

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E
INORGÁNICA**

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

**“REACCIONES CATALÍTICAS DE
ACOPLAMIENTO DE IMINAS DERIVADAS
DE ISATINA Y ALQUINOLES”**

Proyecto Fin de Máster

Tania Morán Luengo

Junio 2013

Dña. Tania Morán Luengo, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

PRESENTA

El trabajo titulado “**Reacciones catalíticas de acoplamiento de iminas derivadas de isatina y alquinoles**”, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Este proyecto se ha llevado a cabo bajo la tutela del **Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra**, Catedrático de la Universidad de Oviedo y profesor de dicho máster y el **Dr. Félix Rodríguez Iglesias**, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Los cuales, autorizan su presentación para que sea calificado como Proyecto Fin de Máster.

Oviedo, 12 de Junio de 2013

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

Fdo. Tania Morán Luengo

Abreviaturas y acrónimos

CAN	nitrate de amonio y cerio
COD	1,5-ciclooctadieno
COSY	Correlation Spectroscopy
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
E	electrófilo
Et	etilo
equiv	equivalente
h	hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Me	metilo
MW	microondas
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nu	nucleófilo
OTf	triflato
Ph	fenilo
R_f	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rt	temperatura ambiente
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TEBA	cloruro de bencil trietil amonio
TfOH	ácido tríflico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy

Índice

Antecedentes Generales

1. Reacciones de ciclación electrofílica	1
1.1. Síntesis de enol éteres a través de reacciones de hidroalcoxilación de alquinos	4
1.2. Reacciones en cascada iniciadas por hidroalcoxilación de un alquino	7
2. La reacción de Povarov	9
3. Isatina	14

Discusión de resultados

1. Introducción: Objetivos	22
2. Primeros resultados	23
3. Generalización de la reacción	25
4. Determinación estructural	28
5. Mecanismo	32

Conclusiones

Parte experimental

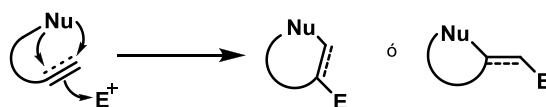
1. Aspectos generales	38
1.1. Condiciones de trabajo	
1.2. Disolventes	
1.3. Cromatografía	
2. Técnicas analíticas	39
2.1. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	
2.2. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)	39
3. Preparación de materiales de partida	40
3.1. Procedimiento general para la preparación de iminas 2	40
3.2. Procedimiento para la preparación de alquinoles 1	44
4. Preparación de derivados policíclicos de isatina	47

Espectros Significativos

Antecedentes Generales

1. Reacciones de ciclación electrofílica

Las reacciones de ciclación electrofílica son aquellas en las que un reactivo electrófilo activa un enlace múltiple carbono-carbono (alqueno, aleno o alquino), favoreciendo la adición intramolecular de un nucleófilo y que conducen a la formación de una estructura cíclica (Esquema 1).¹ De este modo se puede acceder a sistemas carbocíclicos, cuando el nucleófilo es una especie carbonada, o a sistemas heterocíclicos cuando el nucleófilo es un heteroátomo. El enlace carbono-electrófilo formado en la ciclación puede ser manipulado en posteriores etapas, lo cual confiere a estas reacciones una gran utilidad sintética.



Esquema 1. Concepto de ciclación electrofílica.

La activación electrofílica de triples enlaces, mediada tanto por especies metálicas como no metálicas, ha sido ampliamente descrita en la bibliografía. Dada la relación de los resultados descritos en esta memoria con las reacciones de ciclación electrofílica de alquinos mediada por especies metálicas, en esta Introducción nos centraremos en los antecedentes bibliográficos acerca de reacciones de este tipo.

La interacción entre sistemas insaturados y metales de transición ha sido motivo de estudio en los últimos años debido a su relativa complejidad. La forma en que una especie metálica activa una insaturación no difiere en esencia de la interacción de un ácido de Lewis convencional con un grupo funcional heteroatómico (por ejemplo, un carbonilo). Recientemente los profesores Fürstner y Davies han acuñado el término ácidos π para referirse a los metales capaces de activar dobles o triples enlaces carbono-

¹ a) M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 171. b) P. A. Barlett, *Asymmetric Synthesis* (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, San Diego, **1984**, Vol. 3, cap. 6. c) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321. d) K. E. Harding, T. H. Tiner, *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. Trost), Pergamon Press, New York, **1991**, Vol. 4, 363. e) S. Robin. G. Rousseau, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5273. g) R. C. Larock, *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski), Wiley-VHC, New York, **2005**, 51. h) A. N. French, S. Bissmire, T. Wirth, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 354. i) F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Handbook of Cyclization Reactions* (Ed.: S. Ma), Wiley-VHC, Weinheim, **2010**, Vol. 2, 951.

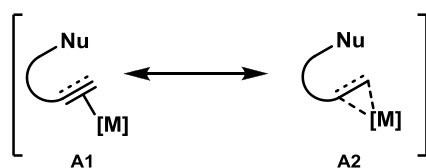
Antecedentes Generales

carbono.² Se ha visto que estas especies metálicas muestran especial afinidad por funciones insaturadas ausentes de heteroátomos (como son las olefinas y los alquinos) observándose incluso este fenómeno en sustratos en los que hay presentes otros grupos funcionales tradicionalmente más afines a los metales de transición, como son los carbonilos. Dichos autores se refieren a la afinidad de estos compuestos metálicos hacia insaturaciones carbono-carbono con el término de “carbofilia”.

Experimentalmente se observa también que teniendo presentes en la misma molécula tanto dobles como triples enlaces, la activación π ocurre preferentemente por el triple enlace lo cual se denomina “alquino filia”.

Algunas de las especies metálicas que se consideran ácidos π son el Au (I y III) y el Pt (II y IV), y la catálisis con complejos derivados de estos elementos metálicos se ha convertido en una herramienta muy útil en síntesis orgánica.

El tipo de enlace que se genera entre el metal y la insaturación varía sensiblemente en función del electrófilo empleado, de modo que cuando el electrófilo es un metal de transición la interacción formada tiene dos componentes de enlace: donación σ (de la insaturación al metal) y retrodonación π (del metal a la insaturación). La estructura del intermedio generado de este modo suele representarse como un híbrido de resonancia con dos estructuras límite: un complejo π insaturación-metal (**A1**) y un metalaciclo (**A2**) tal y como se muestra en el Esquema 2:



Esquema 2. Interacción metal-insaturación en la activación electrofílica de sistemas insaturados.

El intermedio activado formado de este modo puede evolucionar a través de un ataque nucleofílico sobre la insaturación, ya que los carbonos que forman parte del enlace múltiple en cuestión han visto aumentada su electrofilia. Se genera entonces un

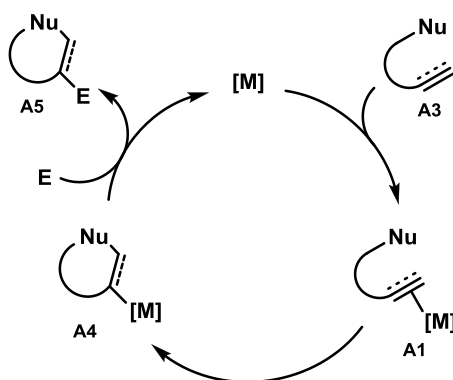
² a) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208. b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.

Antecedentes Generales

nuevo complejo η^1 -vinilo que contiene un nuevo enlace carbono-nucleófilo y un enlace carbono-metal.

La regioquímica del ataque nucleofílico hacia el triple enlace activado varía en función del metal de transición empleado para activar electrofílicamente el doble o triple enlace y también de otros factores estructurales. De modo general la ciclación ocurre siguiendo las reglas de cierre de anillos de Baldwin las cuales establecen unos criterios para predecir las posibles combinaciones que conducen a una interacción orbital favorable en el estado de transición.³ Así en ciclaciones que involucran cierres de anillos de 3 a 7 miembros, los procesos favorecidos son las adiciones *exo-trig* para alquenos y *exo-dig* para alquinos. No obstante, estas reglas son orientativas y el resultado suele verse influenciado por las propiedades electrónicas de los sustituyentes de la función insaturada.

El mecanismo comúnmente aceptado para las reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3. Ciclo catalítico general de las ciclaciones electrofílicas catalizadas por complejos de metales de transición

Como se puede ver, en primer lugar la especie catalíticamente activa interacciona con el alquino **A3** dando lugar a un intermedio activado **A1** que se caracteriza por su electrofilia, y que reacciona intramolecularmente con el nucleófilo generando el intermedio **A4**. Una vez formado este intermedio debe regenerarse la especie catalíticamente activa por lo que la labilidad del enlace metal-carbono es muy

³ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

Antecedentes Generales

importante para que este paso ocurra con facilidad. El intermedio **A4** reacciona entonces con un electrófilo dando lugar al producto final. Habitualmente, dicho electrófilo es un protón y su reacción con el enlace metal-carbono se conoce como protodesmetalación. De este modo se obtiene el producto cíclico **A5** y se recupera el complejo metálico que puede iniciar un nuevo ciclo catalítico.

Estas reacciones de ciclación electrofílica catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta muy útil, particularmente en la síntesis de heterociclos, los cuales tienen una gran importancia tanto en el campo de la Química Orgánica como en el campo de la Química Médica. Para acceder a sistemas heterocíclicos el sustrato debe presentar una función oxigenada o nitrogenada que actúe como nucleófilo además de la insaturación (alquino). Si el heteroátomo es oxígeno, el producto formado tras la protodesmetalación es típicamente un enol éter capaz de reaccionar *in situ* con un reactivo apropiado a través de un proceso en cascada. En el siguiente epígrafe se hace una breve revisión acerca de reacciones descritas en la bibliografía para la síntesis de enol éteres así como de reacciones en cascada que implican la generación de enol éteres como intermedios de reacción.

1.1. Síntesis de enol éteres a través de reacciones de hidroalcoxilación de alquinos.

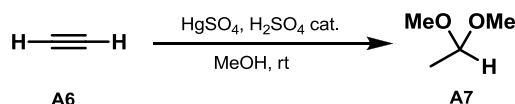
Los enol éteres son materiales de partida adecuados para construir motivos estructurales de cierta complejidad. No obstante, su utilización en síntesis orgánica se ha visto frenada por la naturaleza inestable de este tipo de especies químicas, lo cual dificulta tanto su síntesis como su purificación. De hecho, el número de enol éteres comercialmente disponibles es relativamente muy pequeño, lo que impide en muchos casos una amplia generalización de las reacciones en las que participan dichos sustratos.

Recientemente han comenzado a aparecer ejemplos en la literatura que resuelven en parte el problema de la ausencia de enol éteres funcionalizados comerciales y de su relativa dificultad de síntesis. Estas reacciones están basadas en el uso de procesos de ciclación electrofílica catalítica de ω -alquinos para sintetizar enol éteres que de otra forma serían difícilmente accesibles.

Antecedentes Generales

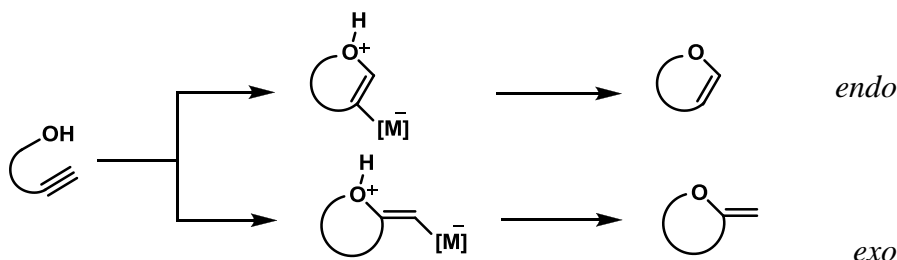
A continuación se presentan algunos ejemplos recogidos de la bibliografía, de reacciones típicas de cicloisomerización de ω -alquinoles.

A principios del siglo XX el Prof. Nieuwland descubre que las sales de mercurio (II) catalizan la reacción de adición intermolecular de nucleófilos oxigenados a alquinos **A6** para generar los correspondientes acetales **A7** (Esquema 4).⁴



Esquema 4. Síntesis de acetales mediante adición de alcoholes a alquinos

El trabajo del Prof. Nieuwland es la base fundamental que, muchos años después de su publicación, condujo al desarrollo de la reacción de ciclación electrofílica de alquinoles catalizada por ácidos π . Hoy en día, esta reacción es especialmente adecuada para la síntesis de enol-éteres de 5 y 6 eslabones con diversa funcionalización. Además, se han desarrollado condiciones para dirigir la reacción hacia los productos de ciclación *endo* ó *exo* (Esquema 5).



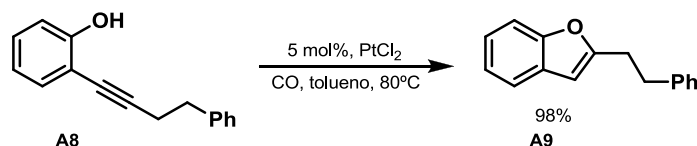
Esquema 5. Regioquímica *endo* y *exo* en la cicloisomerización de alquinoles.

En el Esquema 6 se muestra una reacción de cicloisomerización 5-*endo* de 2-alquiniulfenoles **A8** para la obtención de benzofuranos funcionalizados **A9** a través de un proceso catalizado por una sal de platino (II).⁵

⁴ J. S. Reichert, J. H. Bayley, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1552.

⁵ A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15024.

Antecedentes Generales

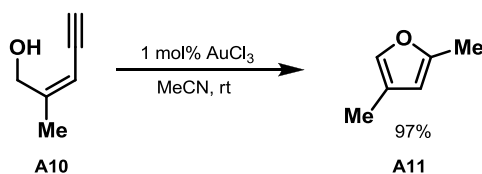


Esquema 6. Síntesis de benzofuranos

Esta misma reacción puede también llevarse a cabo utilizando como catalizador un complejo de iridio (I) en lugar del dicloruro de platino y, en este caso, a temperatura ambiente.⁶

La reacción de cicloisomerización catalítica de alquinoles con regioquímica *exo* conduciría en principio a enol éteres exocíclicos; pero debido a su naturaleza inestable, se isomerizan fácilmente a sus análogos endocíclicos en presencia de catalizadores próticos, ácidos de Lewis o complejos de metales de transición.

Esta estrategia se ha utilizado para llevar a cabo la transformación de (*Z*)-penten-2-en-4-inoles **A10** en furanos funcionalizados **A11** a través de una secuencia de hidroalcoxilación 5-*exo* / isomerización *exo-endo* (Esquema 7).⁷ Además de complejos de oro(III), existen en la bibliografía un gran número de compuestos de otros metales capaces de llevar a cabo esta transformación, tales como paladio(II) e iridio(I),⁸ rodio(I),⁹ plata(I),¹⁰ y rutenio(II).¹¹



Esquema 7. Síntesis de furanos.

⁶ X. Li, A. R. Chianese, T. Vogel, R. Crabtree, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5437.

⁷ A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

⁸ a) B. Gabriele, G. Salerno, M. Costa, *Synlett* 2004, 2468. b) V. Cadierno, J. Díez, J. García-Álvarez, J. Gimeno, N. Nebra, J. Rubio-García, *Dalton Trans.* **2006**, 5593.

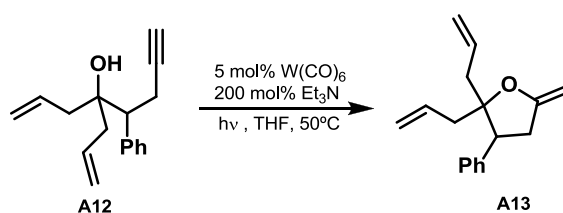
⁹ a) S. Elgafi, L. D. Field, B. A. Messerle, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 97. b) A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J.-P. Majoral, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1671.

¹⁰ P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019.

¹¹ a) B. Çentinkaya, I. Özdemir, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 29. b) J. Albers, V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 5234.

Antecedentes Generales

En algunos casos concretos es posible evitar que el producto de cicloisomerización *exo* evolucione a su isómero *endo*, lo cual hace de estas estrategias herramientas muy útiles para la síntesis de enol éteres exocíclicos. Esto se consigue introduciendo sustituyentes de manera adecuada en el material de partida, de forma que se impida la transposición de hidrógeno¹² o bien llevando a cabo la reacción en condiciones básicas. A modo de ejemplo se muestra un método de síntesis de enol éteres exocíclicos **A13** desarrollado en nuestro grupo de investigación, que utiliza una reacción de alcox ciclación 5-*exo* de pentin-1-oles **A12** catalizada por $W(CO)_5NEt_3$ (Esquema 8).¹³ En este caso, el catalizador se genera *in situ* a partir de $W(CO)_6$ y Et_3N en condiciones fotoquímicas.



Esquema 8. Síntesis de enol-éteres exocíclicos catalizada por un complejo de wolframio

1.2. Reacciones en cascada iniciadas por hidroalcoxilación de un alquino.

Los enol éteres generados a partir de reacciones de cicloisomerización son compuestos muy reactivos, por lo que se han desarrollado diversos procesos en cascada en los cuáles estos compuestos reaccionan *in situ* tanto a través de procesos intramoleculares como intermoleculares.

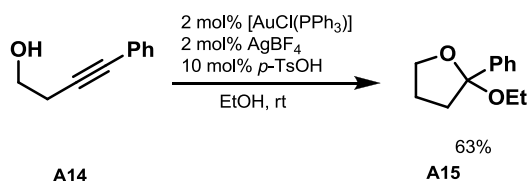
Un ejemplo habitual en la bibliografía es la reacción en cascada de doble hidroalcoxilación. Es un proceso que puede ocurrir de manera inter- o intramolecular. De forma intermolecular ocurre por ejemplo en reacciones en las que se usa un alcohol

¹² a) P. Pale, J. Chucho, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1019. b) M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5842. c) B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, R. Pitteli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6251.

¹³ A. Diéguez, F. Rodríguez, F. Fañanás, T. Sordo, P. Campomanes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5735.

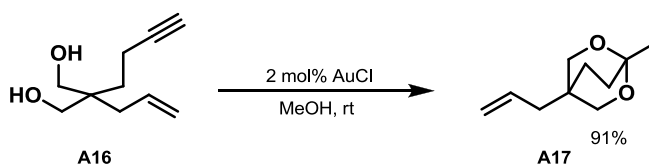
Antecedentes Generales

como disolvente, que a su vez se adiciona como nucleófilo al enol éter intermedio generado inicialmente, dando lugar a acetales cíclicos como **A15** (Esquema 9).¹⁴



Esquema 9. Síntesis de acetales cíclicos.

En el caso en que la reacción tenga lugar de manera intramolecular, la doble hidroalcoxilación daría lugar a la formación de acetales bicíclicos **A17**. Este proceso puede ser catalizado por complejos de varios metales de transición y utiliza como materiales de partida alquinildioles, como en el caso del diol **A16** (Esquema 10).¹⁵



Esquema 10. Síntesis de acetales bicíclicos

En el contexto de las reacciones de doble adición nucleófila intramolecular a un alquino, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una reacción catalizada por complejos de oro y platino en la que los dos nucleófilos son un alcohol y una olefina. De este modo, tiene lugar una reacción en cascada de hidroalcoxilación-ciclación tipo Prins diastereoselectiva.¹⁶

De modo similar, se consiguió llevar a cabo una reacción de hidroalcoxilación-hidroarilación, que se utilizó en el paso clave de la síntesis del producto natural *Bruguierol A* **A18**. Esto permitió acceder al producto natural con un 69% de rendimiento global en tan sólo 5 etapas sintéticas (Esquema 11).¹⁷

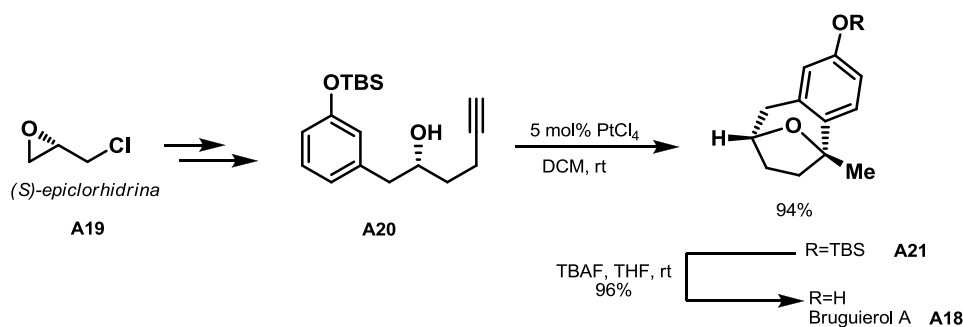
¹⁴ a) E. Genin, S. Antoniotti, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4949. b) V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.

