



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**SÍNTESIS DEL SISTEMA DE ANILLOS AB-DE DE LOS ALCALOIDES
ALSTOSCHOLARINA Y OBTENCIÓN DE DIHIDROPIRROLES A PARTIR DE
ADUCTOS DE UGI**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. LUIS ANGEL POLINDARA GARCIA



TUTOR: DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ AÑO: 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo doctoral se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, bajo la dirección del Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ y con el apoyo financiero del CONACYT Proyecto: 167092 y la beca doctoral otorgada con registro N° 223857. Parte de este trabajo fue presentado en el 44 Congreso Mexicano de Química, en la 6ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, en el congreso de Química de la UNAM denominado QUIMIUNAM 2011.

Como resultado de este trabajo se publicaron dos artículos, los cuales fueron:

“Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. Synthesis of the AB-DE Rings System Present in the Alstoscholarine Alkaloids. *Synthesis*, 2012, 7, 1051-1056”

“Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. Two-step Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles via a 5-endo Cycloisomerization of Ugi 4-CR/Propargyl Adducts. *Org. Lett.* 2012, 14, 5408-5411”

DEDICATORIAS

A toda mi familia, en especial a mi madre Blanca Flor, mi esposa Luz Angela y mis hijos Sofía y Julián.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de la manera más atenta a mi asesor, el Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA G, por haberme dado la valiosa oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, además de su gran apoyo académico y personal.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, a todo el personal académico y administrativo del Instituto de Química. En especial a los técnicos académicos: Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Javier Pérez, Luis Velasco, Simón Ortega, Alfredo Toscano y Rocio Patiño.

Al Posgrado de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM. En especial a Josefina Tenopala.

Agradezco de manera especial al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante la realización de este trabajo (223857).

Agradezco al comité tutelar conformado por los doctores Héctor García-Ortega (UNAM) y Eduardo González Zamora (UAM-Ixtapalapa) por sus valiosos aportes durante el desarrollo del presente trabajo.

A cada uno de los miembros de honorable jurado conformado por el Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff. (Presidente), Dr. Erick Cuevas Yáñez, Dr. Alejandro Cordero Vargas, Dr. Marcos Hernández Rodríguez y el Dr. José G. Penieres Carrillo por sus acertadas sugerencias.

A todos mis amigos que me acompañaron en esta gran travesía. GRACIAS ;

ÍNDICE

Abreviaturas.....	1
Resumen.....	3
Abstract.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. PRIMERA PARTE: SÍNTESIS DEL SISTEMA DE ANILLOS AB-DE DE LOS ALCALOIDES ALSTOSCHOLARINAS.....	8
2.1 ANTECEDENTES.....	9
2.1.1 ALCALOIDES INDÓLICOS MONOTERPÉNICOS.....	9
2.1.2 <i>ALSTONIA SCHOLARIS</i>	11
2.1.3 SISTEMAS 5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZÍNICOS.....	16
2.1.4 ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA: REACCIÓN CLAVE EN LA SÍNTESIS DE <i>O</i> -ALQUINILANILINAS.....	20
2.1.5 SÍNTESIS DE INDOLES 2-SUSTITUIDOS: CICLACIÓN DE DERIVADOS <i>O</i> -ALQUINILANILINAS.....	24
2.1.5.1 CICLACIÓN DE <i>O</i> -ALQUINILANILINAS MEDIADAS POR BASES FUERTES.....	25
2.1.5.2 CICLACIÓN DE <i>O</i> -ALQUINILANILINAS MEDIADAS POR METALES: SÍNTESIS DE INDOLES DE CASTRO.....	30
2.1.5.3 PROCESOS DE CICLACIÓN MEDIADOS POR PALADIO.....	35
2.1.5.4 REACCIÓN DE AMINOPALADACIÓN/ELIMINACIÓN REDUCTIVA: SÍNTESIS DE INDOLES 2,3- DISUSTITUIDOS.....	37
2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	40
2.3 OBJETIVOS.....	41
2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	42
2.4.1 PRIMERA APROXIMACIÓN.....	42
2.4.2 SEGUNDA APROXIMACIÓN.....	43
2.4.2.1 SÍNTESIS DEL REACTIVO DE BESTMANN-OHIRA.....	45
2.4.3 ENSAYOS DE CICLACIÓN DE LA <i>O</i> -ALQUINILANILINA <i>N</i> - TRIFLUOROACETILADA.....	56

2.4.4 ENSAYOS DE ALQUILACIÓN EN C-3 DEL INDOL 2-SUSTITUIDO 28 CON DIAZOACETATO DE ETILO Y HALOGENUROS DE ALQUILO.....	62
2.4.5 ENSAYOS DE ALQUILACIÓN EN C-3 DEL INDOL 2-SUSTITUIDO 28 CON DIAZOMALONATO DE DIETILO.....	65
2.4.6 SÍNTESIS DE INDOLES 2,3-DISUSTITUIDOS: REACCIÓN DE AMINOPALADACION-ELIMINACIÓN REDUCTIVA.....	70
2.4.7 APROXIMACIÓN RADICALARIA HACIA LA OBTENCIÓN DEL SISTEMA CETÓNICO BÁSICO DE ALTOSCHOLARINA.....	73
2.5 CONCLUSIONES.....	83
3. SEGUNDA PARTE: OBTENCIÓN DE DIHIDROPIRROLES A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI.....	85
3.1 ANTECEDENTES.....	86
3.1.1 GENERALIDADES DE LOS DIHIDROPIRROLES.....	86
3.1.2 METODOLOGÍAS SINTÉTICAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE 2,3-DIHIDROPIRROLES (2-PIRROLINA).....	88
3.1.3 ALENAMIDAS: ESTRUCTURA Y PROPIEDADES.....	99
3.1.4 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LAS ALENAMIDAS.....	102
3.1.5 REACCIONES DE LAS ALENAMIDAS.....	104
3.1.6 REACCIONES DE MULTICOMPONENTES: REACCIÓN DE UGI.....	111
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	118
3.3 OBJETIVOS.....	120
3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	121
3.5 CONCLUSIONES.....	135
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	136
4.1 METODOLOGÍA GENERAL.....	136
4.2 PRIMERA PARTE: PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	137
4.3 SEGUNDA PARTE: PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	153
5. ANEXO.....	171
6. PUBLICACIONES OBTENIDAS.....	179

ABREVIATURAS

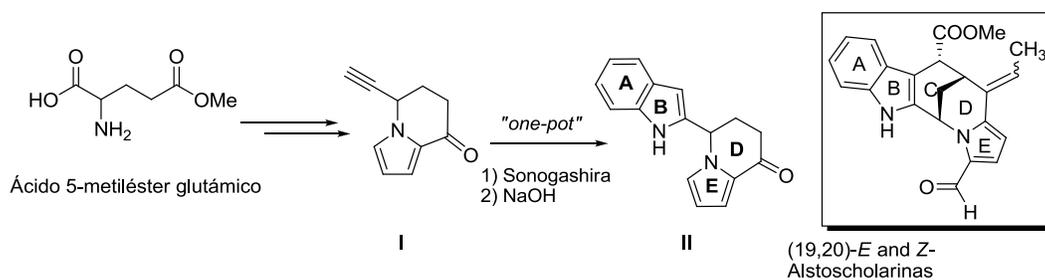
Abreviación	Nombre Químico
Ac	Acetilo
acac	Acetilacetato
AIBN	Azaisobutironitrilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
CCF	Cromatografía en columna flash
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CHDA	(+/-)-1,2- <i>trans</i> -diaminociclohexano
Cp	Ciclopentadienilo
CSA	Ácido canforsulfónico
COSY	Experimento de correlación ¹ H- ¹ H (Correlation Spectroscopy)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	Dibencilidenacetona
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
2,5-diMeO-THF	2,5-Dimetoxitetrahidrofurano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DLP	Peróxido de lauroilo
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
EPR	Resonancia paramagnética electrónica (Electron Paramagnetic Resonance)
Et₂O	Eter etílico
FAB	Bombardeo con átomos acelerados (Fast-Atom Bombardment)
HMBC	Correlación Heteronuclear de múltiples enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

HMPA	Hexametilfosforamida
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (Heteronuclear Single Quantum Coherence)
Hz	Hertz
IBX	Ácido 2-yodoxibenzóico
IE	Impacto electrónico
IR	Espectrofotometria de Infrarojo
JhonPhos	(2-Bifenil)di- <i>tert</i> -butilfosfina
LAH	Hidruro doble de litio y aluminio
2,6-Lutidina	2,6-Dimetilpiridina
MeOH	Metanol
Ms	Metanosulfonilo
MW	Microondas
NMP	N-metilpirrolidona
Phth	Ftaloilo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
Phen	Fenantrolina
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
THP	Tetrahidropirano
TMS	Trimetilsilano
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo
ttmpp	Tris-(2,4,6)-trimetoxifenilfosfina
Xht	Xantato

RESUMEN

El presente trabajo se divide en dos capítulos independientes: En la primera parte se describe la “**Síntesis del sistema de anillos AB-DE presente en los alcaloides de alstoscholarina**” y en la segunda, la “**Obtención de dihidropirroles a partir de aductos de Ugi**”.

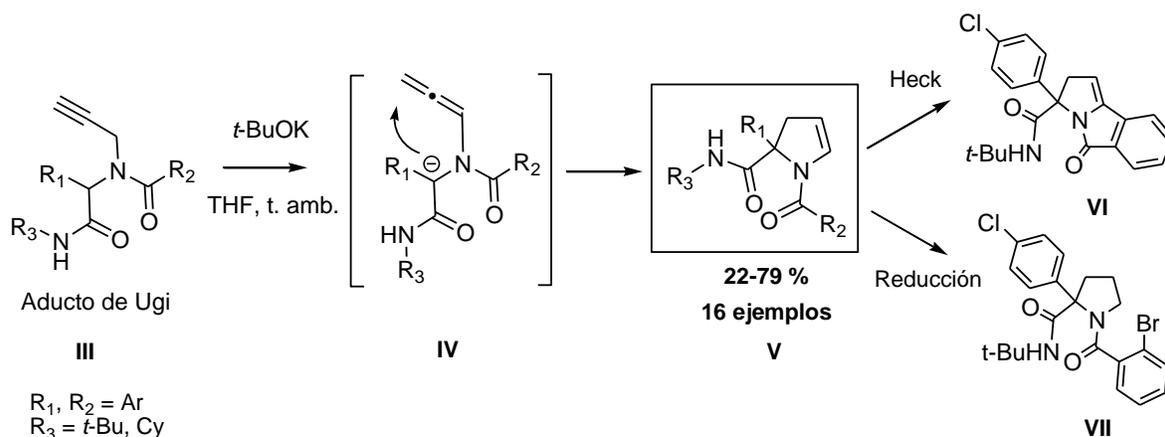
En el primer capítulo, se describe una metodología sintética para la construcción del sistema de anillos AB-DE, presente en los alcaloides de alstoscholarinas a partir del 5-metiléster del ácido glutámico. Esta secuencia sintética de 6 pasos y libre de grupos protectores, incluyó: la síntesis de un sistema pirrólico usando un protocolo de Clauson-Kass, la reducción del tioéster al aldehído correspondiente y la subsecuente homologación de Bestmann-Ohira, para generar un alquino terminal. Posteriormente, la acilación intramolecular dio lugar a la formación del sistema alquinilindolizidínico (**I**) (anillos D-E), el cual fue finalmente convertido en el sistema indólico 2-sustituido (**II**) (anillos AB-DE) en un proceso “*one-pot*”, que incluyó un acoplamiento cruzado de Sonogashira y una ciclación mediada por NaOH (Esquema A). También se exploraron otras alternativas tales como el uso de las *o*-alquinil-*N*-trifluoroacetamidas y un proceso radicalario a base de xantatos para construir el mismo sistema de anillos.



Esquema A. Síntesis del sistema de anillos AB-DE (**II**) presente en los alcaloides alstoscholarinas.

En la segunda parte, se desarrolló una metodología práctica y novedosa para la síntesis de 2,3-dihidropirroles (**V**) vía una cicloisomerización mediada por *t*-BuOK de aductos de Ugi (**III**) derivados de propargilamina. El proceso descrito en el presente trabajo cumple con varios de los requisitos de una síntesis ideal: (1) se puede obtener una amplia diversidad

estructural de los 2,3-dihidropirroles en sólo dos etapas sintéticas, partiendo de materiales de fácil acceso, (2) la economía atómica es casi perfecta, solo se pierde una molécula de H₂O durante todo el proceso; (3) se emplean reactivos comercialmente disponibles; (4) la reacción puede ser escalada, se demostró que es posible obtener un dihidropirrol sin utilizar ninguna columna cromatográfica, en escalas mayores a 0.7 g y, (5) esta metodología puede ser usada para construir librerías de compuestos en programas de química medicinal, o los 2,3-dihidropirroles pueden servir como intermediarios en la síntesis de moléculas más complejas. Se lograron obtener 16 ejemplos con rendimientos de 22-79 %. Uno de los 2,3-dihidropirroles fue transformado en el sistema pirrolo[2,1-a]isoindolona (**VI**) a través de una reacción de Heck, y otro fue reducido a la correspondiente 2-arylprolinamida (**VII**) para mostrar la utilidad de estas moléculas. Mecanísticamente, el protocolo incluye la formación de un grupo funcional alenamida (**IV**) y una cicloisomerización *5-endo* que ocurre *in situ* con alta regioselectividad en el C- γ de la alenamida, ambos procesos mediados por el *t*-BuOK (Esquema B).

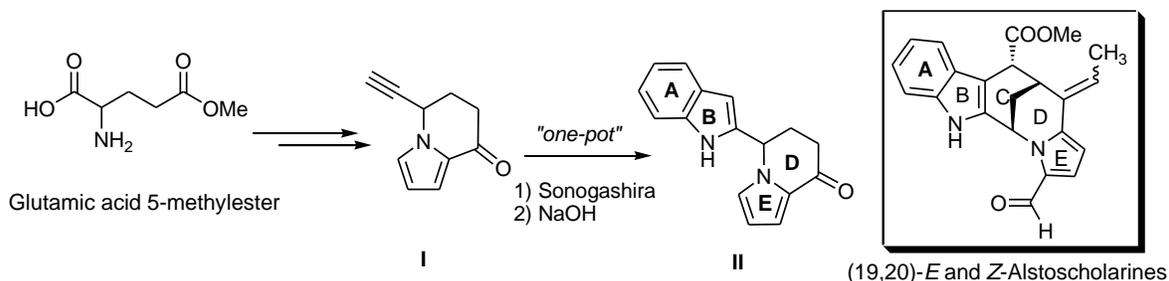


Esquema B. Síntesis de 2,3-dihidropirroles (**V**) a partir de aductos de Ugi de tipo propargílicos (**III**).

ABSTRACT

This dissertation was divided into two independent parts: The first part describes the “**Synthesis of the AB-DE-ring system present in the alstoscholarine alkaloids**” and the second one the “**Synthesis of dihydropyrroles from Ugi adducts**”.

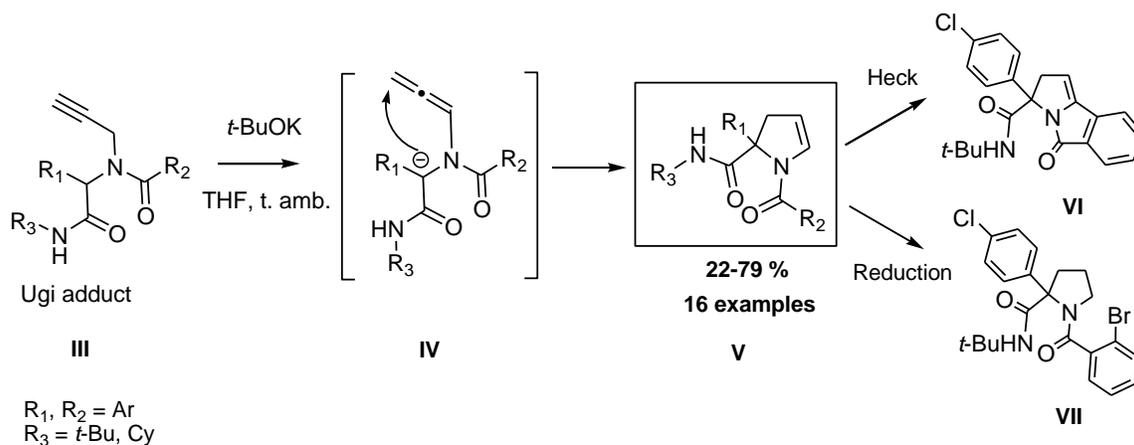
In chapter one, a synthetic methodology for the construction of the AB-DE ring system present in the alstoscholarine alkaloids, from glutamic acid 5-methylester is described. This protecting group-free, six-step synthetic sequence included: construction of the pyrrole system using a Clauson-Kass protocol; reduction of the thioester to the corresponding aldehyde, and a subsequent Bestmann-Ohira homologation to provide a terminal alkyne. The subsequent intramolecular acylation lead to the formation of the alkynylindolizidine ring system I (ring D-E), which was finally transformed into the 2-substituted indole system II (ring AB-DE) in a "one-pot" process that included a Sonogashira cross-coupling and a NaOH-mediated cyclization (Scheme A). Alternative approaches such as the use of *o*-alkynyl-*N*-trifluoroacetamides and a xanthate-based radical process were also explored to the construction of the same fused ring system.



Scheme A. Synthesis of the AB-DE-ring system (**II**) present in the alstoscholarine alkaloids.

In the second part, a novel and practical methodology for the synthesis of 2,3-dihydropyrroles (**V**) via a *t*-BuOK-mediated cycloisomerization of Ugi-adducts (**III**) derived from propargyl amine was developed. The process described herein meets several requirements of the ideal synthesis: (1) a broad structural diversity of 2,3-dihydropyrroles can be achieved in only two synthetic steps from readily available starting materials; (2) atom economy is almost perfect, only a molecule of H₂O is lost in the whole protocol, (3) reagents used are commercially available; (4) the reaction can be scaled-up, we have shown

that the dihydropyrrole core can be obtained without the use of any column chromatography, in scale-up to 0.7 g, and (5) this methodology might be used to construct libraries of this family of compounds in medicinal chemistry programs, or the dihydropyrroles might be used as intermediates in the synthesis of more complex molecules. Sixteen compounds were obtained with this methodology in 22-79 % yields. In order to demonstrate the applicability of these compounds, a selected dihydropyrrole was transformed into a pyrrolo[2,1-a]isoindolone (**VI**) system using a Heck reaction and another one was reduced to the corresponding 2-arylprolinamide (**VII**) derivative. Mechanistically, the protocol includes the formation of an allenamide functional group (**IV**) and a 5-*endo* cycloisomerization that occurs “*in situ*” in a highly regioselective manner at the allenamide C- γ , both processes mediated by the *t*-BuOK (Scheme B).



Scheme B. Synthesis of 2,3-dihydropyrroles (**V**) from Ugi-adducts derived from propargylamine (**III**).

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente uno de los principales objetivos de la síntesis orgánica es el diseño de metodologías que permitan obtener diversos arreglos estructurales a partir de materiales de partida de fácil acceso. En su diseño se debe tener en cuenta una serie de conceptos que permita alcanzar una síntesis ideal, como por ejemplo: alta economía atómica, alta economía óxido-reducción, evitar el uso de grupos protectores, facilidad de purificación y la posibilidad de que el proceso sea escalado, entre otras. Debido a la complejidad de muchas moléculas de origen natural, la aplicación de estos conceptos ha sido muy limitada, aunque día a día más científicos están diseñando nuevos procesos que cumplan con gran parte de estos requisitos. Esto ha cambiado de manera dramática la visión de la síntesis orgánica, permitiendo que esta rama de la química genere soluciones a problemas reales. Los aminoácidos son uno de los bloques constructores fundamentales en el desarrollo de la vida, además de ser materias primas de fácil acceso. Estas moléculas poseen características importantes desde el punto de vista sintético, ya que poseen un ácido carboxílico y un grupo amino, los cuales pueden ser transformados en nuevos grupos funcionales. Diferentes aminoácidos se han utilizado como materiales de partida en un gran número de síntesis de productos naturales. En la primera parte del presente trabajo se reporta la construcción de los anillos AB-DE presentes en los alcaloides indólicos monoterpénicos alstoscholarina a partir del éster metílico del ácido glutámico (comercialmente disponible) y empleando una secuencia sintética de 6 pasos, caracterizada por la ausencia de grupo protectores.

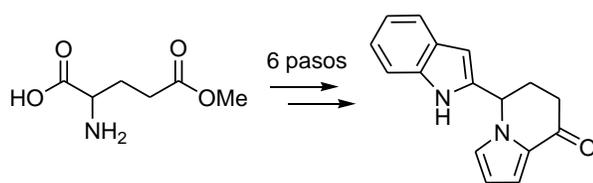
Por otra parte, las reacciones de multicomponentes son procesos que se caracterizan por cumplir con gran parte de los requisitos de una síntesis ideal, ya que tienen una alta economía atómica, simplicidad en los procesos y reducción al mínimo de subproductos. Una de las transformaciones más estudiadas en esta área es la reacción de Ugi, la cual genera un sistema de tipo peptídico a partir de materiales de fácil acceso en un solo paso.

De esta manera, en la segunda parte de este trabajo se reporta la síntesis de 2,3-dihidropirroles a partir de un aducto de Ugi seguida por un proceso intramolecular de isomerización de una alenamida. Esta metodología se caracterizó por tener una alta economía atómica, así como una destacada diversidad estructural.

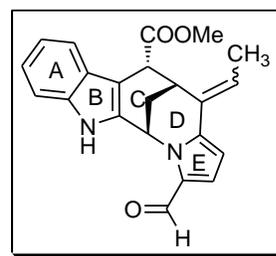
2. PRIMERA PARTE

SÍNTESIS DEL SISTEMA DE ANILLOS AB-DE DE LOS ALCALOIDES ALSTOSCHOLARINA

En la primera parte de este trabajo se desarrolló la síntesis de los sistemas de anillos AB-DE presente en los alcaloides alstoscholarinas a partir del ácido 5-metiléster glutámico (comercialmente disponible), además de la exploración de otras rutas sintéticas relacionadas con dicho núcleo.



Ácido 5-metiléster glutámico



(19, 20)-*E* y *Z*-Alstoscholarinas

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1. ALCALOIDES INDÓLICOS MONOTERPÉNICOS

Los alcaloides indólicos monoterpénicos conforman un grupo de más de 2000 compuestos de origen natural que poseen una gran diversidad estructural (Figura 1).¹

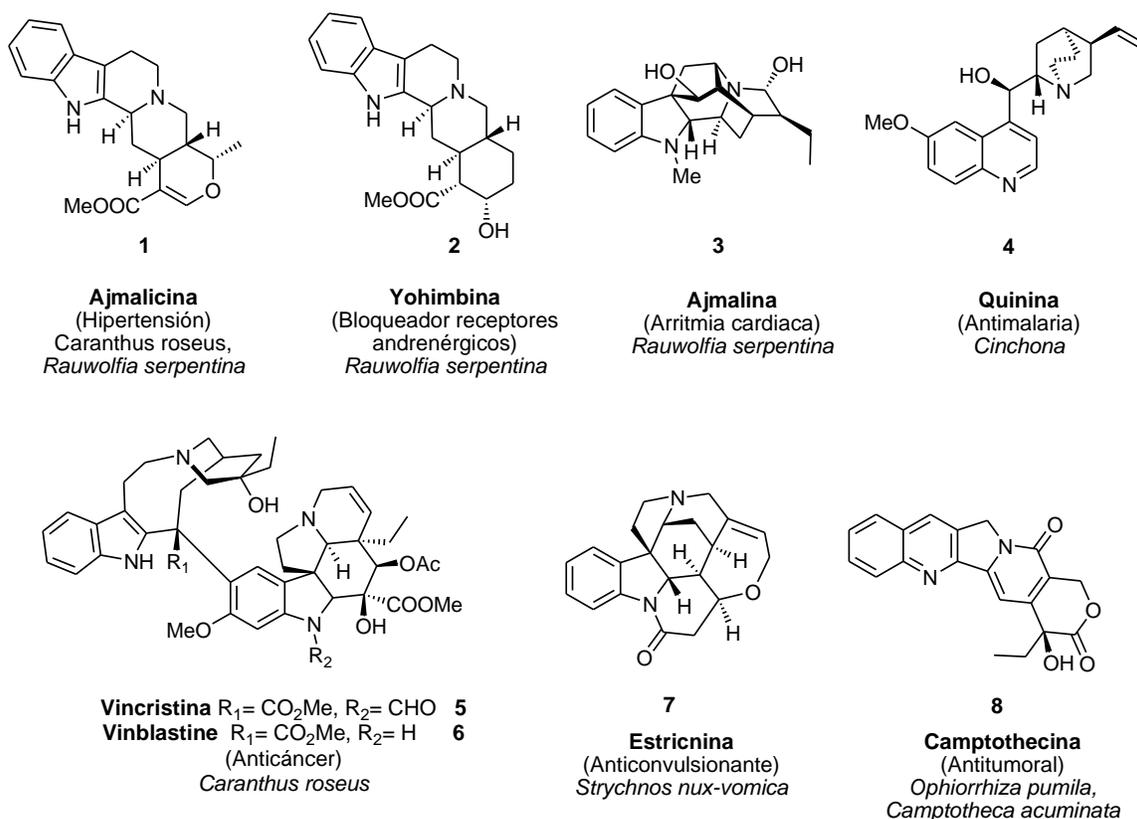
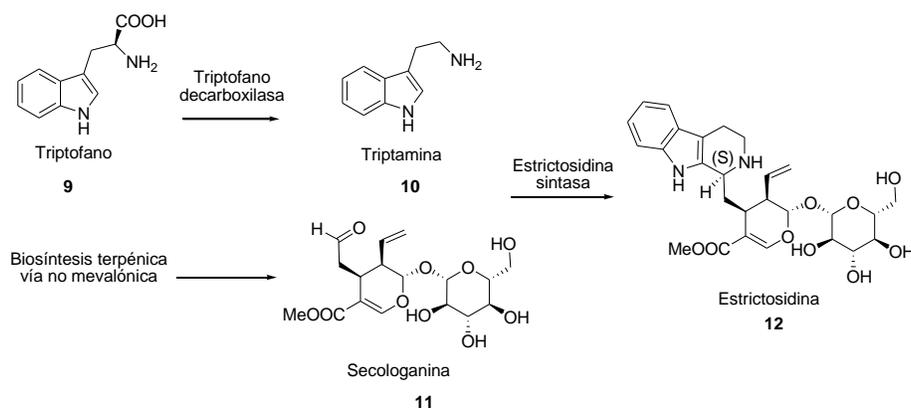


Figura 1. Ejemplos representativos de alcaloides indólicos monoterpénicos y sus respectivas actividades biológicas.

¹ (a) Cai, X-H.; Tan, Q-G.; Liu, Y-P.; Feng, T.; Du, Z-Z.; Li, W-Q.; Luo, X-D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 577; (b) Cai, X-H.; Bao, M-F.; Zhang, Y.; Zeng, C-X.; Liu, Y-P.; Luo, X-D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3568; (c) Kam, T-S.; Choo, Y-M. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 603; (d) Koyama, K.; Hirasawa, Y.; Nugroho, A. E.; Hosoya, T.; Hoe, T. C.; Chan, K-L.; Morita, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4188; (e) Hirasawa, Y.; Arai, H.; Zaima, K.; Oktarina, R.; Rahman, A.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Idrayanto, G.; Zaini, N. C.; Morita, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 304; (f) Wang, F.; Ren, F-C.; Liu, J-K. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 650; (g) Feng, T.; Li, Y.; Cai, X-H.; Gong, X.; Liu, Y-P.; Zhang, R-T.; Zhang, X-Y.; Tan, Q-G.; Luo, X-D. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1836; (h) Feng, T.; Cai, X-D.; Zhao, P-J.; Du, Z-Z.; Li, W-Q.; Luo, X-D. *Planta Med.* **2009**, *75*, 1537; (i) Tan, S-J.; Choo, Y-M.; Thomas, N. F.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T-S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7799.

Muchos de estos alcaloides han demostrado tener importante actividad biológica, como es el caso de la ajmalicina **1** y la ajmalina **3**, las cuales presentan propiedades antihipertensivas. Es importante resaltar que la vinblastina **5**, vincristina **6** y la camptothecina **8** conforman un grupo de potentes agentes citotóxicos que aún están siendo investigados, además de las ampliamente conocidas quinina **4** y estricnina **7**, las cuales muestran propiedades antimaláricas y anticonvulsivas, respectivamente (Figura 1).²

La biosíntesis de los alcaloides indólicos monoterpénicos ha sido ampliamente estudiada y es conocido que este tipo de compuestos se forman a partir del triptófano **9**, el cual es previamente descarboxilado hasta la triptamina **10** a través de la enzima triptófano descarboxilasa. La condensación entre la triptamina **10** y el iridoide monoterpénico secogolanina **11** genera la estrectosidina **12**, que a su vez sirve como plataforma para generar un gran número de derivados con diferentes arreglos estructurales. Cabe resaltar que todos los alcaloides de este tipo son generados a partir de esta ruta biogénica.³ Por lo general, estas moléculas poseen 19 ó 18 átomos de carbono en su núcleo (Esquema 1).



Esquema 1. Primer paso en la biosíntesis de los alcaloides indólicos monoterpénicos.

² (a) Shang, J-H.; Cai, X-H.; Feng T.; Zhao Y-L.; Wang, J-K.; Zhang, L-Y.; Yan M.; Luo, X-D. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *129*, 174; (b) Gupta, R. S.; Bhatnager, A. K.; Joshi, Y. C.; Sharma, M. C.; Khushalani, V.; Kachhawa, J. B. *Pharmacology* **2005**, *75*, 57; (c) Khan, M. R.; Omoloso, A. D.; Kihara, M. *Fitoterapia* **2003**, *74*, 736; (d) Kamarajan, P.; Sekar, N.; Mathuram, V.; Govindasamy, S. *Biochem. Int.* **1991**, *25*, 491; (e) Jagetia, G. C.; Baliga, M. S. *Phytother. Res.* **2006**, *20*, 103; (f) Koyama, K.; Hirasawa, Y.; Hosoya, T.; Hoe, T. C.; Chan, K-L.; Morita, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4415; (g) Arai, H.; Hirasawa, Y.; Rahman, A.; Kusumawati, I.; Zaini, N. C.; Sato, S.; Aoyama, C.; Takeo, J.; Morita, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2152.

³ O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.

2.1.2. ALSTONIA SCHOLARIS

Una de las principales fuentes de este tipo de alcaloides es el género *Alstonia*, el cual se encuentra distribuido principalmente en Asia y África, con cerca de 60 especies reportadas. El estudio extensivo de los constituyentes en este género ha dado lugar al aislamiento de más de 300 compuestos, muchos de ellos alcaloides indólicos monoterpénicos.⁴

Alstonia scholaris es una especie distribuida en el sur y sureste de Asia, en donde este tipo de plantas han sido utilizadas ampliamente en medicina tradicional contra disentería y malaria. Recientemente, de la parte aérea de esta planta fueron aislados por primera vez dos alcaloides indólicos monoterpénicos con un esqueleto reordenado y dos átomos de carbono adicionales, denominados (19,20)-*E*-alstoscholarina **13** y (19,20)-*Z*-alstoscholarina **14** (Figura 2). Este nuevo sistema pentacíclico, el cual posee características estructurales remarcables como la presencia de 3 centros estereogénicos y un sistema pirrólico trisustituido hace de este producto natural una molécula interesante desde el punto de vista sintético y farmacológico (Figura 2).⁵

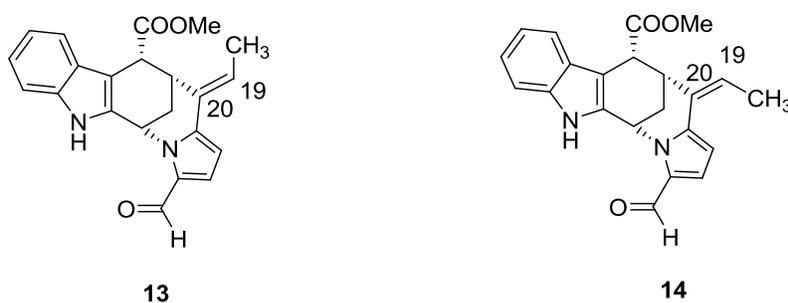


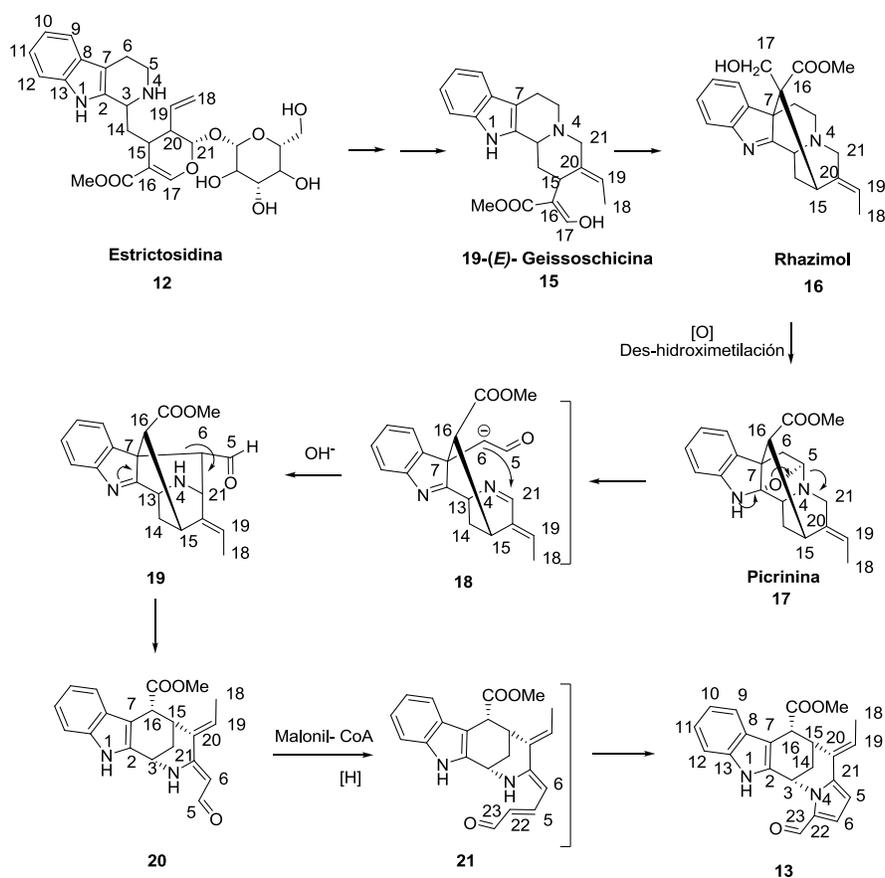
Figura 2. Alcaloides (19,20)-*E*-alstoscholarina **13** y (19,20)-*Z*-alstoscholarina **14**.

Luo y colaboradores propusieron una ruta biogénica interesante para estos alcaloides. Al igual que todos los alcaloides indólicos monoterpénicos, éstos proceden de la strictosidina³ **12**, la cual luego de un reordenamiento se podría convertir al producto natural 19-(*E/Z*)-geissoschicina **15** (previamente reportada). El rhazimol **16** puede ser formado del ataque nucleofílico del C-7 al C-16 del sistema indólico, seguido de una oxidación y deshidroximetilación para generar la picrinina **17** (previamente reportada). La ruptura del

⁴ Li, P. T.; Leeuwenberg, A. J. M.; Middleton, D. J. *Flora China* **1995**, *16*, 154.

⁵ Cai, X-D.; Du, Z-Z., Luo, X-D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1817.

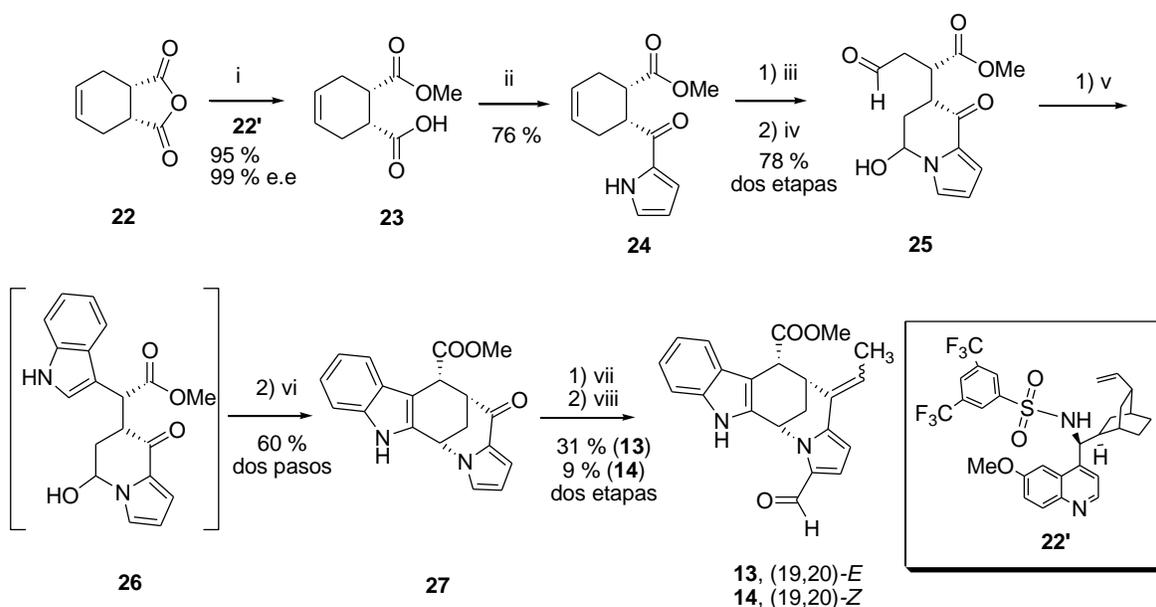
enlace carbono-oxígeno C₂-O y el enlace carbono-nitrógeno C₅-N en la pricinina **17** generan un aldehído y una imina. Un ataque nucleofílico por parte de C-6 sobre C-21 y una subsecuente ruptura del enlace C₆-C₇ genera el aldehído α,β -insaturado propuesto **20**. La formación del intermediario **21** puede ser llevada a cabo por acción de la malonil coenzima A y, finalmente, la ciclación genera el sistema de pirrol. Es importante notar que la formación de los isómeros geométricos *cis/trans* podría estar relacionada con una reacción de eliminación en la síntesis de 19-(*E/Z*)-geissoschicina **15**, aunque el 19-*E* es predominante en la mayoría de los productos naturales con este tipo de isomería, esto es debido a cuestiones de estabilidad (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Ruta biogénica propuesta para las alstoscholarinas.

⁶ (a) Naito, T.; Shinada, T.; Miyata, O.; Ninomiya, I.; Ishida, T. *Heterocycles* **1998**, *27*, 1603; (b) Caron, C.; Yachaoui, Y.; Massiot, G.; Men-Oliver, L.; Pusset, J.; Sevenet, T. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2355; (c) Rahman, A.; Alvi, K. A.; Abbas, S. A.; Voelter, W. *Heterocycles* **1987**, *26*, 4113; (d) Abe, F.; Chen, R. F.; Yamauchi, T.; Narubayashi, N.; Veda, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 887; (e) Evans, D. A.; Joule, J. A.; Smith, G. F. *Phytochemistry* **1968**, *7*, 1429.

Recientemente, Zhu y colaboradores reportaron⁷ la primera síntesis total enantioselectiva de este núcleo usando una secuencia sintética de 8 etapas. El paso clave en este trabajo consistió en una ciclación de tipo Pictet-Spengler para la obtención del núcleo pentacíclico **27**, la cual se llevó a cabo sin la utilización de grupos protectores, así como una alta economía redox y atómica (Esquema 3).



Esquema 3. Primera síntesis total de alstoscholarinas. *Condiciones:* (i) **22'** (0.05 eq.), MeOH (10 eq.), Et₂O (0.1 M), T. amb. (ii) disulfuro de 2,2'-dipiridilo, PPh₃, THF; luego bromuro de pirrolilmagnesio, THF, -20 °C. (iii) OsO₄ (0.1 eq.), Óxido de la *N*-metilmorfolina, *t*-BuOH/THF/H₂O (13:9:1), T. amb. (iv) NaIO₄, acetona/H₂O (1.7:1). (v) 2-yodoanilina, Pd(OAc)₂ (0.3 eq.), DABCO (2.0 eq.), DMF, 85 °C, 40 min. (vi) HCO₂H, T. amb. (vii) 1,1-bis(feniltio)etano (4 eq.), [Cp₂TiCl₂] (10 eq.), P(OEt)₃ (20 eq.), malla molecular 4 Å, THF, 70 °C, 6 horas. (viii) DMF, POCl₃, DCE, T. amb., 31 % de rendimiento de **13** y 9 % de **14** sobre dos etapas.

El primer paso consistió en la desimetrización del *meso*-anhídrido **22** en presencia del catalizador **22'**, generando el éster **23** con 95 % de rendimiento y 93 % de *e.e.* Luego el ácido carboxílico presente en **23** fue convertido al 2-piridiltioéster (PyS-SPy, PPh₃) seguido

⁷ Gerfaud, T.; Xie, C.; Nueville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3954.

de la adición del bromuro de 2-pirrolilmagnesio para generar **24** con 76 % de rendimiento. Posteriormente, la doble ligadura presente en **24** fue dihidroxilada con OsO₄ y seguida de la ruptura oxidativa con NaIO₄ hasta el correspondiente dialdehído, el cual se cicló espontáneamente hasta el hemiaminal de seis miembros **25** en dos etapas. El cuarto paso de la ruta sintética consistió en la formación del sistema indólico **26** utilizando la *o*-yodoanilina mediante unas condiciones clásicas mediadas por Pd. Subsecuentemente, se llevó a cabo la formación del sistema de anillos ABCDE **27** de las alstoscholarinas mediante una reacción de Pictet-Spengler usando ácido fórmico. Finalmente, se llevó a cabo la formación de la doble ligadura exocíclica empleando el reactivo de Takeda y una formilación de Vilsmeier-Haack para generar de manera enantiopura las alstoscholarinas **13** y **14** (Esquema 3).⁷

A la fecha no existen más reportes relacionados con este producto natural, por lo que es de gran importancia explorar nuevas rutas sintéticas que permitan la obtención del mismo a partir de materias primas económicas y de fácil acceso.

En la estructura de las alstoscholarinas **13** y **14**, un átomo de carbono sirve como puente entre el núcleo indólico y pirrólico (Figura 3A). Este último hace parte de un sistema de anillos denominado 5,6,7,8-tetrahidroindolizina, el cual constituye el núcleo principal de diferentes productos naturales aislados con importantes actividades biológicas,⁸ como el (-)-rhazinilam **31**,⁹ myrmicarina 217 (**32**),¹⁰ las polygonatinas A (**35**) y B (**33**),¹¹ además de la

⁸ (a) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556; (b) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445; (c) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *The Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: Amsterdam, **1999**; pp 1-161; (d) David, B.; Sévenet, T.; Morgat, M.; Guénard, D.; Moisan, A.; Tollon, Y.; Thoison, O.; Wright, M. *Cell. Motil. Cytoskeleton* **1994**, *28*, 317; (e) Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guénard, D.; Guéritte, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395; (f) David, B.; Sévenet, T.; Thoison, O.; Awang, K.; Païs, M.; Wright, M.; Guénard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2155; (g) Banner, E. J.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4411; (h) Zhang, C.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7189; (i) Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169; (j) Decker, M.; Arneric, S. P. In *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*; Arneric, S. P., Brioni, J. D., Eds.; Wiley-Liss: New York, **1999**; pp 395-411 y referencias citadas.

⁹ (a) Kam, T. -S.; Tee, Y. -M.; Subramaniam, G. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *12*, 307; (b) Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333; (c) Linde, H. H. A. *Helv. Chim. Acta*

kinganona **34**.¹² Si bien, este núcleo 5,6,7,8-tetrahidroindolizínico parcialmente reducido no es ampliamente encontrado en la naturaleza, ha servido como plataforma para la obtención del núcleo indolizidínico **30** (completamente reducido), el cual se ha estudiado ampliamente¹³ (Figura 3B).

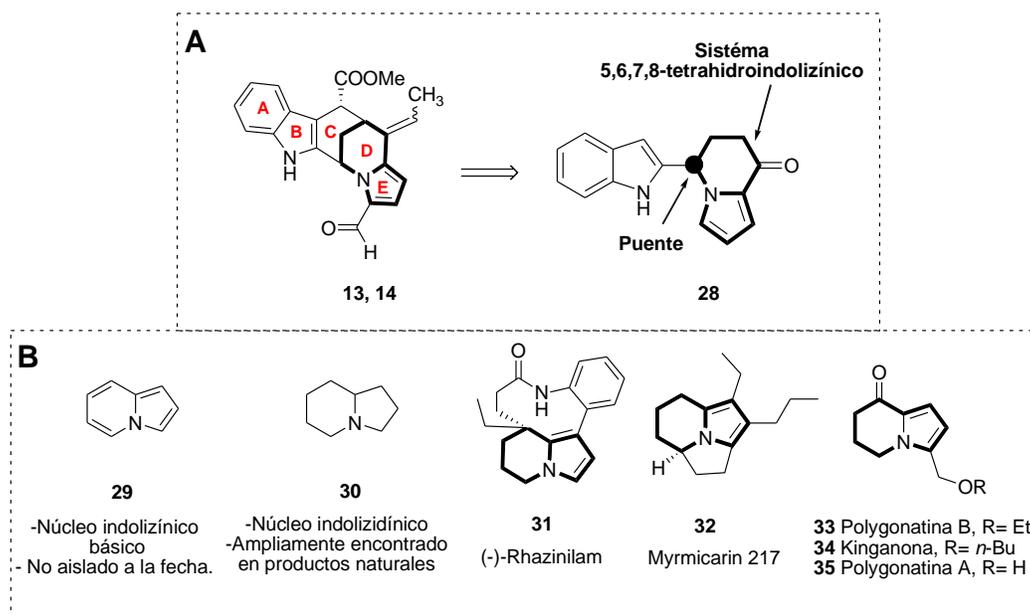


Figura 3. A) Identificación del sistema 5,6,7,8-tetrahidroindolizidínico en los alcaloides altoscholarina. B) Sistemas básicos indolizínico **29** y indolizidínico **31**, además de su presencia en diferentes productos naturales.

1965, 48, 1822; (d) Abraham, D. J.; Rosenstein, R. D.; Lyon, R. L.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 909.

¹⁰ Schröder, F.; Franke, S.; Francke, W.; Baumann, H.; Kaib, M.; Pasteels, J. M.; Daloze, D. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13539.

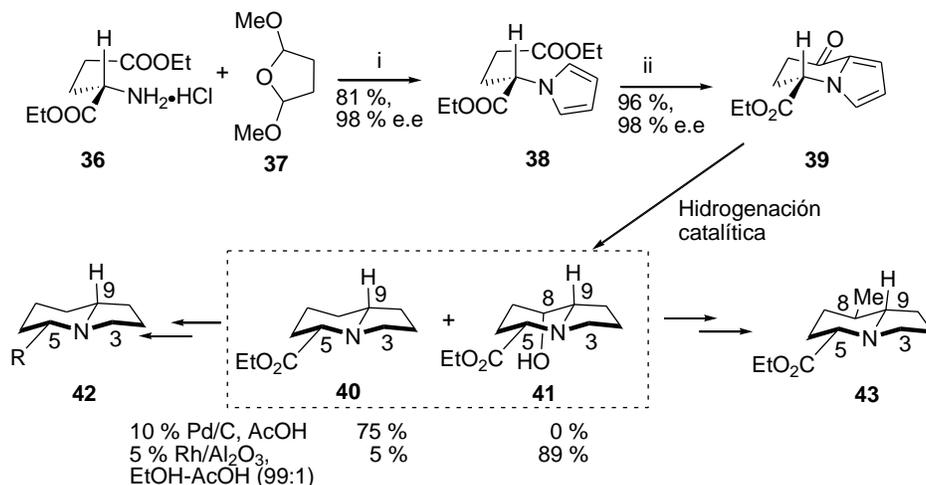
¹¹ Sun, L.-R.; Wang, S.-X.; Li, X. *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi (Chin. J. Med. Chem.)*, **1997**, 7, 129, (*Chem. Abstr.*, 1999, **130**, 2168).

¹² Wang, Y.-F.; Lu, C.-H.; Lai, G.-F.; Cao, J.-X.; Luo, S.-D. *Planta Med.* **2003**, 69, 1063.

¹³ (a) Michael, J. P. *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, New York, **2001**, vol. 55, pp. 91; (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 603.

2.1.3. SISTEMAS 5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZÍNICOS

Jefford y colaboradores fueron los primeros en reportar la síntesis del núcleo 5,6,7,8-tetrahidroindolizínico a partir del éster *L*-glutámico.¹⁴ La construcción del sistema pirrólico **38** se llevó cabo con la utilización de condiciones modificadas de Clauson-Kaas,¹⁵ en las que se empleó un sistema bifásico dicloroetano-agua y cantidades catalíticas de ácido acético. Esta modificación evitó la racemización del centro quiral proveniente del aminoácido y permitió que el sistema pirrólico no se oxidara tan fácilmente, dado a que el heterociclo se mantiene en la fase orgánica una vez formado, evitando así el contacto con el medio ácido presente en la fase acuosa. El subsecuente proceso de acilación intramolecular de Friedel-Crafts¹⁶ mediado por BBr₃ permitió el acceso al sistema tetrahidroindolizínico **39**, el cual fue obtenido con excelente rendimiento y exceso enantiomérico. Este núcleo sirvió para obtener los derivados indolizidínicos **40** y **41**, a partir de una hidrogenación catalítica con Pd/C 10 % (medio ácido) y Rh/Al₂O₃ (EtOH-AcOH 99:1), respectivamente, además de otras moléculas como **42** y **43** de importancia biológica (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de 5-alkylindolizidinas a partir del éster *L*-glutámico. *Condiciones:*

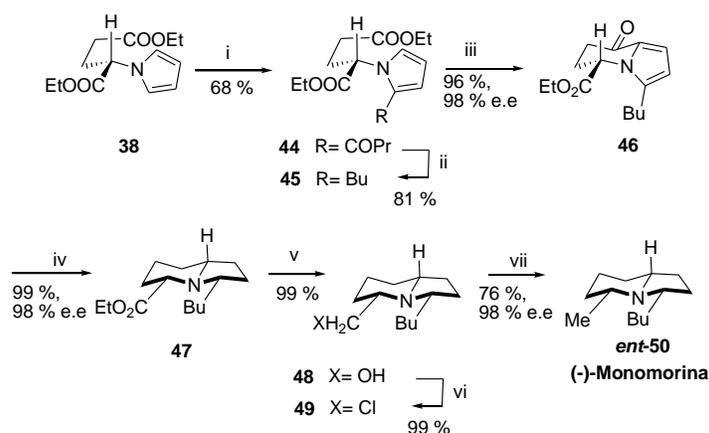
(i) H₂O, ClCH₂CH₂Cl, 80 ° C, 30 min. (ii) BBr₃, CH₂Cl₂, 25 ° C, 15 min.

¹⁴ (a) Jefford, C. W.; Sienkiewicz, K.; Thornton, S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1511; (b) Jefford, C. W.; Sienkiewicz, K.; Villedon de Naide, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1069; (c) Jefford, C. W.; Thornton, S. T.; Sienkiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3905.

¹⁵ Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667.

¹⁶ (a) Olah, G. A.; *Friedel-Crafts Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1973; (b) Gerrard, W.; Whelans, M. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4296.

El alcaloide relacionado (+/-)-monomorina es una feromona secretada por la hormiga faraón (*Monomorium pharaonis* L.), la cual se encuentra principalmente en lugares calientes y húmedos.¹⁷ Esta molécula ha sido objeto de estudio debido a su particular estructura y propiedades biológicas.¹⁸ Este alcaloide fue obtenido por Jefford usando un protocolo similar al descrito anteriormente (Esquema 4), a diferencia de la introducción de la cadena alquílica en posición C-2 del pirrol **38** en el primer paso de la metodología. De esta manera, se obtuvo el sistema tetrahidroindolizínico **46**, el cual fue reducido a la indolizidina **47** usando una hidrogenación catalítica. Posteriormente, el grupo éster fue convertido al metilo luego de un proceso de reducción, halogenación y eliminación vía radicales libres para obtener la *ent*-monomorina **50** con buen rendimiento y exceso enantiomérico (Esquema 5).¹⁹



Esquema 5. Síntesis de (-)-monomorina. *Condiciones:* (i) PrCOCl (5 eq.), 100 °C, tolueno. (ii) NaBH₃CN, ZnI₂, ClCH₂CH₂Cl, 50 °C, 15 h. (iii) BBr₃, CH₂Cl₂, 25 °C, 15 min. (iv) H₂ (50 psi), Pd/C, EtOH-H₂SO₄ (97:3), 7.5 h. (v) LAH, THF. (vi) SOCl₂, 80 °C, 10 min. (vii) Bu₃SnH, AIBN, tolueno, 100 °C, 24 h.

Otro ejemplo interesante de síntesis de indolizidinas a partir del núcleo indolizínico, fue el reportado por Lemaire y colaboradores.²⁰ En una primera etapa se llevó a cabo la formación

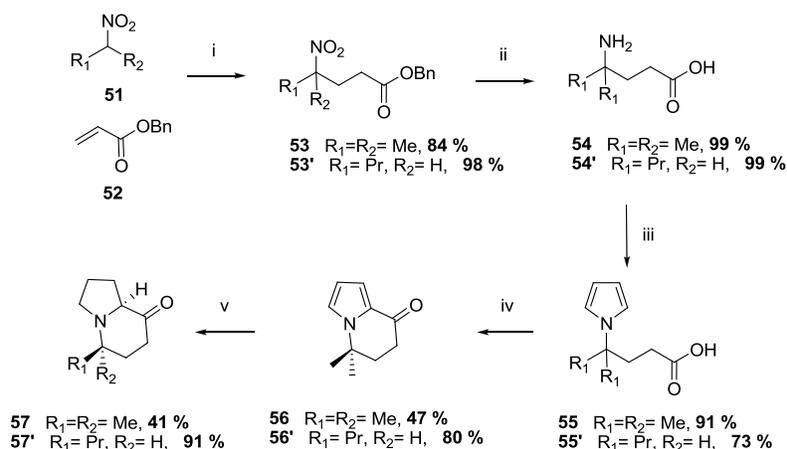
¹⁷ Ritter, F. J.; Rotgans, I. E. M.; Talman, E.; Verwiel, P. E. J.; Stein, F. *Experientia* **1973**, *29*, 530.

¹⁸ Mori, M.; Hori, M.; Sato, Y. *J. Org. Chem. Soc.* **1998**, *63*, 4832.

¹⁹ Jefford, C. W.; Sienkiewicz, K.; Thornton, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4759.

²⁰ Gracia, S.; Jerpan, R.; Pellet-Rostaing, S.; Popowycz, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6290.

de los nitroderivados **53** y **53'** mediante una adición de Michael del nitroalcano **51** sobre el acrilato de bencilo **52**. Posteriormente, se obtuvieron los aminoácidos (**54**, **54'**) vía reducción del grupo nitro, seguido de la formación del sistema pirrólico (**55**, **55'**) usando las condiciones de Clauson-Kaas clásicas. El núcleo indolizínico (**56**, **56'**) se formó por la acilación intramolecular de Friedel-Crafts mediada por el ácido polifosfórico y finalmente la reducción exhaustiva de este sistema generó los alcaloides indolizidínicos (**57**, **57'**). Este último es denominado "147 B" (Esquema 6).

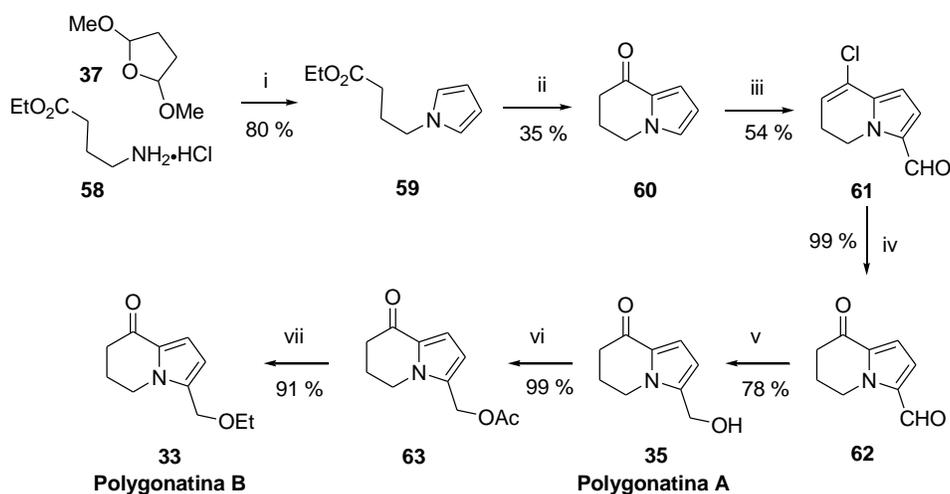


Esquema 6. Síntesis del alcaloide indolizidínico 147B (**57'**). *Condiciones:* (i) $ArCH_2N^+Me_3Cl^-$, K_2CO_3 , ultrasonido, 30 min, 25 °C. (ii) H_2 (20 bar), Pd/C 5 %, MeOH, 24 h, t. amb. (iii) 2,5-DiMeO-THF (1,1 eq.), NaOAc (1.0 eq), AcOH, 2 h, 80 °C. (iv) Ácido polifosfórico, 30 min, t. amb. (v) H_2 (10 bar), Pd/C 5 %, AcOH, 24 h, t. amb.

Las polygonatinas (**33-35**) son una clase de alcaloides aislados en 1997 de una planta China denominada *Polygonatum sibiricum* y constituyen el primer ejemplo del sistema 5,6,7,8-tetrahydroindolizina aislado de un producto natural.^{11,12} Michael y colaboradores,²¹ reportaron la primera síntesis de las polygonatinas A (**35**) y B (**33**), a través de una secuencia de 7 pasos. En la primera etapa se obtuvo el sistema pirrólico **59** a partir de una condensación entre el hidrocloreuro de 4-aminobutirato **58** y el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano **37**. Luego de una acilación de Friedel-Crafts y formación de Vilsmeier-Haack se obtuvo la 8-cloro-5,6-dihydroindolizina (**61**) como un producto no esperado. Sin embargo, fue

²¹ Dinsmore, A.; Mandy, K.; Michael, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1032.

posible llevar a cabo la hidrólisis de este intermediario al compuesto **62** usando ácido perclórico y ácido fórmico concentrado. La reducción del grupo formilo al correspondiente alcohol mediante $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ en THF, generó la polygonatina A (**35**). El alcaloide polygonatina B (**33**) fue sintetizado a partir de **35**, a través de una acetilación y sustitución nucleofílica usando etanol a reflujo (Esquema 7).

