



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

**“SÍNTESIS Y REVISIÓN ESTRUCTURAL DEL
ALCALOIDE AISLADO DE LA *HALICHONDRIA*
MELANODOCIA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Licenciatura en Química

Presenta:

Francisco Javier Rivera Mendoza

Dirección

Dr. Fernando Sartillo Piscil Dra. Leticia Quintero Cortés

Asesor

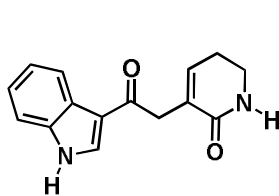
M.C. Ángel Alejandro Nolasco Hernández

H. Puebla de Zaragoza; septiembre de 2024

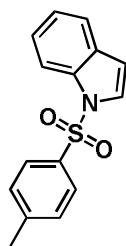
INDICE

INDICE	2
INDICE DE COMPUESTOS	3
ABREVIATURAS.....	4
ESTRUCTURAS.....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. ANTECEDENTES	9
2.1. Elucidación de los alcaloides aislados de la <i>Halichondria melanodocia</i>	9
2.2. Síntesis del alcaloide derivado del indol aislado de la <i>Halichondria melanodocia</i>	9
2.3. C(sp ³)-H funcionalización de <i>N</i> -heterociclos saturados.....	10
2.3.1. Activación con metales de transición	10
2.3.2. Funcionalización libre de metales de transición: doble C(sp ³)-H oxidación selectiva.....	12
III. OBJETIVOS.....	14
IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	15
V. CONCLUSIONES.....	23
VI. GENERALIDADES.....	24
VII. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	25
VIII. ESPECTROS DE RMN	32
IX. REFERENCIAS.....	44

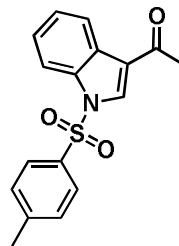
INDICE DE COMPUESTOS



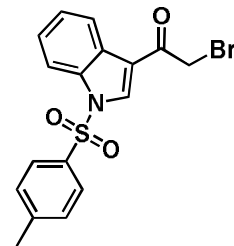
1a



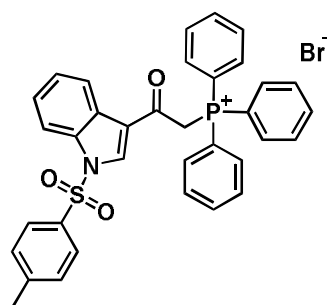
9



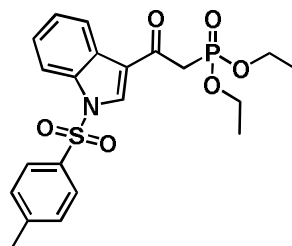
10



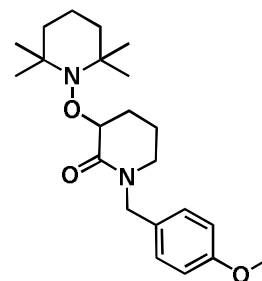
11



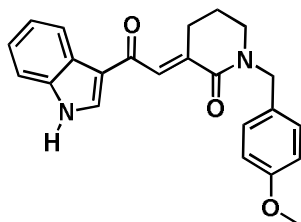
12a



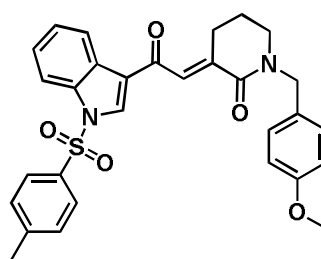
12b



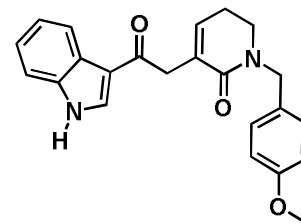
13



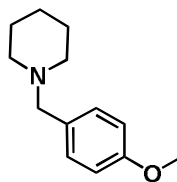
14a



14b



15



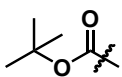
17

ABREVIATURAS

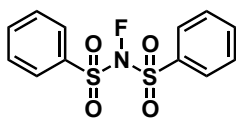
3% NaClO	Solución de hipoclorito de sodio al 3%
AA	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
Anh	Anhidro
BF₄⁻	Ion tetrafluoroborato
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
CAN	Nitrato cérico de amonio
CCF	Cromatografía en capa fina
CD₃CN	Acetonitrilo deuterado
CD₃OD₃	Metanol deuterado
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CO₂	Dióxido de carbono
D₂O	Oxido de deuterio
DAST	Trifluoruro de (dietilamino)azufre
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfoxido
Et	Etilo
Et₂O	Éter etílico
FDA	“Food and Drug Administration”
GP	Grupo protector
Hz	Hertz
LDA	Diisopropilamida de litio
LiCl	Cloruro de litio
MeCN	Acetonitrilo
MHz	MegaHertz
mL	Mililitros
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
NaClO₂	Clorito de sodio
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaH₂PO₄•H₂O	Fosfato diácido de sodio monohidratado
NFSI	<i>N</i> -Fluorobencensulfonimida
Ph	Fenilo
PMB	<i>para</i> -Metoxibencilo
PMBCl	Cloruro de <i>para</i> -metoxibencilo
PPh₃	Trifenilfosfina

ppm	Partes por millón
P(OEt)₃	Trietilfosfito
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ³¹P	Resonancia magnética nuclear de fósforo
ta	Temperatura ambiente
TBP	Tributilfosfato
<i>t</i>-BuOK	<i>tert</i> -Butoxido de potasio
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxil
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Trimetilsilil trifluorometanosulfonato
Tol	Tolueno
Ts	Tosilo
TsCl	Cloruro de tosilo
UV	Ultravioleta

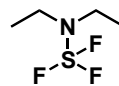
ESTRUCTURAS



Boc



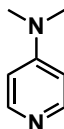
NFSI



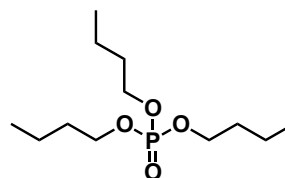
DAST



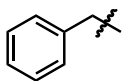
Ms



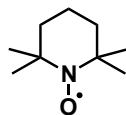
DMAP



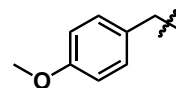
TBP



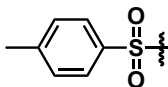
Bn



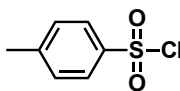
TEMPO



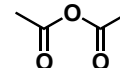
PMB



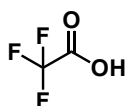
Ts



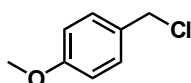
TsCl



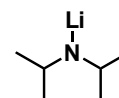
AA



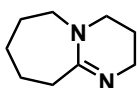
TFA



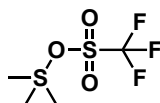
PMBCl



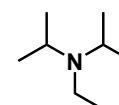
LDA



DBU



TMSOTf



DIPEA

I. INTRODUCCIÓN

La naturaleza es fuente inigualable de una gran cantidad de compuestos con actividad biológica. Entre ellos se encuentran los glucósidos, flavonoides, lípidos, esteroides, terpenoides y alcaloides; estos últimos, encasillan a todo producto natural nitrogenado. Los alcaloides se han vuelto compuestos predominantes en la industria farmacéutica, destacando moléculas como la quinina, la paroxetina, la morfina y la tubocurarina (Figura 1).²⁻⁵

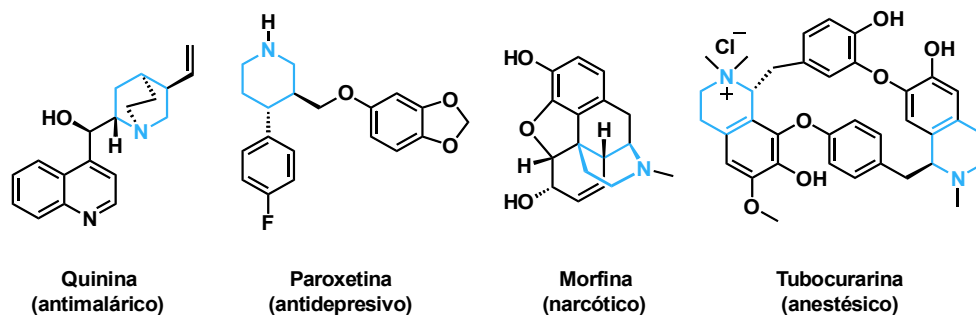


Figura 1. Alcaloides con actividad biológica utilizados en la industria farmacéutica.

Debido a su gran importancia biológica, varios grupos de investigación han prestado atención en el aislamiento de alcaloides a partir de fuentes naturales; en virtud de ello, de los 135 500 productos naturales derivados de plantas reportados a finales del siglo pasado, los alcaloides representaban el 15.6%.⁶ El interés por los alcaloides ha prevalecido hasta la actualidad, siendo que tan solo en el año 2020, el *Journal of Natural Products* reportó 316 alcaloides nuevos, los cuales presentan veinticinco actividades biológicas diferentes.⁷

Entre los alcaloides, los compuestos derivados del indol conforman una rama predominante, contando en 2022 con más de 4100 compuestos aislados. Estos alcaloides han sido considerados “estructuras privilegiadas” por su interacción con diversos receptores celulares, aunado a esto, han presentado propiedades antibacteriales, antivirales, antidepresivas, antiinflamatorias, antihipertensivas, etc (Figura 2).⁸⁻¹²

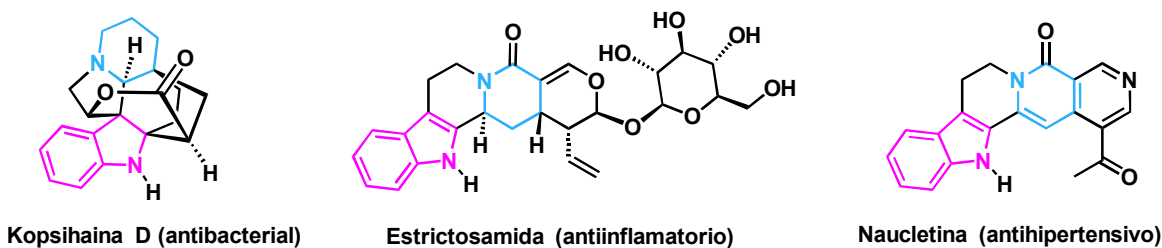


Figura 2. Alcaloides derivados del indol con actividad biológica.

Debido a su valor terapéutico, los alcaloides son el objetivo de aislamiento para estudios biológicos. Las fuentes más comunes de los alcaloides son las plantas, hongos y especies marinas.¹² Las esponjas destacan entre las especies marinas, ofreciendo un 30% de los productos naturales aislados de fuentes marinas y un 4% de los alcaloides aislados de la naturaleza. Además, al ser los invertebrados más primitivos existentes en la actualidad, se pueden aislar alcaloides atípicos, los cuales han llamado la atención no únicamente por sus propiedades farmacológicas, sino por su estructura molecular, existiendo casos donde esta no ha llegado a esclarecerse, siendo ejemplo de esto el alcaloide aislado de la *Halichondria melanodocia* (Figura 3).¹³⁻¹⁵

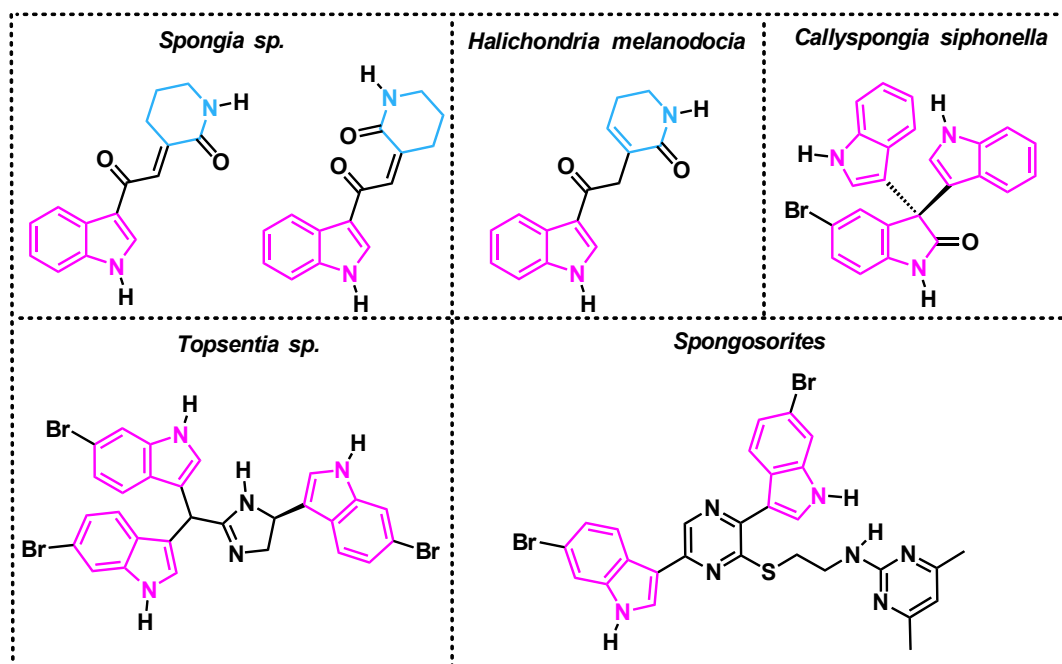


Figura 3. Alcaloides derivados del indol aislados de esponjas marinas.

II. ANTECEDENTES

2.1. Elucidación de los alcaloides aislados de la *Halichondria melanodocia*.

En 1979, Gopichand y Schmitz aislaron dos alcaloides de la esponja caribeña *Halichondria melanadocia*; tras diversos experimentos espectrométricos y espectroscópicos, no se pudo concluir con total certeza la estructura de los productos, siendo propuestos los compuestos **1a** y **2a**, como una alternativa de los compuestos **1b** y **2b** (Figura 4).¹⁵

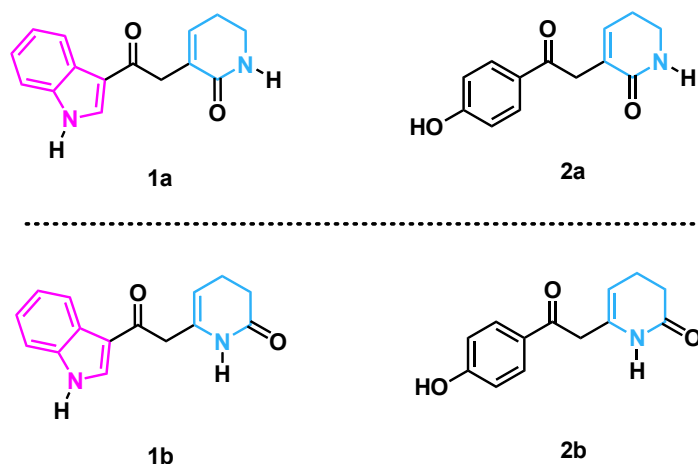
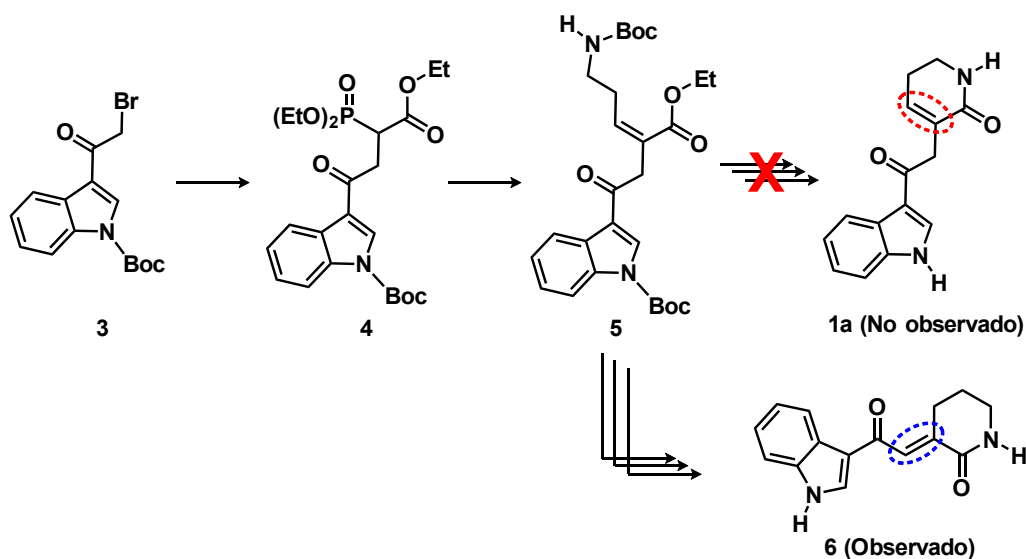


Figura 4. Posibles estructuras de los alcaloides aislados de la *Halichondria melanadocia*.¹⁵

2.2. Síntesis del alcaloide derivado del indol aislado de la *Halichondria melanodocia*.

En 2006, Johnson y Bergman intentaron comprobar la estructura del alcaloide derivado del indol aislado de la *Halichondria melanodocia* a través de la síntesis del compuesto **1a**. En su trabajo, partiendo del haluro **3** obtuvieron al fosfonoéster **4**, con el cual, a través a una olefinación consiguieron al intermediario avanzado **5**. Se planteó la formación de la molécula objetivo **1a** a través de la ciclación del compuesto **5**, no obstante, se obtuvo en su lugar al compuesto **6** (Esquema 1).¹⁶



Esquema 1. Ruta sintética desarrollada por Johnson y Bergman en 2006 para la síntesis alcaloide derivado del indol aislado de la *Halichondria melanodocia*.

