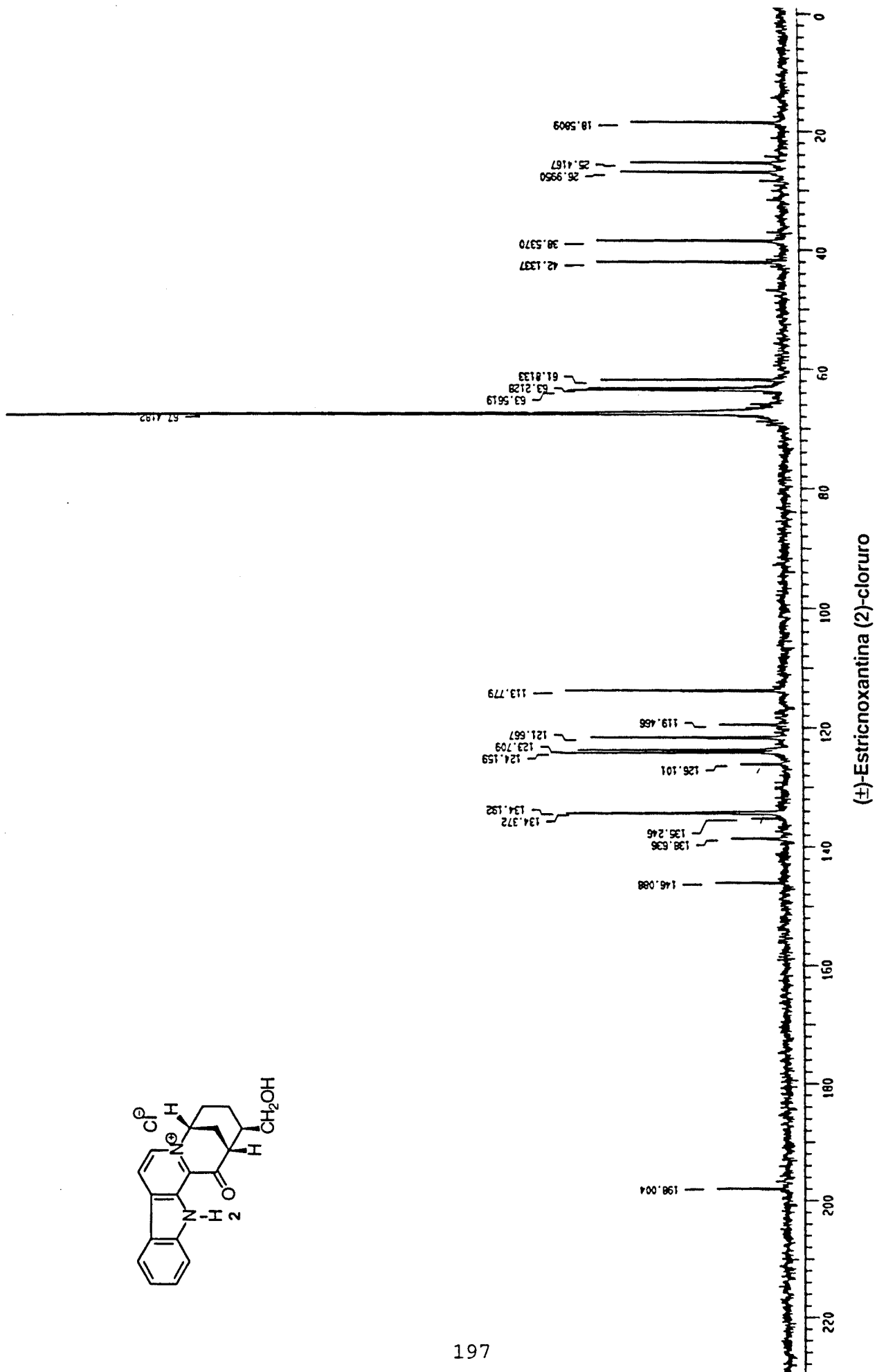
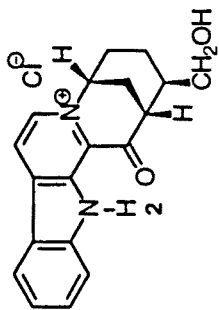


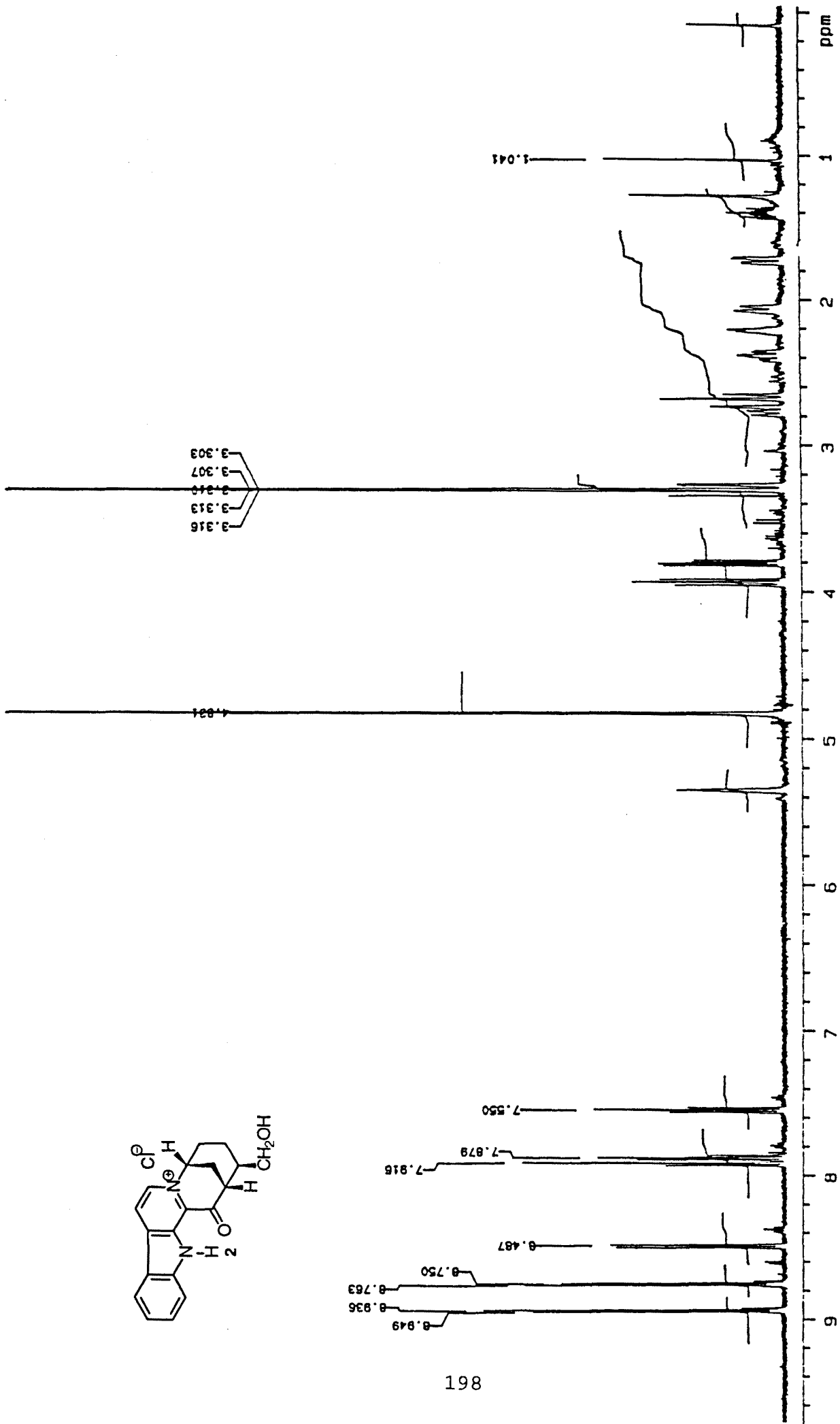
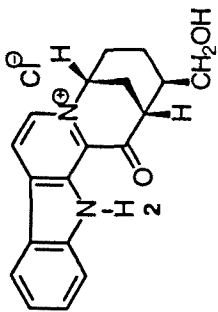




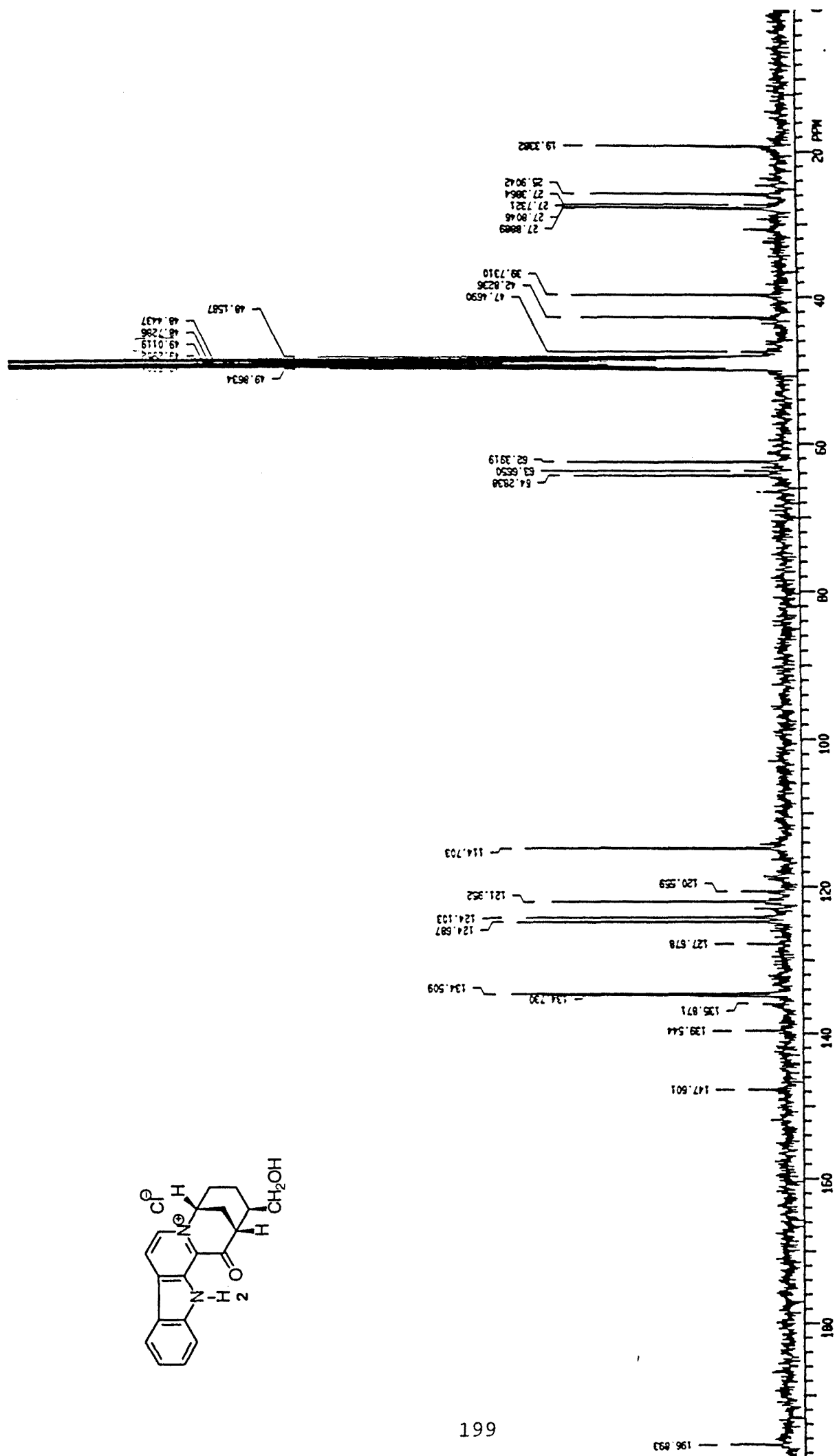
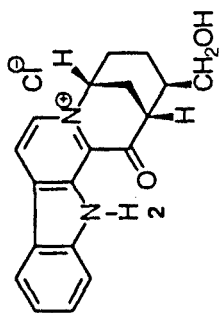
(±)-Melinonina-E (1)-perchlorato



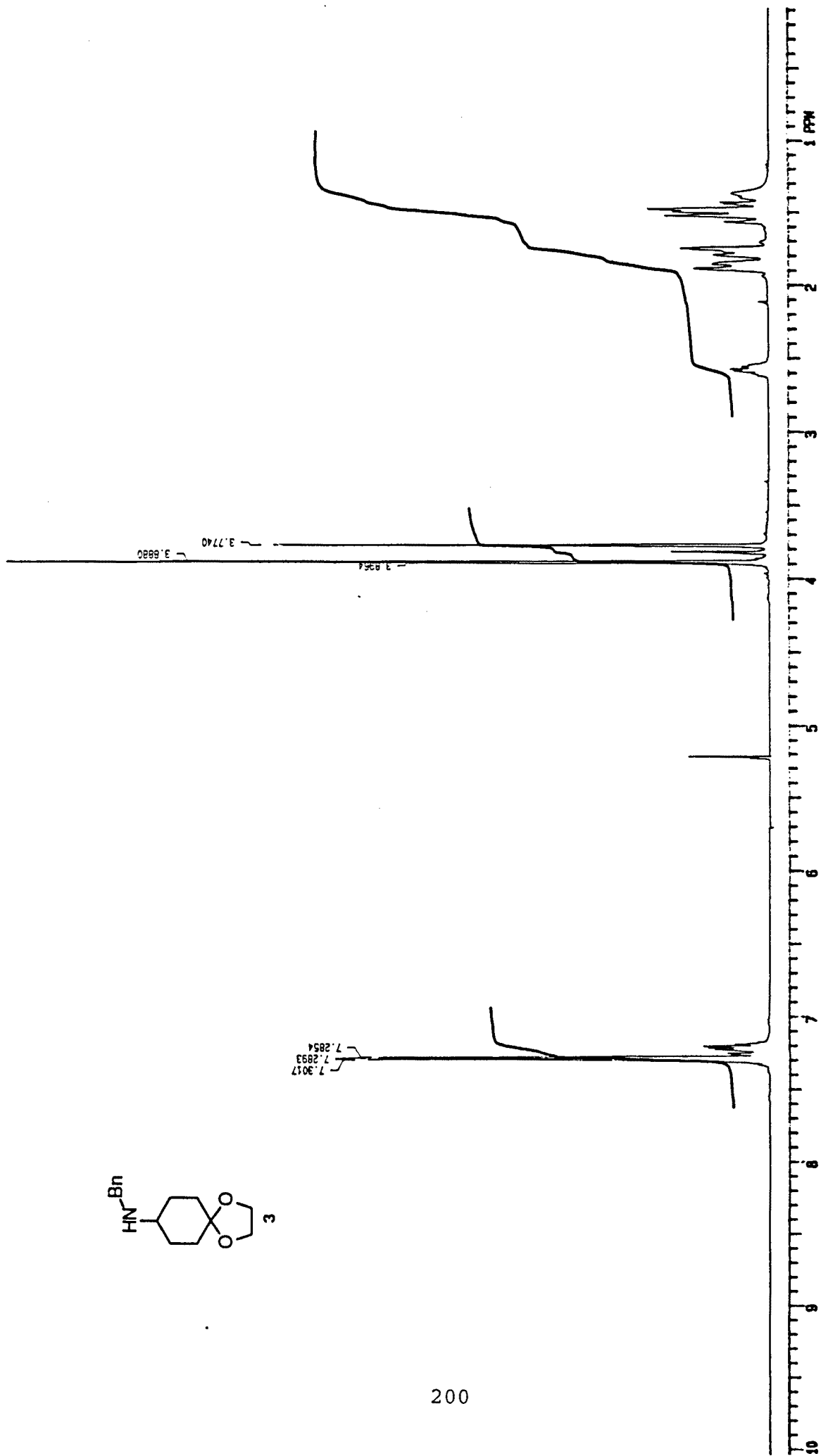
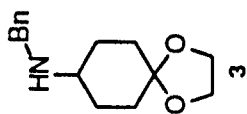


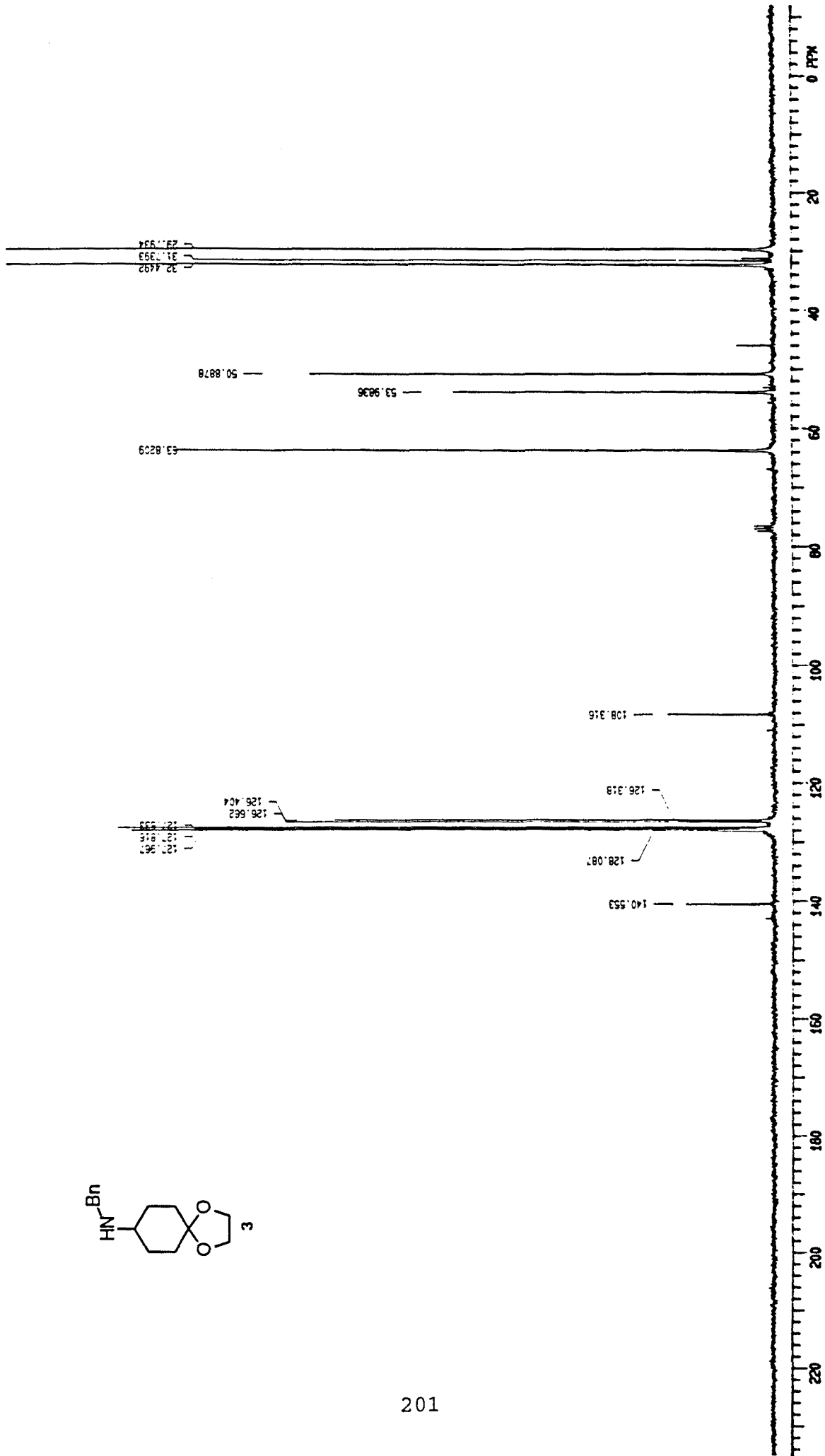
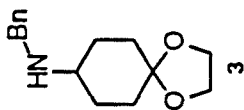


(±)-Estricnoxantina (2)-cloruro



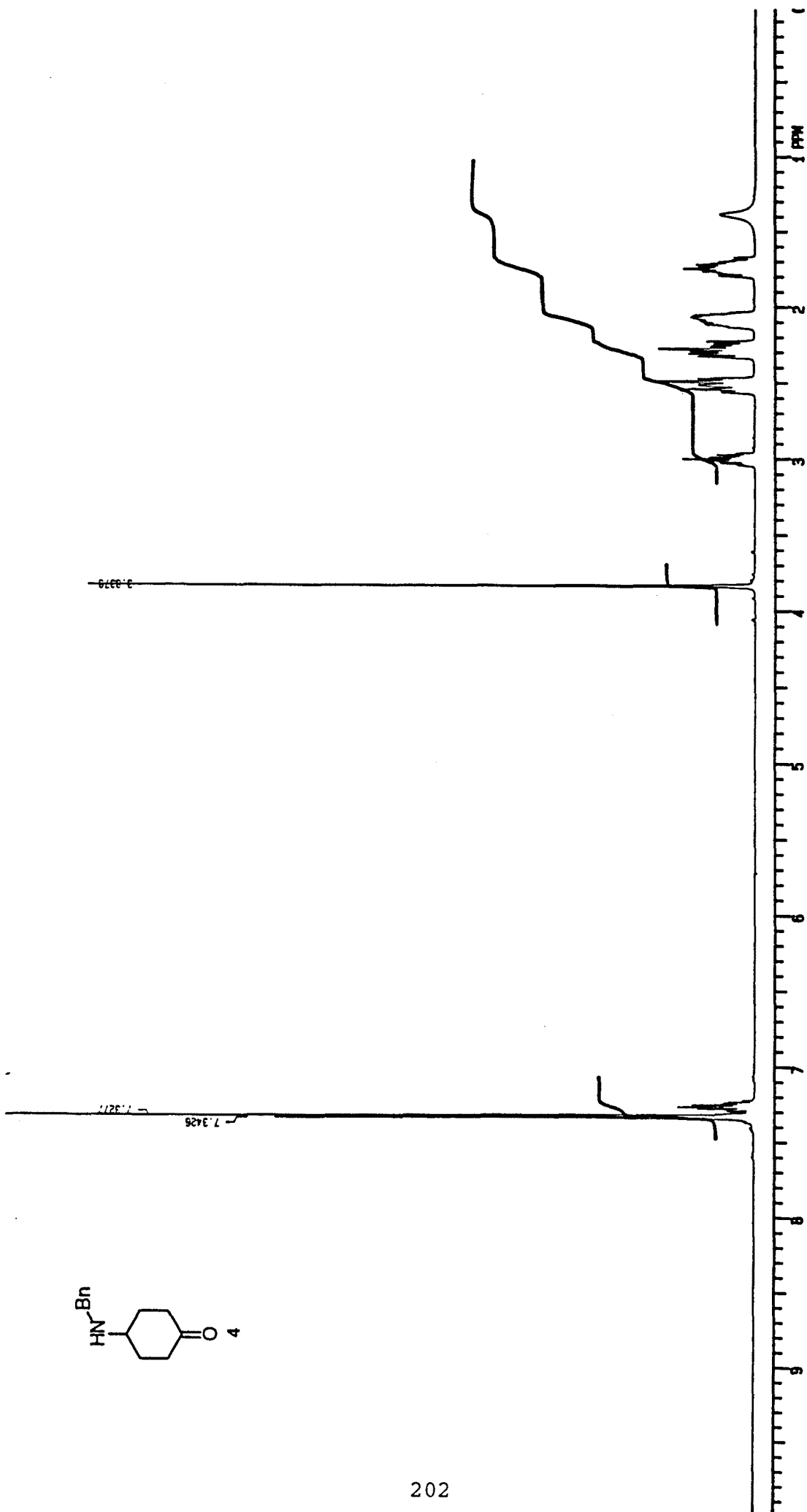
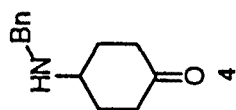
(±)-Estricnoxantina (2)-cloruro



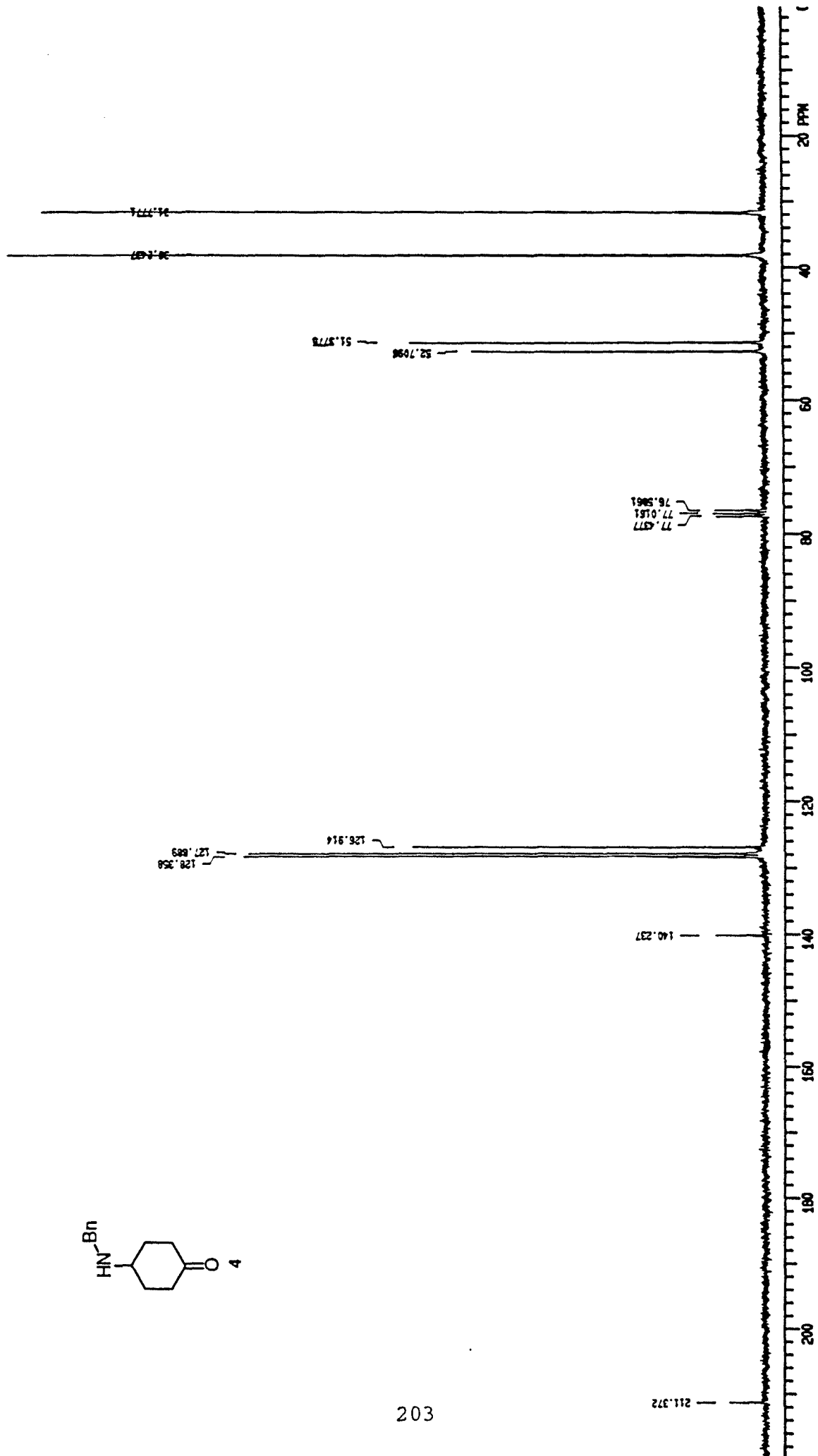
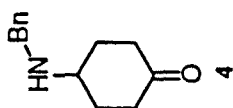


Etilenacetal de la 4-bencilamino-1-ciclohexanona (3)

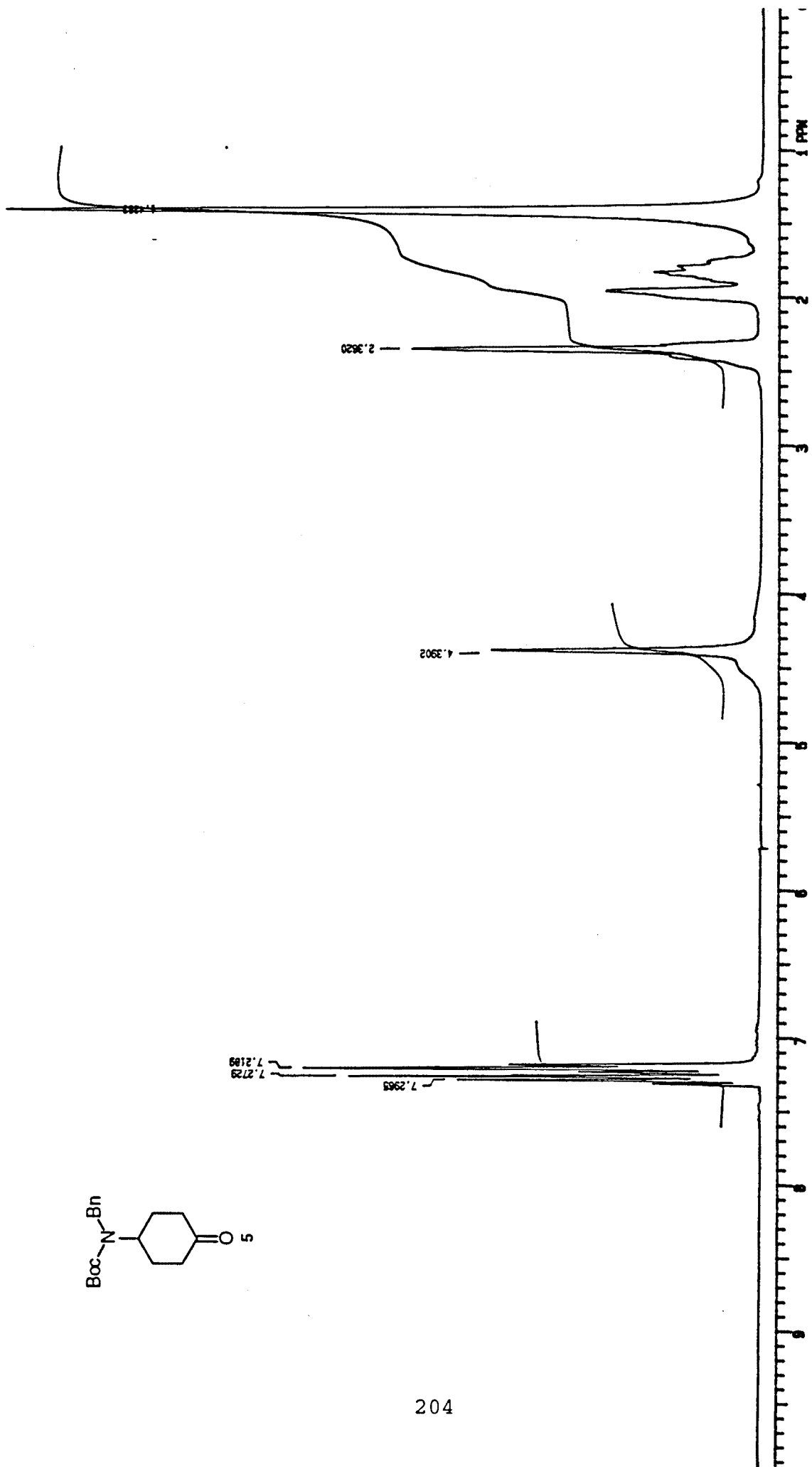
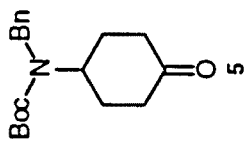




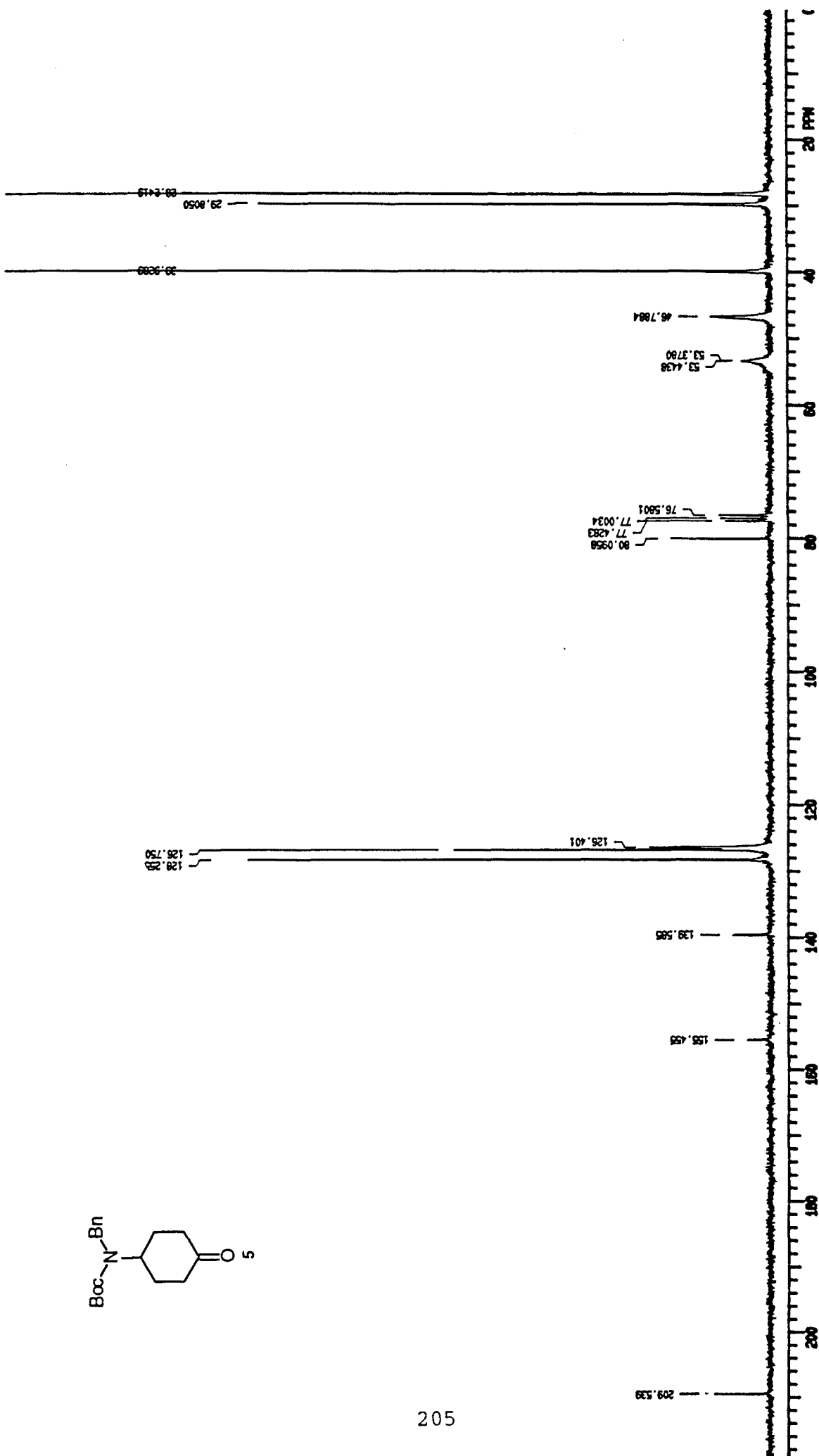
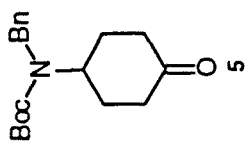
4-Benzilaminociclohexanona (4)

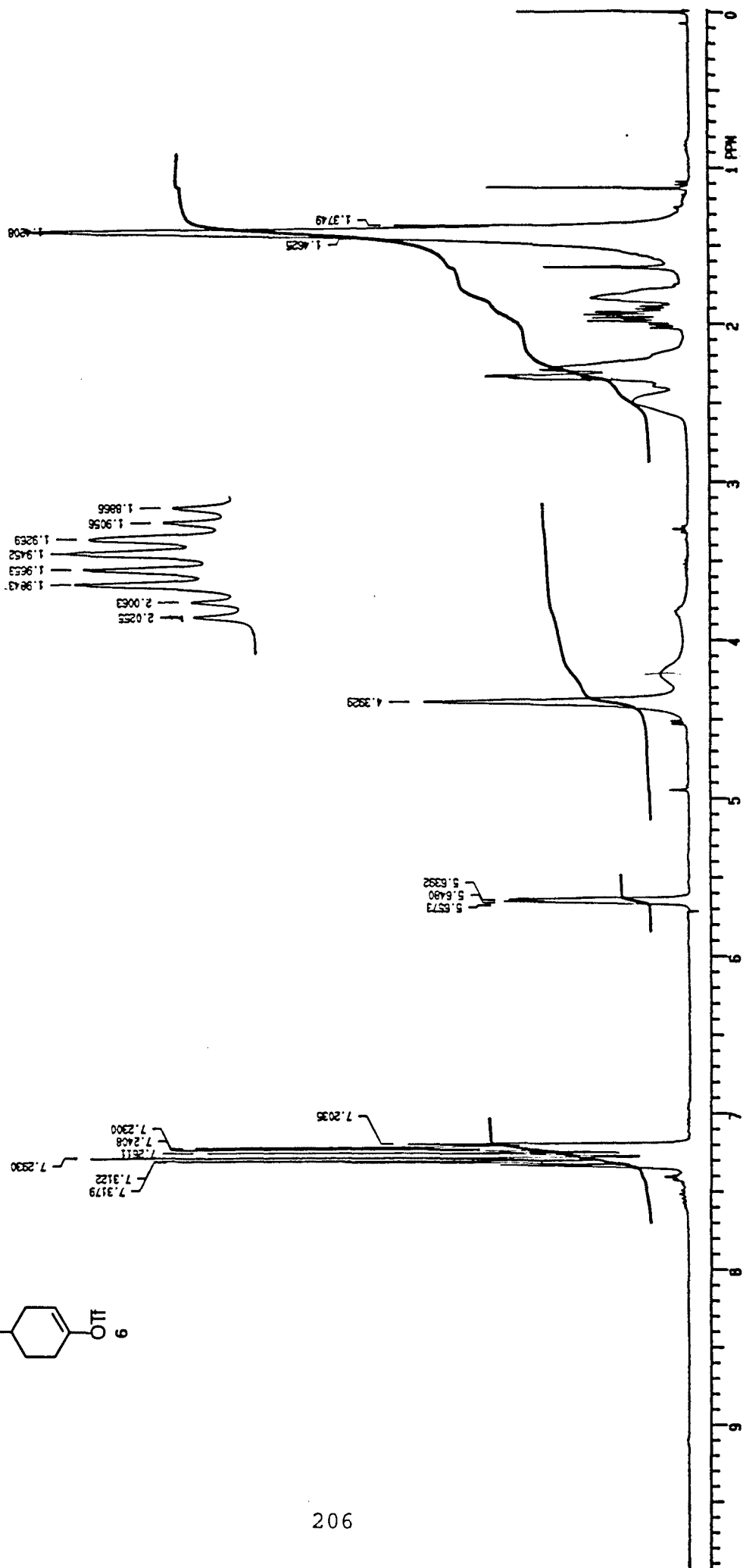
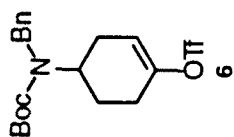


4-Benzylaminocyclohexanone (4)

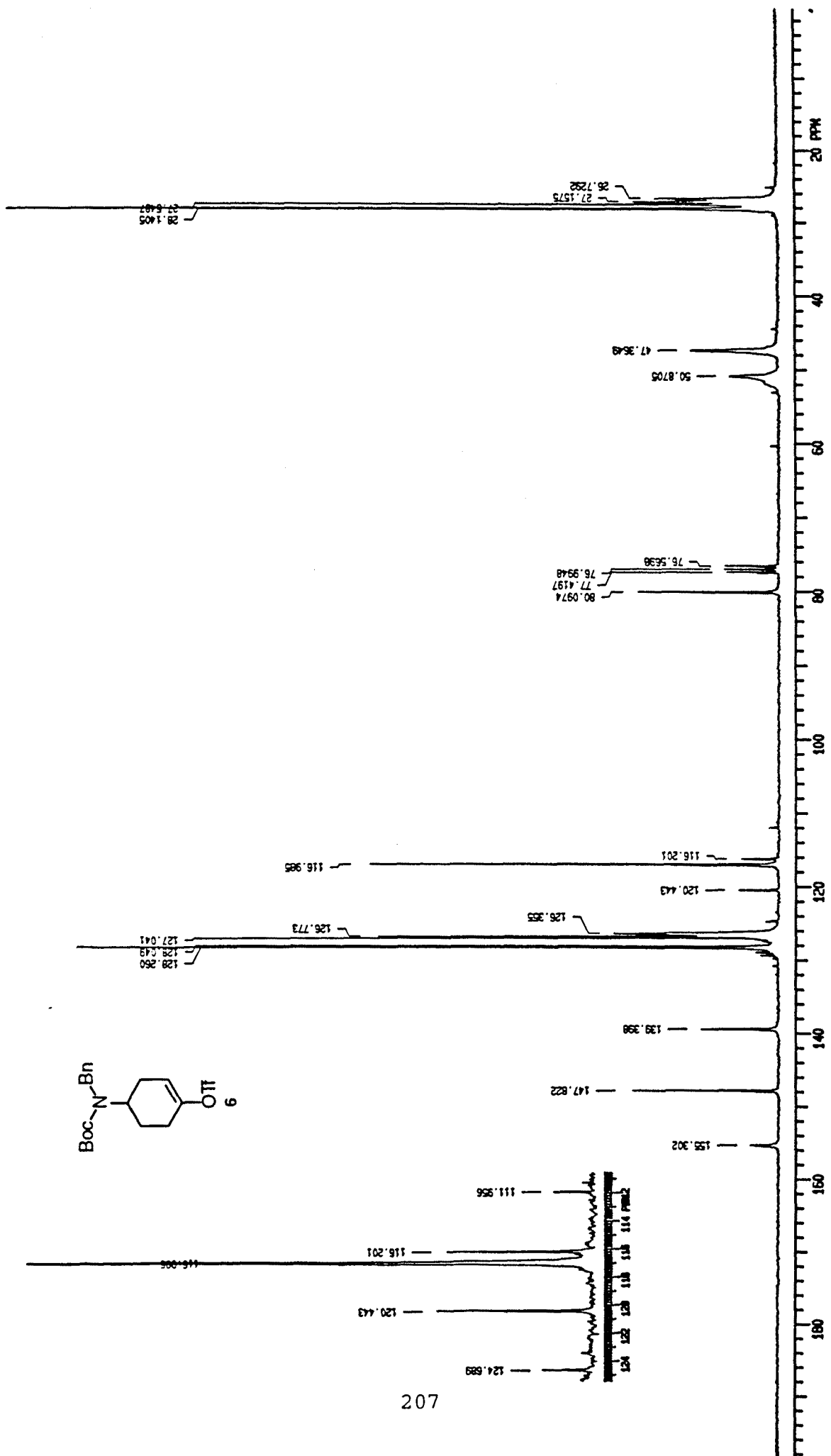


4-[Boc(benzyl)amino]cyclohexanone (5)

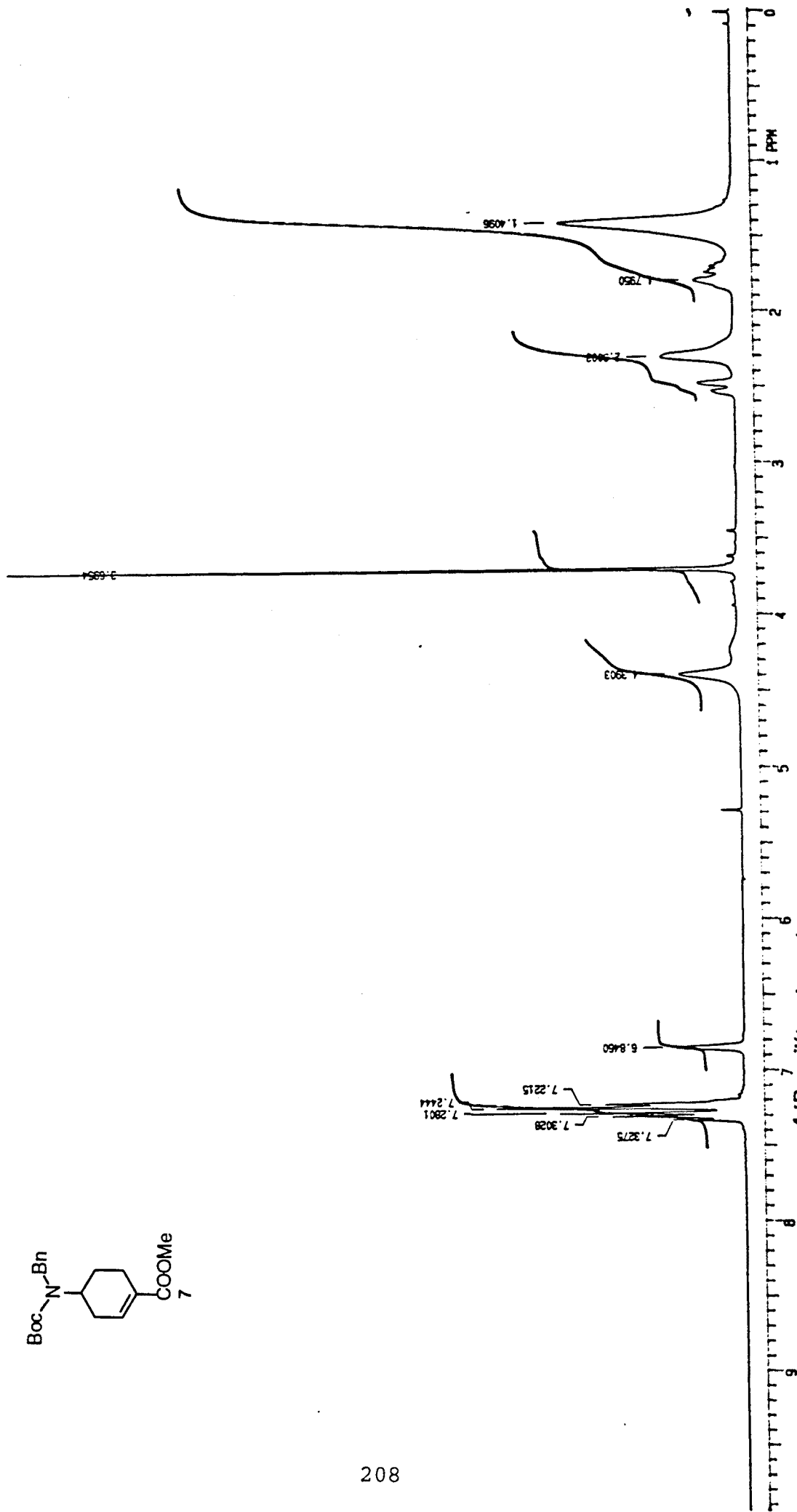
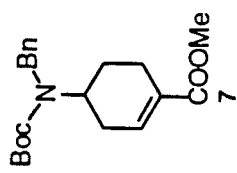




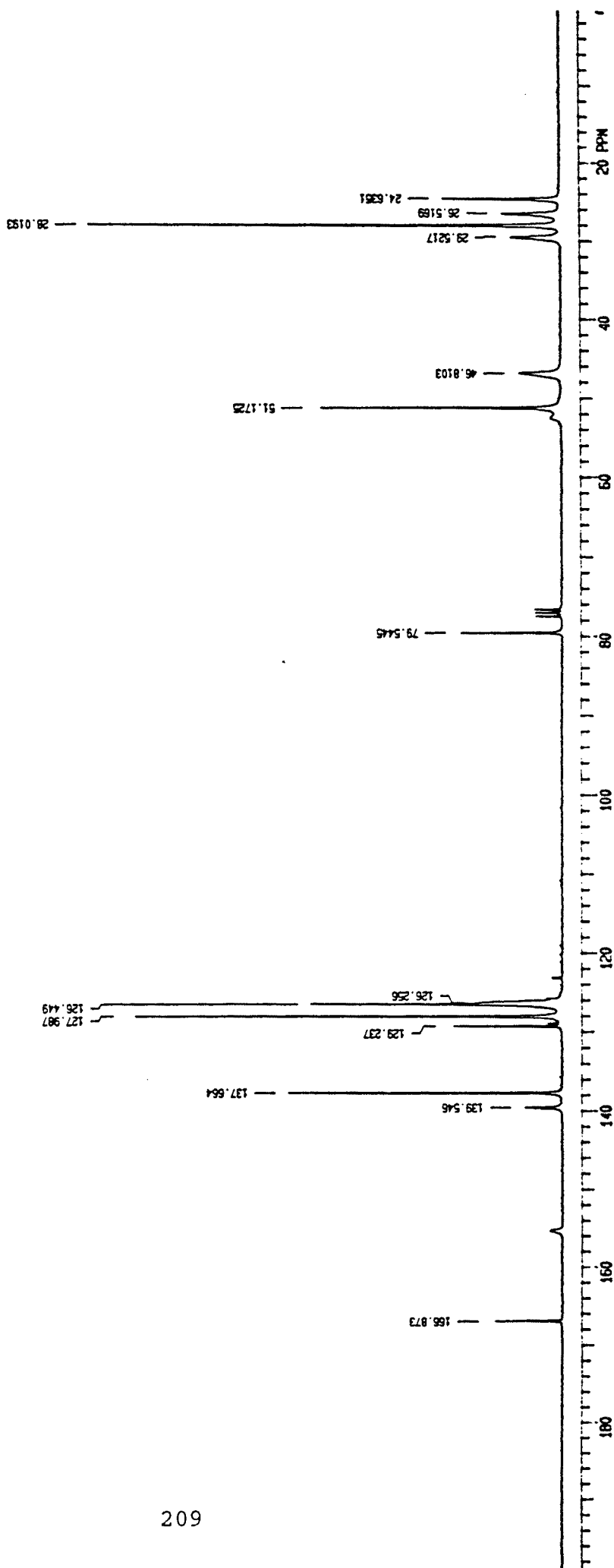
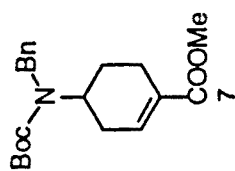
Trifluorometansulfonato de 4-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (**6**)



Trifluorometansulfonato de 4-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (6)

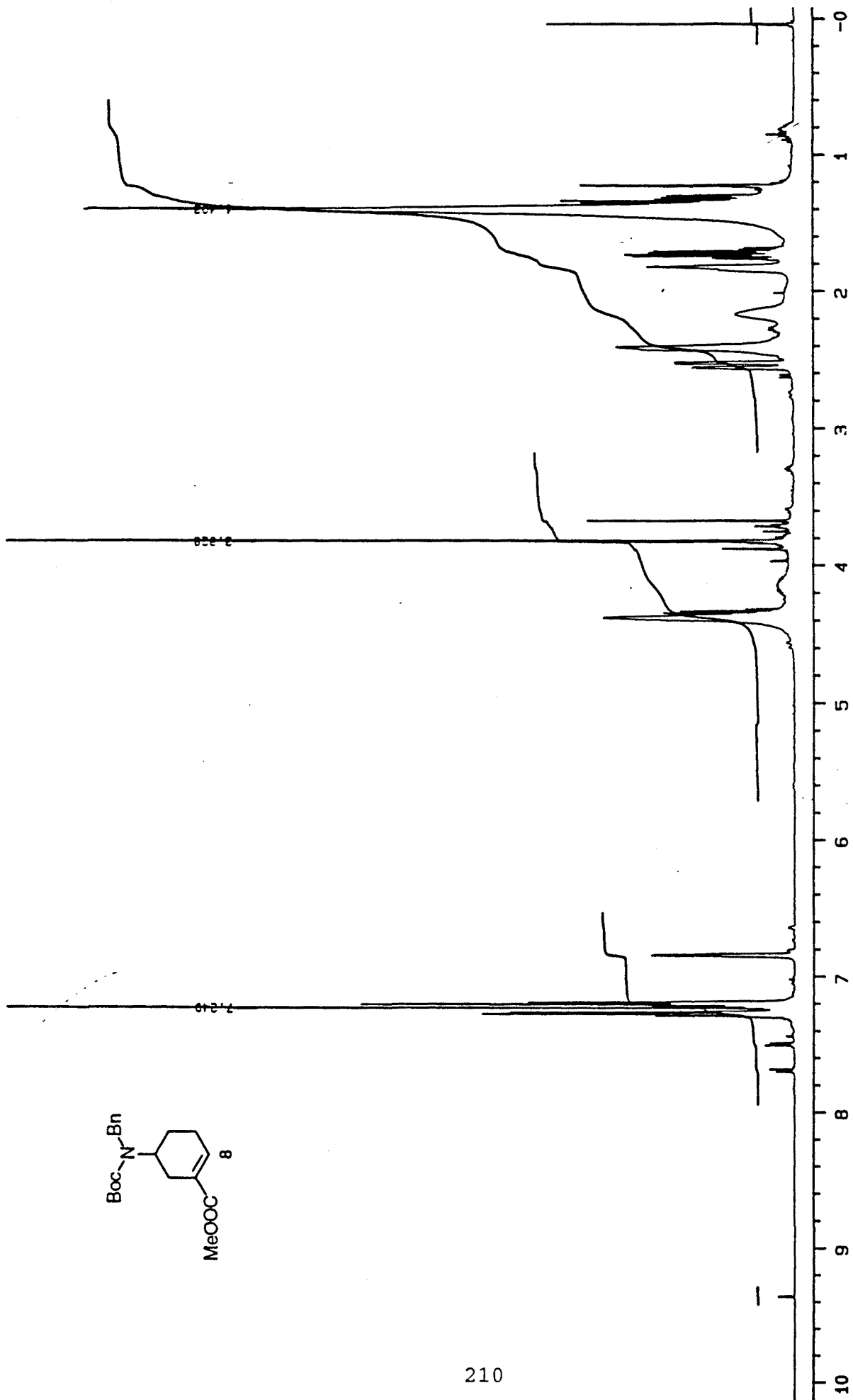
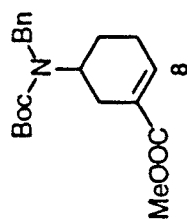


4-[Bencil(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (7)

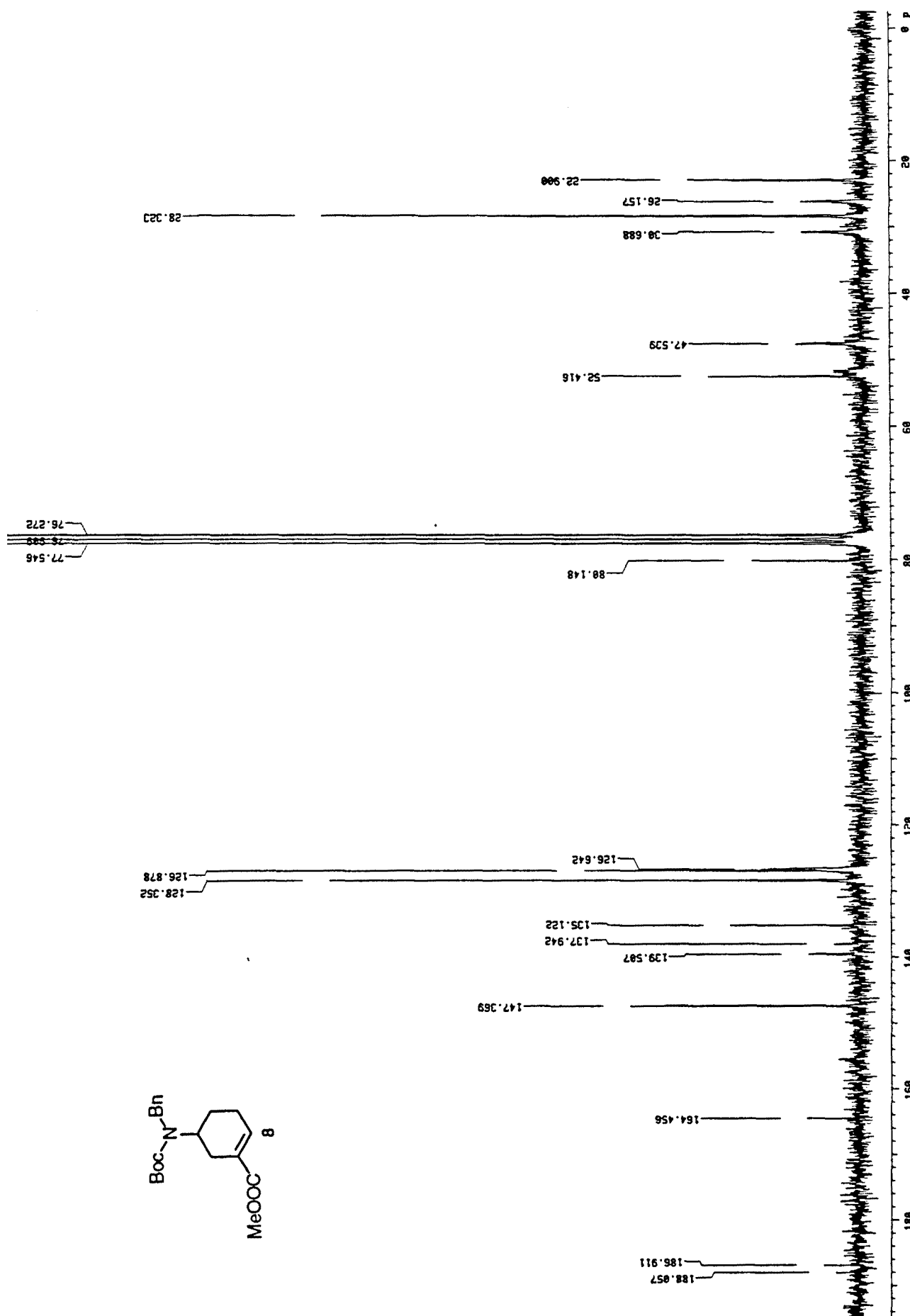


4-[Bencil(tert-butoxycarbonylamino)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo] (7)

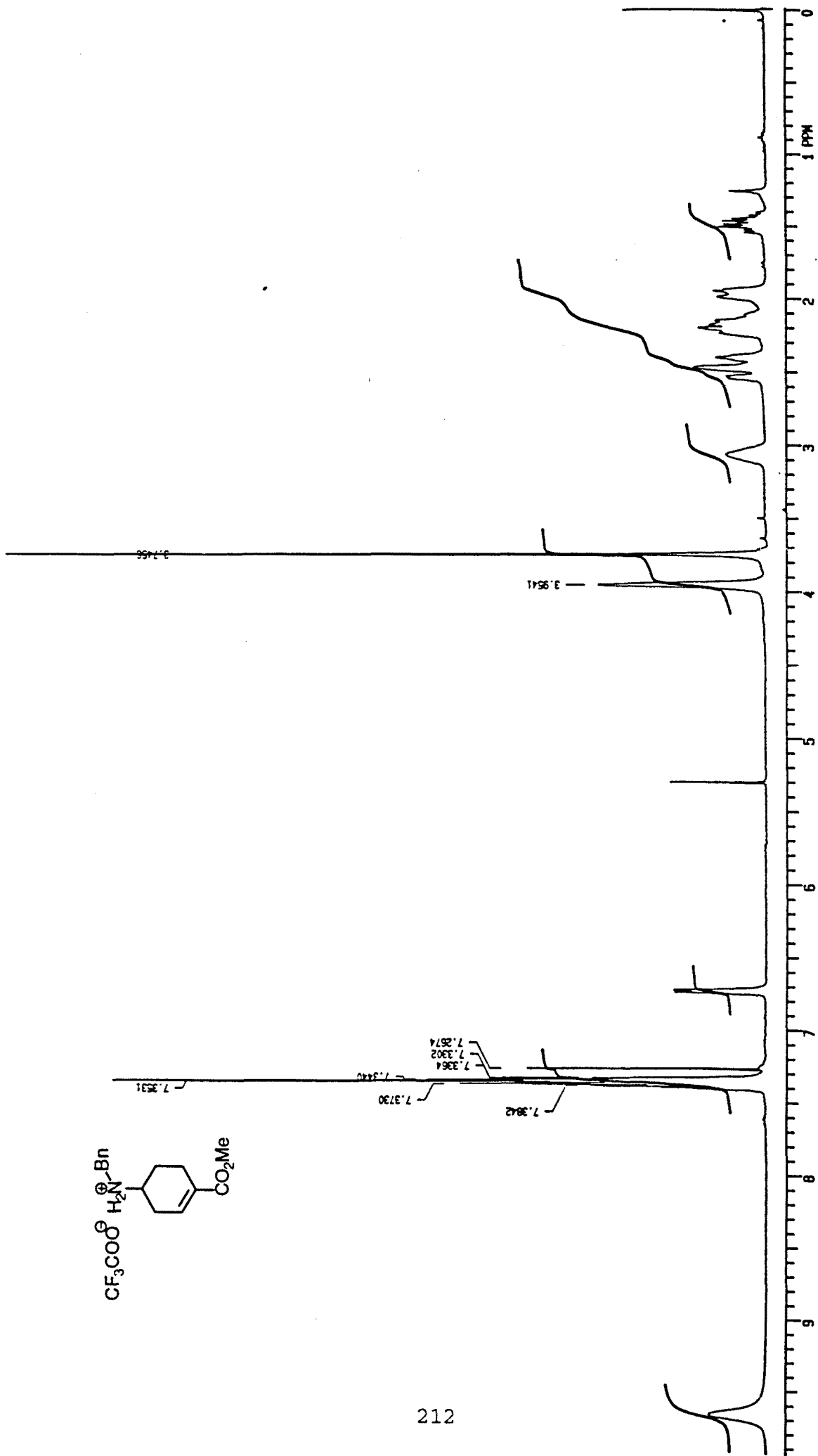
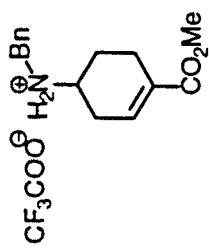




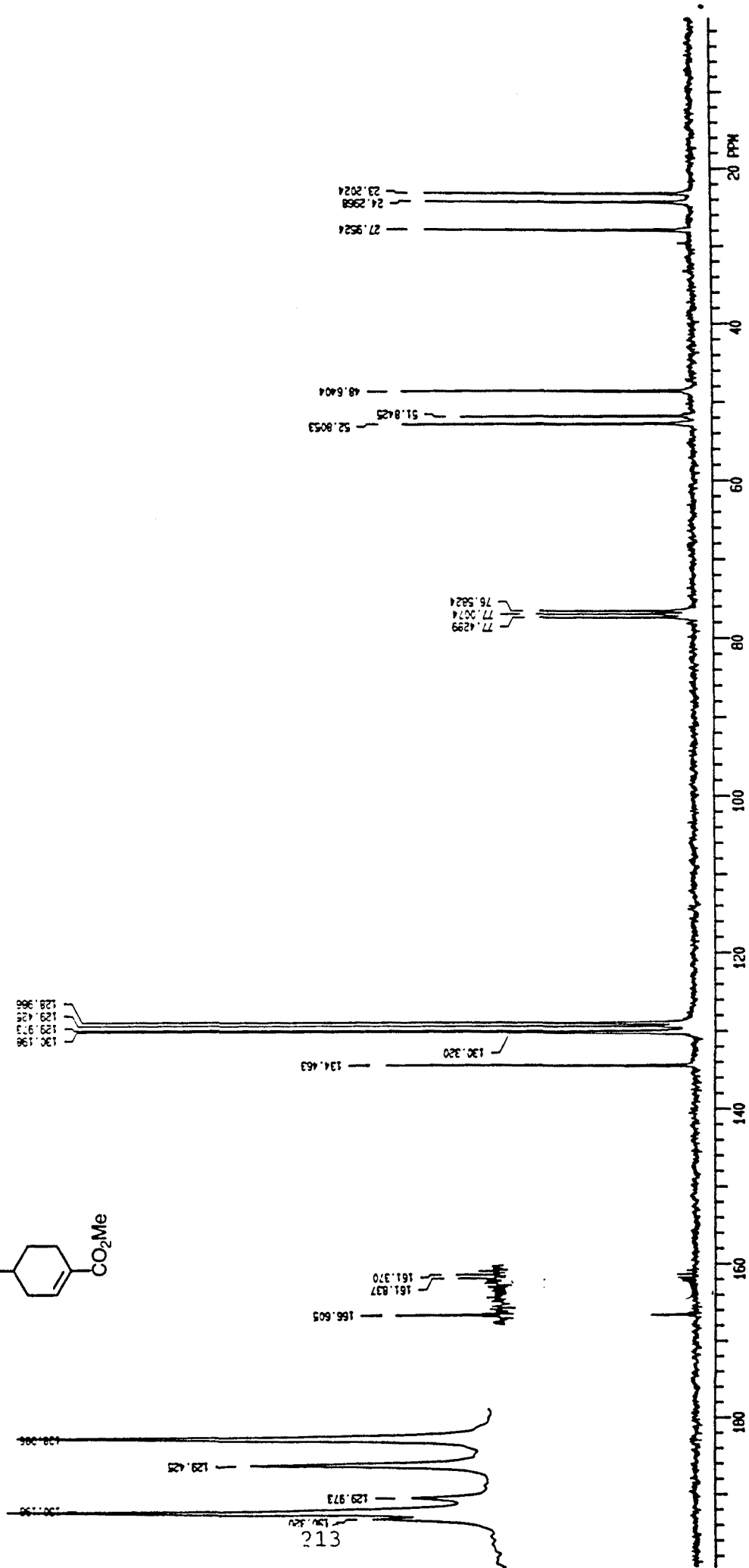
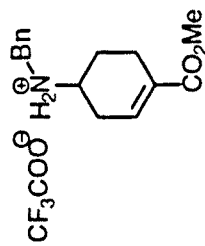
5-[Benzil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (8)



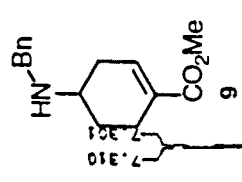
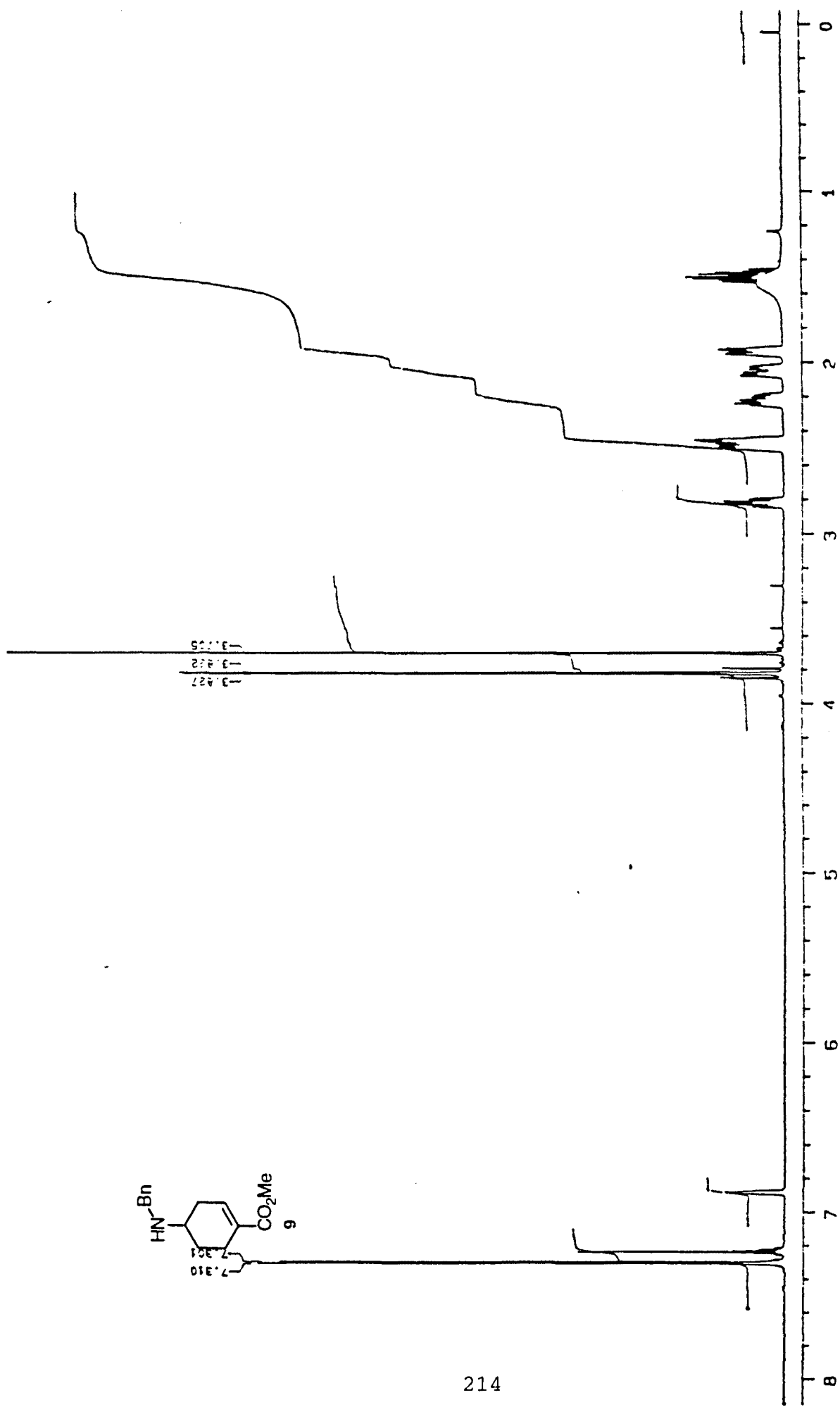
5-[Bencil(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (8)



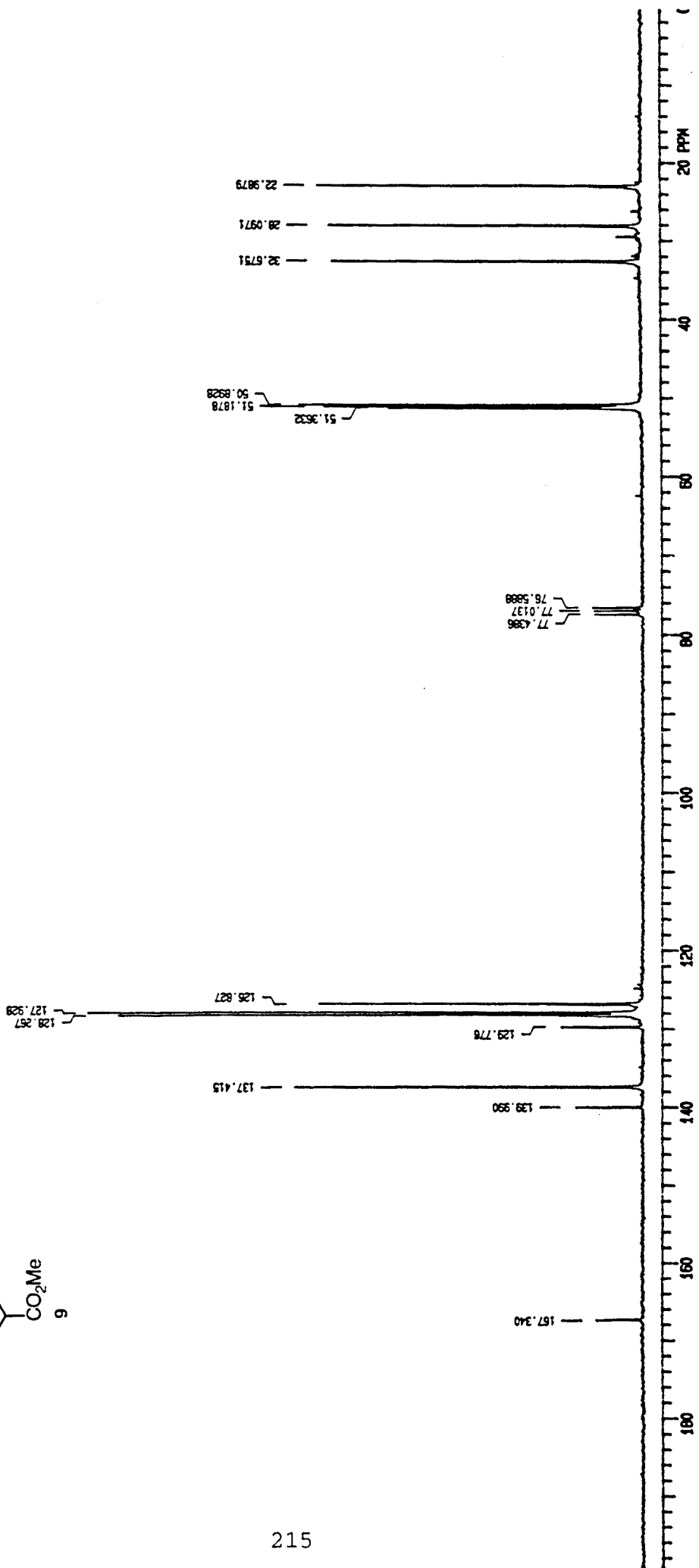
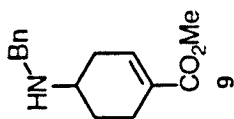
Trifluoroacetato de (9)



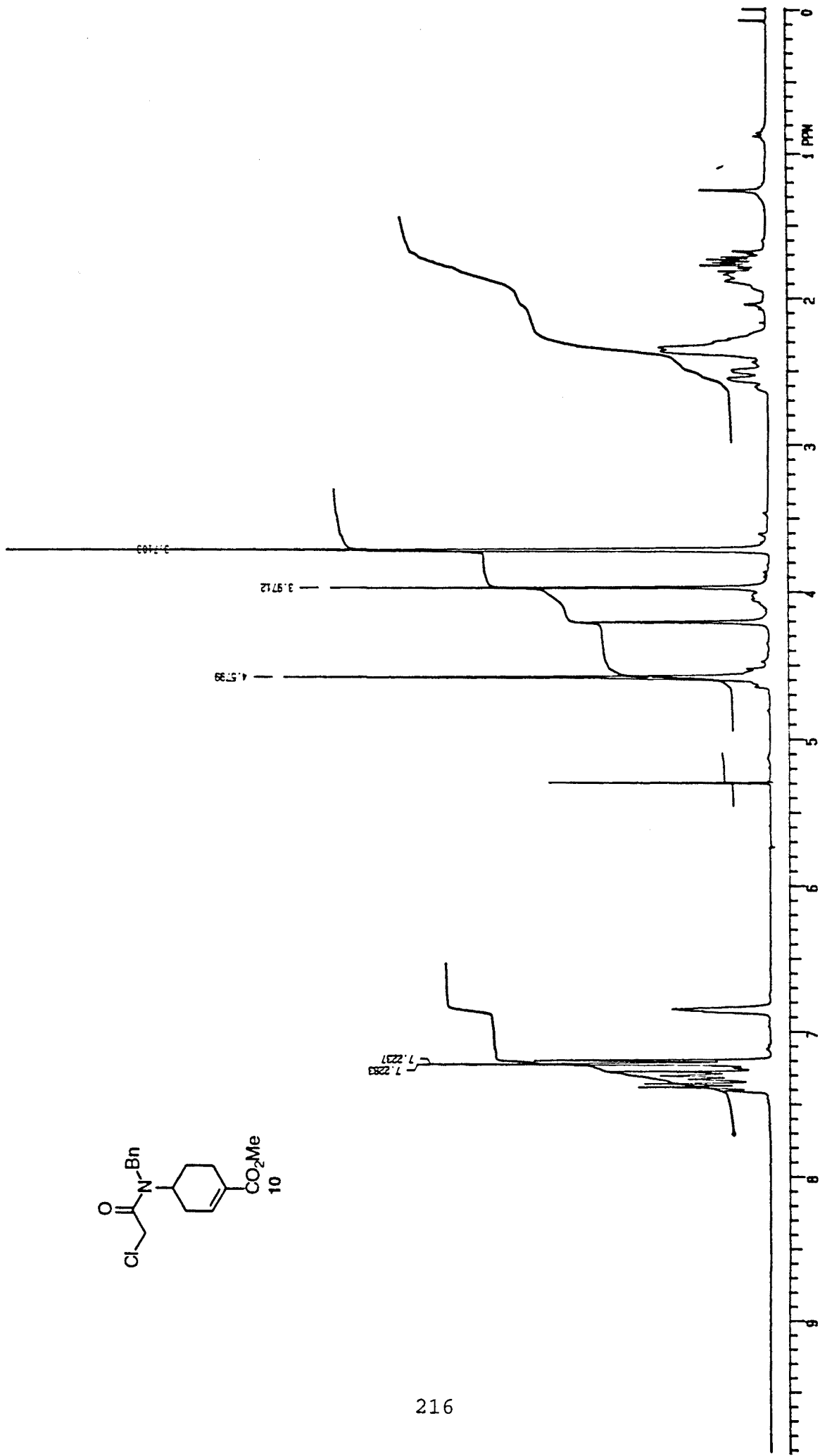
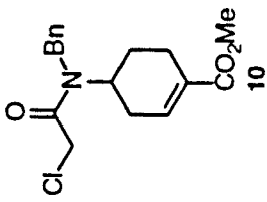
Trifluoroacetato de (9)

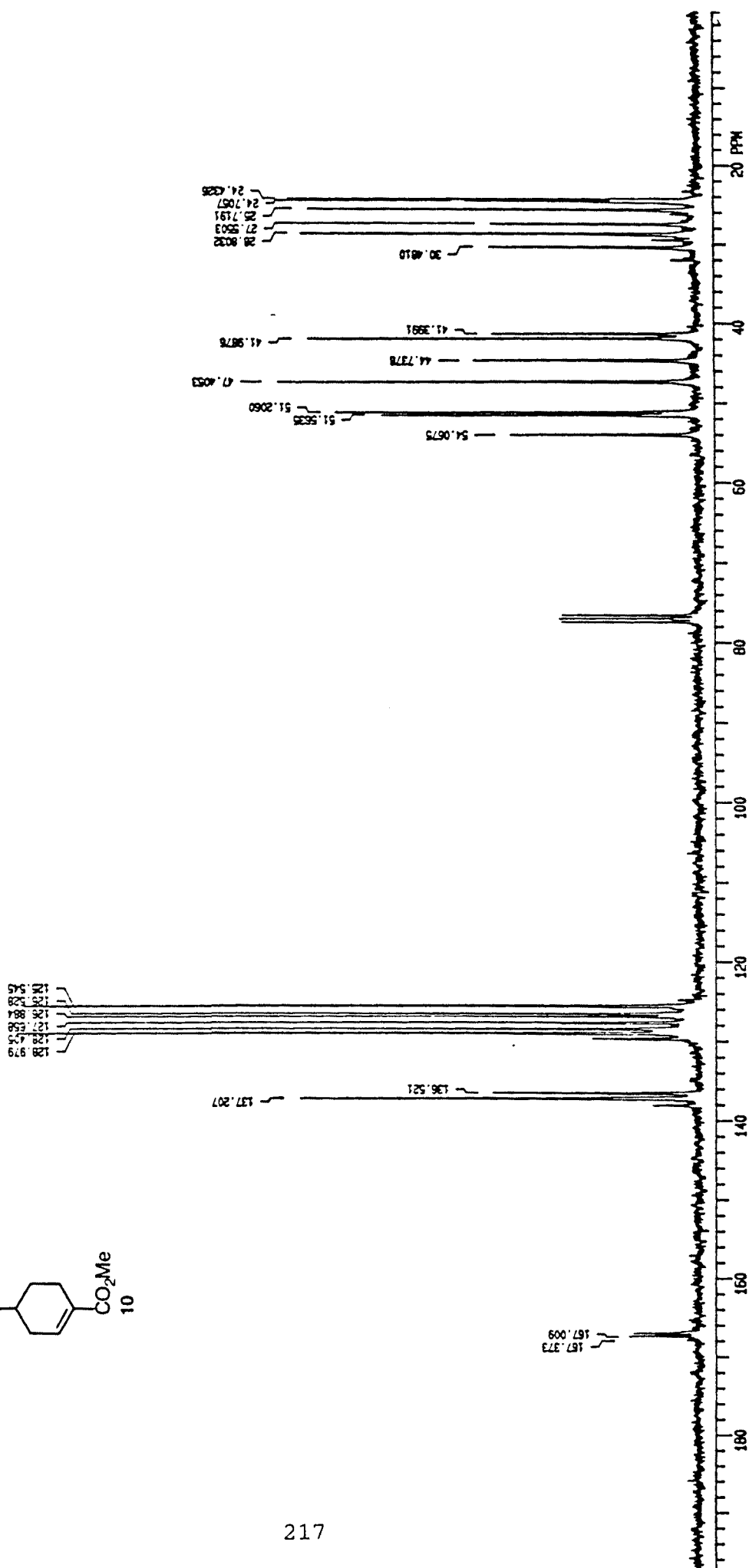
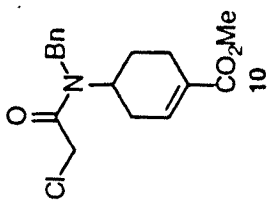


4-Bencilamino-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (9)



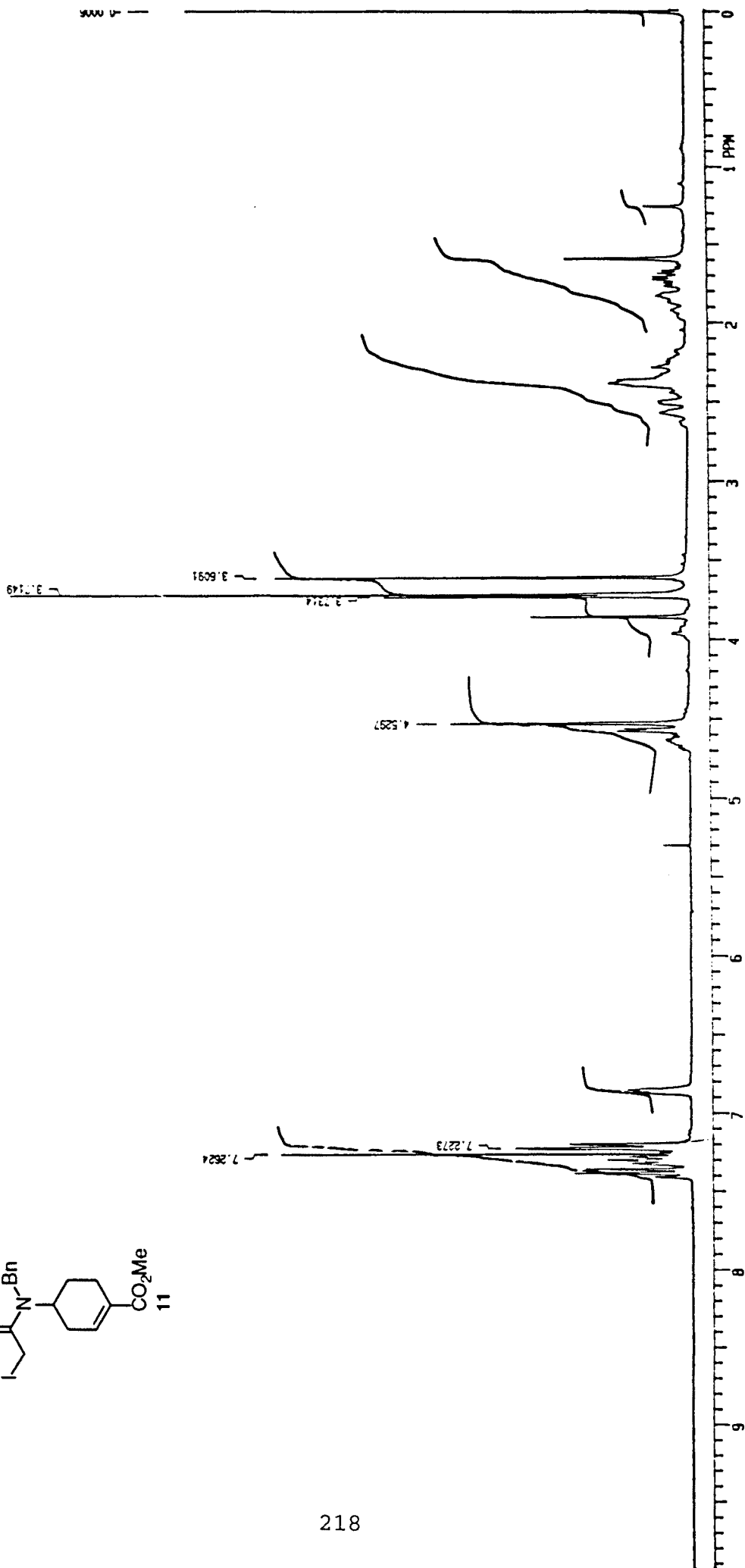
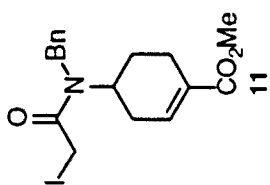
4-Bencilamino-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (9)

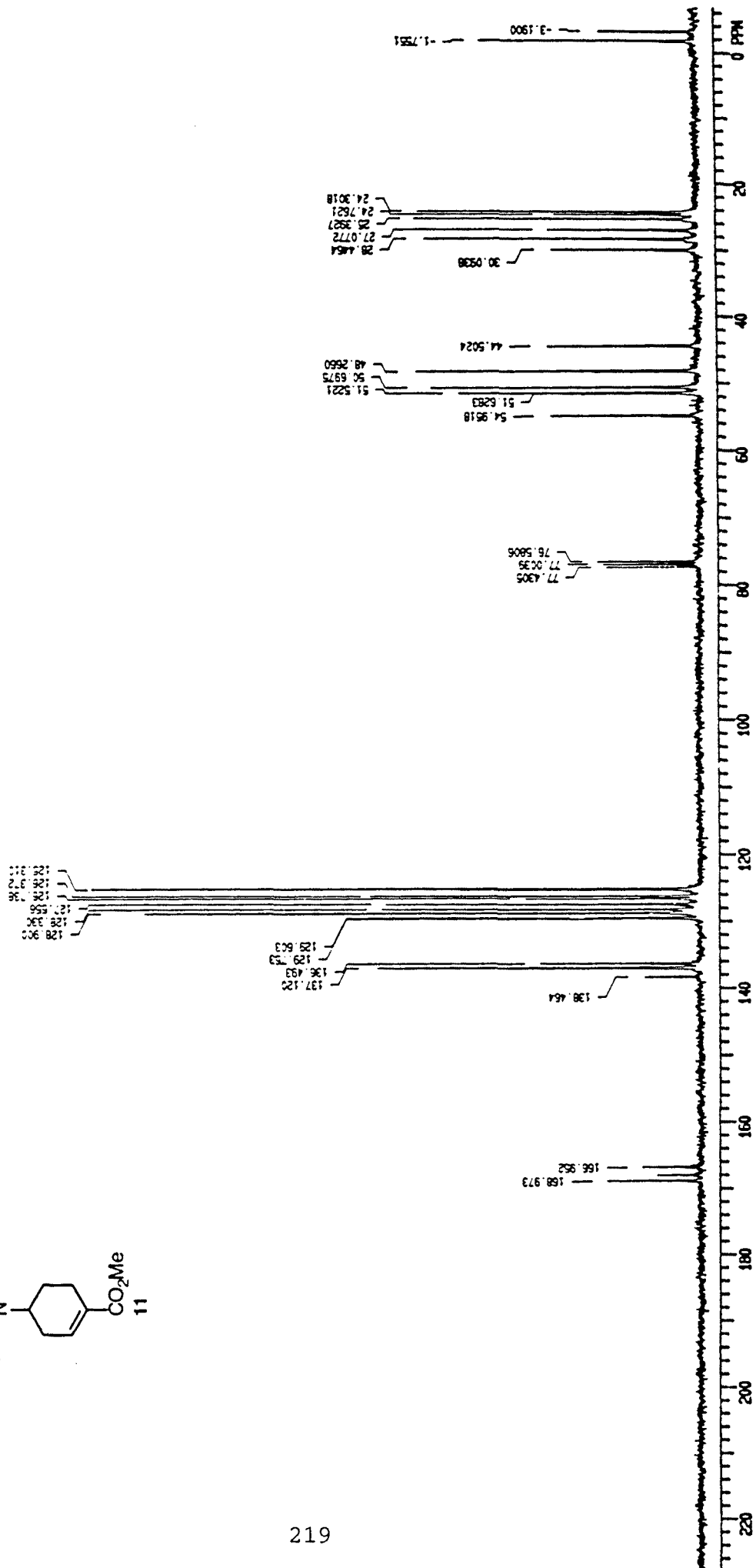
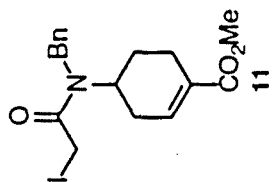




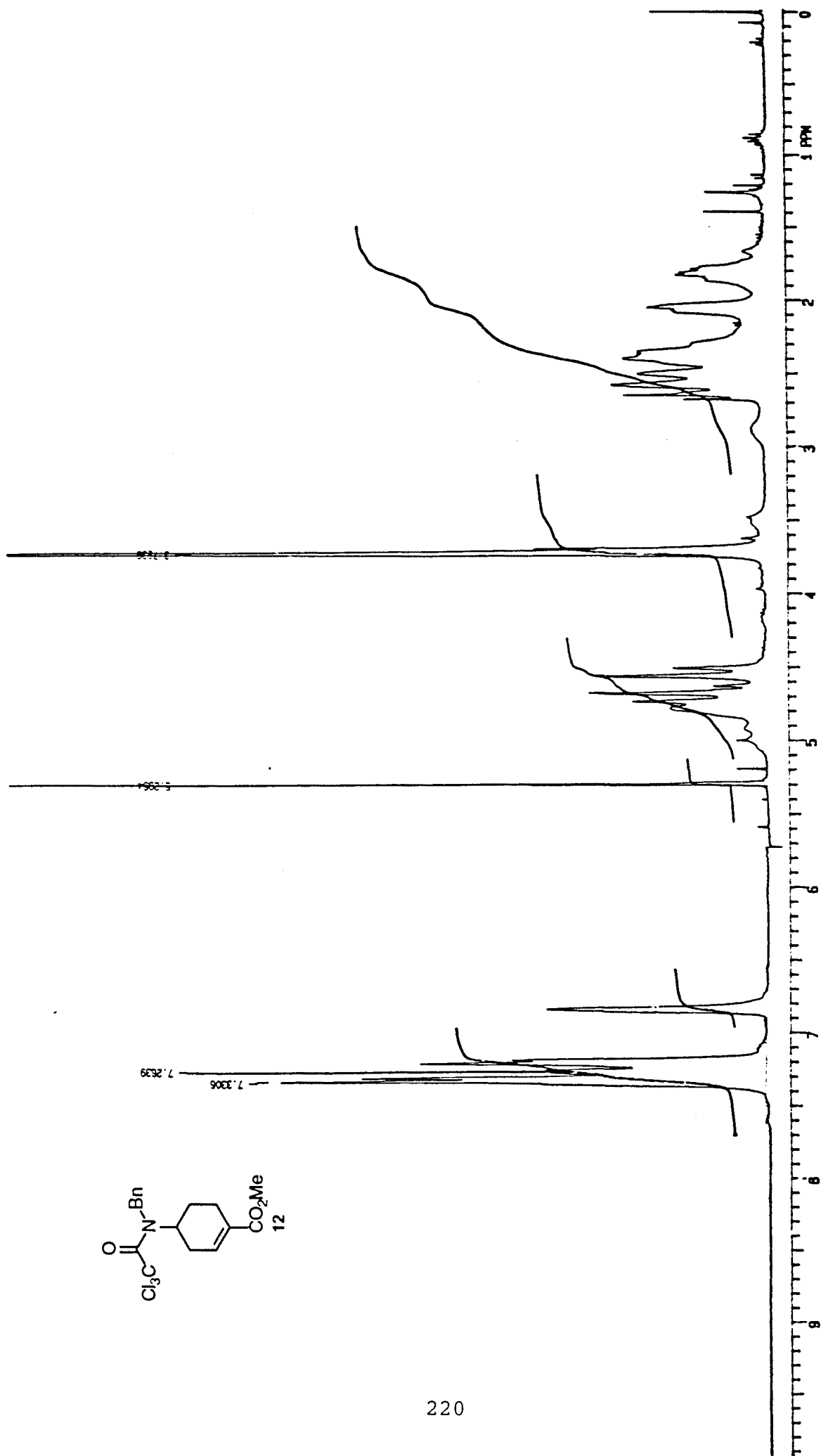
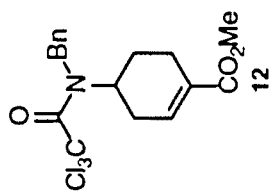
4-(N-Benciloroacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (10)



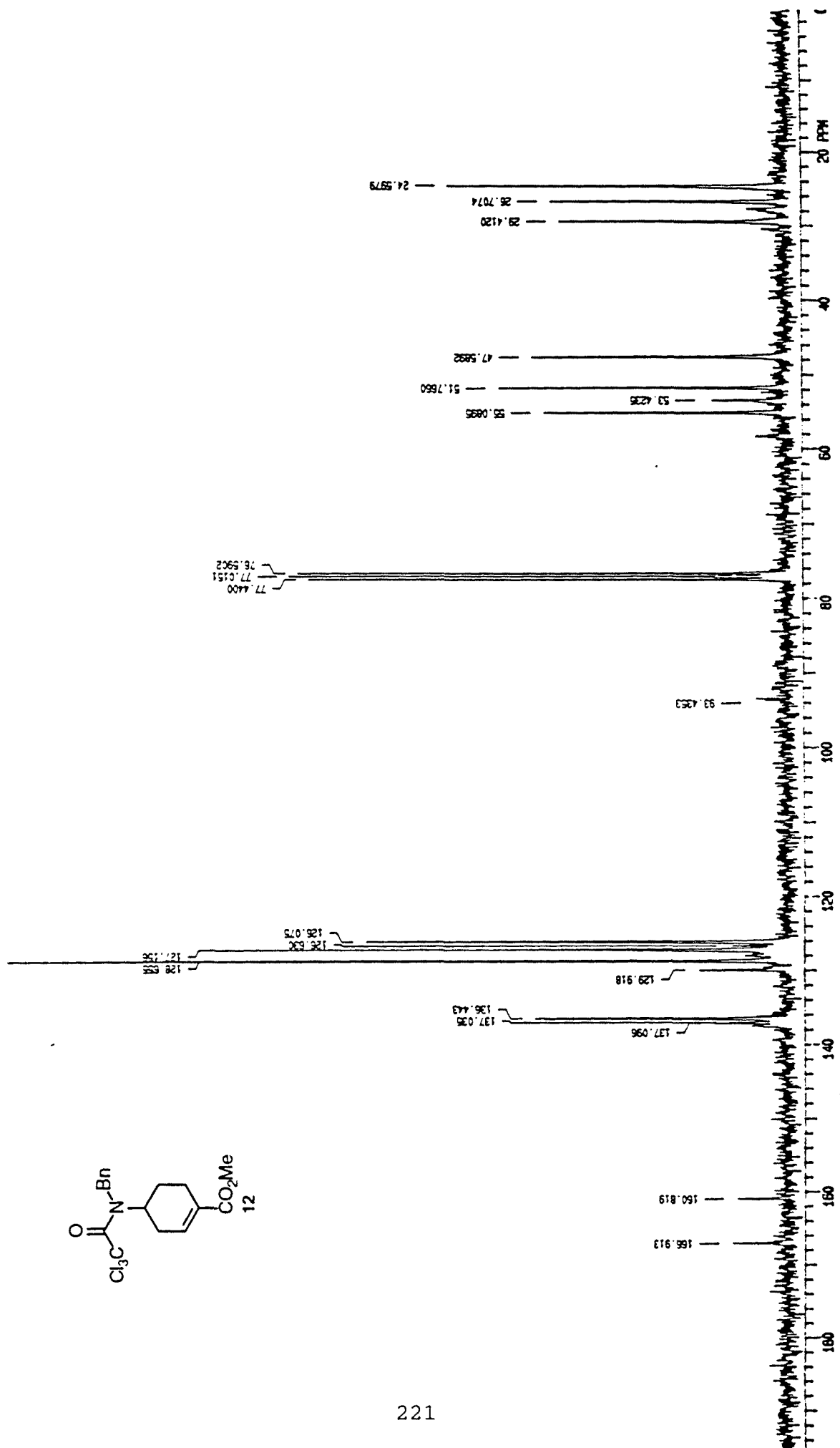
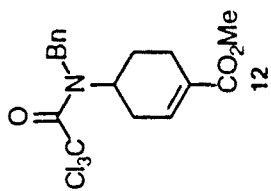




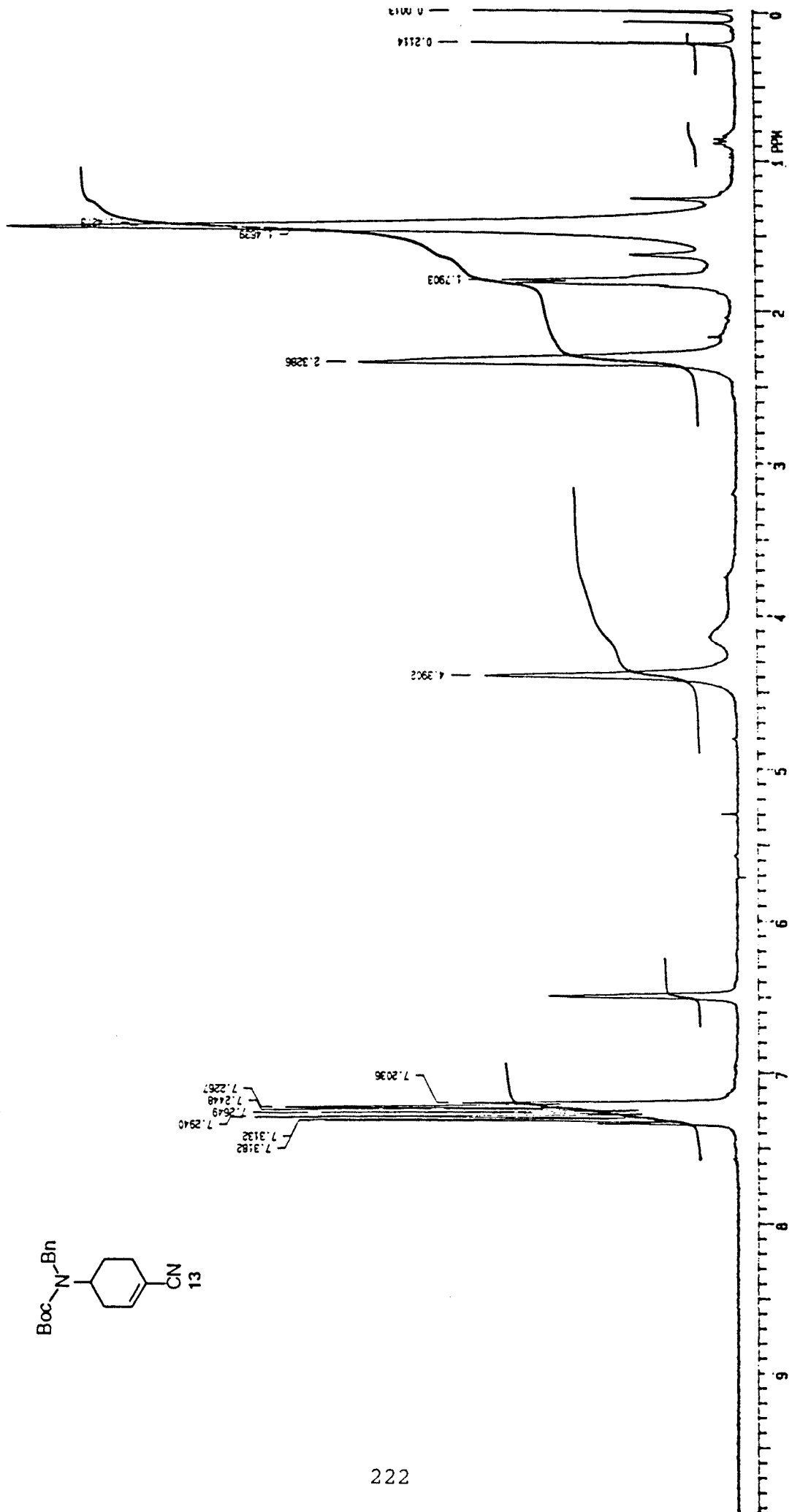
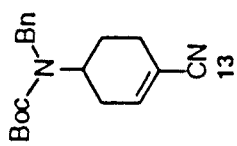
4-(N-Bencilydoacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (11)



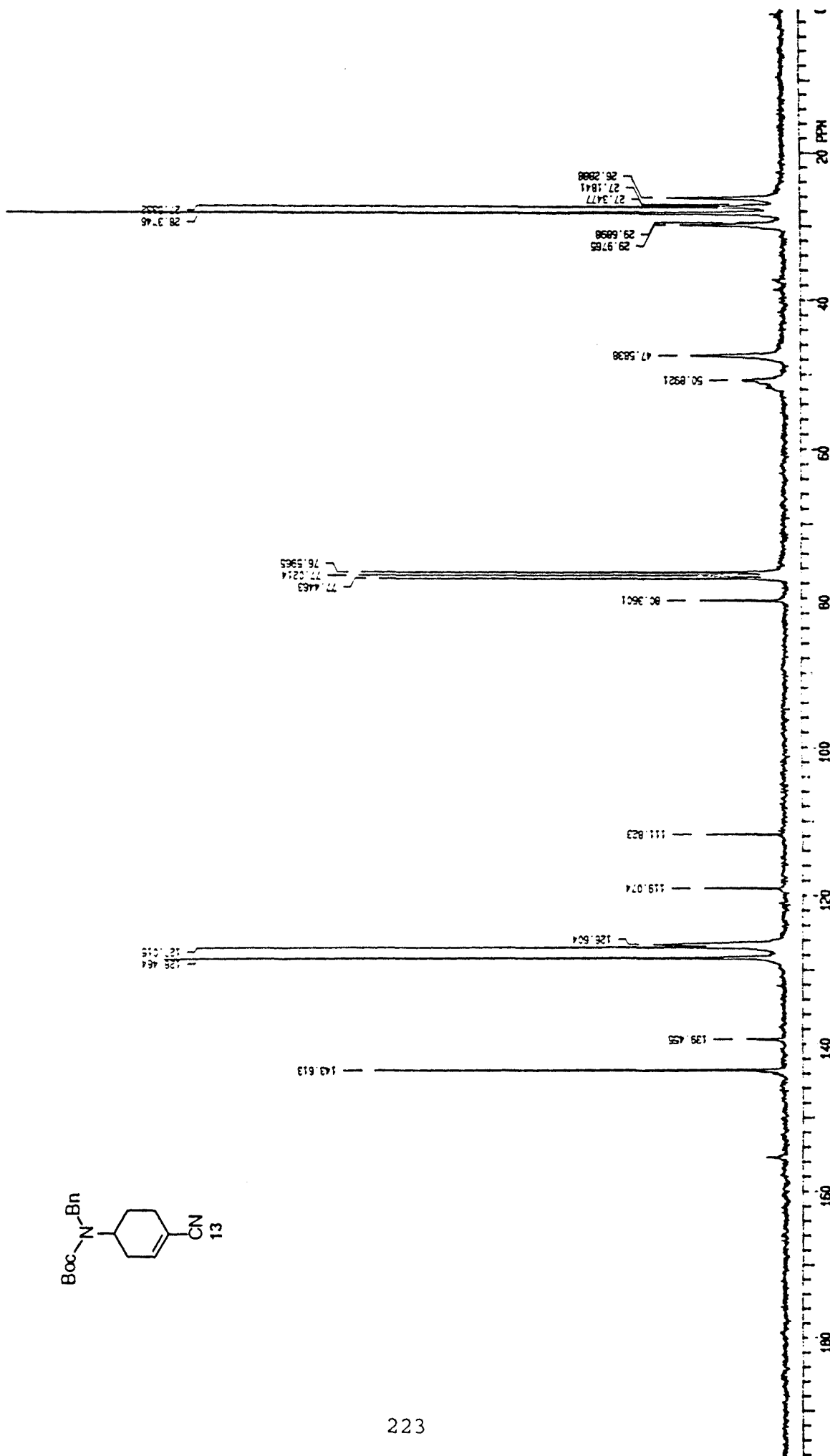
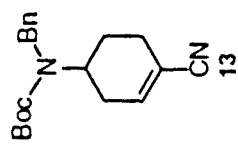
4-(N-Bencilcloroacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (12)



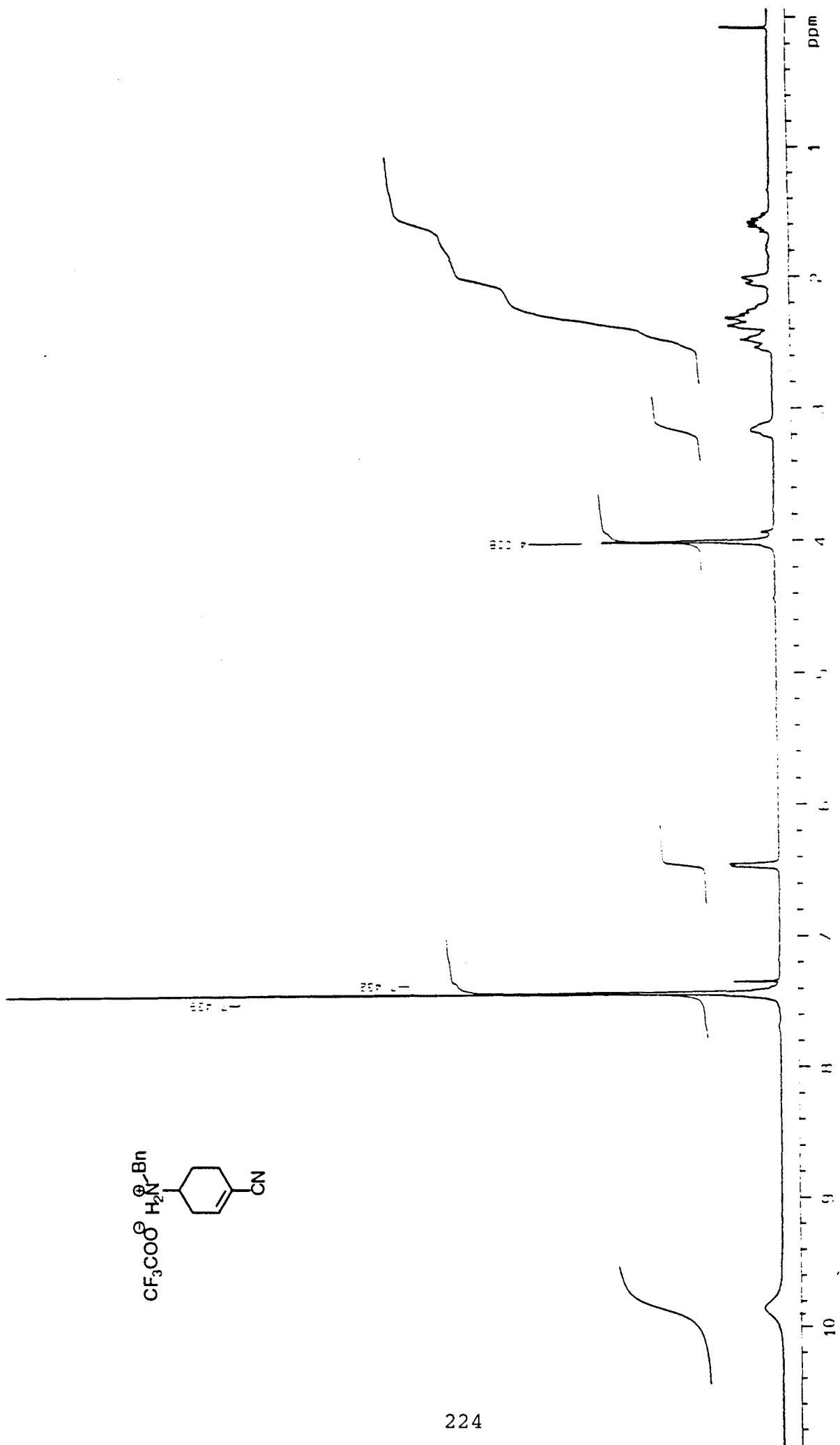
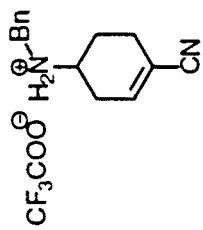
4-(N-Beniltricloroacetamido)-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (12)