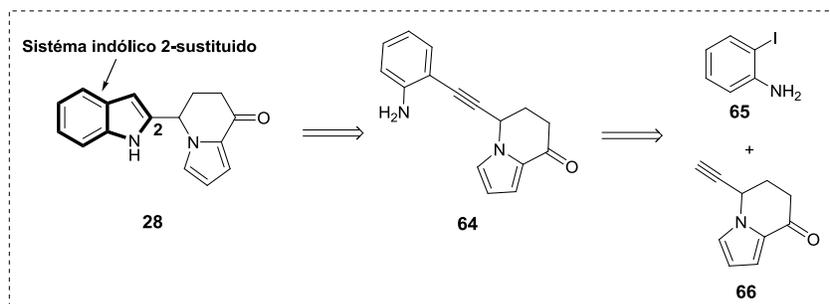


Esquema 7. Síntesis de polygonatines A (**35**) y B (**33**). Condiciones: (i) NaOAc, H_2O -AcOH- $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$, 90 °C, 16 h. (ii) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 5 °C, 20 min. (iii) DMF, POCl_3 , 0 °C, luego adicionar **60**, PhMe, reflujo, 3 h. (iv) sln. acuosa HClO_4 (60 %)- HCO_2H (1:10), 80 °C, 1.5 h. (v) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, THF, -10 °C, 0.5 h. (vi) Ac_2O , piridina, 80 °C, 2 h. (vii) EtOH, reflujo, 48 h.

Con los ejemplos anteriormente descritos, se puede observar que el sistema tetrahydroindolizínico (**60**) es una importante plataforma para la construcción del núcleo indolizidínico, ampliamente distribuido en la naturaleza. Cabe mencionar que el uso de materias primas económicas y fácil acceso como el éster *L*-glutámico juega un papel fundamental en la síntesis de este núcleo, ya que ofrece las funcionalidades precisas para la generación de dicho sistema.

Para generar el sistema indólico **28** ligado en la posición 2 con el sistema indolizínico (Figura 3A) fue necesario hacer una revisión de los diferentes métodos sintéticos de índoles 2-sustituídos a partir de *o*-alquilanilinas del tipo **64**, las cuales son obtenidas

generalmente del acoplamiento de Sonogashira entre alquinos terminales y *o*-yodoanilina (**65**) (Esquema 8).²²



Esquema 8. Importancia del acoplamiento de Sonogashira en la síntesis de indoles 2-sustituídos.

Teniendo en cuenta la importancia de la reacción de acoplamiento de Sonogashira en la síntesis de *o*-alquinilanilinas (**64**), a continuación se hará una breve revisión de esta metodología antes de abordar la síntesis de indoles 2-sustituídos a partir de éstas.

2.1.4. ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA: REACCIÓN CLAVE EN LA SÍNTESIS DE *o*-ALQUINILANILINAS.

El acoplamiento de Sonogashira²³ es una de las reacciones más importantes en química orgánica, ya que permite generar un enlace carbono-carbono entre un alquino terminal (**B**) y un halogenuro de arilo, alquenilo o heteroarilo (**A**), mediado por cantidades catalíticas de Pd, Cu (I) y en la presencia de una base orgánica (Esquema 10).



Esquema 10. Metodología general para el acoplamiento de Sonogashira.

²² Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2875.

²³ Kürti, L.; Czákó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc., **2005**, 424.

En 1975, Sonogashira y colaboradores²⁴ fueron los primeros en describir este tipo de acoplamientos, logrando conseguir la síntesis de alquinos sustituidos simétricos mediante la reacción entre el gas acetileno, un halogenuro de arilo, en presencia de cantidades catalíticas de PdCl₂(PPh₃)₂ y CuI. En ese mismo año el grupo de Heck²⁵ y Cassar²⁶ reportaron procesos similares, solo que sin la utilización de CuI, pero bajo condiciones más drásticas. El acoplamiento de Sonogashira cumple con un sinnúmero de atributos que hacen que esta reacción se pueda utilizar en una variedad de sistemas. Por ejemplo, el acoplamiento se puede realizar a temperatura ambiente o a temperaturas levemente superiores. Además, el uso de sales de Cu (I) evita la utilización de acetiluros de cobre los cuales son altamente explosivos. Otra de las ventajas de la reacción radica en la utilización de cantidades catalíticas de PdCl₂(PPh₃)₂ ó Pd(PPh₃)₄, además de no necesitar disolvente completamente anhidro, aunque si desoxigenado. El orden de reactividad de los halogenuros es I ≈ OTf > Br >> Cl, permitiendo gran selectividad aún en la presencia de dos diferentes halogenuros en el seno de la reacción. Usualmente se emplea una base orgánica como Et₃N, Et₂NH ó DIPEA, además de diferentes disolventes como acetonitrilo, THF ó AcOEt. Debido a las condiciones tan suaves en las que se lleva a cabo la reacción, ésta tolera diferentes grupos funcionales permitiendo su aplicación en etapas avanzadas de la construcción de moléculas complejas.

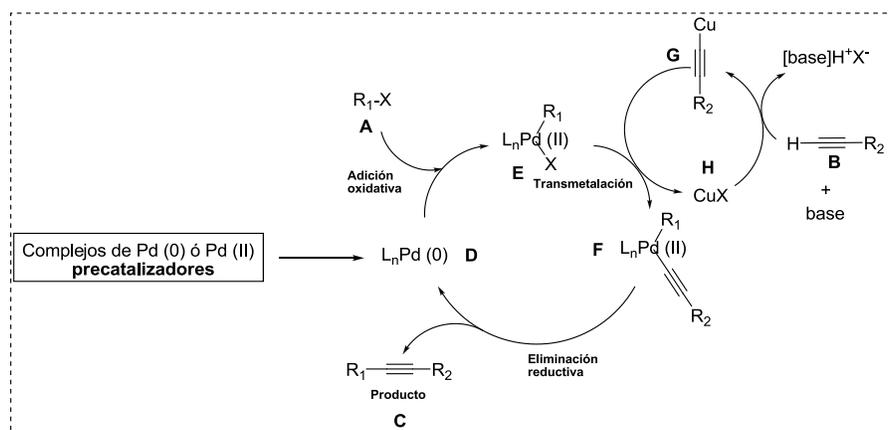
Un mecanismo propuesto para esta transformación se basa en la conjunción de dos procesos mecánicos, uno de adición-eliminación mediado por una especie de paladio y la formación de un acetiluro de cobre usando una sal de Cu(I) en cantidades catalíticas. En la primera etapa, se lleva a cabo la formación de una especie coordinativamente insaturada de Pd (0) (**D**) a partir del precursor de Pd (II) (precatizador). Esta especie de Pd (0) (**D**) se adiciona oxidativamente sobre el halogenuro (**A**) generando el complejo (**E**), el cual sufre un proceso de transmetalación al reaccionar con el acetiluro de cobre (**G**). El complejo resultante (**F**) sufre un proceso de eliminación reductiva generando el enlace carbono-carbono (**C**) y la liberación de la especie de Pd (0) (**D**), la cual retorna al ciclo catalítico.

²⁴ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

²⁵ Dieck, H. A., Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259.

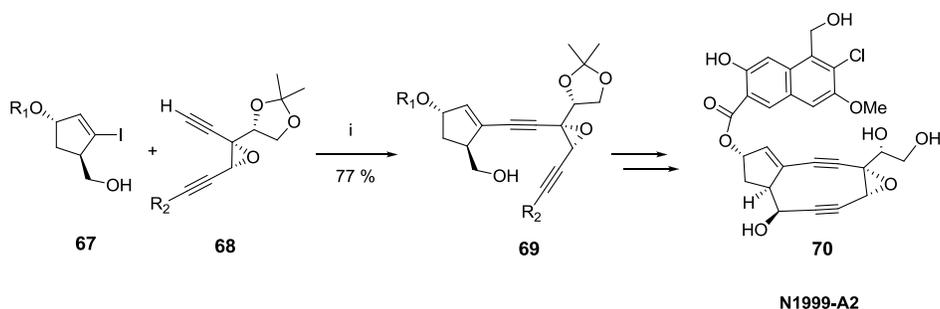
²⁶ Cassar, L. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 253.

Cabe señalar que la generación del acetiluro de cobre (**G**) es llevada a cabo por la sal de cobre (**I**), apoyada por la base orgánica (Esquema 11).²³



Esquema 11. Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento de Sonogashira.

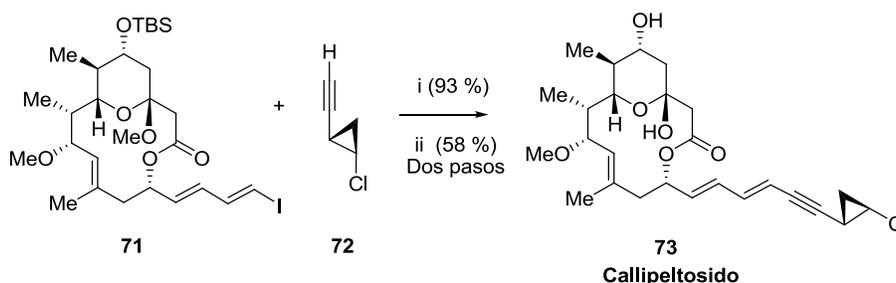
Esta metodología ha sido ampliamente utilizada en la construcción de fragmentos clave en la síntesis de diferentes productos naturales. Por ejemplo, Hirma y colaboradores²⁷ reportaron el uso de este acoplamiento entre el yoduro de ciclopentilo **67** y el fragmento epoxidiino **68**, para generar **69** con un rendimiento del 77 %. Luego de una serie de etapas fue posible obtener el antibiótico N1999-A2 (**70**), el cual forma parte de la familia de antibióticos enediina, que presenta importantes propiedades antitumorales (Esquema 12).



Esquema 12. Empleo del acoplamiento de Sonogashira en la síntesis del antibiótico N1999-A2 (**70**). *Condiciones:* (i) PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol %), CuI (5 mol %), DIPEA, DMF, t. amb.

²⁷ Kobayashi, S., Reddy, R. S., Sugiura, Y., Sasaki, D., Miyagawa, N., Hirma, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2887.

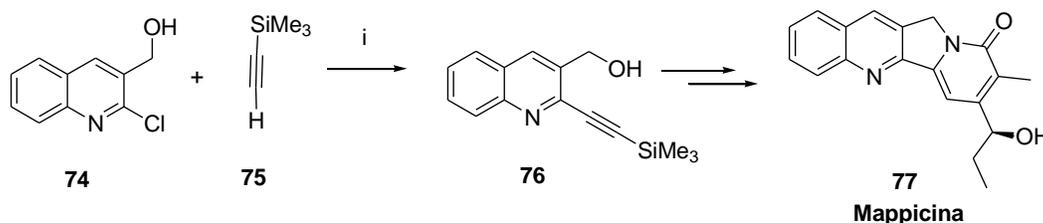
Otro ejemplo relevante del uso de esta reacción fue descrito por Paterson y colaboradores,²⁸ quienes emplearon este acoplamiento en un estadio final para la síntesis del callipeltósido **73**. De esta manera, se llevó a cabo el acoplamiento de Sonogashira entre el yoduro de dienilo **71** y el alquinielciclopropano **72**, con 93 % de rendimiento. Luego de 2 etapas adicionales fue posible obtener el callipeltósido **73** con 58 % de rendimiento. Cabe resaltar que las condiciones tan suaves de esta reacción, permitieron trabajar con sustratos altamente funcionalizados como **71** (Esquema 13).



Esquema 13. Uso de acoplamiento de Sonogashira en la construcción de callipeltósido **73**.

Condiciones: (i) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %), CuI (5 mol %), $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$, AcOEt , -20 a 20 °C, 1.5 h. (ii) TBAF, THF, 20 °C, 50 min, luego PPTS, CH_3CN , H_2O , 20 °C, 22 h.

La síntesis total formal de la mappicina (**77**) fue llevada a cabo por Ihara y colaboradores,²⁹ quienes realizaron el acoplamiento de Sonogashira entre la 2-cloroquinolina **74** y el acetileno-TMS **75**. El aducto **76** fue transformado al producto natural después de una serie de etapas (Esquema 14).



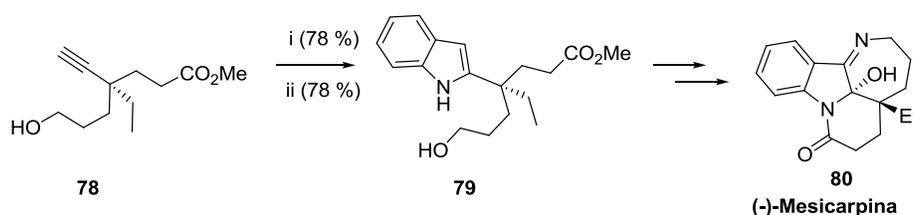
Esquema 14. Síntesis de la mappicina **77** a través de la reacción de Sonogashira.

Condiciones: (i) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol %), CuI (5 mol %), Et_3N (4.15 eq), DMF , 25 °C, 1 h.

²⁸ Paterson, I., Davies, R. D. M., Marquez, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 603.

²⁹ Toyota, M., Komori, C., Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7110.

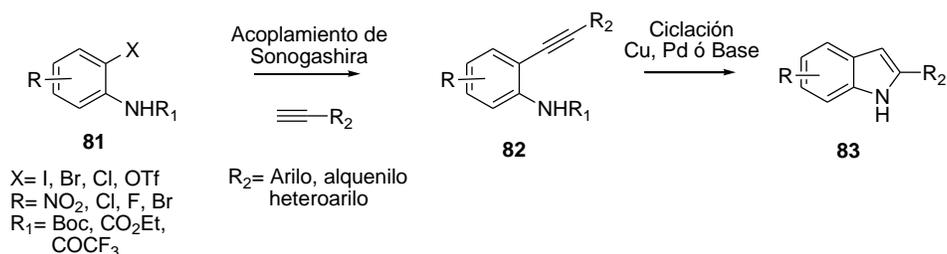
En 2009, Fukuyama y colaboradores³⁰ reportaron la síntesis de un sistema indólico 2-sustituido **79** mediante la ciclación de una *o*-alquinilanilina mediada por un catalizador de Au, la cual había sido preparada por el acoplamiento de Sonogashira entre el alquino **78** y la *o*-yodoanilina **65**. El indol **79** sirvió como plataforma para la construcción del alcaloide (-)-mesicarpina **80** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis del sistema indólico 2-sustituido **79** empleado en la síntesis de la (-)-mesicarpina **80**. *Condiciones:* (i) *o*-yodoanilina **65**, Pd(PPh₃)₄, CuI, DMF-Et₃N, 80 °C. (ii) NaAuCl₄·2H₂O, EtOH, t. amb.

2.1.5. SÍNTESIS DE INDOLES 2-SUSTITUIDOS: CICLACIÓN DE DERIVADOS *o*-ALQUINILANILINAS

Uno de los métodos más importantes para la síntesis del sistema indólico es la ciclación de derivados de *o*-alquinilanilinas del tipo **82**. Este método permite obtener sistemas indólicos 2-sustituidos (**83**) de una manera fácil y económica, mediante la formación inicial del aducto de Sonogashira **82** entre un alquino terminal y la *o*-yodoanilina **81**. La segunda etapa consiste en una ciclación intramolecular *5-endo-dig*, en donde se han empleado bases fuertes, sales de Cu, Au, Ag o complejos de paladio para obtener dicho heterociclo (Esquema 16).²²



Esquema 16. Esquema general para la síntesis de índoles vía *o*-alquinilanilinas **82**.

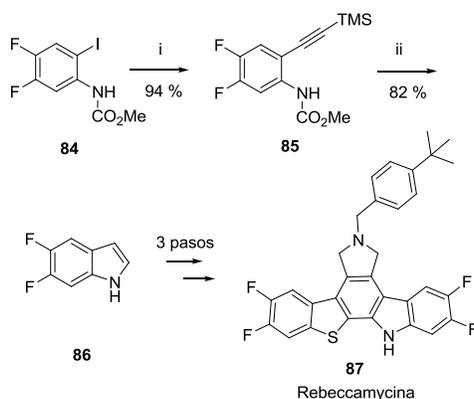
³⁰ Nakashima, R.; Ogino, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236.

2.1.5.1. CICLACION DE *o*-ALQUINILANILINAS MEDIADAS POR BASES FUERTES.

La ciclación de *o*-alquinilanilinas mediadas por una base fuerte, ha sido empleada ampliamente, ya que permite obtener el sistema indólico de una manera práctica.³¹ Por lo general se han empleado bases como EtONa y *t*-BuOK en disolventes próticos, usualmente alcoholes. Como se mencionó anteriormente, por lo general la construcción de la *o*-alquinilanilina es a través de un acoplamiento de Sonogashira. Wang y colaboradores³² utilizaron esta estrategia para la preparación de la rebeccamicina **87**. Inicialmente, se sintetizó la *o*-alquinilanilina **85** con un rendimiento del 94 %, luego de un acoplamiento de Sonogashira entre la *o*-yodoanilina difluorada **84** y el trimetilsililacetileno, usando Pd(OAc)₂, P(*o*-tolil)₃, y Et₃N. Posteriormente, se llevó a cabo la ciclación usando EtONa en etanol, obteniéndose el 5,6-difluoroindol **86** acompañado de un proceso de desililación y desacilación. Luego de 3 etapas de reacción se logró la obtención de la rebeccamicina **87** (Esquema 17).

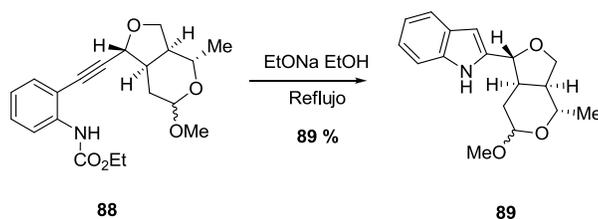
³¹ (a) Kakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1845; (b) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1823; (c) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1986**, *24*, 31; (d) Shin, K.; Ogasawara, K. *Synlett* **1995**, 859; (e) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1305; (f) Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488; (g) Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2741; (h) Yasuhara, A.; Kanamori, Y.; Kaneko, M.; Numata, A.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 529; (i) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263; (j) Fagnola, M. C.; Candiani, I.; Visentin, G.; Cabri, W.; Zarini, F.; Mongelli, N.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2307.

³² Wang, J.; Soundarajan, N.; Liu, N.; Zimmermann, K.; Naidu, B. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 907.



Esquema 17. Empleo de la ciclación de *o*-alquinilanilinas mediada por una base fuerte hacia la obtención de la rebecamycina **87**. *Condiciones:* (i) trimetilsililacetileno, Pd(OAc)₂, P(*o*-tolil)₃, Et₃N, t. amb., 16 h. (ii) EtONa, EtOH, reflujo, 14 h.

Otro ejemplo interesante de la aplicación de esta metodología fue la descrita por Ogasawara y colaboradores,³³ quienes emplearon EtONa y etanol para la ciclación de la *o*-alquinilanilina polioxigenada **88**. El sistema indólico **89** sirvió como plataforma para la síntesis de alcaloides pentacíclicos 19-oxygenados de tipo *Strichnos*. Cabe mencionar que los centros quirales presentes en la molécula, así como otros grupos funcionales no fueron afectados por las condiciones básicas (Esquema 18).



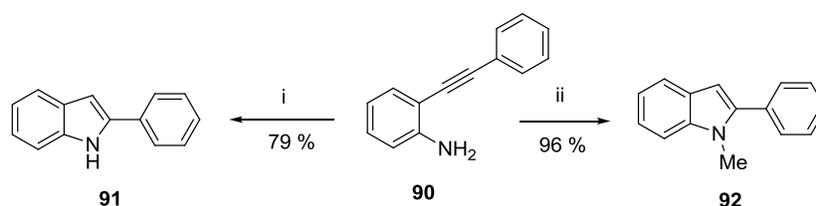
Esquema 18. Síntesis del sistema indólico polioxigenado **89** mediante el uso de una base fuerte.

Knochel y colaboradores³⁴ reportaron un método de ciclación de *o*-alquinilanilinas mediante el uso de *t*-BuOK y NMP (*N*-metilpirrolidona) como disolvente. El empleo de este disolvente aumenta la solubilidad de los alcóxidos de potasio y cesio, así como el KH, reflejándose en un aumento en los rendimientos y en una disminución de los tiempos de

³³ Shin, K.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3765.

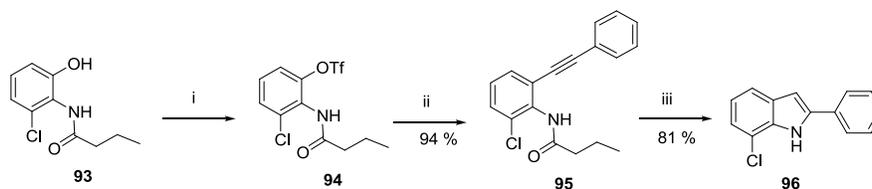
³⁴ Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1571.

reacción. Por ejemplo, mediante el uso de *t*-BuOK en NMP fue posible obtener el 2-fenilindol **91** a partir de **90**, después de 4 horas de reacción a temperatura ambiente. También bajo estas condiciones fue posible obtener el *N*-metil-2-fenilindol (**92**) luego de tratar la correspondiente *o*-alquinilanilina **90** con KH en NMP, seguido de yoduro de metilo. El sistema indólico **92** se obtuvo con un 96 % de rendimiento (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de indoles 2-sustituídos usando una base fuerte en NMP. *Condiciones:* (i) *t*-BuOK, NMP, t. amb., 4 h. (ii) (a) KH (1 eq.), NMP, t. amb., 4 h, luego MeI (2 eq.).

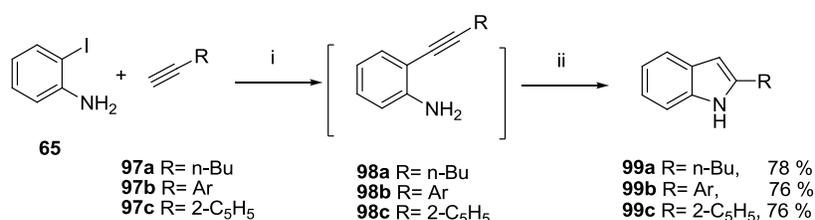
Dai y colaboradores³⁵ reportaron una síntesis práctica de indoles 2-sustituídos a partir de 2-aminofenoles comercialmente disponibles. En esta secuencia sintética se inició con la obtención del ariltriflato **94** a partir del *o*-aminofenol *N*-acilado **93**. Luego, el acoplamiento de Sonogashira entre el triflato **94** y el fenilacetileno generó la *o*-alquinilanilina *N*-acilada **95**, en este punto el uso de *n*-Bu₄NI fue indispensable para la reacción. Posteriormente la *o*-alquinilanilina fue convertida al sistema indólico **96** mediante el uso de *t*-BuOK en NMP usando las condiciones reportadas por Knochel. Un proceso de desacilación fue observado en el transcurso de la reacción (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de indoles 2-sustituídos a partir de 2-aminofenoles. *Condiciones:* (i) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 4-6 h. (ii) Fenilacetileno, Pd(PPh₃)₄, CuI, *n*-Bu₄NI, Et₃N-CH₃CN 1:5. (iii) *t*-BuOK, NMP, 60 °C, 6 h.

³⁵ Dai, W.-M.; Guo, D.-S.; Sun, L.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5275.

Sanz y colaboradores,³⁶ reportaron en 2008 la síntesis de índoles 2-sustituidos **99a-c** mediante una metodología “*one-pot*” basada en el acoplamiento de Sonogashira y una posterior ciclación *5-endo-dig* intramolecular mediada por NaOH. Este método permite obtener de una manera directa el sistema indólico en buenos rendimientos y sin la necesidad de aislar las *o*-alquinilanilinas **98a-c**, además de tolerar diferentes grupos alifáticos y aromáticos presentes en los correspondientes alquinos **97a-c**. No es necesario emplear ningún grupo sobre la amina **65**, evitando así el uso de grupos protectores. Una característica importante es que la ciclación resulta más eficiente cuando se usa calentamiento por microondas (Esquema 21).

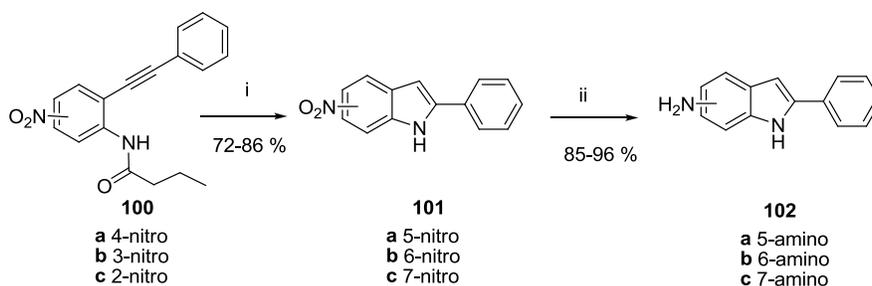


Esquema 21. Síntesis de índoles 2-sustituidos usando una metodología “*one-pot*”.
Condiciones: (i) PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol %), CuI (5 mol %), Et₂NH (1.5 eq.), DMF ó DMA, (t. amb., 1-2 h) ó MW (70 °C), 10 min. (ii) NaOH (10 eq.), DMF ó DMA, 140 °C, 20 min-3.5 h, ó NaOH (4 eq.), DMA, MW, 170-190 °C, 10-40 min.

Esta ciclación también fue utilizada por el mismo autor³⁷ para la síntesis de 5,6 y 7-aminoindoles **102a-c**. De igual manera, la reacción intramolecular de las *o*-alquinilanilinas *N*-protegidas **100a-c** fue promovida por *t*-BuOK en NMP obteniendo los sistemas indólicos **101a-c** en buenos rendimientos. La segunda etapa consistió en la reducción del grupo nitro usando Pd/C 10 % en etanol y generando los aminoindoles **102a-c** con excelentes rendimientos (85-96 %) (Esquema 22).

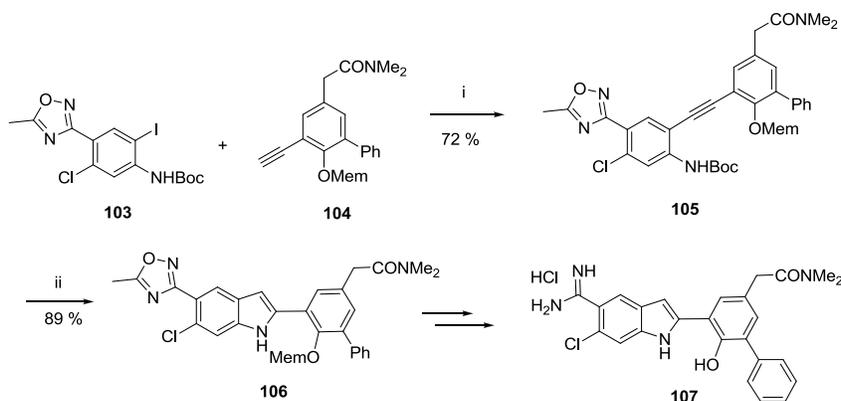
³⁶ Sanz, R.; Guilarte, V.; Castroviejo, P. *Synlett* **2008**, 19, 3006.

³⁷ Dai, W.-M.; Sun, L.-P.; Guo, D.-S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7699.



Esquema 22. Síntesis de aminoindoles 2-sustituidos usando una ciclación intramolecular mediada por una base fuerte. *Condiciones:* (i) *t*-BuOK, NMP, 60-70 °C, 7 h. (ii) H₂, Pd/C 10 %, EtOH.

Otro ejemplo importante de la aplicación de esta metodología en la síntesis de moléculas de interés biológico, es la reportada por Sendzik y Hui.³⁸ En este trabajo se observó que la utilización de una solución acuosa de hidróxido de tetrabutilamonio (Bu₄NOH) 40 % p/p también sirve como mediador en la ciclación de la *o*-alquinilanilina **105** hacia la síntesis del indol **106**, el cual sirvió como precursor en la construcción del inhibidor uPA **107**. Luego de un acoplamiento de Sonogashira entre la *o*-yodoanilina sustituida **103** y el alquino terminal **104**, se llevó a cabo la ciclación del aducto *N*-Boc protegido **105** para la obtención del sistema indólico, con pérdida del grupo Boc. El indol **107** fue obtenido empleando 2 pasos adicionales a partir de **106** (Esquema 23).

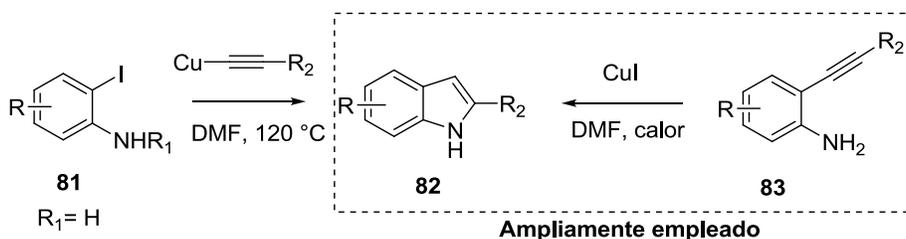


Esquema 23. Empleo de una ciclación de *o*-alquinilanilinas mediada por hidróxido de tetrabutilamonio para la síntesis del inhibidor uPA **107**. *Condiciones:* (i) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF. (ii) Bu₄NOH (soln. ac. 40 % p/p), THF, reflujo.

³⁸ Sendzik, M.; Hui, H. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8697.

2.1.5.2. CICLACIÓN DE *o*-ALQUINILANILINAS MEDIADAS POR METALES: SÍNTESIS DE INDOLES DE CASTRO

La utilización de metales de transición en la preparación de indoles 2 sustituidos, a partir de *o*-alquinilanilinas se ha convertido en una herramienta fundamental para la obtención de dicho sistema. Una de las ventajas de la utilización de diferentes metales, es que éstos pueden activar la triple ligadura frente a nucleófilos y llevar a cabo la ciclación 5-*endo-dig*, evitando así el uso de condiciones drásticas. Castro y colaboradores,³⁹ reportaron por primera vez en 1963 la posibilidad de generar sistemas indólicos 2-sustituidos **82** a partir de *o*-yodoanilina **81** y un acetiluro de Cobre, o a partir de las *o*-alquinilanilinas **83** previamente aisladas y activadas con una sal de cobre (I). Por lo general es necesaria la utilización de cantidades estequiométricas de la sal de Cu (I), sin embargo, es posible disminuir las cantidades de la sal de Cu(I) (< 1 eq) con la utilización de un co-catalizador de Cu (II). Esta metodología permite obtener indoles NH libres, sin la utilización de grupos protectores (activantes) sobre el nitrógeno. Es importante resaltar que el cobre es un metal muy atractivo económicamente, además de ser de amplia disponibilidad (Esquema 24).⁴⁰



Esquema 24. Condiciones clásicas empleadas en la síntesis de indoles de Castro.

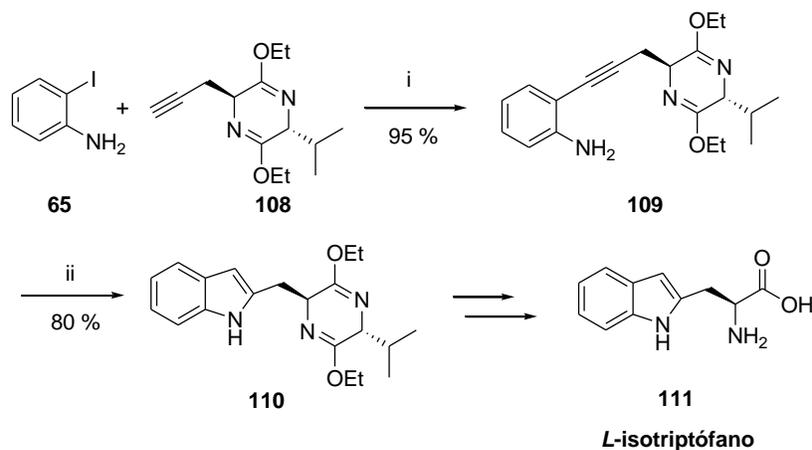
Existe un gran número de publicaciones relacionadas con la utilización de sales de Cu(I), al igual que de otros metales como Ag, Pd, In y sales de Cu (II), en el proceso de ciclación

³⁹ (a) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071; (b) Kumar, V.; Dority, A. A.; Bacon, E. R.; Singh, B.; Leshner, G. Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6995; (c) Villemin, D.; Goussu, D. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1255; (d) Soloduchko, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2429; (e) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1305; (f) Katriizky, A. R.; Li, J.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3401; (g) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martín, M. A.; González, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804.

⁴⁰ (a) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163; (b) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313.

para la construcción del sistema indólico. Es importante notar que la ciclación de las *o*-alquinilanilinas usando metales está enmarcado dentro de la síntesis de indoles de Castro, ya que fue la primera aproximación de este tipo reportada. A continuación se presentan los ejemplos más relevantes.

En 2001, Cook y colaboradores⁴¹ reportaron la síntesis del *L*-isotriptófano **111** a través de una síntesis de indoles de Castro. En una primera etapa se llevó a cabo el acoplamiento de Sonogashira entre la *o*-yodoanilina **65** y el acetileno terminal **108** bajo condiciones clásicas, obteniendo la *o*-alquinilanilina **109** con un 95 % de rendimiento. La segunda etapa consistió en la ciclación intramolecular mediada por CuI y DMF a 95 °C, sin embargo, bajo estas condiciones el centro quiral presentó problemas de racemización. Este inconveniente se solucionó con el empleo de etilenglicol, el cual sirvió como una fuente de protones, reduciendo la racemización a menos del 6 % y logrando obtener el indol **110** con un 80 % de rendimiento. El *L*-isotriptófano se obtuvo luego de 2 etapas con 74 % de rendimiento (Esquema 25).



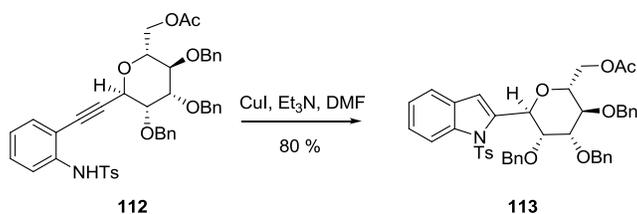
Esquema 25. Construcción del *L*-isotriptófano **111** a través una síntesis de Castro. *Condiciones:* (i) Pd(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, t. amb., 12 h. (ii) CuI, DMF-etilenglicol (3:1), 95 °C.

Isobe y colaboradores⁴² publicaron en 1999 la preparación del *C*-mannosilindol **113** a partir de la *o*-alquinilanilina *N*-tosilada **112** usando las condiciones de Castro. Se logró obtener el

⁴¹ Ma, C.; Liu, X.; Li, X.; Flippen-Anderson, J.; Yu, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4525.

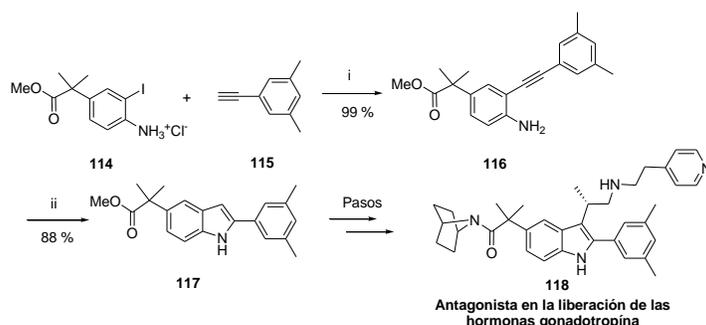
⁴² Nishikawa, T.; Ishikawa, M.; Isobe, M. *Synlett* **1999**, 123.

indol 2-sustituido **113** con 80 % de rendimiento. Cabe resaltar que este indol se obtuvo en escala de gramos (Esquema 26).



Esquema 26. Obtención del C-mannosilindol **113** empleando CuI como agente activante.

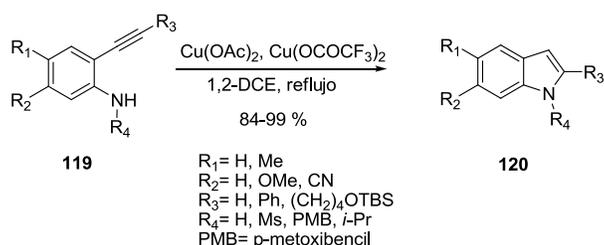
Otro ejemplo importante del uso de estas condiciones es el reportado por Farr y colaboradores.⁴³ En este trabajo el indol **117** se preparó en una escala de kilogramos. Inicialmente, se obtuvo la *o*-alquinilanilina **116** mediante el acoplamiento entre el clorhidrato de la *o*-yodoanilina 4-sustituida **114** y el 3,5-dimetilfenilacetileno **115**. Posteriormente, mediante el uso de unas condiciones modificadas de la reacción de Castro empleando 0.5 equivalentes de CuI se obtuvo el indol 2-sustituido con un 88 % de rendimiento. El indol **118** antagonista en la liberación de la hormona gonadotropina, fue sintetizado luego de 5 etapas subsecuentes de reacción (Esquema 27).



Esquema 27. Utilización de condiciones de Castro modificadas en la obtención del sistema indólico **118**. *Condiciones:* (i) PdCl₂, CuI, PPh₃, Et₃N, THF, reflujo. (ii) CuI (0.5 eq.), DMF-tolueno, 134 °C.

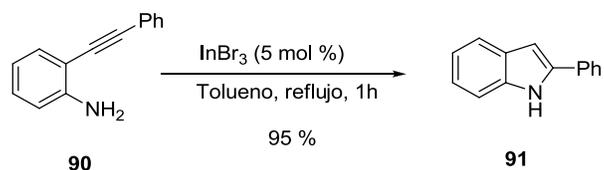
⁴³ Farr, R. N.; Alabaster, R. J.; Chung, J. Y. L.; Craig, B.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Ho, G.-J.; Humphrey, G. R.; Johnson, S. A.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3503.

Hiroya y colaboradores⁴⁴ investigaron el uso de especies de Cu (II) en la síntesis de indoles de Castro, encontrando que es posible obtener los correspondientes indoles 2-sustituidos utilizando Cu(OAc)₂ para *o*-alquinilanilinas *N*-sustituidas y Cu(OCOCF₃)-hidrato para *o*-alquinilanilinas no sustituidas. Cabe mencionar que es posible utilizar otras sales de Cu (II) como Cu(OTf)₂ para dicha ciclación. El mismo grupo de investigación encontró que otros ácidos de Lewis como: BF₃ OEt, TiCl₄, TiCl₂(*Oi*-Pr)₂, AlCl₃, ZnCl₂ y Sn(OTf)₂ fallan en la activación del alquino (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de indoles 2-sustituidos empleando sales de Cu (II).

Sakai, Annaka y Konakahara⁴⁵ reportaron el uso de InBr₃ en la construcción del indol 2-sustituido **91** a partir de la *o*-alquinilanilina no sustituida **90**. Así, el empleo de este ácido de Lewis en cantidades estequiométricas, en reflujo de tolueno generó el heterociclo **91** cuantitativamente, luego de 10 minutos de reacción. El aumento a 1 hora de reacción con 0.5 equivalentes de InBr₃ generó el indol **91** con un 95 % de rendimiento. Encontraron también que el aumento en el tiempo de reacción a 24 horas de reflujo, trae un descenso dramático en el rendimiento (18 % rendimiento.) (Esquema 29).

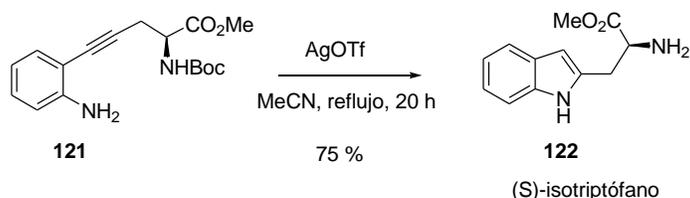


Esquema 29. Uso de InBr₃ como ácido de Lewis.

⁴⁴ (a) Hiroya, K.; Itoh, S.; Ozawa, M.; Kanamori, Y.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277; (b) Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126; (c) Saulnier, M. G.; Frennesson, D. B.; Deshpande, M. S.; Vyas, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7841.

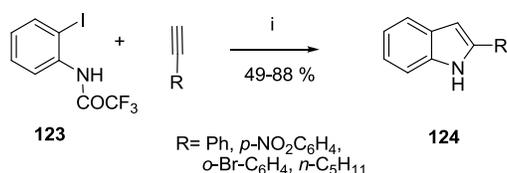
⁴⁵ Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1527.

Como se mencionó anteriormente, otros metales como plata (Ag) también han sido empleados en este tipo de reacciones. Rutjes⁴⁶ reportó el uso del triflato de plata (AgOTf) en cantidades catalíticas (10 moles %) para la síntesis del (*S*)-isotriptófano **122** a partir de la *o*-alquinilanilina NHBoc protegida **121**. Así, el uso de condiciones de reflujo en CH₃CN generó el isotriptófano **122** con un 75 % de rendimiento luego de 20 horas de reacción y con desprotección de grupo Boc (Esquema 30).



Esquema 30. Síntesis del (*S*)-isotriptófano **122** mediante el uso de AgOTf.

Cacchi y colaboradores⁴⁷ exploraron la utilización del grupo trifluoroacetilo (COCF₃) sobre el nitrógeno de la *o*-yodoanilina **123**, con el fin de hacer más ácido el enlace N-H y favorecer la ciclación hacia el indol una vez formada la *o*-alquinilanilina. De esta manera, encontraron que la adición del ligante (+/-)-1,2-*trans*-diaminociclohexano (CHDA) aumentó el rendimiento al 50 %, luego de obtener sólo trazas del indol sin la utilización de éste. Una vez estandarizadas las condiciones, lograron obtener los indoles 2-sustituídos **124** con buenos rendimientos (49-88 %) y en un proceso “*one-pot*” que incluye la formación la *o*-alquinilanilina y la subsecuente ciclación al sistema indólico **124** usando solo 5 mol % de CuI (Esquema 31).

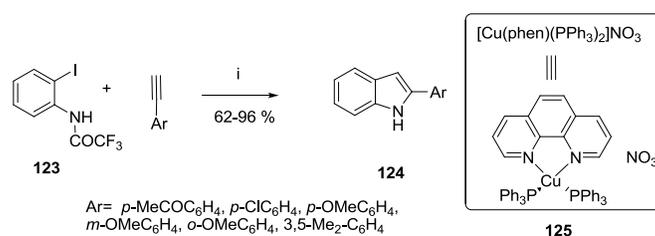


Esquema 31. Obtención del sistema indólico 2-sustituído **124** usando un grupo activante sobre la *o*-yodoanilina **123**. Condiciones: (i) CuI (5 mol %), K₃PO₄ (2 eq.), CHDA, dioxano, 110 °C.

⁴⁶ Van Esseveldt, B. C. J.; van Delft, F. L.; Smits, J. M. M.; de Gelder, R.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 823.

⁴⁷ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843.

En el mismo trabajo, Cacchi y colaboradores encontraron que la utilización de un complejo de cobre **125**⁴⁸ es un catalizador eficiente para la síntesis de indoles 2-sustituidos **124**. El empleo de 10 mol % de este catalizador en tolueno a reflujo, genera los correspondientes heterociclos a partir de la *o*-yodotrifluoroacetanilida (**123**) de buenos a excelentes rendimientos (62-96 %) (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de indoles 2-sustituidos empleando complejo de cobre **125**.
Condiciones: [Cu(phen)(PPh₃)₂]₂NO₃ (10 mol %), K₃PO₄, tolueno, 110 °C.

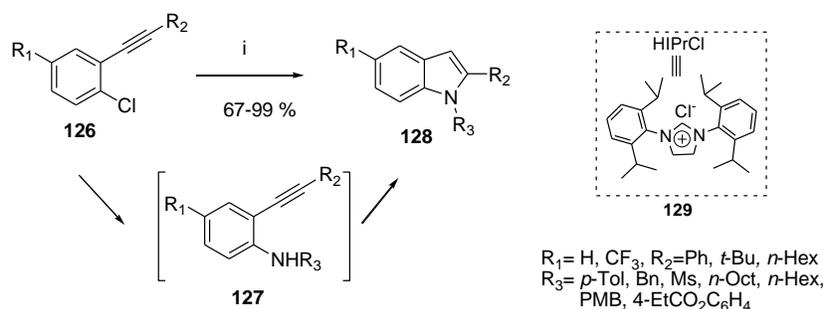
2.1.5.3. PROCESOS DE CICLACIÓN MEDIADOS POR PALADIO.

El paladio es otro de los metales de gran importancia que ha sido empleado para la síntesis de sistemas indólicos 2 y 2,3-disustituidos a partir de la 2-yodoanilina ó 2-haloanilinas.⁴⁹ Precisamente, Ackermann⁵⁰ describió la preparación de indoles 2-sustituidos *N*-protegidos **120** a partir del 2-alquínil-1-clorobenceno (**126**). En un primer paso se llevó a cabo la aminación del sistema aromático usando la correspondiente amina, Pd(OAc)₂ (5 mol %), la sal de carbeno imidazólica HPrCl (5 mol %) **129** y *t*-BuOK. En una segunda etapa se llevó a cabo la ciclación de la *o*-alquínilanilina **127**, obteniendo el correspondiente indol **128** en buenos rendimientos. En este protocolo es posible la introducción de diferentes grupos protectores manipulables sobre el nitrógeno como bencilo o PMB, haciendo de esta metodología una herramienta importante en la síntesis de indoles (Esquema 33).

⁴⁸ Bates C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.

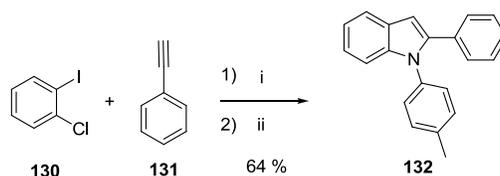
⁴⁹ (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079; (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285; (c) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671.

⁵⁰ Ackermann, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 439.



Esquema 33. Síntesis de índoles 2-sustituídos usando un protocolo “one-pot” a partir de un acoplamiento de Sonogashira/aminación de un *o*-alquínilclorobenceno **126**. *Condiciones:* (i) R₃NH₂, Pd(OAc)₂ (5 mol %), HIPrCl (5 mol %), *t*-BuOK, tolueno, 105 °C, 2 h.

En el mismo trabajo, Ackermann reportó una expansión de esta metodología empleando un proceso “one-pot” en dos etapas. Así, inicialmente se logró obtener el correspondiente intermediario 2-alquínil-1-clorobenceno usando la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre el 1-cloro-2-yodobenceno (**130**) y el fenilacetileno (**131**). Posteriormente, se adicionó la *p*-toluidina a la mezcla de reacción generando la correspondiente *o*-alquínilanilina y subsecuente formación del sistema indólico, con un 64 % de rendimiento (Esquema 34).

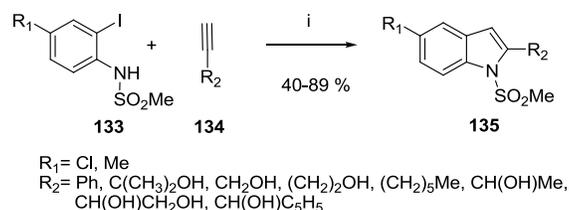


Esquema 34. Obtención del sistema indólico 1,2-disustituído a partir del 1-cloro-2-yodobenceno **130**. *Condiciones:* (i) CuI (5 mol %), fenilacetileno (1.5 eq.), Cs₂CO₃ (3 eq.), Pd(OAc)₄ (5 mol %), HIPrCl (5 mol %), tolueno 105 °C, 1 h. (ii) *p*-Me-C₆H₄-NH₂ (1.2 eq.), 18 h.

Otro ejemplo del uso de paladio en la síntesis de índoles 2-sustituídos *N*-SO₂Me **135** es informado por Pal y colaboradores.⁵¹ En este caso se empleó Pd/C 10 %, PPh₃ como ligante, CuI y 2-aminofenol en un medio acuoso, generando de buenos a excelentes rendimientos del sistema indólico **135** a partir de la *N*-(2-yodofenil)-sulfonamida **133** y los

⁵¹ Pal, M.; Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Dager, I. *Synlett* **2004**, 1965.

alquinos terminales **134**. Cabe mencionar que esta metodología es eficiente, rápida y económica para la generación de los correspondientes indoles **135** a escala de multigramos (Esquema 35).

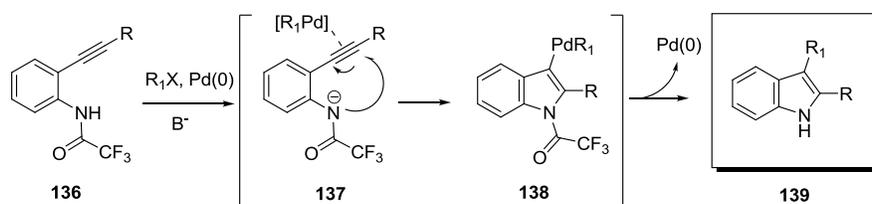


Esquema 35. Síntesis de indoles 2-sustituidos *N*-protegidos usando paladio. *Condiciones:* Pd/C 10 %, PPh₃, CuI, 2-aminofenol, H₂O, 40 °C.

2.1.5.4 REACCIÓN DE AMINOPALADACIÓN/ELIMINACIÓN REDUCTIVA: SÍNTESIS DE INDOLES 2,3-DISUSTITUIDOS.

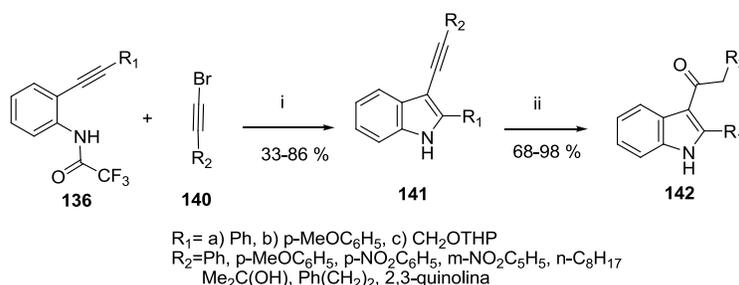
Como se mencionó anteriormente, el uso de *o*-alquínil-*N*-trifluoroacetanilidas **136** es un método de síntesis de indoles 2-sustituidos de gran importancia, ya que el grupo trifluoroacetamido permite la activación del enlace N-H haciéndolo más ácido y susceptible a la formación de la especie nucleofílica que llevará a cabo la ciclación. Cacchi y colaboradores desarrollaron un novedoso método de construcción de indoles 2,3-disustituidos vía un proceso de aminopaladación/eliminación reductiva a partir de *o*-alquínil-*N*-trifluoroacetanilidas **136** y haluros de alquilo, arilo o heteroarilo.⁵² El mecanismo propuesto consiste en la activación de la triple ligadura por parte de complejo (η^2 -alquino)organopaladio(0) (**137**), seguido del ataque intramolecular del nitrógeno de manera *5-endo-dig* sobre la triple ligadura (aminopaladación). El complejo de paladio **138** resultante sufre un proceso de eliminación reductiva en donde se regenera la especie activa de paladio y se obtiene el N-H indol 2,3-disustituido **139** (Esquema 36).

⁵² (a) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671; (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, F.; Marinelli, G. *Synlett* **2000**, 647; (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1001; d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Synthesis* **2004**, 11, 1889.



Esquema 36. Mecanismo propuesto para el proceso de aminopaladación/eliminación reductiva propuesto por Cacchi.

Aplicando este concepto, Cachi⁵³ logró la construcción de los indoles disustituídos **141** a partir de la *o*-alkinil-*N*-trifluoroacetanilida (**136**) y 1-bromoalquinos, usando Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), Cs₂CO₃ (3 eq.) en acetonitrilo. Estos investigadores pudieron obtener también en una segunda etapa, los correspondientes 3-acilindoles **142** luego de un proceso de hidratación de los alquinos en medio ácido (Esquema 37).



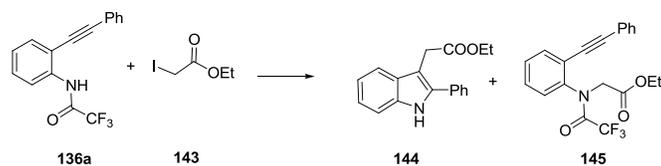
Esquema 37. Preparación de indoles 3,4-disustituídos mediante un proceso de aminopaladación/eliminación reductiva. *Condiciones:* (i) Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), Cs₂CO₃ (3 eq.), MeCN, 60 °C. (ii) TsOH (cat.), MeOH/Acetona (2:1), t. amb., 2 h.

En otro caso interesante fue posible la obtención de derivados del ácido indolacético, usando yodoacetato de etilo y las condiciones de reacción de aminopaladación/eliminación reductiva. Luego de una amplia experimentación en la que se evaluaron diferentes catalizadores, disolventes, ligantes y bases, fue posible obtener dichos derivados de **144** usando Pd₂(dba)₃, la ttmpp, K₂CO₃ y THF como disolvente, controlando de esta manera, la relación de ciclación/*N*-alquilación (Tabla 1).⁵⁴

⁵³ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Parisi, L. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6213.

⁵⁴ Arcadi, A.; Cacchi, G.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2000**, 394.

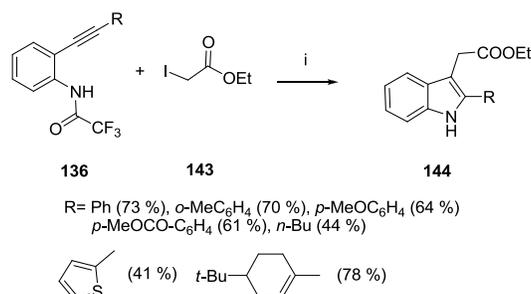
Tabla 1. Optimización de las condiciones para la preparación de derivados del ácido indolacético.



Condiciones de reacción	144	145
1) Pd(PPh ₃) ₄ , MeCN, 60 °C, 2 h.	7 %	75 %
2) Pd ₂ (dba) ₃ , DMSO, 60 °C, 2 h.	-	56 %
3) Pd ₂ (dba) ₃ , ttmpp, CH ₃ CN, 60 °C, 4 h.	16 %	66 %
4) Pd(PPh ₃) ₄ , ttmpp, THF, 80 °C, 2 h.	5 %	28 %
5) Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , THF, 80 °C, 3.5 h.	23 %	58 %
6) Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>o</i> -Tol) ₃ , THF, 80 °C, 4 h.	69 %	9 %
5) Pd ₂ (dba) ₃ , ttmpp, THF, 80 °C, 2 h.	73 %	trazas

ttmpp= Tris-(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina

Bajo estas condiciones, fue posible obtener diferentes indoles 2,3-disustituidos **144**, con diferentes grupos R sobre el alquino, tales como arilos, alquilos y heterociclos, observando siempre una pequeña cantidad del producto de *N*-alquilación no deseado (Esquema 38).⁵⁴

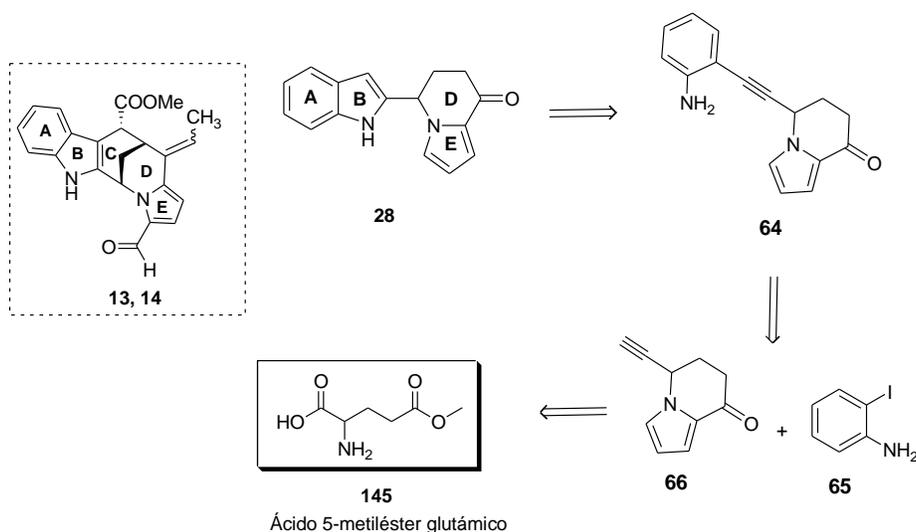


Esquema 38. Síntesis de indoles 2,3-disustituidos **144** derivados del ácido indolacético a través del proceso de aminación/eliminación reductiva. *Condiciones:* Pd₂(dba)₃, ttmpp, K₂CO₃, THF, 80 °C.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los alcaloides indólicos monoterpénicos conforman un grupo importante de compuestos naturales que se han caracterizado por poseer gran diversidad estructural¹ e importantes actividades biológicas² como: anticancerígenas, antimaláricas y anticonvulsivas. Recientemente, fue aislado un par de compuestos isoméricos de *Alstonia scholaris*,⁵ una planta usada en la medicina tradicional de Asia contra diferentes padecimientos.⁴ Estas moléculas fueron denominadas alstoscholarinas (**13**, **14**) y hasta la fecha solo se ha reportado una aproximación sintética hacia dicho núcleo por parte de Zhu y colaboradores.⁷ Estos compuestos poseen un sistema pentacíclico, tres centros estereogénicos, una doble ligadura exocíclica y la presencia de un sistema pirrólico e indólico en su estructura. Las anteriores características hacen de estas moléculas un importante objetivo para el desarrollo de nuevas rutas sintéticas usando materiales de partida económicos y de fácil acceso.

Con base en lo anterior, se plantea la posibilidad de sintetizar el sistema de anillos AB-DE presentes en los alcaloides alstoscholarinas a partir del 5-metiléster del ácido glutámico (**145**). Se propone la transformación de este aminoácido hasta el sistema indolizidínico **66**, el cual será convertido al correspondiente indol 2-sustituido **28** luego de un proceso de acoplamiento de Sonogashira y posterior ciclación (Esquema 39).



Esquema 39. Análisis retrosintético para la construcción del sistema de anillos AB-DE presentes en los alcaloides alstoscholarinas **13** y **14**.