¹⁵ S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976.

¹⁶ a) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091. b) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660.

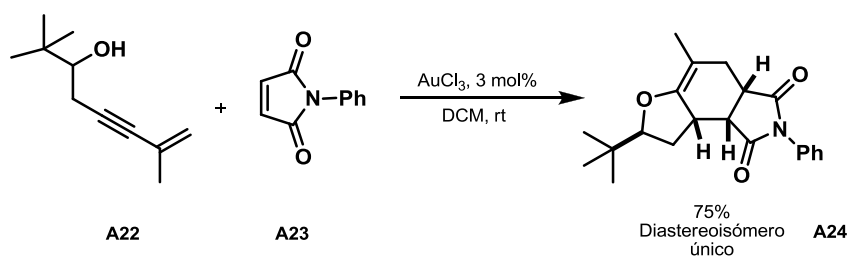
¹⁷ F. J. Fañanás, A. Fernández, D. Çevic, F. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 932.

Antecedentes Generales



Esquema 11. Síntesis total de *Bruguierol A*.

También han sido descritas reacciones en las que se emplea la metodología de ciclación electrofílica para el desarrollo de procesos catalíticos en cascada en los cuales el enol éter formado inicialmente reacciona intermolecularmente con un segundo reactivo. Un ejemplo es la reacción de cicloadición [4+2] tipo Diels-Alder utilizando un dieno generado a través de la cicloisomerización de un alquino **A22** (Esquema 12).¹⁸



Esquema 12. Reacción en cascada de cicloisomerización-cicloadición Diels-Alder.

2. La reacción de Povarov

La reacción de Povarov fue descubierta en la década de los años 60 del siglo pasado, en el grupo del Prof. L. S. Povarov. La investigación en este grupo estaba centrada en el desarrollo de metodologías para la síntesis de sistemas heterocíclicos¹⁹ y fue así como descubrieron que la reacción entre un enol éter y una *N*-arilimina mediada por BF₃·OEt₂ daba lugar a una tetrahydroquinolina funcionalizada (Esquema 13).²⁰ Formalmente el proceso se puede considerar como una ciclación [4+2] en el cual la

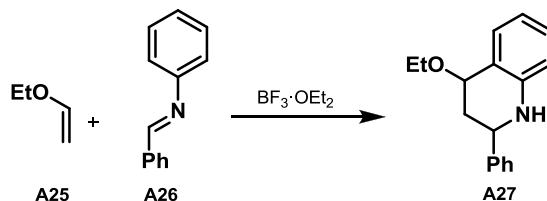
¹⁸ J. Barluenga, J. Calleja, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7710.

¹⁹ a) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Seriya Khimicheskaya* **1964**, 2221. b) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Seriya Khimicheskaya*, **1964**, 1910.

²⁰ a) L. S. Povarov, V. I. Grigos, B. M. Mikhailov, *Seriya Khimicheskaya* **1965**. b) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 656.

Antecedentes Generales

imina actúa como dieno electrónicamente pobre, y el enol éter como dienófilo rico. Es decir, la reacción de Povarov se trata de una cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa.



Esquema 13. Primera reacción llevada a cabo de tipo Povarov.

Esta reacción es promovida por un catalizador ácido. Inicialmente se utilizaban cantidades estequiométricas de un ácido de Lewis. Con el tiempo han aparecido nuevas metodologías donde se emplean cantidades catalíticas de ácidos próticos como ácido trifílico,²¹ trifluoroacético,²² sulfámico,²³ fosfomolibdico,²⁴ o incluso perclorato de trifenilfosfonio.²⁵ Los métodos más abundantes en la bibliografía son aquellos en los que se usan como catalizadores sales o complejos de metales de transición: CAN, Salen- AlCl_3 , SmI_2 , VCl_3 , SbCl_3 ...²⁶ También se han desarrollado metodologías cuyos catalizadores son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos como LiBF_4 y $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$. En la mayoría de estos casos, el producto Povarov se obtiene con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos presentando, no obstante, como limitación su baja diastereoselectividad.

En cuanto a la naturaleza del dienófilo, es importante destacar que la mayoría de las reacciones descritas en la bibliografía hacen uso de enol éteres de baja complejidad estructural, centrándose en gran parte de los casos, en los pocos enol éteres que son comerciales. Esto posiblemente sea debido a las dificultades que presentan la síntesis y aislamiento de enol éteres funcionalizados. En este contexto, en nuestro grupo de investigación se desarrolló la primera reacción de Povarov que utiliza un enol éter

²¹ T. Akiyama, S. Nakashima, K. Yokota, K. Fuchibe, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 922.

²² X. Xing, J. Wu, W.-M. Dai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11200.

²³ R. Nagarajan, C. J. Magesh, P. T. Perumal, *Synthesis* **2004**, 69.

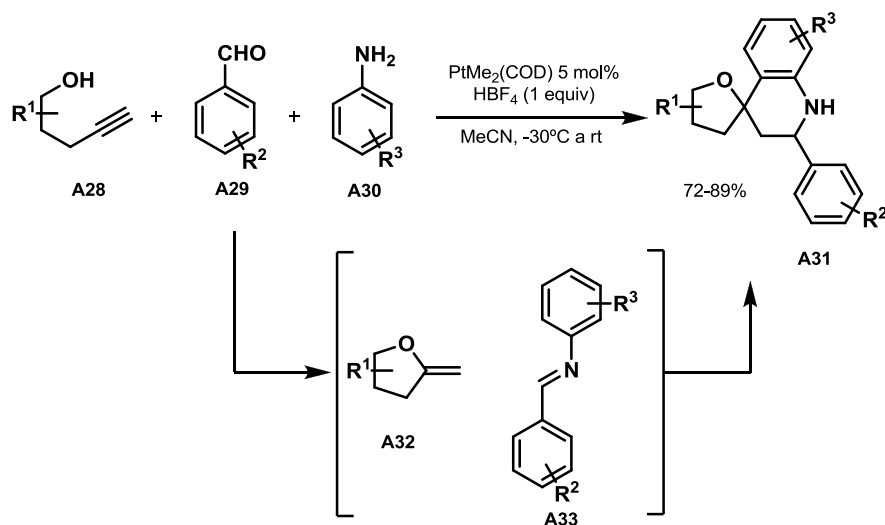
²⁴ K. Nagaiah, D. Sreenu, R. S. Rao, G. Vashishta, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4409.

²⁵ R. Nagarajan, S. Chitra, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3419.

²⁶ a) V. Sridharan, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Synlett*, **2007**, 1079. b) Z. Zhou, F. Xu, X. Han, J. Zhou, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5265. c) Z. Zhou, F. Xu, X. Han, J. Zhou, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5265. d) R. Sridhar, P. T. Perumal, *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 464. e) G. Gabitha, M. S. Kumar Reddy, K. Arundhati, J. S. Yadav, *Arkivoc*, **2006**, 153.

Antecedentes Generales

exocíclico funcionalizado, valiéndose de la facilidad con la que dichos enol éteres son sintetizados *in situ* a través de una reacción de cicloisomerización (Esquema14).²⁷



Esquema 14. Síntesis multicomponente de espirofuranquinolinas.

La mezcla de tres componentes (**A28**, **A29**, **A30**) se sometió a las condiciones óptimas de reacción, esto es, en presencia de un 5 mol% del complejo $\text{PtMe}_2(\text{COD})$ y un equivalente de HBF_4 en acetonitrilo como disolvente, desde -30°C hasta alcanzar la temperatura ambiente. Tanto el enol éter exocíclico **A32** como la imina **A33** fueron generados *in situ* a través de una reacción de cicloisomerización y una reacción de condensación respectivamente. De este modo, se obtuvieron una serie de espirofuranquinolinas funcionalizadas **A31** con muy buenos rendimientos y de forma general.

En cuanto a la generalidad del heterodieno (arilimina) en la reacción de Povarov, este ofrece comúnmente una mayor variabilidad. Resultan de gran interés aquellos casos en los que el dieno es una *N*-arilimina que puede ser generada *in situ* a partir del correspondiente aldehído y anilina. De este modo, se obtiene como producto de reacción una quinolina sustituida a través de un proceso de acoplamiento multicomponente, lo cual presenta muchas ventajas. En los aldehídos utilizados no se encuentran grandes restricciones, pudiendo llevarse a cabo tanto con aldehídos aromáticos como heteroaromáticos, consiguiéndose buenos resultados en ambos casos. No obstante, con aldehídos alifáticos se encuentran en la bibliografía solo algunos ejemplos concretos y

²⁷ J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7044.

Antecedentes Generales

no presentan resultados muy satisfactorios. La amina en cuestión puede ser aromática o heteroaromática primaria y la generalidad es prácticamente total.

Como se ha comentado, la reacción de Povarov entre enol éteres y *N*-ariliminas es una herramienta sintética muy útil para acceder a derivados de tetrahydroquinolina. El núcleo de quinolina está presente en el esqueleto de muchos productos naturales y sintéticos con una actividad biológica muy interesante.

Más concretamente, diversas hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolinas (productos procedentes de una reacción de Povarov con 2,3-dihidrofurano y una *N*-arilimina como materiales de partida) se han mostrado como productos de especial relevancia debido a su extraordinaria actividad biológica. Así, algunos miembros de esta familia han sido patentados en el año 2005 por la compañía farmacéutica Merck para su evaluación terapéutica en determinados tipos de leucemia (**I**, en Figura 1).²⁸ El segundo ejemplo que se muestra en la Figura 1 presenta una elevada actividad bactericida (**II**) y el tercero (**III**, en figura 1), manifiesta actividad biológica como agonista de la proteína BKCa. Esta proteína está implicada en la regulación de la actividad del canal calcio-potasio²⁹ que interviene en patologías neuro-vasculares como la migraña.

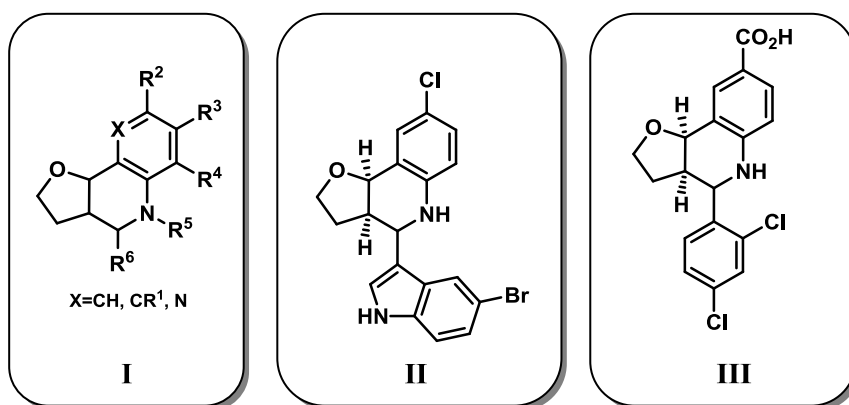


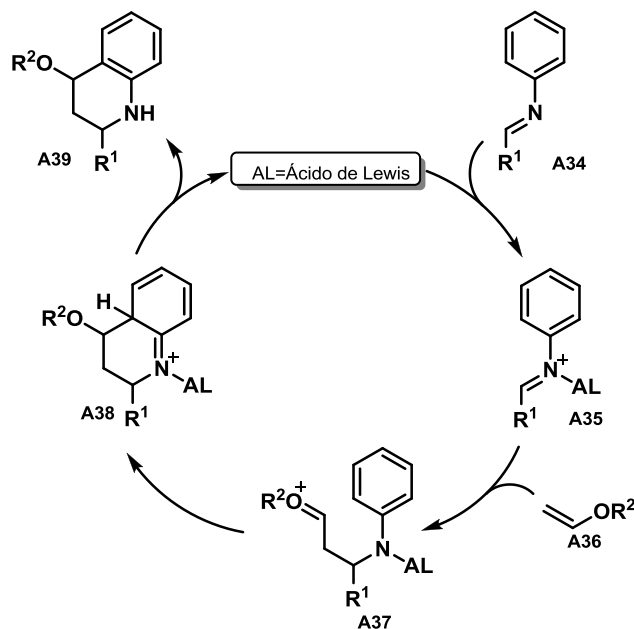
Figura 1. Furo[3,2-*c*]tetrahydroquinolinas con elevado potencial terapéutico

²⁸ K. Schiemann, S. Anzali, H. Drosdat, U. Emde, D. Finsiger, J. Gleitz, B. Hock, H. Reubold, F. Zenke, Patente Merck GMBH, WO2005063735, **2005**.

²⁹ V. K. Gore, V. V. Ma, R. Yin, J. Ligutti, D. Immke, E. M. Doherty, M. H. Norman, *Bioorg. Chem. Med. Lett.* **2010**, 20, 3573.

Antecedentes Generales

En cuanto al mecanismo de reacción de Povarov, ésta puede entenderse como una cicloadición formal [4+2] con demanda electrónica inversa que ocurre a través de un mecanismo por pasos.



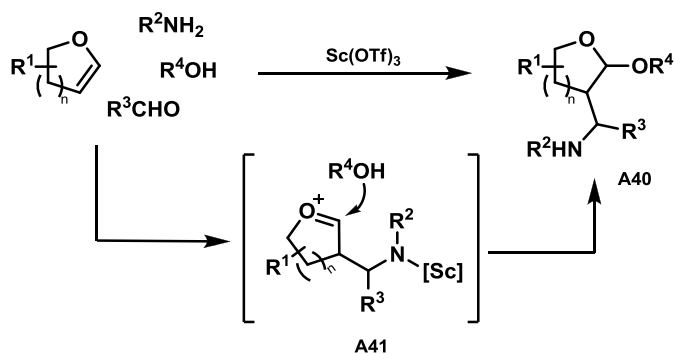
Esquema 15. Mecanismo de la reacción de Povarov.

Como se puede observar en el Esquema 15, inicialmente se produce la interacción de la imina **A34** con el correspondiente ácido de Lewis (AL) generándose un intermedio activado **A35**. De este modo, al verse aumentada la electrofilia del carbono imínico, se produce la adición del enol éter **A36** sobre este intermedio, generando un catión de tipo oxonio **A37**. Éste evoluciona mediante la adición nucleofílica del anillo aromático electrónicamente rico dando lugar al catión iminio **A38**. Finalmente un proceso de aromatización conduce a la quinolina **A39** y se libera al medio de reacción el ácido de Lewis que comenzará un nuevo ciclo catalítico.

Hay hechos experimentales que apoyan este mecanismo por pasos a través del intermedio abierto **A37**. El primero de ellos es la baja diastereoselectividad que muestran este tipo de reacciones, lo que estaría de acuerdo con la aceptación de dos estados de transición diastereoisómeros entre sí, y por tanto provenientes de un intermedio de cadena abierta. El segundo hecho experimental, es una reacción multicomponente publicada en el año 2005 por Lavilla y colaboradores que, de forma

Antecedentes Generales

indirecta, apoya este mecanismo como vemos en el Esquema 16.³⁰ Estos autores llevan a cabo la reacción entre un enol éter cíclico, un aldehído, una amina y un alcohol en presencia de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ dando lugar a los derivados de pirano o tetrahidrofurano **A40**, lo cual se justifica por medio del intermedio oxonio **A41** que es análogo al intermedio **A37** del mecanismo propuesto (Esquema 15), con la diferencia de que en este caso reacciona con un nucleófilo externo, el alcohol (Esquema 16).



Esquema 16. Reacción multicomponente que apoya el intermedio oxonio de cadena abierta.

No obstante, no debemos descartar la posibilidad de que alguna de estas reacciones transcurra, por el contrario, a través de un mecanismo concertado (más o menos sincrónico).

3. Isatina

La isatina es un compuesto químico muy interesante, que históricamente fue utilizado en la industria de los tintes como inhibidor de la corrosión, así como en algunas síntesis de fármacos (Figura 2). Fue obtenido por primera vez por Erdman y Laurentin en 1841 como producto de la oxidación del indigo por el ácido nítrico y ácidos crómicos.³¹

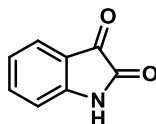


Figura 2. Isatina

³⁰ a) O. Jiménez, G. De la Rosa, R. Lavilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521. b) Para una reciente recopilación sobre variaciones en el mecanismo de la reacción de Povarov véase: D. Bello, R. Ramón, R. Lavilla, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332.

³¹ J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273.

Antecedentes Generales

Este producto natural se encuentra en la naturaleza en determinadas especies de plantas,³² en algunos animales,³³ y en humanos como derivado metabólico de la adrenalina.³⁴

Durante la última década, esta molécula y sus derivados han comenzado a tomar gran peso en síntesis orgánica gracias a la versatilidad que le brinda la presencia del grupo α -cetoamida en su estructura, que permite realizar distintas transformaciones. Principalmente, la posición C3 de las isatinas tiene una baja densidad electrónica lo cual se traduce en que el carbonilo presenta una reactividad similar a la de los aldehídos. No obstante, las isatinas tienen una reactividad adicional que no encontramos en los aldehídos y que se basa en la posibilidad de experimentar reacciones de apertura de anillo.

El uso de isatinas como *building blocks* permite la síntesis de derivados con un esqueleto oxindólico, que es una estructura muy común en productos naturales y en moléculas bioactivas. En muchos casos, las reacciones con isatinas dan lugar a productos de elevada complejidad, de tipo heterocíclico y espiroheterocíclico que han mostrado interesantes propiedades biológicas y farmacéuticas. En concreto, han sido estudiados compuestos derivados de isatina que se han mostrado como potentes anticonvulsivos **A42**,³⁵ sedantes **A43**,³⁶ depresores del sistema nervioso central **A44**,³⁷ fármacos contra la ansiedad **A45**³⁸ o antipsicóticos **A46**³⁹ (Figura 3).

³² a) Y. Guo, F. Chen, *Zhongcaoyao*, **1986**, *17*, 8 (CA 104:213068f.) b) M. Yoshikawa, T. Murakami, A. Kishi, T. Sakurama, H. Matsuda, M. Nomura, M. Kubo, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 886. c) J. Bergman, J. O. Lindström, U. Tilstam, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2879.

³³ L. Wei, Q. Wang, X. Liu, *Yaowu Fenxi Zazhi*, **1982**, *2*, 288. (CA 98:95726b)

³⁴ a) M. Ischia, A. Palumbo, G. Prota, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6441. b) A. Palumbo, M. Ischia, G. Misuraca, G. Prota, *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *990*, 297. c) J. M. Halket, P. J. Watkins, A. Przyborowska, B. L. Goodwin, A. Clow, V. Glover, M. J. Sandler, *Chromatogr.* **1991**, *562*, 279.

