



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

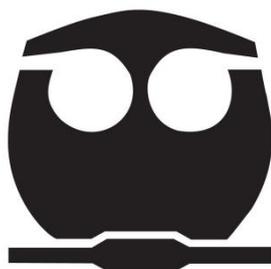
**Desarrollo de una metodología para la  
síntesis de pirroloisoindolonas y  
pirroloisoquinolinonas a partir de aductos de  
Passerini**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA

PRESENTA:

DIANA BRENDA OLIVERA DÍAZ



MÉXICO, D. F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Jurado asignado**

**Presidente:            Profesor: Eugene Athanas Bratoeff Titeff**

**Vocal:                Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**

**Secretario:          Profesor: Luis Demetrio Miranda Gutiérrez**

**1er suplente:        Profesor: Paola Malinalli Hernández Hernández**

**2º suplente:         Profesor: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez**

Este trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 de Instituto de Química, UNAM, bajo la asesoría del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

### **ASESOR DEL TEMA:**

---

**Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez**

### **SUSTENTANTE:**

---

**Diana Brenda Olivera Díaz**

**Este trabajo de licenciatura se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, bajo la asesoría del Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ y con el apoyo financiero del CONACYT Proyecto: 167092 y la beca de licenciatura otorgada con registro No. 18890.**

*“Si solamente tienes un maestro, la gente te considerará su sucesor. Si tienes muchos, te considerarán único.”*

**Gary Panter.**

*“Para adquirir conocimientos uno debe estudiar; pero para adquirir sabiduría, uno debe observar.”*

**Marilyn von Savant**

*“La vida es la suma de todas sus elecciones.”*

**Albert Camus**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	1
RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	8
2.1 Reacciones de multicomponentes (MCRs) .....	8
2.1.1 Reacción de Strecker .....	12
2.1.2 Reacción de Hantzsch .....	12
2.1.3 Reacción de Biginelli .....	13
2.1.4 Reacción de Mannich.....	13
2.1.5 Reacción de Petasis.....	14
2.2 Química de los isonitrilos.....	15
2.3 Reactividad de los isonitrilos .....	16
2.4 Isonitrilos en las reacciones de multicomponentes.....	19
2.4.1 Reacción de Passerini.....	19
2.4.2 Reacción de Ugi.....	22
2.5 Reacciones de multicomponentes de Ugi y Passerini (IMCRs) en agua.....	24
2.6 Estereocontrol en las reacciones de Passerini .....	25
2.6.1 Isonitrilos quirales.....	26
2.6.2 Compuestos carbonílicos quirales.....	27
2.6.3 Ácidos carboxílicos quirales .....	27
2.6.4 Catalizadores quirales.....	27
2.7 Aplicación de la reacción de Passerini .....	30
2.8 Sistemas de pirroloisoindoles y pirroloisoquinolinas.....	36
2.8.1 Pirroloisoquinolinas .....	36
2.8.1.1 Síntesis de sistemas de pirroloisoquinolinas.....	40
2.8.2 Pirroloisoindoles .....	48
2.8.2.1 Síntesis de sistemas de pirroloisoindol .....	49
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	52

4.	OBJETIVOS.....	54
4.1	Objetivo general .....	54
4.2	Objetivos particulares .....	54
5.	DESARROLLO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	55
5.1	Síntesis de 3,3-dietoxipropionaldehído.....	55
5.2	Síntesis de formamidas .....	56
5.3	Síntesis de isonitrilos .....	57
5.4	Síntesis de aductos de Passerini.....	61
5.5	Reacciones de postcondensación .....	64
5.5.1	Productos de eliminación-adición (hemiaminales): .....	65
5.5.2	Productos de eliminación (pirrolidinonas):.....	67
5.5.3	Productos de ciclación y eliminación:.....	67
5.5.3.1	Producto de eliminación ( $\alpha,\beta$ -insaturado). .....	69
6.	CONCLUSIONES .....	70
7.	PARTE EXPERIMENTAL .....	71
7.1	Procedimientos experimentales y descripción espectroscópica .....	72
7.1.1	Procedimiento general para la síntesis de formamidas.....	73
7.1.2	Procedimiento general para la síntesis de isonitrilos.....	74
7.1.3	Procedimiento A para la síntesis de aductos de Passerini (“ <i>solvent-free</i> ”) .....	75
7.1.4	Procedimiento B para la síntesis de aductos de Passerini.....	75
7.1.5	Reacciones de postcondensación.....	78
7.1.5.1	Productos de eliminación-adición (hemiaminales) .....	78
7.1.5.2	Productos de eliminación (pirrolidinonas) .....	81
7.1.5.3	Productos de ciclación y eliminación.....	82
8.	ANEXOS.....	85
8.1	Espectroscopía.....	85
8.1.1	3,3-dietoxipropionaldehído (214) .....	85
8.1.2	<i>N</i> -bencilformamida (215a).....	86
8.1.3	<i>N</i> -(4-metoxibencil)formamida (215b).....	87

8.1.4	<i>N</i> -fenetilformamida (215c).....	88
8.1.5	<i>N</i> -(4-metoxifenetil)formamida (215d). ....	88
8.1.6	<i>N</i> -(3,4-dimetoxifenetil)formamida (215e).....	89
8.1.7	Bencilisonitrilo (216a).....	89
8.1.8	(4-metoxibencil)isonitrilo (216b).....	90
8.1.9	Fenetilisonitrilo (216c).....	91
8.1.10	(4-metoxifenetil)isonitrilo (216d).....	92
8.1.11	(3,4-dimetoxifenetil)isonitrilo (216e).....	92
8.1.12	1-(bencilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217a). ....	93
8.1.13	1-[(4-metoxibencil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217b).....	94
8.1.14	1-[(4-metoxifenetil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217d). ....	95
8.1.15	1-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217e).....	96
8.1.16	1-( <i>tert</i> -butilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217f).....	97
8.1.17	1-(ciclohexilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217g). ....	98
8.1.18	1-[(2,6-dimetilfenil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217h).....	99
8.1.19	1-bencil-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224a) .....	100
8.1.22	1-( <i>tert</i> -butil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224f). ....	103
8.1.24	1-(ciclohexil)-5-etoxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (221g).....	105
8.1.25	3-oxo-2,3,5,9b-tetrahidropirrolo[2,1-a]isoindol-2-benzoato (225a).....	105
8.1.26	3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-benzoato (225c)....	106
8.1.26.1	Diastereoisómero 1 .....	106
8.1.26.2	Diastereoisómero 2.....	107
8.1.27	8,9-dimetoxi-3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-2- benzoato (225e). ....	108
8.1.27.1	Diastereoisómero 1.....	108
8.1.27.2	Diastereoisómero 2.....	109
8.1.28	1-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-3-benzoato (226).....	110

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

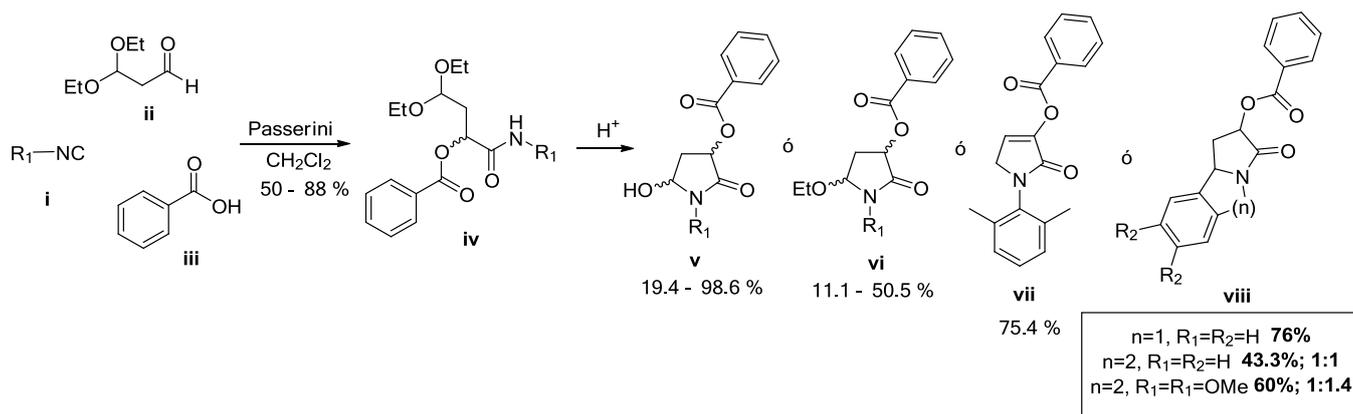
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azo-bisisobutironitrilo
AlCl <sub>3</sub>	Cloruro de aluminio
Ar	Grupo arilo
BBr <sub>3</sub>	Tribromuro de boro
BF <sub>3</sub>	Trifluoruro de boro
BH <sub>3</sub>	Borano
BINOL	(R)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol)
Boc	Grupo protector <i>t</i> -butoxicarbonilo
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tributilestaño
CaH <sub>2</sub>	Hidruro de calcio
cat.	Cantidad catalítica
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CF <sub>3</sub>	Grupo trifluoro metilo
(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	Anhídrido trifluoroacético
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Diazometano
CN	Grupo nitrilo
(COCl) <sub>2</sub>	Cloruro de oxalilo
CuSO <sub>4</sub>	Sulfato de cobre (II)
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DMFDMA	<i>N,N</i> -Dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	Radical 2,2-difenil-1-(2,4,6-trinitrofenil)hidracilo
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Dietil éter
EtOH	Etanol

equiv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
Fmoc	Grupo protector fluorenilmetiloxycarbonilo
g	Gramos
GEA	Grupo electroattractor
HCl	Ácido clorhídrico
HCOOH	Acido fórmico
HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub>	Formiato de amonio
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KCN	Cianuro de potasio
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
kDa	Kilodalton
KF	Fluoruro de potasio
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
LiCl	Cloruro de litio
M	Concentración molar (mol/L)
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
MM	Malla molecular
mmol	Milimol
MeOH	Metanol
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
NC	Grupo isonitrilo
NEt <sub>3</sub>	Trietilamina
NH <sub>3</sub>	Amoniacó
NH <sub>4</sub> Cl	Cloruro de amonio
nm	Nanómetros