2.3 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Llevar a cabo la síntesis del sistema de anillos AB-DE presente en los alcaloides alstoscholarinas (**13** y **14**), a partir del 5-metiléster del ácido glutámico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Optimizar de las condiciones de reacción para la síntesis del sistema pirrólico, transformación del ácido carboxílico al correspondiente alquino terminal y acilación de Friedel-Crafts hasta obtener de manera eficiente la indolizidina **66** a partir del 5-metiléster del ácido glutámico **145** (comercialmente disponible).
2. Optimizar el acoplamiento de Sonogashira entre la *o*-yodoanilina **65** y el alquino terminal **66**, para la obtención de la correspondiente *o*-alquinilanilina **64**.
3. Estandarizar las condiciones de ciclación la *o*-alquinilanilina **64** para la construcción del sistema indólico 2-sustituido **28**.

2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.4.1 PRIMERA APROXIMACIÓN

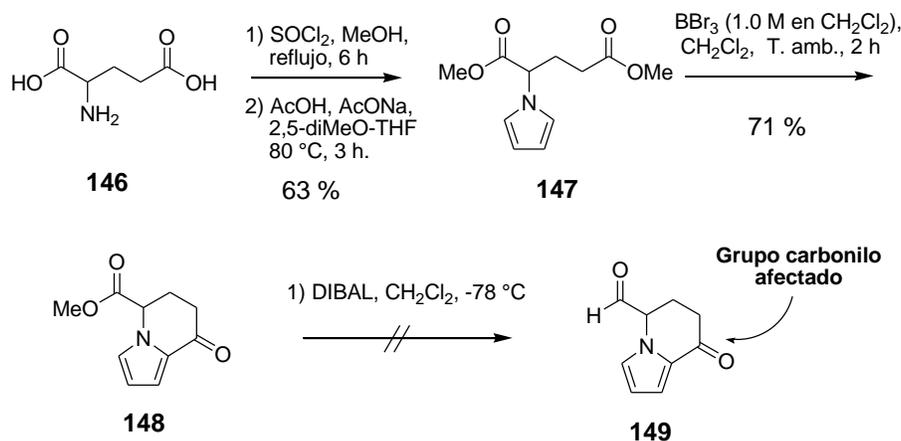
La primera aproximación sintética que se exploró hacia la construcción del sistema indólico 2-disustituido **28** consistió en la síntesis del sistema tetrahidroindolizidínico **66** a partir del ácido glutámico (**146**). En esta primera propuesta el objetivo primordial era obtener el correspondiente aldehído **149** luego de la reducción del grupo éster con DIBAL (Esquema 40).

En una primera etapa, se obtuvo eficientemente el pirrol **147** a partir del ácido glutámico **146** en una secuencia “*one-pot*” previamente reportada,⁵⁵ que incluyó una esterificación con cloruro de tionilo y subsecuente síntesis del heterociclo. Posteriormente, se llevó a cabo fácilmente la reacción de acilación de Friedel-Crafts^{14c} con la utilización de BBr₃ como ácido de Lewis en diclorometano, obteniendo 71 % de rendimiento para el producto de ciclación **148**. La reducción con DIBAL⁵⁶ del grupo éster al aldehído **149** no fue posible, ya que bajo estas condiciones se obtuvo una mezcla de productos inseparables luego de varias reacciones, presumiblemente productos de reducción del grupo cetónico, que en principio se comportaría como una amida viniloga.

En este punto, se pensó en buscar una estrategia que eliminara los problemas de reducción, como por ejemplo la utilización de grupos que pudieran ser reducidos selectivamente. De todas maneras, hasta esta parte ya se había logrado explorar de manera importante la formación del pirrol **147** y el proceso de acilación de Friedel-Crafts, los cuales serán de vital importancia en la secuencia sintética hacia la síntesis del indol 2-sustituido (Esquema 40).

⁵⁵ Nenajdenko, V. G.; Reznichenko, A. L.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3031.

⁵⁶ Dickson, H. D.; Smith, S. C.; Hinkle, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597.



Esquema 40. Primera aproximación sintética hacia la formación del núcleo indolizídico **149**.

2.4.2 SEGUNDA APROXIMACIÓN

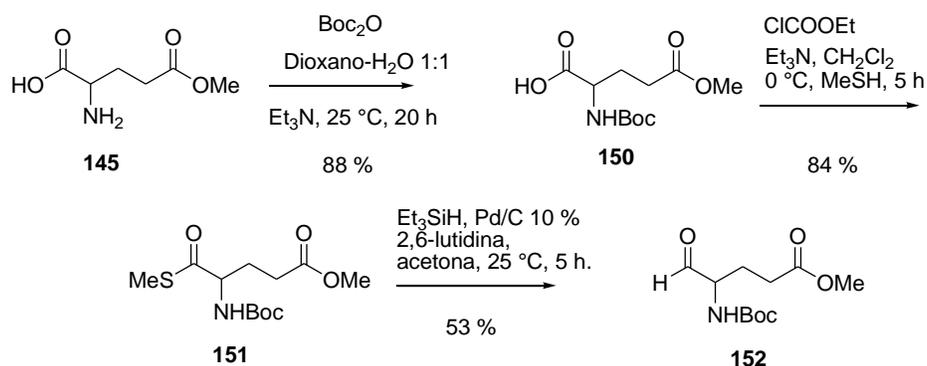
En vista de los problemas que se presentaron con la anterior estrategia, se decidió explorar una ruta sintética en donde no se vieran involucradas posibles reacciones sobre otros grupos funcionales presentes en la molécula. En la nueva estrategia planteada para la obtención del α -aminoaldehído **152**, el primer paso consistió en la protección del grupo amino del 5-metiléster del ácido glutámico **145** con Boc. Esto, se realizó bajo condiciones estándar,⁵⁷ alcanzando un rendimiento del 88 %. En el espectro de RMN-¹H se observó una señal simple intensa en 1.45 ppm, confirmando la presencia del grupo *t*-butoxicarbonilo en la molécula **150**.

El segundo paso consistía en la formación del éster tiometílico **151** a través de un anhídrido mixto, el cual podría ser reducido fácilmente al aldehído **152**, según la metodología reportada por Fukuyama.⁵⁸ En este caso, el aminoácido protegido **150** se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo y metanotiol en medio básico, obteniéndose el correspondiente éster tiometílico **151** con rendimiento del 84 %. Este compuesto se caracterizó por ser menos polar, además de presentar fuerte absorción en UV. El espectro de RMN-¹H confirmó la formación del éster tiometílico por la presencia de la señal simple que integra

⁵⁷ Hjelmgaard, T.; Tanner, D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1796.

⁵⁸ Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2002**, *8*, 1121.

para 3 protones en 2.30 ppm. Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la obtención del éster tiometílico, se procedió a encontrar las condiciones óptimas de reducción para la formación del α -aminoaldehído **152**. De esta forma, se hizo reaccionar el éster tiometílico **151** con Et_3SiH y Pd/C (10 % w/w), obteniendo el aldehído **152** con rendimiento de 53 %, luego de purificación por cromatografía en columna flash (Hexano-AcOEt 8:2). El espectro de RMN- ^1H confirmó la presencia del aldehído por la señal simple en 9.59 ppm, además de la ausencia de la señal del éster tiometílico. Cabe resaltar que estas condiciones son suaves y selectivas (Esquema 41).



Esquema 41. Síntesis del α -aminoaldehído **152** a partir del 5-metiléster del ácido glutámico **145**.

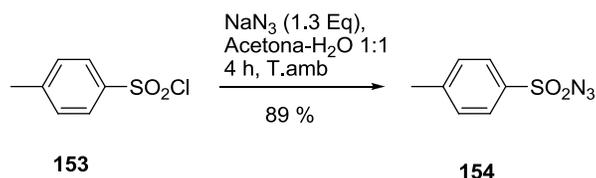
De esta manera, se logró obtener el α -aminoaldehído **152** con buen rendimiento y sin problemas de reacciones alternas no deseadas. El siguiente paso consistió en la obtención del correspondiente acetileno terminal usando el reactivo de Bestmann-Ohira⁵⁹ y utilizando como material de partida el aldehído **152** previamente sintetizado. Debido a que el reactivo de Bestmann-Ohira no es comercialmente disponible, se tuvo la necesidad de sintetizarlo.

⁵⁹ (a) Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis* **2006**, *24*, 4266; (b) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, *1*, 59; (c) Ghosh, A.; Bischoff, A.; Cappiello, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *5*, 821.

2.4.2.1 SÍNTESIS DEL REACTIVO DE BESTMANN-OHIRA

La transformación de compuestos carbonílicos en los correspondientes alquinos internos o terminales, usando α -diazofosfonatos bajo condiciones básicas, se conoce como la homologación de Seyferth-Gilbert.⁶⁰ Una de las modificaciones a esta reacción es la de Bestmann-Ohira.⁵⁹ Las condiciones en las que se llevan a cabo estas reacciones son suaves, además de tolerar diferentes grupos funcionales. En vista de lo anterior, se decidió utilizar esta metodología para la formación de la correspondiente amina propargílica a partir del aldehído **152**.

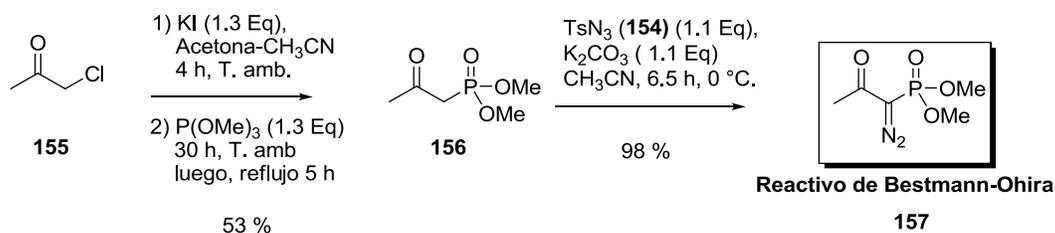
La síntesis del reactivo de Bestmann-Ohira comenzó con la obtención de la *p*-toluensulfonilazida **154** mediante una reacción de sustitución entre el cloruro de *p*-toluensulfonilo **153** y azida de sodio en acetona-agua (1:1), obteniéndose el compuesto **154** con un rendimiento del 89 %. Los datos espectroscópicos de este producto corresponden con los reportados en la literatura^{59c} (Esquema 42).



Esquema 42. Síntesis de la TsN₃ **154**.

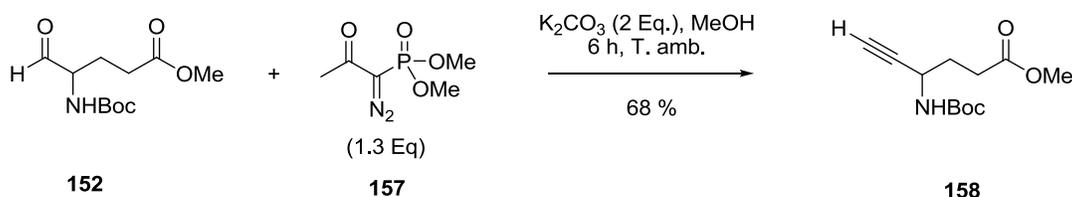
Posteriormente, se obtuvo el β -cetofosfonato **156** mediante una reacción de Michaelis-Arbuzov^{59a} entre la clorocetona (**155**) y el trimetilfosfito en una secuencia sintética de dos etapas. Se requirió de múltiples ensayos para lograr obtener un 53 % de rendimiento del β -cetofosfonato **156**. Luego se obtuvo el 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (**157**) (Reactivo de Bestmann-Ohira) con un rendimiento del 67 % utilizando una reacción de diazotransferencia entre el β -cetofosfonato **156**, la *p*-toluensulfonilazida **154**, K₂CO₃ y acetonitrilo anhidro como disolvente. Los datos espectroscópicos de este compuesto concuerdan con los reportados en la literatura⁵⁹ (Esquema 43).

⁶⁰ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc, USA, **2005**. 402.



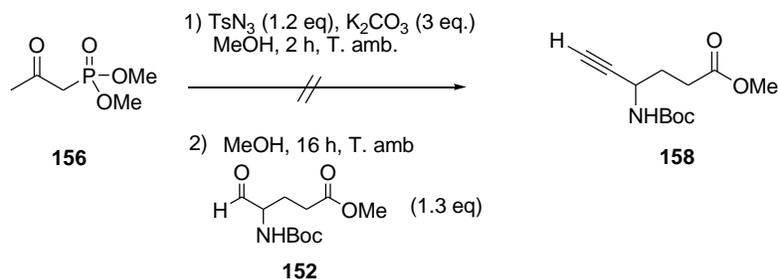
Esquema 43. Síntesis del dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato **157** (Reactivo de Bestmann-Ohira)

Una vez sintetizado el reactivo de Bestmann-Ohira **157**, se procedió a la preparación del α -aminoalquino *N*-Boc (**158**), partiendo del aldehído **152** previamente obtenido. De esta manera, se llevó a cabo la estandarización de la reacción entre el aldehído y el diazofosfonato **157** en medio básico, obteniendo el alquino **158** con un 68 % de rendimiento, esto luego de amplia experimentación. La formación del alquino se confirmó por RMN-¹H debido a la presencia de una señal doble en 2.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H) correspondiente al protón acetilénico, además de la ausencia de la señal del aldehído. También se detectó en IR el enlace triple en 2110 cm^{-1} (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis de la propargilamina *N*-Boc **158** usando el reactivo de Bestmann-Ohira **157**.

Adicionalmente, se intentó llevar a cabo la formación del alquino terminal vía “one-pot” a partir de la formación inicial del reactivo de Bestmann-Ohira y subsecuente adición del aldehído **152**. Lo anterior, con el fin de evitar el aislamiento del reactivo de Bestmann-Ohira. Desafortunadamente, no fue posible la optimización de esta metodología previamente reportada, a pesar de realizar varios intentos (Esquema 45).

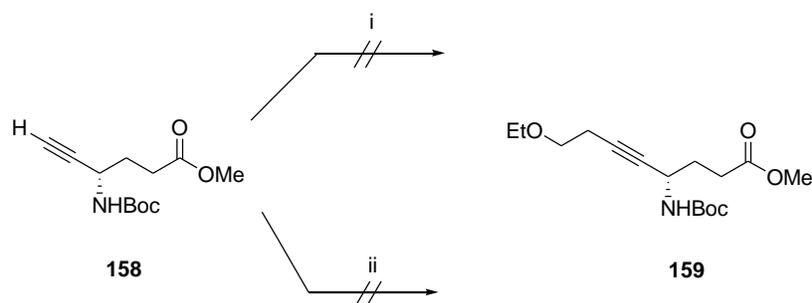


Esquema 45. Intento fallido de formación de la propargilamina NHBoc **158** vía una metodología “one-pot”.

Con el objetivo de explorar la alquilación del acetileno terminal⁶¹ presente en **158** y el posible uso de este producto en la formación de un sistema indólico 2,3-disustituido, usando la síntesis de índoles de Larock,⁶² se llevó a cabo una reacción modelo entre la amina propargílica **158** y el 2-bromo-1-etoxietano. Así, sometimos ambos compuestos a reaccionar usando HMPA (2.4 Eq.), *n*-BuLi (2.5 M hexano) (1.2 Eq), NaI (10 mol %) y THF como disolvente, durante un periodo de 6 horas a 0 °C, obteniendo una serie de productos de descomposición luego de varios intentos. Usando condiciones más drásticas con *n*-BuLi (2.5 M hexano) (1.2 Eq), NaI (10 mol %), THF y a reflujo por 6 h, la reacción presentó el mismo comportamiento. Lo anterior podría deberse a que en la molécula están presentes dos grupos funcionales con protones ácidos como el NHBoc y el grupo éster, siendo afectados por la base (Esquema 46).

⁶¹ Chong, M.; Buck, M. *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 5825.

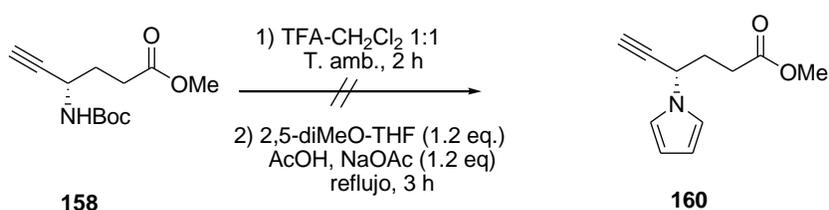
⁶² (a) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652; (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644.



Esquema 46. Intentos fallidos de alquilación de la amina propargílica **158**. *Condiciones:* (i) 2-bromo-1-etoxietano (1.2 Eq.), HMPA (2.4 Eq.), *n*-BuLi (2.5 M hexano) (1.2 Eq), NaI (10 mol %), THF, 0° C, 6 h; (ii) 2-bromo-1-etoxietano (1.5 Eq.), *n*-BuLi (2.5 M hexano) (1.2 Eq), NaI (10 mol %), THF, reflujo, 6 h. HMPA=hexametilfosforamida

Debido a los problemas que se presentaron con la alquilación del acetileno terminal, se vió la necesidad de abordar otras posibilidades. Una de estas soluciones fue desproteger el grupo NHBoc y formar “*in situ*” el sistema pirrólico bajo condiciones reportadas.⁵⁵

Así, se llevó a cabo la desprotección de la amina propargílica NHBoc **158** utilizando una solución de TFA-CH₂Cl₂ (1:1), obteniéndose la amina libre luego del tratamiento estándar. Esta fue luego tratada con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, acetato de sodio y ácido acético a reflujo por 3 horas. Desafortunadamente no se logró formar el sistema pirrólico, probablemente por las condiciones tan ácidas de la reacción (Esquema 47).



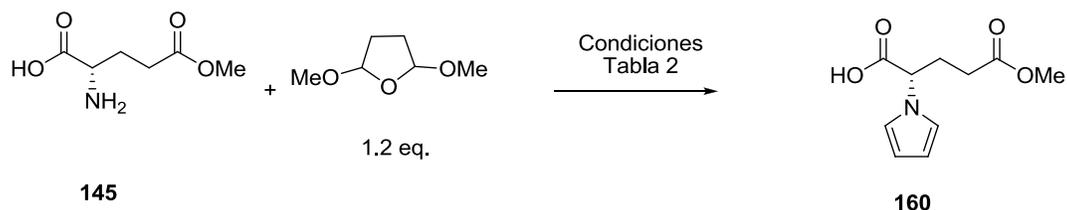
Esquema 47. Intento fallido de formación del sistema pirrólico **160** a partir de la amina propargílica NHBoc **158**.

Debido a la imposibilidad de obtener el sistema pirrólico **160**, bajo estas condiciones, nos dimos a la tarea de investigar diferentes modificaciones para generar estos sistemas de forma neutra o utilizando cantidades catalíticas de ácido, pero esta vez partiendo del 5-metiléster del ácido glutámico (**145**). Lo anterior, nos daría una gran ventaja ya que

eliminaríamos un paso de protección y otro de desprotección del grupo NHBoc en nuestra ruta sintética.

De esta manera, se hizo reaccionar el éster **145** a diferentes condiciones de reacción, usando 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (Tabla 2). Aparentemente, grandes cantidades de ácido en la reacción son la causa de la ineficiencia del proceso (Entrada 1 y 2), lo anterior asociado a la sensibilidad de los pirroles *N*-alquilados. Jefford y colaboradores¹⁴ reportaron la síntesis de sistemas pirrólicos utilizando 2,5-dimetoxi-THF en un sistema bifásico de agua/1,2-dicloroetano y sin la necesidad de utilizar algún ácido en el medio de reacción. Utilizando esta metodología (entrada 3, tabla 2), se encontró que en efecto, el anillo de pirrol se forma al cabo de 4 horas a reflujo y con rendimientos moderados, además de no mostrar señales de descomposición (oscurecimiento). Sin embargo, realizamos otro experimento (entrada 4, tabla 2) bajo las mismas condiciones y utilizando cantidades catalíticas de ácido acético (0.1 eq) con el fin de que la reacción fuera más eficiente. Afortunadamente, se logró obtener el sistema pirrólico **160** con 95 % de rendimiento luego de purificación por CCF (AcOEt-hex 7:3) y sin problemas de descomposición. El espectro de RMN-¹H confirmó la formación del pirrol por la presencia de dos señales doble de dobles en 6.18 y 6.69 ppm ($J=2.2$ Hz), las cuales integran para 2 protones cada una y que corresponden al sistema pirrólico.¹⁴

Tabla 2. Condiciones de reacción para la síntesis del sistema pirrólico **160**.

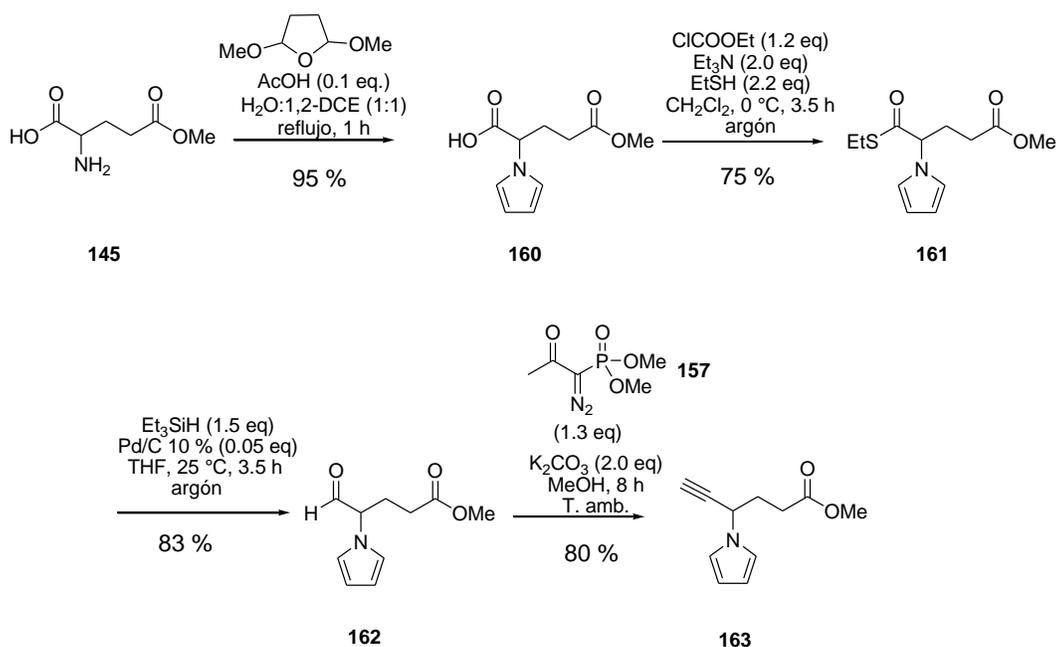


Entrada N°	Disolvente	Aditivo (eq)	Condiciones	t (min)	RTO (%)
1	AcOH	NaOAc (1.2)	Reflujo, 80 °C	360	10
2	H ₂ O-AcOH-1,2-DCE (1:2:3)	-	Reflujo, 80 °C	45	20
3	H ₂ O-1,2-DCE (1:1)		Reflujo, 80 °C	240	52
4	H₂O-1,2-DCE (1:1)	AcOH (0.1 eq)	Reflujo, 80 °C	60	95

El segundo paso en nuestra ruta sintética hacia la obtención del indol 2-sustituido **66**, consistió en la formación del éster tiometílico **161** a través de un anhídrido mixto, el cual puede ser reducido fácilmente al aldehído **162** en condiciones suaves, según la metodología reportada por Fukuyama.⁵⁸

En este caso, se utilizó la metodología previamente empleada (Esquema 41). El ácido **160** se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo y etanotiol en medio básico, obteniéndose el correspondiente éster tioetílico **161** con rendimiento del 75 %. Este compuesto se caracterizó por ser menos polar, además de presentar fuerte absorción en UV. El espectro de RMN-¹H confirmó la formación del éster tioetílico **161** por la presencia de un triplete en 1.32 ppm ($J= 7.4$ Hz) que integra para 3 protones y un cuarteto en 2.85 ppm ($J= 7.6$ Hz), que integra para dos protones y que corresponden al grupo etilo.

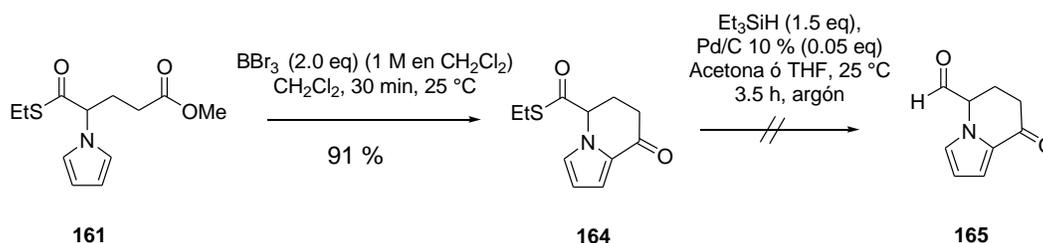
Posteriormente, se llevó a cabo la reducción haciendo reaccionar el tioéster **161** con Et_3SiH y Pd/C (10 % w/w),³ para obtener el aldehído **162** con rendimiento de 83 %, luego de purificación por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 8:2). El espectro de RMN- ^1H confirmó la presencia del aldehído por la señal simple en 9.67 ppm, además de la ausencia de las señales del éster tioetílico. A continuación, se procedió a realizar la formación del acetileno terminal **163** a partir del aldehído **162**, utilizando el método de Bestmann-Ohira,⁵⁹ previamente estandarizado. Así, se llevó a cabo la reacción entre el aldehído y el diazofosfonato **157** en medio básico, obteniendo el alquino **163** con un 80 % de rendimiento. La formación del alquino se confirmó por RMN- ^1H debido a la presencia de una señal doble en 2.51 ppm (d, $J = 2.4$ Hz, 1H) correspondiente al protón acetilénico, además de la ausencia de la señal del aldehído (Esquema 48).



Esquema 48. Síntesis del alquino terminal **163** a partir del 5-metilester del ácido glutámico.

En un experimento adicional, se evaluó la acilación de Friedel-Crafts en el éster tioetílico **161**, siguiendo la metodología reportada por Jefford^{14c}. De esta forma, se hizo reaccionar el éster tioetílico con BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2) en diclorometano anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, obteniendo luego de 30 minutos el producto de ciclación **164** con un rendimiento de 91 %. Lo anterior, demuestra la reproducibilidad de esta ciclación,

además de su alta eficiencia. Inicialmente, se decidió explorar la posibilidad de reducir el éster tiometílico obtenido de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts al respectivo aldehído, con el fin de brindarle una mayor estabilidad al producto de reducción. De esta manera, sometimos al éster **164** bajo las condiciones estándar de reducción, las cuales habíamos utilizado anteriormente con éxito. Sin embargo, la reacción no funcionó luego de varios intentos en donde se cambiaron algunas variables como disolvente y equivalentes de hidruro de trietilsilano (Esquema 49).



Esquema 49. Intento fallido de reducción sobre el éster tiometílico ciclado **161**.

Una vez que se obtuvo una cantidad suficiente del acetileno terminal **163** a través de la ruta previamente estandarizada (Esquema 48), sometimos a este sustrato al proceso de acilación de Friedel-Crafts utilizando tribromuro de boro 1 M en diclorometano a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, obteniendo luego de 30 minutos de reacción el respectivo biciclo **66** con un 71 % de rendimiento. El espectro de RMN-¹H confirmó la formación del biciclo por la ausencia de la señal correspondiente al éster metílico y la presencia de tres señales a campo bajo, características de un sistema pirrólico 1,2-disustituido (Esquema 50).

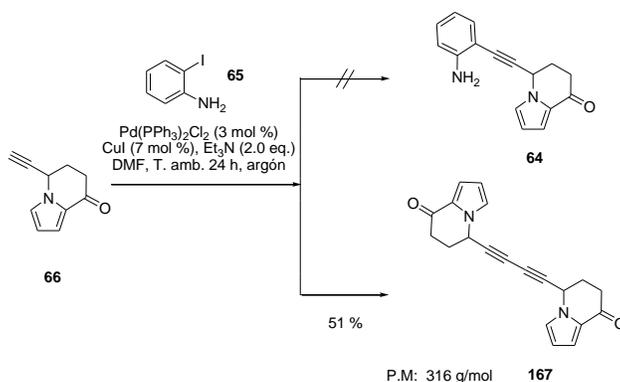


Esquema 50. Acilación intramolecular de Friedel-Crafts del alquino **163**.

Una vez identificado correctamente el sistema alquinil-indolizidínico **66**, se llevaron a cabo diferentes experimentos con el fin de obtener el sistema indólico mediante un acoplamiento de Sonogashira.²²⁻²⁴

Inicialmente, se siguió una metodología reportada por Oskooie y colaboradores,⁶³ en donde se sintetizan indoles 2-sustituídos a partir de acetilenos terminales y 2-yodoanilina, por medio de un proceso catalítico mediado por paladio. De esta manera, se hizo reaccionar el alquino **66** con la 2-yodoanilina, utilizando cantidades catalíticas de CuI y Pd(PPh₃)₂Cl₂, además de Et₃N en DMF anhidro. La reacción se dejó por 24 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, observando la formación de un producto mayoritario más polar que el material de partida. Este compuesto fue purificado por CCF (Hex, Hex-AcOEt 9:1, 8:2) obteniendo un aceite amarillo con un rendimiento del 52 %.

El espectro de RMN-¹H confirmó que el compuesto aislado correspondía al producto de acoplamiento de Glasser⁶⁴ o dimerización del acetileno terminal y no al producto de acoplamiento de Sonogashira. En este espectro se observa claramente el mismo patrón de señales que para el compuesto **66**, a excepción de la ausencia de la señal del acetileno terminal, además en el espectro de masas por impacto electrónico se observa la presencia del ión molecular que es de *m/z* 316 (100). Lo anterior confirmó inequívocamente la formación del dímero (Esquema 51).

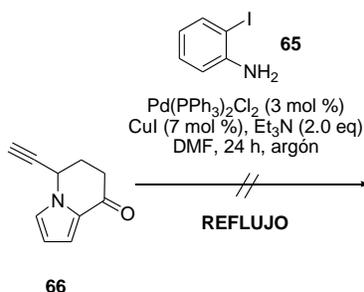


Esquema 51. Obtención del dímero o acoplamiento de Glasser del alquino **66**.

⁶³ Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1438.

⁶⁴ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc, USA, **2005**. 186-7.

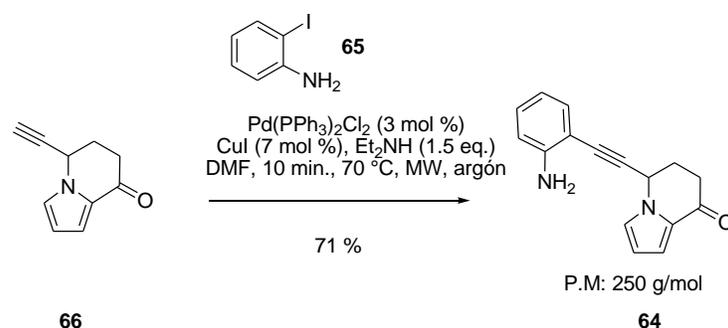
En vista de estos inconvenientes, se decidió explorar la reacción en condiciones más drásticas. Así, llevamos a cabo la misma reacción a reflujo por 24 horas y bajo atmósfera de argón. Desafortunadamente, bajo estas condiciones no fue posible obtener el respectivo indol luego de diferentes experimentos (Esquema 52).



Esquema 52. Intento fallido de acoplamiento de Sonogashira de **66**.

En un reporte reciente, Sanz y colaboradores³⁶ llevaron a cabo la síntesis de indoles 2-sustituídos a través una secuencia de dos etapas “one-pot”, en donde inicialmente forman el producto de acoplamiento de Sonogashira y luego con NaOH a reflujo construyen el correspondiente indol.

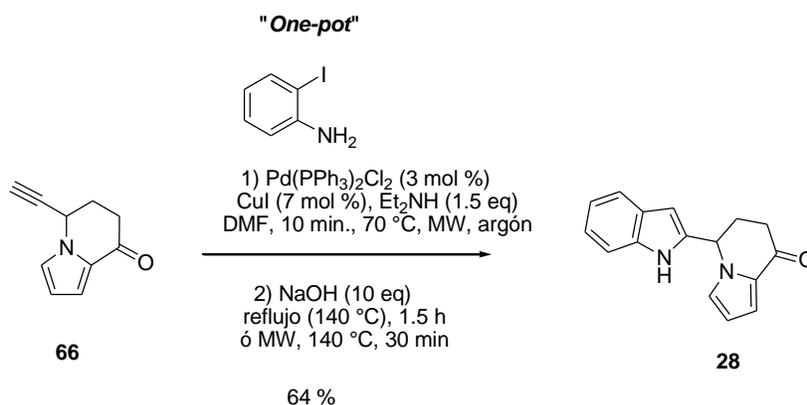
Inicialmente decidimos obtener el producto de acoplamiento de Sonogashira para confirmar que este proceso se estaba llevando a cabo. Así, seguimos las condiciones reportadas y observamos que luego de 10 minutos de calentamiento a 70 ° C en MW se obtenía un producto más polar que el material de partida, pero diferente del dímero obtenido anteriormente (Esquema 51). Este producto se purificó por CCF (hex, hex-AcOEt 9:1-1:1) obteniendo un aceite amarillo-café con 71 % de rendimiento. El espectro de RMN-¹H confirmó que el compuesto aislado correspondía al producto de acoplamiento de Sonogashira, por la presencia de 4 protones aromáticos adicionales a los del sistema pirrólico. Además, en el espectro de masas (IE) se observa la presencia del ión molecular que equivale a m/z 250 (100) (Esquema 53).



Esquema 53. Obtención del producto de acoplamiento de Sonogashira **64**.

Una vez confirmada la formación del la *o*-alquinilanylina **64**, se procedió a realizar la misma reacción seguida de la adición de NaOH, con el objetivo de obtener el indol 2-sustituido en un proceso “*one-pot*”.

Así, inicialmente se obtuvo el producto de acoplamiento de Sonogashira, el cual fue monitoreado por cromatografía de capa fina. Posteriormente, se adicionaron 10 equivalentes de NaOH y la reacción se dejó a reflujo (140 °C) por 1.5 horas bajo atmósfera de argón. Al cabo de este tiempo, se observa la formación de un único producto menos polar que la *o*-alquinilanylina **64**. Este producto fue purificado por CCF (Hexano, Hex-AcOEt 9:1, 8:2) obteniendo un sólido amarillo-café, estable y con un 64 % de rendimiento. A partir de un extenso análisis espectroscópico se confirmó que el compuesto aislado correspondía al indol 2-sustituido **28** (Esquema 54).



Esquema 54. Obtención “*one-pot*” del indol 2-sustituido **28**.

La estructura del indol 2-sustituido **28** fue inequívocamente confirmada por cristalografía de rayos X⁶⁵ (Figura 4).

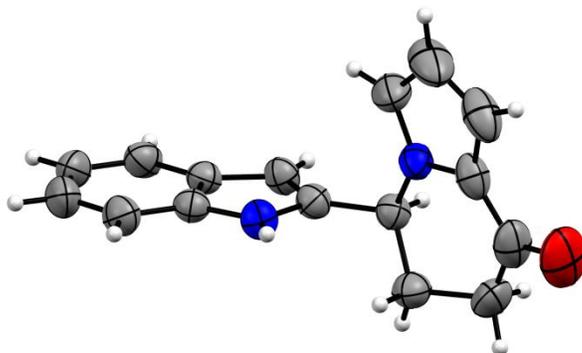


Figura 4. Estructura de rayos X del indol 2-sustituido **28**.

De esta manera, se logró unificar la formación del acoplamiento de Sonogashira y la formación del indol 2-sustituido **28** mediado por la adición de una base como NaOH.³⁶ Cabe resaltar que se logró obtener el sistema de anillos AB-DE presente en los alcaloides alstoscholarinas⁵ usando una secuencia sintética de 6 pasos, con un 21 % de rendimiento global y sin la utilización de grupos protectores.⁶⁶

2.4.3 ENSAYOS DE CICLACIÓN DE LA *o*-ALQUINILANILINA *N*-TRIFLUOROACETILADA

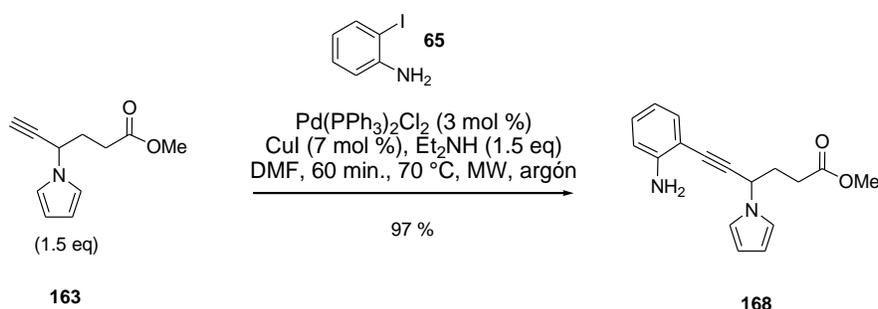
Como se mencionó en los antecedentes, la utilización de las *o*-alquinilanilinas *N*-trifluoroacetiladas en la síntesis de índoles 2-mono y 2,3-disustituidos mediante el uso de diferentes metales, se ha convertido en un método importante de síntesis de estos heterociclos.^{47, 52-54} Con el objetivo de evaluar el uso de estos sustratos en la síntesis de nuestro sistema indólico 2-sustituido **28**, se decidió explorar esta metodología con la idea

⁶⁵ CCDC866985 contiene los datos cristalográficos suplementarios para esta estructura. Copia de esos datos pueden ser obtenidos del “Cambridge Crystallographic Data Center” via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

⁶⁶ Young, I. S.; Baran, P. S. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 193.

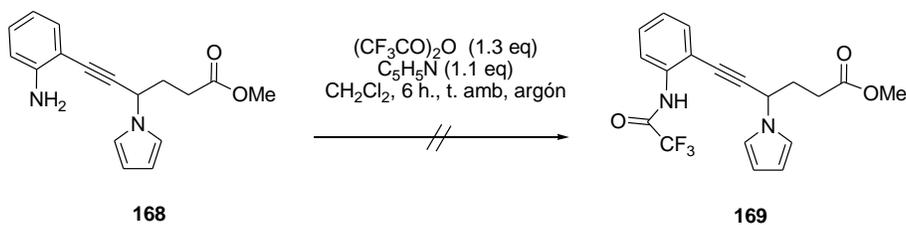
de encontrar condiciones más suaves de ciclación que no necesitaran la utilización de una base fuerte como NaOH.

El primer objetivo consistió en obtener de manera eficiente la *o*-alquinilamina *N*-trifluoroacetilada que se requería para probar la reacción en cuestión. De esta manera, se llevó a cabo la síntesis de dicho compuesto, sólo que se decidió iniciar con el alquino no ciclado **163** a través de la metodología previamente estandarizada (Esquema 53). En esta ocasión se encontró que al aumentar el tiempo de reacción de 30 a 60 min, el rendimiento aumentó notoriamente pasando de 53 a 97 %, por lo que implementamos este acoplamiento antes de la acilación de Friedel-Crafts (Esquema 55).



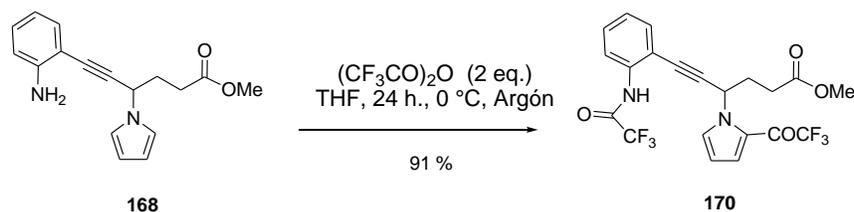
Esquema 55. Acoplamiento de Sonogashira entre el alquino **16** y la *o*-yodoanilina **65**.

Una vez obtenida la *o*-alquinilanilina **168**, se llevó a cabo un experimento de trifluoroacetilación de la amina utilizando anhídrido trifluoroacético y piridina a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones sólo se observó la descomposición de la materia prima (Esquema 56).



Esquema 56. Intento fallido de *N*-trifluoroacetilación de la *o*-alquinilanilina **168**.

En vista de estos problemas, se decidió evaluar la trifluoroacetilación en condiciones libres de piridina.⁵⁴ De esta manera, la *o*-alquililanilina **168** se hizo reaccionar con dos equivalentes de anhídrido trifluoroacético en THF a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La adición del anhídrido sobre la amina se llevó a cabo en un periodo de 30 min a 0 °C y la reacción se mantuvo por 24 horas a la misma temperatura. Al cabo de este tiempo, la cromatografía en placa fina reveló la formación de un único producto menos polar que el material de partida. Luego de la purificación por cromatografía en columna, se obtuvo un aceite con un porcentaje de rendimiento del 91 %. Éste fue caracterizado por RMN, encontrando que no había presencia de las señales típicas de un sistema pirrólico *N*-alquilado, las cuales son simétricas. Además de la presencia de solo 7 metinos aromáticos confirmados por el experimento DEPT-125, asignados a 4 C-H aromáticos del sistema bencénico y 3 del pirrólico. Lo anterior confirmó que el anillo de pirrol se había trifluoroacetilado bajo estas condiciones (**170**) (Esquema 57).

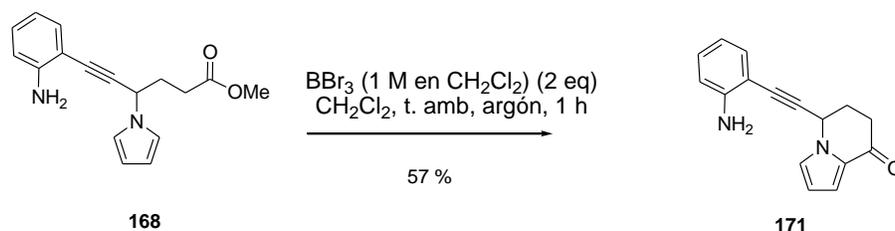


Esquema 57. Producto no deseado de la *N*-trifluoroacetilación del sustrato **168**.

Una solución práctica para evitar este inconveniente sería el de utilizar un equivalente del anhídrido trifluoroacético; sin embargo, se decidió no volver a realizar la reacción. En su lugar, se optó por llevar a cabo primero la acilación de Friedel-Crafts^{14c}, luego la *N*-trifluoroacetilación, ya que una vez acilado el pirrol en posición 2 este estaría desactivado ante una eventual reacción de trifluoroacetilación.

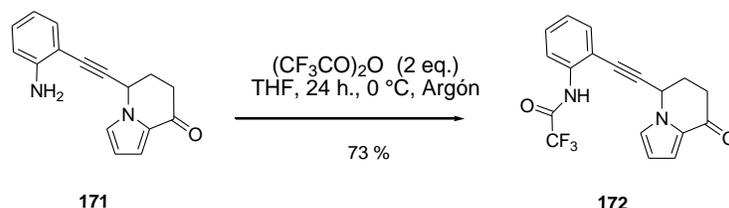
Así, la reacción de **168** con BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2) en diclorometano a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón por 1 hora, dio como resultado un aceite amarillo-naranja con un rendimiento del 57 %. El espectro de RMN ^1H confirmó la formación del producto deseado por la ausencia de la señal del éster metílico y la presencia de tres señales aromáticas atribuibles a un sistema pirrólico 2-sustituido. Desafortunadamente, no fue

posible aumentar el rendimiento de esta transformación a pesar de realizar una amplia serie de experimentos (Esquema 58).



Esquema 58. Acilación de Friedel-Crafts de la *o*-alquinilanilina **168**.

Una vez obtenida la *o*-alquinilanilina **171**, ésta se sometió al proceso de *N*-trifluoroacetilación bajo las condiciones utilizadas anteriormente⁵⁴ (Esquema 57), obteniendo la trifluoroacetamida **172** (aceite amarillo) con un rendimiento del 80 %. El espectro de RMN-¹H confirmó la formación del compuesto **172**, ya que se siguen observando las tres señales correspondientes al sistema pirrólico 2-sustituido, al igual que los correspondientes carbonos, lo que nos indica que no se presentaron problemas de trifluoroacetilación sobre el anillo de pirrol (Esquema 59).

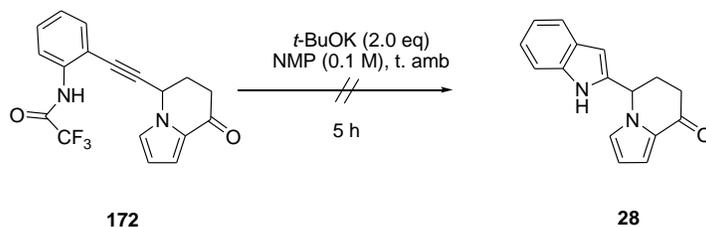


Esquema 59. *N*-trifluoroacetilación del sustrato **171**.

Con el objetivo de explorar otros métodos para la preparación del indol 2-sustituido **28**, se evaluaron diferentes metodologías para la obtención del mismo a partir de la *o*-alquinilanilina *N*-trifluoroacetilada **172**. Cabe mencionar que en la metodología previamente estandarizada, este indol se había obtenido a partir de la *o*-yodoanilina **65** y el respectivo alquino **66** en un proceso “*one-pot*”, que consideraba dos etapas (acoplamiento de Sonogashira y ciclación con NaOH)³⁶ (Esquema 54).

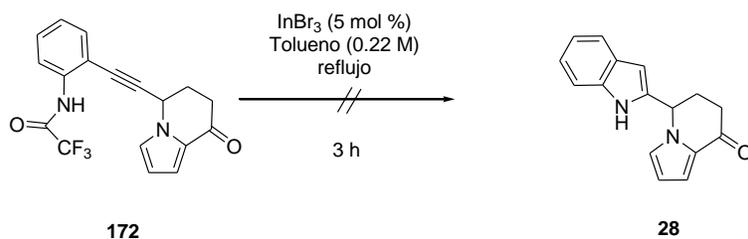
De esta manera, se evaluó inicialmente la aplicación de las condiciones reportadas por Knochel³⁴ para la ciclación de *o*-alquinilanilinas. Así, se hizo reaccionar a *o*-

alquiniltrifluoroacetanilida **10** con *t*-BuOK en NMP (*N*-metilpirrolidina) y a temperatura ambiente. Desafortunadamente, no se logró obtener el indol esperado bajo estas condiciones, observando únicamente la presencia del material de partida (Esquema 60).



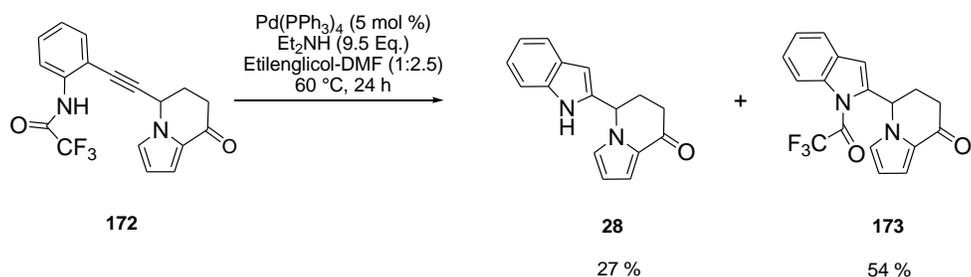
Esquema 60. Intento de ciclación de la *o*-alquinilanilina **172** usando *t*-BuOK en NMP.

Otras condiciones empleadas para la ciclación fueron las reportadas por Konakahara,⁴⁵ en las que se utilizó cantidades catalíticas de InBr₃ en tolueno anhidro. Esta reacción se sometió a reflujo por 3 horas observando sólo la descomposición de la materia prima. Estas condiciones se descartaron de inmediato (Esquema 61).



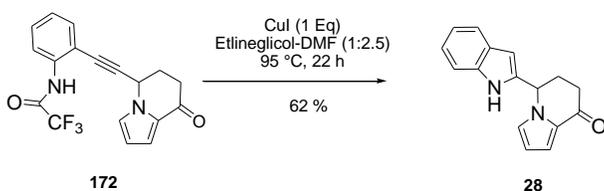
Esquema 61. Intento de ciclación de la *o*-alquinilanilina **172** utilizando InBr₃.

Se emplearon también las condiciones reportadas por Cook⁴¹ en la ciclación del mismo sustrato. Se hizo reaccionar la *o*-alquinilanilina con Pd(PPh₃)₄ y Et₂NH en una mezcla de etilenglicol-DMF (1:2.5). La solución se sometió a calentamiento (60 °C) por 24 h, observando luego de este tiempo dos productos de mayor polaridad y la ausencia del material de partida. Luego del trabajo de reacción y su purificación por CCF, se logró identificar que estos dos compuestos correspondían al indol esperado **28** (27 %-menos polar) y el indol *N*-trifluoroacetilado **173** (54 %-mas polar) (Esquema 62). Bajo estas condiciones, el indol esperado se obtuvo en bajo rendimiento, aunque es importante resaltar que el indol *N*-protegido nos podría servir para futuras transformaciones en la posición 3 del indol.



Esquema 62. Ciclación de la *o*-alquinil-*N*-trifluoroacetanilida **172** utilizando $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

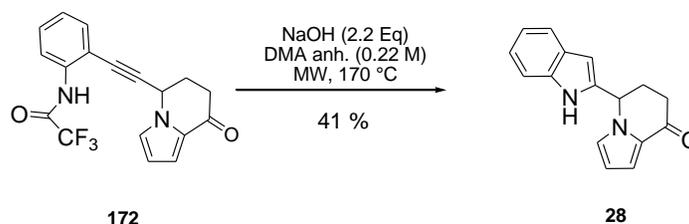
Se evaluaron también las condiciones de síntesis de Castro utilizadas por Cook y colaboradores.⁴¹ Así, se hizo reaccionar el sustrato **172** con un equivalente de CuI y dos equivalentes de Et_3N en una disolución a reflujo de etilenglicol-DMF (1:3). Después de 22 horas de reacción a reflujo, se observó la formación del indol por TLC. Al final se obtuvo el sistema indólico con un 62 % de rendimiento y en escala de 0.5 g luego de purificación por cromatografía en columna. Estas condiciones fueron las más adecuadas para la transformación del sustrato **10** ya que no se obtienen subproductos, siendo la única desventaja la utilización de cantidades equimolares de CuI. En conclusión, logramos obtener el mismo sistema indólico 2-sustituido **28** a partir de la *o*-alquinil-*N*-trifluoroacetanilida **172** empleando las condiciones de síntesis de indoles de Castro (Esquema 63).



Esquema 63. Ciclación de la *o*-alquinilanilina **10** utilizando CuI (Síntesis de indoles de Castro).

Finalmente, se decidió utilizar las condiciones fuertemente básicas que se emplearon en la síntesis previa del sistema indólico **28** vía “one-pot”³⁶ y evaluar el efecto del grupo trifluoroacetilo sobre el nitrógeno en comparación con el no protegido (Esquema 54). De esta manera, se hizo reaccionar el sustrato **172** con NaOH en DMA anhidra, sometiéndola a calentamiento en MW (170 °C) por 15 min. Luego del respectivo trabajo de reacción y

posterior purificación por CCF, se obtuvo el indol 2-sustituido **28** con 41 % de rendimiento (Esquema 64).



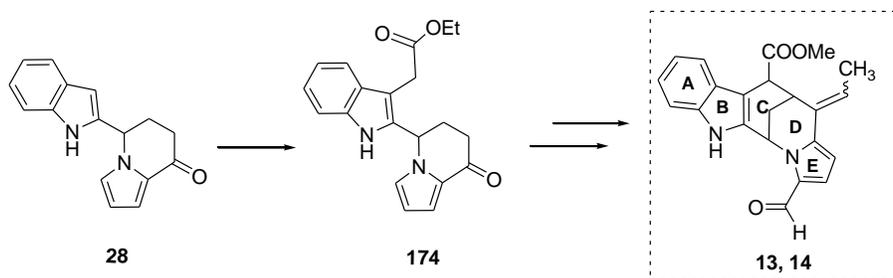
Esquema 64. Ciclación de la *o*-alquinil-*N*-trifluoroacetanilida **172** utilizando NaOH en ausencia de metales.

Se puede argumentar que el bajo rendimiento de esta reacción puede ser debido a la ausencia de metales como el Pd ó el Cu, los cuales sirven para activar la triple ligadura hacia el ataque nucleofílico intramolecular *5-endo-dig* y que estaban presentes en el proceso “*one-pot*” utilizado inicialmente. Es importante notar que la presencia de estos metales hace más eficiente el proceso de ciclación hacia el sistema indólico 2-sustituido.

Por lo anterior, se exploró otra ruta alterna para la obtención del sistema indólico **28** mediante el uso de las condiciones de Castro, la cual emplea CuI y partiendo de la *o*-alquiniltrifluoroacetanilida **172**. Es importante resaltar que con esta metodología se elimina el uso de NaOH, aunque se requiere de más etapas de reacción para la preparación de dicho sustrato y el rendimiento global decae hasta el 13 %.

2.4.4 ENSAYOS DE ALQUILACIÓN EN C-3 DEL INDOL 2-SUSTITUIDO **28** CON DIAZOACETATO DE ETILO Y HALOGENUROS DE ALQUILO

Una vez alcanzado el objetivo principal del proyecto, nos dimos a la tarea de ampliar los alcances de esta metodología hacia un estadio más avanzado en la construcción del sistema de anillos ABCDE presentes en las alstoscholarinas. Para lograr esto, comenzamos con intentar alquilar la posición 3 del sistema indólico 2-sustituido **28** con el grupo etilcarbonilmetilo (sistema derivado del ácido indolacético), ya que al obtener dicho sustrato, sería posible completar la síntesis del núcleo pentacíclico de estos alcaloides (Esquema 65).



Esquema 65. Sistema indólico 2,3-disustituido **174** como pieza clave en la construcción del núcleo pentacíclico de las alstoscholarinas **13** y **14**.

Inicialmente, se utilizó una metodología reportada por Yadav y colaboradores,⁶⁷ en la cual se adicionan diferentes compuestos diazocarbonílicos a la posición 3 de indol a través de la utilización de InBr₃ como ácido de Lewis. Así, adicionamos 1.25 equivalentes de diazoacetato de etilo y 10 mol % de InBr₃ a una solución del indol **28** en CH₂Cl₂ anhidro (0.2 M). La reacción se dejó por 24 horas a temperatura ambiente, sin observar la formación del algún producto. En otro experimento, dicha reacción se sometió a calentamiento entre 60-65 °C por 24 horas con el fin de observar el efecto de la temperatura, pero ésta no procedió (Tabla 3, experimentos 1 y 2).

En el mismo trabajo Yadav⁶⁷ y colaboradores, llevaron a cabo la reacción de alquilación utilizando el Cu(OTf)₂ en lugar del tribromuro de indio. Se decidió probar con esta metodología ya que el carbeno obtenido a través de este catalizador de cobre es mucho más reactivo. Así, a una disolución del indol y el catalizador de Cu(OTf)₂ (5 mol %) en diclorometano anhidro, se le adicionó lentamente el diazoacetato de etilo (1.25 eq.). Se observó un burbujeo constante en el momento de la adición, confirmando la formación del carbeno por pérdida de N₂.⁶⁸ A pesar de esto, no se formó ningún producto mayoritario y en su lugar la descomposición del indol **28** al cabo de 24 horas de reacción. Luego de varias reacciones el comportamiento siguió siendo el mismo (Tabla 3, ejemplo 3). A pesar de utilizar un catalizador más activo hacia la formación de carbenoides metálicos como el Rh₂(OCOCF₃)₄, no fue posible obtener el producto esperado **174** (Tabla 3, ejemplo 4).

⁶⁷ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8331.

⁶⁸ Wong, F. M.; Wang, J.; Hengge, A. C.; Wu, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1663.

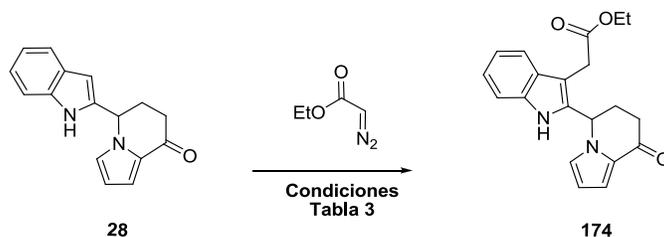


Tabla 3. Intento de alquilación en la posición 3 del indol **28** con diazoacetato de etilo.

Rx N°	Catalizador	Disolvente	Condiciones	RTO (%)
1	InCl ₃ (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	T. amb, 24 h	–
2	InCl ₃ (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	60-65 ° C, 24 h	–
3	Cu(OTf) ₂ (5 mol %)	CH ₂ Cl ₂	T. amb, 24 h	–
4	Rh ₂ (OCOFCF ₃) ₄ (2 mol %)	CH ₂ Cl ₂	50 °C, 8 h.	–

En vista de estos problemas, se intentó la alquilación vía sustitución nucleofílica utilizando el cloroacetato de etilo. Así, una disolución del indol **28**, cloroacetato del etilo (1.1 eq.) y K₂CO₃ (1.0 eq.) se sometió a reflujo por 24 horas. Al cabo de este tiempo, no se observó la formación de ningún producto mayoritario (Tabla 4, entrada 1). En otro experimento se utilizó bromoacetato de etilo sin obtener buenos resultados (Tabla 4, entrada 2). Al utilizar una base más fuerte como *n*-BuLi y yodoacetato de etilo se observó la descomposición de la materia prima, probablemente por la presencia de otros grupos funcionales sensibles a dicha base⁶⁹ (Tabla 4, entrada 3).

⁶⁹ Korakas, P.; Chafee, S.; Shotwell, B., Duque, P.; Wood, J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12054.

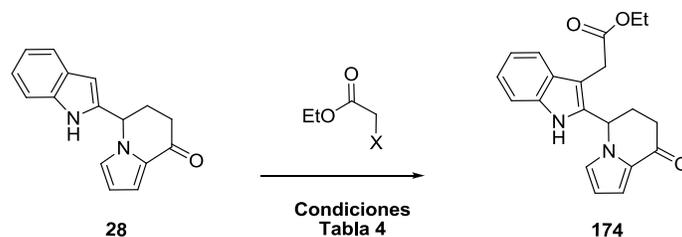


Tabla 4. Intento de alquilación en la posición 3 del indol **28** con halogenuros de alquilo.

