



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

5,6-dihidro-2(1H)-piridonas en la reacción de Diels-Alder: preparación y transformaciones sintéticas de octahidroisoquinolonas

Ángela Jorge Alesanco



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

Programa de Doctorado: Química Orgánica y Farmacéutica
Bienio 1993-1995. Tutor: Dr. Joan Bosch Cartes

5,6-DIHIDRO-2(1H)-PIRIDONAS EN LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER.
PREPARACIÓN Y TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS DE
OCTAHIDROISOQUINOLONAS.

Memoria presentada por Ángela Jorge Alesanco
para optar al Título de Doctora en Farmacia

Revisada por:

Dra. Núria Casamitjana Badia

Dr. Joan Bosch Cartes

Barcelona, Noviembre de 1998

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701098632



1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. Introducción.....	3
1.2. Precedentes bibliográficos en la síntesis de alcaloides del tipo <i>Yohimbe</i> ...	6
1.3. Precedentes bibliográficos en la síntesis de alcaloides de la familia de las Manzaminas.....	20
1.3.1. Aproximaciones a sistemas tetracíclicos ABCE.....	21
1.3.2. Síntesis de sistemas tetracíclicos ABCD.....	26
1.4. Precedentes bibliográficos en la síntesis de piperidinas 3,4-disustituidas.....	26
1.4.1. Síntesis del meroquineno.....	27
1.5. Objetivos.....	29
1.5.1. Síntesis de 5,6-dihidropiridonas.....	30
1.5.2. Estudio de la reacción de Diels-Alder entre las 5,6-dihidropiridonas y diferentes dienos diversamente funcionalizados.....	32
1.5.3. Ruptura oxidativa del doble enlace C6-C7 para la obtención de piperidonas 3,4-disustituidas.....	32
1.5.4. Preparación de sistemas de indolo[2,3-a]benzo[g]quinolizina.....	33
2. SÍNTESIS DE 5,6-DIHI-DRO-2(1H)-PIRIDONAS	37
2.1. Protección del nitrógeno lactámico.....	40
2.2. Preparación de las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 4a y 4b	45
2.3. Preparación de las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 18 y 20	48
2.4. Preparación de las 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 6a y 6b	51
3. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER EN 5,6- DIHI-DRO-2(1H)-PIRIDONAS	57
3.1. Reacción de Diels-Alder a partir de las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 3- sustituidas.....	62
3.1.1. Reacción de Diels-Alder entre las dihidropiridonas 6a , 6b y 31 y el dieno de Danishefsky.....	62
3.1.2. Reacción de Diels-Alder con 1,3-butadienos sustituidos en la posición 1.....	69

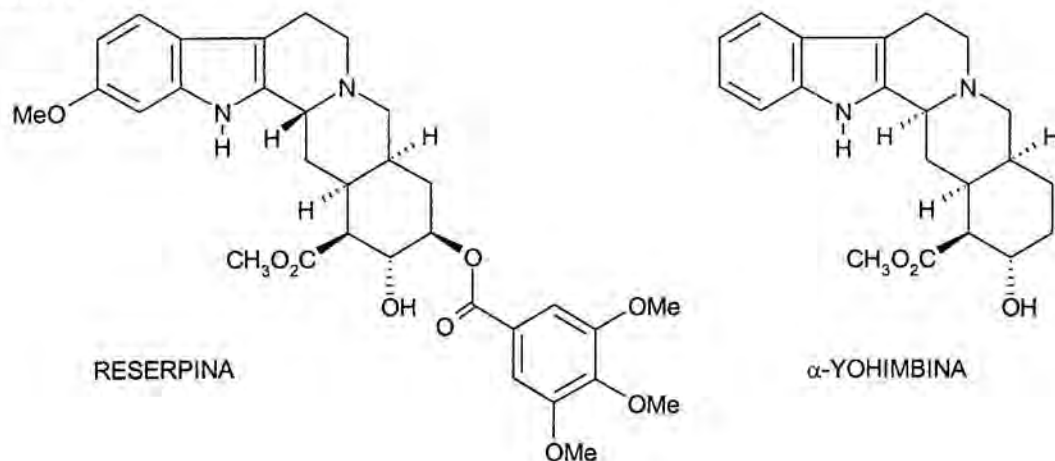
3.1.3. Reacción de Diels-Alder a partir del 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno.....	71
3.1.4. Reacción de Diels-Alder a partir del 1-metoxi-1,3-butadieno	73
3.1.5. Reacción de Diels-Alder a partir del 1-acetoxi-1,3-butadieno.....	75
3.2. Análisis conformacional de los aductos sustituidos en la posición 8.....	76
3.3. Cicloadiciones con otros 1,3-butadienos.....	81
3.3.1. Reacciones de cicloadición con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno	81
3.3.2. Reacción de Diels Alder con el 2,4-hexadieno.....	83
3.3.3. Reacción de Diels-Alder con el 2-metil-1,3-butadieno (isopreno).....	84
3.3.4. Reacción de Diels-Alder con el 1,3-butadieno y el 1,3-ciclohexadieno	86
4. OZONOLISIS DE LAS OCTAHIDROISOQUINOLONAS	87
4.1 Ozonolisis de octahidroisoquinolonas sustituidas en la posición 8	89
4.2. Ozonolisis de las octahidroisoquinolonas sustituidas en las posiciones 6 y 7	91
5. OBTENCIÓN DE 2-[2-(3-INDOLIL)ETIL]OCTAHIDROISO- QUINOLINAS E INTENTOS DE CICLACIÓN	95
5.1. Introducción.....	97
5.2. Preparación de 2-[2-(3-indolil)etil]octahidroisoquinolinas.....	99
5.3. Intentos de ciclación de las octahidroisoquinolinas 67 y 68	113
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	119
7. CONCLUSIONES.....	215
8. BIBLIOGRAFÍA.....	219

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Introducción

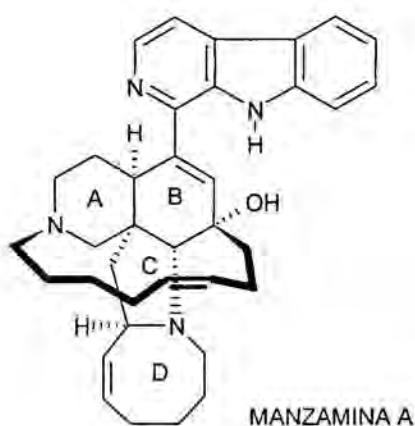
Los sistemas de *cis* y *trans* isoquinolina parcialmente reducidos tienen interés como intermedios en la síntesis de un gran número de productos naturales. Por sí mismos forman parte de la estructura de numerosos alcaloides.¹ Así, por ejemplo, podemos encontrar estos núcleos en el esqueleto de los alcaloides pentacíclicos del tipo *Yohimbe*, tales como la yohimbina o la reserpina.^{2,3} Es de destacar la importancia de los derivados semisintéticos de la reserpina como fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial y de enfermedades de origen psíquico.

Figura 1.1



El esqueleto bicíclico de *cis*-isoquinolina se halla presente también en la estructura de los alcaloides marinos de la familia de las manzaminas, representadas principalmente por la Manzamina A.⁴ Estos alcaloides, aislados a partir de esponjas de las costas de Okinawa por Higa⁵ y Nakamura⁶ en 1986, tienen interés tanto por su actividad biológica (como antitumorales y antibacterianos) como por su complejidad estructural, que ha dado lugar a varios estudios sintéticos por parte de diversos grupos de investigación, de los cuales hablaremos más adelante en este mismo capítulo.

Figura 1.2



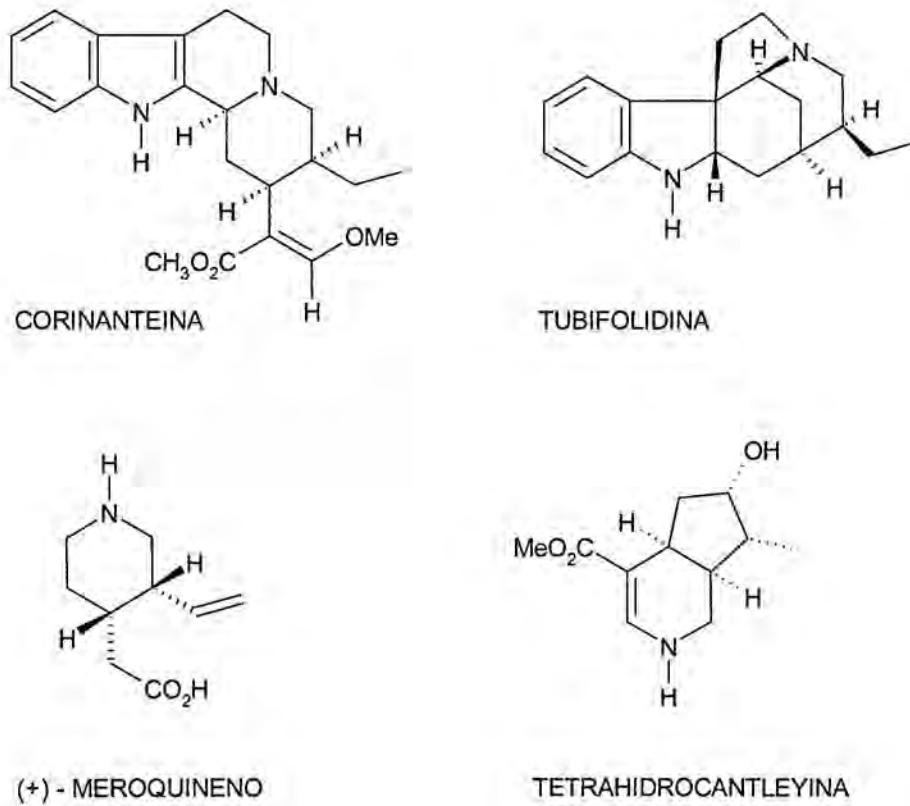
Asimismo, los sistemas de hidroisoquinolina pueden ser precursores de piperidinas 3,4-disustituidas, por ejemplo a través de la ruptura oxidativa del doble enlace presente en el anillo no nitrogenado de la molécula representada en la figura 1.3.

Figura 1.3



Las piperidinas *cis* y *trans*-3,4-disustituidas, a su vez, pueden formar parte de la estructura de numerosos productos naturales o de precursores de éstos. Así por ejemplo, forman parte del esqueleto de muchos alcaloides como la tetrahidrocantleyina o de alcaloides indólicos como la corinanteína o la tubifolidina. Así mismo, la estructura del meroquineno, precursor sintético clave de los alcaloides del tipo *Cinchona* como la quinina y la cinconamina,⁷ está constituida por un núcleo de piperidina *cis*-3,4-disustituida.

Figura 1.4



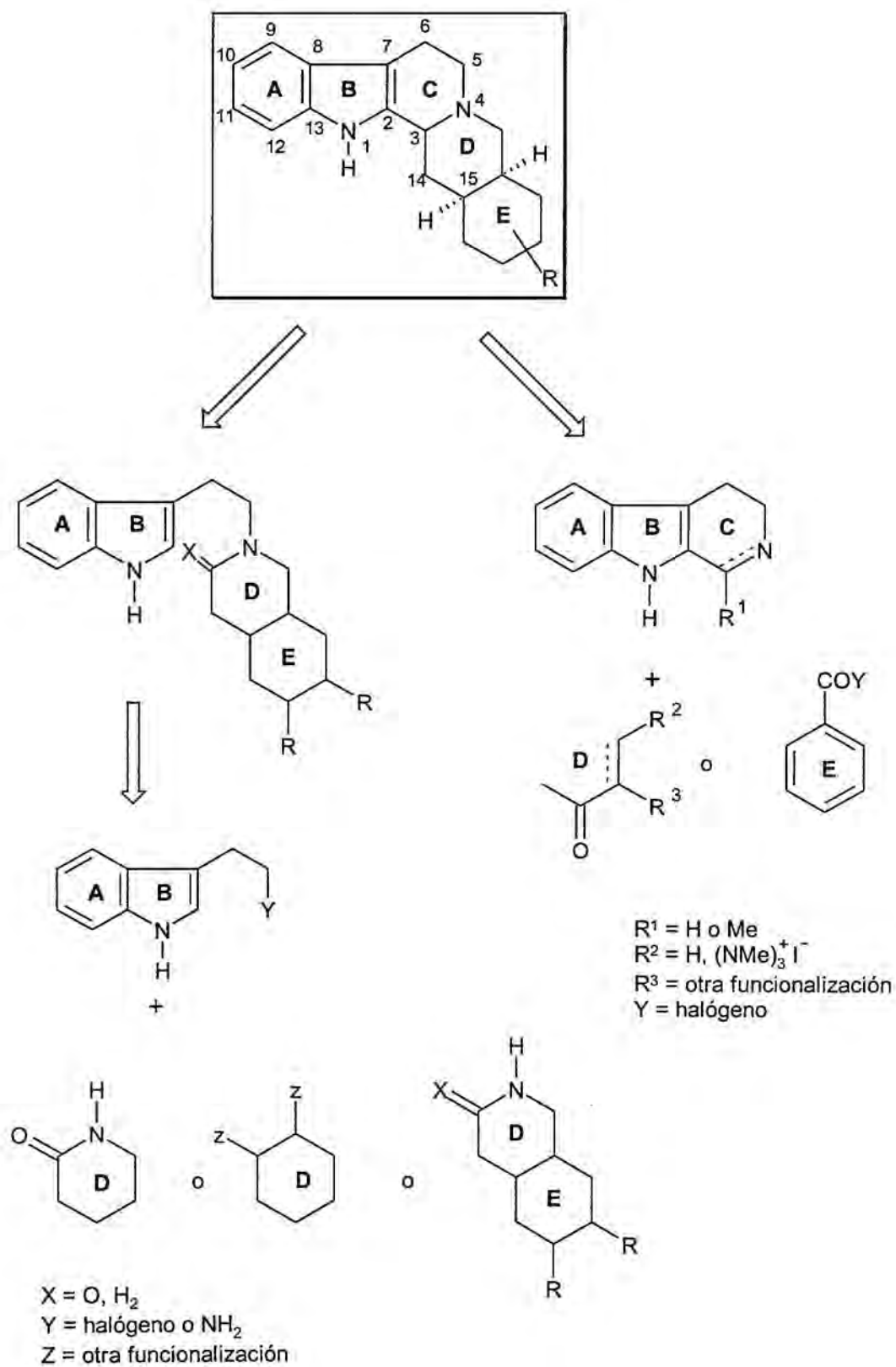
1.2. Precedentes bibliográficos en la síntesis de alcaloides del tipo *Yohimbe*

Dentro de los alcaloides de tipo *Yohimbe*,² los alcaloides del grupo de la reserpina son, sin ninguna duda, los representantes más característicos, no sólo por su complejidad sintética, bien resuelta por varios autores a lo largo de este siglo, sino también por su interés farmacológico. La raíz de la *Rauwolfia serpentina*, de la que Schlittler y colaboradores aislaron la reserpina en 1952, ya se conocía en la Edad Media como remedio para numerosos males, sobre todo por su efecto tranquilizante.

Las aproximaciones sintéticas clásicas que se encuentran descritas en la bibliografía^{2a} para este tipo de alcaloides se basan principalmente en la preparación del sistema pentacíclico a través de dos estrategias generales. La primera, utilizada por Woodward⁸ en la primera síntesis de la reserpina, consiste en la ciclación de un intermedio tetracíclico con los anillos ABDE por formación del enlace C2-C3 en la última etapa de la síntesis (figura 1.5). El cierre del anillo C se realiza por reacción de Bischler-Napieralski o por ciclación a través de una sal de iminio. Por otra parte, la elaboración del tetraciclo ABDE necesario se lleva a cabo por acoplamiento de un sintón de tipo triptofilo con una unidad convenientemente funcionalizada que contiene el anillo D, el anillo E o ambos anillos a la vez. Los métodos utilizados para formar esta subunidad han sido muy diversos: reacciones de cicloadición ([2+2] o Diels-Alder), reacciones de transposición (Cope, oxi-Cope o amino-Claisen) y reacciones de adición de tipo Michael. La otra estrategia alternativa implica la formación de los anillos ABC. Esta aproximación emplea procedimientos tales como condensaciones de tipo Dieckmann, fotociclación de enamidas o cicloadiciones de Diels-Alder.

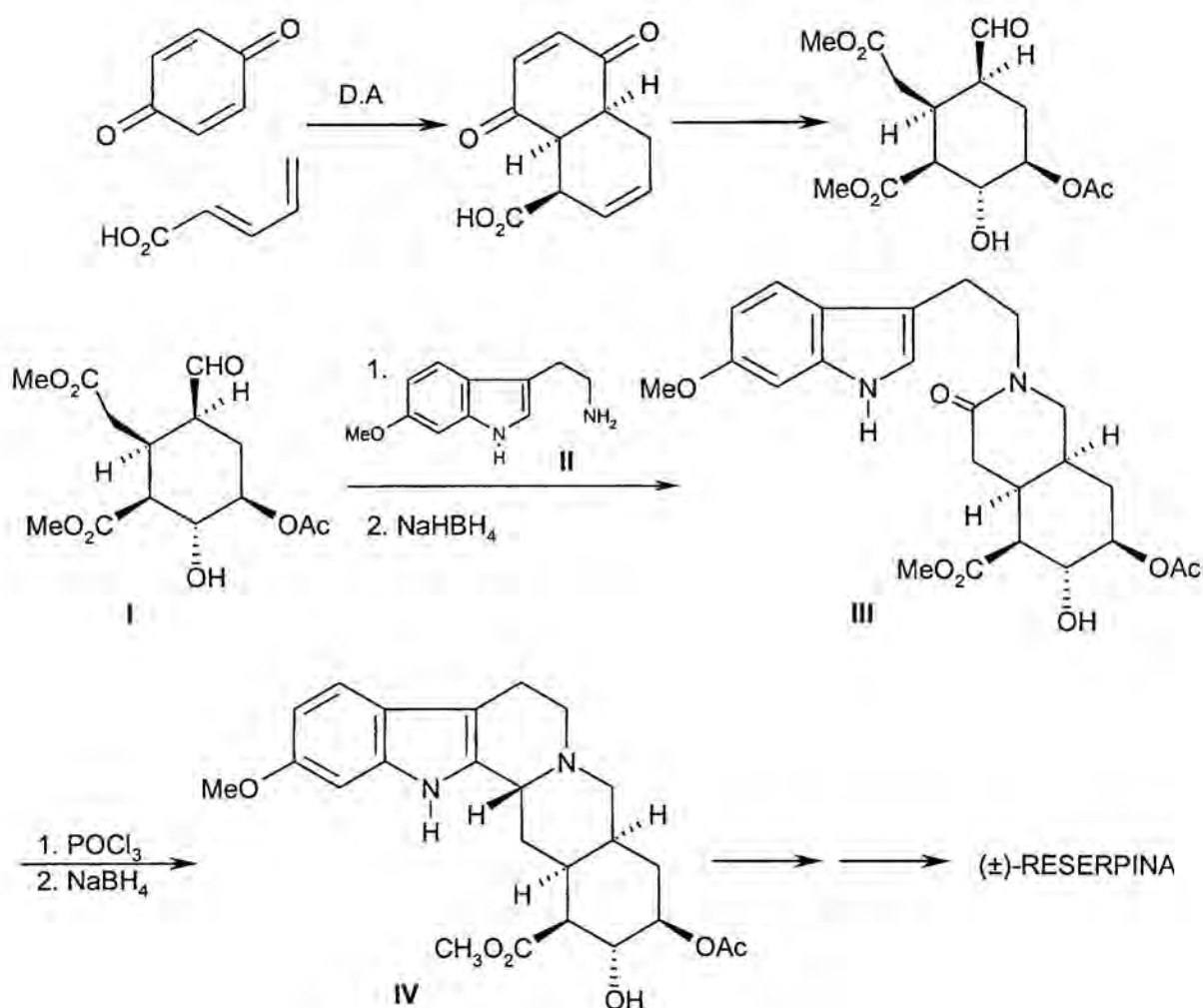
Otras estrategias de síntesis diferentes a las descritas, han tenido como problema principal la difícil generación de la estereoquímica adecuada en todos los centros estereogénicos del esqueleto pentacíclico.

Figura 1.5



La primera síntesis total de la reserpina, publicada por Woodward y colaboradores en 1956,⁸ constituye uno de los ejemplos más elegantes de síntesis de este tipo de alcaloides. Esta síntesis implica la formación del núcleo de isoquinolina a través de una reacción de aminación reductiva entre un ciclohexano convenientemente sustituido **I** y la 6-metoxitriptamina **II**. Finalmente, la ciclación del intermedio **III** a través de una reacción de Bischler-Napieralski da lugar a la formación del enlace C2-C3 y permite la obtención del intermedio pentacíclico **IV**, precursor de la reserpina.

Síntesis de la (±)-reserpina de Woodward

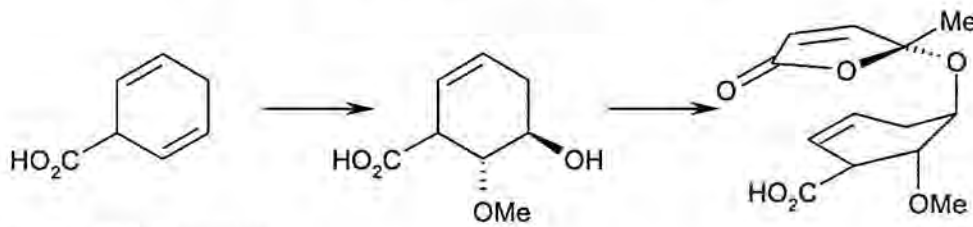


Existen numerosos artículos en los que se describen diversas síntesis de la reserpina,⁹ aunque ninguna alcanza el nivel de la realizada por Woodward por la simplicidad de su táctica. De todas ellas, sólo en las de Stork¹⁰ y Hanessian⁹ se

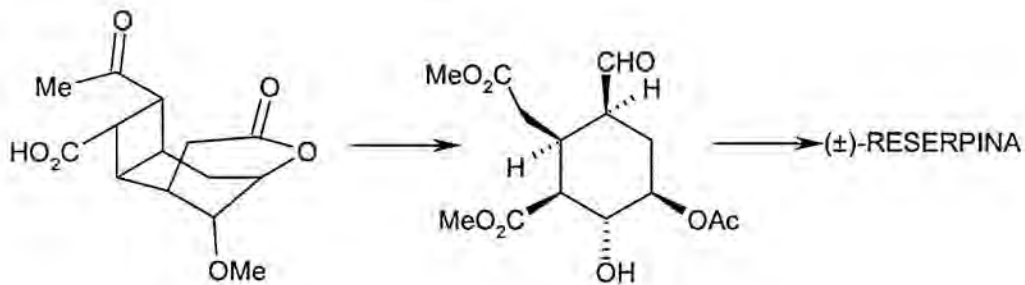
llega al producto natural con la configuración absoluta correcta como único estereoisómero partiendo de un precursor enantioméricamente puro.

En 1979 Pearlman¹¹ utilizó una aproximación partiendo del ácido 1,4-dihidrobenzoico, el cual conduce al precursor del anillo E utilizado por Woodward a través de una ciclación intramolecular fotoinducida [2 + 2].

Síntesis de la (\pm)-reserpina de Pearlman



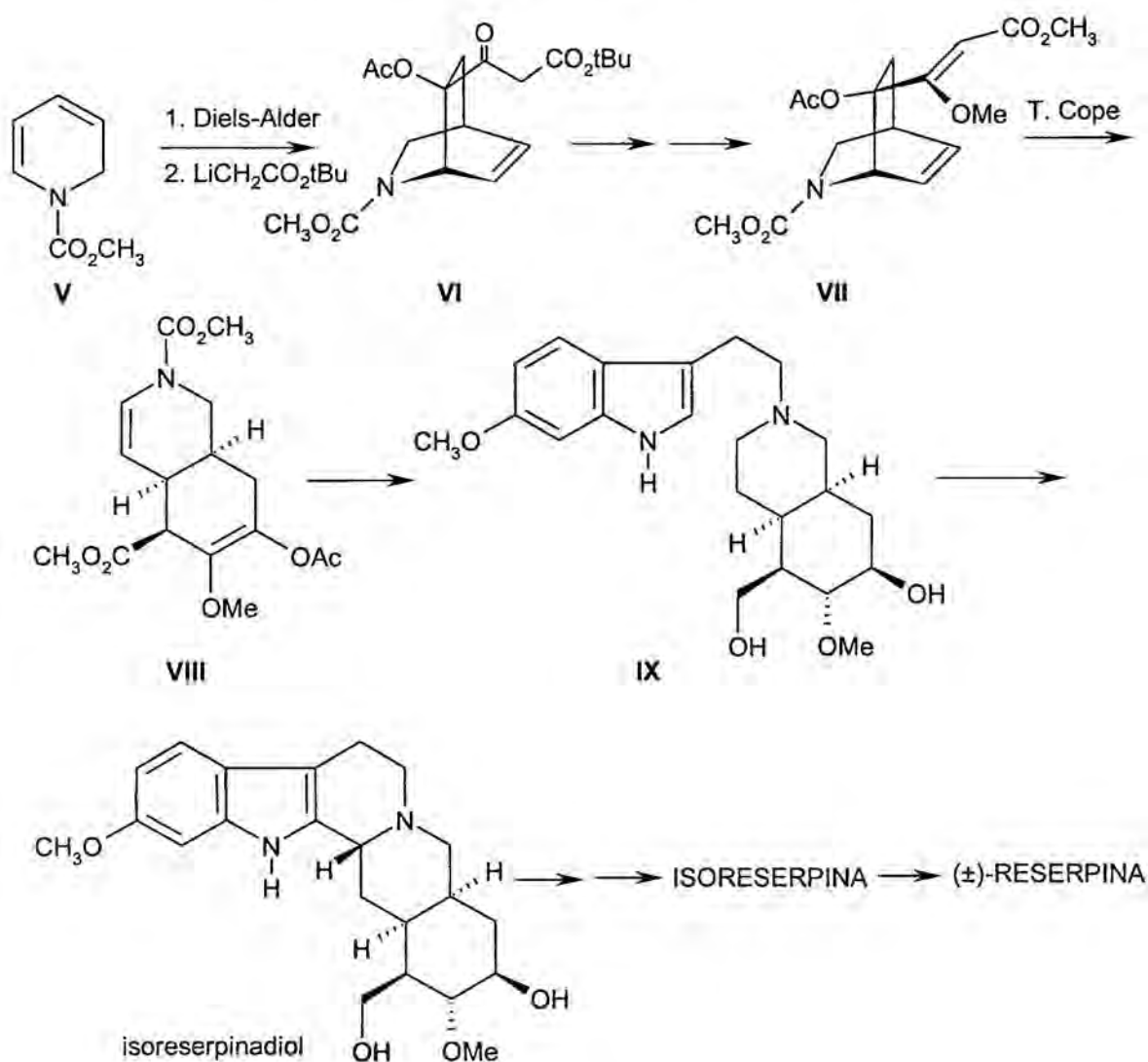
Ac. 1,4-dihidrobenzoico



Intermedio de Woodward

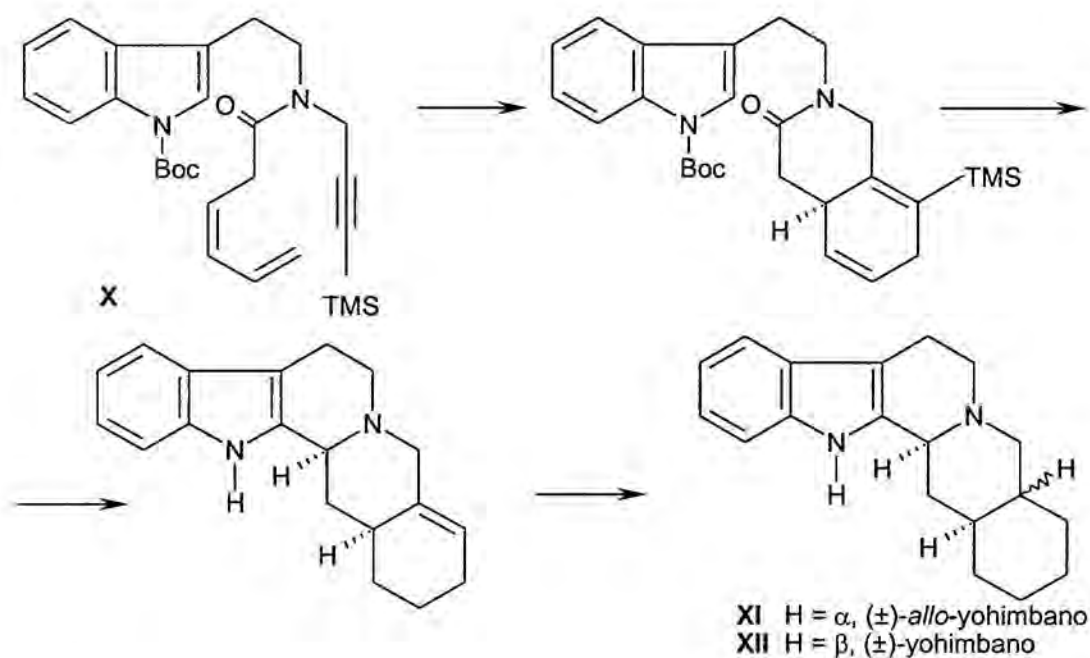
De forma análoga, en 1980 Wender y colaboradores¹² llevaron a cabo una nueva síntesis de la reserpina. En este caso, la *cis*-hidroisoquinolina necesaria **IX** se preparó a partir de la 1,2-dihidropiridina-1-carboxilato de metilo **V** a través de una secuencia de reacciones que implica una cicloadición de Diels-Alder con el 2-acetoxiacrilato de etilo y una transposición de Cope. La posterior reacción con bromuro de 6-metoxitriptofilo, ciclación oxidativa y reducción con NaBH_4 proporcionó la isoreserpiniol. Mediante las transformaciones funcionales necesarias ésta se convirtió en la isoreserpina que había sido previamente transformada en la reserpina.

Síntesis de la (±)-reserpina de Wender



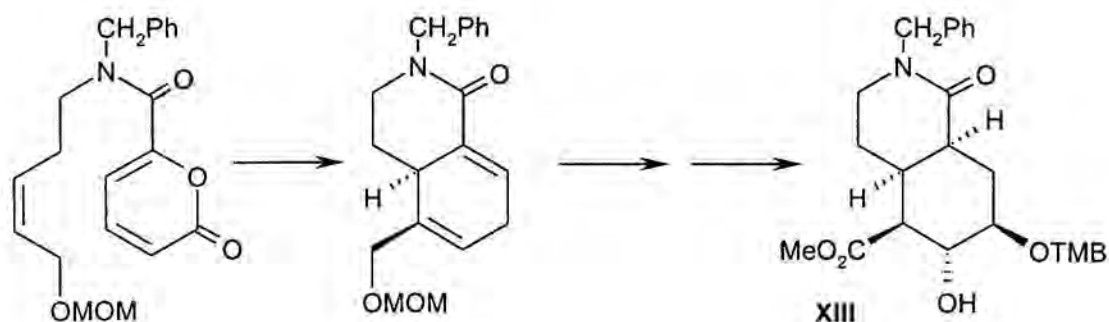
El mismo Wender^{12b} ha utilizado recientemente otra estrategia para preparar el núcleo de *cis*-hidroisoquinolina. La etapa clave consiste en una cicloadición [4+2] intramolecular catalizada por níquel del intermedio X. Esta estrategia la ha aplicado a la síntesis de los sistemas pentacíclicos de (±)-yohimbano y (±)-*allo*-yohimbano mediante el cierre del anillo C a través de una reacción de Bischler-Napieralski.

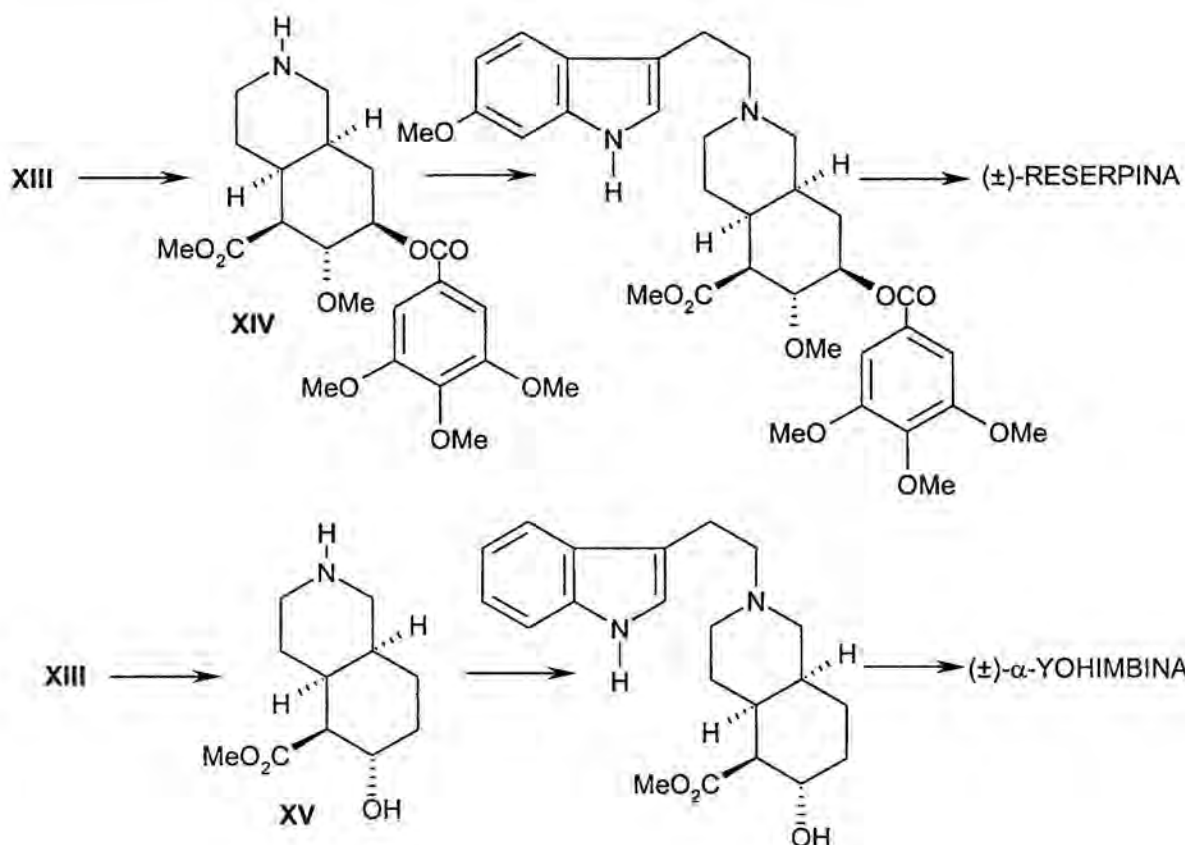
Síntesis del (\pm)-yohimbano y el (\pm)-allo-yohimbano de Wender



Martin y colaboradores¹³ en el año 1987 desarrollaron una metodología para la síntesis de la (\pm)-reserpina y la (\pm)- α -yohimbina en la que, tras una reacción de Diels-Alder intramolecular, elaboran la perhidroisoquinolina convenientemente funcionalizada **XIII**, que contiene los anillos D y E del esqueleto pentacíclico y que constituye el intermedio sintético común para la obtención de ambos alcaloides. En ambos casos, después de las transformaciones funcionales necesarias para la preparación de los precursores **XIV** y **XV**, tiene lugar una reacción de *N*-alquilación con bromuro de 6-metoxitriptofilo y bromuro de triptofilo, respectivamente, seguida de ciclación oxidativa con acetato mercúrico y posterior reducción con borohidruro sódico.

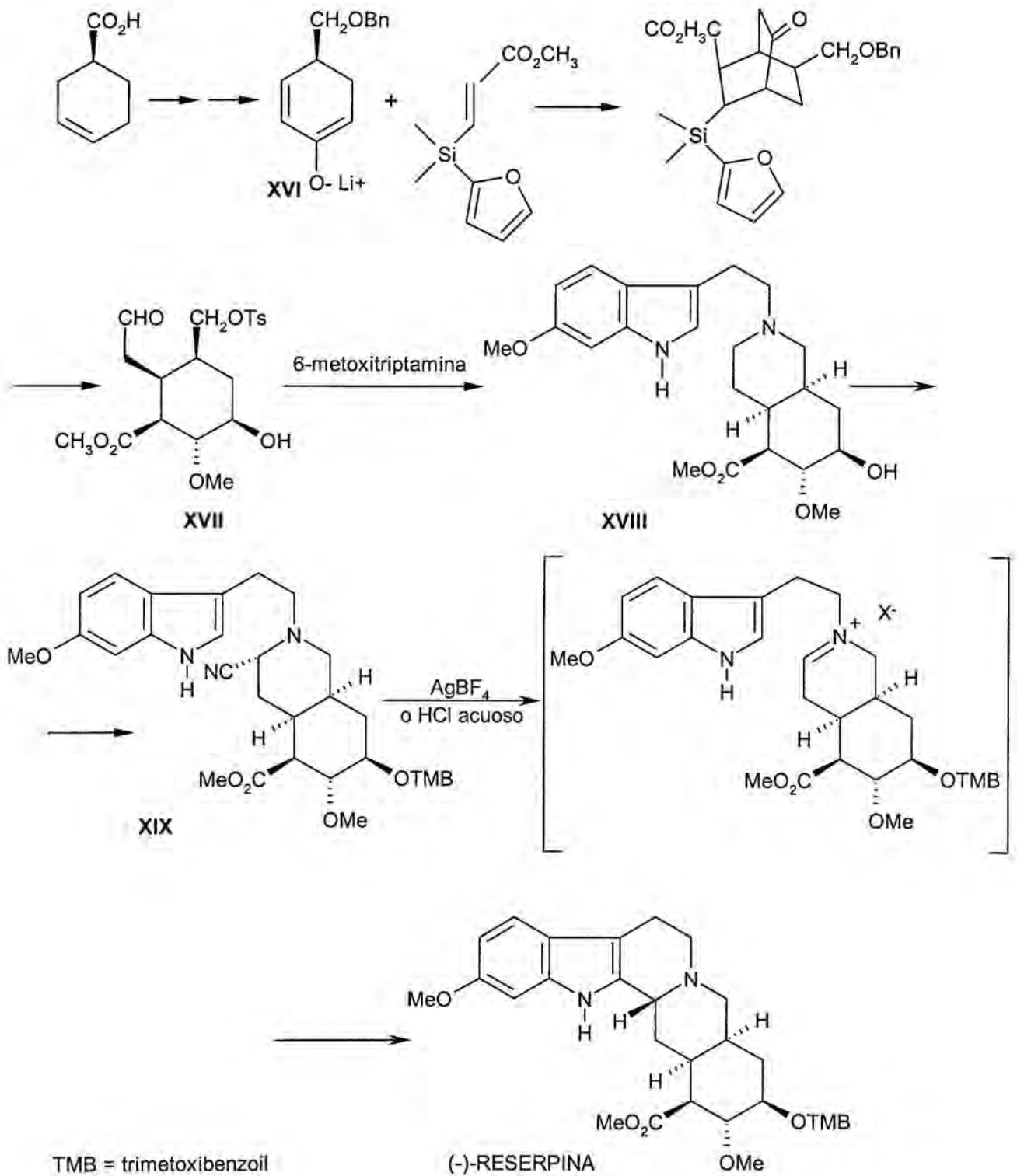
Síntesis de la (\pm)-reserpina y la (\pm)- α -yohimbina de Martin





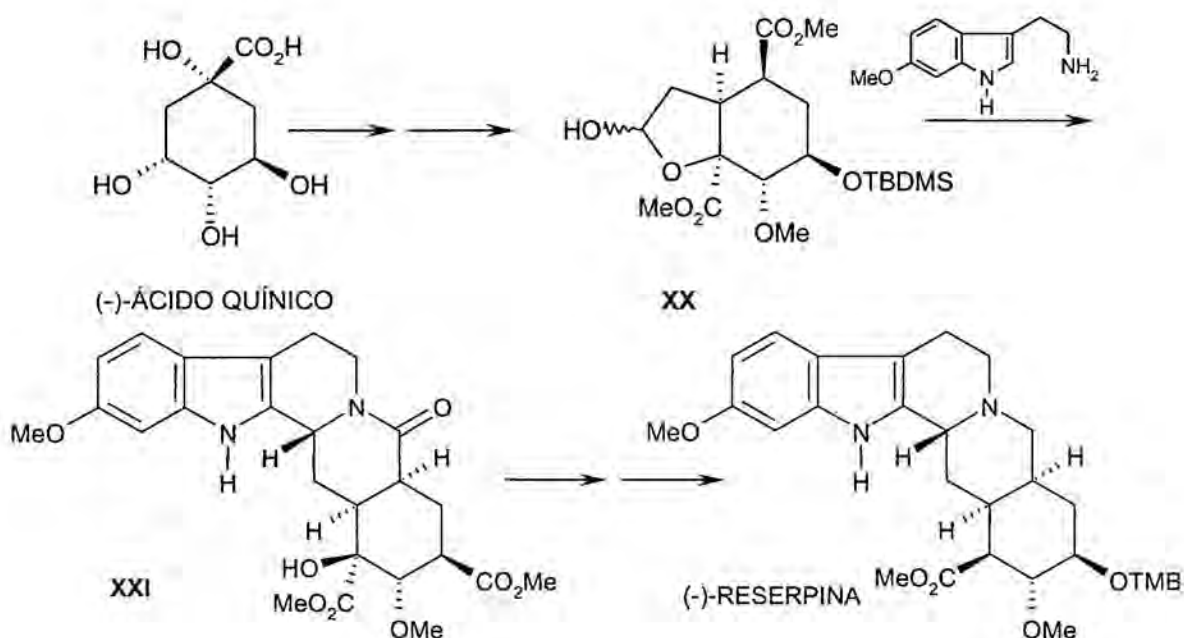
Por el contrario, sólo se han descrito dos secuencias sintéticas que conducen a la (-)-reserpina como único isómero con la configuración absoluta correcta en todos sus centros estereogénicos. La síntesis estereoespecífica de Stork,¹⁰ se basa en la construcción de un sistema **XVII** que contiene los 5 centros asimétricos presentes en el anillo E de la misma. Partiendo del ácido 3-ciclohexenocarboxílico ópticamente puro, se realiza la transformación en la sal de litio de la 4-benciloximetilciclohexenona **XVI**, requerida para la posterior cicloadición de Diels-Alder con el éster metílico del ácido 3-(2-furildimetilsilil)-2-propenoico. Transformaciones posteriores conducen al intermedio **XVII**, que por reacción con la 6-metoxitriptamina propociona el compuesto **XVIII**. El cierre del anillo C por formación del enlace C2-C3 se realiza a través de una sal de iminio generada a partir del α-aminonitrilo **XIX** en presencia de tetrafluoroborato de plata o en disolución de THF y HCl acuoso. En estas condiciones la aproximación del núcleo indólico tiene lugar de forma tal que se obtiene la configuración absoluta presente en el C3 de la reserpina natural.

Síntesis de la (-)-reserpina de Stork



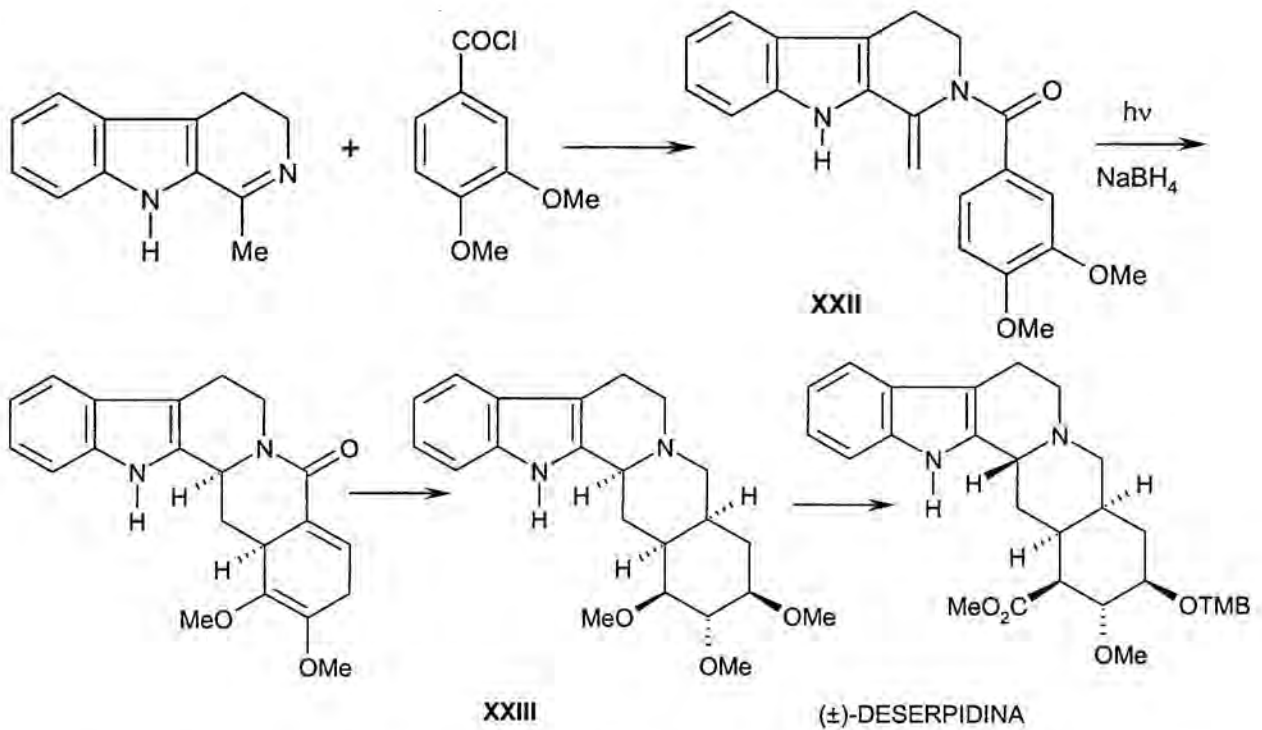
La estrategia propuesta por el grupo de Hanessian⁹ en 1997 para la síntesis total de la (-)-reserpina, consiste en la utilización del ácido quínico como precursor quiral para la construcción del intermedio **XX** con la estereoquímica adecuada y precursor del anillo E. La posterior condensación con la 6-metoxitriptamina condujo a la lactama **XXI**, que se transformó en la (-)-reserpina tras los adecuados reajustes funcionales.

Síntesis de la (-)-reserpina de Hanessian



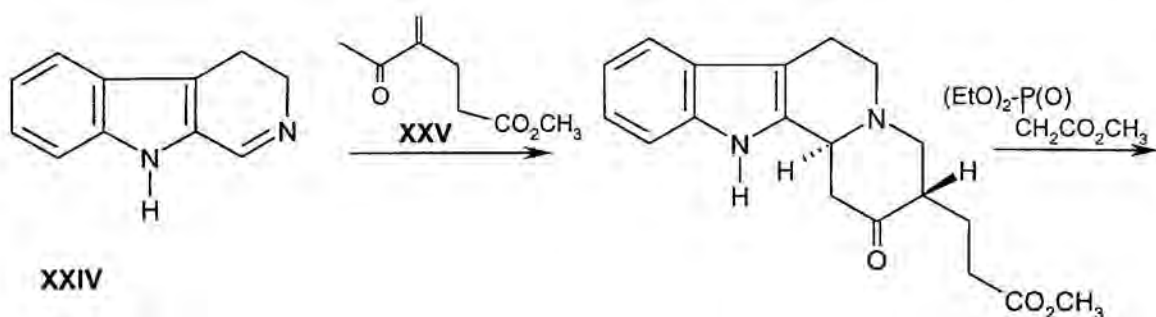
Ninomiya y colaboradores,¹⁴ publicaron en el año 1984 una síntesis total formal de la (±)-deserpina en la que tiene lugar el cierre del anillo D en la última etapa de elaboración del esqueleto, a través de la fotociclación reductiva de una enamida **XXII** para conducir, después de diversas transformaciones funcionales, al hidroxiéster **XXIII**, el cual constituye un conocido precursor sintético de la (±)-deserpina. Esta estrategia se ha empleado en la síntesis de diversos alcaloides de este tipo.

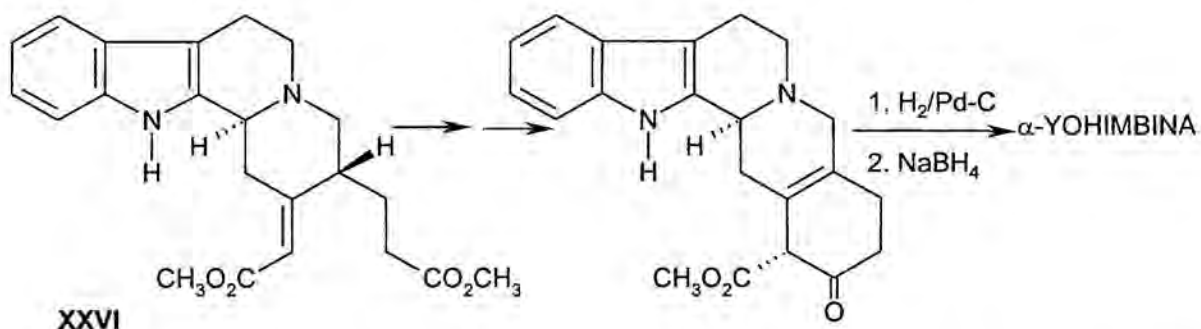
Síntesis de la (±)-deserpídina de Ninomiya



Dentro de los alcaloides del tipo yohimbina, también resumiremos las síntesis más representativas encontradas en la bibliografía. Kuehne,¹⁵ basándose en los trabajos iniciados por Szántay,¹⁶ describió en 1991 la síntesis total de los alcaloides de tipo yohimbina, a través de la anelación de una dihidro- β -carbolina **XXIV** con una metil vinil cetona **XXV** adecuadamente sustituida. Finalmente, una reacción de Wittig permitió obtener el diéster olefinico **XXVI**, que tras una ciclación de tipo Dieckmann seguida de reducción del doble enlace y del grupo carbonilo condujo a la α -yohimbina esperada.

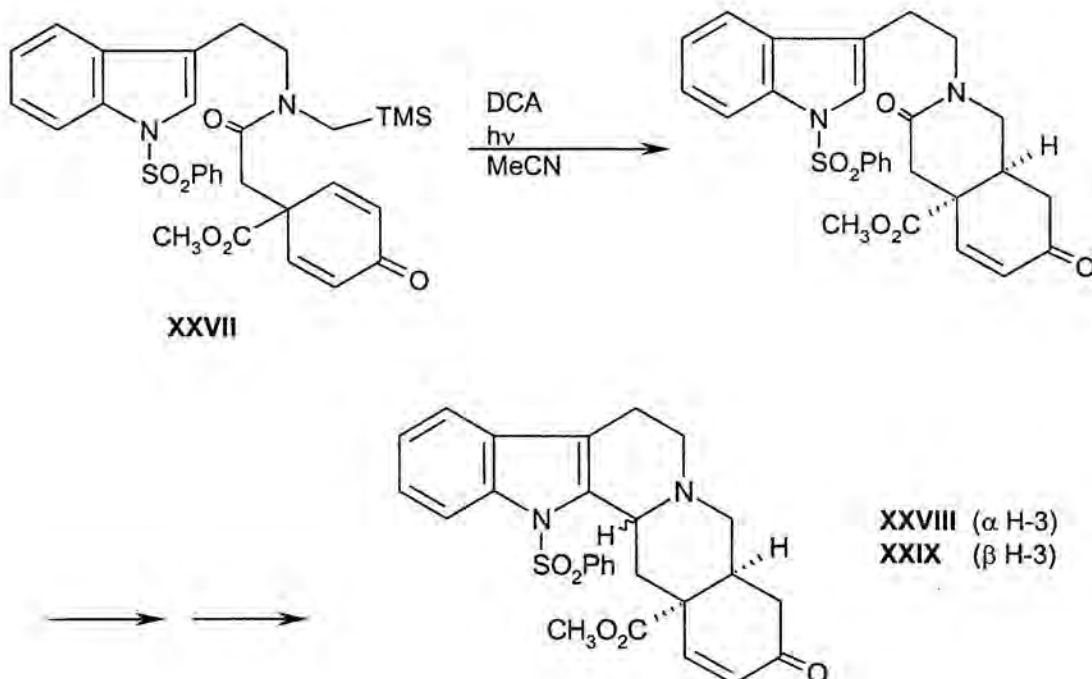
Síntesis de la α -yohimbina de Kuehne





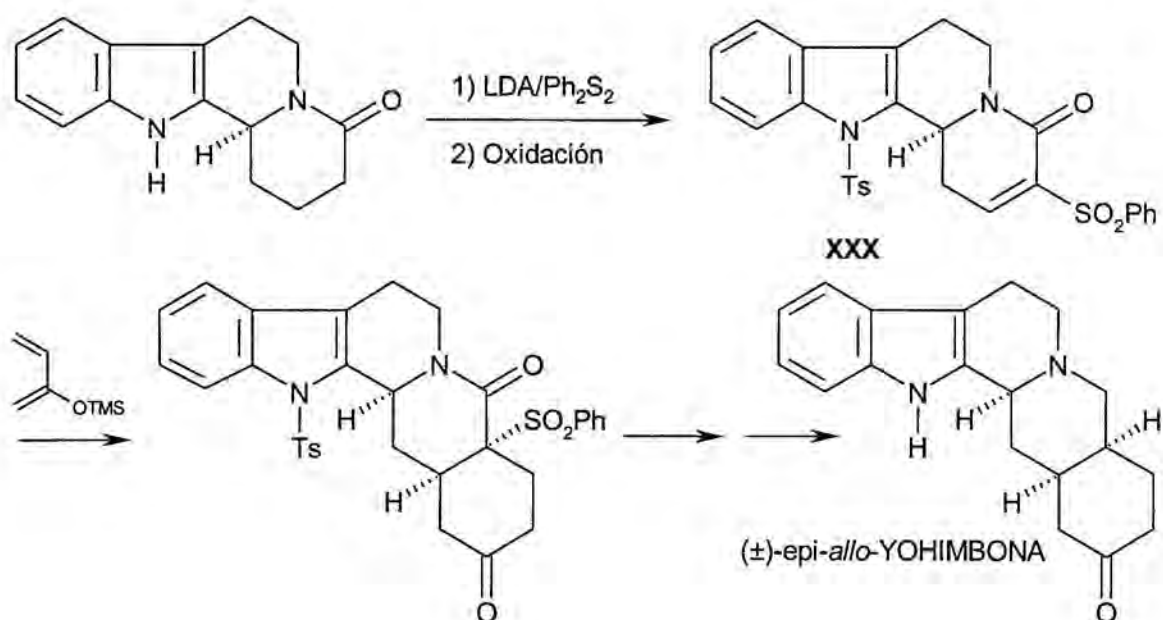
En el contexto de la síntesis de yohimbanos funcionalizados en el anillo E, Jung y Mariano¹⁷ sintetizaron el núcleo bicíclico de isoquinolina a través de un proceso de ciclación radicalaria fotoinducida de una benzoquinona adecuadamente sustituida **XXVII** y posterior formación del sistema pentacíclico mediante la reacción de Bischler-Napieralski para conducir a las yohimbenonas **XXVIII** y **XXIX**, epímeros en el carbono C-3.

Síntesis de yohimbenonas de Jung y Mariano



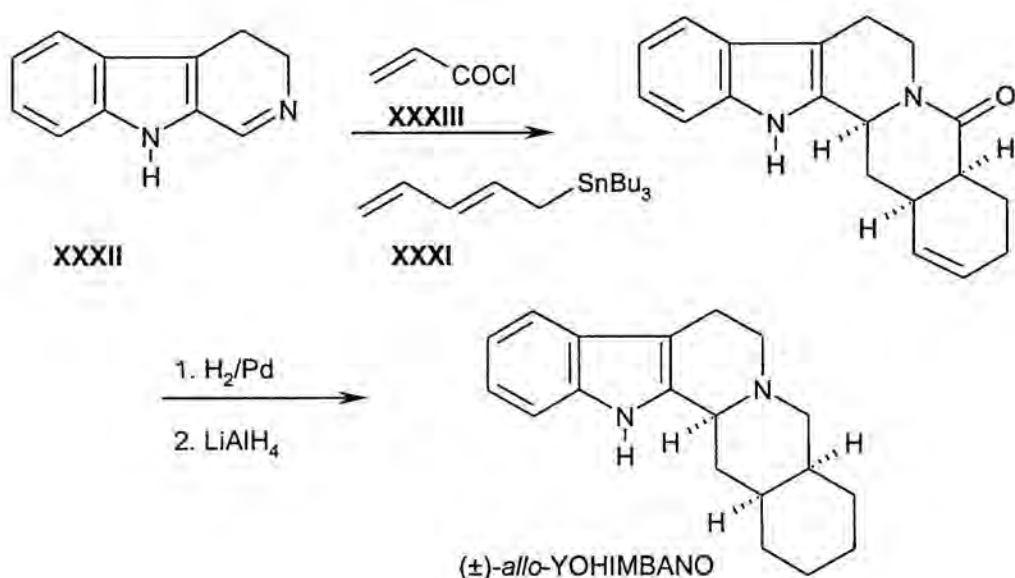
En 1992 d'Angelo desarrolló una nueva metodología para la síntesis de alcaloides *Yohimbe*.¹⁸ A continuación se representa la síntesis de la (\pm)-3-epi-*allo*-yohimbona en la cual la formación del anillo E se lleva a cabo mediante una reacción de Diels-Alder entre una lactama tetracíclica **XXX**, que contiene un anillo de 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona, y el 2-trimetilsililoxi-1,3-butadieno.

Síntesis de la (\pm)-3-epi-*allo*-yohimbona de d'Angelo



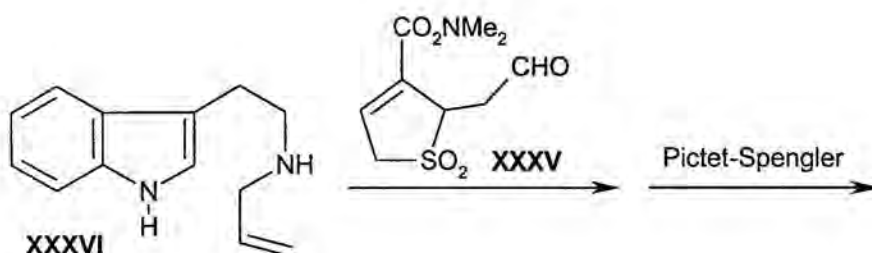
Posteriormente, Yamaguchi y colaboradores¹⁹ han descrito una nueva metodología de bicicloanelación para la síntesis de alcaloides de tipo yohimbano en la que la formación de los anillos D y E tiene lugar en una única etapa. La síntesis implica la reacción "one-pot" de tres fragmentos, el 2,4-pentadieniltributilestaño (**XXXI**), la 3,4-dihidro- β -carbolina (**XXXII**) y el cloruro de acrililo (**XXXIII**), tal como se representa en la siguiente figura.

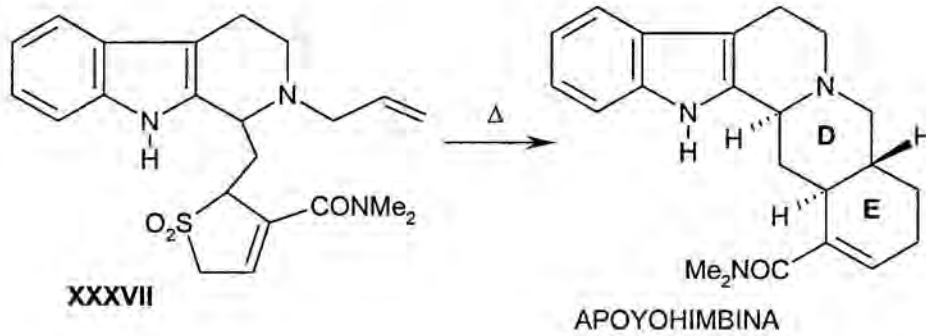
Síntesis del (±)-allo-yohimbano de Yamaguchi



Otra estrategia reciente es la desarrollada por Leonard y colaboradores²⁰ para la síntesis de apoyohimbinas a partir del 3-dimetilcarbamoil-2-(formilmetil)-3-sulfoleno mediante una síntesis tándem "one-pot" Pictet-Spengler–Diels-Alder. Así, el aldehído **XXXV**, por reacción con la 1-alilriptamina (**XXXVI**) seguida de ciclación de Pictet-Spengler, da lugar al intermedio **XXXVII**. El tratamiento térmico de este intermedio conduce a la formación de un sistema conjugado que, a través de una cicloadición de Diels-Alder intramolecular, da lugar a los anillos D y E en la etapa final de la secuencia sintética.

Síntesis de apoyohimbinas de Leonard

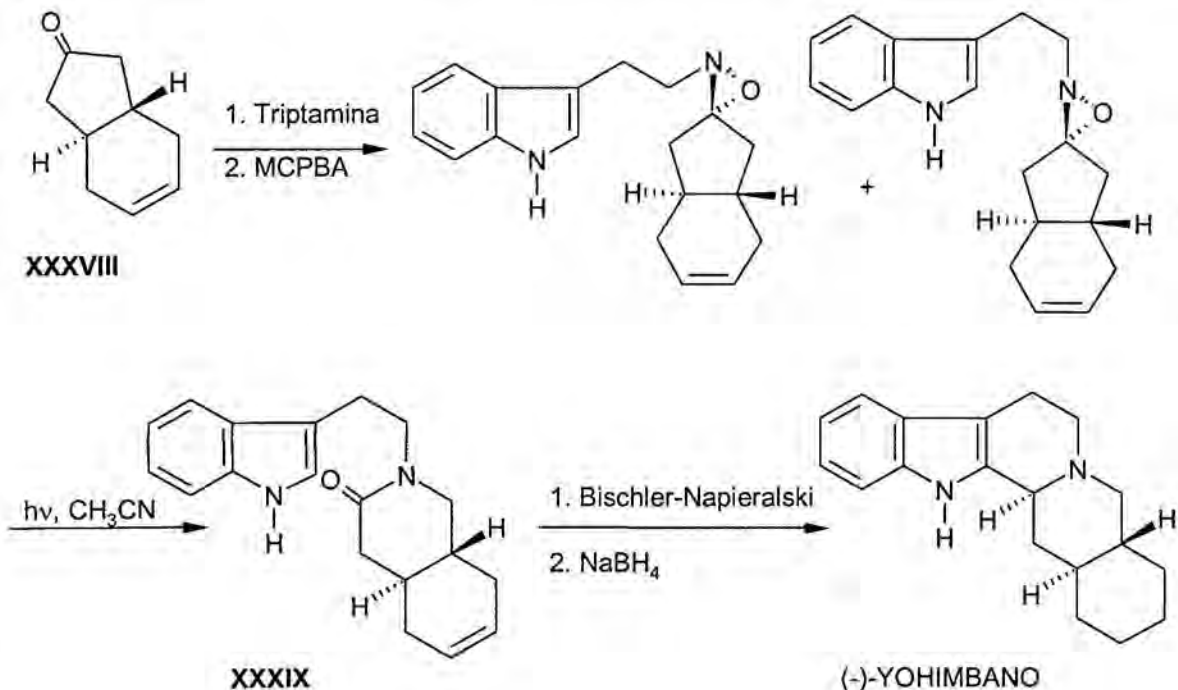




Finalmente, a partir de un mismo intermedio inicial, Aubé²¹ ha descrito la síntesis asimétrica total de la (+)-yohimbina, la (-)-yohimbina, el (-)-yohimbano y el (+)-*allo*-yohimbano.

Así por ejemplo, en la síntesis del (-)-yohimbano el compuesto clave para la formación del sistema bicíclico de hidroisoquinolina intermedia es la cetona **XXXVIII**. Ésta se condensa con la triptamina y se oxida obteniéndose una mezcla de oxaziridinas epiméricas en el N. Este estereocentro desaparece durante la conversión de las oxaziridinas en la lactama **XXXIX**, llevada a cabo a través de una reacción fotoquímica. Tras una ciclación de Bischler-Napieralski y posterior hidrogenación se llega al (-)-yohimbano, tal como muestra el esquema representado.

Síntesis del (-)-yohimbano de Aubé



1.3. Precedentes bibliográficos en la síntesis de alcaloides de la familia de las Manzaminas.

Otro grupo de alcaloides que poseen el sistema de *cis*-hidroisoquinolina en su estructura son las manzaminas,⁴ alcaloides marinos aislados por primera vez en 1986 por Higa⁵ y Nakamura⁶ a partir de esponjas de las costas de Okinawa. El primer miembro de esta familia que se aisló, la manzamina A, ha sido objeto de numerosos estudios sintéticos, debido por una parte a su probada actividad farmacológica como antitumoral y antibacteriano, y por otra a su estructura molecular única. La manzamina A es un compuesto policíclico constituido por un sistema heterocíclico de β -carbolina unido a un núcleo pentacíclico de pirrolo[2,3-*l*]isoquinolina condensado a anillos de 8 y 13 miembros.

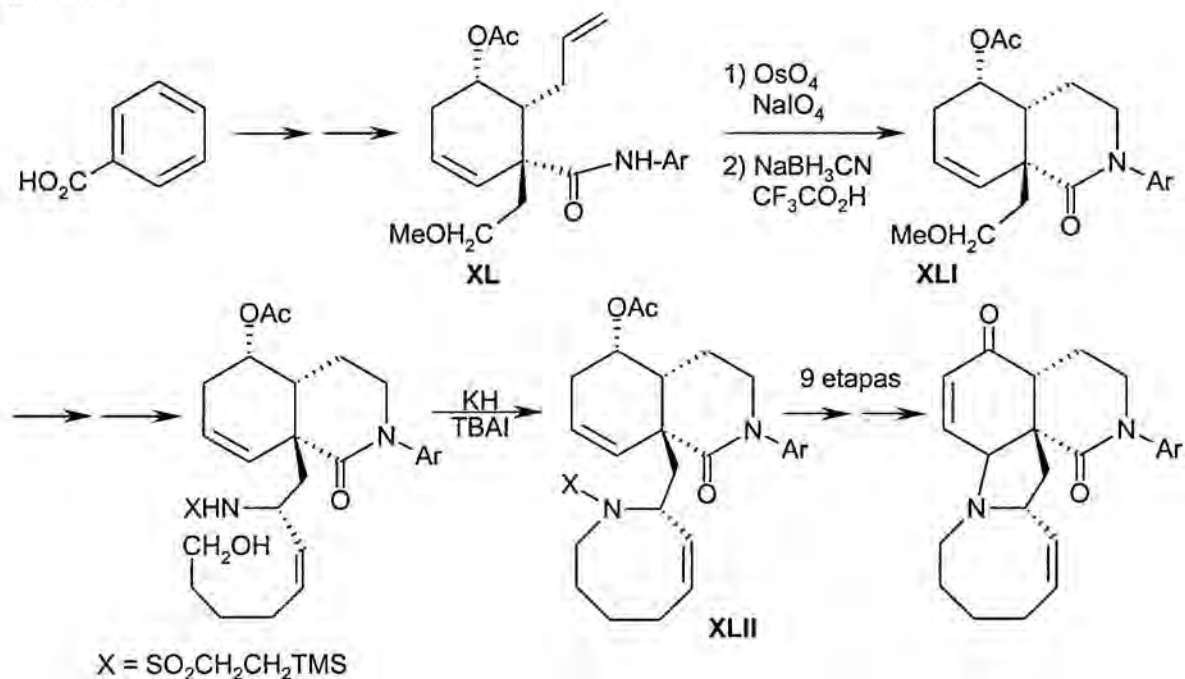


Diversos autores han descrito aproximaciones sintéticas a intermedios potenciales para la síntesis de la manzamina A. Hasta el momento se han descrito 5 aproximaciones sintéticas a sistemas tetracíclicos que poseen los anillos ABCD o ABCE y diversas aproximaciones a sistemas tricíclicos con los anillos ABC o ABD.

En la mayoría de estas aproximaciones una de las etapas claves es la formación del núcleo de *cis*-hidroisoquinolina, para lo cual los diversos autores utilizan distintas metodologías.