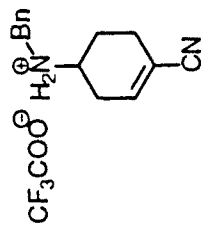
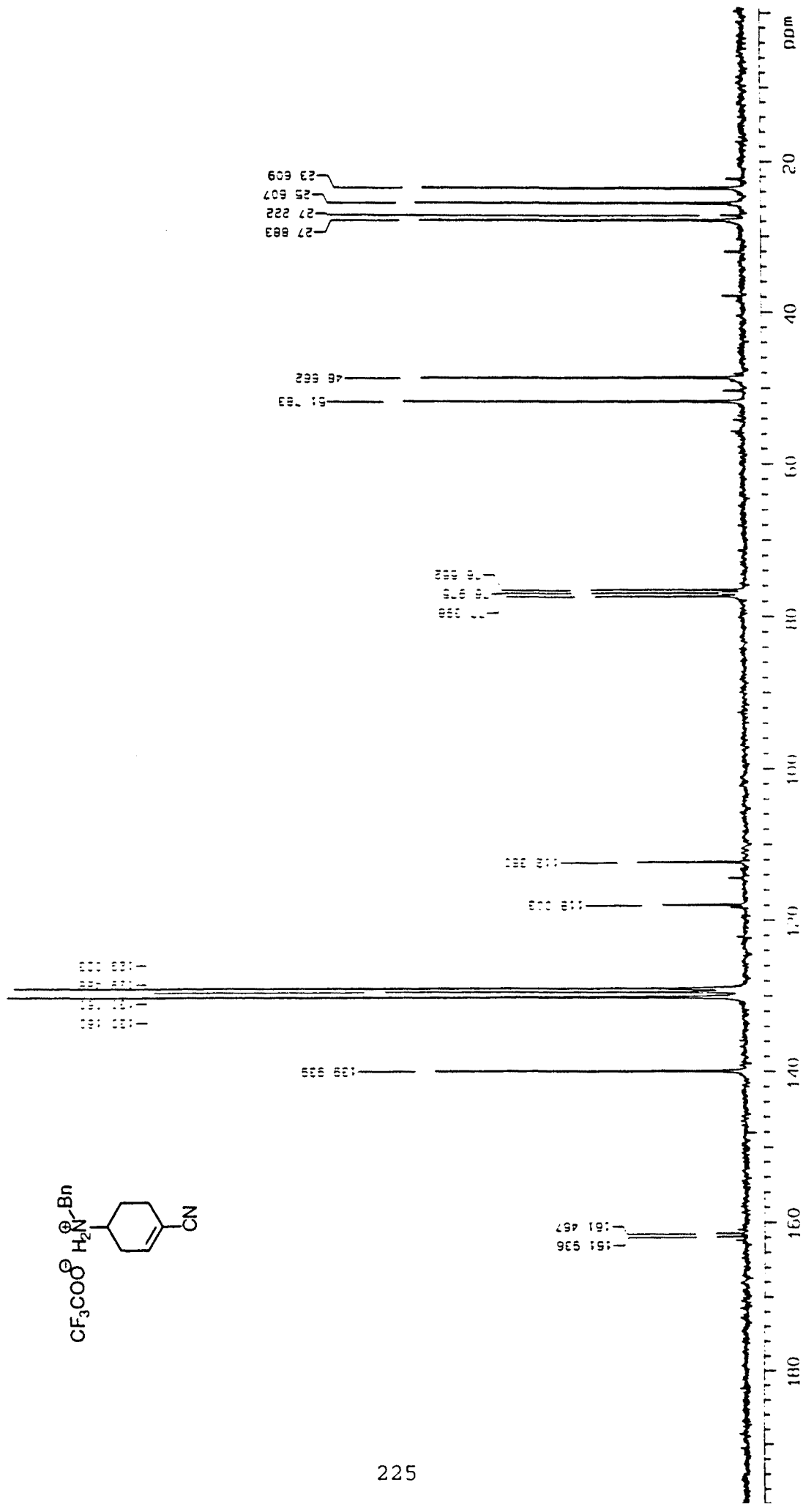
4-[Boc-(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-cyclohexenecarbonitrile (13)



4-[Boc(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-cyclohexenonitrilo (13)

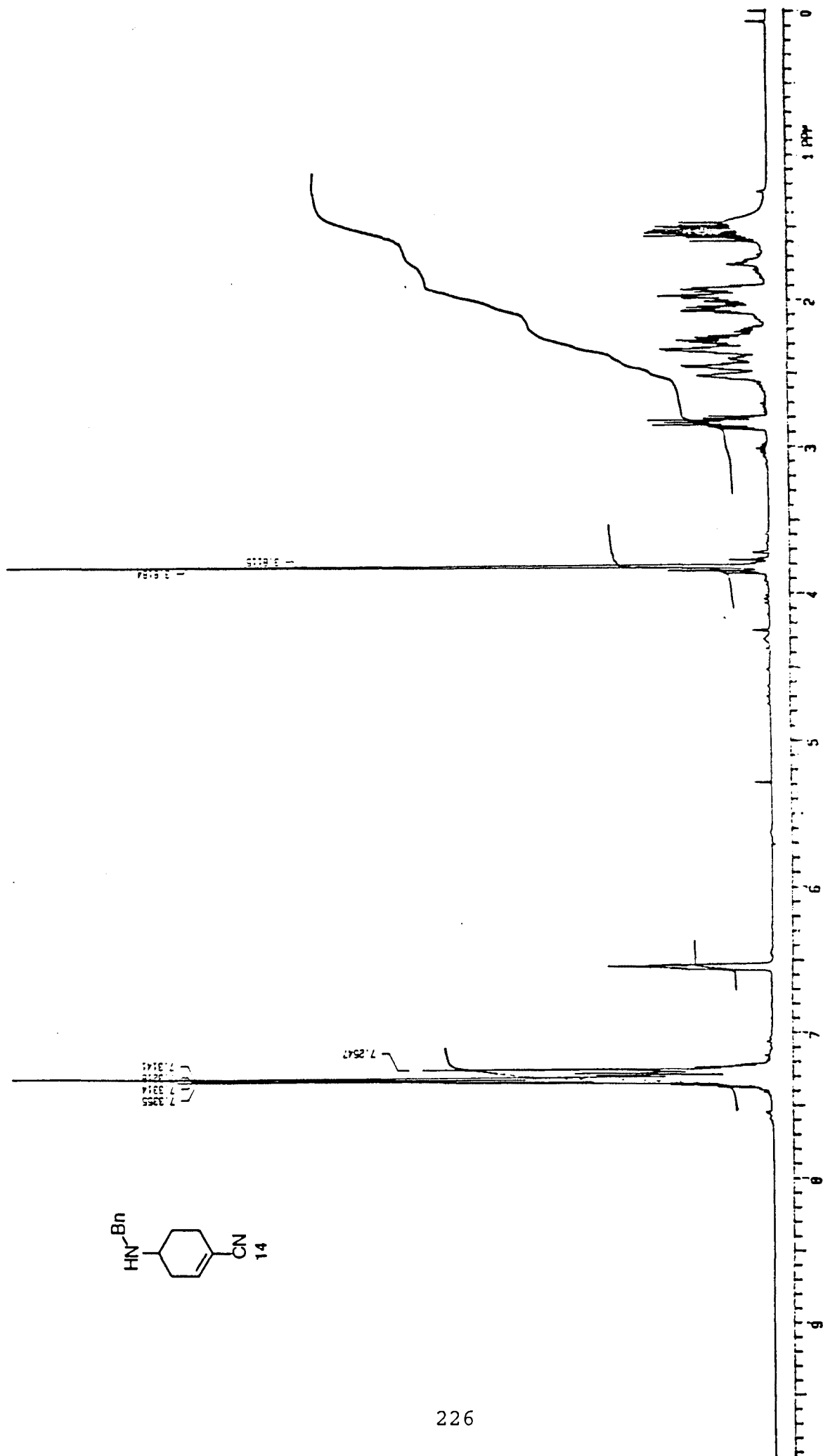
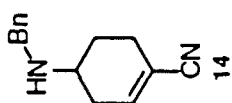


Trifluoroacetato de (14)

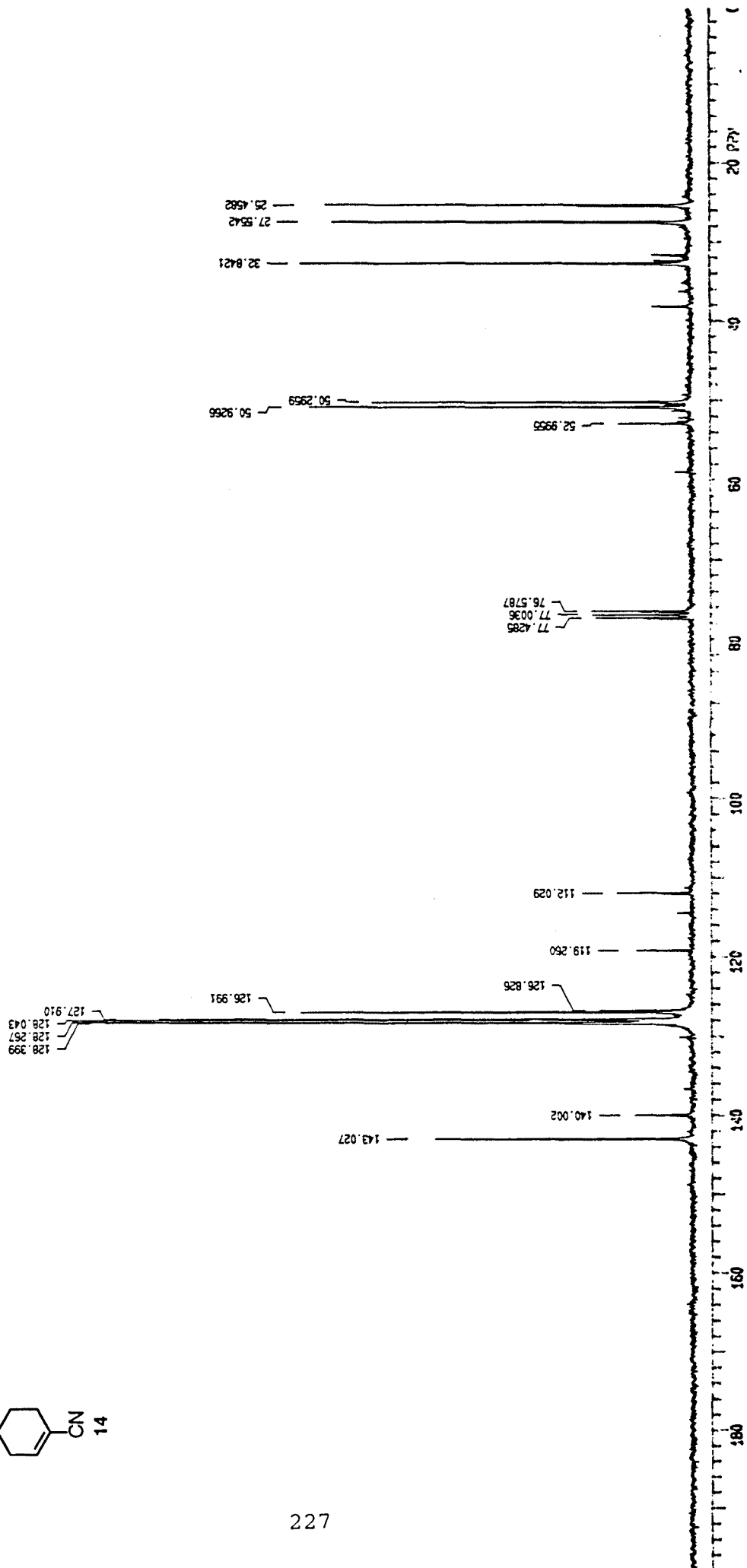
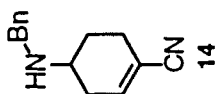


Trifluoroacetato de (14)

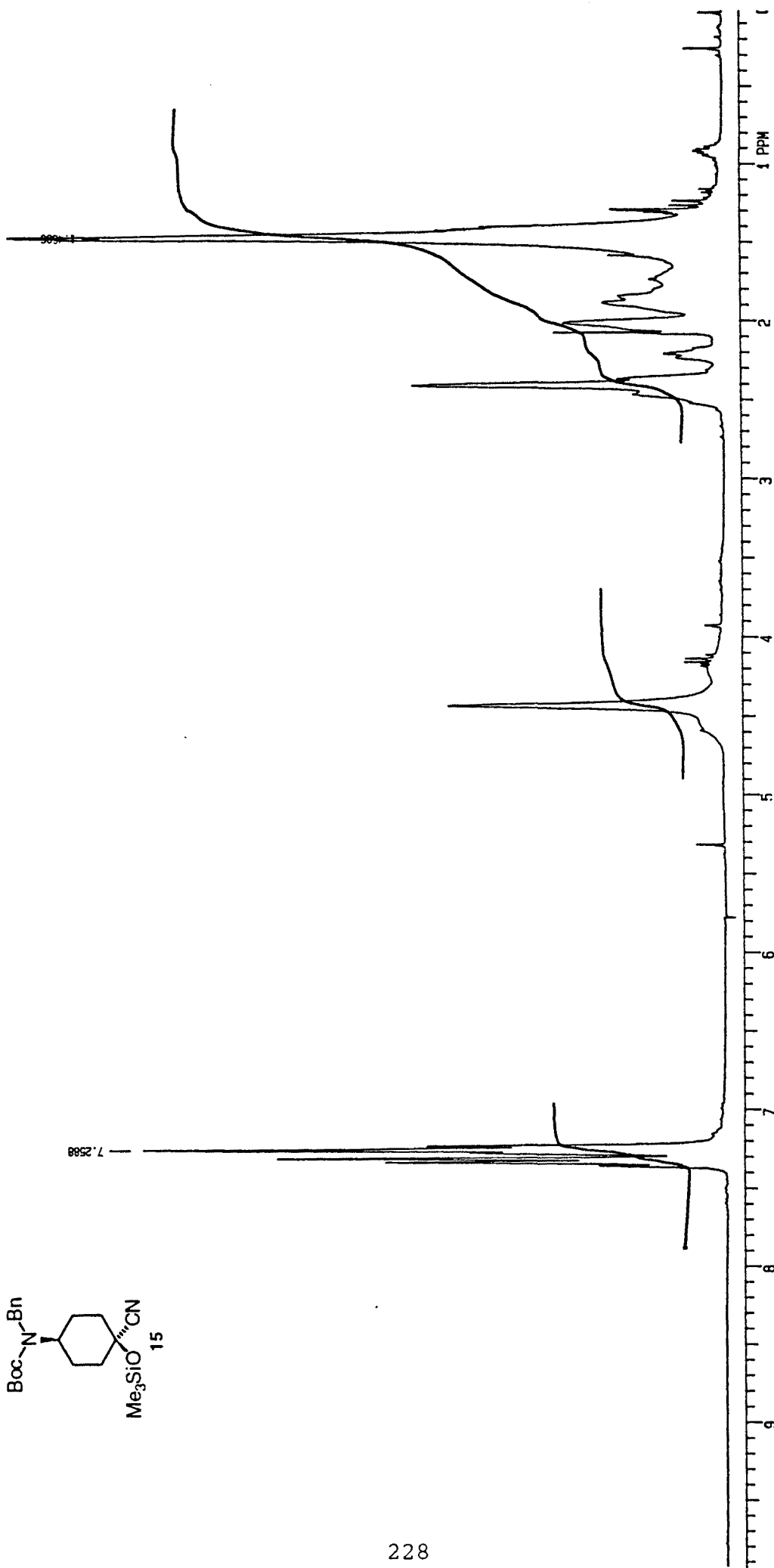
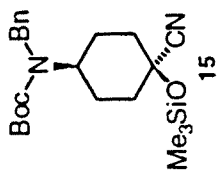




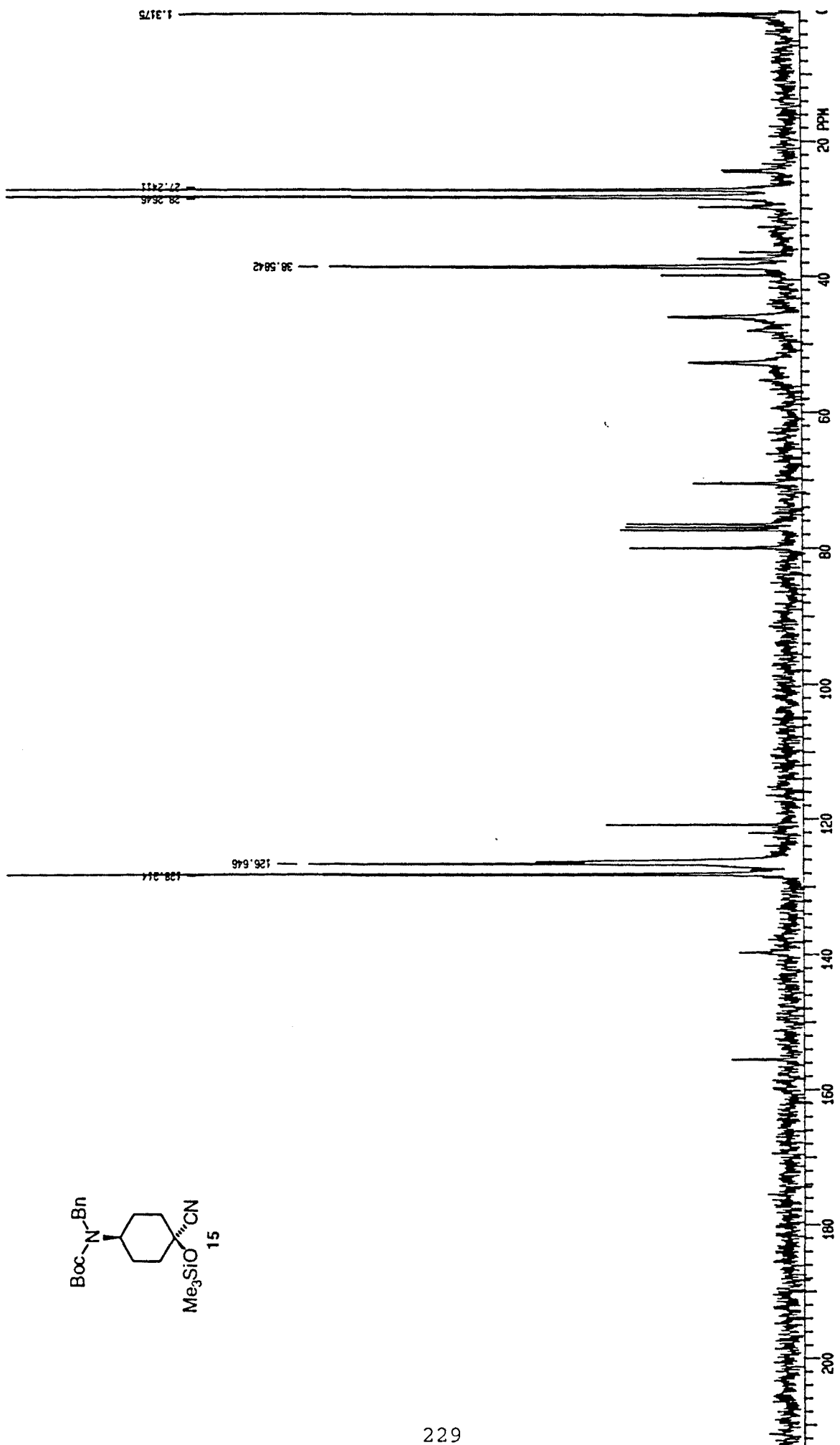
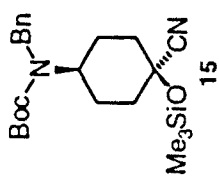
4-Benzilamino-1-ciclohexenocarbonitrilo (14)



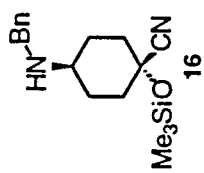
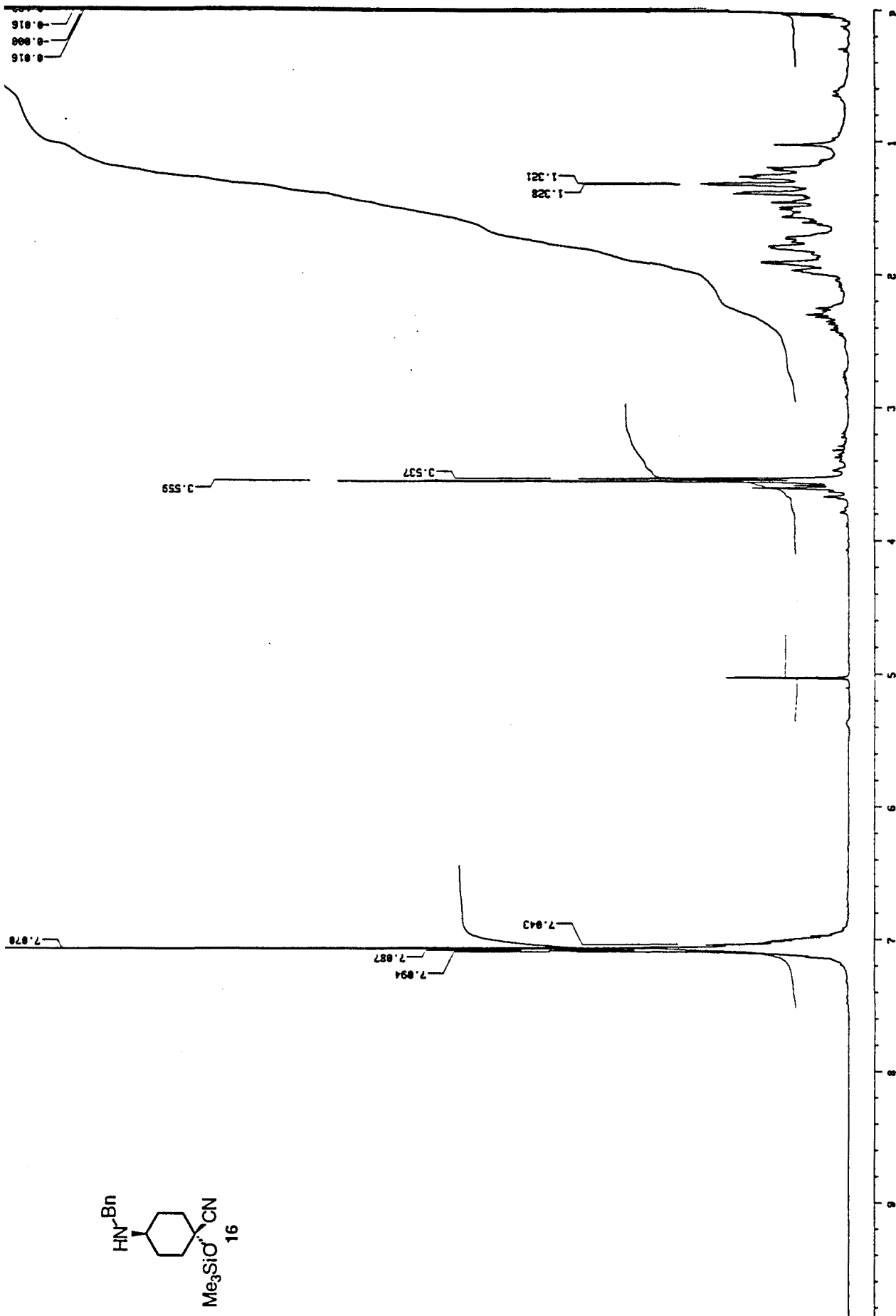
4-Bencilamino-1-ciclohexenocarbonitrilo (14)

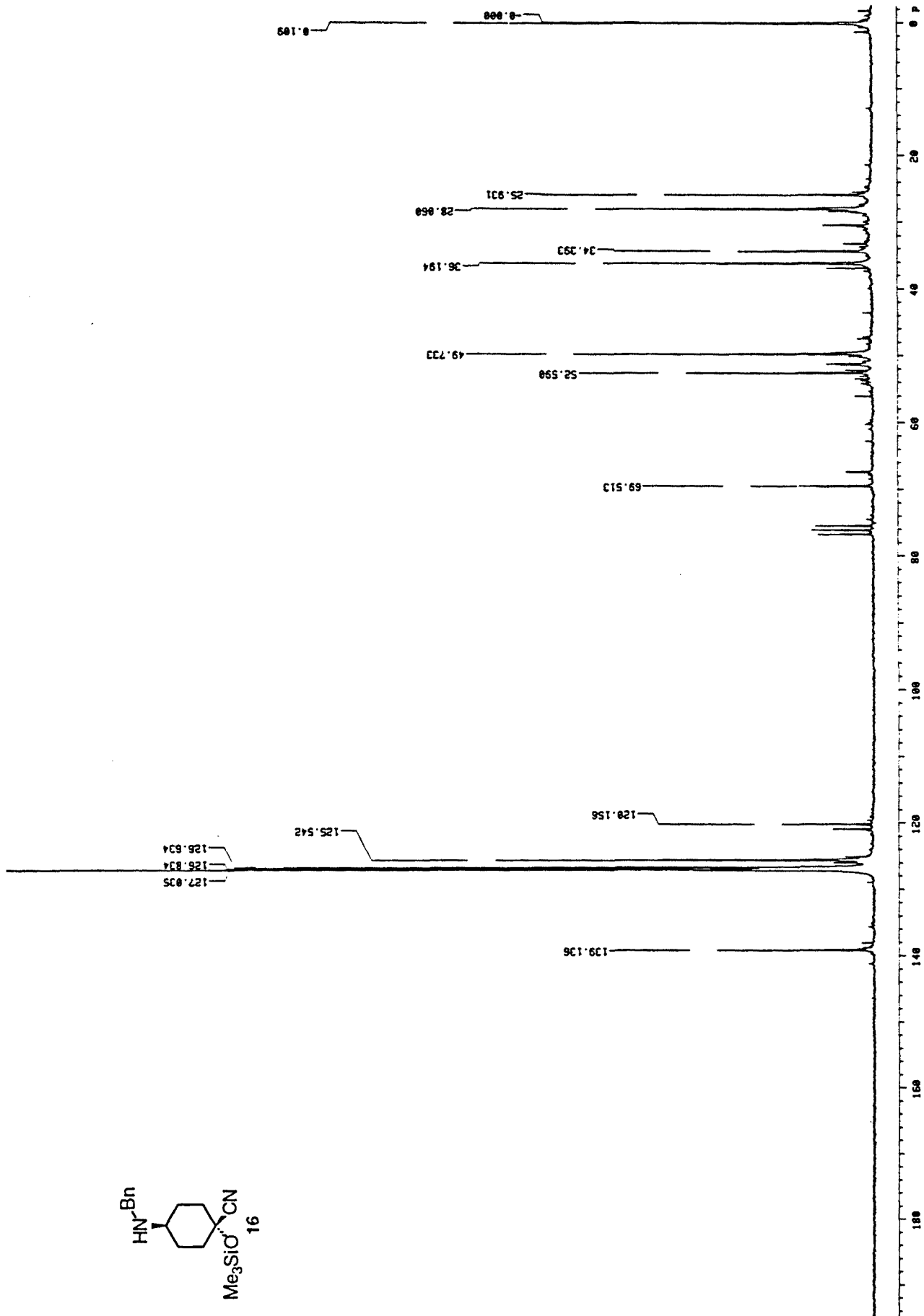
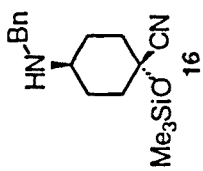


4-[*N*-Bencil-*N*-(*tert*-butoxycarbonil)amino]-1-hidroxi-1-ciclohexenocarbonitrilo (15)

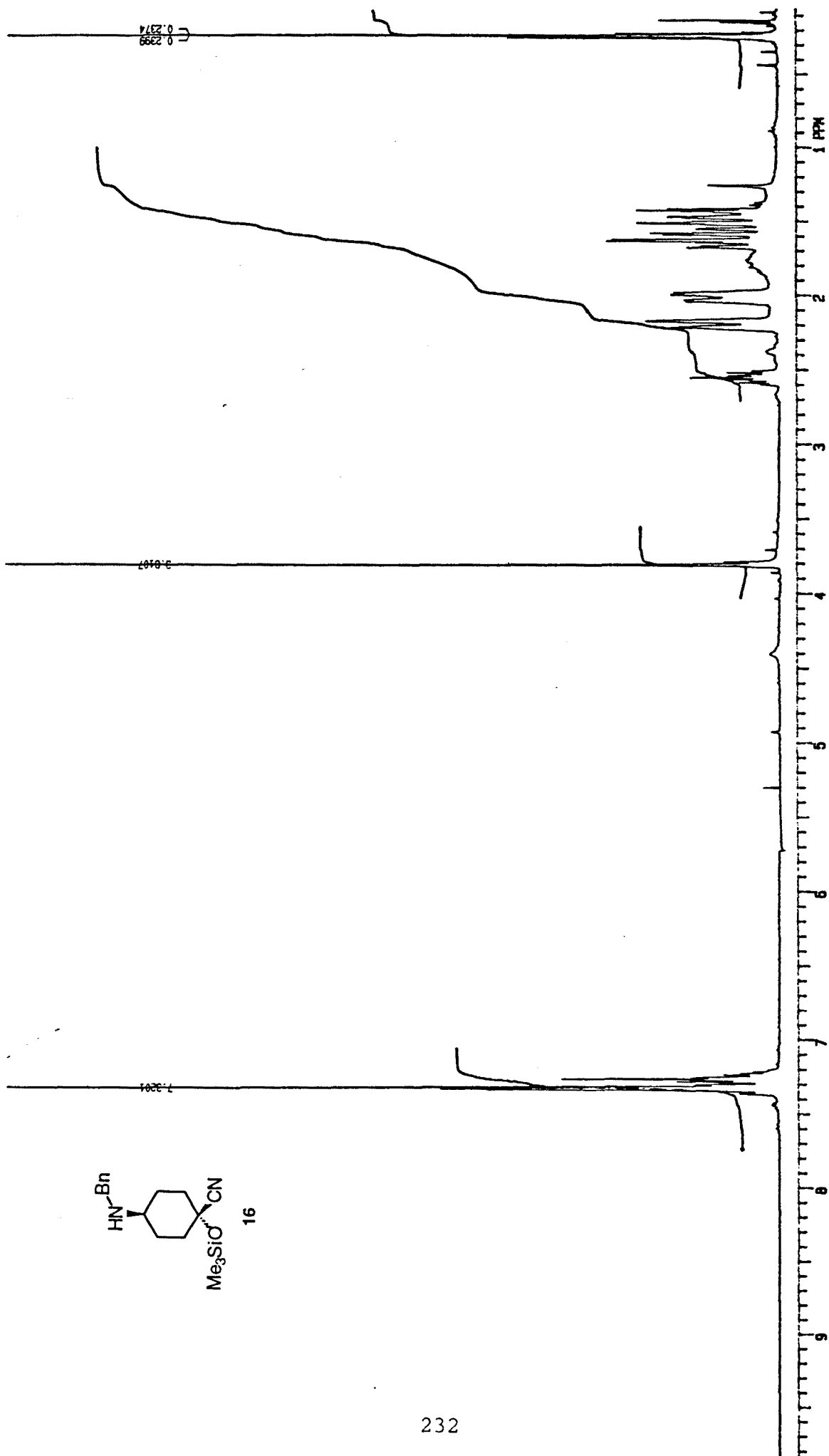
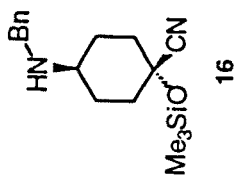


4-[*N*-Bencil-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-hidroxi-1-ciclohexenocarbonitrilo (15)

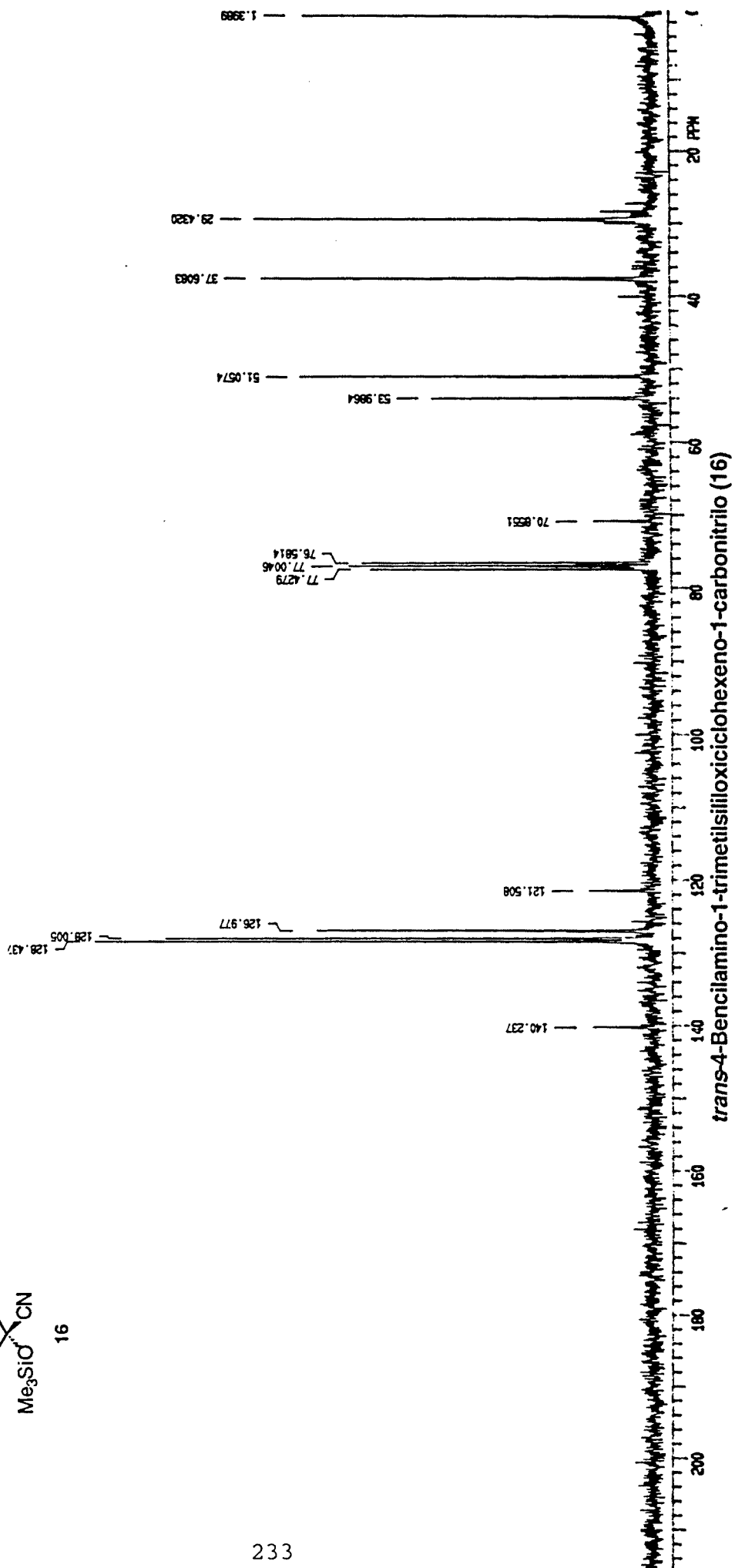
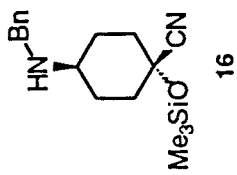




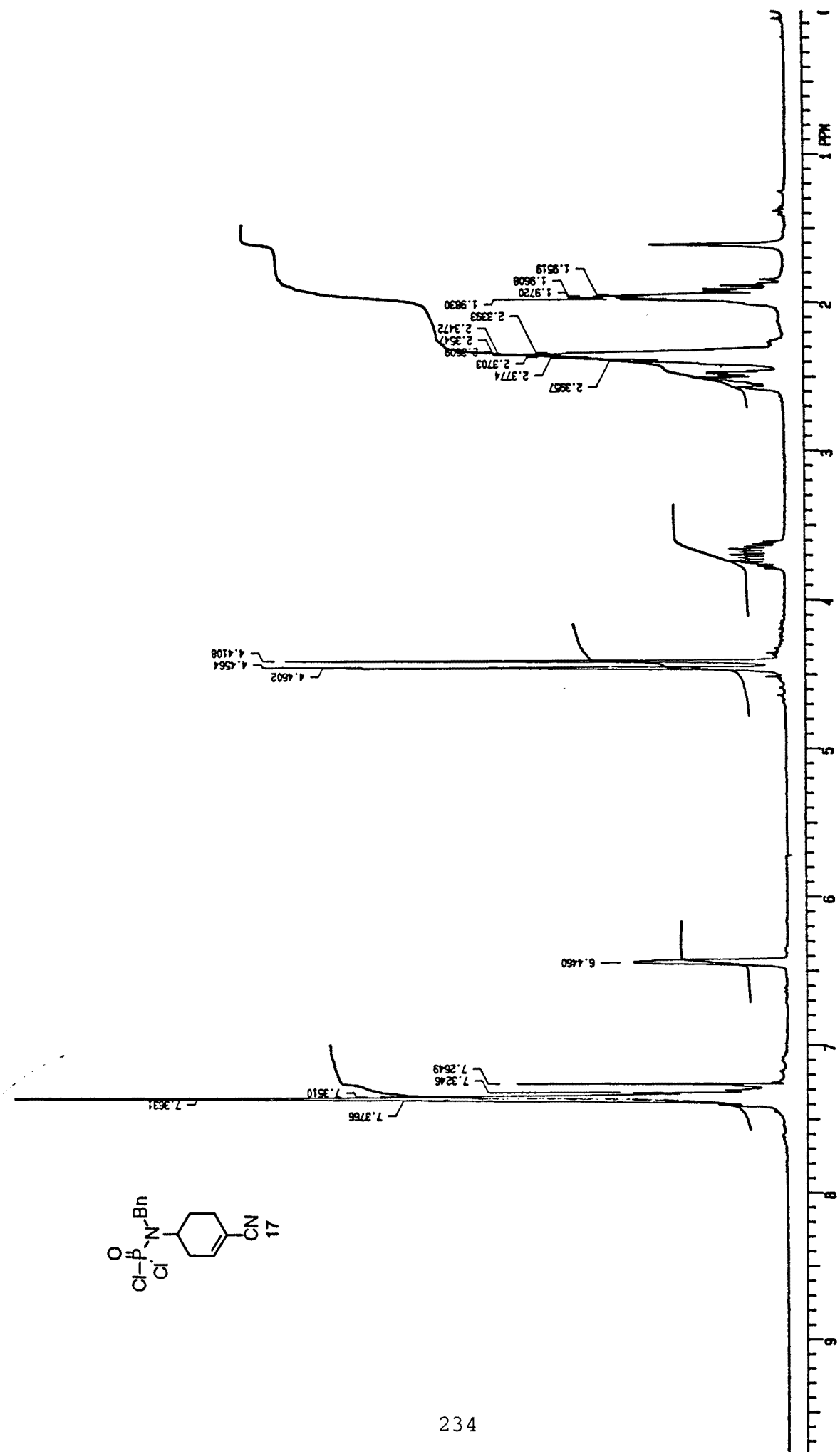
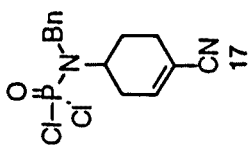
4-Bencilamino-1-trimethylsilyloxycyclohexano-1-carbonitrilo (16)



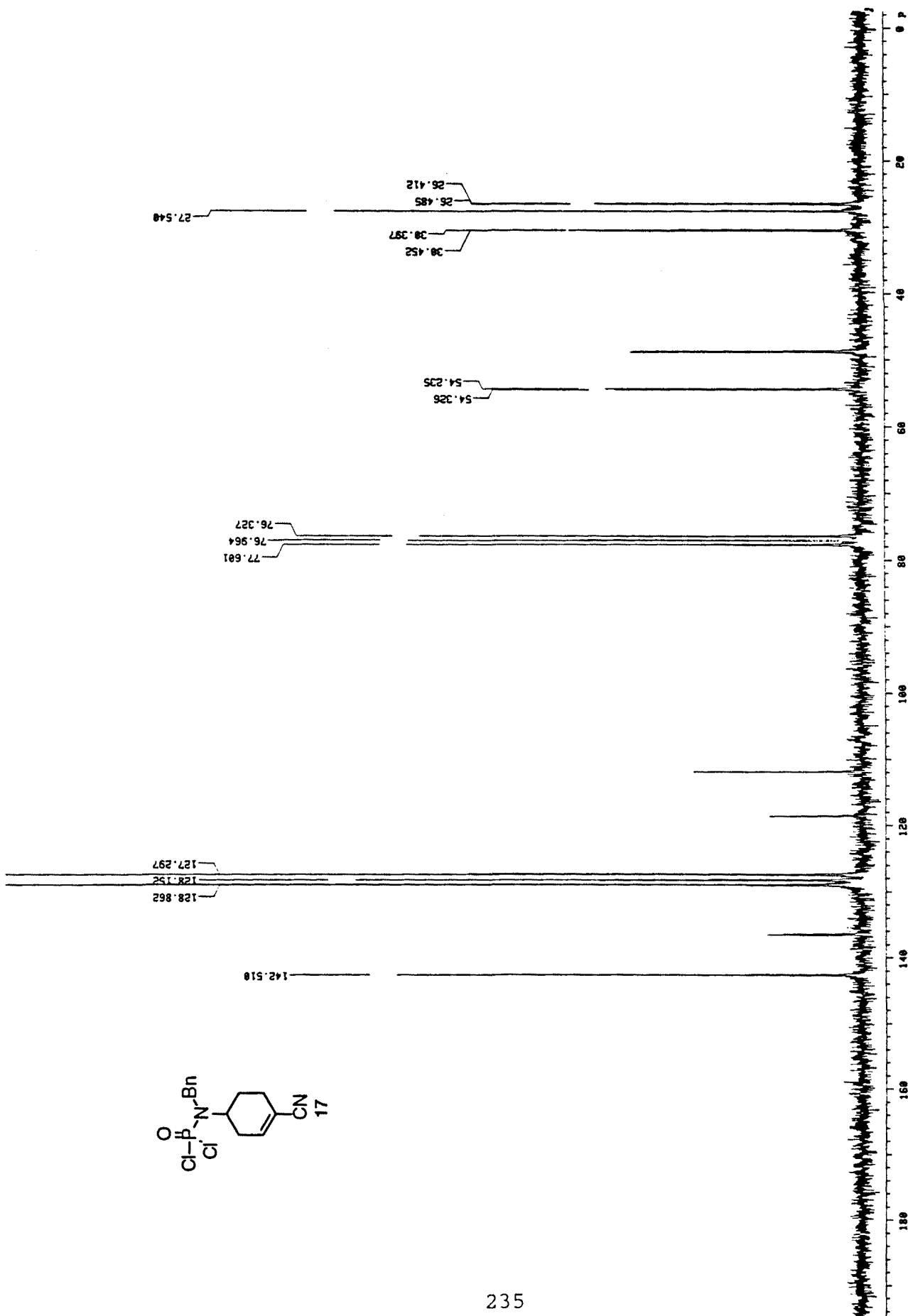
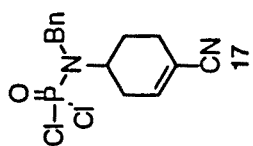
*trans*-4-Bencilamino-1-trimethylsilyloxycyclohexeno-1-carbonitrilo (16)



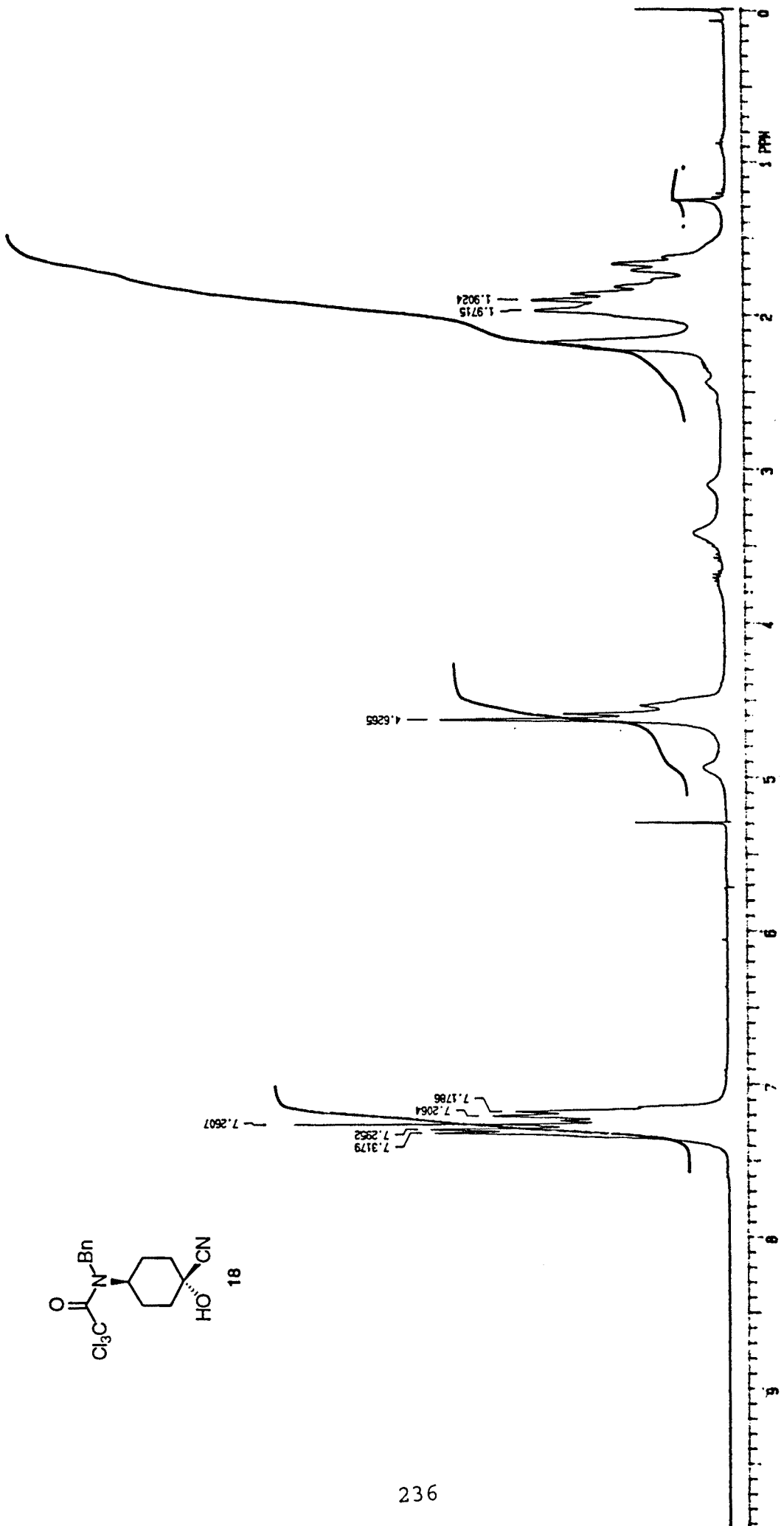
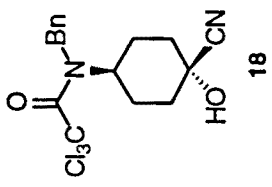




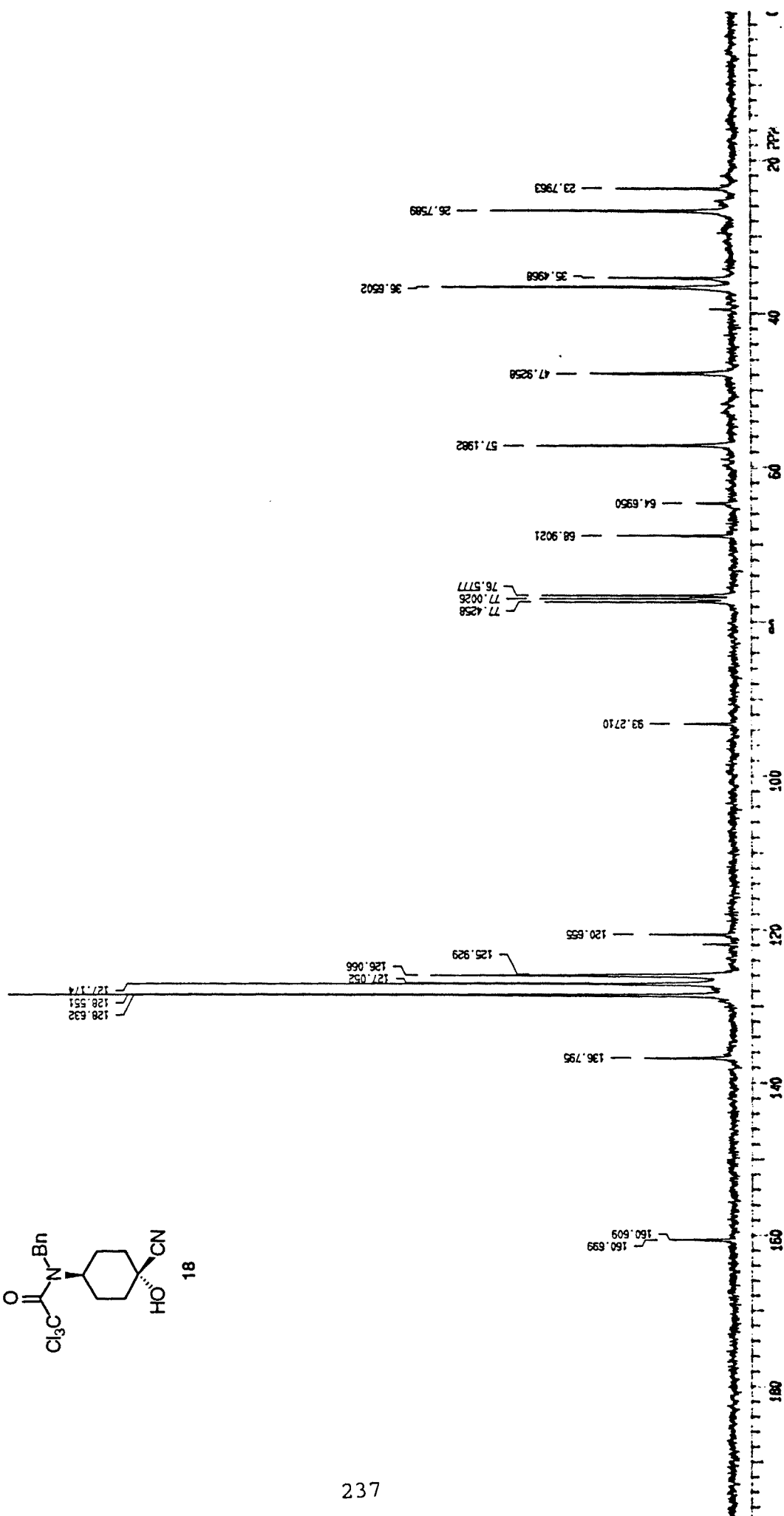
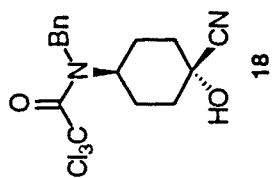
[N-Bencil-N(4-ciano-3-ciclohexenil)]amida diclorofosfórica (17)



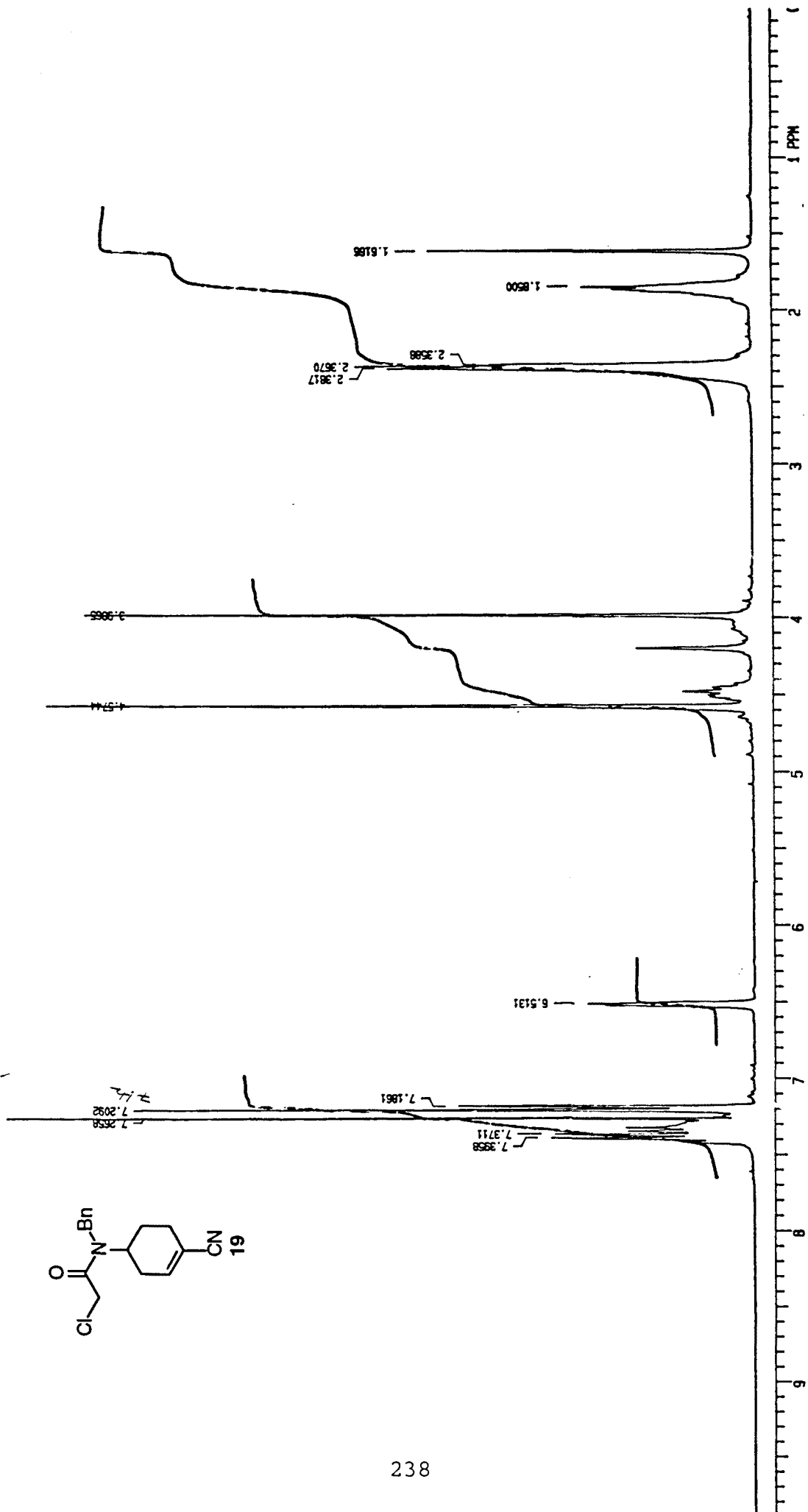
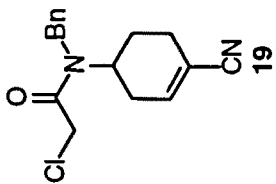
[N-Bencil-N(4-ciano-3-ciclohexenil)]amida diclorofosfórica (17)



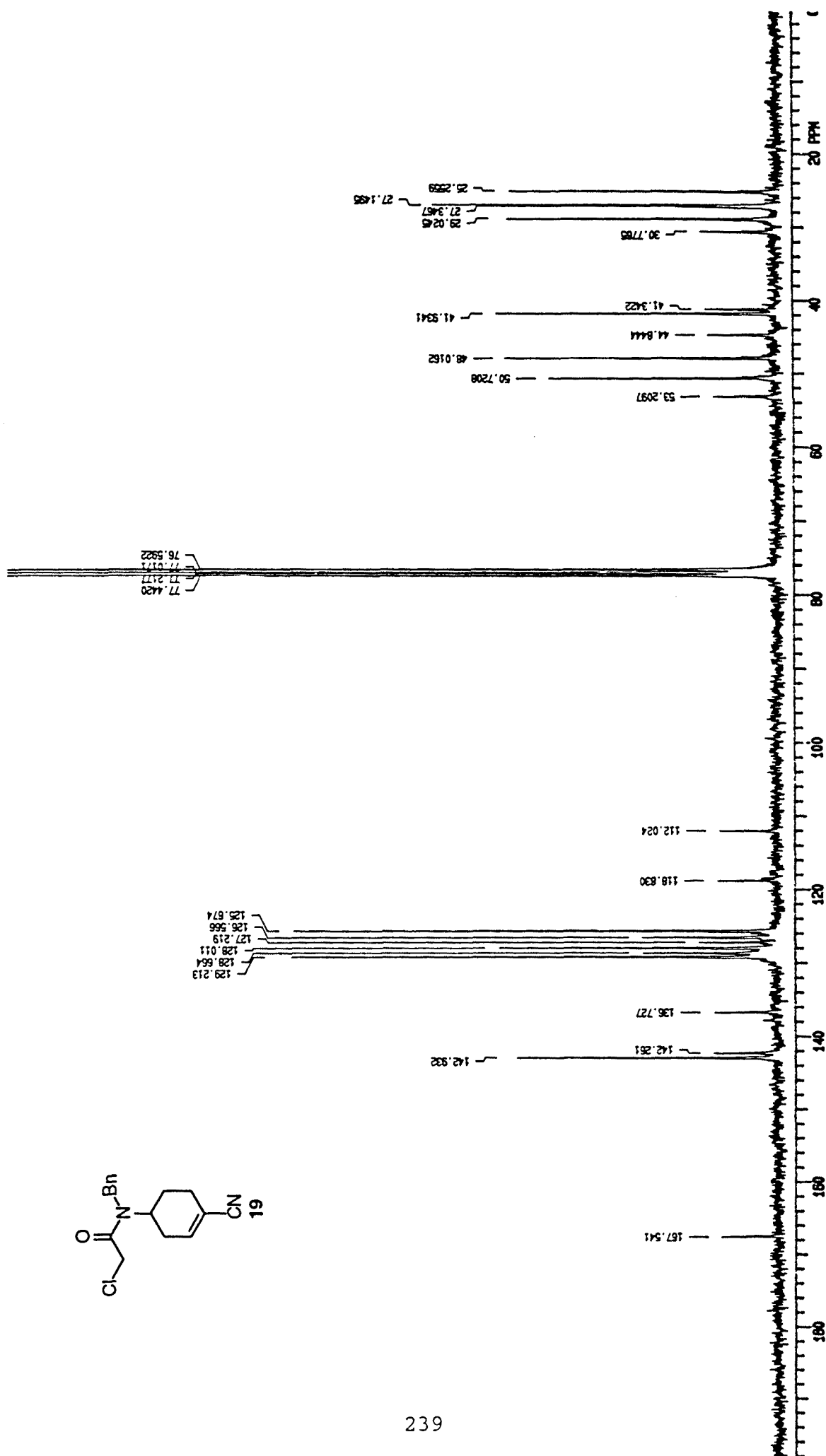
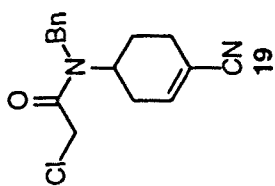
4-(*N*-Bencilcloroacetamido)-1-hidroxi-1-ciclohexanocarbonitrilo (**18**)

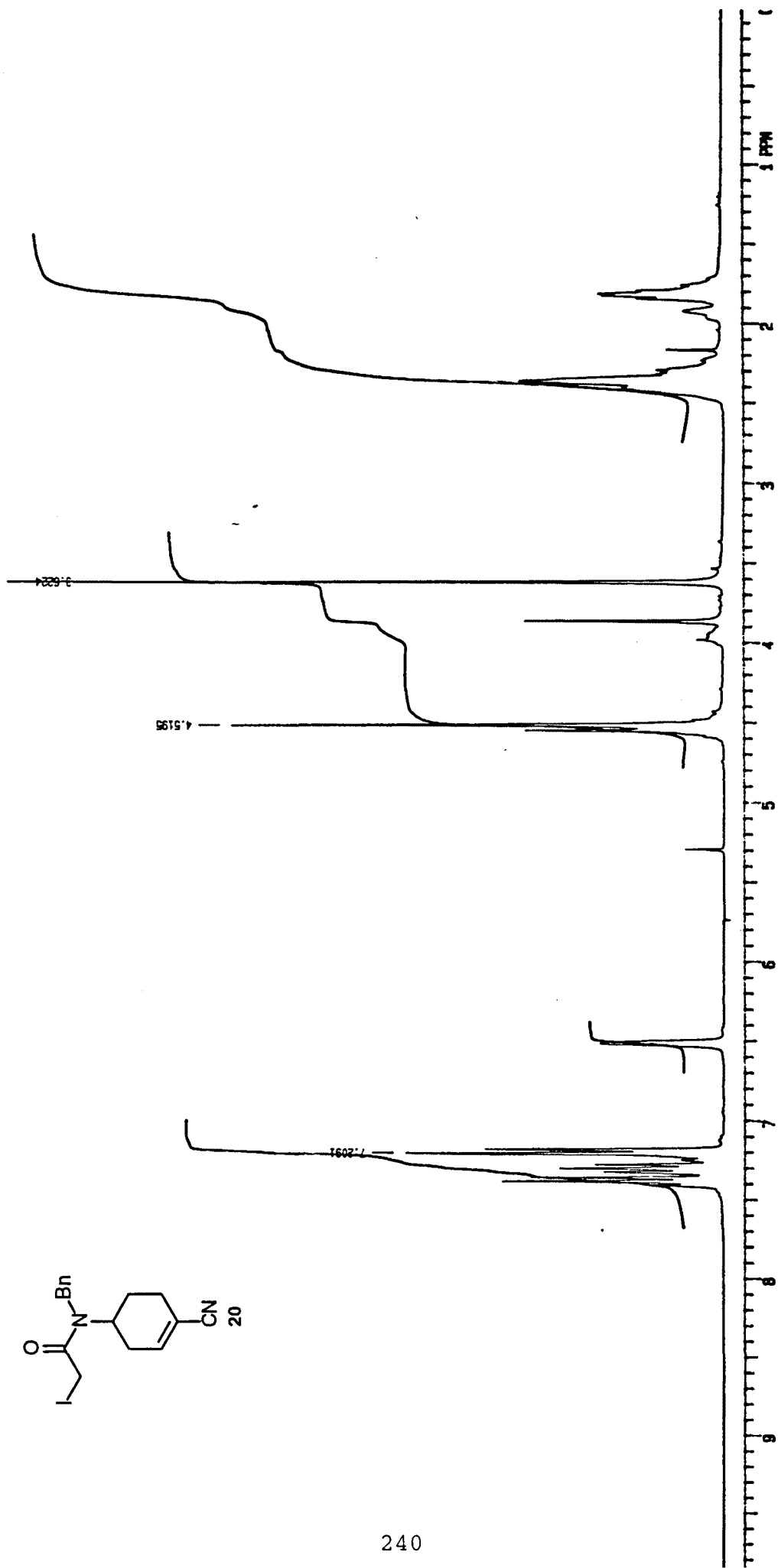
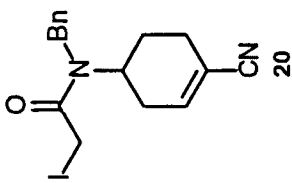


4-(N-Benciloroacetamido)-1-hidroxi-1-ciclohexanocarbonitrilo (18)

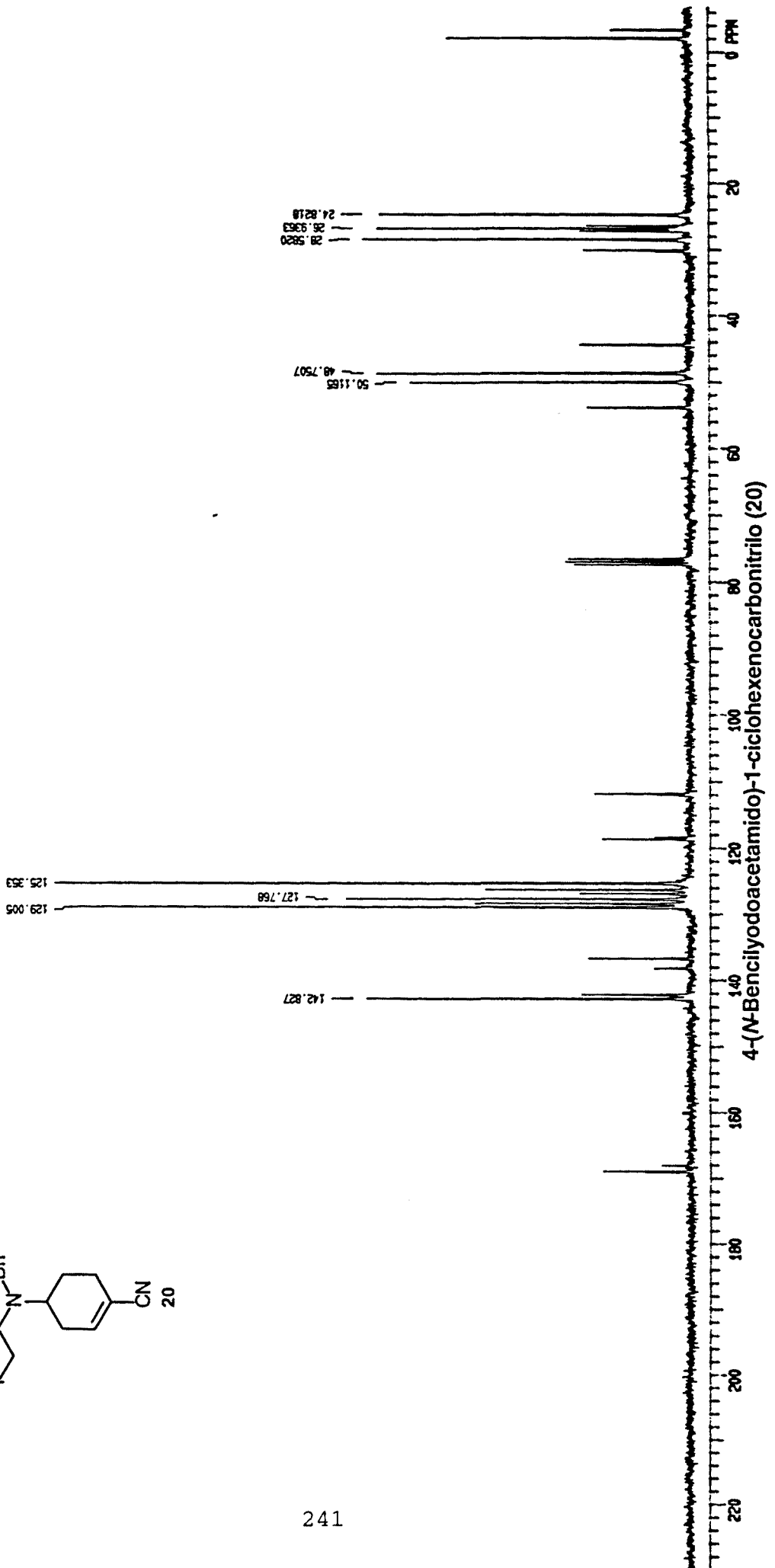
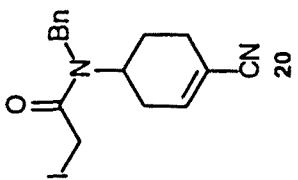


4-(N-Benciloroacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (19)

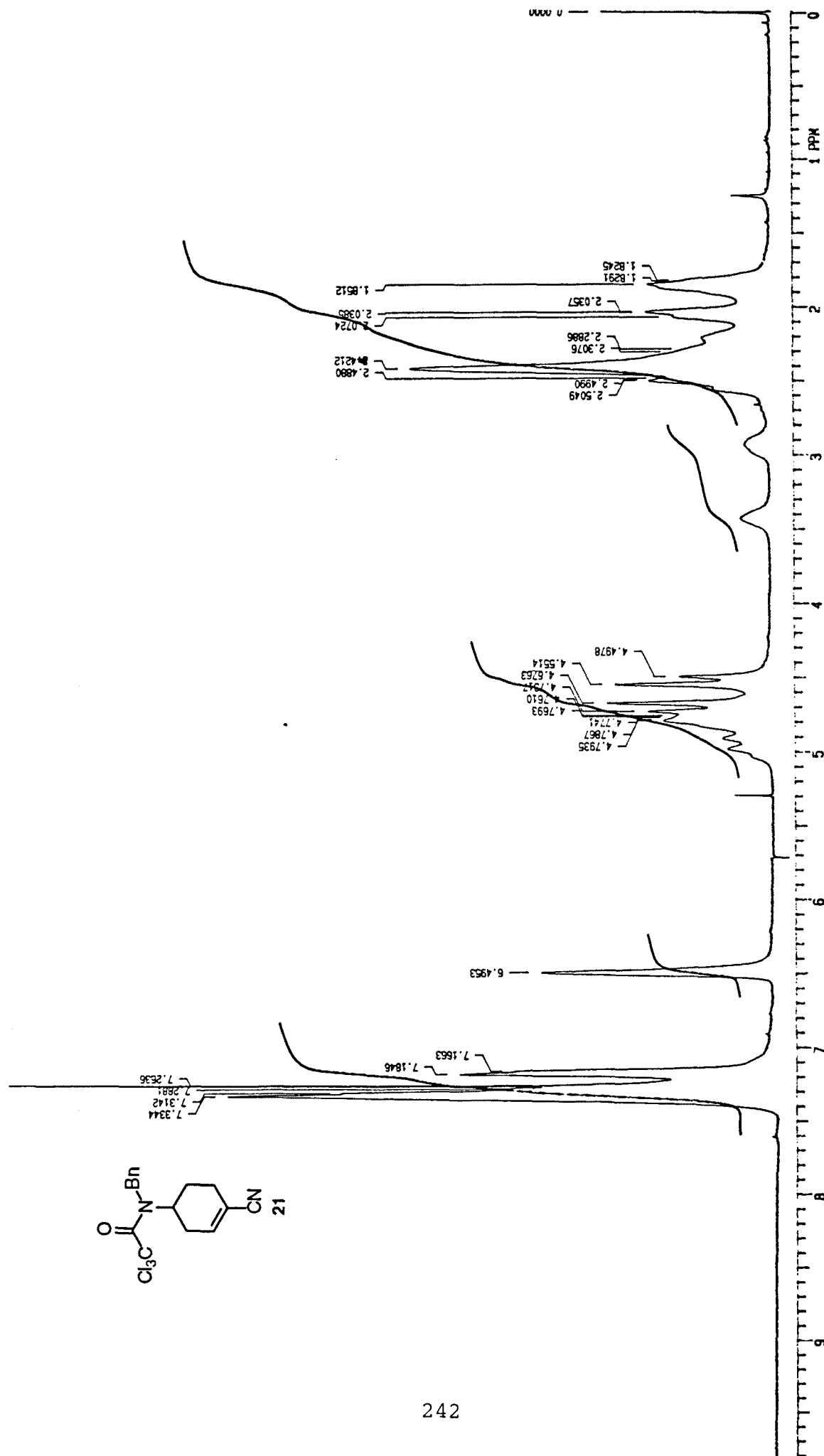




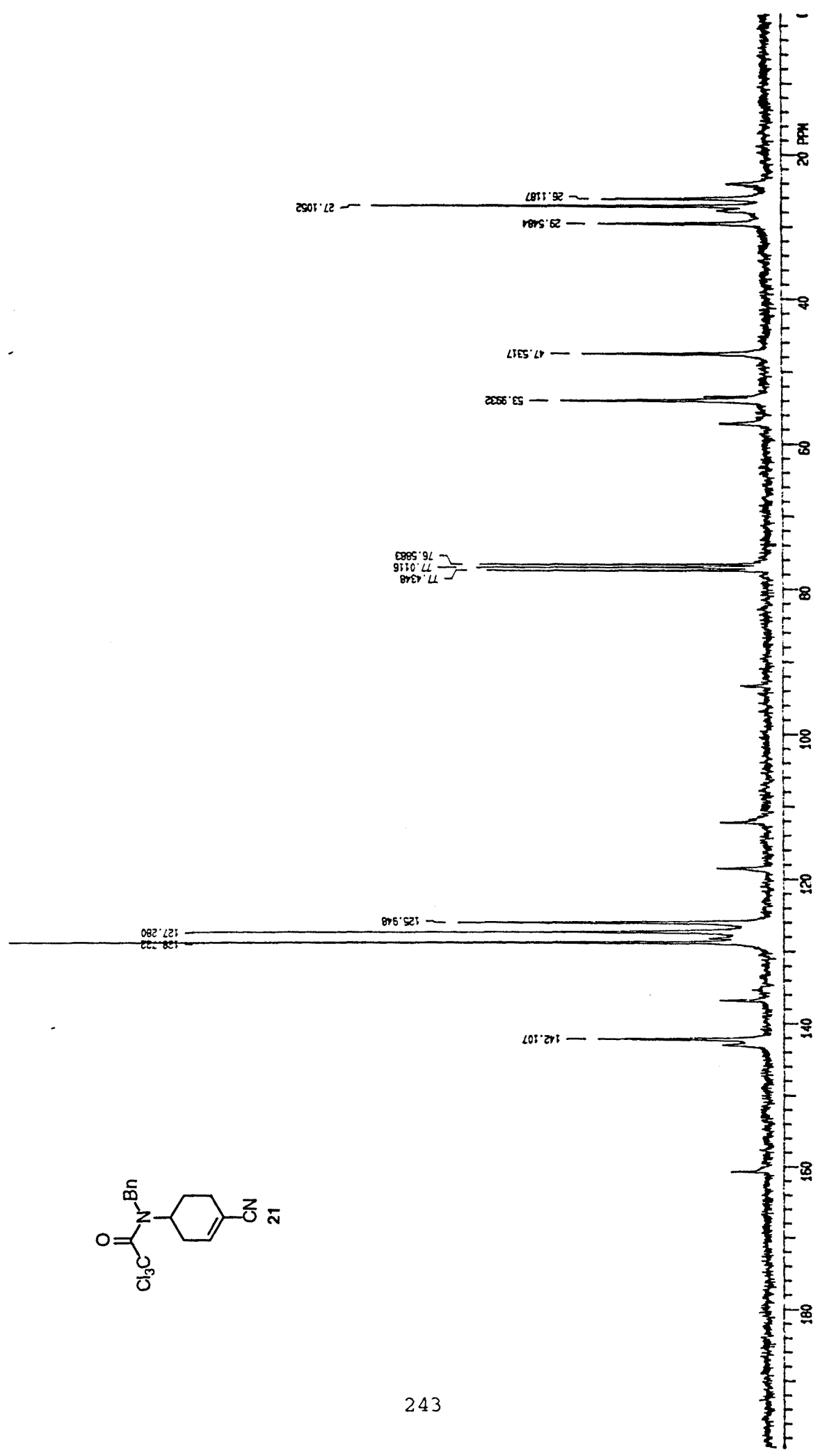
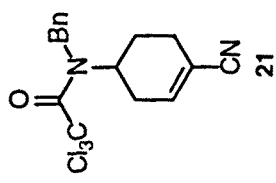
4-(N-Benzyloacetamido)-1-cyclohexenecarbonitrilo (20)



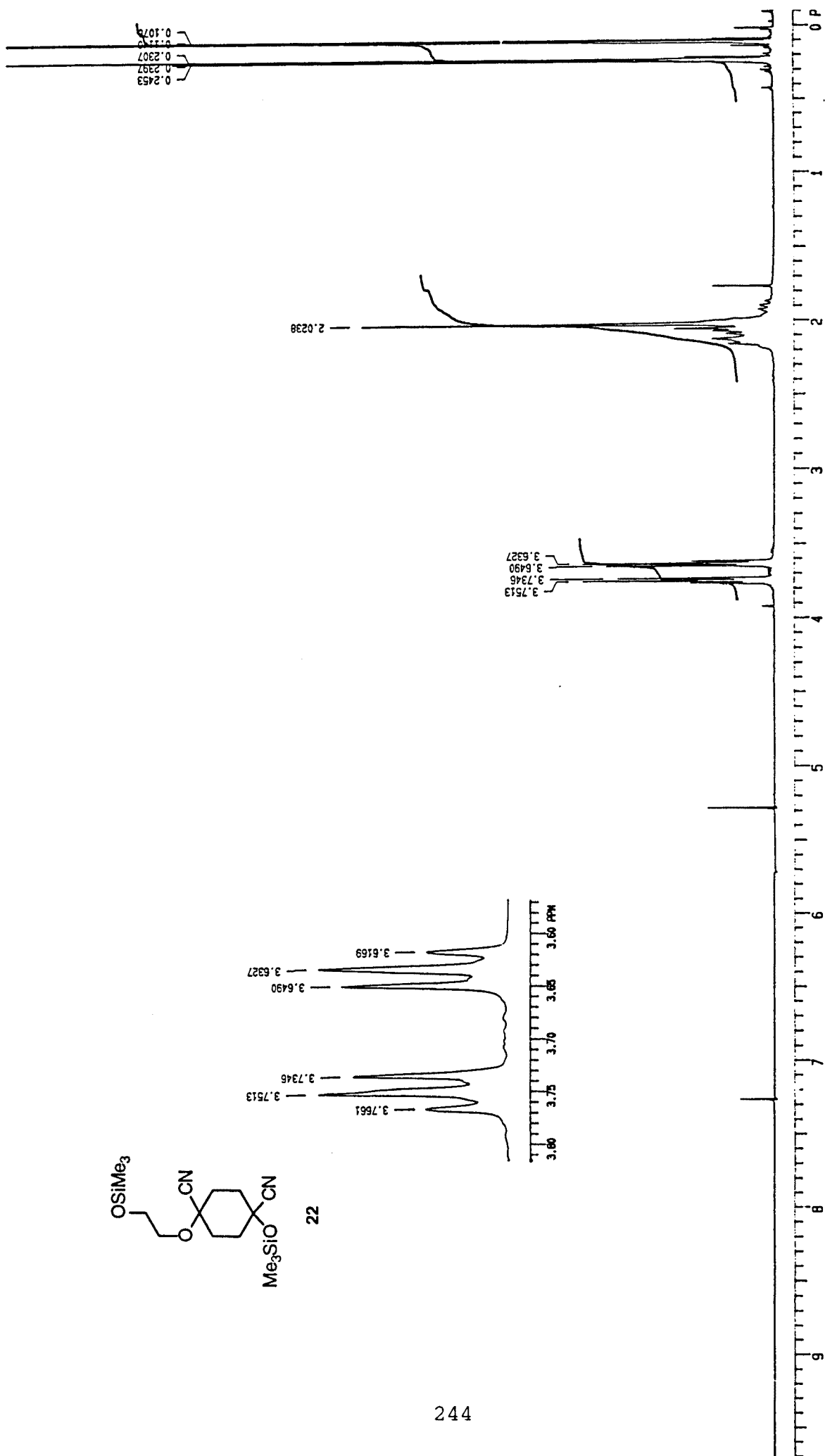
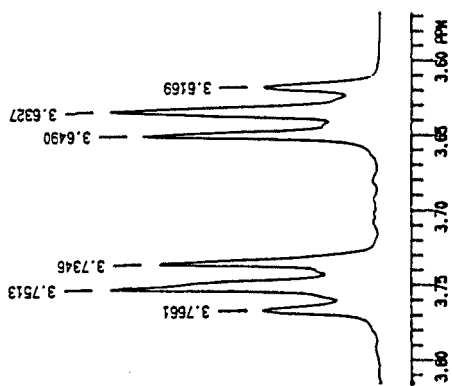
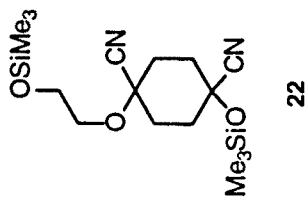




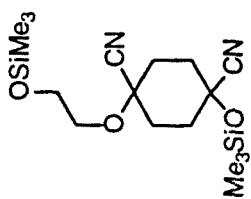
4-(N-Benclitricloroacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (21)



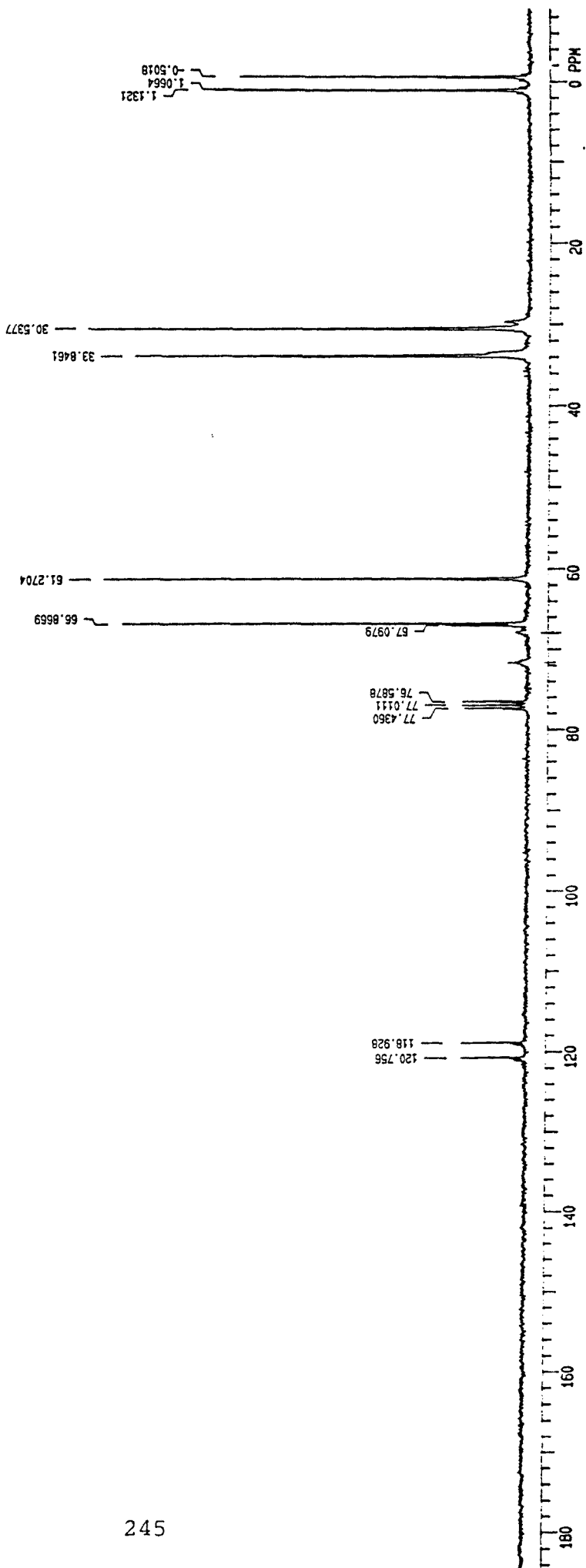
4-(N-Benzyldichloroacetamido)-1-cyclohexenecarbonitrilo (21)



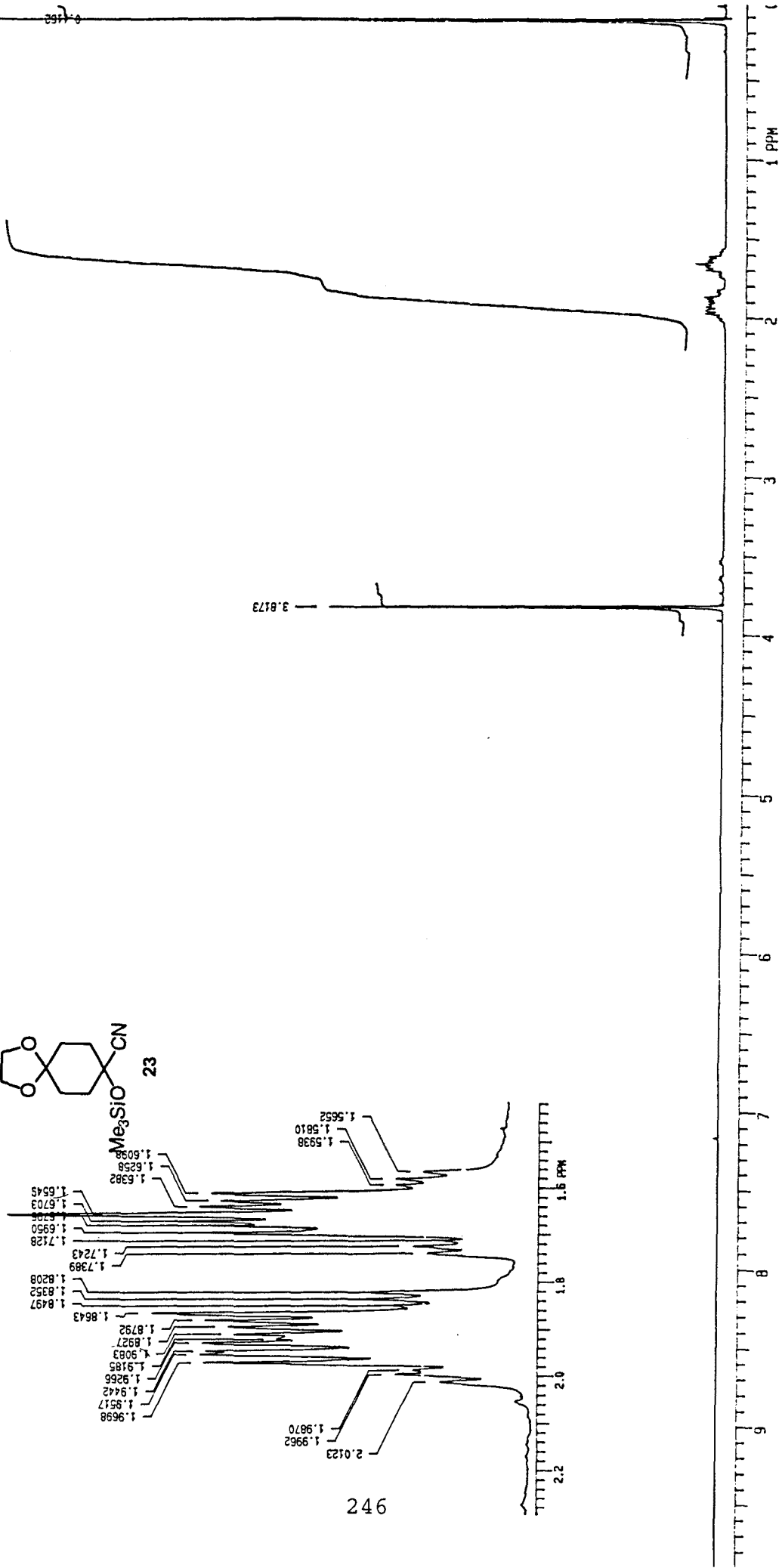
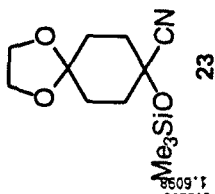
1-Trimetilsililoxi-4-[2-(trimetilsililoxi)etoxi]ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo (22)



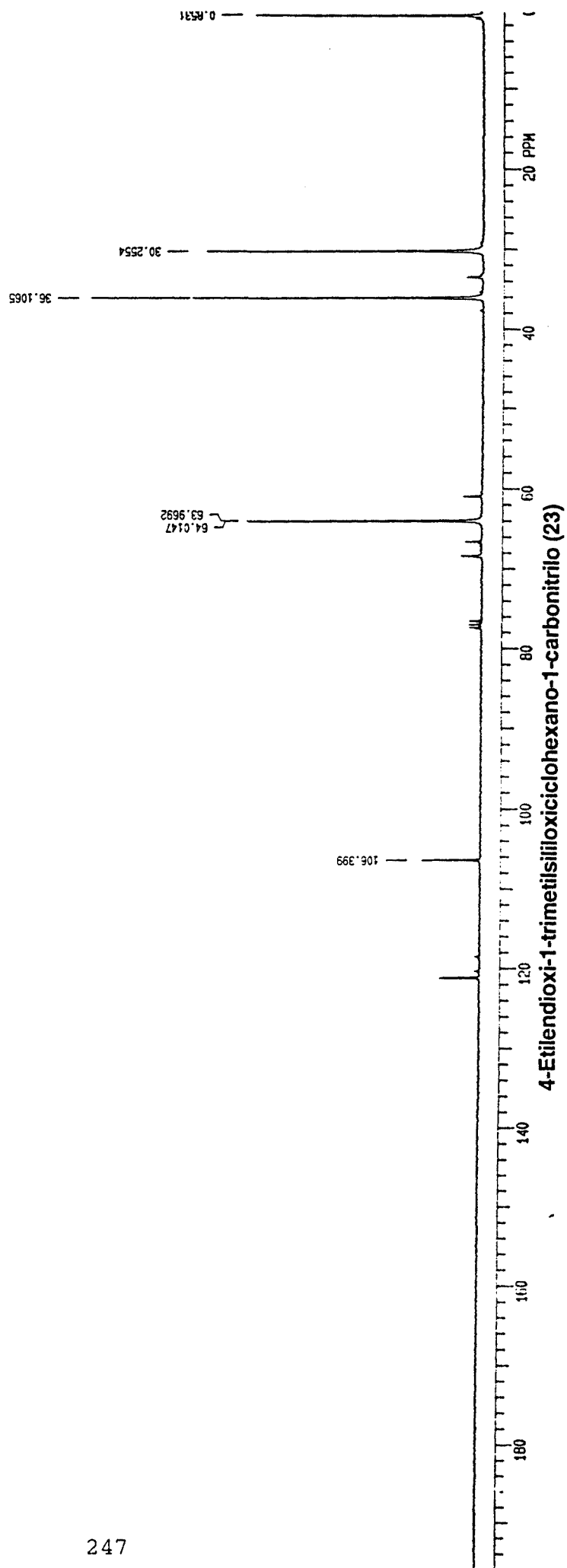
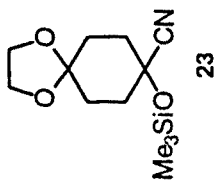
22

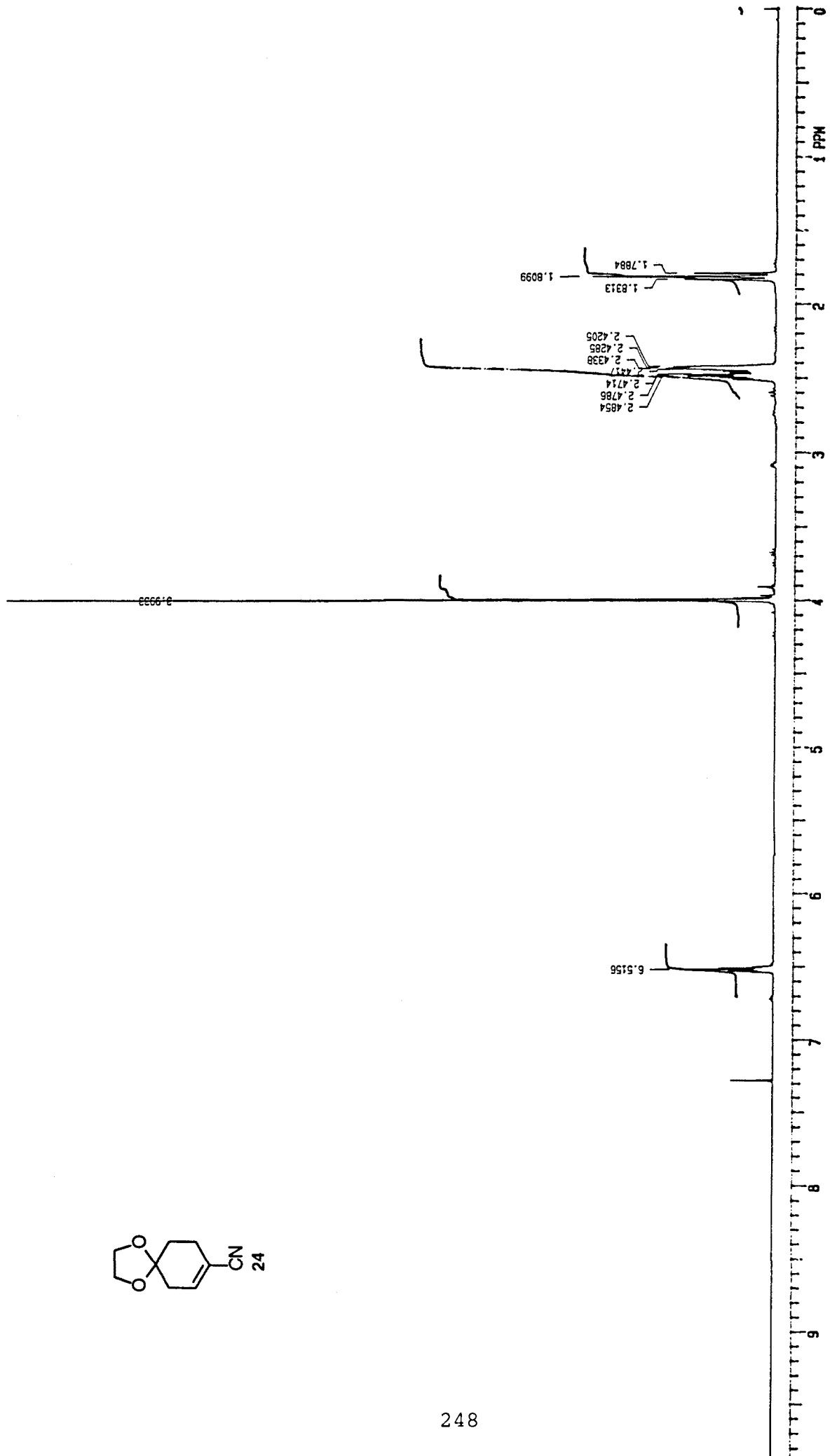
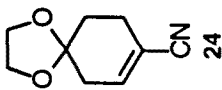


1-Trimetisililoxi-4-[2-(trimetisililoxi)etoxi]ciclohexano-1,4-dicarbonitrilo (22)

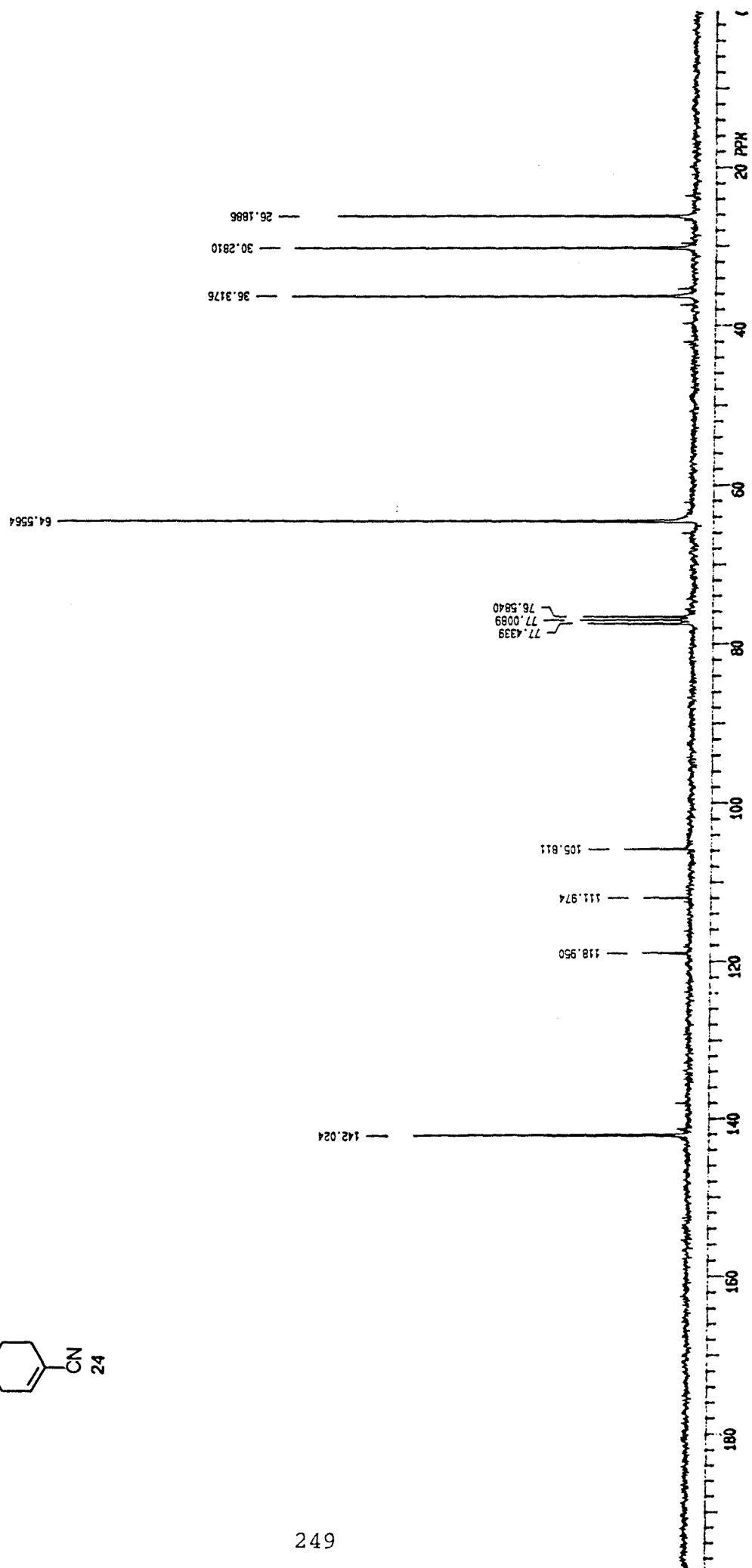
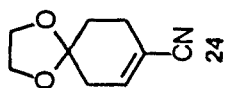


4-Etilendioxi-1-trimetilsilioxihexano-1-carbonitrilo (23)



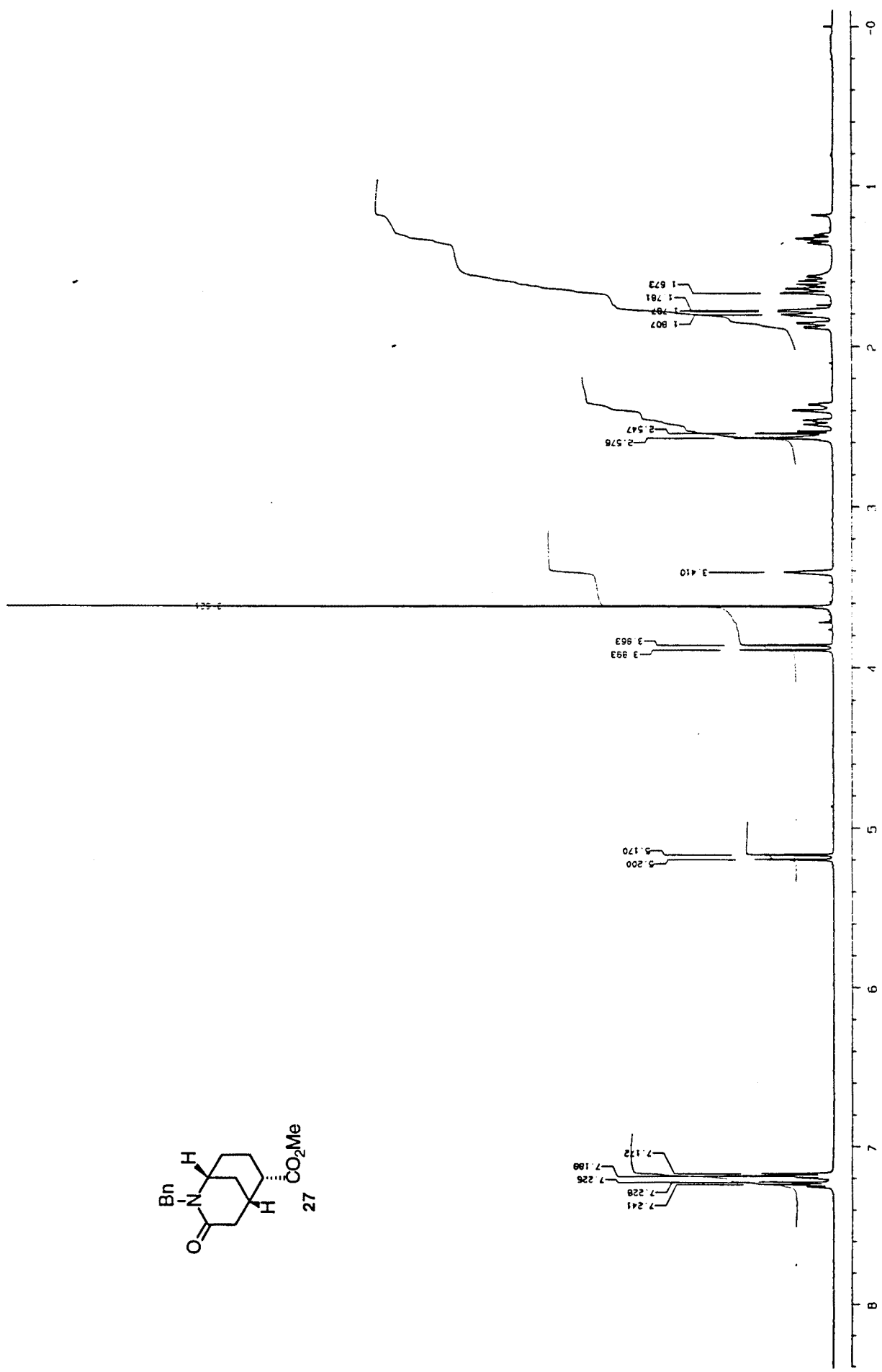
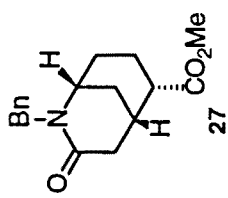


4-Etilendioxi-1-ciclohexenocarbonitrilo (24)

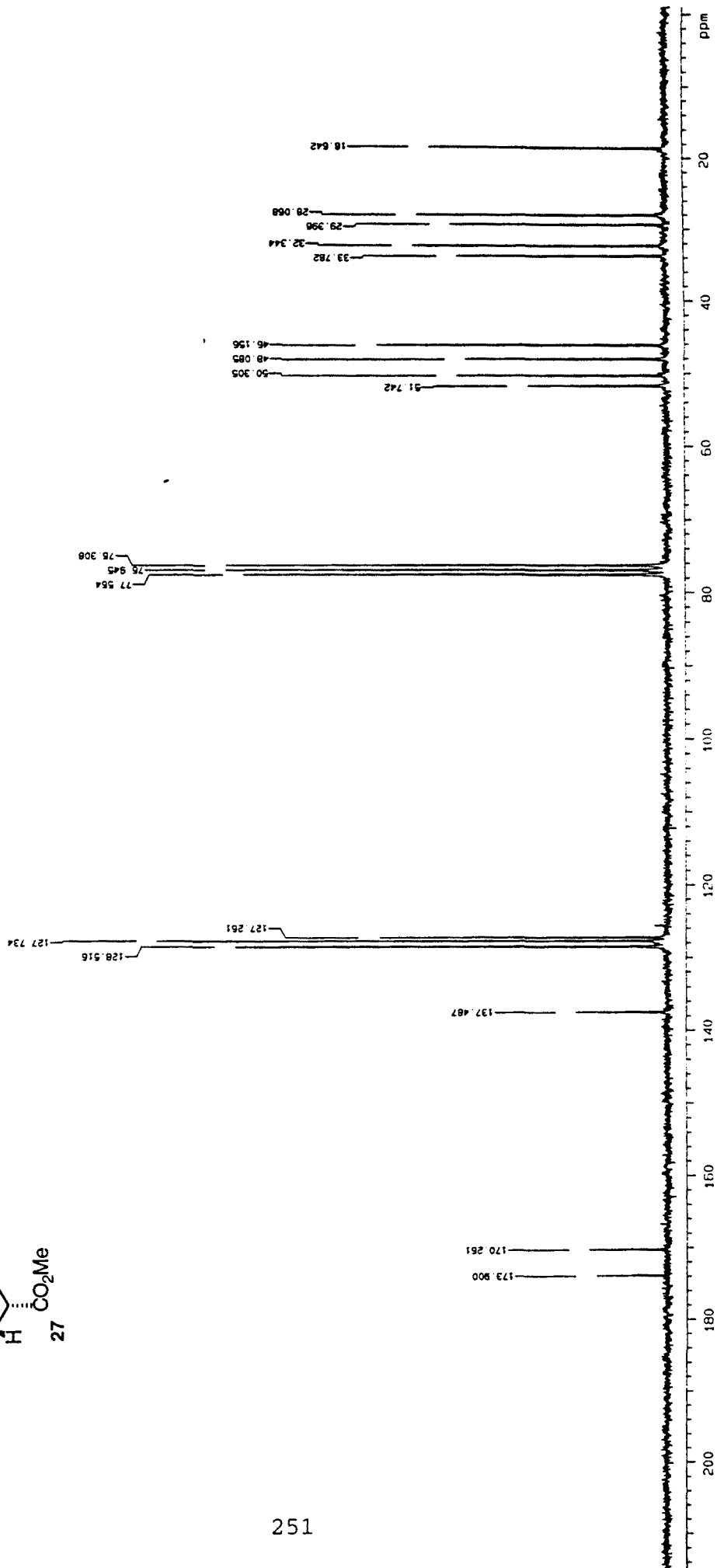
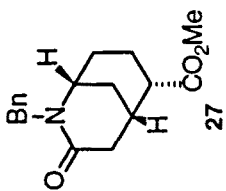


4-Etilendioxi-1-ciclohexenocarbonitrilo (24)

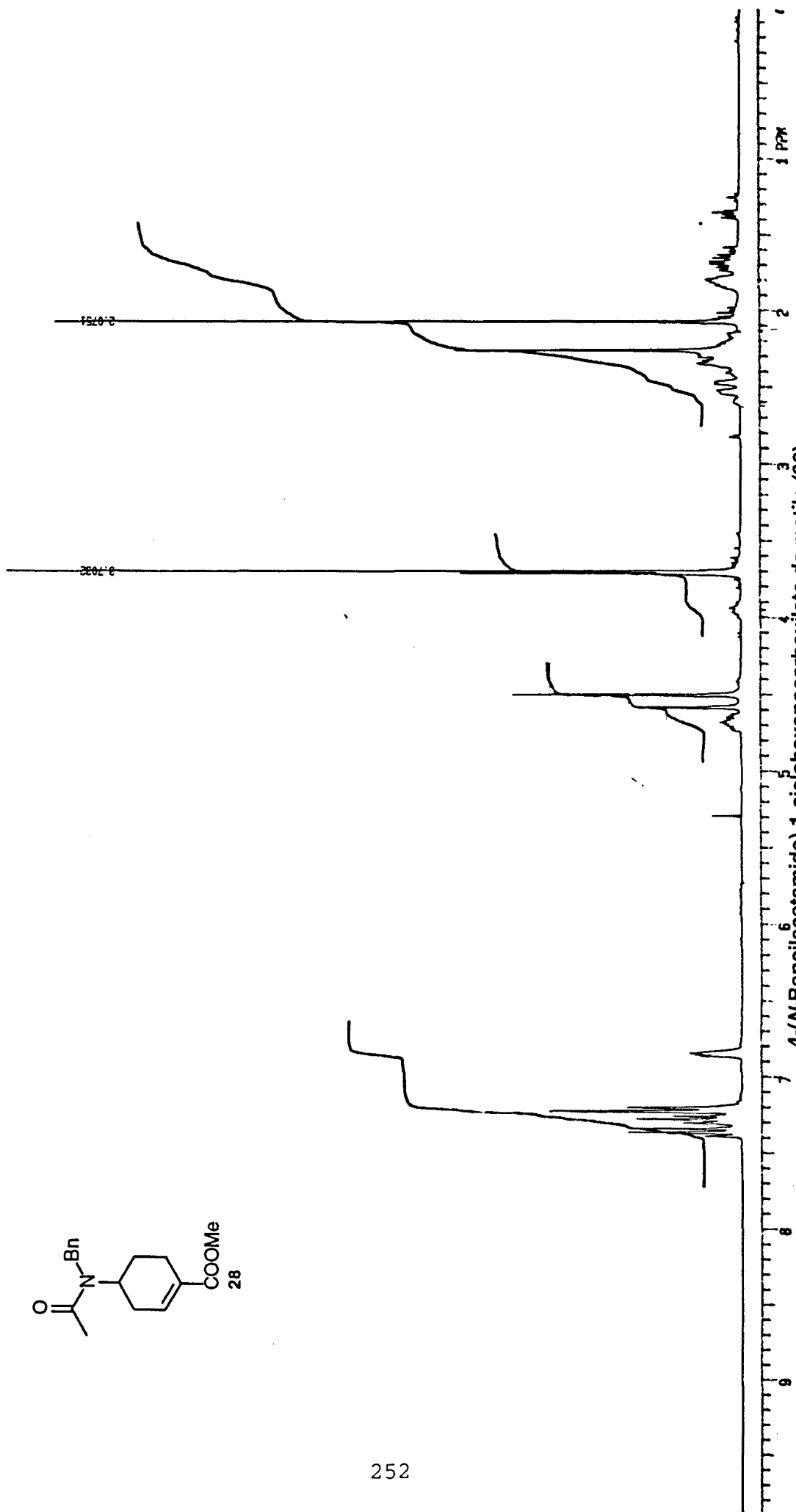
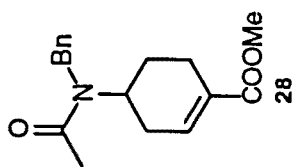