Rx N°	X	Base	Disolvente	Condiciones	RTO (%)
1	Cl	K ₂ CO ₃ (1 eq)	MeOH	Reflujo (5 h)	–
2	Br	K ₂ CO ₃ (2 eq)	MeOH	Reflujo (24 h)	–
3	I	<i>n</i> -BuLi	THF	-78 ° C	–

2.4.5 ENSAYOS DE ALQUILACIÓN EN C-3 DEL INDOL 2-SUSTITUIDO **28** CON DIAZOMALONATO DE DIETILO

La química de los compuestos diazocarbonílicos se ha convertido en una herramienta fundamental para la química orgánica⁷⁰. Este grupo funcional posee características especiales que han hecho que este grupo sea utilizado en diferentes transformaciones químicas.^{68, 71} Una de las más empleadas es la formación de carbenoides a partir de metales de transición como rodio,⁷² rutenio⁷³ o cobre,^{74,72a} los cuales son especies altamente electrofílicas que se han utilizado en adiciones a dobles ligaduras,^{73a} a sistemas

⁷⁰ (a) Doyle, M. P.; McKervey, M.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*. Wiley, New York, 1998; (b) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417.

⁷¹ (a) Uruguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360; (b) Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.

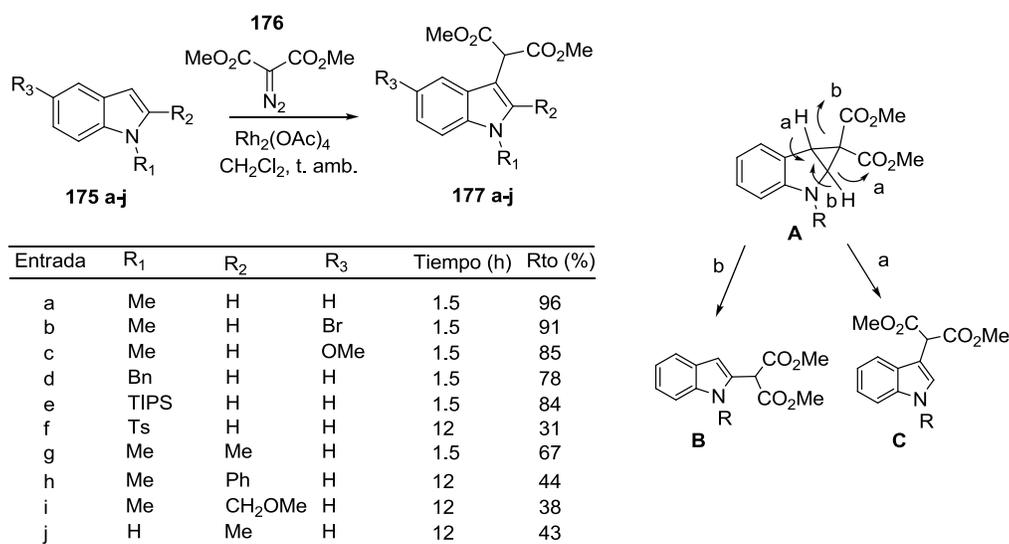
⁷² (a) Davies, H. M. L.; Hedley, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1109; (b) Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J.; Yang, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782; (c) Guo, Z.; Shi, T.; Jiang, J.; Yang, L.; Hu, W. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5028; (d) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 47.

⁷³ (a) Maas, G.; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183; (b) Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 604.

⁷⁴ Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4956.

aromáticos^{73b,74} además de un sinnúmero de aplicaciones en la síntesis de productos naturales.⁷⁵

Kerr y colaboradores,⁷⁶ reportaron en 2002 la alquilación de indoles **175a-j** con diazomalonato de dimetilo **176** y el empleo de cantidades catalíticas de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Se demostró que las reacciones de inserción C-H y N-H dependen del patrón de sustitución del indol. Así, para indoles 2-sustituidos, la alquilación se produce regioselectivamente en C-3. Para indoles C-3 sustituidos, esta alquilación se favorece preferentemente en C-2 y para indoles en los cuales el nitrógeno no está protegido se observan diferentes grados de inserción N-H. Se planteó un mecanismo plausible en donde se forma inicialmente el carbeno, el cual se adiciona sobre la doble ligadura del sistema indólico generando el intermediario de tres miembros **A**. Éste a su vez se fragmenta vía (a) o (b) para generar los compuestos **B** y **C**, respectivamente (Esquema 66).



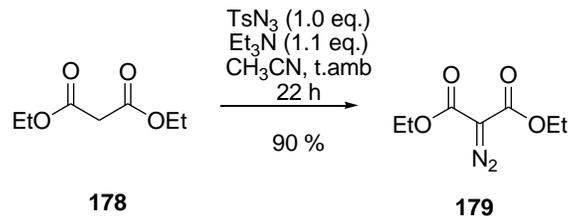
Esquema 66. Metodología reportada por Kerr para la alquilación de indoles en posición 3 usando diazomalonato de dimetilo y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

⁷⁵ (a) Nicolaou, K. C.; Ding, H.; Richard, J.-A.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3815; (b) Chandra, A.; Viswanathan, R.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5027; (c) Vaswani, R. G.; Day, J. J.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4532; (d) Xu, J.; Caro-Diaz, J. E.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3708.

⁷⁶ Gibe, R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6247.

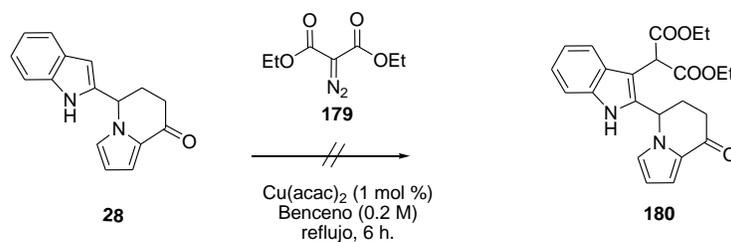
Recientemente, el mismo grupo reportó⁷⁴ que este tipo de inserciones son posibles utilizando $\text{Cu}(\text{acac})_2$ como catalizador en benceno como disolvente (reflujo) y con el mismo patrón de regioselectividad que para el catalizador de rodio. Lo anterior ofrece ciertas ventajas de tipo económico, además de tiempos cortos de reacción, ya que en tan solo 6 horas es posible obtener los productos en altos rendimientos.

Con lo anterior en mente, decidimos abordar la posibilidad de alquilar regioselectivamente el indol **28** en C-3 con el diazomalonato de dietilo, ya sea con el catalizador de rodio o el de cobre y evaluar las posibles reacciones alternas. Inicialmente, se sintetizó el diazomalonato de dietilo **179** a partir del malonato de dietilo **178** y TsN_3 según condiciones estándar⁷⁷ (Esquema 67).



Esquema 67. Síntesis del diazomalonato de dietilo **179**.

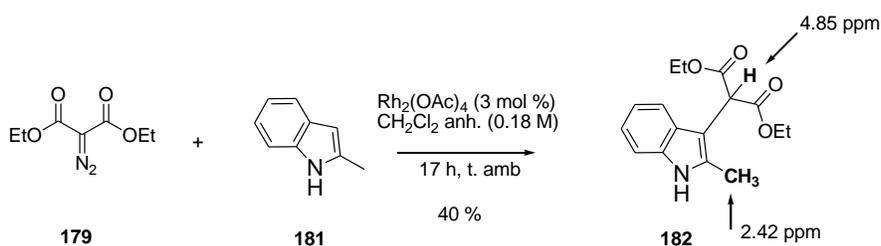
Una vez obtenido el diazomalonato de dietilo **179**, se llevó a cabo un experimento bajo las condiciones descritas por Kerr,⁷⁴ en donde se utilizó el $\text{Cu}(\text{acac})_2$ como catalizador. Desafortunadamente, no se obtuvo ningún resultado favorable luego de 6 horas de reacción, persistiendo el material de partida **28** (Esquema 68).



Esquema 68. Intento fallido de alquilación en C-3 del indol **28** con diazomalonato de dietilo y $\text{Cu}(\text{acac})_2$.

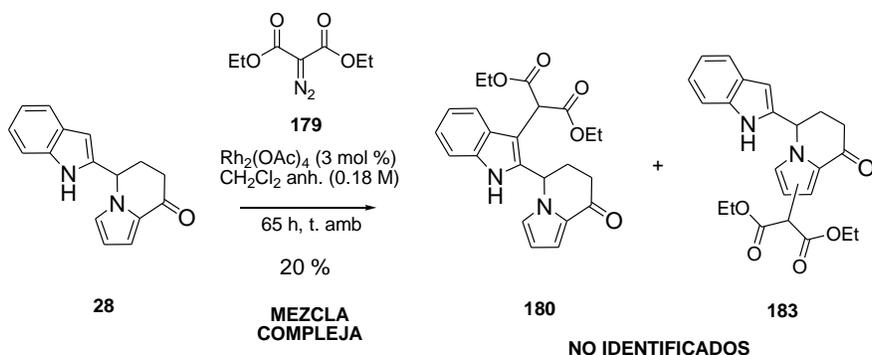
⁷⁷ Kempson, J.; Pitts, W.; Barbosa, J.; *et al. Biorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1829.

Para explorar las condiciones de reacción, se llevó a cabo una reacción modelo sobre el 2-metilindol **182**, utilizando las condiciones de Kerr.⁷⁶ De esta manera, la reacción del diazomalonato **179** con el 2-metilindol **181** en diclorometano anhidro y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, después de un suave burbujeo generó el respectivo indol 2,3-disustituido **182** con un 40 % de rendimiento, además de recuperar parte de la materia prima. Cabe resaltar que bajo estas condiciones no se observó la formación del producto de inserción N-H, lo que nos evitaría utilizar algún grupo protector sobre el nitrógeno en caso que la reacción con el indol **28** fuera eficiente. El producto obtenido **182** se caracterizó por RMN-¹H, presentando una señal simple en 4.85 ppm (1-H) y que confirma la presencia del grupo malonilo en la posición 3 de la molécula (Esquema 69).



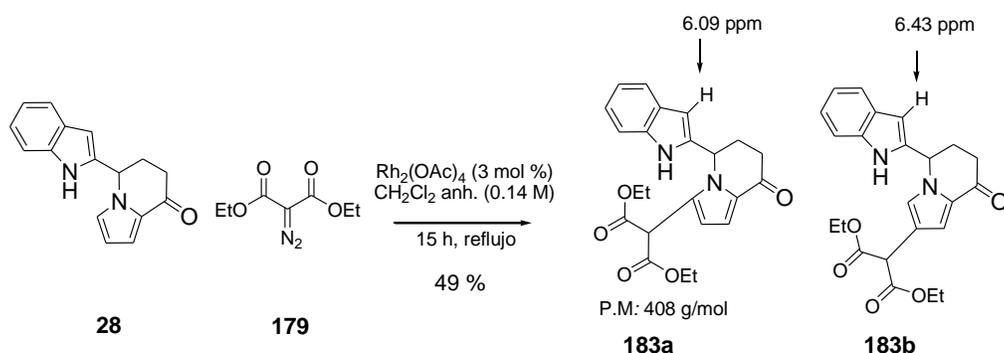
Esquema 69. Alquilación del 2-metilindol usando diazomalonato de dietilo y $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Con estos resultados en mano, llevamos a cabo la reacción entre el indol **28** y el diazomalonato **179**, utilizando las mismas condiciones. En este caso, la reacción se dejó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón por 65 horas, siendo mucho más lenta que con el 2-metilindol **181**. La cromatografía en capa fina evidenció la formación de un nuevo producto más polar que el indol de partida. Luego de filtrar el crudo sobre celita y purificar por CCF, se obtuvo un aceite naranja. El espectro de RMN-¹H para este producto reveló la presencia de al menos dos compuestos (mezcla compleja), los cuales se caracterizaban por no tener el patrón de sustitución del pirrol 2-sustituido presente en el material de partida. Es probable que estos compuestos fueran productos de alquilación sobre el pirrol, aunque debido a la complejidad de la mezcla y a la escasa cantidad de muestra, no fue posible identificar correctamente las estructuras (Esquema 70).



Esquema 70. Posibles productos de alquilación del indol **28** con diazomalonato de dietilo.

Con el fin de mejorar los rendimientos de la transformación anterior, llevamos a cabo la misma reacción a reflujo de diclorometano anhidro. Bajo estas condiciones se observó la formación de la misma mezcla, aunque el tiempo de reacción se redujo de 65 h (temperatura ambiente) a 15 horas, además de observar la desaparición casi completa del material de partida. Luego de purificar por CCF se obtuvo un aceite amarillo con un 49 % de rendimiento. En este caso, fue posible separar correctamente los dos isómeros **183a-b** de la mezcla, luego de purificación por placa preparativa. En el espectro de masas de ambos compuestos se observa la presencia de un pico con m/z 408 (100 %) que corresponde al ión molecular, el cual es consistente con la presencia del grupo malonilo en la molécula (Esquema 71).



Esquema 71. Productos obtenidos de alquilación del carbeno sobre el sistema pirrólico de la molécula **28**.

En los espectro de RMN-¹H de ambos compuestos se observó la presencia de señales simples a 6.09 y 6.43 ppm que son atribuibles al C-H indólico de la posición 3. Esta señal

confirmó que el grupo malonilo estaba unido al sistema pirrólico y no a la posición 3 del indol. Además, se observó en ambos espectros la presencia de tan sólo dos C-H aromáticos atribuibles al sistema pirrólico. Luego de un extenso análisis espectroscópico (^{13}C , DEPT, COSY, HSQC, HMBC) se confirmó la anterior observación. Se concluye entonces que el carbeno derivado del grupo diazo no reacciona en la posición tres de indol, en su lugar, este se adiciona sobre la doble ligadura más disponible del sistema pirrólico. Se plantea la inicial formación de un aducto de tipo ciclopropano¹¹ (Figura 5), el cual se cierra (vía a ó b) para generar los dos productos regioisoméricos observados **183a** y **183b** según lo planteado por Kerr⁷⁶ (Esquema 66).

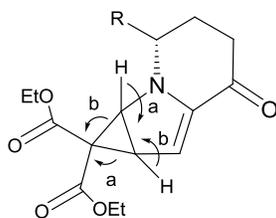


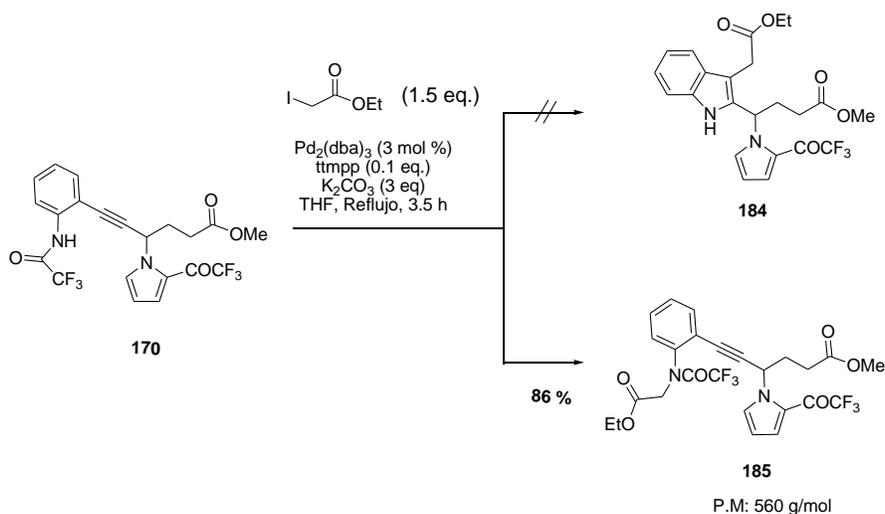
Figura 5. Intermediario de tres miembros propuesto formado de la adición del diazocarbano sobre el sistema pirrólico.

Desafortunadamente, la alquilación del indol en posición tres con los diazocarbano no es viable cuando el sistema pirrólico esta presente, por lo que es necesario explorar otras posibilidades.

2.4.6 SÍNTESIS DE INDOLES 2,3-DISUSTITUIDOS: REACCIÓN DE AMINOPALADACION-ELIMINACIÓN REDUCTIVA

Como se mencionó en los antecedentes,⁵²⁻⁵³ Cacchi reportó⁵⁴ el uso de las *o*-alquilil-*N*-trifluoroacetanilidas en la síntesis de derivados del ácido indólacético mediante un proceso de aminopaladación-eliminación reductiva. Esta metodología consiste en la reacción mediada por una especie de paladio (0), entre una *o*-alquililamina (*N*-trifluoroacetilada) y el yodoacetato de etilo bajo condiciones básicas (Tabla 1, Esquema 38). Con lo anterior en mente, se decidió emplear las *o*-alquililtrifluoroacetanilidas **170** y **172** (obtenidas previamente) en la reacción tándem de aminopaladación-eliminación reductiva y evaluar su comportamiento. De esta manera, una disolución de la *o*-alquililamina *N*-trifluoroacetilada

170, el yodoacetato de etilo, el Pd₂(dba)₃, el ttmpp y el K₂CO₃ en THF se sometió a reflujo por un periodo de 3.5 horas, bajo atmósfera de argón. Al monitorear la reacción por TLC, se observó la desaparición del material de partida y la presencia de un único compuesto levemente más polar. Luego del respectivo trabajo de la reacción y posterior purificación por cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto **185** con un rendimiento del 86 %. En el espectro de RMN-¹H se observa la presencia de las señales del sistema pirrólico y bencénico, además de las de la cadena alifática con su correspondiente éster metílico. Se observan dos pares de señales dobles, un par en (3.75 y 3.83 ppm *J*= 17 Hz) y el otro par en (4.89 y 5.00 ppm, *J*= 17 Hz) que integran para un protón cada par. Estas señales son atribuibles a los protones de un metileno los cuales son no equivalentes. También, se observan las señales de un éster etílico, indicando la presencia del grupo -CH₂COOEt en la molécula. En el espectro de RMN-¹³C se observan dos señales a 82.1 y 91.4 ppm, las cuales son características de un acetileno interno. Lo anterior es clara evidencia de que el sistema indólico no se había formado y en su lugar se había formado el producto no deseado de sustitución nucleofílica **185** sobre el nitrógeno *N*-trifluoroacetilado. En el espectro de masas se observa la presencia de un pico de *m/z* 560 (15 %) y que corresponde al ión molecular para **185** (Esquema 72).



Esquema 72. Intento de formación del sistema indólico **184** a partir de la reacción de aminopaladación–eliminación reductiva.

Desafortunadamente, bajo las condiciones reportadas por el grupo de Cacchi⁵⁴ no fue posible obtener el sistema indólico **184** partir de la *o*-alquilamina *N*-trifluoroacetilada

Desafortunadamente, no se logró obtener mediante esta vía el sistema indólico disustituido **174**, a pesar de haber empleado diferentes condiciones de reacción (Tabla 5, experimentos 1-4).

2.4.7 APROXIMACIÓN RADICALARIA HACIA LA OBTENCIÓN DEL SISTEMA CETÓNICO BÁSICO DE ALTOSCHOLARINA.

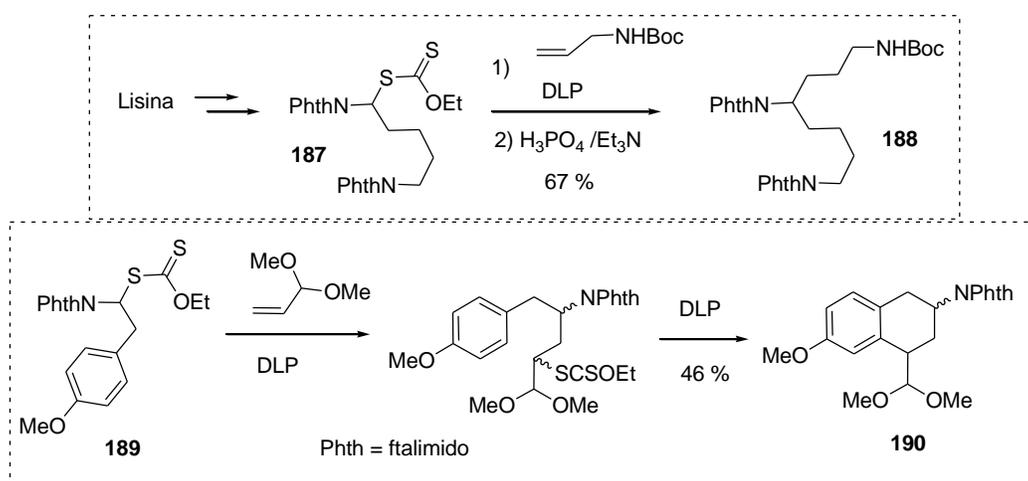
Los radicales libres son especies neutras muy reactivas,⁷⁸ que tienen un electrón desapareado y la gran mayoría se caracterizan por tener un tiempo de vida muy corto ($t_{1/2} < 1 \mu\text{s}$), a excepción de los radicales persistentes como el TEMPO. Estas características han permitido su aplicación en diferentes áreas de la química como lo son los polímeros, los materiales, la química medicinal y en la síntesis orgánica e inorgánica.⁷⁹ Uno de los métodos más eficientes de generación de radicales es a partir de los xantatos, el cual está basado en la degeneración del radical proveniente del grupo ditiocarbónico. Zard y colaboradores fueron los primeros en utilizar el potencial del enlace C-S (proceso fundamentado en la reacción de Barton-McCombie), desarrollando un sinnúmero de aplicaciones para la construcción de enlaces C-C. Una de las ventajas del uso de la química del xantato es que no se emplean metales tóxicos como estaño, las materias primas son económicas y fácilmente accesibles, y el producto de transferencia del xantato puede ser empleado en otros procesos iónicos ó radicalarios.⁸³

Zard⁸⁰ y colaboradores, reportaron en 2009 que varios xantatos de tipo ftalimidometilo derivados de α -aminoácidos (**187** y **189**) se adicionan eficientemente sobre dobles ligaduras no activadas utilizando el DLP. Con esta metodología, se prepararon una amplia gama de aminas protegidas funcionalizadas **188** y **190** (Esquema 73).

⁷⁸ (a) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*. Oxford University Press, Oxford, **2003**, pp. 1-30; (b) Flemming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. John Wiley and Sons, **1976**, pp. 409.

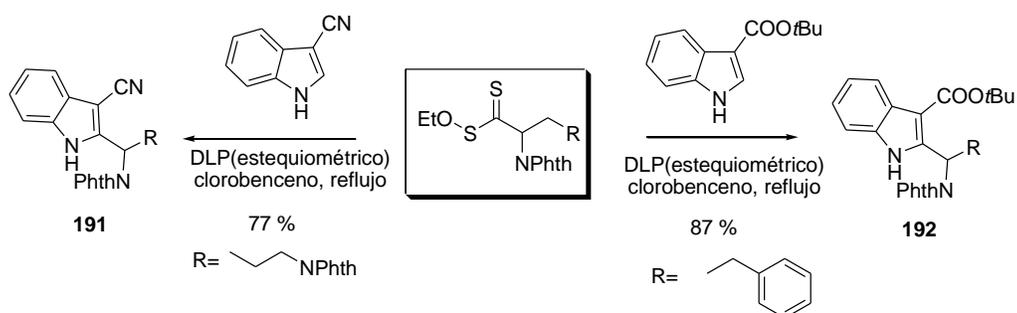
⁷⁹ Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2001**, Vol 1, Vol 2; (b) Neuman, W. P. *Synthesis* **1987**, 665.

⁸⁰ Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. *Org. Lett.* **2009**, 11, 354.



Esquema 73. Síntesis de aminas funcionalizadas a partir de xantatos de α -aminoácidos.

En la misma publicación, se describió la adición de este tipo de radicales sobre indoles 3 alquilados, obteniendo los respectivos indoles 2,3-disustituídos (**191-192**) en altos rendimientos. Para el caso de sistemas aromáticos fue necesario el uso de cantidades equimolares de DLP (peróxido de dilauroílo), ya que se requiere de un oxidante (DLP) que aromatice de nuevo el intermediario radical al sistema indólico (Esquema 74).

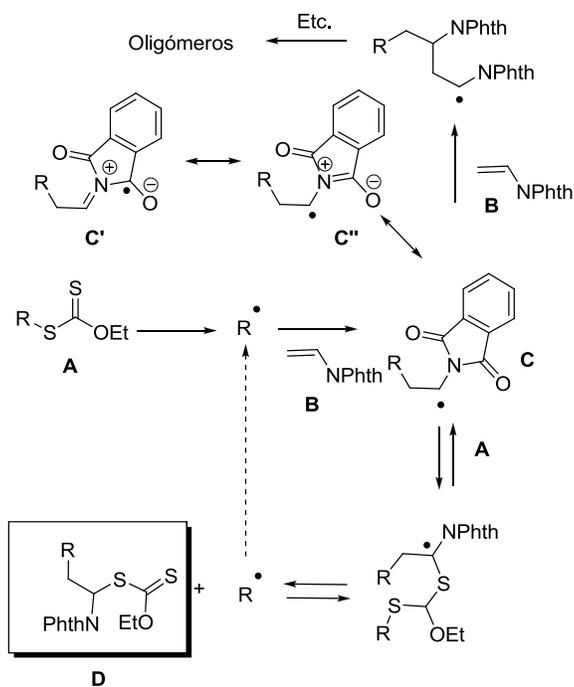


Esquema 74. Ejemplos de adición radicalaria oxidativa sobre indoles 3-sustituídos

Recientemente, Zard y colaboradores⁸¹ describieron también que varios xantatos pueden ser adicionados sobre la *N*-vinilftalimida. En este trabajo se reportan casos aislados de oligomerización en el proceso radicalario. Este protocolo resulta ser una metodología de generación de aminas funcionalizadas práctico y eficiente. Cabe mencionar que el tipo de radicales (**C**) generados mediante el uso de DLP (esquema 75), están estabilizados por

⁸¹ Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656.

resonancia en diferentes formas canónicas (**C'** y **C''**), lo que favorece que no se degeneren fácilmente y extiendan su tiempo de vida media. Posteriormente, se adicionan sobre la *N*-vinilftalimida **B** generando los correspondientes productos de transferencia **D** (Esquema 75). Miranda y colaboradores describieron también la adición oxidativa de radicales derivados del xantato sobre índoles 3-sustituidos, obteniendo en buenos rendimientos y regioselectivamente la adición del radical en la posición 2.⁸²



Esquema 75. Mecanismo propuesto para la síntesis de aminas funcionalizadas usando un proceso de transferencia del grupo xantato.

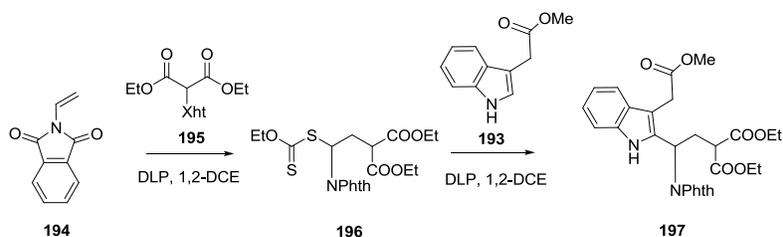
En vista de los problemas recurrentes de alquilación del indol en C-3, se pensó que una solución podría radicar en una síntesis alterna del núcleo base a partir de ácido 3-indolacético (comercialmente disponible), evitando así varias etapas de reacción en la síntesis del indol y su respectiva alquilación en 3. En esta aproximación, sería entonces necesario encontrar condiciones apropiadas de alquilación en posición 2 del éster 3-indolacético **193** con un grupo que reuniera los requerimientos estructurales para formar el núcleo de la indolizidina **174** en transformaciones posteriores (Esquema 76).

⁸² Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1388.



Esquema 76. Análisis retrosintético para la síntesis del núcleo cetónico básico a partir del éster metílico indolacético **193**.

Como respuesta a lo anterior, se pensó que sería posible llevar a cabo la introducción del grupo requerido en la posición C-2 de un éster del ácido indoacético a través de la química radicalaria a base de xantatos.⁸³ De esta manera, la síntesis del xantato requerido **196** se podría llevar a cabo mediante la transferencia sobre la doble ligadura de la *N*-vinilftalimida **194**, siendo éste luego adicionado vía una adición radical oxidativa sobre la posición 2 del éster 3-indolacético **193** (Esquema 20). Esta nueva aproximación nos permitirá obtener de manera rápida un intermediario avanzado **197** para la síntesis del núcleo **174** (Esquema 77).



Esquema 77. Nueva ruta propuesta para la obtención de un intermediario avanzado en la síntesis del núcleo básico de las alstoscholarinas.

El trabajo en esta área inició con la síntesis del xantato **195**. Éste compuesto se obtuvo con buen rendimiento (79 %) a través de la reacción directa de la sal de xantato **198** comercialmente disponible y el bromomalonato de dietilo **199**, bajo condiciones previamente estandarizadas en nuestro laboratorio (Esquema 78).

⁸³ (a) Zard, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 612; (b) Zard, S.; Quiclet-Sire, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002.

estequiométricas. La metodología consistió en la adición de DLP en periodos variables de tiempo bajo condiciones de reflujo en el disolvente indicado en la tabla 6. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash, obteniendo el indol 2,3-disustituido **197** como un aceite, pero en bajos rendimientos (Tabla 6).

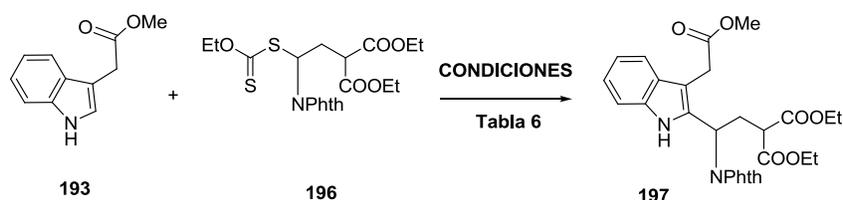


Tabla 6. Condiciones empleadas para la adición radicalaria oxidativa del xantato **196** sobre el indol **193**.

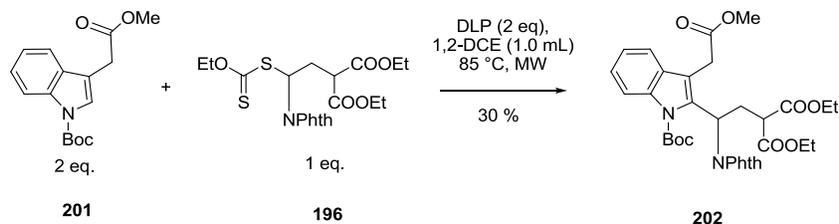
Rx	Eq. Indol	Eq. Xth	Eq. DLP	t(min) ^b ad. DLP	Disolvente	Calentamiento	tRx (h)	% RTO
1	1	1.5	1.5	c/30	1,2-DCE	Reflujo	17	33
2	2	1	1.5	c/ 10	1,2-DCE	Reflujo	1	27
3	2	1	1.5	c/20	PhCl	Reflujo	7	-
4	1	1.5	1.8	c/10	PhCl	Reflujo	2	-
5	2	1	2	c/10	AcOEt	MW, 77 °C	1	-
6 ^a	1	1.6	2	-	-	Pistola	10 min	-

^a=Reacción libre de disolvente, calentamiento con pistola. ^b=Intervalo de adición del DLP (5 mol %).

En vista de los pobres rendimientos de la adición del xantato **196** sobre el sistema aromático, se decidió proteger el grupo NH del indol con Boc y probar el efecto que tendría la adición del radical sobre la posición 2 del mismo. De esta manera, se llevó a cabo la reacción bajo las condiciones reportadas en la literatura,⁸⁴ obteniendo el indol *N*-Boc **201** protegido en un 99 % de rendimiento. Así, se evaluó la adición del xantato **196** sobre el indol *N*-Boc protegido utilizando las mismas condiciones reportadas en la tabla 6 (entrada

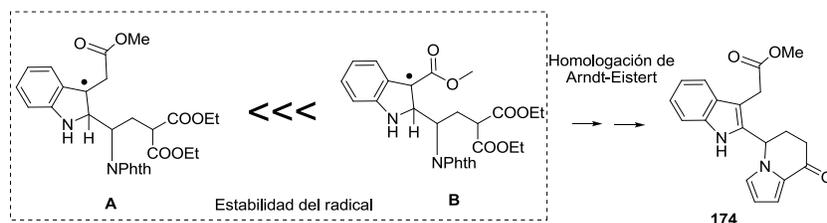
⁸⁴ Ferrer, C.; Escribano-Cuesta, A.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9015.

1), obteniendo 30 % del producto esperado **202**. El grupo Boc no ejerció ningún efecto favorable sobre la adición radicalaria (Esquema 81).



Esquema 81. Adición radical-oxidativa del xantato **196** sobre el indol *N*-Boc protegido **201**.

La adición de dicho xantato **196** sobre los ésteres indolacéticos (**193** y **201**) no fue satisfactoria, probablemente debido a que el radical generado (**A**) en la posición 3 luego de la adición no estaba lo suficientemente estabilizado. Para contrarrestar esto, se decidió usar el éster metílico del 3-carboxiindol, con el objetivo de estabilizar el radical generado (**B**) (α al carbonilo) luego de la adición. Posteriormente, el grupo éster podría ser homologado al respectivo éster 3-indolacético **174** usando la reacción de Arndt-Eistert⁸⁵ (Esquema 82).



Esquema 82. Estabilidad de los radicales generados luego de la adición sobre la posición 2 del sistema indólico.

De esta manera, se realizaron diferentes reacciones de adición del xantato **196** sobre el sistema aromático **203**, utilizando DLP en cantidades estequiométricas. La metodología consistió en la adición de DLP en periodos variables de tiempo bajo diferentes condiciones de calentamiento en 1,2-dicloroetano anhidro. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash, obteniendo el indol 2,3-disustituido **204** esperado, como un sólido amarillo en buenos rendimientos (Tabla 7).

⁸⁵ a) Arndt, F., Eistert, B. *Ber.* **1935**, 68B, 200; (b) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.

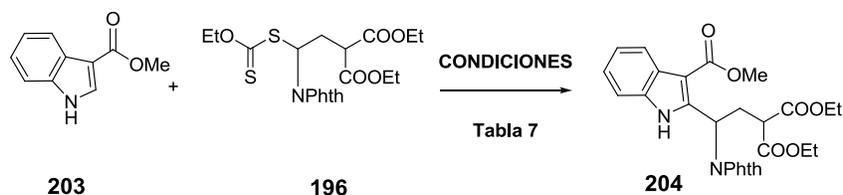


Tabla 7. Condiciones empleadas para la adición radicalaria oxidativa del xantato **196** sobre el indol **203**.

Rx	Eq. Indol	Eq. Xth	Eq. DLP	t(min) ^b ad. DLP	Disolvente	Calentamiento	t Rx (h)	RTO(%)
1	1	2	2.4	c/60	1,2-DCE (0.28 M)	Reflujo	22	62
2	1	2	2	c/60	1,2-DCE (0.14 M)	Reflujo	22	67
3	2	1	2	c/10	1,2-DCE (0.15 M)	MW, 85 °C, 250 W	2	51
4	1	2	2	c/10	1,2-DCE (0.16 M)	MW, 85 °C, 250 W	3	61
5 ^a	1	2	2	c/60	1,2-DCE (0.14 M)	Reflujo	22	64

^a= Escala 3.0 mmol indol. ^b=Intervalo de adición del DLP (10 mol %).

Como se esperaba, los rendimientos de adición del xantato sobre este sistema indólico **203** fueron mejores. Una vez caracterizado el respectivo producto de adición radicalaria **204**, se realizaron diferentes intentos de remoción del grupo ftalimido presente en la molécula, con el fin de sintetizar el sistema pirrólico. En un primer experimento, se llevó a cabo la desprotección usando metilamina⁸⁶ (2 M en MeOH). Luego de 3 horas de reacción a temperatura ambiente se observó la ausencia de la materia prima, en su lugar se observa un producto más polar. El crudo se purificó por CCF (CH₂Cl₂-MeOH) obteniendo un sólido amarillo en bajo rendimiento (10 %). El espectro mostró las señales presentes en la molécula esperada, aunque algo contaminado con el subproducto de desprotección (ftalidohidrazina),⁸⁷ por lo que no fue posible su completa identificación (Tabla 8, entrada 1). Usando condiciones similares, se intentó aislar la amina libre luego de la desprotección

⁸⁶ Sen, S. L.; Roach, S. L. *Synthesis* **1995**, 756.

⁸⁷ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc, USA, **2005**. 182-3.

con metilamina, empleando una extracción ácido-base, sin embargo, no fue posible aislar la amina libre (Tabla 8, entrada 2).

También se empleó monohidrato de hidrazina⁸⁶ para dicha desprotección, sin embargo, luego de varios intentos usando diferentes condiciones no fue posible aislar satisfactoriamente la amina. En estos experimentos se observa la completa desaparición del material de partida (Tabla 8, entradas 3-5).

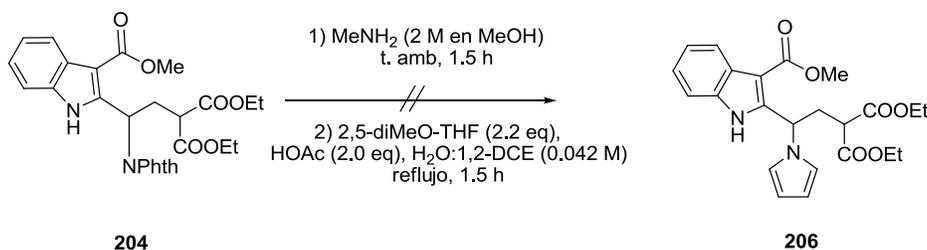


Tabla 8. Condiciones empleadas para la desprotección del grupo ftalimido.

Rx	Amina	Disolvente	T (°C)	T Rx(h)	% RTO
1 ^a	MeNH ₂ (2 M en MeOH) (3 eq.)	-	70	3	10
2 ^b	MeNH ₂ (2 M en MeOH) (3 eq.)	MeOH (0.065)	70	2.5	-
3 ^b	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (6 eq.)	EtOH (0.19 M)	Reflujo	3	-
4 ^c	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (3 eq.)	MeOH (0.19 M)	25	67	-
5	NH ₂ NH ₂ .H ₂ O (50 eq.)	EtOH (0.13 M)	Reflujo	16	-

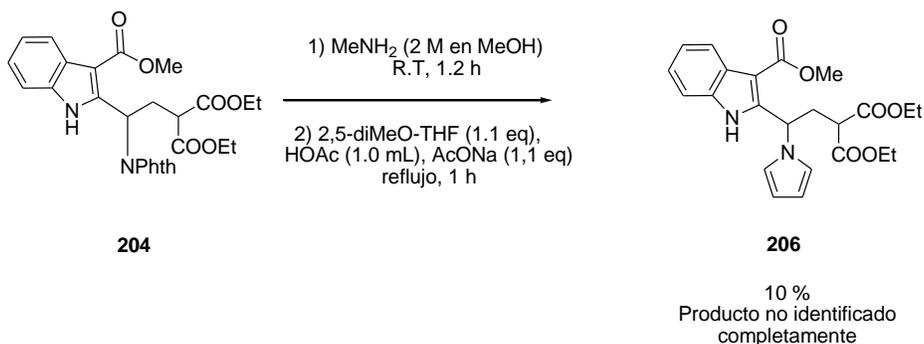
(a): Se obtuvo un sólido amarillo luego de purificación por CCF. (b): Se realizó una extracción ácido-base usando HCl-NaHCO₃. (c): Se adicionó luego de 30 min de rx. 1,18 mL de HCL 5 %, Se realizó una extracción ácido-base usando HCl-KOH.

Pensando en que el proceso de purificación de la amina no estaba siendo eficiente, se llevó a cabo un proceso “*one-pot*”, en el cual se desprotegiera la ftalimida **204** en un primer paso y posteriormente, se llevara a cabo la síntesis del pirrol **206**. Así, se sometió la ftalimida **204** al proceso de desprotección usando metilamina. Luego de 1.5 horas, el crudo de reacción fue tratado con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano en medio ácido y usando una mezcla de disolventes bifásica.¹⁴ Sin embargo, estas condiciones no fueron adecuadas para la síntesis del pirrol **206** (Esquema 83).



Esquema 83. Intento de desprotección del grupo ftalimido y posterior formación del sistema pirrólico **205**.

Se realizó otro experimento bajo condiciones similares, solo que en este se utilizó ácido acético como disolvente.⁵⁵ Así, se logró aislar un compuesto de mediana polaridad en bajo rendimiento (10 %). El espectro reveló la presencia inequívoca del sistema pirrólico, aunque el espectro en general no fue contundente. Probablemente, las fuertes condiciones ácidas tienen un efecto negativo sobre la formación del sistema pirrólico **206** (Esquema 84). En los anteriores experimentos de desprotección no se detectó la formación de productos derivados de alguna reacción intramolecular entre la amina libre y los grupos éster presentes en la molécula. Por lo anterior, no fue posible aislar adecuadamente la amina libre **205**, ni tampoco el sistema pirrólico.



Esquema 84. Intento de desprotección del grupo ftalimido y posterior formación del sistema pirrólico **206**.

2.5 CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una metodología sintética para la formación del sistema de anillos AB-DE presentes en los alcaloides alstoscholarinas (**13,14**) a partir del 5-metiléster del ácido glutámico **145** (comercialmente disponible). Esta secuencia sintética de 6 pasos y libre de grupos protectores incluyó: la síntesis de un sistema pirrólico **160** empleando un sistema bifásico de disolventes, formación del éster tiometílico **161** y su posterior reducción al amino aldehído **162**, y la subsecuente homologación de Bestmann-Ohira para dar el alquino terminal **163**. Luego, se estandarizó la acilación intramolecular de Friedel-Crafts para construir el sistema alquinilindolizidínico **66**, el cual fue finalmente convertido en un proceso “*one-pot*” al sistema indólico 2-sustituido **28** (anillos AB-DE) que incluyó un acoplamiento de Sonogashira y ciclación mediada por NaOH.
2. Se logró la síntesis de la *o*-alquinil-*N*-trifluoroacetanilida **172** y se exploró su transformación al sistema indólico 2-sustituido **28**, mediante diferentes metodologías reportadas en la literatura. Se encontró que el uso de la síntesis de indoles de Castro, que emplea CuI en cantidades estequiométricas, genera el sistema de anillos AB-DE presentes en las alstoscholarinas en buen rendimiento y bajo condiciones suaves (sin el uso de NaOH).
3. Se evaluó la posibilidad de alquilar la posición 3 del sistema indólico 2-sustituido **28** mediante diferentes métodos, que incluyeron el uso de halogenuros de alquilo (Ej.: yodoacetato de etilo), formación de carbenos a partir del diazoacetato de etilo y diazomalonato de dietilo **179**. Desafortunadamente, la alquilación en posición 3 no fue posible por ninguno de los métodos anteriormente descritos. Tal vez, esta posición está impedida estéricamente por el grupo indolizidínico presente en la molécula. Cabe resaltar que cuando se empleó el diazomalonato de dietilo **179**, se observó la formación de dos productos isoméricos (**183a-b**) derivados del ataque al sistema pirrólico en lugar del sistema indólico.

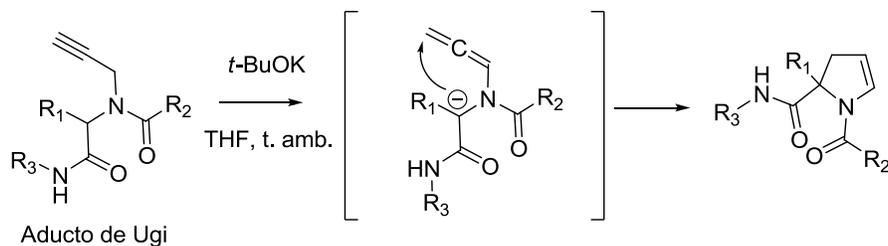
4. Se exploró la posibilidad de obtener el éster indolacético 2,3-disustituido **174** a partir de las *o*-alquil-N-trifluoroacetanilidas (**172**, **170**) y el yodoacetato de etilo, la cual transcurre mediante una reacción tandem de aminopaladación-eliminación reductiva reportada por Cacchi. Desafortunadamente, no se logró obtener dicho sistema indólico a pesar de una amplia experimentación, observando siempre la formación de los productos no deseados de *N*-alquilación (**185**, **186**).

5. Se exploró el uso de una metodología sintética alterna hacia el sistema indólico 2,3-disustituido **174** mediante el uso de los radicales libres, más específicamente, empleando xantatos. Se llevó a cabo la síntesis del xantato **196**, el cual fue adicionado en la posición 2 del éster indolacético **193** y al éster metílico del 3-carboxilindol **203**, encontrando que la estabilidad del radical generado en posición 3 del indol es vital para la obtención de buenos rendimientos de los indoles disustituidos (**204** y **197**). Así, el éster metílico del 3-carboxilindol **203** generó los mejores rendimientos en la adición radicalaria. Posteriormente, se evaluaron diferentes métodos de desprotección del grupo ftalimido, sin lograr aislar la correspondiente amina libre **205**, así como tampoco la formación del sistema pirrólico **206** vía un proceso “*one-pot*”. A pesar de lo anterior, esta metodología tiene un gran potencial, ya que de manera muy rápida se puede ensamblar la cadena alifática en posición 2 del indol, la cual cumple con los requerimientos necesarios para la construcción del núcleo indolizidínico.

3. SEGUNDA PARTE:

OBTENCIÓN DE DIHIDROPIRROLES A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI

En la segunda parte del presente trabajo doctoral, se desarrolló una metodología para la preparación de 2,3-dihidropirroles mediante un proceso de cicloisomerización de alenamidas derivadas de un aducto de Ugi, utilizando una base (*t*-BuOK).



3.1 ANTECEDENTES

3.1.1 GENERALIDADES DE LOS DIHIDROPIRROLES

Los dihidropirroles o pirrolinas, conforman un grupo de tres compuestos cíclicos de 5 miembros que poseen un átomo de nitrógeno y difieren en la posición de la doble ligadura. Estos compuestos derivan directamente de la reducción del sistema pirrólico, resaltando que en realidad el 1,2-dihidropirrol (1-pirrolina) **206** es una imina cíclica, el 2,3-dihidropirrol es una enamina (**207**) y el 2,5-dihidropirrol **208** es una amina cíclica (Figura 6).⁸⁸

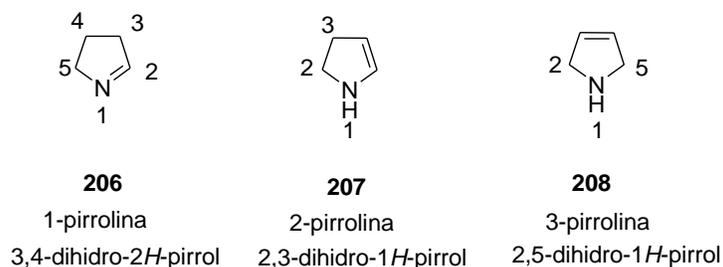


Figura 6. Núcleos principales de los dihidropirroles (pirrolinas).

Este tipo de sistemas se han encontrado en diferentes productos de origen natural, por ejemplo el núcleo 3,4-dihidro-1*H*-pirrólico **206** está presente en la 2-acetil-1-pirrolina **209**, la cual es una molécula que le da el sabor y olor característico al pan blanco y a diferentes tipos de arroz.⁸⁹ También está presente en la pirrolisina (Pyl) **210**, el cual es un aminoácido proteinogénico inusual y que es usado por microorganismos metanogénicos (*archae*) en su metabolismo.⁹⁰ Por otro lado, el núcleo de 2,5-dihidropirrol (3-pirrolina) **208** está presente en moléculas de interés biológico como el MSTL **211**, el cual es un compuesto químico de tipo nitróxido, usado como marcador paramagnético de espín en experimentos de espectroscopía de EPR.⁹¹ De igual manera, el sistema 2,3-dihidropirrólico (2-pirrolina) **207** es un importante núcleo presente en moléculas de origen natural como la sibiromicina **212**

⁸⁸ Shvekhgeimer, M. –G. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, 39, 405.

⁸⁹ Wongpornchai, S.; Sriseadka, T.; Choonvisase, S. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 457.

⁹⁰ Hao, B.; Gong, W.; Ferguson, T. K.; James, C. M.; Krzycki, J. A.; Chan, M. K. *Science* **2002**, 296, 1462.

⁹¹ Berliner, L.J.; Grunwald, J.; Hankovszky, H.O.; Hideg, K. *Anal. Biochem.* **2002**, 119, 450.

y la anthramicina **213**, que fueron aisladas de actinomicetos y muestran importantes propiedades antitumorales.⁹² La thienamicina **214** es uno de los antibióticos de origen natural más potentes aislados hasta la fecha. Esta molécula presenta gran actividad frente a bacterias Gram-positivas y negativas, así como contra enzimas β -lactamasas⁹³ (Figura 7).

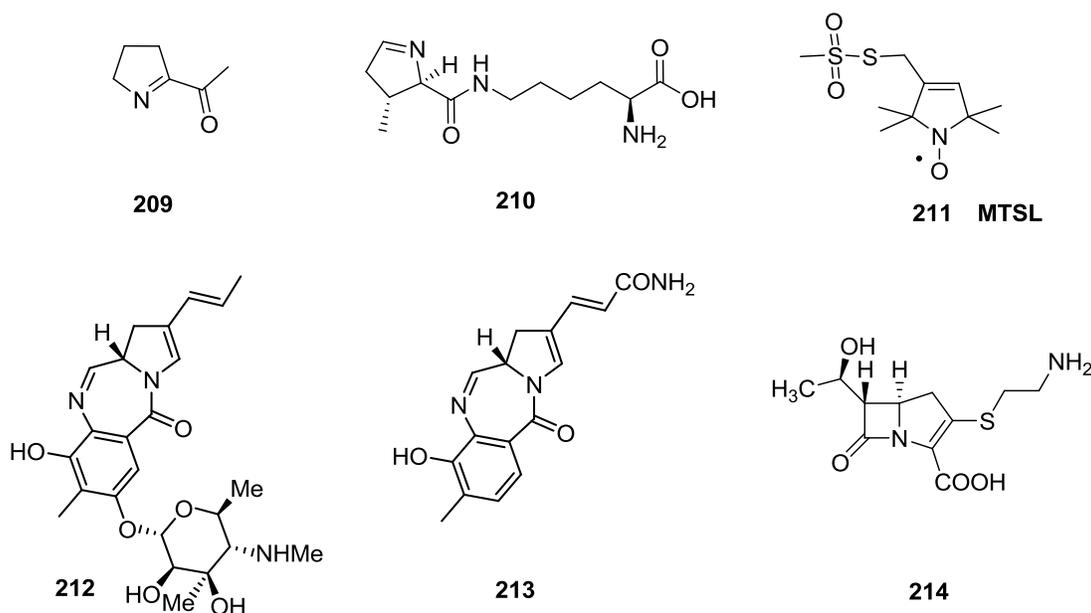


Figura 7. Dihidropirroles de importancia científica.

Pocas rutas sintéticas se han desarrollado para el núcleo 3,4-dihidro-2*H*-pirrólico.⁹⁴ En contraste, para el núcleo 2,5-dihidropirrólico (3-pirrolina) existen un gran número de metodologías sintéticas,⁹⁵ principalmente catalizadas por metales.⁹⁶ Debido al enfoque que

⁹² (a) L. H. Hurley, *Antibiot.* **1977**, *30*, 349; (b) Hurley, L. H.; D. E. Thurston. *Pharm. Res.* **1984**, *52*; (c) Leber, J. D.; Hoover, J. R. E.; Holden, K. G.; Johnson, R. K.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2992; (d) Li, W.; Khullar, A.; Chou, A. S.; Sacramo, A.; Gerratana, B. *App. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 2869; (e) Magedov, I. V.; Luchetti, G.; Evdokimov, N. M.; Manpadi, M.; Steelant, W. F. A.; Van slambrouk, S.; Tongwa, P.; Antipin, M. Y.; Kornienko, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1392.

⁹³ Kahan J. S.; Kahan F. M.; Goegelman R. *et all.* *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1.

⁹⁴ (a) Kondo, T.; Okada, T.; Mitsudo, Y. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 186; (b) Liang, Y.; Dong, D.; Lu, Y.; Wang, Y.; Pan, W.; Chai, Y.; Liu, Q. *Synthesis* **2006**, 3301.

⁹⁵(a) Brandänge, S.; Rodriguez, B. *Synthesis* **1988**, 347; (b) Zheng, S.; Lu, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4481; (c) Ohno, H.; Kadoh, Y.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 947; (d) Anary-Abbasinejad, M.; Poorhassan, E.; Hassanabadi, A. *Synlett* **2009**, 1929; (e) Meng, L.-G.; Cai, P.; Guo, Q.; Xue, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8491.

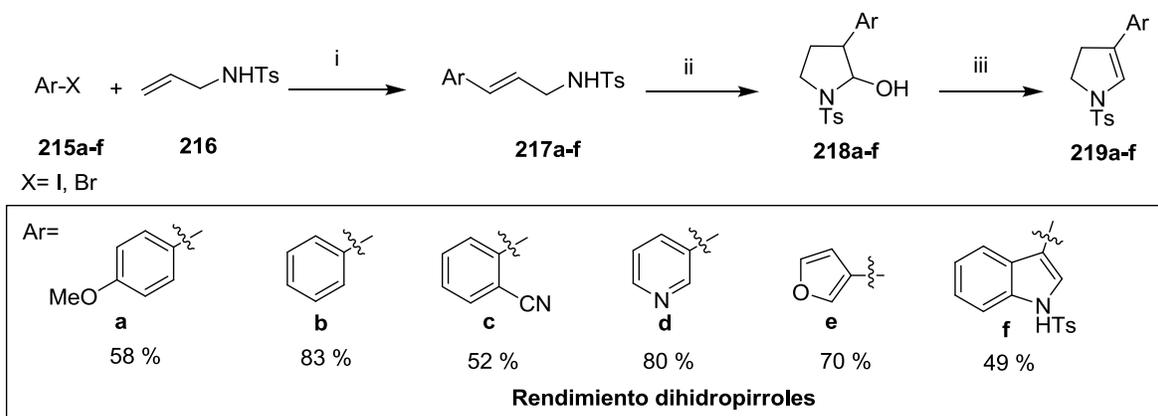
se dará sobre los sistemas 2,3-dihidropirrólicos, a continuación se hará una revisión detallada de los métodos sintéticos del núcleo 2-pirrolina **207**.

3.1.2 METODOLOGÍAS SINTÉTICAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE 2,3-DIHIDROPIRROLES (2-PIRROLINA).

Como se mencionó anteriormente, el núcleo 2,3-dihidropirrólico **207** posee una gran importancia ya que no sólo está presente en diversos productos naturales, sino que también ha servido como precursor para la síntesis del sistema 2,5-dihidropirrólico, así como el sistema pirrólico. En 1996, Dong y colaboradores⁹⁷ describieron una manera novedosa para obtener 4-aril-2,3-dihidropirroles **219**, utilizando un proceso que incluyó dos etapas: 1) acoplamiento de Heck entre haluros de arilo y la *N*-tosilalilamina, 2) proceso de hidroformilación/eliminación. En la etapa inicial se empleó para el acoplamiento yoduros o bromuros de arilo **215a-f**, Pd(OAc)₂, P(*o*-Tol)₃ y Et₃N en acetonitrilo, generando los correspondientes productos de acoplamiento **217a-f**. Luego se empleó el catalizador de Rh(H)(CO)(PPh₃)₂, PPh₃, tolueno y una mezcla de gases 1:1 de H₂:CO a 300 psi para llevar a cabo el proceso de hidroformilación, seguido de la deshidratación de **218a-f** mediada por ácido, para generar los dihidropirroles **219a-f** (Esquema 85).

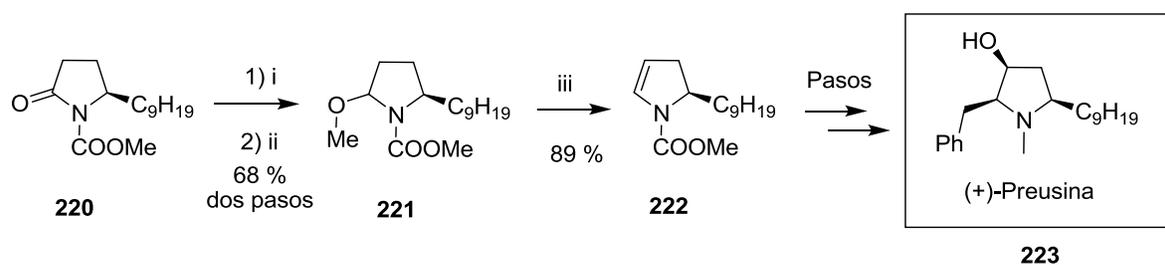
⁹⁶ (a) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7417; (b) Carballo, R. M.; Purino, M.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5334; (c) Mitasev, B.; Brummond, K. M. *Synlett* **2006**, 3100; (d) Dieter, R. K.; Chen, N.; Gore, V. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8755; (e) Boeda, F.; Clavier, H.; Jordaan, M.; Meyer, W. H.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 259; (f) Dondas, H. A.; Clique, B.; Cetinkaya, B.; Grigg, R.; Kilner, C.; Morris, J.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10652; (g) Yang, Q.; Alper, H.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 769; (h) D. Zeng, X. D.; Chen, Y. *Synlett* **2006**, 490; (i) Castarlenas, R.; Vovard, C.; Fischmeister, C.; Dixneuf, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4079; (j) Sai, M.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4676; (k) Rhee, J. U.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493 (l) Donohoe, T. J.; House, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5015.

⁹⁷ Bussaca, C. A.; Dong, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 3947.



Esquema 85. Síntesis de 4-aryl-2,3-dihidropirroles **219a-f**. *Condiciones:* (i) Pd(OAc)₂, P(*o*-Tol)₃, Et₃N, CH₃CN, ArI (Br), reflujo, 9 h; (ii) Rh(H)(CO)(PPh₃)₂, PPh₃, tolueno, H₂:CO 1:1, 300 psi, 70 °C, 70 h; (iii) HCl (cat), THF, 25 °C, 30 min.

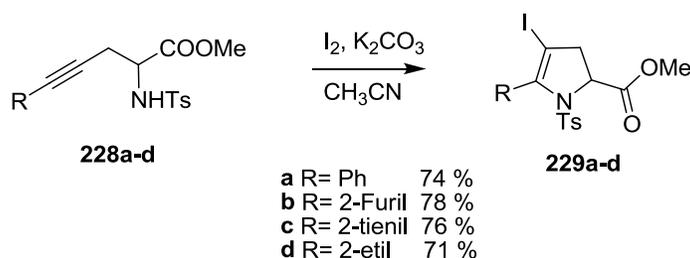
En otro reporte publicado en 1998, Brummerhop⁹⁸ utilizó un proceso de eliminación del correspondiente *N,O*-acetal **221**, para obtener el sistema dihidropirrólico **222** empleando TMSOTf y DIPEA. El acetal **221** se había obtenido de la reducción de la pirrolidona **220** con LiBEt₃H y subsecuente acetalización usando dimetoxipropano. Este núcleo dihidropirrólico **222** sirvió como bloque constructor clave para la síntesis total de la (+)-preusina **223**, un producto natural con propiedades antifúngicas (Esquema 86).



