

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**“ADICIÓN INTER E INTRAMOLECULAR DE RADICALES ALQUILO SOBRE SISTEMAS
HETEROCÍCLICOS Y SU APLICACIÓN SINTÉTICA”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. YAZMIN MINERVA OSORNIO PICHARDO



TUTOR: Dr. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA[†] 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza[†] y la asesoría del Dr. Joseph M. Muchowski, con apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) así como de la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP):

*A Dios, a mi familia, a mis amigos y a todas las personas que me han apoyado
y han creído en mi.....*

AGRADECIMIENTOS

Con especial y profundo agradecimiento y cariño al **Dr. Raymundo Cruz Almanza**[†] por su ayuda, paciencia e interés en cada aspecto a través de los años de mi estudio de Doctorado.

Quiero agradecer de forma muy especial al **Dr. Luis D. Miranda** por todo el apoyo, amistad y las aportaciones brindadas para la conclusión de mi tesis, en esta última etapa que ha sido tan difícil para mí.

A los miembros de mi comité tutorial, **Dr. Roberto Martínez** y al **Dr. Gustavo García de la Mora** por sus valiosos comentarios durante el desarrollo de mi tesis de Doctorado.

Al **H. Jurado** por todas sus atenciones y valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.

Se agradece al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades brindadas para la realización de este trabajo, de forma especial a la Q. Angeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta, Q. Rocío Patiño al M. en C. Javier Pérez y al I.Q. Luis Velasco.

A mis compañeros del laboratorio 2-3 y a mis compañeros de Maestría y Doctorado que hicieron que mi estancia en este Instituto fuera más agradable.

TABLA DE CONTENIDO.

TABLA DE CONTENIDO.	<i>i</i>
ABREVIACIONES.	<i>iv</i>
RESUMEN.	<i>vi</i>
ABSTRACT.	<i>viii</i>
1. INTRODUCCIÓN.	1
2. ANTECEDENTES.	2
2.1. MÉTODOS PARA LA GENERACIÓN DE RADICALES.	2
2.1.1. Método del hidruro de estaño.	2
2.1.1.1. Radicales alquilo a partir de halogenuros de alquilo (R-X), selenuros (R-Se-Ph) y sulfuros (R-S-Ph).	2
2.1.1.2. Radicales alquilo a partir de aminas primarias (R-NH ₂), alcoholes (R-OH) y ácidos carboxílicos (R-COOH).	4
2.1.2. Métodos redox (reductor y oxidante) en la generación de radicales libres	5
2.2. REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES ALQUILO.	8
2.2.1. Adición intermolecular de radicales alquilo a enlaces dobles.	8
2.2.2. Adición intermolecular de radicales alquilo a sistemas heteroaromáticos.	10
2.2.3. Adición intramolecular de radicales alquilo a enlaces dobles.	13
2.2.4. Adición intramolecular de radicales alquilo a sistemas heteroaromáticos.	16
3. PLANTEAMIENTO.	20
4. OBJETIVOS.	22
4.1. Objetivos generales.	22
4.2. Objetivos particulares.	22

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	24
5.1. PARTE A: GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO.	25
5.1.1. GENERACIÓN DE RADICALES BAJO CONDICIONES REDUCTORAS.	25
5.1.1.1. Síntesis de los derivados <i>N</i> -(haloalquil)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona.	25
5.1.1.2. Reacciones de adición intramolecular sobre la 1-isoquinolona.	30
5.1.1.3. Síntesis de los derivados <i>N</i> -(haloalquil)-4-quinolona y 2-piridona.	37
5.1.1.4. Reacciones de adición sobre la 4-quinolona y 2-piridona.	40
5.1.2. GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO BAJO CONDICIONES OXIDANTES.	
5.1.2.1. Reacciones de ciclación sobre la 1-isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona utilizando las condiciones de Fenton.	49
5.1.2.2. Reacciones de ciclación sobre la 1-isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona utilizando peróxido de dicumilo.	55
5.1.3. ADICIÓN INTRA E INTERMOLECULAR DE RADICALES ALQUILO SOBRE SISTEMAS HETEOCÍCLICOS	58
5.1.3.1. Síntesis de los derivados de xantatos y adición intramolecular.	58
5.1.3.2. Adición intermolecular de radicales alquilo bajo condiciones oxidantes.	72
5.2. PARTE B: APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA.	77
5.2.1. APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA EN LA SÍNTESIS DEL γ-LICORANO.	78
5.2.1.1. Síntesis del γ -licorano por la ruta a.	81
5.2.1.2 Síntesis del γ -licorano por la ruta b.	84
5.2.2. APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA EN LA SÍNTESIS DE LA TETRAHIDROPIRROLO[1,2-<i>a</i>]PIRIDINA.	87

6. CONCLUSIONES.	95
7. PARTE EXPERIMENTAL.	97
8. REFERENCIAS.	159
9. ANEXOS.	166

ABREVIACIONES.

AcOEt	Acetato de etilo.
AcOH	Ácido acético.
Ac ₂ O	Anhídrido acético.
AIBN	Azobisisobutironitrilo.
<i>n</i> -Bu ₃ SnH	Hidruro de <i>n</i> -tributilestaño.
Δ	Calentamiento.
°	Grados centígrados.
CAN	Nitrato cérico amónico.
C ₆ H ₆	Benceno.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
CO	Monóxido de carbono.
COSY	Correlación homonuclear ¹ H- ¹ H.
δ	Desplazamiento químico.
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimetilpropilenurea
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida.
DCP	Peróxido de dicumilo.
DLP	Peróxido de dilauroilo.
DME	Dimetoxietano.
DMF	Dimetilformamida.
Et ₃ N	Trietilamina.
EM	Espectrometría de masas.
eq.	Equivalentes.
eV	Electrón voltios.
v _{máx}	Frecuencia máxima.
g	Gramos.
h	Horas.
Hz	Hertz

IE	Impacto electrónico.
IR	Infrarrojo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MHz	Megahertz.
mL	Mililitros.
mmol	Milimol.
M	Molaridad.
M ⁺	Ión molecular.
<i>m/z</i>	Relación masa carga.
NOESY	Espectroscopía del efecto nuclear de overhauser.
[O]	Oxidación.
p.f.	Punto de fusión.
ppm	Partes por millón.
P.B.	Pico base.
%	Por ciento.
PPh ₃	Trifenilfosfina.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
SET	Transferencia de un electrón.
THF	Tetrahidrofurano.
TosMIC	Tosilmetilisonitrilo.
t.a.	Temperatura ambiente.

RESUMEN

El tema principal sobre el cual versa el presente trabajo de investigación es el estudio de la adición intramolecular de radicales alquilo primarios o secundarios sobre sistemas heterocíclicos 1-isoquinolona **94**, 4-quinolona **111**, 2-piridona **112**, indol **165** y pirrol **182**. La característica principal de los derivados obtenidos es que son sistemas policíclicos que contienen un heteroátomo de nitrógeno, resultando de gran valor sintético ya que algunos de estos compuestos forman parte del esqueleto de los alcaloides de la familia del Licorano, de la quinolizidinas y de Aspidosperma.

Existen en la literatura diversas estrategias para generar radicales alquilo, de los cuales en este proyecto se estudiaron cuatro métodos. El primero de ellos fue la formación de radicales alquilo bajo condiciones reductoras usando el método clásico del hidruro de *n*-tributilestaño (*n*-Bu₃SnH) a partir de la abstracción de un átomo de halógeno procedente de un halogenuro de alquilo. Las síntesis de los sistemas pirrolo[1,2-*b*]isoquinolona **108a**, pirido[1,2-*b*]isoquinolona **108b**, azepino[1,2-*b*]isoquinolona **108c**, pirrolo[1,2-*a*]quinolona **123b-c**, pirido[1,2-*a*]quinolona **123d** y pirrolo[1,2-*a*]piridona **128b**, resultaron en general en buenos rendimientos usando exclusivamente radicales alquilo primario (Tablas 5, 6 y 7). A pesar que el medio en el cual procede la reacción es reductor, se aislaron productos oxidados en el caso de la 4-quinolona y 2-piridona, mientras que se obtuvieron los productos reducidos **108a-c** para la isoquinolona. En este punto, se realizaron algunos experimentos que nos permitieran apoyar algunas de las teorías propuestas en la literatura, para explicar el mecanismo de oxidación bajo condiciones típicamente reductoras (Esquemas 30-32).

El segundo método usado para generar radicales alquilo fue el descrito por Torsell, el cual se basa en la descomposición del dimetilsulfóxido con el reactivo de Fenton (H₂O₂, Fe^{II}), originando radicales metilo que abstraen átomos de halógeno con un grado de eficiencia comparativo al método del hidruro de tributilestaño. Desafortunadamente, la mayoría de los sustratos estudiados se descomponen bajo estas condiciones de reacción oxidantes, lo cual no la hace una estrategia muy útil a pesar de que se regenera el enlace doble del sistema heterocíclico en la última etapa de

reacción, dando origen a los productos oxidados **150**, **151a**, **151d**, **123b-d** y **128b-c** en rendimientos que van de moderados a buenos (Tablas 8-10).

Un tercer método que evita el uso de compuestos tóxicos de estaño y las sales de Fe (II), consiste en la generación de radicales alquilo a partir de halogenuros de alquilo o de xantatos, utilizando como iniciador un peróxido orgánico el cual también actúa como agente oxidante (Esquemas 37, 45-46, tabla 12).

Por otra parte, se estudiaron las reacciones tandem de adición intermolecular/ciclación a partir de los xantatos de *O*-etilo **187a-c** y peróxido de dilauroilo (DLP) sobre los anillos de isoquinolona de **99** y **177**, de indol de **180a-b** y de pirrol de **183**, funcionalizados adecuadamente con un enlace doble terminal (Esquemas 49-50, tabla 13). Esta reacción procedió con alto grado de eficiencia y en buenos rendimientos. La ventaja que presenta esta metodología, en comparación con las anteriores, es que se forman dos enlaces *C-C* en un paso, además de que conduce a la obtención de compuestos más funcionalizados (**189a-c**, **192a-c** y **194**) que posteriormente pueden ser transformados a moléculas más complejas.

También se estudió la adición intermolecular de radicales *2-oxoalquilo* usando como sustratos pirroles, furanos y tiofenos 2-sustituidos, generando de manera regioselectiva la formación de los correspondientes derivados 2,5-disustituidos con buenos rendimientos (Esquemas 53 y 54). La misma reacción se utilizó satisfactoriamente empleando como sustratos indoles (Tabla 14).

Por último, se exploró esta metodología de adición intermolecular/ciclación en la construcción de los sistemas de pirrolo[*d,e*]fenantridina **237** del γ -licorano (Esquemas 61 y 63) y del tetrahidropirrol[1,2-*a*]piridina **261** y **266** que forman parte del razinilam y razinal, respectivamente (Esquemas 69 y 70).

ABSTRACT

The alkyl radical cyclizations onto 1-isoquinolone **94**, 4-quinolone **111**, 2-pyridone **112**, indole **165** and pyrrole **182** systems, were investigated at the present work. This strategy is a versatile tool for the synthesis of polycyclic nitrogen-containing heterocycles, which forms the basic skeleton features of the important Lycorine, Quinolizidine and Aspidosperma alkaloids.

There are devised in the literature several methods to produce alkyl radicals. Here we describe four methods. The reductive removal of a halogen atom by a tin hydride is the classical conditions to afford alkyl radicals in heterocyclic chemistry and we used this strategy as our first option. The pyrrolo[1,2-*b*]isoquinolone **108a**, pyrido[1,2-*b*]isoquinolone **108b**, azepino[1,2-*b*]isoquinolone **108c**, pyrrolo[1,2-*a*]quinolone **123b-c**, pyrido[1,2-*a*]quinolone **123d** and pyrrolo[1,2-*a*]pyridone **128b**, were obtained in excellent yields from primary *N*-iodoalkylheterocycles under *n*-Bu₃SnH-mediated conditions (Tables 5, 6 and 7). Although the products of oxidative radical cyclization can be formed using *n*-Bu₃SnH is no longer unusual, we only observed these products in the case of quinolone and pyridone systems, whereas *N*-haloalkylisoquinolones afforded reductive cyclization products under the same conditions. We did some experiments in order to support one of the proposed mechanisms with the aim of explaining the oxidative step under reductive conditions (Schemes 30-32).

We also used the process described by Torsell to produce alkyl radicals. Methyl radicals could be efficiently generated from DMSO under Fenton conditions (H₂O₂, Fe^{II}) and it produces alkyl radicals as the same efficiently degree as *n*-Bu₃SnH-mediated conditions, when the reactions are carried out in the presence of appropriate alkyl iodides. When the Fenton-type conditions were applied to *N*-haloalkylquinolones and isoquinolones, the oxidative radical cyclization products **150**, **151a**, **151d**, **123b-d** and **128b-c** were produced from moderate to good yields (Tables 8-10) and starting materials were recovered. Even Fenton-type conditions works in a tin-free environment and solves the well known problem of the oxidative re-aromatization step in the reaction mechanism, some starting materials were unstable under these conditions making the process failed.

With the aim of avoiding the use of toxic triorganotin hydrides (which are also troublesome to separate from reaction products) and Fe (II), we used xanthates as alkyl radical precursors in presence of organic peroxides as an initiator (Schemes 37, 45-46 and table 12).

On the other hand, we studied the addition of various xanthates **187a-c** to olefins bearing isoquinolone **99**, indoles **180a-b** and pyrrole **183** moieties *via* a tandem radical addition/cyclization reaction initiated by a small amount of lauroyl peroxide (Schemes 49-50 and table 13). When the substrates were subjected under these conditions, the oxidative radical cyclization products **189a-c**, **192a-c** and **194** were afforded in high yields. These reactions sequences are particular interesting since two C-C bonds are formed in the process and more complex molecules may be constructed by further transformation of the xanthate adduct.

In this work we also studied the intermolecular oxidative radical alkylation of various heteroaromatic systems including pyrroles, indoles, furan and thiophenes using xanthate-mediated radical conditions. The reactions of the 2-formilpyrroles and 2-formilfuran gave the 2,5-disubstituted derivatives with high regioselectivity (Schemes 53, 54 and table 14).

Finally, the pyrrolo[*d,e*]phenanthridine **237** and tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyridine **261** systems, which contains the basic structural of γ -lycorane and rhazinilam alkaloids were synthesized using the tandem radical addition intermolecular/cyclization strategy (Schemes 61, 63, 69 and 70).

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, con el advenimiento del diseño racional de secuencias de reacciones por radicales libres con alta eficiencia, se ha desechado el mito de que los radicales libres son intermediarios excesivamente reactivos que difícilmente pueden ser controlados en una reacción química. Por el contrario, la indiferencia relativa de los radicales a su ambiente molecular inmediato y a la polaridad de los disolventes, permite su utilización en la presencia de un gran número de grupos funcionales, así como en la construcción de enlaces carbono-carbono bajo condiciones suaves y neutras.^{1a-b}

El avance en el conocimiento de la reactividad química de los radicales, ha derivado en el diseño de reacciones que proceden con alto grado de regio y estereoselectividad. Mediante el uso de estas reacciones, se pueden construir moléculas altamente funcionalizadas, principalmente a través de reacciones “tandem” o en “cascada” donde en una sola reacción se construye más de un enlace carbono-carbono. Así, sustratos relativamente simples se transforman en compuestos complejos.^{1c}

Las reacciones de radicales centrados sobre carbono se han investigado exhaustivamente y han demostrado ser de gran valor sintético. Por ejemplo, la adición *inter* o *intramolecular* de radicales alquilo sobre enlaces dobles C=C y sobre sistemas aromáticos es de gran interés, ya que muchas veces son procesos parecidos a las reacciones iónicas, pero con reactividad y selectividad opuesta (Umpolung),^{1b} lo que permite realizar transformaciones que son difíciles de lograr por la química convencional. En este contexto, se siguen desarrollando nuevas y mejores estrategias sintéticas.

2. ANTECEDENTES

2.1. MÉTODOS PARA LA GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO.

Existen varios métodos para generar radicales alquilo y entre los principales se encuentran el del hidruro de estaño, el del hidruro de mercurio, las fragmentaciones, los métodos redox (reductor y oxidante) y la transferencia de un átomo o grupo.^{1a-b}

2.1.1. Método del hidruro de estaño (R_3SnH).

Los hidruros de triorganoestaño (R_3SnH) son los reactivos más comúnmente empleados en las reacciones que involucran radicales libres (expansiones y cierre de anillos, adiciones, sustituciones y reacciones en cascada), a pesar de la toxicidad inherente de estos compuestos. El mecanismo por el cual procede la reacción es reductor por naturaleza, de tal forma que es un excelente reactivo para generar alcanos a partir de halógenos, alcoholes, aminas, tioles, ácidos carboxílicos y selenuros, siendo por lo tanto todos estos grupos funcionales una buena fuente de radicales alquilo.

2.1.1.1. Radicales alquilo a partir de halogenuros (R-halógeno), selenuros (R-Se-Ph) y sulfuros (R-S-Ph) orgánicos.

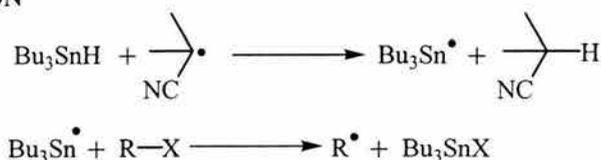
La ruptura homolítica de los enlaces R-halógeno, R-Se-Ph y R-S-Ph (R=alquilo) es un proceso termodinámicamente favorecido por la baja energía de disociación de los enlaces C-halógeno, C-S y C-Se. La rapidez de transferencia de un átomo o grupo a un radical estanilo sigue el orden $I > Br > SePh \approx OC(S)SMe > Cl > SPh$. Como consecuencia, los halogenuros de alquilo son generalmente el material de partida para la generación de radicales alquilo, además de que la preparación de estos sustratos es relativamente sencilla.^{1a-b} La ruptura homolítica regioespecífica de selenuros alquilfenílicos es también un método útil para producir radicales alquilo.^{2a} Sin embargo, los sulfuros alquilfenílicos con grupos alquilo primarios reaccionan lentamente y solo en rendimientos moderados.^{2b}

La reducción de un halogenuro, selenuro o sulfuro orgánico utilizando $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ involucra una reacción en cadena (Esquema 1). La reacción inicia con la fragmentación homolítica de un iniciador (para el $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ generalmente se usa el azobisisobutironitrilo, AIBN) produciendo radicales α -isobutironitrilo que son reducidos por el $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ generándose el radical $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^\bullet$. Este abstrae un átomo de halógeno, selenio o azufre del sustrato R-X ($\text{X}=\text{I}$, SePh , SPh) formándose el radical R^\bullet que reacciona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ para originar el producto reducido RH y regenerar el radical tributilestanilo que continúa la reacción en cadena. La fuerza motriz de la reacción es la formación de un enlace fuerte Sn-X a expensas de un enlace débil Sn-H (≈ 20 Kcal/mol).^{1a,3}

INICIACIÓN



PROPAGACIÓN

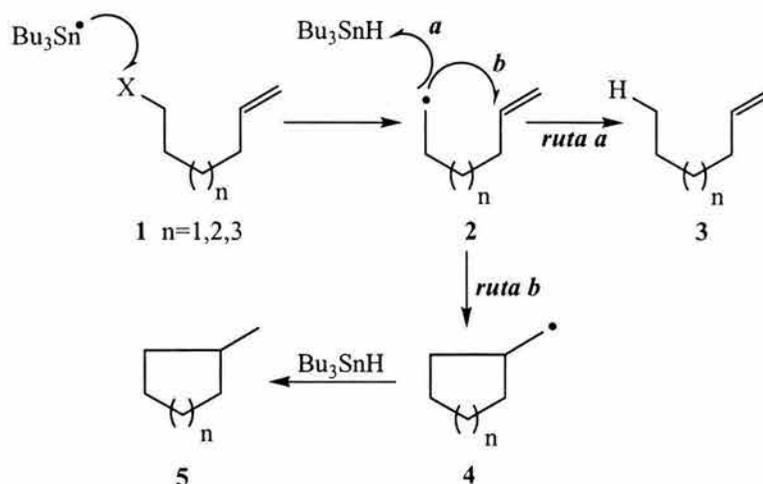


TERMINACIÓN



Esquema 1

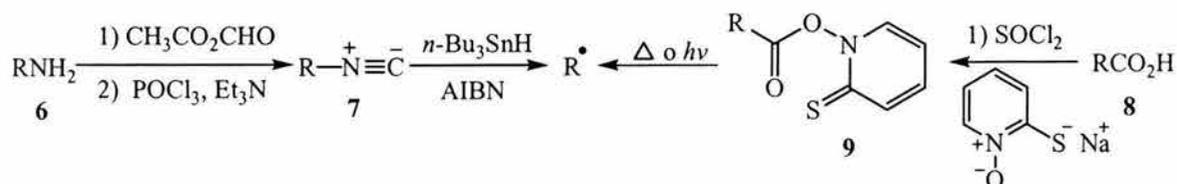
Si en el sustrato existe una olefina, en lugar que el radical alquilo **2** abstraiga un átomo de hidrógeno del $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (*ruta a*, esquema 2) para dar el producto reducido **3**, puede adicionarse intramolecularmente (*ruta b*) al enlace doble para producir un nuevo radical **4**. El producto **5** se obtendrá en mayor proporción si se genera el radical **2** en presencia de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en bajas concentraciones y el conocimiento de la rapidez de reacción y generación de radicales alquilo por este método, permite predecir de una manera confiable secuencias sintéticas que involucren dichos radicales.



Esquema 2

2.1.1.2. Radicales alquilo a partir de aminas primarias (R-NH₂), alcoholes (R-OH) y ácidos carboxílicos (R-COOH).

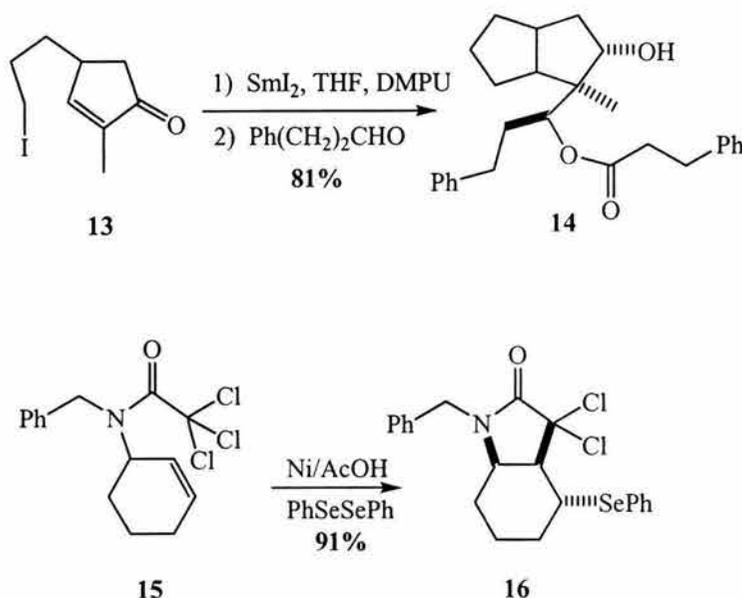
Las aminas primarias, los alcoholes y los ácidos carboxílicos se han utilizado como fuente de radicales libres mediante su transformación previa a un derivado que facilite un proceso homolítico. Así, Saegusa y colaboradores,^{4a} han usado la ruptura homolítica del enlace alquil-N de un isonitrilo 7 por el *n*-Bu₃SnH (Esquema 3). Mientras que Barton y colaboradores,^{4b} demostraron que radicales alquilo se producen eficientemente mediante la fotólisis o termólisis de derivados del *O*-acil tiohidroxamato 9. Puesto que los isonitrilos 7 y los *O*-aciltiohidroxamatos 9 se prepararon fácilmente de aminas primarias y ácidos carboxílicos, el uso de estos derivados permite generar indirectamente radicales libres a partir de estos grupos funcionales.



Esquema 3

Un ejemplo es la formación del sistema bicíclico **14** en 81% de rendimiento a partir de la adición intramolecular de radicales a la olefina activada **13**, utilizando yoduro de samario (II) como iniciador (Esquema 5). El enolato que se genera *in situ* puede adicionarse eficientemente a aldehídos o cetonas (condensación aldólica) o bien sufrir reacciones de condensación tipo Claisen, de adición 1,4 ó procesos redox intermoleculares tipo Tischenko.^{6d}

Otra aplicación muy relevante es la formación de γ -lactamas a partir de α -haloamidas **15** en presencia de níquel metálico vía una reacción de ciclación 5-*exo* ó 5-*endo* dependiendo del sustrato de partida (Esquema 5).^{6c}

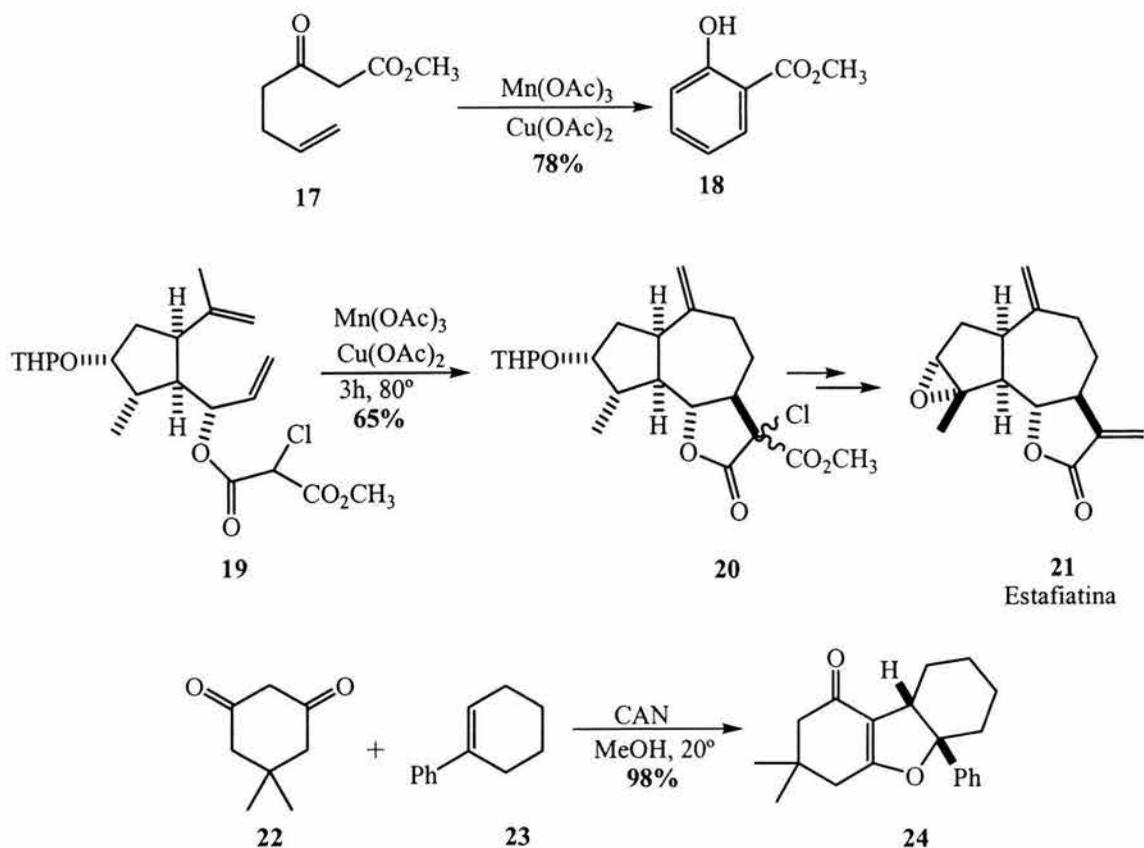


Esquema 5

El proceso oxidante mediado por sales de Mn (III),^{7a} Ce (IV),^{7b} y Cu (II) es tan versátil como el método reductor, ya que se pueden construir moléculas altamente funcionalizadas a partir de sustratos relativamente simples. La limitación de esta estrategia es que los sustratos de partida deben poseer un hidrógeno ácido (C-H) y que cuando los sustratos contienen en su estructura más de uno de ellos, generalmente se obtienen muchos subproductos. Las reacciones mediadas por Mn (III) generalmente requieren de un co-oxidante para concluir el proceso de oxidación; un ejemplo es la formación del salicilato de metilo **18** en 78% de rendimiento a partir del sustrato **17**.

Se han propuesto dos mecanismos en la formación de los radicales de alquilo bajo estas condiciones; el primero involucra un proceso SET de la materia de partida al metal o alternativamente la reacción puede proceder *vía* la formación del enolato como ligando en la esfera de coordinación del metal.⁷

Las síntesis de la estafiatina^{7c} **21** ó el compuesto **24**,^{7d} se han logrado con buenos rendimientos a través de reacciones en cadena que involucran radicales libres y en donde se han utilizado $Mn(OAc)_3$ o nitrato cérico amónico (CAN) como iniciadores, respectivamente (Esquema 6).



Esquema 6

2.2. REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES ALQUILO.

2.2.1. Adición intermolecular de radicales alquilo a enlaces dobles.

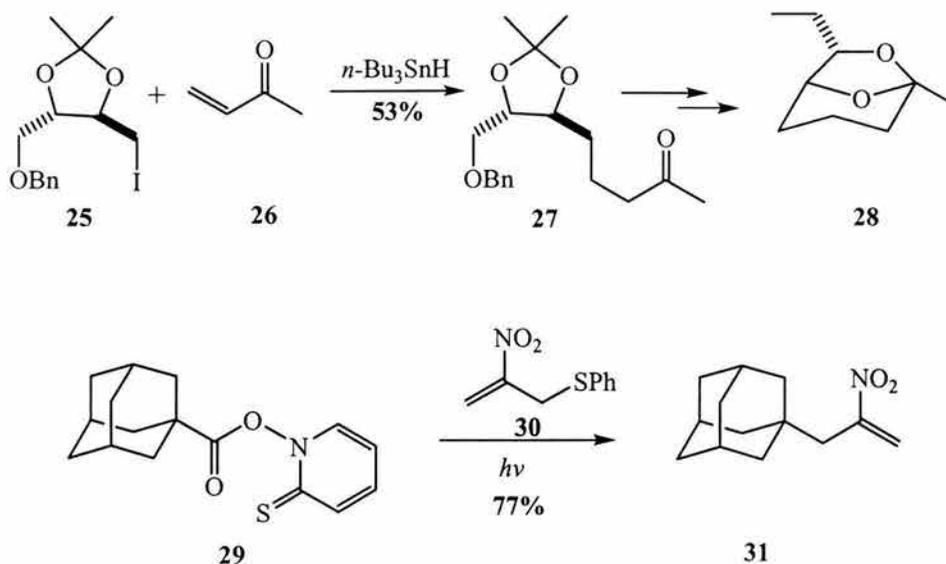
Aunque los radicales libres son entidades neutras, no todos se comportan de manera uniforme y su reactividad química es afectada en primer lugar por la naturaleza del átomo que contiene el electrón desapareado. Los radicales centrados sobre átomos electronegativos (O, S, Se, N, halógenos) son de carácter electrofílico con un comportamiento duro cuando llevan a cabo reacciones de abstracción de hidrógeno o β -escisión, aunque también pueden presentar un comportamiento suave y dar adiciones a enlaces dobles carbono-carbono.^{1a}

La adición de un radical centrado sobre un átomo de carbono a un enlace doble representa actualmente una de las alternativas más importantes y versátiles para la generación de enlaces *carbono-carbono*. La rapidez con la que se adiciona un radical alquilo a un alqueno está determinada por efectos polares en el estado de transición, al carácter de los radicales nucleofílico ó electrofílico de los radicales y a la naturaleza del enlace doble (deficiente o rica en electrones).^{1b}

Por otra parte el comportamiento de un radical centrado sobre un átomo de carbono está determinado por la naturaleza de los grupos enlazados a él. Un radical carbono unido a grupos alquilo se considera con carácter nucleofílico ya que prefiere reaccionar con alquenos deficientes de electrones (proceso similar a la *vía iónica*), mientras que un radical carbono enlazado a grupos electronegativos como el flúor ó α a grupos electroattractores, se considera con carácter electrofílico por reaccionar más rápido con alquenos ricos en electrones.^{8a} Así, el radical ciclohexilo reacciona 8500 veces más rápido con acroleína que con 1-hexeno; mientras que el radical malonilo reacciona 23 veces más rápido con un éter de enol que con un sistema α,β -insaturado. Los efectos polares de los radicales en la adición a alquenos pueden ser racionalizado utilizando la teoría del orbital molecular frontera (FMO) en donde la interacción entre el orbital molecular ocupado por el electrón impar (SOMO) del radical con los orbitales HOMO o LUMO de la olefina, determinan la naturaleza de la reacción. La interacción SOMO-LUMO es decisiva en las reacciones en donde se involucran radicales alquilo unidos a grupos electroattractores y olefinas

activadas, ya que disminuye la diferencia de energía entre estos orbitales, lo cual incrementa la rapidez. Por otro lado, los orbitales SOMO-HOMO son los que interaccionan en la adición de un radical con carácter electrofílico a una olefina rica en electrones.^{8a}

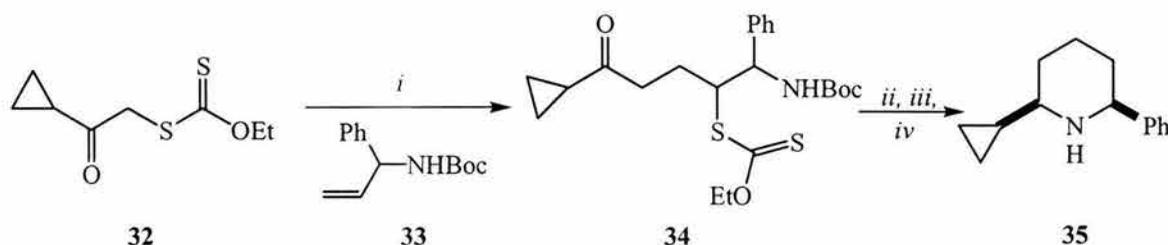
Existen varios ejemplos en la literatura donde se ha utilizado la adición intermolecular de radicales alquilo nucleofílicos sobre enlaces dobles para la construcción de moléculas complejas. Giese^{8b} por ejemplo, empleó esta metodología en la síntesis de la (-)-*exo*-brevicomina, en donde el yoduro ópticamente activo **25** fue alquilado con 10 equivalentes de metilvinil cetona con un rendimiento del 53% (Esquema 7). Por otro lado, Barton^{8c} realizó la adición intermolecular del radical adamantilo proveniente del tihidroxamato de *O*-acilo **29** a la nitroolefina **30**, a través de una reacción en cadena que involucra un proceso de adición-eliminación.



Esquema 7

La utilización de xantatos en las reacciones de adición intermolecular representa un camino sencillo y versátil en la construcción de enlaces C-C que son difíciles de realizar por otras metodologías que involucran radicales libres. Un ejemplo muy ilustrativo es la síntesis de la ciclopropilpiperidina **35** utilizando una adición de radicales α -oxoalquilo electrofílicos a enlaces dobles no activados del tipo de la alilamina protegida **33** (Esquema 8). La eliminación reductora

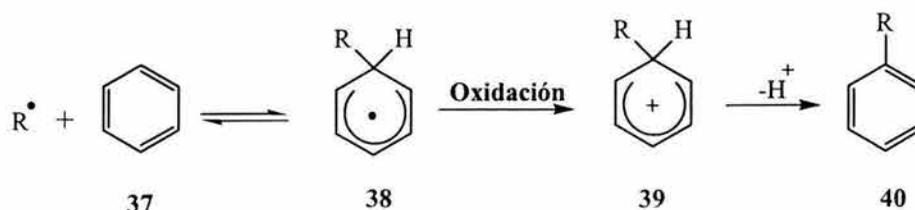
del grupo xantato con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y la subsiguiente desprotección y reducción de la imina intermediaria, origina la *cis*-piperidina **35** con buenos rendimientos.⁹



Esquema 8. *Reactivos y Condiciones:* *i*, DLP, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, reflujo (89%); *ii*, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, C_6H_6 ; *iii*, CF_3COOH ; *iv*, $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ (55%).

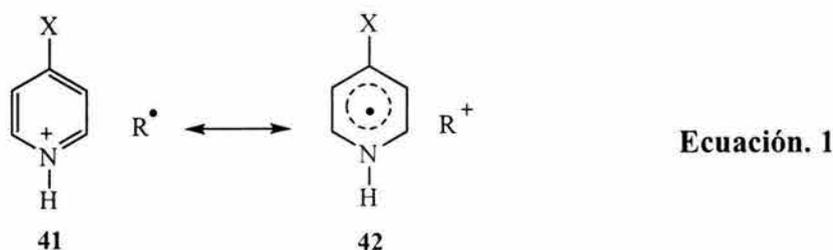
2.2.2. Adición intermolecular de radicales alquilo a sistemas heteroaromáticos.

La adición de radicales alquilo sobre el anillo de benceno no es un proceso sintéticamente útil, ya que la rapidez de la reacción entre un radical alquilo R^\bullet y un derivado del benceno se encuentra en el orden de magnitud de 10^2 (adición de un radical *ter*-butilo $k=3.8 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$),^{10c} por lo que pueden ocurrir reacciones de transposición, dimerización, desproporción o abstracción de átomos de hidrógeno por el radical alquilo antes de la adición al anillo de benceno. Por lo tanto, es un proceso menos común que la adición a enlaces dobles C-C, como en principio se requiere la oxidación del radical intermediario **38** para regenerar el núcleo aromático (adición oxidante, esquema 9),¹⁰ se han utilizado sales metálicas como Mn(III), Fe(III), Cu(II) y Ce(IV) para llevar a cabo este tipo de procesos.¹¹

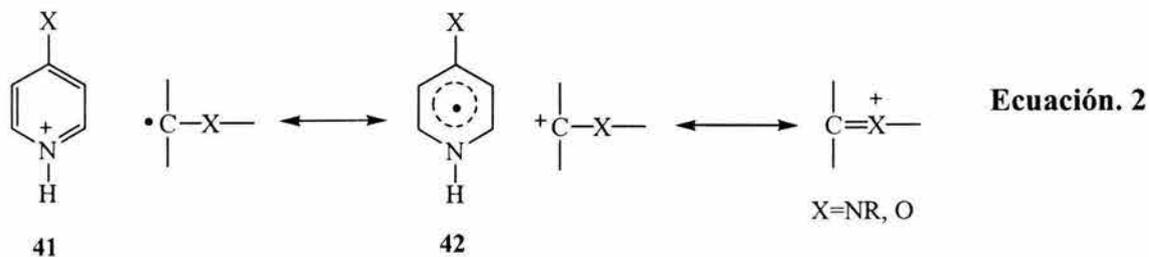


Esquema 9

En este sentido Minisci y colaboradores^{10a-b} desarrollaron un método de alquilación y acilación homolítica sobre sistemas heteroaromáticos con excepcional regio y quimioselectividad. De acuerdo a las investigaciones de Minisci, los radicales alquilo con carácter nucleofílico se adicionan con mayor rapidez tanto a bases heteroaromáticas protonadas como a sistemas derivados de benceno con grupos electroattractores, lo cual se explica por la contribución de formas polares en el estado de transición, el cual es más parecido a un complejo de transferencia de carga (Ecuación 1).



Esto explica que tanto el átomo de oxígeno de éteres y alcoholes, así como el de nitrógeno de aminas cuando están unidos a un radical carbono contribuyan a la estabilización del catión R^+ , incrementando el carácter nucleofílico del radical y haciendo más fácil la alquilación homolítica. Los radicales acilo también muestran un claro carácter nucleofílico en esta reacción debido a la conocida estabilidad del catión acilo (Ecuación 2).^{10a.}



De acuerdo con esta propuesta, radicales con carácter electrofílico, como $^{\bullet}CH_2CO_2H$, $^{\bullet}CH_2CN$ y $^{\bullet}CH_2NO_2$ no deberían adicionarse sobre la piridina protonada; no obstante, la reacción entre estos radicales y piridinas con grupos electrodonadores en su esqueleto procedieron con

buenos rendimientos.^{10a-c} En el caso de derivados de piridinas *para*-sustituidas **41**, el proceso de adición intermolecular de radicales nucleofílicos ocurre con completa regioselectividad en la posición C-2. La constante de rapidez con la cual se adiciona un radical alquilo a una base heteroaromática, es directamente proporcional con la nucleoficidad del radical intermediario (Tabla 1). Por ejemplo, el radical *tert*-butilo se adiciona en medio ácido a la 4-cianopiridina, 70 veces más rápido que un radical primario.^{10d} En esta reacción de alquilación se han utilizado halogenuros de alquilo, alquenos, ácidos carboxílicos, aldehídos y cetonas como fuente de radicales alquilo y se ha extrapolado con éxito a los sistemas heterocíclicos de la lepidina, pirazina, quinolina y quinoxalina.^{10a-b}

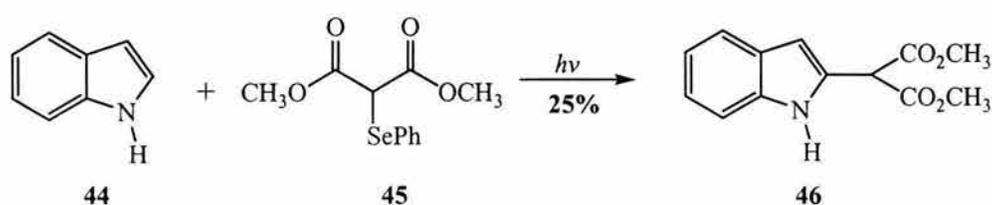
Tabla 1. Adición de radicales alquilo a la piridina protonada **41**.

41 **43** (R=Me, Bu, *s*Bu, *t*Bu)

X	Me[•]	Bu[•]	<i>s</i>-Bu[•]	<i>t</i>-Bu[•]
CN	12.5	20.3	259.0	1890
COMe	3.6	5.6	55.6	144
Cl	2.4	----	----	----
H	1.0	1.0	1.0	1.0
Me	0.5	0.3	0.3	0.15
OMe	0.3	0.1	0.02	0.005

Dentro de otro contexto, la reacción entre nitrometano, malonato de dietilo o ácidos carboxílicos y un agente oxidante como Mn(OAc)₃,^{11a, 12} CAN¹³ ó Pb(OAc)₄,¹⁴ se ha utilizado de manera eficiente para generar radicales electrofílicos con posterior adición a sistemas aromáticos. La limitante de esta metodología es que muchos heterociclos de nitrógeno generalmente son inestables bajo estas condiciones oxidantes.

Para evitar problemas de oxidación y sobrealquilación en los sustratos a estudiar, Baciocchi¹⁵ generó los productos de sustitución homolítica aromática sobre el pirrol e indol a partir de α -yodoésteres y Et_3B en presencia de trazas de oxígeno. Más tarde, Byers y colaboradores¹⁶ desarrollaron una metodología de adición oxidante de derivados de selenio **45** sobre indoles no protegidos **44**, obteniendo el producto de sustitución **46** con rendimientos bajos (Esquema 10).



Esquema 10

2.2.3. Adición intramolecular de radicales alquilo a enlaces dobles.

Por muchos años la preparación de heterociclos de 5 y 6 miembros ha atraído la atención de un gran número de químicos sintéticos, debido a que su distribución en un rango amplio de productos sintéticos y naturales biológicamente activos los ha hecho un objetivo sintético importante. La adición intramolecular (ciclación) controlada de radicales alquilo sobre enlaces dobles carbono-carbono, constituye una alternativa sintética muy útil en la construcción de anillos de 5 y 6 miembros.^{1c} La adición de radicales sobre sistemas α,β -insaturados (Figura 1, G = grupo electroattractor) proceden de manera regio y estereoselectiva. Los productos de ciclación *exo* (ruta a), generalmente predominan sobre los de ciclación *endo* (ruta b) en la formación de anillos de 5 y 6 miembros, siempre y cuando el grupo electroattractor se encuentre sobre el carbono externo del enlace doble. Por su parte las ciclaciones *endo* (ruta d) se favorecen en la formación de anillos grandes, si el grupo electroattractor se encuentra en la parte interna del enlace doble C=C.

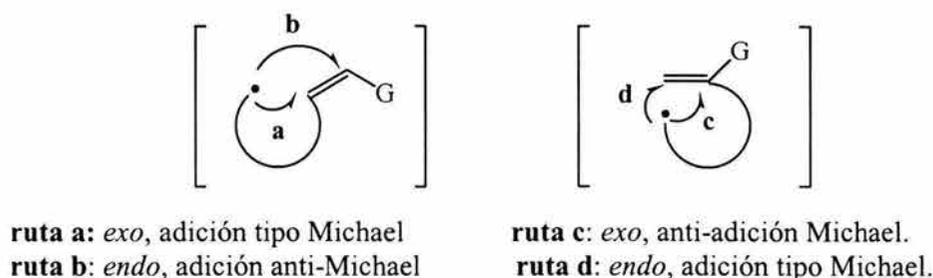
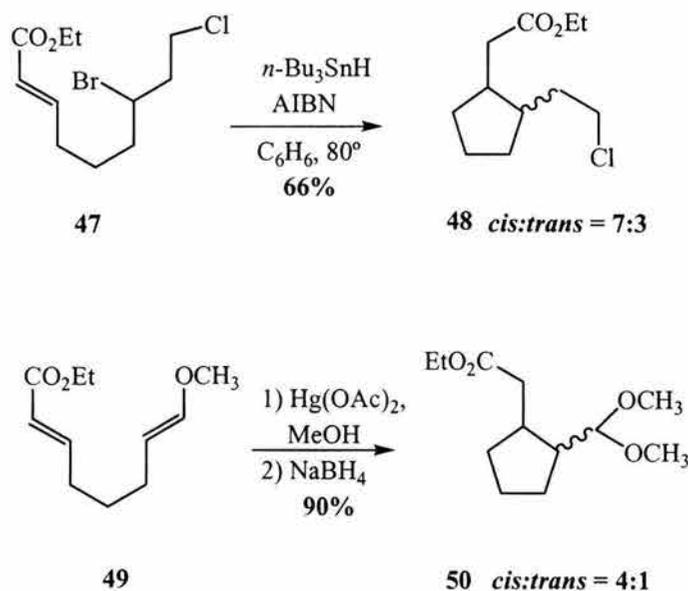


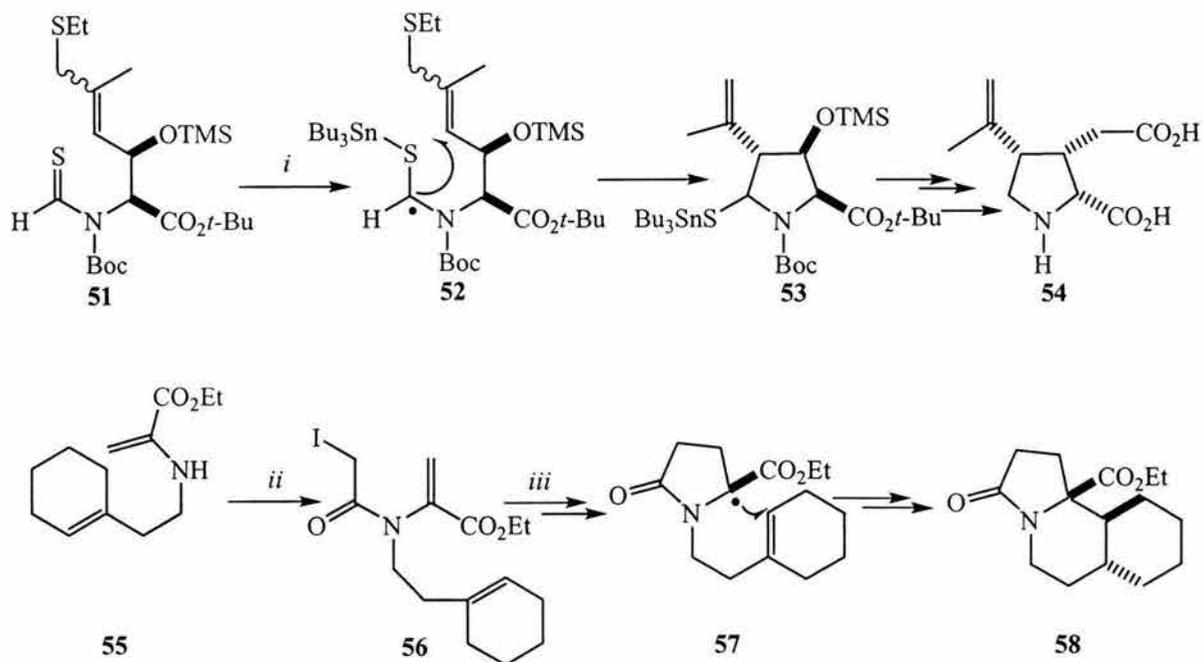
Figura 1

La adición intramolecular de un radical 5-hexenil-1-ilo como el proveniente de **47**, conduce a la formación de ciclopentanos *cis* 1,2-disustituídos (Esquema 11).^{17,18} El producto mayoritario de esta ciclación *5-exo* se puede predecir utilizando el modelo propuesto por Beckwith,¹⁹ en donde el estado de transición de 6 miembros prefiere una conformación tipo silla y los sustituyentes se encuentran pseudoecuatoriales, en lugar de una conformación tipo bote donde existen interacciones 1,3-*syn* diaxiales. Esta metodología se ha usado con éxito en la construcción de tetrahidrofuranos,²⁰ pirrolidinas,²¹ piperidinas²² y tetrahidropiranos²³ en excelentes rendimientos.



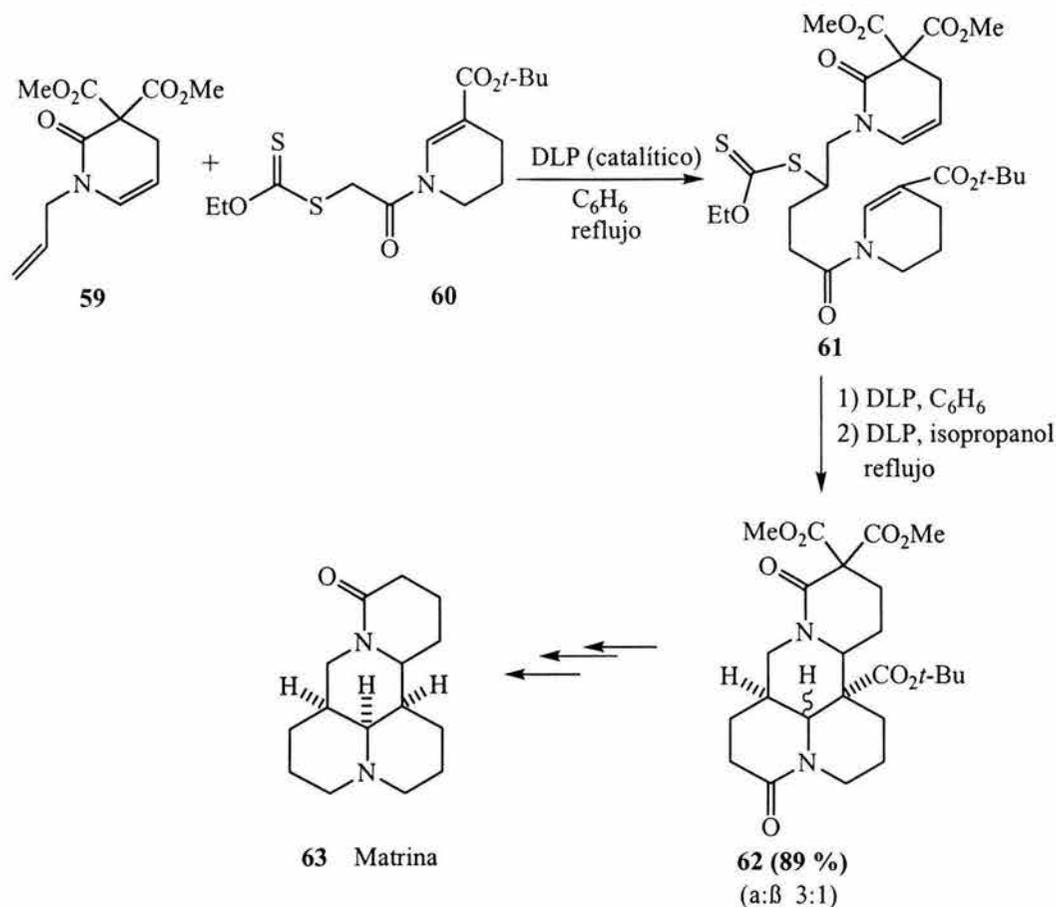
Esquema 11

Existen numerosos ejemplos en la literatura^{24a} que muestran la versatilidad de la adición intramolecular sobre enlaces dobles para formar compuestos heterocíclicos, lo que demuestra el gran potencial que tiene este tipo de procesos. Algunos ejemplos son las síntesis del ácido (-)- α -kaínico **54**^{24b} y la pirrolizidina **58**^{24c} (Esquema 12).



Esquema 12. *Reactivos y Condiciones:* *i*, $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, (73%); *ii*, ICH_2COCl , PhNEt_2 ; *iii*, Ph_3SnH , 5h, C_6H_6 , AIBN (61%).

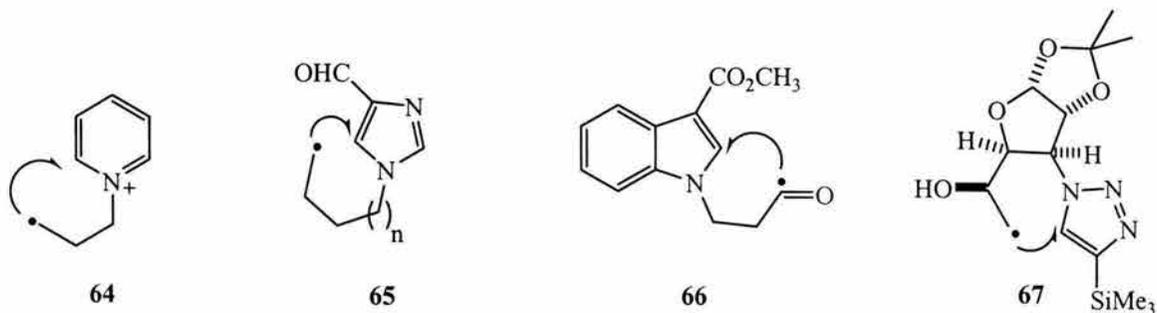
Por otro lado, se han empleado xantatos como precursores de radicales en reacciones estereocontroladas para la construcción en cascada de varios enlaces C-C de manera eficiente, siendo esta una alternativa muy importante, ya que se evita trabajar con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$. Un ejemplo de ello es la síntesis del alcaloide tetracíclico (\pm)-matrina **63**, en la cual se ilustra la eliminación reductora del grupo xantato utilizando una mezcla de DLP/isopropanol, después de la doble ciclación vía radicales libres (Esquema 13).²⁵



Esquema 13

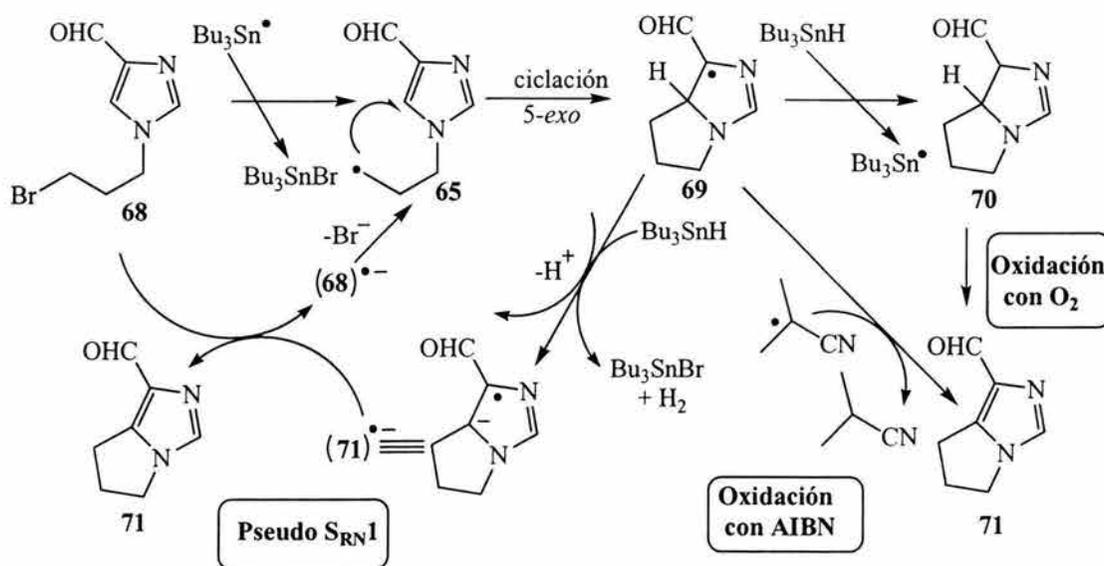
2.2.4. Adición intramolecular de radicales alquilo a sistemas heteroaromáticos.

Varios alcaloides de interés biológico presentan fusionados en su esqueleto sistemas heterocíclicos de nitrógeno de 5, 6 y 7 miembros. Por lo tanto, la adición intramolecular de radicales alquilo sobre sistemas heteroaromáticos representa una estrategia muy útil para la síntesis de estos compuestos. El grupo de Murphy describió²⁶ el primer ejemplo de adición intramolecular de radicales alquilo sobre sales cuaternarias de piridina **64**, obteniendo el producto aromático (oxidado) bajo condiciones típicamente reductoras (Esquema 14). Hasta el momento se han descrito varios ejemplos que involucran ciclaciones oxidantes mediadas por *n*-Bu₃SnH sobre los sistemas del pirrol,²⁷ indol,^{28,29} imidazol³⁰ y de la acridina.



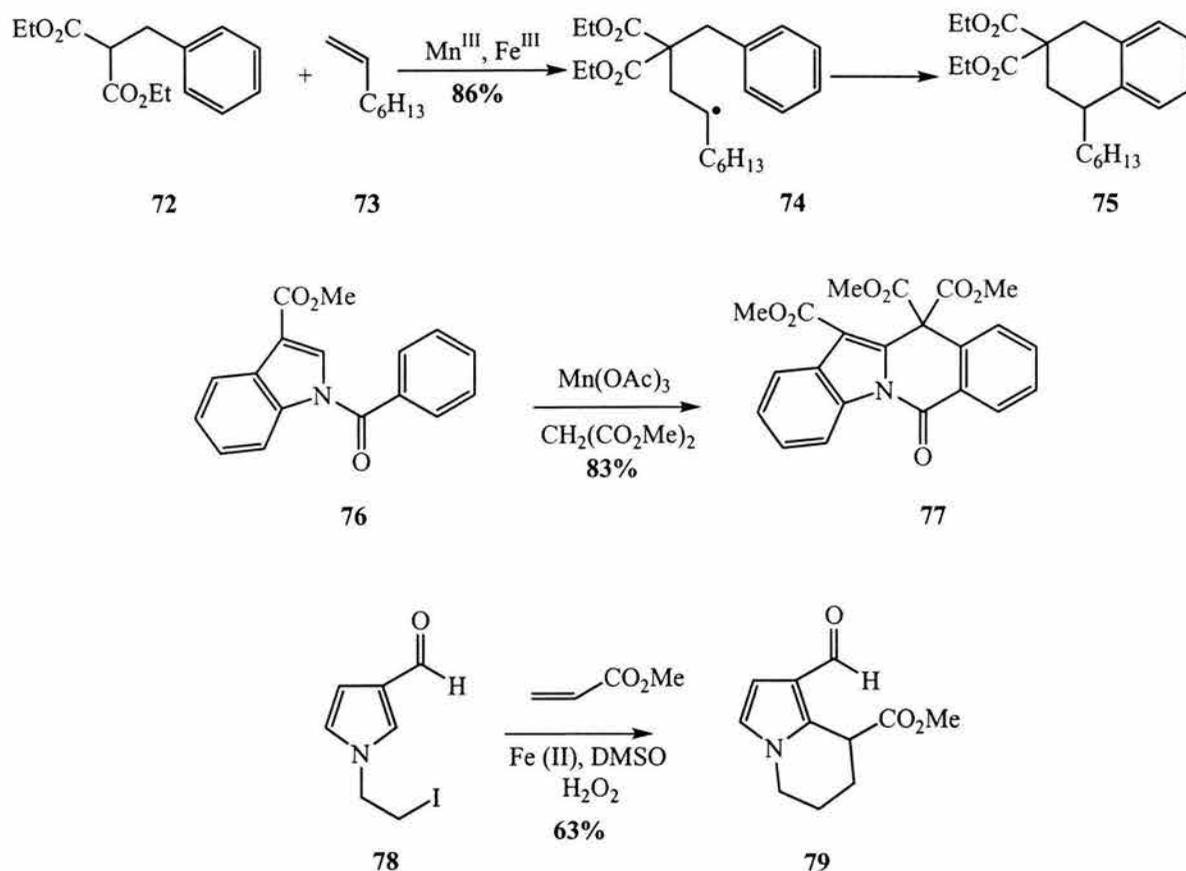
Esquema 14

Bowman^{30a-b} propuso tres mecanismos posibles para explicar la aromatización del imidazol 71 (Esquema 15). El primero de ellos plantea una oxidación por oxígeno atmosférico del producto dihidro 70. El segundo mecanismo sugiere la oxidación vía la abstracción del hidrógeno del radical intermediario 69 por el radical α -isobutironitrilo (radical que se genera de la descomposición homolítica del AIBN). El tercer mecanismo propuesto y que por mucho tiempo fue el más aceptado, involucra un mecanismo pseudo $S_{RN}1$ siendo el paso clave la formación de un radical anión π 71 por pérdida de un protón del radical 69. El radical anión sufre una reacción SET con la materia prima, originando el producto aromático 71 y el radical anión de la materia prima 68. En la actualidad hay evidencias de que el AIBN es el responsable en el paso de oxidación y esto se discute en la sección de resultados del presente trabajo (Parte A, páginas 43 y 44).^{30c}



Esquema 15

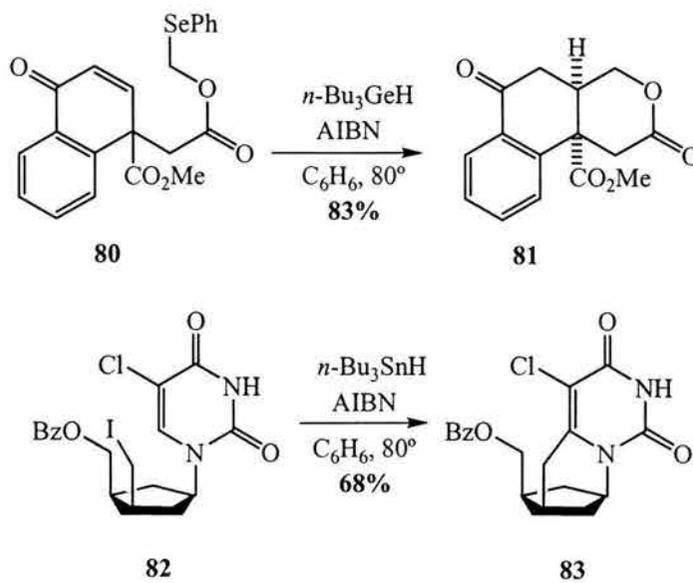
La reacción tandem adición intermolecular/adición intramolecular mediada por condiciones oxidantes [sales de Mn (III)] se ha utilizado para generar productos de anillación al sistema de benceno **72**, piridinas, tiofeno e indol **76** en altos rendimientos (Esquema 16).^{11b,31} De igual manera las sales de Fe (II) en presencia de peróxido de hidrógeno (condiciones de Fenton) se han aplicado sobre derivados del indol y pirrol **78** en un proceso de adición intramolecular³² o tandem adición/ciclación.³³



Esquema 16

La factibilidad de utilizar enonas cíclicas como aceptores de Michael en una reacción de adición intramolecular fue demostrada por primera vez por el grupo de Danishefsky³⁴ y posteriormente varios grupos de investigación han aplicado este proceso en la fusión de anillos de

5 y 6 miembros a derivados del naftaleno **80**³⁵ ó en la síntesis de ciclonucleósidos **83**³⁶ (Esquema 17).



