

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E  
INORGÁNICA**

**Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible**

**“REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE  
INDOLCARBALDEHÍDOS, AMINAS Y ENOL  
ÉTERES. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE  
FUROPIRROLOQUINOLINAMINA”**

**Trabajo Fin de Máster**

**Raquel Fontaneda López**

**Junio 2014**



**Dña. Raquel Fontaneda López**, estudiante del Máster “Química y Desarrollo Sostenible”,

## **PRESENTA**

El trabajo titulado “**Reacciones de acoplamiento de de indolcarbaldehídos, amins y enol éteres. Síntesis de derivados de furopirroloquinolinamina**”, 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, 5 de Junio de 2014

Fdo. Dr. Francisco Javier Fañanás Vizcarra

Fdo. Dr. Félix Rodríguez Iglesias

Fdo. Raquel Fontaneda López



## Abreviaturas y acrónimos

Ar	Arilo
CAN	nitrate de amonio y cerio
COD	1,5-ciclooctadieno
COSY	Correlation Spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
E	electrófilo
EDG	Electron Donating Group
Et	etilo
Equiv/eq	equivalente
h	hora
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Me	metilo
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nu	Nucleófilo
OTf	triflato
Ph	fenilo
$R_f$	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TfOH	ácido triflico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

## *Índice*

<b><i>Antecedentes Generales</i></b> .....	1
1. Reacciones de acoplamiento entre olefinas electrónicamente ricas e iminas. Reacción de Povarov .....	2
1.1. El dienólifo (olefinas electrónicamente ricas) .....	3
1.2. El dieno (la imina) .....	3
1.3. El catalizador .....	5
1.4. Aspectos estereoquímicos de la reacción de Povarov .....	5
1.5. Interés de la reacción de Povarov en síntesis orgánica.....	8
1.6. Mecanismo de la reacción de Povarov .....	9
2. Contribución de nuestro grupo en el contexto de la reacción de Povarov. ....	11
3. Indol.....	13
<b><i>Discusión de Resultados</i></b> .....	15
1. Introducción: Objetivos .....	16
2. Primeros Resultados .....	18
3. Optimización de la reacción .....	24
4. Influencia de las características electrónicas de la anilina .....	28
5. Reacciones con otros 1 <i>H</i> -indol-7-carbaldehídos.....	30
6. Mecanismo .....	32
<b><i>Conclusiones</i></b> .....	34
<b><i>Parte Experimental</i></b> .....	36
1. Aspectos generales .....	37
1.1. Condiciones de trabajo .....	37
1.2. Disolventes .....	37
1.3. Cromatografía.....	38
2. Técnicas analíticas.....	38
2.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear .....	38
2.2. Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR).....	39

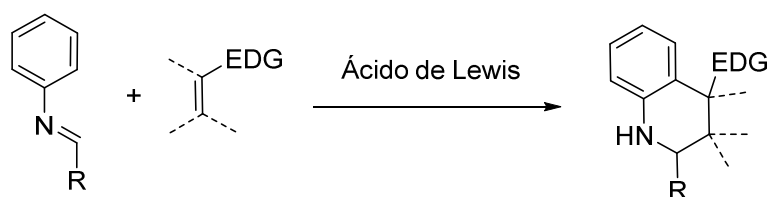
3.	Preparación de materiales de partida.....	39
3.1.	Procedimiento general para la preparación indoles 10 siguiendo la metodología de Bartoli.....	39
3.2.	Procedimiento general para la preparación de derivados de 1 <i>H</i> -indol-7-carbaldehído 1.....	41
4.	Procedimiento general para la preparación de los productos 6.....	44
	<i>Espectros Representativos</i> .....	55



## **Antecedentes Generales**

# 1. Reacciones de acoplamiento entre olefinas electrónicamente ricas e iminas. Reacción de Povarov

A principios de los años 60 del siglo pasado, durante sus investigaciones en la reactividad de olefinas electrónicamente ricas con diferentes sustratos, L.S. Povarov y colaboradores descubrieron que enol éteres y tioéteres reaccionaban con *N*-ariliminas activadas mediante la coordinación con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dando lugar a 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (THQs).<sup>1</sup> La reacción fue clasificada por el propio Povarov como una reacción de cicloadición [4+2] hetero-Diels-Alder.<sup>2</sup> El requisito de la presencia de un ácido de Lewis coordinándose a la imina se puede explicar considerando una cicloadición [4+2] entre un heterodieno electrónicamente pobre (la imina) y un dienófilo electrónicamente rico (el enol éter). Es decir, el proceso se ha de entender como una cicloadición formal hetero-Diels-Alder con demanda electrónica inversa donde la coordinación del ácido de Lewis acentúa la deficiencia electrónica del heterodieno (imina). En reconocimiento por este descubrimiento y por la contribución a su desarrollo, las reacciones de *N*-ariliminas con olefinas electrónicamente ricas y variantes de las mismas, se conocen habitualmente como reacciones de Povarov (Esquema 1).



**Esquema 1** Reacción de cicloadición de Povarov

Como se aprecia en el Esquema 1, esta reacción representa una de las estrategias más sencillas para la síntesis de tetrahidroquinolinas THQs y quinolinas tras la oxidación de esta estructura, la cual aparece en muchos productos naturales y en agentes

<sup>1</sup> a) L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1963**, 953. b) L. S. Povarov, V. I. Grigos, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1963**, 2039.

<sup>2</sup> L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 953.

medicinales.<sup>3</sup> La importancia de estos heterociclos ha estimulado considerablemente el interés en la reacción de Povarov, dando como resultado muchos avances significativos en la última década.<sup>4</sup>

## **1.1. El dienólifo (olefinas electrónicamente ricas)**

En este contexto, se ha dedicado mucho esfuerzo al intento de ampliación del número de dienófilos apropiados para la reacción de Povarov. Así, actualmente abarcan gran variedad de alquenos electrónicamente ricos como por ejemplo vinil (tio)éteres o alquenos neutros como el ciclopentadieno o el indeno,<sup>5</sup> enaminas poco nucleófilas como 9-vinil-9*H*-carbazol, la 1-vinilpirrilodin-2-ona, 1-alkil-1,4-dihidropiridinas o el 1-benziloxycarbonil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol, también enamidas y estireno, solo por nombrar algunos.<sup>4</sup>

En el caso concreto de los enol éteres, cabe destacar que la variedad de enol éteres utilizados en la reacción de Povarov es muy limitada y se limita a la utilización de enol éteres con baja complejidad estructural. Posiblemente, ésto se debe a que la síntesis y purificación de estos compuestos es relativamente compleja, lo que lleva a que, habitualmente, se usen aquellos que están disponibles comercialmente.

## **1.2. El dieno (la imina)**

En cuanto a la generalidad del heterodieno (arilimina) en la reacción de Povarov, éste ofrece comúnmente una amplia variabilidad. Resultan especialmente interesantes aquellos casos en los que se puede generar *in situ* la *N*-arilimina a partir del correspondiente aldehído y anilina. Siguiendo esta metodología se consigue sintetizar la correspondiente quinolina sustituida a través de un proceso de acoplamiento de tres componentes, un aldehído, una anilina y un alqueno electrónicamente rico. Debido a

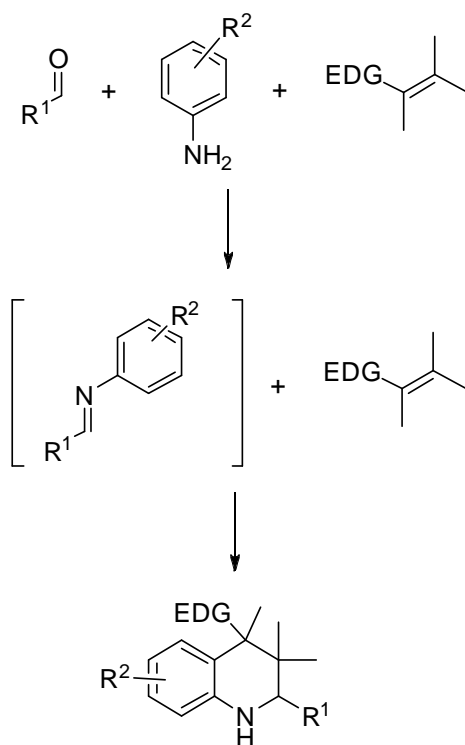
---

<sup>3</sup> Revisiones sobre la síntesis de THQ y su importancia biológica: a) A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031. b) V. Sridharan, P.A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev* **2011**, *111*, 7157.

<sup>4</sup> Revisiones recientes de la reacción de Povarov: a) V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721. b) V.A. Glushkov, A.G. Tolstikov, *Russ. Chem. Rev* **2008**, *77*, 137.

<sup>5</sup> a) H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.

esta naturaleza modular, la cicloadición de Povarov ha demostrado ser muy útil en el marco de las reacciones multicomponente (Esquema 2).<sup>6</sup>



**Esquema 2** Reacción de cicloadición multicomponente de Povarov

En cuanto a las posibilidades del aldehído, éste no presenta demasiadas restricciones, y en general se pueden usar tanto aldehídos aromáticos como heteroaromáticos, consiguiéndose buenos resultados en ambos casos. Sin embargo, el empleo de aldehídos alifáticos presenta más limitaciones, y en la bibliografía solo aparecen algunos ejemplos concretos y con resultados poco satisfactorios.

Por lo que respecta a la anilina, la reacción es completamente general y se puede utilizar prácticamente cualquier tipo de amina aromática y heteroaromática primaria.

<sup>6</sup> a) *Reacciones multicomponente*: J. Zhu, H. Bienaymé, Eds, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. b) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. c) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

### 1.3. El catalizador

Como ya se ha comentado anteriormente, la reacción de Povarov está promovida por un ácido. En los primeros trabajos se utilizaban cantidades estequiométricas de un ácido de Lewis. Posteriormente han ido apareciendo nuevas metodologías donde se utilizan ácidos próticos en cantidades catalíticas como por ejemplo el ácido tríflico,<sup>7</sup> trifluoroacético,<sup>8</sup> sulfámico,<sup>9</sup> fosfomolibdico,<sup>10</sup> o incluso perclorato de trifenilfosfonio.<sup>11</sup> 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<sub>3</sub>, SmI<sub>2</sub>, VCl<sub>3</sub>, SbCl<sub>3</sub>...<sup>12</sup> También se han desarrollado metodologías en las que los catalizadores son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos como LiBF<sub>4</sub> y Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Por último se recogen en la bibliografía ejemplos donde se han utilizado sales de lantánidos soportadas sobre polímeros como catalizadores reutilizables de la reacción de Povarov.<sup>13</sup>

### 1.4. Aspectos estereoquímicos de la reacción de Povarov

El producto Povarov se obtiene en la mayoría de los casos en tiempos cortos de reacción y con buenos rendimientos. En cambio, su baja diastereoselectividad es una de las limitaciones que presenta esta reacción. Aún así, la mayoría de las reacciones de Povarov transcurren dando lugar a 2,4-*cis*-THQs. Esta configuración relativa se puede explicar como resultado de una aproximación *endo* entre el dieno y el dienófilo como ya fue postulado por Povarov.<sup>2</sup>

---

<sup>7</sup> T. Akiyama, S. Nakashima, K. Yokota, K. Fuchibe, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 922.

<sup>8</sup> X. Xing, J. Wu, W.-M. Dai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11200.

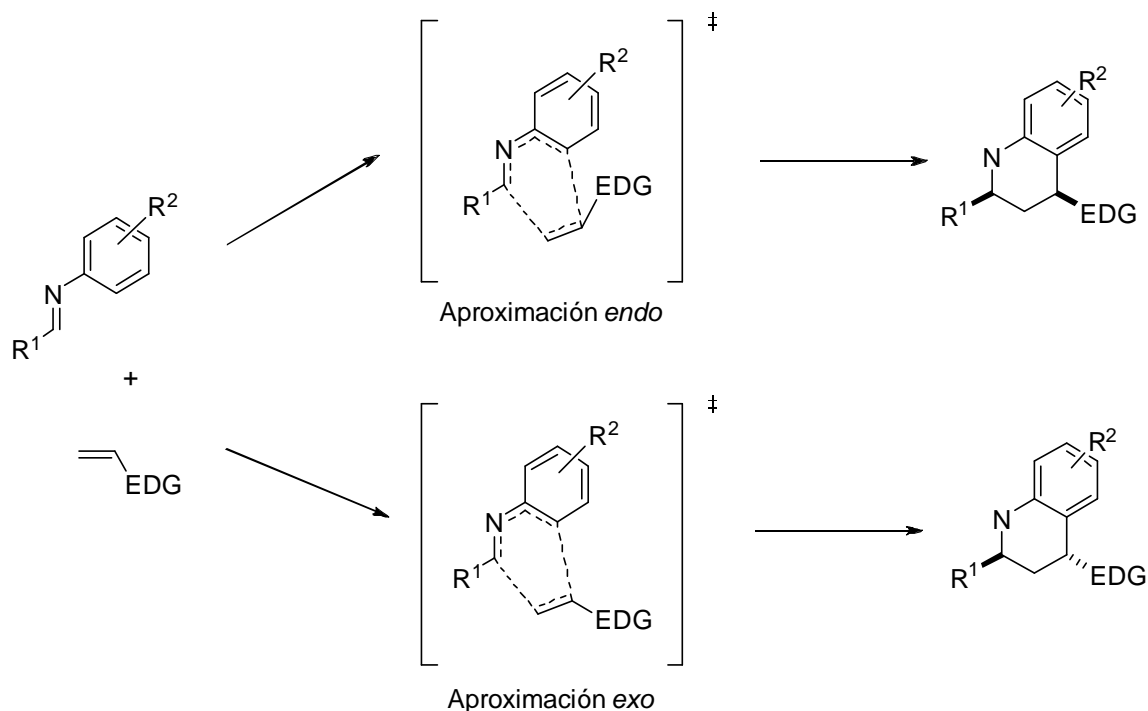
<sup>9</sup> R. Nagarajan, C. J. Magesh, P. T. Perumal, *Synthesis* **2004**, 69.

<sup>10</sup> K. Nagaiah, D. Sreenu, R. S. Rao, G. Vashishta, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4409.

<sup>11</sup> R. Nagarajan, S. Chitra, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3419.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> a) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8977. b) B. S. Lee, S. Mahajan, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2005**, 61, 3081.



**Esquema 3** Reacción de Povarov. Aproximación *endo* y *exo*

También se han desarrollado versiones asimétricas de la reacción de Povarov. El primer ejemplo fue publicado por Ishitani y Kobayashi en 1996.<sup>5</sup> Posteriormente, en el año 2001 G. Sundararajan y colaboradores,<sup>14</sup> publican la utilización de ácidos de Lewis de titanio con ligandos quirales derivados de aminodiolos para la síntesis asimétrica de THQs a través de una reacción hetero-Diels-Alder con demanda electrónica inversa. Pero no fue, hasta el año 2009, coincidiendo con la explosión en el desarrollo de ácidos de Brønsted quirales, cuando surgieron diferentes versiones asimétricas de la reacción de Povarov.<sup>15,16</sup> Así, desde ése año se han publicado más de 20 trabajos acerca de esta reacción en su versión asimétrica.<sup>17</sup>

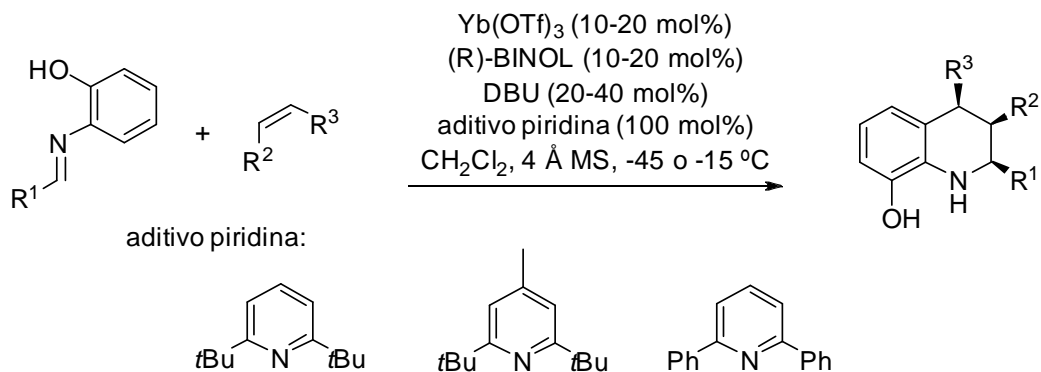
<sup>14</sup> G. Sundararajan, N. Prabaragan, B. Varghese, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1973.

<sup>15</sup> Sistema catalítico combinación de ureas quirales y ácidos de Brønsted. Ver: H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science*, **2010**, *327*, 986.

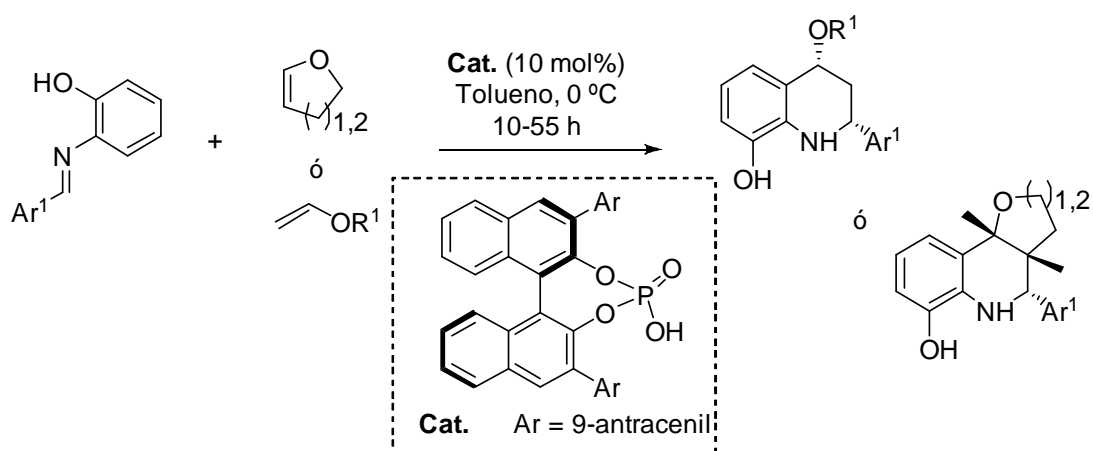
<sup>16</sup> Con ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL. Ver: a) F. Shi, G.-J. Xing, Z.-L. Tao, S.-W. Luo, S.-J. Tu, L.-Z. Gong, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6970. b) F. Shi, G.-J. Xing, R.-Y. Zhu, W. Tan, S. Tu, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 128. c) L. Caruana, M. Fochi, S. Ranieri, A. Mazzanti, L. Bernardi, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 880. d) D. Huang, F. Xu, T. Chen, Y. Wang, X. Lin, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 573.

<sup>17</sup> Aparte de los anteriormente comentados, también se han utilizado ácidos de Lewis de escandio con ligando quirales derivados de N,N'-dioxidos. Ver: a) M. Xie, X. Chen, Y. Zhu, B. Gao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799. b) M. Xie, X. Liu, Y. Zhu, X. Zhao, Y. Xia, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13800.

