



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones de Ugi/Corey-Chaykovsky y un estudio sintético para la preparación del alcaloide tronocarpina

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. David Atahualpa Contreras Cruz

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Instituto de Química

Ciudad de México, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TEMA DE TESIS

Síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones de Ugi/Corey-Chaykovsky y un estudio sintético para la preparación del alcaloide tronocarpina

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. David Atahualpa Contreras Cruz

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Instituto de Química



Ciudad de México, Agosto 2018

“Hace falta muy poco para tener una vida feliz; esta todo dentro de ti, en tu forma de pensar”

Marco Aurelio

“Los inventores supieron nuestro tiempo medir, largos caminos y nuevos horizontes abrir. Nos dieron luz, mil ideas, su tenacidad y su genialidad pudimos compartir. Investigaron la tierra y el sistema solar, pronto inventaron un medio de transporte ideal, y descubrieron un mundo infinitesimal a nuestro alrededor que ya podemos ver latiendo otra vida. Hoy como ayer con sus inventos sorprenderán, transformarán las utopías en realidad”

Carlos Vizziello

“Ten siempre a Ítaca en la memoria”

Constantino Cavafis

“¿Es extraño que no lleguen a la cima los que escalan pendientes escarpadas?. Pero, si eres hombre, admira, aun cuando caigan, a los que se esfuerzan por alcanzar las cosas grandes. Pues es una empresa generosa aspirar a cosas elevadas, intentarlo, sin mirar las propias fuerzas, sino las de su naturaleza, y concebir planes mayores que los que pueden realizar, incluso dotados de un gran espíritu”

Séneca

Jurado de tesis

Presidente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Eduardo González Zamora	UAM-Iztapalapa
Vocal	Dra. Susana Porcel García	Instituto Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando León Cedeño	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	Instituto de Química, UNAM

M. en C. David Atahualpa Contreras Cruz
Sustentante

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Asesor de Tesis

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química de la UNAM. Con financiamiento de DGAPA-UNAM (proyecto IN210413). También se agradece a CONACyT, México por la beca doctoral (No. de becario 271165).

Agradecimientos

A mi segunda casa, la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)**, porque en ella pude formarme como profesionista, deportista y ser humano.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)**, por la beca otorgada durante mis estudios de doctorado (No. de becario 271165).

Al **Posgrado en Ciencias Químicas** por el apoyo a lo largo de mis estudios.

A mi asesor el Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, quien me enseñó el camino de la química de radicales y a quien le agradezco profundamente su apoyo durante mi larga estancia en su laboratorio.

A los miembros de mi comité tutor, los doctores José Alfredo Vázquez y Erick Cuevas Yáñez, por sus acertadas sugerencias durante el transcurso de mi trabajo doctoral.

A los miembros de mi jurado de tesis: Dr. José Alfredo Vázquez, Dr. Fernando León Cedeño, Dr. Eduardo González, Dr. Braulio Rodríguez y Dra. Susana Porcel por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

A mi madre Patricia Cruz Islas quien ha sido un ejemplo de serenidad y equilibrio a lo largo de toda mi vida. Gracias mamá, te dedico con cariño este trabajo.

A mi padre David Contreras Silva quien me enseñó a ver el mundo con ojo crítico, y que con su ejemplo de compromiso social me anima a ser un mejor científico para México. Por ti recuerdo que “la luz será mañana para los más, para todos aquellos que hoy lloran la noche, para quienes se niega el día. Para todos la luz, para todos todo”.

A mi hermano Iván Contreras que ha sido el mejor compañero de batallas. Te quiero hermano. A mi sobrina Sofía Contreras quien con su sonrisa alumbra mi alma. A Mary Paz Vera con cariño. A mi hermano Irving Contreras, de quien me siento orgulloso.

A Margarita Cantú Reyes, *meu amor* quien con su humor, buena vibra y cariño hace mis días felices. Gracias por tus opiniones, la alegría, las charlas y todas las experiencias que compartimos. ¡Axé!

A mi mejor amiga Daniela Bustamante, gracias por estar siempre ahí y animarme a ser mejor dentro y fuera del *tatami*, lo logramos carnala. A Gabriel Piedras, por ser un amigo fiel y sincero, te aprecio *men*. A mi mejor amigo Alejandro Bazán, por todas las aventuras que se nos acumularon a lo largo de diecinueve años.

A toda la familia Contreras Silva, especialmente a mi tía Reyna Contreras, quien siempre me apoyó durante mi carrera. A mis tíos Carlos, Jorge, Saúl, Martín y a mi primo Omar Pochtzin, todos ustedes siempre han sabido sacarme una sonrisa.

Al **Instituto de Química de la UNAM** que me otorgó los recursos, equipos de análisis y asesoramiento necesario para llevar a buen término mi proyecto de investigación.

Quiero externar un agradecimiento muy especial a los técnicos del Instituto de Química: Q. Mary Paz Orta Pérez, Q. Ma. de los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta, Dra. Ma. del Carmen García, Q. Eréndira García, Dra. Beatriz Quiroz, M. en C. Héctor Ríos, Dr. Francisco Javier Pérez, Q. Luis Velasco, Q.F.B Ma. del Rocío Patiño y finalmente al M. en C. Simón Hernández por todos los análisis que me ayudaron a obtener.

A mis compañeros del laboratorio 1-2: el Dr. Miguel Sánchez, Pedro López, Alejandra Chávez, Eduardo Hernández, Marco Cruz, Edson García, Yoarhy Amador, Ricardo Gutiérrez, Davir González, Ángel Ramírez, Howard Díaz, Josué Vázquez, Jaime Martínez y Karen Ruiz. A mis amigos del IQ Andrés Aguilar, Marco Mijangos, Gerson Benítez y Fabián Cuétara. Hicieron agradables mis días en el laboratorio.

A mis compañeros Zaragozanos en el IQ: Marío Castañón, Alejandro Aguilera, Alberto Tapia, Miguel Ferrer y Rodrigo Silva. Gracias por las tardes de fútbol y cerveza.

A mis amigos Gabriel Zacarías, Adrián Blanco y Juan Manuel García. Porque desde diferentes visiones creyeron en mí, impulsándome a seguir adelante.

A Lima, San Salvador, Bogotá, Mazunte, Jalisco, Cuacnopalan, Amatlán, San Cristóbal de la Casas, San Juan Chamula, Nueva York y Toronto, porque en sus calles me acabé los zapatos en estos años doctorales, llenos de memorias que valen la pena.

Publicación

- D. A. Contreras-Cruz, M. A. Sánchez-Carmona, F. Vengoechea-Gómez, D. Peña-Ortíz, L. D. Miranda. "Diversity-oriented synthesis of cyclopropyl peptides from Ugi-derived dehydroalanines". *Tetrahedron*, **2017**, 73, 6146-6156.

Presentaciones

Este trabajo se presentó en los siguientes eventos:

- 31° Congreso Latinoamericano de Química. Lima, Perú. (2014). Modalidad de cartel con el título: *Síntesis de ciclopropanos a partir de deshidroalaninas derivadas de aductos de Ugi*.
- Simposio Anual Interno del Instituto de Química, UNAM. (2017). Modalidad de cartel con el título: *Síntesis de xantatos terciarios y su aplicación en reacciones de transferencia de grupo con luz visible*.
- Simposio Anual Interno del Instituto de Química, UNAM. (2018). Modalidad de cartel con el título: *Síntesis de los núcleos ABDE del alcaloide indólico tronocarpina*.

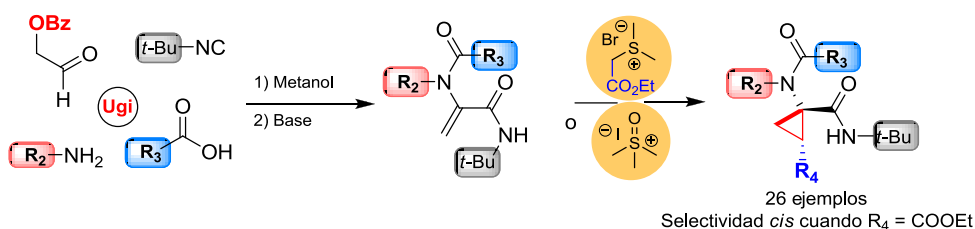
Abreviaturas

Ac	Grupo acetilo
ACC	Ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico
AcOEt	Acetato de etilo
ADDP	1,1'-Azodicarbonilo de dipiperidina
Ar	Grupo arilo
Bn	Grupo bencilo
bpy	Grupo 2,2'-bipiridilo
brsm	Porcentaje de rendimiento basado en materia prima recuperada
BuLi	<i>n</i> -Butil litio
Bu ₄ NHSO ₄	Bisulfato de tetrabutilamonio
Cat.	Catalítico
Cbz	Grupo carboxibencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
C ₆ H ₆	Benceno
CHCl ₃	Cloroformo
CH ₂ N ₂	Diazometano
CMBP	Cianometiltributilfosforano
(+)-CSA	Ácido (+)-canforsulfónico
c	Señal cuádruple en RMN ¹ H
Cy	Grupo ciclohexilo
d	Señal doble en RMN ¹ H
DART	Análisis directo en tiempo real
DBAD	Azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dc	Señal doble de cuartetos en RMN ¹ H
DCC	Diciclohexil carbodiimida
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
dd	Señal doble de dobles en RMN ¹ H
Descomp.	Descomposición
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMPO	<i>N</i> -óxido de 5,5-dimetil-1-pirrolina
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DOS	Síntesis orientada a la diversidad
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EM	Espectrometría de masas
EPR	Resonancia paramagnética electrónica
ESI	Ionización por electro-spray
Et ₂ O	Éter etílico
eV	Electrón-volt
FAB	Bombardeo de átomos rápidos
FC	Fotocatalizador
h	Hora(s)
HCT-15	Células cancerígenas de colon
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hercios
IC ₅₀	Concentración inhibitoria 50
IE	Impacto electrónico
<i>i</i> Pr	Grupo isopropilo
IR	Infrarrojo
K562	Células cancerígenas de leucemia
LED	Diodo emisor de luz
m	Señal múltiple en RMN ¹ H
mm	milímetro

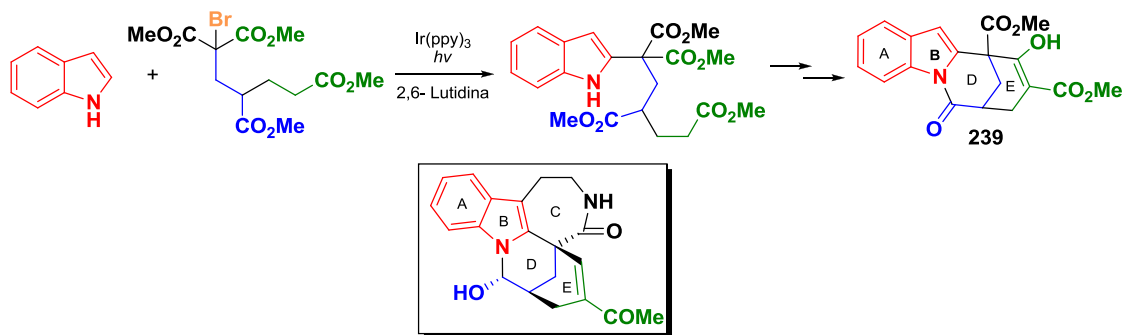
MCF-7	Células cancerígenas de mama
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mL	Mililitro(s)
MW	Radiación de microondas
m/z	Relación masa-carga
NaH	Hidruro de sodio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<i>n</i> Bu ₃ SnH	Hidruro de tributilestaño
nm	Nanómetros
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
N.D.	No se detectó el producto
N.R.	No hubo reacción
OBz	Grupo benzoato
PC-3	Células cancerígenas de próstata
Ph	Grupo fenilo
PMB	Grupo 4-metoxibencilo
PMN	Polimorfonucleares de sangre periférica
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>para</i> -Toluensulfonato de piridinio
ppy	Grupo 2-fenilpiridinato-C ² , <i>N</i>
PTSA	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
q	Señal quintuple en RMN ¹ H
<i>rac</i>	Compuesto racémico
RCM	Metátesis con cierre de anillo
R _f	Factor de retención
RMC	Reacciones de multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple en RMN ¹ H
SKLU	Células cancerígenas de pulmón
t	Señal triple en RMN ¹ H
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBS	Grupo <i>tert</i> -Butildimetilsililo
<i>t</i> Bu	Grupo <i>tert</i> -Butilo
<i>t</i> BuOK	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
td	Señal triple de dobles en RMN ¹ H
TEA	Trietilamina
TEBA	Cloruro de benciltrietilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Grupo tetrametilsilano
TIPS	Grupo triisopropilsililo
Triton B	Hidróxido de benciltrimetilamonio
TsCl	Cloruro de <i>para</i> -toluensulfonilo
U251	Celulas cancerígenas de glía del sistema nervioso
Ugi-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes
UV	Radiación ultravioleta
V	Voltio
W	Watt
°C	Grados Celsius
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico en partes por millón
~	Aproximadamente

Resumen

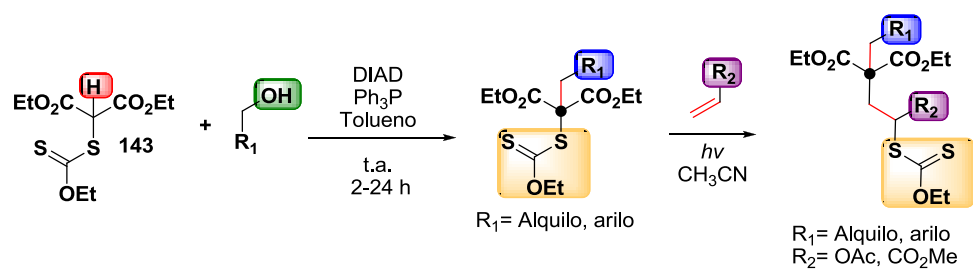
En el presente trabajo se desarrolló una metodología para la síntesis de ciclopropanos altamente funcionalizados preparados mediante las reacciones consecutivas de Ugi/Eliminación/Corey-Chaykovsky. Se preparó una colección de 26 ciclopropanos a partir de deshidroalaninas, empleando iluros derivados del yoduro de trimetilsulfoxonio y de 2-etoxi 2-oxoetil dimetilsulfonio en el paso de ciclopropanación. Cuando se utilizó el iluro de 2-etoxi-2-oxoetil dimetilsulfonio se obtuvieron exclusivamente los diastéromeros *cis* en buenos rendimientos. La estereoquímica de los productos fue corroborada mediante análisis de rayos X.



En la segunda parte, se llevó a cabo un estudio sintético para la síntesis del alcaloide Tronocarpina, se describe la obtención del intermediario tetracíclico **239**, el cual posee los anillos ABDE del producto natural en su estructura. El paso clave en la propuesta sintética es la adición fotoquímica radicalaria del radical malonilo terciario al indol. Se explican las diversas estrategias perseguidas y los problemas encontrados en la construcción del núcleo del alcaloide, así como los adelantos en una síntesis asimétrica propuesta.



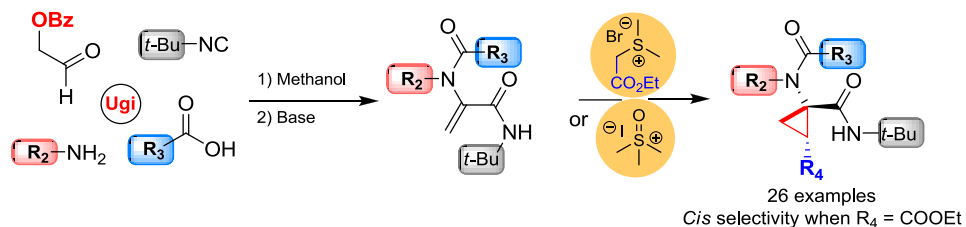
También se desarrolló una metodología para la síntesis de xantatos terciarios utilizando la reacción de Mitsunobu. Se utilizó el xantato malónico **143** y una variedad de alcoholes primarios que condujo a una colección de veintiún xantatos terciarios. Adicionalmente, se describen las reacciones de transferencia de grupo promovidas por la irradiación con luz visible de dichos xantatos en presencia de dobles ligaduras activadas.



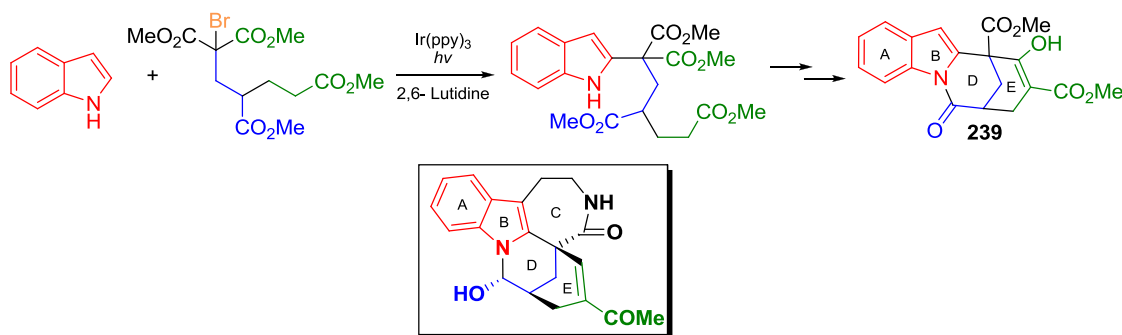
Esta tesis está organizada en tres capítulos: la síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones de Ugi/Corey-Chaykovsky, un estudio sintético hacia la síntesis de la tronocarpina, en el que se describe la síntesis de un intermediario avanzado tetracíclico, y finalmente la síntesis de xantatos terciarios, en la cual se utiliza como paso clave la reacción de Mitsunobu.

Abstract

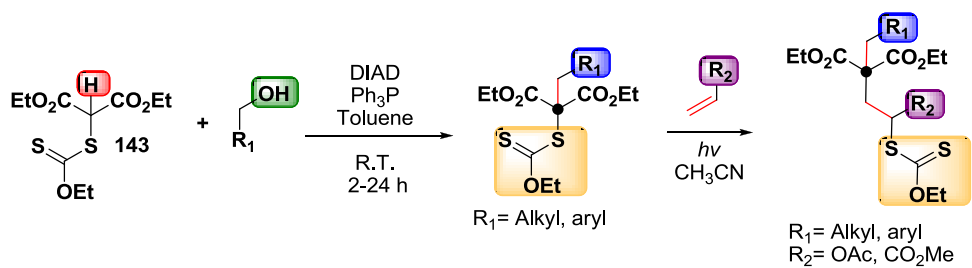
In this work, a methodology to prepare highly functionalized cyclopropanes by consecutive Ugi/Elimination/Corey-Chaykovsky reactions was developed. A collection of 26 cyclopropanes was synthesized from dehydroalanines using ylides derived from trimethylsulfoxonium iodide and (2-ethoxy-2-oxoethyl) dimethyl sulfonium bromide during the cyclopropanation step. When (2-ethoxy-2-oxoethyl) dimethyl sulfonium ylide was used only *cis* diastereomers were obtained in good yields. The stereochemistry of cyclopropanes was verified by X-ray Diffraction Analysis.



In the second part, a synthetic study toward the total synthesis of the alkaloid tronocarpine is presented. Herein, we describe the synthesis of tetracyclic intermediate **239**, containing ABDE rings, which are present in the natural product tronocarpine. The main step in our approach is a photoinitiated radical addition of a tertiary malonyl radical to indole. The various strategies pursued and the problems encountered during the synthesis are discussed, as well as the progress of an asymmetric version of our proposal.



A methodology to prepare tertiary xanthates employing Mitsunobu reaction was developed. A collection of twenty-one xanthates was prepared using malonic xanthate **143** and a variety of primary alcohols under these conditions. Additionally, group transfer reactions of the prepared xanthates with activated olefins under light irradiation are discussed.



This thesis is divided into three chapters: i) the synthesis of functionalized cyclopropanes by consecutive Ugi/Elimination/Corey-Chaykovsky reactions, ii) an approach towards the total synthesis of tronocarpine, where an advanced tetracyclic intermediate was obtained, and finally iii) the synthesis of tertiary xanthates employing a Mitsunobu reaction as the key step.

Índice

Capítulo 1. Síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones de Ugi/Corey-Chaykovsky	1
Antecedentes	1
Reacciones de multicomponentes	1
Isonitrilos en reacciones de multicomponentes	2
Reacción de Passerini	4
Reacción de Ugi	4
Aplicaciones de la reacción de Ugi	5
Reacción de Corey-Chaykovsky	9
Síntesis de ciclopropanos peptídicos utilizando diazocompuestos	9
Síntesis de ciclopropanos peptídicos utilizando la reacción de Simmons-Smith	11
Síntesis de ciclopropanos peptídicos utilizando la reacción de Corey-Chaykovsky	11
Importancia de los péptidos y aminoácidos ciclopropanados	12
Deshidroalaninas en síntesis orientada a la diversidad	14
Planteamiento del problema	16
Objetivos	17
Objetivo general	17
Objetivos particulares	17
Discusión de resultados	18
Síntesis de materias primas	18
Síntesis de aductos de Ugi	18
Síntesis de deshidroalaninas	22
Síntesis de ciclopropanos	24
Pruebas de citotoxicidad a los ciclopropanos	31
Conclusiones	32
Metodología experimental	34
Capítulo 2. Estudio sintético para la preparación del alcaloide tronocarpina	58
Antecedentes	58
Generalidades	58
Biosíntesis propuesta de la tronocarpina a partir de Iboganos	59
Elucidación estructural de la tronocarpina	60
Aproximaciones sintéticas previas a la tronocarpina	60
Síntesis de los núcleos ABD	61
Síntesis de los núcleos ABCD	61
Síntesis de los núcleos ABDE	65
Síntesis de los núcleos ABCDE	66
Radicales libres en síntesis orgánica	67
Generación de radicales libres	68
Xantatos en síntesis orgánica	69
Catálisis fotoredox en síntesis orgánica	73
Funcionalización de indoles mediante catálisis fotoredox	77
Planteamiento del problema	78
Objetivos	79
Objetivo general	79
Objetivos particulares	80
Discusión de resultados	80
Síntesis a partir del bromomalonato de cadena elongada	80
Síntesis a partir del bromomalonato de dimetilciclopentenilo	90
Síntesis a partir del xantato terciario de metilciclopentenilo	100
Síntesis mediante sustitución nucleofílica	102
Conclusiones	104
Metodología experimental	107
Capítulo 3. Síntesis de xantatos terciarios y su aplicación en reacciones de transferencia de grupo	128
Antecedentes	128
Síntesis de xantatos	128
Reacción de Mitsunobu	129

Reacciones radicalarias de xantatos promovidas por luz	131
Planteamiento del problema	132
Objetivos	133
Objetivo general.....	133
Objetivos particulares	133
Discusión de resultados	133
Síntesis de xantatos terciarios.....	133
Reacciones de transferencia de grupo promovidas por la irradiación con luz visible.....	139
Conclusiones.....	143
Metodología experimental.....	145
Anexos.....	155
Parámetros de rayos X	155
Publicación	155

Capítulo 1. Síntesis de ciclopropanos funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones de Ugi/Corey-Chaykovsky

Antecedentes

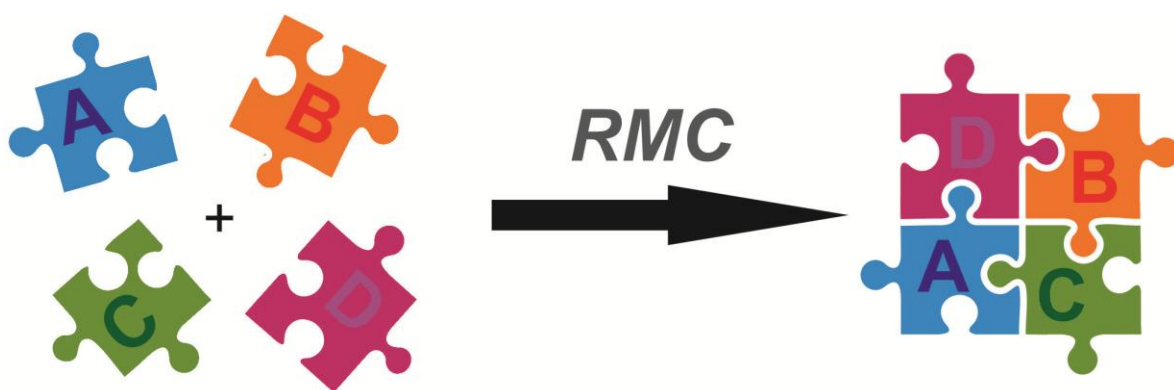
Reacciones de multicomponentes

Uno de los retos de la síntesis orgánica moderna es la construcción de estructuras moleculares complejas de una manera rápida, eficiente y económica, objetivos que se persiguen tanto en el terreno de la síntesis total así como en la creación de nuevas metodologías sintéticas. Por otra parte, la creciente demanda de colecciones de nuevos compuestos para el descubrimiento de fármacos novedosos incentivan a los químicos sintéticos a desarrollar metodologías que permitan la obtención de grandes bibliotecas de compuestos en tiempos cortos.

Las reacciones de multicomponentes (RMC o MCR's, por sus siglas en inglés) se definen generalmente como reacciones en las cuales tres o más reactivos se combinan secuencialmente para generar un producto, en donde todos o la mayoría de los átomos de los reactivos se incorporan en la estructura del producto final.¹ Cabe señalar que el producto se forma a través de un proceso en cascada de varias reacciones químicas elementales (Esquema 1).

En contraste con la síntesis lineal clásica, en este tipo de transformaciones se forman varios enlaces en una sola operación, sin la necesidad de aislar intermediarios y manteniendo constantes las condiciones de reacción. Es evidente, que en muchos casos, las reacciones multicomponentes permiten la minimización de productos de desecho y ahorran trabajo humano, al llevar a cabo en una sola operación sintética, transformaciones que con la química convencional requerirían varios pasos de reacción.

¹ A. Dömling. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.



Esquema 1. Reacciones de multicomponentes.

Dada la alta eficiencia sintética que estos procesos ofrecen, han atraído una considerable atención de los químicos sintéticos. Uno de los parámetros para evaluar la calidad de una reacción de multicomponentes es la llamada *economía de formación de enlaces*,² la cual es el número de enlaces formados por etapa de reacción. Otra de las características para evaluar una reacción de este tipo es la *economía atómica*,³ la cual está relacionada con la cantidad de átomos de las materias primas que el producto deseado incorpora en su estructura. En ese aspecto las reacciones de multicomponentes cumplen con el criterio de la alta economía atómica. Otro de los aspectos que hacen tan atractivas a estas reacciones es la posibilidad de incorporar diversas funcionalidades en los productos, lo cual abre la posibilidad de realizar transformaciones post-condensación para producir productos de mayor complejidad estructural en pocos pasos.

Entre los criterios para definir una síntesis ideal⁴ están que el producto deseado se puede preparar con facilidad a partir de materias primas disponibles y económicas, que el proceso de síntesis sea sencillo, seguro, amigable con el ambiente y se lleve a cabo en rendimiento cuantitativo. Las reacciones de multicomponentes se acercan mucho a los criterios de la síntesis ideal al ser altamente convergentes, poseer alta economía atómica y partir de materias primas fáciles de obtener. En ese sentido, las reacciones de multicomponentes cumplen también con algunos de los doce principios de la química verde.⁵

Isonitrilos en reacciones de multicomponentes

Los isonitrilos son compuestos que poseen un grupo funcional muy peculiar. Su estructura y reactividad se han estudiado desde hace más de un siglo.⁶ Las investigaciones sobre estos

² L. F. Tietze. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

³ T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010-3021.

⁴ T. Gaich, P. S. Baran. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657-4673.

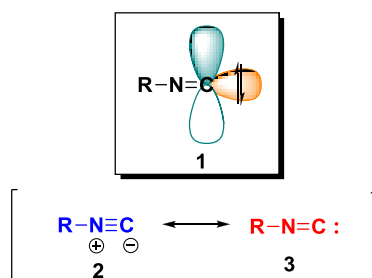
⁵ P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.

⁶ I. Ugi. *Isonitrile chemistry*, Academic Press, London, **1971**.

compuestos fueron abandonadas por un periodo de tiempo relativamente largo, como consecuencia de su olor desagradable, aunado a las pocas metodologías para su síntesis disponibles en ese tiempo, y la dificultad de separarlos de sus isómeros constitucionales, los nitrilos.

Los isonitrilos **1** son compuestos orgánicos estables que poseen un átomo de carbono divalente, semejante al que posee la molécula de monóxido de carbono. La longitud del enlace C-N es muy corta, por ejemplo, para el metil isonitrilo es de 1.158 Å,⁷ y el ángulo de enlace C-N-C es de aproximadamente 180°. La estructura de este grupo funcional se puede representar con dos estructuras canónicas (Esquema 2),⁸ una de ellas con un triple enlace entre el nitrógeno y el carbono **2**, y la otra con un doble enlace entre ambos átomos **3**, siendo la primera—de carácter carbénico—la de mayor contribución a la estructura real. La donación del par electrónico π del nitrógeno, es responsable de la estructura zwitteriónica y también origina la linealidad de los isonitrilos.

Los isonitrilos pueden reaccionar con nucleófilos y electrófilos en el átomo de carbono (adición alfa), lo cual genera los correspondientes aductos α. Esta característica es consecuencia de la presencia de un orbital sigma de antienlace ocupado perpendicular a un orbital π vacío en el mismo átomo de carbono. Estos arreglos orbitales ocasionan que el carbono del isonitrilo posea características tanto nucleofílicas como electrofílicas.

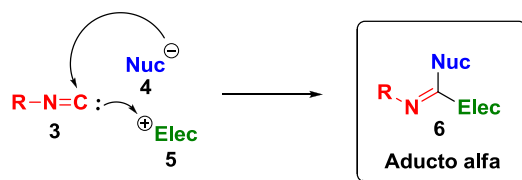


Esquema 2. Representación de los orbitales y estructuras resonantes de un isonitrilo.

De este modo, un isonitrilo **3**, reacciona tanto con un nucleófilo **4** y un electrófilo **5** en el mismo átomo de carbono para producir un aducto α **6** (Esquema 3). Durante este proceso, el átomo de carbono divalente C(II) es oxidado a un átomo de carbono tetravalente C(IV). El carbono divalente de los isonitrilos puede participar en una gran variedad de reacciones, entre ellas varias reacciones de multicomponentes.

⁷ M. Kessler, H. Ring, R. Trambarulo, W. Gordy. *Phys. Rev.* **1950**, 79, 54-56.

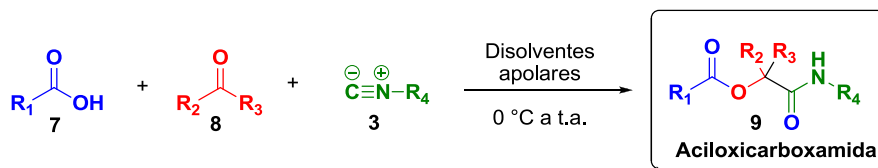
⁸ R. Ramozzi, N. Chéron, B. Braïda, P. C. Hiberty, P. Fleurat-Lessard. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1137-1140.



Esquema 3. Formación de aductos α entre un isonitrilo **3**, un nucleófilo **4** y un electrófilo **5**.

Reacción de Passerini

En 1921, Passerini reportó la primera reacción de multicomponentes empleando isonitrilos.⁹ En dicha reacción, un isonitrilo **3**, un compuesto carbonílico **8** y un ácido carboxílico **7** se combinan para generar una α -aciloxicarboxamida **9** (Esquema 4). Esta transformación abrió la puerta al descubrimiento de la reacción de Ugi y es muy utilizada en química combinatoria.



Esquema 4. Reacción de multicomponentes de Passerini.

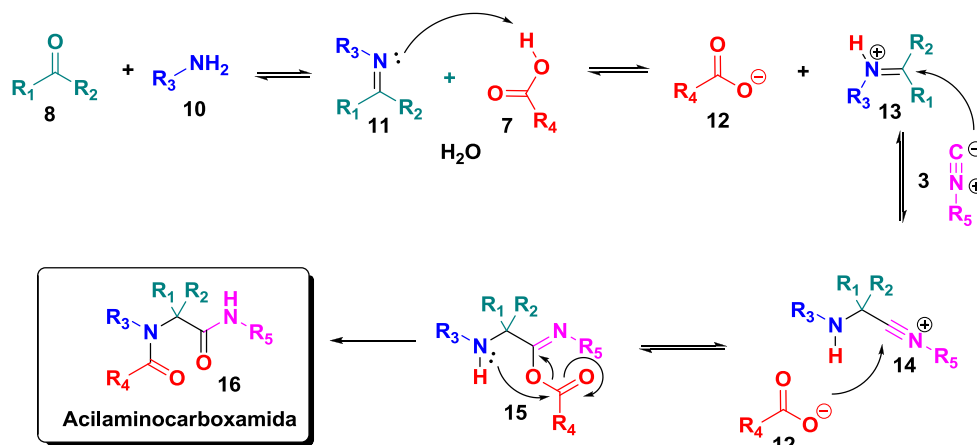
Reacción de Ugi

En 1959, Ivar Ugi introdujo una nueva transformación,¹⁰ la cual a la postre se convertiría en la reacción de multicomponentes más importante basada en isonitrilos. La reacción de Ugi involucra la formación de un producto de condensación a partir de una amina, un aldehído o cetona, un isonitrilo y un nucleófilo que generalmente es un ácido carboxílico—aunque este último también puede ser ácido hidrazoico—cianatos, tiocianatos, monoésteres de ácido carbónico, sales de aminas secundarias, agua, sulfuro de hidrógeno ó selenuro de hidrógeno. La reacción posee una alta economía atómica puesto que casi todos los átomos presentes en las materias primas se incorporan a la estructura del producto, a excepción de una molécula de agua, la cual se deriva de la condensación del aldehído o cetona **8** con la amina **10** (Esquema 5). La imina formada **11** se protona con la ayuda del ácido carboxílico **7** para producir el ion iminio **13**, aumentando así la electrofilicidad del enlace C=N. Posteriormente, el isonitrilo **3** se adiciona nucleofílicamente al ion iminio **13**. La posterior adición del carboxilato **12** al átomo de carbono del intermediario **14**,

⁹ M. W. Passerini. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189.

¹⁰ (a) I. Ugi, R. Meyer, U. Fetzer, C. Steinbrückner. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386-388. (b) I. Ugi, C. Steinbrückner. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268. (c) I. Ugi. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9-22.

conduce a la formación del aducto α **15**. Dicho aducto sufre una transposición de Mumm, generando una α -acilaminocarboxamida **16**.¹¹



Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Ugi.

Es evidente que esta reacción permite la generación de moléculas altamente funcionalizadas en una sola etapa, que de otra manera requerirían varios pasos de reacción para ser sintetizadas. Adicionalmente, con los aductos de Ugi **16** se pueden llevar a cabo transformaciones posteriores, conocidas como post-condensaciones, aprovechando que las condiciones de reacción iniciales son compatibles con una amplia gama de grupos funcionales. Haciendo uso de esta estrategia, en los últimos años se han publicado una gran cantidad de trabajos y modificaciones en las áreas de química combinatoria, síntesis de α -aminoácidos, síntesis de productos naturales, química farmacéutica, acoplamiento de péptidos¹² y síntesis orientada a la diversidad¹³.

La principal ventaja de la reacción de Ugi es que se utilizan condiciones muy suaves de reacción. También es una transformación amigable con el medio ambiente al ser una molécula de agua el único subproducto de la reacción. Finalmente, tiene una alta economía de formación de enlaces, ya que se generan cuatro enlaces en una sola operación sintética.

Aplicaciones de la reacción de Ugi

Es posible explorar numerosas reacciones de post-condensación con los productos de las reacciones de multicomponentes (RMC), ya que se generan múltiples posibilidades de diversidad estructural. Dada la complejidad estructural que genera una RMC es posible acceder rápidamente a

¹¹ (a) O. Mumm. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. (b) O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379-391.

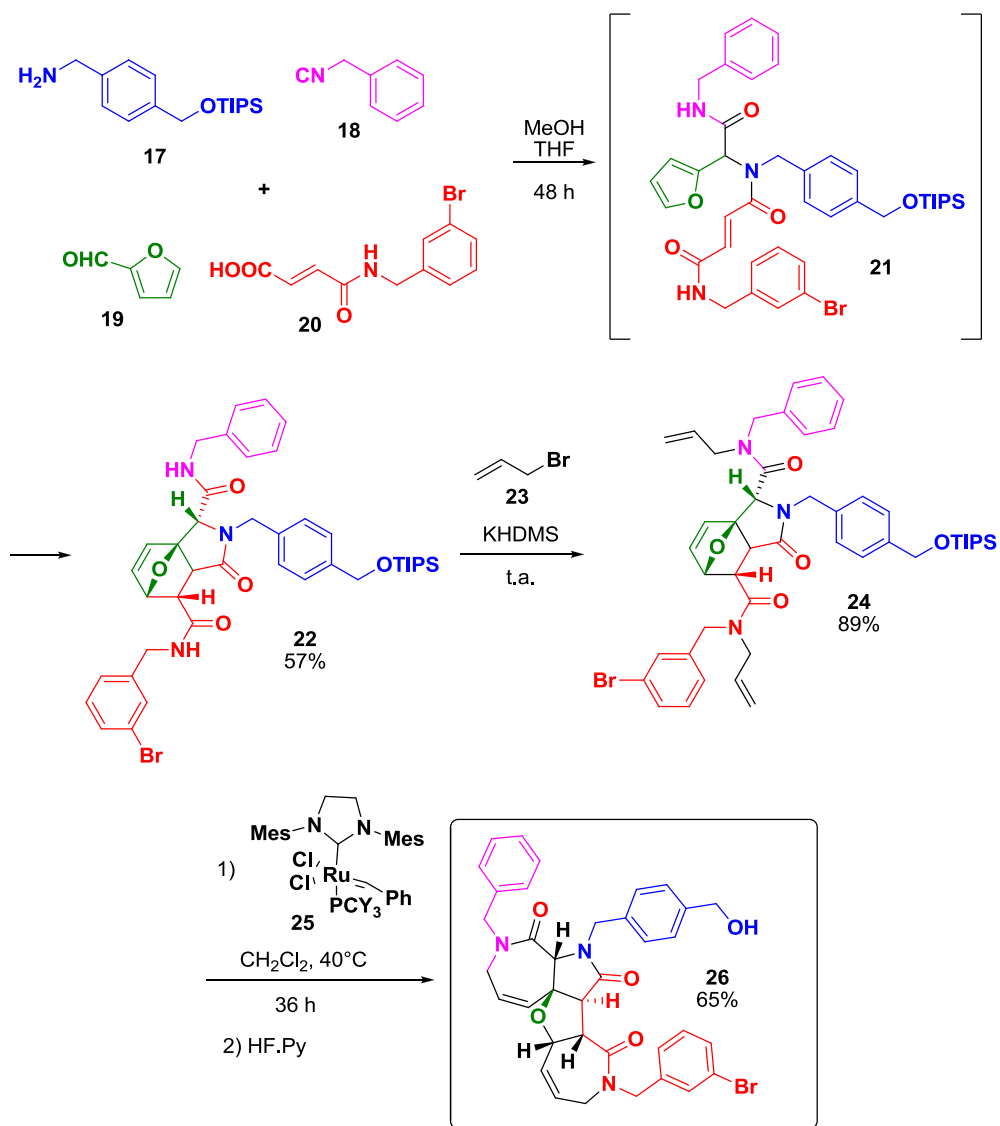
¹² L. Kürti, B. Czako. *Strategic Applications of Organic Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press. **2005**, 462.

¹³ M. Burke, S. Schreiber. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 46-58.

productos naturales complejos o análogos de estos. Es notable el hecho de que se pueden encontrar en la literatura síntesis totales donde el paso clave es precisamente una RMC.

Un ejemplo interesante donde se puede apreciar una reacción programada Ugi/Diels-Alder se muestra en el Esquema 6.¹⁴ La clave de esta propuesta es la introducción de una porción que contiene un dieno **19** y otra un dienófilo **20** en dos de los componentes de la reacción de Ugi, con la finalidad de que el aducto formado lleve a cabo la cicloadición en forma espontánea. En un ejemplo de esto, el aducto **21** se obtuvo a partir de la bencilamina (**17**), bencil-isonitrilo (**18**), furfural (**19**) y el ácido carboxílico α,β -insaturado **20**. El aducto **21** no fue aislado debido a que en el medio de reacción se lleva a cabo la reacción de Diels-Alder intramolecular generando el triciclo fusionado **22**. Posteriormente, los nitrógenos de las amidas fueron alilados con bromuro de alilo (**23**) en medio básico, para generar el sustrato **24**, el cual finalmente fue sometido a una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM, por sus siglas en inglés) ocupando el catalizador de Grubbs **25**, para generar el tetraciclo **26**. Este trabajo demostró que con el uso de las RMC pueden obtenerse arquitecturas moleculares únicas y es notable la alta complejidad estructural generada en sólo cuatro pasos de reacción.

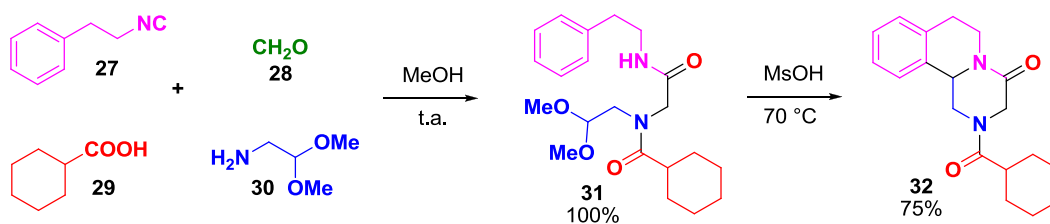
¹⁴ D. Lee, J. K. Sello, S.L. Shreiber. *Org. Lett.* **2000**, 2, 709-712.



Esquema 6. Reacción de Ugi/Diels-Alder/RCM intramolecular.

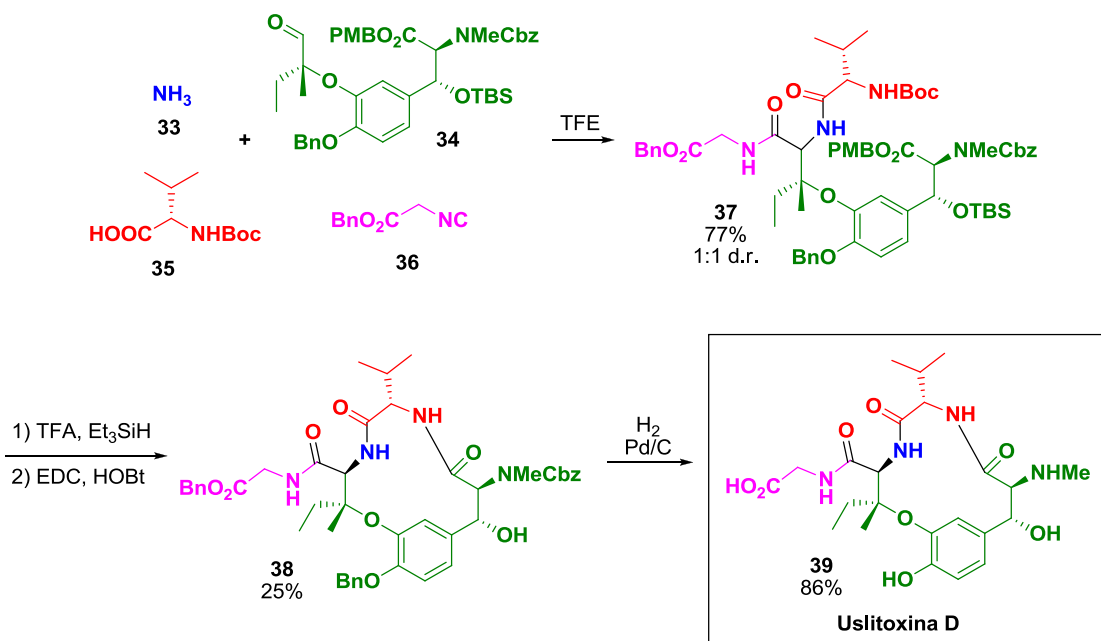
Por otro lado, el praziquantel (**32**) es un fármaco antihelmíntico y antiparasitario de amplio espectro que está en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Éste compuesto puede prepararse fácilmente en una síntesis de dos pasos que involucra una RMC (Esquema 7).¹⁵ La síntesis comienza con la reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR) para formar el acetal **31**, el cual se somete a una ciclación de Pictet-Spengler catalizada por ácido para formar el núcleo de tetrahidroisoquinolina en buen rendimiento. Esta corta secuencia de síntesis presenta una alta economía atómica al perder sólo agua y dos moléculas de metanol.

¹⁵ H. Cao, H. Liu, A. Dömling. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12296-12298.



Esquema 7. Síntesis del praziquantel mediante secuencia Ugi/Pictet-Spengler.

Una síntesis convergente del péptido cíclico uslitoxina D (**39**) fue reportada por Hutton.¹⁶ El paso clave es la reacción de Ugi entre amoníaco (**33**), dopa-aldehído **34**, *N*-Boc leucina (**35**) y el isonitrilo **36** para generar el tripéptido **37** como una mezcla de diastéromeros (Esquema 8). La posterior desprotección de los grupos lábiles en medio ácido y la concomitante macrolactamización condujo al anillo de trece miembros **38**. Finalmente, la hidrogenólisis de los grupos bencílicos permitió completar la síntesis total de **39**.



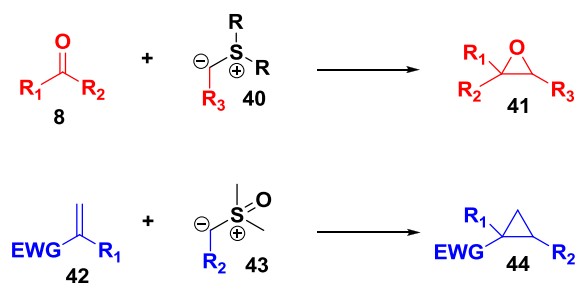
Esquema 8. Síntesis del producto natural uslitoxina D.

Los ejemplos anteriores ilustran como la selección cuidadosa de materias primas en una reacción de Ugi puede generar intermediarios versátiles tanto en síntesis orientada a la diversidad, como en la química medicinal y la síntesis total.

¹⁶ A. L. Brown, Q. I. Churches, C. A. Hutton. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831-9837.

Reacción de Corey-Chaykovsky

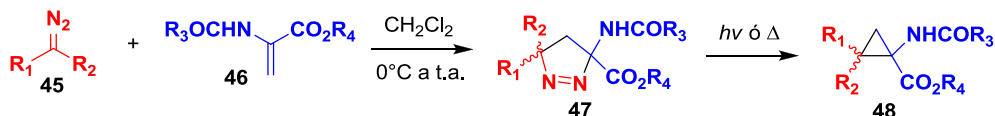
La reacción de Corey-Chaykovsky fue descubierta en 1964.¹⁷ Se utiliza para sintetizar epóxidos **41** y ciclopropanos **44**. En el caso de la formación de los últimos compuestos, se involucra una adición tipo Michael de un iluro de sulfoxonio **43** a un compuesto α,β -insaturado activado **42** y la posterior sustitución nucleofílica intramolecular. Ésta reacción suele llevarse a cabo fácilmente con buenos rendimientos y diastereoselectividades. Cabe señalar que a la fecha se han reportado reacciones enantioselectivas usando iluros quirales. Las sales de azufre precursoras de **40** y **43** pueden prepararse fácilmente mediante la reacción de un sulfuro y el respectivo haluro de alquilo. Generalmente, los iluros **40** y **43** se generan *in situ* ocupando una base (Esquema 9).



Esquema 9. Epoxidación y ciclopropanación de Corey-Chaykovsky.

Síntesis de ciclopropanos peptídicos utilizando diazocompuestos

Uno de las metodologías para preparar ciclopropanos **48**, a partir de deshidroalaninas **46**, implica la reacción de la primera con un diazocompuesto **45** en diclorometano, lo que conduce a la correspondiente pirazolina **47**. Mediante pirolisis o fotólisis, este último compuesto produce productos ciclopropanados como mezcla de diasterómeros¹⁸ (Esquema 10). Una amplia variedad de péptidos ciclopropanados se han preparado mediante ésta metodología, los cuales presentan potencial aplicación como saborizantes en la industria alimenticia,¹⁹ algunos de ellos similares al aspartame.



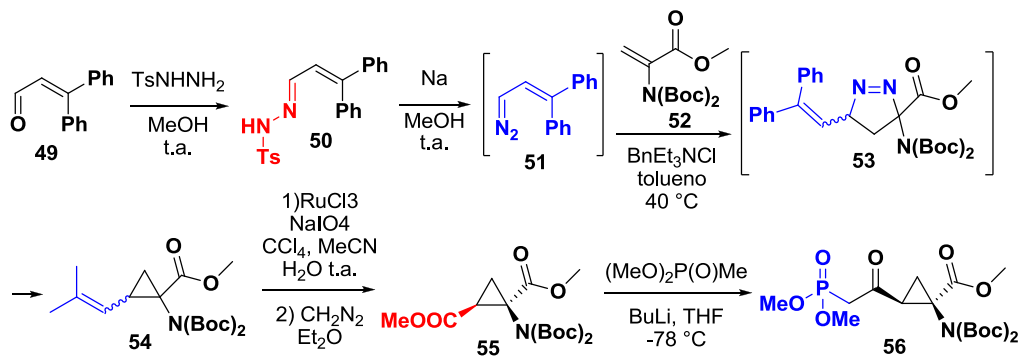
Esquema 10. Síntesis de péptidos ciclopropanados.

¹⁷ (a) E. J. Corey, J. Chaykovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364. (b) G. Payne. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3351-3355.

¹⁸ M. Goodman, C. Mapelli, C. Stammer. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1998**, *32*, 484.

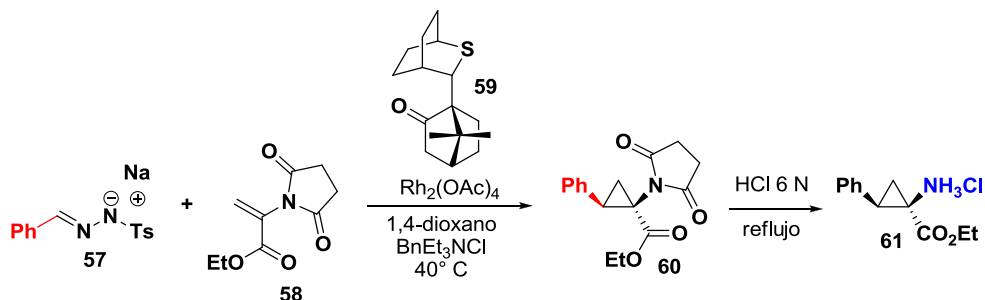
¹⁹ H. Charles, "The synthesis of cyclopropane amino acids and peptides", WO 85/00809, Febrero 28, **1985**.

Posteriormente, Walter describió la síntesis de ciclopropanos mediante una adición dipolar [3+2] de difenilvinildiazometano (**51**) a un deshidroaminoácido protegido **52**. Mediante este proceso se produjo la pirazolina **53** que mediante calentamiento se descompuso al ciclopropano **54**. La ruptura oxidativa del sustituyente vinílico con posterior esterificación del ácido carboxílico, condujo al ciclopropano esterificado **55**, el cual al hacerse reaccionar con un dietilfosforamido desprotonado produjo el análogo de β-aspartilfosfato **56** (Esquema 11). Este tipo de compuestos podrían tener actividad antimicrobiana, gracias a la inhibición de la enzima aspartato semialdehído deshidrogenasa (ASA-DH), la cual está relacionada a la formación de la pared celular bacteriana.²⁰



Esquema 11. Síntesis de un antagonista de la ASA-DH.

Otra manera de sintetizar ciclopropanos peptídicos **60** involucra el uso de un diazocompuesto generado *in situ* a partir de la sal sódica de la tosilhidrazona **57**, que mediante el uso de un catalizador de rodio (II) se transforma a un carbenoide metálico. Dicho intermediario genera un iluro cuando es atrapado por un sulfuro quiral **59**. Este iluro de azufre puede reaccionar con un aceptor de Michael **58**, una imina o un aldehído para producir los correspondientes ciclopropanos **60**, aziridinas y epóxidos, respectivamente²¹ (Esquema 12). Cabe señalar que la succinimida **60** pudo ser convertida al clorhidrato **61**.



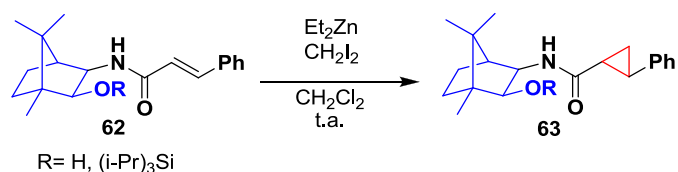
Esquema 12. Síntesis de aminoácidos ciclopropanados.

²⁰ L. A. Adams, J. P. H. Charmant, R. J. Cox, M. Walter, W.G. Whittingham *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 542-553.

²¹ (a) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430-1433. (b) V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433-1436. (c) V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, J. De Vicente. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479-1492.

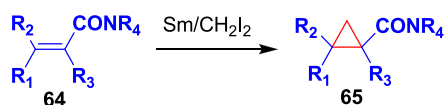
Síntesis de ciclopropanos peptídicos utilizando la reacción de Simmons-Smith

En 1994 Tanaka y colaboradores describieron la ciclopropanación asimétrica de carboxamidas α,β -insaturadas **62**, usando la reacción de Simmons-Smith.²² Las carboxamidas utilizadas tienen la peculiaridad de poseer un sustituyente quiral voluminoso como es el isoborneol, adyacentes al átomo de nitrógeno. De esa manera obtienen excelentes diastereoselectividades y rendimientos de los ciclopropanos **63** (Esquema 13).



Esquema 13. Ciclopropanación asimétrica de carboxamidas α,β -insaturadas.

Por otra parte Concellón reportó la ciclopropanación estereoespecífica de amidas α,β -insaturadas **64**.²³ La reacción se lleva a cabo fácilmente y se utiliza samario metálico y diyodometano como en la reacción de Simmons-Smith. Mediante ésta metodología, se obtienen buenos rendimientos de los ciclopropanos **65** (Esquema 14).



Esquema 14. Ciclopropanación estereoespecífica de amidas α,β -insaturadas.

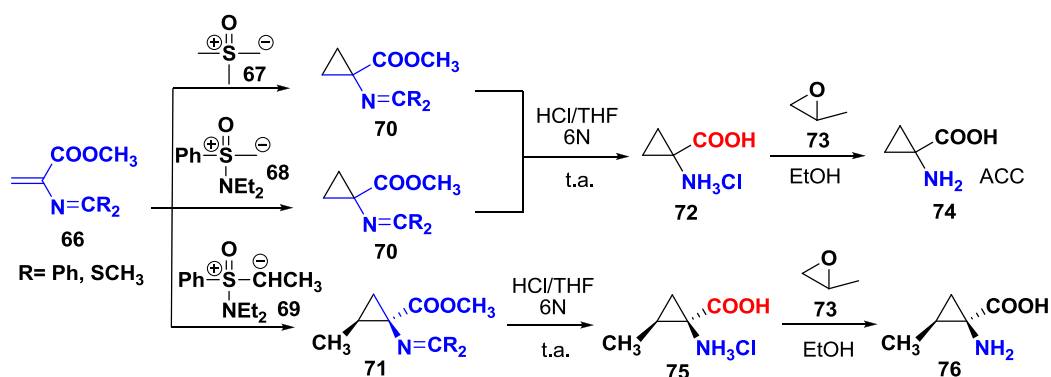
Síntesis de ciclopropanos peptídicos utilizando la reacción de Corey-Chaykovsky

Cuando se utilizan iluros de sulfoxonio **67-69** para llevar a cabo la ciclopropanación de α,β -dideshidroamino ésteres **66** se generan los correspondientes productos **70-71**.²⁴ Si después de la ciclopropanación se lleva a cabo la hidrólisis ácida se producen los ciclopropanos como sus clorhidratos **72** y **75** (Esquema 15). La liberación del clorhidrato **72** usando óxido de propileno (**73**) en etanol, genera el ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico (**74**) (ACC).

²² K. Tanaka, H. Uno, H. Osuga, H. Suzuki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 1175-1178.

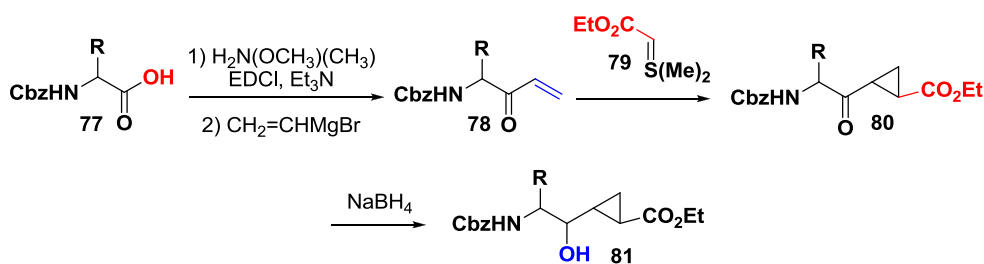
²³ J. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Gómez. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1917-1919.

²⁴ C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, A. I. Jiménez. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 9157-9166.



Esquema 15. Síntesis del ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico **74**.

En años recientes, se reportó una metodología para sintetizar peptidomiméticos ciclopropanados **81** en tres pasos de reacción (Esquema 16). Esta estrategia involucró la formación de las amidas de Weinreb a partir de los aminoácidos Cbz protegidos **77**. La posterior adición de bromuro de vinilmagnesio produjo la enona **78**, la cual fue fácilmente ciclopropanada usando el iluro **79**. Finalmente, se redujo la cetona **80** con borohidruro de sodio para producir el alcohol **81**.²⁵



Esquema 16. Síntesis de peptidomiméticos ciclopropanados.

Importancia de los péptidos y aminoácidos ciclopropanados

Los péptidos que contienen el núcleo ciclopropano poseen propiedades muy importantes. Cabe señalar que su restricción conformacional limita la movilidad de la molécula e induce vueltas beta.²⁶ Por otra parte, la introducción del anillo de tres miembros también podría conferir estabilidad enzimática frente a las proteasas, lo cual es una ventaja sobre los péptidos lineales, que son degradados con facilidad en el organismo.²⁷ La introducción de restricción conformacional constituye una aproximación ampliamente utilizada en la búsqueda de análogos peptídicos con mejores propiedades farmacológicas.²⁸

²⁵ N. Dunlap, K. R. Lankford, A. L. Pathiranage, J. Taylor, N. Reddy, D. Gouger, P. Singer, K. Griffin, J. Reibenspies. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4879-4881.

²⁶ D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012.

²⁷ P. Wipf, C. R. J. Stephenson. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1137-1140.

²⁸ A. I. Jiménez, M. Marraud, C. Cativiela. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3147-3150.

Entre las actividades biológicas de estos péptidos, destaca su propiedad antagonista del receptor de bradiquinina B₁ como MK-0686 **82** (Figura 1), lo cual representa un recurso potencial en el tratamiento del dolor crónico por osteoartritis, neuropatía diabética y cáncer.²⁹

Por otro lado el eglumegad (**83**) tiene potencial en el tratamiento de desórdenes de ansiedad y adicción a drogas, con la ventaja de que a diferencia de las benzodiazepinas, éste no produce sedación ni dificultad para memorizar.³⁰ Dentro de esta familia se encuentra también el DCG-IV **84**, que posee actividad como agonista selectivo del receptor metabotrópico de glutamato II (mGluR_{2/3}).

En esta familia también destacan los ciclopropanaminoácidos α,α-disustituídos. Algunos de estos compuestos han demostrado ser inhibidores de la enzima 1-aminociclopropan-1-carboxílico oxidasa (ACO), la cual cataliza la descomposición del ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico (ACC) (**74**) a etileno. El etileno es una hormona de las plantas que regula procesos de crecimiento y respuestas de estrés, como la germinación de semillas, elongación celular, envejecimiento y nodulación.³¹

Entre las moléculas que destacan por su alta actividad antitumoral tenemos a la belactosina A (**85**), un producto natural que contiene el núcleo ciclopropano (Figura 1).³² También es remarcable la actividad de la adozelesina (**86**), la cual es un análogo sintético de las duocarmicinas, moléculas que poseen un núcleo de ciclopropilpirroloindol. Los estudios indican que la adozelesina (**86**) induce la alquilación selectiva de la adenina en N(3).³³

Debido a la actividad biológica que los péptidos y aminoácidos ciclopropanados presentan, es importante desarrollar protocolos para la generación de nuevas familias de estos compuestos.

²⁹ (a) S. D. Kuduk, C. N. Di Marco, R. K. Chang, M. R. Wood, K. M. Schirripa, J. J. Kim, R. M. DiPardo, K. L. Murphy, R. W. Ransom, C. M. Harrell, D. R. Reiss, M. A. Holahan, J. Cook, J. F. Hess, N. Sain, M. O. Urban, C. Tang, T. Prueksaritanont, D. J. Pettibone, M. G. Bock. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 272-282. (b) H. Huang, M. R. Player. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5383-5399.

³⁰ (a) E. Dunayevich, J. Erickson, L. Levine, R. Landbloom, D. D. Schoepp, G. D. Tollefson. *Neuropsychopharmacology.* **2008**, *33*, 1603-1610. (b) T. Sato, K. Tanaka, Y. Ohnishi, T. Teramoto, M. Irifune, T. Nishikawa. *Physiol. Behav.* **2004**, *80*, 747-758.

³¹ (a) V. Dourtoglou, E. Koussissi, K. Petritis. *Plant Growth Regul.* **2000**, *30*, 79-86. (b) P. J. Davies. *Plant Hormones and their Role in Plant Growth and Development.* Martinus Nijhoff Publishers. **1987**, Vol. 1, 257.

³² (a) T. Mizukami, A. Asai, Y. Yamashita, R. Katahira, A. Hasegawa, K. Ochiai, S. Akinaga, U.S. Patent 5 663 298, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, 126 (26), 79. (b) A. Asai, A. Hasegawa, K. Ochiai, Y. Yamashita, T. Mizukami. *J. Antibiotics.* **2000**, *53*, 81-83. (c) H. Yamaguchi, A. Asai, T. Mizukami, Y. Yamashita, S. Akinaga, S. -i. Ikeda, Y. Kanda. EP Patent 1 166 781 A1, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, 133 (9), 751.

³³ (a) Y. Fukuda, H. Furuta, F. Shiga, Y. Asahina, S. Terashima. *Heterocycles.* **1997**, *45*, 2303-2308. (b) J. -H. Yoon, C. -S. Lee. *Arch. Pharm. Res.* **1998**, *21*, 385-390. (c) M. Hidalgo, E. Izbicka, C. Cerna, L. Gomez, E. K. Rowinsky, S. D. Weitman, D. D. Von Hoff. *Anti-Cancer Drugs.* **1999**, *10*, 295-302. (d) L. Cameron, A. S. Thompson. *Biochemistry.* **2000**, *39*, 5004-5012. (d) N. Ghosh, H. M. Sheldrake, M. Searcey, K. Pors. *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1494-1524.

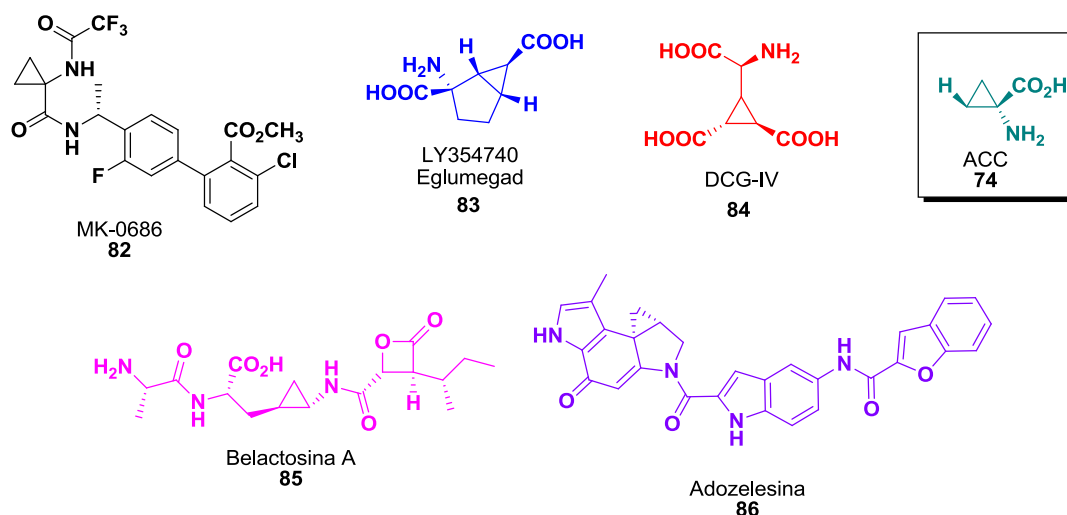


Figura 1. Péptidos y aminoácidos biológicamente activos que contienen el núcleo ciclopropano.

Deshidroalaninas en síntesis orientada a la diversidad

El espacio químico, definido como el espacio poblado por todas las “posibles” moléculas orgánicas que pueden en principio ser preparadas, se estima poblado por más de 10^{60} moléculas pequeñas.³⁴ De ese número tan grande de posibilidades, sólo una fracción pequeña ha sido preparada por el hombre y a una fracción aún más pequeña se le han investigado propiedades en potencia útiles (tal como la actividad biológica). En consecuencia, el diseño de nuevas metodologías que permita acceder a regiones inexploradas del espacio químico es de gran interés para los químicos sintéticos.

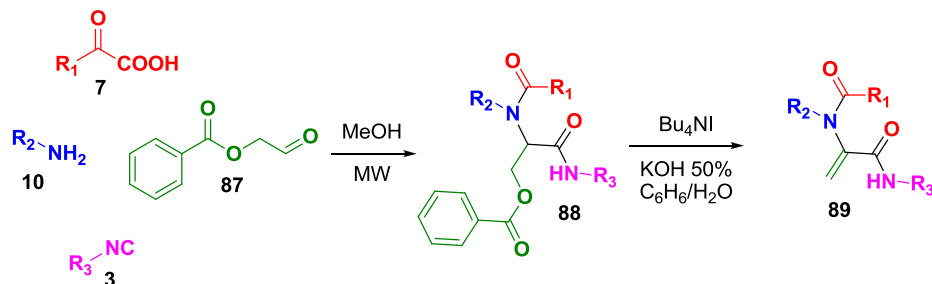
En ese sentido, la síntesis orientada a la diversidad (DOS, del inglés *Diversity Oriented Synthesis*) es un enfoque que busca la exploración de nuevas regiones del espacio químico. Dicha estrategia persigue la síntesis de compuestos con estructuras diversas y complejas que cubran regiones amplias del espacio químico y que posean propiedades desconocidas. Para que la DOS sea eficiente, es prioritario desarrollar métodos sintéticos que permitan la construcción rápida de moléculas con diversidad estructural, siendo las reacciones de multicomponentes un punto de partida excelente.

Es importante hacer notar las amplias posibilidades que la reacción de Ugi tiene para generar bibliotecas de compuestos con potencial actividad farmacológica. Esto por la facilidad con que se pueden modular los sustituyentes en el aducto final al introducir los cuatro vectores iniciales (amina **10**, aldehído **87**, ácido carboxílico **7** e isonitrilo **3**).³⁵

³⁴ C. M. Dobson. *Nature*. **2004**, 32, 824-828.

³⁵ (a) A. Dömling, . Ugi. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210. (b) A. Dömling. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89. (c) G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. A. Orru. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 544-598.

Tomando en cuenta esto, nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para preparar deshidroalaninas altamente funcionalizadas **89**.³⁶ Este protocolo utiliza una reacción de Ugi-4CR utilizando el 2-benzoilacetaldehído (**87**) con el fin de obtener el doble enlace conjugado en un paso posterior. La eliminación del benzoato del aducto de Ugi **88** da lugar a los productos deseados **89** (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis corta de deshidroalaninas.

Dichas deshidroalaninas **89** representan intermediarios valiosos en la síntesis de aminoácidos naturales y sintéticos, así como en la síntesis de moléculas más complejas. Es importante notar su versatilidad reactiva ya que han sido sustratos en adiciones de Michael,³⁷ reacciones de hidrobromación e hidrosililación catalíticas,³⁸ alquilaciones de Friedel-Crafts de indoles,³⁹ reacciones de cicloadición,⁴⁰ adiciones radicalarias,⁴¹ y acoplamientos de Heck.⁴²

En el grupo de Miranda⁴¹ se ha explorado la construcción de sistemas poliheterocíclicos ocupando como materias primas distintas deshidroalaninas preparadas mediante un protocolo Ugi-eliminación (Figura 2). Con una cuidadosa selección de los cuatro componentes en la reacción de Ugi se insertan estratégicamente enlaces dobles y halógenos, para posteriormente llevar a cabo acoplamientos intramoleculares de Heck en cascada que permiten la formación de heterociclos

³⁶ K. R. Pérez-Labrada, E. Florez-López, E. Paz-Morales, D. Rivera, L. D. Miranda. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1635-1638.