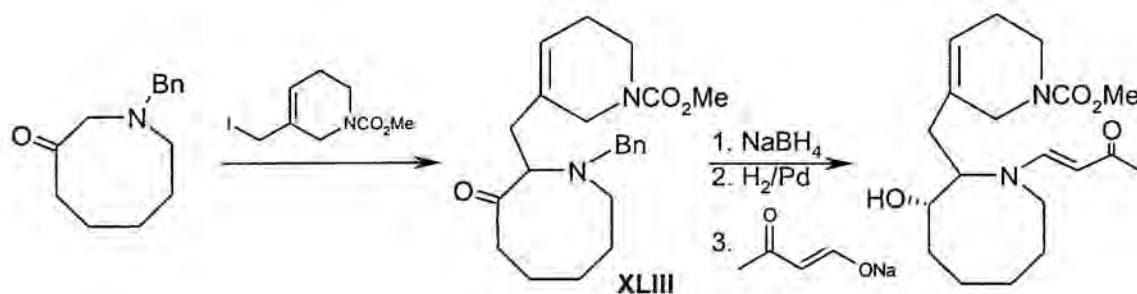
La estrategia más utilizada es la formación del sistema de *cis*-hidroisoquinolina mediante una reacción de Diels-Alder, ya sea intermolecular, como en las síntesis descritas por Nakagawa²² y Simpkins,²³ o intramolecular como en las síntesis de Martin,²⁴ Pandit,²⁵ Markó²⁶ y Leonard.²⁷

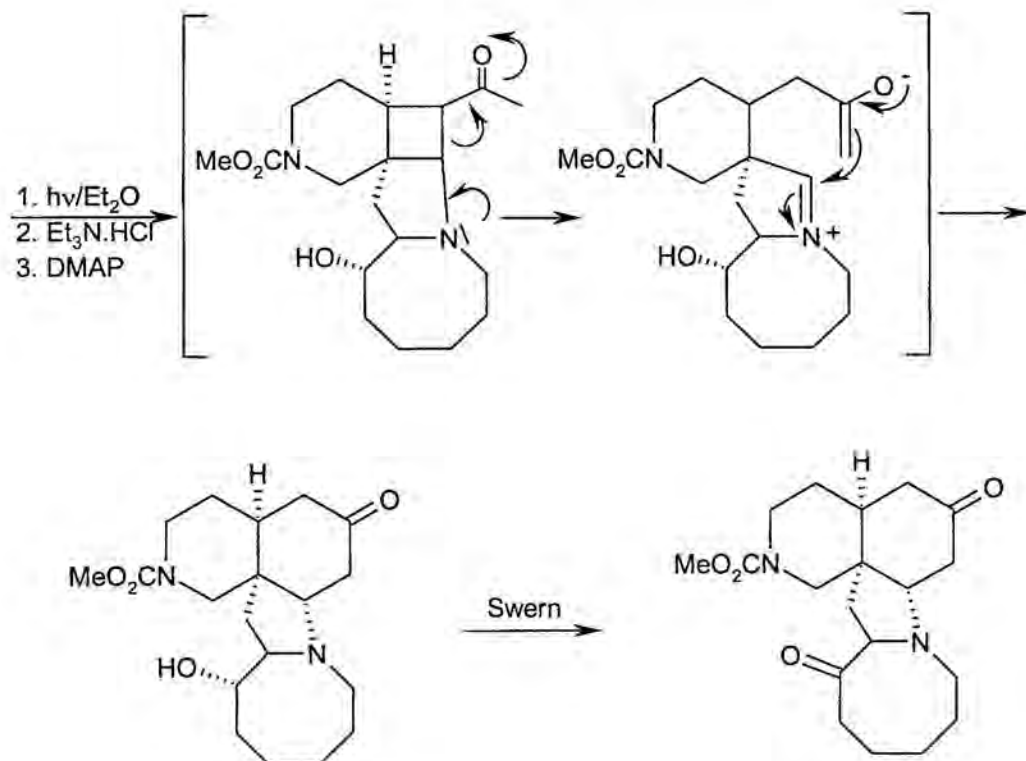
Figura 1.7



Posteriormente Winkler,³¹ utilizando una estrategia diferente desde el punto de vista conceptual, realizó una síntesis de un intermedio tetracíclico a partir del anillo E de azocina. La secuencia sintética principal consiste en realizar una fotociclación intramolecular [2+2] de un vinílogo de amida (XLIII) seguida de fragmentación de retro-Mannich y posterior ciclación de Mannich, tal como se representa en la siguiente figura 1.8.

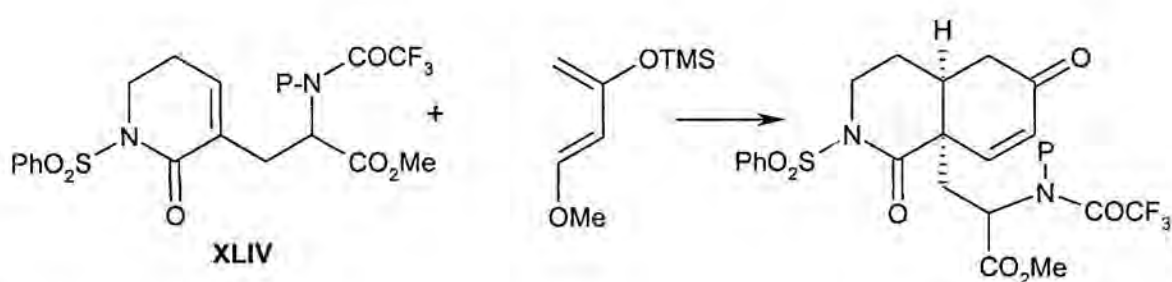
Figura 1.8



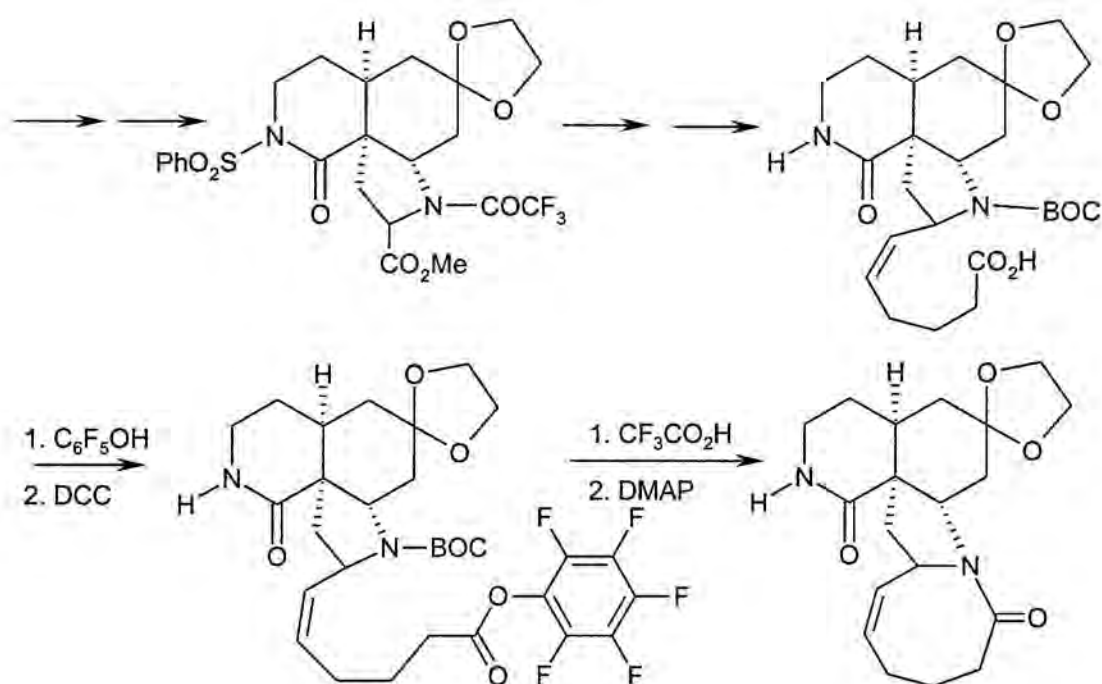


Nakagawa y colaboradores²² utilizan una aproximación en la que interviene una reacción de cicloadición para conseguir un intermedio tetracíclico ABCE. A partir de una 5,6-dihidro-2-piridona adecuadamente sustituida (**XLIV**), que actúa de dienófilo frente al dieno de Danishefsky, se construye el sistema de *cis*-hidroisoquinolina, el cual, tras las transformaciones funcionales necesarias, permite obtener el tetraciclo deseado.

Síntesis de Nakagawa

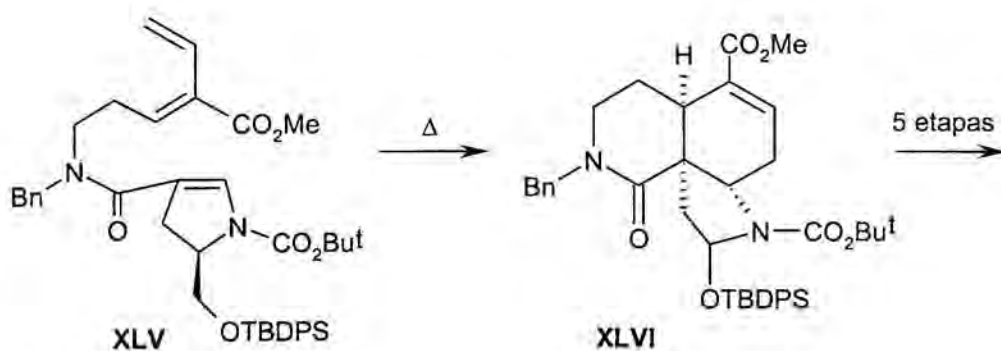


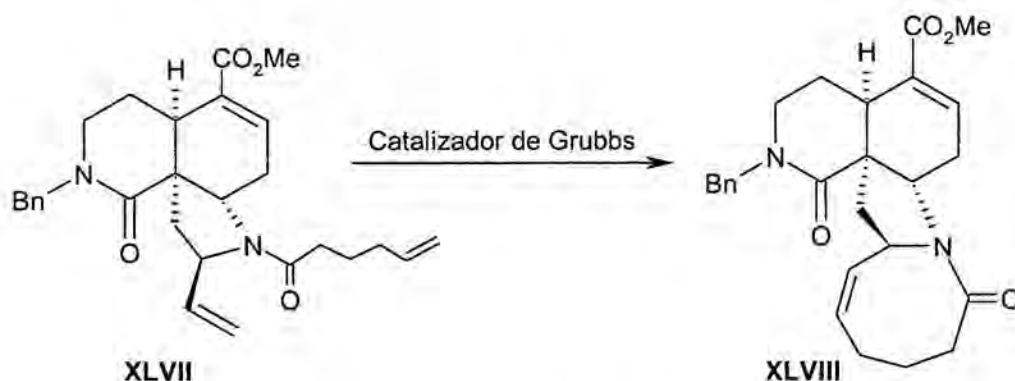
P = MOM o SEM



Martin²⁴ y Pandit,²⁵ también han llegado a construir el sistema tetracíclico ABCE. Martin y colaboradores^{24c} lo han sintetizado de forma enantioméricamente pura utilizando una reacción intramolecular de Diels-Alder del vinílogo de imida **XLV** para conseguir el núcleo de pirroloisoquinolina **XLVI**. La posterior transformación de **XLVI** en **XLVII** en 5 etapas, seguida de una anelación vía metátesis de olefinas en presencia del catalizador de Grubbs ($\text{Mo}(\text{CHCMe}_2\text{Ph})[\text{N}-2,6\text{-iPr}_2\text{C}_6\text{H}_3][\text{OCMe}(\text{CF}_3)_2]_2$), permite obtener el compuesto tetracíclico final **XLVIII**.

Síntesis de Martin

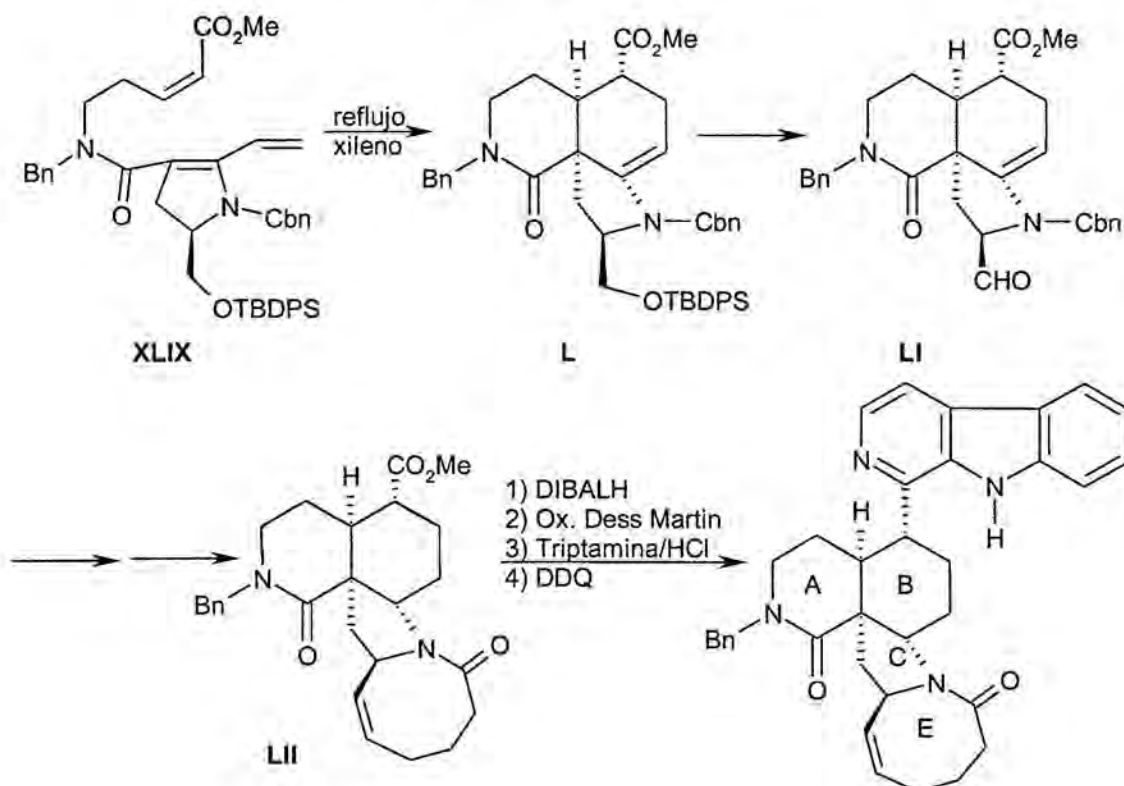




Por otro lado, Pandit^{25c} ha sintetizado un tetraciclo ABCE a través de la ciclación intramolecular de Diels-Alder del trieno **XLIX**, el cual conduce mayoritariamente al compuesto tricíclico esperado **L** debido a interacciones estéricas.

El cierre del anillo E de azocina a partir del aldehído **LI** conduce en 3 etapas a la obtención de **LII**. Finalmente, la introducción del anillo de β-carbolina proporciona el compuesto final representado en la figura siguiente:

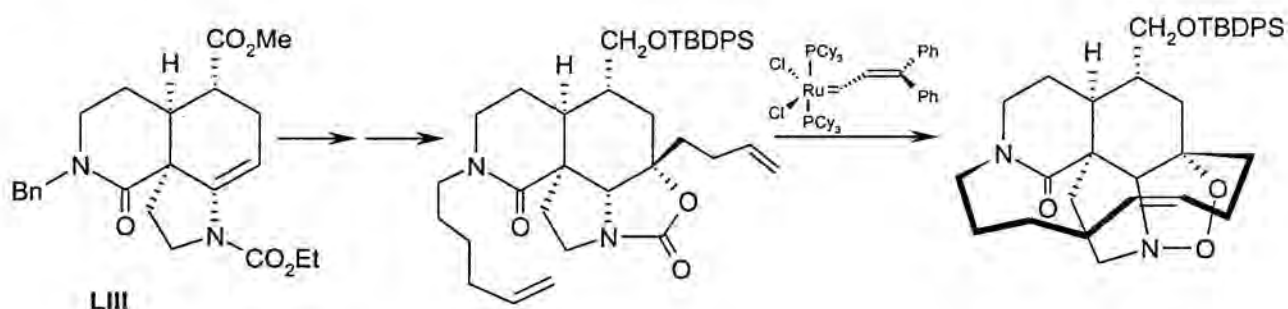
Síntesis de Pandit



1.3.2. Síntesis de sistemas tetracíclicos ABCD

Pandit y colaboradores^{25d} también describieron en 1994 la primera síntesis del sistema tetracíclico ABCD, que incorpora el anillo D de 13 miembros. Partiendo de un sistema de pirroloisoquinolina **LIII** sintetizado de forma análoga a la descrita más arriba, realizaron la ciclación del anillo macrocíclico utilizando una reacción de metátesis de olefinas catalizada por un carbeno de rutenio según la metodología descrita por Grubbs.³⁴

Figura 1.9



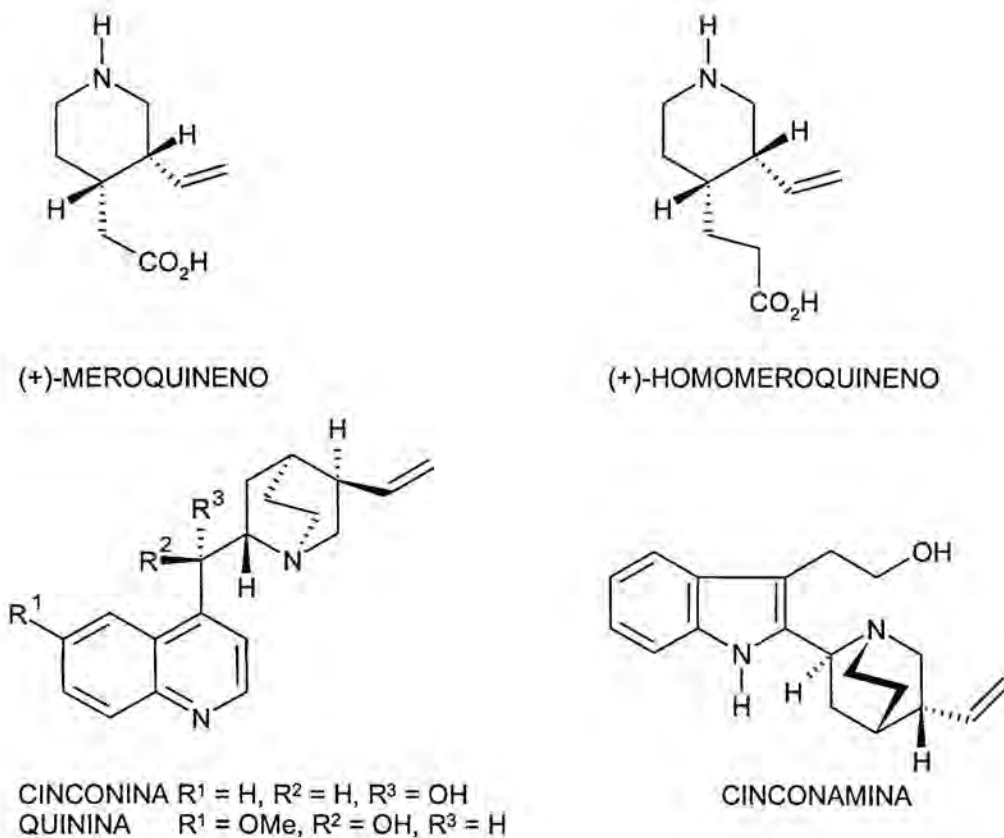
1.4. Precedentes bibliográficos en la síntesis de piperidinas 3,4-disustituidas

Tal como comentábamos en la introducción de este capítulo, las piperidinas 3,4-disustituidas también tienen interés en la síntesis de productos naturales, entre ellos los alcaloides indólicos del grupo de la corinanteína y la heteroyohimbina,³⁵ los alcaloides del grupo *Strychnos*^{36,37} o los alcaloides del tipo *Cinchona*,⁷ como la quinina y la cinconamina, que hemos mencionado en la introducción de este capítulo. Un producto de degradación de estos últimos alcaloides, el meroquineno, constituye un intermedio interesante biogénicamente ya que aparece en las primeras etapas de la biosíntesis de muchos de estos productos naturales, por lo que trataremos de él más ampliamente.

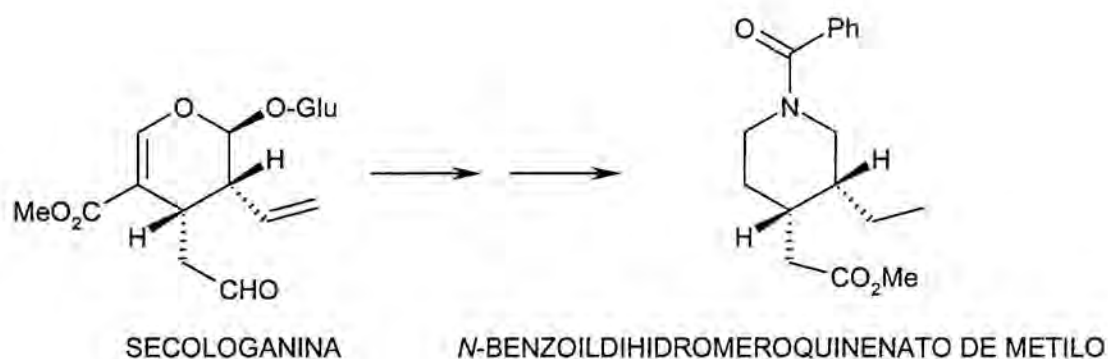
1.4.1. Síntesis del meroquineno

El meroquineno, no sólo posee importancia por sí mismo, sino también como precursor en la síntesis de diversos alcaloides del tipo *Cinchona*, como la quinina y la cinconamina, de gran importancia por sus propiedades farmacológicas.⁷ Las primeras síntesis clásicas de este grupo de alcaloides utilizaban el homomeroquineno,³⁸ mientras que las más recientes utilizan el meroquineno en forma racémica o enantioméricamente pura.³⁹

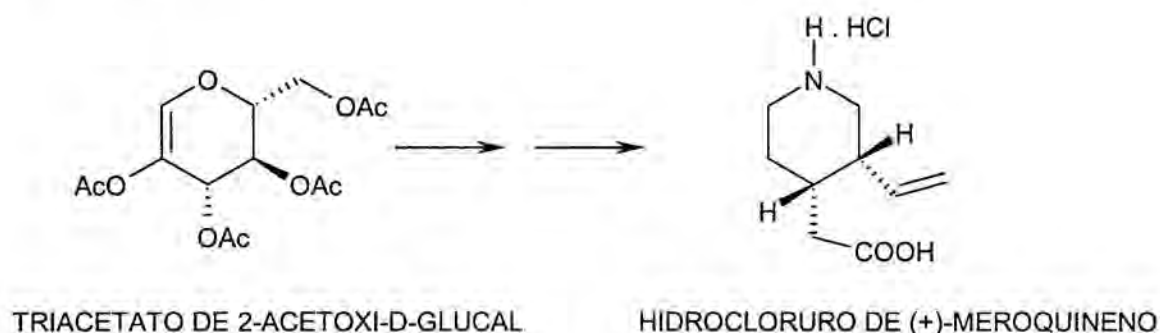
Figura 1. 10



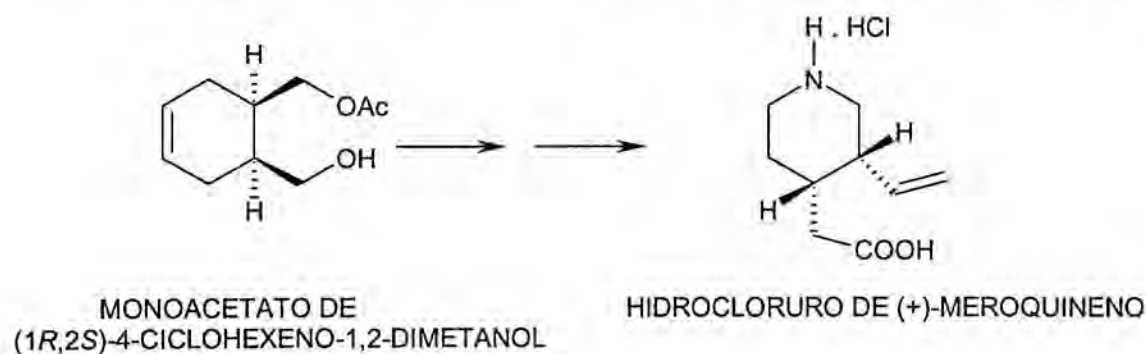
Se han descrito numerosas síntesis del meroquineno en forma racémica.⁴⁰ En un caso la resolución del intermedio racémico permitió la obtención de los dos enantiómeros: el (+) natural y el (-) no natural.^{40a} Brown y Leonard⁴¹ han descrito una síntesis de precursores del meroquineno que conserva la integridad estereoquímica del producto inicial, en este caso la secologanina, la cual contiene en su totalidad el esqueleto carbonado del (+)-meroquineno con la configuración correcta en todos sus centros estereogénicos.



Posteriormente, Hanessian⁴² ha descrito una síntesis enantioselectiva del (+)-meroquineno en la que los grupos vecinos vinilo y carboximetilo se introducen eficazmente utilizando un precursor quiral derivado de la D-glucosa, el triacetato de 2-acetoxi-D-glucal.

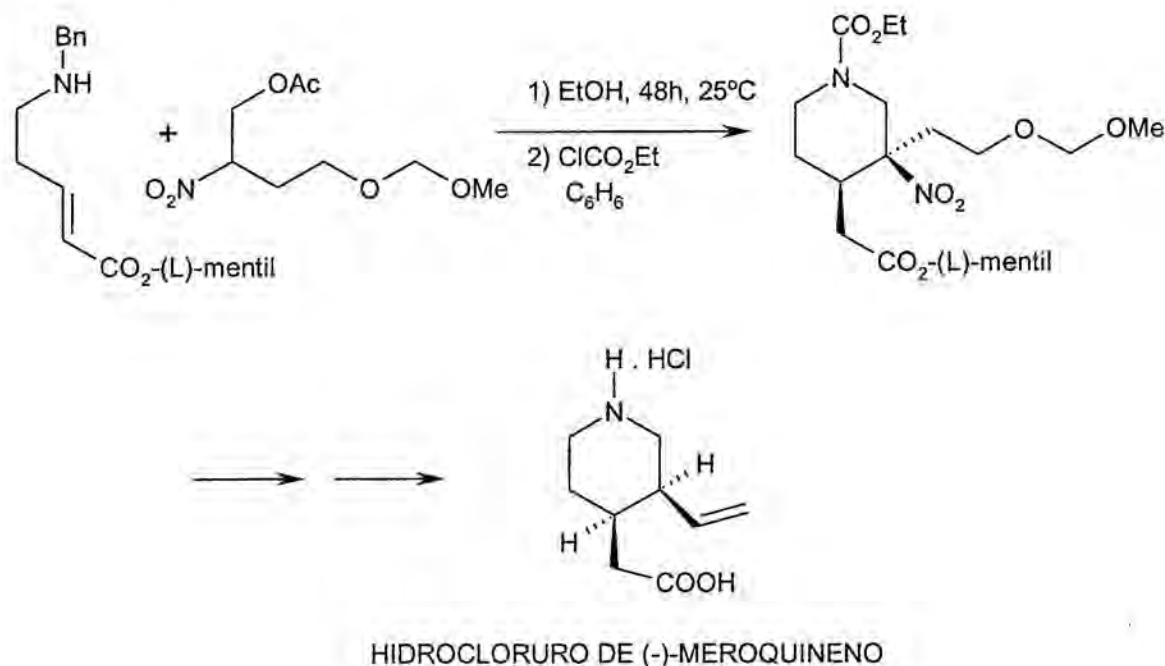


Simultáneamente se ha descrito una síntesis estereocontrolada del (+)-meroquineno a partir del monoacetato de (1*R*,2*S*)-4-ciclohexeno-1,2-dimetanol.⁴³



Recientemente, se ha publicado una síntesis enantioselectiva del enantiómero no natural, el (-)-meroquineno, a través de una metodología que implica una reacción

de Michael tándem utilizando el (-)-mentol como auxiliar quiral.⁴⁴ Según los autores, la misma metodología permitiría la obtención del enantiómero natural.



1.5. Objetivos

El presente trabajo representa el inicio de una serie de estudios encaminados al desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de alcaloides que contienen en su estructura el núcleo de *cis* o *trans*-isoquinolina parcialmente reducido, o bien el núcleo de piperidinas *cis* o *trans*-3,4-disustituidas.

La metodología que nos proponemos poner a punto, implica la formación de sistemas bicíclicos de *cis*-isoquinolina mediante la reacción de Diels-Alder entre una 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona como dienófilo y un dieno adecuadamente funcionalizado. La posterior ruptura oxidativa del anillo carbocíclico presente en el núcleo de isoquinolina daría lugar a la obtención de piperidinas 3,4-disustituidas diversamente funcionalizadas en estas posiciones.

El plan de trabajo que nos planteamos llevar a cabo puede resumirse en los siguientes objetivos:

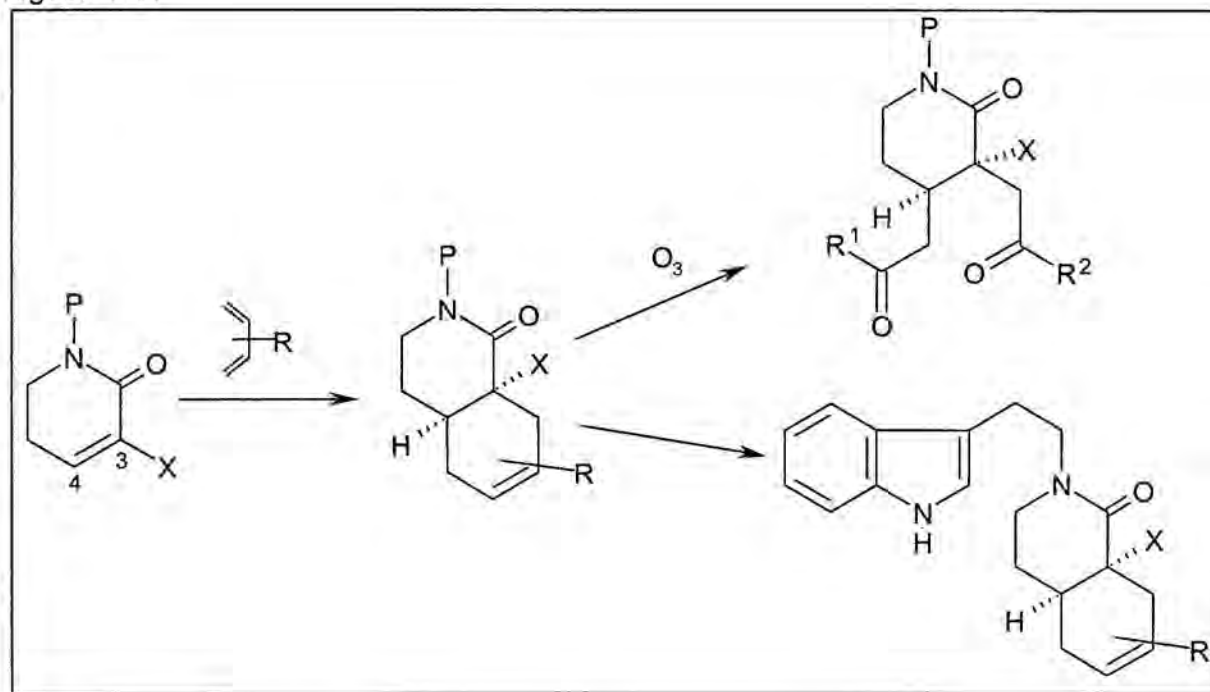
1. Síntesis de las 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridonas necesarias.

2. Estudio de la reacción de Diels-Alder entre las 5,6-dihidropiridonas y diferentes dienos diversamente funcionalizados.
3. Ruptura oxidativa de los sistemas de octahidroisoquinolina.
4. Preparación de sistemas de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizina.

1.5.1. Síntesis de 5,6-dihidropiridonas

El primer objetivo propuesto consiste en la preparación de los dienófilos adecuados para realizar las cicloadiciones de Diels-Alder, las 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridonas. Partiendo de la δ -valerolactama (**1**), el primer paso consistiría en la búsqueda de un grupo protector del nitrógeno piperidínico que cumpliera los requisitos siguientes:

Figura 1.11

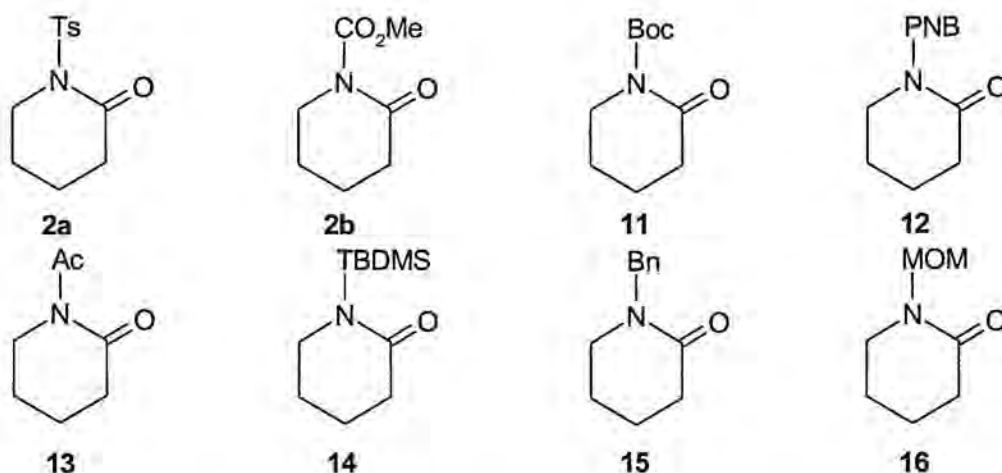


- Favorecer la formación del doble enlace C3-C4 con rendimientos aceptables.
- Favorecer la posterior reacción de Diels-Alder.

Así, se sintetizarían en un principio las δ -valerolactamas sustituidas en 1 con los grupos *p*-toluensulfonilo (**2a**), metoxicarbonilo (**2b**), *t*-butoxicarbonilo (**11**), *p*-

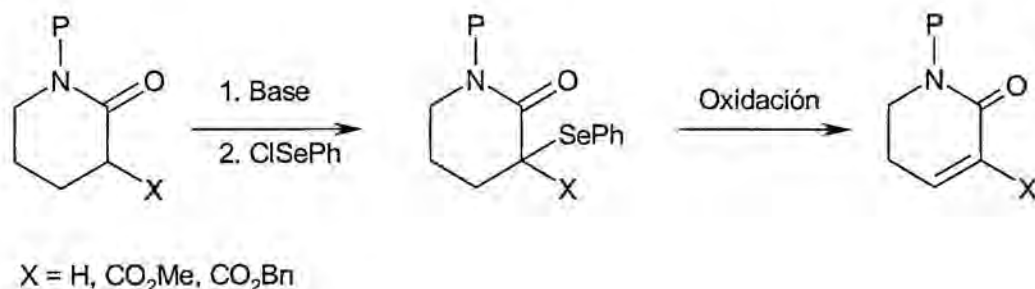
nitrobenzoilo (**12**), acetilo (**13**), *tert*-butildimetilsililo (**14**), bencilo (**15**) y metoximetilo (**16**).

Figura 1.12



A partir de estas 2-piperidonas diversamente sustituidas se procedería a la formación de las 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridonas necesarias como dienófilos en la reacción de Diels-Alder. La síntesis de éstas se planteó por generación del doble enlace a través de la introducción de un grupo fenilselánico o fenilsulfanilo, oxidación y posterior eliminación del grupo fenilsulfínico o fenilselinilo resultante. La secuencia sintética para la formación de las dihidropiridonas necesarias se resume en la figura 1.15.

Figura 1.15

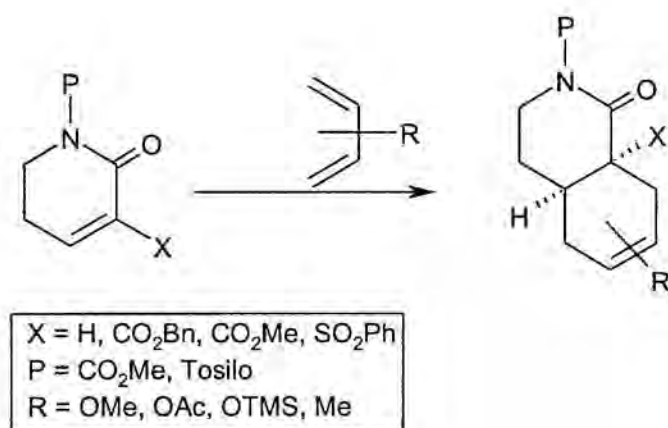


1.5.2. Estudio de la reacción de Diels-Alder entre las 5,6-dihidropiridonas y diferentes dienos diversamente funcionalizados

Una vez sintetizados los dienófilos correspondientes, el siguiente paso que se planteaba era el de comprobar su reactividad frente a diversos dienos, en condiciones tanto térmicas como de catálisis por ácidos de Lewis. Los dienos elegidos fueron el dieno de Danishefsky, el 1-acetoxi-1,3-butadieno, el 1-metoxi-1,3-butadieno, el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, el 2,3-dimetil-1,3-butadieno, el 2,4-hexadieno y el 2-metil-1,3-butadieno.

En primer lugar se realizarían los ensayos con un dieno altamente reactivo como es el dieno de Danishefsky, para dar paso a continuación a reacciones de cicloadición con dienos menos activados. Los ensayos se llevarían a cabo utilizando los dienófilos no sustituidos en la posición 3, y posteriormente, activándolos con un grupo atractor de electrones en la posición 3. Los grupos que se utilizarían como activadores serían el benciloxicarbonilo, el metoxicarbonilo y el grupo fenilsulfinilo (ver figura 1.16).

Figura 1.16

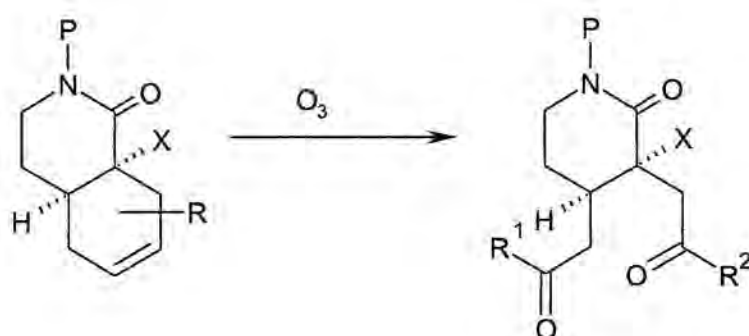


1.5.3. Ruptura oxidativa del doble enlace C6-C7 para la obtención de piperidonas 3,4-disustituidas

La preparación de las piperidinas 3,4-disustituidas fue el siguiente objetivo que nos propusimos. La reacción de Diels-Alder proporcionaba un precursor adecuado ya

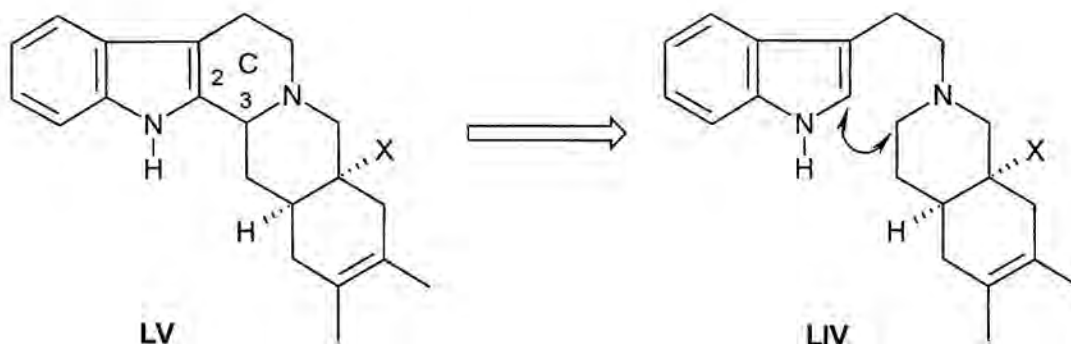
que se genera una insaturación que permite la ruptura oxidativa del anillo de ciclohexeno formado. El resultado de esta ruptura proporciona dos cadenas funcionalizadas en las posiciones 3 y 4 de la piperidina. Se estudió la viabilidad de la ruptura oxidativa con ozono sobre los aductos de Diels-Alder previamente sintetizados, y se estudiaron diferentes condiciones de eliminación de los ozónidos intermedios formados, es decir, a través de finales de reacción en condiciones reductivas u oxidativas.

Figura 1.17

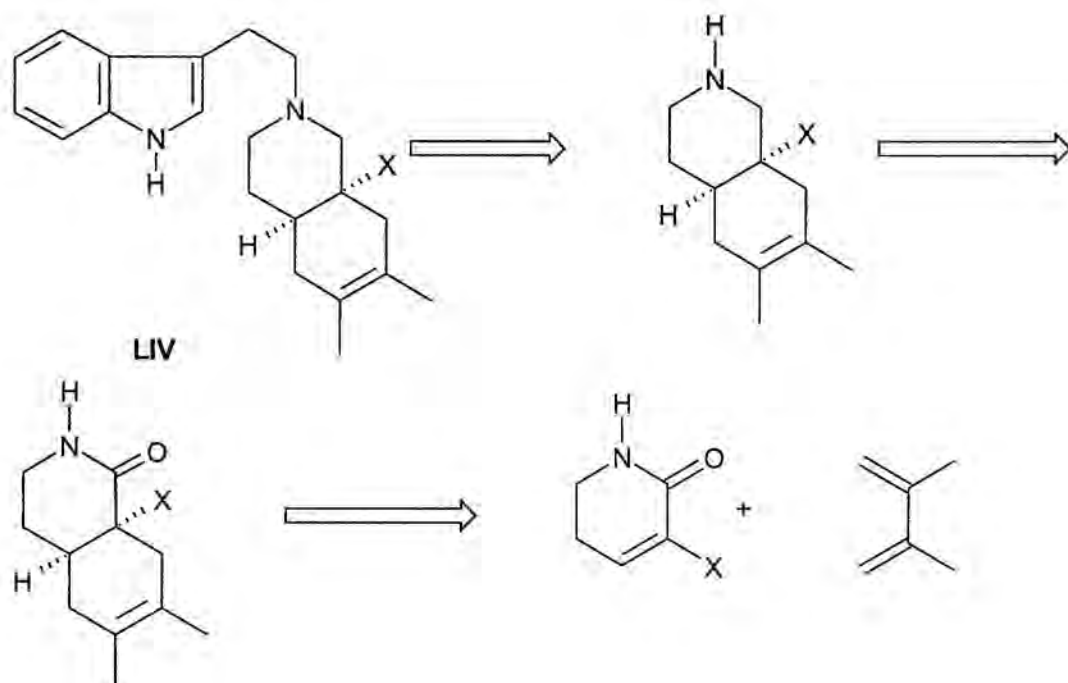


1.5.4. Preparación de sistemas de indolo[2,3-a]benzo[g]quinolizina

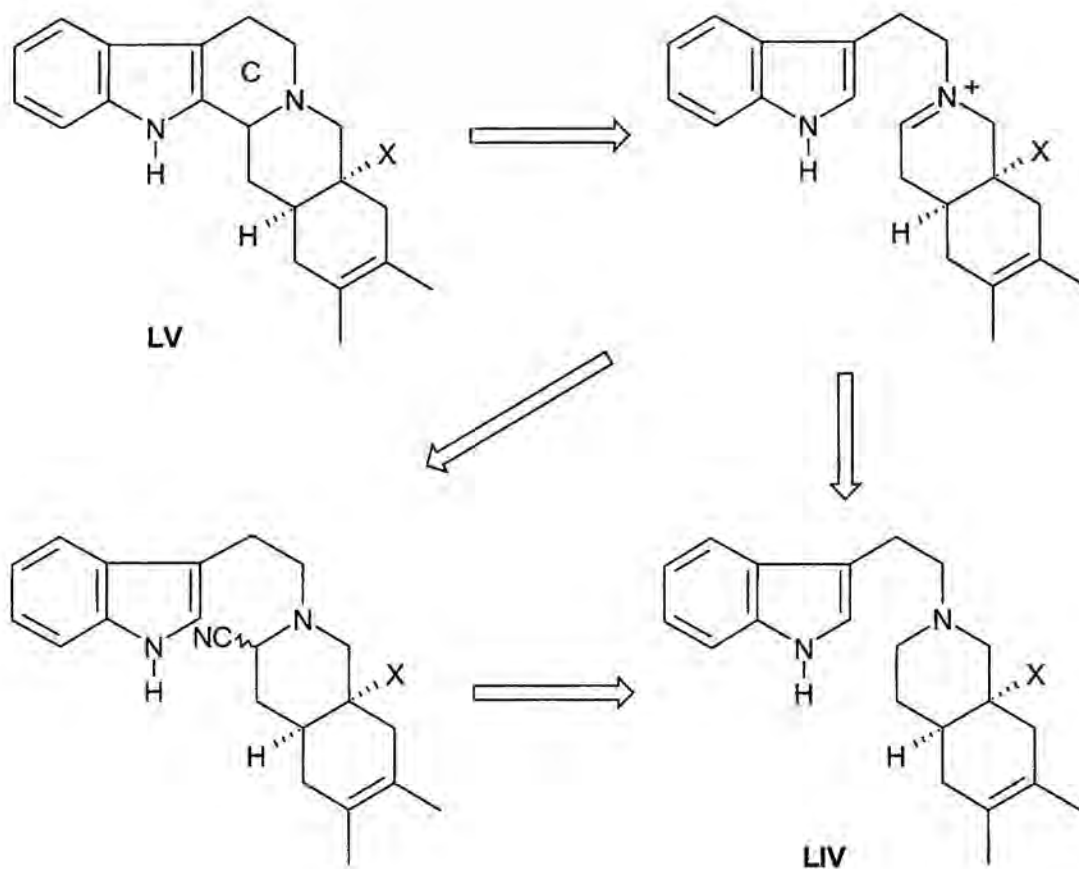
El último objetivo del presente trabajo consistiría en la preparación de sistemas de indolo[2,3-a]benzo[g]quinolizina a partir de las octahidroisoquinolinas formadas en la reacción de Diels-Alder. La obtención del núcleo pentacíclico implicaría la formación del enlace C2-C3 a partir de un sistema de 2-[2-(3-indolil)etil]isoquinolina parcialmente hidrogenado.



La síntesis de la estructura **LIV** se planteó por reacción del bromuro de triptofilo con una octahidroisoquinolina, obtenida por reducción de la lactama presente en el aducto resultante de la reacción de Diels-Alder entre una 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona y un dieno adecuado.



El cierre final del anillo C para obtener el esqueleto pentacíclico presente en **LIV** se podría llevar a cabo por ciclación sobre la posición 2 del indol de una sal de iminio, generada ya sea por tratamiento ácido de un α -aminonitrilo, preparado a partir de una indoliletilisoquinolina por reacción de Polonovski-Potier seguida de tratamiento con cianuro potásico, o bien por acción de un agente oxidante como el acetato mercúrico sobre el compuesto **LIV** (ver el esquema retrosintético siguiente):



Una vez puesta a punto esta secuencia sintética se podría llegar a la consecución de intermedios de compuestos naturales utilizando como productos de partida dienos y dienófilos adecuadamente sustituidos.

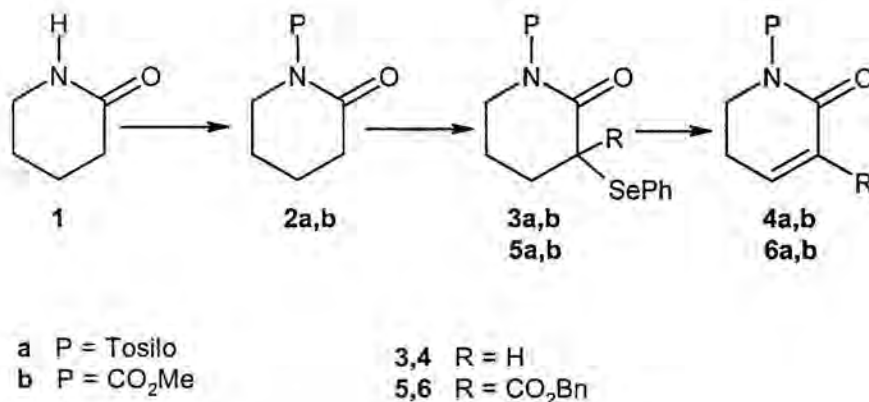
Igualmente, la síntesis de estos mismos compuestos también puede realizarse de forma estereoselectiva utilizando la misma metodología, lo cual constituye el objetivo de otros trabajos que se están llevando a cabo paralelamente en nuestro grupo de investigación.

2. SÍNTESIS DE 5,6-DIHIDRO-2(1*H*)-PIRIDONAS

2. SÍNTESIS DE 5,6-DIHIDRO-2(1H)-PIRIDONAS

El primer paso para la consecución de nuestro objetivo inicial, el estudio de la reacción de Diels-Alder, consistió en la síntesis de los dienófilos adecuados, las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas **4a**, **4b**, **6a** y **6b**. La preparación de estas piridonas se llevó a cabo partiendo de la piperidona comercial **1**, o δ -valerolactama, según la secuencia sintética representada en la figura 2.1. En una primera etapa se protege el nitrógeno de la lactama con un grupo adecuado, que se eligió según se explicará más adelante en este mismo capítulo, y seguidamente se introduce en la posición 3 un grupo atrayente de electrones necesario para la reacción de cicloadición, y un radical fenilselanilo, precursor por oxidación y eliminación pirolítica del doble enlace entre las posiciones 3 y 4 del núcleo de piperidona.

Figura 2.1



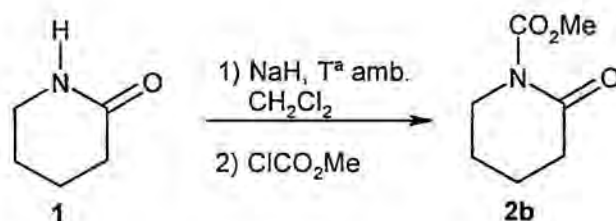
2.1. Protección del nitrógeno lactámico

La primera etapa para la formación de las dihidropiridonas deseadas consistió en la protección del nitrógeno de la lactama. En trabajos publicados por Simpkins²³ y Nakagawa,²² en el contexto de la síntesis del núcleo de *cis*-isoquinolina parcialmente reducida presente en los alcaloides del grupo de las manzaminas, se había llegado a la conclusión de que era conveniente el uso de grupos atractores de electrones sobre el nitrógeno lactámico, a fin de activar el doble enlace de la dihidropiridona frente a los diferentes dienos en la reacción de Diels Alder.

Entre los grupos atractores ensayados, tal como se explica a continuación, decidimos finalmente utilizar el *p*-toluensulfonilo (tosilo) y el metoxicarbonilo, tanto por la reactividad de los reactivos electrófilos necesarios frente a la valerolactama, como por su contribución como activantes en las etapas posteriores de la secuencia sintética.

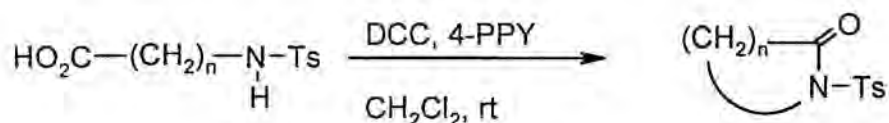
La protección del nitrógeno lactámico con el grupo metoxicarbonilo para la obtención de **2b** se llevó a cabo sin problemas según el procedimiento descrito por Simpkins,²³ que utiliza el hidruro sódico como base para formar el anión amiduro y el cloruro de metoxicarbonilo o cloroformiato de metilo como electrófilo. La adición del electrófilo se llevó a cabo a 0°C y una vez adicionado se dejó reaccionar a temperatura ambiente para dar el producto esperado con un rendimiento del 79%.

Figura 2.2



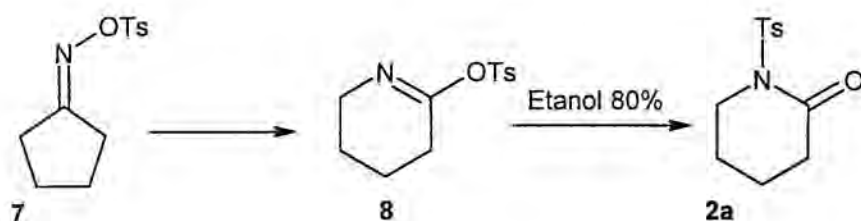
La aplicación de un procedimiento similar para obtener el derivado tosilado **2a** resultó infructuosa, por lo que tuvimos que buscar otra metodología. En la bibliografía, la preparación de valerolactamas protegidas con un grupo *p*-toluensulfonilo se ha descrito por diversos procedimientos. Tanner y Somfai⁴⁵ sintetizan lactamas tosiladas a partir de cadenas lineales por condensación intramolecular de ácidos carboxílicos con sulfonamidas secundarias en presencia de dicitohexilcarbodiimida (DCC) y 4-pirrolidinopiridina (4-PPY).

Figura 2.3



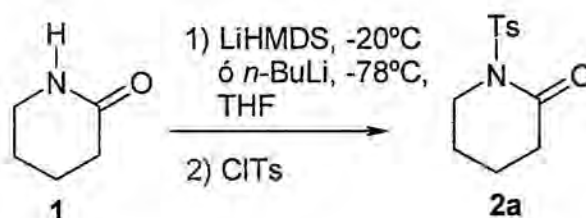
Por otro lado, también está descrita⁴⁶ la síntesis de la *N*-tosil- δ -valerolactama a través de una transposición de tipo Beckmann del tosilato de ciclopentanoxima **7**, para formar un intermedio tal como el tosilato de valerolactima **8** que, en presencia de etanol 80%, tautomeriza para dar lugar a la tosilvalerolactama **2a** con un 20% de rendimiento.

Figura 2.4



Puesto que disponíamos de la δ -valerolactama comercial, desestimamos todos estos procedimientos y nos planteamos tosilar directamente el nitrógeno lactámico formando el anión con una base adecuada. Después de varios intentos utilizando diferentes bases (piridina, hidruro sódico, diisopropilamido de litio, *tert*-BuOK) en diferentes condiciones experimentales, obtuvimos rendimientos aceptables con el empleo del bis(trimetilsilil)amido de litio (LiHMDS)⁴⁷ a -20°C o del *n*-BuLi^{23,47} a -78°C como bases y utilizando el cloruro de *p*-toluensulfonilo como reactivo electrófilo. En el primer caso el rendimiento no sobrepasó el 50%, mientras que en el segundo se obtuvo el producto deseado con un 67% de rendimiento.

Figura 2.5



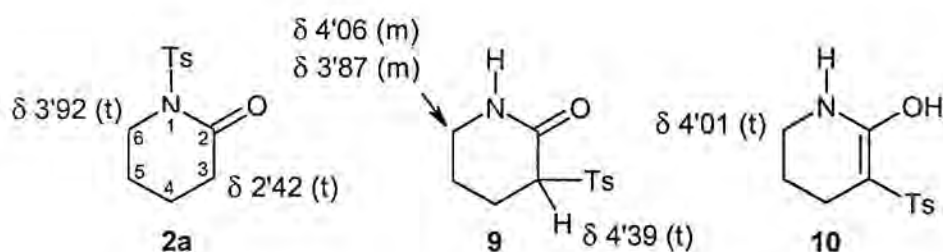
El bajo rendimiento observado al utilizar LiHMDS como base es debido a la formación de productos secundarios procedentes de la entrada del grupo tosilo sobre el carbono α respecto al carbonilo de la valerolactama. Así, en alguno de los ensayos realizados se aislaron como productos secundarios minoritarios los compuestos tautoméricos **9** y **10**, que fueron caracterizados en base a sus datos espectroscópicos de ^1H , ^{13}C -RMN, IR y EM.

Figura 2.6



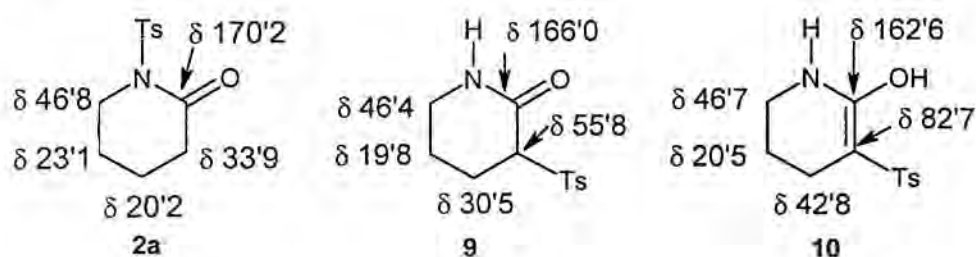
Si comparamos el espectro de RMN de ^1H de la piperidona **2a** con el de los productos **9** y **10**, se observa que en **2a** las señales correspondiente a los protones de las posiciones 3 y 6 del anillo aparecen como dos tripletes a δ 2'42 y 3'92 respectivamente, que integran 2 protones cada uno. En cambio, en el compuesto **9** aparece un triplete a δ 4'39 que integra un sólo protón y que corresponde al hidrógeno de la posición 3, el cual aparece más desapantallado por el efecto atractor del grupo tosilo. Por otro lado, el triplete que correspondía a los hidrógenos de la posición 6 en el compuesto **2a** ha desaparecido y se observan en su lugar dos multipletes a δ 4'06 y 3'87, típicos de las δ -valerolactamas sustituidas en el carbono 3, como en los espectros de RMN de las 3-(fenilselanil)-valerolactamas que comentaremos más adelante en esta Memoria. En el tautómero **10** no se observa ninguna señal para protones en la posición 3.

Figura 2.7



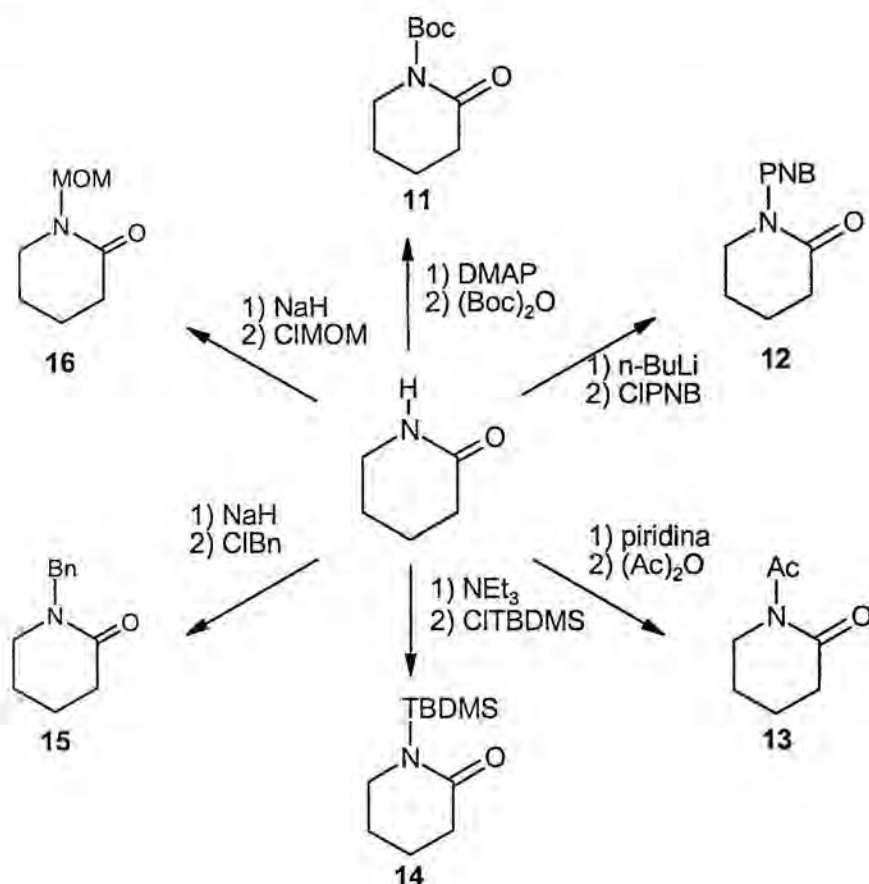
Por otro lado, en el espectro de ^{13}C -RMN de **9**, comparado con el de **2a**, sólo se observan tres metilenos y una señal de metino a δ 55'8. Finalmente en el compuesto **10**, se observan tres metilenos y dos señales para carbonos olefínicos. El carbono 2 aparece claramente más apantallado a δ 162, de manera similar a ejemplos encontrados en la bibliografía para posiciones semejantes.⁴⁸

Figura 2.8



Otros grupos atractores de electrones que consideramos utilizar fueron el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), el *p*-nitrobenzoilo (PNB) y el acetilo (Ac), que conducirían a las lactamas **11**, **12** y **13**, respectivamente. También consideramos el grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS) por su fácil eliminación. Más adelante en esta Memoria hablaremos también de la protección del nitrógeno lactámico con grupos dadores de electrones, como el grupo bencilo (Bn) y el grupo metoximetilo (MOM).

Figura 2.9



El grupo Boc se desestimó desde un principio ya que en la bibliografía estaba descrito que en las condiciones de cicloadición, utilizando como catalizadores ácidos de Lewis, se eliminaba antes de que se adicionara el dieno, con lo que se recuperaba en su totalidad la δ -valerolactama desprotegida.^{22f}

Aunque la protección con PNB para conseguir el compuesto **12** se realizó con un rendimiento del 90%,⁴⁹ con *n*-BuLi y cloruro de *p*-nitrobenzoilo, fue imposible realizar la siguiente etapa de fenilselanilación, ya que el producto de partida se descompuso en una mezcla difícilmente tratable de productos, de la que

no fue posible aislar ninguno caracterizable. El compuesto **13** también se preparó con buenos resultados (74%), utilizando piridina como base y anhídrido acético. Sin embargo, en la etapa de fenilselanilación el grupo acetilo competía con la posición 3 de la valerolactama y no se obtenía el producto esperado. Finalmente, el derivado protegido con el grupo TBDMS, que se preparó con trietilamina como base y cloruro de *t*-butildimetilsililo, también se descartó al comprobarse que tampoco resistía las condiciones de fenilselanilación posteriores.⁵⁰

La preparación de la *N*-bencilpiperidona **15** se llevó a cabo según las condiciones experimentales descritas por Gribble,⁴⁹ utilizando NaH como base y como reactivo electrófilo el cloruro de bencilo a reflujo de tetrahidrofurano, siendo el rendimiento de esta reacción de un 88%.

La *N*-metoximetilvalerolactama **16** se sintetizó de forma similar, pero utilizando cloruro de metoximetilo, con un rendimiento del 61%.²³

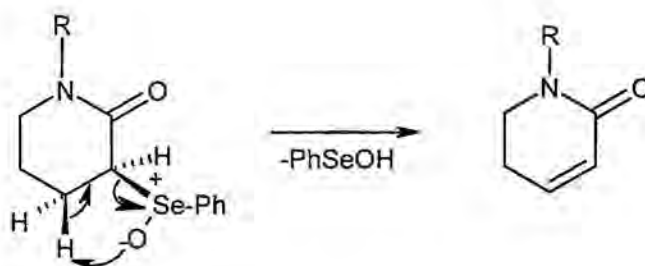
2.2. Preparación de las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 4a y 4b

Una vez resuelta la protección de la δ -valerolactama, se procedió al estudio de la formación del doble enlace conjugado con el grupo carbonilo.

En la bibliografía⁵¹⁻⁵⁵ se describe la formación de este tipo de dihidropiridonas según diferentes metodologías, ya a partir de compuestos no cíclicos,⁵¹ o por eliminación *syn* de un selenóxido o un sulfóxido en posición α carbonílica.⁵²⁻⁵⁵

Este último método⁵⁵ implica la introducción de un grupo fenilsulfanilo o fenilselanilo en la posición α del carbonilo de la 2-piperidona,⁵⁴ normalmente a través de la formación de un enolato de litio, que se hace reaccionar con cloruro o bromuro de fenilsulfanilo o fenilselanilo o bien con disulfuro de difenilo o diseleniuro de difenilo. La oxidación posterior genera un sulfóxido o un selenóxido respectivamente, grupo que sufre una eliminación pirolítica de tipo *syn*.^{55a} En el caso de los sulfóxidos es necesario aumentar la temperatura para conseguir esta eliminación, mientras que los selenóxidos experimentan la eliminación espontáneamente a temperatura ambiente.

Figura 2.10



Para poder trabajar en condiciones más suaves y evitar de paso la generación de olores desagradables de los sulfuros, decidimos utilizar los derivados de selenio para proceder a la formación del doble enlace entre las posiciones 3 y 4 de la valerolactama. Así, procedimos a la fenilselanilación de la *N*-tosil- y de la *N*-(metoxicarbonil)valerolactamas utilizando en ambos casos LiHMDS como base a -78°C y cloruro o bromuro de fenilselanilo. Esta primera etapa se llevó a cabo con rendimientos discretos, del orden del 38% en la serie metoxicarbonilo y del 60% en la serie tosilo.

La oxidación posterior se realizó satisfactoriamente utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) como oxidante, mientras que otros oxidantes como H_2O_2 ⁵⁶ o NaIO_4 ⁵⁷ resultaron menos efectivos.

El procedimiento análogo utilizando derivados de azufre a través de la formación de un fenilsulfóxido y posterior eliminación pirolítica^{54b} no dio mejores resultados. La fenilsulfanilación se realizó utilizando LDA como base, según el método descrito por Zoretic,^{55a} y disulfuro de difenilo como electrófilo. Aunque conseguimos aumentar el rendimiento de esta etapa de manera significativa (54%), la posterior oxidación del átomo de azufre, que requiere el estado de sulfóxido para poder sufrir la eliminación pirolítica, daba mayoritariamente la sulfona, que no fue posible eliminar para formar el doble enlace.

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en las pruebas realizadas de fenilselanilación, fenilsulfanilación y posterior oxidación de los diferentes compuestos:

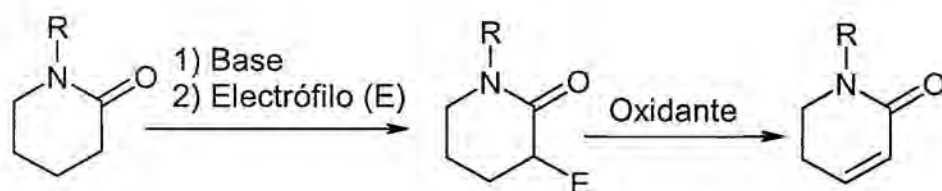


Tabla 1.1 Rendimientos de las reacciones para formar el doble enlace utilizando diferentes condiciones

R	EX	Base	Rendimiento %	Oxidante	Rendimiento %
CO ₂ Me	PhSeCl	LDA	38	MCPBA	65
CO ₂ Me	PhSeCl	LDA	38	H ₂ O ₂	NR
Ts	PhSeCl	LDA	42	MCPBA	78
MOM	PhSeCl	LDA	31	MCPBA	70
MOM	PhSeCl	LDA	31	NaIO ₄	23
Bn	PhSeCl	LDA	64	MCPBA	84
CO ₂ Me	Se ₂ Ph ₂	LDA	NR	-	-
PNB	PhSeCl	LDA	NR	-	-
Ac	PhSeCl	LDA	NR	-	-
Ts	PhSeCl	LiHMDS	60	MCPBA	81
Ts	PhSeBr	LiHMDS	42	MCPBA	81
Ts	S ₂ Ph ₂	LiHMDS	54	MCPBA	sulfona
MOM	S ₂ Ph ₂	LDA	50	MCPBA	sulfona
H	PhSeCl	LICA	NR	-	-
H	(PhSeO) ₂ O	diglyme	-	-	NR

Como puede apreciarse en la tabla 1.1, también se realizaron ensayos de fenilselanilación⁵⁶ y fenilseleninilación⁵⁷ directa de la δ -valerolactama sin proteger, ya sea utilizando una metodología similar a los casos anteriores, con cloruro de fenilselanilo, o bien introduciendo directamente un grupo fenilseleninilo, utilizando como reactivo el anhídrido del ácido fenilselenínico,⁵⁸ que se eliminaría

espontáneamente al aumentar la temperatura. Los resultados obtenidos, sin embargo, fueron negativos en ambas tentativas.

2.3. Preparación de las 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridonas **18** y **20**

Paralelamente se observó que se habían descrito buenos rendimientos para la fenilselanilación en *N*-bencil-2-piperidonas.⁵⁹ La presencia de un grupo dador de electrones sobre el nitrógeno favorecía la reactividad del anión en α frente a cualquier tipo de electrófilo. Si conseguíamos encontrar una metodología para eliminar el grupo bencilo una vez formado el doble enlace, podríamos proceder a la protección posterior del nitrógeno con cualquier otro grupo más adecuado para las reacciones siguientes, y con un rendimiento global más elevado.

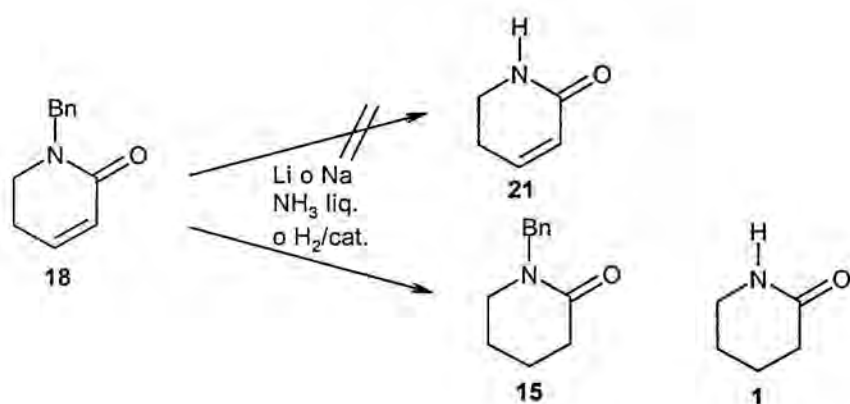
Así, la *N*-bencilpiperidona (**15**) se trató con cloruro de fenilselanilo en el seno de THF y utilizando como base LDA o LiHMDS a -78°C . Posteriormente se realizó la oxidación del grupo fenilselanilo tal como se ha descrito para los compuestos **4a** y **4b**, obteniéndose **18** con un rendimiento global del 54%.

Figura 2.11



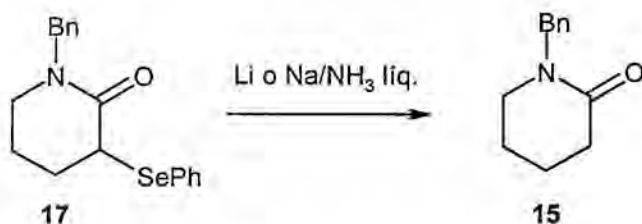
Los ensayos de desbencilación de **18** se realizaron tanto con Li^{60} o Na^{61} en NH_3 líquido como por hidrogenación catalítica.⁶² En los dos primeros casos se consiguió eliminar el grupo bencilo, pero también se había hidrogenado el doble enlace entre C_3 y C_4 . El resultado final era una mezcla de los compuestos **15** y **1**, no observándose en ninguno de los ensayos realizados la formación del compuesto esperado **21**. Las pruebas realizadas con hidrogenación catalítica también resultaron infructuosas obteniéndose únicamente el producto de reducción del doble enlace **15**.