2.3. C(sp³)-H funcionalización de *N*-heterociclos saturados

A pesar de que, según análisis de la *FDA*, el 59% de fármacos de moléculas pequeñas contienen *N*-heterociclos, la C(sp³)-H funcionalización directa de enlaces no reactivos en *N*-heterociclos saturados no suele ser considerada una estrategia para su síntesis. Esta aproximación ha sido uno de los mayores desafíos de la química moderna por su dificultad, no obstante, existen metodologías en las cuales estos enlaces normalmente inertes son funcionalizados, ocupando en la mayoría de los casos metales de transición para realizar una C(sp³)-H activación.¹⁷

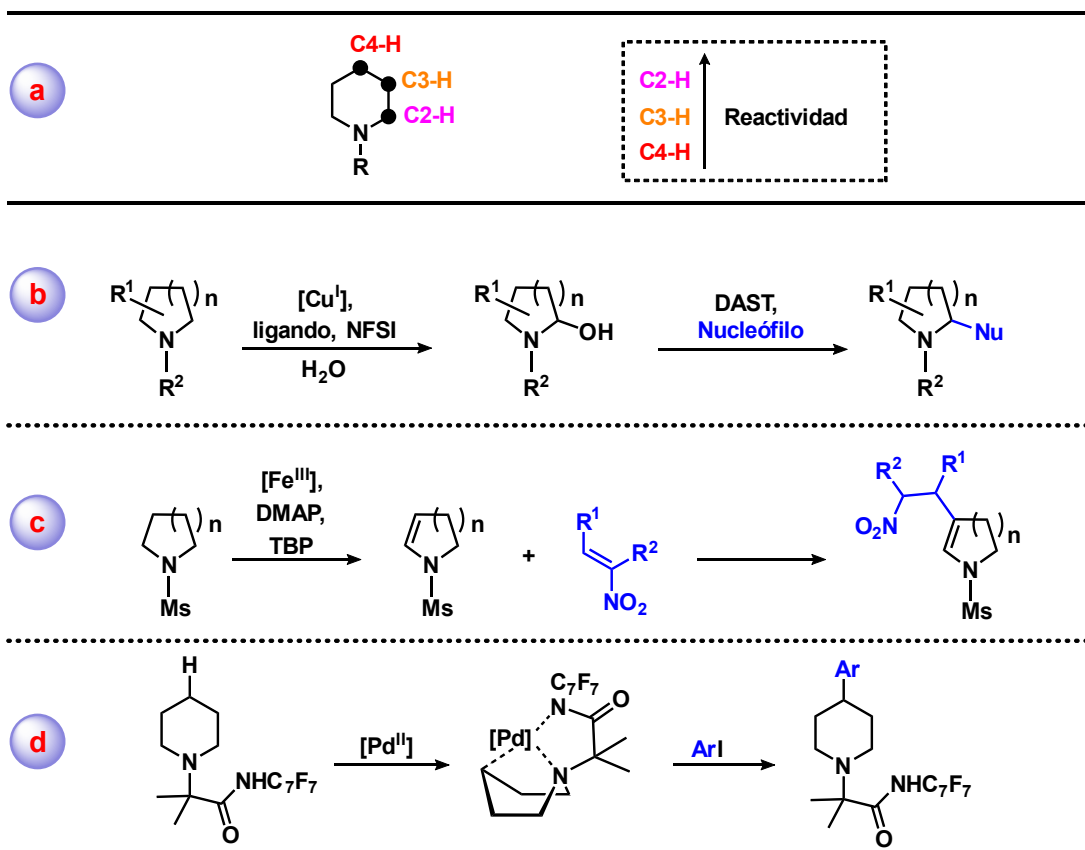
2.3.1. Activación con metales de transición

El uso de metales de transición ha permitido funcionalizar los diferentes carbonos dentro de un *N*-heterociclo saturado de hasta 6 miembros, dificultándose este proceso mientras más alejado se encuentre el carbono del nitrógeno en el ciclo (Esquema 2a).¹⁸

La C₂-H funcionalización de *N*-heterociclos está caracterizada por aprovechar la formación de un ion iminio. Entre estas metodologías destaca la C₂-H hidroxilación catalizada por cobre (I) presentada por Wang y colaboradores en 2021. Esta propuesta presenta una C₂-H fluoración y su consecutiva hidrólisis, seguido de una sustitución nucleofílica en el hemiaminal correspondiente (Esquema 2b).¹⁸

La C3-H funcionalización de *N*-heterociclos aprovecha la formación de enaminas para generar un nucleófilo. Un ejemplo destacado de este enfoque es el trabajo de Oisaki y colaboradores en 2013, en el cual se describe una C3-H funcionalización dehidrogenativa directa catalizada por hierro (III). Este método se basa en la generación del ion iminio vía radicalaria y su subsecuente isomerización a una enamina, la cual dará lugar a un ataque nucleofílico (Esquema 2c).¹⁹

La C4-H funcionalización de *N*-heterociclos es altamente complicada debido a sus limitaciones, presentando pocas metodologías; Sanford y colaboradores en 2016 lograron la arilación de *N*-heterociclos a través de una C4-H activación transanular catalizada por paladio, aprovechando la conformación de bote para generar un paladaciclo (Esquema 2d).⁵

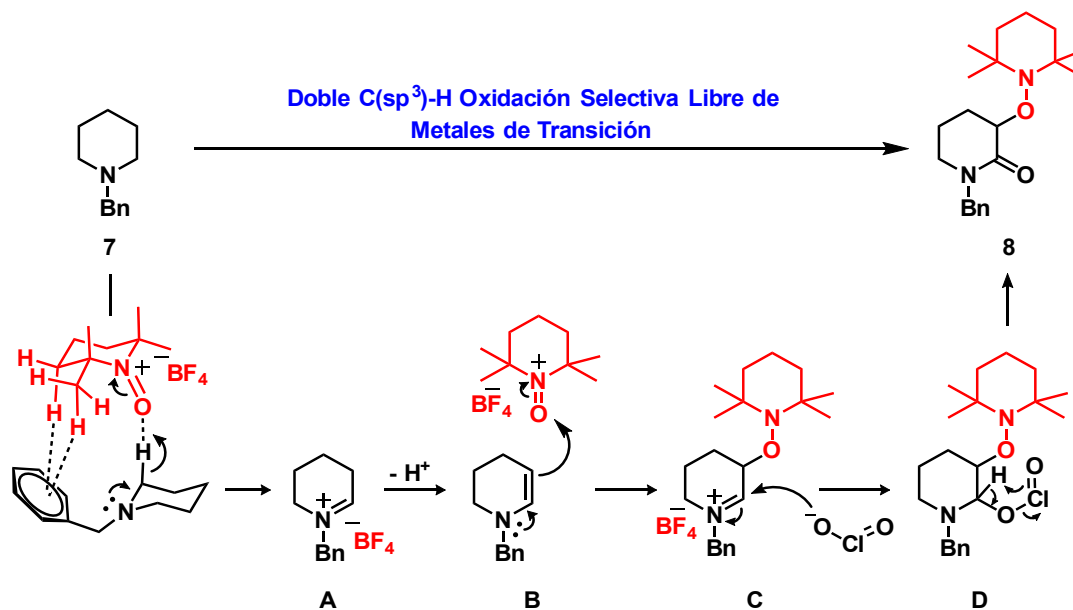


Esquema 2. a) Reactividad de los carbonos presentes en un *N*-heterociclo de 6 miembros. b) C2-H hidroxilación catalizada por cobre (I). c) C3-H funcionalización dehidrogenativa directa catalizada por hierro (III). d) C4-H activación transanular catalizada por paladio (II).

2.3.2. Funcionalización libre de metales de transición: doble C(sp³)-H oxidación selectiva

Las metodologías de C(sp³)-H funcionalización libre de metales de transición representan una alternativa económica y ecológica para la síntesis a partir de sustratos sencillos. En el año 2016, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para la funcionalización simultánea de C2-H y C3-H a partir de una doble C(sp³)-H oxidación (Esquema 3).²⁰

El mecanismo de este proceso inicia con la extracción de un hidrógeno de C₂-H en el *N*-heterociclo **7** por parte del catión oxamonio, conllevando a la formación del ion iminio **A**, seguidamente, tras la extracción de un hidrógeno de C3-H en medio básico es formada la enamina **B**, que realiza un ataque nucleofílico al oxígeno del catión oxamonio, generándose el ion iminio **C** tras la formación de un enlace C3-O. Finalmente, el anión clorito ataca nucleofílicamente al ion iminio, produciendo a la molécula **D**, que tras un proceso de oxidación genera la 3-alcoxiaminio lactama **8**.²⁰

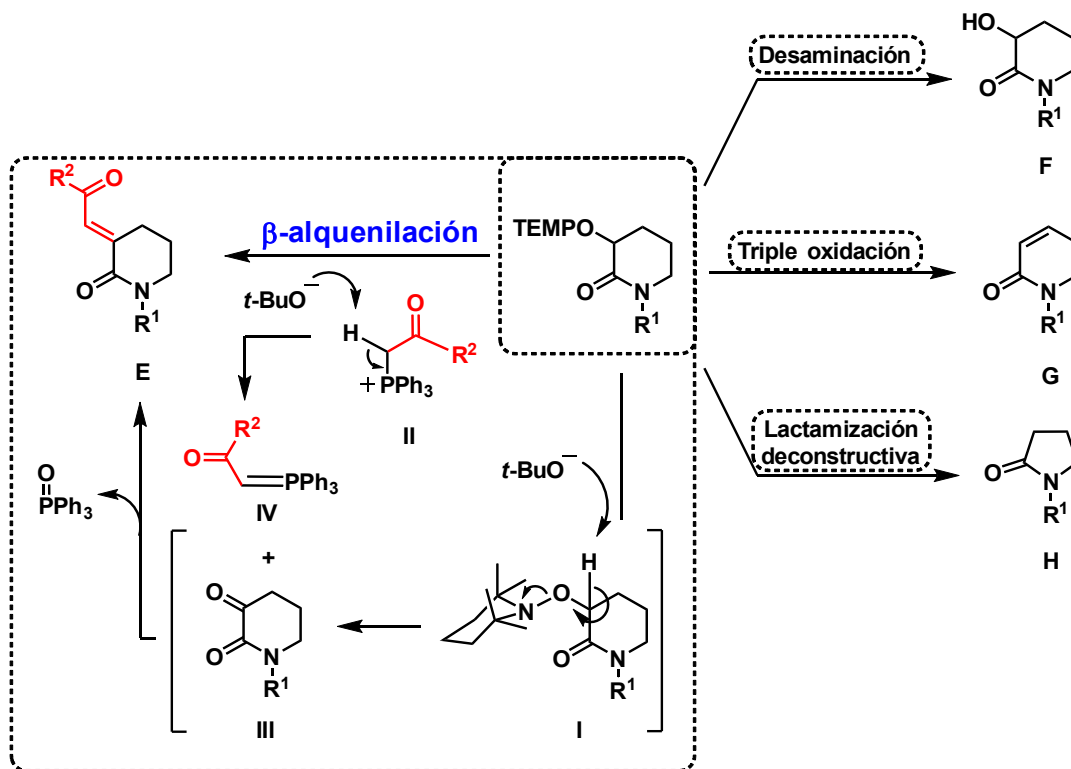


Esquema 3. Mecanismo de la doble oxidación selectiva libre de metales de transición.

Las 3-alcoxi-amino lactamas son consideradas un “template” de alto valor sintético al facilitar la C3-H funcionalización (Esquema 4). A través de estas, se pueden realizar modificaciones de grupo funcional a través de reacciones de β-alquenilación, desaminación electroquímica y triple oxidación; generando lactamas α,β-insaturadas exocíclicas (E), 3-hidroxi lactamas (F) y lactamas α,β-insaturadas endocíclicas (G),

respectivamente. Además, permite la edición estructural (“skeletal-editing n-1”) a través de un proceso de lactamización deconstructiva, reduciendo el tamaño de un *N*-heterociclo para generar una lactama (**H**).^{21, 22}

De entre estas aplicaciones, la β -alqueniación destaca por poder formar un doble enlace C=C en la posición C3 a través de un proceso tándem. Como se muestra en el esquema 4, esta metodología consta de un proceso simultáneo en medio básico de desaminación de la 3-alcóxiamino lactama (**I**) y desprotonación en la sal de fosfonio (**II**), formando en el medio de reacción a las respectivas α -ceto lactama (**III**) e iluro de fósforo (**IV**), las cuales reaccionan a través de una olefinación tipo Wittig, dando como resultado a la lactama α,β -insaturada exocíclica (**E**).



Esquema 4. Aplicaciones sintéticas de las 3-alcóxiamino lactamas.

Tomando a la $C(sp^3)$ -H funcionalización libre de metales de transición como estrategia principal, se puede plantear una ruta más simple que la planteada por Johnson y Bergman; de esta forma se podría sintetizar al alcaloide derivado del indol aislado de la *Halichondria melanadocia* **1a** y dar certeza a la estructura propuesta por Gopichand y Schmitz en 1979.^{15, 16}

III. OBJETIVOS

Objetivo general

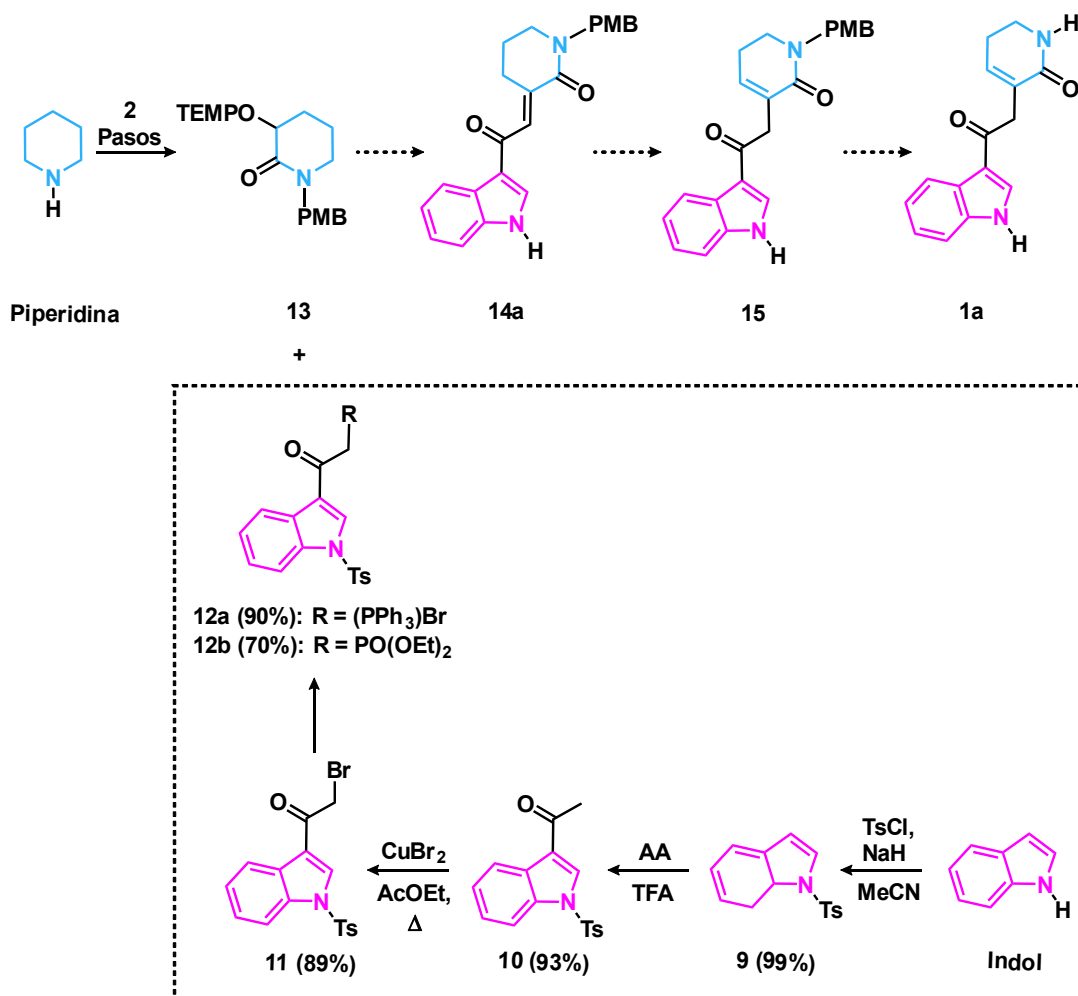
- Sintetizar el alcaloide derivado del indol aislado de la especie *Halichondria melanodocia* y confirmar su estructura molecular.

Objetivos particulares

- Comparar los datos espectroscópicos del compuesto sintetizado con los del alcaloide derivado del indol aislado de la especie *Halichondria melanodocia*.
- Emplear las 3-alcoxi-amino lactamas como sustrato para la síntesis de alcaloides a través de una C(sp³)-H funcionalización.

IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se planteó la síntesis del compuesto **1a** por medio de la ruta presentada en el esquema 6. Esta comienza con una reacción de β -alquencilación empleando como sustratos a los organofosforados **12a** y **12b**, y la 3-alcoxi-amino lactama **13**. Tras generar al intermediario avanzado **14a**, se sometería a una isomerización del doble enlace para obtener a la lactama α,β -insaturada endocíclica **15**, finalizando con la desprotección de la lactama para sintetizar a la molécula objetivo **1a** (Esquema 6).