Esquema 17

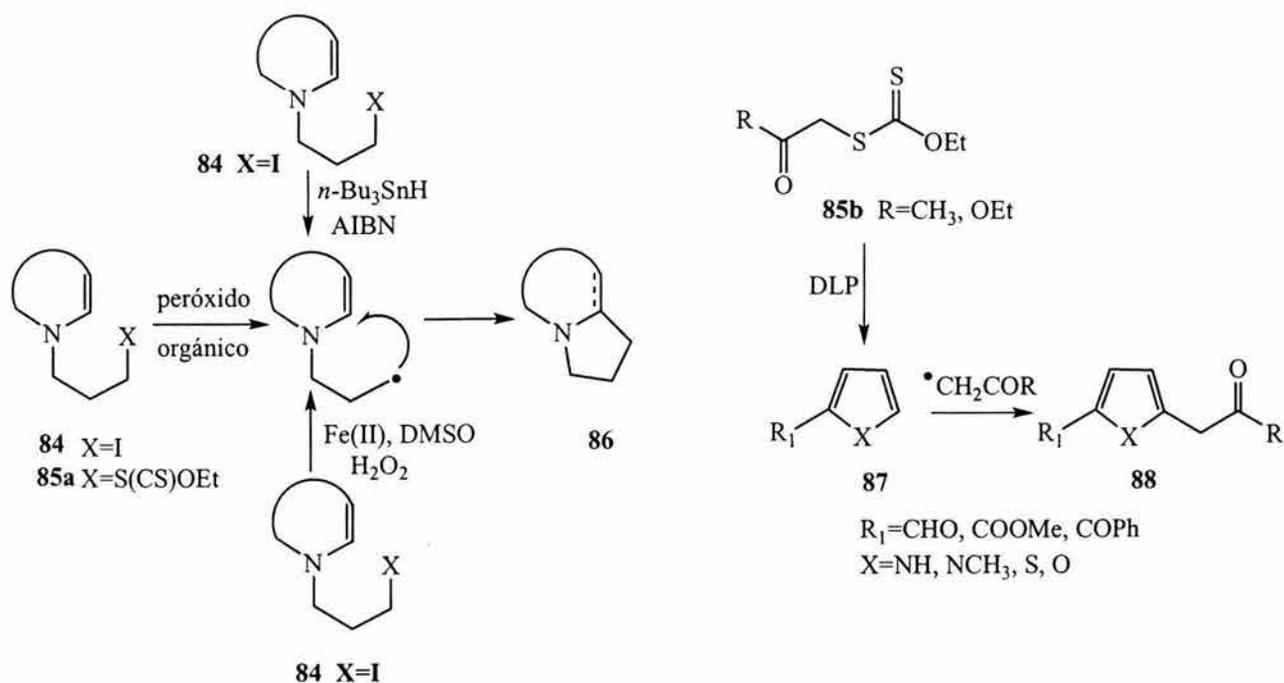
3. PLANTEAMIENTO

Las reacciones que proceden a través de un mecanismo de sustitución electrofílica aromática son muy útiles dentro de la síntesis orgánica. El éxito de la reacción depende de la combinación de especies altamente electrofílicas y sistemas aromáticos ricos en electrones. Estudios realizados por el grupo de Minisci determinaron que los radicales alquilo y acilo^{10a,10b} presentan un marcado carácter nucleofílico al adicionarse selectivamente a bases heteroaromáticas protonadas (sistemas pobres en electrones). Más tarde los grupos de Murphy,²⁶ Moody²⁸ y Bowman³⁰ llevaron a cabo adiciones intramoleculares selectivas mediadas por *n*-Bu₃SnH (condiciones reductoras) hacia sistemas heteroaromáticos (piridina, indol e imidazol) deficientes de electrones, ya sea por la presencia de grupos electroattractores en el anillo o por protonación de la base. Por otro lado, el grupo de Muchowski³² exploró la versión intramolecular del método de alquilación de Minisci sobre el pirrol e indol bajo condiciones oxidantes [Fe (II), DMSO, H₂O₂].

Con base en estas observaciones, en el presente trabajo se propuso investigar la posibilidad de que un radical alquilo de carácter nucleofílico se adicionara intramolecularmente y de manera eficiente sobre la 1-isoquinolona, 2-piridona y 4-quinolona. Estos sistemas fueron elegidos por dos razones primordiales: 1) la reacción de adición intramolecular de radicales alquilo sobre estos sustratos debe generar intermediarios sintéticos importantes en la preparación de alcaloides de las familias del licorano, protoberberano y quinolizidinas,³⁷ y 2) las reacciones de ciclación de radicales libres sobre estos compuestos no se ha explorado ampliamente, resultando de sumo interés hacerlo dada la importancia de estos heterociclos.

En consecuencia, fue importante desarrollar una metodología eficiente para producir radicales alquilo de diferente naturaleza (primarios y secundarios) empleando condiciones tanto reductoras como oxidantes con la finalidad de estudiar el comportamiento que presentan los sustratos heterocíclicos propuestos al ser sometidos bajo dichas condiciones de reacción. En primera instancia se investigaron las condiciones reductoras, partiendo de diferentes yoduros de alquilo **84** y *n*-Bu₃SnH y posteriormente las oxidantes partiendo de los mismos yoduros de alquilo **84** y Fe (II), DMSO, H₂O₂. Ambas condiciones de reacción ya han sido estudiadas sobre otros sistemas heterocíclicos como se indicó en la sección de antecedentes.

Por otra parte, debido a la toxicidad que presentan los compuestos de estaño ($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y subproductos) y a los problemas asociados con la sobreoxidación o descomposición de los sustratos bajo las condiciones oxidantes propuestas (en presencia de sales metálicas), se planteó investigar también la utilización de peróxidos orgánicos tanto como iniciadores como agentes oxidantes en las reacciones *vía* radicales. La utilización de peróxidos presenta la ventaja que no requieren ni $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, ni metales para la generación de radicales alquilo. A pesar de esto, no se ha explorado la utilización de peróxidos en las reacciones de adición intramolecular sobre sistemas heteroaromáticos. Por lo tanto, se especuló que estos reactivos podrían llevar a cabo eficientemente la ruptura homolítica de los yoduros primarios **84**, así como del enlace C-S de los *O*-etil xantatos **85a**, generando en ambos casos radicales alquilo (Esquema 18) que se podrían adicionar intramolecularmente sobre los sistemas heterocíclicos adecuadamente funcionalizados. Por otro lado, también se consideró usar estas mismas condiciones para estudiar la adición intermolecular de radicales α -oxoalquilo (provenientes de *O*-etil xantatos **85b**) sobre diferentes sistemas heteroaromáticos como el como pirrol, tiofeno y furano **87**.

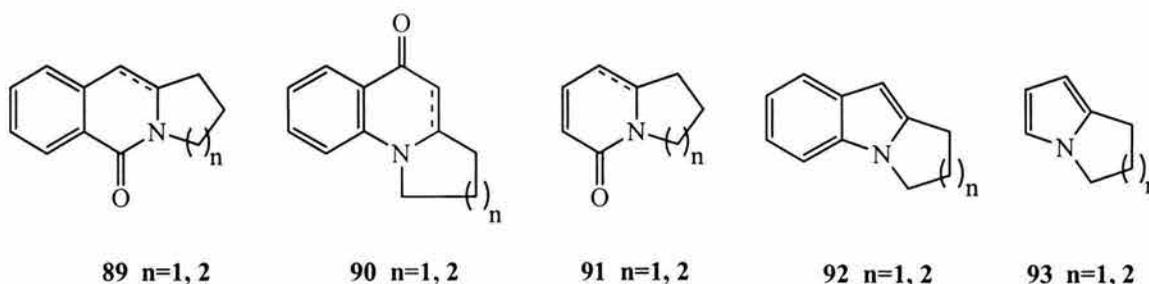


Esquema 18

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

a) Desarrollar una metodología para la preparación de anillos de 5 y 6 miembros fusionados a los sistemas heterocíclicos de la 1-isoquinolona **89**, 4-quinolona **90**, 2-piridona **91**, indol **92** y pirrol **93**, *vía* la adición intramolecular reductora y oxidante de radicales alquilo primarios y secundarios.



b) Desarrollar una metodología para la preparación de sistemas 2,5-disustituídos en anillos de pirrol, tiofeno y furano *vía* la adición intermolecular de radicales α -oxoalquilo.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1) Estudiar la adición intramolecular de radicales alquilo primarios sobre los sistemas de la 1-isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona bajo condiciones reductoras: n -Bu₃SnH/AIBN.
- 2) Estudiar la adición intramolecular de radicales alquilo primarios sobre los sistemas de la 1-isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona bajo condiciones oxidantes: a) Fe (II), DMSO, H₂O₂ y b) peróxido de dicumilo (DCP).

- 3) Estudiar la adición intramolecular de radicales alquilo primarios sobre los sistemas de la 1-isoquinolona, 4-quinolona, 2-piridona, 3-cianoindol bajo condiciones oxidantes: xantatos y peróxido de dilauroilo (DLP).

- 4) Estudiar la adición de radicales alquilo secundarios sobre los sistemas de la 1-isoquinolona, indol y pirrol, utilizando una estrategia tandem de adición intermolecular/ciclación a partir de *O*-Etil xantatos.

- 5) Estudiar la adición intermolecular de radicales α -oxoalquilo sobre sistemas heteroaromáticos (pirrol, indol, tiofeno, furano) a partir de *O*-Etil xantatos y DLP.

- 6) Aplicar la metodología tandem en la síntesis del γ -licorano y del esqueleto de tetrahidropirrol [1,2-*a*]piridina presentes en el razinal y razinilam.

PARTE A

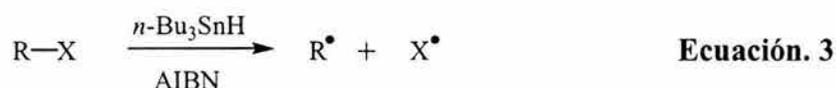
GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO

5.1. PARTE A: GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO.

5.1.1. GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO BAJO CONDICIONES REDUCTORAS (*n*-Bu₃SnH/AIBN)

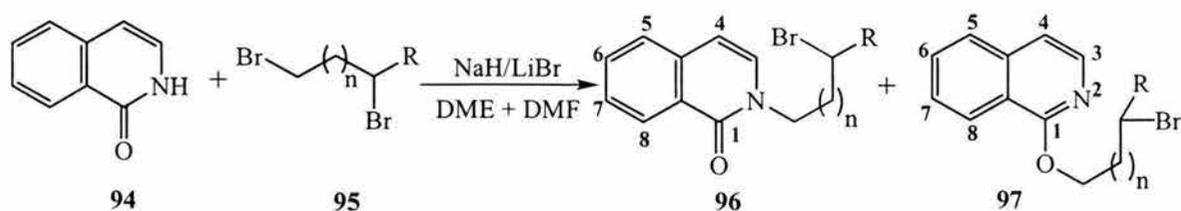
5.1.1.1. Síntesis de los derivados *N*-(haloalquil)-2*H*-isoquinolin-1-ona.

Existen varios métodos descritos en la literatura para generar radicales alquilo empleando *n*-Bu₃SnH, los cuales se basan en la ruptura homolítica del enlace **R-X** (Ecuación 3). El equilibrio hacia la derecha se ve favorecido por la baja energía de disociación del enlace R-X, principalmente cuando X=I, Br ó OC(S)SCH₃. Con estos antecedentes, decidimos utilizar halogenuros orgánicos en combinación con el hidruro de tributilestaño como fuente de radicales alquilo, para estudiar la reacción de adición intramolecular sobre los sustratos de isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona.



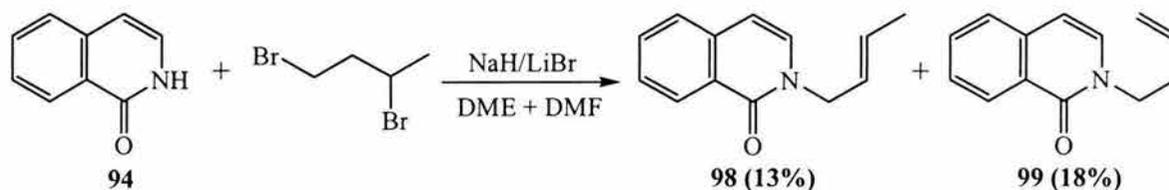
Las *N*-(haloalquil)-2*H*-isoquinolin-1-onas **96a-e** requeridas como sustratos para llevar a cabo la reacción de adición intramolecular en la construcción de anillos de 5, 6 y 7 miembros fusionados a **94**, se prepararon utilizando la siguiente secuencia sintética. Inicialmente la 1-isoquinolona **94** (comercialmente disponible) se alquiló con el α,ω -dihalogenuro de alquilo correspondiente, a través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular empleando NaH como base (Tabla 2). Debido a la naturaleza ambidentada que presenta el anión isoquinolona **94**, se utilizaron las condiciones de reacción descritas por el grupo de Curran^{38a} para favorecer la generación del producto de *N*-alquilación con respecto al de *O*-alquilación. La regioselectividad en este tipo de compuestos depende de la naturaleza del metal, el disolvente y la estructura del halogenuro de alquilo.^{38b-c} Así, en este caso se utilizó una mezcla de los disolventes polares apróticos dimetilformamida (DMF) y dimetoxietano (DME) en una relación de volumen 1:2, una base de sodio, LiBr y el agente alquilante adecuado. Los resultados obtenidos empleando las condiciones señaladas (NaH, LiBr, DME+DMF) se muestran en la Tabla 2. Los tiempos de reacción variaron entre 5 y 8 horas a temperatura ambiente.

Tabla 2. Reacción de alquilación de la 1-isoquinolona.



Experimento	R	<u>n</u>	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	
1	H	1	5.5	96a (92)	97 a (5)
2	H	2	5.0	96b (86)	97b (11)
3	H	3	6.5	96c (81)	97c (0)
4	CH ₃	1	5.0	96d (0)	97d (0)
5	CH ₃	2	8.0	96e (93)	97e (0)

La relación de productos de *N* y *O* alquilación fue de 92:5 y 86:11 cuando se utilizaron los agentes alquilantes 1,3-dibromopropano y 1,4-dibromobutano, respectivamente (Tabla 2, experimentos 1 y 2). En el caso del dihalogenuro primario de cadena más larga (el 1,5-dibromopentano), el producto de *N*-alquilación **96c** se aisló en un 81% de rendimiento, no detectando el producto *O*-alquilado (experimento 3). Tampoco se observó producto de *O*-alquilación con el dihalogenuro secundario 1,4-dibromopentano, obteniéndose el producto de *N*-alquilación **96e** en un 93% de rendimiento (experimento 5). Sin embargo, cuando se trató el anión de la 1-isoquinolona con el 1,3-dibromobutano se observó la formación de las olefinas isoméricas **98** y **99** en un 31% de rendimiento (Esquema 19).



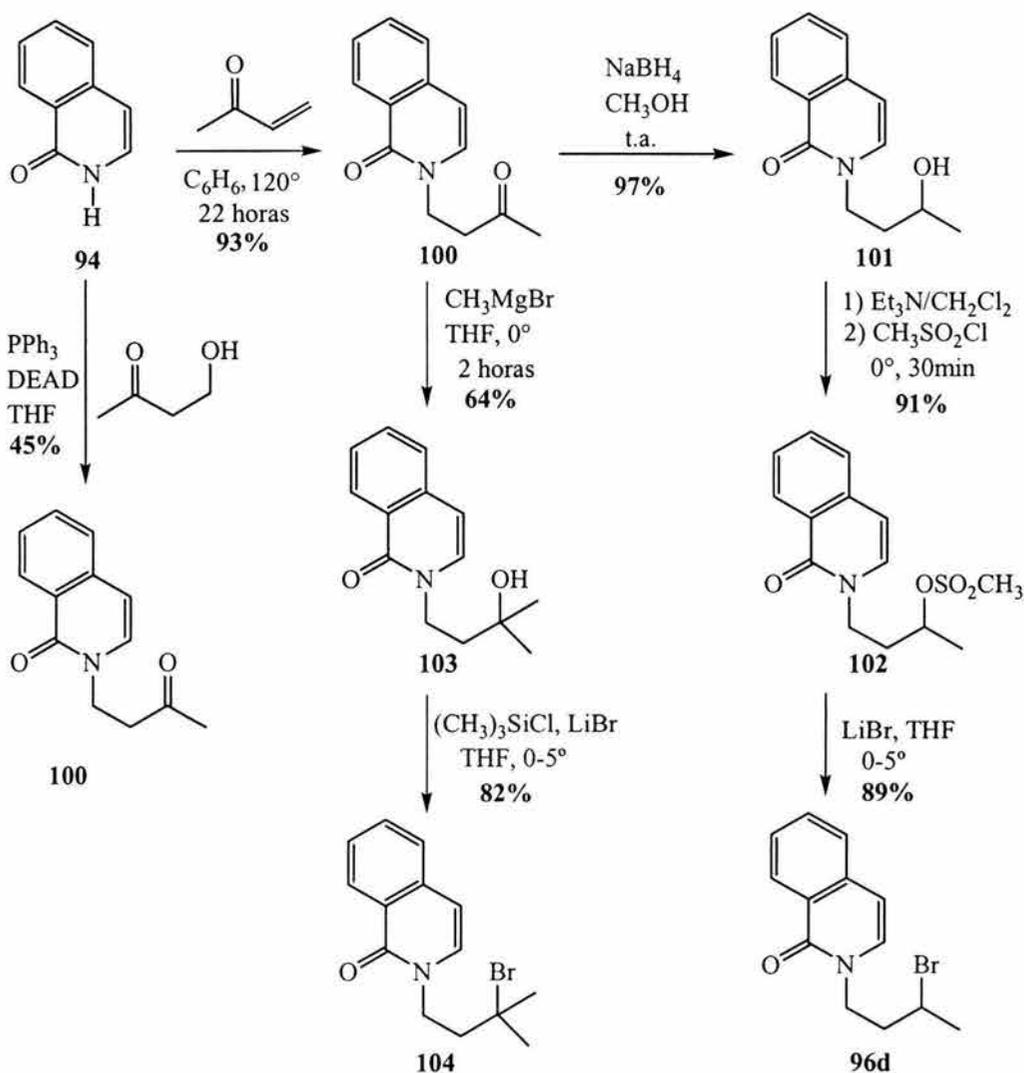
Esquema 19

Todos los productos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H , IR y EM. Los productos de *N*-alquilación **96** se identificaron en RMN ^1H por la presencia de un sistema AB ($J_{4,3} = 7.4$ Hz) que resulta del acoplamiento de los hidrógenos vinílicos en C-4 y C-3, los cuales aparecen como señales dobles en 6.50 ppm y 7.04 ppm, respectivamente. Los datos espectroscópicos de RMN ^1H para los derivados **96b**, **96c** y **96e** se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de RMN ^1H para los derivados **96b**, **97b**, **96c** y **96e**.

	^1H (300 MHz, CDCl_3)			
	96b	97b	96c	96e
Anillo aromático				
H-3	7.04, d $J_{3-4}=7.4$ Hz	7.98, d $J_{3-4}=6.0$ Hz	7.06, d $J_{3-4}=7.4$ Hz	7.05, d $J_{3-4}=7.4$ Hz
H-4	6.48, d $J_{4-3}=7.4$ Hz	7.26, dd, $J=0.8, 6.0$ Hz	6.50, d $J_{4-3}=7.4$ Hz	6.50, d $J_{4-3}=7.4$ Hz
H-5	7.42 – 7.50, m	7.74, d, $J_{5-6}=8.0$ Hz	7.44 – 7.52, m	7.45 – 7.51, m
H-6	7.62, ddd $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz	7.66, ddd, $J=1.3, 6.7, 8.0$ Hz	7.63, ddd $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz	7.62, ddd $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz
H-7	7.42 – 7.50, m	7.53, ddd $J=1.1, 6.7, 8.2$ Hz	7.44 – 7.52, m	7.45 – 7.51, m
H-8	8.40, dd $J_{8-5}=0.8, J_{8-7}=8.1$ Hz	8.28, dd, $J_{8-7}=8.2, J_{8-4}=0.8$ Hz	8.42, dd $J_{8-5}=0.8, J_{8-7}=8.1$ Hz	8.42, dd $J_{8-5}=0.8, J_{8-7}=8.1$ Hz
Cadena alquílica				
H-1'	4.02, t $J=6.6$ Hz	4.63, t $J=6.1$ Hz	4.01, t $J=7.2$ Hz	3.94 – 4.21, m
H-2'	1.88 – 1.95, m	2.05-2.13, m	1.75 – 1.99, m	1.82 – 2.08, m
H-3'	1.88 – 1.95, m	2.05-2.13, m	1.45 – 1.65, m	1.82 – 2.08, m
H-4'	3.42, t $J=6.3$ Hz	3.54, t $J=6.3$ Hz	1.75 – 1.99, m	3.94 – 4.21, m
H-5'	-----	-----	3.41, t $J=6.6$ Hz	1.70, d $J=6.6$ Hz

Puesto que no fue posible obtener directamente la *N*-(3-bromobutil)-1-isoquinolona **96d**, se planteó una estrategia alternativa que fue útil para preparar también el halogenuro terciario *N*-(3-bromo-3-metilbutil)-1-isoquinolona **104** (Esquema 20). El primer paso de la síntesis consistió en la preparación del compuesto *N*-(3-oxobutil)-1-isoquinolona **100** mediante una reacción de adición 1,4 de la isoquinolona a la metilvinilcetona³⁹ en benceno a 120°, o bien por una reacción de *N*-alquilación del sustrato **94** con la 4-hidroxi-2-butanona bajo las condiciones de Mitsunobu,^{40a-c} utilizando 1.5 equivalentes de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en THF a 0°. El rendimiento es moderado debido a la difícil eliminación del subproducto óxido de la trifenilfosfina.



Esquema 20

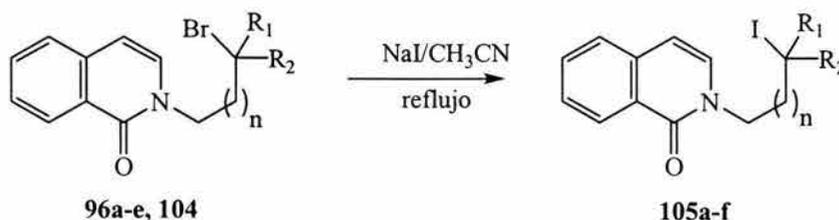
Una vez caracterizado el compuesto **100** por RMN ^1H , IR y EM se transformó al bromuro **96d** por una secuencia de tres pasos (Esquema 20).^{41a} El tratamiento de la cetona **100** con borohidruro de sodio en metanol anhidro generó la *N*-(3-hidroxi-butil)-1-isoquinolona **101** en rendimiento cuantitativo, que fue convertida al mesilato **102** por reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina a 0°. Finalmente, el desplazamiento nucleofílico del mesilato con bromuro de litio condujo a la formación del derivado **96d** en 89% de rendimiento. En esta última reacción es importante el control de la temperatura (0-5°), ya que cuando el sustrato **102** se hizo reaccionar con LiBr ó NaI a la temperatura de reflujo del acetonitrilo, se observó descomposición de la materia de partida.

Por otra parte, el intermediario **100** se utilizó también para la síntesis del halogenuro terciario *N*-(3-bromo-3-metilbutil)-1-isoquinolona **104**. El tratamiento de la cetona **100** con 2 equivalentes de bromuro de metilmagnesio generó el alcohol terciario [*N*-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-isoquinolona] **103**, en un rendimiento del 64%. La transformación del alcohol terciario al derivado bromado **104** se consiguió por un desplazamiento nucleofílico del éter de silicio (generado *in situ*) con bromuro de litio en THF a 5°.^{41b}

A fin de favorecer la ruptura homolítica del enlace R-X en la etapa de generación de radicales, se trató de convertir primero estos bromuros en los derivados yodados correspondientes mediante una reacción de Finkelstein.⁴² La reacción de intercambio de halógeno se realizó utilizando de 3 a 4 equivalentes de yoduro de sodio a la temperatura de reflujo del acetonitrilo por un periodo de 20 a 24 horas (Tabla 4). Los productos *N*-(4-yodobutil)-1-isoquinolona **105b**, *N*-(5-yodopentil)-1-isoquinolona **105c** y *N*-(4-yodopentil)-1-isoquinolona **105e**, resultaron cristalinos y estables a la luz (Tabla 4, experimentos 2, 3 y 5). Sin embargo, el derivado bromado **96a** (experimento 1), condujo a una mezcla del compuesto yodado y bromado en una relación 1:1, los cuales resultaron inestables y difíciles de separar por cromatografía en columna debido a la baja polaridad que presentan. Los derivados yodados **105d** y **105f** tampoco se pudieron preparar en estas condiciones de reacción (experimentos 4 y 6).

Los desplazamientos químicos de los hidrógenos en los espectros de RMN ^1H de los compuestos yodados **105b**, **105c** y **105d** son muy similares a sus análogos bromados a excepción del desplazamiento químico del metileno α al átomo de yodo el cual se encuentra desplazado a campo más alto.

Tabla 4. Reacción de intercambio de halógeno (reacción de Finkelstein).

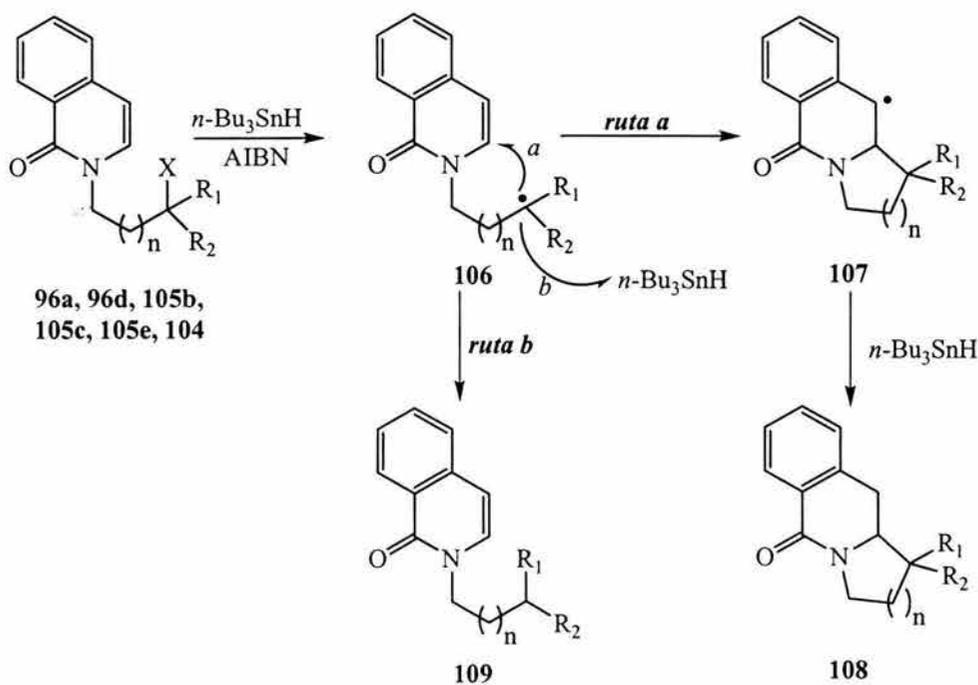


Experimento	Sustrato	<u>n</u>	R ₁	R ₂	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	96a	1	H	H	20-22	30% (1:1[96a:105a])
2	96b	2	H	H	24	105b (95)
3	96c	3	H	H	24	105c (89)
4	96d	1	CH ₃	H	24	105d (0)
5	96e	2	CH ₃	H	22	105e (87)
6	104	1	CH ₃	CH ₃	22	105f (0)

5.1.1.2. Reacciones de adición intramolecular sobre la 1-isoquinolona (*n*-Bu₃SnH/AIBN)

Teniendo los compuestos yodados **105b**, **105c**, **105e** y los bromados **96a**, **96d**, **104** completamente caracterizados, se procedió a realizar las primeras pruebas de adición intramolecular bajo condiciones reductoras. Considerando que la formación de los productos de reducción prematura (abstracción de un átomo de hidrógeno por el radical intermediario **106** antes del proceso de ciclación, esquema 21, *ruta b*) es uno de los problemas principales cuando se generan radicales libres en presencia de *n*-Bu₃SnH, se utilizó una técnica experimental que permitiera mantener baja la concentración de *n*-Bu₃SnH. La manera más eficiente de hacerlo es por la ya popular adición lenta del *n*-Bu₃SnH sobre una solución diluida (0.02 M) a reflujo del

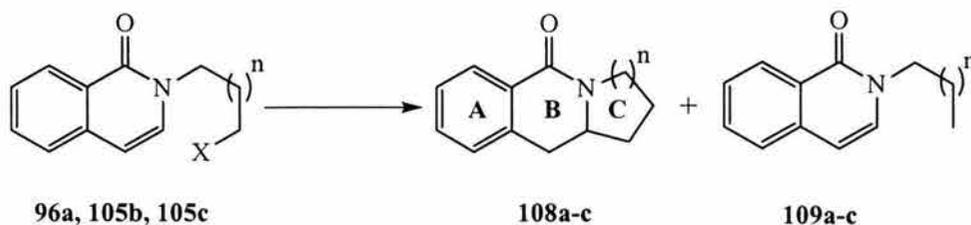
sustrato en benceno. Esta dilución permite tener siempre cantidades muy limitadas de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, favoreciéndose el proceso de adición intramolecular del radical intermediario **106** sobre el C-3 del anillo de la isoquinolona (Esquema 21, ruta a).⁴³



Esquema 21

De esta forma, soluciones 0.02 M en benceno de los derivados halogenados primarios **96a**, **105b** ó **105c** se trataron con 1.2 eq. de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.3 eq. de AIBN durante dos tiempos de adición: 1 hora (Tabla 5, condiciones A) y 22 horas (Tabla 5, condiciones B). La obtención de la 2,3,10,10a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona **108a** procedió con buenos rendimientos bajo ambas condiciones de reacción. No obstante que en las *condiciones A* se usaron concentraciones altas de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (una sola adición, ≈ 1 hora), el rendimiento del producto de reducción temprana **109a** fue de sólo 11% (Tabla 5, experimento 1).

Tabla 5. Adición intramolecular de radicales alquilo sobre las *N*-(haloalquil)-1-isoquinolonas.



Experimento	Sustrato	X	<u>n</u>	Condiciones ^a	Rendimiento (%)	
1	96a	Br	1	A	108a (72)	109a (11)
2	96a	Br	1	B	108a (88)	109a (7)
3	105b	I	2	A	108b (43)	109b (29)
4	105b	I	2	B	108b (77)	109b (16)
5	105c	I	3	A	108c (32)	109c (49)
6	105c	I	3	B	108c (51)	109c (38)

^a **Condiciones A:** 1.2 eq. *n*-Bu₃SnH, 0.4 eq. AIBN, 0.02 M, C₆H₆, 1 hora de reacción.

Condiciones B: 1.2 eq. *n*-Bu₃SnH, 0.4 eq. AIBN, 0.02 M, C₆H₆, 22 horas de reacción.

Por otra parte, los compuestos 1,2,3,4,11,11a-hexahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona **108b** y 8,9,10,11,11a,12-hexahidro-7*H*-azepino[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona **108c** se lograron obtener en rendimientos de moderados a buenos solo cuando se utilizaron las **condiciones B** (77% y 51%, respectivamente). Cuando se usan las condiciones A (Tabla 5, experimentos 3 y 5) los rendimientos de los productos de ciclación se ven disminuidos notablemente (43% y 32%, respectivamente). Estos resultados se pueden explicar debido a que la rapidez con la cual se forman los anillos de 6 y 7 miembros es más lenta que su análogo de 5 miembros, además que la formación de ciclos de 7 miembros⁴⁴ se encuentra menos favorecido por razones entrópicas. Por lo tanto, existe una mayor competencia con la reacción de abstracción de un átomo de hidrógeno cuando se realizan los experimentos a concentraciones altas de *n*-Bu₃SnH.

A diferencia de los buenos resultados obtenidos con los derivados halogenados primarios, los sustratos halogenados secundarios **96d** y **105e** y el terciario **104**, mostraron un comportamiento diferente cuando se sometieron a la reacción de ciclación (condiciones A o B). En el caso del

sustrato **96d** (Figura 2) se formó un producto en 85% de rendimiento cuyo espectro de RMN ^1H no muestra el sistema *AB* debido al acoplamiento de los hidrógenos **H-3** y **H-4** (característico en la isoquinolona), además que varias señales se desplazan a campos más bajos. Este dato sugiere que el sistema heterocíclico se aromatiza por una reacción de alquilación intramolecular del átomo de oxígeno sobre el carbono que soporta el átomo de halógeno, generando la sal de isoquinolinio **110**. Afortunadamente, se logró obtener cristales adecuados para obtener la difracción de rayos X del compuesto **110**, con lo que se corroboró la estructura propuesta. Para demostrar que este producto se genera térmicamente, se calentó a la temperatura de reflujo en acetonitrilo o en benceno en ausencia de *n*- Bu_3SnH , obteniendo en ambos casos y en rendimientos cuantitativos la sal **110**.

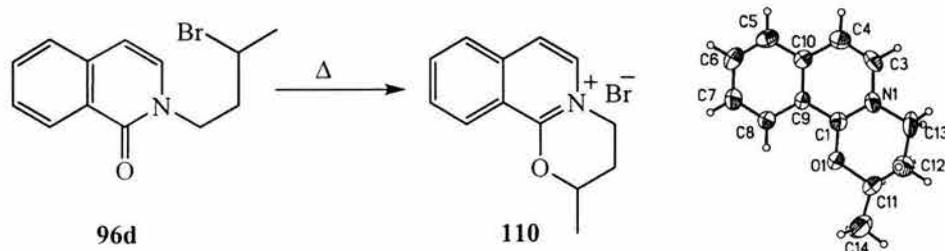
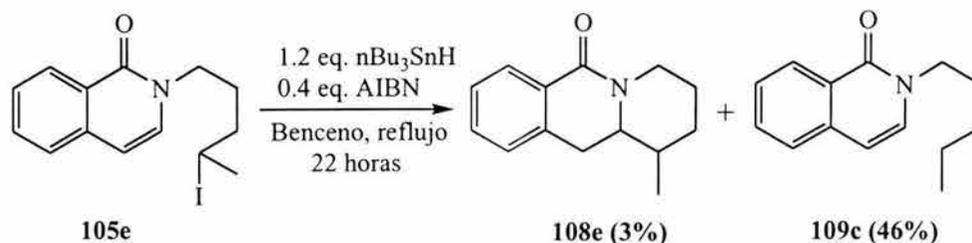


Figura 2. Se omite el átomo de bromo para simplificar el esquema en la proyección ORTEP.

Por otro lado, el compuesto **105e** análogo a **96d** pero con un metileno adicional, condujo a la formación del producto de reducción prematura **109c** en un 46% de rendimiento. El producto de ciclación **108e** se aisló en solo 3% de rendimiento y es inestable en solución (Esquema 22). A pesar de que los radicales alquilo terciarios y secundarios son más estables que los primarios, las materias primas **105e** y **104** tienden a descomponerse cuando se someten a reflujo de benceno. Con estos resultados se concluyó que la estabilidad de las materias de partida afectan sustancialmente el proceso de anillación radical de la 1-isoquinolona, ya que funciona de manera exitosa solo cuando procede a través de radicales alquilo primario. En caso de que se generen radicales secundarios, los rendimientos de productos de ciclación radical son muy bajos y solo procede si se forman anillos de 6 miembros. Finalmente, la ciclación radical usando derivados halogenados terciarios no es útil.



Esquema 22

En términos generales, los espectros de RMN ^1H de los productos tricíclicos pirrolo[1,2-*b*]isoquinolona **108a**, pirido[1,2-*b*]isoquinolona **108b** y azepino[1,2-*b*]isoquinolonas **108c** y **108e** son difíciles de interpretar, ya que los hidrógenos de los grupos metileno no son magnéticamente equivalentes. El desplazamiento químico de los hidrógenos vecinos al nitrógeno en estos compuestos tricíclicos son altamente dependientes de la estereoquímica.⁴⁵ Así, por ejemplo, el hidrógeno α -ecuatorial en el compuesto **108b** se encuentra desprotegido por el efecto paramagnético del grupo carbonilo, así como por la interacción con el par de electrones libres del nitrógeno, desplazándose a campo más bajo hasta por 2 ppm con respecto al hidrógeno β -axial. La asignación correcta de los hidrógenos se realizó por las técnicas bidimensionales de COSY y NOESY (Figuras 3 y 4).

Los hidrógenos que se asignaron fácilmente por los resultados de correlación homonuclear (COSY) en el compuesto **108b**, fueron los hidrógenos α al nitrógeno (**H-4** y **H-12**) y los hidrógenos bencílicos (**H-11**), que son los que se encuentran desplazados a campos más bajos con respecto al resto de los metilenos (Figura 3). En primera instancia, la señal múltiple que aparece en 4.70-4.73 ppm se asignó al **H-4 α** por ser el hidrógeno más desprotegido de acuerdo a lo señalado anteriormente, mientras que la señal múltiple que aparece en 2.65-2.74 ppm se asignó al **H-4 β** por su acoplamiento que presenta con el hidrógeno **H-4 α** . Ambos hidrógenos se encuentran acoplados a su vez a las señales múltiples en 1.51-1.56 ppm y 1.77-1.81 ppm, debidas a los hidrógenos en **C-3**. Sin embargo, la estereoquímica correcta α ó β de los **H-3** se determinó por el experimento NOESY. La señal múltiple en 3.53-3.59 ppm se asignó al hidrógeno **H-12 β** -axial de la fusión de anillos, la cual presenta varios acoplamientos a larga distancia. En 3.06 ppm con la señal doble de doble ($J = 5.5, 16.0$ Hz) del hidrógeno **H-11 β** , en 2.83 ppm con la señal doble de doble ($J = 9.5,$

(que no se observa en el experimento COSY) y que corresponde al hidrógeno **H-4 β** . A su vez éste hidrógeno **H-4 β** correlaciona con la señal en 1.45-1.50 ppm que corresponde a la señal del hidrógeno axial **H-2 β** . Otra interacción a través del espacio fue observada entre el hidrógeno **H-11 β** en 3.06 ppm y el hidrógeno **H-1 β** en 1.84-1.87 ppm; mientras que la señal del hidrógeno **H-11 α** que aparece en 2.83 ppm presenta un acoplamiento escalar con la señal del hidrógeno **H-1 α** en 1.45-1.50 ppm.

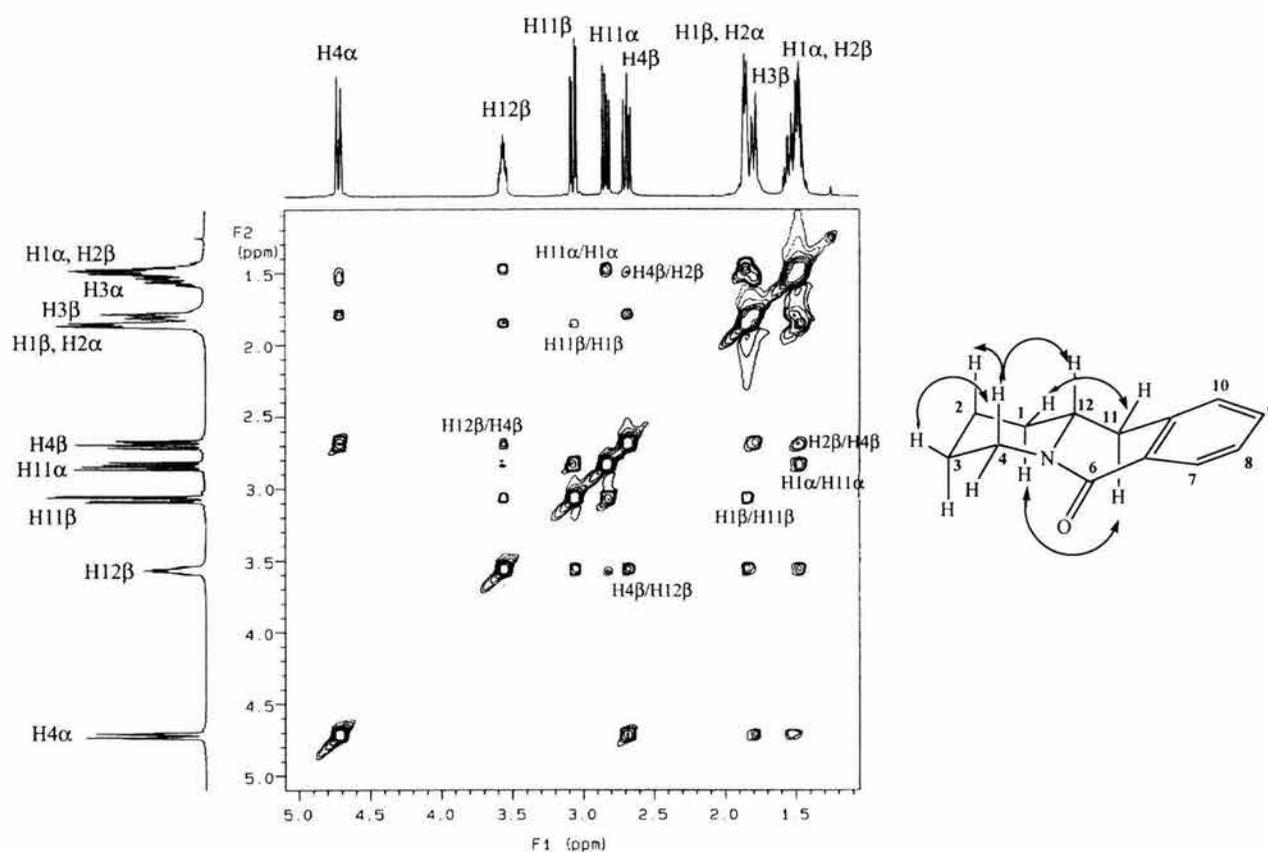


Figura 4. Experimento NOESY del compuesto 108b

5.1.1.3. Síntesis de los derivados *N*-(haloalquil)-4-quinolona y *N*-(haloalquil)-2-piridona.

Una vez optimizados los rendimientos para las reacciones de alquilación/ciclación en el anillo de la 1-isoquinolona, se procedió a probar con los sustratos derivados de la 4-quinolona **111** y 2-piridona **112** (Figura 5). Aunque los compuestos **111a** y **112a** son comercialmente disponibles, con la finalidad que el proceso de adición intramolecular resultara con mayor eficiencia se decidió preparar también sustratos que tuvieran un grupo electroatractor en el C-3 de la 4-quinolona (**111b**, R=CO₂CH₂CH₃ y **111c**, R=CN) y en C-5 de la 2-piridona (**112b**, R=CO₂CH₂CH₃).

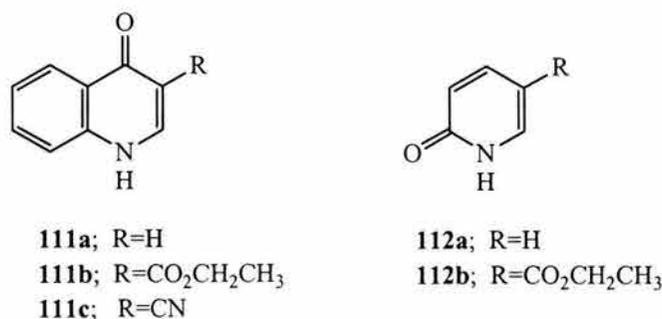
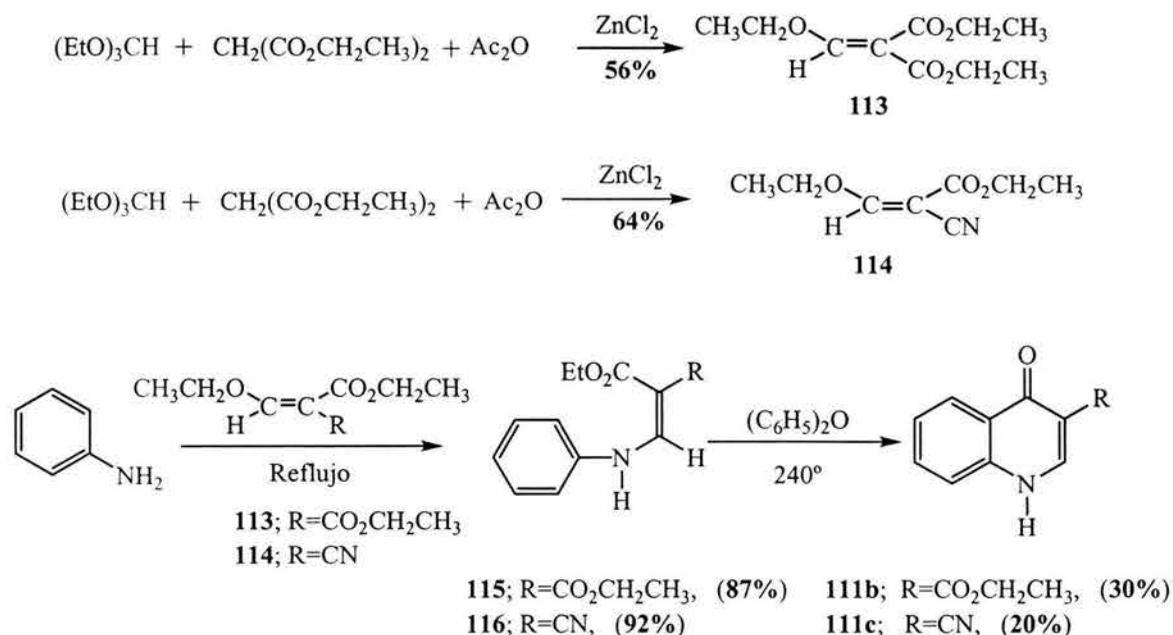


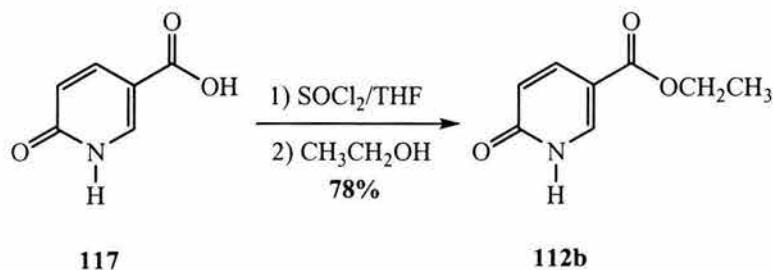
Figura 5

Los compuestos **111b** y **111c** se obtuvieron a través de la metodología descrita por Gould-Jacobs,⁴⁶ la cual se basa en la ciclación térmica (éter difenílico a 240°) de derivados arilaminoacrilatos (Esquema 23).^{47a-d} Como primer paso de esta ruta se sintetizó el etoximetilenmalonato de dietilo **113** en un rendimiento del 56% a partir de ortoformiato de etilo, anhídrido acético y malonato de dietilo en presencia de cloruro de zinc.^{48a-b} El compuesto análogo **114**, se obtuvo en 64% de rendimiento a partir de cianoacetato de etilo por un procedimiento similar.⁴⁹ La adición conjugada de anilina con eliminación de etanol sobre **113** y **114** procedió sin incidentes para dar los correspondientes derivados **115** y **116** con 87 y 92% de rendimiento, respectivamente. Desafortunadamente el último paso de las secuencias consistente en la ciclación de los derivados arilaminoacrilatos a las 4-quinolonas **111b** y **111c** en éter difenílico a 240° ocurrió en bajos rendimientos (20-30%), aunque en la literatura se informan valores de 85-90%.



Esquema 23

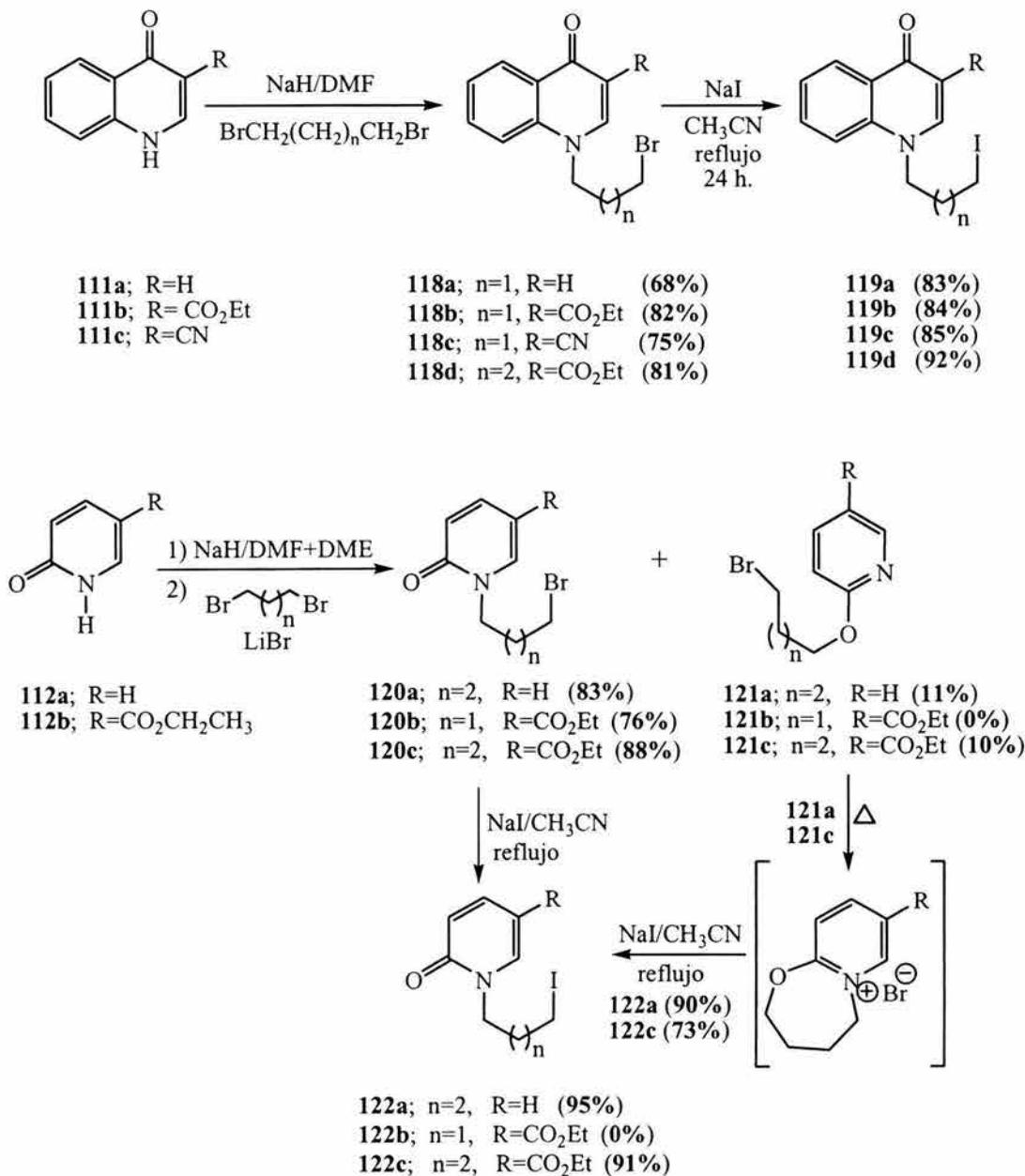
Por su parte, el sustrato **112b** se preparó en 78% de rendimiento por esterificación del ácido 6-hidroxinicotínico **117** (Esquema 24).



Esquema 24

Una vez sintetizadas las materias primas, para introducir las cadenas *N*-alquílicas halogenadas se aplicó la misma estrategia de alquilación y de intercambio de halógeno empleada para el caso de la 1-isoquinolona (Esquema 25). Es de notar que en el caso de la 2-piridona se obtuvieron tanto los productos de *N*- como de *O*-alquilación (**120** y **121**). Sin embargo, los productos de *O*-alquilación **121** se pudieron utilizar para nuestros propósitos ya que cuando los

éteres **121a** y **121c** se trataron con NaI en acetonitrilo a reflujo, se formaron las correspondientes lactamas **122a** y **122c** en rendimientos del 90 y 73 %, respectivamente. El mecanismo por el cual ocurre esta transformación es probablemente *vía* la formación de un ion oxazepinio donde existe la migración de un grupo butilo del átomo de oxígeno al átomo de nitrógeno, de acuerdo al mecanismo propuesto por Pring^{50a} basado en la transposición de Chapman.^{50b}

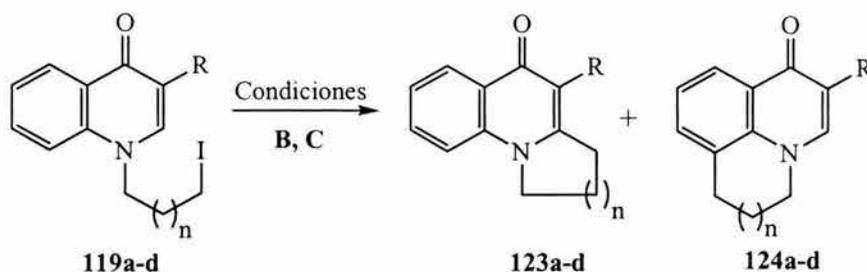


Esquema 25

5.1.1.4. Reacciones de adición intramolecular sobre la 4-quinolona y 2-piridona funcionalizadas (*n*-Bu₃SnH/AIBN)

El uso de las condiciones de *n*-Bu₃SnH/AIBN sobre los derivados **119a-d**, **120b**, **122a** y **122c** originó en todos los casos los productos de sustitución homolítica aromática en rendimientos que van de moderados a buenos (Tablas 6 y 7). Cabe señalar que en estos experimentos se utilizaron exclusivamente halogenuros de alquilo primarios como fuente de radicales alquilo e inicialmente las **condiciones B** (adición lenta de *n*-Bu₃SnH), con base a los resultados obtenidos con los derivados de la 1-isoquinolona. Sin embargo, como los rendimientos de los productos de ciclación fueron bajos, fue necesario modificar las condiciones de reacción para incrementarlos. Después de alguna experimentación se encontró que esto se podría lograr si se usaba un equivalente completo del iniciador de la reacción (condiciones C). En la Tabla 6 se comparan los rendimientos obtenidos usando ambos procedimientos (condiciones B y C). Es importante resaltar dos aspectos que notamos al usar los sustratos de 4-quinolona (Tabla 6) y es que se originó el compuesto de sustitución homolítica aromática (compuesto oxidado) bajo condiciones reductoras y se observó la formación de dos productos de anillación cuando la cadena alquílica es de tres átomos de carbono (adiciones sobre C-2 y C-8 de la 4-quinolona).

También es importante hacer notar que la introducción de un grupo electroattractor en el carbono C-3 de la 4-quinolona favoreció la adición intramolecular del radical alquilo sobre el carbono C-2 en los sustratos **119b**, **119d** (R=CO₂Et, $\sigma_m=0.37$, experimentos 3 y 5) y **119c** (R=CN, $\sigma_m=0.56$, experimento 4)⁵¹ en comparación con el compuesto **119a** (R=H, $\sigma_m=0.0$, experimento 1). Esto podría explicarse debido a la disminución de energía entre la pareja SOMO-LUMO que se encuentran involucrados en este tipo de reacción, tomando en cuenta que se adiciona un radical alquilo con carácter nucleofílico.

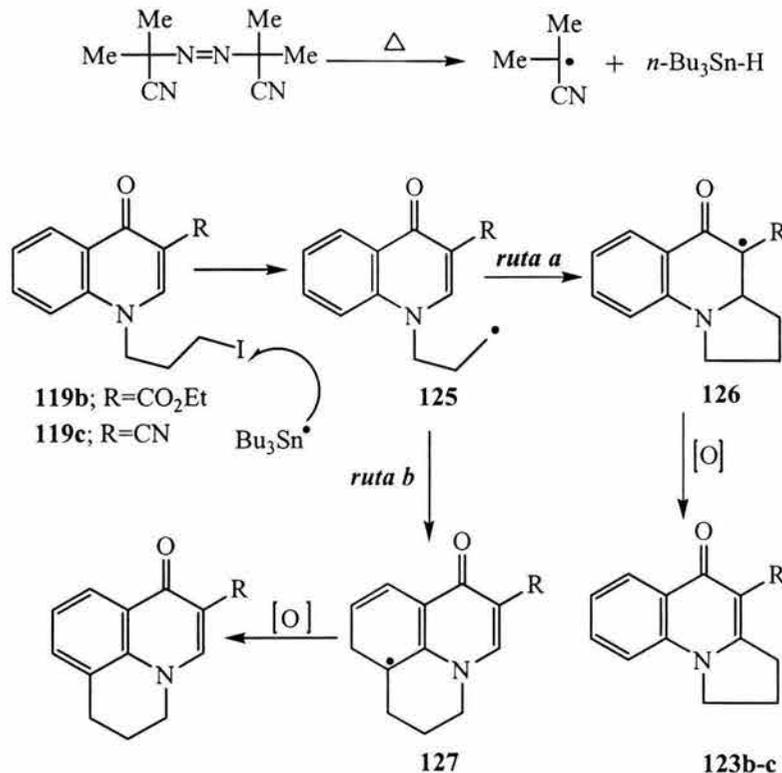
Tabla 6. Adición intramolecular de radicales alquilo sobre derivados de la 4-quinolona.

Experimento	Sustrato	n	R	Condiciones ^a	Rendimiento (%)	
1	119a	1	H	B	123a (5)	124a (0)
2	119b	1	CO ₂ Et	B	123b (26)	124b (9)
3	119b	1	CO ₂ Et	C	123b (60)	124b (24)
4	119c	1	CN	C	123c (65)	124c (22)
5	119d	2	CO ₂ Et	C	123d (90)	124d (0)

^a **Condiciones B:** *n*-Bu₃SnH (1.2 equiv.), AIBN (0.4 equiv.), Benceno, reflujo, 22 horas

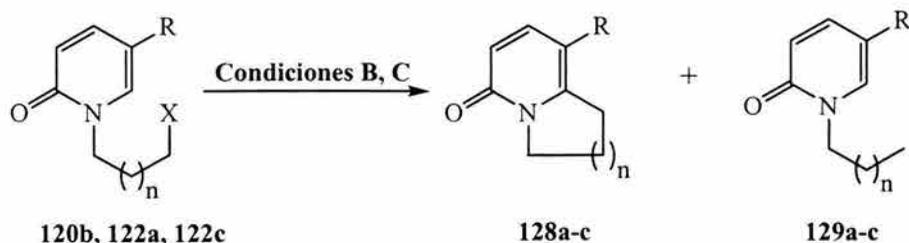
Condiciones C: *n*-Bu₃SnH (1.2 equiv.), AIBN (1.1 equiv.), Benceno, reflujo, 22 horas.

El mecanismo propuesto por el cual procede la formación de los compuestos pirrolo[1,2-*a*]quinolonas **123b-c** y benzo[*ij*]quinolinas **124b-c**, se ilustra en el Esquema 26 e involucra procesos bien conocidos y descritos en la literatura. El producto mayoritario en todos los casos fue el ataque al carbono C-2, lo cual se atribuye a que la adición alternativa a C-8 rompe la aromaticidad del sistema homocíclico, lo que implica un costo energético mayor comparado con la adición del mismo radical al sistema heterocíclico. Sin embargo, el paso que comprende la oxidación de los radicales **126** y **127** para originar los compuestos oxidados **123** y **124** no es un proceso claro y aún se encuentra en debate el posible mecanismo de oxidación.^{16g} Hasta el momento se han informado varias síntesis que involucran ciclaciones oxidantes de radicales sobre sistemas heterocíclicos como el pirrol,²⁷ indol,^{28,29} imidazol³⁰ y acridina mediadas por *n*-Bu₃SnH. Más adelante (pág. 43) discutiremos sobre los mecanismos propuestos.



Esquema 26

Por otra parte, cuando se estudió la reacción de ciclación sobre los derivados de la 2-piridona **120b** y **122c** (Tabla 7, experimentos 2, 3 y 4) se generaron los productos de anillación **128b** y **128c** respectivamente, en rendimientos discretos. Los compuestos de reducción prematura **129a-c** fueron los productos principales de esta reacción. Una vez más, el rendimiento de producto con el anillo de 5 miembros fusionado al sistema de la 2-piridona fue mayor que la de su análogo de 6 miembros y al igual que antes se requirió un exceso de AIBN para optimizar los rendimientos de producto de anillación (condiciones C, compárense los experimentos 2 y 3). Desde el punto de vista sintético y biológico los compuestos **128b** y **128c** resultan de gran interés ya que forman parte del esqueleto de alcaloides indolizidínicos y quinolizidínicos y en principio podrían convertirse en dos pasos de reacción, en la (±)-tashiromina y (±)-lupinina, respectivamente.⁵²

Tabla 7. Adición intramolecular de radicales alquilo sobre derivados de la 2-piridona.

Experimento	Sustrato	n	X	R	Condiciones	Rendimiento (%)	
1	122a	2	I	H	C	128a (0)	129a (35)
2	120b	1	Br	CO ₂ Et	B	128b (20)	129b (42)
3	120b	1	Br	CO ₂ Et	C	128b (45)	129b (27)
4	122c	2	I	CO ₂ Et	C	128c (11)	129c (29)

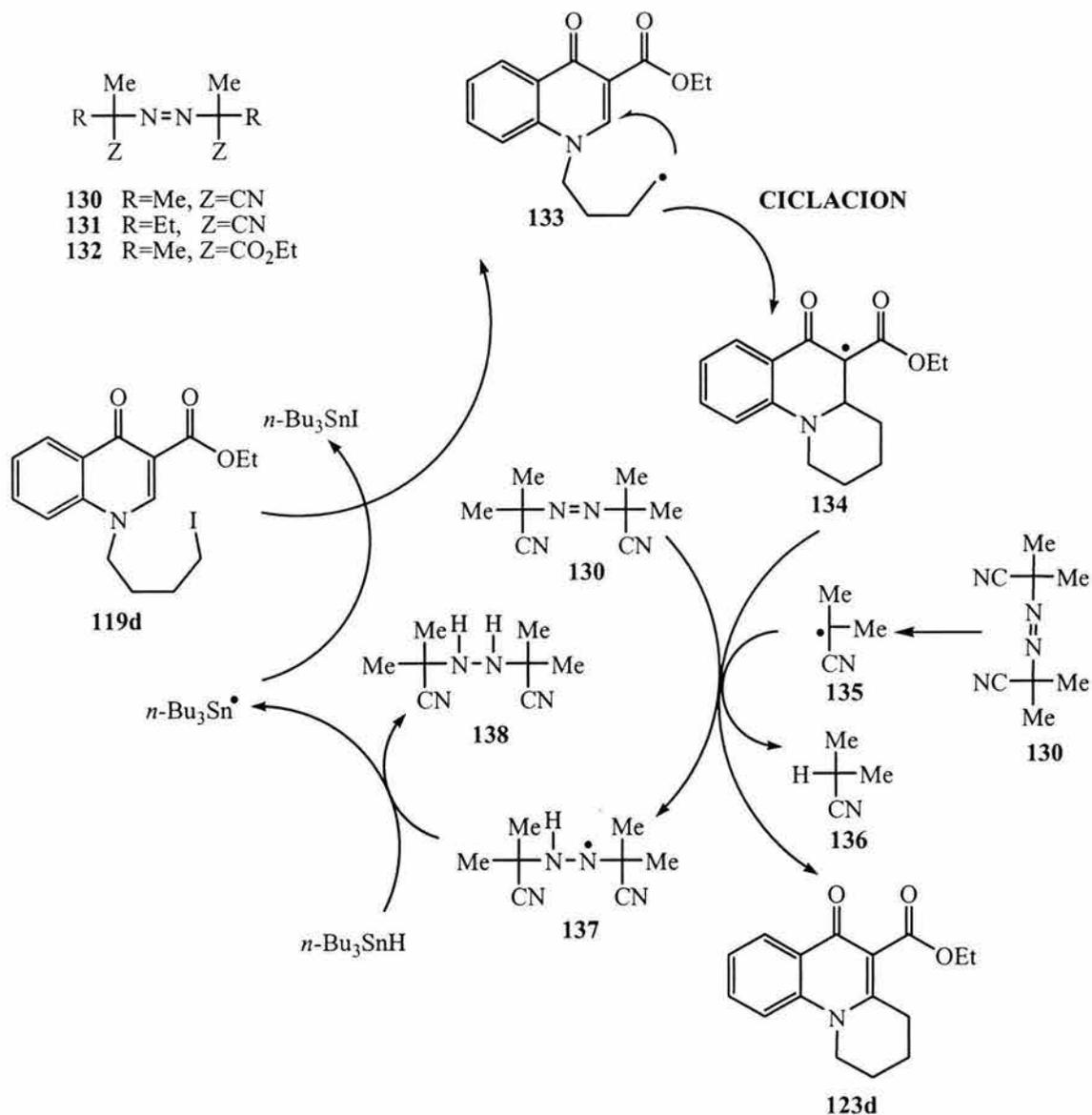
^a**Condiciones B:** *n*Bu₃SnH (1.2 equiv.), AIBN (0.4 equiv.), Benceno, reflujo, 22 horas

Condiciones C: *n*Bu₃SnH (1.2 equiv.), AIBN (1.1 equiv.), Benceno, reflujo, 22 horas

Considerando que las reacciones de ciclación sobre los sustratos de la 4-quinolona y la 2-piridona requirieron un poco más de 1 eq. del iniciador AIBN para que la reacción procediera en mejores rendimientos, se puede decir que estos resultados apoyan la teoría de Curran y colaboradores,⁵³ que el AIBN (o productos derivados de su fragmentación) participan en el proceso de oxidación.