Figura 2.12



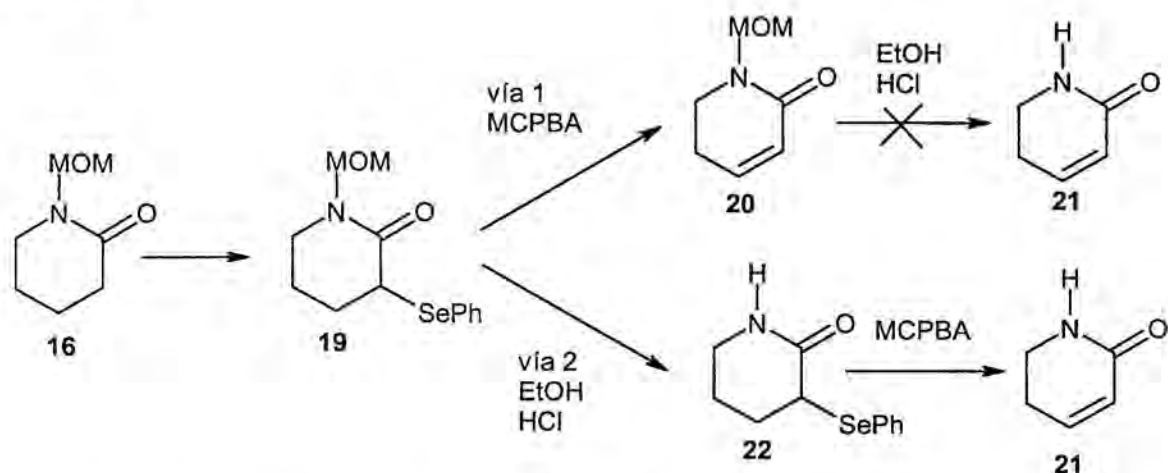
Cuando se ensayó la desbencilación a partir de la piperidona α -fenilselanilada **17**, utilizando Na o Li en amoníaco líquido, se produjo la ruptura reductiva del enlace C-Se, obteniéndose únicamente el compuesto **15**. Por hidrogenación catalítica se recuperaba inalterado el producto de partida y en ningún caso se observaron indicios de la desprotección del nitrógeno lactámico.

Figura 2.13



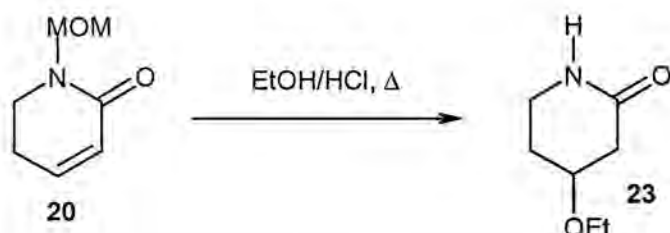
También se realizaron ensayos para la obtención de la dihidropiridona desprotegida **21** a partir de la *N*-metoximetil-2-piperidona (**16**). Para la obtención de este compuesto^{22c} se siguió una secuencia similar a la utilizada para preparar **15**. La desprotección se llevó a cabo a través de dos vías alternativas, representadas en la figura 2.14, aunque en ambos casos con resultados poco satisfactorios.

Figura 2.14



En la primera de ellas, debido a que la desprotección implicaba la utilización de HCl en medio etanólico, se produjo la adición conjugada del etanol al doble enlace, obteniéndose el compuesto **23** en vez del esperado **21**.

Figura 2.15



La segunda vía, si bien pudo realizarse sin problemas hasta el final, implicaba un mayor número de etapas hasta obtener una dihidropiridona protegida con un grupo atractor en el nitrógeno y el rendimiento global de todo el proceso era similar al obtenido utilizando sólo dos etapas como en los casos anteriores, aun a pesar de los bajos rendimientos de la fenilselanilación.

Por lo tanto, finalmente procedimos a estudiar la reacción de cicloadición de Diels-Alder únicamente sobre los dienófilos 1-tosil-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (**4a**) y 1-metoxicarbonil-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (**4b**). (Véase el capítulo 3 de esta Memoria)

2.4. Preparación de las 3-(benciloxycarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 6a y 6b.

Tal como se comentará en el capítulo siguiente, las 5,6-dihidropiridonas **4a** y **4b** resultaron poco reactivas en la reacción de Diels-Alder frente a los dienos utilizados, tanto en condiciones térmicas como haciendo uso de diversos catalizadores. Por este motivo decidimos introducir un grupo adicional atrayente de electrones en la posición α -carbonílica, que posteriormente pudiéramos eliminar fácilmente.

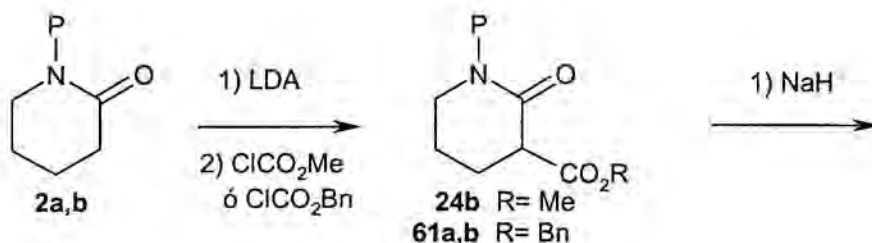
De entre los grupos atractores posibles hallados en la bibliografía (CO_2Bn ,⁶² CO_2Me ,²³ SO_2Ph ,¹⁸ NO_2), nos decidimos en un principio por un grupo de tipo éster.

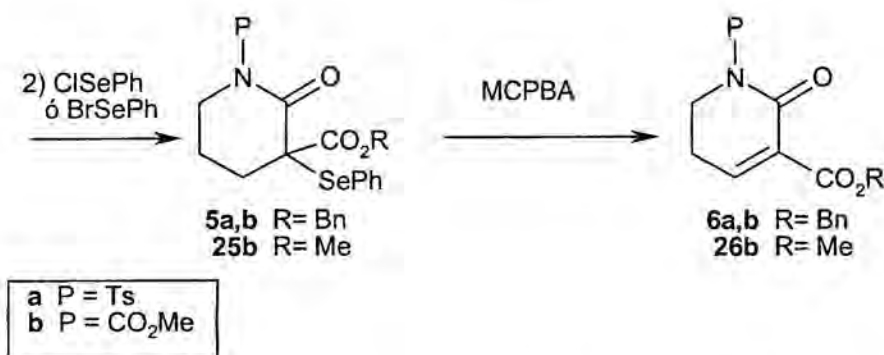
Para la introducción de los grupos benciloxycarbonilo y fenilselanilo se siguieron dos metodologías diferentes. La primera de ellas consiste en introducir ambos grupos secuencialmente según el procedimiento descrito por Simpkins²³ (Fig. 2.16) que implica:

- 1) Introducción del grupo metoxycarbonilo o benciloxycarbonilo con diisopropilamiduro de litio (LDA) y cloroformiato de metilo o de benciloxycarbonilo.
- 2) Introducción del grupo fenilselanilo con hidruro sódico y cloruro o bromuro de fenilselanilo.

Así, se prepararon los compuestos **5a**, **5b** y **25b**, los cuales posteriormente, por oxidación con MCPBA condujeron a las 5,6-dihidropiridonas **6a**, **6b**, y **26b**.

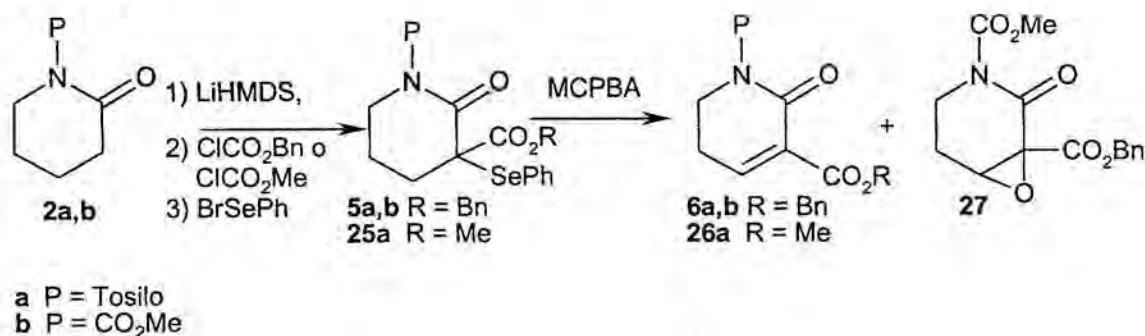
Figura 2.16





En cambio, la segunda metodología descrita por Meyers⁶² consiste en introducir ambos grupos en la misma etapa por tratamiento de las correspondientes piridonas con 2 equivalentes de hexametildisililamido de litio como base y, a una temperatura de -78°C , se adicionan consecutivamente el cloruro de benciloxycarbonilo y el bromuro de fenilselanilo. Éste último puede formarse "in situ" a partir de bromo y diseleniuro de difenilo o bien utilizarse directamente el compuesto comercial. Así, se obtuvieron **5a**, **5b**, y **25a** con rendimientos del 74%, 68% y 63% respectivamente. Tras la eliminación oxidativa del grupo fenilselanilo, la formación de **6a** y **6b** se confirmó por la aparición de un triplete a δ 7'56 en el espectro de ^1H -RMN que integra un solo protón, correspondiente al protón olefínico de la posición 4. Asimismo, en el espectro de ^{13}C -RMN se observa una señal de carbono metínico a δ 149'9 en **6a** y a δ 151'4 en **6b**.

Figura 2.17

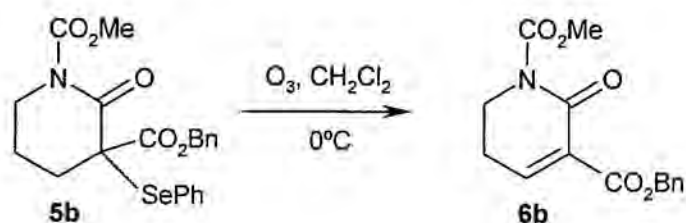


La oxidación en **5b** del grupo fenilselanilo a fenilseleninilo para formar posteriormente la insaturación proporcionó mayoritariamente el epóxido **27** procedente de la oxidación del doble enlace de **6b** cuando se utilizaba un exceso de ácido *m*-cloroperbenzoico. El compuesto **27** se identificó por sus datos espectroscópicos. Así, en el espectro de RMN de ^1H no se observa el triplete correspondiente al protón del doble enlace a δ 7'6 pero, en cambio, aparece una

nueva señal a δ 3'8 que corresponde al protón metínico de la posición 4 del anillo de piperidona. Las señales correspondientes a los carbonos 3 y 4 también sufren una variación al pasar de δ 135'3 y 149'9 a δ 58'2 y 57'9 ppm, respectivamente.

La reacción de eliminación oxidativa se realizó también pasando una corriente de ozono sobre una solución de **6b** en CH_2Cl_2 a -78°C con resultados comparables a los de la oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico.

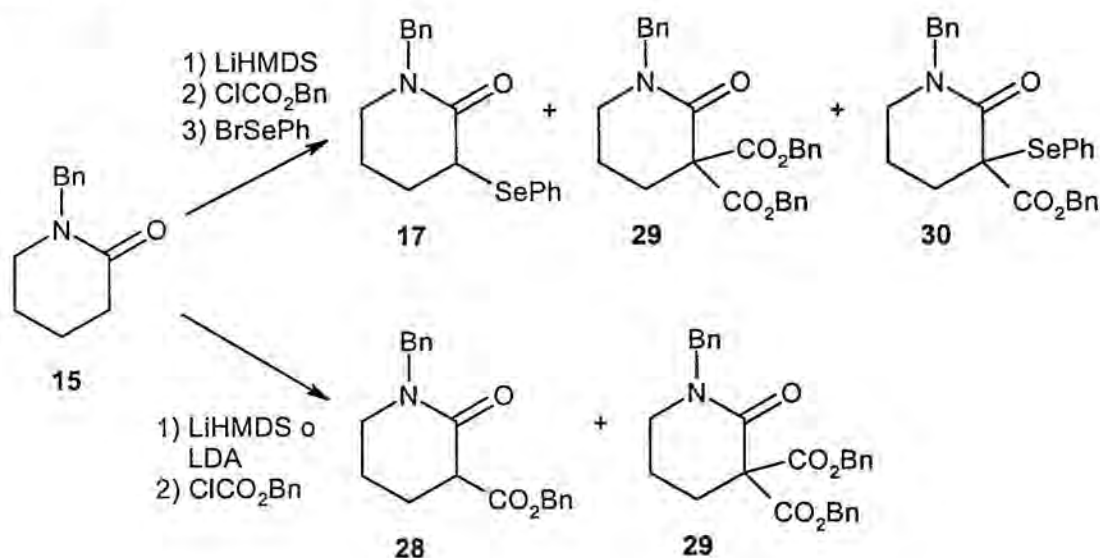
Figura 2.18



Para comprobar la eficacia de un grupo atractor en la posición 3 del dienófilo, se intentó también ensayar la reacción de Diels-Alder a partir de un compuesto cuyo nitrógeno lactámico estuviera protegido con un grupo dador de electrones, grupo que en principio no es el adecuado para la cicloadición. Con esta idea decidimos preparar el *N*-bencilderivado **31**, si bien su formación planteó más inconvenientes de los previstos.

La mayor nucleofilia del anión derivado de la *N*-bencilpiperidona **15** provoca que, en la etapa de entrada del grupo benciloxycarbonilo, éste se introduzca dos veces, incluso dejando tiempos de reacción muy cortos entre la adición del cloruro de benciloxycarbonilo y la adición del cloruro de fenilselanilo. El resultado es la obtención del compuesto 3,3-bis(benciloxycarbonilado) **29** (28%), junto con la valerolactama fenilselanilada **17** y un bajo rendimiento del producto deseado **30** (6%).

Figura 2.19



La preparación de **30** por etapas, utilizando tanto LDA como LiHMDS para la introducción del grupo benciloxycarbonilo, resultó igualmente poco adecuada, obteniéndose también el compuesto **29** (6%) junto con el esperado **28** (42%). Las posteriores etapas de fenilselanilación del compuesto monobenciloxycarbonilado **28** y de eliminación del fenilselenóxido correspondiente se llevaron a cabo sin ningún otro contratiempo, obteniéndose finalmente la dihidropiridona esperada **31**. Si bien se hicieron algunos ensayos de cicloadición de Diels-Alder entre **31** y el dieno de Danishefsky, tal como se comenta en el capítulo 3, este dienófilo resultó ser muy poco reactivo.

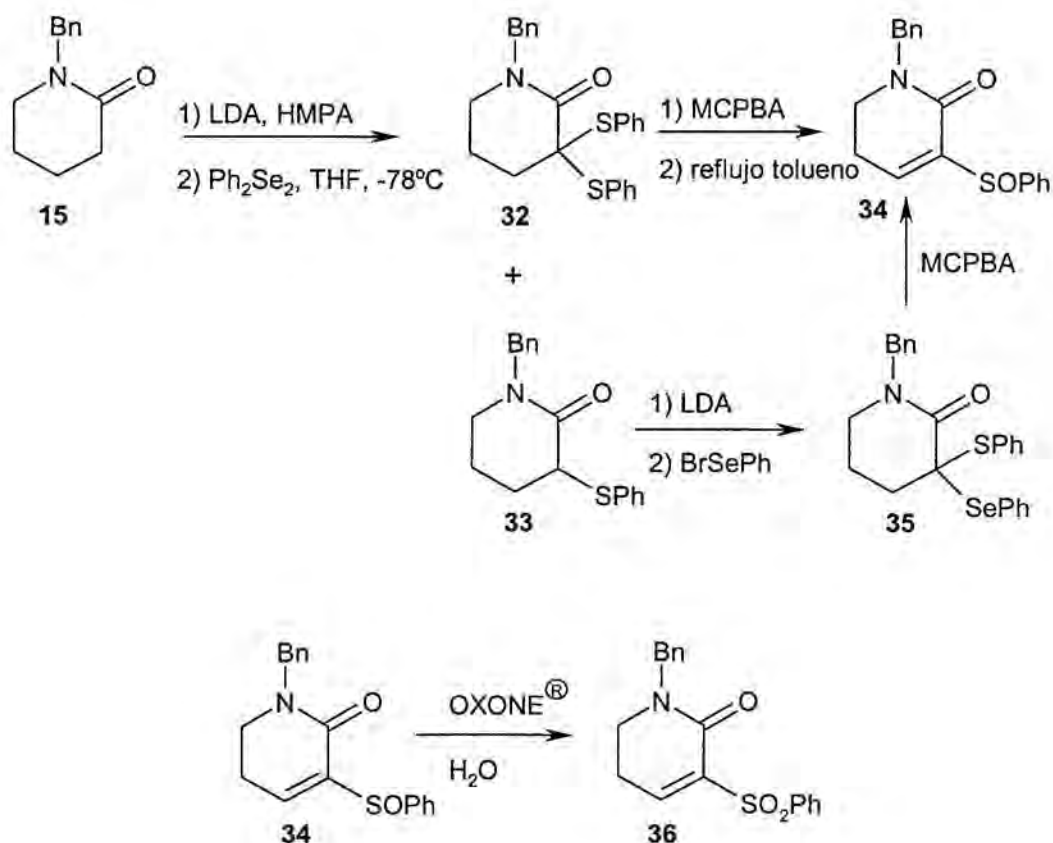
Figura 2.20



Basándonos en los trabajos de d'Angelo,¹⁸ comentados al inicio de esta Memoria, se intentó la introducción de dos grupos fenilsulfanilo utilizando disulfuro de difenilo y 2'2 equivalentes de LDA como base. Si bien pudo obtenerse el

compuesto deseado **34**, el producto mayoritario del proceso fue el sulfuro **33**, resultante de la introducción de un único fenilsulfanilo. La oxidación de **34** con ácido *m*-cloroperbenzoico y posterior eliminación del fenilsulfóxido formado nos permitió obtener el sulfóxido **35** con buenos rendimientos. Este último compuesto también se obtuvo a partir de **33** por fenilselanilación de la posición 3, oxidación y posterior eliminación del selenóxido resultante. Finalmente, dado que el compuesto reactivo frente a la adición de Diels-Alder mostró ser la correspondiente sulfona **37**, se realizó la oxidación del sulfóxido **35** utilizando 3 equivalentes de OXONE[®] rindiendo el producto esperado **37**, con el que se procedió a realizar los ensayos de cicloadición que se comentan en el capítulo siguiente.⁶³

Figura 2.21



Se realizó asimismo un ensayo similar intentando introducir dos grupos fenilselanilo en la posición 3 de la valerolactama, de manera que el propio grupo fenilselenóxido formado durante la formación del doble enlace sirviera de grupo atractor en la reacción de Diels-Alder. La secuencia sintética, un poco diferente de la seguida anteriormente, se realizó siguiendo los trabajos publicados por Yamato

y Morita (véase figura 2.22).⁶⁴ La introducción de los dos grupos fenilselaniilo se realizó sin proteger previamente el nitrógeno de la lactama, utilizando 3 equivalentes de base y 3 equivalentes de bromuro de fenilselaniilo. El compuesto disustituido intermedio no se aisló y se oxidó directamente con ácido *m*-cloroperbenzoico en el seno de cloruro de metileno anhidro a 0°C. Aunque se obtuvo el selenóxido deseado **38**, el rendimiento global del proceso tampoco resultó ser suficiente para poder continuar adelante por esta vía.

Figura 2.22



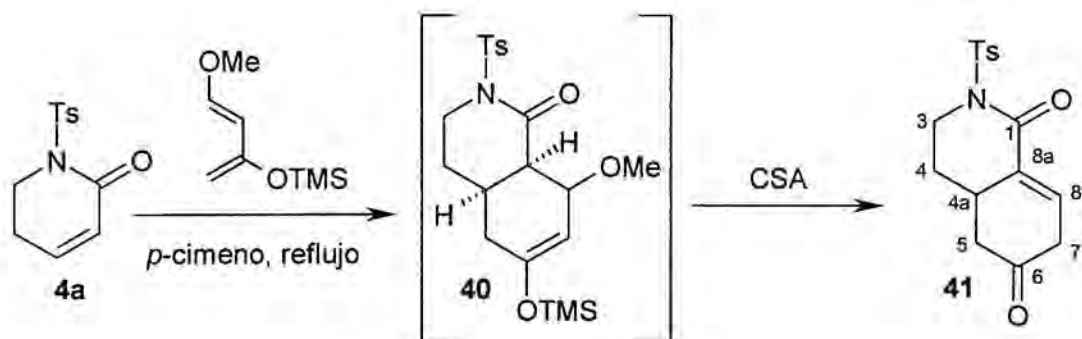
En el siguiente capítulo se describen con detalle todos los ensayos de cicloadición de Diels-Alder realizados con los dienófilos sintetizados, tanto en condiciones térmicas como utilizando ácidos de Lewis como catalizadores.

**3. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER DE LAS 5,6-DIHIDRO-
2(1H)-PIRIDONAS**

3. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER EN 5,6-DIHI-DRO-2(1H)-PIRIDONAS

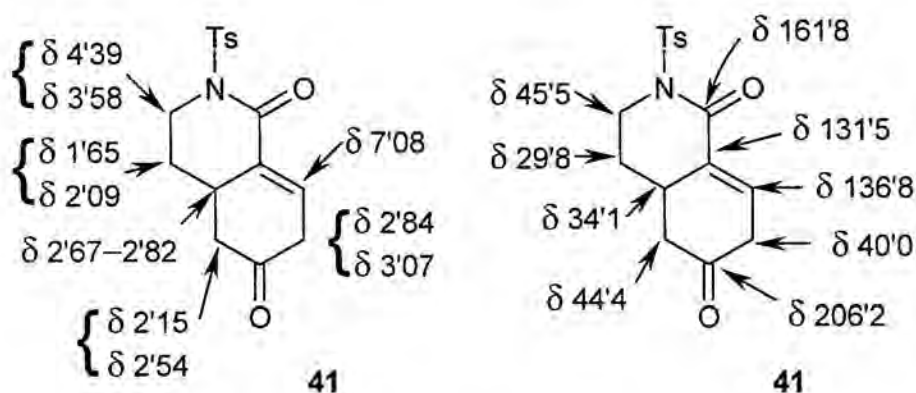
Nuestro estudio sobre la reacción de Diels-Alder⁶⁵⁻⁶⁹ utilizando 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas como dienófilos se inició con la 1-tosil-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (**4a**) y la 1-metoxycarbonil-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (**4b**). Con la intención de verificar la reactividad de este tipo de dienófilos, elegimos un dieno altamente reactivo como es el 1-metoxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno, o dieno de Danishefsky.⁷⁰

Figura 3.1



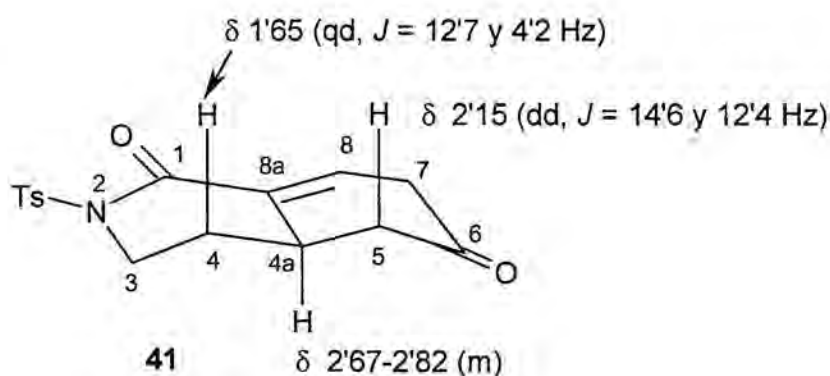
En condiciones térmicas, a reflujo de *p*-cimeno²² (p.eb. 177°C), tuvo lugar la reacción de la dihidropiridona *N*-tosilada **4a** con el dieno de Danishefsky. El producto de cicloadición **40** se trató con ácido canfosulfónico y el compuesto obtenido **41**, resultante de la hidrólisis del éter de enol trimetilsililado y de la eliminación del grupo metoxilo, una vez purificado, se identificó por sus datos espectroscópicos. La posición del doble enlace entre los carbonos 8-C y 8a-C se confirmó por la presencia de un único protón vinílico a δ 7'08 en el espectro de ¹H-RMN y de dos carbonos olefinicos a δ 131'5 y 136'8 en el espectro de ¹³C-RMN, que indican la presencia de un doble enlace trisustituido.

Figura 3.2



La disposición del protón 4a-H, se elucidó a partir de las constantes de acoplamiento de los protones 4-H y 5-H, que constataban su disposición axial respecto de los dos anillos.

Figura 3.3

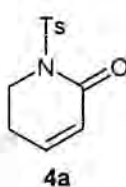
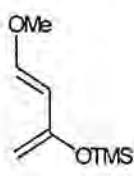
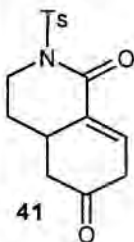
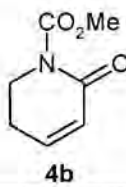
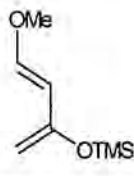


La regioselectividad observada resultó ser la esperada,^{71,72} con los grupos metoxilo del dieno y benciloxicarbonilo del dienófilo en disposición *orto*.

Posteriores ensayos utilizando disolventes de menor punto de ebullición,^{23,73} como el benceno y el tolueno, o dienos menos reactivos (1-trimetilsililoxi-, 1-metoxi- y 1-acetoxi-1,3-butadieno o 2,3-dimetil-1,3-butadieno) y ácidos de Lewis como catalizadores^{22f,74} resultaron infructuosos, recuperándose en la mayoría de los casos el producto de partida inalterado (véase tabla 3.1).

Las pruebas realizadas en las mismas condiciones a partir de la piridona **4b** (sustituida en 1 con un grupo metoxicarbonilo), no resultaron satisfactorias, ni siquiera con el dieno de Danishefsky, lo que pone de manifiesto que **4b** es un dienófilo aún menos reactivo que **4a**.

Tabla 3.1 *Reacción de Diels-Alder entre los dienófilos 4a y 4b y el dieno de Danishefsky*

Nº	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rto	
1	 4a		Δ , <i>p</i> -cimeno	41 (34%)	 41
2			Δ , tolueno	NR	
3			Δ , benceno	NR	
4			ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂	NR	
5			EtAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂	NR	
6	 4b		Diferentes condiciones	NR	

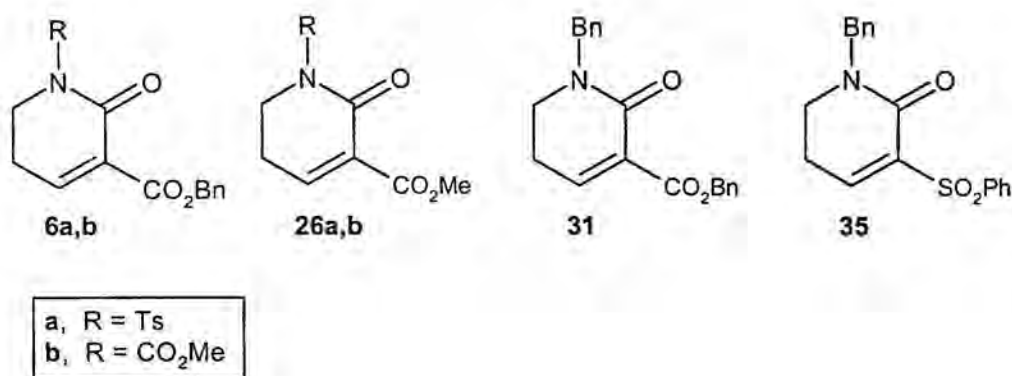
3.1. Reacción de Diels-Alder a partir de las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas 3-sustituidas

La baja reactividad de las dihidropiridonas **4a** y **4b** en la reacción de Diels-Alder nos obligó a plantearnos la posibilidad de introducir un grupo atrayente de electrones adicional en la posición 3 del anillo para aumentar la reactividad del doble enlace como dienófilo.

Con esta finalidad, y basándonos en los trabajos realizados por Simpkins,²³ tal como ya se ha comentado en el capítulo 2 de esta Memoria, sintetizamos las 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridonas **6a**, **6b** y **31**.

Paralelamente, también se sintetizaron los compuestos **26a** y **26b**, que poseen un grupo metoxicarbonilo en la posición 3,²³ y la 1-bencil-3-(fenilsulfonil)piperidona **35**, a partir de las cuales también se realizaron algunos ensayos de cicloadición.

Figura 3.4

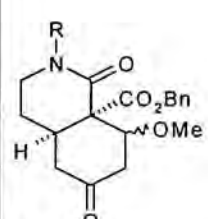
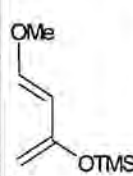
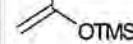
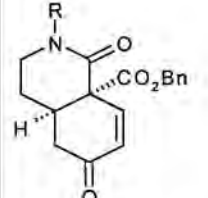


3.1.1. Reacción de Diels-Alder entre las dihidropiridonas **6a**, **6b** y **31** y el dieno de Danishefsky

Como en el caso de las dihidropiridonas no sustituidas en 3-C, **4a** y **4b**, también iniciamos el estudio de la reactividad de los dienófilos activados **6a** y **6b** utilizando como dieno el 1-metoxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno o dieno de Danishefsky. En esta ocasión los resultados fueron más satisfactorios, obteniéndose los aductos esperados tanto en la serie *N*-tosilo como en la serie *N*-metoxicarbonilo. No fueron tan buenos los resultados cuando se utilizó como dienófilo la *N*-bencildihidropiridona **31**, probablemente debido a su menor

reactividad como dienófilo al carecer del sustituyente atrayente de electrones sobre el átomo de nitrógeno del anillo. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2 *Reacción de Diels-Alder de 6a y 6b con el dieno de Danishefsky*

Nº	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
1.	6a		1. <i>p</i> -cimeno, Δ , 1h 2. CSA	44a (58%) <i>endo:exo</i> =2:1	
2.	6a		1. benceno, Δ , 30' 2. CSA	44a <i>endo</i> (41%) 45a (30%) 43 (8%)	
3.	6b		1. <i>p</i> -cimeno, Δ , 5h 2. CSA	44b <i>endo</i> (15%) 45b (21%)	44a R=Ts 44b R=CO ₂ Me 47 R= Bn
4.	6b		1. benceno, Δ , 2h 2. CSA	44b <i>endo</i> (17%) 45b (62%)	
5.	31		1. <i>p</i> -cimeno, Δ , 6h 2. CSA	47 <i>endo</i> (5%) 48 (trazas)	45a R = Ts 45b R = CO ₂ Me 48 R = Bn

La regioselectividad de estas reacciones es la esperada conduciendo a los aductos que poseen el grupo metoxilo en el carbono 8 del núcleo de hidroisoquinolina. Asimismo, se observa que los aductos **44a,b** presentan una estereoquímica *endo* y sólo en la serie *N*-tosilo se aisló en un ensayo (ensayo nº1, tabla 3.2) el diastereómero *exo*, aunque como producto minoritario.

En cuanto a la estereoselectividad, debe considerarse que la reacción de Diels-Alder sigue la regla *endo*, si bien ésta no es aplicable en general, sino sólo a los productos de control cinético formados en la reacción. Según esta regla, los dos componentes de la reacción de cicloadición se aproximan en planos paralelos, y el estado de transición más estable es aquél en el que la posibilidad de solapamiento de los orbitales es máxima.⁶⁷ *A priori*, dieno y dienófilo pueden interactuar según dos orientaciones distintas, proporcionando aductos *endo* y *exo*. En esta Tesis los

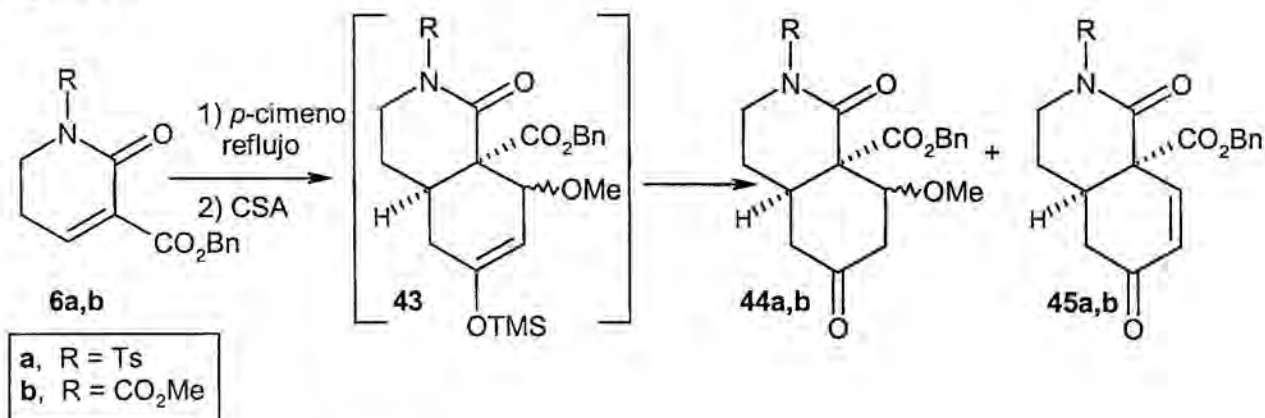
términos *endo* y *exo* se refieren a la estereoquímica de los aductos y no al tipo de interacción entre los reactivos en el estado de transición.

La preferencia por la adición *endo* fue justificada por primera vez por la regla de Alder-Stein de la máxima acumulación de dobles enlaces y, posteriormente, por interacciones de orbitales secundarios estabilizadores, interacciones inductivas o de transferencia de carga y por relaciones de solapamiento geométrico de los orbitales π de los centros primarios. Las interacciones de orbitales secundarios entre átomos que no se encuentran enlazados en el aducto explican satisfactoriamente la preferencia *endo* en la mayoría de cicloadiciones.

Sin embargo, los factores que determinan el curso estereoquímico de la reacción de cicloadición no son siempre totalmente claros y pueden aparecer distintas fuerzas que actúan sobre el estado de transición, dependiendo el resultado estereoquímico del equilibrio o balance entre los mismos.

Así, la cicloadición de las dihidropiridonas **6a** y **6b** en condiciones térmicas a reflujo de *p*-cimeno seguida de desprotección del aducto resultante **43** con ácido canfosulfónico (CSA), condujo a la formación de los correspondientes aductos **44a**, **44b**, **45a** y **45b**, con una fusión *cis*, tal como era de esperar, para el sistema de hidroisoquinolina.

Figura 3.5

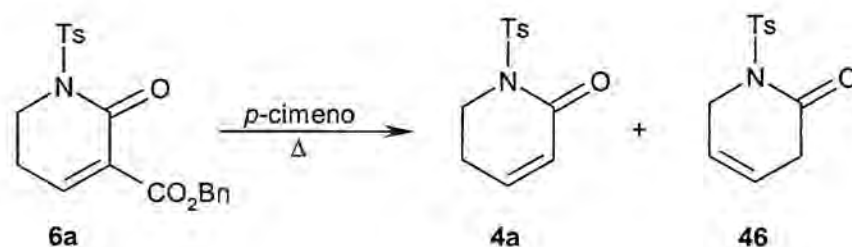


Debe destacarse que los rendimientos globales de la reacción de Diels-Alder fueron superiores cuando la reacción se realizó a la temperatura de reflujo del benceno (70% en la serie *N*-tosilo y 80% en la serie *N*-metoxicarbonilo), probablemente debido a que a temperaturas superiores los reactivos sufren algún tipo de descomposición.

De hecho, en algunos ensayos a partir de la *N*-tosildihidropiridona **6a** se aislaron la *N*-tosildihidropiridona **4a**, procedente de la pérdida del grupo benciloxycarbonilo, y la *N*-tosil-3,6-dihidropiridona **46**, resultado de la migración del doble enlace del compuesto anterior a las posiciones 4-5 (Figura 3.6).⁷⁵

La descomposición térmica de la dihidropiridona **6a** se verificó sometiendo una muestra de la misma a reflujo de *p*-cimeno durante varias horas, lo que proporcionó una mezcla de **4a** y **46** como únicos productos.

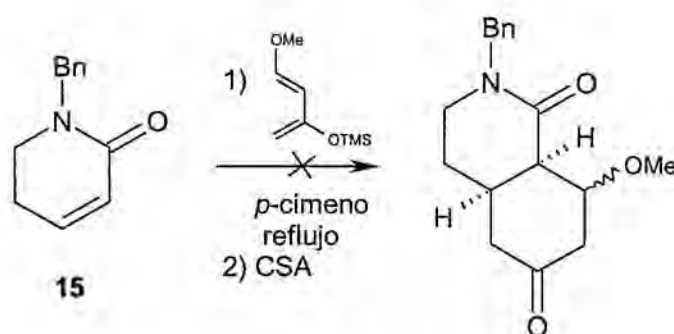
Figura 3.6



Cuando se utilizaron ácidos de Lewis (ZnBr_2 , EtAlCl_2) como catalizador se recuperaron inalterados los productos de partida **6a** y **6b**, muy probablemente como consecuencia de la inestabilidad del dieno de Danishefsky frente a ácidos de Lewis.

Debido al débil carácter atrayente del grupo protector bencilo, los intentos de efectuar una reacción de Diels-Alder a partir de la 1-bencil-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (**15**) habían resultado infructuosos incluso con un dieno activado como el dieno de Danishefsky.

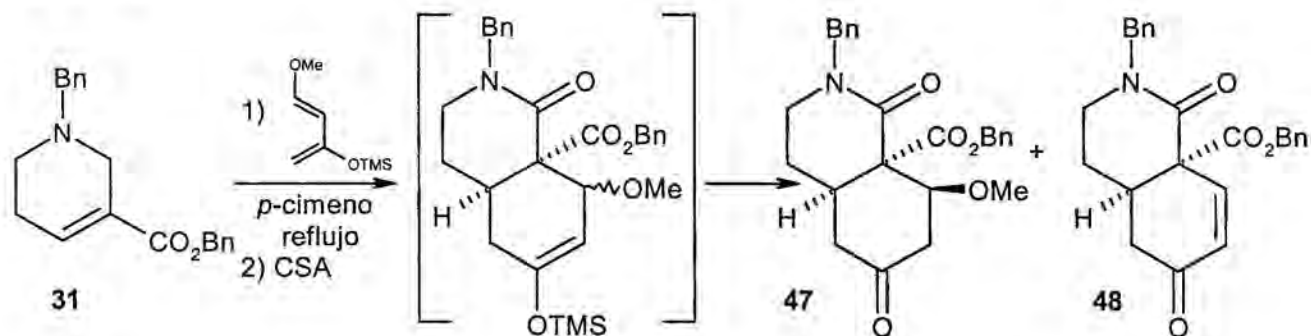
Figura 3.7



En cambio, la reacción de cicloadición utilizando como dienófilo la *N*-bencilidihidropiridona **31**, que posee un grupo atrayente adicional, tuvo lugar aunque con muy bajos rendimientos (5% de **47** *endo* y trazas de **48**), lo cual pone de manifiesto la importancia de disponer de un grupo atrayente de electrones sobre el

átomo de nitrógeno, además del grupo benciloxycarbonilo en la posición 3, a fin de activar el doble enlace en la reacción de Diels-Alder.

Figura 3.8

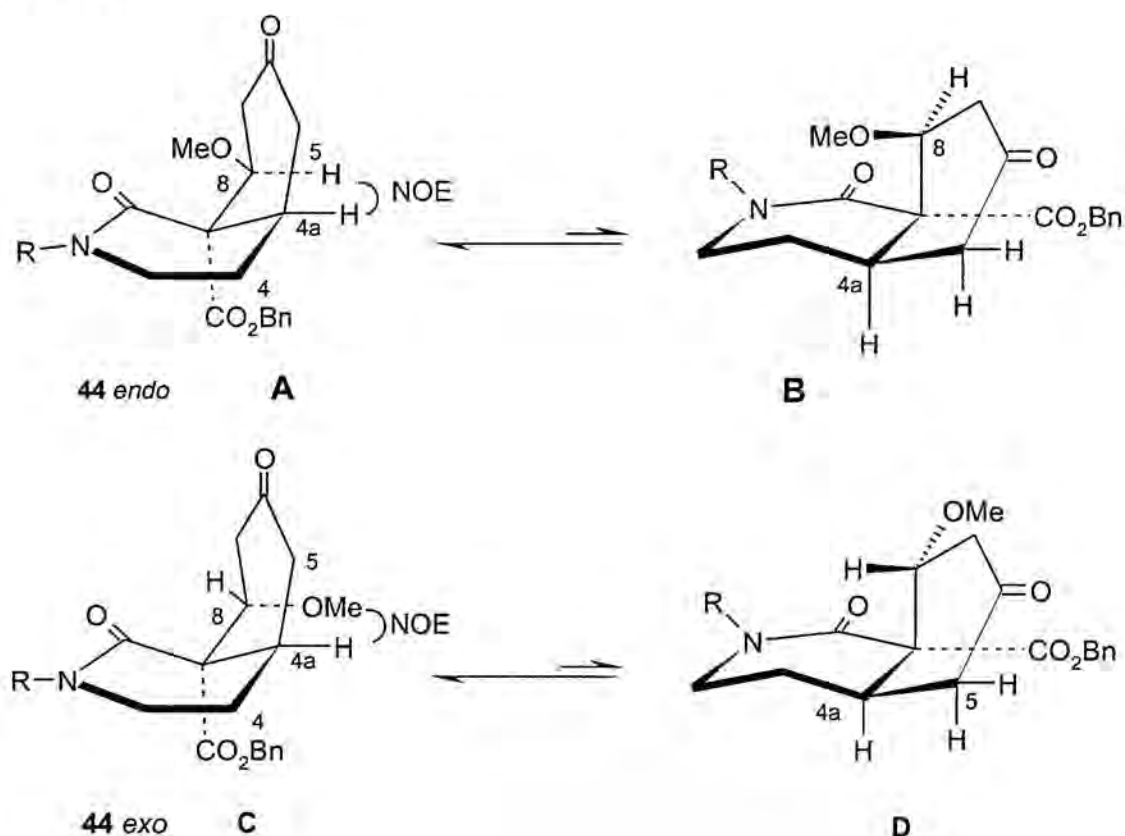


La elucidación estructural de estos compuestos se ha llevado a cabo a partir de los datos espectroscópicos de ^1H - y ^{13}C -RMN, junto con experimentos de NOE y espectros bidimensionales.

La observación de un efecto NOE entre los protones 4a-H y 8-H ha permitido asignar no sólo una estereoquímica *endo* para los compuestos **44**, sino también la disposición pseudoecuatorial del sustituyente metoxi de 8-C, ya que este efecto únicamente es posible en la conformación **A** (Véase figura 3.9). Esta conformación se corrobora a partir de las constantes de acoplamiento de los protones 4-H, 4a-H y 5-H.

En el diastereómero minoritario **44a** *exo* se observa un efecto NOE entre los protones del grupo metoxi y el protón 4a-H, lo que está de acuerdo con una disposición axial de estos dos grupos, tal como la que se presenta únicamente en la conformación **C**. Esta conformación también se ratifica por la existencia de un acoplamiento transdiaxial entre los protones 4a-H y 5-H axial. El protón 5-H axial se observa a δ 1'97 en forma de triplete ($J = 14$ Hz), lo que indica la existencia de dos constantes de acoplamiento grandes, con los protones 5-H ecuatorial y 4a-H, confirmando así la disposición axial de este último respecto del anillo de ciclohexano.

Figura 3.9



Los espectros de RMN de carbono 13 de **44** son acordes con las estructuras propuestas. Así, en la señal correspondiente al carbono 4a del diastereómero **44a endo** se observa un desapantallamiento de aproximadamente 5 ppm respecto al diastereómero **44a exo**, lo que puede explicarse por la existencia de un efecto apantallante γ gauche del grupo metoxi axial en el diastereómero *exo* sobre el protón 4a, lo que sólo es posible si la conformación es la **C**. En el diastereómero *endo*, en el que el grupo metoxi se encuentra en disposición ecuatorial, este efecto no se observa. Por otro lado, en el carbono 8 se observa un desplazamiento de 82'7 ppm en el compuesto *endo* mientras que en el diastereómero *exo* es de 80'6 ppm. Es bien conocido que los carbonos vecinos a un grupo metoxi se desapantallan cuando este grupo se encuentra en disposición axial y se apantallan cuando la disposición del mismo es ecuatorial, lo que se corresponde con los resultados obtenidos.

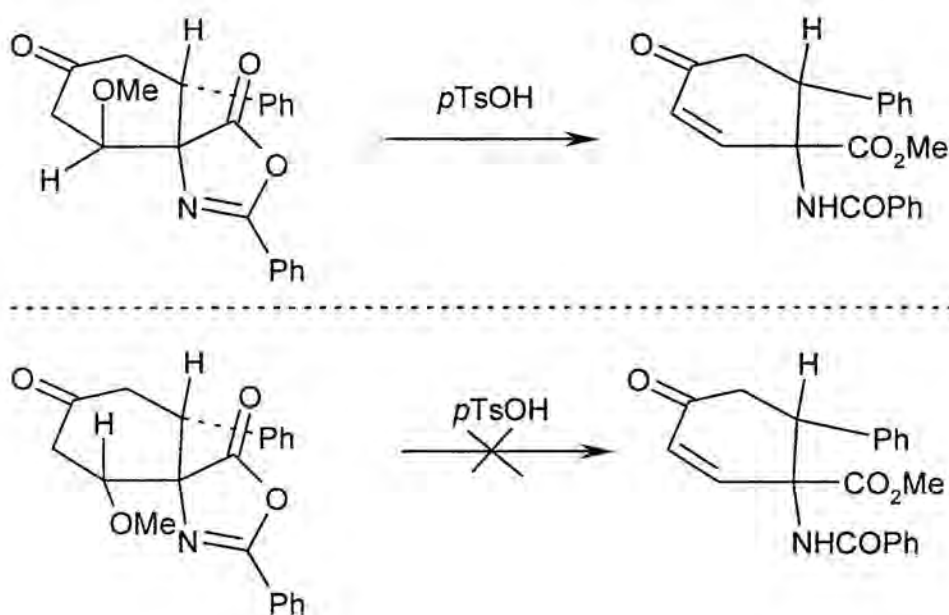
La eliminación del grupo metoxi en las decahidroisoquinolinas **44** para dar las octahidroisoquinolinas **45** probablemente tiene lugar con más facilidad a partir de los diastereómeros **44 exo** (que tienen el grupo metoxi en disposición axial) que a

partir de los **44** *endo*, lo cual podría justificar que estos últimos no se aislen como productos de la reacción.

Los intentos de eliminación del grupo metoxi realizados a partir del diastereómero **44** *endo* forzando las condiciones de desprotección con CSA, HCl o ácido *p*-toluensulfónico fueron infructuosos, recuperándose únicamente el producto de partida inalterado.

Un precedente encontrado en la literatura⁷⁶ describe la dificultad de eliminación del grupo metoxi cuando éste se encuentra en disposición ecuatorial respecto al anillo, hecho que está de acuerdo con nuestras observaciones (figura 3.10).

Figura 3.10



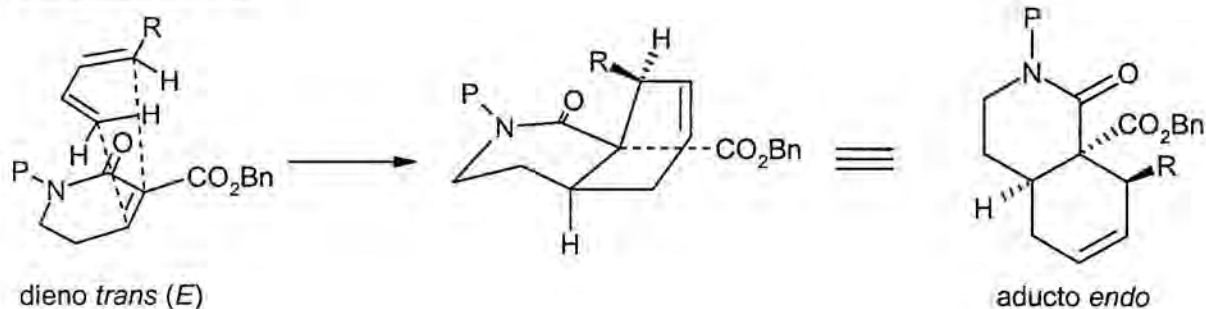
Los resultados obtenidos utilizando el dieno de Danishefsky nos alentaron a ensayar nuestros dienófilos con otros dienos menos reactivos tales como 1-acetoxi-1,3-butadieno, 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno, 1-metoxi-1,3-butadieno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno, 2,4-hexadieno, 2-metil-1,3-butadieno o isopreno, 1,3-ciclohexadieno y 1,3-butadieno.

3.1.2. Reacción de Diels-Alder con 1,3-butadienos sustituidos en la posición 1

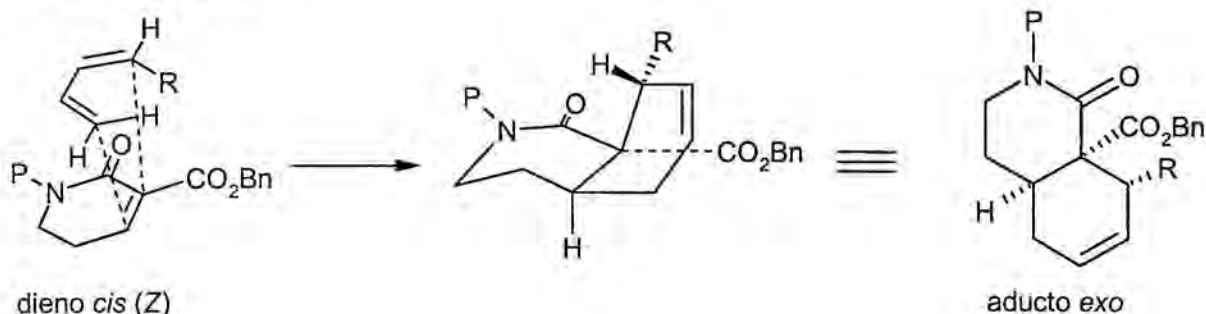
Mientras que el 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno presenta una estereoquímica *trans* (*E*), en las reacciones con 1-acetoxi- y 1-metoxi-1,3-butadieno se utilizaron las mezclas comerciales* de diastereómeros *cis* (*Z*) y *trans* (*E*).⁷⁷ Los dienos *cis* (*Z*) son menos reactivos que los *trans* (*E*) ya que por factores estéricos está favorecida la conformación *transoide* del dieno, no adecuada para la cicloadición.⁶⁶ Asimismo, debe tenerse en cuenta que tanto los diastereómeros *cis* como los *trans* pueden aproximarse al dienófilo de forma *endo* o de forma *exo*, dando lugar a los distintos aductos diastereoméricos.

Figura 3.11

Aproximación *endo*

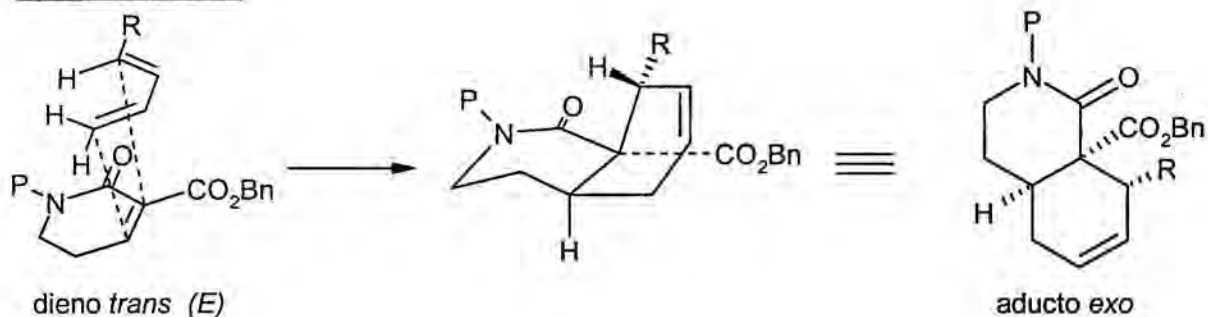


Aproximación *exo*

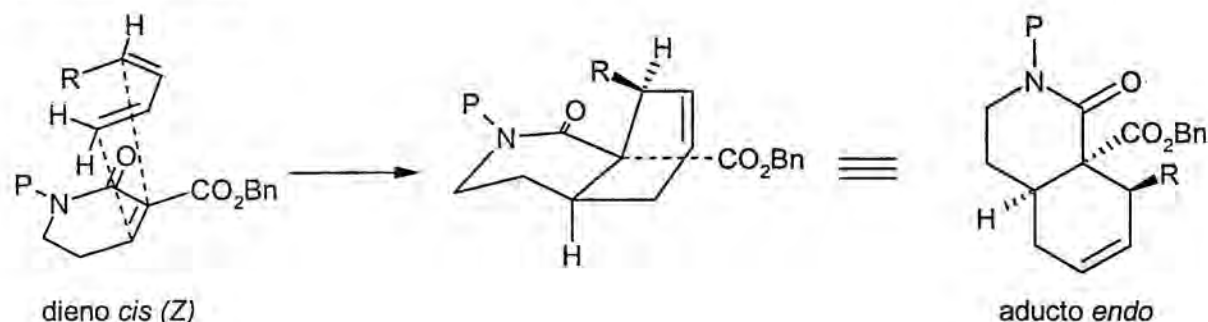


* Para simplificar, en las reacciones se ha dibujado únicamente el diastereómero *trans* (*E*).

Aproximación exo



Aproximación exo



Los ensayos de cicloadición con dienos sustituidos con grupos dadores de electrones en la posición 1 se realizaron tanto en condiciones térmicas, a reflujo de *p*-cimeno, de benceno o de tolueno, como utilizando diversos ácidos de Lewis como catalizador.

La regioselectividad conseguida en todos los ensayos realizados fue excelente, obteniéndose exclusivamente los isómeros esperados con el sustituyente en *orto*, sin que se observara en ningún caso la presencia del regioisómero menos favorecido.

En las tablas 3.3 a 3.5 se resumen las reacciones realizadas así como los resultados obtenidos, que se detallan a continuación.

3.1.3. Reacción de Diels-Alder a partir del 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno

En la tabla 3.3 se resumen los resultados obtenidos en la reacción de nuestros dienófilos **6a** y **6b** con el 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno. Debe tenerse en cuenta que, en este caso, las reacciones se llevaron a cabo con el diastereómero *trans* (*E*) del dieno, por lo que la estereoquímica de los aductos obtenidos es consecuencia directa de la aproximación *endo* o *exo* del mismo.

Figura 3.12

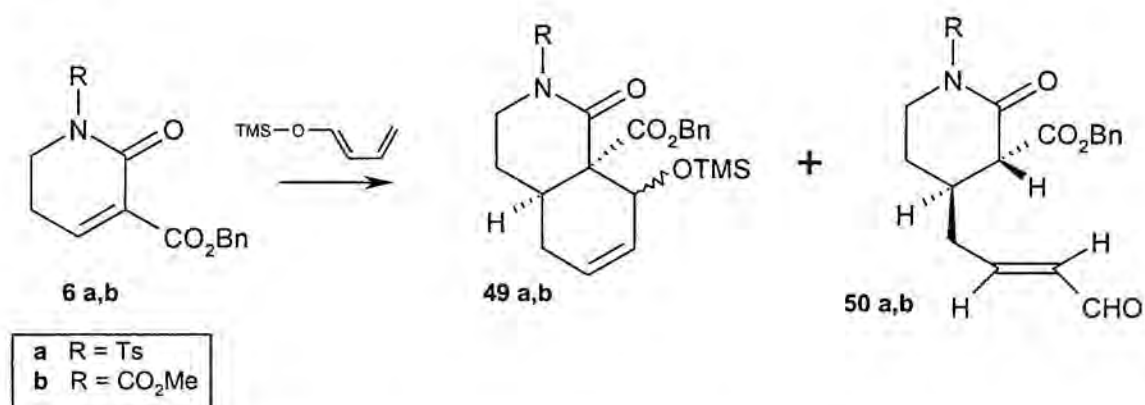


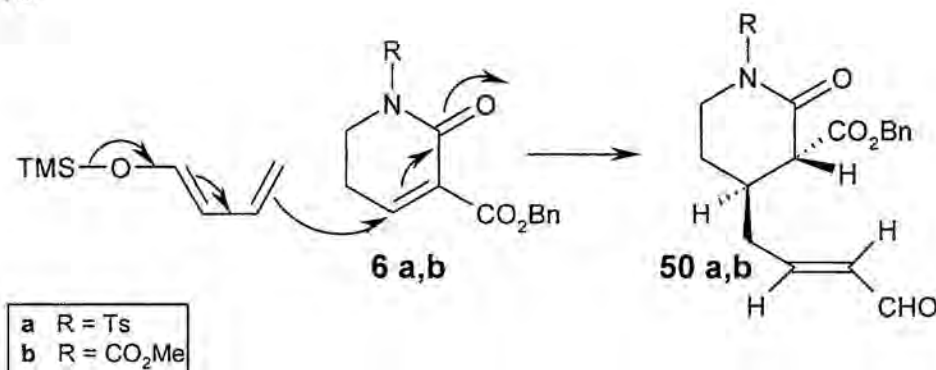
Tabla 3.3. Reacción de Diels-Alder de las 5,6-dihidro-2(1H)-piridonas

Nº	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
1.	6a		1. <i>p</i> -cimeno, Δ , 2h 2. CSA	49a (28%) <i>endo:exo</i> = 3:2	
2.	6a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 15 min	49a (4%) <i>endo:exo</i> = 1:1 50a (50%)	49a R = Ts 49b R = CO ₂ Me
3.	6b		<i>p</i> -cimeno, Δ , 2'5 h	49b (31%) <i>endo:exo</i> = 1:1	
4.	6b		EtAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1h, t.a., 30 min.	50b (47%)	50a R = Ts 50b R = CO ₂ Me

En condiciones térmicas, a la temperatura de reflujo del *p*-cimeno, tiene lugar la cicloadición de Diels-Alder aunque con rendimientos moderados (alrededor del 30%) y una baja diastereoselectividad, rindiendo los aductos **49a** y **49b** en forma de mezclas diastereoméricas *endo* y *exo*. Los pobres rendimientos obtenidos, de un 28% al utilizar **6a** como dienófilo y de un 31% al utilizar **6b**, son atribuibles a la descomposición térmica de la dihidropiridona de partida, tal como ya hemos comentado en el apartado anterior.

En condiciones de catálisis con ácidos de Lewis, utilizando tanto ZnBr_2 ²³ como EtAlCl_2 ,^{22f,78} a diferencia de los ensayos realizados con otros dienos 1-sustituídos, no se obtuvieron los aductos esperados **49a** y **49b** sino que se produce una adición de tipo Michael del dieno sobre el doble enlace del dienófilo, formándose los aldehídos α,β -insaturados **50a** y **50b** (Fig. 3.13) con rendimientos del 50% y del 45%, respectivamente.

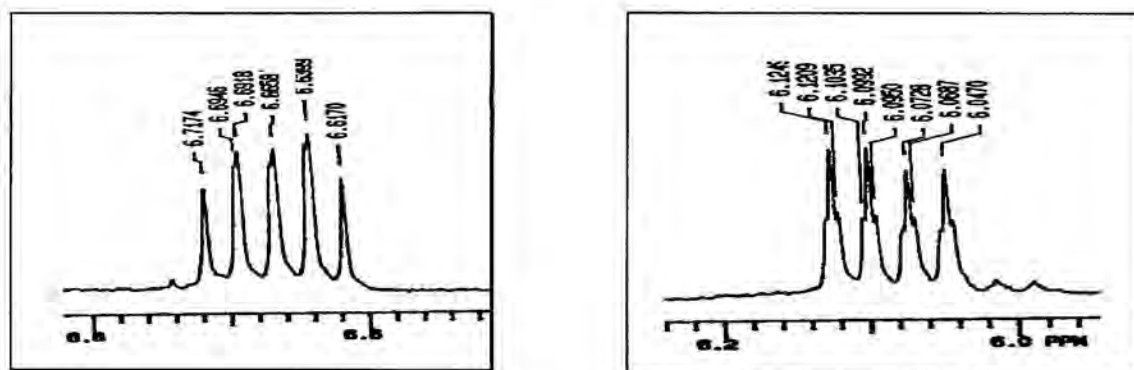
Figura 3.13



La estructura de los aductos de Diels-Alder se asignó en base a los estudios que se realizaron con el conjunto de todos los compuestos de esta serie y se comentará más adelante en este mismo capítulo.

La estructura de los aldehídos **50** se elucidó en base a sus datos espectroscópicos, observándose la formación de un único esteroisómero en el que el doble enlace formado presenta una estereoquímica *E*, la más estable, tal como puede deducirse de la observación de una constante de acoplamiento de 15'3 Hz entre los dos protones olefinicos en el espectro de **50b**. Por otra parte, tal como puede apreciarse en la figura 3.14, los protones 3-H y 4-H muestran una constante de acoplamiento transdiaxial grande, de ~10 Hz, lo que indica una disposición relativa *trans* entre los sustituyentes de estas dos posiciones.

Figura 3.14



3.1.5. Reacción de Diels-Alder a partir del 1-metoxi-1,3-butadieno

La reacción de la dihidropiridona **6a** con el 1-metoxi-1,3-butadieno (mezcla comercial de diastereómeros *cis/trans*) en condiciones térmicas (reflujo de *p*-cimeno) condujo al aducto de cicloadición **51a** con un rendimiento del 48% (*endo:exo* = 1:1). En cambio, la reacción del dienófilo **6b** en las mismas condiciones rindió una mezcla de los aductos **51b** y **52**, este último resultante de la desprotección del nitrógeno durante el proceso de purificación por cromatografía en columna flash con gel de sílice, lo cual se observó también en la purificación de otros derivados *N*-metoxicarbonilados descritos más adelante. El compuesto **52** presentaba una estereoquímica *endo*, de lo cual se deduce que la selectividad *endo:exo* en la serie b alcanzó globalmente una proporción 5:1.

Al llevar a cabo las reacciones de cicloadición utilizando bromuro de cinc como catalizador se observó un aumento espectacular de los rendimientos globales obtenidos: del 48% al 89% en la serie tosilo y del 36% al 66% en la serie metoxicarbonilo. Sin embargo, si bien en la serie **a** el ácido de Lewis favoreció exclusivamente la formación de los aductos esperados **51a**, en la serie **b**, junto al producto de cicloadición **51b** (32%), se obtuvo también el aldehído α,β -insaturado **50b** (34%), resultante de la adición tipo Michael del dieno sobre el doble enlace del dienófilo.

Figura 3.15

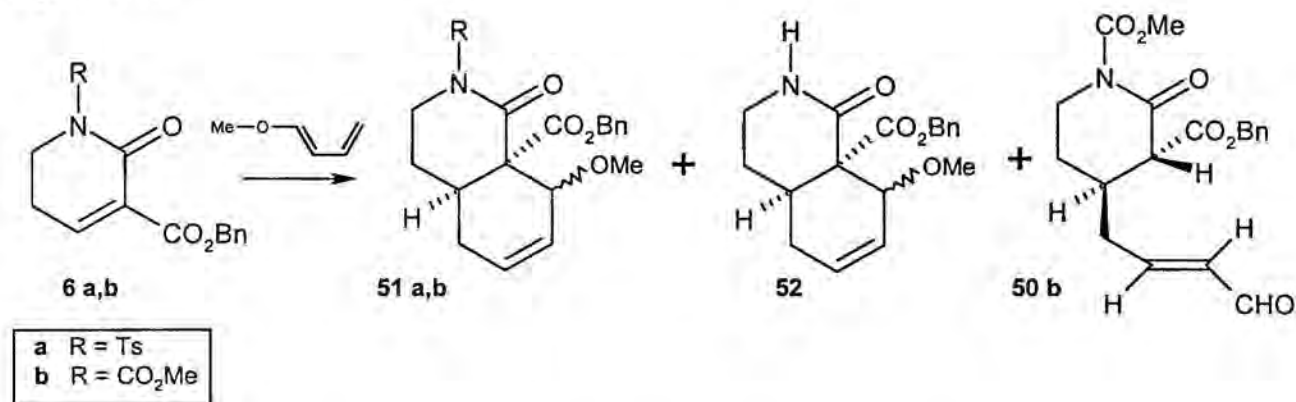


Tabla 3.4. *Reacción de Diels-Alder a partir del 1-metoxi-1,3-butadieno*

Nº	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
5.	6a		<i>p</i> -cimeno, Δ, 2h	51a (48%) <i>endo:exo</i> = 3:2	
6.	6a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1 h.	51a (89%) <i>endo:exo</i> = 1:1	
7.	6b		<i>p</i> -cimeno, Δ, 4h	51b (12%) <i>endo:exo</i> = 1:1 52 <i>endo</i> (24%)	51a R = Ts 51b R = CO ₂ Me 52 R = H
8.	6b		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 7 h.	50b (34%) 51b (32%) <i>endo:exo</i> = 4:3	

En las reacciones en condiciones catalíticas la estereoselectividad observada en la formación de los cicloaductos **51a** y **51b** es prácticamente inapreciable, obteniéndose en ambas series una mezcla prácticamente equimolecular de los dos diastereómeros.

3.1.6. Reacción de Diels-Alder a partir del 1-acetoxi-1,3-butadieno

La reacción de la dihidropiridona **6a** con 1-acetoxi-1,3-butadieno (mezcla comercial de isómeros *cis/trans*) dio lugar a la inversión de la estereoselectividad observada con otros dienos, tanto en condiciones térmicas (reflujo de *p*-cimeno) como catalíticas (ZnBr_2). En estos ensayos se aisló el aducto **53a** con rendimientos del 38% y 51% y una diastereoselectividad *endo:exo* de 1:3 y 1:2, respectivamente (véase la Tabla 3.5).

Figura 3.16

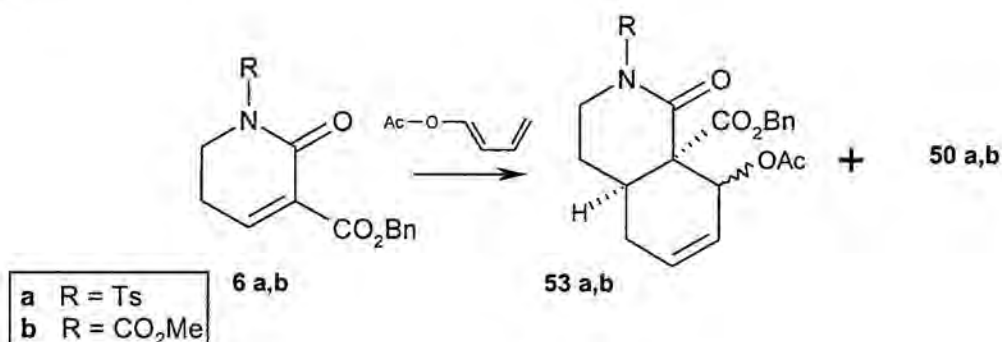


Tabla 3.5 Reacción de Diels-Alder a partir del 1-acetoxi-1,3-butadieno

Nº	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
9.	6a		<i>p</i> -cimeno, Δ, 5h	53a (38%) <i>endo:exo</i> = 1:3	<p>53a R = Ts 53b R = CO₂Me</p>
10.	6a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 4 h.	53a (51%) <i>endo:exo</i> = 1:2	
11.	6b		<i>p</i> -cimeno, 2h, Δ	53b (9%) <i>endo:exo</i> 1:1	
12.	6b		EtAlCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1h, t.a., 30 min.	53b (67%) <i>endo:exo</i> = 6:1	
13.	6b		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 3'5 h.	53b (31%) <i>endo:exo</i> = 3:2 50b (14%)	

En condiciones térmicas de reflujo en *p*-cimeno, la reacción de la *N*-(metoxicarbonil)dihidropiridona **6b** con el 1-acetoxi-1,3-butadieno dió unos rendimientos muy bajos, del 9% con una proporción 1:1 de los dos diastereómeros, sin embargo, en condiciones catalíticas condujo sorprendentemente a una mezcla diastereomérica de los aductos **53b** en la que predominaba el diastereómero *endo*. Esta diastereoselectividad se vio claramente favorecida al utilizar como catalizador EtAlCl_2 , ya que en este caso la reacción transcurrió con un rendimiento del 67% y la proporción *endo:exo* fue de 6:1. Al utilizar ZnBr_2 como catalizador la estereoselectividad *endo:exo* disminuyó a 3:2 y el rendimiento del aducto **53b** bajó considerablemente a un 31%, aislándose también con un 14% de rendimiento el aldehído α,β -insaturado **50b** resultante de la adición de tipo Michael del dieno sobre el doble enlace del dienófilo, proceso que ya hemos comentado en los apartados precedentes.

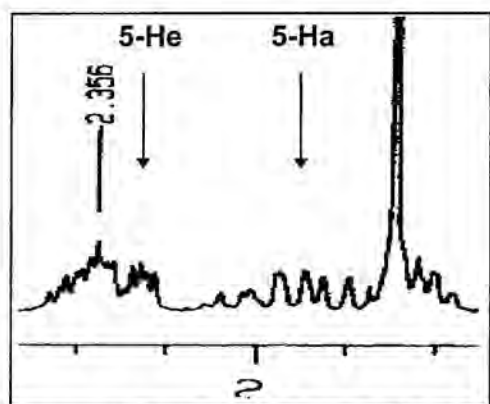
En este caso, para corroborar que existe equilibración de los aductos *endo/exo* formados en la reacción de Diels-Alder en condiciones térmicas, ambos aductos *endo* **53b** y *exo* **53b** por separado se calentaron a la temperatura de reflujo del *p*-cimeno (177°C) durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, el diastereómero *endo* **53b** se había transformado totalmente en su diastereómero *exo* **53b**, mientras que el aducto *exo* permanecía inalterado. Este ensayo confirma que efectivamente tiene lugar una equilibración y que el isómero *endo* es el resultante del control cinético de la reacción, mientras que el isómero *exo* sería el resultante del control termodinámico.