³⁵ N. Kumar, P. K. Sharma, P. Shingh, *Curr. Res. Chem.* **2011**, *3*, 114.

³⁶ S. Smitha, S. N. Pandeya, J. P. Stables, S. Ganpathy, *Sci. Pharm.* **2008**, *76*, 621.

³⁷ R. Nerella, S. Lingala, S. Manda, *Int. J. of Pharm. Sci. Rev. and Research*, *7*, *2*, *2*.

³⁸ G. Palit, R. Kumar, G. K. Bhattacharya, *Biogenic Amines*, **1997**, *13*, 131.

³⁹ A. Kumar, H. Kaur, S. Kumar, *Int. J. of ChemTech Research*, **2010**, *2*, 1010.

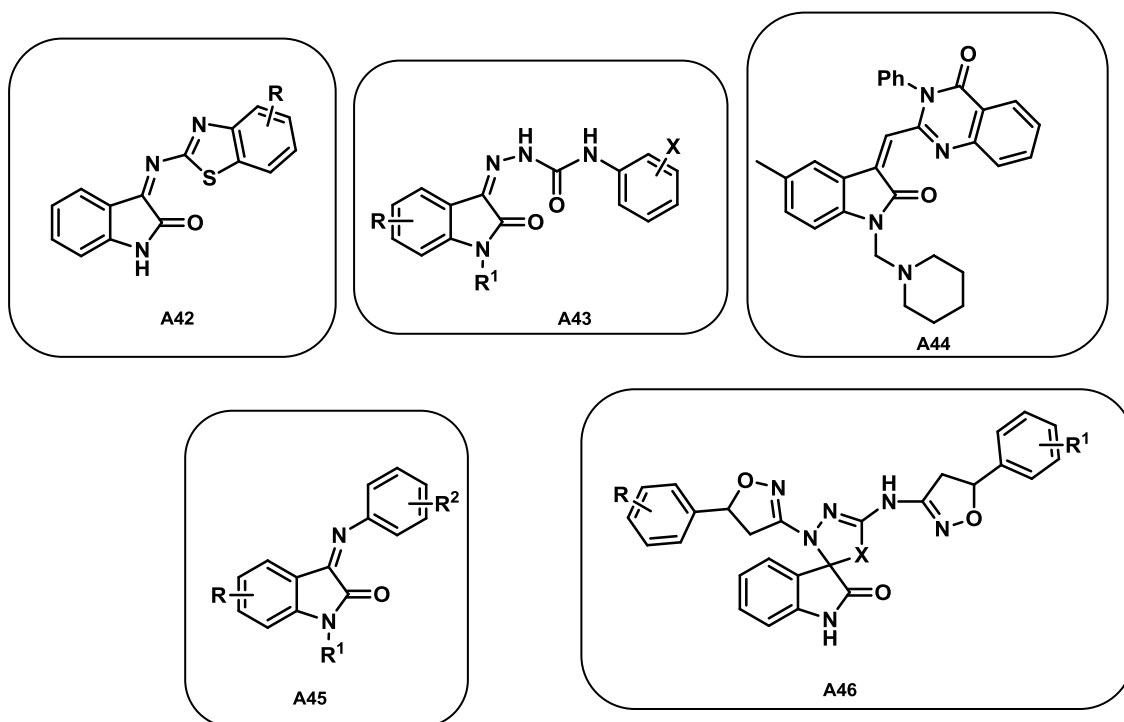


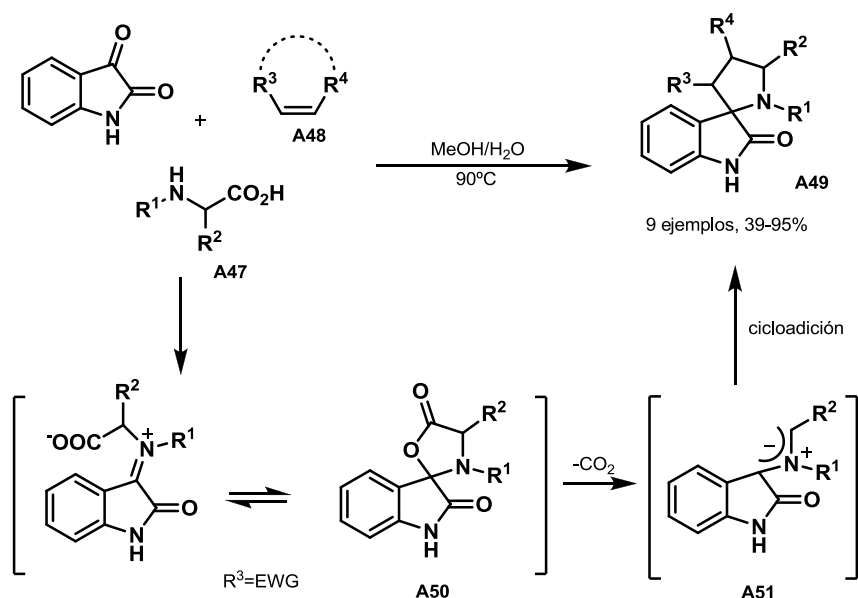
Figura 3. Derivados de isatina biológicamente activos.

A continuación se muestran algunos ejemplos típicos de la reactividad en las isatinas.

Una de las reacciones multicomponente en la que pueden participar isatinas es la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Es una reacción muy útil para la construcción de heterociclos nitrogenados de cinco miembros. Consiste en la generación de iluros de azometino a partir de compuestos carbonílicos y α -aminoácidos, haciéndoles reaccionar *in situ* con distintos dipolarófilos. En este contexto, las isatinas con su reactividad análoga a los aldehídos son excelentes precursores de 1,3-dipolos en presencia de α -aminoácidos. Bergman y colaboradores llevaron a cabo la reacción de síntesis de espiroindoles **A49** a partir de isatina, α -aminoácidos **A47** y dipolarófilos a través de los dipolos **A51** que fueron generados *in situ* por descarboxilación del intermedio **A50** (Esquema 17).⁴⁰ A partir de ahí, se probaron otros dipolarófilos y distintos aminoácidos con buenos resultados, lo que brinda una buena selectividad a la reacción.

⁴⁰ S. Rehn, J. Bergman, B. Stensland, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 413.

Antecedentes Generales

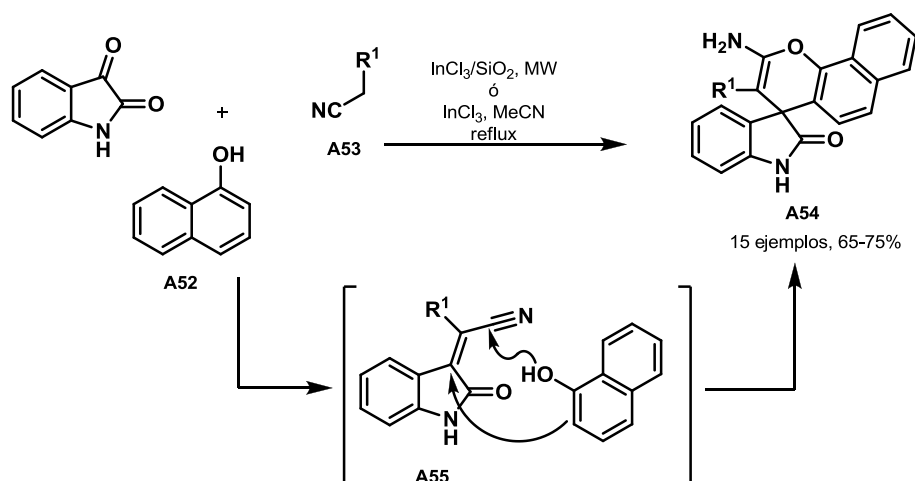


Esquema 17. Reacciones tricompente de cicloadición dipolar para sintetizar espiroindoles.

Por otra parte, el carbonilo de la isatina es óptimo para llevar a cabo la condensación de Knoevenagel en presencia de un sustrato con grupos metileno activados. El producto de dicha condensación, debido a su baja densidad electrónica es capaz de iniciar posteriores reacciones en cascada en presencia de un tercer componente de reacción, para dar lugar a productos de alta complejidad estructural. Por ejemplo, la reacción llevada a cabo entre la isatina, 1-naftoles **A52**, y sustratos con grupos metileno activados con grupos ciano **A53**, en presencia de cloruro de indio (III), da lugar al producto espiroheterocíclico **A54** a través del intermedio **A55** (Esquema 18).⁴¹ La misma reacción podría también ser llevada a cabo con 2-naftoles, dando lugar al correspondiente producto.

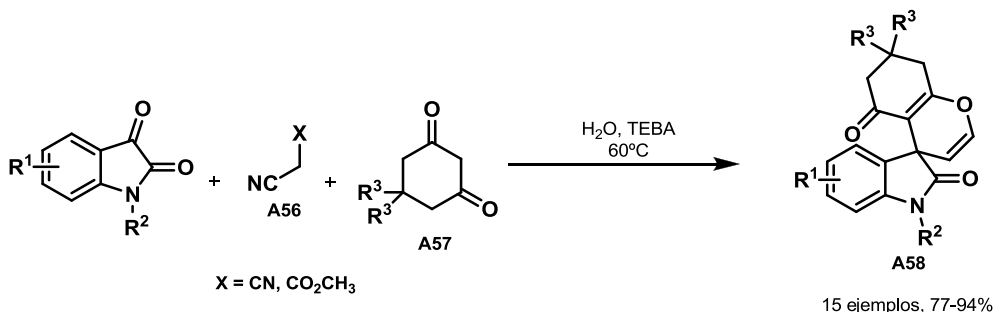
⁴¹ G. Shanthi, G. Subbulakshmi, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2057.

Antecedentes Generales



Esquema 18. Reacción tricompente de isatina, naftol, y sustrato con un grupo metileno activado.

De un modo muy similar, se han llevado a cabo otras reacciones tricompente, como la que ocurre entre la isatina, 1,3-dicetonas cíclicas **A57** y compuestos metilénicos activos **A56**, la cual permite la obtención de compuestos espiro-2-amino-4*H*-piranos **A58**, en medio acuoso y en presencia de cloruro de trietilbencilamonio (TEBA) (Esquema 19).⁴²



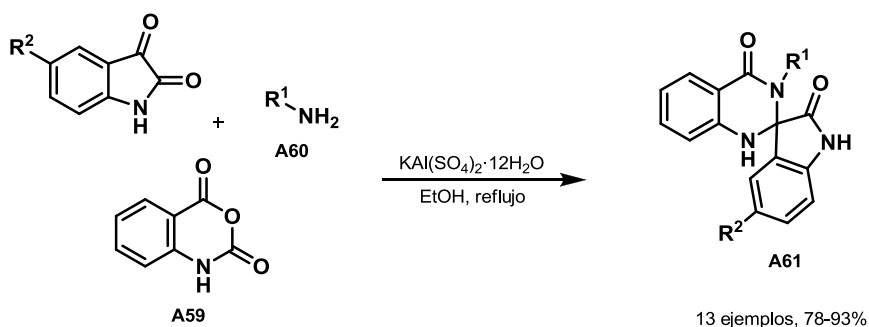
Esquema 19. Síntesis tricompente de 2-amino-4*H*-piranos.

Por otra parte, una de las principales características de los compuestos carbonílicos activados, como los aldehídos, es la formación de aminales. Como se ha visto anteriormente, las isatinas presentan un grupo carbonilo de elevada reactividad que permite la construcción de productos heterocíclicos basados en fragmentos aminaales a través de condensación en el carbonilo C3. Por ejemplo, las reacciones tricompente llevadas a cabo con isatinas, anhídrido isatoico **A59** y aminas primarias **A60**, dan lugar

⁴² S.-L. Zhu, S.-J. Ji, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9365.

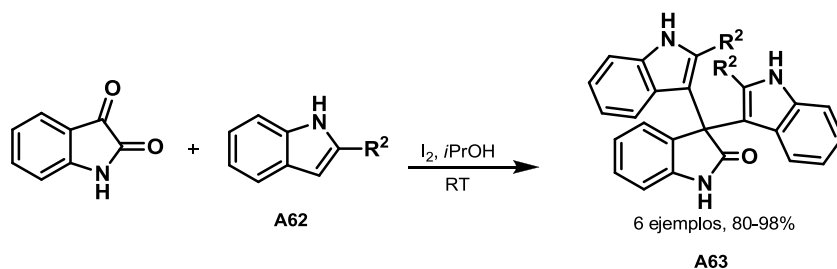
Antecedentes Generales

a derivados de espiroquinazolina **A61** en las condiciones de reacción apropiadas. La reacción comienza por aminación descarboxilante del anhídrido isatoico, y posterior ataque al carbono electrofílico de la isatina (Esquema 20).⁴³



Esquema 20. Síntesis tricomponente de derivados espiroquinazolinicos.

La homocondensación de dos nucleófilos carbonados con isatinas da lugar a indolinonas 3,3-disustituidas. Mondal y colaboradores encontraron que indoles sustituidos en la posición 2 **A62** reaccionaban por la posición 3 dando lugar al producto **A63** (Esquema 21).⁴⁴ Por otra parte, también se vio que indoles sustituidos en la posición 3 conseguían reaccionar en idénticas condiciones por la posición 2, dando el correspondiente producto oxindólico 3,3-disustituido. Algunos de estos productos han mostrado actividad espermicida.



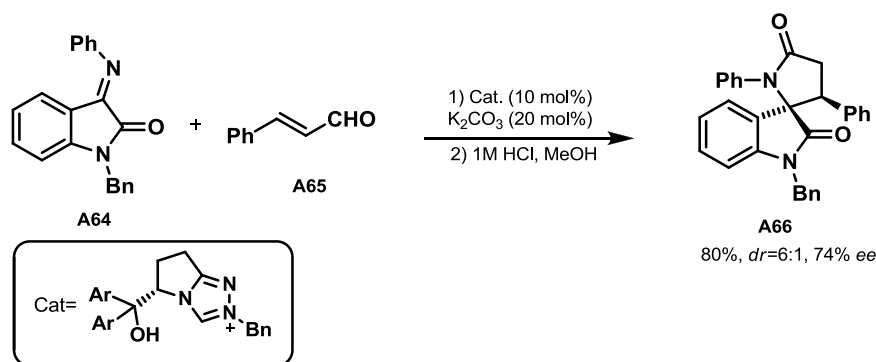
Esquema 21. Síntesis tricomponente de oxindoles 3,3-diarilsustituidos.

⁴³ A. A. Mohammadi, M. Dabiri, H. Qaraat, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3804.

⁴⁴ P. Paira, A. Hazra, S. Kumar, R. Paira, K. B. Sahu, S. Naskar, P. Saha, S. Mondal, A. Maity, S. Banerjee, N. B. Mondal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4786.

Antecedentes Generales

Por otra parte, también han sido descritas reacciones en las que el producto de partida es una imina derivada de la isatina. Un ejemplo es el método desarrollado por Jiao y colaboradores para la síntesis de espiro oxindoles γ -lactámicos promovido por catalizadores NHC en el que la *N*-arilisanitina **A64** reacciona con el aldehído α,β -insaturado **A65** para dar lugar al producto **A66**. Utilizando catalizadores NHC quirales se ha llegado a obtener el producto de reacción con buenos excesos enantioméricos (Esquema 22).⁴⁵



Esquema 22. Síntesis con iminas derivadas de isatina como material de partida.

Como hemos podido observar, las isatinas son reactivos muy versátiles en síntesis orgánica, con capacidad para participar en numerosas reacciones multicomponente.

Con todos estos Antecedentes Generales, se plantearon los Objetivos que se presentan a continuación en la primera parte de la Discusión de Resultados.

⁴⁵ B. Zhang, P. Feng, L.-H. Sun, Y. Cui, S. Ye, N. Jiao, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9198.

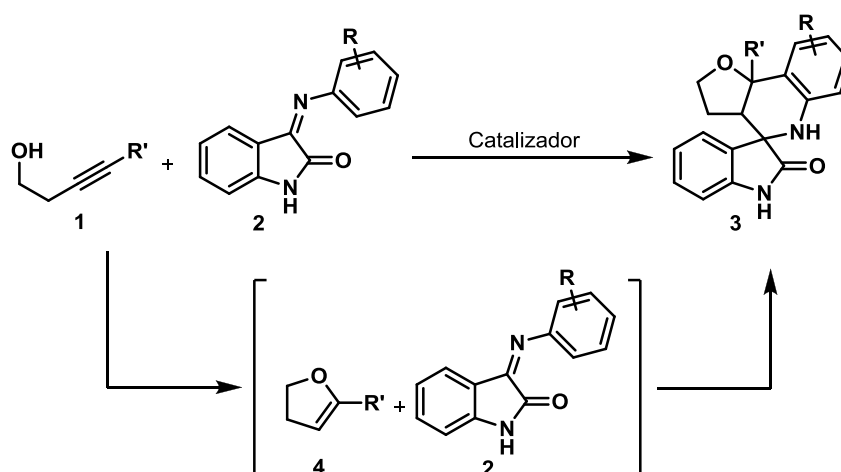
Discusión de los Resultados

1. Introducción: Objetivos

Como se ha puesto de manifiesto en los Antecedentes Generales, los enol éteres reaccionan con *N*-arilimininas a través de una cicloadición formal [4+2] con demanda electrónica inversa a través de un proceso conocido como reacción de Povarov.

En los antecedentes generales también se hace alusión a la primera reacción en cascada multicomponente de tipo Povarov que implica el uso de enol éteres funcionalizados, llevada a cabo en nuestro grupo de investigación, que permitió sintetizar derivados de espirofuranoquinolinas (Esquema 14).

Por ello, teniendo en cuenta la reactividad de la molécula de isatina, análoga en muchos aspectos a la de los aldehídos, nos pareció interesante abordar el estudio de una nueva reacción en cascada en la que un enol éter **4** formado *in situ* a partir de un alquínol **1**, reaccionase con una imina **2** derivada de la molécula de isatina a través de una reacción de tipo Povarov para generar los derivados de espirofurano[3,2-*c*]quinolinindolinona **3**. Esta reacción daría lugar a moléculas espirocíclicas estructuralmente complejas con un esqueleto quinolínic y una subunidad oxindólica, de un modo, *a priori*, muy sencillo (Esquema 23). Ya se ha señalado que los derivados de isatina, son en general, productos de gran interés dadas sus potenciales aplicaciones en diversos campos de la Química Médica por lo que el desarrollo de nuevas reacciones que permitan acceder a pequeñas librerías de estos productos de una forma rápida y eficiente parece un objetivo interesante.



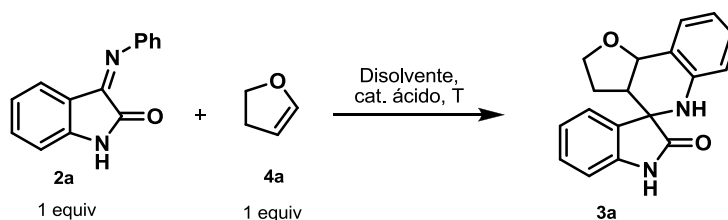
Esquema 23. Objetivo planteado para este trabajo.

2. Primeros resultados

En una primera aproximación, se realizaron una serie de experimentos preliminares para indagar acerca de las condiciones de reacción más adecuadas para llevar a cabo el proceso.

Antes de estudiar la reacción en cascada propuesta en la que el enol éter **4** se debería de formar *in situ* a través de una reacción de cicloisomerización, se investigó la viabilidad de la propuesta utilizando como materiales de partida un enol éter asequible comercialmente como el 2,3-dihidrofurano **4a** y la imina **2a** obtenida de la reacción de condensación de isatina con anilina. Así, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción de tipo Povarov entre estos dos sustratos utilizando ácidos de Brønsted como catalizadores, ya que es conocido que estos ácidos promueven dicha reacción de forma eficiente como se ha señalado en los Antecedentes Generales. Un resumen de estos resultados se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudios iniciales.