Esquema 86. Síntesis del núcleo dihidropirrólico **222** por eliminación de un *N,O*-acetal. *Condiciones:* (i) LiBEt₃H, THF, -78 °C a 0 °C, 3 h; (ii) Me₂C(OMe)₂, CSA, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min; (iii) TMSOTf, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min.

⁹⁸ Bach, T., Brummerhop, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3400.

Otro ejemplo de síntesis de 2,3-dihidropirroles a través de un proceso de ciclación (aminación) fue el reportado por Knight y colaboradores¹⁰⁰ en 2002. Esta ciclación es mediada por I₂, el cual activa la triple ligadura hacia el ataque nucleofílico por parte de la amina de manera *5-endo-dig*, formando los correspondientes 4-yodo-2,3-dihidropirroles **229a-d** en buenos rendimientos y bajo condiciones muy suaves. Este tipo de activación de triples ligaduras también puede llevarse a cabo con otros metales que funcionan como ácidos de Lewis, tales como Au, Ag y Pt (Esquema 88).

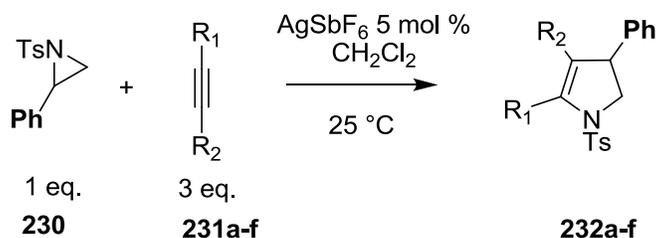


Esquema 88. Síntesis del 4-yodo-2,3-dihidropirrol **229** a partir de la activación de la triple ligadura por I₂.

En 2009, Wender y Strand¹⁰¹ describieron la construcción del sistema 2,3-dihidropirrólico utilizando una metodología de ciclocarboaminación de alquinos con aziridinas, mediante un proceso de cicloadición formal [3+2] y mediado por un catalizador de plata. En estudios preliminares, se evaluó inicialmente el uso de un catalizador de Rh (I), el cual se encargaría de generar un proceso de inserción sobre la aziridina, formando un anillo de 4 miembros de alta reactividad. Sin embargo, se encontró que no era necesario el uso de dicho catalizador y que sólo el co-catalizador de hexafluoroantimonato de plata podía llevar a cabo dicha reacción vía la apertura de la aziridina y a través de un 1,3-dipolo. Este protocolo usa pequeñas cantidades de catalizador (0.05 eq) y se caracteriza por ser altamente regioselectivo (Esquema 89).

¹⁰⁰ Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 622.

¹⁰¹ Wender, P. A.; Strand, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7528.

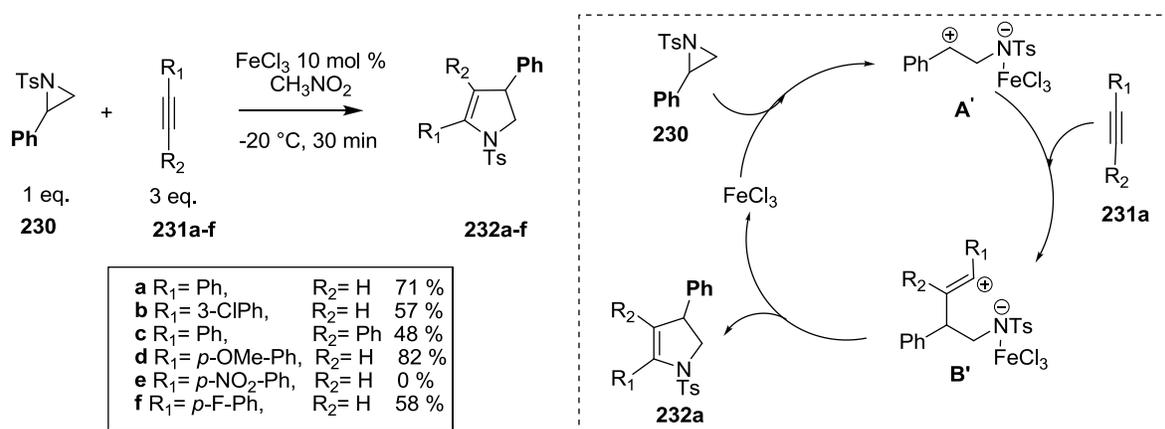


a	R ₁ = Ph,	R ₂ = H	74 %
b	R ₁ = Ph,	R ₂ = Et	80 %
c	R ₁ = Ph,	R ₂ = Ph	54 %
d	R ₁ = <i>p</i> -Me-Ph,	R ₂ = H	79 %
e	R ₁ = <i>p</i> -Ph-Ph,	R ₂ = H	63 %
f	R ₁ = <i>p</i> -F-Ph,	R ₂ = H	61 %

Esquema 89. Síntesis de 2,3-dihidropirroles **232a-f** funcionalizados a partir de un proceso de ciclocarboaminación de aziridinas con alquinos.

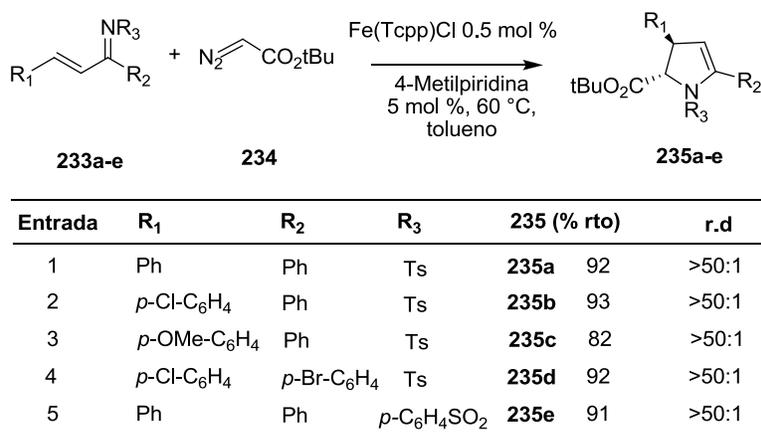
En el mismo año, Wang y colaboradores¹⁰² reportaron un protocolo similar para la construcción de 2,3-dihidropirroles **232a-f** entre alquinos y aziridinas, vía la formación de un intermediario zwitteriónico y mediado FeCl₃. La reacción fue llevada a cabo con la utilización de 10 mol % de catalizador en nitrometano y a -20 °C, por 30 min. Esta resultó ser altamente regioselectiva, además de soportar diferentes grupos electrodonadores y electroattractores sobre los sistemas aromáticos presentes en los materiales de partida. Se propuso un mecanismo plausible para la formación de dicho heterociclo, el cual consta de lo siguiente: Inicialmente, el FeCl₃ actúa como ácido de Lewis activando la apertura del anillo de azirdina hasta el intermediario zwitteriónico **A'**. Este intermediario reacciona con el fenilacetileno (**231a**) para generar el catión alquenilo **B'**, el cual sufre un proceso de ciclación para formar el dihidropirrol (**232a**) y la recuperación del catalizador de hierro (Esquema 90).

¹⁰² Fan, J.; Gao, L.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2009**, 5021.



Esquema 90. Síntesis del núcleo 2,3-dihidropirrólico usando FeCl₃ como ácido de Lewis.

Tang y colaboradores¹⁰³ describieron la síntesis de 2-pirrolinas **235** a través de un proceso de anillación formal [4+1], entre iminas α - β -insaturadas **233**, el diazoacetato de *tert*-butilo **234**, un catalizador de Fe y la 4-metilpiridina. El método demostró ser quimioselectivo y con un amplio alcance, además de una alta diastereoselectividad (Tabla 9). Cabe mencionar que en el mismo artículo se extendió esta metodología para la obtención de dihidrofuranos.

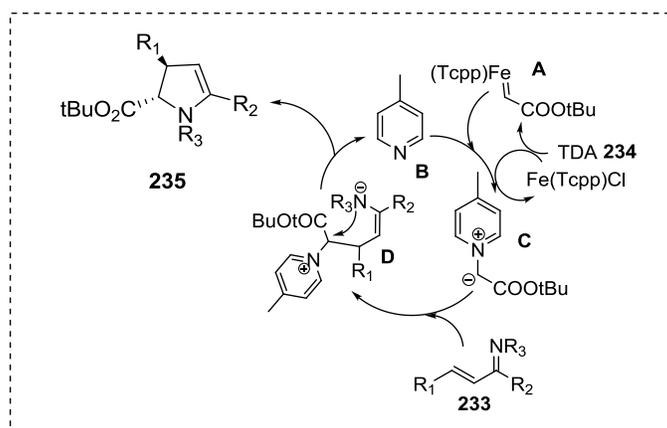


Fe(Tcpp)Cl = cloruro de tetra(*p*-Clorofenil)porfirin-hierro

Tabla 9. Síntesis del núcleo 2-pirrolínico mediante un proceso de anillación [4+1] entre diazocarbonilos e iminas insaturadas.

¹⁰³ Liu, C.-R.; Zhu, B.-H.; Zheng, J.-C.; Sun, X.-L.; Xie, Z.; Tang, Y. *Chem. Comm.*, **2011**, 47, 1342.

El mecanismo propuesto inicia con la interacción inicial entre el diazocompuesto **234** y el catalizador de Fe(Tcpp)Cl para formar el correspondiente carbenoide de hierro (**A**). Subsecuentemente, la piridina (**B**) reacciona de manera nucleofílica con este carbenoide desplazando el metal y generando el iluro intermediario (**C**). Luego, esta especie lleva a cabo un adición de Michael sobre la imina insaturada **233**, generando (**D**), la cual se cicla hasta el correspondiente dihidropirrol con el retorno de la piridina (**B**) al ciclo catalítico (Esquema 91).



Esquema 91. Mecanismo propuesto para la síntesis del núcleo 2,3-dihidropirrólico **235** mediante un proceso de anulación [4+1] entre diazocarbonilos e iminas insaturadas.

En otro método relacionado, He y colaboradores¹⁰⁴ describieron recientemente la construcción del mismo núcleo (**238**) mediante un proceso de anulación [4+1] entre iminas α,β -insaturadas **236a-e**, carbonatos alílicos **237** y usando una fosfina como catalizador. Esta reacción se basa en un proceso de cicloadición entre un azadieno y un iluro de fósforo alílico, el cual es generado “*in situ*” a partir del carbonato alílico y PPh₃. El método ofrece un amplio alcance, soportando diferentes grupos funcionales sobre los sistemas aromáticos presentes en el azadieno, además de excelentes resultados y buena relación diastereomérica (Tabla 10).

¹⁰⁴ Tian, J.; Zhou, R.; Sun, H.; He, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2374.

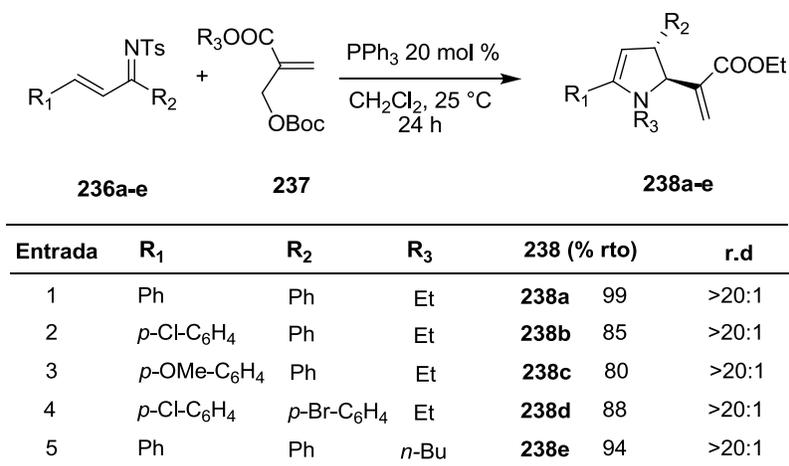
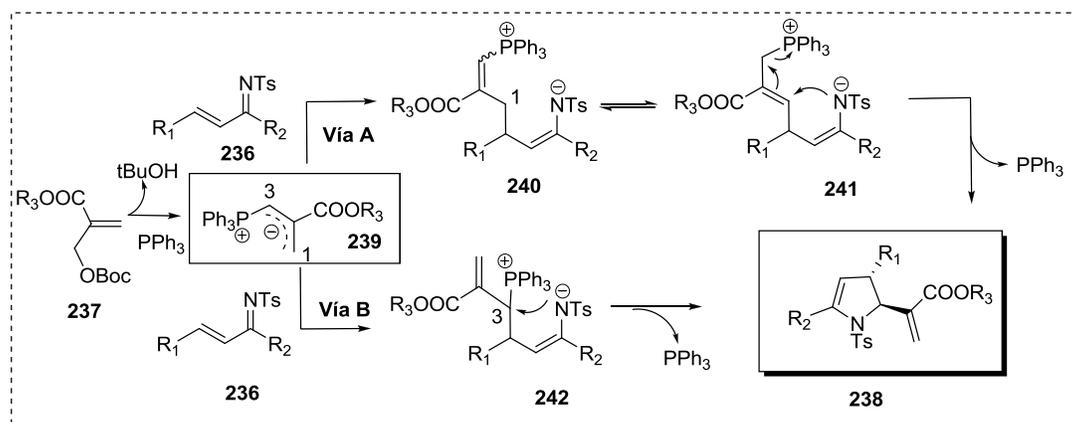


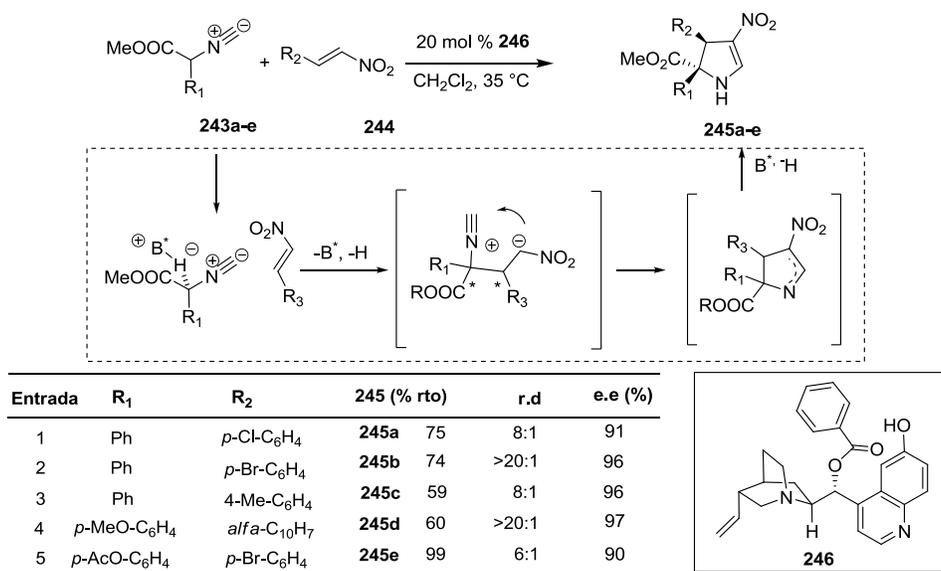
Tabla 10. Síntesis del sistema dihidropirrólico mediante una cicloadición [4+1].

Se proponen dos posibles mecanismos (**A**, **B**) para la formación de este producto. Se plantea la formación inicial del iluro de fósforo **239** por la reacción entre la PPh₃ y el carbonato alílico **237**, seguido del ataque γ (1) del carbanión sobre el azadieno **236** para generar el intermediario **240** (ruta **A**). Posteriormente, este intermediario **240** sufre un proceso de tautomerización, seguido de un ataque nucleofílico del nitrógeno sobre la doble ligadura y eliminación de la PPh₃, generando **238**. En la ruta **B**, también se propone el ataque α (3) inicial por parte del carbanión y seguido del proceso de ciclación intramolecular vía S_N2 (Esquema 92).



Esquema 92. Mecanismos propuestos para la síntesis del dihidropirrol **238** mediante un proceso de anillación [4+1].

Gong y colaboradores describieron¹⁰⁵ en 2008 la construcción enantioselectiva del sistema dihidropirrólico **245** mediante una cicloadición formal [3+2] entre los isocianoésteres **243** y las nitroolefinas **244**. Este proceso fue posible mediante la utilización de una base quiral **246** de tipo cinchona. Esta metodología se caracterizó por una alta regioselectividad, altos rendimientos y excesos enantioméricos, además de utilizar condiciones de reacción muy suaves (Esquema 93).



Esquema 93. Primera síntesis enantioselectiva del núcleo dihidropirrólico **245**.

Este protocolo representa el primer reporte de una cicloadición catalítica para la formación del sistema 2,3-dihidropirrólico. Inicialmente, la base quiral **246** promueve la adición de Michael asimétrica por parte de las isocianoésteres **243** a las nitro-olefinas **244**, lo anterior mediado por la formación del carbanión **247** y gracias a la acidez de dicho protón. El intermediario asimétrico generado **247**, sufre un proceso de ciclación (**248**), seguido de la formación del dihidropirrol luego de la protonación (Esquema 93).

En otro ejemplo relacionado, Wang y colaboradores¹⁰⁶ reportaron el uso de un organocatalizador de tipo tiourea **250** en la construcción estereoselectiva del sistema 2-pirrolina **249** a partir de un protocolo de adición de Michael/ciclación entre las diciano-olefinas **247a-e** y los 2-aminomalonatos **248**. Para esta reacción se plantea un ataque inicial

¹⁰⁵ Guo, G.; Xue, M.-X.; Zhu, M.-K.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414.

¹⁰⁶ Zhang, G.; Zhang, Y.; Jiang, X., Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3806.

del enolato quiral para obtener las dicianoolefinas **247**, seguido de la ciclación intramolecular y subsecuente tautomerización para formar el dihidropirrol **249** (Tabla 11).

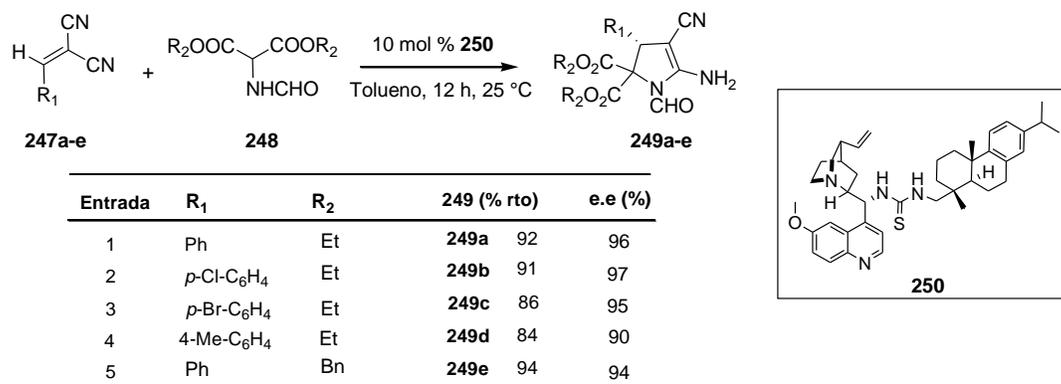


Tabla 11. Síntesis enantioselectiva de las 3-ciano-2-amino-3,4-dihidropirrol **249** mediado por un organocatalizador de tipo tiourea.

Jørgensen desarrolló un método “*one-pot*” de síntesis de 2,3-dihidropirroles mediante la unión entre un proceso organocatalítico y un proceso catalizado por metales. Así, en una primera reacción se llevó a cabo la adición de Michael por parte del alquinil-dicianomalonato **252** hacia la NBoc imina **251**, mediado por la tiourea **253**. La segunda etapa consistió en la hidroaminación intramolecular del alquino, mediada por un catalizador de Au para la obtención del núcleo dihidropirrólico **254** (Tabla 12)

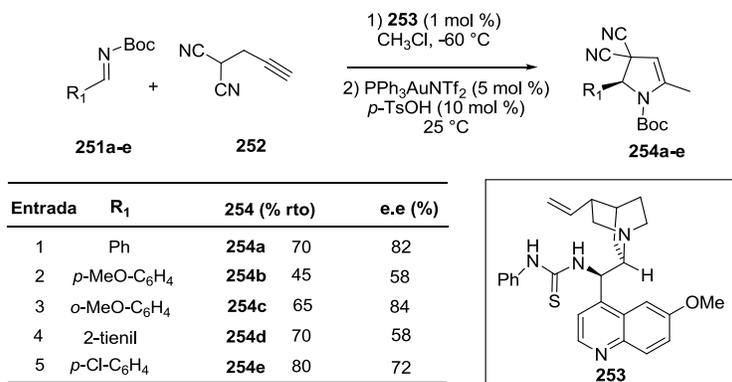
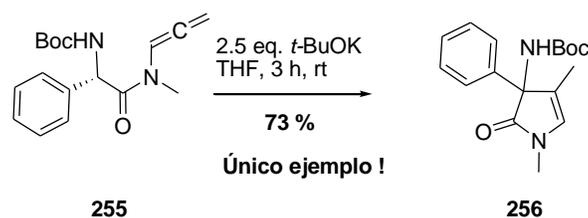


Tabla 12. Síntesis del núcleo 2-pirrolínico **254** usando un protocolo “*one-pot*” mediado por un organocatalizador y un metal.

Finalmente, Brogginì y colaboradores¹⁰⁷ reportaron la construcción del núcleo 5-oxo-2,3-dihidropirrólico **256** después del tratamiento de la correspondiente alenamida **255** (3 pasos a partir de *L*- α -fenilglicina) con *t*-BuOK, generando una especie carbaniónica bencílica la cual reacciona intramolecularmente con el carbono alénico central, vía *5-exo*. Curiosamente, el alcance de esta reacción no fue explorada y solo un ejemplo fue publicado como una reacción parasita. Esto quizá se debió a la dificultad de obtener el precursor en cuestión (Esquema 94).



Esquema 94. Síntesis del núcleo 5-oxo-2,3-dihidropirrólico **256**.

De manera interesante, el hidrogeno de tipo peptídico α al nitrógeno también ha sido explorado en otros sistemas, como en aductos de Ugi.^{107b-d}

Es importante resaltar que el núcleo 2,3-dihidropirrólico (2-pirrolina) ha servido como plataforma para la construcción de diversos productos naturales ó intermediarios sintéticos avanzados.¹⁰⁸ Por lo anterior es de gran importancia el desarrollo de nuevas protocolos sintéticos para este núcleo.

Debido a la importancia de las alenamidas como grupo funcional y su uso en la síntesis orgánica moderna, además de su escasa aplicación en la síntesis de 2,3-dihidropirroles, a continuación se hará una breve revisión acerca de las características más relevantes de las mismas.

¹⁰⁷ a) Brogginì, G.; Galli, S.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S.; Zecchi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1447; b) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2727; c) Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1589; d) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *74*, 5343.

¹⁰⁸ (a) Powell, D. A.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2913; (b) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M., Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977; (c) Batey, R. A.; Simonci, P. D.; Lin, D.; Smyj, R. P.; Lough, A. J. *Chem. Commun.* **1999**, 651; (d) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. J.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.

3.1.3 ALENAMIDAS: ESTRUCTURA Y PROPIEDADES.

Para entender la reactividad básica de las alenamidas, es necesario definir inicialmente qué es un aleno y cuáles son sus características estructurales. Un aleno es un compuesto orgánico conformado por tres átomos de carbono unidos por dos dobles ligaduras contiguas, también definidos como 1,2-dienos o cumulenos. Esta clase de compuestos poseen dos orbitales π perpendiculares entre sí, lo que le confiere unas propiedades estructurales y químicas únicas, siendo el aleno más simple el 1,2-propadieno **258**. El carbono central presente en el sistema alénico tiene una hibridación sp y los dos carbonos terminales tienen una hibridación sp^2 , por lo anterior el ángulo de enlace C-C-C es de 180° y el ángulo diedro entre los sustituyentes de ambos extremos es de 90° . Debido a su rigidez y su falta de centro de simetría por el ángulo diedro diferente de 0, los alenos pueden presentar quiralidad cuando se tienen grupos sustituyentes diferentes sobre los carbonos con hibridación sp^2 (Figura 8).¹⁰⁹

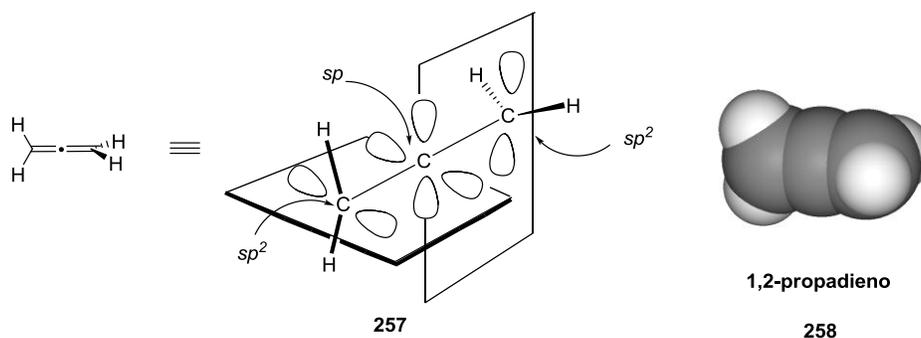


Figura 8. Estructura de los alenos.

La posible existencia de los alenos y su quiralidad axial fue propuesta inicialmente por Jacobus Van't Hoff en 1875,¹¹⁰ aunque debido a la incapacidad de obtener datos contundentes respecto a su probable estructura, sumado a la inexistencia de los diferentes métodos espectroscópicos modernos como IR y Raman, esta propuesta fue muy cuestionada por sus colegas, tal vez por la falsa creencia de que los sistemas 1,2-diénicos eran altamente inestables y que su existencia era casi imposible. Años más tarde, en 1887

¹⁰⁹ a) *Modern Allene Chemistry* (Eds.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
b) Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.

¹¹⁰ Van't Hoff, J. H. *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

Burton y Von Pechmann¹¹¹ intentaron sintetizar por primera vez este tipo de sistemas, aunque de nuevo, no fue posible su identificación. Fue hasta 1954 que Whiting¹¹² y colaboradores demostraron por primera vez la existencia de los alenos mediante su síntesis a partir del ácido cloroglucacónico, logrando develar un misterio estructural que le había tomado a la ciencia cerca de 80 años. Hasta la fecha, se han reportado alrededor de 150 productos naturales que poseen el grupo alénico en su estructura, además de otras moléculas no naturales que presentan importantes propiedades farmacológicas. Por lo anterior, este grupo dejó de ser considerado como una curiosidad en química orgánica, lo que impulsó la necesidad de investigar nuevas rutas de síntesis, además de su reactividad. Así, se convirtió en un grupo funcional importante para la química orgánica en los últimos años, evidenciado por el gran número de publicaciones reportadas con respecto a esta estructura.¹¹³

Los alenos que poseen un heteroátomo como oxígeno, azufre ó nitrógeno enlazado a un carbono terminal, hacen parte de un importante subgrupo que ha demostrado tener un futuro promisorio en la química sintética, aunque cabe mencionar que los alenos sustituidos con un heteroátomo han sido poco estudiados hasta la fecha, en especial las alenaminas. Debido a la alta reactividad que el átomo de nitrógeno le confiere al sistema alénico hacia reacciones con electrófilos y nucleófilos, se han reportado algunas transformaciones sintéticas para este núcleo que incluyen: adiciones,¹¹⁴ cicloadiciones hetero-[4+2],¹¹⁵ [2+2]¹¹⁶ y 1,3-dipolares,¹¹⁷ además de ciclaciones,¹¹⁸ dimerizaciones¹¹⁹ y reordenamientos.¹²⁰ Sin embargo, debido a que las alenaminas son relativamente inestables,

¹¹¹ Burton, B. S.; Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145.

¹¹² Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. L. H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.

¹¹³ Hoffman-Roeder, A.; Krause, N. *Angew Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

¹¹⁴ Klop, W.; Klusener, P. A. A.; Brandsma, L. *Recl. J. Royal Neth. Chem. Soc.* **1984**, *103*, 27.

¹¹⁵ Klop, W.; Klusener, P. A. A.; Brandsma, L. *Recl. J. Royal Neth. Chem. Soc.*, **1984**, *103*, 85.

¹¹⁶ Niji, R.; Verkrujisse, H. D.; Harder, S.; van der Kerk, A. C. H. T. M.; Brandsma, L. A. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 653.

¹¹⁷ Broggini, G.; Zecchi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1843.

¹¹⁸ Mayer, T.; Maas, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 205.

¹¹⁹ Garratt, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3255.

¹²⁰ N. Manisse, N.; Chucho, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1272.

ya que son propensas a la hidrólisis, polimerización e isomerización, sus aplicaciones sintéticas han sido escasas (Figura 9).

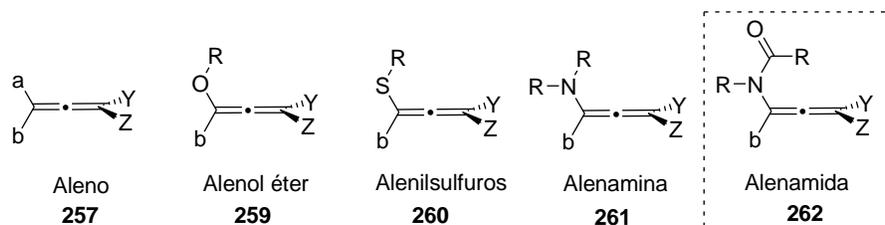


Figura 9. Alenos que poseen un heteroátomo en su estructura.

Se ha observado que la presencia de un grupo electroatractor sobre el átomo de nitrógeno puede controlar el exceso de reactividad del aleno, generando un sistema electrónicamente deficiente de considerable reactividad y estabilidad. De esta manera nació un equivalente sintético de la alenamina, denominado “alenamida”.

Las alenamiditas poseen un grupo amida enlazado a uno de los carbonos con hibridación sp^2 y se caracteriza por tener una destacada habilidad electrodonadora. Este efecto ha permitido que este grupo funcional puedan experimentar adiciones de electrófilos y nucleófilos de manera regioselectiva. Las alenamiditas pueden ser cíclicas o acíclicas (Figura 5).¹²¹

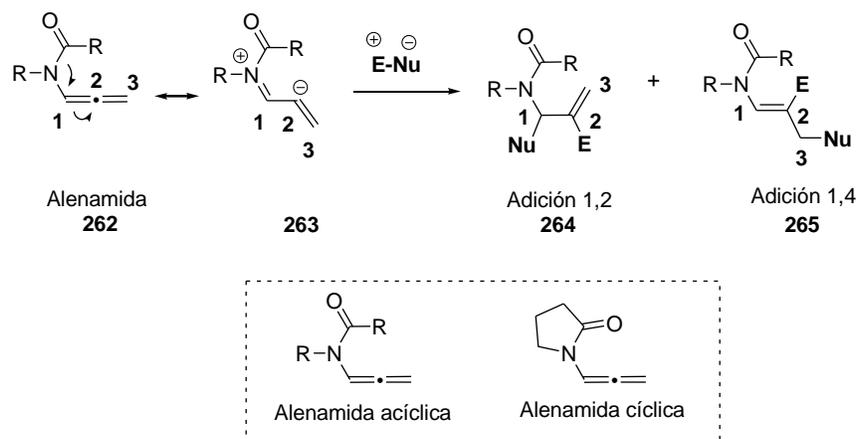
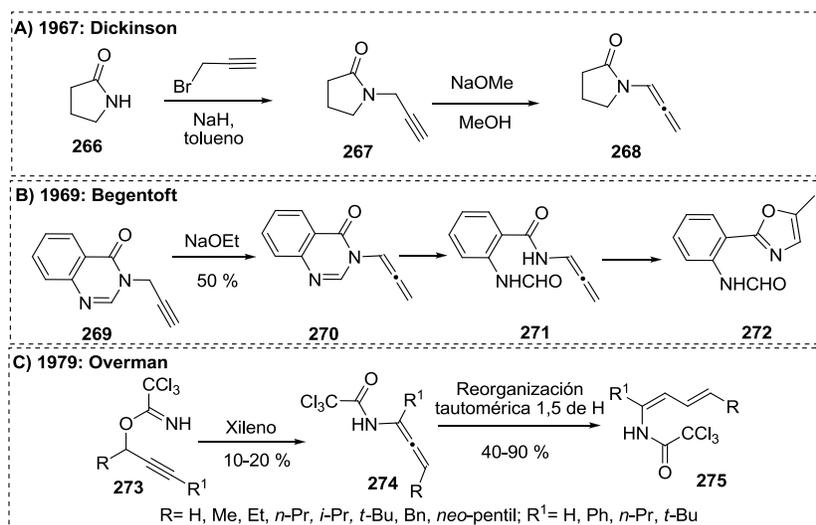


Figura 10. Reactividad básica de las alenamiditas.

¹²¹ Wei, L.-L.; Xiong, H.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 773.

3.1.4 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LAS ALENAMIDAS

En 1967, Dickinson¹²² fue el primero en reportar el aislamiento de una alenamida (**268**) en su investigación dirigida hacia la síntesis de la oxotremorina. Inicialmente, se llevó a cabo la *N*-alquilación de la pirrolidona **266** con bromuro de propargilo e hidruro de sodio, generando la propargilamida **267**, la cual fue tratada con NaOMe en metanol para generar la alenamida **268**. Este método de isomerización inducido por base es una de las principales formas de preparar este tipo de alenamidas. (Esquema 95, **A**). Dos años más tarde, Begentof¹²³ reportó la síntesis de una alenamida vía la isomerización de la propargilamida **270** y empleando NaOMe. También logró aislar el oxazol **272** formado luego de la apertura del núcleo de la quinolona y posterior ciclación sobre la alenamida (Esquema 95 **B**). En 1979, Overman¹²⁴ reportó la formación de las 1*Z*-3*E*-dienamidas **275** mediante un rearrreglo de Claisen, partiendo de los tricloroacetilimidatos propargílicos **273**. Se planteó la formación de la alenamida **274** como intermediario, la cual se aisló en bajos rendimientos (Esquema 95, **C**).



Esquema 95. Ejemplos históricos importantes de formación de alenamidas.

Desde que se sintetizó la primera alenamida en 1967, existen pocos reportes relacionados en un periodo de 20 años. Fue desde 1989 que surgió un interés hacia la química de las

¹²² Dickinson, W. B.; Lang, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3035.

¹²³ Bogentof, C.; Ericsson, Ö.; Stenberg, P.; Danielsson, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4745.

¹²⁴ Overman, L. E.; Marlowe, C. K.; Clizbe, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 599.

alenamidas, reflejado en su aplicación en química medicinal,¹²⁵ procesos de polimerización¹²⁶ y el desarrollo de nuevas metodologías.¹²⁷

Hsung y colaboradores¹²⁸ reportaron la formación de la primera alenamida cíclica quiral **277** mediante un proceso de isomerización mediado por *t*-BuOK. Este proceso se llevó a cabo mediante la desprotonación del metileno presente en la propargilamida **276**, seguido de la formación del aleno y finalmente la protonación del carbono terminal (Esquema 96, **A**). Stone¹²⁹ demostró que es posible formar alenamidas heteroaromáticas del tipo **281**, aunque en algunos casos las correspondientes inamidadas son formadas (Esq. 96, **B**). En 1976, Corbel y colaboradores¹³⁰ reportaron la primera síntesis de una alenamida acíclica del tipo **283** a partir de las *N*-propargil fosforamidas **282**. En este caso, también se observó la presencia de las inamidadas, aunque en menor cantidad (Esq. 96, **C**). Inspirado en lo anterior, Hsung¹³¹ reportó la síntesis de alenamidas acíclicas quirales en buenos rendimientos y usando el mismo proceso de isomerización (Esq. 96, **D**).

Tamaru y colaboradores¹³² desarrollaron un proceso de aminociclación de bisuretanos asimétricos **286** a partir de un proceso mediado por Pd. En este caso, una especie de alenilpaladio (II) intermedio sufre un ataque nucleofílico intramolecular por parte de nitrógeno, generando una mezcla de los productos **287a-b** (Esq. 96, **E**). Tanaka y colaboradores¹³³ desarrollaron un método de eliminación para la síntesis de alenamidas α,α -disustituidas usando TfO₂ y Et₃N. Esta alenamida fue luego usada para la obtención de análogos de cefam (Esq. 96, **F**).

¹²⁵ Jones, B. C. N. M.; Silverton, J. V.; Simons, C.; Megati, S.; Nishimura, H.; Maeda, Y.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1397.

¹²⁶ Takagi, K.; Tomita, I.; Endo, T. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6741.

¹²⁷ Xiong, H.; Hsung, R. P.; Wei, L.-L.; Berry, C. R.; Mulder, J. A.; Stockwell, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2869.

¹²⁸ Wei, L.-L.; Mulder, J. A.; Xiong, H.; Zifcsak, C. A.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459.

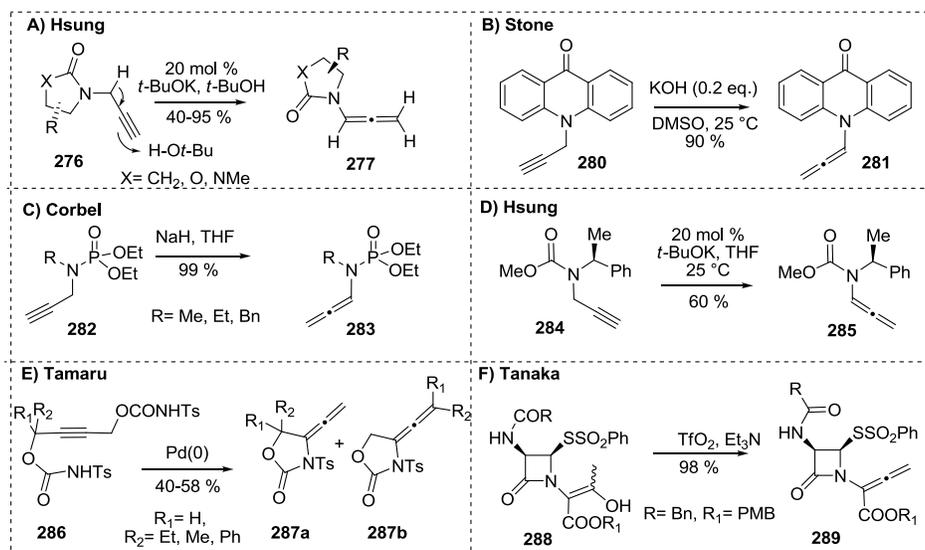
¹²⁹ Zaugg, H. E.; Swett, L. R.; Stone, G. R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1389.

¹³⁰ Corbel, B.; Paugam, J.-P.; Dreux, M.; Savignac, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 835.

¹³¹ Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417.

¹³² Kimura, M.; Wakamiya, Y.; Horino, Y.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3963.

¹³³ Tanaka, H.; Kameyama, Y.; Sumida, S.; Yamada, T.; Tokumaru, Y.; Shiroy, T.; Sasaoka, M.; Taniguchi, M.; Torri, S. *Synlett* **1991**, 888.

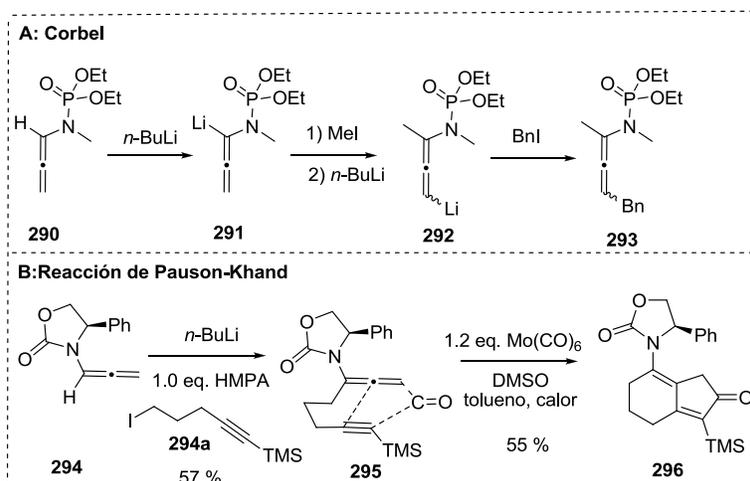


Esquema 96. Diferentes métodos de síntesis de alenamidas.

3.1.5 REACCIONES DE LAS ALENAMIDAS

En los últimos años se ha evaluado ampliamente la reactividad de las alenamidas, confirmando que este grupo funcional posee una gran riqueza química aún no explorada. Corbel¹³⁰ reportó el primer ejemplo de una α -desprotonación de una alenamida usando una base fuerte. Así, la alenfosforamida **290** fue tratada con *n*-BuLi obteniendo la alenamida litiada **291**, la cual fue luego atrapada con un electrófilo (MeI). Posteriormente, otro equivalente de base fue usado para generar la alenamida litiada **292** y funcionalizada con yoduro de bencilo para generar **293**. Este método permite obtener alenamidas altamente funcionalizadas (Esquema 97, **A**). Otra aplicación importante de las α -alquilación ha sido la empleada en la síntesis del intermediario alenamídico **295**. Este fue obtenido de la reacción entre la alenamida **294**, el yoduro de alquilo **294a** y *n*-BuLi. Posteriormente **295** fue convertido al sistema bicíclico **296** mediante una reacción de Pauson-Khand¹³⁴ (Esquema 97, **B**)

¹³⁴ Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263.

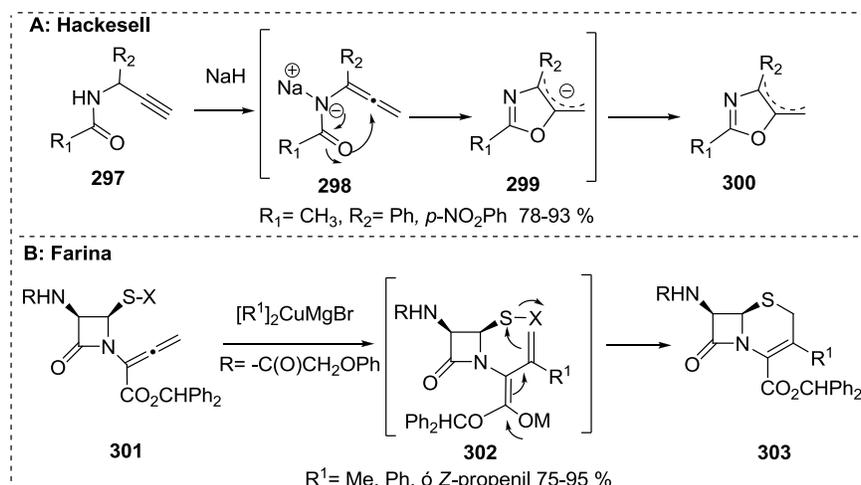


Esquema 97. Aplicaciones de la α -alquilación de alenamidas.

Hackesell¹³⁵ desarrolló un método para la síntesis de oxazoles (**300**) mediante un proceso de ciclación de propargilaminas (**297**) y en un proceso libre de metales de transición. La propargilamina fue tratada con NaH para formar la correspondiente alenamida **298**, seguido del ataque nucleofílico por parte del oxígeno sobre el carbono central *sp* de la alenamida. De esta manera se obtuvieron los oxazoles **300** con buenos rendimientos (Esquema 98, **A**). Farina y colaboradores¹³⁶ describieron la adición de cupratos sobre alenamidas en la síntesis de derivados de cefam. En este trabajo, se llevó a cabo la adición del grupo **R** (Me, Ar) sobre el carbono central de la alenamida a través de un organocuprato, generando el intermediario **302**, luego este enolato vinílico reaccionó intramolecularmente con el disulfuro para generar el sistema bicíclico **303** (Esquema 98, **B**).

¹³⁵ Nilsson, B. M.; Hackesell, U. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 269.

¹³⁶ Kant, J.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3563.

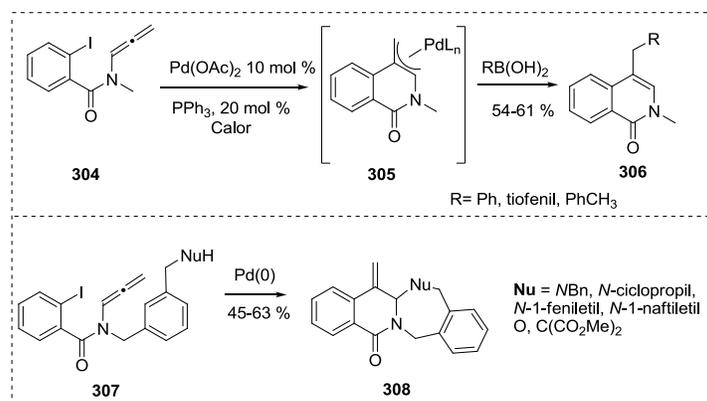


Esquema 98. Ciclaciones de alenamidas. **A)** En ausencia de metales de transición; **B)** En presencia de organocuprados.

Otro de los ejemplos importantes del uso de las alenamidas en química orgánica, fue el reportado por Grigg.¹³⁷ En este trabajo se llevó a cabo un proceso de ciclación intramolecular *6-endo* mediado por paladio (tipo Heck) entre un halogenuro de arilo y una alenamida. En esta reacción, la especie de paladio generada del proceso de adición oxidativa sobre el halogenuro **304** se coordina al aleno, impulsando la formación del enlace C-C. Luego la especie de paladio intermedia **305** es atrapada con un ácido borónico para formar el compuesto **306** luego de transferencia del grupo R (Ph, tiofenil) (Esquema 99, **A**). En otro proceso similar, el mismo autor¹³⁸ describió la preparación del sistema tetracíclico **308** mediante la ciclación de la alenamida **307**, mediada por paladio. En este caso, un nucleófilo ligado a la molécula es el encargado de atrapar la especie intermedia de paladio para cerrar el sistema tetracíclico (Esquema 99, **B**).

¹³⁷ Grigg, R.; Sansano, J. M.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thangavelanthum, R.; Thornton-Pett, M.; Wilson, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11803.

¹³⁸ Grigg, R.; Köppen, I.; Rasparini, M.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2001**, 964.



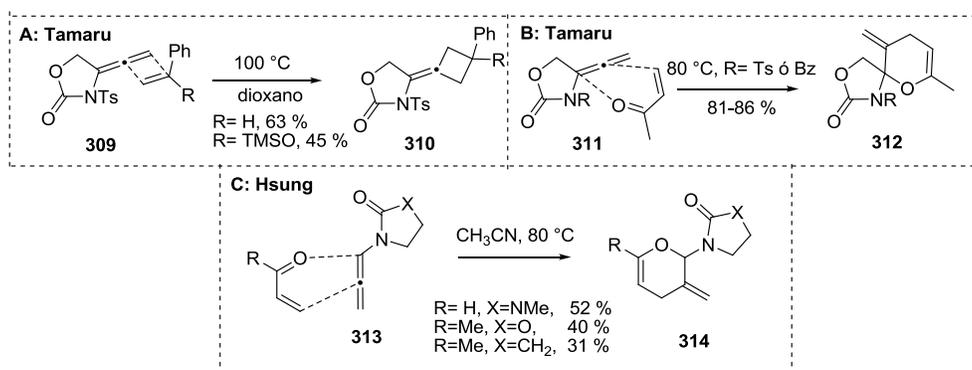
Esquema 99. Ciclación de alenamidas mediadas por Pd.

Otro de las reacciones interesantes que las alenamidas pueden llevar a cabo son las cicloadiciones. Por ejemplo, Tamaru¹³⁹ reportó un proceso de cicloadición [2+2] entre la alenamida **309** y diferentes alquenos, generando los correspondientes ciclobutanos en buenos rendimientos. Cabe resaltar que este proceso resultó ser altamente regioselectivo (Esquema 100, **A**). En otro caso, el mismo autor describió¹⁴⁰ un proceso de heterocicloadición [4+2] (demanda inversa electrónica) entre la alenamida **311** y una cetona insaturada, generando en buenos rendimientos los correspondientes piranos **312**. Es interesante notar que en este caso, el proceso se llevó a cabo en la doble ligadura interna de manera regioselectiva (Esquema 100, **B**). Hsung y colaboradores¹⁴¹ exploraron el uso de la alenamida cíclica **313** en el proceso de heteroanulación con cetonas insaturadas, obteniendo buenos rendimientos y alta regioselectividad de los correspondientes piranos. Cabe mencionar que al igual que en el trabajo reportado por Tamaru, la cicloadición se lleva a cabo en la doble ligadura interna o contigua al átomo de nitrógeno (Esquema 100, **C**)

¹³⁹ Kimura, M.; Horino, Y.; Wakamiya, Y.; Okajima, T.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10869.

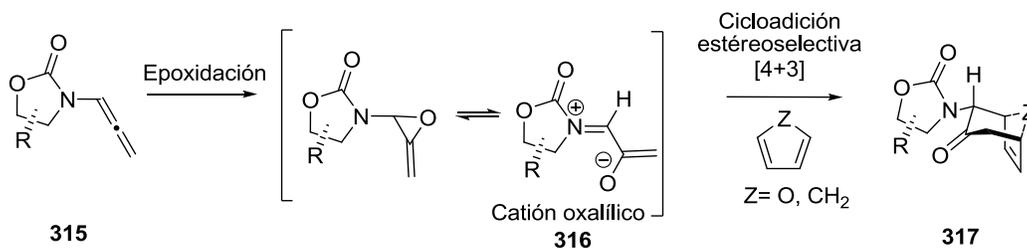
¹⁴⁰ Kimura, M.; Wakamiya, Y.; Horino, Y.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3963.

¹⁴¹ Wei, L.-L.; Xiong, H.; Douglas, C. J.; Hsung, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6903.



Esquema 100. Procesos de cicloadición en las alenamidas.

Hsung y colaboradores¹⁴² describieron que las alenamidas **315** podían experimentar un proceso de epoxidación estereoselectivo, seguido de la formación inmediata de un intermediario de tipo catiónico denominado oxalílico **316**. Este catión luego fue sometido a una reacción de cicloadición estereoselectiva [4+3] para generar el correspondiente sistema bicíclico **317**. Este proceso fue favorecido por la presencia del átomo de nitrógeno en el catión oxalílico, el cual estabiliza dicho intermediario (Esquema 101).



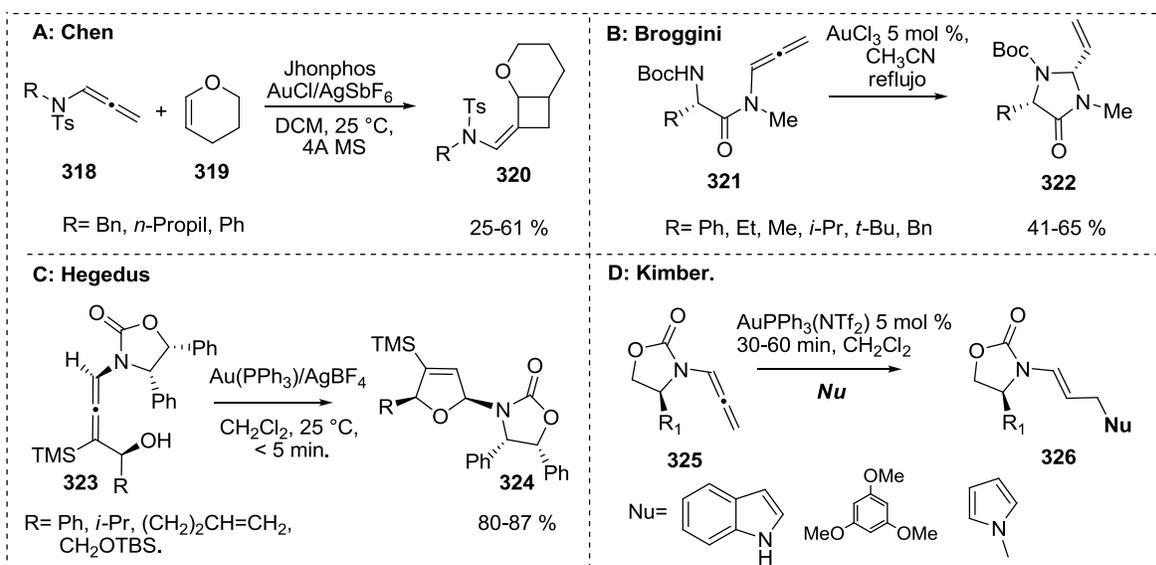
Esquema 101. Proceso de epoxidación y posterior cicloadición [4+3] de la alenamida **315**.

Recientemente, la utilización de catalizadores de oro ha permitido la exploración de diferentes reacciones sobre el núcleo alenamídico. De esta manera, Chen y colaboradores¹⁴³ reportaron un proceso de cicloadición [2+2] regioselectivo entre la alenamida **318** y el dihidropirano, este proceso fue mediado por AuCl y bajo condiciones suaves. El uso de este catalizador evitó usar temperaturas altas en el proceso de cicloadición (Esquema 102, A).

¹⁴² (a) Xiong, H.; Hsung, R. P.; Berry, C. R.; Rameshkumar, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7174; (b) Xiong, H.; Hsung, R. P.; Shen, L.; Hahn, J. M. *Chiral. Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4449.

¹⁴³ Li, X.-X.; Zhu, L.-L.; Zhou, W.; Chen, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436.

Broggini y colaboradores¹⁴⁴ reportaron la síntesis de las 2-vinilimidazolidinonas **322** en buenos rendimientos usando una ciclación intramolecular de la α -aminoalenamida **321**, mediada por AuCl₃ en cantidades catalíticas. Este proceso de ciclación *5-exo-dig* resultó ser altamente regioselectivo, ya que el posible producto de ciclación *6-endo-dig* no fue observado (Esquema 102, **B**). En 2006, Hegedus¹⁴⁵ empleó un catalizador de Au en el proceso de ciclación intramolecular estereoselectiva de las alenamidas γ -sustituidas **323**. En este proceso se logró obtener los dihidrofuranos 2,5-disustituídos **324**, con buenos rendimientos y en periodos cortos de reacción (Esquema 102, C). En otro proceso de tipo intermolecular, Kimber¹⁴⁶ logró adicionar diferentes nucleófilos aromáticos sobre la posición γ de la alenamida **325** para generar las correspondientes enamidas sustituidas **326**. De nuevo, este proceso catalizado por Au es altamente regioselectivo y con una alta eficiencia (Esquema 102, D).



Esquema 102. Diferentes reacciones de las alenamidas mediadas por Au.

Recientemente Hsung y colaboradores¹⁴⁷ reportaron un proceso de cicloadición de Diels-Alder intramolecular de tipo Oppolzer vía una isomerización de una alenamida. Esta alenamida (**329**) fue preparada a partir del yoduro de alenilo **327** y la *N*-acetilanilina **328**,

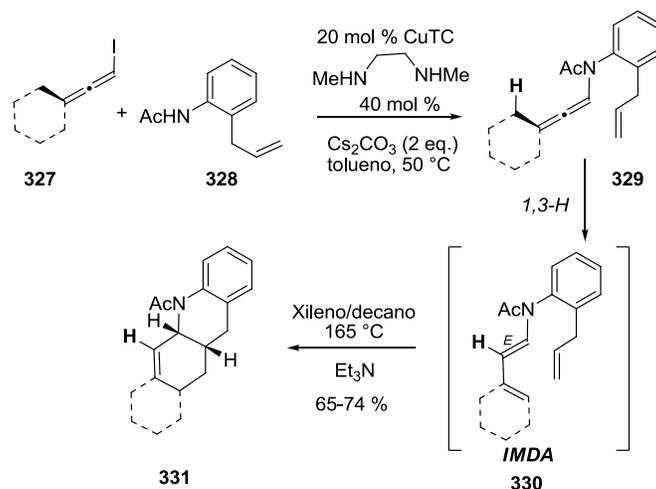
¹⁴⁴ Manzo, A. M.; Perboni, A. D.; Broggini, G.; Rigamonti, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4696.

¹⁴⁵ Hyland, C. J. T.; Hegedus, L. S.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8658.

¹⁴⁶ Kimber, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1128.

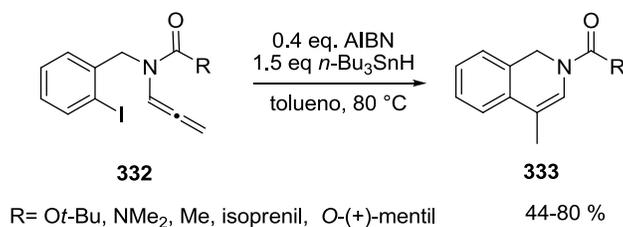
¹⁴⁷ Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3114.

usando un catalizador de Cu. Posteriormente, este sustrato vía un proceso de transferencia de hidruro 1,3 (γ -isomerización) generó la dienamida **330**, la cual mediante un proceso de cicloadición [4+2] intramolecular mediado por la presencia de una base dió lugar a **331** (Esquema 103).



Esquema 103. Proceso de γ -isomerización-cicloadición de la alenamida **329**.

La química de radicales libres también han sido explorada en este tipo de sustratos, aunque de manera muy superficial. Hsung¹⁴⁸ investigó la regioselectividad de la adición radicalaria intramolecular sobre el sistema alenamídico. De esta manera, generó el correspondiente radical arilo derivado del yoduro **332** usando AIBN e hidruro de tributilestaño, luego éste se adicionó de manera *6-exo* para generar la isoquinolina **333** de manera regioselectiva (Esquema 104).



Esquema 104. Ciclación intramolecular vía radicales libres de la alenamida **332**.

¹⁴⁸ Shen, L.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 775.

Los anteriores ejemplos representan sólo una pequeña parte de la gran riqueza química que las alenamidas poseen, evidenciado en diferentes aplicaciones sintéticas y en la construcción de nuevas moléculas con una diversidad estructural aumentada. A pesar de lo anterior, aún se requiere explorar otros métodos de construcción de alenamidas, por ejemplo a partir de propargilamidas obtenidas de procesos de multicomponentes. En este punto es interesante notar que hasta la fecha, el uso de estas reacciones de multicomponentes no ha sido empleado en conjunción con la formación de alenamidas.