3.2. Análisis conformacional de los aductos sustituidos en la posición 8

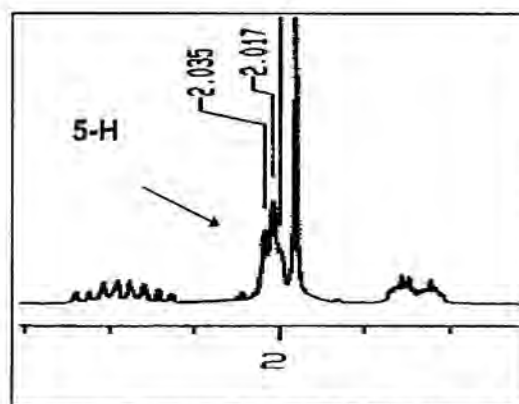
Uno de los mayores problemas a los que nos enfrentamos fue el de asignar la configuración relativa del sustituyente en la posición 8 de los aductos resultantes de las reacciones de Diels-Alder. Esta configuración nos habría de permitir saber qué tipo de aproximación se había producido entre el dieno y el dienófilo al realizar la cicloadición: *endo* o *exo*.

Las octahidro-1-isoquinolonas 8-sustituidas **49** y **51-53** formadas en la reacción de cicloadición pueden presentar dos epímeros en el carbono 8, *endo* y *exo*, los cuales a su vez pueden adoptar dos conformaciones posibles, tal como se representa en la figura 3.17.

Figura 3.18



Compuesto *exo*. Los protones 5-H están separados.



Compuesto *endo*. Los protones 5-H salen iguales.

Por último, es interesante destacar que el protón 4a-H en los aductos *exo* se encuentra más desapantallado que en los *endo* debido al efecto del sustituyente axial en 8-C.

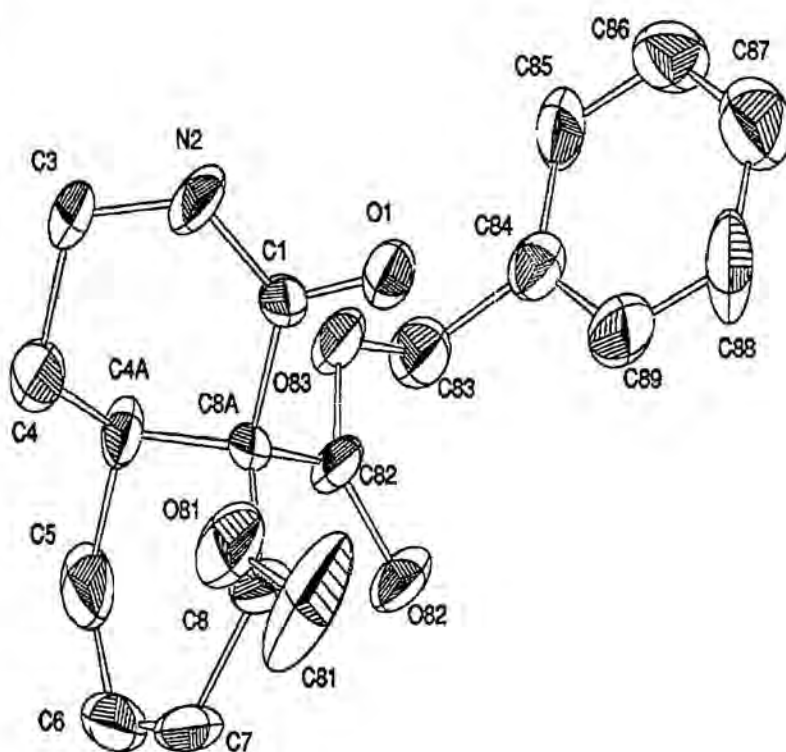
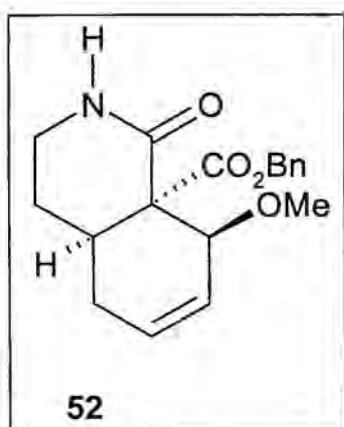
La conformación **A** para los diastereómeros *endo* se descartó en base a la no observación de un efecto NOE entre los protones 4a-H y 8-H.

En la tabla 3.6 se relacionan los desplazamientos químicos más significativos en los espectros de ^{13}C -RMN para las 1-isoquinolonas obtenidas en las reacciones de cicloadición. Se puede comprobar una muy buena correlación entre los datos correspondientes a ambos diastereómeros. Así, se observa que en los aductos *endo* el carbono 4-C se encuentra apantallado (2-3 ppm aproximadamente) por efecto γ -gauche del sustituyente axial en el carbono 8a-C, lo cual está de acuerdo con la conformación **B**. En cambio, en los aductos *exo* los carbonos apantallados por efecto γ -gauche son el carbono 3-C por efecto del sustituyente axial en el carbono 4a-C (4-5 ppm aproximadamente), lo cual está de acuerdo con una conformación del tipo **C**. Otros efectos observables son el apantallamiento que presenta el carbono 4a-C en los aductos *exo* (5-6 ppm aproximadamente), debidos al fuerte efecto γ -gauche causado por el sustituyente axial en 8-C, y el apantallamiento que se observa en el carbono 5-C del aducto *endo* (3 ppm aproximadamente) debido al efecto γ -gauche que provoca el grupo benciloxicarbonilo presente en 8a-C.

Estas asignaciones se vieron confirmadas al realizar el espectro de difracción de Rayos-X del compuesto **52**, el cual corresponde a un diastereómero *endo* con la conformación **B**. Dada la buena correlación existente entre los datos

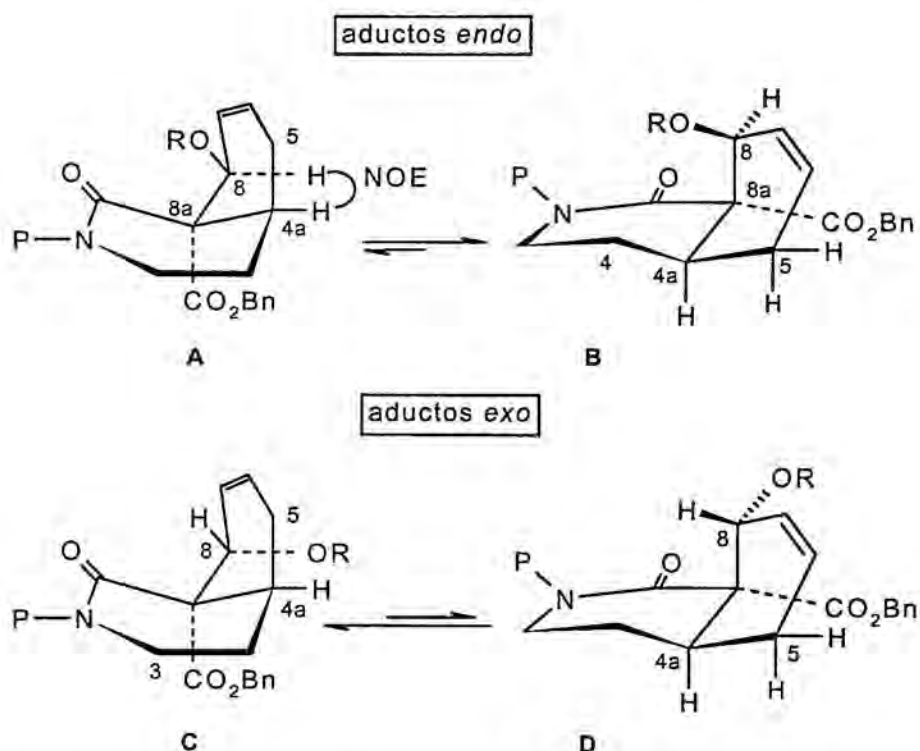
espectroscópicos de **52** y los del resto de aductos de la serie, fue posible corroborar tanto la asignación de la estereoquímica *endo/exo* como las conformaciones preferidas para cada diastereómero: **B** para el diastereómero *endo* y **C** para el diastereómero *exo*.

Figura 3.19



La estereoselectividad *endo/exo* observada en las reacciones de Diels-Alder con 1,3-butadienos 1-sustituidos, tanto en condiciones térmicas como catalíticas, es escasa y variable. En cada caso, el resultado estereoquímico obtenido es consecuencia de los diversos factores que intervienen en la reacción, no siendo posible sacar conclusiones generales. Estos resultados son todavía más difíciles de interpretar si tenemos en cuenta que en la mayoría de los ensayos se han utilizado mezclas *E/Z* de los dienos de partida.

Figura 3.17



A partir del estudio de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, COSY uni y bidimensionales y con ayuda de experimentos de desacoplamiento ^1H - ^1H y diferencias de NOE, se concluyó que los aductos *endo* se encontraban en la conformación **B**, mientras que los *exo* presentaban la conformación **C**.

Los datos espectroscópicos más relevantes para ambos diastereómeros se comentan a continuación.

El dato diferencial más significativo en los espectros de ^1H -RMN es el desplazamiento químico y multiplicidad de los protones 5-H. En los aductos *exo* (conformación **C**) el protón 5-H axial aparece como un doble doblete a $\delta \approx 1'7\beta$ -2'2, con dos constantes de acoplamiento grandes, una de $J \approx 18$ Hz y otra de $J \approx 12$ Hz, debidas al acoplamiento geminal de los protones 5 y al acoplamiento transdialaxial con el protón 4a-H. No se observa ningún acoplamiento con el protón de la posición 6-H. En cambio, el protón 5-H ecuatorial aparece a $\delta \approx 2'2$ -2'3 en forma de doble triplete con una constante de acoplamiento grande ($J \approx 18$ Hz) y otras más pequeñas debidas al acoplamiento con los protones vecinos 4a-H y 6-H. Por otro lado, en todos los aductos *endo* ambos protones 5H aparecen en forma de un multiplete a $\delta \approx 1'9$ -2'0. (Véase figura 3.18)

En la siguiente tabla, en la que se resumen los valores de los desplazamientos de ^{13}C -RMN, se pueden observar las similitudes entre los isómeros *endo* y entre los isómeros *exo* de las diferentes series **a** y **b**.

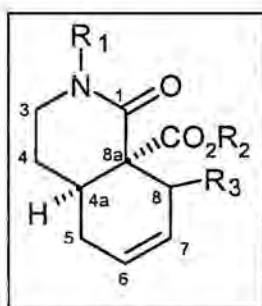


Tabla 3.6 Datos significativos de ^{13}C -RMN de los compuestos tipo isoquinolona

	1-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C
44a <i>endo</i>	169'4	44'6	26'4	36'7	42'5	207'2	41'4	82'7	59'0
44a <i>exo</i>	166'6	44'1	26'4	31'6	40'4	206'2	42'1	80'6	60'3
44b <i>endo</i>	169'8	44'6	25'6	36'6	42'5	-	41'3	82'6	59'6
49a <i>endo</i>	169'4	46'1	23'7	31'7	27'6	124'8	127'0	65'9	60'2
49a <i>exo</i>	167'3	41'5	26'1	26'2	30'6	124'8	127'0	66'0	61'2
49b <i>endo</i>	170'1	46'2	23'5	32'1	27'8	124'8	127'2	66'5	60'7
49b <i>exo</i>	168'1	41'7	25'4	26'3	30'5	127'4	127'6	66'4	61'5
51a <i>endo</i>	169'3	46'3	24'0	31'7	27'7	123'5	125'8	74'9	59'7
51a <i>exo</i>	167'5	41'5	26'1	26'7	30'6	123'4	125'7	73'3	60'3
51b <i>endo</i>	169'1	46'2	23'5	31'9	27'8	123'7	125'9	74'9	60'4
51b <i>exo</i>	167'0	41'5	25'4	26'7	30'7	123'8	125'9	73'8	60'6
52 <i>endo</i>	170'6	41'3	23'3	32'0	28'1	124'0	125'9	74'3	57'7
53a <i>endo</i>	169'0	46'0	24'1	31'8	27'5	122'9	127'8	66'9	59'5
53a <i>exo</i>	169'3	41'6	25'8	27'2	30'2	123'2	130'4	67'0	59'0
53b <i>endo</i>	169'1	46'0	23'7	32'2	27'7	123'2	127'7	67'6	59'3
53b <i>endo</i>	169'4	41'8	25'1	27'2	30'2	123'5	133'6	67'6	59'1

i) a, R = Tosil; b, R = CO₂Me

3.3. Cicloadiciones con otros 1,3-butadienos

En los apartados siguientes se exponen los resultados obtenidos en la reacción de Diels-Alder de las dihidropiridonas **6a** y **6b**, **26a**, **26b** y **35** con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno, el 2,4-hexadieno, el 2-metil-2,3-butadieno, el 1,3-butadieno y el 1,3-ciclohexadieno.

3.3.1. Reacciones de cicloadición con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno

La reacción de los dienófilos **6a** y **6b** con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno en condiciones térmicas (a la temperatura de reflujo de *p*-cimeno) transcurrió con bajos rendimientos, 25% y 11% respectivamente, poniendo así de manifiesto la poca reactividad del dieno utilizado. En cambio, cuando la cicloadición se llevó a cabo en condiciones de catálisis con ácidos de Lewis ($ZnBr_2$ o $ZnCl_2$) se obtuvieron los aductos **54** con rendimientos del orden del 70%. De igual manera cuando se efectuó la reacción en presencia de ácidos de Lewis a partir de las dihidropiridonas **26a** y **26b**, que poseen un grupo metoxicarbonilo en la posición 3, los rendimientos fueron del orden de 70% para la serie *N*-tosilo, e inferiores para la serie *N*-metoxicarbonilo (45%)

Figura 3.20

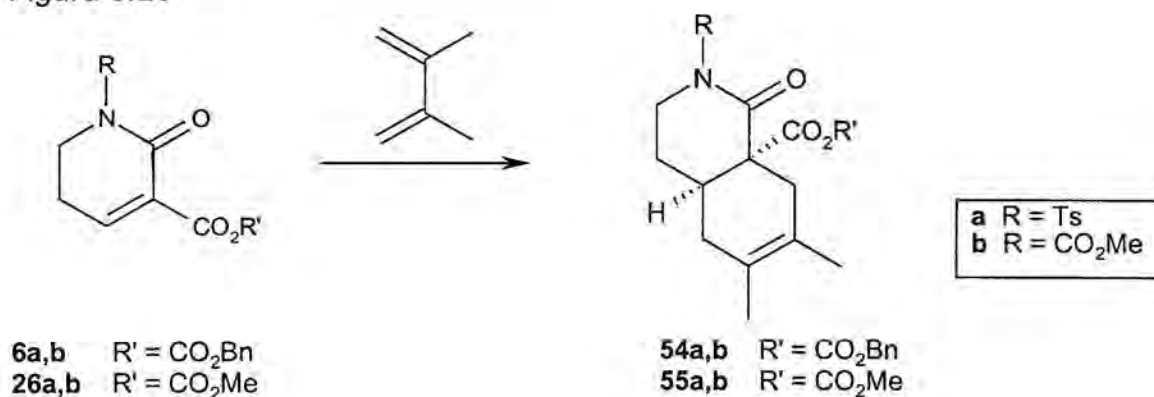
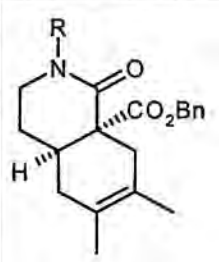
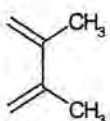
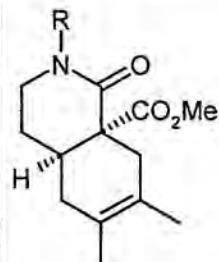
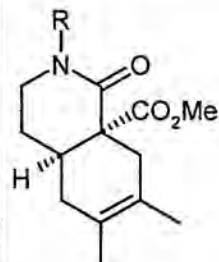
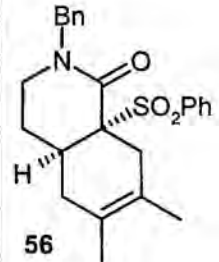
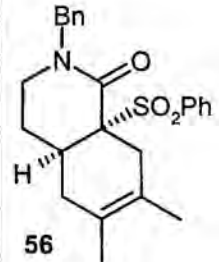
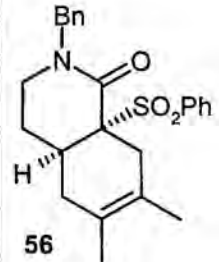


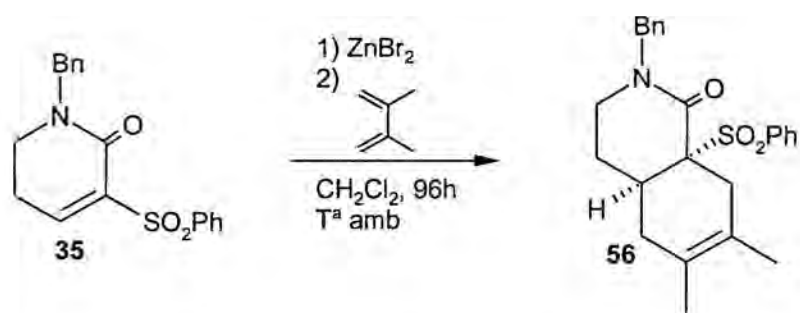
Tabla 3.7 *Reacción de Diels-Alder a partir del 2,3-dimetil-1,3-butadieno*

	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
1.	6a		<i>p</i> -cimeno, Δ , 6h	54a (25%)	
2.	6a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2'5 h.	54a (69%)	54a R = Ts 54b R = CO ₂ Me
3.	6a		ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2'5 h.	54a (67%)	
4.	6b		<i>p</i> -cimeno, Δ , 2h	54b (11%)	
5.	6b		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2 h.	54b (73%)	55a R = Ts 55b R = CO ₂ Me
6.	26a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2'5 h.	55a (68%)	
7.	26b		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2 h.	55b (30%)	
8.	35		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 96 h.	56 (25%)	

Utilizando este mismo dieno se realizaron algunos ensayos con el compuesto **35**, que posee un sustituyente fenilsulfonilo como grupo atrayente en la posición 3 y un grupo bencilo en la posición 1. Estas pruebas se realizaron con el objeto de encontrar un grupo fuertemente atrayente de electrones de fácil eliminación posterior, que permitiera la reacción con compuestos derivados de la *N*-bencil-2-piperidona **15** ya que la introducción de un grupo benciloxicarbonilo daba lugar a

problemas de bisustitución (véase apartado 2.4). El compuesto **35**, sintetizado tal como se describe en el capítulo anterior de esta Memoria, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 96 horas utilizando bromuro de cinc como catalizador (Figura 3.21). Sin embargo, los bajos rendimientos de la reacción (25%) nos hicieron desistir de su utilización como intermedio de síntesis.

Figura 3.21



3.3.2. Reacción de Diels Alder con el 2,4-hexadieno

La reacción de Diels-Alder de **6a** en condiciones térmicas con el 2,4-hexadieno (mezcla comercial de diastereómeros E,Z) rindió un 17%, sin embargo, la cicloadición de **6a** y **6b** en presencia de bromuro de cinc como catalizador transcurrió en ambas series (**a** y **b**) con rendimientos del orden del 60-70%.

Figura 3.22

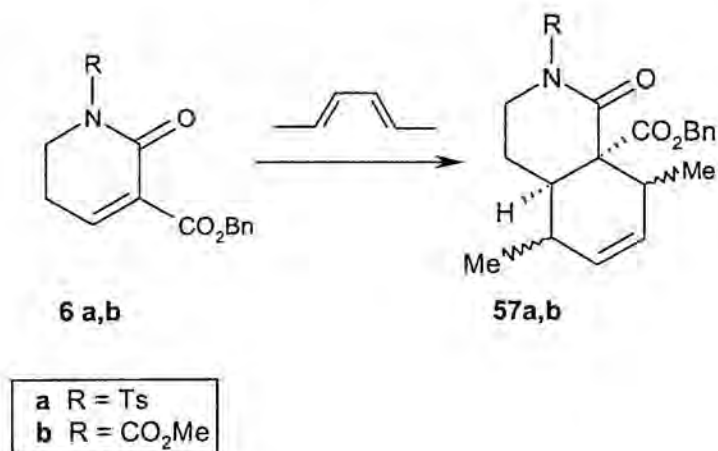

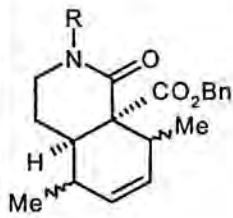




Tabla 3.8 *Reacción de Diels Alder a partir del 2,4-hexadieno*

	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
1.	6a		<i>p</i> -cimeno, 10h, Δ	57a (17%) 1 diastereómero	 <p>57a R = Ts 57b R = CO₂Me</p>
2.	6a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2'5 h.	57a (70%) 1 diastereómero	
3.	6b		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 7 h.	57b (63%) 2 diastereómeros (1:1)	

La diastereoselectividad de los dienófilos **6a** y **6b** frente al 2,4-hexadieno resultó diferente para ambos compuestos. La dihidropiridona **6a** se comportó de una manera mucho más selectiva que **6b** y rindió el aducto **57a** como un único diastereómero. En cambio, al hacer reaccionar **6b** con el 2,4-hexadieno se aisló una mezcla equimolecular de dos diastereómeros **57b**.

La configuración relativa de los diastereómeros aislados para **57a** y **57b** no pudo asignarse en base a los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³H-RMN de que disponíamos.

3.3.3. Reacción de Diels-Alder con el 2-metil-1,3-butadieno (isopreno)

La reacción de Diels-Alder de las dihidropiridonas **6a** y **6b** y el 2-metil-2,3-butadieno o isopreno en las condiciones catalíticas utilizadas habitualmente (ZnBr₂) transcurrió también con rendimientos del orden del 65-70%, rindiendo exclusivamente los aductos **58a** y **58b**.

Figura 3.23

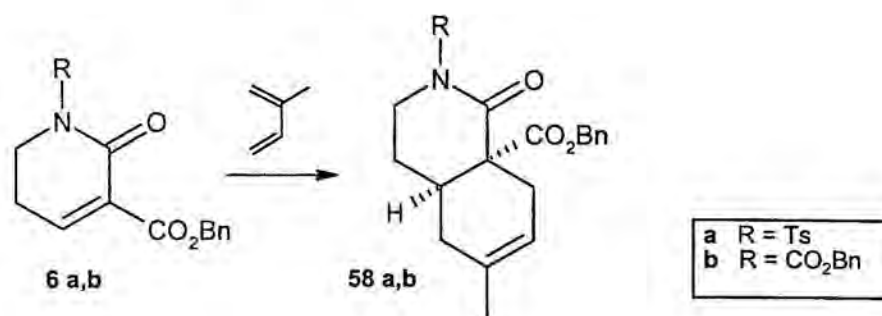


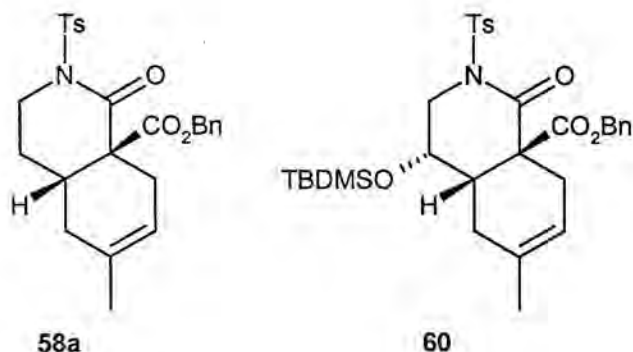
Tabla 3.9 *Reacción de Diels-Alder a partir del isopreno*

	Dienófilo	Dieno	Condiciones	Rendimiento	
1.	6a		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2'5 h.	58a (65%)	 58a R = Ts 58b R = CO ₂ Me
2.	6b		ZnBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1'5 h.	58b (67%)	

En ambos casos los cicloaductos obtenidos presentan la regioselectividad esperada, con el grupo metilo en posición 6, no observándose la formación del isómero con el metilo en la posición 7.

La elucidación estructural de los compuestos **58** se llevó a cabo en base a sus datos espectroscópicos. La posición del metilo en C-6 se confirmó por comparación de los datos espectroscópicos del producto **58a** con los del compuesto **60**, sintetizado en otra línea de trabajo de nuestro grupo de investigación,⁷⁹ y del cual se disponía el análisis por difracción de Rayos-X (figura 3.24).

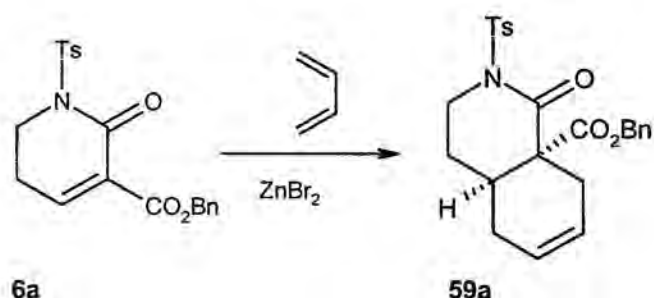
Figura 3.24



3.3.4. Reacción de Diels-Alder con el 1,3-butadieno y el 1,3-ciclohexadieno

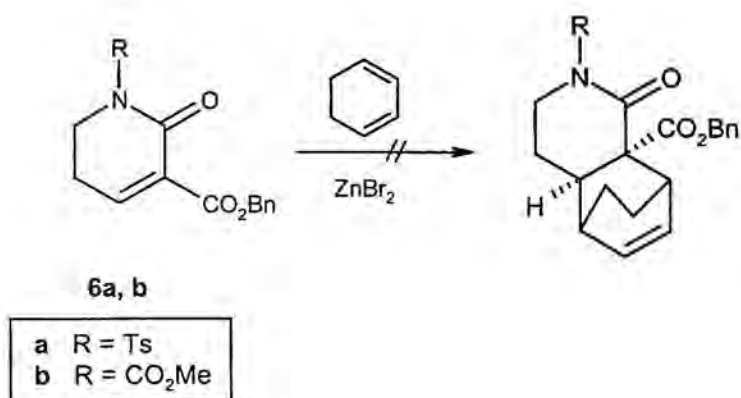
La reacción de Diels-Alder del dienófilo **6a** con el 1,3-butadieno en presencia de bromuro de cinc tuvo lugar con muy bajo rendimiento (4%), debido principalmente a la dificultad en la manipulación de este dieno como consecuencia de su volatilidad y a su poca reactividad. El ensayo no se repitió pero se pudo caracterizar el compuesto resultante **59a** (figura 3.25).

Figura 3.25



En cambio, la reacción tanto de **6a** como de **6b** con el 1,3-ciclobutadieno en condiciones de catálisis con ácidos de Lewis (bromuro de cinc) no tuvo lugar en ninguno de los ensayos realizados, recuperándose inalterados los productos de partida.

Figura 3.26



4. OZONOLISIS DE LAS OCTAHIDROISOQUINOLONAS

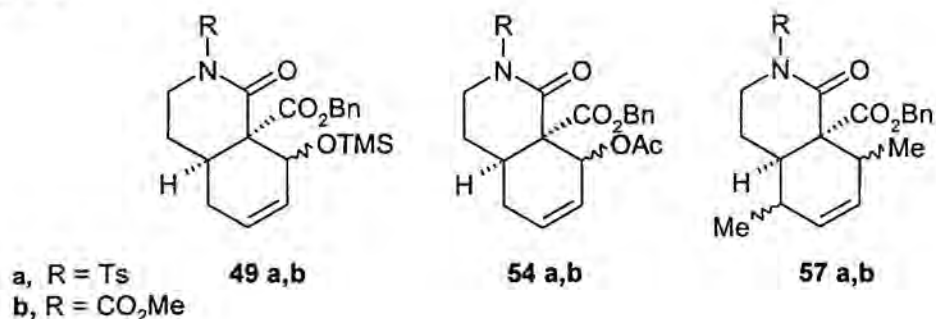
4. OZONOLISIS DE LAS OCTAHIDROISOQUINOLINAS

4.1 Ozonolisis de octahidroisoquinolonas sustituidas en la posición 8

La ruptura oxidativa del doble enlace presente en los aductos de Diels-Alder se llevó a cabo a través de la reacción de ozonolisis^{80,81} por constituir éste un método ampliamente utilizado y descrito en la bibliografía.

El estudio de la reacción de ozonolisis se inició con los primeros cicloaductos sintetizados, los compuestos **49a,b**, **54a,b** y **57a,b**.

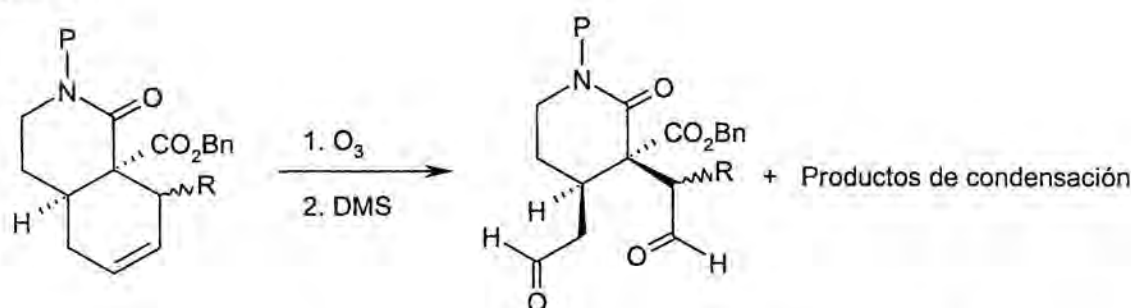
Figura 4.1



El procedimiento general para la reacción de ozonólisis consistió en hacer borbotear una corriente de ozono a través de una disolución del cicloaducto en cloruro de metileno anhidro a -78°C , hasta la aparición de una coloración azul intenso indicativa de un exceso del oxidante. El O_3 sobrante se eliminó purgando con nitrógeno. Seguidamente, sin aislar el ozónido formado, se añadió sulfuro de dimetilo (DMS)⁸² y se dejó que la reacción tuviera lugar a temperatura ambiente durante 1 a 6 horas.

En los espectros de los crudos de reacción se observó la aparición de varias señales a δ 9-10 ppm pertenecientes a los protones de aldehído de los diferentes isómeros formados, aunque en ninguno de los casos fue posible la purificación ni el aislamiento de alguno de ellos, debido a su poca estabilidad, muy probablemente debido al hecho de que estos aldehídos pueden sufrir espontáneamente reacciones de condensación aldólica intramolecular y epimerización del carbono metínico en α con uno de los grupos formilo para dar lugar a mezclas complejas difícilmente tratables.

Figura 4.2



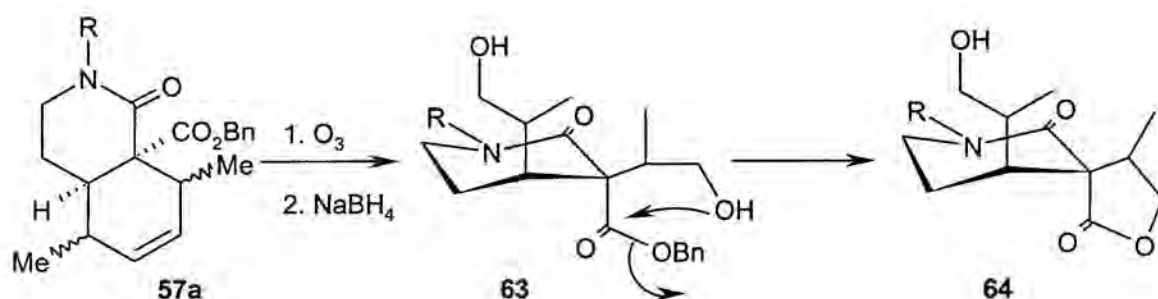
Los tratamientos oxidativos realizados con la intención de obtener los correspondientes ácidos carboxílicos o sus ésteres metílicos, con peróxido de hidrógeno en metanol⁸³ o con oxígeno,⁸⁴ dieron también resultados negativos debido a la complejidad de los crudos de reacción que se formaban.

En el caso de utilizar como substratos los cicloaductos **57a** y **57b**, las mezclas se complicaban todavía más al contener éstos un centro estereogénico adicional. Por ello nos propusimos realizar un tratamiento reductivo más enérgico, utilizando como agente reductor borohidruro sódico⁸⁵ con el fin de obtener los alcoholes terminales, que en un principio no presentarían problemas de epimerización ni de condensación, favoreciendo así la separación de los productos formados.

Así, una disolución del aducto **57a** (un sólo diastereómero de configuración desconocida) en cloruro de metileno anhidro a -78°C se sometió a una corriente de

ozono hasta la desaparición del producto de partida. Una vez eliminado el ozono excedente se añadió metanol anhidro y 6 equivalentes de NaBH_4 .

Figura 4.3



Desgraciadamente el resultado obtenido tampoco fue el esperado. Los grupos hidroxilo formados en las condiciones de reacción interaccionaron con las funciones presentes en la molécula para proporcionar como producto mayoritario la lactona espiránica **64**, junto con otros subproductos que no pudieron ser caracterizados. La transesterificación intramolecular del compuesto esperado **63** está favorecida por la proximidad de los grupos hidroxilo y benciloxicarbonilo, y debe ocurrir probablemente durante el proceso de neutralización al final de la reacción.

La formación de la lactona **64** se confirmó por sus datos espectroscópicos:

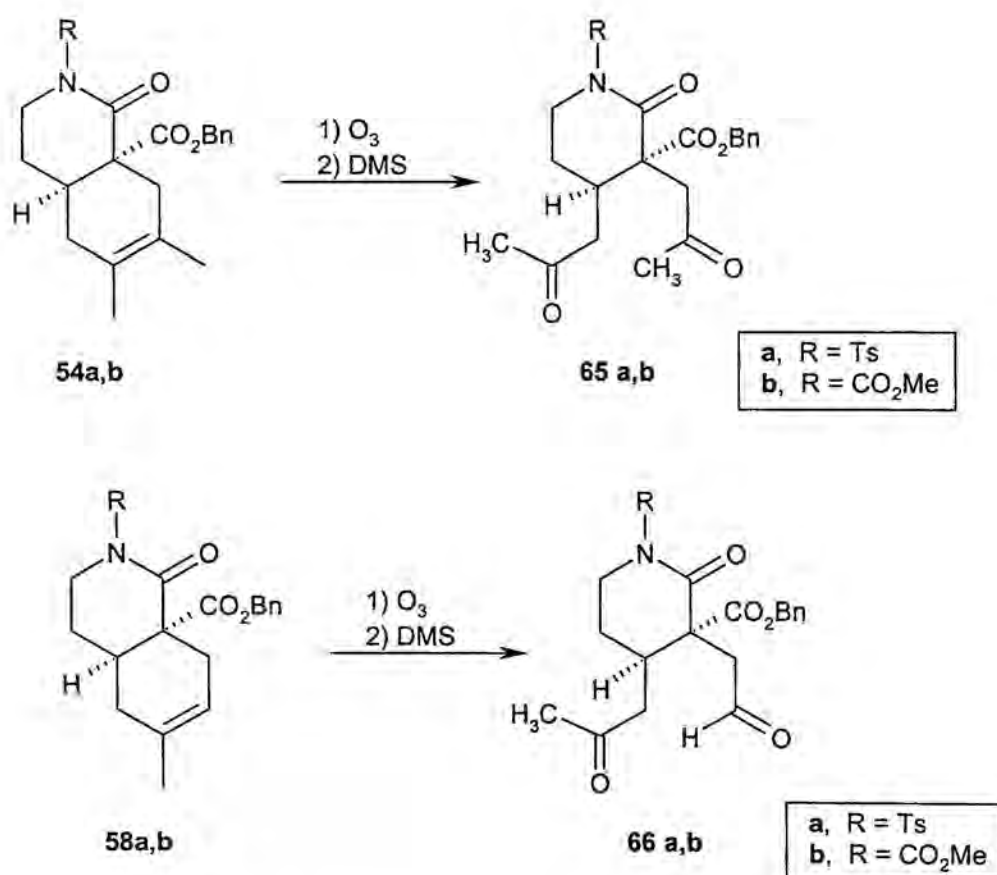
- En el infrarrojo se observó una absorción a 1770 cm^{-1} , típica de carbonilos de γ -lactonas.
- El espectro de $^1\text{H-RMN}$ mostró la ausencia del grupo bencilo. Por otro lado se observó un triplete a $\delta\ 4'89$, correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo.
- Por espectroscopía de $^{13}\text{C-RMN}$ se pudo comprobar la existencia de dos grupos carbonilo, con desplazamientos propios de lactama y lactona, a $\delta\ 166'6$ y $176'2$ respectivamente.

4.2. Ozonolisis de las octahidroisoquinolonas sustituidas en las posiciones 6 y 7

Las octahidroisoquinolinas **54a,b**, y **58a,b**, cuyos dobles enlaces se encuentran tetra- y trisustituidos respectivamente, dieron lugar con buenos

rendimientos a las dicetonas esperadas **65a** y **65b** y a los cetoaldehídos **66a** y **66b**, respectivamente. Las condiciones de ozonolisis reductiva fueron las que habíamos utilizado anteriormente, con DMS como agente reductor, proporcionando las dicetonas **65a,b** y **66a,b** con rendimientos del orden del 82-98% (excepto **66b** que se obtuvo con un rendimiento del 44%). Los compuestos ahora obtenidos **65a,b** y **66a,b** resultaron ser mucho más estables que sus predecesores, y aunque no se purificaron por cromatografía en columna, en parte debido a la pureza del crudo y por otro lado para evitar posibles condensaciones, se pudieron caracterizar sin problemas.

Figura 4.4



Sin embargo, con el tiempo también se observó la condensación aldólica espontánea de los compuestos **66a** y **66b**, que poseen un grupo aldehído en su estructura.

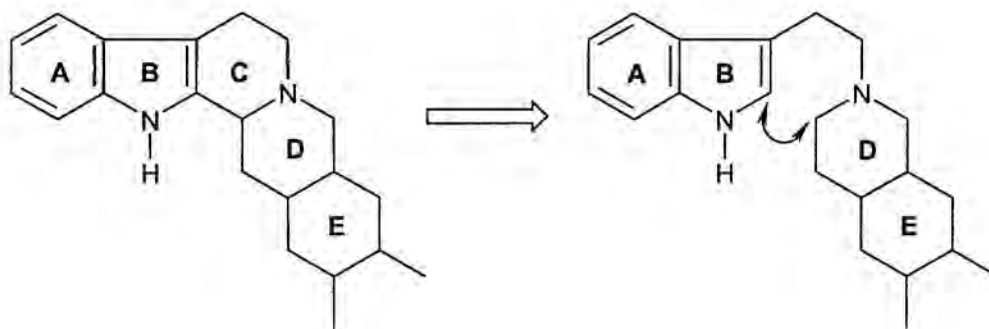
Los anteriores ensayos confirmaron la utilidad de la metodología desarrollada, consistente en una reacción de Diels-Alder con posterior oxidación del aducto formado, para el acceso a piperidinas 3,4-disustituidas. Sin embargo, también pusieron de manifiesto la necesidad de trabajar con compuestos que poseyeran dobles enlaces sustituidos (como **54** y **58**) para obtener buenos rendimientos y evitar los problemas relacionados con las posibles condensaciones intramoleculares que se producen en los compuestos no sustituidos.

Una vez optimizada, esta metodología podrá hacerse extensiva a la preparación de alcaloides que posean en su esqueleto un núcleo de piperidina 3,4-disustituida, tal como se propone en el capítulo 5 de esta Memoria, a través de la síntesis de sistemas de indolo[2,3-a]benzo[g]quinolizidina.

**5. OBTENCIÓN DE 2-[2(3-INDOLIL)ETIL]OCTAHIDROISOQUINOLINAS E
INTENTOS DE CICLACIÓN**

5.1. Introducción

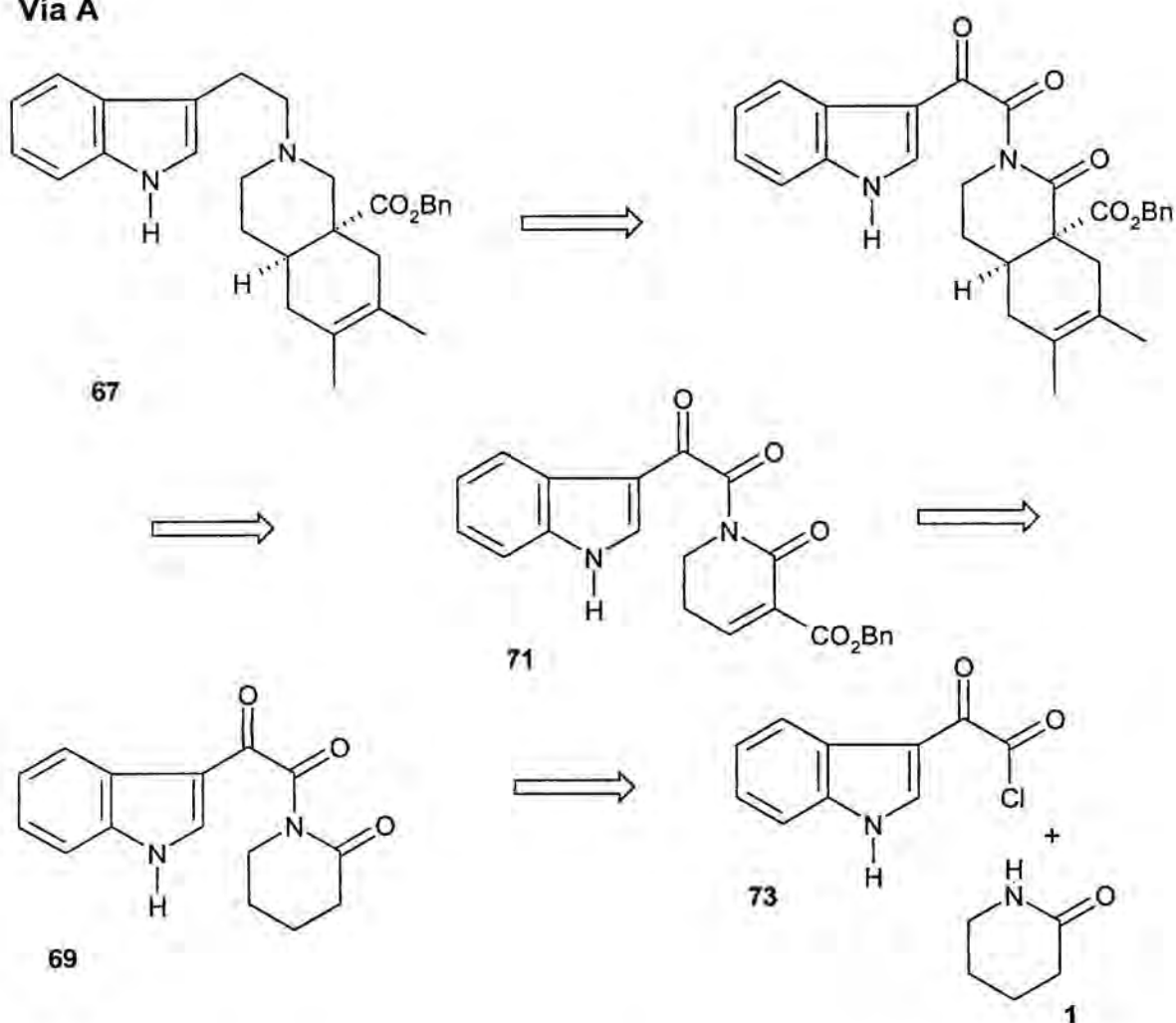
La obtención de compuestos pentacíclicos con el esqueleto de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizidina a partir de las octahidroisoquinolinas preparadas en el capítulo 3 constituía nuestro siguiente objetivo. Tal como se ha comentado en la introducción de esta Memoria, el sistema de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizidina forma parte de la estructura de varios tipos de alcaloides indólicos y puede obtenerse a partir de 2-[2-(3-indolil)etil]octahidroisoquinolinas por formación del anillo C en una última etapa de la secuencia sintética.



Para la preparación de las octahidroisoquinolinas requeridas nos planteamos dos vías alternativas. La primera de ellas (vía A), siguiendo la secuencia sintética representada en la figura 5.1, consistía en la introducción de un grupo indoliletilo sobre la valerolactama **1**, para formar a continuación el sistema de octahidroisoquinolina a través de una reacción de Diels-Alder entre un dieno adecuadamente sustituido y la 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona necesaria.

Figura 5.1

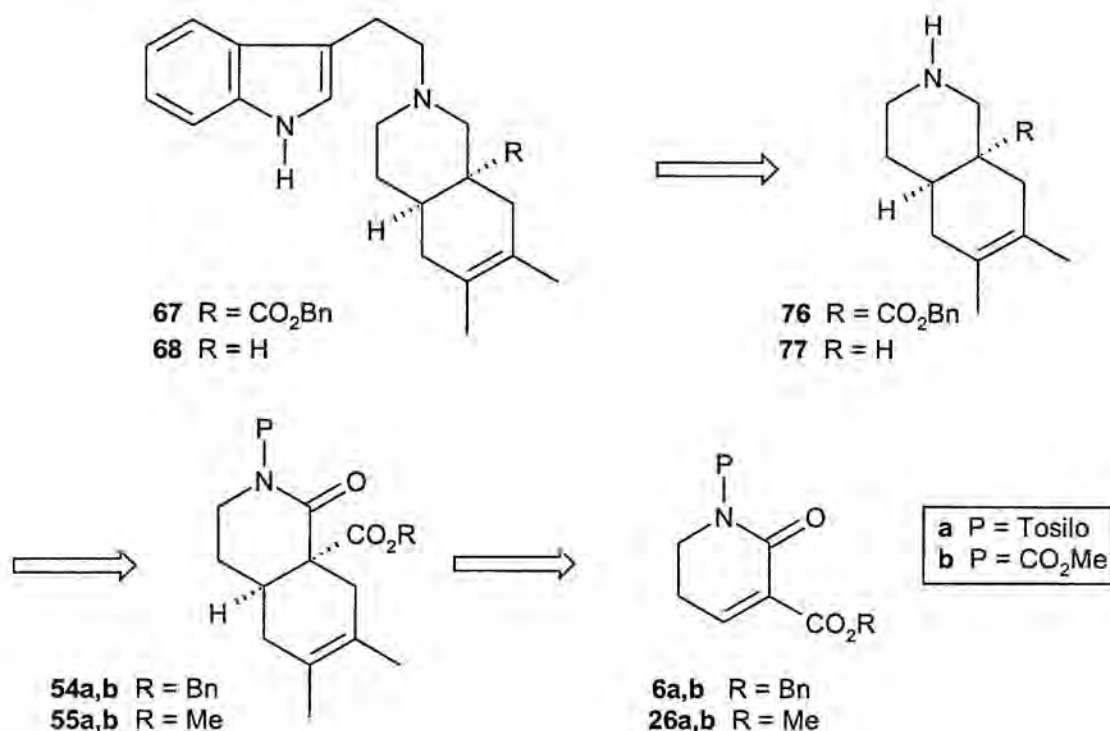
Vía A



La segunda alternativa (vía B) implicaba la construcción inicial del núcleo de octahidroisoquinolina y la introducción posterior del sustituyente indoliletilo en etapas más avanzadas de la secuencia sintética.

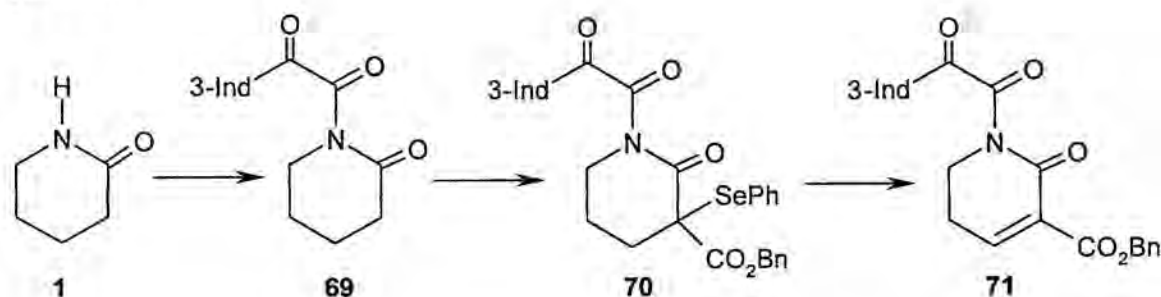
Figura 5.2

Vía B

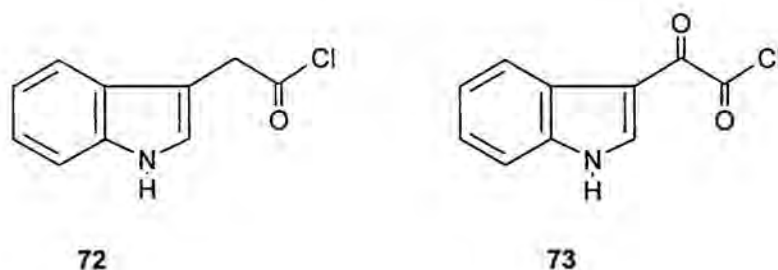
5.2. Preparación de 2-[2-(3-indolil)etil]octahidroisoquinolinas

La secuencia sintética planteada en la vía A requiere la introducción de un grupo atrayente de electrones, precursor del sustituyente triptofilo, sobre el átomo de nitrógeno de la δ -valerolactama de partida **1** para obtener la piperidona **69**. Siguiendo un proceso análogo a los descritos en el capítulo 2 de esta Memoria, se introducirían simultáneamente los grupos benciloxicarbonilo y fenilselanilo en la posición 3 de la piperidona **69**. Tras la oxidación del átomo de selenio y eliminación del selenóxido formado, se obtendría el dienófilo **71**, que estaría suficientemente activado para dar lugar a la cicloadición de Diels-Alder con el 2,3-dimetil-1,4-butadieno.

Figura 5.3



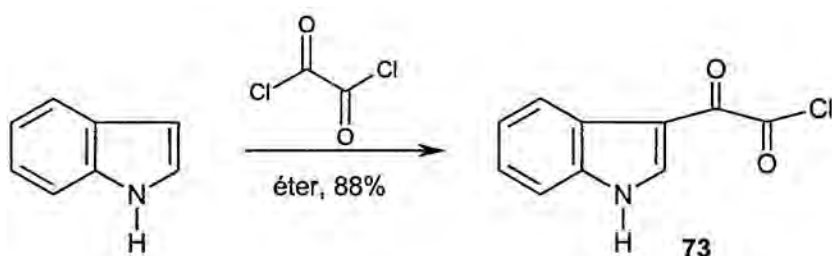
El hecho de que los mejores rendimientos en las cicloadiciones de Diels-Alder se obtienen cuando el nitrógeno lactámico se encuentra sustituido con un grupo atrayente de electrones, nos hizo pensar en la posibilidad de introducir directamente un grupo de este tipo, que además fuera el precursor del anillo C y que incluyera el núcleo indólico desde un principio. Estas características las cumplían, en principio, los grupos 3-indolilacetilo y 3-indolilglioxilo, los cuales podrían introducirse por reacción con el cloruro del ácido 3-indolacético (**72**) y el cloruro del ácido 3-indolglioxílico (**73**), respectivamente:



El compuesto **72** se desestimó puesto que la posición 2 de la cadena podría competir con el carbono α de la lactama en las transformaciones posteriores.

El cloruro del ácido indolglioxílico **73** no presentaba este problema al no poseer hidrógenos en el carbono α , por lo cual nos decidimos a utilizarlo. Su preparación la llevamos a cabo con rendimientos del 88% por el procedimiento descrito⁸⁶ consistente en tratar el indol con cloruro de oxalilo (ver figura 5.4).

Figura 5.4



La reacción del cloruro del ácido **73** sobre el nitrógeno lactámico de la δ -valerolactama **1** para proporcionar la lactama **69** (figura 5.5) se ensayó en diferentes condiciones experimentales (tabla 5.1), con resultados en general poco satisfactorios ya que los rendimientos nunca superaron el 20%.

Figura 5.5

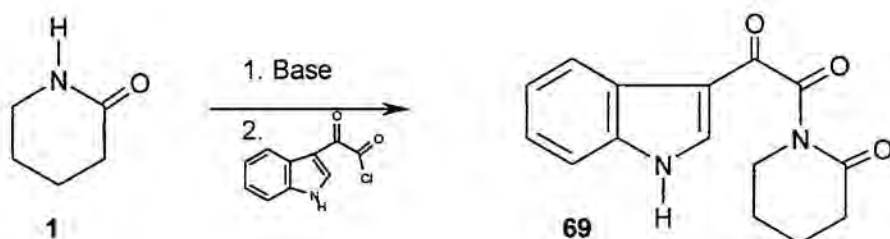


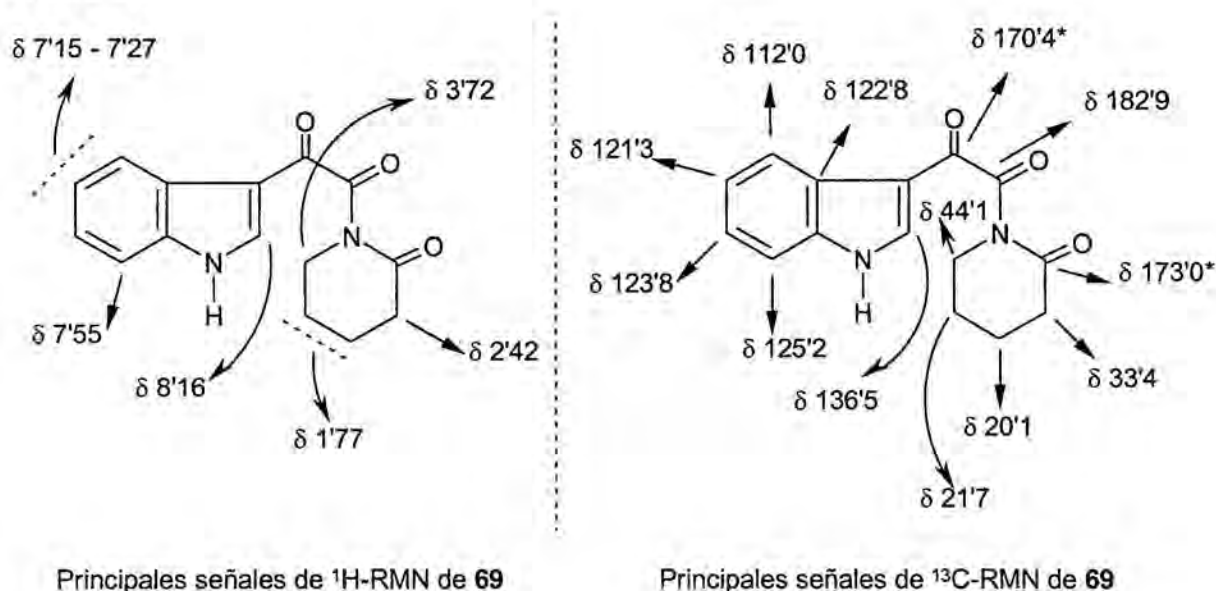
Tabla 5.1

BASE	Condiciones	Rendimiento
DMAP	tolueno, Δ , 7h	NR
LiHMDS	THF, -78°C	NR
NaH	THF, 0°C	NR
LiHMDS	THF, -20°C	15%
BuLi	THF, DMAP, -20°C	17%
LDA	THF, DMAP, -20°C	16%

La elucidación estructural de **69** se llevó a cabo a partir de sus datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C -RMN, observándose principalmente un claro desapantallamiento de los protones correspondientes a la posición 6 de la lactama, que pasaban de δ 3'2 en **1** a δ 3'7 en la lactama *N*-sustituida **69**, así como la

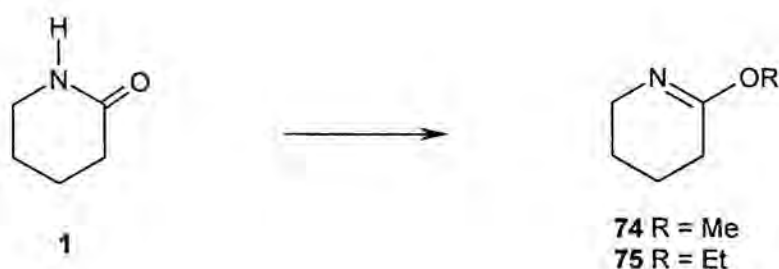
aparición de los protones aromáticos correspondientes al grupo indolilo. En el espectro de infrarrojo y de ^{13}C -RMN también se observó la aparición de las señales correspondientes a los dos nuevos carbonilos, a 1636 y 1707 cm^{-1} y a $\delta 182'9$ y $\delta 170'4$, respectivamente.

Figura 5.6



Con la intención de aumentar el carácter nucleófilo de la lactama, decidimos preparar el éter de lactama **74**, a partir de la δ -valerolactama (**1**). Por tratamiento de **1** con sulfato de dimetilo⁸⁷ o con tetrafluoroborato de trimetiloxonio⁸⁹ se aisló el compuesto esperado **74**, aunque con un rendimiento muy inferior al previsto debido a que su volatilidad dificultaba el aislamiento. Este problema se solventó con la preparación del correspondiente etil derivado por tratamiento de **1** con tetrafluoroborato de trietiloxonio^{88,89} en cloruro de metileno. El éter de lactama **75** se obtuvo satisfactoriamente con un rendimiento del 75%.

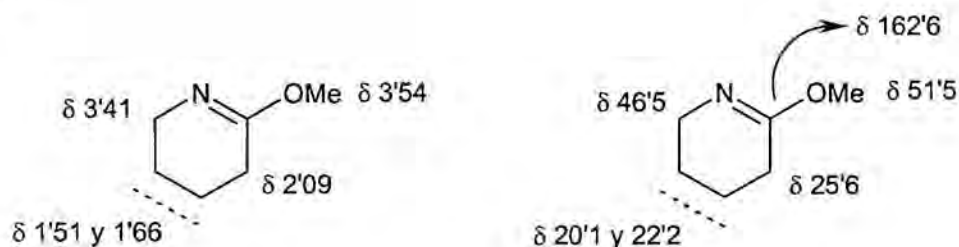
Figura 5.7



Reactivo	Rendimiento	éter de lactima
Me ₂ SO ₄	10%	74
BF ₄ ⁻ Me ₃ O ⁺	4%	74
BF ₄ ⁻ Et ₃ O ⁺	75%	75

La formación de los imidatos **74** y **75** se confirmó a partir de los datos espectroscópicos. Así, en el espectro de ¹³C-RMN de **74** destaca el desplazamiento correspondiente al carbono 2-C a δ 162'6, apantallado en relación con el valor de δ 170 cuando éste es un carbonilo.

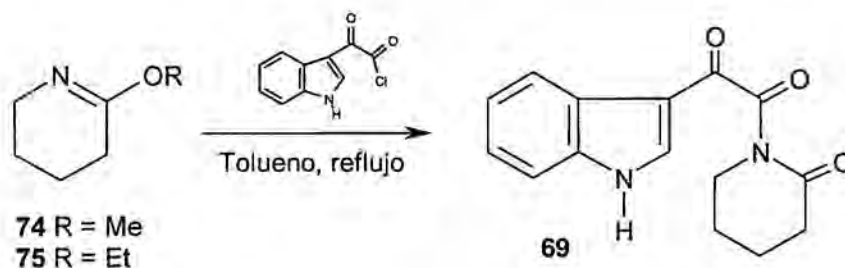
Figura 5.8



Datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C-RMN de **74**

Los ensayos realizados con estos éteres de lactima y el cloruro del ácido indolglioxílico en el seno de tolueno anhidro dieron lugar al compuesto esperado **69**, pero los bajos rendimientos (37% a partir de **74** y 36% a partir de **75**) y la poca estabilidad del producto resultante **69**, nos hizo desistir de continuar por esta vía.

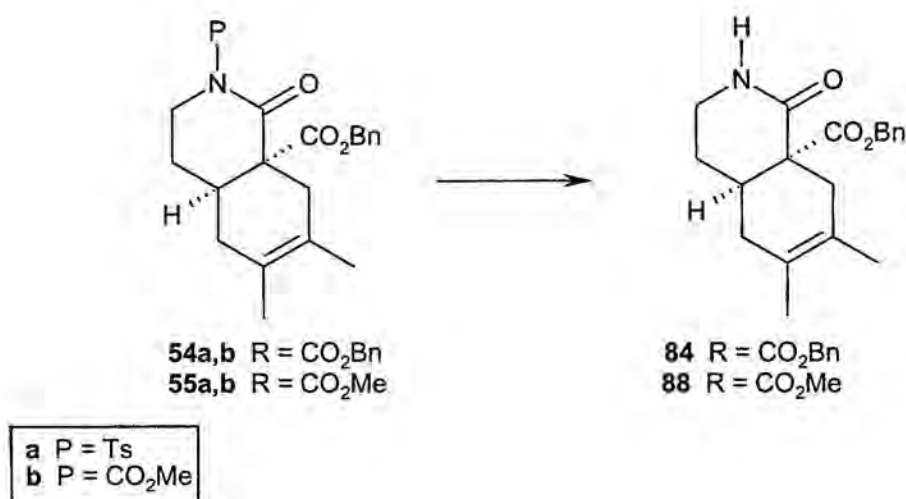
Figura 5.9



Por este motivo adoptamos una nueva secuencia sintética (vía B) que se resume en el esquema retrosintético de la figura 5.2 consistente en la introducción del grupo triptofilo en la última etapa, una vez realizada la cicloadición de Diels-Alder.

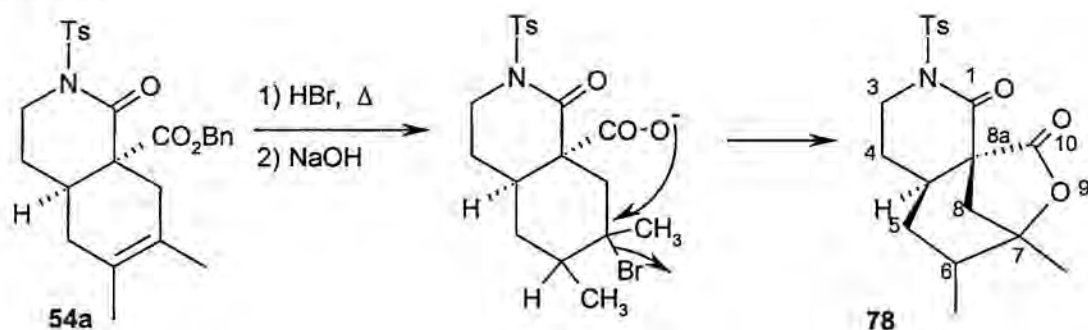
A partir de los aductos de Diels-Alder **54** y **55**, cuya preparación se describe en el capítulo 3 de esta Memoria, la primera etapa a llevar a cabo era la desprotección del nitrógeno lactámico.

Figura 5.10



Si bien en un principio pensamos utilizar tanto los compuestos **54a,b** como **55a,b**, la utilización de los derivados *N*-tosilsustituidos **54a** y **55a** se desestimó debido a la problemática que comportaba la eliminación del grupo tosilo, tal como se ha descrito ya en el capítulo 2 de esta Memoria. Un último intento de desprotección de **54a** utilizando ácido bromhídrico,⁹⁰ que permitiría eliminar simultáneamente los grupos tosilo y benciloxycarbonilo, condujo a una mezcla de tres compuestos de los que únicamente pudo aislarse el producto mayoritario, la lactona **78**. Su formación puede explicarse considerando la adición del HBr al doble enlace carbono-carbono presente en la molécula y el posterior ataque intramolecular del anión carboxilato formado, en el medio básico del final de reacción, sobre la posición halogenada.

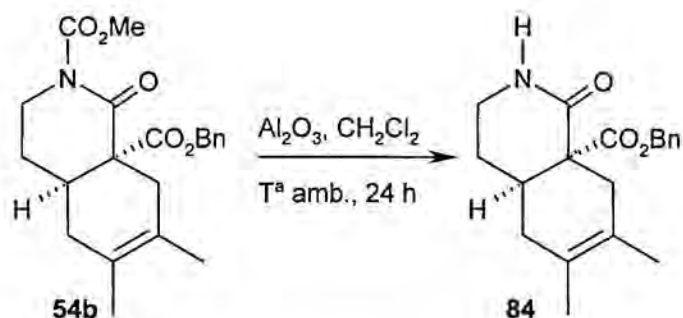
Figura 5.11



La caracterización de este compuesto se realizó a partir de los experimentos de correlación protón-protón, en los que se observa que la posición atacada por el anión carboxilato tiene que ser el carbono 7 de la decahidroisoquinolona intermedia. Este hecho se evidenciaba en el espectro de COSY ^1H - ^1H al comprobar la correlación entre los protones correspondientes a las posiciones 5 y 6, y a la ausencia de la señal del protón de la posición 7. Esta situación sólo es posible si la estructura es la representada para **78**. La formación de una γ -lactona se confirmó también en el espectro de infrarrojo por la presencia de una señal para el grupo carbonilo a 1754 cm^{-1} .

En cambio, la eliminación del grupo metoxicarbonilo protector del nitrógeno lactámico (Figura 5.12) se realizó satisfactoriamente por tratamiento de una disolución de **54b** en cloruro de metileno con alúmina a temperatura ambiente durante 24 h obteniéndose **84** con un rendimiento cuantitativo.

Figura 5.12

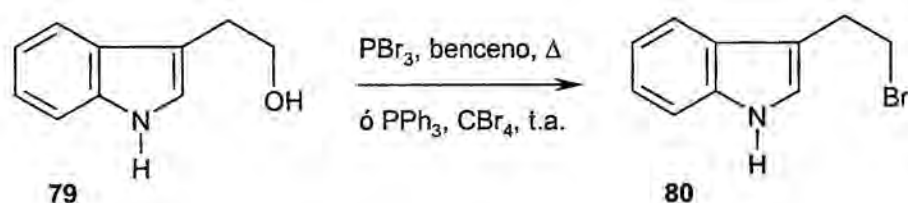


Aunque existen otros procedimientos para la eliminación de un grupo metoxicarbonilo presente sobre el átomo de nitrógeno de una amida secundaria,⁹¹ está descrito que la desprotección con alúmina^{92,93} se produce con buenos

rendimientos y en condiciones muy suaves, sin afectar a otros centros reactivos de la molécula.

En principio, consideramos la alquilación directa de la lactama **76** con bromuro de triptofilo. Este reactivo se preparó con buenos rendimientos a partir del triptofol (**79**) por reacción con tribromuro de fósforo a la temperatura de reflujo del benceno durante 18 h,^{94a,b} o bien con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono a temperatura ambiente.^{94c-e}

Figura 5.13



Para la introducción del grupo 2-(3-indolil)etilo se realizaron varias pruebas en diferentes condiciones básicas, no lográndose en ningún caso la alquilación de **76**.

Figura 5.14



Por este motivo ensayamos a continuación la alquilación vía un éter de lactima, análogamente a la secuencia sintética anteriormente utilizada en este mismo capítulo. La formación del éter de lactima **82** a partir de **76** se logró con un rendimiento del 67% con sulfato de dimetilo en el seno de cloruro de metileno.

Figura 5.15

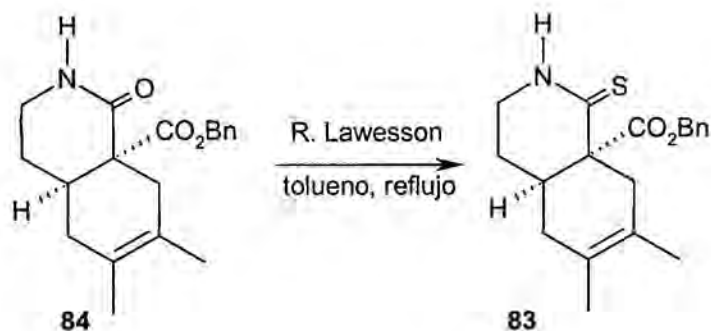


Sin embargo, tampoco en este caso los resultados fueron satisfactorios ya que la alquilación de **82** con bromuro de triptofilo transcurrió con rendimientos que no superaron el 10%. Llegados a este punto, decidimos reducir previamente el carbonilo del anillo de lactama.

La presencia del grupo benciloxicarbonilo hacía desaconsejable el uso de reductores típicos de lactamas como el LiAlH_4 , que convertirían el grupo éster en un alcohol, dificultando su posterior eliminación. Sin embargo, la conversión de la lactama en una tiolactama, facilitaría la obtención de la amina en condiciones más suaves.

Por reacción de la lactama **84** con el reactivo de Lawesson⁹⁵⁻⁹⁷ en condiciones de reflujo de tolueno, se obtuvo la tiolactama **83** con rendimientos del orden del 87%. El compuesto **83** presenta un espectro de ^1H -RMN similar al del compuesto **84**, pero en el ^{13}C -RMN se observa un desapantallamiento de hasta 30 ppm en el carbono tiocarbonílico respecto al carbonilo. En el espectro de infrarrojo se observa la desaparición de la señal correspondiente al carbonilo a 1656 cm^{-1} de **84** y la aparición de una nueva señal a 1105 cm^{-1} asignable al doble enlace carbono-azufre.