En este sentido, se han propuesto dos mecanismos de reacción para explicar el carácter oxidante del AIBN **130** (R=Me, Z=CN) y otros análogos como el AMBN **131** (2,2'-hidrazobis-2-metilbutironitrilo, R=Et, Z=CN) y el AIBMe **132** (2,2'-hidrazobis-2-metilpropionato de metilo, R=Me, Z=CO₂CH₃). Estos mecanismos se ejemplifican con el sustrato **119d** en el Esquema 27. El primer mecanismo sugiere la abstracción de un átomo de hidrógeno del radical intermedio **134** por el radical α -isobutironitrilo **135**, originando el producto oxidado **123d** y el isobutironitrilo **136**. Algunos estudios han mostrado que cuando se deuteran ciertos compuestos aromáticos usados como sustratos se aísla el isobutironitrilo α -deuterado (Me₂CDCN), lo cual es una evidencia de

este mecanismo.^{30c} Sin embargo, en una síntesis de la fenantridina el grupo de Rosa⁵⁴ no lo pudieron identificar.

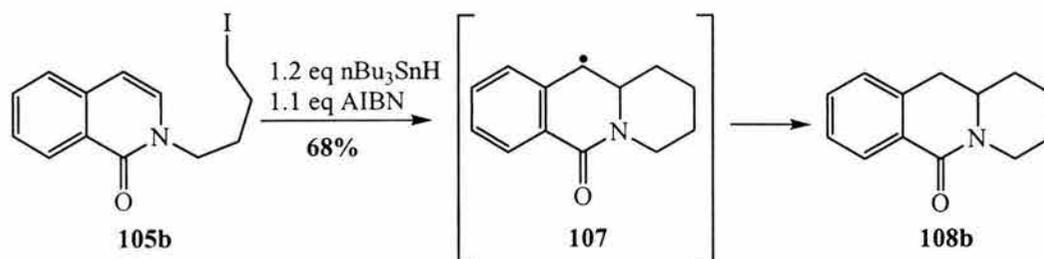


Esquema 27

Basado en las investigaciones de Engel⁵⁵ que demostró que los dialquildiazenos (R-N=N-R) pueden aceptar átomos de hidrógeno provenientes de radicales benzhidrilo, Curran⁵³ ha propuesto que las oxidaciones observadas en reacciones que usan AIBN como iniciador se deben a que está operando esta reacción. Así, la transferencia de un átomo de hidrógeno α al sitio radical

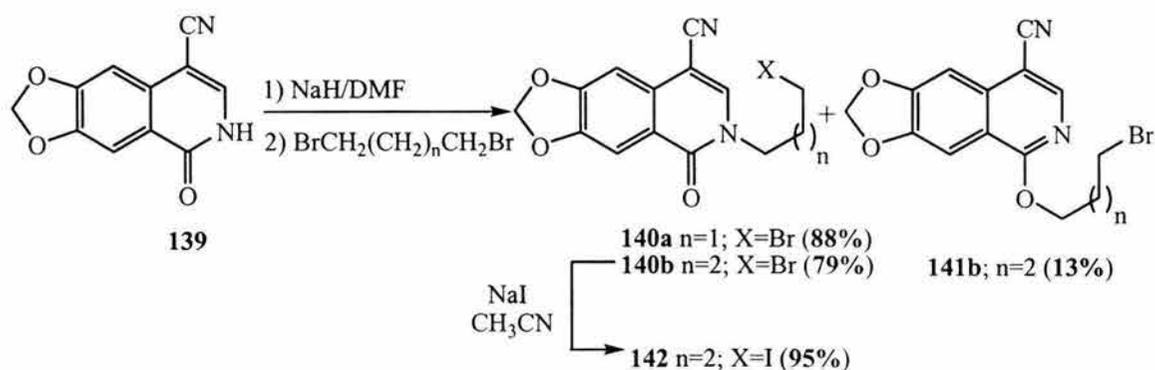
de **134** debe producir **123d** y un nuevo radical **137** centrado sobre uno de los nitrógenos del AIBN que finalmente aceptaría otro átomo de hidrógeno proveniente ya sea de otro radical **134** o del $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ para dar el dihidrazobisisobutironitrilo **138** (Esquema 27). El problema con este mecanismo es que hasta ahora han fallado todos los intentos por aislar y caracterizar **138**, aunque Bowman⁵⁶ sí pudo identificar el 2,2'-hidrazobis-2-metilpropionato de metilo en reacciones que usaron el correspondiente azocompuesto **132** como iniciador de radicales.

Con la idea de indagar si en la serie de las isoquinolonas se puede generar el producto oxidado cuando se utiliza un exceso del iniciador AIBN, el sustrato **105b** se sometió bajo las condiciones de reacción C. De esta manera, cuando se hizo reaccionar una solución bencénica 0.02M de **105b** con 1.1 eq. de AIBN y 1.2 eq de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ se obtuvo exclusivamente el compuesto dihidro **108b** en un 68% de rendimiento, sin observar trazas del compuesto oxidado. Esto indica que el AIBN o los productos derivados de su fragmentación son incapaces oxidar el radical bencílico **107** y dar origen al producto de sustitución homolítica (Esquema 28).



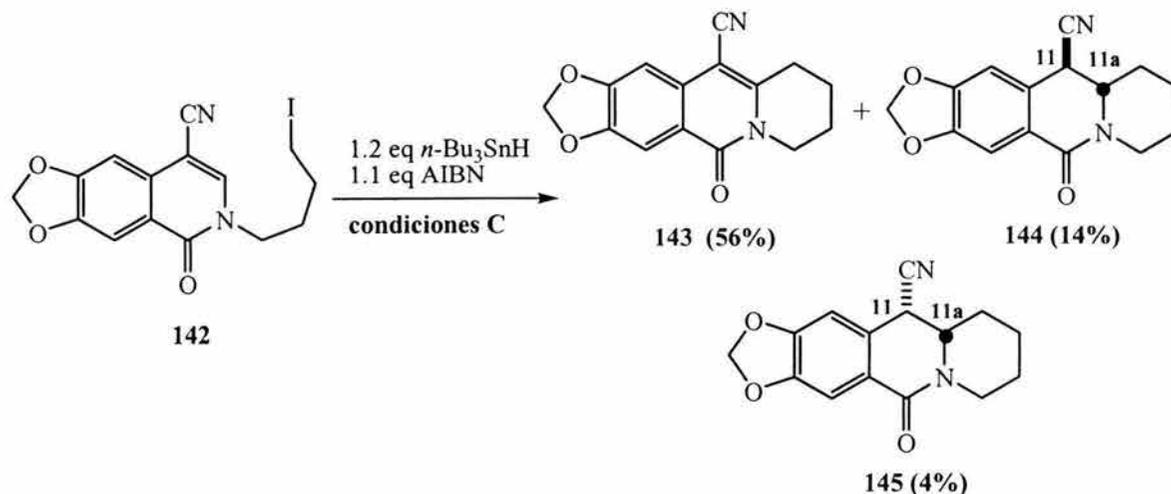
Esquema 28

A fin de determinar si la presencia de un grupo electroatractor en la posición C-4 del esqueleto de la isoquinolona es necesario para que ocurra el proceso de oxidación del radical bencílico, se preparó el sustrato **142** a partir **139** como se indica en el esquema 29. Cabe mencionar que la materia prima **139** no es comercialmente disponible y su síntesis se describe en la discusión de la aplicación de la metodología (Esquemas 58 y 59, páginas 82, 83).



Esquema 29

Al realizar la reacción de ciclación de **142** en presencia de 1.1 eq. de AIBN (Esquema 30) se obtuvieron el producto oxidado **143** (56% de rendimiento) y una mezcla de los diastereoisómeros sin oxidar **144** y **145** (14 y 4% de rendimiento, respectivamente). La fusión de los anillos B-C en **144** y **145** es *trans* (*anti* al par de electrones libres del nitrógeno) ya que ambos compuestos presentan en su espectro de IR las bandas de Bohlmann típicas en 2700 cm⁻¹. Estas bandas sólo se presentan cuando existen dos o más enlaces C-H en una relación *trans*-diaxial con el par de electrones del nitrógeno.^{57,58} El dihidro isómero mayoritario se identificó como el isómero *anti* **144** ($J_{11,11a} = 10.2$ Hz) y el minoritario como el isómero *syn* **145** ($J_{11,11a} = 4.9$ Hz). Por la cantidad de AIBN utilizado para obtener como producto mayoritario el producto oxidado **143**, se deduce que el AIBN participó en el proceso de oxidación.



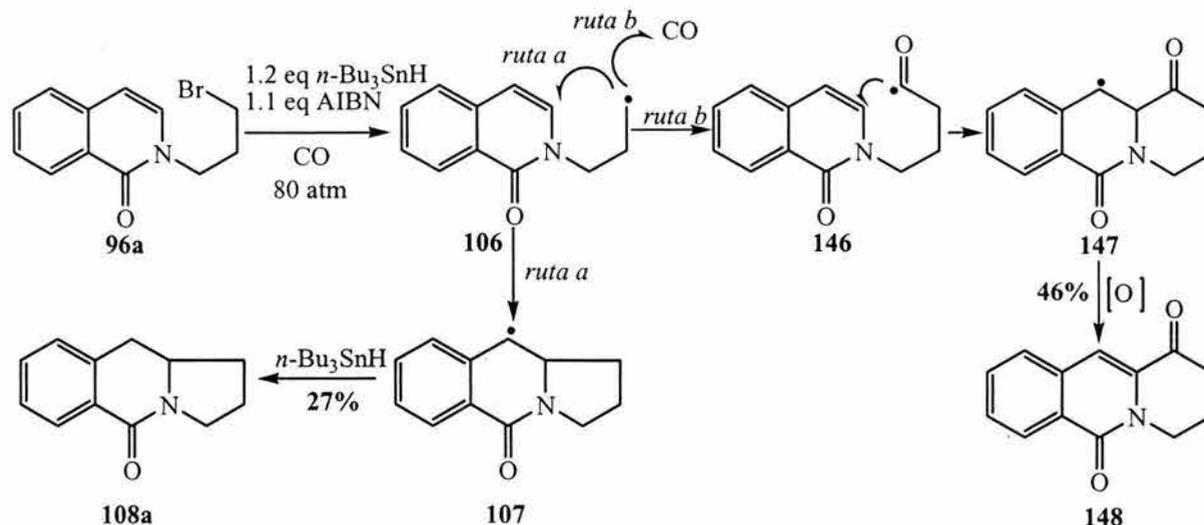
Esquema 30

Este resultado, combinado con los sustratos estudiados hasta ahora, parece indicar que la fuerza motriz para que se oxiden los intermediarios (ArRH)[•] es la formación de un sistema α,β -insaturado y el potencial de oxidación del radical intermediario.

Continuando con nuestro estudio de los factores que influyen en la oxidación del radical intermediario durante el proceso de ciclación, se realizaron dos experimentos adicionales: 1) la adición de un radical acilo al sistema de la isoquinolona sin grupo electroatractor en C-4 y 2) la utilización de otro iniciador de radicales libres que actúe también como agente oxidante, con el propósito de investigar si es capaz de oxidar el radical bencílico **107** de la isoquinolona sin sustituyente en C-4.

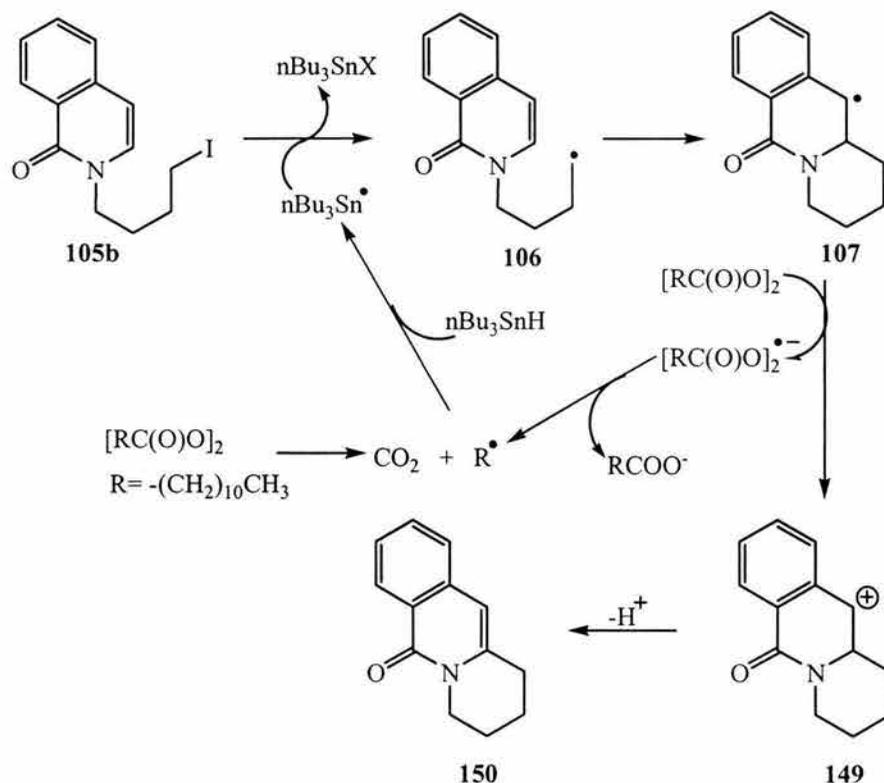
El primer experimento se realizó con el objeto de estudiar si la adición de radicales acilo al sistema de la isoquinolona **96a** sin sustituyente en C-4 generaba el producto de sustitución homolítica (producto de oxidación), ya que en este caso se introduciría un grupo C=O que potencialmente podría ser oxidado *in situ* al sistema α,β -insaturado según nuestra hipótesis. La generación del radical acilo se llevó a cabo a través de una reacción de carbonilación proveniente de **96a** (CO, 80 atm, *n*-Bu₃SnH, AIBN, esquema 31),²⁹ obteniéndose una mezcla del producto de ciclación oxidado **148** y el compuesto **108a** ya conocido (pág. 32) en 46 y 27% de rendimiento respectivamente. La formación de **108a** evidentemente es el resultado de la ciclación normal 5-*exo* (*ruta a*) del radical **106** antes de ser atrapado por el CO y generar el radical acilo **146**. La ciclación 6-*exo* (*ruta b*) de este radical acilo produce entonces el nuevo radical **147** cuya oxidación da finalmente **148**.

Este resultado es muy importante ya que nos muestra que aunque se formaron en el mismo medio de reacción dos radicales bencilo (**107** y **147**), solo aquel que tenía la oportunidad de dar un sistema α,β -insaturado fue el que se oxidó, de acuerdo con nuestra hipótesis.



Esquema 31

Finalmente, se emplearon para la ciclación las condiciones desarrolladas por el grupo de Miranda⁵⁹ quienes utilizan un peróxido orgánico (DLP) como iniciador de radicales libres en combinación con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$. Estas condiciones se aplicaron al sustrato **105b**, con la finalidad de examinar si el peróxido orgánico era capaz de funcionar tanto como iniciador de radicales, como un agente oxidante más fuerte (que el AIBN) para oxidar el radical bencílico **107** (Esquema 32). El tratamiento de **105b** con 1.0 eq. de DLP y 1.1 eq. de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en benceno a reflujo, generó el producto de ciclación oxidado **150** en 41% de rendimiento. El mecanismo de oxidación del radical bencílico **107** al carbocatión **149** que se propone, es por una SET del radical al peróxido orgánico (DLP). Este proceso genera como subproducto el radical anión del peróxido orgánico, que finalmente se fragmenta al radical R^\bullet y el anión RCOO^- . La pérdida de un protón de **149** generaría el producto **150**.



Esquema 32

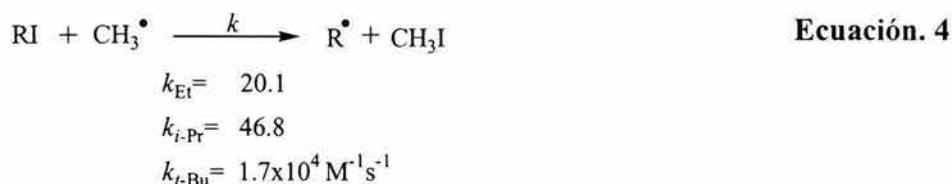
En resumen, nuestros experimentos indican que la oxidación del radical bencílico intermediario con AIBN ocurrirá solo si se va a formar un sistema α, β -insaturado, mientras que con un peróxido de acilo habrá siempre oxidación, independientemente que se forme o no durante el proceso el sistema α, β -insaturado.

5.1.2. GENERACIÓN DE RADICALES ALQUILO BAJO CONDICIONES OXIDANTES.

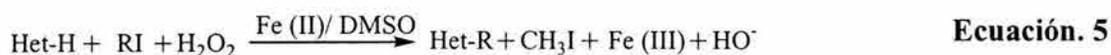
5.1.2.1 Reacciones de ciclación sobre la 1-isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona utilizando las condiciones de Fenton.

Dentro de los métodos descritos en la literatura para generar radicales alquilo bajo condiciones oxidantes, el método que se basa en la abstracción de un átomo de halógeno por un

radical metilo resultó para nuestros propósitos de gran interés. En este proceso, el equilibrio de la reacción se desplaza hacia productos ya que el nuevo radical alquilo que se genera (primario, secundario o terciario) es más estable que el radical metilo (Ecuación 4).

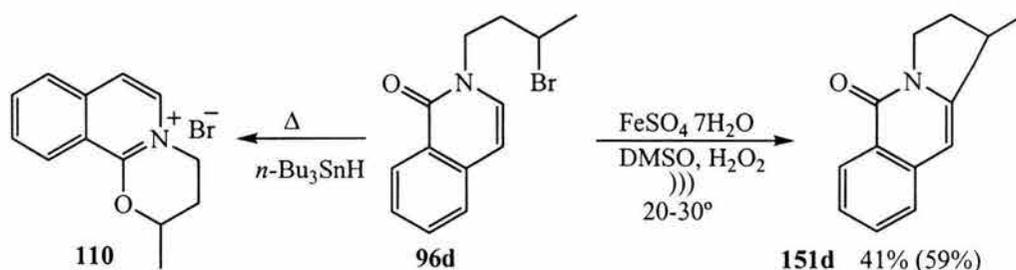


Torsell y colaboradores⁶⁰ demostraron que los radicales metilo se pueden generar eficientemente a partir de la descomposición del dimetilsulfóxido bajo las condiciones de Fenton (una sal de Fe (II) y peróxido de hidrógeno). Posteriormente Minisci^{10a-b} encontró que cuando el proceso de Torsell es acompañado por la presencia de un halogenuro de alquilo y un sistema heteroaromático, se originan los productos de sustitución homolítica intermolecular (Ecuación 5). La versión intramolecular fue estudiada más tarde por el grupo de Muchowski³² sobre pirroles e indoles generando así productos de anillación en buenos rendimientos.



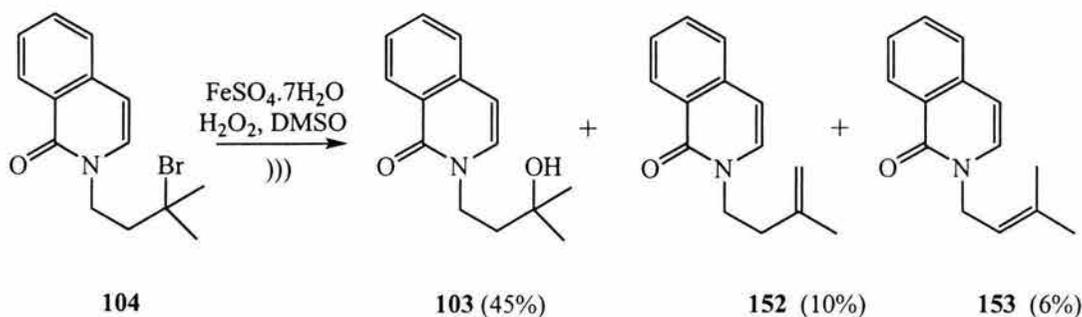
En nuestro caso, a fin de comparar los resultados, las materias primas que se utilizaron para evaluar la reacción de ciclación bajo condiciones oxidantes fueron las mismas que para las condiciones reductoras. Después de realizar diferentes experimentos variando el tiempo de adición y equivalentes del sistema redox, se encontró que las condiciones óptimas para generar los productos de anillación fueron empleando 1 eq. del halogenuro correspondiente y 3 eq. de sulfato de fierro (II) heptahidratado suspendidos en DMSO usando un baño de ultrasonido (para aumentar la solubilidad de la sal de Fe (II)) y agregando lentamente (30 minutos) 10 eq. de peróxido de hidrógeno al 30% a través de una pipeta de vidrio. Puesto que la reacción es exotérmica, es importante controlar la adición del H₂O₂ para mantener la temperatura por debajo de 40°. ³²

Para nuestra sorpresa, el sustrato **96d** produjo satisfactoriamente el radical secundario correspondiente para dar en 41% de rendimiento (59% con base a materia prima recuperada) el producto de ciclación 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona **151d** (Tabla 8, experimento 4). Esto indica que el proceso de ciclación por radicales libres ocurrió antes que la *O*-alquilación intramolecular, lo cual probablemente significa que la temperatura es un factor muy importante durante la generación de radicales secundarios y su ciclación (Esquema 33). Por el contrario, el derivado halogenado secundario homólogo **105e** dio el producto de ciclación en solo 5% de rendimiento debido a que las ciclaciones 6-*exo* son menos rápidas que las 5-*exo* y a la inestabilidad del producto que se descompone en solución.



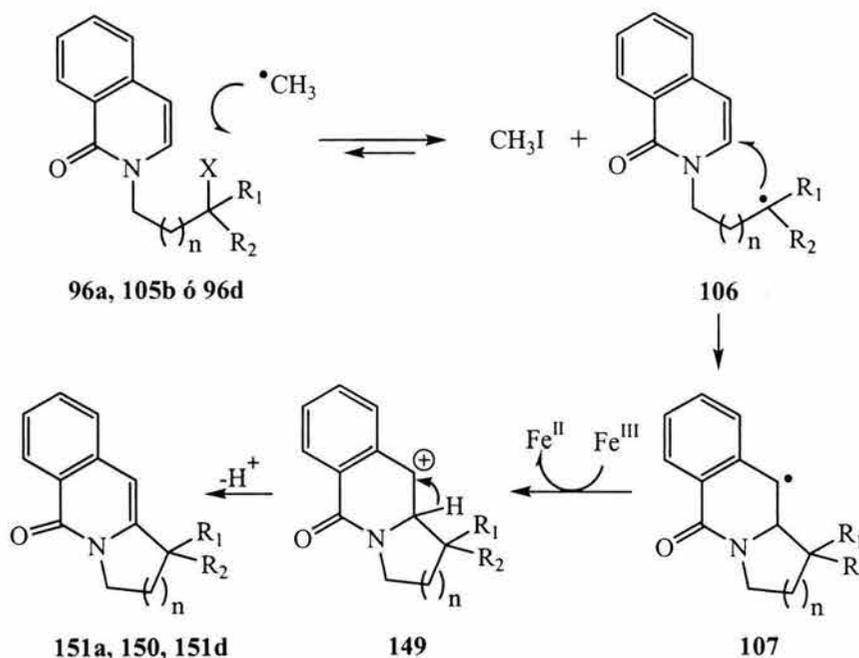
Esquema 33

Cuando se usó como sustrato el derivado halogenado terciario **104**, los productos que se aislaron e identificaron fueron el alcohol **103** y las olefinas isoméricas **152** y **153** lo que sugiere un mecanismo iónico a través de un carbocatión terciario. Esto se demostró cuando el halogenuro terciario **104** se disolvió en DMSO en ausencia de sales de Fe (II) y H_2O_2 , obteniéndose los mismos tres productos de reacción **103**, **152** y **153** (Esquema 34).



Esquema 34

El mecanismo por el cual se generan los productos cíclicos oxidados se muestra en el Esquema 35 y en sus etapas finales involucra la oxidación del radical **107** al carbocatión **149** por la acción del Fe (III). La pérdida posterior de un protón regenera el enlace doble C3-C4 de la isoquinolona para dar lugar a los correspondientes productos cíclicos de oxidación. Alternativamente, el radical **107** puede perder un átomo de hidrógeno α al sitio radical por parte de un radical hidroxilo dando directamente los productos oxidados.



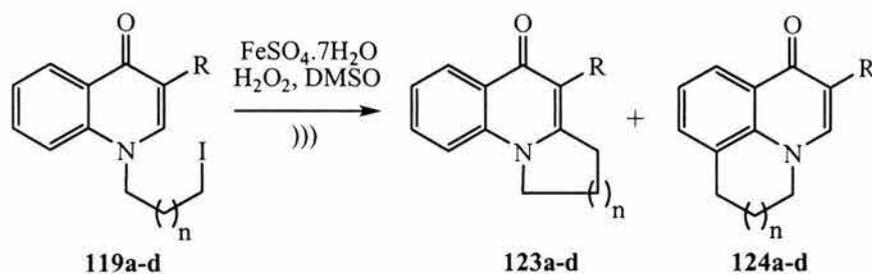
Esquema 35

En el caso de los sustratos de 4-quinolona (Tabla 9) la reacción de ciclación procedió con la misma regioselectividad, dando los isómeros pirrolo[1,2-*a*]quinolona **123b-c** en mayor proporción con respecto a sus isómeros benzo[*ij*]quinolona **124b-c**.

Finalmente, la construcción de los sistemas de indolizina **128b** (Tabla 10) y quinolizina **128c** usando los sustratos de 2-piridona **120b** y **122c** se obtuvieron en rendimientos muy bajos y

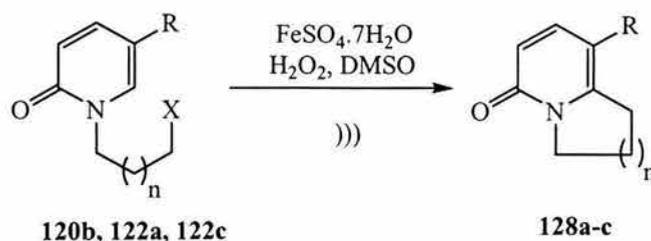
con el sustrato **122a** (R=H) que no presenta un grupo electroatractor en C-5 del anillo de 2-piridona, la reacción no procede.

Tabla 9. Adición intramolecular de radicales alquilo sobre derivados de la 4-quinolona.



Experimento	Sustrato	n	R	Rendimiento (%)	
1	119a	1	H	123a (5)	124a (0)
2	119b	1	CO ₂ Et	123b (48)	124b (15)
3	119c	1	CN	123c (56)	124c (23)
4	119d	2	CO ₂ Et	123d (53)	124d (0)

Tabla 10. Adición intramolecular de radicales alquilo sobre derivados de la 2-piridona.



Experimento	Sustrato	n	X	R	Producto rendimiento (%)
1	122a	2	I	H	128a (0)
2	120b	1	Br	CO ₂ Et	128b (13)
3	122c	2	I	CO ₂ Et	128c (9)

5.1.2.2 Reacciones de ciclación sobre la 1-isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona utilizando peróxido de dicumilo.

Otra metodología oxidante de mucha actualidad que se examinó en esta investigación, fue la de los peróxidos orgánicos que funcionan simultáneamente como iniciadores de radicales y como oxidantes.⁶¹

Renaud y colaboradores,⁶¹ han utilizado el DLP como fuente de radicales alquilo primarios (undecilo), los cuales abstraen eficientemente átomos de halógeno de halogenuros primarios α a un grupo carbonilo. Esta estrategia la utilizó eficientemente en la construcción de lactamas y lactonas de 5 miembros, utilizando cantidades catalíticas de DLP (Esquema 36).



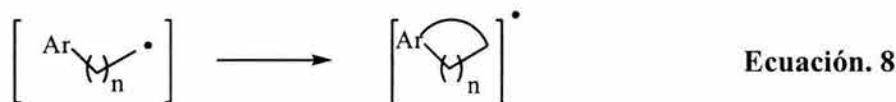
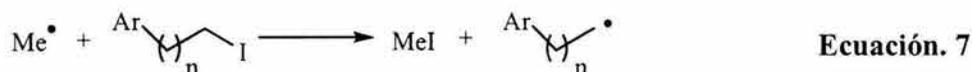
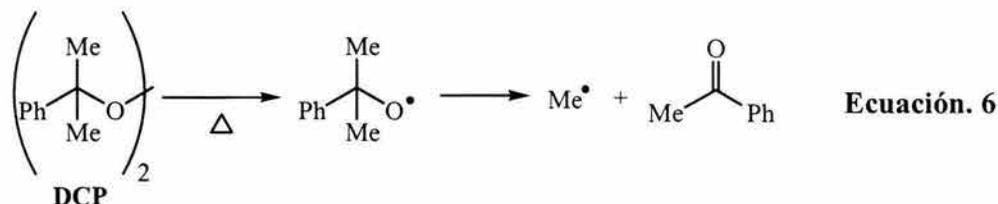
Esquema 36

Otro peróxido orgánico que se ha utilizado en estas reacciones es el de dicumilo (DCP) que genera térmicamente radicales metilo (Ecuación 6) los cuales a su vez, en presencia de un halogenuro de alquilo, producen radicales libres.

Las ventajas que presentan, los métodos con peróxidos es que son reactivos fácilmente asequibles de bajo costo, además que se prescinde del uso de metales pesados y que pueden funcionar como agentes oxidantes. En este trabajo se evaluó la factibilidad de generar radicales primarios o secundarios por este método a partir de los mismos sustratos de isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona ya estudiados. En realidad, no existen antecedentes que el DCP se hubiera utilizado en reacciones de adición intramolecular sobre sistemas aromáticos.

En principio, la generación de radicales alquilo se favorecería si el radical que se origina resultara más estable que el radical metilo, de acuerdo al mismo principio que se consideró bajo

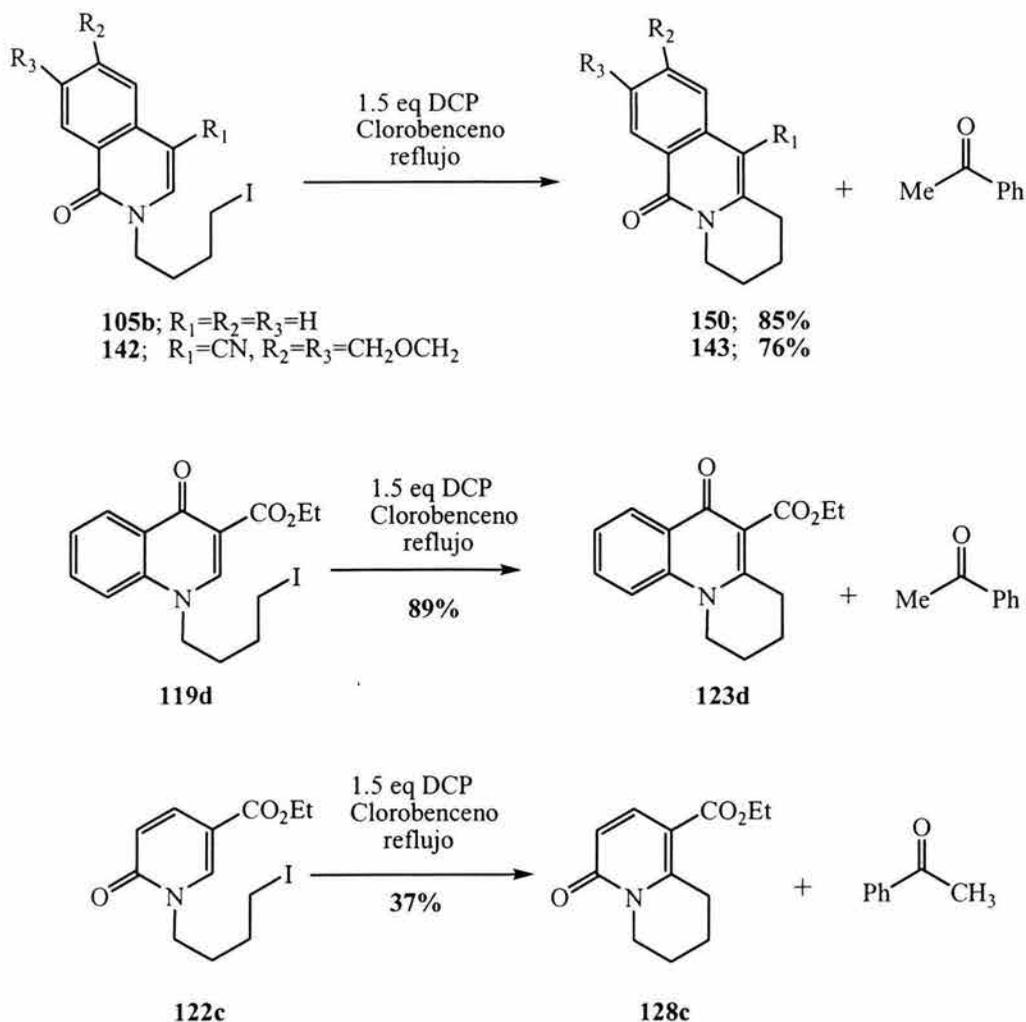
las condiciones de Fenton (Ecuación 4). El mecanismo por el cual se generan radicales metilo a partir de DCP y posterior abstracción de un átomo de halógeno y reacción de adición intramolecular sobre sistemas heteroaromáticos se muestra en las Ecuaciones 6-9. Una vez que el radical alquilo se ha adicionado sobre el sistema aromático (Ecuación 8) la oxidación al producto puede ser asistida por el mismo peróxido (Ecuación 9).



Los experimentos iniciales se llevaron a cabo con los halogenuros primarios derivados del sistema de isoquinolona **96a**, **105b**, **105c**, **140a** y **142** (Esquema 37) usando 1.5 eq. de DCP (adicionado en 4 porciones) a reflujo de diclorobenceno. Para los casos de **105b** y **142** se obtuvieron los productos tricíclicos oxidados **150** y **143** con rendimientos excelentes del 85 y 76%, respectivamente. Desafortunadamente, los derivados bromados **96a**, **140a** y el compuesto yodado **105c** descomponen a la temperatura de 130°, que es la requerida para la fragmentación del DCP, por lo cual el sistema derivado del pirrolo[1,2-*b*]isoquinolona (originado de **96a**) que siempre se había conseguido identificar en rendimientos de moderados a buenos con las otras metodologías, no se logró sintetizar con esta estrategia.

Resultados similares se observaron para los derivados halogenados con los sistemas de 2-piridona y 4-quinolona, ya que se obtuvieron rendimientos moderados y buenos respectivamente solo cuando los productos de ciclación fueron de 6 miembros (**123d** y **128c**). Los compuestos cíclicos de 5 miembros que en principio se debieron haber obtenido de **119b**, **119c** y **120b**, no se aislaron.

La principal limitante de este método es la temperatura relativamente alta que se requiere para que proceda, ya que muchos sustratos son inestables en estas condiciones. Sin embargo cuando la estabilidad del sistema lo permite, se pueden obtener excelentes rendimientos como por ejemplo en la síntesis de 5,6,8,9,10,11-hexahidroindolo[2,1-*a*]isoquinolinas.⁶²

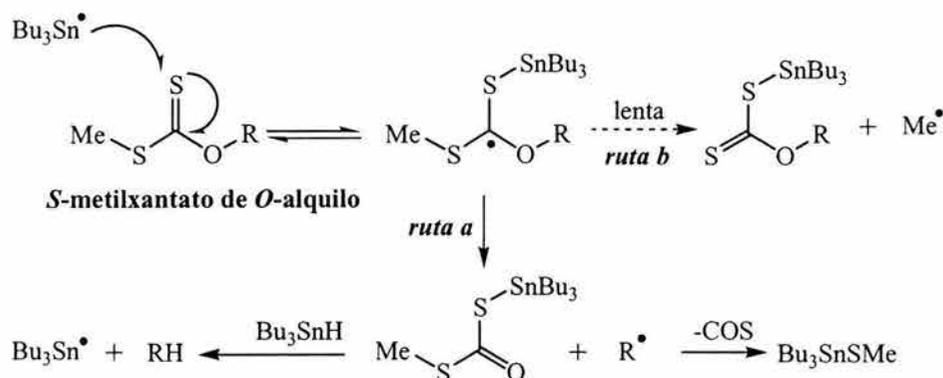


Esquema 37

5.1.3. ADICIÓN INTRA E INTERMOLECULAR DE RADICALES ALQUILO SOBRE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS. (XANTATOS Y PERÓXIDO DE DILAUROÍLO).

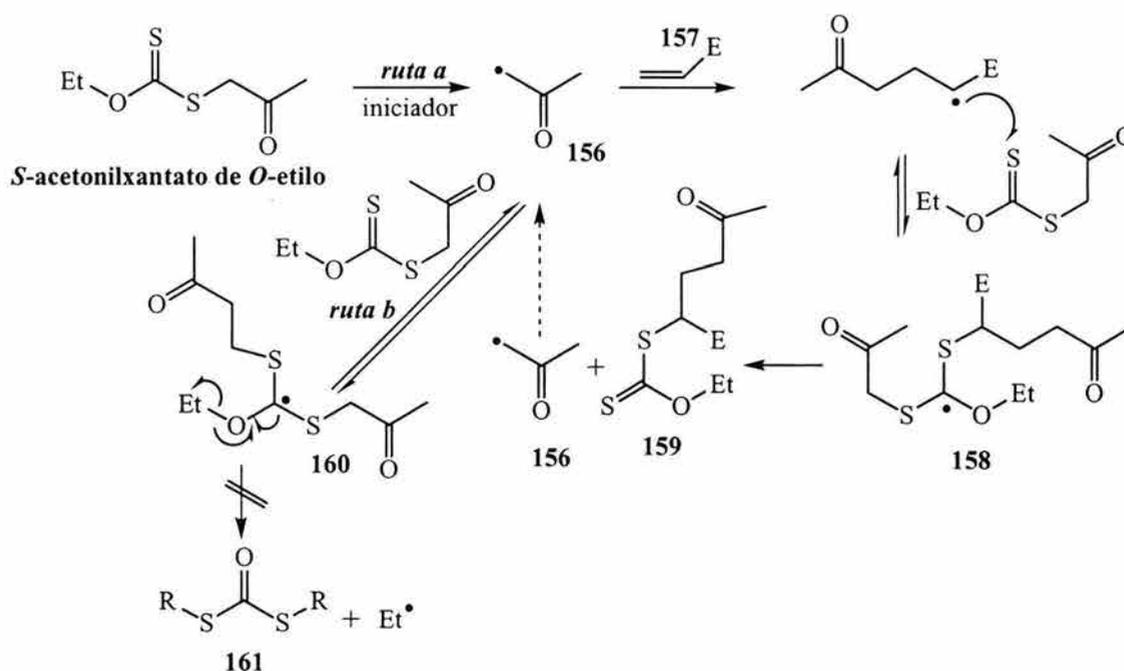
5.1.3.1. Síntesis de los derivados de xantatos y adición intramolecular.

La alta afinidad del estaño por el átomo de azufre se ha aprovechado para producir radicales alquilo por la escisión β a partir de un *S*-metilxantato de *O*-alquilo. Barton y colaboradores^{5a} demostraron que se favorece la ruptura homolítica del enlace R-O siempre y cuando el radical R \cdot que se produce sea más estable que el radical Me \cdot (Esquema 38). Esta reacción es llamada ahora la reacción de Barton-McCombie. A pesar que la reacción es muy efectiva para generar radicales alquilo, presenta algunos inconvenientes como las altas temperaturas requeridas cuando se utilizan xantatos primarios con la consecuente competencia de la eliminación de Chugaev. Otra desventaja es que se requiere el uso del *n*-Bu₃SnH para efectuar dicha reacción.



Más recientemente, Zard^{5c} demostró que los isómeros *S*-alquinoxantatos de *O*-etilo, producen radicales alquilo en presencia de un peróxido orgánico como iniciador lo que elimina la desventaja ya citadas de usar *n*-Bu₃SnH (toxicidad y reducción prematura del radical inicial).

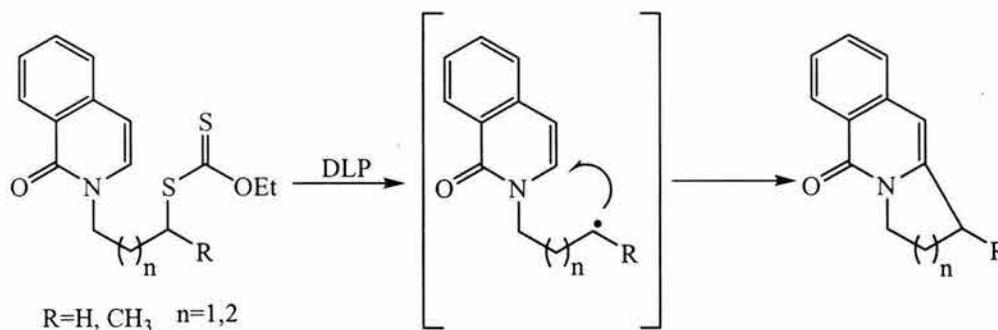
El mecanismo por el cual procede esta reacción es similar a la de Barton-McCombie, con la diferencia que los radicales alquilo se generan por la ruptura del enlace C-S en lugar de C-O. Esto solo es posible si el radical alquilo que se genera por la ruptura C-S es más estable que el radical etilo que resultaría de la ruptura O-etilo. Una aplicación específica de estos xantatos de O-etilo para generar radicales alquilo α a un grupo carbonilo y es la que se muestra en el Esquema 39.^{5c} Nótese que en este proceso ocurre la transferencia de un grupo xantato (*ruta b*), lo cual es de gran valor sintético ya que puede funcionalizarse de acuerdo a la química iónica de los xantatos o reaccionar con otra molécula de peróxido y regenerar el radical intermediario que puede ser capturado por una olefina diferente.^{9, 63}



Esquema 39

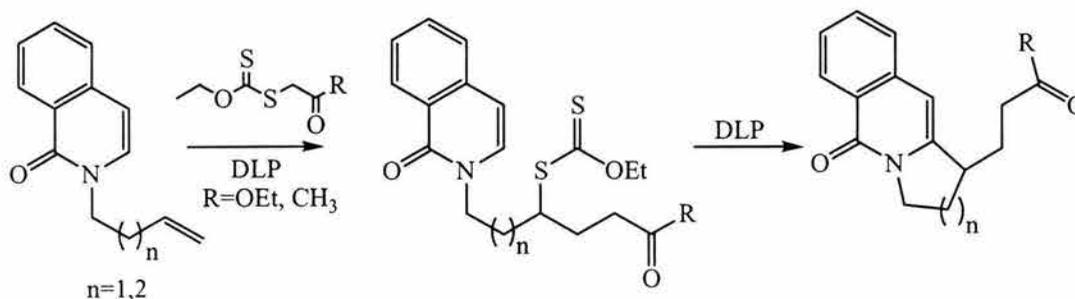
En este proyecto se utilizaron dos estrategias para generar productos de anillación a los sistemas de 1-isoquinolona, 4-quinolona, 2-piridona y 3-cianoindol, utilizando derivados de xantatos. La *estrategia A* consistió en generar radicales alquilo primarios o secundarios a partir de sustratos con el grupo xantato en la cadena lateral lo cual se ejemplifica en el Esquema 40. Estos sustratos se investigaron con la expectativa de que el radical primario no estabilizado así generado, se adicionara eficientemente al sistema heterocíclico seguido de la rearomatización oxidante

mediada por el peróxido. Por lo tanto, se puede anticipar que se deben necesitar cantidades estequiométricas del peróxido orgánico.



Esquema 40

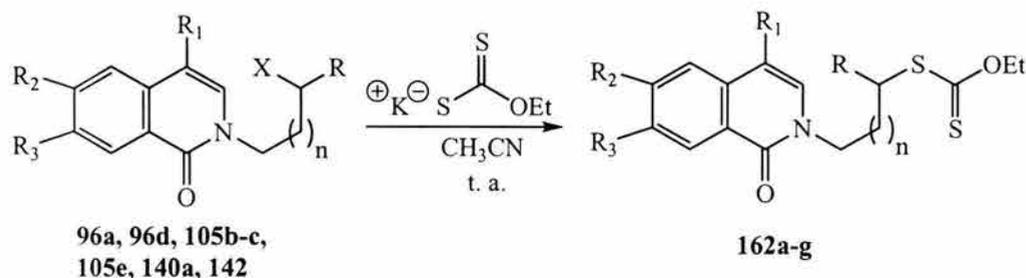
La estrategia B involucró un proceso tandem de adición intermolecular de un xantato de *O*-etilo externo a un enlace doble terminal presente en la cadena lateral del heterociclo y la subsiguiente ciclación/oxidación del radical secundario, generando así dos enlaces C-C en una sola etapa (Esquema 41).



Esquema 41

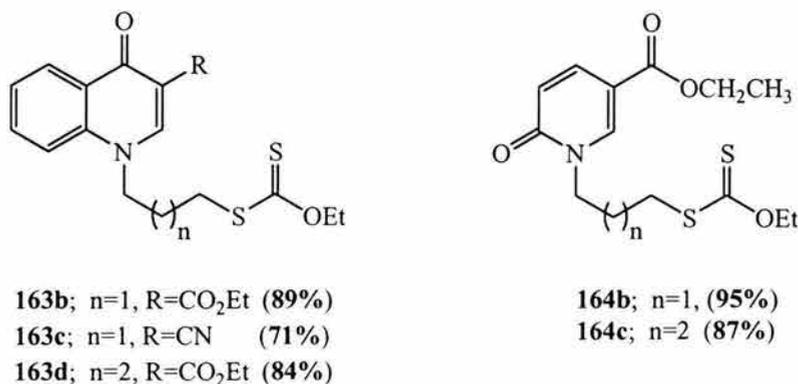
Los xantatos necesarios propuestos como sustratos en la estrategia A, se sintetizaron por el desplazamiento nucleofílico de un halogenuro o mesilato situado en la cadena lateral de los sistemas de isoquinolona (96a, 96d, 105b-e, 140a, 142), 4-quinolona (119b-d), 2-piridona (120b, 122c) y 3-cianoindol (167a, 167b) con la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico. La reacción general se ejemplifica para el caso de la 1-isoquinolona en la Tabla 11, así como los productos y rendimientos obtenidos.

Tabla 11. Síntesis de xantatos sobre los sustratos de la isoquinolona.



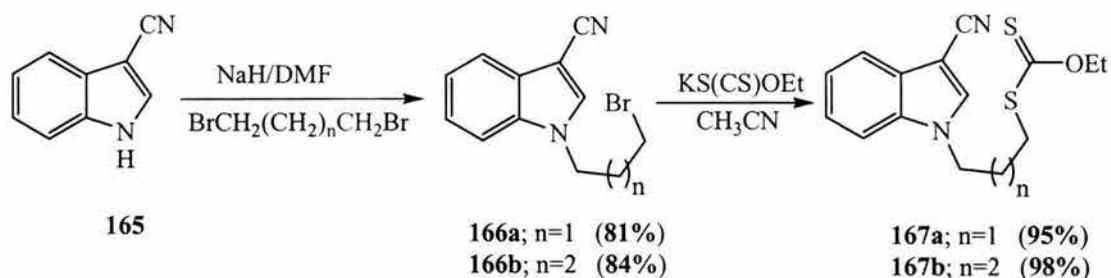
Experimento	Sustrato	<u>n</u>	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	Producto (%)
1	96a	1	Br	H	H	H	H	162a (88)
2	105b	2	I	H	H	H	H	162b (93)
3	105c	3	I	H	H	H	H	162c (76)
4	96d	1	Br	CH ₃	H	H	H	162d (70)
5	105e	2	I	CH ₃	H	H	H	162e (81)
6	140a	1	Br	H	CN	CH ₂ OCH ₂		162f (86)
7	142	2	I	H	CN	CH ₂ OCH ₂		162g (94)

Para los casos de los sistemas de 4-quinolona y 2-piridona, los sustratos preparados con los rendimientos obtenidos se muestran en el Esquema 42.



Esquema 42

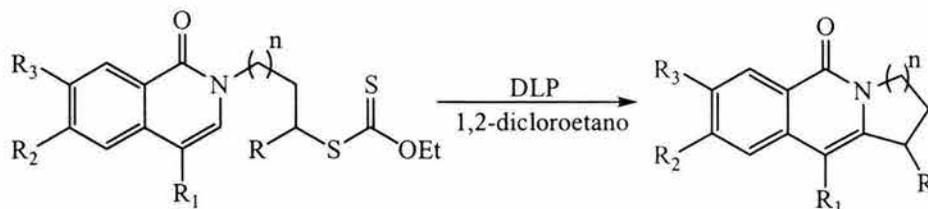
Finalmente, los sustratos derivados del 3-cianoindol se prepararon en los rendimientos indicados en el Esquema 43.



Esquema 43

En la serie de los sustratos derivados de la isoquinolona la reacción de los xantatos primarios **162a**, **162b**, **162f** y **162g** con 1.2 eq. de DLP a temperatura de reflujo del dicloroetano, produjo en buenos rendimientos los productos de anillación **151a**, **150**, **169** y **143**, respectivamente (Tabla 12). Por el contrario, con los xantatos secundarios **162d** y **162e** los productos de ciclación **151d** y **151e** se obtuvieron en rendimientos bajos. Es importante señalar que el éxito de esta reacción depende de la estabilidad de los xantatos de partida y es independiente que se forme un anillo de 5 ó 6 miembros. Sin embargo, por este método no se pueden formar anillos de 7 miembros ya que cuando el sustrato **162c** se sometió a las condiciones señaladas solo se aisló el ditiocarbonato **168**. Una característica importante para la identificación de este compuesto fue la presencia del grupo carbonilo del ditiocarbonato en RMN ^{13}C .

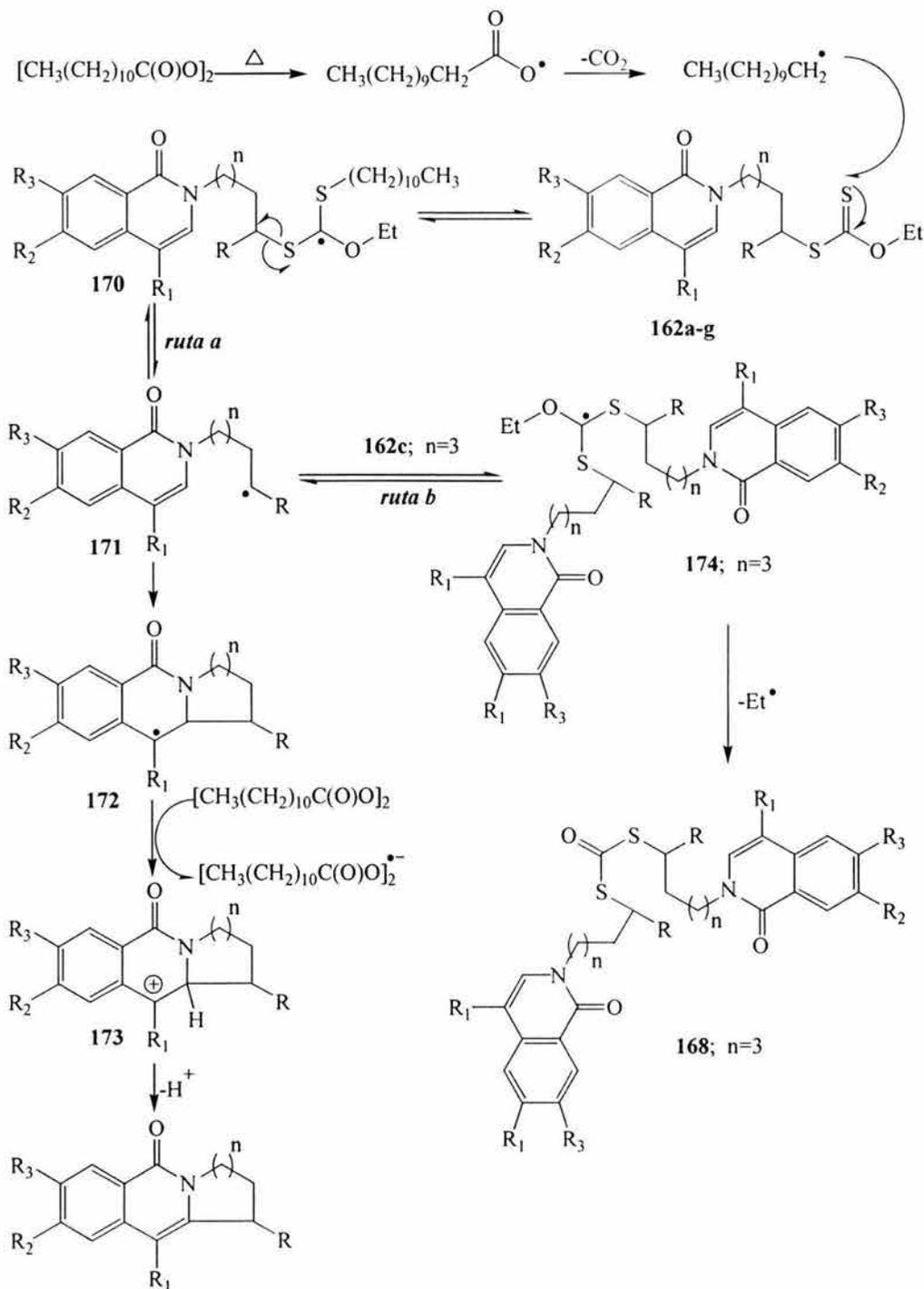
Tabla 12. Adición Intramolecular de Radicales Alquilo sobre la 1-isoquinolona (vía xantatos)



Experimento	Sustrato	<u>n</u>	R	R ₁	R ₂	R ₃	Producto	rendimiento (%)
1	162a	1	H	H	H	H	151a	60% (85%)*
2	162b	2	H	H	H	H	150	71% (93%)*
3	162c	3	H	H	H	H	168	Subproducto (67%)
4	162d	1	CH ₃	H	H	H	151d	53% (80%)*
5	162e	2	CH ₃	H	H	H	151e	15% (26%)*
6	162f	1	H	CN	CH ₂ OCH ₂		169	81%
7	162g	2	H	CN	CH ₂ OCH ₂		143	75%

* Rendimiento con base a materia recuperada.

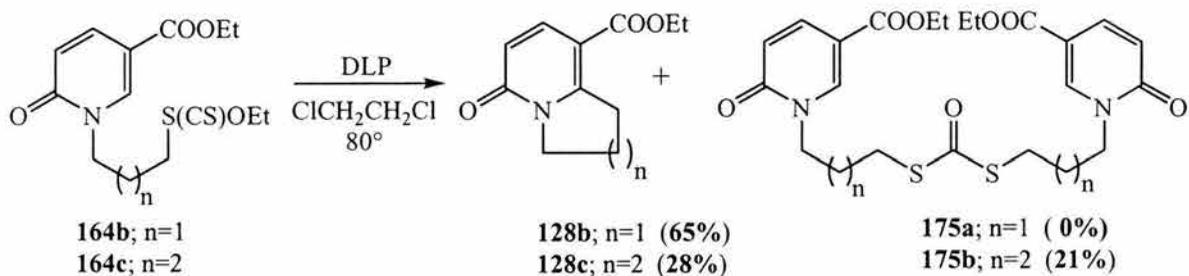
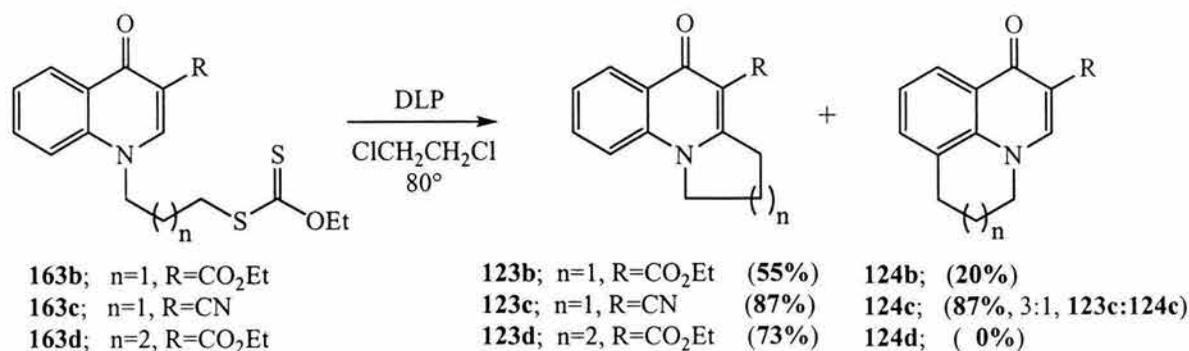
El mecanismo que se propone para explicar la formación de **168**, se muestra en el Esquema 44 y básicamente consiste en que el radical alquilo primario **171** (R=H, n=3) es capturado por otra molécula de xantato de partida **162c** para dar el radical **174** (*ruta b*). La expulsión de un radical etilo de **174** produce entonces el ditiocarbonato **168**. Es importante señalar que esta transformación es posible debido a la lentitud para formar el anillo de 7 miembros, lo que permite que el radical **171** pueda atacar a la otra molécula de xantato.



Esquema 44

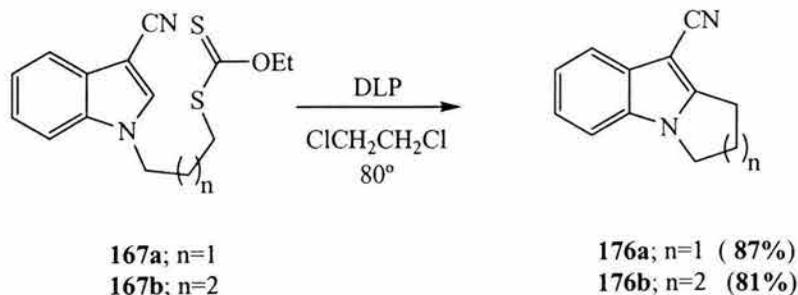
De igual manera, cuando se probaron los sustratos derivados de la 4-quinolona **163b-d** y de la 2-piridona **164b-c**, se generaron de manera eficiente los productos de ciclación correspondientes

123b-d y **124b-c** (para la 4-quinolona) y **128b** (para la 2-piridona). El producto de ciclación hacia C-8 (**124d**), no se observó debido probablemente al tamaño del anillo (7 miembros) que se tendría que haber formado. Nótese que en el caso de la 2-piridona el producto de 6 miembros se obtuvo en bajo rendimiento junto con el derivado ditiocarbonato **175b** (Esquema 45).



Esquema 45

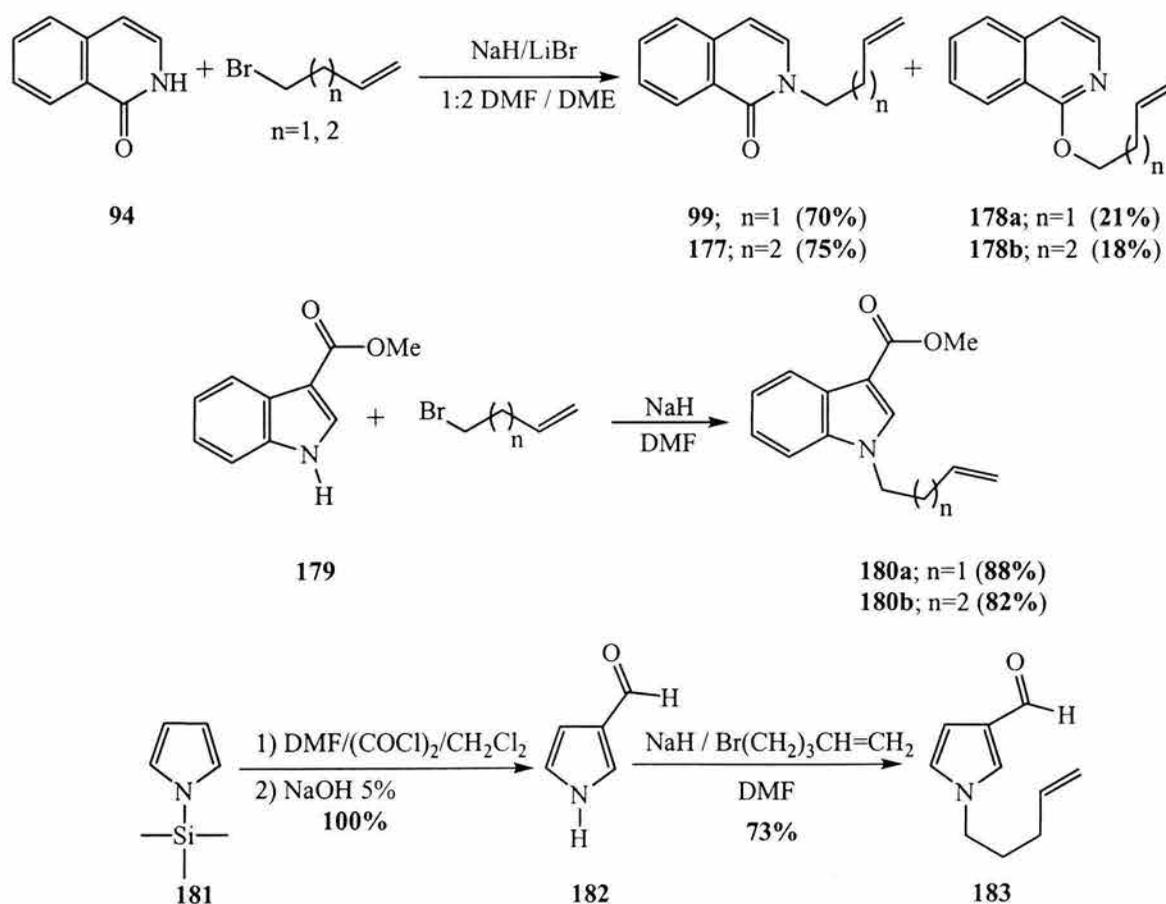
Finalmente, la formación de los compuestos tricíclicos **176a** y **176b** en buenos rendimientos, se logró a partir de la adición de radicales alquilo primarios al sistema del indol (Esquema 46).