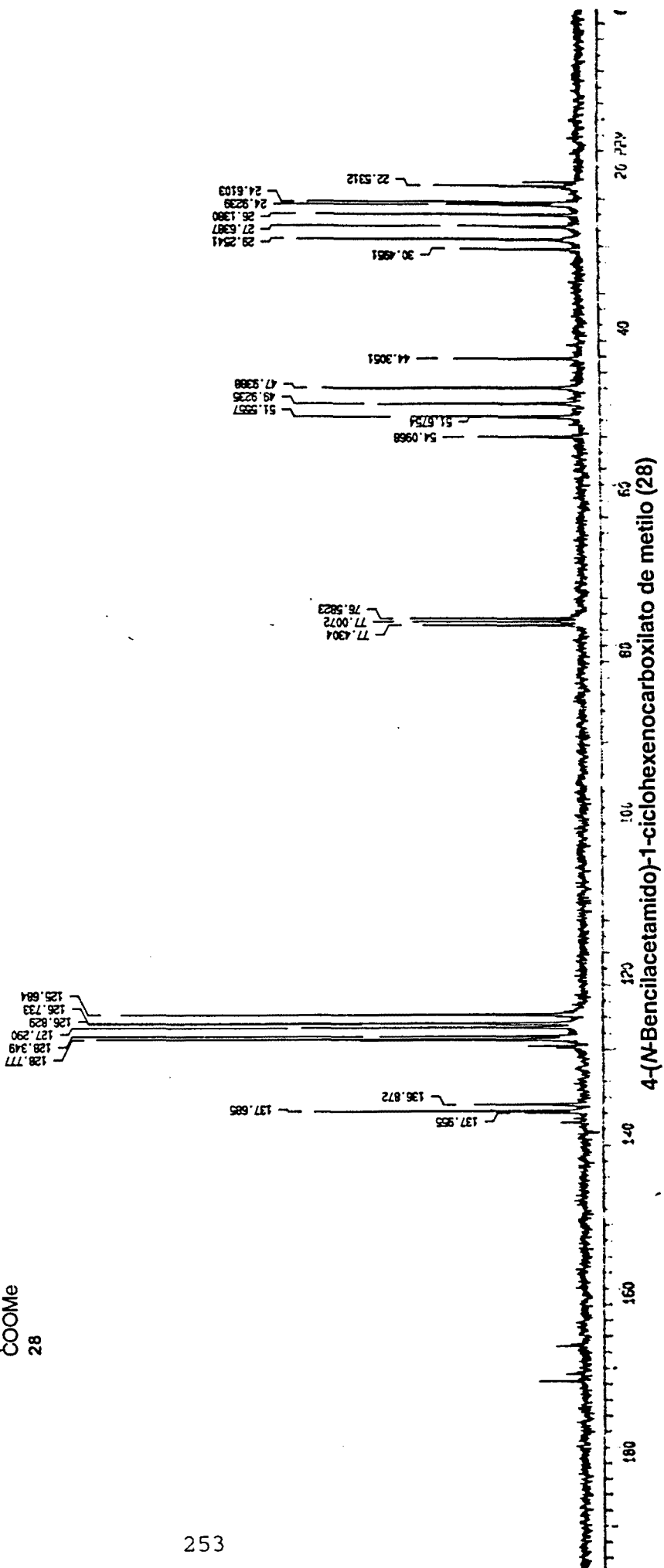
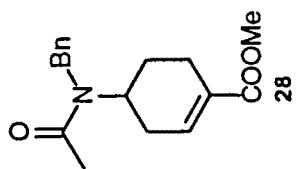


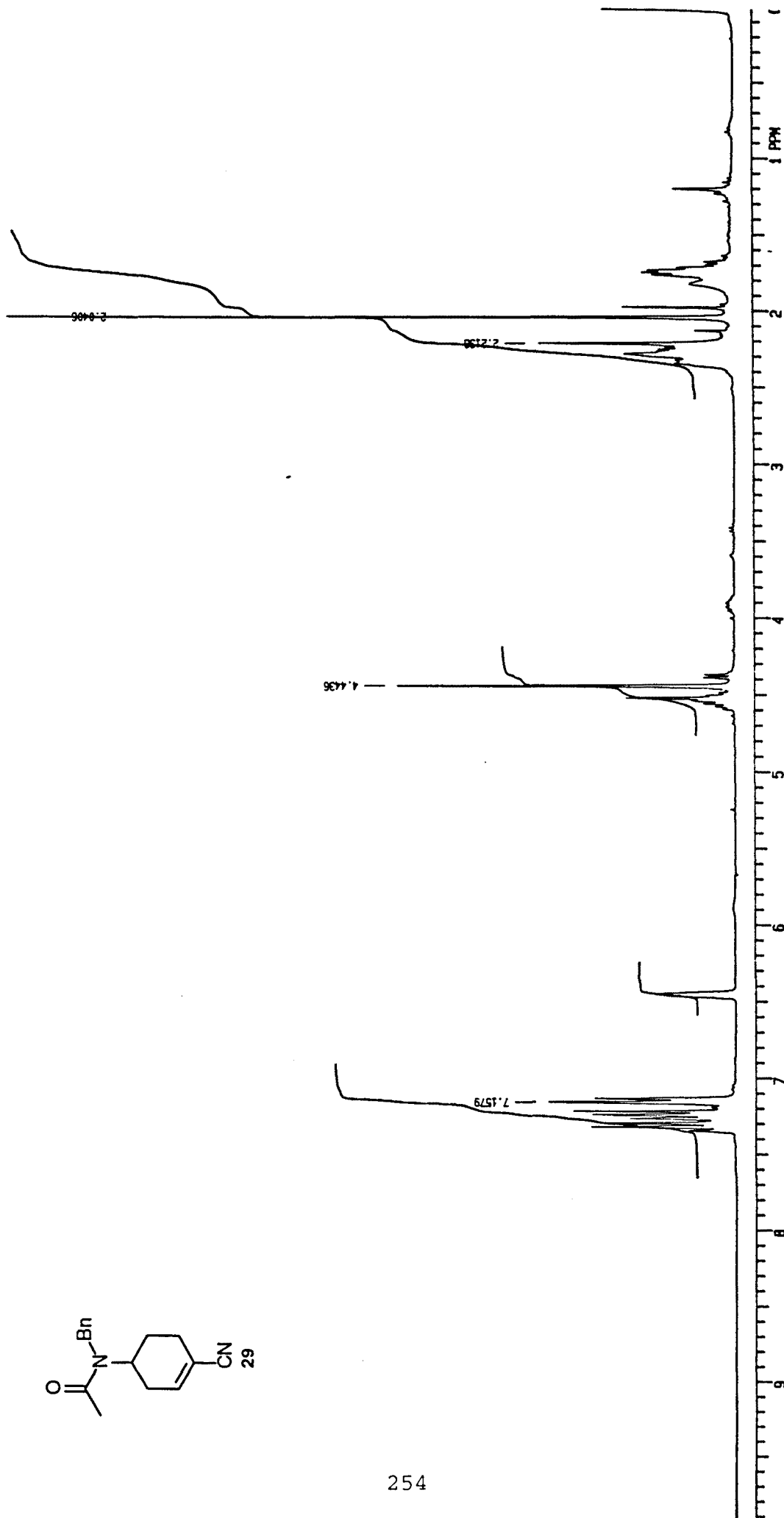
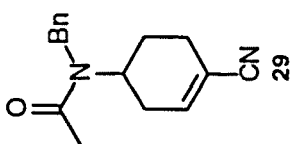
(1R, 5SR, 6SR)-2-Bencil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carboxylato de metilo (27)



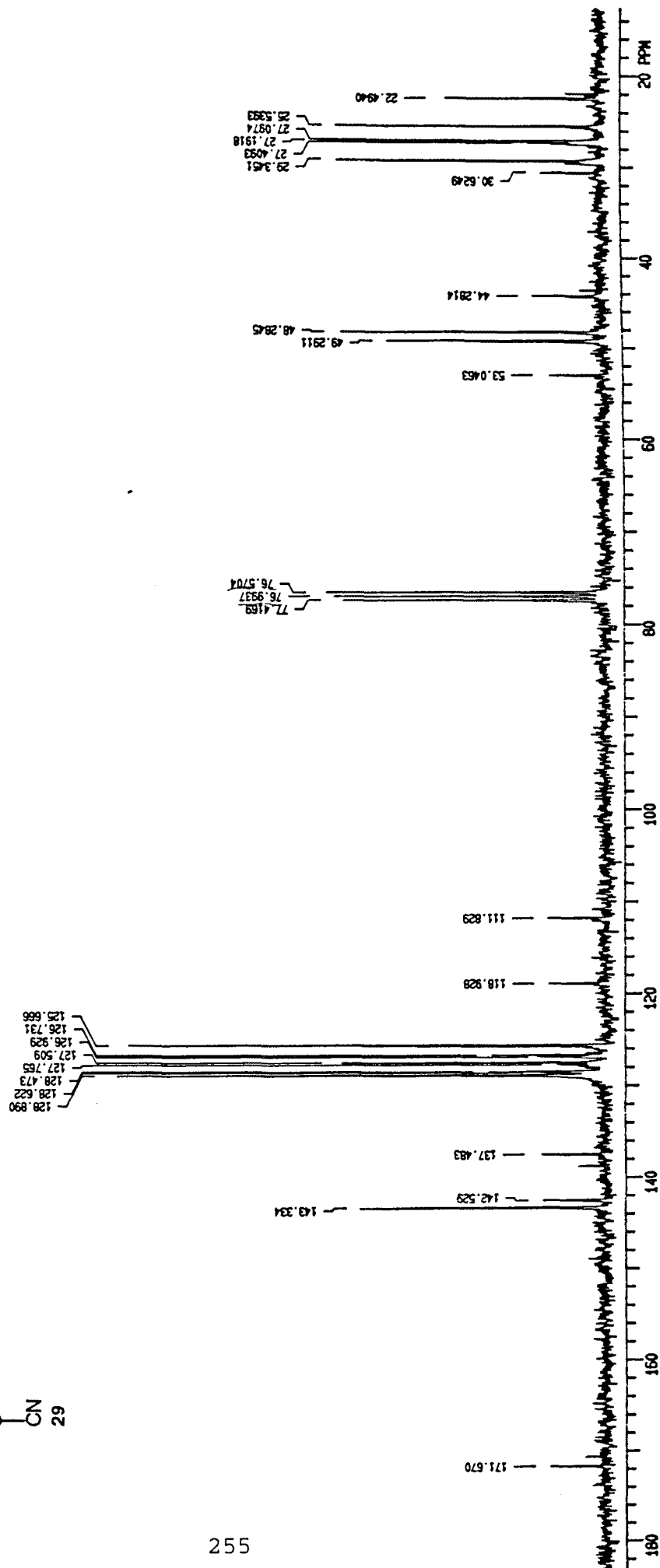
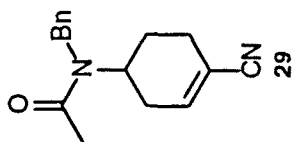
(1*R*, 5*S*, 6*R*)-2-Benzil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carboxilato de metilo (**27**)



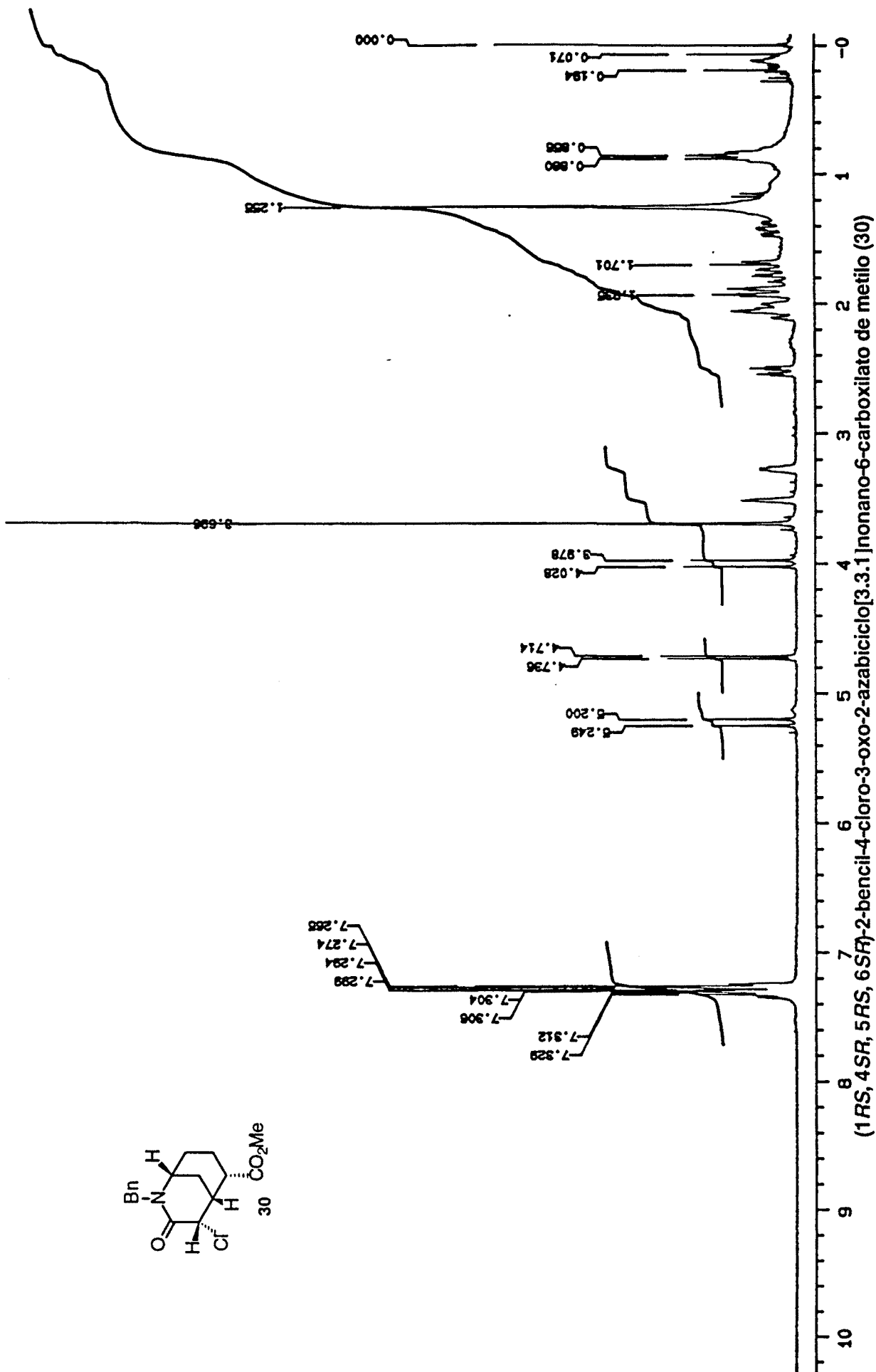
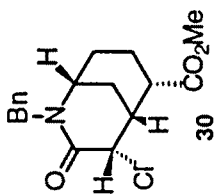


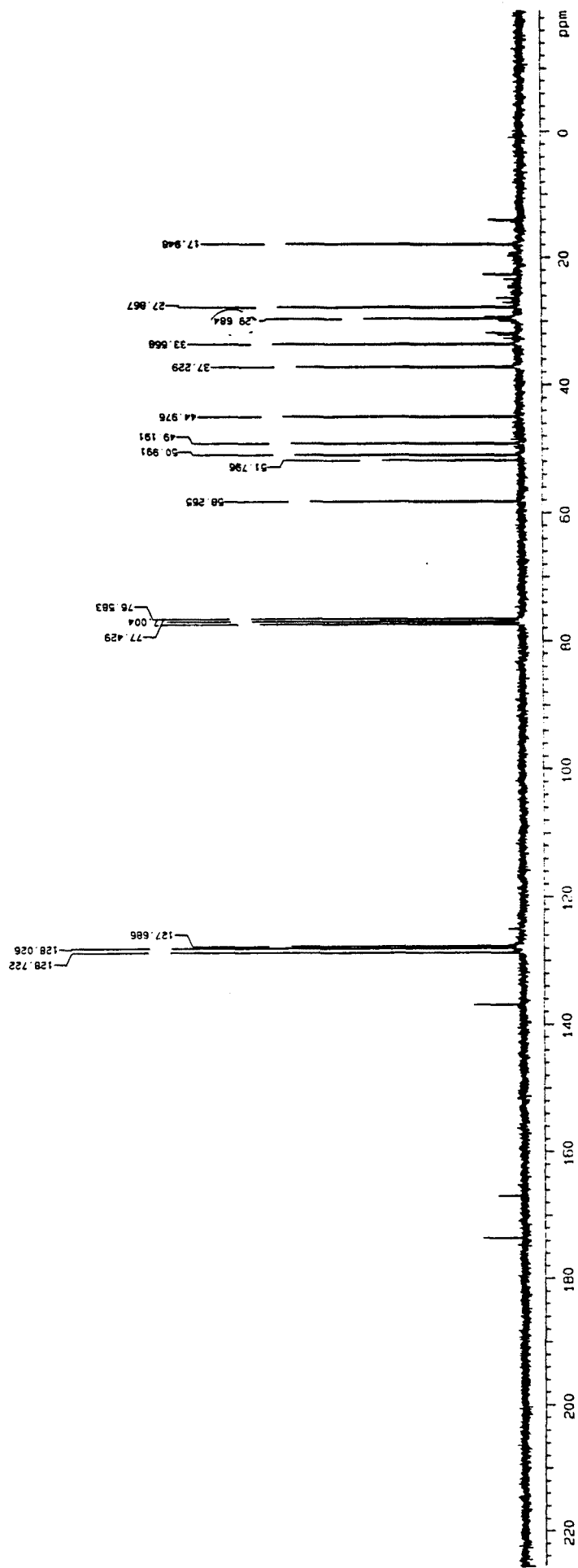
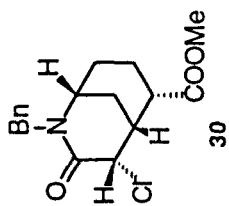


4-(N-Bencilacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (29)



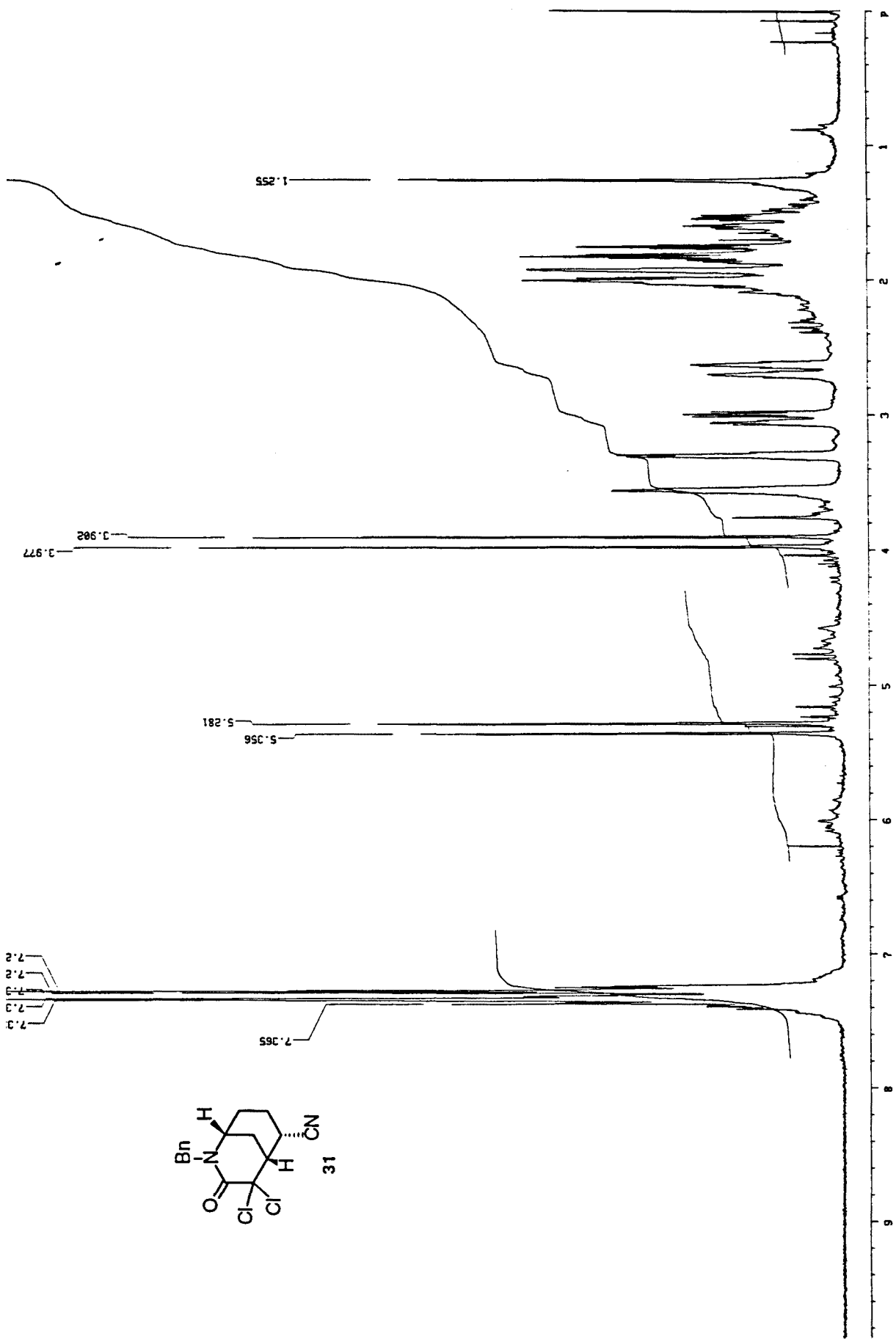
4-(N-benzilacetamido)-1-ciclohexenocarbonitrilo (29)



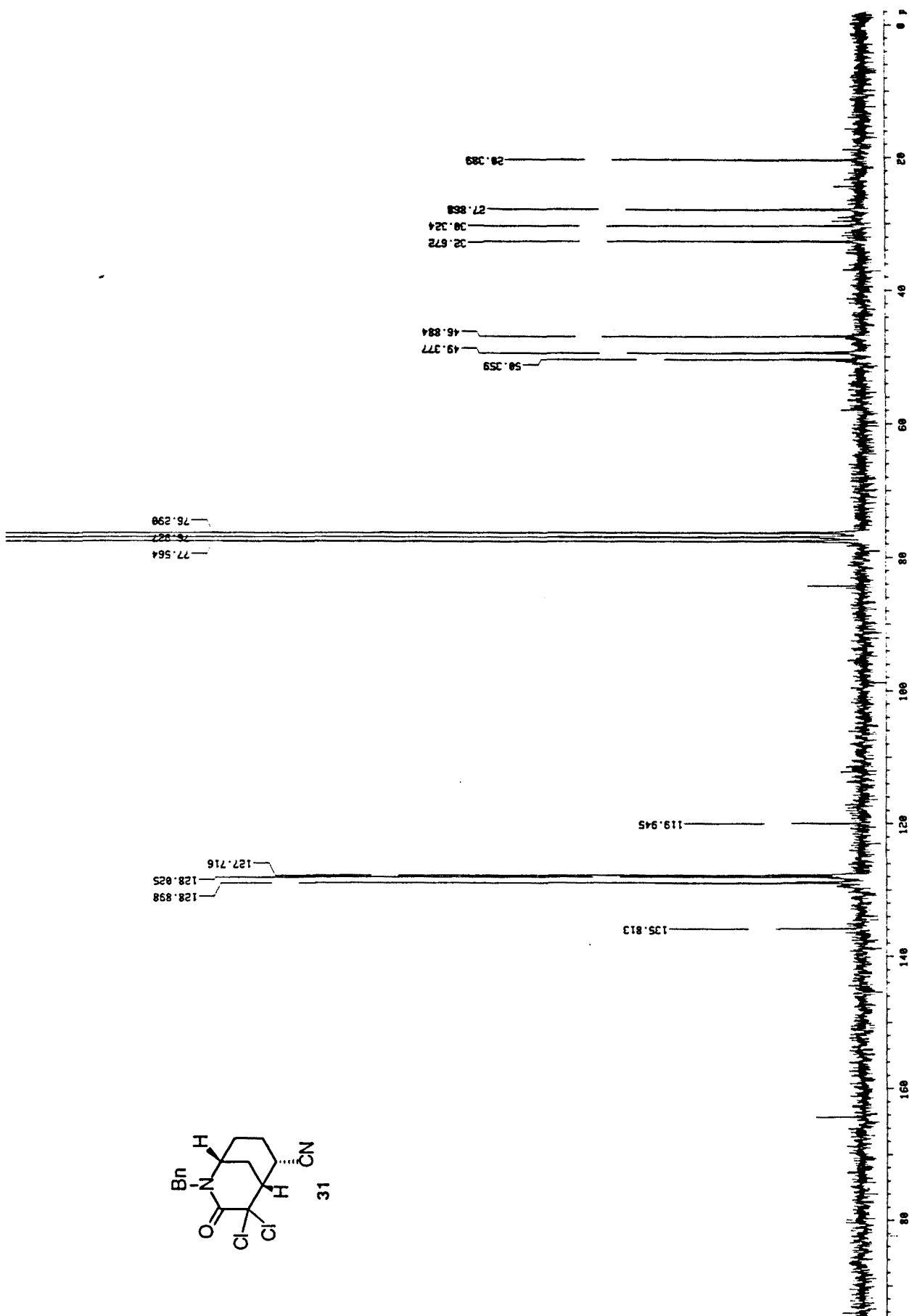
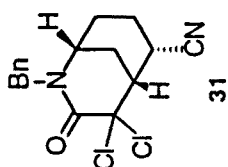


(1R, 4SR, 5RS, 6SR)-2-bencil-4-chloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carboxylato de metilo (30)

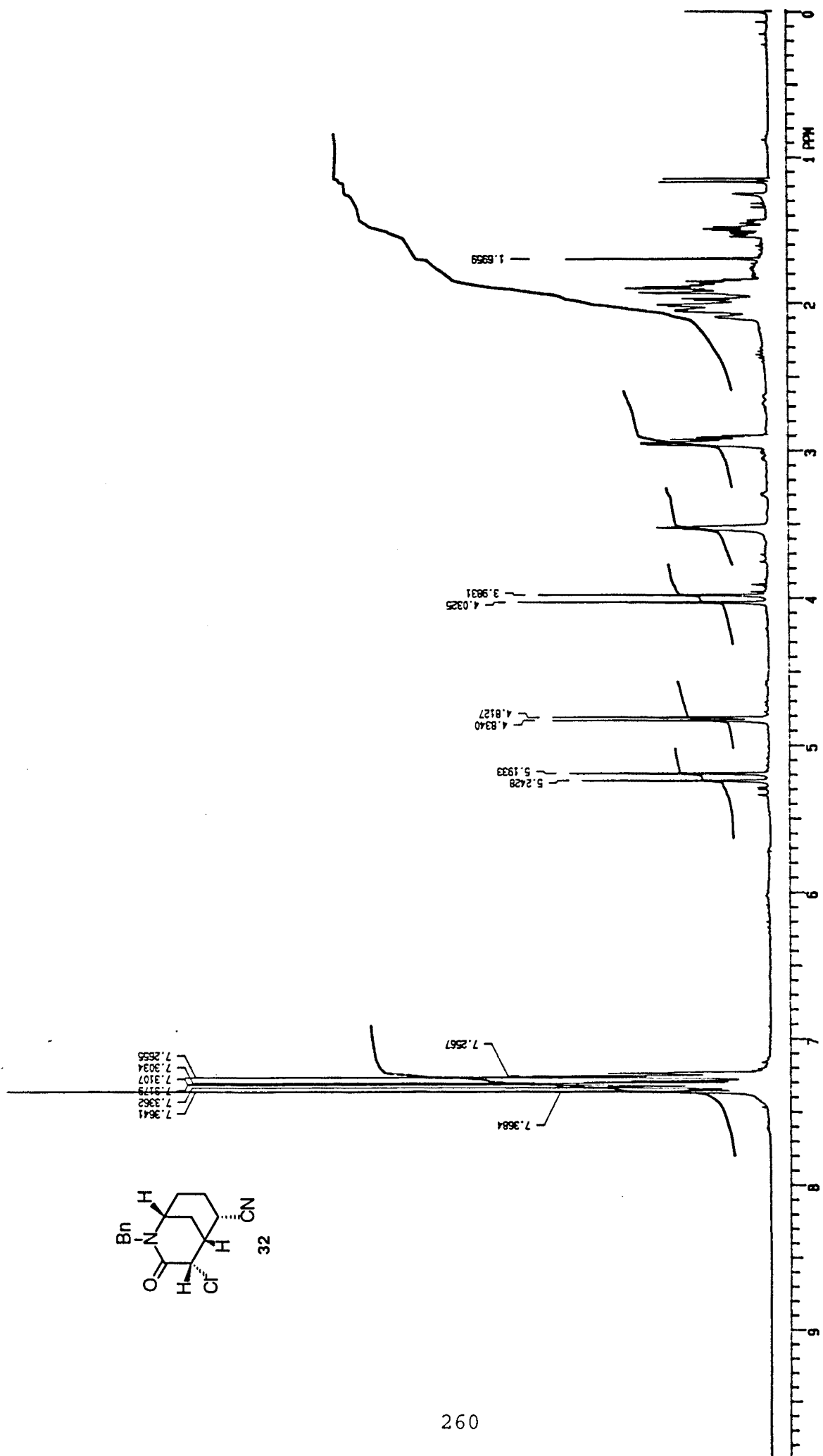
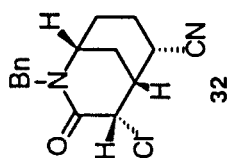




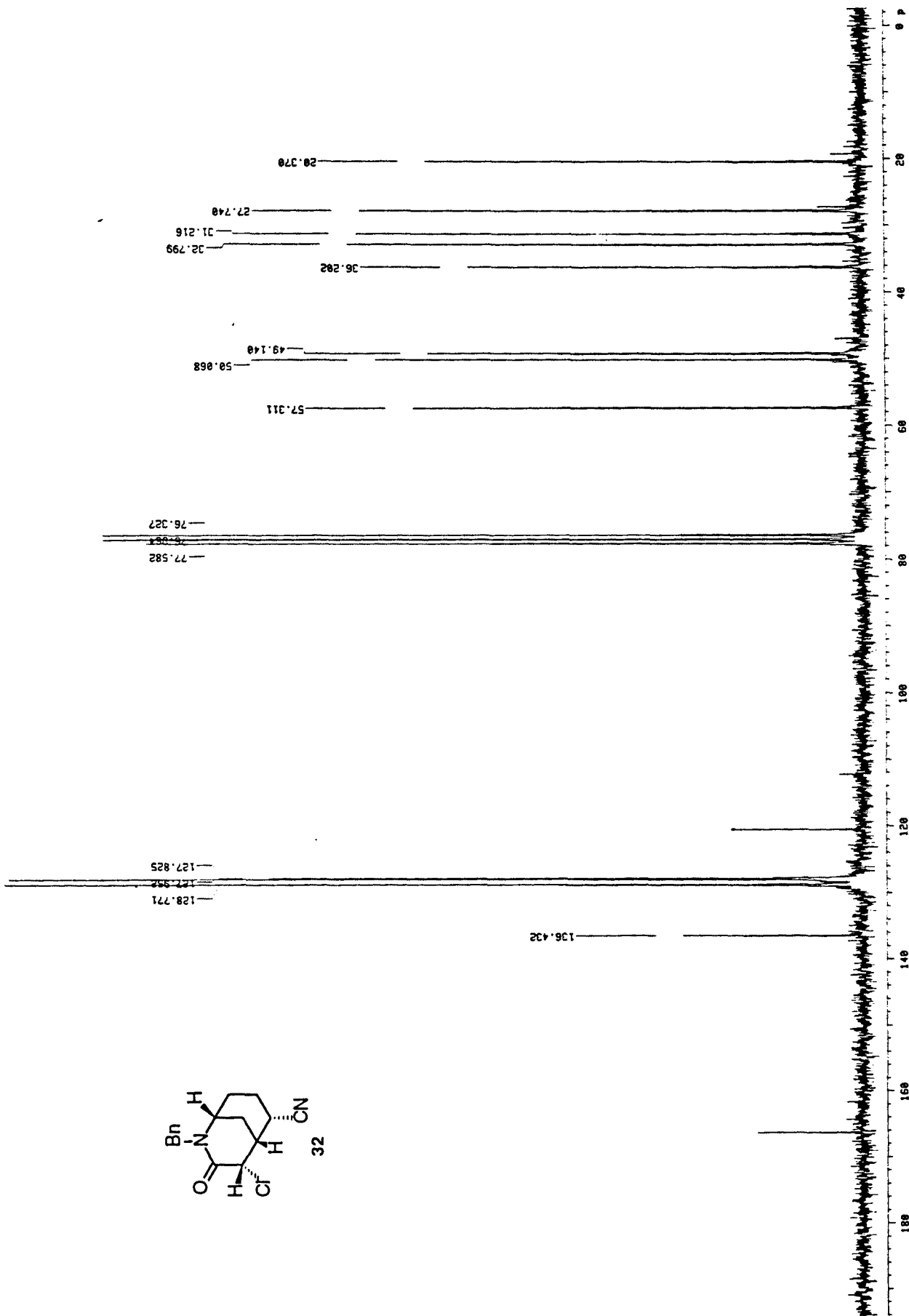
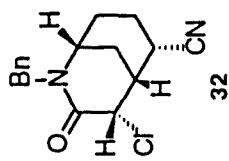
(1*RS*, 5*RS*, 6*SR*)-2-Bencil-4,4-dicloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (31)



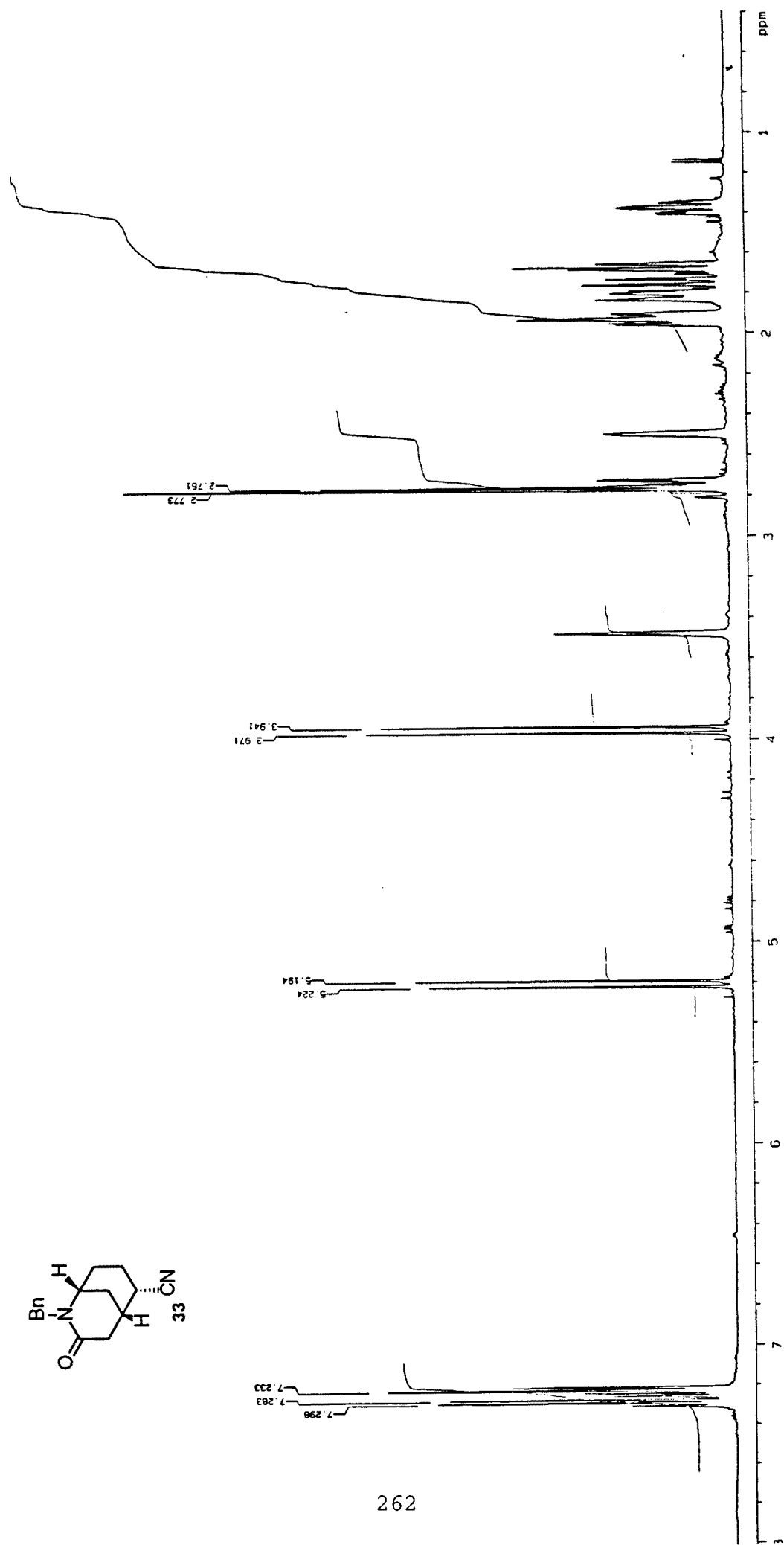
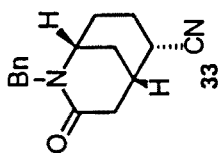
(1*R*, 5*R*, 6*S*)-2-Benyl-4,4-dichloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrile (31)



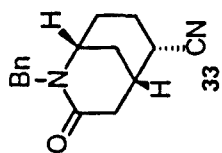
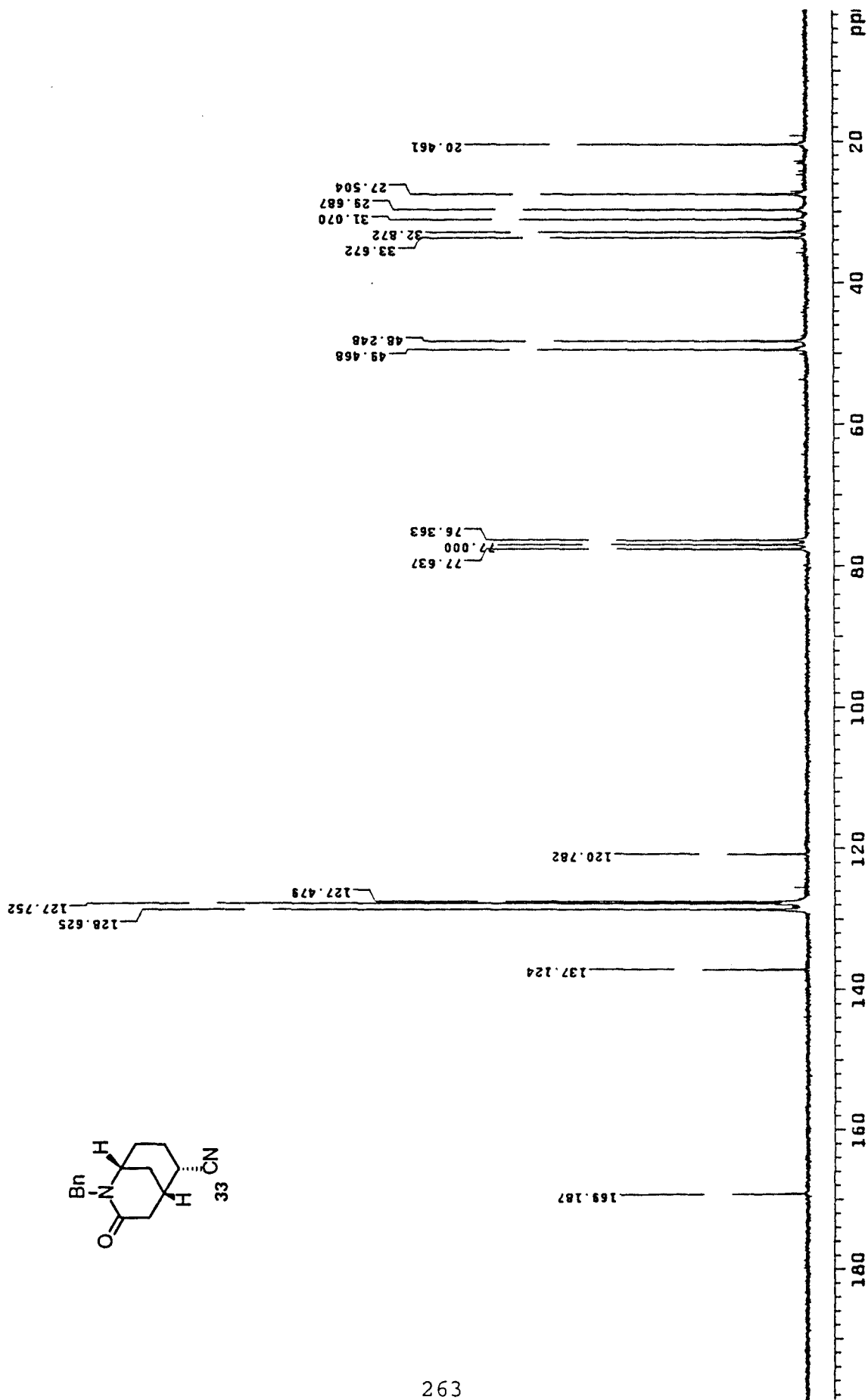
(1R, 4SR, 5RS, 6SR)-2-bencil-4-chloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (32)



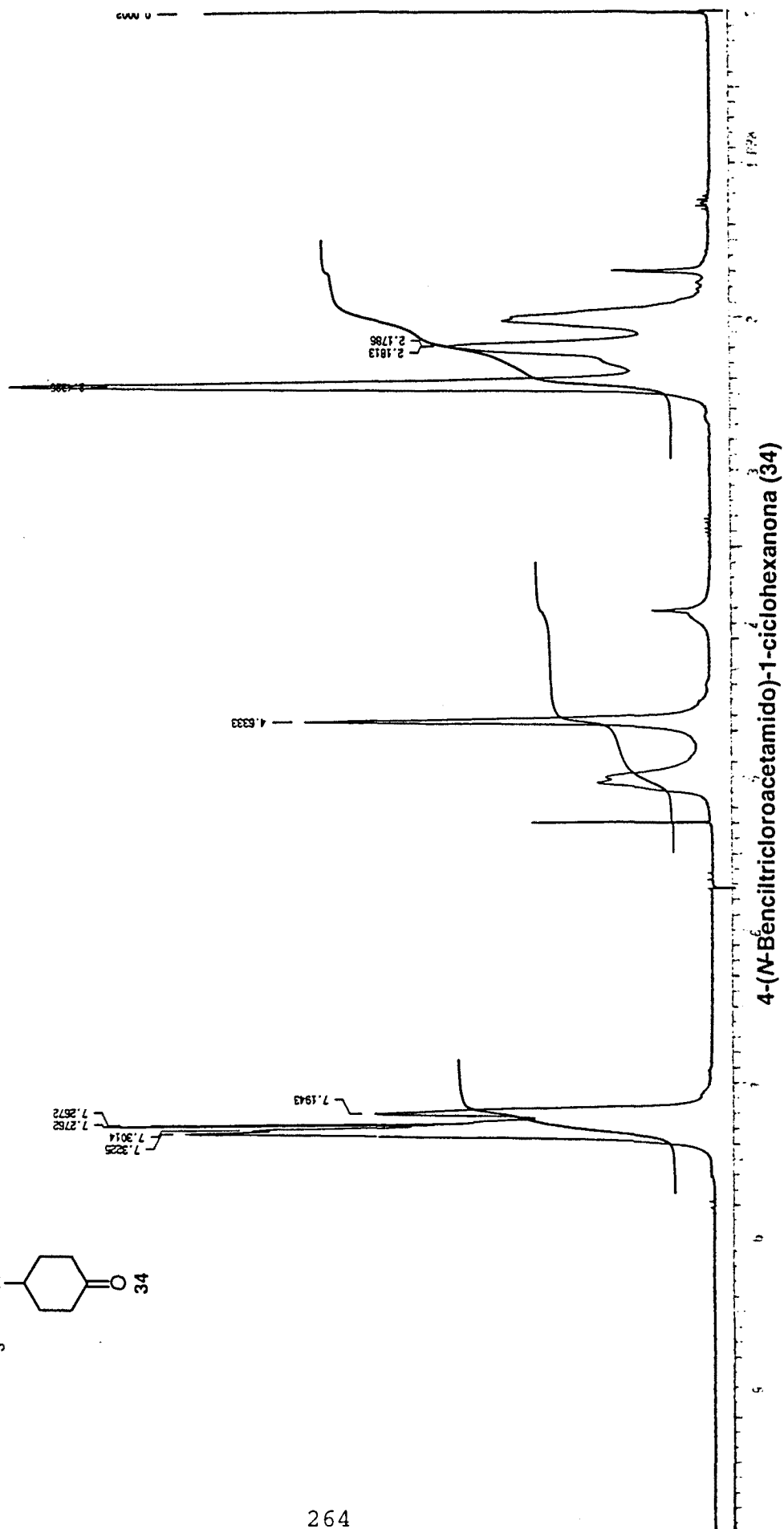
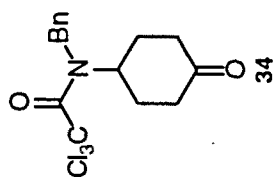
(1R, 4SR, 5RS, 6SR)-2-Bencil-4-chloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (32)

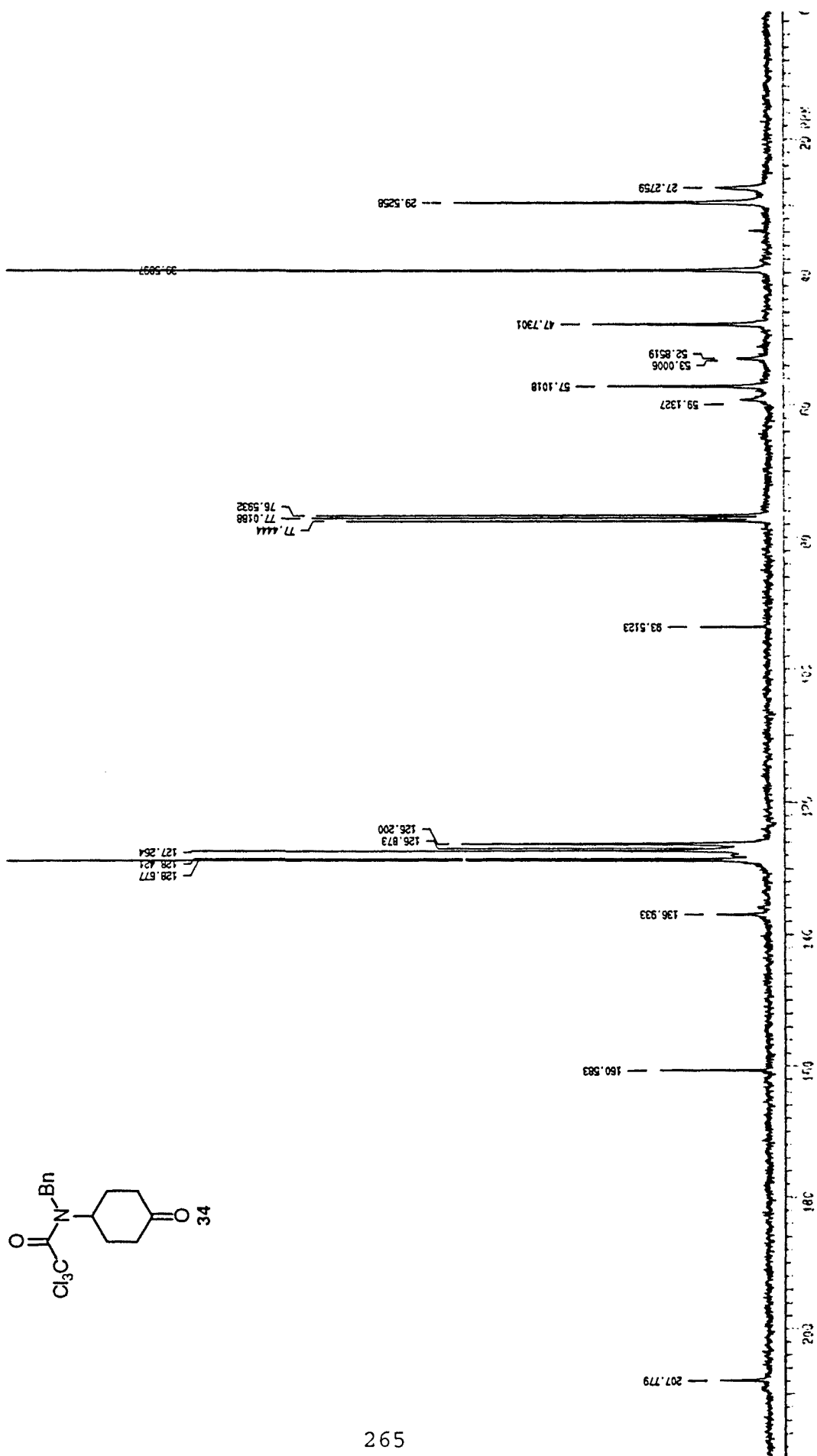
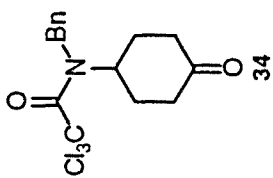


(1*RS*, 5*RS*, 6*SA*)-2-bencil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (33)



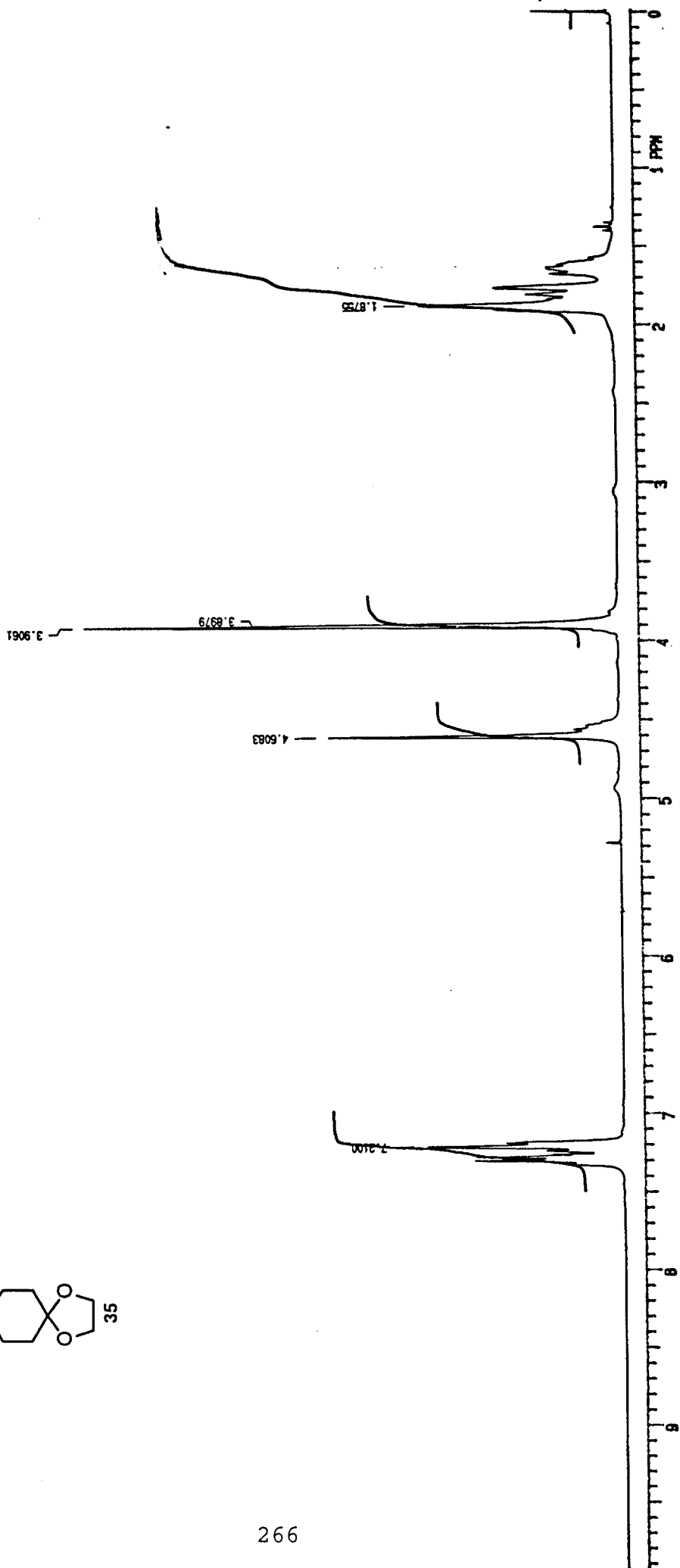
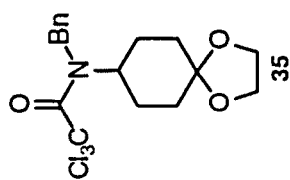
(1R, 5RS, 6S)-2-benzyl-4-chloro-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrile (33)



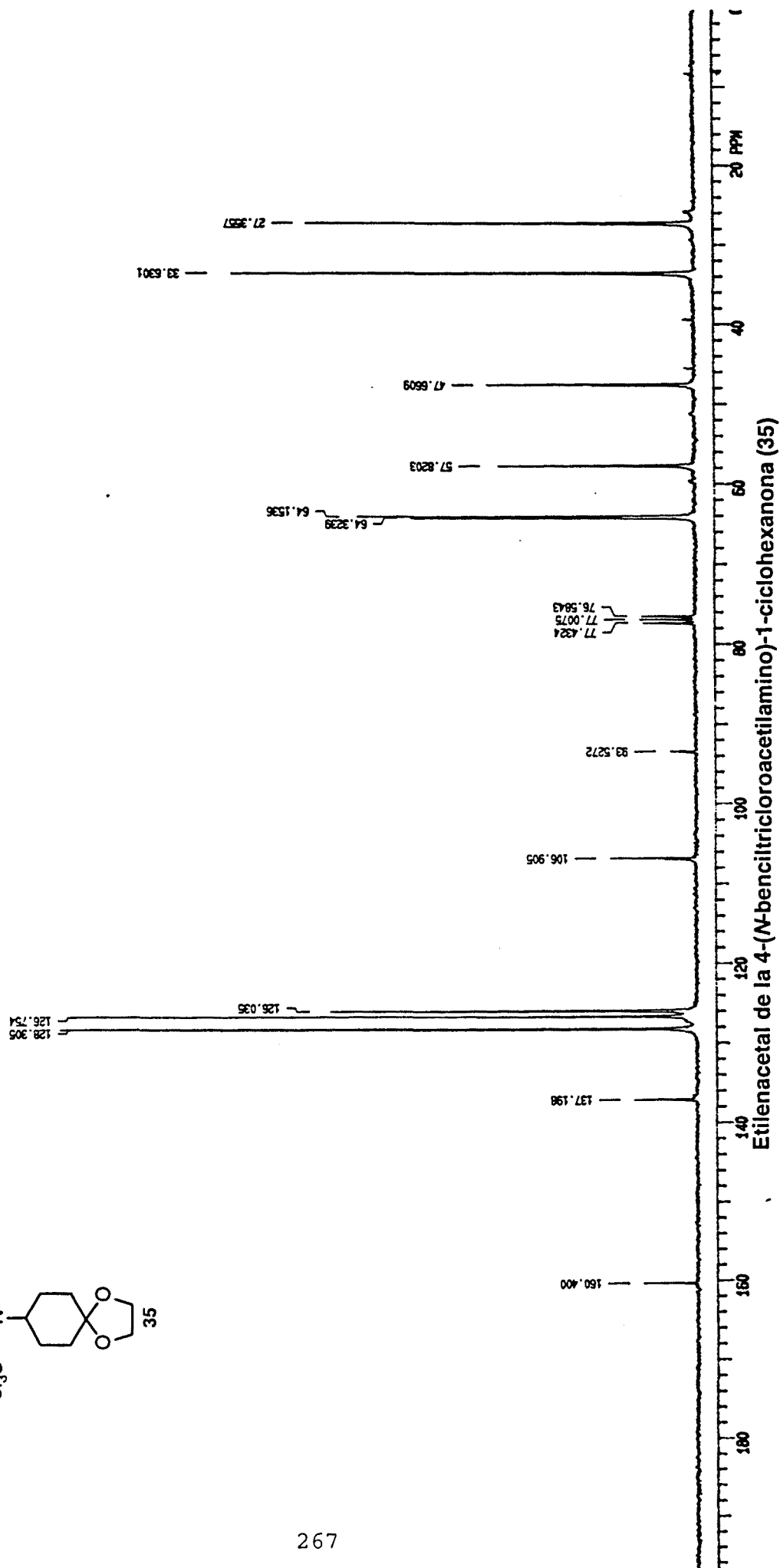
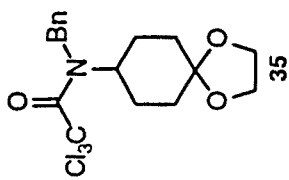


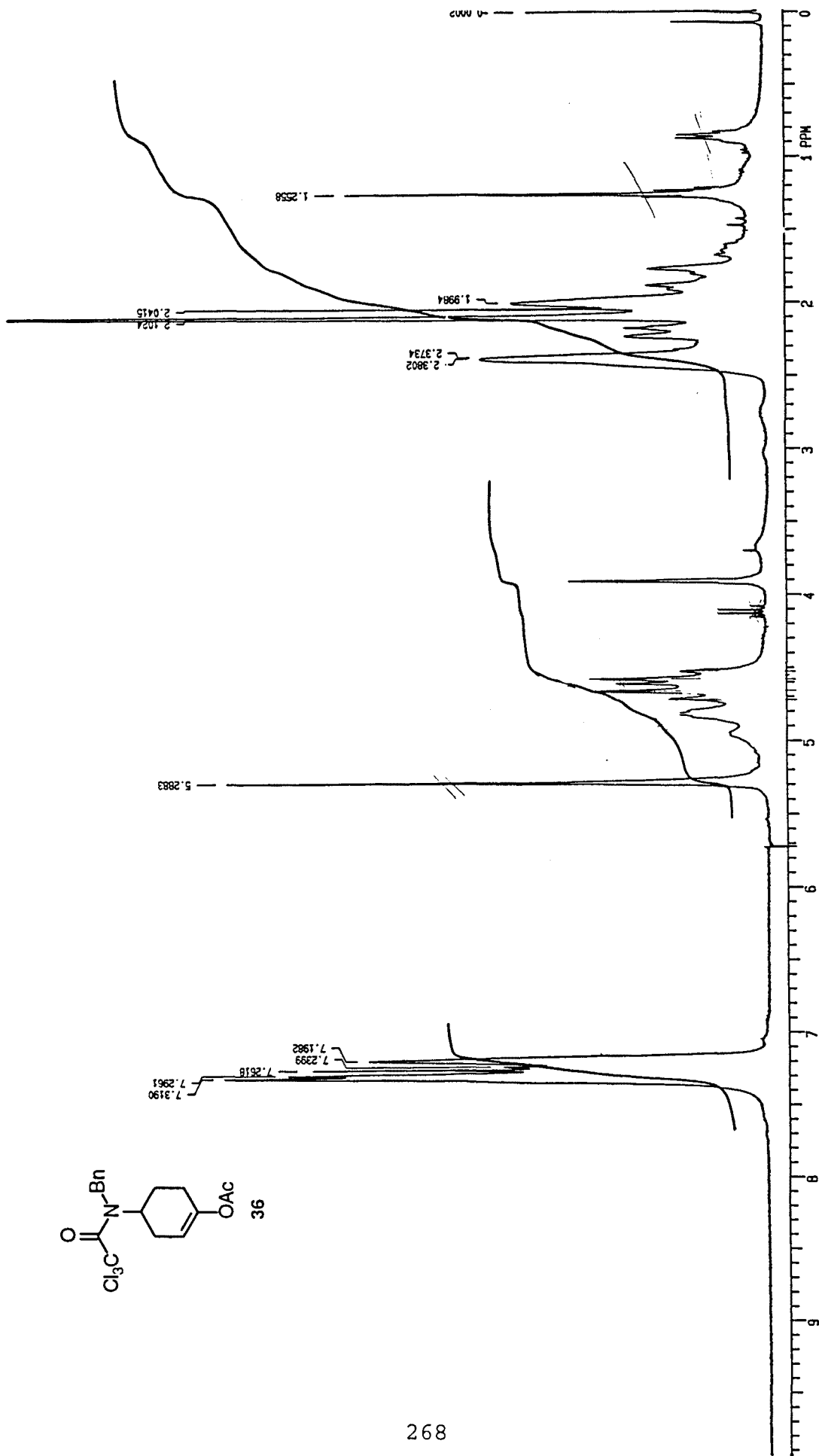
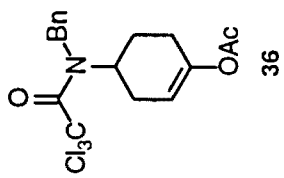
4-(N-Beniltricloroacetamido)-1-ciclohexano (34)



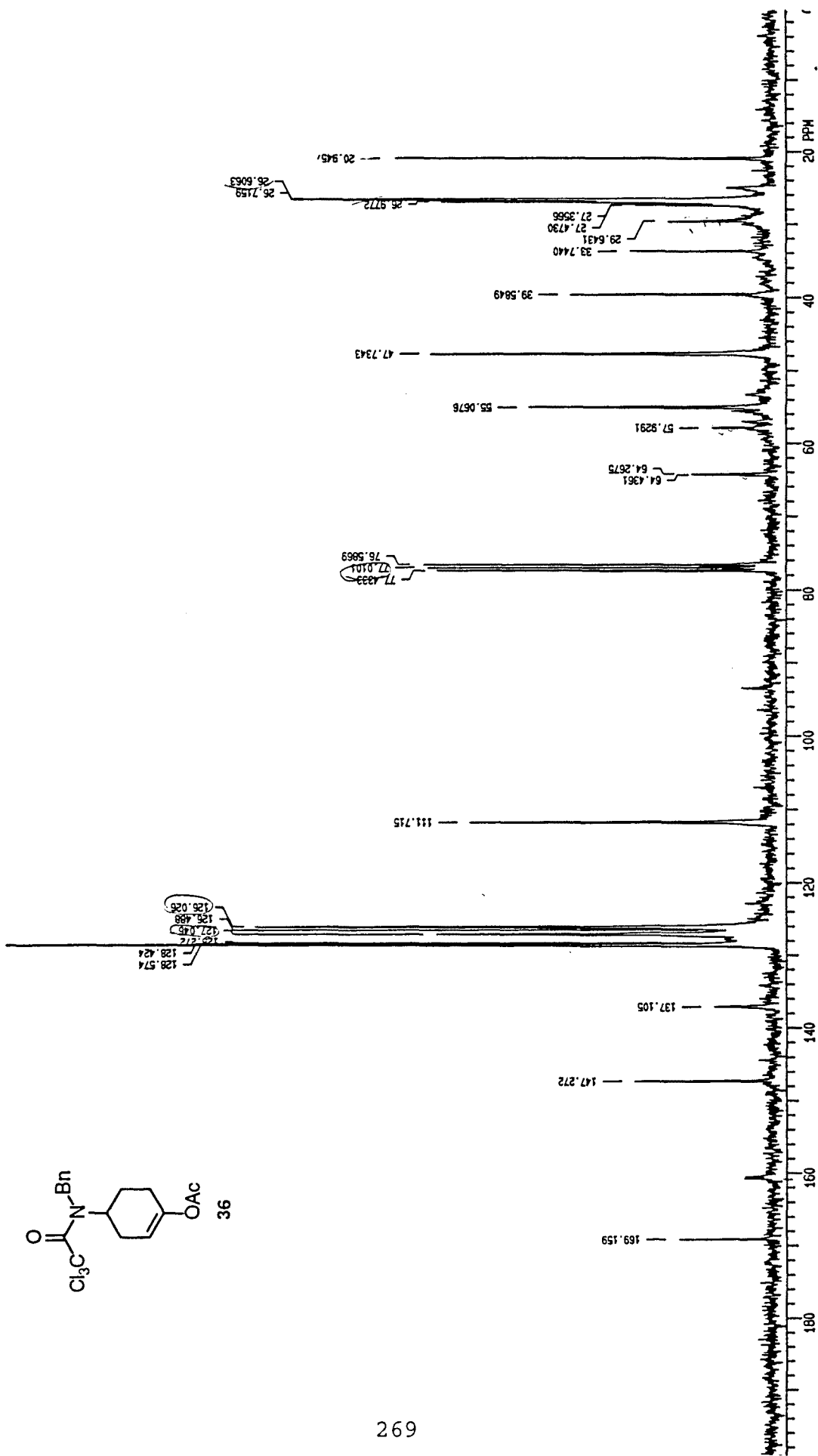
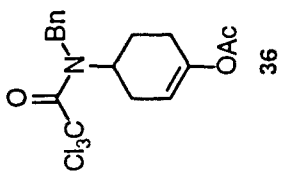


Etilenacetal de la 4-(N-benciltricroacetilamino)-1-ciclohexanona (35)

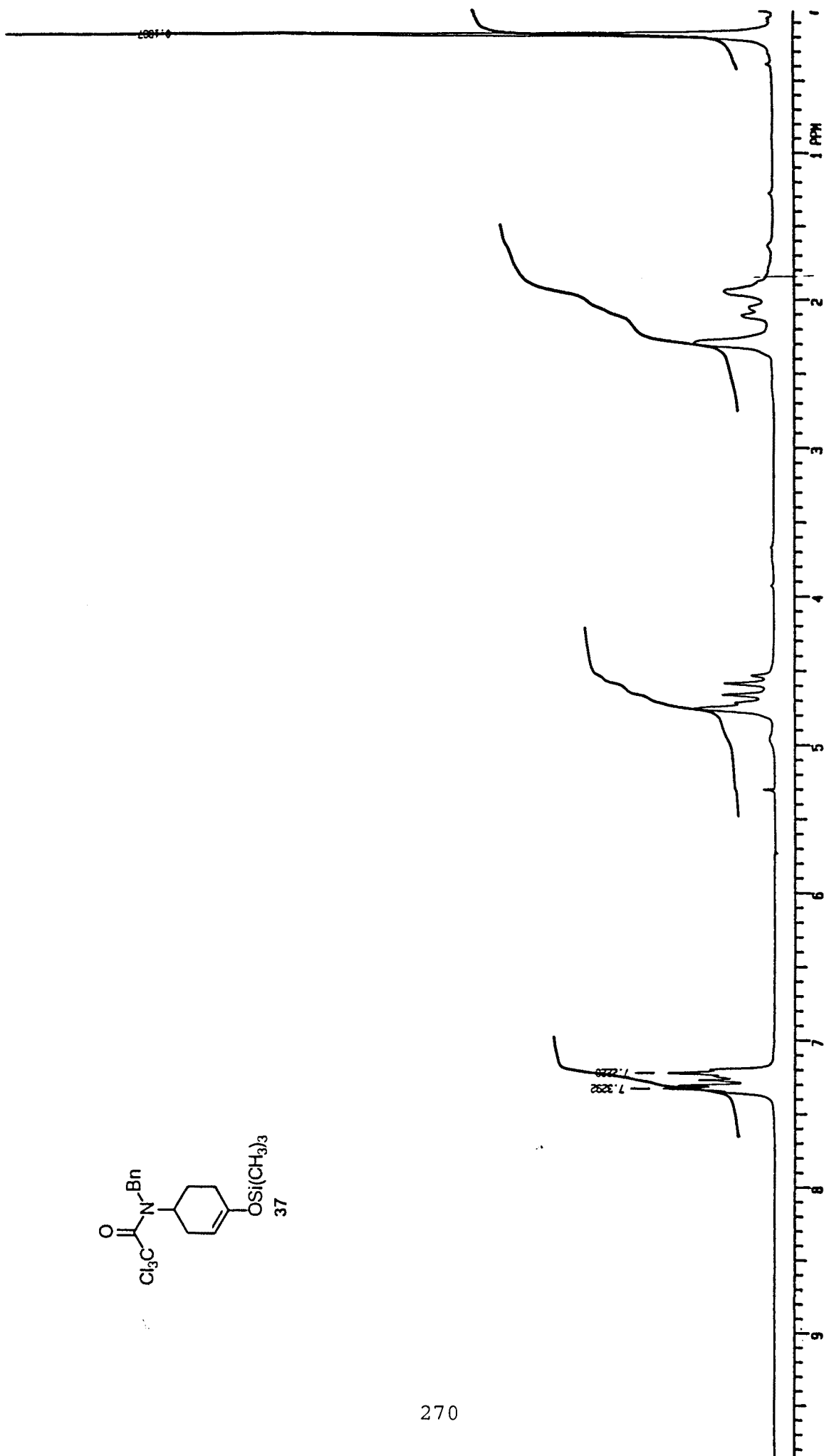
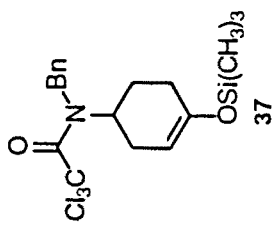




Acetato de 4-(*N*-benciltricloracetamido)-1-ciclohexenilo (36)

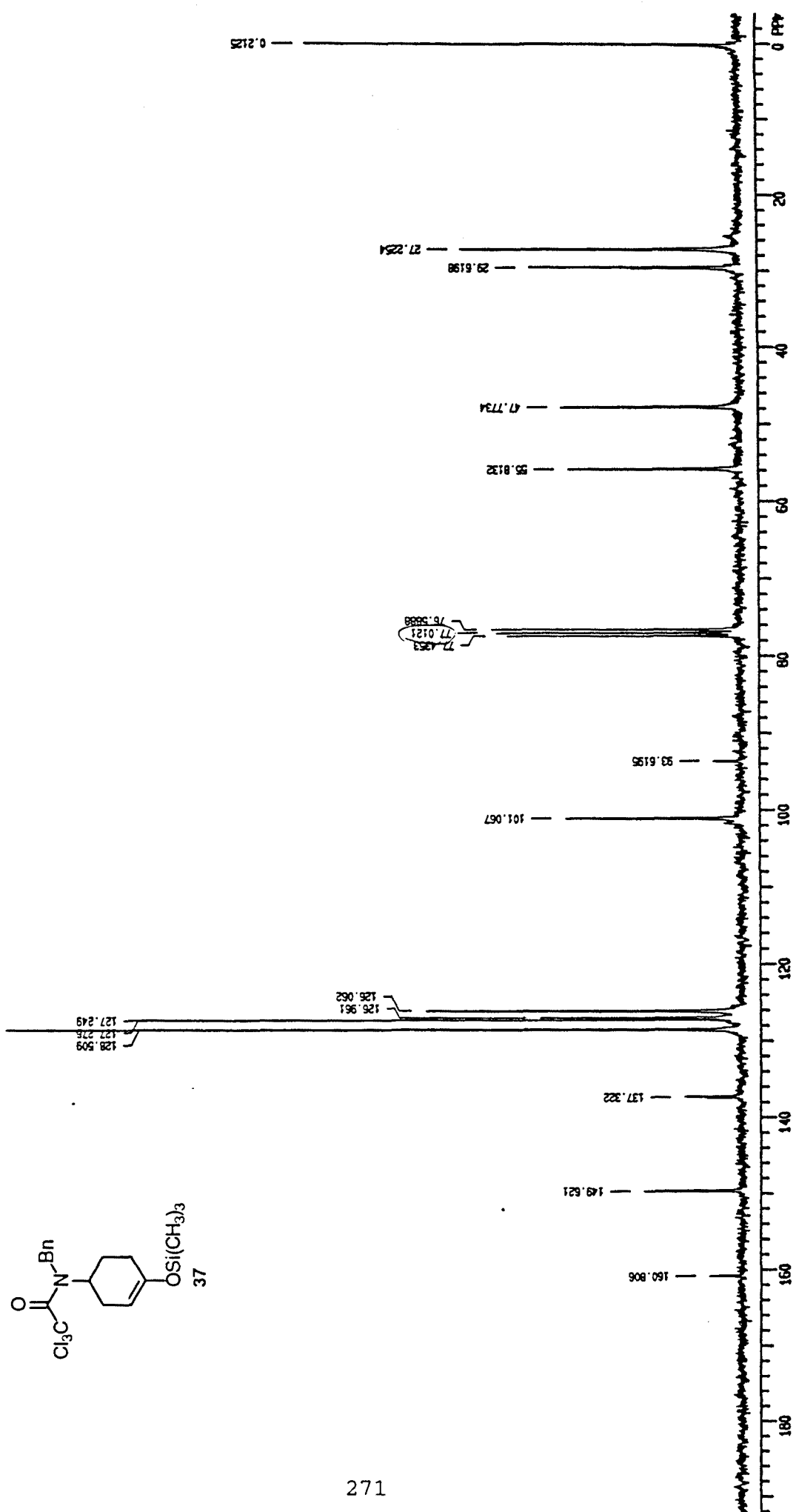


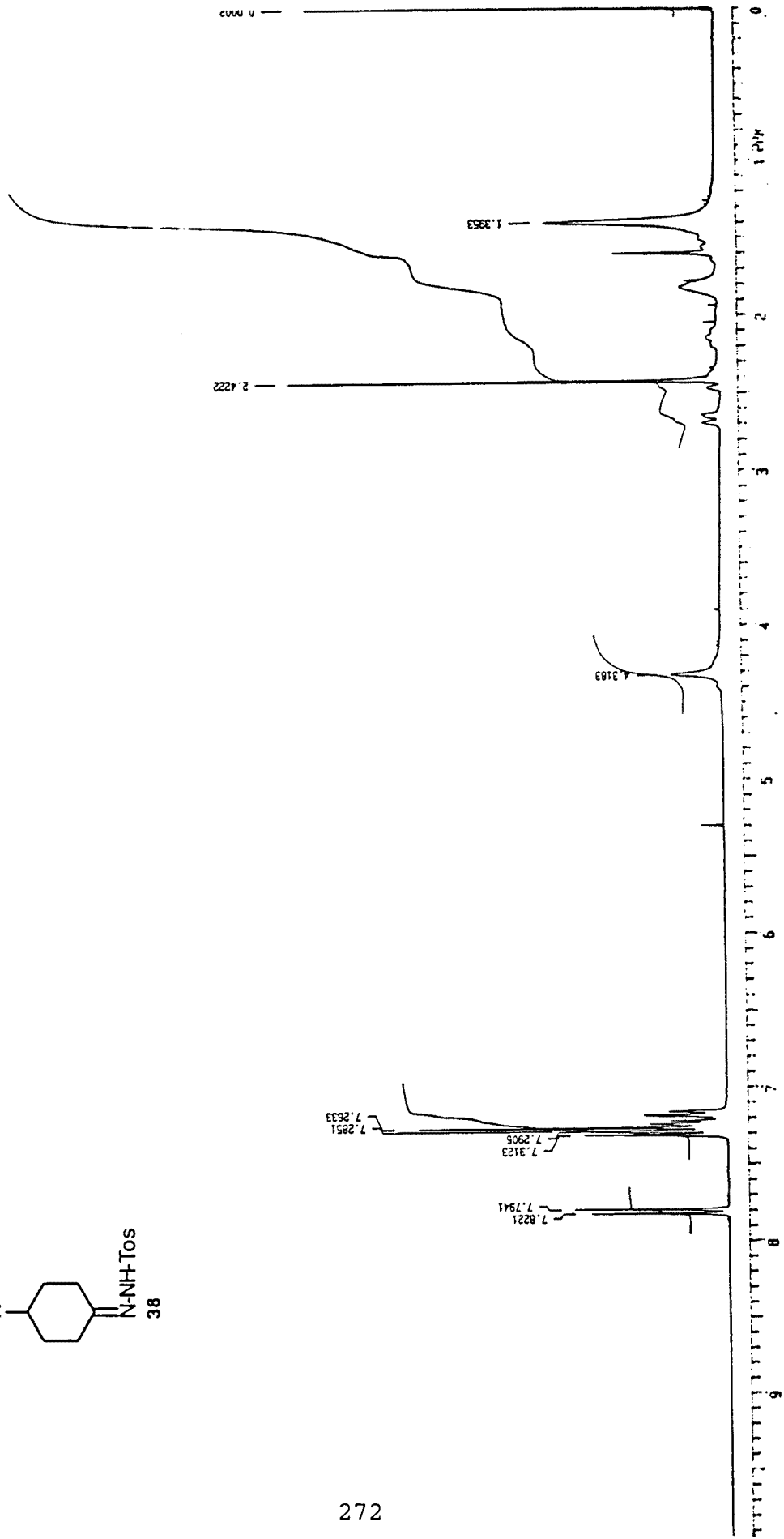
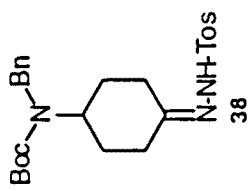
Acetato de 4-(N-benciltrioracetamido)-1-ciclohexenilo (36)



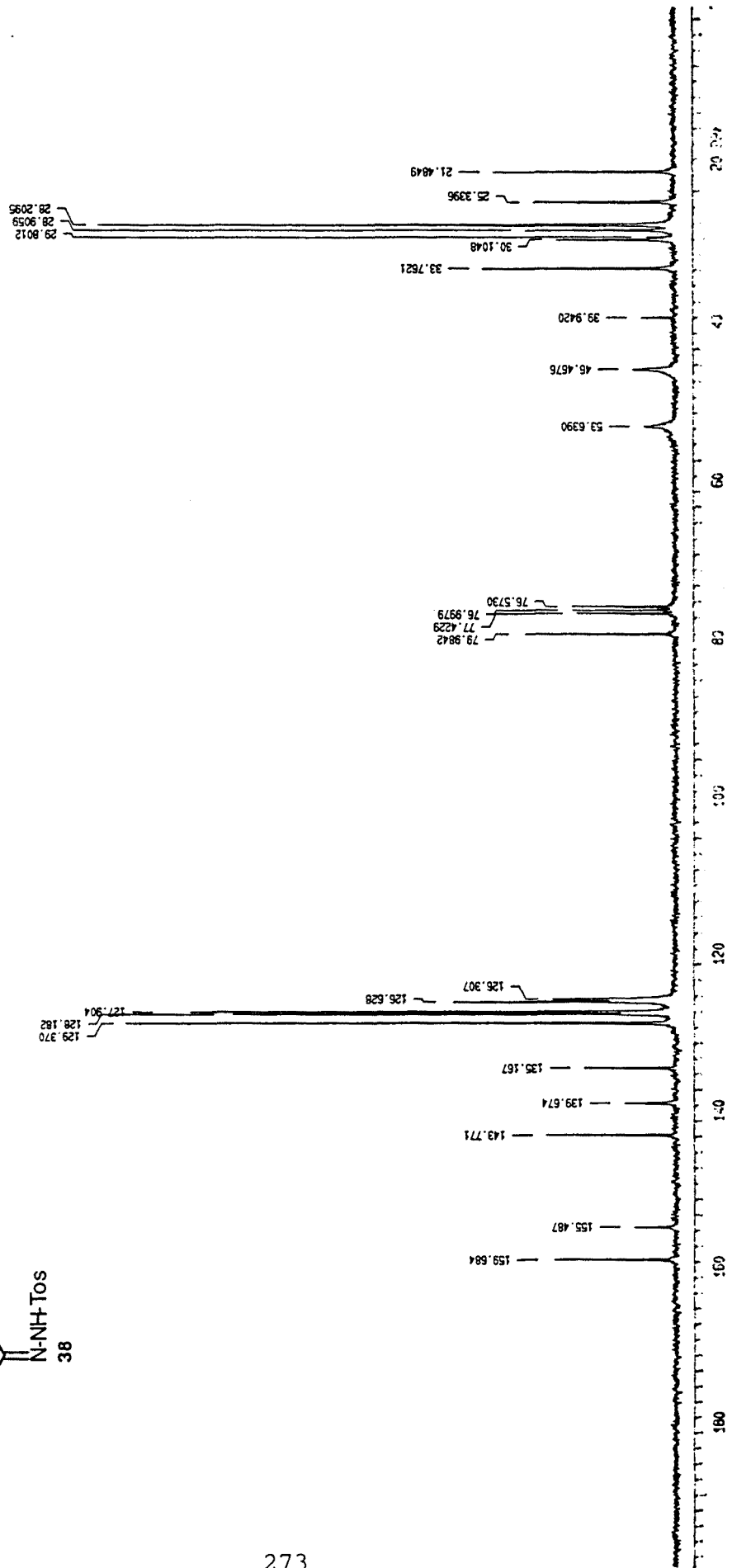
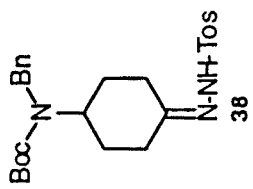
4-(*N*-Benciltricloroacetamido)-1-trimetilsililoxi-1-ciclohexeno (37)

4-(N-Bencilcicloacetamido)-1-trimetilsiloxi-1-ciclohexeno (37)



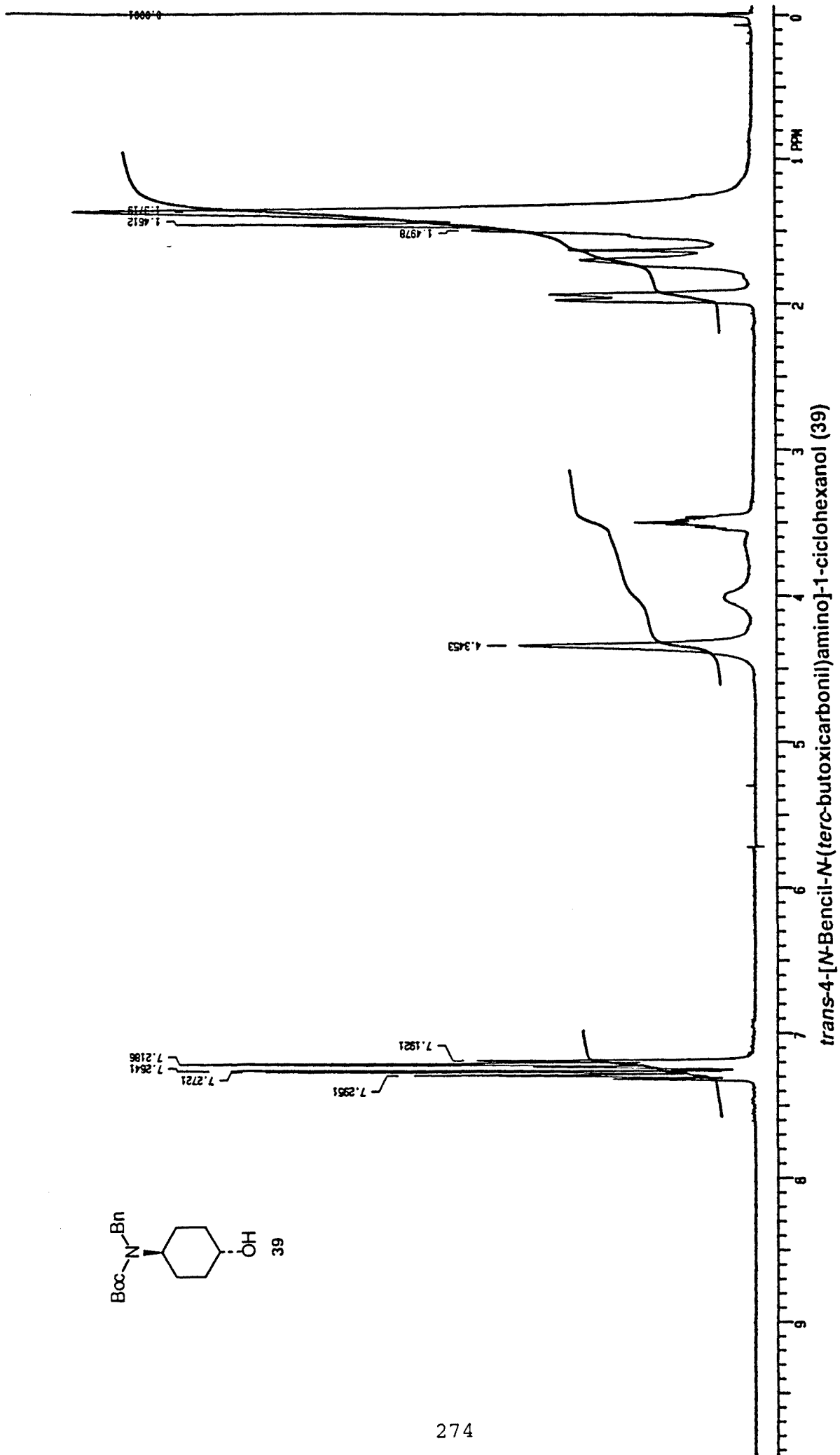
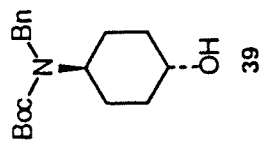


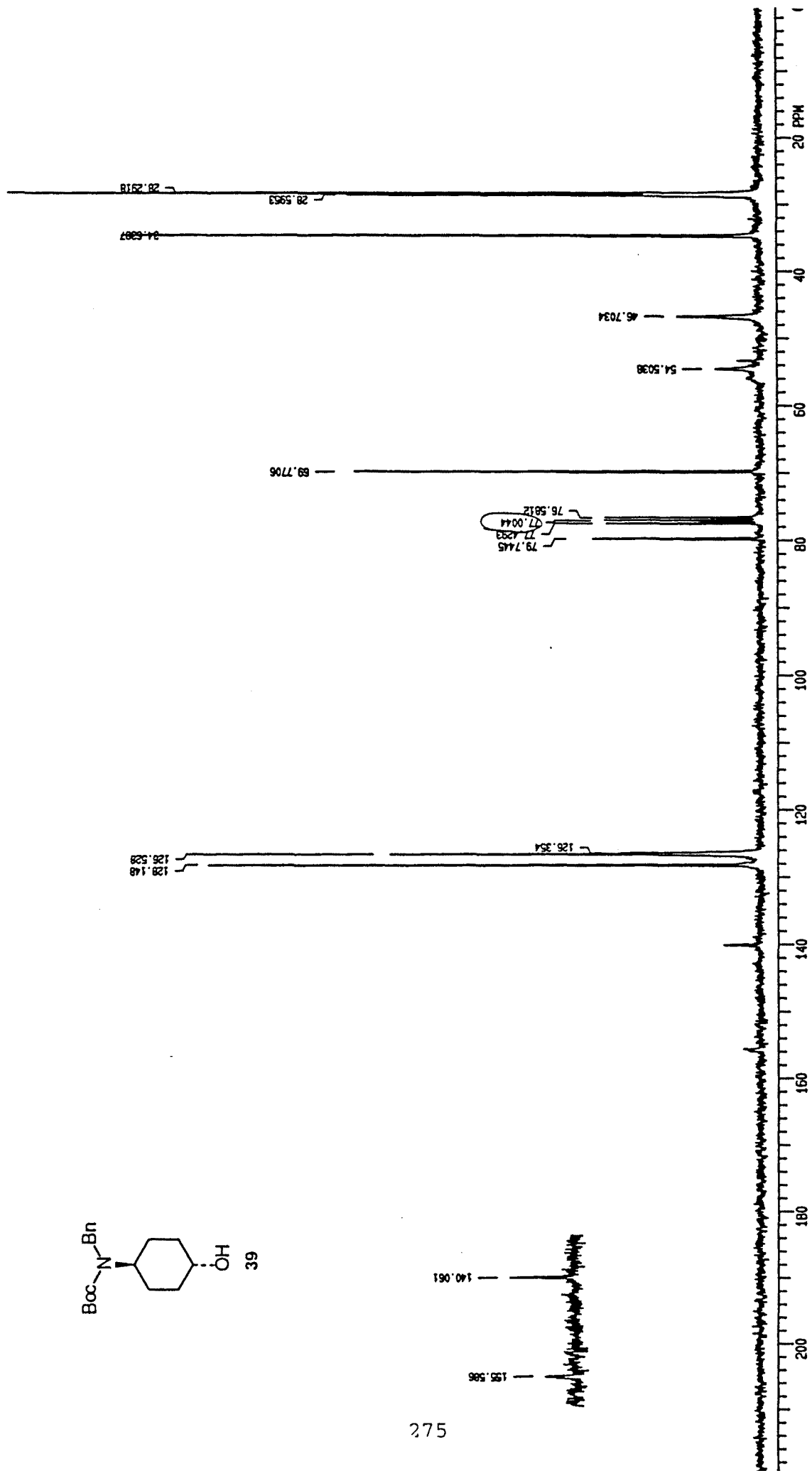
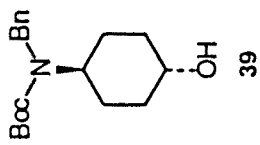
*p*-Toluensulfonilhidrazona de 4-[*N*-(bencil-*N*-terc-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexanona (**38**)



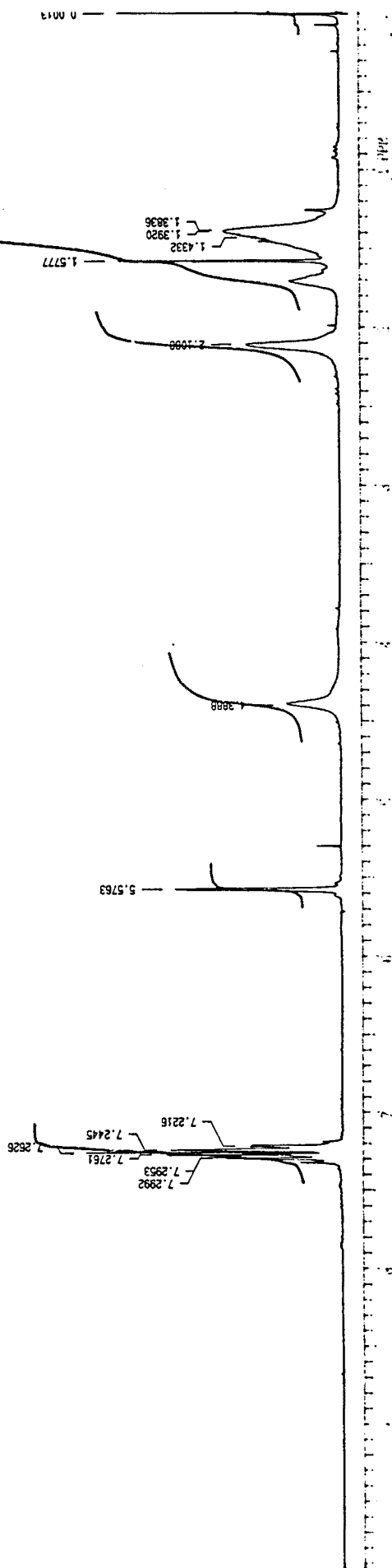
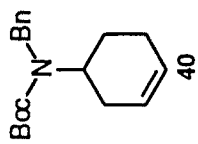
*p*-Toluensulfonilhidrazona de 4-[*N*-(bencil-*N*-*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-ciclohexanona (**38**)



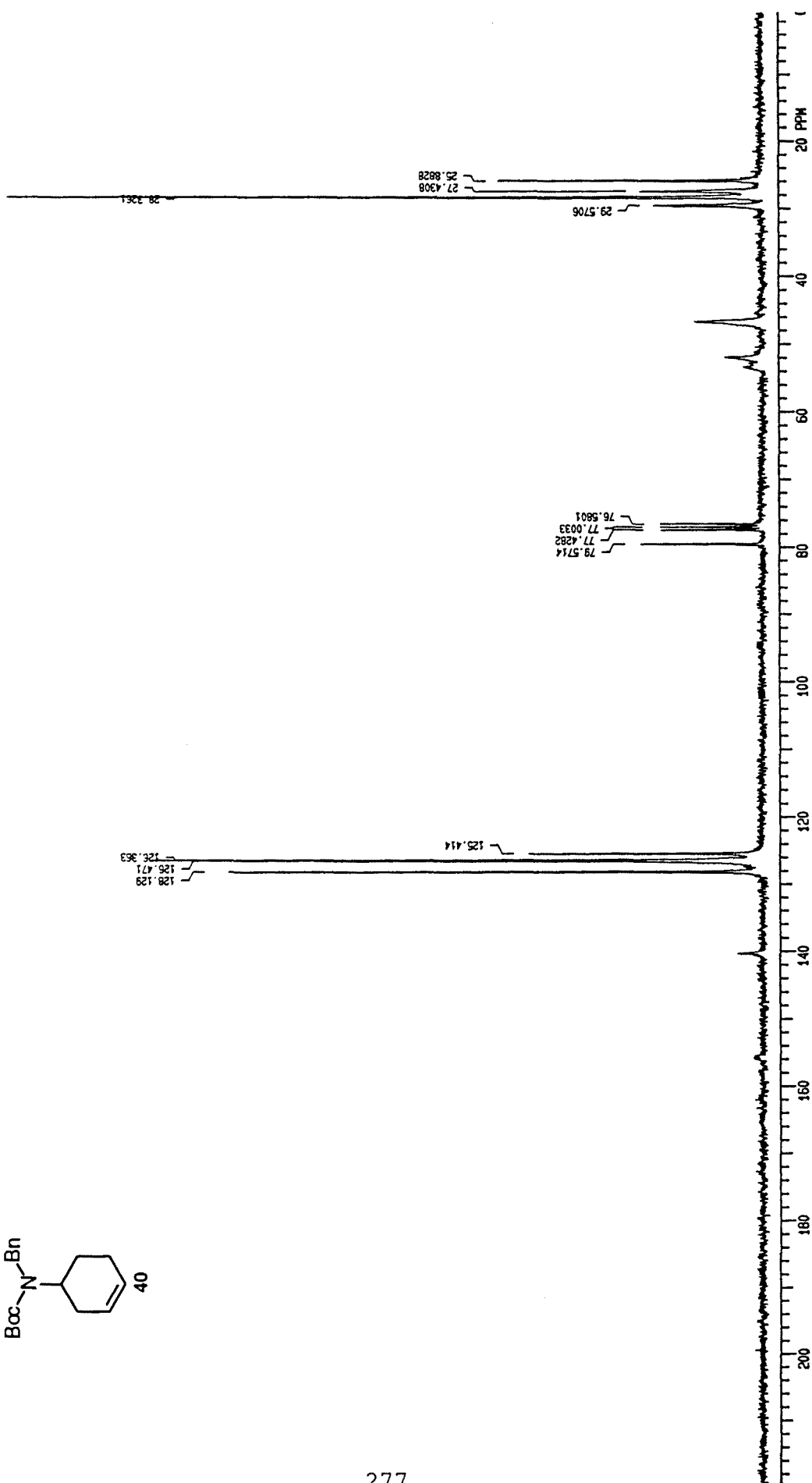
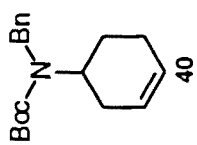




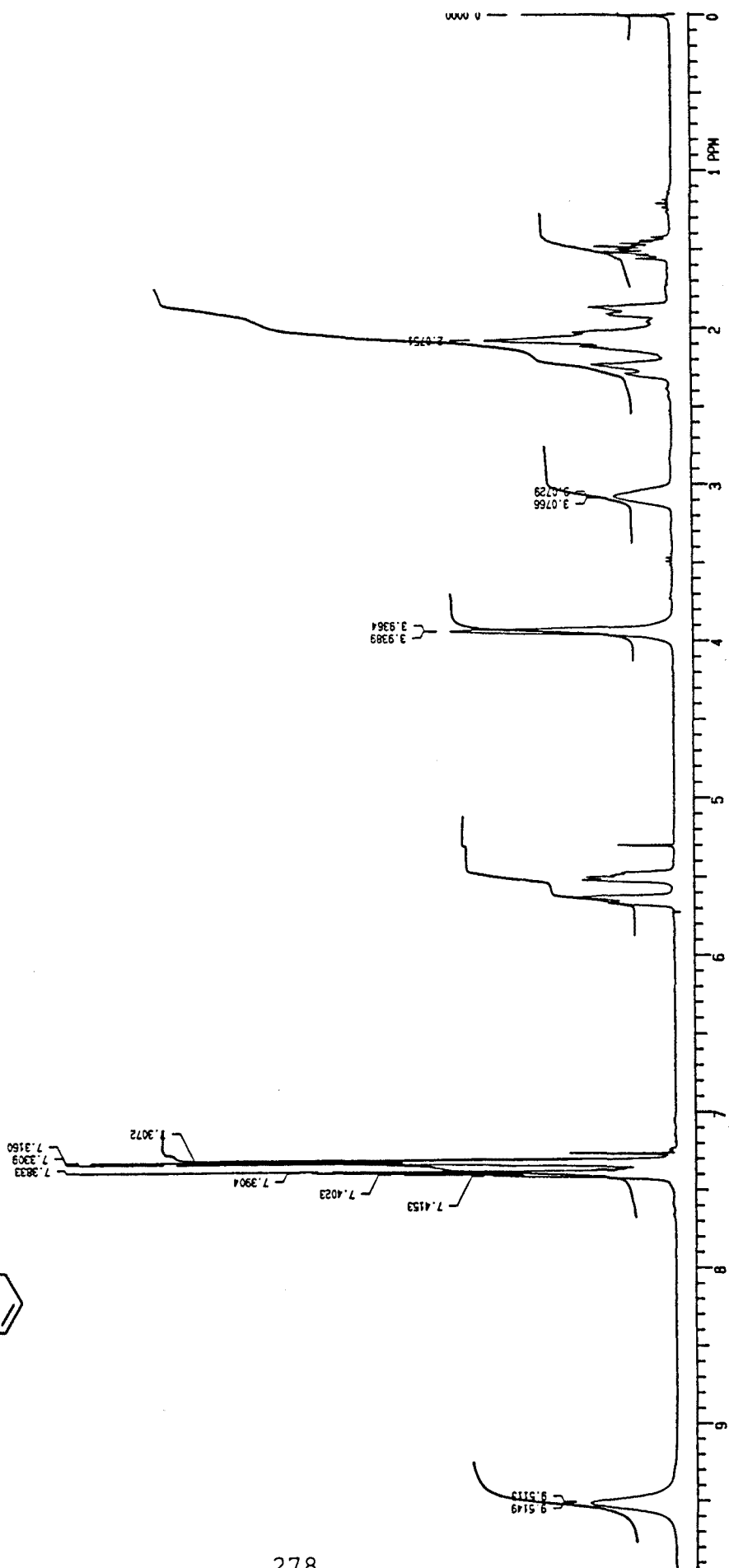
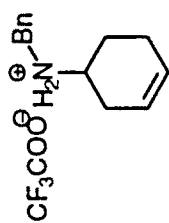
*trans*-4-[N-Bencil-N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-cyclohexanol (**39**)



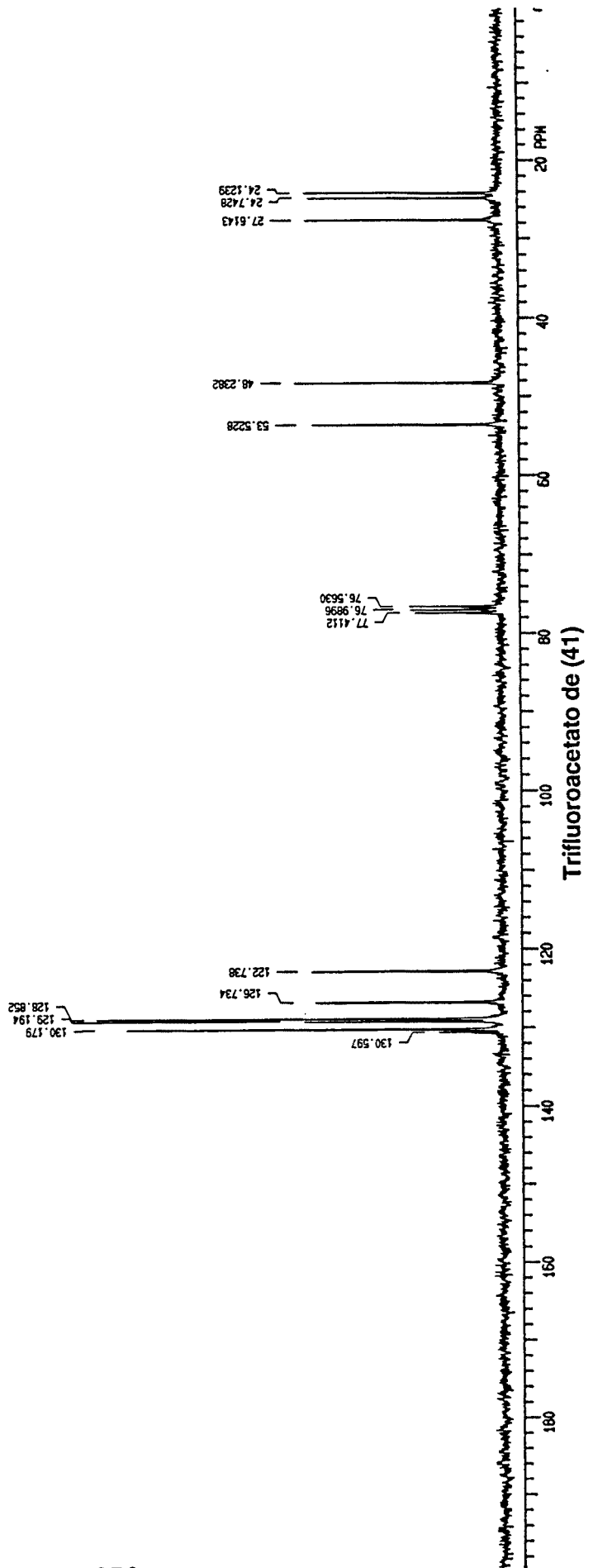
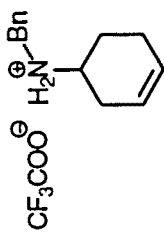
4-[N-Bencil-N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-ciclohexeno (40)

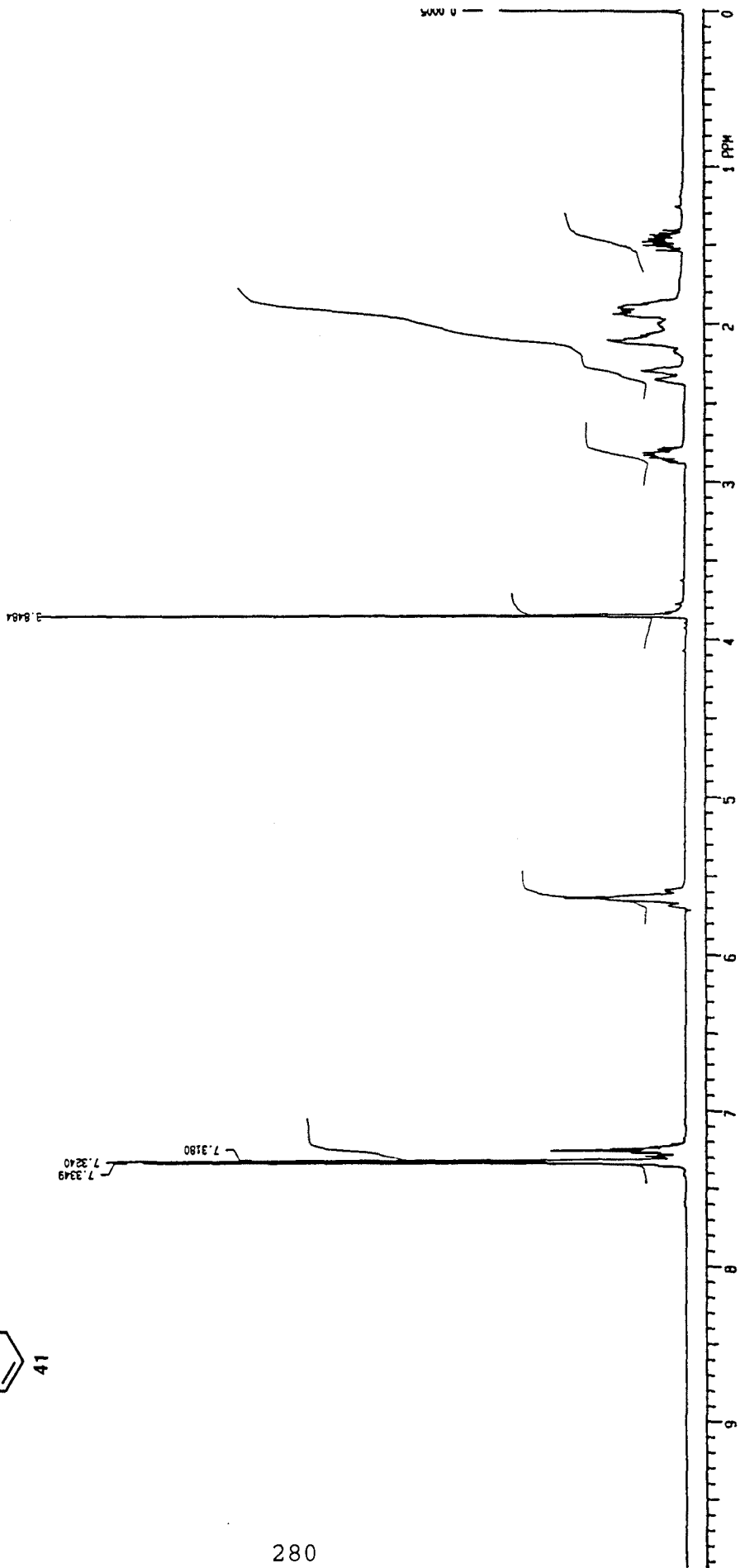
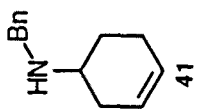


4-[N-Bencil-N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-ciclohexeno (40)

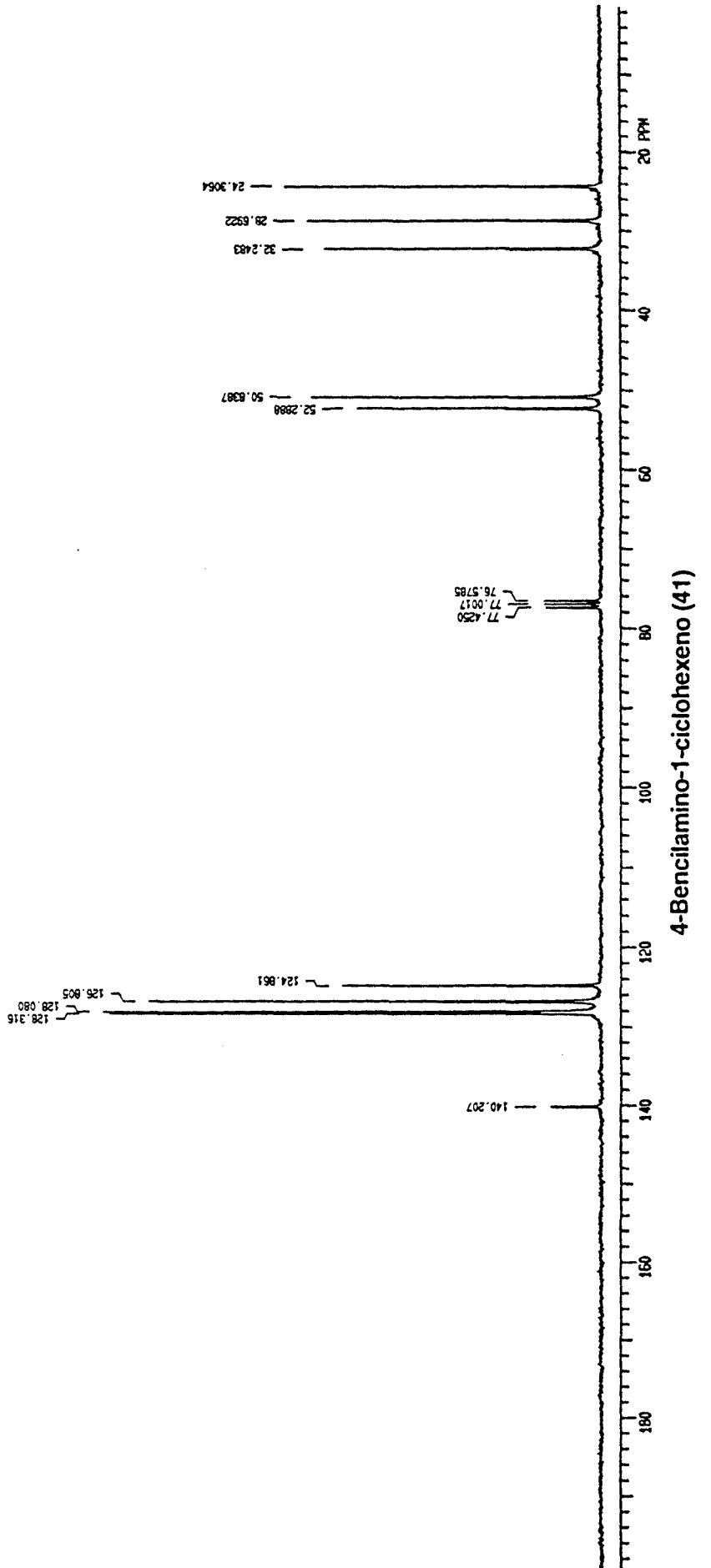
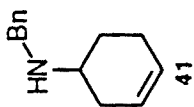


Trifluoroacetato de (41)