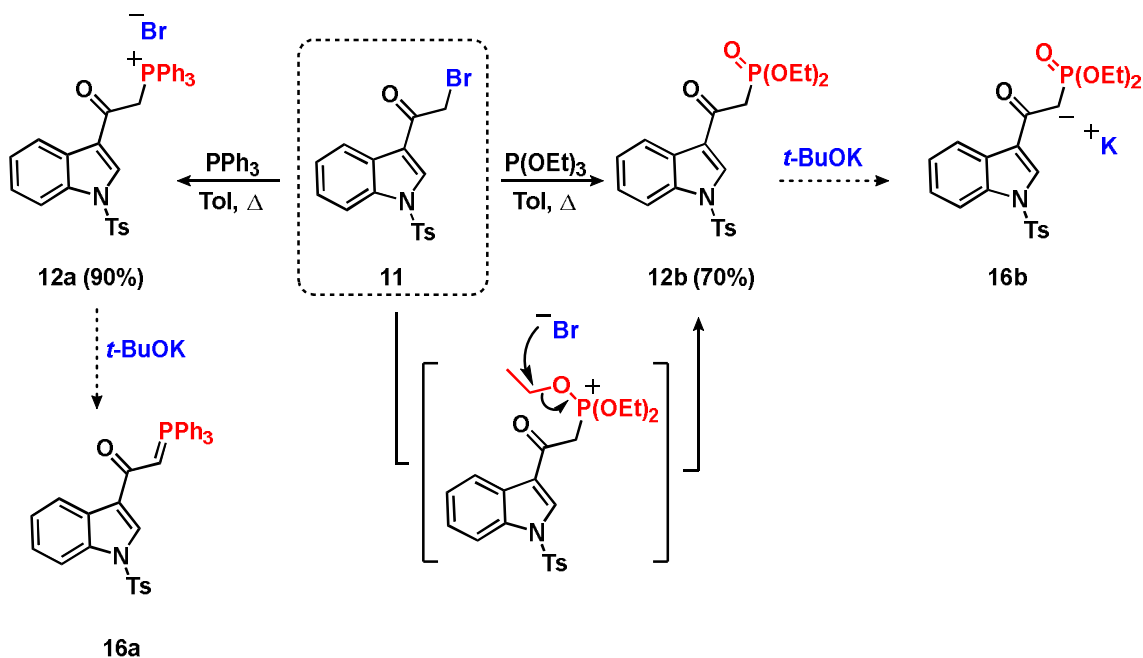


Esquema 6. Ruta sintética del derivado de indol aislado de la *Halichondria melanodocia* **1a** planteada en este trabajo.

Para la implementación de esta ruta, se requirió la formación de los compuestos organofosforados **12a** y **12b**, que fungirían como nucleófilos en la reacción de $C(sp^3)$ -O olefinación tipo Wittig. Con este propósito, se implementó el procedimiento presentado en el esquema 6, se empleó al indol como materia de partida, tras una protección con TsCl se obtuvo al indol *N*-protegido **9**, este se sometió en una reacción de acilación tipo Friedel-

Craft en la posición C3 que generó al compuesto acilado **10**. Posteriormente, se llevó a cabo la bromación del C α al carbonilo, logrando acceder al precursor de los organofosforados, el haluro **11**, con un rendimiento total del 82%.^{23,24}

Empleando al compuesto bromado **11** como sustrato, se obtuvo la sal de fosonio **12a**, a partir de una sustitución nucleofílica empleando PPh₃; y al fosfonato **12b**, a través de una reacción Michaelis-Arbuzov empleando P(OEt)₃ (Esquema 7).²⁵ En presencia de medio básico durante la reacción de β -alquienilación los compuestos **12a** y **12b** formarían a los nucleófilos **16a** y **16b**, respectivamente.



Esquema 7. Síntesis de los organofosforados **12a** y **12b**.

La formación de estos compuestos se verificó a través de los espectros RMN ¹H y RMN ³¹P. En el espectro RMN ¹H del compuesto **12a** destaca el par de señales en 6.40 ppm, provenientes de los hidrógenos α al carbonilo, asimismo, en el espectro de RMN ³¹P se observa una señal en 21.4 ppm, característica del enlace C(sp³)-P (Figura 5). En el espectros RMN ¹H del compuesto **12b** destaca el par de señales en 3.55 ppm, provenientes de los hidrógenos α al carbonilo, también se encuentran presentes las señales de los grupos etóxidos unidos al fósforo en 1.30 y 4.15 ppm, además, en el espectro de RMN ³¹P se observa una señal en 20.0 ppm, característica del enlace C(sp³)-P (Figura 6).

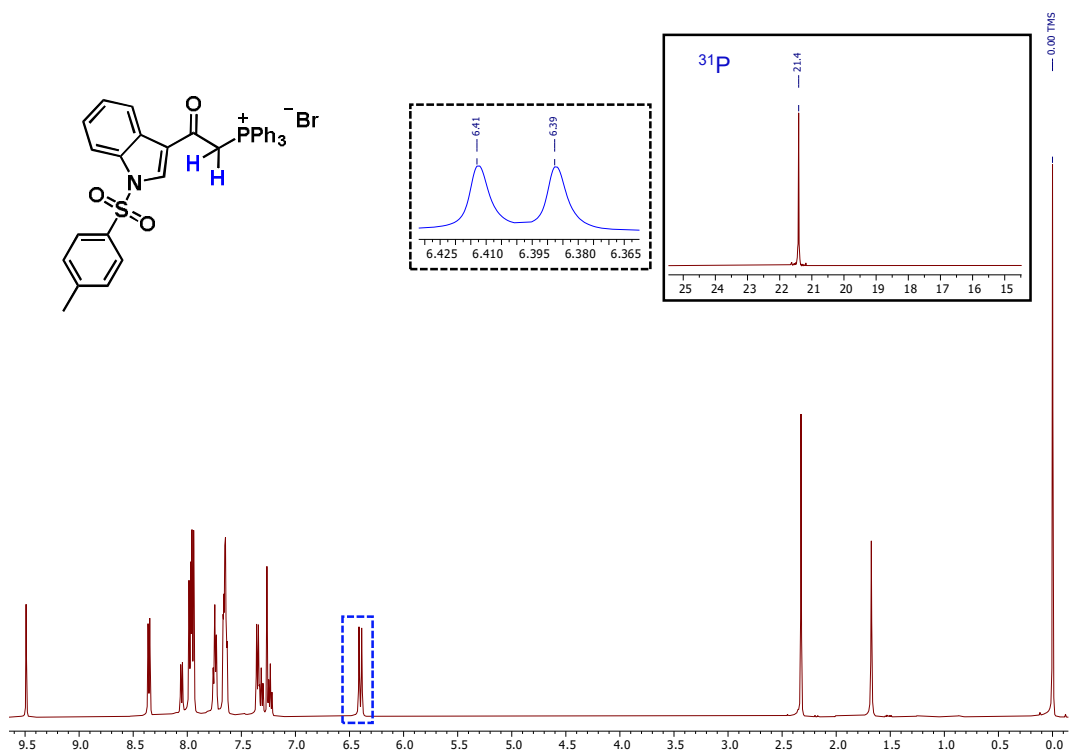


Figura 5. Señales clave del espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) y ³¹P (CDCl₃, 200 MHz) del compuesto **12a**.

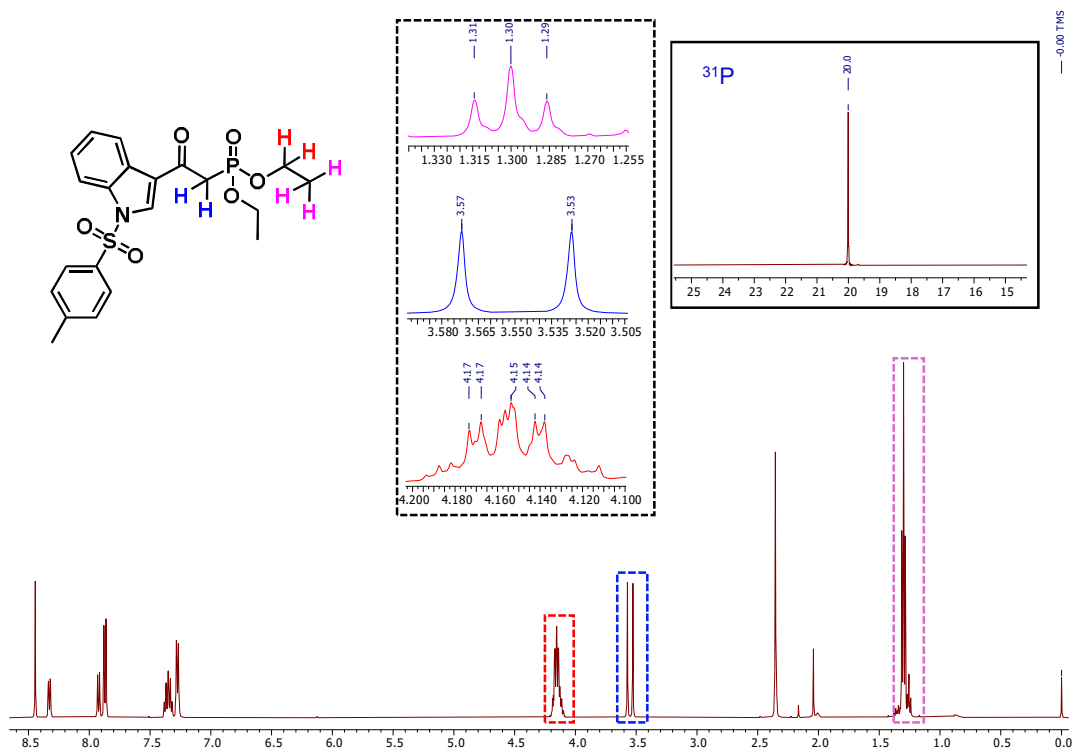
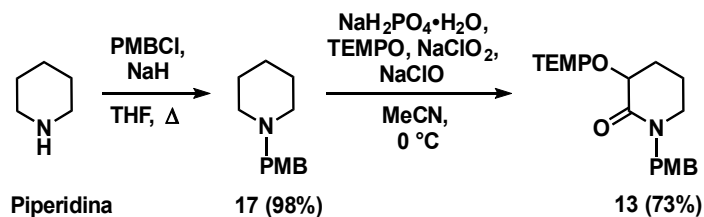


Figura 6. Señales clave del espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) y ³¹P (CDCl₃, 200 MHz) del compuesto **12b**.

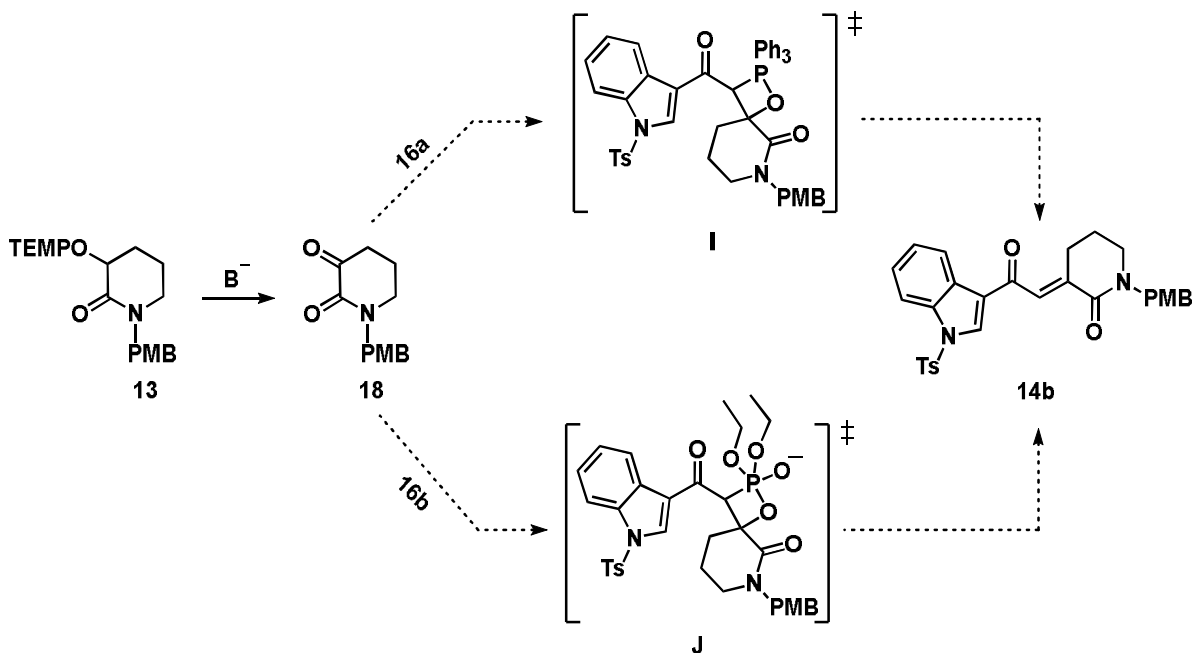
El segundo sustrato requerido para realizar la β-alquienilación fue la 3-alcoxi-amino lactama **13**, la cual se sintetizó a partir de la piperidina empleando la metodología para la

doble oxidación selectiva de la 1-(4-metoxibencil)piperidina previamente desarrollada por nuestro grupo de investigación, obteniendo un rendimiento total de 71.5% (Esquema 8).²⁶



Esquema 8. Síntesis de la 3-alcoxi-amino lactama 13.

En las pruebas realizadas para la β -alquenilación se empleó como sustrato de estudio a la 3-alcoxi-amino lactama **13** y un organofosforado (**12a** o **12b**) en medio básico, formando *in situ* a la α -cetolactama **18**, y al iluro **16a** o al carbanión **16b** (dependiendo el organofosforado empleado); tras reaccionar entre sí, se concibe la formación de los oxafosfetanos **I** e **J** como intermediarios de reacción, concretando el proceso con la formación del compuesto **14b** (Esquema 9).

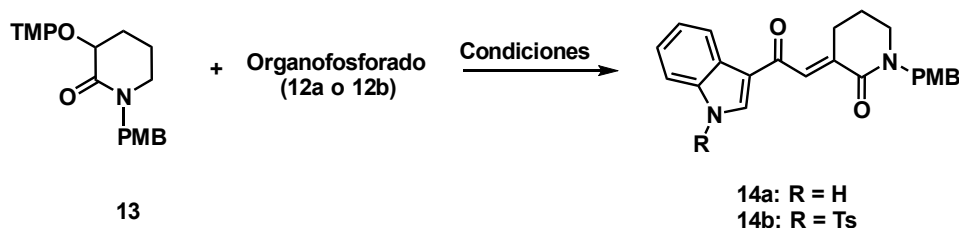


Esquema 9. Reacción esperada entre la α -ceto lactama **18** con el iluro **16a** y el carbanión **16b**.

En los primeros ensayos realizados para evaluar nuestro plan sintético se empleó la sal de fosfonio **12a** para llevar a cabo la reacción de β -alquenilación y así obtener al intermediario avanzado **14b**, lamentablemente, los resultados no fueron los esperados, dado que se recuperó al iluro **16a** en todas las pruebas realizadas. Al evaluar al fosfonato

12b se obtuvo al producto **14b** como se tenía planeado, sin embargo, también se obtuvo al compuesto **14a** como producto mayoritario, haciendo innecesaria la desprotección del grupo tosilo. Tras diversas pruebas el compuesto **14a** pudo obtenerse con un rendimiento del 76% (Tabla 1).

Tabla 1: Optimización de condiciones de la C(sp³)-O olefinación para la síntesis del intermediario avanzado **14**.^a



Ensayo	Base	Organofosforado	Temperatura	Productos
1	<i>t</i> -BuOK	12a	ta	-----
2	<i>t</i> -BuOK	12a	40°C	-----
3 ^b	<i>t</i> -BuOK	12a	-78°C → ta	-----
4 ^b	LDA	12a	-78°C → ta	-----
5 ^b	DBU	12a	-78°C → ta	-----
6 ^c	DBU	12b	-78°C → ta	14b (10%)
7	<i>t</i> -BuOK	12b	0°C → ta	14a (56%) + 14b (10%)
8	<i>t</i> -BuOK	12b	ta	14a (76%) + 14b (12%)

^aTodos los ensayos se llevaron a cabo en concentración 0.05 M en condiciones anhidras a través de una reacción tandem (a menos que se indique lo contrario). ^bSe formaron los intermediarios por separado, utilizando *t*-BuOK en la formación de la lactama y la base mencionada en la tabla para la formación del nucleófilo. ^cSe formaron los intermediarios por separado, utilizando *t*-BuOK en la formación de la lactama y la base mencionada en la tabla junto a LiCl para la formación del nucleófilo.

El empleo del fosfonato **12b** en lugar de la sal de fosfonio **12a** dió lugar a una olefinación tipo Horner-Wadsworth-Emmons, la cual comparte los principios de la reacción de Wittig, pero aprovechando la presencia del grupo fosfonato permite generar al carbanión estabilizado, habilitando el uso de condiciones suaves para compuestos con bajas temperatura de descomposición, como lo es la α -cetolactama **18**, suplementando a la metodología previamente desarrollada por nuestro grupo de investigación²²

La obtención del compuesto **14a** se confirmó por medio de ¹H RMN, observando una señal triple en 6.38 ppm, característica del hidrógeno vinílico, y 3 señales representativas de los hidrógenos metílicos del anillo piperidínico, siendo estas una señal múltiple en 1.96 ppm, una señal doble de doble de dobles en 2.66 ppm y una señal triple en 3.30 ppm.