Esquema 46

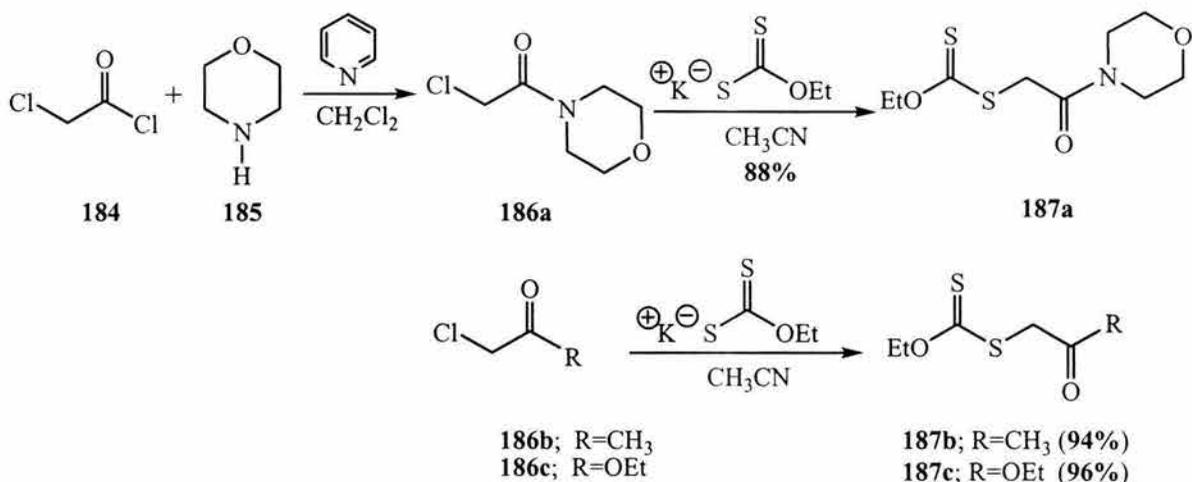
Se puede concluir por lo tanto que en términos generales el uso de xantatos como fuente de radicales alquilo y su subsecuente ciclación es de gran valor sintético y representa una alternativa muy atractiva a los métodos que usan *n*-Bu₃SnH o sales de Fe (II)-H₂O₂ antes descritos.

Una vez concluido el estudio anterior, se exploró la utilización de xantatos de *O*-etilo como fuente de radicales α-oxoalquilo en el proceso tandem de adición/ciclación usando los sustratos derivados de isoquinolona **99** y **177**, los 3-carbometoxiindoos **180a-b** y el 3-formilpirrol **183**. El derivado 3-formilpirrol se seleccionó con el objetivo de estudiar la regioquímica de la reacción de adición intramolecular. En el Esquema 47 se muestra la preparación de los sustratos antes mencionados.



Esquema 47

Por otra parte, se prepararon los xantatos de *O*-etilo **187a** por el tratamiento de los correspondientes clorados **186a-c** con la sal de potasio del ácido *O*-etil xántico (Esquema 48).

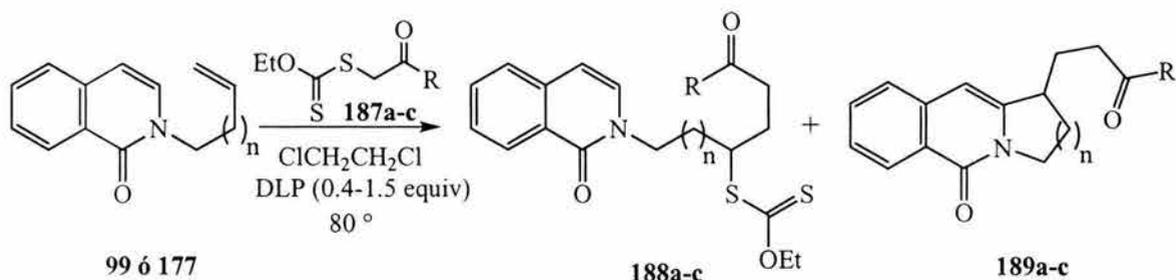


Esquema 48

En primer lugar se examinaron las reacciones entre los sustratos 2-(buten-3-il)-2*H*-isoquinolin-1-ona **99** o 2-(penten-4-il)-2*H*-isoquinolin-1-ona **177** con los xantatos de *O*-etilo **187a-c** utilizando cantidades variables (0.4, 1.0 y 1.5 eq.) de DLP en 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo (Tabla 13). Así por ejemplo, la reacción entre **99** y **187b** usando un exceso de DLP (condiciones C, experimento 3) produjo exclusivamente el producto de ciclación **189a**, mientras que con deficiencia de DLP (condiciones A, experimento 1) el producto principal fue el aducto **188a**. En estas últimas condiciones se obtuvo como producto minoritario **189a** en una relación 5:1 pudiendo invertirse la relación a 1:2 al usar cantidades equivalentes de DLP (condiciones B, experimento 2).

Una tendencia similar se observó en la reacción entre **99** y **187c** aunque solo se usaron las condiciones de reacción B y C y entre **177** y **187b** que dio bajos rendimientos al usar las condiciones de reacción B y C.

Tabla 13. Adición intramolecular de radicales alquilo sobre derivados de la isoquinolona utilizando xantatos de *O*-etilo.



Experimento	Sustrato	n	Xantato (R)	Condiciones de reacción	Producto rendimiento (%)	
1	99	1	R=CH ₃	A	188a (39)	189a (8)
2	99	1	R=CH ₃	B	188a (27)	189a (51)
3	99	1	R=CH ₃	C	188a (0)	189a (66)
4	99	1	R=OEt	B	188b (35)	189b (43)
5	99	1	R=OEt	C	188b (0)	189b (68)
6	177	2	R=morfolina	A	188c (52)	189c (0)
7	177	2	R=morfolina	B	188c (18)	189c (5)
8	177	2	R=morfolina	C	188c (0)	189c (3)

Condiciones A: 1.0 eq. MP, 1.0 eq. de xantato, 0.4 eq. DLP, dicloroetano, reflujo.

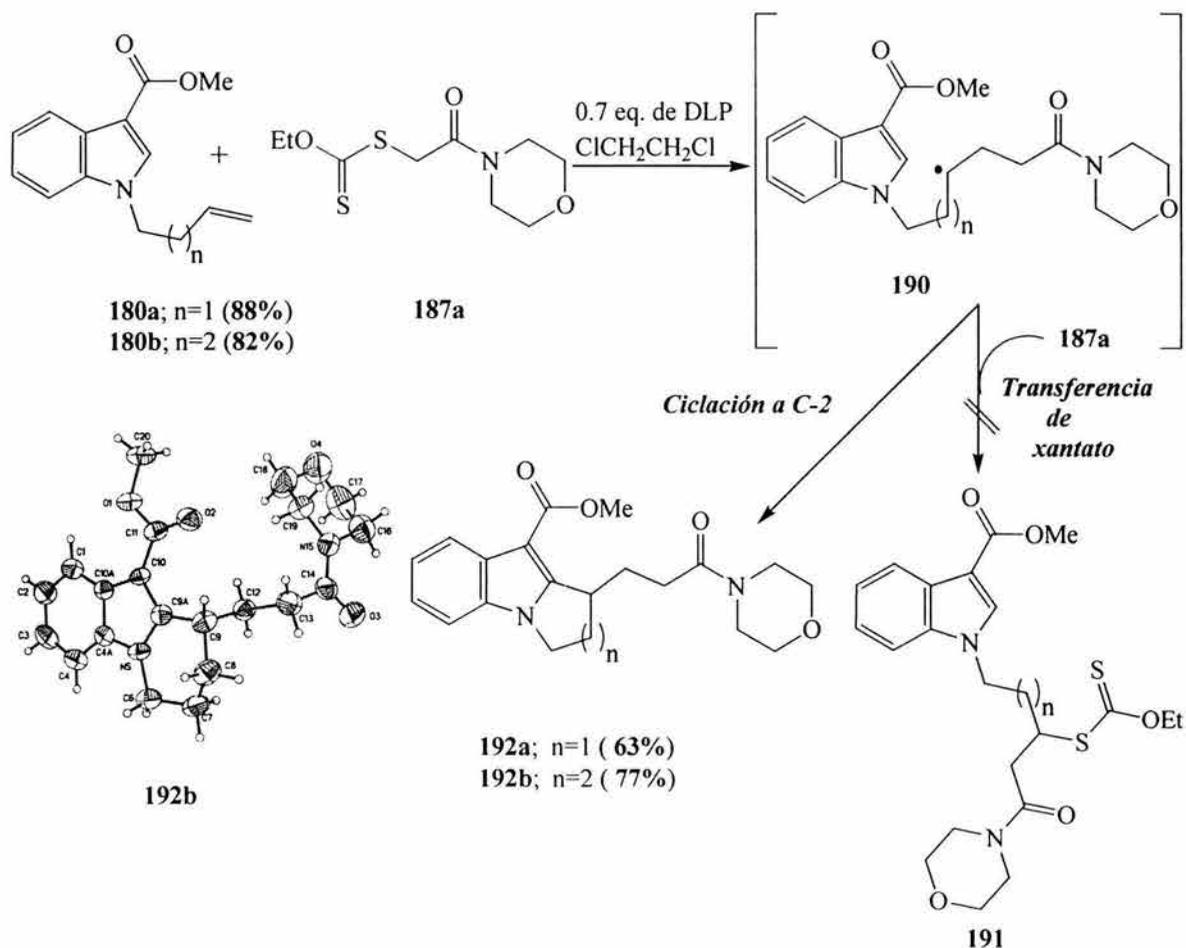
Condiciones B: 1.0 eq. MP, 1.2 eq. de xantato, 1.0 eq. DLP, dicloroetano, reflujo.

Condiciones C: 1.0 eq. MP, 1.2 eq. de xantato, 1.5 eq. DLP, dicloroetano, reflujo.

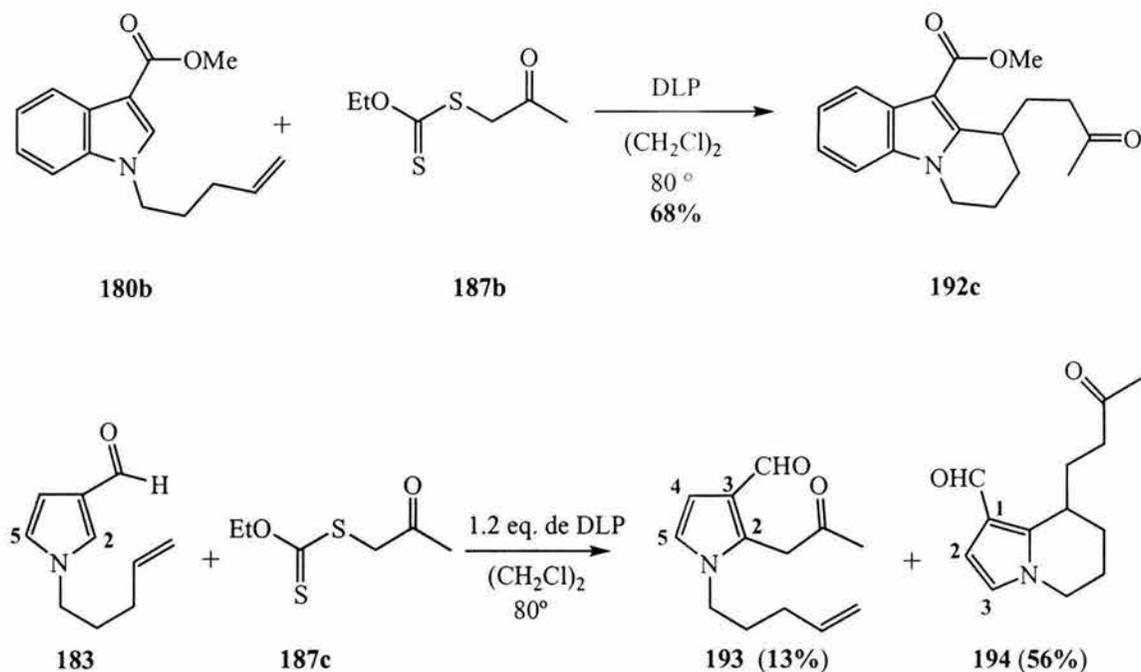
A fin de proseguir con el estudio de la reacción que nos ocupa, a continuación usamos los sustratos **180a-b** derivados del indol y **183** derivado del pirrol con los xantatos **187a-c**, encontrando que siempre se obtuvieron los productos de ciclación **192a-c** y **194** libres de los aductos precursores, incluso bajo las condiciones A, que es la que utiliza cantidades limitadas de DLP (Esquemas 49 y 50). Indudablemente la mayor reactividad de estos sistemas heterocíclicos, aunado a la presencia del grupo electroattractor en C-3, favorece la reacción de ciclación una vez que se produce el radical **190**. El que esto es así, se puso también de manifiesto cuando encontramos que a diferencia de los sustratos de la serie de isoquinolona que requieren 1.5 eq. de DLP para alcanzar buenos rendimientos de productos de ciclación, en estos casos son suficientes 0.7 eq. de DLP para obtener rendimientos comparables. Es importante mencionar que con estos sustratos muy reactivos es recomendable aumentar gradualmente las cantidades de DLP para minimizar reacciones laterales como la acetilación intermolecular de **183** que observamos

cuando se usaron 1.2 eq. de DLP (Esquema 50). En el caso de este mismo sustrato **183**, también es importante señalar que tanto la ciclación como la acetoniación intermolecular son regioespecíficas hacia la posición vecina (C-2) del grupo formilo. Esto se pudo determinar por sus espectros de RMN ¹H que muestra un sistema AB para los hidrógenos 4 y 5 del pirrol con una *J* típica para este tipo de sustitución (3.1 Hz para el caso de **194**).

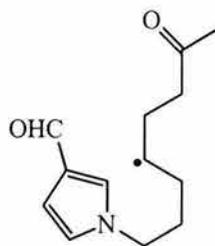
La caracterización de los otros productos de ciclación se hizo por las técnicas espectroscópicas usuales y en el caso de **192b** asegurada por difracción de rayos X.



Esquema 49



Desde el punto de vista mecanístico, la regioespecificidad del ataque inter- o intramolecular de radicales libres a pirroles sustituidos en C-3 con un grupo electroattractor, ha sido racionalizada por el grupo de Muchowski³² como debida al alto valor del coeficiente LUMO en la posición 2 que la hace particularmente susceptible a ataques de especies nucleofílicas como por ejemplo el radical **195** (Figura 6).



195

Figura 6

Sin embargo, el radical acetonoilo (2-oxopropilo) que atacó intermolecularmente a **183** para dar **193** es electrofílico y de acuerdo a la naturaleza de este radical, el orbital que se encuentra involucrado en este tipo de reacción es el HOMO. Considerando que el pirrol **183** presenta valores

del coeficiente HOMO similares para C-2 como para C-5, también se debió haber observado el producto resultante del ataque del radical acetono hacia la posición 5 de **183**, por lo que la sugerencia de Muchowski no parece ser aplicable en este caso. En su lugar nosotros preferimos una explicación basada en la estabilidad del radical intermediario que resulta del radical acetono al heterociclo, ya que es evidente que **196** debe ser más estable que **197** (Figura 7).

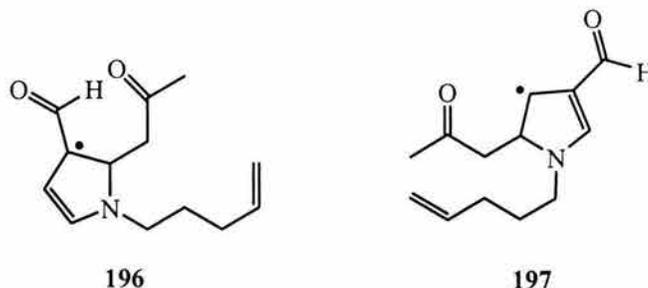


Figura 7

Como conclusión, se puede decir que los productos que se obtengan al emplear esta estrategia de fusión de anillos de 5 y 6 miembros sobre sistemas heterocíclicos, depende en gran medida de la naturaleza del sustrato utilizado. Por ejemplo, con los sustratos de isoquinolona que no poseen un grupo electroattractor en C-4 que favorezca la adición directa del radical nucleofílico a C-3 de dicho anillo, se obtendrán tanto el producto de transferencia de xantato como el de ciclación, mientras que si posee dicho grupo, únicamente se debe obtener el producto de ciclación.

5.1.3.2. Adición intermolecular de radicales alquilo bajo condiciones oxidantes (xantatos de O-etilo/DLP).

La alquilación de sistemas heteroaromáticos es un proceso muy importante en la formación de enlaces C-C, debido a que conduce a la síntesis de compuestos de interés sintético y farmacológico. Un ejemplo son algunos pirroles 2,5-disustituídos (Figura 8), como el zopirac **198** (analgésico y antiinflamatorio), el zomepirac **199** y la tolmetina **200** (usados en el tratamiento de la artritis reumatoide) y el ketorolac entre otros.⁶⁴ Una metodología útil para preparar estos compuestos es por la alquilación ó acilación electrofílica de sistemas heteroaromáticos apropiados (reacción Friedel-Crafts) pero la extrema sensibilidad de tales sustratos a estas condiciones representa un inconveniente importante.

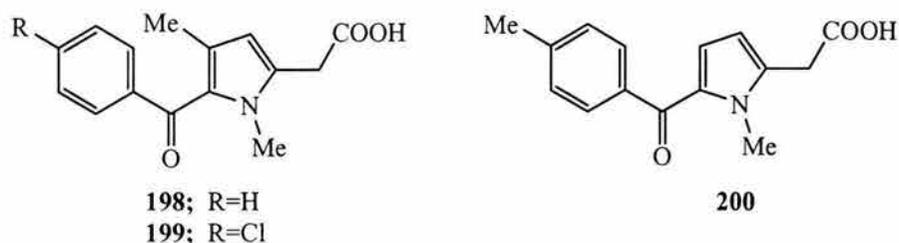
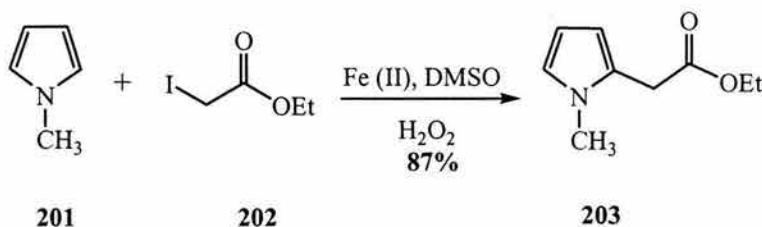


Figura 8

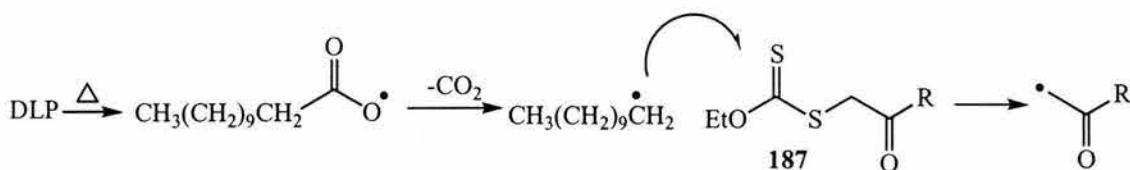
Por otro lado, la adición intramolecular de radicales alquilo sobre compuestos heteroaromáticos (pirrol, indol, acridinas, quinolinas, imidazol, pirazol, y piridina, entre otros) se ha estudiado ampliamente. En particular, este proceso ha resultado de gran valor sintético en la construcción de sistemas policíclicos nitrogenados y que no son fácilmente accesibles por métodos iónicos. Sin embargo, la versión intermolecular se ha explorado con poca profundidad debido a los bajos rendimientos obtenidos cuando se usan los métodos catalizados por metales pesados para generar los radicales alquilo, debido a la inestabilidad de las materias de partida en estas condiciones.^{15, 65-67} Muchowski exploró con éxito la adición de radicales malonilo sobre sistemas aromáticos ricos en electrones como el anisol y la acetanilida en presencia de sales de manganeso (III).⁶⁶ Por otra parte, la adición intermolecular de radicales electrofílicos α -oxoalquilo (generados

de α -yodoésteres en las condiciones de Fenton) sobre heterociclos ricos en electrones (tiofenos, indoles y pirroles) se ha llevado a cabo en rendimientos de 55-90%. El problema que presenta esta última metodología es que se requieren de 15-20 eq. del compuesto heteroaromático, por lo cual no es de gran utilidad sintética (Esquema 51).^{15, 65}



Esquema 51

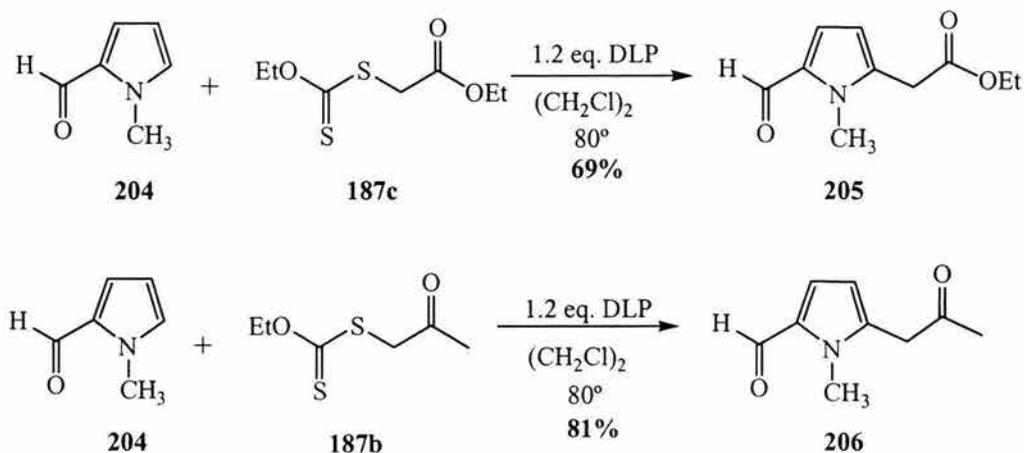
Con el propósito de desarrollar una metodología eficiente para la adición intermolecular de radicales alquilo sobre sistemas heteroaromáticos, se pensó en los xantatos de *O*-etilo y DLP como fuente de radicales α -oxoalquilo (Esquema 52). Los radicales α -oxoalquilo generados bajo estas condiciones presentan un tiempo de vida media lo suficientemente grande para adicionarse a enlaces dobles desactivados, lo cual no es factible por los otros métodos tradicionales que involucran radicales libres.



Esquema 52

El *N*-metil-2-formilpirrol **204** se utilizó como modelo para explorar la reacción intermolecular. Cuando la reacción se realizó bajo condiciones estándar, es decir 1.0 eq. de **204**, 1.2 eq. de los xantatos de *O*-etilo (**187a** y **187c**) y de 1.0 a 1.2 eq. de DLP (adicionado en 4 porciones) en dicloroetano, se aislaron los pirroles 2,5-disustituídos **205** y **206** (Esquema 53). La

regioquímica de la reacción procede de acuerdo a lo observado por el grupo de Muchowski,⁶⁶ quienes encontraron resultados similares con pirroles 2-sustituídos con un grupo electroattractor.



Esquema 53

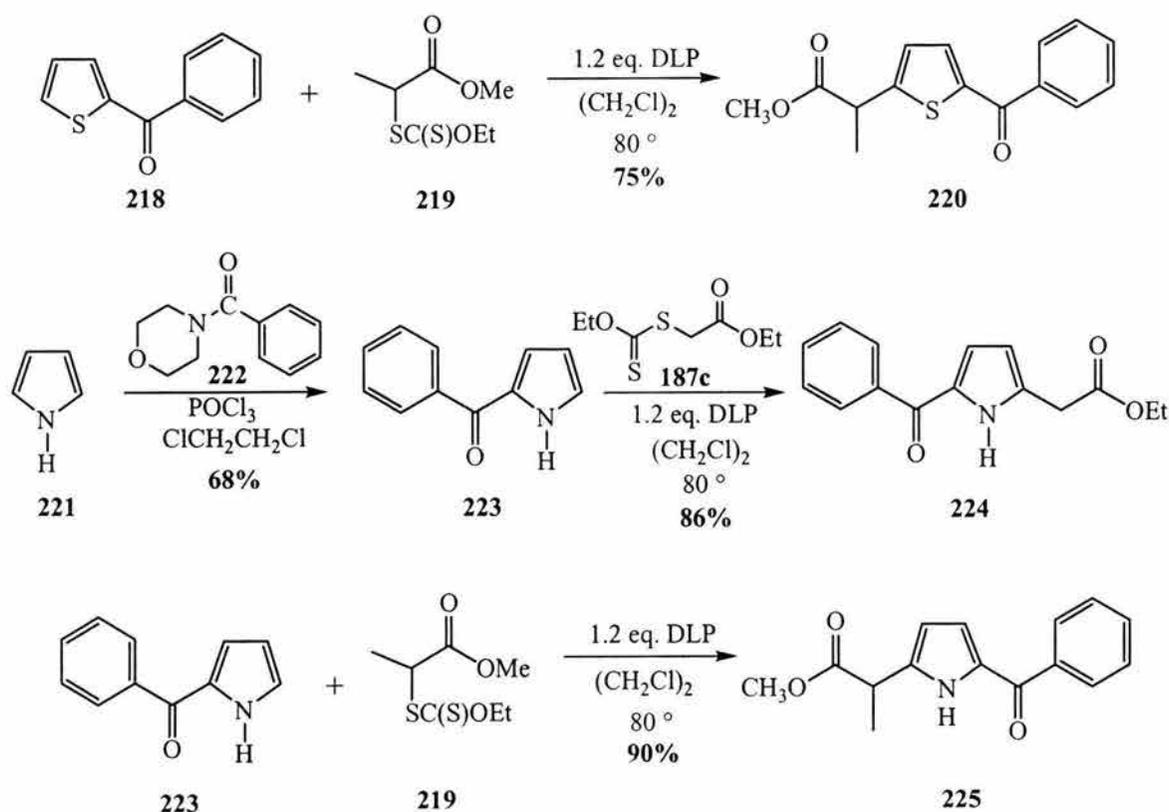
A continuación se exploró la versatilidad de esta metodología con otros sustratos ciclopentaheterocíclicos y en la Tabla 14 se muestran los resultados obtenidos. La reacción procedió con rendimientos de moderados a buenos y con alta regioselectividad excepto para el caso del 2-formiltiofeno que dio los productos disustituídos 2,5 y 2,3 en una relación 2.5:1 (experimento 3). La asignación estructural de estos isómeros se hizo con base en las constantes de acoplamiento en los espectros de RMN ¹H informados para los hidrógenos vecinales en tiofenos disustituídos ($J_{3,4} = 3.6$ Hz y $J_{4,5} = 4.8$ Hz). En el caso del indol también se obtuvo el producto de sustitución en C-3 (no indicado en la tabla) pero solo en una relación 1:20 con respecto al de sustitución en C-2. Estos resultados concuerdan con los informados previamente por Bacciochi y colaboradores.^{15, 65}

Tabla 14. Reacción de alquilación intermolecular sobre diferentes sustratos aromáticos

Experimento	Substrato	Xantato	Producto
1			 208 65% (79%)
2			 210 65%
3			 212 46% + 213 18%
4			 215 60%
5			 217 44% (71%)

* El rendimiento entre paréntesis es con base a materia prima recuperada.

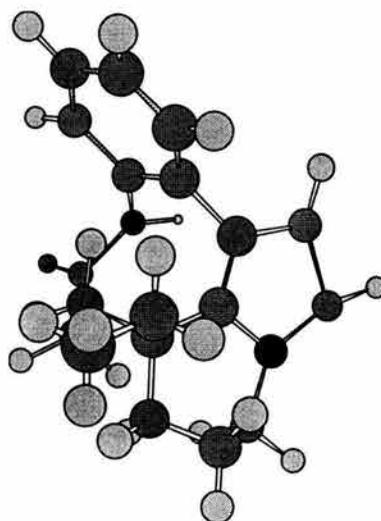
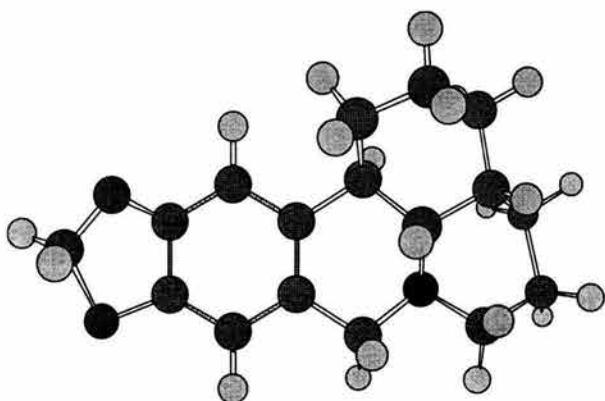
Como una aplicación de esta metodología para obtener compuestos 2-heteroarilpropiónicos con interés farmacológico, se preparó el éster metílico del ácido tiaprofénico **220** a partir del 2-benzoiltiofeno **218** comercialmente disponible y el xantato secundario **219** (obtenido del 2-cloropropionato de etilo y la sal potásica del ácido *O*-etilxántico). Afortunadamente con este sustrato la sustitución en C-5 fue regioselectiva obteniéndose **220** en 75% de rendimiento (Esquema 54). Así mismo, se sintetizaron los análogos **224** y **225** de la tolmetina **200**, a partir del 2-benzoilpirrol⁶⁸ **223** y los xantatos primario **187c** y secundario **219** en 86% y 81% de rendimiento, respectivamente.⁶⁹



En principio esta metodología puede utilizarse para construir fácilmente compuestos heteroaromáticos 2,5-disustituídos (pirroles, furanos y tiofenos) en buenos rendimientos, siendo una alternativa *vía* radicales libres para sintetizar compuestos con propiedades antiinflamatorias. Algunas ventajas del método es que procede bajo condiciones suaves y neutras y se requieren cantidades prácticamente equimolares de los reactantes.

PARTE B

APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA



5.2. APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA.

5.2.1. SÍNTESIS DEL γ -LICORANO

Los alcaloides de la familia *Amaryllidaceae* constituyen una clase importante de compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y que son de gran interés farmacológico debido a sus propiedades anticancerígenas, antimicóticas, antivirales e inhibidores de la división celular (Figura 9).^{70,71} Dentro de esta familia, los alcaloides *tipo*-licorina **226** se caracterizan por la presencia del sistema de pirrolo[*d,e*]fenantridina en su estructura, lo que representa un reto importante para los químicos sintéticos. La estructura de la licorina **226**, elucidada en 1955 por Uyeo y Wildman,⁷² presenta una fusión *trans* entre los anillos **B** y **C**, al igual que otros alcaloides relacionados como la deoxilicorina **227** y el α -licorano **228**. También se conocen alcaloides de esta familia con la fusión B/C *cis* como la siculinina **229** y el γ -licorano **230** que curiosamente no presentan alguna actividad farmacológica. A pesar de esto, en las últimas dos décadas se han generado varias estrategias de síntesis del γ -licorano **230**,⁷³⁻⁸⁴ ya que constituye un excelente modelo en el desarrollo de nuevas metodologías enfocadas a la construcción del sistema de pirrolo[*d,e*]fenantridina.

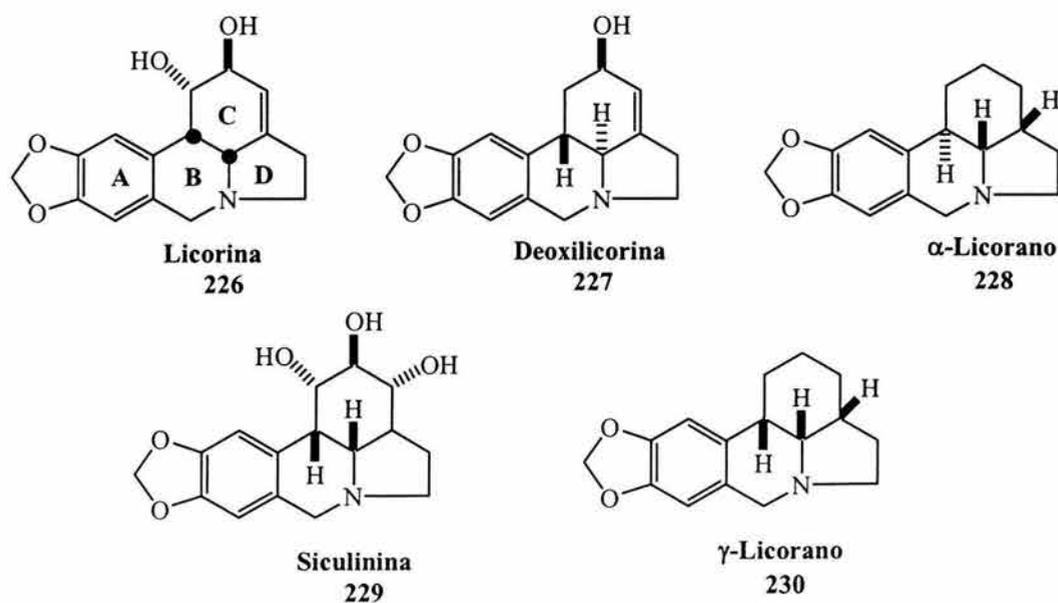
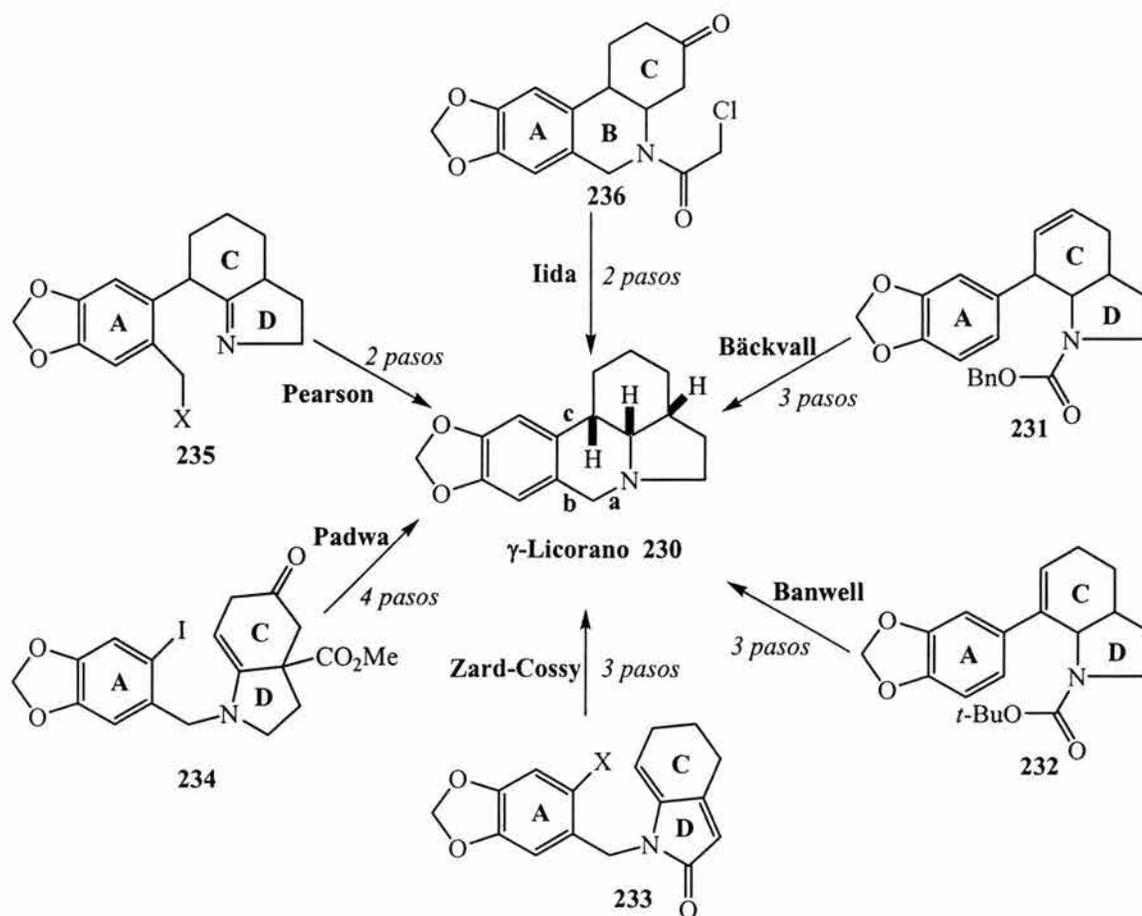
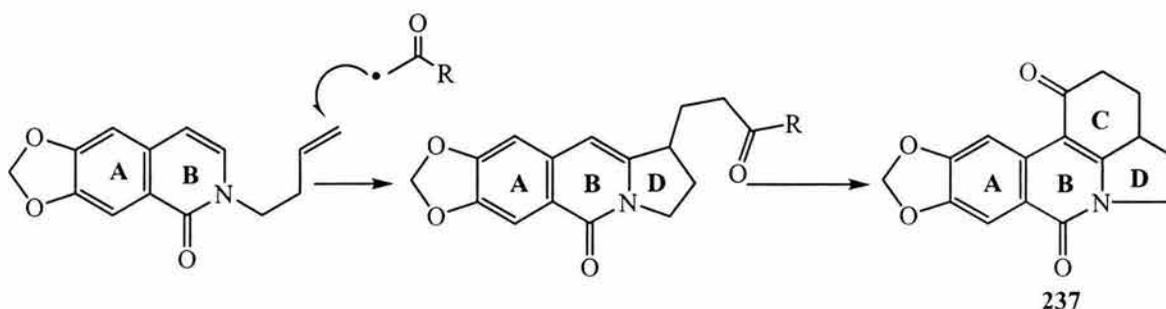


Figura 9

Las principales estrategias de síntesis utilizadas para obtener el γ -licorano, se basan en la construcción inicial de los **anillos C/D** (un hidroindol) antes de la incorporación del **anillo A** y en la última etapa de síntesis se forma el **anillo B** (ruta C→D→A→B, esquema 55).^{74,77,80,82} Así, en la síntesis de Bäckvall y colaboradores⁷⁴ y de Banwell^{77,82} el anillo B se genera formando la **unión b** mediante una reacción de Bischler-Napieralski, mientras que en las de Zard⁸⁰ y Cossy⁸¹ y Padwa⁸³ se forma la **unión c** por reacciones de radicales libres y de Heck respectivamente. Utilizando una secuencia diferente (ruta A→C→D→B) pero construyendo también el anillo B al final, Pearson⁷⁵ formó la **unión a** mediante la *N*-alquilación intramolecular de una imina. Existen pocos ejemplos en la literatura que siguen la secuencia A→B→C→D (**236**) para la síntesis del γ -licorano siendo una de ellas la informada por el grupo de Iida,⁷³ que también fueron pioneros en la síntesis de alcaloides con estos esqueletos.

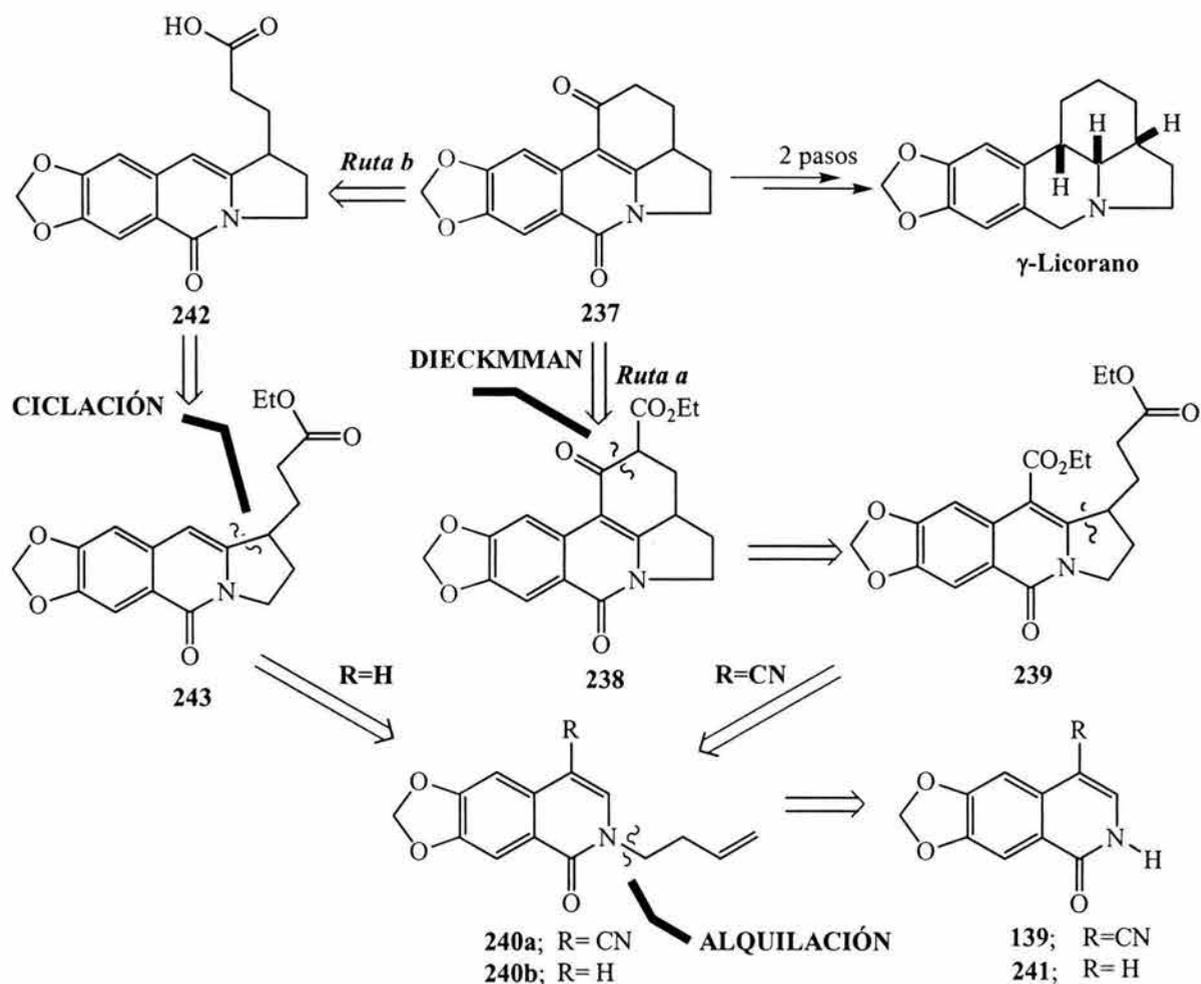


En la presente tesis la estrategia de síntesis que utilizamos en la construcción del esqueleto de pirrolo[*d,e*]fenantridina fue la secuencia A→B→D→C (Esquema 56) donde la formación del **anillo D** se planeó mediante un proceso *vía* radicales libres, empleando la metodología desarrollada en esta investigación. Así, la adición de un radical α -oxoalquilo al enlace doble presente en la cadena lateral de una isoquinolona (**anillos A-B**) seguido de la posterior ciclación hacia el anillo B generaría el anillo D con un sustituyente apropiado para elaborar el anillo C faltante. La transformación de la cetolactama **237** al γ -licorano fue informada con anterioridad por el grupo de Iida y col.^{73,84}



Esquema 56

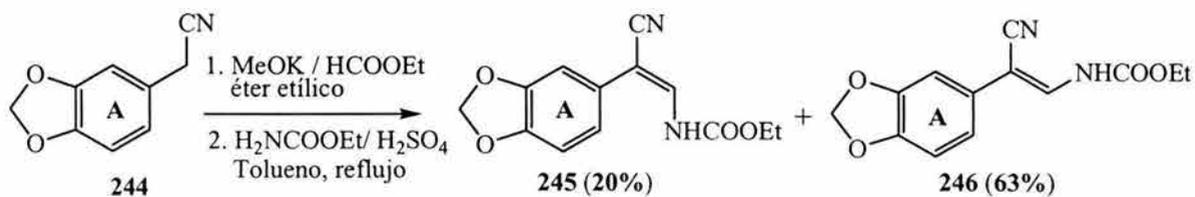
De acuerdo a los antecedentes que disponíamos, para la elaboración del anillo C de **237** se consideraron dos rutas diferentes indicadas en el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 57. Una de ellas utiliza una condensación de Dieckmann, seguida de hidrólisis y descarboxilación ($R=CO_2Et$, *ruta a*) y la otra una reacción de acilación Friedel-Crafts ($R=H$, *ruta b*). En ambos casos el sustrato tricíclico que contenga los anillos A-B-D (**239** ó **243**) se obtendría por las reacciones en tandem de transferencia de xantato/adición intramolecular *vía* radicales libres. La materia prima elegida para la *ruta a* fue la 6,7-metilendioxi-4-ciano-1-isoquinolona **139** y para la *ruta b* la 6,7-metilendioxi-1-isoquinolona **241**. Ninguna de las materias primas son comercialmente disponibles, por lo cual fue necesario prepararlas.



Esquema 57

5.2.1.1. Síntesis del γ -licorano por la ruta a.

Para obtener la 6,7-metilendioxi-4-ciano-1-isoquinolona **139**, se siguió la metodología desarrollada por el grupo de Savona,⁸⁵ la cual se basa en la ciclación térmica de carbamatos de estirilo para generar el heterociclo. Por lo tanto, la ruta sintética se inició con una condensación tipo Claisen entre el 3,4-metilendioxfenilacetnitrilo **244** (*Anillo A*, comercialmente disponible) y el formiato de etilo, seguido del tratamiento del hidroximetileno derivado así obtenido con carbamato de etilo y cantidades catalíticas de ácido sulfúrico a reflujo de tolueno por un periodo de 3 horas. El producto resultó ser una mezcla 1:3 de los isómeros geométricos *E* (**245**) y *Z* (**246**) (Esquema 58).



Esquema 58

Puesto que ambos isómeros muestran espectros de RMN ¹H similares, la asignación correcta se realizó utilizando la técnica de RMN bidimensional NOESY. En el espectro NOESY del isómero **246**, se observa la interacción a través del espacio que existe entre el hidrógeno del anillo aromático **H-6'** (6.92 ppm) y el hidrógeno vinílico **H-1** (7.68 ppm), lo que permite su asignación como el isómero *Z*. Dicha interacción no existe cuando la geometría de la doble ligadura es *E* debido a que el hidrógeno olefinico y el grupo arilo se encuentran *trans* (Figura 10).

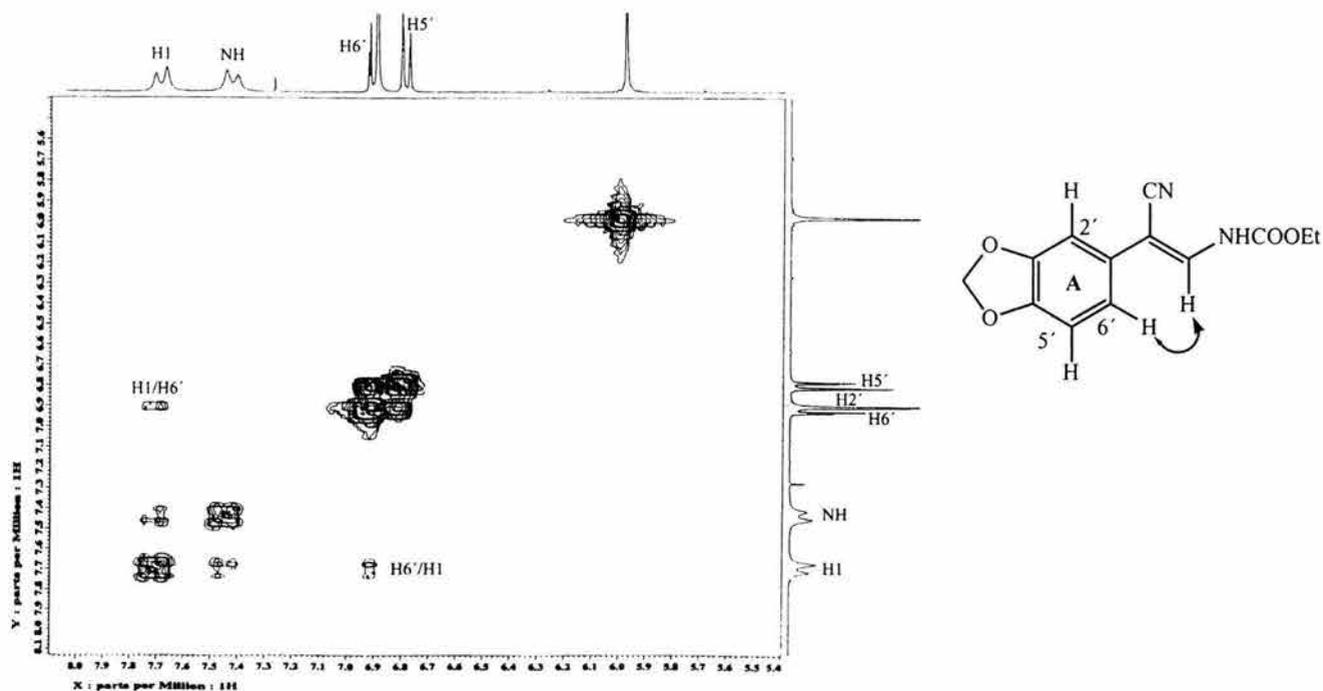
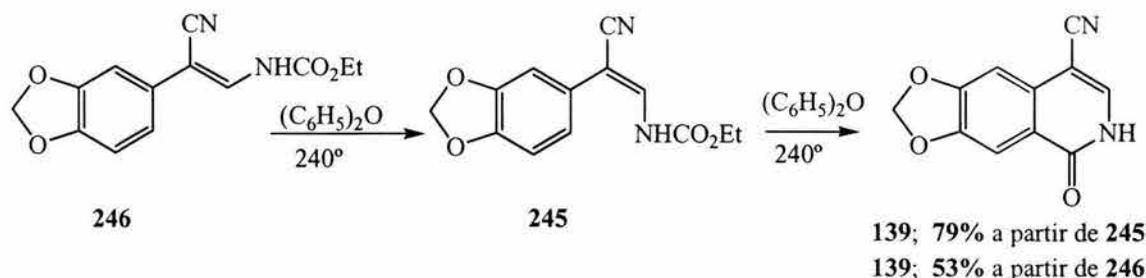


Figura 10. Espectro NOESY del compuesto **246**.

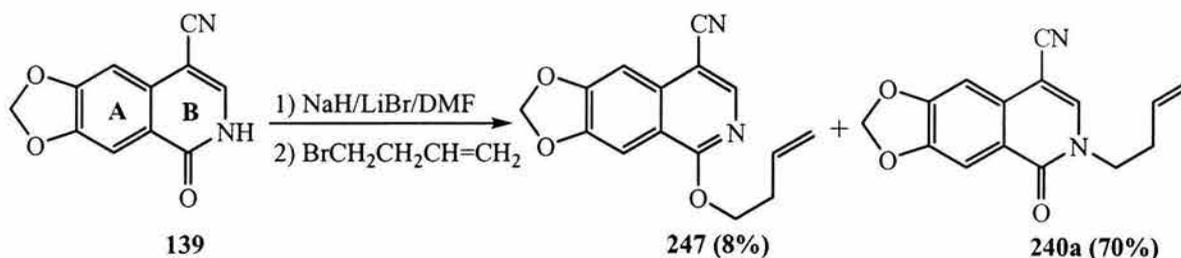
Los isómeros **245** y **246** por separado se calentaron a 240° en éter difenílico para dar la cianoisoquinolona **139** en 79 y 56% de rendimiento, respectivamente. El isómero (*Z*)-**246** requirió

mayor tiempo de reacción (3 horas) que el isómero (*E*)-**245** (1 hora) ya que primero debe isomerizarse este último para poder ciclarse (Esquema 59).



Esquema 59

Siguiendo el mismo protocolo de alquilación de las otras isoquinolonas, el compuesto **139** se trató con el 4-bromobuteno en presencia de NaH y LiBr en DMF, generando una mezcla 7:1 de los productos de *N* y *O*-alquilación (Esquema 60).

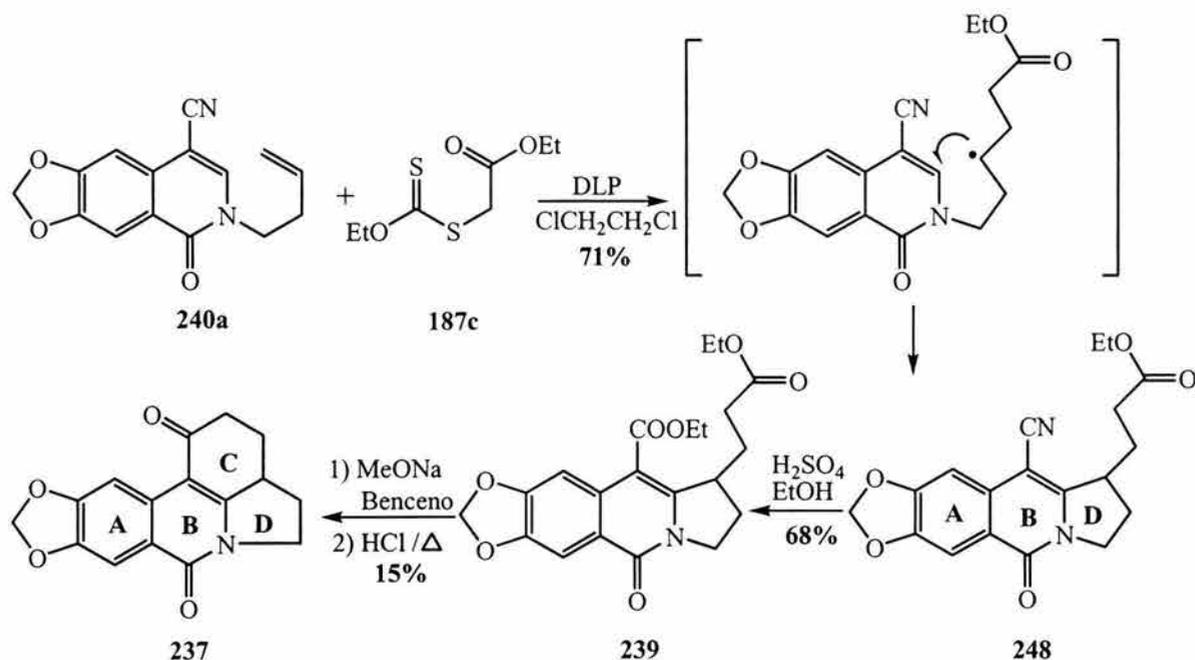


Esquema 60

La reacción entre la isoquinolona **240a** y el xantato **187c** (R=OEt) en reflujo de dicloroetano y utilizando DLP como iniciador, originó como se esperaba el compuesto tricíclico **248** en 71% de rendimiento (Esquema 61). Como ya se ha señalado (Esquema 30) la presencia de un grupo electroatractor en C-4 de la isoquinolona favorece de manera considerable el proceso de adición homolítica intramolecular sobre C-3.

La transformación del grupo nitrilo al grupo carboetoxi en el sustrato **248**, se realizó en un solo paso utilizando ácido sulfúrico concentrado y etanol absoluto a reflujo por un periodo de 6 horas (Esquema 61). Una vez caracterizado el diéster **239** (R=OEt) por las técnicas

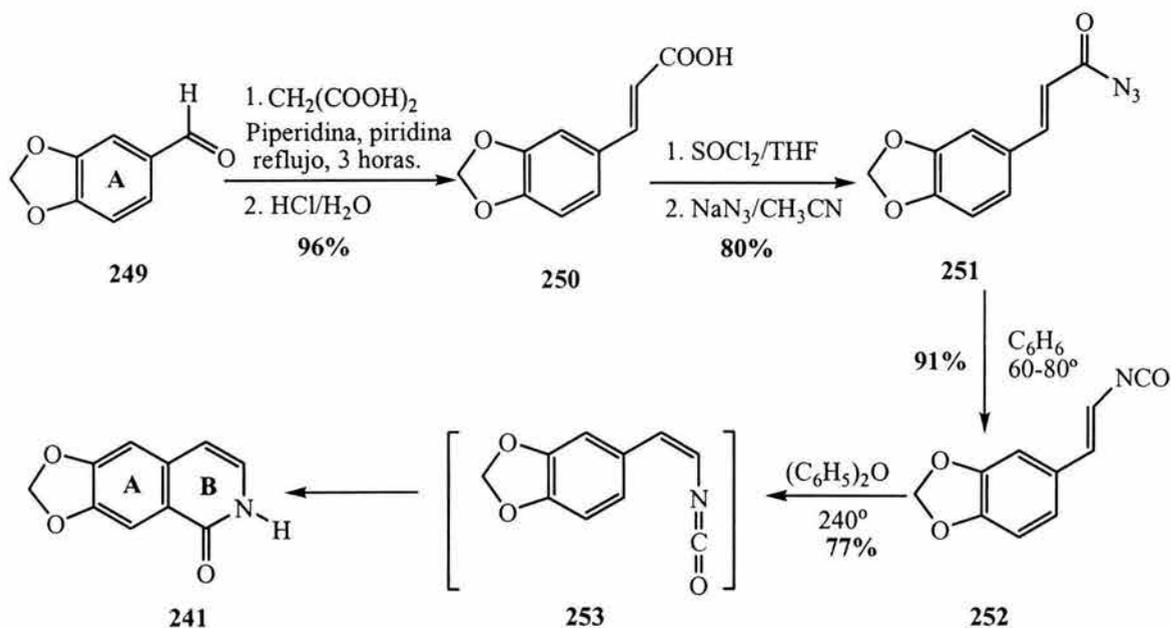
espectroscópicas usuales, nuestra atención se centró en investigar la construcción del **anillo C** a través de una ciclación *tipo*-Dieckmman. Las condiciones óptimas que se encontraron fueron con metóxido de sodio en benceno, seguido de la hidrólisis y descarboxilación en medio ácido del β-cetoéster intermediario. Este intermediario resultó ser muy inestable y probablemente a ello se deba el bajo rendimiento (15%) obtenido de **237**. Los datos de RMN ¹H y p.f. de nuestro compuesto **237** estuvieron de acuerdo con los informados por el grupo de Iida.^{73,84}



5.2.1.2. Síntesis del γ-licorano por la ruta b.

En la segunda ruta hacia el intermediario **237** se consideró primero la posibilidad de aplicar el protocolo descrito por Boyer y colaboradores⁸⁵ en la síntesis de isoquinolonas sin sustituyentes en la posición C-4 (como **241**). Esta secuencia de síntesis involucra 4 pasos siendo el intermediario clave un isocianato de *trans*-β-estirilo (Esquema 62).⁸⁶ El ácido *trans*-cinámico **250** se obtuvo por una condensación tipo Doebner entre el ácido malónico y el 3,4-(metilendioxi)benzaldehído (piperonal) en presencia de piridina y cantidades catalíticas de piperidina. En general, esta

reacción procede de manera estereoespecífica dando el isómero *trans* ($J_{2,3} = 15.8$ Hz) en altos rendimientos (92%).⁸⁷ A continuación la azida de cinamoilo **251** se obtuvo en un 80% de rendimiento, por el método clásico de generación *in situ* del cloruro de ácido y posterior sustitución nucleofílica con azida de sodio. La conversión al isocianato **252** ($J_{2,3} = 13.8$ Hz) se hizo mediante una transposición de Curtius a 60-70° y por último, el isocianato *trans*- β -estirilo **252** se isomeriza *in situ* al isómero *cis* **253** el cual se cicla a la isoquinolona **241** con un rendimiento del 77%, cuando se calienta en éter difenílico a 240°.

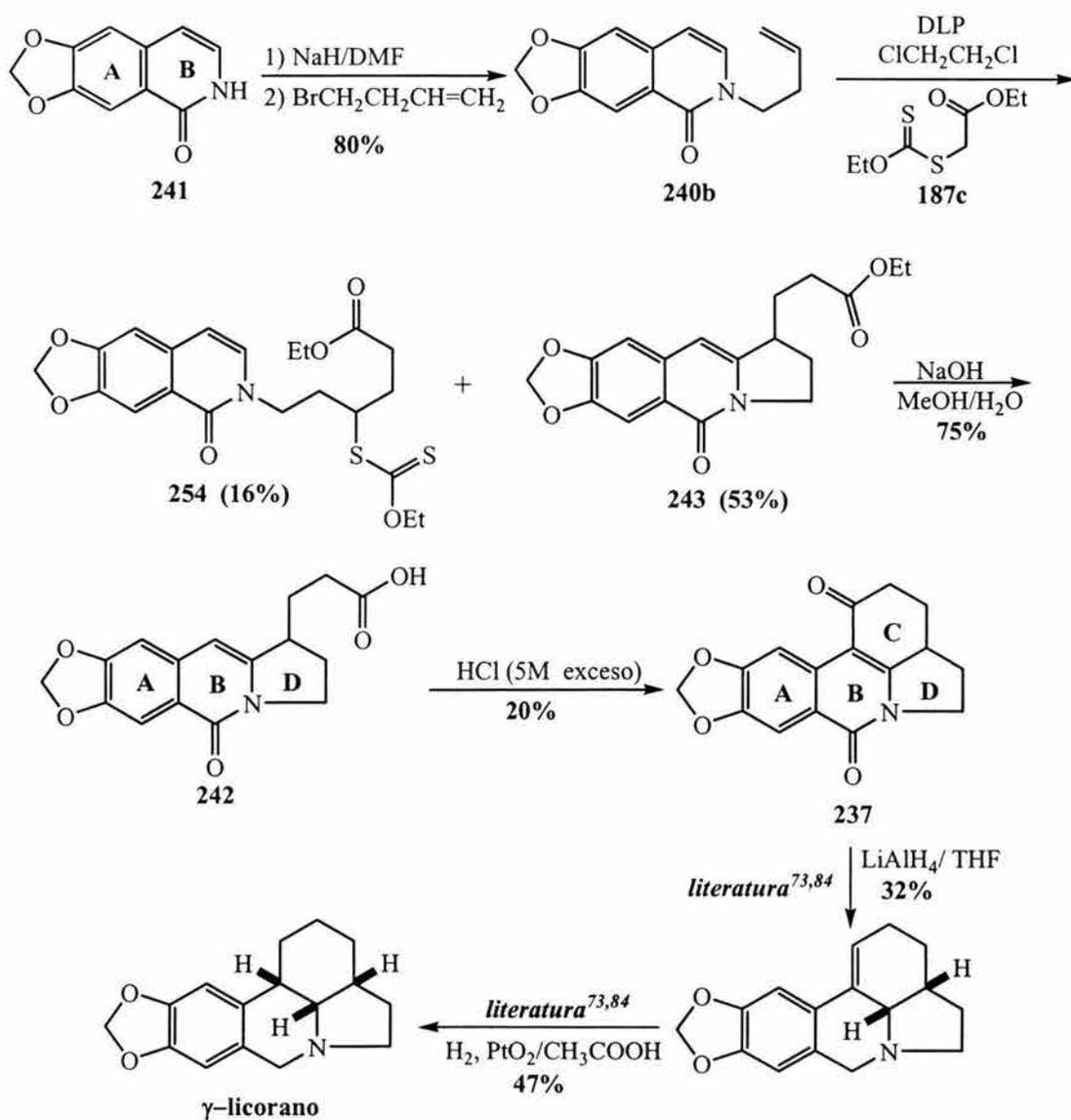


Esquema 62

Una vez introducida la cadena lateral insaturada para dar **240b**, se efectuó la reacción de ciclación mediada por radicales libres con el xantato **187c** obteniéndose el producto de ciclación **243** y el aducto de transferencia de xantato **254** en 53 y 16% de rendimiento, respectivamente (Esquema 63).

La hidrólisis (NaOH) del grupo carboetoxi de **243** en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ a reflujo por 10 horas, produjo el ácido **242**. Finalmente, la acilación intramolecular de Friedel-Crafts sobre el anillo de la

isoquinolona se hizo con HCl acuoso 5M para dar el sistema de pirrolo[*d,e*]fenantridina **237** aunque solo en 20% de rendimiento.⁸⁸



Esquema 63

La transformación de **237** al γ -licorano se ha hecho por reducción con LiAlH₄ a la (\pm)-dihidrocaranino seguido de la hidrogenación catalítica con PtO₂ (catalizador de Adams).^{73,84}

5.2.2. APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA EN LA SÍNTESIS DEL SISTEMA TETRAHIDROPIRROLO [1,2-*a*]PIRIDINA.