OBn	Grupo benzoato
Ph	Grupo fenilo
pH	Potencial de hidrógeno
POCl <sub>3</sub>	Oxicloruro de fósforo
PPA	Ácido polifosfórico
PyBOX	Bis(oxazolinil)piridilo
SEAr	Sustitución Electrofílica Aromática
seg	Segundos
SiCl <sub>4</sub>	Cloruro de silicio
SmI <sub>2</sub>	Yoduro de samario
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -but	Grupo tertbutilo
TCT	Triclorotriazina
THF	Tetrahidrofurano
TiCl <sub>4</sub>	Tetracloruro de titanio
Ti( <i>i</i> -OPr) <sub>4</sub>	Isopropóxido de titanio
TFA	Ácido trifluoroacético ( <i>Trifluoroacetic acid</i> )
TMS	Tetrametilsilano
TosMIC	<i>p</i> -Toluensulfonilmetilisonitrilo
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silano
ZnI <sub>2</sub>	Yoduro de zinc
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico
<sup>1</sup> H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<sup>13</sup> C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono

## RESUMEN

Los compuestos heterocíclicos de pirroloisoindol y pirroloisoquinolina, dentro de los cuales se encuentran las lamellarinas, los alcaloides eritrina, la annosqualina, los alcaloides de crispina, trollina, salsolina B y oleraceína E, son de gran interés para la comunidad sintética y medicinal. Esto debido a que se ha encontrado que la mayoría presentan actividades biológicas importantes tales como anticancerígenos, antitumorales, antidepresivos, antiplaquetarios y para el tratamiento de algunas enfermedades como reumatismo, bronquitis, estenocardia y gastroenteritis. En este trabajo se presenta una metodología en dos etapas de reacción, para la preparación de pirroloisoindoles y pirroloisoquinolinas sustituidas, utilizando una reacción de multicomponentes de Passerini, la cual involucra la condensación de un isonitrilo aromático **i**, un aldehído **ii** y un ácido carboxílico **iii** (Esquema a). Posteriormente, con los aductos de Passerini **iv**, se llevó a cabo una reacción intramolecular de Pictet-Spengler, bajo condiciones ácidas de reacción, para la formación de los sistemas de pirroloisoindolonas (n=1) y pirroloisoquinolinonas (n=2) **viii**. En el proceso se sintetizaron aductos de Passerini provenientes de isonitrilos aromáticos y no aromáticos como *t*-butilisonitrilo, ciclohexilisonitrilo y 2,6-dimetilfenilisonitrilo, de los cuales se obtuvieron los compuestos **v**, **vi** y **vii** respectivamente. Los productos **v** también se obtienen cuando en el medio de reacción se encuentran pequeñas cantidades de agua. Los productos **vi** se obtienen cuando no se utiliza un medio lo suficientemente ácido para llevar a cabo la SEAr o cuando el tiempo de reacción es menor al necesario. Dentro del trabajo se obtuvo el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado **vii**, a partir de 2,6-dimetilfenilisonitrilo. Finalmente, se desarrolló un procedimiento *one-pot* para la construcción directa de los triciclos **viii**. Cabe señalar, que estos compuestos se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros *cis/trans*, mostrando que el isómero *cis* se obtiene, ligeramente, en mayor cantidad.



### Esquema a. Metodología para la síntesis de pirroloisoindolonas y pirroloisoquinolinonas.

Los productos obtenidos pueden servir como precursores para la síntesis de algunos alcaloides como la (+)-crispina A, (-)-trollina, (+)-oleraceína E y salsolina B.

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos dos siglos, la sofisticación sintética se ha incrementado de manera impresionante. En la actualidad, la síntesis ha ido más allá de sólo mezclar, calentar y observar el producto final. Hoy en día se diseñan secuencias sintéticas más eficientes bajo diferentes principios, tales como utilizar el menor número de pasos, teniendo economía atómica, utilizando las condiciones más suaves posibles, obteniendo buenos rendimientos y, si es posible, que el método sea escalable.<sup>1</sup> Además de tomar en cuenta que existen algunas restricciones económicas y ambientales que obligan a la comunidad sintética a pensar en nuevos procedimientos y conceptos para optimizar un protocolo sintético.

Técnicas de robótica y combinatorias permiten a los químicos sintetizar librerías simples con una gran variedad de compuestos, especialmente en la química medicinal. Aunque también ha sido de mucha importancia en áreas como catálisis, biología molecular, genómica, etc.

Un punto que ha tenido especial atención, es la construcción de moléculas complejas a partir de varios pasos llevados a cabo en un proceso *one-pot*, esto inspirado en procesos que ocurren en la naturaleza.

Generalmente, en la construcción de una molécula, se puede necesitar una gran cantidad de reactivos, catalizadores o estrategias que hacen uso de grupos protectores. Estas condiciones implican tiempo, esfuerzo, capital y pueden ser dañinas para el medio ambiente.

Así que uno de los retos actuales es diseñar “síntesis ideales”, que podrían tener las siguientes características:<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, 9, 1273. b) Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature (London)* **2009**, 460, 197.

- Sencilla.
- 100% de rendimiento.
- Conversión total.
- Sin perjudicar al medio ambiente.
- Un solo paso.
- Segura.
- Fácil disponibilidad de materias primas.

Debido a esto, se necesitan procesos en donde se formen la mayor cantidad de enlaces posibles en una sola secuencia. Dentro de este tipo de procesos se encuentran las denominadas reacciones *tándem* y una clase importante de este tipo de reacciones son las reacciones de multicomponentes.

Las reacciones de multicomponentes son de gran utilidad ya que se puede hacer uso de diferentes tipos de grupos funcionales para, posteriormente, realizar reacciones de postcondensación y formar moléculas más complejas, en varios pasos o en procesos *one-pot*.

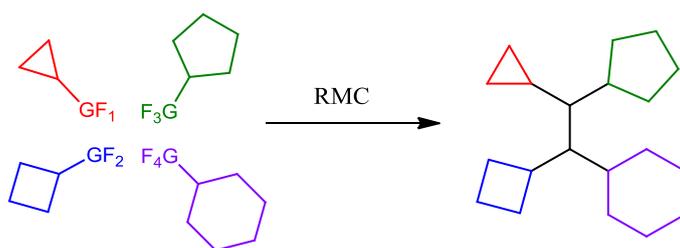
## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Reacciones de multicomponentes (MCRs)

Durante los últimos 160 años, las reacciones de multicomponentes han sido utilizadas para la síntesis de una gran variedad de moléculas naturales, en la síntesis orientada a la diversidad (DOS, por sus siglas en inglés: Diversity Oriented Synthesis)<sup>2</sup> y en la construcción de colecciones moleculares enfocadas a compuestos con actividad biológica, tanto en la industria farmacéutica como en la industria agroquímica.

Para llevar a cabo una síntesis orientada a la diversidad se necesitan de metodologías sintéticas robustas, versátiles y muy eficientes, es decir, de no más de cinco pasos de reacción y rendimientos cuantitativos; además de evitar el uso de grupos protectores. Esto requiere de nuevos conceptos diseñados y enfocados a la complejidad y diversidad.

Por definición, las reacciones de multicomponentes (MCRs, por sus siglas en inglés), son procesos en donde tres o más sustratos reaccionan en un solo paso, para formar un solo producto que contenga la mayoría de los átomos involucrados (Esquema 1).<sup>3</sup> Debido a esto presentan un volumen de activación negativo, es decir, el estado de transición en la reacción es más compacto que los reactivos.



**Esquema 1. Representación general de las reacciones de multicomponentes.**

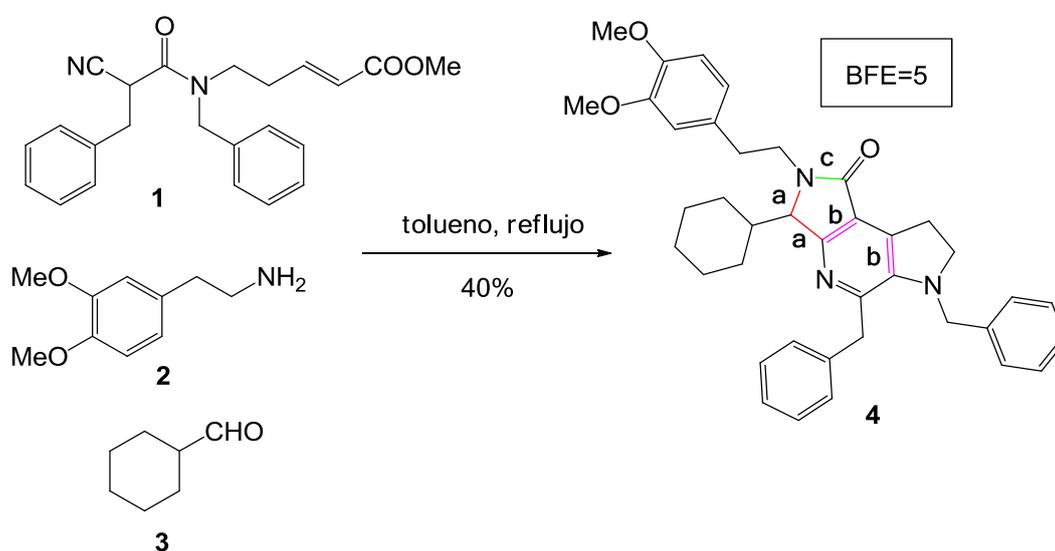
<sup>2</sup> Spandl R. J., Díaz-Gavilán M., O'Connell K. M. G., Thomas L. G., Spring, D. R. *The Chemical Record*, **2008**, 8, 129-142.