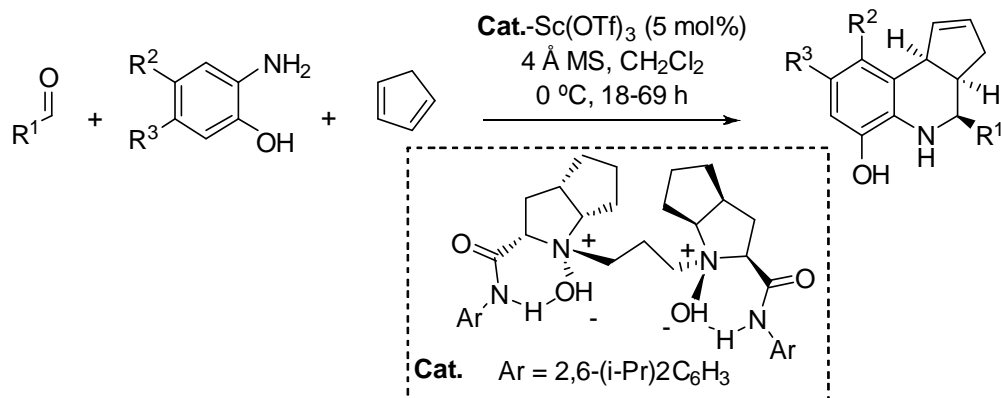
a) Reacción de Povarov enantioselectiva catalizada por un complejo quiral de iterbio. Ver referencia 5.



b) Reacción de Povarov con vinil éteres catalizada por un ácido fosfórico. Ver referencia 16.



c) Reacción de Povarov con ciclopentadieno catalizada por un complejo quiral de escandio. Ver referencia 17.

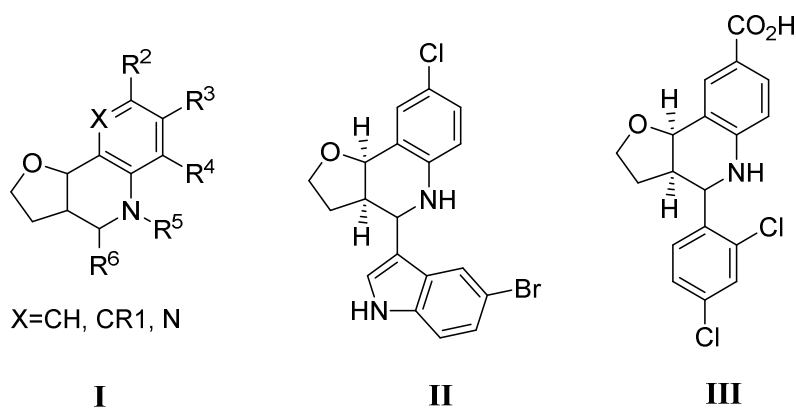


Esquema 4 Ejemplos de reacciones de Povarov en su versión asimétrica

## 1.5. Interés de la reacción de Povarov en síntesis orgánica

Como ya se ha apuntado anteriormente, las THQs, productos obtenidos de la reacción de Povarov, son compuestos químicos muy interesantes.

Así por ejemplo, diversas furo[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 y potencial aplicación. 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).<sup>18</sup> El segundo ejemplo que se muestra en la Figura 1 presenta una elevada actividad bactericida (**II**) y el tercero (**III**), manifiesta actividad biológica como agonista de la proteína BKCa. Esta proteína está implicada en la regulación de la actividad del canal calcio-potasio<sup>19</sup> que interviene en patologías neuro-vasculares como la migraña.



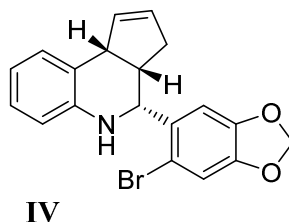
**Figura 1** Furo[3,2-*c*]tetrahydroquinolinas con elevado potencial terapéutico

<sup>18</sup> K. Schiemann, S. Anzali, H. Drosdat, U. Emde, D. Finsiger, J. Gleitz, B. Hock, H. Reubold, F. Zenke, Patente Merck GMBH, WO2005063735, **2005**.

<sup>19</sup> 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.



Otro compuesto muy interesante (**IV**), es el obtenido de la reacción de Povarov entre 2-bromopiperonal, anilina, y ciclopentadieno (Figura 2). Esta sustancia ha demostrado ser un antagonista selectivo del receptor GPR30 acoplado a la proteína G.<sup>20</sup>



**Figura 2** Antagonista selectivo de la proteína GPR30

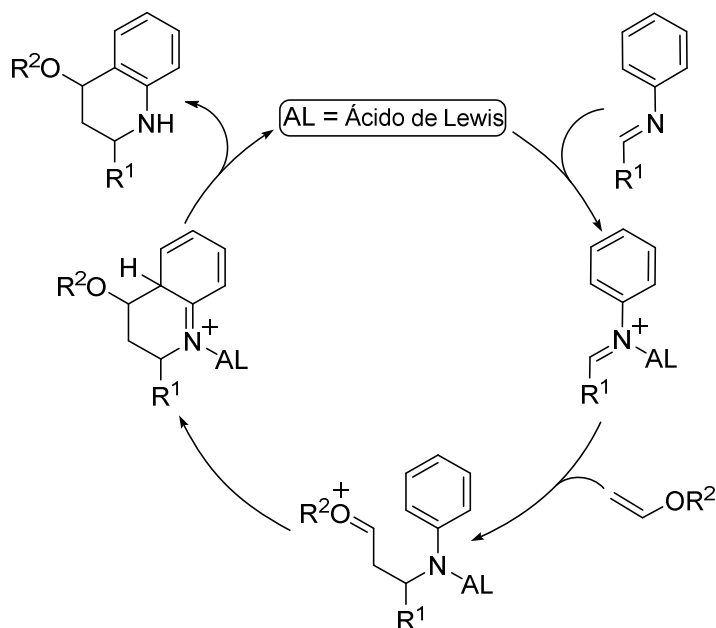
## 1.6. Mecanismo de la reacción de Povarov

En cuanto al mecanismo de la 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.

Como se observa en el esquema, lo primero que ocurre es una interacción entre la imina y el correspondiente ácido de Lewis (AL) generándose un intermedio activo. De esta forma, se aumenta la electrofilia del carbono imínico y tiene lugar la adición del enol éter sobre el intermedio generando un nuevo intermedio catiónico de tipo oxonio. Éste evoluciona mediante una adición nucleófila del anillo aromático electrónicamente rico dando lugar a un catión iminio. Una posterior aromatización conduce a la quinolina y se libera al medio de reacción el ácido de Lewis, el cual puede iniciar de nuevo el ciclo catalítico.

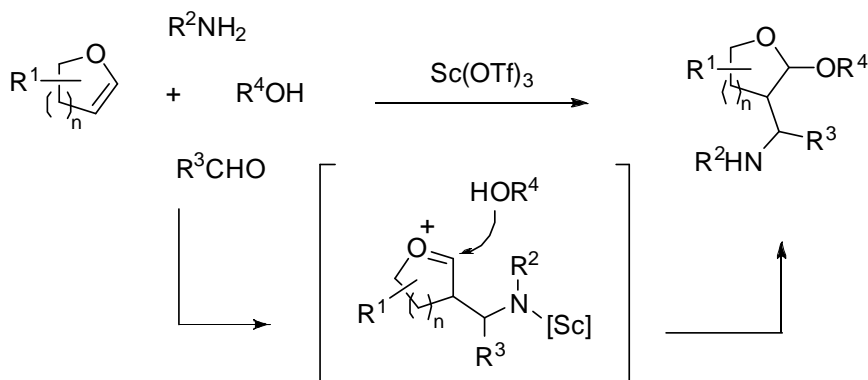
---

<sup>20</sup> M. K. Dennis, R. A. Burai, C. Ramesh, W. K. Petrie, S. N. Alcon, T. K. Nayak, C. G. Bologna, A. Laitao, E. Brailoiu, E. Deliu, N. J. Dun, L. A. Sklar, H. J. Hathway, J. B. Arteburn, T. I. Oprea, E. R. Prossnitz, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, 5, 421.



**Esquema 5** Mecanismo de la reacción de Povarov

Existen dos hechos experimentales que apoyan este mecanismo por pasos a través de un intermedio abierto. El primero de ellos, es la baja diastereoselectividad observada en este tipo de reacciones, lo cual 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 indirecta, apoya este mecanismo como se puede ver en el (Esquema 6).<sup>21</sup>



**Esquema 6** Reacción multicomponente que implica un intermedio oxonio de cadena abierta

<sup>21</sup> 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.

Estos autores llevaron 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 tetrahidrofurano o pirano. La formación de estos productos se justifica por medio del intermedio oxonio, análogo al intermedio del Esquema 5. La diferencia es que en este caso reacciona con un nucleófilo externo (el alcohol). En cualquier caso, la posibilidad de que alguna de esas reacciones transcurra a través de un mecanismo concertado (más o menos sincrónico) no debe ser descartada.

## 2. Contribución de nuestro grupo en el contexto de la reacción de Povarov.

Una de las herramientas más potentes para la síntesis de compuestos heterocíclicos son las reacciones de ciclación electrófila catalizadas por metales de transición. Se conocen como reacciones de ciclación electrófila aquellas en las cuales un reactivo electrófilo activa un enlace múltiple carbono-carbono (alqueno, aleno o alquino), favoreciéndose así la adición intramolecular de un nucleófilo. Estas reacciones conducen a la formación de una estructura cíclica.<sup>22</sup>

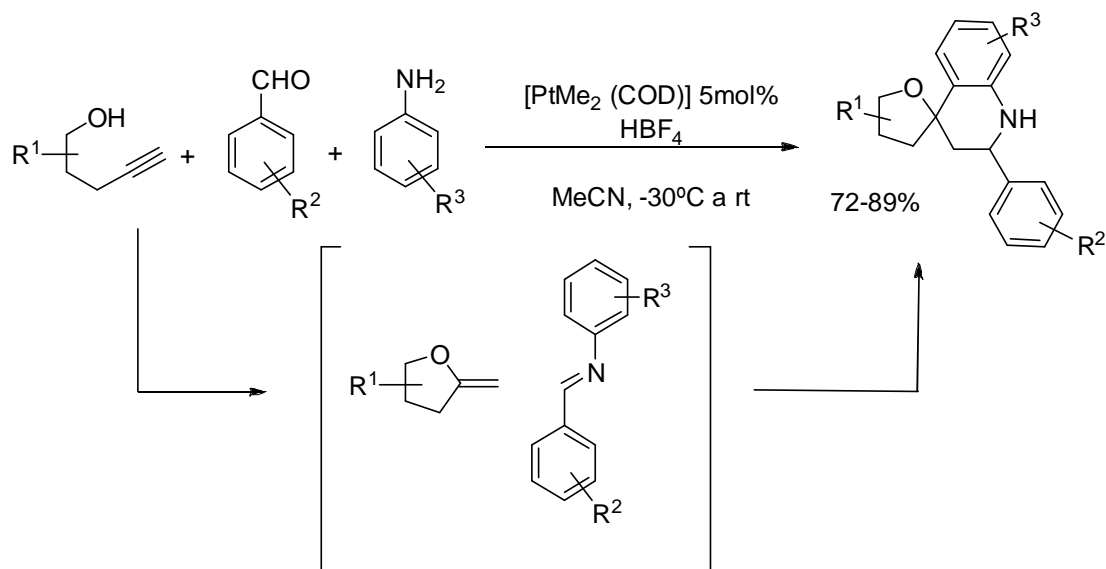
En este contexto, nuestro grupo de investigación ha realizado interesantes contribuciones.<sup>23</sup> De entre todas esas aportaciones destacan especialmente las reacciones tándem multicomponente donde en un primer estadio se genera un enol éter a través de una reacción de cicloadición electrófila catalítica. Como ya se ha visto anteriormente, los enol éteres son especies susceptibles de participar en las reacciones de cicloadición formal [4+2] con dienos electrónicamente pobres (iminas). Más concretamente, resulta especialmente interesante una metodología que ha sido

---

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> a) T. Sordo, P. Campomanes, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 127, 944. b) J. Barluenga, L. Riesgo, R. Vicente, L. A. López, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 13528. c) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 2764. d) F. J. Fañanás, T. Arto, A. Mendoza, F. Rodríguez, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4184.

desarrollada recientemente en nuestro laboratorio para la síntesis multicomponente y multicutalítica de espirofuroquinolinas a través de una reacción en cascada cicloisomerización/reacción de tipo Povarov. En esta reacción se genera un enol éter exocíclico funcionalizado, a partir de derivados de 4-pentin-1-ol en una reacción de cicloisomerización. Estos enol éteres exocíclicos reaccionan con iminas aromáticas formadas *in situ* por condensación entre una anilina y un aldehído dando lugar a las espirofuroquinolinas finales (Esquema 7).<sup>24</sup>



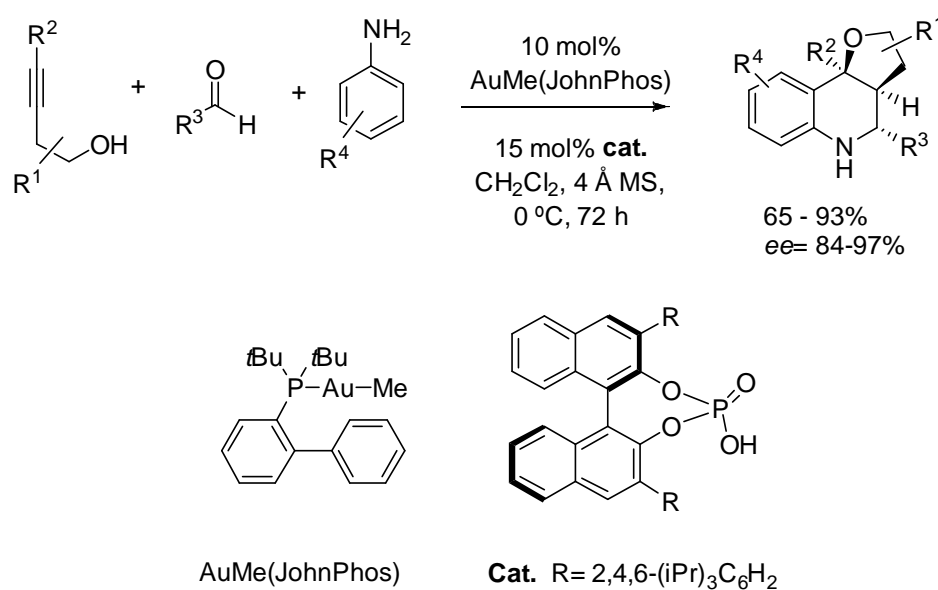
**Esquema 7** Síntesis multicomponente de espirofuroquinolinas

De este modo, cuando la mezcla de tres componentes se sometió a las condiciones óptimas de reacción, esto es, en presencia de un 5 mol% de complejo  $[PtMe_2(COD)]$  y un equivalente de  $HBF_4$  en acetonitrilo como disolvente desde  $-30\text{ °C}$  hasta alcanzar temperatura ambiente se obtuvieron una serie de espirofuroquinolinas funcionalizadas con muy buenos rendimientos y de forma general. Este proceso de acoplamiento de tres componentes puede considerarse como la primera reacción de Povarov en la que se utiliza como dienófilo un enol éter exocíclico. Además, es destacable el efecto cooperativo de los catalizadores, el complejo de Pt(II) y el ácido de Brønsted ( $HBF_4$ ).

Siguiendo este estudio, recientemente se ha desarrollado en nuestro grupo una nueva reacción de acoplamiento multicomponente que implica una reacción de Povarov asimétrica. Así, se ha desarrollado una metodología sintética nueva y sencilla para la síntesis diastereo- y enantioselectiva de hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolinas, usando un

<sup>24</sup> J. Barluenga, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7044.

sistema catalítico dual metal-orgánico.<sup>25</sup> Mas concretamente, un complejo de oro promueve la reacción de hidroalcoxilación, y un ácido fosfórico quirál derivado del (*R*)-BINOL promueve tanto la condensación del aldehído y la anilina, como la reacción asimétrica de Povarov. Este ejemplo de catálisis ortogonal demuestra claramente el potencial de estas reacciones “one-pot” para generar moléculas enantiopuras con una alta complejidad estructural (Esquema 8).



**Esquema 8** Síntesis asimétrica de hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolinas

### 3. Indol

Adolf von Baeyer propuso la estructura del indol hace 140 años. Desde el punto de vista etimológico la palabra indol (benzo[*b*]pirrol) deriva de la combinación de *indigo* y *oleum*, y se le dio este nombre debido a la metodología original que se seguía para aislar el compuesto aromático a partir del tinte natural del índigo (1869).<sup>26</sup> Desde entonces el indol es una estructura presente en numerosas áreas de investigación como:

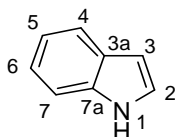
<sup>25</sup> J. Calleja, A. B. González-Pérez, A. R. de Lera, R. Álvarez, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 996.

<sup>26</sup> a) A. Baeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *140*, 295. b) A. Baeyer, A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 679.

farmacéuticas, fragancias, agroquímica, pigmentos, y ciencia de materiales.<sup>27</sup> Después de más de cien años, el estudio de la síntesis, reactividad y aplicaciones de indoles continúa siendo un área de enorme interés en química orgánica.<sup>28</sup>

La química del indol recibió un interés particular a mediados de los años 50, cuando el alcaloide reserpina<sup>29</sup> se introdujo como uno de los primeros fármacos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (CNS) tales como la ansiedad y trastornos mentales. Desde entonces el número de moléculas con actividad biológica y que contienen en su estructura el núcleo del indol ha crecido de una forma extraordinaria. Así, hoy en día, la subestructura del indol está considerada como un “fragmento privilegiado” en el contexto del descubrimiento de fármacos (drug discovery).

El indol es un sistema heteroaromático electrónicamente rico que en comparación con el benceno muestra una mayor reactividad. En una reacción de sustitución electrófila aromática la posición más reactiva es el C3.<sup>30</sup> Sin embargo, la posición N1 (pKa (NH) que oscila desde 12,36 hasta 19,50 en H<sub>2</sub>O)<sup>31</sup> y la posición C2 se deben tener en cuenta cuando se habla de la reactividad del indol y particularmente cuando estos compuestos están sustituidos en la posición C3 (Figura 4).



**Figura 4** Numeración del anillo de indol

<sup>27</sup> a) R. J. Sundberg in *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**. b) R. K. Brown in *Indoles* (Ed.: W. J. Houlihan), Wiley-Interscience, New York, **1972**.

<sup>28</sup> “Indole and its Derivatives”: J. A. Joule in *Science of Synthesis (Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations)*, Vol. 10 (Ed.: E. J. Thomas), Thieme, Stuttgart, **2000**, chap. 10.13.

<sup>29</sup> F.-R. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671.

<sup>30</sup> S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.

<sup>31</sup> G. Yagil, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2855.