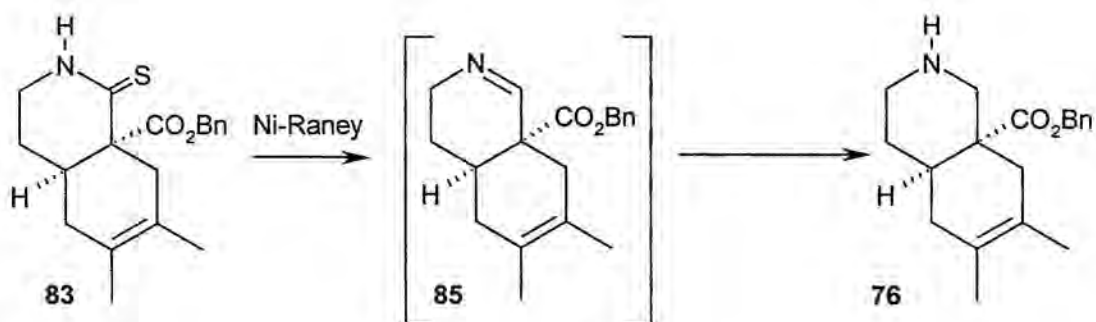
Figura 5.16



La reducción de la tiolactama **83** se ensayó siguiendo dos procedimientos. El primero consistió en tratar una disolución de **83** en THF-MeOH con cloruro de níquel hexahidratado a -20°C , añadiendo seguidamente un equivalente de NaBH_4 .⁹⁸ La aleatoriedad con que se producía esta reacción, en la mayoría de los casos con bajos rendimientos debido a la descomposición del producto de partida, nos obligó a buscar otras condiciones en las que los resultados fueran más reproducibles.

El uso de Níquel Raney^{95b,99} dio mejores resultados, llegándose a obtener la amina **76** con rendimientos del orden del 66%, aunque también con una gran variabilidad. En algunos casos fue posible aislar un intermedio de la reacción de reducción que se caracterizó como la imina **85**.

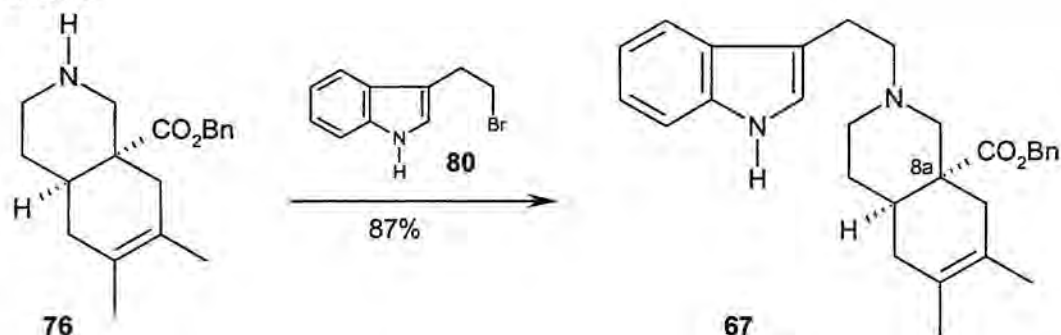
Figura 5.17



En la caracterización de **76**, aparte de la desaparición de la señal correspondiente al grupo carbonilo, tanto en el espectro de ^{13}C -RMN como en el de IR, cabe destacar la aparición en el espectro de ^1H -RMN de una señal a δ 2'6 ppm en forma de dos dobletes, correspondiente a los protones de la posición 1-C de la isoquinolina.

El siguiente paso consistió en la introducción del grupo 2-(3-indolil)etilo sobre el nitrógeno del núcleo de octahidroisoquinolina a través de la alquilación con bromuro de triptofilo (**80**). Así, se hizo reaccionar la octahidroisoquinolina **76** con **80** en el seno de acetonitrilo anhidro a la temperatura de reflujo para obtener el producto de alquilación **67** con un rendimiento del 87%.

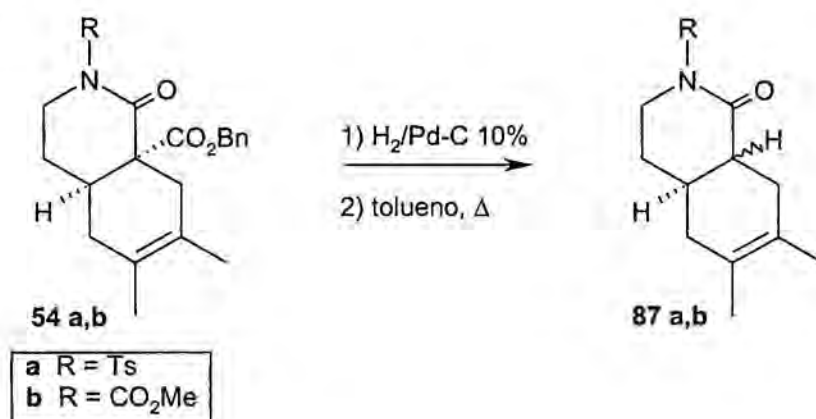
Figura 5.18



La eliminación del grupo atractor benciloxicarbonilo en la posición 8a era uno de los requisitos necesarios para acceder a los compuestos naturales, objeto último de estos estudios. Esta desbenciloxicarbonilación nos planteamos estudiarla en dos etapas diferentes de la secuencia sintética, ya sea en una etapa anterior a la reducción del grupo carbonilo de la lactama, por desbenciloxicarbonilación de un β -cetoéster, o bien una vez reducido el carbonilo de la lactama, mediante una descarboxilación de Barton.

La desbenciloxicarbonilación directa de los β -cetoésteres **54a** y **54b**, mediante hidrogenólisis del éster bencilico y posterior tratamiento del ácido carboxílico a reflujo de tolueno se realizó sin problemas,⁶² obteniéndose mezclas diastereoméricas de las correspondientes *cis* y *trans* isoquinolinas **87a** (57%) y **87b** (78%), respectivamente. En todos los casos se observó la formación mayoritaria (relación 3:1) del isómero *trans*.

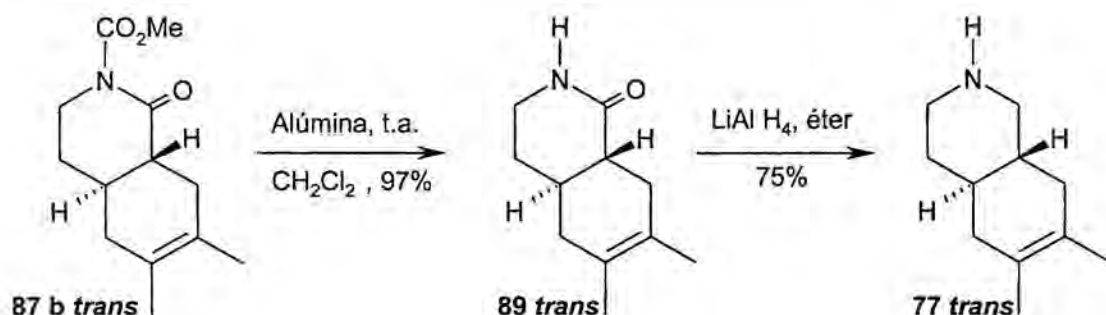
Figura 5.19



Si bien los ensayos de desbenciloxicarbonilación se realizaron tanto a partir de **54a** como de **54b**, la secuencia sintética se continuó únicamente con **87b** debido a la problemática eliminación del grupo tosilo, ya comentada con anterioridad.

La desprotección del nitrógeno lactámico de **87b** (mezcla de diastereómeros en la que el isómero *trans* era muy mayoritario) se llevó a cabo con alúmina^{92,93} en CH₂Cl₂. Obteniéndose la lactama **89** (mezcla de diastereómeros en la que el isómero *trans* era muy mayoritario). La reducción de **89** con LiAlH₄ en el seno de éter anhidro proporcionó una mezcla diastereómerica de las correspondientes aminas **77**, de la que se separó por cristalización el isómero mayoritario *trans*.

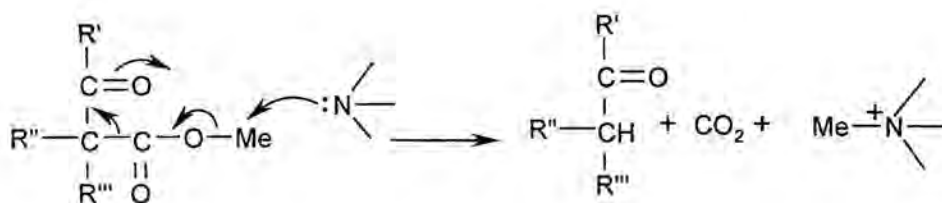
Figura 5.20



A priori, la hidroisoquinolona **89** también se podía preparar a partir de los compuestos **55a** y **55b**, que poseen un grupo metoxicarbonilo en la posición 8a en lugar de un grupo benciloxicarbonilo.

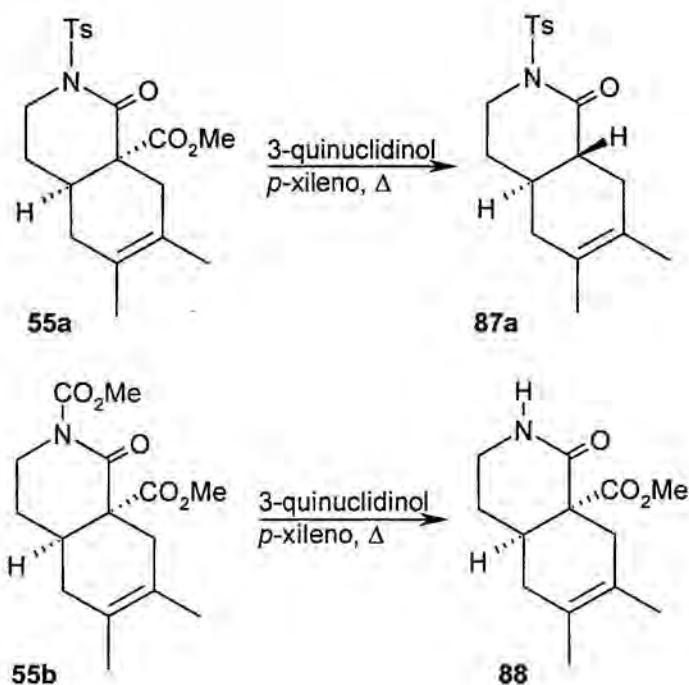
En efecto, en la bibliografía¹⁰⁰ se encuentra descrita la desmetoxicarbonilación de un β-cetoéster metílico en la posición de condensación de hidroisoquinolonas similares a las nuestras, sin que se observe la isomerización de la unión *cis* a *trans*. El procedimiento consiste en la ruptura de ésteres metílicos y etílicos sin necesidad de recurrir a las condiciones hidrolíticas habituales, utilizando aminas como bases. El 3-quinuclidinol es una de las aminas utilizadas y el mecanismo de desmetoxicarbonilación postulado se muestra en la figura 5.21.

Figura 5.21



Sin embargo, el tratamiento de **55a** con 5 equivalentes de 3-quinuclidinol a reflujo de *p*-xileno rindió únicamente el isómero *trans* del compuesto esperado **87a**, con un 45% de rendimiento. Al utilizar en las mismas condiciones el derivado *N*-metoxicarbonilado **55b** se aisló únicamente el producto de desprotección del nitrógeno lactámico **88** (Figura 5.22).

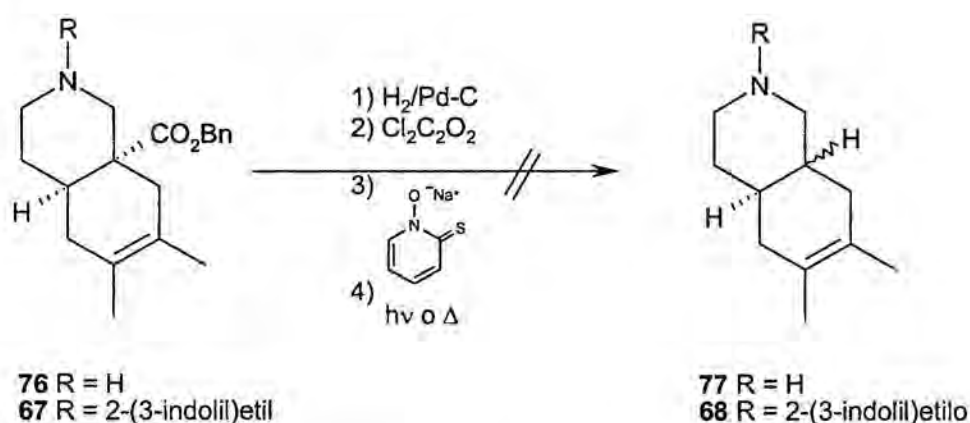
Figura 5.22



El siguiente método ensayado para obtener octahidroisoquinolonas no sustituidas en el carbono 8a fue la descarboxilación de Barton.¹⁰¹ Esta reacción ha sido ampliamente utilizada para eliminar un grupo carboxilo que no se encuentra en α de un grupo carbonilo. La primera etapa en la descarboxilación de Barton consiste en generar el cloruro del ácido carboxílico correspondiente por reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. A continuación, éste se hace reaccionar con la sal sódica del 2-mercapto-1-piridinol, agrupación capaz de generar radicales cuando es irradiada por una fuente de luz provocando la descarboxilación.

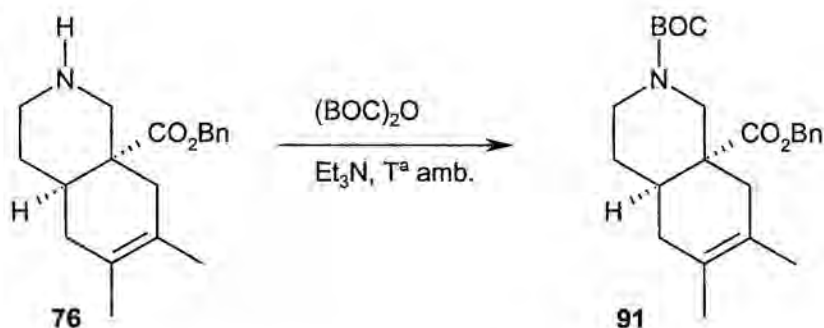
Los ensayos realizados sobre la amina secundaria **76** y sobre el compuesto *N*-sustituido por el grupo 2-(3-indolil)etil **67** resultaron infructuosos. Las condiciones necesarias para la formación del cloruro del ácido eran incompatibles con la presencia del grupo amino, formándose compuestos insolubles en el medio de reacción necesario para la esterificación y posterior descarboxilación y, por lo tanto, incapaces de evolucionar para obtener los compuestos deseados **77** y **68** respectivamente.

Figura 5.23



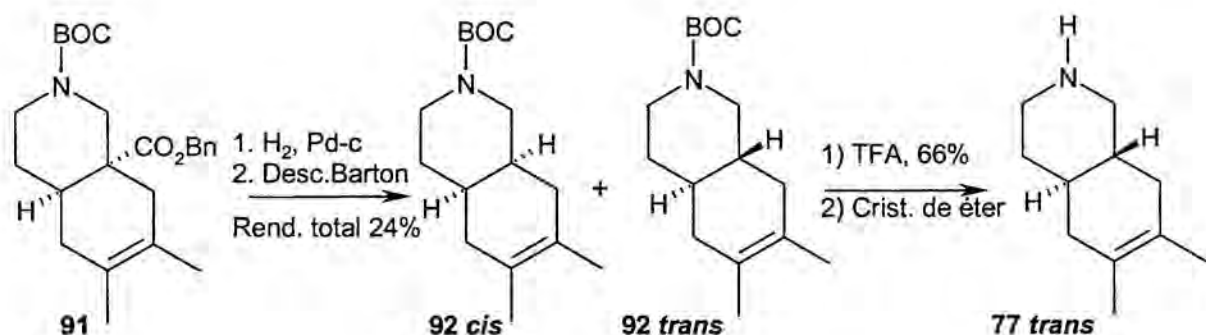
Por este motivo el grupo amino secundario de **76** se protegió con un grupo atrayente de electrones que lo desactivara, tal como el Boc (*tert*-butoxicarbonilo). La protección se llevó a cabo con buenos rendimientos (82%) por reacción de la amina **76** con dicarbonato de di-*tert*-butoxicarbonilo en presencia de trietilamina como base para proporcionar **91**.

Figura 5.24



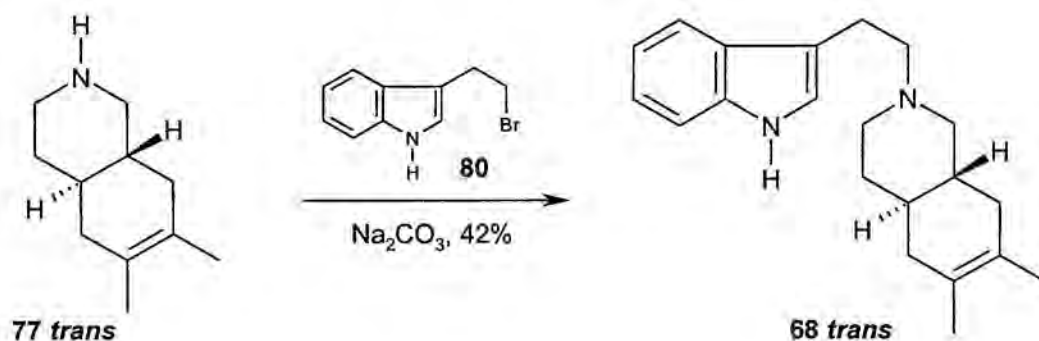
En este caso, la descarboxilación de Barton de **91** transcurrió con un rendimiento del 24%, obteniéndose una mezcla de dos diastereómeros correspondientes a **92 trans** y trazas de **92 cis**. La desprotección del grupo *t*-butoxicarbonilo¹⁰² se llevó a cabo con TFA sin separar los dos diastereómeros y el producto resultante se cristalizó de éter consiguiéndose aislar el isómero **77 trans** puro, aunque con rendimientos globales inferiores a los de la secuencia descrita en las páginas anteriores.

Figura 5.25



Finalmente, la octahidroisoquinolina **77** (mayoritariamente *trans*) se hizo reaccionar con bromuro de triptofilo (**80**), en el seno de acetonitrilo anhidro a la temperatura de reflujo, utilizando como base carbonato sódico anhidro. La 2-(3-indolil)etil-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (**68**), en la que sólo se observaban trazas del isómero *cis*, se obtuvo con un rendimiento del 42%.

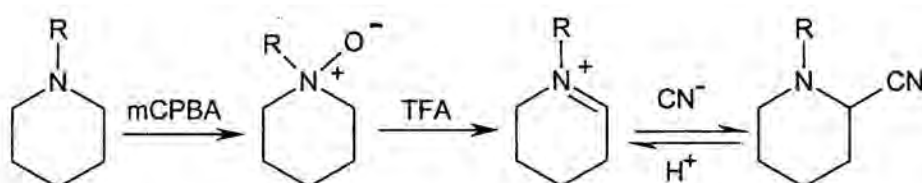
Figura 5.26



5.3. Intentos de ciclación de las octahidroisoquinolinas **67** y **68**.

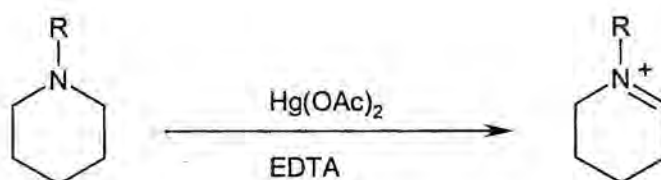
La preparación de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizidinas a partir de 2-[2-(3-indolil)etil]isoquinolinas ha sido descrita por diversos autores mediante ciclación de una sal de iminio generada ya sea por reacción de Polonovski-Potier, seguida de adición de anión cianuro y posterior tratamiento en medio ácido del α -aminonitrilo, resultante.^{103,104}

Figura 5.27



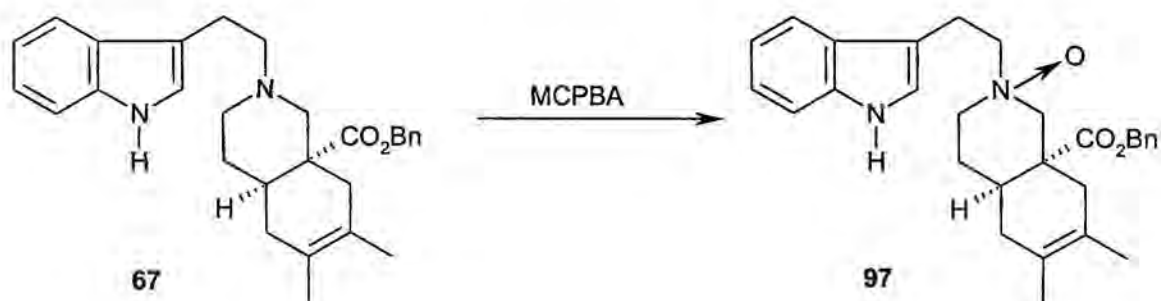
o bien mediante oxidación con acetato mercurico.¹⁰⁵

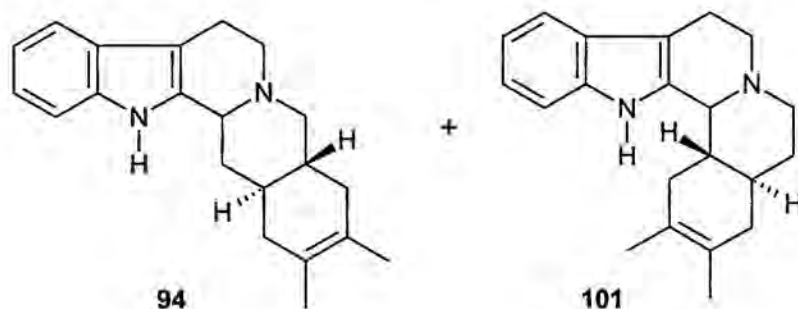
Figura 5.28



Cuando el compuesto **67** se trató sucesivamente con ácido *m*-cloroperbenzoico, anhídrido trifluoroacético y una disolución acuosa de cianuro potásico a pH = 5, si bien de los datos espectroscópicos de IR y RMN de las mezclas de reacción se podía deducir la presencia de la agrupación α -aminonitrilo, en ninguno de los ensayos realizados se pudieron aislar los correspondientes α -aminonitrilos **95** y **96** después del proceso de purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna. Tampoco se aisló ningún producto identificable cuando se intentó realizar la reacción en dos etapas, aislando el *N*-óxido intermedio **97**.

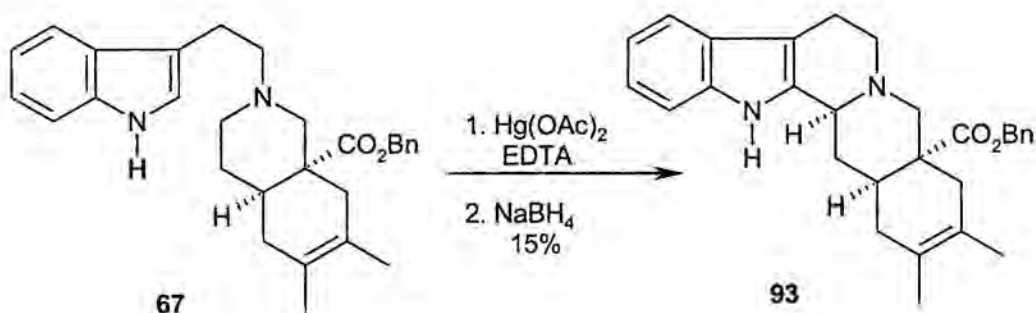
Figura 5. 29





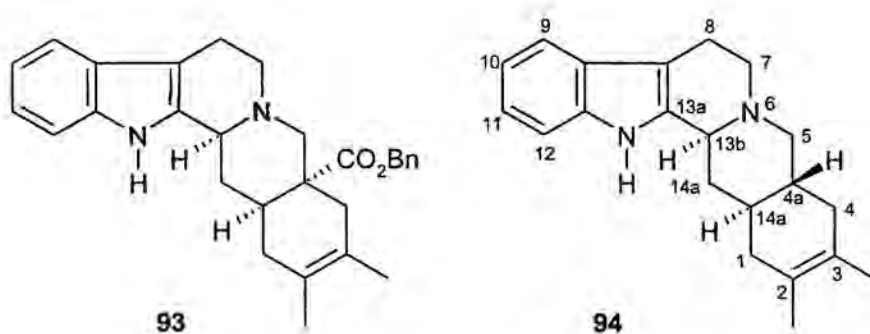
Así, por tratamiento de la indoliletioctahidroisoquinolina **67** con acetato mercúrico, en las mismas condiciones utilizadas en la ciclación de **68**, se obtuvo **93** con un rendimiento del 15%.

Figura 5.31



La indolobenzoquinolizidina **93** fue totalmente caracterizada a partir de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , y análisis elemental.

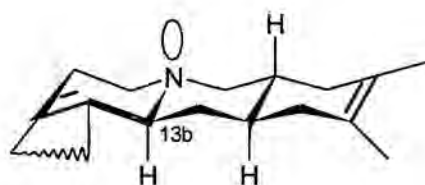
Figura 5.32



Los datos espectroscópicos más relevantes de los espectros de ^1H -RMN de **93** y **94** son la ausencia de la señal correspondiente al protón 2 del indol (a δ 7'00

tanto en **67** como en **68**) y la presencia de una nueva señal, a δ 3'19 en **93** y a δ 3'34 en **94**, característica del protón angular 13b-H cuando éste se encuentra en disposición axial. Esta disposición es la existente cuando la fusión entre los anillos C/D es *trans*, tal como se observa en la figura 5.33.

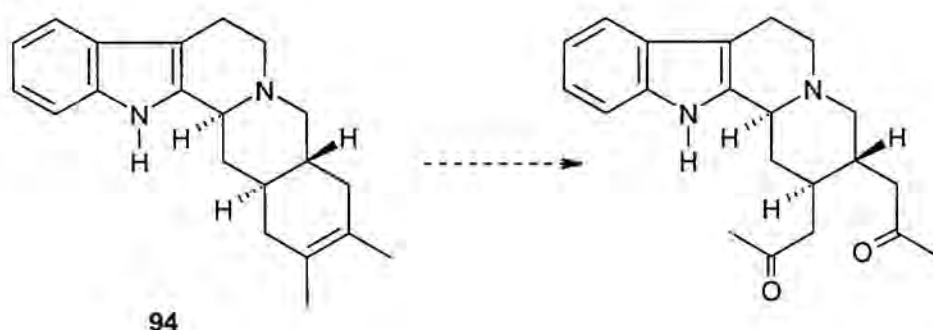
Figura 5.33



FUSIÓN TRANS

A partir de los resultados de esta Memoria, nuestro grupo de investigación ha continuado trabajando en el desarrollo y optimización de la metodología aquí descrita para la obtención de compuestos con el esqueleto pentacíclico de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizidina que puedan dar lugar a la preparación de alcaloides de interés que presenten dicha estructura. Asimismo, esta metodología se ha extendido a la preparación de compuestos enantiopuros, siendo éste el objetivo de otros trabajos no descritos en esta Memoria. Cabe destacar finalmente que a partir de los sistemas de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizidina tales como **94**, por apertura oxidativa del anillo E, se abriría una vía sintética hacia la obtención de estructuras con el esqueleto de indolo[2,3-*a*]quinolizidina 2,3-disustituidas.

Figura 5.34



6. PARTE EXPERIMENTAL

Datos Generales

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

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Nicolet 205 FT-IR, indicándose únicamente los valores de absorción más significativos en cm⁻¹. Los espectros de RMN de protón y de carbono 13 se han realizado en espectrómetros Gemini 200 (200 y 50.3 MHz) y Varian 300 (300 y 75 MHz). Los espectros de RMN de correlación protón-protón (COSY) y protón-carbono (HMQC) se han realizado en un espectrómetro Varian VXR-500. Salvo indicación expresa, los espectros de RMN se han registrado en CDCl₃; los desplazamientos químicos se expresan en valores de δ en partes por millón (ppm) utilizando Me₄Si como patrón de referencia interna. La abreviaturas empleadas en la asignación de las señales son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; td, triplete de dobletes; dc, doble cuatriplete; ddd, doble doblete de dobletes; ddt, doble doblete de tripletes; dddd, doble doblete de doblete de dobletes; sa, singulete ancho.

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

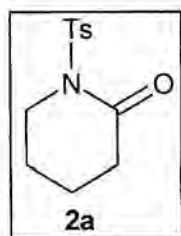
N-(*p*-Toluensulfonil)-2-piperidona (**2a**)

MÉTODO 1

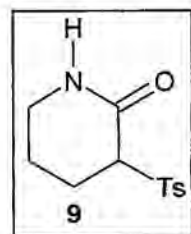
Una solución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (15 ml, 15 mmol) en THF se diluyó en 40 ml de THF anhidro a -20°C bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se añadió, gota a gota, una solución de δ -valerolactama (**1**) (1g, 10 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Pasados 10 minutos, se adicionó cloruro de tosilo (1'9 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Finalmente se añadió agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases etéreas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron con sulfato sódico anhidro. El residuo sólido que se obtuvo, se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) separándose 1'28 g (50% de rendimiento) de un producto mayoritario que se identificó como **2a** por sus datos espectroscópicos, junto con trazas de dos compuestos secundarios que se identificaron como **9** y **10**.

MÉTODO 2

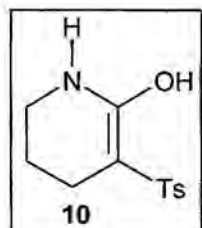
En condiciones de atmósfera inerte, se disolvió la 2-piperidona (1) (5g, 50 mmol) en 40 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C . A continuación se añadió, gota a gota, una solución de *n*-BuLi 1M en hexano (36 ml, 5'7 mmol) y se dejó reaccionar durante 20 minutos. Una vez formado el anión se adicionó el cloruro de tosilo (10'8 g, 5'6 mmol) disuelto en 40 ml de THF anhidro y la mezcla se agitó 15 minutos a -78°C y media hora más a temperatura ambiente. Para finalizar se vertió una solución acuosa saturada de cloruro amónico y las fases acuosas se extrajeron con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se evaporaron y el residuo sólido resultante se cristalizó de éter, rindiendo el compuesto deseado **2a** con un 67% de rendimiento.

2a:

- IR (KBr): 1686 cm^{-1} (C=O); 1350 cm^{-1} y 1173 cm^{-1} (S=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'80 (m, 2H, 5-H); 1'89 (m, 2H, 4-H); 2'42 (t, $J = 6'6\text{ Hz}$, 2H, 3-H); 2'43 (s, 3H, Me); 3'92 (t, $J = 6'2\text{ Hz}$, 2H, 6-H); 7'31 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, Ts-*m*-H); 7'61 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H, Ts-*o*-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (50'3 MHz): 20'2 (4-C); 21'5 (Me); 23'1 (5-C); 33'9 (3-C); 46'8 (6-C); 128'6 (Ph-*o*-C); 129'6 (Ph-*m*-C); 135'9 (Ph-*p*-C); 144'6 (Ph-*ipso*-C); 170'2 (2-C).
- EM *m/e* (%): 254 ($\text{M}^++1,1$); 189 (47); 133 (89); 120 (38); 108 (23); 91 (100); 65 (80); 56 (27); 55 (43).
- Pf. (Et_2O): $141\text{-}143^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁴⁷ $144\text{-}145^{\circ}\text{C}$).

3-(*p*-Toluensulfonil)-2-piperidona (9):

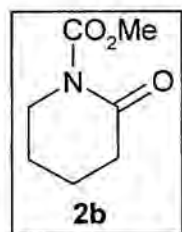
- IR (NaCl): 1716 cm^{-1} (C=O); 1356 cm^{-1} y 1172 cm^{-1} (S=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'9-2'3 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'44 (s, 3H, MeTs); 3'87 (m, 1H, 6-H); 4'06 (m, 1H, 6-H); 4'39 (t, 1H, 3-H); 7'33 (d, $J = 8'6\text{ Hz}$, 2H, Ts-*m*-H); 7'92 (d, $J = 8'3\text{ Hz}$, 2H, Ts-*o*-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (50'3 MHz): 19'8 (5-C); 21'7 (MeTs); 30'5 (4-C); 46'4 (6-C); 55'8 (3-C); 128'8 (*o*-C); 129'4 (*m*-C); 135'0 (*p*-C); 145'2 (*ipso*-C); 166'0 (2-C).
- EM *m/e* (%): 223 (47); 155 (19); 133 (12); 91 (100); 65 (51).

2-Hidroxi-3-(*p*-toluensulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropiridina (10):

- IR (NaCl): 1703 cm^{-1} (C=C); 1350 cm^{-1} y 1165 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'15-2'28 (m, 2H, 5-H); 2'44 (s, 3H, MeTs); 2'71-2'77 (m, 2H, 4-H); 4'01 (t, $J = 6'2$ Hz, 2H, 6-H); 7'34 (d, $J = 8'1$ Hz, 2H, Ts-*m*-H); 7'93 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'5 (5-C); 21'6 (MeTs); 42'8 (4-C); 46'7 (6-C); 82'7 (3-C); 128'8 (*o*-C); 129'4 (*m*-C); 134'1 (*p*-C); 145'5 (*ipso*-C); 162'6 (2-C).
- EM m/e (%): 155 (30); 148 (23); 91 (100); 65 (51).

1-(Metoxicarbonil)-2-piperidona (2b).

Una dispersión de NaH (60% en aceite mineral, 4'5 g, 108 mmol) se lavó repetidamente con hexano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se suspendió en 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro y lentamente se adicionó una solución de δ -valerolactama (**1**) (10'3 g, 100 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 durante 15 minutos. La suspensión se dejó reaccionar durante media hora y se enfrió a 0°C. Seguidamente se adicionaron lentamente 15'5 ml (200 mmol) de cloroformiato de metilo, se agitó la mezcla durante tres horas a temperatura ambiente y finalmente se añadió agua para destruir el hidruro sódico que no había reaccionado. Las fases acuosas se extrajeron con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y el residuo oleoso resultante se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose 12'4 g (79%) de un aceite incoloro que se identificó como **2b** por sus datos espectroscópicos.

2b:

- IR (Na Cl): 1785 cm^{-1} y 1716 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'85 (m, 4H, 4-H y 5-H), 2'54 (m, 2H, 3-H), 3'74 (m, 2H, 6-H), 3'86 (s, 3H, OMe).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'1 (4-C), 22'3 (5-C), 34'5 (3-C), 46'3 (6-C), 53'5 (OMe), 154'6 (CO_2CH_3), 171'0 (2-C).

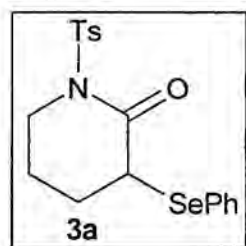
3-(Fenilselanil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (3a).

MÉTODO 1

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió la 1-tosil-2-piperidona (**2a**) (500 mg, 1'9 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Una vez enfriada la mezcla a -78°C, se fue añadiendo, gota a gota, una solución de LDA 1M (6'7 ml, 4'2 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La adición se prolongó durante media hora y se agitó durante una hora más, siempre a la misma temperatura. Transcurrido el tiempo indicado, se añadió el cloruro de fenilselanilo (380 mg, 1'9 mmol), disuelto en 40 ml de THF anhidro y se dejó reaccionar durante 30 minutos, sin permitir que la temperatura superara los 0°C. A continuación se vertió la mezcla sobre agua y las fases acuosas se extrajeron con éter. Las fases orgánicas reunidas, se lavaron repetidamente con disolución acuosa 1N de NaOH, agua destilada, disolución acuosa 1N de HCl, agua y finalmente, con una disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) rindiendo 325 mg (42% de rendimiento) del producto esperado **3a** que se identificó por sus datos espectroscópicos.

MÉTODO 2

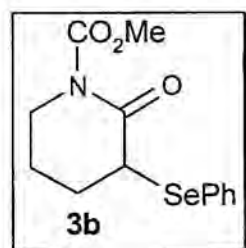
Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió la 1-tosil-2-piperidona (**2a**) (1'8 g, 7'08 mmol) en 40 ml de THF anhidro. Una vez enfriada la mezcla a -78°C, se fue añadiendo, gota a gota, una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1 M (7'8 ml, 7'8 mmol) en 40 ml de THF anhidro. La adición se prolongó durante media hora y se agitó durante una hora más, siempre a la misma temperatura. Transcurrido el tiempo indicado, se añadió el cloruro de fenilselanilo (1'5 g, 7'8 mmol), disuelto en 40 ml de THF anhidro y se dejó reaccionar durante 30 minutos, sin permitir que la temperatura superara 0°C. A continuación se vertió la mezcla sobre agua y las fases acuosas se extrajeron con éter. Las fases orgánicas reunidas, se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) rindiendo 1'7 g (60% de rendimiento) del producto esperado **3a** que se identificó por sus datos espectroscópicos.

3a:

- IR (NaCl): 1683 cm^{-1} (C=O); 1349 cm^{-1} y 1168 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'74-2'23 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'45 (s, 3H, Me); 3'77-3'89 (m, 2H, 3-H y 6-H); 3'94-4'06 (m, 1H, 6-H); 7'17-7'46 (m, 7H, Ph y Ts-*m*-H); 7'92 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'5 (5-C); 21'6 (Me); 28'0 (4-C); 43'5 (3-C); 46'4 (6-C); 127'7 (Ph-*ipso*-C); 128'6 (Ph-*p*-C); 128'8, 129'0, 129'2 (Ph-C); 135'6 (Ts-*p*-C); 135'6 (Ph-*o*-C); 144'6 (Ts-*ipso*-C); 169'2 (2-C).
- EM m/e (%): 409 ($\text{M}^+ + 1$, 1); 407 ($\text{M}^+ - 1$, 1); 264 (67); 157 (43); 155 (37); 91 (100); 77 (29); 69 (36); 65 (40); 57 (35); 55 (45).
- Pf. (Et_2O): 125°-127°C

3-(Fenilselanil)-1-(metoxicarbonil)-2-piperidona (3b).

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió la 1-(metoxicarbonil)-2-piperidona (**2b**) (5 g, 31'8 mmol) en 40 ml de THF anhidro. Una vez enfriada la mezcla a -78°C , se fue añadiendo gota a gota una solución 1'5 M de LDA (31'8 ml, 1'5 equiv.) diluida en 40 ml de THF anhidro. La adición se prolongó durante una media hora y se agitó durante una hora más, siempre a la misma temperatura. Transcurrido este tiempo se añadió el cloruro de fenilselanilo (6'1 g, 31'8 mmol), disuelto también en THF anhidro y se dejó reaccionar 30 minutos, sin permitir que la temperatura subiera de 0°C . Seguidamente se vertió la mezcla sobre agua y las fases acuosas se extrajeron con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt,1:1). El producto mayoritario (3'7g, 38%) se identificó por sus datos espectroscópicos como **3b**.

3b:

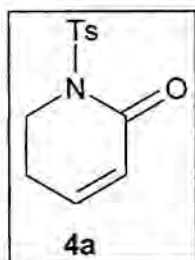
- IR (NaCl): 1724 cm^{-1} y 1667 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'52-1'88 (m, 4H, 5-H y 4-H); 3'60-3'90 (m, 2H, 6-H); 3'58 (t, $J = 7'8$ Hz, 1H, 3-H); 3'67 (s, 3H, OMe); 7'26-7'34 (m, 3H, Ph-H); 7'62 (m, 2H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'8 (5-C); 28'5 (4-C); 44'7 (3-C); 46'3 (6-

C); 53'8 (OMe); 128'3 (PhSe-*ipso*-C); 128'5 (PhSe-*p*-C); 129'1 (PhSe-*m*-C); 135'3 (PhSe-*o*-C); 155'0 (CO₂Me); 170'5 (2-C).

5,6-Dihidro-1-(*p*-toluensulfonil)-2(1*H*)-piridona (4a).

Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el compuesto **3a** (5 g, 12'2 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se enfrió a 0°C con un baño de hielo y, gota a gota, se fue adicionando una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (78%, 4 g, 8'4 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Pasada una hora se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. Para finalizar, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajeron las fases acuosas con cloruro de metileno, y las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron, obteniéndose un sólido que se purificó por cristalización de éter. Así se separaron 2'4 g (78% de rendimiento) de un sólido cristalino que se identificó como **4a** por sus datos espectroscópicos.

4a:



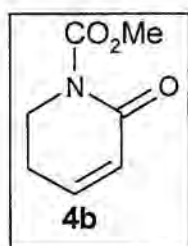
- IR (KBr): 1677 cm⁻¹ (C=O y C=C); 1341 cm⁻¹ y 1170 cm⁻¹ (S=O).
- ¹H-RMN (200 MHz): 2'37 (s, 3H, Me); 2'48 (m, 2H, 5-H); 4'00 (t, *J* = 6'3 Hz, 2H, 6-H); 5'78 (dt, *J* = 9'9 y 1'8 Hz, 1H, 3-H); 6'75 (dt, *J* = 9'9 y 4'2 Hz, 1H, 4-H); 7'26 (d, *J* = 8'4 Hz, 2H, Ts-*m*-H); 7'87 (d, *J* = 8'4 Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 21'5 (Me); 25'2 (5-C); 44'0 (6-C); 125'0 (4-C); 128'4 (Ts-*o*-C); 129'3 (Ts-*p*-C); 135'8 (Ts-*m*-C); 144'5 (3-C); 144'7 (Ts-*ipso*-C); 162'9 (2-C).
- EM *m/e* (%): 252 (M⁺+1, 1); 187 (59); 186 (24); 119 (100); 91 (63); 68 (32); 65 (41).

5,6-Dihidro-1-(metoxicarbonil)-2(1*H*)-piridona (4b).

A una disolución del derivado fenilselanilado **3b** (10'7 g, 34'18 mmol) en 60 ml de CH₂Cl₂ anhidro, bajo atmósfera inerte y a 0°C de temperatura, se le añadió, gota a gota, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (77%, 10 g, 58'13 mmol) en 60 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez finalizada la adición, se dejó que la mezcla

alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. A continuación se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron para obtener un aceite amarillento que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), rindiendo 3'42 g (65%) del producto puro **4b**.

4b:



- IR (NaCl): 1780 cm^{-1} y 1716 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'44 (m, 2H, 5-H); 3'89 (s, 3H, OMe); 3'96 (t, $J = 6'6$ Hz, 2H, 6-H); 5'99 (dt, $J = 9$ y 2 Hz, 1H, 3-H); 6'84 (dt, $J = 9$ y 4 Hz, 1H, 4-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 24'4 (5-C); 43'6 (6-C); 53'6 (OMe); 125'5 (3-C); 144'2 (4-C); 154'5 (COOMe); 163'2 (2-C).

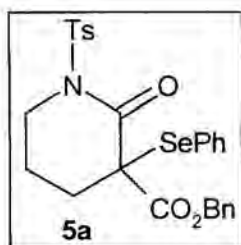
3-(Benciloxycarbonil)-3-(fenilselanil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (5a).

MÉTODO 1:

Una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 336 mg, 5'6 mmol) se lavó con hexano anhidro, se suspendió en 30 ml de un mezcla de benceno-dimetilformamida anhidra (22:5) y se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte. Seguidamente se añadió una disolución de la piperidona **61a** (1'1 g, 2'8 mmol) en 60 ml del mismo disolvente. Después de agitar la mezcla a 0°C durante una hora y media, se adicionó el cloruro de fenilselanilo (1'07 g, 5'6 mmol) disuelto en 30 ml de benceno:DMF (25:5). La mezcla resultante se dejó una hora y media a 0°C, se añadió agua y se extrajo con éter etílico. Los extractos etéreos se secaron con sulfato sódico anhidro, se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl y se evaporaron, obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 1:3) rindiendo 900 mg (59%) de la piperidona 3,3-disubstituida **5a**.

MÉTODO 2:

Una disolución de la piperidona tosilada **2a** (1'61 g, 6'36 mmol) en 90 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C y se adicionó bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1M (14 ml, 14 mmol). Pasada una hora a la misma temperatura, se adicionó cloruro de benciloxycarbonilo (0'9 ml, 6'36 mmol). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a -78°C y se añadió bromuro de fenilselanilo generado *in situ* a partir de diseleniuro de difenilo (1'49 g, 4'77 mmol) y bromo (0'228 ml, 4'44 mmol) en 60 ml de THF anhidro. Se dejó agitar 30 minutos a -78°C y se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. Finalmente se vertió la mezcla sobre una solución de HCl 0'1N y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (AcOEt:hexano 1:3) rindió 2'3 g (67%) del producto deseado **5a**.

5a:

- IR (NaCl): 1731 cm^{-1} (C=O éster); 1699 cm^{-1} (C=O lactama); 1355 cm^{-1} y 1170 cm^{-1} (S=O).
 - $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'64-1'75 (m, 1H, 4-Hax); 1'83-2'00 (m, 2H, 5-H); 2'20 (dt, $J = 14$ y $5'3$ Hz, 1H, 4-Heq); 2'41 (s, 3H, Me); 3'70-3'79 (m, 2H, 6-H); 5'08 (s, 2H, Ph-CH₂); 7'20-7'45 (m, 12H, Ph-H); 7'90 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-o-H).
 - $^{13}\text{C-RMN}$ (50'3 MHz): 21'2 (5-C); 21'6 (Me); 31'3 (4-C); 45'7 (6-C); 55'5 (3-C); 67'7 (Ph-CH₂); 125'8 (PhSe-*ipso*-C); 128'0, 128'2, 128'4, 128'7, 128'8, 129'3, 129'8 (Ph-C); 134'9 (Bn-*ipso*-C); 135'3 (Ts-*p*-C); 138'3 (PhSe-*o*-C); 144'8 (Ts-*ipso*-C); 166'7 y 168'8 (2-C y CO₂Bn).
- EM m/e (%): 543 (M⁺+1, 0'1); 91 (100); 78 (26); 65 (23).

3-(Benciloxycarbonil)-3-(fenilselanil)-1-(metoxicarbonil)-2-piperidona (5b).MÉTODO 1

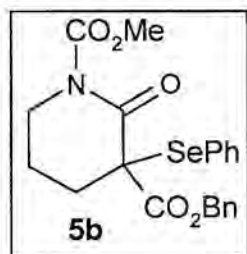
A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 272 mg, 6'8 mmol), lavado previamente con hexano anhidro, en una mezcla de benceno:DMF (22:5) a 0°C , se le adicionó, gota a gota, una solución del producto **61b** (1 g, 3'4 mmol) en 50 ml de

la misma mezcla de disolventes. Pasada una hora y media, se añadió una solución de cloruro de fenilselaniolo (1'3 g, 6'8 mmol) en 40 ml del mismo disolvente y se agitó una hora más a la misma temperatura. Finalmente se adicionó agua para destruir el hidruro sódico sobrante. Las fases acuosas se extrajeron con éter y los extractos etéreos resultantes se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. De la purificación del producto crudo por cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), resultaron dos productos, el compuesto esperado **5b** (200 mg, 13%) y el compuesto resultante de la desprotección de la lactama **5c** (638 mg, 48%) que se caracterizaron por sus datos espectroscópicos y su análisis elemental.

MÉTODO 2

Una disolución de 1-metoxicarbonil-2-piperidona (**2b**) (2 g, 12'8 mmol), en 60 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C y, gota a gota, se le añadió una disolución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (30 ml, 30 mmol). Tras una hora en agitación a esta temperatura, se añadió el cloroformiato de bencilo (1'8 ml, 12'8 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Pasado ese tiempo, se adicionó a la mezcla una disolución de bromuro de fenilselaniolo, preparada momentos antes a partir de diseleniuro de difenilo (2'96 g, 9'5 mmol) y bromo (0'456 ml, 8'9 mmol) en el seno de THF anhidro, y se dejó agitar media hora más dejando que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La solución final se vertió sobre una solución acuosa de ácido clorhídrico 0'1N y las fases acuosas se extrajeron con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con una solución acuosa saturada de NaCl. El compuesto **5b**, una vez purificado por cromatografía en columna flash en gel de sílice(hexano:AcOEt, 1:1) se obtuvo con un 68% de rendimiento (3'8 g) y se caracterizó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

5b:

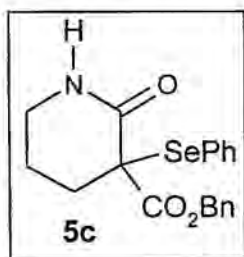


- IR (NaCl): 1776 cm^{-1} (C=O éster), 1725 cm^{-1} (C=O lactama y carbamato).
- $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 1'65 (m, 1H, 5-Hec); 1'83 (m, 1H, 5-Hax); 2'00 (ddd, $J = 13'8, 10$ y $5'8$ Hz, 1H, 4-Hax); 2'25 (dddd, $J = 13'8, 7'9, 5'3$ y $0'9$ Hz, 1H, 4-Hec); 3'45 (dddd, $J = 13'3, 6'5, 5'9$ y $0'9$ Hz, 1H, 6-Hec); 3'70 (ddd, $J = 13'3, 8'1$ y $5'5$ Hz, 1H, 6-

Hax); 3'86 (s, 3H, OCH₃); 5'15 y 5'24 (2d, $J = 12.3$ Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 7'25 (m, 3H, Ph); 7'35 (m, 5H, Ph); 7'49 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ph).

- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 20'6 (5-C); 31'4 (4-C); 45'5 (6-C); 54'1 (OMe); 57'0 (3-C); 67'7 (CH₂Ph); 128'2, 128'4, 128'7, 129'7 (Ph-C); 135'0 (Bn-*ipso*-C); 138'4 (PhSe-*ipso*-C); 154'7 (CO₂Me); 167'8 (CO₂Bn); 169'0 (2-C).
- EM m/e (%): 447 (M⁺1); 284 (22); 282 (11); 184 (11); 157 (15); 91 (100); 77 (17); 65 (17); 59 (11); 51 (11).
- Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₁NO₅Se: C: 56'51%; H: 4'74%; N: 3'14%. Obtenido C: 56'46%; H: 4'81%; N: 3'12%.

3-(Benciloxycarbonil)-3-(fenilselanil)-2-piperidona (5c):



- IR (NaCl): 3200 cm⁻¹ (NH lactama); 1724 cm⁻¹ (C=O éster), 1667cm⁻¹ (C=O lactama).
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'44-1'65 (m, 1H, 5-H); 1'79 (m, 1H, 5-H); 1'96 (dt, $J = 18$ y 5 Hz, 1H, 4-Hec); 2'20 (dt, $J = 18$ y 7'5 Hz, 1H, 4-Hax); 3'23 (m, 2H, 6-H); 5'23 (s, 2H, CH₂Ph); 6'9 (s ancho, 1H, NH); 7'31 (m, 8H, SePh y Ph); 7'55 (d, $J = 6'9$ Hz, 2H,

SePh).

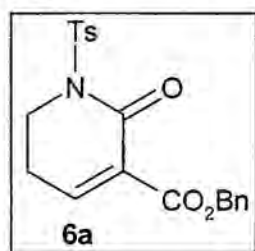
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 19'7 (5-C); 31'6 (4-C); 41'4 (6-C); 53'0 (3-C); 66'9 (CH₂Ph); 126'1 (PhSe-*ipso*-C); 127'1, 127'6, 127'9, 128'2, 128'7, 129'0, 130'8 (Ph-C); 134'9 (Bn-*ipso*-C); 137'8 (PhSe-*o*-C); 168'2 (CO₂Bn); 169'9 (2-C).
- Análisis elemental calculado para C₁₉H₁₉NO₃Se: C: 58'71%; H: 4'89%; N: 3'60%. Obtenido C: 58'83%; H: 4'99%; N: 3'73%.

3-(Benciloxycarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6a).

Una disolución de 3'2 g (5'89 mmol) de la piperidona **5a** en 50 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte. A continuación se adicionó ácido *m*-cloroperbenzoico (77%, 2'31 g, 12'5 mmol) disuelto en 80 ml de CH₂Cl₂ anhidro, manteniendo la temperatura a 0°C. Al acabar la adición se dejó la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Finalmente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron para rendir 2'1 g (93%) de un aceite anaranjado que se

identificó como la piperidona insaturada **6a** que se utilizó en las siguientes reacciones sin purificar. Una muestra analítica se purificó por cristalización de éter para su caracterización.

6a:



- IR (NaCl): 1741 cm^{-1} (C=O ester); 1692 cm^{-1} (C=O lactama); 1355 cm^{-1} y 1168 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'40 (s, 3H, Me); 2'61 (td, $J = 6'4$ y $4'5$ Hz, 2H, 5-H); 4'06 (t, $J = 6'4$ Hz, 2H, 6-H); 5'18 (s, 2H, Ph- CH_2); 7'24-7'36 (m, 7H, Ph-H y Ts- m -H); 7'56 (t, $J = 4'4$ Hz, 1H, 4-H); 7'93 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts- o -H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'2 (Me); 25'1 (5-C); 43'0 (6-C); 66'6 (Ph- CH_2); 127'9, 128'0, 128'2, 129'1 (Ph-C); 135'0 (Bn- $ipso$ -C); 135'3 (Ts- p -C); 144'6 (Ts- $ipso$ -C); 151'4 (4-C); 159'1 y 162'2 (2-C y CO_2Bn).
- EM m/e (%): 386 (M^++1 , 0'3); 97 (36); 83 (65); 71 (50); 69 (71); 57 (100); 55 (89).
- Pf. (Et_2O): 94°-95°C.
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NS}$: C, 62'32%; H, 4'97%; N, 3'63%; S, 8'39%. Obtenido: C, 62'48%; H, 4'96%; N, 3'60%; S, 8'19%.

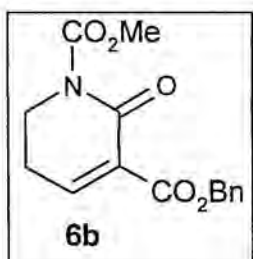
3-(Benciloxicarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6b).

MÉTODO 1

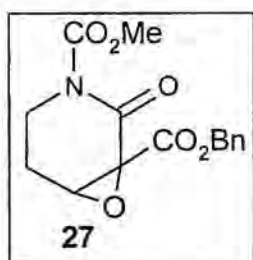
Una solución del compuesto **5b** (2'45 g, 5'49 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro a -78°C , se sometió a una corriente de ozono hasta la aparición de color azul, a continuación se hizo pasar nitrógeno para eliminar el ozono sobrante y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Una vez pasados 30 minutos, se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 3:2). Así se obtuvieron 1'4 g de un sólido blanco (87%) que se caracterizó como **6b** por su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

MÉTODO 2

Una disolución del compuesto **5b** (3'4 g, 7'6 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte y se le adicionó, gota a gota, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (80%, 1'6 g, 7'6 mmol) en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez finalizada la adición se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una hora y media. Pasado ese tiempo, se le añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se dejó agitar durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El sólido resultante se cristalizó de hexano-AcOEt, obteniéndose 1'64 g (74%) de un producto blanco cristalino que correspondía al compuesto **6b**. En algunos ensayos se observó que un exceso de ácido *m*-cloroperbenzoico daba mayoritariamente el producto de la epoxidación del doble enlace resultante **27**.

6b:

- IR (KBr): 1773 cm⁻¹, 1717 cm⁻¹ y 1704 cm⁻¹ (C=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 2'54 (q, 2H, 5-H); 3'89 (s, 3H, OMe); 3'96 (t, *J* = 6'5 Hz, 2H, 6-H); 5'27 (s, 2H, CH₂Ph); 7'37 (m, 5H, Ph); 7'57 (t, *J* = 4'4 Hz, 1H, 4-H).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 24'6 (5-C); 43'3 (6-C); 54'1 (OCH₃); 67'1 (CH₂Ph); 128'2, 128'2, 128'5 (Ph-C); 135'3 y 135'4 (3-C y Ph-*ipso*-C); 149'9 (4-C); 154'6 y 159'6 (CO₂CH₃ y CO₂Ph); 163'5 (2-C).
- EM m/e (%): 183 (23); 157 (21); 155 (50); 126 (10); 125 (10); 112 (17); 91 (100); 82 (10); 77 (11); 68 (11); 65 (28); 59 (19); 55 (10); 53 (11); 51 (12).
- Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₅NO₅ : C, 62'28%; H, 5'23%; N, 4'84%; Obtenido: C, 62'12%; H, 5'29%; N, 4'77%.

3-(Benciloxycarbonil)-3,4-epoxi-1-(metoxicarbonil)-2-piperidona (27):

- IR (KBr): 1780, 1751 y 1731 cm⁻¹ (C=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 2'22 (ddd, *J* = 15'2, 12'7 y 5'7 Hz, 1H, 5-Hax); 2'41 (dm, *J* = 15'3 Hz, 1H, 5-Hec); 3'48 (td, *J* = 13 y 4 Hz, 1H, 6-Hax); 3'80 (d, *J* = 2'7 Hz, 1H, 4-H); 4'08 (s, 3H, Me); 4'12 (dd, *J* = 13'2 y 5'6 Hz, 1H, 6-Hec); 5'3 y 5'8 (2d, *J* = 12'2 Hz, 1H

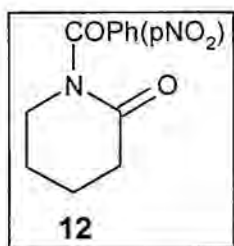
cada uno, CH_2Ph); 7'38 (m, 5H, Ph-H).

- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 23'3 (5-C); 38'9 (6-C); 54'3 (OMe); 57'9 (4-C); 58'2 (3-C); 67'8 (CH_2Ph); 128'3, 128'4 y 128'5 (Ph-C); 134'6 (C-*ipso*-Ph); 153'8 (2-C); 163'7 y 164'5 (CO_2Bn y CO_2Me).
- EM m/e (%): 171 (39); 155 (11); 112 (34); 91 (100); 65 (18); 59 (15); 55 (13).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_6$: C, 59'01%; H, 4'95%; N, 4'59%;
Obtenido: C, 58'98%; H, 5'08%; N, 4'56%.

1-(*p*-Nitrobenzoil)-2-piperidona (12).

En condiciones de atmósfera inerte la δ -valerolactama (1) (2'2 g, 22 mmol) se disolvió en 90 ml de THF anhidro y se enfrió a -78°C . Seguidamente se adicionaron 12'5 ml de *n*-BuLi 1'6 M en hexano (20 mmol) y, pasados 10 minutos a esta temperatura se añadió, gota a gota, una solución de cloruro de *p*-nitrobenzoilo (3'7 g, 20 mmol) en 60 ml de THF anhidro. A continuación se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y a los 30 minutos se añadió una mezcla de agua- CH_2Cl_2 (70:30), se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron con sulfato sódico anhidro. El residuo que se obtuvo después de evaporar se purificó por columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente) obteniéndose el compuesto **12** con un rendimiento del 90%, y cuyos datos espectroscópicos coincidían con los descritos en la bibliografía.^{22c}

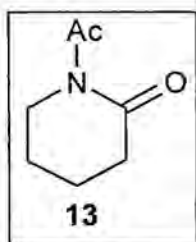
12:



- IR (KBr): 1709 cm^{-1} y 1672 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'99 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'58 (t, $J = 6$ Hz, 2H, 3-H); 3'85 (t, $J = 6$ Hz, 6-H); 7'62 (d, $J = 7$ Hz, Ph-H); 8'25 (d, $J = 7$ Hz, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'1 (4-C); 22'5 (5-C); 34'5 (3-C); 45'9 (6-C); 123'3 y 128'05 (Ph-C); 142'4 (*p*-C); 148'7 (*ipso*-C), 172'3 y 173'4 (COPh y 2-C).
- P.f. (Et_2O): 122-124 $^\circ\text{C}$ (Lit.^{22c} 121-123 $^\circ\text{C}$).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57'04%; H, 5'69%; N, 11'09%. Obtenido: C, 57'04%; H, 5'30%; N, 11'09%.

1-Acetil-2-piperidona (13).

Bajo atmósfera inerte se disolvió la δ -valerolactama (1) (535 mg, 5'4 mmol) en 6'4 ml de piridina anhidra a 0°C. Se adicionaron 6'4 ml de anhídrido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Seguidamente se evaporó la piridina a presión reducida y se acabó de eliminar disolviendo repetidamente el residuo en fracciones de 30 ml de una mezcla de benceno-tolueno (1:1) y evaporando en el rotavapor. Esta operación se repitió utilizando una mezcla de CH₂Cl₂-Et₂O. Finalmente se obtuvieron 858 mg de un aceite que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:4). El producto aislado (554 mg, 74% de rendimiento), se caracterizó por sus datos espectroscópicos y se identificó como **13**.

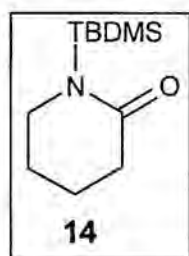
13:

- IR (KBr): 1650 cm⁻¹ y 1630 cm⁻¹ (C=O)
- ¹H-RMN (200 MHz): 1'75 (m, 4H, 4-H y 5-H), 2'42 (s, 3H, Me), 2'47 (m, 2H, 3-H), 3'62 (m, 2H, 6-H).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 20'1 (4-C), 22'2 (5-C), 27'5 (Me), 34'5 (3-C), 43'6 (6-C), 173'2 y 173'6 (COCH₃ y 2-C).

1-(*t*-Butildimetilsilil)-2-piperidona (14).

Bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de δ -valerolactama (1) (1 g, 10 mmol), cloruro de *t*-butildimetilsililo (2'26 g, 15 mmol), trietilamina (3'5 ml, 25 mmol) y una punta de espátula de 4-(dimetilamino)piridina en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se dejó reaccionar durante 17 horas a temperatura ambiente. Finalmente se adicionó una mezcla de 20 ml de hexano-éter (1:1), se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó con sulfato sódico anhidro. El producto resultante de la evaporación de la fase orgánica se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2) obteniéndose 1'5 g (70%) de un aceite incoloro que se identificó como **14** por sus datos espectroscópicos.

14:

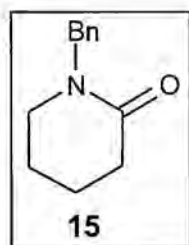


- ^1H -RMN (200 MHz): 0'06 (s, 6H, Si-Me); 0'88 (s, 9H, Me); 1'74 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'33 (m, 2H, 3-H); 3'18 (m, 2H, 6-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 17'9 (Me-C); 20'6 y 22'0 (4-C y 5-C); 25'6 (Me-tBu); 31'2 (3-C); 42'1 (6-C); 172'8 (2-C).

1-Bencil-2-piperidona (15).

Una dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mineral, 2'33 g, 53'5 mmol) se lavó tres veces con hexano anhidro bajo atmósfera inerte, se suspendió en 25 ml de THF anhidro y, gota a gota, se adicionó a esta suspensión una solución de δ -valerolactama (**1**) (5'3 g, 53'5 mmol) en 10 ml de THF anhidro a 0°C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos, pasados los cuales se adicionó cloruro de bencilo (6'15 ml, 53'5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas y después de enfriar hasta la temperatura ambiente se vertió sobre agua. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases etéreas reunidas se lavaron sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y otra de NaCl. Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron obteniéndose un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente), dando 7'88 g (88%) del producto esperado **15** que se identificó por sus datos espectroscópicos, coincidentes con los descritos en la literatura.⁴⁹

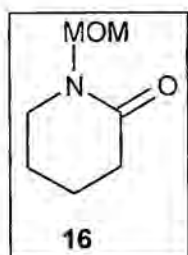
15:



- IR (NaCl): 1638 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'76 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'44 (t, $J = 6'3$ Hz, 2H, 3-H); 3'17 (t, $J = 5'9$ Hz, 2H, 6-H); 4'58 (s, 2H, Ph- CH_2); 7'26 (m, 5H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'0 (4-C); 22'8 (5-C); 32'0 (3-C); 46'9 (6-C); 49'7 (Ph- CH_2); 126'9 (Ph- p -C); 127'6 (Ph- o -C); 128'2 (Ph- m -C); 136'9 (Ph- $ipso$ -C); 169'5 (2-C).
- EM m/e (%): 189 (M^+ , 39); 91 (100); 57 (38); 55 (49).

1-(Metoximetil)-2-piperidona (16).

Una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 2'5 g, 62'5 mmol) se lavó con hexano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro y, gota a gota, se adicionó una solución de δ -valerolactama (**1**) (5 g, 50'4 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se enfrió a 0°C para añadir el cloruro de metoximetilo (7'5 ml, 100'6 mmol). Se dejó reaccionar 5 horas a temperatura ambiente y finalmente se adicionaron 20 ml de agua para destruir el hidruro sódico sobrante. Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 y el conjunto de las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron y evaporaron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente) obteniéndose 4'4 g (61%) del producto **16** que se identificó por sus datos espectroscópicos, coincidentes con los descritos en la literatura.^{22c}

16:

- IR (NaCl): 1654 cm^{-1} (C=O lactama).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'83 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'42 (m, 2H, 3-H); 3'31 (s, 3H, OMe); 3'37 (t, $J = 5'8$ Hz, 2H, 6-H); 4'82 (s, 2H, N- CH_2O).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'7 (4-C); 22'5 (5-C); 31'8 (3-C); 45'7 (6-C); 55'3 (OMe); 76'5 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 170'6 (2-C).

1-Bencil-3-(fenilselanil)-2-piperidona (17).

A una disolución de la piperidona bencilada **15** (2'63 g, 13'8 mmol) en 20 ml de THF a -78°C se le añadió, gota a gota, una solución de LDA 1'5 M en hexano (19 ml, 28'5 mmol). Pasados 30 minutos en agitación a -78°C, se le adicionaron 4 ml de HMPA y cloruro de fenilselanilo (2'8 g, 14'7 mmol) disueltos en 40 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a -78°C, una hora a temperatura ambiente y seguidamente se vertió sobre agua y se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron consecutivamente con soluciones acuosas de NaOH 0'1N, HCl 5% y NaCl saturada, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo purificado por cromatografía en columna flash en gel de sílice

(hexano:AcOEt, 6:4), proporcionó 3'07 g (64%) de un aceite que se identificó como el derivado selanilado **17**.

17:

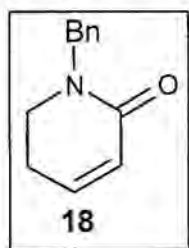


- IR (NaCl): 1616 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'65-2'25 (m, 4H, 4-H y 5-H); 3'20 (t, $J = 6'9$ Hz, 2H, 6-H); 4'11 (t, $J = 5'2$ Hz, 1H, 3-H); 4'51 y 4'70 (2d, $J = 14'6$ Hz, 1H cada uno, Ph- CH_2); 7'20-7'40 (m, 8H, Ph-H); 7'65-7'75 (m, 2H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'8 (5-C); 28'9 (4-C); 42'9 (3-C); 47'0 (6-C); 50'4 (Ph- CH_2); 127'3, 128'5, 129'0 (Ph-C); 135'1 (PhSe-*o*-C); 136'9 (Bn-*ipso*-C); 169'0 (2-C).
- EM m/e (%): 345 (M^++1 , 4); 189 (15); 188 (100); 106 (15); 91 (61); 65 (11).

1-Bencil-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (18).

Una disolución del derivado selanilado **17** (5'3 g, 15'4 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. A continuación se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (77%, 3'9 g, 17'7 mmol) disuelto en 80 ml de CH_2Cl_2 anhidro, manteniendo la temperatura a 0°C . Al finalizar la adición se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 8 horas y a continuación se adicionó una solución saturada de bicarbonato sódico. Finalmente, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 6:4) y rindió 2'43 g (84%) de la piperidona insaturada **18**.

18:



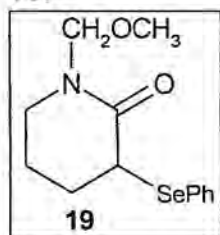
- IR (NaCl): 1666 cm^{-1} (C=O); 1610 cm^{-1} (C=C).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'33 (tdd, $J = 7, 4$ y $1'8$, 2H, 5-H); 3'32 (t, $J = 7'1$ Hz, 2H, 6-H); 4'63 (s, 2H, CH_2Ph); 6'01 (dt, $J = 9'8$ y $1'9$ Hz, 1H, 3-H); 6'55 (dt, $J = 9'8, 4'2$ Hz, 1H, 4-H); 7'23-7'37 (m, 5H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 23'8 (5-C); 44'3 (6-C); 49'4 (Ph- CH_2); 124'9 (3-C); 127'1 (Ph-*p*-C); 127'9 (Ph-*o*-C); 128'3 (Ph-*m*-C); 137'1 (Ph-*ipso*-C); 139'4 (4-C); 164'2 (2-C).

- EM m/e (%): 187 (M⁺, 100); 186 (M⁺-1, 18); 96 (37); 91 (99); 83 (43); 65 (37).

3-(Fenilselanil)-1-(metoximetil)-2-piperidona (19)

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió la 1-(metoximetil)-2-piperidona (**16**) (500 mg, 3'47 mmol) en 12 ml de THF anhidro. Una vez enfriada la mezcla a -78°C, se fue añadiendo, gota a gota, una solución de LDA 1M (10'72 ml, 6'8 mmol) en 12 ml de THF anhidro. La adición se prolongó durante media hora y se agitó durante una hora más, siempre a la misma temperatura. Transcurrido el tiempo indicado, se añadió el cloruro de fenilselanilo (664 mg, 3'47 mmol) y unas gotas de HMPA, disuelto en 12 ml de THF anhidro y se dejó reaccionar durante 30 minutos, sin permitir que la temperatura superara -78°C. A continuación se vertió la mezcla sobre agua y las fases acuosas se extrajeron con éter. Las fases orgánicas reunidas, se lavaron repetidamente con disolución acuosa 1N de NaOH, agua destilada, disolución acuosa 1N de HCl, agua y finalmente, con una disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) rindiendo 323 mg (31% de rendimiento) del producto esperado **19** que se identificó por sus datos espectroscópicos.