³⁷ (a) B. N. Naidu, M. E. Sorenson, T.P. Connolly, Y. Ueda. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10098-10102. (b) P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, G. Pereira, E. M. S. Castanheira, C. G. Frost. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *3*, 550-556.

³⁸ F. Bartocchini, S. Bartolucci, S. Lucarini, G. Piersanti. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *15*, 3352-3360.

³⁹ (a) E. Angelini, C. Balsamini, F. Bartocchini, S. Lucarini, G. Piersanti. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5654-5657. (b) S. Lucarini, F. Bartocchini, F. Battistoni, G. Diamantini, G. Piersanti, M. Righi, G. Spadoni. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3844-3847. (c) M. Righi, F. Bartocchini, S. Lucarini, G. Piersanti. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 7923-7928. (d) S. Bartolucci, F. Bartocchini, M. Righi, G. Piersanti. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 600-603. (e) S. Lucarini, M. Mari, G. Piersanti, G. Spadoni. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19135-19143. (f) M. Mari, F. Bartocchini, G. Piersanti, G. Spadoni. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1991-1998. (g) M. Mari, S. Lucarini, F. Bartocchini, G. Piersanti, G. Spadoni. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1991-1998. (h) R. De Marco, L. Cavina, A. Greco, L. Gentilucci. *Amino Acids.* **2014**, *46*, 2823-2839.

⁴⁰ (a) O. A. Attanasi, G. Favi, G. Giorgi, F. Mantellini, G. Moscatelli, G. Piersanti. *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 803-811. (b) Z. Wang, S. Luo, S. Zhang, W. -L. Yang, Y. -Z. Liu, H. Li, X. Luo, W. -P. Deng. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6739-6745.

⁴¹ (a) A. L. J. Beckwith, C. L. L. Chai. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, *16*, 1087-1088. (b) H. Kessler, V. Wittmann, M. Köck, M. Kottenhahn. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1992**, *31*, 902-904. (c) H. J. Sipe, P. Buc-Calderon, M. Roberfroid, R. P. Mason. *Chem. Biol. Interact.* **1993**, *86*, 93-102. (d) A. -M. Yim, Y. Vidal, P. Viallefont, J. Martinez. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2002**, *13*, 503-510.

⁴² (a) M. C. García-González, E. Hernández-Vázquez, R. E. Gordillo-Cruz, L. D. Miranda. *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 11669-11672. (b) L. D. Miranda, E. Hernández-Vázquez. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10611-10623.

diversos, tales como benzopirrolizidinonas **90** y **95**, benzoindolizidonas **91** y **92**, y también pirazinoisoquinolindionas **93** y **94**. Estos reportes han demostrado que el protocolo Ugi-eliminación-Heck permite obtener compuestos complejos en sólo tres pasos de reacción, y es notable que algunos de dichos compuestos como las benzopirrolizidinonas **95**, presentan actividad biológica como antioxidantes en pruebas *in vitro*.

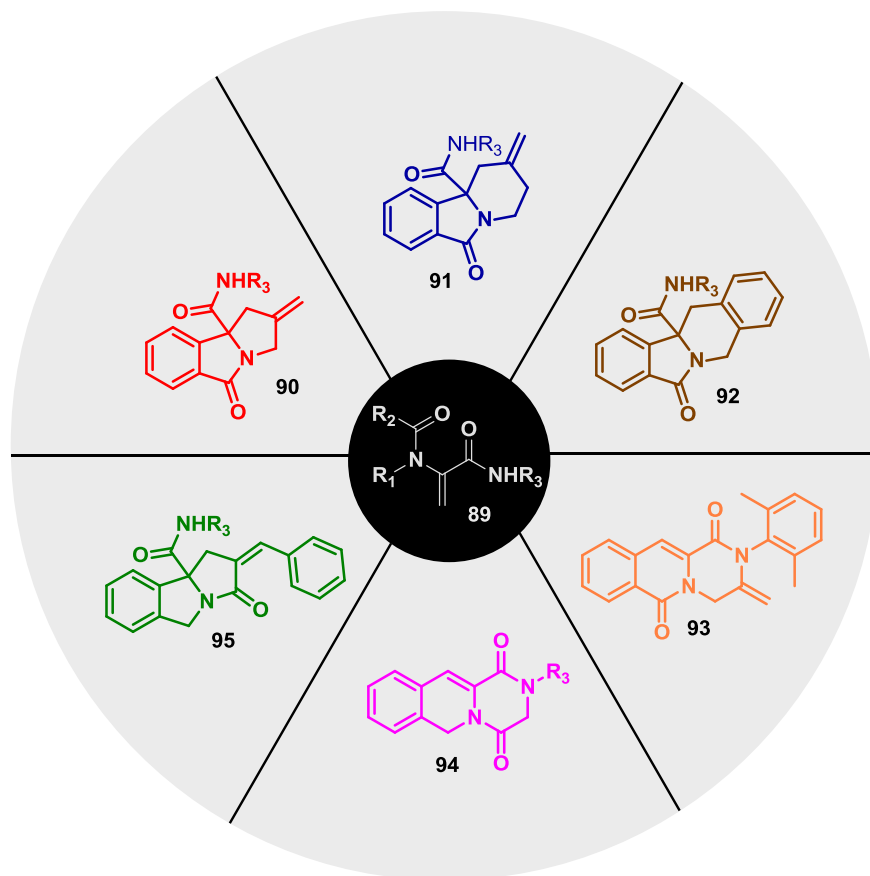


Figura 2. Síntesis orientada a la diversidad de poliheterociclos a partir de deshidroalaninas.

Planteamiento del problema

Es resaltable la variedad de actividades biológicas que péptidos y aminoácidos ciclopropanados presentan. Entre las propiedades que se pueden mencionar destacan como anticancerígenos, edulcorantes, ansiolíticos y candidatos en el tratamiento de dolor crónico. Es por eso que los esfuerzos de un notable número de químicos sintéticos se han concentrado en la síntesis de nuevas moléculas de este tipo, así como en la generación de metodologías sintéticas más eficientes.

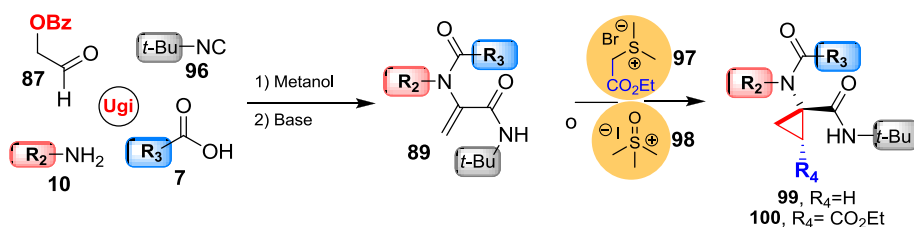
Sin embargo, la mayoría de las metodologías diseñadas para prepararlos son de limitada utilidad, dado que ocupan diazocompuestos, los cuales son compuestos tóxicos y potencialmente

explosivos.⁴³ En otros casos, el número de pasos involucrados es relativamente grande para la complejidad estructural generada.

La posibilidad de modular fácilmente los sustituyentes en la molécula final, al introducir los cuatro vectores iniciales (amina, aldehído, ácido carboxílico e isonitrilo), es la gran ventaja de la reacción de Ugi.

En este sentido, la utilización de deshidroalaninas **89** preparadas a partir de una reacción de Ugi permitiría la formación de pequeños péptidos con gran diversidad en sustituyentes y amplias posibilidades de post-condensación, en pocos pasos de reacción. Dado el carácter de aceptor de Michael que la doble ligadura posee, puede usarse la reacción de Corey-Chaykovsky como una vía de ciclopropanación eficiente. Adicionalmente, pueden prepararse diversos iluros de sulfonio de tal manera que el anillo de tres miembros esté densamente funcionalizado.

A la fecha no existían reportes de ciclopropanaciones usando deshidroalaninas **89** derivadas de aductos de Ugi **88**, he ahí la importancia de desarrollar una metodología sencilla que en solo tres pasos permita acceder a ciclopropanos altamente funcionalizados en el marco de la síntesis orientada a la diversidad y química farmacéutica (Esquema 18).



Esquema 18. Ruta propuesta para la síntesis de ciclopropanos.

Objetivos

Objetivo general

- Desarrollar una metodología eficiente para la ciclopropanación de deshidroalaninas derivadas de aductos de Ugi.

Objetivos particulares

- Preparar deshidroalaninas con variedad estructural, a partir de una reacción de Ugi y posterior eliminación.

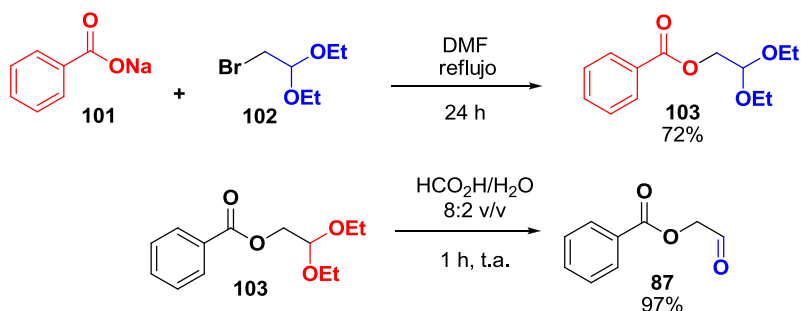
⁴³ M. P. Doyle, M. McKervey, T. Ye. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, Inc. **1998**.

- Llevar a cabo la ciclopropanación de deshidroalaninas mediante una reacción de Corey-Chaykovsky, usando el iluro derivado del yoduro de trimetilsulfoxonio y el iluro derivado del bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)-dimetilsulfonio.
- Evaluar la citotoxicidad de los dipéptidos ciclopropanados en líneas celulares cancerosas y líneas sanas.

Discusión de resultados

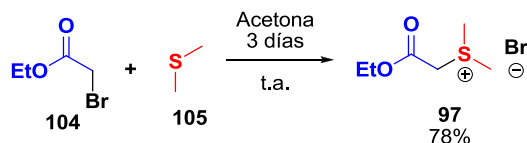
Síntesis de materias primas

Para preparar las deshidroalaninas mediante la reacción de Ugi se precisa del benzoato de 2-oxoetilo (**87**). Dicho aldehído puede prepararse fácilmente utilizando el procedimiento de dos pasos reportado en la literatura (Esquema 19).⁴⁴ Primero se realizó la reacción de sustitución nucleofílica entre el benzoato de sodio (**101**) y el α -bromodietilacetal (**102**). Posteriormente, se llevó a cabo la hidrólisis ácida del acetal **103** que condujo al benzoato de 2-oxoetilo (**87**) en excelente rendimiento.



Esquema 19. Síntesis de benzoato de 2-oxoetilo **87**.

Para sintetizar el bromuro de sulfonio **97** a utilizar durante el paso de ciclopropanación, se llevó a cabo la reacción entre el α -bromoacetato de etilo (**104**) y sulfuro de dimetilo (**105**) (Esquema 20).



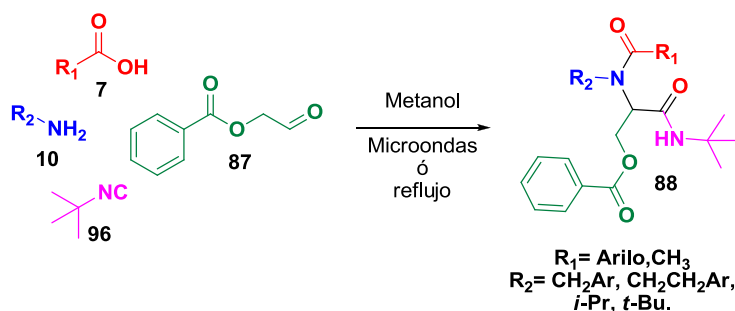
Esquema 20. Síntesis del bromuro de sulfonio **97**.

Síntesis de aductos de Ugi

Una vez preparadas las materias primas, se llevó a cabo la síntesis de una serie de aductos de Ugi utilizando el aldehído **87** y *tert*-butil-isonitrilo (**96**) en todos los casos y variando los sustituyentes de la amina **10** y el ácido carboxílico **7** (Esquema 21). La mayoría de las aminas **10** utilizadas fueron

⁴⁴ J. Du, K. A. Watanabe. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1925-1930.

bencilaminas, sin embargo también se utilizaron fenetilaminas y un par de aminas alifáticas. En el componente del ácido carboxílico **7** se utilizaron ácidos benzoicos halogenados y metoxilados, además de ácido acético. Se introdujo el aldehído **87** por poseer el grupo benzoato, componente necesario para obtener el doble enlace de la deshidroalanina mediante un paso de eliminación. La accesibilidad del *tert*-butil isonitrilo (**96**) nos hizo utilizarlo en todas las reacciones, aunque también se cuenta con un ejemplo ocupando ciclohexil-isonitrilo.



Esquema 21. Preparación de aductos de Ugi **93**.

Algunas de las moléculas se prepararon utilizando irradiación de microondas en un vial sellado con agitación, utilizando metanol como disolvente y a una temperatura de 50 °C a 100 °C (Tabla 1, experimentos 1 al 6). Alternativamente, se usó calentamiento a reflujo convencional en la preparación de algunos aductos de Ugi (experimentos 7 a 19), con la única diferencia que el tiempo de reacción fue más largo. En general se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos, tanto con irradiación de microondas como con calentamiento a reflujo. En la Tabla 1 se muestran las condiciones exactas y los rendimientos de cada una de las reacciones llevadas a cabo.

Tabla 1. Resultados en la preparación de aductos de Ugi.

Experimento	Aducto de Ugi	Amina 10	Ácido carboxílico 7	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento 88 (%) ^a
1	88a	4-metoxibencilamina	Ácido benzoico	3	50, MW	83
2	88b	4-metoxibencilamina	Ácido 2-iodobenzoico	3	50, MW	74
3	88c	4-metoxibencilamina	Ácido acético	3	50, MW	56
4	88d	Bencilamina	Ácido benzoico	3	100, MW	32
5	88e	Bencilamina	Ácido 2-iodobenzoico	3	100, MW	49
6	88f	2-metoxibencilamina	Ácido benzoico	3	100, MW	63
7	88g	2-metoxibencilamina	Ácido 2-iodobenzoico	12	Reflujo	69
8	88h	S-(-)- α -metilbencilamina	Ácido benzoico	12	Reflujo	41 d.r. 1.7:1
9	88i	Fenetilamina	Ácido benzoico	12	Reflujo	35
10	88j	Fenetilamina	Ácido 2-iodobenzoico	12	Reflujo	69
11	88k	Fenetilamina	Ácido 4-metoxibenzoico	12	Reflujo	47
12	88l	4-metoxifenetilamina	Ácido benzoico	12	Reflujo	84

13	88m	4-metoxifenetilamina	Ácido 2-iodobenzoico	12	Reflujo	68
14	88n	4-metoxifenetilamina	Ácido 4-metoxibenzoico	12	Reflujo	32
15	88o	2-bromofenetilamina	Ácido benzoico	12	Reflujo	56
16	88p	2-bromofenetilamina	Ácido 2-iodobenzoico	12	Reflujo	44
17	88q	2-bromobencilamina	Ácido acético	12	Reflujo	39
18	88s	Isopropilamina	Ácido benzoico	12	Reflujo	72
19	88t	<i>Tert</i> -butilamina	Ácido benzoico	12	Reflujo	38

^aRendimiento después de purificación en columna cromatográfica.

En el caso del aducto de Ugi **88h** (Tabla 1, experimento 8), se obtuvo como una mezcla de diasterómeros con un ligero enriquecimiento de uno de ellos, probablemente por la influencia cercana de los sustituyentes arilo y metilo del carbono quiral hacia el nuevo carbono asimétrico formado. Con este procedimiento se preparó una colección de 19 aductos de Ugi con variedad estructural (Figura 3). El aducto de Ugi **88r** se preparó conforme al procedimiento ya reportado.^{41a}

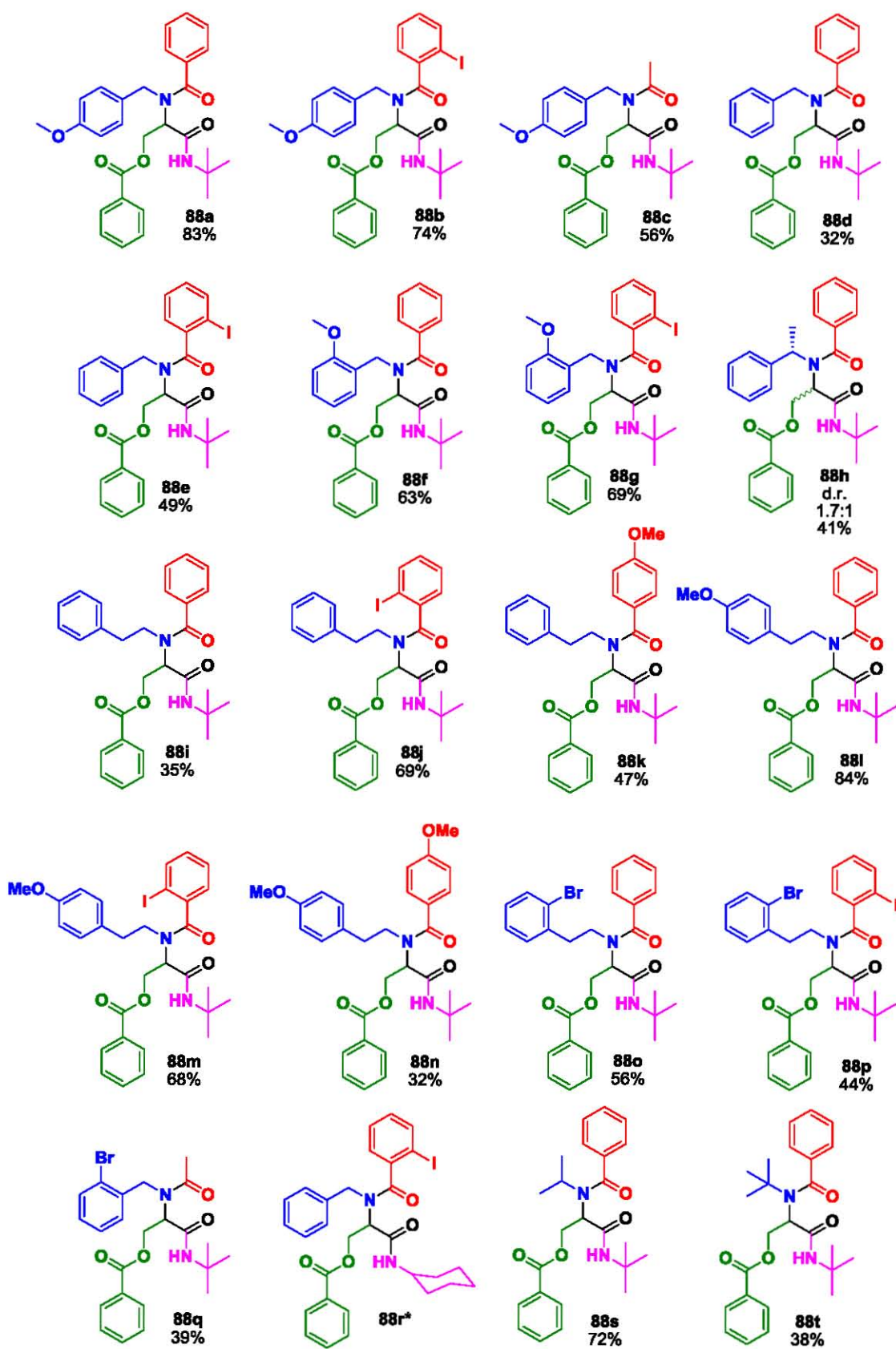
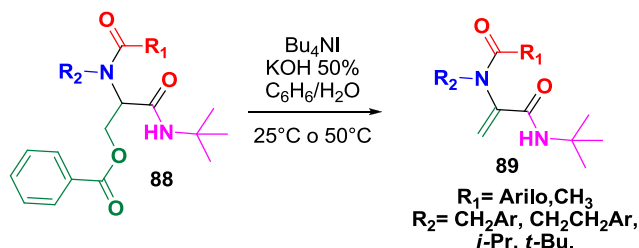


Figura 3. Aductos de Ugi preparados.

Síntesis de deshidroalaninas

Teniendo a la mano los aductos de Ugi **88a-88t**, se procedió a llevar a cabo la eliminación del grupo benzoato en condiciones básicas empleando un catalizador de transferencia de fase como es el yoduro de tetrabutilamonio (Esquema 22).



Esquema 22. Preparación de deshidroalaninas **89**.

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente; sin embargo en algunos casos la reacción procedió muy lentamente, por lo que fue necesario el calentamiento a 50 °C para acelerar en gran medida la transformación (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados en la síntesis de deshidroalaninas.

Experimento	Deshidroalanina	Aducto de Ugi de partida	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento 89 (%) ^a
1	89a	88a	3.5	25	73
2	89b	88b	4	25	60
3	89c	88c	1.5	50	71
4	89d	88d	24	25	81
5	89e	88e	21	50	65
6	89f	88f	55	50	23
7	89g	88g	5.5	50	43
8	89h	88h	2.5	50	11
9	89i	88i	4	50	67
10	89j	88j	7	50	87
11	89k	88k	5	50	67
12	89l	88l	3.5	50	74
13	89m	88m	3.5	50	80
14	89n	88n	5	50	53
15	89o	88o	5	50	78
16	89p	88p	5.5	50	84
17	89q	88q	5	50	68
18	89s	88s	25	25	35
19	89t	88t	3	25	0 (descomp.)

^aRendimiento después de purificación en columna cromatográfica.

Es interesante mencionar que cuando los sustituyentes en el vector de la amina son voluminosos (**89f**, **89g**, **89h**, **89s**) el rendimiento es más bajo, probablemente porque el acceso al protón que permite la eliminación es más difícil dado el factor estérico. En el caso de la deshidroalanina **89h** (Tabla 2, experimento 8), se conservó el centro asimétrico del vector de la amina y se eliminó el otro centro quiral, ya que la materia prima **88h** era una mezcla de diastereómeros.

No fue posible obtener la deshidroalanina **89t** (experimento 19) puesto que en las condiciones de reacción sólo se observó la descomposición de la materia prima **88t**. En este caso, el vector de la amina es el grupo *tert*-butilo. En general, se puede concluir que cuando el vector de la amina es muy voluminoso los rendimientos obtenidos de la deshidroalanina son bajos o la materia prima se descompone.

Los rendimientos fueron buenos con tiempos de eliminación muy variables. La deshidroalanina **89r** se preparó conforme al procedimiento ya reportado.^{41a} Con esta metodología se preparó una colección de 18 deshidroalaninas con variedad estructural (Figura 4).

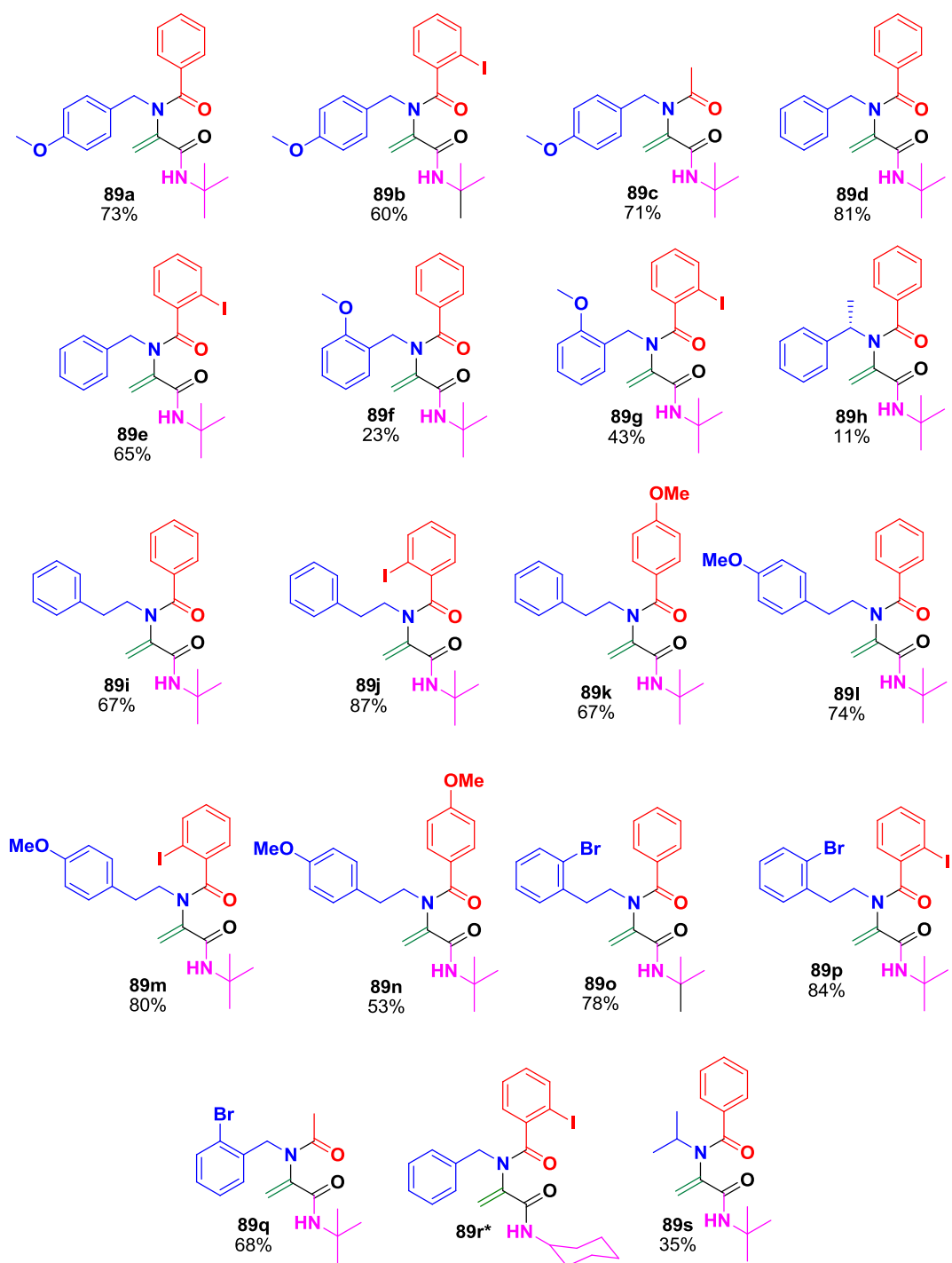


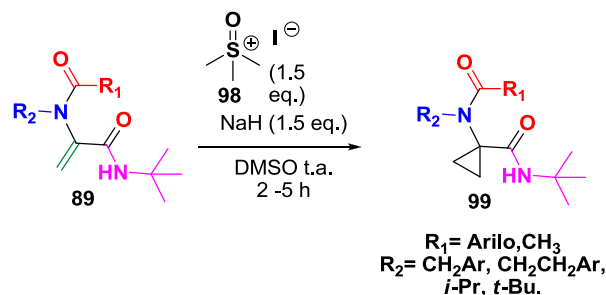
Figura 4. Deshidroalaninas preparadas.

Síntesis de ciclopropanos

Una vez preparadas las deshidroalaninas, se llevó a cabo la reacción de Corey-Chaykovsky bajo condiciones modificadas con la finalidad de obtener los ciclopropanos **99**.⁴⁵ Se utilizó hidruro de

⁴⁵ J. A. Ciaccio C. E. Aman. *Synth Commun.* **2006**, 36, 1333-1341.

sodio como base con yoduro de trimetilsufoxonio **98** como precursor del iluro en dimetilsulfóxido como disolvente (Esquema 23). Se precisó de un exceso de la base y del precursor del iluro para conseguir que se consumieran totalmente las deshidroalaninas **89**.



Esquema 23. Preparación de ciclopropanos **99**.

Afortunadamente, todas las deshidroalaninas **89** proporcionaron el producto deseado con rendimientos de moderados a buenos. Las condiciones suaves de reacción y tiempos de reacción relativamente cortos demuestran la eficiencia de esta transformación (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados en las síntesis de ciclopropanos **99**.

Experimento	Ciclopropano	Deshidroalanina de partida	Tiempo (h)	Rendimiento 99 (%) ^a
1	99a	89a	2	73
2	99b	89b	2	66
3	99c	89c	2	59
4	99d	89d	5	24
5	99e	89e	2	37
6	99f	89f	2	75
7	99g	89g	3,5	63
8	99h	89h	2	18
9	99i	89i	2	82
10	99j	89j	2	82
11	99k	89k	2	88
12	99l	89l	2	38
13	99m	89m	3	54
14	99n	89n	2,5	66
15	99o	89o	4	78
16	99p	89p	5	89
17	99q	89q	5	82
18	99r	89r	2	59
19	99s	89s	5	14

^aRendimiento después de purificación en columna cromatográfica.

Los rendimientos más bajos se obtuvieron en los ejemplos **99h** y **99s** (Tabla 3, experimentos 8 y 19), donde se emplearon aminas secundarias durante la reacción de Ugi. En este paso, la conversión también muestra la influencia de factores estéricos (*vide supra*). Con este procedimiento se preparó una colección de 19 ciclopropanos con variedad estructural (Figura 5). La preparación del ciclopropano **99r** (Tabla 3, experimento 18) demostró que se pueden usar deshidroalaninas derivadas de isonitrilos distintos a *tert*-butil isonitrilo (**96**) con nuestra metodología.

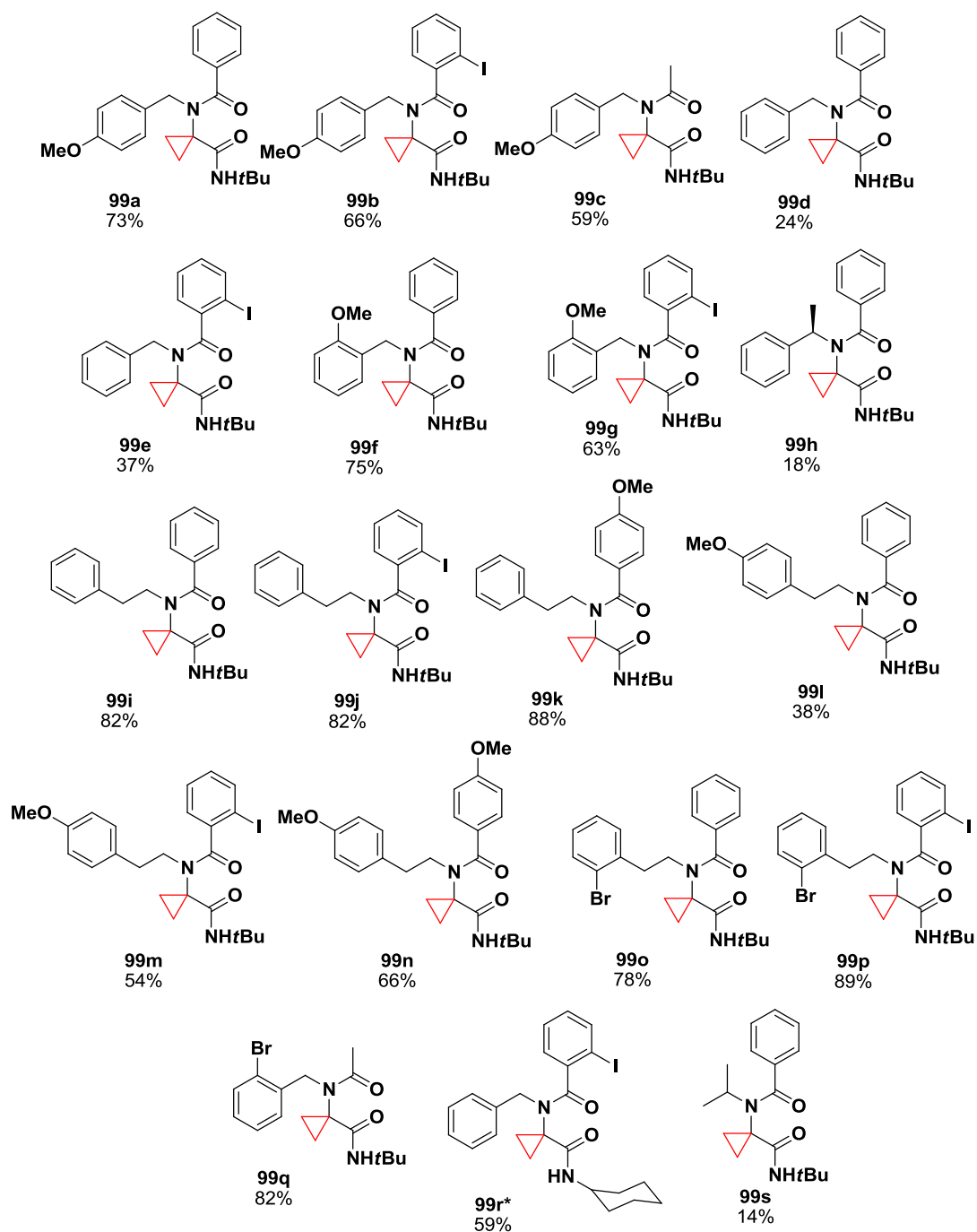
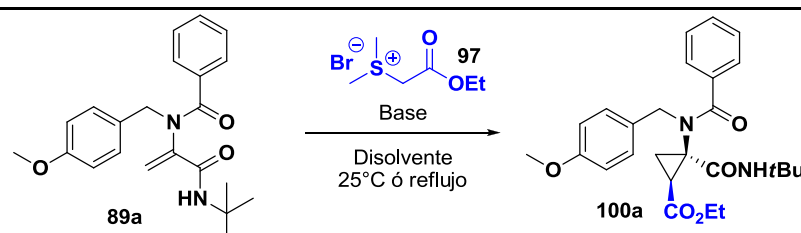


Figura 5. Ciclopropanos **99** sintetizados.

Una vez preparados con éxito los ciclopropanos **99**, decidimos extender la metodología con el iluro sustituido derivado del bromuro de sulfonio **97**. Dicho bromuro de sulfonio permitiría obtener ciclopropanos sustituidos con un grupo carboxietilo en el anillo de tres miembros. Para establecer las condiciones de reacción se ensayaron diferentes bases y disolventes con la deshidroalanina **89a**, tanto a temperatura ambiente como con calentamiento (Tabla 4).

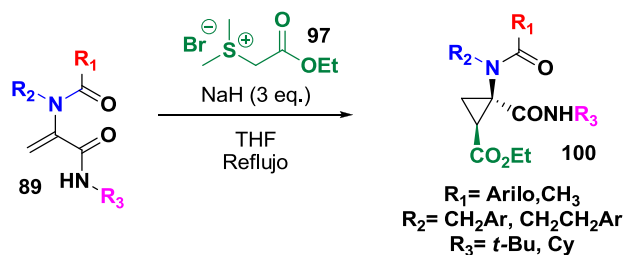
Tabla 4. Ensayo de optimización para obtener **100a**.



Experimento	Disolvente	Base (eq.)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 100a (%) ^a
1	DMF	NaH (3)	25	24	N.R.
2	DMF	<i>t</i> BuOK (3)	25	48	N.R.
3	1,2-DCE	DBU (2)	Reflujo	24	3
4	CHCl ₃	DBU (1.5)	25	144	17
5	THF/CHCl ₃ 1:1	NaH (2)	25	24	30
6	THF	<i>t</i> BuOK (3)	Reflujo	8	9
7	THF	NaH (3)	25	24	51
8	THF	NaH (3)	Reflujo	14	56

^aRendimiento después de purificación en columna cromatográfica.

Cuando se utilizó DMF como disolvente, no se observó conversión de la deshidroalanina (Tabla 4, experimentos 1 y 2). Con disolventes como 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) y cloroformo se obtuvieron bajos rendimientos (experimentos 3 y 4), con un ligero aumento en el rendimiento cuando se usó la mezcla THF/CHCl₃ (experimento 5). Cuando se utilizó THF como disolvente, e hidruro de sodio como base, se observaron los mejores rendimientos (experimentos 7 y 8). Cabe señalar que en el mismo disolvente, el *tert*-butóxido de potasio mostró un rendimiento pobre (experimento 6). El calentamiento a reflujo aceleró la reacción notablemente (experimento 8), por lo que se empleó en los ejemplos posteriores. Fue necesario un exceso de base y bromuro de sulfonio para acelerar y completar la reacción. Posteriormente, se llevó a cabo la ciclopropanación de algunas deshidroalaninas mediante el procedimiento optimizado (Esquema 24).



Esquema 24. Preparación de ciclopropanos **100**.

Los resultados en la síntesis de los ciclopropanos tipo **100** se resumen en la Tabla 5. Los rendimientos obtenidos van de moderados a buenos; sin embargo, en varios casos los sustratos se descompusieron o no fueron reactivos.

Tabla 5. Resultados en la síntesis de ciclopropanos **110**.

Experimento	Ciclopropano	Deshidroalanina de partida	Tiempo (h)	Rendimiento 100 (%) ^a
1	100a	89a	14	56
2	100b	89b	8	84
3	100c	89c	48	Descomp.
4	100d	89d	6	41
5	100e	89e	24	56
6	100f	89f	48	N.R.
7	100g	89g	48	N.R.
8	100h	89h	48	N.R.
9	100i	89i	24	16
10	100m	89m	20	46
11	100q	89q	48	Descomp.
12	100r	89r	24	57

^aRendimiento después de purificación en columna cromatográfica.

Las deshidroalaninas derivadas de bencilaminas y ácidos benzoicos **89a**, **89b**, **89d** y **89e** reaccionaron bajo estas condiciones generando los productos de ciclopropanación. Algunas deshidroalaninas derivadas de fenetilaminas también funcionaron con esta transformación (ciclopropanos **100i** y **100m**). La preparación del ciclopropano **100r** (Tabla 5, experimento 12) demostró nuevamente que pueden usarse deshidroalaninas derivadas de isonitrilos distintos al *tert*-butil isonitrilo. En varios casos no se observó reacción, aún después de prolongar el calentamiento a reflujo por 48 horas y solamente se recuperó la materia prima (experimentos 6, 7 y 8). La falta de reactividad en estos casos pudiera estar relacionada con la sustitución de la bencilamina, que al poseer sustituyentes cercanos al doble enlace (tales como grupos metoxilo o metilo) dificultan el acercamiento del iluro de azufre.

En el caso de las deshidroalaninas derivadas de ácido acético (**89c** y **89q**) tampoco pudo detectarse el ciclopropano deseado, y solo se observó la descomposición de productos que no pudieron caracterizarse (Tabla 5, experimentos 3 y 11). Las moléculas **89c** y **89q** presentan un grupo acetilo enolizable en las condiciones básicas utilizadas, lo cual podría conducir a reacciones alternas que impidan obtener el producto de ciclopropanación respectivo. En resumen, se obtuvieron 7 ciclopropanos con el sustituyente carboxietilo en el anillo de tres miembros (Figura 6).

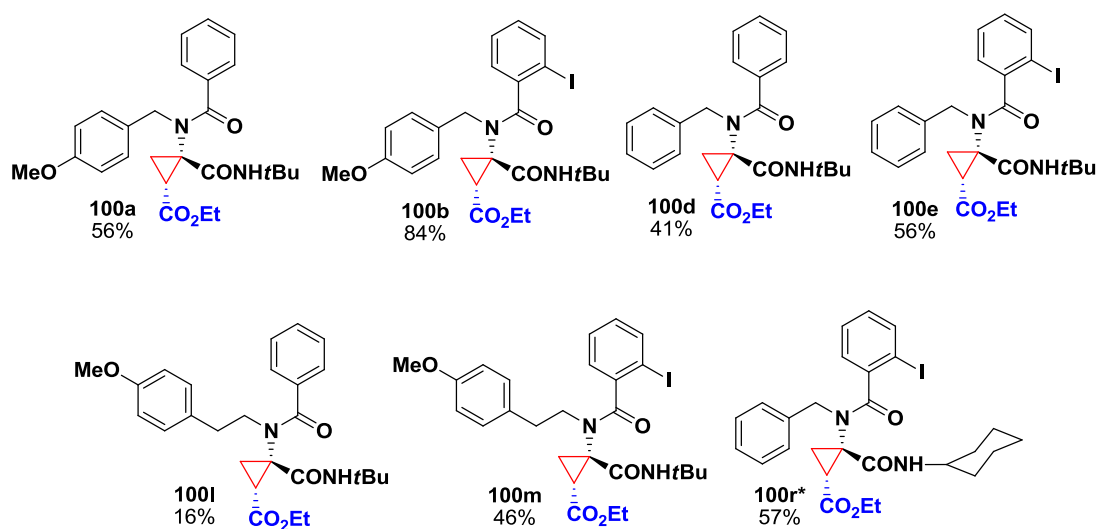


Figura 6. Ciclopropanos preparados **100**.

Es remarcable que la diastereoselectividad en esta transformación fue completa hacia el diastéromero *cis* (con la porción benzamídica como referencia),⁴⁶ lo cual fue confirmado por los espectros de RMN, además de que se obtuvieron las estructuras de rayos X de los compuestos **100a**, **100d**, **100e** y **100m** (Figura 7).

⁴⁶ L. C. Cross, W. Klyne. Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry: Section E: Stereochemistry (Recommendations 1974). *Pure & Appl Chem.* **1976**, *45*, 11-30.

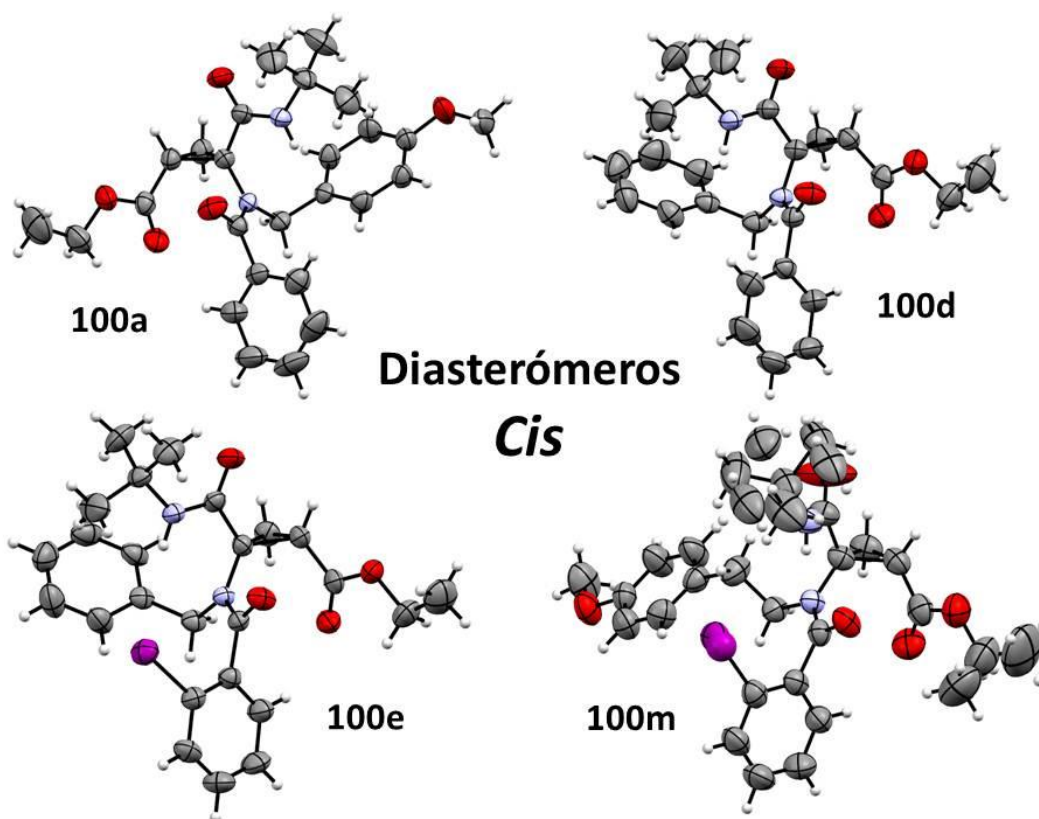
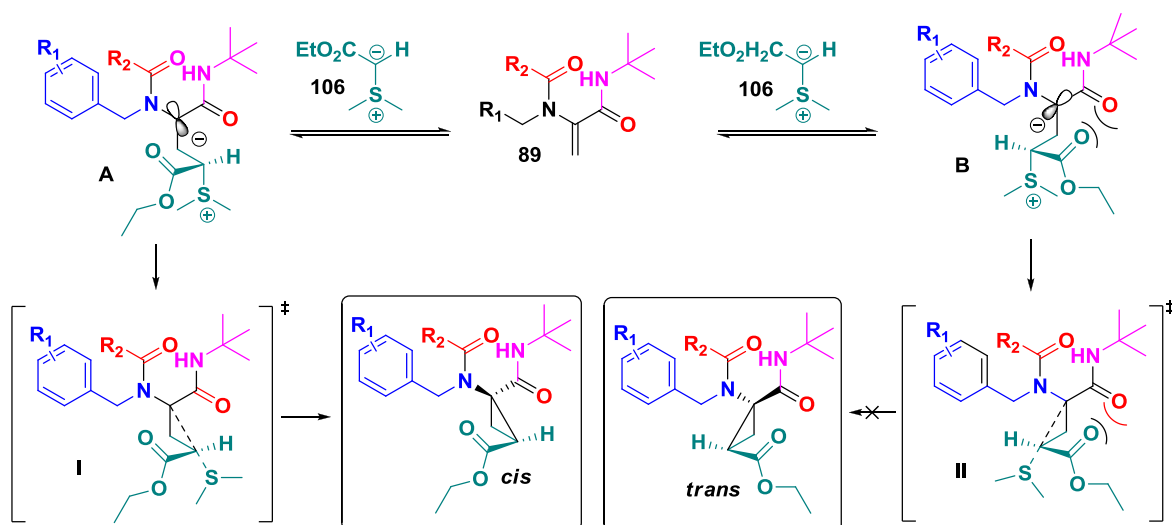


Figura 7. Estructuras de rayos X de los ciclopropanos **100a**, **100d**, **100e** y **100m**.

La diastereoselectividad puede racionalizarse de manera general si se propone que el iluro de sulfonio **106** puede aproximarse de dos formas a la deshidroalanina **89**, generando los intermediarios **A** y **B** (Esquema 25). Después de la adición de Michael, el intermediario **A** produciría el estado de transición **I**, en el cual el cierre del anillo se lleva a cabo fácilmente, generando el ciclopropano *cis*. Por otra parte, el cierre del anillo en el intermediario **B** genera el estado de transición **II**, donde el éster y la amida quedarían del mismo lado, lo cual generaría una interacción energéticamente desfavorable dipolo-dipolo que impide el cierre del anillo, por lo cual el ciclopropano *trans* no se forma.



Esquema 25. Racionalización de la diastereoselectividad en la reacción de ciclopropanación.

Pruebas de citotoxicidad a los ciclopropanos

Adicionalmente, se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad a varios de los ciclopropanos de la serie **99** y **100** (Tabla 6). Los ciclopropanos **99m**, **99p**, **100m** y **100r** mostraron buena actividad contra la línea celular de cáncer prostático PC-3; sin embargo, los compuestos **99m**, **99p** y **100m** también mostraron una citotoxicidad marcada en la línea celular sana de polimorfonucleares de sangre periférica de rata Wistar. El ciclopropano **100r** mostró ser selectivo hacia la línea celular PC-3 con una baja citotoxicidad hacia PMN.

Tabla 6. Ensayos de citotoxicidad (% de inhibición).

Ciclopropano	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	PMN
99a	5.86	13.32	4.69	N.C.	N.C.	19.65	57.2
99c	N.C.	7.09	N.C.	29.23	7.04	13.31	59.91
99e	N.C.	4.91	13.53	6.30	0.31	37.13	59.41
99i	N.C.	21.83	N.C.	21.49	5.46	11.18	62.71
99j	N.C.	21.76	N.C.	15.10	3.66	36.96	58.01
99k	N.C.	9.60	N.C.	21.08	1.2	24.39	38.81
99l	N.C.	14.21	N.C.	11.81	2.37	0.17	54.09
99m	18.1	45.7	50.2	19.7	17.2	9.66	60.85
99n	15.4	13.4	23.8	12.1	15.4	1.61	N.C.
99o	4.84	17.24	27.82	N.C.	5.91	20.45	46.04
99p	7.53	45.01	N.C.	19.62	13.07	37.75	46.54
99q	N.C.	0.17	N.C.	12.63	N.C.	9.40	47.49
100a	N.C.	23.34	N.C.	22.25	N.C.	11.09	39.23
100b	N.C.	28.11	3.99	5.82	3.89	29.61	50.46
100e	N.C.	4.63	N.C.	8.14	N.C.	13.41	18
100l	N.C.	16.48	N.C.	32.11	N.C.	26.54	59.93
100m	4.68	54.75	N.C.	38.56	22.47	31.71	58.88
100r	4.08	55.99	9.77	27.46	9.13	25.41	19.06

U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. N.C.=No Citotóxica. (10 μ M en DMSO). PMN= Polimorfonucleares de sangre periférica de rata Wistar (20 μ M en DMSO).

Se obtuvieron también las IC₅₀ de los ciclopropanos **99m**, **99p**, **100m** y **100r** usando como fármaco de comparación el etopósido en línea celular PC-3.⁴⁷ Los ciclopropanos mostraron un valor de IC₅₀ similar entre ellos y una mejor actividad en comparación al etopósido (Tabla 7). Los ciclopropanos mostraron también una actividad menor en comparación al cisplatino⁴⁸ y una actividad mucho menor en comparación a doxorrubicina, un fármaco que se ha probado en el tratamiento del cáncer prostático.⁴⁹

Tabla 7. IC₅₀ en línea de cáncer prostático de los ciclopropanos más activos.

Experimento	Ciclopropano	IC ₅₀ en PC-3 (μM en DMSO)
1	99m	12.63±0.6
2	99p	13.21±1.1
3	100m	13.92±1.2
4	100r	13.25±0.3
5	Doxorrubicina	0.43±0.05
6	Cisplatino	9.3±0.4
7	Etopósido	31.0±3.1

La molécula que mejor perfil presentó fue **100r** (Tabla 7, experimento 4) lo cual es notable ya que es el único derivado del ciclohexil isonitrilo de la serie de moléculas sintetizadas, por lo que es conveniente un estudio más detallado sobre el potencial de este compuesto o de análogos del mismo.

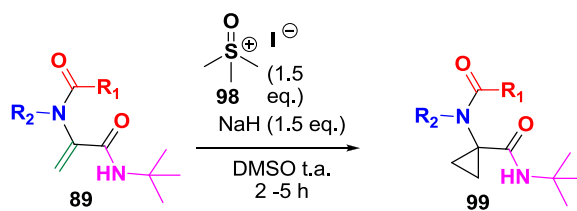
Conclusiones

- Se desarrolló una metodología para la síntesis de ciclopropanos altamente funcionalizados utilizando una secuencia de reacciones Ugi/Eliminación/Corey-Chaykovsky. Se sintetizó un total de 26 ciclopropanos nuevos.
- La síntesis de las deshidroalaninas **89** se llevó a cabo fácilmente en dos pasos de reacción. Se prepararon varias deshidroalaninas nuevas y se exploró su reactividad frente a iluros de azufre en el marco de la síntesis orientada a la diversidad.
- Se demostró que las deshidroalaninas sintetizadas pueden reaccionar como aceptores de Michael eficientes al reaccionar con iluros de azufre.
- La metodología para preparar ciclopropanos utilizando el yoduro de trimetilsufoxonio **98** es poco sensible a factores estéricos y funcionó con todas las deshidroalaninas con rendimientos buenos.

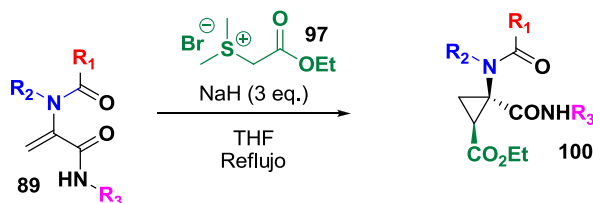
⁴⁷ X. Wang, V. Tryndyak, E. O. Apostolov, X. Yin, S. V. Shah I. P. Pogribny, A. G. Basnakian. *Cancer Letters*. **2008**, 270, 132-143.

⁴⁸ T. Nomura, H. Mimata. *Cancer Drug Resistance Perspectives, Molecular mechanisms of cisplatin resistance in prostate cancer cells*. **2007**, Nova Science Publishers, New York, Vol. 121, 95–105.

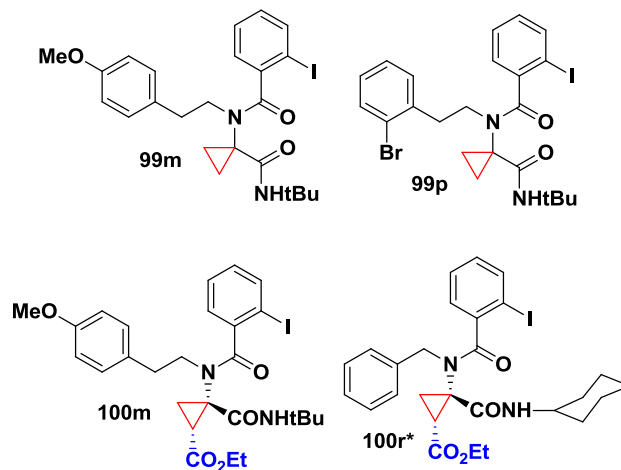
⁴⁹ a) K. A. Harris, E. Harney, E. J. Small. *Clin. Prostate Cancer*. **2002**, 1, 37-41. b) E. Tsakalozou, A. M. Eckman, Y. Bae. *Biochem. Res. Int.* **2012**, Article ID 832059.



- La metodología para preparar ciclopropanos utilizando bromuro de sulfonio **97** es diastereoespecífica hacia los productos *cis* **100** y se obtienen rendimientos moderados a buenos. Esta metodología permitió obtener los ciclopropanos solamente en algunos casos.



- Los ciclopropanos preparados **99m**, **99p**, **100m** y **100r** mostraron una interesante actividad citotóxica en la línea celular de cáncer prostático; sin embargo, solamente el compuesto **100r** merece una investigación más exhaustiva a futuro.



Metodología experimental

General. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma-Aldrich y Fluka. El THF se destiló de sodio/benzofenona antes de utilizarse. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher y no están corregidos. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Argón seco a menos que se especifique lo contrario. El progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de sílica GF obtenidas de Merck. Las placas se visualizaron usando una lámpara UV de onda corta (254 nm) y/o con un revelador de vainillina. La irradiación con microondas se llevó a cabo en un equipo Biotage Initiator⁺. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron en los equipos Jeol Eclipse-300 MHz, Bruker Avance III-400 MHz y Varian Unity Inova-500 MHz utilizando CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) usando tetrametilsilano como referencia ($\delta = 0.0$ para ¹H) o por la señal del CDCl₃. Las constantes de acoplamiento se reportan en hercios (Hz). Los espectros de IR se obtuvieron con un equipo Bruker Tensor 27 FT-IR. La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer modelo 343 equipado con lámpara de sodio. Los espectros de masas de baja y alta resolución con la técnica FAB⁺ se obtuvieron en un espectrómetro Jeol JMS-700, los espectros de masas de baja y alta resolución con la técnica DART⁺ se obtuvieron en un espectrómetro Jeol JMS-T100LC. Los estudios de difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro Bruker AXS con un detector de área, y los parámetros de radiación Mo K α y $\lambda=0.71078$ Å. La elucidación y el refinamiento de los datos estuvieron a cargo del técnico Simón Hernández. Todos los datos cristalográficos se mandaron como archivos CIF al *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) con los números de registro 1513702, 1513703, 1513704 y 1513705. Los archivos CIF fueron procesados en el programa Mercury del CCDC. Las pruebas de citotoxicidad se llevaron a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM por Teresa Ramírez Apan.

Procedimiento para la síntesis del benzoato de 2-oxoetilo (87). A una solución con agitación de 2-bromo-1,1-dietoxietano (**102**) (20 mmol, 3 mL) en DMF seco (30 mL), se le agregó el benzoato de sodio (**101**) (22 mmol, 3.17 g) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción bajo calentamiento a reflujo por 24 h. Se dejó enfriar la solución café resultante y se adicionaron cuidadosamente 40 mL de agua destilada. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con AcOEt (30 mL c/u) y las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a presión reducida el AcOEt. Posteriormente, se añadieron 10 mL de tolueno al crudo de reacción y se evaporó a presión reducida la solución, un total de cinco veces. Se purificó el producto por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano/acetato de etilo (9:1). Se obtuvo un aceite incoloro (3.43 g, 72%). El benzoato de 2,2-dietoxietilo (**103**) (13 mmol, 3.12 g) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL con agitación, se añadieron 6 mL de agua destilada y 25 mL de ácido fórmico, la solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se removió el agua y ácido fórmico con vacío. Se adicionaron 20 mL de tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto **87** se secó durante 4 h a vacío para obtener un aceite incoloro (2.08 g, 97 %). Los datos

espectroscópicos fueron idénticos a los reportados. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 4.88 (s, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 9.69 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 69.1, 128.7, 129.1, 130.0, 137.8, 166.0, 196.0.

Procedimiento para la síntesis del bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)dimetilsulfonio (97). Se agregaron 6.9 mL de sulfuro de dimetilo (**105**) (92.2 mmol) a una solución de bromoacetato de etilo (**104**) (79.5 mmol, 8.8 mL) en acetona (25 mL). Se agitó la mezcla por 3 días a temperatura ambiente. Se filtró el sólido blanco formado, se lavó con hexano frío y se secó a vacío por 24 h para obtener **97** como un sólido blanco (14.11 g, 78 %) P. f.: 86-88° C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.51 (s, 6H), 4.29 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.1, 25.4, 44.2, 63.7, 164.5; IR (Sol CHCl_3) 1189, 1307, 1724, 2935, 2991 cm^{-1} ; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 229 ($[\text{M}]^+$).

Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi 88.

Método A y método B: En un tubo de microondas se colocó el benzoato de 2-oxoetilo (**87**) (0.98 g, 6 mmol, 1.5 eq.) y se disolvió en 14 mL de metanol. Se agregó la amina **10** (4 mmol, 1 eq.) y se agitó por 5 minutos, después se añadió el ácido carboxílico **7** (4 mmol, 1 eq.) y se agitó por 5 minutos. Posteriormente se adicionó *t*-butil isonitrilo (**96**) (0.46 mL, 4 mmol, 1 eq.) y se continuó agitando 5 minutos más. El tubo se selló con una tapa hermética y se irradió con microondas hasta una temperatura de 50 °C (Método A) ó bien a 100 °C (Método B) por 3 h. Se dejó enfriar el tubo a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite que se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Método C. En un matraz de fondo redondo con agitación, se colocó el benzoato de 2-oxoetilo (**87**) (0.98 g, 6 mmol, 1.5 eq.) y se disolvió en 14 mL de metanol. Se agregó la amina **10** (4 mmol, 1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, después se añadió el ácido carboxílico **7** (4 mmol, 1 eq.) y se agitó 15 minutos. Posteriormente se adicionó *t*-butil isonitrilo (**96**) (0.46 mL, 4 mmol, 1 eq.) y se continuó agitando 15 minutos más. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un aceite que se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Procedimiento general para la síntesis de las deshidroalaninas 89.

En un matraz de fondo redondo con agitación, se colocó el aducto de Ugi **88** (1.35 mmol, 1 eq.) y se disolvió en 11 mL de benceno, posteriormente se añadió yoduro de tetrabutamonio (0.15 g, 0.4 mmol, 0.3 eq.) seguido de 11 mL de una solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente (Método D) ó con calentamiento a 50 °C (Método E) hasta que se consumió la materia prima, siguiendo el avance de la reacción por CCF. Se evaporó el benceno a presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo 3 veces con 10 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a

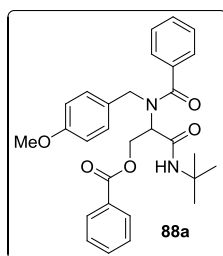
vacío para dar un aceite café. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Procedimiento general para la síntesis de los ciclopropanos 99 con yoduro de trimetilsulfoxonio.

En un matraz de fondo redondo con agitación, se colocó la deshidroalanina **89** (0.15 mmol, 1 eq.) y se disolvió en 3 mL de DMSO anhidro. Se añadió el yoduro de trimetilsulfoxonio (**98**) (52 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.) seguido de NaH 60% (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.), se observó el desprendimiento de un gas y la reacción se dejó agitando hasta que la materia prima se consumió, siguiendo el avance de la reacción por CCF. Se añadieron 5 mL de agua y se extrajo la fase acuosa con 5 mL de acetato de etilo en tres ocasiones; se combinaron los extractos orgánicos secando con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un aceite café. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Procedimiento general para la síntesis de los ciclopropanos 100 con bromuro de sulfonio 97.

En un matraz de fondo redondo con agitación, se colocó la deshidroalanina **94** (0.28 mmol, 1 eq.) y se disolvió en 5 mL de THF anhidro. Se añadió el bromuro de sulfonio **97** (0.19 g, 0.84 mmol, 3 eq.) seguido de NaH 60% (34 mg, 0.84 mmol, 3 eq.), hubo burbujeo abundante y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 10 minutos y después se calentó a reflujo hasta que la materia prima se consumió, siguiendo el avance de la reacción por CCF. Se añadieron 5 mL de agua y se extrajo la fase acuosa con 5 mL de diclorometano en tres ocasiones; se combinaron los extractos orgánicos secando con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

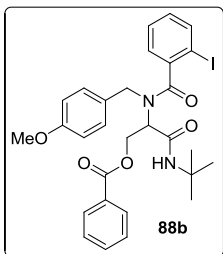


Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-(4-metoxibencil)benzamido)-3-oxopropilo (88a**).** Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88a** como un sólido café (83%) P. f.: 48-52 °C.

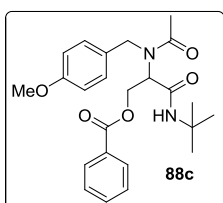
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 4.59-4.66 (m, 2H), 4.84 (br, 3H), 6.76-6.78 (d, 2H), 7.11 (br, 1H), 7.26-7.48 (m, 8H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.01 (br, 2H). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) δ = 1.27 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 4.62 (dd, *J* = 15.6 Hz, 2H), 4.78-4.86 (m, 3H), 6.75-6.77 (d, 2H), 7.12 (br, 1H), 7.32-7.46 (m, 8H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.98-8 (d, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.5, 51.4, 55.2, 62.0, 114.2, 126.7, 128.4, 128.7, 129.0, 129.6, 130.0, 159.2, 166.0, 167.0, 173.5; IR (Sol CHCl₃) 1245, 1269, 1618, 1676, 1720, 2966, 3063, 3277 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₉H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺ 489.2389, encontrado 489.2399.

Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(2-iodo-*N*-(4-metoxibencil)benzamido)-3-oxopropilo (88b).

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3)



para obtener **88b** como un sólido amarillo pálido (74%) P.f. 39-42 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.32 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.25-5.08 (m, 5H), 6.26 (br, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 7.08-7.59 (m, 8H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.8, 51.6, 55.3, 58.1, 61.9, 62.5, 114.0, 114.3, 128.4, 128.5, 129.7, 129.8, 129.8, 129.9, 130.1, 130.7, 133.3, 139.4, 159.5, 166.1, 166.3, 166.8, 171.9; IR (Sol CHCl₃) 1251, 1273, 1625, 1682, 1721, 2966, 3063, 3322 cm⁻¹. HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₉H₃₂I₁N₂O₅ [M+H]⁺ 615.1355, encontrado 615.1345.

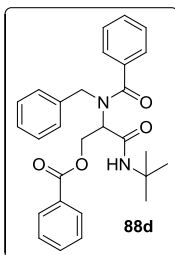


Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-(4-metoxibencil)acetamido)-3-oxopropilo (88c).

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (75:25→65:35) para obtener **88c** como un

sólido café (56%) P. f.: 97-101 ° C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.28 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.54-4.72 (m, 4H), 5.17 (dd, *J* = 8.2,

5.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (tt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.3, 28.6, 49.7, 51.4, 55.3, 57.6, 62.0, 127.6, 128.4, 128.6, 129.6, 129.9, 133.1, 133.4, 159.1, 165.9, 167.6, 172.9. IR (Sol CHCl₃) 713, 1249, 1274, 1638, 1723, 2968, 3067, 3322 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₄H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺ 427.2233, encontrado 427.2226.

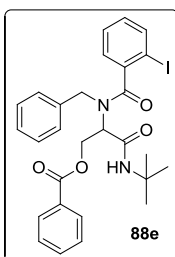


Benzoato de 2-(*N*-bencilbenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropilo (88d).

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-

acetato de etilo (8:2) para obtener **88d** como un sólido blanco (32%) P. f.: 130-134 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (s, 9H), 4.66-4.91 (m, 5H), 7.24-7.61 (m, 13H), 8.04 (br, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.5, 51.4,

52.5, 59.3, 62.0, 126.7, 127.5, 127.7, 128.5, 128.7, 128.8, 129.7, 130.1, 133.3, 135.6, 166.0, 167.0, 173.6. IR (Sol CHCl₃) 703, 1269, 1621, 1717.27, 2969, 3063, 3273 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₈H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 459.2283, encontrado 459.2287.

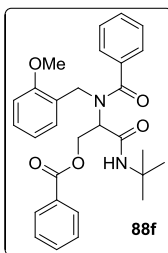


Benzoato de 2-(*N*-bencil-2-iodobenzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropilo (88e).

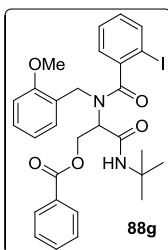
Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-

acetato de etilo (85:15) para obtener **88e** como un sólido amarillo (49%) P. f.: 93-96 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.21-1.41 (m, 9H), 4.21-5.16 (m, 5H), 6.28 (br, 1H), 6.95-7.51 (m, 10H), 7.52-7.67 (m, 1H), 7.73-7.92 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.7, 46.7, 51.6, 58.1,

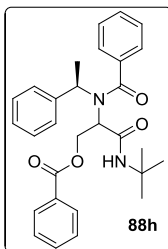
61.8, 92.3, 92.9, 126.7, 127.5, 128.1, 128.2, 128.7, 128.8, 129.6, 129.7, 130.1, 130.6, 133.2, 139.3, 139.7, 141.3, 166.0, 166.6, 172.0; IR (Sol CHCl₃) 712, 1268, 1610, 1723, 2962, 3031, 3279 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₈H₃₀I₁N₂O₄ [M+H]⁺ 585.1250, encontrado 585.1261.



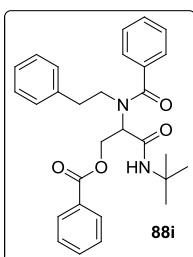
Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-(2-metoxibencil)benzamido)-3-oxopropilo (88f). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88f** como un sólido naranja (63%) P. f.: 107-110 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.20 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 4.40-4.61 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.96 (br, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.75-6.94 (m, 3H), 7.13-7.65 (m, 5H), 8.07 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 28.5, 49.5, 51.1, 55.2, 59.8, 62.3, 110.7, 120.9, 127.0, 128.3, 128.4, 128.5, 129.7, 130.0, 130.0, 133.1, 133.1, 133.2, 136.0, 157.3, 166.1, 167.3, 173.3; IR (Sol CHCl_3) 705, 1237, 1616, 1668, 1712, 2961, 3076, 3260 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.2389, encontrado 489.2375.



Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(2-iodo-*N*-(2-metoxibencil)benzamido)-3-oxopropilo (88g). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **88g** como un sólido naranja (69%) P. f.: 57-62 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.29 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 4.39-4.66 (m, 3H), 4.97-5.07 (m, 2H), 6.85 (br, 1H), 6.87-8.11 (m, 13H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 28.7, 48.9, 51.2, 55.4, 58.9, 63.1, 92.4, 93.1, 111.0, 120.8, 121.0, 123.5, 127.9, 128.4, 129.6, 129.7, 129.9, 130.4, 130.8, 133.1, 139.0, 139.4, 141.4, 157.4, 166.1, 166.8, 171.3; IR (Sol CHCl_3) 710, 1241, 1642, 1717, 2964, 3063, 3395 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 615.1355, encontrado 615.1346.