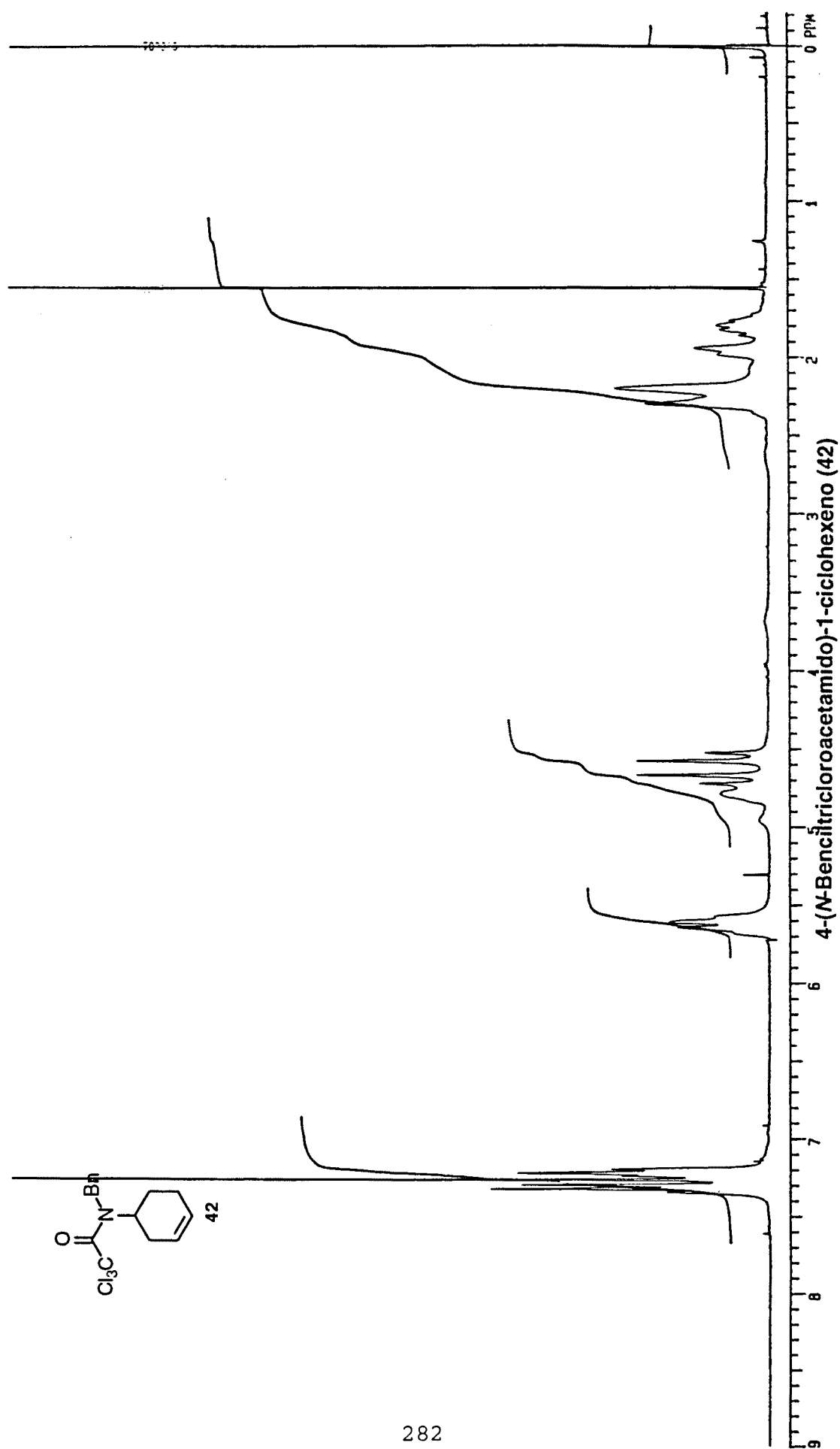


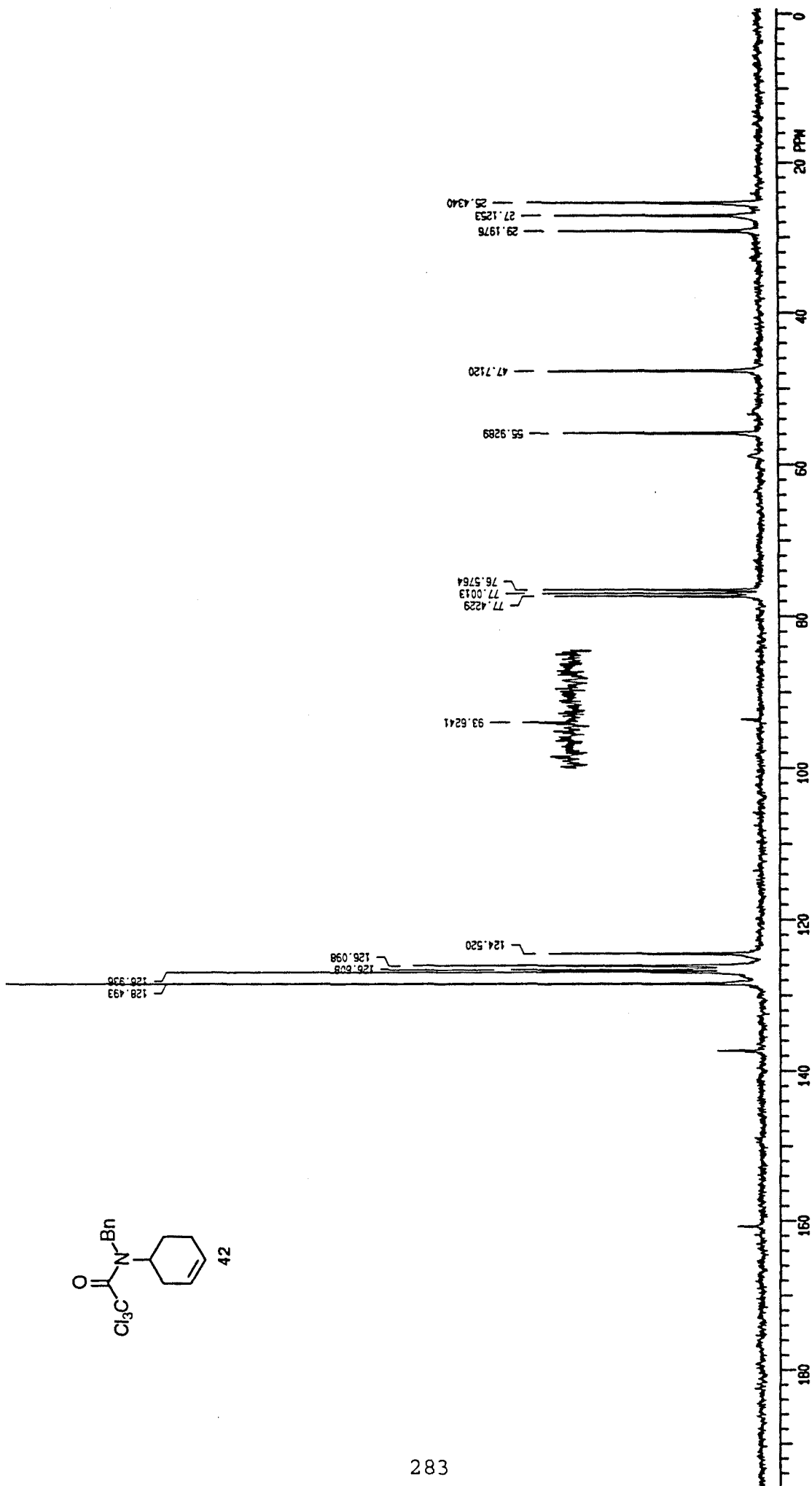
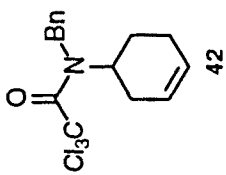


4-Bencilamino-1-ciclohexeno (41)

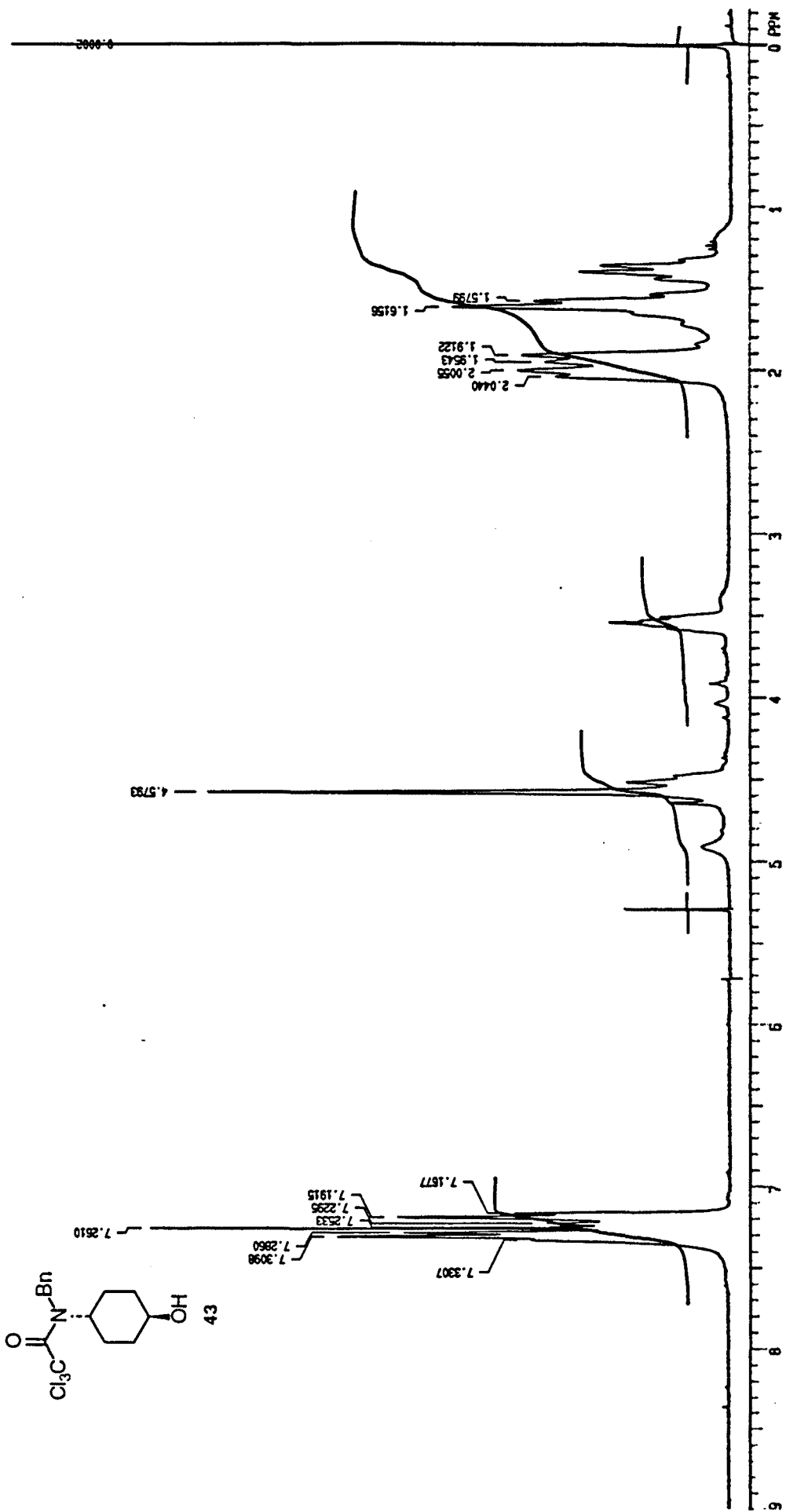




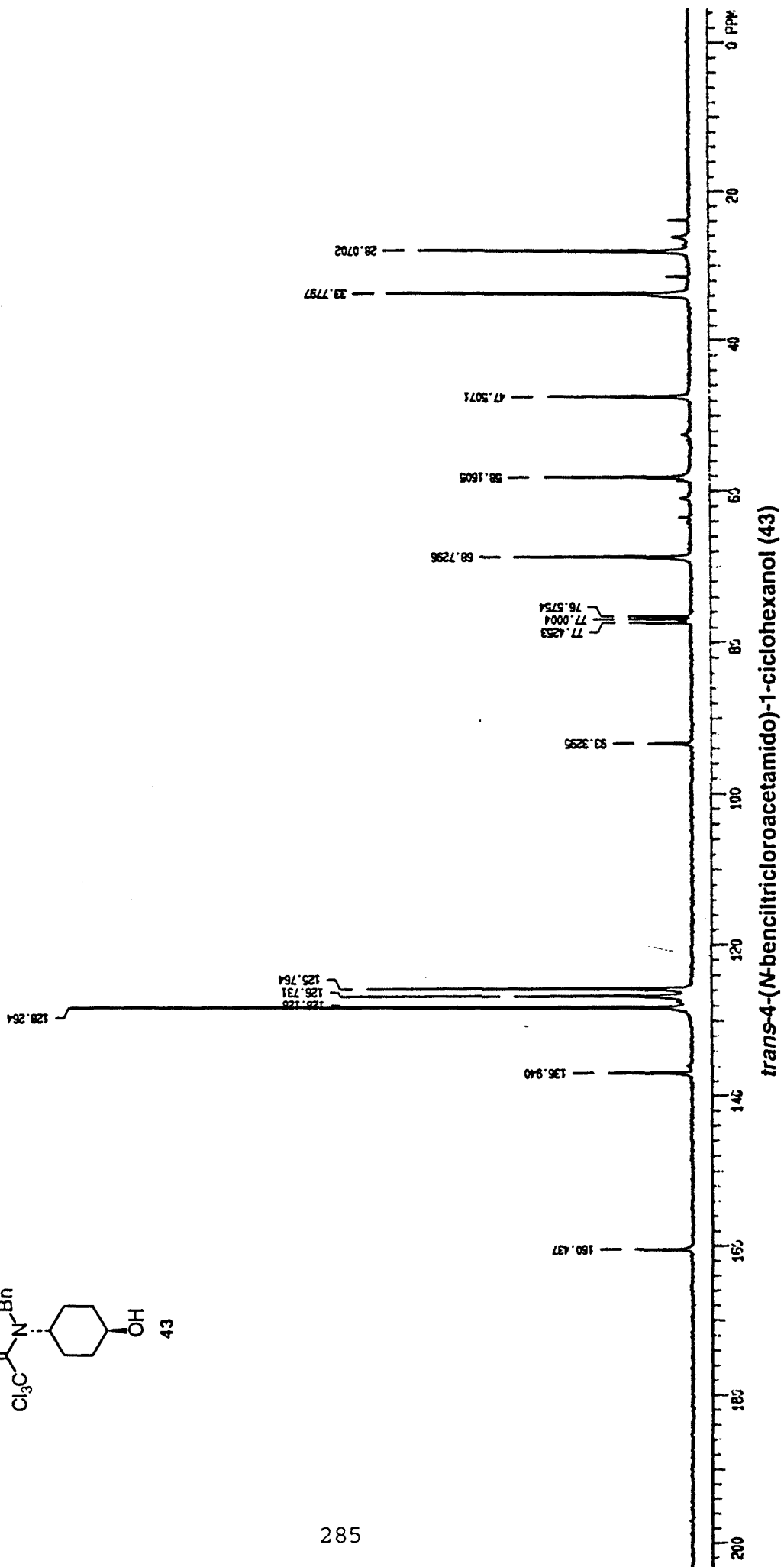
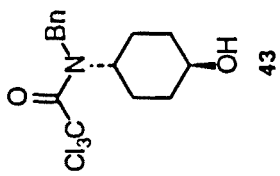


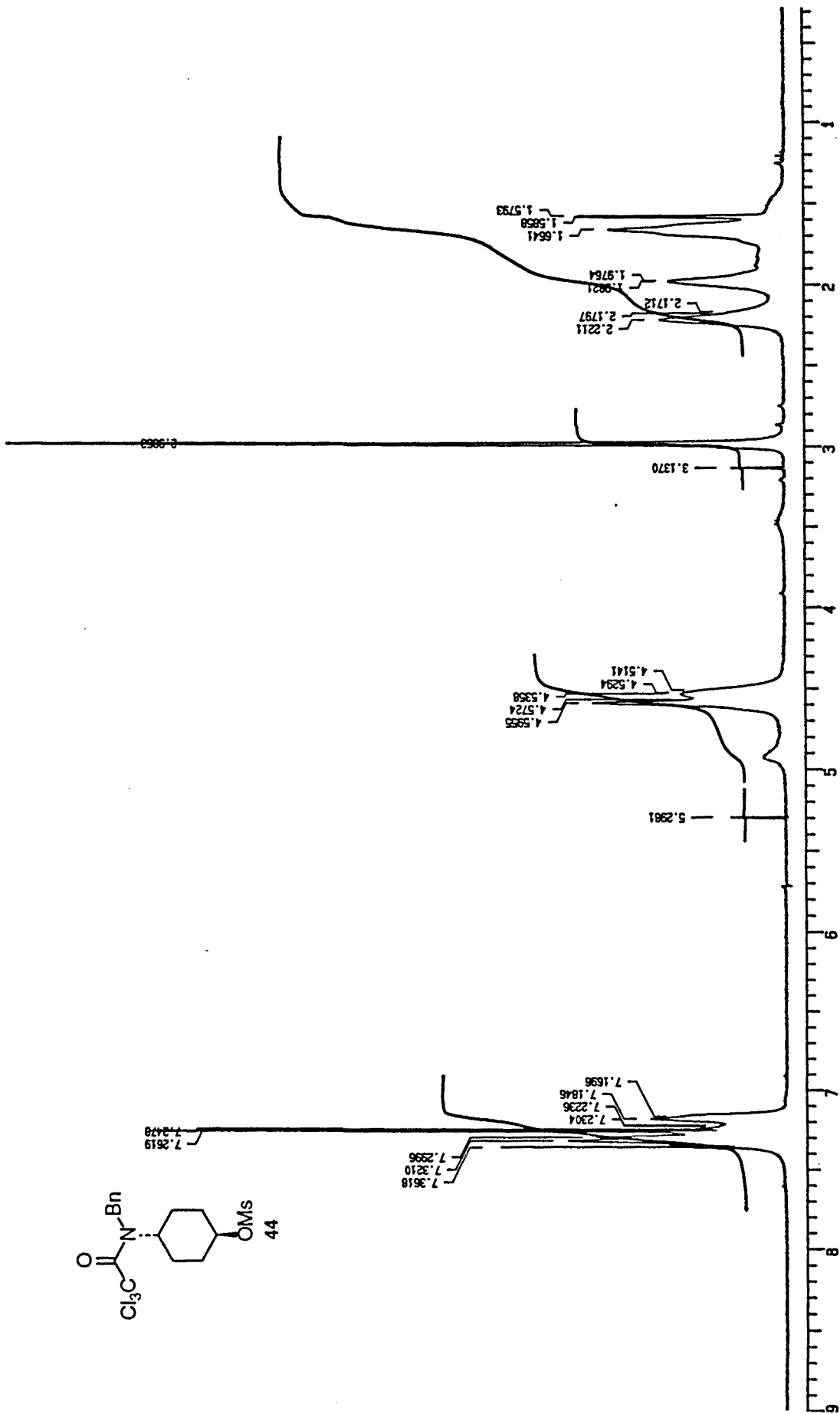


4-(N-Bencilchloroacetamido)-1-ciclohexeno (42)

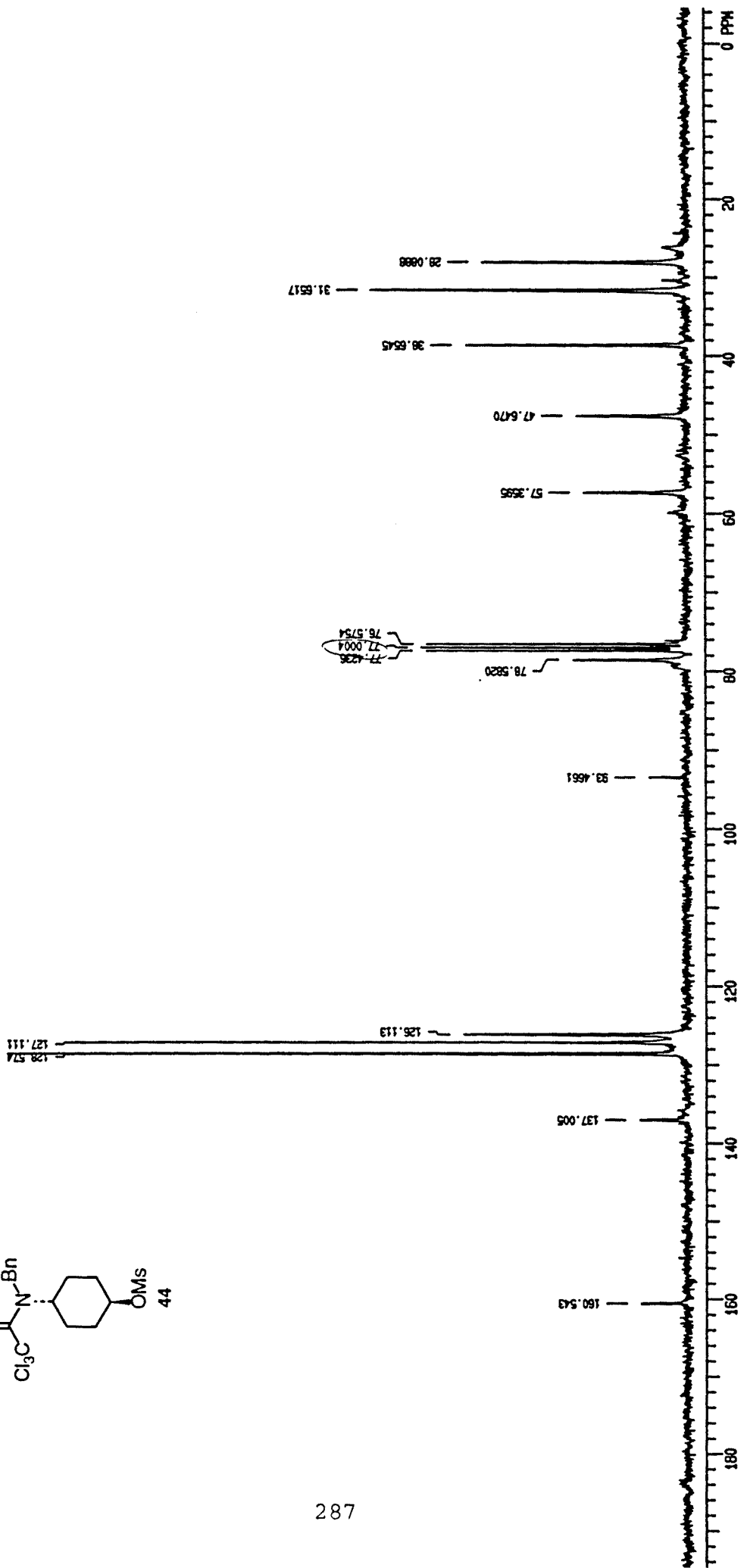
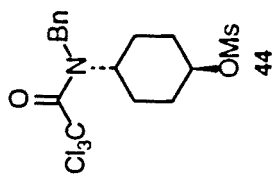


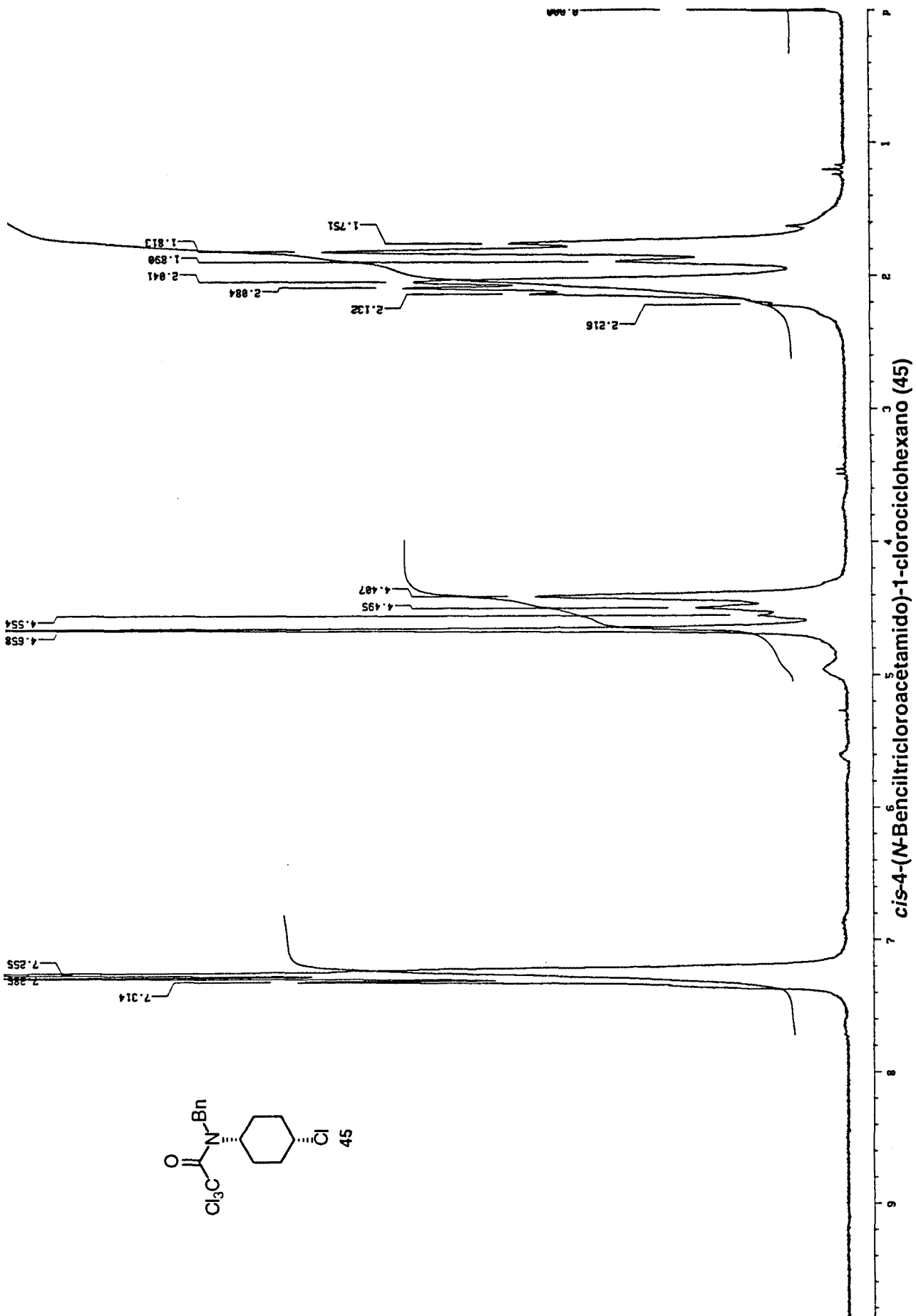
*trans*-4-(*N*-bencilchloroacetamido)-1-ciclohexanol (**43**)

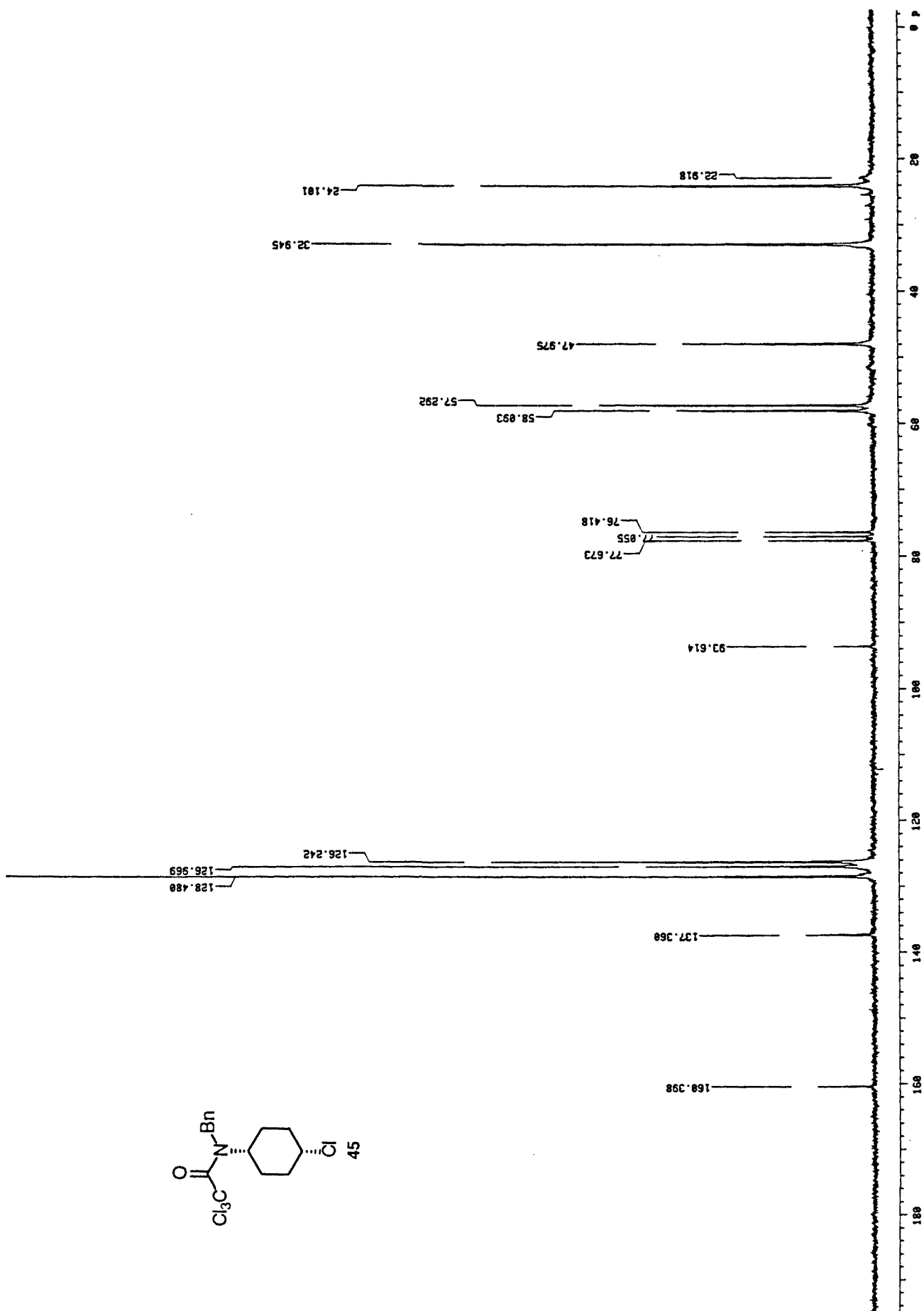
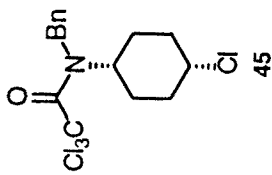




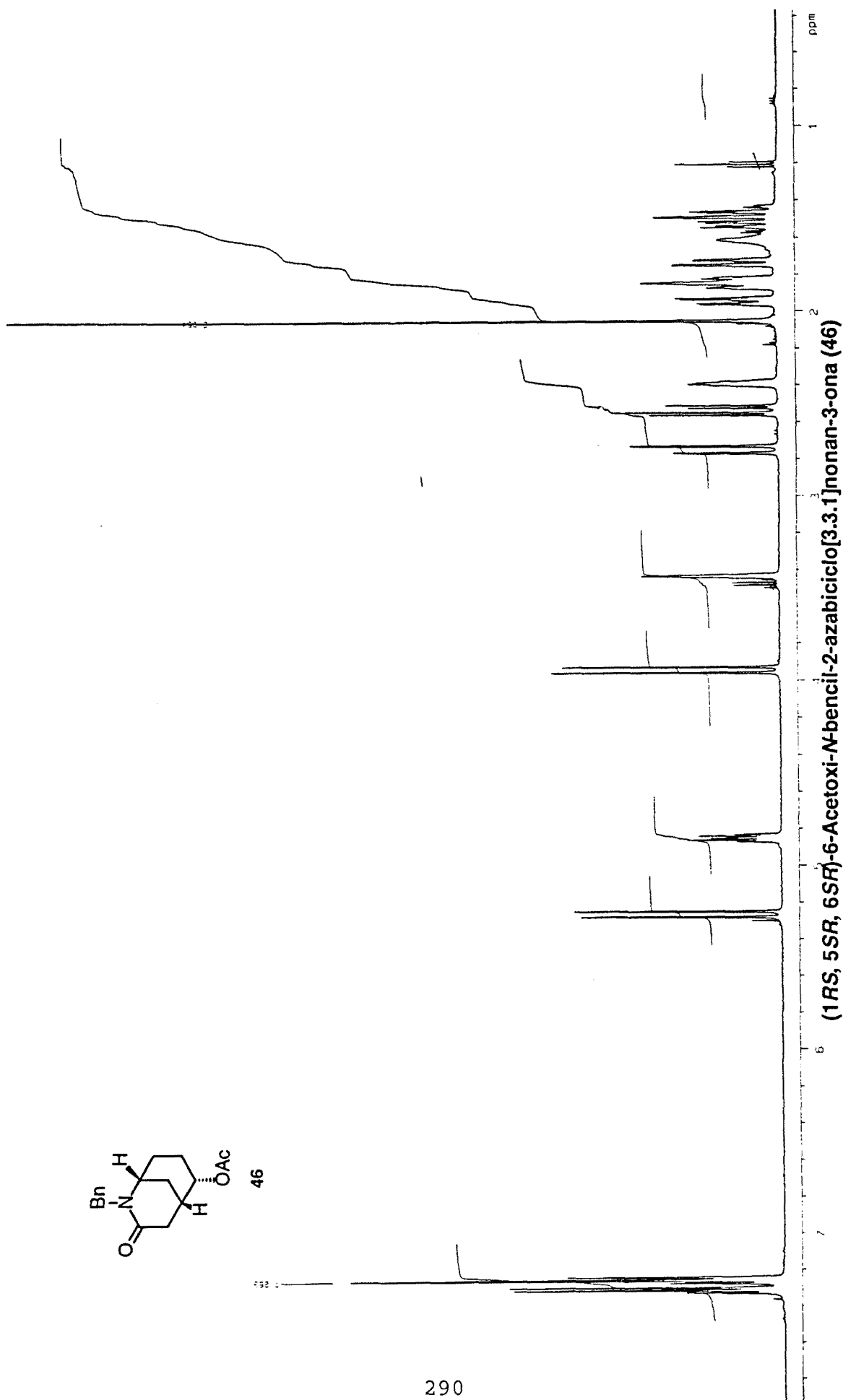
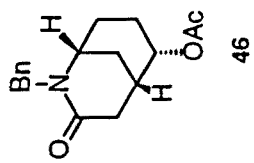
Mesilato de 4-(N-benciltrioacetamido)-1-ciclohexilo (44)

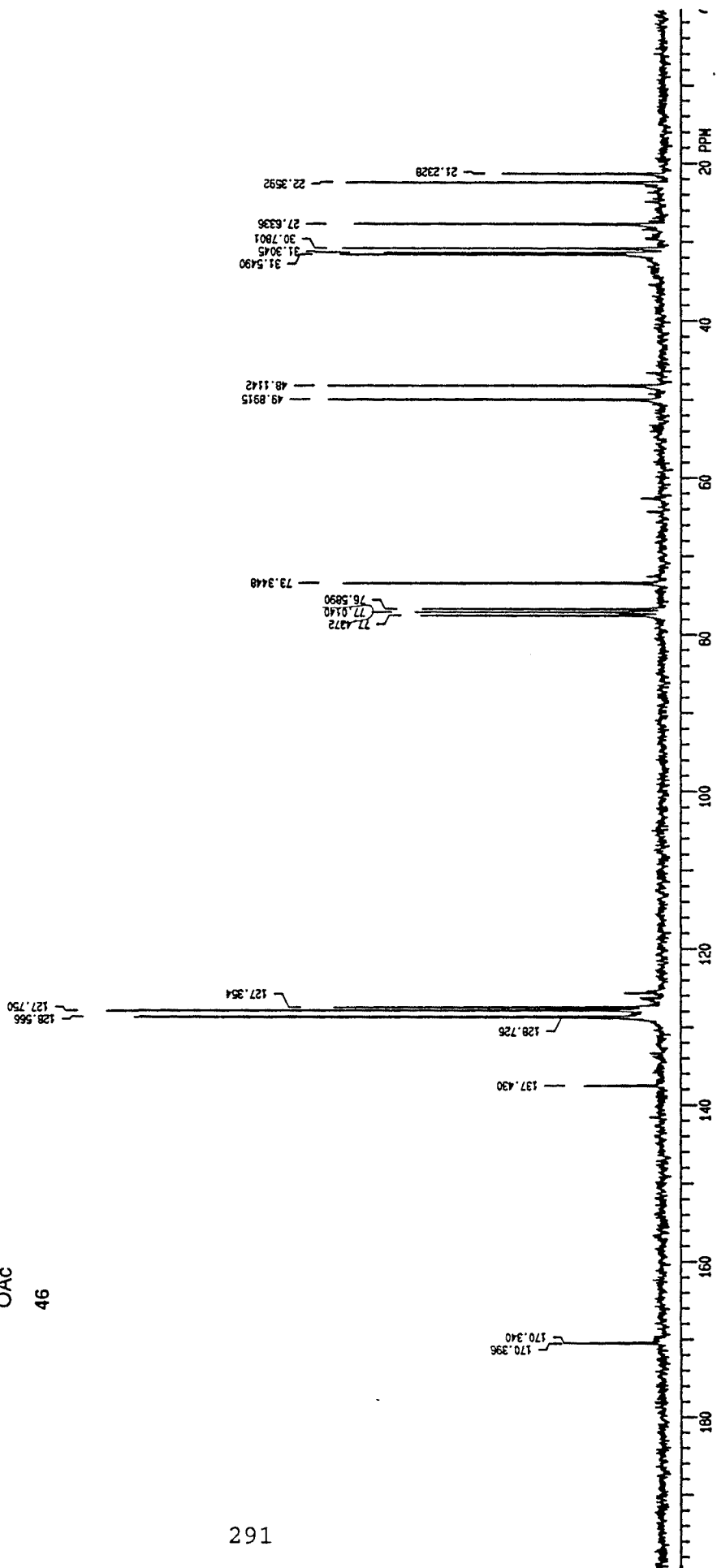
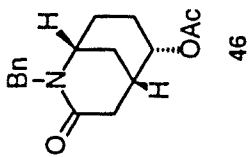




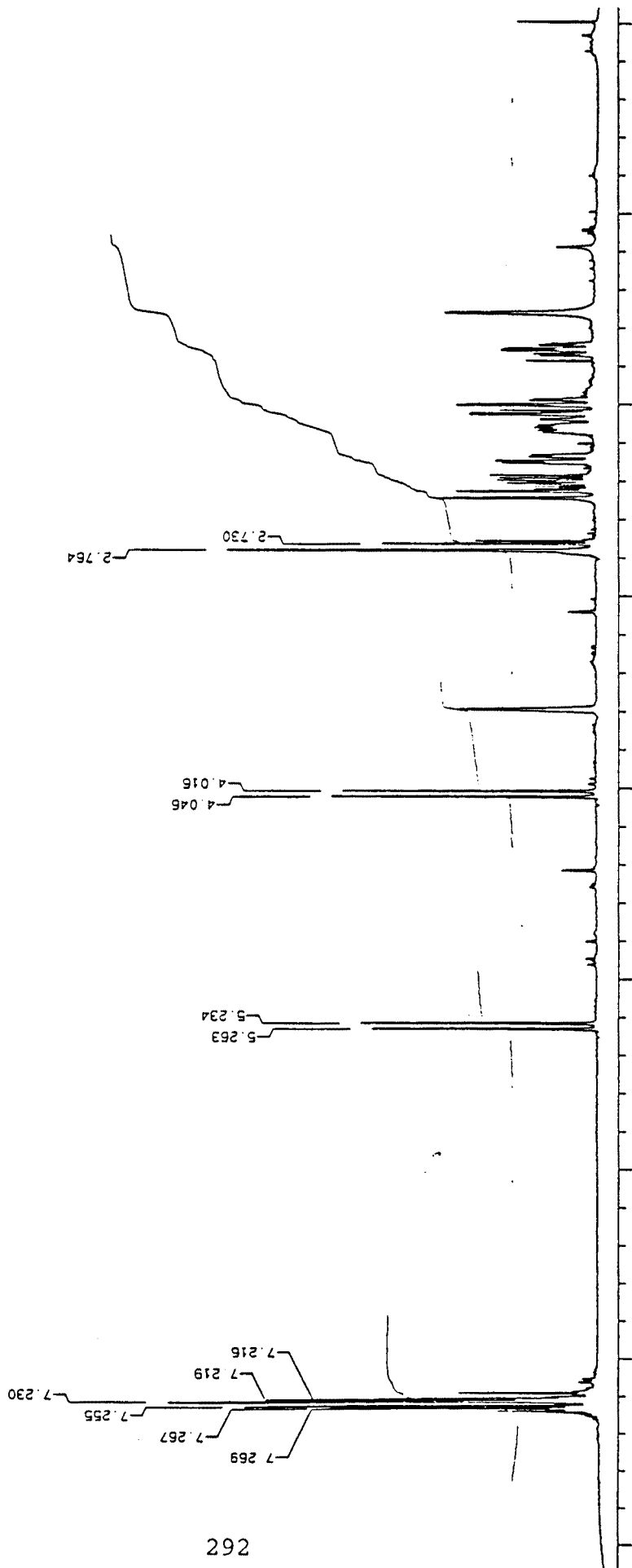
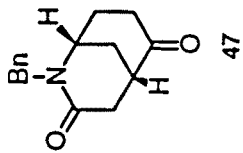




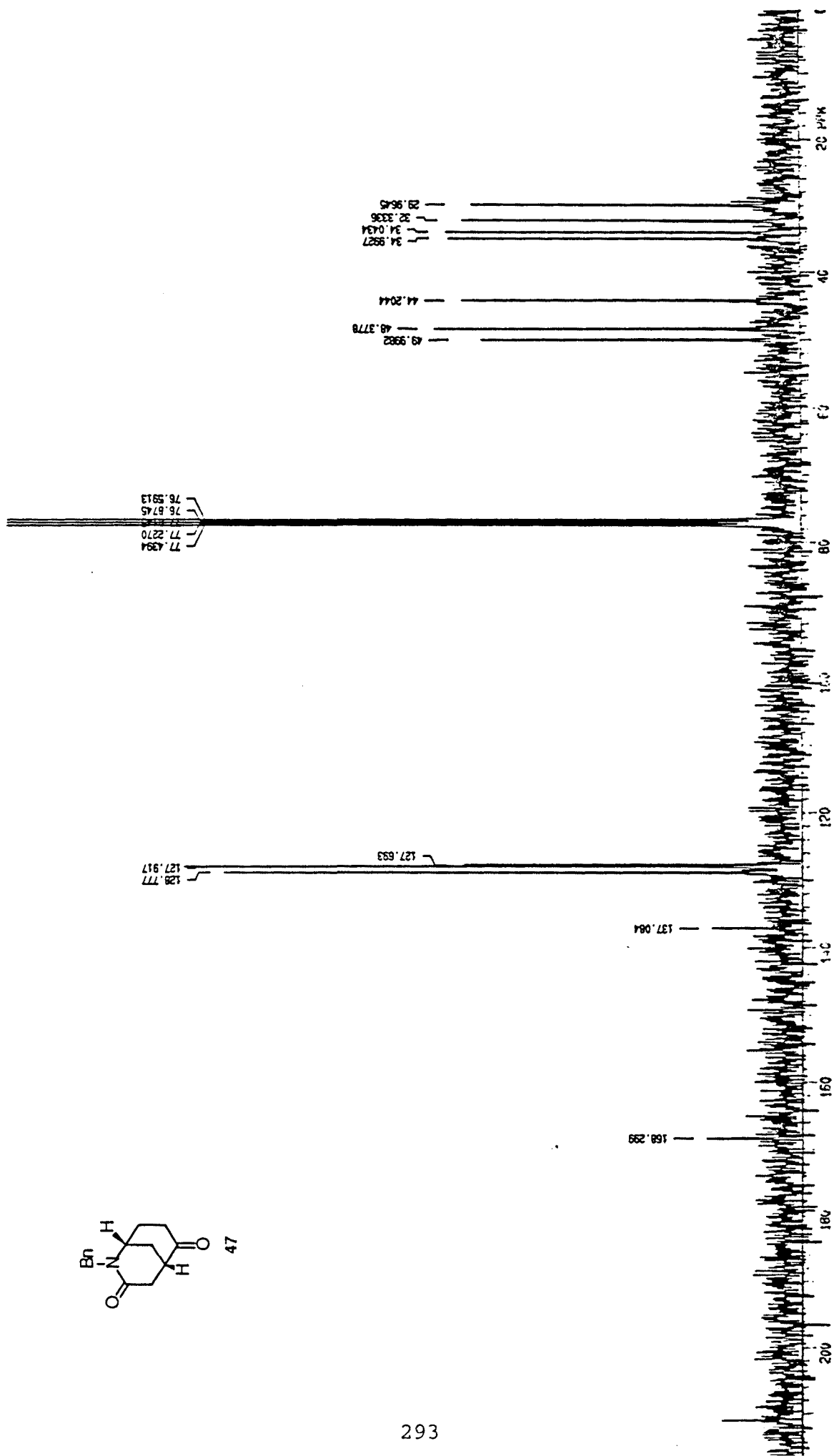
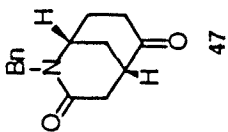




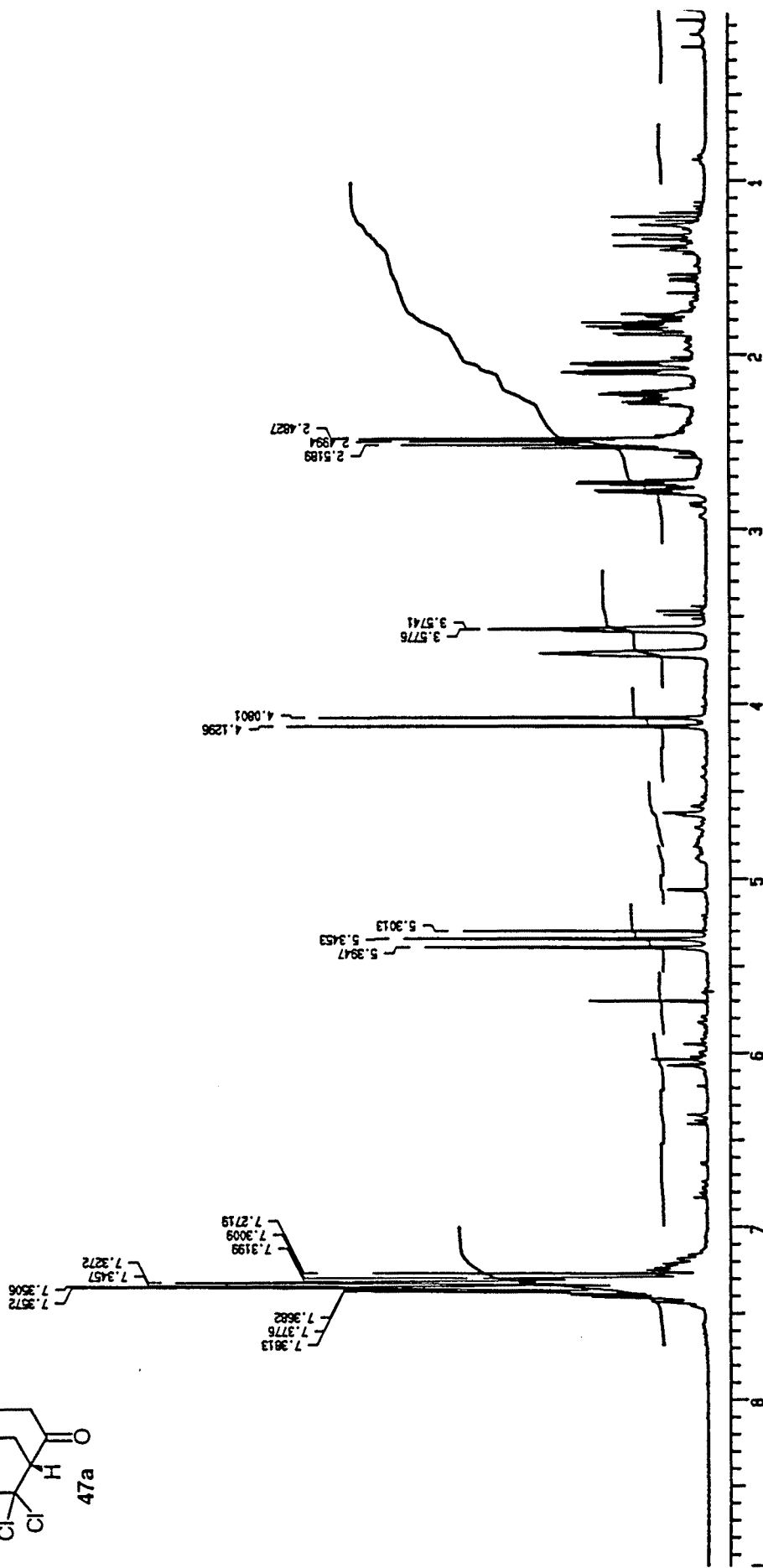
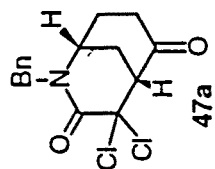
(1*R*, 5*S*, 6*R*)-6-Acetoxy-*N*-benzyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one (46)



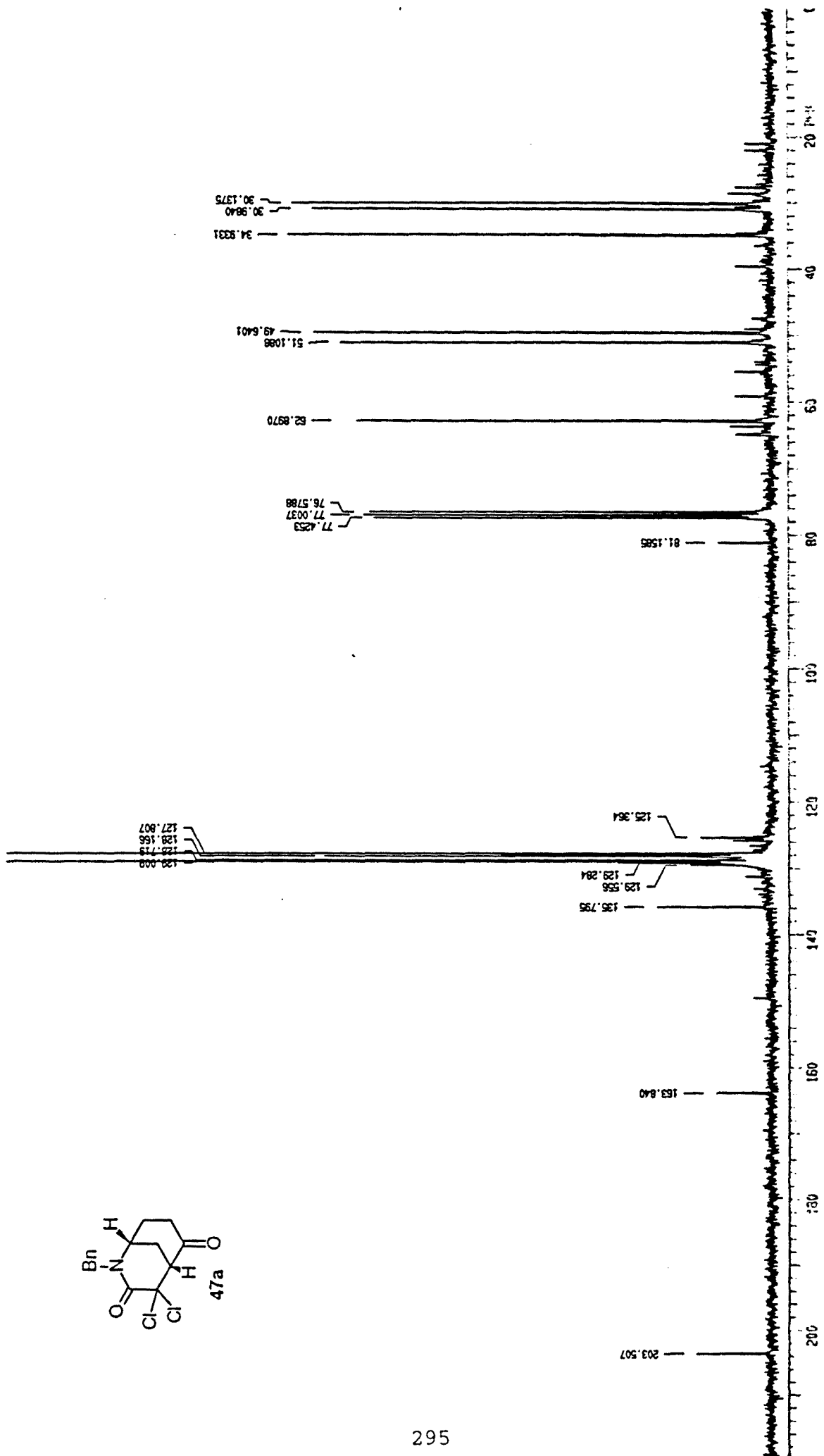
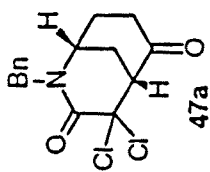
2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-dione (47)



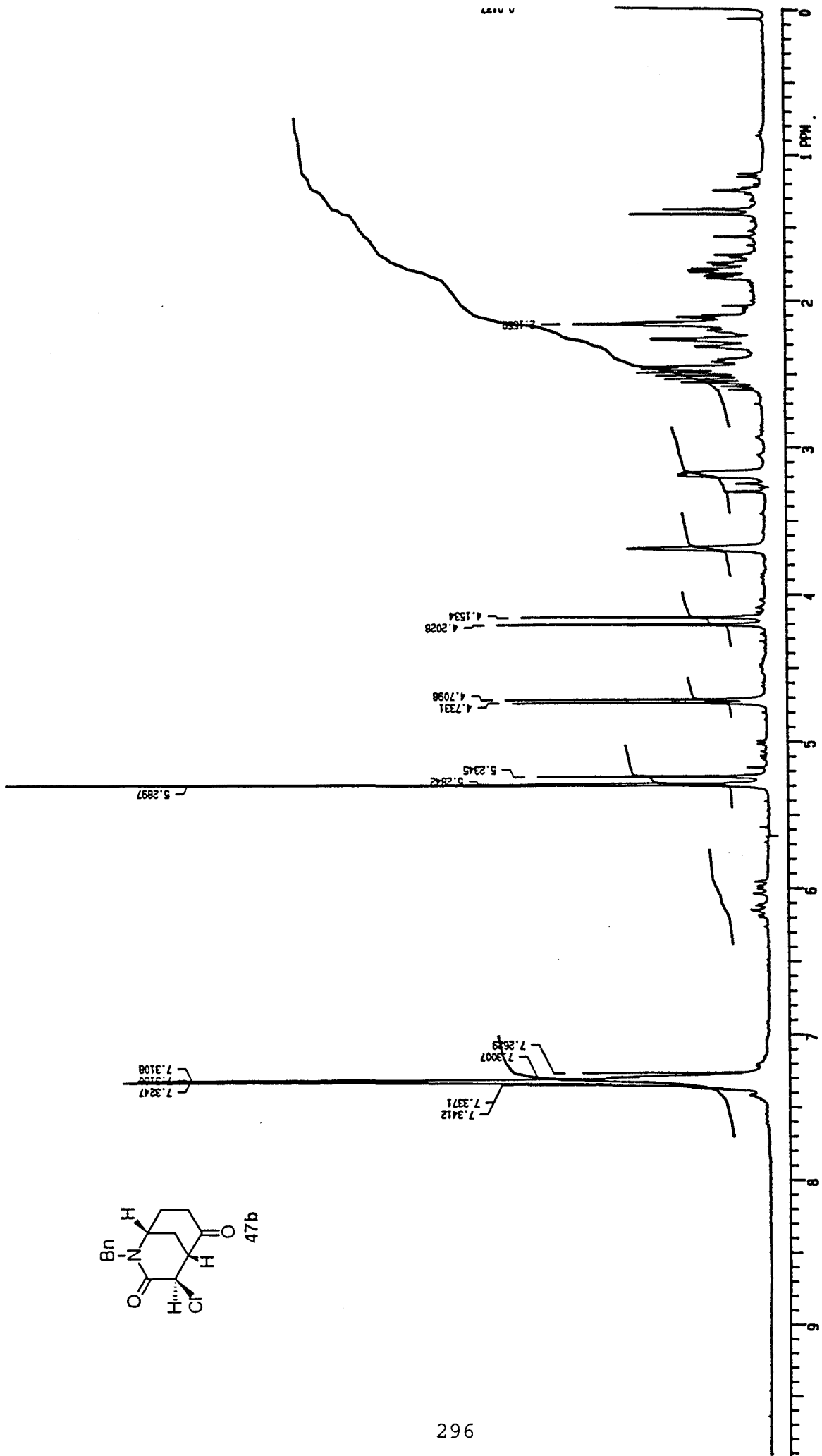
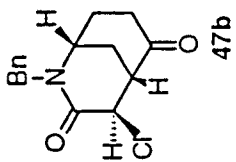
2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3,6-dione (47)



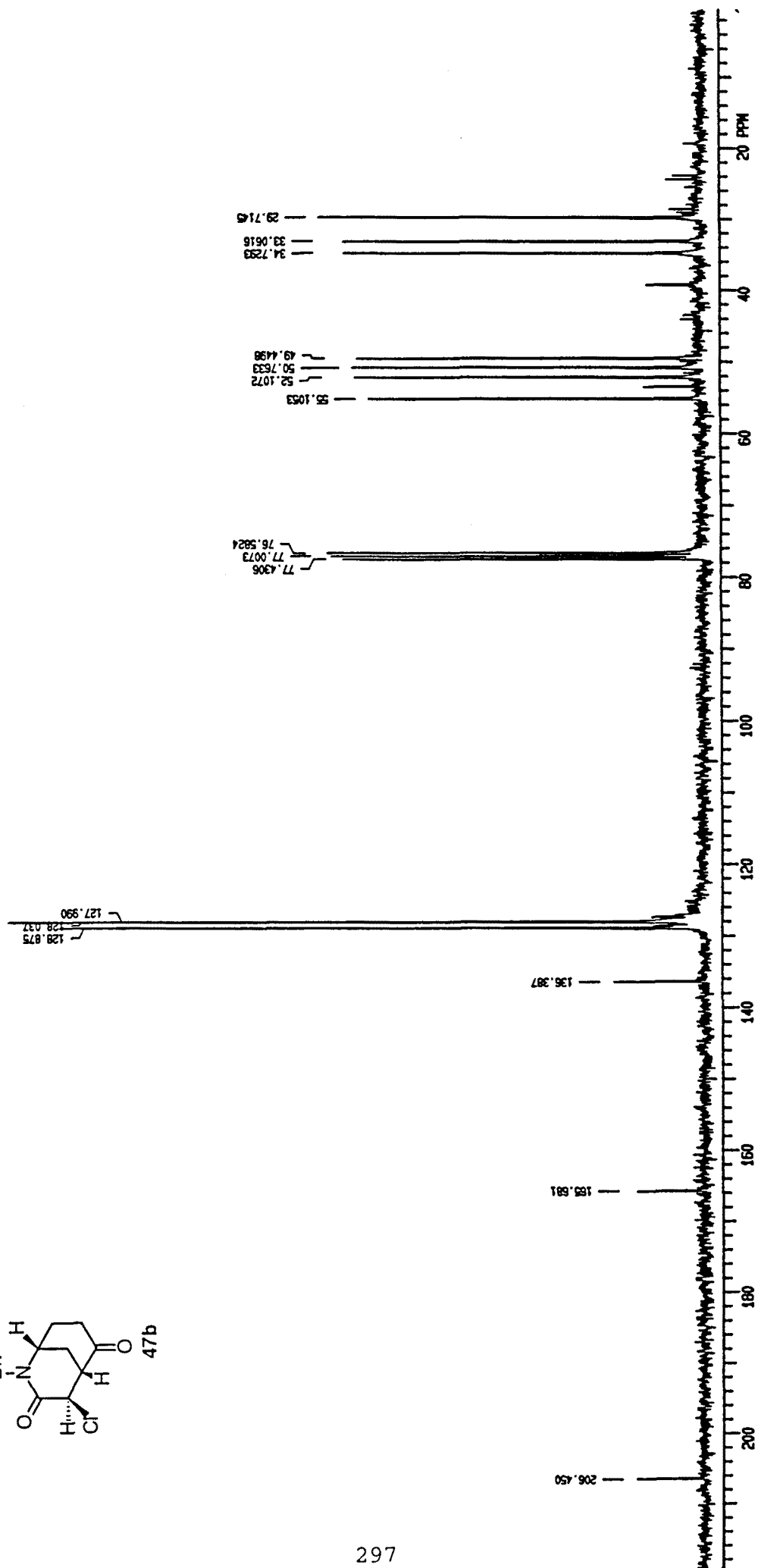
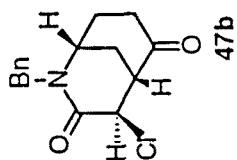
(1R,4SR,5RS)-2-Bencil-4,4-dicloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (47a)



(1R,4SR,5RS)-2-Bencil-4,4-dicloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-dione (47a)

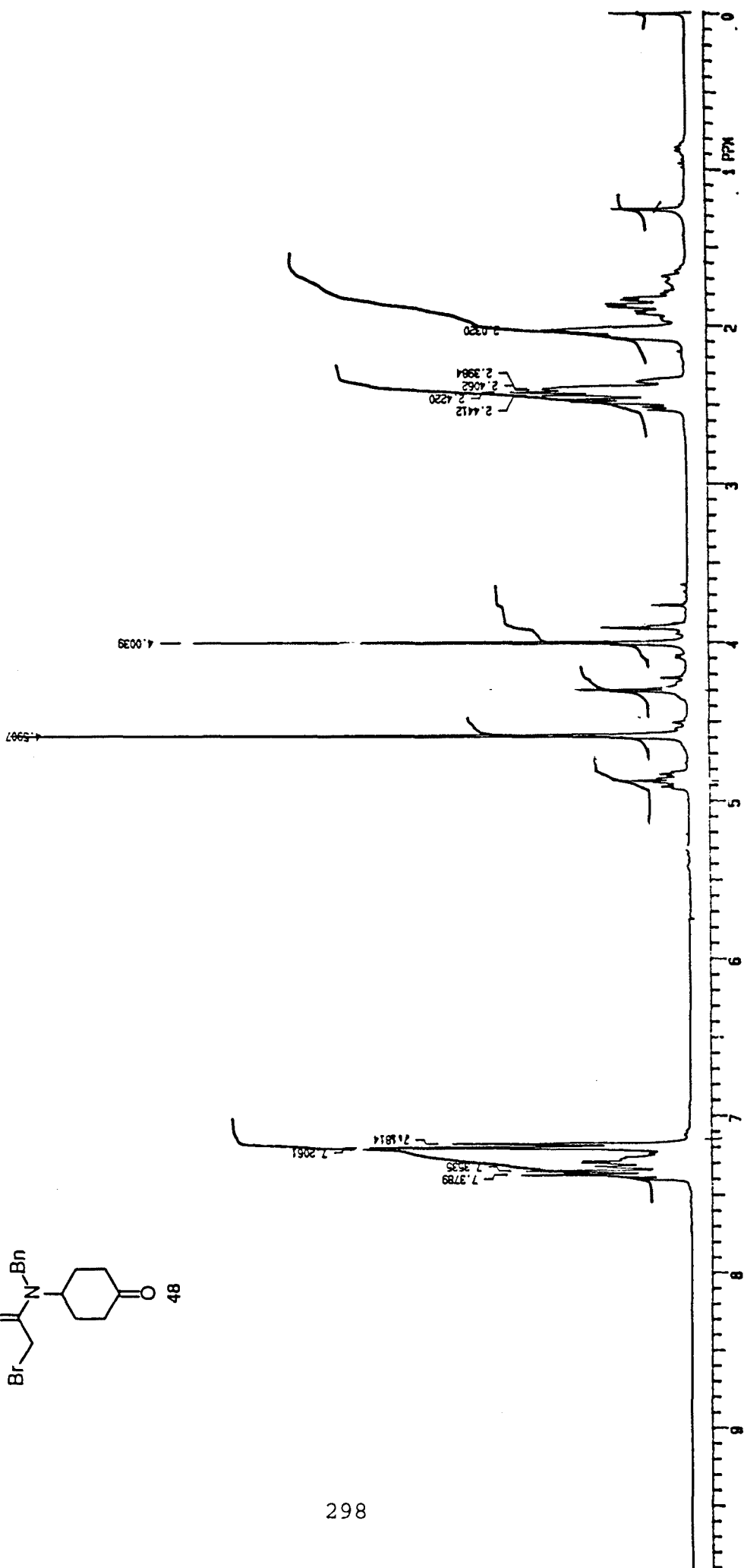
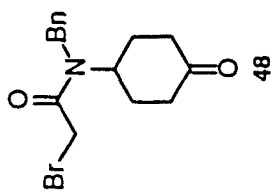


(1R,4SR,5RS)-2-Bencil-4-cloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (47b)

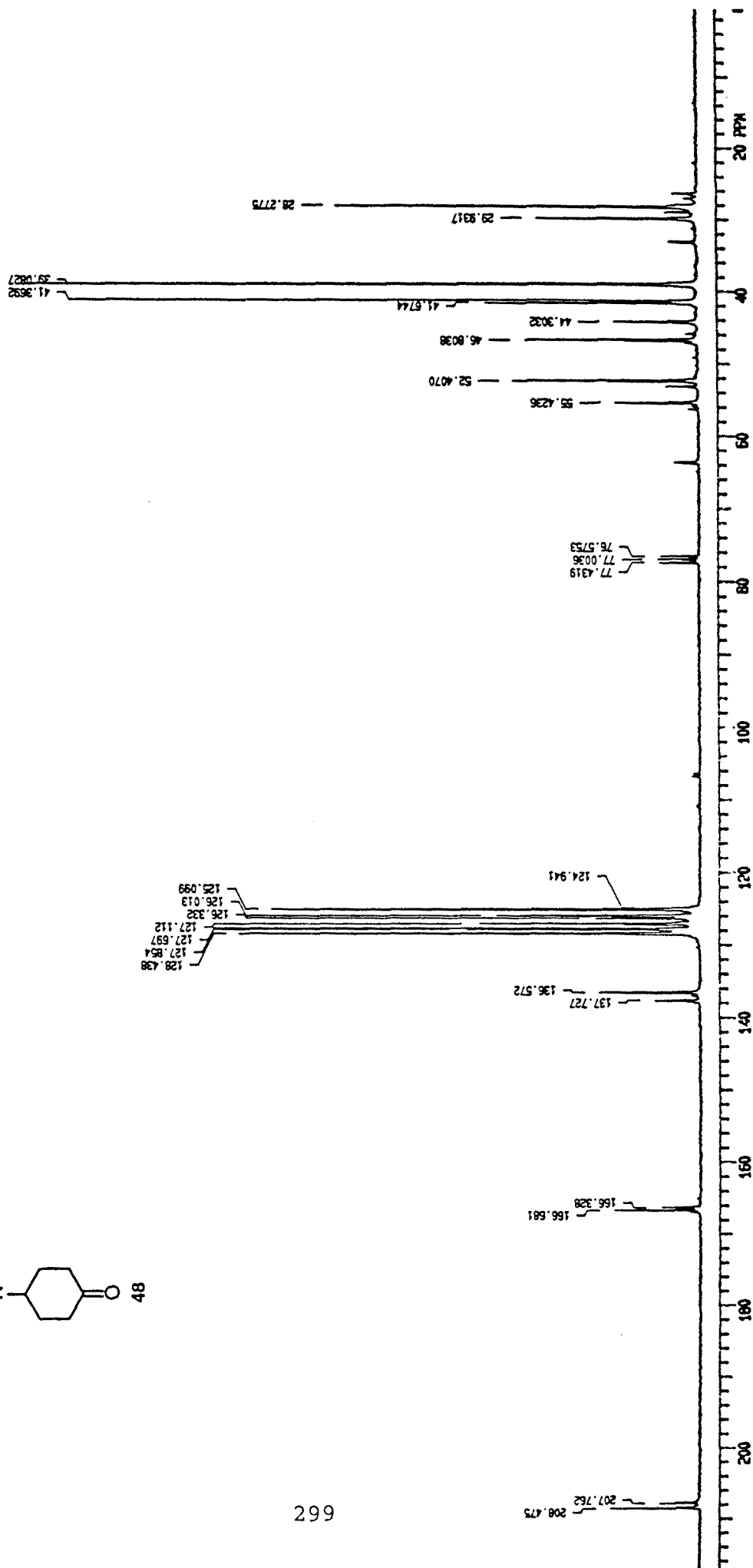
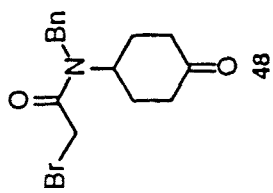


(1R,4SR,5RS)-2-Bencil-4-cloro-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (47b)

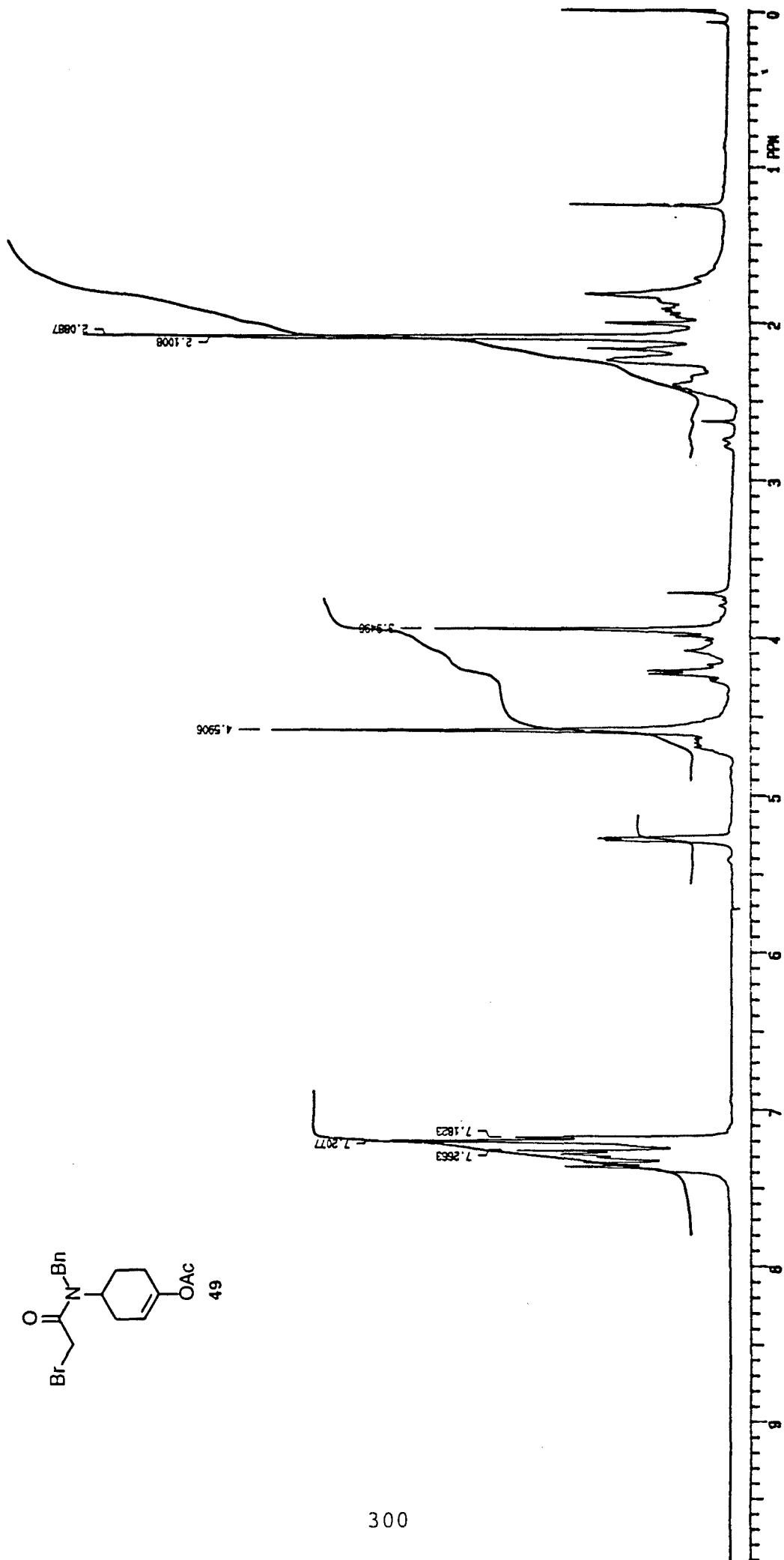
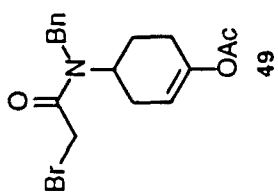


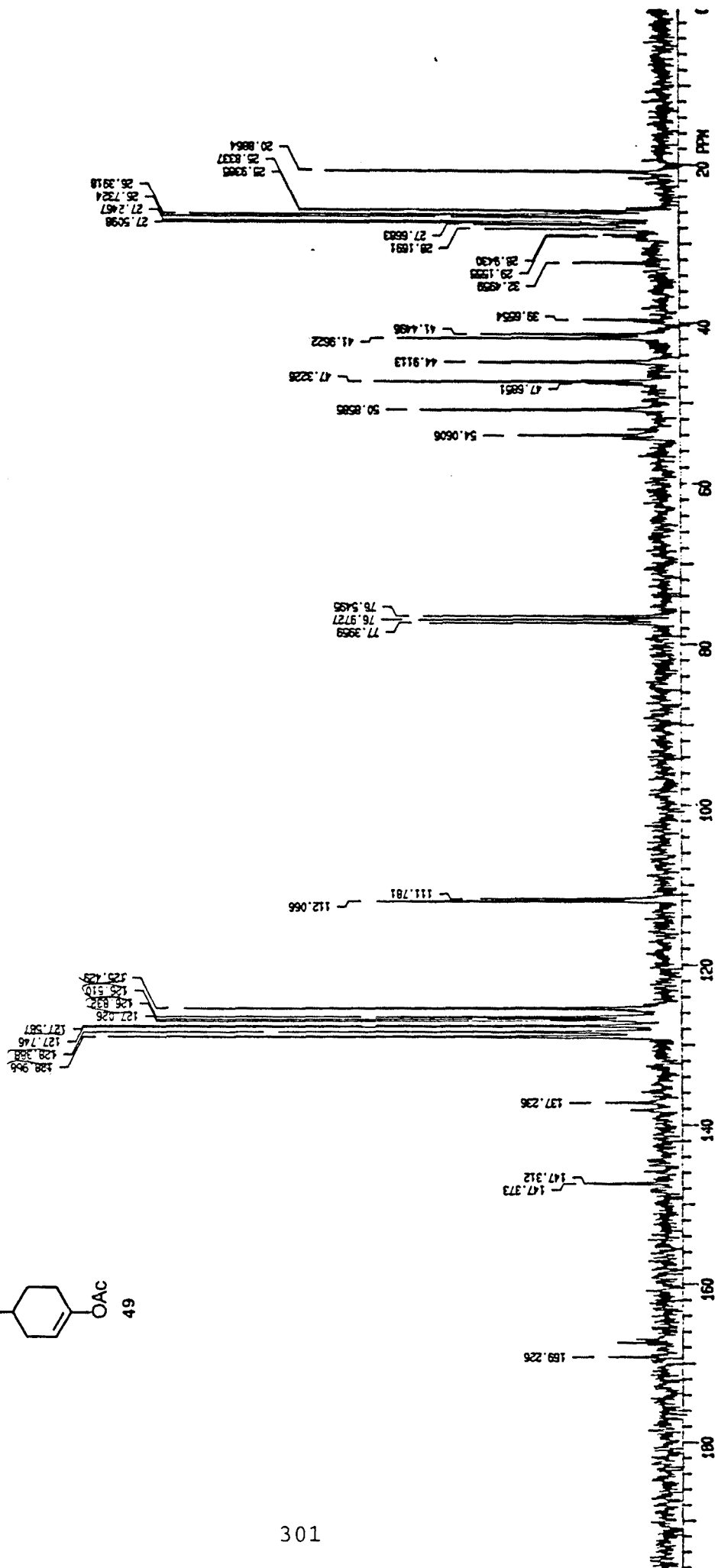
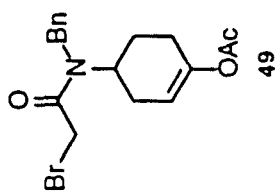


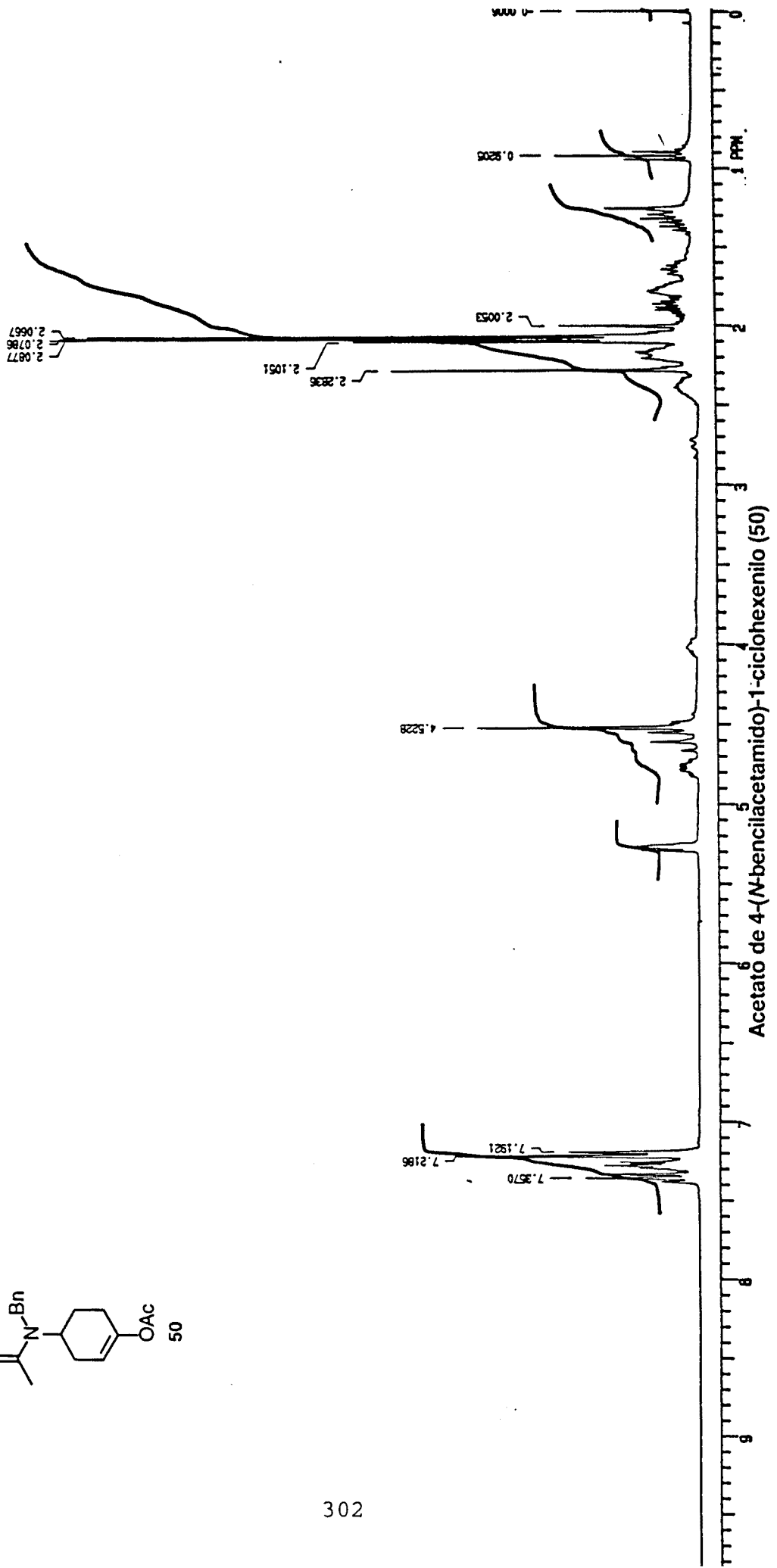
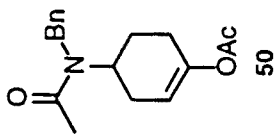
4-(N-Bencilbromoacetamida)-1-ciclohexanona (48)

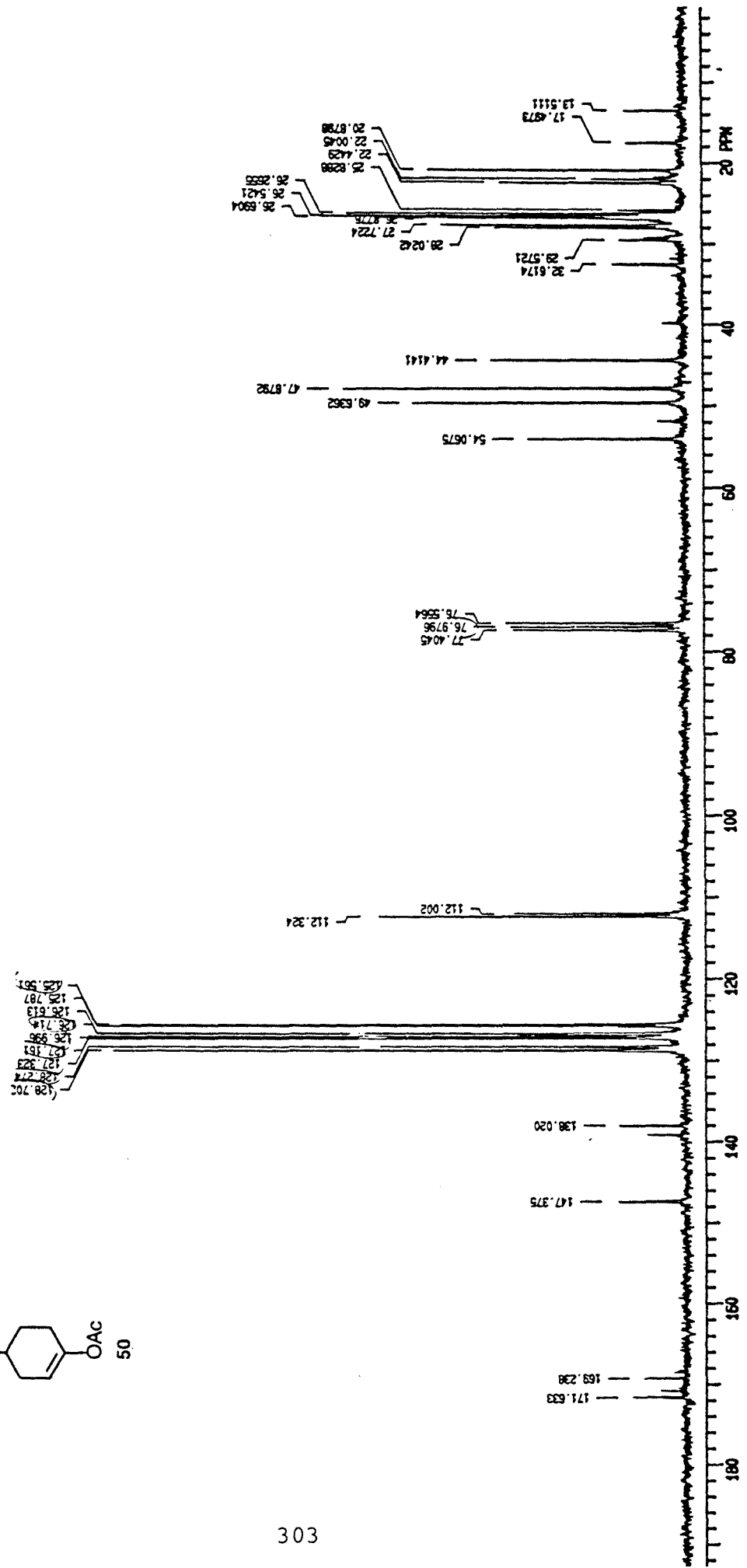
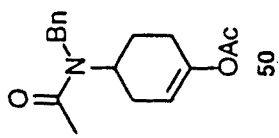


4-(N-Bencilbromacetamida)-1-ciclohexanona (48)

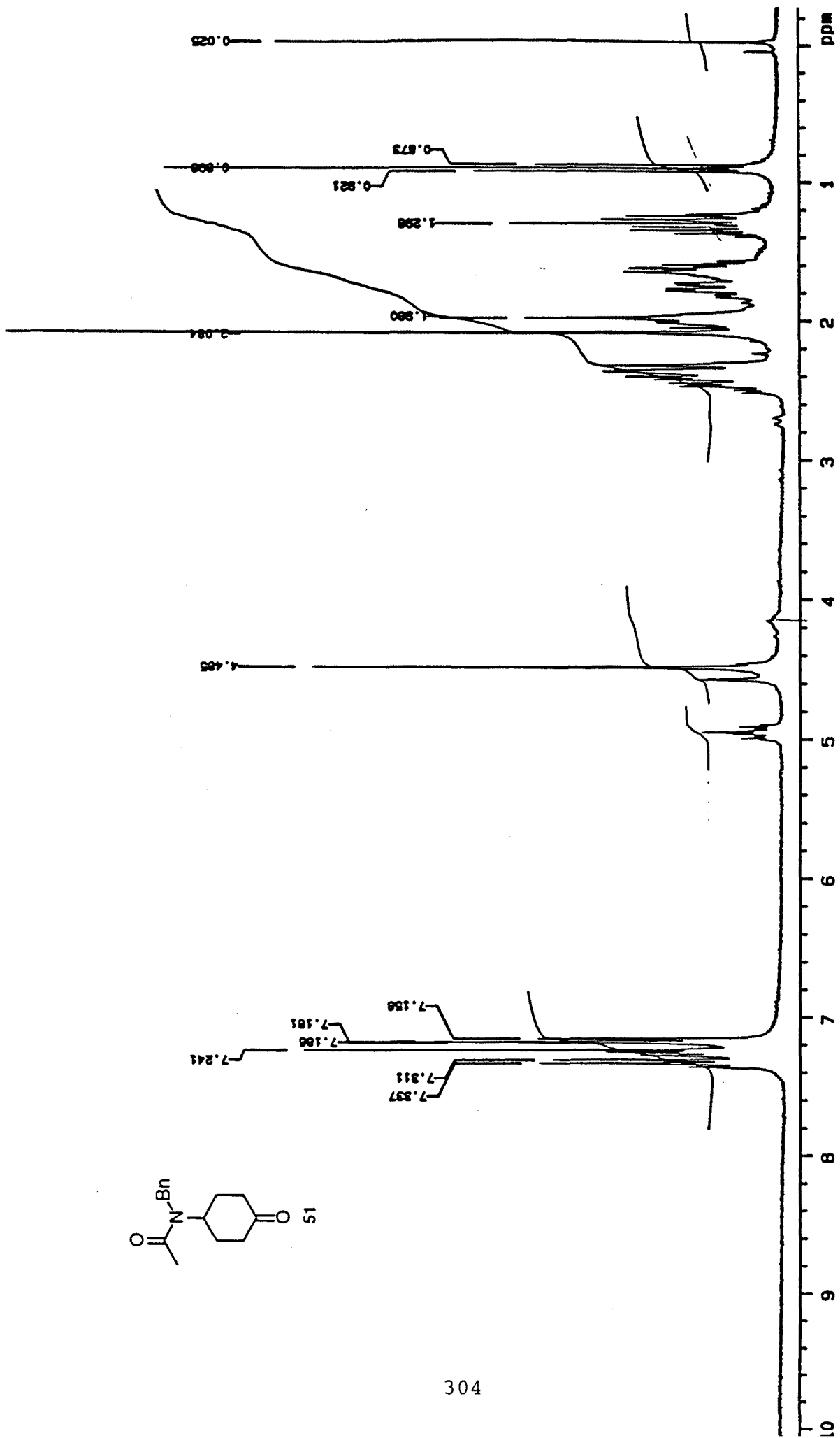
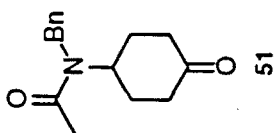




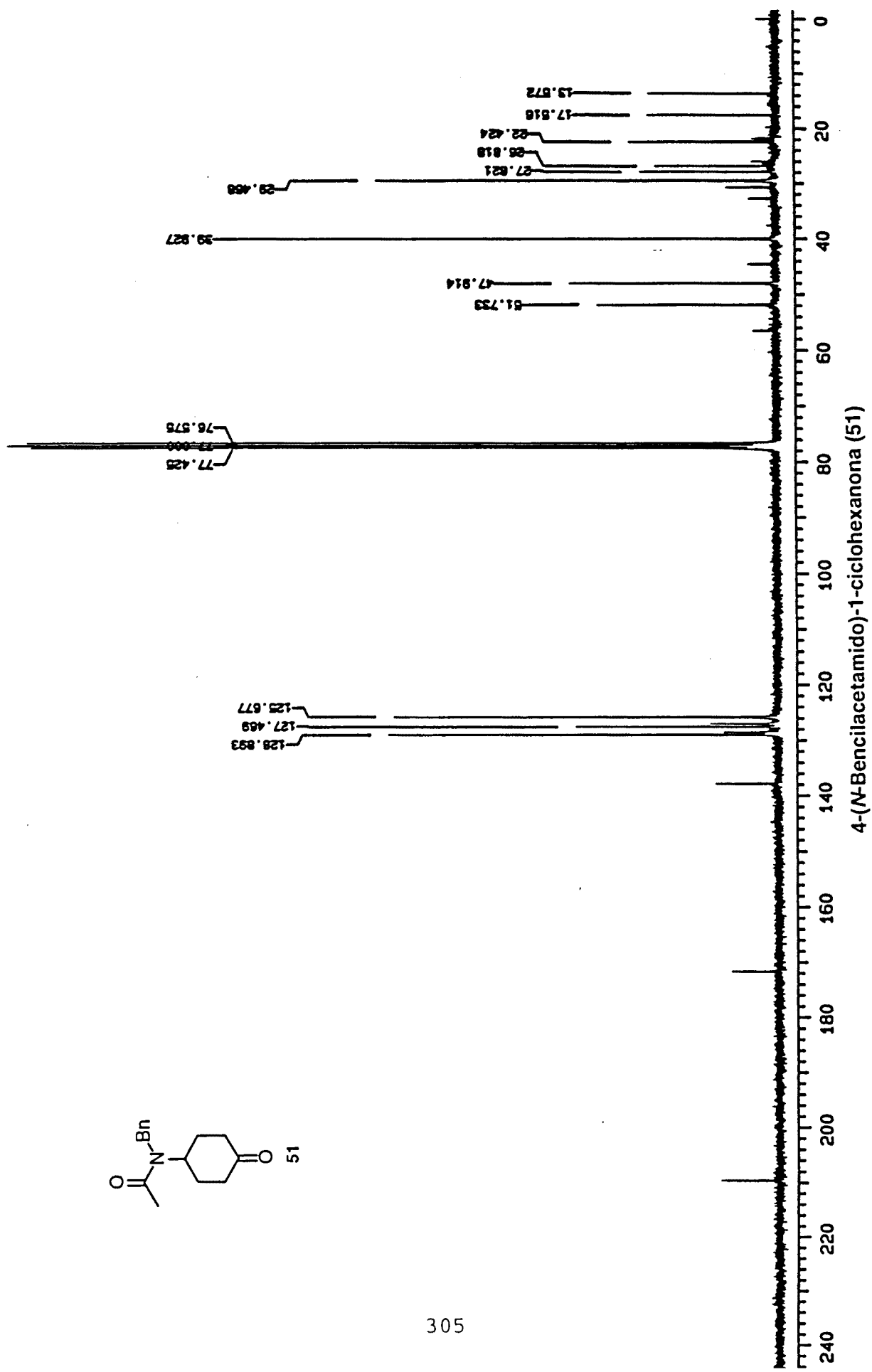
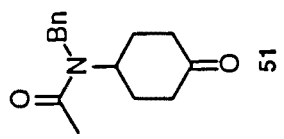




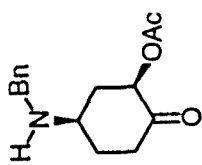
Acetato de 4-(N-bencilacetamido)-1-ciclohexenilo (50)



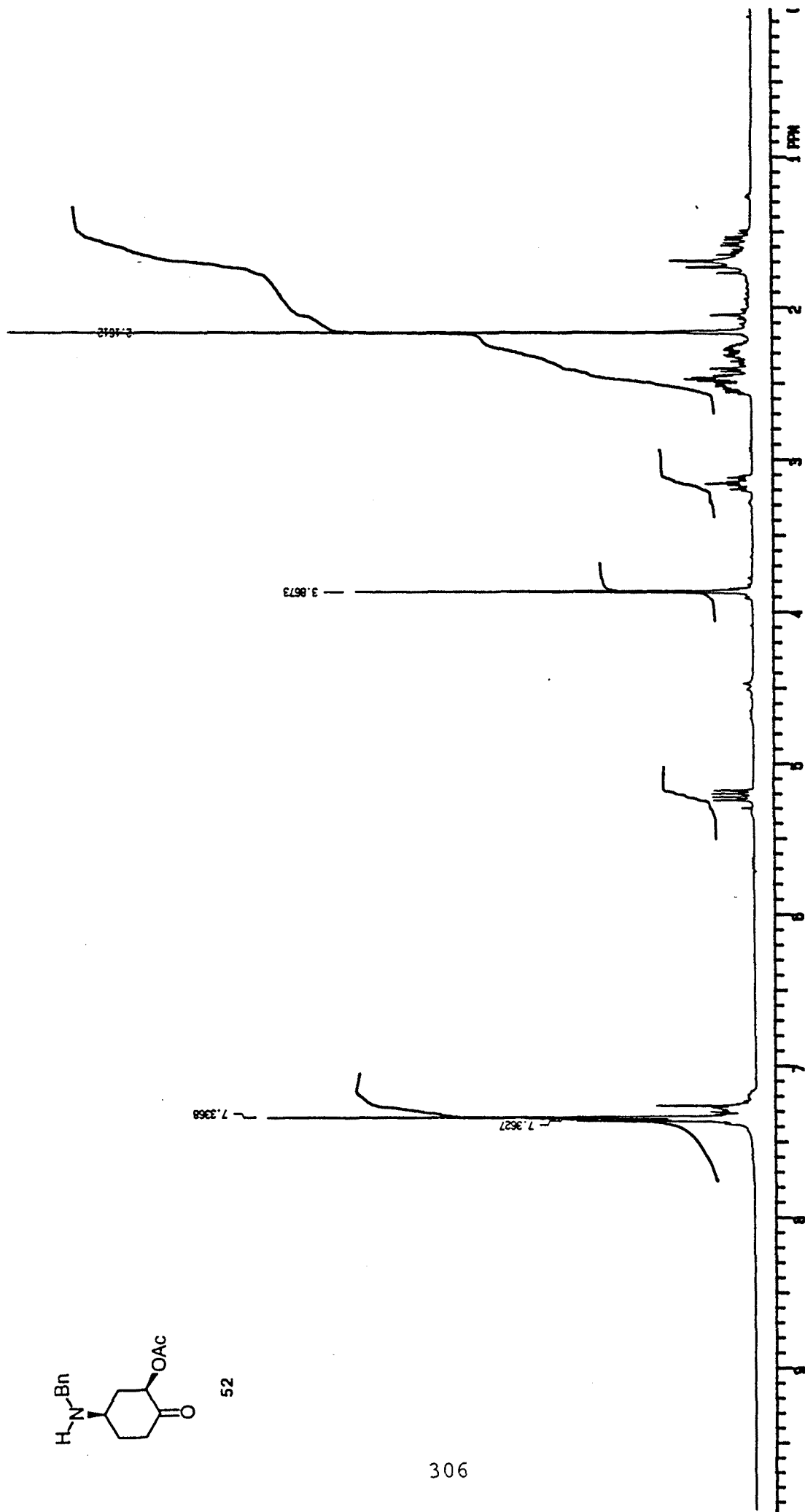
4-(N-Bencilacetamido)-1-ciclohexanona (51)



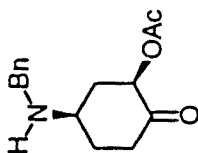




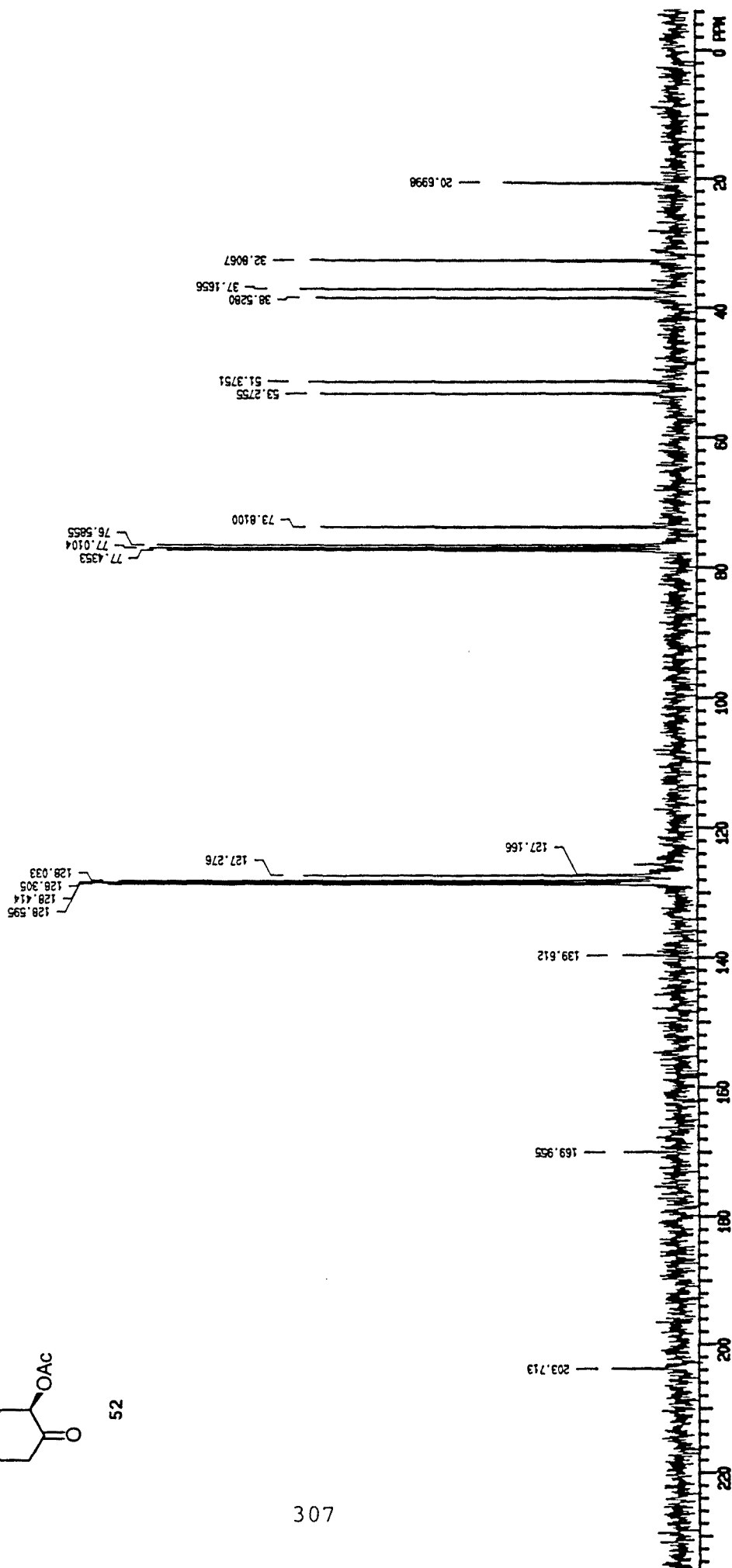
52



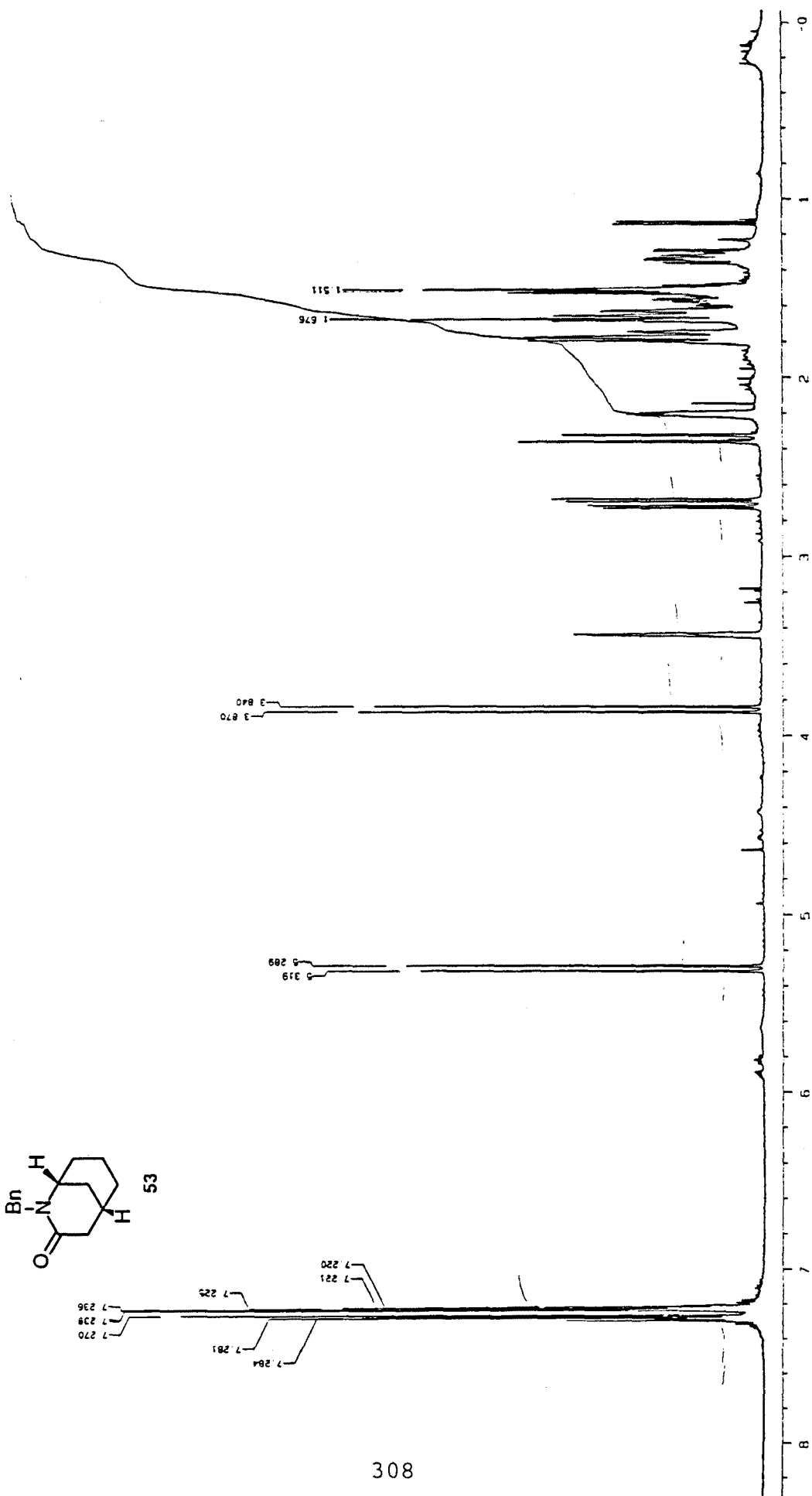
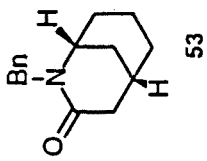
Acetato de 2-oxo-5-(N-bencilamino)ciclohexilo (52)



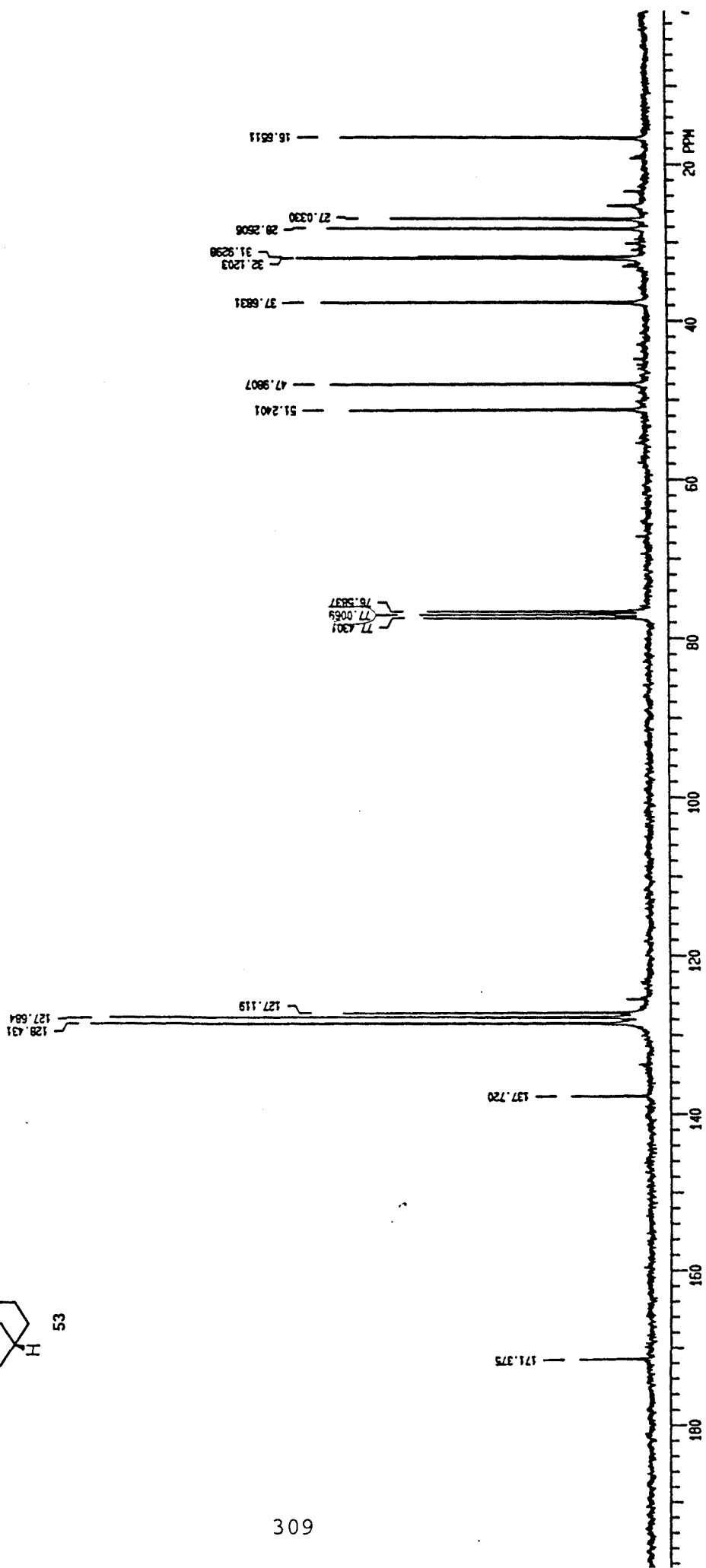
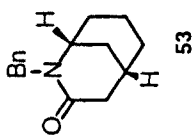
52