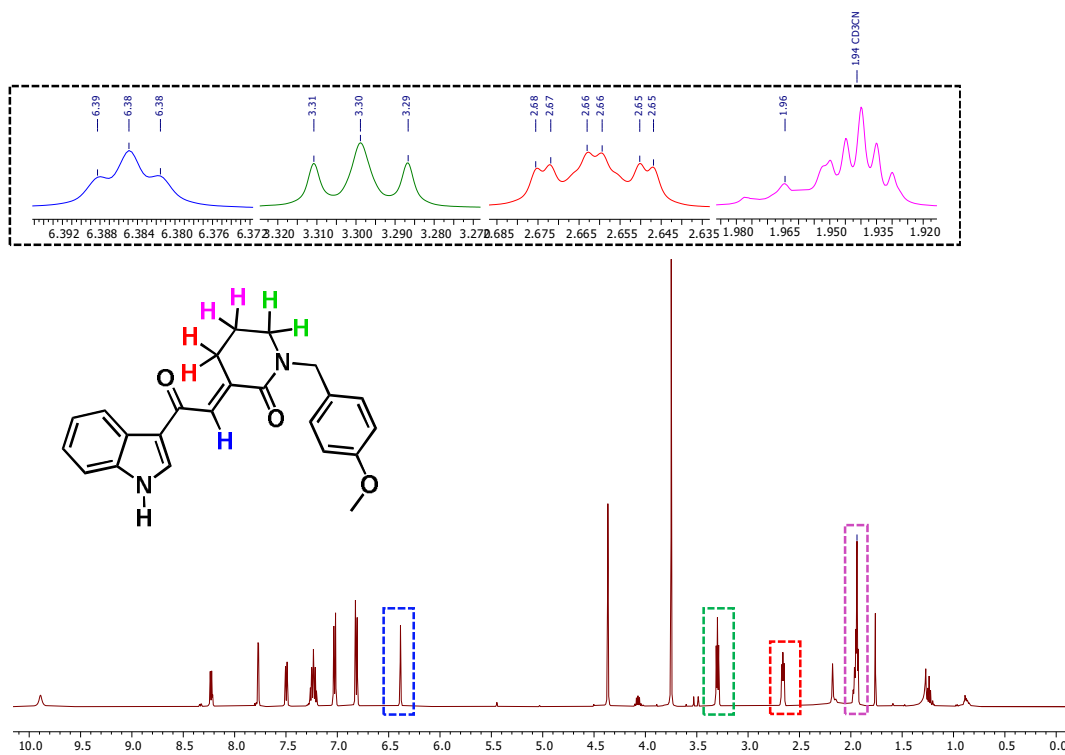
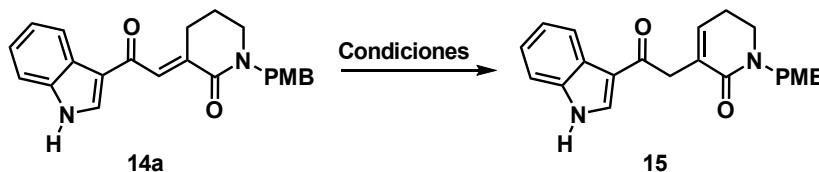


Figura 7. Señales clave del espectro de RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz) del compuesto **14a**.

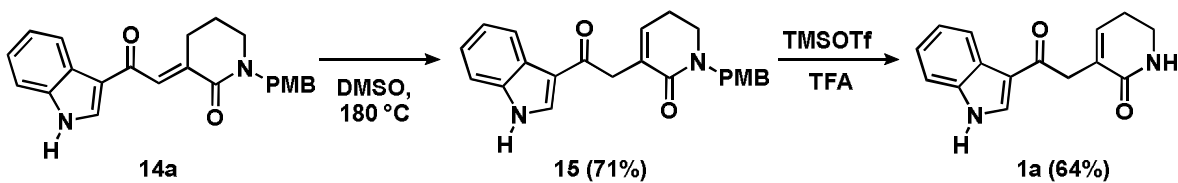
Para obtener la lactama α,β -insaturada endocíclica **15** se realizaron pruebas de isomerización del doble enlace exocíclico presente en el compuesto **14a** (Tabla 2). El empleo de medio ácido y básico para la extracción del hidrógeno alílico no generó los resultados esperados, sin embargo, al someter al compuesto a altas temperaturas la isomerización se llevó a cabo (Esquema 10).

Tabla 2: Optimización de condiciones de isomerización del doble enlace exocíclico de la molécula **14a**.^a

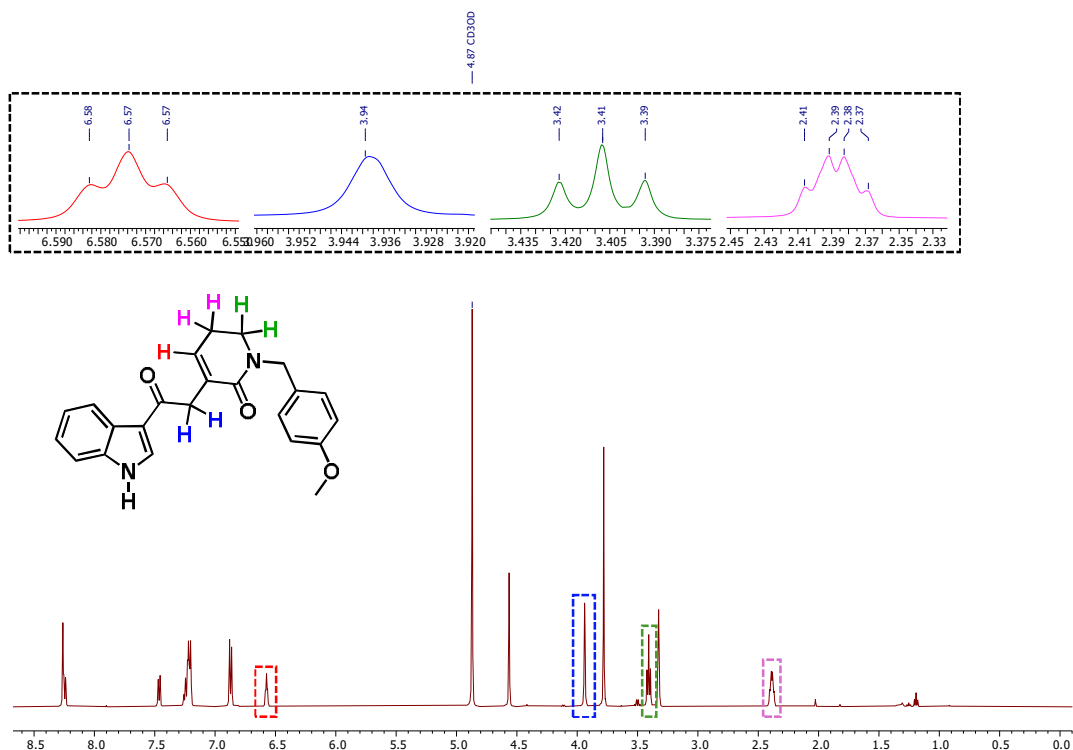


Ensayo	Disolvente	Aditivos	Temperatura	Productos
1	CH_2Cl_2	TiCl_4	ta	-----
2	CH_2Cl_2	TiCl_4	0 °C	-----
3 ^b	TFA	-----	ta	-----
4	THF	DBU	Reflujo	-----
5 ^b	DIPEA	-----	ta	-----
6 ^c	DMSO	-----	180 °C	15 (71%)

^aTodos los ensayos se llevaron a cabo en concentración 0.05 M en condiciones anhidras utilizando 10 eq. del aditivo, a menos que se indique lo contrario. ^bEl ensayo se llevó a cabo en concentración 0.1 M en condiciones no anhidras. ^cEl ensayo se llevó a cabo en concentración 0.025 M en condiciones no anhidras.



La síntesis del compuesto **15** se confirmó por medio del espectro de RMN ^1H , siendo que el hidrógeno vinílico se desplazó de 6.38 a 6.57 ppm, incrementando su constante de acoplamiento de 2.0 Hz a 4.0 Hz, aunado a esto, las 3 señales características de la piperidina desaparecen, presentándose ahora el CH_2 alílico como una señal cuádruple en 2.39 ppm y el CH_2 α al nitrógeno como una señal triple en 3.41 ppm, por último, una nueva señal simple aparece en 3.94 ppm, esta es característica de un CH_2 α al carbonilo de una cetona (Figura 8).



En el último paso se llevó a cabo la remoción del grupo PMB del nitrógeno de la lactama en medio ácido (Esquema 10), empleando una mezcla de TFA y TMSOTf, obteniendo así a la molécula objetivo **1a**. Haciendo la comparación entre los espectros de RMN ^1H del producto sintetizado en este trabajo con el alcaloide aislado de la *Halichondria melanodocia* (Figura 9), se puede destacar el parentesco entre ambos a pesar de diferir en

el disolvente empleado. El hidrógeno vinílico y los hidrógenos α al carbonilo en el alcaloide aislado se reportan como una señal triple en 6.64 ppm con $J = 4.0$ Hz y una señal simple en 3.90 ppm, respectivamente, mientras que en el compuesto sintetizado en este trabajo se presentan como una señal triple en 6.77 ppm con $J = 4.0$ Hz y una señal simple en 3.98 ppm; los hidrógenos del anillo piperidínico en el alcaloide aislado se reportan como una señal cuádruple en 2.44 ppm con $J = 7.0, 4.0$ Hz y una señal triple en 3.46 ppm con $J = 7.0$ Hz, mientras que en la molécula sintetizada en este trabajo se presentan como una señal cuádruple en 2.48 ppm con $J = 7.0, 4.0$ Hz y una señal triple en 3.48 ppm con $J = 7.0$ Hz; los aromáticos son los que mayor diferencia presentan en cuanto a sus desplazamientos, aun así, no sobrepasando 0.25 ppm de diferencia. Con las pruebas obtenidas en este trabajo, se puede dar certeza a la propuesta hecha por Gopichand y Schmitz en 1979, ratificando que el alcaloide aislado de la especie *Halichondria melanodocia* es el compuesto **1a** y no el **1b**.¹⁵

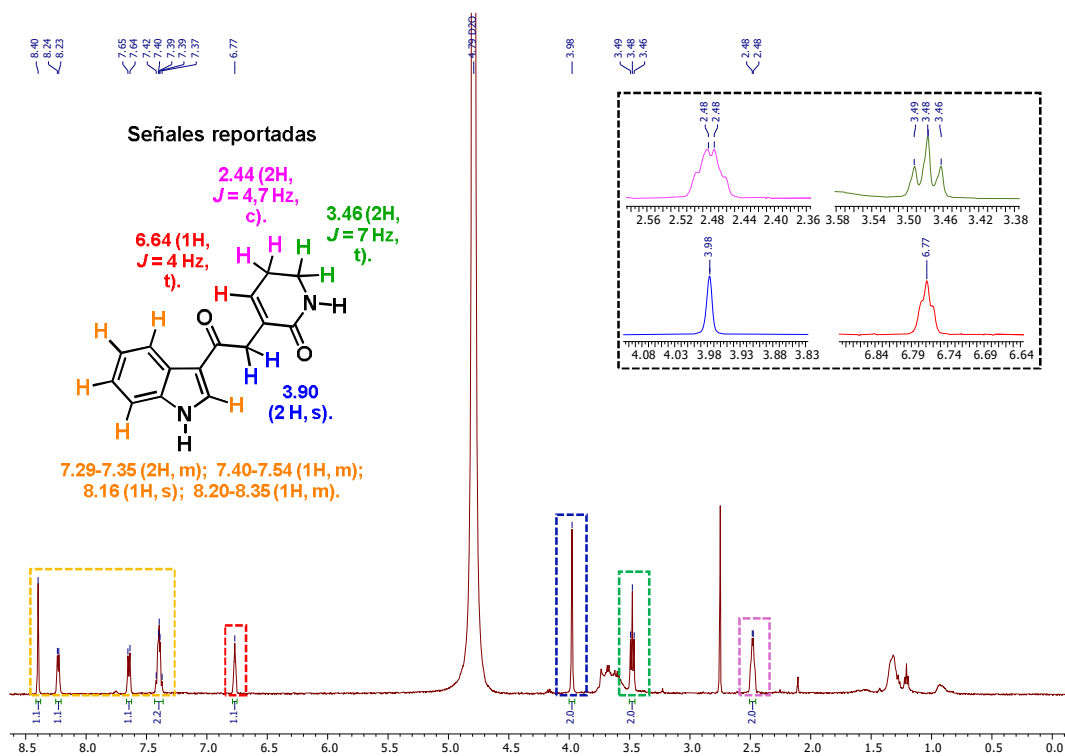


Figura 9. Comparación entre el espectro de RMN ^1H (D_2O , 500 MHz) del compuesto sintetizado **1a** y el RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 100 MHz) del compuesto aislado por Gopichand & Schmitz (1979).

V. CONCLUSIONES

Se logró la primera síntesis del derivado del indol aislado de la *Halichondria melanodocia* **1a** en tan solo 5 pasos, obteniendo un rendimiento total del 25%.

Se demostró la versatilidad del protocolo de β -alquenilación de *N*-heterociclos vía olefinación del enlace C(sp³)-O de 3-alcoxi-amino lactamas en la síntesis de alcaloides por medio de una C-H funcionalización de materias primas de fácil acceso, como son la piperidina y el indol.

Se comprobó a través de la síntesis que la estructura del alcaloide aislado de la *Halichondria melanodocia* era la prevista en primera instancia por Gopichand y Schmitz en 1979, siendo el resultado la lactama α,β -insaturada **1a** y no la enanina **1b**.

VI. GENERALIDADES

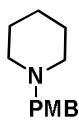
A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones fueron purificadas en cromatografía en columna en gel de sílice Merck 60. Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 visualizándose por fluorescencia UV, utilizando una lámpara de luz ultravioleta; y reveladores como molibdato de amonio, ninhidrina y yodo molecular. Los disolventes se secaron y destilaron según procedimientos estándar.¹

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P se obtuvieron utilizando un espectrómetro Bruker-500 (500 MHz) se realizaron en cloroformo deuterado (CDCl_3), acetonitrilo deuterado (CD_3CN), metanol deuterado (CD_3OD) y oxido de deuterio (D_2O) como disolvente, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento se denotan con la letra J y están dadas en Hz. La multiplicidad de las señales en un espectro de RMN ^1H se denotan con las siguientes abreviaturas (o combinaciones de estas): (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (q) quintuple, (m) múltiple y (a) ancha.

Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro marca Fisher Scientific en portaobjetos circular y no fueron corregidos.

VII. SECCIÓN EXPERIMENTAL

1-(4-Metoxibencil)piperidina (17).

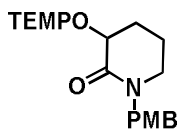


En un matraz de dos bocas provisto con una barra de agitación se pesó una dispersión de NaH al 60% (0.266 g, 6.66 mmol), se ensambló un refrigerante y se purgó el sistema con N₂. Seguido de esto, se añadieron 13 mL de THF anhidro y se agitó vigorosamente. A continuación, a la suspensión se adicionaron 0.58 mL de piperidina (0.5 g, 5.87 mmol), tras 15 minutos, se adicionaron 0.53 mL de cloruro de *para*-metoxibencilo (0.611 g, 3.92 mmol) y se inició el reflujo. Transcurridas 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le adicionaron 15 mL de una solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y se secó con Na₂SO₄, luego, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt, 3:1), obteniendo 0.79 g del compuesto **17** como un aceite café en un rendimiento del 98%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (m, 2H), 1.56 (q, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.36 (a, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 24.5, 26.0, 54.4, 63.3, 113.6, 130.5, 130.6, 158.7.

1-(4-Metoxibencil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona (13).



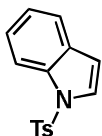
En un matraz provisto con una barra de agitación se pesó el sustrato **17** (0.2 g, 0.98 mmol), después, se solubilizó en 19.6 mL de MeCN y se enfrió a 0 °C. Seguido de esto, se adicionaron NaH₂PO₄ (1.353 g, 9.81 mmol), TEMPO (0.46 g, 2.942 mmol) y NaClO₂ (0.266 g, 2.94 mmol). Seguido de esto, se adicionaron gota a gota 4.9 mL de una solución de NaClO al 3%. Transcurrida 1 hora, se adicionaron a la mezcla de reacción 20 mL de una solución saturada de NaOH y se dejó en agitación por 3 horas. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL) y se secó con Na₂SO₄, luego, el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt, 7:1), obteniendo 0.268 g del compuesto **13** como un aceite incoloro en un rendimiento del 73%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.32 (a, 1H), 1.47-1.54 (m, 5H) 1.61-1.69 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 3.11 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H),

4.37 (dd, $J = 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 17.2, 18.9, 20.4, 20.6, 27.4, 33.2, 34.3, 40.3, 45.9, 49.5, 55.3, 59.9, 60.8, 80.7, 113.9, 129.3, 129.8, 158.9, 169.5.

1-Tosil-1H-indol (9).



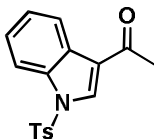
En una matraz provisto con una barra de agitación se pesó una dispersión de NaH al 60% (0.717 g, 17.93 mmol) y se purgó el sistema con N_2 . Después, se adicionaron 11 mL de MeCN anhidro, se enfrió el sistema a 0°C y se agitó vigorosamente. A continuación, se adicionó a la suspensión una solución de indol (1.5 g, 12.81 mmol) en 11 mL de CH_3CN anhidro, tras 10 minutos, se adicionó una solución de cloruro de *para*-toluenosulfonilo (2.685 g, 14.09 mmol) en 11 mL de CH_3CN anhidro, tras concluir la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Transcurridas 5 horas, la mezcla de reacción enfrió a 0°C y se adicionaron 20 mL de una solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL) y se secó con Na_2SO_4 , luego, el disolvente se evaporó a presión reducida, recuperándose un sólido café. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano:DCM, 9:1), obteniendo 3.44 g del compuesto **9** como un sólido blanco en un rendimiento del 99%.

Punto de fusión: $78\text{-}80^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2.32 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 109.2, 113.7, 121.5, 123.4, 124.7, 126.5, 126.9, 130.0, 130.9, 135.0, 135.5, 145.0.

1-(1-Tosil-1H-indol-3-il)etan-1-ona (10).



En un matraz provisto con una barra de agitación se pesó el sustrato **9** (4.9 g, 18.09 mmol) y se purgó el sistema con N_2 . Después, se adicionaron 17.04 mL de TFA y se agitó vigorosamente. Una vez solubilizó el sustrato,

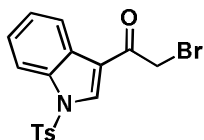
se adicionaron 3.4 mL de anhídrido acético (3.687 g, 36.118 mmol). Transcurridas 3 horas, la mezcla de reacción de enfrió a 0 °C y se adicionaron 20 mL de AcOEt, seguido de esto, se adicionó gota a gota una solución saturada de NaHCO₃, concluyendo la adición cuando cesó la liberación de CO₂. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL) y se secó con Na₂SO₄, luego, el disolvente se evaporó a presión reducida, recuperándose un sólido café. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:DCM, 1:1), obteniendo 5.67 g del compuesto **10** como un sólido blanco en un rendimiento del 93%.