El (-)-razinilam **255** y el razinal **256** son alcaloides transpuestos del tipo *Aspidosperma*, los cuales se aislaron de los extractos del tallo de especies de plantas como la *Rhazya stricta*, *Melodinus australis* y *Kopsia singaporensis*.^{89,90} El interés en la síntesis total de estos compuestos se basa en su actividad anticancerígena, presentando el (-)-razinilam efectos farmacológicos *in vitro* similares a los del Taxol y la Vinblastina.⁹¹

Estructuralmente estos alcaloides se caracterizan por la presencia de 4 ciclos: el grupo fenilo que constituye el **anillo A**, la lactama de 9 miembros que corresponde al **anillo B**, el **anillo C** del pirrol y el **anillo D** de la piperidina (Figura 11). Estudios de estructura-actividad han demostrado que la presencia del fenilpirrol (anillos A y C), y la funcionalidad de la lactama son los responsables de la actividad antitubulina que presenta este compuesto.⁹²

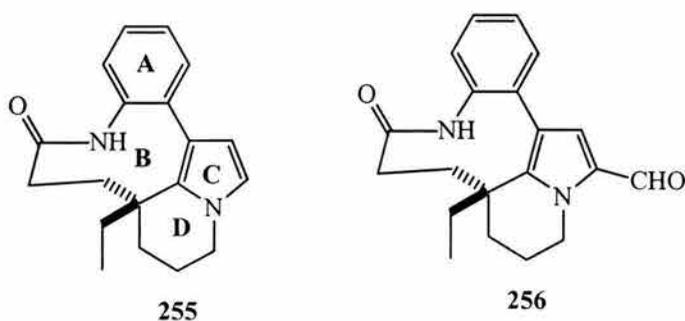
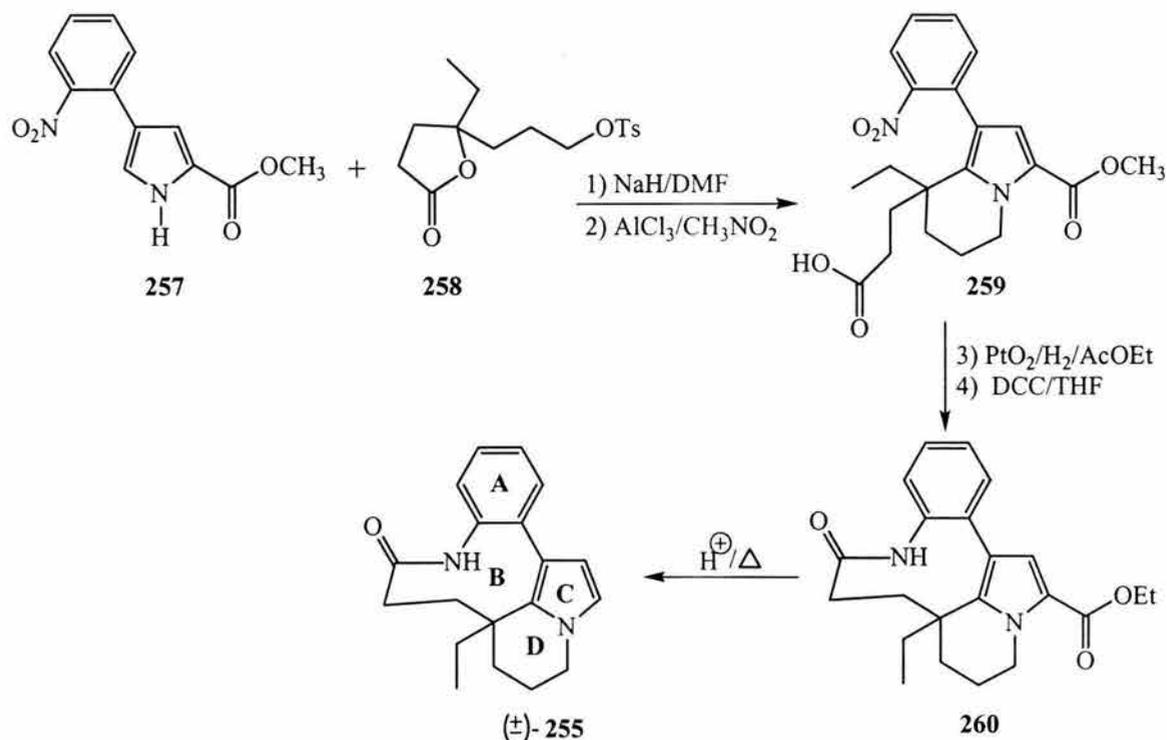


Figura 11

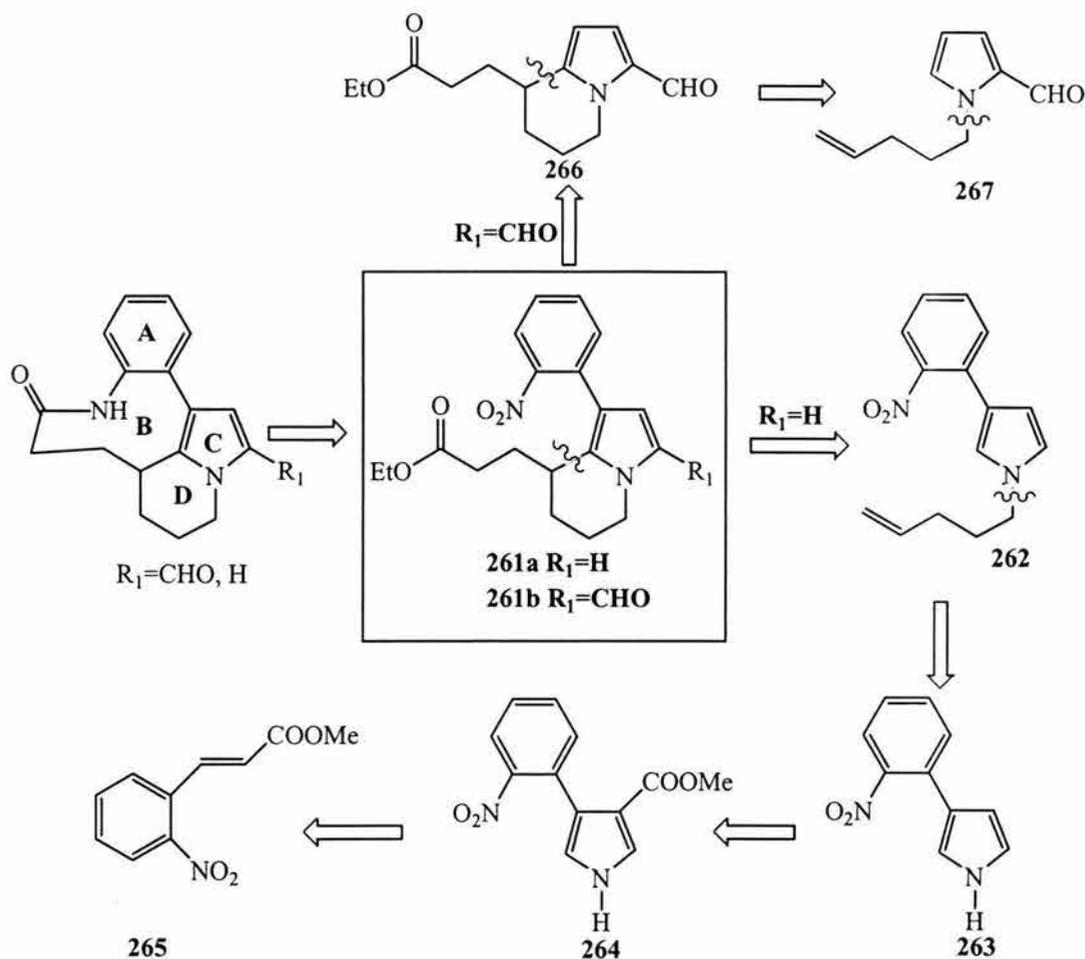
Existen descritas en la literatura algunas síntesis totales del razinilam **255**⁹³⁻⁹⁷ y por ejemplo, en 1973 el grupo de Smith⁹³ utilizó la estrategia de síntesis que se muestra en el Esquema 64. La *N*-alquilación del 2-carbometoxil-4-(2'-nitrofenil)pirrol **257** con el tosilato **258**, seguido de una ciclación tipo Friedel-Crafts, reducción del grupo nitro y lactamización con DCC, dio el 5-carbometoxirazinilam **260** en 82% de rendimiento. La hidrólisis y descarboxilación de **260** condujo entonces a la obtención del (±)-razinilam **255** en 88% de rendimiento. Incidentalmente, el intermediario **260** podría ser utilizado también para sintetizar el razinal, aunque esto no se hizo porque en aquel entonces no se había aislado todavía este producto natural.

Posteriormente, los grupos de Sames^{94,95} y Magnus⁹⁶ describieron otras estrategias de síntesis para **255**, las cuales involucran como último paso de la síntesis la construcción del anillo B por una reacción de macrolactamización.



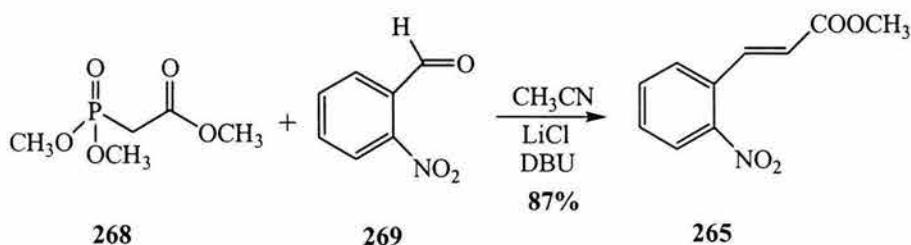
Esquema 64

Dentro de los objetivos, de esta tesis se planteó sintetizar los derivados de la indolizina **261** (R₂=H) sin el grupo etilo, utilizando la metodología que utiliza xantatos de *O*-etilo como fuente de radicales libres a través de una reacción de anillación sobre el pirrol de acuerdo con la desconexión descrita en el Esquema 65. Si bien el objetivo no fueron las síntesis totales del razinilam **255** ó razinal **256**, como en el caso del γ -licorano, las indolizinas **261** podrían considerarse como modelos en la construcción del sistema bicíclico (anillos C-D) para la síntesis de **255** y **256**.⁹⁷



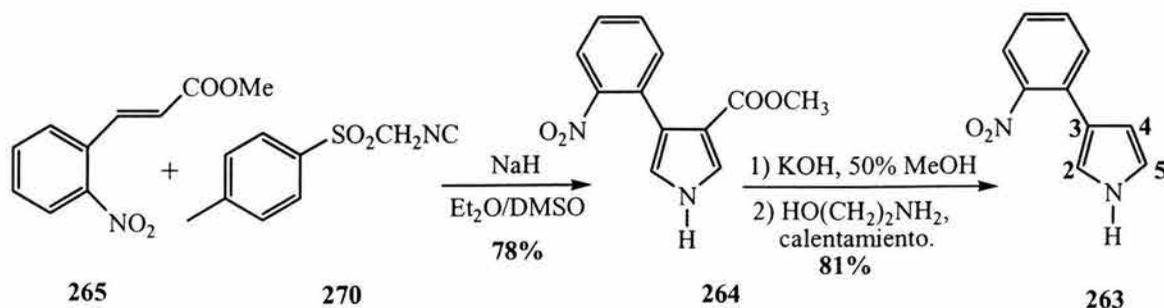
Este estudio se inició con la preparación del 3-(*o*-nitrofenil)pirrol **263**, cuya síntesis a partir del pirrol no es trivial ya que es conocido que el anillo del pirrol sufre reacciones de sustitución electrofílica de manera selectiva en la posición *C*-2. De hecho la obtención de pirroles 3-sustituídos a partir del pirrol mismo involucra metodologías poco accesibles, pues usualmente se requieren varios pasos de reacción.⁹⁸⁻¹⁰² Por lo tanto, decidimos utilizar mejor un método en el que se construyera el anillo del pirrol con el sustituyente requerido (*o*-nitrofenilo) en la posición 3. Para nuestro propósito en particular el método de van Leusen¹⁰³ aplicado por Trudell y colaboradores,¹⁰⁴ para la síntesis de 3-arylpirroles por la adición de TosMIC a compuestos α,β -insaturados fue de gran utilidad en la preparación del sustrato 3-(*o*-nitrofenil)pirrol **263**.

Como primer paso se preparó el compuesto α,β -insaturado (3-*o*-nitrocinamato de metilo) **265** por una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre el *o*-nitrobenzaldehído **269** y el fosonoacetato de metilo **268** usando DBU como base (Esquema 66). Esta reacción procede con buen rendimiento debido a que el LiCl aumenta la acidez de los hidrógenos del metileno del compuesto **268**, favoreciendo su desprotonación por una base débil como la DBU ($pK_a \approx 11.6$).¹⁰⁵ La reacción es estereoespecífica generando el isómero *E* **265** ($J_{2,3} = 15.8$ Hz) en 87% de rendimiento.



Esquema 66

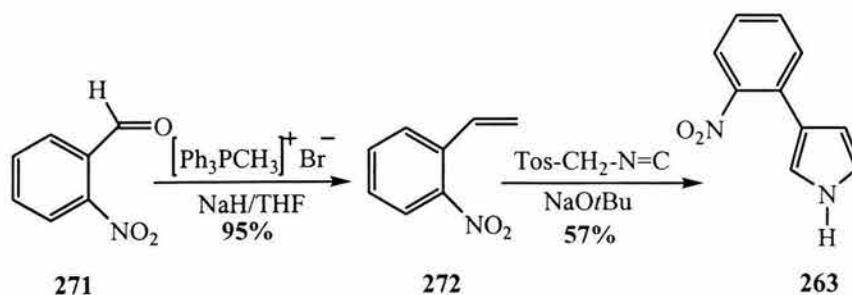
La adición del TosMIC **270** al aceptor de Michael **265** en una mezcla de éter etílico anhidro y DMSO utilizando como base NaH, generó el pirrol 3,4-disustituido **264** en un rendimiento del 78% (Esquema 67). Este compuesto resultó ser inestable bajo condiciones fuertemente ácidas (H_2SO_4 ó $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ a temperaturas elevadas), por lo que la eliminación del grupo éster metílico se tuvo que realizar en dos pasos: saponificación (exceso de hidróxido de potasio en metanol al 50%) y descarboxilación en reflujo de etanolamina,¹⁰⁶ para dar el pirrol 3-sustituido **263** en 81 % de rendimiento.



Esquema 67

En el espectro de RMN ^1H de **263** se observa el patrón característico de un pirrol 3-sustituido por la multiplicidad de las señales y el valor característico de la constante de acoplamiento entre los hidrógenos en C-4 y C-5 ($J_{4,5} = 2.6$ Hz). En 6.31 ppm aparece una señal doble de doble ($J_{4,2} = 1.6$ y $J_{4,5} = 2.6$ Hz) asignado al **H-4**, una señal doble de doble en 6.81 ppm ($J_{5,4} = 2.6$ Hz, $J_{5,2} = 2.1$ Hz) para el **H-5** y una señal múltiple entre 6.92-6.94 ppm para **H-2**. Las señales de los hidrógenos del anillo de benceno disustituido, aparecen como señales múltiples en 7.24-7.32 ppm para el hidrógeno **H-4'** y en 7.45-7.52 ppm para los hidrógenos H-5' y H-6' y como una señal doble en 7.60 ppm ($J_{3',4'} = 8.1$ Hz) para el **H-3'**. Finalmente, en 8.39-8.46 ppm se observa una señal ancha que integra para el hidrógeno correspondiente al N-H.

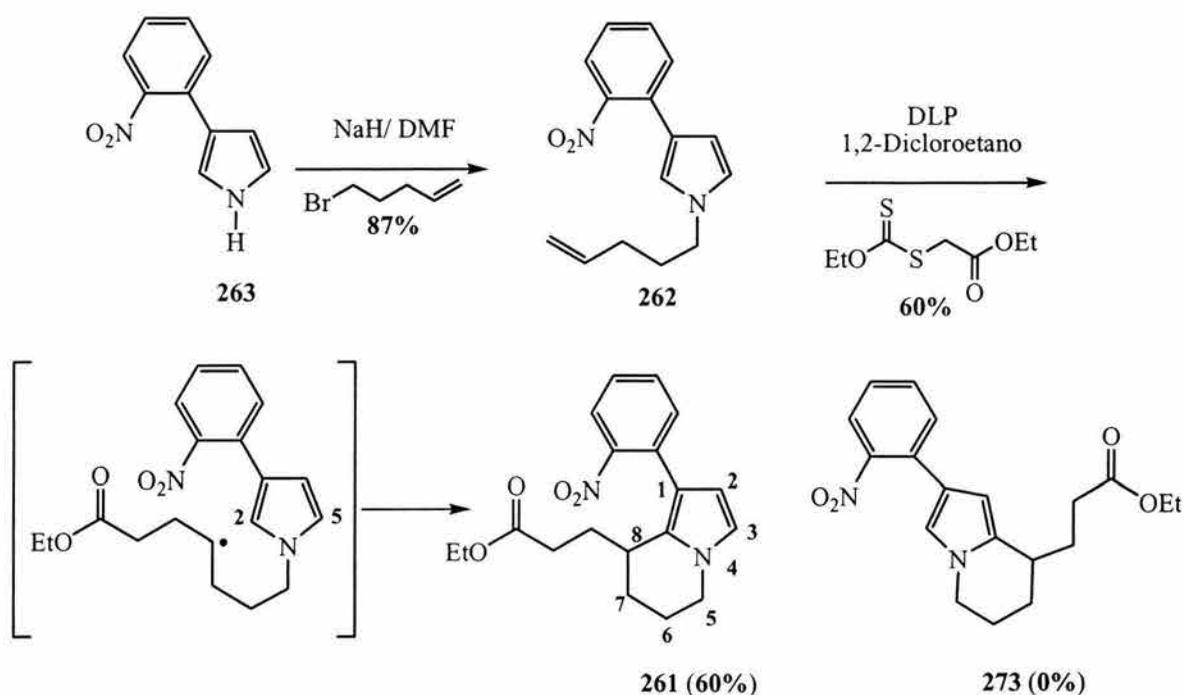
Recientemente, se describió la formación de pirroles 3-sustituidos vía la adición del anión TosMIC sobre arenos vinílicos, en donde el grupo arilo unido a la olefina actúa como aceptor de Michael aún sin la presencia de un grupo electroatractor (CO_2Et , CN).¹⁰⁷ Puesto que con esta metodología nos evitaríamos la eliminación del grupo carbometoxi decidimos utilizarla en la preparación de **263**. El 2-vinil-1-nitrobenceno (*o*-nitroestireno) **272** requerido como materia prima se preparó bajo las condiciones clásicas de Wittig a partir del aldehído correspondiente y el bromuro de metiltrifenil fosfonio (Esquema 68),¹⁰⁸ y su reacción con el TosMIC utilizando *tert*-butóxido de sodio como base produjo **263**, con un rendimiento global mayor en comparación con el primer método.



Esquema 68

El 3-(*o*-nitrofenil)pirrol **263** fue entonces alquilado con el 5-bromopenteno (NaH, DMF) para dar **262** en 87% de rendimiento y a continuación la reacción de ciclación se llevó a cabo de manera regioespecífica, hacia el C-2 del pirrol para dar **261** en un 60% de rendimiento (Esquema

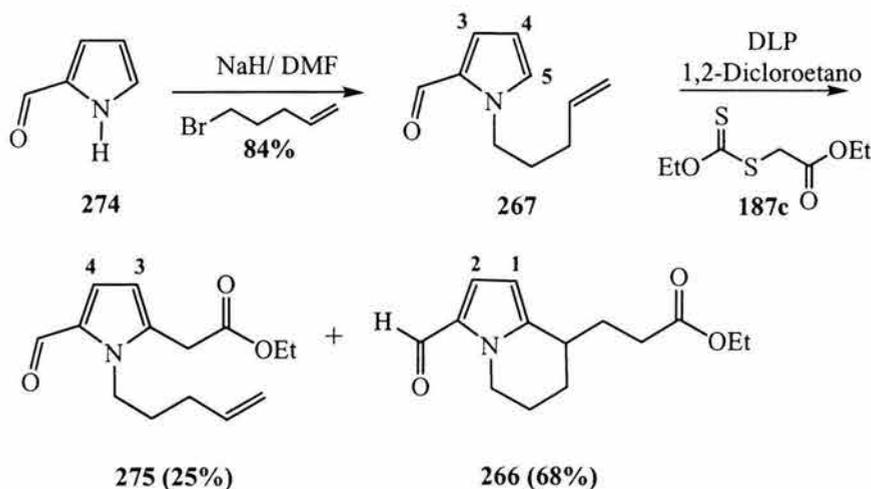
69). La estructura del compuesto **261** fue asignada por RMN protónica apareciendo los hidrógenos en C-2 y C-3 del sistema indolizina como un sistema AB ($J_{2,3} = 2.8$ Hz) como dobletes en 6.08 y 6.66 ppm, respectivamente. La formación exclusiva de la indolizina más impedida **261** (adición a C-2) sobre la menos impedida **273** (adición a C-5), se puede explicar de acuerdo al valor de los coeficientes de LUMO encontrados para derivados de 3-acilpirroles [C-2 (0.3383) y C-5 (0.0281)].³³



Esquema 69

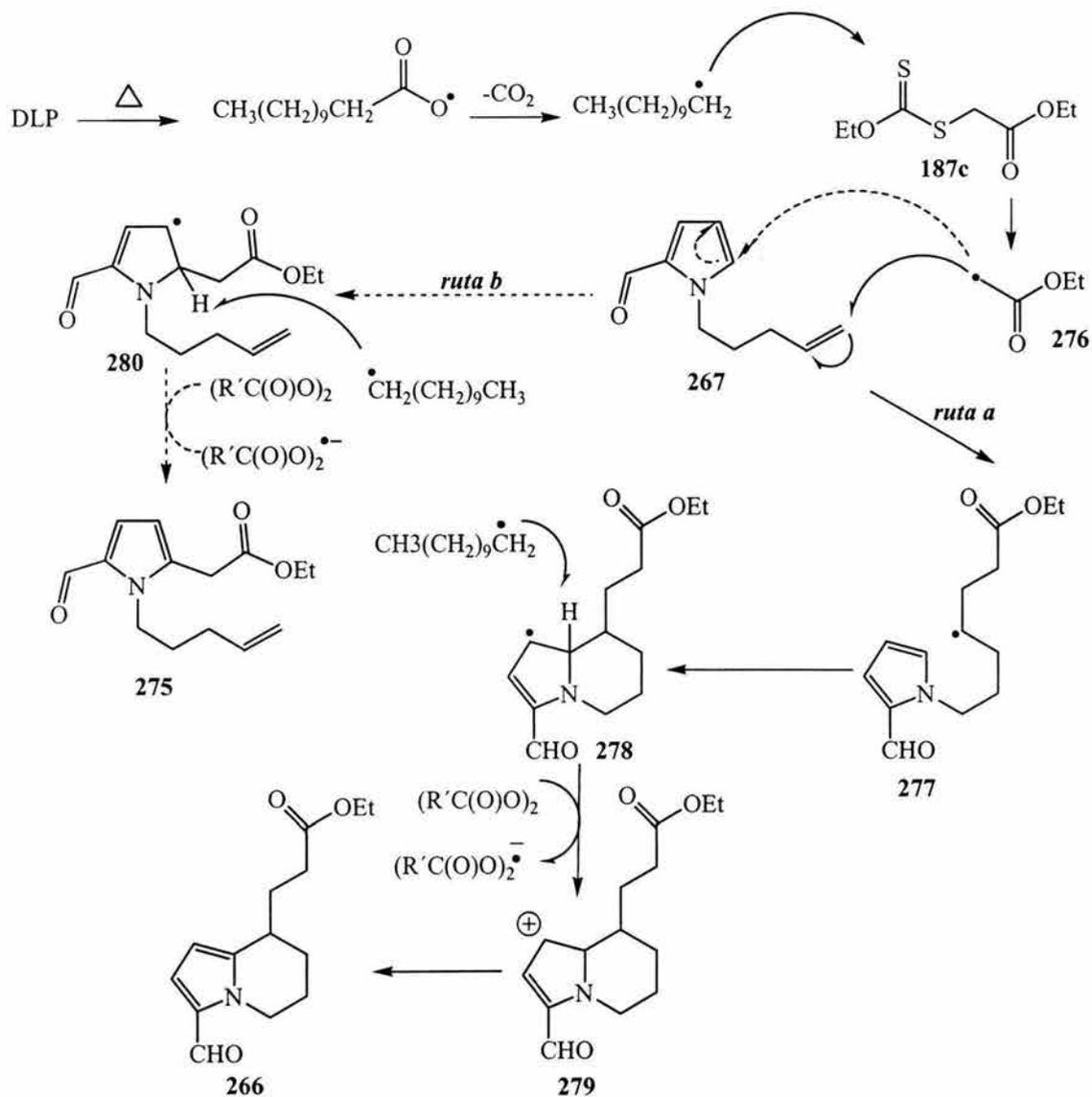
La obtención del 3-formil-5,6,7,8-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]piridina-8-propanoato de etilo **266** como un modelo más alejado del razinal, se realizó siguiendo el mismo protocolo que para **261**. La materia de partida fue el 2-formilpirrol **274** y las reacciones de *N*-alquilación y subsiguiente ciclación procedieron con buenos rendimientos (Esquema 70). Como ya se había observado en el caso del 3-formilpirrol (pág. 70, esquema 50) esta última reacción produjo los sustratos de adición intermolecular **275** e intramolecular **266** sobre la posición C-5 del sistema de pirrol. La caracterización de los productos **275** y **266** se hizo por RMN ¹H ya que ambos presentan un sistema AB con la misma constante de acoplamiento ($J_{3,4} = 4.1$ Hz, $J_{1,2} = 4.1$ Hz) debido al

acoplamiento entre los hidrógenos H-3 y H-4 en **275** (señal doble en 6.18 y 6.90 ppm, respectivamente) y entre H-1 y H-2 en **266** (señal doble en 6.11 y 6.88 ppm, respectivamente).



Esquema 70

El proceso de formación del compuesto **275** y la indolizina **266** se muestra en el Esquema 71. Una vez que se genera el radical carboetoximetilo **276** por la fragmentación del xantato **187c** en presencia de DLP, puede adicionarse al enlace doble de **267** (*ruta a*) originando el aducto intermediario **277**. La subsiguiente adición intramolecular sobre el C-5 del anillo del pirrol produce el radical **278**, que puede sufrir una reacción SET con una molécula de DLP dando lugar al catión indicado precursor de **266** y el radical anión del DLP. Un mecanismo alternativo es la abstracción de un átomo de hidrógeno del intermediario **279** por un radical alquilo (radical undecilo que resulta de la fragmentación del DLP) lo que permite la regeneración del doble enlace del anillo del pirrol.⁶⁹ Un mecanismo de reacción similar se puede proponer para explicar la formación de **275**, con la única diferencia de que la reacción procede mediante la adición directa del radical carboetoximetilo **276** en la posición C-5 del núcleo del pirrol **267** (*Ruta b*).



Esquema 71

Se puede concluir por lo tanto que la construcción de los sistemas tetrahidropirrolo[1,2-*a*]piridina a través de la metodología de adición intermolecular/ciclación, utilizando xantatos resultó ser un proceso muy atractivo ya que se construyen dos enlaces C-C en un solo paso. Son nuestras intenciones que la experiencia ganada en la síntesis del modelo del razinilam **261**, la podamos aplicar en las síntesis de este producto natural y otros alcaloides relacionados.

6. CONCLUSIONES

Se investigaron varios métodos para generar radicales alquilo a partir de halogenuros bajo condiciones reductoras y oxidantes y de xantatos bajo condiciones oxidantes, con la finalidad de sintetizar anillos de 5 y 6 miembros fusionados a la 1-isoquinolona, 4-quinolona, 2-piridona, indol y pirrol.

(a) La generación de radicales alquilo y su subsiguiente ciclación utilizando *n*-Bu₃SnH/AIBN y un halogenuro de alquilo, resultó un método muy eficiente en la construcción de los sistemas de pirrolo[1,2-*b*]isoquinolona **108a**, pirido[1,2-*b*]isoquinolona **108b**, azeplino[1,2-*b*]isoquinolona **108c**, pirrolo[1,2-*a*]quinolona **123b-c**, pirido[1,2-*a*]quinolona **123d** y pirrolo[1,2-*a*]piridona **128b**. Sin embargo, esta metodología funcionó únicamente con halogenuros de alquilo primarios; ya que cuando se emplearon halogenuros secundarios (**96d**, **105e**) y terciarios (**104**) se obtuvo el producto de *O*-alquilación (sal de isoquinolinio **110**) o bien la descomposición de las materias primas. Puesto que algunos sustratos requirieron de un exceso de iniciador para consumir la materia prima, la obtención de productos oxidados bajo estas condiciones reductoras apoyan el mecanismo de reacción propuesto por Curran y colaboradores,⁵³ en donde el AIBN interviene en el paso de oxidación. En la serie de las isoquinolonas se generaron los productos dihidro aún en exceso de AIBN, pero fue importante determinar que para que se regenere el enlace doble durante este proceso es crucial que se forme un sistema α,β -insaturado. Por otro lado, la utilización del DLP tanto como iniciador y oxidante en combinación con *n*-Bu₃SnH, condujo a la formación del producto de oxidación **150** incluso sin la presencia de un grupo electroattractor en la isoquinolona.

(b) La aplicación de las condiciones de Fenton sobre los sustratos de la isoquinolona, 4-quinolona y 2-piridona, adecuadamente funcionalizadas con un halogenuro de alquilo, generó los productos de ciclación en rendimientos de bajos a moderados, pero falló cuando la adición se llevó hacia el enlace doble desactivado de la 4-quinolona (**119a**, R=H) y 2-piridona (**122a**, R=H). La introducción de un grupo electroattractor sobre dichos sustratos favoreció el proceso de adición y en el caso de las 4-quinolonas **119b** y **119c**, se observó la adición del radical tanto hacia C-2 como a C-8 generando los productos pirrolo[1,2-*a*]quinolona **123b-c** y benzo[*ij*]quinolona **124b-c**,

respectivamente. El halogenuro terciario **104** resultó sensible bajo dichas condiciones, originando compuestos que proceden por un mecanismo iónico. Cuando los mismos sustratos se estudiaron bajo condiciones oxidantes utilizando peróxido de dicumilo tanto como iniciador y oxidante, se obtuvieron los productos de oxidación correspondientes aunque esta metodología resultó eficiente exclusivamente para los yoduros de alquilo primarios, lo cual es una limitante a pesar de los excelentes rendimientos obtenidos.

(c) La utilización de xantatos como fuente de radicales libres evitó el uso de reactivos tóxicos como el $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y de disolventes como el DMSO que favorece procesos iónicos. Esto representa una ventaja sobre las otras estrategias, además de la estabilidad de las materias primas en estas condiciones, lo que permite la generación de radicales alquilo primarios o secundarios y su subsiguiente ciclación hacia los sistemas heterocíclicos. Su única desventaja es que el radical que se genera no se encuentra estabilizado lo que dadas las condiciones de reacción, puede originar los ditiocarbonatos. Sin embargo, este problema se puede evitar si el radical que se genera se encuentra α a un grupo carbonilo.

(d) Las reacciones tandem de adición intermolecular/ciclación vía *S*-(acilmetileno)xantatos, sobre los anillos de la isoquinolona (**99** y **177**), indol (**180a-b**) y pirrol (**183**), adecuadamente funcionalizados con una cadena lateral que contiene un enlace doble terminal, originó los productos de ciclación en buenos rendimientos. Esta metodología resultó de gran valor sintético ya que se construyen dos enlaces C-C en un solo paso, además de que se generan eficientemente radicales secundarios difíciles de conseguir por las otras estrategias estudiadas. Esta metodología fue utilizada en la construcción de los sistemas de pirrolo[d,e]fenantridina **237** presente en el γ -licorano y de tetrahidropirrolo[1,2-*a*]piridina **261**, que forma parte del esqueleto del razinilam y razinal.

(e) Finalmente, se estudió la versión intermolecular con los *S*-(acilmetileno)xantatos, lo cual permitió la síntesis regioselectiva de algunos compuestos de interés biológico como son los derivados 2,5-disustituídos del pirrol, furano y tiofeno.

7. PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasacas de gel de sílice 60 (ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄) y como revelador radiación ultravioleta, proveniente de una lámpara UV Mineral Ligth.

Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm, malla 230–400 ASTM), como fase estacionaria.

Los espectros de RMN ¹H de 200MHz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini FT 200A (200 MHz) utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. También, se determinaron espectros de RMN utilizando un equipo Bruker AC 300 (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C). El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

c =señal cuádruple

q = señal quintuple

m = señal múltiple

dd = señal doble de doble

ddd = señal doble de doble de doble

td= señal triple dobleteada

sext= señal séxtuple

Los espectros de masas EM se determinaron en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y por la técnica FAB⁺ en un espectrómetro JMS-SX102A, para las muestras de alta resolución.

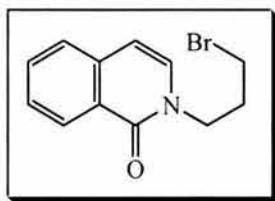
Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR Magna 750, utilizando la técnica de disolución en CHCl_3 en celdas de NaCl.

El difractor utilizado para obtener los datos para las estructuras de rayos X, fue un instrumento Siemens P_4/pc con monocromador de grafito y radiación de $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0.7103 \text{ \AA}$). Los datos fueron colocados en un intervalo de $3.0 < 2\theta < 5^\circ$ usando una velocidad de barrido de 4.00 a 29.30 min. y un intervalo de barrido (ω) 0.60° a $273 \text{ }^\circ\text{K}$. La solución de la estructura fue realizada por métodos directos y afinada mediante mínimos cuadrados por raíz total, usando el programa SHELXL-97. Todos los átomos, excluyendo los de hidrógeno, fueron tratados anisotrópicamente.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher Johns y no están corregidos. Todos los disolventes fueron secados por técnicas estándar. El tetrahidrofurano, el éter dietílico y el benceno se secaron sobre sodio metálico usando benzofenona como indicador y se destilaron bajo una atmósfera de argón. El diclorometano y el acetonitrilo fueron secados sobre hidruro de calcio y destilados bajo una atmósfera de argón.

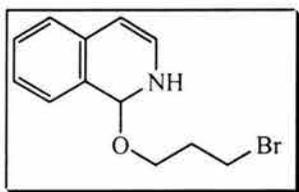
MÉTODO GENERAL DE SÍNTESIS DE LAS *N*-(BROMOALQUIL)-1-ISOQUINOLONAS.

A una suspensión de 1.5 eq. de hidruro de sodio (se usó la dispersión en aceite al 60% previamente lavada con hexano) en una mezcla de DMF anhidra (5 mL/g substrato) y DME anhidro (20 mL/g de sustrato), se adicionó lentamente bajo una atmósfera de argón y a una temperatura de 5° una solución de la 1-isoquinolona (1 eq) en 5 mL de DME. Después de 10 minutos de reacción se adicionaron 1 eq. de bromuro de litio en 3 mL de DMF y 1.2 eq. del agente alquilante, y la mezcla se agitó vigorosamente a t.a. durante 5 a 8 horas, monitoreando el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se vertió a 50 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.



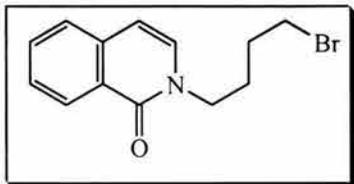
2-(3-Bromopropil)-2*H*-isoquinolin-1-ona (96a). A partir de 1.0 g (6.9 mmol) de **94** y 0.85 mL, 1.7 g (8.3 mmol) de 1,3-dibromopropano, se obtuvieron 1.68 g (92%) de **96a** como un sólido de color blanco p.f.=90-92° y 0.09 g (5%) de **97a** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de

la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3022, 2935, 1649, 1624, 1598, 1489, 1294; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (q, $J=6.3$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3.44 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2Br), 4.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, NCH_2), 6.50 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.15 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.46–7.53 (m, 2H, H-5, H-7), 7.63 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.41 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 29.7, 30.8, 47.1, 105.4, 125.9, 126.2, 126.8, 127.8, 131.4, 132.1, 136.9, 162; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 265 M^+ (25), 267 $[\text{M}+2]^+$ (24), 186 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 172 $[\text{M}-93]^+$ (10), 158 $[\text{M}-107]^+$ (45), 145 $[\text{M}-130]^+$ (85), 128 $[\text{M}-137]^+$ (55).



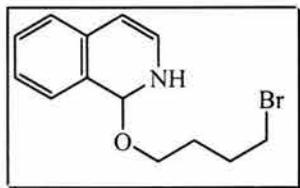
1-(3-Bromopropoxi)isoquinolina (97a). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2915, 1663, 1536, 1467; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (q, $J=6.3$ Hz, 2H, OCH_2CH_2) 3.49 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2Br), 4.58 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, OCH_2), 7.26 (dd, 1H, $J_{4,8}=0.8$ Hz, $J_{4,3}=6.0$ Hz, H-4), 7.54 (ddd, 1H, $J_{7,5}=1.1$ Hz, $J_{7,6}=6.7$ Hz, $J_{7,8}=8.2$ Hz, H-7), 7.68 (td, 1H, $J_{6,8}=1.3$ Hz, $J_{6,5}=8.0$ Hz, $J_{6,7}=6.7$ Hz, H-6), 7.74 (d,

1H, $J_{5,6}=8.0$ Hz, H-5), 7.98 (d, 1H, $J_{3,4}=6.0$ Hz, H-3), 8.27 (dd, 1H, $J_{8,7}=8.2$ Hz, $J_{8,4}=0.8$ Hz, H-8); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 265 M^+ (40), 267 $[M+2]^+$ (38), 186 $[M-79]^+$ (100) P.B, 172 $[M-93]^+$ (15).



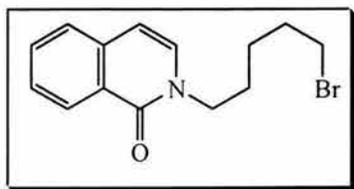
2-(4-Bromobutil)-2H-isoquinolin-1-ona (96b). A partir de 0.5 g (3.45 mmol) de **94** y 0.89 g, 0.49 mL (4.1 mmol) de 1,4-dibromo butano, se obtuvieron 0.83 g (86%) de **96b** como un sólido de color blanco p.f=35-37° y 0.10 g (11%) de **97b** como un aceite incoloro,

los cuales fueron eluidos de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3060, 2942, 2864, 1650, 1624, 1598, 1458, 1292; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88-1.95 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.42 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2Br), 4.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 6.48 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.04 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.42–7.50 (m, 2H, H-5, H-7), 7.62 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.40 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27.9, 29.6, 33.0, 48.2, 106.2, 125.8, 126.2, 126.8, 127.8, 131.3, 132.1, 136.9, 162.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 279 M^+ (20), 281 $[M+2]^+$ (21), 200 $[M-79]^+$ (100) P.B, 186 $[M-93]^+$ (8) , 172 $[M-107]^+$ (20), 158 $[M-121]^+$ (20), 145 $[M-134]^+$ (85).



1-(4-Bromobutoxi)isoquinolina (97b). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2954, 1645, 1555, 1468; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.05-2.13 (m, 4H, OCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.54 (t, $J=6.3$ Hz, CH_2Br), 4.63 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, OCH_2), 7.26 (dd; 1H, $J_{4,8}=0.8$, $J_{4,3}=6.0$ Hz, H-4), 7.53 (ddd, 1H,

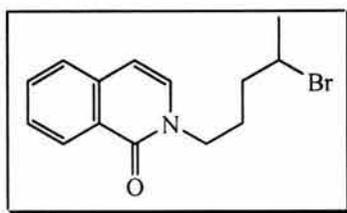
$J_{7,5}=1.1$ Hz, $J_{7,6}=6.7$ Hz, $J_{7,8}=8.2$ Hz, H-7), 7.66 (td, 1H, $J_{6,8}=1.3$ Hz, $J_{6,5}=8.0$ Hz, $J_{6,7}=6.7$ Hz, H-6), 7.74 (br d, 1H, $J_{5,6}=8.0$ Hz, H-5), 7.98 (d, 1H, $J_{3,4}=6.0$ Hz, H-3), 8.28 (dd, 1H, $J_{8,7}=8.2$ Hz, $J_{8,4}=0.8$ Hz, H-8); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 279 M^+ (35), 281 $[M+2]^+$ (34).



2-(5-Bromopentil)-2H-isoquinolin-1-ona (96c). A partir de 0.4 g (2.8 mmol) de **94** y 0.76 g, 0.45mL (3.3 mmol) de 1,5-dibromo pentano, se obtuvo 0.67 g (83%) de **96c** como un sólido de color blanco p.f=42-43°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla

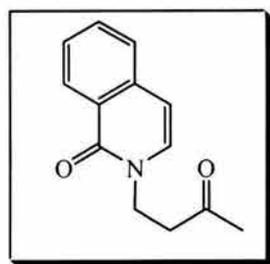
de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3058, 2938, 2863, 1649, 1621, 1601, 1459, 1294;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.65 (m, 2H, H-3'), 1.75-1.99 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.41 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2Br), 4.01 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 6.50 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.06 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.44-7.52 (m, 2H, H-5, H-7), 7.63 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.42 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 22.3, 28.4, 32.2, 33.4, 49.2, 106.0, 125.8, 126.2, 126.8, 127.8, 131.5, 132.0, 136.9, 162.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 293 M^+ (25), 295 $[\text{M}+2]^+$ (24), 214 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 186 $[\text{M}-107]^+$ (10), 172 $[\text{M}-186]^+$ (15), 158 $[\text{M}-135]^+$ (70), 145 $[\text{M}-148]^+$ (95), 128 $[\text{M}-165]^+$ (60).



2-(4-Bromopentil)-2H-isoquinolin-1-ona (96e). A partir de 0.5 g (3.45 mmol) de **94** y 0.95 g, 0.56 mL (4.1 mmol) de 1,4-dibromopentano, se obtuvo 0.94 g (93%) de **96e** como un sólido de color crema p.f.=47-48°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de

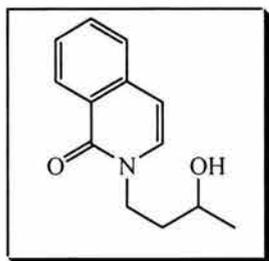
hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2935, 2863, 1647, 1622, 1600, 1552, 1448, 1294; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.82-2.08 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.94-4.21 (m, 3H, NCH_2 , CHBr), 6.50 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.05 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.45-7.51 (m, 2H, H-5, H-7), 7.62 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.42 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26.4, 27.7, 37.9, 48.3, 50.7, 106.2, 125.8, 126.3, 126.8, 127.8, 131.3, 132.0, 136.9, 162.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 293 M^+ (12), 295 $[\text{M}+2]^+$ (12), 214 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 186 $[\text{M}-107]^+$ (8), 172 $[\text{M}-186]^+$ (9), 158 $[\text{M}-135]^+$ (19), 145 $[\text{M}-148]^+$ (47), 128 $[\text{M}-165]^+$ (30).



1-(3-Oxobutil)-2H-isoquinolin-1-ona (100). *Método A:* En una autoclave se disolvieron 1.0g (6.88 mmol) de **94**, 0.57g, 0.67 mL (8.3 mmol) de metilvinilcetona en 5 mL de benceno anhidro y se calentó a 120° en un baño de aceite durante 20 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por

cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente hexano/AcOEt (1:1), obteniendo 1.37 g (93%) de **100** como un sólido de color blanco p.f.=78-79°.

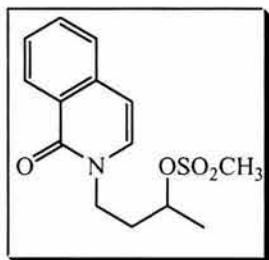
Método B: A una suspensión de 0.5 g (3.4 mmol) de 1-isoquinolona, 1.35 g (5.2 mmol) de trifenilfosfina y 0.37 g (4.3 mmol) de 4-hidroxi-2-butanona en 68 mL de THF (20 mL/mmol de sustrato) a 0°, se le adicionó lentamente 0.89 g, 0.81 mL (5.2 mmol) de azodicarboxilato de dietilo en un periodo de 15 minutos. Se agitó a t.a. durante 3 horas y se adicionó 30 mL de hexano. El precipitado resultante se filtró con vacío y se lavó con hexano (2 x 20 mL). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt (1:1), obteniendo 0.33 g (45%) de producto como un sólido de color blanco p.f.=78-79°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3052, 2921, 1707, 1652, 1625, 1601, 1489, 1302; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.13 (s, 3H, CH_3), 3.03 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2CO), 4.21 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, NCH_2), 6.46 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.24 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.43-7.50 (m, 2H, H-5, H-7), 7.61 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.39 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 30.1, 42.1, 44.9, 105.7, 125.8, 126.1, 126.6, 127.5, 132.1, 132.8, 137.1, 162.2, 206.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 215 M^+ (72), 172 $[\text{M}-43]^+$ (70), 145 $[\text{M}-70]^+$ (100) P.B, 128 $[\text{M}-87]^+$ (60).



1-(3-Hidroxi-butil)-2H-isoquinolin-1-ona (101). A una solución de 1.2 g (5.6 mmol) de **100** en 15 mL de metanol anhidro, se le adicionaron 0.2 g (5.8 mmol) de NaBH_4 a temperatura ambiente manteniendo agitación magnética constante durante 30 minutos. Se vertió a 50 mL de una solución acuosa de HCl al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30mL). Los extractos

orgánicos reunidos se lavaron consecutivamente con H_2O (1x20 mL) y con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, usando como eluyente hexano/AcOEt (7:3), obteniendo 0.97 g (97%) de **101** como un sólido de color blanco p.f.=45-46°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3365, 2998, 2952, 1646, 1621, 1594, 1483, 1287; RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) δ 1.19 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.70-1.96 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3.3-3.5 (s, 1H, OH), 3.58-3.65 (m, 1H, CH), 3.70-3.78 (m, 1H, NCH_2), 4.63 (ddd, $J=4.6, 11.2, 13.7$ Hz, 1H, NCH_2), 6.57 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.09 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.47-7.54 (m, 2H, H-5, H-7), 7.65 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.43 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 22.7, 38.7, 45.8, 63.2,

106.9, 125.5, 125.7, 126.8, 127.6, 131.2, 132.1, 136.8, 162.7; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 217 M^+ (28), 200 $[M-17]^+$ (5), 172 $[M-45]^+$ (15), 159 $[M-58]^+$ (100) P.B, 145 $[M-72]^+$ (25).



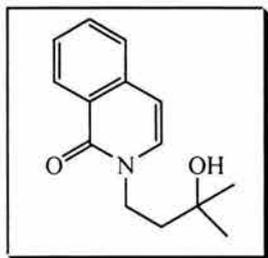
1-(3-Mesiloxibutil)-2H-isoquinolin-1-ona (102). A una solución de 0.9 g (4.1 mmol) de **101** en 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro, se adicionaron 0.5 g, 0.69 mL (4.9 mmol) de trietilamina y 0.57 g, 0.39 mL (4.9 mmol) de cloruro de metansulfonilo a 0°. Se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 30 minutos y se vertió a 40 mL de agua. Se extrajo con CH_2Cl_2

(3x30 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; Hexano/AcOEt, 9:1) para dar 1.10 g (91%) de producto como un aceite transparente. IR ($CHCl_3$) $\nu_{m\acute{a}x}$ (cm^{-1}): 3000, 2945, 1645, 1616, 1605, 1483, 1362, 1352, 1287; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, $\underline{CH_3}$), 2.15-2.27 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}$), 3.7 (s, 3H, $SO_2\underline{CH_3}$), 3.97-4.29 (m, 2H, NCH_2), 4.48-4.96 (m, 1H, \underline{CH}), 6.55 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.15 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.47-7.54 (m, 2H, H-5, H-7), 7.65 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.43 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 295 (M^+)(100) P.B.



1-(3-Bromobutil)-2H-isoquinolin-1-ona (96d). A una solución de 1.0 g (3.4 mmol) de **102** en 20 mL de THF anhidro, se adicionaron 0.35 g (4.1 mmol) de bromuro de litio en 5 mL de THF a una temperatura entre 0-5°. Se agitó por 3 h, se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron y filtraron y se evaporaron

a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano/AcOEt (7:3), obteniendo 0.84 g (89%) de producto como un sólido de color crema p.f.=152-154°. IR (KBr) $\nu_{m\acute{a}x}$ (cm^{-1}): 3057, 2937, 2879, 1648, 1615, 1600, 1519, 1458; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74 (d, $J=6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.31-2.48 (m, 2H, $NCH_2\underline{CH_2}$), 3.97-4.36 (m, 3H, NCH_2 , \underline{CHBr}), 6.51 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.15 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.44-7.53 (m, 2H, H-5, H-7), 7.64 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.41 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 279 M^+ (32), 281 $[M+2]^+$ (31), 200 $[M-79]^+$ (100) P.B, 172 $[M-107]^+$ (20), 158 $[M-121]^+$ (80), 145 $[M-134]^+$ (55), 128 $[M-151]^+$ (70).



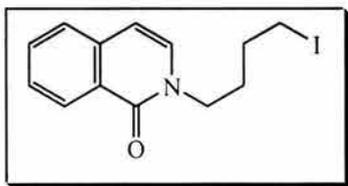
1-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-2H-isoquinolin-1-ona (103). A una solución de 0.7 g (3.2 mmol) de **100** en 20 mL de THF anhidro, se adicionaron gota a gota 1.80 mL (4.8 mmol) de bromuro de metilmagnesio (solución 2.7 M en éter) a 0° y se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura. Se vertió a 100 mL de una solución acuosa de NH₄Cl al 10% y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). Se obtuvieron 0.48 g (64%) de **103** como un sólido de color blanco con p.f.=75-77°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3444, 2923, 1658, 1625, 1607; RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 6H, CH₃), 1.92-2.00 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2.18-2.26 (s, 1H, OH), 4.14-4.21 (m, 2H, NCH₂), 6.55 (d, $J_{4,3}$ =7.4 Hz, 1H, H-4), 7.15 (d, $J_{3,4}$ =7.4 Hz, 1H, H-3), 7.44-7.53 (m, 2H, H-5, H-7), 7.64 (ddd, $J_{6,8}$ =1.2 Hz, $J_{6,7}$ =7.0 Hz, $J_{6,5}$ =8.1 Hz, 1H, H-6), 8.41 (d, $J_{8,7}$ =8.1 Hz, 1H, H-8); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 231 M⁺(20), 145 [M-86]⁺(100) P.B.



1-(3-Bromo-3-metilbutil)-2H-isoquinolin-1-ona (104). A una solución de 0.4 g (1.7 mmol) de **103** en 20 mL de acetonitrilo anhidro, se adicionaron 0.29 g (3.4 mmol) de bromuro de litio y 0.47 g, 0.55 mL (4.3 mmol) de clorotrimetilsilano. Se agitó durante 6 horas a 0-5° y se vertió sobre H₂O (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/AcOEt, 9:1), obteniendo 0.42 g (82%) de **104** como un sólido de color blanco p.f.=125-126°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2956, 1678, 1645, 1600; RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 1.82 (s, 6H, CH₃), 2.18-2.26 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4.22-4.27 (m, 2H, NCH₂), 6.51 (d, $J_{4,3}$ =7.4 Hz, 1H, H-4), 7.15 (d, $J_{3,4}$ =7.4 Hz, 1H, H-3), 7.44-7.53 (m, 2H, H-5, H-7), 7.64 (ddd, $J_{6,8}$ =1.2 Hz, $J_{6,7}$ =7.0 Hz, $J_{6,5}$ =8.1 Hz, 1H, H-6), 8.41 (d, $J_{8,7}$ =8.1 Hz, 1H, H-8); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 293 M⁺(70), 295 [M+2]⁺(68), 214 [M-79]⁺(100) P.B.

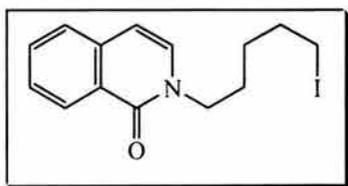
MÉTODO GENERAL DE SÍNTESIS DE LAS *N*-(α , ω -YODOALQUIL)-1-ISOQUINOLONAS.

Una solución de 1 eq de la *N*-(bromoalquil)-1-isoquinolona correspondiente y 3 eq. de yoduro de sodio en acetonitrilo anhidro (30 mL/g de sustrato), se calentaron a reflujo con agitación constante durante 24 h. Se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 mL) y la fase orgánica reunida se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio (2x20 mL) y agua (2x20 mL). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.



2-(4-Yodobutil)-2*H*-isoquinolin-1-ona (105b). A partir de 0.7 g (2.5 mmol) de **96b** y 1.13 g (7.5 mmol) de NaI, se obtuvo 0.77 g (95%) de **105b** como un sólido de color amarillo p.f.=59-60°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$

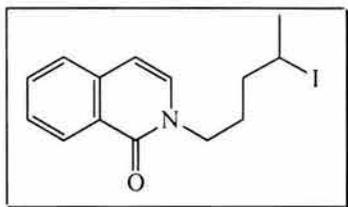
(cm⁻¹): 2943, 2864, 1646, 1618, 1597, 1489, 1296; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.87-1.94 (m, 4H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂I), 3.23 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH₂I), 4.04 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H, NCH₂), 6.51 (d, *J*_{4,3}=7.4 Hz, 1H, H-4), 7.06 (d, *J*_{3,4}= 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.44–7.53 (m, 2H, H-5, H-7), 7.64 (ddd, *J*_{6,8}=1.2 Hz, *J*_{6,7}=7.0 Hz, *J*_{6,5}=8.1 Hz, 1H, H-6), 8.42 (d, *J*_{8,7}=8.1 Hz, 1H, H-8); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 5.9, 30.1, 30.3, 47.9, 106.2, 125.8, 126.1, 126.8, 127.7, 131.3, 132.1, 136.8, 162.0; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 327 M⁺(40), 200 [M-127]⁺(100) P.B, 172 [M-155]⁺(10), 158 [M-169]⁺(40).



2-(5-Yodopentil)-2*H*-isoquinolin-1-ona (105c). A partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **96c** y 0.77 g (5.1 mmol) de NaI, se obtuvo 0.52 g (89%) de **105c** como un sólido de color ligeramente amarillo p.f.=38-39°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de

hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3058, 2938, 2863, 1649, 1621, 1601, 1459, 1294; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44-1.58 (m, 2H, H-3'), 1.73-1.99 (m, 4H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂I), 3.19 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, CH₂I), 4.01 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, NCH₂), 6.50 (d, *J*_{4,3}=7.4 Hz, 1H, H-4), 7.05 (d, *J*_{3,4}= 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.45–7.52 (m, 2H, H-5, H-7), 7.63 (ddd, *J*_{6,8}=1.2 Hz, *J*_{6,7}=7.0 Hz, *J*_{6,5}=8.1 Hz, 1H, H-6), 8.42 (d, *J*_{8,7}=8.1 Hz, 1H, H-8); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 6.4, 27.5, 28.1, 32.9, 49.1, 106.0, 125.8, 126.2, 126.8, 127.8, 131.5, 132.0, 136.9, 162.0; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 341

M^+ (32), 214 $[M-127]^+$ (100) P.B, 172 $[M-169]^+$ (7), 158 $[M-183]^+$ (20), 145 $[M-196]^+$ (40), 128 $[M-213]^+$ (30).

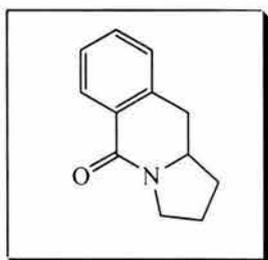


2-(4-Yodopentil)-2H-isoquinolin-1-ona (105e). A partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **96e** y 0.77 g (5.1 mmol) de NaI, se obtuvo 0.51 g (87%) de **105e** como un sólido de color ligeramente amarillo p.f=35° (descompone), el cual fue eluído de la columna con una mezcla de

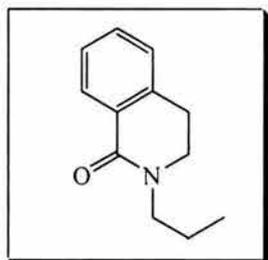
hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3052, 2956, 2858, 1645, 1620, 1599, 1488, 1293; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.63-2.03 (m, 4H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 3.90-4.20 (m, 3H, NCH_2 , CHI), 6.50 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.05 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.45-7.51 (m, 2H, H-5, H-7), 7.62 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.42 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 28.8, 28.9, 29.6, 39.6, 106.2, 125.8, 126.3, 126.8, 127.8, 131.3, 132.0, 136.9, 162.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 341 M^+ (25), 214 $[M-127]^+$ (100) P.B, 172 $[M-169]^+$ (5), 158 $[M-183]^+$ (28), 145 $[M-196]^+$ (25), 128 $[M-213]^+$ (36).

MÉTODO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE CICLACIÓN BAJO CONDICIONES REDUCTORAS ($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN).

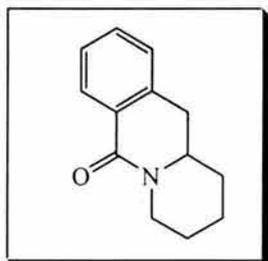
Una solución 0.02 M de la N -(haloalquil)-1-isoquinolona correspondiente (1 eq) en benceno anhidro, se calentó a reflujo y se adicionó una solución de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (1.2 eq) y AIBN (0.3 ó 0.4 eq) en 5 mL de benceno anhidro, usando una bomba de adición. El tiempo de adición fue de una hora (*método A*) o de 20 a 22 horas (*método B*). Se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en 10 mL de acetonitrilo y se lavó 5-8 veces con hexano para eliminar los residuos de compuestos de estaño. La fracción de acetonitrilo se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.



2,3,10,10a-Tetrahydro-1H-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona (108a). Se siguió el método de adición B y a partir de 0.5 g (1.8 mmol) de **96a**, 0.66 g, 0.61 mL (2.2 mmol) de *n*-Bu₃SnH y 0.11 g (0.75 mmol) de AIBN, se obtuvieron 0.31 g (88%) de **108a** como un sólido de color blanco p.f.=99-100° (lit. 98°)^{109,110} y 24.5 mg (7%) de **109a** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después con hexano/AcOEt (3:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2961, 2937, 2883, 1649, 1621, 1601, 1570, 1464; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.60-2.00 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.82 (dd, *J*=12, 14.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*=3.9, 14.8 Hz, 1H), 3.58-3.90 (m, 3H), 7.17 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 2H), 8.05 (d, *J*=7.5 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 23.0, 33.6, 35.0, 44.7, 56.8, 127.0, 127.1, 127.6, 130.2, 131.5, 137.5, 163.2; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 187 (M⁺)(56), 159 [M-28]⁺(15), 118 [M-69]⁺(100) P.B, 90 [M-97]⁺(30); AR (FAB⁺) Calculada para C₁₂H₁₄ON: 188.1075, encontrada: 188.1077.

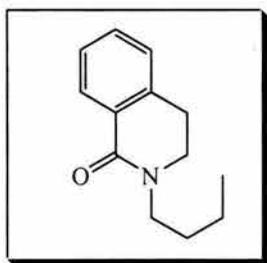


2-Propil-2H-isoquinolin-1-ona (109a). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3063, 2964, 2934, 1651, 1624, 1600, 1556; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 1.80 (sext, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.45 (d, *J*_{4,3}=7.4 Hz, 1H, H-4), 7.02 (d, *J*_{3,4}=7.4 Hz, 1H, H-3), 7.41-7.48 (m, 2H, H-5, H-7), 7.62 (ddd, *J*_{6,8}=1.2 Hz, *J*_{6,7}=7.0 Hz, *J*_{6,5}=8.1 Hz, 1H, H-6), 8.40 (d, *J*_{8,7}=8.1 Hz, 1H, H-8); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 11.1, 22.5, 50.9, 105.8, 125.7, 126.3, 126.6, 127.8, 131.7, 131.9, 137.0, 162.1; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 187 (M⁺)(98), 172(14), 158[M-29]⁺(12), 145 [M-42]⁺(100).

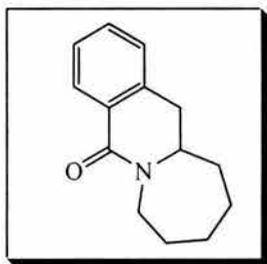


1,2,3,4,11,11a-Hexahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (108b). Se siguió el método de adición B y a partir de 0.5 g (1.5 mmol) de **105b**, 0.53 g, 0.49 mL (1.8 mmol) de *n*-Bu₃SnH y 0.09 g (0.6 mmol) de AIBN, se obtuvieron 0.24 g (77%) de **108b** como un sólido de color blanco p.f.=95-97° (lit. 92-93°)¹¹¹ y 48 mg (16%) de **109b** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después con

hexano/AcOEt (3:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2943, 2862, 2730, 1635, 1604, 1581, 1465; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.50 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=9.5, 16.0$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J=5.5, 16.0$ Hz, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 7.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 8.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 23.6, 24.8, 33.2, 34.7, 43.6, 55.1, 126.8, 127.5, 128.4, 130.2, 131.6, 136.6, 165.1, EM (IE, 70 eV) m/z (%): 201 (M^+)(100) P.B, 186 [$\text{M}-15$] $^+$ (40), 172 [$\text{M}-29$] $^+$ (60), 118 [$\text{M}-83$] $^+$ (90); AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ON}$: 202.1232, encontrada: 202.1239

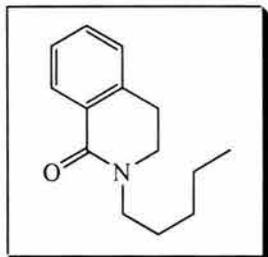


2-Butil-2H-isoquinolin-1-ona (109b). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3062, 2958, 2930, 1651, 1625, 1599, 1556; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 3.99 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.04 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.43-7.50 (m, 2H, H-5, H-7), 7.61 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.43 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 19.9, 31.3, 49.0, 105.8, 125.7, 126.3, 126.6, 127.8, 131.7, 131.9, 137.0, 162.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 201 (M^+)(98), 186 (20), 172 [$\text{M}-29$] $^+$ (15), 145 [$\text{M}-56$] $^+$ (100) P.B, 128 [$\text{M}-73$] $^+$ (45), 118 [$\text{M}-83$] $^+$ (25).

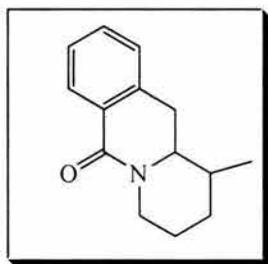


8,9,10,11,11a,12-Hexahidro-7H-azepino[1,2-b]isoquinolin-5-ona (108c). Se siguió el método de adición B y a partir de 0.4 g (1.2 mmol) de **105c**, 0.41 g, 0.38 mL (1.4 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.07 g (0.47 mmol) de AIBN, se obtuvieron 0.13 g (77%) de **108c** como un sólido de color blanco $p.f.=77-78^\circ$ y 0.09 g (38%) de **109c** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2) y después con hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2957, 2878, 1646, 1627, 1597, 1460; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.75 (m, 8H), 2.78 (dd, $J=4.5, 15.6$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J=4.5, 9.2, 14.0$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=5.6, 15.6$ Hz, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.53 (dt, $J=5.6, 14.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 2H), 8.06 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26.1, 26.4, 28.0, 33.6, 34.1, 46.1, 57.2, 126.8, 127.5, 128.4, 129.1, 131.4, 136.6, 163.7; EM (IE, 70 eV) m/z

(%): 215 (M^+)(100) P.B, 200 $[M-15]^+$ (30), 186 $[M-29]^+$ (20), 172 $[M-43]^+$ (20), 159 $[M-56]^+$ (15); AR (IE^+) Calculada para $C_{14}H_{17}ON$: 215.1310, encontrada: 215.1324.



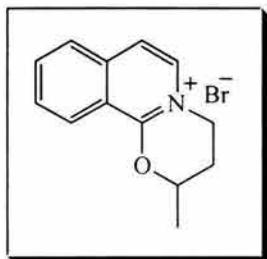
2-Pentil-2H-isoquinolin-1-ona (109c). IR ($CHCl_3$) ν_{\max} (cm^{-1}): 3059, 2963, 2934, 1655, 1625, 1598, 1556; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 2H), 3.98 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.05 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.43-7.50 (m, 2H, H-5, H-7), 7.61 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H, H-6), 8.43 (d, $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H, H-8); EM (IE , 70 eV) m/z (%): 215 (M^+)(96), 145 $[M-70]^+$ (100) P.B.



1-Metil-1,2,3,4,11,11a-Hexahidropirido[1,2-b]isoquinolin-6-ona (108e).

Se siguió el método de adición B y a partir de 0.4 g (1.2 mmol) de **105e**, 0.41 g, 0.38 mL (1.4 mmol) de $n-Bu_3SnH$ y 0.07 g (0.47 mmol) de AIBN, se obtuvo 7.5 mg (3%) de **108e** como un aceite incoloro, el cual fue eluido de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después

con hexano/AcOEt (1:1). IR ($CHCl_3$) ν_{\max} (cm^{-1}): 2943, 1645, 1599, 1581; RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.54-1.76 (m, 5H), 2.66-2.89 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H), 8.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); EM (IE , 70 eV) m/z (%): 215 (M^+)(100) P.B.