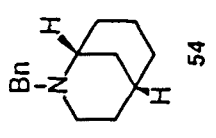
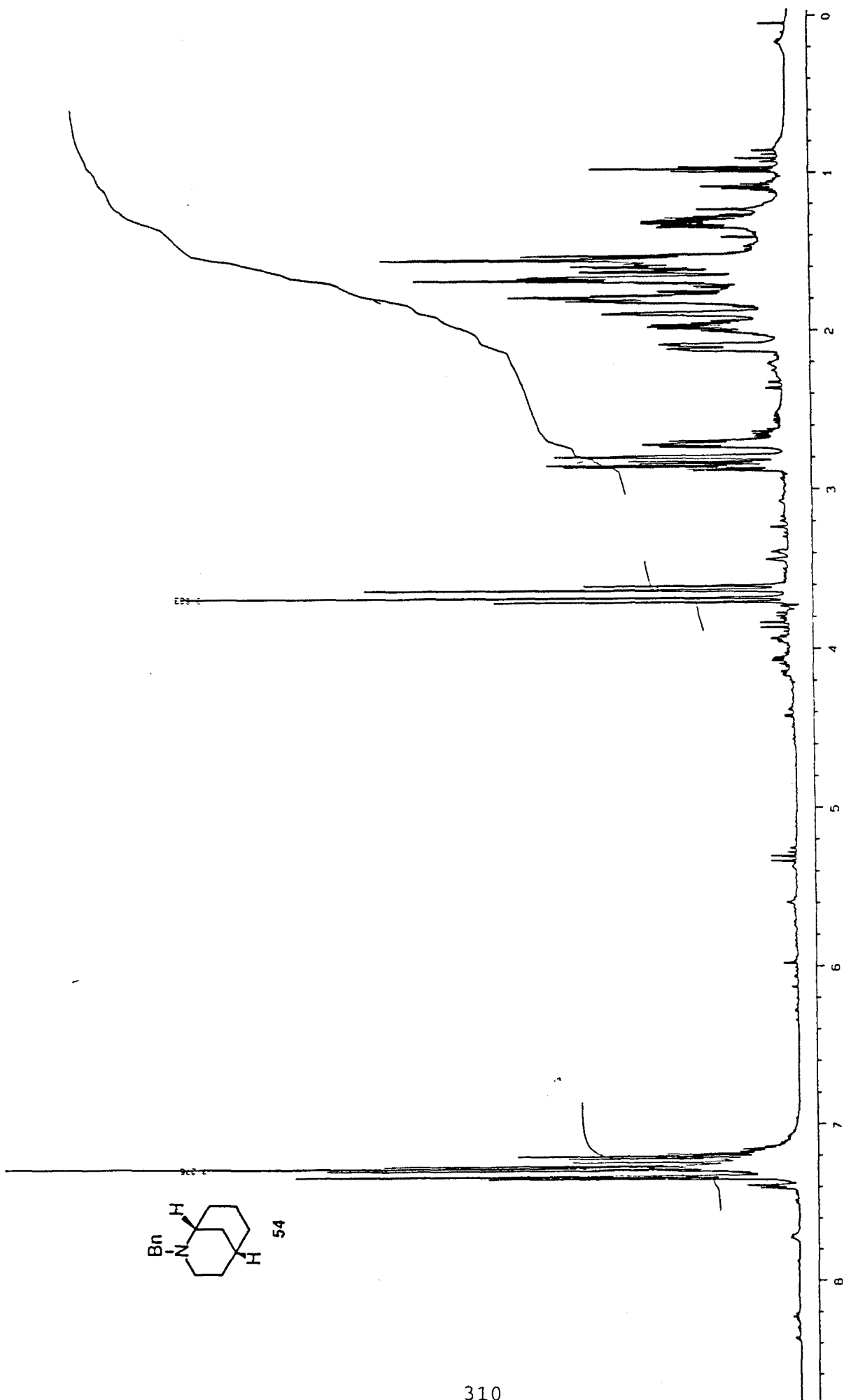
Acetato de 2-oxo-5-(N-bencilamino)ciclohexilo (52)



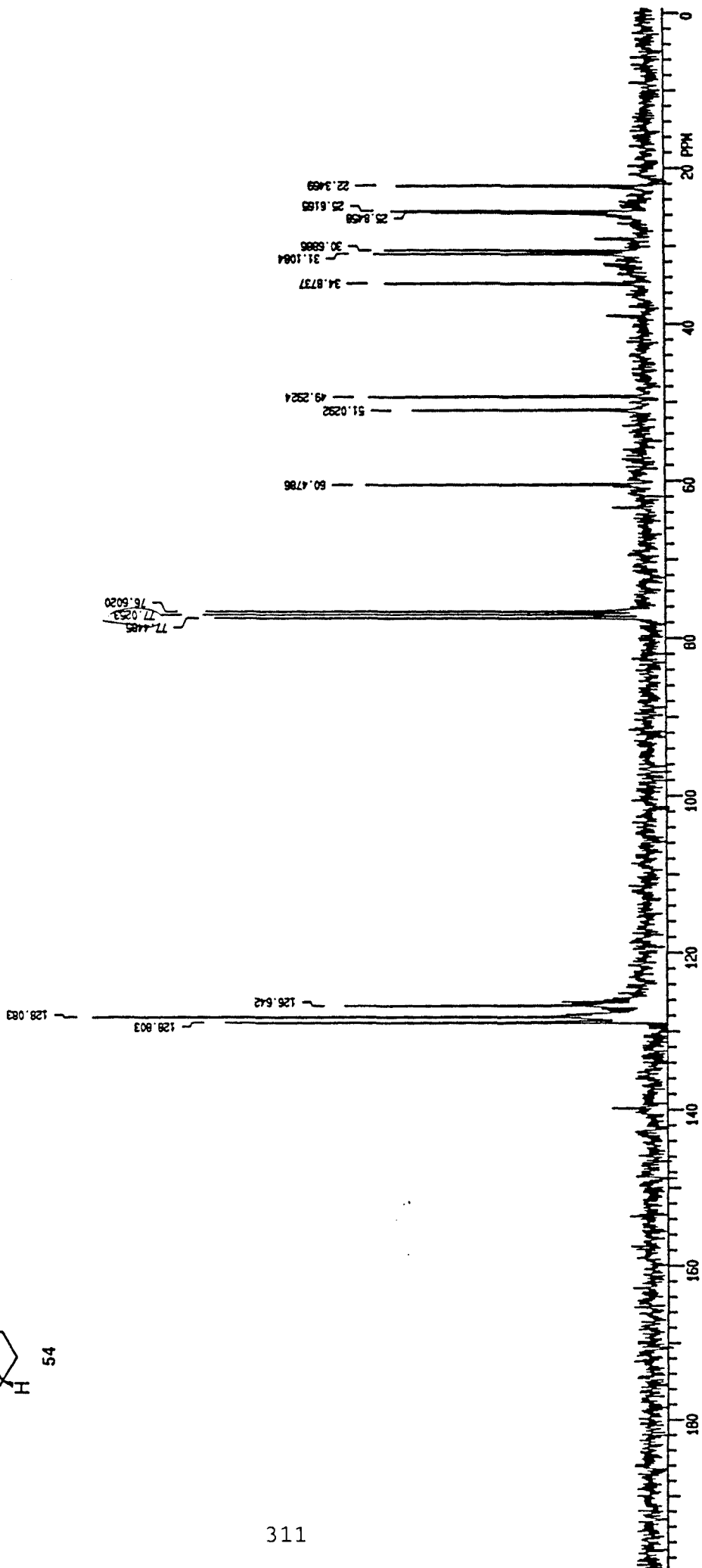
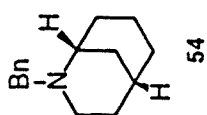
2-Benzyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one (53)



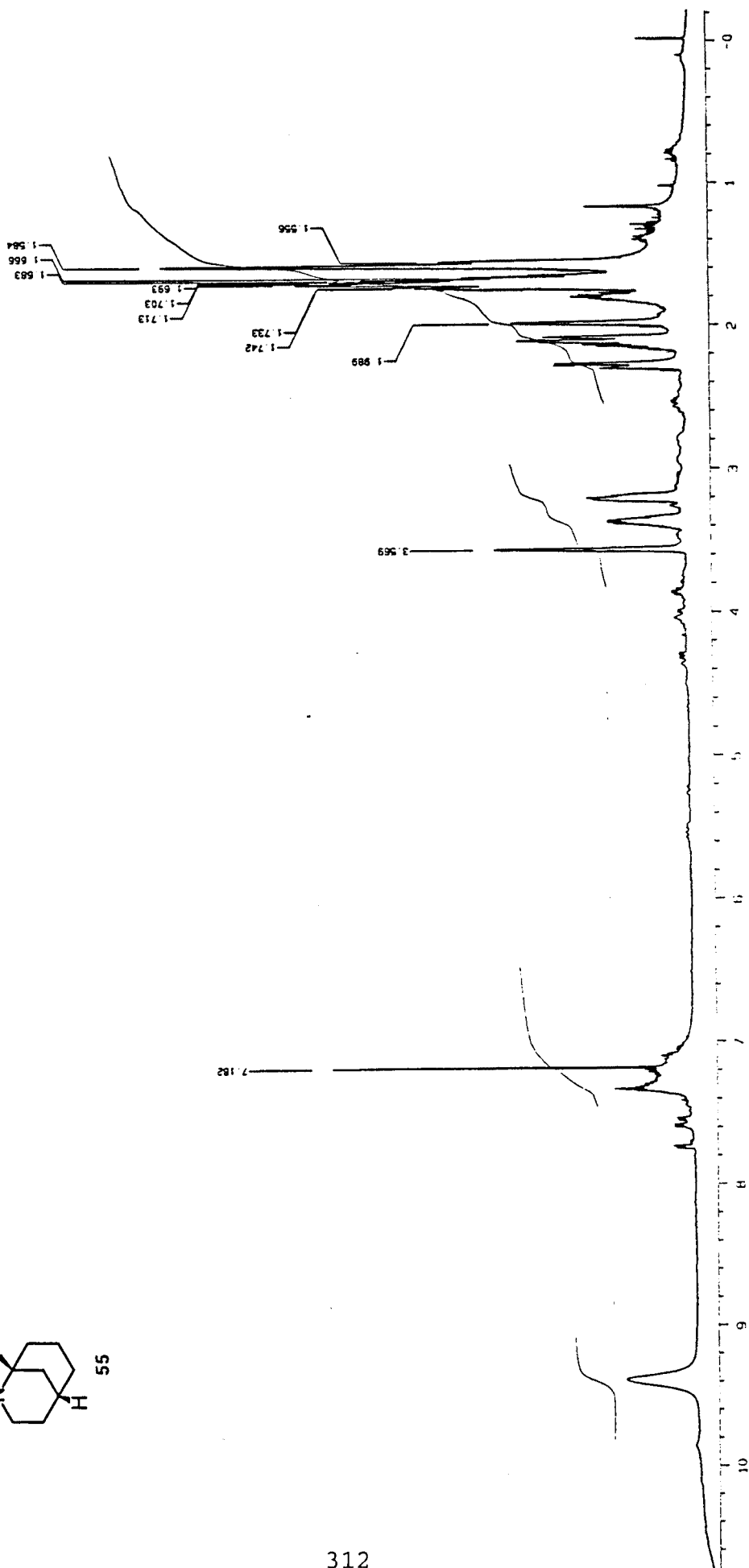
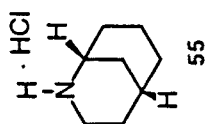
2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-one (53)



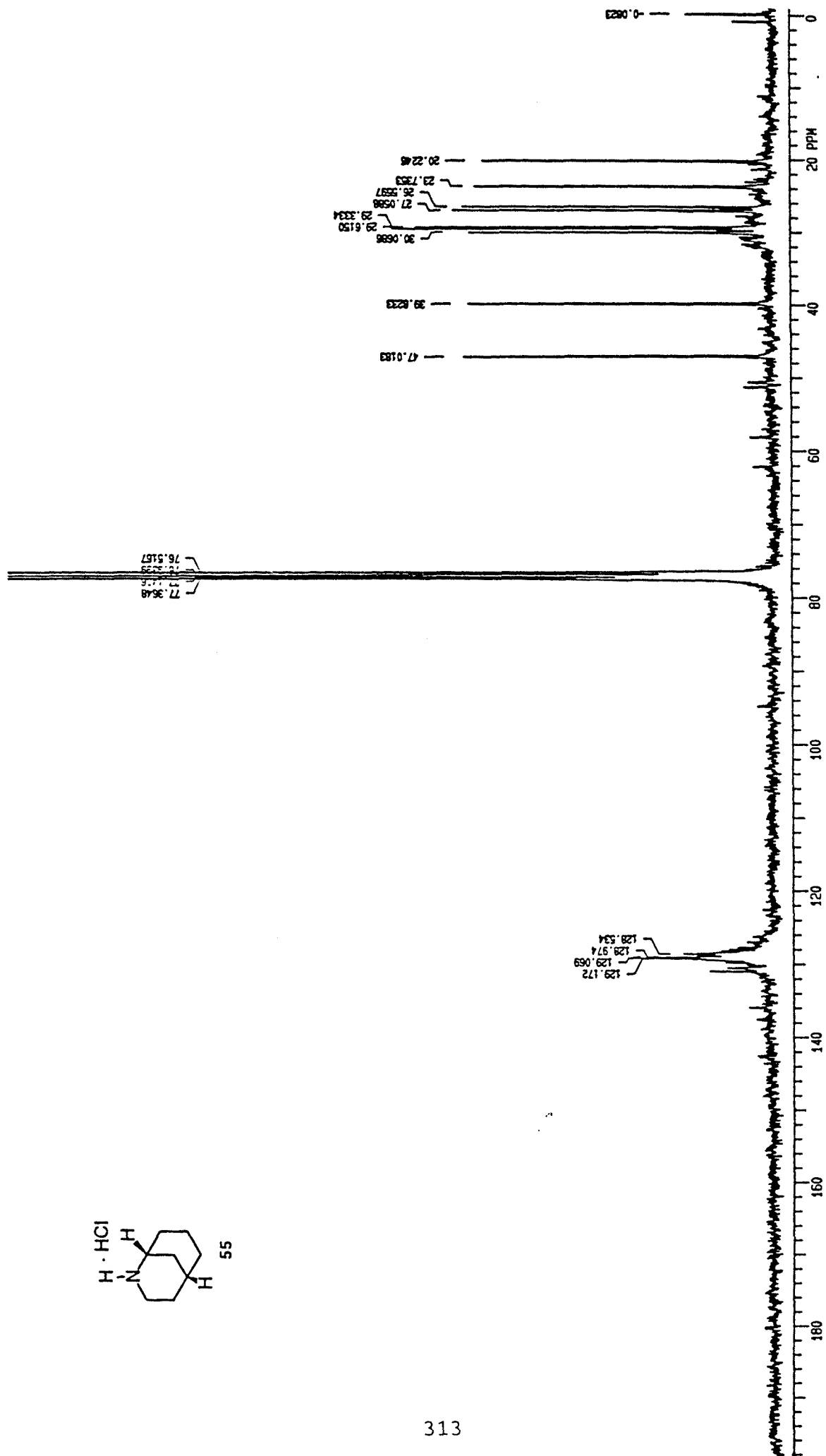
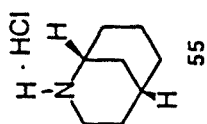
2-Benzyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonano (54)



2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano (54)

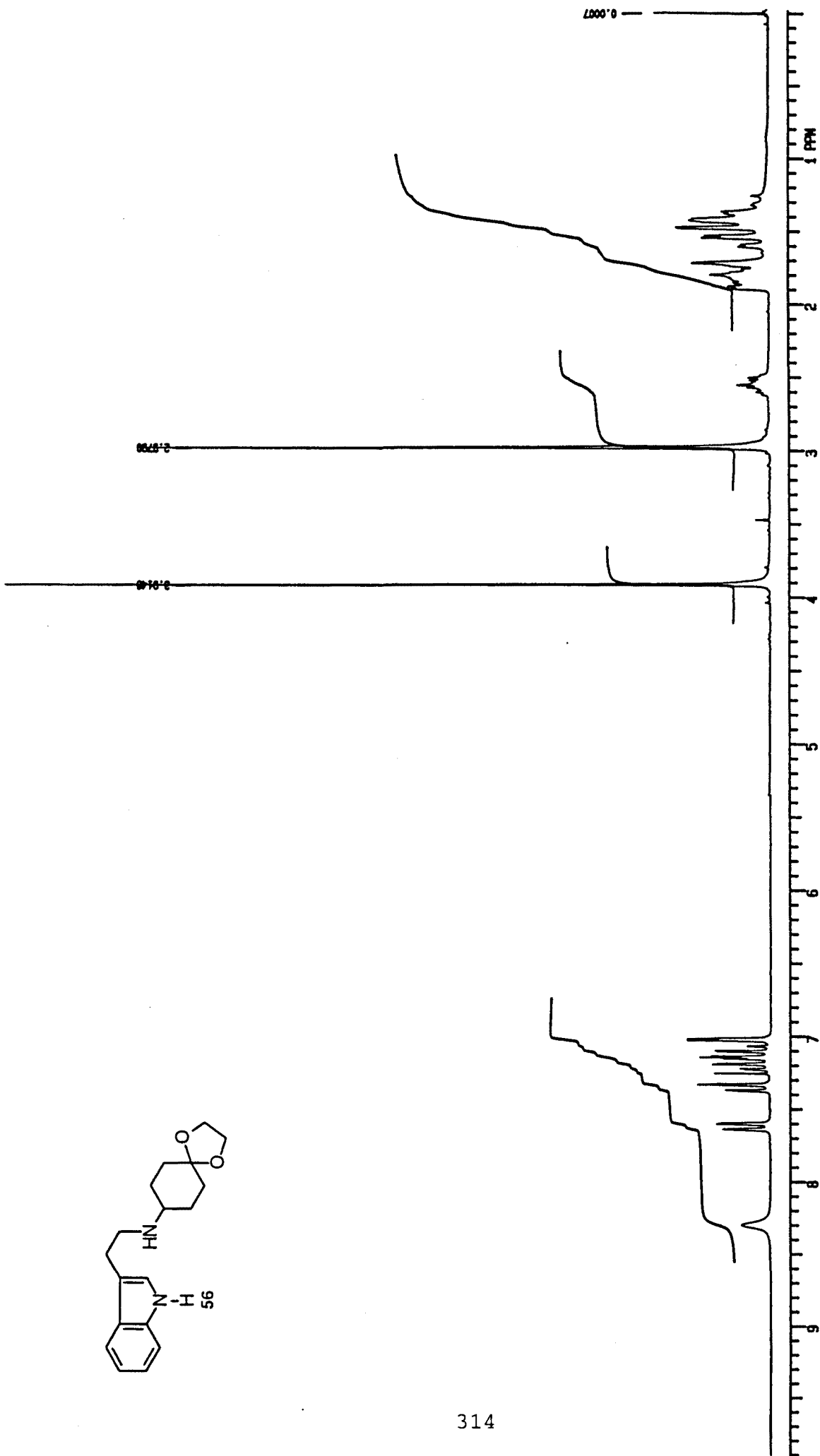
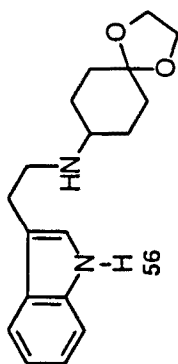


Hydrocloruro de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano (55)

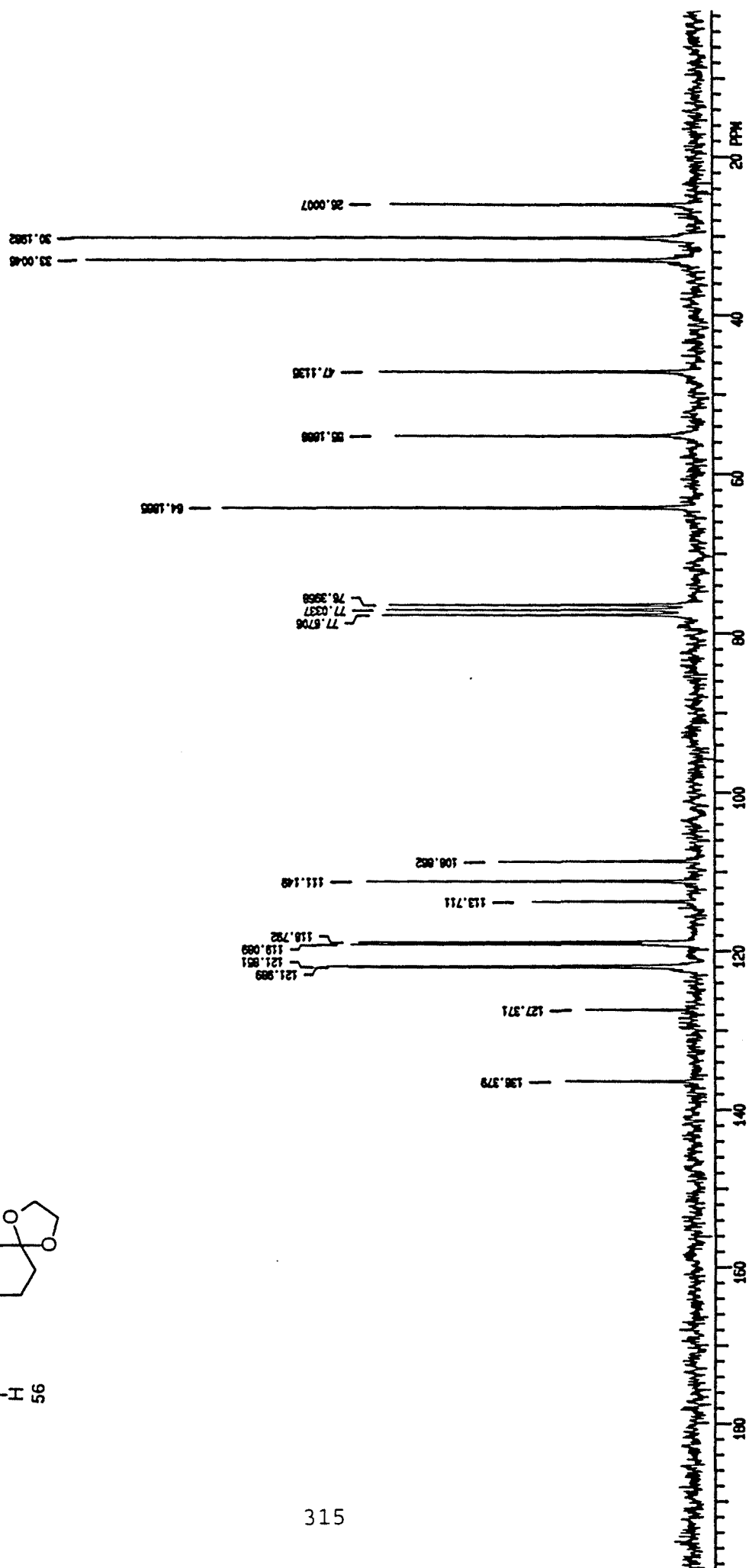
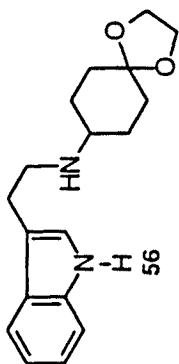


Hidrocloruro de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano (55)

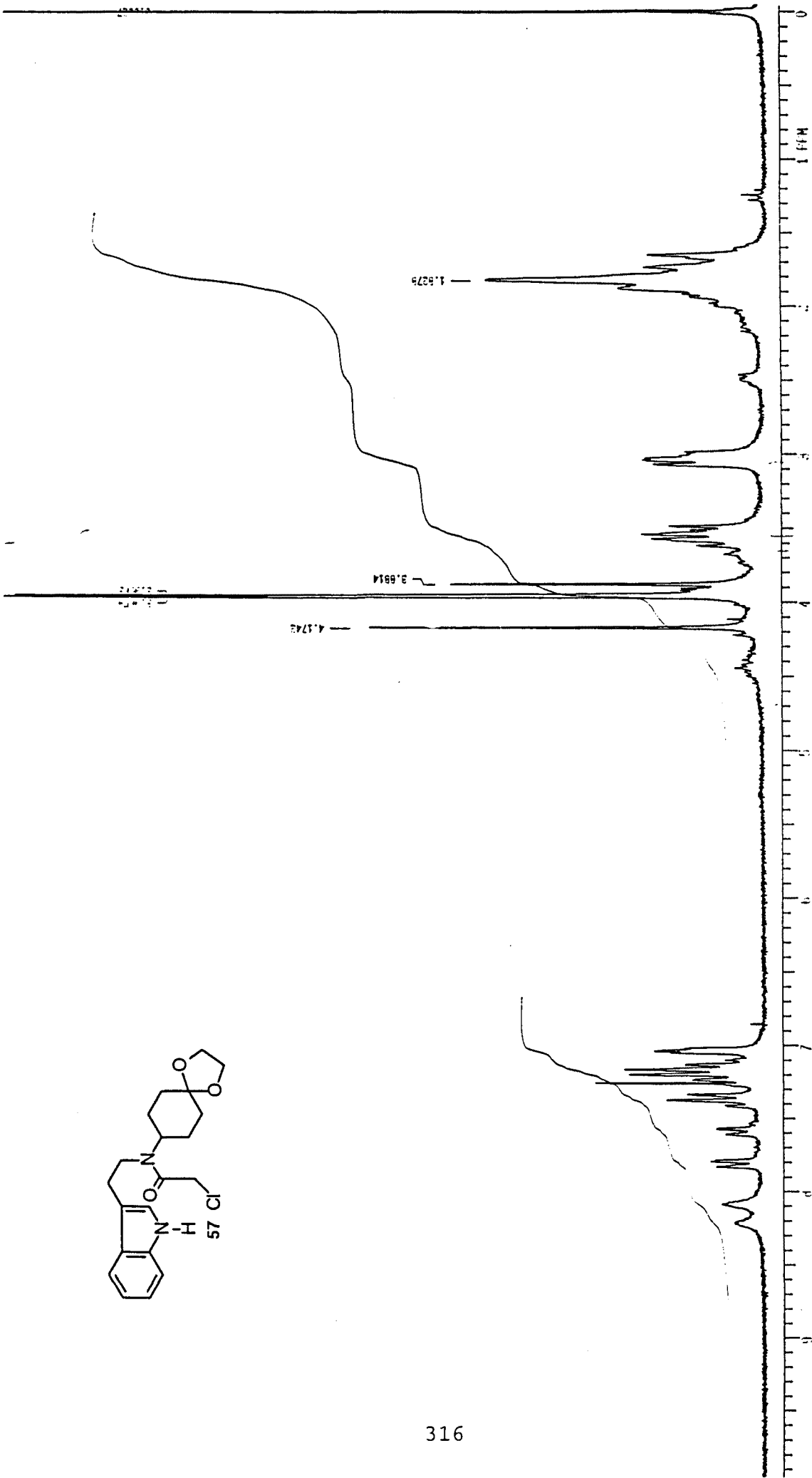
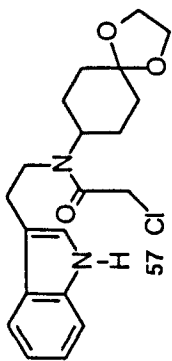




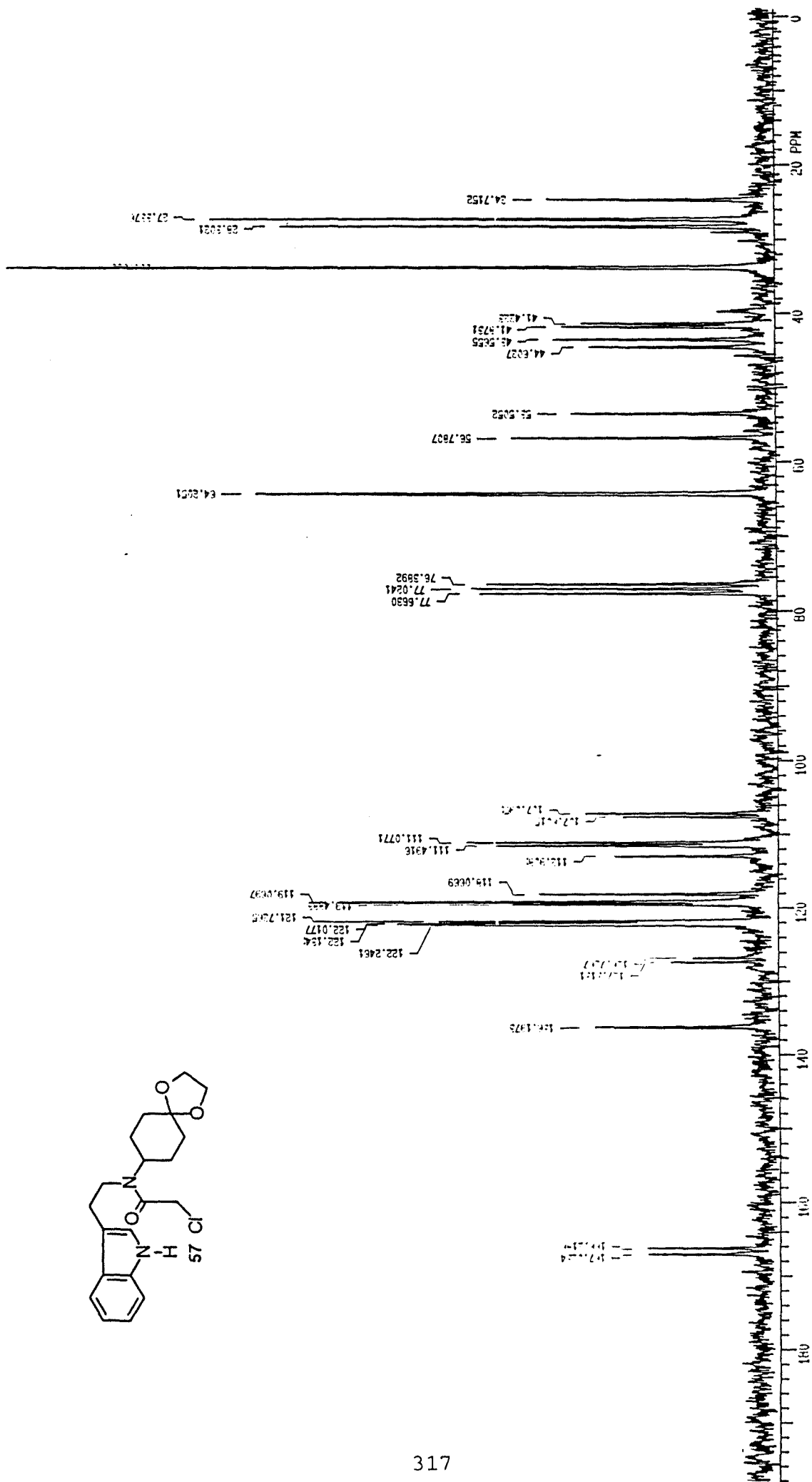
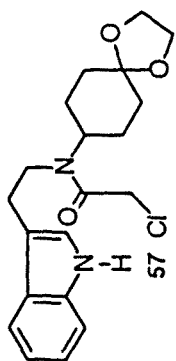
*N*-(4,4-Ethlendioxiclohexil)triptamina (56)



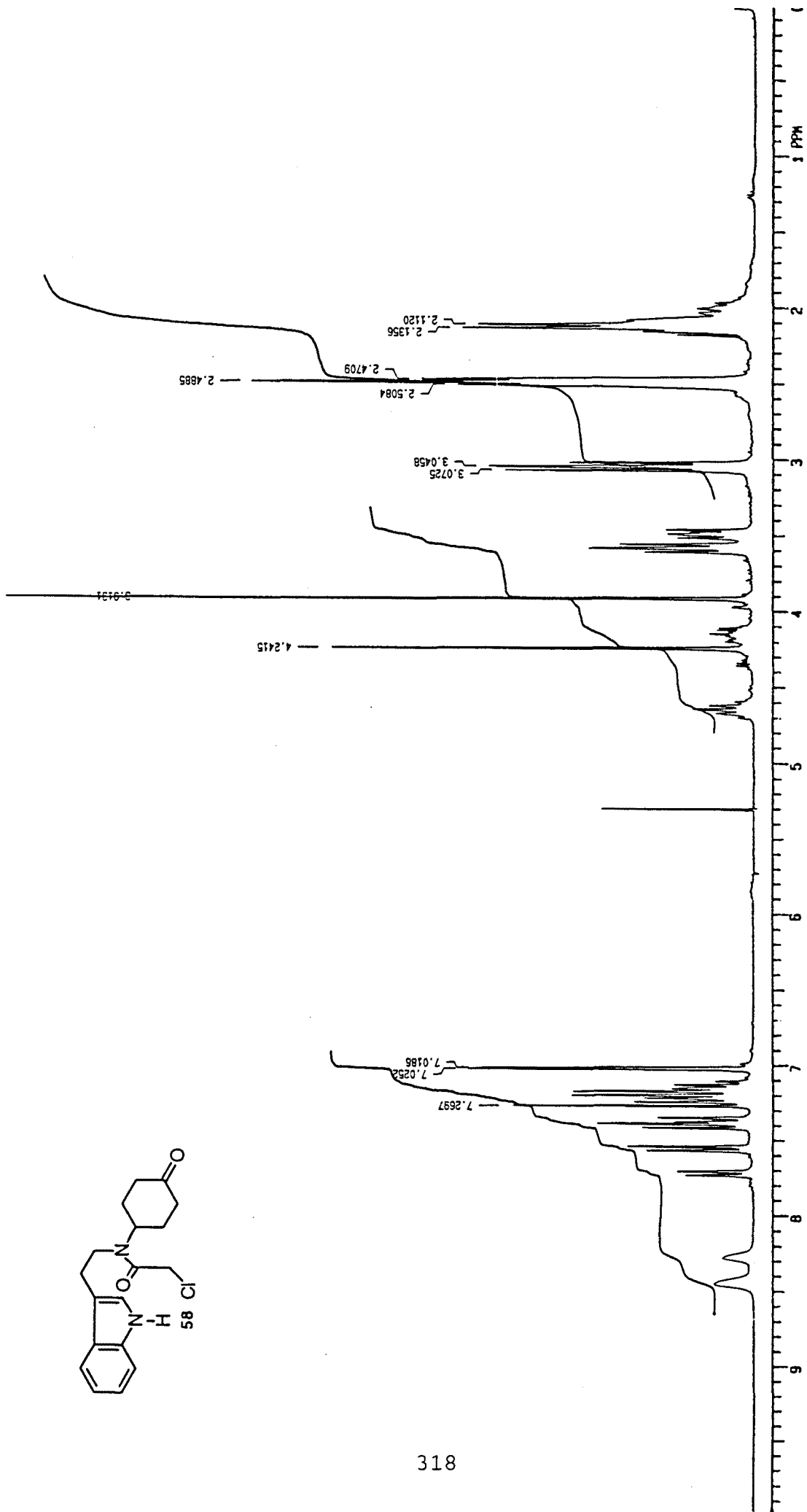
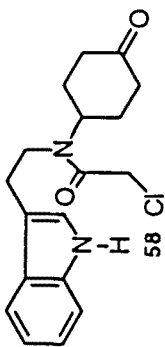
N-(4,4-Ethylenedioxyphenyl)tryptamina (56)



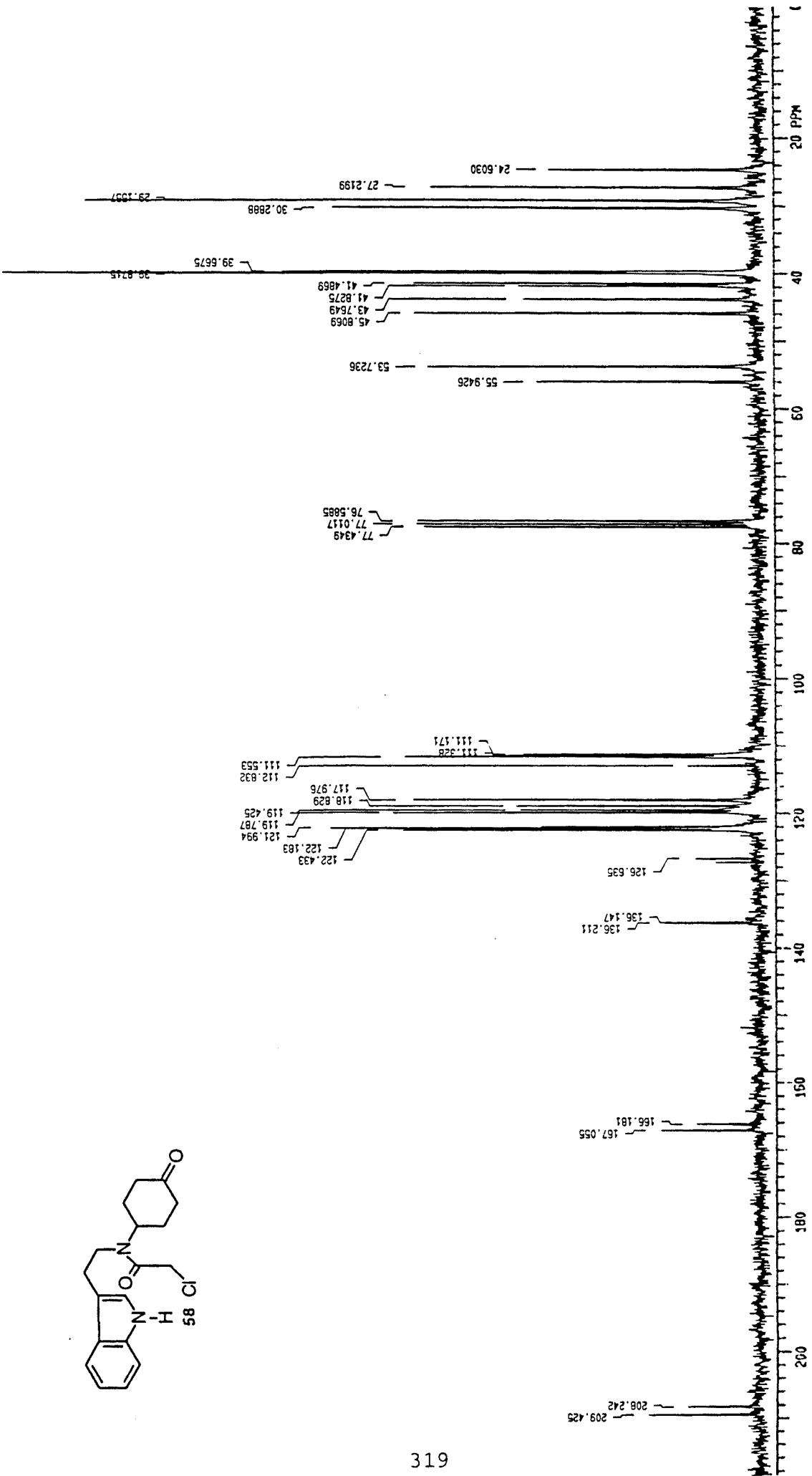
N-Chloroacetyl-N-(4,4-ethylenedioxyhexyl)tryptamina (57)



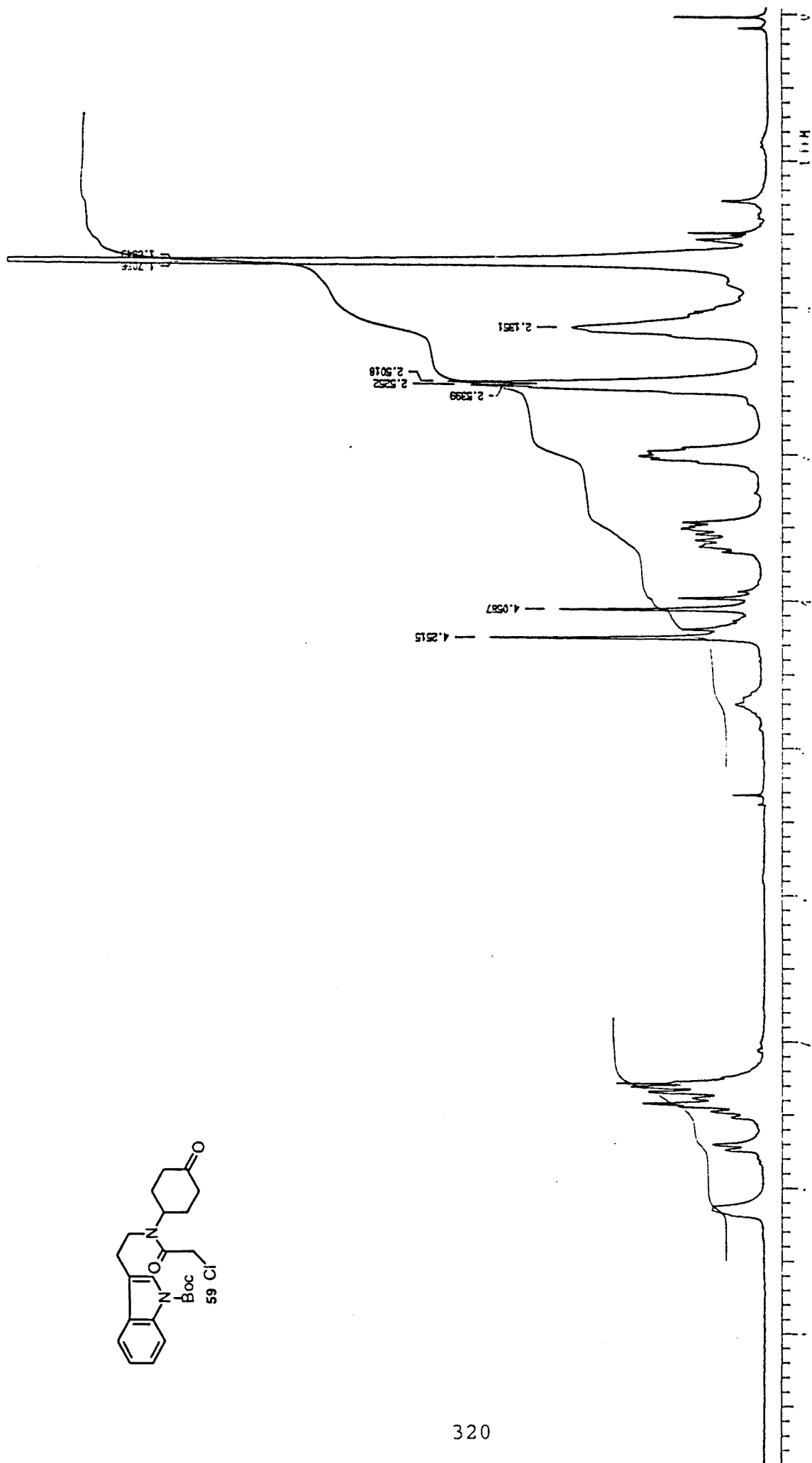
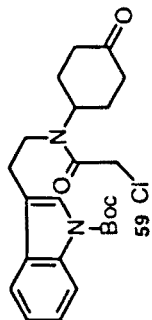
N-Cloroacetil-N-(4,4-etilendioxiclohexil)triptamina (57)



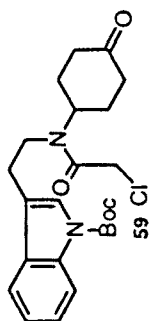
N-Cloroacetyl-N-(4-oxociclohexil)triptamina (58)



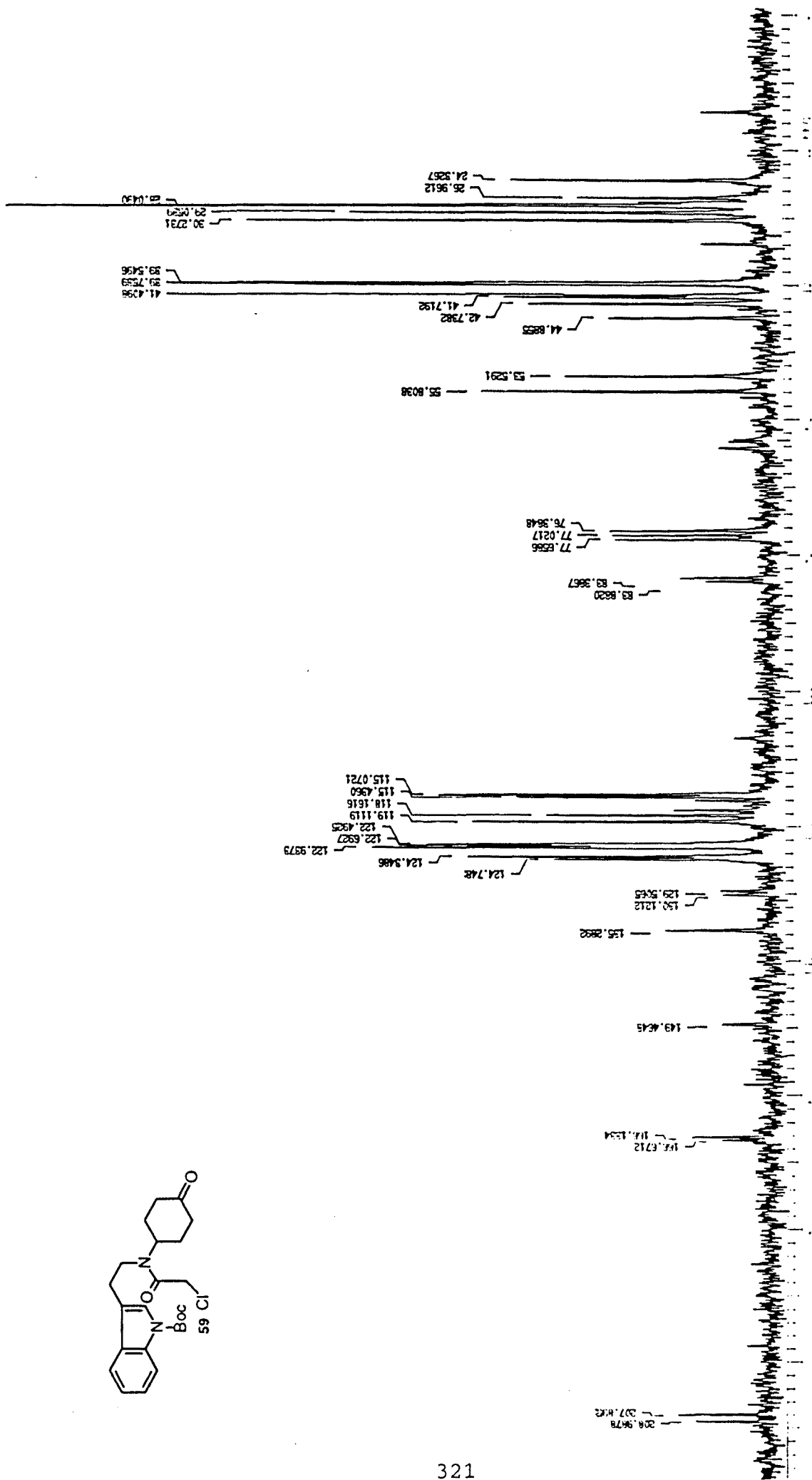
N-Chloroacetyl-N-(4-oxocyclohexyl)triptamina (58)



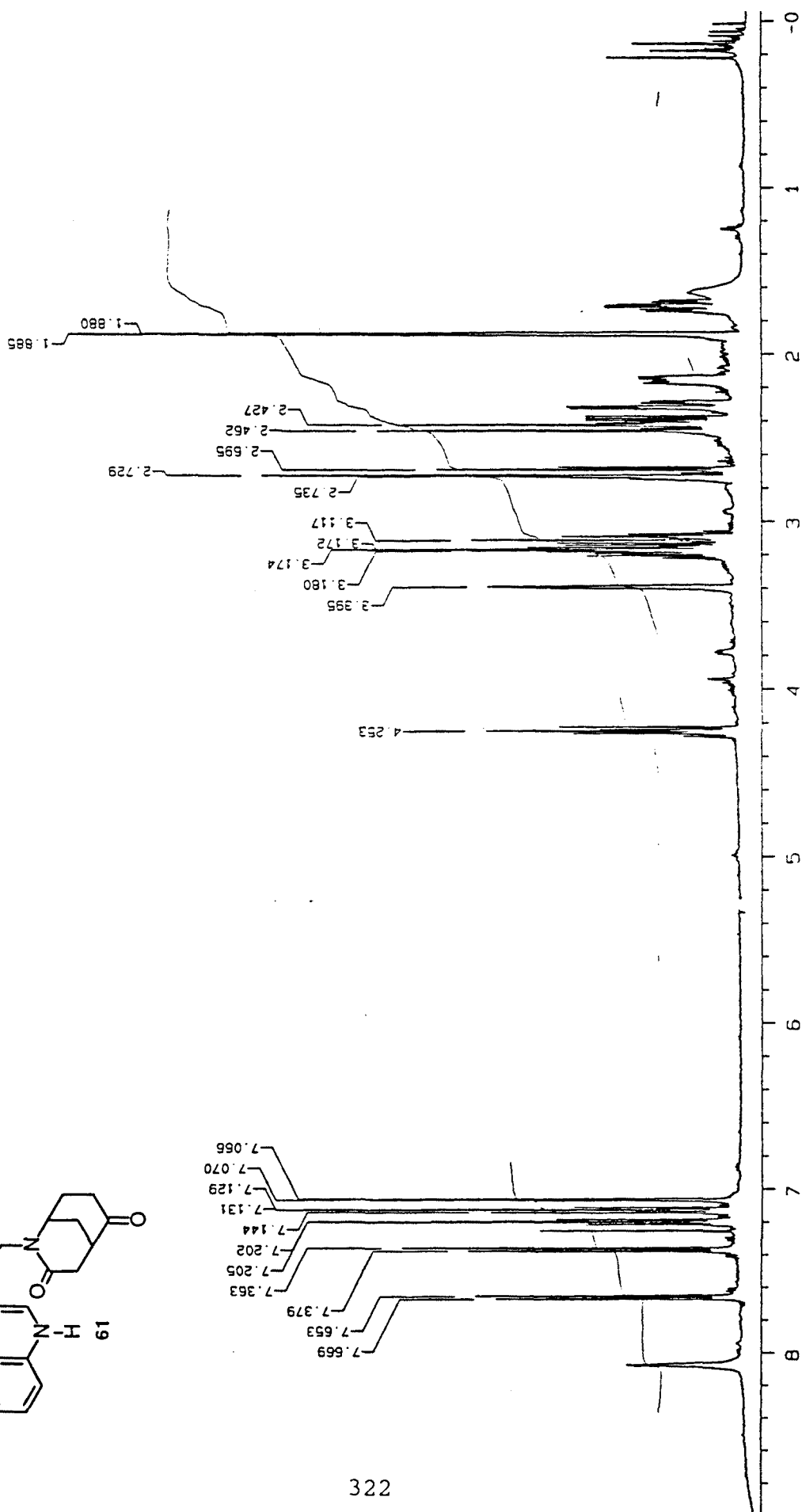
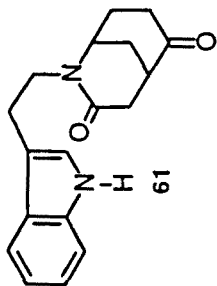
1-*tert*-Butoxicarbonil-*N*-(4-oxociclohexil)triptamina (59)



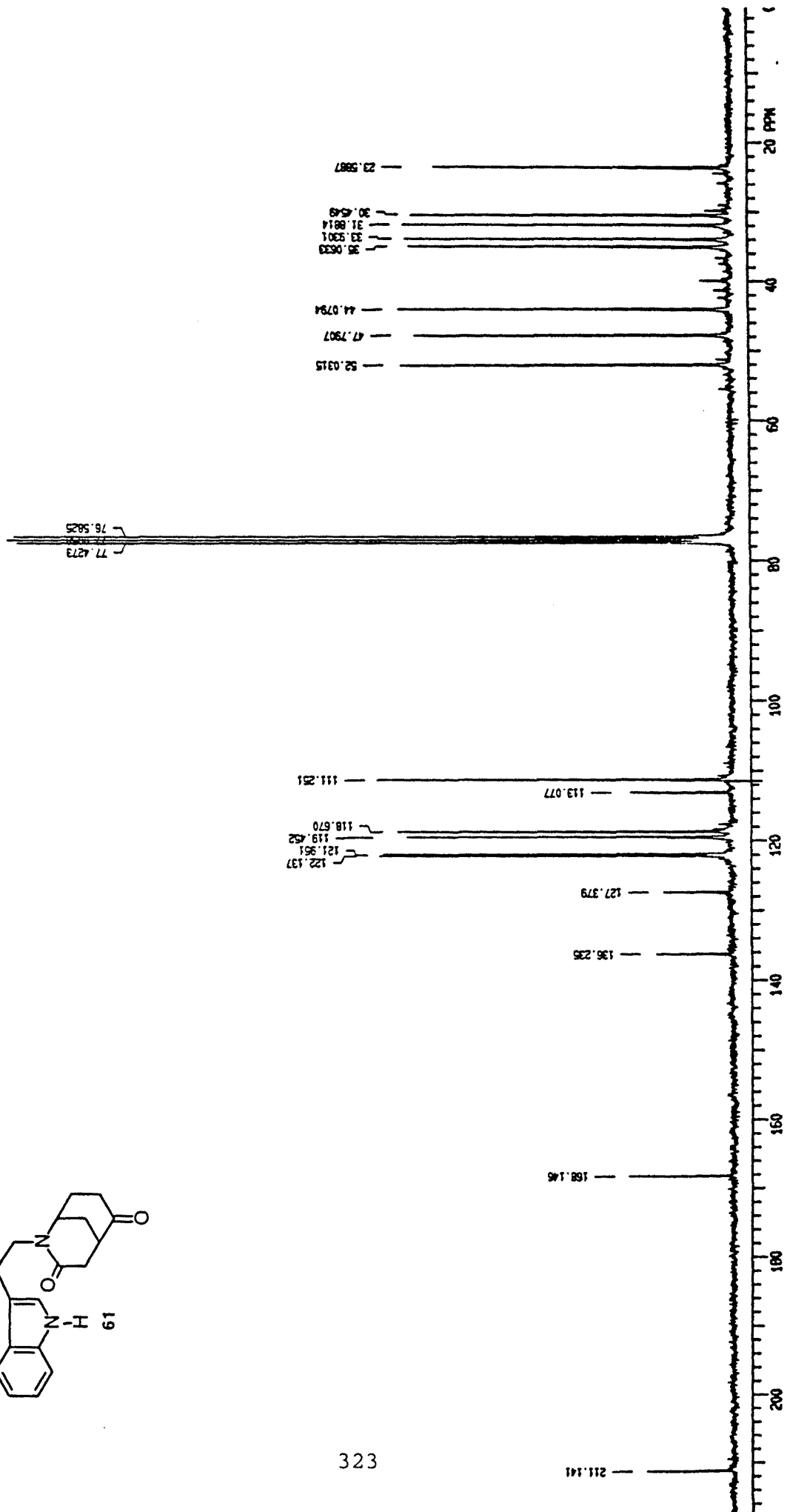
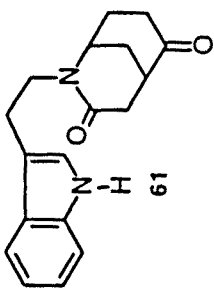
1-tert-Butoxycarbonyl-N-(4-oxocyclohexyl)triptamina (59)



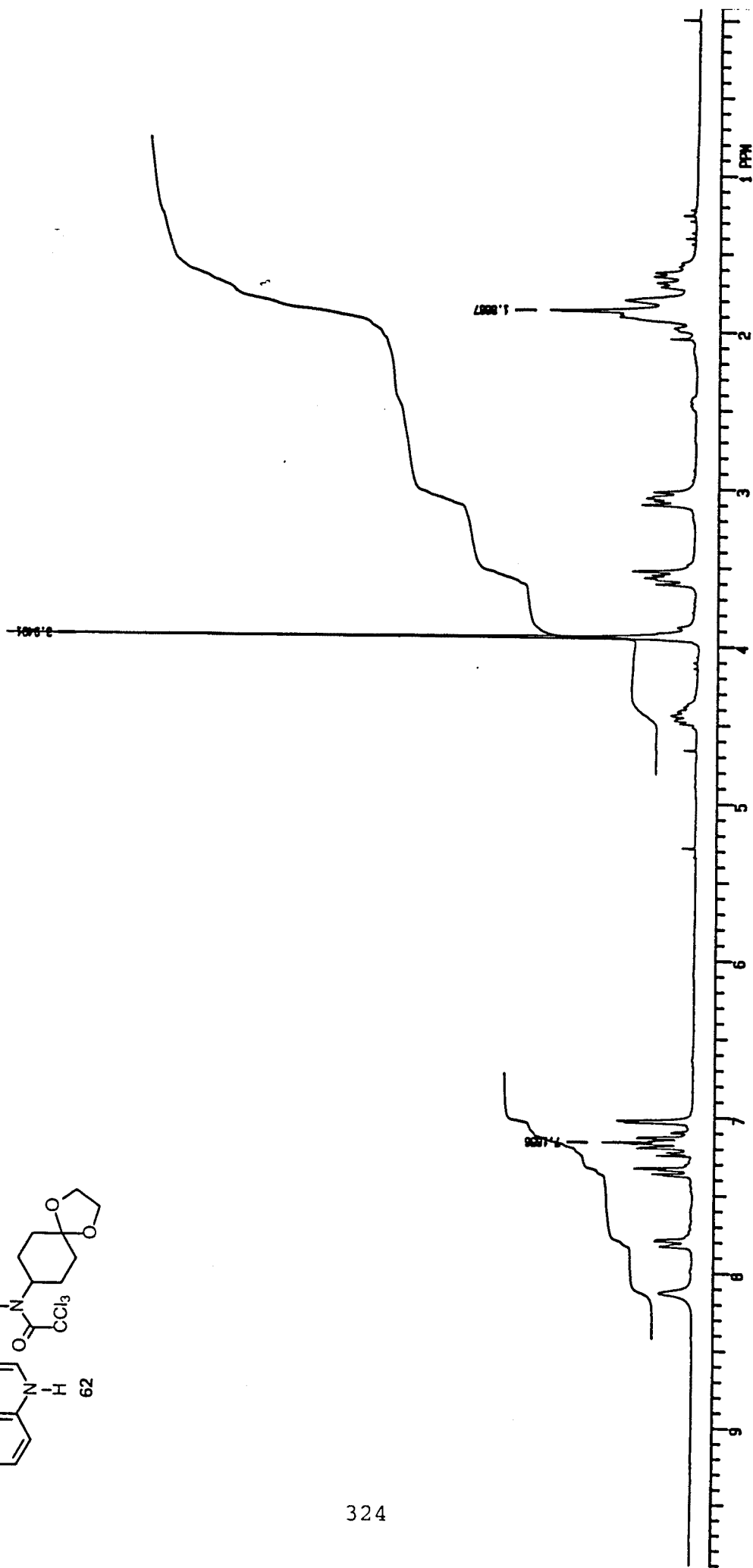
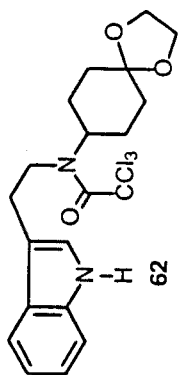




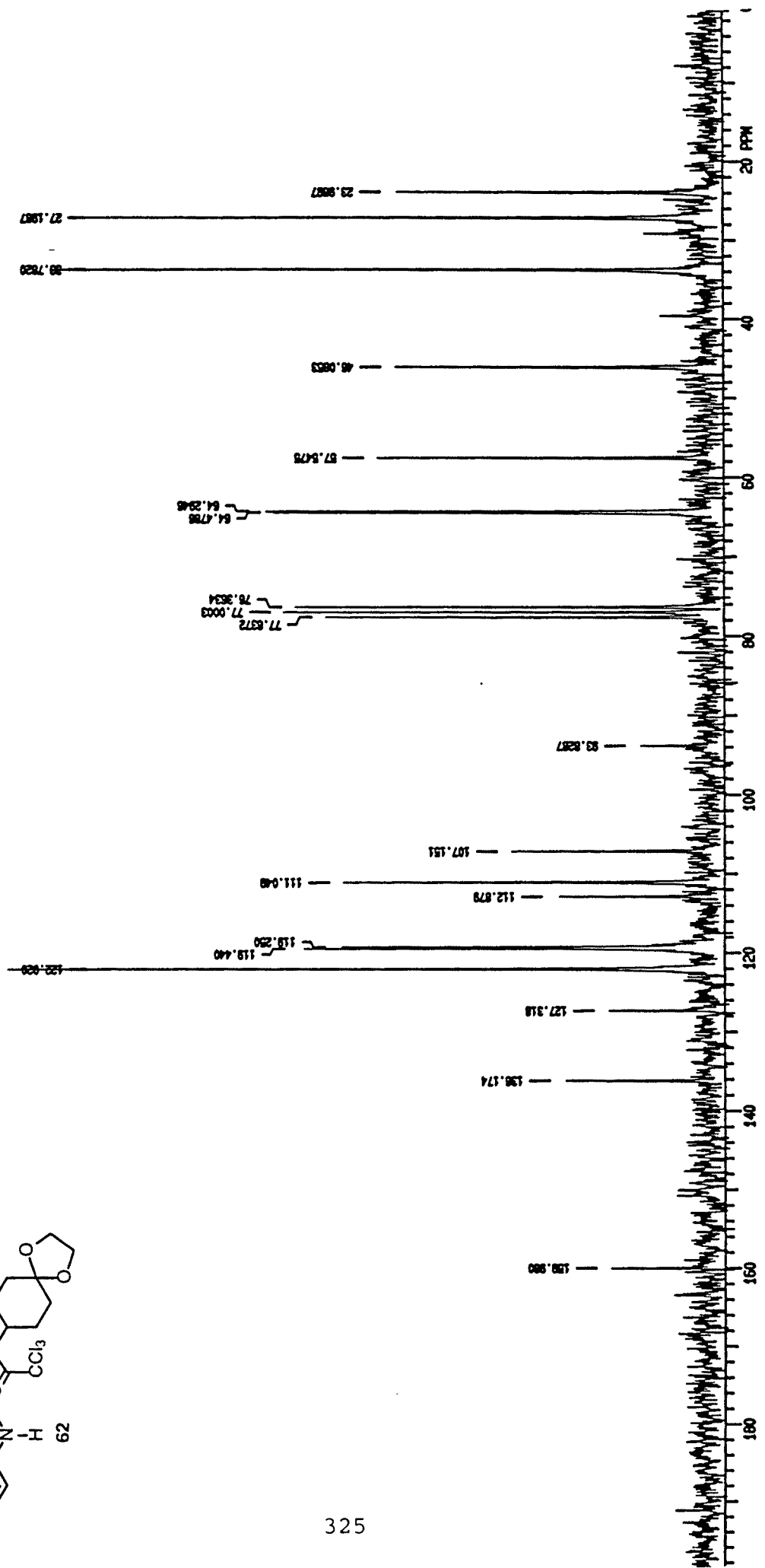
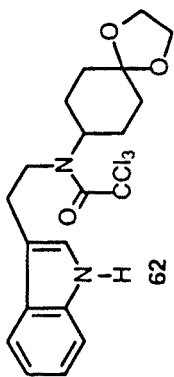
2-[2-(3-Indolil)etil]-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (61)



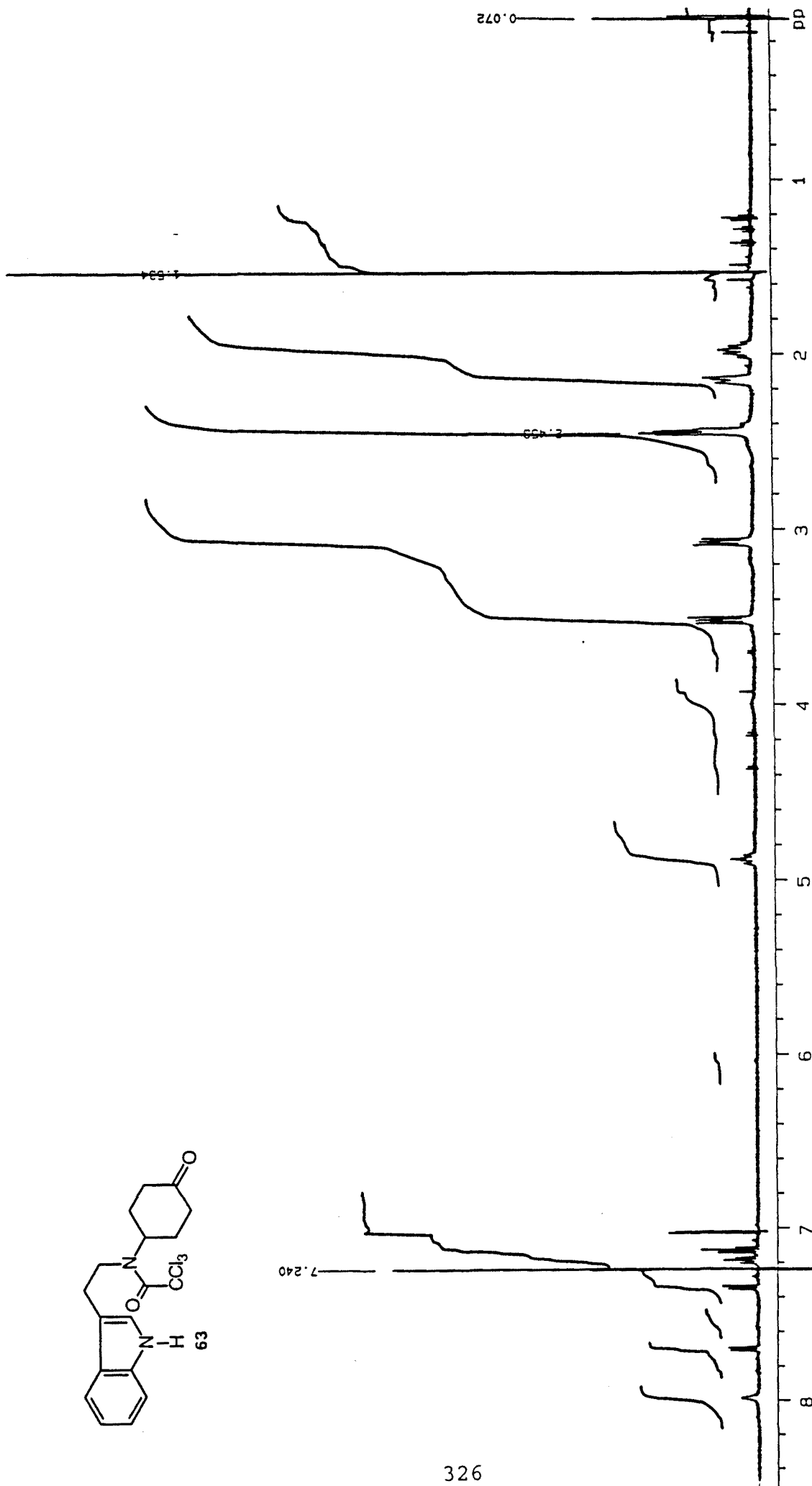
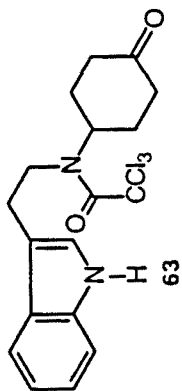
2-[2-(3-Indolil)etil]-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (61)



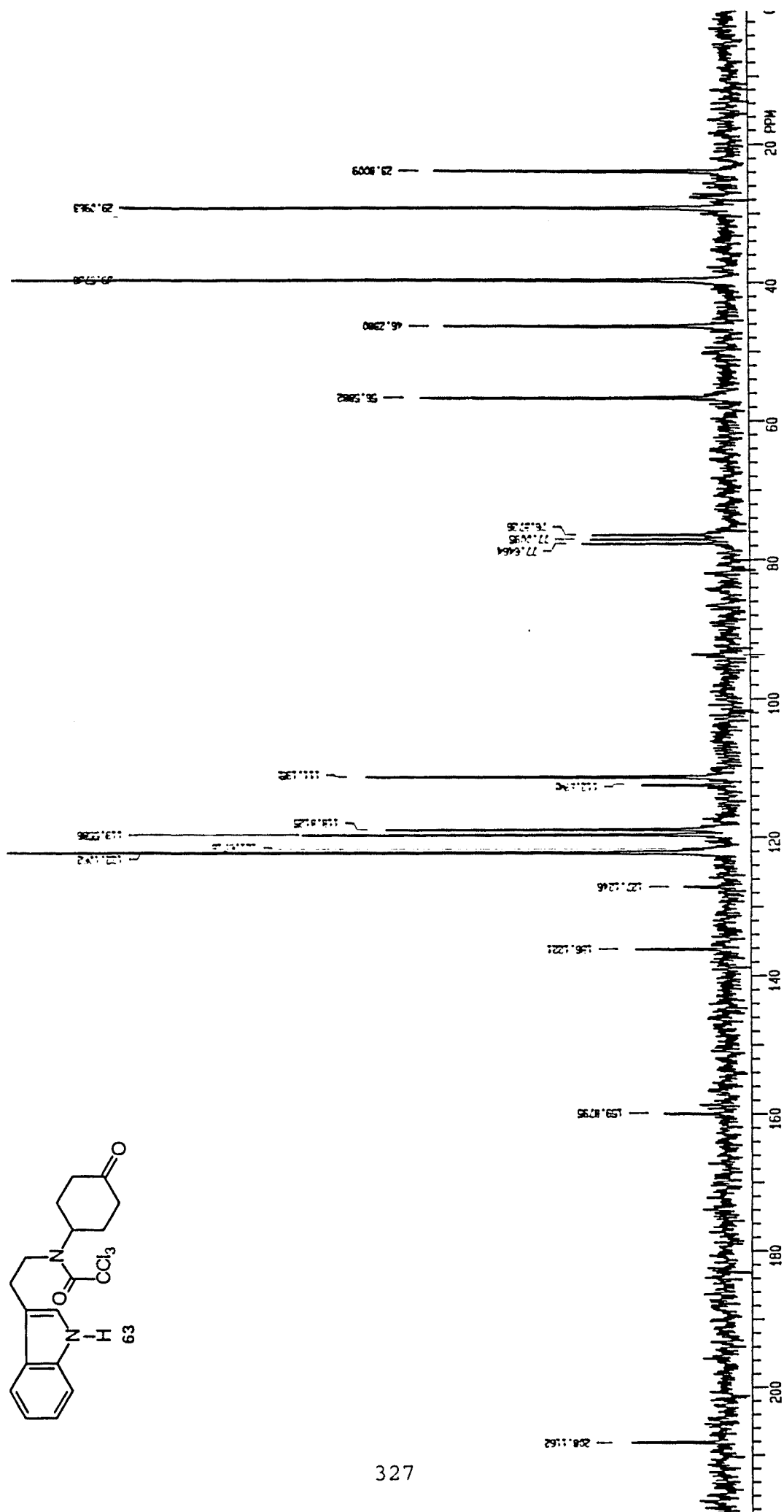
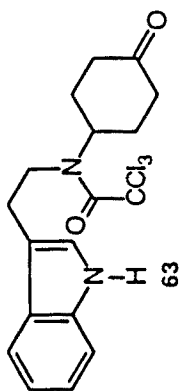
*N*-(4,4-Etilendioxibiciclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (62)



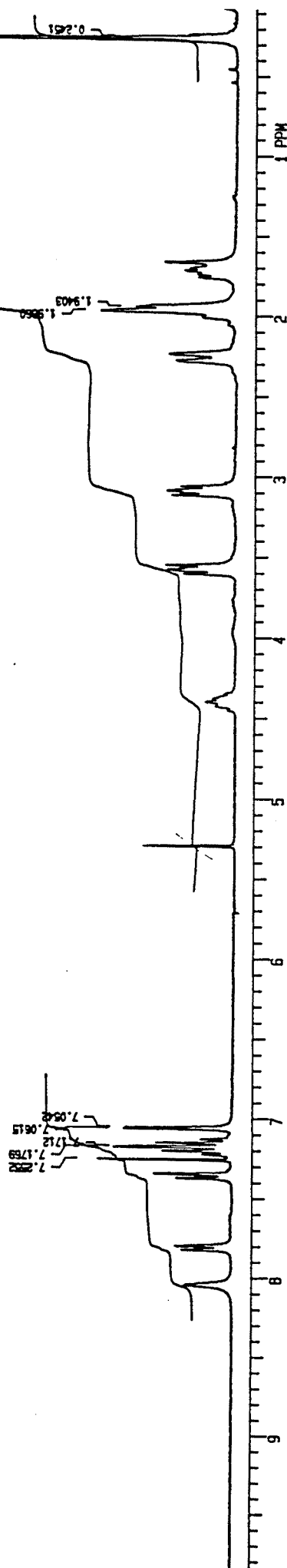
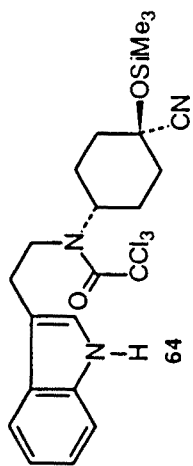
N-(4,4-Etilendioxihexil)-N-(tricloroetil)triptamina (62)



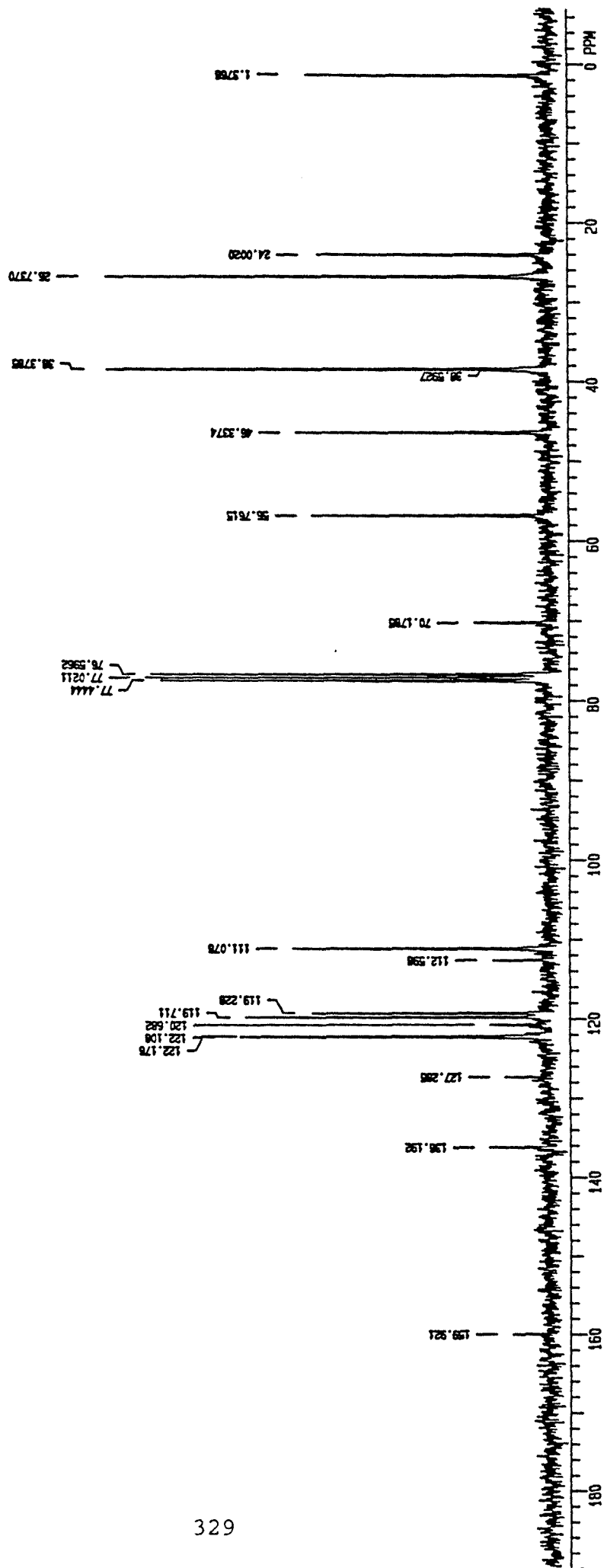
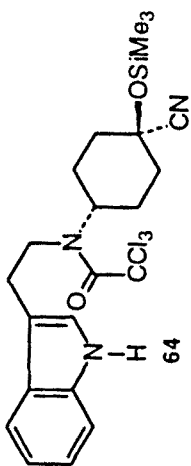
*N*-(4-Oxocyclohexyl)-*N*-(trichloroacetyl)tryptamina (63)



N-(4-Oxocyclohexyl)-N-(trichloroacetyl)tryptamina (63)

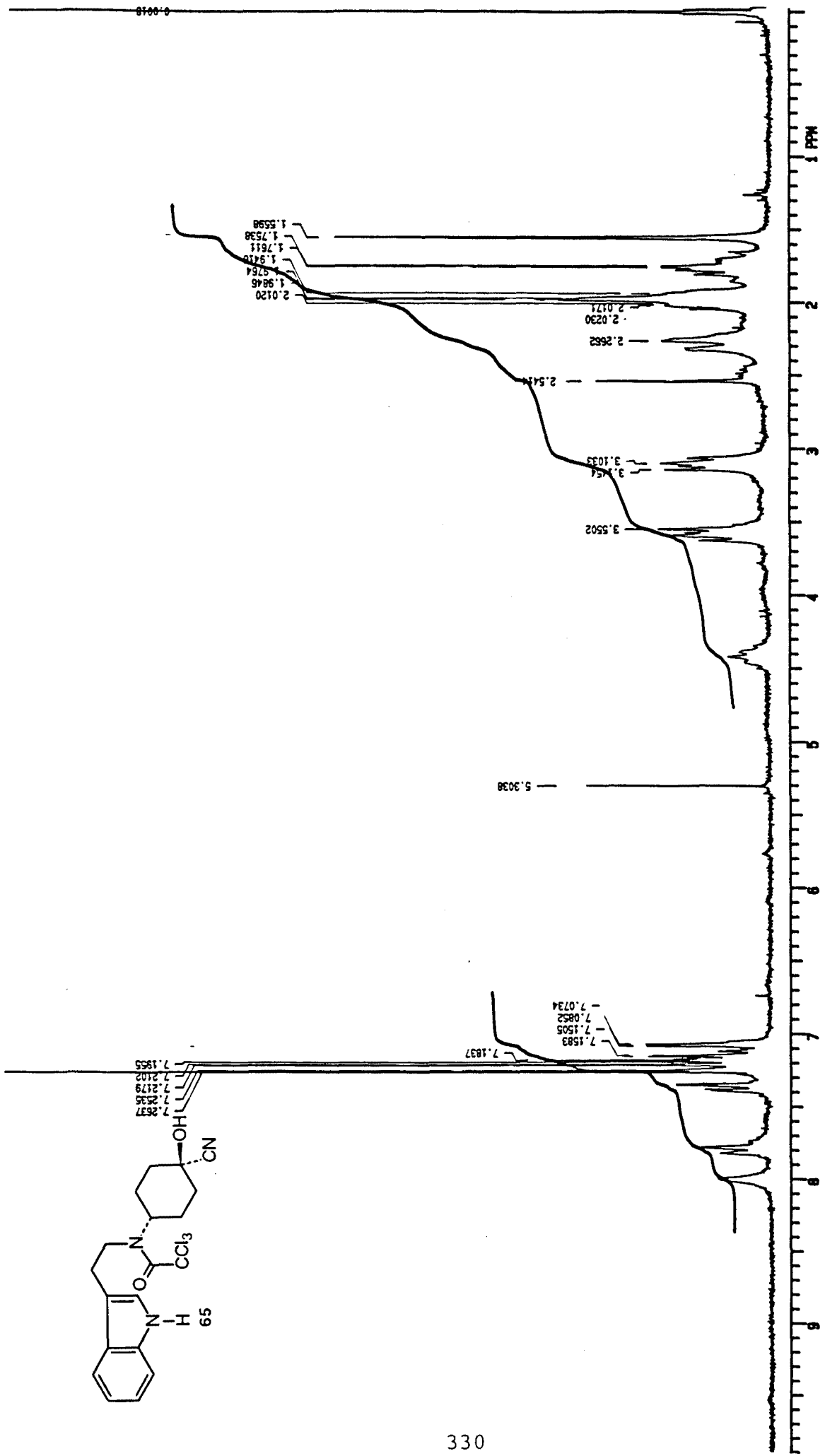
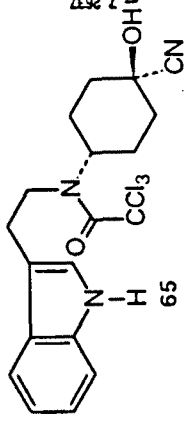


*N*-(*trans*-4-Ciano-4-trimetilsililoxiclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (64)

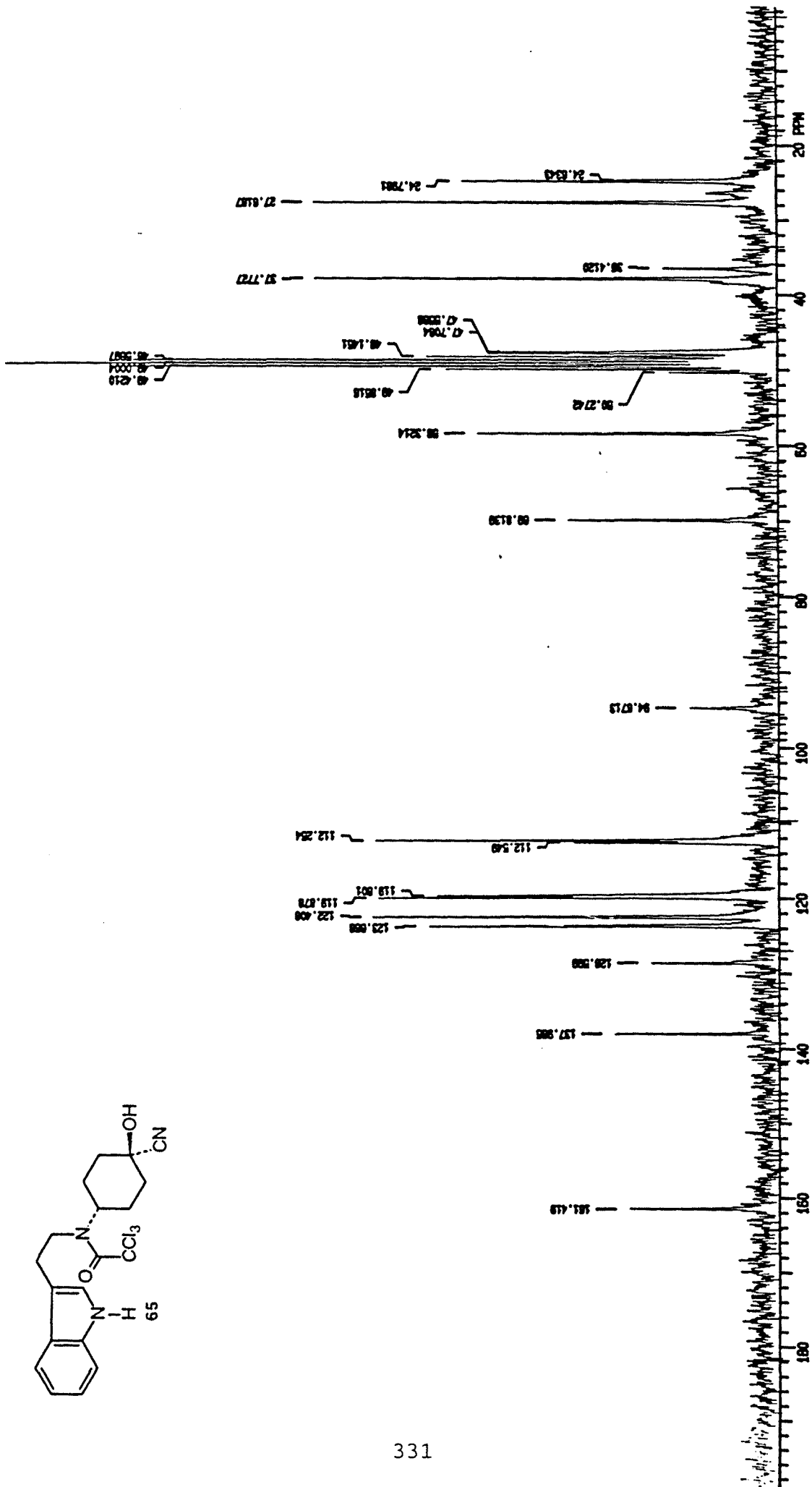
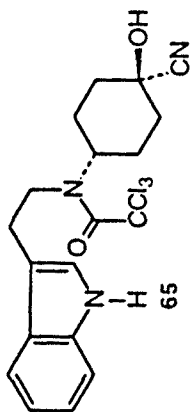


*N*-(*trans*-4-Ciano-4-trimethylsilyloxiciclohexil)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (64)

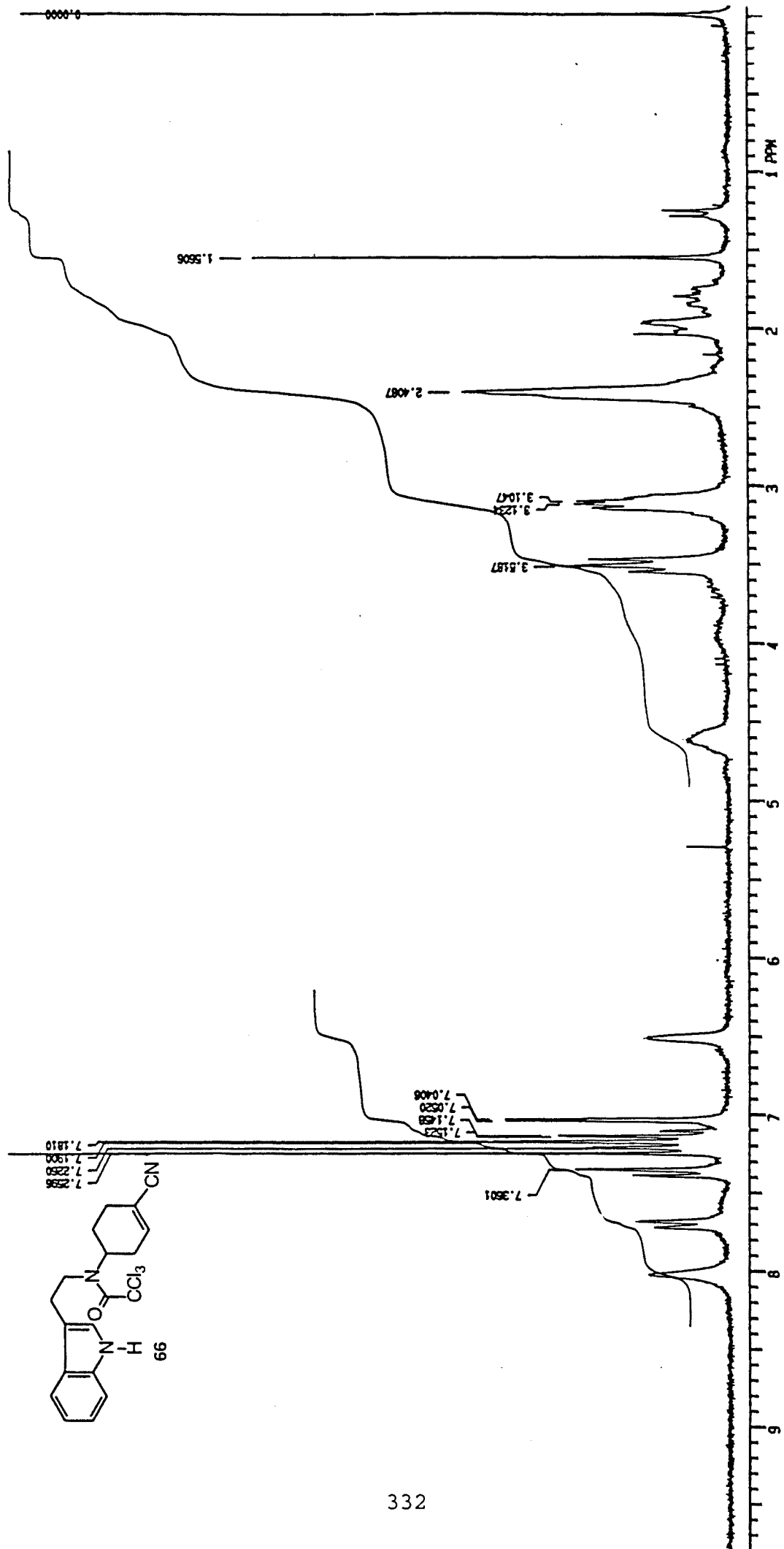




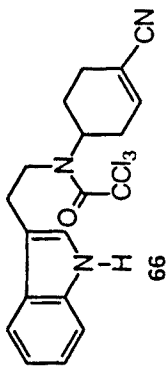
*N*-(*trans*-4-Ciano-4-hidroxiciclohexil)-*N*-(tricloroacetil) triptamina (65)



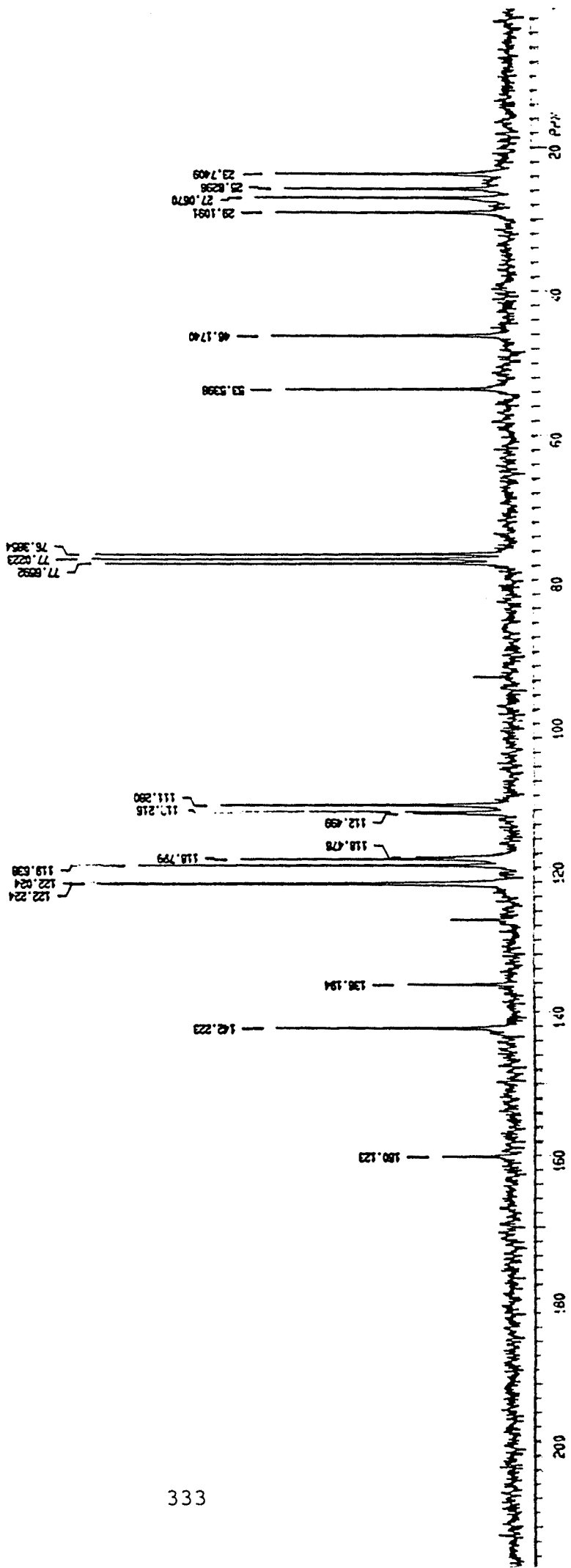
N-(trans-4-Ciano-4-hidroxiciclohexil)-N-(tricloroacetil) triptamina (65)

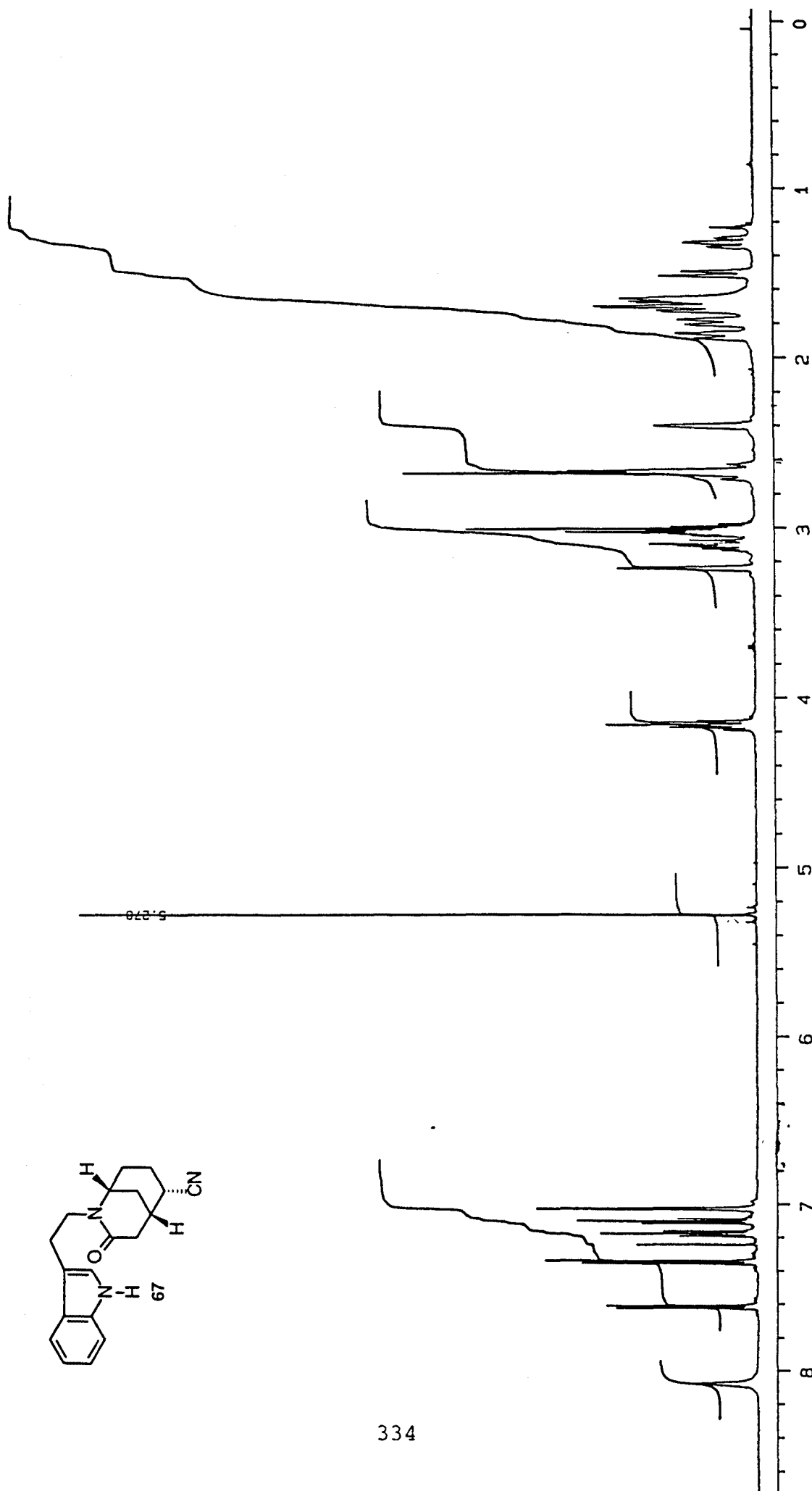
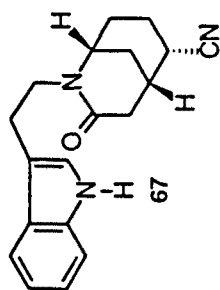


*N*-(4-Cianociclohex-3-en-1-il)-*N*-(tricloroacetil)triptamina (**66**)

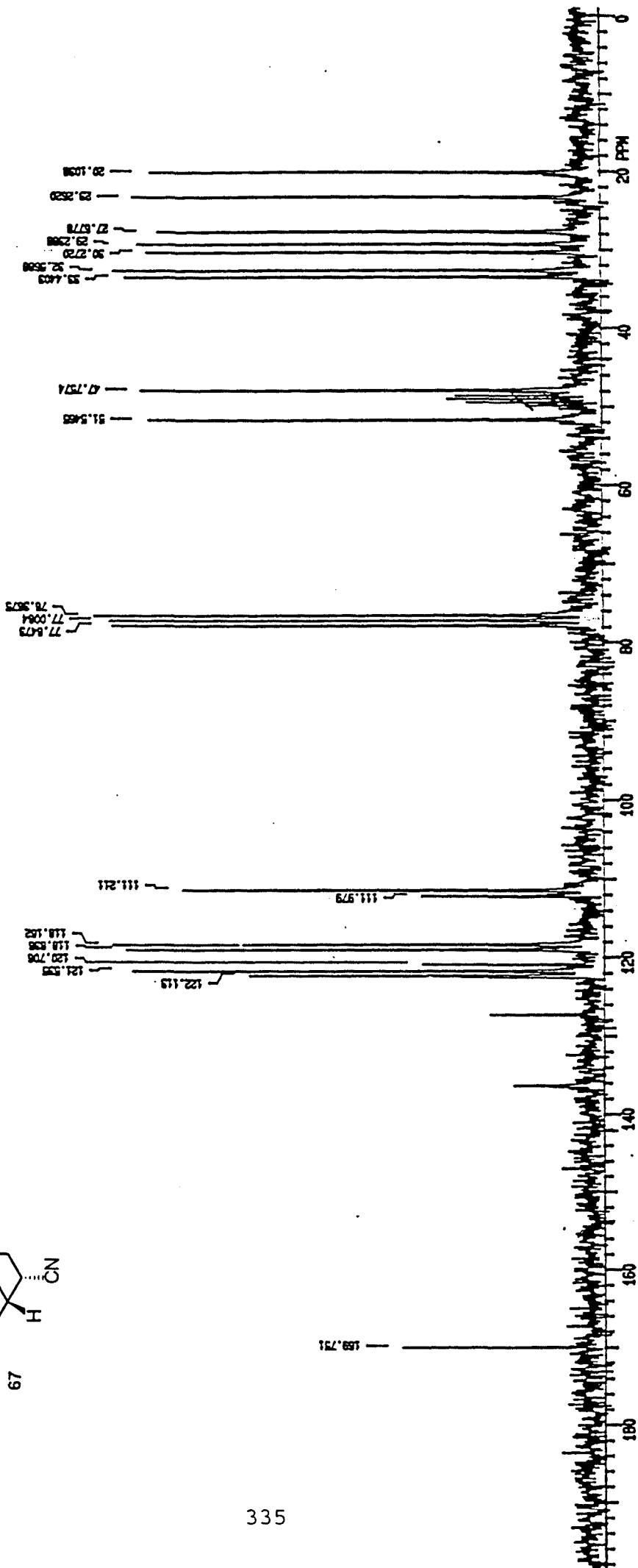
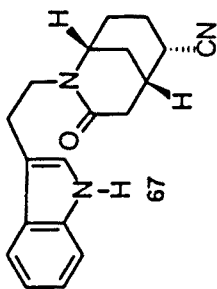


N-(4-Cianociclohex-3-en-1-il)-N-(tricloroacetil)triptamina (66)

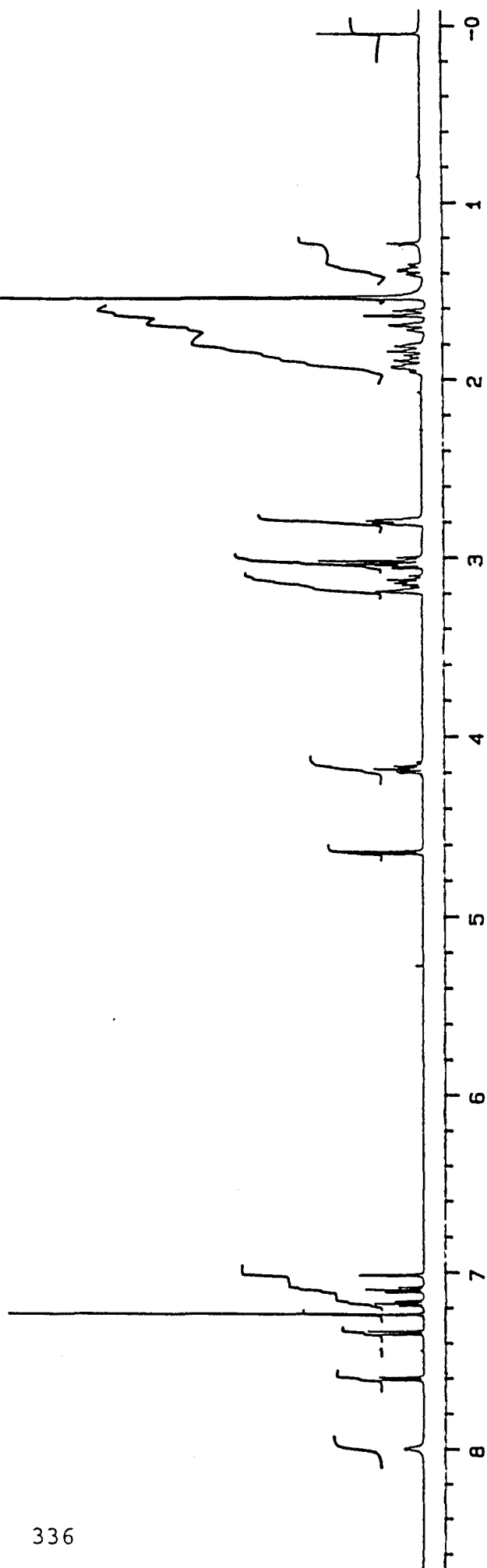
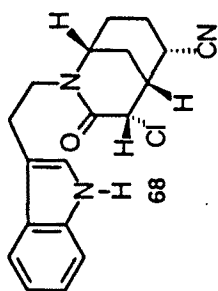




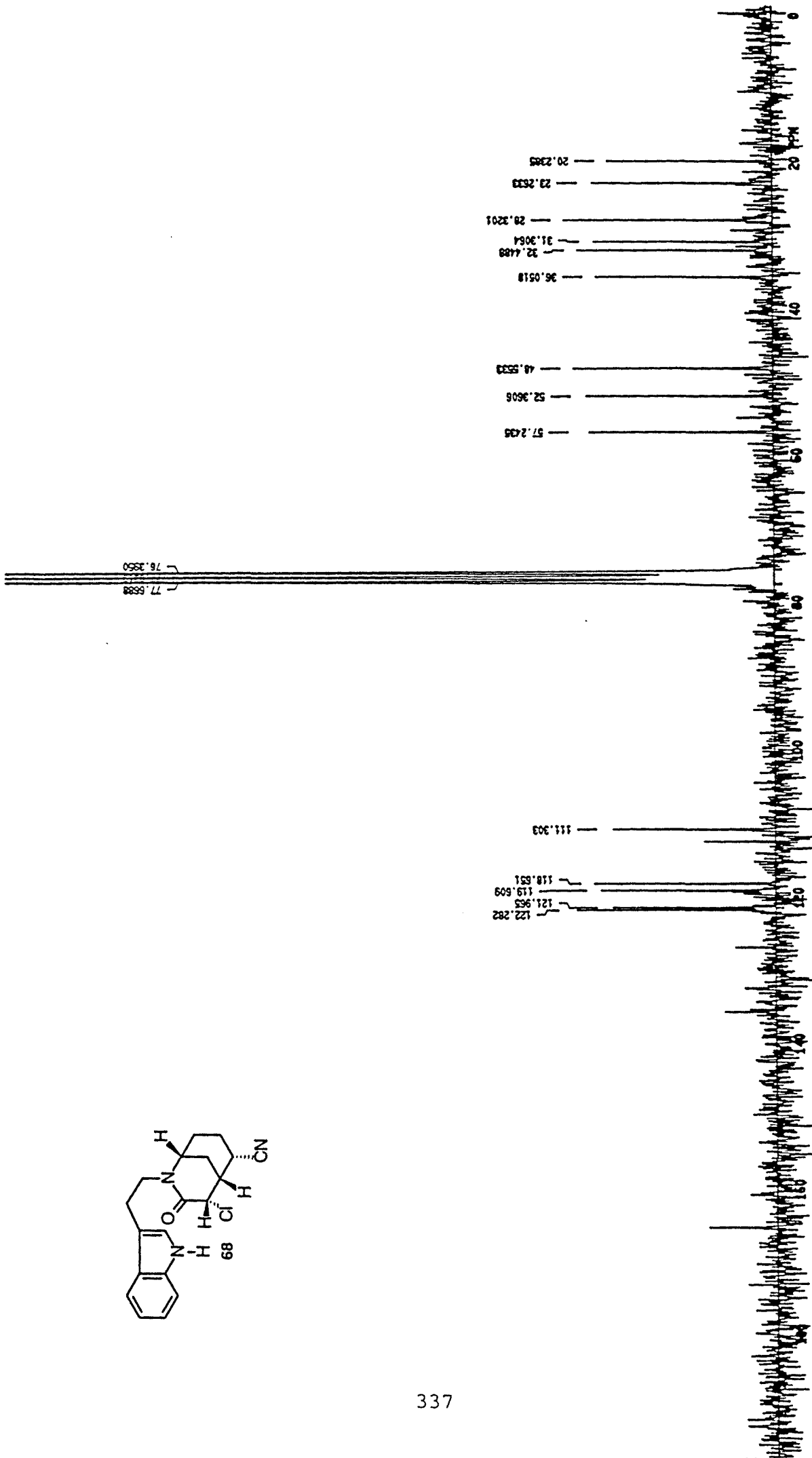
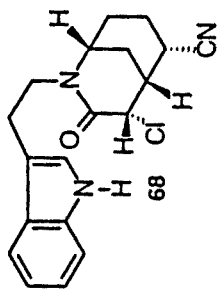
(1*RS*,5*SR*,6*SR*)-2-[2-(3-Indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (67)



(1R,5SR,6SR)-2-[2-(3-Indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (67)

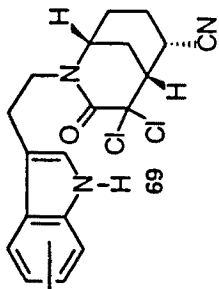
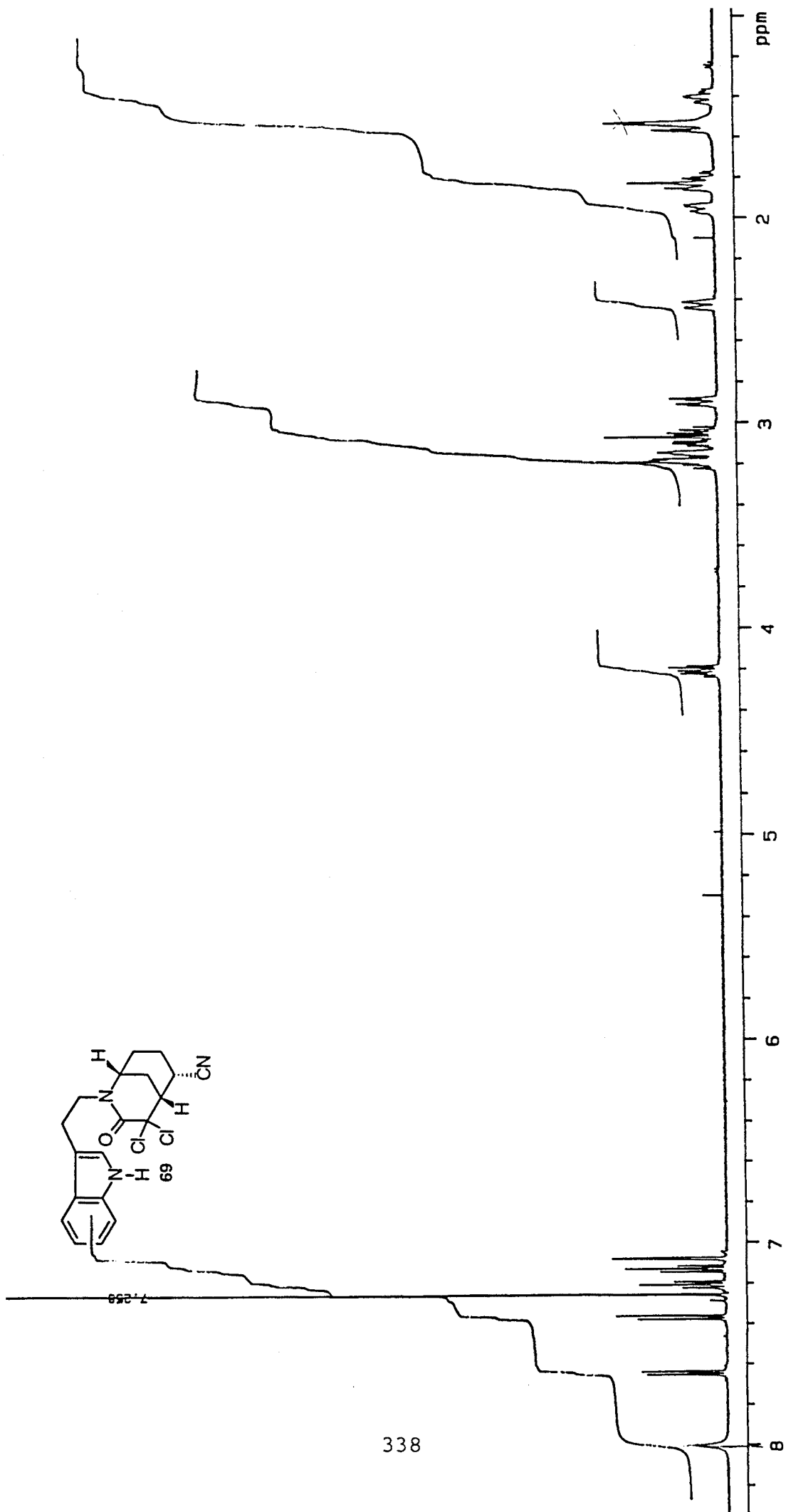


(1*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-4-Chloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (68)