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Rdto (%) ^[a]
1	HF ₄ B	DCM	rt	– ^[b]
2	HF ₄ B	CH ₃ CN	85	– ^[b]
3	HF ₄ B	DCE	85	– ^[b]
4	TfOH	DCM	rt	65 ^[c]
5	TfOH	CH ₃ CN	85	45 ^[c]
6	TfOH	DCE	85	50 ^[c]

^[a]Rendimiento del producto aislado. ^[b]Se recuperan los material de partida. ^[c]Se obtienen mezclas de diastereoisómeros en proporciones variables 1:1-2:1.

Esta reacción inicial se llevó a cabo mezclando 2,3-dihidrofurano con 3-(fenilimino)indolin-2-ona (**2a**) y añadiendo un 20 mol% de un catalizador ácido en

Discusión de resultados

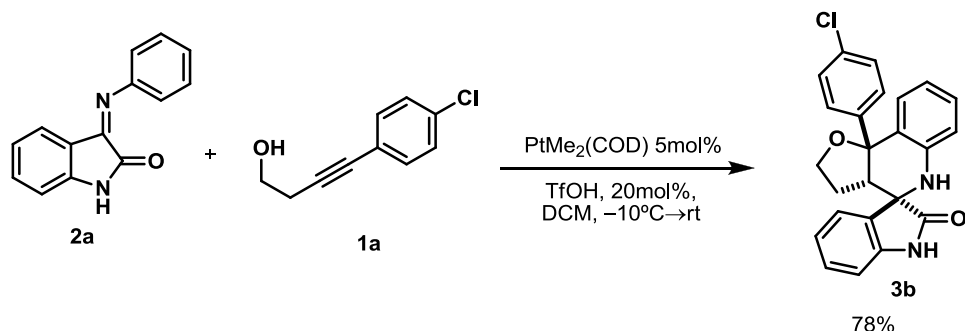
diferentes disolventes a -10°C y dejando la reacción agitando a la temperatura indicada en la Tabla 1, durante 24h. Se realizaron varias pruebas para tratar de encontrar el catalizador ácido más adecuado, siendo el ácido tríflico (entradas 4, 5 y 6) el mejor en este sentido. Se vio que cuando el catalizador ácido utilizado es HBF_4 la reacción no tenía lugar, recuperándose en estos casos la imina de partida, independientemente del disolvente utilizado (entradas 1, 2 y 3). Por otra parte, se observó que los disolventes clorados (DCM y DCE) son los más adecuados, obteniéndose los mejores rendimientos al llevar a cabo la reacción en DCM y con TfOH como catalizador, y por lo tanto fueron dichas condiciones las que se tomaron como ideales provisionalmente (Tabla 1, entrada 4).

A continuación se pasó a evaluar la reacción en cascada propuesta en el Esquema 23 en la que, como se ha señalado, se pretende generar *in situ* un enol éter **4** a partir de un alquinol **1** de tal forma que dicho enol éter reaccione *in situ* con una imina **2** derivada de la isatina a través de una reacción tipo Povarov.

En principio, un sistema catalítico que parece ideal para llevar a cabo todos estos procesos es el sistema formado por $\text{PtMe}_2(\text{COD})$ y TfOH. Es conocido que la reacción de este complejo de platino con el ácido tríflico da lugar al complejo catiónico $[\text{PtMe}(\text{COD})](\text{OTf})$ liberándose una molécula de metano. Así el complejo catiónico de platino generado de esta forma podría promover la cicloisomerización del alquinol **1**, generando el enol éter **4**. Por otra parte, el ácido trifluorometanosulfónico es también necesario para promover la reacción de cicloadición de la imina **2** con el enol éter **4**.

Para llevar a cabo las pruebas iniciales de la reacción en cascada se eligieron como materiales de partida el 4-(*p*-clorofenil)-3-butin-1-ol (**1a**), y la 3-(fenilimino)indolin-2-ona (**2a**) (Esquema 24). Después de un breve estudio de optimización, se observó que cuando se hicieron reaccionar estos dos compuestos en presencia de un 5 mol % del complejo $\text{PtMe}_2(\text{COD})$ y de un 20 mol% de TfOH en diclorometano como disolvente desde -10°C hasta temperatura ambiente, se formó la 9b-(4-clorofenil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2*H*-espiro[furo[3,2-*c*]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (**3b**) con un 78% de rendimiento y como único diastereoisómero después de 24h. La estructura de **3b** pudo ser determinada mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales, como se discutirá más adelante. Es importante destacar, que cuando se intentó la reacción en ausencia del catalizador de platino (II), ésta no tuvo lugar.

Discusión de resultados



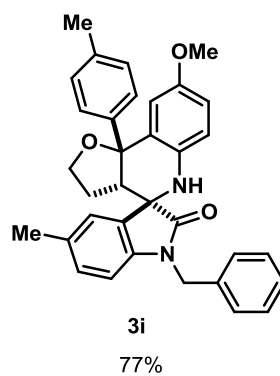
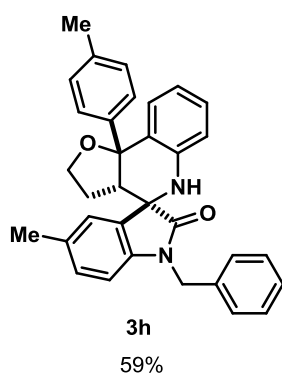
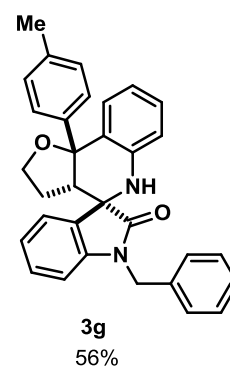
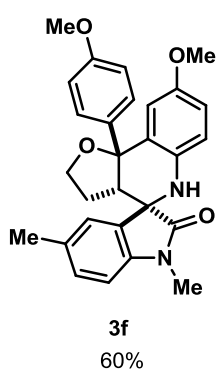
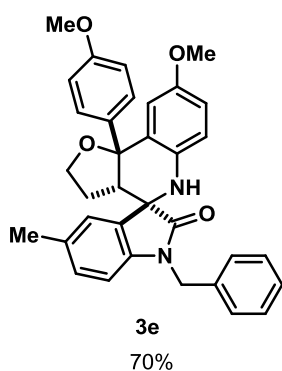
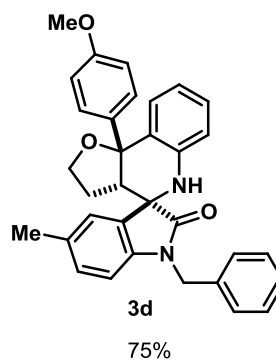
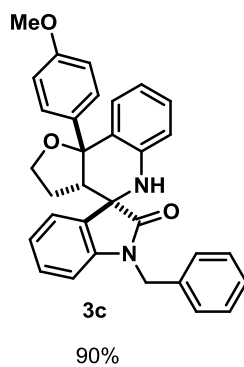
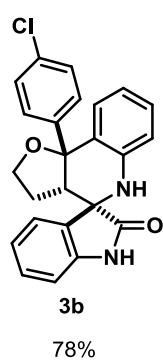
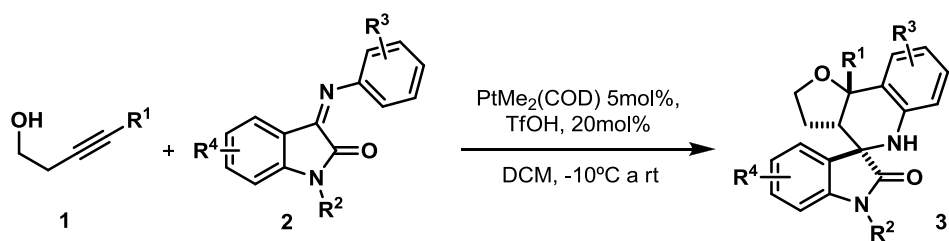
Esquema 24. Reacción modelo elegida para llevar a cabo la optimización.

Es preciso señalar la excelente diastereoselectividad de esta reacción ya que, como hemos visto en los Antecedentes Generales, uno de los principales inconvenientes que presenta la reacción de Povarov es la baja diastereoselectividad observada generalmente, mientras que en nuestro caso se observa la formación exclusiva de un único diastereoisómero.

3. Generalización de la reacción.

Una vez optimizadas las condiciones, se comenzó a estudiar la generalidad de la reacción en cascada propuesta como objetivo de nuestra investigación. En primer lugar se llevaron a cabo una serie de experimentos con butinolos primarios **1** sustituidos en la posición 4 (Esquema 25). Así cuando se hicieron reaccionar dichos butinolos con las iminas **2** en las condiciones previamente optimizadas, se obtuvieron las espirofuro[3,2-*c*]quinolinindolinonas **3b-i** con total diastereoselectividad como se muestra en el Esquema 25. Como se puede observar, la reacción es relativamente general con respecto a la naturaleza del resto R¹ unido al triple enlace carbono-carbono del alquino **1** siempre y cuando este grupo sea un grupo arilo. Se observa que el producto se obtiene con excelentes rendimientos tanto si utilizamos un resto arilo electrónicamente deficiente, como es el caso del 4-clorofenilo (producto **3b**), o electrónicamente rico, como 4-metoxifenilo (productos **3c-f**) o *p*-tolilo (productos **3g-i**).

Discusión de resultados

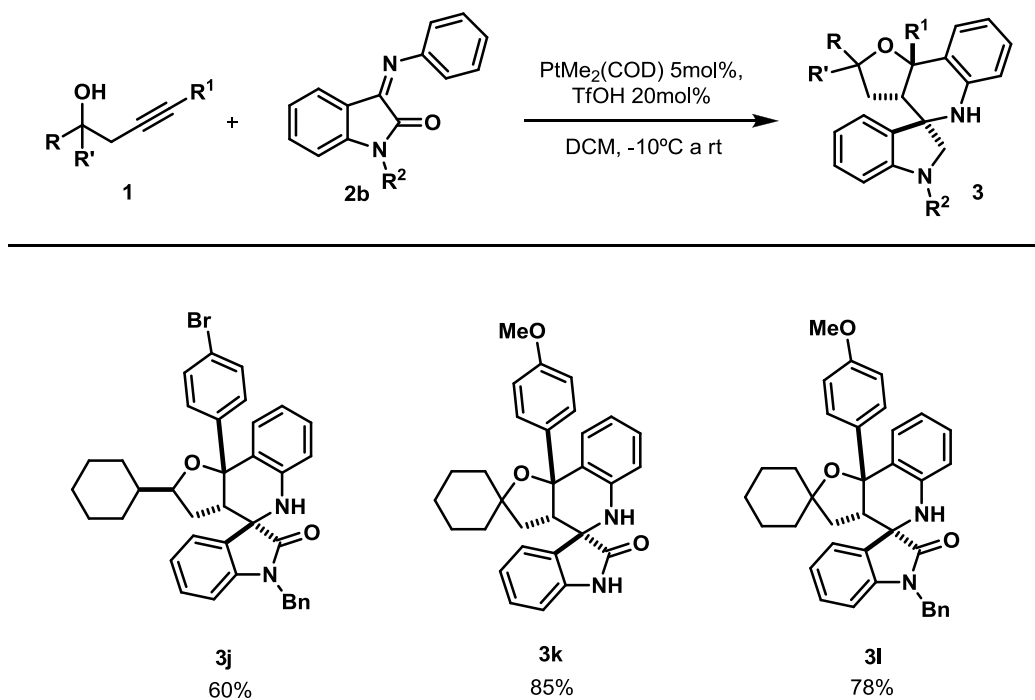


Esquema 25. Síntesis de espirofuro[3,2c]quinolinindolinonas **3b-i**.

Discusión de resultados

Atendiendo a la estructura de la imina **2**, la reacción se ha llevado a cabo tanto con derivados de isatina sin sustitución en el anillo aromático (**3b,c,g**) como con derivados sustituidos con un grupo metilo en dicho anillo (**3d,e,f,h,i**). En cuanto a la sustitución del anillo aromático de la imina unido al átomo de nitrógeno, la reacción de formación de los aductos **3** transcurre con buenos resultados tanto con anillos aromáticos sin sustitución (productos **3b-d**, **3g,h**) como con grupos dadores en posición *para* (productos **3e,f,i**).

Una vez investigado el comportamiento general de los alquinoles primarios **1** en la reacción en cascada de cicloisomerización / reacción de Povarov, se llevó a cabo la reacción utilizando alquinoles **1** sustituidos en el carbono 1, es decir, alquinoles secundarios y terciarios. En el Esquema 26 se presentan los resultados obtenidos. Como se puede observar, los resultados son similares a los obtenidos en el caso de los alquinoles primarios, lo que indica que la naturaleza del alquinoles en términos de la sustitución en la posición 1, no afecta a la generalidad de la reacción y así se pudieron sintetizar las espirofuro[3,2c]quinolinindolinonas **3j-l** funcionalizadas con rendimientos similares a los obtenidos con alquinoles primarios.



Esquema 26. Síntesis de espirofuro[3,2c]quinolinindolinonas **3j-3l**.

Discusión de resultados

En este punto, conviene hacer una mención particular al producto **3j**, que deriva de un alquínol secundario y por tanto quiral racémico. Sorprendentemente, de los cuatro posibles diastereoisómeros que se podrían formar, únicamente se observa la formación de uno de ellos. Además esta metodología permite acceder a compuestos poliespirocíclicos como son las quinolininas **3k** y **3l**.

4. Determinación estructural

Como se ha descrito en el apartado anterior, la reacción en cascada de un alquínol **1** y una arilimina derivada de isatina **2**, catalizada por un complejo de Platino en presencia de ácido tríflico genera espiro(furo[3,2-c]quinolin)indolinonas con buenos rendimientos y como único diastereoisómero.

La estructura y la configuración relativa de los centros estereogénicos de los productos de reacción fueron determinadas mediante experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales. Para la asignación estructural se ha elegido el aducto **3c** como representante de los productos obtenidos. A continuación se detallan los desplazamientos químicos de los protones más representativos, las constantes de acoplamiento y los picos de cruce en el TOCSY y NOESY que permitieron asignar la estructura y la disposición relativa de los sustituyentes en los centros estereogénicos de los derivados **3**.

El análisis del experimento bidimensional TOCSY (Total Correlation Spectroscopy) el cual crea correlaciones entre todos los protones de un sistema de espín determinado, nos permitió asignar todos los hidrógenos aromáticos de la molécula, pertenecientes a cuatro sistemas de espín diferentes, como podemos ver en la Figura 4. Adicionalmente, un experimento HMBC ^{15}N - ^1H nos aclaró cuál de los sistemas de espín era el perteneciente al anillo aromático (a), ya que se vio cruce entre el nitrógeno y el protón en orto- de la anilina como se puede ver en la molécula de la Figura 4. Esto permitió asignar el doblete de 6.54 ppm al protón en la posición 1.

Discusión de resultados

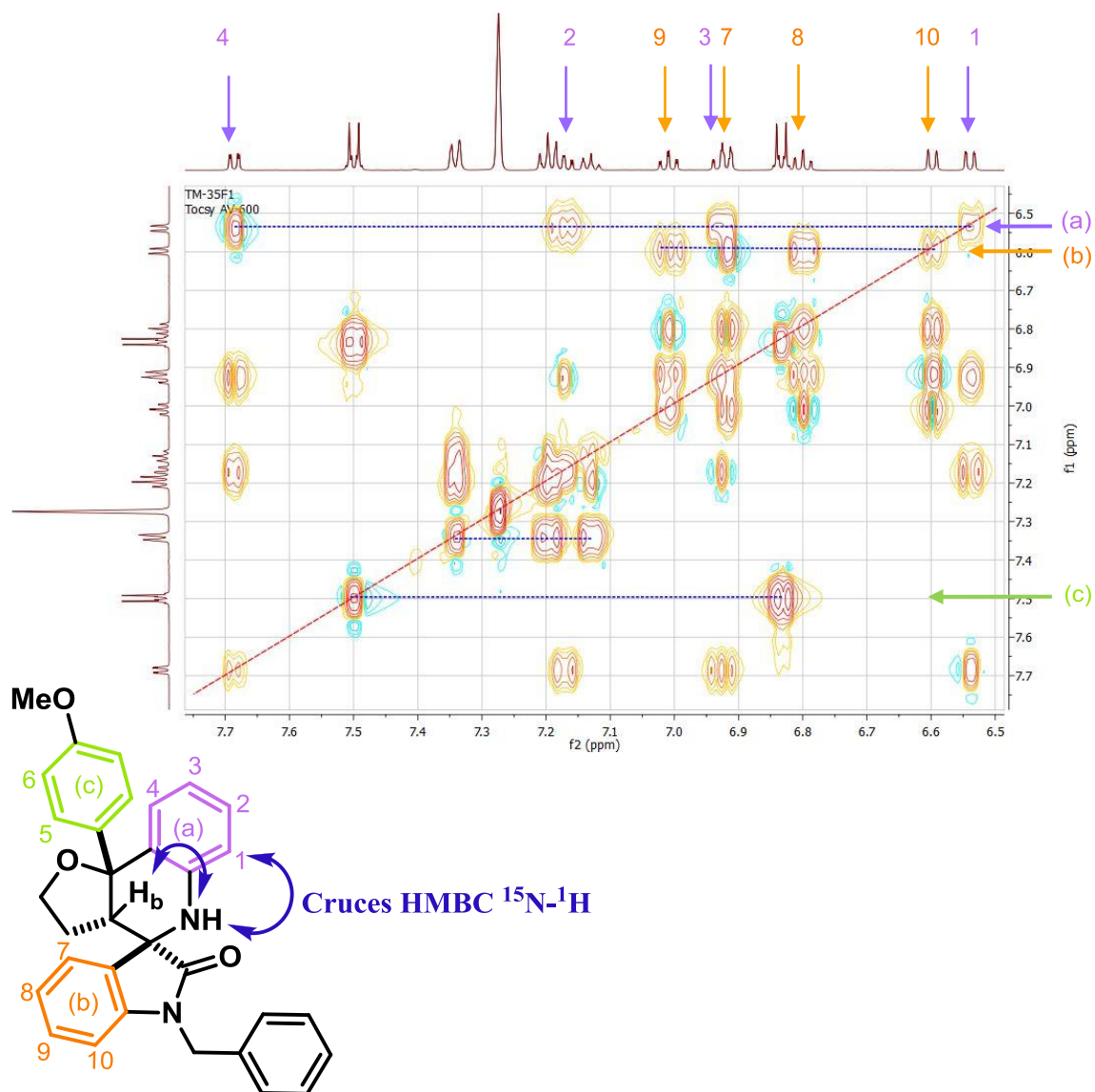


Figura 4. Experimento TOCSY de la molécula 3c y molécula en la que se ven los cruces HMBC ¹⁵N-¹H.

Considerando los experimentos anteriores, el multiplete a 6.91 ppm se asignó al protón H_a situado en la posición 7 (molécula de la Figura 4). El doble doblete centrado en 3.20 ppm ($J = 8.7, 5.0$ Hz) se asignó al protón H_b y el doblete a 7.50 ppm al hidrógeno H_c (posición 5).

El análisis de los picos del NOESY muestra que H_b tiene cruce con H_c, lo que deja claro que la fusión del anillo de furano es *cis* (Figura 5). Por otra parte, H_b tiene también cruce con H_a. Por tanto, a la vista de estos datos se asignó la configuración relativa a los centros estereogénicos de 3c a aquella estructura en la que el sustituyente arilo (anillo

Discusión de resultados

(c) de la Figura 4), H_b , y el anillo aromático procedente de la isatina (anillo (b) en la Figura 4) se encuentran al mismo lado del plano.