## **Discusión de Resultados**

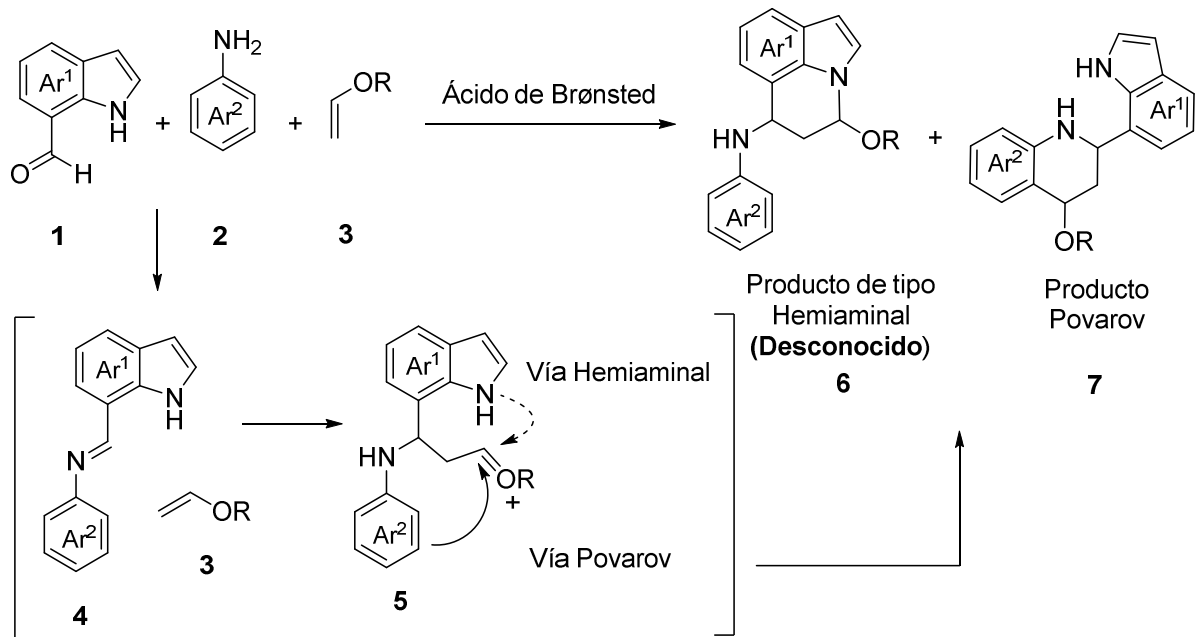
## 1. Introducción: Objetivos

Como se ha puesto de manifiesto en los Antecedentes Generales, la reacción de acoplamiento de tres componentes (aldehídos, anilinas y enol éteres) catalizada por un ácido de Brønsted o de Lewis en la que los enol éteres reaccionan con *N*-ariliminas generadas *in situ* a través de una cicloadición formal [4+2] con demanda electrónica inversa, se conoce como reacción de Povarov.

Dado el interés de nuestro grupo de investigación en el desarrollo de esta reacción y teniendo en cuenta la importancia de los indoles en síntesis orgánica, nos pareció interesante estudiar la reacción entre 1*H*-indol-7-carbaldehídos, anilinas y enol éteres. Así, pensamos que la reacción de condensación entre el aldehído **1** y la anilina **2** debía generar la imina **4** que en presencia del enol éter **3** debería de conducir a la formación del intermedio **5**. En teoría, una vez que el intermedio **5** se forma hay dos posibles caminos de reacción alternativos. La evolución convencional de este intermedio es aquella en la que el grupo aromático Ar<sup>2</sup> intercepta al ión oxonio dando lugar al producto esperado de tipo Povarov **7**. Sin embargo, teóricamente existe un camino de reacción alternativo en el que el intermedio oxonio **5** es atrapado por el nitrógeno del indol generándose así un éter de hemiaminal **6** (Esquema 9). A esta vía alternativa de reacción nos referiremos como “vía hemiaminal”. Es importante destacar que la formación de este producto de tipo hemiaminal **6** sigue siendo formalmente un proceso de cicloadición [4+2] entre la imina **4** y el enol éter **3** pero diferente a la cicloadición formal [4+2] que da lugar al producto de tipo Povarov **7**.

A pesar de las numerosas investigaciones llevadas a cabo sobre la reacción de Povarov y procesos relacionados, la reacción que aquí se propone parece muy interesante ya que nunca se ha descrito ningún caso en el que sea el anillo aromático que proviene del aldehído y no el de la anilina el que atrape al intermedio de tipo oxonio **5**.

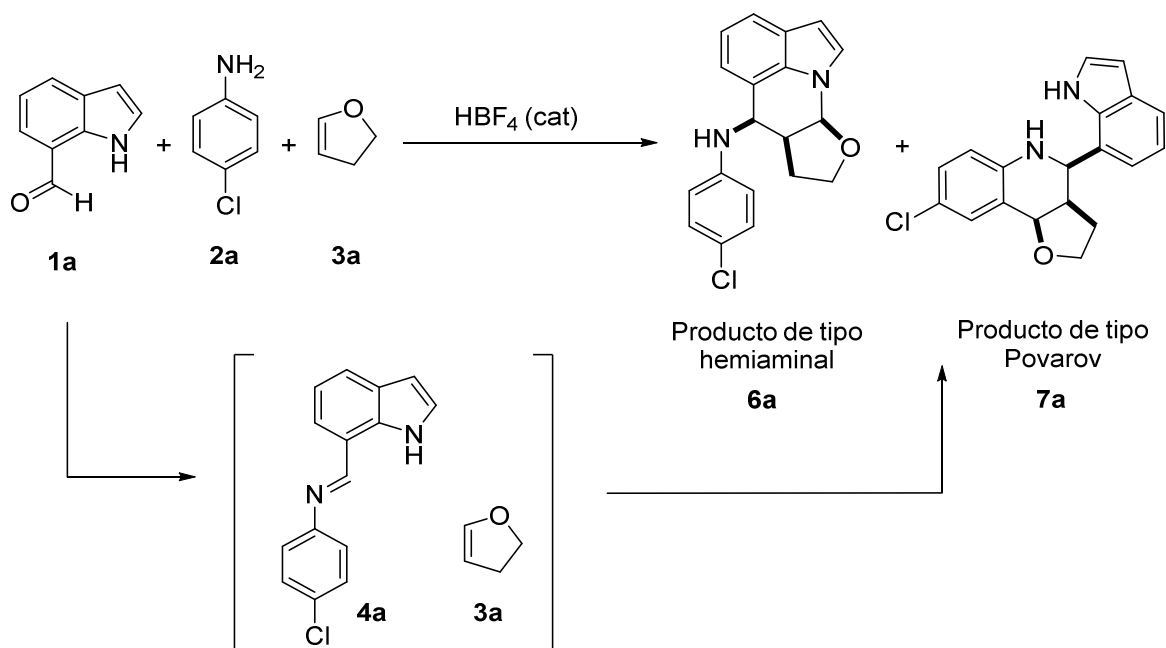




Esquema 9 Propuesta de estudio

## 2. Primeros Resultados

Para hacer un estudio inicial de la reacción propuesta se tomó como modelo la reacción entre el 1*H*-indol-7-carbaldehído **1a**, la 4-cloroanilina **2a** y como enol éter (dienófilo) el 2,3-dihidrofurano **3a** que es asequible comercialmente. Como catalizador se empleó un ácido de Brønsted, el ácido tetrafluorobórico (HBF<sub>4</sub>), que había dado previamente buenos resultados en los estudios llevados a cabo en nuestro grupo de investigación en el contexto de la reacción de Povarov (ver Esquema 7, Antecedentes Generales).

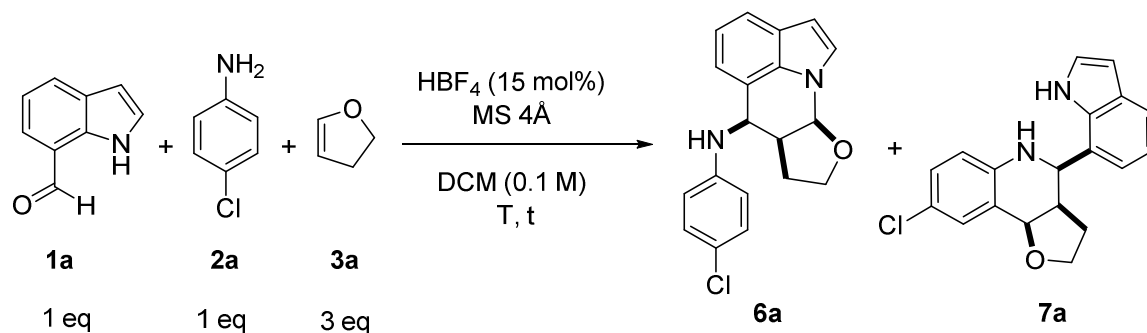


**Esquema 10** Reacción modelo para la optimización de las condiciones de reacción

En una primera aproximación, se realizaron una serie de estudios para indagar acerca de las condiciones de reacción más adecuadas para llevar a cabo el proceso. Teniendo en cuenta que en la reacción propuesta se ha de generar la imina **4a**, en nuestros estudios iniciales se hizo reaccionar en primer lugar al 1*H*-indol-7-carbaldehído **1a** con 1 equivalente de la 4-cloroanilina **2a** en diclorometano seco de 0 °C a temperatura ambiente y en presencia de un 15 mol% de HBF<sub>4</sub>. La reacción también se llevo a cabo en presencia de molecular sieves (MS 4Å) con el objeto de eliminar el agua formada durante el proceso de condensación. Después de 30 minutos a temperatura

ambiente se dispuso la reacción a la temperatura deseada y se añadieron 3 equivalentes del 2,3-dihidrofurano **3a**. Así, en primer lugar se estudió la temperatura de reacción (Tabla 1).

**Tabla 1.** Influencia de la temperatura de reacción



Entrada	T (°C)	t (h) <sup>[a]</sup>	Conversión (%) <sup>[b]</sup>	( <b>6a</b> : <b>7a</b> ) <sup>[c]</sup>
1	ta	3	Mezcla compleja	-
2	0	12	Mezcla compleja	-
3	-20	20	81 <sup>[d]</sup>	2,4 : 1

<sup>[a]</sup> La reacción se sigue por TLC hasta observar la completa desaparición de la imina (intermedio **4a**).<sup>[b]</sup> Conversión determinada mediante análisis del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción referida al aldehído de partida **1a**.<sup>[c]</sup> Relación de productos calculada a partir del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.<sup>[d]</sup> En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción se observa un 19% de aldehído **1a**.

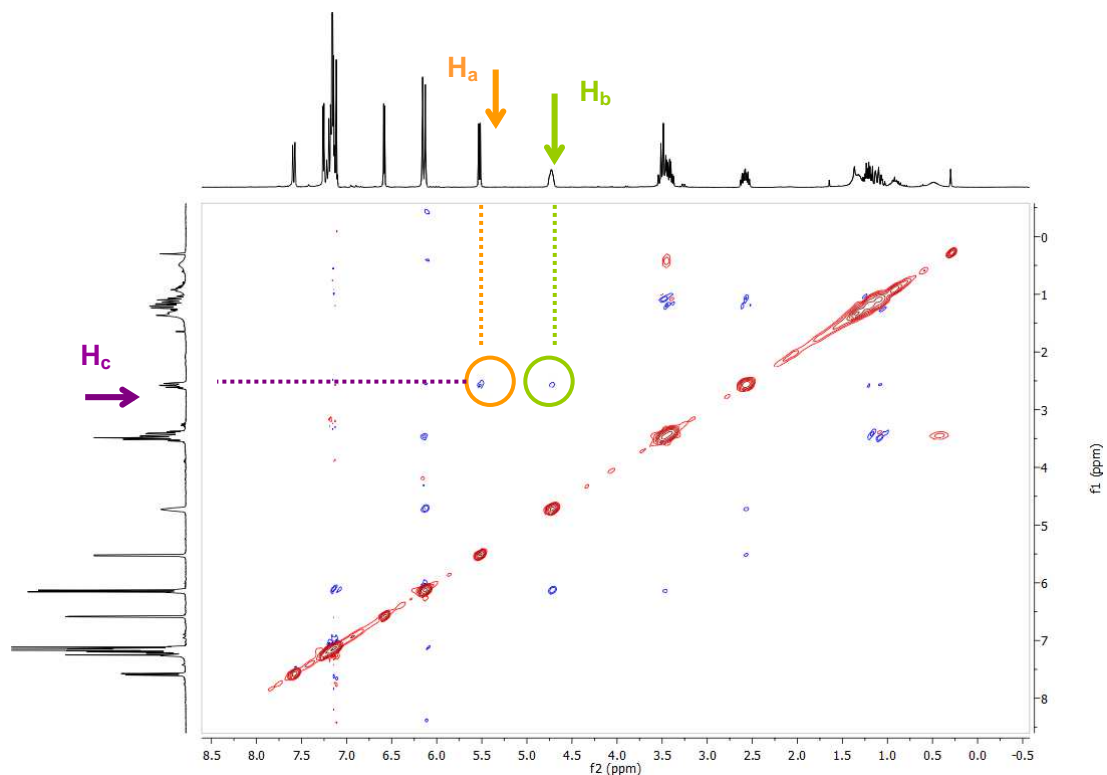
Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (Tabla 1, entrada 1), la imina se consumió rápidamente pero se observó la formación de una mezcla compleja de productos no identificados. Cuando la temperatura se bajó hasta 0° C, la desaparición de la imina transcurrió más lentamente. Sin embargo, se siguió observando la formación de una mezcla compleja de productos sin identificar. Finalmente cuando la reacción se llevó a cabo a -20 °C, después de 20 horas se observó la desaparición de la imina intermedia **4a** y la conversión del 81% del aldehído de partida **1a** en una mezcla de los dos nuevos productos **6a** y **7a** en una relación 2.4:1 (calculada a partir del análisis del espectro <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción). A pesar de que la reacción se había iniciado mezclando cantidades equimoleculares del aldehído **1a** y la anilina **2a** y por tanto

teóricamente todo el aldehído se debería de haber transformado en la imina intermedia **4a**, se pudo comprobar que al final de la reacción aún quedaba un 19% del aldehído de partida **1a** sin consumirse.

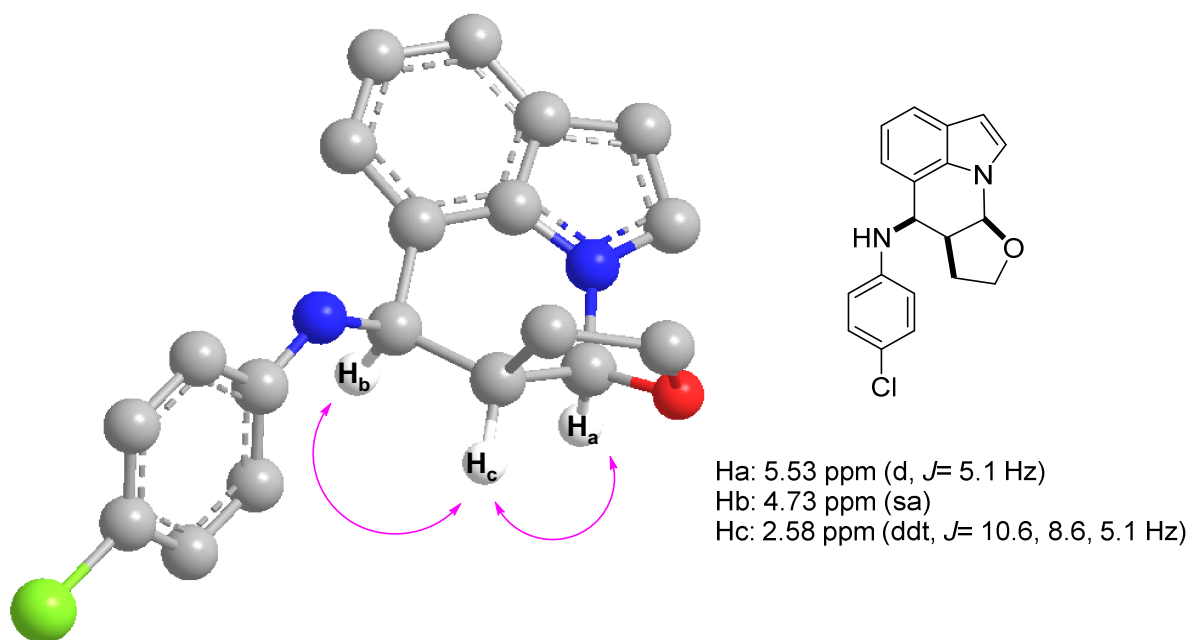
Los productos **6a** y **7a** pudieron ser separados fácilmente por cromatografía de columna y su estructura fue analizada por resonancia magnética nuclear.

Para poder determinar la configuración relativa de los centros estereogénicos del producto **6a**, que se obtiene como único diastereoisómero, se realizaron experimentos de RMN tanto mono como bidimensionales. A continuación se detallan los desplazamientos químicos de los protones más representativos, las constantes de acoplamiento y los picos de cruce en el NOESY que permitieron hacer una primera aproximación de la disposición relativa de los sustituyentes en los centros estereogénicos del compuesto **6a** (Figura 5).

El doblete centrado a 5.53 ppm ( $J= 5.1$  Hz) en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN, se asignó al protón  $\text{H}_a$ . El singulete ancho centrado en 4.73 ppm se asignó al protón  $\text{H}_b$ . El doblete de tripletes centrado en 2.58 ppm ( $J= 10.6, 8.6, 5.1$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}_c$ . El análisis de los picos de cruce del NOESY muestra que  $\text{H}_a$  presenta efecto NOE con  $\text{H}_c$  lo que indica que ambos hidrógenos están orientados hacia el mismo lado del plano, en disposición *cis*, y por tanto se confirma la fusión *cis* entre el ciclo central de seis eslabones y el furano. Por otro lado,  $\text{H}_b$  presenta también efecto NOE con  $\text{H}_c$ . Esto sugiere que ambos hidrógenos están orientados hacia el mismo lado del plano (*cis*), aunque en este caso no se puede descartar totalmente la posibilidad de una disposición *trans*.

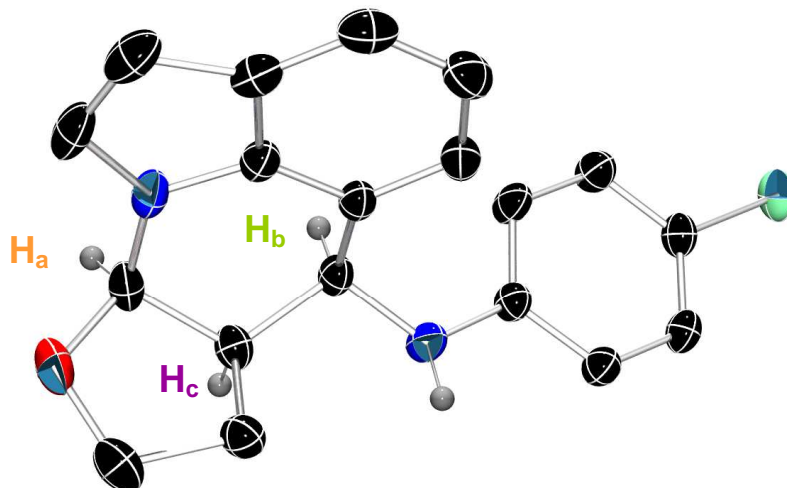


**Figura 5** Espectro NOESY del compuesto **6a**



**Figura 6** Determinación de la estereoquímica mediante experimento NOESY para el compuesto **6a**. Las flechas en rosa indican los picos de cruce observados

Finalmente, la estructura y la configuración relativa de todos los estereocentros se confirmó mediante análisis de difracción de Rayos X monocristal (Ver Figura 7).