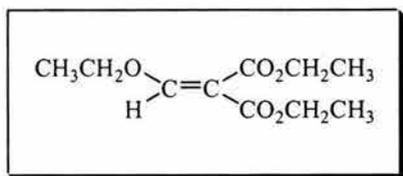
Bromuro de 3-metil-2,3-dihidro-1H-4-oxa-10a-azonia-fenantreno (110).

Recristalizado de MeOH/ H_2O como agujas con un p.f.=120-122°. IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3075, 2984, 2936, 1648, 1583, 1515, 1451; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 5.06 (ddd, $J=2.7, 5.1, 14.1$ Hz, 1H), 5.29 (ddd, $J=5.1, 11.5, 14.1$ Hz, 1H), 5.43-

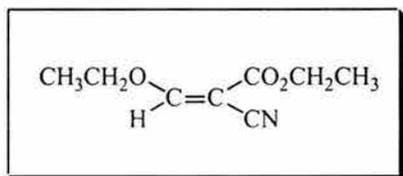
5.54 (m, 1H), 7.69 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H), 8.34-8.39 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.3, 27.0, 50.3, 78.1, 117.3, 119.6, 125.5, 127.4, 129.8, 132.3, 135.7, 137.7, 158.1; EM (IE , 70 eV) m/z (%): 279 (M^+)(40), 281 $[M+2]^+$ (39), 200 $[M-79]^+$ (80), 172

$[M-107]^+(20)$, 159 $[M-120]^+(100)$ P.B, 128 $[M-151]^+(80)$; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₃H₁₅ONBr: 280.0337, encontrada: 280.0342.

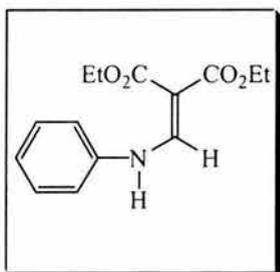
REACCIONES DE ALQUILACIÓN Y DE CICLACIÓN (CONDICIONES REDUCTORAS) DE LA 4-QUINOLONA Y DE LA 2-PIRIDONA.



Etoximetilenmalonato de dietilo (113). Se preparó en 56% de rendimiento siguiendo las indicaciones de la referencia 48. IR (film) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2981, 2937, 1736, 1635, 1290; RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 4.15 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.24 (c, $J=7.1$ Hz, 4H), 7.56 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 216 M⁺(30), 171 $[M-45]^+(100)$ P.B, 184 $[M-15]^+(60)$.

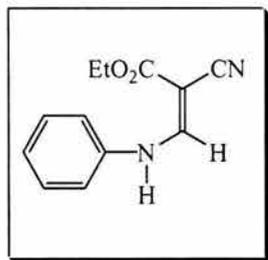


Etoximetilencianoacetato de etilo (114). Una mezcla de 5.65 g, 5.3 mL (50 mmol) de cianoacetato de etilo, 7.62 g, 8 mL (51.5 mmol) de ortoformiato de etilo, 100 mg de ZnCl₂ anhidro y 10 g, 9.3 mL (98 mmol) de anhídrido acético, se calentó a reflujo durante 4 h. Se destiló a presión reducida, colectando primero las fracciones que destilaron por debajo de 150°/15 mmHg antes de reunir las que destilaron a 80-90°/0.2 mmHg. Esta fracción solidificó obteniendo 4.0 g (47%) de un sólido de color blanco con p.f=50-51°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2941, 2227, 1712, 1620, 1252; RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.29 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.35 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%) 169 M⁺(20), 124 $[M-45]^+(100)$ P.B.

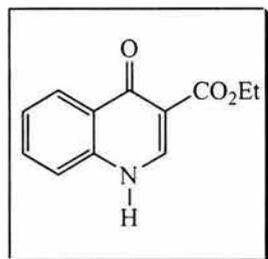


Anilinetilmetilmalonato de dietilo (115). Una mezcla de 3g (13.8 mmol) de **113** y 1.3 g, 1.2 mL (13.8 mmol) de anilina se calentó a reflujo durante 1 hora. El etanol generado en la reacción se destiló a presión reducida, al residuo se le adicionaron 50 mL de hexano frío y el sólido que precipitó se filtró con vacío. Se recristalizó de éter etílico/hexano, obteniendo 3.15 g (87%) de un sólido de color blanco p.f=50-53°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2984, 2903, 1690, 1643,

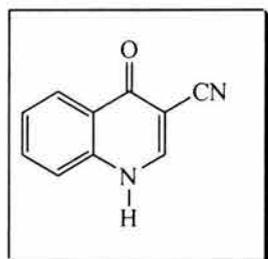
1425, 1253; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.23 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.32 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.53 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 10.9 (d, $J=13.5$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 263 M^+ (100) P.B, 217 $[\text{M}-46]^+$ (80).



Anilinoacetilcianoacetato de etilo (116). Siguiendo el procedimiento descrito para **115** y partiendo de 3.5 g (20.7 mmol) de etoximetilenciano acetato de etilo **114** y 1.93 g, 1.9 mL (20.7 mmol) de anilina, se obtuvieron 4.1 g (92%) de un sólido de color blanco p.f.=95-97°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2994, 2212, 1705, 1672, 1496, 1249; RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 4.29 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.07-7.23 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.91 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 10.7 (d, $J=13.5$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%) 216 M^+ (100) P.B, 170 $[\text{M}-46]^+$ (50).

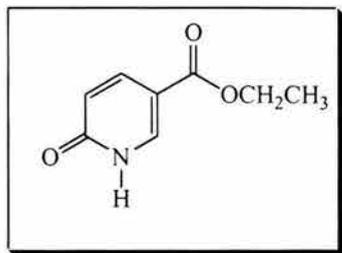


3-Carboetoxi-4-quinolona (111b). En un matraz redondo de dos bocas equipado con agitación magnética y termómetro, se calentaron 50 mL de éter difenílico (20 mL/g substrato) a 80-90° y se adicionó lentamente 2.5 g (9.5 mmol) del compuesto **115**. Se calentó a ebullición (230-240°) durante 1 hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con 80 mL de hexano frío. El precipitado resultante se filtró con vacío, se lavó tres veces con hexano frío (15 mL) y se recristalizó de etanol, obteniendo 0.62 g (30%) de un sólido de color blanco p.f.= 275-276° (lit. 270°).¹¹² IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2956, 1710, 1655, 1599, 1445, 1249; RMN ^1H (200 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$) δ 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.36 (c, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.41 (td, $J=2.1, 6.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.45 (s, 1H, NH); EM (IE, 70 eV) m/z (%) 217 M^+ (30), 172 $[\text{M}-45]^+$ (100) P.B.



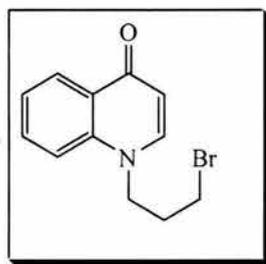
3-Ciano-4-quinolona (111c). Siguiendo el procedimiento descrito para **111b** y partiendo de 4.0 g (18.5 mmol) de anilinoacetilciano acetato de etilo **116**, se obtuvieron 0.63 g (20%) de un sólido de color blanco p.f.=296-297°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2923, 2226, 1625, 1569, 1475, 1272; RMN ^1H (200 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$) δ 7.39-7.72 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.30 (d,

$J_{56}=8.1$ Hz, H-5, 1H), 12.38 (s, 1H, NH); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 170 M^+ (100) P.B, 142 $[M-28]^+$ (150).



5-Carboetoxi-2-piridona (112b). Una solución de 3 g (21.5 mmol) del ácido 6-hidroxinicotínico **117** y 7.7 g, 4.7 mL (65 mmol) de cloruro de tionilo en 40 mL de THF anhidro, se calentó a reflujo durante 1 h. Se eliminó el disolvente y el exceso de SOCl_2 a presión reducida, al residuo se le adicionó 30 mL de etanol absoluto y se

calentó a reflujo por 1 h. Se enfrió a $0-5^\circ$ y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 /hielo. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y la fase orgánica combinada se lavó consecutivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y H_2O , se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó de $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, para dar 2.8 g de un sólido blanco p.f= $155-156^\circ$. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2906, 2863, 1725, 1597, 1428, 1299; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.33 (c, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 6.64 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 167 M^+ (70), 139 $[M-28]^+$ (50), 122 $[M-45]^+$ (100) P.B.

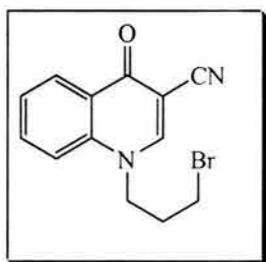


1-(3-Bromopropil)quinolin-4-ona (118a). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona pero sin LiBr (pág. 99). A partir de 0.5 g (3.4 mmol) de la 4-quinolona y 1.0 g, 0.52 mL (5.2 mmol) de 1,3-dibromopropano, se obtuvo 0.56 g (68%) de un sólido de color blanco p.f= $101-104^\circ$, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de

hexano/ AcOEt (3:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2990, 2887 1670, 1637, 1610, 1546; RMN ^1H (200MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$) δ 2.00-2.11 (m, 2H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.77 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.80 (d, $J=5.4$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 265 M^+ (40), 267 $[M+2]^+$ (39), 186 $[M-79]^+$ (100) P.B.

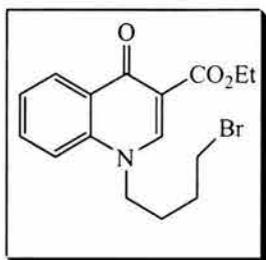
3-Carboetoxi-1-(3-bromopropil)quinolin-4-ona (118b). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona pero sin LiBr (pág. 99). A partir de 0.3 g (1.4 mmol) de **111b** y 0.42 g, 0.21 mL (2.1 mmol) de 1,3-dibromopropano, se obtuvo 0.38 g (82%) de un sólido

de color blanco p.f=143-144°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2978, 2933, 1720, 1675, 1630, 1604, 1553, 1487; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (t, $J=7.4$, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.47 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.43 (c, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 29.1, 30.9, 51.6, 60.7, 110.9, 115.4, 125.1, 127.9, 129.0, 132.7, 138.4, 149.0, 165.4, 174.1, EM (IE, 70 eV) m/z (%): 337 M^+ (10), 339 $[\text{M}+2]^+$ (9), 258 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B.



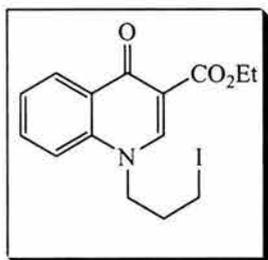
3-Ciano-1-(3-bromopropil)quinolin-4-ona (118c). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona pero sin LiBr (pág. 99). A partir de 0.4 g (2.4 mmol) de **111c** y 0.71 g, 0.36 mL (3.5 mmol) de 1,3-dibromopropano, se obtuvo 0.51 g (75%) de un sólido de color blanco p.f=121-122°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de

hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2985, 2940, 2221, 1633, 1606, 1485; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.45 (q, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.48 (dd, $J=8.2$, 1.4 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 29.7, 30.9, 51.9, 95.8, 116.1, 126.1, 127.5, 128.8, 130.9, 133.7, 138.7, 148.5, 174.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 290 M^+ (20), 292 $[\text{M}+2]^+$ (19), 211 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B.

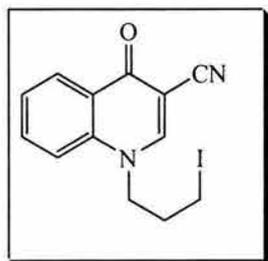


3-Carboetoxi-1-(4-bromobutil)quinolin-4-ona (118d). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona pero sin LiBr (pág. 99). A partir de 0.3 g (1.4 mmol) de **111b** y 0.44 g, 0.25 mL (2.1 mmol) de 1,4-dibromobutano, se obtuvo 0.39 g (81%) de un sólido de color blanco p.f=68-71°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de

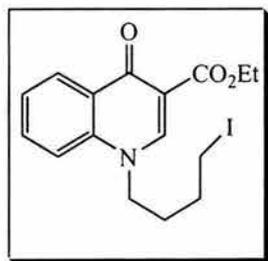
hexano/AcOEt (6:4). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2973, 1718, 1615, 1592, 1552; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J=7.1$, 3H), 1.98-2.10 (m, 4H), 3.45 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.40 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.2, 27.3, 29.1, 32.2, 52.9, 60.6, 110.5, 115.5, 124.8, 127.6, 128.8, 132.5, 138.4, 148.6, 165.2, 173.9; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 351 M^+ (10), 353 $[\text{M}+2]^+$ (9), 306 $[\text{M}-45]^+$ (15), 272 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B.



3-Carboetoxi-1-(3-yodopropil)quinolin-4-ona (119b). Se siguió el método general descrito para el intercambio de halógeno (pág. 105). A partir de 0.3 g (0.9 mmol) de **118b** y 0.4 g (2.7 mmol) de NaI, se obtuvo 0.29 g (84%) de un sólido de color ligeramente amarillo p.f= 45-46°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2988, 2925, 1722, 1679, 1637, 1603, 1550; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (t, $J=7.4$, 3H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.21 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.43 (c, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 385 M^+ (20), 340 $[\text{M}-45]^+$ (15), 258 $[\text{M}-127]^+$ (100) P.B.



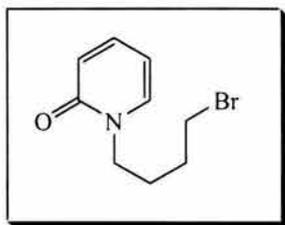
3-Ciano-1-(3-yodopropil)quinolin-4-ona (119c). Se siguió el método general descrito para el intercambio de halógeno (pág. 105). Partiendo de 0.4 g (1.4 mmol) de **118c** y 0.62 g (4.2 mmol) de NaI, se obtuvieron 0.39 g (85%) de un sólido de color ligeramente amarillo p.f=39-40°, eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2976, 2933, 2219, 1633, 1604, 1556, 1485; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (q, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.48 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 338 M^+ (15), 211 $[\text{M}-127]^+$ (100) P.B.



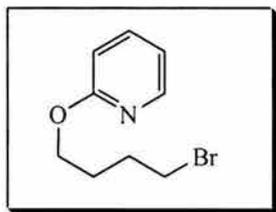
3-Carboetoxi-1-(4-yodobutil)quinolin-4-ona (119d). Se siguió el método general descrito para el intercambio de halógeno (pág. 105). Partiendo de 0.35 g (1.0 mmol) de **118d** y 0.45 g (3.0 mmol) de NaI, se obtuvieron 0.37 g (92%) de un sólido de color ligeramente amarillo p.f= 45-46°, eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}):

2975, 1718, 1616, 1592, 1552; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.94-2.06 (m, 4H), 3.22 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.41 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 4.9, 14.3,

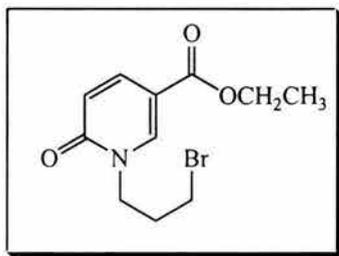
29.7, 30.1, 53.5, 61.2, 110.9, 116.2, 125.1, 127.9, 129.0, 132.9, 138.5, 149.0, 166.8, 174.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 399 M^+ (20), 354 $[M-45]^+$ (10), 272 $[M-127]^+$ (100) P.B.



1-(4-Bromobutil)-1H-piridin-2-ona (120a). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (10.5 mmol) de **112a** y 1.9 mL, 3.4 g (15.8 mmol) de 1,4-dibromobutano, se obtuvieron 2.0 g (83%) de **120a** como un aceite incoloro y 0.27 g (11%) de **121a** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2945, 2866, 1657, 1588, 1538; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88-1.95 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.98 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.20 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27.8, 29.4, 32.9, 48.6, 106.2, 120.8, 137.3, 139.4, 162.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 229 M^+ (25), 231 $[M+2]^+$ (24), 150 $[M-79]^+$ (100) P.B, 109 $[M-120]^+$ (30).

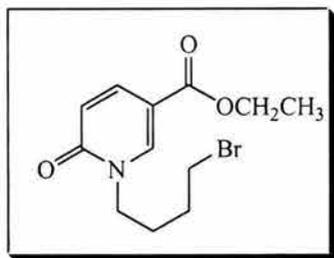


2-(4-Bromobutoxi)piridina (121a). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2961, 2842, 1595, 1570, 1471; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88-1.97 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.48 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.71 (dt, $J=0.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (ddd, $J=1.8, 5.1, 6.9$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J=2.1, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (ddd, $J=0.9, 2.1, 5.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27.9, 31.0, 32.3, 65.1, 111.1, 116.7, 138.9, 146.5, 166.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 229 M^+ (5), 231 $[M+2]^+$ (5), 150 $[M-79]^+$ (50), 95 $[M-134]^+$ (100) P.B.



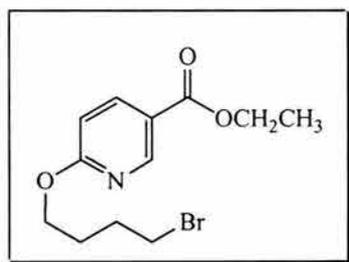
5-Carboetoxi-1-(3-bromopropil)-1H-piridin-2-ona (120b). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (6.0 mmol) de **112b** y 1.8 g, 0.9 mL (9.0 mmol) de 1,3-dibromopropano, se obtuvo 1.31 g (76%) de **120b** como un sólido de color blanco p.f.=75-76°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2980, 2870, 1714, 1665, 1609, 1543; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.36 (q, $J=6.8$ Hz, 2H),

3.43 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.33 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 29.6, 30.9, 49.1, 60.9, 110.0, 119.6, 138.6, 142.8, 162.2, 163.8; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 287 M^+ (10), 289 $[\text{M}+2]^+$ (9), 242 $[\text{M}-45]^+$ (10), 208 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 181 $[\text{M}-106]^+$ (60).



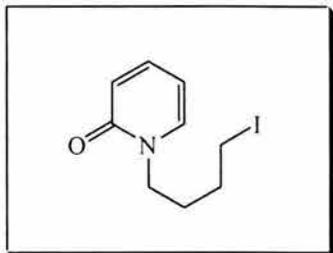
5-Carboetoxi-1-(4-bromobutil)-1H-piridin-2-ona (120c). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (6.0 mmol) de **112b** y 1.94 g, 1.1 mL (9.0 mmol) de 1,4-dibromobutano, se obtuvieron 1.58 g (88%) de **120c** como un sólido de color blanco p.f.=58-59° y 0.18 g (10%) de **121c**

como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos primero de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2) y después hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2959, 2875, 1712, 1656, 1608, 1540; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.91-1.96 (m, 4H), 3.45 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.33 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 27.9, 29.5, 32.5, 49.4, 61.1, 110.3, 119.8, 138.5, 142.5, 162.4, 164.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 301 M^+ (15), 303 $[\text{M}+2]^+$ (14), 256 $[\text{M}-45]^+$ (10), 222 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 181 $[\text{M}-120]^+$ (70).

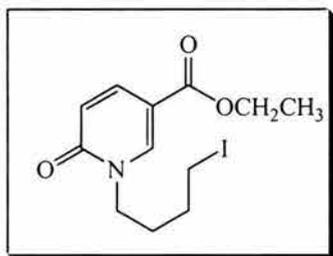


5-Carboetoxi-2-(4-bromobutoxi)-piridina (121c). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2958, 2846, 1718, 1603, 1491, 1278; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.87-2.13 (m, 4H), 3.49 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.36 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H);

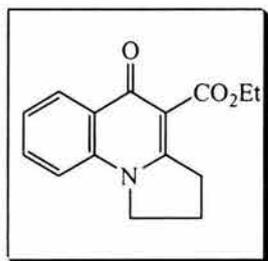
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 27.5, 29.4, 33.2, 60.8, 65.4, 110.5, 119.9, 139.5, 149.9, 165.3, 166.4; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 301 M^+ (5), 303 $[\text{M}+2]^+$ (5), 256 $[\text{M}-45]^+$ (10), 222 $[\text{M}-79]^+$ (40), 181 $[\text{M}-120]^+$ (30), 167 $[\text{M}-134]^+$ (100) P.B.



1-(4-Yodobutil)-1H-piridin-2-ona (122a). Se siguió el método general descrito para el intercambio de halógeno (pág. 105). Partiendo de 1.0 g (4.4 mmol) de **120a** y 1.96 g (13.2 mmol) de NaI, se obtuvo 1.15 g (95%) de un aceite incoloro, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2943, 2862, 1658, 1586, 1537; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.84-1.91 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.96 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.18 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 5.8, 30.1, 30.4, 48.4, 106.1, 120.8, 137.1, 139.4, 162.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 277 M⁺(25), 150 [M-127]⁺(100) P.B, 122 [M-155]⁺(20), 95 [M-182]⁺(40).

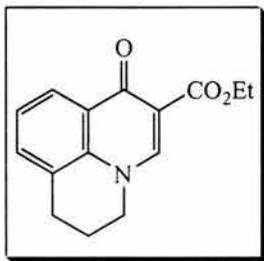


5-Carboetoxi-1-(4-yodobutil)-1H-piridin-2-ona (122c). Se siguió el método general descrito para el intercambio de halógeno (pág. 105). Partiendo de 1.0 g (3.3 mmol) de **120c** y 1.49 g (9.9 mmol) de NaI, se obtuvo 1.05 g (91%) de un sólido de color ligeramente amarillo p.f.=65-67°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2959, 1712, 1656, 1607, 1539; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.86-1.91 (m, 4H), 3.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.34 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=10.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 5.1, 14.3, 30.1, 30.2, 49.2, 61.0, 110.2, 119.8, 138.5, 142.4, 162.4, 164.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 349 M⁺(15), 222 (100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₂H₁₇INO₃: 350.0253, encontrada: 350.0247.



4-Carboetoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]quinolin-5-ona (123b). Se siguió el método general descrito para la ciclación de la 1-isoquinolona con *n*-Bu₃SnH, utilizando el método de adición C (pág. 106). A partir de 0.2 g (0.51 mmol) de **119b**, 0.18 g, 0.16 mL (0.62 mmol) de *n*-Bu₃SnH y 0.08 g (0.57 mmol) de AIBN, se obtuvieron 0.08 g (60%) de **123b** como un sólido de color blanco p.f.=142-144° (lit. 141-142°)¹¹³ y 0.03 g (24%) de **124b** como un sólido blanco p.f.=151-152°, los cuales fueron eluídos de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3) y después hexano/AcOEt (1:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2953, 1716, 1692, 1621, 1599, 1535,

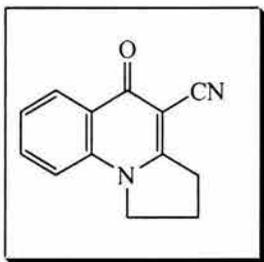
1502, 1488; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.28 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.34 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J=0.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J=1.6, 8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 20.0, 33.0, 50.5, 60.1, 108.8, 115.6, 124.0, 126.5, 126.7, 131.9, 137.3, 159.5, 166.1, 174.4; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 257 M^+ (16), 212 $[\text{M}-45]^+$ (32), 185 $[\text{M}-72]^+$ (100) P.B; AR (IE $^+$) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$: 257.1052, encontrada: 257.1040.



1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxilato de etilo

(124b). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2935, 1690, 1627, 1596, 1562, 1496; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.23 (q, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.34 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (dd, $J=1.6, 8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75

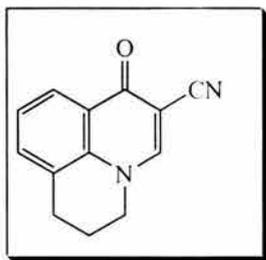
MHz, CDCl_3) δ 14.3, 21.2, 26.5, 52.7, 60.7, 110.0, 124.6, 126.5, 127.5, 128.7, 131.8, 136.3, 147.7, 166.7, 174.8; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 257 M^+ (20), 212 $[\text{M}-45]^+$ (30), 185 $[\text{M}-72]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_1$: 258.1130, encontrada: 258.1130



4-Ciano-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]quinolin-5-ona (123c).

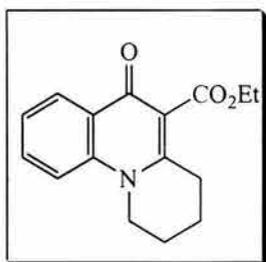
Se siguió el método general descrito para la ciclación de la 1-isoquinolona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, utilizando el método de adición C (pág. 106). A partir de 0.3 g (0.88 mmol) de **119c**, 0.31 g, 0.29 mL (1.06 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.15 g (0.97 mmol) de AIBN, se obtuvieron 0.12 g (65%) de **123c** como un sólido de color blanco p.f.=270° (descompone) y 0.04 g (22%) de **124c** como un sólido blanco p.f.=249-250°, los cuales fueron eluidos de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3) y después hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2935, 2875, 2215, 1628, 1607, 1548; RMN ^1H

(300 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32-7.51 (m, 2H), 16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 8.41 (dd, $J=1.6, 8.1$ Hz); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 210 M^+ (16), 183 $[\text{M}-27]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_2$: 211.0871, encontrada: 211.0874.



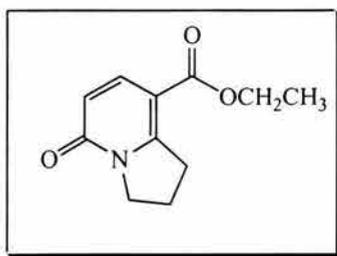
1-Oxo-6,7-dihidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinolin-2-carbonitrilo (124c).

IR (KBr) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ (cm^{-1}): 2930, 2221, 1627, 1596; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.21-2.33 (m, 2H), 3.09 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.36-7.55 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=1.6, 8.1$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 210 M^+ (35).



5-Carboetoxi-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-a]quinolin-6-ona (123d). Se

siguió el método general descrito para la ciclación de la 1-isoquinolona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, utilizando el método de adición C (pág. 106). A partir de 0.3 g (0.75 mmol) de **119d**, 0.26 g, 0.24 mL (0.90 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.12 g (0.83 mmol) de AIBN, se obtuvo 0.18 g (90%) de **123d** como un sólido de color blanco p.f.=132-133° (lit² 132-135°),¹¹⁴ el cual fue eluído de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3) y después hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ (cm^{-1}): 2953, 1716, 1620, 1600, 1540; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 3.01 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.39 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.37 (td, $J=0.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J=1.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=1.6, 8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 18.4, 22.5, 27.6, 46.4, 61.2, 114.7, 116.8, 124.0, 126.7, 126.8, 132.2, 140.9, 149.9, 167.5, 173.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 271 M^+ (20), 226 $[\text{M}-45]^+$ (35), 199 $[\text{M}-72]^+$ (100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$: 272.1287, encontrada: 272.1275.

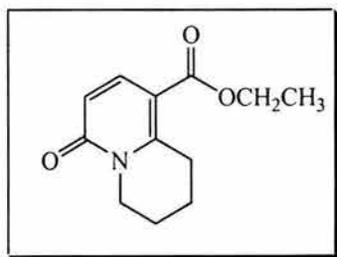


5-Oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-8-carboxilato de etilo (128b). Se

siguió el método general descrito para la ciclación de la 1-isoquinolona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, utilizando el método de adición C (pág. 106). A partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **120b**, 0.61 g, 0.56 mL (2.1 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.28 g (1.9 mmol) de AIBN, se obtuvieron 0.16 g (45%) de **128b** como un sólido de color blanco p.f.=102-104° (lit. 100-103°)¹¹⁵ y 0.09 g (27%) de **129b** como un aceite amarillo, los cuales fueron eluídos de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$ (cm^{-1}): 1686, 1643; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.22 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.29 (c,

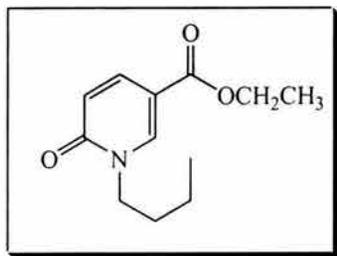
$J=7.1$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=9.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 20.5, 33.8, 49.4, 60.8, 106.6, 116.4, 140.6, 157.3, 162.2, 164.6; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 207 (M^+ , 93%), 178 (39), 162 (100) P.B, 106 (35).

5-Carboetoxi-1-propil-1H-piridin-2-ona (129b). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2967, 1715, 1666, 1296; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.77 (sext, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.28 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10.6, 13.9, 22.1, 51.6, 60.6, 109.4, 119.2, 138.0, 142.5, 162.0, 163.8; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 209 M^+ (100) P.B, 164 [$\text{M}-45$] $^+$ (15).



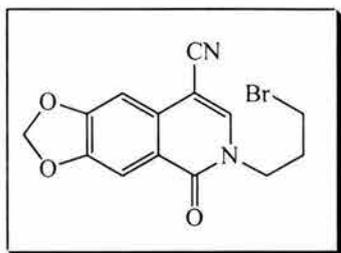
4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-quinolizin-1-carboxilato de etilo (128c). Se siguió el método general descrito para la ciclación de la 1-isoquinolona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, utilizando el método de adición C (pág. 106). A partir de 0.8 g (2.3 mmol) de **122c**, 0.80 g, 0.74 mL (2.7 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.38 g (2.5 mmol) de AIBN, se obtuvieron

0.05 g (11%) de **128c** como un sólido de color ligeramente amarillo $p.f.=59-60^\circ$ y 0.15 g (29%) de **129c** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos primero de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1701, 1650; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.77-2.01 (m, 4H), 3.38 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.29 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=9.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 18.1, 21.3, 26.7, 42.3, 60.5, 107.7, 115.2, 139.6, 155.5, 162.8, 165.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 221 (M^+ , 100%).



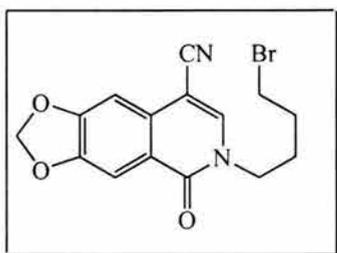
5-Carboetoxi-1-butil-1H-piridin-2-ona (129c). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2934, 1715, 1665, 1294; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.28-1.46 (m, 2H), 1.75 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.31 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C

(75 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 14.3, 19.8, 31.2, 50.3, 61.0, 109.9, 119.6, 138.4, 142.6, 162.4, 164.2.



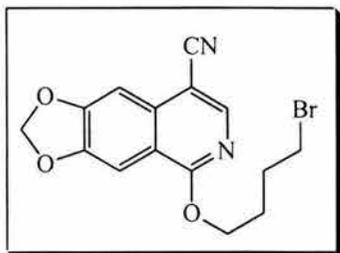
4-Ciano-6,7-metilendioxi-2-(3-bromopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (140a). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 0.3 g (1.4 mmol) de **139** y 0.21 mL, 0.42 g (2.1 mmol) de 1,3-dibromopropano, se obtuvo 0.41 g (88%) de **140a** como un sólido de color blanco p.f.=178-179°, el cual

fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2963, 2219, 1663, 1626, 1591, 1480; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 29.7, 31.1, 48.8, 91.0, 102.3, 102.5, 106.0, 115.7, 120.9, 130.9, 139.1, 149.2, 153.2, 160.3; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 334 M^+ (40), 336 $[\text{M}+2]^+$ (39), 255 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 241 $[\text{M}-93]^+$ (15); AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$: 335.0031, encontrada: 335.0028.



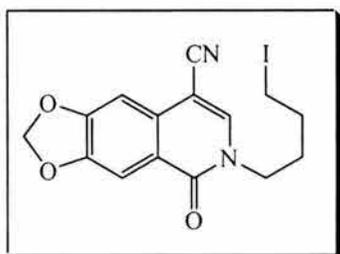
4-Ciano-6,7-metilendioxi-2-(4-bromobutil)-2H-isoquinolin-1-ona (140b). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 0.3 g (1.4 mmol) de **139** y 0.25 mL, 0.45 g (2.1 mmol) de 1,4-dibromobutano, se obtuvieron 0.38 g (79%) de **140b** como un sólido de color blanco p.f.=130-132° y 0.06 g

(13%) de **141b** como un sólido blanco p.f.=152-153°, los cuales fueron eluidos de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2943, 2221, 1658, 1622, 1585, 1491; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.93-1.97 (m, 4H), 3.45 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.72 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27.9, 29.3, 32.5, 49.0, 90.9, 102.2, 102.4, 106.0, 115.8, 120.8, 130.7, 138.6, 149.1, 153.1, 160.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 348 M^+ (25), 350 $[\text{M}+2]^+$ (25), 269 $[\text{M}-79]^+$ (100) P.B, 214 $[\text{M}-134]^+$ (92); AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$: 349.0188, encontrada: 349.0175.



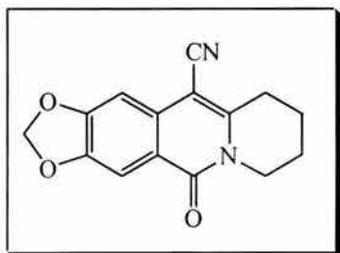
4-Ciano-6,7-metilendioxi-1-(4-bromobutoxi)-isoquinolina (141b).

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2957, 2222, 1622, 1579, 1449; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.03-2.11 (m, 4H), 3.51 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 27.4, 29.4, 33.1, 66.3, 99.5, 101.2, 101.4, 102.3, 114.9, 117.0, 134.7, 146.2, 149.2, 152.8, 162.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 348 M^+ (15), 350 $[\text{M}+2]^+$ (15), 269 $[\text{M}-79]^+$ (35), 214 $[\text{M}-134]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$: 349.0188, encontrada: 349.0182.



4-Ciano-6,7-metilendioxi-2-(4-yodobutil)-2H-isoquinolin-1-ona (142).

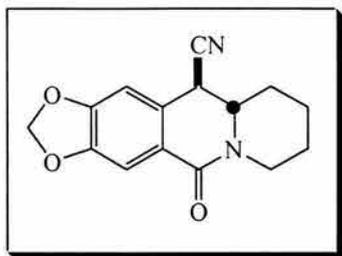
Se siguió el método general descrito para el intercambio de halógeno (pág. 105). Partiendo de 0.3 g (0.86 mmol) de **140b** y 0.38 g (2.5 mmol) de NaI, se obtuvo 0.32 g (95%) de un sólido de color ligeramente amarillo p.f.=171-173°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2917, 2213, 1657, 1624, 1584; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.89-1.92 (m, 4H), 3.19-3.26 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 5.2, 30.0, 30.2, 48.8, 90.9, 102.2, 102.4, 106.0, 115.8, 120.8, 130.7, 138.6, 149.1, 153.1, 160.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 396 M^+ (50), 269 (100); AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{I}$: 397.0049, encontrada: 397.0053.



11-Ciano-8,9-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-b]isoquinolin-6-ona (143).

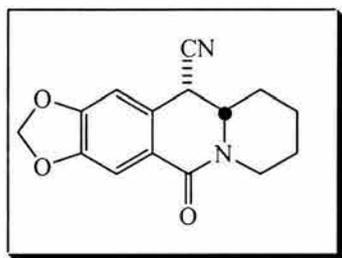
Se siguió el método general descrito para la ciclación de la 1-isoquinolona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, utilizando el método de adición C (pág. 106). A partir de 0.3 g (0.75 mmol) de **142**, 0.26 g, 0.24 mL (0.90 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.12 g (0.83 mmol) de AIBN, se obtuvieron 110 mg (56%) de **143** como un sólido de color blanco p.f.=277-279°, 28 mg (14%) de **144** como un sólido de color blanco p.f.=122-123° y 8 mg (4%) de **145** como un sólido ligeramente amarillo p.f.=115°, los cuales fueron eluidos de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (7:1) y posteriormente hexano/AcOEt (1:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2941, 2212, 1654, 1616, 1562; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88-2.05 (m, 4H), 3.12 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.07

(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 18.4, 21.9, 28.2, 42.4, 88.9, 101.6, 102.2, 105.8, 116.4, 118.7, 131.2, 148.2, 149.8, 153.1, 161.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 268 (M^+ , 100); AR (FAB^+) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2$: 269.0926, encontrada: 269.0922.



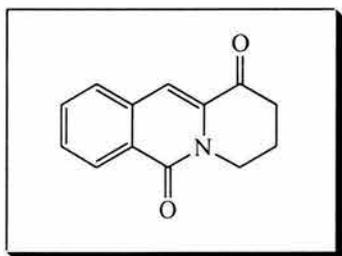
11-Ciano-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (144). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2905, 2780, 2220, 1654, 1621, 1587; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.63 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.95 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 6.05 (s, 2H),

6.95 (s, 1H), 7.59 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 270 (M^+)(60), 187 [$\text{M}-83$] $^+$ (100) P.B, 159 [$\text{M}-111$] $^+$ (40); AR (IE^+) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2$: 271.1083, encontrada: 270.1082.



11-Ciano-8,9-metilendioxi-1,2,3,4,11,11a-hexahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (145). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2917, 2815, 2775, 2213, 1655, 1620, 1595; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.62 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.74 (ddd, $J=3.2, 5.0, 12.0$ Hz, 1H), 4.19.(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.57-4.64 (m,

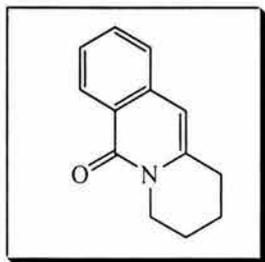
1H), 6.06 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 23.2, 24.1, 28.8, 35.9, 44.7, 56.5, 102.1, 106.3, 109.1, 116.9, 122.6, 125.3, 148.7, 151.4, 163.6; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 270 (M^+)(40), 187 [$\text{M}-83$] $^+$ (100) P.B, 159 [$\text{M}-111$] $^+$ (30); AR (IE^+) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2$: 271.1083, encontrada: 270.1092.



3,4-Dihidro-2H-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-1,6-diona (148). En una autoclave se disolvieron 0.2 g (0.75 mmol) de **96a**, 0.26 g, 0.24 mL (1.2 mmol) de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y 0.12 g (0.83 mmol) de AIBN en 40 mL de benceno anhidro a una presión de 80 atm de CO (se purgó 3 veces para eliminar el oxígeno). La autoclave se calentó a 110° en un baño

de aceite durante 3 horas, se dejó enfriar a t.a., se liberó la presión y la solución se concentró a

presión reducida. El residuo se disolvió en 10 mL de acetonitrilo y se lavó 6-8 veces con hexano. La fase de acetonitrilo se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente primero una mezcla de hexano/AcOEt (7:3) y después (1:1), obteniendo 73 mg (46%) de **148** como un aceite incoloro y 38 mg (27%) de **108a** como un sólido blanco p.f= 99-100°. IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2917, 2815, 1717, 1649, 1617, 1595; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (q, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.79 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.24 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.58-7.73 (m, 3H), 8.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 213 (M⁺)(100) P.B, 185 [M-28]⁺(65).



1,2,3,4-Tetrahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (150). Eluido de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después hexano/AcOEt (3:1), se obtuvo como un sólido de color blanco p.f=99-100° en 41% de rendimiento. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2952, 2855, 1650, 1630, 1600; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81-1.88 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.82 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 8.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 19.0, 22.4, 28.8, 41.0, 103.8, 124.9, 125.5, 125.6, 127.8, 132.0, 136.8, 140.9, 162.9; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 199 M⁺(100) P.B, 198 [M-1]⁺(70), 184 [M-15]⁺(40), 158 [M-41]⁺(20); AR (FAB⁺) Calculada para C₁₃H₁₄NO: 200.1075, encontrada: 200.1072.

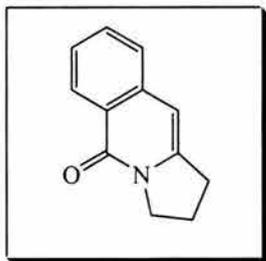
MÉTODO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE CICLACIÓN BAJO CONDICIONES OXIDANTES.

Condiciones: Fe (II), DMSO y H₂O₂. A una suspensión del *N*-(haloalquil)-heterociclo correspondiente (1 eq) y sulfato ferroso heptahidratado (3 eq) en DMSO (40 mL/g de sustrato) sometidos a radiación ultrasónica, se agregaron lentamente durante 30 min a través de una pipeta de vidrio, una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (10 eq) manteniendo la temperatura debajo de 40°. Una vez terminada la adición se retiró el baño de ultrasonido y la mezcla de reacción se vertió en 30 mL de H₂O. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 30 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con una solución acuosa al 10% de Na₂SO₃, se secaron con sulfato

de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando mezclas de hexano/AcOEt como eluyente.

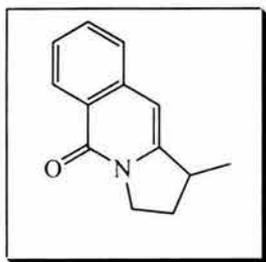
Condiciones: Peróxido de dicumilo. A una solución 0.02 M del *N*-(haloalquil)-heterociclo correspondiente (1 eq) en clorobenceno a reflujo, se le adicionó 1.5 eq. de DCP en un periodo de 6-8 horas. Al término de la adición el disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le agregó acetonitrilo. Se filtró el sólido que se separa y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hex/AcOEt.

1,2,3,4-Tetrahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (150). A partir de 0.1 g (0.31 mmol) de **105b**, 0.26 g (0.92 mmol) de FeSO₄ y 0.10 g, 0.35 mL (3.1 mmol) de H₂O₂ al 30%, se obtuvo 22 mg (36%) de **150** como un sólido blanco p.f.=99-100°, el cual fue eluido de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después hexano/AcOEt (3:1).



2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona (151a). A partir de 0.1 g (0.38 mmol) de **96a**, 0.31 g (1.1 mmol) de FeSO₄ y 0.13 g, 0.42 mL (3.8 mmol) de H₂O₂ al 30%, se obtuvo 19 mg (28%) de **151a** como un sólido de color blanco p.f.=95-97°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3054, 2972, 2850, 1649, 1622,

1599; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (q, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.11 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.19 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 31.4, 47.9, 100.3, 124.7, 125.5, 125.7, 127.3, 131.9, 138.1, 143.6, 161.5; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 185 M⁺(100) P.B, 184 [M-1]⁺(90), 170 [M-15]⁺(10).

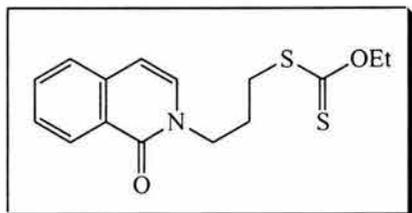


1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona (151d). A partir de 0.1 g (0.35 mmol) de **96d**, 0.3 g (1.1 mmol) de FeSO₄ y 0.12 g, 0.40 mL (3.5 mmol) de H₂O₂ al 30%, se obtuvo 29 mg (41%) de **151d** como un un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). IR (film) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2919, 2848, 1651,

1622, 1593, 1478; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.98 (dt, $J=7.3, 12.4$ Hz, 1H), 4.35 (ddd, $J=3.3, 8.7, 12.4$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 1H), 8.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 17.9, 30.8, 37.9, 46.6, 99.7, 124.7, 125.7, 125.9, 127.4, 132.1, 138.2, 145.1, 161.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 199 M^+ (100) P.B, 198 $[\text{M}-1]^+$ (40), 184 $[\text{M}-15]^+$ (60); AR (IE $^+$) Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ON}$: 199.0997, encontrada: 199.1001.

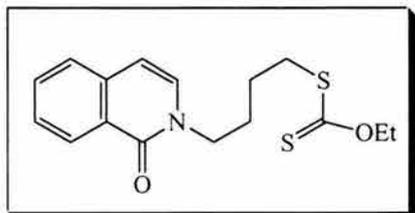
MÉTODO GENERAL DE SÍNTESIS DE XANTATOS DE *O*-ETILO.

Una solución de 1 eq. del *N*-haloalquil-heterociclo y 1.2 eq. de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico en acetonitrilo (20 mL/g sustrato) se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt.



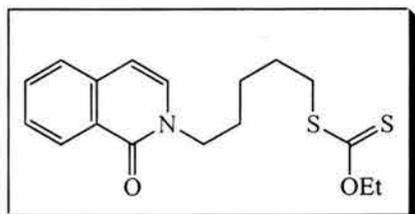
***S*-[3-(1-Oxo-1*H*-isoquinolin-2-il)-propil] ditiocarbonato de etilo (162 a).** A partir de 0.3 g (1.1 mmol) de **96a** y 0.22 g (1.4 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.3 g (88%) de **162a** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue

eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2982, 2937, 1651, 1625, 1599, 1489, 1216; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.88 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.49-2.59 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.99 (dt, $J=7.9, 12.3$ Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J=4.2, 8.5, 12.3$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.59 (ddd, $J=1.4, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 28.0, 32.7, 48.2, 69.9, 106.2, 125.8, 126.1, 126.8, 127.7, 131.4, 132.1, 136.9, 162.0, 214.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 307 M^+ (90), 218 $[\text{M}-89]^+$ (80), 186 $[\text{M}-121]^+$ (100) P.B, 172 $[\text{M}-135]^+$ (20), 158 $[\text{M}-149]^+$ (60).



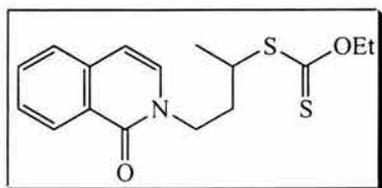
S-[4-(1-Oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-butyl]ditiocarbonato de etilo (162 b). A partir de 0.3 g (0.9 mmol) de **105b** y 0.18 g (1.1 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.27 g (93%) de **162b** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue

eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2930, 2855, 1648, 1621, 1597, 1487, 1216; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.74-1.96 (m, 4H), 3.16 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.62 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.60 (ddd, $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 25.7, 28.3, 35.2, 48.6, 69.8, 106.1, 125.8, 126.1, 126.7, 127.7, 131.4, 132.0, 136.9, 161.9, 214.6; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 321 M⁺(50), 232 [M-89]⁺(90), 200 [M-121]⁺(100) P.B.



S-[5-(1-Oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-pentil] ditiocarbonato de etilo (162 c). A partir de 0.3 g (0.87 mmol) de **105c** y 0.17 g (1.0 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.22 g (76%) de **162c** como un sólido de color blanco p.f=67-68°, el

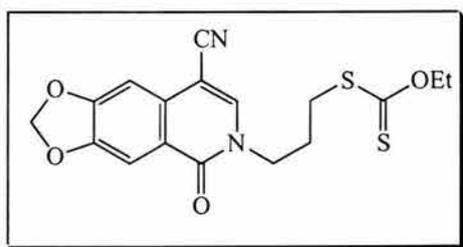
cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2938, 2854, 1655, 1627, 1599, 1457; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 4H), 3.11 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.63 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.62 (ddd, $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 25.9, 28.0, 28.7, 35.5, 49.1, 69.8, 106.1, 125.8, 126.2, 126.7, 127.7, 131.5, 132.0, 136.9, 162.0, 214; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 335 M⁺(50), 246 [M-89]⁺(100) P.B., 214[M-121]⁺(80); AR (FAB⁺): Calculada para C₁₇H₂₂O₂NS₂: 336.1092, encontrada: 336.1093.



S-[1-Metil-3-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-yl)-propil]ditiocarbonato de etilo (162d). A partir de 0.3 g (1.0 mmol) de **96d** y 0.20 g (1.2 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.32 g

(92%) de **162d** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2978, 2928, 1652, 1625, 1600, 1490, 1216; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.04-2.25 (m, 2H), 3.78 (sext, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.62 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H-3), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 321 M⁺(30), 232 [M-89]⁺ (100) P.B, 200[M-121]⁺(60).

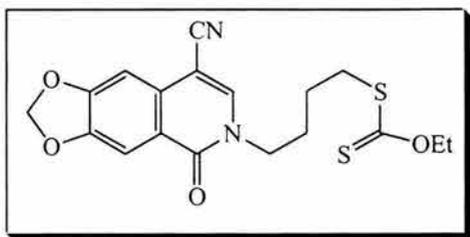
S-[1-Metil-4-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-butil]ditiocarbonato de etilo (162 e). A partir de 0.3 g (0.87 mmol) de **105e** y 0.17 g (1.0 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.23 g (81%) de **162e** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2927, 2863, 1651, 1625, 1598, 1457, 1214, 14; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.37 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.60-1.96 (m, 4H), 3.76 (sext, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.91-4.09 (m, 2H), 4.59 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.59 (ddd, $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 26.4, 27.7, 37.9, 48.3, 50.7, 106.2, 125.8, 126.3, 126.8, 127.8, 131.3, 132.0, 136.9, 162.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 335 M⁺(20), 246 [M-89]⁺(100) P.B, 214 [M-121]⁺(45).



S-[3-(4-Ciano-6,7-metilendioxi-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)propil]ditiocarbonato de etilo (162f). A partir de 0.3 g (0.89 mmol) de **140a** y 0.17 g (1.0 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.29 g (86%) de **162f** como un sólido de color blanco p.f=112°, el cual fue eluido

de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2926, 2220, 1658, 1620, 1492, 1266; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.21 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.65 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 28.0, 32.4, 48.9, 70.2, 90.9, 102.1, 102.4, 106.1, 115.8, 119.7, 130.7, 138.7, 149.0, 153.0, 160.1, 213.9; EM

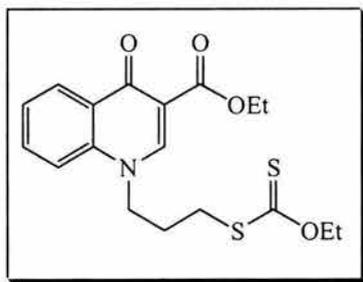
(IE, 70 eV) m/z (%): 376 M^+ (20), 287 $[M-89]^+$ (20), 255 $[M-121]^+$ (100) P.B; AR (IE⁺): Calculada para C₁₇H₁₆O₄N₂S₂: 376.0552, encontrada: 376.0556.



S-[4-(4-Ciano-6,7-metilendioxi-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-butil]ditiocarbonato de etilo (162g). A partir de 0.3 g

(0.75 mmol) de **142** y 0.15 g (0.90 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.27 g (94%) de **162g** como un sólido de color blanco p.f.=147-149°, el cual fue

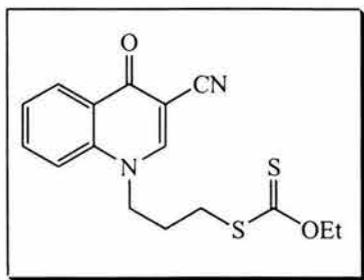
eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2972, 2222, 1655, 1620, 1585; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.71-2.04 (m, 4H), 3.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.63 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 25.5, 27.9, 35.0, 49.0, 70.0, 90.9, 102.2, 102.4, 106.1, 115.8, 120.9, 130.8, 138.7, 149.1, 153.1, 160.2, 214.6; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 390 M^+ (15), 269 $[M-121]^+$ (100) P.B.



S-[3-(3-Carboetoxi-4-oxo-4H-quinolin-1-il)-propil]ditiocarbonato de etilo (163 b). A partir de 0.2 g (0.52 mmol) de **119b** y 0.1 g

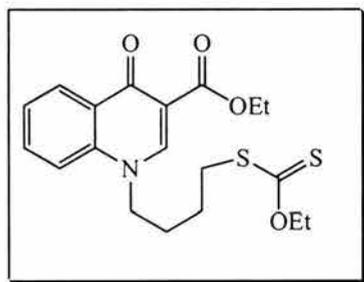
(0.62 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.17 g (89%) de **163b** como un sólido de color blanco p.f.=117-118°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). IR

(KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3048, 2937, 2861, 1716, 1618, 1548; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (t, $J=7.2$, 3H), 1.42 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.32 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.40 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.64 (c, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 14.4, 27.9, 32.2, 52.5, 61.0, 70.4, 110.7, 115.6, 125.3, 128.0, 128.8, 132.9, 138.7, 149.0, 165.7, 174.1, 213.7; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 379 M^+ (10), 290 $[M-89]^+$ (5), 258 $[M-121]^+$ (100) P.B; AR (FAB⁺): Calculada para C₁₈H₂₂O₄NS₂: 380.0990, encontrada: 380.0993.



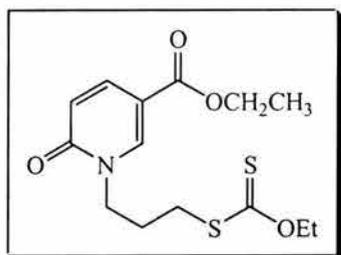
S-[3-(3-Ciano-4-oxo-4H-quinolin-1-il)-propil]ditiocarbonato de etilo (163 c). A partir de 0.2 g (0.59 mmol) de **119c** y 0.11 g (0.71 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.14 g (71%) de **163c** como un sólido de color ligeramente amarillo p.f.=146-147°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2940, 2221, 1615, 1599, 1555, 1229;

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.34 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.67 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.2$ Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 27.8, 32.2, 52.7, 70.1, 96.0, 116.0, 126.0, 127.6, 128.7, 130.8, 133.7, 138.7, 148.5, 174.5, 213.6.



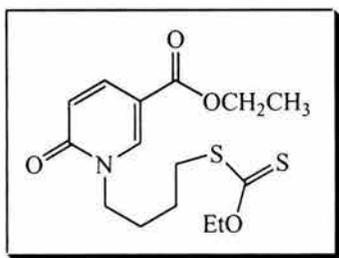
S-[4-(3-Carboetoxi-4-oxo-4H-quinolin-1-il)-butil]ditiocarbonato de etilo (163 d). A partir de 0.2 g (0.69 mmol) de **119d** y 96 mg (0.6 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.16 g (84%) de **163d** como un sólido de color blanco p.f.=123-124°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3066, 2941, 1707, 1608, 1551; RMN ^1H (300

MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, $J=7.2$, 3H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.75-2.06 (m, 4H), 3.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.38 (c, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.64 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 14.3, 25.4, 27.7, 34.8, 53.2, 60.5, 69.9, 110.6, 115.4, 124.8, 127.7, 128.8, 132.4, 138.4, 148.6, 165.3, 173.9, 214.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 393 M^+ (10), 304 $[\text{M}-89]^+$ (15), 272 $[\text{M}-121]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$): Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NS}_2$: 394.1147, encontrada: 394.1144



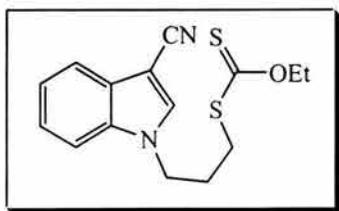
S-[3-(3-Carboetoxi-2-oxo-1H-piridin-1-il)-propil]ditiocarbonato de etilo (164 b). A partir de 0.2 g (0.69 mmol) de **120b** y 0.13 g (0.83 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.22 g (95%) de **164b** como un sólido de color blanco p.f.=49-50°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$

(cm^{-1}): 2937, 2871, 1715, 1664, 1612, 1543; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.2 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.34 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.64 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 14.3, 28.0, 32.4, 49.3, 61.0, 70.1, 110.1, 119.8, 138.6, 142.6, 162.3, 164.0, 213.9; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 329 M^+ (5), 284 $[\text{M}-45]^+$ (10), 240 $[\text{M}-89]^+$ (20), 208 $[\text{M}-121]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$): Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NS}_2$: 330.0834, encontrada: 330.0834.



S-[4-(3-Carboetoxi-2-oxo-1H-piridin-1-il)-butil]ditiocarbonato de etilo (164 c). A partir de 0.2 g (0.72 mmol) de **122c** y 0.14 g (0.86 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.21 g (87%) de **164c** como un sólido de color blanco p.f=65-66°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$

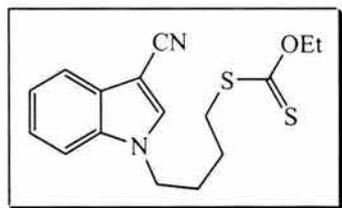
(cm^{-1}): 2940, 1714, 1666, 1610, 1543, 1445, 1292; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.72-1.95 (m, 4H), 3.17 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.31 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.64 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 14.2, 25.5, 28.3, 35.0, 49.8, 61.0, 69.9, 110.1, 119.6, 138.5, 142.5, 162.3, 164.1, 214.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 343 M^+ (5), 298 $[\text{M}-45]^+$ (10), 254 $[\text{M}-89]^+$ (90), 222 $[\text{M}-121]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NS}_2$: 344.0990, encontrada: 344.0995.



S-[3-(3-Ciano-indol-1-il)-propil]ditiocarbonato de etilo (167 a). A partir de 0.4 g (1.5 mmol) de **166a** y 0.29 g (1.8 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.44 g (95%) de **167a** como un sólido de color blanco p.f=34-36°, el cual fue eluído de la columna

con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3119, 2937, 2208, 1527, 1457, 1231, 1054; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.25 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.62(c, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.23-7.44 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 14.3, 28.0, 32.4, 49.3, 61.0, 70.1, 110.1, 119.8, 138.6,

142.6, 162.3, 164.0, 213.9; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 304 M^+ (55), 215 $[M-89]^+$ (60), 183 $[M-121]^+$ (40), 155 $[M-149]^+$ (100) P.B; AR (IE⁺): Calculada para C₁₅H₁₆ON₂S₂: 304.0704, Encontrada: 304.0700.



S-[4-(3-Ciano-indol-1-il)-butil]ditiocarbonato de etilo (167 b). A partir de 0.3 g (1.0 mmol) de **166b** y 0.21 g (1.2 mmol) de la sal de potasio del ácido xántico, se obtuvo 0.33 g (98%) de **167b** como un sólido de color blanco p.f=59-60°, el cual fue eluido de la columna

con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3119, 2937, 2208, 1527, 1457, 1231, 1054; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 2H), 3.12 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.61 (c, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.23-7.43 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 25.6, 28.7, 34.9, 46.5, 69.9, 85.5, 110.3, 115.7, 119.7, 121.9, 123.7, 127.7, 134.4, 135.0, 214.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 318 M^+ (80), 197 $[M-121]^+$ (95), 155 $[M-163]^+$ (100) P.B; AR (IE⁺): Calculada para C₁₆H₁₈ON₂S₂: 318.0861, Encontrada: 318.0862.

MÉTODO GENERAL DE ADICIÓN INTRAMOLECULAR UTILIZANDO XANTATOS DE O-ETILO

A una solución 0.02 M de 1 eq. del heterociclo *N*-alquinoxantato en dicloroetano a reflujo, se adicionó 0.8-1.2 eq de DLP (según se necesitará hasta consumir la materia prima) en un periodo de 10 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo. El sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt.

1,2,3,4-Tetrahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (150). A partir de 0.2 g (0.62 mmol) de **162b** y 0.29 g (0.74 mmol) de DLP, se obtuvo 88 mg (71%) de **150** como un sólido de color blanco p.f=99-100°, el cual fue eluido de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después hexano/AcOEt (3:1).

2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona (151a). A partir de 0.2 g (0.65 mmol) de **162a** y 0.26 g (0.65 mmol) de DLP, se obtuvo 72 mg (60%) de **151a** como un sólido de color blanco p.f.=95-97°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3).

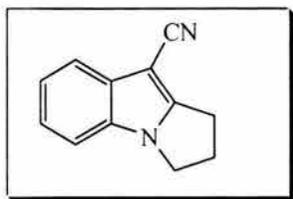
1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona (151d). A partir de 0.25 g (0.77 mmol) de **162d** y 0.31 g (0.77 mmol) de DLP, se obtuvo 82 mg (53%) de **151d** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (6:4).

1-Metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-ona (151e). A partir de 0.15 g (0.44 mmol) de **162e** y 0.21 g (0.54 mmol) de DLP, se obtuvo 34 mg (15%) de **151e** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluído de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y después hexano/AcOEt (6:4). IR (CDCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2938, 1645, 1622, 1599; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 1H), 8.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 213 M⁺(100) P. B.

Tiocarbonato de *S,S*-bis-[5-(1-oxo-1*H*-isoquinolin-2-il)-pentilo] (168). A partir de 0.15 g (0.44 mmol) de **162c** y 0.21 g (0.54 mmol) de DLP, se obtuvo 154 mg (67%) de **168** como un sólido de color ligeramente amarillo p.f.=115-116°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3056, 2935, 2855, 1646, 1620, 1600; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.52 (m, 2H), 1.61-1.87 (m, 4H), 2.96 (t, *J*=7.0Hz, 2H), 3.99 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.48 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.62 (ddd, *J*=1.2, 7.0, 8.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 25.7, 28.6, 29.4, 30.3, 49.1, 106.1, 125.8, 126.2, 126.7, 127.8, 131.5, 132.0, 137.0, 162.0, 189.5; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 520 M⁺(15), 214 [M-306]⁺(100) P.B.

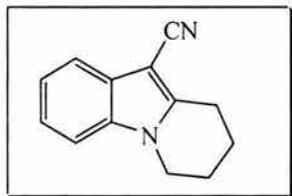
10-Ciano-7,8-metilendioxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*b*]isoquino-lin-5-ona. (169). A partir de 0.25 g (0.66 mmol) de **162f** y 0.27 g (0.66 mmol) de DLP, se obtuvo 137 mg (81%) de **169** como un sólido de color blanco p.f.=265-267°, el cual fue eluído de la columna primero con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1) y posteriormente (6:4). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2950, 2210, 1650, 1610,

1562, 1467; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.32 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 22.6, 31.8, 49.5, 85.5, 101.8, 102.3, 105.5, 115.9, 119.4, 132.1, 148.2, 149.9, 153.1, 159.9; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 254 M^+ (100) P.B, 228 $[\text{M}-26]^+$ (14).



2,3-Dihidro-9-ciano-1H-pirrolo[1,2-*a*]indol (176a). A partir de 0.30 g (0.98 mmol) de **167a** y 0.43 g (1.1 mmol) de DLP, se obtuvo 156 mg (87%) de **176a** como un sólido de color blanco p.f=124-125°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr)

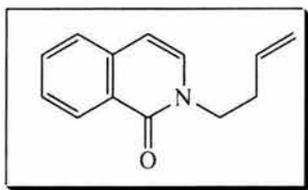
$\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2950, 2210, 1650; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 2.60-2.90 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.65-7.68 (m, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 182 M^+ (100).



1,2,3,4-Tetrahidro-10-cianopirido[1,2-*a*]indol (176b). A partir de 0.30 g (0.94 mmol) de **167b** y 0.37 g (0.94 mmol) de DLP, se obtuvo 150 mg (81%) de **176b** como un sólido de color blanco p.f=94-95°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr)

$\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2220, 1647; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 1.93-2.01 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 3.12 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.65-7.68 (m, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 196 M^+ (100) P.B.

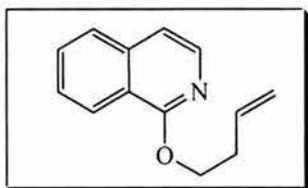
SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS PARA EL PROCESO DE ADICIÓN INTERMOLECULAR/ CICLACIÓN VÍA S-(ACILMETILEN)XANTATOS.



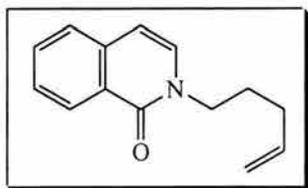
2-(But-3-enil)-2H-isoquinolin-1-ona (99). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (6.9 mmol) de **94** y 1.11 g, 0.84 mL (8.3 mmol) de 4-bromobuteno, se obtuvieron 0.96 g (70%) de **99** como un aceite incoloro y 0.29 g

(20%) de **178a** como un aceite amarillo, los cuales fueron eluídos de la columna con una mezcla de

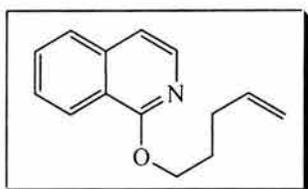
hexano/AcOEt (7:3). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2944, 2850, 1649, 1624; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.50–2.58 (m, 2H), 4.06 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.03–5.12 (m, 2H), 5.76–5.90 (m, 1H), 6.47 (d, $J_{4,3}=7.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J_{3,4}=7.4$ Hz, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.62 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,7}=7.0$ Hz y $J_{6,5}=8.1$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J_{8,5}=0.8$ Hz y $J_{8,7}=8.1$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 199 M⁺ (56), 158 [M-41]⁺ (58), 145 [M-54]⁺ (100) P.B, 128 [M-71]⁺ (82).