Asimismo, para confirmar completamente la estructura, se realizaron experimentos de NOE selectivo en los que fue posible observar como al irradiar H_b , los protones H_a y H_c experimentan NOE, como ya habíamos visto en los cruces del NOESY (Figura 5).

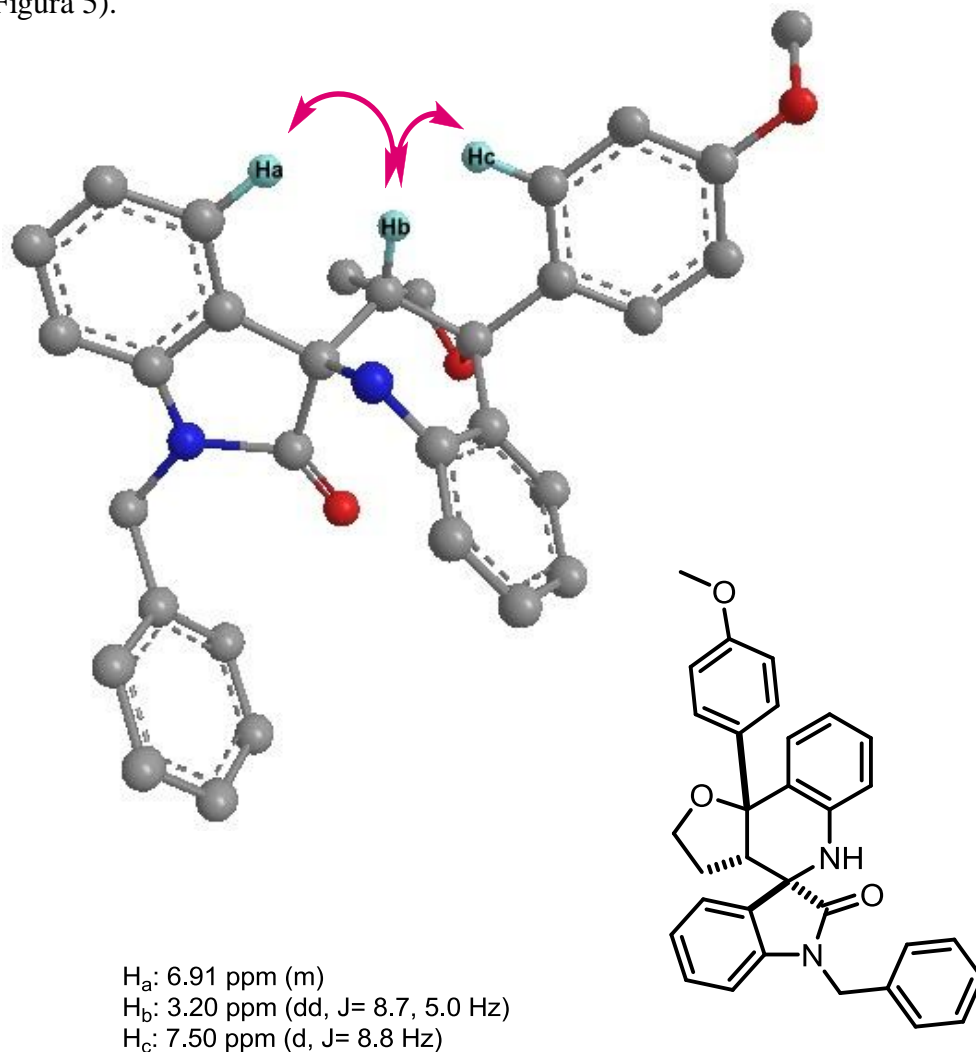


Figura 5. Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto 3c. (Las flechas indican los picos de cruce observados).

Por otra parte, se llevó a cabo la determinación de la estructura del compuesto **3j** sintetizado a partir de un alquínol secundario y que como ya se ha comentado, sorprendentemente se obtuvo como único diastereoisómero. Para ello, se realizaron experimentos RMN mono- y bidimensionales. El multiplete a 6.91 se asignó al protón

Discusión de resultados

H_a , el doblete a 3.24 ppm ($J = 9.4, 3.9$ Hz) se vio que correspondía a H_b , el doblete a 7.49 ($J = 8.6$ Hz) se asignó a los protones H_c correspondientes al anillo paradisustituído y el multiplete a 2.25 ppm fue asignado al protón H_d , basándonos en la información obtenida en el COSY. A partir del NOESY podemos confirmar, por un lado, que los centros estereogénicos presentes en las otras moléculas mantienen su estereoquímica, viéndose cruces tanto entre H_a y H_b , como entre H_b y H_c . Por otro lado, se determinó la configuración relativa del nuevo centro estereogénico creado en base a los cruces observados en el NOESY entre los protones H_c y H_d , que indica que el sustituyente ciclohexilo ha de estar hacia el mismo lado del plano que el sustituyente arilo (Figura 6).

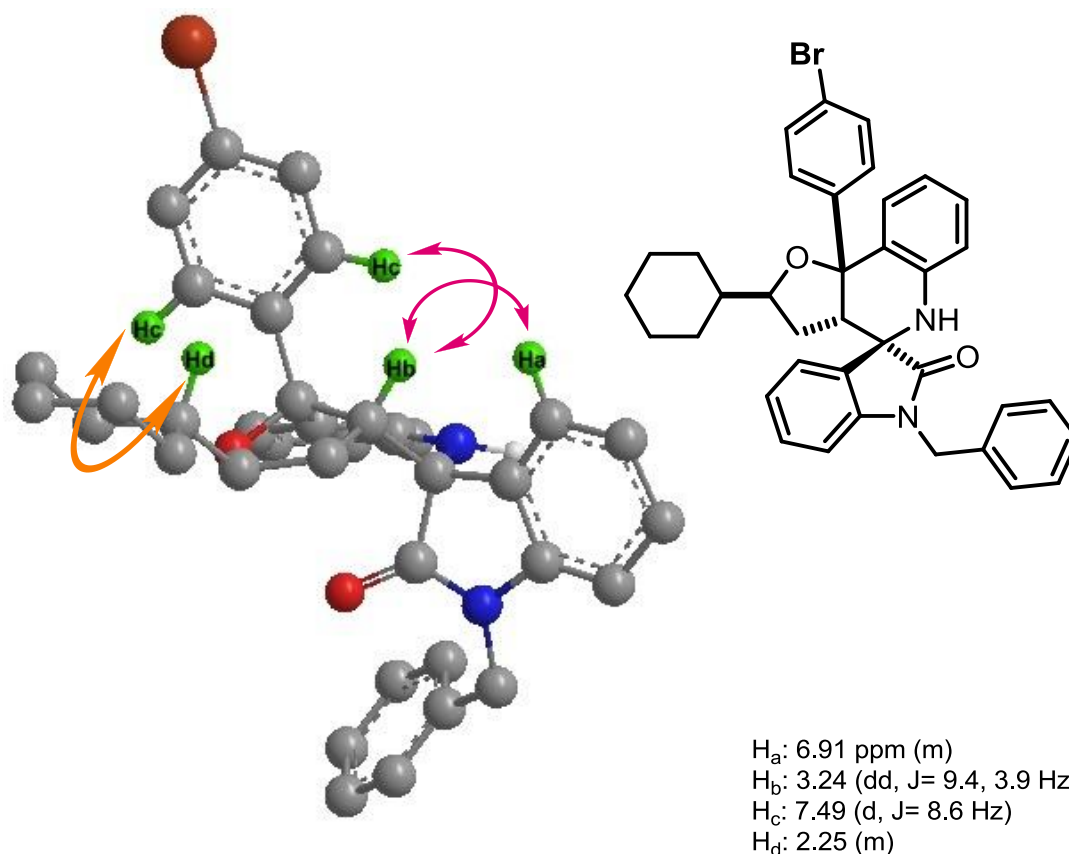
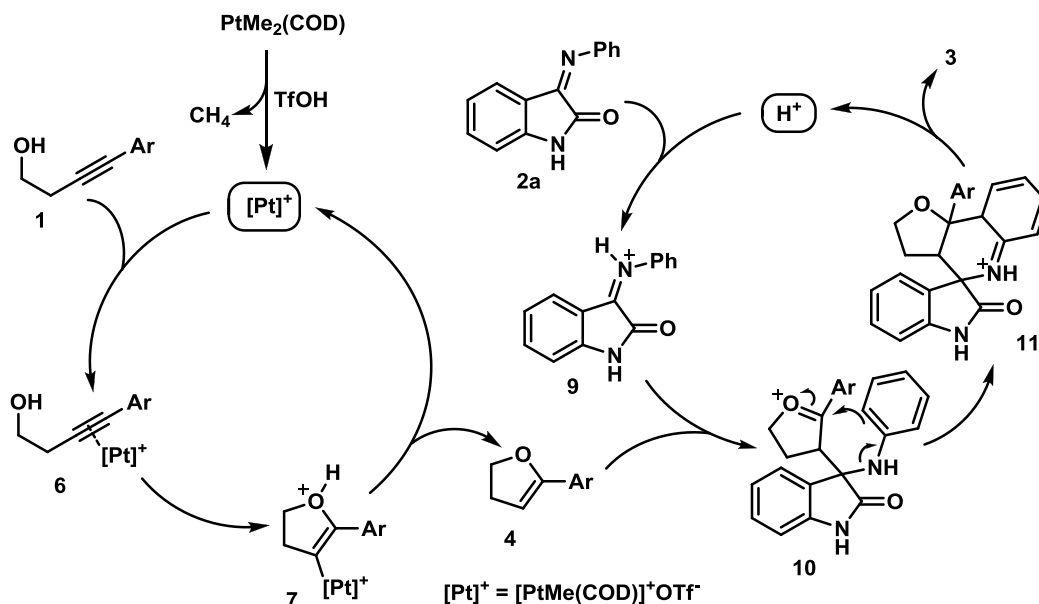


Figura 6. Determinación de la estereoquímica mediante experimentos NOESY para el compuesto 3j. Las flechas en rosa indican los picos de cruce encontrados comunes a los experimentos en 3c, y la flecha en naranja indica el cruce que nos permite determinar el nuevo centro estereogénico.

5. Mecanismo

En el Esquema 27 se muestra una propuesta del mecanismo que explicaría la formación de los productos **3** a través de un proceso en cascada multicatalítico.



Esquema 27. Esquema propuesto para la formación de los productos **3**.

Se propone un mecanismo compuesto por dos ciclos catalíticos. Es conocido que la reacción del complejo $PtMe_2(COD)$ con $TfOH$ da lugar al complejo catiónico $[PtMe(COD)](OTf)$ liberándose una molécula de metano. Este complejo catiónico se coordinaría al triple enlace carbono-carbono del alquino **1**, generándose un nuevo complejo π **6**. Tal y como se ha mostrado en los Antecedentes Generales, dicha coordinación aumentaría la electrofilia del triple enlace promoviendo el ataque intramolecular del grupo hidroxilo, lo cual generaría el intermedio **7**, que a través de una reacción de protodesmetalación formaría el derivado de 2,3-dihidrofurano **4** y regeneraría la especie catalítica de $Pt(II)$.

Paralelamente, en un segundo ciclo catalítico, el ácido de Brønsted presente en el medio de reacción activaría la imina derivada de la isatina **2a**, formando la especie protonada **9**. La adición nucleofílica del enol éter **4**, generado en el primer ciclo catalítico, a la imina protonada **9** generaría el intermedio oxonio **10**. Este intermedio evolucionaría a través de una reacción de adición nucleofílica intramolecular del anillo aromático al catión oxonio, con la consiguiente formación del intermedio **11**. La

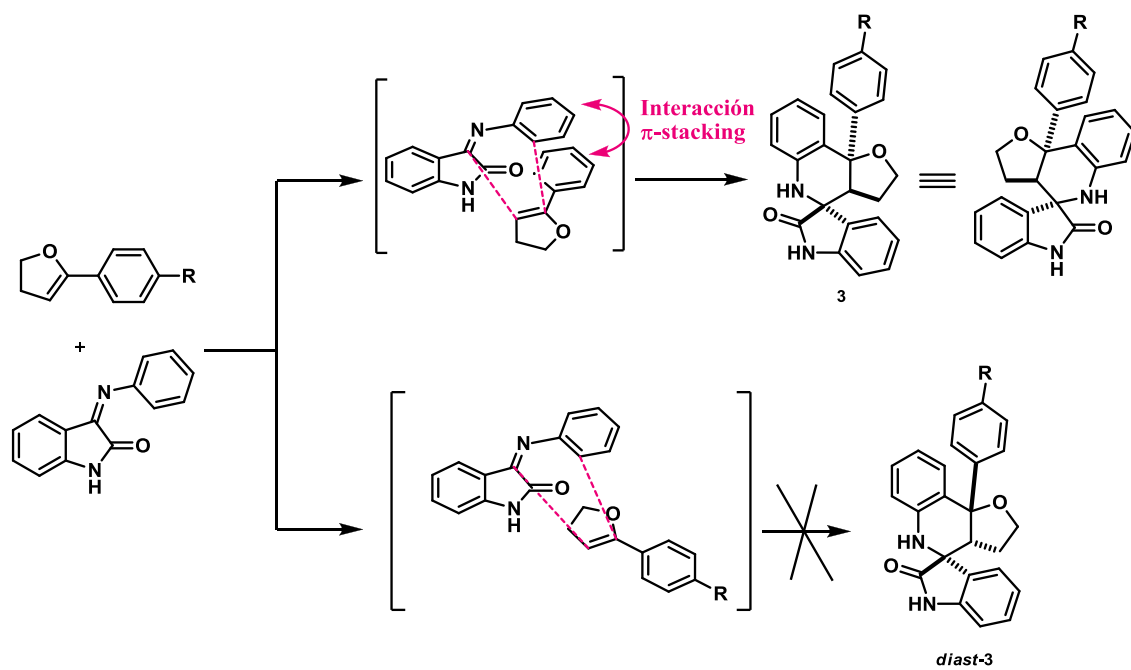
Discusión de resultados

posterior rearomatización conduciría a la formación de la espirofuro[3,2c]quinolinindolinona **3** y regeneraría el catalizador ácido.

Es posible afirmar que estamos ante un caso de catálisis tándem ortogonal. Este tipo de catálisis se define como un proceso que consta de dos (o más) catalizadores (o precatalizadores) independientes donde cada uno de ellos cataliza una transformación química independiente. Además, en los procesos de catálisis ortogonal, el segundo ciclo catalítico tiene lugar en el mismo momento en el que se genera el intermedio proveniente del primer ciclo catalítico.

Aunque en el segundo ciclo catalítico del mecanismo de los derivados de isatina **3** por reacción del derivado de dihidrofurano **4** y la imina protonada **9** se ha propuesto una reacción por pasos, no es descartable una reacción de cicloadición [4+2] tipo Diels-Alder concertada y asincrónica. Si se considera esta segunda opción, se podría explicar la total diastereoselectividad encontrada considerando los dos modos posibles de aproximación entre el dieno y el dienófilo, que se muestran en el Esquema 28. En el primero de ellos, se considera que el dihidrofurano se aproxima a la imina protonada de tal forma que el átomo de oxígeno se sitúa en disposición *exo* con respecto al sistema diénico de la imina protonada. De este modo, en el intermedio se produce una mayor estabilidad debido a las interacciones π -stacking que tienen lugar entre los anillos aromáticos. En la otra posibilidad de aproximación el átomo de oxígeno del dihidrofurano se sitúa en disposición *endo* con respecto al dieno, y en este caso el intermedio no tendría estabilizaciones como en el caso anterior. De hecho, esta aproximación no tiene lugar.

Discusión de resultados



Esquema 28. Modelo de aproximación entre el enol éter y la imina activada para explicar la diastereoselectividad observada en el proceso.

Conclusiones

Conclusiones

Se ha desarrollado una nueva reacción catalítica que permite el acoplamiento de un enol éter y una imina derivada de la isatina mediante una reacción de cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa de tipo Povarov.

Esta reacción permite obtener espiro(furo[3,2-*c*]quinolin)indolinonas con buenos rendimientos y total diastereoselectividad.

La nueva metodología desarrollada se basa en un proceso multicatalítico en el que participan dos catalizadores de diferente naturaleza promoviendo transformaciones independientes. Se trata por tanto de un nuevo ejemplo de catálisis tándem ortogonal.

Con el trabajo experimental llevado a cabo se ha cumplido el objetivo de realizar un estudio preliminar de la reacción, que deberá ser estudiada en mayor detalle para conocer su alcance y sus limitaciones con mayor exactitud.

Parte experimental

1. Aspectos generales

1.1 Condiciones de trabajo

Las reacciones fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte de Argón (99,999%), aplicando técnicas de Schlenk, en un RR98030 Caruousel Reaction StationTM de Radleys Discovery Technologies; equipado con tubos con tapones herméticos provistos de válvula. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su utilización.

Para llevar a cabo las adiciones a baja temperatura, se prepararon mezclas frigoríficas de hielo y agua, o hielo y acetona, en función de la temperatura requerida.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona o tubos de carrusel Raileigh[®] empleando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

1.2 Disolventes

Todos los disolventes empleados fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso. A continuación se indican los procedimientos empleados para los disolventes más comúnmente utilizados en el trabajo experimental descrito en esta memoria:

El tetrahidrofurano, dietil éter y dimetilformamida fueron secados utilizando un sistema de purificación de disolventes PureSolv[®] inmediatamente antes de ser utilizados.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano fueron secados haciéndolos refluir bajo atmósfera inerte de nitrógeno, sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destilaron y almacenaron bajo atmósfera inerte.

1.3 Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria. La mezcla de eluyentes fue hexano/acetato de etilo o hexano/acetato de etilo/metanol en proporciones variables en función del R_f del material a purificar.

Parte experimental

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F254 sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda=254$ nm) y empleando disoluciones colorantes como una disolución acuosa de K_2CO_3 y $KMnO_4$ o una disolución de vainillina en etanol con unas gotas de H_2SO_4 y posterior calefacción.

2. Técnicas analíticas

2.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de 1H -RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-300 (300 MHz), Bruker DPX-300 (300 MHz) y Bruker AV-400 (400 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete, td: triplete de dobletes, t: triplete, q: cuatriplete, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz), integración y asignación.

Los espectros de ^{13}C se registraron en los espectrómetros Bruker AV-600 (150 MHz), Bruker AV-400 (100 MHz), Bruker AC-300 (75 MHz), Bruker AV-300 (75 MHz), y Bruker DPX-300 (75 MHz) con desacoplamiento total de protón. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano como patrón interno en el disolvente deuterado correspondiente ($CHCl_3$; $\delta=76,9$). Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 y Bruker DPX-300. Para cada producto los datos se expresan: desplazamiento químico, asignación (C).

2.2. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

Se utilizó un espectrómetro Finnigan-Mat 95 para obtener los espectros de masas, mediante fragmentación por impacto electrónico (70 eV) o ionización química, utilizando para ello un cromatógrafo de gases con detector de masas.