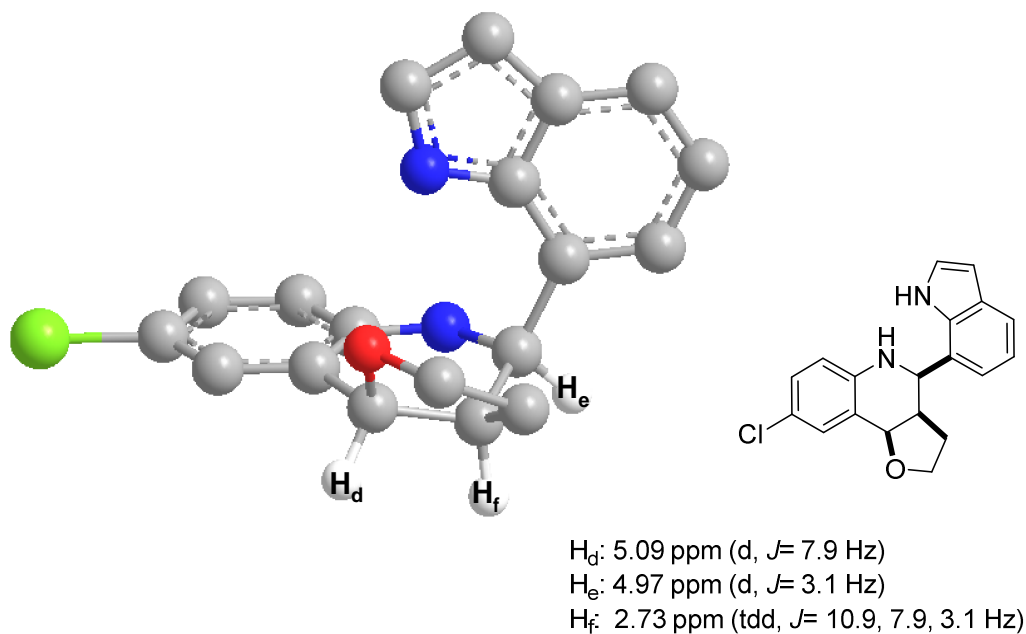


**Figura 7** Representación ORTEP de la estructura de **6a** determinada por difracción de Rayos X monocristal

Como se puede observar en la Figura 7, si se considera el plano del anillo de furano los hidrógenos  $H_a$  y  $H_c$  se encuentran orientados hacia el mismo lado y por tanto la fusión con el anillo vecino es *cis* tal y como se había determinado mediante el experimento NOESY. Por otro lado, se confirma que el hidrógeno  $H_b$  se encuentra orientado hacia el mismo lado que los hidrógenos  $H_a$  y  $H_c$  confirmándose así la configuración relativa de producto **6a**.

Por otro lado, el “producto Povarov” **7a** se obtuvo también como un único diastereoisómero. Para determinar la configuración relativa de los centros estereogénicos del compuesto **7a** se acudió de nuevo a diferentes experimentos de resonancia magnética nuclear (Figura 8).

El doblete centrado a 5.09 ppm ( $J= 7.9$  Hz) observado en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN se asignó al protón  $\text{H}_d$ . El doblete centrado en 4.97 ppm ( $J= 3.1$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}_e$ . El triplete de doblete aparente centrado en 2.73 ppm ( $J= 10.9, 7.9, 3.1$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}_f$ .



**Figura 8** Determinación de la estereoquímica para el compuesto **7a**

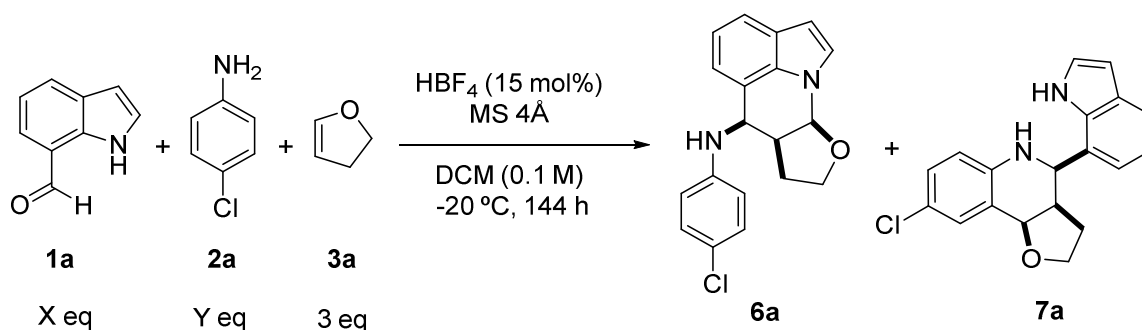
La constante de acoplamiento  $^3J$  observada entre los hidrógenos  $\text{H}_e$  y  $\text{H}_f$  resultó tener un valor de 3.1 Hz. Este dato sirve para determinar la configuración relativa de estos dos hidrógenos. Así, se ha comprobado en sistemas similares que un valor bajo de la constante de acoplamiento  $^3J$  ( $\text{H}_e\text{H}_f$ ) en torno a 3 Hz se corresponde con una disposición *cis* entre estos dos hidrógenos. En el contexto de las reacciones de Povarov a los isómeros con esta disposición relativa de estos estereocentros se les suele denominar isómeros *endo*. Por el contrario, un valor más elevado ( $> 6$  Hz) en la constante  $^3J$  ( $\text{H}_e\text{H}_f$ ) sería indicativo de una disposición *trans* de estos hidrógenos (isómero *exo*).<sup>25</sup>

El valor de la constante de acoplamiento entre los protones  $\text{H}_d$  y  $\text{H}_f$  ( $^3J= 7.9$  Hz) también está de acuerdo con el valor esperado para una fusión *cis* entre el anillo de furano y la quinolina.<sup>25</sup>

### 3. Optimización de la reacción

Como ya se ha comentado y se puede observar en la entrada 3 de la Tabla 1, en el crudo de nuestra reacción inicial se observaba la presencia de un 19% de aldehído **1a** sin reaccionar. Teniendo en cuenta que en la reacción se añade una cantidad equimolecular de anilina **2a**, esto implica que la imina intermedia **4a** no se formó completamente. Por lo tanto, en un intento de generar de manera cuantitativa la imina en el medio de reacción antes de añadir el enol éter **3a**, se llevaron a cabo una serie de experimentos con diferentes proporciones de aldehído **1a** y anilina **2a**.

**Tabla 2.** Influencia de la estequiometría



Entrada	Eq. Aldehído (X)	Eq. Anilina (Y)	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	6a : 7a <sup>[b]</sup>
1	1	1,5	26% <sup>[c]</sup>	2,5 : 1
2	1	2	27% <sup>[d]</sup>	2,4 : 1
3	1,5	1	56% <sup>[e]</sup>	2,4 : 1
4	2	1	50% <sup>[f]</sup>	2,4 : 1

<sup>[a]</sup> Conversión determinada mediante análisis del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción referida al aldehído de partida **1a**.<sup>[b]</sup> Relación de productos calculada a partir del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción.<sup>[c]</sup> En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción se observa un 63% de imina **4a** y 11% de aldehído **1a**.<sup>[d]</sup> En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción se observa un 73% de imina **4a**.<sup>[e]</sup> En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción se observa un 44% de imina **4a**.<sup>[f]</sup> En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción se observa un 50% de imina **4a**.



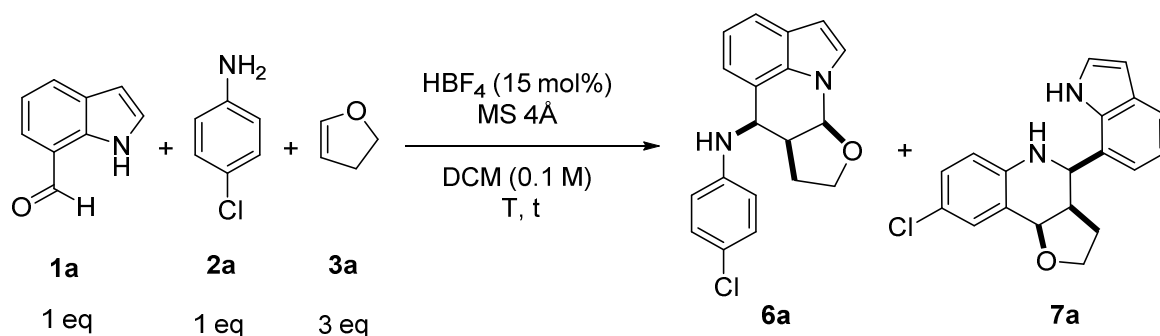
En estos experimentos se mezclaron el aldehído y la anilina a 0 °C en presencia de 15 mol% de HBF<sub>4</sub>, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación se enfrió la reacción a -20 °C, se añadió un equivalente de enol éter **3a** y se dejó la mezcla reaccionando durante 144 horas.

Cuando se añadió un exceso de anilina **2a** (entradas 1 y 2, Tabla 2) se observó la formación de los productos **6a** y **7a** pero en baja proporción ya que después de 144 horas se observó que aún quedaba imina sin reaccionar. Además, en ambos casos la relación de productos **6a:7a** fue similar a la obtenida cuando se empleó una relación equimolecular entre el aldehído **1a** y la anilina **2a** (ver entrada 3, Tabla 1). Entonces se probó la reacción añadiendo un exceso de aldehído (entradas 3 y 4, Tabla 2). Se paró la reacción a las 144 horas y se observó una conversión ligeramente superior a cuando se usó un exceso de anilina **2a**. Sin embargo, tampoco en este caso se logró una consumición completa de la imina **4a** formada *in situ*. Por otra parte, la relación de productos **6a:7a** fue similar a la obtenida en las entradas 1 y 2 de la Tabla 2

Según los resultados obtenidos en la Tabla 2, parece ser que la presencia en el medio de reacción de aldehído y/o anilina en exceso no solo no mejora la relación **6a:7a** sino que inhibe la formación de estos productos.

Con todo esto, las mejores condiciones de reacción encontradas hasta el momento seguían siendo las descritas en la entrada 3 de la Tabla 1, que suponían la formación de la imina **4a** durante 30 minutos, mezclando cantidades equimoleculares del aldehído **1a** y la anilina **2a**. Sin embargo, en ese caso aún se observaba en el crudo de reacción un 19 % de aldehído sin reaccionar. Esto parece indicar que el tiempo de formación de la imina (**4a**) había sido demasiado corto. Por tanto, en vez de tratar de conseguir la formación completa de la imina añadiendo exceso de aldehído o anilina, que como hemos visto no ha dado resultados positivos, decidimos simplemente alargar el tiempo de formación de la imina con cantidades equimoleculares de aldehído **1a** y anilina **2a**.

**Tabla 3.** Influencia del tiempo de generación de la imina



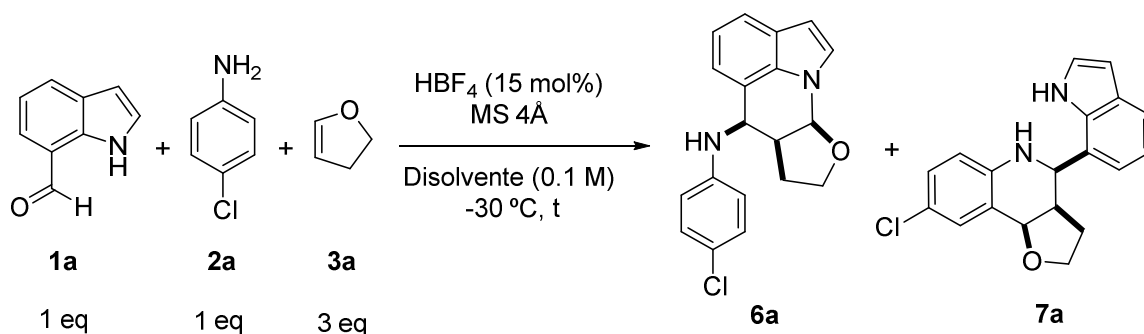
Entrada	t. generación imina (h)	T (°C)	t (h) <sup>[a]</sup>	Conversión (%) <sup>[b]</sup>	6a:7a <sup>[c]</sup>	Rdto. (%) 6a/7a <sup>[d]</sup>
1	1	-20	16	85 <sup>[e]</sup>	3 : 1	-
2	1	-30	20	91 <sup>[f]</sup>	3 : 1	68 / 22
3	2	-30	24	97 <sup>[g]</sup>	5 : 1	80 / 16

<sup>[a]</sup> La reacción se sigue por TLC hasta observar la completa desaparición de la imina (intermedio **4a**).<sup>[b]</sup> Conversión determinada mediante análisis del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción referido al aldehído de partida **1a**.<sup>[c]</sup> Relación de productos calculada a partir del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.<sup>[d]</sup> Rendimiento aislado del producto **6a** y **7a**.<sup>[e]</sup> En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción se observa un 15% de aldehído **1a**.<sup>[f]</sup> En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción se observa un 9% de aldehído **1a**.<sup>[g]</sup> En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción se observa un 3% de la imina correspondiente **4a**.

Como se puede ver en la entrada 1 de la Tabla 3, cuando la imina **4a** se genera durante 1 hora a temperatura ambiente y posteriormente se lleva a cabo la reacción con el enol éter **3a** a -20 °C, se observa como la conversión es ligeramente superior al caso en el que la reacción de formación de la imina la dejábamos únicamente durante 30 minutos (entrada 3, Tabla 1). Además, la relación de productos **6a:7a** también aumenta pasando de 2.4:1 a 3:1. En un intento de mejorar aún más esta relación de productos y favorecer la formación de nuestro producto deseado **6a**, se probó a generar de nuevo la imina durante una hora y luego se llevó a cabo la reacción con el enol éter **3a** a una temperatura más baja (-30°C, entrada 2, Tabla 3). Sin embargo, los resultados obtenidos fueron prácticamente similares en todos los aspectos al caso anterior. Finalmente, se llevó a cabo una reacción aumentando el tiempo de formación de la imina **4a** hasta dos

horas y posteriormente llevando a cabo la reacción con el enol éter **3a** a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  (entrada 3, Tabla 3). Así fue como se obtuvo la mayor conversión (97%) y la mejor relación de productos **6a:7a** (5:1). Ello permitió aislar el producto **6a** con un 80% de rendimiento.

**Tabla 4.** Estudio de los disolventes



Entrada	t (h) <sup>[a]</sup>	Disolvente	Conversión (%) <sup>[b]</sup>	6a : 7a <sup>[c]</sup>	Rdto. 6a/7a (%) <sup>[d]</sup>
1	72	THF	- <sup>[e]</sup>	-	-
2	72	Et <sub>2</sub> O	- <sup>[e]</sup>	-	-
3	72	CH <sub>3</sub> CN	- <sup>[e]</sup>	-	-
4	48	Tolueno	80 <sup>[f]</sup>	1 : 1,5	-
5 <sup>[g]</sup>	24	DCM	97	5 : 1	80 / 16

<sup>[a]</sup> La reacción se sigue por TLC hasta observar la completa desaparición de la imina (intermedio **4a**). <sup>[b]</sup> Conversión determinada mediante análisis del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción referida al aldehído de partida **1a**. <sup>[c]</sup> Relación de productos calculada a partir del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción. <sup>[d]</sup> Rendimiento aislado del producto **6a** y **7a**. <sup>[e]</sup> En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción la correspondiente imina **4a**. <sup>[f]</sup> En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción se observa un 20% de imina **4a**. <sup>[g]</sup> Condiciones análogas a las descritas en la entrada 3, Tabla 3.

Para completar el proceso de optimización se hizo un estudio utilizando diferentes disolventes en las condiciones óptimas de reacción (Tabla 4). Según este estudio, la reacción únicamente tiene lugar en tolueno y diclorometano, ya que con el resto de los disolventes se observa sólo material de partida en el crudo de reacción después de 3 días de reacción (entradas 2, 3 y 4, Tabla 4). Usando tolueno como disolvente, después de 48 horas de reacción aún se observó un 20% de imina **4a** sin reaccionar y además, la

relación de productos se invierte siendo en este caso mayoritario el producto de tipo Povarov **7a**. Sin embargo, cuando se empleó diclorometano como disolvente, tras 24 horas de reacción la conversión fue prácticamente completa obteniéndose el producto deseado **6a** mayoritariamente y con buen rendimiento (Ver Tabla 4).

Con todo este estudio se concluye que las mejores condiciones de reacción suponen que la imina **4a** se ha de generar mezclando a 0 °C una cantidad equimolecular del aldehído **1a** y la anilina **2a** en diclorometano, en presencia de molecular sieves (MS 4Å) y un 15 mol% de HBF<sub>4</sub>. Tras 2 horas a temperatura ambiente se enfría la reacción a la temperatura deseada y se añaden 3 equivalentes del enol éter **3a**. La reacción se sigue por TLC hasta que se observe la completa desaparición de la imina **4a**.

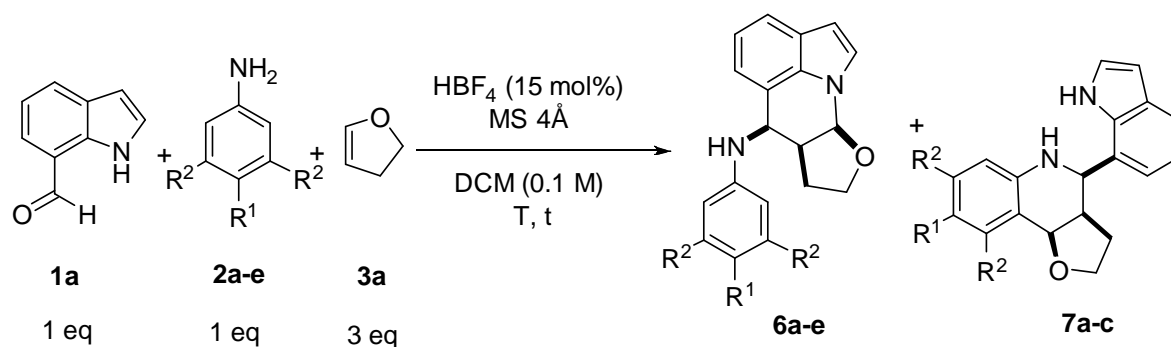
## **4. Influencia de las características electrónicas de la anilina**

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se comenzó a estudiar su generalidad.

En primer lugar se llevaron a cabo una serie de experimentos con anilinas **2** de diferente naturaleza electrónica. Para cada anilina fue necesario hacer una pequeña optimización de la temperatura de reacción. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 5.

En primer lugar se llevo a cabo la reacción con dos anilinas electrónicamente más ricas que la anilina de referencia **2a** utilizada en nuestra reacción modelo. En concreto se usaron la anilina **2b** y la 4-metoxianilina **2c** (entradas 2 y 3, Tabla 5). En estos casos la temperatura óptima de reacción fue de 0 °C. Tras 12 horas se observó por TLC la completa desaparición de la imina intermedia **4** y tras el análisis del espectro <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción se dedujo una conversión del aldehído de partida del 96% y 90% respectivamente. Además, en estos dos casos la relación de productos **6:7** fue moderada (2:1 y 1:1 respectivamente). Estos resultados parecen indicar que el producto deseado **6** se obtiene de forma preferente con anilinas relativamente pobres electrónicamente como **2a**.