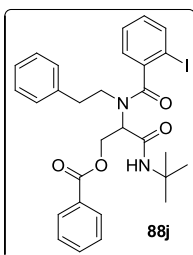


Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(*N*-((*R*)-1-fenililetil)benzamido)propilo (88h). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88h** como un aceite amarillo (41%). El producto se obtuvo como mezcla diastereomérica (1.7:1) que se detectó por RMN ^1H . RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.11 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 4.97 – 5.20 (m, 2H), 7.10 – 7.67 (m, 13H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.03 – 8.23 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 17.3, 17.6, 28.3, 28.6, 50.7, 51.2, 57.8, 58.2, 59.4, 60.9, 62.7, 63.5, 125.9, 126.0, 127.3, 127.4, 128.0, 128.1, 128.4, 128.7, 128.8, 129.2, 129.5, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.0, 133.1, 136.5, 138.8, 138.9, 165.7, 166.3, 166.8, 168.4, 172.2, 173.1; IR (Sol CHCl_3) 707, 1270, 1678, 1722, 2970, 3063 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.2440, encontrado 473.2434.



Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-3-oxo-2-(*N*-fenetilbenzamido)propilo (88i). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (85:15) y posterior cristalización con diclorometano-hexano para obtener **88i** como un sólido transparente (35%) P. f.: 157-158 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 2.67-3.64 (m, 4H), 4.89 (br, 2H), 5.27 (br, 1H), 6.80 (br, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ =

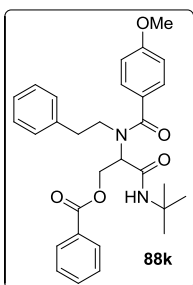
28.2, 35.5, 48.8, 51.1, 57.2, 60.8, 126.0, 126.1, 128.0, 128.1, 128.2, 129.1, 129.5, 132.8, 135.3, 137.1, 165.5, 167.5, 173.3; IR (Sol CHCl₃) 703, 1618, 1665, 3062, 1715 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₉H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺ 473.2440, encontrado 473.2435.



Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(2-iodo-*N*-fenetilbenzamido)-3-oxopropilo (88j). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema

hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88j** como un sólido transparente (69%) P. f.: 155-157 ° C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 2.53-3.25 (m, 2H), 3.25-3.74 (m, 2H), 4.79-5.08 (m, 2H), 5.13- 5.53 (m, 1H), 6.80 (br, 2H), 6.92-7.70 (m, 10H), 7.72-8.15 (m, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)

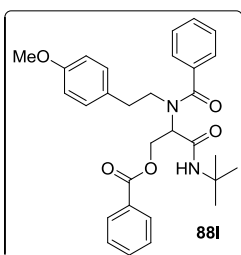
δ = 28.8, 36.2, 49.4, 51.8, 57.0, 61.3, 92.3, 92.9, 126.7, 127.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 129.0, 129.7, 129.9, 130.7, 133.3, 137.6, 139.4, 141.5, 165.9, 167.1, 167.9, 172.5; IR (Sol CHCl₃) 711, 1262, 1615, 1680, 1723, 3270 cm⁻¹ ; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₉H₃₂I₁N₂O₄ [M+H]⁺ 599.1406, encontrado 599.1419.



Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(4-metoxi-*N*-fenetilbenzamido)-3-oxopropilo (88k). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un

sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88k** como un sólido blanco (47%) P. f.: 143-144 ° C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 2.58-3.13 (m, 2H), 3.53-3.75 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.86-4.90 (m, 2H), 5.11 (br, 1H), 6.83-7.05 (m, 4H), 7.12-7.37 (m, 5H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 1H), 8.02 (dt, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.7, 35.7, 49.0,

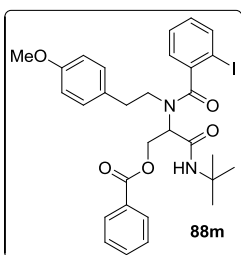
51.5, 55.4, 58.5, 61.5, 114.0, 126.6, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 129.6, 133.3, 138.0, 161.1, 166.0, 168.0, 173.7; IR (Sol CHCl₃) 712, 1250, 1620, 1665, 1713, 3247 cm⁻¹ ; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₀H₃₅N₂O₅ [M+H]⁺ 503.2546, encontrado 503.2531.



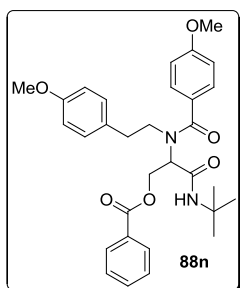
Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-(4-metoxifenetil)benzamido)-3-oxopropilo (88l). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un

sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88l** como un sólido blanco (84%) P.f.: 143-145 ° C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 2.59-2.82 (m, 2H), 3.54 (br, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.88 (br, 2H), 5.28 (s, 1H), 6.72 (br, 4H), 7.20-7.67 (m, 9H), 8.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); RMN ¹³C

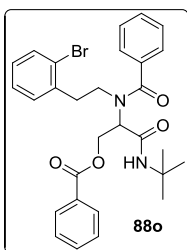
(CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.6, 35.1, 49.5, 51.5, 55.2, 57.6, 61.4, 113.9, 126.4, 128.5, 128.7, 129.6, 130.0, 133.3, 135.8, 158.3, 165.9, 167.9, 173.7; IR (Sol CHCl₃) 1232, 1616, 1679, 1722, 2968 cm⁻¹ ; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₀H₃₅N₂O₅ [M+H]⁺ 503.2546, encontrado 503.2538.



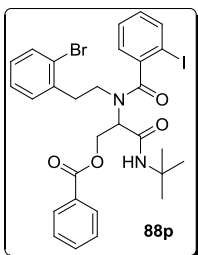
Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(2-iodo-*N*-(4-metoxifenetil)benzamido)-3-oxopropilo (88m). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **88m** como un sólido transparente (68%) P. f.: 158-160 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.41 (s, 9H), 2.53-3.19 (m, 2H), 3.18-3.67 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.77-5.03 (m, 2H), 5.13-5.56 (m, 1H), 6.71 (br, 4H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.30-7.66 (m, 4H), 7.78-7.93 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.3, 34.8, 49.0, 51.3, 54.7, 56.4, 60.8, 91.8, 92.4, 113.5, 126.7, 126.9, 127.9, 128.0, 128.1, 129.0, 129.1, 129.4, 130.2, 132.8, 138.9, 157.9, 165.5, 167.0, 167.4, 171.9; IR (Sol CHCl₃) 706, 1244, 1617, 1680, 1719, 3270 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₃₀H₃₄I₁N₂O₅ [M+H]⁺ 629.1512, encontrado 629.1518.



Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(4-metoxi-*N*-(4-metoxifenetil)benzamido)-3-oxopropilo (88n). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (75:25) para obtener **88n** como un sólido amarillo claro (32%) P. f.: 126-127 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 2.64-2.86 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.85-4.89 (m, 2H), 5.13 (br, 1H), 6.74-6.90 (m, 6H), 7.11-7.71 (m, 5H), 8.02 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.7, 34.8, 49.2, 51.5, 55.2, 55.4, 58.3, 61.4, 113.9, 114.0, 126.5, 127.8, 128.5, 128.6, 129.6, 130.0, 133.2, 158.3, 161.0, 165.9, 168.0, 173.6; IR (Sol CHCl₃) 709, 1247, 1617, 1670, 1719, 3257 cm⁻¹; HRMS (FAB+) *m/z* calculado para C₃₁H₃₇N₂O₆ [M+H]⁺ 533.2652, encontrado 533.2654.



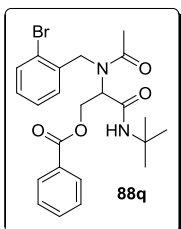
Benzoato de 2-(*N*-(2-bromofenetil)benzamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropilo (88o). Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (85:15) para obtener **88o** como un sólido transparente (56%) P. f.: 155-158 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.40 (s, 9H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.55-3.69 (m, 2H), 4.93 (br, 2H), 5.27 (br, 1H), 6.95-7.22 (m, 4H), 7.24-7.52 (m, 8H), 7.51-7.72 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.7, 36.0, 47.2, 51.5, 57.7, 61.2, 124.2, 126.6, 127.7, 128.4, 128.5, 128.7, 129.6, 130.0, 131.0, 132.8, 133.3, 135.6, 137.2, 165.9, 168.0, 173.8; IR (Sol CHCl₃) 706, 1269, 1620, 1668, 1721, 3250 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₉H₃₂⁷⁹Br₁N₂O₄ [M+H]⁺ 551.1545, encontrado 551.1532.



Benzoato de 2-(N-(2-bromofenetil)-2-iodobenzamido)-3-(tert-butilamino)-3-oxopropilo (88p).

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (85:15) para obtener **88p** como un sólido blanco (44%) P. f.: 155-158 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.43 (s, 9H), 2.76 -3.24 (m, 2H), 3.27-3.68 (m, 2H), 4.97-5.03 (m, 2H), 5.24-5.47 (m, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.84-7.21 (m, 5H), 7.28-7.69 (m, 5H), 7.79-7.89 (m, 1H),

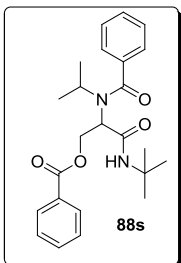
8.03-8.08 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.8, 36.3, 47.1, 51.8, 57.1, 61.2, 92.5, 93.4, 124.3, 127.6, 127.8, 128.4, 128.4, 128.5, 129.7, 129.9, 130.5, 130.7, 131.0, 132.9, 133.3, 137.3, 139.6, 141.4, 165.9, 167.5, 172.6; IR (Sol CHCl₃) 710, 1267, 1607, 1680, 1722, 2965, 3274 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₉H₃₁⁷⁹BrI₁N₂O₄ [M+H]⁺ 677.0511, encontrado 677.0500.



Benzoato de 2-(N-(2-bromobencil)acetamido)-3-(tert-butilamino)-3-oxopropilo (88q).

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **88q** como un sólido café (39%) P. f.: 137-140 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.28 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 4.51-4.73 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.33 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 6.52 (br, 1H), 7.04-7.23 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50-

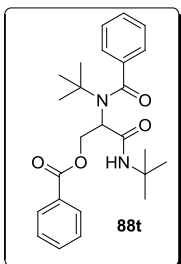
7.67 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.3, 21.1, 22.1, 28.6, 50.6, 51.6, 57.1, 60.5, 62.2, 122.4, 127.7, 127.7, 128.5, 129.2, 129.7, 129.7, 133.2, 133.3, 135.8, 166.0, 167.3, 173.2; IR (Sol CHCl₃) 710, 1220, 1271, 1634, 1668, 1718, 2969, 3063, 3258 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₈⁷⁹BrN₂O₄ [M+H]⁺ 475.1232, encontrado 475.1225.



Benzoato de 3-(tert-butilamino)-2-(N-isopropilbenzamido)-3-oxopropilo (88s).

Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (85:15) para obtener **88s** como un aceite naranja (72%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.23 (br, 6H), 1.41 (s, 9H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.16 (br, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 5.13 (br, 1H), 7.37-7.51 (m, 7H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.04-8.12 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 20.7, 28.6, 51.2, 51.9, 60.2, 62.6, 125.9, 128.1, 128.4, 128.6, 129.5, 129.8, 133.2, 136.5, 166.0, 168.6,

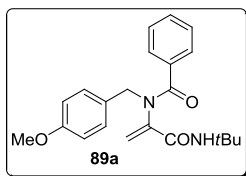
173.0; IR (película) 711, 754, 113, 1270, 1451, 1548, 1677, 1723, 2934, 2969, 3064, 3281, 3432 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₄H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 411.22838, encontrado 411.22843.



Benzoato de 2-(N-(tert-butil)benzamido)-3-(tert-butilamino)-3-oxopropilo (88t).

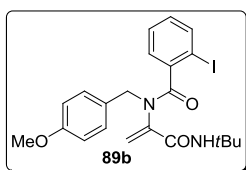
Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (75:25) para obtener **88t** como un aceite naranja (38%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.11 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 3.57 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.81 (br, 1H), 8.11-8.14 (m, 5H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.6, 29.1, 50.6, 51.5, 57.1, 66.9, 128.3, 128.4, 129.6, 129.7, 130.1, 133.2, 133.3, 133.4, 166.7, 171.0, 171.7; IR (película) 711, 1117,

1272, 1382, 1452, 1556, 1724, 2970, 3066, 3293 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.24403, encontrado 425.24560.



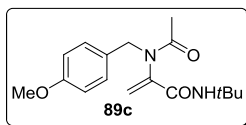
***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (89a).**

El aducto de Ugi **88a** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método D*), agitando por 3.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89a** como un sólido amarillo claro (73%) P.f.: 82-84 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.03 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.42 (m, 5H), 7.47-7.60 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 28.1, 51.1, 52.8, 55.3, 114.2, 128.0, 128.5, 129.3, 130.3, 130.5, 135.4, 145.0, 159.4, 162.8, 170.6; IR (Sol CHCl_3) 789, 1237, 1512, 1607, 1663, 3065 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.2021, encontrado 367.2024.



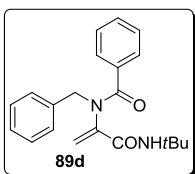
***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodo-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (89b).**

El aducto de Ugi **88b** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método D*), agitando por 4 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89b** como un sólido amarillo (60%) P. f.: 81-86 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.03 (s, 2H), 1.17 (s, 6H)*, 1.33 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.85- 6.90 (m, 2H), 7.22-7.73 (m, 5H), 7.74-7.76 (m, 1H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 28.0, 28.3, 51.1, 51.4, 51.6, 52.8, 55.3, 94.1, 114.1, 114.2, 121.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.9, 129.3, 130.2, 130.4, 130.5, 130.8, 135.4, 139.3, 141.3, 142.6, 145.0, 159.4, 159.5, 162.5, 169.7; IR (Sol CHCl_3) 1626, 1664, 2968, 3269 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.0988, encontrado 493.0997.



***N*-*tert*-butil-2-(*N*-(4-metoxibencil)acetamido)acrilamida (89c).**

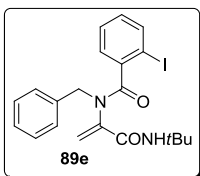
El aducto de Ugi **88c** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 1.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (65:35) Para obtener **89c** como un sólido naranja claro (71%) P.f.: 99-101 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.14 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 22.2, 28.1, 51.1, 51.9, 55.2, 114.3, 122.4, 129.2, 130.6, 143.8, 159.5, 162.2, 170.3; IR (Sol CHCl_3) 1621, 1667, 2965, 3351 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.1865, encontrado 305.1868.



N-bencil-N-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzamida (89d).

El aducto de Ugi **88d** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método D*), agitando por 24 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89d** como un sólido

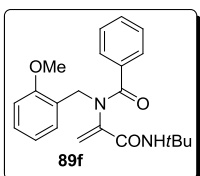
transparente (81%) P.f.: 55-59 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.01 (s, 9H), 4.97 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.86 (br, 1H), 7.29-7.46 (m, 8H), 7.55-7.59 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.1, 51.3, 53.6, 128.1, 128.2, 128.6, 128.9, 129.0, 130.8, 135.4, 137.3, 145.3, 162.9, 177.7. IR (Sol CHCl₃) 1613, 1664, 2974, 3353 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₁H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 337.1916, encontrado 337.1917.



N-benzyl-N-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodobenzamida (89e).

El aducto de Ugi **88e** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 21 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un

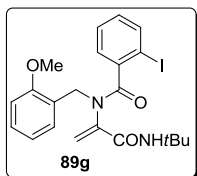
sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89e** como un sólido amarillo (65 %) P. f.: 104-107 °. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.15 (s, 9H), 4.93 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.75-7.44 (m, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.3, 51.4, 52.0, 94.2, 121.1, 127.6, 128.0, 128.0, 128.8, 129.3, 130.4, 136.8, 139.3, 141.2, 142.6, 162.6, 169.7; IR (Sol CHCl₃) 730, 1188, 1619, 1664, 2970, 3332 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₁H₂₄I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 463.0882, encontrado 463.0871.



N-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-N-(2-metoxibencil)benzamida (89f).

El aducto de Ugi **88f** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 55 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un

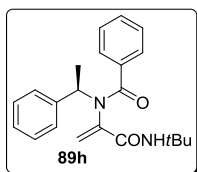
sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **89f** como un sólido amarillo claro (23 %) P. f.: 95-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.07 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.1, 47.8, 51.0, 55.4, 110.6, 120.9, 125.0, 127.2, 128.0, 128.3, 129.1, 130.3, 130.5, 135.7, 144.7, 157.5, 162.8, 170.8; IR (Sol CHCl₃) 753, 1240, 1608, 1664, 2962, 3344 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 367.2021, encontrado 367.2013.



***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodo-*N*-(2-metoxibencil)benzamida (89g).**

El aducto de Ugi **88g** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 5.5 h.

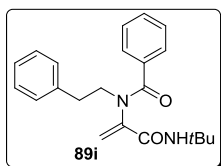
El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89g** como un sólido blanco (43 %) P. f.: 108-110°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ =1.17 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.83-7.02 (m, 3H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.3, 46.2, 51.2, 55.6, 94.1, 110.7, 121.0, 121.2, 124.6, 127.5, 128.0, 129.5, 130.3, 131.7, 139.4, 141.4, 142.5, 157.8, 162.4, 169.8; IR (Sol CHCl₃) 742, 1404, 1616, 1664, 2978, 3349 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₆I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 493.0988, encontrado 493.0998.



(*R*)-*N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-(1-feniletíl)benzamida (89h).

El aducto de Ugi **88h** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 2.5

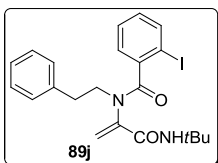
h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89h** como un aceite amarillo (11 %). [α]_D²⁵ = -0.47 (c = 0.63, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ =0.99 (s, 9H), 1.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 5.19 (br, 2H), 6.16 (br, 1H), 7.15-7.40 (m, 6H), 7.40-7.62 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ =27.9, 28.5, 51.0, 54.2, 126.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.6, 130.2, 133.2, 136.2, 163.0, 171.0; IR (Sol CHCl₃) 697, 1612, 1667, 2969, 3341 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 351.2072, encontrado 351.2079.



***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-fenetilbenzamida (89i).**

El aducto de Ugi **88i** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 4 h.

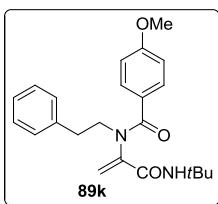
El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89i** como un sólido amarillo claro (67 %) P. f.: 117-120°C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ =1.16 (s, 4H)*, 1.39 (s, 5H), 2.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.01-3.09 (m, 1H), 3.73 (td, *J* = 6.9, 5.9 Hz, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 5.01 (s, 0.5H)*, 5.50 (s, 0.5H), 5.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.5H)*, 6.13 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 7.19-7.57 (m, 9H), 7.69 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 23.9, 28.2, 33.7, 35.7, 41.1, 51.2, 51.4, 51.5, 126.5, 126.7, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 130.5, 131.3, 134.6, 135.6, 138.7, 138.8, 145.3, 159.3, 163.1, 163.2, 167.4, 170.8; IR (Sol CHCl₃) 694, 1312, 1518, 1632, 2931, 2972, 3332 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 351.2072, encontrado 351.2068.



***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodo-*N*-fenetilbenzamida (89j).**

El aducto de Ugi **88j** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 7 h.

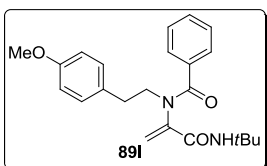
El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89j** como un sólido blanco (87 %) P. f.: 117-119°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.29 (s, 5H)*, 1.38 (s, 2H), 1.43 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 3.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 0.5H), 3.69-3.79 (m, 0.5H), 3.71- 3.77 (m, 0.5H), 3.91 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.56 (s, 1H), 5.73 (s, 0.5H), 6.75-7.47 (m, 8H), 7.81 (dd, *J* = 20.4, 7.9 Hz, 1H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.9, 28.2, 28.5, 28.7, 33.7, 35.4, 41.1, 49.7, 51.7, 92.4, 94.2, 126.5, 126.6, 127.4, 127.7, 128.1, 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 130.3, 130.7, 131.0, 138.4, 139.4, 139.8, 141.5, 143.0, 162.7, 169.9; IR (Sol CHCl₃) 499, 646, 696, 744, 1010, 1191, 1321, 1394, 1449, 1514, 1618, 1643, 1674, 2962, 3024, 3060, 3348 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₆I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 477.1038, encontrado 477.1035.



***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-4-metoxi-*N*-fenetilbenzamida (89k).**

El aducto de Ugi **88k** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con

un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89k** como un sólido blanco (67 %) P.f: 142-145 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.17 (s, 6H), 1.38 (s, 3H)*, 2.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.83 (s, 1H)*, 3.88-3.97 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.9, 28.2, 28.3, 33.7, 35.8, 41.0, 51.2, 51.4, 51.6, 55.3, 113.3, 113.7, 115.9, 120.0, 126.5, 126.9, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 130.4, 138.8, 139.0, 145.6, 159.3, 161.5, 162.1, 163.3, 166.9, 170.4; IR (Sol CHCl₃) 698, 1254, 1520, 1617, 2967, 3317 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 381.2178, encontrado 381.2160.

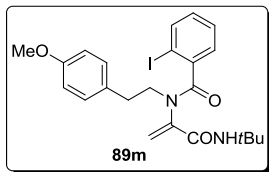


***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-(4-metoxifenil)benzamida (89l).**

El aducto de Ugi **88l** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*),

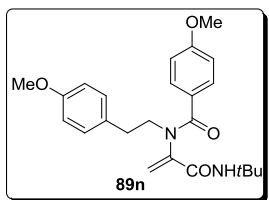
agitando por 3.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano- acetato de etilo (7:3) para obtener **89l** como un sólido amarillo claro (74 %) P.f: 105-108°C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.16 (s, 9H), 2.84-3.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82-3.98 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 3H), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃,

75 MHz) δ = 28.2, 28.5, 29.6, 32.7, 51.4, 51.6, 55.2, 114.0, 116.3, 126.8, 128.1, 128.3, 128.5, 129.7, 129.9, 130.4, 130.6, 131.3, 135.6, 145.2, 158.2, 163.2, 170.8; IR (Sol CHCl₃) = 702, 1240, 1612, 1664, 2966, 3337 cm⁻¹; HRMS (ESI+) m/z calculado para C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 381.2178, obtenido 381.2167.



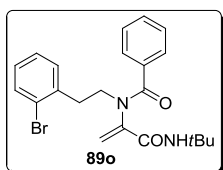
***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodo-*N*-(4-metoxifenetil)benzamida (89m).**

El aducto de Ugi **88m** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 3.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89m** como un sólido amarillo claro (80 %) P. f: 162-164°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.29 (s, 9H), 3.02 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (br, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.63-6.92 (m, 3H), 7.10-7.33 (m, 4H), 7.72-7.82 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.5, 32.7, 49.9, 51.7, 55.2, 94.1, 114.0, 117.1, 120.1, 127.7, 129.6, 129.9, 130.3, 139.4, 141.5, 142.9, 158.3, 162.6, 169.9; IR (Sol CHCl₃) = 702, 1032, 1240, 1335, 1612, 1664, 2924, 2966, 3337 cm⁻¹; HRMS (ESI+) m/z calculado para C₂₃H₂₈I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 507.1144, encontrado 507.1151.



***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-4-metoxi-*N*-(4-metoxifenetil)benzamida (89n).**

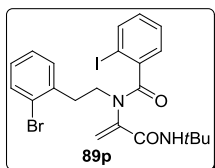
El aducto de Ugi **88n** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89n** como un sólido blanco (53 %) P.f.: 126-128°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.17 (s, 4H), 1.38 (s, 5H)*, 2.86 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 4H)*, 3.83 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.73 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.72- 6.94 (m, 4H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H) (*Los rotámetros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.9, 28.2, 28.3, 32.8, 34.8, 41.2, 51.2, 51.3, 51.7, 55.2, 55.3, 113.3, 113.7, 114.0, 114.1, 115.9, 127.0, 127.8, 128.5, 129.7, 129.9, 130.4, 130.7, 130.9, 158.3, 159.3, 161.5, 162.1, 163.3, 166.9, 170.4; IR (Sol CHCl₃) = 83, 1031, 1245, 1510, 1604, 1663, 2925, 2966, 3330 cm⁻¹; HRMS (ESI+) m/z calculado para C₂₄H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 411.2283, encontrado 411.2285.



***N*-(2-bromofenetil)-*N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzamida (89o).**

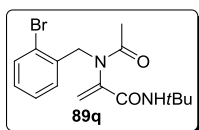
El aducto de Ugi **88o** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89o** como un sólido transparente (78 %) P.f.: 127-130 °C. RMN

^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.20 (s, 9H), 3.10-3.36 (m, 2H), 3.81-4.04 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.10 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.45 (m, 5H), 7.54 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 28.4, 34.2, 49.6, 51.5, 115.8, 124.6, 127.7, 128.1, 128.3, 130.5, 131.4, 132.8, 135.6, 138.2, 145.5, 163.4, 171.0; IR (Sol CHCl_3) = 664, 719, 761, 1520, 1623, 1639, 1923, 2956, 3332 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.1177, encontrado 429.1180.



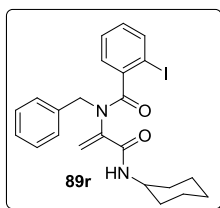
***N*-(2-bromofenetil)-*N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodobenzamida (89p).**

El aducto de Ugi **88p** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 5.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **89p** como un sólido amarillo claro (84 %) P.f.: 158-160 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.30 (s, 5H)*, 1.38 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 2.92-3.25 (m, 2H), 3.47-3.99 (m, 2H), 5.25-5.76 (m, 2H), 5.89-6.19 (m, 1H), 6.98-7.63 (m, 7H), 7.70-7.89 (m, 1H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 28.2, 28.6, 28.7, 34.1, 35.1, 35.6, 39.7, 47.8, 50.2, 51.7, 94.2, 116.3, 119.3, 124.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.1, 128.4, 130.4, 130.6, 131.0, 131.1, 131.5, 132.8, 132.9, 133.0, 137.8, 139.0, 139.4, 139.9, 141.4, 143.2, 162.8, 170.0; IR (Sol CHCl_3) = 665, 735, 920, 1323, 1405, 1527, 1627, 1662, 2868, 2961, 3332 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.0144, encontrado 555.0141.



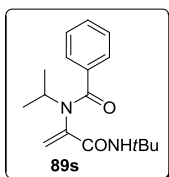
2-(*N*-(2-bromobencil)acetamido)-*N*-*tert*-butilacrilamida (89q).

El aducto de Ugi **88q** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **89q** como un sólido amarillo (68 %) P.f.: 70-73 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.19 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 22.3, 28.3, 51.5, 100.0, 122.7, 124.7, 128.1, 129.8, 132.2, 133.1, 136.0, 143.5, 162.2, 170.8; IR (Sol CHCl_3) = 746, 1206, 1231, 1391, 1535, 1627, 1664, 2924, 2970, 3306 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.0864, encontrado 353.0853.



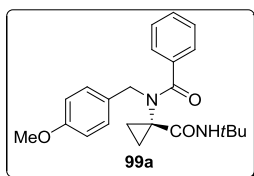
***N*-bencil-*N*-(3-(ciclohexilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-iodobenzamida (89r).**

El compuesto se preparó siguiendo la metodología reportada por Miranda.^{41a} Los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados.



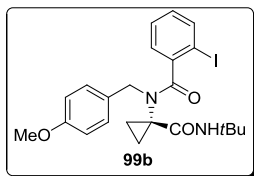
***N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-isopropilbenzamida (89s).**

El aducto de Ugi **88q** (1.0 eq.) se hizo reaccionar con la solución de hidróxido de potasio de acuerdo al procedimiento general (*Método E*), agitando por 25 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **89s** como un sólido amarillo pálido (35%), P.f.. 63-66 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.28-1.31 (m, 15H), 4.63-4.67 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.84 (br, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 20.4, 28.4, 49.7, 51.4, 99.9, 121.5, 127.8, 128.0, 129.9, 136.5, 141.9, 163.6, 171.0; IR (película) 713, 792, 1128, 1245, 1365, 1453, 1527, 1618, 1670, 2929, 2971, 3333, 3436 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₇H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 289.19160, encontrado 289.19156.



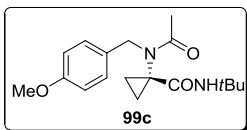
***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (99a).**

La deshidroalanina **89a** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99a** como un aceite amarillo (73 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 1.70-2.48 (m, 2H), 2.97-3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89-4.27 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07-7.75 (m, 7H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.9, 27.4, 42.7, 54.0, 55.3, 59.6, 114.1, 127.0, 128.4, 129.0, 129.7, 136.1, 159.0, 171.3, 171.9; IR (Sol CHCl₃) = 720, 1038, 1248, 1399, 1516, 1630, 1656, 2931, 2964, 3322 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 381.2178, encontrado 381.2166.



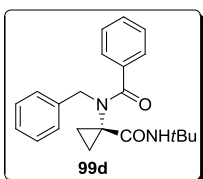
***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-2-iodo-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (99b).**

La deshidroalanina **89b** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99b** como un aceite amarillo (66 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (s, 1H), 1.35 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)*, 1.81-2.48 (m, 2H), 3.02-3.37 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.79 (d, 3H)*, 3.86-4.68 (m, 2H), 6.76-6.92 (m, 2H), 6.99-7.91 (m, 6H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 14.1, 21.0, 22.3, 22.9, 23.5, 27.3, 27.4, 29.6, 41.6, 42.9, 46.1, 54.0, 54.4, 54.7, 55.2, 59.2, 59.6, 60.3, 61.7, 92.1, 92.5, 113.7, 114.0, 126.9, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 128.4, 128.8, 129.1, 129.3, 129.7, 130.1, 130.1, 130.4, 139.0, 141.7, 142.3, 158.7, 159.1, 170.2, 170.8, 172.0; IR (Sol CHCl₃) = 727, 1244, 1638, 1685, 2240, 2927, 2960, 3056 cm⁻¹. HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₈I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 507.1144, encontrado 507.1146.



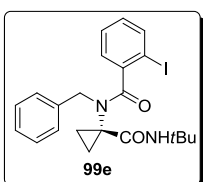
***N*-tert-butyl-1-(*N*-(4-metoxibencil)acetamido)ciclopropancarboxamida (99c).**

La deshidroalanina **89c** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo para obtener **99c** como un aceite claro (59 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.45 (td, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.47-4.60 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.2, 23.2, 27.4, 42.3, 52.0, 54.4, 55.3, 59.4, 113.8, 127.7, 129.2, 159.0, 171.3, 171.6; IR (Sol CHCl₃) = 728, 1030, 1243, 1289, 1407, 1644, 1685, 2965, 3461 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₈H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 319.2021, encontrado 319.2011.



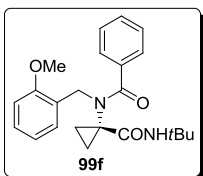
***N*-bencil-*N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)benzamida (99d).**

La deshidroalanina **89d** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2→7:3) para obtener **99d** como un aceite amarillo (24 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 2.05-2.17 (m, 2H), 3.08-3.69 (m, 2H), 3.91-4.22 (m, 1H), 4.47-4.83 (m, 2H), 7.28-7.59 (m, 10H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 22.9, 27.4, 42.7, 54.6, 59.8, 127.0, 127.5, 128.4, 128.8, 129.8, 136.0, 137.3, 171.2, 172.2; IR (Sol CHCl₃) = 697, 732, 1287, 1400, 1646, 1684, 2922, 2970, 3057 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 351.2072, encontrado 351.2070.



***N*-bencil-*N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-2-iodobenzamida (99e).**

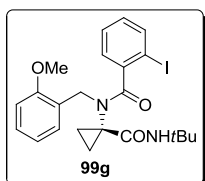
La deshidroalanina **89e** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99e** como un sólido amarillo (37 %) P.f.: 47-50 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) δ = 1.35 (s, 2H), 1.42 (s, 7H)*, 1.80-2.45 (m, 2H), 3.05-3.64 (m, 2H), 3.87-4.54 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 1H), 7.18-7.59 (m, 7H), 7.77-7.86 (m, 1H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ = 22.4, 23.7, 27.4, 27.5, 41.7, 42.9, 46.9, 54.6, 59.5, 61.8, 92.2, 92.5, 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 129.0, 130.2, 130.2, 139.1, 151.7, 170.8; IR (Sol CHCl₃) = 697, 1290, 1407, 1640, 1686, 2922, 2956 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₂H₂₆I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 477.1038, encontrado 477.1033.



***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-*N*-(2-metoxibencil)benzamida (99f).**

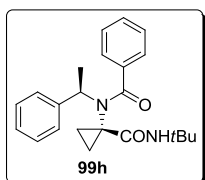
La deshidroalanina **89f** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando

por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99f** como un sólido amarillo pálido (75 %) P.f.: 124-126°C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 1.86-2.17 (m, 2H), 3.22-3.57 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.53-4.69 (m, 2H), 6.79-7.01 (m, 2H), 7.24-7.62 (m, 7H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.3, 21.1, 22.7, 27.5, 42.8, 50.7, 54.4, 55.1, 60.0, 60.4, 110.1, 120.7, 125.4, 127.3, 128.2, 128.8, 128.9, 129.8, 136.4, 157.4, 171.4, 172.4; IR (Sol CHCl₃) = 723, 1235, 1398, 1633, 1686, 2933, 2967 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 381.2178, encontrado 381.2195.



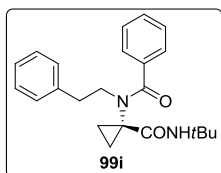
***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-2-iodo-*N*-(2-metoxibencil)benzamida (**99g**).**

La deshidroalanina **89g** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 3.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (65:35) para obtener **99g** como un sólido blanco (63 %) P.f.: 143-147 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.33 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)*, 1.82-2.20 (m, 2H), 3.05-3.64 (m, 2H), 3.73 (s, 2H)*, 3.84 (s, 1H), 3.97-4.52 (m, 3H), 6.76-7.10 (m, 3H), 7.20-7.43 (m, 3H), 7.59-7.89 (m, 2H) (*Los rotámeros se pueden detectar a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 22.5, 23.3, 27.3, 29.6, 41.2, 41.6, 42.9, 49.1, 54.3, 54.5, 55.0, 59.8, 61.7, 92.1, 92.8, 109.8, 120.4, 120.6, 124.2, 126.2, 127.6, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.1, 130.0, 138.9, 141.6, 142.4, 156.2, 156.9, 170.4, 170.8, 172.0; IR (Sol CHCl₃) = 751, 1239, 1399, 1644, 1681, 2926, 2961 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₈I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 507.1144, encontrado 507.1148.



***(R)*-N-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-*N*-(1-feniletíl)benzamida (**99h**).**

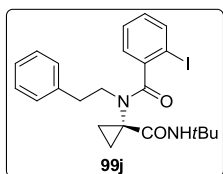
La deshidroalanina **89h** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **99h** como un aceite transparente (18 %). [α]_D²⁵ = +93.86 (c = 0.57, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 1.42-1.61 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.97-2.18 (m, 1H), 3.20 (td, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 10.0, 9.2, 6.2 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.50-7.57 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 17.7, 22.8, 27.4, 43.0, 54.4, 56.3, 56.9, 126.4, 127.3, 127.4, 127.8, 128.7, 129.4, 136.9, 171.5; IR (Sol CHCl₃) = 698, 728, 1289, 1427, 1632, 1688, 2238, 2927, 2973, 3059 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₉N₂O₂ [M+H]⁺ 365.2229, encontrado 365.2232.



***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-*N*-fenetilbenzamida (**99i**).**

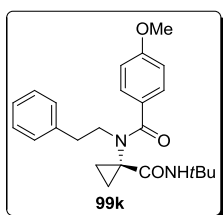
La deshidroalanina **89i** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna

eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99i** como un aceite amarillo (82 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.37-1.44 (m, 9H)*, 1.69-2.25 (m, 2H), 2.82-3.65 (m, 6H), 4.27-4.41 (m, 1H), 6.91 (br, 1H), 7.20-7.51 (m, 9H) (*Los rotámeros se pueden detectar a 25°C); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.1, 23.3, 27.3, 34.3, 36.3, 41.4, 42.8, 46.2, 52.4, 54.5, 60.1, 62.0, 126.2, 126.4, 127.1, 128.4, 128.6, 128.9, 129.3, 129.4, 136.4, 137.9, 139.9, 170.6, 171.1, 171.7, 172.5; IR (Sol CHCl_3) = 699, 1290, 1406, 1632, 1686, 2970, 3473 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2229, encontrado 365.2212.



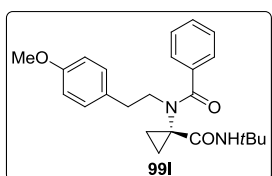
***N*-(1-(*tert*-butilcarbamóil)ciclopropil)-2-iodo-*N*-fenetilbenzamida (99j).**

La deshidroalanina **89j** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99j** como un aceite café (82 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.36 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)*, 2.24-3.47 (m, 6H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.96-4.18 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.78-7.49 (m, 8H), 7.77-7.88 (m, 1H) (*Los rotámeros se pueden detectar a 25°C); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.2, 22.1, 23.2, 23.5, 24.0, 27.3, 27.4, 29.6, 34.0, 34.4, 36.0, 36.3, 41.3, 41.7, 42.7, 43.3, 45.8, 47.0, 50.3, 53.3, 53.4, 54.5, 54.7, 58.3, 60.3, 61.0, 61.5, 62.4, 92.2, 92.4, 92.8, 93.2, 126.2, 126.3, 126.4, 126.5, 127.6, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9, 129.0, 130.1, 138.0, 138.2, 138.9, 139.0, 139.1, 139.6, 139.7, 140.1, 141.7, 142.0, 142.4, 169.3, 170.0, 170.3, 170.8, 171.2, 171.5; IR (Sol CHCl_3) = 699, 746, 1290, 1408, 1636, 1685, 2923, 2959, 3439 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491.1195, encontrado 491.1202.



***N*-(1-(*tert*-butilcarbamóil)ciclopropil)-4-metoxi-*N*-fenetilbenzamida (99k).**

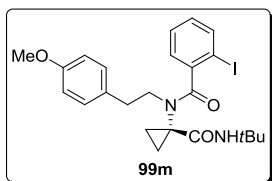
La deshidroalanina **89k** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **99k** como un aceite blanco (88 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ = 1.27 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.63-2.11 (m, 2H), 2.91-3.66 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (br, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07-7.47 (m, 7H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.3, 27.4, 29.7, 34.4, 36.3, 41.6, 42.9, 46.4, 52.7, 54.6, 55.3, 60.3, 62.2, 113.7, 126.3, 128.5, 128.7, 128.8, 160.6, 171.1, 172.0; IR (Sol CHCl_3) = 700, 838, 1249, 1631, 1679, 2924, 2965 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2334, encontrado 395.2320.



***N*-(1-(*tert*-butilcarbamóil)ciclopropil)-*N*-(4-metoxifenetil)benzamida (99l).**

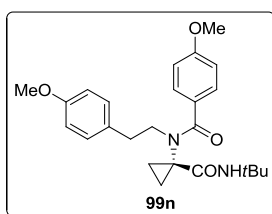
La deshidroalanina **89l** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general,

agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99i** como un aceite blanco (38 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ = 1.41 (s, 9H), 1.89-2.20 (m, 2H), 2.77-3.57 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (br, 1H), 6.79-7.41 (m, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.2, 23.3, 27.3, 29.6, 33.4, 35.4, 41.4, 42.8, 46.4, 52.6, 54.5, 55.2, 60.1, 62.1, 113.8, 126.5, 127.1, 128.3, 128.4, 129.3, 129.5, 129.9, 132.0, 136.5, 158.1, 170.6, 171.2, 171.8, 172.5; IR (Sol CHCl_3) = 702, 1030, 1244, 1632, 1686, 2925, 2958, 3475 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2334, encontrado 395.2350.



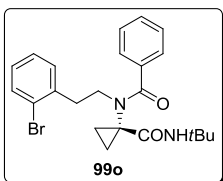
***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-2-iodo-*N*-(4-metoxifenetil)benzamida (**99m**).**

La deshidroalanina **89m** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 3 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99m** como aceite amarillo (54 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)*, 1.88-2.62 (m, 2H), 2.72-3.67 (m, 5H), 3.74 (s, 2H)*, 3.79 (s, 1H), 3.95-4.18 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.71-6.89 (m, 3H), 7.04-7.49 (m, 4H), 7.77-7.89 (m, 1H) (*Los rotámetros pueden detectarse a 25°C); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 22.1, 23.2, 23.5, 24.0, 27.3, 27.4, 29.6, 33.1, 33.5, 35.0, 35.4, 41.3, 41.6, 42.7, 43.3, 46.0, 47.2, 50.5, 53.4, 54.5, 54.6, 55.2, 58.2, 60.9, 61.5, 62.4, 92.2, 92.3, 113.8, 113.9, 126.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 129.6, 129.8, 130.0, 130.1, 131.6, 132.1, 138.8, 138.9, 139.1, 139.7, 141.7, 142.4, 158.0, 158.1, 170.0, 170.3, 170.8, 171.2, 171.4; IR (Sol CHCl_3) = 746, 1031, 1243, 1636, 1686, 2930, 2960, 3474 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.1301, encontrado 521.1298.



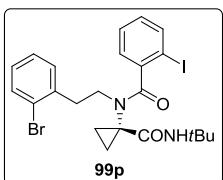
***N*-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-4-metoxi-*N*-(4-metoxifenetil)benzamida (**99n**).**

La deshidroalanina **89n** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2.5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **99n** como un aceite transparente (66 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.41 (s, 9H), 1.57-2.22 (m, 3H), 2.81-3.64 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.79-7.41 (m, 8H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.3, 27.4, 29.7, 54.6, 55.2, 55.3, 113.7, 113.9, 128.7, 129.7, 158.2, 160.6, 171.2, 172.0.; IR (Sol CHCl_3) = 837, 1028, 1244, 1608, 1686, 2924, 3484 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.2440, encontrado 425.2441.



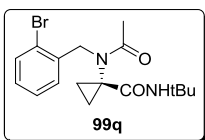
N-(2-bromofenetil)-N-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)benzamida (99o).

La deshidroalanina **89o** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 4 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99o** como un aceite transparente (78 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.41 (s, 4H), 1.50 (s, 5H)*, 1.86-2.04 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.99-3.82 (m, 6H), 4.45 (s, 1H), 6.97-7.60 (m, 9H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 21.0, 23.2, 23.4, 27.4, 28.7, 29.7, 34.6, 36.6, 41.5, 42.9, 44.1, 50.4, 54.6, 54.7, 60.1, 62.2, 124.4, 126.6, 127.2, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.4, 129.6, 131.0, 131.8, 132.7, 132.8, 136.4, 136.5, 137.4, 139.2, 170.5, 171.2, 171.9, 172.8; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₈⁷⁹Br₁N₂O₂ [M+H]⁺ 443.1334, encontrado 443.1320.



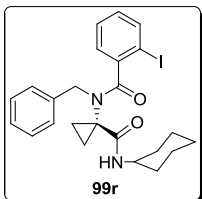
N-(2-bromofenetil)-N-(1-(*tert*-butilcarbamoyl)ciclopropil)-2-iodobenzamida (99p).

La deshidroalanina **89p** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99p** como un aceite café (89 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C) δ = 1.27 (s, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 5H)*, 2.14-2.39 (m, 2H), 2.94-3.87 (m, 6H), 6.99-7.54 (m, 7H), 7.78-7.84 (m, 1H) (*Los rotámeros pueden observarse incluso a 50°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 14.0, 14.1, 21.0, 22.1, 22.6, 23.1, 23.3, 24.0, 27.3, 27.4, 28.8, 29.6, 31.8, 34.3, 34.7, 36.3, 36.5, 41.2, 41.6, 42.5, 43.3, 43.8, 44.7, 48.0, 51.1, 54.5, 54.7, 58.2, 60.3, 60.9, 61.5, 62.5, 70.5, 92.1, 92.5, 124.2, 124.3, 127.6, 127.8, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5, 130.1, 131.2, 131.6, 132.5, 132.7, 137.3, 137.8, 138.8, 138.9, 139.2, 139.8, 141.6, 142.3, 170.1, 170.2, 170.7, 171.6; IR (Sol CHCl₃) 748, 1016, 1290, 1408, 1637, 1685, 2922, 2958, 3459 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₃H₂₇⁷⁹Br₁I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 569.0300, encontrado 569.0308.



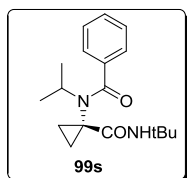
1-(N-(2-bromobencil)acetamido)-N-*tert*-butilciclopropancarboxamida (99q).

La deshidroalanina **89q** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo para obtener **99q** como un aceite amarillo (82 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.11 (s, 2H), 1.40 (s, 7H)*, 1.76-2.03 (m, 2H), 2.07 (s, 2H)*, 2.23-2.29 (m, 1H), 3.25-3.53 (m, 2H), 4.41-4.73 (m, 2H), 7.16-7.58 (m, 4H) (*Los rotámeros pueden detectarse a 25°C); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 18.0, 21.9, 23.1, 27.4, 28.2, 29.6, 41.7, 42.3, 49.5, 51.2, 53.0, 54.4, 59.8, 61.1, 122.3, 127.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.0, 129.5, 130.7, 132.4, 132.9, 133.0, 136.1, 171.2, 171.5; IR (Sol CHCl₃) 750, 1023, 1291, 1403, 1648, 1686, 2922, 2963, 3489 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₇H₂₄⁷⁹Br₁N₂O₂ [M+H]⁺ 367.1021, encontrado 367.1014.



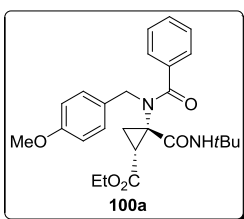
N-bencil-N-(1-(ciclohexilcarbamoil)ciclopropil)-2-iodobenzamida (99r).

La deshidroalanina **89r** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 2 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener **99r** como un sólido amarillo (59 %) P. f.: 105-108 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.07-1.42 (m, 5H), 1.56-1.91 (m, 5H), 2.15-2.49 (m, 2H), 2.96-3.52 (m, 2H), 3.88-4.47 (m, 3H), 7.00-7.57 (m, 8H), 7.79-7.89 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.3, 23.5, 24.8, 24.8, 24.9, 25.0, 25.1, 28.9, 29.6, 29.7, 38.8, 39.9, 46.4, 50.9, 53.9, 58.4, 60.6, 91.7, 92.0, 126.6, 127.1, 127.2, 127.3, 127.8, 127.9, 128.1, 128.1, 128.3, 129.7, 135.6, 137.8, 138.5, 138.6, 141.1, 141.7, 168.9, 169.4, 170.2, 171.6; IR (Sol CHCl₃) 748, 1432, 1645, 1687, 2854, 2931, 3060 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₄H₂₈I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 503.1195, encontrado 503.1198.



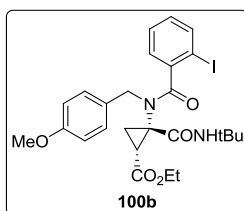
N-(1-(tert-butylcarbamoil)ciclopropil)-N-isopropilbenzamida (99s).

La deshidroalanina **89r** (1 eq.) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, agitando por 5 h. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **99s** como un sólido blanco (14%), P.f.: 145-151 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.42-1.58 (m, 19H), 3.99 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 6.70 (br, 1H), 7.37-7.46 (m, 5H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 20.9, 22.2, 28.7, 29.7, 51.4, 54.1, 100.0, 126.7, 128.2, 129.9, 171.5; IR (película) 675, 694, 1133, 1364, 1395, 1525, 1621, 1656, 2923, 2976, 3326 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₈H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 303.20725, encontrado 303.20745.



2-(tert-butylcarbamoil)-2-(N-(4-metoxibencil)benzamido)ciclopropancarboxilato de etilo (100a).

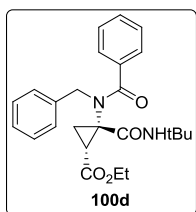
La deshidroalanina **89a** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el calentamiento a reflujo por 14 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **100a** como un sólido transparente (51 %) P.f.: 112-117°C. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, 25 °C) δ = 1.09 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.79 (dd, *J* = 7 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 5 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 4.43 (dd, *J* = 15 Hz, 2H), 6.34 (br, 1H), 6.9 (dd, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.45 (m, 5H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ = 14.1, 19.5, 28.2, 30.7, 48.0, 50.7, 53.7, 55.2, 61.1, 114.3, 126.8, 127.9, 128.6, 129.8, 130.2, 136.3, 159.5, 167.1, 170.5, 173.8; IR (Sol CHCl₃) 1240, 1658, 2922, 2963, 3429 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₆H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺ 453.2389, encontrado 453.2402.



2-(*tert*-butylcarbamoyl)-2-(2-iodo-*N*-(4-

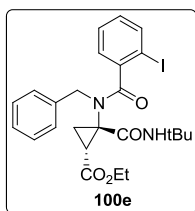
metoxibencil)benzamido)ciclopropancarboxilato de etilo (**100b**).

La deshidroalanina **89b** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el calentamiento a reflujo por 8 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **100b** como un sólido transparente (84 %) P.f.: 148-153°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) δ = 1.15 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.77 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.7 (dd, J = 7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 14.5 Hz, 2H), 6.5 (br, 1H), 6.78-7.89 (m, 8H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ = 14.0, 20.2, 28.2, 28.6, 30.8, 51.6, 54.2, 55.3, 61.2, 114.1, 126.8, 128.4, 128.6, 130.2, 130.6, 131.3, 139.4, 141.7, 159.6, 166.8, 170.9, 172.7; IR (Sol CHCl_3) 1247, 1653, 2854, 2924, 3416 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579.1355, encontrado 579.1360.



2-(*N*-bencilbenzamido)-2-(*tert*-butylcarbamoyl)ciclopropancarboxilato de etilo (**100d**).

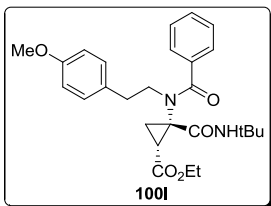
La deshidroalanina **89d** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el calentamiento a reflujo por 6 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **100d** como un sólido transparente (41 %) P.f.: 150-153°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.08 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.80 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 5 Hz), 2.68 (dd, J = 7 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 14.8 Hz, 2H), 6.39 (br, 1H), 7.09-7.46 (m, 10H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 19.5, 28.2, 30.7, 48.1, 50.8, 54.4, 61.2, 126.8, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.8, 135.8, 136.2, 167.0, 170.5, 174.0; IR (Sol CHCl_3) 447, 698, 1154, 1180, 1206, 1237, 1387, 1518, 1652, 1715, 2976, 3059, 3440 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.2283, encontrado 423.2281.



2-(*N*-bencil-2-iodobenzamido)-2-(*tert*-butylcarbamoyl)ciclopropancarboxilato de etilo (**100e**).

La deshidroalanina **89e** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el calentamiento a reflujo por 24 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **100e** como un sólido transparente (56 %) P.f.: 169-173°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.14 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.79 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 15 Hz, 2H), 6.54 (br, 1H), 7.11-7.89 (m, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 20.2, 28.6, 30.9, 47.4, 51.6, 54.9, 61.2, 93.3, 126.8, 128.4, 128.7, 128.7, 130.0, 130.7, 134.7, 139.4, 141.6, 166.8, 170.9, 172.8; IR (Sol CHCl_3) 460, 698, 744, 1157, 1182, 1203, 1233, 1383, 1653, 1708, 2924, 2968, 3061, 3418 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.1250, encontrado 549.1252.

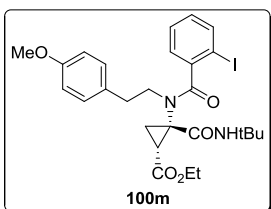
2-(*tert*-butilcarbamoil)-2-(*N*-(4-



metoxifenetil)benzamido)ciclopropancarboxilato de etilo (100l).

La deshidroalanina **89l** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el calentamiento a reflujo por 24 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (85:15) para obtener **100l** como un aceite incoloro (16 %). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.66 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 13.6, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 14.5, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.09 (dtt, *J* = 10.8, 7.3, 3.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.0, 18.0, 28.5, 30.2, 34.2, 48.2, 51.2, 52.6, 55.2, 61.2, 113.9, 126.5, 128.5, 129.4, 129.6, 129.8, 135.9, 158.3, 168.2, 170.0, 174.6; IR (Sol CHCl₃) 700, 1180, 1244, 1512, 1629, 1674, 1722, 2963, 3290 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₇H₃₅N₂O₅ [M+H]⁺ 467.2546, encontrado 467.2551.

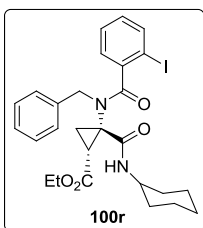
2-(*tert*-butilcarbamoil)-2-(2-iodo-*N*-(4-



metoxifenetil)benzamido)ciclopropancarboxilato de etilo (100m).

La deshidroalanina **89m** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el calentamiento a reflujo por 20 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener **100m** como un sólido transparente (46 %) P.f.: 138-142 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.68 (dd, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 9.4, 7.8 Hz, 2H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 13.9, 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.05-4.22 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 7.22 (br, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 14.1, 18.4, 29.0, 30.5, 34.4, 47.3, 52.0, 52.9, 55.2, 61.2, 92.1, 114.0, 128.1, 128.6, 129.5, 129.7, 130.6, 138.8, 142.1, 158.3, 167.8, 170.3, 173.3; IR (Sol CHCl₃) 763, 1025, 1211, 1243, 1511, 1634, 1669, 1714, 2967, 3310 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₇H₃₄I₁N₂O₅ [M+H]⁺ 593.1512, encontrado 593.1521.

2-(*N*-bencil-2-iodobenzamido)-2-



(ciclohexilcarbamoil)ciclopropancarboxilato de etilo (100r).

La deshidroalanina **89r** (1 eq.) se hizo reaccionar con bromuro de sulfonio **97** y NaH 60 % de acuerdo al procedimiento general, manteniendo el reflujo por 24 h. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo (7:3) para obtener **100r** como un sólido blanco (57 %) P.f.: 100-102°C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 0.78 (m, 1H), 1.05 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.6 (m, 5H), 1.82 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 7 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.8 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.89

(m, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 20.6, 25.1, 25.1, 25.6, 31.1, 33.0, 33.2, 46.9, 49.6, 54.9, 61.2, 93.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 130.0, 130.7, 134.6, 139.3, 141.7, 166.9, 171.0, 172.8; IR (Sol CHCl_3) 694, 745, 1158, 1182, 1235, 1383, 1652, 1714, 2852, 2923, 3423 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 575.1407, encontrado 575.1409.

Capítulo 2. Estudio sintético para la preparación del alcaloide tronocarpina

Antecedentes Generalidades

Los alcaloides indólicos han sido aislados de un gran número de fuentes naturales, presentando una amplia gama de actividades biológicas. Adicionalmente, muchos de ellos tienen estructuras complejas, las cuales representan un reto para los químicos orgánicos sintéticos. En algunos casos los alcaloides derivados de indol han sido aislados en cantidades tan bajas de las fuentes naturales, que no ha sido posible definir si presentan actividad biológica. Este hecho, aunado a que no hay una síntesis total reportada para varios de ellos, deja abierta la búsqueda de compuestos con propiedades terapéuticas para el ser humano. Uno de estos compuestos es la tronocarpina (**107**).

El alcaloide indólico tronocarpina (**107**) fue aislado en el 2000 por Kam y colaboradores, de la corteza de la planta de origen malayo *Tabernaemontana corymbosa*.⁵⁰ Posee un esqueleto pentacíclico único que contiene un anillo lactámico de siete miembros (Figura 8). La presencia de un carbono cuaternario que fusiona los anillos C, D y E lo hacen un reto sintético interesante. Una de sus características estructurales notables es la presencia de un hemiaminal entre los anillos B y D. Además, entre los anillos C, D y E hay tres centros estereogénicos.

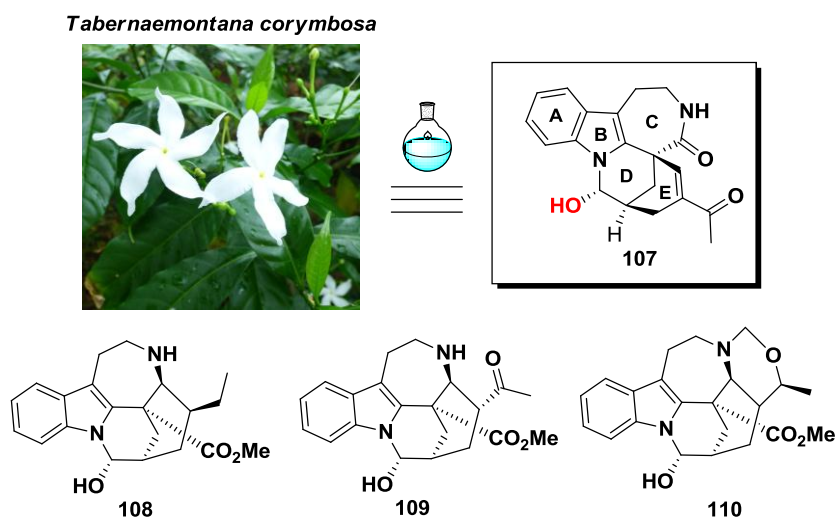


Figura 8. Estructura del alcaloide tronocarpina **107** y alcaloides estructuralmente relacionados.

La actividad biológica de **107** no se ha estudiado debido a la poca cantidad aislada. Sin embargo, se cree que pudiera ser un compuesto citotóxico dada su semejanza estructural con otros alcaloides indólicos que si presentan actividad citotóxica contra células de carcinoma epidermoide resistentes a vincristina, como son la 10,11-desmetoxichipina (**108**), la dipinina B (**109**) y dipinina C

⁵⁰ T. S. Kam, K. M. Sim, T. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2733–2736.

(**110**), moléculas aisladas de plantas del género *Tabernaemontana* sp. Dichos compuestos se relacionan estructuralmente con alcaloides de esqueleto post-secodina tales como los iboganos.⁵¹

Es muy importante mencionar que no hay certeza sobre la configuración relativa del estereocentro que soporta el hemiaminal en el anillo D, por lo cual se propusieron los diastéromeros **107a** y **107b** como las posibles estructuras de la tronocarpina (**107**) (Figura 9), siendo el epímero **107a** el que se muestra comúnmente en los artículos que reportan la síntesis de intermediarios avanzados. Dado que la configuración absoluta del producto natural no está establecida, pueden proponerse además los compuestos *ent*-**107a** y *ent*-**107b** como las posibles estructuras de la tronocarpina (**107**).

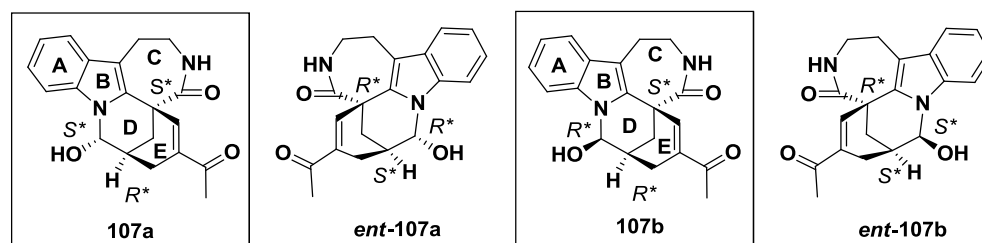


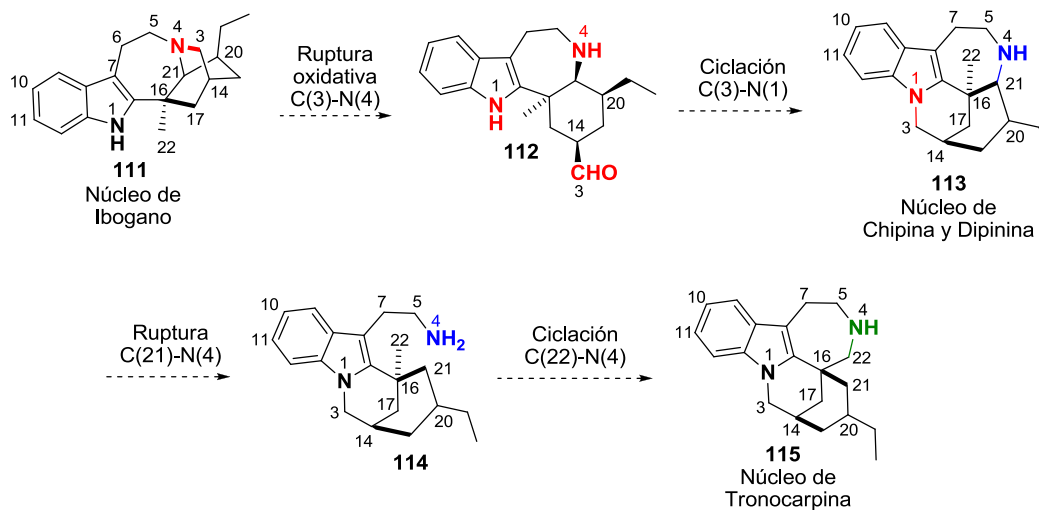
Figura 9. Estructuras posibles del alcaloide tronocarpina **107**.

A la fecha, no hay una síntesis total reportada, sólo aproximaciones sintéticas a los núcleos que contienen los anillos ABD, ABCD, ABDE y ABCDE. La estereoquímica absoluta del producto natural también se desconoce.

Biosíntesis propuesta de la tronocarpina a partir de Iboganos

Aunque no se conoce con certeza la ruta biosintética que conduce a la tronocarpina, Hájiček propuso una ruta probable basada en la biosíntesis conocida de los iboganos (Esquema 26). Dicha transformación comenzaría con la ruptura oxidativa del enlace C(3)-N(4) en el ibogano **111** para producir un aldehído **112**, el cual ciclaría con el N(1) del anillo indólico para construir el esqueleto común de los alcaloides chipina y dipinina **113**. La posterior ruptura del enlace C(21)-N(4) producen una amina libre **114**, la cual mediante la ciclación entre C(22)-N(4) conduciría al esqueleto de la tronocarpina (**115**).

⁵¹ J. Hájiček. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, 76, 2023–2083.



Esquema 26. Biosíntesis del esqueleto de la Tronocarpina propuesta por Hájíček.

Elucidación estructural de la tronocarpina

En el reporte de Kam y colaboradores, la tronocarpina (**107**) se aisló como un aceite incoloro con una rotación óptica $[\alpha]_D = +231$ (CH_2Cl_2 , 0.08). El análisis de masas de alta resolución arrojó que la fórmula molecular del compuesto es $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, lo que corresponde a 12 grados de insaturación. En el espectro de masas por impacto electrónico se observó el ion molecular m/z 336 que fue el pico base, también apareció el fragmento m/z 320 (M-O), y otros con m/z 278, 221, 180 y 144.

El espectro UV mostró absorbancias máximas en 226 (log ϵ 4.30), 290 (log ϵ 3.71) y 296 nm (log ϵ 3.72), indicando la presencia del indol como cromóforo. El espectro de IR mostró absorciones en 3315 (OH del hemiaminal y NH de la amida), 1661 (carbonilos) y 1633 (olefina) cm^{-1} . En el espectro RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) aparecieron 20 señales separadas, correspondientes a un metilo, cuatro metilenos, siete metinos y ocho carbonos cuaternarios. Entre dichas señales se identificó un carbonilo de cetona conjugada en 198.2 ppm, un carbonilo lactámico en 174.5 ppm, un oximetino en 80.5 ppm y dos carbonos de olefina trisustituída en 137.9 y 139.7 ppm.

El espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) reveló la presencia de un indol, el NH de la lactama en 6.01 ppm, un acetilo en 2.18 ppm y un hidrógeno vinílico (7.05 ppm) en campo bajo como consecuencia de la conjugación con la cetona. Finalmente, los experimentos bidimensionales de RMN permitieron asignar eventualmente la estructura de la tronocarpina como **107a** o **107b**.

Aproximaciones sintéticas previas a la tronocarpina

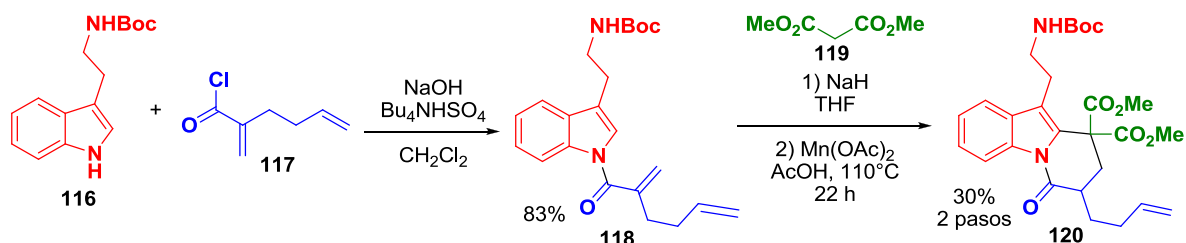
La síntesis de la tronocarpina es un reto importante, primero por sus características estructurales, ya que contiene un anillo lactámico insaturado de siete miembros, un sistema pentacíclico

fusionado, un centro cuaternario en C(16) y la función hemiaminal soportada en C(3), características especiales por las que a la fecha no hay ninguna síntesis total reportada. Una síntesis del compuesto permitiría definir la verdadera estructura de dicho alcaloide así como su configuración absoluta, dada la incertidumbre actual al respecto. Finalmente, es deseable lograr prepararla en cantidades suficientes para llevar a cabo bioensayos. En esta sección se describen los avances para llevar a cabo la síntesis de este compuesto.

Síntesis de los núcleos ABD

Aproximación de Kerr

Recientemente, Kerr y colaboradores reportaron un protocolo de tres pasos para la síntesis de un intermediario avanzado para la síntesis de la tronocarpina.⁵² El protocolo comenzó con el acoplamiento de *N*-Boc triptamina (**116**) con el cloruro de ácido **117** para obtener el indol acilado **118** en buen rendimiento. La posterior adición de Michael de malonato de dimetilo (**119**) al indol **118** en medio básico seguida de la ciclación radicalaria *one pot* promovida por manganeso condujeron al intermediario **120**. Hay que notar que dicho intermediario ya posee los grupos funcionales necesarios para llevar a cabo la formación del anillo C y la cadena alquílica necesaria para la construcción del anillo D, presente en el producto natural (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de los anillos ABD de la tronocarpina.

Síntesis de los núcleos ABCD

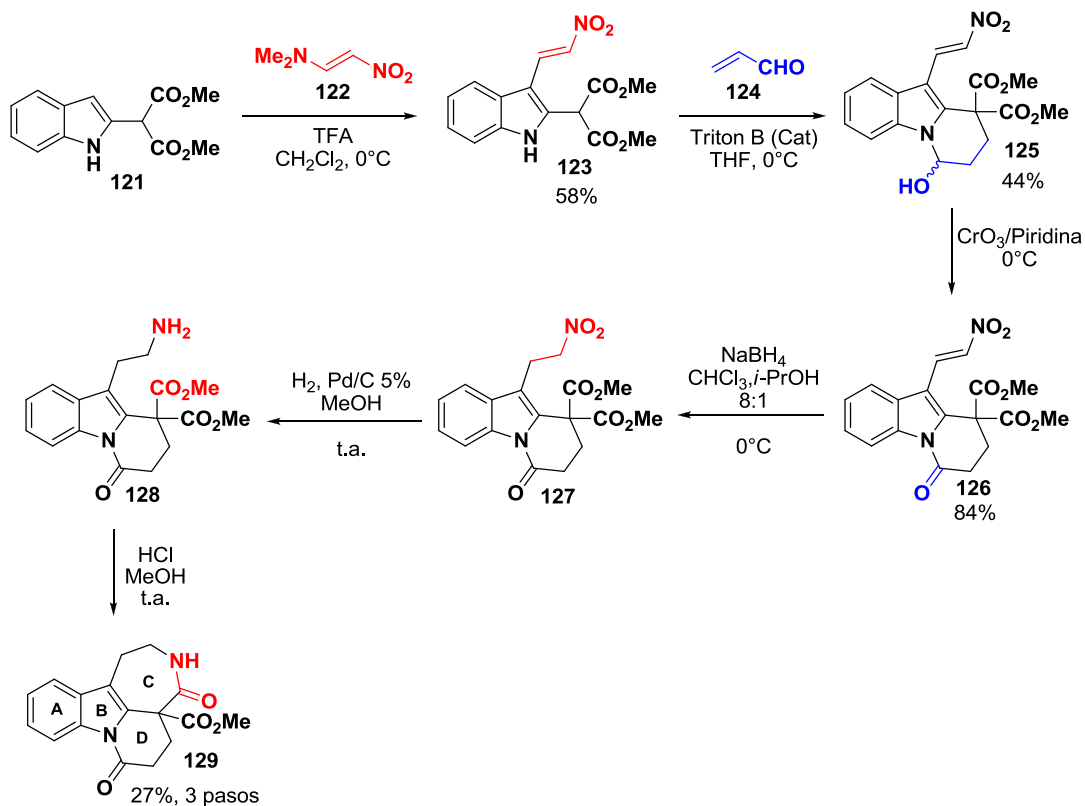
Aproximación de Mahboobi

En 1995, varios años antes de que se reportara la estructura del alcaloide tronocarpina, Mahboobi y colaboradores llevaron a cabo la síntesis del tetraciclo modelo **129** partiendo del indol **121**.⁵³ La nitroetilenación en la posición 3 del indol **121** se llevó a cabo utilizando 1-dimetilamino-2-nitroetileno

⁵² L. C. Irwin, M. A. Kerr. *Synlett*. **2017**, 28, A-F.