3. Preparación de materiales de partida

Los reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

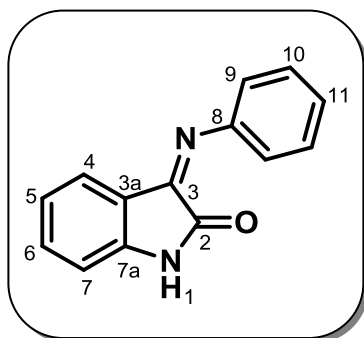
3.1 Procedimiento general para la preparación de las iminas **2**

A una disolución de la correspondiente isatina (20 mmol, 1 equiv) en dimetilformamida (40 ml) a 0°C bajo atmósfera de Argón se añadió NaH (0,58 g, 24 mmol, 1,2 equiv). Tras 15 min de agitación se adicionó gota a gota el correspondiente halogenuro (bromuro de bencilo o yoduro de metilo) (23 mmol, 1.15 equiv). Se dejó una hora manteniendo la temperatura a 0°C.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se añadió una disolución de NH₄Cl saturada (5 mL) observando la formación de un precipitado. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua y hexano. A continuación, el precipitado se disolvió en diclorometano y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida, obteniendo el crudo de reacción, que en todos los casos se usó sin posterior purificación.

A la disolución de la correspondiente isatina bencilada o metilada (60 mmol, 1,2 equiv) en metanol (370 mL), se añadió la correspondiente anilina (50 mmol, 1 equiv) bajo atmósfera de Argón. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se adicionó ácido acético glacial (10 mmol, 0.57 mL). Se dejó que alcanzase temperatura ambiente y se calentó a 80°C a reflujo de MeOH entre cinco y ocho horas., controlando por TLC la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente con un baño de hielo, observándose la aparición de un precipitado, que se filtró en una placa filtrante, El precipitado se lavó con hexano, se secó y se recristalizó en metanol, obteniéndose así los productos **2**.

3-(Fenilimino)indolin-2-ona (2a)

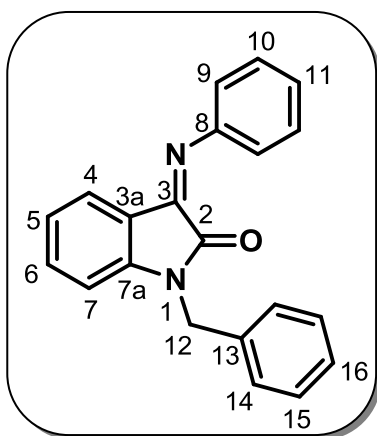


Sólido amarillo; Punto de fusión: 137.8°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,41 (s, 1H, H₁), 7,83 (m, 2H, H₄, H₇), 7,47 (m, 3H, H₆, H₁₀), 7,26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₅), 7,05 (t, *J* = 8.0, 1H, H₁₁), 7,98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₉).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,6; 154,8; 150,0; 145,8; 138,7; 134,4; 129,5; 126,3; 125,5; 122,8; 117,9; 111,9.

1-Bencil-3-(fenilimino)indolin-2-ona (2b)



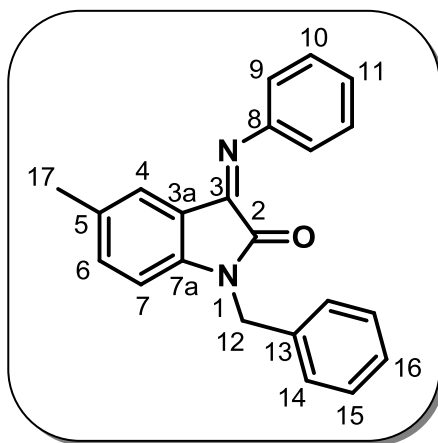
Sólido amarillo; Punto de fusión: 138.2°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₇), 7,46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 7,38 (m, 2H, H₅, H₆), 7,33 (m, 2H, H₁₀), 7,26 (m, 2H, H₁₅), 7,05 (m, 2H, H₁₄); 6,74 (m, 2H, H₁₁, H₁₆), 6,64 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H, H₉), 5,04 (s, 2H, H₁₂).

Parte experimental

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.36, 154.23, 150.32, 147.15, 135.09, 133.99, 129.42, 128.92, 127.92, 127.46, 126.20, 125.31, 122.69, 117.75, 115.83, 110.30, 44.02.

1-Bencil-3-(fenilimino)-5-metilindolin-2-ona (2c)

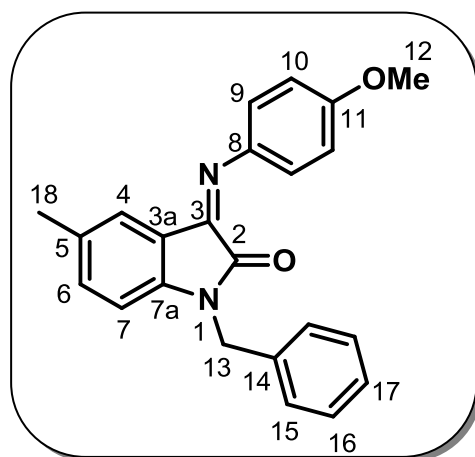


Sólido naranja; Punto de fusión: 148.1°C

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_9), 7.41 – 7.29 (m, 6H, H_{11} , H_{14} , H_{15} , H_{16}), 7.09 – 7.00 (m, 3H, H_6 , H_{10}), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_7), 6.43 (s, 1H, H_4), 5.02 (s, 2H, H_{12}), 2.04 (s, 3H, H_{17}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.42, 150.38, 144.92, 135.21, 134.36, 132.19, 129.35, 129.00, 128.87, 127.85, 127.43, 126.76, 125.27, 117.79, 115.83, 110.07, 44.00, 20.83.

1-Bencil-5-metil-3-(4-metoxifenilimino)indolin-2-ona (2d)



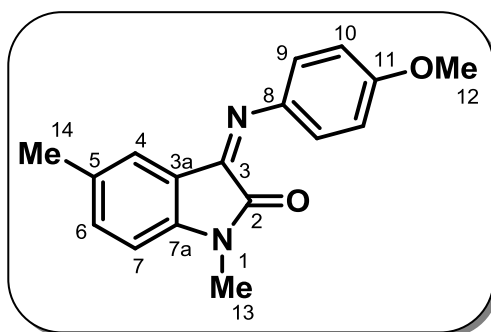
Parte experimental

Sólido rojo; Punto de fusión: 161.5°C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 – 7.34 (m, 4H, H_{15} , H_{16}); 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_9); 7.13 – 7.04 (m, 2H, H_6 , H_7); 7.03 – 6.97 (m, 1H, H_{17}); 6.81 (s, 1H, H_4); 6.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{10}); 5.02 (s, 2H, H_{13}), 3.90 (s, 3H, H_{12}); 2.09 (s, 3H, H_{18}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.42, 156.48, 152.97, 135.21, 134.36, 129.35, 129.00, 128.87, 127.65, 127.53, 126.36, 125.31, 120.48, 117.79, 115.83, 110.07, 55.81, 47.30, 20.25.

1,5-Dimetil-3-(4-metoxifenilimino)indolin-2-ona (2e)



Sólido rojo; Punto de fusión: 125.8°C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.22 – 7.17 (m, 1H, H_6); 7.09 – 6.97 (m, 4H, H_9 , H_4 , H_7); 6.83 – 6.75 (m, 2H, H_{10}); 3.89 (s, 3H, H_{12}); 3.31 (s, 3H, H_{13}); 2.14 (s, 3H, H_{14}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.57, 157.79, 153.82, 145.69, 142.97, 134.21, 132.04, 126.10, 120.33, 115.79, 114.43, 108.95, 55.53, 26.36, 20.96.

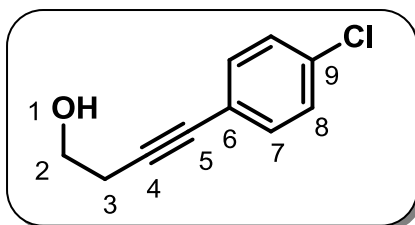
3.2 Procedimientos para la preparación de los alquinoles 1

Reacción de Sonogashira: A una disolución del correspondiente halogenuro de arilo (15 mmol, 1,5 equiv) en trietilamina (10 mL), se añadieron el complejo $[(PPh_3)_2PdCl_2]$ (0,3 mmol, 3 mol%) y CuI (0,6 mmol, 6mol%) bajo atmósfera de Argón. Tras 10 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió gota a gota el correspondiente 3-butin-1-ol (10 mmol, 1 equiv). La mezcla resultante, de color verde oscuro, se dejó a temperatura ambiente ó 70°C (en función del halogenuro empleado) durante 12 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se verificó por TLC la desaparición del material de partida. Se añadió dietil éter (15 mL), observando la precipitación de sales de amonio. Se procedió a filtrar en placa sobre gel de sílice y Celita[®], eluyendo con dietil éter.

El crudo de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía de columna flash (hexano/acetato de etilo 2:1), dando lugar a los 4-aryl-3-butin-1-oles **1**.

4-(4-clorofenil)-3-butin-1-ol (**1a**)



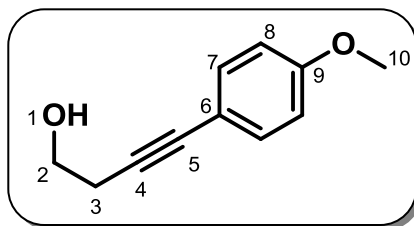
Aceite marrón

$R_f = 0.25$ (hexano/acetate de etilo 2:1)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_7), 7.26 (d, $J = 8.7$, 2H, H_8), 3.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_2), 2.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_3), 2.01 (s, 1H, H_1).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 133.90, 132.89, 129.52, 128.57, 87.50, 81.33, 61.06, 23.79.

4-(4-Metoxifenil)-3-butin-1-ol (1b)



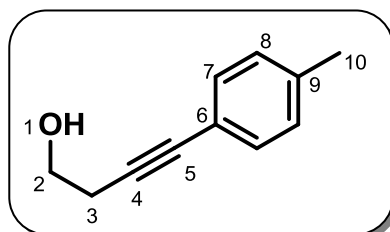
Sólido blanco; Punto de fusión: 65.4°C

$R_f = 0,25$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,40 – 7,34 (m, 2H, H_7); 6,87 – 6,81 (m, 2H, H_8); 3,81 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H_2); 3,72 (s, 3H, H_{10}); 2,70 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H_3); 1,88 (bs, 1H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.7, 132.5, 115.2, 113.5, 84.9, 81.2, 60.3, 54.6, 23.1.

4-(*p*-Tolil)-3-butin-1-ol (1c)



Aceite marrón

$R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_7); 7,11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_8); 3,82 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H_2); 3,15 (s, 1H, H_1); 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, H_3); 2,35 (s, 3H, H_{10}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.1, 132.2, 128.7, 119.7, 106.9, 81.5, 61.3, 22.7, 21.3.

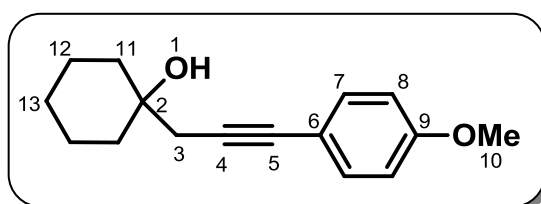
Parte experimental

Adición de un magnesiano a un aldehído o cetona. A una suspensión de Mg (100 mmol, 2 equiv) en dietil éter (25 mL), contenida en un matraz de dos bocas provisto de un refrigerante y un embudo de adición de presión compensada, se añadieron en atmósfera inerte de Argón dos puntas de espátula de cloruro de mercurio. Tras 10 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de bromuro de propargilo (50 mmol, 1equiv) en dietil éter (25 mL). La mezcla se dejó agitando una hora y media a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se paró la agitación. A continuación, se determinó la concentración de la disolución por valoración ácido-base tomando dos alícuotas de 1 mL de la mezcla de reacción utilizando fenoftaleína como indicador. La concentración de la disolución resultó 1 M. La disolución etérea de bromuro de propargilmagnesio fue utilizado en el siguiente paso de reacción.

A una disolución de la cetona o aldehído (20 mmol, 1 equiv) en THF (20 ml), contenida en un matraz de dos bocas provisto de un refrigerante y un embudo de adición de presión compensada, se adicionó gota a gota a 0°C y en atmósfera inerte de Argón bromuro de propargilmagnesio (26 mL de una disolución 1M 26 mmol, 1,3 equiv). La mezcla se agitó a 0°C y luego se la agitación se mantuvo hasta que la disolución alcanzó la temperatura ambiente, controlando el tiempo de reacción por TLC (hasta desaparición de la cetona o aldehído de partida). A la mezcla de reacción se le adicionó una disolución de HCl 2N (15 mL). Se extrajo con dietil éter (3 x 20 mL) y el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por columna cromatográfica empleando mezclas hexano/acetato de etilo como eluyente.

El producto obtenido se sometió a una reacción de Sonogashira en las condiciones anteriormente descritas, obteniéndose así el producto de partida **1d**.

1-[3-(4-Metoxifenil)-2-propinil]ciclohexanol (**1d**)



Aceite amarillo

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,3$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

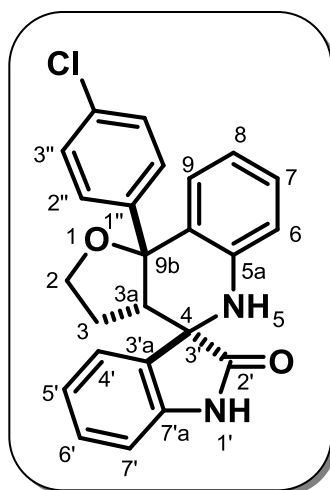
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_7), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_8), 3.70 (s, 3H, H_{10}), 2.52 (s, 2H, H_3), 2.34 (s, 1H, H_1), 1.91 – 1.16 (m, 10H, H_{11} , H_{12} , H_{13}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.16, 132.95, 115.72, 113.78, 84.63, 83.30, 70.75, 55.06, 36.81, 33.98, 25.68, 22.19.

4. Preparación de derivados policíclicos de isatina 3

Las reacciones se llevaron a cabo en tubos de Carrusel aptos para un sistema RR98030 Carousel Reaction StationTM de Radleys Discovery Technologies, empleando técnicas de Schlenk. A una mezcla de la imina correspondiente (0,2 mmol, 1 equiv), el alquínol (0,2 mmol, 1 equiv) y el catalizador $[\text{PtMe}_2(\text{COD})]$ (5 mol%) en diclorometano seco (3 mL) agitada durante 5 min, se adicionó a -10°C , empleando un baño de acetona-hielo, ácido trifluoroacético (20 mol%), observando un cambio sustancial en el color de la reacción que varía en función del alquínol empleado, oscureciéndose en cualquier caso. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase lentamente temperatura ambiente y luego se agitó la mezcla de reacción durante 24 h controlando el avance de la reacción por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una placa con Celita[®], eluyendo con diclorometano. La disolución obtenida fue concentrada a vacío, obteniendo de esta manera el crudo de reacción, que se purificó por cromatografía de columna flash utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo (2:1 - 3:1), o bien hexano/acetato de etilo/metanol (2:1:0.3), dando lugar a los productos de reacción **3**.

9b-(4-Clorofenil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2H-espiro[furo[3,2-c]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (3b)



Sólido marrón

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,35$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

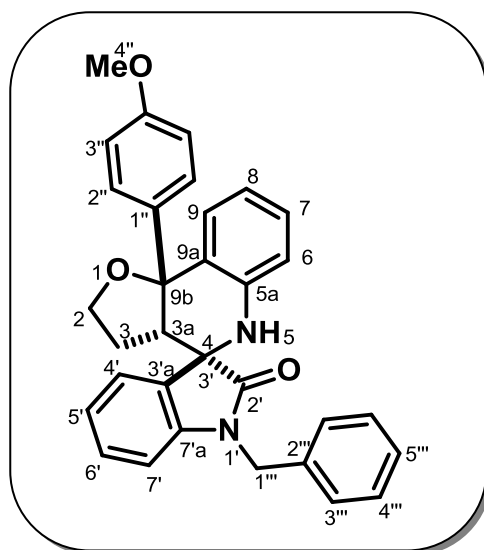
Rendimiento 78%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 402.1130; Masa encontrada: 402.1136.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, THF-d) δ (ppm): 9.25 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_7), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_9), 6.97 (m, 2H, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{6'}$), 6.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_6), 6.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_8), 5.72 (s, 1H, H_5), 4.03 – 3.92 (m, 2H, H_2), 3.08 (dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H, H_{3a}), 1.95 – 1.86 (m, 1H, H_{3A}), 1.84 – 1.78 (m, 1H, H_{3B}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, THF-d) δ (ppm): 177.91, 148.01, 143.56, 142.34, 132.78, 131.76, 128.88, 128.77, 127.63, 127.59, 127.35, 124.21, 121.40, 118.00, 114.72, 108.82, 83.45, 66.15, 61.97, 55.41, 27.38.

1'-Bencil-9b-(4-metoxifenil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2H-espiro[furo[3,2-c]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (3c)



Sólido marrón

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

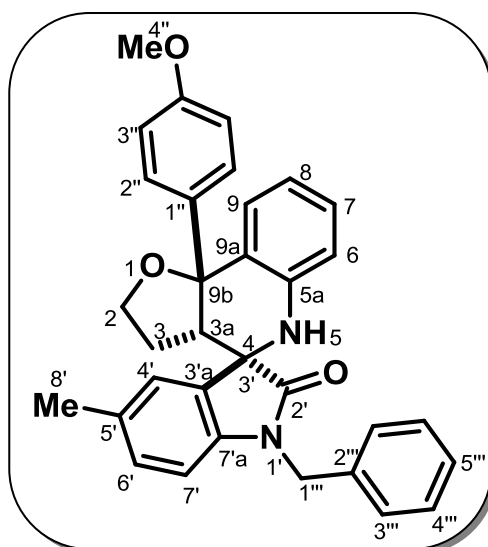
Rendimiento: 90%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 488.2094; Masa encontrada: 488.2100.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.69 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4''}$), 7.17 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 7.13 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{5''}$), 7.01 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, H_6), 6.94 – 6.91 (m, 2H, $\text{H}_8, \text{H}_{4'}$), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 6.80 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{5''}$), 6.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 6.54 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H, H_6), 4.92 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{A}}$), 4.44 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{B}}$), 4.10 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 3.99 – 3.95 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.62 (s, 1H, H_5), 3.41 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 3.20 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.03 – 1.80 (m, 2H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.64, 158.90, 142.83, 142.46, 139.94, 136.70, 132.21, 129.75, 129.05, 128.80, 127.90, 127.87, 127.81, 127.69, 124.72, 122.40, 119.67, 115.12, 113.55, 108.45, 83.85, 65.94, 62.02, 55.34, 54.60, 43.66, 27.94.

1'-Bencil-9b-5'-metil-(4-metoxifenil)- 3,3a,5,9b-tetrahidro-2H-espiro[furo[3,2-c]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (3d)



Sólido marrón

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,5$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

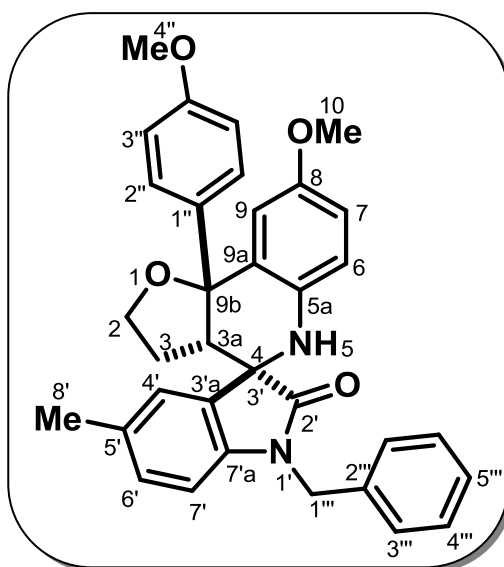
Rendimiento: 75%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 502.2251; Masa encontrada: 502.2263.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.70 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.22 (m, 3H, $\text{H}_{4''}$, H_7), 7.18 – 7.10 (m, 1H, $\text{H}_{5''}$), 6.93 (dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_8), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_7 , $\text{H}_{4'}$), 6.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 4.96 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{A}}$), 4.41 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{B}}$), 3.99 – 3.91 (m, 2H, H_2), 3.41 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 3.12 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.25 – 2.12 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), 2.09 (s, 3H, H_8), 1.92 (ddd, $J = 8.7, 8.1, 3.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{B}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 176.70, 158.55, 142.11, 140.36, 139.87, 136.46, 132.54, 131.15, 129.61, 129.47, 128.77, 127.94, 127.82, 127.65, 127.60, 127.06, 125.14, 119.33, 114.86, 113.39, 108.64, 83.64, 65.89, 62.07, 55.22, 54.94, 43.87, 27.21, 20.67.