**Tabla 5.** Influencia de la naturaleza electrónica de la anilina



Entrada	Anilina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T (°C)	t (h) <sup>[a]</sup>	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	6	7	6 : 7 <sup>[c]</sup>	Rdto. 6/7 (%) <sup>[d]</sup>
1 <sup>[e]</sup>	<b>2a</b>	Cl	H	-30	24	97	<b>6a</b>	<b>7a</b>	5 : 1	80 / 16
2	<b>2b</b>	H	H	0	12	96	<b>6b</b>	<b>7b</b>	2 : 1	63 / 31
3	<b>2c</b>	OCH <sub>3</sub>	H	0	12	90	<b>6c</b>	<b>7c</b>	1 : 1	43 / 44
4	<b>2d</b>	H	Cl	-50	42	100	<b>6d</b>	<b>7d</b>	1 : 0	90 / 0
5	<b>2e</b>	H	CF <sub>3</sub>	-70	48	100	<b>6e</b>	<b>7e</b>	1 : 0	96 / 0

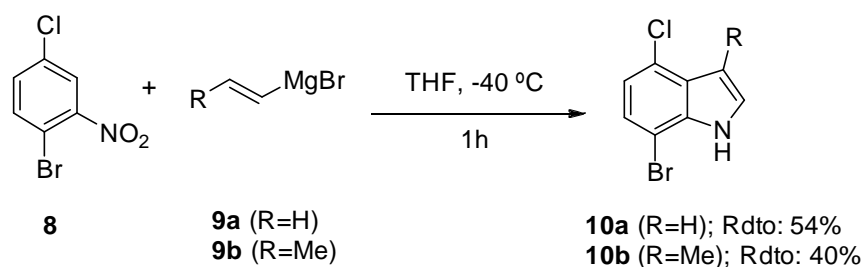
<sup>[a]</sup> La reacción se sigue por TLC hasta observar la completa desaparición de la imina (intermedio **4a**).<sup>[b]</sup> Conversión determinada mediante análisis del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción referida al aldehído de partida **1a**.<sup>[c]</sup> Relación de productos calculada a partir del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.<sup>[d]</sup> Rendimiento aislado del producto **6** o **7**.<sup>[e]</sup> Condiciones análogas a las descritas en la entrada 3, Tabla 3.

Para corroborar esta observación se llevaron a cabo otros dos experimentos con dos nuevas anilinas relativamente pobres electrónicamente, la 3,5-dicloroanilina **2d** y la 3,5-bis(trifluorometil)anilina **2e** (entradas 4 y 5, Tabla 5). En ambos casos la reacción requirió una temperatura relativamente baja (−50 °C y −70°C respectivamente). Estas reacciones condujeron de manera exclusiva a los productos deseados **6d,e** como únicos diastereoisómeros y con rendimientos excelentes, sin observarse la presencia del correspondiente producto de tipo Povarov **7**. Estos resultados fueron muy satisfactorios ya que nos permitieron identificar las condiciones para dirigir la reacción hacia la formación de los productos **6** de manera totalmente selectiva.

## 5. Reacciones con otros 1*H*-indol-7-carbaldehídos

Una vez investigado el comportamiento general de las anilinas **2** y viendo que los mejores resultados se obtenían con anilinas como la 3,5-bis(trifluorometil)anilina **2e**, se utilizó esta anilina para evaluar el comportamiento de otros 1*H*-indol-7-carbaldehídos **1**. Para ello, en primer lugar fue necesario sintetizar alguno de estos 1*H*-indol-7-carbaldehídos. En particular se pensó que los indoles **10b,c** podrían ser precursores adecuados de los correspondientes 1*H*-indol-7-carbaldehídos deseados. Además, estos indoles **10b,c** podrían ser fácilmente sintetizados siguiendo el método descrito por Bartoli y colaboradores.<sup>32</sup>

La síntesis de indoles de Bartoli consiste en el tratamiento de un compuesto nitroaromático con 3 equivalentes de bromuro de vinilmagnesio para dar lugar a un indol.

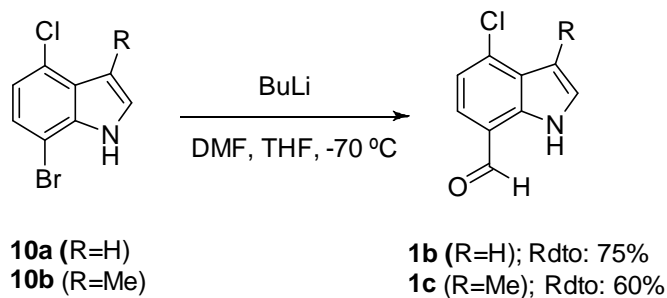


**Esquema 12** Síntesis de indoles de Bartoli

En nuestro caso, se usó como material de partida el 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenzeno **8** disponible comercialmente. La reacción de este compuesto con el correspondiente bromuro de alqueniilmagnesio **9** en tetrahidrofurano a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  da lugar directamente a los indoles deseados **10a,b** con buen rendimiento (Ver Esquema 12).

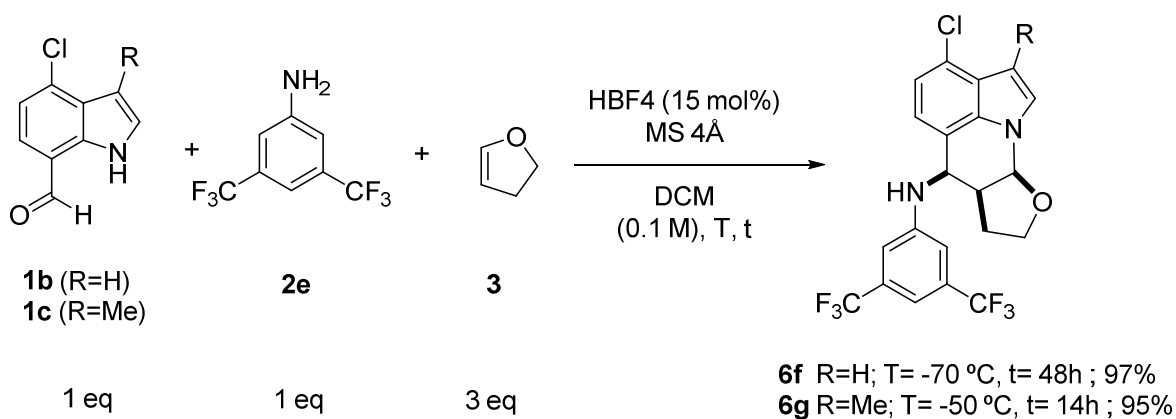
Una vez obtenidos los indoles **10** se procede a sintetizar el correspondiente aldehído mediante una reacción de intercambio metal-halógeno y posterior adición al medio de reacción de dimetilformamida como electrófilo (Esquema 13). Esta reacción permitió obtener los 1*H*-indol-7-carbaldehídos **1b,c** con buen rendimiento.

<sup>32</sup> a) G. Bártoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129. b) G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Palmieri, E. Marcantoni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, 1, 2757.



**Esquema 13** Síntesis de derivados de *1H*-indol-7-carbaldehído

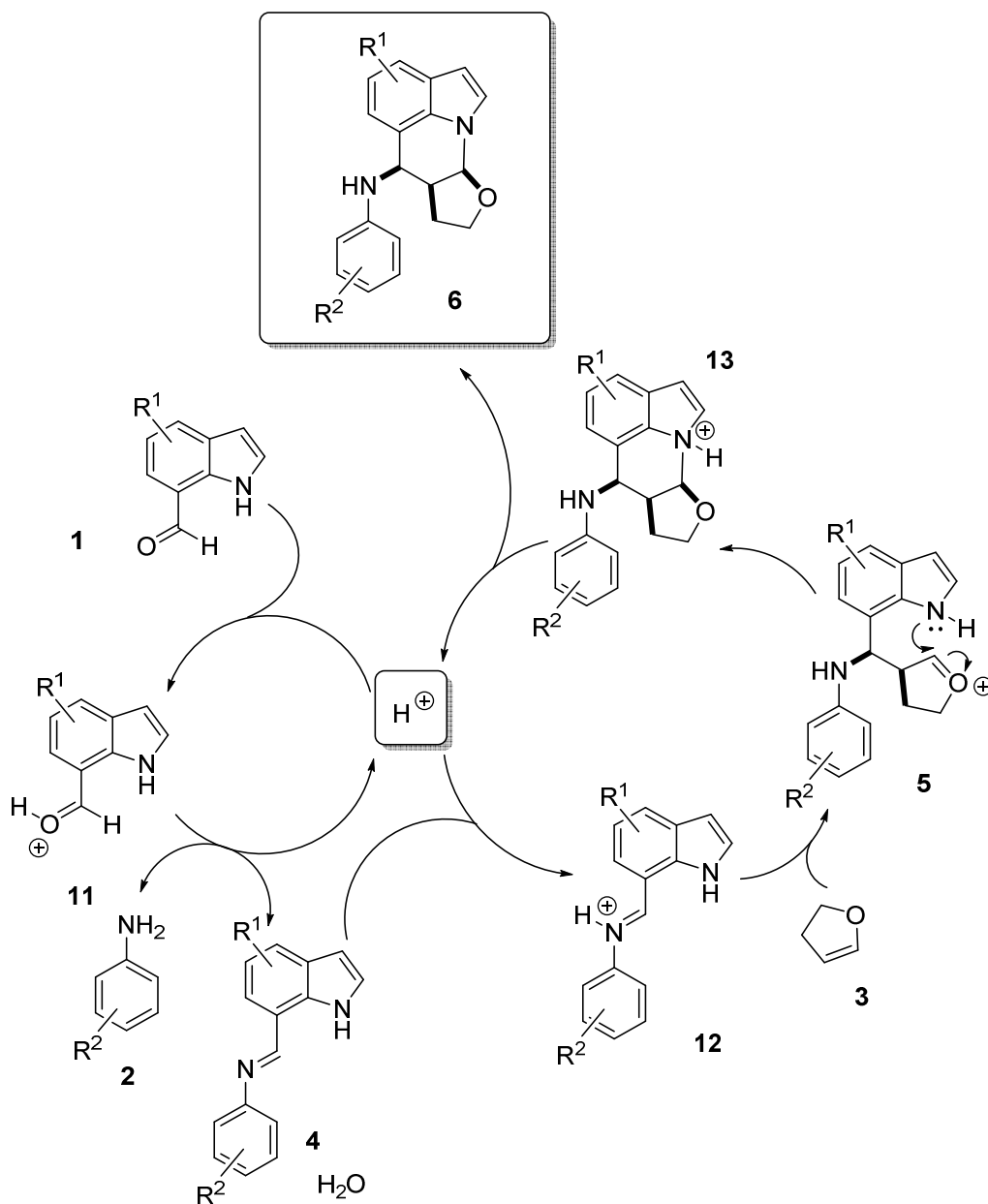
Una vez sintetizados los *1H*-indol-7-carbaldehídos **1b,c** se hicieron reaccionar con la anilina **2e** para finalmente obtener los productos deseados **6f,g** como únicos productos de reacción, con buen rendimiento y como únicos diastereoisómeros (Esquema 16).



**Esquema 14** Reacciones con los *1H*-indol-7-carbaldehído **1b,c**

## 6. Mecanismo

En el Esquema 15 se muestra una propuesta del mecanismo que explicaría la formación de los productos **6** a través de un proceso organocatalítico.



**Esquema 15** Esquema propuesto para la formación de productos **6**

Se propone un mecanismo compuesto por dos ciclos catalíticos donde el ácido de Brønsted actuaría como catalizador en ambos. El primer ciclo catalítico consiste en una simple reacción de condensación entre el aldehído **1** y la anilina **2**. Así, el ácido se



coordinaría al oxígeno del aldehído **1** generándose el intermedio **11**. Esta coordinación favorece la adición de la anilina al carbono carbonílico, lo cual conduce finalmente a la formación de la imina **4**, una molécula de agua y la regeneración del catalizador ácido. Dicho ácido, entraría en un segundo ciclo catalítico activando ahora a la imina **4**, y formándose el ión iminio **12**. Esta coordinación favorecería la reacción de tipo Mannich del enol éter **3**, generándose así el intermedio de tipo oxonio **5**. Este intermedio evolucionaría a través de una reacción de adición nucleófila intramolecular del nitrógeno del indol al catión oxonio, con la consiguiente formación del intermedio **13**. La simple desprotonación de este intermedio da lugar al producto **6** regenerándose así el catalizador ácido.

## **Conclusiones**

Se ha desarrollado una nueva reacción multicomponente catalizada por un ácido de Brønsted que permite el acoplamiento entre un enol éter y una imina derivada de del 1*H*-indol-7-carbaldehído generada *in situ* a través de una reacción de condensación con una anilina. El proceso global puede considerarse como una nueva reacción de cicloadición formal [4+2] entre la imina formada *in situ* y el enol éter.

Esta reacción permite obtener derivados de furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina como únicos diastereoisómeros con rendimientos que van de moderados a excelentes.

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 Carousel Reaction Station<sup>TM</sup> 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 las reacciones a baja temperatura se emplearon mezclas frigoríficas utilizando mezclas de agua y hielo o acetona y nitrógeno líquido en función de la temperatura de trabajo requerida. Para las reacciones a baja temperatura durante tiempos prolongados se utilizaron baños refrigerados por una sonda de inmersión de un criogenizador Julabo<sup>®</sup> F70 con controlador de temperatura.

### **1.2. Disolventes**

Todos los disolventes empleados en reacciones bajo atmósfera inerte 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, tolueno y acetonitrilo fueron secados utilizando un sistema de purificación de disolventes PureSolv<sup>®</sup> inmediatamente antes de ser utilizados.

Diclorometano fue secado haciéndolo 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/dietil éter o hexano/acetato de etilo/dietil éter/diclorometano en proporciones variables en función del  $R_f$  del material a purificar.

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 ( $\delta$ ) 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, s ancho: singulete ancho, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: doble doblete de dobletes, dt: doble triplete, td: triplete de dobletes, t: triplete, q: cuatriplete, m: multiplote, ap: aparente), constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz), integración y asignación.

Los espectros de  $^{13}C$  se registraron en los espectrómetros 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. Para cada producto los datos se expresan: desplazamiento químico, asignación (C).

Los espectros de  $^{19}\text{F}$  se registraron en los espectrómetros Bruker AC-300 (282 MHz), Bruker AV-300 (282 MHz), y Bruker DPX-300 (282 MHz) con desacoplamiento total de protón.

Los experimentos de RMN bidimensional se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 y Bruker DPX-300.

## **2.2. Espectrometría de masas de alta resolución (EMAR)**

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**

Algunos reactivos comerciales líquidos fueron destilados antes de ser utilizados. El resto de reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin previa purificación.

### **3.1. Procedimiento general para la preparación indoles 10 siguiendo la metodología de Bartoli**

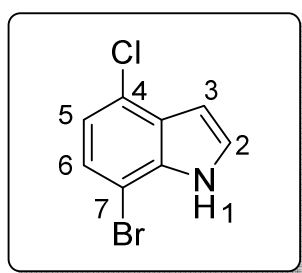
A una disolución de 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno **8** ( 2.36 g, 10mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (70 mL) se adiciona el bromuro de alquenilmagnesio correspondiente **9** (30mmol, 3 equiv) a  $-40^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de Argón. La disolución se agita durante 1 hora a  $-40^{\circ}\text{C}$  y, a continuación, se añade a la misma temperatura una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), observándose la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2x20 mL). Las fases orgánicas

combinadas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL), agua (20 mL) y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente, obteniéndose los índoles **10**.

---

**7-bromo-4-cloro-1H-indol (10a)**

---



Espuma naranja

$R_f = 0,63$  (hexano/acetato de etilo 9:1)

Rendimiento: 54%

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.41$  (s ancho, 1H;  $\text{H}_1$ ), 7.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ), 7.24 (t ap,  $J = 3.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_2$ ), 6.95 (dd,  $J = 3.3, 2.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_3$ ).

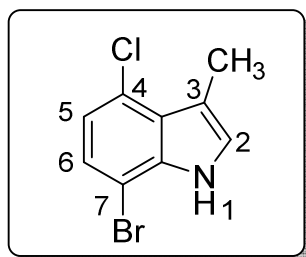
$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 135.0, 127.6, 125.7, 125.6, 124.9, 120.9, 103.3, 102.7$ .



---

**7-bromo-4-cloro-3-metil-1*H*-indol (10b)**

---



Espuma naranja

$R_f = 0,56$  (hexano/acetato de etilo 9:1)

Rendimiento: 40%

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.10$  (s ancho, 1H;  $\text{H}_1$ ), 7.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ), 6.95 (d,  $J = 3.3$ , Hz, 1H;  $\text{H}_2$ ), 2.57 (s, 3H;  $\text{H}_8$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 136.0, 126.4, 125.7, 124.5, 123.6, 121.0, 113.8, 103.1, 12.3$ .

### 3.2. Procedimiento general para la preparación de derivados de 1*H*-indol-7-carbaldehído 1

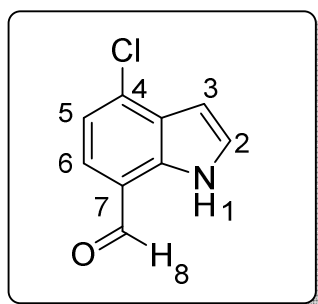
A una disolución del indol **10** (5 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml) se adiciona una disolución de butillitio gota a gota a lo largo de 1 hora (6 mL, 15 mmol, 3 equiv, disolución 2,5M en hexano) a  $-70$  °C bajo atmósfera inerte y con agitación. La disolución se agita durante 15 min a  $-70$  °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agita hasta que alcanza los  $5^\circ\text{C}$  y se mantiene a esa temperatura con agitación durante 30 minutos. A continuación se añade dimetilformamida (2 mL, 15 mmol, 3equiv) a  $-70$  °C. La mezcla de reacción se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente y, a continuación, se añade a la misma temperatura agua (20 mL). Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con dietil éter (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se

lavan sucesivamente con agua (20 mL) y una disolución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna utilizando mezclas de hexano/dietil éter como eluyente, obteniéndose los derivados de 1*H*-indol-7-carbaldehído **1**.

---

#### 4-cloro-1*H*-indol-7-carbaldehído (**1b**)

---



Sólido rojo

R<sub>f</sub> = 0,78 (hexano/dietil éter 3:1)

Punto de fusión: 115-118 °C

Rendimiento: 75%

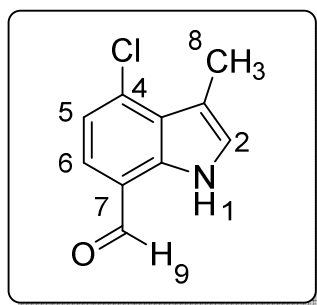
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10.28 (s ancho, 1H; H<sub>1</sub>), 10.05 (s, 1H; H<sub>8</sub>), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H; H<sub>2</sub>), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H; H<sub>5</sub>), 6.71 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H; H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 192.6, 134.1, 134.1, 129.4, 128.0, 126.7, 119.7, 119.3, 101.5.

---

**4-cloro-3-metil-1H-indol-7-carbaldehído (1c)**

---



Sólido verde

$R_f = 0,6$  (hexano/dietil éter 3:1)

Punto de fusión: 137-141 °C

Rendimiento: 60%

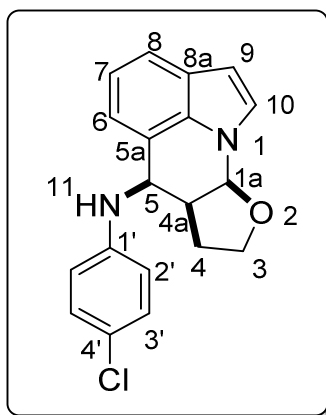
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 10.05$  (s, 1H;  $\text{H}_9$ ), 10.04 (s ancho, 1H;  $\text{H}_1$ ), 7.50 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.09 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.55 (s, 3H,  $\text{H}_8$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 192.9, 135.8, 135.3, 129.6, 126.4, 125.1, 120.4, 119.3, 113.1, 12.4$ .