<sup>3</sup> a) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89. b) Multicomponent Reactions; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

De manera ideal, los sustratos se pueden mezclar simultáneamente, dando como resultado un procedimiento que consiste en una sola operación, es decir, sin aislar o purificar ninguno de los intermediarios de reacción. A este tipo de reacciones se les denomina reacciones de tipo *one-pot*.

Existe una medida importante para las reacciones en síntesis orgánica, especialmente para determinar la calidad de una reacción de multicomponentes, esta es la eficiencia de formación de enlaces (BFE, por sus siglas en inglés: Bond Forming Efficiency). Esta medida fue introducida por Tietze en 1996 y se refiere al número de enlaces que se forman en un solo paso.<sup>4</sup>

Un ejemplo de una reacción con alto BFE es la reacción del esquema 2: En el compuesto **4** los enlaces color rojo (**a**) son formados a partir de la reacción de multicomponentes (3CR) entre el aldehído **3**, la amina **2** y el isonitrilo del compuesto **1**; los enlaces color rosa (**b**) se forman a partir de la reacción de Diels-Alder y finalmente el enlace de color verde (**c**) se forma en la ciclación final.<sup>5</sup> Esta reacción tiene un BFE igual a 5.



**Esquema 2. Representación de una reacción con alto BFE.**

<sup>4</sup> Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

<sup>5</sup> Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 239-2242.

Las reacciones de multicomponentes tienen muchas de las características de una reacción ideal:

- Presentan economía atómica: La mayoría de los átomos de las materias primas se encuentran en el producto.
- Bajo factor E: Es la relación entre masa de residuos y el producto.
- Son eficientes: El rendimiento generalmente es bueno.
- Son convergentes: Los reactivos se juntan para formar un producto final en un solo paso.
- Tienen un alto índice de formación de enlaces (BFI, por sus siglas en inglés)<sup>6</sup>: Se forman diversos enlaces diferentes a carbono-hidrógeno.
- Son quimioselectivas.

Muchas reacciones de multicomponentes se utilizan principalmente para la síntesis de sistemas heterocíclicos. Los procesos basados en las reacciones de multicomponentes, contribuyen a un uso sostenible de los recursos y constituyen la base para secuencias de reacciones modulares que comprenden reacciones simples, logrando con ello, en un número mínimo de pasos, la síntesis de compuestos con mayor complejidad.

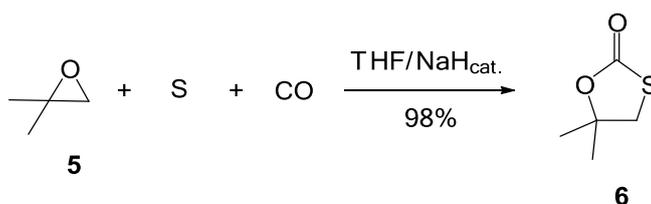
Los procesos de multicomponentes son una prueba que alude a la brevedad y a la diversidad de las reacciones químicas, ya que permite unir más de dos bloques simples, versátiles y flexibles de manera práctica, en poco tiempo y en un solo paso.

Una característica importante que necesita una reacción de multicomponentes para ser aplicada en la química orientada a la diversidad, es que se puedan variar las estructuras de los materiales de partida. Por ejemplo, la reacción de multicomponentes de Sonoda (3CR) para obtener la 1,3-oxatiolan-2-ona (**6**), a partir del epóxido **5**, azufre y monóxido de carbono, carece de variabilidad, ya que la única estructura del componente que se puede variar es el epóxido (Esquema 3).<sup>7</sup>

---

<sup>6</sup> Dömling, A.; Wang, W.; Kan, W., *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083–3135.

<sup>7</sup> Nishiyama, Y.; Katahira, C.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8539.



**Esquema 3. Reacción de Sonoda (3CR).**

Sin embargo, reacciones como la de Ugi (U-3CR) y Petasis, tienen gran variabilidad al poder cambiar la estructura de al menos dos componentes.

Existe una clasificación para las reacciones de multicomponentes dependiendo de su mecanismo (Tabla 1).<sup>8</sup> Las reacciones de multicomponentes de tipo I se refieren a las reacciones en donde reactivos y productos se encuentran en equilibrio todo el tiempo. El rendimiento final de la reacción depende de la termodinámica y generalmente se obtienen mezclas entre reactivos, intermediarios y el producto final deseado.

Las reacciones de multicomponentes de tipo II se refieren a aquellas reacciones que presentan procesos reversibles hasta llegar a un proceso irreversible y dar lugar al producto.

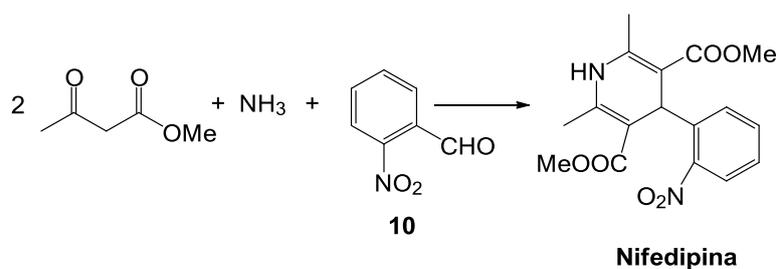
Finalmente, las reacciones de tipo III son aquellas en donde todas las etapas de reacción son irreversibles, es decir, no existen equilibrios. Este tipo de reacciones son poco comunes. La mayoría de las reacciones de multicomponentes son del tipo II.

**Tabla 1. Clasificación de las reacciones de multicomponentes**

Tipo de reacción	Ecuación general de reacción	Ejemplo
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightleftharpoons P$	Reacción de Strecker
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \longrightarrow P$	Reacción de Passerini
III	$A + B \longrightarrow C \longrightarrow D \dots O \longrightarrow P$	Reacción de Biginelli

<sup>8</sup> Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210.

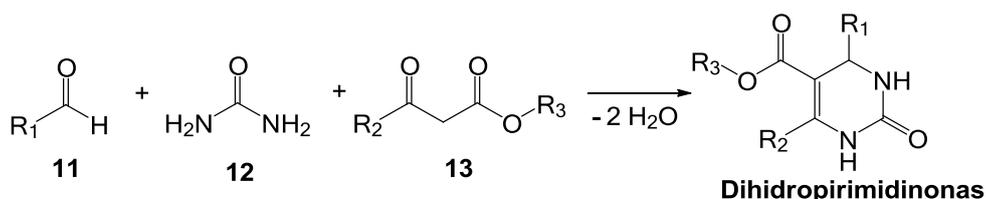




**Esquema 6. Síntesis del compuesto Nifedipina.**

### 2.1.3 Reacción de Biginelli

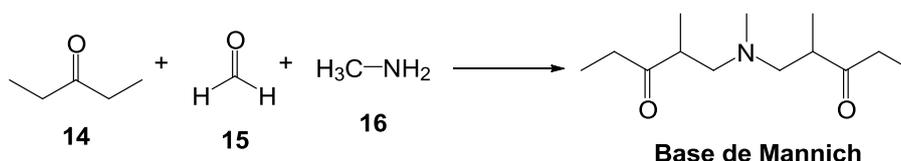
La reacción de Biginelli es una reacción de tres componentes (B-3CR), reportada en 1891 por Pietro Biginelli para obtener dihidropirimidinonas a partir de un aldehído **11**, urea (**12**) y un  $\beta$ -cetoéster **13** (Esquema 7).<sup>12</sup> Este tipo de compuestos generalmente despliegan una amplia variedad de actividades farmacológicas.<sup>13</sup>



**Esquema 7. Reacción de Biginelli.**

### 2.1.4 Reacción de Mannich

Reportada en 1912 por Carl Mannich, consiste en la formación de un compuesto  $\beta$ -aminocarbonílico, también llamado base de Mannich. Se lleva a cabo una amino alquilación de un enol utilizando un compuesto carbonílico **14**, un aldehído (no enolizable) **15**, y amoniaco, una amina primaria **16** o secundaria, en presencia de catálisis ácida (Esquema 8).<sup>14</sup>



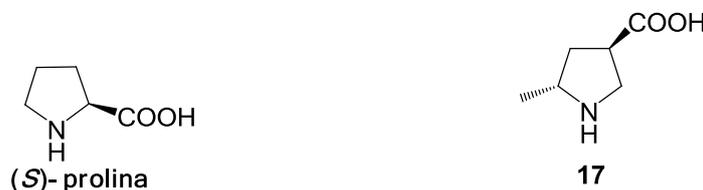
**Esquema 8. Reacción de Mannich.**

<sup>12</sup> a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317-1319. b) Biginelli P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2967.

<sup>13</sup> Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.

<sup>14</sup> Mannich, C.; Krösche, W. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250: 647-667.