3.1.6 REACCIONES DE MULTICOMPONENTES: REACCIÓN DE UGI

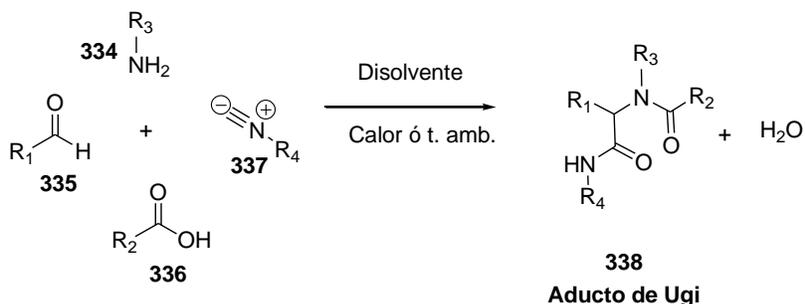
Las reacciones de multicomponentes juegan un papel fundamental en la química orgánica, ya que permiten obtener fácilmente diferentes arreglos estructurales a partir de materias primas simples y comercialmente disponibles. Una reacción de multicomponentes es un proceso en el cual tres o más reactivos son combinados en una sola operación química para generar productos que incorporan porciones sustanciales de todos los componentes. Estas reacciones cumplen con varios de los conceptos claves de una síntesis ideal, por ejemplo: economía atómica, simplicidad operacional, reducción de subproductos, reactivos de partida de fácil acceso, entre otros.

Los procesos de multicomponentes han estado presentes desde el siglo XIX, cuando en 1850 se reportó la síntesis de aminoácidos de Strecker, la síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch en 1882, también la reacción de dihidropirimidas de Biginelli en 1891. Ya en el siglo XX, se reportó la síntesis de Mannich en 1912 y las reacciones a base de isocianuros de Passerini (1921) y la reacción de Ugi en 1959. Aunque se han llevado a cabo otras reacciones de multicomponentes, las anteriores han marcado la historia de la química orgánica.¹⁴⁹

Una de las transformaciones más importantes y versátiles en química orgánica es la reacción de multicomponentes de Ugi. Esta permite ensamblar un aldehído, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo en un solo paso para generar el aducto **71** con una

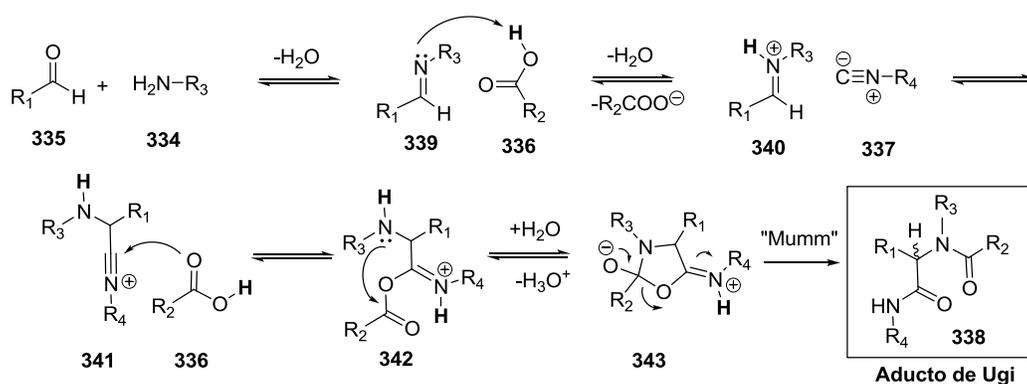
¹⁴⁹ *Multicomponent Reactions* (Eds.: Zhu, J.; Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

economía atómica casi perfecta, ya que tan solo una molécula de H₂O es perdida en el proceso (Esquema 105).



Esquema 105. Reacción de multicomponentes de Ugi.

El mecanismo planteado para esta reacción consiste en la formación inicial de la imina **339**, la cual es protonada por el ácido carboxílico **336** para generar el ión iminio **340**. Éste a su vez reacciona con el isonitrilo **337**, generando el intermedio **341**, el cual experimenta un ataque nucleofílico por parte del carboxilato sobre el carbono con hibridación *sp* proveniente del isonitrilo. Posteriormente, el carbonilo proveniente del ácido carboxílico presente en **342** sufre un ataque nucleofílico por parte de la amina, generando un anillo de 5 miembros transitorio **343**, seguido del reordenamiento de Mumm para generar el aducto de Ugi final. Como se mencionó anteriormente, el único subproducto obtenido es una molécula de H₂O (Esquema 106).¹⁵⁰



Esquema 106. Mecanismo plausible para la formación del aducto de Ugi **338**.

¹⁵⁰ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc, USA, 2005, 462-463.

Esta reacción ha sido ampliamente explorada y un sinnúmero de aplicaciones han sido descritas hasta la fecha. La facilidad con que se lleva a cabo la reacción hace de esta herramienta una alternativa para minimizar tiempos de reacción en la construcción de moléculas complejas, las cuales pueden seguir siendo funcionalizadas para aumentar aún más su complejidad.¹⁵¹

Las reacciones de post-transformación sobre aductos de Ugi han jugado un papel fundamental en la construcción de diversos arreglos estructurales, además del descubrimiento de nuevas reacciones. Por ejemplo, Kalinski y colaboradores¹⁵² reportaron un protocolo Ugi/Heck para la construcción de la indolina **A**. Judd reportó¹⁵³ la construcción de lactamas bicíclicas puenteadas **B** a partir de un protocolo Ugi-4C/RCM/Heck, obteniendo en tres etapas estos sistemas en buenos rendimientos. También se ha empleado catalizadores de Au para la post-funcionalización de aductos de Ugi y la obtención de dihidroisoquinolinas (**C**).¹⁵⁴ Por otra parte, el uso de Pd ha permitido el acceso a benzodiazepinonas **D**¹⁵⁵ vía una reacción de Heck, además de 2-indolonas **E** mediante una reacción de Buchwald-Hartwig.¹⁵⁶ El Kaïm, Miranda y colaboradores¹⁵⁷ reportaron la combinación de una reacción de Ugi/xantatos para la construcción de lactamas de 8 miembros **F**, las cuales pueden ser funcionalizadas posteriormente. De igual manera se han reportado post-transformaciones que incluyen procesos fortoquímicos para la obtención del sistema tricíclico **G**,¹⁵⁸ además del núcleo tetracíclico **H** vía una cicloadición [2+2].¹⁵⁹ Se ha reportado¹⁶⁰ la construcción de cetopiperazinas **I** utilizando Et₃N como base, además de

¹⁵¹ Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

¹⁵² Kalinski, C.; Umkeher, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffmann, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683.

¹⁵³ Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119.

¹⁵⁴ Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661.

¹⁵⁵ Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857.

¹⁵⁶ Bonaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351.

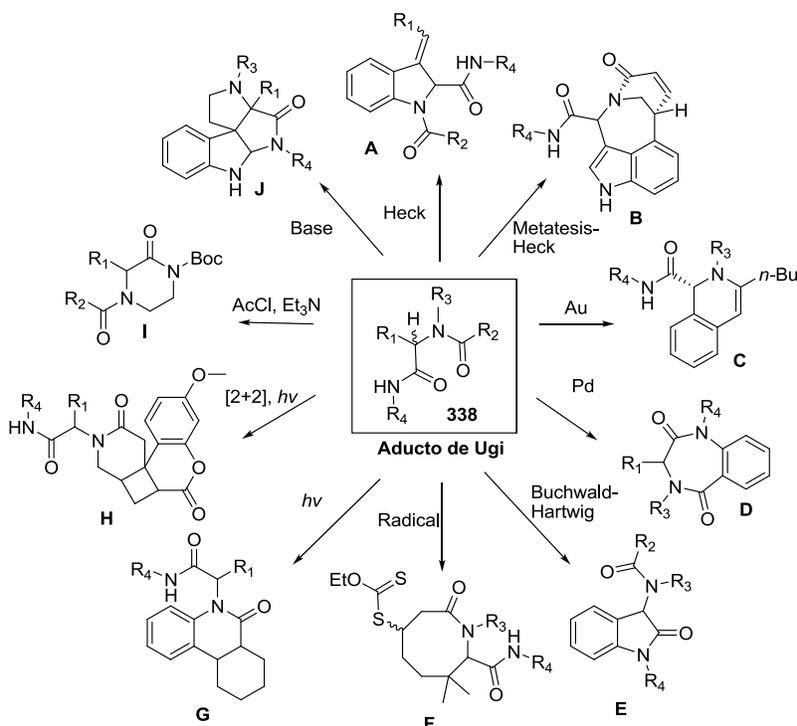
¹⁵⁷ El Kaïm, L.; Grimau, L.; Miranda, L. D.; View, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259.

¹⁵⁸ Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3549.

¹⁵⁹ Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299.

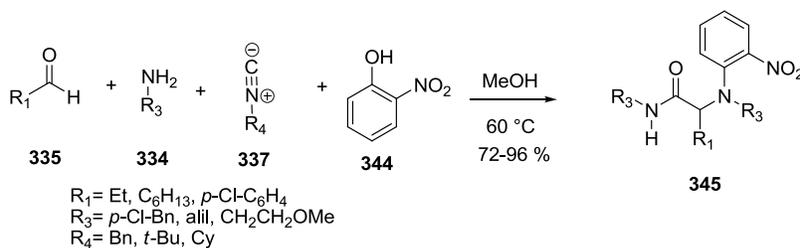
¹⁶⁰ Hulme, C.; Morrissette, M. M.; Volz, F. A.; Burns, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1113.

la formación del sistema tetracíclico **J** mediante el uso de condiciones oxidantes¹⁶¹ (Esquema 107).



Esquema 107. Diferentes post-transformaciones del aducto de Ugi.

Derivado del profundo conocimiento de estos procesos, El Kaïm¹⁶² desarrolló una novedosa reacción de multicomponentes a base de la reacción de Ugi, denominado Ugi/Smiles. En esta reacción se emplean derivados fenólicos **344** en lugar del ácido carboxílico tradicional, generando *N*-arilaminas **345** en muy buenos rendimientos (Esquema 108).

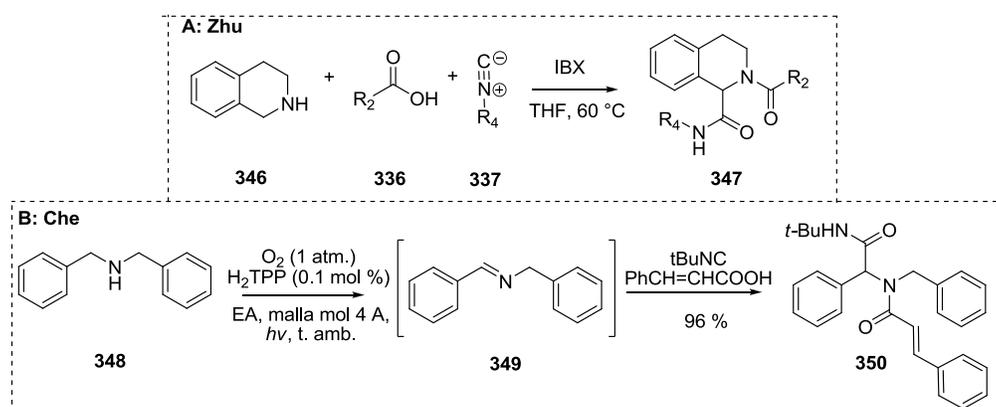


Esquema 108. Reacción de Ugi/Smiles.

¹⁶¹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X.-F.; Menes-Arzate, M.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8145.

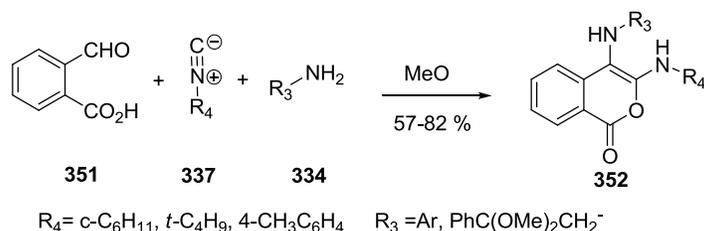
¹⁶² El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7961.

Zhu y colaboradores¹⁶³ reportaron una reacción tipo Ugi a partir de la oxidación de aminas secundarias por IBX. En esta metodología se exploró la posibilidad de obtener el correspondiente ión iminio de dicha oxidación y llevar a cabo la reacción correspondiente hasta el aducto de Ugi **347**. Esta metodología permitió la funcionalización de la tetrahydroisoquinolina **346**, además de otras aminas secundarias con ciertos requerimientos estructurales (Esquema 109, **A**). También el mismo concepto fue aplicado por Che y colaboradores¹⁶⁴ en la construcción de compuestos de tipo peptídicos **350** a partir de la oxidación de aminas secundarias **348** y utilizando un foto sensibilizador de tipo porfirínico y oxígeno (Esquema 109, **B**).



Esquema 109. Reacción tipo Ugi a partir de la oxidación de aminas secundarias.

Marcaccini reportó la construcción de las isocumarinas **352** empleando una reacción de multicomponentes de Ugi, en la que dos de los reactivos necesarios (aldehído y ácido carboxílico) están ligados a la molécula **351** (Esquema 110).¹⁶⁵



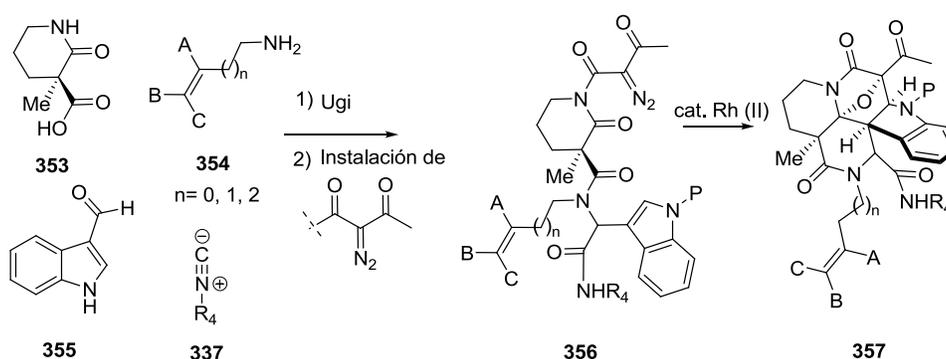
Esquema 110. Síntesis de isocumarinas a partir de una reacción de Ugi-4C

¹⁶³ Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775.

¹⁶⁴ Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568.

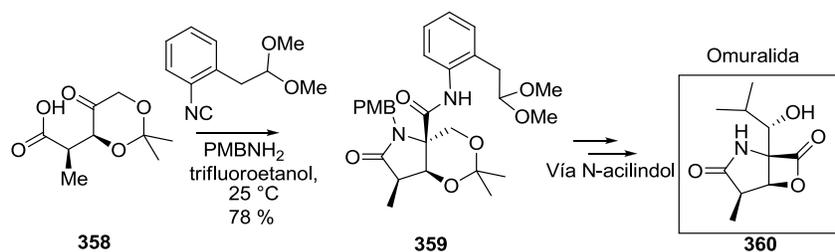
¹⁶⁵ Faggi, C.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788.

Oguri y colaboradores¹⁶⁶ describieron el uso de una reacción de Ugi como bloque constructor base en la síntesis de esqueletos fusionados novedosos **357** e inspirados en alcaloides indólicos y transganólidas. A partir de una serie de post-transformaciones sobre el aducto de Ugi **356** lograron obtener una serie de compuestos de gran similaridad a ciertos productos naturales (Esquema 111).



Esquema 111. Exploración de la diversidad estructural a partir de la reacción de Ugi-4C

Kobayashi y colaboradores¹⁶⁷ reportaron la síntesis del aducto de Ugi **359** basado en la presencia de un isonitrilo convertible y su aplicación en la síntesis total formal estereocontrolada de la omuralida **360**. Este concepto es de gran importancia, ya que la parte derivada del isonitrilo en los aductos de Ugi ha sido la menos explorada, debido a las pocas transformaciones reportadas para éste (Esquema 112).

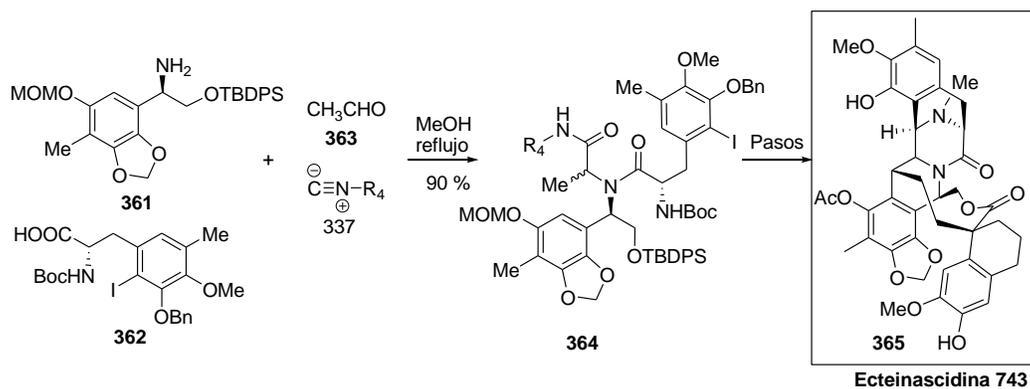


Esquema 112. Uso de un isonitrilo convertible en la síntesis formal de la omuralida.

¹⁶⁶ Mizoguchi, H.; Oguri, H.; Tsuge, K.; Oikawa, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3016.

¹⁶⁷ Gilley, C. B.; Buller, M. J.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3631.

Finalmente, una de las aplicaciones más impresionantes de la reacción de Ugi fue la reportada por Fukuyama¹⁶⁸ en 2002. En este trabajo se empleó dicha reacción para la construcción del fragmento **364** hacia la síntesis de la ecteinascidina 743 (**365**), el cual es un potente agente anticancerígeno (Esquema 113).



Esquema 113. Síntesis del fragmento clave **364** hacia síntesis de la ecteinascidina 743 (**365**) vía una reacción de Ugi.

Lo anterior demuestra el poder químico que tienen las reacciones de multicomponentes para la construcción de diversos arreglos estructurales. Sin duda alguna la reacción de Ugi seguirá siendo una plataforma fundamental para el descubrimiento de nuevas reacciones.

¹⁶⁸ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.

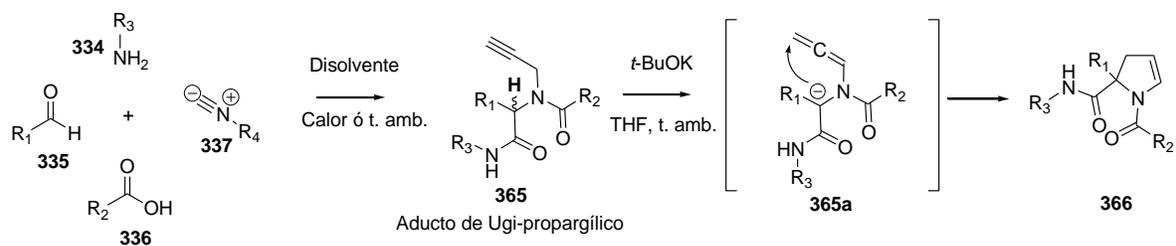
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sistema 2,3-dihidropirrólico es un importante núcleo que se encuentra presente en diferentes productos naturales como la sibiromicina, antramicina y la thienamicina, los cuales han demostrado tener destacadas propiedades biológicas como anti cancerígenas y antibióticas.⁸⁸⁻⁹³ Este núcleo también sirve como intermediario en un sinnúmero de aplicaciones sintéticas. Se ha explorado ampliamente la formación de este heterociclo usando diferentes métodos sintéticos a base de metales, organocatalíticos y procesos libres de metales.⁹⁷⁻¹⁰⁶ Cabe mencionar que solo se ha reportado una aproximación para este núcleo, usando la química de las alenamidas, aunque solo un ejemplo fue descrito.¹⁰⁷ Las alenamidas son un subgrupo de alenos de gran importancia en la química moderna, debido a las propiedades que estas poseen, como la capacidad de reaccionar con electrófilos y nucleófilos. Se ha explorado ampliamente su reactividad, así como diferentes métodos sintéticos, aunque el más empleado para su preparación es el proceso de isomerización de propargilamidas mediante una base.¹⁰⁸⁻¹⁴⁸

Por otro lado, las reacciones de multicomponentes son una herramienta fundamental para la construcción de diversos arreglos estructurales de manera rápida, económica y sencilla. La reacción de multicomponentes de Ugi, es una de las reacciones más exploradas en la química moderna. Desde su invención en 1959 por Ivar Ugi, este método ha permitido obtener derivados de tipo peptídico en un solo paso y usando reactivos de fácil acceso.¹⁴⁹⁻

168

Teniendo en cuenta que las alenamidas son sistemas de alto interés sintético y biológico, además de que no ha sido reportada su síntesis junto a un proceso de multicomponentes (Rx Ugi); en el presente trabajo se planteó la posibilidad de construir el núcleo 2,3-dihidropirrólico a partir de un proceso de isomerización de un aducto de Ugi de tipo propargílico (plataforma), seguido de una ciclación intramolecular sobre la alenamida intermediaria. El aducto de Ugi nos ofrece una oportunidad valiosa de tener el núcleo requerido (propargilamida) para generar la alenamida en un solo paso de reacción y reduciendo el número de etapas de la síntesis (Esquema 114).



Esquema 114. Ciclación propuesta del aducto de Ugi hacia los 2,3-dihidropirroles.

3.3 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

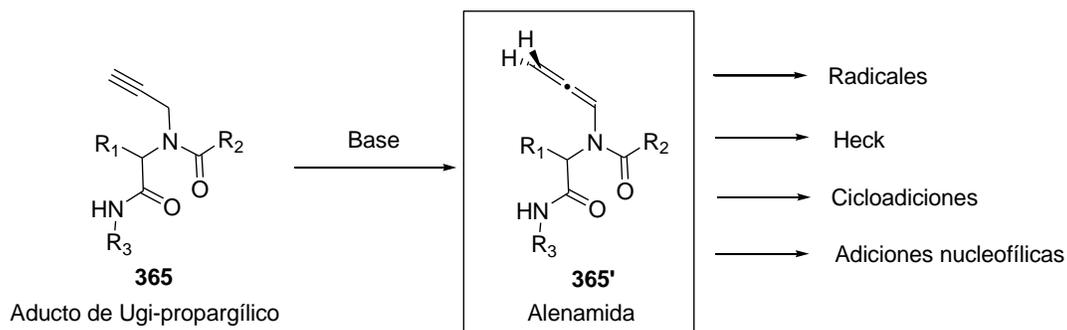
Llevar a cabo la síntesis del sistema 2,3-dihidropirrólico a través de una secuencia de dos etapas de reacción, que incluye: 1) síntesis de un aducto propargílico de Ugi y 2) isomerización mediada por una base.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar un aducto de Ugi de tipo propargílico mediante condiciones reportadas y empleando como reactivo base la propargilamina **367**.
2. Estandarizar las condiciones de isomerización hacia el sistema dihidropirrólico usando el aducto de Ugi modelo e identificar posibles subproductos de la reacción.
3. Una vez alcanzado el objetivo 2, sintetizar diferentes aductos de Ugi y evaluar el proceso de isomerización, con el fin de explorar el alcance de dicha metodología.
4. Llevar a cabo diferentes reacciones sobre el núcleo dihidropirrólico obtenido y demostrar sus aplicaciones en la construcción de nuevos sistemas heterocíclicos.

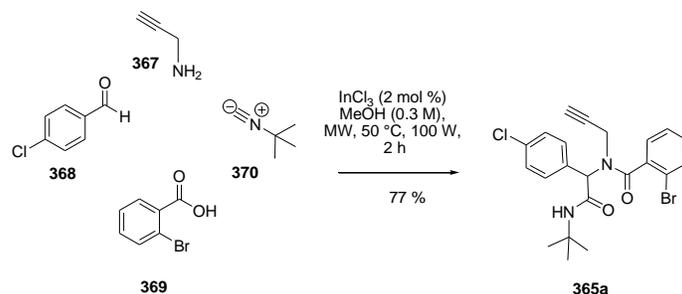
3.4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con base en el trabajo realizado por Brogini¹⁰⁷ (Esquema 94), en el cual se reportó la síntesis de un derivado 2,3-dihidropirrólico **256** a partir de una alenamida **255**, obtenida previamente en una secuencia de dos etapas. Se pensó que era posible obtener un derivado alenamídico similar a **255**, a partir de una propargilamida obtenida de un proceso de multicomponentes. Esta alenamida sería luego funcionalizada usando reacciones de radicales, ciclaciones de Heck, cicloadiciones o adiciones nucleofílicas, gracias a la introducción de diferentes grupos ofrecidos por la reacción de Ugi. Por lo que nuestro objetivo inicial consistió en obtener dicha alenamida a partir de un aducto de Ugi mediante un proceso de isomerización mediado por *t*-butóxido de potasio (Esquema 115).



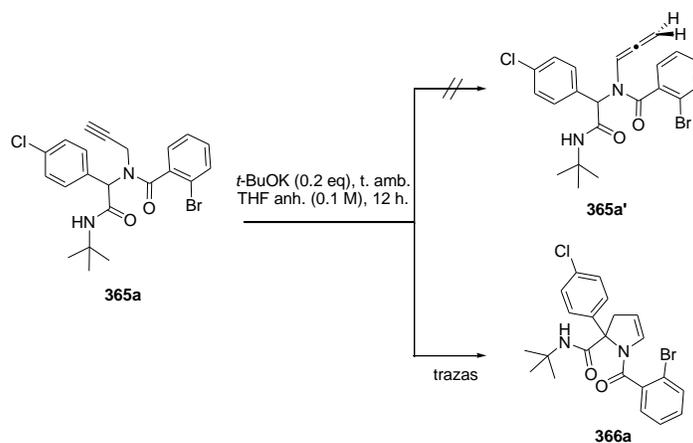
Esquema 115. Propuesta inicial planteada para la formación de la alenamida **365'**.

La exploración de esta idea comenzó obteniendo el aducto de Ugi modelo **365a** usando unas condiciones previamente empleadas en nuestro grupo de investigación. Éste fue preparado por la reacción de 4-clorobenzaldehído **368**, propargilamina **367**, *t*-butilisonitrilo **370**, ácido 2-bromobenzóico **369** y tricloruro de indio (2 mol %) en metanol anhidro, usando condiciones de calentamiento por microondas (2 h, 100 watts, 50 °C). Luego de purificación por cromatografía en columna flash, se aisló el aducto de Ugi **365a** como un sólido blanco con 77 % de rendimiento (ver parte experimental) (Esquema 116).



Esquema 116. Síntesis del aducto de Ugi modelo **365a**.

Una vez obtenido el aducto de Ugi modelo **365a**, se llevaron a cabo diferentes experimentos exploratorios. Inicialmente, se empleó cantidades catalíticas (0.2 eq.) de *t*-butóxido de potasio para la formación de la alenamida **365a'** vía el proceso de isomerización según lo reportado por Hsung, sin embargo no se observó la formación de este compuesto. En su lugar, luego de 12 horas de reacción se formó un único producto en trazas, el cual se purificó por cromatografía en columna flash y se identificó como el 2,3-dihidropirrol **366a** (Esquema 117).



Esquema 117. Exploración de las condiciones de isomerización.

En el espectro de RMN-¹H para el compuesto **366a** se observó la presencia de una señal a 1.41 ppm que integra para 9 protones y que corresponde al *t*-butilo, además de una señal doble tripleteada a 2.60 (dt, *J* = 3.3 Hz, *J* = 17.4 Hz) que integra para un proton. También se observó la presencia de una señal doble en 4.22 (*J* = 18.8 Hz) que integra para un protón, además de dos multipletes en 6.05-6.02 y 5.25-5.21, los cuales integran para un proton cada uno. También se observan las señales correspondientes a los sistemas aromáticos derivados

del 4-clorobenzaldehído y ácido 2-bromobenzóico. En el espectro de RMN-¹³C se observó una señal a 45.40 ppm y que corresponde a un metileno, además de una señal a 111.83 que es atribuible a un metino de una enamida. También, se observó la presencia de un carbono a 76.11 ppm atribuible al centro cuaternario alifático generado en el proceso. Las masas de alta resolución demostraron que el peso molecular del compuesto obtenido eran similares al del aducto de Ugi, y por ende su fórmula estructural (**HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₂BrClN₂O₂: [M+1] 461.0631, encontrado: 461.0623. Con la anterior información se determinó que el producto obtenido correspondía al 2,3-dihidropirrol **366a** y no a la alenamida esperada **365a'** (Figura 11).

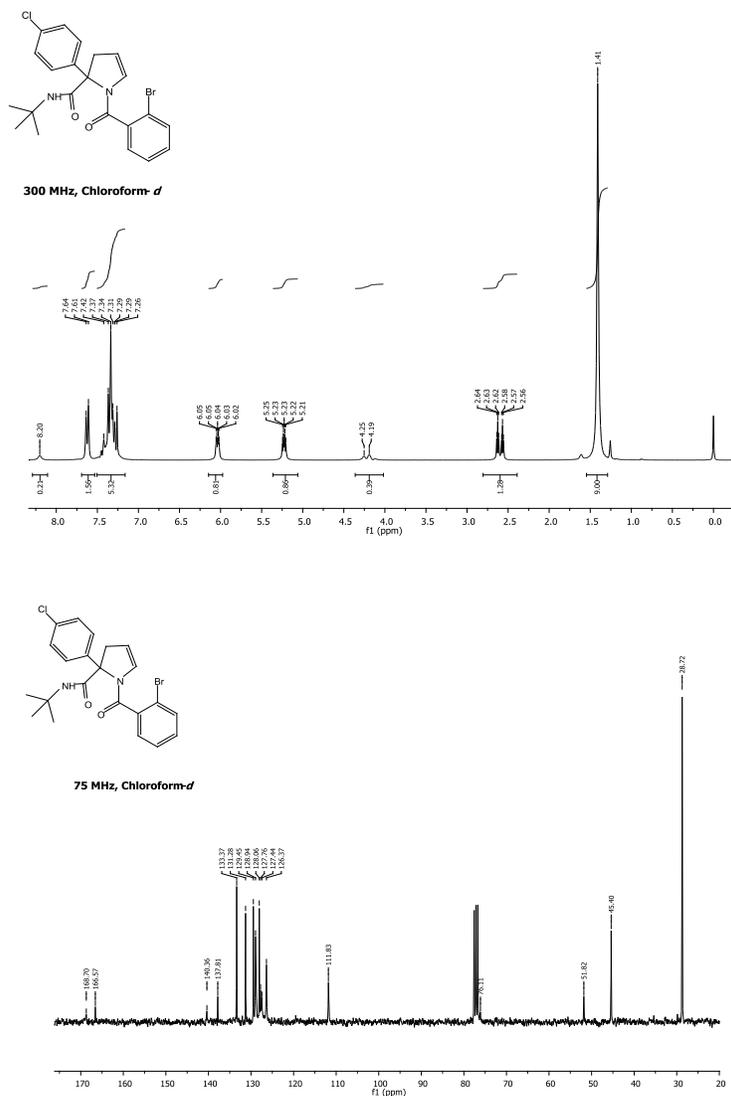


Figura 11. Espectro de RMN-¹H y ¹³C para el producto 2,3-dihidropirrólico **366a**.

La estructura del núcleo 2,3-dihidropirrólico **366a** fue elucidado inequívocamente por difracción de rayos X luego de recristalización en diclorometano. El análisis de rayos X permitió observar la presencia de un puente de hidrógeno entre el carbonilo derivado del ácido carboxílico y el grupo NH derivado del isonitrilo (N-H---O). La distancia de enlace para esta interacción fue de 1.919 Å (Figura 12).

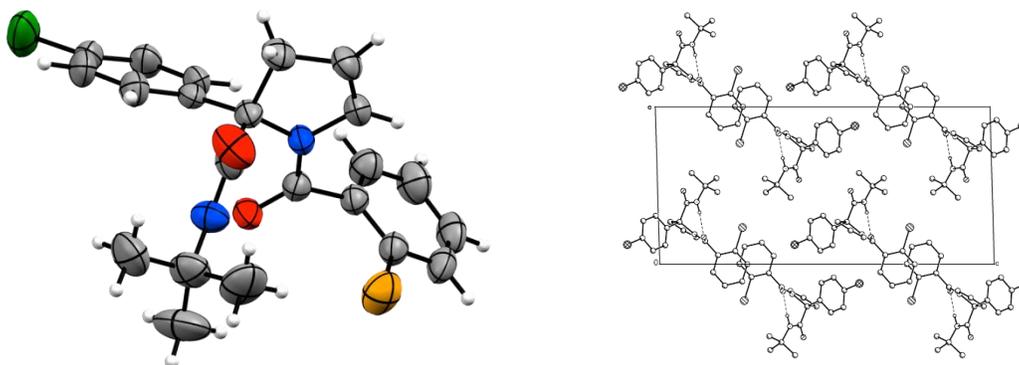
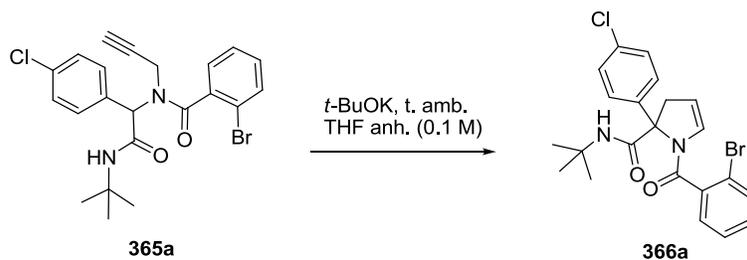


Figura 12. Estructura cristalográfica del compuesto **366a**.

Una vez identificado correctamente el producto obtenido en dicha reacción, se llevó a cabo la optimización de las condiciones de ciclación del aducto de Ugi **365a** usando inicialmente 1.0 eq. de *t*-BuOK en THF anhidro (0.1 M), el cual sólo generó el núcleo dihidropirrólico **366a** en trazas luego de 12 horas de reacción (Tabla 13, ejemplos 1-2). El uso de 2.5 eq de *t*-BuOK demostró ser la cantidad adecuada de base generando regioselectivamente el producto **365a** con un 51 % de rendimiento, luego de 30 minutos de reacción (ejemplo 3). Las condiciones óptimas fueron obtenidas cuando el tiempo de reacción fue de 2.5 horas generando el dihidropirrol con un 71 % de rendimiento (ejemplo 4). Tiempos de reacción más altos no mejoraron los rendimientos (ejemplos 5-6), así como tampoco el uso de 3.0 eq. de base (ejemplo 7).

Tabla 13. Optimización de las condiciones de reacción para obtener el dihidropirrol **366a**.

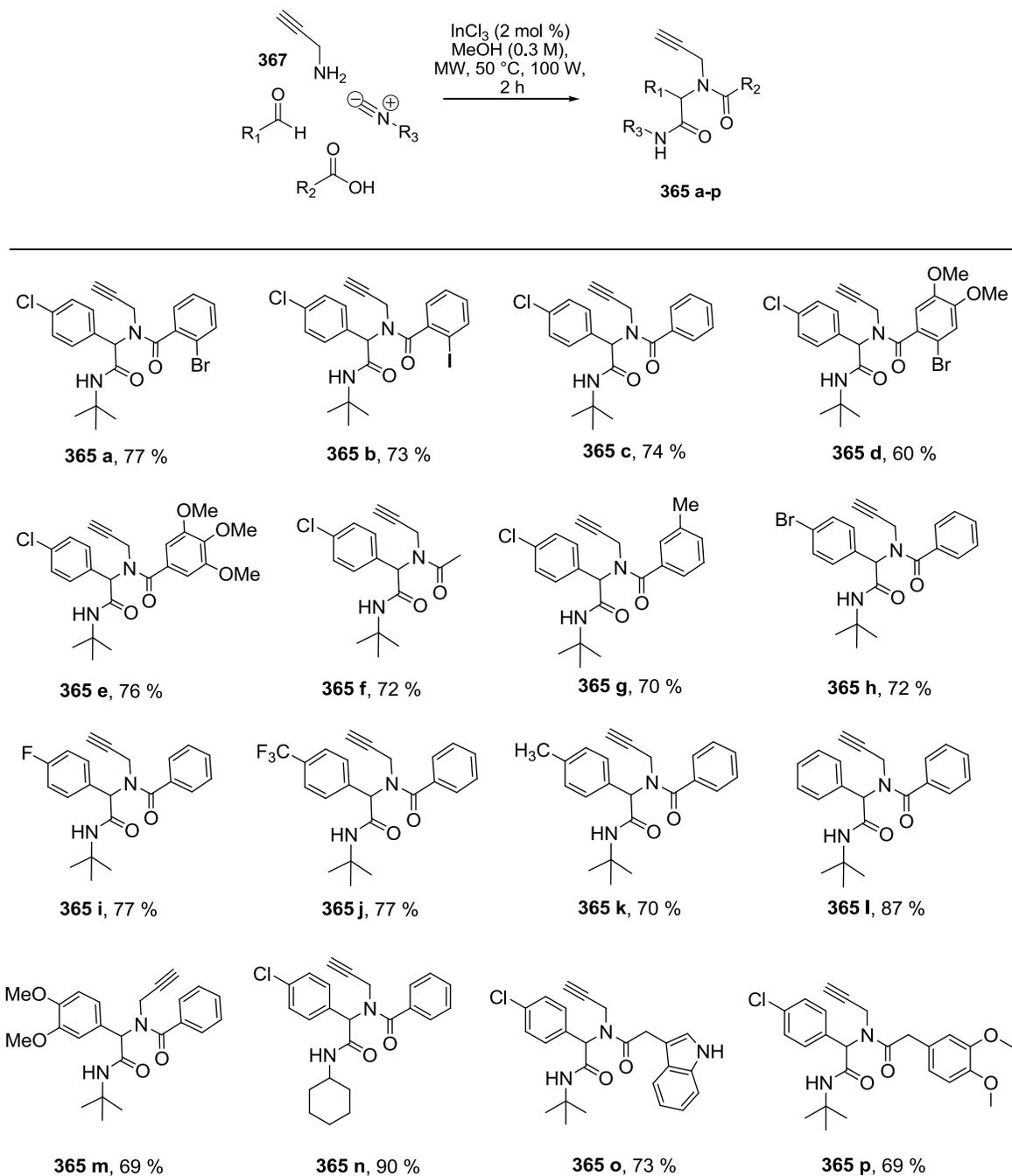


Entrada ^a	$t\text{-BuOK}$ (Eq.)	Tiempo/h	Rto. 366a (%) ^b
1	0.2	12	Traza
2	1.0	12	Traza
3	2.5	0.5	51
4	2.5	2.5	71
5	2.5	3.5	57
6	2.5	6.5	39
7	3.0	2.5	53

^a: Escala 0.1 mmol en 1.0 mL de THF anhidro. ^b: Rto. luego de purificación por C.C.F.

Con las condiciones de reacción óptimas, llevamos a cabo la síntesis de diferentes aductos de Ugi obtenidos de manera similar a **365a** (ver parte experimental). Estos se obtuvieron en buenos rendimientos luego de su purificación por cromatografía en columna flash y se caracterizaron por ser en general sólidos estables. Cabe mencionar que el aducto **365b** fue obtenido vía recristalización (Tabla 14).

Tabla 14. Síntesis de diferentes aductos de Ugi.^a



^a: Rendimientos obtenidos luego de purificación por cromatografía en columna flash. MW= microondas (Marca CEM discover)

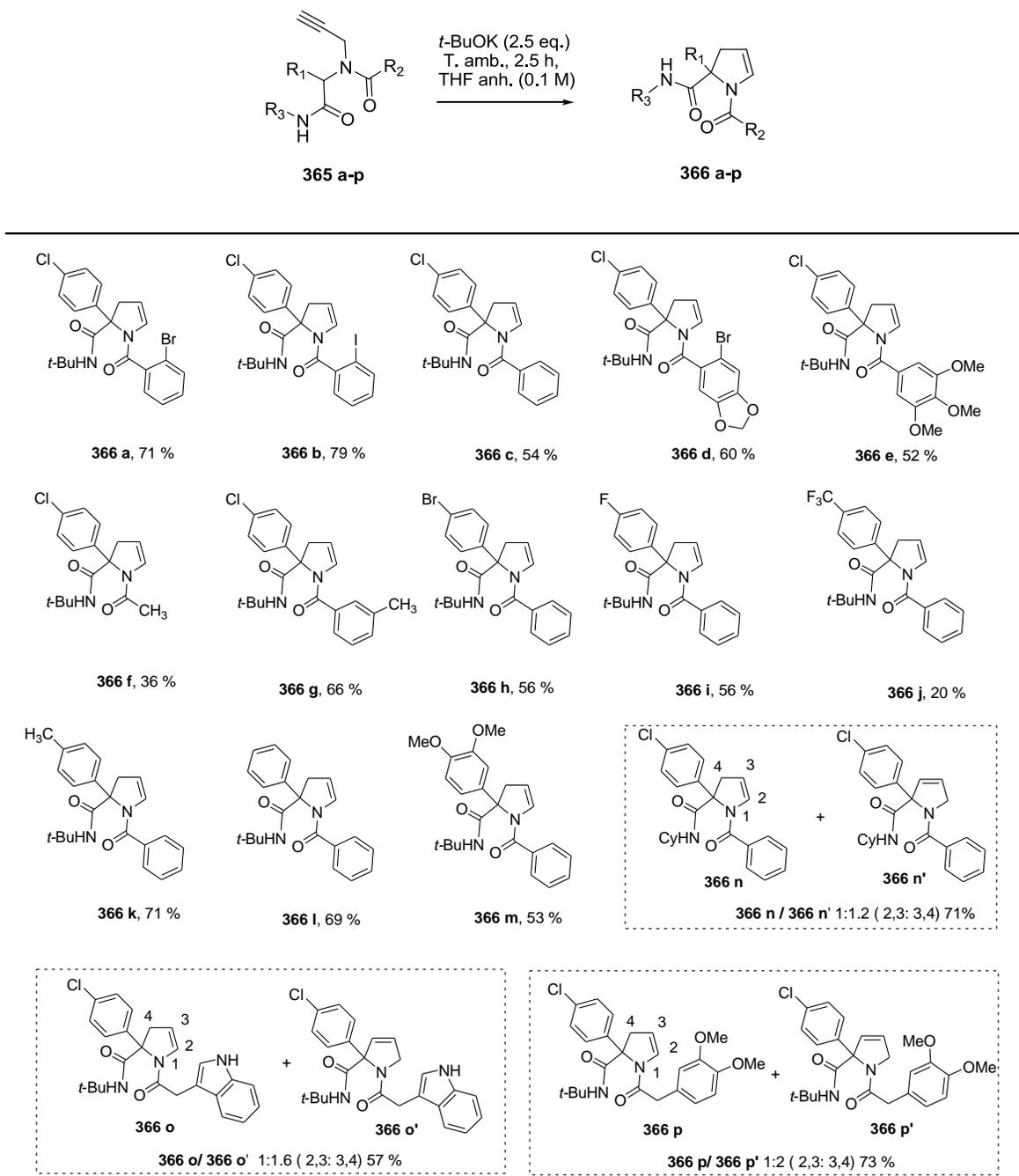
Una vez obtenidos los aductos de Ugi e impulsados por esta nueva ciclación libre de metales,¹⁶⁹ se procedió a evaluarlos con respecto al proceso de cicloisomerización. El uso de diferentes ácidos benzoicos sustituidos (R_2) fue evaluado, así los sustituyentes 2-yodo y 2-bromo generaron los correspondientes 2,3-dihidropirroles *N*-acilados (**366a-b**) en buenos rendimientos. Para el sistema no sustituido **366c** y los sistemas polioxigenados (**365d-e**) se logró aislar en buenos rendimientos los correspondientes dihidropirroles. Además, los grupos electrodonadores **366g** presentes en el ácido benzoico también toleran la reacción (Tabla 15). El uso de un grupo alifático derivado del ácido acético presente en el aducto de Ugi conlleva a la formación del dihidropirrol con un rendimiento bajo.

También se realizó una exploración de diferentes benzaldehídos (R_1) y el efecto de su patrón de sustitución sobre dicha ciclación. De esta manera, observamos una fuerte influencia de grupos electroattractores sobre el rendimiento de la reacción. Mientras los derivados *p*-bromo y *p*-flúor fueron obtenidos en rendimientos moderados, la presencia del grupo trifluorometilo redujo considerablemente el rendimiento hasta el 20 %.

Los mejores resultados se obtuvieron cuando grupos electrodonadores estuvieron presentes sobre el sistema aromático (**366 k-l**). El uso del ciclohexilisonitrilo en lugar del *t*-butilisonitrilo resultó en la formación de una mezcla isomérica separable de los 2,3- y el 3,4-dihidropirroles en 71 % de rendimiento global. El mismo efecto fue observado cuando se emplearon los aductos de Ugi derivados de los ácidos indolacético y el 3,4-dimetoxifenilacético. En este caso se obtuvieron los dihidropirroles **366o** y **366o'**, además de **366p** y **366p'**, luego de purificación por cromatografía en columna flash (Tabla 15). Todos los compuestos se caracterizaron por ser sólidos muy estables y no sensibles al aire, a excepción de los 3,4-dihidropirroles, los cuales son aceites, aunque de igual estabilidad. En general, todos los productos fueron purificados por cromatografía en columna flash, con excepción del dihidropirrol **366b**, que fue obtenido por recristalización en AcOEt-Hexano 1:9, al igual que el correspondiente aducto de Ugi precursor; obteniéndose más de 0.7 g del dihidropirrol, sin la necesidad de columnas cromatográficas (Tabla 15).

¹⁶⁹ Berry, C. R.; Hsung, R. P.; Antoline, J. E.; Petersen, M. E.; Challeppan, R.; Nielson, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4038.

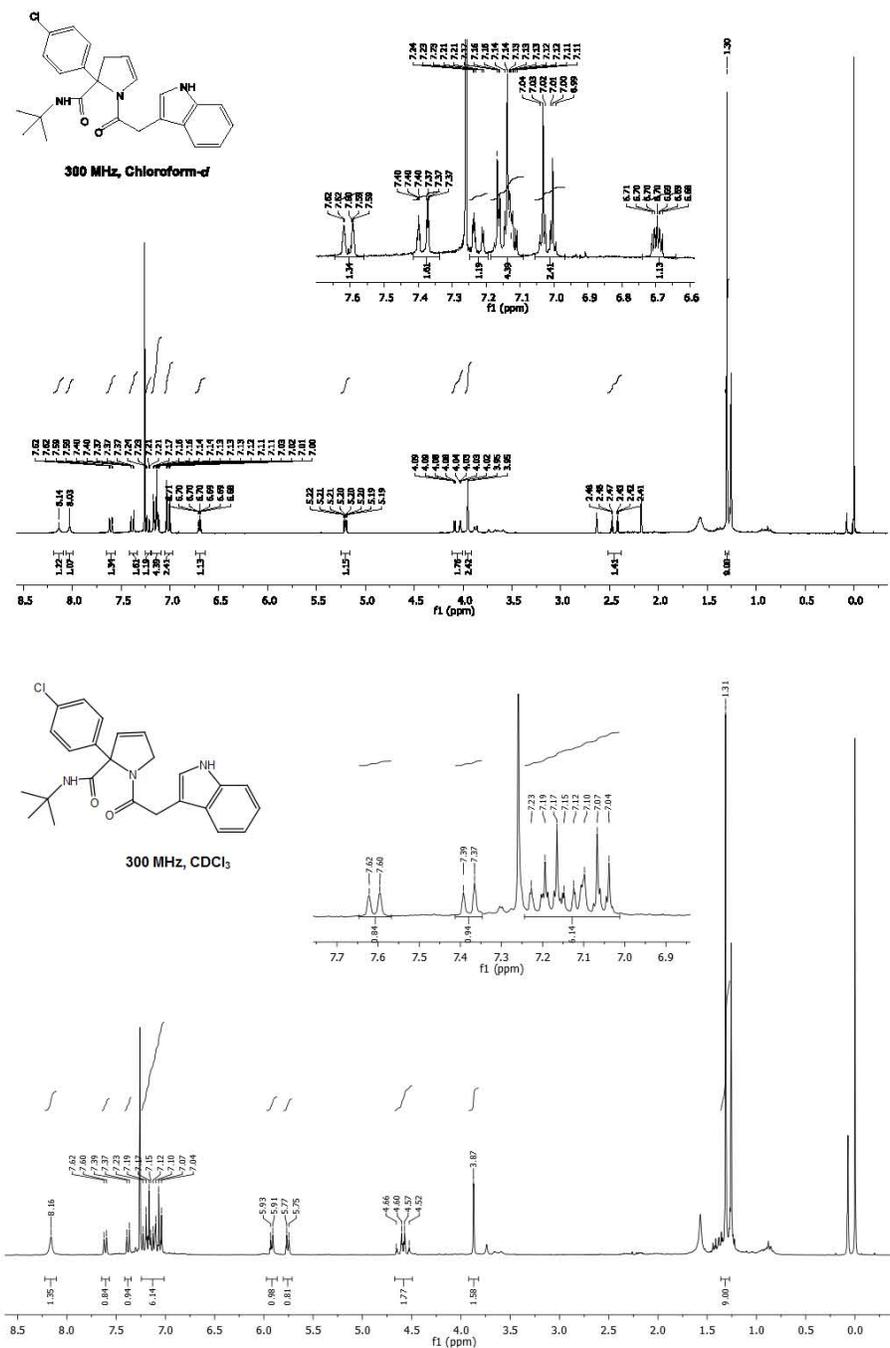
Tabla 15. Ciclación de varios aductos de Ugi hacia los 2,3-dihidropirroles.^a



^a= Rendimientos obtenidos luego de purificación por cromatografía en columna flash.

Como se mencionó anteriormente, se observó la formación del 2,5-dihidropirrol cuando se empleó el ciclohexilisonitrilo, así como el ácido indolacético y el fenilacético en el aducto de Ugi. Este núcleo pudo ser determinado ya que en el espectro de RMN-¹H del compuesto **366 o'** se observó un patrón de señales atribuibles al metileno y a los dos metinos diferente

del observado para el 2,3-dihidropirrol **366o** (Figura 13). También en el espectro de carbono-13 se observa un cambio en el desplazamiento químico del metileno presente en **366o** de 44.9 a 51.4 ppm en el compuesto **366o'**, influenciado por el efecto desprotector del nitrógeno.



La estructura de los compuestos **366 h** y **366 l** fue adicionalmente confirmada por difracción de rayos X. Lo anterior permitió confirmar de manera contundente la formación del sistema dihidropirrólico mediante esta metodología. Al igual que para **366a**, se observó la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del N-H amídico y el carbonilo, para ambas estructuras (Figura 14).

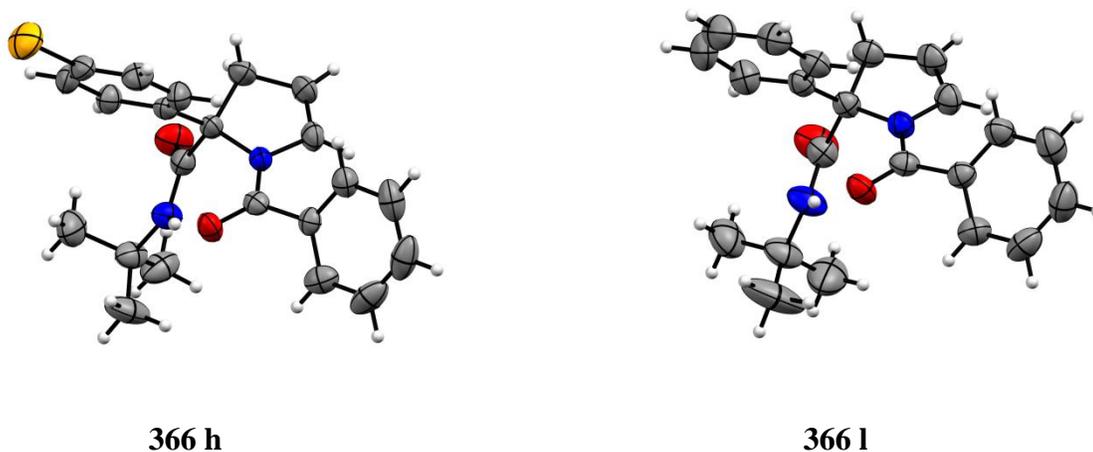
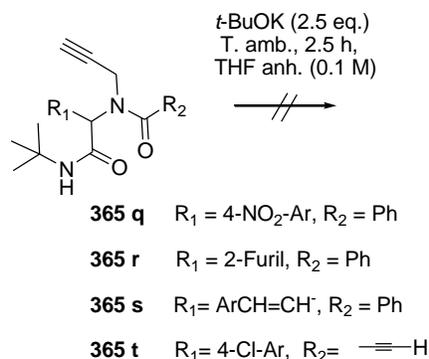


Figura 14. Estructuras cristalográficas de **366 h** y **366 l**.

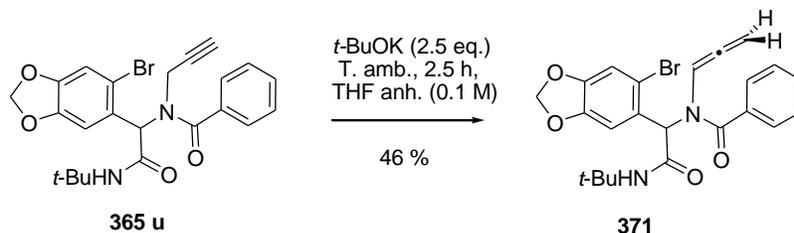
La metodología es sensible a la utilización de aductos de Ugi provenientes de aldehídos (R_1) con grupos electroattractores fuertes en la posición 4 del anillo aromático, en especial con el 4-nitrobenzaldehído. Para este caso la reacción no se llevó a cabo, aparentemente, el anión formado está estabilizado con el sistema aromático, haciendo que este anión no sea lo suficientemente reactivo para llevar a cabo la ciclación sobre la alenamida.¹⁷⁰ También para aldehídos no aromáticos, como el 2-furfuraldehído (**365 r**) y *trans*-cinamaldehído (**365 s**) la metodología presenta problemas, lo anterior relacionado a la estabilidad del enolato formado. Cuando se probó la reacción con el aducto de Ugi derivado del ácido propiónico (**365 t**), ésta no funcionó. Probablemente, por la presencia de un protón ácido (acetilénico) que interaccionó con la base (Esquema 118).

¹⁷⁰ Moutiers, G.; El Fahid, B.; Goumont, R.; Chatrousse, A. P.; Terrier, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1978.



Esquema 118. Limitaciones del método.

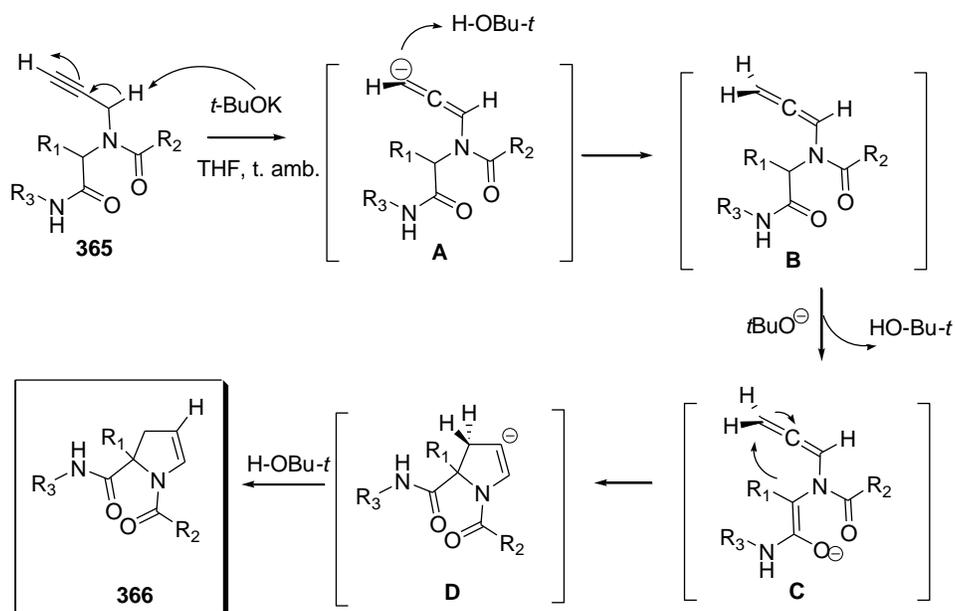
Al llevar a cabo la ciclación sobre un aducto de Ugi derivado del 6-bromopiperonal **365u**, se obtuvo como producto principal la correspondiente alenamida **371** con un 46 % de rendimiento. Lo anterior puede ser debido a impedimento estérico que el átomo de bromo está ejerciendo entre el enolato formado y la alenamida. Lo anterior, confirma a la alenamida como intermediario en la síntesis del núcleo 2,3-dihidropirrólico. Esta alenamida podría ser potencializada con los diferentes grupos presentes en el aducto de Ugi generando una diversidad estructural interesante (Esquema 119).



Esquema 119. Aislamiento de la alenamida **371** influenciada por factores estéricos.

Un mecanismo plausible consiste en la formación inicial de la alenamida (**B**) vía un proceso de isomerización de **365** por acción del *tert*-butóxido de potasio, en el que la base abstrae un protón para generar un anión alenilo (**A**), el cual se protona por interacción con una molécula de *t*-BuOH generada en el mismo proceso. Posteriormente, se forma un enolato (**C**) por acción de otra molécula de base, llevándose a cabo el ataque intramolecular por parte del mismo sobre el carbono alénico terminal con hibridación sp^2 , de manera *5-endo* para generar el anillo de 5 miembros (**D**), el cual es protonado hasta **366**. En este proceso el

t-BuOK sirve para generar dos especies reactivas, las cuales reaccionan de manera convergente (Esquema 120).



Esquema 120. Mecanismo propuesto para la formación del 2,3-dihidropirrol **366**.

En una vista tridimensional, se puede observar que gracias a la perpendicularidad de la alenamida, el enolato formado, el cual se encuentra sobre el plano, puede atacar por la parte inferior al carbono terminal con hibridación sp^2 generando el dihidropirrol. Las características estructurales de la alenamida hacen que ambos centros reactivos se encuentren perfectamente ubicados (Figura 15).