## 4. Procedimiento general para la preparación de los productos 6

Las reacciones se llevaron a cabo en tubos de *Carrusel* aptos para un sistema RR98030 Carousel Reaction Station<sup>TM</sup> de Radleys Discovery Technologies, empleando técnicas de Schlenk. A una disolución del aldehído **1** (0,3 mmol, 1equiv) y la anilina **2** (0,3 mmol, 1 equiv) correspondientes en diclorometano seco (3 mL) y en presencia de molecular sieves (MS 4Å) se añade HBF<sub>4</sub> (4 μL, 15 mol%) a 0 °C bajo y bajo atmósfera de Argón. La mezcla de reacción se agita hasta que alcanza la temperatura ambiente y se mantiene 2 horas a esta temperatura, observándose un cambio de color de la reacción que varía en función del aldehído y la anilina empleados pero que generalmente, pasa de color amarillo a naranja intenso. A continuación, se añade el 2,3-dihidrofurano **3a** (0,9 mmol, 3 equiv) a la temperatura de reacción correspondiente (Ver tabla 5 y Esquema 14). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a esa temperatura controlando el avance de la reacción por TLC hasta observarse la completa desaparición de la imina generada **4**. La mezcla de reacción resultante se filtra a través de una placa con alúmina básica y eluyendo con acetato de etilo. Los disolventes se eliminan a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna utilizando mezclas hexano/dietil éter (2:1 – 3:1) o bien hexano/dietil éter/acetato de etilo/diclorometano (8:1:1:1) obteniendo así el producto **6**.

**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-*N*-(4-clorofenil)-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*a*)**



Sólido blanco

$R_f = 0,61$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 192-194 °C

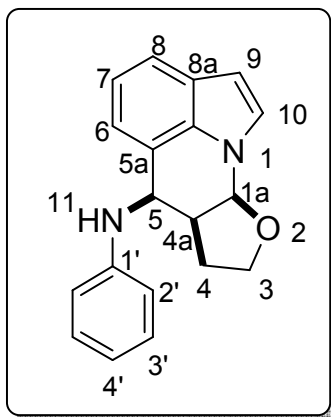
Rendimiento: 80%

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_8$ ), 7.26 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{10}$ ), 7.34-7.26 (m, 2H;  $\text{H}_{7\text{ y }6}$ ), 7.13 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H;  $\text{H}_{3'}$ ), 6.58 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 6.14 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H;  $\text{H}_{2'}$ ), 5.53 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ), 4.73 (s ancho, 1H;  $\text{H}_5$ ), 3.50 (q,  $J = 8.24$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ), 3.46-3.37 (m, 2H;  $\text{H}_{11\text{ y }3B}$ ), 2.58 (ddt,  $J = 10.6, 8.6, 5.1$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ), 1.28-1.05 (m, 2H;  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 146.2, 133.4, 129.7, 126.7, 124.1, 123.0, 120.7, 120.3, 120.2, 118.0, 115.0, 104.0, 85.3, 67.1, 50.3, 43.61, 24.2$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 324,1024; Masa encontrada: 324.1033.

**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-N-fenil-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6b)**



Sólido blanco

$R_f = 0,55$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 159-161 °C

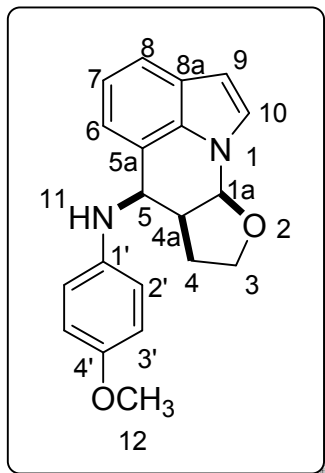
Rendimiento: 63%

**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_8$ ),  $7.32$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ),  $7.25$  (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{10}$ ),  $7.23$ - $7.14$  (m, 2H;  $\text{H}_7$  y  $3'$ ),  $6.81$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ),  $6.58$  (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ),  $6.49$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_2'$ ),  $5.52$  (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ),  $4.94$  (dd,  $J = 9.2, 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ),  $3.59$  (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{11}$ ),  $3.46$  (q,  $J = 8.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ),  $3.45$ - $3.36$  (m, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ),  $2.73$  (ddt,  $J = 10.5, 8.5, 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ),  $1.34$ - $1.05$  (m, 2H;  $\text{H}_4$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 147.7, 133.5, 129.8, 126.7, 124.0, 120.7, 120.7, 120.1, 118.5, 118.1, 114.0, 103.9, 85.4, 67.1, 50.2, 43.8, 24.2$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 290,1414; Masa encontrada: 290.1424

**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-N-(4-metoxifenil)-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*c*)**



Sólido blanco

$R_f = 0,4$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 197-199 °C

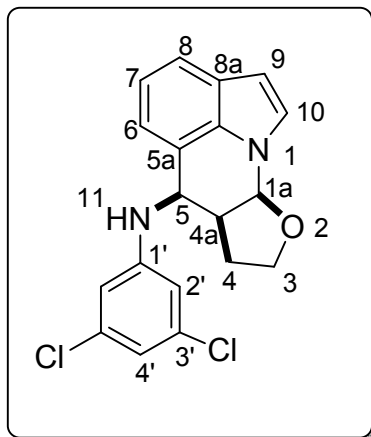
Rendimiento: 43%

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, Acetona)  $\delta = 7.43$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_8$ ), 7.30 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{10}$ ), 7.25 (d, 7.3 Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 7.02 (dd,  $J = 8.0, 7.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H;  $\text{H}_{2'}$ ), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H;  $\text{H}_{3'}$ ), 6.52 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 6.18 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ), 5.50 (dd,  $J = 10.2, 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ), 4.88 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{11}$ ), 3.94 (q,  $J = 8.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ), 3.74 (s, 3H;  $\text{H}_{12}$ ), 3.61 (ddd,  $J = 9.8, 8.3, 3.8$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ), 3.32 (ddt,  $J = 10.7, 8.8, 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ), 2.10-1.96 (m, 1H;  $\text{H}_{4A}$ ), 1.65-1.48 (m, 1H;  $\text{H}_{4B}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 152.2, 142.2, 125.8, 123.8, 121.3, 119.8, 118.8, 117.6, 114.7, 114.7, 102.8, 85.4, 66.8, 54.9, 50.4, 43.7, 24.2$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 320,1519; Masa encontrada: 320.1526.

**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-*N*-(3,5-diclorofenil)-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*d*)**



Sólido blanco

$R_f = 0,56$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 220-222 °C

Rendimiento: 90%

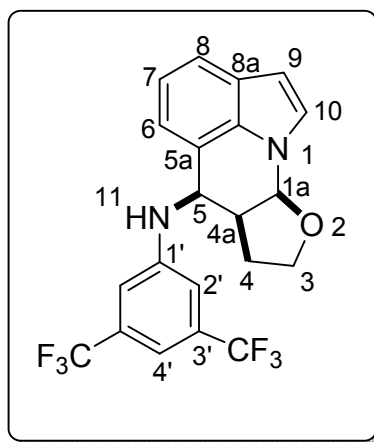
**$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 7.57$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H;  $\text{H}_8$ ),  $7.22$  (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{10}$ ),  $7.14$  (t ap,  $J = 7.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ),  $7.06$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ),  $6.79$  (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ),  $6.57$  (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ),  $6.20$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H;  $\text{H}_{2'}$ ),  $5.37$  (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ),  $4.47$  (dd,  $J = 9.8, 5.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ),  $3.50$  (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H;  $\text{H}_{11}$ ),  $3.48$  (q,  $J = 8.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ),  $3.45$ - $3.35$  (m, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ),  $2.41$  (ddt,  $J = 10.5, 8.6, 5.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ),  $1.21$ - $1.00$  (m, 2H;  $\text{H}_4$ ).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 149.4, 136.2, 133.2, 126.7, 124.4, 120.6, 120.4, 119.5, 117.9, 117.8, 111.8, 104.0, 85.1, 67.0, 49.9, 43.4, 24.4$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 358,0634; Masa encontrada: 358.0632.



**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-*N*-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*e*)**



Sólido blanco

$R_f = 0,5$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 212-216 °C

Rendimiento: 96%

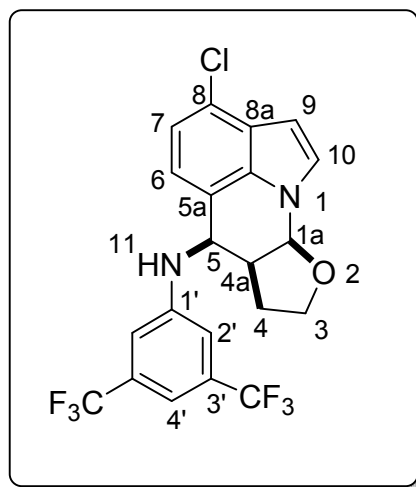
**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_8$ ), 7.31 (s, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ), 7.22 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{10}$ ), 7.15 (t ap,  $J = 7.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 6.99 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 6.62 (s, 2H;  $\text{H}_{2'}$ ), 6.57 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 5.33 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ), 4.49 (dd,  $J = 9.6$ , 5.0 Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ), 3.69 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_{11}$ ), 3.48 (q,  $J = 8.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ), 3.42 (td,  $J = 8.3$ , 5.5 Hz, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ), 2.39 (tt,  $J = 9.8$ , 5.0 Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ), 1.18-1.03 (m, 2H;  $\text{H}_4$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 148.5$ , 133.2, 133.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.7$  Hz), 126.8, 124.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272.7$  Hz), 124.2, 120.6, 120.6, 119.0, 117.8, 112.6-112.4 (m), 110.8 (septuplete,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 104.1, 85.1, 67.0, 49.8, 43.3, 24.5.

**$^{19}\text{F}$  RMN** (282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = -62.6$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 426,1161; Masa encontrada: 426.1152.

**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-*N*-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-cloro-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*f*)**



Sólido blanco

$R_f = 0,6$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 196-198 °C

Rendimiento: 97%

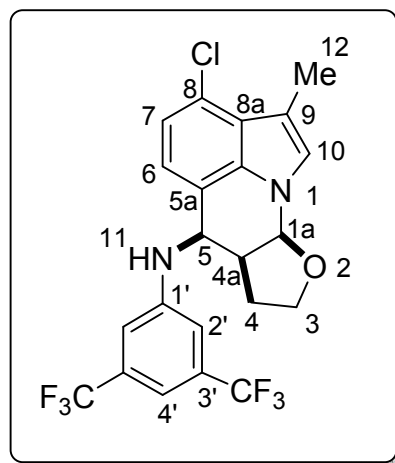
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 7.33$  (s, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ), 7.17 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 7.11 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_{10}$ ), 6.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 6.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 6.60 (s, 2H;  $\text{H}_2$ ), 5.23 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ), 4.37 (dd,  $J = 9.7, 4.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ), 3.54 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_{11}$ ), 3.46 (q,  $J = 8.3$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ), 3.37 (td,  $J = 9.3, 3.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ), 2.33 (ddt,  $J = 10.5, 8.6, 4.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ), 1.15-0.86 (m, 2H;  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 148.2, 133.6, 133.1$  (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.8$ ), 125.8, 125.5, 125.0, 124.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273.2$ ) 120.2, 118.7, 117.8, 112.6-112.4 (m), 111.1 (septuplete,  $J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 102.7, 85.2, 67.1, 49.5, 43.1, 24.3.

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = -62.6$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 460,0772; Masa encontrada: 460.0780.

**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-*N*-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-cloro-2-metil-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*g*)**



Sólido blanco

$R_f = 0,55$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 222-224 °C

Rendimiento: 95%

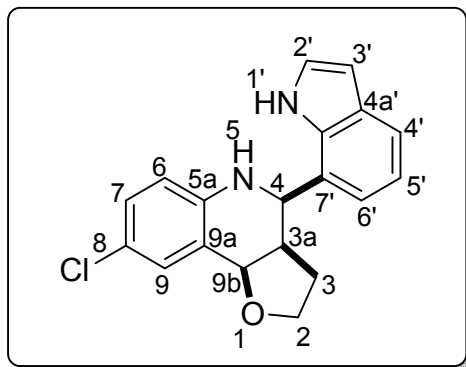
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 7.31$  (s, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ), 7.12 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 6.88 (s, 1H;  $\text{H}_{10}$ ), 6.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 6.58 (s, 2H;  $\text{H}_{2'}$ ), 5.24 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{1a}$ ), 4.34 (dd,  $J = 9.7, 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_5$ ), 3.52 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_{11}$ ), 3.51-3.34 (m, 2H;  $\text{H}_3$ ), 2.61 (s, 3H;  $\text{H}_{12}$ ), 2.33 (ddt,  $J = 10.4, 8.7, 5.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4a}$ ), 1.15-0.82 (m, 2H;  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 148.2, 134.6, 133.1$  (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.8$ ), 126.7, 124.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273.2$ ), 123.8, 123.3, 120.4, 118.7, 117.7, 114.2, 112.6-112.4 (m), 111.0 (septuplete,  $J_{\text{C-F}} = 3.9$ ), 85.0, 66.9, 49.4, 43.0, 24.4, 12.2.

$^{19}\text{F RMN}$  (282 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = -62.6$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 474,0928; Masa encontrada: 474.0929.

**(3a*R*\*,4*R*\*,9b*R*\*)-8-cloro-4-(1*H*-indol-7-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (7a)**



Sólido blanco

$R_f = 0,79$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 215-219 °C

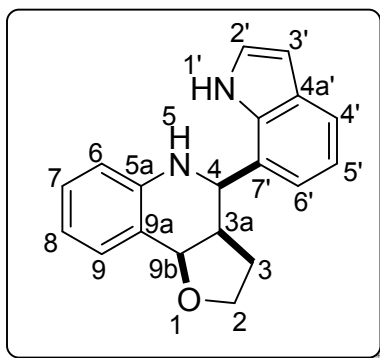
Rendimiento: 16%

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 11.08$  (s ancho, 1H;  $\text{H}_{1'}$ ), 7.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ), 7.24 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{2'}$ ), 7.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{6'}$ ), 7.04 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 6.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{5'}$ ), 6.91 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 6.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 6.35 (dd,  $J = 2.9, 1.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3'}$ ), 5.99 (sa, 1H;  $\text{H}_5$ ), 5.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{9b}$ ), 4.97 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H;  $\text{H}_4$ ), 3.53 (dt,  $J = 8.8, 3.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{2A}$ ), 3.47 (td,  $J = 8.4, 6, 9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{2B}$ ), 2.86 (tdd,  $J = 10.9, 7.9, 3.1$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3a}$ ), 1.98 – 1.78 (m, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ), 1.20 – 1.05 (m, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta = 145.1, 133.2, 128.9, 128.0, 127.6, 125.4, 125.2, 124.0, 120.6, 119.11, 119.0, 118.0, 116.9, 101.6, 74.7, 66.1, 52.0, 42.7, 25.8$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 324,1024; Masa encontrada: 324.1022.

**(3aR\*,4R\*,9bR\*)-4-(1H-indol-7-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina (7b)**



Sólido blanco

$R_f = 0,88$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusión: 142-146 °C

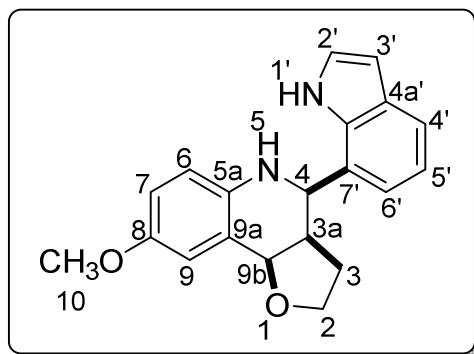
Rendimiento: 31%

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 8.31$  (s ancho, 1H;  $\text{H}_{1'}$ ), 7.70 – 7.63 (m, 2H;  $\text{H}_{9 \text{ y } 6'}$ ), 7.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{5'}$ ) 7.04 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 6.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ), 6.87 (td  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_8$ ), 6.69 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{2'}$ ), 6.57-6.54 (m, 1H;  $\text{H}_{3'}$ ), 6.26 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 5.16 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{9b}$ ), 4.33 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_4$ ), 3.72 (td ap,  $J = 8.4, 2.7$  Hz; 1H;  $\text{H}_{2A}$ ), 3.43 (ddd,  $J = 9.5, 7.9, 6.4$  Hz, 1H;  $\text{H}_{2B}$ ), 3.14 (s ancho, 1H;  $\text{H}_5$ ), 2.42 (tdd ap,  $J = 11.0, 7.9, 3.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3a}$ ), 1.92 (tt ap,  $J = 11.5, 9.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ), 1.07 – 0.96 (m, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 144.7, 134.2, 131.0, 129.6, 128.9, 125.1, 124.4, 124.1, 120.4, 120.3, 120.2, 120.0, 115.9, 102.6, 75.9, 67.2, 57.4, 46.4, 26.0$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 290,1414; Masa encontrada: 290.1410.