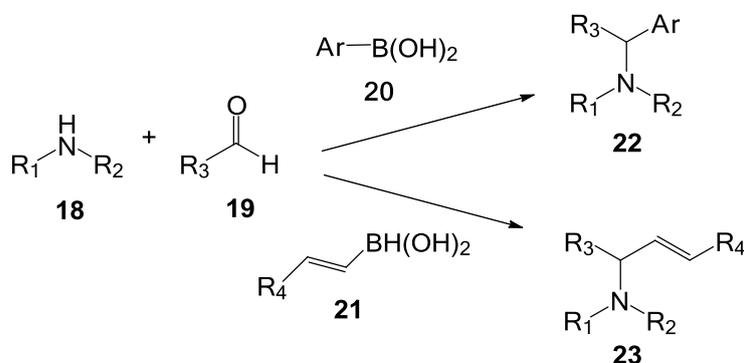
Se puede controlar la estereoquímica de esta reacción utilizando organocatalizadores como (*S*)-prolina, para obtener una adición *syn* selectiva; o el isómero metilado *trans* de la (*S*)-prolina **17** para obtener la adición *anti* selectiva (Figura 1).<sup>15</sup>



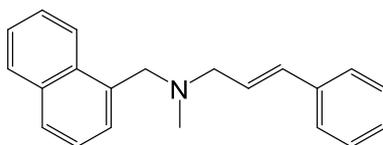
**Figura 1. Organocatalizadores (*S*)-prolina y un isómero *trans* metilado.**

### 2.1.5 Reacción de Petasis

Reportada por Nicos Andreou Petasis en 1993. Consiste en la condensación de una amina **18**, un aldehído **19** y un ácido borónico de tipo arílico **20** o vinílico **21**, para formar aminas sustituidas **22** y **23** (Esquema 9). Este método es una variante de la reacción de Mannich, desarrollado para la síntesis del compuesto llamado naftifina, un medicamento antifúngico (Figura 2).<sup>16</sup>



**Esquema 9. Reacción de Petasis.**



**Figura 2. Naftifina**

<sup>15</sup> Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1040-1041.

<sup>16</sup> Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586.

## 2.2 Química de los isonitrilos

La química de los isonitrilos comienza en 1859, cuando se aisló por primera vez un compuesto de este tipo, por Lieke.<sup>17</sup> Lieke obtuvo de manera accidental isonitrilos al realizar una síntesis de nitrilos a partir de yoduros de alquilo, utilizando cianuro de plata (I). Lo que obtuvo mediante la hidrólisis fueron unos compuestos con olor desagradable. Al caracterizar estos compuestos observó que eran formamidas, como resultado de la hidrólisis de los respectivos isonitrilos.

El primer isonitrilo natural, llamado xanthocilina (Figura 3), se aisló en 1957 por Westling, de la cepa *Penicillium notatum*.<sup>18</sup> Posteriormente, se sintetizó la O,O'-dimetilxanthocilina (Figura 4), a partir de la diformilamina.<sup>19</sup> El primer isonitrilo quiral aislado y caracterizado fue en el año de 1973 y se le llamó (+)-axisonitrilo-1 (Figura 5).

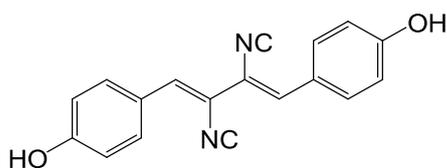


Figura 3. Xanthocilina

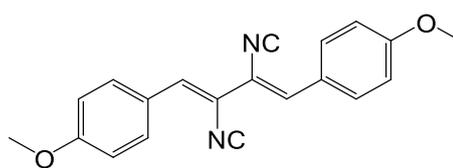


Figura 4. O,O'-dimetilxanthocilina

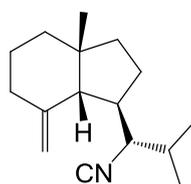


Figura 5. (+)-axisonitrilo-1.

En general los isonitrilos se han identificado mayoritariamente en invertebrados marinos como esponjas, moluscos, hongos y cianobacterias. Se consideran compuestos desagradables debido a su intenso olor, pero esto ocurre mayoritariamente en los isonitrilos comerciales, ya que suelen ser muy volátiles. Sin embargo, los isonitrilos con pesos moleculares mayores suelen ser sólidos e inodoros.

<sup>17</sup> Lieke, W. *Justus Liebigs Ann Chem* **1859**, 112, 316.

<sup>18</sup> Rothe W. *Die Pharmazie* **1950**, 5, 190.

<sup>19</sup> Edenborough, M.; Herbert, R. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 55, 229-245.

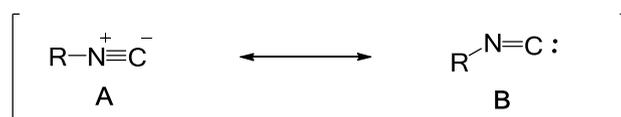
La síntesis clásica de isonitrilos fue desarrollada alrededor de 1867 por Gautier<sup>20</sup> y Hofmann.<sup>21</sup>

Actualmente, el método más utilizado para la síntesis de isonitrilos es el reportado por Ugi en 1958, que consiste en la deshidratación de *N*-formamidas en condiciones básicas<sup>22</sup>, con POCl<sub>3</sub>, fosgeno o difosgeno.<sup>23</sup> La ventaja de este método es que las *N*-formamidas pueden obtenerse a partir de las correspondientes aminas primarias, que son compuestos comercialmente más disponibles.

### 2.3 Reactividad de los isonitrilos

Alrededor de 1958 se le dio un interés excepcional al estudio de los isonitrilos. Químicamente, este grupo funcional es poco común, ya que puede reaccionar de manera diferente dependiendo de las condiciones de reacción. De manera similar al monóxido de carbono y los carbenos, los isonitrilos pueden reaccionar como nucleófilos y como electrófilos en el átomo de carbono. Esto puede explicarse observando la estructura electrónica de la molécula de isonitrilo.

Su estructura se puede representar mediante las formas canónicas A y B (Figura 6), sin embargo, por medio de estudios de IR, se demuestra que la estructura de tipo A contribuye más que la estructura de tipo B. Esto se comprobó también en un estudio realizado por Kessler en 1950 en donde demostró que la distancia de enlace C-N es de 1.158 Å, correspondiente a una distancia de enlace triple y un ángulo entre los enlaces C-N-C cercano a 180°.<sup>24</sup> Este estudio explica la estabilidad de los isonitrilos comparada con el monóxido de carbono y los carbenos.



**Figura 6. Estructura de isonitrilo.**

<sup>20</sup> Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.

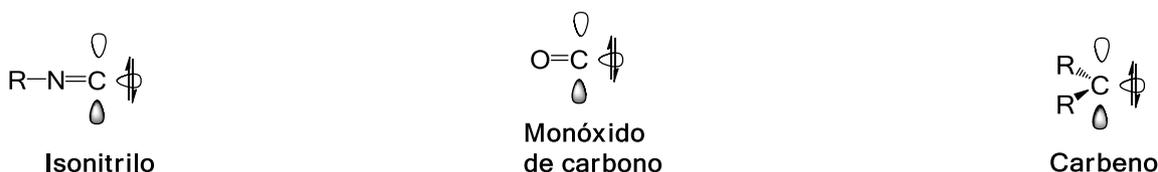
<sup>21</sup> Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 63.

<sup>22</sup> Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702-703.

<sup>23</sup> Schuster, R.; Scott, J. E. *Org. Synth.* **1966**, 46, 75.

<sup>24</sup> Kessler, M.; Ring, H.; Trambarulo, R.; Gordy, W. *Phys. Rev.* **1950**, 79, 54-56.

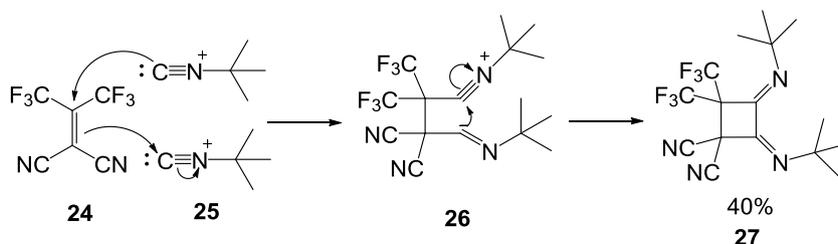
Si observamos la forma en que se encuentran los orbitales moleculares de las tres moléculas anteriormente mencionadas (Figura 7), podemos notar que todas ellas tienen un orbital  $\sigma$  de no enlace completamente ocupado (capacidad de actuar como nucleófilo), así como un orbital  $\pi$  vacío (capacidad de actuar como electrófilo).



**Figura 7. Representación de los orbitales de un isonitrilo, monóxido de carbono y carbeno.**

Sin embargo, los isonitrilos no se consideran ni nucleófilos ni electrófilos fuertes y, en general, son inertes frente a alquenos, alquinos, halogenuros de alquilo, aminas, alcoholes y otros reactivos bajo condiciones típicas. La habilidad de los isonitrilos de adicionar electrófilos y nucleófilos de manera secuencial los convierte en una funcionalidad importante en la síntesis orgánica.<sup>25</sup>

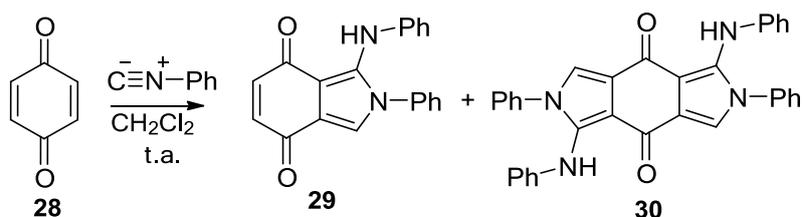
En el esquema 10 se observa el mecanismo de reacción típico de un isonitrilo. El carbono del isonitrilo **25** actúa como nucleófilo adicionándose al carbono electrofílico del compuesto **24**. Una segunda molécula de isonitrilo actúa como electrófilo, siendo atacado nucleofílicamente por el compuesto **24**. Posteriormente, la molécula de isonitrilo que actuó como nucleófilo, ahora lleva a cabo una función de electrófilo y viceversa. A esta adición se le conoce como adición  $\alpha$ . Un ejemplo es la síntesis de los colorantes azules **29** y **30** a partir de quinonas **28** (Esquema 11).<sup>26</sup>