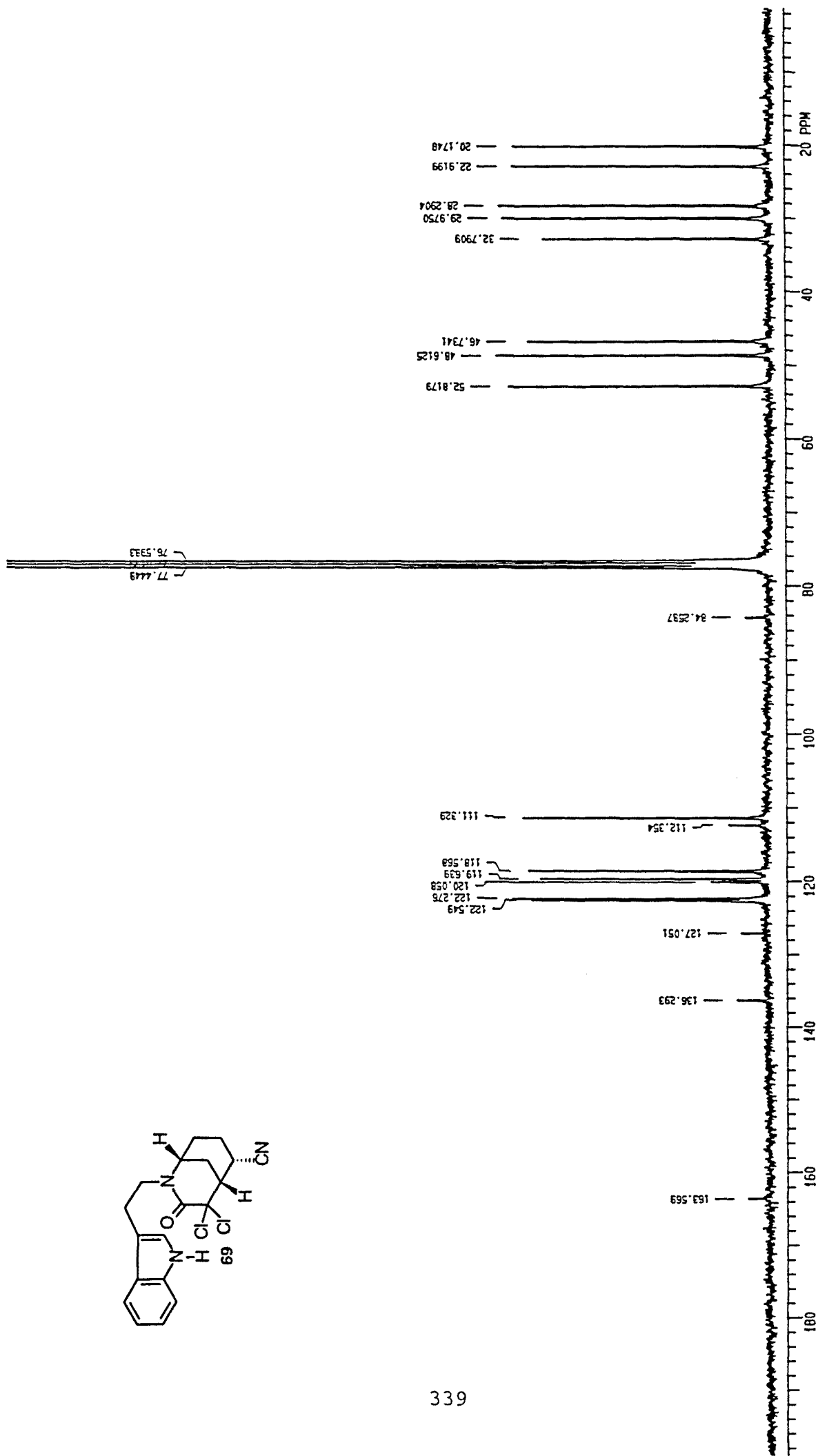
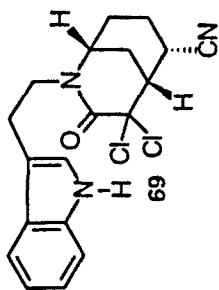


(1R,4SR,5RS,6SR)-4-Cloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (68)

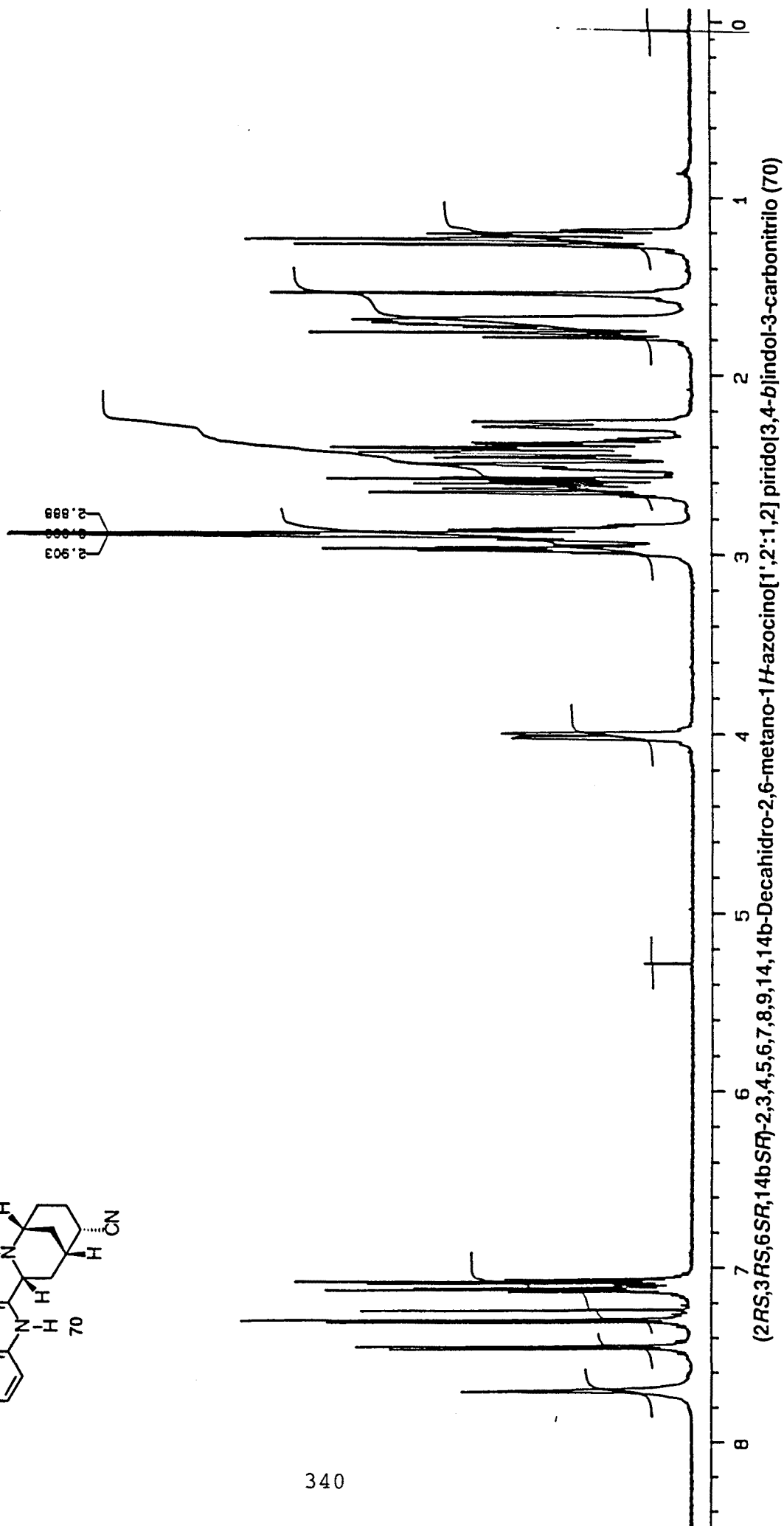
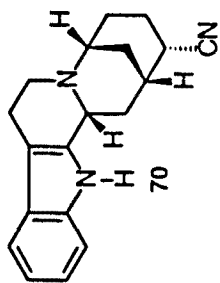


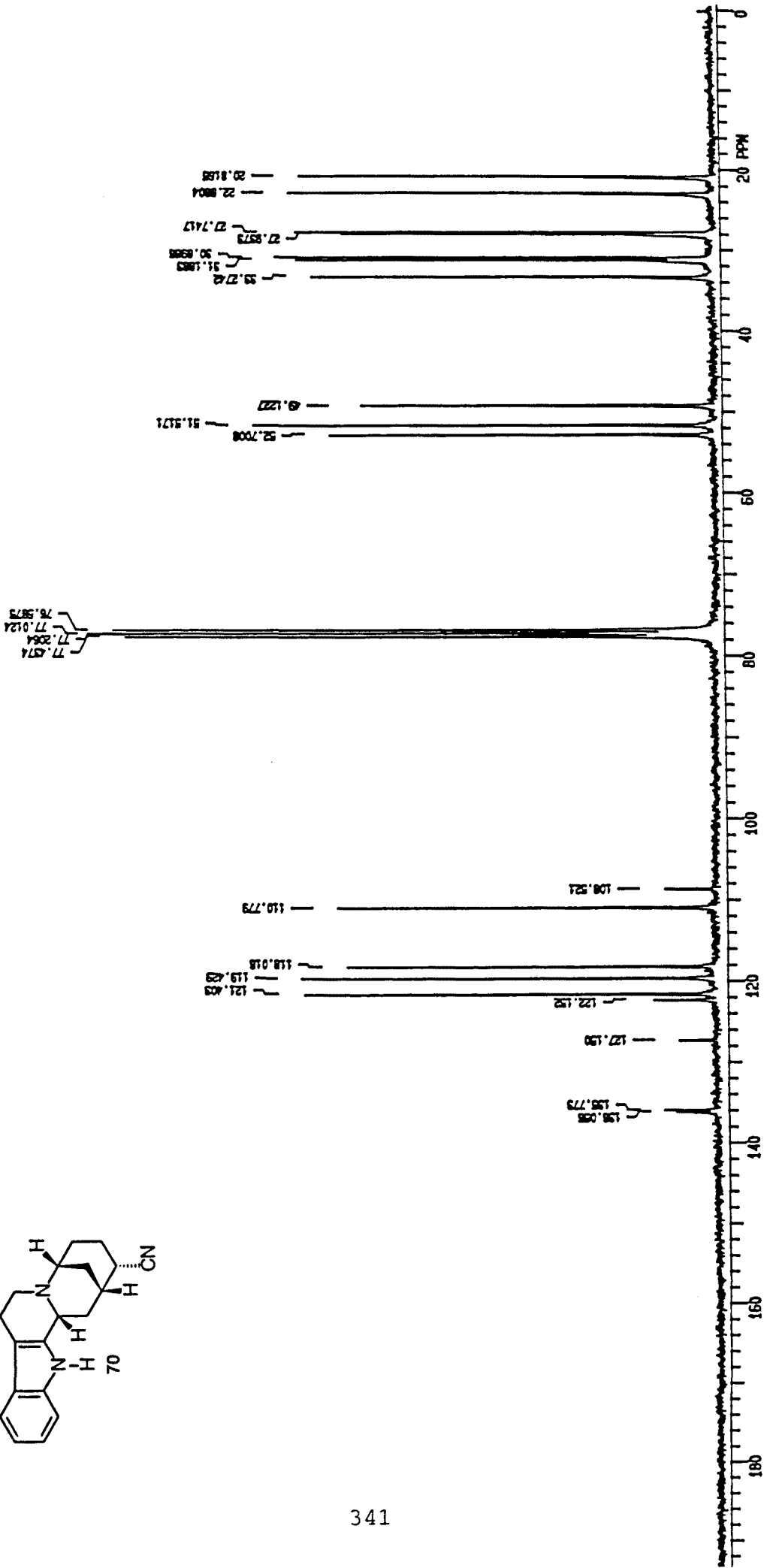
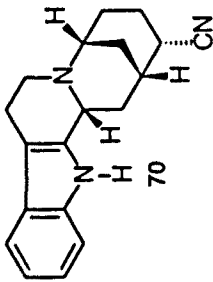


(1*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,4-Dicloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (69)

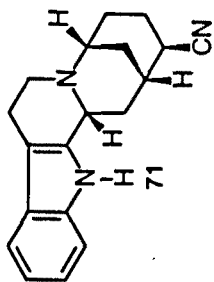


(1R,5RS,6SR)-4,4-Dicloro-2-[2-(3-indolil)etil]-3-oxo-2-azabicio[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (69)

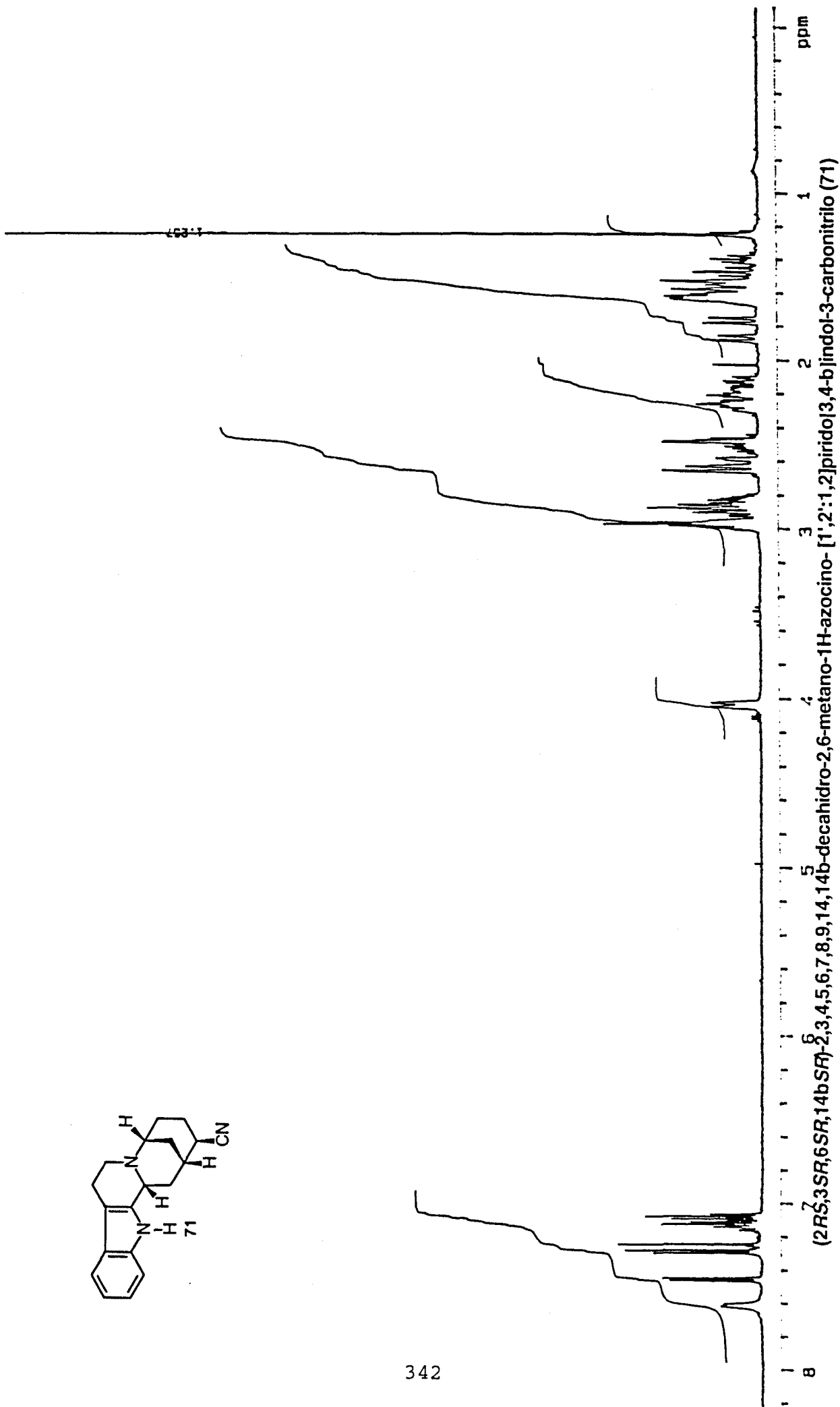


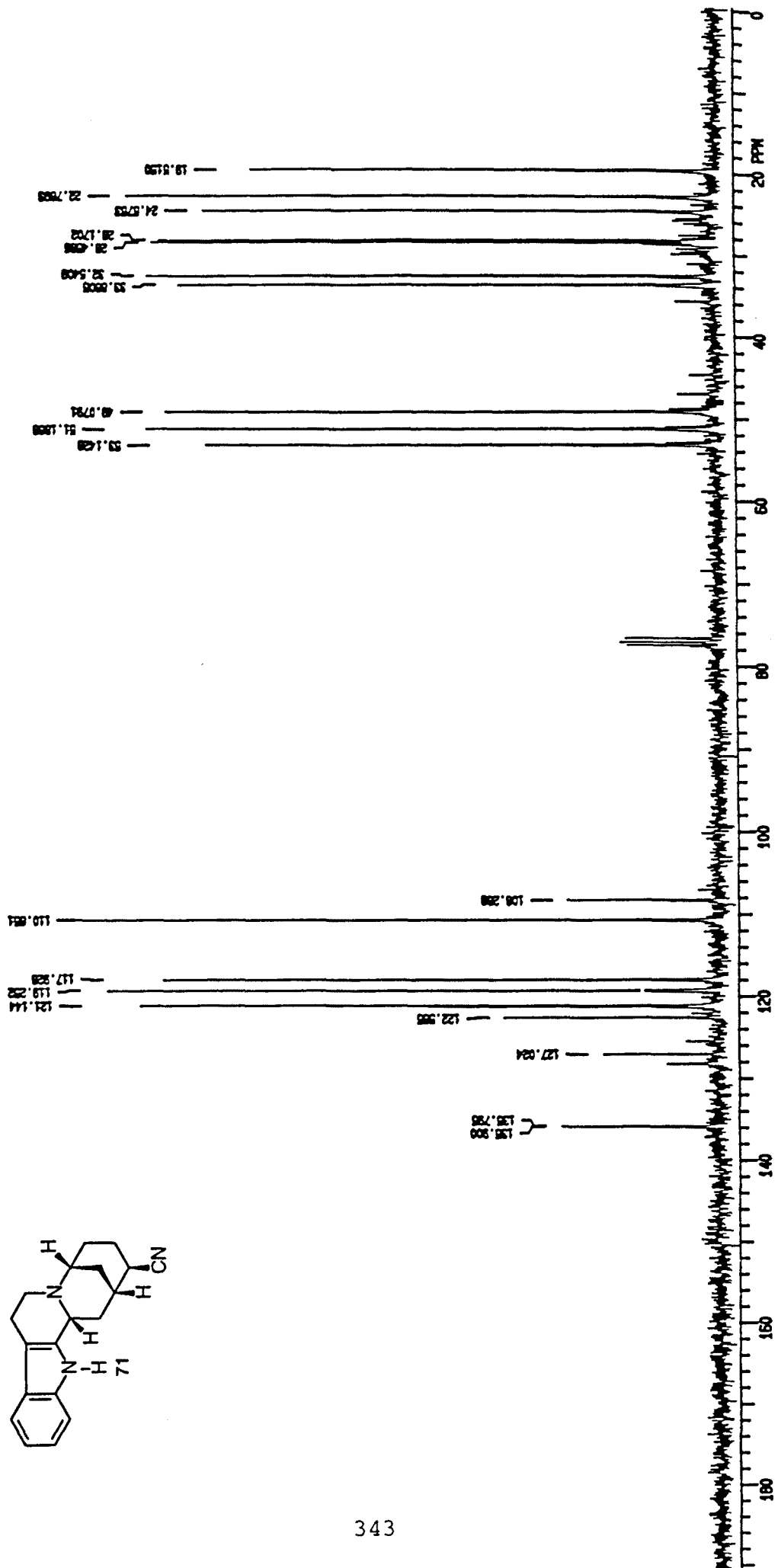
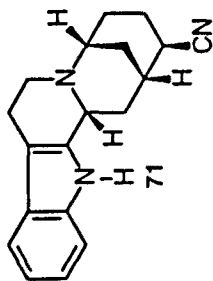


(2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14*b*-Decahydro-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-3-carbonitrilo (70)

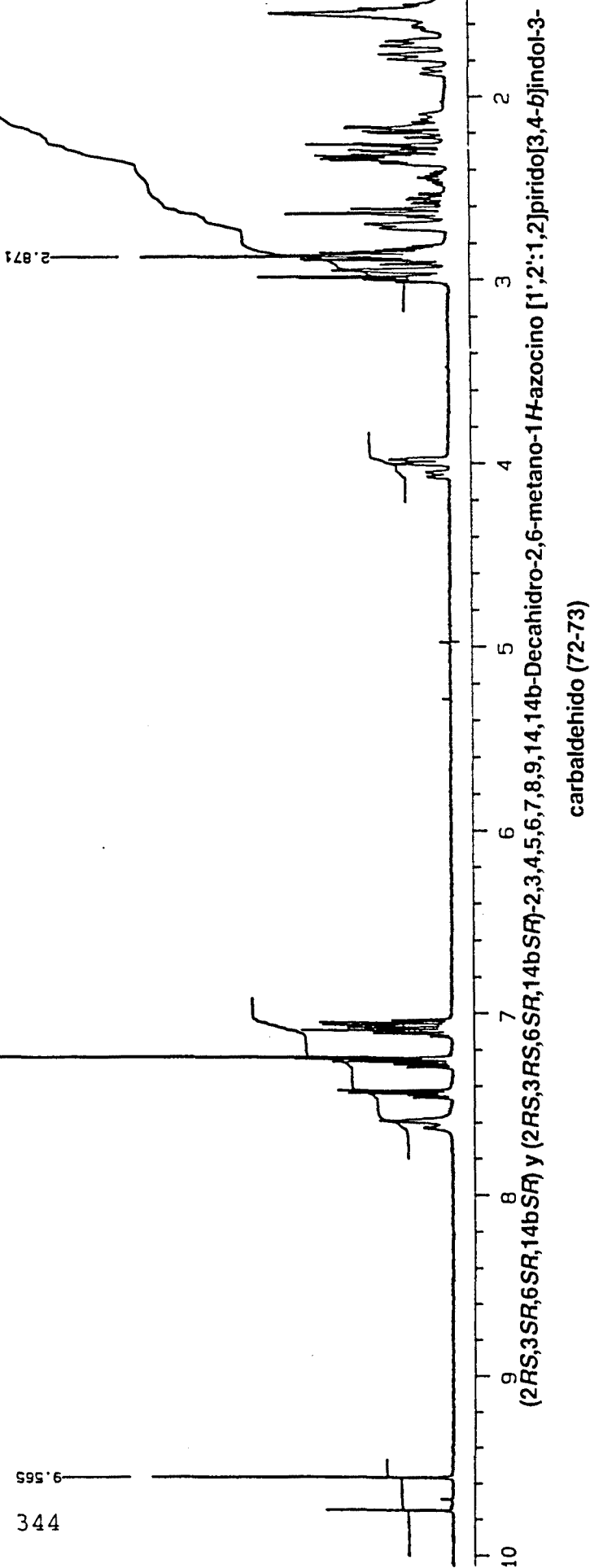
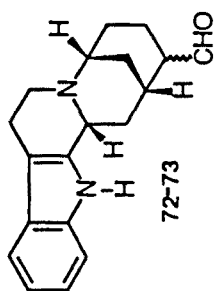


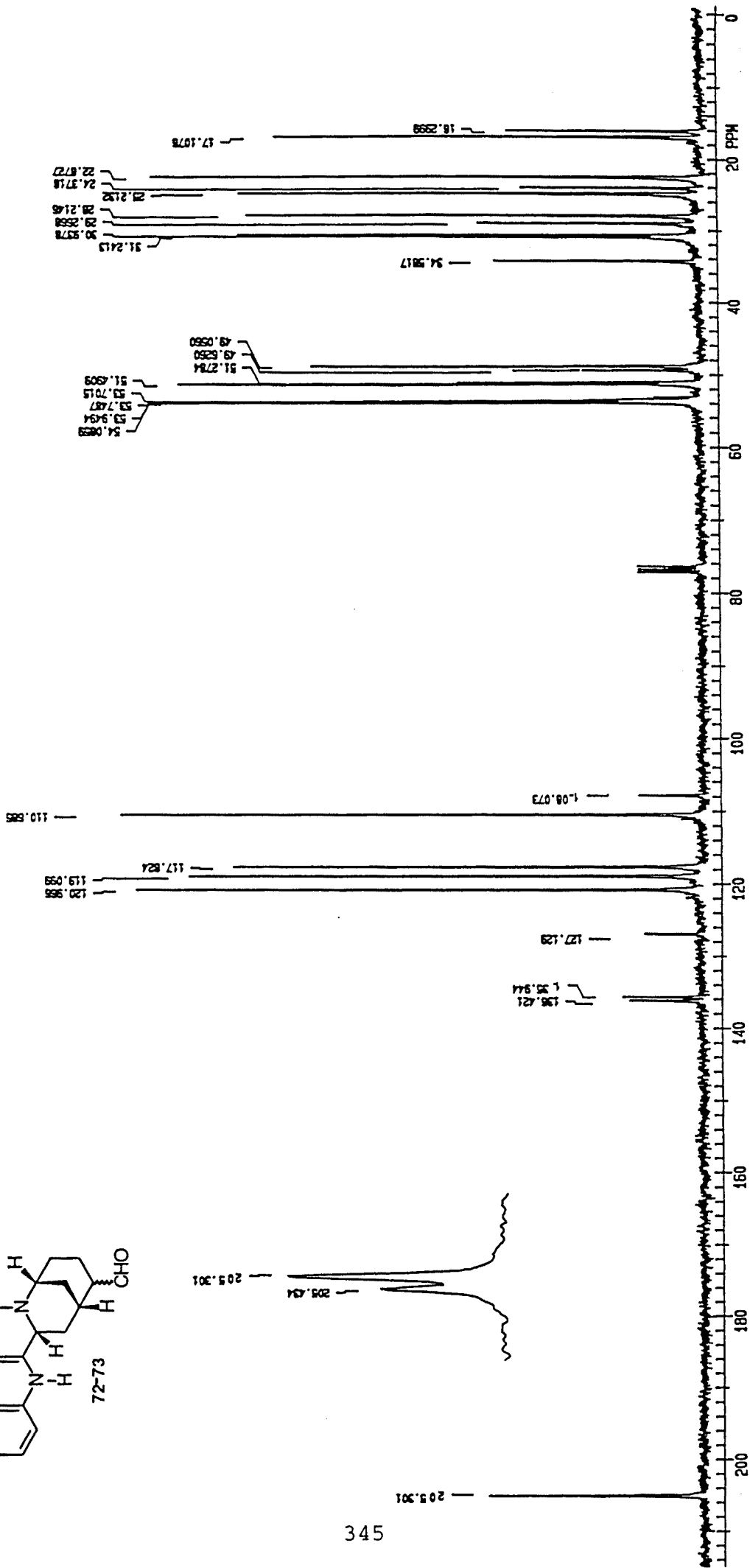
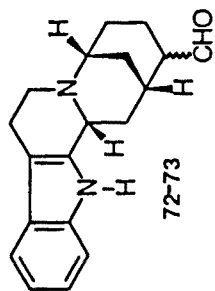
342





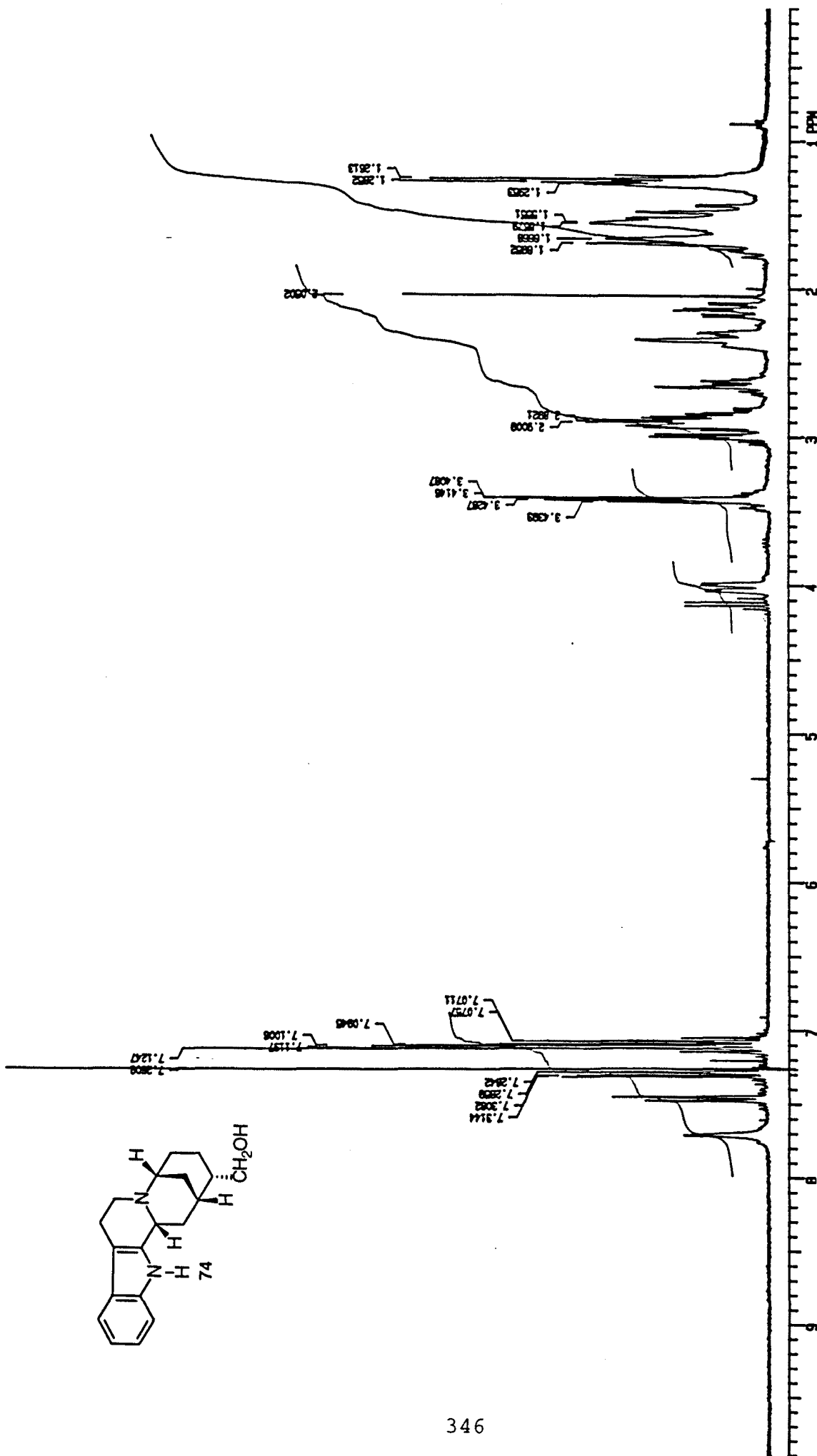
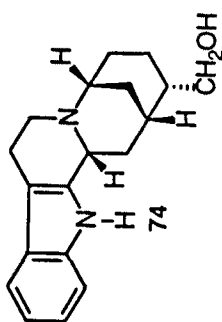
(2R,3SR,6SR,14bSA)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahydro-2,6-metano-1H-azocino-[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-3-carbonitrilo (71)



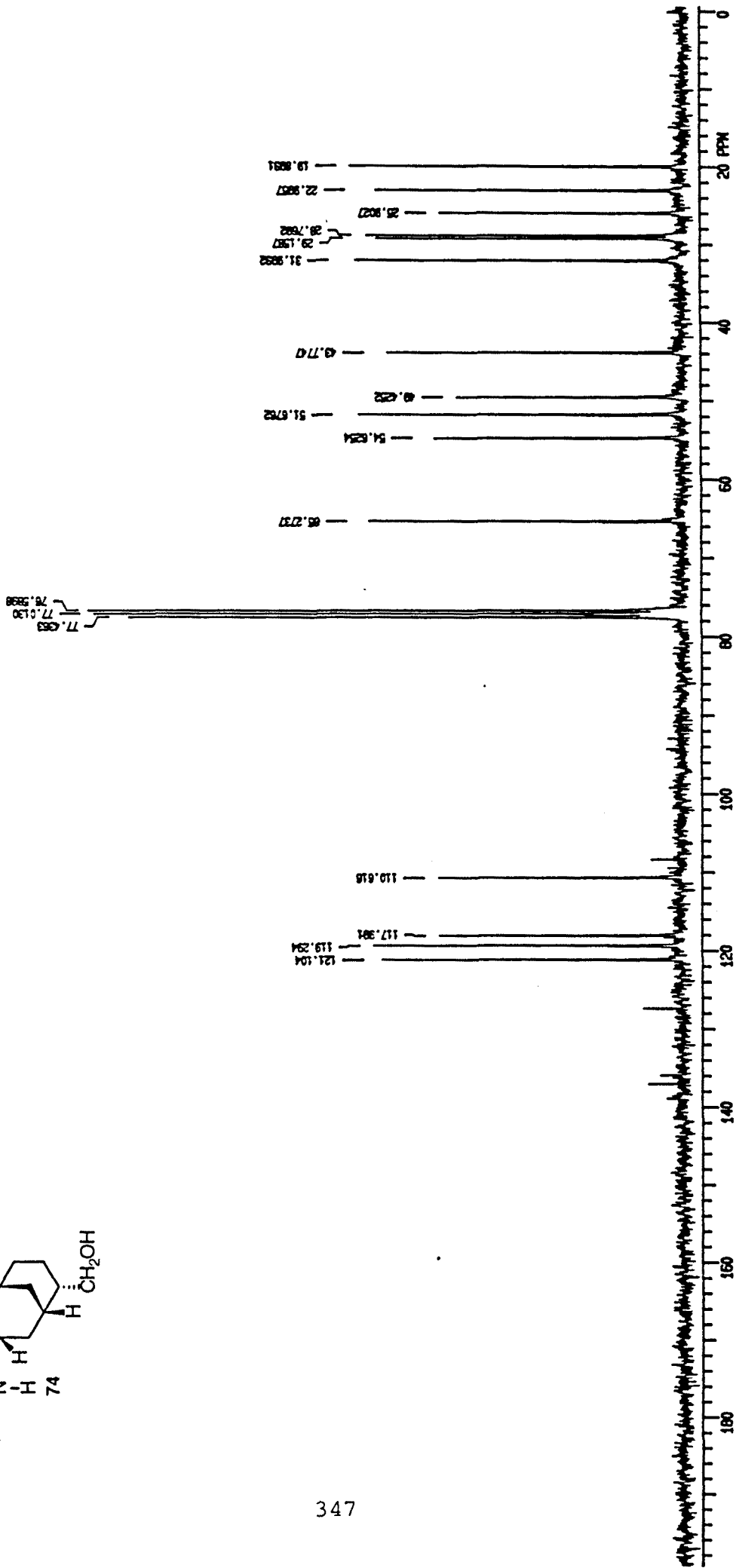
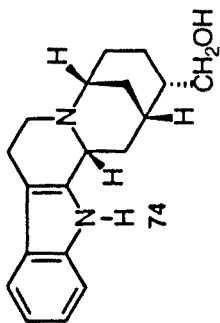


(2*RS*,3*SR*,6*SR*,14*bSR*) y (2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,8,9,14b-Decahidro-2,6-metano-1*H*-azocino [1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol-3-carbaldehido (72-73)

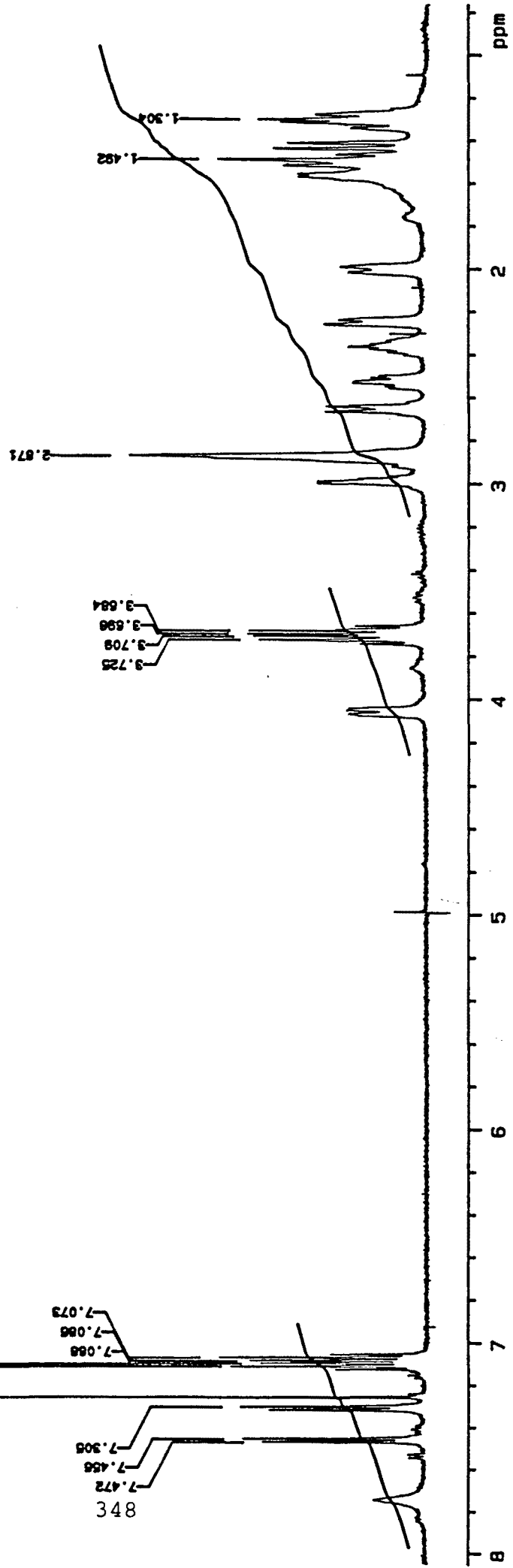
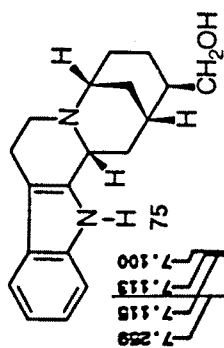




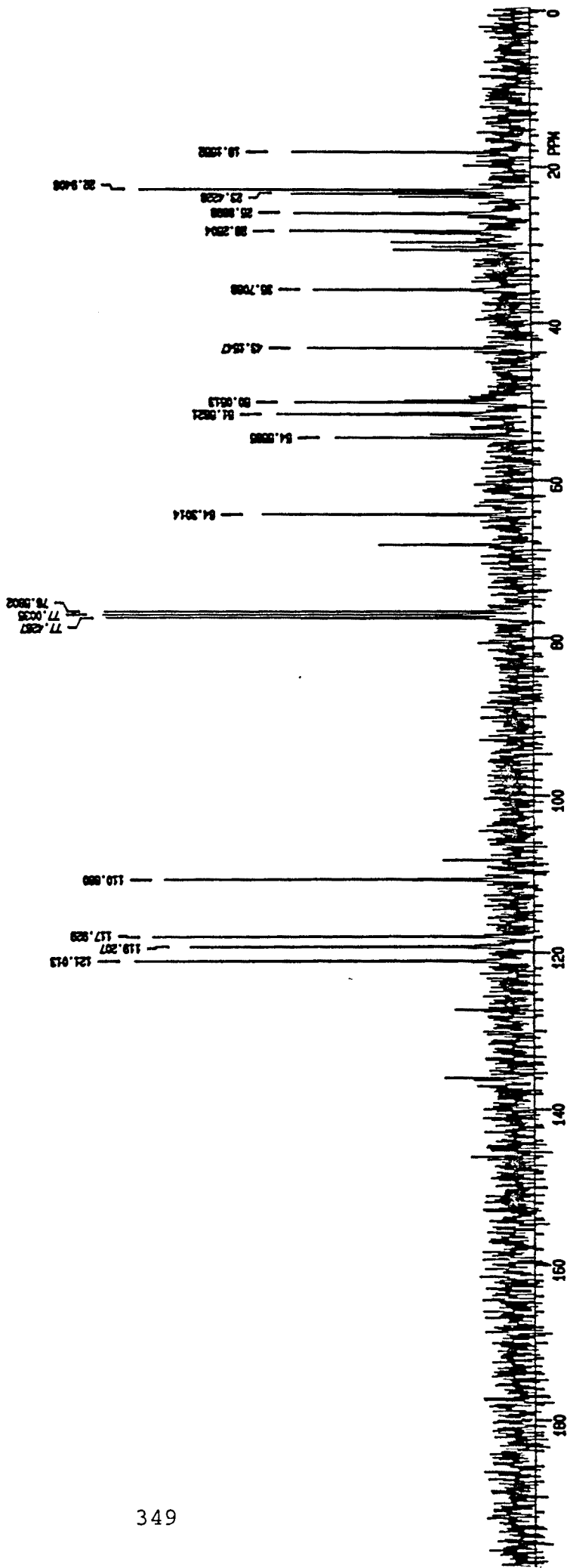
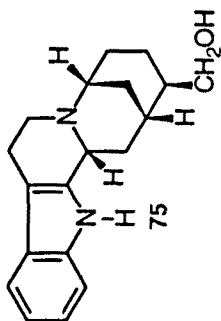
(2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSR*)-3-Hidroxi metil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14*b*-decahidro-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol (74)



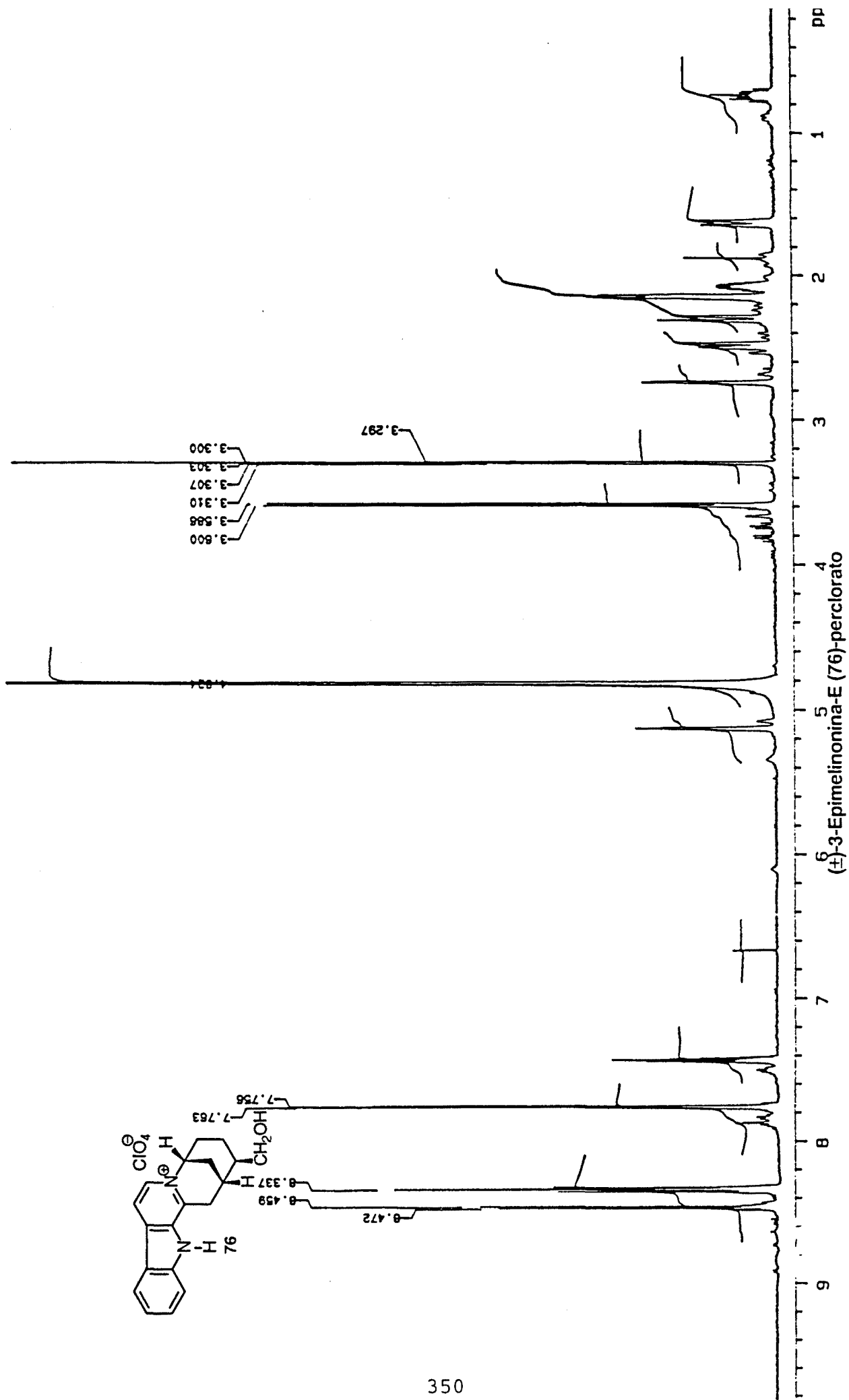
(2R,3RS,6SR,14bSR)-3-Hidroximetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahidro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (74)

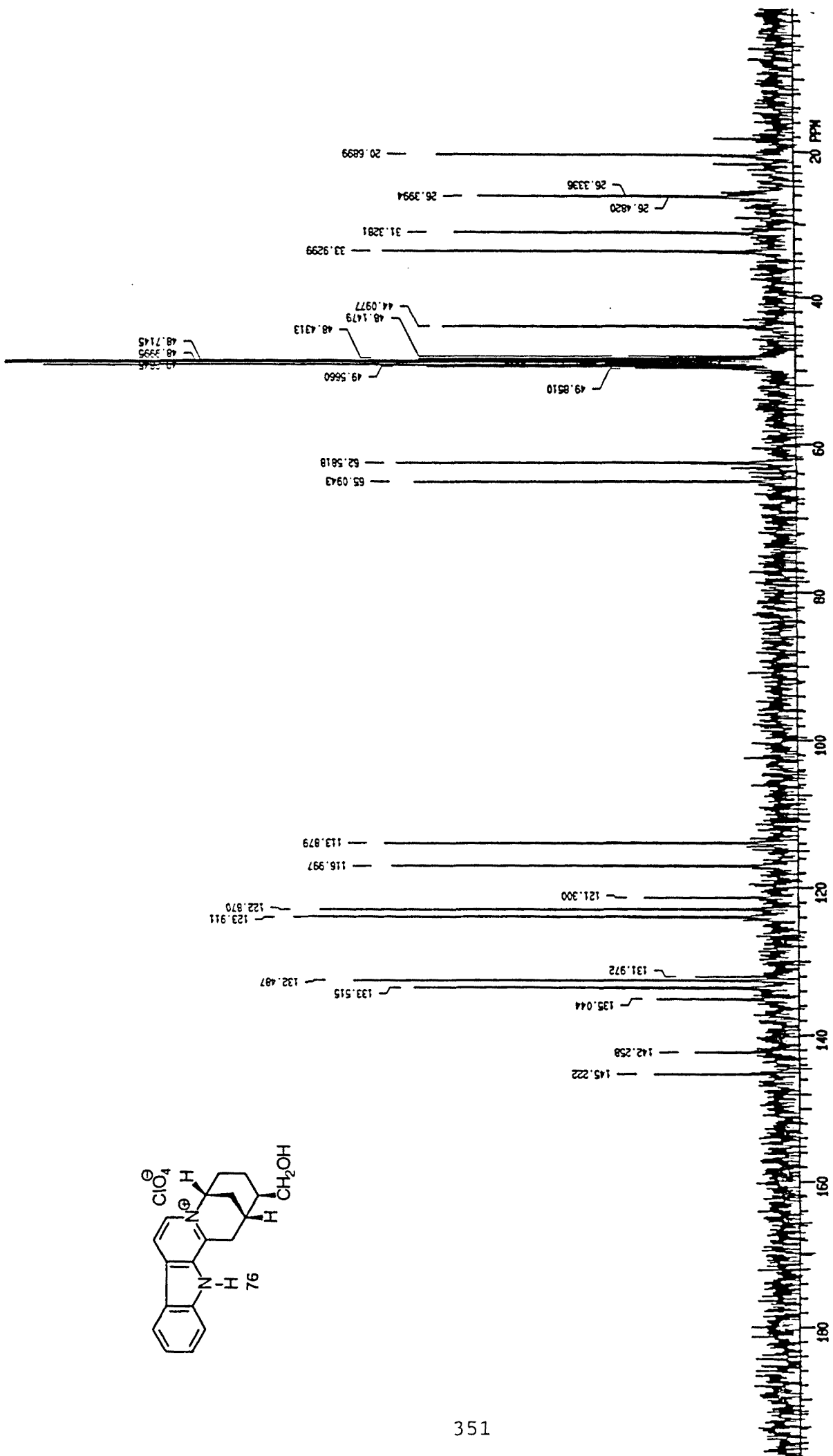
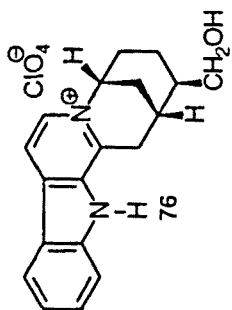


(2RS,3SR,6SR,14bSR)-3-Hydroximetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahydro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (75)

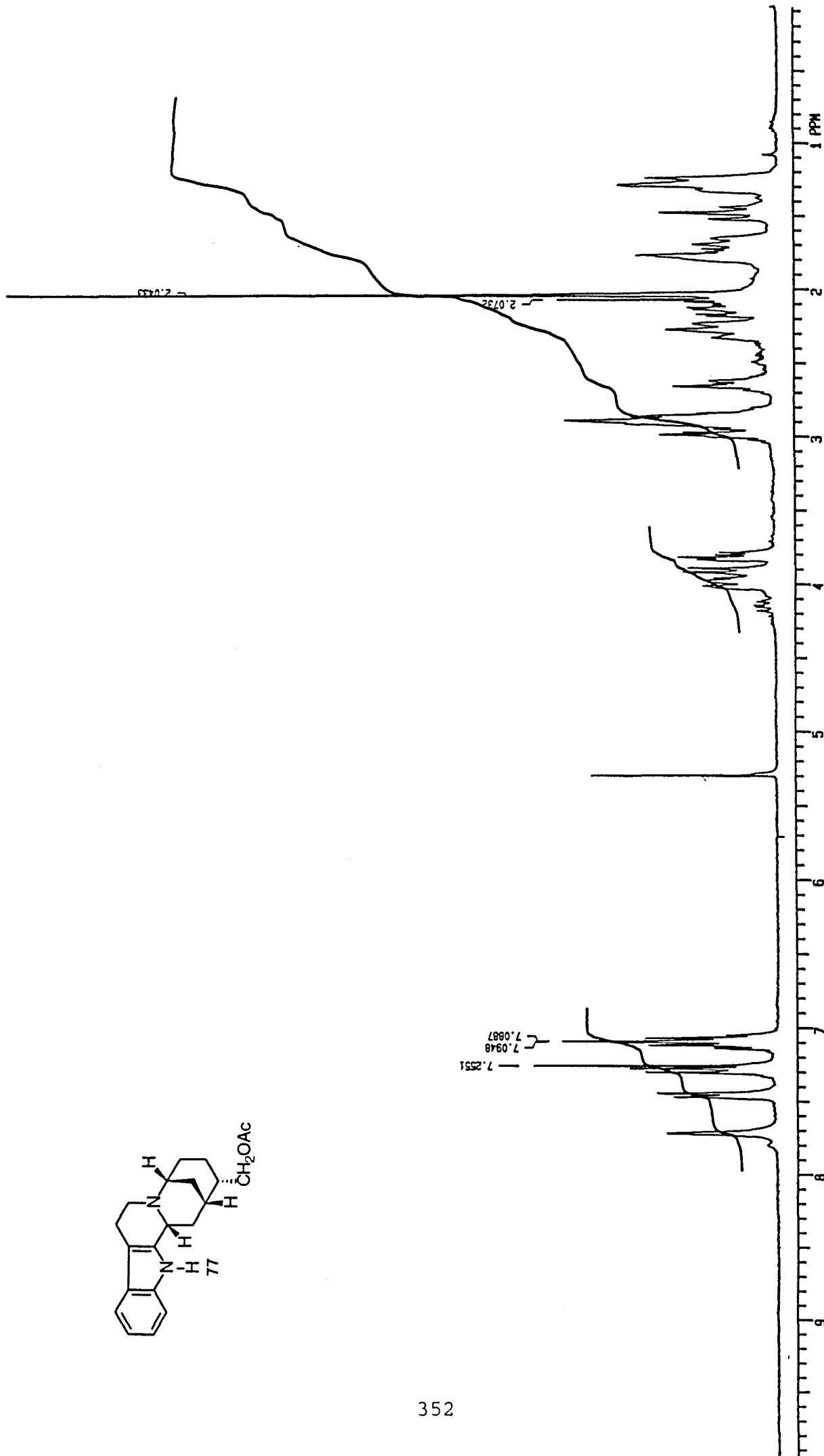
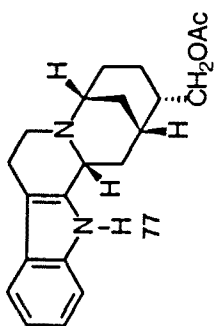


(2RS,3SR,6SR,14bSR)-3-Hidroxiimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahidro-2,6-metano-1H-azocino[1,2':1,2]pirido[3,4-b]indol (75)

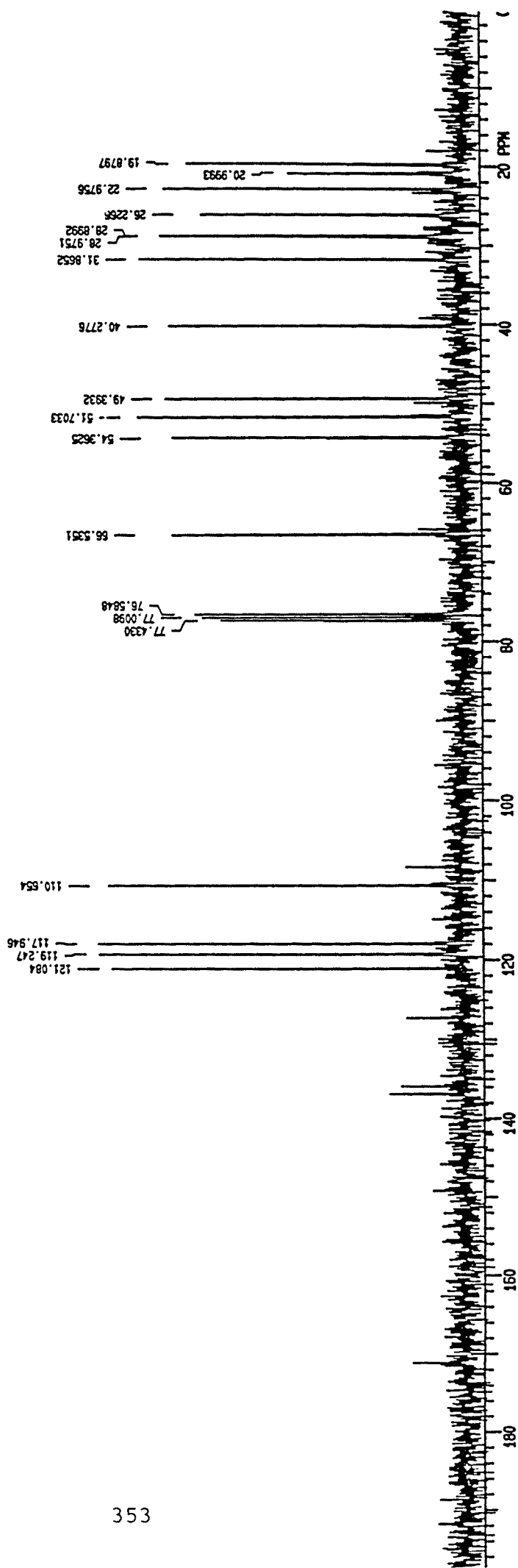
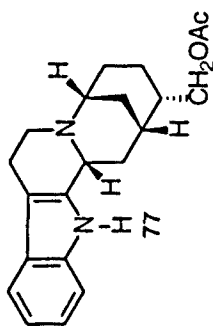




(±)-3-Epimelinonina-E (76)-perchlorato

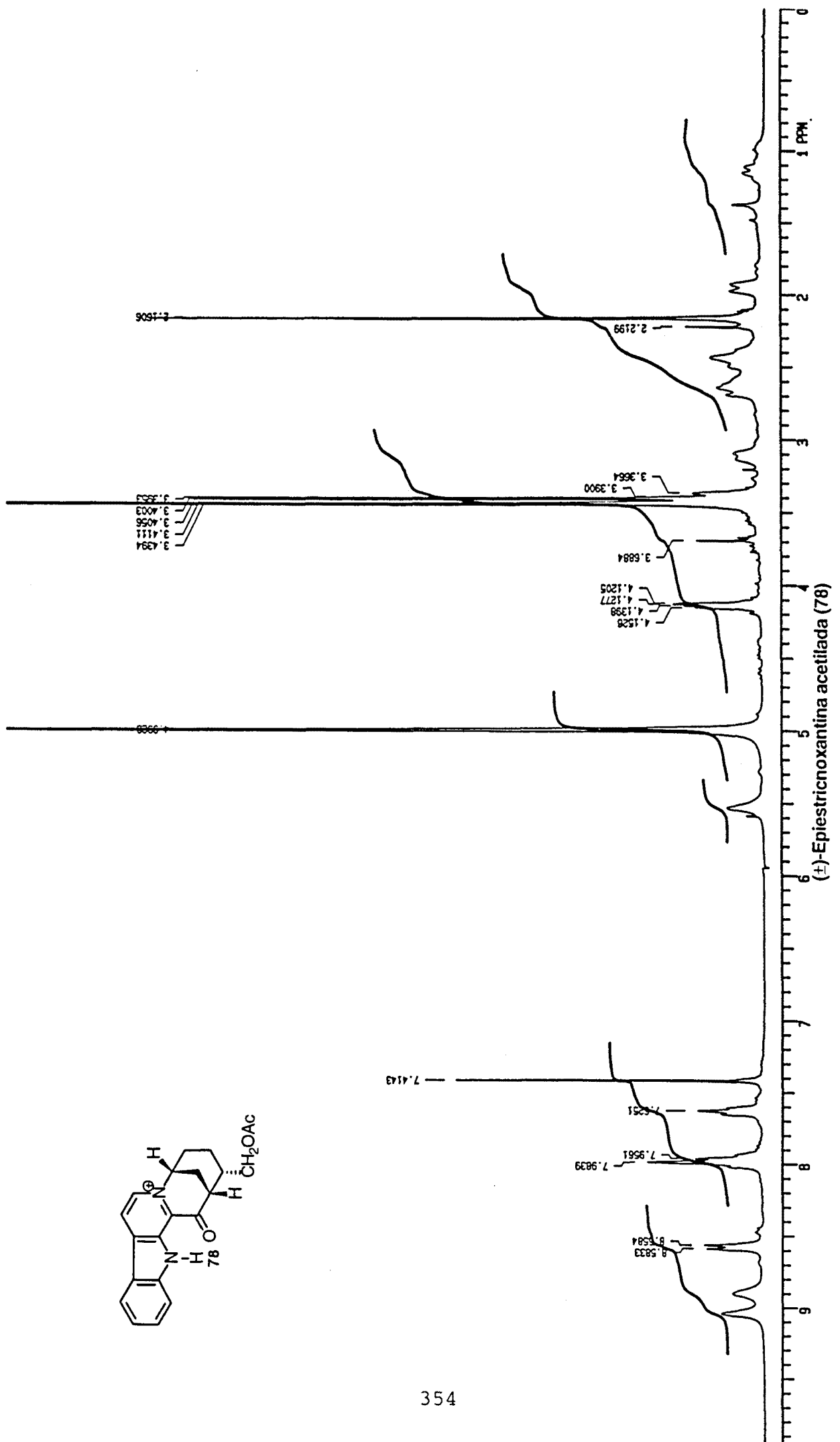
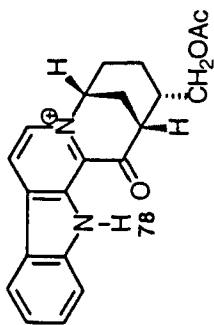


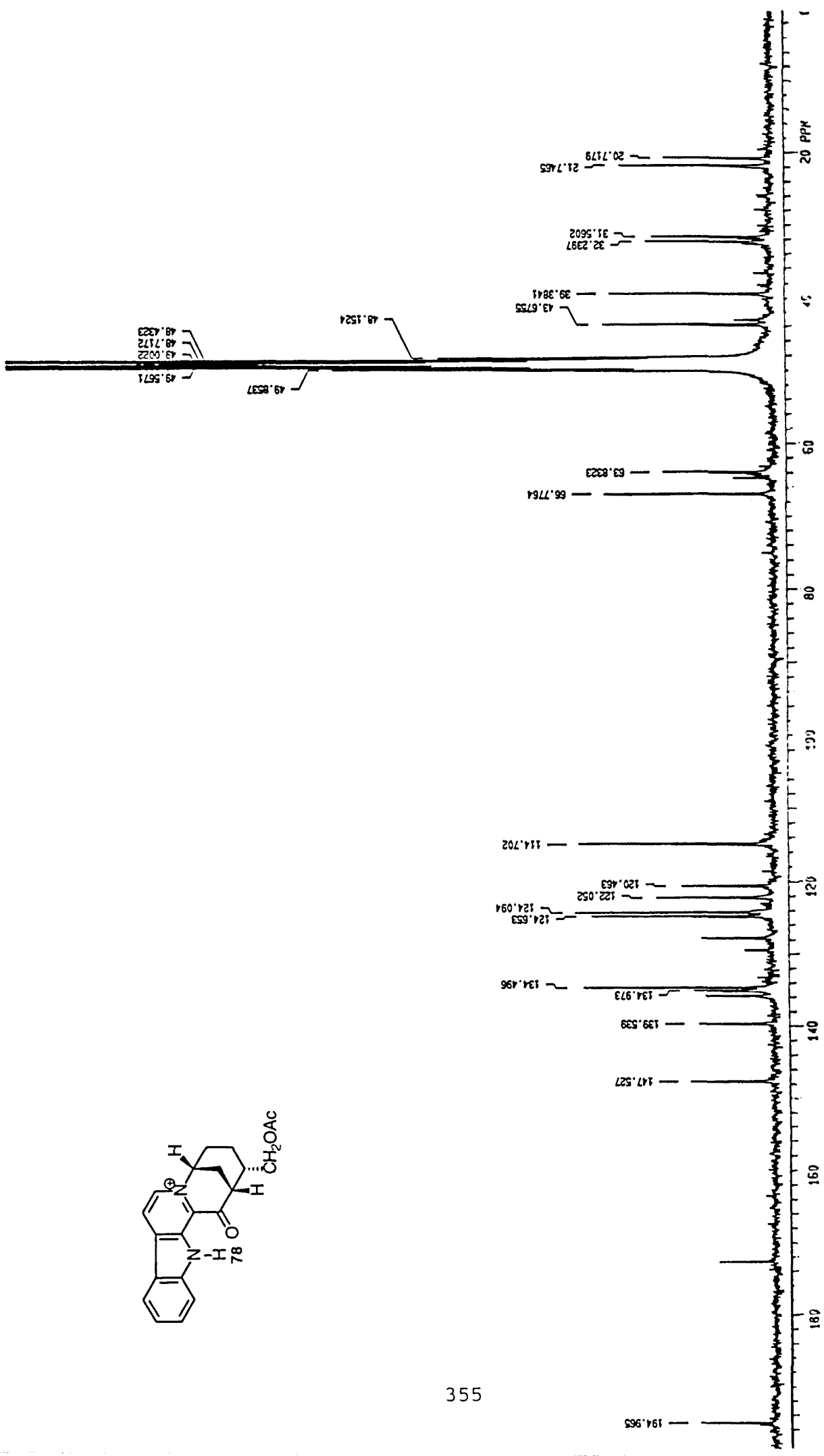
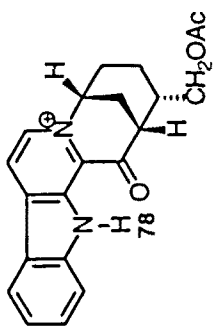
(2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,7*a*,8,9,14,14*b*-Decahydro-3-acetoxymethyl-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*bj*]indol (77)

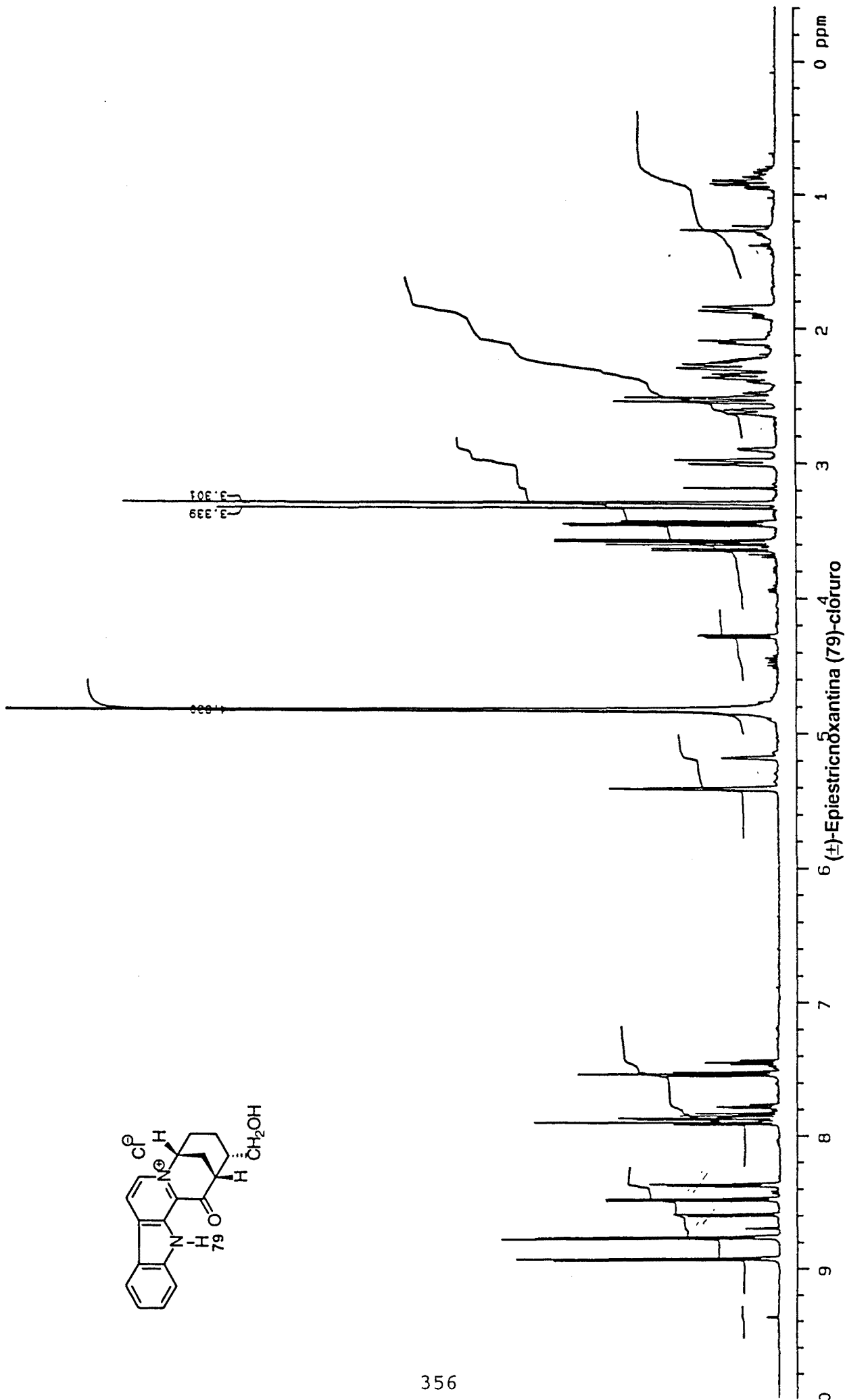
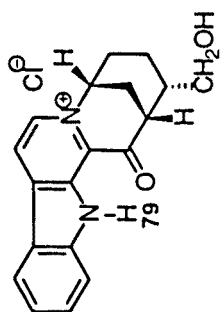


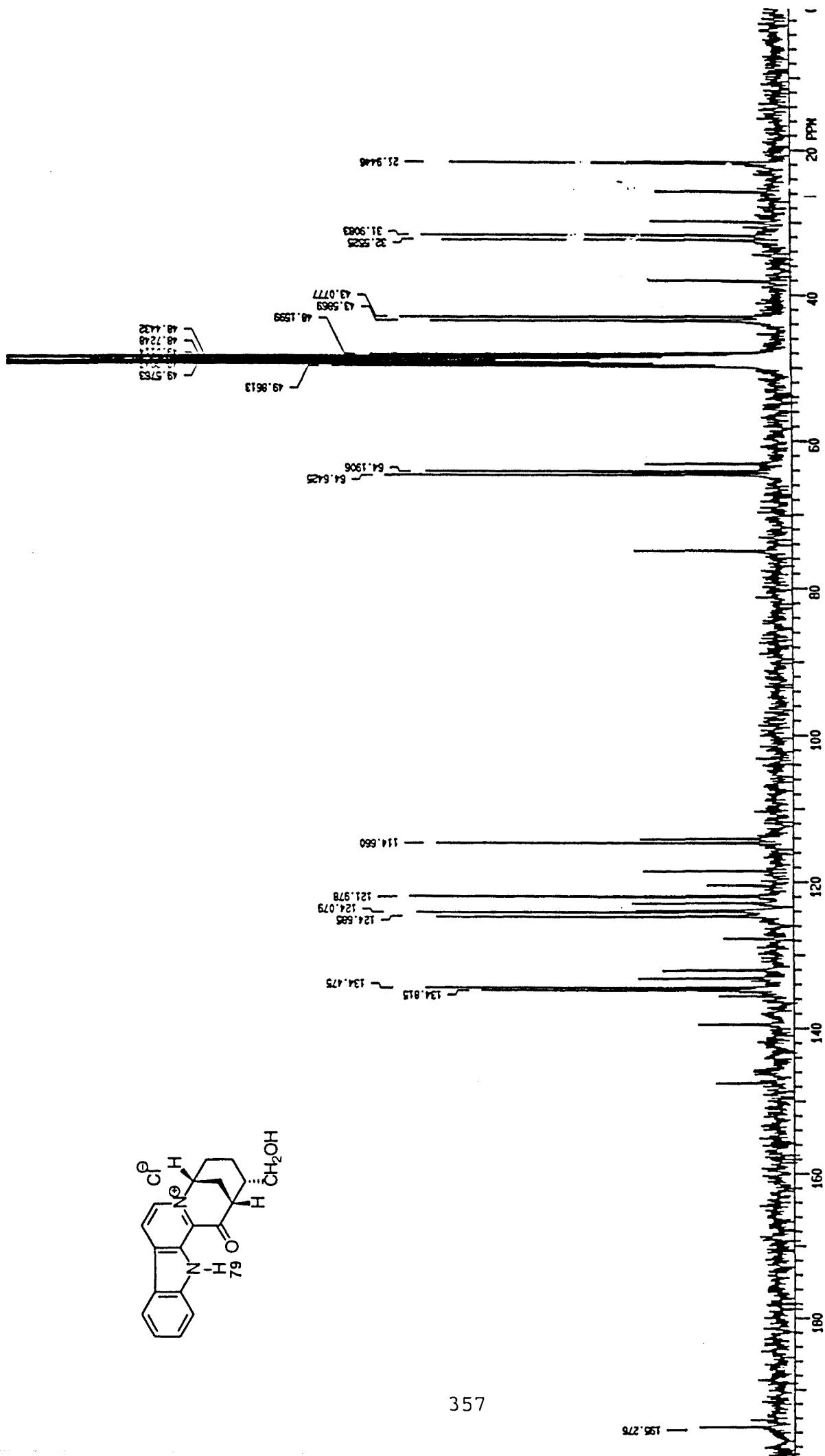
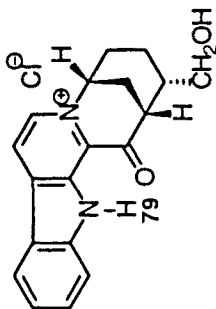
(2R,3R,6SR,14bSR)-2,3,4,5,6,7,7a,8,9,14,14b-decahydro-3-acetoxymethyl-2,6-methano-1H-azocino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (77)



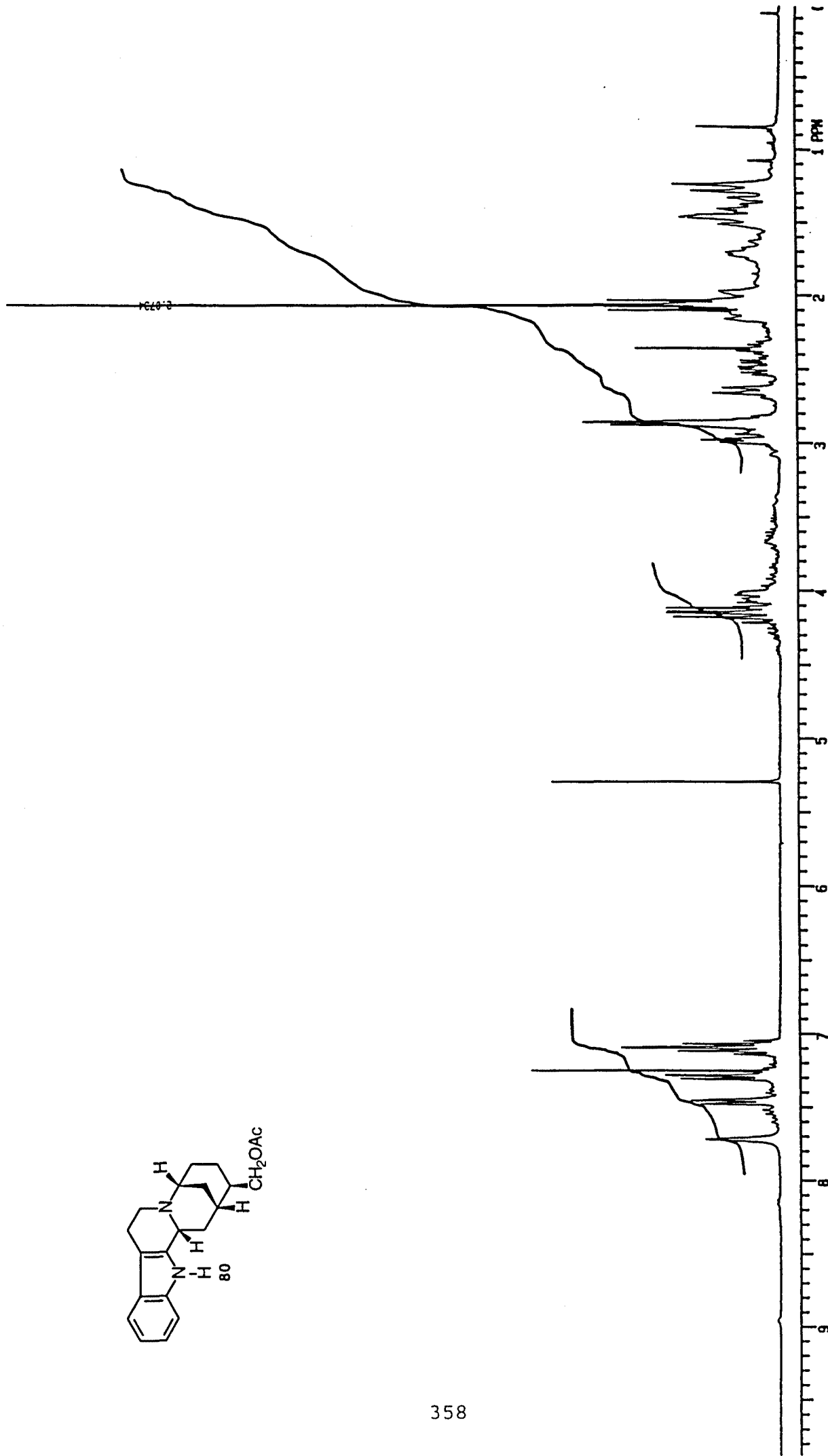
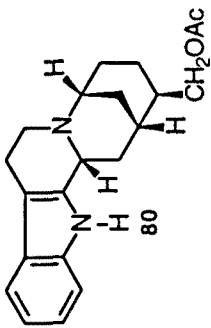




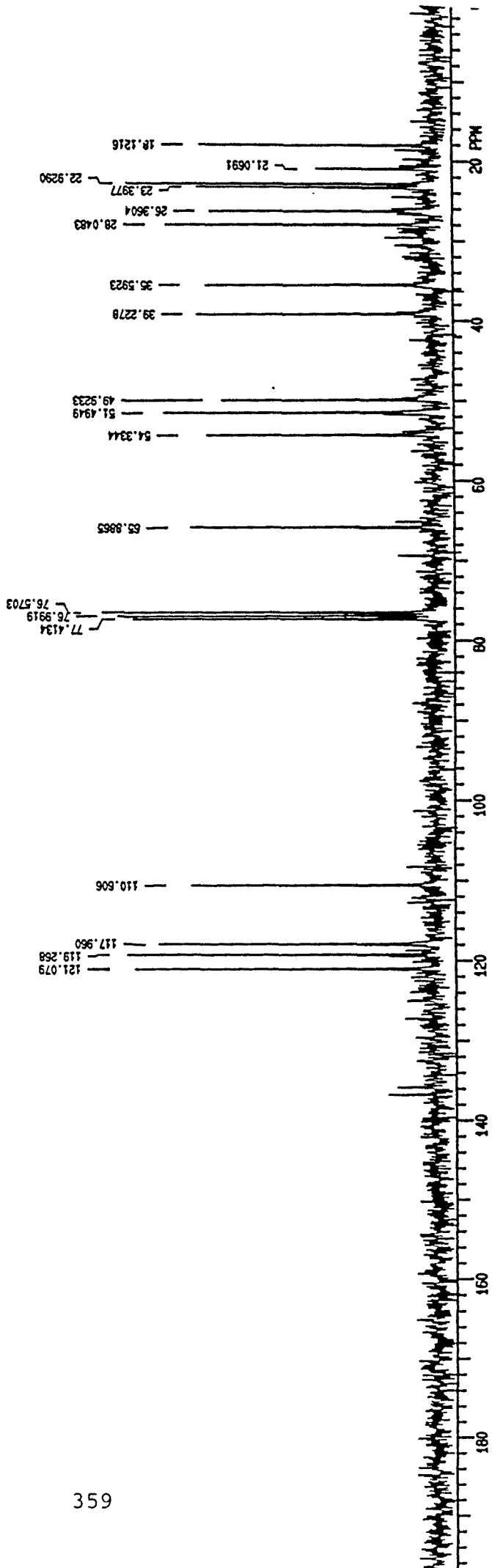
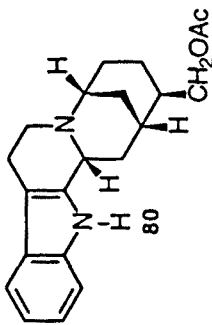




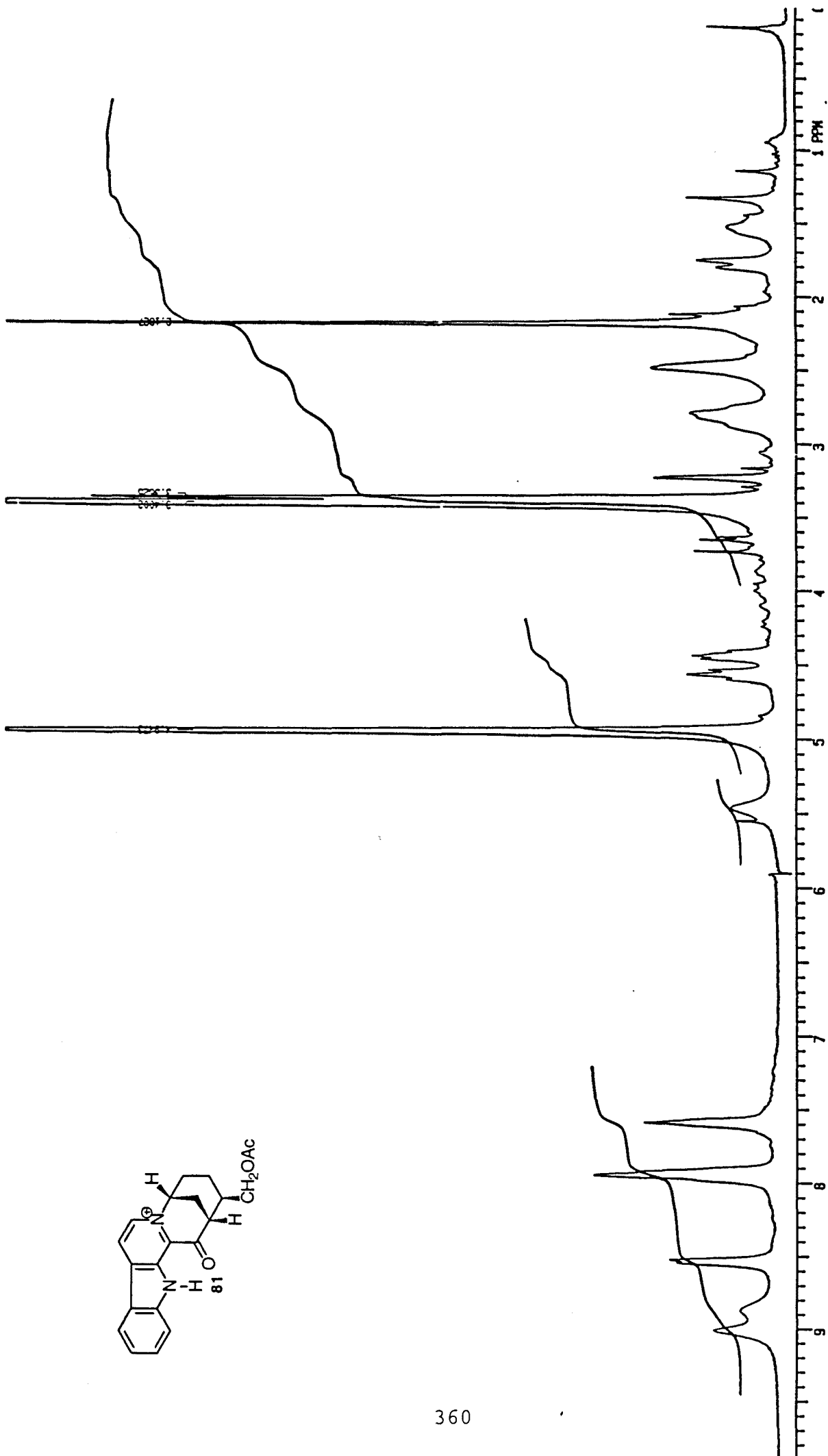
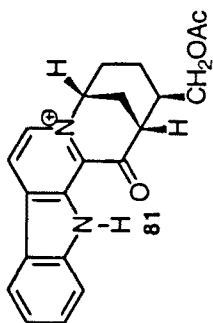
(±)-Epiestricoxantina (79)-cloruro



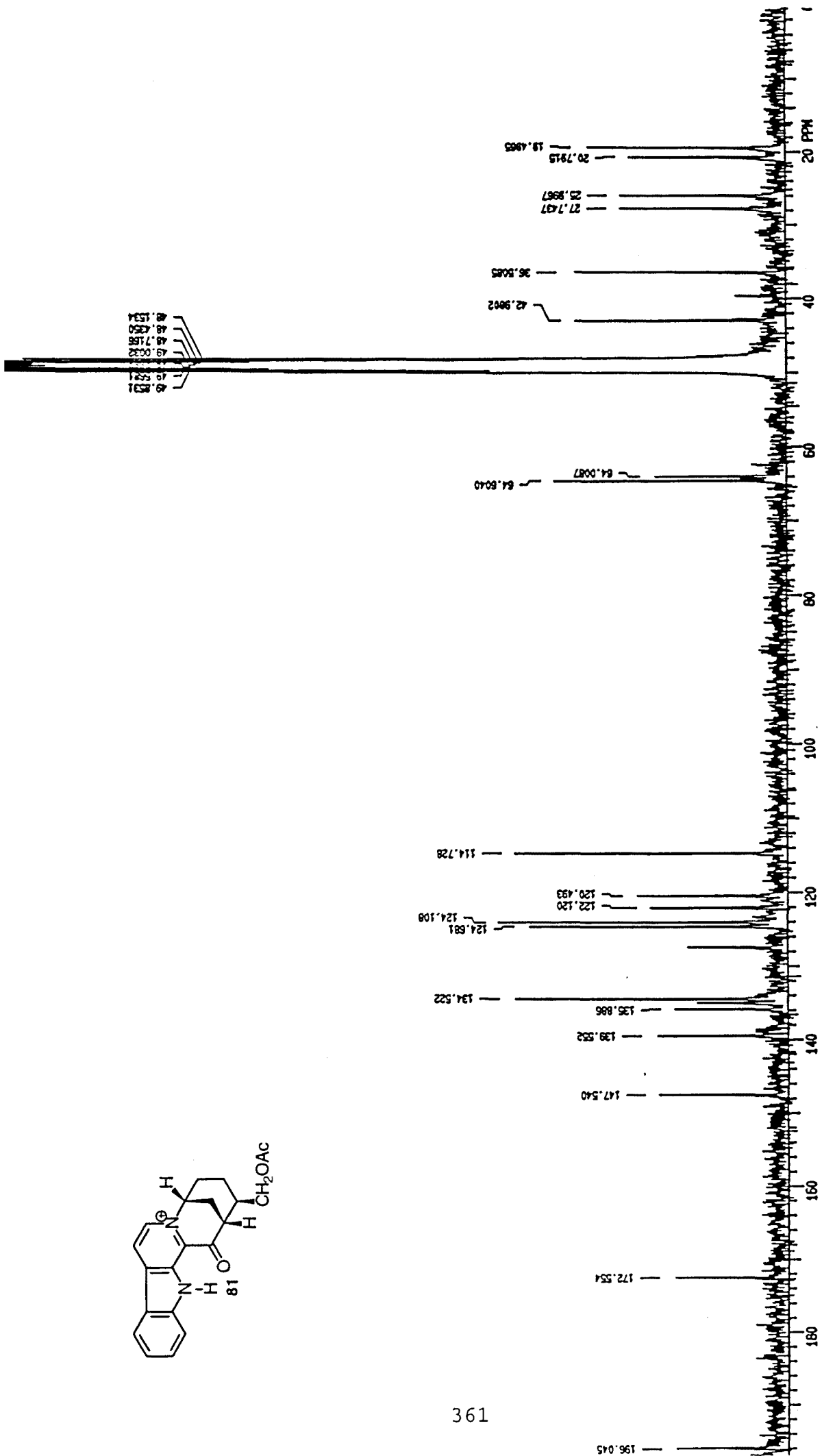
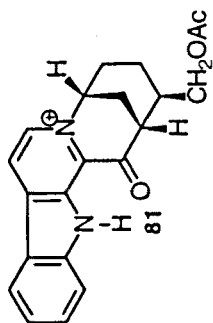
(2*RS*,3*SR*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,7*a*,8,9,14,14*b*-Decahydro-3-acetoxymethyl-1*H*-azocino[1',2':1,2]pyrido[3,4-*b*]indol (80)



(2*R*,3*SR*,6*SR*,14*bSR*)-2,3,4,5,6,7,7*a*,8,9,14,14*b*-Decahydro-3-acetoximetil-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol (80)

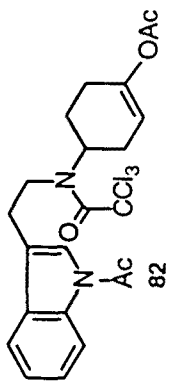


(±)-Estricnoxantina acetilada (81)

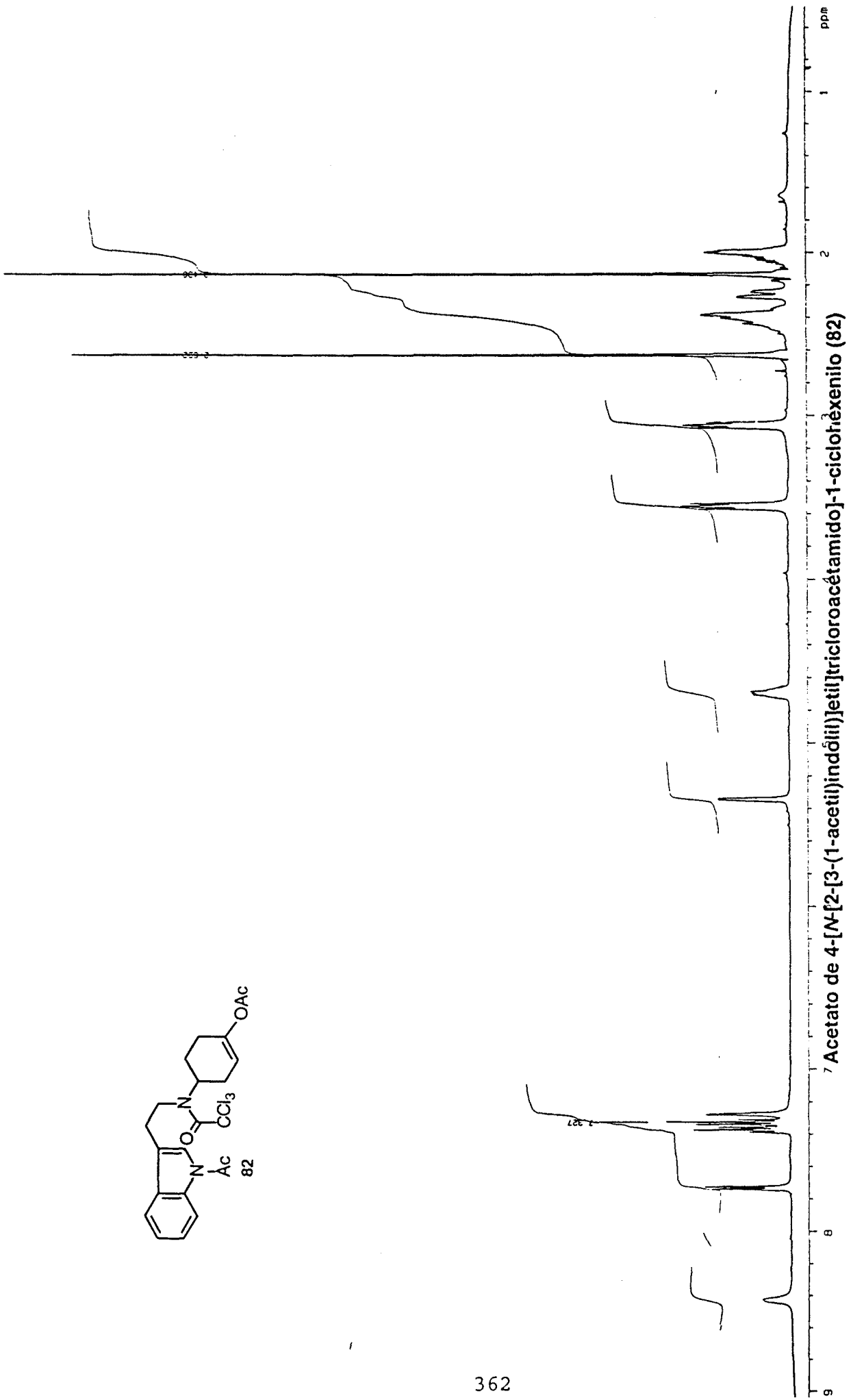


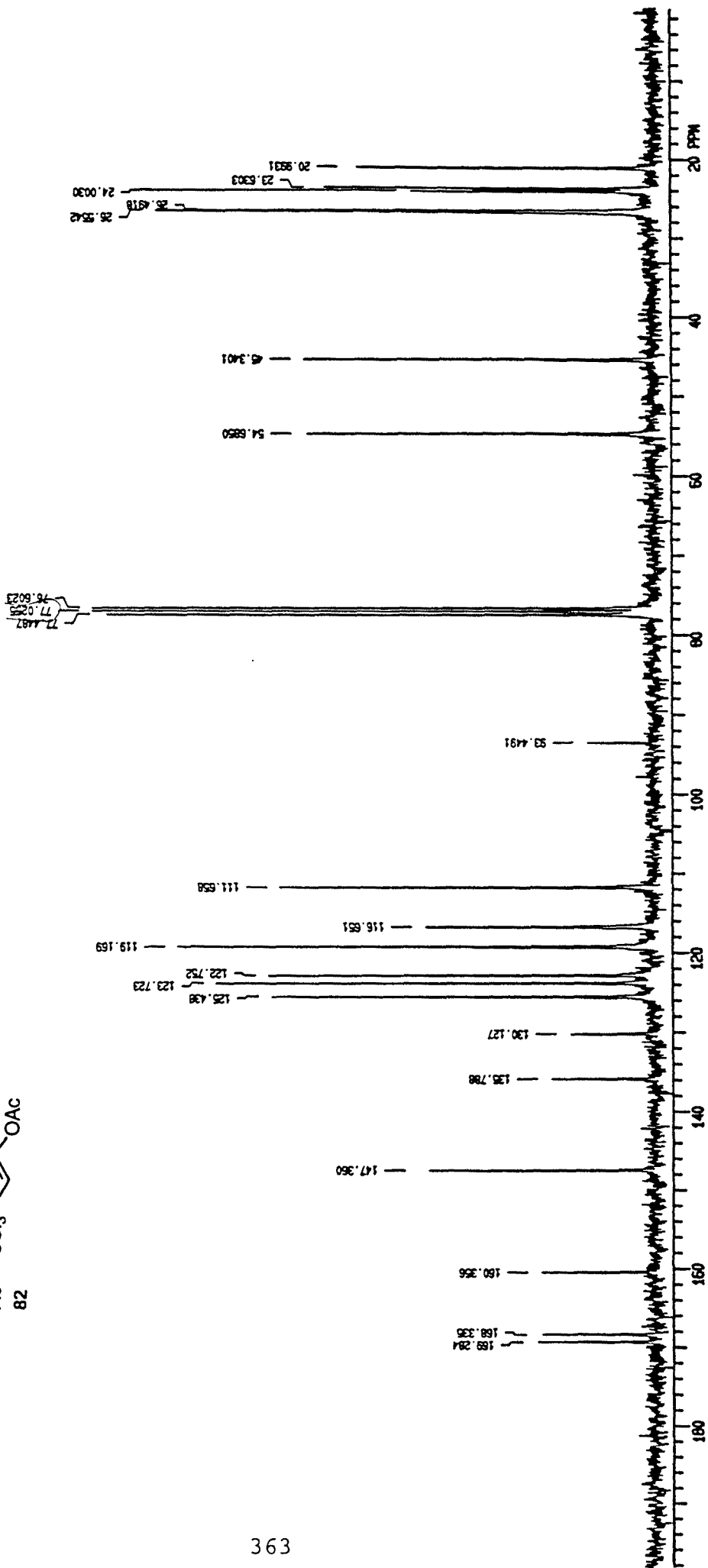
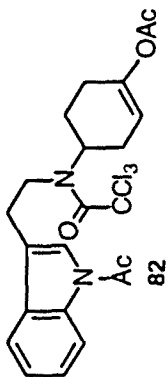
(±)-Estricnoxantina acetilada (81)

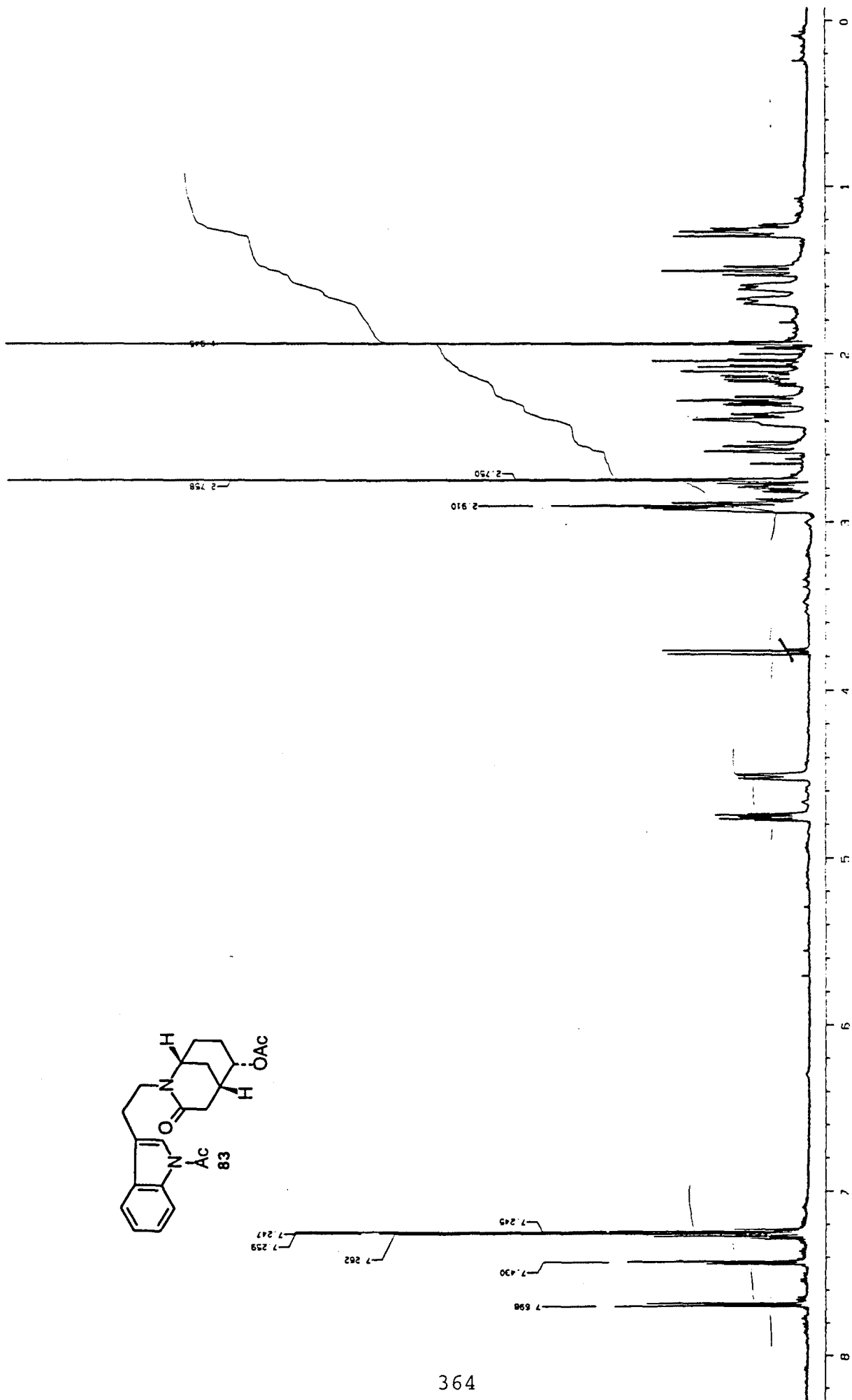
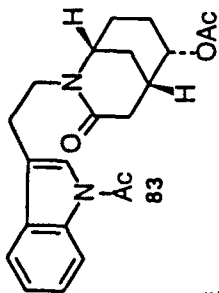




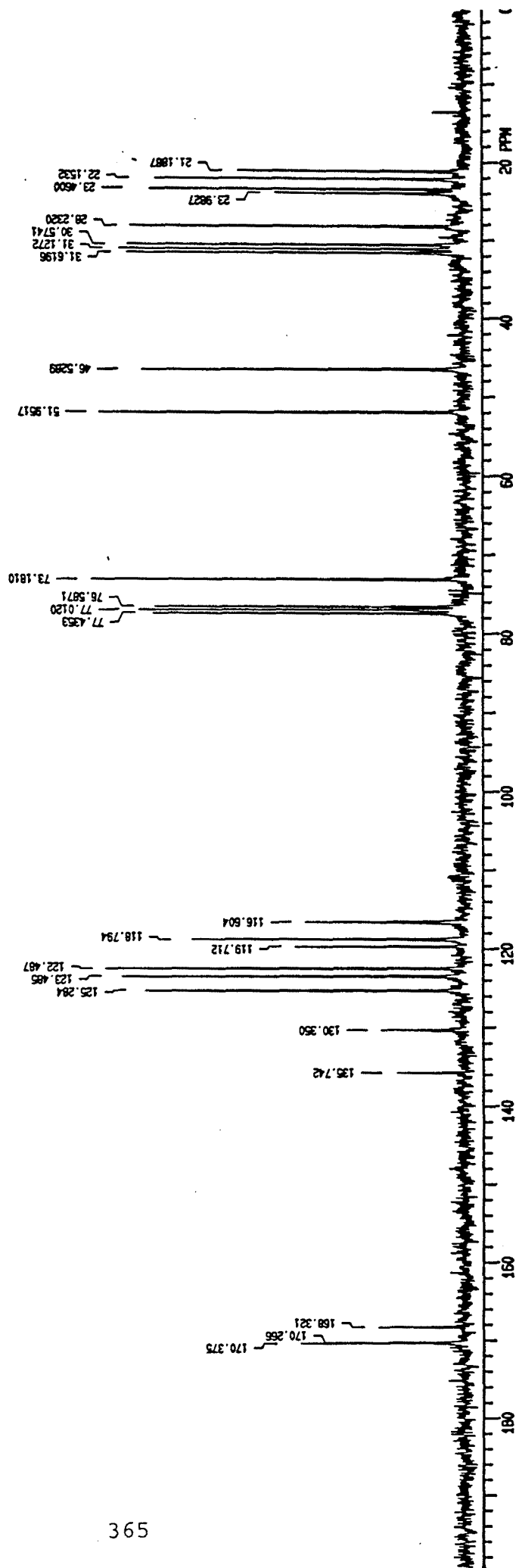
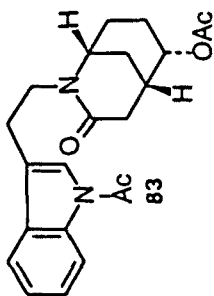
362







(1R, 5SR, 6SR)-6-Acetoxy-2-[2-[3-(1-acetyl)indolyl]ethyl]-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (83)



(1R, 5SR, 6SR)-6-Acetoxi-2-[2-[3-(1-acetyl)indolil]etil]-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (83)

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

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

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

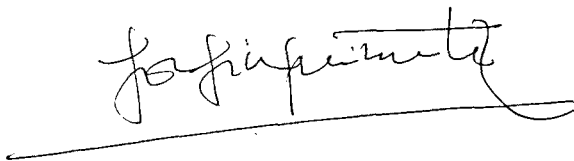
Memoria presentada por Carmen Escolano Mirón  
para optar al título de Doctor en Farmacia

Revisada por:

Dr. Josep Bonjoch i Sesé

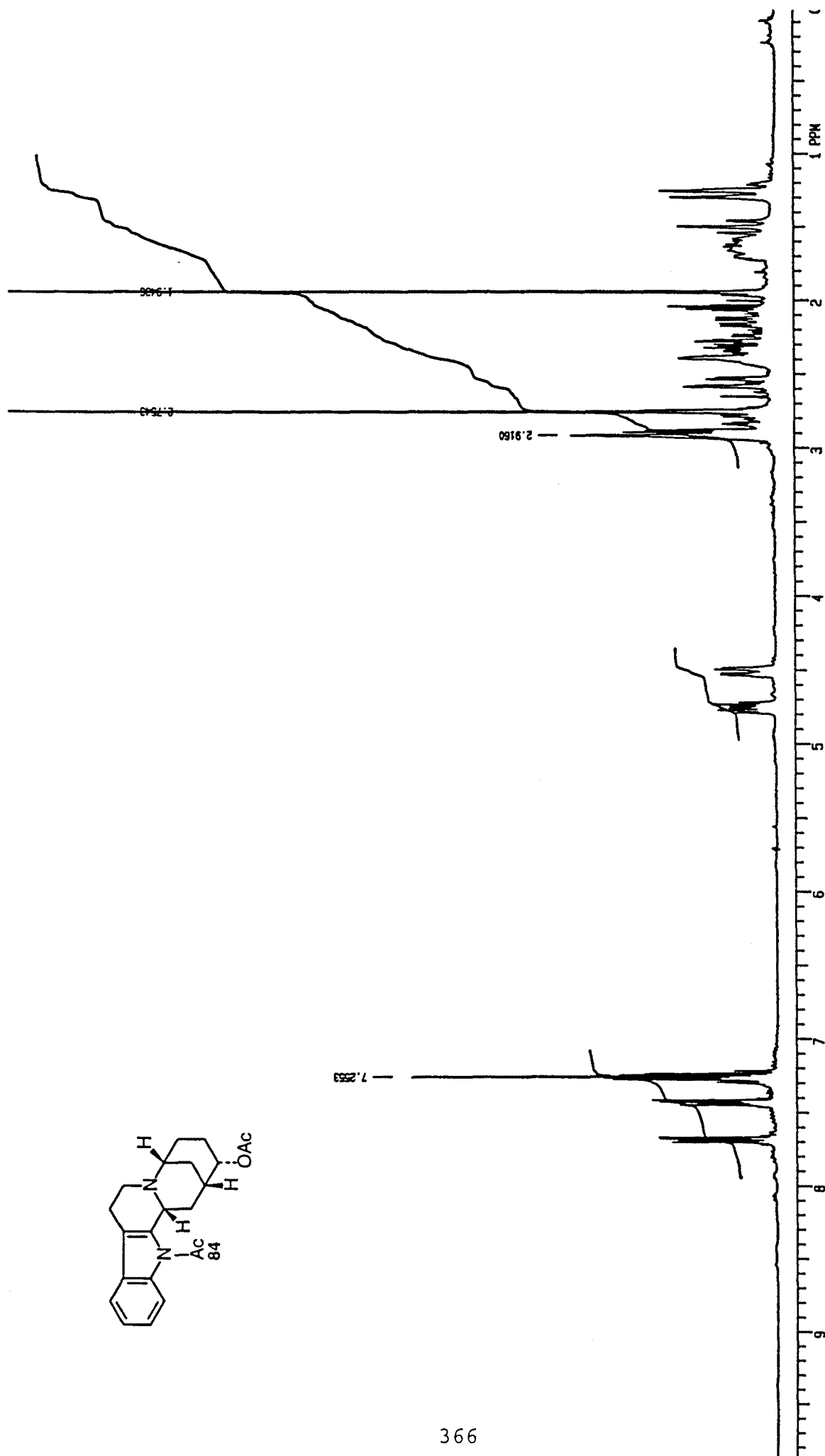
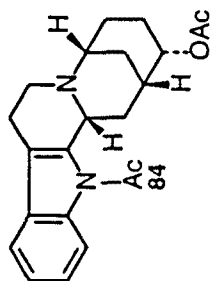


Dra. Josefina Quirante Serrano

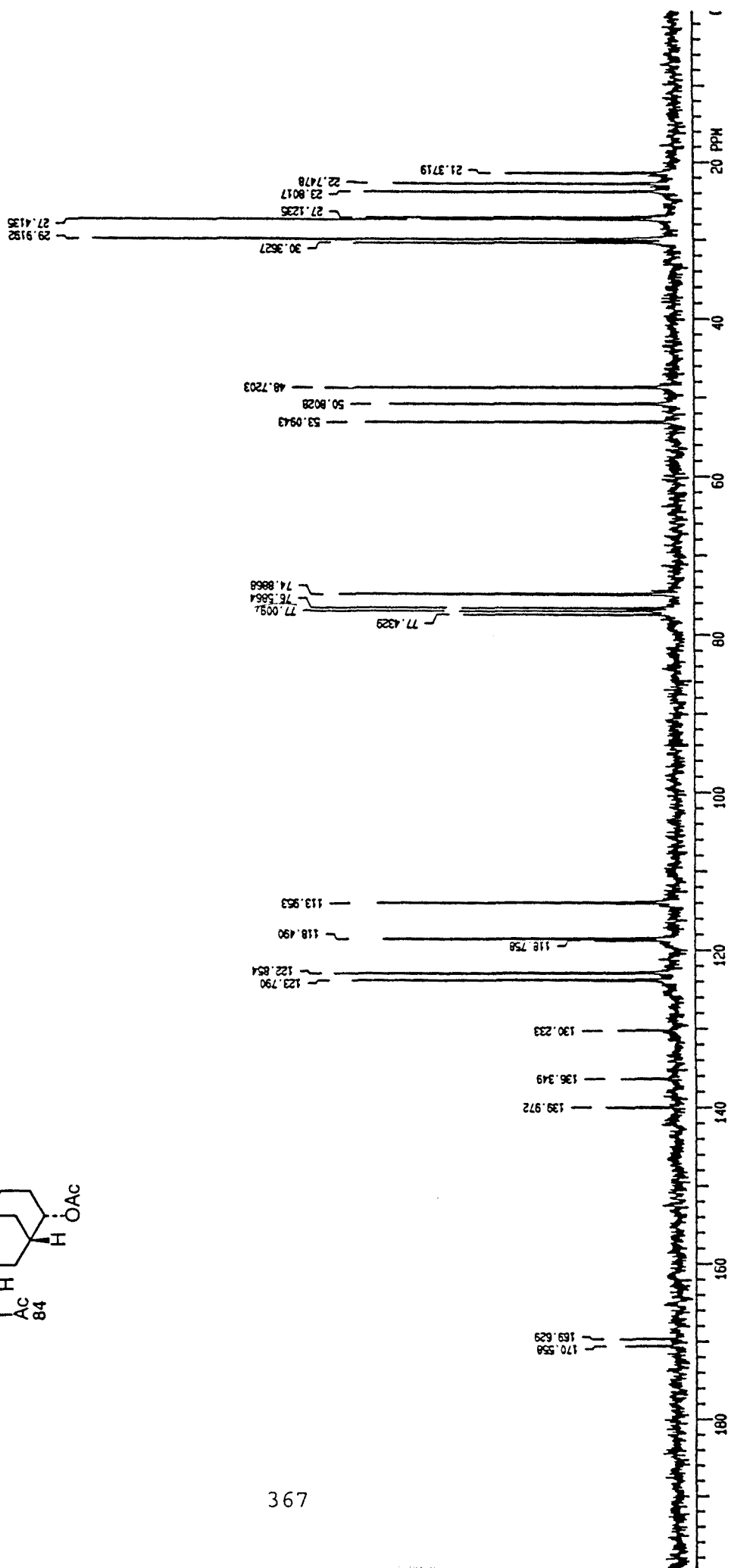
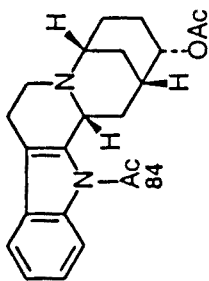