19:



- ¹H-RMN (200 MHz): 1'73 - 1'91 (m, 1H, 5-H); 1'98 - 2'21 (m, 3H, 4-H y 5-H); 3'31 (s, 3H, OMe); 3'38 (m, 2H, 6-H); 4'04 (t, *J* = 4 Hz, 1H, 3-H); 4'79 y 4'85 (2d, *J* = 10 Hz, 1H cada uno, CH₂-O); 7'26-7'32 (m, 3-H, Ph-H); 7'67-7'71 (m, 2H, Ph-H).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 20'8 (4-C); 28'7 (5-C); 42'7 (3-C); 45'8 (6-C); 56'0 (Me); 77'3 (CH₂-O); 128'1 (Ph-*p*-C); 129'0 (Ph-*o*-C); 135'1 (Ph-*m*-C); 170'4 (2-C).

2-(Metoximetil)-3,4-dihidro-2(1H)-piridona (20)

MÉTODO 1

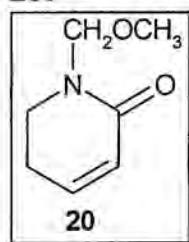
Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el compuesto anterior **19** (230 mg, 0'76 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se enfrió a 0°C y, gota a gota, se fue adicionando una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (78%, 300 mg, 1'3

mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Pasada una hora se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. Para finalizar, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajeron las fases acuosas con cloruro de metileno, y las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron, obteniéndose un sólido que se purificó por cristalización de éter. Así se separaron 76 mg (70% de rendimiento) que se identificaron como **20** por sus datos espectroscópicos.

MÉTODO 2

Una suspensión de **19** (1'4 g, 4'66 mmol) en $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ (7:3) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C y, gota a gota, se le fue añadiendo una solución acuosa de NaIO_4 . Una vez finalizada la adición, se dejó reaccionando la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Finalmente se adicionó una disolución saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con AcOEt . Tras lavar las fases orgánicas reunidas con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl , éstas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt , 1:1) obteniéndose 115 mg (23%) del producto esperado **20**.

20:

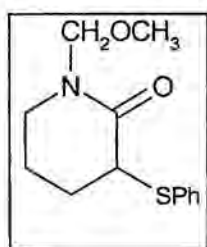


- $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 2'34 (tdd, $J = 7, 4'2$ y 2 Hz, 2H, 5-H); 3'25 (s, 3H, Me); 3'42 (t, $J = 7$ Hz, 2H, 6-H); 4'77 (s, 2H,); 5'89 (dt, $J = 9'9$ y 2 Hz, 1H, 3-H); 6'56 (dt, $J = 9'9$ y 4'2 Hz, 1H, 4-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (75'4 MHz): 24'1 (5-C); 43'6 (6-C); 55'9 (Me); 76'8 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 125'1 (4-C); 140'7 (3-C); 165'1 (2-C).

3-(Fenilsulfanil)-1-(metoximetil)-2-piperidona

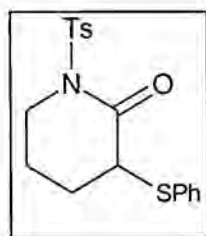
Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el compuesto **16** (1 g, 6'9 mmol) en 40 ml de THF anhidro. La mezcla se enfrió a -78°C y, gota a gota, se fue adicionando una disolución de LDA (24 ml, 13 mmol) y unas gotas de HMPA en 20 ml de THF anhidro. Pasada media hora se añadió, gota a gota, una solución de disulfuro de difenilo (1'5 g, 6'9 mmol) en 20 ml de THF anhidro y se agitó durante media hora a la misma temperatura y media hora más a temperatura ambiente. Para finalizar, se vertió sobre agua, se extrajeron las fases acuosas con éter, y las fases

orgánicas reunidas se lavaron repetidamente con disolución acuosa 1N de NaOH, agua destilada, disolución acuosa 1N de HCl, agua y finalmente, con una disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un sólido que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano a polaridad creciente). Así se separaron 870 mg (50% de rendimiento) de un producto que se identificó como la 3-(fenilsulfanil)-1-(metoximetil)-2-piridona por sus datos espectroscópicos.



- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'75 - 1'92 (m, 1H, 5-H); 1'98 - 2'18 (m, 3H, 4-H y 5-H); 3'31 (s, 3H, OMe); 3'39 (m, 2H, 6-H); 3'90 (t, $J = 5'6$ Hz, 1H, 3-H); 4'80 y 4'87 (2d, $J = 8'87$ Hz, 1H cada uno, $\text{CH}_2\text{-O}$); 7'28 (m, 3-H, Ph-H); 7'54(m, 2H, Ph-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (50'3 MHz): 20'1 (4-C); 28'1 (5-C); 45'7 (6-C); 48'8 (3-C); 55'9 (Me); 77'2 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 127'5 (Ph-*p*-C); 128'8 (Ph-*o*-C); 132'4 (Ph-*m*-C); 134'1 (Ph-*ipso*-C); 169'5 (2-C).

3-(Fenilsulfanil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona

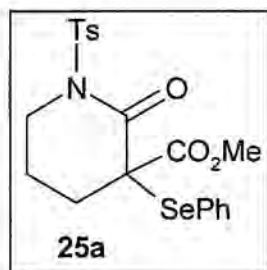


Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió el compuesto **2a** (2'6 g, 10'3 mmol) en 20 ml de THF anhidro. La mezcla se enfrió a -78°C y, gota a gota, se fue adicionando una disolución de LiHMDS (20'3 ml, 20'3 mmol) en 20 ml de THF anhidro. Pasada media hora se añadió, gota a gota, una solución de disulfuro de difenilo (2'5 g, 11'6 mmol) en 20 ml de THF anhidro y se agitó durante una hora y media a la misma temperatura. Para finalizar, se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , las fases acuosas se extrajeron con éter, y las fases orgánicas reunidas se lavaron repetidamente con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y evaporaron, obteniéndose un sólido que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano, polaridad creciente). Así se separaron 2'04 g (54% de rendimiento) de un producto que se identificó como la 3-(fenilsulfanil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona.

3-(Fenilselanil)-3-(metoxicarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (25a).

Una disolución de la piperidona tosilada **2a** (2 g, 7'9 mmol) en 30 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C y se adicionó, gota a gota, una disolución de

bis(trimetilsilil)amido de litio 1M (17'4 ml, 17'4 mmol). Pasada una hora se adicionó cloruro de metoxicarbonilo (0'6 ml, 7'9 mmol), la mezcla de reacción se agitó 15 minutos a -78°C y se añadió bromuro de fenilselaniilo comercial (2'6 g, 11 mmol) en 30 ml de THF anhidro. A continuación se agitó 30 minutos a -78°C y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Finalmente se vertió la mezcla sobre una solución acuosa de HCl 0'1N y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. La purificación por cristalización de AcOEt con unas gotas de hexano rindió 2'3 g (63%) del producto deseado **25a**.

25a:

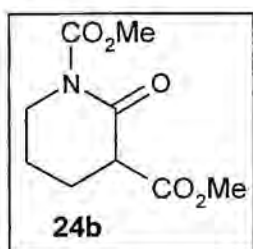
- IR (NaCl): 1726 cm^{-1} (C=O éster); 1699 cm^{-1} (C=O lactama); 1355 cm^{-1} y 1172 cm^{-1} (S=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 1'72-1'81 (m, 1H, 5-H); 1'88-1'98 (m, 2H, 4-H y 5-H); 2'18 - 2'24 (m, 1H, 4-H); 2'45 (s, 3H, Me); 3'62 (s, 3H, OMe); 3'73-3'92 (m, 2H, 6-H); 7'25-7'41 (m, 5H, Ph-H); 7'51 (d, $J = 8'4\text{ Hz}$, 2H, Ts-*m*-H); 7'91 (d, $J = 8'4\text{ Hz}$, 2H, Ts-*o*-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (75'0 MHz): 21'4 (Me); 21'7 (5-C); 31'5 (4-C); 46'1 (6-C); 53'4 (OMe); 55'4 (3-C); 125'9 (PhSe-*ipso*-C); 128'8, 129'1, 129'3, 129'8 (Ph-C); 135'3 (Ts-*p*-C); 138'3 (PhSe-*o*-C); 144'9 (Ts-*ipso*-C); 168'8 (2-C); 172'6 (CO éster).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SSe}$: C, 50'22%; H, 4'66%; N, 3'08%; S, 7'06%. Obtenido: C, 50'3%; H, 4'50%; N, 2'96%; S, 6'98%.

1,3-Bis(metoxicarbonil)-2-piperidona (24b).

A una disolución de la 1-(metoxicarbonil)-2-piperidona **2b** (1'5 g, 9'5 mmol) en 40 ml de THF anhidro previamente enfriada a -78°C , se le añadió, gota a gota, 9'5 ml (14'25 mmol, 1'5 equivalentes) de una solución de LDA 1'5M en hexano. La mezcla se agitó durante 15 minutos a esta temperatura, pasados los cuales se adicionó cloroformiato de metilo (0'8 ml, 10'45 mmol). La temperatura de la reacción se aumentó hasta -65°C y se agitó dos horas más. Después de adicionar una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, el producto se extrajo repetidas veces con AcOEt, se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó

por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2), rindiendo 910 mg del producto esperado **24b** (44%) que se caracterizó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

24b:

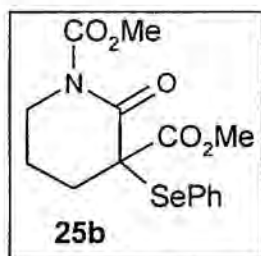


- IR (NaCl): 1731 cm^{-1} (C=O, éster), 1693 cm^{-1} y 1684 cm^{-1} (C=O, carbamato y lactama).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'79-1'91 (m, 1H, 4-Hec); 1'92-2'05 (m, 1H, 4-Hax); 2'11 (ddd, $J = 13'6, 6'8$ y $5'3$ Hz, 1H, 5-Hec); 2'22 (m, 1H, 5-Hax); 3'55 (dd, $J = 8$ y $6'6$ Hz, 1H, 3-H); 3'77 (t, $J = 6$ Hz, 2H, 6-H); 3'77 (s, 3H, OMe); 3'87 (s, 3H, OMe carbamato).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 20'6 (5-C); 23'8 (4-C); 45'9 (6-C); 51'0 (3-C); 52'5 (OMe éster); 53'9 (OMe carbamato); 154'5 (CO_2Me); 167'2 y 169'9 (CO_2Bn y 2-C).
- EM m/e (%): 216 (16, M^++1); 184 (14); 185 (15); 152 (16); 138 (16); 59 (56); 56 (20); 55 (63).

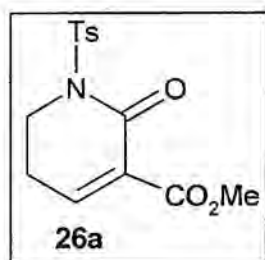
Análisis elemental calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 50'23%; H, 6'09%; N, 6'51%.
Obtenido: C, 50'41%; H, 6'10%; N, 6'58%.

1,3-Bis(metoxicarbonil)-3-(fenilselanil)-2-piperidona (25b).

Una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 84 mg, 2'13 mmol) se lavó con hexano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y se suspendió en 6 ml de THF anhidro. A continuación se enfrió a 0°C y se adicionó, gota a gota, el compuesto **24b** (400 mg, 1'86 mmol) disuelto en 6 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 10 minutos y seguidamente se añadió una solución de bromuro de fenilselanilo comercial (460 mg, 1'9 mmol) en 5 ml de THF anhidro. Pasados 15 minutos a la misma temperatura, se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2) obteniéndose 670 mg (97%) del compuesto deseado **25b**.

25b:

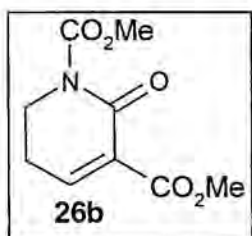
- IR (NaCl): 1776 cm^{-1} y 1726 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'67 - 1'95 (m, 2H, 5-H); 1'99 - 2'09 (m, 1H, 4-Hax); 2'29 (dtd, $J = 13'4, 5'6$ y $0'9$ Hz, 1H, 4-Hec); 3'59 (ddd, $J = 13'4, 8$ y $5'5$ Hz, 1H, 6-Hax); 3'74 (dddd, $J = 13'3, 5'3, 3'2$ y $0'9$ Hz, 1H, 6-Hec); 3'76 (s, 3H, OMe carbamato.); 3'88 (s, 3H, OMe éster); 7'29 - 7'47 (m, 3H, Ph); 7'65 (d, $J = 6$ Hz, 2H, Ph-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 20'6 (5-C); 31'4 (4-C); 45'6 (6-C); 53'3 (OCH₃ éster); 54'1 (OCH₃ carbamato); 56'6 (3-C); 126'3, (C-*ipso*-Se); 128'7, 129'8, 138'3 (Ph-C); 154'7 (CO₂Me); 167'8 y 169'9 (CO₂Bn y C-2).
- EM m/e (%): 372 (M^{+2} , 17); 371 (M^{+1} , 88); 213 (56); 185 (65); 182 (67); 157 (71); 114 (62); 77 (70); 59 (100).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Se} \cdot 2/3\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 44'08%; H, 4'33%; N, 3'28%. Obtenido: C, 43'75%; H, 4'19%; N, 3'33%.

3-(Metoxycarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (26a).

Una disolución de 1'99 g (4'3 mmol) de la piperidona selanilada **25a** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte. A continuación se adicionó ácido *m*-cloroperbenzoico (95%, 1'17 g, 6'4 mmol) disuelto en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro, manteniendo la temperatura a 0°C . Al acabar la adición se dejó la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante una hora y finalmente se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secaron y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), rindiendo 774 mg (60%) de un sólido cristalino que se identificó como la piperidona insaturada deseada **26a**, que se utilizó directamente sin purificar en la reacción posterior.

1,3-Bis(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (26b).

Una disolución del compuesto **25b** (670 mg, 1'8 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte y se le adicionó, gota a gota, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (80%, 600 mg, 2'7 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Finalizada la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante media hora. Pasado este tiempo, se le añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se dejó agitar durante 10 minutos. Las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2) obteniéndose 366 mg (95%) del producto **26b**.

26b:

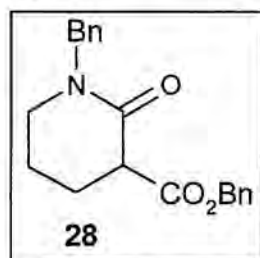
- IR (NaCl): 1776 cm⁻¹ (C=O, carbamato), 1725 cm⁻¹ (C=O, lactama).
- ¹H-RMN (300 MHz): 2'55 (q, *J* = 4'4 Hz, 2H, 5-H); 3'81 (s, 3H, OMe éster); 3'87 (s, 3H, OMe carbamato); 3'96 (t, *J* = 6'2 Hz, 2H, 6-H); 7'56 (t, *J* = 4'4 Hz, 1H, 4-H).

- EM m/e (%): 213 (M⁺, 19); 182 (25); 153 (39); 126 (78); 98 (78); 68 (100); 59 (65).
- Análisis elemental calculado para C₉H₁₁NO₅: C, 50'71%; H, 5'20%; N, 6'57%.
Obtenido: C, 50'66%; H, 5'25%; N, 6'08%.

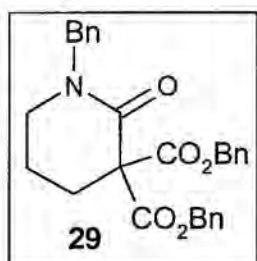
1-Bencil-3-(benciloxicarbonil)-2-piperidona (28).

A una solución de la piperidona **15** (1 g, 5'3 mmol) en 15 ml de THF anhidro se le adicionó, bajo atmósfera inerte y a -78°C de temperatura, una solución 1'5 M de LDA (7'05 ml, 10'6 mmol) y se dejó en agitación. Transcurrida una hora a -78°C se adicionaron 0'75 ml (5'3 mmol) de cloruro de benciloxicarbonilo, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó 3 horas más. Al finalizar la reacción, se vertió la mezcla sobre agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron y evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente) aislándose el

compuesto deseado **28** (720 mg, 42%), y el compuesto resultante de la doble adición del grupo benciloxicarbonilo **29** (150 mg, 6%).

28:

- IR (NaCl): 1737 cm^{-1} (C=O éster) y 1644 cm^{-1} (C=O lactama).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'82 (m, 2H, 4-H); 2'11 (m, 2H, 5-H); 3'22 (m, 2H, 6-H); 3'57 (t, $J = 7$ Hz, 1H, 3-H); 4'46 y 4'77 (2d, $J = 14'6$ Hz, 1H cada uno, NCH_2Ph); 5'22 (s, 2H, OCH_2Ph); 7'27 (s, 5H, OBn); 7'35 (s, 5H, NBn).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'5 (4-C); 24'9 (5-C); 46'6 (6-C); 48'9 (3-C); 49'8 (NCH_2Ph); 66'6 (OCH_2Ph); 127'0, 127'6, 127'8, 127'8, 128'2 y 128'3, (Ph-C); 135'3 y 136'4 (C-*ipso*-Bn y C-*ipso*- CO_2Bn); 165'3 (CO_2Bn); 170'6 (1-C).
- EM m/e (%): 323 (M^+ , 3); 232 (47); 188 (31); 91 (100); 65 (22).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$: C, 73'06%; H, 6'62%; N, 4'26%. Obtenido C, 72'96%; H, 6'56%; N, 4'40%.

1-Bencil-3,3-bis(benciloxicarbonil)-2-piperidona (29):

- IR (NaCl): 1748 cm^{-1} y 1731 cm^{-1} (C=O éster), 1654 cm^{-1} (C=O lactama).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'65 (m, 2H, 5-H); 2'49 (m, 2H, 4-H); 3'17 (t, $J = 6'5$ Hz, 2H, 6-H); 4'61 (s, 2H, NCH_2Ph); 5'24 (s, 4H, OCH_2Ph); 7'22 (s, 5H, Ph-H); 7'30 (s, 10H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 18'8 (4-C); 28'6 (5-C); 46'3 (6-C); 50'2 (NCH_2Ph); 63'7 (C-3); 67'5 (OCH_2Ph); 127'2, 127'8, 128'0, 128'2, 128'3 (Ph-C); 134'9 y 136'3 (C-*ipso*-Bn y C-*ipso*- CO_2Bn); 163'5 (1-C); 167'8 (CO_2Bn).
- EM m/e (%): 457 (M^+ , 1); 215 (12); 214 (74); 92 (10); 91 (100); 65 (15).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 72'79%; H, 6'0%; N, 3'03%. Obtenido C, 72'64%; H, 5'86%; N, 3'22%.

1-Bencil-3-(benciloxicarbonil)-3-(fenilselanil)-2-piperidona (30).**MÉTODO 1**

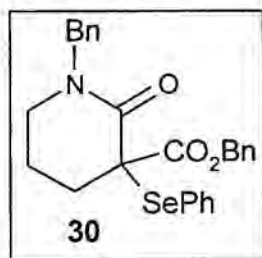
Una disolución de 1-bencil-2-piperidona (**15**) (500 mg, 2'6 mmol) en 10 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno y, gota a gota, se le

añadió una disolución 1M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF anhidro (5'8 ml, 5'7 mmol). Tras una hora en agitación a esta temperatura, se le añadió cloroformiato de bencilo (0'37 ml, 2'6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se adicionó a la mezcla una disolución de bromuro de fenilselanilo, preparada momentos antes a partir de diseleniuro de difenilo (0'6 g, 1'92 mmol) y bromo (0'1 ml, 1'8 mmol) en el seno de THF anhidro a -78°C , y se dejó agitar media hora más a esta temperatura. La solución final se vertió sobre una solución acuosa de HCl 0'1N, y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con una solución acuosa saturada de NaCl. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose mayoritariamente el producto de la adición de 2 grupos benciloxicarbonilo en posición 3, **29** (334 mg, 28%), junto con trazas del producto deseado **30** (80 mg, 6%) y del producto de partida **15**.

MÉTODO 2

Una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 74 mg, 1'86 mmol) se lavó con hexano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y se suspendió en 6 ml de THF anhidro. A continuación se enfrió a 0°C y se adicionó, gota a gota, el compuesto **28** (300 mg, 0'92 mmol) disuelto en 6 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 10 minutos y seguidamente se añadió una solución de bromuro de fenilselanilo comercial (356 mg, 1'8 mmol) en 5 ml de THF anhidro. Pasados 15 minutos a la misma temperatura, se vertió la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2) obteniéndose 240 mg (54%) del compuesto deseado **30**.

30:



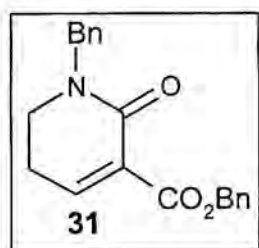
- IR (NaCl): 1722 cm^{-1} y 1641 cm^{-1} (C=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 1'45-1'55 (m, 1H, 5-H); 1'75 (dt, $J = 14$ y 4'5 Hz, 1H, 5-H); 1'97 (ddd, $J = 14, 12$ y 3'7 Hz, 1H, 4-Hax); 2'13 (dt, $J = 12$ y 4 Hz, 1H, 4-Hec); 3'11 (m, 2H, 6-H); 4'18 y 5'03 (2d, $J = 14'6$ Hz, 1H cada uno, NCH_2Ph); 5'20 y 5'28 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, OCH_2Ph); 7'24 (m, 8H, Ph y Se-Ph); 7'34 (m, 5H, Ph); 7'59 (d, $J = 7$ Hz, 2H, Se-Ph).

- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'8 (5-C); 32'5 (4-C); 46'8 (6-C); 50'7 (N-CH₂Ph); 54'2 (3-C); 67'6 (OCH₂Ph); 127'4 (SePh-*m*-C); 128'1, 128'2, 128'5, 128'6, 128'6 (Ph-C); 129'4 (Ph-*o*-C); 135'5 (Ph-*ipso*-C); 136'7 (SePh-*ipso*-C); 138'4 (PhSe-*o*-C); 166'4 (1-C); 170'9 (CO₂Bn).
- EM m/e (%): 479 (M⁺+1, 2); 232 (11); 215 (16); 214 (80); 91 (100); 77 (11); 65 (13).
- Análisis elemental calculado para C₂₆H₂₅NO₃Se: C, 65'27%; H, 5'27%; N, 2'93%. Obtenido C, 65'34%; H, 5'29%; N, 2'93%

1-Bencil-3-(benciloxycarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (31).

Una solución del compuesto **30** (80 mg, 0'17 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se adicionó, gota a gota, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (87%, 54 mg, 0'25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro. Pasados 10 minutos se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. Finalmente se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose 49 mg (90%) del compuesto **31** esperado.

31:



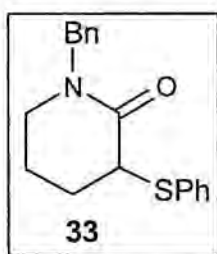
- ^1H -RMN (300 MHz): 2'38 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 5-H); 2'44 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 5-H); 3'35 (t, $J = 7$ Hz, 2H, 6-H); 4'66 (s, 2H, NCH₂Ph); 5'29 (s, 2H, OCH₂Ph); 7'26-7'34 (m, 11H, 4-H y Ph-H).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 24'3 (5-C); 43'9 (6-C); 49'7 (NCH₂Ph); 66'9 (OCH₂Ph); 127'5 (4-C); 127'9, 128'1, 128'2, 128'3, 128'5 y 128'6 (Ph-C); 135'78 (C-*ipso*-Bn); 137'2 (C-*ipso*-CO₂Bn); 145'8 (3-C); 161'0 y 162'2 (CO₂Bn y 2-C).
- EM m/e (%): 321 (M⁺, 15); 246 (17); 230 (100); 187 (33); 118 (33); 91 (86).
- HRMS calculado para C₂₀H₁₉NO₃: 321'136041. Obtenido 321'136494.

1-Bencil-1-(fenilsulfanil)-2-piperidona (33).

Una disolución de la bencilpiperidona **15** (2'2 g, 11 mmol) en 30 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C bajo atmósfera inerte y, seguidamente, se adicionó esta

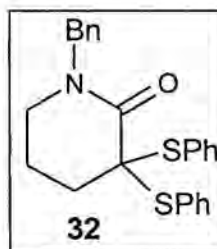
mezcla, gota a gota, sobre una disolución a la misma temperatura de LDA 1'5 M en THF anhidro (7'7 ml, 11'5 mmol) y se dejó en agitación durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se adicionó una solución de disulfuro de difenilo (2'5 g, 22 mmol) y 2'1 ml de HMPA en 30 ml de THF anhidro. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, a -20°C durante media hora y finalmente se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La solución resultante se vertió sobre agua y se extrajo repetidamente con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con solución acuosa de NaOH 10%, agua y solución acuosa de HCl 10%. La fase etérea se secó con sulfato sódico anhidro, se evaporó, y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente) obteniéndose dos productos, 540 mg (18%) del producto de monosustitución **33** y 1'3 g (32%) del producto de disustitución **32**.

33:



- IR (NaCl): 1643 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'62-1'81 (m, 1H, 4-H); 2'03 (m, 3H, 4-H y 5-H); 3'19 (t, $J = 6'2$ Hz, 2H, 6-H); 3'94 (t, $J = 6$ Hz, 1H, 3-H); 4'48 y 4'73 (2d, $J = 14'2$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'29 (m, 8H, Ph-H); 7'57 (m, 2H, S-*o*-Ph).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'8 (5-C); 28'9 (4-C); 47'6 (6-C); 49'5 (CH_2Ph); 51'1 (3-C); 127'9, 128'0, 128'9 y 129'1 (Ph-C); 133'1 (SPh-*o*-C); 134'9 (C-*ipso*-Bn); 137'4 (SPh-*ipso*-C); 168'8 (2-C).
- EM m/e (%): 297 (M^+ , 6); 189 (16); 188 (100); 109 (12); 106 (14); 91 (63); 65 (24); 55 (12).

1-Bencil-3,3-bis(fenilsulfanyl)-2-piperidona (32):



- IR (NaCl): 1644 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'87 (m, 2H, 5-H); 2'00 (m, 2H, 4-H); 3'10 (t, $J = 6$ Hz, 2H, 6-H); 4'56 (s, 2H, CH_2Ph); 7'18 (m, 2H, Ph-H); 7'32 (m, 9H, Ph-H); 7'64 (d, $J = 8'2$ Hz, 2H, SPh-*o*-H); 7'65 (d, $J = 8$ Hz, 2H, SPh-*m*-H).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 19'5 (5-C); 33'7 (4-C); 45'5 (6-C); 51'5 (CH_2Ph); 66'1 (3-C); 127'3 (Ph-*p*-C); 128'1, 128'2, 128'4, 128'9 y 129'9 (Ph-C); 131'4 (Ph-*ipso*-C); 136'4 (SPh-*ipso*-C); 167'0 (2-C).

- EM m/e (%): 405 (M⁺, 0'02); 297 (14); 296 (61); 269 (19); 268 (90); 109 (13); 91 (100); 65 (24).

1-Bencil-3-(fenilsulfinil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (34).

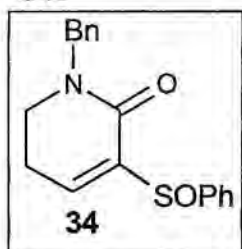
MÉTODO 1

A una solución de **33** (200 mg, 0'67 mmol) en 15 ml de THF anhidro a -78°C se le adicionó, gota a gota, una solución de LDA 1'5 M en THF anhidro (0'67 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y transcurrido este tiempo se añadió una solución de bromuro de fenilselanilo (159 mg, 0'67 mmol) en 15 ml de THF anhidro. Pasados 30 minutos se dejó que se alcanzara la temperatura ambiente y se vertió sobre agua. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con solución acuosa de HCl 10%, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de NaCl. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose 270 mg de 1-bencil-3-(fenilselanil)-3-(fenilsulfanil)-2-piperidona (**36**), que se disolvieron en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación la mezcla se enfrió a 0°C y se adicionó, gota a gota, una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (89%, 283 mg, 1'5 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Pasada una hora en agitación a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con polaridad creciente (hexano:AcOEt) obteniéndose 74 mg (35 % a partir de **33**) del compuesto **34**.

MÉTODO 2

Una solución de **32** (1'3 g, 3'2 mmol) en 20 ml de cloruro de CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C y, gota a gota, se añadió una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (89%, 1'35 g, 2'2 equivalentes) en CH₂Cl₂ anhidro y se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Pasadas 3 horas se evaporó el disolvente y el crudo se disolvió en tolueno anhidro. La solución se llevó a la temperatura de reflujo y se agitó durante tres horas más. Una vez evaporado el disolvente, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt) obteniéndose 408 mg (41%) del compuesto **34**.

34:

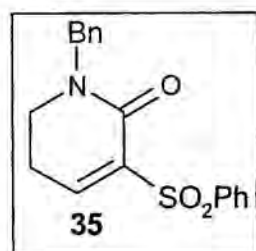


- IR (NaCl): 1652 cm^{-1} (C=O); 1613 cm^{-1} (C=C).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'44-2'53 (m, 1H, 5-Hec); 2'66 (ddd, $J = 18'4, 8'4$ y $3'6$ Hz, 1H, 5-Hax); 3'27 (dd, $J = 8$ y $6'2$ Hz, 2H, 6-H); 4'47 y 4'58 (2d, $J = 14'2$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'06-7'09 (m, 2H, Ph-H); 7'24-7'26 (m, 3H, Ph-H); 7'32 (t, $J = 4$ Hz, 1H, 4-H); 7'46-7'49 (m, 3H, SOPh-H); 7'81-7'85 (m, 2H, SOPh-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 24'2 (5-C); 44'0 (6-C); 49'3 (CH_2Ph); 125'6 (4-C); 127'6, 127'7, 128'6, 129'0 (Ph-C); 131'2 (C-*o*-SOPh); 136'2 (C-*p*-SOPh); 138'2 (3-C); 141'2 (C-*ipso*-Bn); 143'9 (C-*ipso*-SOPh); 160'7 (2-C).
- EM m/e (%): 311 (M^+ , 45); 294 (12); 91 (100); 77 (11); 65 (21); 51 (24).

1-Bencil-3-(fenilsulfonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (35).

Una disolución del compuesto **34** (110 mg, 0'35 mmol) en 5 ml de metanol se enfrió a 0°C y poco a poco se le añadió una solución de 650 mg de OXONE[®] en 5 ml de agua destilada. La suspensión así formada se agitó durante 10 minutos a 0°C y 6 horas más a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo repetidamente con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y evaporaron obteniéndose un producto crudo que se cristalizó de éter rindiendo 88 mg (77%) del compuesto esperado **35**.

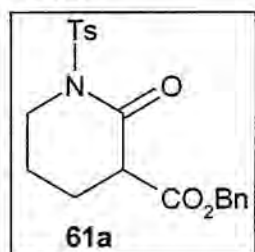
35:



- IR (NaCl): 1660 cm^{-1} (C=O); 1307 y 1154 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'58 (td, $J = 7$ y $4'4$ Hz, 2H, 5-H); 3'32 (t, $J = 6'8$ Hz, 2H, 6-H); 4'54 (s, 2H, CH_2Ph); 7'18 (m, 2H, Ph-H); 7'25-7'31 (m, 3H, Ph-H); 7'50-7'62 (m, 3H, $\text{SO}_2\text{Ph-H}$); 7'88 (t, $J = 4'4$ Hz, 1H, 4-H); 8'06-8'10 (m, 2H, $\text{SO}_2\text{Ph-H}$).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 24'4 (5-C); 43'5 (6-C); 49'4 (CH_2Ph); 127'7, 128'0, 128'6 y 128'9 (Ph-C); 133'4 (4-C); 136'2 (C-*orto*- SO_2Ph); 137'5 (C-*ipso*-Bn); 139'9 (C-*ipso*- SO_2Ph); 148'7 (3-C); 158'9 (2-C).
- EM m/e (%): 327 (M^+ , 6); 262 (35); 186 (33); 91 (100); 77 (17); 65 (20); 51 (14).

3-(Benciloxycarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (61a).

Una disolución de la piperidona tosilada **2a** (1 g, 3'94 mmol) en 40 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C y se adicionó LDA 1'5 M (5'2 ml, 7'8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de mantener la reacción una hora a -78°C , se añadieron 0'6 ml (3'9 mmol) de cloruro de benciloxycarbonilo y se agitó durante 3 horas a -78°C . A continuación se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con éter etílico, lavando las fases orgánicas con una disolución acuosa saturada de NaCl. Una vez secadas las fases orgánicas con sulfato sódico anhidro y evaporadas, se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 3:7) para proporcionar 700 mg (49%) del producto deseado **61a**.

61a:

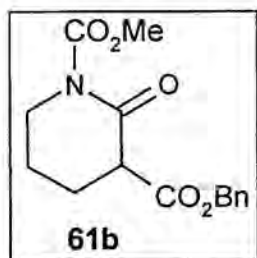
- IR (NaCl): 1741 cm^{-1} (C=O éster); 1695 cm^{-1} (C=O lactama); 1354 cm^{-1} y 1170 cm^{-1} (S=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'8-2'2 (m, 4H, 4-H y 5-H); 2'41 (s, 3H, Me); 3'45 (dd, $J = 7'5$ y $6'5\text{ Hz}$, 1H, 3-H); 3'8-4'01 (m, 2H, 6-H); 5'10 (s, 2H, PhCH₂); 7'30 (m, 7H, Ts-*m*-H y Ph-H); 7'89 (d, $J = 8'4\text{ Hz}$, 2H, Ts-*o*-H).
- ¹³C-RMN (75 MHz): 20'9 (5-C); 21'2 (Me); 23'8 (4-C); 46'1 (6-C); 50'4 (3-C); 66'7 (Ph-CH₂); 127'5, 127'9, 128'1, 128'2, 129'0 (Ph-C); 134'9 (Ph-*ipso*-C); 135'2 (Ts-*p*-C); 144'5 (Ts-*ipso*-C); 166'0, 168'6 (2-C y COOBn).
- EM m/e (%): 387 (M⁺, 0'1); 232 (22); 214 (24); 186 (29); 91 (100); 65 (25).

3-(Benciloxycarbonil)-1-(metoxycarbonil)-2-piperidona (61b).

Una disolución de la *N*-metoxycarbonil-2-piperidona (**2b**) (5'1 g, 32'4 mmol) en 40 ml de THF anhidro se enfrió a -78°C y, bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió, gota a gota, una solución de LDA 1'5 M (43'3 ml, 64'8 mmol) en 20 ml de THF anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación a esta temperatura durante una hora, a continuación se adicionó cloroformiato de bencilo (4'6 ml, 32'4 mmol) y al cabo de tres horas más de agitación a -78°C , se vertió sobre agua para finalizar la reacción. Las fases acuosas se extrajeron con éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice

(hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose el compuesto deseado **61b** (4'3 g) con un rendimiento del 47%.

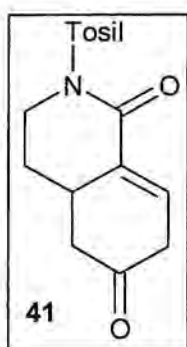
61b:



- IR (NaCl): 1780 cm^{-1} , 1745 y 1725 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'74-2'01 (m, 2H, 4-H); 2'04-2'27 (m, 2H, 5-H); 3'54 (dd, $J = 8'2$ y $6'8$ Hz, 1H, 3-H); 3'74 (t, $J = 6'2$ Hz, 2H, 6-H); 3'86 (s, 3H, OMe); 5'18 y 5'23 (2d, $J = 12'3$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'35 (m, 5H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 20'6 (4-C); 23'8 (5-C); 45'9 (6-C); 51'2 (3-C); 53'9 (OMe); 67'1 (CH_2Ph); 127'9, 128'5, 128'4 (Ph-C); 135'2 (Ph-*ipso*-C); 154'5 (CO_2Me); 167'2 y 169'3 (2-C y CO_2Bn).
- EM m/e (%): 291 (M^+); 157 (93); 125 (31); 114 (11); 91 (100); 69 (15); 65 (18); 59 (17); 55 (18).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 61'85%; H, 5'88%; N, 4'81%.
Obtenido: C, 61'70%; H, 5'79%; N, 4'53%.

Reacción de Diels-Alder de la 1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (4a) con el dieno de Danishefsky

A una disolución de la dihidropiridona **4a** (500 mg, 1'98 mmol) en 15 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se adicionó el dieno de Danishefsky (1'34 ml, 6'94 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo (176-177°C) durante 6 horas. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en 50 ml de THF anhidro, se enfrió a 0°C y se adicionó ácido canfosulfónico (300 mg). La mezcla se dejó en agitación una hora a 0°C, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Se secaron las fases orgánicas con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash (SiO₂, éter etílico) y se obtuvieron 217 mg (34%) de un sólido que se identificó como el aducto **41**.

1,6-Dioxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroisoquinolina (41):

- IR (KBr): 1716 cm^{-1} (cetona) 1679 y 1678 cm^{-1} (C=O lactama y C=C); 1347 y 1174 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'65 (qd, $J = 12'7$ y $4'2$ Hz, 1H, 4-Hax); 2'09 (m, 1H, 4-Hec); 2'15 (dd, $J = 14'6$ y $12'4$ Hz, 1H, 5-Hax); 2,44 (s, 3H, Me); 2'54 (dd, $J = 14'7$ y $4'5$ Hz, 1H, 5-Hec); 2'67-2'82 (m, 1H, 4a-H); 3'00 (dd, $J = 23'4$ y $3'1$ Hz, 1H, 7-H); 3'07 (ddd, $J = 23'1$, 4'8 y 2'5 Hz, 1H, 7-H); 3'58 (td, $J = 12'7$ y $2'9$ Hz, 1H, 3-Hax); 4'39 (ddd, $J = 12'7$, 4'2 y 3 Hz, 1H, 3-Hec); 7'08 (m, 1H, 8-H); 7'24 (d, $J = 8'0$ Hz, 2H, Ts-*m*-H); 7'83 (d, $J = 8'3$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'5 (MeTs); 29'8 (4-C); 34'1 (4a-C); 40'0 (7-C); 44'4 (5-C); 45'5 (3-C); 128'4 (Ts-*m*-C); 129'2 (Ts-*o*-C); 131'5 (8a-C); 135'8 (Ts-*ipso*-C); 136'8 (8-C); 144'8 (Ts-*p*-C); 161'8 (1-C); 206'2 (6-C).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$: C, 60'17%; H, 5'37%; N, 4'39%; S, 10'04%. Obtenido: C, 59'65%; H, 5'27%; N, 4'18%; S, 9'62%.
- Pf (Et_2O): 156-159°C.

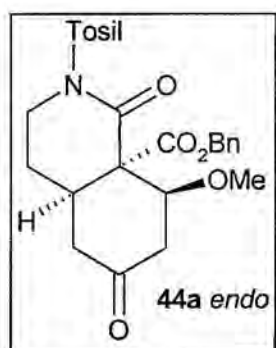
Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-1-(*p*-toluensulfonil)-2(1*H*)-piridona (6a) y el dieno de Danishefsky**MÉTODO 1**

A una disolución de la dihidropiridona **6a** (500 mg, 1'29 mmol) en 10 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se adicionó el dieno de Danishefsky (0'89 ml, 4'5 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante una hora. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en 50 ml de THF anhidro, se enfrió a 0°C y se adicionó ácido canfosulfónico (300 mg, 1'29 mmol). La mezcla se dejó en agitación una hora a 0°C, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. Se secaron las fases orgánicas con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 35:65) y se obtuvieron 250 mg (40%) del diastereómero **44a** *endo* y 115 mg (18%) del diastereómero **44a** *exo*.

MÉTODO 2

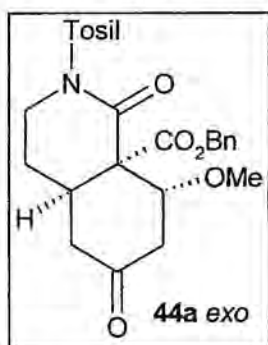
A una disolución de la dihidropiridona **6a** (500 mg, 1'29 mmol) en 10 ml de benceno anhidro, se adicionó el dieno de Danishefsky (0'5 ml, 2'6 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante media hora. A continuación se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 50 ml de THF anhidro, se enfrió a 0°C y se adicionó ácido canfosulfónico (300 mg, 1'29 mmol). La mezcla se dejó en agitación una hora y media a 0°C, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 25:75) y se obtuvieron 250 mg del diastereómero **44a endo** (41 %) y 170 mg del producto desmetoxilado **45a** (30%). También se aislaron 55 mg (8%) del compuesto intermedio **43**

(4aRS,8SR,8aSR)-8a-(Benziloxicarbonil)-8-metoxi-1,6-dioxo-2-(p-toluen-sulfonil)perhidroisoquinolina (**44a endo**)



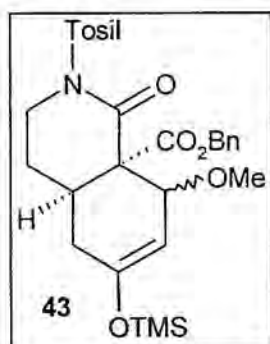
- IR (KBr): 1744 cm⁻¹ y 1724 cm⁻¹ (C=O); 1679 cm⁻¹ (C=O lactama); 1359 cm⁻¹ y 1174 cm⁻¹ (S=O).
- ¹H-RMN (200 MHz): 1'97 (m, 1H, 4-Hax); 2'22 (m, 1H, 4-Hec); 2'28 (dd, *J* = 15 y 6 Hz, 1H, 5-Hax); 2'41 (ddd, *J* = 15, 3 y 1'2 Hz, 1H, 5-Hec); 2'41 (s, 3H, MeTs); 2'65 (ddd, *J* = 15'4, 3 y 1'2 Hz, 1H, 7-Hec); 2'83 (m, 1H, 4a-H); 2'82 (s, 3H, OMe); 2'83 (dd, *J* = 16 y 3'6 Hz, 1H, 7-Hax); 3'90 (ddd, *J* = 12'6, 8'8 y 4'5 Hz, 1H, 3-Hax); 4'09 (dt, *J* = 12'7 y 5 Hz, 1H, 3-Hec); 4'29 (td, *J* = 2'8 y 1 Hz, 1H, 8-Hec); 5'20 y 5'05 (2d, *J* = 12'3 Hz, 1H cada uno, PhCH₂); 7'2-7'4 (m, 7H, Ph-H y Ts-*m*-H); 7'89 (d, *J* = 8'3 Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 21'6 (MeTs); 26'4 (4-C); 36'7 (4a-C); 41'4 (7-C); 42'5 (5-C); 44'6 (3-C); 57'6 (OMe); 59'0 (8a-C); 67'8 (CH₂Ph); 82'7 (8-C); 127'9 (Ts-*o*-C); 128'5, 128'6, 128'7, 129'1 (Ph-C); 134'9 (Ts-*p*-C); 135'8 (Ph-*ipso*-C); 144'7 (Ts-*ipso*-C); 167'2 (CO₂Bn); 169'4 (1-C); 207'2 (6-C).
- EM m/e (%): 286 (6); 256 (23); 91 (100); 65 (12).
- P.f. (Et₂O): 90°- 91°C.
- Análisis elemental calculado para C₂₅H₂₇O₇NS: C, 61'84%; H, 5'60%; N, 2'88%; S, 6'60%. Obtenido: C, 61'84%; H, 5'76%; N, 2'70%; S, 6'55%.

(4aRS,8RS,8aSR)-8a-(Benziloxicarbonil)-8-metoxi-1,6-dioxo-2-(p-toluen-sulfonil)perhidroisoquinolina (44a exo):



- IR (KBr): 1729, 1720 y 1702 cm^{-1} (C=O); 1359 cm^{-1} y 1174 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'64 (dtd, $J = 14'5, 7$ y $3'2$ Hz, 1H, 4-H); 1'97 (t, $J = 14$ Hz, 1H, 5-Hax); 2'34 (ddd, $J = 14'6, 5'3$ y 2 Hz, 1H, 5-Hec); 2'41 (s, 3H, MeTs); 2'43 (dd, $J = 15'5$ y 3 Hz, 1H, 7-Hax); 2'51 (m, 1H, 4-H); 2'58 (ddd, $J = 15'5, 3$ y 2 Hz, 1H, 7-Hec); 3'00 (s, 3H, OCH_3); 3'23 (m, 1H, 4a-H); 3'55 (ddd, $J = 13'6, 7'7$ y $6'2$ Hz, 1H, 3-Hax); 4'14 (dt, $J = 13'6$ y $6'2$ Hz, 1H, 3-Hec); 4'38 (t, $J = 3$ Hz, 1H, 8-H); 5'24 y 4'96 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, PhCH_2); 7'20-7'35 (m, 7H, Ph-H); 7'86 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'7 (MeTs); 26'4 (4-C); 31'6 (4a-C); 40'4 (5-C); 42'1 (7-C); 44'1 (3-C); 56'9 (OMe); 60'3 (8a-C); 67'8 (PhCH_2); 80'6 (8-C); 128'3 (Ts-*o*-C); 128'5, 128'6, 129'4 (Ph-C y Ts-*m*-C); 134'9 (Bn-*ipso*-C); 135'1 (Ts-*p*-C); 145'3 (Ts-*ipso*-C); 166'6 y 166'6 (1-C y CO_2Bn); 206'2 (6-C).
- EM m/e (%): 350 (7); 91 (100); 65 (12); 57 (10); 55 (10).
- P.f. (Et_2O): 150°-151°C.
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{NS}$: C, 61'84%; H, 5'60%; N, 2'88%; S, 6'60%. Obtenido: C, 61'89%; H, 5'69%; N, 2'89%; S, 6'60%.

cis-8a-(Benziloxicarbonil)-8-metoxi-1-oxo-2-(p-toluensulfonil)-6-(trimetil-sililoxi)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (43):



- IR (KBr): 1735 y 1687 cm^{-1} (C=O); 1366 cm^{-1} y 1177 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 0'13 (m, 9H, Me-TMS); 1'65-1'69 (dm, $J = 12'5$ Hz, 1H, 4-H); 1'84 (d, $J = 15'6$ Hz, 1H, 5-Hax); 1'98 (dd, $J = 15'6$ y $4'7$ Hz, 1H, 5-Hec); 2'40 (s, 3H, Me-Ts); 2'51-2'66 (m, 1H, 4a-H); 2'67-2'75 (m, 1H, 4-H); 2'82 (s, 3H, OMe); 3'86 (td, $J = 12'1$ y $5'5$ Hz, 1H, 3-Hax); 4'13 (m, 1H, 3-Hec); 4'31 (d, $J = 5'2$ Hz, 1H, 8-H); 4'99 (d, $J = 12'4$ Hz, 1H, CH_2Ph); 5'08-5'16 (m, 1H, 7-H); 5'22 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2Ph); 7'26-7'31 (m, 7H, Ph-H); 7'89 (d, $J = 7'8$ Hz, 2H, Ts-*o*-C).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 0'2 (Me-TMS); 21'6 (Ts-Me); 24'6 (4-C); 32'7 (4a-C); 33'1 (5-C); 46'3 (3-C); 57'6 (OMe); 59'2 (8a-C); 67'4 (CH_2Ph); 76'0 (8-C); 100'9 (7-C);

128'1, 128'3, 128'5, 128'0 y 129'0 (Ph-C); 135'7 (Ts-*p*-C); 136'1 (Bn-*ipso*-C); 144'4 (Ts-*ipso*-C); 150'2 (6-C); 167'5 y 168'8 (1-C y CO₂Bn).

- Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₅O₇NSSi: C, 61'14%; H, 6'19%; N, 2'46%; S, 5'63%. Obtenido: C, 60'53%; H, 6'46%; N, 2'55%; S, 5'19%.

***cis*-8a-(Benziloxicarbonil)-1,6-dioxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidroisoquinolina (45a):**



- IR (KBr): 1739 cm⁻¹, 1687 cm⁻¹ y 1676 cm⁻¹ (C=O); 1354 cm⁻¹ y 1167 cm⁻¹ (S=O).
- ¹H-RMN (200 MHz): 1'85 (dtd, *J* = 14, 10 y 5 Hz, 1H, 4-Hax); 2'05 (dq, *J* = 14 y 4'5 Hz, 1H, 4-Hec); 2'29 (dd, *J* = 17 y 6 Hz, 1H, 5-H); 2'43 (s, 3H, Me); 2'47 (dd, *J* = 17 y 5 Hz, 1H, 5-H); 2'97 (m, 1H, 4a-H); 3'75 (ddd, *J* = 13, 9 y 4'5 Hz, 1H, 3-Hec); 4'19 (dt, *J* = 13 y 5 Hz, 1H, 3-Hax); 5'06 y 5'17 (2d, *J* = 12 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 6'14 y 6'77 (2d, *J* = 10 Hz, 1H cada uno, 7-H y 8-H); 7'3 (m, 8H, Ph-H y Ts-*m*-H); 7'88 (d, *J* = 8'4 Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 21'8 (Me); 26'0 (4-C); 36'5 (4a-C); 39'9 (5-C); 45'1 (3-C); 68'4 (CH₂Ph); 77'7 (8a-C); 127'9, 127'9, 128'7, 129'5 (Ph-C); 130'6 (8-C); 143'9 (Ts-*p*-C), 145'3 (Ts-*ipso*-C); 168'3 y 168'5 (CO₂Bn y 1-C); 200'0 (6-C).
- P.f. (Et₂O): 159°-161°C.
- Análisis elemental calculado para C₂₄H₂₃O₆NS: C, 63'56%; H, 5'11%; N, 3'09%; S, 7'07%. Obtenido: C, 63'57%; H, 5'21%; N, 3'28%; S, 6'98%.

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benziloxicarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6b) con el dieno de Danishefsky

MÉTODO 1

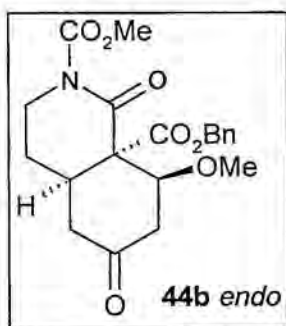
A una disolución de la dihidropiridona **6b** (500 mg, 1'73 mmol) en 8 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se añadió el 1-metoxi-3-(trimetilsililo)-1,3-butadieno (0'7 ml, 3'5 mmol) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. El *p*-cimeno se destiló a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 6 ml de THF anhidro y se enfrió a 0°C. A continuación se adicionó ácido canfosulfónico (140 mg) a la disolución y se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Finalmente se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃

anhidro, se evaporó el THF y las fases acuosas se extrajeron con AcOEt, se secaron y evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2). Así, se aislaron dos productos, 100 mg de **44b endo** y 130 mg de **45b** (36% de rendimiento total), que se identificaron por sus datos espectroscópicos.

MÉTODO 2

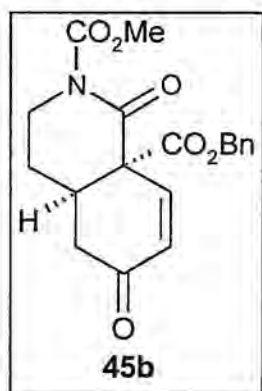
A una disolución de la dihidropiridona **6b** (510 mg, 1'76 mmol) en 10 ml de benceno anhidro se añadió 1-metoxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (0'7 ml, 3'5 mmol) y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante dos horas. El benceno se destiló a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en THF anhidro, se adicionaron 410 mg (1'77 mmol) de ácido canfosulfónico y se dejó reaccionar durante una hora a 0°C. Seguidamente se adicionó una solución acuosa saturada de NaHCO₃ anhidro, las fases acuosas se extrajeron con AcOEt, se secaron y evaporaron. El producto obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt 8:2) obteniéndose dos productos, 122 mg (17%) de **44b endo** y 390 mg (62%) de **45b**.

(4aRS, 8SR, 8aSR)-8a-(Benciloxycarbonil)-8-metoxi-2-(metoxicarbonil)-1,6-dioxoperhidroisoquinolina (**44b endo**):



- IR (NaCl): 1775 cm⁻¹ y 1725 cm⁻¹ (C=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'92 (dq, *J* = 11 y 4 Hz, 1H, 4-H), 2'15 (m, 1H, 4-H), 2'32 (dd, *J* = 15 y 6 Hz, 1H, 5-Hax), 2'46 (ddd, *J* = 15, 6'3 y 1'1 Hz, 1H, 5-Hec); 2'76 (ddd, *J* = 16, 3 y 1'1 Hz, 1H, 7-Hec); 2'81 (m, 1H, 4a-H); 2'91 (dd, *J* = 16 y 3'4 Hz, 1H, 7-Hax); 3'26 (s, 3H, OMe); 3'71 (ddd, *J* = 13, 9 y 5 Hz, 1H, 3-Hec); 3'87 (m, 1H, 3-Hax), 3'89 (s, 3H, CO₂Me), 4'51 (td, *J* = 3'2 y 1 Hz, 1H, 8-H), 5'20 y 5'24 (2d, *J* = 12 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph), 7'35 (m, 5H, Ph).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 25'6 (4-C), 36'6 (4a-C), 41'3 (7-C), 42'5 (5-C), 44'6 (3-C), 54'0 (CO₂Me), 57,9 (OMe), 59'6 (8a-C), 67'6 (CH₂Ph), 82'6 (8-C), 127'9, 128'4, 128'5 (Ph-C), 134'9 (Ph-*ipso*-C), 154'4 (CO₂Me), 167'9 y 169'8 (1-C y CO₂Bn).
- Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₃NO₇: C, 61,69%; H, 5'95%; N, 3'60%. Obtenido: C, 61'59%; H, 6'03%; N, 3'53%.

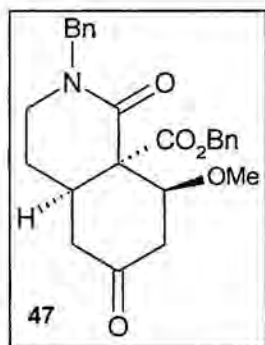
***cis*-8a-(Benciloxycarbonil)-2-(metoxicarbonil)-1,6-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidroisoquinolina (45b):**



- IR (NaCl): 1780 cm^{-1} y 1720 cm^{-1} (C=O ester) y 1690 cm^{-1} (C=O lactama).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'91 (m, 2H, 4-H); 2'34 (dd, $J = 16.5$ y 6 Hz, 1H, 5-H); 2'51 (dd, $J = 16$ y 5 Hz, 5-H); 3'05 (m, 1H, 4a-H); 3'59 (ddd, $J = 13, 10.7$ y 4'5 Hz, 1H, 3-H); 3'88 (s, 3H, OMe); 3'97 (dt, $J = 13$ y 4'7 Hz, 1H, 3-H); 5'23 y 5'27 (2d, $J = 12.2$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 6'19 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 7-H); 6'93 (dd, $J = 10$ y 1'1 Hz, 1H, 8-H); 7'34 (m, 5H, Ph).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 25'3 (4-C); 36'3 (4a-C); 39'9 (5-C); 45'1 (3-C); 54'2 (OMe); 54'9 (8a-C); 68'3 (CH_2Ph); 127'9, 128'9 (Ph-C); 130'3 (7-C); 134'6 (Ph-*ipso*-C); 144'4 (8-C); 154'1 (CO_2Me); 167'0 y 168'7 (CO_2Bn y 1-C); 195'4 (6-C).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 63'86%; H, 5'36%; N, 3'92%.
Obtenido: C, 63'60%; H, 5'40%; N, 3'78%.

Reacción de Diels-Alder entre la 1-bencil-3-(benciloxycarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (31) y el dieno de Danishefsky

A una disolución de la dihidropiridona **31** (250 mg, 0'7 mmol) en 15 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se adicionó el dieno de Danishefsky (0'27 ml, 1'4 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (éter etílico) y se obtuvieron 130 mg de una mezcla de compuestos de la que únicamente se aislaron 15 mg (5%) de un solo diastereómero del compuesto **47**, que se caracterizó por sus datos espectroscópicos como **47** *endo* y trazas de **48**, resultante de la eliminación del grupo metoxilo y formación del doble enlace.

(4aRS, 8SR, 8aSR)-2-Bencil-8a-(benciloxicarbonil)-8-metoxi-1,6-dioxoperhidroisoquinolina (47 endo):

- IR (KBr): 1735, 1687 y 1645 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'7 (dq, $J = 13'5$ y $4'4$ Hz, 1H, 4-Hec); 2'09-2'19 (m, 1H, 4-Hax); 2'33 (m, 2H, 5-H); 2'77 (dm, $J = 16$ Hz, 1H, 7-Hec); 2'92-3'02 (m, 1H, 4a-H); 2'97 (dd, $J = 16$ y 4 Hz, 1H, 7-Hax); 3'25-3'30 (m, 2H, 3-H); 3'30 (s, 3H, OMe); 4'46 y 4'85 (2d, $J = 15$ Hz, 1H cada uno, NCH_2Ph); 4'59-4'61 (m, 1H, 8-H); 5'23 y 5'29 (2d, $J = 11'5$ Hz, 1H cada uno, OCH_2Ph); 7'23-7'38 (m, 10H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 25'5 (4-C); 37'8 (4a-C); 40'6, 41'9 y 43'4 (3-C, 5-C y 7-C); 50'6 (NCH_2Ph); 57'9 (OMe); 67'6 (OCH_2Ph); 68'1 (8a-C); 82'7 (8-C); 127'6 y 128'7 (Ph-C); 136'6 y 135'9 (Ph-*ipso*-C); 166'4 y 170'8 (1-C y CO_2Bn); 208'2 (6-C).

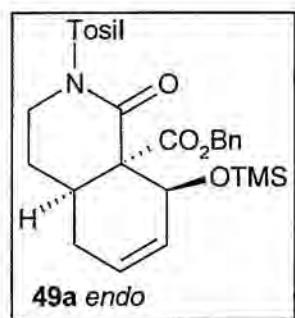
Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-1-(*p*-toluensulfonil)-2(1*H*)-piridona (6a) y el 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno.**MÉTODO 1**

A una disolución de la dihidropiridona **6a** (500 mg, 1'29 mmol) en 10 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se le añadió (*E*)-1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (0'78 ml, 4'5 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, se disolvió el residuo en 50 ml de THF anhidro, se enfrió a 0°C y se adicionó ácido canfosulfónico (300 mg, 1'29 mmol). La mezcla se dejó en agitación 1 hora a 0°C, se le adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 15:85) obteniéndose 190 mg (28%) de un sólido, mezcla de dos diastereómeros **49a endo** y **exo** (3:2). También se aislaron trazas de la 1-tosildihidropiridona **2a** y su isómero **46**. El diastereómero **49a endo** se separó por cristalización de éter.

MÉTODO 2

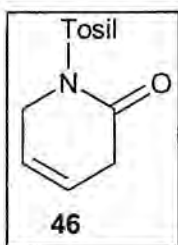
Una suspensión de ZnBr_2 (164 mg, 0.73 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C y se le adicionó el dienófilo **6a** (320 mg, 0.8 mmol) disuelto en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Pasados cinco minutos, se añadió el (*E*)-1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (0.7 ml, 4.2 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Transcurridos 30 minutos, se adicionó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice, (CH_2Cl_2 :MeOH 1%), obteniéndose junto al producto deseado **49a** (27 mg, 4%, 1:1 *endo:exo*), 266 mg (50%) de un compuesto que se identificó como el aldehído **50a**.

(4aSR, 8SR, 8aSR)-8a-(Benciloxycarbonil)-1-oxo-2-(*p*-toluensulfonil)-8-(trimetilsililoxi)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (49a-*endo*):



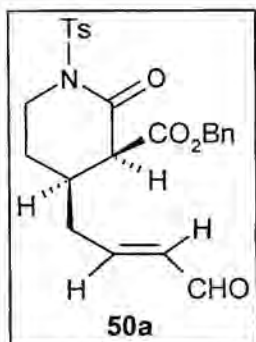
- IR (KBr): 1747 cm^{-1} (C=O éster); 1676 cm^{-1} (C=O lactama); 1345 cm^{-1} y 1163 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 0.07 (s, 9H, MeSi); 1.64 (m, 1H, 4-H); 1.97 (m, 2H, 5-H); 2.40 (s, 3H, MeTs); 2.62 (dm, $J = 13.5\text{ Hz}$, 1H, 4a-H); 2.73 (m, 1H, 4H); 3.85 (td, $J = 11.5$ y 6 Hz , 1H, 3-Hax); 4.03 (ddd, $J = 11.7$ y 1.5 Hz , 1H, 3-Hec); 4.75 (d, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H, 8-H); 5.09 y 4.96 (2d, $J = 12.5\text{ Hz}$, 1H cada uno, PhCH_2); 5.67 (dt, $J = 10.3$ y 3.8 Hz , 1H, 6-H); 5.78 (ddt, $J = 10.2$, 4.5 y 2.2 Hz , 1H, 7-H); 7.13-7.34 (m, 7-H, Ph-H y Ts-*m*-H); 7.93 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50.3 MHz): -0.1 (MeSi); 21.6 (MeTs); 23.7 (4-C); 27.6 (5-C); 31.7 (4a-C); 46.1 (3-C); 60.2 (8a-C); 65.9 (8-C); 67.2 (Ph-CH_2); 124.8 (6-C); 127.0 (7-C); 127.8, 128.1, 128.4, 128.9, 129.1 (Ph-CH); 135.1 (Ts-*ipso*-C); 135.3 (Ph-*ipso*-C); 144.4 (Ts-*p*-C); 168.4 y 169.4 (CO_2Bn y 1-C)
- EM m/e (%): 97 (45), 96 (39); 91 (51); 83 (60); 82 (41); 71 (51); 69 (75); 57 (100); 55 (81).
- P.f. (Et_2O): 176° - 178°C .
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{NSSi}$: C, 61.45%; H, 6.30%; N, 2.65%; S, 6.08%. Obtenido: C, 61.55%; H, 6.31%; N, 2.60%; S, 6.07%.

1-(*p*-Toluensulfonil)-3,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (46):



- IR (KBr): 1692 cm^{-1} y 1682 cm^{-1} (C=O y C=C); 1350 y 1167 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 2'43 (s, 3H, Me); 3'00 (dd, $J = 3'7$ y 1'7 Hz, 2H, 3-H); 4'49 (dd, $J = 3'7$, 1'7 Hz, 2H, 6-H); 5'71 (m, 1H, 4-H); 5'85 (m, 1H, 5-H); 7'32 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*m*-H); 7'94 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'5 (Me); 34'0 (3-C); 47'4 (6-C); 120'8, 121'3 (4-C, 5-C); 128'7 (Ts-*o*-C); 129'2 (Ts-*m*-C); 135'5 (Ts-*ipso*-C); 144'0 (Ts-*p*-C); 167'2 (2-C).
- EM m/e (%): 252 (M^+-1 , 0'5); 187 (50); 133 (54); 107 (36); 91 (100); 65 (52); 54 (58).
- P.f. (Et_2O): 142°-144°C.
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: C, 57'35%; H, 5'21%; N, 5'57%; S, 12'76%. Obtenido: C, 57'37%; H, 5'35%; N, 5'38%; S, 12'60%.

***trans*-3-(Benciloxicarbonil)-4-[4'-oxo-(*E*)-2'-butenil]-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (50a):**



- ^1H -RMN (300 MHz): 1'63 (m, 1H, 5-H); 1'93-2'5 (m, 4H, 4-H, 1'-H y 5-H); 2'39 (s, 3H, TsMe); 3'18 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 3-H); 3'61 (m, 1H, 6-H); 3'98 (m, 1H, 6-H); 5'43 (m, 2H, CH_2Ph); 6'50 (m, 1H, 3'-H); 6'81 (m, 1H, 2'-H); 7'27 (d, $J = 7'6$ Hz, 2H, Ts-*m*-H); 7'88 (d, $J = 7'6$ Hz, 2H, Ts-*o*-H); 9'47 (d, $J = 7'7$ Hz, 1H, CHO).

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-1-(metoxicarbonil)-2(1*H*)-piridona (6b) con el 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno.

MÉTODO 1

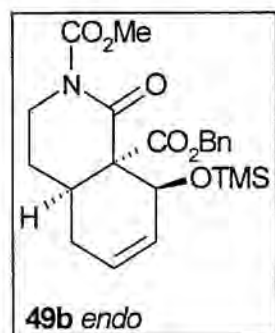
A una solución de la dihidropiridona **6b** (500 mg, 1'73 mmol) en 8 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se añadió el (*E*)-1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (1 ml, 5'7 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a la temperatura de reflujo

durante dos horas y media. A continuación se destiló el *p*-cimeno a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 7:3). Así se aislaron dos productos de adición **49b endo** y **49b exo** (230 mg, 31% de rendimiento en conjunto), en una proporción aproximada 1:1, que se identificaron por sus datos espectroscópicos.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0'5 ml de EtAlCl₂ (1 M en hexano) en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La solución se enfrió a -20°C y se le adicionó el dienófilo **6b** (289 mg, 1 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. A continuación se añadió (*E*)-1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (0'35 ml, 2 mmol) y transcurridos quince minutos, se elevó la temperatura a 0°C, se adicionaron 1'5 ml más de EtAlCl₂ en 7 ml de tolueno anhidro y se agitó durante una hora a la misma temperatura. Después de media hora más a temperatura ambiente, se añadió agua y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron. El residuo resultante se cromatografió en columna flash en gel de sílice, (CH₂Cl₂-MeOH 5%), obteniéndose 167 mg (47%) del aldehído puro **50b** que se identificó por sus datos espectroscópicos.

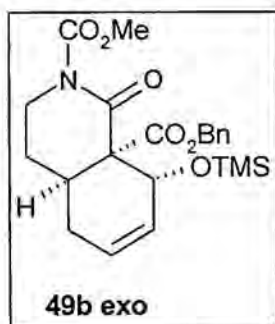
(4aSR, 8SR, 8aSR)-8a-(Benciloxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-1-oxo-8-(trimetilsililoxi)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (49b endo):



- IR (NaCl): 1777, 1739 y 1725 cm⁻¹ (C=O).
- ¹H-RMN (300 MHz); 0'08 (s, 9H, OTMS), 1'54 (m, 1H, 4-H), 1'95 (s ancho, 2H, 5-H), 2,66 (m, 2H, 4-H y 4a-H), 3'61 (m, 1H, 3-Hax), 3'86 (s, 3H, OCH₃), 3'75 (m, 1H, 3-Hec), 4'85 (d, *J* = 5 Hz, 1H, 8-H), 5'23 y 5'28 (2d, *J* = 12'4 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph), 5'69 (m, 1H, 6-H), 5'79 (m, 1H, 7-H), 7'25 (s, 5H, Ph).
- ¹³C-RMN (75'4 MHz); 0'1 (OTMS), 23'5 (4-C), 27'8 (5-C), 32'1 (4a-C), 46'2 (3-C), 53'8 (OMe), 60'7 (8a-C), 66'5 (8-C), 67'1 (CH₂-Ph), 124'8 (7-C), 127'1 (6-C), 128'1, 128'2, 128'4 y 135'6 (Ph-C), 155'2(CO₂Me), 169'2 y 170'1 (1-C y CO₂Bn).

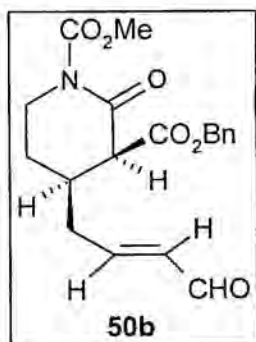
- EM m/e (%): 416 (32); 297 (20); 296 (95); 280 (47); 264 (31); 192 (17); 142 (37); 91 (100); 77 (12); 65 (22).
- Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₉NO₆Si: C, 61'23%; H, 6'77%; N,3'25%. Obtenido: C, 61'40%; H, 6'88%; N, 3'28%.

(4aRS, 8SR, 8aRS)-8a-(Benciloxycarbonil)-2-(metoxycarbonil)-1-oxo-8-(trimetil-sililoxi)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (49b exo):



- IR (NaCl): 1752 y 1725 cm⁻¹ (C=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 0'08 (s, 9H, OTMS), 1'56 (dtd, *J* = 13, 6'5 y 1 Hz, 1H, 4-H), 1'79 (dd, *J* = 18 y 12 Hz, 1H, 5-Hax), 2'24 (dt, *J* = 18 y 6 Hz, 1H, 5-Hec), 2'34 (dtd, *J* = 14, 7'5 y 4'5 Hz, 1H, 4-H), 2'92 (m, 1H, 4a-H), 3'03 (ddd, *J* = 14'5, 8 y 7'5 Hz, 1H, 3-Hax), 3'82 (s, 3H, OMe), 4'06 (ddd, *J* = 14'5, 8 y 4 Hz, 1H, 3-Hec), 5'00 (d, *J* = 4'4 Hz, 1H, 8-H), 5,08 y 5'29 (2d, *J* = 12'4 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph), 5'73 (m, 1H, 6-H), 5'81 (m, 1H, 7-H), 7'34 (s, 5H, Ph).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 0'3 (OTMS), 25'4 (4-C), 26'3 (4a-C), 30'5 (5-C), 41'7 (3-C), 54'0 (OMe), 61'5 (8a-C), 66'4 (8-C), 67'1 (CH₂Ph), 127'4 (6-C), 127'6 (7-C), 128'1 128'4 ,128'5 (Ph-C), 135'1 (Ph-*ipso*-C), 154'7 (CO₂Me), 167'9 y 168'1 (CO₂Bn y 1-C).
- EM m/e (%): 297 (12); 296 (60); 280 (18); 264 (24); 192 (12); 91 (100).
- Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₉NO₆Si: C, 61'23%; H, 6'77%; N,3'25%. Obtenido: C, 61'13%; H, 6'75%; N, 3'17%.