**(3a*R*\*,4*R*\*,9b*R*\*)-4-(1*H*-indol-7-il)-8-metoxi-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-*c*]quinolina (7c)**



Sólido blanco

$R_f = 0,9$  (hexano/dietil éter 2:1)

Punto de fusion: 208-210 °C

Rendimiento: 44%

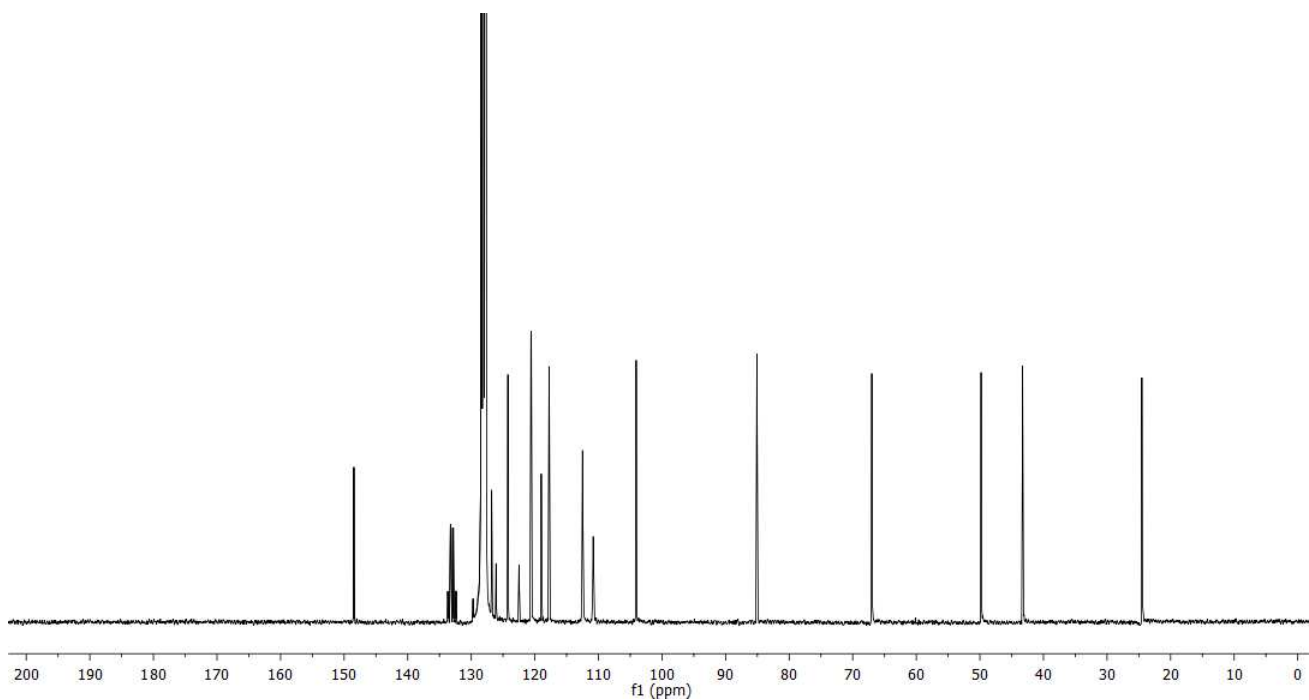
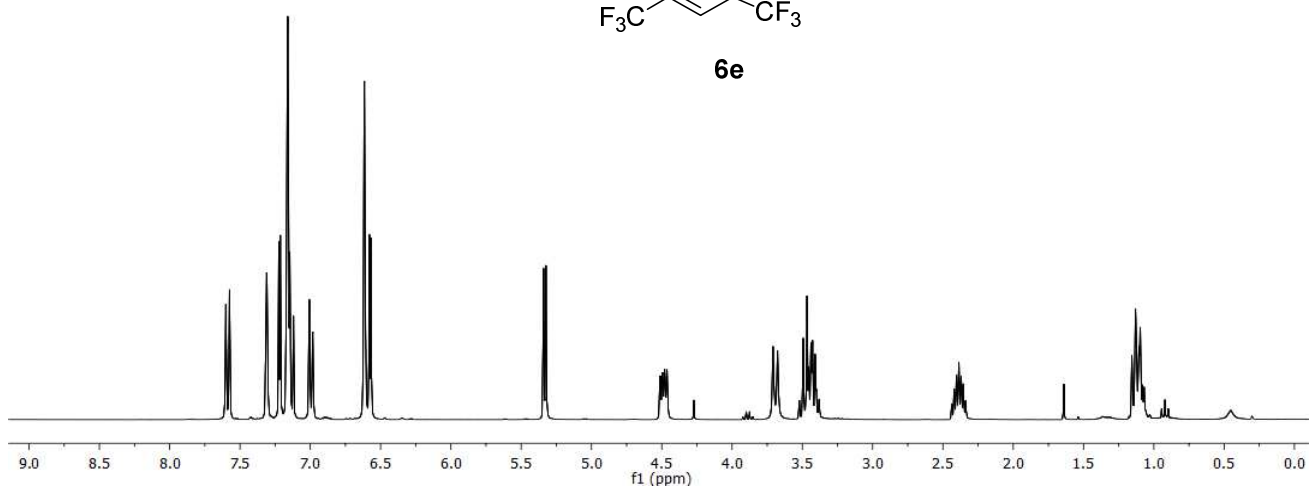
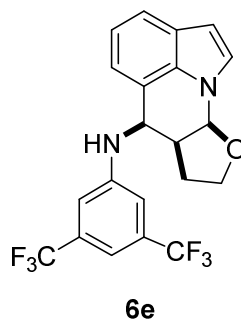
**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz, DMSO)  $\delta = 11.05$  (s, 1H;  $\text{H}_{1'}$ ), 7.37 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{4'}$ ), 7.25 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_{2'}$ ), 7.23 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{6'}$ ), 6.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H;  $\text{H}_{5'}$ ), 6.66 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 6.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_6$ ), 6.56 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_7$ ), 6.36 (dd,  $J = 3.0, 1.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_{3'}$ ), 5.40 (s ancho, 1H;  $\text{H}_5$ ), 5.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H;  $\text{H}_{9b}$ ), 4.89 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H;  $\text{H}_4$ ), 3.57 (s, 3H;  $\text{H}_{10}$ ), 3.54-3.39 (m, 2H;  $\text{H}_2$ ), 3.82-2.68 (m, 1H;  $\text{H}_{3a}$ ), 2.04-1.88 (m, 1H;  $\text{H}_{3B}$ ), 1.19-1.05 (m, 1H;  $\text{H}_{3A}$ ).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta = 151.8, 140.4, 133.3, 127.9, 126.1, 125.1, 123.1, 118.9, 118.9, 118.0, 116.4, 114.8, 113.8, 101.5, 75.5, 66.0, 55.3, 52.9, 43.3, 24.8$ .

**EMAR** (70 eV, IE): Masa calculada  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 320,1519; Masa encontrada: 320.1523.

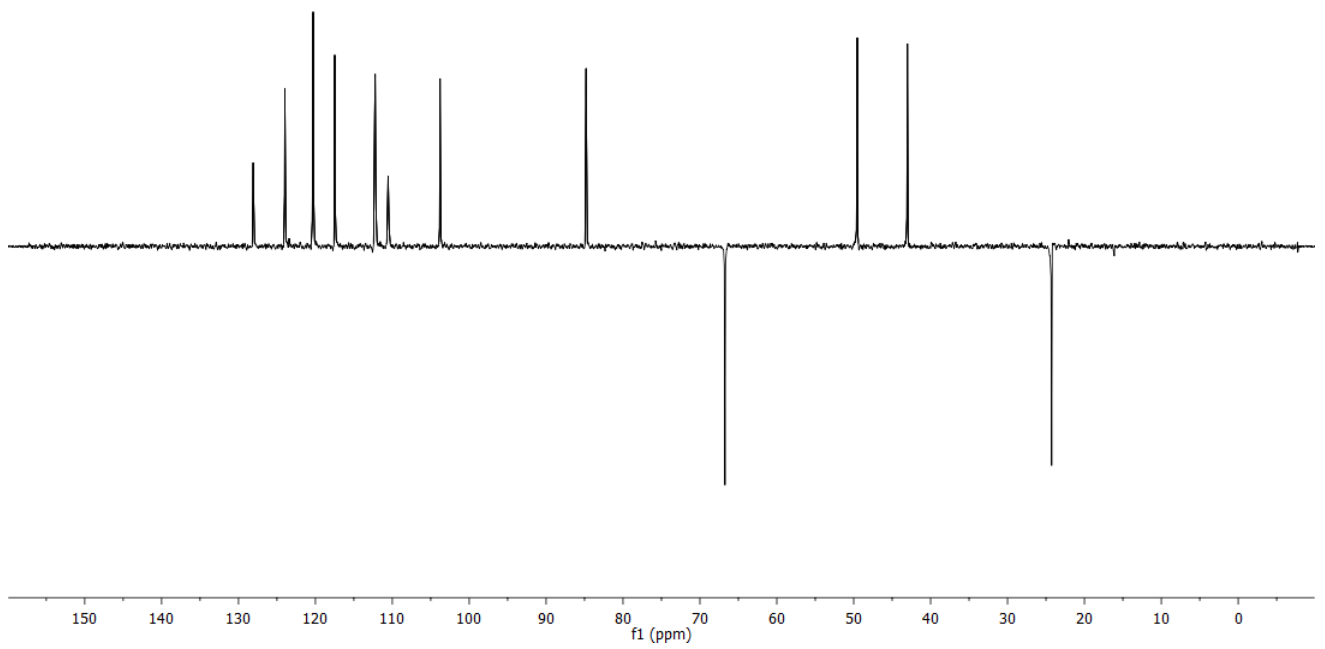
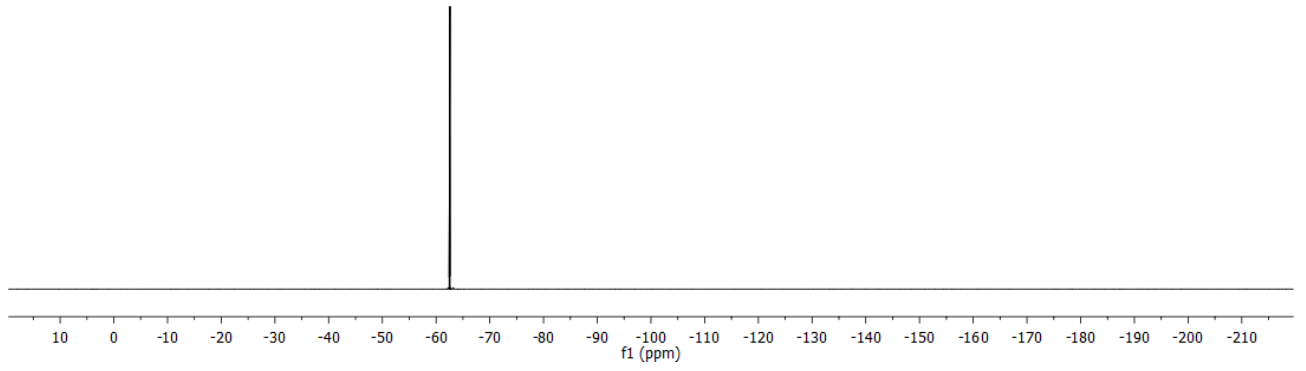
## **Espectros Representativos**

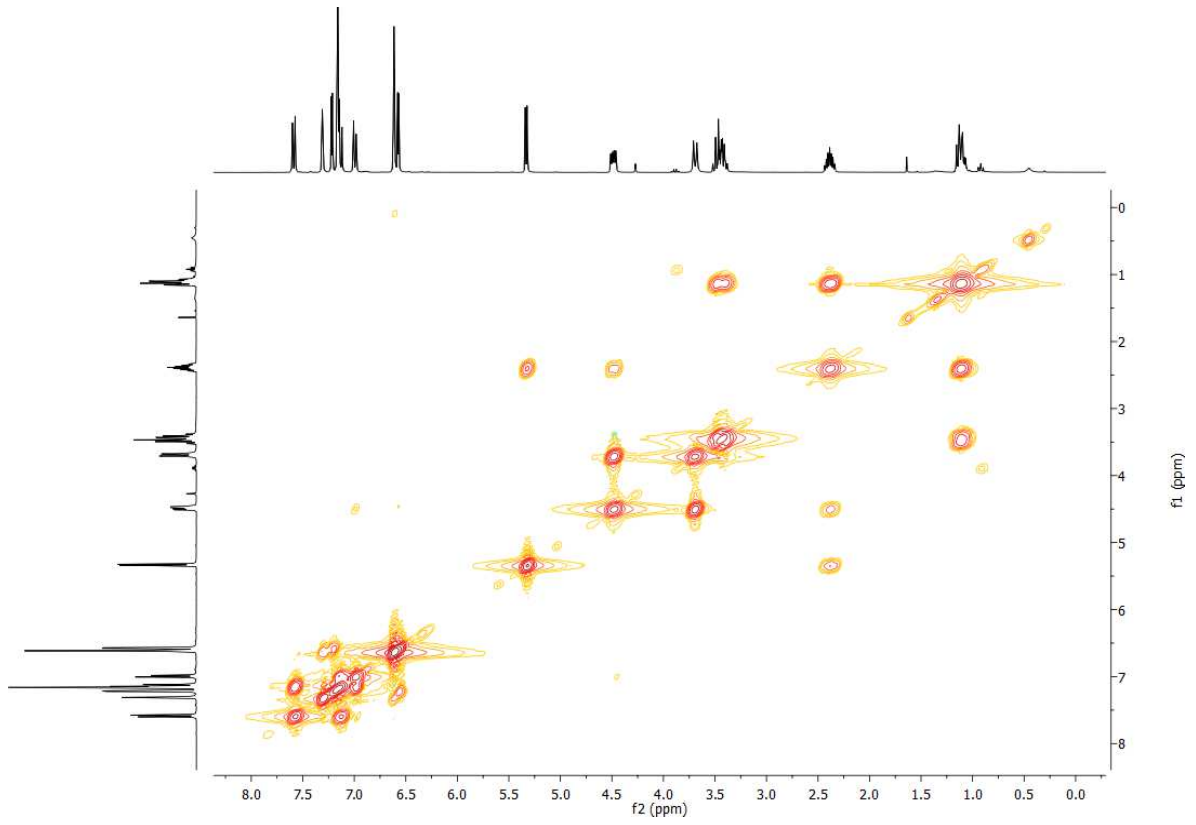
**(6*R*\*,6*aS*\*,9*aS*\*)-*N*-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-6*a*,7,8,9*a*-tetrahidro-6*H*-furo[2,3-*b*]pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-amina (6*e*)**