Punto de fusión: 148-150 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 27.9, 113.2, 121.7, 123.2, 124.9, 125.8, 127.3, 127.6, 130.4, 132.3, 134.7, 135.0, 146.1, 193.6.

2-Bromo-1-(1-tosil-1*H*-indol-3-il)etan-1-ona (**11**).



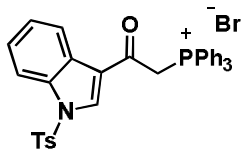
En un sistema de reflujo conformado por un matraz de dos bocas provisto de una barra de agitación y un refrigerante, se adicionó el sustrato **10** (2.506 g, 8 mmol), seguido de 40 mL de AcOEt. Después, se llevó a agitación vigorosa, una vez solubilizó el sustrato, se adicionó CuBr₂ (3.574 g, 16 mmol) y se inició el reflujo, precipitando un sólido blanco a los pocos minutos. Transcurridas 5 horas, la suspensión se filtró en celite, se le hicieron lavados con solución salina (3 x 10 mL) y se secó con Na₂SO₄, luego, el disolvente se evaporó a presión reducida, recuperándose un sólido café. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt, 49:1), obteniendo 2.793 g del compuesto **11** como un sólido blanco en un rendimiento del 89%.

Punto de fusión: 108-110 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.3 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 31.5, 113.3, 118.1, 123.2, 125.3, 127.4, 127.7, 130.4, 132.8, 134.3, 134.8, 146.2, 187.1.

Bromuro de (2-oxo-2-(1-tosil-1*H*-indol-3-il)etil)trifenilfosfonio (12a)



En un sistema de reflujo conformado por un matraz de dos bocas provisto con una barra de agitación y un refrigerante, se adicionó el sustrato **11** (0.634 g, 2.02 mmol) y se purgó el sistema con N₂. Después, se adicionaron 35 mL de tolueno anhidro y se agitó la disolución vigorosamente, se adicionó gota a gota una solución de trifetilfosfina (0.583 g, 2.22 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro, al concluir se inició el reflujo. Transcurridas 2 horas, la mezcla de reacción se filtró y al compuesto recuperado se le hicieron lavados con Et₂O, obteniendo 1.151 g del compuesto **12a** como un sólido blanco en un rendimiento del 90%.

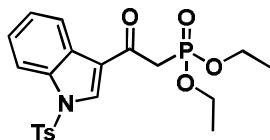
Punto de fusión: 225-227 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 6.4 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.67 (m, 6H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.93-7.99 (m, 7H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 9.49 (s, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 38.5, 39.0, 113.1, 118.7, 119.4, 122.5, 124.8, 125.8, 128.5, 130.1, 130.2, 130.4, 130.5, 134.0, 134.1, 134.7, 134.7, 185.9.

RMN ³¹P (200MHz, CDCl₃) δ 21.4.

Dietil-(2-oxo-2-(1-tosil-1*H*-indol-3-il)etil)fosfonato (12b).



En un sistema de reflujo conformado por un matraz de dos bocas provisto con una barra de agitación y un refrigerante, se adicionó el sustrato **11** (0.193 g, 0.493 mmol) y se purgó el sistema con N₂. Después, se adicionaron 10 mL de tolueno anhidro y se agitó la disolución vigorosamente, se adicionaron gota a gota 0.09 mL de trietilfosfito (90.1 mg, 0.542 mmol) y al concluir se inició el reflujo. Transcurridas 3 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida, recuperándose un sólido café. El crudo de reacción se purificó por

cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt, 1:1), obteniendo 155.11 mg del compuesto **12b** como un sólido blanco en un rendimiento del 70%.

Punto de fusión: 161-162 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 4.10-4.20 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.44 (s, 1H).

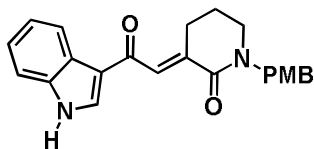
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 16.4, 21.7, 40.1, 41.1, 62.8, 62.8, 113.1, 121.0, 123.2, 125.0, 125.6, 127.4, 127.6, 130.3, 134.4, 134.5, 134.9, 146.1, 171.22, 186.6.

RMN ³¹P (200MHz, CDCl₃) δ 20.0.

Procedimiento general para la β-alquenilación

En un matraz provisto con una barra de agitación, se pesaron el sustrato **13** (0.075 g, 0.2 mmol) y el fosfonato **12b** (0.26 g, 0.6 mmol), después, se purgó el sistema con N₂, se adicionaron 4 mL de THF anhidro y se agitó la disolución vigorosa. A continuación, a la suspensión se adicionaron 1.4 mL de una solución 1.0 M de *t*-BuOK en THF. Transcurridas 5 horas, se adicionaron 5 mL de AcOEt y 5 mL de solución salina. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL) y se secó con Na₂SO₄, luego, el disolvente se evaporó a presión reducida, recuperándose un sólido café. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt:DCM, 1:1:1), obteniendo 57 mg del compuesto **14a** como un sólido blanco en un rendimiento del 76% y 12.7 mg del compuesto **14b** como un sólido blanco en un rendimiento del 12%.

(*E*)-3-(2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoetiliden)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona (**14a**).

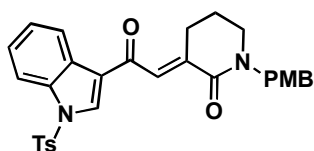


Punto de fusión: 194-196 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 1.95-1.98 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 2.0, 6.0 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CD₃CN) δ 24.1, 29.7, 31.3, 48.2, 49.9, 55.3, 55.8, 112.8, 114.7, 122.4, 122.8, 124.0, 126.4, 129.9, 130.6, 134.1, 135.6, 137.7, 159.8, 163.5, 191.4.

(E)-1-(4-metoxibencil)-3-(2-oxo-2-(1-tosil-1H-indol-3-il)etiliden)piperidin-2-ona (14b)

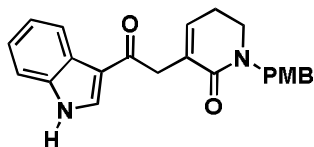


Punto de fusión: 139-141 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.72 (m, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.36-8.40 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 21.7, 23.1, 30.7, 47.1, 49.8, 55.3, 113.1, 114.2, 121.7, 123.4, 124.8, 125.7, 127.2, 127.8, 128.9, 129.5, 130.3, 132.6, 134.4, 134.7, 135.2, 135.6, 146.8, 159.1, 162.4, 190.9.

3-(2-(1H-indol-3-il)-2-oxoetil)-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (15)



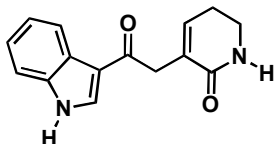
En un matraz de cuello largo provisto con una barra de agitación, se pesó el sustrato **14a** (40 mg, 0.107 mmol) y se solubilizó en 4.27 mL de DMSO. Seguido de esto, se calentó a 180 °C y se agitó la disolución vigorosamente. Transcurridos 45 minutos, se adicionaron 20 mL de solución salina y 10 mL AcOEt. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (5 x 10 mL) y se secó con Na₂SO₄, luego, el disolvente se evaporó a presión reducida, recuperándose un aceite café. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt:DCM, 1:1:1), obteniendo 28.4 mg del compuesto **15** como un sólido blanco en un rendimiento del 71%.

Punto de fusión: 150-152 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2.39 (c, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.57 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 25.0, 42.3, 50.4, 55.7, 112.9, 115.0, 117.8, 122.8, 123.2, 124.2, 127.1, 130.2, 130.5, 135.2, 138.4, 139.5, 160.6, 166.8, 195.8.

3-(2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxoetil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona (1a)

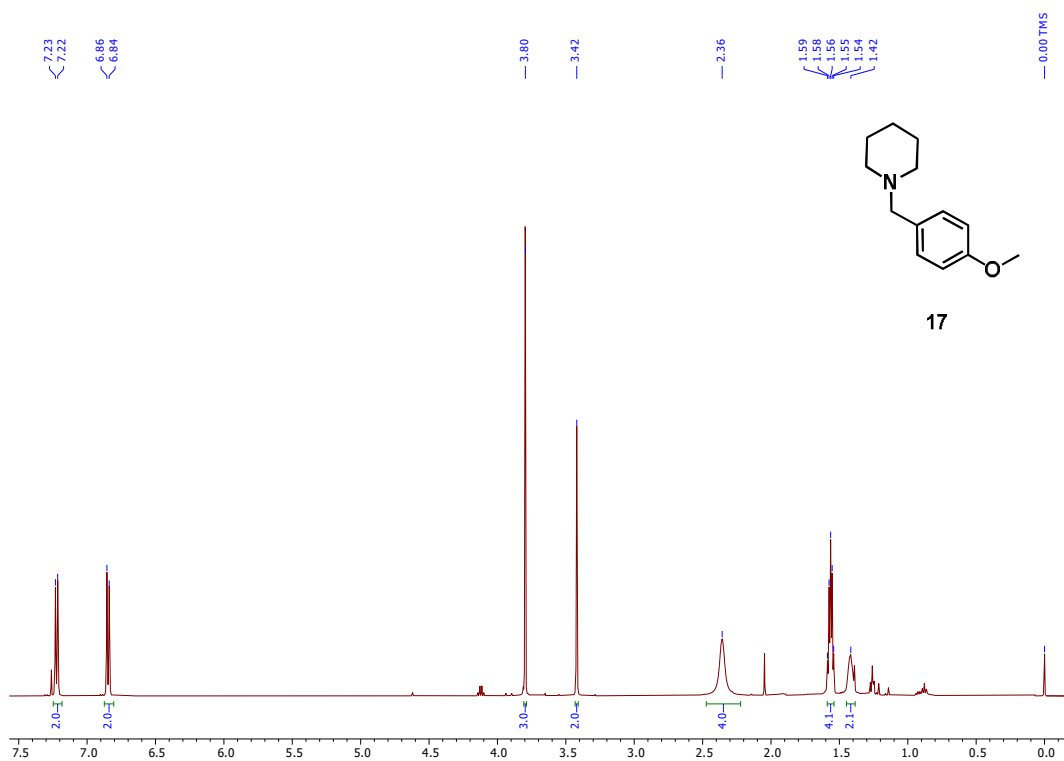


En un matraz provisto con una barra de agitación, se pesó el sustrato **15** (11 mg, 0.029 mmol) y se purgó el sistema con N₂. Después, se adicionaron 0.59 mL de TFA y se agitó la disolución vigorosamente. Después, se adicionaron 0.02 mL de TMSOTf (25.78 mg, 0.116 mmol). Transcurridas 3 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida, se adicionaron 3 mL de AcOEt y se filtró por una amalgama de Na₂CO₃. El disolvente se evaporó a presión reducida, luego, se hicieron lavados al crudo de reacción con Et₂O, obteniendo 4.72 mg del compuesto **1a** como un sólido blanco en un rendimiento del 64%.

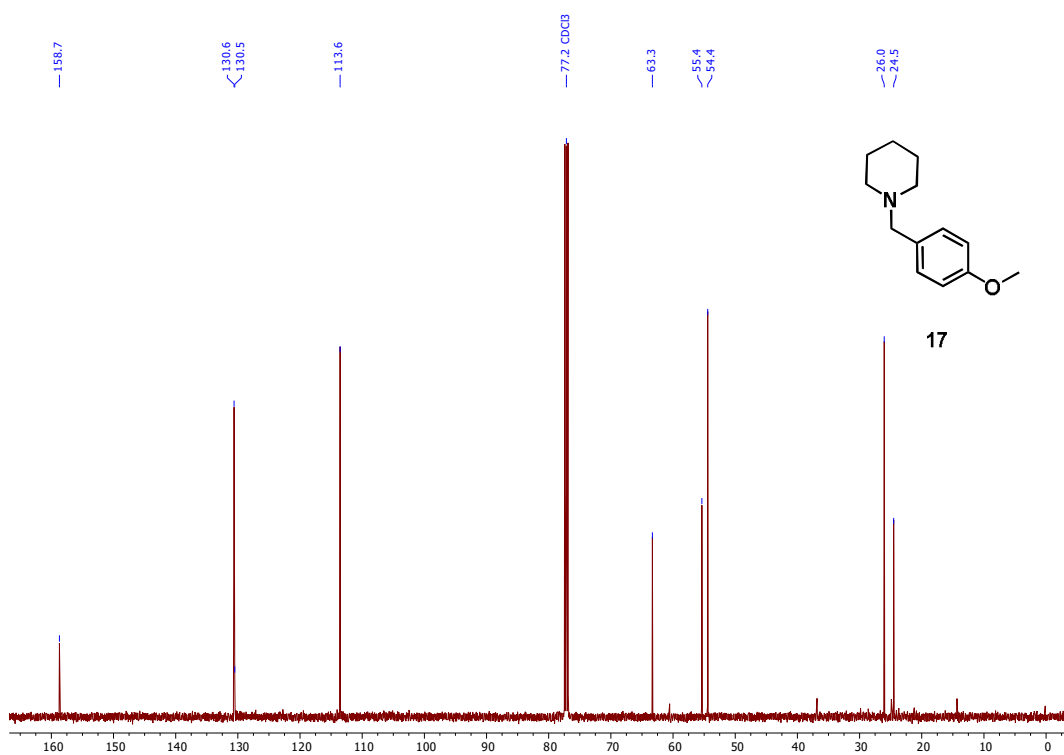
Punto de fusión: 194-195 °C.

RMN ¹H (500 MHz, D₂O) δ 2.48 (c, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.77 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

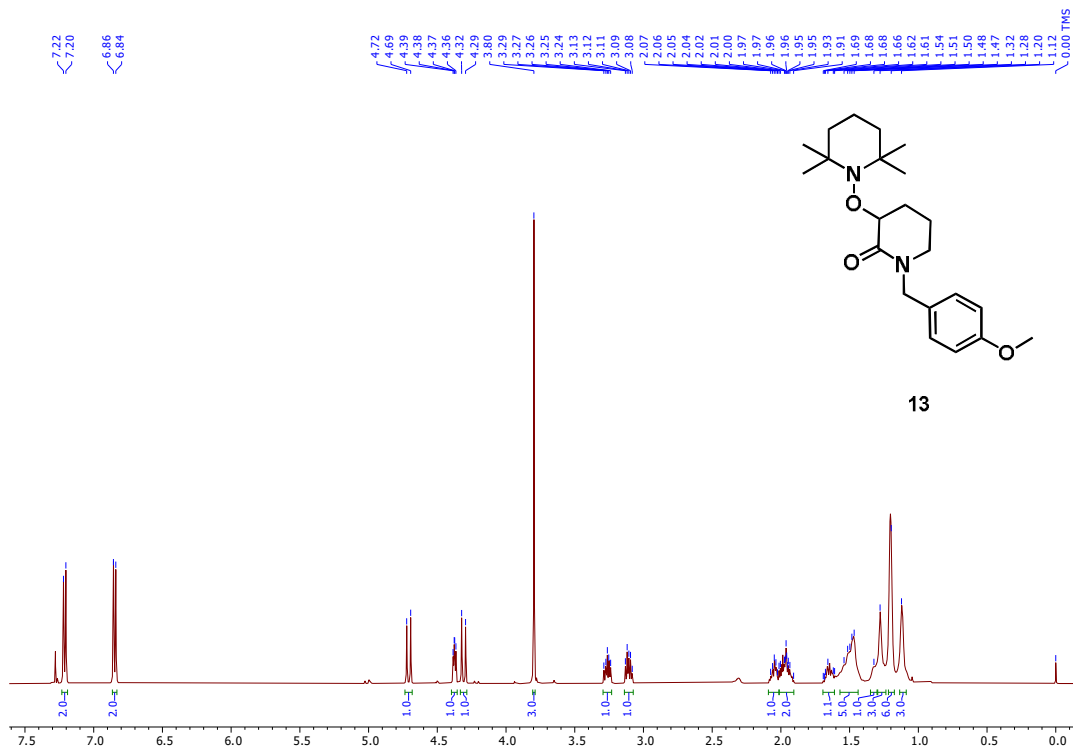
VIII. ESPECTROS DE RMN



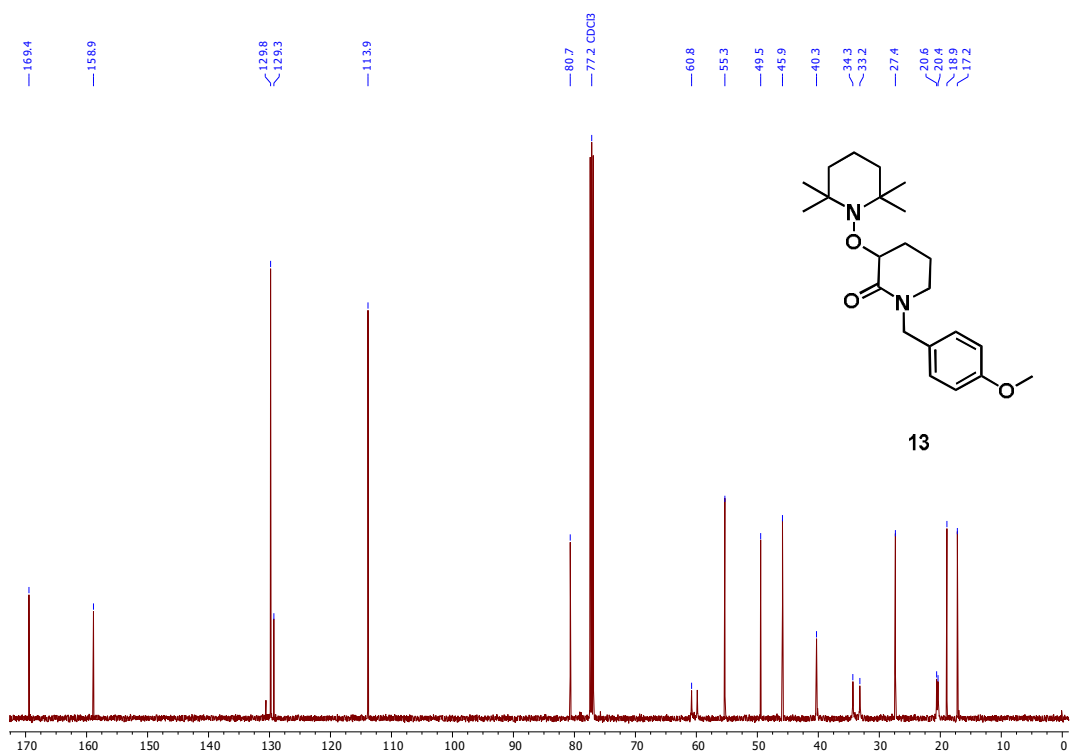
Espectro 1: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto 17.