1'-Bencil-5'-metil-8-metoxi-9b-(4-metoxifenil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2H-espiro[furo[3,2-c]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (3e)



Sólido naranja

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,3$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

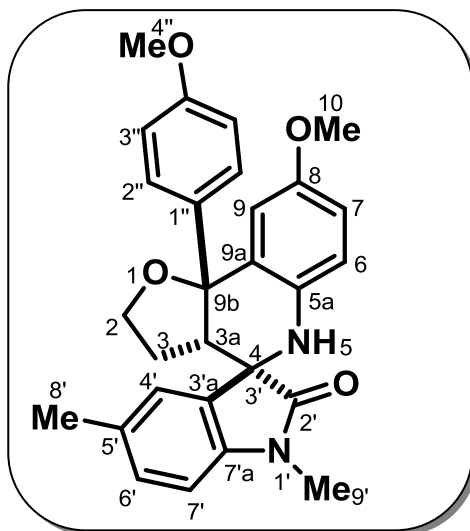
Rendimiento: 70%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 532.2357; Masa encontrada: 532.2358.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.37 (dd, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 3H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 6.96 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H, H_7), 6.84 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{2''}$, $\text{H}_{4'}$), 6.76 (s, 1H, H_9), 6.52 (dd, $J = 11.0, 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{7'}$, H_6), 4.94 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{A}}$), 4.48 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{B}}$), 4.15 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 4.00 (td, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.51 (s, 1H, H_5), 3.42 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 3.40 (s, 3H, H_{10}), 3.23 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.13 (s, 3H, $\text{H}_{8'}$), 2.11 – 2.04 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), 2.01 – 1.88 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{B}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 177.16, 159.39, 154.42, 140.71, 140.16, 137.24, 136.55, 133.11, 132.07, 129.50, 129.36, 129.15, 128.41, 128.30, 128.02, 126.12, 116.47, 115.84, 113.97, 113.75, 108.56, 84.50, 66.60, 62.70, 56.11, 55.23, 54.91, 44.07, 28.83, 21.02.

1',5'-Dimetil-8-metoxi-9b-(4-metoxifenil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2H-espiro[furo[3,2-c]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (3f)



Sólido marrón

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,15$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

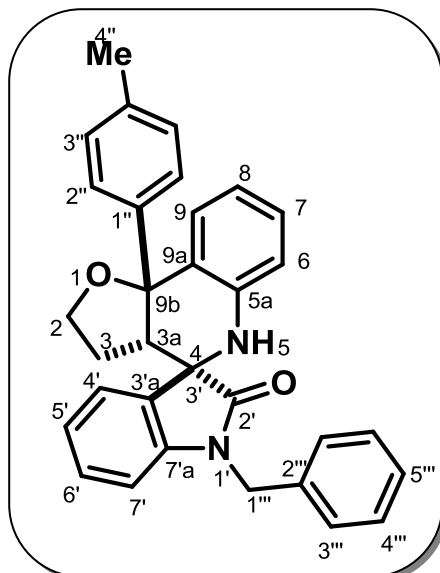
Rendimiento: 60%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 456.2044; Masa encontrada: 456.2050.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 3.99 – 3.90 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.82 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 3.70 (s, 3H, H_{10}), 3.15 (s, 3H, $\text{H}_{9'}$), 3.14 – 3.10 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.26 (s, 3H, $\text{H}_{8'}$), 1.97 (ddd, $J = 16.5, 13.4, 8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), 1.72 (dq, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{B}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 177.08, 158.50, 153.39, 140.97, 139.33, 135.59, 132.36, 131.36, 129.58, 128.43, 127.27, 125.11, 115.94, 115.08, 113.75, 113.49, 107.64, 83.91, 66.12, 62.39, 55.60, 55.26, 54.76, 27.49, 26.22, 20.90.

1'-Benzyl-9b-(*p*-tolyl)-3,3a,5,9b-tetrahydro-2*H*-spiro[furo[3,2-*c*]quinoline-4,3'-indolin]-2'-one (3g)



Sólido amarillo

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,45$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

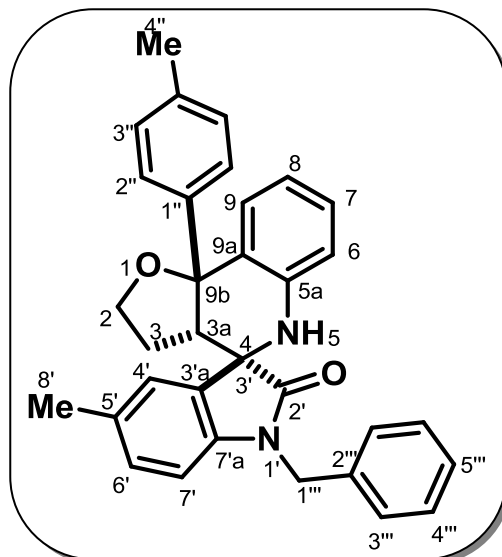
Rendimiento: 56%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 472.2145; Masa encontrada: 472.2151.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.65 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H_9), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.24 – 7.11 (m, 4H, $\text{H}_7, \text{H}_{4''}, \text{H}_{5''}$), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.00 (m, 2H, H_8, H_4'), 6.89 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_6'), 6.85 – 6.78 (m, 1H, H_5'), 6.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 6.52 (d, $J = 7.8$ Hz 1H, H_6), 4.89 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{A}}$), 4.44 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{B}}$), 4.13 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 3.99 (dd, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.59 (s, 1H, H_5), 3.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.21 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 1.90 – 1.77 (m, 2H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 203.62, 176.25, 145.62, 143.02, 142.29, 136.67, 136.00, 131.97, 129.93, 129.09, 128.81, 128.77, 128.51, 127.67, 126.39, 124.66, 122.39, 119.86, 115.11, 110.23, 108.36, 84.09, 66.09, 61.99, 55.77, 43.62, 29.86, 27.69, 20.75.

1'-Bencil-5'-metil-9b-(*p*-tolil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2*H*-espiro[furo[3,2-*c*]quinolin-4,3'-indolin]-2'-one (3h)



Sólido amarillo

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,35$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

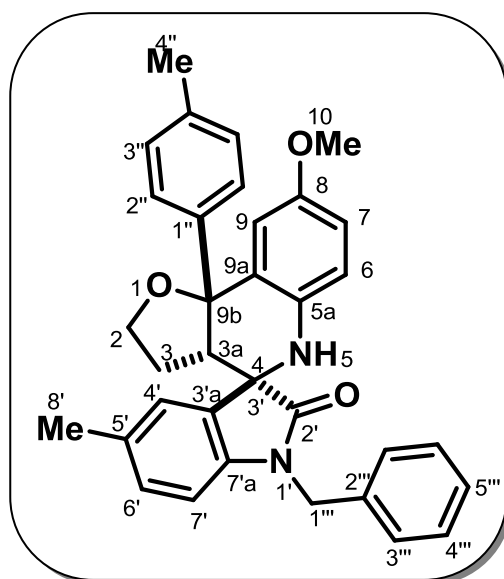
Rendimiento: 59%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 486.2302; Masa encontrada: 486.2307.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.70 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.35 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 7.24 – 7.10 (m, 4H, $\text{H}_7, \text{H}_{4''}, \text{H}_{5''}$), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 6.92 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_8), 6.83 (dt, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H, H_6), 6.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 6.62 – 6.47 (m, 2H, $\text{H}_6, \text{H}_{7'}$), 4.92 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{A}}$), 4.45 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{B}}$), 4.16 – 4.04 (m, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 3.96 (ddd, $J = 13.7, 9.9, 6.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.70 (s, 1H, H_5), 3.20 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.19 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 2.08 (s, 3H, H_8), 1.97 – 1.82 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{A}}$), 1.69 – 1.65 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{B}}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 176.73, 144.78, 142.48, 140.32, 136.79, 136.17, 132.41, 131.63, 129.71, 129.13, 128.77, 127.64, 126.93, 125.70, 119.60, 114.91, 108.18, 83.89, 65.95, 61.97, 55.23, 43.72, 28.15, 20.72, 20.58.

1'-Bencil-5'-metil-8-metoxi-9b-(*p*-tolil)-3,3a,5,9b-tetrahidro-2*H*-espiro[furo[3,2-*c*]quinolin-4,3'-indolin]-2'-ona (3i)



Sólido naranja

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,35$ (hexano/acetato de etilo 2:1)

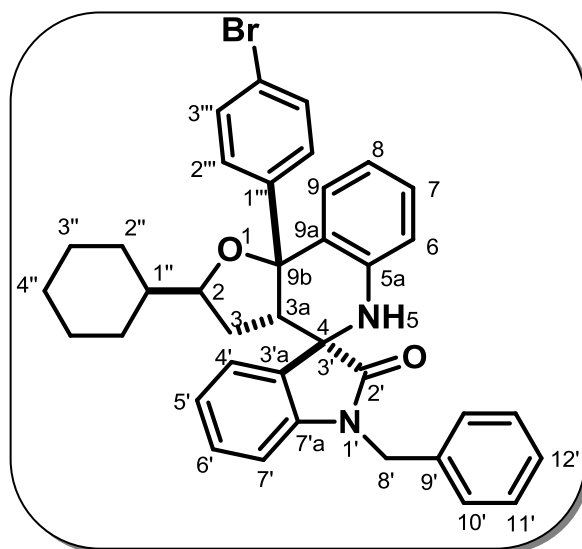
Rendimiento: 77%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 516.2407; Masa encontrada: 516.2415.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.35 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 3H, $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H, $\text{H}_{5''}$), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{3''}$), 6.93 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6''}$), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_7), 6.82 (s, 1H, H_9), 6.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_6), 6.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_7), 4.92 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{A}}$), 4.47 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''\text{B}}$), 4.18 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{A}}$), 4.01 (td, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.54 (s, 1H, H_5), 3.37 (s, 3H, H_{10}), 3.29 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.20 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 2.11 (s, 3H, $\text{H}_{8'}$), 2.06 – 1.84 (m, 2H, H_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 176.53, 154.02, 145.39, 140.47, 136.85, 136.12, 136.09, 132.48, 131.71, 129.39, 129.20, 128.86, 128.75, 126.62, 125.62, 116.16, 115.41, 113.43, 108.20, 84.38, 66.35, 62.30, 56.08, 54.76, 43.62, 28.19, 20.73, 20.62.

1'-Bencil-9b-(4-bromofenil)-2-ciclohexil-3,3a,5,9b-tetrahidro-2H-espiro{furo[3,2-c]quinolin-4,3'-indolin}-2'-ona (3j)



Sólido blanco

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,3$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

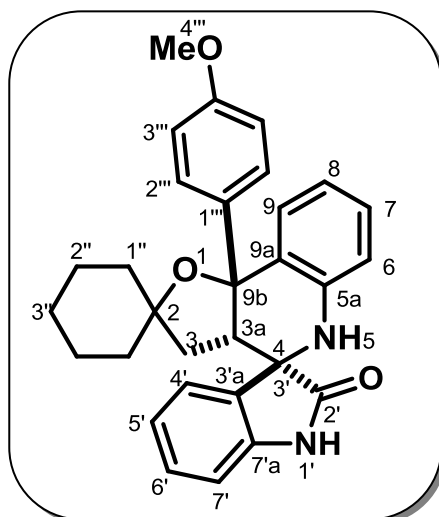
Rendimiento: 60%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 618.1876; Masa encontrada: 618.1883.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.66 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''''}$), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''''}$), 7.30 (m, 2H, $\text{H}_{10'}$), 7.22 (t, $J = 7.64$ Hz, 2H, $\text{H}_{11'}$), 7.16 (m, 2H, $\text{H}_{12'}$, H_7), 7.01 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H_6), 6.94 (t, $J = 7.52$ Hz, 1H, H_8), 6.90 (d, $J = 7.55$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 6.80 (td, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 6.51 (dd, $J = 7.9, 0.6$ Hz, 1H, H_6), 5.05 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{8'A}$), 4.28 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{8'B}$), 4.09 (dd, $J = 14.7, 8.1$ Hz, 1H, H_2), 3.47 (s, 1H, H_5), 3.24 (dd, $J = 9.4, 3.9$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.26 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{1''}$), 1.96 (ddd, $J = 13.2, 6.2, 4.0$ Hz, 1H, H_{3A}), 1.82 – 0.97 (m, 11H, $\text{H}_{2''}$, $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$, H_{3B}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 176.40, 148.09, 142.66, 137.63, 136.60, 132.19, 131.15, 130.77, 130.53, 129.26, 129.19, 129.07, 128.83, 128.67, 128.40, 128.30, 125.43, 124.74, 122.41, 120.75, 120.23, 115.48, 108.42, 83.15, 81.90, 62.63, 56.89, 43.58, 32.26, 29.96, 28.94, 26.62, 26.04.

9'b-(4-Metoxifenil)-3',3'a,5',9'b-tetrahidrodespiro[ciclohexano-1,2'-furo[3,2-c]quinolin-4',3''-indolin]-2''-ona (3k)



Sólido amarillo

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

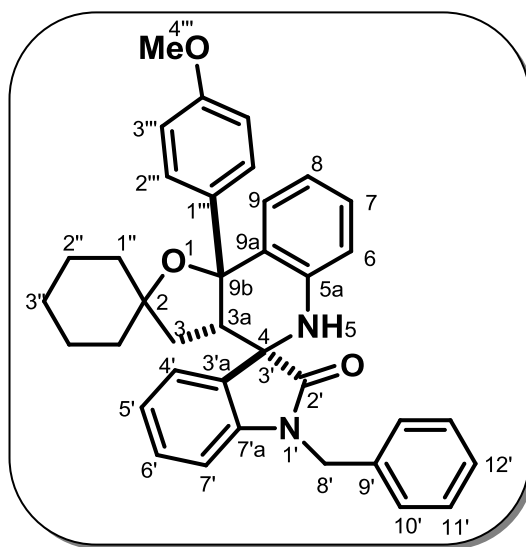
Rendimiento: 85%

HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 466.2251; Masa encontrada: 466.2255.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 8.28 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$), 7.97 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'''}$), 7.24 (m, 1H), 7.01 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H_6'), 6.88 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H_8), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'''}$), 6.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_4'), 6.56 (t, $J = 7.69$ Hz, 1H, $\text{H}_{5'}$), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{7'}$), 6.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_6), 3.65 (s, 1H, H_5), 3.39 (s, 3H, $\text{H}_{4'''}$), 3.13 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.71 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_{3A}), 2.14 (dd, $J = 12.8, 7.1$ Hz, 1H, H_{3B}), 1.85 – 1.24 (m, 10H, $\text{H}_{1''}, \text{H}_{2''}, \text{H}_{3''}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 181.33, 159.48, 142.01, 139.51, 136.73, 134.68, 130.01, 129.57, 125.73, 125.25, 121.89, 118.47, 114.07, 113.29, 109.44, 82.94, 81.14, 61.97, 54.60, 52.08, 39.76, 38.73, 25.58, 23.53.

1''-Bencil-9'b-(4-metoxifenil)-3',3'a,5',9'b-tetrahidrodiespiro[cyclohexano-1,2'-furo[3,2-c]quinolin-4',3''-indolin]-2''-ona (3l)



Sólido marrón

Purificado por cromatografía; $R_f = 0,2$ (hexano/acetato de etilo 3:1)

Rendimiento: 78%

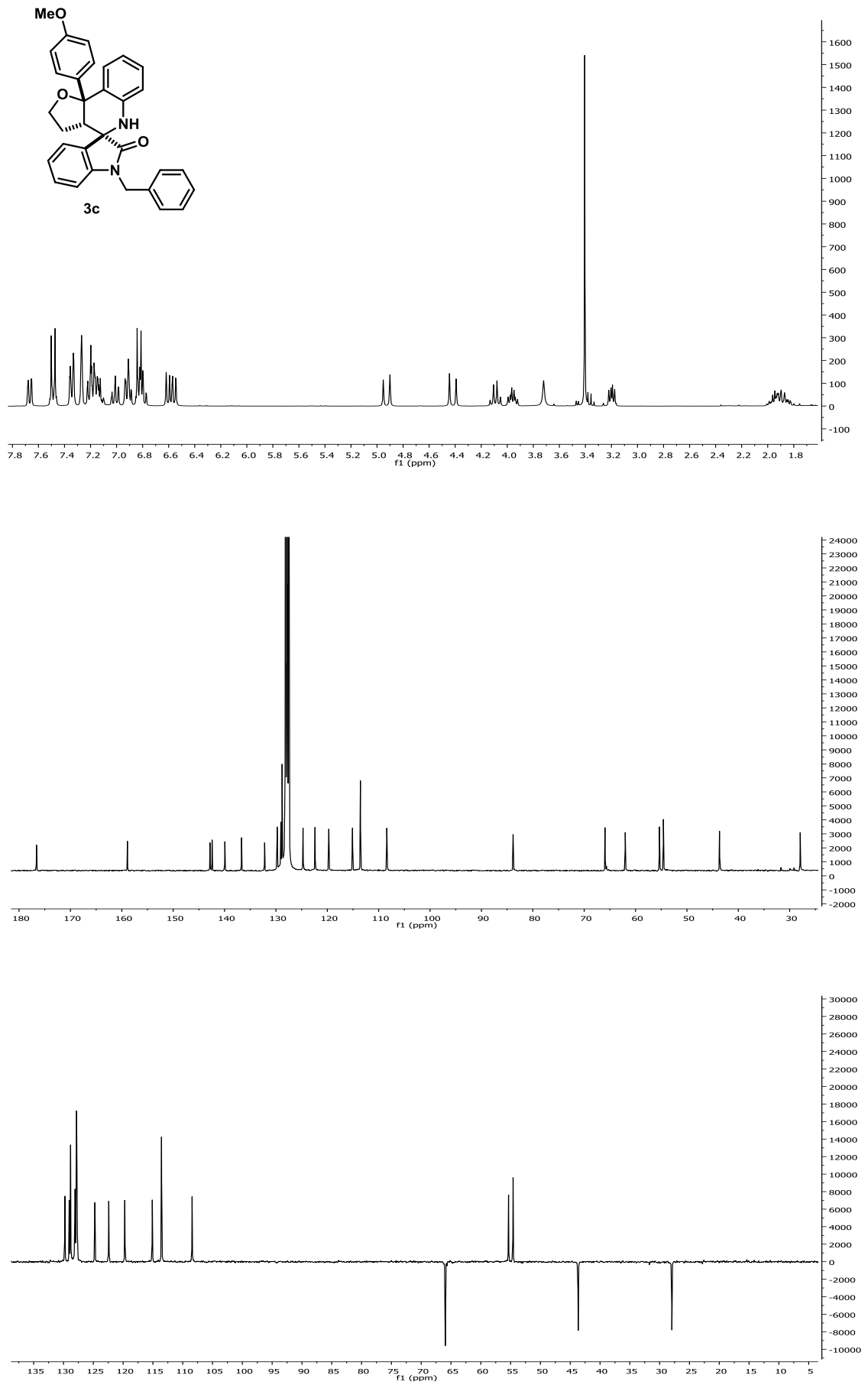
HRMS (70 eV, IE): Masa calculada $[M]^+$: 556.2720; Masa encontrada: 556.2731.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 7.98 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_9), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_{10'}$), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{2''}$), 7.24 (m, 1H, H_7), 7.17 (m, 1H, $\text{H}_{12'}$), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H_6'), 6.86 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H_8), 6.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''}$), 6.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_5'), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_4'), 6.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_7'), 6.26 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, H_6), 5.12 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{8'A}$), 4.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{8'B}$), 3.64 (s, 1H, H_5), 3.40 (s, 3H, $\text{H}_{4''}$), 3.11 (dd, $J = 12.8, 7.0$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.75 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_{3a}), 2.09 (dd, $J = 12.9, 7.0$ Hz, 1H, H_{3b}), 1.74 – 1.22 (m, 10H, $\text{H}_{1''}, \text{H}_{2''}, \text{H}_{3''}$).