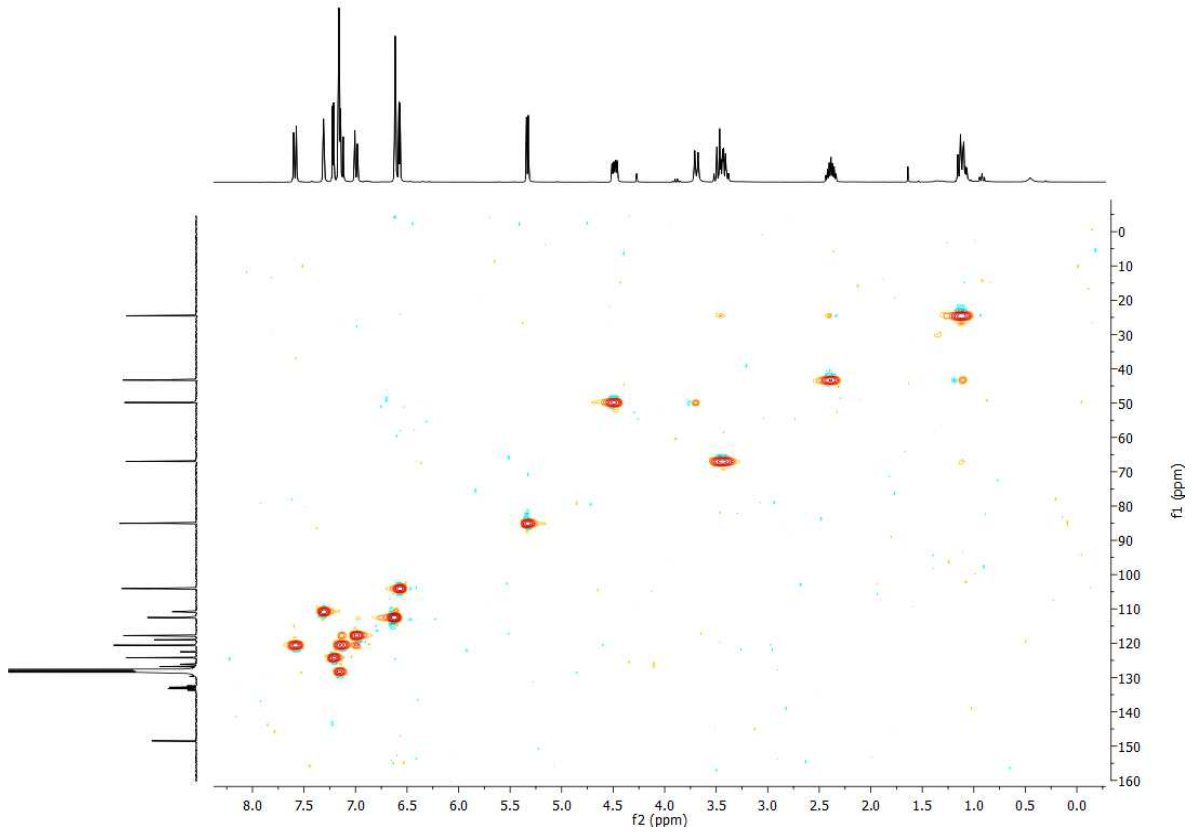


*Espectros Respresentativos*

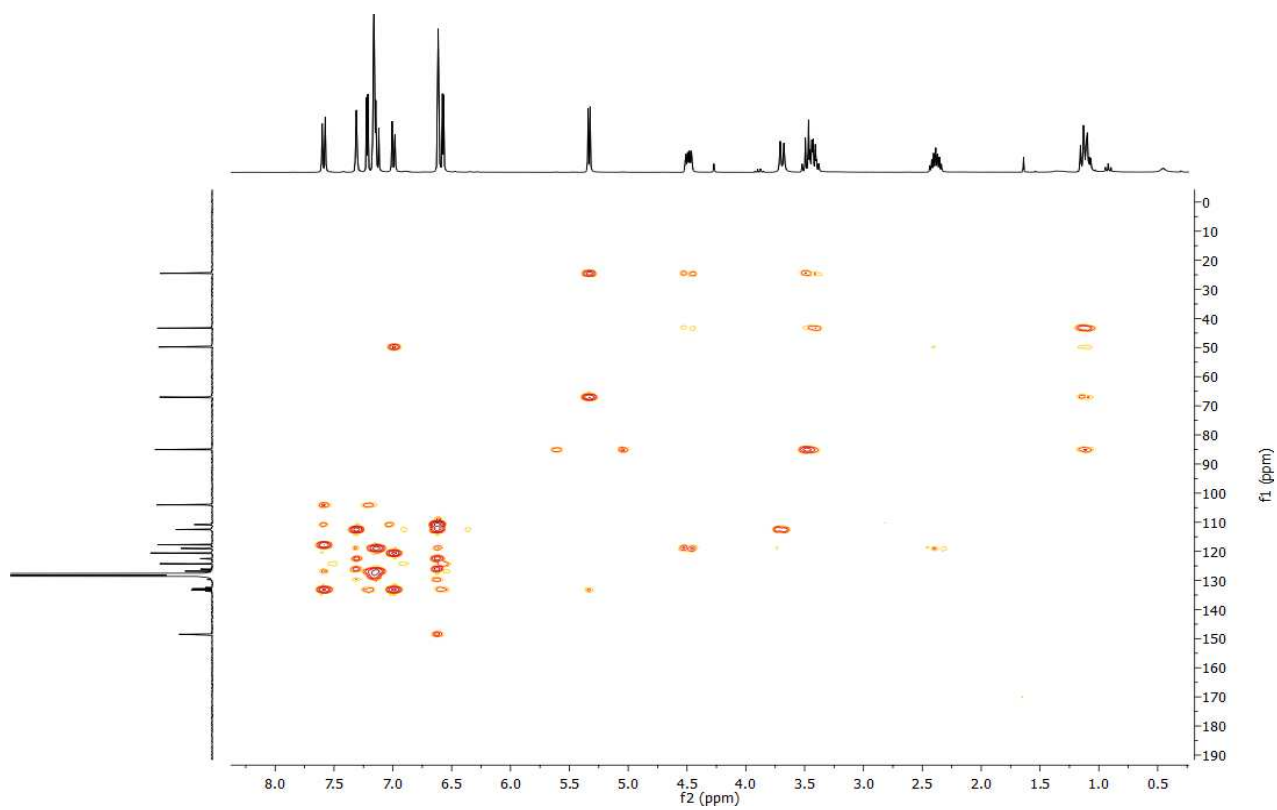




**COSY 6e**

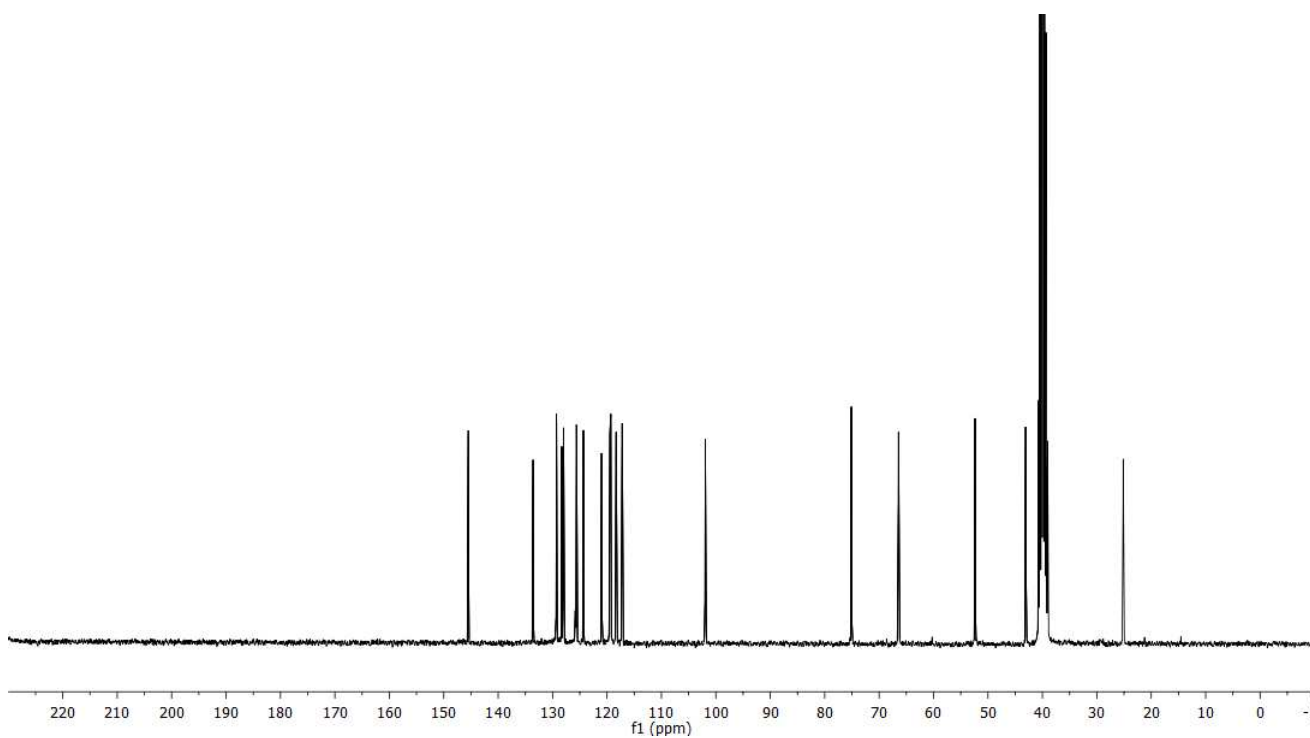
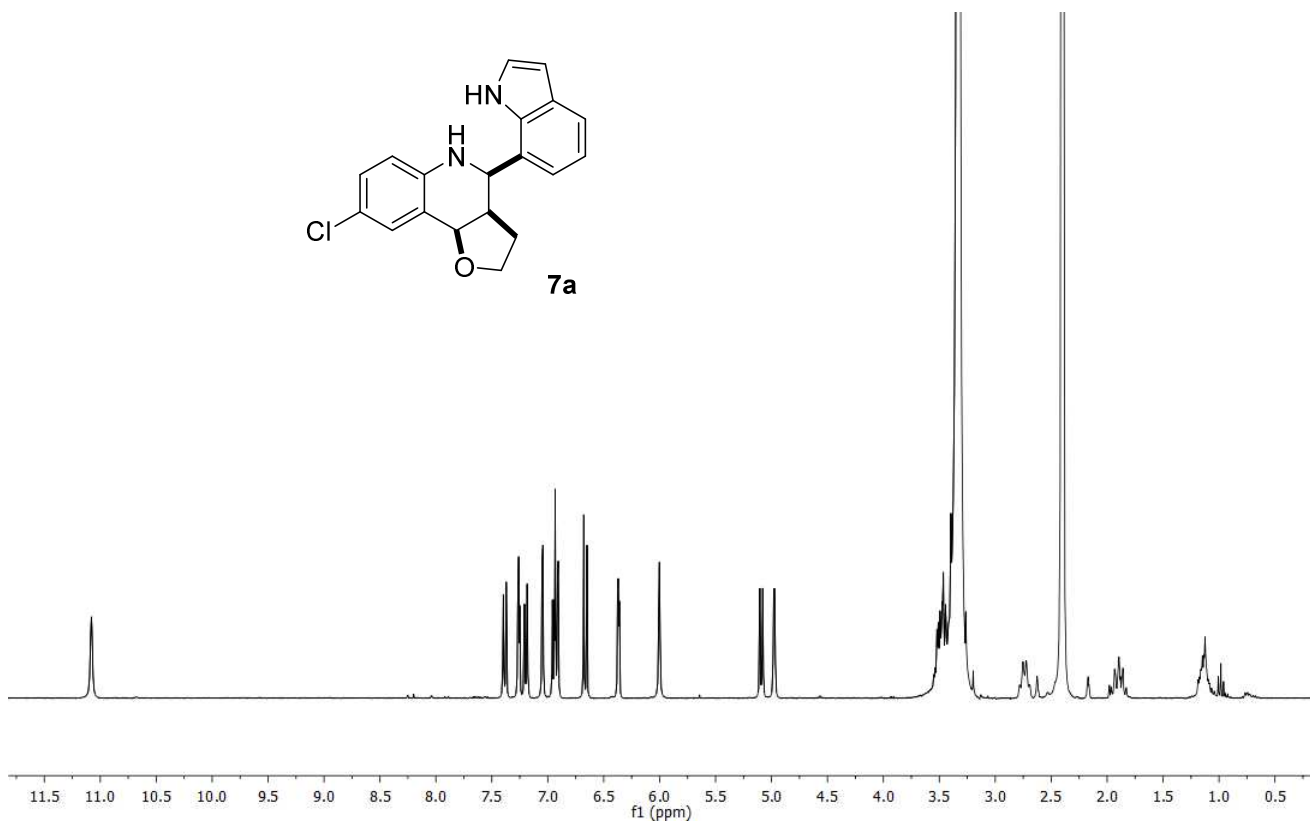
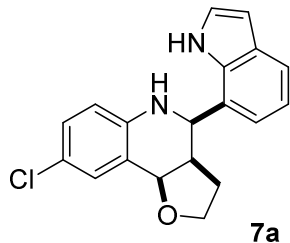


**HSQC 6e**

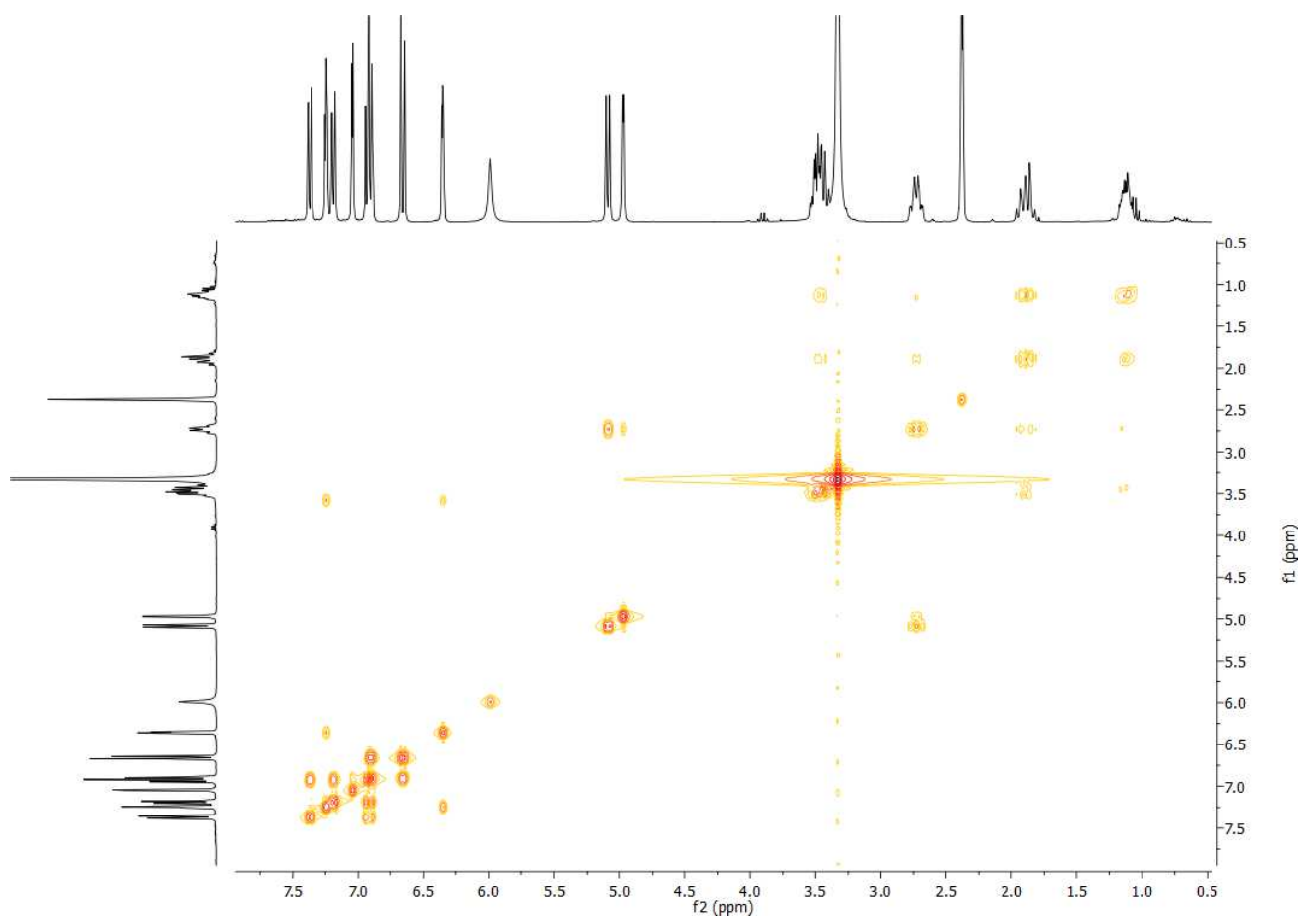
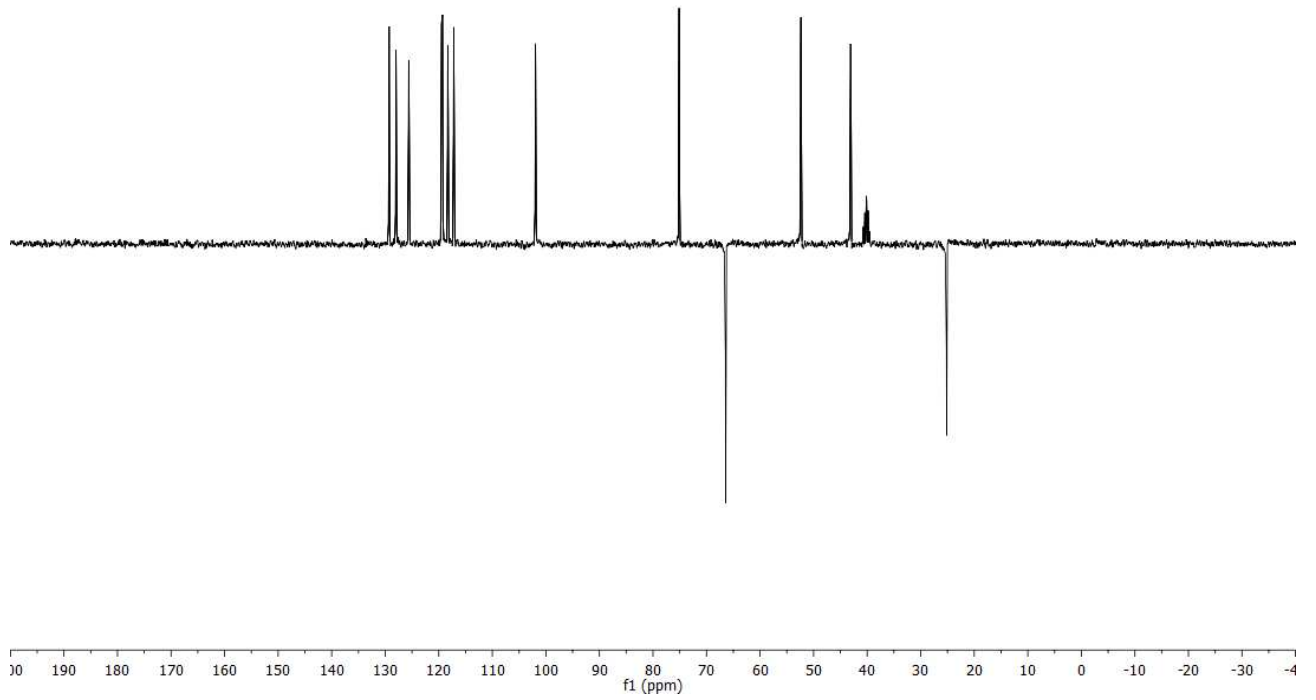


HMBC 6e

**(3aR\*,4R\*,9bR\*)-8-cloro-4-(1H-indol-7-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidrofuro[3,2-c]quinolina (7a)**

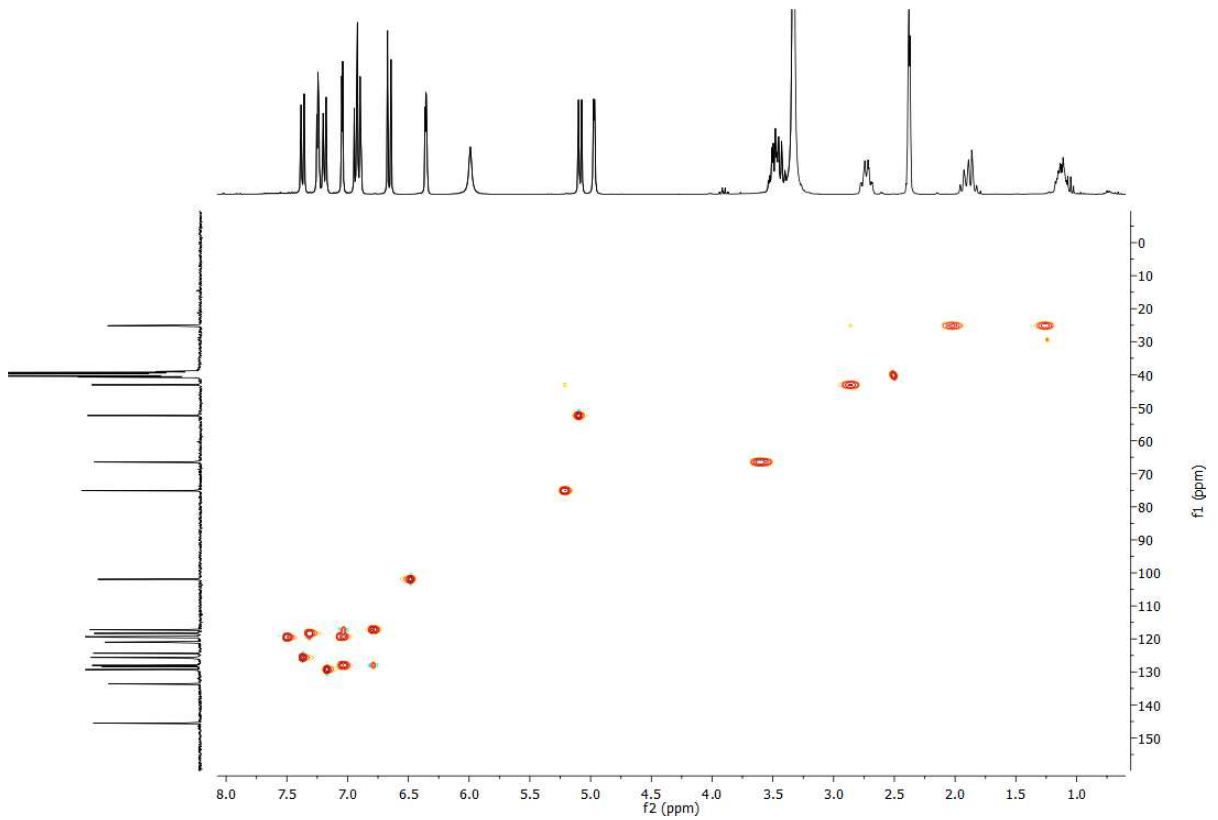


*Espectros Respresentativos*

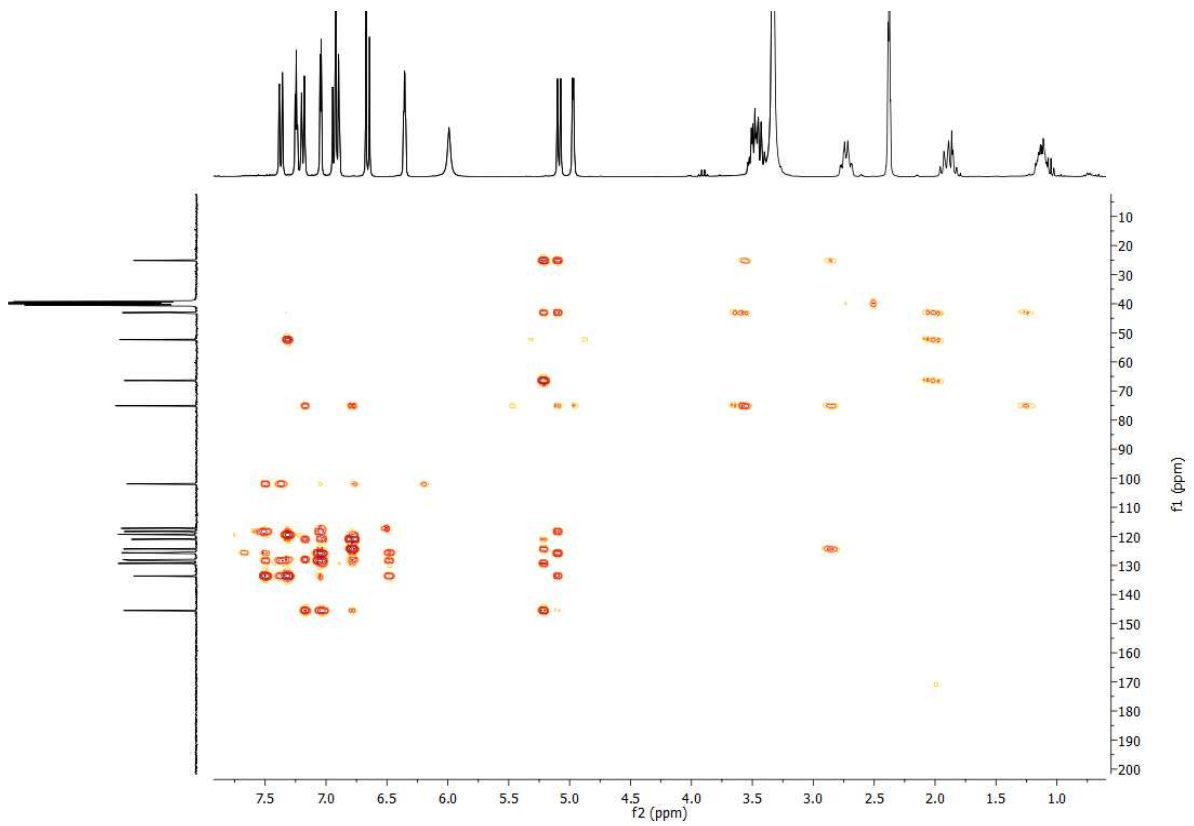


COSY 7a

*Espectros Respresentativos*



HSQC 7a



HSMB 7a