1-(But-3-eniloxy)isoquinolina (178 a). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3061, 2852, 1650, 1407, 1276; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.64–2.71 (m, 2H), 4.61 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.10–5.26 (m, 2H), 5.91–6.05 (m, 1H), 7.26 (dd, $J_{4,8}=0.8$ Hz y $J_{4,3}=6.0$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J_{7,5}=1.1$ Hz, $J_{7,6}=6.7$ Hz y $J_{7,8}=8.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J_{6,8}=1.2$ Hz, $J_{6,5}=8.1$ Hz y $J_{6,7}=6.7$ Hz, 1H), 7.74 (br d, $J_{5,6}=8.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J_{3,4}=6.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_{8,7}=8.1$ Hz y $J_{8,4}=0.8$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 199 M⁺ (52), 158 [M-41]⁺ (32), 145 [M-54]⁺ (100) P.B, 128 [M-71]⁺ (52), 118 [M-81]⁺ (26).

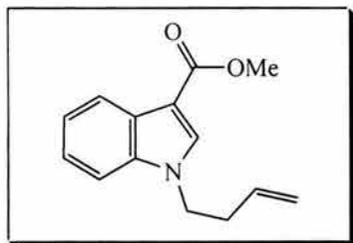


2-(Pent-4-enil)isoquinolin-1-ona (177). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (6.9 mmol) de **94** y 1.23 g, 0.98 mL (8.3 mmol) de 5-bromo penteno, se obtuvieron 1.10 g (75%) de **177** como un aceite incoloro y 0.26 g (18%) de **178b** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2933, 2851, 1650, 1625, 1599; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81–1.97 (m, 2H), 2.08–2.20 (m, 2H), 4.0 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.97–5.12 (m, 2H), 5.73–5.93 (m, 1H), 6.49 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43–7.52 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J=1.2, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=0.8, 8.1$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 213 M⁺ (71), 159 [M-54]⁺ (100) P.B, 145 [M-68]⁺ (99), 128 [M-85]⁺ (42).

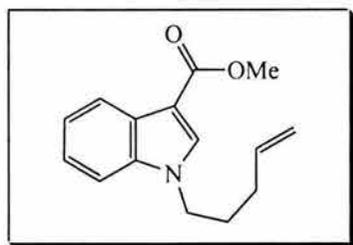


1-(Pent-4-eniloxy)isoquinolina (178b). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3057, 2924, 2853, 1628; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.94–2.08 (m, 2H), 2.27–2.38 (m, 2H), 4.52 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.98–5.06 (m, 2H), 5.81–6.02 (m, 1H), 7.20 (dd, $J=0.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.3, 6.7, 8.1$ Hz,

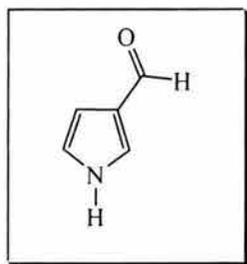
1H), 7.66 (td, $J=6.7, 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J= 6.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J= 0.8, 8.1$ Hz, 1H), EM (IE, 70 eV) m/z (%): 213 M^+ (32), 145 $[M-68]^+$ (100) P.B, 128 $[M-85]^+$ (12), 118 $[M-95]^+$ (13).



1-(But-3-enil)-3-carbometoxiindol (180a). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (5.7 mmol) de **179** y 0.93 g, 0.70 mL (6.8 mmol) de 4-bromobuteno, se obtuvo 1.15 g (88%) de **180a** como un sólido de color blanco p.f.=59-60°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2906, 1688, 1643, 1536; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.2 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 5.02–5.08 (m, 2H), 5.69-5.82 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 229 M^+ (45), 198 $[M-31]^+$ (15), 188 $[M-41]^+$ (100) P.B.

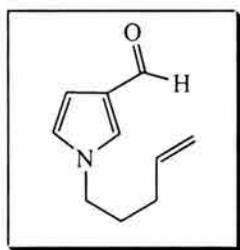


1-(Pent-4-enil)-3-carbometoxiindol (180b). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 1.0 g (5.7 mmol) de **179** y 1.02 g, 0.81 mL (6.8 mmol) de 5-bromopenteno, se obtuvo 1.13 g (82%) de **180b** como un sólido de color blanco p.f.=111-112°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2945, 2848, 1701, 1641, 1534; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.10 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.10 (t, $J= 6.4$ Hz, 2H), 4.98-5.09 (m, 2H), 5.66-5.86 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.14-8.22 (m, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 243 M^+ (100) P.B, 212 $[M-31]^+$ (30), 188 $[M-55]^+$ (65).



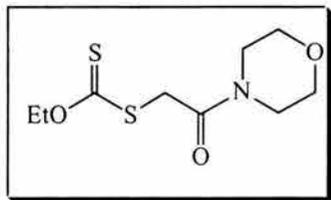
3-Formilpirrol (182). El reactivo de Vilsmeier-Haack se preparó agregando una solución de cloruro de oxalilo (0.4 mL, 0.59 g, 4.7 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 anhidro a otra solución de 0.4 mL DMF anhidra en 0.4 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Este reactivo recién preparado se agregó lentamente a una solución a 0° vigorosamente agitada de 1 g (4.48 mmol) de *N*-(trisisopropilsilil)pirrol **181** en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidro bajo una atmósfera de argón. Una vez

terminada la adición, se calentó a 40° durante 30 minutos, se enfrió a 0° y la sal de iminio que precipitó, se filtró y lavó varias veces con éter anhidro, obteniendo 0.79 g (100%) de la sal como un polvo blanco. La sal de iminio (0.7g, 4.4 mmol) se hidrolizó agitándola vigorosamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (20mL), durante 4 h a t.a. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt, 3:1), obteniéndose 290 mg (69%) del 3-formilpirrol como un aceite incoloro. IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3469, 1669; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.7 (dd, 1H, $J_{4,2}$ =1.6 Hz, $J_{4,5}$ =2.6 Hz, H-4), 6.8 (dd, 1H, $J_{5,4}$ =2.6 Hz, H-5), 7.4 (dd, 1H, $J_{2,4}$ =1.6 Hz, H-2), 8.0 (s, 1H, CHO); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 95 M⁺ (100) P.B.



1-(Pent-4-enil)-3-formilpirrol (183). Se siguió el método general descrito para la alquilación de la 1-isoquinolona (pág. 99). A partir de 0.25 g (2.6 mmol) de **182** y 0.47 g, 0.37 mL (3.2 mmol) de 5-bromopenteno, se obtuvo 0.32 g (73%) de **183** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (3:1). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹):

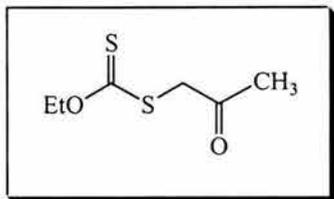
3113, 2933, 1669, 1533; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.9 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 3.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.02–5.08 (m, 2H), 5.70–5.84 (m, 1H), 6.62 (dd, $J_{4,2}$ =1.6 Hz y $J_{4,5}$ =2.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, $J_{5,4}$ =2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J_{2,4}$ =1.6, Hz, 1H), 9.73 (s, 1H, CHO); EM (FAB⁺, 70 eV) m/z (%): 164 M⁺(100) P.B, 163 [M-1]⁺(23), 136 [M-28]⁺(7).



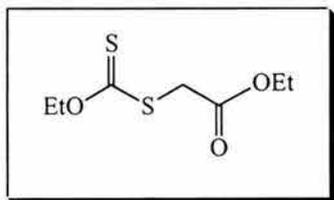
S-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)xantato de etilo (187a). A una solución fría (0°) de 1 g, 1 mL (11.4 mmol) de morfolina, 0.91 g, 0.87 mL (11.4 mmol) de piridina en 30 mL de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, se adicionaron lentamente 1.4 g, 1

mL (12.6 mmol) de cloruro de cloroacetilo a 0°. Después de 30 minutos, se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo se le agregó una solución de 5 g (12.6 mmol) de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico en 50 mL de acetonitrilo. Se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en 80 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 2% y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hex/AcOEt 9:1) obteniéndose 2.48 g (88%) de **187a** como un sólido de color amarillo claro p.f. 35-36°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2968, 2857, 1646, 1229, 1052; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.44–3.73 (m, 8H, morfolina), 4.1 (s, 2H), 4.65 (c, $J=7.1$ Hz, 2H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 249 M^+ (42), 216 $[\text{M}-33]^+$ (6), 160 $[\text{M}-89]^+$ (69), 128 $[\text{M}-121]^+$ (100) P.B.



S-(2-Oxopropil)xantato de etilo (187b). A partir de 2g (21.6 mmol) de **186b** y 4.15 g (25.9 mmol) de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico, se obtuvo 3.61 g (94%) de **187b** como un aceite amarillo, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2953, 1719, 1358, 1225; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.0 (s, 2H), 4.64 (c, $J=7.1$ Hz, 2H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 178 M^+ (21), 145 $[\text{M}-33]^+$ (32), 118 $[\text{M}-60]^+$ (55), 43 $[\text{M}-135]^+$ (100) P.B.

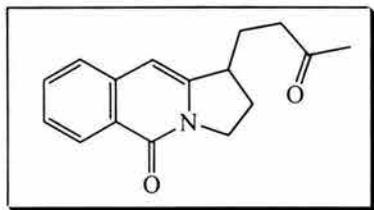


2-(Tiocarboetoxisulfanil)acetato de etilo (187c). A partir de 2g (16.3 mmol) de **186c** y 3.1 g (19.6 mmol) de la sal de potasio del ácido *O*-etilxántico, se obtuvo 3.3 g (96%) de **187c** como un aceite amarillo, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2983, 1739, 1226, 1050; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J=7.05$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.21 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.64 (c, $J=7.1$ Hz, 2H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 208 M^+ (64), 163 $[\text{M}-45]^+$ (13), 135 $[\text{M}-73]^+$ (17), 120 $[\text{M}-88]^+$ (22), 29 $[\text{M}-179]^+$ (100) P.B.

MÉTODO GENERAL PARA LAS REACCIONES TANDEM DE ADICIÓN INTERMOLECULAR /CICLACIÓN VÍA LOS XANTATOS **187a-c**.

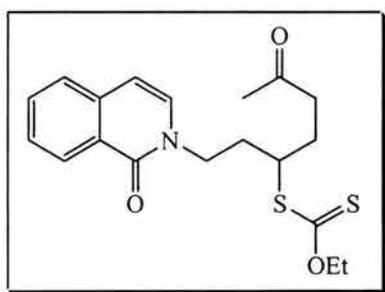
Condiciones B: A una solución del xantato (1.2 mmol) y el compuesto heterocíclico (1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano a reflujo (25 mL/mmol), se adicionó lentamente una solución de DLP (1.0 mmol) en dicloroetano (10 mL/mmol) por un periodo de 12 horas usando una bomba de

adición. Al término de la adición el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt.



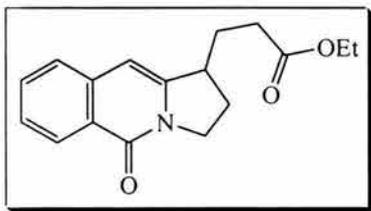
1-(3-Oxobutil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-5-ona (189a). A partir de 0.5 g (2.5 mmol) de **99**, 0.54 g (3.0 mmol) de **187b** y 1.0 g (2.5 mmol) de DLP, se obtuvieron 0.32 g (51%) de **189a** como un sólido de color blanco $p.f.=101-102^\circ$ y 0.25 g (27%) de **188a** como un aceite amarillo, los cuales fueron eluidos de la

columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2948, 1651, 1630, 1599, 1200; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.88 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.29–2.41 (m, 2H), 2.49–2.59 (m, 2H), 3.19–3.27 (m, 1H), 3.99 (dt, $J=7.9, 12.3$ Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J=4.2, 8.5, 12.3$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.37–7.49 (m, 2H), 7.59 (ddd, $J=1.4, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26.5, 28.3, 30.0, 40.6, 42.3, 46.4, 100.0, 124.9, 125.7, 127.2, 131.5, 131.9, 137.9, 146.4, 161.3, 207.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 255 M^+ (72), 240 $[\text{M}-15]^+$ (2), 212 $[\text{M}-43]^+$ (3), 198 $[\text{M}-57]^+$ (69), 197 $[\text{M}-58]^+$ (100) P.B; AR (IE $^+$) Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_1$: 255.1259, encontrada: 255.1259.



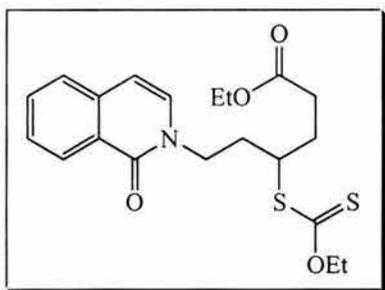
S-4-Oxo-1-[(1-oxo-1H-isoquinolin-2-*il*)-etil]pentil xantato de etilo (188a). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2929, 1714, 1650, 1625, 1217, 1048; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.84-2.32 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.59 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.61 (ddd,

$J=1.4, 7.0, 8.1$ Hz, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 213.5, 207.6, 162.1, 137.0, 132.1, 131.7, 127.6, 126.8, 126.1, 125.9, 106.3, 70.2, 48.2, 47.5, 40.4, 33.9, 30.0, 27.9, 13.7; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 377 M^+ (21), 288 $[\text{M}-89]^+$ (29), 270 $[\text{M}-107]^+$ (86), 256 $[\text{M}-121]^+$ (46), 146 $[\text{M}-231]^+$ (100) P.B.



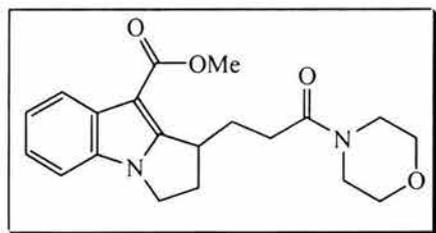
1-(3-Carboetoxipropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-b]isoquinolin-5-ona (189b). A partir de 0.5 g (2.5 mmol) de **99**, 0.62 g (3.0 mmol) de **187c** y 1.0 g (2.5 mmol) de DLP, se obtuvieron 0.30 g (43%) de **189b** como un sólido de color blanco p.f.=96-97° y 0.36 g (35%) de **188b** como un aceite amarillo, los cuales fueron eluidos

de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2989, 1727, 1651, 1628, 1597; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.20-2.43 (m, 2H), 2.44-2.50 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.0 (dt, $J=7.5$, 12.6 Hz, 1H), 4.12 (c, $J=7.2$ Hz, CH_2O), 4.29 (ddd, $J=4.7$, 8.5, 12.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.60 (ddd, $J=1.4$, 7.0, 8.1 Hz), 8.37-8.40 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 161.2, 146.2, 137.7, 131.9, 127.0, 125.6, 125.6, 124.8, 99.9, 60.4, 46.2, 42.2, 31.5, 28.1, 27.8, 14.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 285 M^+ (85), 240 $[\text{M}-45]^+$ (19), 198 $[\text{M}-87]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1$: 286.1443, encontrada: 286.1436.



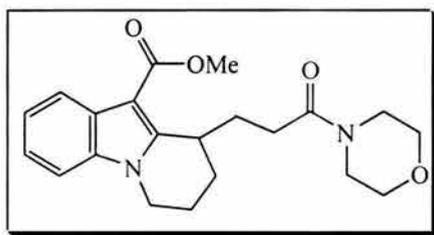
4-Carboetoxisulfanil-6-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-hexanoato de etilo (188b). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2921, 1728, 1648, 1594,

1214, 1048; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) 1.90-2.40 (m, 4H), 2.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.11 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.62 (c, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J=1.4$, 7.0, 8.1 Hz, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 213.4, 172.7, 162.0, 137.0, 132.1, 131.7, 127.7, 126.9, 126.1, 125.9, 106.3, 70.1, 60.5, 48.2, 47.5, 31.4 (2C), 29.5, 14.1, 13.7; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 407 M^+ (22), 318 $[\text{M}-89]^+$ (100) P.B, 286 $[\text{M}-121]^+$ (44), 146 $[\text{M}-261]^+$ (96); AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NS}_2$: 408.1303, encontrada: 408.1308.



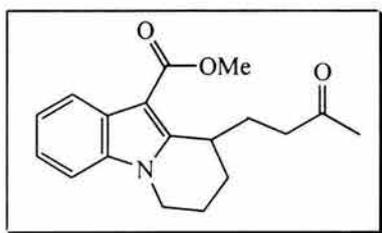
9-Carbometoxi-1-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol (192a). A partir de 0.5 g (2.2 mmol) de **180a**, 0.65 g (2.6 mmol) de **187a** y 0.61 g (1.5 mmol) de DLP, se obtuvo 0.48 g (63%) de **192a** como un sólido de color

crema p.f=114-115°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2953, 2855, 1691, 1644, 1457; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17–2.28 (m, 2H), 2.41–2.49 (m, 3H), 2.77–2.91 (ddd, $J=8.8, 13.2$ Hz, 1H), 3.43–3.76 (m, 9H), 3.89 (s, 3H), 4.08–4.15 (m, 2H), 7.2–7.27 (m, 3H), 8.05–8.11 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 165.8, 154.8, 132.4, 130.6, 122.1, 121.8, 121.7, 110.0, 99.5, 66.7, 50.7, 46.1, 43.4, 42.3, 38.2, 33.1, 30.8, 28.9; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 356 M^+ (55), 324 $[\text{M}-32]^+$ (100) P.B, 296 $[\text{M}-60]^+$ (14), 227 $[\text{M}-129]^+$ (55); AR (IE $^+$) Calculada para: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$: 356.1736, encontrada: 356.1747.



10-Carbomethoxy-1-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol (192b). A partir de 0.5 g (2.0 mmol) de **180b**, 0.61 g (2.4 mmol) de **187a** y 0.57 g (1.4 mmol) de DLP, se obtuvo 0.58 g (77%) de **192b** como cristales en forma de aguja p.f=127-128°, el cual fue eluído de

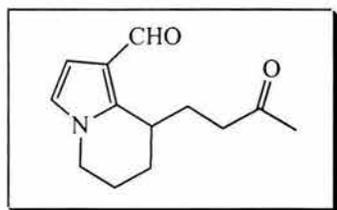
la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2963, 2852, 1684, 1635, 1454; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.86–2.31 (m, 6H), 2.54–2.67 (m, 2H), 3.53–3.83 (m, 9-H), 3.91 (s, 3H), 4.28 (dd, $J=5.2, 12.3$ Hz, 1H), 7.21–7.32 (m, 3H), 8.07–8.10 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 166.1, 149.8, 135.8, 126.3, 122.1, 121.9, 121.3, 109.1, 101.9, 66.7, 50.5, 46.2, 42.4, 42.1, 32.5, 32.1, 30.0, 22.9, 17.7; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 370 M^+ (57), 338 $[\text{M}-32]^+$ (55), 310 $[\text{M}-60]^+$ (24), 242 $[\text{M}-130]^+$ (41), 241 $[\text{M}-131]^+$ (57), 210 $[\text{M}-160]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$: 371.1971, encontrada: 371.1963.



10-Carbomethoxy-1-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol (192c). A partir de 0.5 g (2.0 mmol) de **180b**, 0.44 g (2.4 mmol) de **187b** y 0.57 g (1.4 mmol) de DLP, se obtuvo 0.42 g (68%) de **192c** como un aceite incoloro, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$

(cm^{-1}): 2947, 1689; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.85–2.01 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.60–2.67 (m, 2H), 3.73–3.84 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (ddd, $J=1.5, 6.0, 12.0$ Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 3H), 8.08–8.11 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 208.6, 165.8, 149.6, 135.7, 134.0, 126.4, 122.6,

121.9, 121.2, 109.0, 50.3, 42.2, 42.0, 31.8, 29.7, 27.9, 22.9, 17.3; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 299 M^+ (57), 267 $[M-32]^+$ (10), 242 $[M-57]^+$ (35), 241 $[M-58]^+$ (100) P.B; AR (IE⁺) Calculada para: $C_{18}H_{21}O_3N_1$: 299.1521, encontrada: 299.1508.

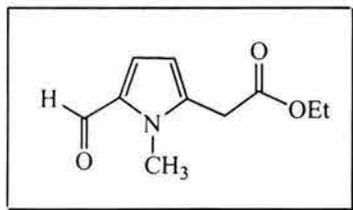


1-Formil-8-(3-oxobutil)-5,6,7,8-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]piridina (194). A partir de 0.2 g (1.2 mmol) de **183**, 0.30 g (1.4 mmol) de **187c** y 0.58 g (1.4 mmol) de DLP, se obtuvo 0.15 g (56%) de **194** como un aceite incoloro, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de

hexano/AcOEt (8:2). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2926, 2855, 1711, 1658; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78–2.27 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.54–2.62 (m, 2H), 3.34–3.41 (m, 1H), 3.86 (ddd, $J=4.6, 5.1, 12.7$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J=3.1, 5.5, 12.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J_{2,3}=3.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J_{3,2}=3.1$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H, CHO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 208.7, 185.4, 140.9, 120.8, 120.7, 110.7, 45.5, 41.7, 31.3, 29.7, 29.0, 23.8, 18.6; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 219 M^+ (21), 190 $[M-29]^+$ (12), 161 $[M-58]^+$ (27), 57 $[M-162]^+$ (100) P.B.

MÉTODO GENERAL PARA LAS REACCIONES DE ADICIÓN INTERMOLECULAR VÍA LOS XANTATOS 187a-c.

A una solución del xantato (1.2 mmol) y el compuesto heteroaromático (1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano a reflujo (2 mL/mmol), se adicionó lentamente una solución de DLP (1-1.2 mmol) en dicloroetano (0.5 mL/mmol) por un periodo de 12 horas usando una bomba de adición. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt.

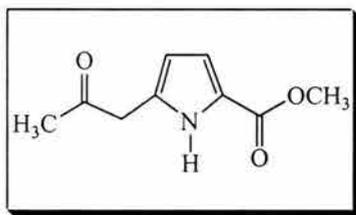


(5-Formil-1-metil-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (205). A partir de 0.2 g (1.8 mmol) de **204**, 0.46 g (2.2 mmol) de **187c** y 0.87 g (2.2 mmol) de DLP, se obtuvo 0.25 g (69%) de **205** como un sólido de color blanco p.f.=57-59°, el cual fue eluido de la columna con una

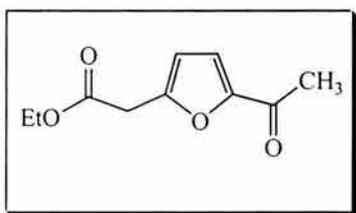
mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2929, 1727, 1659; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.18 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H, CHO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 179.3, 168.9,

135.9, 132.4, 124.1, 110.7, 61.4, 32.5, 32.4, 14.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 195 M^+ (50), 122 [$M-73$] $^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $C_{10}H_{14}O_3N_1$: 196.0974, encontrada: 196.0970.

2-Formil-1-metil-5-(2-oxo-propil)-1H-pirrol (206). A partir de 0.2 g (1.8 mmol) de **204**, 0.39 g (2.2 mmol) de **187b** y 0.87 g (2.2 mmol) de DLP, se obtuvo 0.22 g (74%) de **206** como un sólido blanco p.f.=46-47°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (8:2). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2926, 1717, 1657, 1489; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.13 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H, CHO); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 203.2, 179.1, 136.2, 132.4, 124.1, 110.8, 41.5, 32.5, 29.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 165 M^+ (40), 122 [$M-43$] $^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $C_9H_{12}O_2N_1$: 166.0868, encontrada: 166.0862.

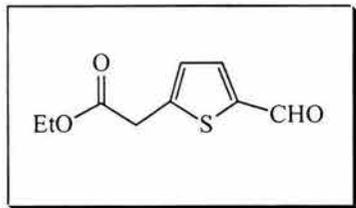


(5-(2-Oxo-propil)-1H-pirrol-2-il)carboxilato de metilo (208). A partir de 0.2 g (1.6 mmol) de **207**, 0.34 g (1.9 mmol) de **187b** y 0.76 g (1.9 mmol) de DLP, se obtuvo 0.18 g (65%) de **208** como un sólido de color blanco p.f.=84-86°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3300, 2850, 1721, 1691, 1498; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.05 (d, $J=3.6$ Hz, 2.4Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=3.6$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 161.6, 129.9, 122.2, 115.9, 109.9, 51.3, 42.1, 29.5; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 181 M^+ (35), 138 [$M-43$] $^+$ (100) P.B, 106 [$M-75$] $^+$ (90); AR (FAB $^+$) Calculada para $C_9H_{12}O_3N_1$: 182.0817, encontrada: 182.0823.



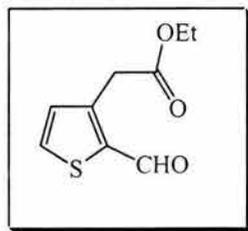
(5-Acetil-furan-2-il)acetato de etilo (210). A partir de 0.2 g, 0.17 mL (2.0 mmol) de **209**, 0.52 g (2.5 mmol) de **187c** y 0.99 g (2.5 mmol) de DLP, se obtuvo 0.26 g (65%) de **210** como un aceite incoloro, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2927, 1737, 1673, 1517; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.45(s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.20 (c, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 186.3,

168.2, 118.7, 113.8, 110.9, 61.4, 34.3, 25.7, 14.1; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₀H₁₃O₄: 197.0814, Encontrada: 197.0806.



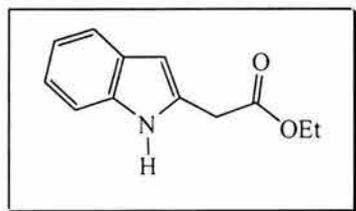
(5-Formil-tiofen-2-il)acetato de etilo (212). A partir de 0.2 g, 0.16 mL (1.8 mmol) de **211**, 0.45 g (2.1 mmol) de **187c** y 0.85 g (2.1 mmol) de DLP, se obtuvieron 0.16 g (46%) de **212** como un aceite ligeramente amarillo y 63 mg (18%) de **213** como un aceite ligeramente amarillo, los cuales fueron eluidos de la columna con

una mezcla de hexano/AcOEt (1:1). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3095, 2982, 1735, 1669, 1531; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.21 (c, *J*= 7.0 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H, CHO); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 198 M⁺(30), 125 [M-73]⁺(100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para C₉H₁₀SO₃: 199.0429, Encontrada: 199.0432.



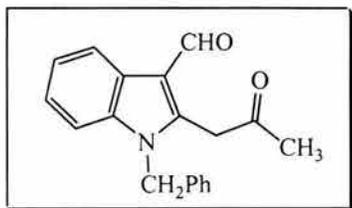
(2-Formil-tiofen-3-il)acetato de etilo (213). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3104, 2952, 1736, 1665, 1531; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, *J*= 7.0Hz, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.12 (c, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H, CHO); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%):198 M⁺(20), 125 [M-73]⁺(100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para C₉H₁₀SO₃: 199.0429,

Encontrada: 199.0431.



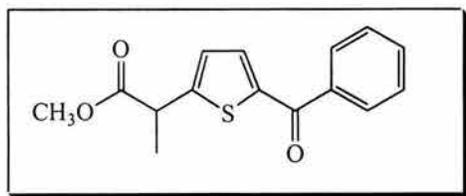
(1H-Indol-2-il)acetato de etilo (215). A partir de 0.2 g (1.7 mmol) de **214**, 0.43 g (2.0 mmol) de **187c** y 0.81 g (2.0 mmol) de DLP, se obtuvo 0.20 g (60%) de **215** como un sólido de color blanco p.f=25-26°, el cual fue eluido de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3397, 2926, 1728; RMN

¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.27 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.19 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H), 6.33 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.00-7.66 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 14.0, 33.9, 61.3, 101.7, 110.7, 119.7, 120.0, 121.6, 170.6, 178.5; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₂H₁₄O₂N₁: 204.1025, encontrada: 204.1017.



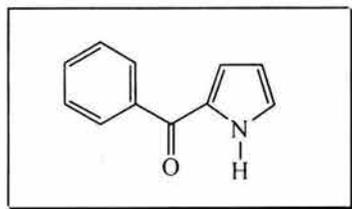
3-Formil-1-bencil-2-(2-oxo-propil)-1H-indol (217). A partir de 0.2 g (0.85 mmol) de **216**, 0.18 g (1.0 mmol) de **187b** y 0.4 g (1.0 mmol) de DLP, se obtuvo 0.11 g (44%) de **217** como un sólido de color crema p.f=136-138°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla

de hexano/AcOEt (7:3). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3061, 2851, 1720, 1638, 1581; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24(s, 3H), 4.28(s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 6H), 8.14-8.18(m, 1H), 10.31(s, 1H, CHO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 202.8, 184.5, 141.2, 136.7, 135.5, 129.0, 128.0, 126.5, 125.9, 123.7, 122.9, 119.3, 114.6, 110.4, 46.9, 40.4, 29.8; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 291 M⁺(80), 248 [M-43]⁺(90), 220 [M-71]⁺(20), 91 [M-200]⁺(100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₉H₁₈O₂N₁: 292.1338, encontrada: 292.1334.



2-(5-Benzoil-tiofen-2-il)propanoato de metilo (220). A partir de 0.2 g (1.1 mmol) de **218**, 0.26 g (1.3 mmol) de **219** y 0.51 g (1.3 mmol) de DLP, se obtuvo 0.21 g (75%) de **220** como un sólido de color blanco p.f=100°, el cual fue eluído

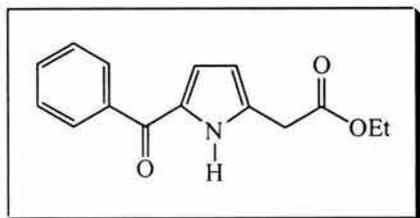
de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2921, 2851, 1740, 1703; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.05 (c, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 4H), 7.81-7.86 (m, 2H, ArH); AR (FAB⁺) Calculada para C₁₅H₁₅O₃S₁: 275.0742, encontrada: 275.0735.



2-Benzoilpirrol (223). En un matraz de dos bocas equipado con termómetro y embudo de adición se mezclaron a -5° y agitando vigorosamente, 0.5 g (2.6 mmol) de *N*-benzoilmorfolida y 0.86 g,

0.52 mL (5.6 mmol) de oxiclورو de fósforo. Se dejó agitando durante 4 h a t.a., y se le adicionó gota a gota una solución de 0.17 g, 0.18 mL (2.6 mmol) de pirrol en 5 mL de 1,2-dicloroetano. Se dejó agitando durante toda la noche a t.a., y se adicionó cuidadosamente 10 mL de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se continuó agitando por 3 horas más. Se separaron las dos fases y la orgánica se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaCl y H₂O, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se

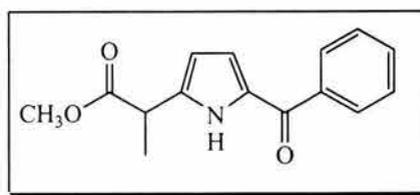
eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hex/AcOEt (9:1), obteniendo 0.30 g (68%) de un sólido de color blanco con p.f=77-79° (lit.77-78°). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (dt, *J*=3.8, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J*=1.2, 2.6, 4.0 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.39-7.53 (m, 3H), 7.86-7.90 (m, 2H), 9.54-10.06 (s, 1H, NH); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 171 M⁺(92), 143 [M-28]⁺(27), 94 [M-77]⁺(100) P.B; AR (IE⁺) Calculada para C₁₁H₉ON: 171.0684, encontrada: 171.0656.



2-(5-Benzoil-1H-pirrol-2-il)propanoato de metilo (224).

A partir de 0.2 g (1.2 mmol) de **223**, 0.29 g (1.4 mmol) de **187c** y 0.56 g (1.4 mmol) de DLP, se obtuvo 0.26 g (86%) de **224** como un sólido de color blanco p.f=72-74°, el cual fue eluído de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (95:5). IR (KBr)

$\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3286, 3117, 2922, 1737, 1706; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.59 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.91 (c, *J*= 7.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J*=3.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=3.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H, ArH), 7.86-7.89 (m, 2H, ArH), 10.12 (s, 1H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184.5, 173.1, 138.4, 137.9, 131.7, 130.8, 128.9, 128.3, 120.0, 108.9, 52.4, 38.7, 17.2; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₅H₁₆O₃N₁: 258.1130, encontrada: 258.1125.



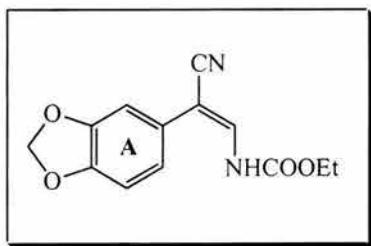
(5-Benzoil-1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (225).

A partir de 0.2 g (1.2 mmol) de **223**, 0.29 g (1.4 mmol) de **219** y 0.56 g (1.4 mmol) de DLP, se obtuvo 0.24 g (84%) de **225** como un sólido de color blanco p.f=156-158°, el cual fue eluído de la

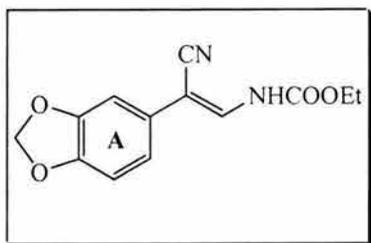
columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1742, 1731; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.2 (c, *J*= 7.0 Hz, 2H), 6.19 (t, *J*= 3.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*= 2.6, 3.7 Hz, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.87-7.91 (2H, m, ArH), 10.38 (br s, 1H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 33.5, 61.3, 110.7, 120.4, 128.2, 128.4, 128.9, 130.8, 131.6, 132.5, 138.4, 169.6, 184.4; EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 257 M⁺(40), 184 [M-73]⁺(100) P.B; 106 [M-151]⁺(32); AR (FAB⁺) Calculada para C₁₅H₁₆O₃N₁: 258.1130, encontrada: 258.1139.

SÍNTESIS DEL γ -LICORANO.

(*E*)-2-[(3,4-Metilendioxi)fenil]-2-ciano-vinilcarbamato de etilo (**245**) y (*Z*)-2-[(3,4-Metilenodioxi)fenil]-2-ciano-vinilcarbamato de etilo (**246**). A una suspensión de metóxido de potasio (de 0.4 g de potasio) en 5 mL de éter etílico anhidro se le adicionó gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 0-5°, una solución de 1.8 g (1.2 mmol) de 3,4-metilendioxiacetilnitrilo **244** y 1 mL, 0.92 g (12.4 mmol) de formiato de etilo en 15 mL de éter durante 30 minutos. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 10 horas, la sal resultante se filtró con vacío y se lavó con 15 mL de éter frío. Esta sal se agitó durante 40 minutos con una solución de ácido acético al 10% y el sólido resultante se filtró con vacío. El sólido se secó y disolvió en 30 mL de tolueno, entonces se adicionaron 0.8 g (9 mmol) de carbamato de etilo y 0.1 mL de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a una temperatura entre 90-100°. El disolvente se eliminó a presión reducida hasta obtener un volumen residual de 3 mL. Se enfrió en un baño de hielo, se filtró con vacío y el precipitado se lavó con 2x10 mL de hexano frío. Este sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt, 95:5), obteniendo la mezcla de isómeros geométricos en el siguiente orden de elución: 1.83 g (63%) de un sólido de color blanco (isómero *Z*) p.f.=121-122° y 0.58 g (20%) de un sólido de color blanco (isómero *E*) p.f.=146-149°.

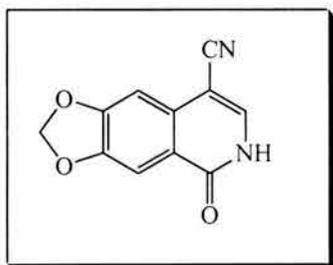


Compuesto 245. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3268, 2981, 2220, 1727, 1645; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.28 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 6.82 (dd, $J=0.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (dd, $J=2.1, 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=12.9$ Hz, 1H, NH), 7.68 (d, $J=12.9$ Hz, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 260 M^+ (90), 215 $[\text{M}-45]^+$ (28), 188 $[\text{M}-72]^+$ (100) P.B, 157 $[\text{M}-103]^+$ (30).



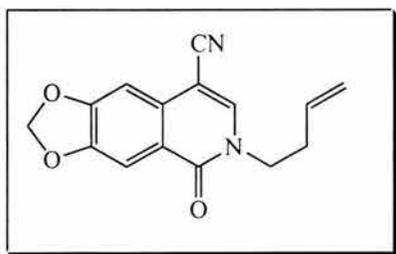
Compuesto 246. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3260, 2989, 2222, 1734, 1641, 1500, 1227; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.28 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.80 (dd, $J=0.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92 (dd, $J=2.1, 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=12.1$ Hz, 1H, NH), 7.68 (d, $J=12.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ

14.3, 63.0, 92.8, 101.4, 105.0, 108.7, 116.0, 119.0, 125.5, 135.9, 147.6, 148.5, 152.6; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 260 M^+ (90), 215 $[M-45]^+$ (20), 188 $[M-72]^+$ (100) P.B, 157 $[M-103]^+$ (40).



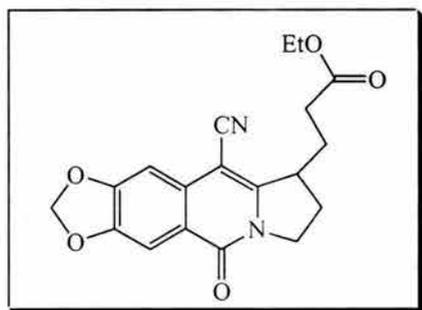
4-Ciano-6,7-metilendioxi-2H-isoquinolin-1-ona (139). Se siguió el procedimiento empleado en la formación de la 3-carboetoxi-4-quinolona **111b** (pág. 111). A partir de 1.1 g (4.2 mmol) del carbamato **246** (isómero *Z*), se obtuvieron 0.48 g (53%) de un sólido de color blanco de **139**, mientras que cuando se utilizó 0.5 g (1.9 mmol) del isómero *E* **245** se obtuvo **139** en un rendimiento del 79% (0.33 g), p.f.=345° (lit 340°).⁸⁶ IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3278, 2925, 2223, 1657, 1628, 1601, 1486, 1282; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.14 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.9 (s, 1H, NH); EM (IE, 70 eV) m/z (%) 214 M^+ (100), 188 $[M-26]^+$ (10).

1-(But-3-eniloxi)-4-ciano-6,7-metilendioxi-isoquinolina (247) y **2-(but-3-enil)-4-ciano-6,7-metilendioxi-2H-isoquinolin-1-ona (240a)**. Se siguió el método general descrito para la alquilación de las otras isoquinolona (pág. 99) y de 0.8 g (3.7 mmol) de **139** y 0.6 g, 0.45 mL (4.5 mmol) de 4-bromobuteno, se obtuvieron 0.70 g (70%) de **240a** como un sólido de color blanco p.f.=142-144° y 0.08 g (8%) de **247** como un sólido de color blanco p.f.=124-127°, los cuales fueron eluidos de la columna con una mezcla de hexano/AcOEt (9:1).



Compuesto 240a. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2914, 2216, 1654, 1619, 1583; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.51-2.58 (m, 2H), 4.07 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.72-5.85 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 33.2, 49.7, 90.4, 102.2, 102.4, 106.1, 115.9, 118.7, 120.9, 130.8, 133.3, 139.2, 149.0, 153.0, 160.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 268 M^+ (40), 214 $[M-54]^+$ (100) P.B, 197 $[M-71]^+$ (50), AR (FAB⁺) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: 269.0926, Observada: 269.0916.

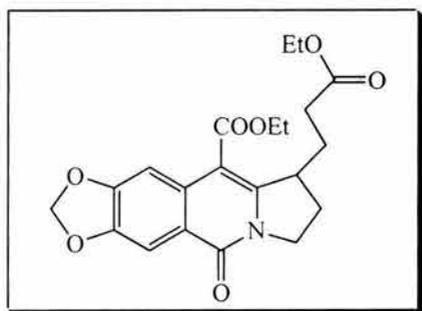
Compuesto 247. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2959, 2841, 2218.0, 1615, 1577; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.66 (m, 2H), 4.56 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 5.11-5.24 (m, 2H), 5.86-6.01 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 33.2, 66.2, 99.3, 101.1, 101.4, 102.3, 114.9, 117.0, 117.3, 134.2, 134.6, 146.2, 148.9, 152.2, 162.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 268 M^+ (35), 240 $[\text{M}-28]^+$ (30), 214 $[\text{M}-54]^+$ (100) P.B, AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$: 269.0926, Observada: 269.0920.



3-(10-Ciano-7,8-metilendioxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirrolo

[1,2-*b*]isoquinolin-1-il) propanoato de etilo (248). Se siguió el método general descrito para la reacción de adición intermolecular/ciclación (pág. 138) con 0.4 g (1.5 mmol) de **240a**, 0.47 g (2.2 mmol) de **187c** y 0.71 g (1.8 mmol) de DLP, obteniendo 0.38 g (71%) de un sólido de color blanco p.f.=148-

149°, el cual fue eluido de la columna primero con una mezcla Hex/AcOEt 9:1 y posteriormente Hex/AcOEt 6:4. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2975, 2914, 2211, 1728, 1648, 1622, 1582; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.49 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.56-3.72 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.14 (c, $J=7.2$, 2H), 4.32 (ddd, $J=3.5$, 9.0, 12.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.69 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 26.5, 27.8, 31.7, 43.7, 47.5, 60.7, 85.5, 101.8, 102.3, 105.2, 115.5, 119.4, 131.9, 148.3, 153.0, 155.2, 159.4, 172.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 354 M^+ (40), 266 $[\text{M}-88]^+$ (100) P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2$: 355.1294, observada: 355.1292.

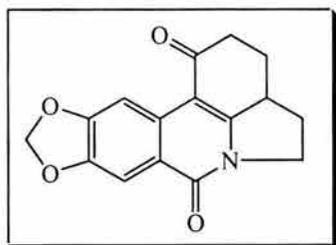


3-(10-Carboetoxi-7,8-metilendioxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-1-il) propanoato de etilo (239).

Una solución de 0.3 g (0.85 mmol) de **248** y 3 mL de H_2SO_4 concentrado en 8 mL de etanol absoluto se calentó a reflujo durante 8 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 5 mL de agua fría. El precipitado resultante se filtró con vacío,

se lavó con agua fría (2 x 3 mL) y se recristalizó de etanol, obteniendo 0.23 g (68%) de un sólido blanco p.f.=192-193°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2975, 2914, 2211, 1728, 1648, 1622, 1582; RMN ^1H

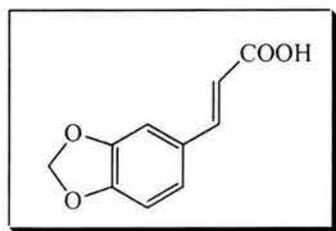
(300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.47 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 4H), 3.89-4.23 (m, 2H), 4.13 (c, *J*=7.2 Hz, 4H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 401 M⁺(90), 356 [M-45]⁺(30), 328 [M-73]⁺(20), 268 [M-133]⁺(100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para C₂₁H₂₄O₇N: 402.1553, observada: 402.1549.



3,3a,4,5-Tetrahydro-9,10-metilendioxi-pirrol[3,2,1-*de*]fenantridin

-1(2H)-ona (237). A una suspensión de metóxido de sodio (14 mg, 0.25 mmol) en 0.5 mL de benceno seco se adicionaron a 0-5° y bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 0.1 g (0.25 mmol) de **239** en 0.5 mL de benceno. Se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió

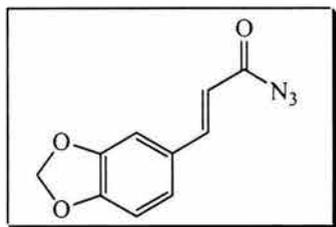
en un baño de hielo, se adicionó 1 mL de agua y se neutralizó con ácido acético. La fase de benceno se separó, se lavó con 1 mL de agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de 0.5 mL de MeOH, 0.2 mL de agua y 0.2 mL de HCl concentrado, y se calentó a reflujo durante 10 horas. Se vertió en agua fría (1 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 2 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hex/AcOEt 6:4, obteniendo 10 mg (15%) de un sólido blanco con p.f.=249-250° (lit 252-253°).⁸⁴ IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2970, 2911, 1709, 1645, 1620, 1592; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.86-2.10 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.92 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.37 (dd, *J*=8.5, 12.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 283 M⁺(100) P.B, 255 [M-28]⁺(60), 227 [M-56]⁺(45); AR (FAB⁺) Calculada para C₁₆H₁₄O₄N: 284.0923, Observada: 284.0927.



Ácido *trans*-3,4-metilendioxicinámico (250). Una solución de 2.0 g (13 mmol) de 3,4-metilendioxi-benzaldehído (piperonal), 2.59 g (25 mmol) de ácido malónico y 0.1 mL de piperidina en 6 mL de piridina se calentó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de 10 mL de HCl y 35 mL de H₂O/hielo. El

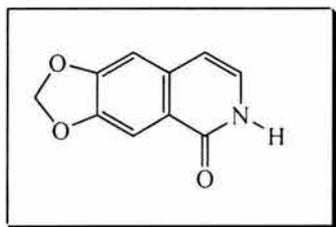
precipitado se colectó con vacío y se lavó con 2x25 mL de agua fría. El sólido se recrystalizó de EtOH/H₂O para dar 2.4 g (92%) de un sólido cristalino con p.f.=237-238° (lit 242-244°). IR (KBr)

$\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2920, 2845, 1696, 1675, 1626, 1605, 1448, 1250; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 + DMSO) δ 6.01 (s, 2H), 6.24 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.55 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 + DMSO) δ 100.7, 105.7, 107.7, 116.0, 123.5, 128.1, 143.4, 147.5, 148.7, 167.9; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 192 M^+ (100) P.B, 175 $[\text{M}-17]^+$ (20).



Aziduro de 3-[3,4-(metilendioxi)fenil]acrilóilo (251). A una solución de 1.8 g (9.4 mmol) de **250** en 15 mL de THF anhidro se adicionaron bajo una atmósfera de nitrógeno 3.4 g (28.1 mmol, 2.1 mL) de cloruro de tionilo recién destilado. Se calentó a reflujo durante 1 hora y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 30

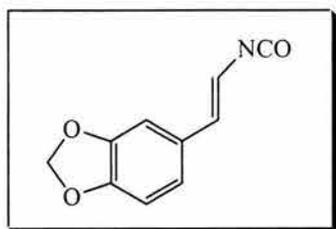
mL de acetonitrilo anhidro, se enfrió en un baño de hielo y se le agregaron 1.21 g (18 mmol) de azida de sodio. La suspensión se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, se vertió en 30 mL de H_2O /hielo, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente AcOEt/hexano 9:1, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo con p.f.=121-123° (lit 125°).⁸⁵ IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2926, 2160, 1678, 1625, 1499, 1212; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (s, 2H), 6.25 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.66 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 101.7, 106.6, 108.6, 116.9, 125.5, 128.2, 146.4, 148.5, 150.4, 172.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 217 M^+ (90), 189 $[\text{M}-28]^+$ (100) P.B, 175 $[\text{M}-42]^+$ (60).



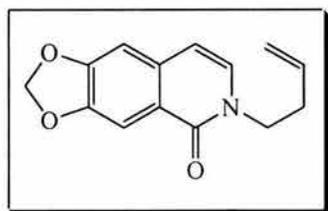
6,7-metilendioxi-2H-isoquinolin-1-ona (241). Una solución de 1.4 g (6.5 mmol) de **251** en 5 mL de benceno seco se calentó a una temperatura de 60-70° durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló a 130° obteniendo 1.10g del isocianato del *trans*- β -estirilo **252**

como un sólido ligeramente amarillo p.f.=75-78°. El isocianato **252** se transformó a la isoquinolona **241** por calentamiento a 240° durante 2 horas en 20 mL de difenílico. Se enfrió, se diluyó con hexano y el precipitado se colectó con vacío. Se lavó con hexano (2 x 10 mL) y el sólido se recrystalizó de EtOH para dar 0.85 g (77%) de un sólido cristalino de color blanco con p.f.=283° (lit

278°). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2905, 2840, 1646, 1622, 1581; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (s, 2H), 6.37 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 11.09 (señal amplia, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 101.2, 103.4, 104.6, 126.7, 136.9, 146.9, 151.2, 161.3; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 189 M^+ (100) P.B.

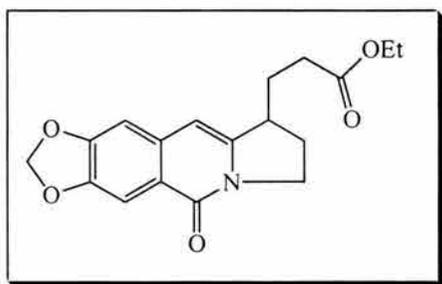


Isocianato de trans- β -(3,4-metilendioxi)estireno (252). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2910, 2260, 1644; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.95 (s, 2H), 6.33 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 6.70-6.80 (m, 3H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 189 M^+ (100) P.B.



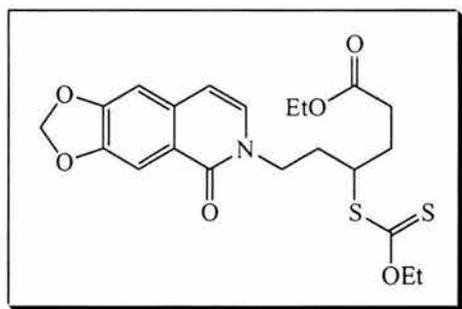
2-(But-3-enil)-6,7-metilendioxi-2H-isoquinolin-1-ona (240b). Se siguió el método general descrito para la alquilación de las isoquinolonas (pág. 99) y partiendo de 0.7 g (3.7 mmol) de **241** y 0.6 g, 0.45 mL (4.5 mmol) de 4-bromobuteno, se obtuvo 0.72 g (80%) de **240b** como un sólido de color blanco p.f.=95-96°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2932, 2862, 1650, 1604, 1580; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.49-2.57 (m, 2H), 4.04 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.72-5.87 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 6.35 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 33.5, 48.9, 101.6, 103.6, 105.6, 105.8, 117.6, 121.8, 130.6, 134.2, 134.4, 147.8, 151.6, 161.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 243 M^+ (50), 189 $[\text{M}-54]^+$ (100) P.B, 172 $[\text{M}-71]^+$ (60); AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$: 244.0974, observada: 244.0975.

4-Etoxicarbonilsulfanil-6-(1-oxo-6,7-metilendioxi-1H-isoquinolin-2-il)-hexanoato de etilo (254) y **3-(7,8-metilendioxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[1,2-*b*]isoquinolin-1-il) propanoato de etilo (243)** Siguiendo el método general descrito para la reacción de adición intermolecular/ciclación (pág. 132) se hizo reaccionar 0.5 g (2.1 mmol) de **240b**, 0.64 g (3.1 mmol) de **187c** y 1.22 g (3.1 mmol) de DLP, obteniéndose 0.35 g (53%) de **243** como un sólido de color blanco p.f.=129-130° (descompone) y 0.15 g (16%) de **254** como un aceite amarillo.



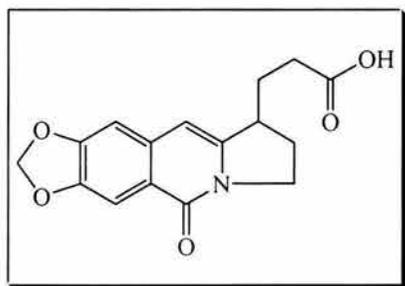
Compuesto 243. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2944, 2914, 1731, 1649, 1627, 1475; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.73-1.94 (m, 2H), 2.14-2.50 (m, 4H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.93-4.34 (m, 2H), 4.14 (c, $J=7.2$, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 28.1, 28.4, 31.7, 42.3, 46.6, 60.7, 100.4,

101.6, 103.5, 105.0, 120.2, 135.4, 145.1, 147.2, 151.8, 160.6, 172.8; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 329 $\text{M}^+(45)$, 284 $[\text{M}-45]^+(100)$ P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}$: 330.1341, observada: 330.1340.



Compuesto 254. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2919, 2850, 1727, 1649, 1625, 1599; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.88-2.35 (m, 4H), 2.45-2.58 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.11 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.60 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.34 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d, $J=7.4$ Hz, 1H),

7.79 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 451 $\text{M}^+(25)$, 362 $[\text{M}-89]^+(100)$ P.B; AR (FAB $^+$) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2\text{N}$: 452.1201, observada: 452.1205.



Ácido 3-(7,8-metilendioxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirrolo[1,2-b]isoquinolin-1-il)-propionico (242). Una solución de 0.3 g (0.9 mmol) del compuesto **243** y 0.11 g (2.7 mmol) de NaOH en metanol acuoso (2 mL de una mezcla 4:3 v/v), se calentó a reflujo durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se aciduló con HCl diluido y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 5 mL). Los extractos

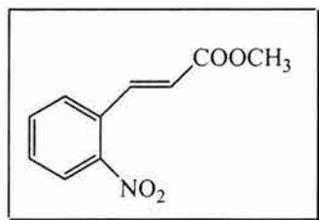
orgánicos se reunieron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de hex/AcOEt 1:3, obteniéndose 0.20g (75%) de un sólido de color blanco $p.f.=145-146^\circ$. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3226, 2926, 1713, 1644, 1584; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.96 (m, 2H), 2.14-2.50 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 4.33 (ddd, $J=3.2, 9.2, 12.6$ Hz, 1H), 6.08 (s,

2H), 6.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H); EM (IE, 70 eV) m/z (%): 301 M^+ (65), 284 $[M-17]^+$ (100) P.B; AR (FAB⁺) Calculada para C₁₆H₁₆O₅N: 302.1028, observada: 302.1034.

3,3a,4,5-Tetrahidro-9,10-metilendioxi-pirrolo[3,2,1-de]fenantridin-1(2H)-ona (237, ruta b).

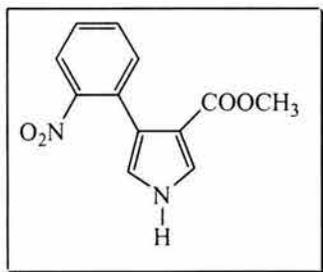
Una solución de 0.15 g (0.5 mmol) del ácido **242** en 4 mL de HCl acuoso 5 M se calentó a 60° durante 3 horas. Se enfrió, se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (2 x 5 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de Hex/AcOEt 6:4. Se obtuvo 28 mg (20%) de un sólido blanco, cuyo p.f. y características espectroscópicas concuerdan con el producto aislado por la *ruta a*.

SÍNTESIS DEL SISTEMA TETRAHIDROPIRROLO[1,2-*a*]PIRIDINA



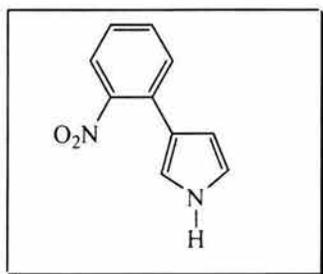
***o*-Nitrocinnamato de metilo (265).** A una suspensión de 0.33 g (8 mmol) de LiCl en 70 mL de acetonitrilo anhidro, se adicionaron bajo una atmósfera de nitrógeno 1.46 g, 1.3 mL (8 mmol) de fosfonoacetato de metilo, 1 g, 0.97 mL (6.6 mmol) de DBU y 1 g (6.6 mmol) de *o*-nitro benzaldehído. Se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y el precipitado resultante se filtró con vacío. El filtrado se evaporó a presión reducida, al residuo se le adicionaron 30 mL de hexano frío y el precipitado resultante se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. Este proceso se repitió en dos ocasiones más. Finalmente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt 95:5), obteniendo 1.18 g (87%) de **265** como un sólido ligeramente amarillo p.f.=59-60°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2952, 2846, 1721, 1637, 1519, 1202; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H, CH₃), 6.37 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 51.8, 122.7, 124.7,

129.0, 130.2, 130.9, 133.4, 140.0, 148.2, 166.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 207 M^+ (95), 176 [$M-31$] $^+$ (100) P.B.



3-Carbomethoxy-4-(2-nitrofenil)pirrol (264). A una suspensión de 0.14g (5.8 mmol) de NaH en 10 mL de éter etílico anhidro, se agregaron bajo una atmósfera de argón una solución de 1g (4.8 mmol) del compuesto α,β -insaturado **265** y 0.94 g (4.8 mmol) de TosMIC disueltos en 25 mL de una mezcla de Et₂O/DMSO (2:1) durante 15 minutos. Se calentó a 50° durante 1 hora, se enfrió y se vertió en 50 mL

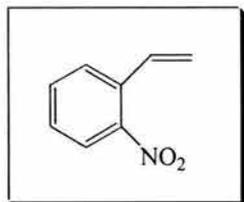
de agua. Se extrajo con éter etílico (1 x 30 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt, 2:1), obteniéndose 0.92g (78%) de **264** como un sólido de color blanco p.f.=197-199°. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: (cm⁻¹): 3280, 2987, 2887, 1700, 1675, 1608, 1526; RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ 3.55 (s, 3H, CH₃), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=1.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.64 (td, $J=1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=1.1, 8.1$), 10.83 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ 50.7, 114.1, 120.1, 122.5, 124.7, 126.2, 128.5, 131.7, 133.0, 134.0, 150.7, 165.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 247 M^+ (35), 216 [$M-17$] $^+$ (100) P.B.



3-(2-Nitrofenil)pirrol (263). Una solución de 0.85 g (3.5 mmol) del pirrol 3,4-disustituido **264** y 4.8 g (86.4 mmol) de KOH en 10 mL de MeOH acuoso al 50%, se calentó a reflujo durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se aciduló con HCl 2N y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL) y con CH₂Cl₂ (1 x 30 mL). Los extractos orgánicos se

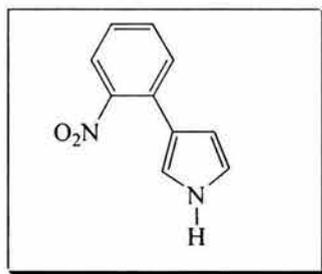
reunieron, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mL de etanolamina y se calentó a reflujo por 2 horas. Se enfrió, se vertió sobre H₂O/hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/AcOEt, 3:1), obteniendo 0.52 g (81%) de **263** como un aceite incoloro. IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3423, 2979, 2872, 1523, 1362; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (dd, $J=1.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=2.1, 2.6$

Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 108.2, 116.7, 118.9 (2C), 123.2, 126.3, 130.7, 130.9, 131.5, 149.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 188 M^+ (100) P.B.



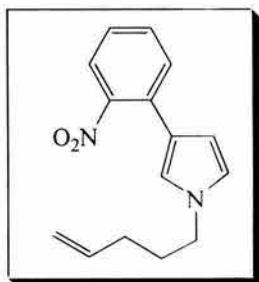
***o*-Nitroestireno (272).** A una suspensión de 0.47 g (19.8 mmol) de NaH en 25 mL de THF anhidro se adicionaron 5.7 g (15.8 mmol) de bromuro de trifenilfosfonio. Se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 5° y se adicionó una solución de 2 g (13.2 mmol) de *o*-nitrobenzaldehído en 5 mL

de THF a través de una cánula. Se agitó por 5 horas a t.a., el precipitado formado se filtró con vacío y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano/AcOEt 7:3, obteniendo 1.87g (95%) de **272** como un sólido de color blanco p.f.=15°. IR(CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3383, 2923, 2855, 1704, 1527, 1350; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (dd, $J=0.8, 10.8$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=1.0, 10.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=10.8, 17.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=2.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H, $J=1.2, 7.8$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 118.9, 124.4, 128.3, 128.5, 132.5, 133.1, 133.3; EM (IE, 70 eV) m/z (%) 149 M^+ (100) P.B.

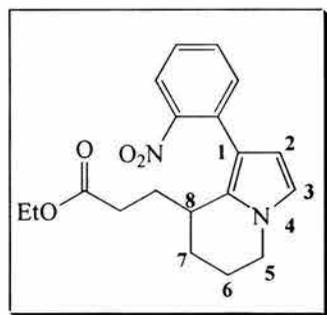


3-(2-Nitrofenil)pirrol (263). A una suspensión de NaOt-Bu (de 0.15 g de sodio metálico) en 60 mL de DMSO anhidro se adicionaron 1 g (6.7 mmol) de *o*-nitroestireno **272** y 1.7 g (8.7 mmol) de TosMIC. Se agitó por 2 horas a 50°, se enfrió y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se reunieron, lavaron con H_2O (3 x 30 mL), se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 3:1, obteniéndose 0.72 g (57 %) de **263** como un aceite incoloro.

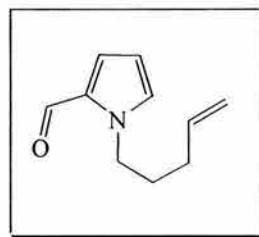


N-(Pent-4-enil)-3-(*o*-nitrofenil)pirrol (262). Siguiendo el método general descrito para la alquilación de las isoquinolonas (pág. 99) y partiendo de 0.4 g (2.1 mmol) de **263** y 0.3 g, 0.24 mL (2.5 mmol) de 5-bromopenteno, se obtuvo 0.47 g (87%) de **262** como un aceite incoloro, el cual fue eluído de la columna con una mezcla hexano/AcOEt (9:1). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3384, 2987, 3074, 2933, 2817, 1525, 1364, 1203; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.06 (c, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.87 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 5.0-5.05 (m, 2H), 5.71-5.85 (m, 1H), 6.24 (dd, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H, $J=0.7, 7.7$ Hz); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 30.3, 30.5, 49.0, 108.1, 117.7, 118.5, 119.5, 121.5, 123.2, 125.9, 130.6, 131.3, 137.1, 149.0; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 256 M⁺(100) P.B, 210 [M-46]⁺(60).



1-(*o*-Nitrobenzen-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]piridina-8-propanoato de etilo (261). Se siguió el método general descrito para la reacción de adición intermolecular/ciclación (pág. 138) con 0.4 g (1.5 mmol) de **262**, 0.39 g (1.8 mmol) de **187c** y 0.74g (1.8 mmol) de DLP, obteniéndose 0.32 g (60%) de **261** como un aceite incoloro, el cual fue eluído de la columna con una mezcla Hex/AcOEt (6:4). IR (CHCl₃)

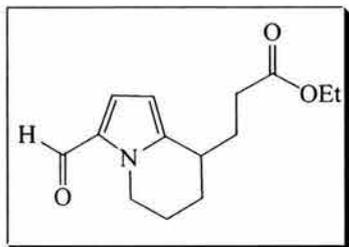
$\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3303, 2947, 2867, 1730, 1659, 1440, 1173, 799; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.88-2.21 (m, 6H), 2.45 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H), 4.14 (c, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.59-4.69 (m, 1H), 6.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.34-7.57 (m, 3H), 7.72 (dd, $J=1.4, 8.0$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.6, 24.6, 31.8, 33.9, 46.6, 61.2, 108.4, 120.7, 122.3, 127.1, 130.8, 131.5, 132.8, 150.3, 179.4; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 342 M⁺.



1-(Pent-4-enil)-2-formilpirrol (267). Siguiendo el método general descrito para la alquilación de las isoquinolonas (pág. 99) y partiendo de 1.0 g (10.5 mmol) de **274** y 1.88 g, 1.5 mL (12.6 mmol) de 5-bromopenteno, se obtuvo 1.44 g (84%) de **267** como un aceite ligeramente amarillo, el cual fue eluído de la columna con una mezcla hexano/AcOEt (7:3). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹):

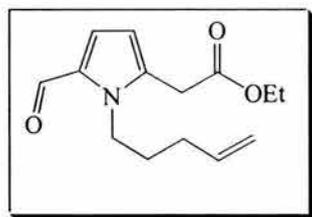
2926, 2842, 1659; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.78-1.93 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 4.95 (t,

2H, $J=7.1$ Hz), 4.56–5.09 (m, 1H), 5.69–5.89 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H, $J_{4,5}=3.5$ Hz, $J_{3,4}=3.2$ Hz, H-4), 6.90–6.93 (m, 2H), 9.52 (s, 1H, CHO); EM (IE⁺, 70 eV) m/z (%): 163 M⁺(8), 148 [M-31]⁺(15), 120 [M-41]⁺(100) P.B, 94 [M-59]⁺(8).