**Esquema 10. Mecanismo de reacción para una adición  $\alpha$  de un isonitrilo.**

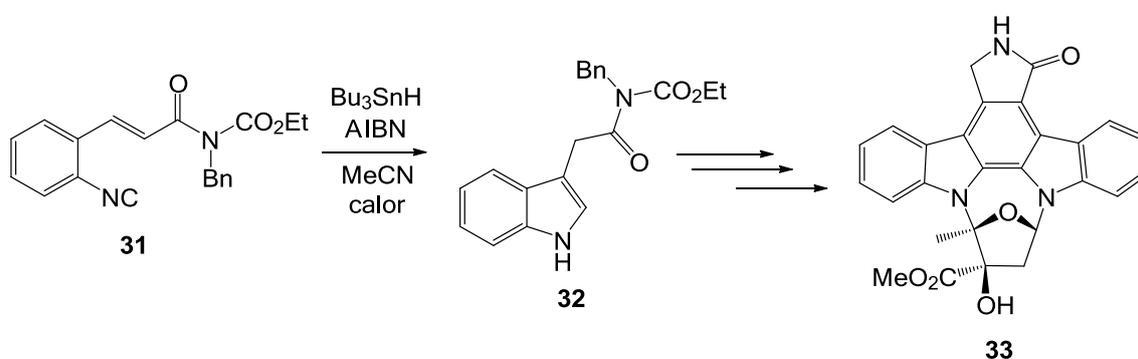
<sup>25</sup> a) Livinghouse, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 590-592. b) Nagel, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4761-4765. c) Ito, Y. *Pure. Appl. Chem.* **1990**, 62, 583-588.

<sup>26</sup> Seidenspinner, H. M. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 5, 1003-1012.



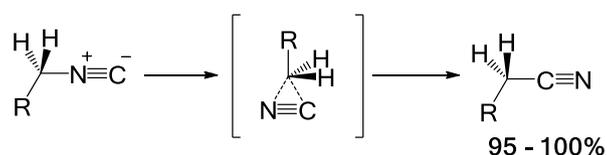
**Esquema 11. Síntesis de colorantes azules a partir de quinonas.**

De igual manera, los isonitrilos pueden reaccionar con especies de radicales libres.<sup>27</sup> Un ejemplo es la síntesis de los índoles **32** de Fukuyama a partir de carbamatos de tipo **31**, que puede aplicarse para la obtención posterior del producto natural **33** (Esquema 12).<sup>28</sup>



**Esquema 12. Síntesis de índoles de Fukuyama.**

Una de las reacciones principales que pueden llevar a cabo los isonitrilos es un reordenamiento a su correspondiente nitrilo, la cual sucede a temperaturas entre 200 y 250 °C, con rendimientos entre 95 y 100% (Esquema 13). Esto fue reportado en 1873 por Weith<sup>29</sup> y en 1968, Hoffmann realizó cálculos teóricos para explicar este fenómeno. Mediante estos estudios concluyó que los isonitrilos aromáticos se isomerizan diez veces más rápido que los isonitrilos alquílicos.<sup>30</sup>



**Esquema 13. Reordenamiento de isonitrilo a nitrilo.**

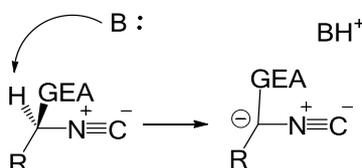
<sup>27</sup> Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4182.

<sup>28</sup> Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35, 1043-1055.

<sup>29</sup> Weith, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, 6, 210.

<sup>30</sup> Van Dine, G. W.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3227-3232.

Otra reacción importante de los isonitrilos se debe a la acidez que tienen los protones  $\alpha$ . Si se introduce un grupo electroattractor en la posición  $\alpha$  de un isonitrilo, el  $pK_a$  disminuye considerablemente. Esto ayuda a la formación de un carbanión, como centro nucleofílico importante (Esquema 14).



**Esquema 14. Formación de un carbanión a partir de un isonitrilo.**

## 2.4 Isonitrilos en las reacciones de multicomponentes

Los isonitrilos son bloques de construcción versátiles en síntesis orgánica, sobre todo en las reacciones de multicomponentes. A las reacciones de multicomponentes que utilizan estos reactivos se les denomina reacciones de multicomponentes en base a isonitrilos (IMCRs por sus siglas en inglés: Isocyanide based Multicomponent Reactions).

El gran potencial de los isonitrilos para el desarrollo de reacciones de multicomponentes radica en el diverso proceso de formación de enlace, la tolerancia del grupo funcional y los niveles altos de quimio, regio y estereoselectividad que se han observado.

### 2.4.1 Reacción de Passerini

Esta reacción fue descubierta por Mario Passerini en 1921; es una reacción de multicomponentes de tipo II. Fue la primera reacción en la que se utilizó como materia prima un isonitrilo. Se trata de una reacción de tres componentes (P-3CR) que involucra la condensación entre un ácido carboxílico, un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y un isonitrilo, para obtener  $\alpha$ -aciloxiamidas como producto final.<sup>31</sup> Cuando el compuesto carbonílico es proquiral, se forma un nuevo centro estereogénico (Esquema 15).

<sup>31</sup> Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.



### Esquema 15. Reacción de Passerini.

La reacción de Passerini se lleva a cabo normalmente a altas concentraciones en disolventes apróticos, generalmente en diclorometano, a temperatura ambiente o menor.

La ventaja de esta reacción, como la mayoría de las IMCRs, es que se puede variar de gran manera la estructura de todos los componentes.

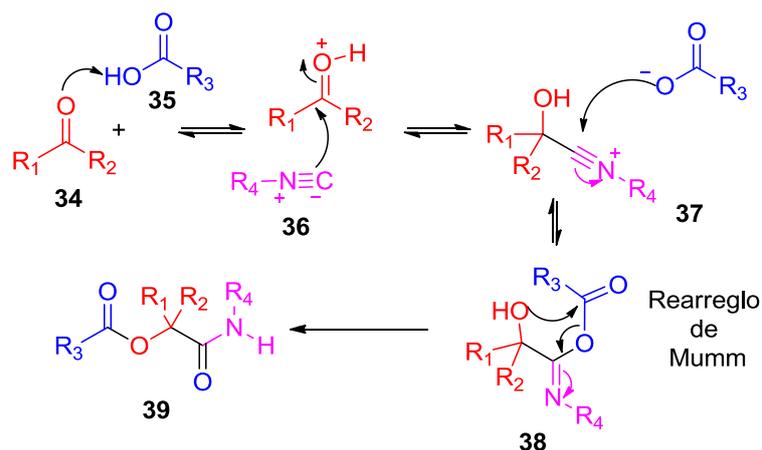
En cuanto a cinética, la reacción de Passerini es de orden uno en cada uno de los reactivos en disolventes orgánicos y se cree que presenta un preequilibrio de formación de un aducto entre el isonitrilo y el compuesto carbonílico, seguido de la protonación por parte del ácido de su intermediario tetraédrico.<sup>32</sup>

Existe un debate entre el tipo de mecanismo que sigue esta reacción. Se dice que pasa por un mecanismo iónico en disolventes polares en donde el ácido carboxílico **35** activa el compuesto carbonílico **34** mediante su protonación. El siguiente paso es la formación del aducto  $\alpha$  **38** por medio del ataque nucleofílico por parte del isonitrilo **36** y el posterior ataque al intermediario **37** por parte del carboxilato, formado anteriormente. Finalmente, ocurre un proceso llamado rearreglo de Mumm, que consiste en la transferencia 1,4 de grupo acilo, para formar la  $\alpha$ -aciloxiamida **39** (Esquema 16).<sup>33</sup> La acidez del ácido carboxílico debe de ser suficiente para activar a la imina, tomando en cuenta la baja nucleofilicidad del isonitrilo; y el carboxilato formado debe de crear un compuesto estable con el ion nitrilio para formar, de manera irreversible, el intermediario que genera al producto final.<sup>34</sup>

<sup>32</sup> Baker, R. H.; Stanonis, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699-702.

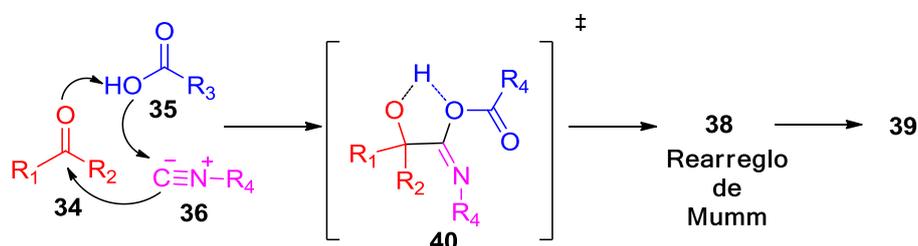
<sup>33</sup> Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 886-893.

<sup>34</sup> El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7961-7964.



**Esquema 16. Mecanismo de reacción iónica de la reacción de Passerini.**

Sin embargo, existe un estudio en donde se observa que esta reacción se lleva a cabo en menor tiempo en disolventes apróticos, lo que indica la posibilidad de que la reacción sigue un mecanismo concertado. En este mecanismo se postula un intermediario cíclico de cinco miembros (**40**), que experimenta un rearrreglo de Mumm y obtener el correspondiente aducto **39** (Esquema 17).