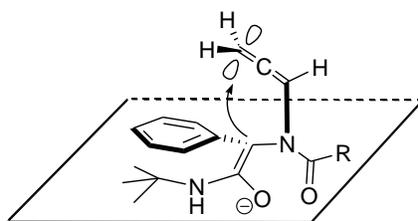
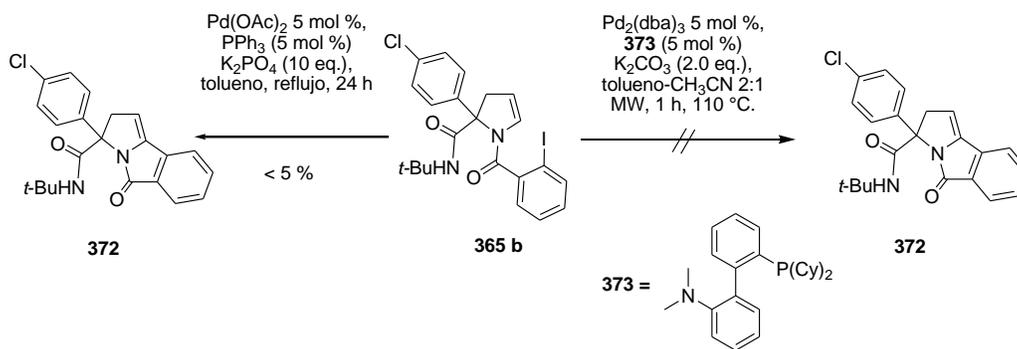


Figura 15. Vista tridimensional del intermediario clave en la síntesis de los dihidropirroles.

Como se mencionó anteriormente, el núcleo 2,3-dihidropirrólico ha servido como plataforma para un sinnúmero de aplicaciones sintéticas. Con esto en mente, el núcleo dihidropirrólico fue sometido a diferentes transformaciones sintéticas para potencializar sus

posibles aplicaciones prácticas. Inicialmente se evaluó el uso de condiciones de ciclación de Heck reportadas.¹⁷¹ De esta manera, el dihidropirrol **365b** se hizo reaccionar con Pd₂(dba)₃ (5 mol %), el ligante JhonPhos (**373**) (5 mol %), K₂CO₃ (2 eq.) y tolueno-acetonitrilo 2:1 bajo condiciones de calentamiento por microondas (MW, 100 °C, 2 h). Desafortunadamente, el producto de ciclación no se logró obtener usando estas condiciones (Esquema 119, A). También se evaluó el uso del Pd(OAc)₂ (5 mol %), PPh₃ (10 mol %), K₃PO₄ (10 eq) y tolueno a reflujo por 24 h. Sin embargo, bajo estas condiciones solo se observa la formación del producto de ciclación en poca cantidad (< 5 %) (Esquema 121)



Esquema 121. Intentos fallidos de ciclación de Heck.

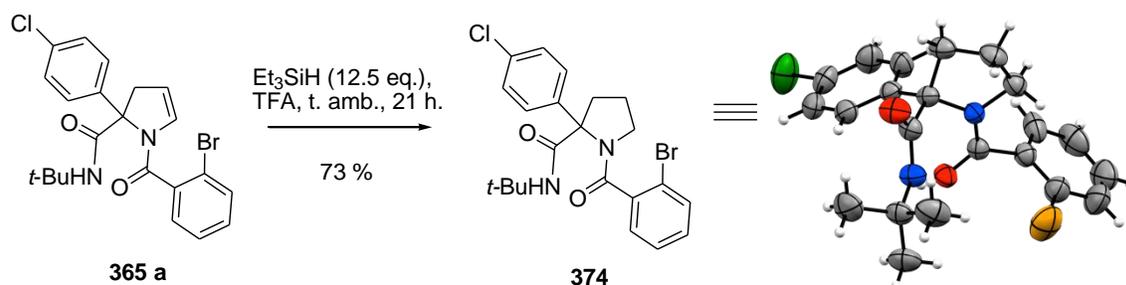
El uso de condiciones de ciclación de Heck previamente empleadas en nuestro laboratorio, nos permitió obtener el correspondiente sistema tricíclico pirrolo[2,1-a]isoindolona **372** con un 71 % de rendimiento. Es importante notar que este tipo de dihidropirroles funcionalizados permite obtener una amplia gama de productos con solo variar las materias primas y en tan solo 3 etapas (Esquema 122).



Esquema 122. Obtención del sistema tricíclico **372** a partir de una reacción de Heck.

¹⁷¹ Satyanarayana, G.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1745.

Impulsados por la importancia de las pirrolidinas, ya que hacen parte de un gran número de productos naturales con diferentes actividades biológicas reportadas hasta la fecha.¹⁷² Se llevó a cabo la reducción¹⁰⁵ del sistema dihidropirrólico **365a** a la correspondiente pirrolidina **374**. Para esto, se hizo reaccionar el dihidropirrol con 12.5 equivalentes de trietilsilano en ácido trifluoroacético, obteniendo luego de 21 horas a temperatura ambiente, la 2-arylpirrolidina¹⁷³ **374** en buen rendimiento. Adicionalmente, la estructura de este compuesto fue confirmada por difracción de rayos-X (Esquema 123).¹⁷⁴



Esquema 123. Obtención del sistema pirrolínico **374** vía reducción del dihidropirrol **365a**.

Las anteriores transformaciones demuestran el alcance de esta nueva metodología para la obtención de dihidropirroles, ya que fue posible sintetizar dos núcleos de gran importancia en tan solo 3 etapas.

¹⁷² (a) Hackling, A. E.; Stark, H. *Chem. BioChem.* **2002**, *3*, 946; (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213; (c) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 95; (d) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765; (e) Pyne, S. G.; Davis, A. S.; Gates, N. J.; Hartley, J. P.; Lindsay, K. B.; Machan, T.; Tang, M. *Synlett* **2004**, 2670.

¹⁷³ Vidal, P.; Pedregal, C.; Díaz, N.; Broughton, H.; Aceña, J. L.; Jiménez, A.; Espinosa, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4123.

¹⁷⁴ CCDC895604 (**366a**), CCDC895647 (**366h**), CCDC895648 (**366l**) y CCDC895649 (**374**) contiene los datos cristalográficos suplementarios para estas estructuras. Copia de esos datos pueden ser obtenidos del “Cambridge Crystallographic Data Center” vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

3.5 CONCLUSIONES

1. Se desarrolló un método práctico para la obtención de 2,3-dihidropirroles a partir de aductos de Ugi-propargílicos **365o-p** obtenidos de la reacción entre un aldehído, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo. La metodología tiene un amplio alcance, ya que se demostró que funciona bien con la utilización de diferentes grupos electroattractores y electrodonadores, además de emplear condiciones muy suaves de reacción.
2. La reacción de ciclación es sensible a la acidez termodinámica del C-H alfa al carbonilo. Es notorio que el efecto de grupos electroattractores provenientes del benzaldehído afecta notoriamente el avance de la reacción, también la presencia de hidrógenos ácidos.
3. Es la primera vez que se reporta la formación de una alenamida vía un proceso de isomerización a partir de un aducto de Ugi. Esta reacción de multicomponentes permite tener acceso a la propargilamida básica en tan solo un paso y con buenos rendimientos.
4. El proceso desarrollado en el presente trabajo cumple con gran parte de los requisitos de una síntesis ideal, ya que en esta metodología primero: se obtiene un núcleo de gran diversidad estructural en un solo paso (reacción de Ugi); Segundo: la economía atómica es casi perfecta, ya que solo se pierde una molécula de H₂O durante todo el proceso. Tercero: se emplean reactivos de acceso comercial; Cuarto: la reacción puede ser escalada, ya que se demostró que es posible obtener el dihidropirrol **366b** sin procesos cromatográficos en cantidades mayores a 0.7 g; y quinto: esta metodología es llamativa para la construcción de librerías de compuestos.
5. Los productos obtenidos pueden ser transformados en sistemas novedosos con posibles actividades farmacológicas en tan solo 3 etapas de reacción. En este caso se logró obtener el sistema pirrolo[2,1-a]isoindolona **372**, además se sintetizó la correspondiente pirrolidina **374** en buenos rendimientos. Cabe resaltar que las pirrolidinas son un núcleo de gran importancia sintética y biológica.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 METODOLOGÍA GENERAL

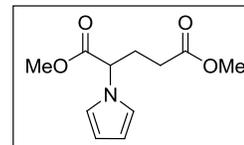
Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron adquiridos en los espectrómetros Varian Gemini FT 200 (200 MHz), Varian Unity (300 MHz), Bruker Avance (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz), Varian Unity Inova (500 MHz) y usando TMS como referencia interna. El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). Se emplea la siguiente terminología: s= señal simple, s a= señal simple ancha, d= señal doble, q= señal cuádruple, m= señal múltiple, dd= señal doble de dobles, ddd= señal doble de doble de doble, td= señal triple dobleteada, dt= señal doble tripleteada

Los espectros de masas de baja resolución fueron tomados en un Jeol JMS AX-505 HA (IE, 70 eV) y los de alta en un Jeol SX 102 A. Los espectros de infrarrojo fueron tomados en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27. El análisis de rayos-X fue hecho en un difractómetro Bruker Smart Apex (con detector CCD). Las reacciones asistidas por microondas fueron llevadas a cabo en un CEM Discover SynthesisTM Unit (CEM Corp., Matthews, NC) usando un sistema monomodal de matraz abierto. El progreso de las reacciones fue monitoreado por TLC sobre platos de sílica gel Kielselgel 60 F254. Los compuestos fueron visualizados bajo luz ultravioleta (254 nm) y usando reveladores de vainillina y ácido fosfomolibdico. La cromatografía en columna flash fue llevada a cabo sobre sílica gel (230-400 mesh). Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Fisher-Jones y no fueron corregidos. Los materiales de partida en general son comercialmente disponibles y fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados sin previa purificación. Los disolventes DMF, DMA, CH_2Cl_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ fueron secados sobre hidruro de calcio, el THF sobre sodio y el MeOH sobre magnesio, luego destilados y almacenados sobre malla molecular.

4.1.2 PRIMERA PARTE: PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS

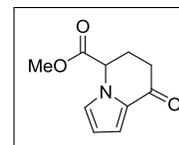
ESPECTROSCÓPICOS

2-(1*H*-Pirrol-1-il)pentanodioato de dimetilo 147. A una solución del ácido glutámico **146** (0.50 g, 3.4 mmol) en MeOH (10 mL), se



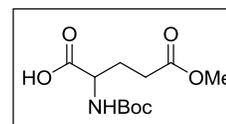
adicionó gota a gota SOCl₂ (1.22 g, 10.2 mmol). La mezcla se dejó a reflujo por 6 horas en atmósfera inerte. Al cabo de este tiempo, la solución se concentró al vacío y al crudo resultante se le adicionó una solución de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (0.54 g, 4.1 mmol) y AcONa (0.33 g, 4.1 mmol) en 10 mL de AcOH glacial, y se dejó a reflujo por 3 horas. La reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL x 3). El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 8:2) obteniendo 0.49 g (63 %) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.10-2.50 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.73 (dd, *J*=5.3, 9.3 Hz, 1H), 6.19 (t, *J*=2.1 Hz, 2H), 6.71 (t, *J*=2.1 Hz, 2H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 27.9, 29.5, 51.7, 52.6, 60.5, 108.9, 120.0, 170.7, 172.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 2954, 1739, 1439, 1263, 1173, 731.

5-metilcarboxilato-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina 148. A una solución del pirrol **147** (0.10 g, 0.47 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se le



adicionó gota a gota BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂) (0.95 mL, 0.94 mmol), bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (4 mL), se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (15 mL x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 6:4) obteniéndose 0.065 g (71 %) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.50-2.61 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.93-5.01 (m, 1H), 6.34 (dd, *J*=1.6, 4.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=1.6, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=1.6, 4.0 Hz, 1H).

Ácido 5-metiléster-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentanóico 150. A una solución enfriada (hielo-agua) del ácido 5-metilester-glutámico **145** (0.10 g, 0.62 mmol) en dioxano-agua 1:1 (2.5 mL), se le adicionó di-*t*-butil-dicarbonato (0.15 g, 0.69 mmol) y Et₃N (0.09 g, 0.93 mmol). Luego de 30 minutos,

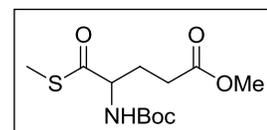


se dejó llegar a temperatura ambiente y se continuó la reacción por 20 horas. Al término de

la misma, se evaporó el dioxano y el crudo se diluyó con AcOEt (15 mL), llevándose a pH 1.0 con HCl (10 %). La solución resultante se extrajo con AcOEt (3x 20 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera (25 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro, obteniéndose (0.14 g, 88 %) de un aceite amarillo pálido. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.45 (s, 9H), 1.92-2.38 (m, 2H), 2.43-2.52 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 5.23 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 9.08 (s a, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 27.4, 28.2, 30.1, 51.8, 52.8, 80.4, 155.6, 173.5, 176.2 ; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3352, 2979, 1719, 1251, 1166; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 57 (100), 84 (69), 116 (78), 160 (45).

4-(tert-Butoxicarbonilamino)-5-(tiometil)-5-oxopentanoato de metilo 151. A una

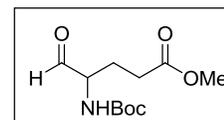
solución enfriada (hielo-agua) de **150** (5.64 g, 21.6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (41 mL), se le adicionó lentamente y bajo atmósfera de argón, cloroformiato de etilo (2.58 g, 23.8 mmol) y Et₃N (2.09 g,



20.6 mmol). Al cabo de 30 minutos de reacción, se adicionó metanotiol (2.37 g, 49.5 mmol) (previamente enfriado en hielo seco) y Et₃N (2.09 g, 20.6 mmol), dejándose en agitación en un baño de hielo-agua por 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL), lavándose con HCl 1 M (60 mL), H₂O (60 mL x 1), NaOH 1 M (60 mL x 1), H₂O (60 mL x 1) y finalmente con salmuera (60 mL x 1). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío, obteniéndose 5.26 g (84 %) de un aceite amarillo pálido. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.46 (s, 9H), 1.77-2.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (td, *J*=2.6, 7.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.38 (td, *J*= 4.6, 8.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 11.5, 27.7, 28.3, 30.1, 51.9, 59.9, 80.4, 155.2, 173.3, 201.4; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3362, 2979, 1739, 1717, 1515, 1251, 1169; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 57 (100), 84 (58), 116 (85), 160 (45).

4-(tert-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoato de metilo 152. A una

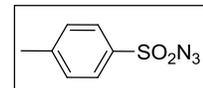
solución del éster tiometílico **151** (0.38 g, 1.31 mmol), 2.6-lutidina y Pd/C (10 % w/t) en acetona (1.5 mL), se adicionó bajo atmósfera de



argón Et₃SiH (0.31 mL, 1.96 mmol) distribuido en cuatro porciones hasta completar 1 hora de adición. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 5 horas. La solución resultante se filtró sobre celita, se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 8:2) obteniendo 0.170 g (53 %) de un

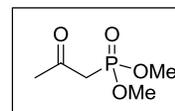
aceite amarillo pálido. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.45 (s, 9H), 1.77-2.35 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.22 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H); **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3367, 2956, 2879, 1738, 1514, 1368, 1248, 1171.

***p*-Toluensulfonilazida 154.** A una suspensión de cloruro del *p*-toluensulfonilo (**153**) (20.0 g, 105 mmol) en acetona-H₂O 1:1 (190 mL),



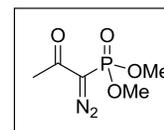
fue adicionado NaN₃ (8.89 g, 136 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Posteriormente, se eliminó la acetona bajo presión reducida y la fase acuosa remanente se extrajo con CH₂Cl₂ (80 mL x 3). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío, obteniendo 18.4 g (89 %) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.49 (s, 3H), 7.41 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 2H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 21.7, 127.5, 130.2, 135.5, 146.2; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3275, 3064, 2926, 2357, 2128, 1595, 1371, 1169; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 91 (100), 155 (58), 197 (5).

2-oxopropilfosfonato de dimetilo 156. Una suspensión de cloroacetona **155** (5.30 g, 57.6 mmol) y KI (12.4 g, 74.8 mmol) en acetona (11 mL)-MeCN (14 mL), se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón



por 4 horas. Al cabo de este tiempo, se adicionó lentamente P(OMe)₃ (9.28 g, 74.8 mmol), continuando la reacción por 30 horas bajo las mismas condiciones. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó a reflujo por 5 horas para asegurar una conversión completa. La solución resultante se filtró sobre celita, lavándose con abundante acetona y concentrándose al vacío. El crudo de reacción se sometió a purificación por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 1:1, AcOEt) obteniendo 5.10 g (53 %) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.28 (s, 3H), 3.07 (d, *J*_{H-P}= 23 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 31.3, (40.8, 43.4), 52.9, 53.0, 199.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3478, 3004, 2923, 1715, 1455, 1362, 1258, 1031; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 79 (69), 94 (96), 109 (85), 124(100), 151 (64), 166 (30).

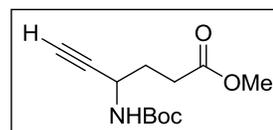
1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo 157 (Reactivo de Bestmann-Ohira). A una solución enfriada (Baño de agua-hielo) del 2-oxopropilfosfonato **156** (4.84 g, 29.2 mmol) y TsN₃ **153** (7.47 g, 37.9 mmol)



en acetonitrilo anhidro (58 mL), se le adicionó K₂CO₃ (8.07 g, 358.4 mmol). La mezcla de

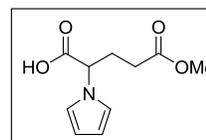
reacción se agitó bajo atmósfera de argón y a 0 °C, por 24 horas. El producto de reacción se filtró sobre celita, lavándose con abundante hexano. La solución resultante se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 1:1, AcOEt) obteniéndose 5.52 g (98 %) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.29 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 27.1, 53.5, 53.6, 169.3, (189.7, 189.9); **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3498, 2959, 2856, 2223, 2124, 1659, 1456, 1271, 1182, 1025, 837; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 79 (24), 93 (100), 109 (23), 164 (9), 192 (10).

4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-hex-5-inoato de metilo 158. A una solución del aldehído **152** (0.16 g, 0.65 mmol) y K₂CO₃ (0.18 g, 1.30 mmol) en MeOH anhidro (10 mL), fue adicionado bajo



atmósfera de argón el dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato **157** (0.16 g, 0.83 mmol) disuelto en MeOH (1 mL). Al cabo de 6 horas de reacción a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (15 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (25 mL) y H₂O (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna flash (hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose 0.10 g (68 %) de un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.45 (s, 9H), 2.03 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 2.31 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.49 (td, *J*=3.0, 7.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (s, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 28.3, 30.2, 30.9, 42.1, 51.7, 71.7, 80.1, 82.5, 154.7, 173.2; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3351, 3299, 2978, 2110, 1735, 1709, 1515, 1250, 1169; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 57 (100), 125 (33), 154 (25), 168 (22), 242 (6).

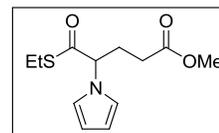
Ácido 2-(1*H*-pirrol-1-il)-5-metoxi-5-oxopentanóico 160. Una solución del ácido 5-metiléster-glutámico **145** (0.5 g, 3.1 mmol), 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0.45 g, 3.4 mmol) y ácido acético (0.1 ml,



0.31 mmol), en una mezcla de agua-1,2-dicloroetano 1:1 (10 mL) se puso a reflujo por 1 hora. Al cabo de este tiempo, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el crudo se purificó por CCF (AcOEt) obteniéndose 0.623 g del pirrol (95 %) como un aceite café. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.20-2.60 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.17 (dd, *J*=2.2,

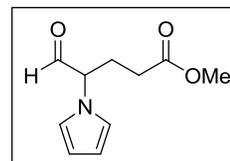
2.2 Hz, 2H), 6.69 (dd, $J=2.2, 2.2$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ/ppm : 27.6, 29.6, 51.8, 60.5, 109.0, 129.1, 172.9, 175.5; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 3007, 2954, 1734, 1236; **EM** (IE, 70 eV) m/z (%): 211 (66) $[\text{M}]^+$, 180 (51), 106 (100); **HRMS** (**FAB** $^+$, **M** $^+$) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 211.0845; obtenido: 211.0851.

5-(tioetil)-5-oxo-4-(1H-pirrol-1-il)pentanoato de metilo 161. A una solución enfriada (hielo-agua) de **160** (0.60 g, 2.8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), se le adicionó lentamente y bajo atmósfera de argón,



cloroformiato de etilo (0.37 g, 3.4 mmol) y Et_3N (0.28 g, 2.8 mmol). Al cabo de 30 minutos de reacción, se adicionó etanotiol (0.38 g, 6.22 mmol) (previamente enfriado en hielo seco) y Et_3N (0.28 g, 2.8 mmol), dejándose en agitación en un baño de hielo-agua por 3.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL), lavándose con HCl 1 M (1 x 6 mL), H_2O (1 x 6 mL), NaOH 1 M (1 x 6 mL), H_2O (1 x 6 mL) y finalmente con salmuera (1 x 6 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y el crudo se purificó por CCF (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.544 g (75 %) de un aceite amarillo-naranja. **RMN** ^1H (CDCl_3 , 200 MHz,) δ/ppm : 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.15-2.37 (m, 3H), 2.45-2.62 (m, 1H), 2.85 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.24 (dd, $J=2.2, 2.2$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J=2.2, 2.2$ Hz, 2H); **RMN** ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz,) δ/ppm : 14.2, 23.5, 27.1, 29.6, 51.8, 67.4, 109.3, 120.5, 172.7, 199.0; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 3562, 2953, 1734, 1680, 1277, 1171; **EM** (IE, 70 eV): m/z (%): 255 (15) $[\text{M}]^+$, 166 (80), 106 (100); **HRMS** (**FAB** $^+$, **M** $^+$) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: 255.0929; obtenido: 255.0926.

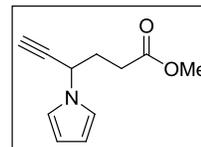
5-oxo-4-(1H-pirrol-1-il)pentanoato de metilo 162. A una solución del ester tioétilico **161** (0.055 g, 0.22 mmol), Pd/C (10 % w/t, base seca) (0.011 g, 0.05 mol %) en THF (2.1 mL), se adicionó bajo atmósfera de argón Et_3SiH (0.069 mL, 0.31 mmol) en un periodo de 1



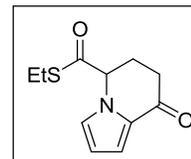
hora y utilizando una bomba de inyección mecánica. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3.5 horas. La solución resultante se filtró sobre celita, se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose 0.035 g (83 %) de un aceite naranja-café. **RMN** ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 2.00-2.60 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 6.27 (dd, $J= 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 6.66 (dd, $J= 2.2, 2.2$ Hz, 2H), 9.67 (s, 1H); **RMN** ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 25.0, 29.2,

51.8, 66.4, 110.0, 119.9, 172.8, 197.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 2953, 1732, 1439, 1231, 1173; **EM** (IE, 70 eV) m/z (%): 195 (45) [M]⁺, 166 (50), 106 (100); **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₀H₁₄NO₃: [M+1] 196.0974; obtenido: 196.0976.

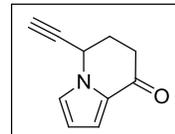
4-(1H-pirrol-1-il)- 5-hexinoato de metilo 163. A una solución del aldehído **162** (0.800 g, 4.10 mmol) y K₂CO₃ (1.134 g, 8.20 mmol) en MeOH anhidro (6 mL), fue adicionado bajo atmósfera de argón 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo **157** (1.023 g, 5.33 mmol) disuelto en MeOH (1 mL). Al cabo de 8 horas de reacción a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1 x 5 mL) y H₂O (1 x 5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna flash (hexano-AcOEt 8:2) obteniéndose 0.628 g (80 %) de un aceite amarillo. **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm : 2.20-2.40 (m, 4H), 2.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.94 (m, 1H), 6.17 (dd, $J=2.2, 2.2$ Hz, 2H); 6.80 (dd, $J=2.2, 2.2$ Hz, 2H); **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 29.7, 32.9, 49.9, 51.7, 74.1, 80.7, 108.7, 119.2, 172.9; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 3307, 3004, 1733, 1439, 1272, 1170; **EM** (IE, 70 eV) m/z (%): 191 (35) [M]⁺, 101 (100); **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₁H₁₃NO₂: 191.0946; obtenido: 191.0952.



5-etiltiocarboxilato-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina 164. A una solución del pirrol **161** (0.04 g, 0.14 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), se le adicionó gota a gota BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂) (0.28 mL, 0.28 mmol), bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla resultante se diluyó con agua (4 mL), se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 mL x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (Hexano-AcOEt 6:4) obteniéndose 0.028 g (91 %) de un aceite amarillo-naranja. **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm : 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.60-2.85 (m, 2H), 2.55-2.80 (m, 2H), 2.87 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.39 (dd, $J=1.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=1.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=1.4, 4.2$ Hz, 1H).

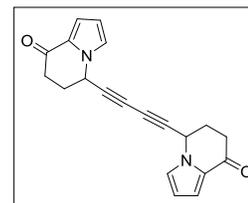


5-Etínil-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-ona 66. A una solución del alquino **163** (0.149 g, 0.78 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), se le adicionó gota a gota BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂) (1.56 mL, 1.56 mmol), bajo atmósfera de argón. La



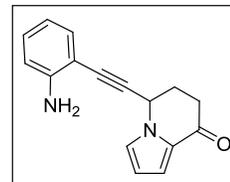
reacción se dejó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla resultante se diluyó con agua (4 mL), se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 mL x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 6:4) obteniéndose 0.088 g (71 %) de un sólido amarillo-naranja. P.f 74-75 °C; **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.32-2.67 (m, 3H), 2.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.76-2.91 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.31 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H); **RMN** ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 30.1, 34.4, 46.6, 74.2, 79.7, 110.8, 114.9, 125.5, 129.9, 186.1; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3306, 1659, 1534, 1463, 1202; **EM** (FAB⁺) *m/z* (%): 159 (7) [M]⁺, 136 (30), 91 (24), 73 (100); **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₀H₁₀NO: [M + 1] 160.0762; obtenido: 160.0757.

(5,5′)-5,5′-(Buta-1,3-diino-1,4-diil)bis(5,6,7,8-dihidroindolizin-8-ona) 167. En un matraz de bola, se mezcló la 2-yodoanilina **65** (0.035 g, 0.159 mmol), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.003 g, 3 mol %), el CuI (0.002 g, 7 mol %) y el alquino **66** (0.051 g, 0.320 mmol). Esta mezcla se



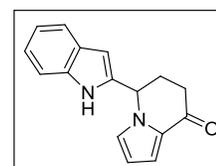
desoxigenó alternando vacío convencional y argón. A esta mezcla se adicionó una solución de DMF anhidra (1 mL) y Et₃N (0.057 mL, 0.413 mmol) desoxigenada con ultrasonido. La reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 horas y bajo atmósfera de argón. El crudo se diluyó con 5 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1, 8:2, 7:3, 1:1) obteniéndose 0.052 g (51 %) de un aceite amarillo-naranja. **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.30-2.90 (m, 8H), 5.12 (dd, *J*= 6.2, 4.4 Hz, 2H), 6.32 (dd, *J*= 3.6, 3.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.07 (s, 2H); **RMN** ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 29.7, 34.1, 46.9, 69.2, 75.8, 111.2, 115.1, 125.4, 129.9, 185.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 745, 1039, 1073, 1306, 1336, 1395, 1460, 1531, 1660, 2931; **EM** (IE, 70 eV): *m/z* (%): 316 (100), 259 (25), 94 (68).

5-((2-Aminofenil)etinil)-5,6,7,8-dihidroindolizin-8-ona 64. En un matraz de bola se mezcló la 2-yodoanilina (**65**) (0.029 g, 0.13 mmol), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0027 g, 3 mol %), el CuI (0.0017 g, 7 mol %) y el alquino **66** (0.031 g, 0.20 mmol). Esta mezcla se desoxigenó alternando



vacío convencional y argón. A esta mezcla se adicionó una solución de DMF anhidra (0.4 mL) y Et₂NH (0.02 mL, 0.19 mmol) desoxigenada con ultrasonido. La reacción se sometió a calentamiento por MW (70 °C, 10 min) y bajo atmósfera de argón. El crudo se diluyó con 5 mL de salmuera y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1, 8:2, 7:3, 1:1) obteniéndose 0.035 g (71 %) de un aceite amarillo-naranja. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz,) δ/ppm: 2.45-2.95 (m, 4H), 5.28 (dd, *J*= 5.2, 2.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*= 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.06-7.29 (m, 4H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 30.7, 34.8, 47.7, 82.9, 90.2, 110.8, 114.5, 115.0, 118.1, 121.4, 125.5, 130.1, 130.4, 132.5, 148.0, 186.1; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3352, 2222, 1656, 1620, 1459, 1307, 749; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 250 (100) [M]⁺, 195 (28), 130 (26), 94 (79); **HRMS-FAB**: *m/z* [M]⁺ calculado para C₁₆H₁₄N₂O: 250.1106; obtenido: 250.1111.

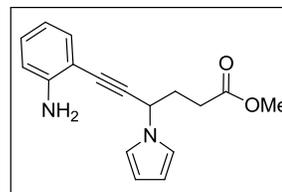
5-(1H-Indol-2-il)-5,6,7,8-dihidroindolizin-8-ona 28. En un matraz de bola, se mezcló la 2-yodoanilina (**65**) (0.029 g, 0.13 mmol), el Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0027 g, 3 mol %), el CuI (0.0017 g, 7 mol %) y el alquino **66** (0.031 g, 0.20 mmol). Esta mezcla se desoxigenó alternando



vacío convencional y argón. A esta mezcla se adicionó una solución de DMF anhidra (0.4 mL) y Et₂NH (0.02 mL, 0.19 mmol) desoxigenada con ultrasonido. La reacción se sometió a calentamiento por MW (70 °C, 10 min) y bajo atmósfera de argón. Luego, se adicionó NaOH (0.052 g, 1.3 mmol) disuelto en 0.26 mL de DMF anhidra. La solución resultante se calentó a reflujo (140 °C) por 1.5 horas bajo atmósfera de argón (ó bajo radiación por MW, 140 °C, 30 min). La reacción se diluyó con 10 mL de H₂O y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Las fases orgánicas juntas se extrajeron de nuevo con 15 mL de H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt, 7:3) obteniéndose 0.021 g (64 %) de un sólido amarillo. P.f 215-218 °C; **RMN ¹H** (DMSO-*d*₆, 500 MHz,) δ/ppm: 2.56-2.70 (m, 4H), 5.56 (dd, *J*= 5.0, 3.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J*= 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.76 (s, 1H),

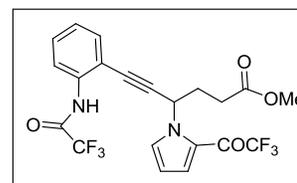
7.10-7.24 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (d, $J= 4.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J= 4.8$ Hz, 1H); **RMN** ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz,) δ/ppm : 30.7, 34.6, 53.7, 102.5, 111.0, 111.1, 114.8, 120.5, 120.7, 122.8, 124.2, 126.0, 127.9, 135.5, 186.7; IR (KBr) λ/cm^{-1} : 3277, 1643, 1530, 1463, 1297, 1073; **EM** (IE, 70 eV) m/z (%): 250 (100) $[\text{M}]^+$, 193 (40), 156 (64), 94 (33); **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 250.1106; obtenido: 250.1104.

6-(2-aminofenil)-4-(1H-pirrol-1-il)hex-5-inoato de metilo 168. En un matraz de bola se mezcló la 2-yodoanilina **65** (0.504 g, 2.30 mmol), el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.048 g, 3 mol %), el CuI (0.030 g, 7 mol %) y el alquino **163** (0.659 g, 3.45 mmol). Esta disolución se desoxigenó alternando vacío convencional y argón. A esta mezcla se adicionó una



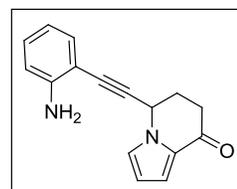
solución (desoxigenada con ultrasonido por 30 minutos) de Et_2NH (0.35 mL, 3.45 mmol) en DMF anhidra (6.3 mL). La reacción se sometió a calentamiento por MW (70 °C, 60 min) bajo atmósfera de argón. El crudo se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 16 mL). La fase orgánica fue lavada de nuevo con H_2O (1 x 16 mL) y secada con Na_2SO_4 anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.637 g (97 %) de un aceite café pálido. **RMN** ^1H (CDCl_3 , 200 MHz,) δ/ppm : 2.20-2.62 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 5.01 (t, $J= 6.4$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J= 4.0, 2.0$ Hz, 2H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.75 (t, $J= 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J= 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J= 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J= 6.6$ Hz, 1H); **RMN** ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz,) δ/ppm : 29.9, 33.4, 50.9, 51.8, 82.7, 91.2, 106.6, 108.6, 109.0, 114.3, 117.8, 119.2, 130.1, 132.4, 148.0, 172.9; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 3496, 3006, 2954, 2224, 1732, 1615, 1490, 1290; **EM** (IE, 70 eV) m/z (%): 282 (91) $[\text{M}]^+$, 216 (62), 184 (94), 156 (100), 91 (57); **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 282.1368; obtenido: 282.1361.

6-(2-(Trifluoroacetamido)fenil)-4-(2-(trifluoroacetil)-1H-pirrol-1-il)hex-5-inoato de metilo 170. A una disolución enfriada a 0° C, de la *o*-alquililanilina **168** (0.236 g, 0.84 mmol) en THF (1.8 mL), se le adicionó gota a gota el anhídrido trifluoroacético (0.233 mL, 1.68 mmol) sobre un periodo de 30 minutos. La reacción se dejó en agitación a 0 °C por 24 horas bajo atmósfera de argón. Al cabo de este tiempo, se diluyó con AcOEt (10 mL) y se extrajo con una solución saturada de NaHCO_3 (1 x 15 mL). La fase

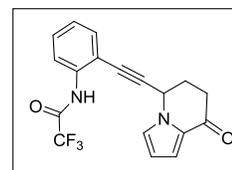


orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.289 g del compuesto como un aceite naranja (91 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.35-2.54 (m, 4 H), 3.63 (s, 3H), 6.40 (dd, *J*= 4.8, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H), 7.21 (td, *J*= 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.43 (dd, *J*= 8.0, 3.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*= 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 8.74 (s a, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 30.0, 32.5, 50.1, 51.8, 81.2, 93.2, 111.3, 112.4, 120.7, 123.6, 125.4, 125.5, 125.7, 130.6, 131.8, 132.4, 136.4, 142.2, 155.1, 170.5, 172.5.

5-((2-Aminofenil)etnil)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-ona 171. A una disolución de la *o*-alquinilanilina **168** (1.723 g, 6.17 mmol) en CH₂Cl₂ (17 mL), se le adicionó gota a gota BBr₃ (1 M en CH₂Cl₂) (12.3 mL, 12.3 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó a temperatura ambiente por 60 min. La mezcla resultante se diluyó cuidadosamente con agua (10 mL), se neutralizó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 6:4) obteniéndose 0.879 g (57 %) de un aceite amarillo-naranja. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz,) δ/ppm: 2.45-2.95 (m, 4H), 5.28 (dd, *J*= 5.2, 2.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*= 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.06-7.29 (m, 4H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 30.7, 34.8, 47.7, 82.9, 90.2, 110.8, 114.5, 115.0, 118.1, 121.4, 125.5, 130.1, 130.4, 132.5, 148.0, 186.1; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3352, 2222, 1656, 1620, 1459, 1307, 749; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 250 (100) [M]⁺, 195 (28), 130 (26), 94 (79); **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₁₆H₁₄N₂O: 250.1106; obtenido: 250.1111.



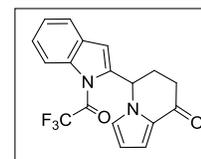
N-(2-((8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-5-il)etnil)fenil)trifluoroacetamida 172. A una disolución enfriada a 0° C de la *o*-alquinilanilina **171**. (0.879 g, 3.51 mmol) en THF (7.5 mL), se le adicionó gota a gota el anhídrido trifluoroacético (0.97 mL, 7.02 mmol) en un periodo de 30 minutos. La reacción se dejó en agitación a 0 °C por 24 horas bajo atmósfera de argón y usando un dispositivo de enfriamiento electrónico. Al cabo de este tiempo, la reacción se diluyó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con AcOEt



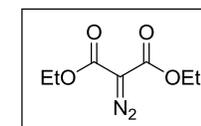
(3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.969 g del compuesto como un aceite naranja (80 %). **RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.48-2.91 (m, 4H), 5.33 (m, 1H), 6.35 (dd, *J*= 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.05-7.24 (m, 3 H), 7.39-7.49 (m, 2H), 8.27 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s a, 1H); **RMN** ¹³C (CDCl₃, 75 MHz,) δ/ppm: 30.1, 34.2, 47.1, 79.9, 93.5, 111.3, 112.0, 115.2, 120.2, 125.2, 125.7, 130.0, 130.7, 132.3, 136.3, 154.1, 154.6, 185.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3389, 1742, 1660, 1536, 1460, 1401, 1289, 1152; **EM** (IE, 70 eV): *m/z* (%): 346 (100) [M]⁺, 277 (86), 134 (16), 94 (68); **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₈H₁₃F₃N₂O₂: 346.3032; obtenido: 346.3121.

5-(1-(Trifluoroacetyl)-1*H*-indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-ona **173**. Una

disolución desoxigenada (ultrasonido 30 min) de la *o*-alquinitrifluoroacetanilida **172** (0.103 g, 0.29 mmol), el Pd(PPh₃)₄ (0.017 g, 5 mol %) y la Et₂NH (0.206 g, 2.75 mmol) en 1.5 mL de etilenglicol-DMF (1:2.5), fue sometida a calentamiento (60 °C) por 24 h bajo atmósfera de argón. El crudo se diluyó con 25 mL de CH₂Cl₂ y se extrajo con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (Hexano-AcOEt 9:1, 8:2) obteniéndose 0.02 g (27 %) de un aceite café pálido correspondiente al indol **28** (previamente obtenido) y 0.038 g (54 %) del indol *N*-trifluoroacetilado **173**. **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 2.40-2.97 (m, 4 H), 5.32 (dd, *J*= 5.0, 3.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J*= 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*= 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*= 4.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H).



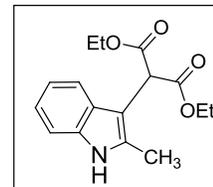
2-Diazomalonato de dietilo **179**. Una disolución del malonato de dietilo **178** (1.38 g, 8.63 mmol), TsN₃ (1.70 g, 8.62 mmol) y Et₃N (1.32 mL, 9.48 mmol) en CH₃CN (13 mL), se dejó en agitación por 22 horas bajo



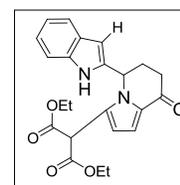
atmósfera de argón. Al cabo de este tiempo, a la reacción se le evaporó el disolvente y al crudo se le adicionó una mezcla 1:1 de agua-diclorometano (10 mL). La solución se dejó en agitación por 1 h. La fase orgánica se separó y la acuosa se lavó con AcOEt (3 x 25 mL), esta fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada al vacío. El crudo se purificó

por C.C.F (hex-AcOEt 9:1) obteniéndose 1.44 g de un aceite (90 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.32 (t, *J*= 7.0 Hz, 6H), 4.30 (q, 7.0 Hz, 4H).

2-(2-metil-1H-indol-3-il)malonato de dietilo 182. A una disolución del 3-metilindol **181** (0.10 g, 0.53 mmol) y el Rh₂(OAc)₄ (0.007 g, 3 mol %) en 1.5 mL de diclorometano anhidro, se le adicionó lentamente el diazomalonato de dietilo **179** (0.140 g, 0.106 mmol) disuelto en 1,5 mL de diclorometano anhidro. La reacción se dejó por 17 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La solución se concentró y el crudo se purificó directamente por cromatografía en columna flash (Hex-AcOEt 8:2) obteniéndose 0.060 g del producto como un aceite amarillo-café (40 %). **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ/ppm: 1.22-1.30 (m, 9 H), 2.42 (s, 3 H), 4.14-4.33 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H).



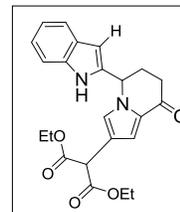
2-(5-(1H-indol-2-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-il)malonato de dietilo 183a. A una disolución del indol **28** (0.073 g, 0.29 mmol) y el Rh₂(OAc)₄ (0.004 g, 3 mol %) en diclorometano anhidro (2.5 mL) a reflujo, se le adicionó lentamente el diazomalonato de dietilo **179** (0.08 g, 0.43 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (1.0 mL). La reacción se agitó por 6 horas bajo atmósfera de argón. La solución se concentró y el crudo se purificó directamente por cromatografía en columna flash (Hex-AcOEt 8:2) obteniéndose 0.058 g del producto (mezcla **183a** y **183b**) como un aceite amarillo-café (49 %). De esta mezcla. Se separaron por cromatografía en placa preparativa (hexano-AcOEt 9:1) los compuestos **183a** y **183b**.



Compuesto 183a: Aceite café. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 1.09 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.53-2.62 (m, 4H), 3.85-4.10 (m, 4H), 4.67 (s, 1H), 5.86 (s a, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.52 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 7.08 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.96 (s a, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz,) δ/ppm: 13.7, 13.7, 29.9, 32.0, 50.4, 50.9, 62.3, 62.5, 101.6, 111.0, 112.9, 114.8, 120.3, 120.3, 122.4, 128.1, 129.2, 131.7, 135.4, 136.1, 166.2, 166.3, 186.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 3545, 3447, 3292, 2930, 1735, 1659, 1539, 1305, 1185; **EM** (EI, 70 eV) *m/z* (%): 408 (100) [M]⁺, 362 (25), 261 (54), 252 (98); **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₄N₂O₅: 408.1685; obtenido: 408.1675.

2-(5-(1*H*-indol-2-il)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-2-il)malonato de dietilo 183b.

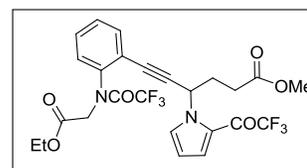
Aceite café, **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz,) δ/ppm: 1.11-1.20 (m, 6H), 2.50-2.61 (m, 4H), 3.85-4.10 (m, 4H), 4.46 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.78 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.08-7.30 (m, 4H), 7.57 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.72 (s a, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm: 13.9, 14.0, 30.3,



34.8, 50.8, 53.8, 61.8, 61.8, 102.6, 111.3, 114.7, 117.3, 120.2, 120.6, 122.6, 125.6, 127.7, 130.6, 135.1, 136.5, 168.0, 168.0, 188.8; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 3502, 3458, 2931, 1730, 1660, 1484, 1399, 1303, 1156; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 408 (100) [M]⁺, 362 (25), 261 (54), 252 (98); **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₄N₂O₅: 408.1685; obtenido: 408.1678.

6-(2-(N-(2-etoxi-2-oxoetil)-trifluoroacetamido)fenil)-4-(2-(trifluoroacetil)-1*H*-pirrol-1-il)hex-5-inoato de metilo 185.

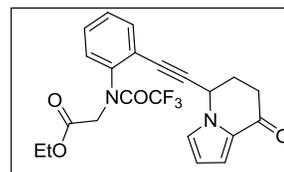
A una disolución de la *o*-alquilnitrifluoroacetamida **170** (0.100 g, 0.26 mmol) en THF anhidro (3 mL) se le adicionó el yodoacetato de etilo (0.046 mL, 0.396 mmol), el Pd₂(dba)₃ (0.006 g, 2.5 mol %), el ttmpp (0.014



g, 0.026 mmol) y el K₂CO₃ (0.109 g, 0.792 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con ultrasonido (30 min) y se sometió a reflujo bajo atmósfera de argón por un periodo de 3.5 horas. La solución resultante se diluyó con AcOEt (20 mL) y se lavó con una solución de HCl 0.1 N (10 mL). Posteriormente, la fase orgánica se lavó de nuevo con agua (3 x 20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.083 g del compuesto (86 %) como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.27 (m, 3H), 2.24-2.55 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), [3.75 (d, *J*= 17 Hz)-3.82 (d, *J*= 17 Hz) 1H], 4.22 (m, 2H), [4.89 (d, *J*= 17.2 Hz)-5.00 (d, *J*= 17.2 Hz) 1H], 6.40 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.41-7.64 (m, 5H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ/ppm : 14.0, 29.9, 23.8, 49.9, 5.7, 51.9, 61.8, 82.1, 91.4, 111.2, 111.4, 121.2, 123.6, 125.3, 125.4, 130.0, 130.1, 131.6, 131.7, 133.2, 133.4, 140.1, 157.2, 162.3, 167.1, 172.2; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 560 (15), 491 (54), 149 (100).

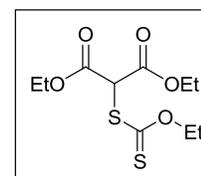
2-(Trifluoro-N-(2-((8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-5-il)-1-etinil)fenil)acetamido)acetato de etilo **186**.

A una disolución de la *o*-alquiniltrifluoroacetamida **172** (0.026 g, 0.075 mmol) en THF anhidro (0.9 mL), se le adicionó el yodoacetato de etilo (0.013 mL, 0.11 mmol), el Pd₂(dba)₃ (0.0017 g, 2.5 mol %), el ttmp (0.004 g,



0.0075 mmol) y el K₂CO₃ (0.031 g, 0.225 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con ultrasonido (30 min) y se sometió a calentamiento en MW (80 °C, 100 watts) bajo atmósfera de argón por un periodo de 60 minutos. La solución resultante se diluyó con AcOEt (5 mL) y se lavó con una solución de HCl 0.1 N. Posteriormente, la fase orgánica se lavó de nuevo con agua (5 mL x 3 veces) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.021 g del compuesto (84 %) como un aceite amarillo (Tabla 5, entrada 1). **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.28 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.40-2.96 (m, 4H), [3.70 (d, *J*= 17.0 Hz)- 3.77 (d, *J*= 17 Hz) 1H], 4.20 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), [4.91 (d, *J*= 17.0 Hz)-4.83 (d, *J*= 17.4 Hz) 1H], 6.35 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.39-7.62 (m, 4H); **RMN** ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 14.0, 30.1, 34.4, 47.2, 51.7, 61.8, 80.9, 91.4, 111.0, 111.2, 115.1, 121.1, 125.3, 129.6, 130.0, 133.1, 133.2, 140.8, 167.1, 185.8, 185.9; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 432 (95), 389 (81), 335 (25), 317 (39), 94 (100).

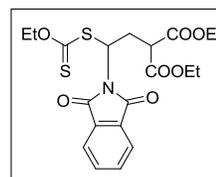
2-(Etoxitiocarboniltio)malonato de dietilo **195.** A una disolución enfriada (0 °C) del bromomalonato de dietilo **198** (3.00 g, 10.26 mmol) en 70 mL de acetonitrilo, se le adicionó etilxantogenato de potasio **199** (1.80 g, 11.28 mmol) bajo atmósfera de argón. Esta, se dejó por 40



minutos a 0° C. A la disolución resultante de reacción se le evaporó el disolvente bajo presión reducida, se diluyó con AcOEt (20 mL) y se extrajo con salmuera (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en CCF (hexano-AcOEt 95:5) obteniéndose 2.87 g del producto como un aceite amarillo (79 %). **RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.43 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 4.27 (q, *J*=7.0 Hz, 4H), 4.64 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H); **RMN** ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 13.6, 13.9, 56.3, 62.8, 70.9, 165.1, 210.2; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 1029, 1049, 1112, 1149, 1239, 1296, 1367, 1465, 1739, 2938, 2984; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 280 (20), 174 (55), 160 (45), 146 (43), 29 (100).

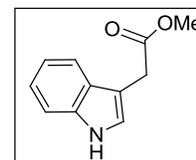
2-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-2-(etoxitiocarbonil)etil)malonato de dietilo 196. Una

disolución desoxigenada (ultrasonido 20 min) de la *N*-vinilftalimida **194** (0.34g, 1.96 mmol) y el xantato **195** (0.82 g, 2.94 mmol) en 1,2-DCE anhidro (4 mL), fue calentada a reflujo bajo atmósfera de argón. Una vez alcanzada la temperatura, se le adicionó DLP (0.04 g, 7 mol %) y se



continuó la reacción por 4h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por CCF (hexano-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.82 g del xantato como un aceite amarillo (92 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.21 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.37 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.71-2.97 (m, 2H), 3.44 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.22 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.64 (c, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.38 (dd, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.73-7.89 (m, 4H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 13.68, 13.99, 14.0, 32.1, 49.5, 55.6, 61.8, 61.9, 70.6, 123.6, 123.6, 131.5, 131.5, 134.4, 134.4, 166.5, 167.9, 168.0, 168.1, 210.1; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 718, 1045, 1110, 1230, 1378, 1468, 1721, 2983; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 332 (90) [M-Xth], 266 (65), 258 (100), 230 (72).

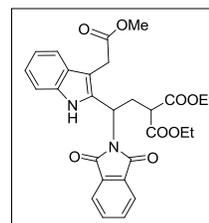
2-(1*H*-indol-3-il)acetato de metilo 193. Una disolución de ácido 3-indolacético **200** (2.0 g, 11.4 mmol) y ácido sulfúrico (0.56 mL, 20 mol %)



en metanol anhidro (35 mL), se dejó a reflujo por 3 horas. A la mezcla se le evaporó el disolvente y el crudo se diluyó con diclorometano y se extrajo con salmuera (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hex-AcOEt 9:1) obteniendo 1.86 g del éster como un aceite amarillo (86 %). **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 3.69 (s, 3H), 3.77 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 7.07-7.33 (m, 4H), 7.60 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 8.12 (s a, 1H); **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ/ppm: 31.1, 51.9, 108.2, 111.2, 118.7, 119.6, 122.1, 123.1, 127.1, 136.0, 172.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 743, 1010, 1095, 1165, 1434, 1457, 1729, 2951, 3409; **EM** (IE, 70 eV) *m/z* (%): 189 (30), 130 (100).

Procedimiento general: 2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)etil)malonato de dietilo 197.

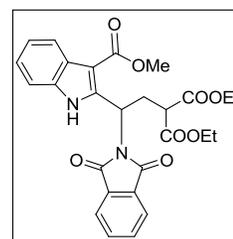
Una disolución desoxigenada (ultrasonido 20 min) del indol **193** y el xantato **196** en 1,2-DCE anhidro o clorobenceno, fue calentada a reflujo bajo atmósfera de argón. Una vez alcanzada la temperatura, se le adicionó DLP (1-2 eq) en porciones cada cierto tiempo y se continuó la reacción hasta el consumo de la materia



prima. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por CCF (Hex-AcOEt 9:1) obteniendo el aducto como un aceite amarillo (Ver tabla 6). **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.15-1.26 (m, 6H), 2.98 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.35 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.84 (d, *J*= 4.0 Hz, 2H), 4.07-4.15 (m, 4H), 5.87 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.05-7.24 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.69-7.86 (m, 4H).

2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(3-(metoxicarbonil)-1H-indol-2-il)etil)malonato de dietilo 204.

Una disolución desoxigenada (ultrasonido 20 min) del indol **203** (0.050, 0.28 mmol) y el xantato **196** (0.258 g, 0.56 mmol) en 1,2-DCE anhidro (2 mL) fue calentada a reflujo bajo atmósfera de argón. Una vez alcanzada la temperatura, se le adicionó DLP (20 mol %)



cada hora hasta completar 2 equivalentes (0.227 g, 0.56 mmol). Se continuó la reacción por 22 horas bajo las mismas condiciones. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el disolvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por CCF (hex-AcOEt 9:1) obteniéndose 0.096 g (67 %) el aducto como un aceite amarillo (Ver tabla 7, entrada 2). **RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ/ppm: 1.12-1.24 (m, 6H), 2.95 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J*= 10.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.00-4.40 (m, 4H), 7.01 (t, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 1H), 10.1 (s a, 1 H).

4.1.3 SEGUNDA PARTE: PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y DATOS

ESPECTROSCÓPICOS

Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi 365a-u.

Una disolución de 4-clorobenzaldehído **368** (0.100 g, 0.711 mmol), ácido 2-bromobenzóico **369** (0.140 g, 0.711 mmol), propargilamina **367** (0.045 mL, 0.7113), *t*-butilisonitrilo **370** (0.080 mL, 0.711 mmol), tricloruro de indio (III) (0.003 g, 0.014 mmol) en MeOH anhidro (2.2 mL) fue calentada a 50 °C por 2 horas usando radiación por microondas (100 W). La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía en columna flash obteniéndose **365a** en 77 % de rendimiento. (Todos los aductos de Ugi listados a continuación se sintetizarán siguiendo la misma metodología).

2-Bromo-N-(2-(*tert*-butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida **365a**.

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365a** (77 %) como un sólido blanco. P.f: 177-178 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

7.65-7.50 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 5 H), 6.23 (s, 1H), 6.04 (s, 1H),

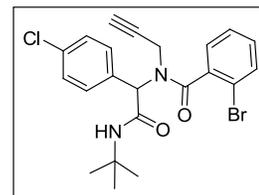
4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.40 (s, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

170.1, 167.9, 137.1, 134.8, 133.1, 133.0, 131.6, 131.0, 129.6, 127.7, 119.4, 78.5, 77.4, 72.8,

52.1, 37.3, 28.8; IR (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 826, 946, 1017, 1093, 1149, 1193, 1250, 1366, 1406,

1452, 1492, 1516, 1593, 1648, 1682, 2933, 3038, 3307, 3423; HRMS (FAB⁺, M⁺)

calculado para C₂₂H₂₂BrClN₂O₂: [M+1] 461.0631, encontrado: 461.0637.



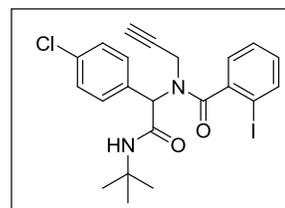
N-(2-(*tert*-Butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-yodo-N-(prop-2-inil)benzamida **365b**.

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365b** (73 %) como un sólido blanco. P.f: 215-217 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

δ/ppm: 7.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.48-7.24

(m, 5H), 7.12 (td, *J*=1.8 Hz, *J*= 7.9 Hz, 1H), 6.23 (s a, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.87

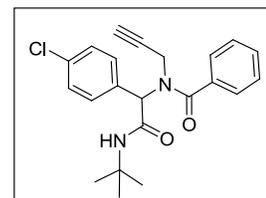
(s a, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.41 (s, 9H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.4, 167.6,



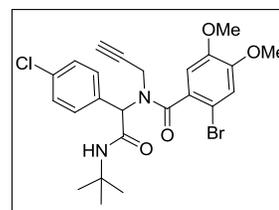
141.1, 139.5, 134.8, 133.1, 131.8, 130.9, 129.1, 128.3, 92.7, 77.3, 71.6, 66.4, 52.1, 37.57, 28.9; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 877, 1046, 1231, 1393, 1450, 1646, 1682, 2895, 2975, 3307, 3425, 3622; **HRMS** (**FAB**⁺, **M**⁺) calculado para C₂₂H₂₂ClIN₂O₂: [M+1] 509.0493, encontrado: 509.0500.

N-(2-(*tert*-Butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365c. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365c** (74 %) como un sólido blanco.

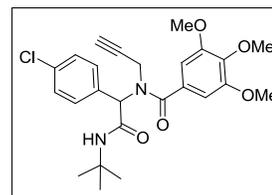
P.f: 157-158 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 7.61-7.35 (m, 9H), 5.92 (s a, 1H), 4.20 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=18.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.05 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 172.5, 168.2, 135.2, 134.9, 133.3, 131.2, 130.6, 129.2, 128.7, 127.2, 79.6, 77.4, 72.4, 52.1, 38.3, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 924, 1016, 1093, 1142, 1201, 1217, 1256, 1366, 1405, 1453, 1493, 1516, 1639, 1682, 2967, 3000, 3021, 3307, 3424; **HRMS** (**FAB**⁺, **M**⁺) calculado para C₂₂H₂₃ClIN₂O₂: [M+1] 383.1526, encontrado: 383.1532.



2-Bromo-N-(2-(*tert*-butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-4,5-dimetoxi-N-(prop-2-inil)benzamida 365d. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365d** (76 %) como un sólido blanco. P.f: 159-160 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.87 (s, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.40 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 170.0, 167.6, 150.5, 148.7, 134.8, 133.1, 131.4, 129.0, 115.6, 111.0, 109.9, 79.1, 77.3, 72.7, 56.4, 52.0, 37.5, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 859, 1016, 1093, 1145, 1180, 1260, 1333, 1368, 1408, 1455, 1508, 1600, 1646, 1683, 2968, 3306, 3423; **HRMS** (**FAB**⁺, **M**⁺) calculado para C₂₄H₂₆BrClIN₂O₄: [M+1] 521.0843, encontrado: 521.0835.



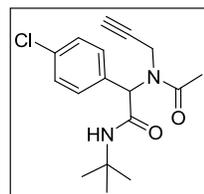
N-(2-(*tert*-Butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-3,4,5-trimetoxi-N-(prop-2-inil)benzamida 365e. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365e** (76 %) como un sólido blanco. P.f: 85-87 °C; **RMN** ¹H (300 MHz,



CDCl₃) δ/ppm: 7.41-7.35 (m, 4H), 6.89 (s, 2H), 5.77 (s a, 1H), 5.75 (s a, 1H), 4.24 (dd, *J*=3.5 Hz, *J*=18.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J*=3.6 Hz, *J*=18.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 9H), 2.04 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.1, 168.3, 153.3, 140.1, 135.0, 133.4, 131.4, 130.0, 129.2, 105.0, 80.2, 77.3, 72.3, 61.0, 56.4, 52.1, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 869, 935, 999, 1094, 1130, 1187, 1237, 1334, 1366, 1414, 1459, 1511, 1586, 1637, 1683, 2941, 2968, 3022, 3306, 3424, 3514; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₅: [M+1] 473.1843, encontrado: 473.1842.

N-tert-Butil-2-(4-clorofenil)-2-(N-(prop-2-inil)acetamido)acetamida **365f.** Este

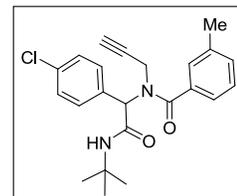
compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365f** (72 %) como un sólido blanco. P.f: 157-158 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.33 (s, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.73 (s a, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.36 (s, 9H);



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 171.9, 168.5, 134.7, 133.7, 130.9, 129.1, 79.4, 77.4, 72.0, 59.9, 52.1, 36.0, 28.8, 22.2; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 834, 1016, 1093, 1193, 1252, 1311, 1367, 1411, 1455, 1492, 1517, 1651, 1681, 2969, 3004, 3307, 3424; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₇H₂₁ClN₂O₂: [M-CH₃] 306.1135, encontrado: 306.1129.