⁵³ S. Mahboobi, T. Burgemeister, F. Kastner. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1995**, 328, 29-38.

(122) en condiciones ácidas para producir el indol conjugado 123.⁵⁴ El malonato 123 fue sometido a una reacción tipo Michael con acroleína (124) catalizada por Triton B, para obtener el hemiaminal 125, el cual fue oxidado con el reactivo de Collins para producir el triciclo 126 (Esquema 28). La posterior reducción del doble enlace en la cadena nitroolefínica de 126, seguida de la reducción del grupo nitro y lactamización espontánea de la amina libre 128 catalizada por ácido, lo cual condujo al tetraciclo 129 en tres pasos.



Esquema 28. Síntesis de los anillos ABCD de la tronocarpina por Mahboobi.

Años después de que se reportara la estructura del producto natural, otros grupos han reportado métodos alternativos para obtener el núcleo ABCD (*vide infra*).

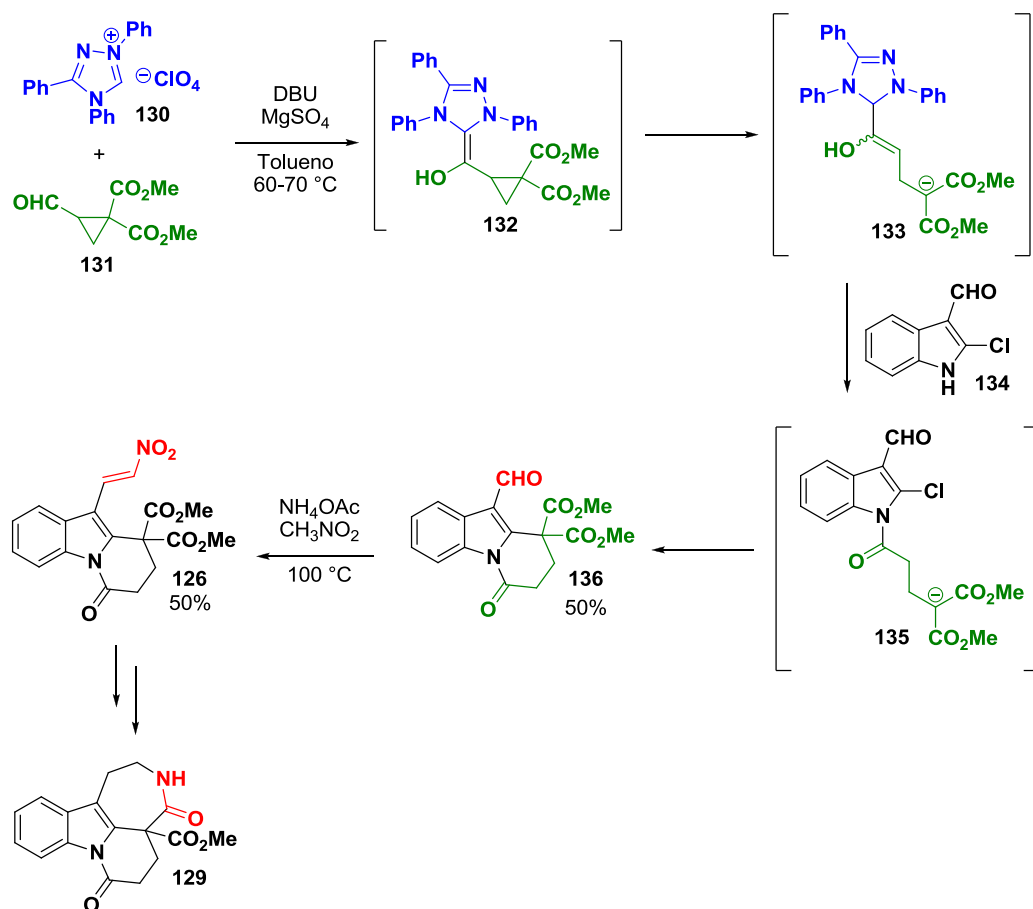
Aproximación de Wang

Wang y colaboradores reportaron la síntesis formal del tetraciclo 129, utilizando el ciclopropano aceptor 131. Dicha transformación procede a través de un carbeno *N*-heterocíclico, el cual induce la apertura de anillo del ciclopropano 131, para conducir al intermediario 133, via la formación inicial de 132 (Esquema 29).⁵⁵ El intermediario abierto 133 puede ser atrapado por el indol 134 para

⁵⁴ S. Mahboobi, K. Bernauer. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, 71, 2034-2041

⁵⁵ D. Du, L. Li, Z. Wang. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4379-4382.

producir el anión **135**, el cual se cicló espontáneamente, produciendo el formil indol **136**. La reacción de Henry sobre el formil indol **136** condujo al nitroetilen indol **126**, cuya transformación al núcleo tetracíclico **129** de la tronocarpina está documentada.⁵²

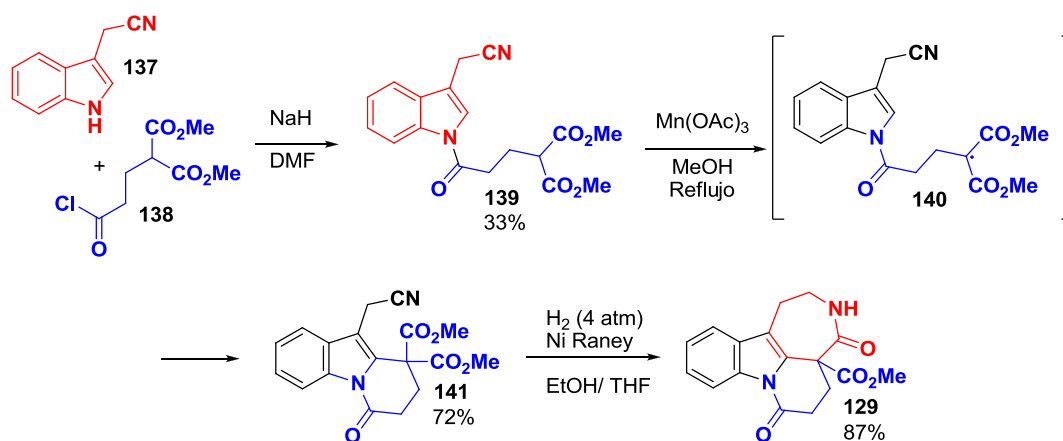


Esquema 29. Síntesis de los anillos ABCD por Wang.

Aproximación de Kerr

Kerr describió una síntesis para el núcleo tetracíclico **129** partiendo del 2-(1H-indol-3-il)acetonitrilo (**137**) comercial, el cual fue condensado con el cloruro de ácido **138** en condiciones básicas, para obtener el indol *N*-acilado **139**. La posterior ciclación radicalaria intramolecular de **139** promovida por acetato de manganeso, condujo al intermediario radicalario **140**, que después de una ciclación/oxidación generó el triciclo **141** (Esquema 30). La posterior reducción del nitrilo **141** mediante hidrogenación catalítica, permitió obtener el producto de lactamización **129**.⁵⁶

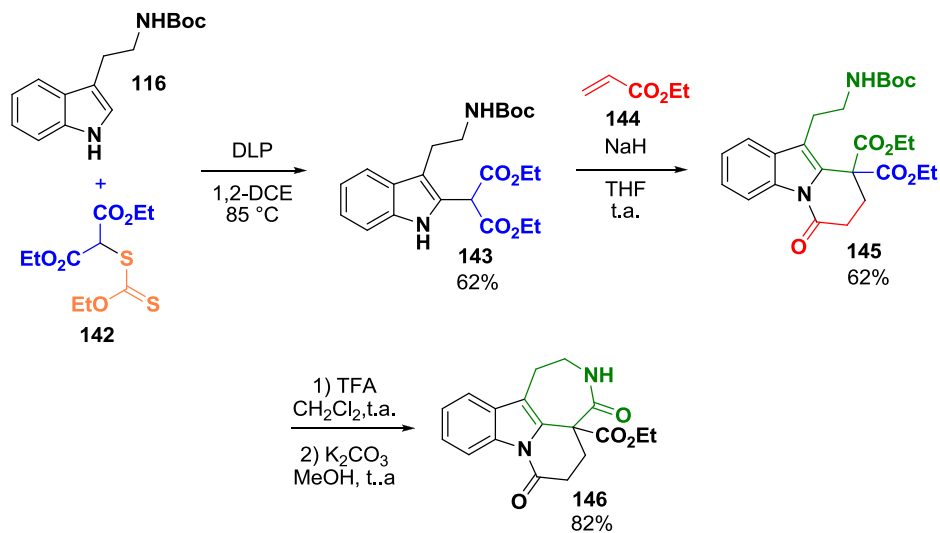
⁵⁶ J. Magolan, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4561-4564.



Esquema 30. Síntesis de los anillos ABCD por Kerr.

Aproximación de Miranda y Martínez

Miranda y Martínez reportaron la síntesis del tetraciclo **146** mediante la adición radical oxidativa del xantato **142** al indol *N*-Boc protegido **116** para obtener el malonato **143**.⁵⁷ Dicho malonato se hizo reaccionar con acrilato de etilo (**144**) en condiciones básicas formando el triciclo **145**. Finalmente, la posterior desprotección y lactamización espontánea condujo al tetraciclo **146** (Esquema 31).

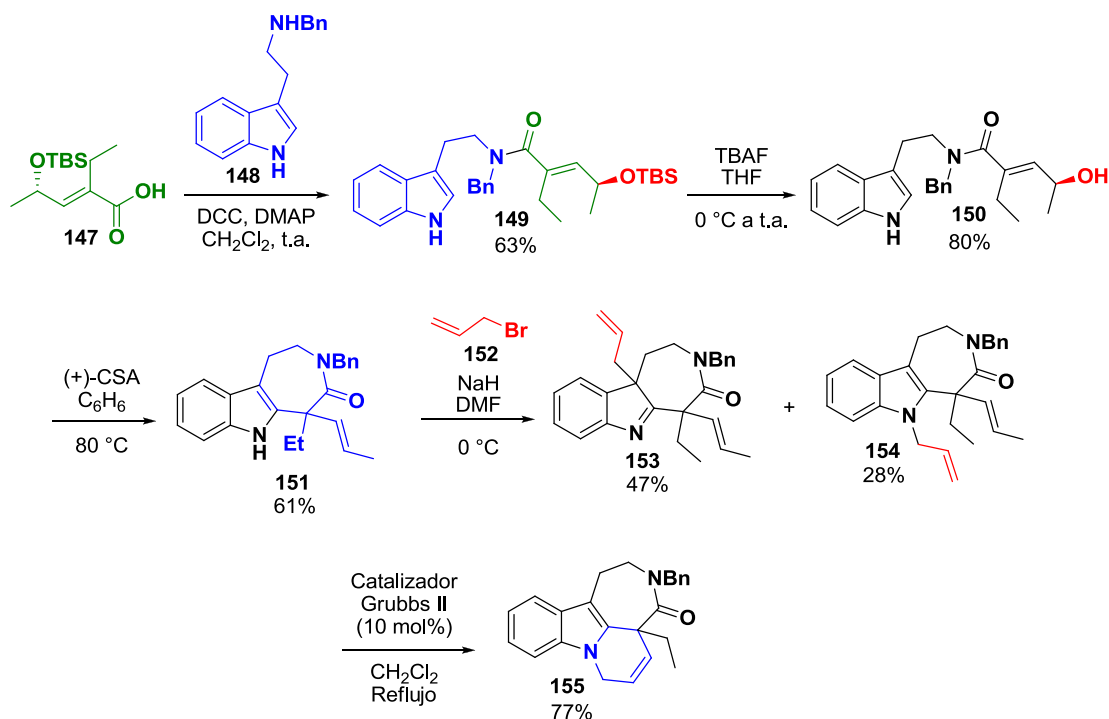


Esquema 31. Síntesis de los anillos ABCD por Miranda y Martínez.

⁵⁷P. E. Reyes-Gutiérrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L.D. Miranda. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388-1396.

Aproximación de Prasad

En 2014, Prasad reportó la síntesis del tetraciclo **155**.⁵⁸ Esta propuesta partió del ácido carboxílico **147**, el cual fue acoplado con la triptamina *N*-bencilada (**148**), para conducir a la amida **149**. La posterior desprotección del fragmento sililado en **149** produjo la hidroxitriptamida **150**, la cual al ser tratada en medio ácido, condujo al producto de ciclación intramolecular **151** (Esquema 32). Posteriormente, se llevó a cabo la alilación del triciclo **151** para obtener los productos alilados tanto en C(3) **153** como en *N*(1) **154**. Finalmente, la metátesis intramolecular del compuesto **154** utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación, produjo el tetraciclo **155**.



Esquema 32. Síntesis de los anillos ABCD por Prasad.

Síntesis de los núcleos ABDE

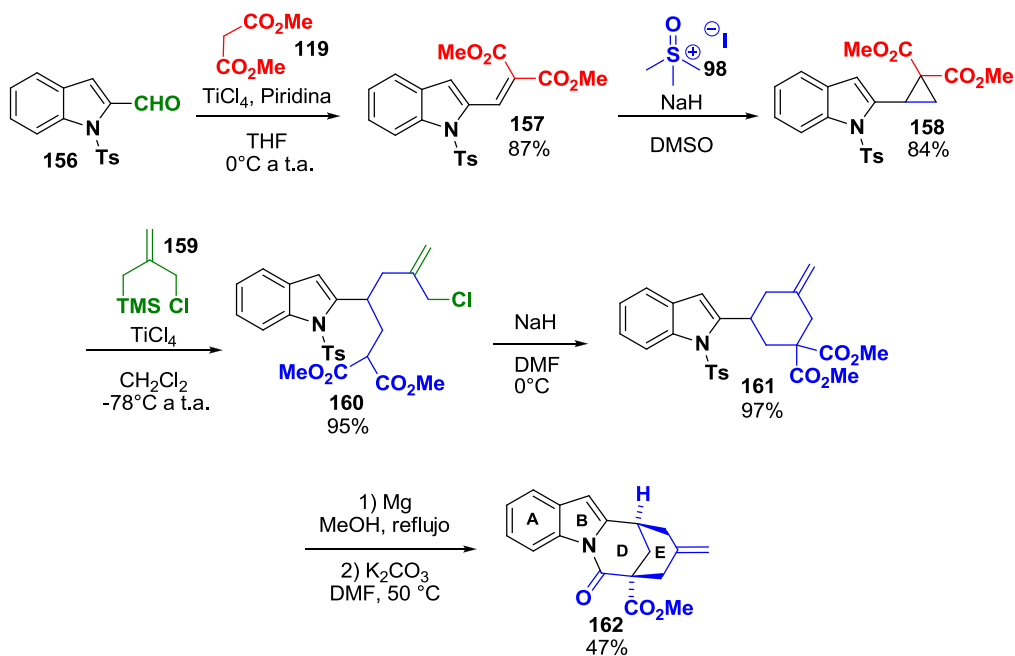
Aproximación de Kerr

En 2009, nuevamente Kerr reportó la síntesis del compuesto tetracíclico **162**, cuya característica singular es la ausencia del heptaciclo lactámico C.⁵⁹ Se partió del tosil indol **156** el cual fue sometido a una reacción de Knoevenagel con malonato de dimetilo (**119**), lo cual condujo al malonato insaturado **157**. A partir de dicho compuesto fue obtenido el ciclopropano **158** mediante una reacción de Corey-Chaykovsky. La posterior apertura de anillo del ciclopropano **158** con el alilsilano

⁵⁸ J. E. Nidhiry, K. R. Prasad. *Synlett*. **2014**, 25, 2585-2590.

⁵⁹ K. Sapeta, M. A. Kerr. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2081-2084.

159 mediada por un ácido de Lewis, produjo el indol protegido **160**, el cual fue ciclado para producir el ciclohexeno **161**. Finalmente, la desprotección del indol tosilado **161** y su posterior tratamiento en medio básico, condujo al tetraciclo **162** (Esquema 33).



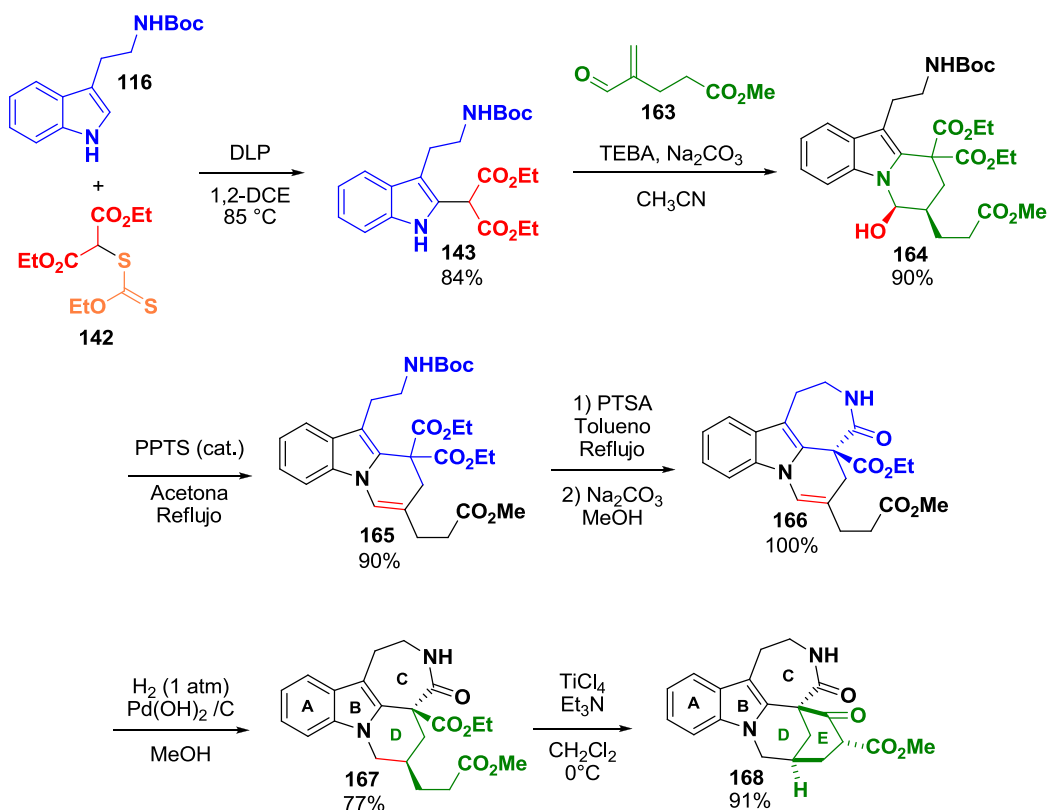
Esquema 33. Síntesis de los anillos ABDE por Kerr.

Síntesis de los núcleos ABCDE

Aproximación de Martínez

En 2014, Martínez reportó la contribución más avanzada a la fecha encaminada a la síntesis total de la tronocarpina, donde se llevó a cabo la síntesis del intermediario pentacíclico **168** (Esquema 34).⁶⁰ La síntesis inició con la reacción conocida entre la *N*-Boc triptamina (**116**) y el xantato **142**, para obtener el malonato **143** en buen rendimiento. La posterior adición de Michael del malonato **143** con el compuesto α,β -insaturado **163** condujeron a la formación del hemiaminal **164**, el cual pudo ser deshidratado fácilmente en un medio ligeramente ácido para producir la enamina **165**. La posterior *N*-Boc desprotección y lactamización de **165** en medio básico, produjeron el triciclo **166** de manera cuantitativa. El doble enlace en **166** fue reducido mediante hidrogenación catalítica para dar selectivamente el diastéromero **167**, el cual mediante una condensación de Dieckmann fue convertido al pentaciclo **168**. Cabe señalar que la estereoquímica *cis* de los sustituyentes del anillo D en el intermediario **167** es necesaria para poder llevar a cabo de manera satisfactoria la formación del anillo E, que de otra forma no sería posible.

⁶⁰ R. O. Torres-Ochoa, P.E. Reyes-Gutiérrez, R. Martínez. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 48-52.



Esquema 34. Síntesis de los anillos ABCDE por Martínez.

Radicales libres en síntesis orgánica

Los radicales libres son intermediarios reactivos con un electrón desapareado soportado en un átomo de carbono; dicho átomo puede presentar un orbital p puro o bien tener una hibridación sp , sp^2 o sp^3 . A diferencia de los carbocationes, el orbital del radical libre no está vacío, sino que contiene al electrón desapareado.⁶¹ Estas especies paramagnéticas son en general muy inestables, además que mantienen un octeto incompleto.

Se pueden clasificar a los radicales libres en dos tipos (Figura 10):

- **Radicales π .** Donde el electrón desapareado está en un orbital p ; dichos radicales poseen geometría plana. El radical metilo y la mayoría de los radicales alifáticos y alicíclicos están en esta categoría, con excepción de radicales ciclopropilo y cabeza de puente.⁶² Estos radicales pueden estabilizarse mediante hiperconjugación o resonancia.
- **Radicales σ .** Donde el electrón desapareado puede estar en un orbital híbrido sp^3 , presentando geometría piramidal, como en el caso del radical trifluorometilo. Los radicales vinílicos y bencílicos con hibridación sp^2 y el radical etinilo con hibridación sp , pertenecen también a esta categoría.⁶³ Los radicales ζ tienen la tendencia a ser más electrofílicos que

⁶¹ S. Z. Zard. *Radical reactions in organic synthesis*. Oxford University Press. **1993**. 9.

⁶² H. M. Walborsky. *Tetrahedron*. **1981**, 37, 1625-1651.

⁶³ C. Galli, A. Guarnieri, H. Koch, P. Mencarelli, Z. Rappoport. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4072-4077.

los radicales π debido a su carácter parcial s . Estos radicales no pueden estabilizarse mediante hiperconjugación o resonancia y por tanto son sumamente reactivos.⁶⁴

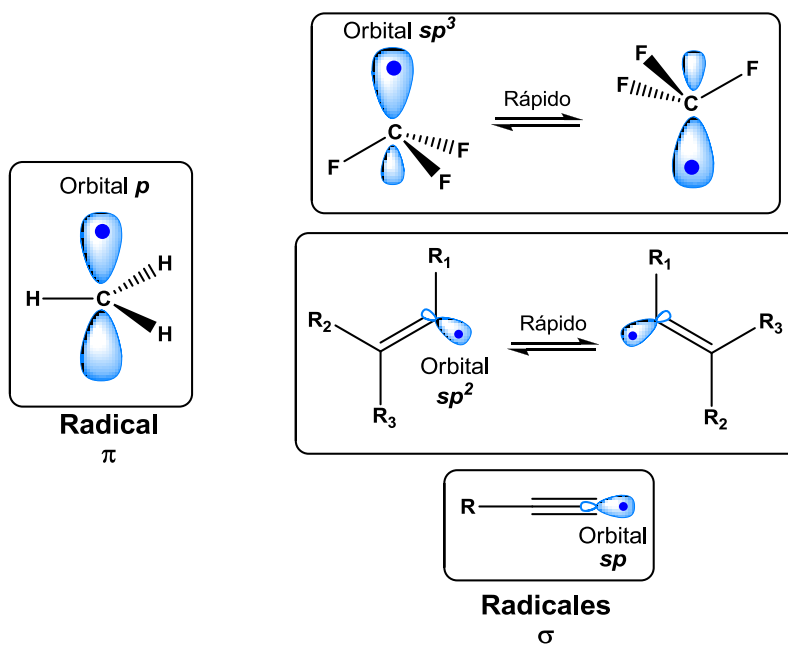


Figura 10. Geometría de los radicales libres.

Una vez formados, los radicales ζ se invierten tan rápidamente que la información estereoquímica del precursor se pierde normalmente, a menos que otros centros quirales en la molécula logren forzar al radical a reaccionar en una orientación específica.

Los radicales son especies ambifílicas que se estabilizan por sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores, mostrando un patrón de reactividad mucho más amplio que los carbaniones y carbocationes, ya que en principio, un radical puede reaccionar con sustratos ricos y pobres en electrones. Sin embargo, hay que enfatizar que la velocidad con la que reaccione con cada uno pueda variar significativamente. Finalmente, se denomina radical captodativo a aquel que está flanqueado por un sustituyente de cada tipo.⁶⁵

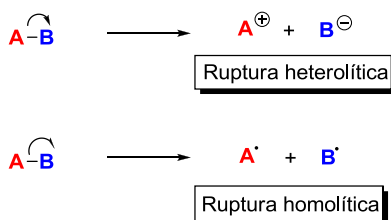
Generación de radicales libres

En la química iónica es común ver rupturas heterolíticas, en las cuales un enlace covalente se rompe asimétricamente, de manera que uno de los átomos se queda con el par de electrones y carga negativa, mientras que el otro átomo queda deficiente de electrones con una carga positiva. En contraste, en química de radicales libres las rupturas de enlace son homolíticas, es decir, que el

⁶⁴ H. Togo. *Advanced free radical reactions for organic synthesis*. Elsevier. **2004**. 3.

⁶⁵ H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merényi. *Free radicals in synthesis and biology*. **1989**. NATO ASI Series. Kluwer Academic Publishers. Vol. 260, 1-26.

enlace covalente se rompe en dos partes donde cada uno de los átomos queda con un electrón desapareado (Esquema 35).



Esquema 35. Ruptura heterolítica y homolítica.

La fragmentación homolítica de un enlace se puede inducir de varias maneras:

- **Fotólisis.** Donde se emplea energía lumínica de cierta longitud de onda para homolizar ciertos enlaces. Se utilizan comúnmente radiaciones en el espectro ultravioleta y visible.
- **Procesos redox.** Los radicales libres se generan a partir de moléculas neutras o cargadas, las cuales fragmentan al ganar o perder electrones, en estos procesos se requieren reactivos reductores u oxidantes.
- **Procesos fotoredox.** Son procesos acoplados, en donde se utiliza energía lumínica para excitar un fotocatalizador. Dicho compuesto, en su estado excitado puede donar o ganar electrones a una molécula, la cual después de la transferencia electrónica se fragmenta en un radical libre y una especie cargada.
- **Termólisis.** Los radicales libres se generan a partir de la ruptura homolítica de moléculas por calentamiento a una temperatura menor a 150 °C; la energía de los enlaces que se rompen es de alrededor de 125 a 150 kJ/mol. La energía de enlace de los peróxidos orgánicos y azocompuestos se encuentra dentro de ese rango, además que dichos compuestos suelen utilizarse como iniciadores radicalarios.

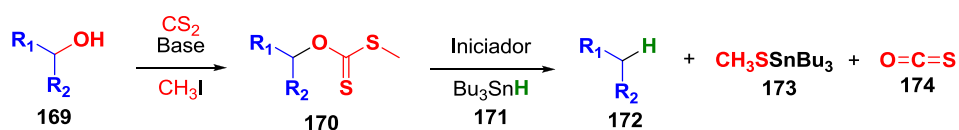
Xantatos en síntesis orgánica

Es bien sabido que los radicales libres son intermediarios sintéticos versátiles e importantes en síntesis orgánica; sin embargo, su uso estuvo restringido por mucho tiempo dada su alta reactividad, lo que fomentó la creencia entre los químicos orgánicos que dichas especies eran difíciles de controlar. Una de las estrategias para aprovechar de manera controlada a los radicales libres es el uso de xantatos también conocidos como ditiocarbonatos.⁶⁶ Estos compuestos son de gran utilidad en procesos radicalarios como reacciones de transferencia de grupo, desoxigenaciones, adiciones a olefinas y adiciones a heterociclos, entre otros. La tolerancia de

⁶⁶ S. Z. Zard. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 953-964.

grupos funcionales es amplia bajo las condiciones suaves y neutras en las que reaccionan estos compuestos, lo cual es una ventaja notable.

En 1975 Barton y McCombie demostraron la utilidad de los xantatos al presentar una metodología capaz de remover de manera global un grupo hidroxilo en una molécula (**169**), reemplazándolo por un átomo de hidrógeno, produciendo un alcano (**172**) (Esquema 36). Esta transformación es sumamente útil ya que permite la obtención de una amplia variedad de carbohidratos y esteroides modificados, además de servir como una fuente de intermediarios radicalarios a partir de alcoholes.⁶⁷ Durante este proceso la fragmentación homolítica del enlace C-O es clave para generar radicales alquilo, los cuales son reducidos con la ayuda del hidruro de *n*-tributilestaño (**171**).

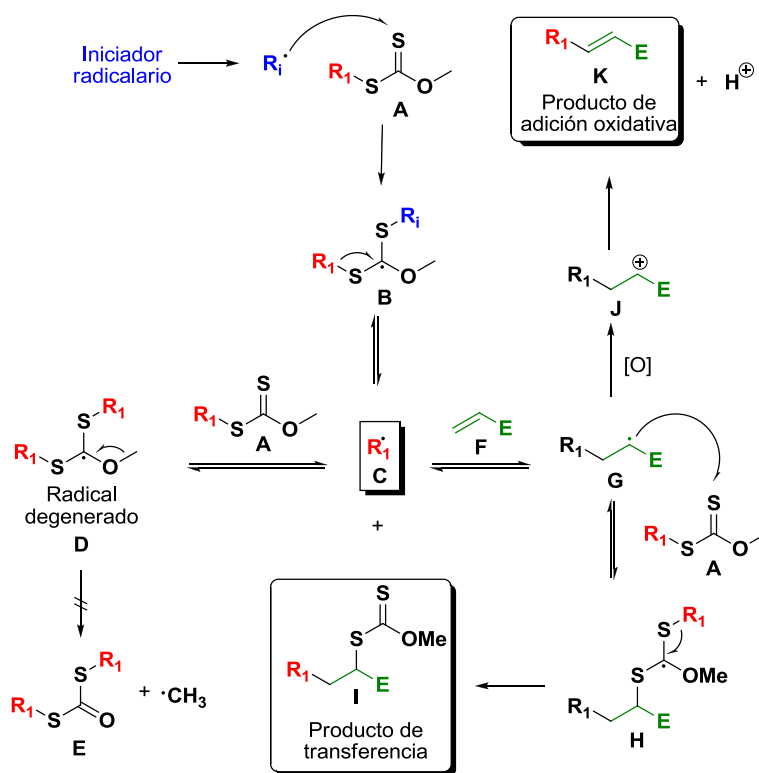


Esquema 36. Desoxigenación de Barton-McCombie.

Posteriormente, Zard encontró nuevas aplicaciones a los xantatos aprovechando la ruptura homolítica del enlace C-S en vez del C-O.⁶⁸ De manera general, la reacción de un iniciador radicalario con un xantato de Zard **A** conduce al intermediario radical **B** por la adición de R_i al átomo de azufre del tiocarbonilo (Esquema 37). El intermediario **B** sufre una fragmentación β en el otro átomo de azufre para generar el radical **C**. Posteriormente el radical **C** puede adicionarse de manera reversible al átomo de azufre tiocarbonílico en otra molécula de xantato **A** y producir el radical degenerado **D**, el cual es un radical con un tiempo de vida media mayor, muy útil cuando las trampas radicalarias son poco reactivas. Es importante notar que el radical degenerado **D** podría sufrir la β fragmentación del enlace C-O; sin embargo, en la práctica esto no ocurre dada la poca estabilidad del radical metilo generado en comparación a la estabilidad del radical estabilizado **C**. Por otra parte, el radical **C** puede ser atrapado por una olefina **F** produciendo el radical **G**. Dicho intermediario **G** puede adicionarse a una molécula del xantato **A** y producir el correspondiente radical **E**, el cual finalmente sufre una β -fragmentación que conduce al producto de transferencia **I** regenerando en el acto el radical **C**. Si las condiciones del medio son oxidativas, entonces el radical **G** puede transferir un electrón generando el carbocatión **J** el cual finalmente es desprotonado para formar la olefina sustituida **K**.

⁶⁷ D. H. R. Barton, S. W. McCombie. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574-1585.

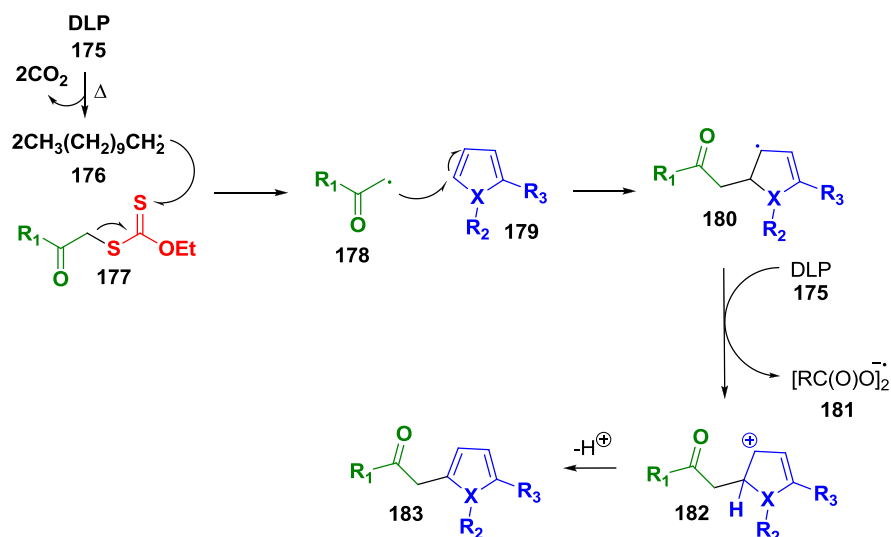
⁶⁸ S. Z. Zard. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672-685.



Esquema 37. Modificación a la reacción de Barton-McCombie.

Otros grupos han hecho modificaciones a dicha reacción entre los que caben resaltar las adiciones radical-oxidativas a heterociclos **179** desarrolladas por Miranda y colaboradores.⁶⁹ Con estas metodologías ha sido posible la introducción de diversos sustituyentes de manera regioselectiva en la posición 2 de anillos como pirrol, tiofeno, furano e indol (Esquema 38), así como también la alquilación radicalaria en la posición 3 de flavonas y cumarinas. El mecanismo propuesto para estas transformaciones comienza con la ruptura térmica homolítica y descarboxilación del DLP **175**, lo cual conduce a un radical undecanoílo **176**, el cual se adiciona al azufre del tiocarbonilo en el xantato **177**, produciendo el radical acetilo **178** después de una fragmentación β. El radical **178** se adiciona de manera selectiva a la posición 2 del heterociclo **179**, aún si la posición 3 está ocupada, lo cual genera el radical **180** que puede ser oxidado mediante una transferencia de un electrón al DLP **175**. Este proceso produce un anión radical **181** y el carbocatión **182**. Finalmente, la desprotonación del carbocatión **182** para regenerar la aromaticidad conduce al heterociclo alquilado **183**. Es importante mencionar que se requiere una cantidad estequiométrica del DLP **175** para completar la reacción.

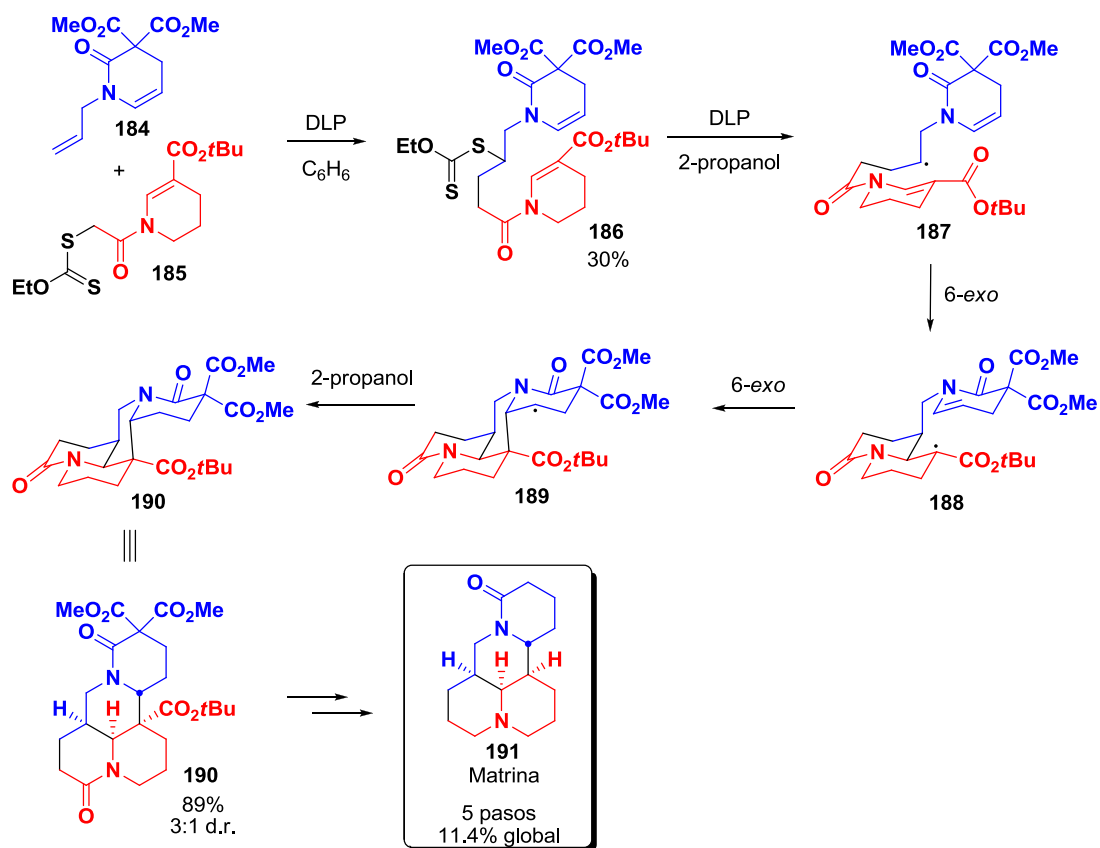
⁶⁹ (a) Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda. *Chem. Comm.* **2003**, 2316-2317. (b) E. Florez-López, L. B. Gómez-Pérez, L. D. Miranda. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 6000-6002. (c) O. Guadarrama-Morales, F. Méndez, L. D. Miranda. *Tetrahedron Letters*. **2007**, *48*, 4515-4518. (d) M. V. Mijangos, J. González-Marrero, L. D. Miranda, P. Vincent-Ruz, A. Luján-Montelongo, D. Olivera-Díaz, E. Bautista, A. Ortega, M. L. Campos-González, R. Gámez-Montaño. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2946-2949.



Esquema 38. Mecanismo general para la adición radical-oxidativa a heterociclos.

Uno de los ejemplos más notables de la aplicación de xantatos en síntesis total de productos naturales es la síntesis del alcaloide matrina (**191**), reportada en 1998 por Zard y colaboradores.⁷⁰ En esta síntesis se ilustra la gran capacidad de los xantatos en la construcción de sistemas policíclicos fusionados que ocurren en un solo paso de reacción. La síntesis comienza con la transferencia de grupo xantato intermolecular por parte de la amida **185** a la doble ligadura en **184**, lo cual conduce al xantato **186** (Esquema 39). Posteriormente, se llevó a cabo una reacción radicalaria en cascada intermolecular, donde la disposición de las dobles ligaduras en la molécula favoreció dos ciclaciones 6-*exo* consecutivas produciendo en el acto el sistema tetracíclico **190**, el cual bajo las condiciones reductivas de la reacción se transformó al núcleo de matrina **191**. Finalmente, una serie de interconversiones de grupos funcionales condujo al producto natural en pocos pasos de reacción con un rendimiento global aceptable.

⁷⁰ L. Boiteau, J. Boivin, A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128-1131.



Esquema 39. Síntesis de la matrina por Zard.

Catálisis fotoredox en síntesis orgánica

Se considera que las reacciones inducidas por la luz solar en nuestro planeta son más antiguas que la vida misma, comenzando muy probablemente después de la fase de acreción (agregación de materia), cuando el polvo comenzó a asentarse en la superficie terrestre. En ese entonces la atmósfera era rica en hidrocarburos y pobre en oxígeno recibiendo las fuertes radiaciones ultravioletas de un Sol joven.⁷¹ Billones de años después, las plantas comenzaron a utilizar la luz solar para producir oxígeno, el cual generado en una cantidad suficiente pudo formar la capa de ozono en la estratosfera mediante fotólisis. Todas estas reacciones pasaron inadvertidas y sin intervención humana durante milenios. Esto debido a que prevaleció el interés por el estudio de los fenómenos físicos asociados con la interacción de la materia y la luz antes que el estudio de los fenómenos químicos de la materia cuando es irradiada.

La luz solar impacta diariamente nuestro planeta entregando más energía que la que nuestra civilización puede generar en un año,⁷² siendo un recurso desaprovechado a escala global. Sin embargo, la intensidad y duración de la luz solar casi nunca es la misma en diferentes regiones

⁷¹ H. D. Roth. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1193-1207.

⁷² D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10276-10341.

geográficas, ni en el mismo lugar en diferentes épocas del año, por lo cual la reproducibilidad de los experimentos se ve severamente limitada.

La utilización de luz como fuente de energía en síntesis orgánica no es nueva. En 1834, Hermann Trommsdorff reportó la primera fototransformación de la lactona sesquiterpénica llamada santonina. Los cristales de dicho compuesto se tornan de color amarillo y se quiebran cuando se exponen a la luz del sol, para producir un compuesto conocido como lumisantonina.⁷³ Fue Trommsdorff quien también se dio cuenta que la reacción es dependiente de la longitud de onda con la cual se irradia a la santonina, una observación muy importante para la fecha. Pese a los esfuerzos de químicos como Sestini, Cannizaro, Fabris, Gucci y Grassi-Cristaldi, la asignación de la estructura correcta de los derivados de la santonina se logró un siglo después.⁷⁴ Los descubrimientos anteriores iniciaron a investigadores italianos como Cannizaro y Ciamician en el estudio de reacciones fotoquímicas.

Actualmente, la activación de moléculas orgánicas con luz permite dirigir caminos de reacción que son imposibles de llevar a cabo mediante calentamiento convencional. Los fotones pueden ser descritos como agentes de reacción verdes y limpios dado que no dejan residuos, haciendo de los procesos fotoquímicos transformaciones sustentables. El uso de catálisis fotoredox ayuda a generar compuestos con una alta complejidad y diversidad, con una buena economía atómica, excelente compatibilidad y selectividad. Por eso se han utilizado en numerosas transformaciones orgánicas, post-funcionalización de polímeros así como en polimerizaciones vivientes y convencionales.⁷⁵

Dadas las anteriores razones, muchos investigadores han buscado maneras de concentrar y utilizar energía luminosa para activar moléculas orgánicas. En ésta área es donde destacan los trabajos recientes de MacMillan,⁷⁶ Stephenson,⁷⁷ Yoon,⁷⁸ y Molander,⁷⁹ entre otros.

Afortunadamente, la tecnología moderna ha permitido la fabricación de dispositivos LED (del inglés *Light emitting diode*), los cuales son fuentes luminosas monocromáticas, miniaturizadas, de bajo consumo energético, bajo costo, vida útil larga y alta eficiencia, que permiten trabajar en

⁷³ (a) H. Trommsdorff. *Ann. Chem. Pharm.* **1834**, *11*, 190-208. (b) W. Heldt. *Ann. Chem. Pharm.* **1847**, *63*, 10-47.

⁷⁴ (a) E. E. van Tamelen, S. H. Levin, G. Brenner, J. Wolinsky, P. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 501-502. (b) E. E. van Tamelen, S. H. Levin, G. Brenner, J. Wolinsky, P. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1666-1678. (c) O. L. Chapman, L. F. Englert. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3028-3029. (d) M. H. Fisch, J. H. Richards. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3029-3030.

⁷⁵ N. Corrigan, S. Shanmugam, J. Xu, C. Boyer. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6165-6212.

⁷⁶ C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.

⁷⁷ J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113.

⁷⁸ J. Du, K. L. Skubi, D. M. Schultz, T. P. Yoon. *Science*. **2014**, *344*, 392-396.

⁷⁹ J. K. Matsui, S. B. Lang, D. R. Heitz, G. A. Molander. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563-2575.

condiciones reproducibles de irradiación,⁸⁰ lo cual era la gran limitante del uso de luz solar en transformaciones fotoquímicas.

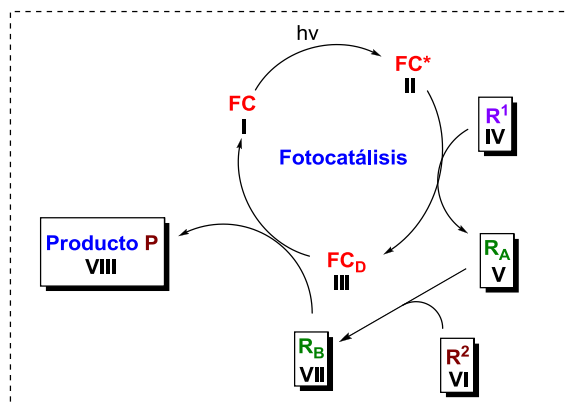
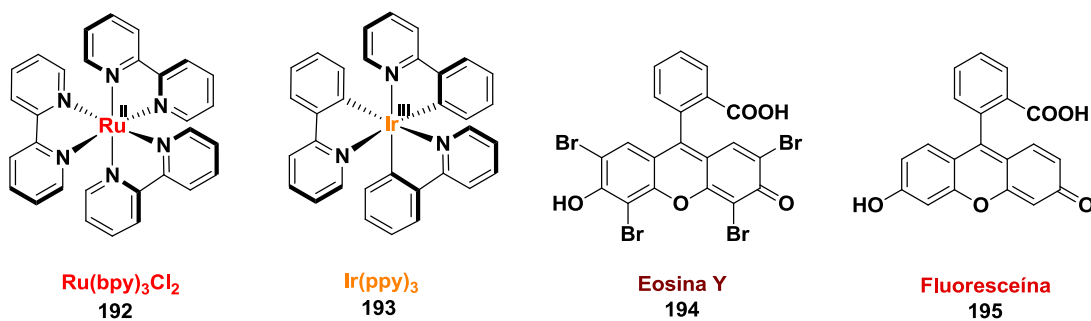
Desde la década pasada la catálisis fotoredox con luz visible resurgió como un recurso poderoso para activar moléculas pequeñas, con un incremento exponencial de las publicaciones que cubren este tópico en los últimos años.⁸¹ Dentro de este enfoque se han utilizado catalizadores como complejos de metales de transición⁸² (**192** y **193**) y colorantes orgánicos⁸³ (eosina Y (**194**) y fluoresceína (**195**)) principalmente, aprovechando la capacidad de dichos compuestos de excitarse con la luz para después realizar una transferencia monoeléctronica (*single electron transfer*, SET) con un compuesto orgánico (Esquema 40), lo cual desencadena transformaciones útiles. De manera general, el ciclo fotocatalítico comienza con la absorción de un fotón por parte de **I** lo que ocasiona que el fotocatalizador pase a su forma excitada **II**. Si un compuesto **IV** se encuentra con **II** puede llevar a cabo una transferencia monoeléctronica, que ocasiona la formación de un intermediario **V**, el cual puede reaccionar con otro sustrato orgánico **VI** para generar un intermediario **VII**. Finalmente, el intermediario **VII** lleva a cabo otra transferencia monoeléctronica con **III** lo cual regenera el fotocatalizador **I** y permite la obtención del producto **VIII**. Cabe aclarar que la dirección de transferencia de los electrones depende de si la desactivación del catalizador es oxidativa o reductiva en el paso de **II** a **III**.

⁸⁰ (a) E. F. Schubert, J. K. Kim. *Science*, **2005**, *308*, 1274-1278. (b) N. Savage. *Technology Review*. **2000**, *103*, 38-44. (c) V. Khanna. *Fundamentals of Solid State Lighting: LEDs, OLEDs, and Their Application in Illumination and Displays*. **2014**. CRC Press.

⁸¹ M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.

⁸² D. Staveness, I. Bosque, C. R. J. Stephenson. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295-2306.

⁸³ N. A. Romero, D. A. Nicewicz. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.



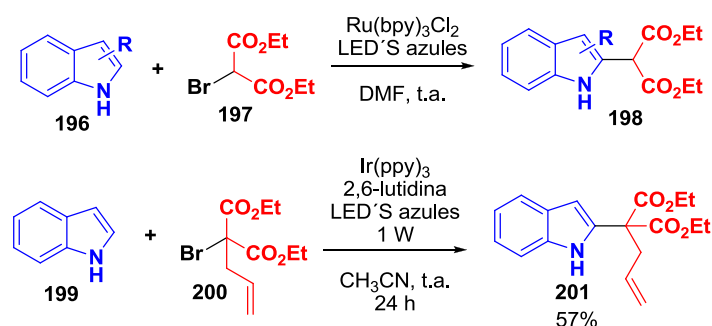
Esquema 40. Fotocatalizadores (FC) comunes y ciclo fotocatalítico.

El interés renovado en la fotoquímica también ha puesto en evidencia algunos viejos problemas. Siendo el principal obstáculo el que las reacciones no son fácilmente escalables, ya que entre más grande es un lote de reacción la penetración de la luz al interior del matraz se ve atenuada en proporción directa a la distancia que los fotones deben recorrer y de la concentración de sustratos orgánicos en el medio (Ley de Bouguer-Lambert-Beer). Lo anterior origina que los tiempos de reacción sean más largos y en consecuencia la sobreirradiación puede producir subproductos que dificultan la purificación.

Afortunadamente, el uso de microreactores de flujo continuo ha resuelto algunos de los problemas de la química de lote convencional (*batch chemistry*). En estos dispositivos los reactivos disueltos circulan a lo largo de tubos delgados los cuales son irradiados mientras las moléculas reaccionan en el interior. Dicha disposición permite la irradiación uniforme de toda la mezcla de reacción, con lo cual se evita la sobreirradiación, disminuyendo así la formación de subproductos. Mediante esta técnica las reacciones se aceleran notablemente, pasando de ser tiempos de días/horas (química por lotes) a minutos/segundos (química de flujo), además de que la carga del fotocatalizador también se disminuye en muchos casos. Sin embargo, el principal inconveniente de la química de flujo continuo es el alto precio de las bombas y microreactores, lo cual limita su utilización.

Funcionalización de indoles mediante catálisis fotoredox

En el año 2010, el grupo de Corey-Stephenson reportó la funcionalización de indoles **196** con bromomalonatos **197** por medio de una adición radicalaria fotoquímica. Gracias a este protocolo fue posible adicionar el radical malonilo selectivamente en la posición 2 del heterociclo (Esquema 41). Algunos años más tarde se extendió la metodología para adicionar radicales malonilo terciarios derivados de bromomalonatos sustituidos **200**, con lo que se obtuvo una variedad de indoles como **201**, que presentan carbonos cuaternarios adyacentes a la posición 2 del indol.⁸⁴ Una de las ventajas de esta última metodología es que permitiría acceder fácilmente a moléculas muy semejantes a la Chipina, Dipinina y Tronocarpina.

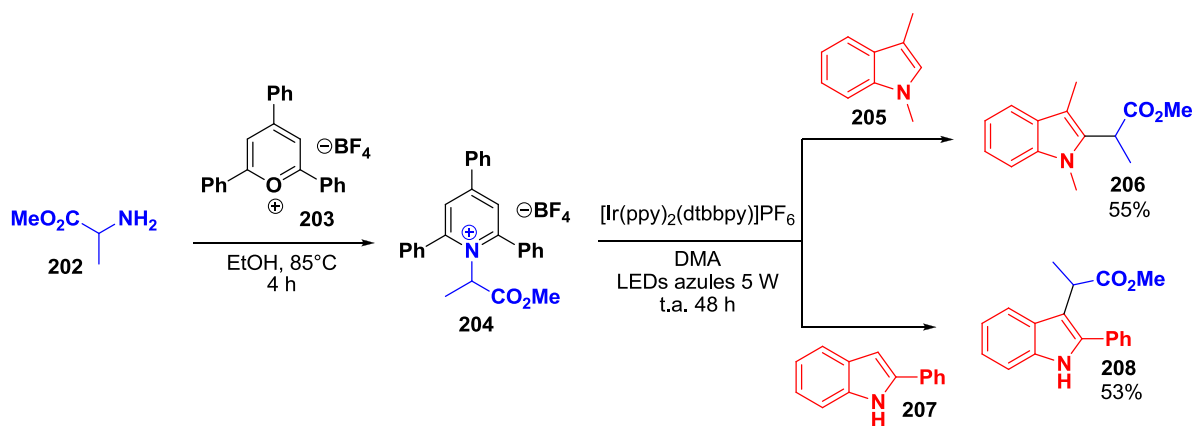


Esquema 41. Adición de radicales malonilo a indoles.

Posteriormente, Glorius reportó la generación desaminativa de radicales alquilo a partir de sales de piridinio **204**, los cuales pueden generarse en condiciones fotoquímicas y adicionarse a sistemas heteroaromáticos variados. El radical así formado puede adicionarse en la posición 2 o 3 del indol dependiendo de la sustitución del indol (**205** o **207**).⁸⁵ La relevancia de esta metodología es que se utilizan ésteres de aminoácidos **202** para formar las sales de piridinio **204**, siendo las primeras materias primas abundantes y baratas (Esquema 42). Los indoles con sustitución en la posición 2 (**206**) o en la posición 3 (**208**) se obtuvieron en rendimiento moderado.

⁸⁴ (a) L. Furst, B.S. Matsuura, J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104-3107. (b) E.C. Swift, T.M. Williams, C.R.J. Stephenson. *Synlett.* **2016**, *27*, 754-758.

⁸⁵ F. J. R. Klauck, M. J. James, F. Glorius. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336-12339.

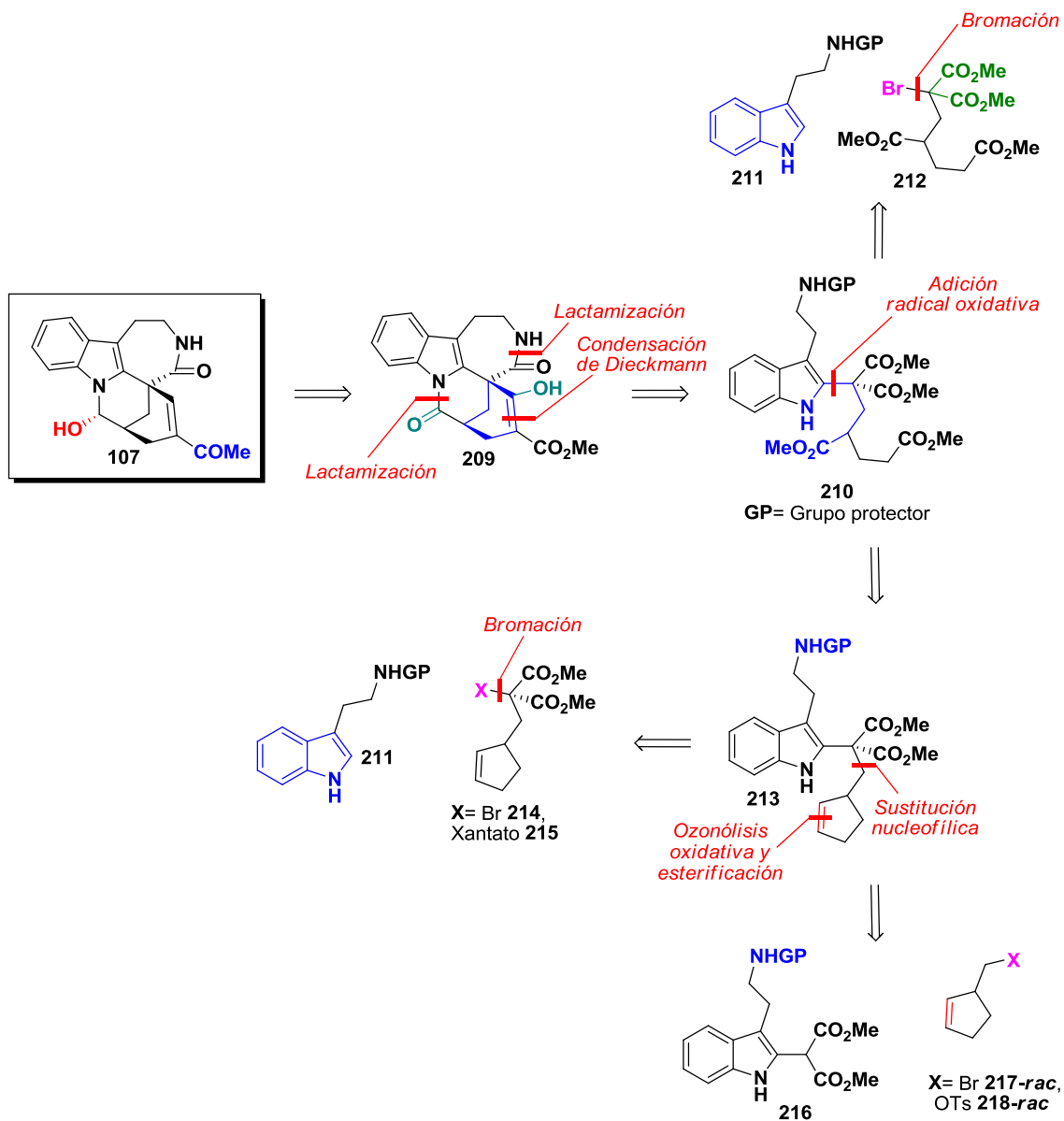


Esquema 42. Funcionalización de indoles a partir de ésteres de aminoácidos.

Planteamiento del problema

Dado que a la fecha no hay ninguna síntesis total reportada de la tronocarpina, un enfoque sintético que permita la construcción del núcleo pentacíclico del producto natural con materias primas fáciles de preparar representa un adelanto significativo.

Es por lo anterior que para llegar a la estructura de la tronocarpina **107** (Esquema 43), se plantea la formación del pentaciclo **209**, dicho intermediario avanzado podría formarse en tres pasos: dos lactamizaciones y una condensación de Dieckmann partiendo del indol **210**. Se propone formar al indol **210** de dos maneras, la primera es una adición radical-oxidativa del radical malonilo derivado de **212** a indol **211**, y la segunda es la ruptura oxidativa seguida de esterificación del ciclopentano **213**. Finalmente, se podría sintetizar el ciclopenteno **213** de dos formas, la primera mediante la adición radical-oxidativa del radical malonilo derivado de **214** o **215** a indol **211**, y la segunda a través de la sustitución nucleofílica promovida por base del malonato **216** a los ciclopentenos **217** o **218**.



Esquema 43. Retrosíntesis propuesta para el pentaciclo **209**.

Con todas estas alternativas sintéticas en mano, procedimos a iniciar la síntesis del producto natural.

Objetivos

Objetivo general

- Desarrollar rutas sintéticas que permitan acceder a los núcleos ABDE y ABCDE de la troncarpina utilizando como paso clave una reacción de adición radicalaria a indol.

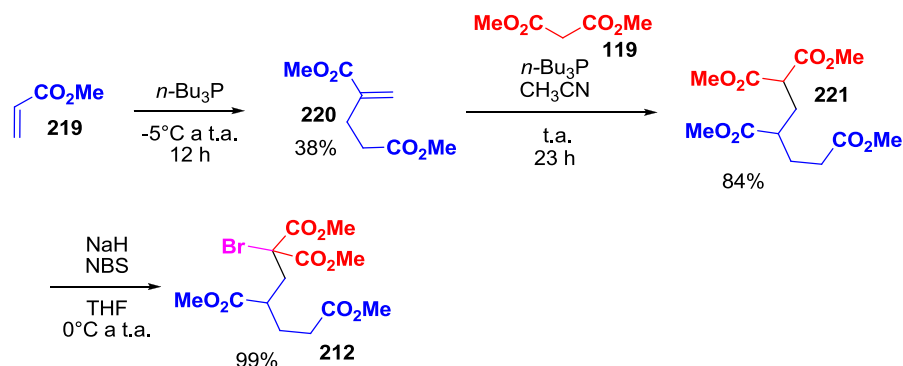
Objetivos particulares

- Desarrollar una ruta sintética enantioselectiva que permita acceder a intermediarios asimétricos del alcaloide tronocarpina.
- Desarrollar una metodología que permita la adición radicalaria de xantatos y bromomalonatos a indoles en la posición 3.
- Desarrollar una metodología que permita la adición radicalaria fotoquímica de bromomalonatos ramificados en la posición 2 de indoles 3-sustituídos.

Discusión de resultados

Síntesis a partir del bromomalonato de cadena elongada

Iniciando con la primer propuesta de retrosíntesis, se partió de acrilato de metilo (**219**) el cual se autocondensó con cantidades catalíticas de tributilfosfina, generando en el acto el éster α,β -insaturado **220** en rendimiento moderado, pero con la posibilidad de ser sintetizado en escala de gramos (Esquema 44).⁸⁶ Posteriormente, se llevó a cabo la adición de Michael del malonato de dimetilo (**119**) al éster α,β -insaturado **220** catalizada por tributilfosfina para obtener el malonato de cadena elongada **221**.⁸⁷ La alfa bromación del malonato **221** se llevó a cabo fácilmente obteniendo el bromomalonato **212** en rendimiento cuantitativo, del cual se obtuvieron varios gramos en virtud de los altos rendimientos y la facilidad de llevar a cabo el escalamiento en los pasos anteriores.



Esquema 44. Síntesis del bromomalonato **212**.

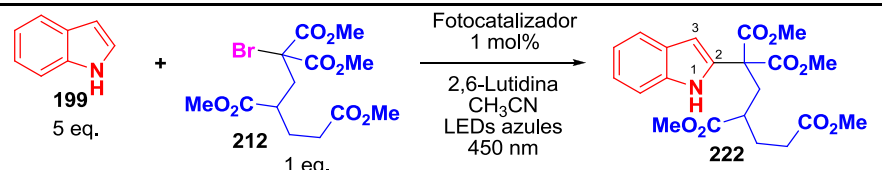
Una vez obtenido el bromomalonato de cadena ramificada **212**, se llevaron a cabo ensayos de adición fotoquímica radicalaria al indol **199**. Se ocupó inicialmente este indol puesto que está

⁸⁶ (a) M. M. Rauhut, H. Currier (American Cyanamid Co.), U.S. Patent 307,499,919,630,122, 1963; *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 11224a. (b) C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 4069-4084. (c) G. Jenner. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3091-3094.

⁸⁷ C. Gimbert, M. Lumbierres, C. Marchi, M. Moreno-Mañas, R. M. Sebastián, A. Vallibera. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 8598-8605.

reportado que la adición radicalaria se lleva a cabo fácilmente en la posición 2 del heterociclo (Tabla 8). Cuando se utilizó el catalizador de rutenio **192** (Esquema 40), el rendimiento fue bueno, sin embargo, al incrementar la escala de la reacción el rendimiento disminuyó notoriamente, probablemente debido a la menor penetración de la luz hacia el seno de la reacción en un contenedor de mayor volumen. De forma afortunada, el catalizador de iridio **193** permitió obtener el indol **222** en un rendimiento cuantitativo, cuando se ocupó un lote de reacción pequeño. Es remarcable que en el espectro de RMN ^1H el indol **222** presenta la señal del protón de la posición 3 en el anillo heteroaromático a 6.28 ppm, lo cual señala inequívocamente que el paso de sustitución radicalaria fotoquímica se llevó a cabo en la posición 2 del heterociclo, como era de esperarse. El producto **222** también presentó las señales simples de los ésteres metílicos a 3.28, 3.51 y 3.68 ppm cada una, para 3, 3 y 6 protones respectivamente. Los carbonilos de los ésteres metílicos aparecieron en el espectro de RMN ^{13}C a 169.9, 170.1, 172.9 y 175.0 ppm.

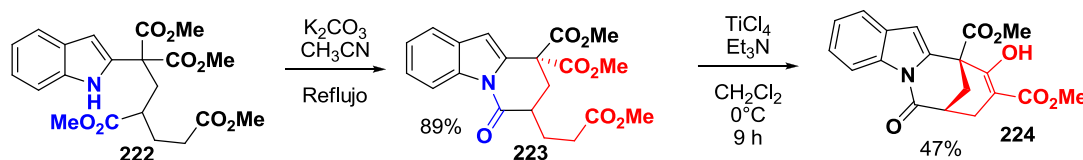
Tabla 8. Ensayos en la síntesis del indol **222**.



Experimento	Catalizador	Tiempo (h)	Molaridad Malonato	Potencia LEDs	Temperatura (°C)	Rendimiento 222 (%)
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O 192	17	2.57 M	18 W	28	79
2	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O 192	20	2.57 M	18 W	28	33 ^b
3	Ir(ppy) ₃ 193	17	2.57 M	18 W	28	100 ^a

^a0.26 mmol de bromomalonato. ^b13 mmol de bromomalonato.

Una vez sintetizado con éxito el indol **222**, se procedió a llevar a cabo la construcción de los anillos ABDE del producto natural (Esquema 45), para lo cual se llevó a cabo la ciclación intramolecular catalizada por base, lo que permitió obtener el triciclo **223** en buen rendimiento. Posteriormente, se llevó a cabo la condensación de Dieckmann intramolecular catalizada por tetracloruro de titanio del triciclo **223**, lo cual condujo al tetraciclo avanzado **224** en rendimiento regular.⁸⁸



Esquema 45. Síntesis del tetraciclo **224**.

⁸⁸ R.O. Torres-Ochoa. Síntesis de los núcleos estructurales de los alcaloides indólicos Tronocarpina y Goniomitina. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, 2014.

Respecto al espectro de RMN ^1H del indol *N*-Acilado **223**, se encontró que la señal del NH del anillo indólico en **222** (s, 9.52 ppm) desaparece, lo cual indica que el paso de ciclación se realizó correctamente. También es notable que el protón del anillo aromático que se encuentra más cercano al átomo de nitrógeno presentara un desplazamiento a campo más bajo del que muestra el protón análogo en el indol **222**. Dicha señal del indol *N*-acilado **223** aparece como un doblete en 8.39 ppm y una constante de acoplamiento de 8.2 Hz (Figura 11). Por otra parte, la señal del protón en la posición 3 del anillo indólico aparece ahora como un singulete a 6.62 ppm. Los tres ésteres metílicos remanentes se presentaron a 3.62, 3.71 y 3.83 ppm, integrando cada uno para 3 protones. Los carbonilos de amida y ésteres metílicos aparecieron en el espectro de RMN ^{13}C a 168.5, 169.2, 169.8 y 173.3 ppm.

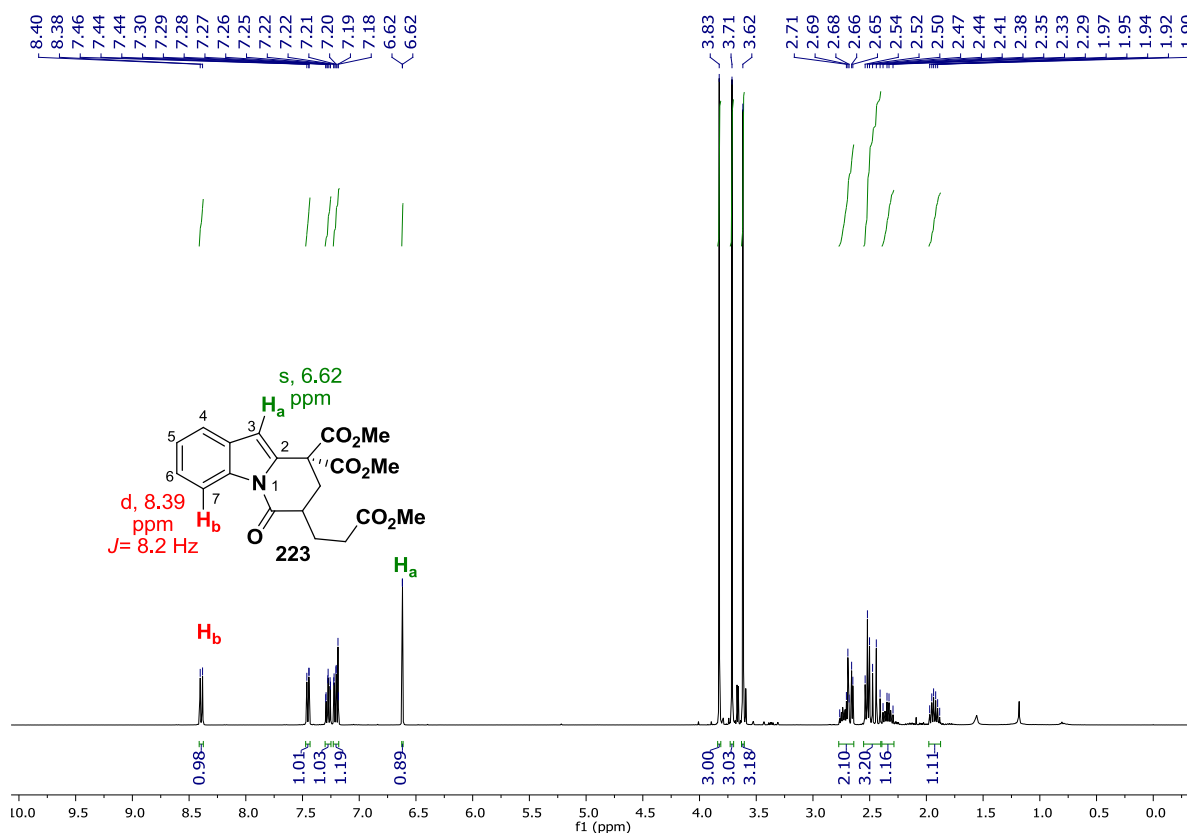


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del indol *N*-Acilado **210**.