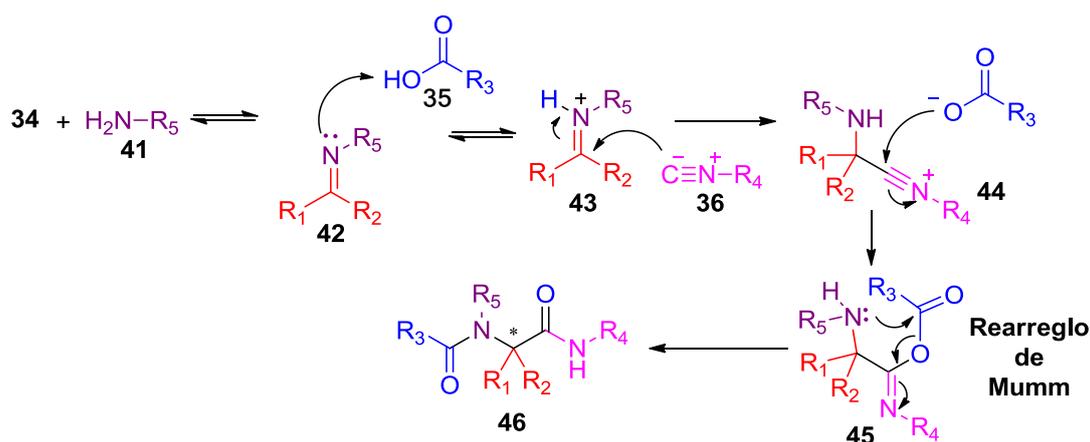
**Esquema 17. Mecanismo de reacción concertado de la reacción de Passerini.**

Algunas variaciones que se le pueden hacer a la reacción de Passerini es el cambio de un ácido carboxílico, por un ácido de Lewis, para activar el compuesto carbonílico<sup>35</sup> o reemplazar el carbonilo por una imina preformada para la síntesis de bis-amino oxazoles, catalizadas por un ácido de Brønsted.

<sup>35</sup> Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1631-1634.

## 2.4.2 Reacción de Ugi

Casi cuarenta años después, en 1959, Ugi reportó una reacción de cuatro componentes (U-4CR), que involucra los mismos tres componentes de una reacción de Passerini, pero además utiliza una amina **41**, esto para obtener  $\alpha$ -acilaminoamidas **46**.<sup>36</sup> El mecanismo que lleva a cabo esta reacción es similar al mecanismo iónico en la reacción de Passerini. Primeramente, se forma la imina **42** a partir de la reacción entre el compuesto carbonílico **34** y la amina **41**; posteriormente, se obtiene el intermediario protonado **43** que es atacado nucleofílicamente por el isonitrilo **36**, para formar el compuesto **44**, el cual será atacado por el carboxilato para obtener el aducto  $\alpha$  **45** que lleva a cabo un rearrreglo de Mumm para obtener el aducto **46** (Esquema 18). Debido a que el mecanismo propuesto es de tipo iónico, la reacción de Ugi se lleva a cabo normalmente en disolventes polares próticos como metanol o agua.<sup>37</sup>



**Esquema 18. Mecanismo de reacción de la reacción de Ugi.**

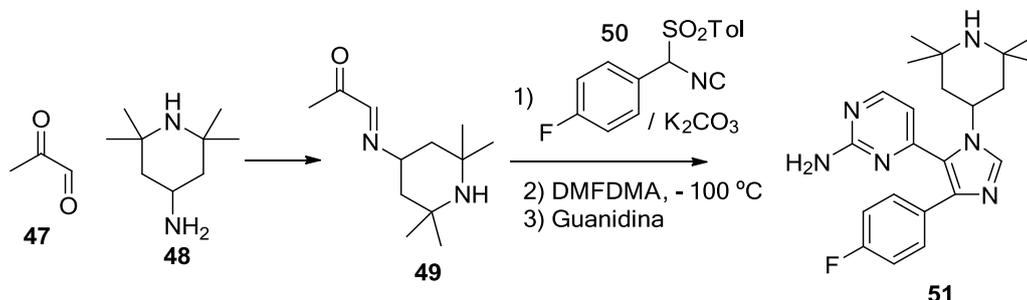
La reacción de Ugi se distingue de la reacción de Passerini no solo por tener mayor versatilidad en sus productos, debido a que tiene un componente más al que se le puede variar su estructura, sino también que se puede realizar a mayor escala de manera más fácil.

A pesar de que las reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos más utilizadas y más conocidas son las de Ugi y Passerini, existen otras reacciones de multicomponentes que tienen como uno de sus componentes a un isonitrilo.

<sup>36</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C., *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.

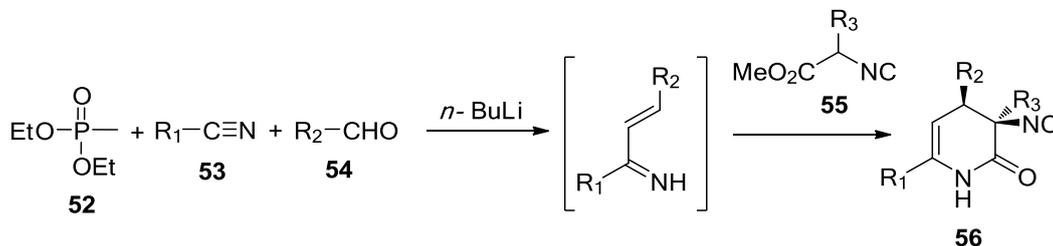
<sup>37</sup> Kanizsai, I.; Zsolt, S.; Reijo, S.; Ferenc, F., *Tetrahedron Letters.* **2006**, 47, 9113–9116

En 1998, Sisko describió una reacción que involucra la cicloadición de un derivado de TosMIC (**50**) a una imina **49** (generada *in situ* por la condensación del compuesto **47** y la amina **48**), seguida por la eliminación de ácido *p*-toluensulfónico y la formación del imidazol **51** (Esquema 19).<sup>38</sup>



**Esquema 19. Síntesis de imidazoles utilizando un derivado de TosMIC.**

Orru y su grupo de investigación publicaron en 2006 la síntesis de dihidropiridonas **56** a partir de una reacción de multicomponentes entre un aldehído **54**, un fosfonato **52** un nitrilo **53** y un isonitrilo **55**, pero con la ventaja de que el grupo funcional isonitrilo se mantiene en la posición 3 de la dihidropiridona (Esquema 20).<sup>39</sup>



**Esquema 20. Formación de dihidropiridonas de Orru.**

En 2007, se reportó una reacción de multicomponentes utilizando dietilmetilfosfonato para obtener las piridonas **57**. Con este producto se realizaron las reacciones de Passerini y de Ugi y se observó que la reacción de Passerini se lleva a cabo en un proceso *one-pot* para obtener los aductos **58**<sup>40</sup> mientras que en la reacción de Ugi se obtienen dihidrooxazolopiridinas (DHOPs) **59**.<sup>41</sup> Sin embargo, mediante una estrategia

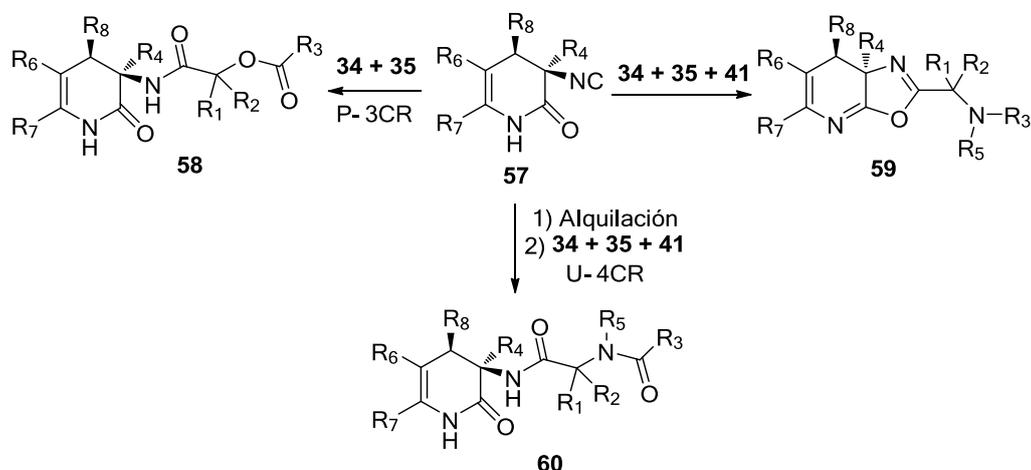
<sup>38</sup> Sisko, J. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 4529-4531.

<sup>39</sup> Paravidino, M.; Bon, R. S.; Ascheffelaar, R.; Vugts, D. J.; Znabet, A.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5369-5372.

<sup>40</sup> Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10239-10242.

<sup>41</sup> Scheffelaar, R.; Paravidino, M.; Muilwijk, D.; Lutz, M.; Spek, A. L.; de Kanter, F. J. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2009**, 11, 125-128

de alquilación previa de las piridonas **57**, se obtienen los aductos de Ugi **60** en buenos rendimientos (Esquema 21).<sup>42</sup>



### Esquema 21. Reacciones de Passerini y Ugi utilizando quinozalinas.

Las reacciones de multicomponentes clásicas en base a isonitrilos de Passerini y Ugi son en particular las más utilizadas en la química combinatoria, permitiendo la introducción de varios átomos en un solo paso. La importancia de este tipo de reacciones se demuestra en las extensas aplicaciones en la síntesis de librerías de fármacos.

### 2.5 Reacciones de multicomponentes de Ugi y Passerini (IMCRs) en agua

El grupo de investigación de Pirrung en California, llevó a cabo una evaluación detallada de la diferencia cinética entre las reacciones de Passerini y las reacciones de Ugi, utilizando disolventes próticos clásicos y agua.<sup>43</sup>

El uso de agua como disolvente en reacciones orgánicas ofrece ciertos beneficios, especialmente en el contexto de la química verde.

Como se mencionó anteriormente, las reacciones de multicomponentes presentan un volumen de activación negativo y por definición, este tipo de reacciones se aceleran en dos tipos de condiciones:

<sup>42</sup> Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A.; Paravadino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 660-668.