***trans*-3-(Benciloxycarbonil)-4-[4'-oxo-(*E*)-2'-butenil]-1-(metoxycarbonil)-2-piperidona (50b):**



- IR (NaCl): 1772 cm⁻¹ (C=O aldehído); 1727 cm⁻¹(C=O éster y carbamato); 1689 cm⁻¹ (C=O lactama).
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'55 (dtd, *J* = 14'1, 10'4 y 4'8 Hz, 1H, 5-Hax); 2'06 (dq, *J* = 14'1 y 4'5 Hz, 1H, 5-Hec); 2'29 (m, 1H, 1'-H); 2'39 (m, 1H, 1'-H); 2'54 (m, 1H, 4-H); 3'33 (d, *J* = 9'9 Hz, 1H, 3-H); 3'61 (ddd, *J* = 13'2, 10'7 y 4'1 Hz, 1H, 6-Hax); 3'87 (s, 3H, OMe); 3'90 (dt, *J* = 13'2 y 4'8 Hz, 1H, 6-Hec); 5'16 y 5'24 (2d, *J* =12'1 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 6'09 (ddt, *J* = 15'6,

- 7'7 y 1'2 Hz, 1H, 3'-H); 6'66 (ddd, $J = 15'3$, 8'1 y 6'8 Hz, 1H, 2'-H); 7'35 (m, 5H, Ph-H); 9'46 (d, $J = 7'7$ Hz, 1H, CHO).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 27'1 (5-C); 35'1 (4-C); 37'4 (1'-C); 44'7 (6-C); 54'3 (OMe); 57'4 (3-C); 67'6 (CH_2Ph); 128'5, 128'6, 128'6, (C-Ph); 131'0 (C-*ipso*-Ph); 135'4 (3'-C); 150'8 (CO_2Me); 152'4 (2'-C); 166'4 y 168'7 (CO_2Bn y 2-C); 193'1 (CHO).
 - EM m/e(%): 224 (25); 156 (54); 124 (16); 91 (100); 65 (12).
 - Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}\cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$: C, 62'25%; H, 5'99%; N, 3'82%. Obtenido: C, 62'53%; H, 6'09%; N, 3'52%.

Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-1-(*p*-toluensulfonil)-2(1*H*)-piridona (6a) y el 1-metoxi-1,3-butadieno.

MÉTODO 1

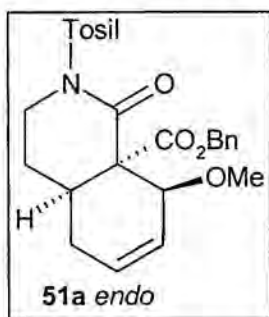
A una disolución de la dihidropiridona **6a** (500 mg, 1'29 mmol) en 10 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se le añadió una mezcla *cis:trans* (1:1) de 1-metoxi-1,3-butadieno (0'4 ml, 3'96 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 20:80) obteniéndose 293 mg (48%) de un sólido, mezcla de dos diastereómeros **51a** *endo* y *exo* en proporción 3:2. También se aislaron trazas de la 1-tosildihidropiridona **2a** y su isómero **46**. El diastereómero *endo* se aisló por cristalización de éter etílico.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una suspensión de bromuro de cinc (170 mg, 0'77 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió el dienófilo **6a** (300 mg, 0'77 mmol) disuelto en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Seguidamente se adicionaron 0'42 ml (3'8 mmol) de una mezcla *cis:trans* (1:1) de 1-metoxi-1,3-butadieno y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Finalmente se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO_2 , hexano:AcOEt, 70:30) obteniéndose 330 mg de una mezcla

de diastereómeros **51a** (89%, *endo:exo* 1:1). El diastereómero **51a endo** se separó por cristalización de éter etílico.

(4aSR,8SR,8aSR)-8a-(Benciloxicarbonil)-8-metoxi-1-oxo-2-(p-toluen-sulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (51a endo**):**



- IR (KBr): 1737 cm^{-1} (C=O éster); 1682 cm^{-1} (C=O lactama); 1357 y 1170 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'62 (dm, $J = 13'4$ Hz, 1H, 4-H); 1'93 (m, 2H, 5-H); 2'40 (s, 3H, MeTs); 2'48 (ddd, $J = 19, 12'3$ y 7 Hz, 1H, 4-H); 2'64 (dm, $J = 14$ Hz, 1H, 4a-H); 2'87 (s, 3H, OMe); 3'82 (td, $J = 12$ y 5'6 Hz, 1H, 3-Hax); 4'09-4'18 (m, 2H, 8-H y 3-Hec); 5'19 y 5'01 (2d, $J = 12'4$ Hz, 1H cada uno, PhCH_2); 5'70 (dt, $J = 10'2$ y 4 Hz, 1H, 6-H); 5'91 (ddt, $J = 10'2, 4'3$ y 2 Hz, 1H, 7-H); 7'21-7'35 (m, 7H, Ph-H); 7'90 (d, $J = 8'3$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'6 (TsMe); 24'0 (4-C); 27'7 (5-C); 31'7 (4a-C); 46'3 (3-C); 58'6 (OMe); 59'7 (8a-C); 67'3 (Ph- CH_2); 74'9 (8-C); 123'5 (6-C); 125'8 (7-C); 128'0, 128'3, 128'5, 128'8, 129'0, (Ph-C); 135'4 (Ts-*ipso*-C); 136'2 (Ph-*ipso*-C); 144'4 (Ts-*p*-C); 167'9 y 169'3 (CO_2Bn y 1-C)
- EM m/e (%): 470 (M^+ , 1); 321 (11); 270 (15); 240 (19); 187 (25); 91 (100); 84 (26); 65 (14).
- P.f. (Et_2O): 149°-151°C.
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NS}$: C, 63'95%; H, 5'80%; N, 2'98%; S, 6'83%. Obtenido: C, 63'86%; H, 5'83%; N, 2'98%; S, 6'79%.

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxicarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6b**) con el 1-metoxi-1,3-butadieno**

MÉTODO 1

A una disolución de **6b** (500 mg, 1'73 mmol) en 8 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se añadieron 0'15 ml (3'1 mmol) de 1-metoxi-1,3-butadieno (mezcla *cis:trans*, 1:1) y la mezcla se dejó calentar a la temperatura de reflujo durante cuatro horas. El *p*-cimeno se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 8:2). Así se aisló una mezcla de dos productos de cicloadición **51b endo** y **51b exo** (75 mg, 12%) en proporción

1:1, que no fue posible separar, junto con un producto mayoritario **52** *endo* (135 mg, 24%), procedente de la desprotección del nitrógeno piperidínico.

MÉTODO 2

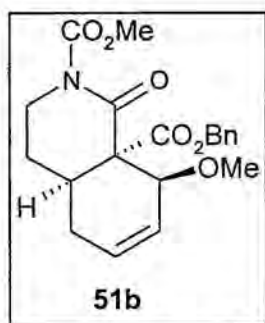
Bajo atmósfera inerte se suspendieron 230 mg de bromuro de cinc (1'03 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente 300 mg (1'03 mmol) del dienófilo **6b** disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y 0'21 ml (2 mmol) de 1-metoxi-2,3-butadieno (mezcla *cis:trans*, 1:1). La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. Cuando no se observó más producto de partida por cromatografía en capa fina se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 150 mg (34%) del aldehído **50b** y 125 mg (32%) de una mezcla de los diastereómeros **51b** *exo* y *endo* en relación 3:4. La asignación de las señales se realizó por comparación con los espectros de protón y carbono del resto de productos de la serie.

(4aSR, 8SR, 8aSR)-8a-(Benciloxicarbonil)-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (**52** *endo*):



- IR (KBr): 3228 cm⁻¹(NH), 1728 (C=O éster), 1684 cm⁻¹ (C=O lactama); 1634 cm⁻¹ (C=C).
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'43 (dt, *J* = 13 y 3'2 Hz, 1H, 4-Hec); 1'98 (m, 2H, 5-H); 2'44 (tdd, *J* = 13'5, 11'7 y 6'7 Hz, 1H, 4-Hax); 2'68 (ddt, *J* = 13'7, 5 y 3 Hz, 1H, 4a-H); 3'43 (m, 2H, 3-H); 3'41 (s, 3H, OMe); 4'38 (dd, *J* = 4'4 y 0'8 Hz, 1H, 8-H); 5'12 y 5'27 (2d, *J* = 12 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 5'74 (dt, 1H, 6-H); 6'03 (ddt, *J* = 10'3, 4'4 y 2'4 Hz, 1H, 7-H); 6'50 (s ancho, 1H, NH); 7'33 (m, 5H, Ph).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 23'3 (4-C); 28'1 (5-C); 32'0 (4a-C); 41'3 (3-C); 57'7 (8a-C); 59'1 (OMe); 66'9 (CH₂Ph); 74'3 (8-C); 124'0 (6-C); 125'9 (7-C); 128'0, 128'1 y 128'4 (Ph-C); 135'7 (Ph-*ipso*-C); 169'4 (CO₂Bn); 170'6 (1-C).
- Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₁NO₄: C, 68'55%; H, 6'71%; N, 4'44%. Obtenido: C, 68'38%; H, 6'69%; N, 4'35%.

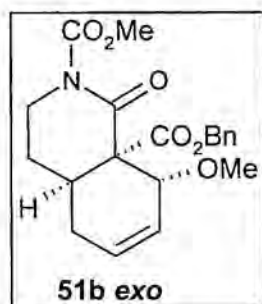
(4aSR, 8SR, 8aSR)-8a-(Benciloxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (51b *endo*):



- IR (KBr): 1770 cm^{-1} y 1727 cm^{-1} (C=O) y 1640 cm^{-1} (C=C).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'56 (dm, $J = 13'6$ Hz, 1H, 4-H); 1'96 (s ancho, 2H, 5-H); 2'45 (m, 1H, 4-H); 2'65 (dq, $J = 13'6$ Hz, 1H, 4a-H); 3'17 (s, 3H, CO_2Me); 3'08-3'23 (m, 1H, 3-Hax); 3'61 (td, $J = 11'6$ y 5'8 Hz, 1H, 3-Hec); 3'84 (s, 3H, OMe); 4'45 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, 8-H); 5'1 y 5'3 (2d, $J = 12'2$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'7-5'86 (m, 1H, 6-H); 6'01 (m, 1H, 7-H); 7'33 (m, 5H, Ph-H).

- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 23'5 (4-C); 27'8 (5-C); 31'9 (4a-C); 46'2 (3-C); 53'9 (CO_2Me); 58'8 (OMe); 60'4 (8a-C); 66'9 (CH_2Ph); 74'9 (8-C); 123'7 (6-C); 125'9 (7-C); 128'2, 128'3 y 128'4 (Ph-C); 135'5 (C-*ipso*-Ph); 155'2 (CO_2Me); 168'0 y 169'1 (CO_2Bn y 1-C).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 63'57%; H, 6'27%; N, 3'71%. Obtenido: C, 63'6%; H, 6'20%; N, 3'56%.

(4aSR, 8RS, 8aSR)-8a-(Benciloxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)-8-metoxi-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (51b *exo*):



- IR (KBr): 1770 cm^{-1} y 1727 cm^{-1} (C=O) y 1650 cm^{-1} (C=C).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'49-1'64 (m, 1H, 4-Hec); 1'78 (dd, $J = 18'4$ y 12 Hz, 2H, 5-Hax); 2'26 (dt, $J = 18'6$ y 5'4 Hz, 1H, 5-Hec); 2'34-2'56 (m, 1H, 4-Hax); 2'79-2'92 (m, 1H, 4a-H); 3'08-3'24 (m, 1H, 3-Hax); 3'36 (s, 3H, CO_2Me); 3'87 (s, 3H, OMe); 4'12 (ddd, $J = 14'4$, 8 y 4Hz, 1H, 3-Hec); 4'35 (d, $J = 4$ Hz, 1H, 8-H); 5'06 y 5'27 (2d, $J = 12'4$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'7-5'86 (m, 1H, 6-H); 6'01 (m, 1H, 7-H); 7'35 (m, 5H, Ph-H).

- ^{13}C -RMN (75'0MHz): 25'4 (4-C); 26'7 (5-C); 30'7 (4a-C); 41'5 (3-C); 54'0 (CO_2Me); 57'0 (OMe); 60'6 (8a-C); 67'0 (CH_2Ph); 73'8 (8-C); 123'8 (6-C); 125'9 (7-C); 128'3, 128'4 y 129'41 (Ph-C); 135'2 (C-*ipso*-Ph); 154'8 (CO_2Me); 167'0 y 170'0 (1-C y CO_2Bn);
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 63'57%; H, 6'27%; N, 3'71%. Obtenido: C, 63'6%; H, 6'20%; N, 3'56%.

Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxicarbonil)-5,6-dihidro-1-(*p*-toluensulfonil)-2(1*H*)-piridona (6a) y el 1-acetoxi-1,3-butadieno.

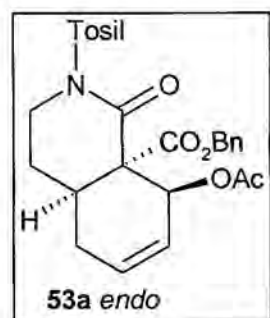
MÉTODO 1

A una disolución de la dihidropiridona **6a** (500 mg, 1'29 mmol) en 15 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se le añadió una mezcla *cis:trans* (1:1) de 1-acetoxi-2,3-butadieno (0'53 ml, 4'5 mmol) y se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 2:8) obteniéndose 51 mg (8%) del diastereómero **53a endo** y 190 mg (30%) del diastereómero **53a exo**. También se aislaron trazas de la 1-tosildihidropiridona **4a** y su isómero **46**.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 173 mg (0'77 mmol) de bromuro de cinc en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió el dienófilo **6a** (300 mg, 0'77 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Seguidamente se adicionó una mezcla *cis:trans* (1:1) de 1-acetoxi-1,3-butadieno (0'4 ml, 3'85 mmol) y se dejó reaccionar 4 horas, a temperatura ambiente. Finalmente se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ anhidro. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 7:3) obteniéndose 60 mg (16%) del diastereómero **53a endo** y 136 mg (35%) del diastereómero **53a exo**.

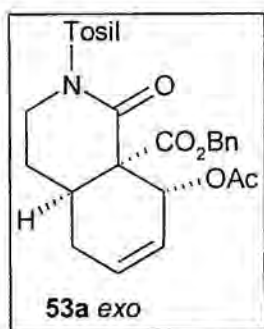
(4aSR,8SR,8aSR)-8-(Acetoxi)-8a-(benciloxicarbonil)-1-oxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (53a endo):



- IR (KBr): 1747 cm⁻¹ (C=O ester); 1688 cm⁻¹ (C=O lactama); 1358 cm⁻¹ y 1171 cm⁻¹ (S=O).
- ¹H-RMN (200 MHz): 1'70 (s, 3H, CH₃CO); 1'75 (m, 1H, 4-H); 2'00 (m, 2H, 5-H); 2'41 (s, 3H, MeTs); 2'43 (m, 1H, 4-H); 2'68 (dq, *J* = 13'5, 3'7 y 0'7 Hz, 1H, 4a-H); 3'81 (td, *J* = 12 y 5'4 Hz, 1H, 3-Hax); 4'20 (ddd, *J* = 12, 6 y 1'5 Hz, 1H, 3-Hec); 5'10 y 5'04 (2d, *J* = 12 Hz, 1H cada uno, Ph-CH₂); 5'75-5'90 (m, 3H,

- 6-H, 7-H y 8-Hec); 7'1-7'4 (m, 7H, Ph-H); 7'92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'4 (CH₃-CO); 21'6 (MeTs); 24'1 (4-C); 27'5 (5-C); 31'8 (4a-C); 46'0 (3-C); 59'5 (8a-C); 66'9 (8-C); 67'5 (Ph-CH₂); 122'9 (6-C); 127'6, 127'8, 128'2, 128'4, 128'8, 129'2 (7-C y Ph-CH₂); 135'0 (Bn-*ipso*-C); 135'6 (Ts-*ipso*-C); 144'8 (Ts-*p*-C); 167'0 (CO₂Me); 168'5 y 169'0 (CO₂Bn y 1-C).
- EM m/e (%): 135 (10); 238 (10); 105 (12); 92 (10); 91 (100); 69 (13); 65 (13); 57 (17); 55 (19).
- P. f. (Et₂O): 150°-151°C.
- Análisis elemental calculado para C₂₆H₂₇O₇NS·1/2H₂O: C, 61'65%; H, 5'57%; N, 2'77%; S, 6'33%. Obtenido: C, 61'55%; H, 5'44%; N, 2'78%; S, 6'98%.

(4a*SR*,8*RS*,8a*SR*)-8-(Acetoxi)-8a-(benciloxicarbonil)-1-oxo-2-(*p*-toluen-sulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (53a *exo*):



- IR (NaCl): 1739 cm⁻¹ y 1730 cm⁻¹ (C=O); 1713 cm⁻¹ (C=O lactama); 1359 y 1170 cm⁻¹ (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'65-1'85 (m, 2H, 4-H); 1'71 (s, 3H, COMe); 2'17 (m, 1H, 5-H); 2'32 (m, 1H, 5-H); 2'40 (s, 3H, TsMe); 2'78 (m, 1H, 4a-H); 3'16 (ddd, $J = 14, 9.5$ y 7.1 Hz, 1H, 3-Hax); 4'24 (ddd, $J = 14, 8.5$ y 3.4 Hz, 1H, 3-Hec); 4'90 y 4'97 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 5'70-5'74 (m, 2H, 6-H y 7-H); 5'79 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 8-Hec); 7'15-7'35 (m, 7H, Ph-H); 7'79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'6 (Me); 21'7 (TsMe); 25'8 (4-C); 27'2 (4a-C); 30'2 (5-C); 41'6 (3-C); 59'0 (8a-C); 67'0 (8-C); 67'7 (CH₂Ph); 123'2 (6-C); 128'3, 128'4, 128'5, 128'6, 129'3 (Ph-C y Ts-*m*-C); 130'4 (7-C); 134'7 (Ph-*ipso*-C); 135'3 (Ts-*ipso*-C); 144'9 (Ts-*p*-C); 166'3 y 166'7 (CO₂Me y CO₂Bn); 169'3 (1-C).
- EM m/e (%): 320 (19); 346 (13); 91 (100); 65 (13).

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxicarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (6b) con el 1-acetoxi-1,3-butadieno

MÉTODO 1

A una disolución del dienófilo **6b** (500 mg, 1'73 mmol) en 5 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se añadió una mezcla *cis:trans* (1:1) de 1-acetoxi-1,3-butadieno (0'4 ml, 3'46 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se

calentó a la temperatura de reflujo durante dos horas. El *p*-cimeno se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de polaridad creciente de hexano:AcOEt. Así, se aislaron dos productos diastereómeros, 33 mg de **53b** *exo* y 30 mg de **53b** *endo*, con un resultado global del 9% de rendimiento, que se caracterizaron por sus datos espectroscópicos.

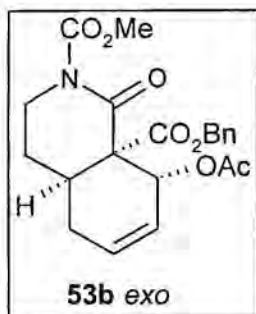
MÉTODO 2

Bajo atmósfera inerte se disolvieron 300 mg (1'03 mmol) de **6b** y 0'23 ml (1'03 mmol) del 1-acetoxi-1,3-butadieno (mezcla *cis:trans*, 1:1) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La disolución se enfrió a -20°C y se adicionó sobre otra solución a la misma temperatura de 0'5 ml de EtAlCl₂ (1M en hexano) en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se dejó en agitación durante 15 minutos y se subió la temperatura hasta 0°C. Se añadieron 1'5 ml más de EtAlCl₂ disueltos en tolueno y se agitó una hora más a 0°C y media hora a temperatura ambiente. Finalmente se adicionó agua y se evaporaron los disolventes orgánicos. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y los extractos orgánicos reunidos se secaron y se evaporaron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente) obteniéndose dos compuestos **53b** *endo* (240 mg, 58%) y **53b** *exo* (36 mg, 9%) que se identificaron por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

MÉTODO 3

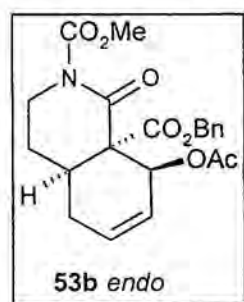
Bajo atmósfera inerte se suspendieron 389 mg de bromuro de cinc (1'73 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y la mezcla se enfrió a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente el dienófilo **6b** (500 mg, 1'73 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y 0'65 ml (3'5 equivalentes) de 1-acetoxi-1,3-butadieno (mezcla *cis:trans*, 1:1). La reacción se agitó durante 3'5 horas. Cuando no se observó más producto de partida por cromatografía en capa fina, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 7:3), obteniéndose 86 mg (14%) del aldehído **50b**, 134 mg del diastereómero **53b** *endo* (20%) y 80 mg del diastereómero **53b** *exo* (11%).

(4aSR, 8RS, 8aSR)-8-(Acetoxi)-8a-(benciloxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (53b exo):



- IR (KBr): 1760, 1735 y 1731 cm^{-1} (C=O)
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'64 (m, 1H, 4-Hec); 1'70 (s, 3H, COMe); 1'91 (ddm, $J = 18$ y 11'5 Hz, 1H, 5-Hax); 2'30 (dt, $J = 18$ y 5'5 Hz, 1H, 5-Hec); 2'39 (ddd, $J = 14$, 7'4 y 4'4 Hz, 1H, 4-Hax); 2'90 (m, 1H, 4a-H); 3'21 (ddd, $J = 14$ '3, 8 y 4'4 Hz, 1H, 3-Hax); 3'84 (s, 3H, OMe); 4'15 (ddd, $J = 14$ '3, 8'7 y 7'2 Hz, 1H, 3-Hec); 5'10 y 5'20 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'86 (m, 1H, 6-H); 5'93 (m, 1H, 7-H); 5'98 (d, $J = 4$ '6 Hz, 1H, 8-H); 7'33 (s, 5H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 20'6 (COMe); 25'1 (4-C); 27'2 (4a-C); 30'2 (5-C); 41'8 (3-C); 54'2 (CO_2CH_3); 67'6 (8-C); 67'6 (CH_2Ph); 123'5 (6-C); 128'6 y 129'8 (Ph-C); 130'3 y 133'6 (Ph-C y 7-C); 134'9 (Ph-*ipso*-C); 166'8, 167'4, 169'4 y 169'5 (CO_2Me , CO_2Bn , 1-C y COMe).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_7$: C, 62'84%; H, 5'78%; N, 3'49%. Obtenido: C, 62'70%; H, 5'93%; N, 3'39%.

(4aSR, 8SR, 8aSR)-8-(Acetoxi)-8a-(benciloxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (53b endo):



- IR (KBr): 1775, 1736 y 1706 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'68 (dm, $J = 14$ Hz, 1H, 4-Hec); 1'96 (s, 3H, COMe); 2'02 (m, 2H, 5-H); 2'36 (dq, $J = 13$ y 6 Hz, 1H, 4-H); 2'75 (dq, $J = 13$ y 4'4 Hz, 1H, 4a-H); 3'66 (td, $J = 13$ y 6 Hz, 1H, 3-Hax); 3'87 (s, 3H, OMe); 3'97 (ddd, $J = 13$, 6 y 2 Hz, 1H, 3-Hec); 5'13 y 5'27 (d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'83 (dt, $J = 10$ y 4 Hz, 1H, 6-H); 5'93 (dm, $J = 10$ Hz, 1H, 7-H); 5'97 (dd, $J = 4$ '2 y J alílica, 1H, 8-H); 7'33 (m, 5H, Ph).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 20'9 (COMe); 23'7 (4-C); 27'7 (5-C); 32'2 (4a-C); 46'0 (3-C); 54'1 (OMe); 67'6 (8-C y CH_2Ph); 123'2 (6-C); 128'3, 128'5 y 129'7 (Ph-C); 127'7 (7-C); 133'3 (C-*ipso*-Ph); 155'0 y 160'9 (COMe y CO_2Me); 169'0 y 169'1 (CO_2Bn y 1-C).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_7 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 61'46%; H, 5'89%; N, 3'41%. Obtenido: C, 61'6%; H, 5'73%; N, 3'48%.

Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxicarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (**6a**) y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

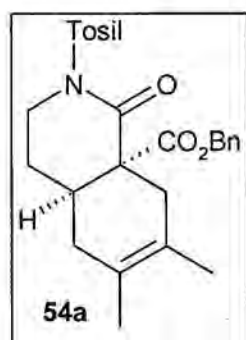
MÉTODO 1

A una disolución de la dihidropiridona **6a** (500 mg, 1'29 mmol) en 10 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se le añadió 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0'7 ml, 6'2 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 horas. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 85:15) obteniéndose 150 mg (25%) de un sólido que se identificó como el producto de adición deseado **54a**. También se aislaron 50 mg de la 1-tosildihidropiridona **4a** y trazas de su isómero **46**.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 178 mg (0'77 mmol) de bromuro de cinc en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió el dienófilo **6a** (300 mg, 0'77 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Seguidamente se adicionaron 0'4 ml (3'5 mmol) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y media. Finalmente se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ anhidro. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cristalización de éter etílico obteniéndose 250 mg (69%) de **54a**.

cis-8a-(Benciloxicarbonil)-6,7-dimetil-1-oxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (**54a**):



- IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (C=O éster); 1687 cm⁻¹ (C=O lactama); 1362 cm⁻¹ y 1170 cm⁻¹ (S=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'52 (s, 3H, Me); 1'59 (s, 3H, Me); 1'75 (dm, *J* = 19 Hz, 1H, 5-H); 1'82-1'91 (m, 2H, 4-H); 1'97 (dm, *J* = 19 Hz, 1H, 5-H); 2'34 (d, *J* = 17 Hz, 1H, 8-H); 2'40 (s, 3H, MeTs); 2'48 (d, *J* = 17 Hz, 1H, 8-H); 2'59 (qn, *J* = 7 Hz, 1H, 4a-H); 3'53 (dt, *J* = 12 y 8 Hz, 1H, 3-H); 4'26 (dt, *J* = 12 y 5 Hz, 1H, 3-H); 5'08 y 5'03 (2d, *J* = 12'4 Hz, 1H cada uno, PhCH₂); 7'13-

- 7'20 (m, 2H, Ph-H); 7'23-7'34 (m, 5H, Ph-H); 7'85 (d, $J = 8'5$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (75MHz): 18'4 y 18'8 (6 y 7-Me); 21'6 (MeTs); 25'4 (4-C); 33'0 (4a-C); 34'4 (5-C); 34'4 (8-C); 44'7 (3-C); 56'5 (8a-C); 67'1 (PhCH₂); 121'9 y 122'6 (6-C y 7-C); 127'9, 128'2, 128'5, 128'6, 129'2 (Ph-C); 135'3 y 135'6 (Bn-*ipso*-C y Ts-*ipso*-C); 144'6 (Ts-*p*-C); 169'5 y 170'7 (1-C y CO₂Bn).
 - EM m/e (%): 467 (M⁺, 1); 333 (12); 332 (56); 176 (10); 133 (16); 91 (100); 65 (13).
 - P.f. (Et₂O): 115°-117°C.
 - Análisis elemental calculado para C₂₆H₂₉O₅NS: C, 66'79%; H, 6'25%; N, 3'00%; S, 6'86%. Obtenido: C, 66'70%; H, 6'30%; N, 3'00%; S, 6'76%.

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxycarbonil)-1-(metoxycarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6b) con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno

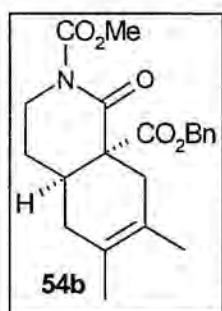
MÉTODO 1

A una disolución del dienófilo **6b** (500 mg, 1'73 mmol) en 5 ml de *p*-cimeno destilado y desgasado, se añadió el 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0'7 ml, 6'2 mmol). La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo (185°C) durante dos horas. El *p*-cimeno se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de polaridad creciente de hexano:AcOEt. Así se aislaron 74 mg del compuesto **54b** (11% de rendimiento) que se caracterizó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera inerte se suspendieron 780 mg de bromuro de cinc (3'46 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió la mezcla a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente el dienófilo **6b** (1g, 3'46 mmol) disuelto en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro y 2'3 ml (20'4 mmol) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno. La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Cuando no se observó más producto de partida por cromatografía en capa fina, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 946 mg (73%) del producto deseado **54b**.

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-6,7-dimetil-1-(metoxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (54b):

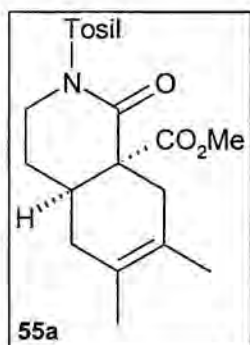


- IR (NaCl): 1780 cm^{-1} (C=O) y 1727 cm^{-1} (C=O y C=C).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'56 (s, 3H, Me); 1'63 (s, 3H, Me); 1'80 (m, 2H, 4-H); 2'01 (dm, $J = 13.5$ Hz, 2H, 5-H); 2'47 y 2'58 (2d, $J = 17$ Hz, 1H cada uno, 8-H); 2'68 (dq, $J = 8.4$ y 5.5 Hz, 1H, 4a-H); 3'45 (ddd, $J = 13, 10$ y 3.6 Hz, 1H, 3-Hax); 3'84 (s, 3H, OMe); 3'98 (ddd, $J = 13.3, 6$ y 4 Hz, 1H, 3-Hec); 5'14 y 5'22 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'32 (m, 5H, Ph).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 18'4 (Me); 18'8 (Me); 25'0 (4-C); 33'1 (4a-C); 34'4 y 34'6 (5-C y 8-C); 44'9 (3-C); 53'9 (OMe); 57'0 (8a-C); 67'1 (CH_2Ph); 122'0 y 122'5 (6-C y 7-C); 127'9, 128'1 y 128'4 (Ph-C); 135'5 (C-*ipso*-Ph); 155'2 (CO_2Me); 170'5 y 171'0 (CO_2Bn y 1-C);
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 67'91%; H, 6'78%; N, 3'77%.
Obtenido: C, 67'75%; H, 6'89%; N, 3'61%.

Reacción de Diels-Alder entre la 3-(metoxicarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (26a) y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 430 mg (1'8 mmol) de bromuro de cinc en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió el dienófilo **26a** (512 mg, 1'65 mmol) disuelto en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Seguidamente se adicionó el 2,3-dimetil-1,3-butadieno (1'3 ml, 11'55 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y media. Finalmente se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 anhidro. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 7:3) obteniéndose 438 mg (68%) del producto deseado **55a**.

cis-6,7-dimetil-8a-(metoxicarbonil)-1-oxo-2-(p-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (55a):

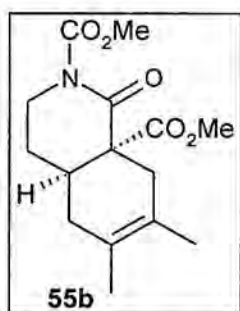


- IR (KBr): 1736 cm^{-1} (C=O éster); 1691 cm^{-1} (C=O lactama); 1362 cm^{-1} y 1170 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'52 (s, 3H, Me); 1'57 (s, 3H, Me); 1'77 (dm, $J = 19$ Hz, 1H, 5-H); 1'91 (m, 2H, 4-H); 1'95 (dm, $J = 17'6$ Hz, 1H, 5-H); 2'34 (d, $J = 17$ Hz, 1H, 8-H); 2'48 (dm, $J = 17$ Hz, 1H, 8-H); 2'43 (s, 3H, MeTs); 2'61 (dq, $J = 8'3$ y $5'2$ Hz, 1H, 4a-H); 3'60 (s, 3H, OMe); 3'64 (ddd, $J = 12'5$, $9'7$ y $6'2$ Hz, 1H, 3-H); 4'28 (ddd, $J = 12'5$, $6'3$ y $4'1$ Hz, 1H, 3-H); 7'31 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts-*m*-H); 7'86 (d, $J = 8'5$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 18'4 (Me); 18'8 (Me); 21'6 (MeTs); 25'4 (4-C); 32'9 (4a-C); 34'3 y 34'4 (5-C y 8-C); 44'6 (3-C); 52'7 (OMe); 56'4 (8a-C); 121'9 i 122'6 (6-C y 7-C); 128'5 y 129'2 (Ph-CH); 135'3 (Ts-*p*-C); 144'6 (Ts-*ipso*-C); 169'5 (1-C); 171'4 (CO₂Me).

Reacción de Diels-Alder entre la 1,3-bis(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (26b) y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno

Bajo atmósfera inerte se suspendieron 383 mg de bromuro de cinc (1'7 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió la mezcla a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente 366 mg (1'7 mmol) del dienófilo **26b** disuelto en 15 ml de CH_2Cl_2 anhidro y 1 ml (11'9 mmol) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno. La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Cuando no se observó más producto de partida por cromatografía en capa fina, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1) obteniéndose 150 mg (30%) del producto deseado **55b**.

cis-1,8a-Bis(metoxicarbonil)-6,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-isoquinolina (55b):

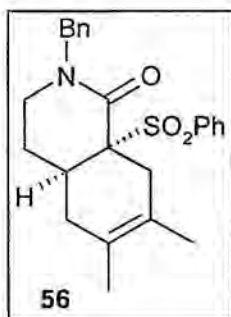


- IR (NaCl): 1777 cm^{-1} (C=O éster); 1747 cm^{-1} (C=O carbamato); 1726 cm^{-1} (C=O lactama y C=C).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'59 (s, 3H, Me); 1'65 (s, 3H, Me); 1'74 - 1'95 (m, 2H, 4-H); 1'79 (d, $J = 20'4$ Hz, 1H, 5-Hec); 2'08 (dm, $J = 20'8$ Hz, 1H, 5-Hax); 2'51 (s, 2H, 8-H); 2'65 (m, 1H, 4a-H); 3'51 (ddd, $J = 13'2, 10'2$ y $6'2$ Hz, 1H, 3-Hax); 3'75 (s, 3H, OMe éster); 3'86 (s, 3H, OMe carbamato); 4'03 (dt, $J = 13'2$ y $4'4$ Hz, 1H, 3-Hec).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 18'3 y 18'8 (2Me); 24'9 (4-C); 32'9 (4a-C); 34'6 y 34'7 (8-C y 5-C); 44'8 (3-C); 52'7 (OMe éster); 53'9 (OMe carbamato); 56'9 (8a-C); 122'0 y 122'5 (7-C y 6-C); 155'2 (NCO₂Me); 170'5 y 171'5 (1-C y CO₂Me).

Reacción de Diels-Alder entre la 1-bencil-3-(fenilsulfonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (35) y el 2,3-dimetil-1,3-butadieno

Bajo atmósfera inerte se suspendieron 65 mg (0'29 mmol) de bromuro de cinc en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y la mezcla se enfrió a 0°C. Seguidamente se añadió una solución de 66 mg (0'19 mmol) de la dihidropiridona **35** en CH_2Cl_2 anhidro y se dejó agitar durante diez minutos. A esta mezcla se le adicionaron, gota a gota, 0'1 ml (0'95 mmol) de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, y se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. Finalmente se adicionó una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 2:1) obteniéndose 20 mg (25%) del compuesto esperado **56**.

cis-2-Bencil-8a-(fenilsulfonil)-6,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-isoquinolina (56).



- IR (NaCl): 1724 cm^{-1} (C=O y C=C), 1447 cm^{-1} y 1144 cm^{-1} (S=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'51 (s, 3H, Me); 1'56 (s, 3H, Me); 1'69 (ddd, $J = 13'4, 7'2$ y $3'6$ Hz, 1H, 8-H); 2'00 (dd, $J = 17'2$ y 10 Hz, 1H, 5-Hax); 2'11-2'39 (m, 3H, 5-H y 8-H); 2'79 (m, 1H, 4-Hax); 2'70-2'88 (m, 1H, 4-Hec); 2'97-3'07 (m, 1H, 4a-H); 3'36 (ddd, $J = 12'8, 9'2$ y $7'2$, 1H, 3-Hax); 3'57 (ddd, $J = 12'8, 8'2$ y $2'6$ Hz, 1H, 3-Hec); 4'56 y 4'74 (2d, $J = 14'6$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'31 (m, 5H, Ph-H); 7'52 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ph-H); 7'65 (t, $J = 7$ Hz, 1H, Ph-*p*-C); 7'83 (d, $J = 7'4$ Hz, 2H, Ph-*orto*-C).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (50'3 MHz): 18'3 (Me); 18'6 (Me); 23'7 (4-C); 30'7 (4a-C); 34'9 y 35'7 (5-C y 8-C); 44'1 (3-C); 51'3 (CH_2Ph); 70'6 (8a-C); 122'4 y 124'3 (6-C y 7-C); 127'3, 127'8, 128'3 y 128'5 (Ph-C); 130'5 (Ph-C); 133'7 (Bn-*ipso*-C); 136'8 ($\text{SO}_2\text{Ph-ipso}$ -C); 164'7 (1-C).

Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxycarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6a) y el 2,4-hexadieno.

MÉTODO 1

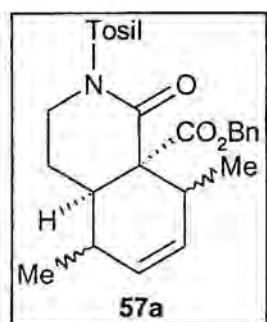
A una disolución de la dihidropiridona **6a** (330 mg, 0'85 mmol) en 10 ml de *p*-cimeno, destilado y desgasado, se le añadió 2,4-hexadieno (mezcla comercial de diastereómeros *E,Z*, 0'34 ml, 2'97 mmol) y se calentó a reflujo durante 10 horas. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 85:15) obteniéndose 67 mg (17%) de un sólido que se identificó como uno de los diastereómeros del producto de adición deseado **57a**, producto de partida y los productos de desbenciloxycarbonilación y migración del doble enlace **4a** y **46**.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 290 mg (1'3 mmol) de bromuro de cinc en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió el

dienófilo **6a** (500 mg, 1'29 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Seguidamente se adicionó el 2,4-hexadieno (mezcla comercial de diastereómeros *E,Z*, 0'8 ml, 9'1 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y media. Finalmente se adicionó una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ anhidro. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cristalización de éter etílico y se obtuvieron 430 mg de uno de los diastereómeros de **57a** (70%) de configuración desconocida en los carbonos 5 y 8.

***cis*-8a-(Benciloxicarbonil)-5,8-dimetil-1-oxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (**57a**):**



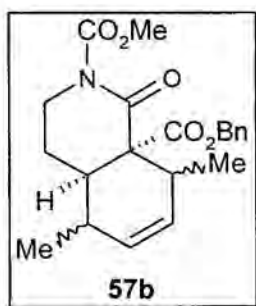
- IR (KBr): 1745 cm⁻¹ (C=O éster); 1684 cm⁻¹ (C=O lactama); 1352 y 1169 cm⁻¹ (S=O).
- ¹H-RMN (300 MHz): 0'85 (d, *J* = 7'8 Hz, 3H, 8-Me); 0'94 (d, *J* = 7'4 Hz, 3H, 5-Me); 1'84 (m, 2H, 4-H); 1'96 (m, 1H, 5-H); 2'43 (s, 3H, MeTs); 2'49 (q, *J* = 5 Hz, 1H, 4a-H); 3'18 (m, 1H, 8-H); 3'74 (td, *J* = 12 y 6'5 Hz, 1H, 3-Hax); 4'31 (ddd, *J* = 12'6 y 2 Hz, 1H, 3-Hec); 5'02 y 5'11 (2d, *J* = 8'2 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 5'27 (d, *J* = 10 Hz, 1H, 7-H); 5'53 (dt, *J* = 10 y 3 Hz, 1H, 6-H); 7'18 (m, 2H, Ph); 7'29 (m, 5H, Ph y Ts-*o*-H); 7'89 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts-*m*-H).
- ¹³C-RMN (75 MHz): 17'6 (5-Me); 18'2 (4-C); 18'6 (8-Me); 21'6 (MeTs); 28'9 (5-C); 32'5 (8-C); 38'3 (4a-C); 46'2 (3-C); 59'5 (8a-C); 67'4 (CH₂Ph); 127'1 (7-C); 127'8, 128'0, 128'3 (Ph); 128'8 (Ts-*m*-C); 129'1 (Ts-*o*-C); 129'5 (C6); 135'4 (Ts-*p*-C); 135'7 (Ph-*ipso*-C); 144'7 (Ts-*ipso*-C); 169'5 y 170'7 (CO₂Ph y 1-C).
- EM *m/e* (%): 468 (M⁺+1, 1); 332 (40); 322 (12); 268 (24); 155 (17); 133 (19); 91 (100); 65 (10).
- P.f. (Et₂O): 145°-147°C.
- Análisis elemental calculado para C₂₆H₂₉O₅NS: C, 66'79%; H, 6'25%; N, 3'00%; S, 6'86%. Obtenido: C, 66'61%; H, 6'32%; N, 3'05%; S, 6'95%.

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxycarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (**6b**) con el 2,4-hexadieno

Bajo atmósfera inerte se suspendieron 230 mg de bromuro de cinc (1'03 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se enfrió a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente el dienófilo **6b** (300 mg, 1'03 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ anhidro y 0'8 ml (7'21 mmol) de 2,4-hexadieno (mezcla comercial de diastereómeros *E,Z*). La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Cuando no se observó más producto de partida por cromatografía en capa fina, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂, se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 255 mg (63%) de una mezcla de dos diastereómeros 1 y 2 (1:1) del producto deseado **57b**. Los dos diastereómeros se caracterizaron por sus datos espectroscópicos y análisis elemental a partir de muestras analíticas aunque no fue posible asignar la configuración relativa de los carbonos 5 y 8.

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-5,8-dimetil-1-(metoxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (**57b**)

57b diastereómero 1:



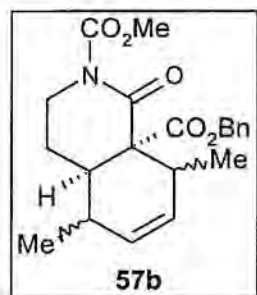
- IR (NaCl): 1775 cm⁻¹, 1727 cm⁻¹ y 1702 cm⁻¹ (C=O y C=C).
- ¹H-RMN (300 MHz): 0'92 (d, *J* = 7'4 Hz, 3H, 5-Me); 1'12 (d, *J* = 7'6 Hz, 3H, 8-Me); 1'73 (m, 2H, 4-H); 1'96 (m, 1H, 5-H); 2'49-2'60 (m, 1H, 4a-H); 3'30 (m, 1H, 8-H); 3'59 (m, 1H, 3-Hax); 3'85 (s, 3H, OMe); 3'95 (dt, *J* = 12'6 y 3'2 Hz, 1H, 3-Hec); 5'06 y 5'26 (2d, *J* = 12'4 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 5'26-5'29 (m, 1H, 6-H); 5'58 (ddd, *J* = 10'4, 3'5 y 3 Hz, 1H, 7-H); 7'31 (s, 5H, Ph-H).

H).

- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 17'5 (5-Me); 18'0 (4-C); 19'1 (8-Me); 29'1 (8-C); 32'5 (5-C); 38'7 (4a-C); 46'4 (3-C); 53'9 (OMe); 60'3 (8a-C); 67'3 (CH₂Ph); 127'3 (7-C); 128'0, 128'1 y 128'3 (Ph-C); 129'6 (6-C); 135'6 (Ph-*ipso*-C); 155'1 (CO₂Me); 170'4 y 171'3 (CO₂Bn y 1-C).
- EM m/e (%): 232 (47); 214 (31); 188 (31); 91 (100); 65 (22); 55 (11).

- Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{21}NO_3 \cdot 1/3 H_2O$: C, 73'06%; H, 6'62%; N, 4'26%. Obtenido: C, 72'82%; H, 6'53%; N, 4'39%.

57b diastereómero 2:



- IR (NaCl): 1775 cm^{-1} (C=O), 1729 cm^{-1} (C=O y C=C) y 1703 cm^{-1} (C=O).
- 1H -RMN (300 MHz): 0'79 (d, $J = 7'4$ Hz, 3H, 5-Me); 1'02 (d, $J = 7$ Hz, 3H, 8-Me); 1'69-1'87 (m, 3H, 4-H y 5-H); 2'19-2'26 (m, 2H, 4-H y 4a-H); 3'08 (ddd, $J = 14'3$, 8 y 6 Hz, 1H, 3-Hax), 3'20 (m, 1H, 8-H); 3'84 (s, 3H, OMe); 4'1 (ddd, $J = 14'3$, 8 y 4 Hz, 1H, 3-Hec); 5'18 (s, 2H, CH_2Ph); 5'34 (dm, $J = 10$ Hz, 1H, 6-H); 5'65 (ddd, $J = 10$, 5 y 2'5 Hz, 1H, 7-H); 7'34 (s, 5H, Ph-H).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 17'5 (5-Me); 19'6 (8-Me); 23'7 (4-C); 32'5 (4a-C); 34'0 (5-C); 34'2 (8-C); 41'6 (3-C); 54'1 (OMe); 59'7 (8a-C); 67'2 (CH_2Ph); 128'5 (Ph-C); 129'2 (6-C); 129'8 (7-C); 134'9 (Ph-*ipso*-C); 154'9 (CO_2Me); 168'8 y 169'7 (CO_2Bn y 1-C).
- EM m/e (%): 232 (47); 214 (31); 188 (31); 91 (100); 65 (22); 55 (11).
- Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{21}NO_3 \cdot 1/3 H_2O$: C, 73'06%; H, 6'62%; N, 4'26%. Obtenido: C, 72'82%; H, 6'53%; N, 4'39%.

Reacción de Diels-Alder entre la 3-(benciloxycarbonil)-1-(*p*-toluensulfonil)-5,6-dihidro-2(1*H*)-piridona (6a) y el 2-metil-1,3-butadieno (isopreno).

Bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 290 mg (1'29 mmol) de bromuro de cinc en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro, la suspensión resultante se enfrió a 0°C y se añadió el dienófilo **6a** (500 mg, 1'29 mmol) disuelto en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro. A continuación se adicionaron 0'9 ml (9'0 mmol) de isopreno y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y media. Seguidamente se adicionó una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 anhidro. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cristalización de éter etílico y se obtuvieron 390 mg (65%) del producto **58a**.

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-6-metil-1-oxo-2-(p-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (58a):

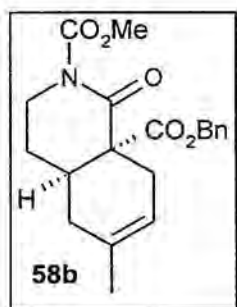


- IR (KBr): 1750 cm^{-1} (C=O éster); 1680 cm^{-1} (C=O lactama); 1175 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'56 (s, 3H, 6-Me); 1'68 (dd enmascarado, $J = 4'4$ Hz, 1H, 5-H); 1'89 (m, 2H, 4-H); 1'95 (d, $J = 4'4$ Hz, 1H, 5-H); 2'38 (dd enmascarado, $J = 1'8$ Hz, 1H, 8-H); 2'41 (s, 3H, MeTs); 2'54 (dd enmascarado, $J = 1'8$ Hz, 1H, 8-H); 2'63 (m, 1H, 4a-H); 3'53 (dt, $J = 12'2$ y $8'4$ Hz, 1H, 3-H); 4'27 (dt, $J = 12'4$ y $5'2$ Hz, 1H, 3-H); 5'02 y 5'13 (2d, $J = 12'6$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'27 (s ancho, 1H, 7-H); 7'24 (m, 7H, Ph-H y Ts-*m*-H); 7'85 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'6 (MeTs); 23'2 (6-Me); 25'3 (4-C); 28'8 (8-C); 32'54 (5-C); 32'8 (4a-C); 44'6 (3-C); 55'3 (8a-C); 67'1 (CH_2Ph); 116'9 (7-C); 127'9, 128'2, 128'4, 128'5 y 129'1 (Ph-C); 130'8 (6-C); 135'3 (Ts-*ipso*-C); 135'5 (Ph-*ipso*-C); 144'6 (Ts-*p*-C); 169'5 y 170'5 (CO_2Bn y 1-C).
- EM m/e (%): 453 (M^+ , 1); 320 (17); 319 (73); 254 (17); 190 (13); 155 (12); 119 (17); 118 (11); 92 (11); 91 (100); 65 (12).
- P.f. (Et_2O): 114°-115°C.
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{NS} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 64'92%; H, 6'01%; N, 3'03%; S, 6'93%. Obtenido: C, 64'60%; H, 5'88%; N, 3'31%; S, 6'93%.

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxycarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6b) con el 2-metil-1,3-butadieno (isopreno).

Bajo atmósfera inerte se suspendieron 390 mg de bromuro de cinc (1'73 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente el dienófilo **6b** (500 mg, 1'7 mmol) disuelto en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y 0'86 ml (5 equiv) de 2-metil-1,3-butadieno. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora y media. Cuando no se observó más producto de partida por cromatografía en capa fina, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó en cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 407 mg (67%) del producto deseado **58b**.

***cis*-8a-(Benciloxycarbonil)-6-metil-1-(metoxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (58b):**

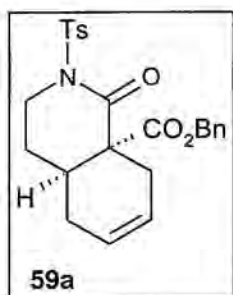


- IR (NaCl): 1775 cm^{-1} y 1725 cm^{-1} (C=O) y 1680 cm^{-1} (C=C).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'58 (s, 3H, CH_3); 1'68 (dd, $J = 17'9$ y 3'8 Hz, 1H, 5-H); 1'80 (m, 2H, 4-H); 1'95 (ddd, $J = 18'3$, 3'3 y 0'8 Hz, 1H, 5-H); 2'49 (dm, $J = 17'3$ Hz, 1H, 8-H); 2'68 (m, 3H, 8-H y 4a-H); 3'45 (dt, $J = 12'6$ y 5'4 Hz, 1H, 3-H); 3'81 (s, 3H, OMe); 3'95 (dt, $J = 13$ y 4'8 Hz, 1H, 3-H); 5'10 y 5'22 (2d, $J = 12'3$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'32 (s ancho, 1H, 7-H); 7'31 (s, 5H, Ph).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 23'2 (CH_3); 24'8 (4-C); 28'8 (5-C); 32'6 (8-C); 32'9 (4a-C); 44'9 (3-C); 53'8 (OMe); 55'8 (8a-C); 67'0 (CH_2Ph); 116'9 (7-C); 127'9, 128'0 y 128'3 (Ph-C); 130'6 (6-C); 135'4 (Ph-*ipso*-C); 155'0 (CO_2Me); 170'6 y 171'0 (1-C y CO_2Bn).
- Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 65'56%; H, 6'60%; N, 3'82%.
Obtenido: C, 65'54%; H, 6'45%; N, 4'10%.

Reacción de Diels-Alder de la 3-(benciloxycarbonil)-1-(metoxicarbonil)-5,6-dihidro-2(1H)-piridona (6b) con el 1,3-butadieno.

Bajo atmósfera inerte se suspendieron 290 mg de bromuro de cinc (1'29 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y se enfrió a 0°C. Alcanzada esta temperatura, se añadieron sucesivamente el dienófilo **6a** (500 mg, 1'29 mmol) disuelto en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro y 0'79 ml (9'03 mmol) de 1,3-butadieno. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Finalmente, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron. La purificación se realizó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 34 mg (6%) del producto deseado **59a**.

cis-8a-(Benciloxicarbonil)-1-(p-toluensulfonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (59a):

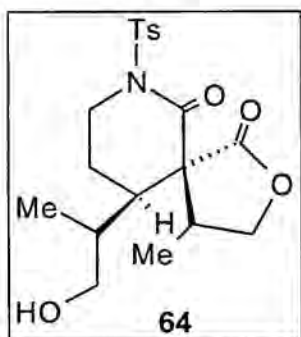


- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'72-2'10 (m, 3H, 4-H y 5-H); 2'41 (s, 3H, Me); 2'36-2'44 (m, 2H, 8-H); 2'56-2'66 (m, 2H, 4a-H y 5-H); 3'55 (dt, $J = 12$ y 8 Hz, 1H, 3-H); 4'27 (dt, $J = 12$ y 5Hz, 1H, 3-H); 5'01 y 5'14 (2d, $J = 12$ '4 Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 5'57 (m, 2H, 6-H y 7-H); 7'30 (m, 7H, Ph-H); 7'85 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts-o-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (50'3 MHz): 21'7 (Me); 25'3 (4-C); 27'7 y 28'5 (5-C y 8-C); 32'3 (4a-C); 44'7 (3-C); 55'6 (8a-C); 67'3 (CH_2Ph); 123'1 y 123'7 (6-C y 7-C); 128'0, 128'2, 128'4, 128'6 y 129'2 (Ph-C); 135'2 y 135'5 (Ts-*ipso*-C y Ph-*ipso*-C); 144'6 (Ts-*p*-C); 170'5 y 169'4 (1-C y CO_2Bn).

Ozonólisis reductiva del aducto 57a con borohidruro sódico

A una solución de 200 mg (0'42 mmol) de **57a** en 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro, enfriada a -78°C, se le hizo borbotear una corriente de ozono hasta que la mezcla adquirió un color azul intenso. El exceso de ozono se eliminó con una corriente de nitrógeno y se evaporó el disolvente. El producto crudo resultante (250 mg) se disolvió en 12 ml de metanol anhidro y la mezcla se enfrió a 0°C. Lentamente se añadió borohidruro sódico (106 mg, 2'8 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura hasta que no se observó producto de partida por CCF. A continuación se adicionó acetona y se evaporó el disolvente. El residuo se diluyó en una mezcla de AcOEt y agua y se extrajo repetidamente con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), obteniéndose 8 mg y 16 mg respectivamente de dos compuestos de los que se logró caracterizar el mayoritario (10%), que se identificó como **64** por sus datos espectroscópicos.

10-(2-Hidroxi-1-metiletil)-4-metil-1,6-dioxo-7-(*p*-toluensulfonil)-2-oxa-7-aza-espiro[5.4]decano (64).

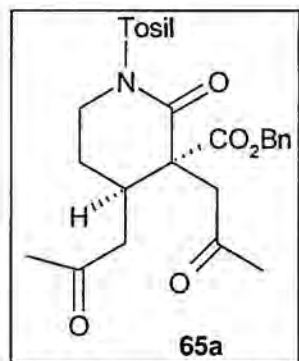


- IR (NaCl): 3300 cm^{-1} (OH); 1770 cm^{-1} (C=O lactona); 1717 cm^{-1} (C=O lactama); 1350 cm^{-1} y 1159 cm^{-1} (S=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'03 (d, $J = 7'4$ Hz, 3H, 4-Me); 1'14 (d, $J = 6'6$ Hz, 3H, 1'-Me); 1'47 (m, 1H, 9-H); 1'68 (m, 1H, 9-H); 2'24 (m, 1H, 4-H); 2'43 (s, 3H, Ts-Me); 2'65-1'86 (m, 2H, 1'-H y 10-H); 2'93 (dd, $J = 13'6$ y $6'6$ Hz, 2H, 8-H); 4'18 (t, $J = 8'4$ Hz, 1H, 2'-H); 4'19 (dd, $J = 11'4$ y $3'4$ Hz, 1H, 3-H); 4'33 (t, $J = 8'4$ Hz, 1H, 2'-H); 4'43 (dd, $J = 11'8$ y $3'8$ Hz, 1H, 3-H); 4'89 (t, $J = 6$ Hz, 1H, OH); 7'32 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *m*-Ts); 7'73 (d, $J = 8$ Hz, 2H, *o*-Ts).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 12'4 y 12'1 (4-Me y 1'-Me); 21'4 (Me-Ts); 27'6 (4-C); 28'4 (9-C); 35'5 (1'-C); 39'3 (10-C); 40'8 (8-C); 58'1 (5-C); 72'5 (2'-C); 74'9 (3-C); 126'9 (Ts-*m*-C); 129'7 (Ts-*o*-C); 136'5 (Ts-*ipso*-C); 143'6 (Ts-*p*-C); 166'6 (6-C); 176'2 (1-C).

Ozonólisis reductiva del aducto 54a con sulfuro de dimetilo

A una solución de 500 mg (1'06 mmol) de **54a** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro, enfriada a -78°C , se le hizo borbotear una corriente de ozono hasta que la mezcla adquirió un color azul intenso. El exceso de ozono se eliminó con una corriente de nitrógeno y se añadieron 1'29 ml (17'6 mmol) de sulfuro de dimetilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó producto de partida por CCF (4 horas) y finalmente se adicionó agua. Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron, obteniéndose el producto deseado **65a** (520 mg, 98%) en forma pura que, sin posterior purificación, se caracterizó por sus datos espectroscópicos y su análisis elemental.

***cis*-3-(Benciloxicarbonil)-3,4-bis-(2-oxopropil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (65a).**

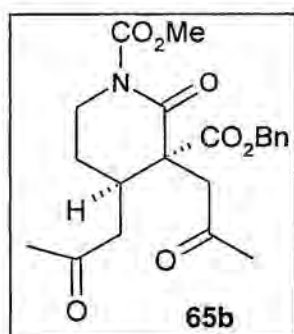


- IR (KBr): 1739 cm^{-1} (C=O éster); 1700 y 1715 cm^{-1} (C=O cetonas); 1685 cm^{-1} (C=O lactama).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'90 (m, 2H, 5-H); 2'09 (s, 3H, Me); 2'11 (s, 3H, Me); 2'31 (dd, $J = 18$ y 9 Hz, 1H, 1''-H); 2'38 (s, 3H, MeTs); 2'45 (dd, $J = 18$ y 4'8 Hz, 1H, 1''-H); 2'89 (m, 1H, 4-H); 2'84 y 2'90 (2d, $J = 17'2$ Hz, 1H cada uno, 1'-H); 3'77 (dt, $J = 12'8$ y 6'6 Hz, 1H, 6-H); 4'08 (dt, $J = 12'8$ y 6'6 Hz, 1H, 6-H); 4'95 y 5'16 (2d, $J = 12'4$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'21 (m, 4H, Ph-H); 7'34 (m, 3H, Ph-*p*-H y Ts-*m*-H); 7'80 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ts-*o*-H).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 21'6 (MeTs); 24'5 (5-C); 30'2 (Me); 30'3 (Me); 34'9 (4-C); 43'2 (1'-C); 43'7 (1''-C); 45'8 (6-C); 57'7 (3-C); 67'7 (CH_2Ph); 128'1, 128'3, 128'4, 128'5, 129'1 (Ts y Ph); 134'8 (Ts-*p*-C); 135'4 (Ph-*ipso*-C); 144'6 (Ts-*ipso*-C); 168'1 (CO_2Ph); 170'7 (2-C); 204'5 y 205'3 (2'-C y 2''-C).
- EM m/e (%): 500 (M^{++1} , 1); 300 (15); 120 (14); 92 (10); 91 (100); 65 (11).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$: C, 62'51%; H, 5'85%; N, 2'80%; S, 6'42%. Obtenido: C, 62'50%; H, 5'97%; N, 2'79%; S, 6'56%.

Ozonólisis reductiva del aducto 54b con sulfuro de dimetilo.

A una solución de 560 mg (1'51 mmol) del compuesto **54b** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro, enfriada a -78°C , se le hizo borbotear una corriente de ozono hasta que la mezcla adquirió un color azul intenso. Seguidamente se eliminó el exceso de ozono con una corriente de nitrógeno y se añadieron 1'5 ml (20'5 mmol) de sulfuro de dimetilo. La temperatura se dejó aumentar hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que no se observó producto de partida por CCF (una hora). Finalmente se adicionó agua, se extrajeron las fases acuosas con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron, obteniéndose 496 mg del producto deseado **65b** (82%) en forma pura, que se caracterizó sin posterior purificación por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

cis-3-(Benciloxycarbonil)-3,4-bis(2-oxopropil)-1-(metoxicarbonil)-2-piperidona (65b).

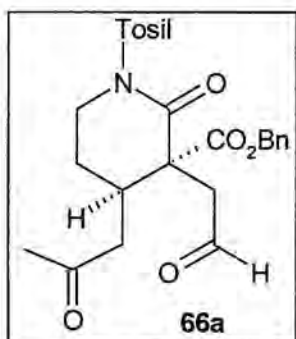


- IR (NaCl): 1721 cm^{-1} y 1700 cm^{-1} (C=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): 1'8 (m, 2H, 5-H); 2'13 (s, 3H, Me); 2'20 (s, 3H, Me); 2'34 (dd, $J = 17'6$ y $9'2$ Hz, 1H, 1''-H); 2'51 (dd, $J = 17'6$ y $4'8$ Hz, 1H, 1''-H); 2'93 (s, 2H, 1'-H); 2'94 (m, 1H, 4-H); 3'66 (m, 2H, 6-H); 3'82 (s, 3H, OMe); 5'16 y 5'26 (2d, $J = 12'4$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'33 (s, 5H, Ph-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (75'0 MHz): 24'2 (5-C); 30'3 (Me); 30'6 (Me); 35'3 (4-C); 43'2 y 43'9 (1'-C y 1''-C); 46'0 (6-C); 54'1 (OMe); 58'9 (3-C); 67'9 (CH_2Ph); 128'2, 128'4, 128'6 (Ph-C); 135'1 (Ph-*ipso*-C); 154'9 (CO_2Me); 169'3 (CO_2Bn); 171'2 (2-C); 204'9 y 205'4 (COMe).
- EM m/e (%): 269 (10); 268 (11); 226 (15); 92 (11); 91 (100).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 61'16%; H, 6'35%; N, 3'40%. Obtenido: C, 61'30%; H, 6'34%; N, 3'42%.

Ozonólisis reductiva del aducto 58a con sulfuro de dimetilo

A una solución de 500 mg (1'1 mmol) del compuesto **58a** en 30 ml de CH_2Cl_2 anhidro, enfriada a -78°C , se le hizo borbotear una corriente de ozono hasta que la mezcla adquirió un color azul intenso. El exceso de ozono se eliminó con una corriente de nitrógeno y se añadieron 1'1 ml (15 mmol) de sulfuro de dimetilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó producto de partida por CCF (6 horas) y finalmente se adicionó agua. Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron, obteniéndose de forma pura el producto deseado **66a** (490 mg, 92%), que se caracterizó sin posterior purificación por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

***cis*-3-(Benciloxicarbonil)-3-(2-oxoetil)-4-(2-oxopropil)-1-(*p*-toluensulfonil)-2-piperidona (66a).**

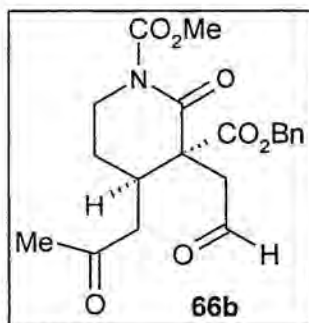


- IR (KBr): 1735 y 1731 cm^{-1} (C=O éster y aldehído); 1721 cm^{-1} (C=O cetona); 1686 cm^{-1} (C=O lactama).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'70 (dtd, $J = 14'4$, 8'6 y 5'7 Hz, 1H, 5-Hax); 1'97 (dq, $J = 14'3$ y 3'8 Hz, 1H, 5-Hec); 2'06 (s, 3H, COMe); 2'28 (m, 2H, 1''-H); 2'40 (s, 3H, MeTs); 2'54 (dd, $J = 16'2$ y 2'8 Hz, 1H, 1'-H); 2'54 (dd, $J = 16'2$ y 1'2 Hz, 1H, 1'-H); 2'93 (m, 1H, 4-H); 3'77 (ddd, $J = 12'6$, 8'2 y 5'6 Hz, 1H, 6-Hax); 4'12 (dt, $J = 12'6$ y 5'5 Hz, 1H, 6-Hec); 4'99 y 5'16 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'10-7'40 (m, 7H, Ph-H); 7'84 (d, $J = 8'5$ Hz, 2H, Ts-*m*-H); 9'54 (m, 1H, CHO).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 21'6 (MeTs); 24'4 (5-C); 30'2 (MeCO); 34'7 (4-C); 42'7 (1''-C); 44'2 (1'-C); 44'7 (6-C); 57'9 (3-C); 67'9 (CH_2Ph); 128'0, 128'5, 129'2 (Ph-C); 134'3 (Bn-*ipso*-C); 135'0 (Ts-*p*-C); 145'0 (Ts-*ipso*-C); 168'0 (CO_2Bn); 170'1 (2-C); 198'2 (CHO); 204'9 (COMe).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$: C, 61'84%; H, 5'60%; N, 2'88%; S, 6'60%. Obtenido: C, 61'68%; H, 5'53%; N, 3'03%; S, 6'49%.

Ozonólisis reductiva del aducto 58b con sulfuro de dimetilo

A una solución de 413 mg (1'16 mmol) de **58b** en 30 ml de CH_2Cl_2 , enfriada a -78°C , se le hizo borbotear una corriente de ozono hasta que la mezcla adquirió un color azul intenso. Seguidamente se eliminó el exceso de ozono con una corriente de nitrógeno y se añadieron 1'16 ml (15'8 mmol) de sulfuro de dimetilo. La temperatura se dejó aumentar hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que no se observó producto de partida por CCF (3 horas y media). Finalmente se adicionó agua, se extrajeron las fases acuosas con CH_2Cl_2 , se secaron y se evaporaron, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Hexano/ AcOEt , 1:1) rindiendo 201 mg del producto deseado **66b** (44%), que se caracterizó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

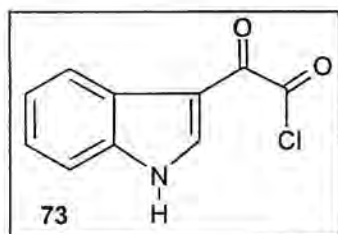
cis-3-(Benciloxicarbonil)-1-(metoxicarbonil)-3-(2-oxoetil)-4-(2-oxopropil)-2-piperidona (66b).



- IR (NaCl): 1775 cm^{-1} 1724 cm^{-1} y 1721 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 1'62 (dtd, $J = 14'6, 8'8$ y $5'6$ Hz, 1H, 5-H); 1'88-2'01 (m, 1H, 5-H); 2'07 (s, 3H, Me); 2'31 (d, $J = 7'2$ Hz, 2H, 1'-H); 2'61 (dd, $J = 16'2$ y $2'8$ Hz, 1H, 1''-H); 2'78 (d, $J = 16$ Hz, 1H, 1''-H); 3'00 (m, 1H, 4-H); 3'2 (ddd, $J = 14'6, 9'2$ y $5'4$ Hz, 1H, 6-H); 3'75-3'9 (ddd enmascarado, $J = 11$ y $4'5$ Hz, 1H, 6-H); 3'85 (s, 3H, OMe); 5'16 y 5'31 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'33 (s, 5H, Ph); 9'75 (d, $J = 1'8$ Hz, 1H, CHO).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 24'2 (5-C); 30'26 (Me); 35'0 (4-C); 43'0 y 44'4 (1'-C y 1''-C); 44'9 (6-C); 54'2 (OMe); 58'9 (3-C); 68'1 (CH_2Ph); 128'3, 128'4, 128'6 (Ph-C); 134'8 (Ph-*ipso*-C); 154'6 (CO_2Me); 169'2 (CO_2Bn); 170'5 (2-C); 198'6 (CHO); 204'9 (cetona).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 60'98%; H, 6'01%; N, 3'56%. Obtenido: C, 60'84%; H, 6'07%; N, 3'53%.

Cloruro de 2-(3-indolil)oxalilo (73).

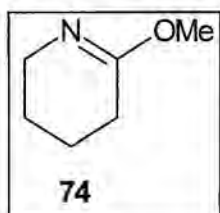
A una disolución de indol (4 g, 34'14 mmol) en 40 ml de éter anhidro a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron, gota a gota, 3'22 ml de cloruro de oxalilo (37'5 mmol) disueltos en 20 ml de Et_2O anhidro durante 30 minutos. Una vez finalizada la adición, la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante otros 30 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó con Et_2O anhidro, obteniéndose 6'26 g (88%) del producto deseado **73**.



- IR (KBr): 3189 cm^{-1} (NH indol); 1737 cm^{-1} (C=O cloruro de ácido); 1615 cm^{-1} (C=O).
- ^1H -RMN (200 MHz): 7'40 (m, 3H, 4-H, 5-H y 6-H); 7'47-7'52 (m, 1H, 7-H); 8'32 (d, $J = 4$ Hz, 1H, 2-H); 8'42 (m, 1H, NH).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 114'1 (4-C); 122'8 (5-C); 124'2 (3a-C); 124'7 (6-C); 125'3 (7a-C); 15'9 (7-C); 139'4 (2-C); 169 (COCl); 174 (CO).

2-(Metoxi)-3,4,5,6-tetrahidropiridina (74)

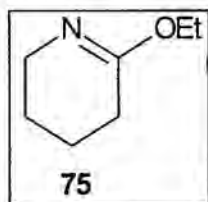
A una disolución de δ -valerolactama (2 g, 20'2 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro se adicionó, a temperatura ambiente, tetrafluoroborato de trimetiloxonio (5'96 g, 40'3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió con agua y hielo, se adicionaron 20 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 al 25% y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron, obteniéndose un residuo que, tras destilación a presión reducida, rindió 220 mg (10%) del producto deseado **74**.

74:

- IR (NaCl): 1681 cm^{-1} (C=N).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'51 y 1'66 (2m, 4H, 4-H y 5-H); 2'09 (t, $J = 6'7$ Hz, 2H, 3-H); 3'41 (t, $J = 7$ Hz, 2H, 6-H); 3'54 (s, 3H, OMe).
- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'1 y 22'2 (4-C y 5-C); 25'6 (3-C); 46'5 (6-C); 51'5 (OMe); 162'6 (2-C).