Afortunadamente, fue posible obtener un monocristal del triciclo **223** mediante cristalización por el par de disolventes hexano-diclorometano. La estructura de rayos X obtenida permitió corroborar la presencia de la estructura tricíclica. (Figura 12).

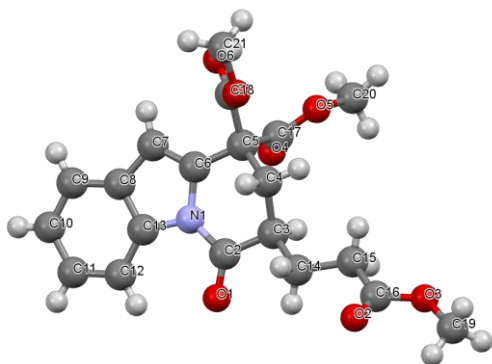


Figura 12. Estructuras de rayos X del triciclo **223**.

De manera similar a lo observado con el indol **223**, en el espectro de protón del tetraciclo **224** puede apreciarse la señal del protón aromático vecino al átomo de hidrógeno como un doblete que aparece a 8.43 ppm con una constante de acoplamiento de 7.9 Hz (Figura 13). La señal del protón en la posición 3 del anillo indólico volvió a aparecer como un singulete aunque a un campo ligeramente más bajo de 7.12 ppm. Los dos ésteres metílicos remanentes se presentaron a 3.74 y 3.90 ppm, integrando cada uno para 3 protones. La desaparición de un éster metílico sugiere inequívocamente que la ciclación de Dieckmann se llevó a cabo formando el anillo D. Los carbonilos de amida, el carbono del enol y los ésteres metílicos aparecieron en el espectro de RMN ^{13}C a 166.9, 169.3, 170.4, 172.1 ppm.

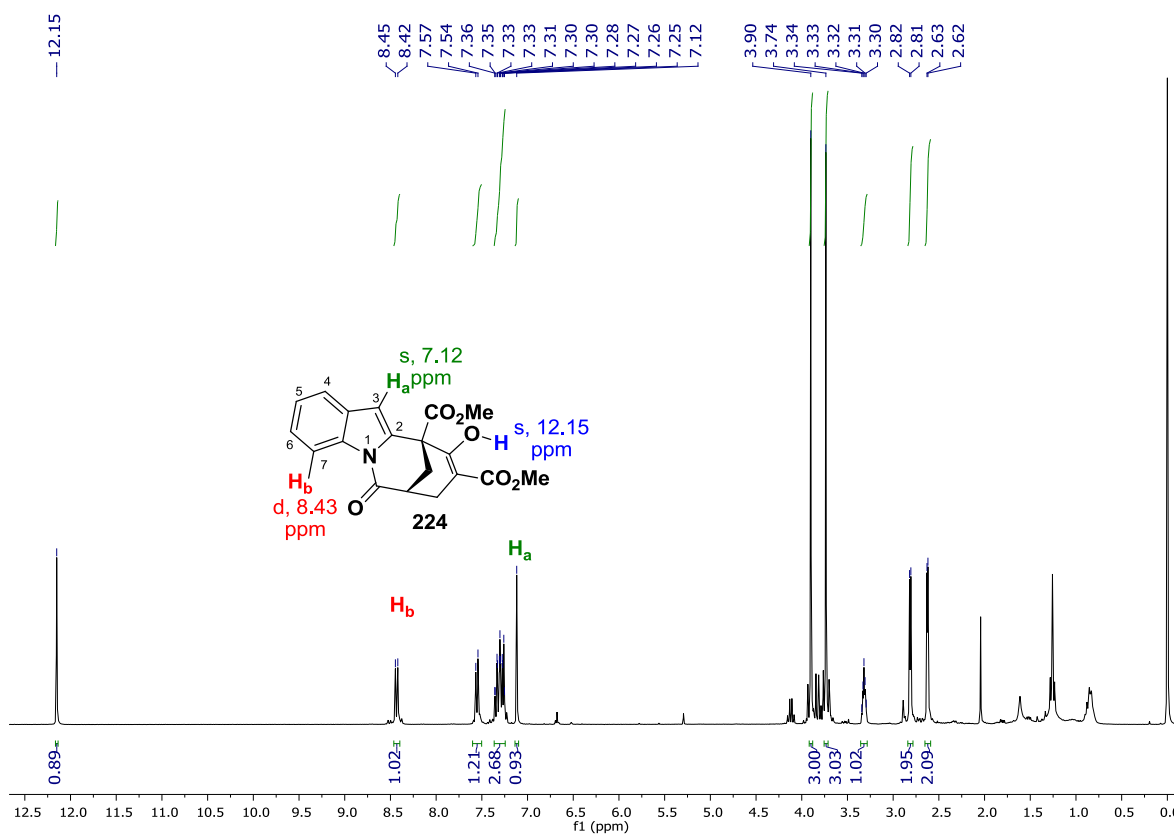
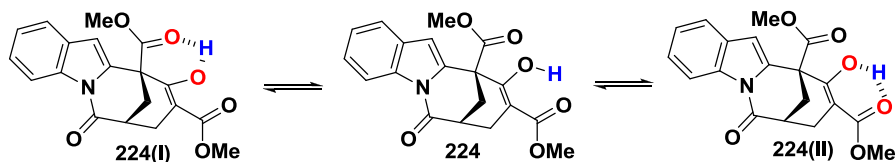


Figura 13. Espectro de RMN ^1H del indol **224**.

Finalmente, la aparición de una señal simple a 12.15 ppm en el espectro de protón del indol **224** corrobora que la formación del tetraciclo se llevó a cabo, donde el compuesto se encuentra mayoritariamente como el tautómero enol, siendo inidentificable el tautómero ceto en el espectro. La presencia de dicho protón a un campo tan bajo hace concluir que se forma al menos un puente de hidrógeno intramolecular entre el OH y alguno de los dos carboximetilos de la posición alfa (Esquema 46).



Esquema 46. Posibles puentes de hidrógeno intramoleculares en **224**.

Cabe señalar que este efecto del desplazamiento a campo más bajo en el protón del C(7) ha sido reportado previamente con una molécula similar, en un trabajo encaminado a la síntesis de alcaloides de tipo iboga (Figura 14).⁸⁹ En dicho reporte la señal en el indol **225** se observó como un

⁸⁹ P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer, R. Frische. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1474-1482.

doblete a alrededor de 8.35 ppm, lo cual fue similar a las señales observadas en los intermediarios avanzados de nuestra síntesis (indoles **223** y **224**).

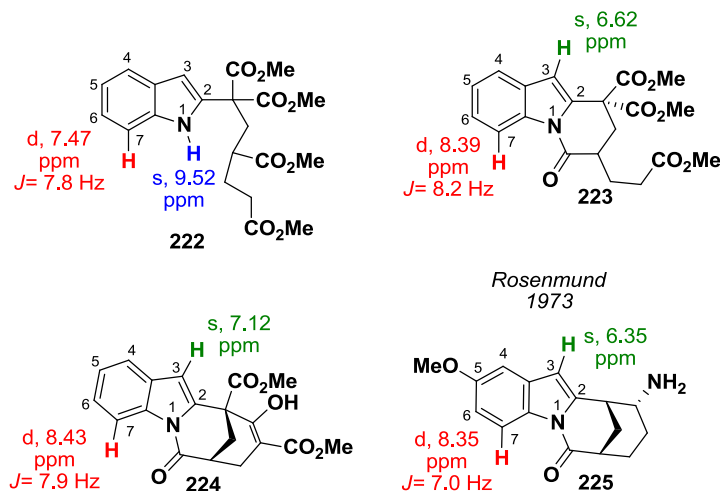


Figura 14. Desplazamientos químicos de RMN ^1H de los indoles obtenidos.

Es muy probable que la causa del ligero desplazamiento a campo bajo de los protones en la posición 7 en los indoles **223**, **224** y **225** se deba solamente al efecto inductivo que el átomo de nitrógeno ejerce sobre esa posición. Hay que aclarar que dicho efecto aumenta debido a que el par electrónico del nitrógeno se ve comprometido con el carbonilo. Por otra parte, la presencia de una interacción intramolecular entre el oxígeno del carbonilo del anillo C y el protón en cuestión es poco probable debido a la larga distancia entre ambos átomos.

Con esta propuesta sintética demostramos que la utilización del bromomalonato de cadena larga **212** hace posible la formación rápida del esqueleto ABDE de la tronocarpina utilizando como paso clave una adición radicalaria fotoquímica. La síntesis del intermediario avanzado **224** se alcanzó en solo cinco pasos de reacción partiendo del éster α,β -insaturado **220**, con un rendimiento global del 35%.

El siguiente objetivo a perseguir fue la funcionalización en la posición 3 del indol con el fin de lograr la construcción del esqueleto ABCDE, para lo cual se ensayó la adición radical-oxidativa del xantato **226** al triciclo **223**. Esta estrategia estuvo encaminada a la inserción de un grupo nitrilo, que después de una hidrogenación catalítica pudiera convertirse en un grupo amino con la posterior lactamización espontánea (*vide supra*). Sin embargo, en este paso ocurrió una transformación no esperada: la conversión del nitrilo **227** al ácido carboxílico **228**.

En la Tabla 9 se resumen los resultados obtenidos. Se variaron los equivalentes tanto de indol **223**, xantato **226** e iniciador radicalario **175** así como el tiempo de adición del DLP. El menor

rendimiento se obtuvo cuando se utilizó tolueno como disolvente (experimento 7), por lo cual se optó por utilizar 1,2-DCE en las demás pruebas. La utilización de cuatro equivalentes de indol (experimento 6) mostró rendimientos equivalentes a condiciones donde se utilizó de manera equimolar (experimento 2). La utilización de cinco equivalentes del xantato no mostró una mejora en el rendimiento (experimento 5) por lo cual se concluyó que la utilización de cantidades casi equimolares de indol, xantato y DLP fue la mejor opción (experimento 3).

Tabla 9. Ensayos en la síntesis del indol **228**.

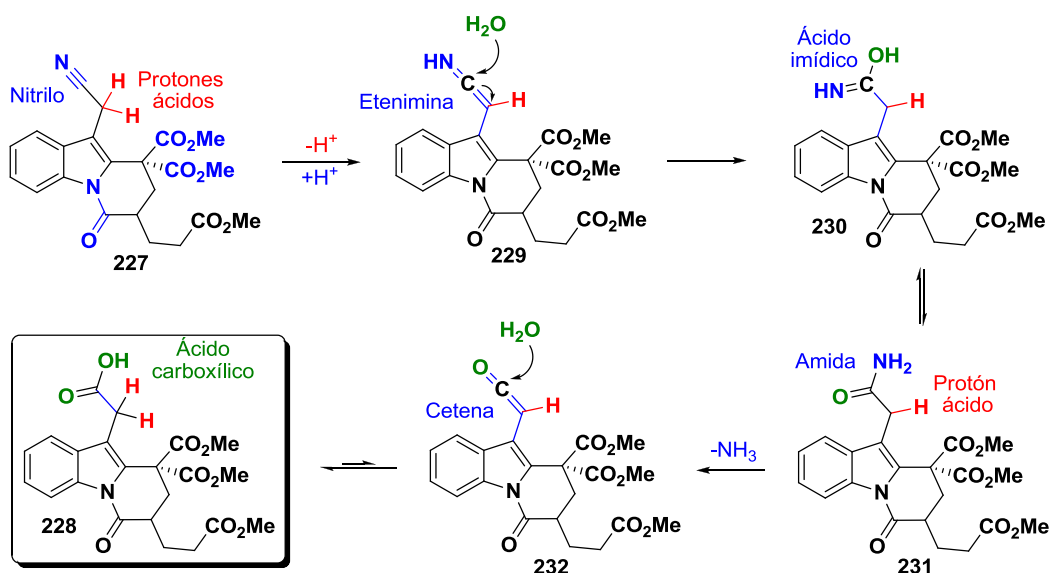
Experimento	Disolvente	Indol 223 (eq)	Xantato 226 (eq)	DLP 175 (eq)	Tiempo de adición DLP	Rendimiento 228 % (% brsm) ^a
1	1,2-DCE	1	1.2	1.2	7 h	13 (31)
2	1,2-DCE	1	1.2	1.2	9 h	13 (31)
3	1,2-DCE	1	1.2	1.2	16 h	18 (29)
4	1,2-DCE	1	2	2.2	42 h	18 (30)
5	1,2-DCE	1	5	3.6	12.5 h	13 (15)
6	1,2-DCE	4	1	1.1	12 h	13
7	Tolueno	1	1.2	1.2	10	5 (18)

^aCon respecto al indol recuperado **223**

El tiempo de adición prolongado del DLP permitió obtener el indol **228** en un rendimiento ligeramente mayor (experimento 3), sin embargo el incremento del tiempo a 42 h no demostró una mejora en el rendimiento (experimento 4). Es importante mencionar que en algunos casos, fue posible obtener el nitrilo **227** mezclado con el ácido carboxílico **228** y que la banda del nitrilo (2252 cm^{-1}) es identificable en el espectro de infrarrojo con una intensidad débil. Sin embargo, dicha banda desapareció después de unos días de volver a analizar la muestra. La masa de la molécula **227** que contiene nitrilo también fue identificada en el espectro DART en m/z 427 [Nitrilo+H]⁺, por lo que se concluye que el nitrilo es un intermediario inestable en esta transformación. Es lógico suponer que la transformación hacia el ácido carboxílico también puede ocurrir durante la adición radicalaria ó bien en la etapa de purificación, ya que en varios momentos en que la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina se puede observar la presencia de un producto además del producto mayoritario, el cual desaparece con el tiempo.

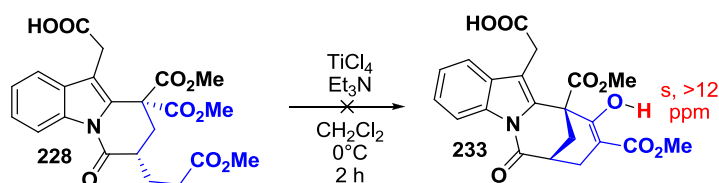
El ácido carboxílico formado pudo obtenerse mediante varias condiciones de reacción; sin embargo, los rendimientos máximos del indol **228** no fueron mayores de 18%. Es importante comentar que la materia prima se pudo recuperar de tal forma que mediante experimentos repetidos se acumuló una cantidad suficiente de **228** para probar el siguiente paso de la síntesis.

Una consideración que ayuda a explicar la susceptibilidad del nitrilo **227** a hidrolizarse, es la presencia de dos protones alfa al grupo ciano y al anillo heteroaromático (Esquema 47). Dichos protones pueden presentar una mayor acidez a la esperada, dada la presencia concurrente del nitrilo, el anillo heteroaromático, los dos grupos carboximetilo y la amida en el anillo D; esos grupos funcionales ejercen un efecto inductivo importante sobre ambos protones. Debido a la acidez incrementada, es razonable suponer que el nitrilo **227** pueda transformarse a la etenimina **229** mediante un equilibrio ácido-base. La etenimina **229** podría atrapar agua del medio para producir el ácido imídico **230**, el cual es el tautómero de la amida **231**. Una vez más la acidez incrementada de los protones puede ocasionar la eliminación de amoniaco con la subsecuente formación de la cetena **232**, la cual finalmente puede atrapar agua dado su carácter electrofílico, conduciendo al ácido carboxílico **228**. Es importante notar según esta propuesta, el ácido carboxílico formado podría estar interconvirtiéndose hacia la cetena; sin embargo, dada la humedad del medio ambiente el equilibrio tenderá hacia la formación del ácido carboxílico.



Esquema 47. Propuesta de conversión de **208** a **241**.

Posteriormente, se intentó llevar a cabo la ciclación de Dieckmann con el indol acilado **228** bajo las condiciones que mostraron ser efectivas en la formación del tetraciclo **224**. Desafortunadamente, se observó la desaparición de la materia prima y solamente se observaron trazas del compuesto deseado **233**, las cuales pudieron identificarse únicamente por la señal de RMN 1H del enol que sale arriba de 12 ppm en este espectro (Esquema 48).

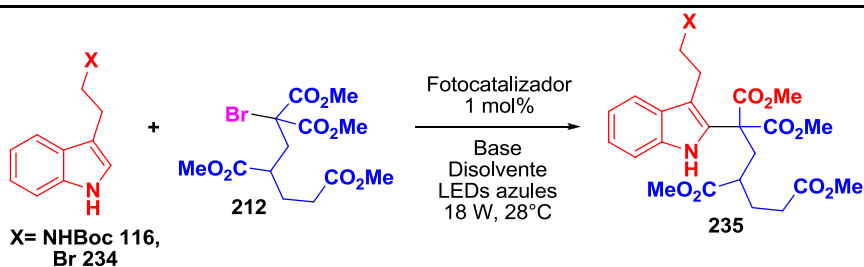


Esquema 48. Ensayo en la síntesis del indol **233**.

Debido a los problemas para llevar a cabo la transformación anterior, aunado al hecho de que el ácido carboxílico **228** no es un buen intermediario hacia la síntesis del producto natural y que se contaba con poca cantidad disponible de tal compuesto, se abandonó este enfoque de síntesis.

Una vez establecido que la inserción de un grupo electroattractor en la posición 3 del indol puede resultar contraproducente, se planteó continuar con la adición radicalaria del bromomalonato **212** a un derivado de la triptamina cuya posición C-2 esta libre para la inserción radicalaria. Para esto, se llevaron a cabo ensayos de la adición del bromomalonato **212** a las triptaminas **116** y **234**, con el fin de obtener el intermediario **235**. Desafortunadamente, las condiciones anteriormente ensayadas no condujeron a ningún producto de adición radicalaria, recuperándose solamente el indol de partida (Tabla 10).

Tabla 10. Ensayos en la síntesis del indol **235**.



Experimento	FC	Indol (eq)	Malonato 212 (eq)	Base (1 eq)	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento 235 (%)
1	193	116 (5)	1	2,6-Lutidina	CH ₃ CN/DMF	22	0
2	193	234 (5)	1	2,6-Lutidina	CH ₃ CN	13	0
3	192	116 (1)	2	<i>p</i> -MeO trifenilánilina	DMF	21	0
4	192	116(5)	1	2,6-Lutidina	CH ₃ CN	14	0
5	192	116 (5)	1	2,6-Lutidina	DMF	14	0

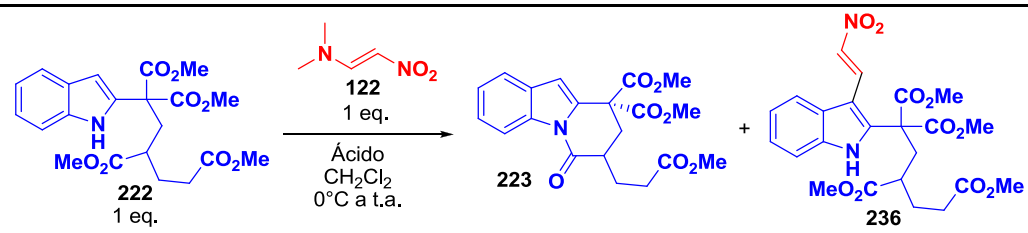
FC= Fotocatalizador

Contrario a los resultados obtenidos por el grupo de Stephenson, el radical derivado del bromomalonato **212** no se adicionó al indol 3-sustituido en las condiciones catalíticas de desactivación reductiva que ocupan 2,6-lutidina como base (experimentos 1, 2, 4 y 5). En estos experimentos se probaron dos fotocatalizadores de metales de transición (iridio **193** y rutenio **192**), los cuales presentan distintos potenciales redox en el estado excitado, siendo el de iridio el de mayor poder reductor y el de rutenio el de mayor poder oxidante. Se ocuparon ambos complejos con la finalidad de cubrir un rango amplio de actividad redox. Lamentablemente, cuando se intentó

llevar a cabo la fotocatalisis de desactivación oxidativa que ocupó *p*-metoxitriphenilamina y el catalizador de rutenio (experimento 3), esta también falló. Debido a la dificultad de poder adicionar el radical malonilo en la posición 2 bajo las condiciones reportadas, queda pendiente la utilización de otros fotocatalizadores derivados de metales de transición así como fotocatalizadores orgánicos que permitan llevar a cabo este acoplamiento.

Posteriormente, se sometió al indol **222** a la reacción de adición de Michael con 1-dimetilamino-2-nitroetileno (**122**) con el objetivo de introducir la cadena nitroolefínica en la posición 3. Sin embargo, bajo las condiciones reportadas de Mahboobi se obtuvo el producto de ciclación **223** en bajo rendimiento, así como materia prima recuperada y una cantidad muy pequeña del producto deseado **236** (Tabla 11). Utilizando el aducto de diisopropilamina-ácido trifluoroacético, no se obtuvo ningún producto y sólo se recuperó la materia prima. La poca reactividad del indol como nucleófilo en esta reacción puede atribuirse al efecto inductivo que el malonato de la posición 2 ejerce sobre el anillo heterocíclico, haciéndolo menos rico en electrones y por lo tanto menos susceptible a realizar la sustitución electrofílica aromática en la posición 3.

Tabla 11. Ensayos en la síntesis del indol **236**.



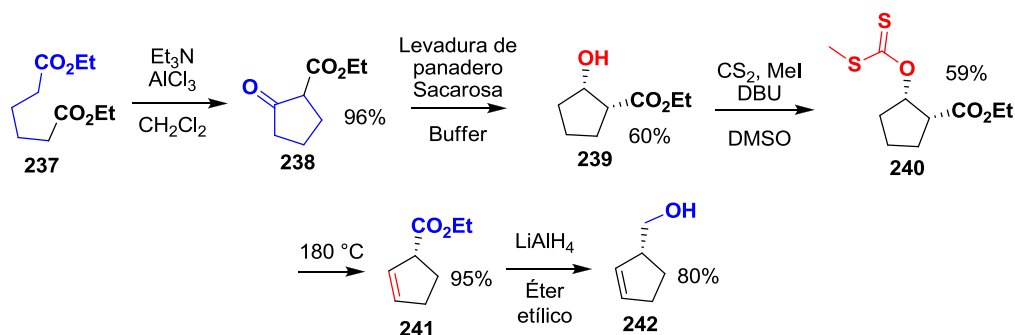
Experimento	Ácido (eq)	Tiempo (h)	Indol recuperado 222 (%)	Rendimiento 223	Rendimiento 236
1	CF ₃ COOH (2.64)	45 h	22	11	3
2	<i>i</i> -Pr ₂ NH ₂ .CF ₃ COO (2)	24 h	20	0	0

Dado el bajo rendimiento del producto **236** y la baja cantidad de materia prima recuperada **222**, se determinó que la nitroetilenación no es un paso eficiente para la ruta sintética.

Los resultados anteriores demuestran que el bromomalonato **212** es un compuesto clave para la construcción del núcleo estructural del producto natural, siendo una molécula fácil de sintetizar en cantidades de gramos. Es preciso seguir realizando esfuerzos para lograr acoplar radicalariamente derivados de la triptamina con el bromomalonato **212**, con el fin de llevar a cabo la construcción del pentaciclo ABCDE.

Síntesis a partir del bromomalonato de dimetilciclopentenilo

La síntesis del alcohol quiral **242** comenzó con la condensación de Dieckmann del adipato de dietilo (**237**), lo cual condujo al cetoéster **238** mediante una ruta reportada (Esquema 49).⁹⁰ Posteriormente, se llevó a cabo la reducción enzimática del cetoéster **238** para obtener el hidroxiéster quiral **239** utilizando un procedimiento modificado por nuestro grupo de investigación.⁹¹ En este paso de la reacción se utilizó sacarosa y levadura de panadero para llevar a cabo la reducción enantioespecífica. Cabe señalar que el proceso de purificación fue laborioso, pero permitió obtener el hidroxiéster con la configuración requerida en rendimiento moderado. A continuación, se preparó el xantato **240** mediante la reacción del alcohol **239** con disulfuro de carbono y yodometano en medio básico, lo que permitió obtener el producto deseado en buen rendimiento. El xantato **240** se calentó a alrededor de 180 °C para llevar a cabo la reacción de eliminación de Chugaev, lo cual condujo al éster **241** en excelente rendimiento y pureza.⁹² Finalmente, gracias a la reducción con hidruro de litio y aluminio del éster **241** fue posible obtener el alcohol quiral **242**. Mediante estas transformaciones sucesivas, se obtuvo el producto deseado en escala de gramos.



Esquema 49. Síntesis del alcohol quiral **229**.

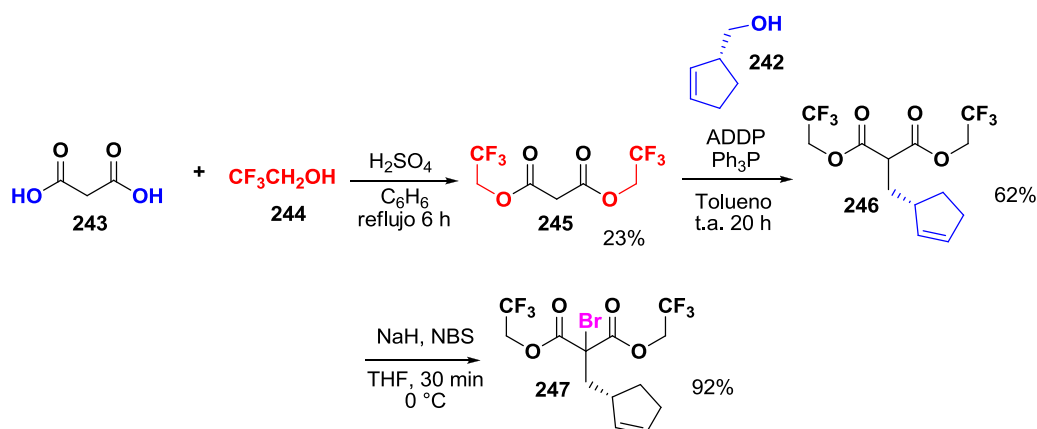
Con el objetivo de llevar a cabo la síntesis del bromomalonato **247**, se preparó inicialmente el malonato de trifluoroetanol (**245**) a partir de la esterificación del ácido malónico (**243**) y 2,2,2-trifluoroetanol (**244**) mediante un procedimiento ya descrito.⁹³ Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de Mitsunobu entre el malonato **245** y el alcohol quiral **242**, lo cual condujo al éster **246** en rendimiento moderado (Esquema 50). Finalmente, el éster **246** se hizo reaccionar con hidruro de sodio y NBS a baja temperatura, para producir el α -bromoéster **247** en excelente rendimiento. El intermediario **247** se consideró de suma importancia en la síntesis, ya que permitiría las adiciones radicalarias fotoquímicas a los sistemas indólicos.

⁹⁰ E. P. Peçana, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga. *Química Nova*. **1997**, 20, 435-437.

⁹¹ A. Wahhab, D. F. Tavares, A. Rauk. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1559-1563.

⁹² D. M. Bartley, J. K. Coward. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6757-6774.

⁹³ J. M. Takacs, Z. Xu, X.-T. Jiang, A.P. Leonov, G.C. Theriot. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3843-3845.



Esquema 50 Síntesis del malonato **247**.

Una vez obtenido el bromomalonato **247** en cantidad suficiente, se llevaron a cabo ensayos de adición radicalaria entre el bromomalonato **247** y el indol, utilizando una metodología reportada en 2016 por el grupo del Prof. Corey Stephenson.^{84b} Sin embargo, aunque se llevaron a cabo intentos a distintas temperaturas, no fue posible obtener el producto con un rendimiento superior al 18% (Tabla 12). Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O **192** como catalizador y 2,6-lutidina como donador de electrones (experimentos 3 y 4). Cabe señalar que la 4-metoxitriphenilamina se usó también como reactivo donador de electrones. Sin embargo, en estas pruebas tampoco hubo la formación del producto deseado, con ninguno de los dos catalizadores (experimentos 5 y 6).

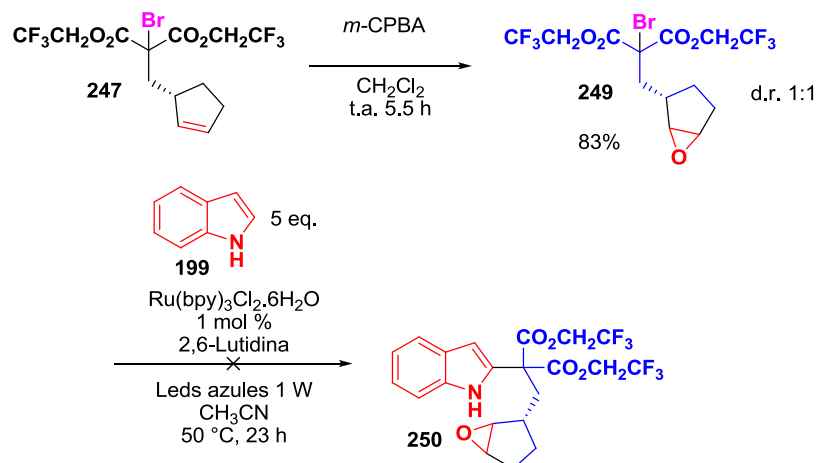
Tabla 12. Resultados en la síntesis del indol **258**.

Experimento	Disolvente	Catalizador	Donador e ⁻	Temperatura (°C)	Potencia LEDs	Tiempo (h)	Rendimiento % 248
1	DMA	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	2,6-Lutidina	-----	18 W	19	N.R.
2	CH ₃ CN	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	2,6-Lutidina	-----	18 W	19	Trazas
3	CH ₃ CN	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	2,6-Lutidina	-----	18 W	19	8%
4	CH₃CN	Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O	2,6-Lutidina	50	1 W	18	18%
5	CH ₃ CN	Ir(ppy) ₃	2,6-Lutidina	20	1 W	19	8 %
6	CH ₃ CN/ DMF	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	4-MeO- trifenilamina	-----	1 W	21	N.R.
7	CH ₃ CN/ DMF	Ir(ppy) ₃	4-MeO- trifenilamina	-----	1 W	21	N.R.

DMA=Dimetilacetamida. DMF= Dimetilformamida. N.R.= No hay reacción.

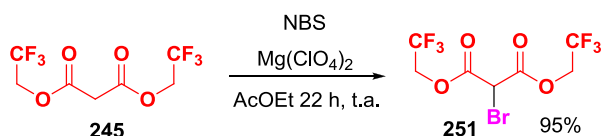
Dados los bajos rendimientos, se pensó que la presencia de un doble enlace en el ciclopenteno podría competir con la adición del radical malonilo derivado de **247**, interfiriendo de esa forma con

la reacción. Por esa razón se decidió formar el epóxido⁹⁴ **249** a partir del malonato **247**, el cual al carecer de doble ligadura no podría sufrir la reacción de adición radicalaria (Esquema 51). Sin embargo, el epóxido **249** no reaccionó con el indol **199** en las condiciones exitosas ensayadas anteriormente, y el resultado fue la recuperación del indol y la desaparición del epóxido **249**.



Esquema 51. Síntesis y aplicación sintética del epóxido **249**.

Esos resultados nos hicieron sospechar que los sustituyentes trifluoroetilo en el malonato podrían hacer inestable al producto formado bajo las condiciones fotocatalíticas. Para comprobar dicha hipótesis decidimos preparar el bromomalonato **251** mediante la monobromación de **245** (Esquema 52). Es interesante que ocupando perclorato de magnesio como ácido de Lewis, se obtuvo casi exclusivamente el producto de monobromación en excelente rendimiento.



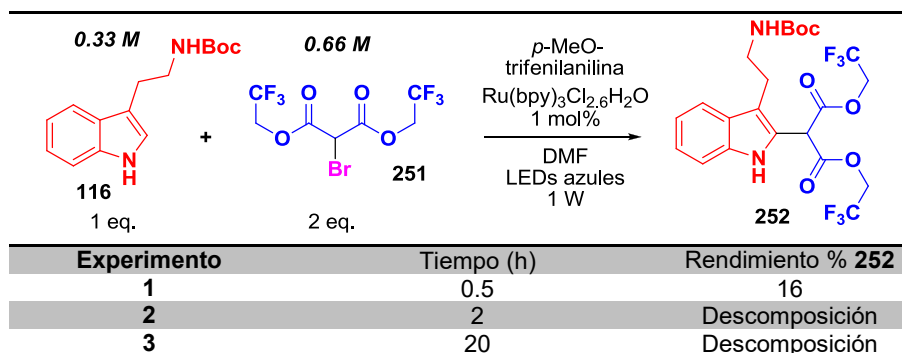
Esquema 52. Síntesis del bromomalonato **251**.

Posteriormente, se hizo reaccionar el malonato **251** con indol **116** bajo las condiciones que ya se habían probado con otros bromomalonatos, utilizando 4-MeO-trifenilnilina como reactivo donador de electrones (Tabla 13). Encontramos que la adición radicalaria del malonato **251** se lleva a cabo muy rápidamente, pues desde los treinta minutos ya se observa la completa desaparición de la materia prima. Sin embargo, sólo se puede aislar una pequeña cantidad del producto deseado (experimento 1). Cuando se irradia por tiempos prolongados, la materia prima se consume y el producto se transforma completamente, siendo la inestabilidad del compuesto **252** una limitación en su síntesis (experimentos 2 y 3). Cabe señalar que en bromomalonatos de metilo **260-rac** o etilo

⁹⁴ M. Colombini, P. Crotti, V.D. Bussolo, L. Favero, C. Gardelli, F. Macchia, M. Pineschi. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 8089-8112.

261-rac ese efecto no se observa, puesto que se logra aislar el producto en buen rendimiento aún después de 14 horas de irradiación (Tabla 14).

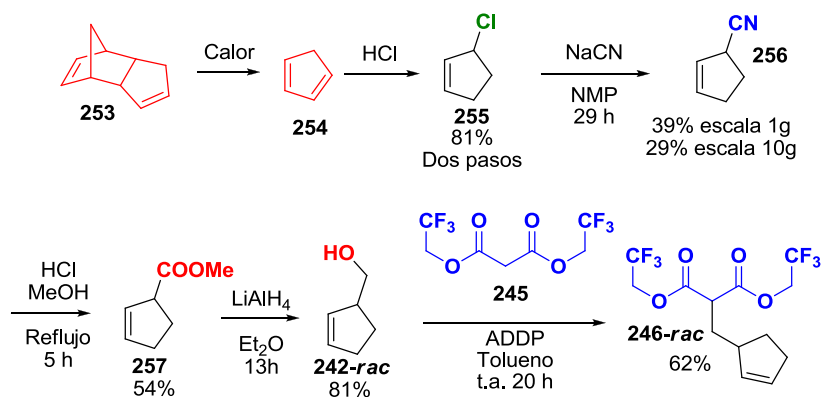
Tabla 13. Ensayos para la síntesis del indol **252**.



Una vez identificado el factor responsable de que se obtuvieran en bajo rendimiento los indoles **248** y **252**, decidimos hacer la sustitución de los grupos trifluoroetilo por metilo o etilo en malonatos como **246-rac**.

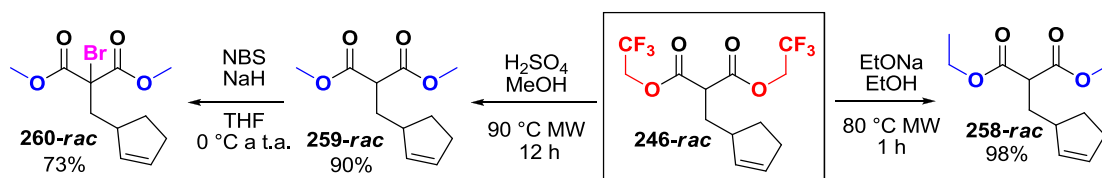
En este punto y observando la dificultad en la adición radicalaria, se decidió sintetizar el alcohol racémico **242-rac** por economía y practicidad. Para esto se siguió una ruta sintética ya reportada (Esquema 53).⁹⁵ Se decidió utilizar el alcohol racémico **242-rac**, ya que la purificación de los productos es menos laboriosa en todos los pasos de reacción. Inicialmente, se llevó a cabo una reacción *retro* Diels-Alder para obtener ciclopentadieno **254** (Esquema 53), el cual se hizo reaccionar inmediatamente con cloruro de hidrógeno, para obtener el clorociclopenteno **255** en dos pasos de reacción. El clorociclopenteno **255** se sometió a una sustitución nucleofílica con cianuro de sodio obteniendo el nitrilo **256** en rendimientos moderados a escala de gramos. Posteriormente, el nitrilo **256** fue convertido al éster metílico **257** en rendimiento moderado para lo cual se utilizó cloruro de hidrógeno y metanol. Al igual que en un paso sintético previo, fue posible reducir el éster de ciclopenteno **257** al correspondiente alcohol **242-rac** mediante el uso de hidruro de litio y aluminio en éter etílico anhidro. Finalmente, la preparación del malonato **246-rac** fue sencilla, llevando a cabo la reacción de Mitsunobu entre el alcohol **242-rac** y el pronucleófilo **245**, es de recalcar que se obtuvo exclusivamente el producto monoalquilado **246-rac** en buen rendimiento.

⁹⁵ (a) O.L. Chapman, K.C. Mattes, R. S. Sheridan, J. A. Klun. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4878-4884. (b) M. Colombini, P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, C. Gardelli, F. Macchia, M. Pineschi. *Tetrahedron*. 1995, *51*, 8089-8112.



Esquema 53. Síntesis del malonato **246-rac**.

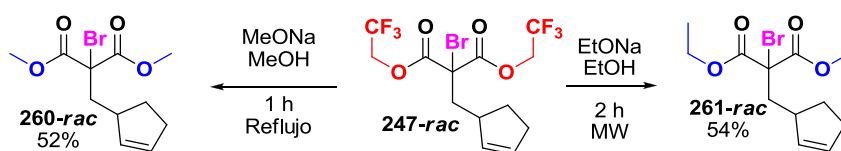
Después se transesterificó el malonato **246-rac** mediante catálisis ácida con metanol, de lo cual se obtuvo el malonato de dimetilo **259-rac** en buen rendimiento. Sin embargo, el tiempo de irradiación en microondas para lograr la transformación fue muy largo (Esquema 54). La bromación alfa del malonato **259-rac** se llevó a cabo obteniendo el compuesto **260-rac** en buen rendimiento.⁹⁶ La importancia de **260-rac** es que dicho compuesto sería usado en reacciones fotoquímicas posteriormente. También pudo accederse al malonato de dietilo **258** mediante la transesterificación en medio básico. En este caso el rendimiento fue cuantitativo y el tiempo de irradiación con microondas se acortó.



Esquema 54. Transesterificación del malonato **246-rac**.

Cabe señalar que también se obtuvieron los bromomalonatos metílicos **260-rac** y etílicos **261-rac** mediante la transesterificación directa del bromomalonato derivado de trifluoroetanol **247-rac** con metóxido y etóxido de sodio respectivamente. Se debe resaltar que la reacción procedió en rendimientos regulares y tiempos cortos, tanto bajo calentamiento convencional como con microondas (Esquema 55).

⁹⁶ D. R. Artis, I. Cho, J. M. Muchowski. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838-1842.



Esquema 55. Síntesis de bromomalonatos.

Una vez obtenidos los bromomalonatos **260-rac** y **261-rac**, se procedió a intentar con ellos la adición radicalaria al indol **199**. Se probó la 2,6-lutidina como disolvente y base en la reacción (Tabla 14, experimento 1) obteniéndose el producto deseado **262-rac** en bajo rendimiento. Por esta razón se optó por seguir utilizando acetonitrilo como disolvente en los demás experimentos. La concentración al 2.6 M del bromomalonato **260-rac** fue la que mejor rendimiento presentó (experimento 3), ya que al utilizar una concentración al 1.3 M el rendimiento cayó (experimento 2) y a 5.3 M (experimento 4) se obtuvo un rendimiento similar. Los bromomalonatos **260-rac** y **261-rac** dan rendimientos similares de los indoles **262-rac** y **263-rac** bajo las mismas condiciones (experimentos 4 y 5). Finalmente, utilizando un arreglo de LEDs de mayor potencia se llegó a un rendimiento moderado del indol **262-rac** (experimento 6), lo que nos abrió la posibilidad de preparar dicho compuesto en una cantidad suficiente para avanzar en los posteriores pasos de la síntesis.

Tabla 14. Optimización de las condiciones de reacción para preparar **262-rac** y **263-rac**.

Experimento	Br Malonato	Disolvente	Tiempo (h)	Molaridad Malonato	Potencia LEDs	Temperatura (°C)	Rendimiento 262-rac o 263-rac %
1	260-rac	2,6-Lutidina	14	4.4	1 W	60	16
2	260-rac	CH ₃ CN	15	1.3	1 W	60	19
3	260-rac	CH ₃ CN	14	2.6	1 W	60	33
4	260-rac	CH ₃ CN	15	5.3	1 W	60	30
5	261-rac	CH ₃ CN	15	2.6	1 W	60	31
6	260-rac	CH ₃ CN	14	2.6	18 W	28*	40

*Se adaptó un ventilador al sistema de irradiación.

Es importante señalar que nuestros intentos por llevar a cabo la adición radicalaria fotoquímica del fragmento **260-rac** a los indoles **234**, **246** y **116** no fueron exitosos (Tabla 15, experimentos 1-3), por lo cual decidimos utilizar el indol **199** en los experimentos siguientes, con miras a realizar la funcionalización en la posición 3 en un paso posterior de síntesis.

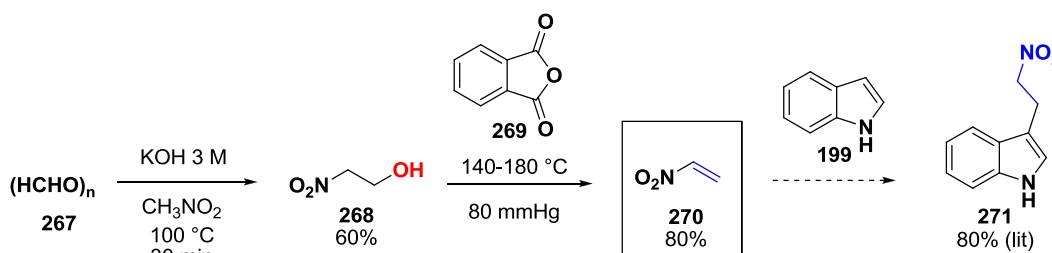
Tabla 15. Intentos hacia la síntesis de **264-rac**, **265-rac** y **266-rac**.

Experimento	Indol (eq)	Base (1 eq)	Potencia LEDs*	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	234 (5)	2,6-Lutidina	18 W	20	0
2	246 (5)	2,6-Lutidina	18 W	20	0
3	116 (5)	2,6-Lutidina	18 W	21	0

* Se adaptó un ventilador al sistema de irradiación.

La imposibilidad de insertar el radical malonilo terciario derivado del bromomalonato **260-rac** fue un problema sintético recurrente que se presentó también al intentar la adición radicalaria del bromomalonato ramificado **212** a los indoles **116** y **234** (Tabla 10), donde pese a los diversos intentos realizados, no fue posible encontrar un sistema fotocatalítico que permitiera la unión de los fragmentos del indol 3-sustituído y el radical malonilo terciario.

Con miras a realizar la funcionalización tardía del indol **262-rac** en la posición 3, se planteó la utilización del nitroeteno (**270**) (Esquema 56).⁹⁷ Dicho compuesto pudo prepararse en dos pasos mediante la condensación entre paraformaldehído (**267**) y nitrometano en medio básico, lo cual condujo al nitroetanol (**268**) en rendimiento regular.⁹⁸ La posterior deshidratación del alcohol **268** utilizando anhídrido ftálico (**269**) nos condujo al nitroeteno (**270**), el cual se disolvió en benceno para aumentar la estabilidad de dicho compuesto.⁹⁹ Es importante señalar que el nitroeteno (**270**) puede actuar como aceptor de Michael cuando se utiliza indol como nucleófilo, permitiendo generar el indol sustituido **271** en buen rendimiento, razón por la cual decidimos utilizar esta estrategia en la funcionalización del indol **262-rac**.



Esquema 56. Síntesis de nitroetileno **270**.

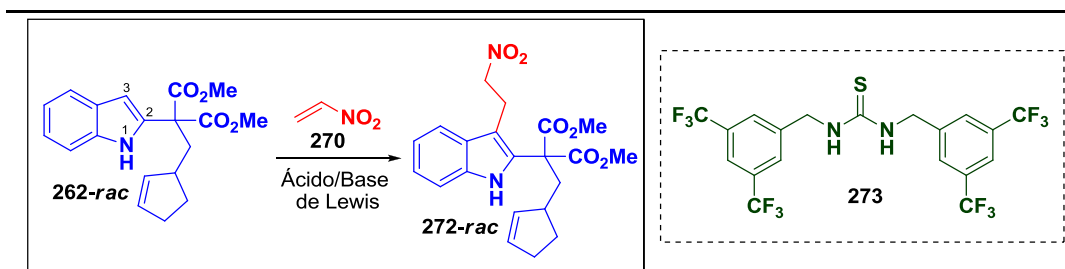
⁹⁷ (a) D. Ranganathan, C. B. Rao, S. Ranganathan, A. K. Mehrotra, R. Iyengar. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1185-1189. (b) D. A. Singleton, K. Inomata. Nitroethylene. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. **2008**.

⁹⁸ Mukherjee, S. Manna, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 130-133.

⁹⁹ G. D. Buckley, C. W. Scaife. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1471.

Posteriormente, se llevaron a cabo intentos de funcionalización del indol **262-rac** con nitroeteno **270** (Tabla 16), recuperándose la materia prima indol **262-rac** en todas las condiciones ensayadas (experimentos 1-7). Se probó incluso utilizar sílica gel en lugar del ácido de Lewis, pues está reportado su uso en este tipo de transformaciones (experimentos 2-4). También se probó el catalizador de Schreiner **273** con resultados poco alentadores (experimento 6). Lamentablemente, a diferencia del indol **199**, el indol **262-rac** posee en su estructura dos grupos electroattractores que podrían desactivar la posición nucleofílica 3, probablemente por efecto inductivo.

Tabla 16. Intentos hacia la síntesis del indol **272-rac**.

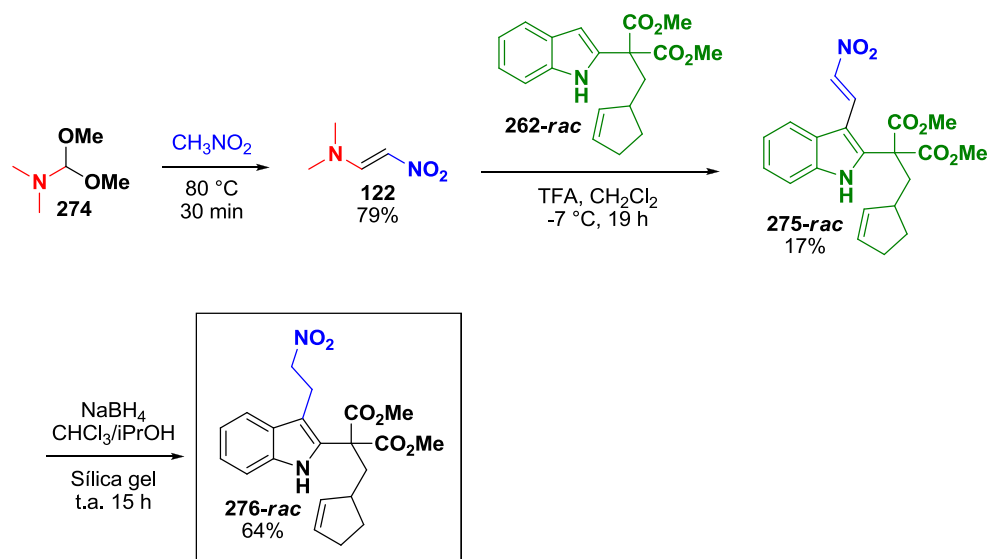


Experimento	Disolvente	Ácido/Base	Temperatura	Tiempo	Rendimiento 272-rac %
1	Benceno	---	25 °C	7 h	N.R.
2	Benceno	SiO ₂	25 °C	6 h	N.R.
3	Benceno	SiO ₂	40 °C MW	20 min	N.R.
4	Benceno	SiO ₂	60 °C MW	20 min	N.R.
5	Benceno	InCl ₃	25 °C	3 d	N.R.
6	Benceno/CHCl ₃	273	25 °C	14 h	N.R.
7	Benceno	DBU	25 °C	14 h	N.R.

N.R.= No hubo reacción

Dado los intentos fallidos cuando se utilizó el nitroeteno (**270**), se optó por sintetizar la (*E*)-*N,N*-dimetil-2-nitroetenamina (**122**)¹⁰⁰ como una alternativa viable hacia la inserción de la cadena alifática en la posición 3 del indol **262-rac**. La síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetil-2-nitroetenamina (**122**) se llevó a cabo en buen rendimiento mediante la condensación espontánea entre el acetal dimetílico de la dimetilfomamida (**274**) y nitrometano (Esquema 57). Una vez obtenido el nitroeteno **122**, se llevó a cabo la funcionalización del indol **262-rac** en medio ácido bajo condiciones ya reportadas por Mahboobi. Para nuestro agrado, fue posible obtener el nitroetilénindol **275-rac** aunque el rendimiento fue bajo. Este último resultado fue muy positivo pues podría permitir la formación del anillo C del producto natural. Finalmente, la reducción de la cadena nitroolefínica en **275-rac** fue sencilla cuando se ocupó sílica gel para activar el doble enlace para la reducción con borohidruro de sodio, lo cual permitió obtener el compuesto **276-rac** de cadena alifática reducida en rendimiento moderado.

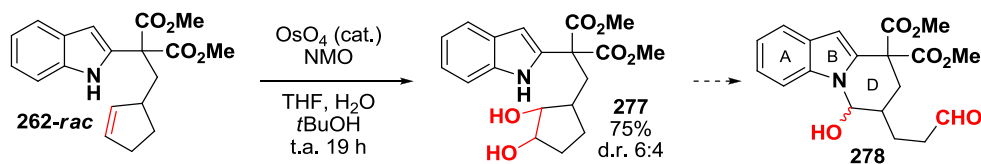
¹⁰⁰ K.C. Nicolau, S. A. Snyder, X. Huang, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, A. Bigot. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10162- 10173.



Esquema 57. Síntesis del indol **276-*rac***.

Debido a la poca cantidad disponible del indol **276-*rac*** y por la falta de tiempo, no se llevó a cabo ningún paso posterior de la síntesis propuesta, quedando la exploración de esta ruta como un asunto pendiente que puede ser examinado en el futuro.

En un intento preliminar encaminado a comprobar la hipótesis de que el ciclopenteno en el indol **262-*rac*** puede servir para formar el anillo D de la Tronocarpina, llevamos a cabo la dihidroxilación del alqueno para obtener el diol **277**, la cual se llevó a cabo mediante la utilización de tetróxido de osmio y el *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (Esquema 58).¹⁰¹ El ciclopenteno dihidroxilado **277** se obtuvo en buen rendimiento como una mezcla de diastéromeros, como lo mostró el espectro de RMN ¹H.



Esquema 58. Síntesis del diol **277**.

Quedó pendiente la apertura oxidativa del ciclopenteno dihidroxilado **277** con la finalidad de obtener el dialdehído que permitiera la formación del hemiaminal **278** para construir el anillo D del producto natural.

¹⁰¹ B.R. Travis, R.S. Narayan, B. Borhan. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824-3825.

Como lo demostró el trabajo de Miranda y Martínez, la utilización de xantatos derivados de dialquil malonatos para llevar a cabo la adición radical oxidativa sobre la posición 2 del indol **116** sucede con buenos rendimientos.⁵⁷ Sin embargo, dada la dificultad sintética de preparar un xantato derivado del compuesto **246**, optamos por ocupar directamente el diéster **246** y el bromomalonato **247** con sistemas de iniciación radicalaria distintos, con miras a generar el radical malonilo que pudiera adicionarse a los indoles **116** y **279** (Tabla 17).

No fue posible llevar a cabo la condensación radicalaria entre el radical malonilo derivado de **246** y **247** con las triptaminas protegidas **116** y **279**. Se observó que cuando se utilizó triacetato de manganeso como catalizador para la condensación entre el indol **116** (que no estaba *N*-Boc protegido en la posición 1) y **246**, ambas materias primas se consumieron sin obtenerse ningún producto de interés, muy probablemente por la capacidad oxidante del manganeso que descompone al indol **116** (Tabla 17, experimento 1). Por otra parte, cuando se utilizó el indol *N*-Boc protegido **279** (experimento 2), dicho compuesto permaneció inalterado bajo las mismas condiciones de calentamiento, es decir que ya no sufrió la oxidación por el reactivo de manganeso pero tampoco se logró la adición radicalaria deseada. Dado que el indol *N*-Boc protegido **279** fue estable al triacetato de manganeso, se aumentó la temperatura de la reacción para ver si esa condición pudiera favorecer la adición radicalaria. Sin embargo, sólo fue posible aislar indol recuperado **279** y el producto **116**, derivado de la *N*-Boc desprotección del indol **279** (experimento 3). Cuando se utilizó el bromomalonato **247** para generar el radical utilizando como iniciadores radicalarios trietilborano (experimento 4) y DLP (experimento 5) tampoco se detectó el producto de condensación deseado.

Tabla 17. Experimentos radicalarios realizados.

Experimento	Indol	Malonato	Iniciador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 280 o 281 %
1	116	246	Mn(OAc) ₃	Trifluoroetanol	80	2	Descomp. 116
2	279	246	Mn(OAc) ₃	Trifluoroetanol	80	3	N.R.
3	279	246	Mn(OAc) ₃	Trifluoroetanol	120	3	116 29% 279 17% recuperado
4	116	247	Et ₃ B, O ₂	THF, C ₆ H ₆	25	1	N.R.
5	116	247	DLP	1,2 DCE	Reflujo	3*	N.R.

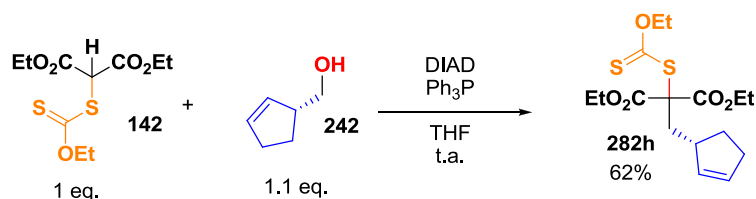
N.R.= No hay reacción. *4 adiciones de DLP

Al igual que en los casos anteriores donde se emplearon malonatos del 2,2,2-trifluoroetanol, es muy probable que la principal razón de que no se haya podido obtener el producto de adición

radicalaria sea la inestabilidad inherente del producto **280**, que se descompone en las condiciones ensayadas, sin permitir aislar el producto esperado.

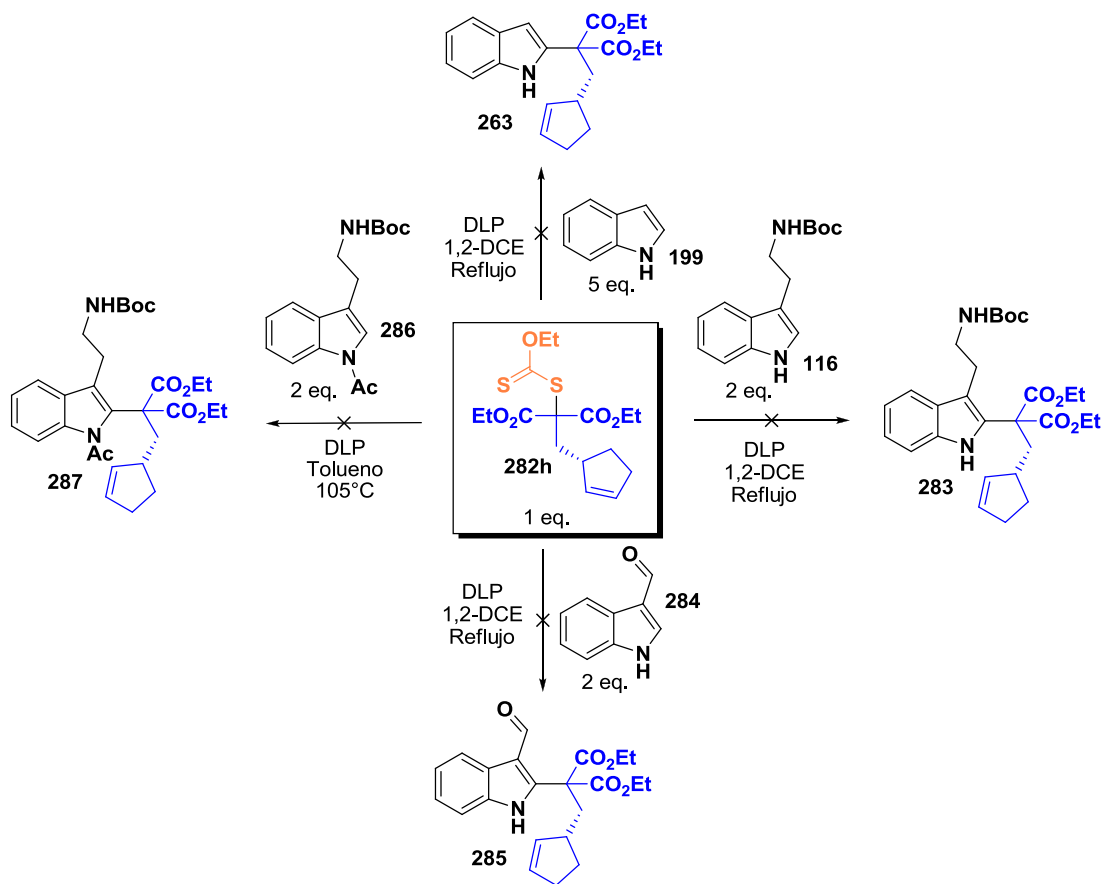
Síntesis a partir del xantato terciario de metilciclopentenilo

Una de las alternativas sintéticas propuestas para adicionar el radical malonilo conteniendo la unidad de ciclopenteno fue la utilización del xantato **282h**. Para la síntesis de tal compuesto se probó la reacción de Mitsunobu entre el xantato **142** con el alcohol quiral **242** (ver capítulo 3 de la tesis). Se utilizó como agente de acoplamiento DIAD y la reacción se llevó a cabo tanto a 0 °C como a temperatura ambiente. Se observó que el mejor rendimiento del producto **282h** se obtuvo con THF a temperatura ambiente (Esquema 59), mientras que si se lleva a cabo la reacción a 0 °C el rendimiento disminuyó notablemente (30%).



Esquema 59. Síntesis del xantato terciario **282h**.

Posteriormente, se llevaron a cabo varios intentos de adición radicalaria con el xantato **282h** a indoles sustituidos, bajo las condiciones reportadas por Martínez. Sin embargo, en ninguno de los intentos se logró unir el indol con el malonato terciario (Esquema 60). En todos los casos se recuperó el indol de partida y no se pudo aislar ningún producto deseado. Cabe mencionar que se ensayaron condiciones semejantes ocupando indol libre **199**, *N*-Boc triptamina (**116**), indol *N*-acetilado (**286**) y el indol 3-carboxaldehído (**284**) de naturaleza electrofílica, esto con el fin de determinar si los efectos electrónicos tenían alguna influencia en la adición radicalaria a indol.

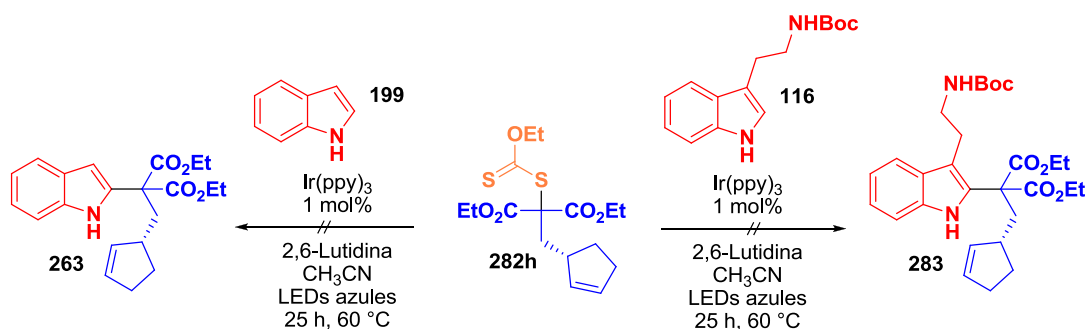


Esquema 60. Ensayos de adición radical oxidativa sobre indoles con el xantato **234h**.

Dado que ninguna adición del radical derivado del xantato **282h** fue fructífera utilizando peróxido de dilauroilo como iniciador radicalario, se decidió probar otras alternativas.

Para esto, se ensayaron condiciones fotoquímicas ocupando el xantato terciario **282h** como fuente del radical malonilo, lo anterior motivados por los resultados recientes que hemos observado en nuestro grupo de investigación.¹⁰² Partimos del supuesto que un catalizador de iridio en su estado excitado podría donar un electrón a un xantato terciario para generar una sal de xantogenato y el radical malonilo, el cual pudiera adicionarse al indol. Sin embargo, no fue posible hacer la adición radicalaria a los indoles **199** y **116**, recuperándose la materia prima en ambos casos (Esquema 61).

¹⁰² P. López-Mendoza, J. E. Díaz, A. E. Loaliza, L. D. Miranda. *Tetrahedron*. **2018**, DOI: 10.1016/j.tet.2018.04.079.

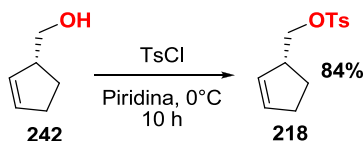


Esquema 61. Intentos hacia la síntesis de **263** y **283**.

En este punto nos dimos cuenta de que el xantato terciario **282h** no era un buen candidato en la adición radicalaria tanto en condiciones clásicas como mediante el uso de catálisis fotoredox. Por lo cual se descartó esta ruta sintética hacia el alcaloide deseado.

Síntesis mediante sustitución nucleofílica

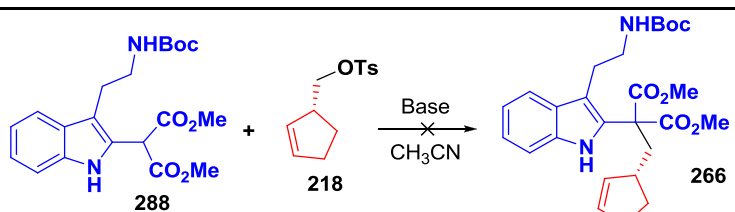
Dado que las rutas radicalarias propuestas no permitieron llegar fácilmente a un intermediario avanzado en la síntesis, decidimos explorar rutas iónicas que permitieran la formación del carbono cuaternario de manera sencilla. Para lo cual se llevó a cabo la síntesis del tosilato **218** a partir del alcohol **242** mediante una sustitución nucleofílica con cloruro de tosilato promovida por piridina (Esquema 62).



Esquema 62. Síntesis del tosilato **218**.

Impulsados por el reporte de Miranda y Martínez, de que el indol **143** puede ser alquilado con yodometano o bromuro de bencilo en condiciones básicas, consideramos oportuno llevar a cabo la reacción intermolecular del indol **288** con el tosilato **218** en medio básico, utilizando acetonitrilo como disolvente, con el fin de obtener el malonato alquilado **266** (Tabla 18). Sin embargo, no fue posible sintetizar el intermediario **266** a partir de la sustitución nucleofílica planteada, empleando una variedad de bases (experimentos 1-5, tabla 18). En la mayoría de los casos se recuperan las materias primas, y sólo cuando se eleva la temperatura a 120 °C se observó su descomposición (experimento 6).

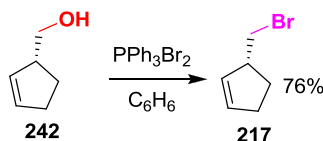
Tabla 18. Experimentos de sustitución nucleofílica al indol **288** con **218**.



Experimento	Base	Temperatura (°C)	Tiempo	Rendimiento 266 %
1	DBU (1.8 eq.)	25	72 h	N.R.
2	Et ₃ N (3 eq.)	25	25 h	N.R.
3	DMAP (3 eq.) Et ₃ N (3 eq.)	25	22 h	N.R.
4	Cs ₂ CO ₃ (2 eq.)	25	6 días	N.R.
5	Cs ₂ CO ₃ (2 eq.)	Reflujo	8 h	N.R.
6	Cs ₂ CO ₃ (2 eq.)	120 MW	4 h	Descomposición
7	K ₂ CO ₃ (2 eq.)	25	49 h	N.R.

N. R. = No hay reacción

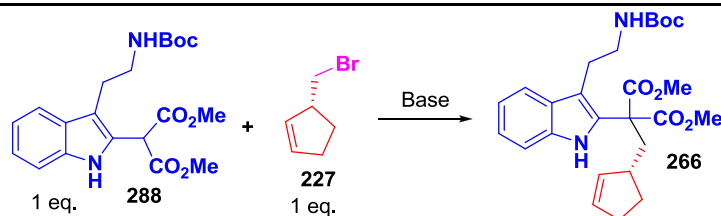
Una vez establecido que el tosilato **218** no era un buen sustrato para llevar a cabo la sustitución nucleofílica por parte del malonato **288**, decidimos llevar a cabo la formación del bromuro de ciclopenteno **217**. Así el bromuro de metilciclopenteno **217** se sintetizó a partir del alcohol quiral **242** en buen rendimiento (Esquema 63). Sin embargo, la alta volatilidad del compuesto fue una de las principales desventajas en su utilización, ya que fue necesario utilizar tubos sellados herméticamente para evitar pérdidas por evaporación.



Esquema 63. Síntesis del bromuro **217**.

Finalmente, se llevaron a cabo ensayos de alquilación del malonato **288** con el bromuro **217**. Lamentablemente, el producto de sustitución nucleofílica **266** no pudo ser obtenido, aún utilizando diferentes bases como DBU, carbonato de potasio o hidruro de sodio (Tabla 19). Además, diferentes disolventes con condiciones de catálisis por transferencia de fase (experimentos 3-5), así como irradiación con microondas a diferentes temperaturas, no permitieron obtener el producto deseado y solamente se recuperó el indol de partida **288**.

Tabla 19. Experimentos de sustitución nucleofílica al indol **288** con **227**.



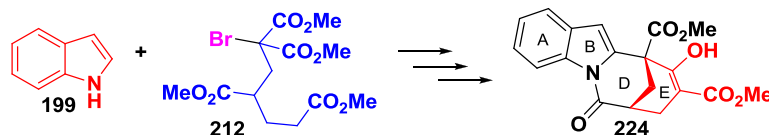
Experimento	Base (eq)	Aditivo (eq)	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 266 %
1	DBU (1.1)	---	CH ₂ Cl ₂	20	20	N.R.
2	DBU (1)	---	Acetona	60, MW	6	N.R.
3	K ₂ CO ₃ (17)	Bu ₄ NBr (0.1)	CH ₃ CN/H ₂ O	20	26	N.R.
4	K ₂ CO ₃ (17)	Bu ₄ NBr (0.1)	CH ₃ CN/H ₂ O	60, MW	5	N.R.
5	K ₂ CO ₃ (17)	Bu ₄ NBr (0.1) NaI (5)	CH ₃ CN/H ₂ O	60, MW	3	N.R.
6	NaH (1)	---	THF	20	5	N.R.
7	NaH (1.3)	---	THF	60, MW	3	N.R.
8	DBU (1.3)	---	THF	60, MW	6.5	N.R.
9	DBU (1)	---	CH ₃ CN	80, MW	3	N.R.
10	DBU (1)	---	CH ₂ Cl ₂	40, MW	1	N.R.