Barcelona, abril de 1998

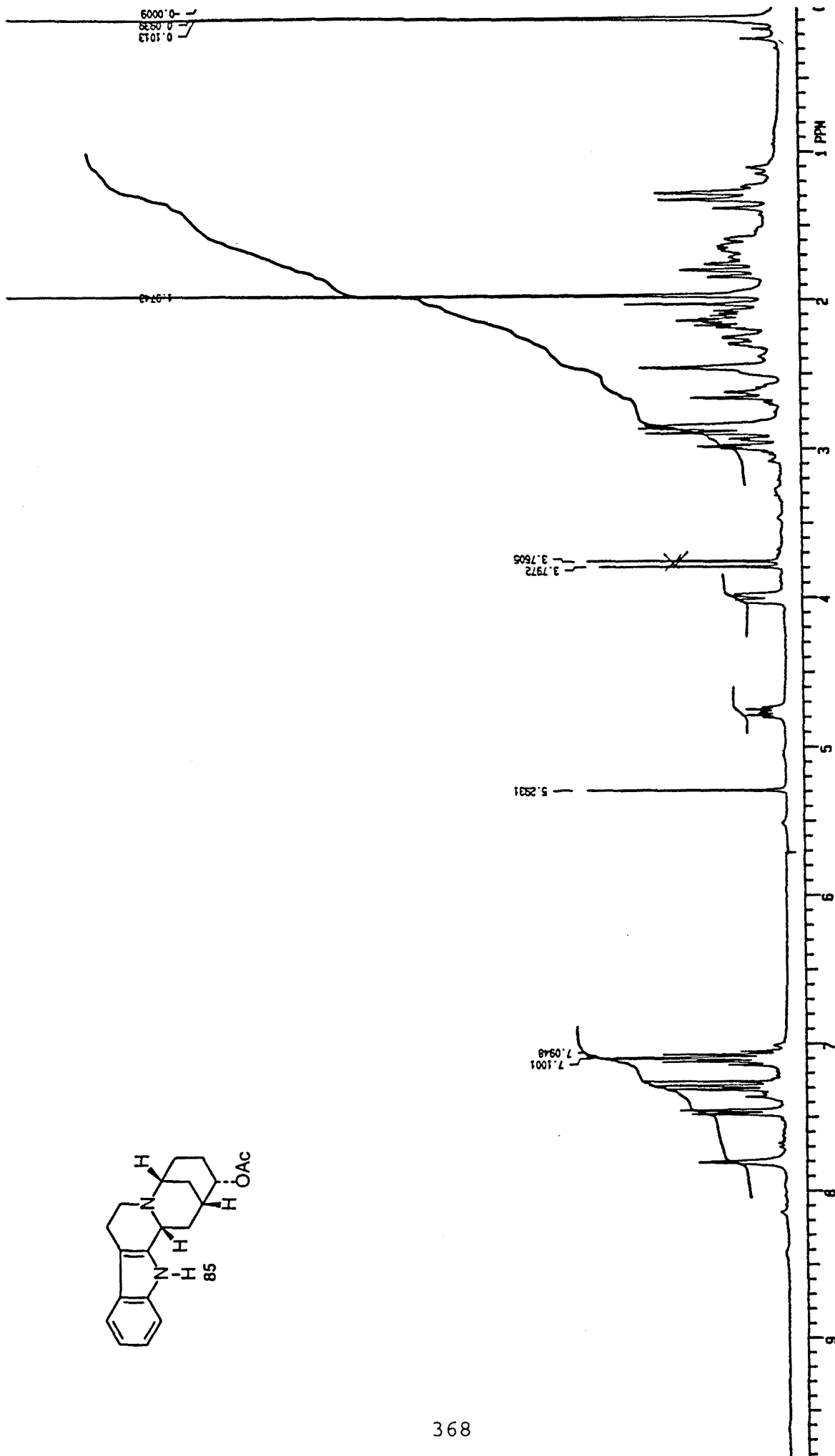
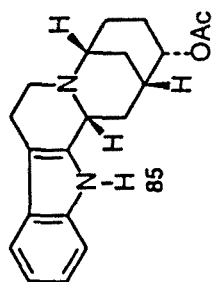




(2R,3R,6SR,14bSR)-14-Acetil-3-acetoximetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14b-decahydro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (84)

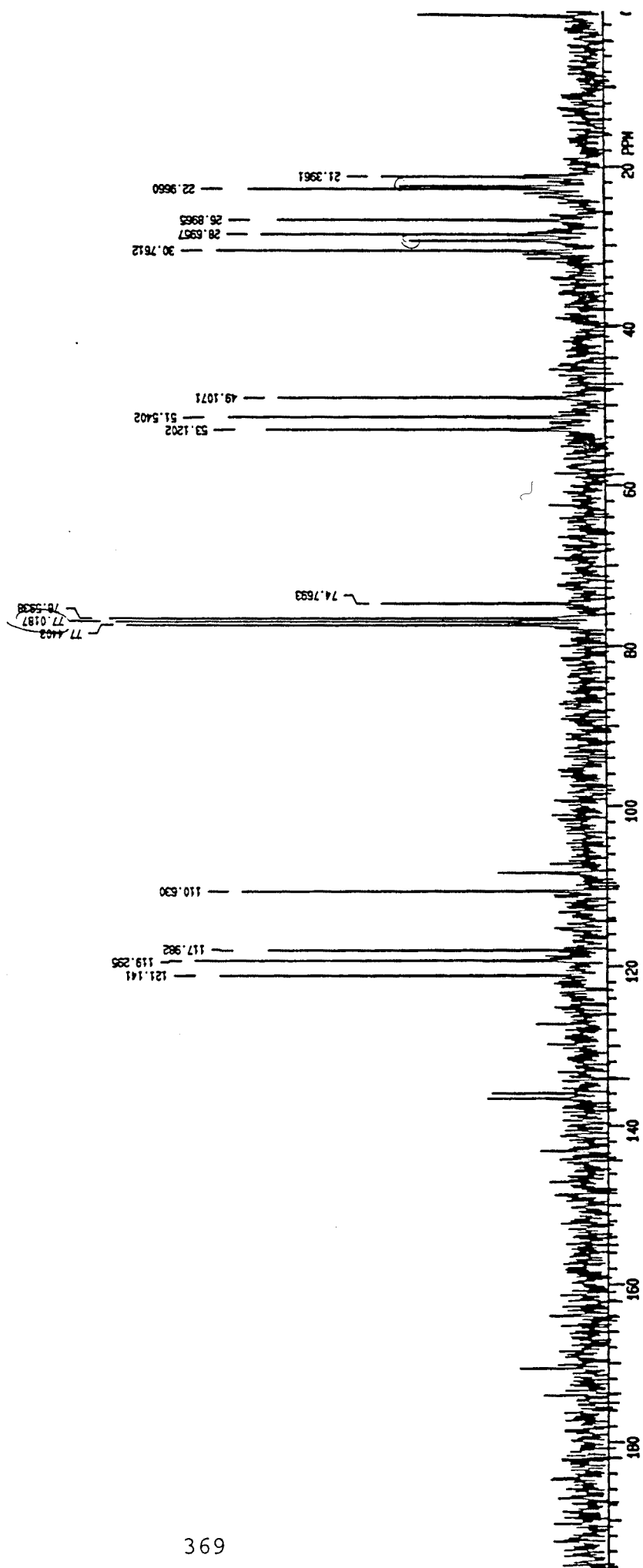
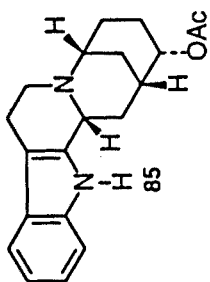


(2*RS*,3*RS*,6*SR*,14*bSF*)-14-Acetil-3-acetoximetil-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14*b*-decahidro-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol (84)

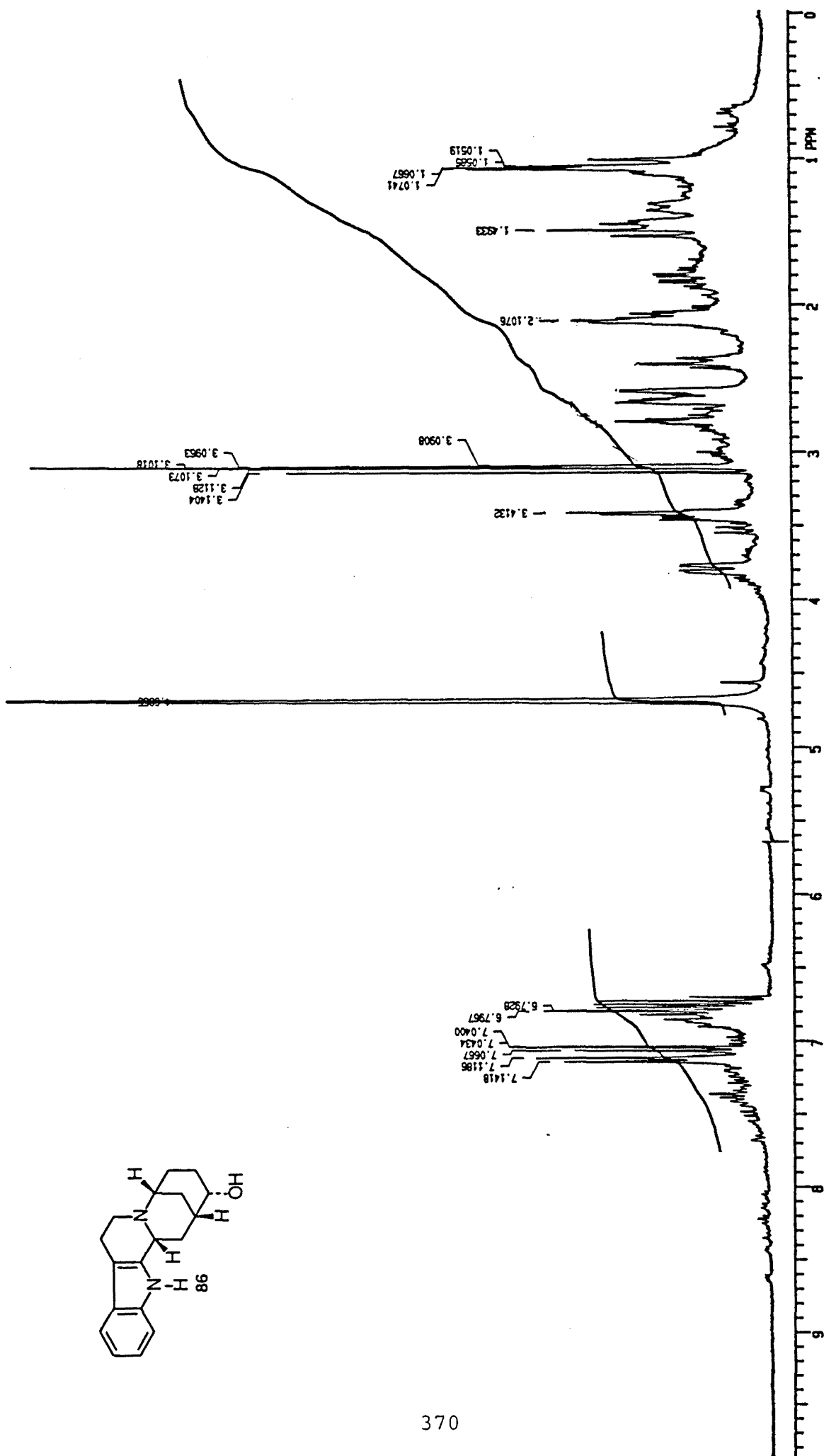
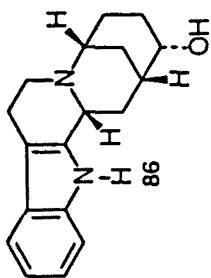


(2R,3RS,6SR,14bSR)-3-acetoxi-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14b-decahydro-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol (85)

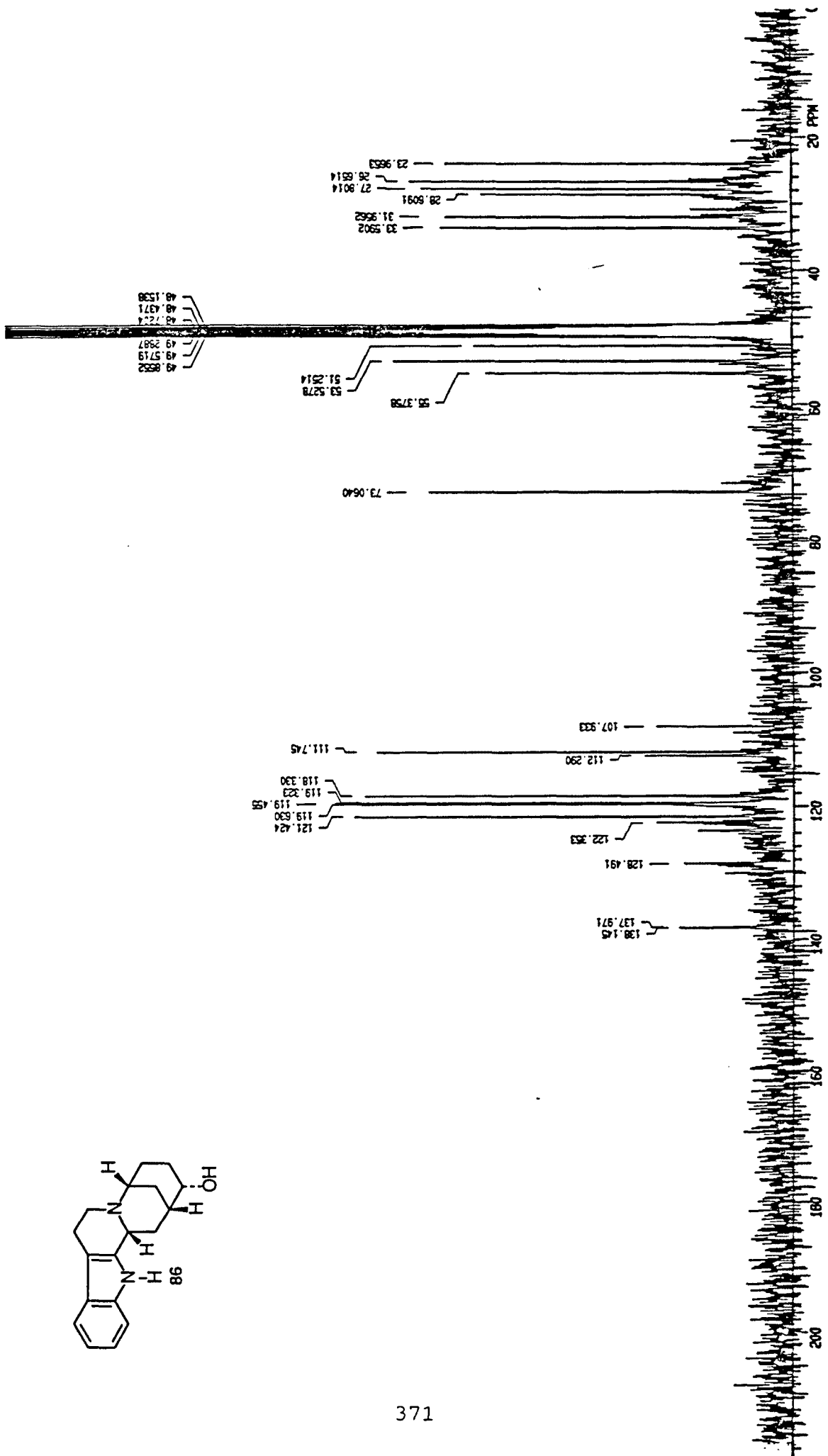
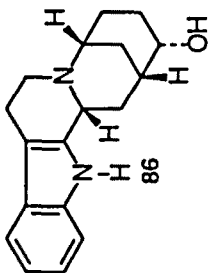




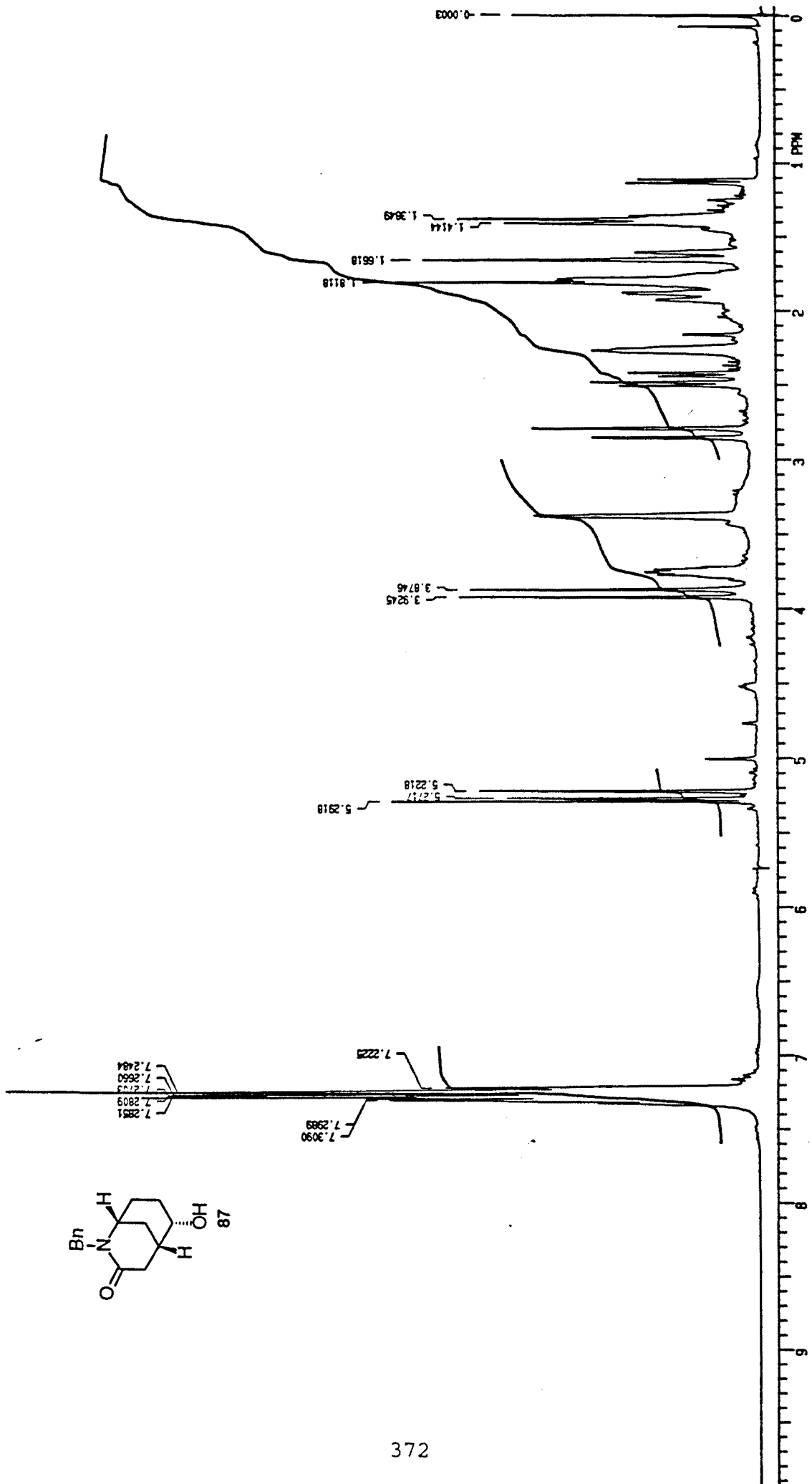
(2*R*,3*R*,6*S**R*,14*b**S**R*)-3-acetoxi-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14*b*-decahydro-2,6-metano-1*H*-azocino[1',2':1,2]pirido[3,4-*b*]indol (85)



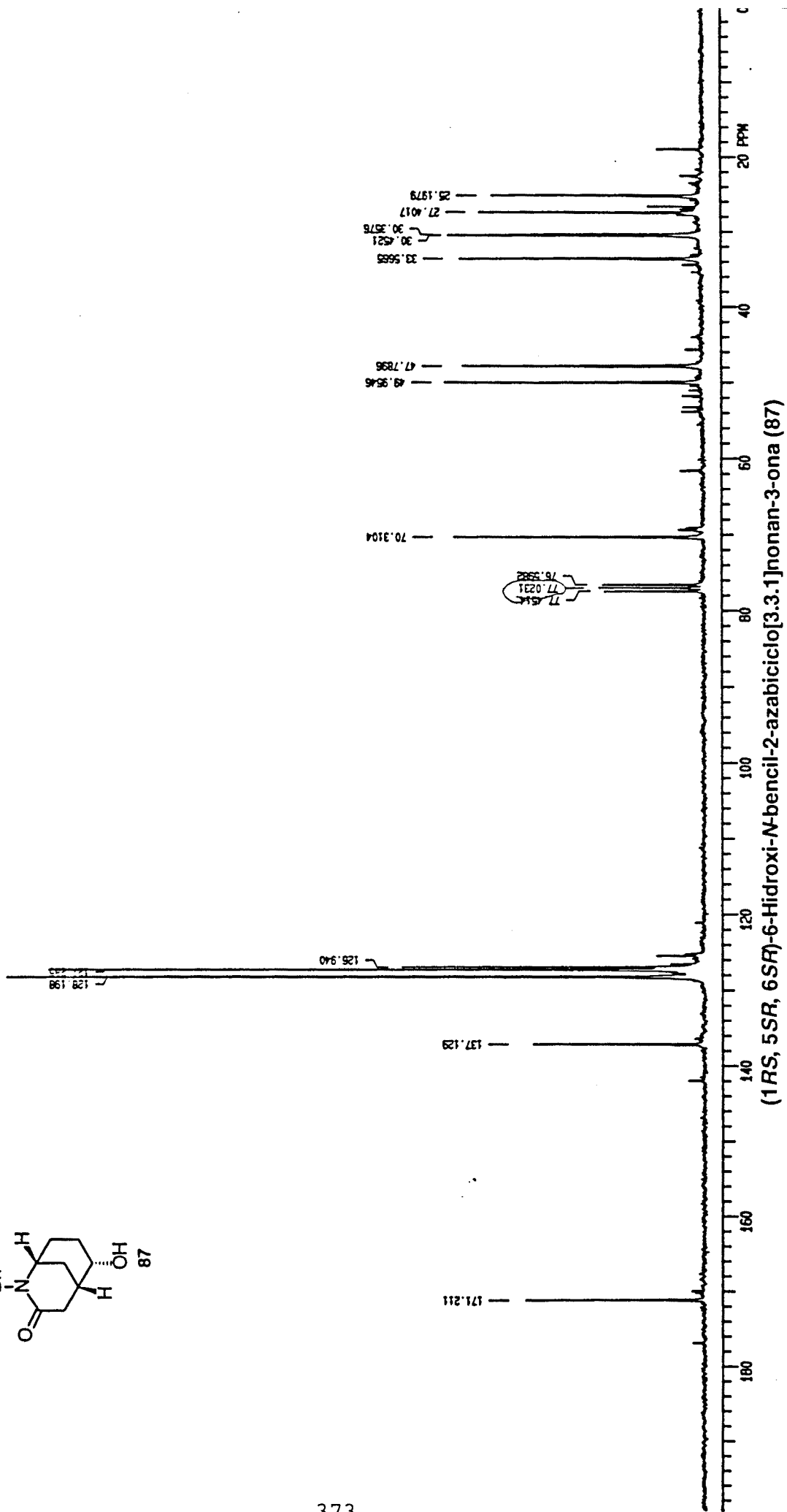
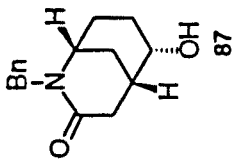
(2R, 3R, 6SR, 14bSR)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14a-decahydro-3-hydroxy-1H-azocino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (86)

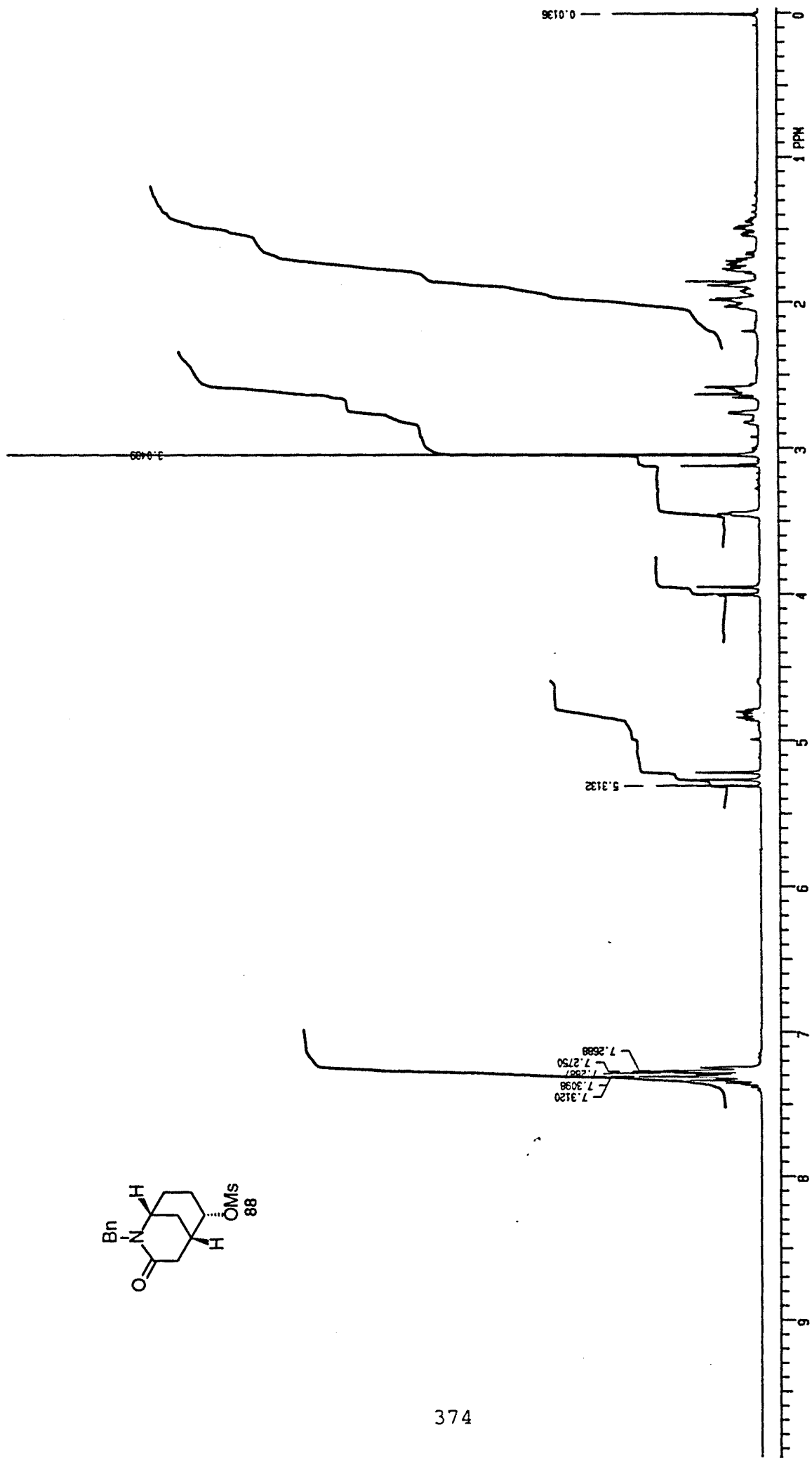
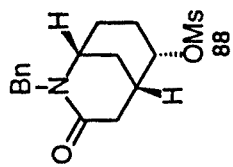


(2RS, 3RS, 6SR, 14bSR)-2,3,4,5,6,7,8,9,14,14a-decahydro-3-hydroxy-2,6-metano-1H-azocino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indol (86)

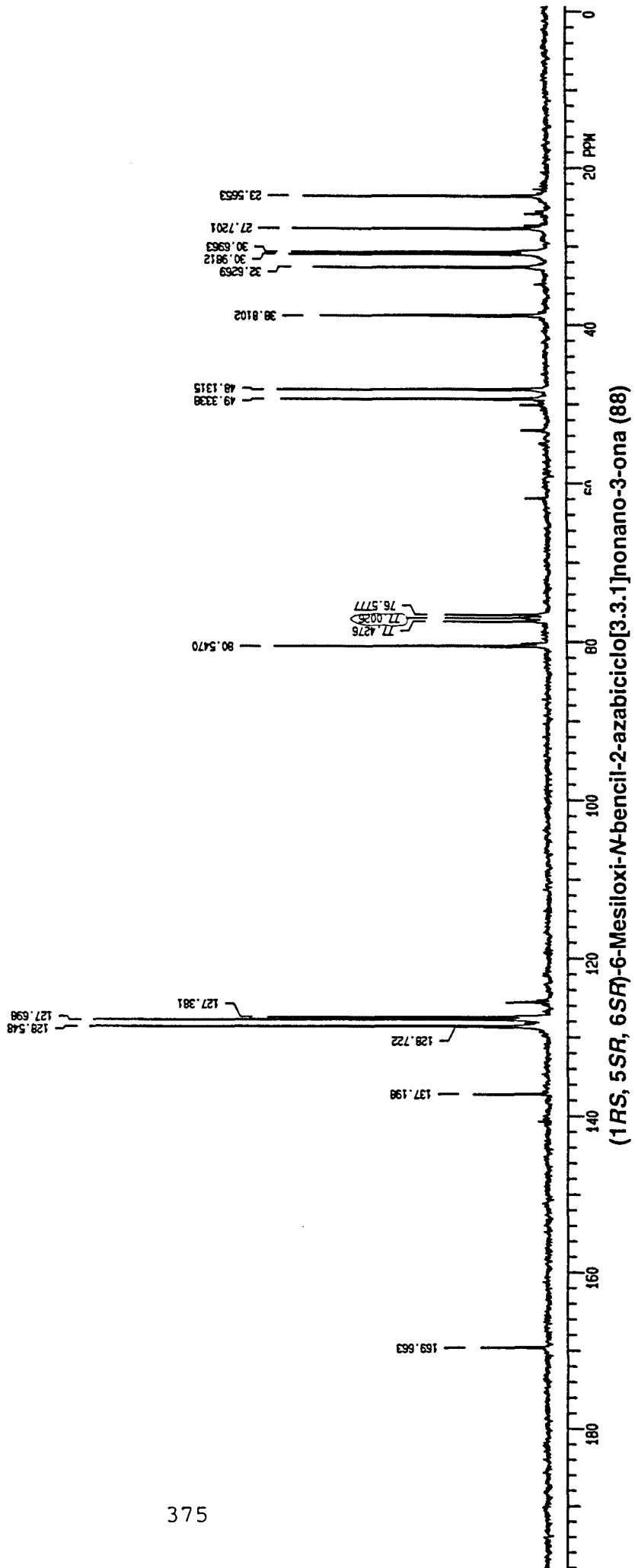
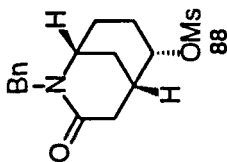


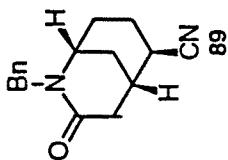
(1R, 5SR, 6SR)-6-Hydroxi-N-bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona (87)





(1R, 5SR, 6SR)-6-Mesiloxy-N-bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-ona (88)





7.3184  
7.3091  
7.3008  
7.2871  
7.2751

7.3342  
7.3397

7.2499

5.3122  
5.3088  
5.2177  
5.2282

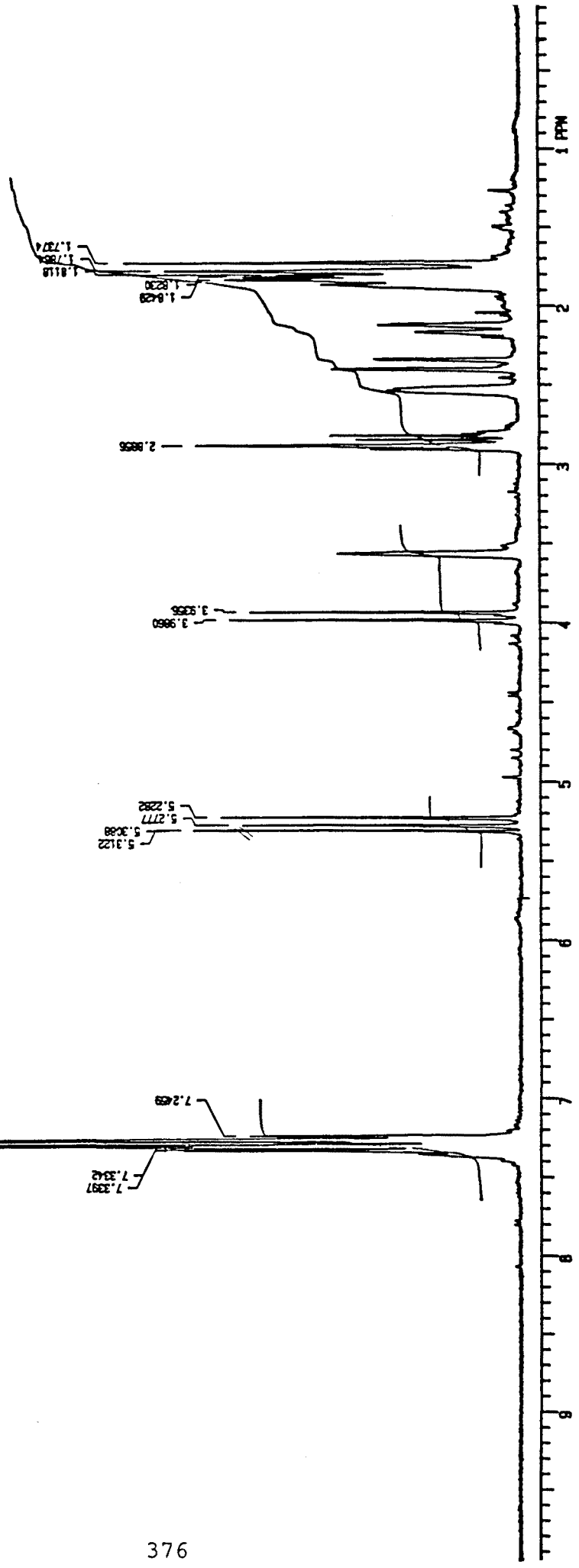
3.9960  
3.9956

2.8935

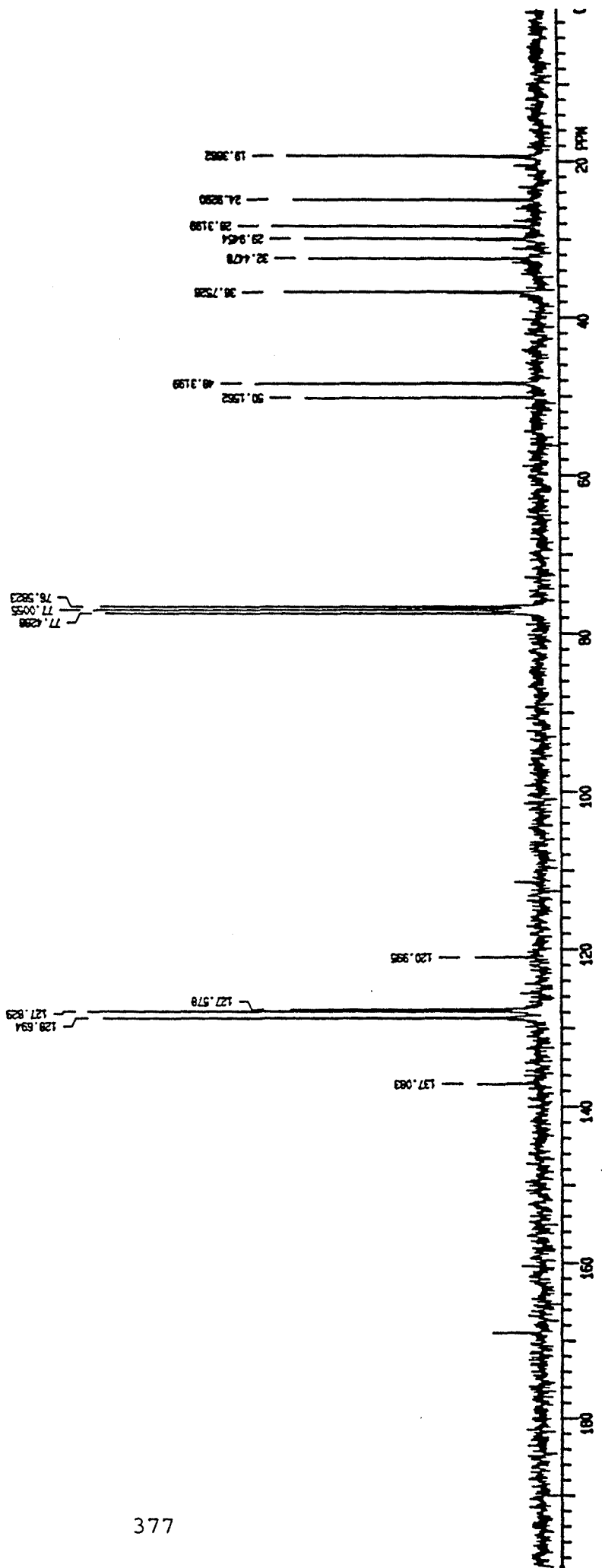
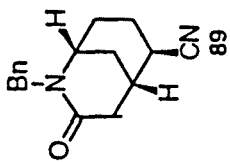
1.8428  
1.8230

1.8118  
1.7854  
1.7374

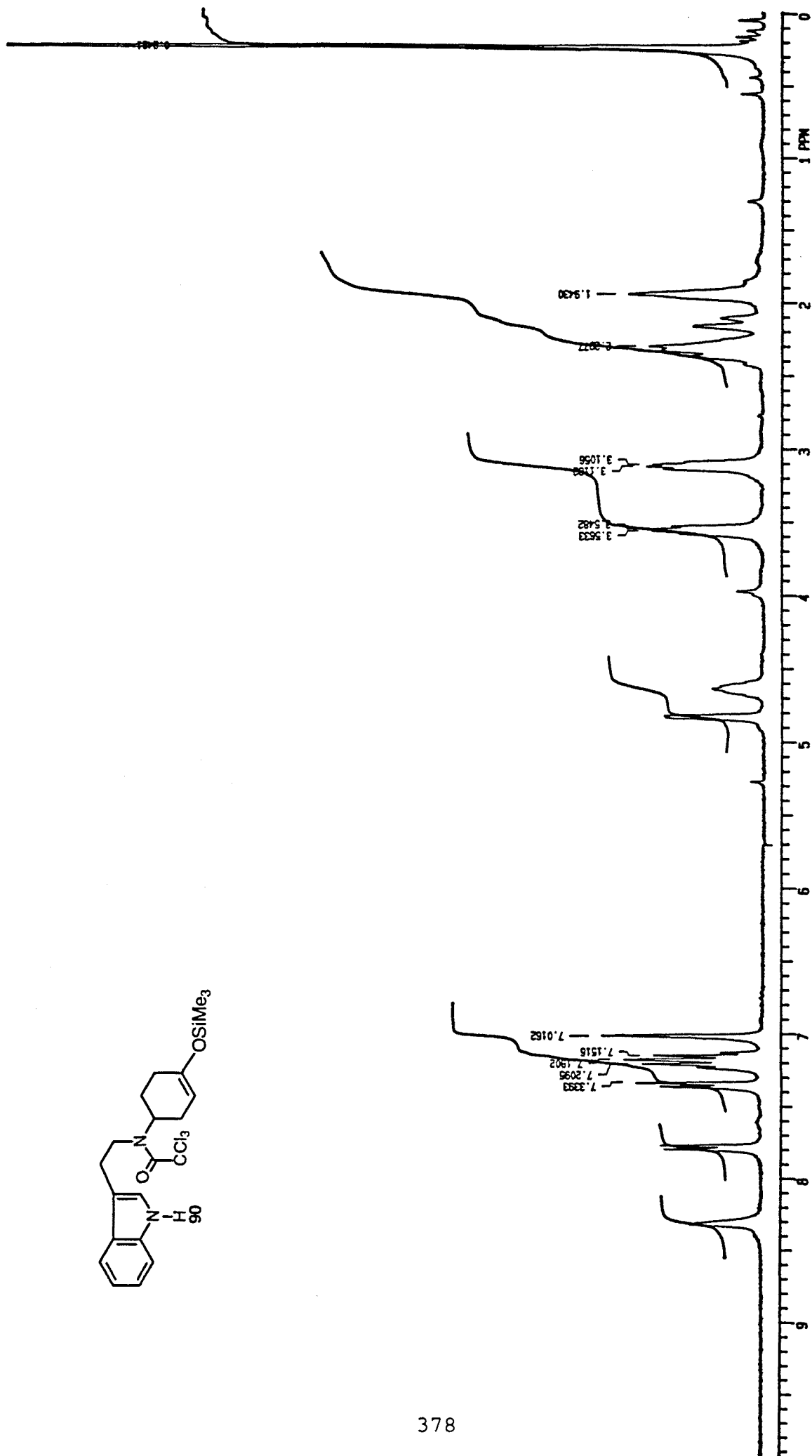
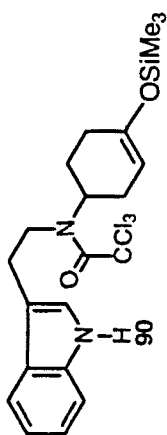
(1R, 5SR, 6RS)-2-bencil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (89)



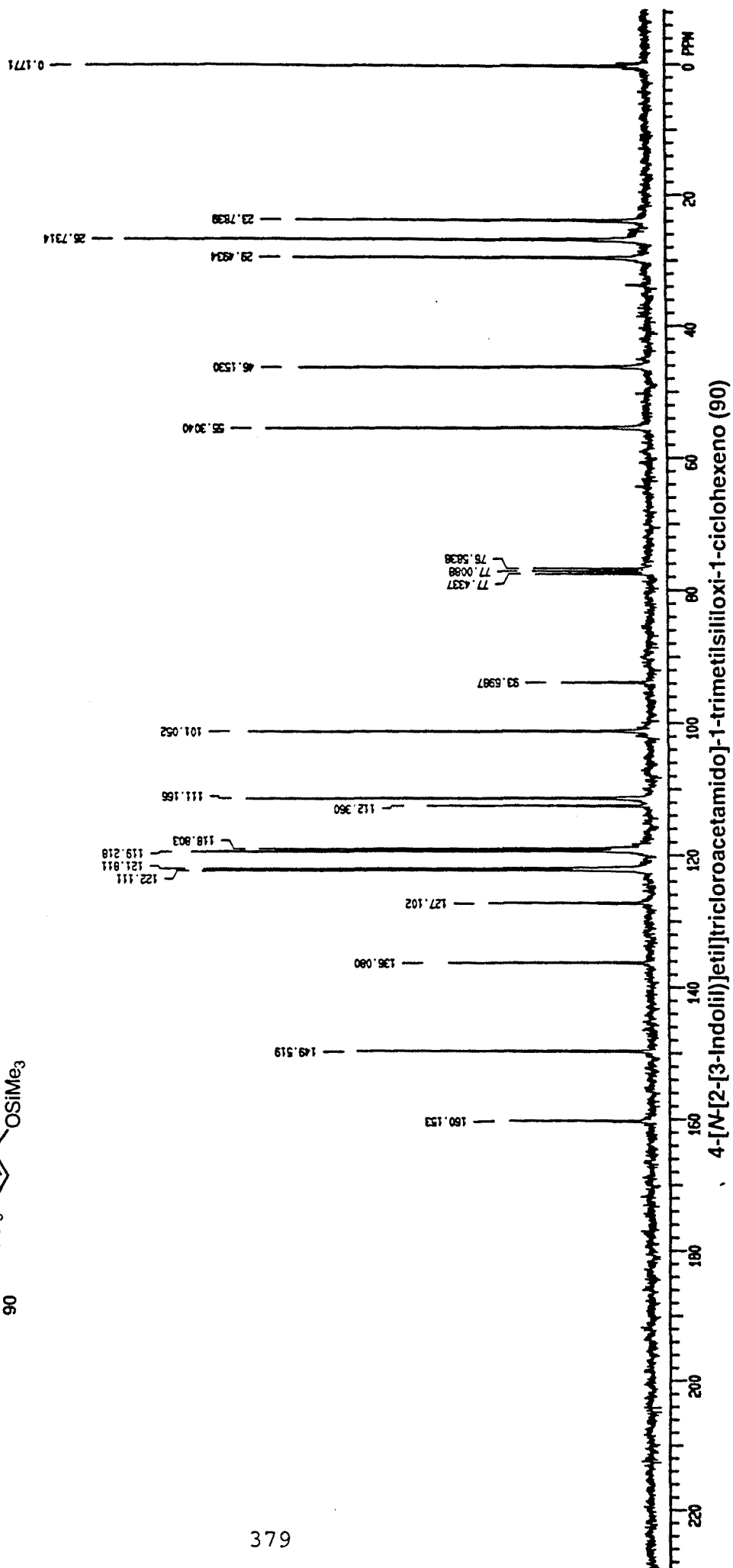
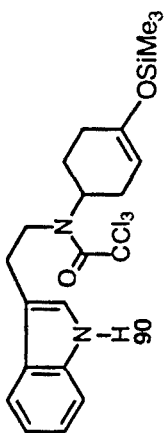


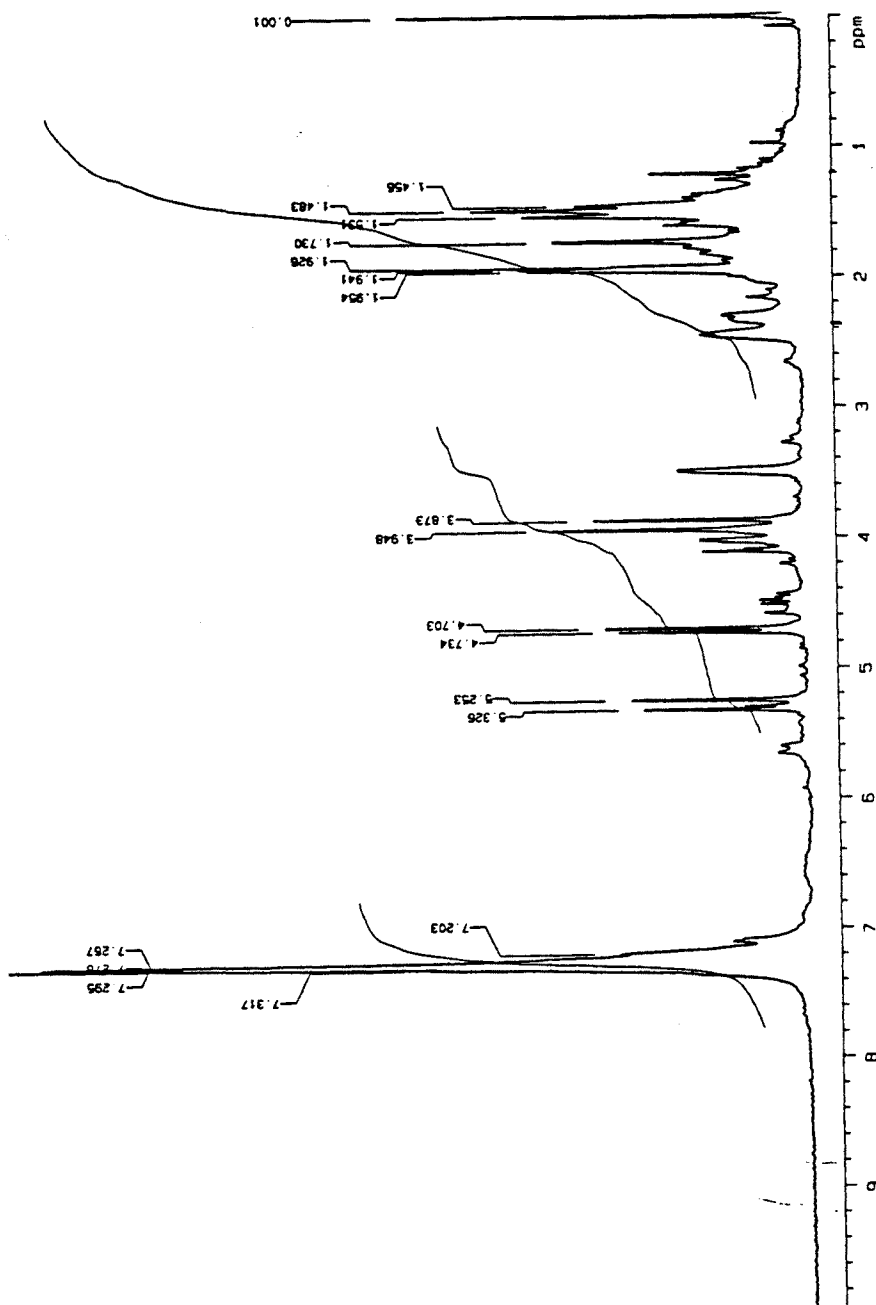
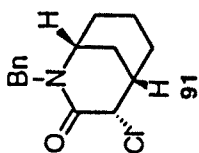


(1*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-2-bencil-3-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-6-carbonitrilo (89)

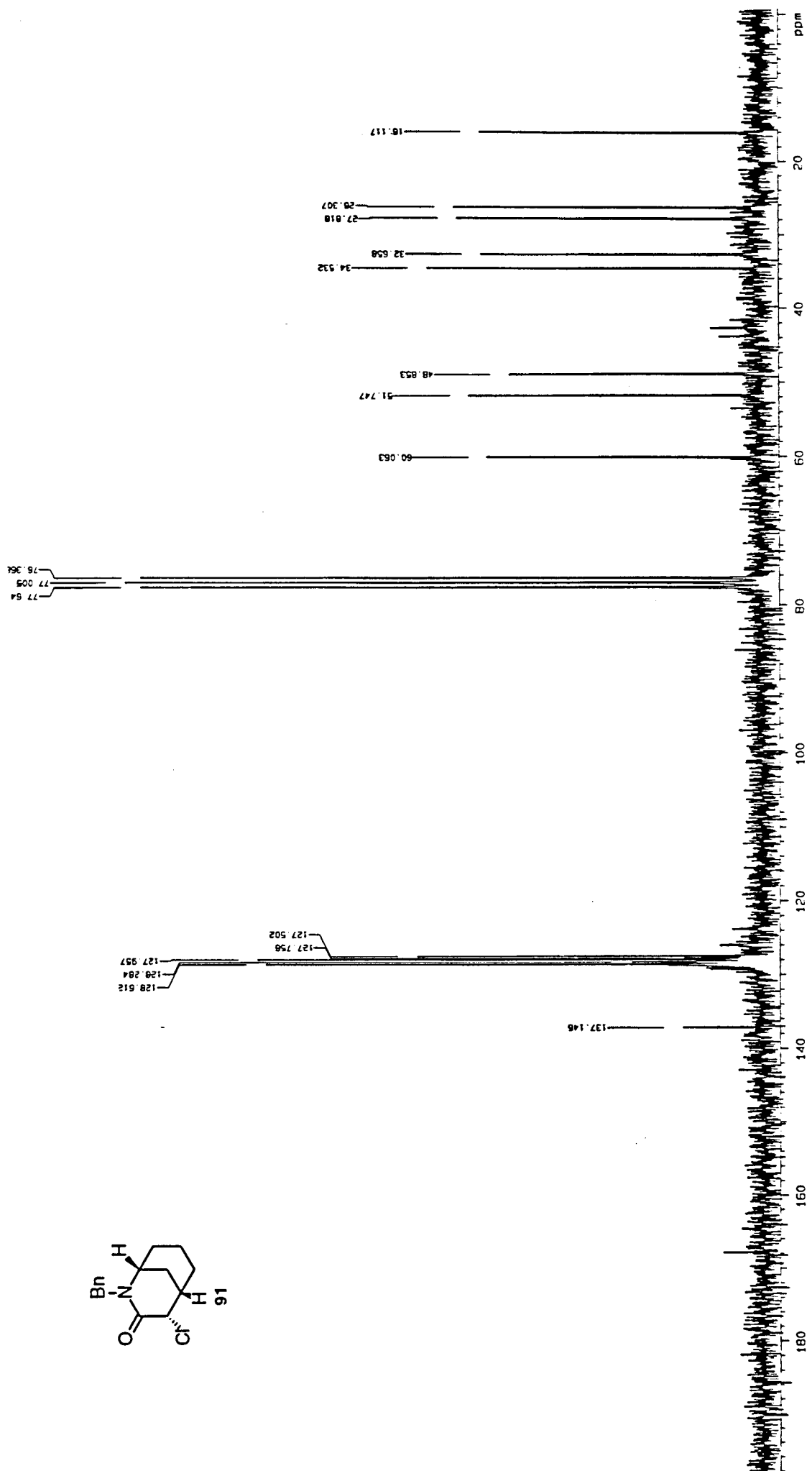
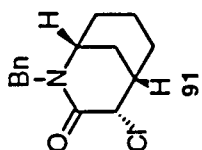


4-[N-(2-[3-Indolil]etil)trichloroacetamido]-1-trimetilsililoxi-1-ciclohexeno (90)

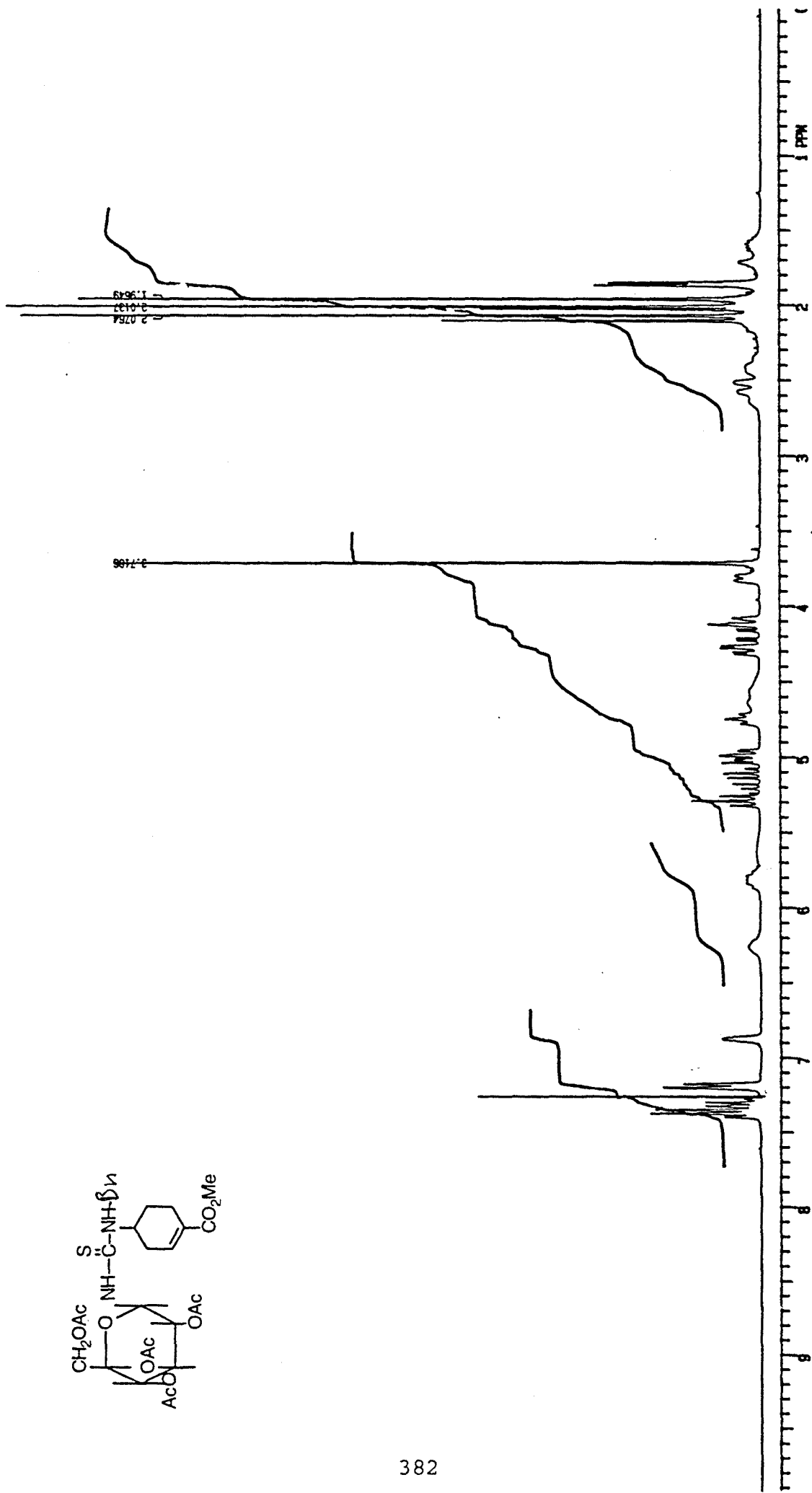
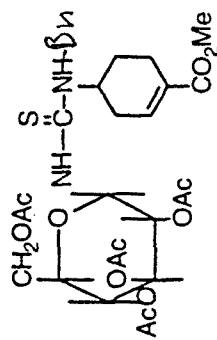




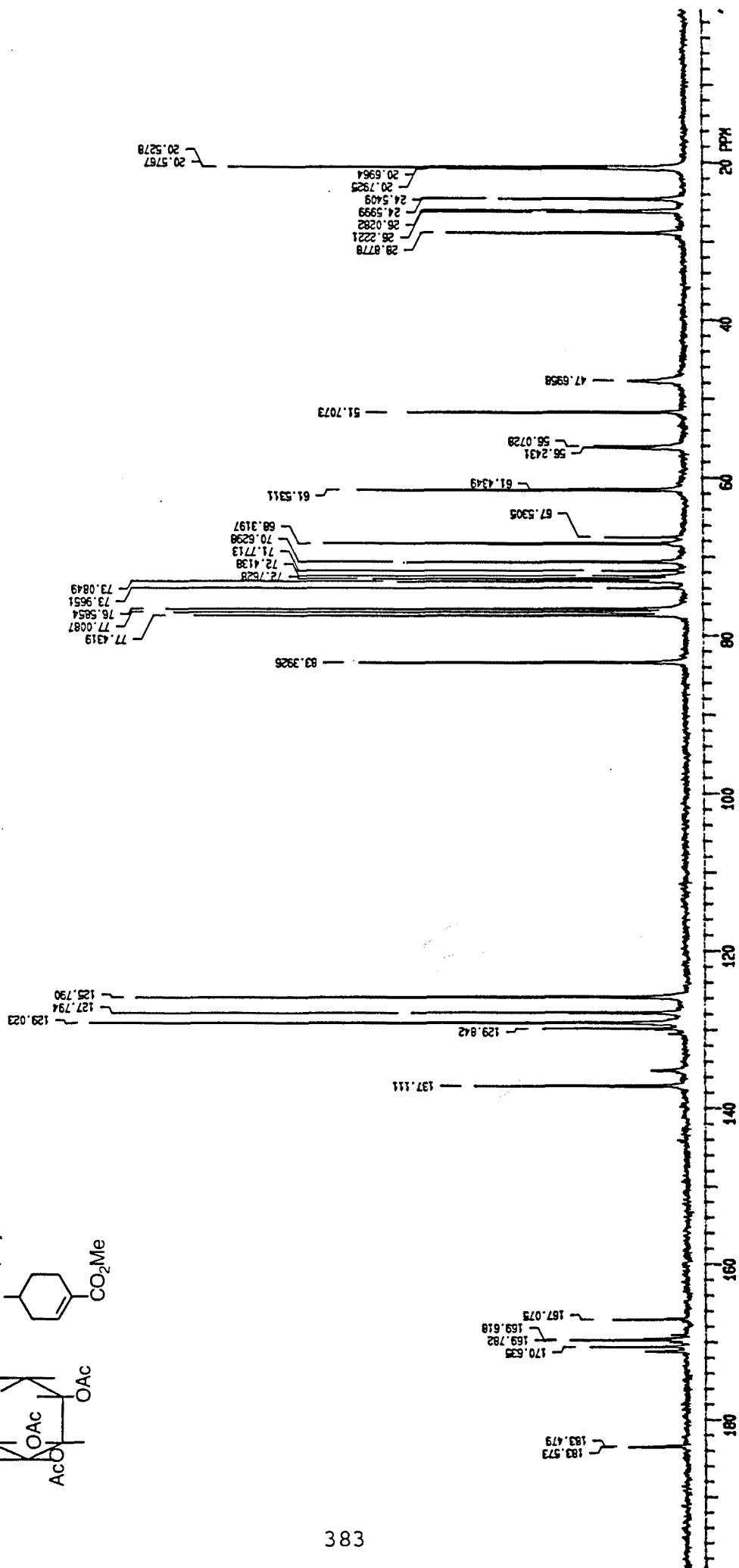
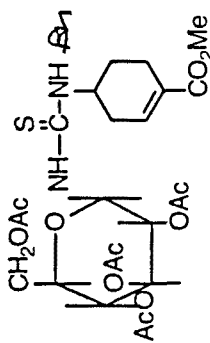
(1R, 4SR, 5SR)-2-benzil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo [3.3.1]nonano (91)



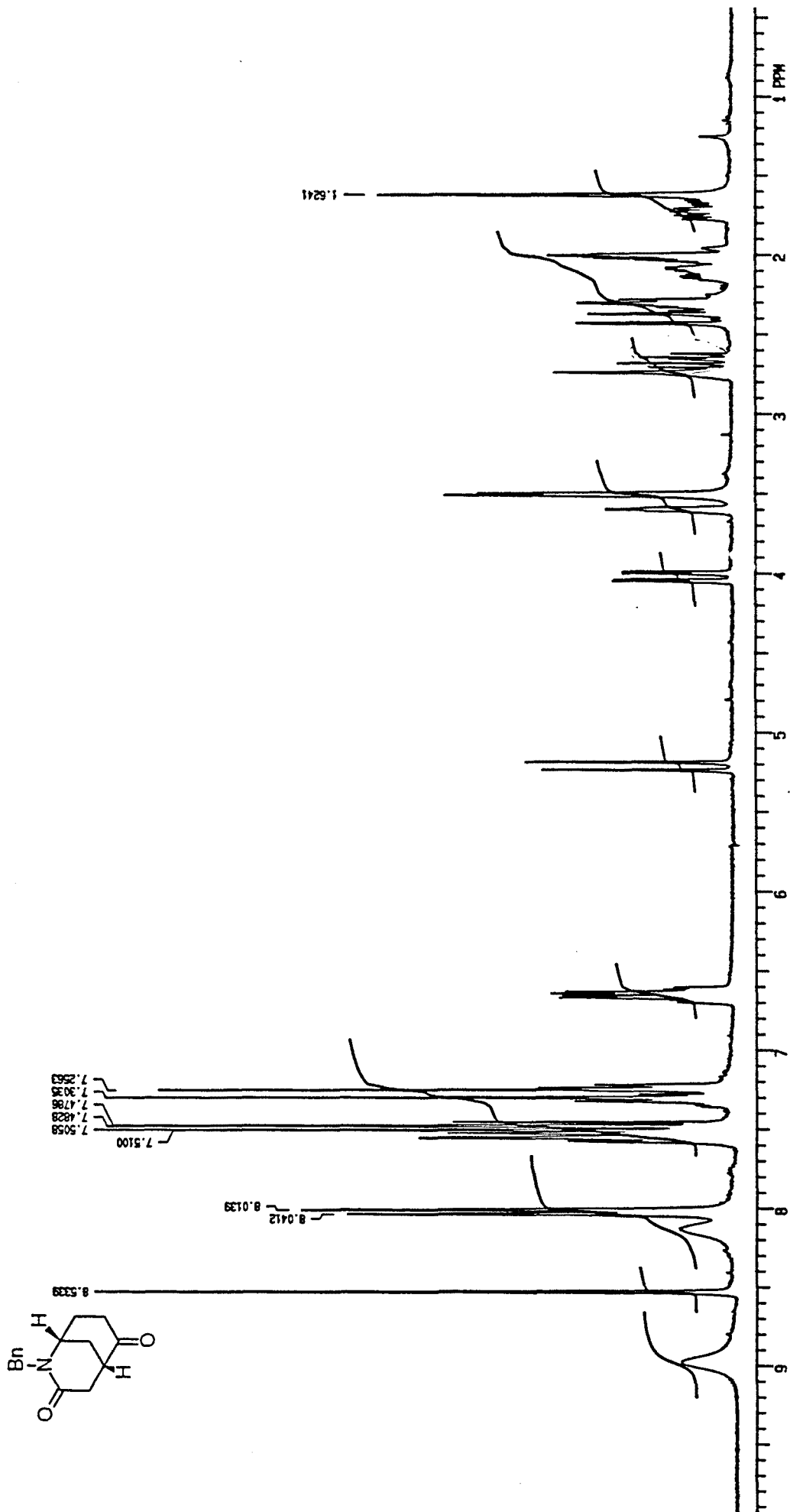
(1R, 4SR, 5SR)-2-benzil-4-cloro-3-oxo-2-azabicyclo [3.3.1]nonano (91)



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

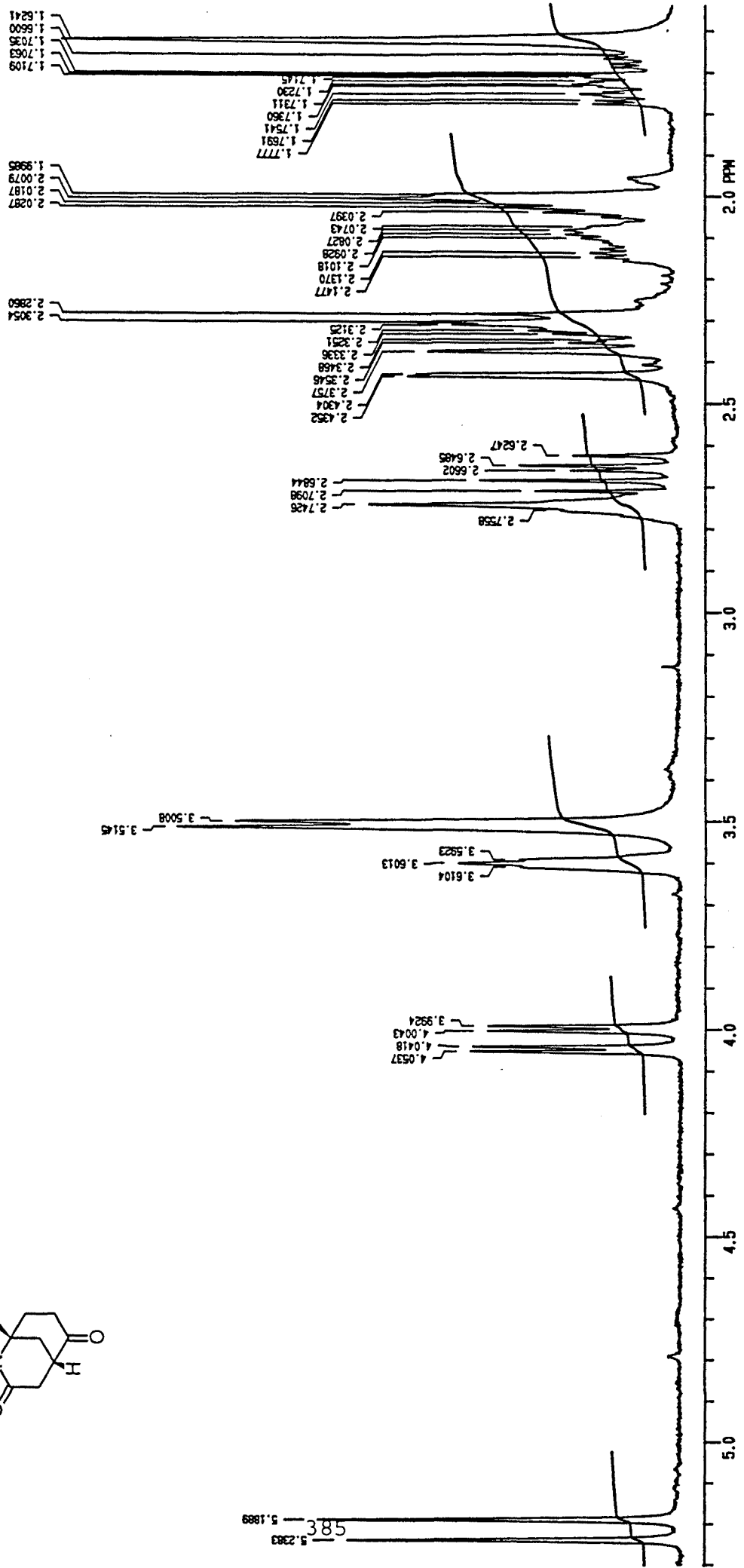
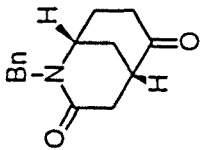


TAGIT-Bencilamino-1-ciclohexenocarboxilato de metilo (9)

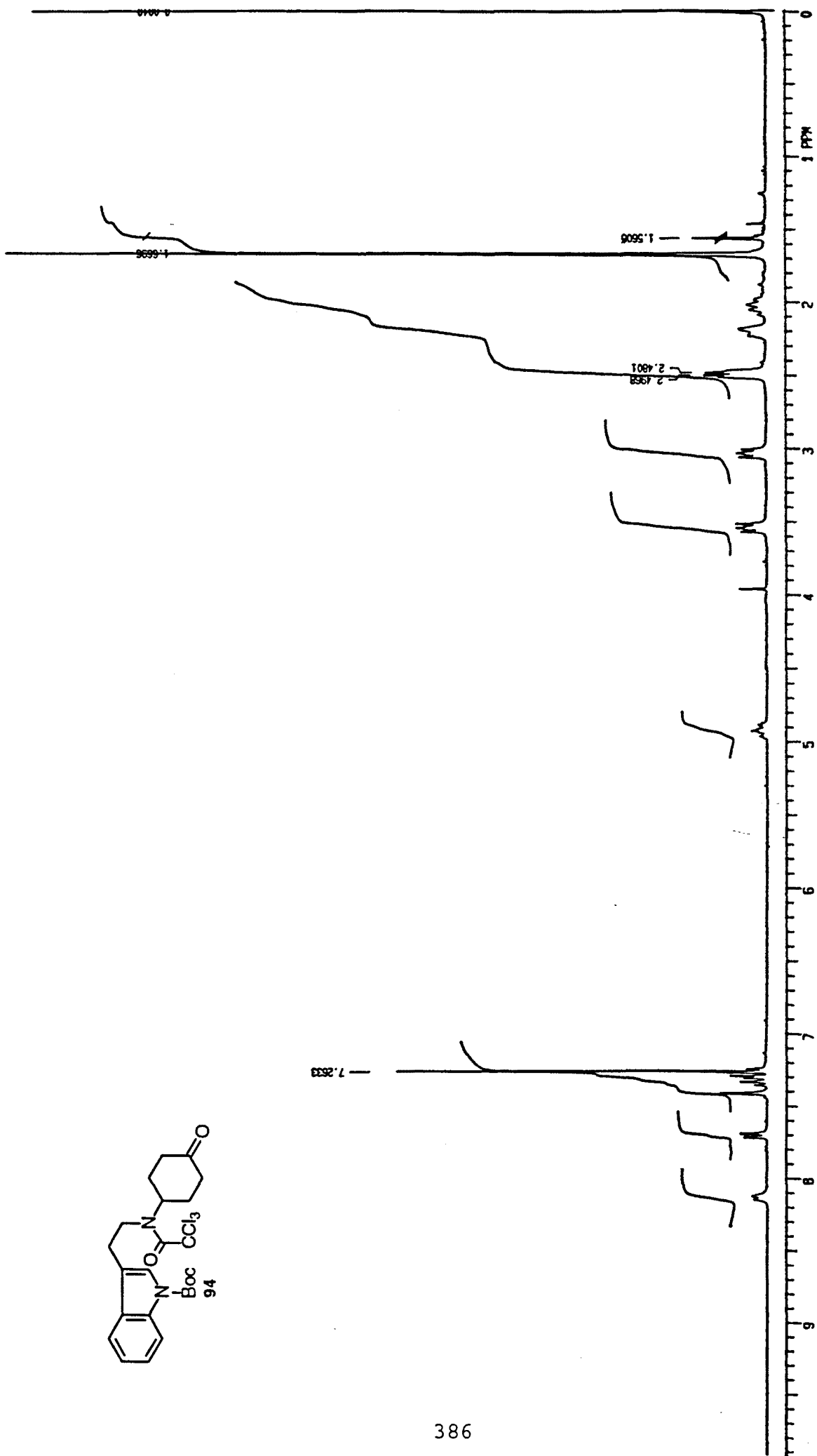
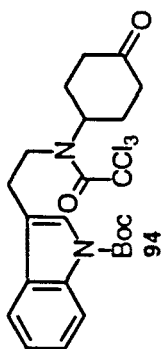


TFAE-2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-diona (47)

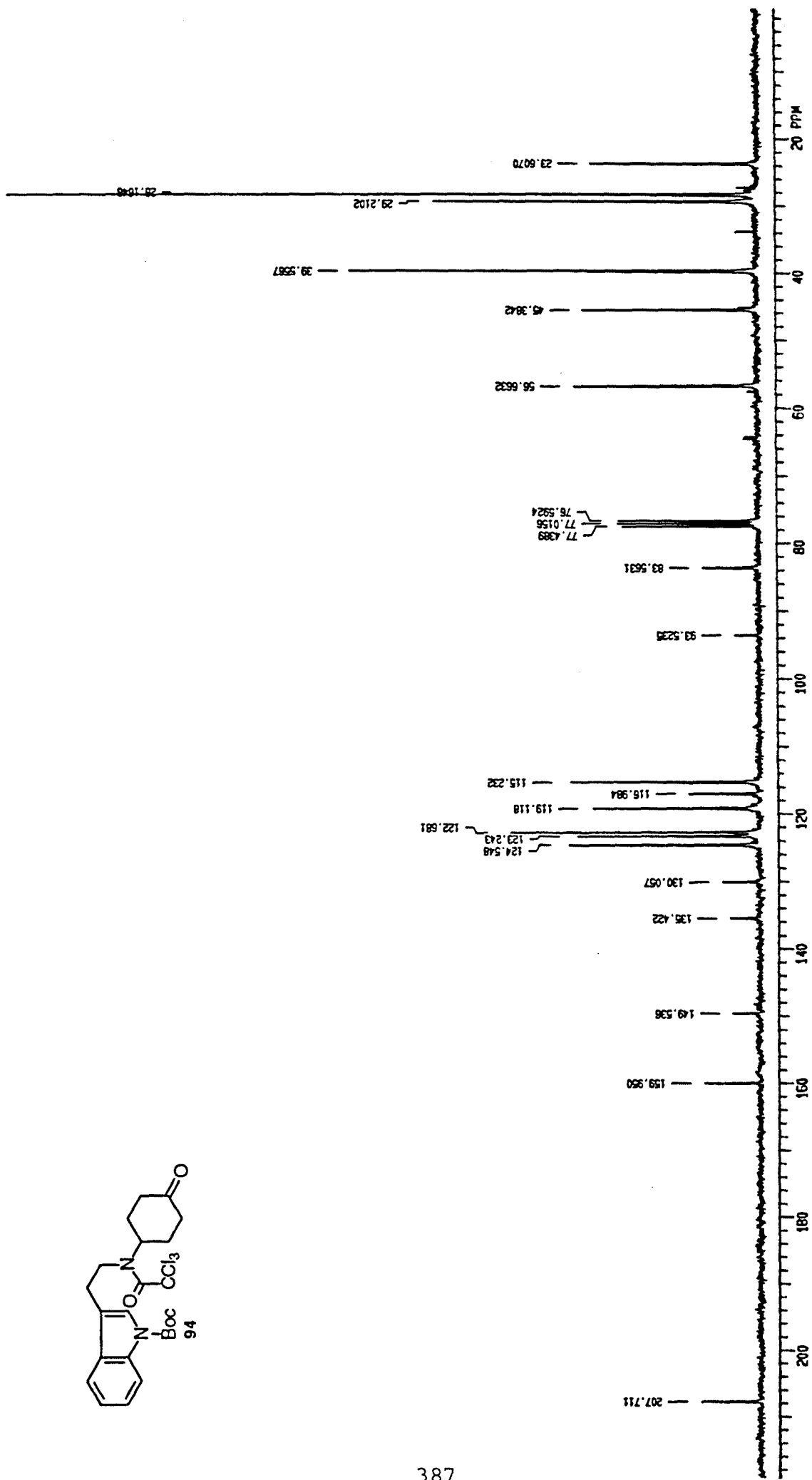
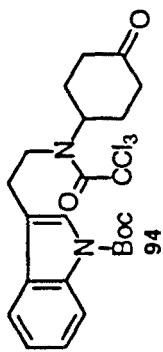




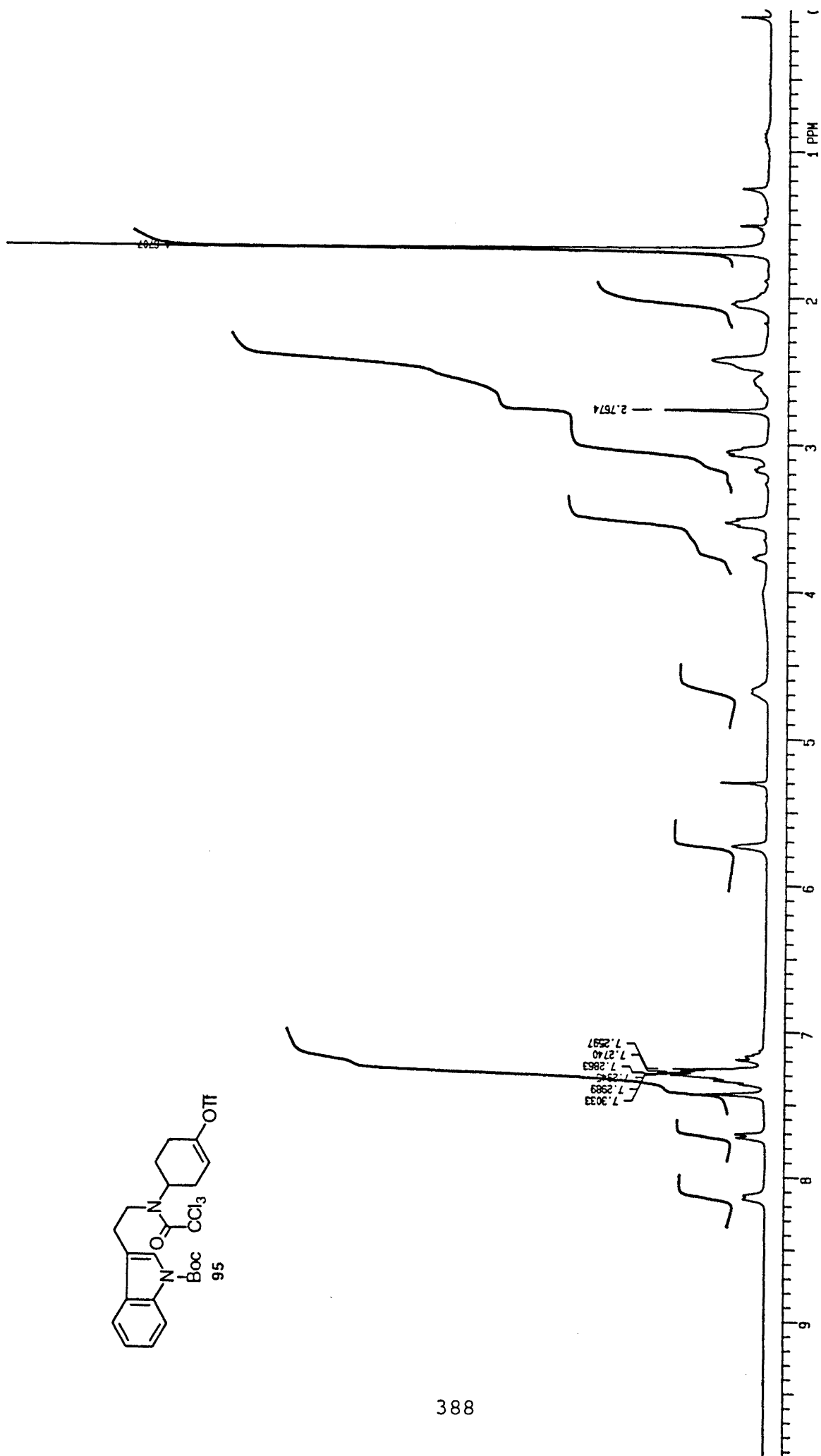
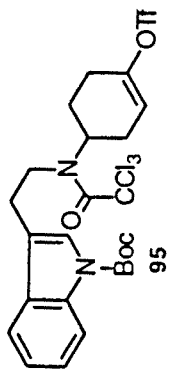
TFAE-2-Bencil-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,6-dione (47, ampliación)



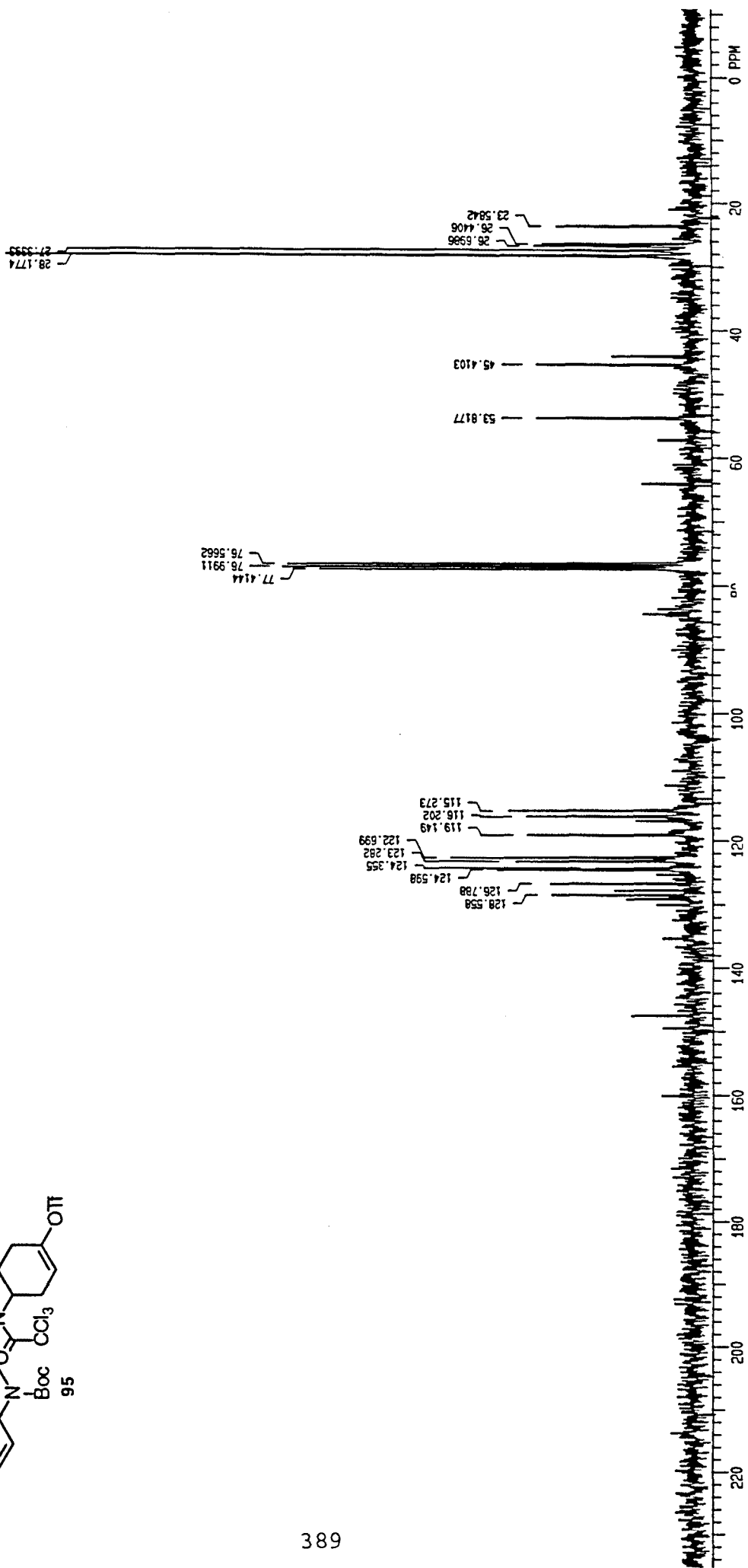
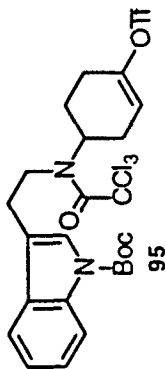
*N*-[2-(3-(1-*tert*-butoxycarbonyl)indolyl)ethyl]-*N*-(4-oxocyclohexyl)trichloroacetamida (94)



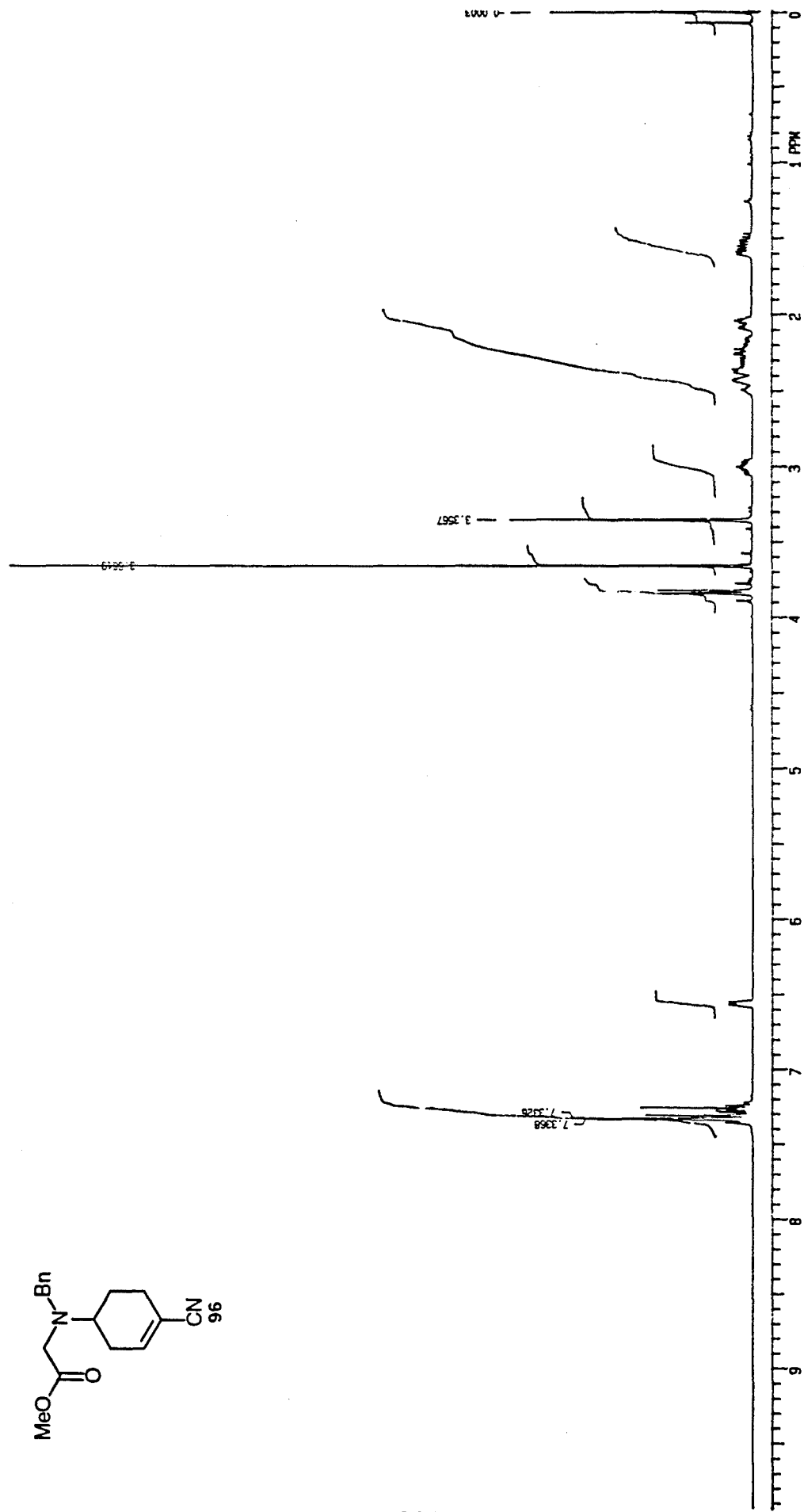
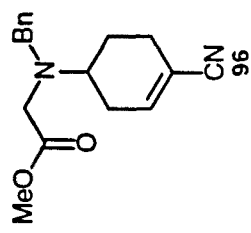
N-[2-[3-(1-*tert*-butoxycarbonyl)indolyl]ethyl]-N-(4-oxocyclohexyl)trichloroacetamide (94)



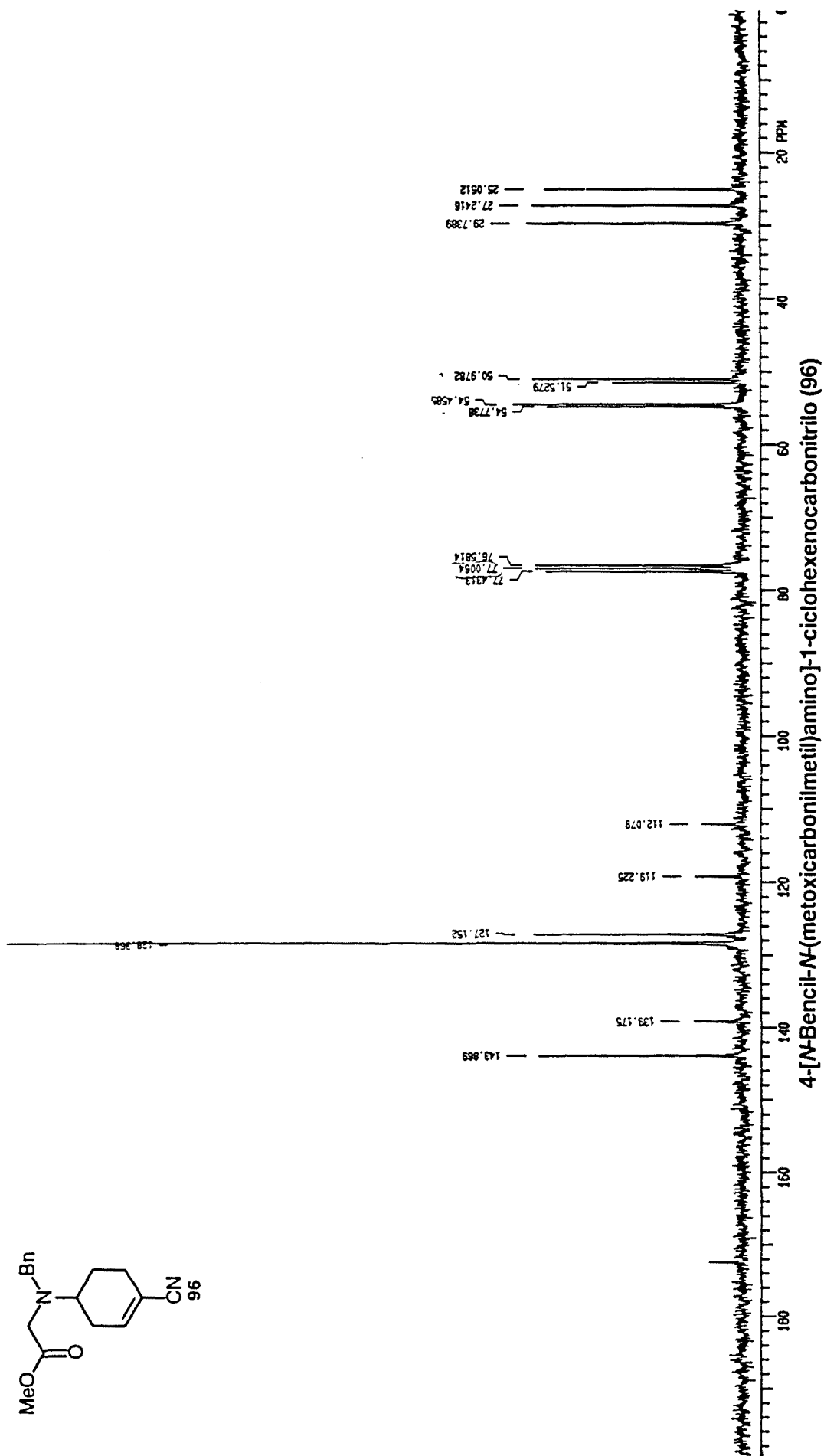
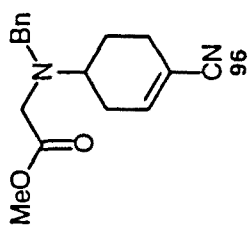
Trifluorometanosulfonato de 4-[N-[2-3-(1-*tert*-butoxicarbonil)indolil]etil]tricloraacetamido]ciclohexenilo (95)

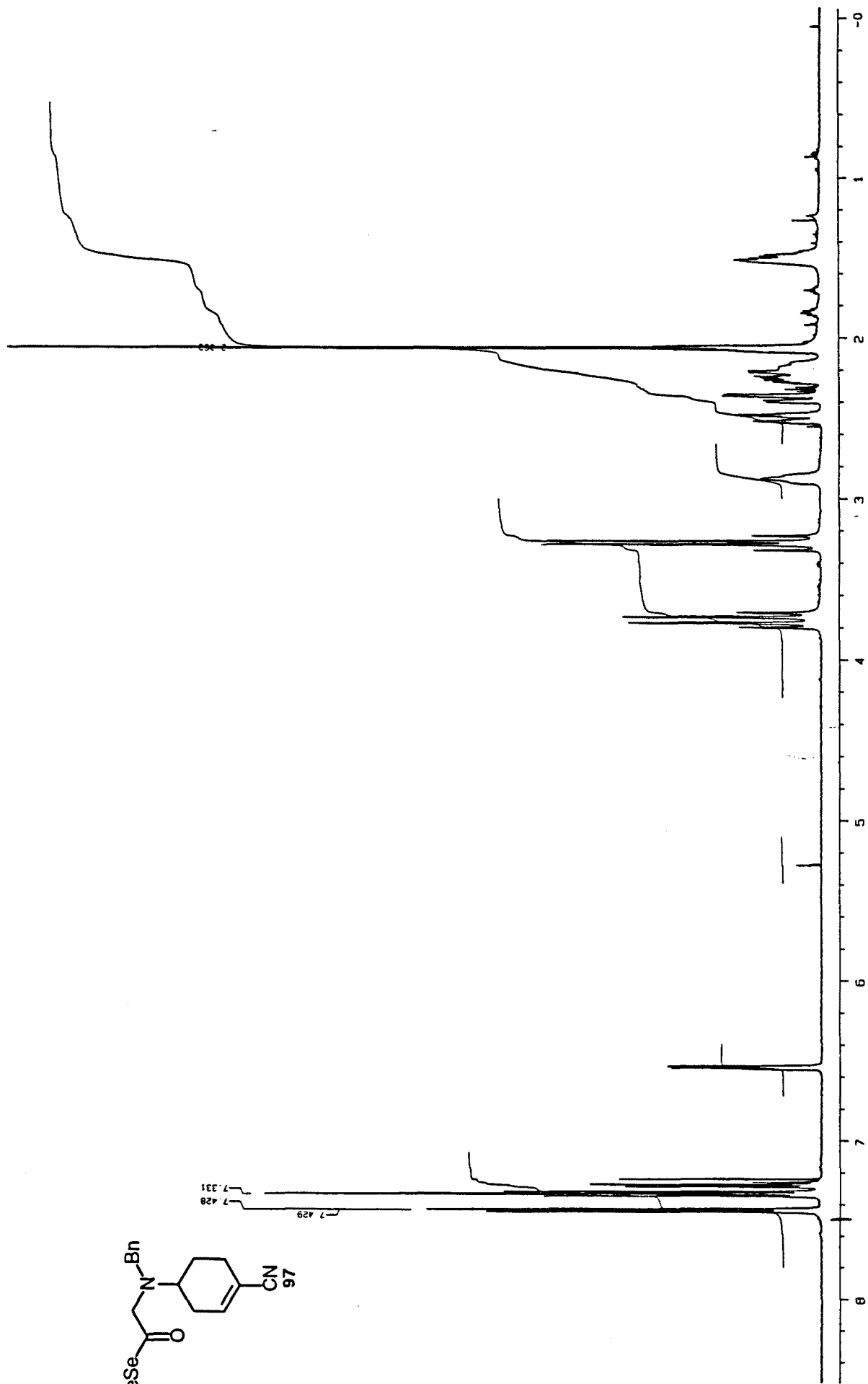
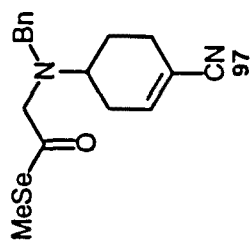


Trifluorometanosulfonato de 4-[N-(2,3-dihydro-1H-indolizin-5(1H)-ylidene)acetamido]indolizidil [etil]tricloroacetamido]ciclohexenilo (95)



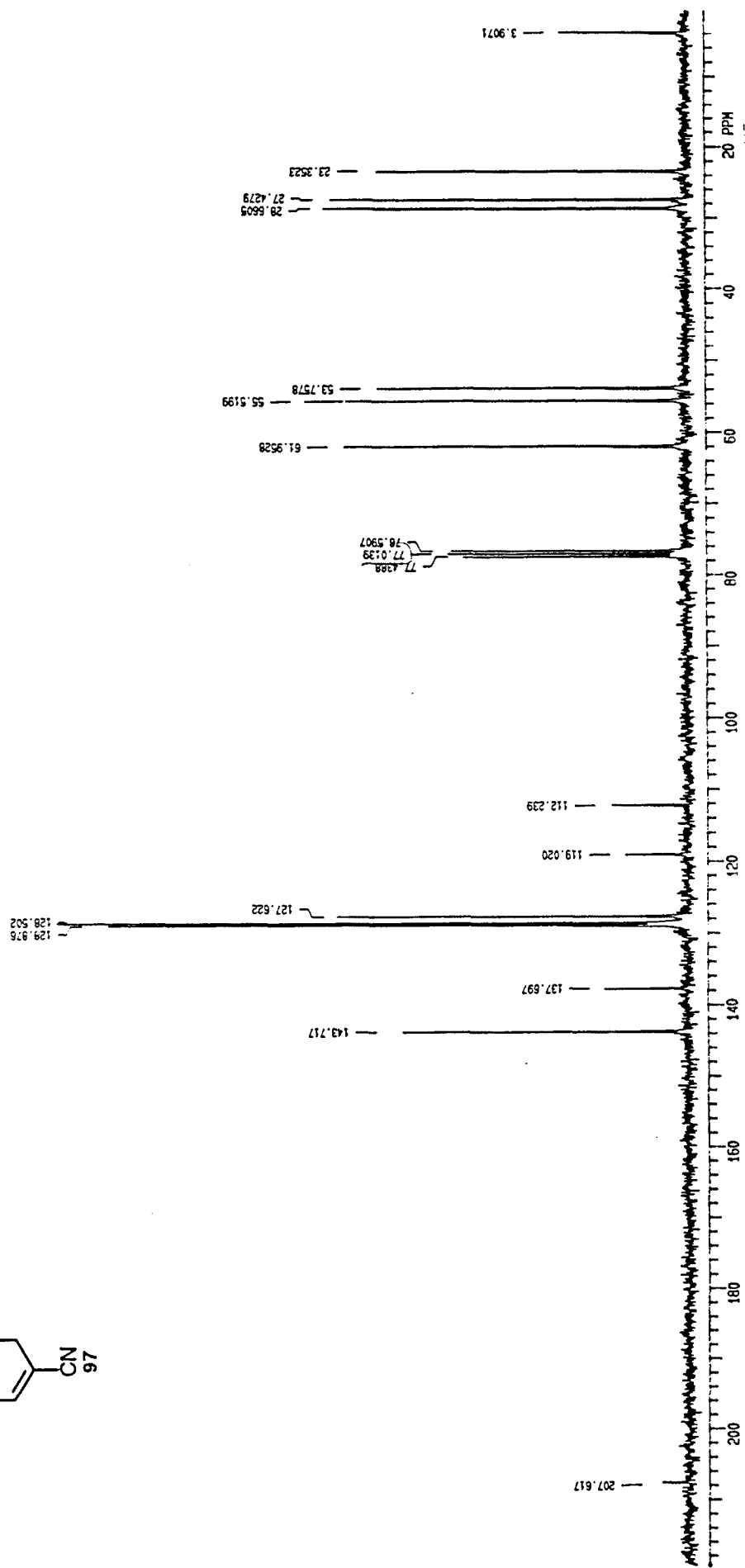
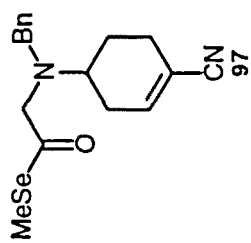
4-[N-Bencil-N-(methoxycarbonylmethyl)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (96)



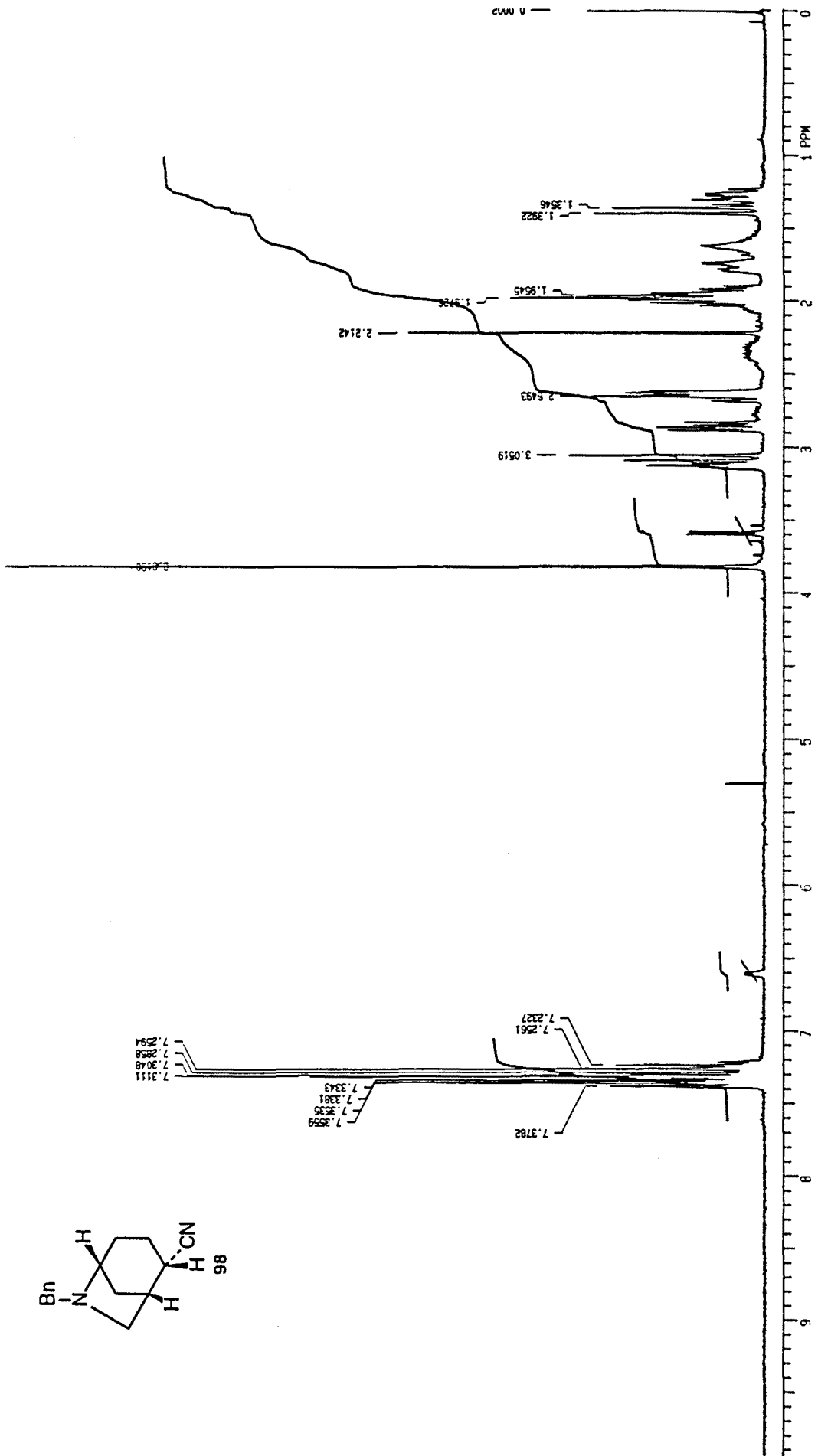
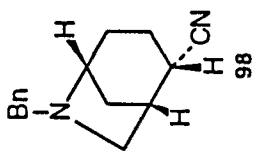


4-[N-Bencil-N-(2-metilselanil-2-oxetil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (97)

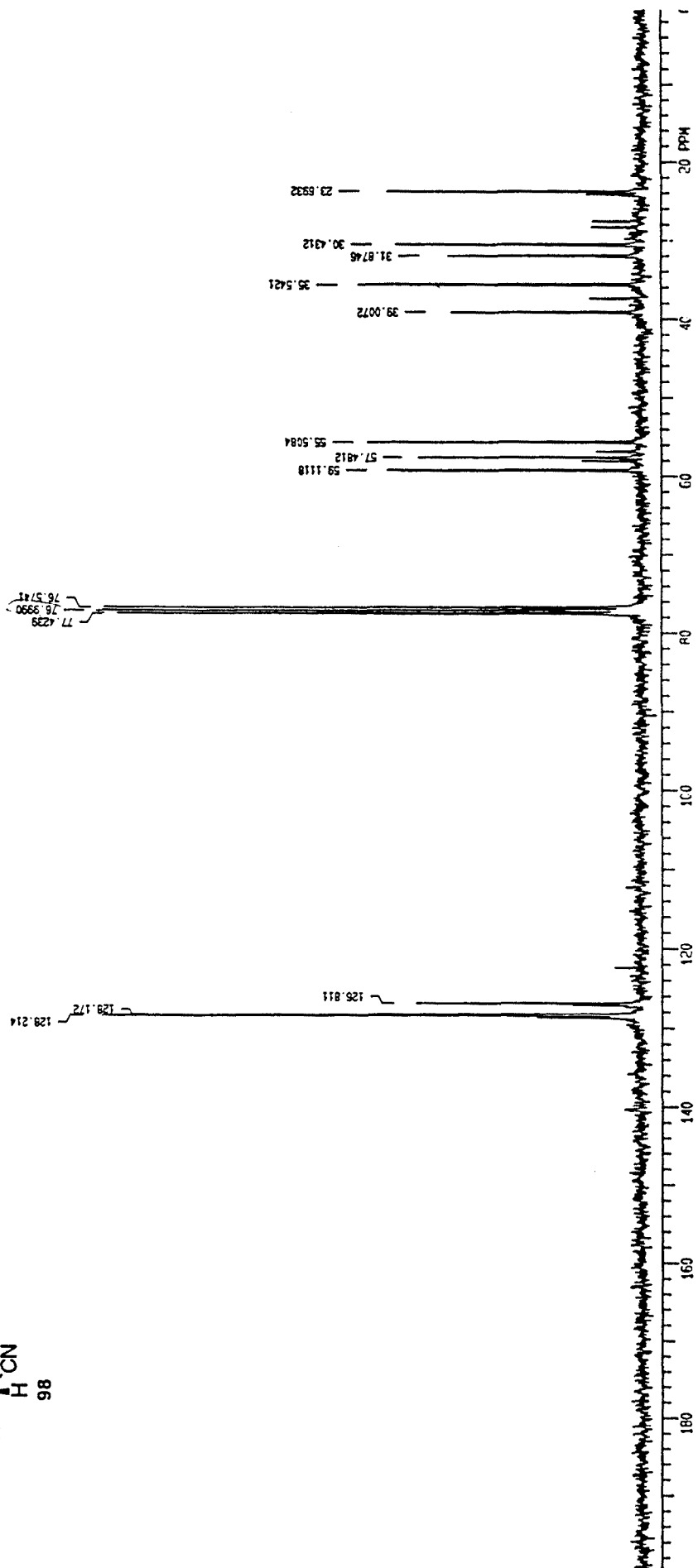
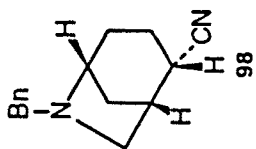