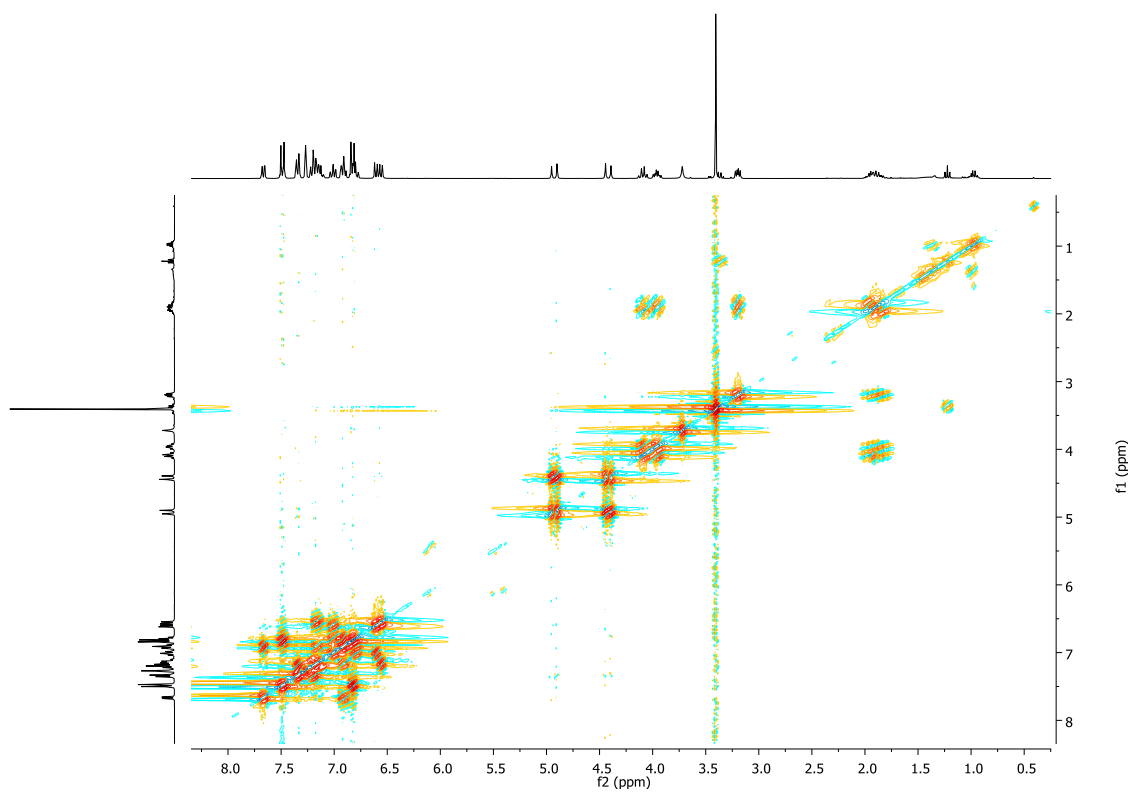
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 192.18, 178.70, 159.51, 142.09, 141.24, 136.70, 136.59, 134.30, 133.20, 130.03, 129.38, 128.84, 128.55, 125.36, 121.96, 121.30, 119.89, 118.51, 114.15, 113.31, 109.22, 108.17, 102.45, 83.00, 81.08, 61.61, 54.62, 52.45, 51.86, 43.68, 41.97, 39.63, 38.75, 25.62, 23.53.

Espectros Representativos

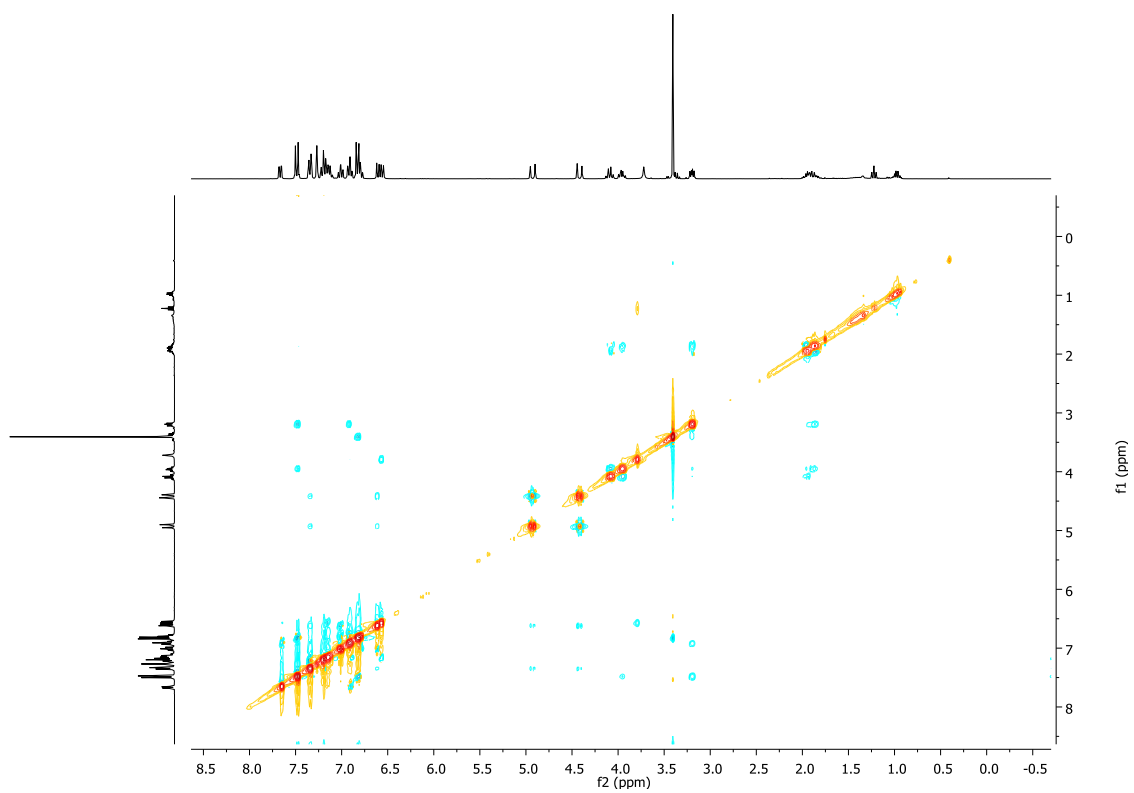
Espectros Respresentativos



Espectros Representativos

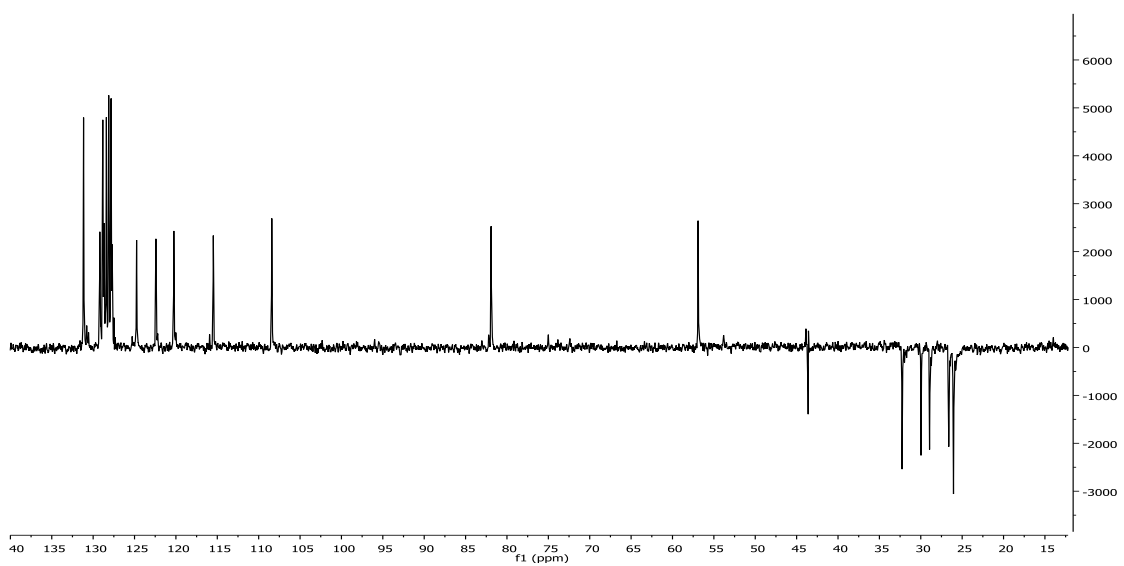
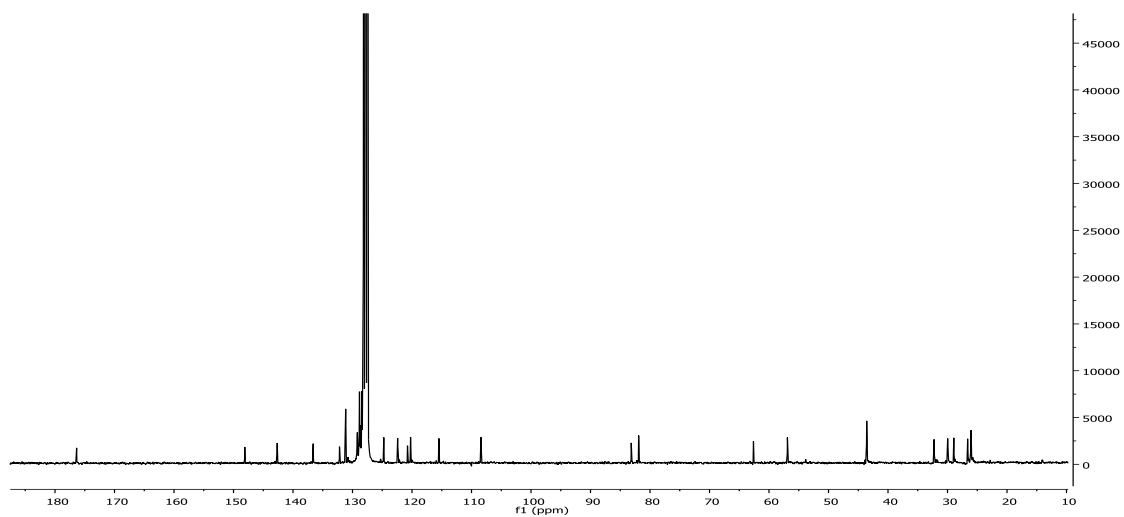
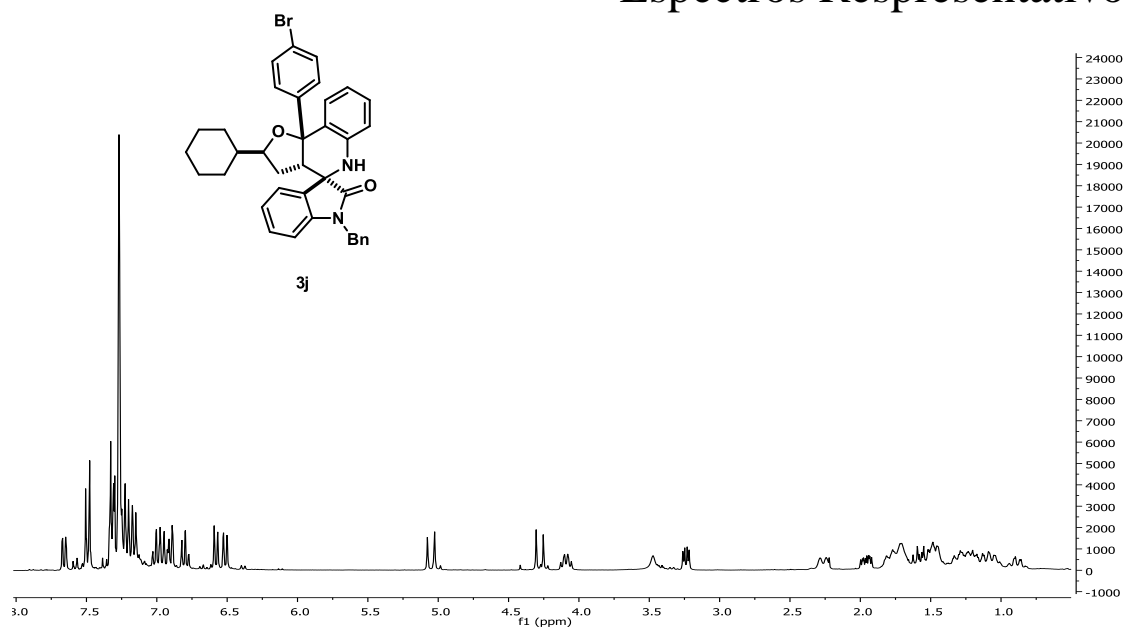


COSY de 3c

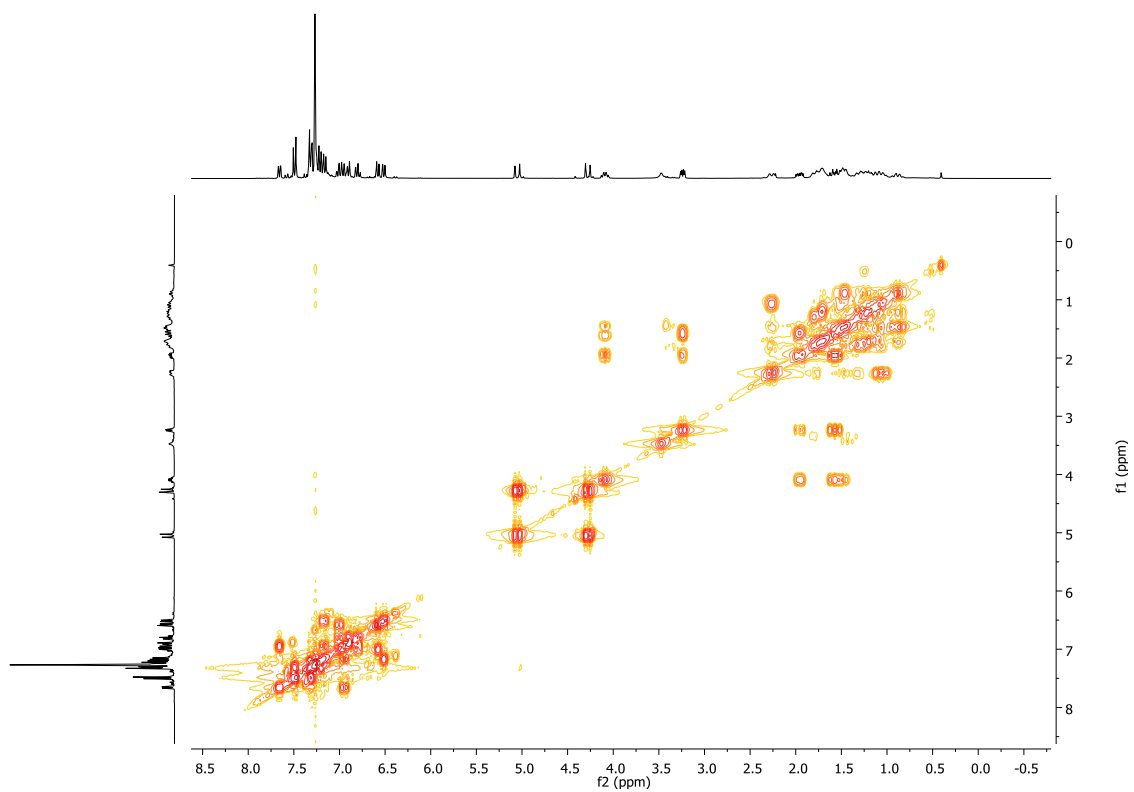


NOESY de 3c

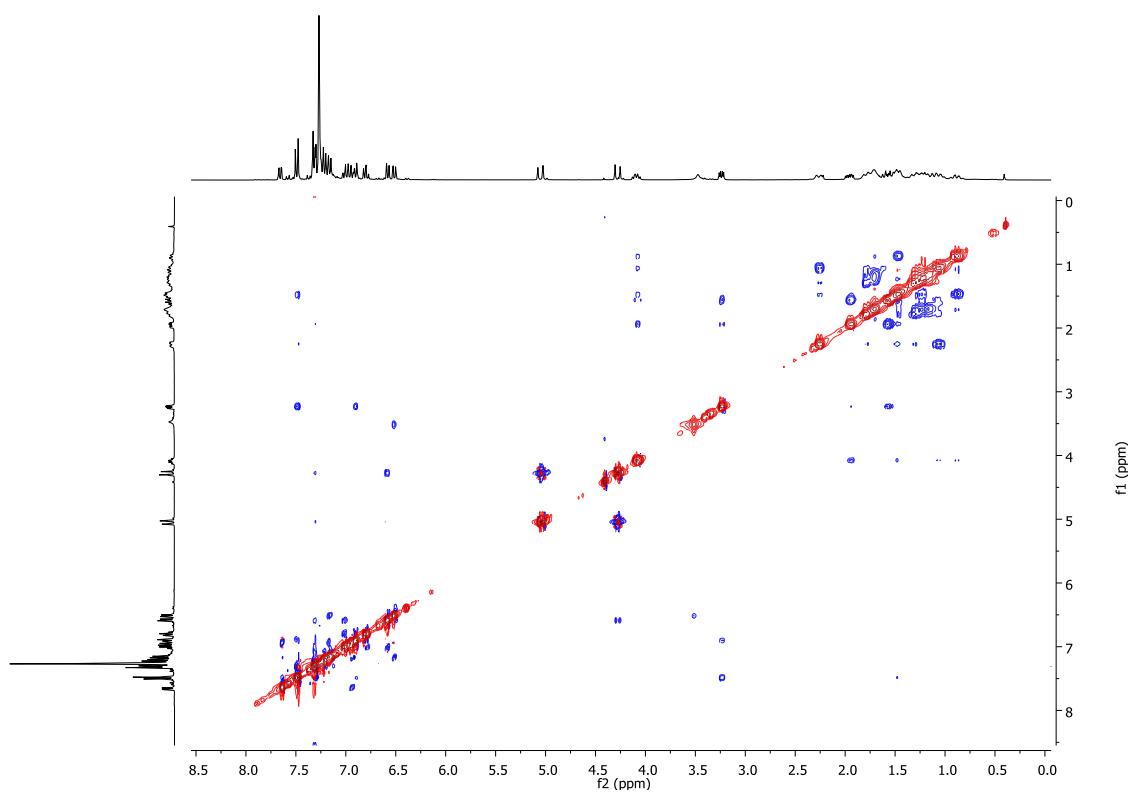
Espectros Representativos



Espectros Representativos



COSY de 3j



NOESY de 3j