N. R.= No hay reacción

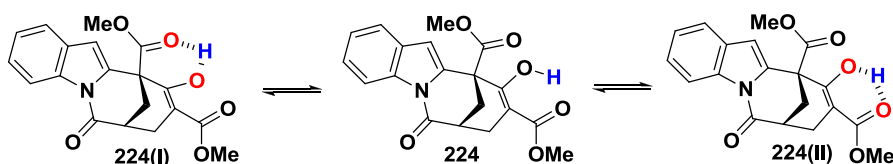
En este punto fue evidente que el tanto el tosilato **218** como el bromuro **227** no fueron los sustratos adecuados para la alquilación del indol malonato **288** después de un *screening* exhaustivo de condiciones de reacción, por lo cual dicho enfoque de síntesis no fue exitoso y no se considera una buena opción para la exploración sintética futura.

Conclusiones

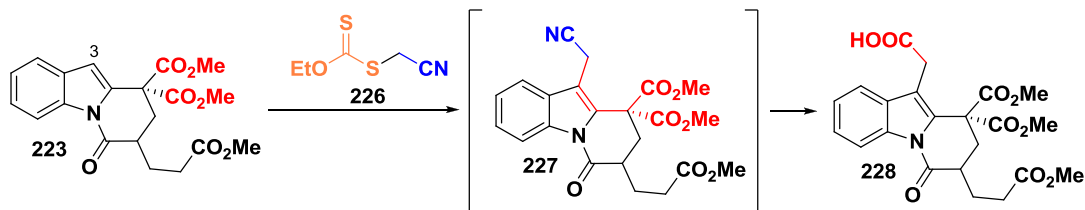
- Se demostró que el bromomalonato de cadena elongada **212** es un compuesto que permite la formación rápida de los núcleos ABDE del producto natural, en tres pasos de reacción. Esta estrategia permitió conservar el oxígeno del anillo D, lo cual es una ventaja que permitiría colocar el hemiaminal presente en el producto natural.



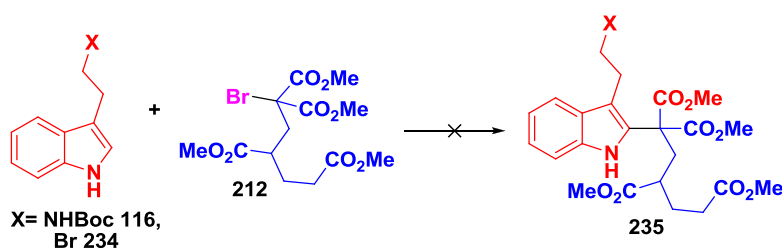
- En el intermediario avanzado **224** se lleva a cabo la formación de al menos un puente de hidrógeno intramolecular, dada la presencia del tautómero enol en la molécula flanqueado por dos grupos éster.



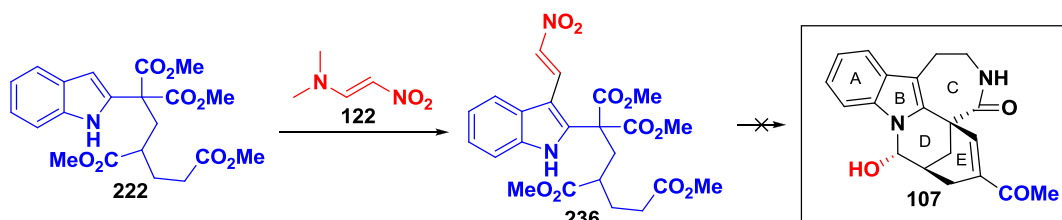
- Se llevó a cabo una adición radicalaria inusual sobre la posición 3 del anillo indólico **223**. Sin embargo, el nitrilo formado **227** se descompuso al ácido carboxílico **228**, debido a la influencia de los grupos electroattractores cercanos.



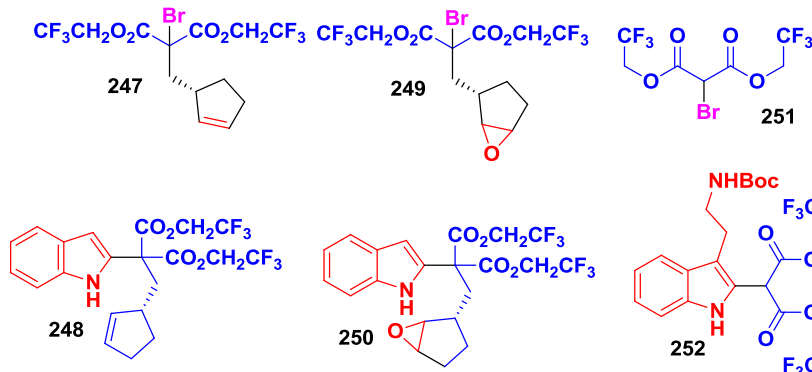
- La adición fotoquímica radicalaria del bromomalonato **212** se lleva a cabo fácilmente con indol **194**. Sin embargo, dicha adición no fue posible sobre un indol sustituido en la posición 3 como (**116**) y (**234**).



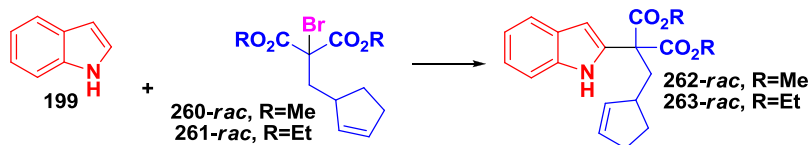
- La funcionalización tardía del indol **222** en la posición 3 con 1-dimetilamino-2-nitroetileno **122** condujo al producto deseado **236** en muy bajo rendimiento, por lo que no es una alternativa viable hacia la síntesis de los anillos ABCDE del producto natural.



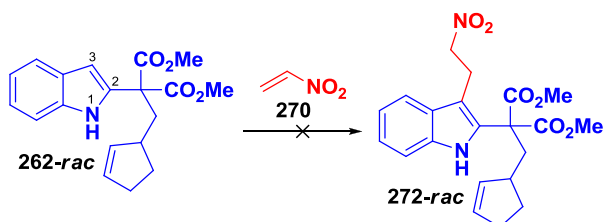
- Los bromomalonatos derivados de 2,2,2-trifluoroetanol (**247**, **249** y **251**) y sus productos de adición a indol (**248**, **250** y **252**) son inestables en las condiciones fotoquímicas ensayadas. Se estableció que un tiempo de irradiación largo puede descomponer los productos indólicos derivados del 2,2,2-trifluoroetanol.



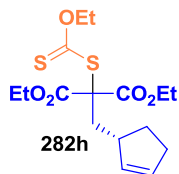
- Los bromomalonatos derivados de metanol **260-rac** y etanol **261-rac** permiten la adición radicalaria a indol **199** en buenos rendimientos. Se encontró que las materias primas y los productos son estables en las condiciones fotoquímicas ensayadas.



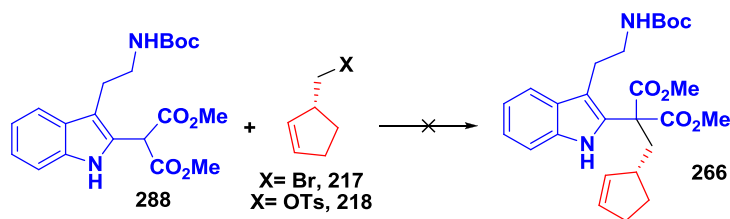
- El nitroeteno (**270**) no es un compuesto adecuado para llevar a cabo la funcionalización del indol **262-rac** en la posición 3. Es por eso que los enfoques de funcionalización tardía del indol no son efectivos para la síntesis de intermediarios avanzados.



- El xantato terciario **282h** no fue un sustrato efectivo para la adición radicalaria a una variedad de indoles tanto en condiciones clásicas como en condiciones fotoquímicas.



- El tosilato **218** y el bromuro **217** no fueron sustratos efectivos para la alquilación del indol malonato **288**. Por lo cual se descartó dicho enfoque de sustitución nucleofílica como una estrategia viable.

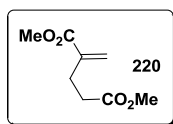


Metodología experimental

General. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma-Aldrich y Fluka. La levadura de panadero tipo II se adquirió de Sigma-Aldrich. El THF se destiló de sodio/benzofenona antes de utilizarse, los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher y no están corregidos. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Argón seco, a menos que se especifique lo contrario. El progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílica GF obtenidas de Merck. Las placas se visualizaron usando una lámpara UV de onda corta (254 nm) y/o con un revelador de vainillina, ácido fosfomolibdico o permanganato de potasio. La irradiación con microondas se llevó a cabo en un equipo CEM Discover. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en los equipos Jeol Eclipse-300 MHz, Bruker Avance III-400 MHz y Varian Unity Inova-500 MHz utilizando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) usando tetrametilsilano como referencia ($\delta = 0.0$ para ^1H) o por la señal del CDCl_3 . Las constantes de acoplamiento se reportan en hercios (Hz). Los espectros de IR se obtuvieron con un equipo Bruker Tensor 27 FT-IR. La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer modelo 343 equipado con lámpara de sodio. Los espectros de masas de baja y alta resolución con la técnica DART⁺ se obtuvieron en un espectrómetro Jeol JMS-T100LC. Los estudios de difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro Bruker AXS con un detector de área, y los parámetros de radiación $\text{Mo K}\alpha$ y $\lambda=0.71078 \text{ \AA}$. La elucidación y el refinamiento de los datos estuvieron a cargo del técnico Simón Hernández. Los archivos CIF fueron procesados en el programa Mercury del CCDC. Para los experimentos de catálisis fotoredox se ocupó un reactor de fabricación manual que emite a 450 nm con un sistema de ventilación que mantiene una temperatura de 28°C, la potencia del reactor es de 30 W y emite alrededor de 1500 lúmens. La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer modelo 343 con lámpara de sodio.

2-metilenpentanodioato de dimetilo (**220**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 18 mL (200 mmol) de acrilato de metilo (**219**), se enfrió con un baño de hielo y sal a aproximadamente -5°C, posteriormente se añadió por goteo 4.96 mL (20 mmol) de *n*-tributilfosfina. Se retiró el baño frío y se agitó por 12 horas a temperatura ambiente, la solución adquirió un color verde azulado. Se evaporó el acrilato de metilo a presión reducida y el residuo se purificó en el aparato Kùgehlrohr en un rango de 70-74 °C a 1 mmHg, se obtuvieron 13.14 g (76.3 mmol, 38%) de **220** como un aceite transparente. Se refrigeró el compuesto pues adquiere rápidamente una tonalidad café a temperatura ambiente.

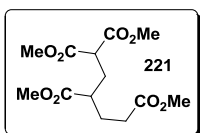


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) $\delta = 2.48\text{-}2.53$ (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.18 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 27.4, 33.0, 51.7, 52.0, 126.1, 138.9, 167.2, 173.2$. Coincide con los datos de la

literatura.

1,1,3,5-pentanotetracarboxilato de tetrametilo (**221**).

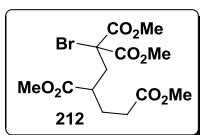
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 3.41 g (19.8 mmol) de 2-metilenpentanodioato de dimetilo (**220**) y 7.84 g (59.41 mmol) de malonato de dimetilo (**119**). Se añadieron 46 mL de acetonitrilo y 0.41 g (0.51 mL, 1.98 mmol) de *n*-tributilfosfina. Se agitó la solución durante 23 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el acetonitrilo a presión reducida y el aceite amarillo-verdoso resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano-AcOEt (8:2) para eluir el malonato de dimetilo, seguido de hexano-AcOEt (7:3) para eluir el producto. Se obtuvieron 5.04 g (16.55 mmol, 84%) de **221** como un aceite transparente.



RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.79-1.97 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 1H), 3.42 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 27.2, 30.6, 31.3, 42.2, 49.5, 51.6, 51.8, 52.6, 52.6, 169.2, 169.2, 173.0, 174.6; IR (Película KBr) 1046, 1159, 1203, 1246, 1330, 1437, 1735, 2848, 2956, 3002, 3456 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₃H₂₁O₈ [M+H]⁺ 305.12364, encontrado 305.12373.

1-bromopentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (**212**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 5.03 g (16.55 mmol) de 1,1,3,5-pentanotetracarboxilato de tetrametilo (**221**) y se disolvieron en 120 mL de THF anhidro. Se enfrió la solución en un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C. Se añadieron en una porción 0.5 g (19.86 mmol) de hidruro de sodio 95% y se agitó la suspensión burbujeante durante 15 minutos. Posteriormente se añadieron a la solución 3.24 g (18.21 mmol) de *N*-bromosuccinimida recristalizada en una porción, se agitó durante 5 minutos. Se agitó la solución por 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 180 mL de agua destilada y se extrajo dos ocasiones con 180 mL de acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano-AcOEt (7:3). Se obtuvieron 6.32 g (16.49 mmol, 99%) de **212** como un aceite naranja.

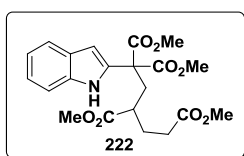


RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.84-2.00 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.90 (dd, J_1 = 15.1 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.7, 31.2, 39.7, 41.7, 51.7, 51.9, 54.0, 60.6, 166.8, 167.2, 172.8, 174.7; IR (Película KBr) 836, 987, 1022, 1051, 1092, 1164, 1198, 1249, 1380, 1435, 1735, 2042, 2599, 2848, 2954, 3003, 3457, 3654 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₃H₂₀BrO₈ [M+H]⁺ 383.03415, encontrado 383.03404.

1-(1H-indol-2-il)pentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (**222**).

En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.1 g (0.26 mmol) de 1-bromopentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (**212**), 0.15 g (1.30 mmol) de indol **199**, 0.028 g

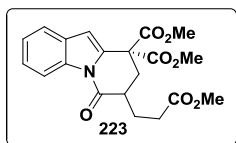
(0.03 mL, 0.26 mmol) de 2,6-lutidina y 1.7 mg (0.0026 mmol) de Ir(ppy)₃ **193**. Se disolvieron en 0.5 mL de acetonitrilo desoxigenado y se irradió el vial con un fotoreactor led a 450 nm durante 17 horas, se mantuvo una temperatura constante de 28°C en el vial con la ayuda de un ventilador. La solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 0.109 g (0.259 mmol) de **211** como un aceite naranja que cristalizó lentamente como un sólido café claro. P.f. 93-96 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.69-1.88 (m, 2H), 2.17 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.85 (dd, *J*₁= 14.4 Hz, *J*₂= 9.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 6.28-6.29 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.31 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.8, 31.2, 38.7, 40.8, 51.6, 53.3, 57.3, 101.8, 111.3, 119.9, 120.4, 122.2, 127.5, 132.7, 135.7, 169.9, 170.1, 172.9, 175.0; IR (Película KBr) 751, 1071, 1091, 1169, 1207, 1233, 1436, 1454, 1735, 2847, 2954, 3002, 3407 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₁H₂₆NO₈ [M+H]⁺ 420.16584, encontrado 420.16500.

7-(3-metoxi-3-oxopropil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dimetilo (**223**).

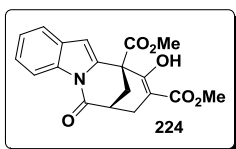
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 1.42 g (3.40 mmol) de 1-(1H-indol-2-il)pentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (**222**), se añadieron 1.9 g (13.6 mmol) de carbonato de potasio 95%, se disolvió la mezcla en 170 mL de acetonitrilo y se calentó a reflujo. Se mantuvo el calentamiento a reflujo durante 18 minutos, después de lo cual se dejó enfriar la solución. Se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. Se añadieron 130 mL de agua destilada y se extrajo dos ocasiones con 130 mL de diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el aceite café resultante se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 1.17 g (3.04 mmol, 89%) de **223** como un sólido cristalino naranja claro. P.f. 88-90 °C.



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.88-1.97 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 3H), 2.56-2.76 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 8.39 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 25.3, 31.3, 33.7, 39.1, 55.5, 109.2, 116.6, 120.7, 124.3, 125.5, 129.2, 132.4, 135.2, 168.5, 169.2, 169.8, 173.3; IR (Película KBr) 766, 1069, 1194, 1233, 1276, 1327, 1383, 1437, 1452, 1695, 1734, 1748, 2954, 3007, 3451 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₀H₂₂NO₇ [M+H]⁺ 388.13963, encontrado 388.13973.

10-hidroxi-6-oxo-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metanoazocino[1,2-a]indol-9,11-dicarboxilato de dimetilo (224).

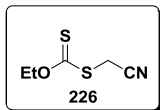
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.056 g (0.146 mmol) de 7-(3-metoxi-3-oxopropil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dimetilo (**223**) el cual se disolvió en 9 mL de diclorometano anhidro. Se enfrió la solución en un baño hielo-agua a aproximadamente 0°C y se añadieron 0.083 g (0.048 mL, 0.439 mmol) de tetracloruro de titanio con lo cual la solución adquiere un tono naranja. Se añadieron 0.052 g (0.072 mL, 0.512 mmol) de trietilamina y la solución adquirió un tono gris. Después de 4 horas a 0°C se añaden 40 mL de agua destilada a la solución negra. Se extrajo dos ocasiones con 15 mL de diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el aceite resultante se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 0.024 g (0.0683 mmol, 47%) de **224** como un aceite amarillo canario.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 2.62 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.32 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 12.15 (s, 1H);
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 26.7, 32.8, 47.9, 51.1, 53.0, 95.6, 95.7, 99.9, 108.4, 110.6, 123.5, 125.5, 129.7, 134.8, 166.8, 169.3, 170.4, 172.1; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.11341, encontrado 356.11340.

O-etil carbonoditioato de S-cianometilo (226).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 3.85 g (24 mmol) de xantogenato de potasio los cuales se disolvieron en 30 mL de acetonitrilo, se enfrió la solución con un baño de hielo-agua a aproximadamente 5°C. Se añadieron 1.51 g (1.3 mL, 20 mmol) de cloroacetonitrilo gota a gota después de lo cual se agitó la solución a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se filtró la solución y se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. Se impregnó el residuo en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 2.705 g (16.77 mmol, 84%) de **226** como un aceite amarillo canario.

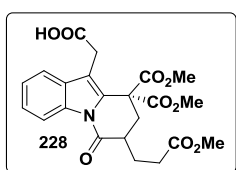


RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.72 (c, J = 7.1 Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 13.6, 21.3, 71.5, 115.2, 208.9. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.¹⁰³

¹⁰³ Z. Huang, J. Xu. *RSC Adv.* **2013**, 3, 15114-15120.

Ácido 2-(7-(3-metoxi-3-oxopropil)-9,9-bis(metoxicarbonilo)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il) acético (228).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.3074 g (0.794 mmol) de 7-(3-metoxi-3-oxopropil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dimetilo (**223**) y 0.1536 g (0.9528 mmol) del xantato **226**. Se disolvieron en 2 mL de 1,2-dicloroetano desoxigenado. Se calentó a reflujo la solución mientras se agregaron 0.3915 g (0.9528 mmol) de peróxido de dilauroilo disueltos en 1.1 mL de 1,2-dicloroetano con la ayuda de una bomba de adición durante un lapso de 16 horas. Posteriormente se evaporó el 1,2-dicloroetano a presión reducida y se añadieron 10 mL de acetonitrilo frío. Se filtró el precipitado blanco lavando con 3 mL de acetonitrilo frío. Se eliminó el acetonitrilo a presión reducida y el residuo oleoso se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando inicialmente 100 mL de hexano, seguido de un sistema hexano- acetato de etilo (9:1) para obtener la materia prima y finalmente un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 0.0643 g (0.15079 mmol, 18%) de **228** como un aceite naranja.

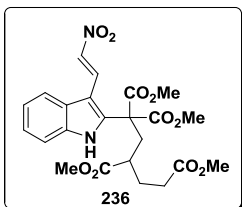


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.98 (dc, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 7.1 Hz, 1H), 2.33-2.50 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88-3.06 (m, 2H), 3.68-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.9, 24.9, 29.6, 31.3, 34.4, 39.2, 51.8, 54.2, 55.1, 111.2, 116.6, 116.9, 118.2, 124.7, 126.6, 128.5, 134.4, 167.7, 169.7, 169.7, 173.3; IR (Película KBr) 756, 1072, 1137, 1173, 1216, 1248, 1309, 1377, 1436, 1455, 1610, 1736, 2252 (trazas de nitrilo **227**), 2852, 2925, 2955, 3020, 3450 cm^{-1} ; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446, $[\text{Nitrilo}+\text{H}]^+$ 427 (trazas de nitrilo **227**).

(E)-1-(3-(2-nitrovinil)-1H-indol-2-il)pentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (236).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.087 g (0.751 mmol) de 1-dimetilamino-2-nitroetileno (**122**) disueltos en 0.7 mL de diclorometano seco. Se enfrió la solución con un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C y se añadió lentamente una solución de 0.2156 g (0.1448 mL, 2.644 mmol) de ácido trifluoroacético en 0.26 mL de diclorometano seco. Posteriormente se añadió una solución de 0.3 g (0.7152 mmol) de 1-(1H-indol-2-il)pentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (**222**) disuelto en 1 mL de diclorometano seco. Se agitó la solución rojiza manteniendo una temperatura de 0°C por 4 horas. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días después de lo cual se añadieron 0.8 mL de diclorometano seco y se continuó agitando durante 5 días. La solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2) para obtener 0.0298 g (0.07697 mmol, 11%) de 7-(3-metoxi-3-oxopropil)-6-oxo-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9,9(6H)-dicarboxilato de dimetilo (**223**), seguido de 0.0654 g (0.1559 mmol, 22%) de materia prima recuperada **222** y finalmente 0.009 g (0.01835

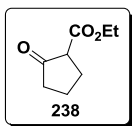
mmol, 3%) de (*E*)-1-(3-(2-nitrovinil)-1H-indol-2-il)pentano-1,1,3,5-tetracarboxilato de tetrametilo (**236**) como una aceite color amarillo intenso.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.68-1.90 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2 H), 3.05 (dd, J_1 = 14.7 Hz, J_2 = 10.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.30-7.51 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.76 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 28.6, 29.7, 30.9, 40.1, 40.6, 51.6, 51.7, 54.0, 56.8, 105.9, 112.6, 120.4, 122.9, 124.2, 125.1, 130.5, 133.8, 135.1, 138.6, 169.3, 170.2, 172.6, 174.1; IR (Película KBr) 751, 976, 1071, 1110, 1164, 1200, 1261, 1297, 1322, 1437, 1452, 1495, 1618, 1734, 2850, 2954, 3021, 3366 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491.16657, encontrado 491.16629.

2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**238**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 17.33 g (0.13 mol) de tricloruro de aluminio anhidro y se disolvieron en 100 mL de diclorometano. La suspensión se enfrió con un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C después de lo cual se añadieron 10.11 g (0.05 mol) de adipato de dietilo (**237**). Se añadió por goteo 13.15 g (18.11 mL, 0.13 mol) de trietilamina y se agitó por 10 minutos en baño de hielo. Posteriormente se agitó la solución a temperatura ambiente por un lapso de 1.5 h y se enfrió nuevamente a 0°C. Se preparó una solución con 18 mL de ácido clorhídrico 37%, 50 mL de agua destilada y 50 mL de hielo la cual se adicionó muy lentamente a la mezcla de reacción para evitar sobrecalentamiento. Se separó la fase orgánica en un embudo de extracción y la fase acuosa se lavó 3 veces con 30 mL de diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El aceite naranja resultante se impregnó en silica y se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2). Se obtuvieron 7.47 g (0.047 mol, 96%) de **238** como un aceite rojo.

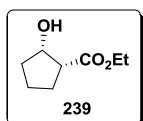


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.62-1.88 (m, 1H), 2.06-2.52 (m, 5H), 3.11 (t, J = 9 Hz, 1H), 4.16 (c, J = 7.3 Hz, 2H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

(1*R*,2*S*)- 2-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (**239**).

En un matraz Erlenmeyer de 2 litros con agitación se colocaron 1.5 L de agua desionizada, la cual se calentó en una parrilla de agitación a una temperatura de 35°C. Se añadieron 18.11 g de levadura de panadero tipo II seguido de 229.49 g de azúcar refinada comercial. Se añadieron consecutivamente 1.51 g (12.54 mmol) de sulfato de magnesio, 2.662 g (22.18 mmol) de fosfato monobásico de sodio, 3.02 g (26.25 mmol) de fosfato monobásico de amonio y 7.55 g (75.43

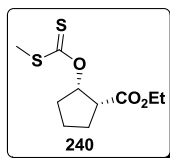
mmol) de carbonato de calcio. Se agitó la suspensión por 40 minutos, después de lo cual se añadieron 15.4 g (98.597 mmol) de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**238**), se utilizaron 8 mL de etanol para arrastrar el compuesto sobrante y trasvasarlo al matraz Erlenmeyer. Se dejó agitando a 35°C por 24 h, después de lo cual se extrajo la mezcla cinco veces con 375 mL de éter dietílico. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró el sulfato de magnesio hidratado. Se eliminó el éter etílico mediante evaporación a presión atmosférica y el aceite resultante se purificó en el aparato Küeghlrohr a 70-80 °C y 1 mmHg. Se obtuvieron 9.33 g (59 mmol, 60%) de **239** como un aceite transparente.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.22 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.81-2.28 (m, 3H), 2.62 (td, *J*₁= 9.8 Hz, *J*₂= 4.4 Hz, 1H), 3.09 (br, 1H), 4.12 (c, *J*= 7.1Hz, 2H), 4.38 (c, *J*= 3.6 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.2, 22.1, 26.4, 34.0, 49.6, 60.7, 73.8, 174.9; [α]_D²⁵ = +11.53 (c = 0.03, CHCl₃); IR (Película KBr) 419, 492, 856, 1031, 1100, 1158, 1185, 1256, 1300, 1373, 1397, 1448, 1717, 2877, 2967, 3495 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₈H₁₅O₃ [M+H]⁺ 159.10212, encontrado 159.10215. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

(1R,2S)- 2-(metiltiocarbonotioiloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (**240**).

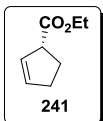
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 1.219 g (7.7 mmol) de (1R,2S)- 2-hidroxyciclopentanocarboxilato de etilo (**239**) el cual se disolvió en 4 mL de DMSO anhidro. Se añadieron 1.316 g (1.29 mL, 8.47 mmol) de DBU gota a gota y se deja agitar la solución a temperatura ambiente por 1 h. Se agregaron 3.911 g (3.09 mL, 50.85 mmol) de disulfuro de carbono y se agitó la solución por 1.5 h. Posteriormente se añadieron 2.2 g (0.97 mL, 15.41 mmol) de yodometano y se agitó la solución por 19 h. Se evaporaron los residuos volátiles a presión reducida para obtener un aceite rojizo el cual se extrajo con 64 mL de cloroformo y 64 mL de agua destilada. La fase acuosa se lavó con 64 mL de cloroformo, se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con 32 mL de salmuera. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite rojo resultante se impregnó en sílica y se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema hexano-acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron 1.12 g (4.519 mmol, 59%) de **240** como un aceite naranja.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.16 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.78-2.05 (m, 4H), 2.09-2.22 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 6.05-6.10 (m, 1H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

(R)-ciclopent-2-enocarboxilato de etilo (**241**).

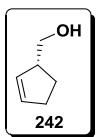
En un matraz de fondo redondo con agitación y unido a un recirculador bajo atmósfera de argón, se colocaron 5.716 g (23.01 mmol) de (1*R*,2*S*)- 2-(metiltiocarbonotioiloxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (**240**), se calentó el compuesto con mantilla de calentamiento hasta 170 °C y se mantuvo el calentamiento por 3.5 h. Se dejó enfriar el matraz y el aceite rojizo resultante se purificó en el aparato Küeghlrohr a 32-34 °C y 1 mmHg. Se obtuvieron 3.05 g (21.77 mmol, 95%) de **241** como un aceite ligeramente amarillo de olor dulzón.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.27 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.30-2.55 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.15 (c, *J*= 7.1 Hz, 2H), 5.71-5.71 (m, 1H), 5.88-5.92 (m, 1H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

(R)-ciclopent-2-enilmetanol (**242**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 1.2 g (30.49 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se le añadieron 67 mL de éter etílico anhidro. La suspensión se enfrió con un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C. Se preparó una solución de 3.05 g (21.77 mmol) de (R)-ciclopent-2-enocarboxilato de etilo (**241**) disueltos en 6.7 mL de éter etílico anhidro, la solución se añadió por goteo a la suspensión del hidruro de litio y aluminio durante un lapso de 20 minutos. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente por 13 h después de lo cual se enfrió nuevamente en un baño de hielo. Se añadieron 1.15 mL de agua destilada seguido de 1.15 mL de solución de hidróxido de sodio al 15% y 3.45 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente por 40 minutos después de lo cual se precipitaron sales blancas en la solución transparente. Se filtraron los sólidos y se lavaron con éter etílico. Se concentró a presión reducida la fase orgánica y el aceite resultante se purificó en el aparato Küeghlrohr a 53-56 °C y 1 mmHg. Se obtuvieron 1.703 g (17.36 mmol, 80%) de **242** como un aceite transparente de olor desagradable.

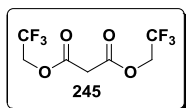


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.56-1.67 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.54-3.56 (m, 2H), 5.65-5.69 (m, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

Malonato de bis-(2,2,2-trifluoroetilo) (**245**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 8 g (76.9 mmol) de ácido malónico (**243**) disueltos en 40 mL de benceno anhidro. Se añadieron 41.2 g (30 mL, 412 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol (**244**) seguido de 1 mL de ácido sulfúrico 98%. La suspensión se calentó a reflujo por 6 h después de lo cual se forma una solución de tono amarillo que se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con 80 mL de benceno y se

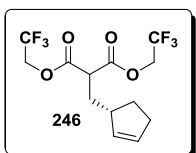
extrajo en tres ocasiones con 80 mL de solución de carbonato de sodio 10%. Se lavó la fase orgánica con 80 mL de agua destilada y 80 mL de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el benceno a presión reducida. El residuo se dejó en la bomba de vacío para eliminar restos de disolvente. Se obtuvieron 4.816 g (17.96 mmol, 23%) de **245** como un aceite ligeramente rosado.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 3.58 (s, 2H), 4.48-4.56 (m, 4H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 40.2, 61.2 (c, J = 37.1 Hz), 122.6 (c, J = 277.0 Hz), 164.2; IR (Película KBr) 549, 646, 663, 842, 979, 1059, 1132, 1157, 1255, 1279, 1347, 1412, 1756, 2982 cm^{-1} .

(S)- 2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (246).

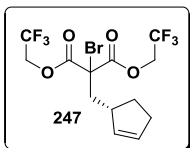
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.59 g (2.2 mmol) de malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**245**), 0.1962 g (2 mmol) de (*R*)-ciclopent-2-enilmetalol (**242**) y 0.828 g (3 mmol) de trifenilfosfina. Se añadieron 10 mL de tolueno anhidro. Se preparó una solución de 0.7645 g (3 mmol) de 1,1'-azodicarbonilo de dipiperidina en 10 mL de tolueno anhidro, la cual se adicionó por goteo a la solución del malonato durante un lapso de 30 minutos. Se agitó a temperatura ambiente por 20 h, se evaporó el tolueno a presión reducida y el aceite naranja resultante se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 0.428 g (1.229 mmol, 62%) de **246** como un aceite ligeramente amarillo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.37-1.48 (m, 1H), 1.93-2.15 (m, 3H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47-4.60 (m, 4H), 5.60-5.64 (m, 1H), 5.78-5.82 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 29.4, 31.9, 34.5, 43.1, 49.7, 61.1 (c, J = 36.8 Hz), 122.6 (c, J = 275.3 Hz), 132.3, 132.8, 167.4; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

(S)-2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (247).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.9247 g (2.655 mmol) de (S)- 2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**246**) y se disolvieron en 42 mL de THF anhidro. Se enfrió la solución en un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C. Se añadieron 0.1168 g (2.92 mmol) de hidruro de sodio 60% y se agitó la suspensión por 20 minutos hasta que cesó el burbujeo. Se añadieron 0.5198 g (2.92 mmol) de *N*-bromo succinimida y se agita 5 minutos a 0°C para después agitar la solución por 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 1.0459 g (2.448 mmol, 92%) de **247** como un aceite ligeramente amarillo.

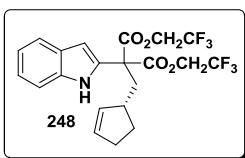


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.36-1.48 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.26-2.42 (m, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 1H), 4.47-4.67 (m, 4H), 5.56-5.60 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 31.0, 32.0, 42.3, 43.6, 60.4, 62.2 (c, J = 37.5 Hz), 122.4 (c, J = 275.3 Hz), 132.2, 133.1,

165.2.

(S)- 2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(1H-indol-2-il)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (248).

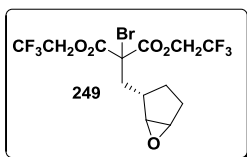
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.1125 g (0.2633 mmol) de (S)-2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**247**), 0.1557 g (1.3165 mmol) de indol **199**, 0.0285 g (0.03 mL, 0.2633 mmol) de 2,6-lutidina y 1.9 mg (0.0026 mmol) de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **192**. Se añadieron 0.2 mL de acetonitrilo desoxigenado y se irradió el vial con una tira led comercial a 450 nm. La distancia entre los LEDs y el vial fue de 3 centímetros y se mantuvo una temperatura constante de 50°C en los alrededores del vial según la medida del termómetro. Se mantuvo la irradiación durante 18 horas, después de lo cual la solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-metanol (98:2). Se obtuvieron 0.0212 g (0.0457 mmol, 18%) de **248** como un aceite café pálido.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.83-1.94 (m, 1H), 2.05-2.33 (m, 3H), 2.49-2.72 (m, 3H), 4.34-4.49 (m, 2H), 4.61-4.74 (m, 2H), 5.28-5.32 (m, 1H), 5.64-5.68 (m, 2H), 6.49 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1H), 7.12 (td, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.1 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.43 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 9.54 (br, 1H); IR (Película KBr) 436, 534, 650, 745, 976, 1081, 1160, 1281, 1411, 1452, 1618, 1749, 2854, 2927, 3057, 3445 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.12965, encontrado 464.12914.

2-((2S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ilmetil)-2-bromo-3-(2,2,2-trifluoroacetoxi)propanoato de 2,2,2-trifluoroetilo (249).

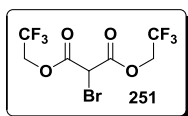
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.0967 g (0.2264 mmol) de (S)-2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**247**) y se disolvieron en 1 mL de diclorometano anhidro. Se añadieron 0.0591 g (0.2397 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico 70% y se agitó a temperatura ambiente por 5.5 h. Se añadieron 5 mL más de diclorometano y 5 mL de solución saturada de bisulfito de sodio. Se extrajo la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y evaporó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 0.0832 g (0.1877 mmol, 83%) de **249** como un aceite ligeramente amarillo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 0.98-1.10 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 2H), 1.99-2.96 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.51 (dd, J_1 = 15.3 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 1H), 2.73 (dd, J_1 = 15.3 Hz, J_2 = 7.1 Hz, 1H), 3.32-3.48 (m, 2H), 4.51-4.66 (m, 4H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 25.5, 27.1, 37.2, 39.2, 57.4, 58.7, 60.3, 62.3 (c, J = 37.5 Hz), 122.3 (c, J =275.2 Hz), 165.0, 165.2.

2-bromomalonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (251).

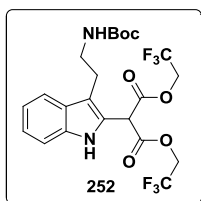
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 1.43 g (5.336 mmol) de malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**245**), se disolvieron en 106 mL de acetato de etilo. Se añadieron 0.3573 g (1.6 mmol) de perclorato de magnesio. Finalmente se adicionaron 1.055 g (5.869 mmol) de *N*-bromosuccinimida y se agitó a temperatura ambiente por 22 h. Se evaporó el acetato de etilo a presión reducida, el aceite resultante se impregnó en sílica y se purificó mediante cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (85:15). Se obtuvieron 1.765 g (5.086 mmol, 95%) de **251** como un aceite turbio blanco.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 4.54-4.71 (m, 4H), 5.05 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 39.8, 62.2 (c, J = 36.7 Hz), 122.2 (c, J = 276 Hz), 162.5; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347 (^{79}Br), 349 (^{81}Br).

2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-1H-indol-2-il)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (252).

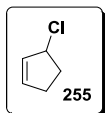
En un matraz de fondo redondo con agitación, se colocaron 0.0267 g (0.1025 mmol) de *N*-Boc triptamina **116**, 0.0712 g (0.2051 mmol) de 2-bromomalonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**251**), 0.0582 g (0.2051 mmol) de 4-metroxitriifenilamina y 0.7 mg (0.001 mmol) de cloruro de tris(bipiridina) rutenio(II) **192**. Se disolvió la mezcla en 0.3 mL de DMF. La solución se degasificó mediante el procedimiento de congelamiento en nitrógeno líquido-alto vacío para después aplicar una atmósfera de argón dentro del matraz. La solución se irradió por 30 minutos utilizando una tira de LEDs azules (~450 nm), manteniendo los LEDs a una distancia de 4 centímetros del matraz, a una temperatura constante de 28°C. La solución se impregnó en sílica y se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (85:15) seguido de (8:2). Se obtuvieron 0.0088 g (0.0167 mmol, 16%) de **252** como un aceite viscoso naranja.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.41 (s, 9H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 2H), 4.46-4.67 (m, 5H), 5.21 (br, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 8.69 (s, 1H); MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527.

3-clorociclopent-1-eno (**255**).

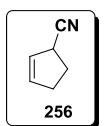
En un matraz de fondo redondo con agitación adaptado a un sistema corto de destilación Vigreux, se colocaron 120 g de dicitopentadieno (**253**). Se calentó el dicitopentadieno a aproximadamente 180 °C y el ciclopentadieno (**254**) formado se destiló hacia un matraz de fondo redondo de dos bocas enfriado con hielo seco, para evitar la reacción de Diels Alder. Se colectaron 26.7969 g (0.4053 mol) de ciclopentadieno (**254**) como un líquido claro que se mantuvo frío con la ayuda del hielo seco. Se colocó un refrigerante con salida de aire en una de las bocas del matraz de fondo redondo y por la otra boca se burbujeó una corriente de cloruro de hidrógeno generada a partir de 100 g de cloruro de calcio anhidro y 90 mL de ácido clorhídrico 37% adicionado gota a gota, durante un lapso de 2 h. Posteriormente se burbujeó de nuevo una corriente de cloruro de hidrógeno generada a partir de 200 g de cloruro de calcio anhidro y 110 mL de ácido clorhídrico 37% adicionado gota a gota, durante un lapso de 2 h más. El aceite verdoso resultante se purificó en el aparato Kügelrohr a 30 °C y 15 mmHg. Se obtuvieron 33.692 g (0.3285 mol, 81%) de **255** como un aceite transparente que se usó inmediatamente en el siguiente paso de reacción a causa de su inestabilidad.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 2.12-2.24 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 5.88-5.91 (m, 1H), 6.03-6.06 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 31.2, 34.6, 65.7, 132.2, 136.2.

Ciclopent-2-enocarbonitrilo (**256**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 67.48 g (1.37 mol) de cianuro de sodio y se añadieron 180 mL de 1-metil-2-pirrolidinona. Se agregaron 33.692 g (0.3288 mol) de 3-clorociclopent-1-eno (**255**) gota a gota y se agitó la suspensión a temperatura ambiente por 29 h después de lo cual adquirió un tono café. Se añadieron 300 mL de agua destilada y se extrajo dos veces con 300 mL de éter dietílico. La fase orgánica se lavó con 500 mL de agua destilada y se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 8.83 g (94.81 mmol, 29%) de **256** como un aceite rojizo.

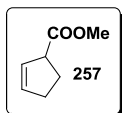


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 2.07-2.59 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 5.96-6.00 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.8, 31.9, 34.3, 121.7, 125.5, 135.9; MS (DART+) *m/z* [M+H]⁺ 94.

Ciclopent-2-enocarboxilato de metilo (**257**).

En un matraz de fondo redondo de tres bocas con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 8.83 g (94.817 mmol) de ciclopent-2-enocarbonitrilo (**256**) y se disolvió en 70 mL de metanol, se conectó un recirculador con una salida de aire a una de las bocas mientras que por otra boca se

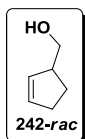
burbujeó una corriente cloruro de hidrógeno, el cual se generó a partir de 25 g de cloruro de calcio y 15 mL de ácido clorhídrico 37%. Por la boca restante se hizo circular una corriente de argón. La solución se agitó por 5 h burbujeando cloruro de hidrógeno continuamente, después de lo cual se diluyó con 160 mL de éter dietílico. Se lavó la fase orgánica con 160 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio y 160 mL de agua destilada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el éter etílico a presión atmosférica. El aceite resultante se purificó en el aparato Kùgehlrohr a 60 °C y 15 mmHg. Se obtuvieron 6.4711 g (51.29 mmol, 54%) de **257** como un aceite amarillo.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.9-2.7 (m, 4H), 3.3-3.7 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 5.6-6.0 (m, 2H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

Ciclopent-2-enilmetanol (**242-rac**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 1.2 g (30.49 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se le añadieron 67 mL de éter etílico anhidro. La suspensión se enfrió con un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C. Se preparó una solución de 2.746 g (21.77 mmol) de ciclopent-2-enocarboxilato de metilo (**257**) disueltos en 6.7 mL de éter etílico anhidro, la solución se añadió por goteo a la suspensión del hidruro de litio y aluminio durante un lapso de 20 minutos. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente por 13 h después de lo cual se enfrió nuevamente en un baño de hielo. Se añadieron 1.15 mL de agua destilada seguido de 1.15 mL de solución de hidróxido de sodio al 15% y 3.45 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente por 40 minutos después de lo cual se precipitaron sales blancas en la solución transparente. Se filtraron los sólidos y se lavaron con éter etílico. Se concentró la fase orgánica a presión atmosférica y el aceite resultante se purificó en el aparato Kùgehlrohr a 53-56 °C y 1 mmHg. Se obtuvieron 1.72 g (17.52 mmol, 81%) de **242-rac** como un aceite transparente.

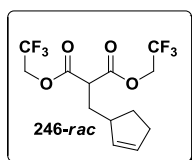


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.56-1.67 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.54-3.56 (m, 2H), 5.65-5.69 (m, 1H), 5.84-5.88 (m, 1H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**246-rac**).

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.59 g (2.2 mmol) de malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**245**), 0.1962 g (2 mmol) de ciclopent-2-enilmetanol (**242-rac**) y 0.828 g (3 mmol) de trifenilfosfina. Se añadieron 10 mL de tolueno anhidro. Se preparó una solución de 0.7645 g (3 mmol) de 1,1'-azodicarbonilo de dipiperidina en 10 mL de tolueno anhidro, la cual se adicionó por goteo a la solución del malonato durante un lapso de 30 minutos. Se agitó a temperatura ambiente por 20 h, se evaporó el tolueno a presión reducida y el aceite

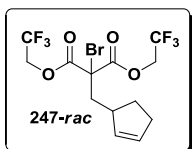
naranja resultante se impregnó en silica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 0.428 g (1.229 mmol, 62%) de **246-rac** como un aceite ligeramente amarillo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.37-1.48 (m, 1H), 1.93-2.15 (m, 3H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47-4.60 (m, 4H), 5.60-5.64 (m, 1H), 5.78-5.82 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 29.4, 31.9, 34.5, 43.1, 49.7, 61.1 (c, J = 36.8 Hz), 122.6 (c, J = 275.3 Hz), 132.3, 132.8, 167.4; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**247-rac**).

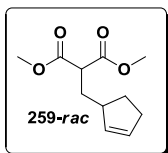
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.9247 g (2.655 mmol) de 2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**246-rac**) y se disolvieron en 42 mL de THF anhidro. Se enfrió la solución en un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C. Se añadieron 0.1168 g (2.92 mmol) de hidruro de sodio 60% y se agitó la suspensión por 20 minutos hasta que cesó el burbujeo. Se añadieron 0.5198 g (2.92 mmol) de *N*-bromo succinimida y se agita 5 minutos a 0°C para después agitar la solución por 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se impregnó en silica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 1.0459 g (2.448 mmol, 92%) de **247-rac** como un aceite ligeramente amarillo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.36-1.48 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.26-2.42 (m, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 1H), 4.47-4.67 (m, 4H), 5.56-5.60 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 31.0, 32.0, 42.3, 43.6, 60.4, 62.2 (c, J = 37.5 Hz), 122.4 (c, J = 275.3 Hz), 132.2, 133.1, 165.2

2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dimetilo (**259-rac**).

En un vial para microondas se colocaron 0.4194 g (1.204 mmol) de 2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**246-rac**), se disolvieron en 5 mL de metanol y se añadieron 0.12 g (1.204 mmol) de ácido sulfúrico 98%. Se irradió la solución hasta una temperatura de 90°C por un lapso de 12 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se impregnó el aceite resultante en silica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron 0.2309 g (1.088 mmol, 90%) de **259-rac** como un aceite ligeramente amarillo.

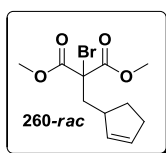


RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.35-1.46 (m, 1H), 1.85-2.12 (m, 3H), 2.21-2.42 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 3.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 5.61-5.65 (m, 1H), 5.74-5.78 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 29.5, 31.9, 34.9, 43.4, 50.4, 52.5, 131.6, 133.5, 170.0; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.11268, encontrado 213.11287.

2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dimetilo (**260-rac**).

Procedimiento A. En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.2309 g (1.087 mmol) de 2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dimetilo (**259-rac**) que se disolvieron en 16 mL de THF anhidro. Se enfrió la solución a aproximadamente 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadieron 0.047 g (1.196 mmol) de hidruro de sodio 60% y se agitó por 30 minutos. Se agregaron 0.2129 g (1.196 mmol) de *N*-bromosuccinimida y se agitó la solución 30 minutos a 0°C, después se agitó a temperatura ambiente por 19 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el aceite resultante se impregnó en silica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron 0.2305 g (0.7917 mmol, 73%) de **260-rac** como un aceite transparente.

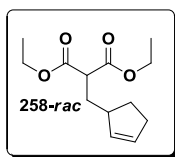
Procedimiento B. En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.1914 g (0.4481 mmol) de 2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil) malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**247-rac**) y se disolvieron en 5 mL de metanol anhidro. Se añadieron 0.0637 g (1.12 mmol) de metóxido de sodio y se calentó la suspensión a reflujo por un lapso de 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se impregnó el residuo en silica y purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (97:3). Se obtuvieron 0.0673 g (0.2311 mmol, 52%) de **260-rac** como un aceite transparente.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.34-1.46 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 3H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.91 (br, 1H), 3.82 (s, 6H), 5.57-5.59 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 30.8, 32.0, 42.4, 44.0, 53.8, 62.3, 131.5, 133.7, 167.6, 167.7; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.

2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dietilo (**258-rac**).

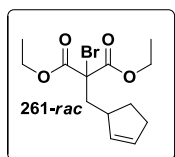
En un vial para microondas se colocaron 0.0902 g (0.259 mmol) de 2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**246-rac**) los cuales se disolvieron en 5 mL de etanol anhidro. Se añadieron 0.037 g (0.518 mmol) de etóxido de sodio y se irradió la solución hasta una temperatura de 80°C por un lapso de 30 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en 5 mL de diclorometano y se lavó dos veces con 5 mL de agua destilada. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó el disolvente para obtener 0.0612 g (0.2546 mmol, 98%) de **258-rac** como un aceite ámbar claro.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.84-2.12 (m, 3H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 3.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.19 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 5.62-5.66 (m, 1H), 5.73-5.77 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.2, 29.6, 31.9, 34.8, 43.4, 50.8, 61.4, 131.5, 133.7, 169.7; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.14398, encontrado 241.14372.

2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dietilo (**261-rac**).

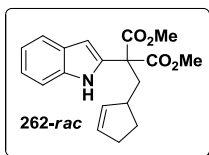
En un vial para microondas se colocaron 0.2968 g (0.6948 mmol) de 2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (**247-rac**) que se disolvieron en 4 mL de etanol anhidro. Se añadieron 0.0995 g (1.389 mmol) de etóxido de sodio y se irradió la solución hasta una temperatura de 70°C por un lapso de 2 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 0.1201 g (0.3762 mmol, 54%) de **261-rac** como un aceite transparente.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.24-1.29 (m, 6H), 1.33-1.45 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.17-2.36 (m, 3H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 4H), 5.55-5.59 (m, 1H), 5.69-5.74 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.9, 31.0, 32.1, 42.5, 43.8, 63.0, 63.1, 63.2, 131.4, 134.0, 167.1, 167.2; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}^{79}\text{BrO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.05450, encontrado 319.05410.

2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (**262-rac**).

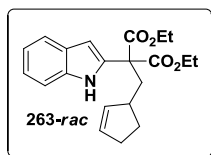
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.0673 g (0.2311 mmol) de 2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dimetilo (**260-rac**), 0.1367 g (1.1558 mmol) de indol **199**, 0.027 mL (0.23 mmol) de 2,6-lutidina y 1.5 mg (0.0023 mmol) de $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ **192**. Se disolvieron en 0.08 mL de acetonitrilo desoxigenado y se irradió el vial con un fotoreactor led a 450 nm durante 14 horas, se mantuvo una temperatura constante de 28°C en el vial con la ayuda de un ventilador. La solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (95:5) para obtener 0.03 g (0.0916 mmol, 40%) de **262-rac** como un sólido blanco. P.f. 104-106 °C.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.20-1.32 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.04-2.31 (m, 2H), 2.42-2.66 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.34-5.36 (m, 1H), 5.63-5.65 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.79 (br, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 30.8, 31.9, 41.6, 43.3, 52.9, 53.0, 57.6, 101.4, 111.3, 119.9, 120.4, 122.0, 127.6, 131.1, 133.9, 134.2, 135.6, 170.7, 170.8; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.

2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(1H-indol-2-il)malonato de dietilo (**263-rac**).

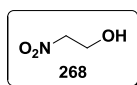
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.084 g (0.2633 mmol) de 2-bromo-2-(ciclopent-2-enilmetil)malonato de dietilo (**261-rac**), 0.1557 g (1.3165 mmol) de indol **199**, 0.031 mL (0.2633 mmol) de 2,6-lutidina y 1.7 mg (0.0026 mmol) de Ir(ppy)₃ **192**. Se disolvieron en 0.1 mL de acetonitrilo desoxigenado y se irradió el vial con una tira led comercial 450 nm durante 15 horas, se mantuvo una temperatura constante de 60°C en las inmediaciones del vial. La solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2) para obtener 0.0287 g (0.0807 mmol, 31%) de **263-rac** como un aceite transparente.



RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.23-1.29 (m, 6H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.07-2.31 (m, 2H), 2.43-2.66 (m, 4H), 4.15-4.32 (m, 4H), 5.34-5.38 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.43-6.44 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.90 (br, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 14.01, 14.02, 31.0, 32.0, 41.7, 43.5, 57.8, 62.07, 62.10, 101.3, 102.7, 111.4, 119.9, 120.5, 121.9, 127.8, 131.1, 134.4, 135.6, 170.4, 170.5; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₂₁H₂₆NO₄ [M+H]⁺ 356.18618, encontrado 356.18536.

2-nitroetanol (**268**)

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocó 1 g (equivalentes a 33.3 mmol de formaldehído) de paraformaldehído (**267**) con 150 mL (170.56 g, 2.794 mol) de nitrometano. Se añadieron 0.3 mL de solución metanólica 3 M de hidróxido de potasio y se agitó la solución por 2 h a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo por 1 h y se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente. Se evaporó el nitrometano restante a presión reducida y se impregnó el residuo en sílica. Se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema éter de petróleo-acetato de etilo (75:25). Se obtuvieron 2.5126 g (27.58 mmol, 83%) de **268** como un aceite amarillo pálido.

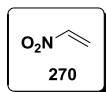


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 3.27 (br, 1H), 4.13 (c, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.53-4.56 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ = 58.6, 77.2. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

Nitroeteno (**270**).

En un matraz de fondo redondo de horno Kügelrohr, se colocaron 2.6667 g (24.892 mmol) de 2-nitroetanol (**268**) junto con 5.5864 g (37.338 mmol) de anhídrido ftálico (**269**). Se calentó la mezcla en el aparato Kügelrohr hasta 140°C formándose un aceite homogéneo naranja, posteriormente se destiló la mezcla incrementando la temperatura a 180°C con una presión reducida de 20 mmHg. Se colectaron 0.9091 g (12.446 mmol, 50%) de **270** como un aceite amarillo. El nitroeteno formado se

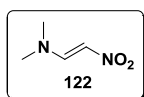
solubilizó casi inmediatamente en 8 mL de benceno y se refrigeró para evitar su descomposición (1.55 M).



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 5.88-5.90 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 7.11 (dd, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 7.4 Hz, 1 H). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

(E)-N,N-dimetil-2-nitroetenamina (122).

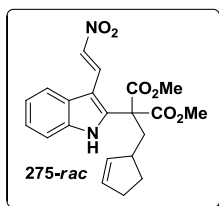
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocó 2.056 g (1.82 mL, 32 mmol) de nitrometano y 4.056 g (4.52 mL, 32 mmol) del acetal dimetílico de *N,N*-dimetilformamida (**274**). Se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se calentó la solución a 80°C por un lapso de 30 minutos. Se impregnó en sílica el aceite rojizo resultante y purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 2.93 g (25.23 mmol, 79%) de **122** como un sólido cristalino amarillo. P.f. 86-88 °C (lit. 103-107 °C)



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 2.85 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 6.59 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 38.22, 45.73, 112.47, 151.33; MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 117. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

(E)-2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(3-(2-nitrovinil)-1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (275-rac).

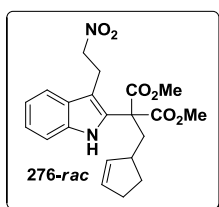
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.0089 g (0.0769 mmol) de (*E*)-*N,N*-dimetil-2-nitroetenamina (**122**) disueltos en 0.07 mL de diclorometano seco. Se enfrió la solución a 0°C con un baño de hielo-agua y se añadió una solución de 0.014 mL de ácido trifluoroacético en 0.027 mL de diclorometano seco. Posteriormente se añadió una solución de 0.024 g (0.0733 mmol) de 2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (**262-rac**) disueltos en 0.07 mL de diclorometano seco. Se agitó la solución rojiza por 10 minutos a 0°C y después se agitó a temperatura ambiente por 19 h. Se añadieron 2 mL de diclorometano, la fase orgánica se lavó con 2 mL de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y dos veces con 2 mL de agua destilada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el diclorometano a presión reducida obteniéndose un aceite rojo el cual se impregnó en sílica. Se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2). Se obtuvieron 0.005 g (0.0125 mmol, 17%) de **275-rac** como un aceite naranja intenso.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.74-1.85 (m, 1H), 2.05-2.44 (m, 4H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 5.19-5.21 (m, 1H), 5.62-5.65 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.34 (d, J = 12 Hz, 1H), 11.40 (br, 1H); MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.

2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(3-(2-nitroetil)-1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (**276-rac**).

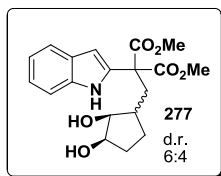
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.005 g (0.0125 mmol) de (*E*)-2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(3-(2-nitrovinil)-1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (**275-rac**) y 0.0251 g silica gel (tamaño de partícula 230-400). Se disolvió la mezcla en 0.2 mL de cloroformo y 0.025 mL de isopropanol. Se añadieron 0.002 g (0.0537 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 15 h. La suspensión amarilla se impregnó directamente en silica y se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema hexano-acetato de etilo (8:2). Se obtuvieron 0.0032 g (0.008 mmol, 64%) de **276-rac** como un aceite naranja pálido.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.74-1.86 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.38-4.44 (m, 2H), 5.09-5.11 (m, 1H), 5.54-5.56 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 10.43 (br, 1H); MS (DART+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

2-((2,3-dihidroxiciclopentil)metil)-2-(1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (**277**)

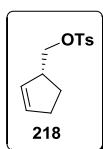
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.0222 g (0.0678 mmol) de 2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(1H-indol-2-il)malonato de dimetilo (**262-rac**) y se disolvieron en 0.45 mL de THF, 0.022 mL de agua destilada y 0.044 mL de alcohol *tert*-butílico. Se añadieron 0.0239 g (0.1979 mmol) del *N*-óxido de 4-metilmorfolina y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 2 minutos. Se añadió cuidadosamente en la campana de extracción 0.01 mL (0.0008 mmol) de solución de tetróxido de osmio 2.5% en *tert*-butanol, utilizando como equipo de protección mascarilla y guantes de nitrilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un lapso de 19 h. Se añadieron 5 mL de diclorometano, 5 mL de agua destilada y se extrajo la fase orgánica. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró la solución. Se impregnó la solución en silica y se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema acetato de etilo-hexano (8:2). Se obtuvieron 0.0183 g (0.0506 mmol, 75%) de **277** como un aceite amarillo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.39-1.67 (m, 5H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 6H), 3.93-3.99 (m, 1H), 6.43-6.47 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 9.67-9.72 (m, 1H).

(*R*)-ciclopent-2-enilmetil 4-metilbencenosulfonato (**218**)

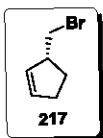
En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 0.15 g (1.528 mmol) de (*R*)-ciclopent-2-enilmetanol (**242**) en 5 mL de piridina anhidra. Se enfrió la solución en un baño de hielo-agua a aproximadamente 0°C después de lo cual se añadieron 0.57 g (2.989 mmol) de cloruro de tosilo. Se agitó durante 8 h a 0°C, se añadieron a la solución 10 mL de agua fría y se extrajo tres ocasiones con 10 mL de éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó con 10 mL de una solución fría de ácido clorhídrico 6 M seguido de 10 mL de agua y 10 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se dejó en la bomba de vacío para eliminar restos de disolvente. Se obtuvieron 0.3242 g (1.284 mmol, 84%) de **218** como un aceite ligeramente amarillo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.43-1.55 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.94-3.04 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 5.50-5.54 (m, 1H), 5.79-5.83 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.7, 26.2, 31.8, 45.2, 73.5, 127.9, 129.6, 129.9, 133.3, 134.0, 144.7.

(*R*)-3-(bromometil)ciclopent-1-eno (**217**)

En un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de argón, se colocaron 1.25 g (2.96 mmol) de dibromuro de la trifenilfosfina los cuales se suspendieron en 6 mL de benceno anhidro. Se preparó una solución de 0.25 g (2.54 mmol) de (*R*)-ciclopent-2-enilmetanol (**242**) en 2 mL de benceno seco la cual se añadió a la suspensión de dibromuro de la trifenilfosfina. Se dejó agitar la suspensión a temperatura ambiente por 16 h después de lo cual se añadieron 0.33 g (0.78 mmol) de dibromuro de la trifenilfosfina y se agitó durante 5 h más. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre una columna cromatográfica impregnada en pentano y eluyendo con el mismo disolvente. Se concentraron las primeras fracciones a presión atmosférica para evitar volatilizar el producto. Se trasvasó el aceite levemente naranja a un vial con un poco de pentano y se dejó evaporar lentamente el disolvente por un lapso de 10 h. Se obtuvieron 0.31 g (1.92 mmol, 76%) de **217** como un aceite naranja con olor a hidrocarburo.



RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.58-1.69 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.31-3.43 (m, 2H), 5.66-5.69 (m, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H).

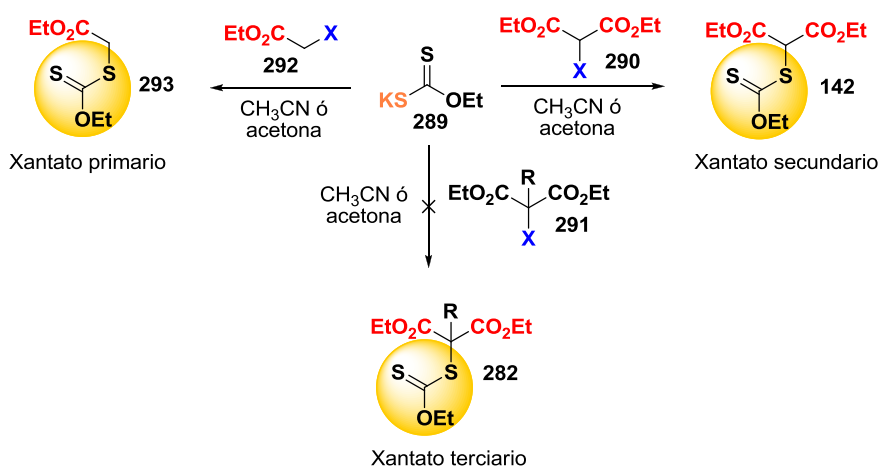
Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los reportados.

Capítulo 3. Síntesis de xantatos terciarios y su aplicación en reacciones de transferencia de grupo

Antecedentes

Síntesis de xantatos

Los xantatos también llamados S-alquilditiocarbonatos son compuestos muy importantes en la química de radicales libres, con aplicaciones interesantes en la síntesis de productos naturales.¹⁰⁴ Los xantatos primarios **293** y secundarios **142** pueden prepararse fácilmente a partir de los halogenuros de alquilo correspondientes cuando se hacen reaccionar con la sal potásica del ditiocarbonato de O-etilo (**289**). Sin embargo, en el caso de haluros de alquilo terciarios **291** es el impedimento estérico el que impide esta transformación. Por esa razón, los xantatos terciarios **282** no pueden prepararse mediante la metodología clásica (Esquema 64).



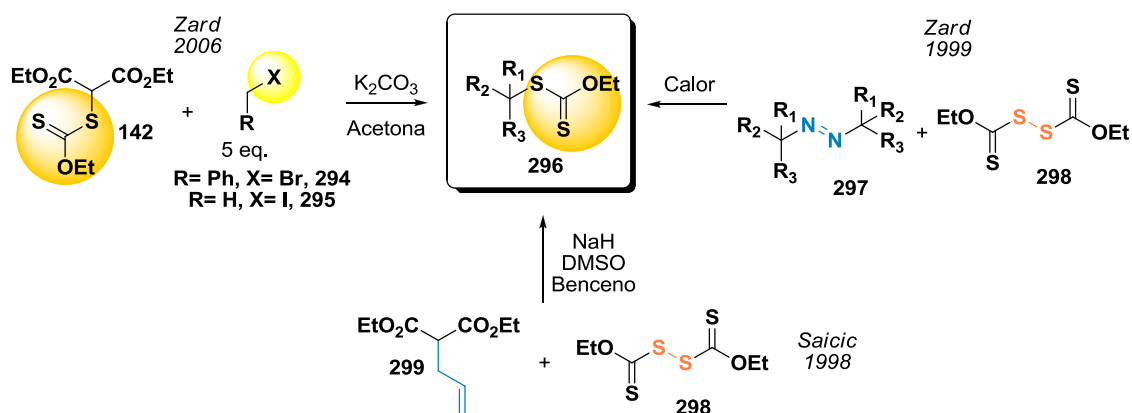
Esquema 64. Estrategias hacia la síntesis de xantatos.

Pese a que la preparación de xantatos primarios y secundarios está bien documentada, solo es posible encontrar en la literatura pocas síntesis de S-alquilditiocarbonatos terciarios **296**. Zard reportó en 2006 una estrategia para sintetizar estos compuestos que utiliza algunos halogenuros de alquilo **294** y **295**. Estos compuestos se hicieron reaccionar en medio básico con 2-(etoxicarbonotioiltio)malonato de dietilo (**142**),¹⁰⁵ el cual en su forma desprotonada actuó como un nucleófilo sobre el halogenuro de alquilo (Esquema 65).

¹⁰⁴ B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Synlett*. **2016**, 27, 680–701

¹⁰⁵ S. Fabre, X. Vila, S.Z. Zard. *Chem. Commun.* **2006**, 47, 4964–4966.

Zard también reportó una síntesis radicalaria de xantatos terciarios en 1999. En dicha propuesta, los azocompuestos **297** fueron homolizados mediante calentamiento, lo cual liberó nitrógeno y dos radicales terciarios, estos últimos se adicionaron sobre el tiocarbonilo del *bis*(ditiocarbonato) de dietilo (**298**),¹⁰⁶ para que después de una fragmentación dieran lugar a los xantatos terciarios deseados. Finalmente, Saicic reportó en 1998 que el 2-alilmalonato de dietilo (**299**) puede desprotonarse con una base fuerte, produciendo un enolato que ataca al *bis*(ditiocarbonato) de dietilo (**298**) en uno de los átomos de azufre que forma el disulfuro.¹⁰⁷ Esta metodología permitió obtener el 2-alil-2-(etoxicarbonotioiltio)malonato de dietilo en un rendimiento del 50%.



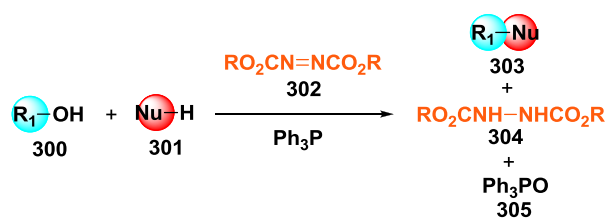
Esquema 65. Síntesis de xantatos terciarios **296**.

Reacción de Mitsunobu

La reacción de Mitsunobu es una herramienta sintética poderosa para unir alcoholes primarios ó secundarios **300** con el pronucleófilo **301**, obteniéndose en el proceso el producto de condensación **303** (Esquema 66). Uno de los requerimientos esenciales de los pronucleófilos es que deben ser relativamente ácidos para reaccionar, de lo contrario, se imposibilita la formación de una especie que pueda romper el enlace carbono-oxígeno del intermediario oxofosonio clave. La identidad de estos nucleófilos es variada ya que pueden utilizarse ácidos carboxílicos, alcoholes, sulfuros, ftalimidas, fenoles, tiofenos, aminas protegidas, ácidos hidrazoicos, entre muchos otros.¹¹ Una de las aplicaciones más sobresalientes de la reacción de Mitsunobu, es que permite la inversión de la configuración de un alcohol secundario, por lo cual es la herramienta de elección cuando es necesario invertir un centro quiral.

¹⁰⁶ G. Bouhadir, N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277-280.

¹⁰⁷ V. Maslak, Ž. Čeković, R. N. Saičić. *Synlett.* **1998**, *12*, 1435-1437.



Esquema 66. Reacción de Mitsunobu.

Otro tipo de pronucleófilos que pueden reaccionar con éxito, son los compuestos enolizables de carbono, los cuales gracias a la presencia de grupos electroattractores adyacentes presentan uno o más protones lo suficientemente ácidos para poder desprotonarse en las condiciones de reacción. Estos compuestos permiten la formación de un enlace carbono-carbono entre el carbono enolizado y el carbono unido al alcohol. La utilización de pronucleófilos de carbono está bien documentada en la literatura.