<sup>43</sup> Pirrung, M. C.; Das Sarma, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 444-445.

- En disolventes no polares, aumentando la presión.
- Utilizando agua como disolvente.

Las reacciones de multicomponentes con isonitrilos, específicamente las reacciones de Passerini y de Ugi, se aceleran y tienen un mejor desempeño cuando se utilizan presiones altas. Con base en esta idea se sugiere que se pueden llevar a cabo de manera más rápida en agua.

En este trabajo se observó que la velocidad de las reacciones de Passerini aumentó 18 veces en agua que cuando se lleva a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Al utilizar aditivos como LiCl y glucosa, la velocidad aumentó 16 y 7 veces respectivamente, comparada con su velocidad en agua. Se sintetizaron 32 aductos de Passerini con rendimientos entre 72 y 93%.

Para las reacciones de Ugi se observó que la velocidad aumenta 50 veces en agua comparado con la reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se sintetizaron 48 aductos de Ugi con rendimientos entre 78 y 95%.

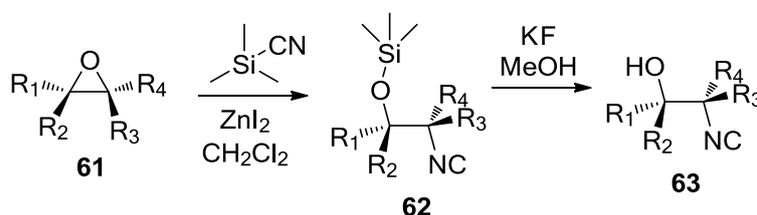
## 2.6 Estereocontrol en las reacciones de Passerini

Se sabe que las reacciones clásicas de multicomponentes en las que se utilizan isonitrilos son, en la mayoría de los casos, poco diastereoselectivas. La estereoquímica es uno de los puntos con mayor importancia en la industria farmacéutica, ya que la mayoría de las moléculas con actividad biológica difieren en sus efectos cuando se trata de diastereoisómeros.

En las reacciones de multicomponentes de Ugi y Passerini, como se mencionó anteriormente, se puede formar un nuevo centro estereogénico, dando lugar a una mezcla racémica de los productos cuando no se tiene un inductor quiral. Este problema puede resolverse utilizando materiales de partida estereoquímicamente puros.

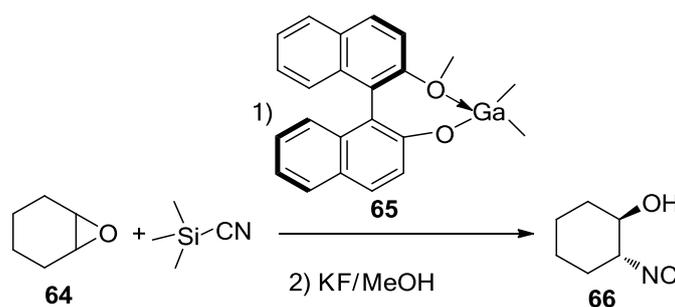
### 2.6.1 Isonitrilos quirales

Los isonitrilos enantioméricamente puros son de gran importancia para las IMCRs estereoselectivas. Se pueden sintetizar a partir de la apertura diastereoselectiva de un epóxido **61** con TMS-CN en presencia de un ácido de Lewis ( $ZnI_2$ ), para crear trimetilsililisonitrilos **62**, que al ser tratados con fluoruro de potasio en metanol se obtienen los correspondientes  $\beta$ -hidroxietilisonitrilos **63** (Esquema 22). La estereoquímica que sigue esta reacción es una estereoquímica *trans*, en donde el grupo isonitrilo se introduce en el carbono más sustituido, debido a que la catálisis es ácida y se forma un tipo carbocatión.<sup>44</sup>



Esquema 22. Síntesis estereoselectiva de isonitrilos.

En 2003, Zhu publicó una manera similar de sintetizar isonitrilos con estereoquímica definida, utilizando derivados metálicos de BINOL con galio **65** e indio, con la apertura de epóxidos **64** con TMS-CN y la posterior desprotección para obtener los isonitrilos **66** (Esquema 23).<sup>45</sup>



Esquema 23. Síntesis estereoselectiva de isonitrilos utilizando derivados de BINOL.

<sup>44</sup> Gassman, P. G.; Guggenheim, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5850-5852.

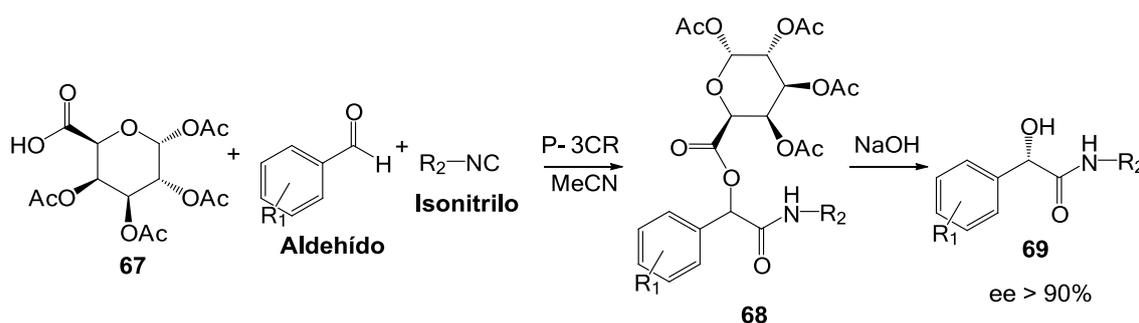
<sup>45</sup> Zhu, C.; Yuan, F.; Gu, W.; Pan, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 692-693.

## 2.6.2 Compuestos carbonílicos quirales

De manera general, los compuestos carbonílicos quirales no tienen mucha influencia en la estereoselectividad de las IMCRs ya que puede ocurrir una epimerización en el carbono 2 del compuesto carbonílico, debido al medio ácido.

## 2.6.3 Ácidos carboxílicos quirales

Existen pocos estudios sobre el uso de ácidos carboxílicos quirales en IMCRs; sin embargo, el grupo de investigación de Syngenta desarrolló una ruta de síntesis de aductos de Passerini enantioméricamente puros. En este artículo utilizaron derivados acetoxilados de ácido D-galacturónico (**67**), aldehídos aromáticos y diferentes isonitrilos, para obtener los correspondientes aductos de Passerini **68**. Posteriormente se lleva a cabo un proceso de saponificación y se obtuvieron las mandelamidas sustituidas **69** con alta estereoselectividad (Esquema 24).<sup>46</sup>



Esquema 24. Síntesis de mandelamidas utilizando una P-3CR estereoselectiva.

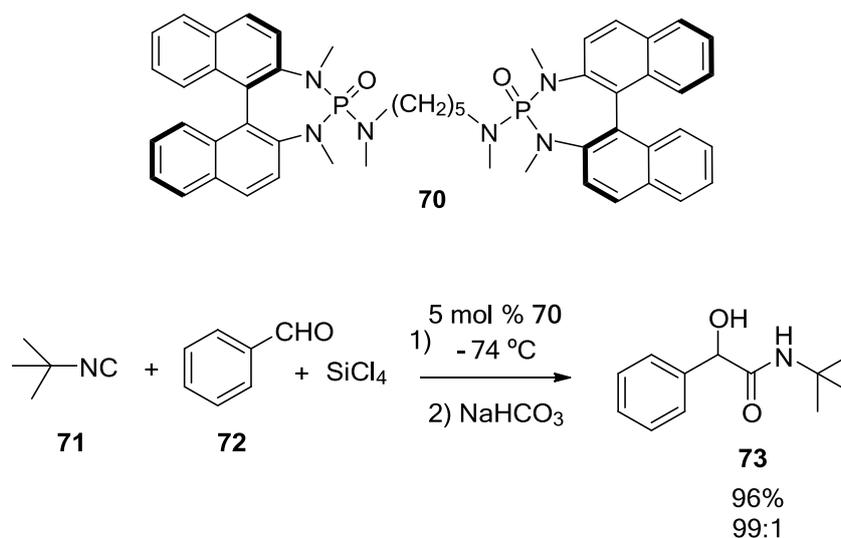
## 2.6.4 Catalizadores quirales

En 2003, Denmark publicó un trabajo en donde realizó una reacción de tipo Passerini utilizando catálisis asimétrica bajo el principio de activación de ácidos de Lewis con bases de Lewis.<sup>47</sup> En este estudio se utilizó SiCl<sub>4</sub> activado por una bifosforamida **70**, obteniendo rendimientos de moderados a buenos. Las diastereoselectividades que se obtuvieron son de 99:1 cuando se utiliza *t*-but-isonitrilo (**71**), benzaldehído (**72**) y 5 mol % de la bifosforamida **70** (Esquema 25). Una limitante que tiene este trabajo es que utiliza como componente ácido al agua.<sup>48</sup>

<sup>46</sup> Frey, R.; Galbraith, S. G.; Guelfi, S.; Lamberth, C.; Zeller, M. *Synlett* **2003**, 10, 1536-1538.

<sup>47</sup> Denmark, S. E.; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6199-6200.

<sup>48</sup> Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7825-7827.



### Esquema 25. Reacción tipo Passerini con catálisis ácido-base de Lewis.

Dömling y colaboradores realizaron un screening<sup>49</sup> de diversas combinaciones de 12 ácidos de Lewis con 12 ligantes quirales para descubrir aditivos para la síntesis enantioselectiva de aductos de Passerini.<sup>50</sup> Utilizaron ácidos de Lewis oxofílicos<sup>51</sup> así como ligantes quirales comercialmente disponibles con un potencial grande para inducir estereoquímica. En este trabajo se cuidó el orden en que se adicionaron los reactivos: comenzando con la adición del aldehído, posteriormente el isonitrilo y finalmente adicionando el ácido carboxílico. En muchas de las reacciones se obtuvo gran cantidad de subproductos, en comparación con las reacciones que no llevaban aditivos, en algunas de ellas ni siquiera se obtuvo el producto deseado. En algunos casos se formaba el aducto de la reacción de Passerini de dos componentes, en donde el agua actúa como componente ácido para obtener  $\alpha$ -hidroxiamidas, similares al compuesto **73**.