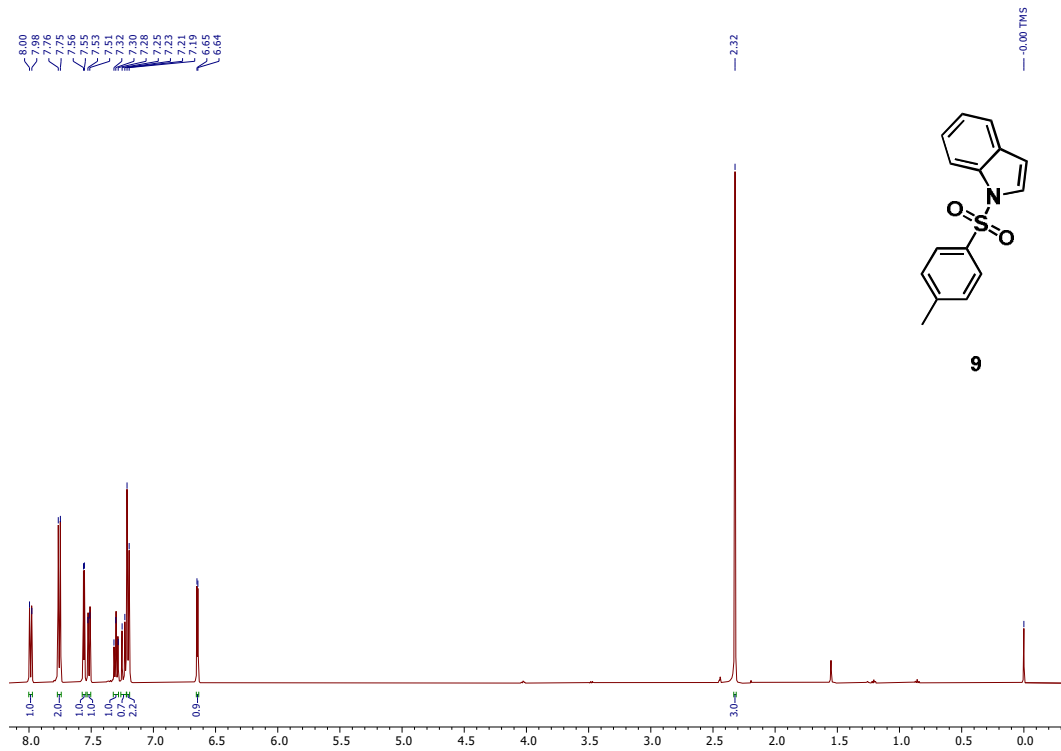
Espectro 2: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto 17.



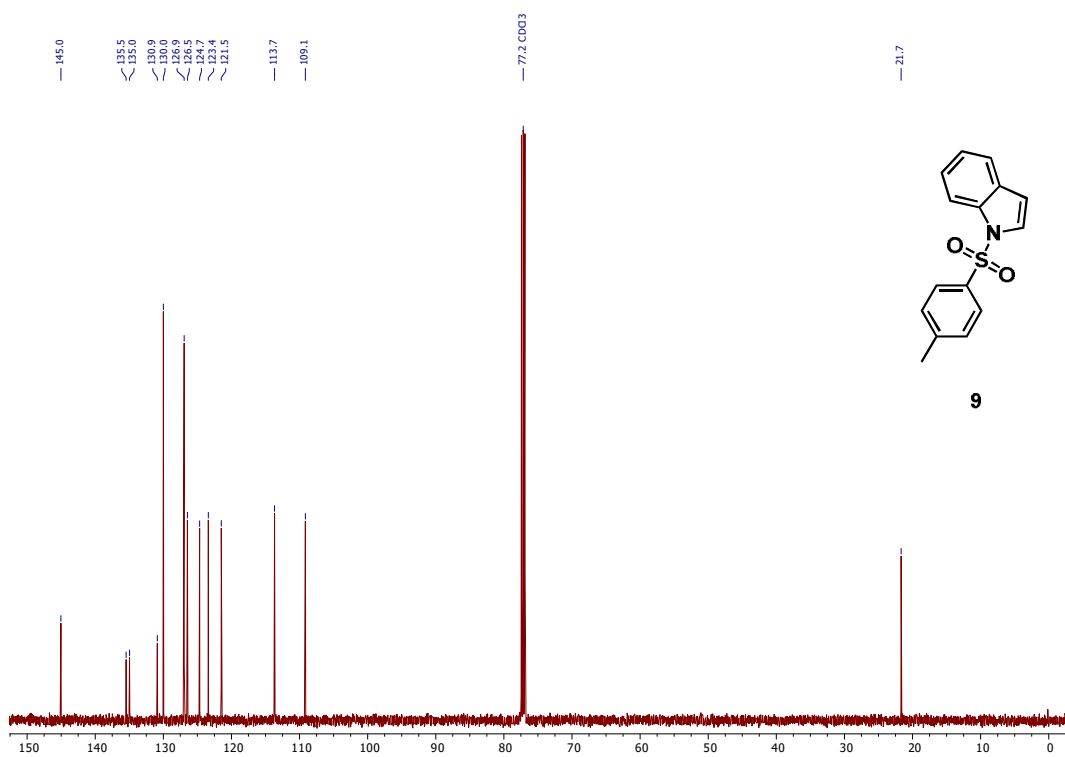
Espectro 3: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **13**.



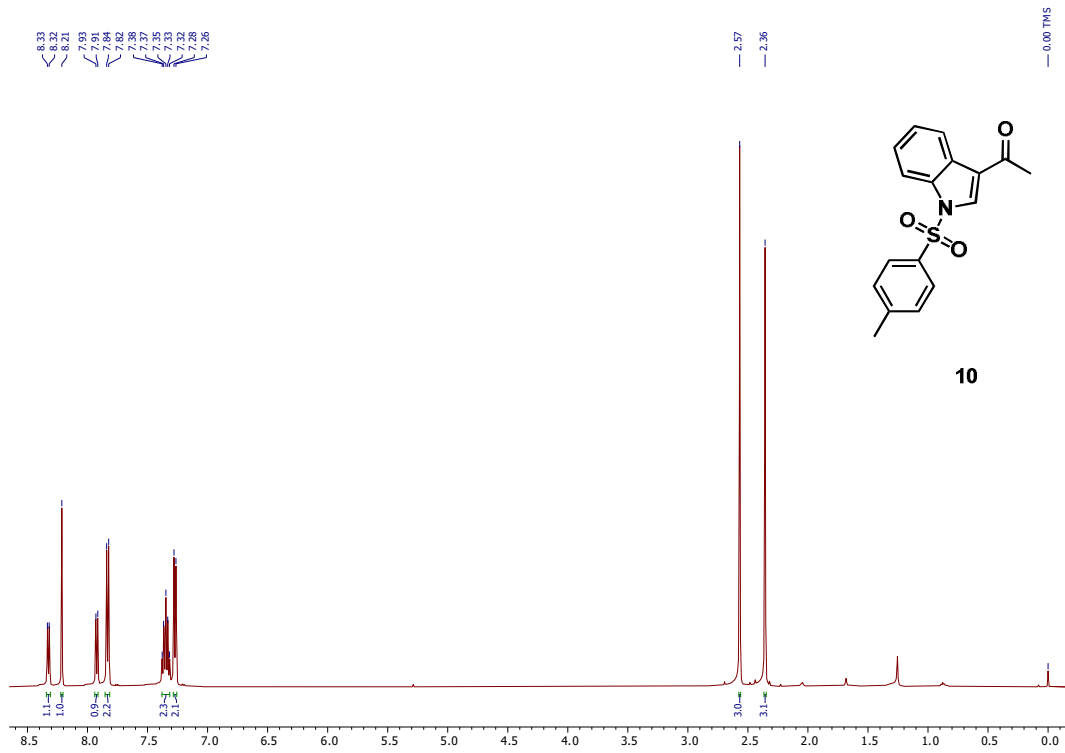
Espectro 4: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **13**.



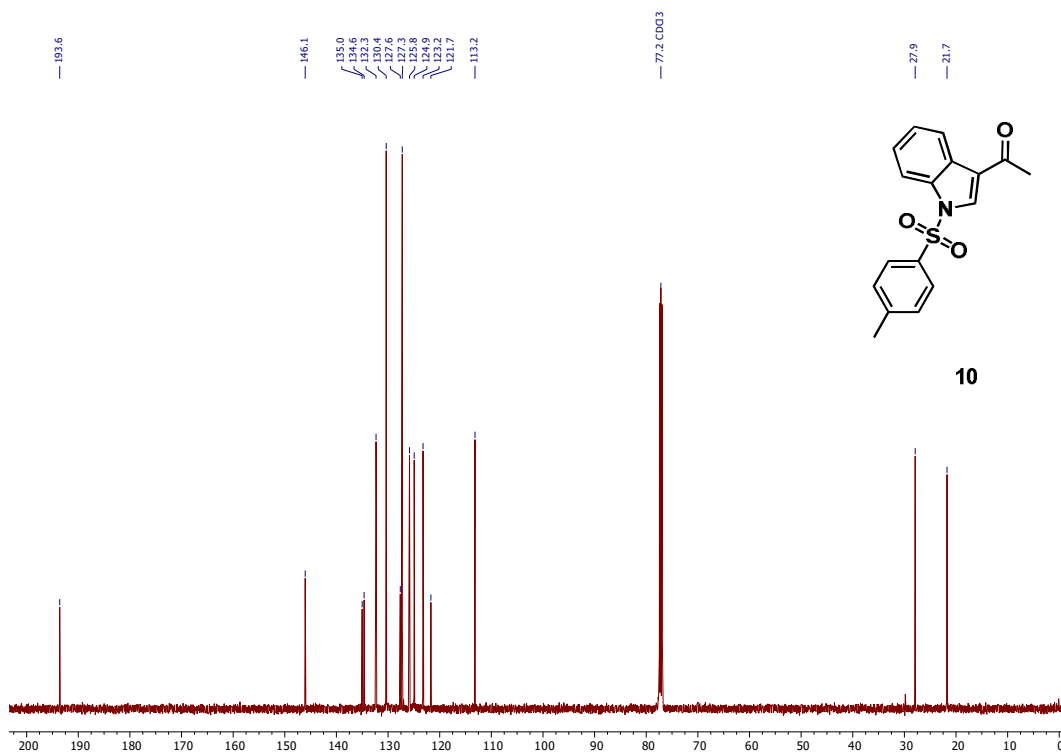
Espectro 5: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto 9.



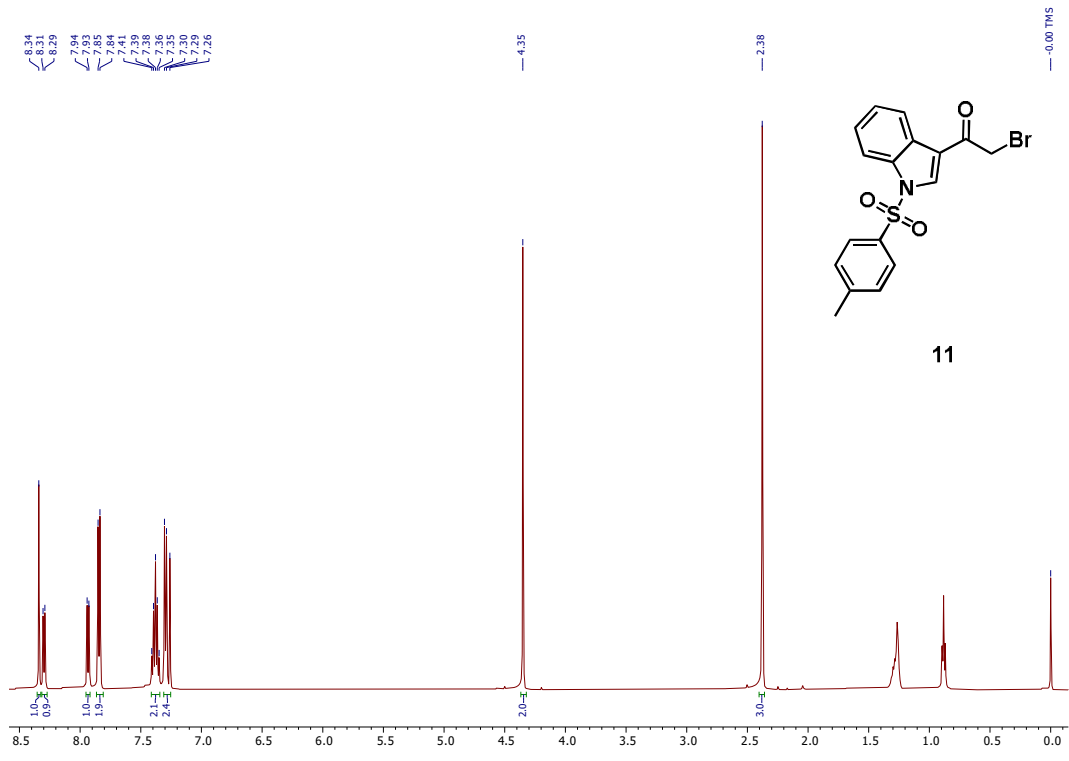
Espectro 6: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto 9.



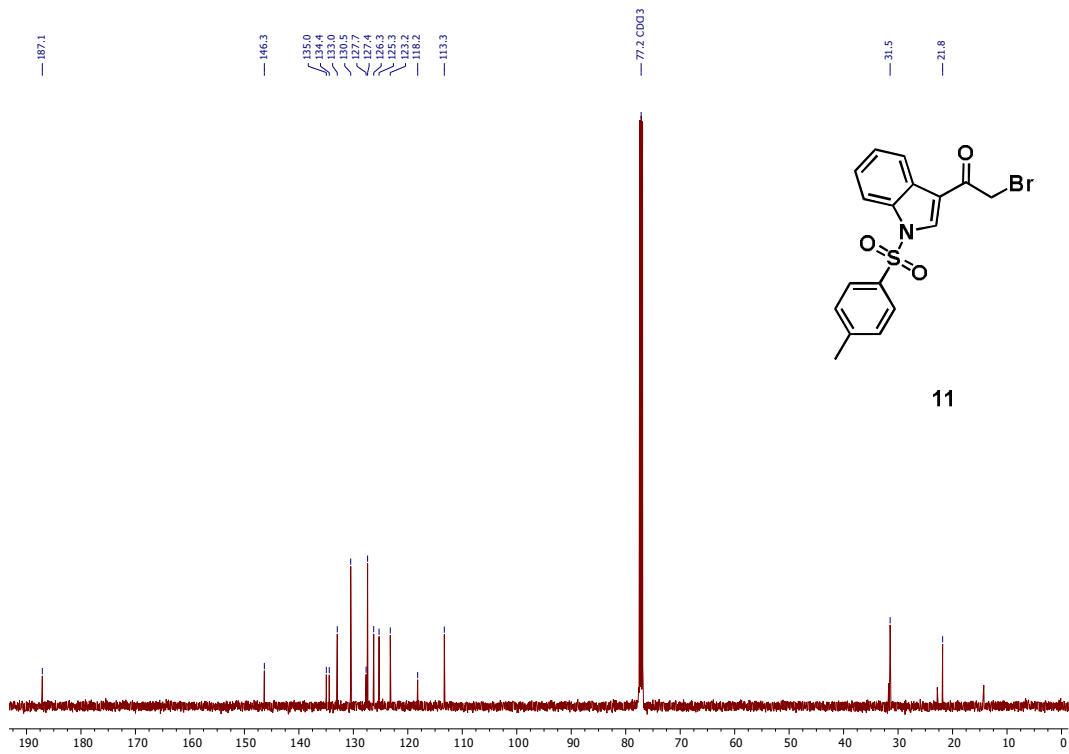
Espectro 7: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **10**.