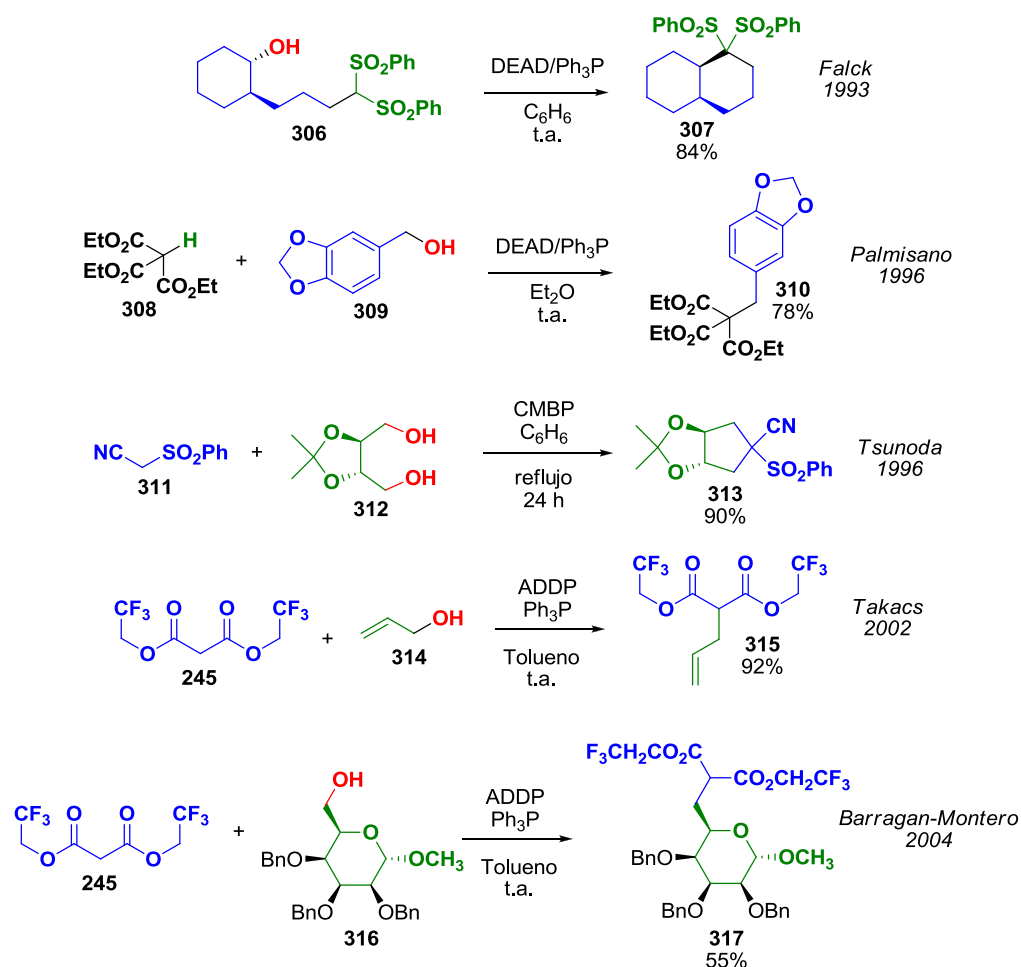
En 1993 Falck y su grupo reportaron la condensación intramolecular de alcoholes con metilenos de bis-sulfonas **306** para generar decalinas **307** en buenos rendimientos (Esquema 67), además de otros compuestos de importancia biológica.¹⁰⁸ Posteriormente, en 1996 el grupo de Palmisano describió la utilización del metantricarboxilato de trietilo (**308**) como pronucleófilo de carbono, el cual se hizo reaccionar con distintos alcoholes bencílicos **309** y alifáticos bajo las condiciones clásicas de Mitsunobu.¹⁰⁹ También puede utilizarse fenilsulfonilacetoneitrilo (**311**), el cual mediante una doble reacción de Mitsunobu con el diol **312** puede producir el ciclopenteno **313**, ocupando cianometiltributilfosforano como catalizador.¹¹⁰ Takacs en el 2002 propuso la utilización del bis malonato de 2,2,2-trifluoroetanol **245** como un reactivo para obtener los productos de monoalquilación **315** selectivamente y en buenos rendimientos. Finalmente, el bis malonato de 2,2,2-trifluoroetanol (**245**) puede ocuparse también para elongar la cadena de algunos monosacáridos protegidos **316** que poseen el alcohol primario libre, como en el caso del producto derivado de la manosa **317**.¹¹¹

¹⁰⁸ J. Yu, H. Cho, J. R. Falck. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5892-5894.

¹⁰⁹ G. Cravotto, G.B. Giovenzana, M. Sisti, G. Palmisano. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 13007-13016.

¹¹⁰ a) T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 2531-2534. b) T. Tsunoda, C. Nagino, M. Oguri, S. Itô. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 2459-2462. c) T. Tsunoda, K. Uemoto, T. Ohtani, H. Kaku, S. Itô. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 7359-7362. d) J. Lai, J. Yu, R. D. Hawkins, J. R. Falck. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 5691-5694.

¹¹¹ C. Clavel, V. Barragan-Montero, J. Montero. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 7465-7467.



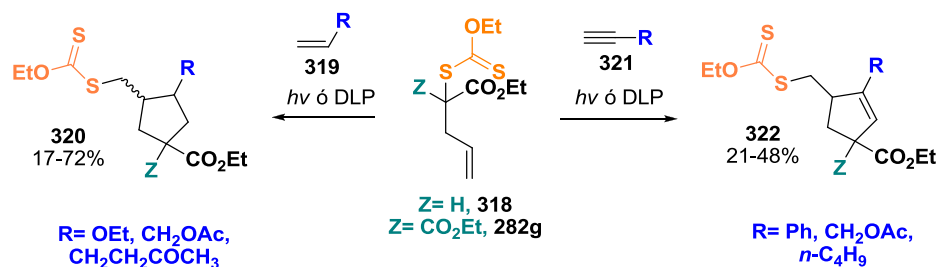
Esquema 67. Compuestos enolizables en la reacción de Mitsunobu.

Siempre y cuando los nucleófilos de carbono sean enolizables y posean un protón lo suficientemente ácido, estas reacciones se llevan a cabo en condiciones suaves con buenos rendimientos.

Reacciones radicalarias de xantatos promovidas por luz

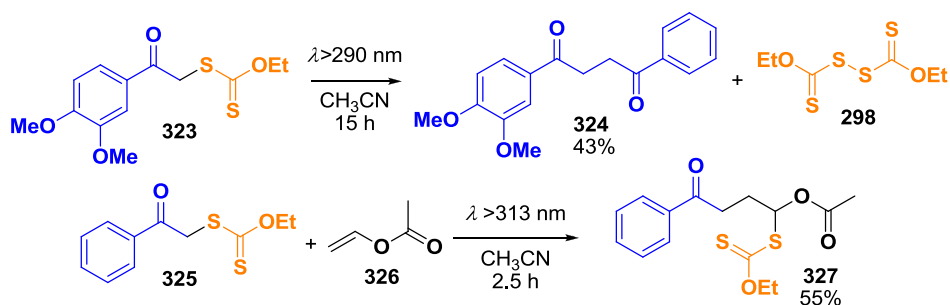
En 1998 y 2007, el grupo de Saičić reportó las primeras reacciones de transferencia de grupo-ciclación con xantatos terciarios, para lo cual utilizaron una fuente luminosa que emite en el espectro visible como es una lámpara de vapor de mercurio de alta presión de 250 W adaptada a un fotoreactor Pyrex. Cuando los xantatos secundarios **318** y terciarios **282** fueron irradiados en presencia de una doble (**319**) o triple ligadura (**321**), se lleva a cabo la formación de ciclopentanos **320** y ciclopentenos **322**,¹¹² respectivamente (Esquema 68). Cabe señalar que los radicales que fueron generados por homólisis son del tipo electrofílico, haciéndolos reaccionar con aceptores radicalarios de tipo nucleofílico.

¹¹² A. M. Elheshi, V. Maslak, R. N. Saičić. *J. Ser. Chem. Soc.* **2007**, 72, 1173-1179.



Esquema 68. Reacciones de transferencia de grupo con xantatos terciarios.

Posteriormente, en 2011 el grupo de Klán reportó la ruptura homolítica iniciada con luz de xantatos derivados de *S*-fenacilo **323** y **325**.¹¹³ Lo anterior se llevó a cabo utilizando una lámpara de vapor de mercurio de media presión a 450 W y $\lambda > 290$ nm, es decir, una fuente luminosa que emite en el espectro ultravioleta-visible. Los radicales formados pudieron recombinarse para producir una 1,4-dicetona **324** y *bis*(ditiocarbonato) de dietilo (**298**) (Esquema 69). En este mismo trabajo se logró atrapar el radical fenacilo formado, con la doble ligadura nucleofílica del acetato de vinilo (**326**), con la finalidad de obtener el producto de transferencia **327**.



Esquema 69. Reacciones fotoquímicas con xantatos primarios.

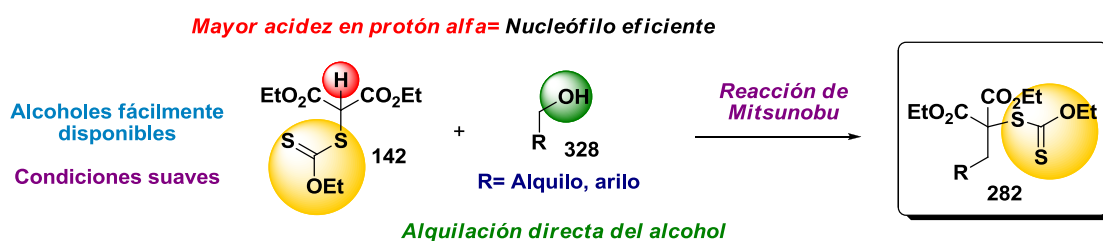
Planteamiento del problema

La aplicación sintética de los xantatos terciarios **282** ha estado limitada por la poca diversidad estructural de los mismos. Es por eso que es deseable desarrollar una metodología eficiente para sintetizar dichos compuestos. Desafortunadamente, el malonato de dietilo no es un nucleófilo eficiente para la condensación de Mitsunobu bajo las condiciones originales de reacción.¹¹⁴ La pobre reactividad de los malonatos de dialquilo se atribuye a su relativa baja acidez; por ejemplo, el malonato de dietilo muestra un valor de pK_a en agua de 13.3.

¹¹³ A. T. Veetil, T. Solomek, B. P. Ngoy, N. Pavlíková, D. Heger, P. Klán. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8232-8242.

¹¹⁴ (a) M. Wada, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1279–1282. (b) R.G. Pearson, R.L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2439–2443.

Para superar esa limitación, se han preparado derivados de dialquilmalonatos más ácidos. Inspirados en esos reportes, se planteó utilizar el xantato **142** como pronucleófilo. Esto bajo la suposición de que el átomo de azufre adyacente al hidrógeno alfa disminuiría el valor de pKa del xantato, lo suficiente para que actuara como nucleófilo en la reacción de Mitsunobu. Dado que los alcoholes **328** son compuestos abundantes en cualquier laboratorio de química orgánica, su utilización tiene la ventaja de proporcionar una cantidad importante de productos con diversidad estructural (Esquema 70).



Esquema 70. Síntesis propuesta de xantatos terciarios.

Objetivos

Objetivo general

- Desarrollar una metodología sintética que permita la síntesis de xantatos terciarios a partir de 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) con alcoholes **328**.

Objetivos particulares

- Explorar la reactividad de los xantatos terciarios sintetizados en condiciones fotoquímicas, especialmente en reacciones de transferencia de grupo y ciclaciones intramoleculares.
- Detectar mediante técnicas espectroscópicas la presencia de especies radicalarias bajo las condiciones fotoquímicas.

Discusión de resultados

Síntesis de xantatos terciarios

Inicialmente, se propuso la reacción de Mitsunobu entre el 2-(etoxicarbonilthio)-malonato de dietilo (**142**) con metanol (**329**), el alcohol más sencillo, esto con el objetivo de obtener 2-(etoxicarbonilthio)-2-metilmalonato de dietilo (**282a**).

Dado que la reacción de Mitsunobu se lleva a cabo tradicionalmente en THF o tolueno, esos fueron los disolventes en los que se llevó a cabo la transformación. Se utilizó trifenilfosfina para activar al

azodicarbonilo, debido a la amplia disponibilidad del reactivo. Bajo las condiciones anteriores se realizó un *screening* con varios compuestos azodicarbonílicos como: azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DBAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y azodicarbonil dipiperidina (ADDP), con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción (Tabla 20).

Como se muestra en el experimento 1, el DBAD da un buen rendimiento del xantato deseado, cuando se utiliza THF como disolvente, en un tiempo de reacción corto. Es importante notar que el rendimiento de **282a** no se incrementó aún cuando se utilizaron 2 equivalentes de metanol bajo las mismas condiciones, como se muestra en el experimento 2, por lo cual se utilizaron cantidades casi equimolares del alcohol (1.1 eq.) en ejemplos posteriores. Desafortunadamente, cuando se utilizó la 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) en THF como disolvente, sólo se generaron trazas del xantato deseado (experimento 3), por lo cual dicho azocompuesto ya no fue utilizado en la metodología.

Se obtuvieron rendimientos comparables del xantato **282a** cuando se utilizó tolueno como disolvente, con los tres compuestos azodicarbonílicos ensayados. Sin embargo, cuando se utilizaron DBAD y AADDP, el producto deseado fue obtenido con trazas del 2-(etoxicarbonil)malonato de dietilo de partida. De acuerdo al espectro de RMN ¹H, las trazas del xantato de partida aparecieron incluso después de la purificación cromatográfica, dada la semejanza de los valores de R_f de ambos compuestos (experimentos 5 y 6). Cuando se utilizó DIAD, el producto pudo aislarse en forma pura, por lo cual se decidió utilizar para los demás ejemplos de la metodología (experimento 7). Finalmente, pudo observarse que un aumento en el tiempo de agitación ocasiona que el rendimiento se incrementara ligeramente (experimento 8), factor que se tomó en cuenta en los experimentos subsecuentes.

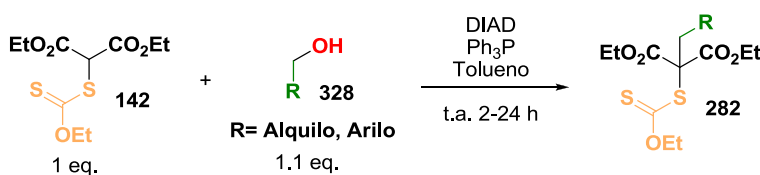
Tabla 20. Ensayo de optimización para sintetizar **282a**.

Experimento	Disolvente	Azodicarbonilo	Metanol (eq)	Tiempo (h)	Rendimiento 282a % ^a
1	THF	DBAD	1.1	3	73
2	THF	DBAD	2	2	72
3	THF	ADDP	1.1	3	Trazas
4	THF	DIAD	1.1	3	67
5	Tolueno	DBAD	1.1	3	70 ^b
6	Tolueno	ADDP	1.1	3	74 ^b
7	Tolueno	DIAD	1.1	3	73
8	Tolueno	DIAD	1.1	20	78

^a Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

^b Se detectaron trazas contaminantes de xantato **142** por RMN ¹H.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de la reacción, se propuso hacer reaccionar el 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) con diferentes alcoholes que presentaran otros grupos funcionales en su estructura, para establecer la tolerancia y versatilidad de este proceso (Esquema 71).

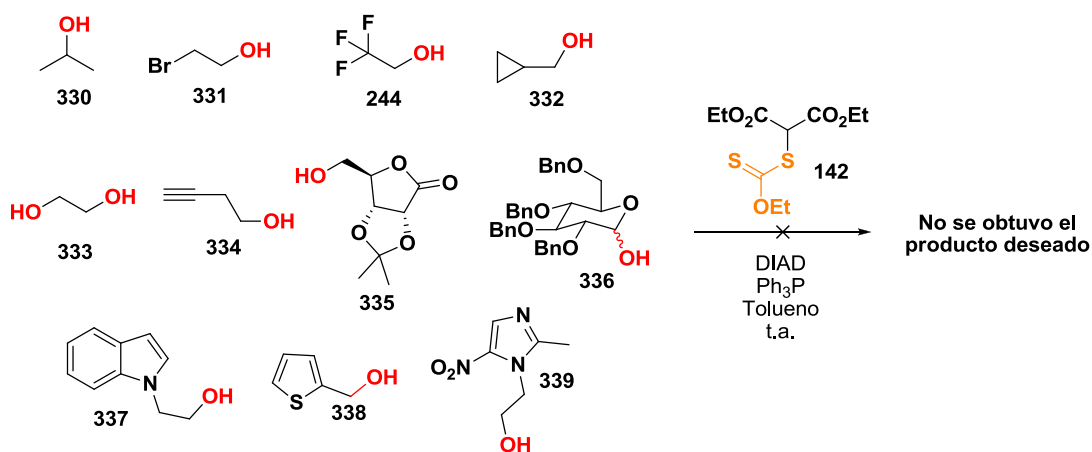


Esquema 71. Síntesis de xantatos **282**.

Es importante mencionar que no fue posible obtener el producto de condensación cuando se utilizó isopropanol (**330**), el cual es un alcohol secundario, lo cual es una limitación de la metodología. Cabe señalar que varios sustratos fallaron en dar esta reacción, como en el caso del 2-bromoetanol (**331**), 2,2,2-trifluoroetanol (**244**), ciclopropilmetanol (**332**), etilenglicol (**333**) y 3-butanol (**334**). En el caso del 2-bromoetanol (**331**), se pensó que la reacción competitiva de formación de bromuro de fosonio podría interferir en la adición de la trifenilfosfina al DIAD, por lo cual se preformó el aducto Ph₃P-DIAD y posteriormente se adicionó el bromoetanol, desafortunadamente, tampoco se observó el producto deseado. (Esquema 72). En el caso del 2,2,2-trifluoroetanol (**244**)

tampoco se observó el producto esperado. Lo anterior debido a que el grupo hidroxilo se encuentra desactivado por el efecto inductivo de los tres átomos de fluor, por lo cual puede suponerse que el ataque de dicho grupo al aducto Ph₃P-DIAD se imposibilita, de tal forma que la reacción no logra avanzar. La razón de que el ciclopropilmetanol (**332**), etilenglicol (**333**) y 3-butanol (**334**) no reaccionen, no se ha podido explicar.

En el caso de la ribosa protegida **335**, esta desapareció en la reacción; sin embargo, no fue posible caracterizar los productos obtenidos y el producto deseado no pudo ser aislado. La glucosa protegida **336** con el hidroxilo libre del carbono anomérico presentó un comportamiento similar. Cuando se hicieron reaccionar el indol *N*-sustituído **337** y 2-tienilmetanol (**338**) se observó una mezcla de muchos productos, donde no se pudo detectar el producto deseado, por lo cual la utilización de ambos compuestos se abandonó. Finalmente, el antibiótico metronidazol (**339**) no fue reactivo bajo las condiciones empleadas. En este punto fue evidente que la metodología tiene la limitación de no funcionar satisfactoriamente con alcoholes secundarios, alcoholes primarios derivados de azúcares, algunos alcoholes primarios que contienen un núcleo heterocíclico, alcoholes primarios alifáticos con halógenos en su estructura y algunos alcoholes primarios alifáticos.



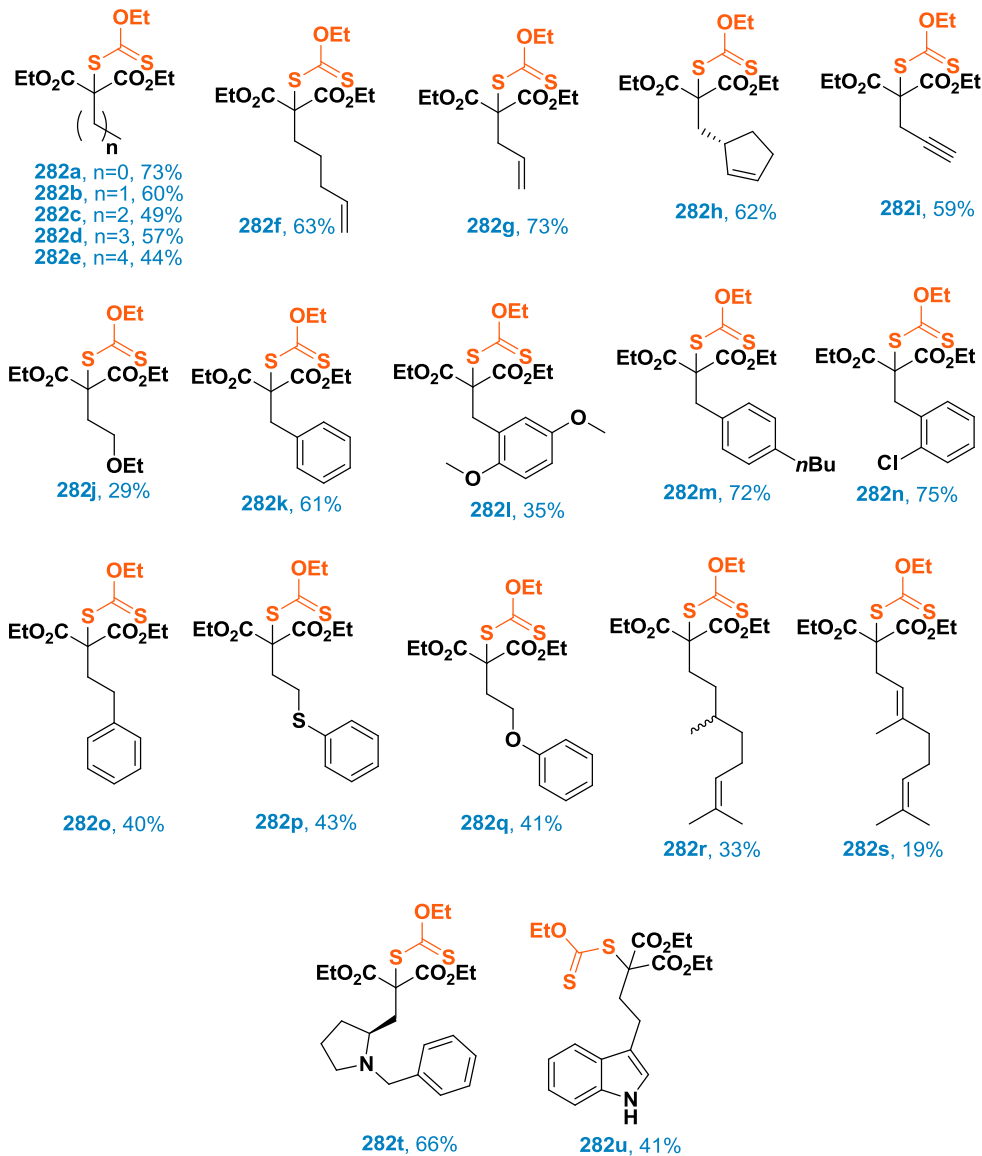
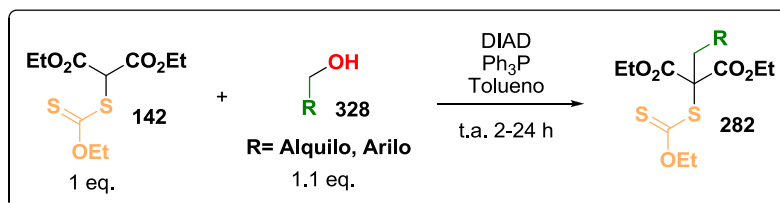
Esquema 72. Intentos fallidos en la metodología para obtener xantatos terciarios.

En los casos anteriores, el xantato β-diéster **142** quizá no fue un nucleófilo eficiente con los alcoholes del Esquema 72, por lo cual queda pendiente intentar dicha reacción con un xantato β-cetoéster, cuyo protón fuera más ácido.

Para continuar probando la versatilidad de la metodología, se utilizaron una variedad de alcoholes alifáticos y bencílicos. Se obtuvo una serie de xantatos terciarios con una colección importante de sustituyentes. En todos los xantatos obtenidos se identificaron las señales de RMN ¹H de los

ésteres etílicos así como la señal del carbonoditioato de O-etilo. La señal del tiocarbonilo también se identificó en el espectro de RMN ^{13}C en alrededor de 209 ppm en todos los compuestos.

La tolerancia de grupos funcionales es buena, sin embargo, en varios casos los rendimientos son bajos, a pesar de que se hayan utilizado las condiciones de reacción optimizadas (Esquema 73). Hasta el momento la metodología funciona sólo con alcoholes primarios, con rendimientos comparables a la metodología de Zard del año 2006, a partir de los correspondientes bromuros.



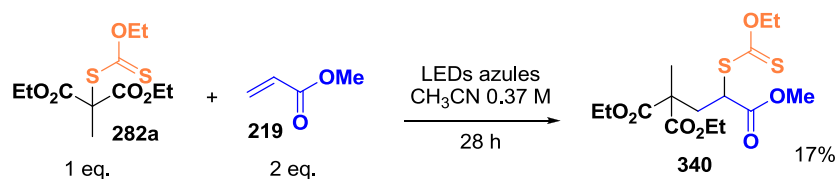
Esquema 73. Xantatos terciarios **234** sintetizados.

Un detalle de esta reacción es que varios de los xantatos obtenidos poseen el mismo *R_f* en cromatografía en capa fina que el xantato **142**, lo cual en un inicio dificultó el reconocimiento e identificación de varios de los productos.

Reacciones de transferencia de grupo promovidas por la irradiación con luz visible

Con base en los reportes en los que se describe la formación directa de radicales a partir de xantatos y una fuente de luz visible de alta potencia, decidimos probar la fotoreactividad de los xantatos terciarios **282** utilizando un fotoreactor LED a 450 nm como fuente de irradiación.

En un principio, se irradió una solución en acetonitrilo del xantato **282a** y acrilato de metilo (**219**). Se observó una mezcla de productos de la que pudo aislarse el producto de transferencia **340**, en bajo rendimiento (Esquema 74). El radical malonilo formado tiene un carácter electrofílico al igual que la doble ligadura aceptora **219**, razón por la cual el rendimiento del producto de transferencia es bajo.



Esquema 74. Experimento de transferencia del xantato **282a** con acrilato de metilo **219**.

El espectro de RMN ¹H del producto **340** mostró las señales características de los ésteres etílicos y metílico, así como la señal múltiple del protón adyacente al carboximetilo y al grupo xantato en un desplazamiento de 4.44 ppm. El metilo aislado puede identificarse fácilmente y aparece en 1.49 ppm como una señal simple (Figura 15).

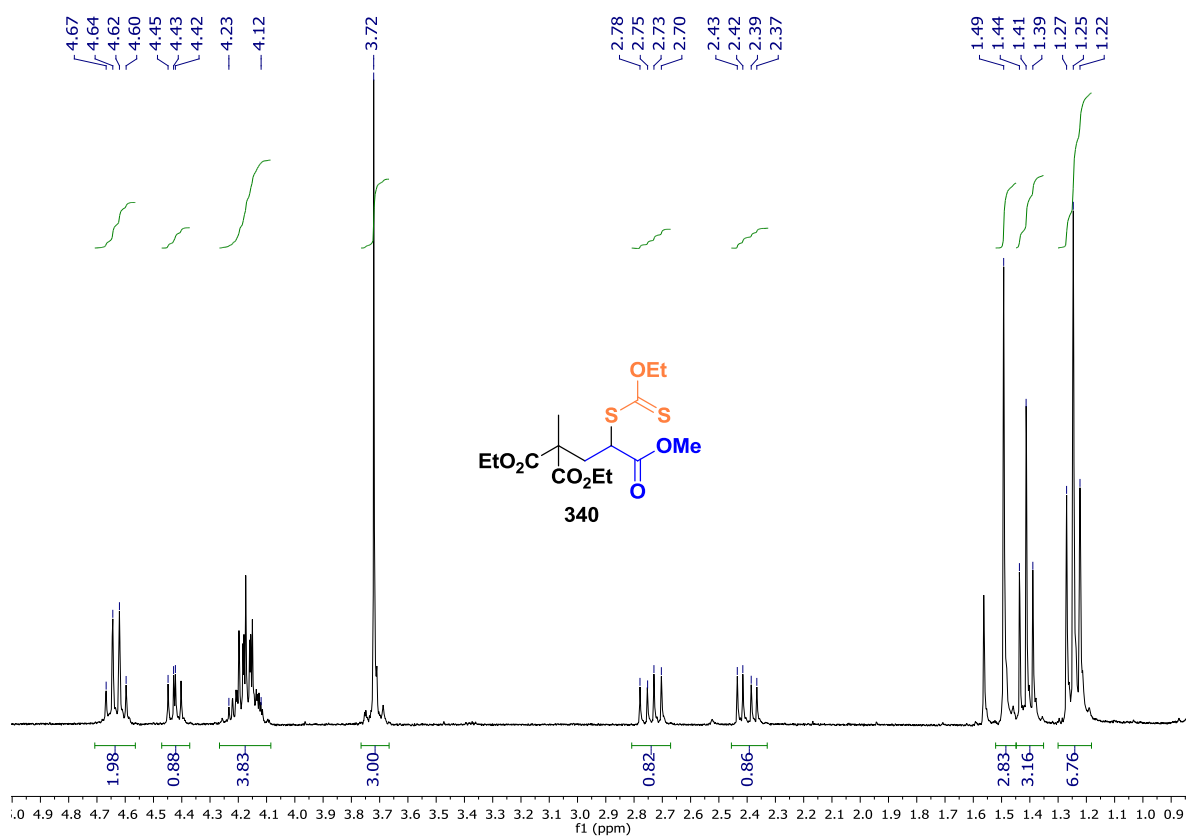
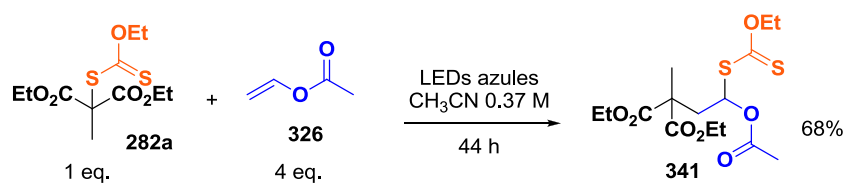


Figura 15. Espectro de RMN ^1H del producto **340**.

Posteriormente, se llevó a cabo el experimento de transferencia del xantato **282a** utilizando como doble ligadura aceptora al acetato de vinilo (**326**). En este caso el rendimiento se incrementó notablemente, y se obtuvo **341** como producto mayoritario (Esquema 75). El aumento en el rendimiento se debió a que la doble ligadura aceptora posee un carácter nucleofílico.



Esquema 75. Experimento de transferencia de xantato **282a** con acetato de vinilo **326**.

El espectro de RMN ^1H del producto **341** mostró las señales características de los ésteres etílicos así como la señal cuádruple del protón adyacente al acetato y al grupo xantato en un desplazamiento de 6.63 ppm. Los dos metilos aislado pueden identificarse fácilmente apareciendo en 1.43 ppm y 1.94 ppm como señales simples (Figura 16).

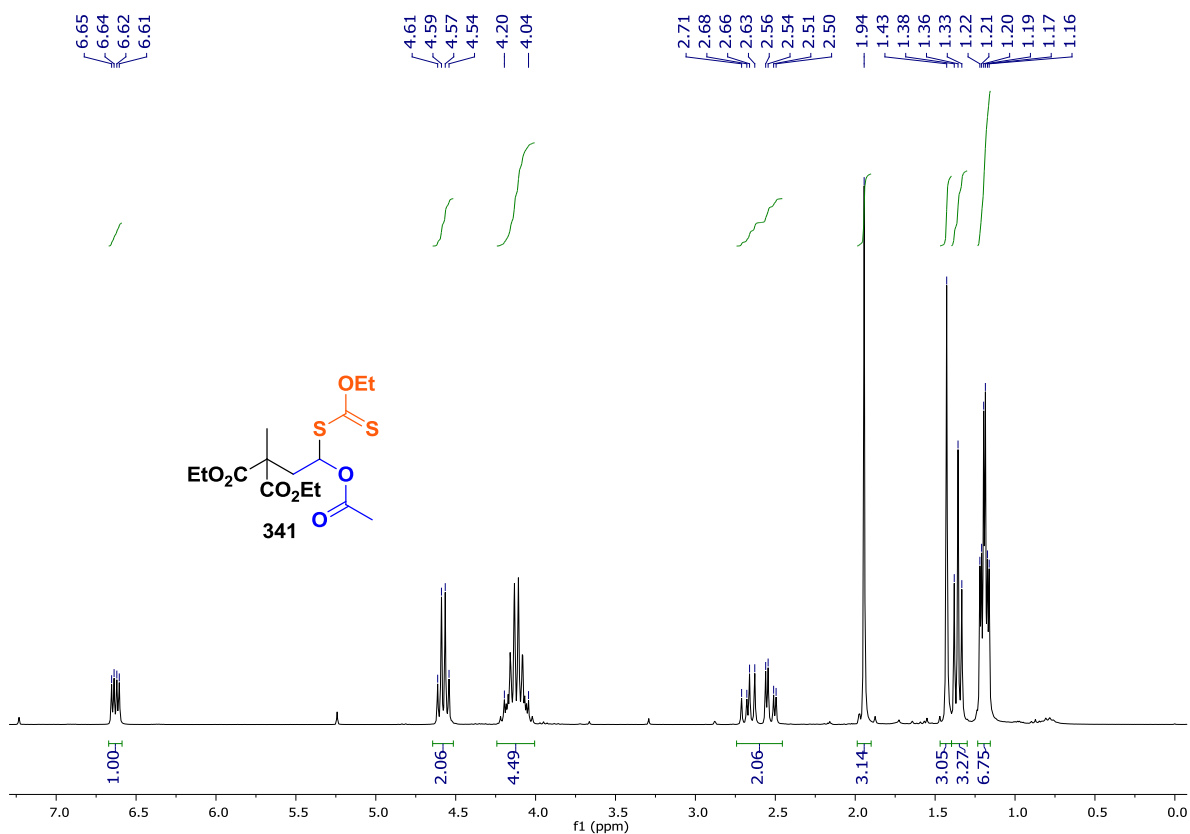
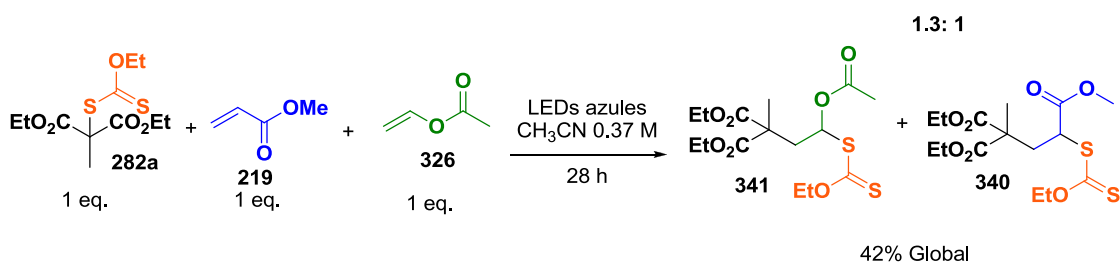


Figura 16. Espectro de RMN ^1H del producto **341**.

También se llevó a cabo un experimento de competencia entre el acetato de vinilo (**326**) y el acrilato de metilo **219**, en el cual se obtuvieron los productos de transferencia **341** y **340** en una proporción 1.3:1 y con rendimiento moderado global. Nuevamente, el acetato de vinilo (**326**) logró atrapar en mayor extensión al radical malonilo que el acrilato de metilo (**219**) como doble ligadura aceptora (Esquema 76).



Esquema 76. Experimento de competencia entre el acrilato de metilo (**219**) y el acetato de vinilo (**326**).

Los productos **341** y **340** no pudieron ser separados después de la cromatografía en columna debido a que poseen un R_f muy similar. Por esta razón se obtuvo el espectro de RMN ^1H de la mezcla de ambos compuestos. Dado que el desplazamiento químico del protón adyacente al grupo

xantato en el producto **341** y **340** es diferente fue posible obtener la relación molar de ambos productos (Figura 17).

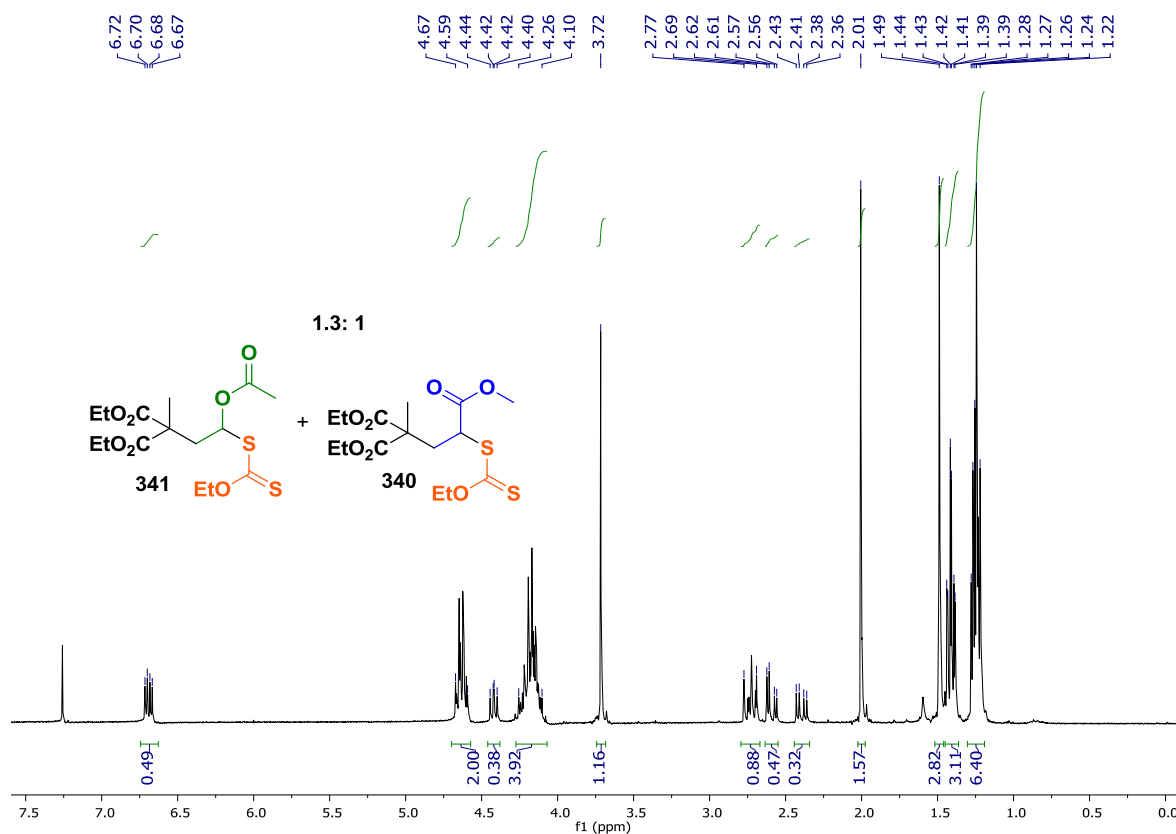
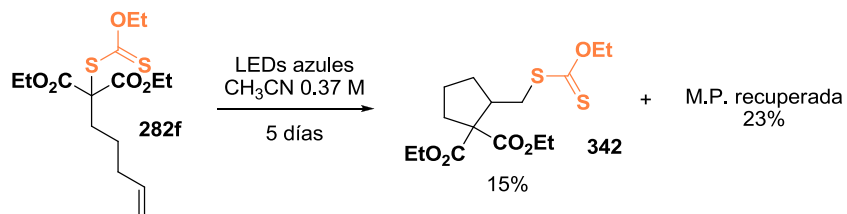


Figura 17. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de **341** y **340**.

Finalmente, se intentó llevar a cabo la ciclación y transferencia intramolecular del xantato **282f**. Después de varios días de irradiación se obtuvo una mezcla de productos de la cual se aisló el ciclopentano **342** en bajo rendimiento. También se recuperó la materia prima **282f** en poca cantidad (Esquema 77). A pesar de tratarse de una reacción intramolecular, ésta reacción demoró más que las reacciones de transferencia intermoleculares y el producto se aisló en un rendimiento más bajo.



Esquema 77. Ciclación intramolecular del xantato **282f**.

El espectro de RMN ^1H del producto **342** mostró las señales características de los ésteres etílicos así como la señal del O-etilo unido al tiocarbonilo. El anillo de ciclopenteno se observó en un conjunto de señales múltiples que aparecen entre 1.44 y 3.56 ppm (Figura 18).

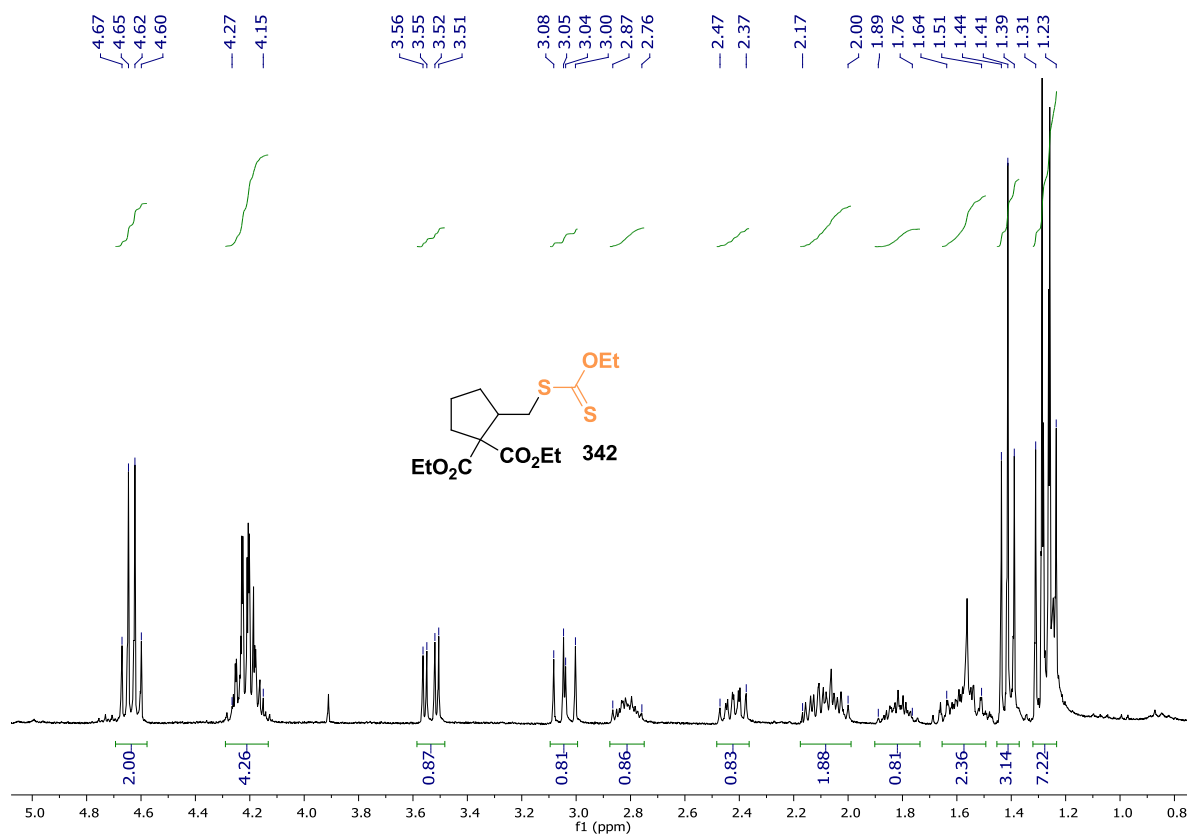
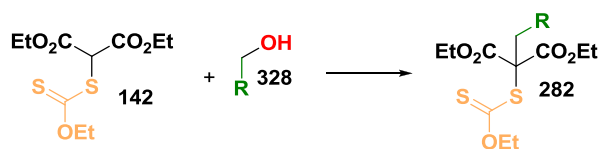


Figura 18. Espectro de RMN ^1H de **342**.

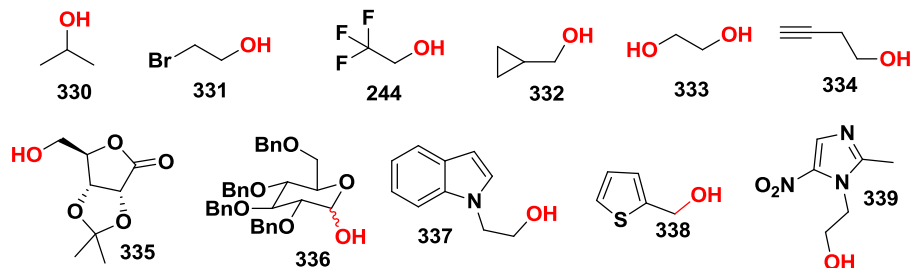
Cabe señalar la importancia de estos resultados, ya que mediante la irradiación con luz azul se formó un carbono cuaternario y un xantato secundario, donde éste último podría utilizarse en posteriores transformaciones radicalarias. Una de las ventajas de esta propuesta es que no se utilizan iniciadores como el DLP, el cual hace el proceso de purificación muy laborioso, en vez de ello se utiliza luz que no deja residuos químicos.

Conclusiones

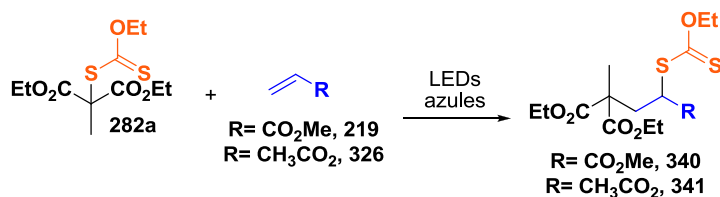
- Se desarrolló una metodología que permite la formación de xantatos terciarios **282** a partir del xantato **142** y alcoholes primarios, mediante la reacción de Mitsunobu. La reacción tolera grupos funcionales como éteres, aminas terciarias, sulfuros, alquenos y un indol. Se sintetizaron 21 xantatos terciarios con variedad estructural.



- La metodología no funciona con alcoholes secundarios, alcoholes que tienen halógenos en su estructura, alcoholes derivados de carbohidratos, algunos alcoholes primarios alifáticos y algunos alcoholes que contienen el anillo heterocíclico de indol, de tefeno o de imidazol.



- Los rendimientos y variedad de sustratos sintetizados son superiores a los de otras metodologías ya reportadas.
- Los xantatos terciarios sintetizados pueden llevar a cabo reacciones de transferencia de grupo intermolecular e intramolecular cuando se irradian en presencia de dobles ligaduras aceptoras.

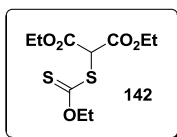


Metodología experimental

General. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de Aldrich y Fluka. El tetrahidrofurano (THF) y tolueno se destilaron antes de usarlos sobre sodio/benzofenona. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher y no están corregidos. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de Ar seco a menos que se especifique lo contrario. El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina utilizando placas de sílica marca Merck. La visualización de las placas cromatográficas se realizó con una lámpara UV de onda corta (254 nm) o con el revelador vainillina. El compuesto (*R*)-3-(hidroximetil)ciclopent-1-eno (**242**) fue preparado a partir de adipato de dietilo mediante una técnica descrita. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en los equipos Jeol Eclipse-300 MHz y Bruker Fourier-300 MHz usando CDCl_3 como disolvente a 25°C. Los desplazamientos químicos están reportados en partes por millón ocupando un estándar interno de tetrametilsilano ($\delta = 0.0$ para ^1H) o utilizando el disolvente como referencia (CDCl_3 $\delta = 7.26$ para ^1H , $\delta = 77.16$ para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento en RMN se reportan en hercios (Hz). Los espectros de IR se obtuvieron con un espectrómetro Nicolet Magna 750 FT-IR. Los espectros de baja y alta resolución de masas se obtuvieron en un equipo Jeol JMS-T100LC con la técnica DART $^+$. La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer modelo 343 con lámpara de sodio.

Procedimiento para la síntesis del 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (142).

Una solución de 2-bromomalonato de dietilo (2.11 mL, 11.4 mmol) en acetonitrilo (1.3 mL/mmol) se enfrió 0 °C, se añadieron en una porción 2 g (11.97 mmol) de la sal potásica del ditiocarbonato de *O*-etilo. La suspensión blanca formada se agitó por 20 minutos a 0 °C. Posteriormente, se dejó calentar la suspensión a temperatura ambiente y se continuó agitando por 10 minutos. El acetonitrilo se evaporó a presión reducida. Se diluyó el residuo con 20 mL de diclorometano y se lavó con 20 mL de agua destilada seguido de un lavado con 20 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro para después filtrarla y concentrarla en vacío. El residuo se impregnó en sílica y se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano-acetato de etilo (98:2→95:5). Se obtuvieron 2.45 g de **142** como un aceite amarillo (77%).

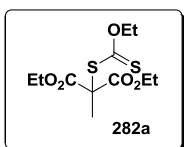


^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.27 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.65 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.29 (s, 1H). Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.

Procedimiento general para la síntesis de los xantatos 282.

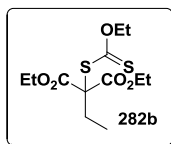
El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (1 eq.), la trifenilfosfina (1.1 eq.) y el alcohol correspondiente (1.1 eq.) se colocaron en un matraz de fondo redondo con agitación sobre atmósfera de argón. Se añadió el tolueno (2 mL/mmol de **142**) y se agitó el interior del matraz hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadió el DIAD (1.1 eq.) por goteo como una solución del

mismo en tolueno (0.5 mL/mmol de DIAD), durante un periodo de 20 minutos agitando vigorosamente la solución. Se agitó a temperatura ambiente hasta que el xantato **142** se consumió según la cromatografía en capa fina. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se absorbió en sílica. Se purificó por cromatografía en columna eluyendo con la mezcla hexano-acetato de etilo apropiada. El indol **282v** se preparó utilizando THF como disolvente en las mismas proporciones.



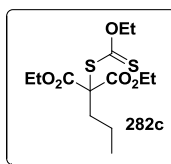
2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**282a**).

El 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifetilfosfina (0.392 mmol) y el metanol (0.392 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 20 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 82 mg de **282a** como un aceite amarillo (78%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.58 (c, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 23.0, 62.6, 62.8, 70.2, 167.7, 209.5; IR (Sol CHCl_3) 856, 1015, 1039, 1104, 1218, 1367, 1445, 1730, 2983 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.0673, encontrado 295.0682.



2-(etoxicarbonilthio)etilmalonato de dietilo (**282b**).

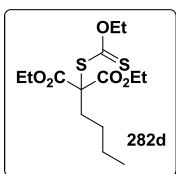
El 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifetilfosfina (0.392 mmol) y el etanol (0.392 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 3 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 66 mg de **282b** como un aceite amarillo (60%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.56 (c, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 9.5, 13.2, 14.1, 28.2, 62.6, 68.2, 70.2, 167.1, 209.8; IR (Sol CHCl_3) 853, 1020, 1041, 1111, 1202, 1224, 1730, 2980 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.0830, encontrado 309.0826.



2-(etoxicarbonilthio)propilmalonato de dietilo (**282c**).

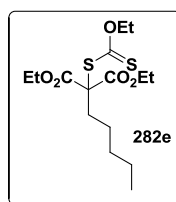
El 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifetilfosfina (0.392 mmol) y el 1-propanol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 16 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 66 mg de **282c** como un aceite amarillo (49%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.23-2.29 (m, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.57 (c, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.1, 14.2, 18.5, 36.9, 62.6, 67.5, 70.2, 167.2, 209.8; IR (Sol CHCl_3) 855, 1040, 1111, 1198,

1225, 1295, 1730, 2965 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0986, encontrado 323.0987.



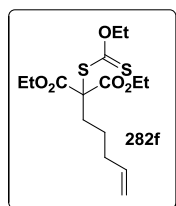
2-butil-2-(etoxicarbonilthioiltio)malonato de dietilo (282d).

El 2-(etoxicarbonilthioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el 1-butanol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 16 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 68 mg de **282d** como un aceite amarillo (57%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.31-1.43 (m, 7H) 2.26-2.31 (m, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.57 (c, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 13.9, 14.1, 22.7, 27.1, 34.5, 62.6, 67.6, 70.2, 167.2, 209.8; IR (Sol CHCl_3) 856, 1021, 1042, 1111, 1195, 1218, 1444, 1731, 2960 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1143, encontrado 337.1141.



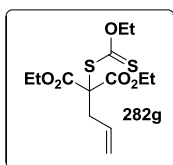
2-(etoxicarbonilthioiltio)-2-pentilmalonato de dietilo (282e).

El 2-(etoxicarbonilthioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el 1-pentanol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 15 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 55 mg de **282e** como un aceite amarillo (44%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23-1.39 (m, 15H), 2.25-2.31 (m, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.58 (c, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 14.1, 22.4, 24.6, 31.7, 34.8, 62.6, 67.6, 70.2, 167.2, 209.8; IR (Sol CHCl_3) 857, 1041, 112, 1147, 1229, 1293, 1464, 1733, 2959 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.1299, encontrado 351.1307.



2-(etoxicarbonilthioiltio)-2-(pent-4-enil)malonato de dietilo (282f).

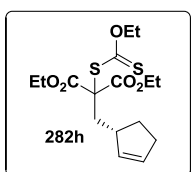
El 2-(etoxicarbonilthioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el 4-penten-1-ol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 15 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 79 mg de **282f** como un aceite amarillo claro (63%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.23-1.53 (m, 11H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.57 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 4.94-5.03 (m, 2H), 5.74 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.1, 24.2, 33.4, 34.2, 62.7, 67.4, 70.2, 115.4, 137.8, 167.1, 209.7; IR (Sol CHCl_3) 854, 913, 1040, 1112, 1189, 1228, 1443, 1730, 2981 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1143, encontrado 349.1145.



2-allyl-2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**282g**).

El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el prop-2-en-1-ol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 19 h.

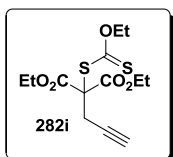
El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 84 mg de **282g** como un aceite amarillo (73%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.08 (dt, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 4.22 (dc, J = 7.1, 0.9 Hz, 4H), 4.59 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11-5.17 (m, 2H), 5.77-5.91 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.1, 39.6, 62.8, 66.8, 70.3, 120.1, 131.8, 166.7, 209.4; R (Sol CHCl_3) 855, 925, 1040, 1112, 1197, 1222, 1366, 1443, 1731, 2982 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.0830, encontrado 321.0834.



(S)- 2-(ciclopent-2-enilmetil)-2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**282h**).

El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (3.802 mmol), la trifenilfosfina (4.183 mmol) y el (*R*)-3-(hidroximetil)ciclopent-1-eno (**242**) (3.802 mmol) se

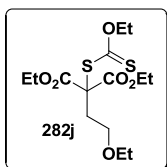
hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 4 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (98:2) para obtener 0.86 g de **282h** como un aceite amarillo (62%). $[\alpha]_D^{25} = +25.3$ ($c = 1.85$, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.25 (dt, J = 7.1, 1.3 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.02-2.38 (m, 4H), 2.53 (dd, J = 14.8, 5.7 Hz, 2H), 2.81 (br, 1H), 4.21 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 4.56 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 5.54 (dc, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 5.6, 4.6, 2.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 31.5, 32.1, 40.6, 42.0, 62.7, 67.2, 70.1, 131.3, 134.4, 167.3, 209.7; IR (Sol CHCl_3) 717, 855, 1040, 1112, 1192, 1219, 1366, 1442, 1730, 2981 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.1143, encontrado 361.1141.



2-(etoxicarboniltioiltio)-2-(prop-2-inil)malonato de dietilo (**282i**).

El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el 2-propin-1-ol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 19 h.

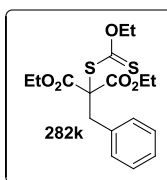
El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 68 mg de **282i** como un aceite amarillo (59%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.09 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.25 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 4.57 (c, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 26.1, 63.3, 66.1, 70.3, 72.5, 78.0, 165.7, 209.0; IR (Sol CHCl_3) 642, 853, 1020, 1040, 1112, 1191, 1218, 1366, 1444, 1734, 2982, 3285 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.0673, encontrado 319.0676.



2-(2-(2-ethoxyethyl)thio)malonate diethyl ester (**282j**).

El 2-(2-(2-ethoxyethyl)thio)malonate diethyl ester (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el 2-etoxyetanol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 24 h.

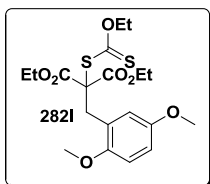
El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (92:8→9:1) para obtener 35 mg de **282j** como un aceite amarillo (29%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.57 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 15.1, 34.7, 62.7, 66.0, 66.4, 66.5, 70.3, 167.0, 209.8; IR (Sol CHCl₃) 855, 1039, 1110, 1196, 1222, 1366, 1444, 1732, 2869, 2979 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₄H₂₅O₆S₂ [M+H]⁺ 353.1092, encontrado 353.1085.



2-(2-(2-ethoxyethyl)thio)malonate diethyl ester with a benzyl group (**282k**).

El 2-(2-(2-ethoxyethyl)thio)malonate diethyl ester (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el alcohol bencílico (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 18 h.

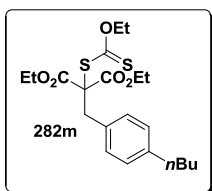
El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 82 mg de **282k** como un aceite amarillo viscoso (61%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.19 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.59 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 40.4, 62.8, 68.4, 70.3, 127.6, 128.2, 130.7, 134.8, 166.7, 209.5; IR (Sol CHCl₃) 699, 856, 1041, 1112, 1184, 1218, 1366, 1443, 1731, 2981 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₇H₂₃O₅S₂ [M+H]⁺ 371.0986, encontrado 371.0990.



2-(2-(2,5-dimethoxybenzyl)thio)malonate diethyl ester (**282l**).

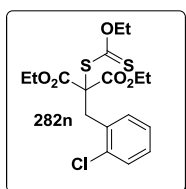
El 2-(2-(2,5-dimethoxybenzyl)thio)malonate diethyl ester (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el alcohol 2,5-dimetoxibencílico (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al

procedimiento general, agitando por 24 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (92:8→9:1) para obtener 51 mg de **282l** como un aceite amarillo (35%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.23 (dc, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 4H), 4.65 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.55-6.56 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 13.4, 14.0, 34.0, 55.7, 55.8, 62.7, 68.1, 70.0, 111.0, 113.2, 118.0, 124.5, 152.5, 153.0, 167.0, 210.5; IR (Sol CHCl₃) 701, 804, 854, 1022, 1043, 1112, 1179, 1216, 1366, 1444, 1463, 1500, 1731, 2833, 2982 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calculado para C₁₉H₂₇O₇S₂ [M+H]⁺ 431.1198, encontrado 431.1205.



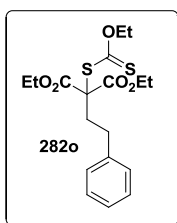
2-(4-butylbencil)-2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (282m).

El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el alcohol 4-butylbencílico (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 18 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (96:4) para obtener 102 mg de **282m** como un aceite naranja (72%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.34-1.44 (m, 5H), 1.50-1.61 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.19 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.59 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (s, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 22.4, 33.6, 35.3, 40.1, 62.8, 63.0, 68.5, 70.2, 128.3, 130.5, 131.9, 142.2, 166.7, 209.6; IR (Sol CHCl_3) 581, 852, 1022, 1042, 1112, 1183, 1219, 1366, 1442, 1733, 2930 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1612, encontrado 427.1615.



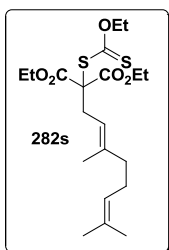
2-(2-clorobencil)-2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (282n).

El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (2.6312 mmol), la trifenilfosfina (2.895 mmol) y el alcohol 2-clorobencílico (2.895 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (2.895 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 14 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 0.7985 g (1.9719 mmol) de **282n** como un aceite amarillo viscoso (75%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.16 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.58 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 7.08-7.29 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.29, 13.84, 36.58, 62.91, 67.63, 70.22, 126.45, 128.82, 129.70, 132.17, 133.01, 135.64, 166.57, 209.73. HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClO}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.05972, encontrado 405.06118.



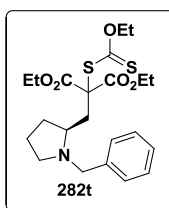
2-(etoxicarboniltioiltio)-2-fenilmalonato de dietilo (282o).

El 2-(etoxicarboniltioiltio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el alcohol fenético (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 24 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (97:3→95:5) para obtener 55 mg de **282o** como un aceite amarillo viscoso (40%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 4.25 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.61 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.1, 31.4, 36.6, 62.8, 67.2, 70.3, 100.1, 126.4, 128.6, 140.7, 167.0, 209.4; IR (Sol CHCl_3) 698, 750, 856, 1025, 1043, 1094, 1112, 1178, 1230, 1366, 1451, 1730, 2981 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1143, encontrado 385.1139.



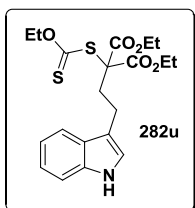
(E)-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dienil)-2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (282s).

El 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el geraniol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 23 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (96:4) para obtener 29 mg de **282s** como un aceite amarillo (19%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.59-1.60 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.97-2.06 (m, 4H), 3.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.22 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 4.58 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 5.02-5.09 (m, 1H), 5.11-5.17 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.1, 16.5, 17.8, 25.8, 26.6, 33.7, 40.0, 62.7, 67.6, 70.2, 117.1, 124.0, 132.5, 140.8, 167.0, 210.1; IR (Sol CHCl_3) 856, 1041, 1112, 1221, 1297, 1366, 1443, 1733, 2924, 2980 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1769, encontrado 417.1763.



(S)-2-((1-bencilpirrolidin-2-il)metil)-2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (282t).

El 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) (0.356 mmol), la trifenilfosfina (0.392 mmol) y el (S)-(-)-1-bencil-2-pirrolidinmetanol (0.713 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (0.392 mmol) en tolueno de acuerdo al procedimiento general, agitando por 24 hours. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (6:4) para obtener 101 mg de **282t** como un aceite amarillo (66%). $[\alpha]_D^{25}$ = -53.6 (c = 3.33, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.15-1.43 (m, 12H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.81-2.12 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 14.9, 8.9 Hz, 1H), 2.60-2.92 (m, 3H), 4.10-4.30 (m, 4H), 4.46-4.67 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 13.3, 14.0, 14.1, 22.7, 31.8, 39.9, 52.8, 58.7, 61.4, 62.8, 66.5, 70.2, 126.9, 128.3, 129.0, 139.6, 167.0, 167.3, 209.6; IR (Sol CHCl_3) 699, 733, 855, 911, 1023, 1041, 1111, 1198, 1223, 1293, 1366, 1448, 1730, 2796, 2937, 2979 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1721, encontrado 454.1722.



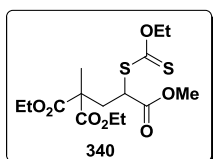
2-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (282u).

El 2-(etoxicarbonilthio)malonato de dietilo (**142**) (0.991 mmol), la trifenilfosfina (1.09 mmol) y el triptofol (0.991 mmol) se hicieron reaccionar con DIAD (1.09 mmol) en THF de acuerdo al procedimiento general, agitando por 10 minutos a temperatura ambiente y después por 24 h con calentamiento a reflujo. El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano-acetato de etilo (85:15) para obtener 171 mg de **282u** como un aceite naranja (41%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 4.12-4.24 (m, 4H), 4.58 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58

(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.06 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 13.3, 14.0, 21.1, 35.2, 62.8, 67.4, 70.3, 111.3, 114.5, 118.8, 119.4, 121.9, 122.1, 127.2, 136.4, 167.1, 209.6$; IR (Sol CHCl_3) 733, 853, 1025, 1095, 1181, 1231, 1364, 1458, 1723, 2938, 2981, 3060, 3381 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.1252, encontrado 424.1248.

1-(etoxicarboniltioiltio)butano-1,3,3-tricarboxilato de 3,3-dietil 1-metil (340).

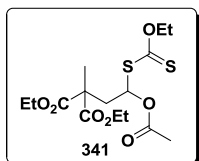
En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.029 g (0.1014 mmol) de 2-(etoxicarboniltioiltio)-2-metilmalonato de dietilo (**282a**). Se añadieron 0.27 mL de acetonitrilo desoxigenado y 0.0176 g (0.018 mL, 0.2029 mmol) de acrilato de metilo (**219**). Se irradió el vial con una tira led comercial a 450 nm. La distancia entre los LEDs y el vial fue de 3 centímetros y se mantuvo una temperatura constante de 50°C en los alrededores del vial, según la medida del termómetro. Se mantuvo la irradiación durante 28 h, después de lo cual la solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (94:6). Se obtuvieron 0.0067 g (0.0176 mmol, 17%) de **340** como un aceite amarillo.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.40 (dd, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.12-4.23 (m, 4H), 4.43 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H), 4.63 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H); HRMS (ESI+) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.10417, encontrado 381.10440.

2-(2-acetoxi-2-(etoxicarboniltioiltio)etil)-2-metilmalonato de dietilo (341).

En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.116 g (0.394 mmol) de 2-(etoxicarboniltioiltio)-2-metilmalonato de dietilo (**282a**). Se añadieron 1.08 mL de acetonitrilo desoxigenado y 0.0704 g (0.072 mL, 0.788 mmol) de acetato de vinilo (**326**). Se irradió el vial con una tira led comercial a 450 nm. La distancia entre los LEDs y el vial fue de 3 centímetros y se mantuvo una temperatura constante de 50°C en los alrededores del vial, según la medida del termómetro. Se mantuvo la irradiación durante 20 h, después de lo cual se añadieron 0.0704 g (0.072 mL, 0.788 mmol) de acetato de vinilo (**326**) y se irradió durante 24 h. La solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (94:6). Se obtuvieron 0.1021 g (0.2683 mmol, 68%) de **341** como un aceite amarillo.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.16$ -1.22 (m, 6H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.50-2.71 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 4H), 4.58 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.63 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 13.6, 13.9, 14.0, 19.1, 20.6, 39.7, 52.1, 61.4, 61.7, 70.2, 168.6, 171.1, 171.2, 209.6$.

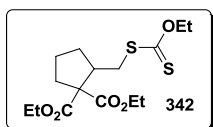
IR (Película KBr) 768, 809, 860, 941, 981, 1018, 1049, 1111, 1210, 1294, 1369, 1447, 1465, 1731, 2874, 2906, 2939, 2984, 3468 cm^{-1}

Experimento de competencia entre acetato de vinilo y acrilato de metilo con 2-(etoxicarboniltilio)l-2-metilmalonato de dietilo (**282a**).

En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.029 g (0.1014 mmol) de 2-(etoxicarboniltilio)l-2-metilmalonato de dietilo (**282a**). Se añadieron 0.27 mL de acetonitrilo desoxigenado, 0.088 g (0.1014 mmol) de acrilato de metilo (**219**) y 0.088 g (0.1014 mmol) de acetato de vinilo (**326**). Se irradió el vial con una tira led comercial a 450 nm. La distancia entre los LEDs y el vial fue de 3 centímetros y se mantuvo una temperatura constante de 50°C en los alrededores del vial, según la medida del termómetro. Se mantuvo la irradiación durante 28 h, después de lo cual la solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (94:6) seguido de (9:1). Se obtuvieron 0.0163 g (0.0428 mmol, 42%) de una mezcla inseparable por cromatografía como un aceite amarillo. Dicha mezcla tiene una proporción 1.3:1 de los compuestos 2-(2-acetoxi-2-(etoxicarboniltilio)etil)-2-metilmalonato de dietilo (**341**) y 1-(etoxicarboniltilio)butano-1,3,3-tricarboxilato de 3,3-dietil 1-metilo (**340**), según el análisis de RMN ¹H.

2-((etoxicarboniltilio)metil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dietilo (**342**).