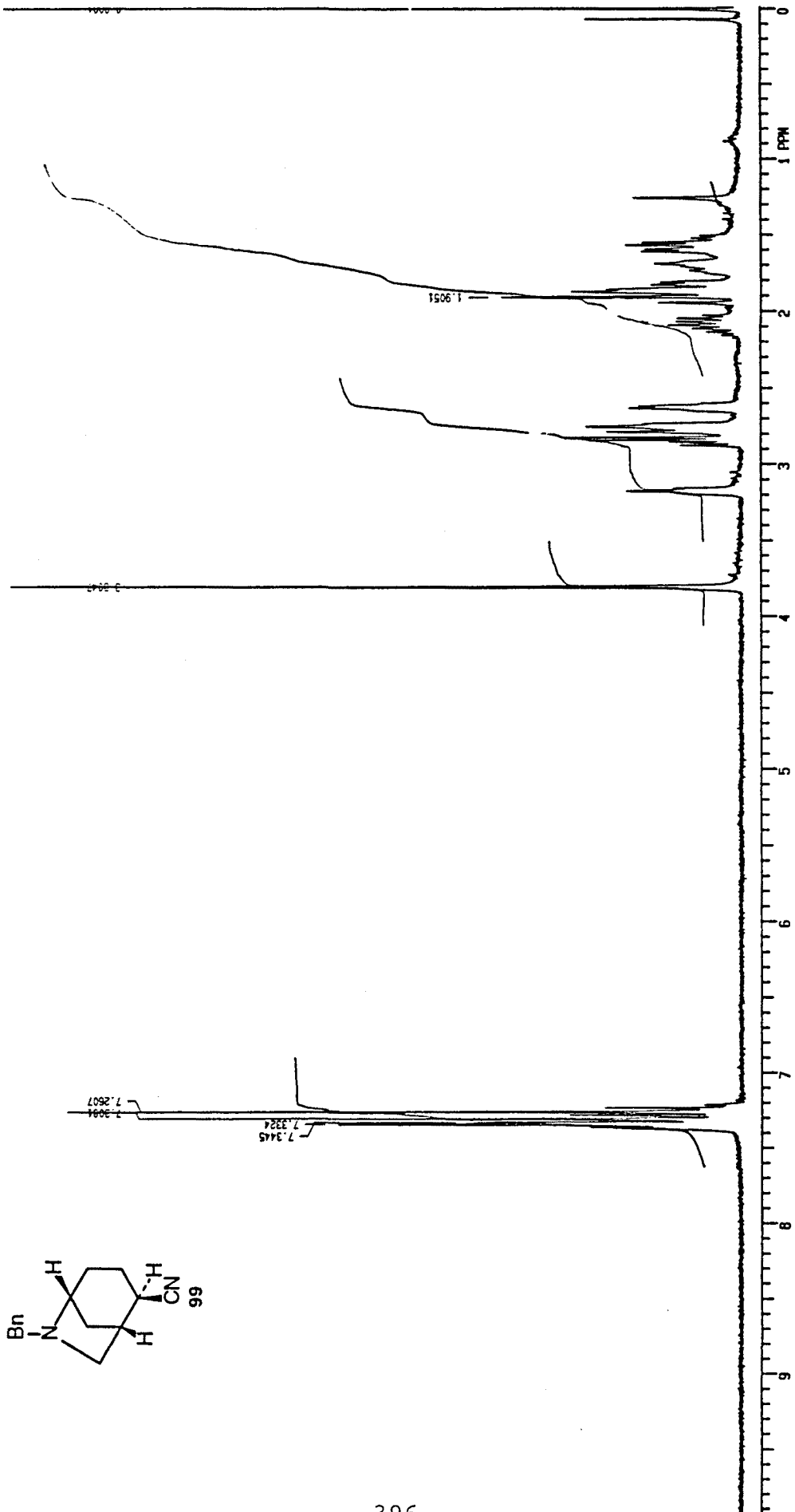
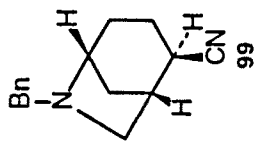
4-[N-Bencil-(2-metilselanil-2-oxoetil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (97)



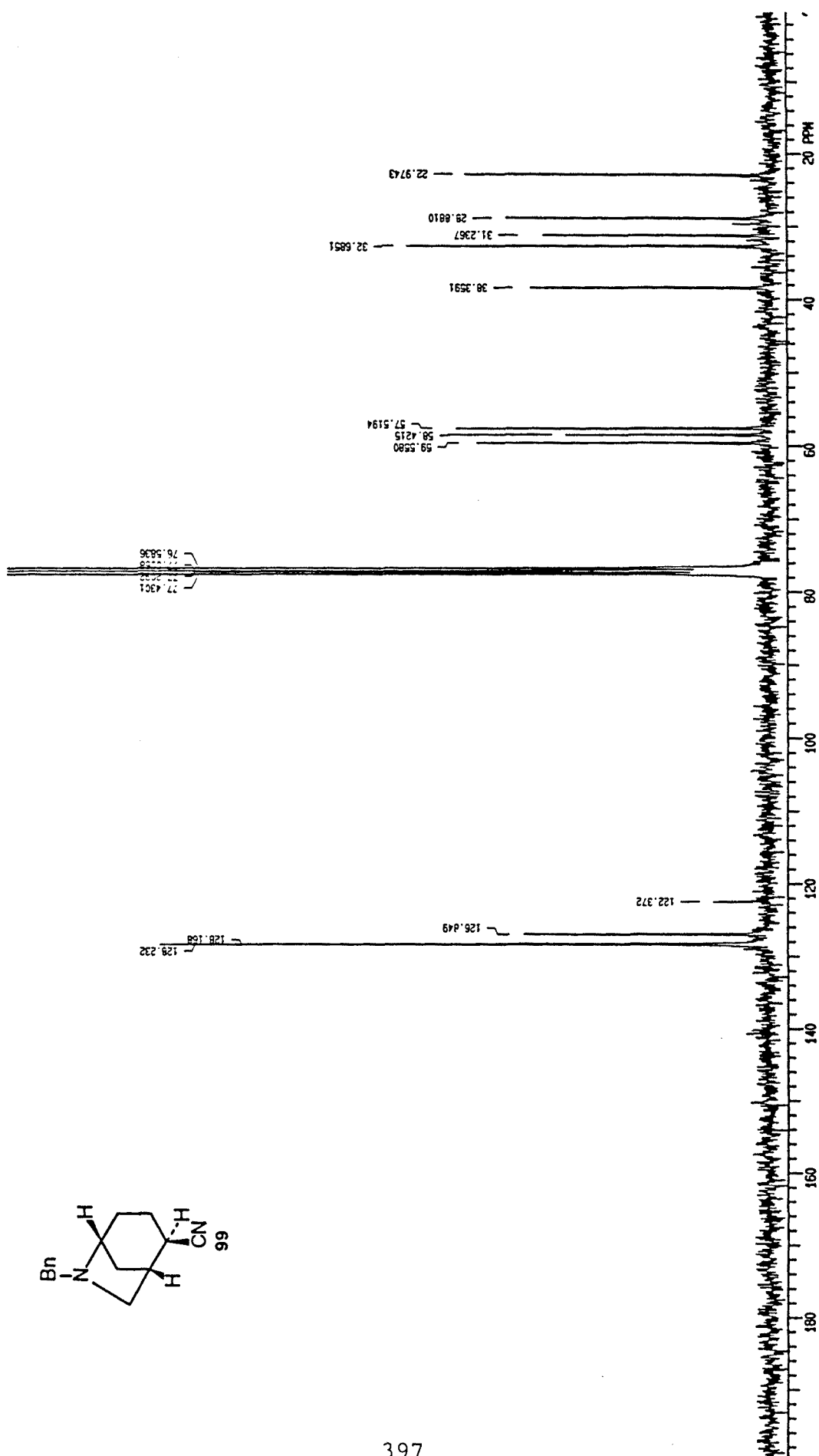
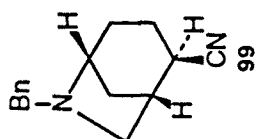
(1R,2SR,5SR)-6-Bencil-6-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (98)



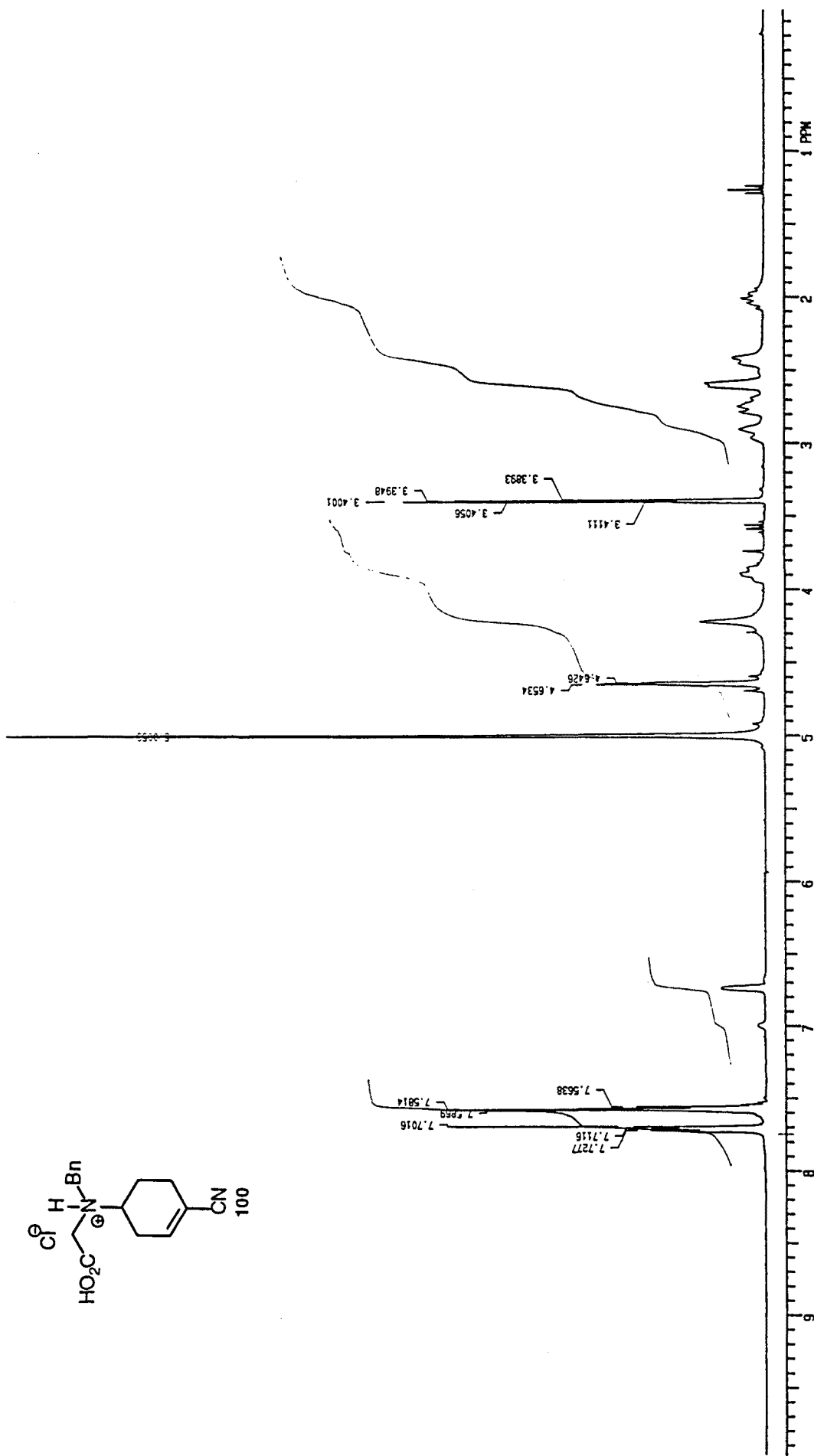
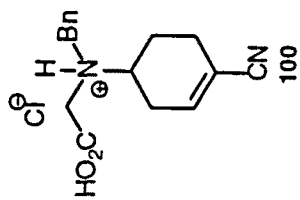
(1R,2SR,5SR)-6-Benzil-6-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (98)



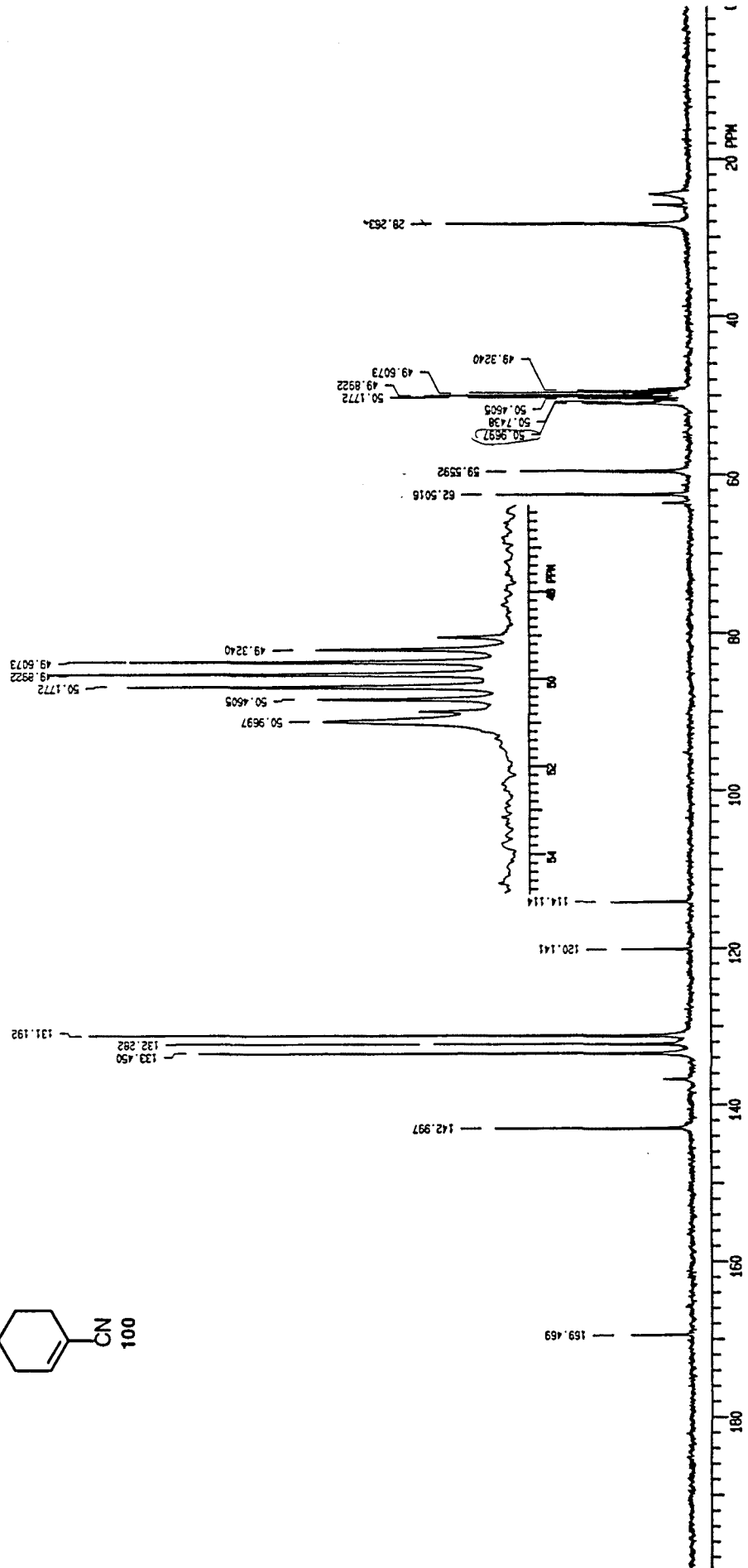
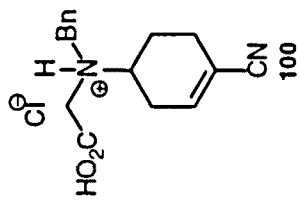
(1*R*, 2*RS*, 5*SR*)-6-Benzil-6-azabicio[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (99)



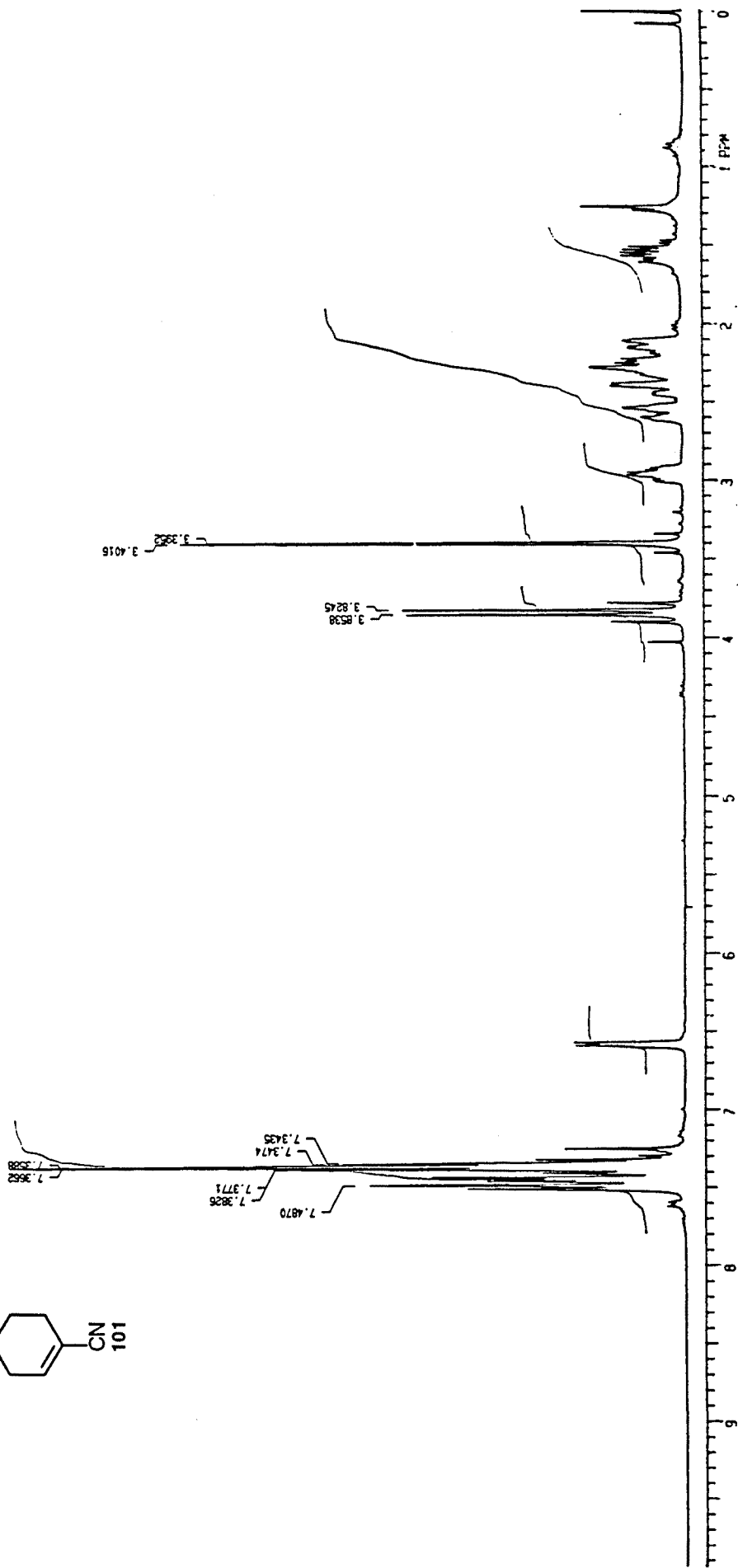
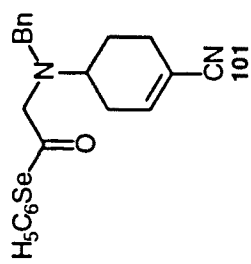
(1R, 2R, 5R)-6-Bencil-6-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo (99)



Cloruro de N-bencil-N-carboximetil-N-4-[4-cianonociclohexen-3-en-1-il]jamonio (100)

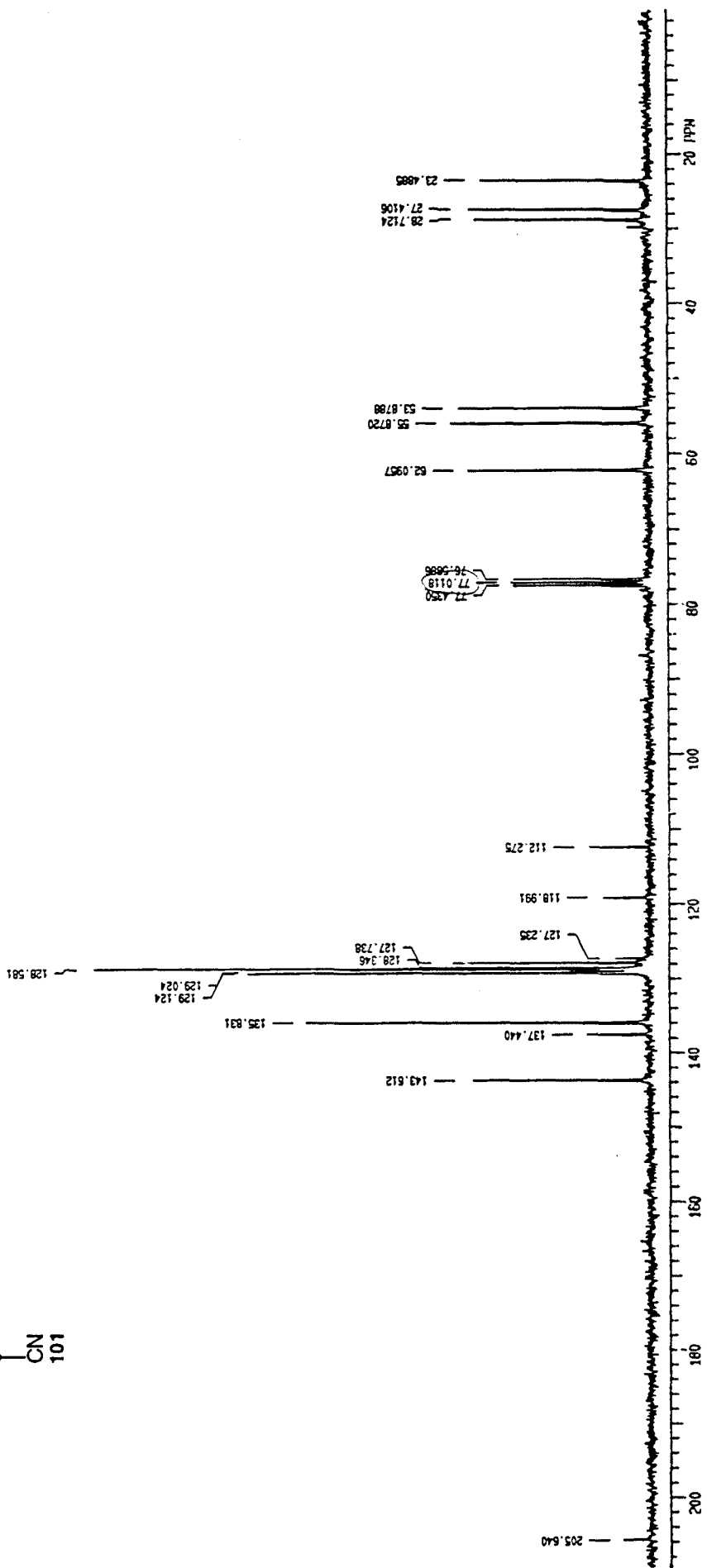
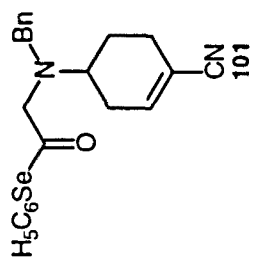


Cloruro de N-bencil-N-carboximetil-N-4-[4-cianonociclohexen-3-en-1-il]amonio (100)

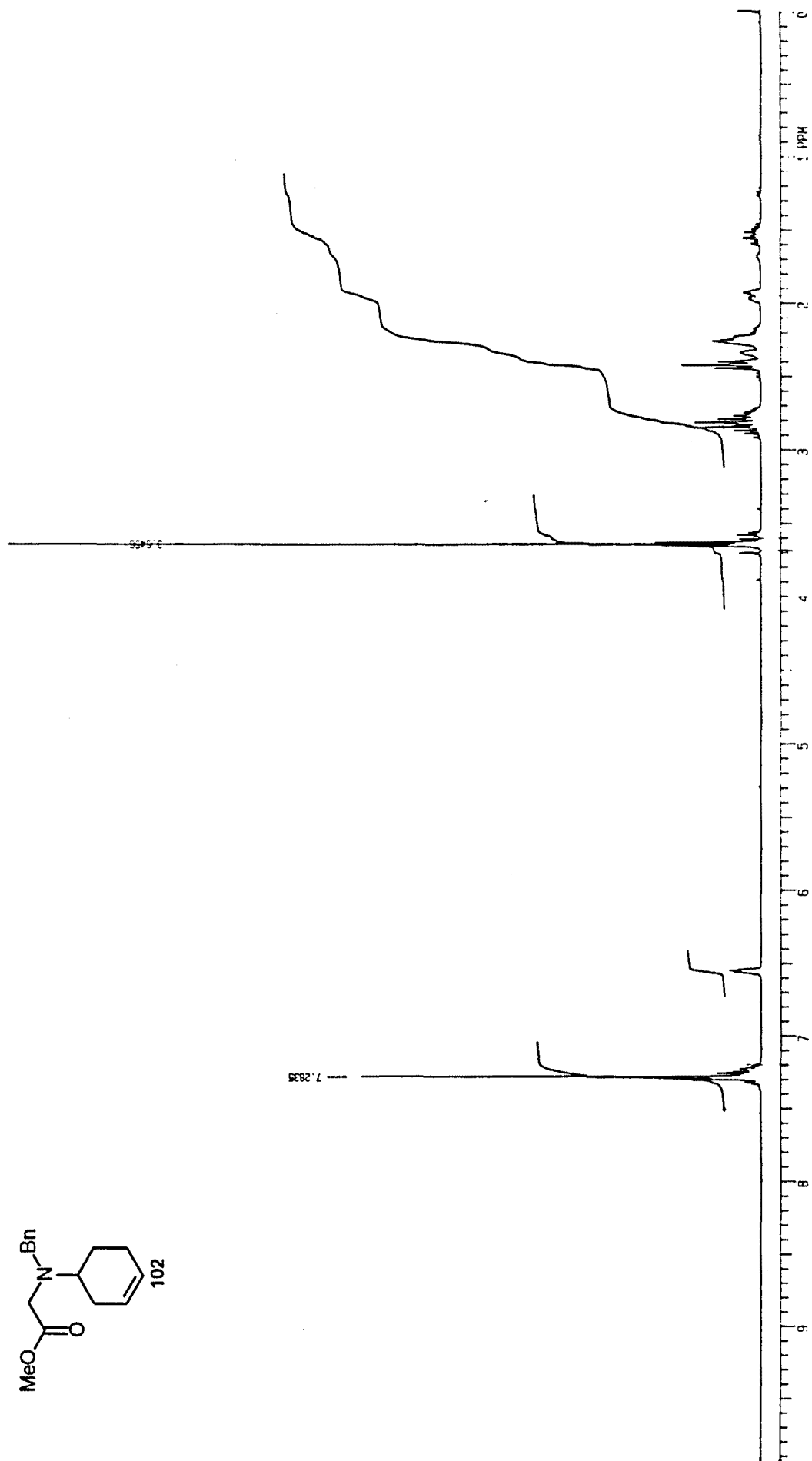
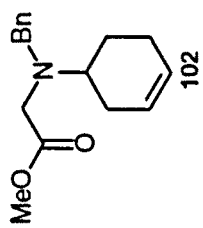


4-N-Bencil-N-[2-(fenilselanil)-2-oxoetilamino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (101)

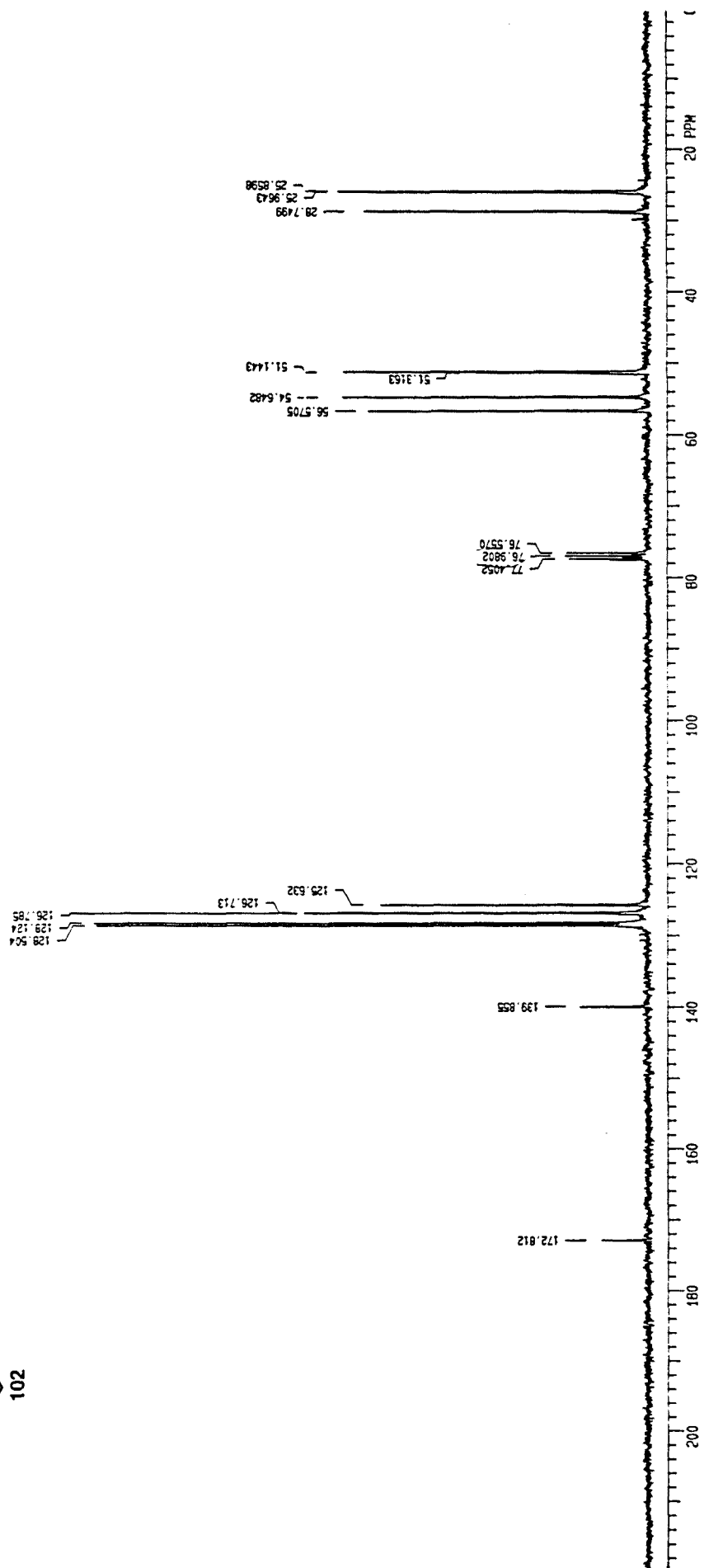
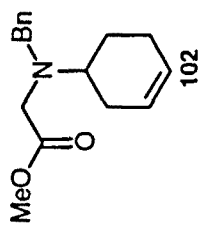




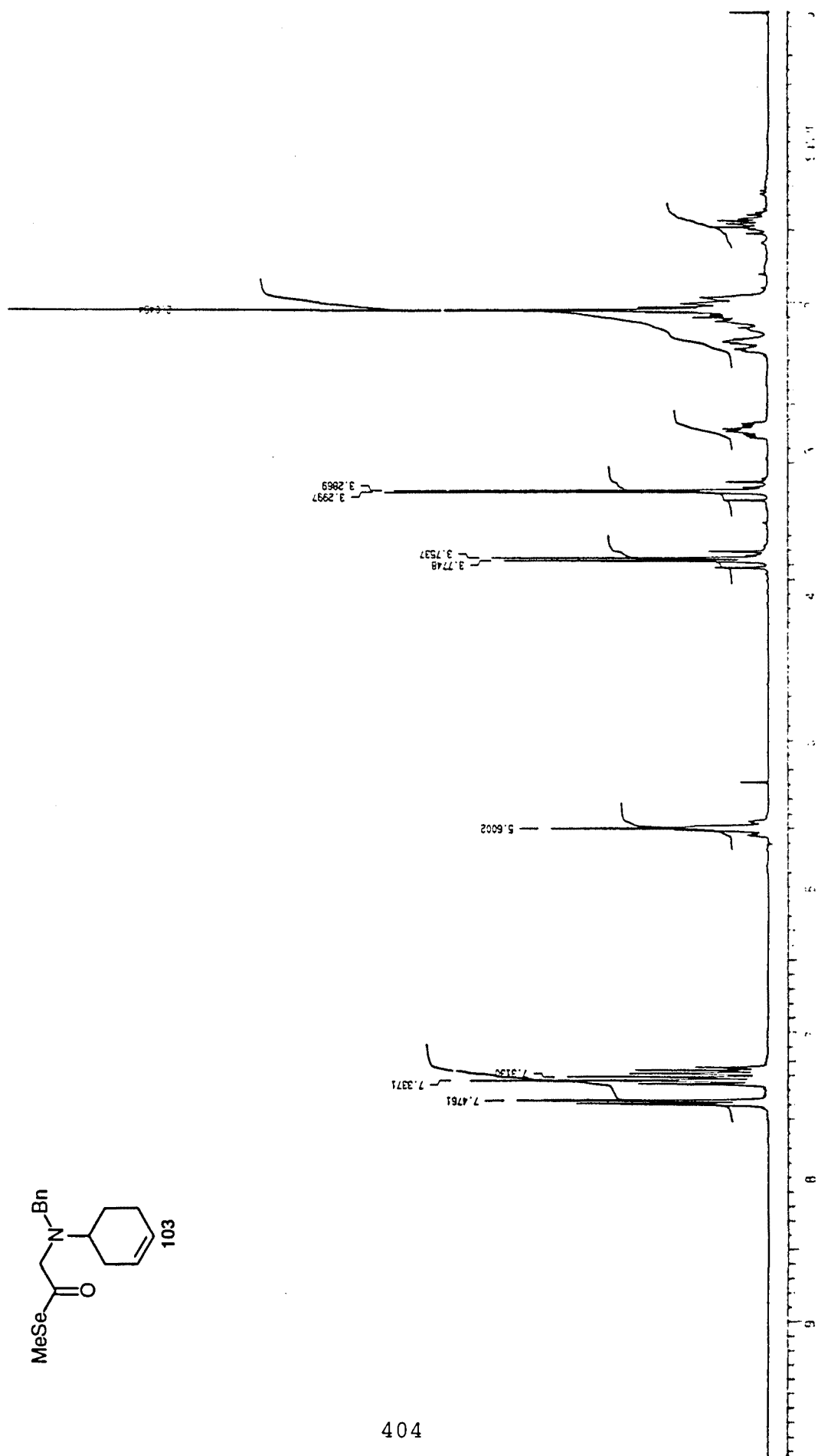
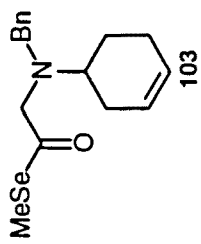
4-N-Bencil-N[2-(fenilselanil)-2-oxoetilamino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (101)



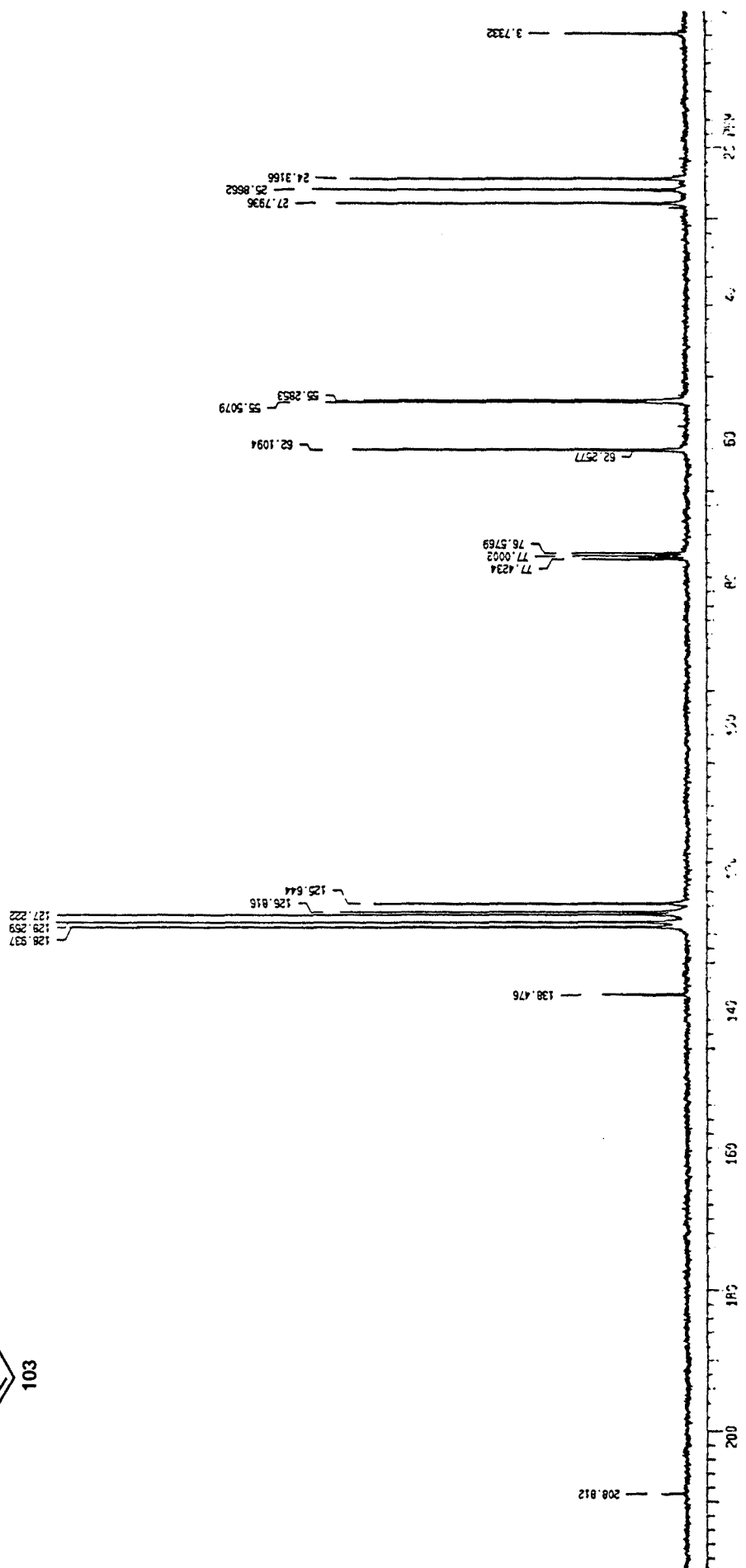
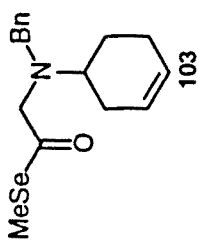
4-[N-Bencil-N-(methoxycarbonylmethyl)amino]-1-ciclohexeno (102)



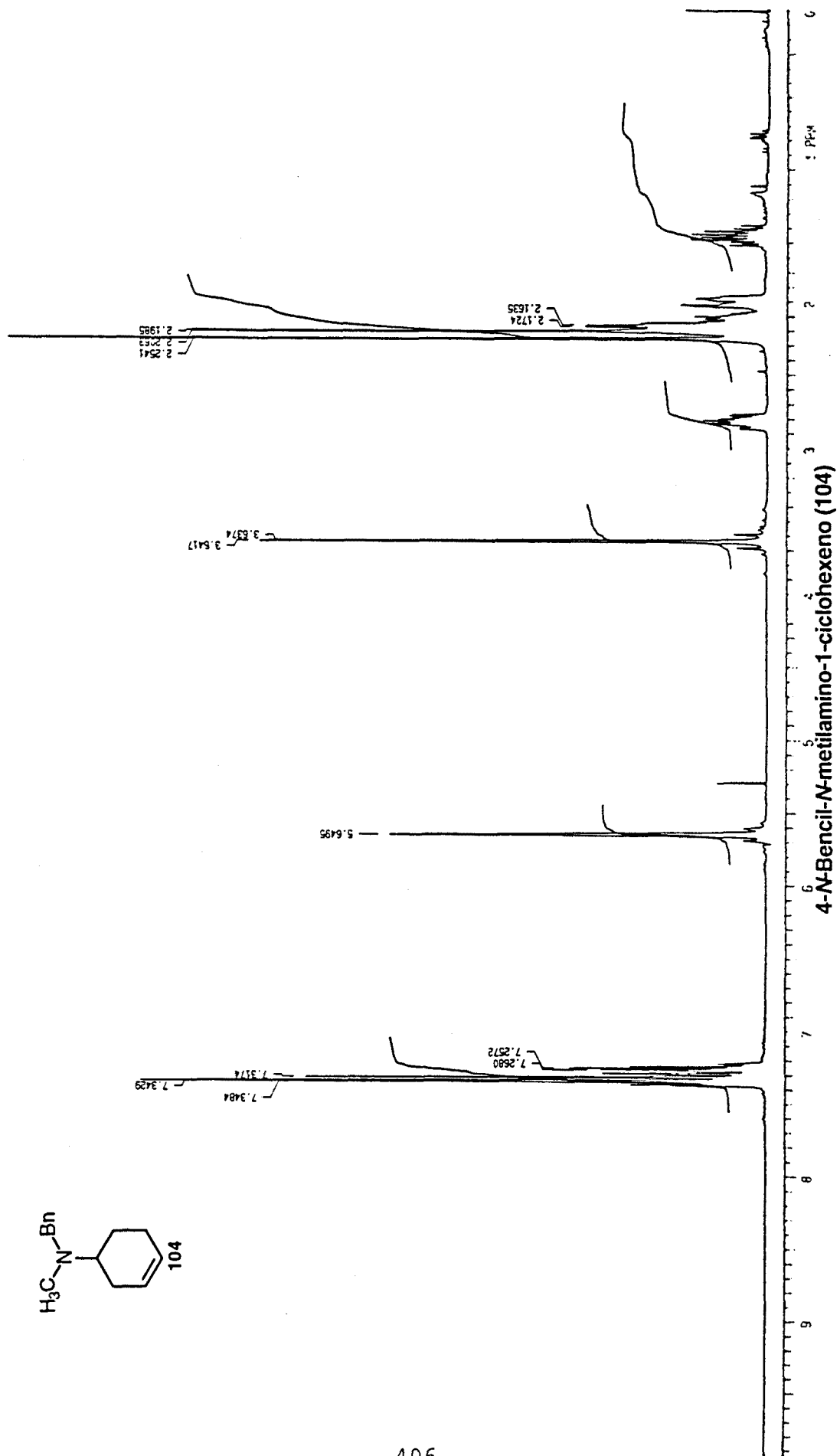
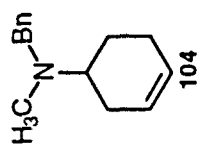
4-[N-Bencil-N-(methoxycarbonylmethyl)amino]-1-ciclohexeno (102)

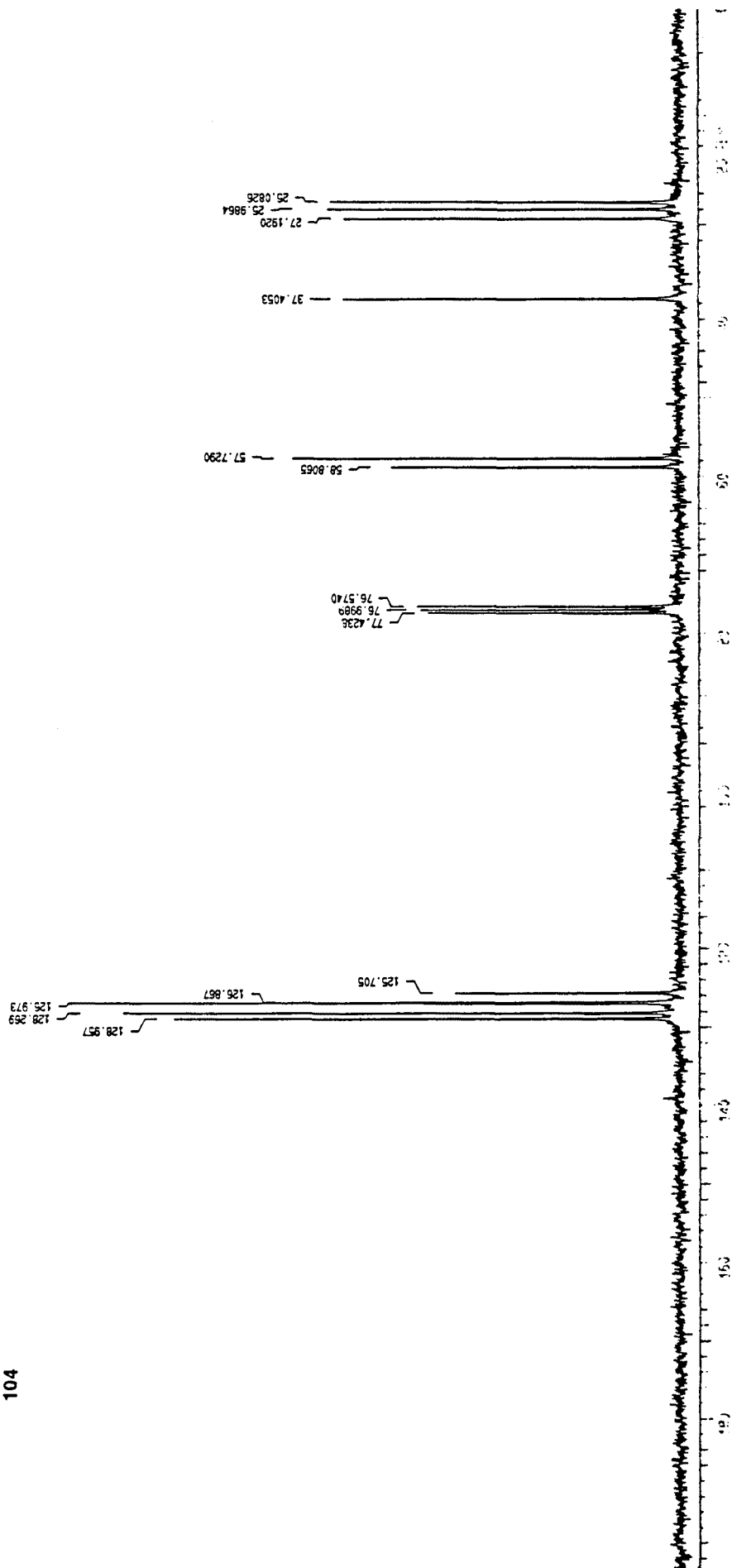
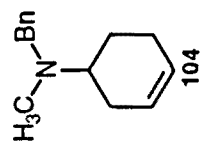


4-[N-Bencil-N-(2-metilselanil-2-oxoetil)amino]-1-ciclohexeno (103)

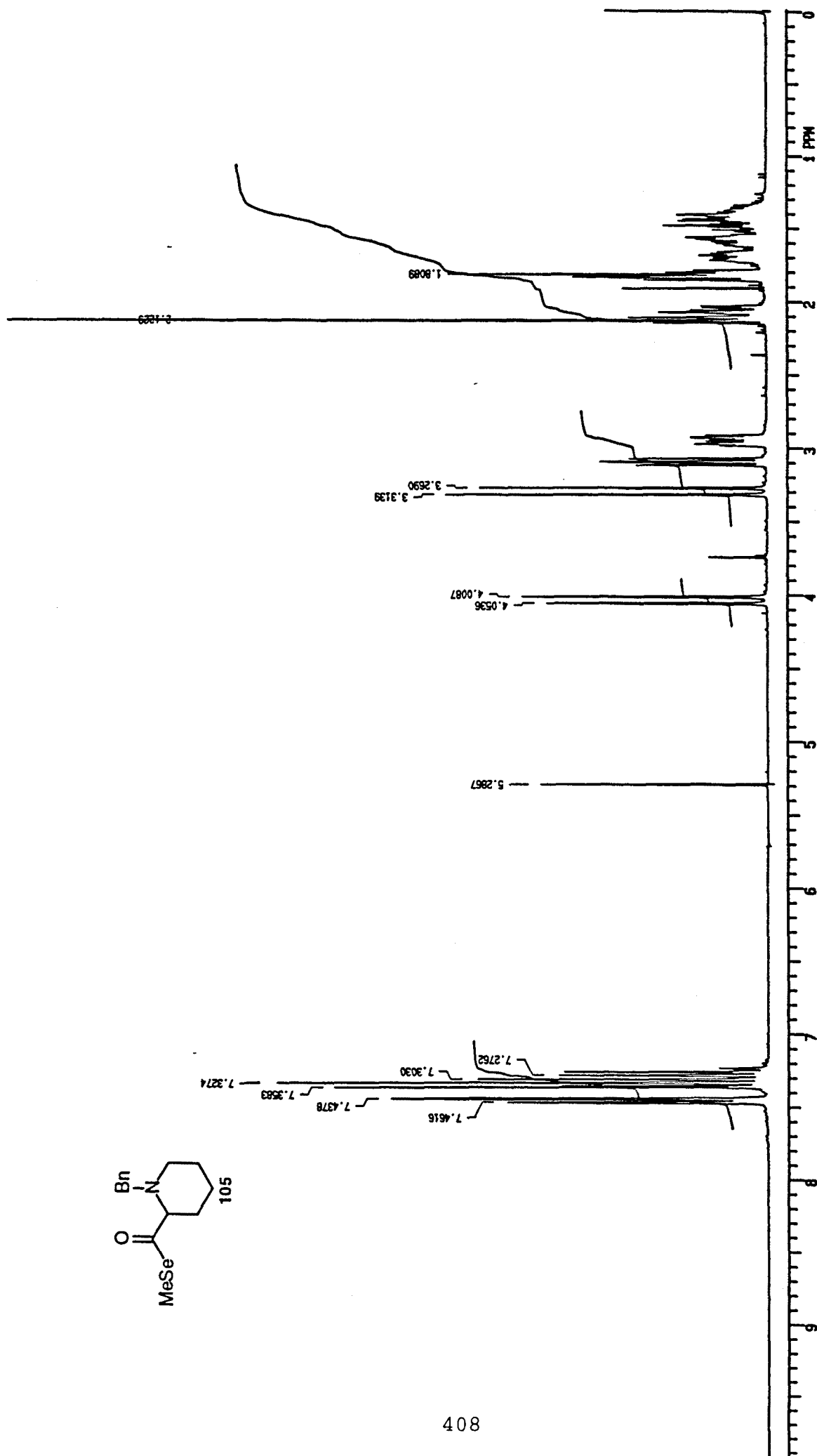
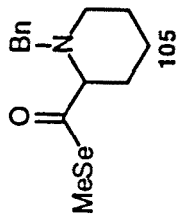


4-[N-Bencil-N-(2-metilselanil-2-oxoetil)amino]-1-ciclohexeno (103)



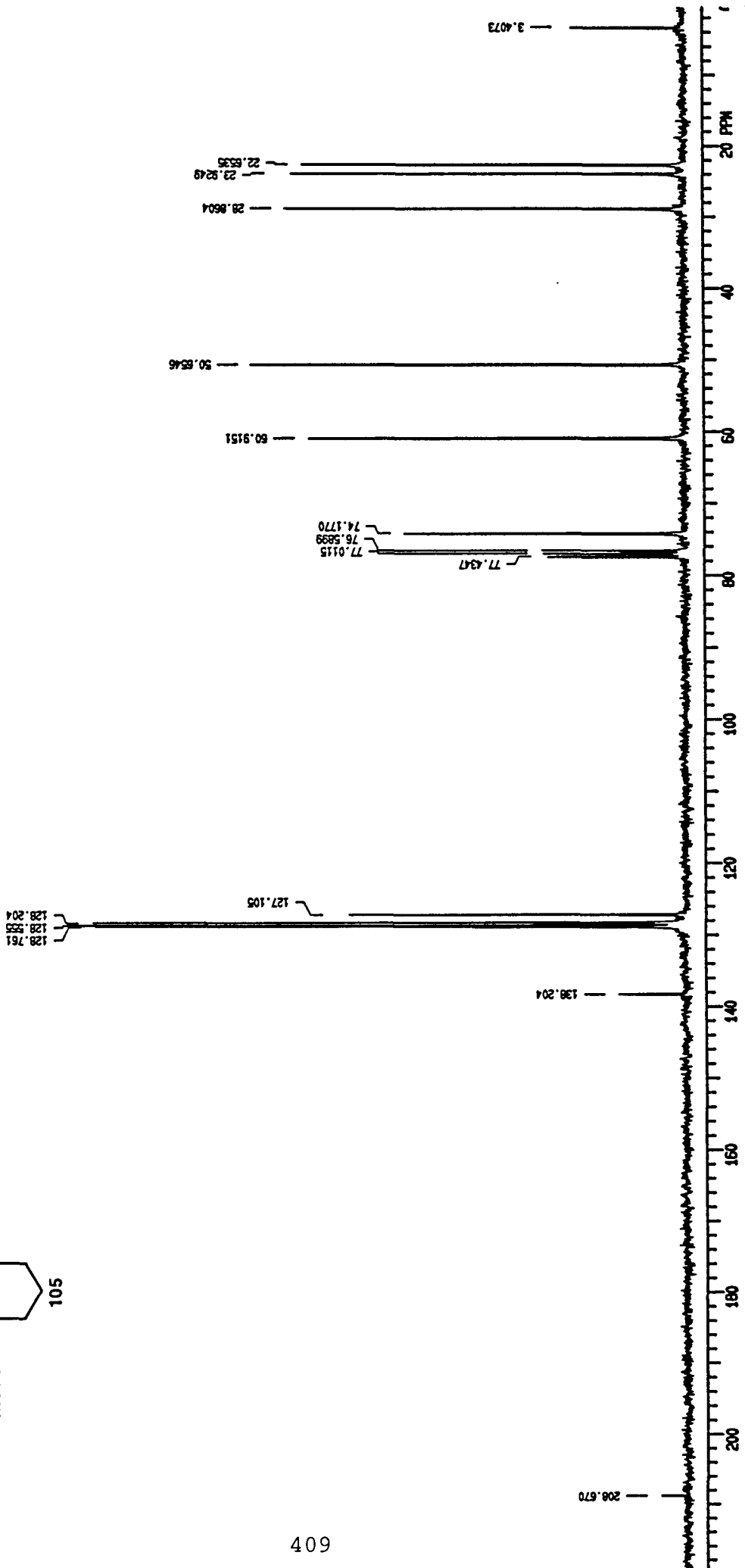
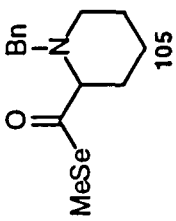


4-N-Bencil-N-metilamino-1-ciclohexeno (104)

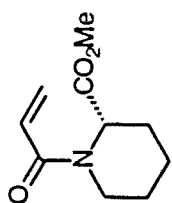


N-Bencilpiperidina-2-carboxilato de metilseanilo (105)

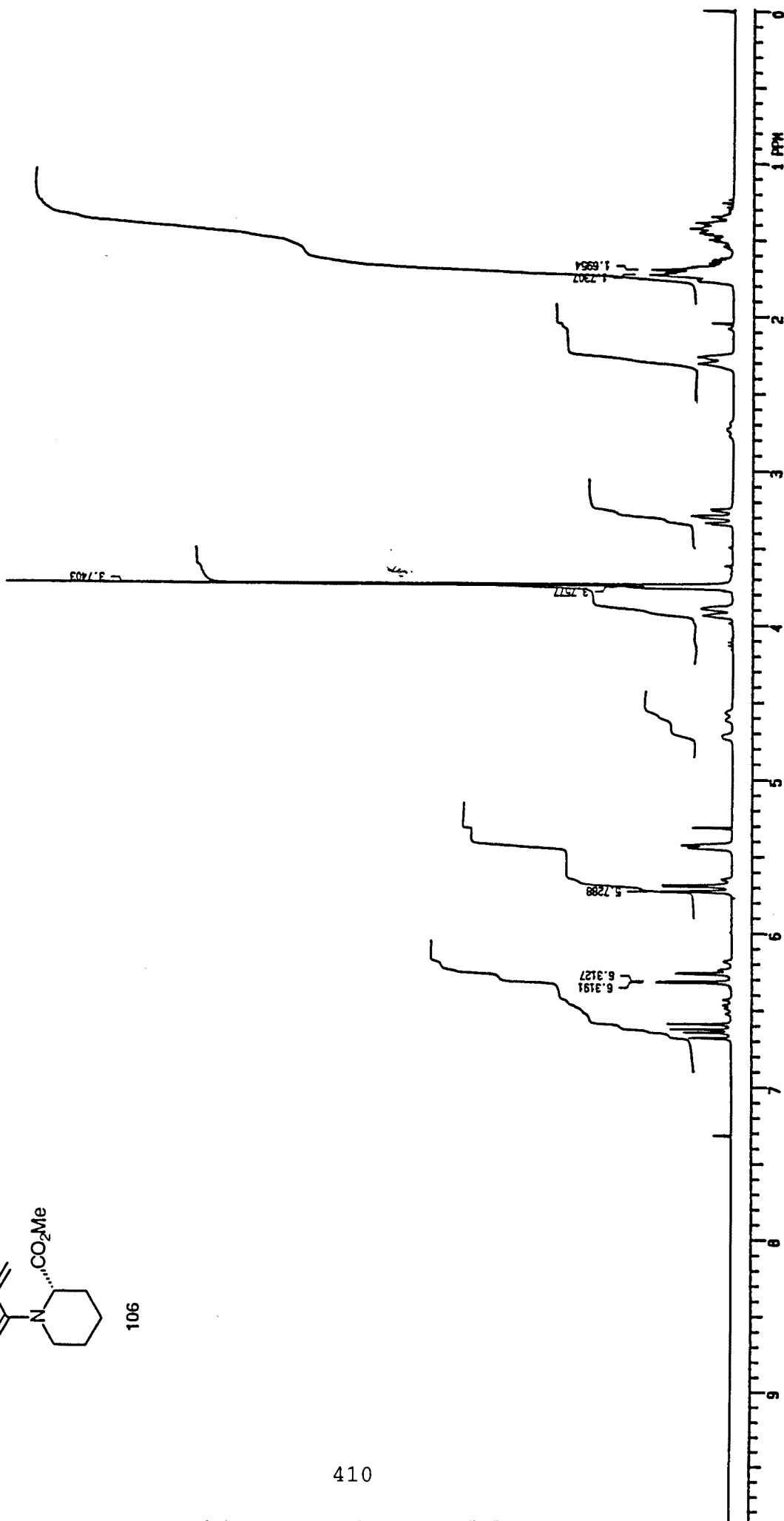




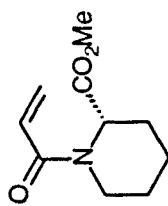
N-Benzilpiperidina-2-carboxilato de metilселанило (105)



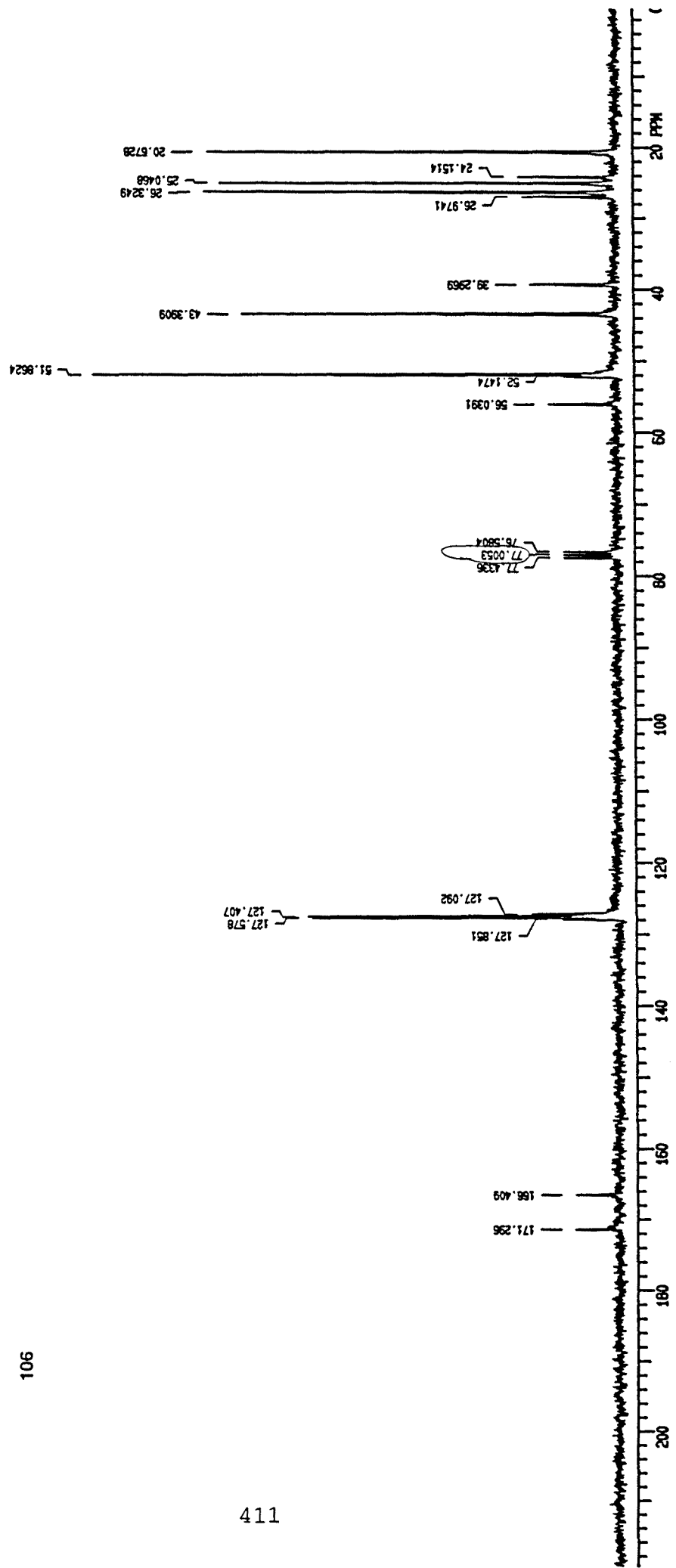
106



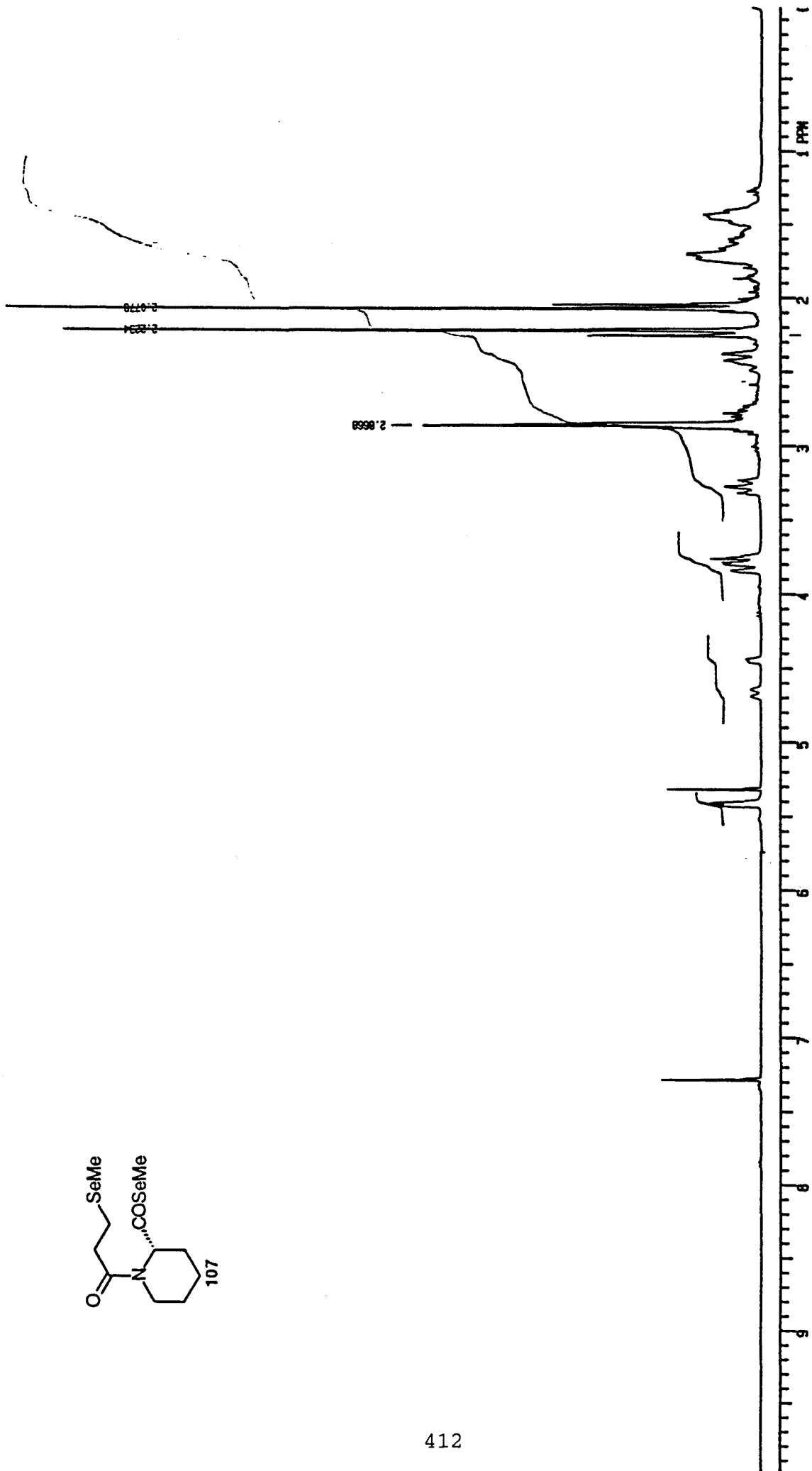
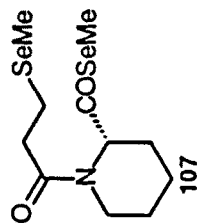
1-(1-Oxoprop-2-en-1-yl)piperidina-2-carboxilato de metilo (106)



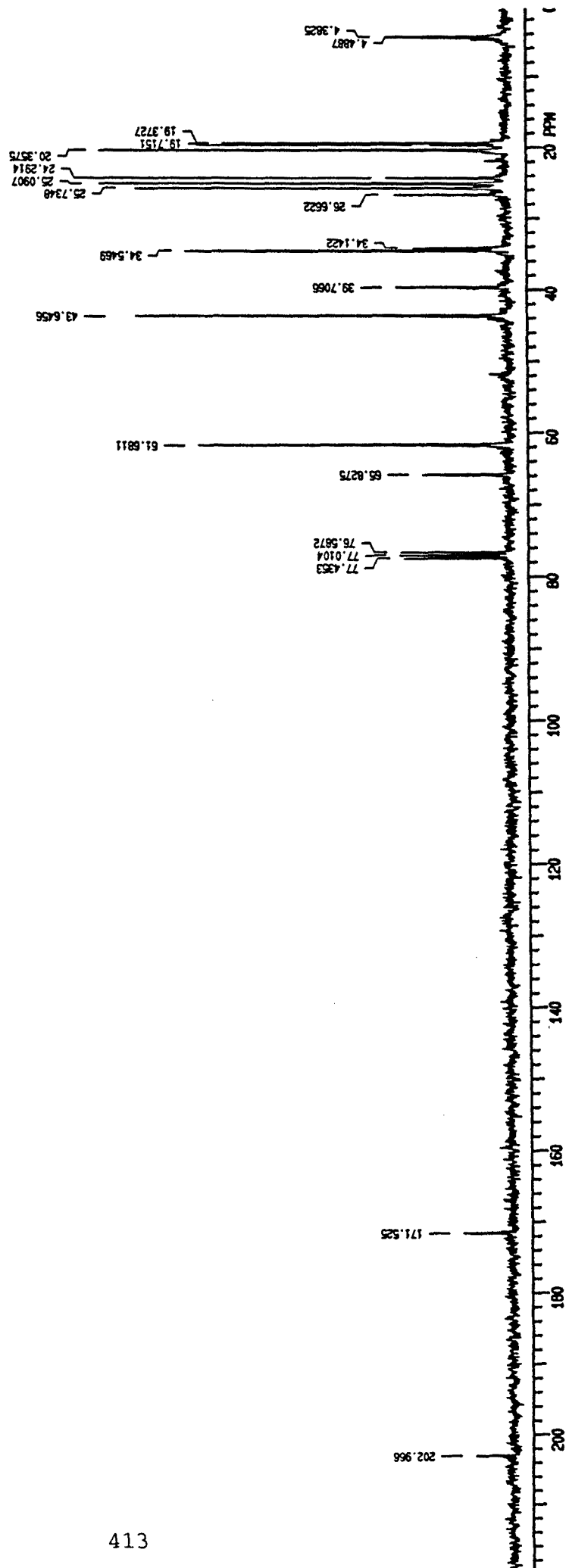
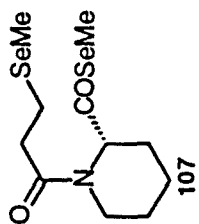
106



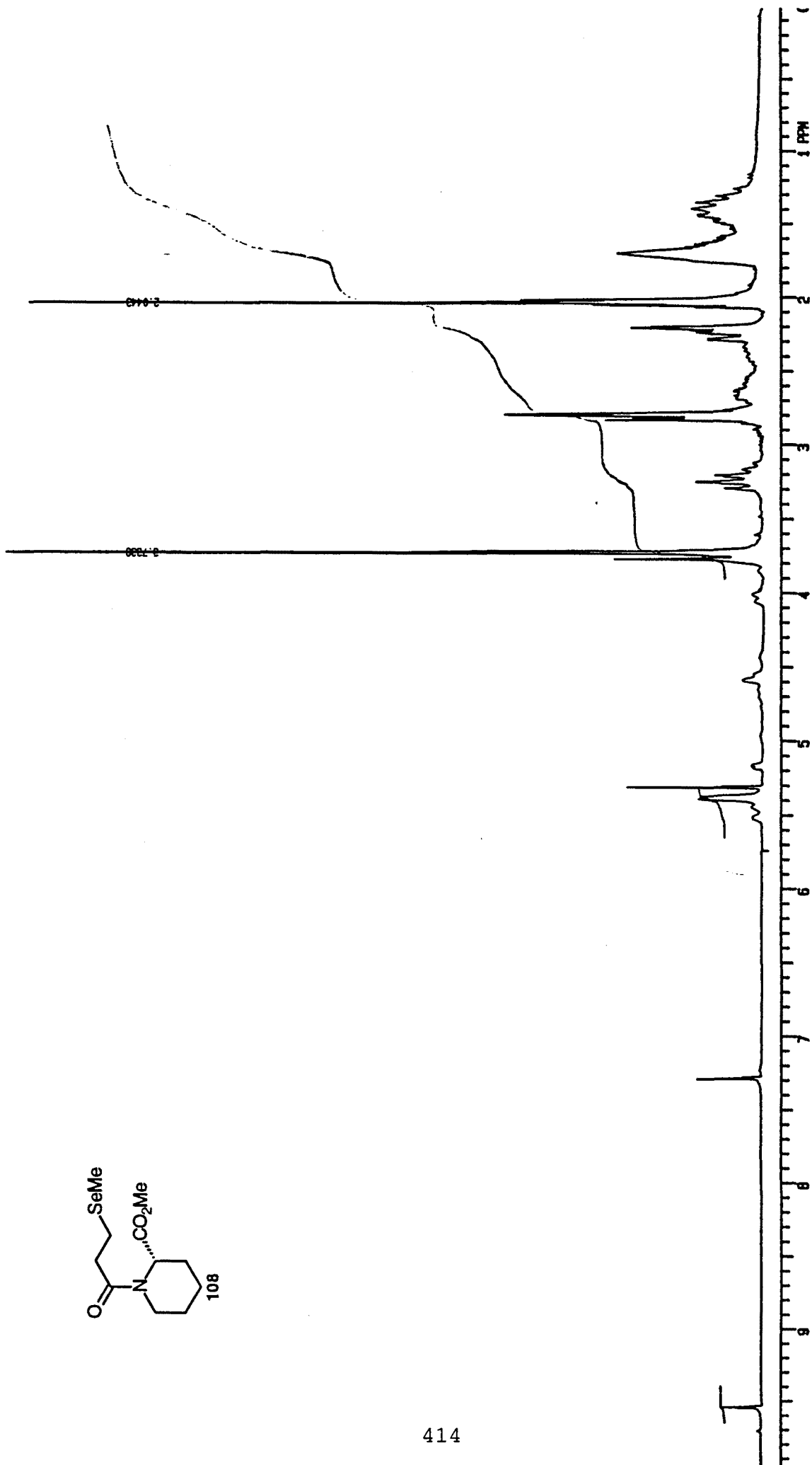
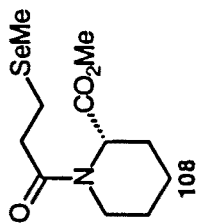
1-(1-Oxoprop-2-en-1-yl)piperidina-2-carboxilato de metilo (106)



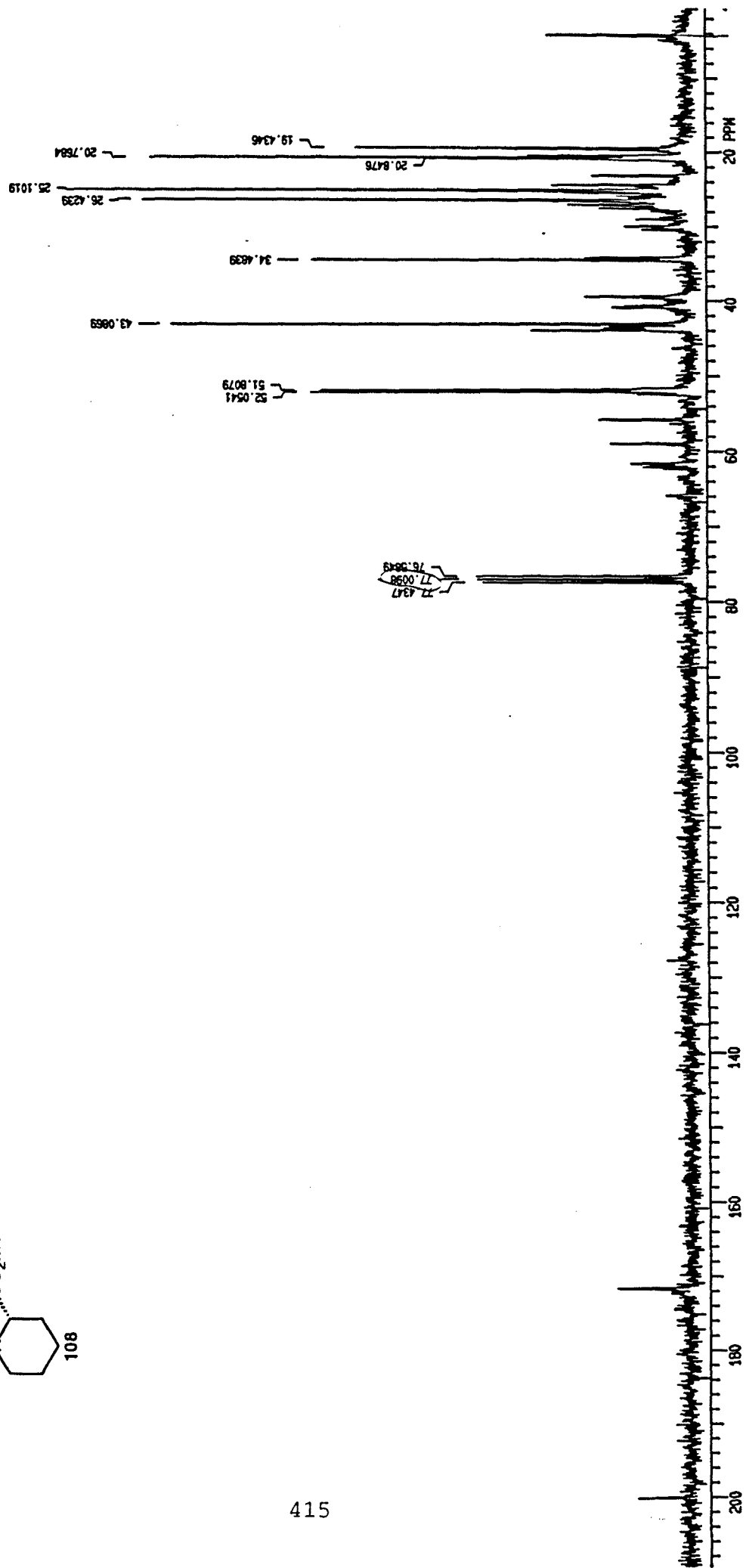
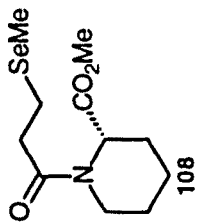
1-[3-(Methylselanil)-1-oxopropil]piperidino-2-carboxilato de metilselanilo (107)



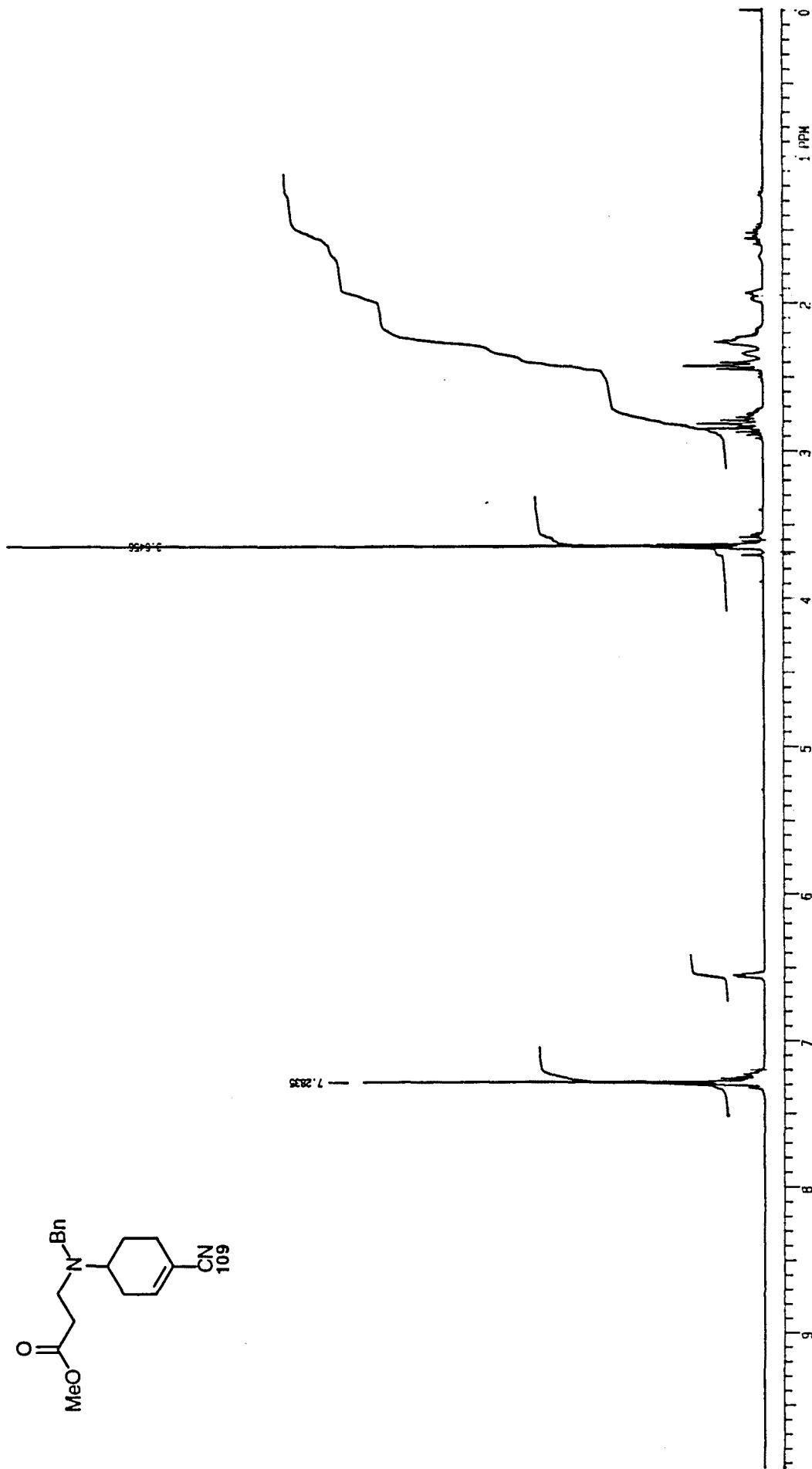
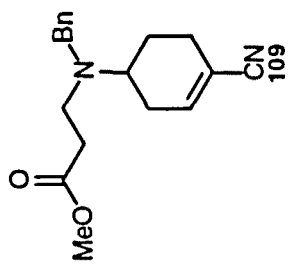
1-[3-(Methylselanil)-1-oxopropil]piperidino-2-carboxilato de metilselanilo (107)



1-[3-(Methylselanyl)-1-oxopropyl]piperidino-2-carboxilato de metilo (108)

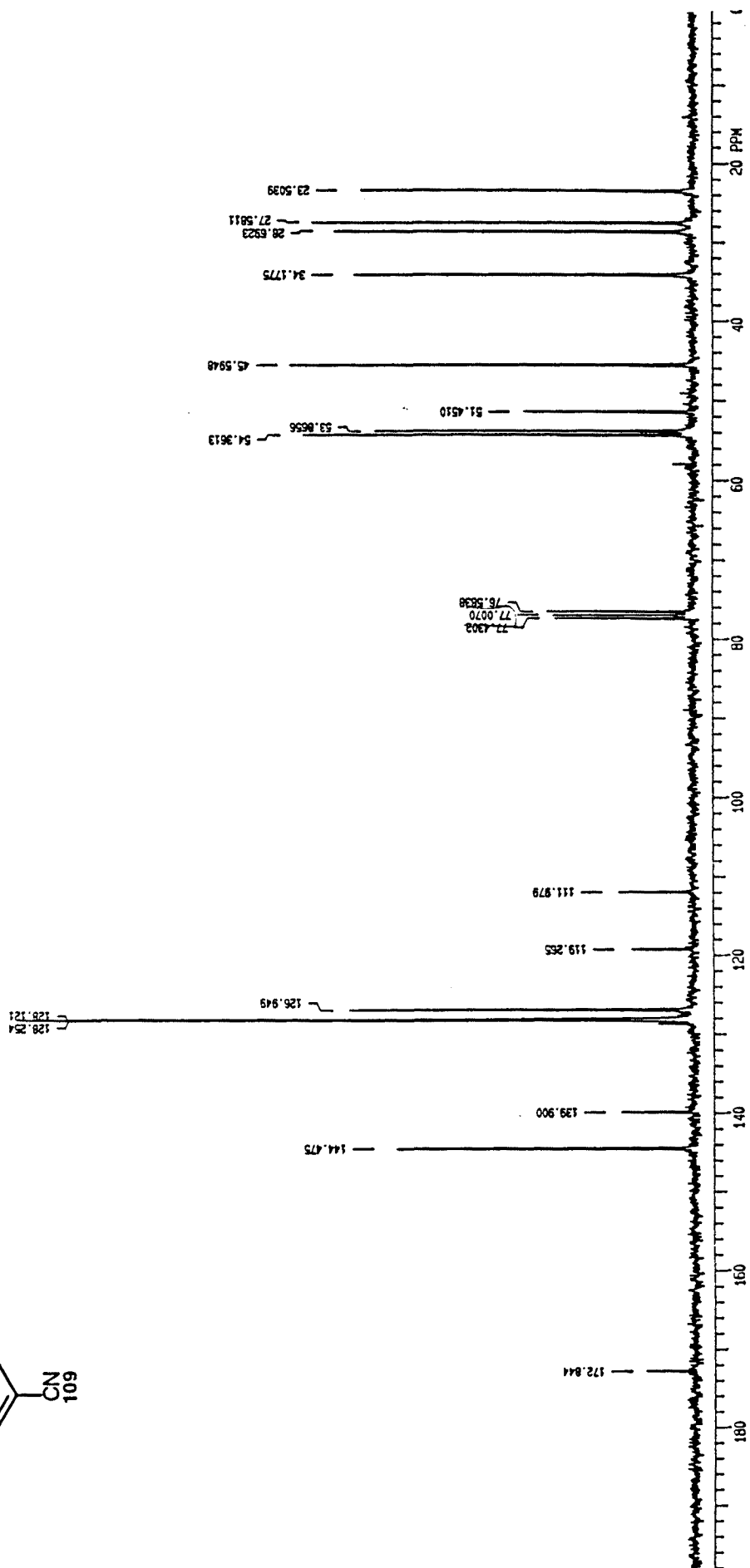
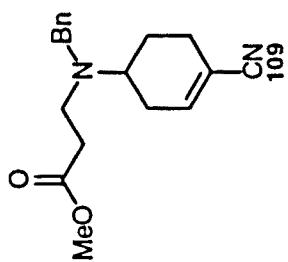


1-[3-(Methylselanyl)-1-oxopropyl]piperidino-2-carboxylato de metilo (108)

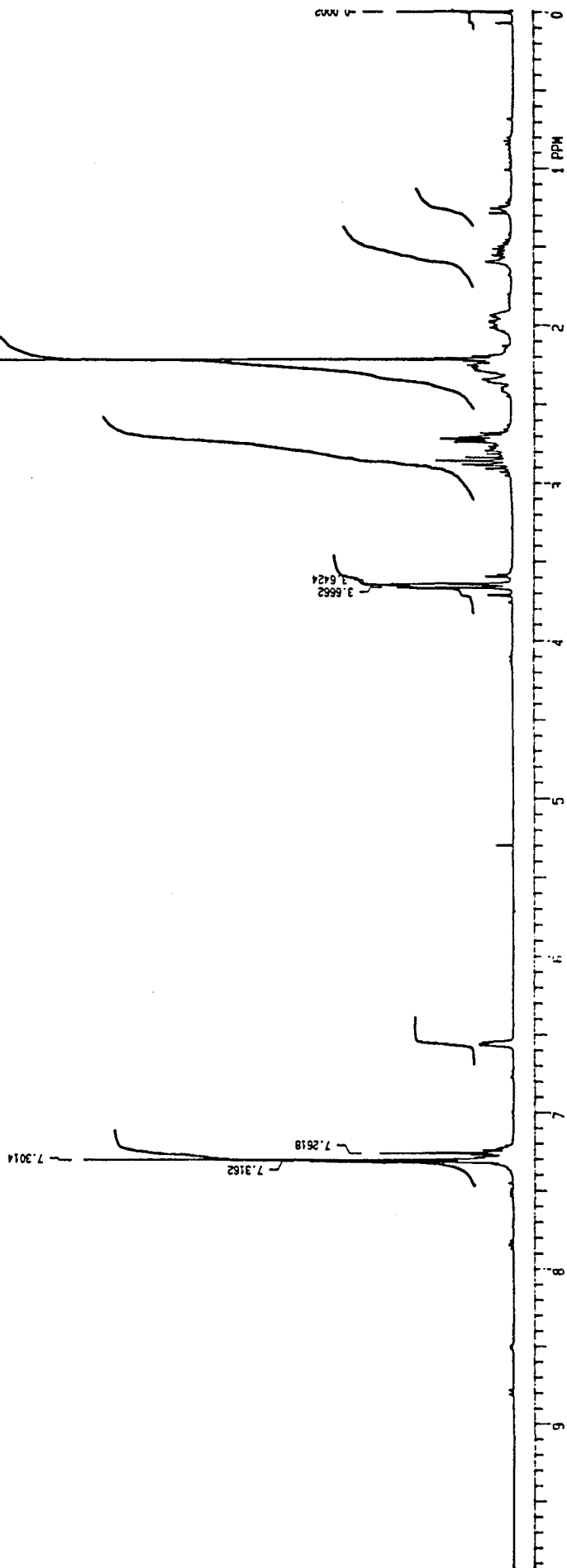
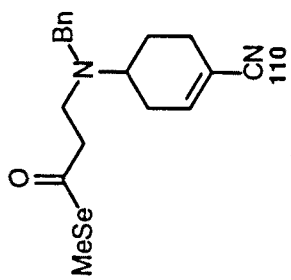


4-[N-Bencil-(metoxicarboniletil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (109)

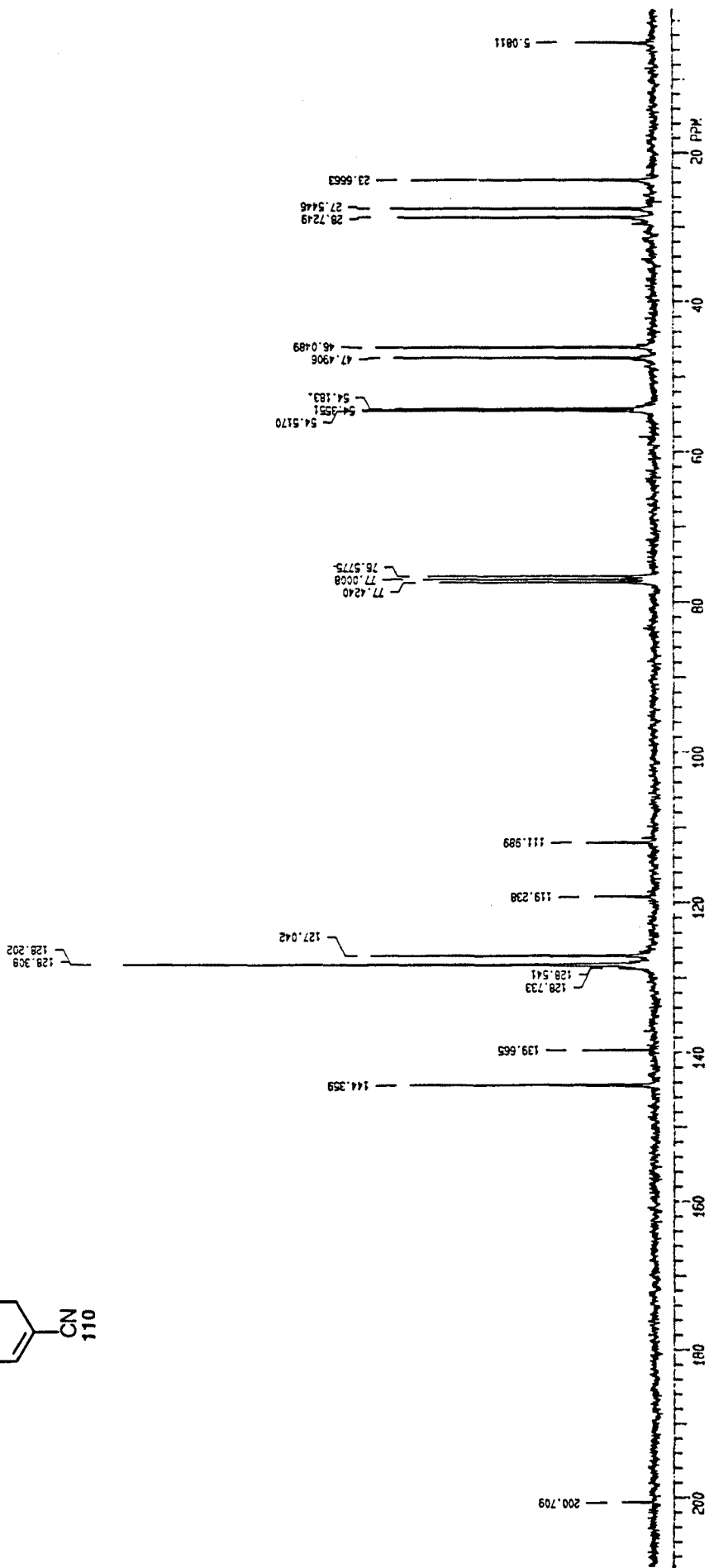
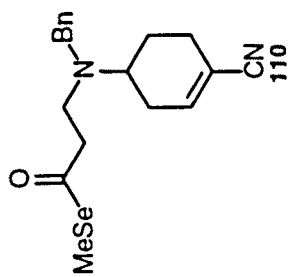




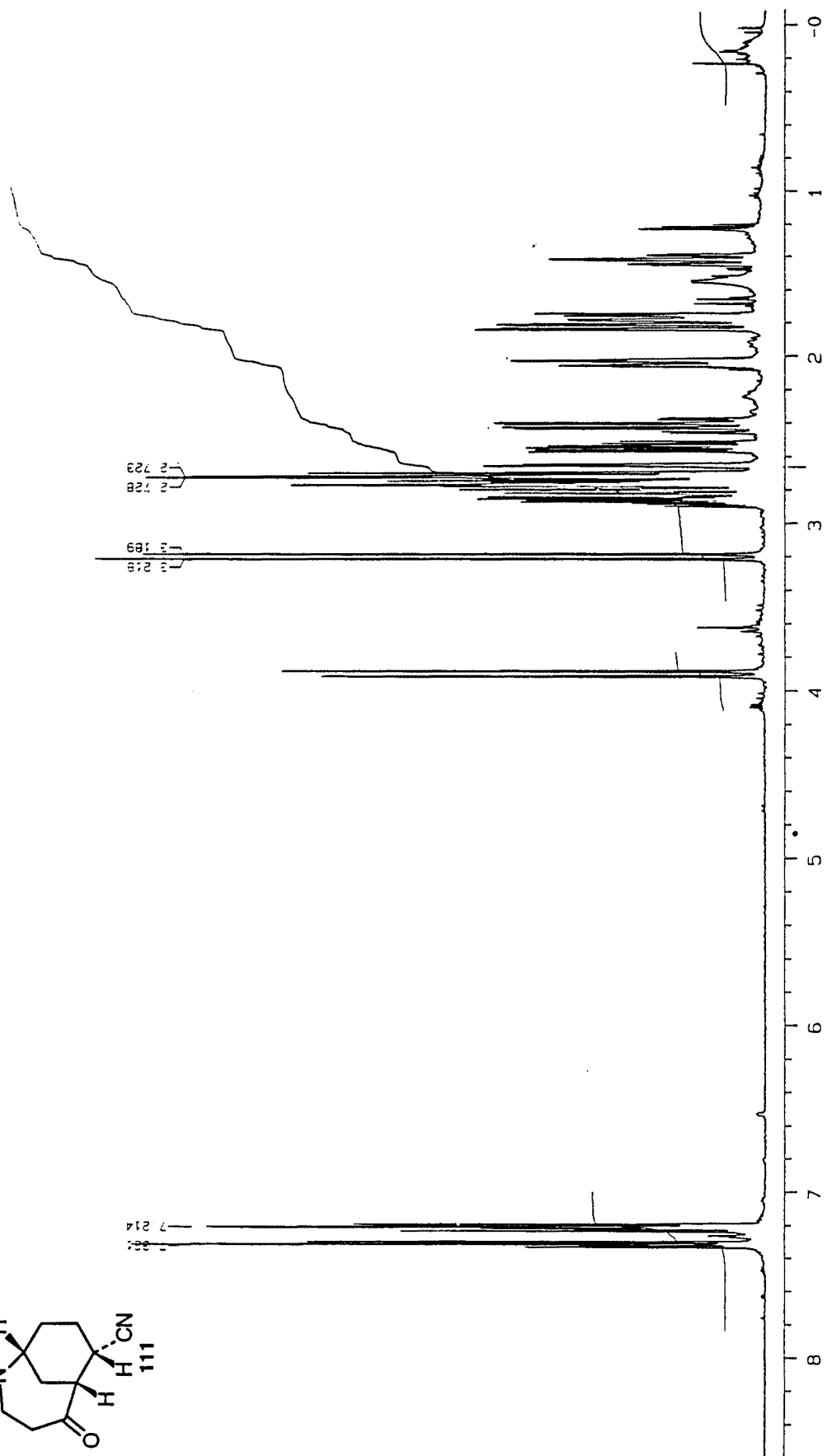
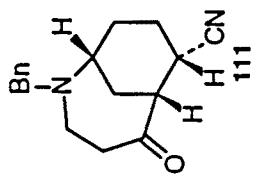
4-[N-Bencil-N-(metoxycarboniletil)amino]-1-ciclohexenonitrilo (109)



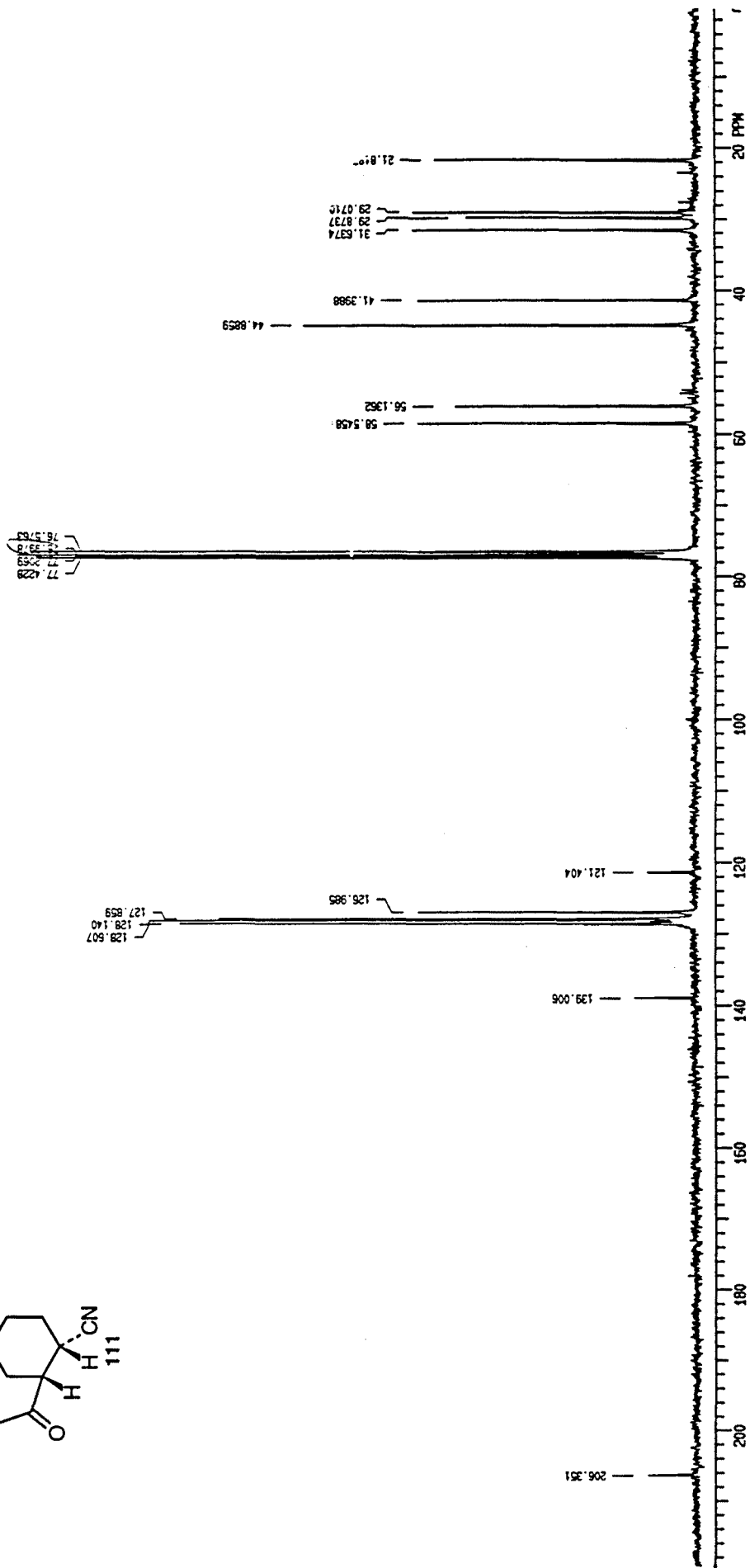
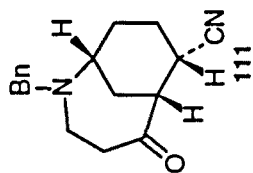
4-[N-Bencil-N-3-(metilselanil-3-oxopropil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (110)



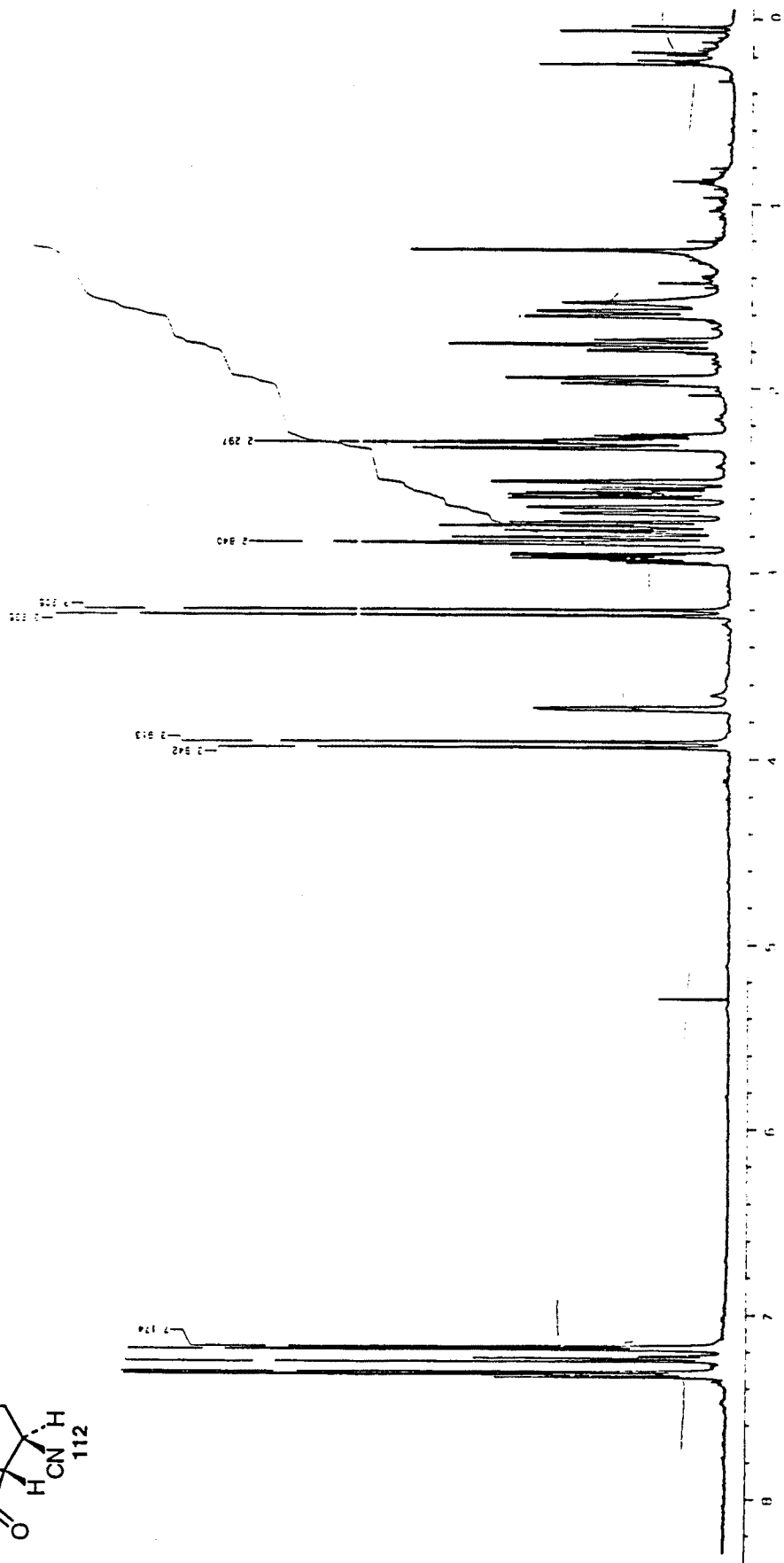
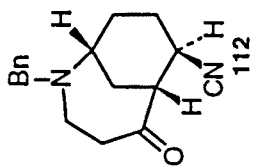
4-[N-Bencil-N-3-(metilsetilaniil-3-oxopropil)amino]-1-ciclohexenocarbonitrilo (110)



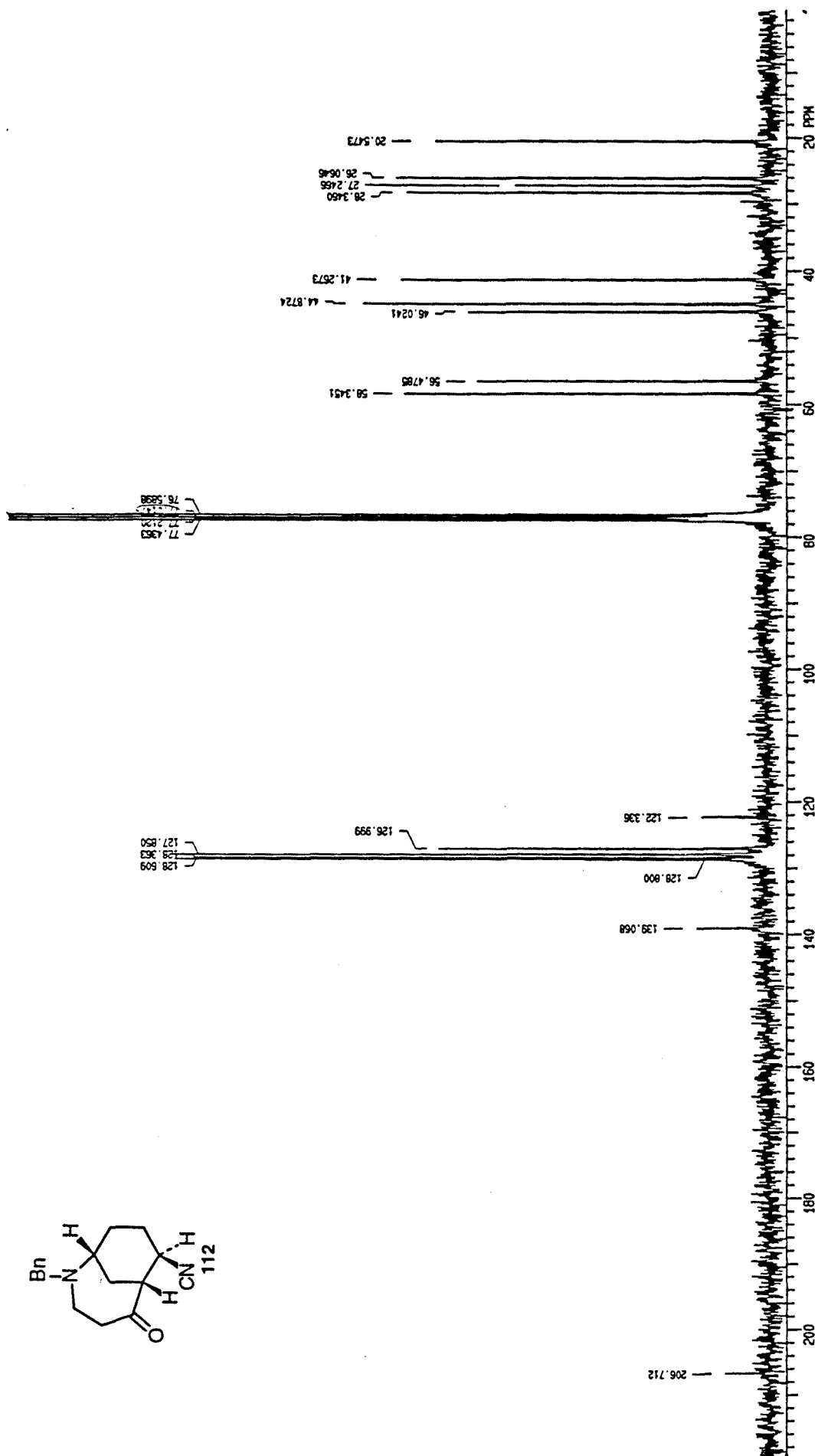
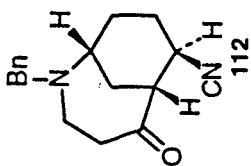
(1R, 6RS, 7SR)-2-Bencil-5-oxo-2-azabicyclo[4.3.1]decano-1-carbonitrilo (111)



(1R, 6R, 7S)-2-Benyl-5-oxo-2-azabicyclo[4.3.1]decano-1-carbonitrilo (111)



(1R, 6R, 7RS)-2-Bencil-5-oxo-2-azabicyclo[4.3.1]decano-1-carbonitrilo (112)



(1R, 6RS, 7RS)-2-Bencil-5-oxo-2-azabicyclo[4.3.1]decano-1-carbonitrilo (112)