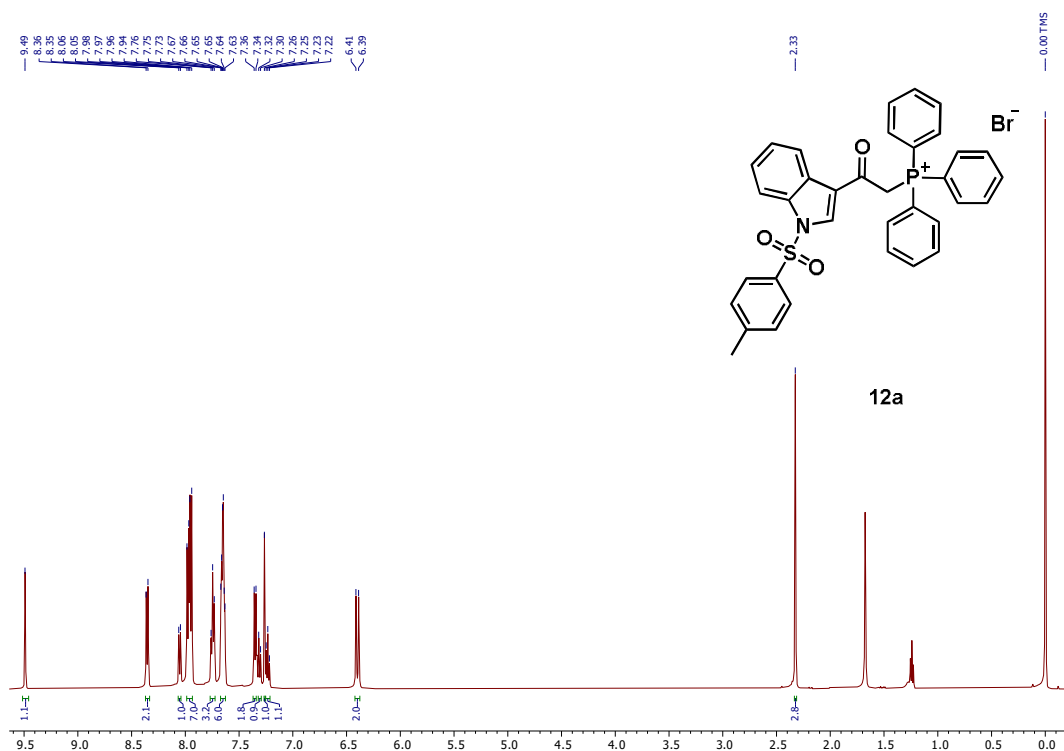
Espectro 8: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **10**.



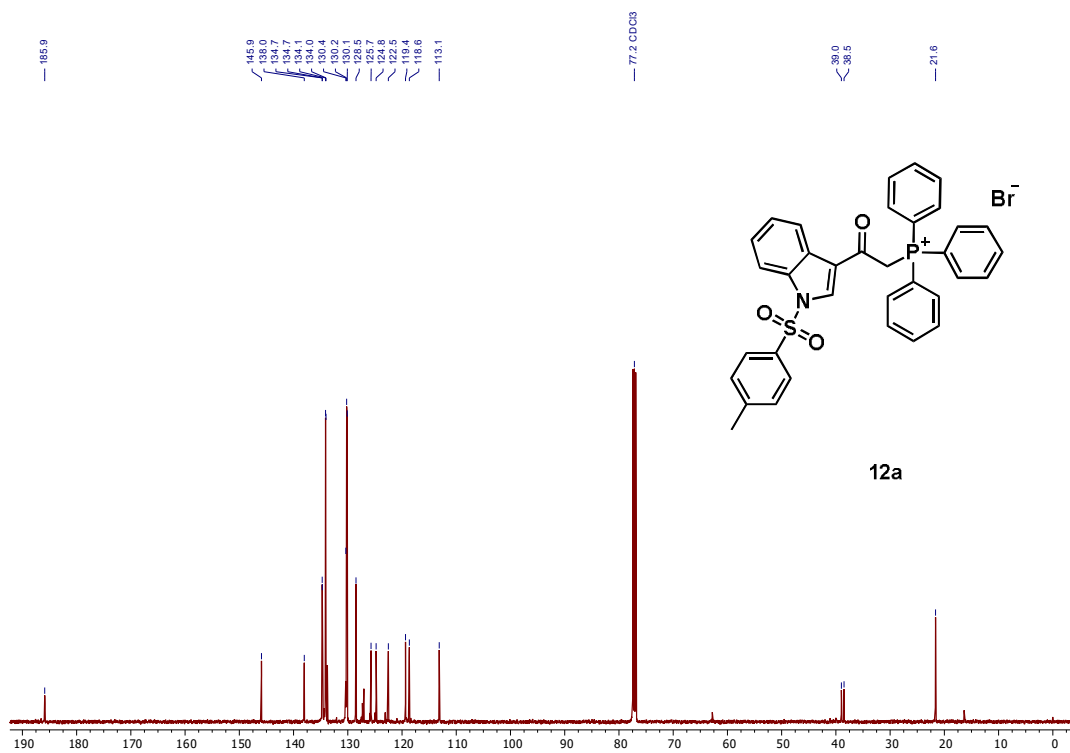
Espectro 9: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **11**.



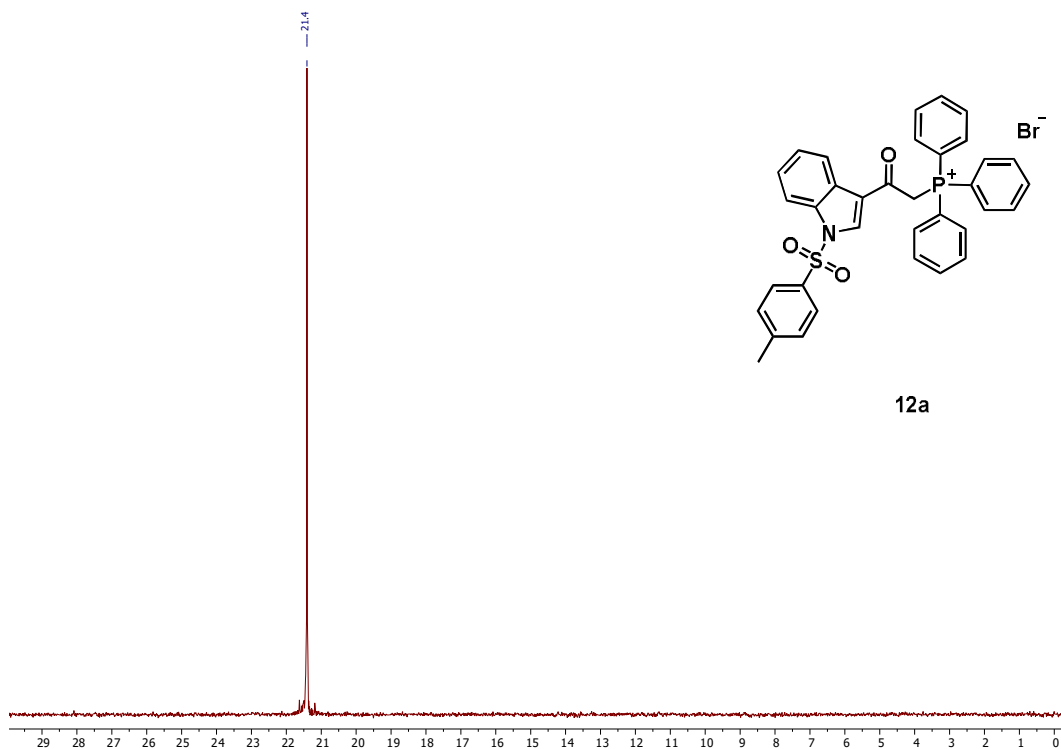
Espectro 10: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **11**.



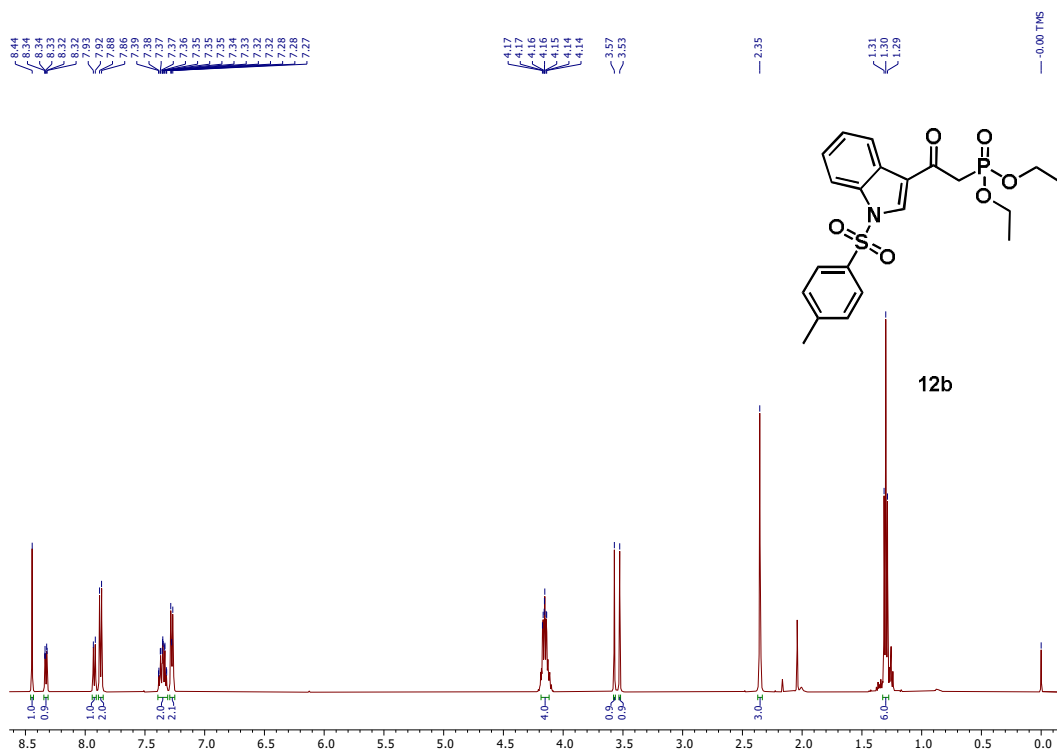
Espectro 11: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **12a**.



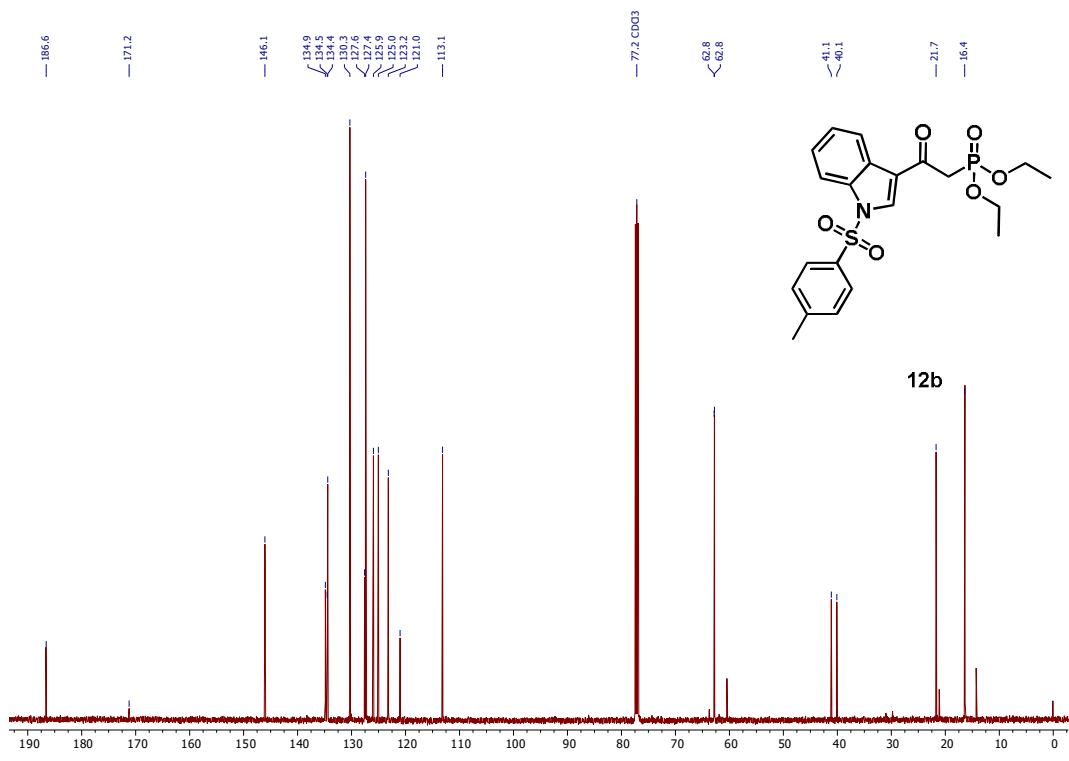
Espectro 12: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **12a**.



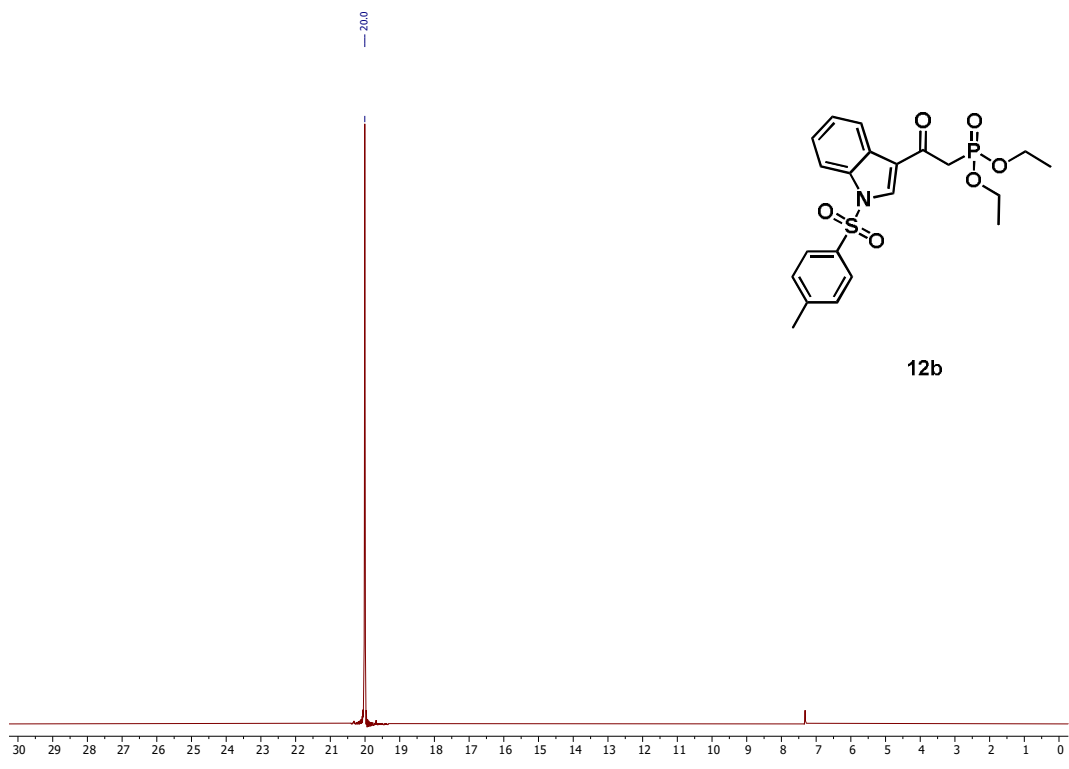
Espectro 13: Espectro de RMN ^{31}P (CDCl_3 , 200 MHz) del compuesto **12a**.



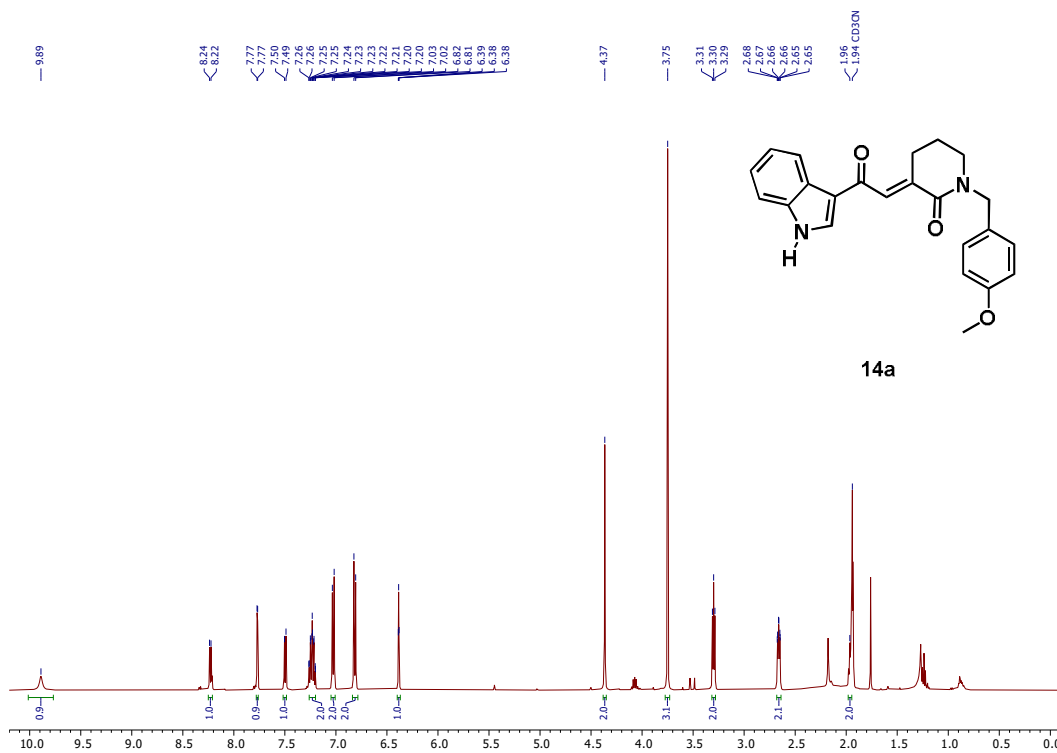
Espectro 14: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **12b**.