En un vial con agitación bajo atmósfera de argón se colocaron 0.0476 g (0.1366 mmol) de 2-(etoxicarboniltilio)l-2-(pent-4-enil)malonato de dietilo (**282f**). Se añadieron 0.37 mL de acetonitrilo y se desoxigenó la solución con el método de congelamiento a vacío. Se irradió el vial con una tira led comercial a 450 nm. La distancia entre los LEDs y el vial fue de 3 centímetros y se mantuvo una temperatura constante de 50°C en los alrededores del vial, según la medida del termómetro. Se mantuvo la irradiación durante 5 días, después de lo cual la solución se impregnó en sílica y se separó por cromatografía en columna usando un sistema hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 0.0073 g (0.0209 mmol, 15%) de **342** como un aceite amarillo mas 0.011 g (23%) de materia prima recuperada.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.23-1.31 (m, 6H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 1H), 3.04 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*₁ = 13.1 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 4H), 4.63 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 13.9, 14.1, 14.2, 22.5, 30.8, 34.6, 37.6, 45.3, 61.5, 61.5, 63.3, 70.0, 170.8, 171.7, 214.6. IR (Película KBr) 858, 1049, 1112, 1143, 1190, 1219, 1259, 1366, 1388, 1446, 1728, 2873, 2937, 2961, 2980 cm⁻¹

Anexos

Parámetros de rayos X

Tabla 21. Parámetros generales de la difracción de rayos X para los compuestos **100a**, **100d**, **100e**, **100m** y **223**

Compuesto	100a	100d	100e	100m	223
Fórmula	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	C ₂₅ H ₂₉ IN ₂ O ₄	C ₂₇ H ₃₃ IN ₂ O ₅	C ₂₀ H ₂₁ NO ₇
Peso molecular	452.54	422.51	548.40	592.45	387.38
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P 21/n	P-1	P2 ₁ /c
a/Å	11.2738 (4)	10.5527 (2)	8.7575 (2)	10.3265 (3)	9.8425 (14)
b/Å	11.3002 (4)	11.0965 (3)	17.9972 (3)	10.6294 (3)	10.0855 (11)
c/Å	11.8365 (4)	12.1870 (3)	16.1005 (3)	13.8235 (4)	19.314 (3)
α(°)	105.7310 (10)	94.0300 (10)	90	103.9640 (10)	90
β(°)	91.6230 (10)	103.9620 (10)	101.0890 (10)	103.5930 (10)	104.574 (11)
γ(°)	118.4640 (10)	117.6750 (10)	90	98.5950 (10)	90
V/ Å³	1253.68(8)	1198.55(5)	2490.23(8)	1396.64 (7)	1855.5 (4)
Z	2	2	4	2	4
Z'	1	1	1	1	1
ρ_c/g cm⁻³	1.199	1.171	1.463	1.409	1.387
Reflexiones colectadas	11526	11024	26780	12290	15317
Ind. Ref. (Rint)	4547	4361	4541	5142	3387
R[F²>2σ(F²)]	0.0397	0.0413	0.0338	0.0391	0.0410
R_w	0.1022	0.1041	0.0845	0.0919	0.1073
Δρ_{max}/e Å³	0.969	0.982	0.890	0.786	0.848
Δρ_{min}/e Å³	0.961	0.969	0.827	0.745	0.734
T (K)	298	298	298	298	293

Publicación



Diversity-oriented synthesis of cyclopropyl peptides from Ugi-derived dehydroalanines



David A. Contreras-Cruz, Miguel A. Sánchez-Carmona, Fabio A. Vengoechea-Gómez, Daniel Peña-Ortíz, Luis D. Miranda*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 June 2017

Received in revised form

4 September 2017

Accepted 6 September 2017

Available online 8 September 2017

Keywords:

Cyclopropyl peptides

Dehydroalanine

Ugi reaction

Corey-Chaykovsky reaction

ABSTRACT

A three-step synthesis of cyclopropyl peptides is reported. The protocol involves a consecutive Ugi-4CR/elimination reaction to prepare dehydroalanines followed by a Corey-Chaykovsky cyclopropanation reaction. Peptide-like molecules that resemble some pharmacologically active compounds with a variety of substituents in the cyclopropane ring were prepared. When (2-ethoxy-2-oxoethyl) dimethyl sulfonium ylide was used the reaction exclusively gives the *cis*-diastereoisomer cyclopropanes in good yields from readily prepared starting materials. A collection of 26 highly substituted cyclopropyl peptides were obtained.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Cyclopropyl amino acids and peptides are important synthetic targets, some of which display significant pharmacological properties. Leading examples are eglumegad **1** (Fig. 1) that offers significant potential for the treatment of anxiety disorders¹ and MK-0686 **2** that shows considerable promise for the treatment of chronic pain²; indeed, both molecules are currently in clinical trials. Additionally, belactosin A (**3**) is a natural product that shows significant antitumor effects and contains a cyclopropyl peptide framework.³ Interestingly, the parent scaffold 1-aminocyclopropanecarboxylic acid (ACC) **4** possesses herbicidal activity and influences plant growth by itself.⁴ Besides, ACC and their derivatives are the expected starting materials for the synthesis of a variety of biologically active cyclopropyl peptides through step-wise long peptide coupling reactions.⁵ It is worth mentioning that the presence of the cyclopropyl ring into a peptide backbone could increase stability against metabolic degradation, as well as restriction of conformational flexibility.⁶ Therefore, the development of practical methodologies for the rapid construction of libraries of peptide-like molecules containing a cyclopropane ring is highly desirable. In this context, approaches for the synthesis of cyclopropyl peptidomimetics involving dehydroalanine derivatives include the use of Corey-Chaykovsky cyclopropanation conditions, in which α,β -

dehydroaldehyde adducts,⁷ didehydroalanine methyl esters,⁸ or Cbz-protected enones⁹ are reacted with sulfur ylides.

On the other hand, the 1,3-cycloaddition of diazo compounds to dehydroamino acid derivatives has also been used to synthesize cyclopropane amino acids. Diazomethane or diazoalkanes react with a dehydroamino acid derivative to furnish a pyrazoline, followed by extrusion of nitrogen gas which produces a cyclopropane. Chiral 1,4-oxazinones,¹⁰ chiral azlactone,¹¹ chiral diketopiperazine,¹² dehydroamino acid acetonide,¹³ and didehydroalanine methyl esters⁸ have been used. However, diazo compounds exhibit high toxicity and are potentially explosive, which limits their utility.¹⁴ Some reports have solved this problem by generating diazo compounds *in situ* from the corresponding tosylhydrazone salt.¹⁵ Catalytic system involving tosylhydrazone salts, rhodium tetraacetate, and chiral sulfides to generate cyclopropanate α -amino acrylates has also been reported.¹⁶ It is worth noting that in most of these methods the amide links are created through classic reagents and using time-consuming step-wise peptide coupling protocols.

The Ugi four component reaction (4-CR) is a process in which a dipeptide backbone is straightforwardly created using a single experimental setup, starting from an amine, a carboxylic acid, a carbonyl compound and an isonitrile.¹⁷ Remarkably, when this reaction is combined with subsequent post-condensation reactions, libraries of chemically diverse peptide-like scaffolds can be rapidly assembled in a few reaction steps. Along this line, we have shown that diversely substituted dehydroalanines scaffolds could be

* Corresponding author.

E-mail address: lmiranda@unam.mx (L.D. Miranda).

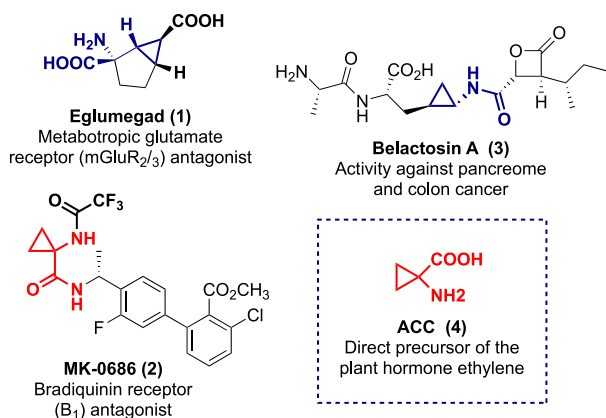


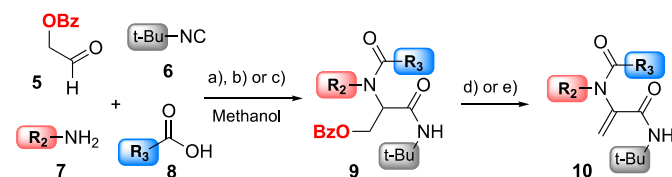
Fig. 1. Biologically active cyclopropyl peptides.

accessed in a modular fashion through an Ugi-4CR followed by an elimination process, from readily accessible starting materials.¹⁸ Based on this work, we envisioned that the application of a cyclopropanation reaction to these later Ugi-derived dehydroalanines might compile an attractive three-step protocol for the rapid construction of a library of cyclopropyl peptides. At the outset, it was clear that such a protocol might allow access to highly substituted cyclopropyl peptides, just by taking advantage of the three diversification vectors produced by the variation of the isonitrile, amine, and carboxylic acid in the original four-component set of the Ugi reaction (Table 1). Thus, in the present work, dehydroalanines obtained by an Ugi/elimination protocol were cyclopropanated using Corey-Chaykovsky conditions to construct a small cyclopropyl peptide library. This report is part of our ongoing work toward the development of novel applications of Ugi-derived dehydroalanines.¹⁹

Accordingly, our work commenced with the synthesis of a collection of differently substituted dehydroalanines using the previously reported Ugi-4C microwave-assisted reaction between the benzoyloxyacetaldehyde **5** with *tert*-butyl isonitrile **6** and various primary amines **7** and carboxylic acids **8**. Benzoyloxyacetaldehyde **5** was used as the aldehyde in the four-component input set in all Ugi reactions because the benzoyl group is essential to shape the dehydroalanine double bond in the elimination step. Due to its accessibility, we chose the *tert*-butyl isocyanide **6** for this study, although one cyclohexyl derivative was also utilized in the further cyclopropanation process (see Table 2, **11r**). As shown in Table 1, all the Ugi adducts were obtained in moderate to good yields, just by mixing the four components in methanol under microwave irradiation at 100 °C for 2–3 h. As some decomposition of the product was observed in some experiments, selected examples were performed at 50 °C, giving similar results, but with a cleaner profile (verified only by TLC). We also observed that the reaction can be carried out in refluxing methanol with similar yields, although over a longer reaction time (12 h).

With Ugi adducts **9a–q** in hand, the elimination process was implemented employing KOH as the base and tetrabutylammonium iodide (TBAI) as a phase transfer catalyst. Under these conditions, dehydroalanines **10a–q** were obtained in moderate to good yields (Table 1). In some cases, heating to 50 °C was required to accelerate the reaction (entries 3 and 5–17). As expected, using the (*S*)-(-)- α -methylbenzylamine as the amine input in the Ugi reaction (entry 8) gave an inseparable diastereomeric mixture of **9h** (1.7:1). However, this issue was inconsequential since one chiral center was further removed after the elimination process (**10h**), a reaction which unexpectedly gave only 11% yield. Similarly, a low yield of the dehydroalanine **10s** was observed in the elimination

Table 1
Synthesis of dehydroalanines.



Exp	R ₂	R ₃	Product yield (%) ^f
1	4-MeO-Bn-	Ph-	9a (83) ^a 10a (73) ^d
2	4-MeO-Bn-	2-I-Ph-	9b (74) ^a 10b (60) ^d
6	2-MeO-Bn-	Ph-	9f (63) ^b 10f (23) ^e
3	4-MeO-Bn-	CH ₃ -	9c (56) ^a 10c (71) ^e
4	Bn-	Ph-	9d (32) ^b 10d (81) ^d
5	Bn-	2-I-Ph-	9e (49) ^b 10e (65) ^e
5	Bn-	2-I-Ph-	9e (49) ^b 10e (65) ^e
6	2-MeO-Bn-	Ph-	9f (63) ^b 10f (23) ^e
7	2-MeO-Bn-	2-I-Ph-	9g (69) ^c 10g (43) ^e
8		Ph-	9h (41) ^c (d.r. 1.7:1) 10h (11) ^e
9	Ph-CH ₂ -CH ₂ -	Ph-	9i (35) ^c 10i (67) ^e
10	Ph-CH ₂ -CH ₂ -	2-I-Ph-	9j (69) ^c 10j (87) ^e
11	Ph-CH ₂ -CH ₂ -	4-MeO-Ph-	9k (47) ^c 10k (67) ^e
12	4-MeO-Ph-CH ₂ -CH ₂ -	Ph-	9l (84) ^e 10l (74) ^e
13	4-MeO-Ph-CH ₂ -CH ₂ -	2-I-Ph-	9m (68) ^c 10m (80) ^e
14	4-MeO-Ph-(CH ₂) ₂ -	4-MeO-Ph	9n (32) ^c 10n (53) ^e
15	2-Br-Ph-(CH ₂) ₂ -	Ph-	9o (56) ^c 10o (78) ^e
16	2-Br-Ph-(CH ₂) ₂ -	2-I-Ph-	9p (44) ^c 10p (84) ^e
17	2-Br-Bn-	CH ₃ -	9q (39) ^c 10q (68) ^e
18	<i>i</i> Pr-	Ph-	9s (72) ^c 10s (35) ^d
19	<i>t</i> Bu-	Ph-	9t (38) ^e 10t (0) ^d

Conditions:

^a MeOH, 50 °C, MW.

^b 100 °C, MW.

^c Reflux, MeOH.

^d KOH, 50%, TBAI, C₆H₆:H₂O, 1:1, r.t.

^e 50 °C.

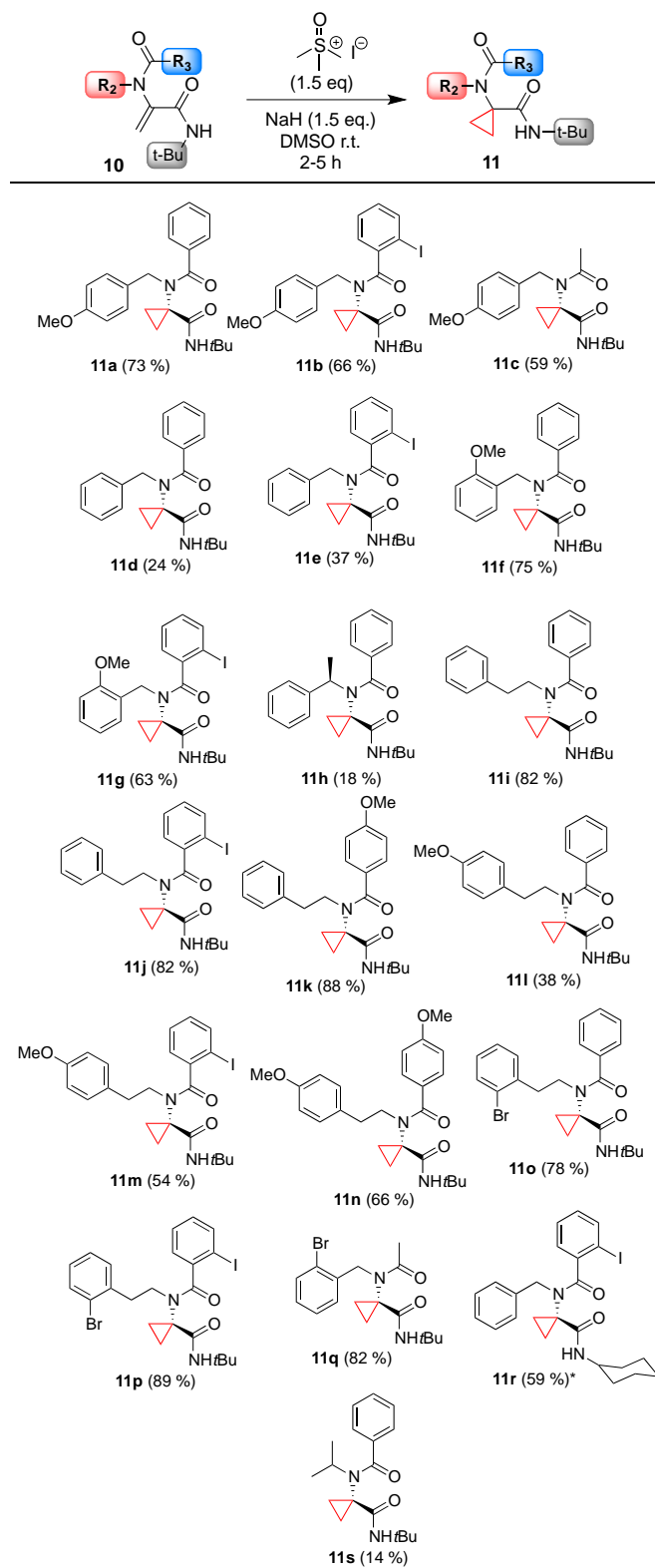
^f Isolated yield after column chromatography.

step when isopropylamine was used (**9s**, exp. 18). Furthermore, when bulkier *tert*-butylamine was used in the Ugi adduct **9t**, its total decomposition was observed under the elimination conditions and the dehydroalanine **10t** was not observed (Table 1, exp 19). These observations suggest that a bulky amine vector is deleterious to the efficiency of the elimination process (dehydroalanines **10h**, **10s**, **10t**).

The next task involved defining suitable conditions to carry out the cyclopropanation process. Fortunately, cyclopropane **11a** was easily obtained under Corey-Chaykovsky modified conditions applied to dehydroalanine **10a**.²⁰ Commercially available trimethylsulfoxonium iodide proved to be an efficient ylide source, and sodium hydride was used as the base; the reactions proceeded smoothly in anhydrous DMSO. Then we prepared a series of cyclopropanes using dehydroalanines **10** (Table 2). In all cases, a slight excess of trimethylsulfoxonium iodide and sodium hydride were required to ensure the complete consumption of dehydroalanines **10**. Under these conditions, regular to good yields were obtained in general, except for the cyclopropanes **11h** and **11s** which were obtained in low yields, probably by the influence of the bulky amine moiety (*vide supra*). It is worth noting that cyclopropane **11r**, bearing a cyclohexyl moiety (from cyclohexylisocyanide, obtained previously by our group),^{19a} was also obtained, demonstrating that dehydroalanines derived from a different isocyanide source can be cyclopropanated with good results.

To extend the scope of the protocol, then we envisioned the

Table 2
Synthesis of unsubstituted cyclopropanes.



*See supporting information. Isolated yields after column chromatography.

variation of the ylide source to obtain three-substituted cyclopropanes. Thus, readily accessible (2-ethoxy-2-oxoethyl) dimethylsulfonium bromide **12** was tested as the ylide precursor and its sulfonium ylide was generated *in situ* under basic conditions from **12**. A short screening was carried out to optimize the process using dehydroalanine **10a** as a model substrate (Table 3). Under standard conditions, in which DMF was used as solvent, no conversion of dehydroalanine **10a** was observed (entries 1, 2). Likewise, solvents such as 1,2-DCE and chloroform (entries 3, 4) gave low yields. A slight increase in the yield was observed when a THF/chloroform mixture was used (entry 5), but the best yield was obtained using anhydrous THF and sodium hydride as the base (entry 7, 8). Potassium *tert*-butoxide gave poor results when used as the base in the same solvent (entry 6). Heating to reflux was necessary to shorten the reaction time and to improve the yield. Three equivalents of the sulfonium bromide and the base were required to reach complete consumption of starting material. Under these optimized conditions, cyclopropane **13a** was obtained in 56% yield (entry 8). Notably, exclusively *cis* diastereomer **13a** (with the *N*-benzylbenzamido group as reference)²¹ was isolated after flash column chromatography and unambiguously characterized by single crystal X-Ray analysis (Table 4) and ¹H RMN spectroscopy.

Then, selected dehydroalanines **10** were submitted to the optimized conditions to obtain a series of seven three-substituted cyclopropyl peptides **13a-r** (Table 4). In general, moderate to good yields were obtained in the cyclopropanation process. It should be noted that higher temperatures and longer times were required to carry out cyclopropanation using sulfonium bromide **12** in comparison with cyclopropanation using trimethylsulfoxonium iodide. As expected, all further examples showed *cis* diastereoselectivity, as verified by the X-ray analysis of **13d**, **13e**, and **13m**.²² Interestingly, dehydroalanines **10f**, **10g**, **10h** and **10s** were unreactive under these conditions (see **11f**, **g**, **h**, **s** for reference). Apparently, the presence of a methyl or *o*-methoxy group near the double bond of the dehydroalanine moiety, exerts a certain steric hindrance for the ylide approximation, although this is only a speculation and the actual effect remains unknown.

Diastereoselectivity can be rationalized in the following way: the sulfonium ylide could react with dehydroalanine **10** in two orientations, generating the zwitterionic intermediates **A** or **B** (Scheme 1). Then, unfavorable dipole-dipole interaction between ester and amide carbonyl groups in transition state **I** of the cyclopropanation step might be expected to prevent the formation of the *trans*-diastereoisomer. Conversely, in the transition state **II** this

interaction is avoided, and might be responsible for the exclusively observed *cis* diastereoselectivity. Interestingly, in the transition state **II** the carbonyl group of the ester faces the amine moiety, an interaction that might be responsible for the failure of the cyclopropanation process in dehydroalanines **10f**, **g**, **h**, **s** which bear relatively bulkier residues as the R2 substituent.

In summary, a practical linear three-step synthesis of highly substituted cyclopropanes using the sequence Ugi-4CR/elimination/Corey-Chaykovsky reaction is reported. Using this strategy, a series of 1,1-two- substituted and 1,1,2-*cis*-three-substituted cyclopropanes were synthesized. The substitution pattern of the cyclopropanes could be diversely tuned in the multicomponent Ugi reaction and then in the Corey-Chaykovsky cyclopropanation process. Due to the important pharmacological properties of the peptidomimetic cyclopropanes, we believe that this protocol might be useful for the synthesis of libraries of such scaffolds in medicinal chemistry programs.

1. Experimental section

1.1. General methods

Unless otherwise noted, all reagents were obtained commercially and used without further purification. ¹H and ¹³C spectra were recorded on Jeol Eclipse-300 MHz, Bruker Avance III-400 MHz and Varian Unity Inova-500 MHz model spectrometers. Mass spectra were recorded on a Jeol JMS-700 spectrometer or on a Jeol JMS-T100LC spectrometer. Infrared spectra were obtained with a Bruker Tensor 27 FT-IR spectrometer. Optical rotation was measured on Perkin Elmer Model 343 polarimeter with sodium lamp. Column chromatography was performed with silica gel (200–300 mesh).

1.1.1. General procedures for the synthesis of Ugi adducts **9**

For method A and method B: In a microwave tube under argon, 2-oxoethyl benzoate **5** (0.98 g, 6 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in 14 mL of methanol. Then amine **7** (4 mmol, 1 eq.) was added and stirred for 5 min, and then carboxylic acid **8** (4 mmol, 1 eq.) was added. After 5 min, *t*-butyl isocyanide **6** (0.46 mL, 4 mmol, 1 eq.) was added and stirred for 5 min. The tube was sealed with a pressure cap and heated to 50 °C (Method A) or 100 °C (Method B) for 3 h, under microwave irradiation in a Biotage Initiator + microwave reactor. After cooling to room temperature, the organic solvent was removed under vacuum to get a crude oil which was purified by flash chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate solvent system.

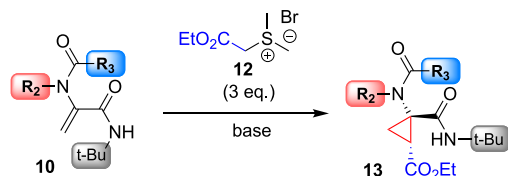
For method C. In a round-bottom flask under argon atmosphere, 2-oxoethyl benzoate **5** (0.98 g, 6 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in 14 mL of methanol. Then amine **7** (4 mmol, 1 eq.) was added and stirred to room temperature for 15 min, and then carboxylic acid **8** (4 mmol, 1 eq.) was added. After stirring 15 min, *t*-butyl isocyanide **6** (0.46 mL, 4 mmol, 1 eq.) was added and stirred for 15 min. Heating to reflux was started and maintained for 12 h. After cooling to room temperature, the organic solvent was removed under vacuum to get a crude oil which was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate solvent system.

See Supporting Information for characterization details of the Ugi adducts.

1.1.2. General procedure for the synthesis of dehydroalanines **10**

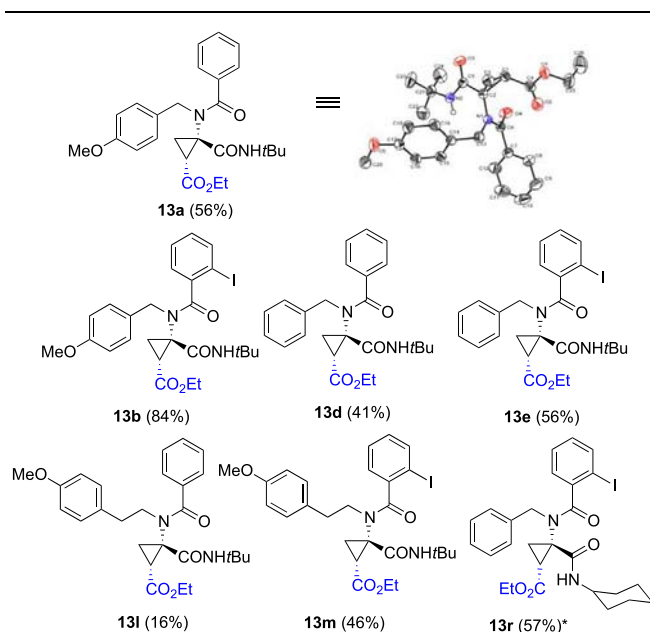
In a round-bottom flask under argon, the Ugi adduct **9** (1.35 mmol, 1 eq.) was taken in 11 mL of benzene, then tetrabutylammonium iodide (0.15 g, 0.4 mmol, 0.3 eq.) was added. Later, 11 mL of 50% aqueous KOH solution were added, and the mixture was stirred at room temperature (Method D) or with heating to

Table 3
Optimization screening to obtain **13a**.



Entry	Solvent	Base (eq.)	T (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	DMF	NaH (3)	25	24	n.r
2	DMF	<i>t</i> BuOK (3)	25	48	n.r
3	1,2 DCE	DBU (2)	reflux	24	3
4	CHCl ₃	DBU (1.5)	25	144	17
5	THF/CHCl ₃ 1:1	NaH (2)	25	24	30
6	THF	<i>t</i> BuOK (3)	reflux	8	9
7	THF	NaH (3)	25	24	51
8	THF	NaH (3)	reflux	14	56

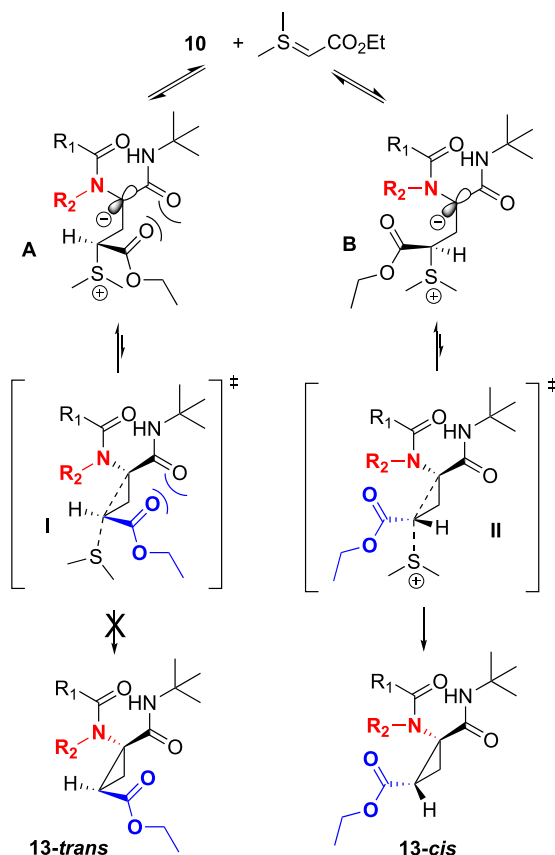
Table 4
Synthesis of substituted cyclopropanes.



*See supporting information. Isolated yields after column chromatography.

50 °C (Method E) until the starting material was consumed. Benzene was removed under vacuum, and the product was extracted with 10 mL of dichloromethane (3 × 10 ml). The combined

dichloromethane extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to furnish a brown oil. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate solvent system.



Scheme 1. Rationalization of the cis selectivity.

1.1.2.1. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-N-(4-methoxybenzyl)benzamide (10a). Ugi adduct **9a** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (Method D) stirring for 3.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10a** as a light yellow solid (73%) Mp: 82–84 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.03 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20–7.42 (m, 5H), 7.47–7.60 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.1, 51.1, 52.8, 55.3, 114.2, 128.0, 128.5, 129.3, 130.3, 130.5, 135.4, 145.0, 159.4, 162.8, 170.6; IR (Sol CHCl₃) 789, 1237, 1512, 1607, 1663, 3065 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 367.2021, found 367.2024.

1.1.2.2. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodo-N-(4-methoxybenzyl)benzamide (10b). Ugi adduct **9b** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (Method D) stirring for 4 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10b** as a yellow solid (60%) Mp: 81–86 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.03 (s, 2H), 1.17 (s, 6H)*, 1.33 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.85–6.90 (m, 2H), 7.22–7.77 (m, 5H), 7.74–7.76 (m, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.0, 28.3, 51.1, 51.4, 51.6, 52.8, 55.3, 94.1, 114.1, 114.2, 121.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.9, 129.3, 130.2, 130.4, 130.5, 130.8, 135.4, 139.3, 141.3, 142.6, 145.0, 159.4, 159.5, 162.5, 169.7; IR (Sol CHCl₃) 1626, 1664, 2968, 3269 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₂₆I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 493.0988, found 493.0997.

1.1.2.3. N-tert-butyl-2-(N-(4-methoxybenzyl)acetamido)acrylamide (10c). Ugi adduct **9c** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution

according to the general procedure (*Method E*) stirring for 1.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (65:35) solvent system to provide **10c** as a light orange solid (71%) Mp: 99–101 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.14 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.2, 28.1, 51.1, 51.9, 55.2, 114.3, 122.4, 129.2, 130.6, 143.8, 159.5, 162.2, 170.3; IR (Sol CHCl₃) 1621, 1667, 2965, 3351 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₁₇H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺ 305.1865, found 305.1868.

1.1.2.4. N-benzyl-N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)benzamide (10d). Ugi adduct **9d** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method D*) stirring for 24 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10d** as a colorless solid (81%) Mp: 55–59 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.01 (s, 9H), 4.97 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.86 (br, 1H), 7.29–7.46 (m, 8H), 7.55–7.59 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.1, 51.3, 53.6, 128.1, 128.2, 128.6, 128.9, 129.0, 130.8, 135.4, 137.3, 145.3, 162.9, 177.7. IR (Sol CHCl₃) 1613, 1664, 2974, 3353 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₁H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 337.1916, found 337.1917.

1.1.2.5. N-benzyl-N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodobenzamide (10e). Ugi adduct **9e** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 21 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10e** as a yellow solid (65%) Mp: 104–107 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.15 (s, 9H), 4.93 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.75–7.44 (m, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.3, 51.4, 52.0, 94.2, 121.1, 127.6, 128.0, 128.0, 128.8, 129.3, 130.4, 136.8, 139.3, 141.2, 142.6, 162.6, 169.7; IR (Sol CHCl₃) 730, 1188, 1619, 1664, 2970, 3332 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₁H₂₄I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 463.0882, found 463.0871.

1.1.2.6. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-N-(2-methoxybenzyl)benzamide (10f). Ugi adduct **9f** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 55 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **10f** as a light yellow solid (23%) Mp: 95–98 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.07 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24–7.41 (m, 4H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.53–7.60 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.1, 47.8, 51.0, 55.4, 110.6, 120.9, 125.0, 127.2, 128.0, 128.3, 129.1, 130.3, 130.5, 135.7, 144.7, 157.5, 162.8, 170.8; IR (Sol CHCl₃) 753, 1240, 1608, 1664, 2962, 3344 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 367.2021, found 367.2013.

1.1.2.7. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodo-N-(2-methoxybenzyl)benzamide (10g). Ugi adduct **9g** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 5.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10g** as a white solid (43%) Mp: 108–110 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.17 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.83–7.02 (m, 3H), 7.20–7.32 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.3, 46.2, 51.2, 55.6, 94.1, 110.7, 121.0, 121.2, 124.6, 127.5, 128.0, 129.5, 130.3, 131.7, 139.4, 141.4, 142.5, 157.8, 162.4, 169.8; IR (Sol CHCl₃) 742, 1404, 1616, 1664, 2978, 3349 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₂₆I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 493.0988, found

493.0998.

1.1.2.8. (R)-N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-N-(1-phenylethyl)benzamide (10h). Ugi adduct **9h** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 2.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10h** as a yellow oil (11%). [α]_D²⁵ = -0.47 (c = 0.63, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 0.99 (s, 9H), 1.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 5.19 (br, 2H), 6.16 (br, 1H), 7.15–7.40 (m, 6H), 7.40–7.62 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 27.9, 28.5, 51.0, 54.2, 126.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.6, 130.2, 133.2, 136.2, 163.0, 171.0; IR (Sol CHCl₃) 697, 1612, 1667, 2969, 3341 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 351.2072, found 351.2079.

1.1.2.9. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-N-phenethylbenzamide (10i). Ugi adduct **9i** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 4 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10i** as a light yellow solid (67%) Mp: 117–120 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.16 (s, 4H)*, 1.39 (s, 5H), 2.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.01–3.09 (m, 1H), 3.73 (td, *J* = 6.9, 5.9 Hz, 1H), 3.86–3.98 (m, 1H), 5.01 (s, 0.5H)*, 5.50 (s, 0.5H), 5.69 (d, *J* = 0.8 Hz, 0.5H)*, 6.13 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 7.19–7.57 (m, 9H), 7.69 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 23.9, 28.2, 33.7, 35.7, 41.1, 51.2, 51.4, 51.5, 126.5, 126.7, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 130.5, 131.3, 134.6, 135.6, 138.7, 138.8, 145.3, 159.3, 163.1, 163.2, 167.4, 170.8; IR (Sol CHCl₃) 694, 1312, 1518, 1632, 2931, 2972, 3332 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 351.2072, found 351.2068.

1.1.2.10. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodo-N-phenethylbenzamide (10j). Ugi adduct **9j** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 7 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10j** as a white solid (87%) Mp: 117–119 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.29 (s, 5H)*, 1.38 (s, 2H), 1.43 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.5H), 3.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 0.5H), 3.69–3.79 (m, 0.5H), 3.71–3.77 (m, 0.5H), 3.91 (s, 1H), 5.41 (s, 0.5H), 5.56 (s, 1H), 5.73 (s, 0.5H), 6.75–7.47 (m, 8H), 7.81 (dd, *J* = 20.4, 7.9 Hz, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.9, 28.2, 28.5, 28.7, 33.7, 35.4, 41.1, 49.7, 51.7, 92.4, 94.2, 126.5, 126.6, 127.4, 127.7, 128.1, 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 130.3, 130.7, 131.0, 138.4, 139.4, 139.8, 141.5, 143.0, 162.7, 169.9; IR (Sol CHCl₃) 499, 646, 696, 744, 1010, 1191, 1321, 1394, 1449, 1514, 1618, 1643, 1674, 2962, 3024, 3060, 3348 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₂₆I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 477.1038, found 477.1035.

1.1.2.11. N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-4-methoxy-N-phenethylbenzamide (10k). Ugi adduct **9k** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10k** as a white solid (67%) Mp: 142–145 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.17 (s, 6H), 1.38 (s, 3H)*, 2.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.00–3.11 (m, 1H), 3.66–3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.83 (s, 1H)*, 3.88–3.97 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21–7.37 (m, 5H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.9, 28.2, 28.3, 33.7, 35.8, 41.0, 51.2, 51.4, 51.6, 55.3, 113.3, 113.7, 115.9, 120.0, 126.5, 126.9, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0,

130.4, 138.8, 139.0, 145.6, 159.3, 161.5, 162.1, 163.3, 166.9, 170.4; IR (Sol CHCl₃) 698, 1254, 1520, 1617, 2967, 3317 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 381.2178, found 381.2160.

1.1.2.12. *N*-(3-(*tert*-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (**10l**). Ugi adduct **9l** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 3.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10l** as a light yellow solid (74%) Mp: 105–108 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.16 (s, 9H), 2.84–3.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82–3.98 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 3H), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 28.2, 28.5, 29.6, 32.7, 51.4, 51.6, 55.2, 114.0, 116.3, 126.8, 128.1, 128.3, 128.5, 129.7, 129.9, 130.4, 130.6, 131.3, 135.6, 145.2, 158.2, 163.2, 170.8; IR (Sol CHCl₃) = 702, 1240, 1612, 1664, 2966, 3337 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₃H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 381.2178, found 381.2167.

1.1.2.13. *N*-(3-(*tert*-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodo-*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (**10m**). Ugi adduct **9m** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 3.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10m** as a light yellow solid (80%) Mp: 162–164 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.29 (s, 9H), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (br, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.63–6.92 (m, 3H), 7.10–7.33 (m, 4H), 7.72–7.82 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.5, 32.7, 49.9, 51.7, 55.2, 94.1, 114.0, 117.1, 120.1, 127.7, 129.6, 129.9, 130.3, 139.4, 141.5, 142.9, 158.3, 162.6, 169.9; IR (Sol CHCl₃) = 702, 1032, 1240, 1335, 1612, 1664, 2924, 2966, 3337 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₃H₂₈I₁N₂O₃ [M+H]⁺ 507.1144, found 507.1151.

1.1.2.14. *N*-(3-(*tert*-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-4-methoxy-*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (**10n**). Ugi adduct **9n** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10n** as a white solid (53%) Mp: 126–128 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.17 (s, 4H), 1.38 (s, 5H)*, 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.92–3.01 (m, 1H), 3.62–3.70 (m, 1H), 3.78–3.81 (m, 4H)*, 3.83 (s, 2H), 3.85–3.92 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.72–6.94 (m, 4H), 7.07–7.21 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.9, 28.2, 28.3, 32.8, 34.8, 41.2, 51.2, 51.3, 51.7, 55.2, 55.3, 113.3, 113.7, 114.0, 114.1, 115.9, 127.0, 127.8, 128.5, 129.7, 129.9, 130.4, 130.7, 130.9, 158.3, 159.3, 161.5, 162.1, 163.3, 166.9, 170.4; IR (Sol CHCl₃) = 83, 1031, 1245, 1510, 1604, 1663, 2925, 2966, 3330 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₄H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 411.2283, found 411.2285.

1.1.2.15. *N*-(2-bromophenethyl)-*N*-(3-(*tert*-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)benzamide (**10o**). Ugi adduct **9o** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10o** as a colorless solid (78%) Mp: 127–130 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.20 (s, 9H), 3.10–3.36 (m, 2H), 3.81–4.04 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.18–7.45 (m, 5H), 7.54 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.4, 34.2, 49.6, 51.5, 115.8, 124.6, 127.7, 128.1, 128.3, 130.5, 131.4, 132.8, 135.6, 138.2, 145.5, 163.4,

171.0; IR (Sol CHCl₃) = 664, 719, 761, 1520, 1623, 1639, 1923, 2956, 3332 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₂₆Br₁N₂O₂ [M+H]⁺ 429.1177, found 429.1180.

1.1.2.16. *N*-(2-bromophenethyl)-*N*-(3-(*tert*-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodobenzamide (**10p**). Ugi adduct **9p** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 5.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **10p** as a light yellow solid (84%) Mp: 158–160 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ = 1.30 (s, 5H)*, 1.38 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 2.92–3.25 (m, 2H), 3.47–3.99 (m, 2H), 5.25–5.76 (m, 2H), 5.89–6.19 (m, 1H), 6.98–7.63 (m, 7H), 7.70–7.89 (m, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 28.2, 28.6, 28.7, 34.1, 35.1, 35.6, 39.7, 47.8, 50.2, 51.7, 94.2, 116.3, 119.3, 124.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 130.4, 130.6, 131.0, 131.1, 131.5, 132.8, 132.9, 133.0, 137.8, 139.0, 139.4, 139.9, 141.4, 143.2, 162.8, 170.0; IR (Sol CHCl₃) = 665, 735, 920, 1323, 1405, 1527, 1627, 1662, 2868, 2961, 3332 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₂₂H₂₅Br₁I₁N₂O₂ [M+H]⁺ 555.0144, found 555.0141.

1.1.2.17. 2-(*N*-(2-bromobenzyl)acetamido)-*N*-*tert*-butylacrylamide (**10q**). Ugi adduct **9q** (1.0 eq.) was reacted with KOH solution according to the general procedure (*Method E*) stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **10q** as yellow solid (68%) Mp: 70–73 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.19 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39–7.46 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 22.3, 28.3, 51.5, 100.0, 122.7, 124.7, 128.1, 129.8, 132.2, 133.1, 136.0, 143.5, 162.2, 170.8; IR (Sol CHCl₃) = 746, 1206, 1231, 1391, 1535, 1627, 1664, 2924, 2970, 3306 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₆H₂₂Br₁N₂O₂ [M+H]⁺ 353.0864, found 353.0853.

1.1.2.18. *N*-benzyl-*N*-(3-(cyclohexylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-2-iodobenzamide (**10r**). This compound was prepared according to the method reported by Miranda.² Spectral data matched well with previously reported.

1.1.2.19. *N*-(3-(*tert*-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-*N*-isopropylbenzamide (**10s**). Purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **10s** as pale yellow solid (35%), M.p. 63–66 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ = 1.28–1.31 (m, 15H), 4.63–4.67 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.84 (br, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.28–7.36 (m, 3H), 7.45–7.48 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 20.4, 28.4, 49.7, 51.4, 99.9, 121.5, 127.8, 128.0, 129.9, 136.5, 141.9, 163.6, 171.0; IR (thin film) 713, 792, 1128, 1245, 1365, 1453, 1527, 1618, 1670, 2929, 2971, 3333, 3436 cm⁻¹; HRMS (ESI+) *m/z* calcd for C₁₇H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 289.19160, found 289.19156.

1.1.3. General procedure for the synthesis of cyclopropanes **11** with trimethylsulfoxonium iodide

In a round-bottom flask under argon, dehydroalanine **10** (0.15 mmol, 1 eq.) was taken in 3 mL of dry DMSO. Then trimethylsulfoxonium iodide (52 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.) and NaH 60% (9 mg, 0.23 mmol, 1.5 eq.) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature until the starting material was consumed. The reaction was quenched with 5 mL of water and extracted with 5 mL of ethyl acetate for three times; the combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to furnish a brown oil. This material was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate solvent system.

1.1.3.1. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamide (11a**).** Dehydroalanine **10a** (1 eq.) was reacted with trimethyl sulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11a** as a yellow oil (73%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 1.70–2.48 (m, 2H), 2.97–3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89–4.27 (m, 1H), 4.35–4.69 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07–7.75 (m, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 22.9, 27.4, 42.7, 54.0, 55.3, 59.6, 114.1, 127.0, 128.4, 129.0, 129.7, 136.1, 159.0, 171.3, 171.9; IR (Sol CHCl_3) = 720, 1038, 1248, 1399, 1516, 1630, 1656, 2931, 2964, 3322 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.2178, found 381.2166.

1.1.3.2. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-2-iodo-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamide (11b**).** Dehydroalanine **10b** (1 eq.) was reacted with trimethyl sulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11b** as a yellow oil (66%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (s, 1H), 1.35 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)*, 1.81–2.48 (m, 2H), 3.02–3.37 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 1H), 3.79 (d, 3H)*, 3.86–4.68 (m, 3H), 6.76–6.92 (m, 2H), 6.99–7.91 (m, 6H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 21.0, 22.3, 22.9, 23.5, 27.3, 27.4, 29.6, 41.6, 42.9, 46.1, 54.0, 54.4, 54.7, 55.2, 59.2, 59.6, 60.3, 61.7, 92.1, 92.5, 113.7, 114.0, 126.9, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 128.4, 128.8, 129.1, 129.3, 129.7, 130.1, 130.1, 130.4, 139.0, 141.7, 142.3, 158.7, 159.1, 170.2, 170.8, 172.0; IR (Sol CHCl_3) = 727, 1244, 1638, 1685, 2240, 2927, 2960, 3056 cm^{-1} . HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.1144, found 507.1146.

1.1.3.3. *N*-*tert*-butyl-1-(*N*-(4-methoxybenzyl)acetamido)cyclopropanecarboxamide (11c**).** Dehydroalanine **10c** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with ethyl acetate solvent to provide **11c** as a clear oil (59%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 1.88–2.10 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.21–3.30 (m, 1H), 3.45 (td, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.53 (q, J = 17.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 22.2, 23.2, 27.4, 42.3, 52.0, 54.4, 55.3, 59.4, 113.8, 127.7, 129.2, 159.0, 171.3, 171.6; IR (Sol CHCl_3) = 728, 1030, 1243, 1289, 1407, 1644, 1685, 2965, 3461 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.2021, found 319.2011.

1.1.3.4. *N*-benzyl-*N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)benzamide (11d**).** Dehydroalanine **10d** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2 → 7:3) solvent system to provide **11d** as a cloudy oil (24%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 2.05–2.17 (m, 2H), 3.08–3.69 (m, 2H), 3.91–4.22 (m, 1H), 4.47–4.83 (m, 2H), 7.28–7.59 (m, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 22.9, 27.4, 42.7, 54.6, 59.8, 127.0, 127.5, 128.4, 128.8, 129.8, 136.0, 137.3, 171.2, 172.2; IR (Sol CHCl_3) = 697, 732, 1287, 1400, 1646, 1684, 2922, 2970, 3057 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.2072, found 351.2070.

1.1.3.5. *N*-benzyl-*N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-2-iodobenzamide (11e**).** Dehydroalanine **10e** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general

procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11e** as a yellow solid (37%) Mp: 47–50 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) δ = 1.35 (s, 2H), 1.42 (s, 7H)*, 1.80–2.45 (m, 2H), 3.05–3.64 (m, 2H), 3.87–4.54 (m, 2H), 6.98–7.10 (m, 1H), 7.18–7.59 (m, 7H), 7.77–7.86 (m, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ = 22.4, 23.7, 27.4, 27.5, 41.7, 42.9, 46.9, 54.6, 59.5, 61.8, 92.2, 92.5, 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 129.0, 130.2, 130.2, 139.1, 151.7, 170.8; IR (Sol CHCl_3) = 697, 1290, 1407, 1640, 1686, 2922, 2956 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.1038, found 477.1033.

1.1.3.6. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)benzamide (11f**).** Dehydroalanine **10f** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11f** as a pale yellow solid (75%) Mp: 124–126 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.42 (s, 9H), 1.86–2.17 (m, 2H), 3.22–3.57 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.61 (q, J = 16.6 Hz, 2H), 6.79–7.01 (m, 2H), 7.24–7.62 (m, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.3, 21.1, 22.7, 27.5, 42.8, 50.7, 54.4, 55.1, 60.0, 60.4, 110.1, 120.7, 125.4, 127.3, 128.2, 128.8, 128.9, 129.8, 136.4, 157.4, 171.4, 172.4; IR (Sol CHCl_3) = 723, 1235, 1398, 1633, 1686, 2933, 2967 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.2178, found 381.2195.

1.1.3.7. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-2-iodo-*N*-(2-methoxybenzyl)benzamide (11g**).** Dehydroalanine **10g** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 3.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (65:35) solvent system to provide **11g** as a white solid (63%) Mp: 143–147 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.33 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)*, 2.13 (s, 0H), 1.82–2.20 (m, 2H), 3.05–3.64 (m, 2H), 3.73 (s, 2H)*, 3.84 (s, 1H), 3.97–4.52 (m, 3H), 6.76–7.10 (m, 3H), 7.20–7.43 (m, 3H), 7.59–7.89 (m, 2H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 22.5, 23.3, 27.3, 29.6, 41.2, 41.6, 42.9, 49.1, 54.3, 54.5, 55.0, 59.8, 61.7, 92.1, 92.8, 109.8, 120.4, 120.6, 124.2, 126.2, 127.6, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.1, 130.0, 138.9, 141.6, 142.4, 156.2, 156.9, 170.4, 170.8, 172.0; IR (Sol CHCl_3) = 751, 1239, 1399, 1644, 1681, 2926, 2961 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.1144, found 507.1148.

1.1.3.8. (*R*)-*N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-*N*-(1-phenylethyl)benzamide (11h**).** Dehydroalanine **10h** (1 eq) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **11h** as a clear oil (18%). $[\alpha]_D^{25} = +93.86$ ($c = 0.57$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.39 (s, 9H), 1.42–1.61 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.97–2.18 (m, 1H), 3.20 (td, $J = 8.9$, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 10.0$, 9.2, 6.2 Hz, 2H), 5.05 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.22–7.44 (m, 8H), 7.50–7.57 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 17.7, 22.8, 27.4, 43.0, 54.4, 56.3, 56.9, 126.4, 127.3, 127.4, 127.8, 128.7, 129.4, 136.9, 171.5; IR (Sol CHCl_3) = 698, 728, 1289, 1427, 1632, 1688, 2238, 2927, 2973, 3059 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2229, found 365.2232.

1.1.3.9. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-*N*-phenethylbenzamide (11i**).** Dehydroalanine **10i** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general

procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11i** as a yellow oil (82%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.37–1.44 (m, 9H)*, 1.69–2.25 (m, 2H), 2.82–3.65 (m, 6H), 4.27–4.41 (m, 1H), 6.91 (br, 1H), 7.20–7.51 (m, 9H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.1, 23.3, 27.3, 34.3, 36.3, 41.4, 42.8, 46.2, 52.4, 54.5, 60.1, 62.0, 126.2, 126.4, 127.1, 128.4, 128.6, 128.9, 129.3, 129.4, 136.4, 137.9, 139.9, 170.6, 171.1, 171.7, 172.5; IR (Sol CHCl_3) = 699, 1290, 1406, 1632, 1686, 2970, 3473 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2229, found 365.2212.

1.1.3.10. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-2-iodo-*N*-phenethylbenzamide (11j**).** Dehydroalanine **10j** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11j** as a brown oil (82%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.36 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)*, 2.24–3.47 (m, 6H), 3.62–3.78 (m, 1H), 3.96–4.18 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.78–7.49 (m, 8H), 7.77–7.88 (m, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.2, 22.1, 23.2, 23.5, 24.0, 27.3, 27.4, 29.6, 34.0, 34.4, 36.0, 36.3, 41.3, 41.7, 42.7, 43.3, 45.8, 47.0, 50.3, 53.3, 53.4, 54.5, 54.7, 58.3, 60.3, 61.0, 61.5, 62.4, 92.2, 92.4, 92.8, 93.2, 126.2, 126.3, 126.4, 126.5, 127.6, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9, 129.0, 130.1, 138.0, 138.2, 138.9, 139.0, 139.1, 139.6, 139.7, 140.1, 141.7, 142.0, 142.4, 169.3, 170.0, 170.3, 170.8, 171.2, 171.5; IR (Sol CHCl_3) = 699, 746, 1290, 1408, 1636, 1685, 2923, 2959, 3439 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491.1195, found 491.1202.

1.1.3.11. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-4-methoxy-*N*-phenethylbenzamide (11k**).** Dehydroalanine **10k** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **11k** as a white oil (88%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ = 1.27 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.63–2.11 (m, 2H), 2.91–3.66 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (br, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07–7.47 (m, 7H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.3, 27.4, 29.7, 34.4, 36.3, 41.6, 42.9, 46.4, 52.7, 54.6, 55.3, 60.3, 62.2, 113.7, 126.3, 128.5, 128.7, 128.8, 160.6, 171.1, 172.0; IR (Sol CHCl_3) = 700, 838, 1249, 1631, 1679, 2924, 2965 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2334, found 395.2320.

1.1.3.12. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (11l**).** Dehydroalanine **10l** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11l** as a white oil (38%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ = 1.41 (s, 9H), 1.89–2.20 (m, 2H), 2.77–3.57 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (br, 1H), 6.79–7.41 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.2, 23.3, 27.3, 29.6, 33.4, 35.4, 41.4, 42.8, 46.4, 52.6, 54.5, 55.2, 60.1, 62.1, 113.8, 126.5, 127.1, 128.3, 128.4, 129.3, 129.5, 129.9, 132.0, 136.5, 158.1, 170.6, 171.2, 171.8, 172.5; IR (Sol CHCl_3) = 702, 1030, 1244, 1632, 1686, 2925, 2958, 3475 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2334, found 395.2350.

1.1.3.13. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-2-iodo-*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (11m**).** Dehydroalanine **10m** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 3 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a

hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11m** as a yellow oil (54%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)*, 1.88–2.62 (m, 2H), 2.72–3.67 (m, 5H), 3.74 (s, 2H)*, 3.79 (s, 1H), 3.95–4.18 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.71–6.89 (m, 3H), 7.04–7.49 (m, 4H), 7.77–7.89 (m, 1H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 22.1, 23.2, 23.5, 24.0, 27.3, 27.4, 29.6, 33.1, 33.5, 35.0, 35.4, 41.3, 41.6, 42.7, 43.3, 46.0, 47.2, 50.5, 53.4, 54.5, 54.6, 55.2, 58.2, 60.9, 61.5, 62.4, 92.2, 92.3, 113.8, 113.9, 126.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 129.6, 129.8, 130.0, 130.1, 131.6, 132.1, 138.8, 138.9, 139.1, 139.7, 141.7, 142.4, 158.0, 158.1, 170.0, 170.3, 170.8, 171.2, 171.4; IR (Sol CHCl_3) = 746, 1031, 1243, 1636, 1686, 2930, 2960, 3474 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{IN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.1301, found 521.1298.

1.1.3.14. *N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-4-methoxy-*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (11n**).** Dehydroalanine **10n** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2.5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **11n** as a clear oil (66%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.41 (s, 9H), 1.57–2.22 (m, 3H), 2.81–3.64 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.79–7.41 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 23.3, 27.4, 29.7, 54.6, 55.2, 55.3, 113.7, 113.9, 128.7, 129.7, 158.2, 160.6, 171.2, 172.0; IR (Sol CHCl_3) = 837, 1028, 1244, 1608, 1686, 2924, 3484 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.2440, found 425.2441.

1.1.3.15. *N*-(2-bromophenethyl)-*N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)benzamide (11o**).** Dehydroalanine **10o** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 4 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11o** as a clear oil (78%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.41 (s, 4H), 1.50 (s, 5H)*, 1.86–2.04 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 17.0, 7.8 Hz, 1H), 2.99–3.82 (m, 6H), 4.45 (s, 1H), 6.97–7.60 (m, 9H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 21.0, 23.2, 23.4, 27.4, 28.7, 29.7, 34.6, 36.6, 41.5, 42.9, 44.1, 50.4, 54.6, 54.7, 60.1, 62.2, 124.4, 126.6, 127.2, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.4, 129.6, 131.0, 131.8, 132.7, 132.8, 136.4, 136.5, 137.4, 139.2, 170.5, 171.2, 171.9, 172.8; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.1334, found 443.1320.

1.1.3.16. *N*-(2-bromophenethyl)-*N*-(1-(*tert*-butylcarbamoyl)cyclopropyl)-2-iodobenzamide (11p**).** Dehydroalanine **10p** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11p** as a brown oil (89%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ = 1.27 (s, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 5H)*, 2.14–2.39 (m, 2H), 2.94–3.87 (m, 6H), 6.99–7.54 (m, 7H), 7.78–7.84 (m, 1H) (*Rotamers can be observed even at 50 °C); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.0, 14.1, 21.0, 22.1, 22.6, 23.1, 23.3, 24.0, 27.3, 27.4, 28.8, 29.6, 31.8, 34.3, 34.7, 36.3, 36.5, 41.2, 41.6, 42.5, 43.3, 43.8, 44.7, 48.0, 51.1, 54.5, 54.7, 58.2, 60.3, 60.9, 61.5, 62.5, 70.5, 92.1, 92.5, 124.2, 124.3, 127.6, 127.8, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5, 130.1, 131.2, 131.6, 132.5, 132.7, 137.3, 137.8, 138.8, 138.9, 139.2, 139.8, 141.6, 142.3, 170.1, 170.2, 170.7, 171.6; IR (Sol CHCl_3) 748, 1016, 1290, 1408, 1637, 1685, 2922, 2958, 3459 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrI}_1\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569.0300, found 569.0308.

1.1.3.17. 1-(*N*-(2-bromobenzyl)acetamido)-*N*-*tert*-butylcyclopropylacetamide (11q**).** Dehydroalanine **10q** (1 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 5 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with ethyl acetate to provide **11q**

as a yellow oil (82%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.11 (s, 2H), 1.40 (s, 7H)*, 1.95 (d, J = 62.2 Hz, 0H), 1.76–2.03 (m, 2H), 2.07 (s, 2H)*, 2.23–2.29 (m, 1H), 3.25–3.53 (m, 1H), 4.41–4.73 (m, 2H), 7.16–7.58 (m, 4H) (*Rotamers can be observed at 25 °C); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 18.0, 21.9, 23.1, 27.4, 28.2, 29.6, 41.7, 42.3, 49.5, 51.2, 53.0, 54.4, 59.8, 61.1, 122.3, 127.5, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.0, 129.5, 130.7, 132.4, 132.9, 133.0, 136.1, 171.2, 171.5; IR (Sol CHCl_3) 750, 1023, 1291, 1403, 1648, 1686, 2922, 2963, 3489 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1021, found 367.1014.

1.1.3.18. *N*-benzyl-*N*-(1-(cyclohexylcarbonyl)cyclopropyl)-2-iodobenzamide (11r). Dehydroalanine **10r** (1.0 eq.) was reacted with trimethylsulfoxonium iodide and NaH 60% according to the general procedure, stirring for 2 h. The resulting oil was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (6:4) solvent system to provide **11r** as a yellow solid (59%) Mp: 105–108 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.07–1.42 (m, 5H), 1.56–1.91 (m, 5H), 2.15–2.49 (m, 2H), 2.96–3.52 (m, 2H), 3.88–4.47 (m, 3H), 7.00–7.57 (m, 8H), 7.79–7.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 22.3, 23.5, 24.8, 24.8, 24.9, 25.0, 25.1, 28.9, 29.6, 29.7, 38.8, 39.9, 46.4, 50.9, 53.9, 58.4, 60.6, 91.7, 92.0, 126.6, 127.1, 127.2, 127.3, 127.8, 127.9, 128.1, 128.1, 128.3, 129.7, 135.6, 137.8, 138.5, 138.6, 141.1, 141.7, 168.9, 169.4, 170.2, 171.6; IR (Sol CHCl_3) 748, 1432, 1645, 1687, 2854, 2931, 3060 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503.1195, found 503.1198.

1.1.3.19. *N*-(1-(tert-butylcarbonyl)cyclopropyl)-*N*-isopropylbenzamide (11s). Purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **11s** as white solid (14%), M.p. 145–151 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.42–1.58 (m, 19H), 3.99 (q, J = 6 Hz, 1H), 6.70 (br, 1H), 7.37–7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 20.9, 22.2, 28.7, 29.7, 51.4, 54.1, 100.0, 126.7, 128.2, 129.9, 171.5; IR (thin film) 675, 694, 1133, 1364, 1395, 1525, 1621, 1656, 2923, 2976, 3326 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.20725, found 303.20745.

1.1.4. General procedure for the synthesis of cyclopropanes **13** with sulfonium bromide **12**

In a round-bottom flask under argon, dehydroalanine **10** (0.28 mmol, 1 eq.) was taken in 5 mL of dry THF. Then sulfonium bromide **12** (0.19 g, 0.84 mmol, 3 eq.) and NaH 60% (34 mg, 0.84 mmol, 3 eq.) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and then refluxed until dehydroalanine was consumed. The reaction was quenched with 5 mL of water and extracted with 5 mL of CH_2Cl_2 for three times; the combined dichloromethane extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum. This material was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate solvent system.

1.1.4.1. Ethyl 2-(tert-butylcarbonyl)-2-(*N*-(4-methoxybenzyl)benzamido)cyclopropanecarboxylate (13a). Dehydroalanine **10a** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 14 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **13a** as a colorless solid (51%) Mp: 112–117 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) δ = 1.09 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.79 (dd, J = 7 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (c, J = 7 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 15 Hz, 2H), 6.34 (br, 1H), 6.9 (dd, J = 8.5 Hz, 4H), 7.45 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ = 14.1, 19.5, 28.2, 30.7, 48.0, 50.7, 53.7, 55.2, 61.1, 114.3, 126.8, 127.9, 128.6, 129.8, 130.2, 136.3, 159.5,

167.1, 170.5, 173.8; IR (Sol CHCl_3) 1240.6, 1658, 2922, 2963, 3429 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.2389, found 453.2402.

1.1.4.2. Ethyl 2-(tert-butylcarbonyl)-2-(2-iodo-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamido)cyclopropanecarboxylate (13b).

Dehydroalanine **10b** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 8 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **13b** as a colorless solid (84%) Mp: 148–153 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) δ = 1.15 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.77 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.7 (dd, J = 7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 14.5 Hz, 2H), 6.5 (br, 1H), 6.78–7.89 (m, 8H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ = 14.0, 20.2, 28.2, 28.6, 30.8, 51.6, 54.2, 55.3, 61.2, 114.1, 126.8, 128.4, 128.6, 130.2, 130.6, 131.3, 139.4, 141.7, 159.6, 166.8, 170.9, 172.7; IR (Sol CHCl_3) 1247, 1653, 2854, 2924, 3416 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579.1355, found 579.1360.

1.1.4.3. Ethyl 2-(*N*-benzylbenzamido)-2-(tert-butylcarbonyl)cyclopropanecarboxylate (13d).

Dehydroalanine **10d** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 6 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **13d** as colorless solid (41%) Mp: 150–153 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.08 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.80 (dd, J = 5 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 5 Hz), 2.68 (dd, J = 7 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 14.8 Hz, 2H), 6.39 (br, 1H), 7.09–7.46 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 19.5, 28.2, 30.7, 48.1, 50.8, 54.4, 61.2, 126.8, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.8, 135.8, 136.2, 167.0, 170.5, 174.0; IR (Sol CHCl_3) 447, 698, 1154, 1180, 1206, 1237, 1387, 1518, 1652, 1715, 2976, 3059, 3440 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.2283, found 423.2281.

1.1.4.4. Ethyl 2-(*N*-benzyl-2-iodobenzamido)-2-(tert-butylcarbonyl)cyclopropanecarboxylate (13e).

Dehydroalanine **10e** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 24 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **13e** as colorless solid (56%) Mp: 169–173 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 1.14 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.79 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 15 Hz, 2H), 6.54 (br, 1H), 7.11–7.89 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 20.2, 28.6, 30.9, 47.4, 51.6, 54.9, 61.2, 93.3, 126.8, 128.4, 128.7, 128.7, 130.0, 130.7, 134.7, 139.4, 141.6, 166.8, 170.9, 172.8; IR (Sol CHCl_3) 460, 698, 744, 1157, 1182, 1203, 1233, 1383, 1653, 1708, 2924, 2968, 3061, 3418 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.1250, found 549.1252.

1.1.4.5. Ethyl 2-(tert-butylcarbonyl)-2-(*N*-(4-methoxyphenethyl)benzamido)cyclopropanecarboxylate (13l).

Dehydroalanine **10l** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 24 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (85:15) solvent system to provide **13l** as colorless oil (16%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.66 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 2.64–2.69 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 13.6, 10.7, 4.7 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 14.5, 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.64–3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.09 (dtt, J = 10.8, 7.3, 3.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H),

7.32–7.47 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 14.0, 18.0, 28.5, 30.2, 34.2, 48.2, 51.2, 52.6, 55.2, 61.2, 113.9, 126.5, 128.5, 129.4, 129.6, 129.8, 135.9, 158.3, 168.2, 170.0, 174.6; IR (Sol CHCl_3) 700, 1180, 1244, 1512, 1629, 1674, 1722, 2963, 3290 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.2546, found 467.2551.

1.1.4.6. Ethyl 2-(tert-butylcarbamoyl)-2-(2-iodo-N-(4-methoxyphenethyl)benzamido)cyclopropanecarboxylate (13m). Dehydroalanine **10m** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 20 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (8:2) solvent system to provide **13m** as colorless solid (46%) Mp: 138–142 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 25 °C) δ = 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.68 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 9.4, 7.8 Hz, 2H), 3.10–3.24 (m, 1H), 3.40 (ddd, J = 13.9, 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.05–4.22 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 7.22 (br, 1H), 7.34–7.41 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 18.4, 29.0, 30.5, 34.4, 47.3, 52.0, 52.9, 55.2, 61.2, 92.1, 114.0, 128.1, 128.6, 129.5, 129.7, 130.6, 138.8, 142.1, 158.3, 167.8, 170.3, 173.3; IR (Sol CHCl_3) 763, 1025, 1211, 1243, 1511, 1634, 1669, 1714, 2967, 3310 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 593.1512, found 593.1521.

1.1.4.7. Ethyl 2-(N-benzyl-2-iodobenzamido)-2-(cyclohexylcarbamoyl)cyclopropanecarboxylate (13r). Dehydroalanine **10r** (1 eq.) was reacted with sulfonium bromide **12** and NaH 60% according to the general procedure, refluxing for 24 h. The resulting mixture was purified by flash column chromatography eluting with a hexane/ethyl acetate (7:3) solvent system to provide **13s** as a white solid (57%) Mp: 100–102 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ = 0.78 (m, 1H), 1.05 (m, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.6 (m, 5H), 1.82 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 7 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 14.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11–7.89 (m, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 14.1, 20.6, 25.1, 25.1, 25.6, 31.1, 33.0, 33.2, 46.9, 49.6, 54.9, 61.2, 93.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 130.0, 130.7, 134.6, 139.3, 141.7, 166.9, 171.0, 172.8; IR (Sol CHCl_3) 694, 745, 1158, 1182, 1235, 1383, 1652, 1714, 2852, 2923, 3423 cm^{-1} ; HRMS (FAB+) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 575.1407, found 575.1409.

Acknowledgments

D. A. C. thanks CONACYT for PhD scholarship (Grant No. 271165). Financial support from “Marcos Moshinsky Foundation” is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, E. García-Ríos, A. Peña, E. Huerta, I. Chavez, R. Gaviño, Ma. C. García-González, L. Velasco and J. Pérez for technical support. The authors show gratitude to Simón Hernandez-Ortega for X-ray crystallography.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2017.09.005>.

References

- Dunayevich E, Erickson J, Levine L, Landbloom R, Schoepp DD, Tollefson GD. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33:1603–1610.
- (a) Kuduk SD, Di Marco CN, Chang RK, et al. *J Med Chem.* 2007;50:272–282; (b) Huang H, Player MR. *J Med Chem.* 2010;53:5383–5399.
- (a) Mizukami T, Asai A, Yamashita Y, Katahira R, Hasegawa A, Ochiai K, Akinaga S. U.S. Patent 5 663 298, 1997; Chem Abstr. 1997; 126(26): 79; (b) Asai A, Hasegawa A, Ochiai K, Yamashita Y, Mizukami T. *J Antibiot.* 2000;53: 81–83; (c) Yamaguchi H, Asai A, Mizukami T, Yamashita Y, Akinaga S, Ikeda S, Kanda Y. EP patent 1 166 781 A1, 2000; Chem Abstr. 2000; 133(9): 751.
- (a) Lurssen K, Naumann K, Schroeder R. *Z Pflanzenphysiol.* 1979;92:285–294; (b) Adams DO, Yang SF. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76:170–174; (c) Cameron AC, Fenton CAL, Yu Y, Adams DO, Yang SF. *HortScience.* 1979;14: 178–180; (d) Van de Poel B, Van der Straeten D. *Front Plant Sci.* 2014;5:640.
- Brackmann F, de Meijere A. *Chem Rev.* 2007;107:4493–4537.
- (a) Zhu YF, Yamazaki T, Tsang JW, Lok S, Goodman M. *J Org Chem.* 1992;57: 1074–1081; (b) Burgess K, Lim D, Ho KK, Ke CY. *J Org Chem.* 1994;59:2179–2185; (c) Martin SF, Dwyer MP, Hartmann B, Knight KS. *J Org Chem.* 2000;65: 1305–1318.
- Williams RM, Fegley GJ. *J Am Chem Soc.* 1991;113:8796–8806.
- Cativiela C, Díaz-de-Villegas MD, Jiménez AI. *Tetrahedron.* 1994;50: 9157–9166.
- Dunlap N, Lankford KR, Pathirana AL, et al. *Org Lett.* 2011;13:4879–4881.
- Alami A, Calmes M, Daunis J, et al. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1991;2:175–178.
- Cativiela C, Díaz-de-Villegas MD, Jiménez AI. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1995;6: 177–182.
- Alcaraz C, Herrero A, Marco JL, Fernández-Alvarez E, Bernabé M. *Tetrahedron Lett.* 1992;33:5605–5608.
- Jiménez JM, Casas R, Ortuño RM. *Tetrahedron Lett.* 1994;35:5945–5948.
- (a) Regitz M, Maas G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis.* Orlando: Academic Press; 1986; (b) Doyle MP, McKeervey M, Ye T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds.* John Wiley & Sons, Inc; 1998.
- (a) Adams LA, Aggarwal VK, Bonnert RV, et al. *J Org Chem.* 2003;68:9433–9440; (b) Adams LA, Charmant JPH, Cox RJ, Walter M, Whittingham WG. *Org Biomol Chem.* 2004;2:542–553.
- Aggarwal VK, Alonso E, Fang GY, Ferrara M, Hynd G, Porcelloni M. *Angew Chem Int Ed.* 2001;40:1433–1436.
- For reviews on Ugi reaction, see: (a) Dömling A, Ugi I. *Angew Chem Int Ed.* 2000;39:3168–3210; (b) Dömling A. *Chem Rev.* 2006;106:17–89; (c) Koopmanschap G, Ruijter E, Orru RVA. *Beilstein J Org Chem.* 2014;10: 544–598.
- Pérez-Labrada K, Flórez-López E, Paz-Morales E, Miranda LD, Rivera DG. *Tetrahedron Lett.* 2011;52:1635–1638.
- (a) García-González MC, Hernández-Vázquez E, Gordillo-Cruz RE, Miranda LD. *Chem Comm.* 2015;51:11669–11672; (b) Miranda LD, Hernández-Vázquez E. *J Org Chem.* 2015;80:10611–10623.
- Ciacio JA, Aman CE. *Synth Commun.* 2006;36:1333–1341.
- Cross LC, Klyne W. Rules for the nomenclature of organic chemistry: section E: stereochemistry (recommendations 1974). *Pure & Appl Chem.* 1976;45: 11–30.
- Full crystallographic data for compounds 13a, 13d, 13e and 13m were submitted as CIF files with the Cambridge Crystallographic Data Center, CCDC Nos. 1513702, 1513703, 1513704 and 1513705.