3-Formil-5,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-*a*]piridina-8-propanoato de etilo (266). Se siguió el método general descrito para la reacción de adición intermolecular/ciclación (pág. 132) con 0.5 g (3.1 mmol) de **267**, 0.76 g (3.7 mmol) de **187c** y 1.46 g (3.7 mmol) de DLP, obteniéndose 0.51 g (68%) de **266** como un sólido de blanco p.f.=35-

36° y 0.19 g (25%) de **275** como un aceite incoloro, los cuales fueron eluidos de la columna primero con una mezcla hexano/AcOEt (9:1) y después hexano/AcOEt (6:4). IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2928, 2857, 1729, 1651; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, $J=7.02$ Hz, 3H), 1.90-2.23 (m, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.85–2.94 (m, 1H), 4.14 (c, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.55 (dt, $J=5.0, 13$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J_{1,2}=4.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J_{2,1}=4.2$ Hz, 1H), 9.43 (s, 1H, CHO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 178.6, 173.2, 143.4, 131.0, 124.4, 107.5, 60.5, 45.6, 33.8, 31.4, 29.6, 25.2, 21.6, 14.2; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 249 M⁺ (32), 169 [M-80]⁺(100) P.B.



(5-Formil-1-pent-4-enil-1H-pirrol-2-il)-acetato de etilo (275). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2929, 1714, 1659; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.73–1.83 (m, 2H), 2.07–2.14 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.18 (c, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.26–4.31 (m, 2H), 4.97–5.08 (m, 2H), 5.74–5.88 (m, 1H), 6.18 (d, $J_{3,4}=4.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J_{4,3}=4.1$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H, CHO); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 178.9, 169.1, 137.4, 135.5, 131.9, 124.9, 115.3, 111.0, 63.1, 61.5, 40.0, 29.6, 24.7, 14.1; EM (IE, 70 eV) m/z (%): 249 M⁺ (15), 204 [M-45]⁺(32), 149 [M-100]⁺(45), 108 [M-141]⁺(100) P.B.

8. REFERENCIAS.

1. (a) Motherwell, W. B.; Crich, D. in *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*. Academic Press, San Diego, **1992**, pp 4-7; (b) Giese, B. in *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*. Pergamon Press, New York, **1986**, pp 5-35; (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fervig, T. L. *Chem Rev.* **1991**, *91*, 1237.
2. (a) Clive, D. L.; Chittatu, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4438; (b) Walling, C.; Rabinowitz, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1243.
3. Ingold, K. U.; Lusztyk, J.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 343.
4. (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182; (b) Barton, D. H.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 732.
5. (a) Barton, D. H.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574; (b) Barton, D. H.; Crich, D.; Löberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329; (c) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672.
6. (a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519; (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307; (c) Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9553; (d) Curran, D. P.; Wolin, R. L. *Synlett.* **1991**, 317.
7. (a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339; (b) Sommermann, T. *Synlett.* **1999**, 834; (c) Lee, E.; Lin, J. W.; Yoon, C. H.; Jung, Y. S.; Kim, Y. K.; Yun, M.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391; (d) Nair, V.; Mathew, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1995**, 187.
8. (a) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753; (b) Giese, B.; Rupaner, R., *Synthesis.* **1988**, 219; (c) Barton, D. H. R.; Boivin, J.; Crépon, E.; Sarma, J.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7091.
9. (a) Boivin, J.; Pothier, S.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3701.
10. (a) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, *28*, 489; (b) Minisci, F.; Fontana, F.; Vismara, E. *J. Heterocyclic. Chem.* **1990**, *27*, 79; (c) Citterio, A.; Minisci, F.; Porta, O.; Sesana, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7960; (d) Citterio, A.; Minisci, F.; Franchi, V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4572.
11. (a) Muchowski, J. M.; Cho, I.-S.; Artis, D. R. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838; (b) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Marion, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5328.
12. Citterio, A.; Santi, R.; Fiorani, T.; Strologo, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2703.

13. Baciocchi, D.; Aira, D.; Ruzziconi, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2763.
14. Araneo, S.; Arrigoni, R.; Bjørsvik, H. R.; Fontana, F.; Minisci, F.; Recupero, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7425.
15. Baciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817.
16. Byers, J. H.; Campbell, J. E.; Knapp, F. H.; Thissell, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2677.
17. Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1589.
18. Ke, B. W.; Lin, C. H.; Tsai, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7805.
19. Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 545.
20. Lee, E.; Jeong, J. W.; Yu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7765.
21. Aurrecoechea, J. M.; Fernández, A.; Gorgojo, J. M.; Saornil, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7345.
22. Ihara, M.; Setsu, F.; Soda, M.; Taniguchi, N.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5317.
23. Evans, P.; A.; Manangan, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4523.
24. (a) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1; (b) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116; (c) Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Pons, J. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7197.
25. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675; (b) Boiteau, L.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 128.
26. Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1625.
27. Antonio, Y.; De la Cruz, M. A. E.; Galeazzi, E.; Guzmán, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15.
28. Moody, C. J.; Norton, C. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2639.
29. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva, E.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7153.
30. (a) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4109; (b) Bowman, W. R.; Heaney, H.; Jordan, B. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10119; (c) Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J.; Storey, J. M. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 95.

31. Chuang, C. P.; Wang, S. F. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1493.
32. Artis, D. R.; Cho, I. S.; Figueroa, S. J.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2426.
33. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M. *Arkivoc.* **2002**, 15.
34. Danishefsky, S.; Chackalamannil, S.; Uang, B. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2231.
35. Matzeit, A.; Schafer, H. J.; Amatore, C. *Synthesis* **1995**, 1432.
36. Sugawara, T.; Otter, B. A.; Ueda, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *25*, 75.
37. Michael, J. P. *Nat. Prod. Reports.* **1997**, *14*, 21.
38. (a) Liu, H.; Ko, S. B.; Josien, H.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8917; (b) Rico, I.; Halvorsen, K.; Dubrule, C.; Lattes, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 45; (c) Scriven, E. F. V. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Katritzky, A. R.; Rens, C. W. Pergamon Press, London, **1984**, Vol.2, pp. 165-524.
39. Somekawa, K.; Okuhira, H.; Sendayama, M.; Suishu, T.; Shimo, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5708.
40. (a) Comins, D. L.; Hong, H.; Jianhua, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5331; (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1; (c) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
41. (a) McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712; (b) Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1638.
42. Finkelstein, H. *Ber.* **1910**, *43*, 1528.
43. Osornio, Y. M.; Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2855.
44. Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 731.
45. Cordell, G. A. in *Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach*. Wiley-Interscience, London, **1986**, pp 153-170.
46. (a) Gould, R. G.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890.
47. (a) Bachman, B. G.; Welton, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 365; (b) Price, C. C.; Leonard, N. J.; Reitsema, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1256; (c) Cassis, R.; Tapia, R.; Valderrama, J. A. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 125; (d) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9635.
48. (a) Claisen, L. *Liebig's Ann. Chem.* **1897**, *297*, 76; (b) Parham, W. E.; Reed, L. J. *Org. Syn.* **1955**, Vol. 3, 395.

49. Bollemont, E. G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, *25*, 18.
50. (a) Pring, B. G.; Swahn, C. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1891; (b) McCarty, C. G.; Garner, L. A. in *The Chemistry of Amidines and Imidates*. Patai, S. John Wiley & Sons, London, **1991**, Vol. 2, pp. 189-240.
51. Hansch, C.; Leo, A. in *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. John Wiley & Sons, New York, 1979.
52. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 675.
53. (a) Curran, D. P.; Yu, H.; Liu, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7343; (b) Curran, D. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1994**, 1377.
54. (a) Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Pereira, A. M. D. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 269; (b) Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 285; (c) Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S. Sáda Costa, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 299
55. Engel, P. S.; Wu, W. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1830.
56. Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; Bowman, W. R.; McInally, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4191.
57. Bohlmann, F.; Schumann, D.; Schulz, H. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 173. Theobald, A. E.; Lingard, R. G. *Spectrochim. Acta, Part A.* **1968**, *24*, 1245. Guerrero, M. A., Cruz-Almanza, R.; Miranda, L.D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953.
60. Torsell, K.; Bertilsson, B. M.; Gustafsson, B.; Kuhn, I. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3590.
61. Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2000**, *11*, 1598.
62. Menes-Arzate, M.; Martínez, R.; Cruz-Almanza, R.; Muchowski, J. M.; Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4001.
63. Cholleton, I.; Gillaizeau-Gauthier, I.; Six, Y.; Zard, S.Z. *Chem. Commun.* **2000**, 535.
64. (a) Shen, T. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *6*, 460; (b) Hino, K.; Nakamura, H.; Nagai, Y.; Uno, H.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 222; (c) Giordano, C.; Castaldi, G.; Uggeri, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 413; (d) Rieu, J. P.; Boucherle, A.; Course, H.; Mounzin, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095.
65. Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3799.
66. Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Synthesis* **1991**, 567.

67. Yoshida, M.; Yoshida, T.; Kobayashi, M.; Kamigata, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1989**, 909.
68. Wallace, D. M.; Leung, S. H.; Senge, M. O.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7245.
69. Osornio, Y. M.; Cruz-Almanza, R.; Jiménez-Montaño, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
70. Martin, S. F. In *The Alkaloids*; Brossi, A. Academic Press. New York, **1987**, Vol. 30, pp 251-376.
71. (a) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 329; (b) Ghosal, S.; Saini, K. S.; Razdan, S. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2141.
72. (a) Takagi, S.; Taylor, W. I.; Uyeo, S.; Yajima, H. *J. Chem. Soc.* **1955**, 4003; (b) Fales, H. M.; Warnhoff, E. M.; Wildman, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5885.
73. Sugiyama, N.; Narimiya, M.; Iida, H.; Kikuchi, T. *J. Heterocyclic. Chem.* **1988**, *25*, 1455.
74. Bäckvall, J. E.; Andersson, P.G.; Stone, G. B.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2988.
75. Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6783.
76. Grotjahn, W. H.; Vollhardt, P. C. *Synthesis*, **1993**, 579.
77. Banwell, M. G.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1994**, 2671.
78. Yoshizaki, H.; Satoh, H.; Sato, Y.; Nukui, S.; Shibasaki, M.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2016.
79. Angle, S. R.; Boyce, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6185.
80. Cassayre, J.; Zard, S. Z. *Synlett.* **1999**, 501.
81. Cossy, J.; Tresnard, L.; Pardo, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1125.
82. Banwell, M. G.; Harvey, J. E.; Hockless, D. C. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4241.
83. Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716.
84. Iida H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1975**, 2502.
85. Mikol, G. J.; Boyer, J. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 5, 724.
86. Passannanti, S.; Paternostro, M. P.; Piozzi, F.; Savona, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1977**, *14*, 103.
87. Nichols, D. E.; Brewster, W. K.; Jhonson, M. P.; Oberlender, R.; Riggs, R. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 703.
88. Banwell, M. G.; Smith, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 2613.
89. Banerji, A.; Majumder, P. L.; Chatterjee, A. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1491.

90. Kam, T. S.; Tee, Y. M.; Subramanian, G. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *12*, 307.
91. Alazard, J. P.; Millet-Paillusson, C.; Boyé, O.; Guénard, D.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Thal, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 725.
92. David, B.; Sénevet, T.; Thoison, O.; Awang, K.; Païs, M.; Wright, M.; Guénard, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2155.
93. Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5179.
94. Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6321.
95. Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900.
96. Magnus, P.; Rainey, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8647.
97. Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Jolliffe, K. A.; Smith, J. A.; Hamel, E.; Verdier-Pinard, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 296.
98. Bray, B.L.; Matheis, P.H.; Naef, R.; Solas, D.R.; Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317.
99. Kakushimi, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214.
100. Loader, C. E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2673.
101. Babler, J. H.; Spina, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1659.
102. Méndez, J. M.; Flores, B.; León, F.; Martínez, M. E.; Vázquez, A.; García, G. A.; Salmón, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4099.
103. van Leussen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *52*, 5337.
104. Pavri, N. P.; Trudell, M.L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649.
105. Blanchette, M. A., Choy, W., Jeffery T. D.; Amy P. E.; Satoru, M.; Roush, W.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2183.
106. Cue, B. W.; Chamberlain, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 667.
107. Smith, N. D.; Huang, D.; Cosford, N. D. P. *Organic Lett.* **2002**, *4*, 3537.
108. Kerins, F.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968.
109. Iwao, M.; Mahalanabis, K. K.; Watanabe, M.; DeSilva, S. O.; Snieckus, V. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1955.
110. Esker, J. L.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4933.
111. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Lebrun, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7749.
112. Duffin, G. F.; Kendall, J. D. *J. Chem. Soc.* **1948**, 893.

113. Michael, J. P.; Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9635.
114. Coppola, G. M.; Damon, R. E. *J. Heterocyclic. Chem.* **1980**, *17*, 1729.
115. Nagasaka, T.; Inoue, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1099.

9. ANEXOS

Efficient, intermolecular, oxidative radical alkylation of heteroaromatic systems under "tin-free" conditions

Yazmin M. Osornio, Raymundo Cruz-Almanza, Vicente Jiménez-Montaño and Luis D. Miranda*
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, México, D. F. 04510, México. E-mail: mirandald@correo.unam.mx; Fax: (+52) 55 56 16 22 17; Tel: (+52) 55 56 22 44 40

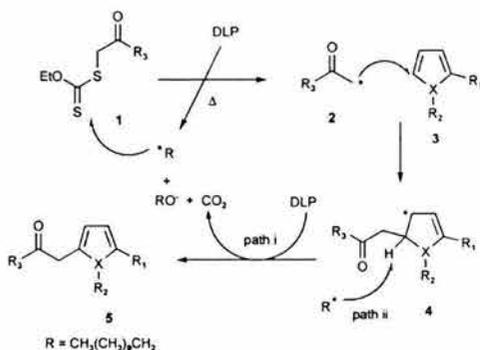
Received (in Cambridge, UK) 18th June 2003, Accepted 21st July 2003

First published as an Advance Article on the web 1st August 2003

Novel and efficient radical alkylation of several heterocyclic systems including pyrroles, indoles, furan and thiophenes is described using xanthate based radical chemistry. The present methodology could be used to provide rapid access to various nonsteroidal antiinflammatory drugs.

The alkylation of aromatic systems is an important carbon-carbon bond formation process that is used to provide access to diverse synthetically and pharmacologically important molecules. Electrophilic alkylation, which can be used for such purposes, is often associated with the generation of undesired rearranged products. This is generally not the case with oxidative radical alkylation.¹⁻⁴ Whereas the intramolecular oxidative radical alkylation of homocyclic and heterocyclic aromatic systems has been quite intensively studied, and is frequently of preparative value,^{1,2} much less information exists regarding the intermolecular process.³⁻⁴ In part, this is because product yields are often low, unless a large excess (15–20 equiv.) of the aromatic substrate is used.^{3a} Recently Zard and coworkers² have annelated five, six, and seven-membered rings to an aromatic nucleus, exploiting the xanthate based radical chemistry. These reactions not only can be conducted in the absence of heavy metals, and under tin-free conditions, but also the premature reduction of the intermediate radicals is easily avoided.⁵ Indeed, free radicals generated from xanthates have a comparatively long lifetime and can add to unactivated olefins, reactions which are inefficient otherwise.⁵ In this report we demonstrate that under xanthate-mediated radical conditions the intermolecular oxidative radical alkylation of various heteroaromatic systems can be effected in preparatively useful yields even when the aromatic substrate is not used in excess.

The proposed mechanism to the reaction is depicted in Scheme 1. α -Acetyl or α -acetylonyl radical **2** generated by the action of dilauroyl peroxide (DLP) on xanthate **1**, adds to the heteroaromatic system **3** producing the conjugated radical **4**. Aromatized derivative **5** could then be produced either by a DLP-mediated oxidative pathway in a chain reaction (Scheme 1, path i)² or by a direct abstraction of the hydrogen by the alkyl radical derived from fragmentation of the peroxide in a non-chain process (path ii). According to both mechanisms a stoichiometric amount of the peroxide would be required to



Scheme 1 Proposed mechanism for homolytic alkylation.

Table 1 Radical alkylation of different heteroaromatic systems^a

Entry	Substrate	Xanthate	Product
1			 69%
2			 74% (81%)
3			 65% (79%)
4			 86%
5			 46%
			 18%
6			 65%
7			 60%
8			 44% (71%)

^a Yields in parentheses are based on recovered starting material.

complete the reaction. At the present time we do not have evidence to strongly support or eliminate either mechanism.

The initial experiments were carried out on 2-acylpyrroles. Thus, portionwise addition of a stoichiometric amount of lauroyl peroxide (over 12 h) to a boiling solution of pyrrole **6** (1 equiv.) and xanthate **7** (1.2 equiv.) in dichloroethane (2 mL mmol⁻¹) led to alkylation at C-5 and furnished **8** in good yield.† Under identical reaction conditions, acetyl radical derived from xanthate **9** efficiently added to pyrroles **6** and **11** to furnish **10** and **12** respectively (Table 1, entries 2 and 3). The regiochemistry of these reactions is in accordance with SOMO-HOMO predictions.^{3d} Similarly the 5-benzoylpyrrol-2-yl acetate derivative **14** could be prepared in very high yield (Table 1, entry 4). This molecule contains the basic structural features of the important non-steroidal antiinflammatory agents tolmetin and amtolmetin guacil,⁶ both of which should be accessible using the methodology described herein. Thiophene and furan systems can also be alkylated. This is illustrated by the synthesis of **16** and **19**, which were obtained by radical addition of the appropriate xanthate to **15** and **18**, respectively (Table 1, entries 5 and 6). In the case of the thiophene system, a significant quantity of the 2,3-disubstituted derivative **17** was also generated. The reaction of indole **20** and xanthate **9** gave the 2-substituted compound **21** with high regioselectivity, a previously observed phenomenon,^{3a} fully consistent with the significant HOMO coefficient at C-2 of indole^{3c} (Table 1, entry 7). It is worth noting that electrophilic substitution reactions of indole, including alkylations, occur at C-3.

2-Arylpropionic acids constitute a large class of nonsteroidal antiinflammatory drugs, which are used worldwide. A concise approach to 2-heteroarylpropionic acids consists in simply using the secondary xanthate **25** (Table 2). The tiaprofenic acid ester **26** was thus prepared in good yield from commercially available 2-benzoylthiophene **24**. Likewise the reaction of the xanthate **25** and pyrrole **13** afforded 2-(5-benzoylpyrrol-2-yl)propionic acid ethyl ester **27** in high yield along with small quantities of recovered starting material.

Even though the process has not yet been fully optimised it is clear that the xanthate-mediated intermolecular oxidative radical alkylation of various heteroaromatic systems can be effected in preparatively useful yields. The present radical based, tin-free approach could be used, in principle, to provide rapid access to various medicinally important compounds, such as nonsteroidal antiinflammatory drugs.

We thank DGAPA (205901) for generous financial support and Dr. Joseph M. Muchowski for many friendly discussions. Also we thank R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, H. Rios, N. Zavala, E. Huerta and A. Peña for technical support.

Table 2 Synthesis of 2-heteroarylpropionic acid derivatives^a

Entry	Substrate	Xanthate	Product
1			
			75%
2			
			81% (90%)

^a Yields in parentheses are based on recovered starting material.

Notes and references

† *Typical experimental procedure:* A solution of the xanthate (1.2 mmol) and the heteroaromatic compound (1 mmol) in degassed 1,2-dichloroethane (2 mL mmol⁻¹) was heated at reflux, and a solution of dilauroyl peroxide (1–1.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL mmol⁻¹) was added dropwise over a 12 h period. The reaction was monitored by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by chromatography on a silica gel column (ethyl acetate/hexane) to furnish the desired product. *Selected spectroscopic data:* **8** as a white solid m.p. 57–59 °C; IR (KBr cm⁻¹): 2929, 1727, 1659; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.48 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 179.3, 168.9, 135.9, 132.4, 124.1, 110.7, 61.4, 32.5, 32.4, 14.1. HRMS FAB (*M* + 1, *m/z*) calcd for C₁₀H₁₄O₃N₁: 196.0974, found: 196.097. **14** m.p. 156–158 °C (Lit.⁷ 158–159 °C); HRMS FAB (*M* + 1, *m/z*) calcd for C₁₅H₁₆O₃N₁: 258.1130, found: 258.1139. **21** as a white solid m.p. 25–26 °C. (Lit.⁸ 24.5–25 °C), HRMS FAB (*M* + 1, *m/z*) calcd for C₁₂H₁₄O₂N₁: 204.1025, found: 204.1017.

- (a) A. Studer, in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, 2001, vol. 2, pp. 62–76; (b) J. A. Murphy and M. S. Sherburn, *Tetrahedron*, 1991, 47, 4077; (c) F. Suzuki and K. Kuroda, *J. Heterocycl. Chem.*, 1993, 30, 811; (d) Y. Antonio, E. de la Cruz, E. Galeazzi, A. Guzman, B. L. Bray, R. Greenhouse, L. J. Kurz, D. A. Lustig, M. L. Maddox and J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.*, 1994, 72, 15; (e) C. T. Tim, K. Jones and J. Wilkinson, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6743; (f) S. Osaki, H. Mitoh and H. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, 44, 2020; (g) P. A. Dobbs, K. Jones and K. T. Veal, *Tetrahedron*, 1997, 53, 8287; (h) F. Aldabbagh, W. R. Bowman and E. Mann, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7937; (i) F. E. Ziegler and M. Belega, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1083; (j) C. J. Moody and C. L. Norton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 2639; (k) D. Harrowen and M. I. T. Nunn, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5875; (l) F. Aldabbagh, W. R. Bowman, E. Mann and A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron*, 1999, 55, 8111; (m) J. Marco-Contelles and M. Rodríguez-Fernández, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 381; (n) W. R. Bowman and E. Mann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 2991.
- (a) F. Gagosz and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2002, 4, 4345; (b) T. Kaoudi, B. Quiclet-Sire, S. Seguin and S. Z. Zard, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, 39, 732; (c) J. Axon, L. Boiteau, J. Boivin, J. E. Forbes and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 1719; (d) A. Liard, E. Liard, B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1759; (e) N. Cholleton and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7295; (f) T.-M. Ly, B. Quiclet-Sire, B. Sortais and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2533.
- (a) E. Baciocchi, E. Muraglia and G. Sleiter, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 6817; (b) E. Baciocchi and E. Muraglia, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 3799; (c) I.-S. Cho and J. M. Muchowski, *Synthesis*, 1991, 567; (d) D. R. Artis, I.-S. Cho and J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.*, 1992, 70, 1838; (e) D. R. Artis, I.-S. Cho, S. Jaime-Figueroa and J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2456.
- Radical alkylation of heteroaromatic compounds with organic peroxides: (a) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi and N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, 909; (b) M. Aiura and Y. Kanaska, *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, 23, 2835; (c) R. Bonnet, P. Cornell and A. F. McDonagh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1976, 794.
- S. Z. Zard, in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, 2001, pp. 90–108; S. Z. Zard, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, 36, 672.
- (a) T. Y. Shen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, 6, 460; (b) D. Lednicer and L. A. Metscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York, 1977, vol. 1, pp. 85–92, 267–277; D. Lednicer and L. A. Metscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, New York, 1980, vol. 2, pp. 63–83; (c) K. Hino, H. Nakamura, Y. Nagai, H. Uno and H. Nishimura, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 222; (d) C. Giordano, G. Castaldi and F. Uggeri, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 413; (e) J. P. Rieu, A. Boucherle, H. Course and G. Mounzin, *Tetrahedron*, 1986, 42, 4095; (f) *The Merck Index*, 11th edn., Merck, Rahway, NJ, 1989.
- J. F. P. Andrews, M. P. Jackson and C. J. Moody, *Tetrahedron*, 1993, 49, 7353.
- J. Gudjons, R. Oehl and P. Rosenmund, *Chem. Ber.*, 1976, 109, 3282.

Radical cyclizations to quinolone and isoquinolone systems under oxidative and reductive conditions

Yazmin M. Osornio,^{a,*} Luis D. Miranda,^a Raymundo Cruz-Almanza^{a,†} and Joseph M. Muchowski^{b,*}

^a*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510 México, DF, Mexico*

^b*Chemistry, Roche Palo Alto, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304-1320, USA*

Received 18 December 2003; revised 23 January 2004; accepted 26 January 2004

Abstract—Radical cyclizations to quinolone and isoquinolone systems under Fenton-type and *n*-Bu₃SnH-mediated conditions are described. For *N*-iodoalkylquinolones, ca. 3:1 mixtures of oxidative cyclization products at C-2, and unexpectedly at C-8, were obtained under both conditions. Five- or six-membered oxidative cyclization products were obtained from *N*-iodoalkylisoquinolones under Fenton-type conditions, whereas *n*-Bu₃SnH-mediated reactions gave products of reductive cyclization in the five, six, and seven-membered series.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Heterocyclic moieties are an exceedingly frequently encountered structural feature of pharmacologically important compounds, and new synthetic routes to such substances, including radical based methods,¹ have received much attention. The intramolecular addition of carbon-centered radicals to an heteroaromatic nucleus followed by an in situ oxidative restoration of the double bond (oxidative radical cyclization), is a process, which has emerged as a powerful synthetic tool within this area.^{2–4} Several methods have been devised to effect such radical cyclizations, with *n*-Bu₃SnH-mediated reactions being the most explored.² The highly toxic nature of the tin reagent, and the difficulties associated with the removal of its reaction products, have led synthetic organic chemists to find alternative methods to accomplish such reactions.^{3,4} Some time ago, an efficient tin-free oxidative radical cyclization of (ω -iodoalkyl)-indoles and pyrroles using Fenton-type conditions was described,^{5a} and more recently^{5c} it was used in a tandem radical addition–oxidative cyclization sequence based on *N*-(2-iodoethyl)indoles and pyrroles. Implicit in this methodology is the resolution of the problem of the

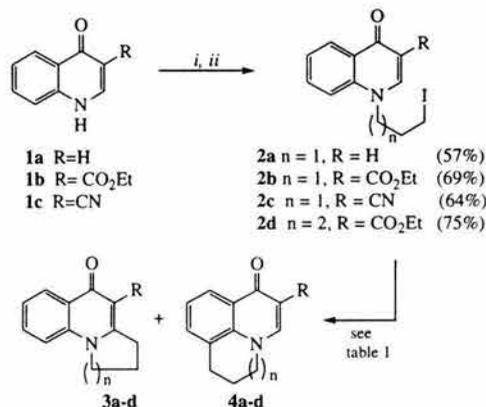
oxidative re-aromatization step, which arises in tin hydride mediated reactions.⁵ The importance of the benzoindolizidine and benzoquinolizidine alkaloids⁶ led us to consider the extension of this process to the radical cyclization of primary and secondary *N*-iodoalkylquinolones and isoquinolones. In this article we present some of our recent results on the cyclization of these compounds using the oxidative Fenton-type and the reductive *n*-Bu₃SnH-mediated conditions.

The radical precursors **2a–d** were synthesized in two steps by alkylation of the *N*-unsubstituted quinolones **1a–c** with the appropriate α,ω -dibromoalkane and subsequent halogen exchange with an excess of sodium iodide in acetonitrile (Scheme 1). The quinolones **1b** (R=CO₂Et) and **1c** (R=CN) were prepared by a thermal Gould–Jacobs cyclization of the corresponding anilinomethylenemalonates.⁷ Preliminary attempts to effect the desired radical cyclization were carried out by dropwise addition of 30% hydrogen peroxide (10 equiv) to a sonicated⁸ solution of **2a** in DMSO containing 3 equiv of heptahydrated ferrous sulfate. The mildly exothermic reaction was easily controlled at ca. 40 °C by the rate of the peroxide addition (~0.5 h). It was observed that after complete addition of hydrogen peroxide, some starting material remained and addition of further quantities of peroxide and/or Fe(II) failed to effect its consumption. Consequently, the desired product **3a** was isolated in a very low yield (Table 1, entry 1)

Keywords: Cyclization; Radicals; Isoquinolone; Quinolone; Fenton-type conditions.

* Corresponding authors. Tel.: +52-55-56-22-4440; fax: +52-55-56-16-2217; e-mail: osornio_yaz@correo.unam.mx

[†] Deceased.



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) NaH, DMF, BrCH₂CH₂(CH₂)_nBr; (ii) NaI, CH₃CN, reflux, 24 h.

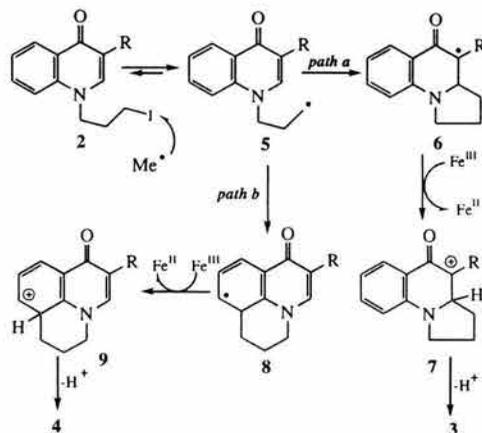
Table 1. Radical cyclization

Entry	Substrate	n	R	Cond.	Product, yield (%)
1	2a	1	H	A	3a (5) 4a (0)
2	2b	1	CO ₂ Et	A	3b (48) 4b (15)
3	2c	1	CN	A	3c (56) 4c (23)
4	2d	2	CO ₂ Et	A	3d (53) 4d (0)
5	2b	1	CO ₂ Et	B	3b (26) 4b (9)
6	2b	1	CO ₂ Et	C	3b (60) 4b (24)
7	2c	1	CN	C	3c (65) 4c (22)
8	2d	2	CO ₂ Et	C	3d (90) 4d (0)

Conditions: (A) FeSO₄·7H₂O, H₂O₂, DMSO, 100 °C); (B) *n*-Bu₃SnH (1.2 equiv), AIBN (0.4 equiv), benzene, reflux; (C) *n*-Bu₃SnH (1.2 equiv), AIBN (1.1 equiv), benzene, reflux.

along with considerable starting material (~20%). In the light of this result, we turned our attention to the more electrophilic quinolones **2b–d** (Scheme 1) wherein the strongly electron attracting CO₂Et ($\sigma_m = 0.37$) and CN ($\sigma_m = 0.56$) groups were expected to decrease the SOMO–LUMO energy difference at C-3 and favor radical attack at this site relative to that found for **2a**. Indeed, when **2b** and **2c** were subjected to the above conditions, not only were the expected pyrrolo[1,2-*a*]quinolines **3b** and **3c** formed in quite acceptable yields (entries 2 and 3), significant amounts of the unexpected benzo[*ij*]quinolines **4b** and **4c**, derived from cyclization at C-8, were obtained as well. The observed preference for cyclization at C-2 (path a, Scheme 2) over C-8 (path b) is no doubt a consequence of the greater energetic cost of breaking resonance in the benzenoid ring. In contrast, under the same conditions **2d** gave the tricyclic compound **3d** as the sole product (entry 4). The failure to observe any of the seven-membered product **4d** stemming from cyclization at C-8 may well be due to an unfavorable entropic effect.⁹

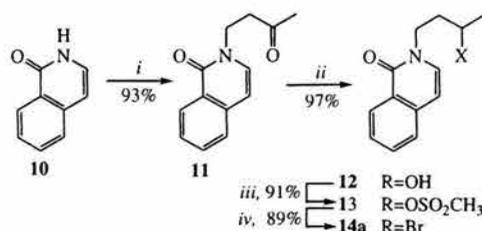
The same pattern of product formation was observed when **2b–d** were reacted with *n*-Bu₃SnH/AIBN in benzene solution at reflux temperature, but low product yields and incomplete consumption of the starting materials were observed using catalytic amounts of AIBN (e.g., entry 5). This situation was rectified by



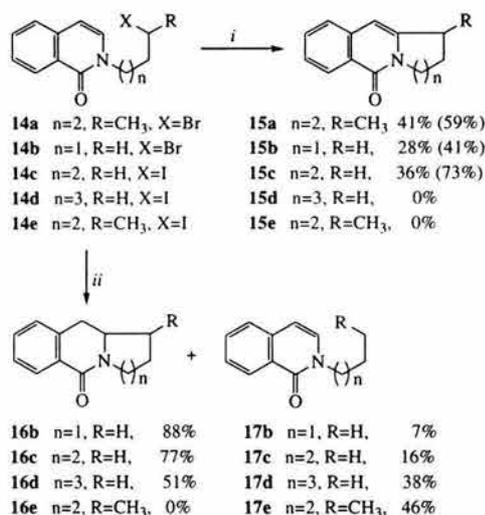
Scheme 2. Proposed mechanism for the oxidative radical cyclizations.

adding small incremental amounts of AIBN until 1.1 equiv had been reached. At this stage, the starting material had largely disappeared, and the above mentioned tricyclic products were formed in remarkably high yields (entries 6–8). That products of oxidative radical cyclization can form using *n*-Bu₃SnH is no longer unusual.² The large amounts of AIBN, which are required, however, for the reaction to proceed efficiently is consistent with this reagent functioning as the oxidant of the intermediate radical species **6** and **8** (Scheme 2).¹⁰

To extend the study to alkyl radical cyclizations in the isoquinolone series, the required halides **14b–e** were prepared following the same protocol as for compounds **2a–d**, but the secondary halo derivative **14a** had to be prepared by the reaction sequence shown in Scheme 3. When the Fenton-type conditions were applied to halides **14a–c**, the oxidative radical cyclization products benzo[1,2-*b*]indolizidinones **15a** and **15b**, and the benzo[1,2-*b*]quinolizidinone **15c** were produced in modest yields (Scheme 4), and considerable amounts of the starting materials were recovered. Neither the primary alkyl iodide **14d** nor the secondary alkyl iodide **14e** gave the anticipated products. The failure to observe the formation of the seven-membered product **14d** is not surprising, but the negative result with **14e** was unanticipated, especially since oxidative radical annulation of **14a** to **15a** took place reasonably well.



Scheme 3. Reagents and conditions: (i) methyl vinyl ketone, C₆H₆, 120 °C; (ii) NaBH₄, CH₃OH; (iii) MeSO₂Cl, Et₃N; (iv) LiBr, THF, 0 °C.



Scheme 4. Reagents and conditions: (i) FeSO₄·7H₂O, H₂O₂, DMSO, ()); (ii) *n*-Bu₃SnH (1.2 equiv), AIBN (0.4 equiv), benzene, reflux.

When compounds **14b–d** were subjected to standard *n*-Bu₃SnH/AIBN reaction conditions, the reductive cyclization products **16b–d** were obtained in good yields with even the seven-membered compound **16d** being formed quite efficiently (Scheme 4).¹¹ Significant amounts of the reductively dehalogenated compounds **17b–d** were formed in each case, the amount thereof increasing in parallel with the increasing ring size of the cyclization products **16b–d**. These reactions were all effected using catalytic AIBN; even large concentrations of this reagent did not divert the reactions away from the observed reductive cyclization products. Finally, both of the secondary halides **14a** and **14e** failed to give reductive cyclization products. Only the reductive dehalogenation product **17e** was obtained from **14e**, while **14a** underwent cyclization to the isoquinolinium salt **18**, the structure of which was established by X-ray crystallography (Fig. 1, Br omitted for simplification purposes). Interestingly, **14a** did undergo cyclization under Fenton-type conditions, presumably at least in part, because of the lower reaction temperature.

In closing, radical cyclizations to quinolone and isoquinolone systems under both Fenton-type and *n*-Bu₃SnH-mediated conditions are described. When successful, *N*-haloalkylquinolones gave products of oxidative cyclization under both conditions, whereas *N*-haloalkylisoquinolones afforded oxidative cyclization products under Fenton-type conditions and reductive cyclization products under *n*-Bu₃SnH/AIBN mediated conditions.

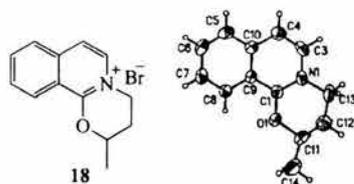


Figure 1. ORTEP drawing of the isoquinolinium salt **18**.

Acknowledgements

We thank DGAPA (PAPIIT-IN205901) for generous financial support. Also we thank R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, H. Rios, N. Zavala, E. Huerta and A. Peña, for technical support.

References and notes

- Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1–14.
- (a) Studer, A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley VCH: Weinheim, 2001; Vol. 2, pp 62–76; (b) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4077; (c) Suzuki, F.; Kuroda, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 811; (d) Antonio, Y.; de la Cruz, E.; Galezzi, E.; Guzman, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lustig, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15; (e) Tim, C. T.; Jones, K.; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6743; (f) Osaki, S.; Mitoh, H.; Ohmori, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2020; (g) Dobbs, P. A.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8287; (h) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7937; (i) Hagan, D. J.; Giménez-Arnau, E.; Schwalbe, C. H.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2739; (j) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2639; (k) Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Pereira, A. M. D. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 269; (l) Harrowen, D.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875; (m) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111; (n) Nadin, A.; Harrison, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 4073; (o) Marco-Contelles, J.; Rodríguez-Fernández, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 381; (p) Bowmann, W. R.; Mann, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2991; (q) Allin, S. M.; Barton, W. R. S.; Bowman, W. R.; McNally, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4191.
- (a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345; (b) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719; (c) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759; (d) Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295; (e) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
- (a) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845; (b) Snider, B. B.; Buckman, B. O. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6969, and references cited therein; (c) Aidhen, I. S.; Narasimhan, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5323; (d) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838.
- (a) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Figueroa, S. J.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456; (b) Bertilsson, B.-M.; Gustafsson, B.; Kuhn, I.; Torsell, K. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3590; (c) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817; (d) Bacciocchi, E.; Muraglia, E.; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6817; (e) Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M. *ARKIVOC* **2002**, 15.
- For extensive lead references to benzoindolizidine and benzoquinolizidine alkaloids, see: *The Alkaloids, A Specialist Periodical Report*; The Royal Society of Chemistry: London; Vol. 1–13.
- Gould, R. G., Jr.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890–2895.
- Branson Models B-2200R-B ultrasonic bath type cleaners were used.

9. Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731–733. These authors highlight the difficulty of construction of seven-membered rings adjoining aromatic rings by radical chemistry.
10. (a) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1337; (b) Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 70, and references cited therein.
11. Typical experimental procedure: *n*-Bu₃SnH-mediated conditions: A solution of AIBN (0.24 mmol, 0.4 equiv), Bu₃SnH (0.72 mmol, 1.2 equiv) in benzene (3.5 mL, 5 mL/mmol) was added dropwise (syringe pump) to a degassed solution of the halide (0.6 mmol, 1 equiv) in refluxing benzene (0.02 M) over 6 h. The reaction mixture was then cooled and the solvent removed under reduced pressure. The residue was partitioned between hexane (10 mL) and acetonitrile (5 mL). The polar layer was washed with hexane (4×10). The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc). *Selected spectral data*: **16c** as a white solid, mp 95–97 °C (lit.¹² 92–93 °C), IR (KBr, cm⁻¹): 2943, 1635, 1604, 1581; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45–1.56 (m, 3H), 1.77–1.87 (m, 3H), 2.65–2.74 (m, 1H), 2.83 (dd, *J* = 9.5, 16.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 5.5, 16.0 Hz, 1H), 3.53–3.59 (m, 1H), 4.70–4.73 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38–7.41 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 23.6, 24.8, 33.2, 34.7, 43.6, 55.1, 126.8, 127.5, 128.4, 130.2, 131.6, 136.6, 165.1; HRMS (FAB+): calcd for C₁₃H₁₆NO: 202.1232, found: 202.1239. **16d** as a white solid, mp 77–78 °C, IR (KBr, cm⁻¹): 2957, 1646, 1627, 1597; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.53–1.75 (m, 8H), 2.78 (dd, *J* = 4.5, 15.6 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 4.5, 9.2, 14.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 5.6, 15.6 Hz, 1H), 3.74–3.82 (m, 1H), 4.53 (dt, *J* = 5.6, 14.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29–7.42 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 26.1, 26.4, 28.0, 33.6, 34.1, 46.1, 57.2, 126.8, 127.5, 128.4, 129.1, 131.4, 136.6, 163.7; HRMS (EI+): calcd for C₁₄H₁₇NO: 215.1310, found: 215.1324. **18** as a white solid, mp 120–122 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 2984, 1648, 1583; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.24–2.38 (m, 1H), 2.70–2.78 (m, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 2.7, 5.1, 14.1 Hz, 1H), 5.29 (ddd, *J* = 5.1, 11.5, 14.1 Hz, 1H), 5.43–5.54 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.76–7.81 (m, 1H), 7.96–7.98 (m, 2H), 8.34–8.39 (m, 2H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 20.3, 27.0, 50.3, 78.1, 117.3, 119.6, 125.5, 127.4, 129.8, 132.3, 135.7, 137.7, 158.1; HRMS (FAB+) calcd for C₁₃H₁₅NOBr: 280.0337, found: 280.0342.
12. Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; Lebrun, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7749.

Efficient, "Tin-Free" Radical Cyclization to Aromatic Systems. Synthesis of 5,6,8,9,10,11-Hexahydroindolo[2,1-a]isoquinolines

Martha Menes-Arzate,[†] Roberto Martínez,^{*,†} Raymundo Cruz-Almanza,^{1,‡} Joseph M. Muchowski,[§] Yazmin M. Osornio,¹ and Luis D. Miranda^{*,†}

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México D. F. 04510, Mexico, and Chemistry, Roche Palo Alto, 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304-1320

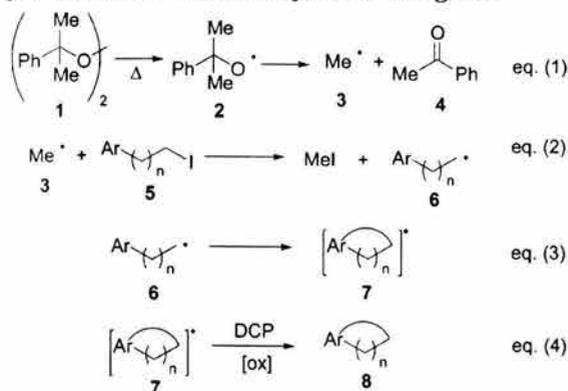
lmiranda@servidor.unam.mx

Received February 20, 2004

Abstract: Efficient radical cyclization of alkyl iodides to various aromatic systems including pyrrole, indole, isoquinoline, pyridone, and benzene, mediated by dicumyl peroxide, is described. The methodology was used to provide access to 5,6,8,9,10,11-hexahydroindolo[2,1-a]isoquinoline derivatives.

During the past several years, the addition of radicals to aromatic nuclei followed by oxidation to restore the aromatic systems has received considerable attention and is frequently of preparative value.^{1–5} Several methods

SCHEME 1. Proposed Mechanism for the Radical Cyclization to Aromatic Systems Using DCP



have been devised to effect such cyclizations, with ⁿBu₃SnH-mediated reactions being the most explored. This methodology has been used to annulate five-, six-, and seven-membered rings to various aromatic systems including derivatives of benzene, pyrrole, indole, pyridine, imidazole, benzimidazole, thiophene, and quinoline. Oxidative intramolecular additions to aromatic systems mediated by Mn(III),² Fe(III),³ Cu(II),⁴ Ce(IV),^{3,4} which proceed with varying degrees of efficiency, have also been reported and recently Zard and co-workers⁵ have annulated five-, six-, and seven-membered rings to an aromatic nucleus, exploiting xanthate based radical chemistry. As a long-term goal we have been interested in finding efficient tin-free methods for effecting oxidative radical cyclization to aromatic systems. In this context, we have been exploring the possibility of effecting oxidative homolytic cyclization of primary alkyl iodides to aromatic systems using environmentally friendly organic peroxides as the sole reagent. This paper describes the application of such methodology to the synthesis of several potentially cytotoxic indolo[2,1-a]isoquinoline derivatives.

The thermal fragmentation of dicumyl peroxide (DCP) was of special importance for our purposes, since the very reactive methyl radical species is produced (Scheme 1, eq 1). Thus, on the basis of the known favorable equilibrium of eq 2 (Scheme 1),⁶ radical 6 is expected to be generated from the methyl radical 3 and alkyl iodide 5 and then add intramolecularly to the aromatic nucleus (Scheme 1, eq 3). Restoration of the aromatic system by DCP would then complete the sequence (eq 4).⁷ Thus, since DCP would be acting both as the initiator and the oxidant,⁴ a stoichiometric amount of the peroxide would be required to complete the reaction. In a pioneering work, Renaud et al. reported that dilauroyl peroxide induces a similar process; nevertheless, only an α -iodoacetamide derivative which produces a stabilized radical was tested.⁸

The initial experiments were carried out on the 3-acylindoles 9, the oxidative radical cyclization which had been

* To whom correspondence be addressed. Phone: (+52) 55 56 22 44 40. Fax: (+52) 55 56 16 22 17.

[†] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

[‡] Deceased.

[§] Chemistry, Roche Palo Alto.

(1) (a) Studer, A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley VCH: Weinheim, 2001; Vol. 2, pp 62–76. (b) Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Bowman, W. R.; Mann E.; Parr, J.; Storey, J. M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 95. (c) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4077. (d) Suzuki, F.; Kuroda, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 811. (e) Antonio, Y.; de la Cruz, E.; Galeazzi, E.; Guzman, A.; Bray, B. L.; Greenhouse, R.; Kurz, L. J.; Lustig, D. A.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 15. (f) Tim, C. T.; Jones, K.; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6743. (g) Osaki, S.; Mitoh, H.; Ohmori, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2020. (h) Dobbs, P. A.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8287. (i) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7937. (j) Ziegler, F. E.; Belega, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1083. (k) Moody, C. J.; Norton, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2639. (l) Harrowen D.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875. (m) Aldabbagh, F.; Bowman, W. R.; Mann, E.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8111. (n) Marco-Contelles, J.; Rodriguez-Fernández, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 381. (o) Bowman, W. R.; Mann, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2991.

(2) (a) Mohan, R.; Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 845. (b) Snider, B. B.; Buckman, B. O. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6969 and references therein. (c) Aidhen, I. S.; Narasimhan, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5323. (d) Artis, D. R.; Cho, I. S.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838.

(3) (a) Citterio, A.; Sebaetiano, R.; Marion, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5328. (b) Citterio, A.; Sebastiano, R.; Caceres C. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5335 and references therein.

(4) Snider, B. B.; Kown, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4786.

(5) (a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345. (b) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 732. (c) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (d) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759. (e) Cholleton N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7295. (f) Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

(6) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Jaimes, S.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456.

(7) For a case in which DCP serves as the oxidant, see: Guerrero, M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953.

(8) Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2000**, *11*, 1598.

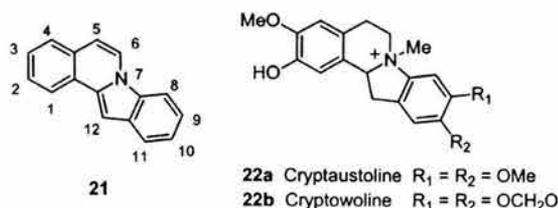
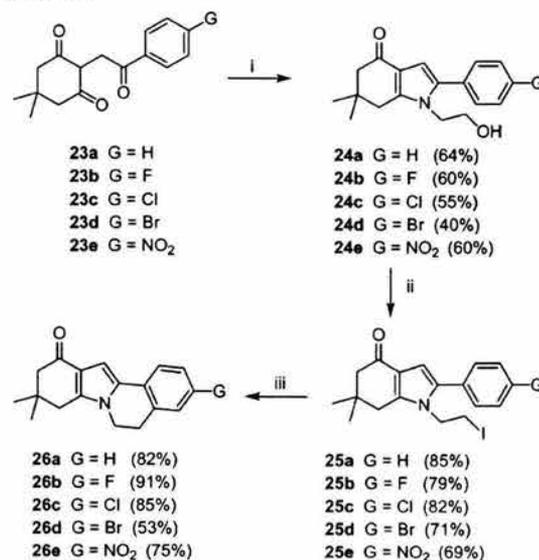
TABLE 1. Oxidative-Radical Cyclization Using Dicumyl Peroxide^a

Entry	Starting material	Product (Yield)
1		 10a n = 1 (90%) 10b n = 2 (85%)
2		 12 (91%)
3		 14 (85%)
4		 16 (76%)
5		 18 (89%)
6		 20 (37%)

^a Conditions: dicumyl peroxide (1.5 equiv), chlorobenzene, reflux.

studied previously under conditions different from those described herein.^{3,11} Thus, portionwise addition of DCP (1.5 equiv) to refluxing solutions of the indoles **9a** and **9b** gave the expected tricyclic products **10a** and **10b** in excellent yields (Table 1) along with considerable amounts of acetophenone and 2-phenylpropan-2-ol derived from DCP.⁴ Under the same conditions, the pyrrole derivative **12**, the isoquinolin-1-ones **14** and **16**, and the 4-quinolone derivative **18** were all produced in high yields from the corresponding iodo compounds **11**, **13**, **15**, and **17**. Even the 2-pyridone derivative **19** underwent cyclization to **20**, albeit in modest yield. It should be noted that such cyclizations have been reported to fail in the case of Bu₃SnH/AIBN-mediated reactions.⁹

Indolo[2,1-*a*]isoquinoline **21** is the basic skeleton found in the dibenzopyrrocoline alkaloids cryptaustoline **22a** and cryptowoline **22b** isolated from the bark of *Cryptocarya bowiei* (Figure 1). It has been observed that such bases display important antileukemic and antitumor activities.^{10,11} We have recently initiated a program

**FIGURE 1.** Dibenzopyrrocoline alkaloids from *Cryptocarya bowiei*.**SCHEME 2^a**

^a Conditions: (i) 2-aminoethanol, AcOH, 60 °C; (ii) Ph₃P, I₂, imidazole; (iii) dicumyl peroxide, chlorobenzene, reflux.

involving the preparation and testing of structurally novel cytotoxic substances,¹² and in this regard, it was of interest to develop efficient synthetic strategies to derivatives of the heterocyclic system **21**.

The synthesis started with the synthesis of the 1,4-dicarbonyl compounds **23a–e** according to the procedure reported previously¹³ (Scheme 2). After generation of the pyrrole nucleus by condensation of these compounds with 2-aminoethanol, followed by reaction of the hydroxyethyl compounds so produced with triphenylphosphine and iodine, the desired iodo compounds **26a–e** were obtained in moderate overall yields (Scheme 2). Cyclization of these iodides under the above-described conditions gave excellent yields of the tetracyclic compounds **26a–e** with the *p*-fluoro **26b** compound being generated most efficiently. It is important to point out that **25d**, which bears a bromine substituent in the para position, is converted into **26d** in which the bromine atom is retained. Such a process would be difficult, if not impossible, to accomplish using tin-based radical chemistry.

(10) Ewing, J.; Hughes, G. K.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Nature* **1952**, *169*, 618.

(11) For a review, see: Eliot, I. W. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: Orlando, 1987; Vol. 31, pp 101–116.

(12) Martinez, L. R.; Zarraga, J. C.; Duran, M. A.; Apam, M. T. R.; Cañas, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1675.

(13) Maini, P. M.; Sammes, M. P.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 161.

(9) Nadin, A.; Harrison, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4073.

In closing, it has been demonstrated that the intramolecular oxidative radical cyclization of primary alkyl iodides to aromatic nuclei can be efficiently effected using DCP. Not only are these reactions conducted in the absence of heavy metals and under tin-free conditions, but also the well-known problem of the premature reduction of the radical intermediate, frequently encountered in $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ -mediated reactions, is easily avoided. The present methodology was also adapted to provide rapid access to derivatives of the pharmacologically important 5,6,8,9,10,11-hexahydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines.

Experimental Section

General Procedure for the Synthesis of 1-(2-Hydroxyethyl)tetrahydroindolones (24a–e). To a vigorously stirred suspension of triketone **19** (1 g, 3.88 mmol) in acetic acid (5 mL) was added ethanolamine (0.36 mL, 5.82 mmol). The resulting slurry was heated to 60 °C under an atmosphere of N_2 until no more starting material was observed by TLC, and then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and spilled over ice–water (10 mL). The solid was filtered and washed with cooled water. The crude mixture was purified by column chromatography on neutral aluminum oxide using a gradient of 30–50% EtOAc in hexane as eluant. Evaporation of the collected fractions gave 1-(2-hydroxyethyl)indolones.

1-(2-Hydroxyethyl)-6,6-dimethyl-2-phenyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (24a): yield 64% as a white solid; mp 172–74 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3325, 2955, 2883, 1624, 1475, 1061, 779, 703; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 + DMSO) δ 1.16 (s, 6H), 2.32 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + DMSO) δ 28.2, 34.9, 35.9, 46.1, 51.5, 60.2, 104.6, 118.3, 127.2, 128.2, 128.8, 132.1, 135.4, 144.1, 192.4; MS (EI) m/z (rel intensity) 283 (M^+ , 67), 183 (100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ 284.1651, found 284.1642.

2-(4-Fluorophenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-6,6-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (24b): yield 60% as a white solid; mp 161–63 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3340, 2954, 2879, 1629, 1481, 1058, 847; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 + DMSO) δ 1.16 (s, 6H), 2.34 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 + DMSO) δ 28.2, 34.8, 35.9, 45.9, 51.4, 60.3, 104.7, 114.7, 115.0, 118.3, 128.1, 130.7, 130.8, 134.3, 143.9, 160.1, 163.3, 192.8; MS (EI) m/z (rel intensity) 301 (M^+ , 100), 201 (96); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NF}$ 302.1556, found 302.1554.

2-(4-Chlorophenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-6,6-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (24c): yield 55% as a white solid; mp 165–66 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3255, 2958, 2870, 1627, 1477, 1062, 820; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.38 (s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 35.4, 36.7, 46.5, 51.5, 61.4, 106.1, 119.2, 128.9, 130.7, 130.8, 134.0, 135.1, 144.9, 194.1; MS (EI) m/z (rel intensity) 317 (M^+ , 98), 217 (100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NCl}$ 318.1261, found 318.1251.

2-(4-Bromophenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-6,6-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (24d): yield 40% as a white solid; mp 159–160 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3258, 2953, 2872, 1628, 1475, 1063, 819; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (s, 6H), 2.21 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 3.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H); 7.54 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 35.4, 36.6, 46.6, 51.3, 56.9, 61.3, 106.1, 119.0, 122.2, 131.0, 131.1, 131.8, 135.2, 145.4, 194.2; MS (EI) m/z (rel intensity) 361 (M^+ , 100) 363 ($\text{M}^+ + 2$, 99); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NB}$ 362.0756, found 362.0742.

1-(2-Hydroxyethyl)-6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (24e): yield 60% as a yellow solid; mp 184–86 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 3444, 2957, 2873, 1656, 1595,

1516, 1475, 1342, 859; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (s, 6H), 1.95 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 35.4, 36.8, 46.7, 51.6, 61.5, 108.0, 119.8, 124.0, 129.5, 134.1, 138.9, 146.0, 146.9, 193.9; MS (EI) m/z (rel intensity) 328 (M^+ , 80); 228 (100), HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2$ 329.1501, found 329.1508.

General Procedure for the Preparation of 1-(2-Iodoethyl)tetrahydroindolones (25a–e). Triphenylphosphine (1.5 equiv) and imidazole (1.5 equiv) were dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL/mmol). The mixture was cooled in an ice bath, and iodine (1.5 equiv) was added with vigorous stirring over 10 min. The resulting slurry was warmed to room temperature, and a solution of hydroxyethyl tetrahydroindolone (**24**) (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was added dropwise over 15 min. The mixture was stirred for 1 h under atmosphere of N_2 . The solvent was removed, and the crude residue was purified by column chromatography on neutral aluminum oxide using Hex/EtOAc as eluent.

1-(2-Iodoethyl)-6,6-dimethyl-2-phenyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (25a): yield 85% as a white solid; mp 143–45 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 2952, 2923, 2867, 1656, 1471, 772, 705; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.34–7.47 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0.7, 28.9, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 106.2, 119.7, 128.2, 128.9, 129.0, 132.0, 135.4, 143.0, 193.6; MS (EI) m/z (rel intensity) 393 (M^+ , 100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NI}$ 394.0668, found 394.0666.

2-(4-Fluorophenyl)-1-(2-iodoethyl)-6,6-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (25b): yield 79% as a white solid; mp 140–41 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 2952, 2925, 2861, 1658, 1469, 851; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 3.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 5.3, 2.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0.5, 28.8, 35.6, 36.4, 46.3, 51.9, 106.4, 115.8, 116.1, 119.6, 130.8, 130.9, 134.2, 142.9, 193.5; MS (EI) m/z (rel intensity) 411 (M^+ , 100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ONFI}$ 412.0574, found 412.0582.

2-(4-Chlorophenyl)-1-(2-iodoethyl)-6,6-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (25c): yield 82% as a white solid; mp 125–26 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 2957, 2929, 2872, 1651, 1472, 803; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 28.8, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 106.6, 119.8, 129.1, 130.1, 130.5, 134.1, 134.3, 143.2, 193.5; MS (EI) m/z (rel intensity) 427 (M^+ , 100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ONClI}$ 428.0278, found 428.0285.

2-(4-Bromophenyl)-1-(2-iodoethyl)-6,6-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (25d): yield 71% as a white solid; mp 119–20 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 2955, 2871, 1654, 1466, 805; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0.5, 28.8, 35.6, 36.4, 46.4, 51.9, 106.7, 119.8, 122.5, 130.4, 131.0, 132.1, 134.1, 143.3, 193.5; MS (EI) m/z (rel intensity) 471 (M^+ , 06), 473 ($\text{M}^+ + 2$, 07), 83 (100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ONBrI}$ 471.9773, found 471.9782.

1-(2-Iodoethyl)-6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one (25e): yield 69% as a yellow solid; mp 150–51 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν_{max} 2954, 2926, 2867, 1656, 1599, 1518, 1470, 1342, 856; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0.1, 28.8, 35.6, 36.5, 46.6, 51.9, 108.6, 120.4, 124.3, 128.9, 133.1, 138.5, 144.6, 147.1, 193.4; MS (EI) m/z (rel intensity) 438 (M^+ , 100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{I}$ 439.0519, found 439.0521.

General Procedure for Radical Cyclization Using Dicumyl Peroxide. To a degassed solution of the corresponding iodo derivative (1.0 equiv) in refluxing chlorobenzene (7 mL/mmol) was added dicumyl peroxide (1.5 equiv) portionwise (0.3 equiv/1.5 h). The reaction was carried out under an atmosphere of N_2 during 7.5 h. Then, the mixture was allowed to warm to room

temperature and evaporated to dryness. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hex).

2,3,6,7,8,9-Hexahydro-1*H*-pyrido[1,2-*a*]indol-4-one (12): yellow oil; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 2936, 2862, 1640, 1491, 1438, 1322; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75–1.83 (m, 2H), 1.90–1.97 (m, 2H), 1.99–2.07 (m, 2H), 2.50 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 6.15, 6.15 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.7, 22.9, 23.0, 23.7, 23.8, 24.9, 38.14, 45.7, 105.8, 119.3, 125.4, 139.4, 140.4, 187.1; MS (EI) *m/z* 189 (M⁺, 100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₂H₁₅NO 189.1213, found 189.1231.

1,2,3,4-Tetrahydropyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one (14): Eluted with hexanes–ethyl acetate (6:4): 85% yield as a white solid; mp 99–100 °C (lit.¹⁴ 100–103 °C); IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2952, 2855, 1650, 1630, 1600; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.81–1.88 (m, 2H), 1.93–1.99 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.36–7.42 (m, 2H), 7.55–7.60 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.0, 22.4, 28.8, 41.0, 103.8, 124.9, 125.5, 125.6, 127.8, 132.0, 136.8, 140.9, 162.9; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 199 (M⁺, 100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₃H₁₄NO 200.1075, found 200.1072.

8,9-Methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-11-cyanopyrido[1,2-*b*]isoquinolin-6-one (16): Eluted with hexanes–ethyl acetate (1:1): 76% yield as a white solid; mp 277–279 °C; IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2941, 2212, 1654, 1616, 1562; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.86–2.05 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.4, 21.9, 28.2, 42.4, 88.9, 101.6, 102.2, 105.8, 116.4, 118.7, 131.2, 148.2, 149.8, 153.1, 161.0; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 268 (M⁺, 100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₅H₁₃N₂O₃ 269.0926, found 269.0924.

Ethyl 1,2,3,4-Tetrahydropyrido[1,2-*a*]quinolin-6-one-5-carboxylate (18): Eluted with hexanes–ethyl acetate (1:2): 89% yield as a white solid; mp 132–133 °C (lit.¹⁵ mp 132–135 °C); IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2953, 1716, 1620, 1600, 1540; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.83–1.92 (m, 2H), 2.06–2.15 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz), 8.44 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 18.4, 22.5, 27.6, 46.4, 61.2, 114.7, 116.8, 124.0, 126.7, 126.8, 132.2, 140.9, 149.9, 167.5, 173.5; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 271 (M⁺, 20), 199 (100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₁₈NO₃ 272.1287, found 272.1275.

Ethyl 4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-quinolizine-1-carboxylate (20): Eluted with hexanes–ethyl acetate (6:4): 37% yield as a white solid; mp 54–56 °C (lit.¹⁶ 52–53 °C); HRMS (FAB+) calcd for C₁₂H₁₆NO₃ 222.1130, found 222.1123.

9,9-Dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-one (26a): yield 82% as a white crystalline solid; mp 148–50 °C; IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2957, 2871, 1647, 1486, 762; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.6, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.6, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.12–7.28 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ 28.8, 35.3, 35.6, 41.0, 52.1, 99.9, 119.8, 122.9, 126.6, 127.5, 127.9, 128.7, 130.3, 131.2, 142.1, 193.3; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 265 (M⁺, 81), 181 (100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₂₀ON 266.1545, found 266.1545.

3-Fluoro-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-one (26b): yield 91% as a white crystalline solid; mp 179–80 °C; IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2955, 2869, 1646, 1482, 826; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.8, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.8, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.89–7.01 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 28.8, 28.9, 35.4, 35.6, 40.7, 52.1, 99.6, 114.7, 119.8, 124.6, 125.0, 130.6, 132.5, 142.1, 159.7, 163.0, 193.5; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 283 (M⁺, 100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₁₉ONCl 284.1451, found 284.1452.

3-Chloro-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-one (26c): yield 85% as a white crystalline solid; mp 199–200 °C; IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2955, 2868, 1647, 1481, 829; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.7, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.7, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 28.7, 28.8, 28.8, 35.3, 35.6, 40.7, 52.1, 100.4, 119.9, 124.2, 127.2, 127.7, 127.9, 130.3, 131.8, 131.9, 142.4, 193.4; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 299 (M⁺, 100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₁₉ONCl 300.1155, found 300.1149.

3-Bromo-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-one (26d): yield 53% as a white crystalline solid; mp 190–91 °C; IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2953, 2871, 1649, 1470, 825; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 28.6, 28.8, 35.3, 35.6, 40.7, 52.1, 100.5, 119.8, 120.0, 124.5, 127.7, 130.4, 130.6, 130.8, 132.2, 142.4, 193.4; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 343 (M⁺, 76), 344 (M⁺ + 2, 75), 259 (100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₁₉ONBr 344.0650, found 344.0661.

9,9-Dimethyl-3-nitro-5,8,9,10-tetrahydro-6*H*-indolo[2,1-*a*]isoquinolin-11-one (26e): yield 75% as a yellow crystalline solid; mp 230–31 °C; IR (KBr, cm⁻¹) ν_{\max} 2954, 2879, 1653, 1575, 1514, 1330, 807; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10–8.15 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 28.8, 28.8, 35.3, 35.7, 40.9, 52.1, 103.9, 120.8, 123.2, 123.6, 129.5, 130.8, 134.8, 143.7, 145.6, 193.2; MS (EI) *m/z* (rel intensity) 310 (M⁺, 100); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₁₉O₃N₂ 311.1396, found 311.1395.

Acknowledgment. We thank DGAPA (PAPIT-IN228103-3 and 211601) for generous financial support. We also thank R. Patiño, J. Pérez, L. Velasco, H. Rios, N. Zavala, E. Huerta, and A. Peña for technical support.

Supporting Information Available: ¹H and/or ¹³C spectra for all compounds. Experimental details and full spectral data for the synthesis of compounds **13**, **15**, **17**, and **19**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO0497048

(14) Coppola, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 767.

(15) Coppola, G. M.; Damon, R. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 1729.

(16) Wang, M.-X.; Miao, W.-S.; Cheng, Y.; Huang, Z.-T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14611.