N-(2-(tert-Butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-3-metil-N-(prop-2-inil)benzamida

365g. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365g** (70 %) como un sólido blanco. P.f: 153-154 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.39-7.24 (m, 8H), 5.92 (s, 1H), 4.19 (dd, *J*=3.5 Hz, *J*=18.3 Hz, 1H), 3.99

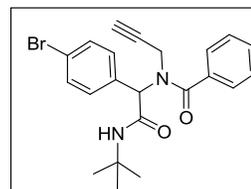


(dd, *J*=3.5 Hz, *J*=18.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (t, *J*=3.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.7, 168.2, 138.6, 135.2, 134.8, 133.4, 131.3, 131.2, 129.1, 128.6, 127.8, 124.9, 79.7, 77.3, 72.3, 52.1, 37.9, 28.8, 21.4; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 1016, 1193, 1222, 1366, 1403, 14553, 1492, 1516, 1640, 1682, 2965, 3017, 3307, 3424; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₃H₂₅ClN₂O₂: [M+1] 397.1683, encontrado: 397.1686.

N-(1-(4-Bromofenil)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365h.

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365h** (72 %) como un sólido blanco.

P.f: 156-158 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.61-7.35 (m, 9H), 5.92 (s a, 1H), 4.20 (dd, *J*= 3.0 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J*=

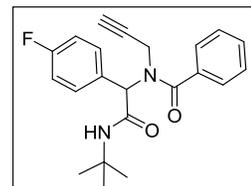


3.0 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.06 (t, *J*= 3.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.5, 168.1, 135.1, 133.9, 132.1, 131.5, 130.7, 128.7, 127.2, 123.0, 79.6, 77.4, 72.5, 52.12, 38.32, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 941, 1013, 1074, 1142, 1193, 1213, 1259, 1366, 1403, 1453, 1490, 1516, 1640, 1683, 2966, 3307, 3424; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₃BrN₂O₂: [M+1] 427.1021, encontrado: 427.1020.

N-(1-(4-Fluorofenil)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365i. Este

compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365i** (77 %) como un sólido blanco. P.f:

153-154 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.59 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.88 (s a, 1H), 5.79 (s a,

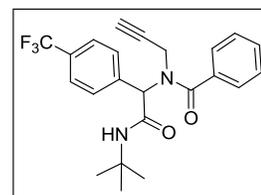


1H), 4.19 (dd, *J*= 3.0 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J*= 3.0 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.02 (t, *J*= 3.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.5, 168.4, 164.7, 161.4, 135.3, 131.8, 131.7, 130.7, 130.5, 128.7, 127.2, 116.1, 115.8, 79.7, 77.3, 72.2, 52.1, 37.8, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 839, 1161, 1209, 1235, 1366, 1406, 1453, 1511, 1638, 1683, 2965, 3307, 3424; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₃FN₂O₂: [M+1] 367.1822, encontrado: 367.1829.

N-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-N-(prop-2-inil)benzamida

365j. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365j** (77 %) como un sólido

blanco. P.f : 175-177 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.67-7.41 (m, 9H), 6.06 (s a, 1H), 4.25 (dd, *J*= 3.0 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H),



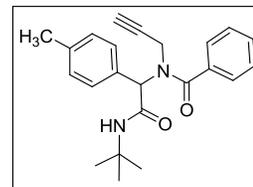
4.03 (dd, *J*= 3.0 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.05 (t, *J*= 3.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.6, 167.9, 138.9, 134.9, 130.8, 130.1, 128.8, 127.3, 125.8, 79.4, 77.4, 72.7, 52.2, 38.6, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 833, 1069, 1133, 1170, 1256, 136, 1407,

1454, 1516, 1638, 1683, 2934, 3307, 3424; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₃F₃N₂O₂: [M+1] 417.1790, encontrado: 417.1788.

N-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-*p*-toliletil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365k. Este

compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365k** (70 %) como un sólido blanco.

P.f: 160-162 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.58 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 5.82 (s, 1H), 4.15 (dd, *J*= 3.5 Hz,



J=18.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J*= 3.5 Hz, *J*=18.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (t, *J*= 3.1 Hz, 1H),

1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.4, 168.6, 138.7, 135.6, 131.7, 130.3,

129.8, 129.6, 128.6, 127.2, 80.0, 77.3, 71.9, 52.0, 37.8, 28.8, 21.3; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 941,

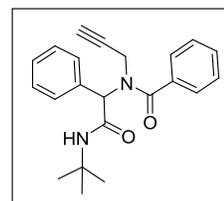
1142, 1219, 1366, 1406, 1452, 1514, 1639, 1682, 2968, 3307, 3423; **HRMS (FAB⁺, M⁺)**

calculado para C₂₃H₂₆N₂O₂: [M+1] 363.2073, encontrado: 363.2069.

N-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365l. Este

compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365l** (87 %) como un sólido blanco. P.f:

141-143 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.60 (d, *J*= 5.6 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 7H), 5.85 (s, 1H), 4.18 (dd, *J*= 2.4 Hz, *J*=18.0 Hz,



1H), 4.01 (dd, *J*= 2.4 Hz, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.40 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz,

CDCl₃) δ/ppm: 172.5, 168.5, 135.5, 134.8, 130.4, 129.9, 129.0, 128.8, 128.7, 127.2, 79.8,

77.3, 71.9, 52.0, 38.2, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 920, 944, 1191, 1202, 1225, 1366, 1405,

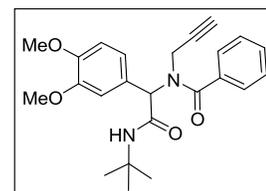
1452, 1516, 1638, 1682, 2968, 3021, 3307, 3423; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para

C₂₂H₂₄N₂O₂: [M+1] 349.1916, encontrado: 349.1907.

N-(2-(*tert*-Butilamino)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida

365m. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna

flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **365m** (69 %) como un sólido blanco. P.f: 142-144 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.59 (s



a, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.00 (s a, 2H), 6.87 (d, *J*=8.7 Hz, 1H),

5.79 (s a, 1H), 4.17 (dd, *J*=18.3 Hz, *J*=2.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J*=18.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H),

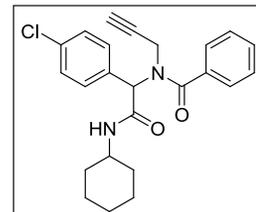
3.88 (s, 3H), 2.03 (t, *J*=2.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm:

172.5, 168.7, 149.5, 149.2, 135.6, 130.4, 128.6, 127.2, 127.0, 111.3, 80.2, 77.3, 71.8, 56.0,

56.0, 51.9, 34.2, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 1027, 1144, 1262, 1336, 1406, 1453, 1516, 1637, 1682, 2840, 2937, 3021, 3307, 3422; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₂₈N₂O₄: [M+1] 409.2127, encontrado: 409.2139.

N-(1-(4-Clorofenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365n. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **365n** (90 %) como un sólido blanco.

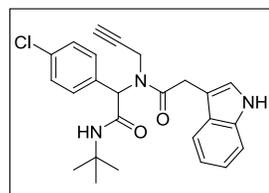
P.f: 127-129 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 7.58 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.51-7.32 (m, 7H), 6.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H),



4.21 (dd, $J=18.3$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=18.3$ Hz, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.44-1.07 (m, 5H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 172.5, 167.9, 135.1, 134.9, 133.2, 131.1, 130.7, 129.1, 128.7, 127.2, 79.5, 77.3, 72.5, 48.9, 38.4, 32.9, 32.9, 25.6, 24.9, 24.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 877, 1046, 1093, 1233, 1250, 1405, 1449, 1493, 1515, 1642, 1673, 2858, 2936, 2975, 3012, 3307, 3423, 3623; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₂₅ClN₂O₂: [M+1] 409.1683, encontrado: 409.1683.

2-(2-(1H-Indol-3-il)-N-(prop-2-inil)acetamido)-N-tert-butil-2-(4-clorofenil)acetamido

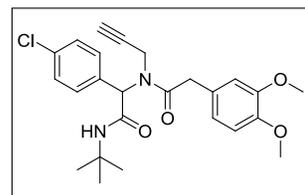
365o. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **365o** (73 %) como un sólido blanco. P.f: 170-172 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.18 (s a, 1H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 8H), 6.09 (s, 1H),



5.70 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 2.12 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 172.7, 168.4, 136.4, 134.6, 133.5, 131.0, 129.0, 122.8, 122.5, 119.9, 118.9, 111.4, 108.7, 79.6, 77.3, 72.4, 60.8, 35.7, 31.9, 28.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm^{-1} : 1015, 1093, 1223, 1366, 1411, 1454, 1492, 1516, 1653, 1679, 3004, 3307, 3423, 3479; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₅H₂₆ClN₃O₂: [M+1] 436.1792, encontrado: 436.1786.

N-tert-Butil-2-(4-clorofenil)-2-(2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(prop-2-inil)acetamido)

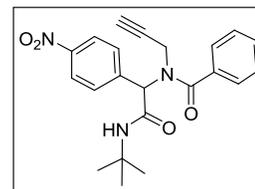
acetamida 365p. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **365p** (69 %) como un sólido blanco. P.f: 165-167 °C; **RMN** ¹H



(300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.32 (s, 4H), 6.83 (s a, 1H), 6.82 (s a, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.68 (s a, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.90 (s a, 1H), 3.87 (s, 6 H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.34 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.5, 168.3, 149.3, 148.3, 134.7, 133.5, 130.9, 129.1, 126.8, 121.1, 112.1, 111.6, 79.5, 77.3, 72.3, 60.7, 56.1, 56.0, 40.8, 35.5, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 1028, 1155, 1204, 1240, 1262, 1453, 1515, 1649, 1681, 2938, 2966, 3004, 3306, 3424. **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₄: [M+1] 457.1894, encontrado: 457.1895.

N-(2-(tert-Butilamino)-1-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365q. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365q** (71 %) como un sólido blanco.

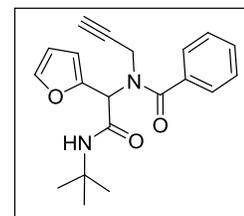
P.f: 178-180 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.24 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28



(dd, *J*= 2.4 Hz, *J*=18.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*= 2.4 Hz, *J*=18.4 Hz, 1H), 2.11 (t, *J*= 2.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.6, 167.5, 148.0, 142.2, 134.6, 131.1, 130.4, 128.8, 127.3, 123.9, 79.2, 77.3, 73.2, 52.2, 38.7, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 920, 1002, 1141, 1350, 1401, 1453, 1524, 1605, 1604, 1680, 2932, 3306, 3424; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₃N₃O₄: [M+1] 394.1767, encontrado: 394.1759.

N-(2-(tert-Butilamino)-1-(furan-2-il)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida-oxo-1-p-toliletil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365r. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365r** (26 %) como un aceite amarillo pálido.

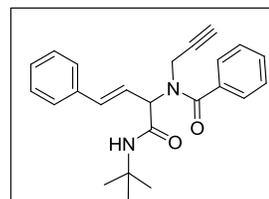
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.09 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.49-7.39 (m,



4H), 6.63 (s a, 1H), 6.41 (dd, *J*= 3.2 Hz, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.02 (s a, 1H), 5.92 (s a, 1H), 4.25 (dd, *J*= 2.4 Hz, *J*=18.2 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.07 (t, *J*= 2.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.3, 166.5, 148.2, 143.2, 135.1, 130.5, 128.6, 127.3, 112.2, 111.0, 79.4, 77.3, 71.3, 52.0, 36.8, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 1016, 1175, 1222, 1261, 1366, 1406, 1452, 1517, 1639, 1688, 2966, 3038, 3308, 3423; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃: [M+1] 339.1709, encontrado: 339.1703.

(E)-N-(1-(tert-Butilamino)-1-oxo-4-fenilbut-3-en-2-il)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida

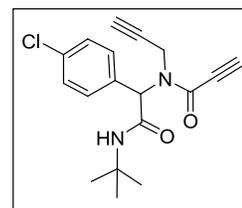
365s. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **365s** (33 %) como un aceite naranja. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.70 – 7.27 (m, 8H), 6.72 (s, 1H), 4.46 – 3.92 (m, 2H), 2.49 –



2.15 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.2, 169.7, 136.4, 135.5, 130.5, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.3, 127.0, 126.8, 122.8, 80.6, 77.3, 73.1, 56.8, 38.2, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 698, 1105, 1189, 1237, 1265, 1366, 1408, 1452, 1515, 1639, 1678, 2933, 2965, 3037, 3307, 3419; **HRMS (EI, M⁺)** calculado para C₂₄H₂₆N₂O₂: [M+1] 375.2073, encontrado: 375.2076.

N-(2-(tert-Butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)-propiolamida 365t.

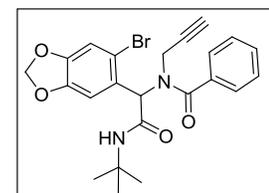
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **365t** (54 %) como un sólido blanco. P.f.: 108-110 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.41-7.30 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.45 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 18.7 Hz, 1H), 4.37



(dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.02 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 167.4, 154.2, 135.8, 132.5, 131.2, 129.2, 80.7, 78.7, 77.3, 72.2, 60.4, 52.2, 37.0, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 1016, 1093, 1193, 1242, 1273, 1367, 1408, 1452, 1493, 1517, 1635, 1684, 2115, 2969, 3021, 3302, 3423; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₁₈H₁₉ClN₂O₄: [M+1] 331.1213, encontrado: 331.1213.

N-(1-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-N-(prop-2-inil)benzamida 365u.

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **365u** (57 %) como un sólido blanco. P.f.: 180-182 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.62 (s a, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (s,



1H), 6.03 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 18.3, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s a, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.41 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 172.3, 168.6, 149.2, 147.9, 135.6, 130.5, 128.5, 127.5, 127.4, 118.5, 113.2, 111.0, 102.3, 79.6, 77.3, 71.6, 52.2, 36.9, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 937, 1041, 1119, 1193, 1240, 1506, 1406, 1480, 1506, 1640, 1682, 2907,

2999, 3307, 3421; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₃BrN₂O₄: [M+1] 471.0919, encontrado: 471.0919.

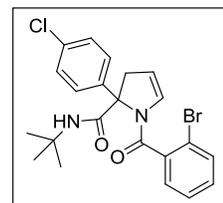
Procedimiento general para la síntesis del núcleo dihidropirrólico 366a-p.

A una disolución de **365a** (0.159 g, 0.344 mmol) en THF anhidro (3.4 mL) se le adicionó *t*-butóxido de potasio (0.096 g, 0.860 mmol). Luego de agitar la reacción a temperatura ambiente (atm. Argón) por 2.5 horas, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía en columna flash. Se obtuvo el dihidropirrol **366a** como un sólido blanco con 71 % de rendimiento. (Todos los compuestos listados a continuación fueron obtenidos siguiendo esta metodología)

1-(2-Bromobenzoyl)-*N*-*tert*-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

366a. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366a** (71 %) como un sólido blanco.

P.f: 213-215 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.20 (s a, 1H), 7.62 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.26 (m, 6H), 6.05-6.02 (m, 1H), 5.25-



5.21 (m, 1H), 4.22 (d, *J*= 18.8 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J*= 3.3 Hz, *J*= 17.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.7, 166.5, 140.3, 137.8, 133.3, 131.2, 129.4, 128.9,

128.0, 127.7, 127.4, 126.3, 111.8, 76.1, 51.8, 45.4, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 825, 974,

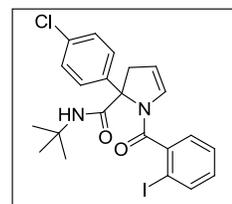
1015, 1095, 1193, 1237, 1292, 1398, 1493, 1552, 1624, 1675, 2930, 2956, 3022, 3293;

HRMS (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₂BrClN₂O₂: [M+1] 461.0631, encontrado: 461.0623.

N-*tert*-butil-2-(4-clorofenil)-1-(2-yodobenzoyl)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

366b. Este compuesto fue purificado por recristalización (hexano/AcOEt 9:1) para dar **366b** (79 %) como un sólido blanco. P.f:

215-217 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.27 (s



a, 2H), 7.15 (dd, *J*= 1.7 Hz, *J*= 7.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.21 (d, *J*= 15.5 Hz,

1H), 2.58 (d, *J*= 17.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.8,

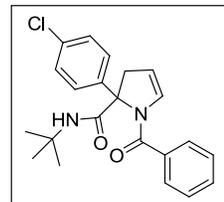
167.9, 141.8, 140.6, 139.8, 133.3, 131.2, 129.6, 129.0, 128.7, 126.2, 111.8, 92.5, 77.3, 51.9,

45.3, 28.9, 28.8; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 877, 1046, 1233, 1349, 1553, 1623, 1674, 2895, 2976,

3293, 3471, 3622; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₂ClIN₂O₂: [M+1] 509.0493, encontrado: 509.0494.

1-Benzoil-N-tert-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366c. Este

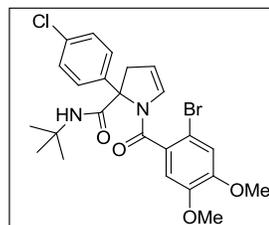
compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366c** (54 %) como un sólido amarillo pálido. P.f : 160-162 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.28 (s a,



1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 4H), 6.44 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.62 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.5, 168.7, 139.8, 135.7, 133.3, 131.3, 130.6, 128.9, 128.7, 128.1, 126.7, 110.5, 77.1, 51.6, 44.8, 28.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 848, 972, 1015, 1096, 1237, 1290, 1338, 1394, 1493, 1555, 1617, 1674, 2931, 3000, 3033, 3066, 3267; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₃ClN₂O₂: [M+1] 383.1526, encontrado: 383.1527.

1-(2-Bromo-4,5-dimetoxibenzoil)-N-tert-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366d. Este compuesto fue purificado por

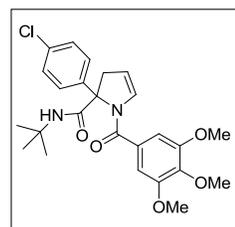
cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366d** (60 %) como un aceite amarillo pálido. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.10 (s, 1H), 7.54–7.19 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 4.5, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 4.9, *J* = 2.7



Hz, 1H), 4.31–4.06 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 2.69–2.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 168.5, 166.5, 150.9, 149.1, 133.3, 129.8, 129.7, 128.9, 127.5, 126.4, 115.8, 111.5, 110.6, 77.3, 56.5, 45.5, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 859, 978, 1026, 1158, 1233, 1257, 1337, 1411, 1507, 1622, 1673, 2937, 3019, 3293; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₄H₂₆BrClN₂O₄: 521.0843 [M+1], encontrado: 521.0835.

N-tert-Butil-2-(4-clorofenil)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366e.

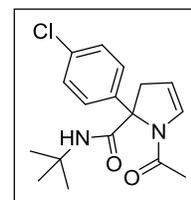
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366e** (52 %) como un aceite amarillo pálido; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.09 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.80 (s, 2H), 6.57-6.55 (m, 1H), 6.25-6.22 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (dt, $J=2.5$ Hz,



$J=17.0$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.4, 168.1, 153.4, 139.7, 133.3, 130.7, 130.6, 128.9, 126.7, 110.4, 105.7, 77.1, 61.0, 56.5, 51.6, 44.8, 28.6; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 852, 1000, 1097, 1131, 1236, 1391, 1445, 1461, 1554, 1583, 1618, 1674, 2940, 3001, 3041, 3271; **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$: 473.1843 [M+1], encontrado: 473.1844.

1-Acetil-N-tert-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366f.

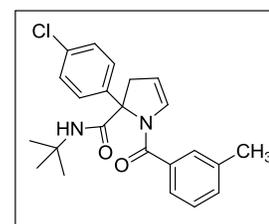
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366f** (36 %) como un sólido blanco. P.f: 153-155 °C; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.04 (s, 1H), 7.28 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.50-6.47 (m, 1H), 5.28-5.25 (m,



1H), 4.13 (ddd, $J=2.1$ Hz, $J=2.9$ Hz, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.50 (dt, $J=2.5$ Hz, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.4, 168.4, 140.6, 133.0, 128.9, 128.8, 126.4, 111.0, 76.1, 51.5, 45.1, 28.6, 24.0; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 827, 977, 1015, 1096, 1237, 1290, 1341, 1363, 1403, 1493, 1554, 1626, 1673, 2931, 3007, 3275; **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$: [M+1] 321.1370, encontrado: 321.1365.

N-tert-Butil-2-(4-clorofenil)-1-(3-metilbenzoil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366g.

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366g** (66 %) como un sólido blanco. P.f: 125-127 °C; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.30 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 7H), 6.46-6.43 (m, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.15 (ddd, $J=1.8$ Hz, $J=3.0$ Hz, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J=2.5$

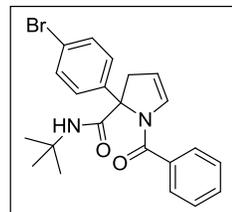


Hz, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.5, 168.9, 139.9, 138.7, 135.6, 133.2, 132.0, 130.7, 128.8, 128.8, 128.6, 128.5, 126.7, 125.0, 110.3, 77.0, 51.5, 44.8, 28.6, 21.5; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 895, 973, 1015, 1095, 1226, 1492,

1555, 1618, 1674, 2928, 2965, 3268; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₅ClN₂O₅: 397.1683 [M+1], encontrado: 397.1693.

1-Benzoil-2-(4-bromofenil)-N-tert-butil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366h.

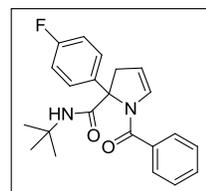
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366h** (56 %) como un sólido amarillo pálido. P.f: 182-184 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.29 (s, 1H), 7.59-7.43 (m, 7H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.44-6.43 (m, 1H), 5.24-



5.21 (m, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.62 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.4, 168.7, 140.4, 135.6, 131.8, 131.3, 130.6, 128.7, 128.0, 127.0, 121.4, 110.5, 77.2, 51.6, 44.8, 28.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 848, 972, 1010, 1193, 1291, 1338, 1395, 1491, 1554, 1617, 1673, 2931, 2996, 3031, 3056, 3268; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₃BrN₂O₂: [M+1] 427.1021, encontrado: 427.1025.

1-Benzoil-N-tert-butil-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366i.

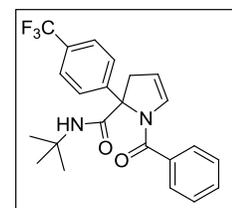
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366i** (56 %) como un sólido amarillo pálido. P.f : 115-117 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.27 (s, 1H), 7.59-7.29 (m, 7H), 7.03 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.15



(m, 1H), 2.64 (dt, *J* = 3.3 Hz, *J* = 17.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.7, 168.6, 163.6, 137.1, 135.8, 131.2, 130.6, 128.7, 128.0, 127.1, 127.0, 115.7, 115.4, 110.4, 77.1, 51.5, 45.0, 28.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 832, 972, 1103, 1162, 1237, 1394, 1510, 1555, 1616, 1674, 2930, 2967, 3022, 3266; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₃FN₂O₂: [M+1] 367.1822, encontrado: 367.1820.

1-Benzoil-N-tert-butil-2-(4-trifluorometilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida

366j. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366j** (20 %) como un sólido amarillo pálido. P.f: 154-155 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.29 (s a, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 5H), 6.48 (ddd, *J* = 1.8



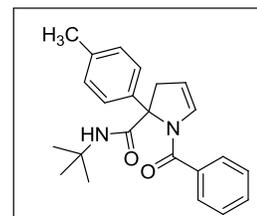
Hz, *J* = 2.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.62 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.2, 168.8, 145.2, 135.5, 131.4, 130.6, 128.8, 128.0, 125.7, 125.6, 110.7, 77.3, 51.7, 44.8, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 836, 1017, 1071, 1131, 1169, 1327, 1394, 1533, 1618, 1676, 2964, 3065, 3267; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₃F₃N₂O₂: [M+1] 417.1790, encontrado: 417.1795.

1-Benzoil-N-*tert*-butil-2-*p*-tolil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida 366k. Este

compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366k** (71 %) como un sólido blanco.

P.f: 134-136 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.30 (s, 1H), 7.60-7.41 (m, 5H), 7.35-7.13 (m, 4H), 6.44-6.41 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J*= 1.8 Hz, *J*= 3.0 Hz, *J*= 17.0 Hz, 1H), 3.65 (dt,

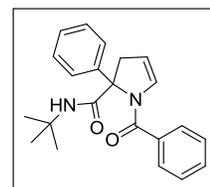


J= 2.5 Hz, *J*= 17.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.1, 168.5, 138.3, 137.0, 136.0, 131.0, 130.6, 129.3, 128.6, 128.1, 125.1, 110.4, 77.5, 51.4, 44.9, 28.6, 21.1; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 848, 920, 971, 1019, 1064, 1237, 1290, 1338, 1394, 1556, 1616, 1672, 2972, 3007, 3063, 3263; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₆N₂O₂: 362.1994 [M], encontrado: 362.1992.

1-Benzoil-N-*tert*-butil-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida 366l. Este

compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366l** (69 %) como un sólido blanco. P.f:

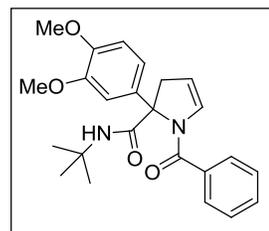
162-165 °C; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.31 (s, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.35-7.24 (m, 5H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 1H), 4.16



(ddd, *J*= 1.9 Hz, *J*= 3.0 Hz, *J*= 17.0 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J*= 2.5 Hz, *J*= 17.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.9, 168.6, 141.2, 135.9, 131.1, 130.6, 128.7, 128.6, 128.0, 127.4, 125.2, 110.5, 77.6, 51.5, 44.9, 28.6; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 847, 971, 1191, 1394, 1449, 1556, 1617, 1671, 2930, 3018, 3065, 3266; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₄N₂O₂: [M+1] 349.1916, encontrado: 349.1920.

1-Benzoil-N-tert-butil-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida

366m. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 8:2) para dar **366m** (53 %) como un sólido blanco. P.f: 104-105 °C; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.40 (s, 1H), 7.60-7.42 (m, 5H), 6.92-6.82 (m, 3H), 6.42 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.21 (ddd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, *J* = 4.3

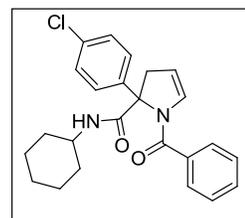


Hz, 1H), 4.15 (*J* = 1.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 17.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.0, 168.6, 149.0, 148.3, 136.1, 133.8, 131.1, 130.5, 128.7, 128.0, 117.6, 111.3, 110.4, 109.0, 77.1, 55.9, 51.4, 44.9, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 840, 1026, 1146, 1237, 1393, 1463, 1517, 1557, 1616, 1672, 1839, 2963, 3022, 3064, 3263, 3573; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₂₈N₂O₄: [M+1] 409.2127, encontrado: 409.2123.

1-Benzoil-2-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida **366n.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **366n** (32 %) como un aceite naranja.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.23 – 8.18 (m, 2H), 7.69 – 7.18 (m, 9H), 6.51 – 6.39 (m, 1H), 5.29 – 5.16 (m, 1H), 4.19 (ddd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m,

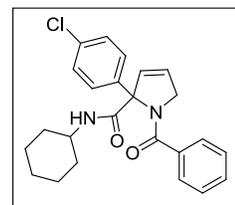


1H), 2.07 – 1.74 (m, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.50 – 1.10 (m, 4H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.7, 168.7, 139.7, 131.2, 130.6, 130.3, 128.9, 128.7, 128.1, 128.0, 126.7, 110.5, 76.5, 48.9, 45.0, 32.6, 32.3, 26.4, 25.7, 25.3; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 835, 1014, 1094, 1237, 1316, 1397, 1492, 1666, 2857, 2935, 3032, 3270; **HRMS** (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₂₅ClN₂O₂: [M⁺] 408.1605, encontrado: 408.1605.

1-Benzoil-2-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida **366n'.**

Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **366n'** (39 %) como un aceite naranja.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48–7.37 (m, 4H), 7.36–7.20 (m, 4H), 6.01 (dt, *J* = 2.1 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H),



5.78 (dt, *J* = 1.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.99–3.77 (m, 1H), 1.51 (m, 10H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

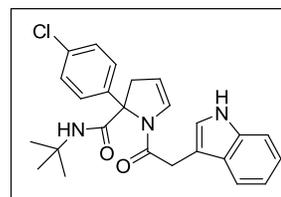
δ /ppm: 171.0, 170.0, 138.1, 137.0, 134.3, 133.6, 130.1, 128.8, 127.2, 125.9, 122.0, 80.8, 58.5, 48.4, 32.7, 32.5, 25.7, 24.6, 24.5; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 826, 1014, 1096, 1204, 1404, 1544, 1658, 2857, 2935, 3272; **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$ 409.1683, encontrado: 409.1682.

1-(2-(1*H*-Indol-3-il)acetil)-*N*-*tert*-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-

carboxamida 3660. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **3660**

(22 %) como un aceite naranja. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ /ppm: 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.9$ Hz,



1H), 7.39 (dt, $J = 1.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19–7.09

(m, 4H), 7.06–6.95 (m, 2H), 6.70 (ddd, $J = 2.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.20 (ddd, J

$= 2.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 1.9$ Hz, $J = 3.0$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H),

3.95 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 2.45 (dt, $J = 2.5$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75

MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.5, 169.3, 140.4, 136.3, 133.0, 128.8, 128.7, 127.1, 126.6, 122.8,

122.6, 120.1, 119.2, 111.4, 111.0, 108.5, 77.3, 69.4, 44.9, 34.0, 28.6; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} :

1015, 1095, 1236, 1366, 1402, 1457, 1492, 1553, 1625, 1673, 1727, 2930, 2967, 3031,

3283, 3478; **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 436.1792 $[\text{M}+1]$,

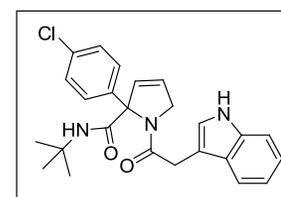
encontrado: 436.1785.

1-(2-(1*H*-Indol-3-il)acetil)-*N*-*tert*-butil-2-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-

carboxamida 3660'. Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **3660**

(35 %) como un aceite naranja. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3)

δ /ppm: 8.16 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (dt,



$J = 1.0$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24–7.00 (m, 7H), 5.92 (dt, $J = 2.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.76

(dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.63 (dt, $J = 2.2$ Hz, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 2.1$ Hz,

$J = 14.4$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 1.31 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm:

171.2, 170.3, 138.2, 136.3, 134.9, 133.3, 128.6, 127.4, 127.2, 122.8, 122.7, 121.6, 120.1,

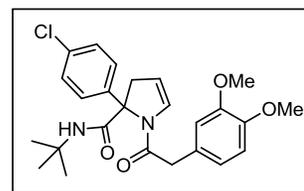
119.1, 111.4, 108.0, 77.3, 56.3, 51.4, 33.9, 28.6; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 1015, 1094, 188, 1236,

1411, 1458, 1492, 1552, 1665, 2865, 2965, 3028, 3270, 3478; **HRMS** (FAB^+ , M^+)

calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$ 436.1792, encontrado: 436.1795.

N-tert-Butil-2-(4-clorofenil)-1-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366p.

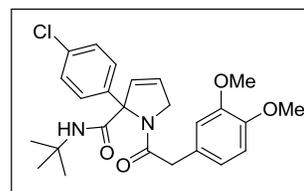
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **366p** (24 %) como un aceite naranja. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.00 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* =



8.7 Hz, 2H), 6.87–6.74 (m, 3H), 6.63 (dt, *J* = 2.3 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.24 (dt, *J* = 2.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.47 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 17.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.4, 169.1, 149.5, 148.6, 140.5, 133.1, 128.7, 128.5, 126.6, 126.1, 121.0, 112.0, 111.6, 111.4, 77.3, 56.1, 51.5, 44.9, 42.9, 28.6; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 1026, 1553, 1237, 1261, 1396, 1463, 1515, 1624, 1674, 2936, 2966, 3023, 3288; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₅H₃₀ClN₂O₄: [M+1] 457.1894, encontrado: 457.1896.

N-tert-Butil-2-(4-clorofenil)-1-(2-(3,4-dimetoxifenil)acetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366p'.

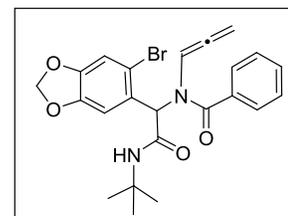
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **366p'** (49 %) como un aceite naranja. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.16 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* =



8.7 Hz, 2H), 6.87–6.72 (m, 3H), 5.93 (dt, *J* = 2.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.78 (dt, *J* = 2.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.61–4.46 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76–3.60 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 170.9, 170.1, 149.3, 148.4, 138.1, 134.8, 133.4, 128.5, 127.4, 125.6, 121.5, 121.2, 111.8, 111.3, 81.1, 56.2, 56.0, 55.9, 51.4, 43.0, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ /cm⁻¹: 1027, 1095, 1152, 1237, 1261, 1404, 1514, 1553, 1666, 2966, 3269; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₅H₃₀ClN₂O₄: [M+1] 457.1894, encontrado: 457.1896.

N-(1-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-N-(propa-1,2-dienil)benzamida 371.

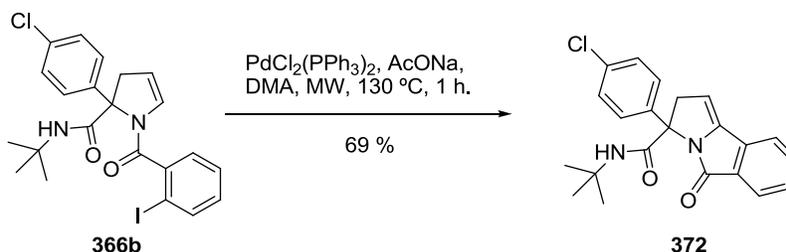
Este compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash (hexano/AcOEt 7:3) para dar **371** (46 %) como un aceite naranja. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.13 (s, 1H),



7.05 (s, 1H), 6.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H);

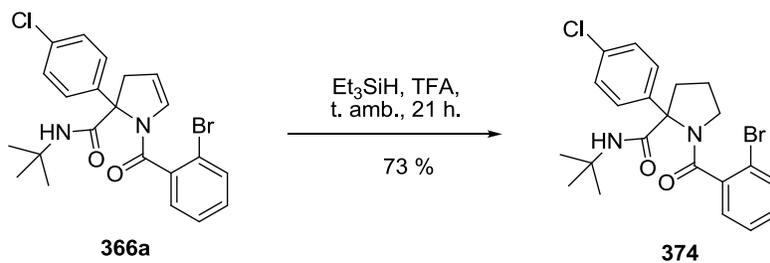
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 203.1, 170.7, 166.9, 148.7, 147.7, 135.0, 130.7, 128.6, 128.4, 127.8, 116.7, 113.1, 110.7, 102.2, 86.0, 64.9, 51.8, 28.7; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 852, 935, 1040, 1237, 1365, 1478, 1506, 1645, 1679, 3001, 3021, 3423; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₃H₂₃BrN₂O₄: [M+1] 471.0919, encontrado: 471.0920.

N-tert-Butil-3-(4-clorofenil)-5-oxo-3,5-dihidro-2H-pirrolo[2,1-a]isoindol-3-carboxamida 372.



A una disolución desoxigenada de **366b** (0.048 g, 0.09 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.006 g, 0.009 mmol), AcONa (0.015, 0.18 mmol) en DMA anhidra fue calentada a 130 °C usando irradiación por microondas durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (3.0 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 4.0 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (Hexano/AcOEt 9:1) para dar **372** (0.025 g, 69 %) como un aceite naranja. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.59 (s, 1H), 7.89 (dt, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.81 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 19.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 19.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 169.4, 164.7, 140.7, 139.8, 135.4, 133.9, 132.2, 130.1, 129.7, 129.2, 125.9, 124.1, 122.0, 106.3, 72.9, 51.8, 50.3, 28.5; **IR** (CHCl₃) λ/cm⁻¹: 1046, 1231, 1366, 1453, 1492, 1682, 1717, 2896, 2931, 2975, 3002, 3425, 3622; **HRMS (FAB⁺, M⁺)** calculado para C₂₂H₂₁ClN₂O₂: [M+1] 381.1370, encontrado: 381.1367.

1-(2-Bromobenzoyl)-N-tert-butyl-2-(4-clorofenil)pirrolidina-2-carboxamida **374**.



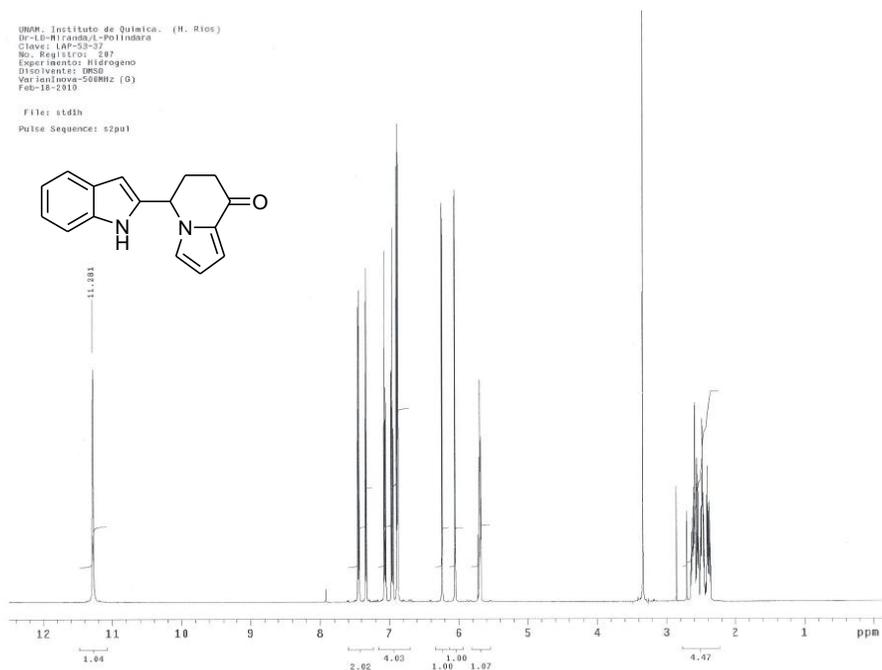
A una disolución de **366a** (0.055 g, 0.12 mmol) en ácido trifluoroacético (1.0 mL), se le adicionó hidruro de trietilsilano (0.24 mL, 1.5 mmol). Luego de agitar la reacción a temperatura ambiente por 21 h, esta fue diluida con una solución saturada de NaHCO_3 y extraída con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio anhidro y concentradas bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (hexano/ AcOEt 8:2) para dar **374** (0.040 g, 73 %) como un sólido blanco, P.f: 190-192 °C; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.25 (s a, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45–7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 6H), 3.53 (s a, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.11–1.85 (m, 1H), 1.83 (s a, 2H), 1.38 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 169.6, 168.7, 139.3, 133.2, 133.0, 130.7, 128.6, 128.1, 127.6, 126.4, 118.9, 75.9, 51.5, 41.7, 28.7, 24.1; **IR** (CHCl_3) λ/cm^{-1} : 823, 1015, 1096, 1232, 1365, 1408, 1554, 1627, 1671, 2932, 2968, 3288; **HRMS** (FAB^+ , M^+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrClN}_2\text{O}_2$: [M+1] 465.0767, encontrado: 465.0768.

5. ANEXO

Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del 5-(1*H*-Indol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroindolizin-8-ona 28

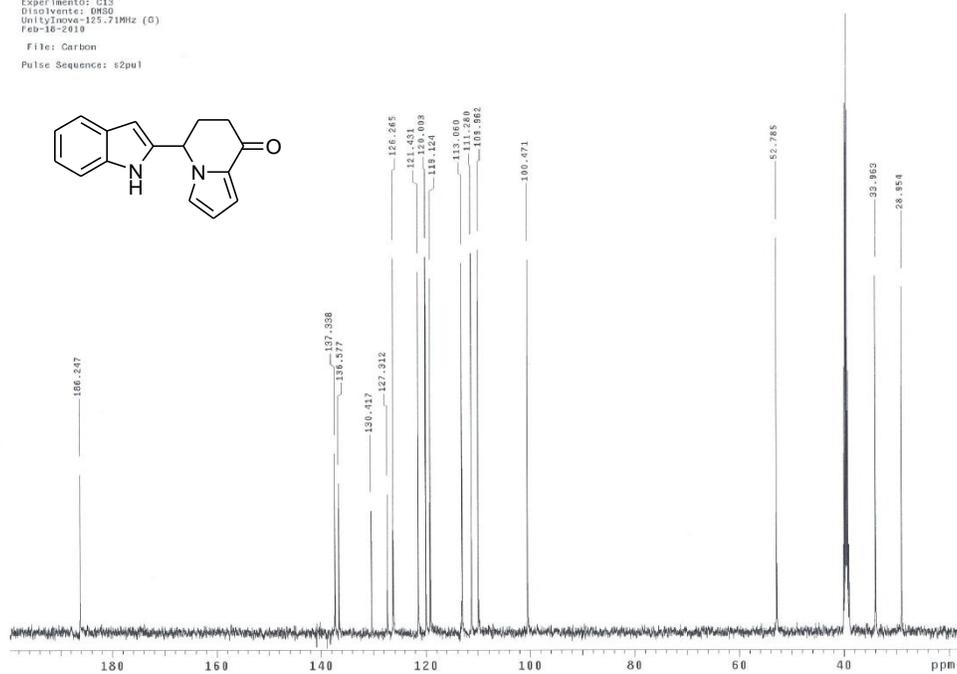
UNAM, Instituto de Química, (H. Ríos)
 Dr. L. Miranda/L. Pollánara
 Clave: LAP-53-37
 No. Registro: 287
 Experimento: Hidrogeno
 Disolvente: DMSO
 Varian/Inova-500MHz (G)
 Feb-18-2010

File: s4d1h
 Pulse Sequence: s2pu1

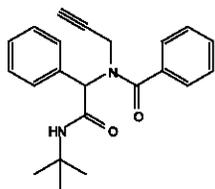


UNAM, Instituto de Química (H. Ríos)
 Dr. L. Miranda/L. Pollánara
 Clave: LAP-53-37
 No. Registro: 287
 Experimento: C13
 Disolvente: DMSO
 Varian/Inova-125.21MHz (G)
 Feb-18-2010

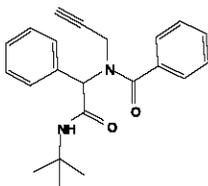
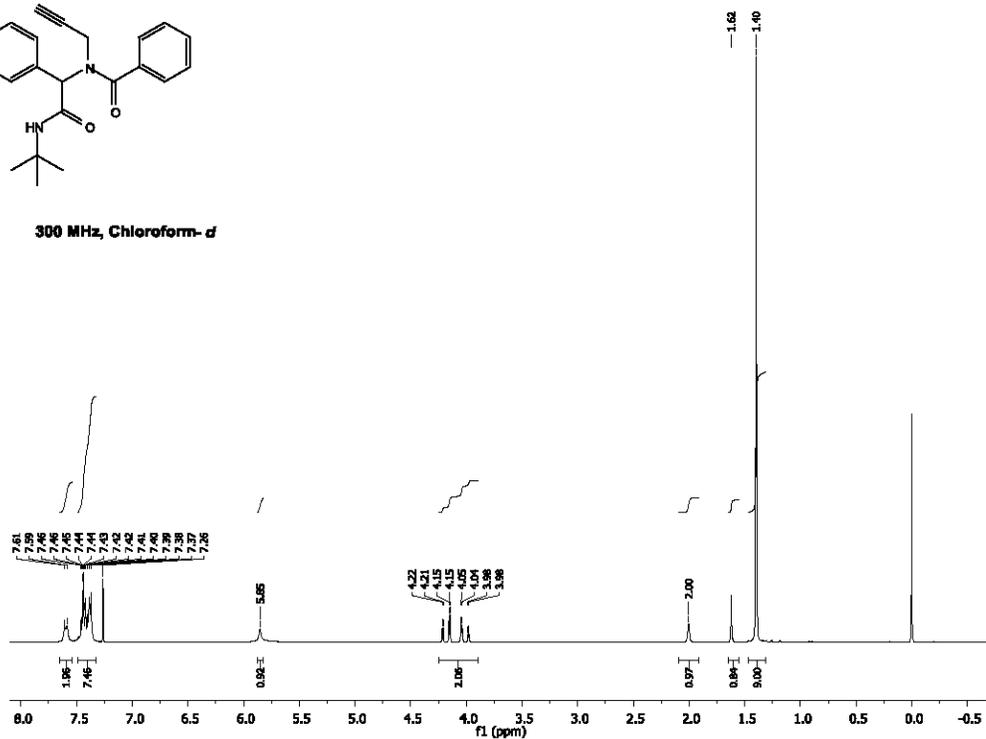
File: Carbon
 Pulse Sequence: s2pu1



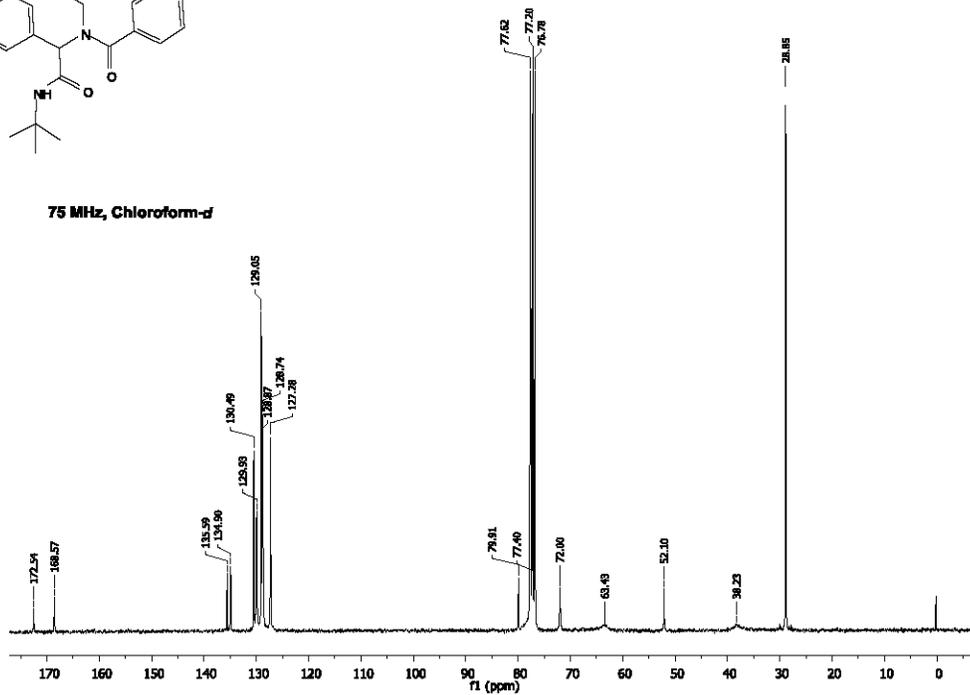
Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del N-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(prop-2-in-1-il)benzamida 3651.



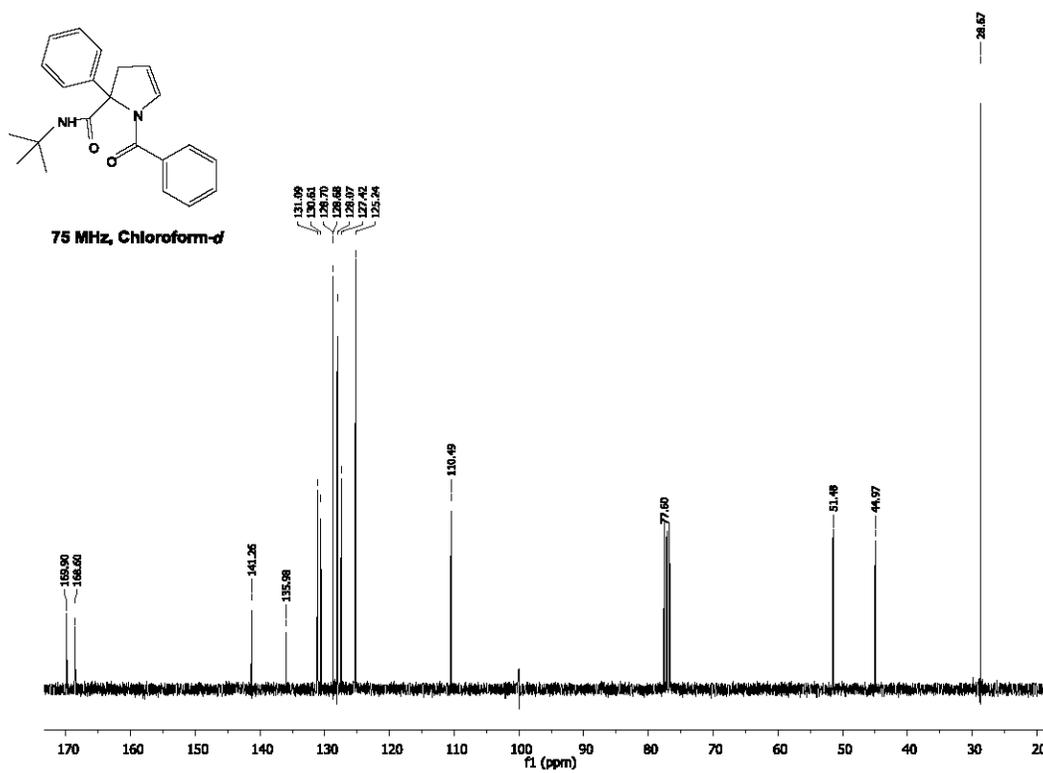
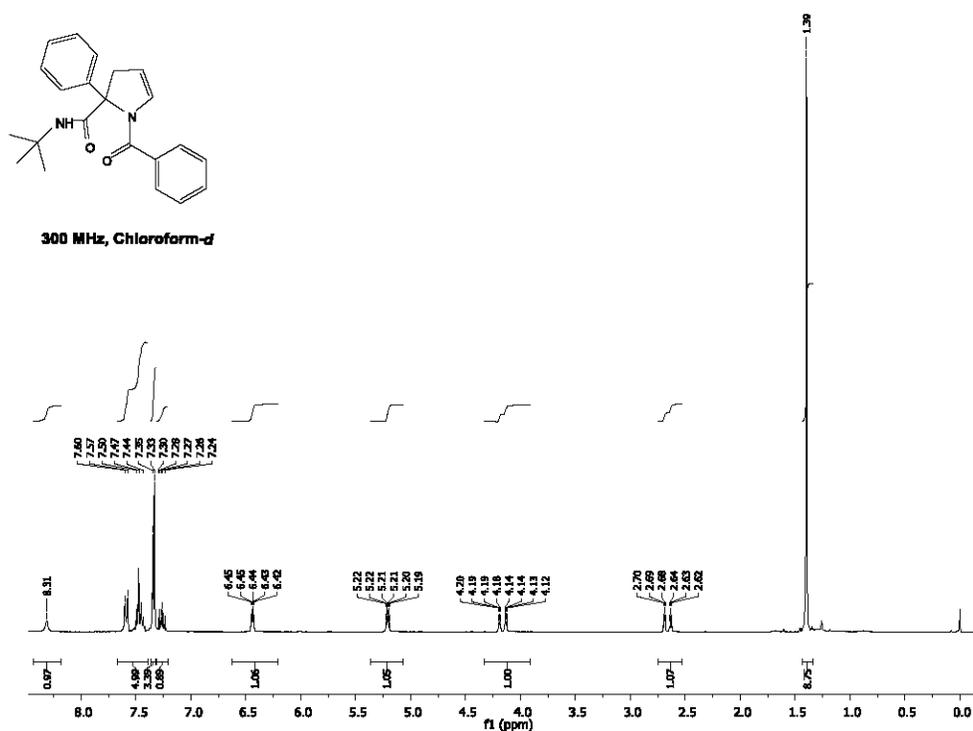
300 MHz, Chloroform-*d*



75 MHz, Chloroform-*d*



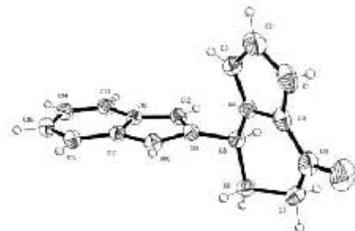
Espectros de RMN ^1H y ^{13}C del 1-Benzoil-N-(*tert*-butil)-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida 366l.



Datos cristalográficos para la 5-(1*H*-Indol-2-il)-5,6,7,8-dihidroindolizin-8-ona 28.

Table 1. Crystal data and structure refinement for LAP-53-37.

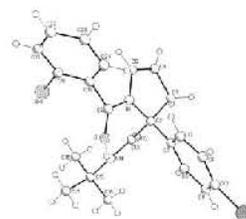
Identification code	353MGL11 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	LAP-53-37	
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	
Formula weight	250.29	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 8.128(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 8.231(3) Å	$\beta = 90^\circ$
	<i>c</i> = 19.752(6) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1321.4(7) Å ³	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.258 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.080 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	528	
Crystal size / colour / shape	0.436 x 0.238 x 0.172 mm / colourless / prism	
Theta range for data collection	2.06 to 27.89°	
Index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -25 ≤ <i>l</i> ≤ 25	
Reflections collected	17641	
Independent reflections	1817 [<i>R</i> (int) = 0.0465]	
Completeness to theta = 27.89°	99.6 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.9890 and 0.9677	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restraints / parameters	1817 / 0 / 176	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.050	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0397, <i>wR</i> 2 = 0.1022	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0447, <i>wR</i> 2 = 0.1045	
Absolute structure parameter	? (Merged data)	
Largest diff. peak and hole	0.185 and -0.182 e.Å ⁻³	



Datos cristalográficos para la 1-(2-Bromobenzoi)-N-*tert*-butil-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida 366a.

Table 1. Crystal data and structure refinement for LAP-79-49.

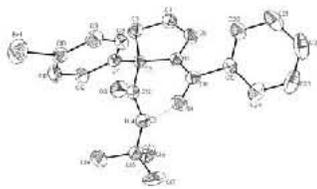
Identification code	009MGL12	
Project Title	LAP-79-49	
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₂ Br Cl N ₂ O ₂	
Formula weight	461.78	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 12.0170(18) Å	α = 90°
	b = 7.0687(11) Å	β = 91.609(2)°
	c = 25.470(4) Å	γ = 90°
Volume	2162.7(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.418 Mg/m ³	
Theta range for data collection	1.60 to 25.40°	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -8 ≤ k ≤ 8, -30 ≤ l ≤ 30	
Reflections collected	17059	
Independent reflections	3977 [R(int) = 0.0587]	
Completeness to theta = 25.40°	99.5 %	
Measurement device	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector 01-67	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.7670 and 0.6217	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3977 / 366 / 348	
Goodness-of-fit on F ²	0.932	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.1049	
R indices (all data)	R1 = 0.0736, wR2 = 0.1104	
Largest diff. peak and hole	0.437 and -0.292 e.Å ⁻³	



The o-bromophenyl ring and tertbutyl group are disordered and were refined in two major contributors: The ratio of site occupational factors were 88/12, and 0.57/43, respectively.

Datos cristalogràfics para la 1-Benzoil-2-(4-bromofenil)-N-tert-butil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 366h.

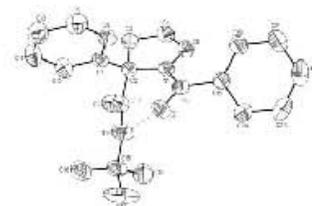
Table 1. Crystal data and structure refinement for LAP-79-95.

Identification code	069MGL12	
Project Title	LAP-79-95	
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₃ Br N ₂ O ₂	
Formula weight	427.33	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 11.1646(11) Å	α = 90°
	b = 7.0889(7) Å	β = 92.946(2)°
	c = 25.366(2) Å	γ = 90°
Volume	2005.0(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.416 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.069 mm ⁻¹	
F(000)	880	
Crystal size / colour / shape	0.32 x 0.09 x 0.08 mm / Colorless / Prism	
Theta range for data collection	1.61 to 25.37°	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -8 ≤ k ≤ 8, -30 ≤ l ≤ 30	
Reflections collected	15944	
Independent reflections	3675 [R(int) = 0.0647]	
Completeness to theta = 25.37°	99.9 %	
Measurement device	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector 01-67	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.8692 and 0.6416	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3675 / 1 / 250	
Goodness-of-fit on F ²	0.813	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0502	
R indices (all data)	R1 = 0.0830, wR2 = 0.0553	
Largest diff. peak and hole	0.485 and -0.405 e.Å ⁻³	

Datos cristalográficos para la 1-Benzoil-N-*tert*-butil-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxamida 366I

Table 1. Crystal data and structure refinement for LAP-79-70.

Identification code	078MGL12	
Project Title	LAP-79-70	
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	
Formula weight	348.43	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 7.1674(7) Å	α = 90°
	b = 25.554(3) Å	β = 91.869(2)°
	c = 10.6802(10) Å	γ = 90°
Volume	1955.1(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.184 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.076 mm ⁻¹	
F(000)	744	
Crystal size / colour / shape	0.29 x 0.13 x 0.12 mm / Colorless / Prism	
Theta range for data collection	1.59 to 25.35°	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -30 ≤ k ≤ 30, -12 ≤ l ≤ 12	
Reflections collected	16064	
Independent reflections	3582 [R(int) = 0.0533]	
Completeness to theta = 25.35°	99.9 %	
Measurement device	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3582 / 1 / 242	
Goodness-of-fit on F ²	0.835	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0399, wR2 = 0.0736	
R indices (all data)	R1 = 0.0796, wR2 = 0.0820	
Largest diff. peak and hole	0.119 and -0.125 e.Å ⁻³	



Datos cristalográficos para la 1-(2-Bromobenzoil)-N-*tert*-butil-2-(4-clorofenil)pirrolidina-2-carboxamida 374.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **LAP-84-26**.

Identification code	067MGL12 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	LAP-84-26	
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₄ Br Cl N ₂ O ₂	
Formula weight	463.79	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	$a = 12.244(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.143(1) \text{ \AA}$	$\beta = 91.280(2)^\circ$
	$c = 17.848(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2216.2(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.390 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.994 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	952	
Crystal size / colour / shape	0.272 x 0.258 x 0.094 mm / colourless / prism	
Theta range for data collection	2.00 to 25.39°	
Index ranges	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 21	
Reflections collected	17203	
Independent reflections	4063 [<i>R</i> (int) = 0.0421]	
Completeness to theta = 25.39°	99.6 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8264 and 0.6181	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restraints / parameters	4063 / 0 / 259	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.030	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0479, <i>wR</i> 2 = 0.1232	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0747, <i>wR</i> 2 = 0.1382	
Largest diff. peak and hole	0.768 and -0.365 e.Å ⁻³	