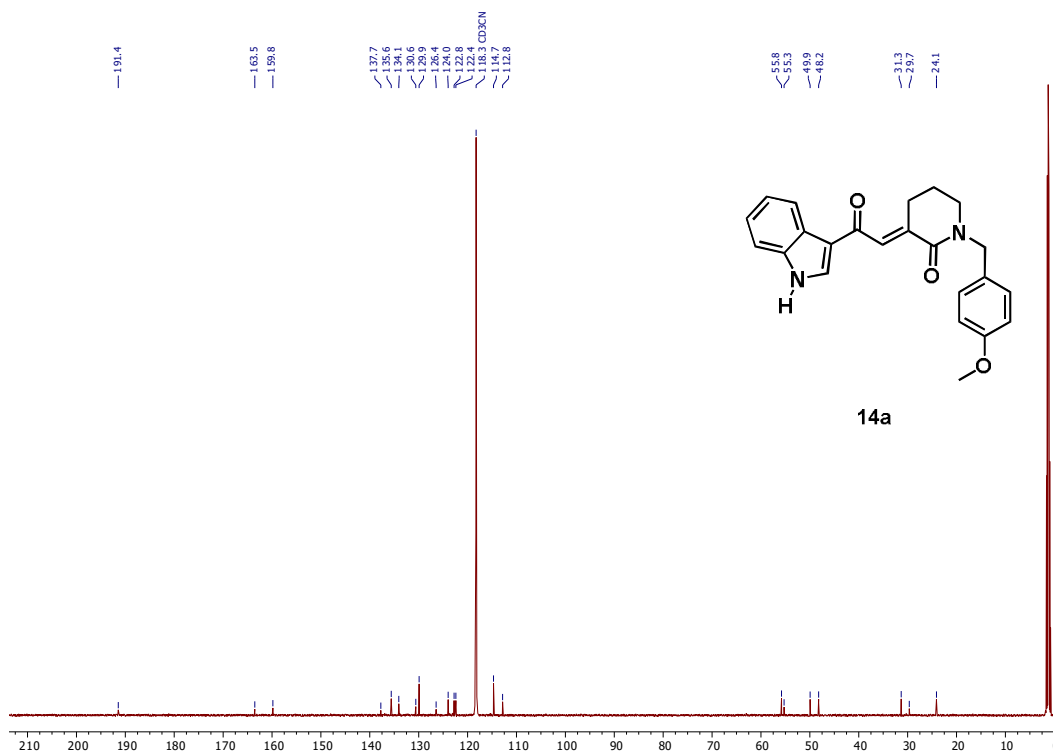
Espectro 15: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **12b**.



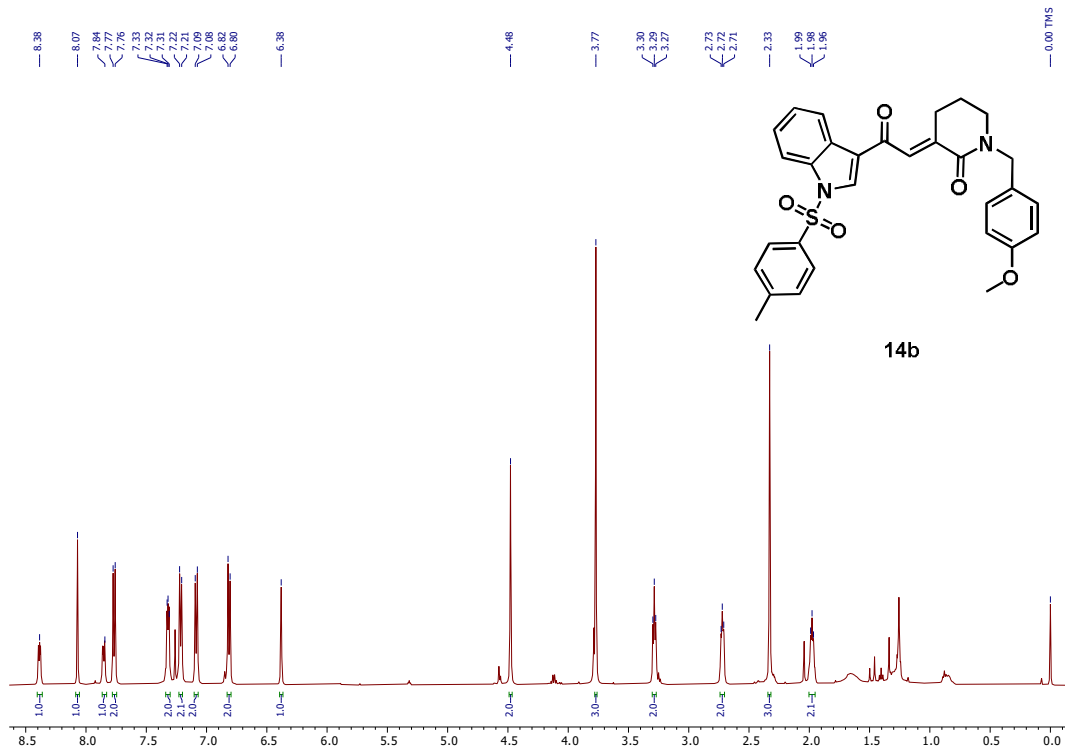
Espectro 16: Espectro de RMN ³¹P (CDCl₃, 200 MHz) del compuesto **12b**.



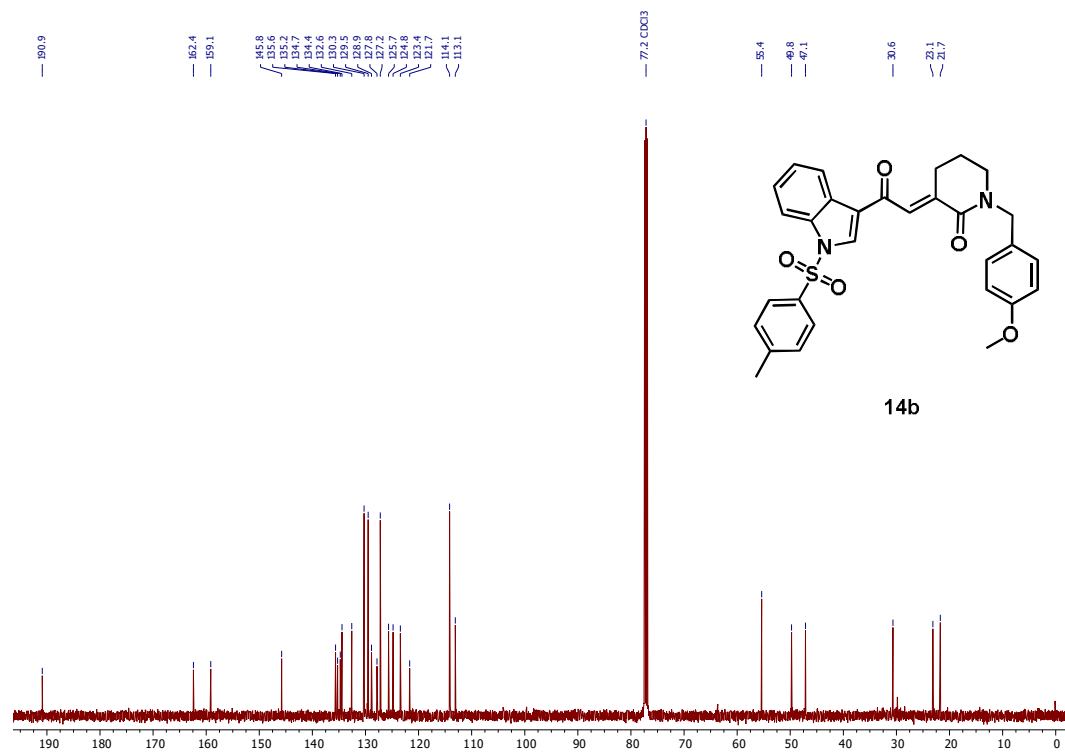
Espectro 17: Espectro de RMN ¹H (CD₃CN, 500 MHz) del compuesto **14a**.



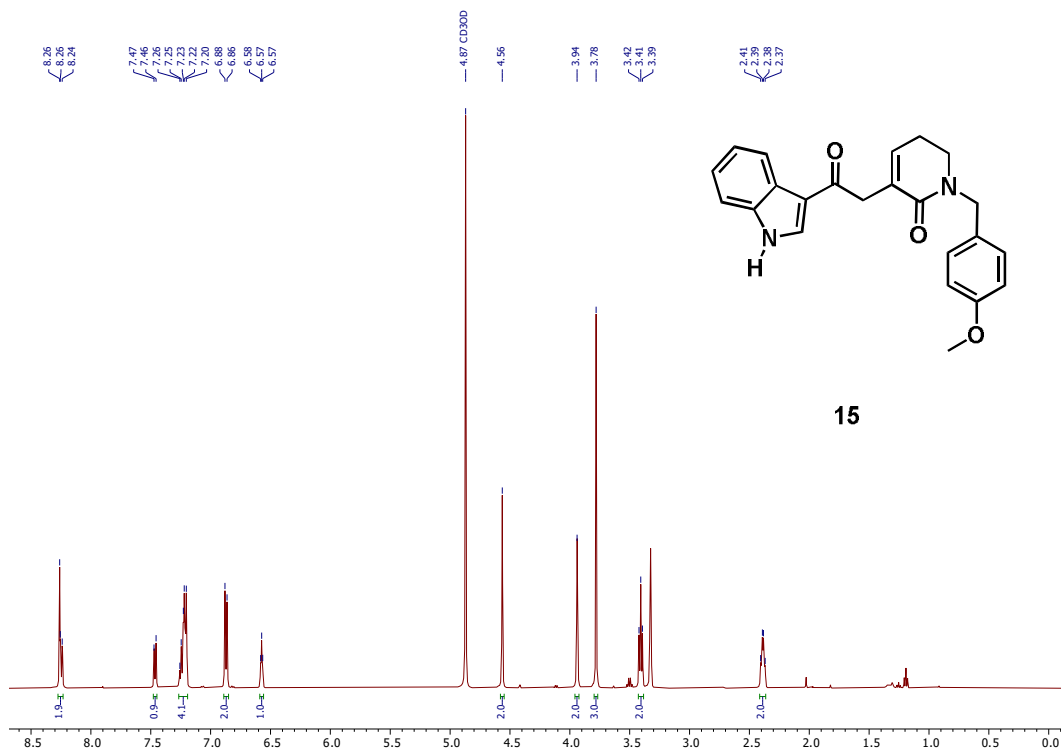
Espectro 18: Espectro de RMN ¹³C (CD₃CN, 125 MHz) del compuesto **14a**.



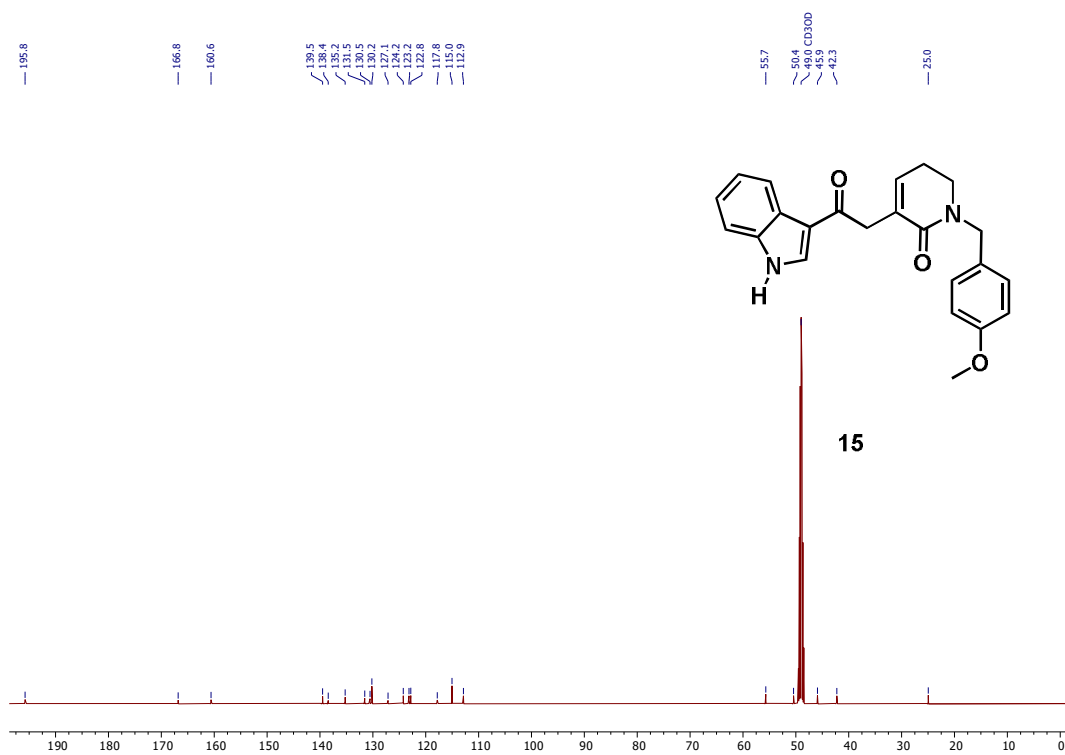
Espectro 19: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **14b**.



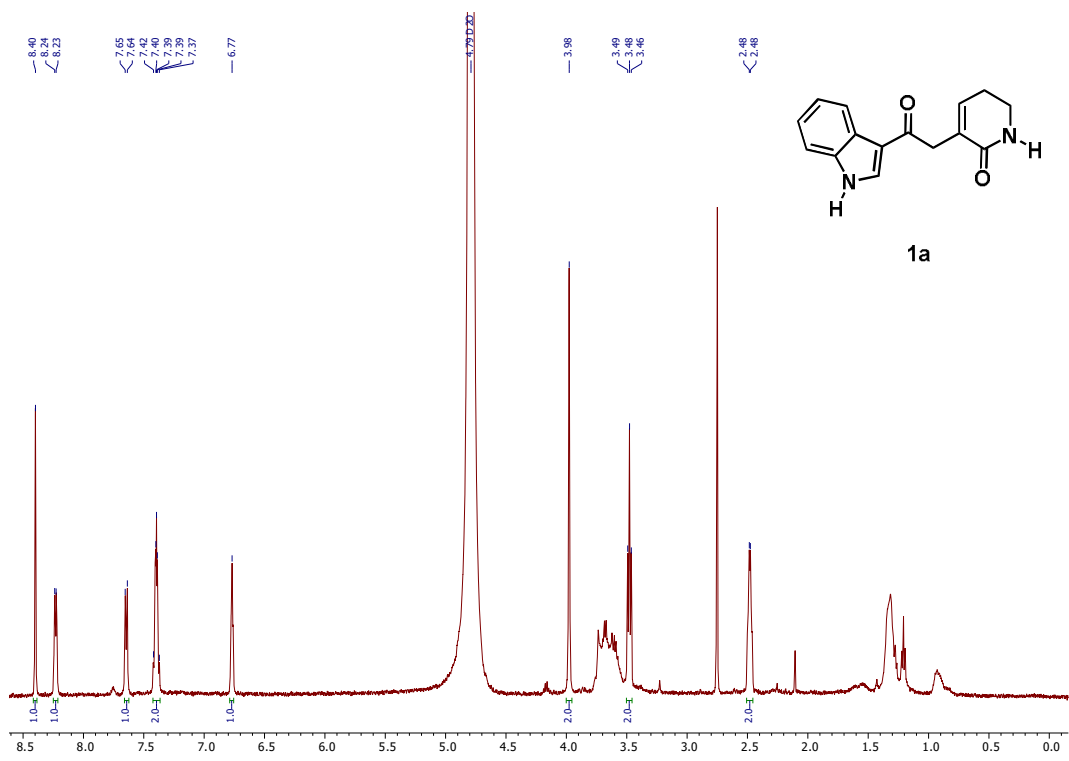
Espectro 20: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **14b**.



Espectro 21: Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) del compuesto **15**.



Espectro 22: Espectro de RMN ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) del compuesto **15**.



Espectro 23: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 500 MHz) del compuesto **1a**.

IX. REFERENCIAS

1. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory*; Pergamon Press: 3ra edición; 1989.
2. Debnath, B.; Singh, W. S.; Das, M.; Goswami, S.; Singh, M. K.; Maiti, D.; Manna, K. *Mater. Today Chem.* **2018**, *9*, 56.
3. Kurek, J. *Alkaloids - Their Importance in Nature and Human Life*; IntechOpen, 2019.
4. Heinrich, M.; Mah, J.; Amirkia, V. *Molecules* **2021**, *26*, 1836.
5. Topczewski, J. J.; Cabrera, P. J.; Saper, N. I.; Sanford, M. S. *Nature* **2016**, *531*, 220.
6. Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. L.; Farnsworth, N. R. *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 183.
7. Daley, S. K. & Cordell, G. A. *Molecules* **2021**, *26*, 3800.
8. Umer, S. M.; Solangi, M.; Khan, K. M.; Zaid-Saleem, R. S. *Molecules* **2022**, *27*, 7586.
9. Rodrigues de Sá Alves, F.; Barreiro, E. J.; Manssour-Fraga, C. A. *Med. Chem.* **2009**, *9*, 782.
10. Seigler, D.S. *Plant Secondary Metabolism*; Springer, 2001.
11. Omar, F.; Tareq, A. M.; Alqahtani, A. M.; Dhama, K.; Sayeed, M. A.; Emran, T. B.; Simal-Gandara, J. *Molecules* **2021**, *26*, 2297.
12. Netz, N. & Opatz, T. *Mar. Drugs.* **2015**, *13*, 4814.
13. Bian, C.; Wang, J.; Zhou, X.; Wu, W.; Guo, R. *Chem. Biodiversity.* **2020**, *17*, e2000186.
14. Sun, H.; Sun, K.; Sun J. *Molecules* **2023**, *28*, 2204.
15. Gopichand, Y. & Schmitz, F. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4995.
16. Johnson, A. L. & Bergman, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10815.
17. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
18. Chang, Z.; Huang, J.; Chen, G.; Zhao, H.; Wang, R.; Zhao, D. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4342.
19. Takasu, N.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1918.
20. Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625.
21. Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2020**, *31*, A-L.
22. Nolasco-Hernández, A. A.; Quintero, L.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 1762.
23. Ji, X.; Guo, J.; Liu, Y.; Lu, A.; Wang, Z.; Li, Y.; Yang, S.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 4062.
24. Liu, G. & Xu, B. *Tetrahedron* **2018**, *59*, 869.
25. Bhattacharya, A. K. & Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.
26. Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, *50*, A-I.