2-(Etoxi)-3,4,5,6-tetrahidropiridina (75)

A una disolución de δ -valerolactama (2 g, 20'2 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro se adicionó, a temperatura ambiente, tetrafluoroborato de trietiloxonio 1M en CH_2Cl_2 (22 ml, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió con agua y hielo, se adicionaron 20 ml de una solución acuosa de NaOH 3N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (AcOEt:hexano, 1:1) obteniéndose 1'9 g (75%) del producto deseado **75**.

75:

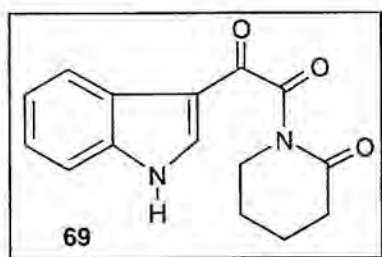
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'23 (m, 4H, 4-H y 5-H); 1'55 y 1'73 (2m, 1H cada uno, 3-H); 2'16 (t, $J = 7$ Hz, 2H, 6-H); 3'47 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 4'02 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2).

1-[2-(3-Indolil)oxalil]-2-piperidona (69)**MÉTODO A**

Sobre una disolución de δ -valerolactama (500 mg, 5'04 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a -20°C y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron, gota a gota, 3'46 ml de una disolución de *n*-butil-litio (1'6 M, 5'54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -20°C y a continuación se añadieron 154 mg de DMAP (4-(dimetilamino)piridina, 1'26 mmol) disueltos en 20 ml de THF anhidro y 1'57 g de cloruro de 2-(3-indolil)oxalilo (7'56 mmol) en 20 ml de THF anhidro. Pasados 30 minutos a -20°C la mezcla se vertió sobre agua y se extrajo repetidamente con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con una disolución acuosa de NaHCO_3 al 5% y una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El aceite resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 6:4) obteniéndose 230 mg (17%) del producto deseado **69**.

MÉTODO B

Una disolución del éter de lactima **74** (100 mg, 0'88 mmol) en 10 ml de tolueno anhidro se calentó con agitación a 100°C . A continuación se adicionó, gota a gota, una disolución de cloruro de 2-(3-indolil)oxalilo (200 mg, 0'97 mmol) en 10 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 100°C durante 3 horas. Seguidamente la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con una disolución acuosa diluida de NaCO_3 , una disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 4:6) rindiendo 87 mg (37%) del producto esperado **69**.



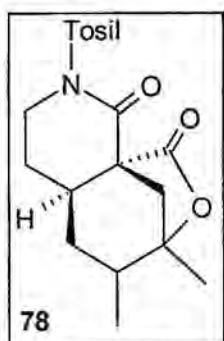
- IR (NaCl): 3300 cm^{-1} (NH indol); 1707 , 1685 y 1636 cm^{-1} (C=O).
- $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz): $1'77$ (m, 4H, 4-H y 5-H); $2'42$ (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H, 3-H); $3'72$ (t, $J = 5'8\text{ Hz}$, 2H, 6-H); $7'15$ - $7'27$ (m, 3H, Ar-H); $7'55$ (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H, Ind-7-H); $8'16$ (d, $J = 6'6\text{ Hz}$, Ind-2-H); $9'83$ (s, 1H, NH).

- ^{13}C -RMN (50'3 MHz): 20'1 (4-C); 21'7 (5-C); 33'4 (3-C); 44'1 (6-C); 112'0 (Ind-4-C); 121'3 (Ind-5-C); 122'8 (Ind-3a-C); 123'8 (Ind-6-C); 125'2 (Ind-7-C); 136'5 (Ind-2-C); 170'4 (2'-C); 173'0 (1-C); 182'9 (1'-C).

Intento de desprotección del nitrógeno lactámico de 54a.

Una suspensión de 1 g (2'1 mmol) de **54a** y 620 mg de fenol (6'6 mmol) en 8'5 ml de ácido bromhídrico 48% se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Una vez enfriada la mezcla, se añadió AcOEt, se neutralizó con una solución acuosa al 10% de NaOH y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 y se secó con sulfato sódico anhidro. El producto crudo se cromatografió en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 7:3) obteniéndose 110 mg (14%) de un sólido blanco que se identificó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental como **78**.

6,7-Dimetil-7,8a-epoximetano-1,10-dioxo-2-(*p*-toluensulfonil)perhidroisoquinolina (78).



- IR (KBr): 1754 cm^{-1} (C=O lactona); 1696 cm^{-1} (C=O lactama),
- ^1H -RMN (300 MHz): 0'94 (d, $J = 6'6$ Hz, 3H, 6-Me); 1'05 (m, 1H, 4-H); 1'40 (s, 3H, 7-Me); 1'63-1'76 (m, 1H, 6-H); 1'76 (d, $J = 12$ Hz, 1H, 8-H); 1'91-2'09 (m, 4H, 4-H, 5-H y 4a-H); 2'42 (s, 3H, Me-Ts); 2'87 (d, $J = 11'8$ Hz, 1H, 8-H); 3'62-3'76 (m, 1H, 3-Hax); 4'34 (dt, $J = 12'4$ y 3'6 Hz, 1H, 3-Hec); 7'32 (d, $J = 8'2$ Hz, 2H, Ts-*o*-H); 7'89 (d, $J = 8'4$ Hz, 2H, Ts-*m*-H).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 15'4 (6-Me); 21'6 (Me-Ts); 22'1 (7-Me); 25'6 (5-C); 35'3 (4-C); 37'3 (6-C); 37'6 (4a-C); 45'5 (3-C); 45'9 (8-C); 57'1 (8a-C); 86'0 (7-C); 128'3 y 129'3 (Ts-C); 135'4 (Ts-*p*-C); 144'8 (Ts-*ipso*-C); 166'6 (1-C); 172'5 (10-C).
- Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$: C, 59'49%; H, 5'82%; N, 3'85%; S, 8'82%. Obtenido: C, 59'46%; H, 6'01%; N, 3'71%; S, 8'60%.

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-6,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (84).

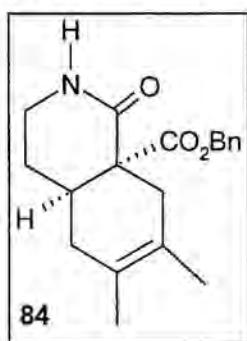
MÉTODO 1

A una solución de 170 mg (0'45 mmol) de la quinolona protegida **54b** en 10 ml de *p*-xileno se le adicionaron 269 mg (2'25 mmol) de 3-quinuclidinol y se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo repetidas veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron, resultando un residuo que se cristalizó de hexano/AcOEt. Así, se obtuvieron 40 mg (28%) del producto deseado **84**.

MÉTODO 2

A una solución de la quinolona protegida **54b** (500 mg, 1'34 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le adicionó 1 g de alúmina⁹³ y se dejó en agitación durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 0'1N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose cuantitativamente el producto de *N*-desmetoxicarbonilación deseado **84**.

84:



- IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (NH lactama), 1744 cm⁻¹ (C=O éster); 1656 cm⁻¹ (C=O lactama).

- ¹H-RMN (300 MHz): 1'56 y 1'64 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'68 - 1'78 (m, 2H, 4-H); 1'97 (m, 2H, 5-H); 2'25 (d, *J* = 17'7 Hz, 1H, 8-H); 2'56 (ddt, *J* = 11'5, 6'5 y 3 Hz, 1H, 4-Ha); 2'69 (d, *J* = 17'7 Hz, 1H, 8-H); 3'26 - 3'33 (m, 2H, 3-H); 5'10 y 5'16 (2d, *J* = 12 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 6'15 (s, 1H, NH); 7'25 (m, 5H, Ph-H).

- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 18'5 y 18'9 (2Me); 24'3 (4-C); 33'2 (4a-C); 34'1 y 34'3 (8-C y 5-C); 40'9 (3-C); 54'1 (8a-C); 66'8 (CH₂Ph); 122'0 y 122'2 (6-C y 7-C); 171'8 y 172'1 (CO₂Bn y 1-C).

- EM m/e (%): 313 (M⁺, 4); 178 (100); 91 (38).

- P.f. (Hexano/AcOEt): 88-90°C.

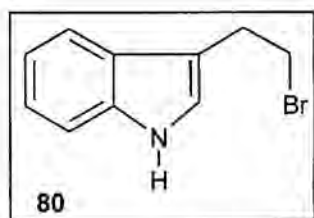
- Análisis calculado para C₁₉H₂₃NO₃: C, 72'82%; H, 7'40%; N, 4'47%. Obtenido: C, 72'86%; H, 7'41%, N: 4'43%.

Preparación del bromuro de triptofilo (80).**MÉTODO 1**

A una disolución de 2 g (12'4 mmol) de triptofol en 100 ml de benceno anhidro con unas gotas de piridina se añadieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 0'88 ml (9'39 mmol) de tribromuro de fósforo. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 18 horas, transcurridas las cuales se filtró el sólido residual. El residuo líquido se vertió sobre agua y se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 5%. Las fases orgánicas se lavaron repetidamente con solución acuosa de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo sólido resultante se cristalizó de éter dietílico obteniéndose 2'08 g (77%) del producto esperado **80**.

MÉTODO 2

A una disolución de 4 g (24'8 mmol) de triptofol y tetrabromuro de carbono (11'5 g, 34'6 mmol) en 150 ml de cloroformo a 0°C se añadieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 8'4 g (32 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora y media y, posteriormente se aumentó la temperatura hasta temperatura ambiente. La agitación continuó hasta que no se observó producto de partida por cromatografía en capa fina. Finalmente, se evaporó el disolvente a una temperatura no superior a los 30°C y el residuo obtenido se trituró y se lavó repetidamente con hexano. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hexano:AcOEt, polaridad creciente) rindiendo el compuesto esperado **80** (5g) con un 90% de rendimiento

80:

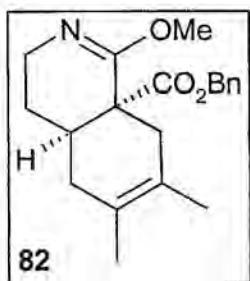
- IR (KBr): 3396 cm⁻¹ (NH indol).
- ¹H-RMN (200 MHz): 3'32 (t, *J* = 7'6 Hz, 2H, 1'-H); 3'62 (t, *J* = 7'8 Hz, 2H, 2'-H); 7'07 (s, 1H, 2-H); 7'11 (d, *J* = 7'4 Hz, 1H, 2-H); 7'14 y 7'16 (2t, *J* = 8 Hz, 1H cada uno, 5-H y 6-H); 7'35 (d, 1H, 7-H); 7'57 (d, *J* = 6'8 Hz, 1H, 4-H); 7'99 (s ancho, 1H, NH).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 29'3 (1'-C); 33'0 (2'-C); 111'3 (7-C); 113'4 (3-C); 118'4 (4-C); 119'6 (5-C y 6-C); 122'2 (3a-C); 126'9 (2-C); 136'1 (7a-C).

- P.f = 96-98°C (Lit.^{*} 100-102°C).
- Análisis calculado para C₁₀H₁₀NBr: C, 54'63%; H, 4'83%; N, 5'83%. Obtenido: C, 54'69%; H, 4'81%; N, 5'87%.

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-6,7-dimetil-1-metoxi-3,4,4a,5,8,8a-hexahidro-isoquinolina (82).

A una disolución de 500 mg de la isoquinolona **84** (1'6 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂ anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó 0'148 ml (1'6 mmol) de sulfato de dimetilo y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 14 horas. Finalmente se dejó enfriar y se añadió una disolución acuosa de carbonato potásico al 50%. Las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas reunidas se secaron, filtraron y evaporaron a sequedad para obtener un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente). Se obtuvieron 351 mg (67% de rendimiento) del producto esperado **82**.

82:



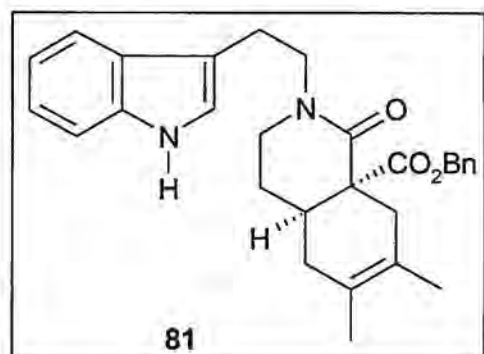
- ¹H-RMN (200 MHz): 1'49 (m, 2H, 4-H); 1'57 y 1'62 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'65 (d ancho, *J* = 18'2 Hz, 1H, 5-H); 2'08 (d ancho, *J* = 18'2 Hz, 2H, 5-H y 8-H); 2'43 (m, 1H, 4a-H); 2'68 (d ancho, *J* = 18 Hz, 1H, 8-H); 3'41-3'69 (m, 2H, 3-H); 3'94 (s, 3H, OMe); 5'06 y 5'20 (2d, *J* = 12'4Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 7'31 (m, 5H, Ph-H).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 18'44 y 18'91 (2Me); 25'17 (4-C); 33'36 (4a-C); 34'2 y 34'3 (5-C y 8-C); 46'14 (3-C); 49'99 (8a-C); 52'67 (OMe); 66'46 (CH₂Ph); 121'36 y 122'09 (6-C y 7-C); 127'75, 127'93 y 128'28 (Ph-C); 135'96 (Bn-*ipso*-C); 162'45 (1-C); 172'53 (CO₂Bn).

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-2[2-(3-indolil)etil]-6,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (81).

A una disolución de 351 mg del imidato **82** (1'07 mmol) en 5 ml de dimetilformamida se le añadieron 233 mg de bromuro de triptofilo (1'04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó en benceno y se evaporó. El proceso se repitió 3 veces y

^{*} M.S Fisch, N. M. Johnson y E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 3668.

finalmente se lavó con disolución acuosa de NaOH al 5% y agua. Así, se obtuvieron trazas del producto esperado **81**.



- $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 1'55 y 1'62 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'62 - 1'69 (m, 1H, 4-H); 1'69 (dm, $J = 17$ Hz, 1H, 5-H); 1'86 (td, $J = 13'8, 11$ y $6'8$ Hz, 1H, 4-H); 2'01 (dm, $J = 17$ Hz, 1H, 5-H); 2'26 (d, $J = 17'5$ Hz, 1H, 8-H); 2'62 (m, 1H, 4a-H); 2'76 (d, $J = 17'3$ Hz, 1H, 8-H); 3'03 (td, $J = 6'3$ y $0'8$ Hz, 2H, 2'-H); 3'26 (ddd, $J = 12'3, 6'6$ y 3 Hz, 1H, 3-Hec); 3'39 (ddd, $J = 12'3, 10'5$ y 6 Hz, 1H, 3-Hax); 3'91 (t, $J = 6'3$ Hz, 2H, 1'-H); 5'12 y 5'23 (2d, $J = 12'5$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'09 (m, 1H, 2-Ind-H); 7'12 (td, $J = 7$ y $1'2$ Hz, 1H, 5-Ind-H); 7'20 (td, $J = 7$ y $1'2$ Hz, 1H, 6-Ind-H); 7'31 (m, 6H, Ph-H y 4-Ind-H); 7'62 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 7-Ind-H); 8'24 (s ancho, 1H, NH indol).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (75'0 MHz): 18'5 y 18'9 (2Me); 24'8 (2'-C); 28'7 (4-C); 33'6 (4a-C); 34'3 y 34'4 (5-C y 8-C); 48'6 (3-C); 54'3 (8a-C); 62'6 (1'-C); 66'7 (CH_2Ph); 111'2 (7-Ind-C); 118'7 y 119'35 (4-Ind-C y 5-Ind-C); 122'0, 122'1, 122'3 y 122'5, (6-C, 7-C, 2-Ind-C y 6-Ind-C); 127'8, 127'9, 128'0 y 128'4 (Ph-C y 3a-Ind-C); 136'0 (7a-Ind-C); 136'2 (Ph-*ipso*-C); 163'5 (1-C); 172'1 (CO_2Bn).

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-6,7-dimetil-1-tioxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-isoquinolina (83).

Una disolución de 200 mg (0'64 mmol) de la isoquinolina desprotegida **84** y 300 mg (0'73 mmol) del reactivo de Lawesson en 10 ml de tolueno se calentó a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Una vez enfriada la mezcla, se añadió CH_2Cl_2 y las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl. El disolvente se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó, obteniéndose un residuo oleoso que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1). Se aislaron 183 mg (87%) del producto esperado **83** que se caracterizó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.



- IR (KBr): 3125 cm^{-1} (NH); 1737 cm^{-1} (C=O éster); 1567 y 1105 cm^{-1} (C=S).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'56 y 1'64 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'75-1'84 (m, 3H, 4-H y 5-H); 1'91 (dd, $J = 14$ y 8'3 Hz, 1H, 5-H); 2'15 (d, $J = 18$ Hz, 1H, 8-H); 2'58 (m, 1H, 4a-H); 3'00 (d, $J = 18$ Hz, 1H, 8-H); 3'39 (m, 2H, 3-H); 5'15 y 5'23 (2d, $J = 12$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'33 (m, 5H, Ph-H); 8'8 (s, 1H, NH).
- ^{13}C -RMN (75'0 MHz): 18'5 y 18'8 (2Me); 23'2 (4-C); 32'2 (4a-C); 35'1 y 37'7 (8-C y 5-C); 44'3 (3-C); 58'7 (8a-C); 67'1 (CH_2Ph); 121'6 y 122'2 (7-C y 6-C); 128'0, 128'2 y 128'3 (Ph-C); 171'4 (CO_2Bn); 203'3 (1-C).
- P.f. (Et_2O): 138-140°C.
- EM m/e (%): M^+ 329 (10); 194 (100); 91 (30).
- Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$: C, 69'27%; H, 7'04%; N, 4'25%; S, 9'73%.
Obtenido: C, 69'17%; H, 7'06%; N, 4'21%; S, 9'78%.

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (76).

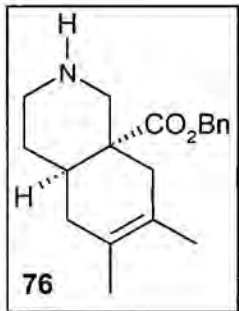
MÉTODO 1

Bajo atmósfera de nitrógeno y a -20°C de temperatura, se disolvieron 100 mg (0'30 mmol) de la tioisoquinolina **83** en una mezcla de 40 ml de MeOH:THF, (2:6). A continuación se añadieron 500 mg (2'1 mmol) de cloruro de níquel II hexahidratado y, poco a poco, se adicionaron 0'22 g (6'3 mmol) de borohidruro sódico observándose un ennegrecimiento de la mezcla de reacción. Cuando no se observó más producto de partida por CCF, se añadió una solución acuosa de NaOH 0'1 N y se extrajo cuidadosamente con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. Así se obtuvo un residuo que se cromatografió en columna flash de gel de sílice (hexano:AcOEt, 1:1), rindiendo 52 mg (57%) del producto deseado **76** que se caracterizó por sus datos espectroscópicos y su análisis elemental. El resultado de esta reacción, sin embargo, resultó ser muy aleatorio

MÉTODO 2

Bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 739 mg (2'24 mmol) de la tioisoquinolina **83** en 30 ml de THF y la disolución resultante se calentó a la temperatura de reflujo. Poco a poco se fue adicionando un exceso de una

suspensión de Níquel-Raney en agua. Transcurrida una hora, se dejó enfriar la mezcla, se filtró sobre Celite® y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se cromatografió en columna flash de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 2%) obteniéndose 442 mg (66%) del producto deseado **76**. En algunos ensayos se aislaron conjuntamente trazas de otro compuesto que se caracterizó y se identificó como la imina **85**.

76:

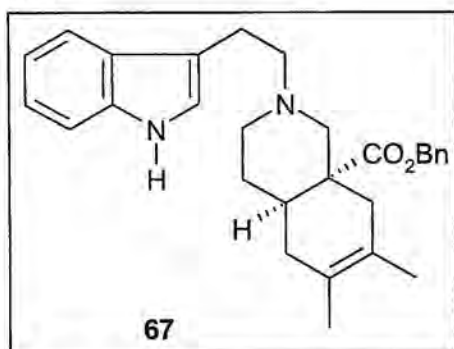
- IR (NaCl): 2900 cm⁻¹ (NH); 1724 cm⁻¹ (C=O éster) .
- ¹H-RMN (300 MHz): 1'36 (m, 2H, 4-H); 1'54 y 1'59 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'66 (s ancho, 1H, NH); 2'22 (m, 1H, 4a-H); 2'28 (m, 4H, 5-H y 8-H); 2'66 (m, 1H, 3-Hax); 2'81 y 2'87 (2d, *J* = 12'6 Hz, 1H cada uno, 1-H); 3'03 (dt, *J* = 12'9 y 4'4 Hz, 1H, 3-Hec); 5'06 y 5'15 (2d, *J* = 12'3 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 7'32 (m, 5H, Ph-H).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 18'9 (2Me); 28'8 (4-C); 32'9 (8-C); 33'8 (4a-C); 35'8 (5-C); 45'2 (3-C); 46'3 (8a-C); 52'3 (1-C); 66'0 (CH₂Ph); 121'9 y 122'6 (7-C y 6-C); 127'6, 127'9 y 128'4 (Ph-C); 136'2 (Ph-*ipso*-C); 171'4 (CO₂Bn).
- Análisis calculado para C₁₉H₂₅NO₂: C, 76'22%; H, 8'41%; N, 4'68%. Obtenido: C, 76'16%; H, 8'37%; N, 4'59%.

cis-8a-(Benciloxycarbonyl)-6,7-dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexahidroisoquinolina (85):

- IR (NaCl): 1731 cm⁻¹ (éster); 1655 cm⁻¹ (C=N) .
- ¹H-RMN (200 MHz): 1'57 y 1'59 (2s 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'61 (m, 2H, 4-H); 1'65 (dm, *J* = 17 Hz, 1H, 5-H); 2'08 (d, *J* = 18 Hz, 1H, 8-H); 2'28 (dm, *J* = 17 Hz, 1H, 5-H); 2'41 (qd, *J* = 7 y 3'2 Hz, 1H, 4a-H); 2'56 (d, *J* = 18 Hz, 1H, 8-H); 3'58 (dtd, *J* = 18, 7'8 y 3 Hz, 1H, 3-Hax); 3'82 (dtd, *J* = 18, 4 y 2 Hz, 1H, 3-Hec); 5'10 (s, 2H, CH₂Ph); 7'26 - 7'36 (m, 5-H, Ph-H); 7'67 (m, 1H, 1-H).
- ¹³C-RMN (50'3 MHz): 18'7 y 18'8 (6 y 7-Me); 24'8 (4-C); 29'5 (4a-C); 34'7 y 35'8 (5-C y 8-C); 48'7 (3-C); 49'5 (8a-C); 66'7 (CH₂Ph); 120'5 y 124'1 (6-C y 7-C); 127'8, 128'1 y 128'5 (Ph-C); 135'7 (Ph-*ipso*-C); 162'1 (1-C); 173'3 (CO₂Bn).

cis-8a-(Benciloxycarbonil)-2-[2-(3-indolil)etil]-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (67)

A una disolución de la amina **76** (442 mg, 1'48 mmol) en 20 ml de acetonitrilo anhidro se le adicionaron bajo atmósfera inerte, 940 mg (8'88 mmol) de carbonato sódico anhidro. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y seguidamente se adicionó bromuro de triptofilo (660 mg, 2'96 mmol). Transcurridas 7 horas a la temperatura de reflujo se adicionó agua y las fases acuosas se lavaron con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto crudo resultante se cromatografió en columna flash de gel de sílice (hexano : AcOEt, 1:1) obteniéndose 572 mg (87%) del producto deseado **67**.

67:

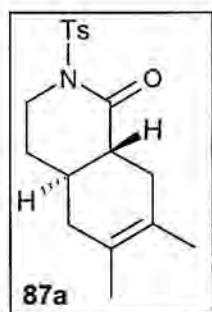
- IR (NaCl): 3415 cm⁻¹ (NH indol); 1721 cm⁻¹ (C=O éster).
- ¹H-RMN (500 MHz): 1'57 y 1'62 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'52-1'62 (m, 2H, 4-H); 1'66 (d, *J* = 17'5 Hz, 1H, 5-H); 2'17 (m, 1H, 4a-H); 2'20 (dm, *J* = 17'5 Hz, 1H, 5-H); 2'26 (d, *J* = 17'5 Hz, 1H, 8-H); 2'31 (dm, *J* = 11 Hz, 1H, 1-H); 2'59 (dm, *J* = 17'5 Hz, 1H, 8-H); 2'63 (dd, *J* = 16 y 8 Hz, 2H, 2'-H); 2'73 (d, *J* = 11 Hz, 1H, 1-H); 2'84 (m, 2H, 3-H); 2'89 (t, *J* = 8 Hz, 2H, 1'-H); 5'06 y 5'14 (2d, *J* = 12'5 Hz, 1H cada uno, CH₂Ph); 7'00 (s ancho, 1H, Ind-2-H); 7'08 (t, *J* = 7'5 Hz, 1H, Ind-6-H); 7'16 (t, *J* = 7'5 Hz, 1H, Ind-5-H); 7'25 (m, 5H, Ph-H); 7'32 (d, *J* = 7'5 Hz, Ind-7-H); 7'57 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ind-4-H); 7'89 (s ancho, 1H, NH).
- ¹³C-RMN (75'0 MHz): 18'9 y 22'8 (6 y 7-Me); 22'8 (2'-C); 28'5 (4-C); 33'6 (4a-C); 34'4 y 35'5 (5-C y 8-C); 46'6 (1-C); 53'0 (3-C); 59'0 (1'-C); 59'4 (8a-C); 66'1 (CH₂Ph); 111'0 (Ind-7-C); 114'7 (Ind-3-C); 118'9 y 119'1 (Ind-4-C y Ind-5-C); 121'5 y 121'8 (Ind-6-C y Ind-2-C); 127'5 (Ind-3a-C); 127'9, 128'2 y 128'4 (Ph-C); 136'1 y 136'4 (Ind-7a-C y Ph-*ipso*-C); 176'2 (CO₂Bn).
- Análisis calculado para C₂₉H₃₄N₂O₂: C, 78'70%; H, 7'74%; N, 6'33%. Obtenido: C, 78'79%; H, 7'73%; N, 6'38%.

6,7-Dimetil-1-oxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (87a).**MÉTODO 1**

En un matraz de hidrogenación se disolvieron 250 mg (0'53 mmol) del compuesto **54a** en 20 ml de AcOEt. Tras añadir 95 mg de Pd-C 10%, se hidrogenó a presión atmosférica hasta que se observó la formación del ácido carboxílico por cromatografía en capa fina. A continuación se filtró el catalizador y las fases orgánicas se evaporaron. El residuo obtenido se redisolvió en tolueno y se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Una vez eliminado el tolueno, el sólido resultante (mezcla *cis:trans* 1:3) se cristalizó de éter etílico, obteniéndose 100 mg (57%) del compuesto *trans* **87a**, que se caracterizó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera inerte se disolvieron 312 mg (0'8 mmol) del aducto **55a** y 507 mg (3'98 mmol) de 3-quinuclidinol en 10 ml de *p*-xileno. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas, se neutralizó con solución acuosa de HCl 1N y el producto final se extrajo repetidas veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un residuo que, por cristalización de éter etílico, proporcionó 120 mg (45%) de un único diastereómero *trans* del producto descarboxilado **87a**.

***trans*-6,7-Dimetil-1-oxo-2-(*p*-toluensulfonil)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (87a)**

- ¹H-RMN (500 MHz): 1'56 (s, 6H, 6 y 7-Me); 1'54 - 1'63 (m, 1H, 4-H); 1'65 - 1'74 (m, 1H, 4a-H); 1'82 (m, 1H, 5-Hax); 1'95 (m, 1H, 8-Hax); 2'01 - 2'07 (m, 2H, 5-Hec y 4-H); 2'13 ((td, *J* = 11'5 y 5'5 Hz, 1H, 8a-H), 2'29 (dd ancho, *J* = 16'5 y 5 Hz, 1H, 8-Hec); 2'40 (s, 3H, Me-Ts); 3'67 (td, *J* = 12 y 4'5 Hz, 1H, 3-Hax); 4'17 (ddd, *J* = 12, 5 y 3'5 Hz, 1H, 3-Hec); 7'28 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts-*m*-H); 1'88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ts-*o*-H).

- ^{13}C -RMN (75 MHz): 18'6 y 18'8 (6 y 7-Me); 21'7 (MeTs); 29'7 (4-C); 32'5 y 39'0 (5-C y 8-C); 34'0 (4a-C); 45'3 (8a-C); 45'9 (3-C); 124'2 y 125'0 (6-C y 7-C); 128'6 y 129'3 (Ph-CH); 135'3 (Ts-*p*-C); 144'6 (Ts-*ipso*-C); 172'5 (1-C).
- P.f. (Et_2O): 145-147°C.
- EM m/z (%): 333 (M^+ , 45); 269 (32); 178 (100); 121 (48); 107 (34) y 91 (83)
- Masa exacta calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NS}$: 333'140116. Obtenida: 333'139866

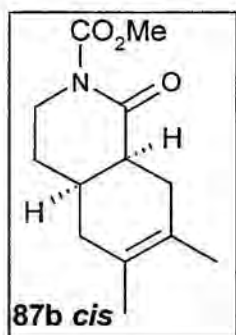
6,7-Dimetil-2-(metoxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (87b).

MÉTODO 1

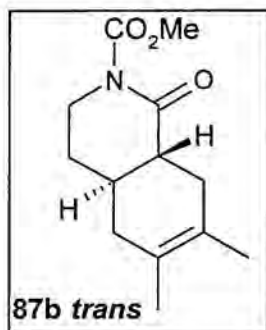
A una solución de 520 mg (1'4 mmol) del aducto **54b** en 20 ml de AcOEt, se añadió 198 mg de Pd-C 10% y la mezcla se hidrogenó durante 20 minutos a presión atmosférica. Una vez filtrado el catalizador, se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 10 ml de tolueno anhidro. La disolución se calentó a temperatura de reflujo durante una hora y media, se enfrió y el tolueno se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido (260 mg, 78%) resultó ser una mezcla de los dos diastereómeros *cis* y *trans* (1:3) de **87b** que pudieron ser separados para su caracterización.

MÉTODO 2

Bajo atmósfera inerte se disolvieron 125 mg (0'42 mmol) del aducto **55b** y 269 mg (2'1 mmol) de 3-quinuclidinol en 8 ml de *p*-xileno. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 6 horas, se neutralizó con solución acuosa de HCl 1N y el producto final se extrajo repetidas veces con AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose un residuo que, por cristalización de isopropanol, proporcionó 11 mg (15%) del producto de desprotección del nitrógeno lactámico **88**.

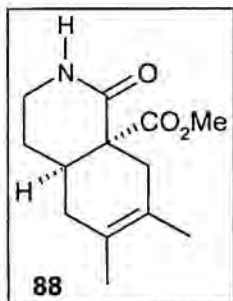
cis-87b:

- IR (KBr): 1718 cm^{-1} (C=O, éster); 1696 cm^{-1} (C=O, lactama).
- ^1H -RMN (500 MHz): 1'50 y 1'54 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'70 (ddd, $J = 14, 10$ y 1 Hz, 1H, 4-Hec); 1'67-1'75 (m, 1H, 5-Hax); 1'83 (ddd, $J = 13'5, 10$ y 6 Hz, 1H, 4-Hax); 2'01 (dd, $J = 18$ y 5 Hz, 1H, 5-Hec); 2'07 (dm, $J = 16'5, 5,5$ y 1 Hz, 1H, 8-H); 2'21 (m, 1H, 4a-H); 2'36 (dm, $J = 16'5, 6$ y 1Hz, 1H, 8-H); 2'68 (dd, $J = 11'5$ y 5'5 Hz, 1H, 8a-H); 3'47 (ddd, $J = 13'5, 10'5$ y 6Hz, 1H, 3-Hax); 3'77 (s, 3H, OMe); 3'98 (ddd, $J = 13'5, 6'5$ y 4'5, 1H, 3-Hec).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 18'6 y 18'9 (6 y 7-Me); 25'9 (4-C); 29'9 (4a-C); 30'7 y 35'7 (5-C y 8-C); 42'6 (8a-C); 44'5 (3-C); 53'8 (OMe); 123'0 y 123'2 (6-C y 7-C); 155'3 (CO₂Me); 173'8 (1-C).
- Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₉NO₃·1/4 H₂O: C, 64'57%; H, 8'13%; N, 5'79%. Obtenido: C, 64'81%; H, 8'21%; N, 5'42%.

trans-87b:

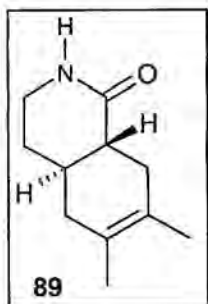
- IR (KBr): 1719 cm^{-1} (C=O, éster); 1696 cm^{-1} (C=O, lactama).
- ^1H -RMN (500 MHz): 1'52 (dtd, $J = 14, 10'5$ y 5'5 Hz, 1H, 4-Hax); 1'58 y 1'62 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'73-1'80 (m, 1H, 4a-H), 1'88 (dm, $J = 12$ Hz, 1H, 5-H); 1'97 (dq, $J = 14$ y 4'5 Hz, 1H, 4-Hec); 2'05 (dd, $J = 17$ y 4'5 Hz, 1H, 8-H); 2'12 (dm, $J = 12'5$ Hz, 1H, 5-H); 2'22 (td, $J = 11'5$ y 5 Hz, 1H, 8a-H); 2'37 (dd, $J = 17'5$ y 4'5 Hz, 1H, 8-H); 3'65 (ddd, $J = 12'5, 10'5$ y 4'5 Hz, 1H, 3-Hax); 3'81 (dt, $J = 13$ y 4'5 Hz, 1H, 3-Hec); 3'82 (s, 3H, OMe).
- ^{13}C -RMN (75 MHz): 18'5 y 18'8 (6 y 7-Me); 29'1 (4-C); 32'8 (8-C); 34'1 (4a-C); 39'5 (5-C); 45'5 y 45'5 (3-C y 8a-C); 53'7 (OMe); 124'1 y 125'1 (6-C y 7-C); 155'3 (CO₂Me); 173'3 (1-C).
- P.f. (Hexano/AcOEt): 132-133°C.
- Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₉NO₃: C, 65'80%; H, 8'07%; N, 5'90%. Obtenido: C, 65'60%; H, 8'14%; N, 5'89%.

***cis*-6,7-Dimetil-8a-(metoxicarbonil)-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (88):**



- IR (KBr): 1741 cm^{-1} (C=O, éster); 1690 cm^{-1} (C=O, lactama); 1655 cm^{-1} (C=C).
- ^1H -RMN (300 MHz): 1'61 y 1'66 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'69-1'75 (m, 1H, 4-H); 1'78-1'93 (m, 2H, 4-H y 5-H); 2'14 (dm, $J = 18$ Hz, 1H, 5-H); 2'33 (d ancho, $J = 18$ Hz, 1H, 8-H); 2'65 (ddd, $J = 14, 6'5$ y $3'5$, 1H, 4a-H); 2'73 (d ancho, $J = 18$ Hz, 1H, 8-H); 3'40 (m, 2H, 3-H); 3'75 (s, 3H, OMe); 5'75 (s ancho, 1H, NH).
- ^{13}C -RMN (75'4 MHz): 18'5 y 18'9 (6 y 7-Me); 24'3 (4-C); 33'1 (OMe); 33'2 (4a-C); 34'1 y 34'4 (5-C y 8-C); 52'5 (3-C); 53'8 (OMe); 54'0 (8a-C); 122'0 y 122'2 (6-C y 7-C); 171'9 y 172'4 (1-C y CO_2Me).

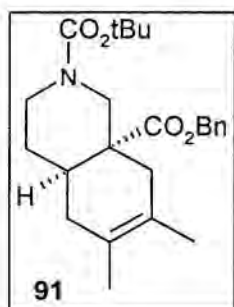
***trans*-6,7-Dimetil-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (89).**



A una solución del compuesto **87b** *trans* (200 mg, 0'87 mmol) con trazas del isómero *cis* en 10 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 1'5 g de alúmina y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. Finalmente se acidificó la suspensión con solución acuosa de HCl 1N y se extrajo repetidas veces con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron, obteniéndose 151 mg (97%) del compuesto **89** que se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

8a-(Benciloxicarbonil)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (91).

Se disolvieron 200 mg (0'67 mmol) de la amina **76** en 2 ml de metanol anhidro y se añadieron 0'15 ml (1'1 mmol) de trietilamina. A continuación se adicionaron 263 mg de dicarbonato de di-*terc*-butoxicarbonilo (1'2 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt, 80:20) y se obtuvieron 220 mg del producto esperado **91** (82 % de rendimiento).



- $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz): 1'37-1'63 (m, 2H, 4-H); 1'45 (s, 9H, *t*-Bu); 1'54 y 1'59 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 2'07 (d, $J = 18'6$ Hz, 1H, 5-H); 2'22-2'26 (m, 3H, 5-H y 8-H); 2'78 (m, 1H, 4a-H); 3'02 (d, $J = 12$ Hz, 1H, 1-H); 3'84 (d, $J = 12$ Hz, 1H, 1-H); 4'01-4'13 (m, 2H, 3-H); 5'07 y 5'17 (2d, $J = 12'4$ Hz, 1H cada uno, CH_2Ph); 7'26-7'35 (m, 5H, Ph-H).
- $^{13}\text{C-RMN}$ (75'0 MHz): 18'9 (6 y 7-Me); 27'4 (4-C); 28'4 (Me-*t*Bu); 31'7 (8-C); 34'5 (4a-C); 35'6 (5-C); 42'8 (3-C); 46'6 (8a-C); 50'3 (1-C); 66'3 (CH_2Ph); 79'7 (C-*t*-Bu); 122'0 y 122'3 (C-6 y C-7); 127'7, 128'0 y 128'5 (Ph-C); 136'1 (C-*ipso*-Bn); 154'9 (CO_2tBu); 175'0 (CO_2Bn).
- Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 70'53%; H, 8'39%; N, 3'43%.
Obtenido: C, 70'88%; H, 8'45%; N, 3'25%.

Formación de la 2-(*terc*-butoxicarbonil)-8a-carboxil-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina.

A una solución de 167 mg (0'42 mmol) de la *N*-t-butoxicarbonilhidroisoquinolina **91** en 50 ml de acetato de etilo destilado, se adicionaron 180 mg de Pd-C 10% y se hidrogenó a presión atmosférica durante 3 horas. Cuando no se observó más producto de partida por CCF, se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente obteniéndose el ácido carboxílico correspondiente que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Descarboxilación de Barton de la 2-(*terc*-butoxicarbonil)-8a-carboxil-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina.

El crudo de la reacción anterior se disolvió en 2 ml de benceno anhidro bajo atmósfera inerte y se añadió una gota de DMF para mejorar su solubilidad. A continuación se adicionaron 83 μl (0'97 mmol) de cloruro de oxalilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, pasadas las cuales se dejó enfriar la mezcla y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se disolvió en 6 ml de tolueno anhidro y se añadió a una solución de 2-mercapto-1-piridinol (54 mg, 0'42 mmol) y 6 ml de piridina en 4 ml de tolueno. La mezcla se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Pasadas 3 horas, la mezcla se adicionó gota a gota sobre una disolución de *t*-butantiol (196 μl , 1'8 mmol) en 8 ml de tolueno a la temperatura de reflujo y la solución resultante se agitó durante una hora y media más. Finalmente, la mezcla se basificó con una solución acuosa de

NaOH 2'5 N, se extrajo el producto con tolueno y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:AcOEt:DEA, 5:5:0'1) obteniéndose 30 mg (24%) de **92** que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

6,7-Dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (77)

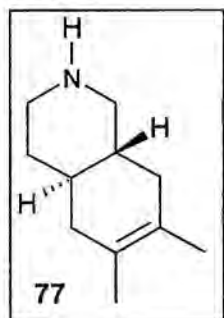
MÉTODO 1

Una suspensión de LiAlH₄ (185 mg, 4'8 mmol) en 3 ml de éter anhidro se calentó a la temperatura de reflujo bajo atmósfera inerte. Seguidamente se adicionó una solución de la amida **89** (mezcla *cis/trans*, 1:3, 151 mg, 0'84 mmol) en 5 ml de una mezcla de éter:dioxano (1:1) y se dejó en agitación a esta temperatura durante una hora. Finalmente se dejó enfriar la mezcla y se basificó con disolución acuosa de NaOH 15%. El producto se extrajo con éter y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua destilada, se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. Por cristalización de hexano:AcOEt se obtuvieron 103 mg (75%) del diastereómero *trans* de la octahidroisoquinolina **77**.

MÉTODO 2

A una disolución de la amina **92** (30 mg, 0'19 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió TFA (866 mg, 60 equiv) a 0°C y se dejó en agitación durante 30 minutos más a la misma temperatura. Finalmente, la mezcla se basificó y se extrajo repetidas veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron y evaporaron, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (CH₂Cl₂:EtOH, 5%) obteniéndose el compuesto esperado **77** (66% de rendimiento a partir de **91**). Una alícuota se repurificó por cristalización de Et₂O y se caracterizó como el diastereómero *trans*.

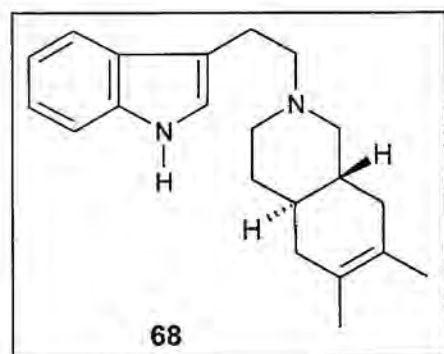
77:



- IR (KBr): 2921 cm^{-1} (NH).
- ^1H -RMN (500 MHz): 1'26-1'33 (m, 1H, 5-H); 1'39 (qd, $J = 12.5$ y 4 Hz, 1H, 4-Hax); 1'51, (m, 1H, 8-H); 1'51 (s, 6H, 6 y 7-Me); 1'54 (s, 1H, NH); 1'57-1'63 (m, 2H, 5-H y 8a-H); 1'71 (dm, $J = 13$ Hz, 1H, 4-H); 1'79 (dm, $J = 12.5$ Hz, 1H, 8-H); 1'85 (dd, $J = 16$ y 5 Hz, 1H, 4a-H); 2'32 (t, $J = 12$ Hz, 1H, 1-Hax); 2'69 (td, $J = 12.5$ y 3 Hz, 1H, 3-Hax); 3'18 (dd, $J = 12$ y 4 Hz, 1H, 1-Hec); 3'24 (dm, $J = 13.5$ Hz, 1H, 3-Hec).
- ^{13}C -RMN (50 MHz): 18'8 (6 y 7-Me); 33'6 (4-C); 36'0 (5-C); 37'7 y 38'8 (4a-C y 8a-C); 39'2 (8-C); 46'9 (3-C); 52'8 (1-C); 98'8 y 124'9 (6-C y 7-C).
- Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}\cdot 1/2\text{HCl}$: C, 72'8%; H, 10'8%; N, 7'72%.
Obtenido: C, 72'9%; H, 10'61%; N, 7'26%.

2-[2-(3-Indolil)etil]-6,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolina (68).

Una solución de la amina **77** (140 mg, 0'85 mmol) y carbonato sódico anhidro (540 mg, 5'1 mmol) en 20 ml de acetonitrilo se calentó a la temperatura de reflujo. A continuación se añadió lentamente bromuro de triptofilo (**80**) (380 mg, 1'7 mmol) y se mantuvo agitando durante 7 horas a la misma temperatura. Finalmente se añadió agua y las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt con polaridad creciente) obteniéndose 110 mg del diastereómero *trans* **68** (42%), junto con trazas del diastereómero *cis*. A partir de una muestra analítica del diastereómero *trans* se realizó la caracterización de **68**.

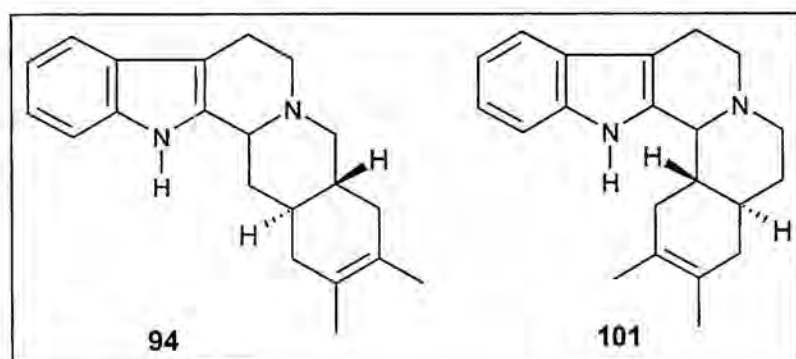


- IR (KBr): 3250 cm^{-1} (NH indol).
- ^1H -RMN (500 MHz): 1'56 y 1'59 (2s, 3H cada uno, 6 y 7-Me); 1'62 (m, 1H, 8a-H); 1'70 (m, 1H, 4a-H); 1'78-1'83 (m, 3H, 4-H y 8-H); 1'91-1'94 (m, 2H, 5-H); 2'32 (m, 1H, 8-H); 2'52-2'62 (m, 1H, 1-H); 2'77-2'79 (m, 1H, 3-H); 3'04-3'12 (m, 3H, 1-H y 1'-H); 3'29-3'36 (m, 3H, 3-H y 2'-H); 7'00 (s ancho, 1H, 2-Ind-H); 7'07 (t, $J = \text{Hz}$, 1H, 6-Ind-H); 7'14 (t,

$J = 7.5$ Hz, 1H, 5-Ind-H); 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-Ind-H); 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 7-Ind-H); 8.60 (d, $J = 8$ Hz, 1H, NH indol).

- ^{13}C -RMN (50 MHz): 18.7 y 18.8 (6 y 7-Me); 20.0 (2'-C); 29.0 (4-C); 34.5 (4a-C); 35.2 (8a-C); 35.1 y 37.3 (5-C y 8-C); 47.8 (3-C); 52.5 (1-C); 57.6 (1'-C); 109.5 (3-Ind-C); 111.7 (7-Ind-C); 118.4 (4-Ind-C); 119.6 (5-Ind-C); 122.2 y 122.7 (2-Ind-C y 6-Ind-C); 123.1 y 125.0 (6-C y 7-C); 126.6 (3a-Ind-C); 136.2 (7a-Ind-C).

Intento de obtención de las indolobenzoquinolizinas **94** y **101**.

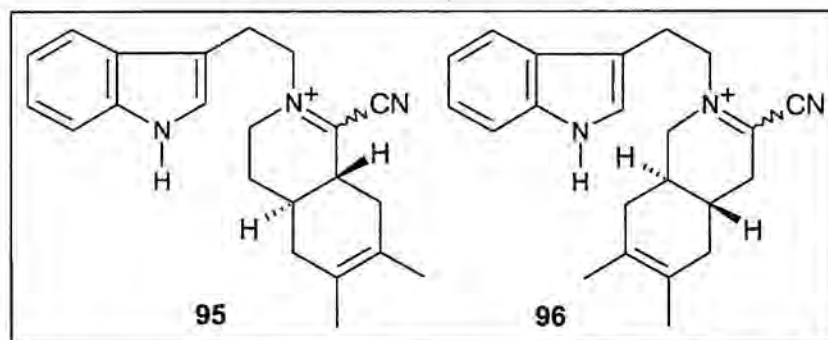


Una solución de acetato de mercurio (II) (50 mg, 0.5 mmol) y EDTA (60 mg, 0.5 mmol) en 4 ml de agua se añadió, gota a gota, sobre una solución de la indolisoquinolina **68** (50

mg, 0.16 mmol) en 2 ml de etanol destilado. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó durante 4 horas. Pasado este tiempo, se enfrió y se basificó la mezcla a $\text{pH} = 9$ con una solución acuosa de hidróxido amónico al 20%. A continuación se añadió NaBH_4 (60 mg, 1.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Finalmente la mezcla se acidificó con HCl 10% y el precipitado formado se separó por filtración y se disolvió en NaOH 10% ($\text{pH} = 10$). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 , se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:AcOEt, polaridad creciente), aislándose dos productos de los cuales pudo identificarse **94** por comparación de sus datos espectroscópicos de ^1H -RMN con los del compuesto **97**, sintetizado en un trabajo realizado paralelamente por nuestro grupo de investigación.

2,3-dimetil-1,4,4a,5,6,7,8,13b,14,14a-decahidroindolo[2,3-a]benzo[g]quinolizina (**94**).

- ^1H -RMN (500 MHz): 1.56 (s, 6H, 2Me); 1.50-2.50 (m, 5H, 4-H, 4a-H y 14-H); 2.50-3.00 (4m, 6H, 5-H, 7-H y 8-H); 3.35 (d, $J = 11$ Hz, 13b-H); 7.09 (m, 2H, 10-H y 11-H); 7.30-7.38 (m, 1H, 9-H); 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 12-H); 7.7 (s ancho, 1H, NH).

Intento de obtención de los α -aminonitrilos 95 y 96.**MÉTODO A**

A una disolución de la octahidroisoquinolina **67** (100 mg, 0'22 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro,

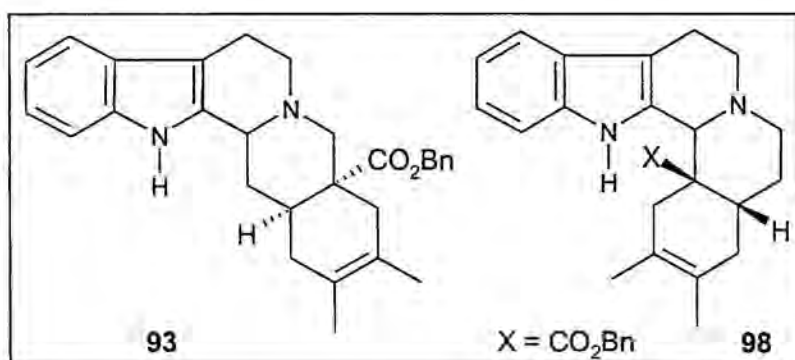
a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno se añadió, gota a gota, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (96%, 42 mg, 0'24 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante una hora a la misma temperatura. A continuación se enfrió la solución a -15°C y se adicionó lentamente ácido trifluoroacético (0'11 ml, 0'84 mmol). Pasada una hora a -15°C y 15 minutos a temperatura ambiente se adicionó una disolución de cianuro potásico (42 mg, 0'66 mmol) en 3 ml de agua. El pH de la mezcla bifásica se ajustó a 5 mediante la adición de acetato sódico sólido y se mantuvo en agitación vigorosa durante 30 minutos a temperatura ambiente controlando el pH. Seguidamente la mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron para rendir 106 mg de un producto oleoso que se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH, 95:5) sin que se consiguiera aislar ningún producto caracterizable.

MÉTODO B

A una disolución de la octahidroisoquinolina **67** (100 mg, 0'22 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro, a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó, gota a gota, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (96%, 43 mg, 0'24 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla resultante se mantuvo en agitación durante una hora a la misma temperatura y a temperatura ambiente 15 minutos más. A continuación la mezcla de reacción se basificó con un exceso de carbonato potásico y se continuó la agitación durante 15 minutos. Posteriormente la mezcla se filtró a través de Celite® y el residuo sólido se lavó repetidas veces con CH_2Cl_2 anhidro. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente para obtener 131 mg de un aceite que no se purificó y se utilizó directamente en la siguiente reacción.

El residuo obtenido se disolvió en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se enfrió a -15°C y lentamente se adicionó ácido trifluoroacético (0'15 ml, 1'08 mmol). Pasada una hora a -15°C y 15 minutos a temperatura ambiente se adicionó una disolución de cianuro potásico (42 mg, 0'66 mmol) en 3 ml de agua. El pH de la mezcla bifásica se ajustó a 5 mediante la adición de acetato sódico sólido y se mantuvo en agitación vigorosa durante 30 minutos a temperatura ambiente controlando el pH. Seguidamente la mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro y se evaporaron para rendir 127 mg de un producto oleoso que se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5:95) sin que se consiguiera aislar ningún producto caracterizable.

Intento de obtención de las indolobenzoquinolizinas 93 y 98



MÉTODO A

Una disolución de 50 mg del producto crudo obtenido según el método B de la reacción anterior en dioxano anhidro (4 ml) se calentó

a 90°C con agitación vigorosa. A continuación se adicionó ácido acético glacial (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla obtenida se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 14 horas. Posteriormente, la disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se basificó con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 25% y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se eliminó el disolvente y se obtuvieron 445 mg de un producto oleoso que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{AcOEt}:\text{hexano}$, 4:6) sin que se pudiera aislar ningún producto identificable.

MÉTODO B

A una disolución de la octahidroisoquinolina **67** (50 mg, 0'11 mmol) en 12 ml de etanol destilado, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, se

añadió lentamente una disolución de acetato mercúrico (51 mg, 0'33 mmol) y EDTA (60 mg, 0'33 mmol) en 4 ml de agua. La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación a la temperatura de reflujo durante 4 horas. A continuación la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se basificó hasta pH = 9 con una disolución acuosa de amoníaco al 20%. Seguidamente se adicionó NaBH₄ (60 mg, 1'1 mmol) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl al 10 % y se filtró el precipitado formado. El filtrado se basificó con una solución acuosa de NaOH al 10% hasta pH = 10 y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato sódico anhidro, se evaporaron y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna flash de gel de sílice (cloruro de metileno) sin que pudiera aislarse ningún producto identificable.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado una metodología para la preparación de 1-oxooctahidro- y 1-oxodecahidroisoquinolinas diversamente sustituidas, mediante cicloadición de Diels Alder a partir de 5,6-dihidro-2(1*H*)piridonas.

2. Se ha estudiado la reactividad de diversas 5,6-dihidro-2(1*H*)piridonas (**4a,b**, **6a,b**, **26a,b**, **31** y **35**) como dienófilos frente a diversos dienos [1-metoxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno o dieno de Danishefsky, 1-acetoxi-1,3-butadieno, 1-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno, 1-metoxi-1,3-butadieno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno, 2-metil-1,3-butadieno o isopreno, 2,4-ciclohexadieno, 1,3-ciclohexadieno y 1,3-butadieno] en diversas condiciones experimentales (condiciones térmicas y condiciones catalíticas). Los mejores resultados se han obtenido al utilizar 5,6-dihidro-2(1*H*)piridonas sustituidas por grupos atrayentes de electrones en las posiciones 1 y 3 del anillo de piridina y utilizando ácidos de Lewis (ZnBr_2 , ZnCl_2 o EtAlCl_2) como catalizadores.

3. Se ha estudiado la ozonólisis de diversas 1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroisoquinolinas (**49a,b**, **54a,b** y **57a,b**) con el fin de obtener piperidinas *cis*-3,4-disustituidas. Esta reacción funciona satisfactoriamente a partir de alquenos sustituidos para proporcionar dicetonas o cetoaldehidos tales como **65a,b** y **66a,b**, respectivamente. Cuando el doble enlace del anillo carbocíclico no se encuentra sustituido por grupos alquilo, los dialdehidos resultantes experimentan espontáneamente reacciones de condensación aldólica.

4. Se ha desarrollado, si bien no se ha optimizado, una secuencia sintética para la obtención de sistemas pentacíclicos de indolo[2,3-*a*]benzo[*g*]quinolizidina a partir de las 1-oxooctahidroisoquinolinas **54a,b**, consistente en: eliminación del grupo benciloxicarbonilo de la posición 8a, desprotección del nitrógeno isoquinolínico, reducción del carbonilo lactámico, alquilación con bromuro de triptofilo y, finalmente, ciclación para formar el anillo C a través de una sal de iminio generada por la acción del acetato mercúrico.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. I. W. Southon y J. Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall Ltd., **1989**, London.
2. a) C. Szántay y K. Honty, en J.E. Saxton (Ed.), *Heterocyclic Compounds: Monoterpenoid Indole Alkaloids*. Suplemento al Vol. 25, Parte 4, Wiley-Interscience, Chichester, **1994**, pp. 161-216. b) C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty y G. Dörnyei en A. Brossi (Ed.), *The alkaloids*, Vol. 27, Academic Press, Orlando, **1986**, pp. 131-268.
3. M. V. Kiskürek, A. J. M. Leeuwengerg y M. Hesse en S. W. Pelletier (Ed.), *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, **1983**, pp. 211-228.
4. M. Tsuda y J. Kobayashi, *Heterocycles*, **1997**, 46, 765.
5. T. Higa, R. Sakai, C.W. Jefford y G. Berardinelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 100, 6404.
6. H. Nakamura, S. Deng, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, Y. Tomotake, Y. Matsuzaki y Y. Hirata, *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 621.
7. R. Verpoorte, en J. E. Saxton (Ed.), *Indoles: Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Wiley, New York, **1994**, Vol.25, pp 647-687.

8. a) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey y R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2023 y 2657. b) ídem. *Tetrahedron*, **1958**, *2*, 1.
9. S. Hanessian, J. Pan, A. Carnell, H. Bonchard y L. Lesage, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 465, y referencias allí citadas.
10. G. Stork, *Pure and Appl. Chem.*, **1989**, *61*, 439.
11. B. A. Pearlman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6398.
12. a) P. A. Wender, J. M. Schaus y A. W. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6154-6159. b) P. A. Wender y T. E. Smith, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 824.
13. S. F. Martin, H. Rüeger, S. A. Williamson y S. Grzejszczak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6124.
14. a) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito y I. Ninomiya, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 1041, b) T. Naito, Y. Hirata, O. Miyata, I. Ninomiya, M. Inone, K. Kamiichi y M. Doi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, *37*, 901.
15. M. E. Kuehne y R. S. Muth, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2701.
16. G. Blaskó, H. Knight, K. Honty y C. Szántay, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 655.
17. S. Jung y P. S. Mariano, *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 4611.
18. D. Gomez-Pardo y J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6637.
19. R. Yamaguchi, T. Hamasaki, T. Sasaki, T. Ohta, K. Utimoto, S. Kozima y H. Takaya
20. J. Leonard, A. B. Hague y M. F. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3071.
21. J. Aubé, S. Ghosh y M. Tanol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9009.
22. a) M. Nakagawa, Z. Lai, Y. Torisawa, T. Hino, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 999-1002. b) Y. Torisawa, M. Nakagawa, H. Arai, Z. Lai, T. Hino, T. Nakata, T. Ohishi, *Tetrahedron Letters*, **1990**, *31*, 3195-3198. c) Y. Torisawa, M. Nakagawa, T. Hosaka, K. Tanabe, Z. Lai, K. Ogata, T. Nakata, T. Ohishi y T. Hino, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5741-5747. d) M. Nakagawa, Y. Torisawa, T. Hosaka, K. Tanabe, T. Da-Te, K. Okamura, T. Hino, *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 4543-4546. e) M. Nakagawa, Y. Torisawa, T. Hosaka, K. Tanabe, F. Tavet, M. Aikawa, T. Hino, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 1157-1170. f) Y. Torisawa, N. Nakagawa, H. Takami, T. Nagaka, M. A. Ali y T. Hino, *Heterocycles*, **1994**, *39*, 277. g) Y. Torisawa, T. Hosaka, K. Tanabe, N. Suzuki, Y. Motohashi, T. Hino y M. Nakagawa, *Tetrahedron*, **1996**, *32*, 10597-10608.
23. a) D. O. Imbroisi y N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4309. b) D. O. Imbroisi y N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 1815-1823.
24. a) S. F. Martin, T. Rein y Y. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6481. b) S. F. Martin, *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 679. c) S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong y T. Rein, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 691. d) S. F. Martin, H.-J. Chen, A. K. Courtney, Y. Liao, M. Pätzelt, M. N. Ramser y A. S. Wagman, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7251.

25. a) K. M. J. Brands y U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1423. b) K. M. J. Brands, A. A. P. Meekel y U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2005. c) U. K. Pandit, *J. Heterocyclic Chem*, **1994**, *31*, 615. d) B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel y U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3191.
26. a) I. E. Markó y A. Chesney, *Synlett*, **1992**, 275. b) I. E. Markó, J. M. Southern y H. Adams, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4657.
27. J. Leonard, S. P. Fearnley y D. M. B. Hickey, *Synlett*, **1992**, 272.
28. T. M. Kamenecka y L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4279.
29. E. Magnier y Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9475.
30. a) S. Li, S. Kosemura, y S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8217. b) S. Li, S. Ohba, S. Kosemura, y S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *75*, 7365.
31. a) J. D. Winkler, M. G. Siegel y J. E. Stelmach, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6509. b) J. D. Winkler, J. E. Stelmach y J. Axten, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *34*, 4317
32. a) D. J. Hart y J. A. McKinney, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2611. b) J. A. Campbell y D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6247.
33. J. S. Clark y P. B. Hodgson, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2514.
34. R. H. Grubbs, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7324.
35. M. Lounasmaa y A. Tolvanen en J. E. Saxton (Ed.), *Indoles: Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Wiley, New York, **1994**, Vol. 25 parte 4, pp. 57-159.
36. J. Sapi y G. Massiot en J. E. Saxton (Ed.), *Indoles: Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Wiley, New York, **1994**, Vol. 25 parte 4, p. 279.
37. J. Bosch y J. Bonjoch en Atta-ur-Rahman (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1988**, Vol. 1, p. 31.
38. a) A. Rabe y K. Kindler, *Chem. Ber.*, **1918**, *51*, 466. b) R. B. Woodward, N. L. Wendler y F. J. Butschy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1425. c) R. B. Woodward y W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 849 y **1945**, *67*, 860.
39. a) J. Gutzwiller y M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 576. b) M. Gates, B. Suvaganam y W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 205. c) G. Grethe, H. Lee, T. Mih y M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5904, d) E. C. Taylor y S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6818 y **1974**, *96*, 8095.
40. a) M. R. Uskokovic, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe y J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 571. b) R. Augustine y G. Koletar, *Synth. Commun.*, **1974**, *4*, 161. c) S. Takama, M. Takahashi, S. Hatakemaya y K. Ozasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 556, d) R. L. Funk y J. D. Munger, Jr., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4319.
41. a) R. T. Brown y J. Leonard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 725. b) id. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 1608.

42. S. Hanessian, A. M. Faucher y S. Léger, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 231.
43. a) B. Danielli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano y D. Pasarella, *Tetrahedron Assymetry*, **1990**, *1*, 793. b) B. Danielli, G. Lesma, M. Mauro y G. Palmisano, en J. Bergman, H. C. van der Plas y M. Simoninyi, "Chemo-enzimatic approach to some Indole alkaloids", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**, pp. 28-53.
44. A. Barco, S. Benetti, C. de Risi, G. P. Pollini, R. Romagnoli, G. Spalluto y V. Zanirato, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2583.
45. D. Tanner y P. Somfai, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 613-618.
46. C. A. Grob, H. P. Fisher, W. Raudenbusch y J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 1003-1021.
47. J. Sisko, J. R. Henry y S. M. Weinreb, *J. Org. Chem*, **1993**, *58*, 4945-4951.
48. E. Breitmaier y W. Voelter; Carbon-13 NMR Spectroscopy: High-resolution methods and applications in Organic Chemistry and Biochemistry, Ed. VCH, Weinheim, **1987**, 3ª edición.
49. G. W. Gribble, D. J. Keavy, D. A. Davis, M. g. Saulnier, B. Pelcman, T. C. Barden, M. P. Sibi, E. R. Olson y J. J. BelBruno, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5878-5891.
50. B. Gardner, H. Nakanishi y M. Kahn, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3433-3448.
51. a) H. Alper y J. T. Edward, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2938-2941. b) D. L. Comins, X. Chen y S. P. Joseph, *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 9275-9278. c) C. M. Huwe, O. C. Kiehl y S. Blechert, *Synlett*, **1996**, 65-67.
52. S. Hanessian y P. J. Murray, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5055-5072.
53. a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer y A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6137-6139. b) H. J. Reich, J. M. Renga y I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5434-5447.
54. a) B. M. Trost, T. N. Salzmann y K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4887-4902. b) B. M. Trost, *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 363-381.
55. a) P. A. Zoretic y P. Soja, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3587-3589. b) P. A. Zoretic y P. Soja, *J. Heterocyclic Chem.*, **1977**, *14*, 681-682.
56. C. G. Chavdarian, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1529-1531.
57. A. P. Kozikowski y A. Ames, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3923-3924.
58. T. G. Back, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1442-1446.
59. C. Pérez, *Tesina de Llicenciatura* , **1994**, Universitat de Barcelona.
60. a) M. Y. Kim, J. E. Starrett, Jr. y S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5383-5389. b) J. Sisko, J. R. Henry y S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4945-4951.
61. a) G. F. Field, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1084-1085. b) J. Sisko y S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3210-3211.

62. a) A. I. Meyers y L. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3814-3819. b) A. I. Meyers y L. Snyder, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 36-42.
63. M. Trost y D. P. Curran, *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 1287.
64. Y. Yamamoto y Y. Morita, *Chem Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 2555.
65. W. Oppolzer, *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming Eds., Pergamon, Oxford, **1991**, Vol.5, Cap 4.1, pp. 315-399.
66. a) J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 211-230. d) J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 16-33.
67. W. Carruthers, *Cicloadditions in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1990**.
68. F. Fringuelli y A. Taticchi, *Dienes in the Diels Alder Reactions*, Wiley, New York, **1990**.
69. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1987**.
70. a) S. Danishefsky y T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7807. b) S. Danishefsky, T. Kitahara y P. F. Shuda, *Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1990**. Collect. Vol. VII, p. 312.
71. a) S.D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman y W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7381-7396. b) O. Eisenstein, J. M. Lefour, N. T. Anh y R. F. Hudson, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 523-531.
72. a) R. B. Woodward y R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781-853.
73. W. J. Koot, H. Hiemstra y W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1059-1061.
74. M. Santelli y J. M. Pons, *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Ratón, **1996**.
75. S. A. Harkin, O. Singh y E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 1489-1499.
76. A. Avenoza, J. H. Busto, C. Cativiela y J.M. Peregrina, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12989-12998.
77. FLUKA, dienos comerciales.
78. A. A. Haaksma, B. J. M. Jansen y A. de Groot, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3121-3130.
79. V. López, Departamento Farmacología y Química Terapéutica, *Tesis en curso*.
80. B. M. Trost y I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Volumen 7, pp. 544.
81. a) R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 745. b) R. L. Kuczkowsky, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 42-47. c) L.A. Paquette,

- Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**, Vol. 6, pp 3837-3843.
82. J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Ganchen y M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 36, 4273-4278.
 83. a) P. S. Bailey, *Chem. Rev.*, **1958**, 58, 925-1010. b) J. S. Belew in *Oxidation*, R. L. Augustine, De Dekkes, New York, **1969**, Vol 1, pp 259-335. c) M. Hudlicky, *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**.
 84. a) M. J. Fremery y E. K. Fields, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2537-2541. b) F. Plavac y C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 23, 2115-2118.
 85. J. Neumeister, H. Keul, M. P. Saxena y K. Griesbaum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 939-940.
 86. M. Speeter y W. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 6209.
 87. S. R. Sandler y W. Karo, *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, San Diego, **1989**, Vol.3, pp. 291.
 88. T. Fujii, Y. Shigeyuki y K. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 2071.
 89. T. Fujii, Y. Shigeyuki y K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, 27, 2841.
 90. B. E. Haskell y S. B. Bowlus, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 159.
 91. T. W. Greene y P. G. M. Wuts, in *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and sons, 2^a Ed, New York, **1991**, pp 317.
 92. A. E. Greene, A. Cruz y P. Crabbé, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 17, 2707.
 93. Al₂O₃ 90, Nivel de actividad II-III. MERCK 1.01097.1000
 94. a) M. S. Fish, N. M. Johnson y E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 3668. b) J. I. Neumayer, V. V. Moyer y J. E Leonard, *J. Med. Chem*, **1969**, 12, 450. c) L. Gruber, I. Tömösközi y L. Radics, *Synthesis*, **1975**, 708. d) P. L. Feldman y H. Rapoport, *Synthesis*, **1986**, 735. e) B. Danieli, M. Mauro, G. Palmisano y D. Passarella, *Tetrahedron Assymetry*, **1990**, 1, 793.
 95. a) S. J. Perregaard, S. Scheibye, H. J. Meyer, I. Thomsen y S. O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1977**, 876, 679. b) B. Yde, N. M. Yousif, U. Pedersen y S. O. Lawesson, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2047.
 96. M. P. Cava y M. I. Levinson, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5061.
 97. R. A Cherkasov, G. A. Kutryrev y A. N. Pudovik, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 2567.
 98. a) D. K. Dikshit y S. K. Panday, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1920. b) T. G. Back, D. L. Baron y K. J. Yang, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2407. c) M. Li. Bennassar, E. Zulaica, J. M. Jiménez J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7756.
 99. a) J. Y. Leronze, J. Leronze-Fontaine, J. Lévy y J. Le Men, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 10, 491. b) A. Padwa y A. T. Price, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6258.
 100. a) D. H. Miles y B. S. Huang, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 208. b) E. J. Parish, B. S. Huang y D. H. Miles, *Synthetic Comm.*, **1975**, 5, 341.

101. a) D. H. Barton, D. Crich y W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901. b) D. H. R. Barton y D. Crich, *J. Chem. Soc, Perkin Translations I*, **1986**, 1603. c) *ibid*, **1986**, 1613. d) D. H. R. Barton, Y. Hervé, P. Potier y J. Thierry, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5479.
102. D. L. Flynn, R. E. Zella y P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **1983**, *43*, 2424.
103. G. Stork, *Pure Appl. Chem.*, **1989**, *61*, 439.
104. D. Grierson en L. A. Paquette (Ed.), *Organic Reactions*, Wiley, **1990**, Vol. 39, pp. 85-295.
105. E. Wenkert y B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4914.
106. I. Blache, M. Hichour, O. Chavignon, A. Gueiffier, J. C. Teulada, G. Daupin y J. P. Chapat, *Heterocycles*, **1997**, *45*, 57.