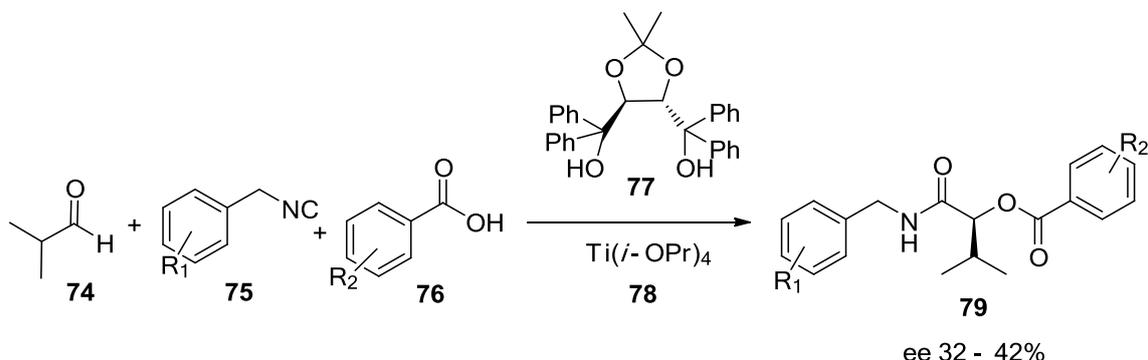
Finalmente, para optimizar la reacción se utilizaron isobutiraldehído (**74**), derivados de bencilisonitrilo **75** y derivados de ácido benzoico **76**, como reactivos de la reacción de Passerini; como catalizador un compuesto de titanio **78** y un ligante quiral **77**, obteniendo 6 ejemplos de tipo **79**, con rendimientos moderados y excesos enantioméricos de 32 a 42% (Esquema 26). En este trabajo se observó que se obtienen mejores rendimientos si se utiliza el catalizador en menor cantidad, pero cuando se utiliza 5 veces más cantidad de catalizador, aunque los rendimientos disminuyen considerablemente, se obtienen mejores excesos enantioméricos.

<sup>49</sup> Serie de experimentos, cambiando uno de los reactivos, para optimizar una reacción.

<sup>50</sup> Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4021-4024.

<sup>51</sup> Yamamoto, H. *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: Weinheim, **2000**, Vols. 1 y 2.

Aunque estos resultados no son muy buenos para una síntesis asimétrica, este estudio otorga posibilidades prometedoras en el campo de estudio de los catalizadores quirales para las IMCRs.

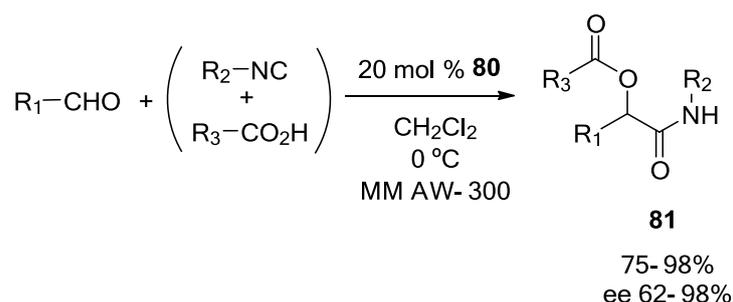
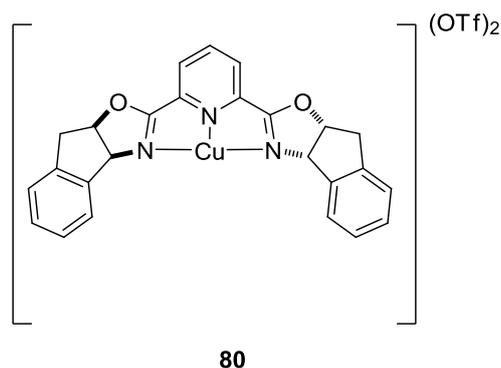


**Esquema 26. Reacción de Passerini utilizando un catalizador de titanio con un ligante quiral.**

Un estudio reciente, realizado por el grupo de investigación de Schreiber, describió el uso de cantidades catalíticas de un compuesto de Cu (II) con un ligante de indano derivado de PyBOX **80**, para las reacciones de Passerini. Bajo estas condiciones, este catalizador fue capaz de controlar de mejor manera la adición  $\alpha$  por parte del isonitrilo, para obtener **81** con una mayor enantioselectividad y rendimiento (Esquema 27).

Se observó también que la inducción asimétrica depende mucho de la velocidad de adición y del hecho de mezclar simultáneamente el ácido y el isonitrilo. El tiempo de reacción es también un factor muy importante, ellos utilizan un tiempo optimizado de 4 horas. Otra de las características para poder obtener un mejor exceso enantiomérico es utilizar condiciones anhidras, ellos utilizan malla molecular, ya que el agua favorece la forma hidratada del catalizador, lo cual, por consecuencia, disminuye su capacidad de coordinarse con el grupo carbonilo y llevar a cabo su activación.<sup>52</sup>

<sup>52</sup> Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4231-4233.



### Esquema 27. Reacción de Passerini catalizada por un compuesto de cobre.

Este tipo de catálisis puede aplicarse con gran variedad de reactivos obteniendo rendimientos cuantitativos (mayores a 98%) y excesos enantioméricos altos (98%). La única desventaja de utilizarla es que se necesitan compuestos carbonílicos que tengan dos sitios de coordinación.

### 2.7 Aplicación de la reacción de Passerini

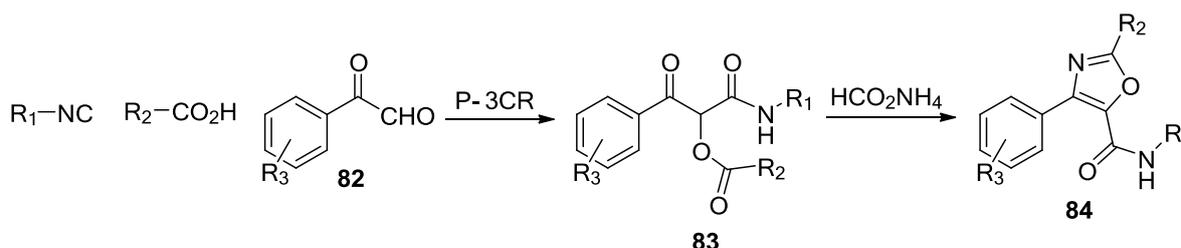
Una estrategia poderosa para obtener una librería grande de compuestos heterocíclicos involucra el acoplamiento de las reacciones de Passerini o de Ugi con una variedad de transformaciones de postcondensación, que toman ventaja de los grupos funcionales que se encuentran en los aductos, generalmente en uno o dos pasos.

Para llegar a esto se necesitan introducir funcionalidades adicionales en los componentes iniciales de las reacciones de multicomponentes. En teoría se pueden utilizar una gran diversidad de grupos funcionales y se pueden probar casi todas las reacciones orgánicas conocidas, esto permite un gran número de posibilidades.

Este trabajo se enfoca principalmente a la reacción de multicomponentes de Passerini, por lo tanto, a continuación se muestran algunos ejemplos de la aplicación de esta reacción en combinación con un proceso de postcondensación.

La combinación de reacciones de multicomponentes en procesos *one-pot* fue introducida por primera vez por Dömling y Ugi, quienes desarrollaron una reacción de siete componentes, que es básicamente la combinación de una reacción de Asinger (A-4CR) y una reacción de Ugi (U-4CR).<sup>53</sup>

Existe una síntesis de oxazoles utilizando una reacción de Passerini/Paal-Knorr, reportada en 1991 por el grupo de investigación de Stefano Marcaccini, en donde parten de un aducto de Passerini **83** y lo hacen reaccionar con formiato de amonio para obtener oxazoles trisustituídos **84** (Esquema 28).<sup>54</sup>



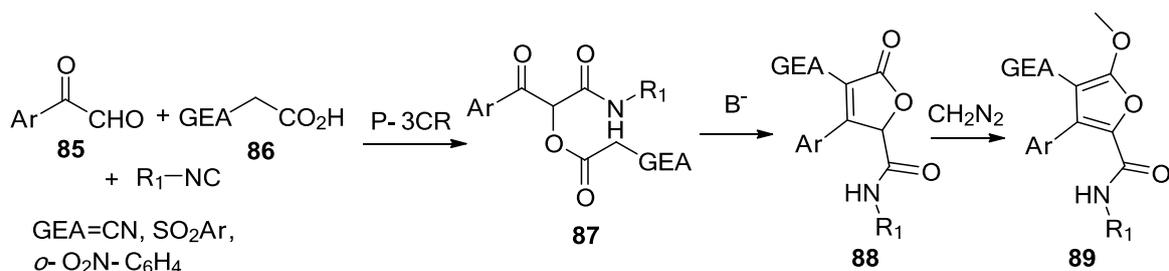
**Esquema 28. Reacción Passerini/Paal-Knorr.**

Otro ejemplo es un proceso Passerini/Knoevenagel, con la cual se prepararon una serie de furanonas **88** (butenólidos), a partir de oxoaldehídos arílicos **85**, ácidos carboxílicos con un grupo electroattractor en posición  $\alpha$  **86**, e isonitrilos. Estos productos se pueden convertir fácilmente en metoxifuranos **89**, que son más estables (Esquema 29).<sup>55</sup>

<sup>53</sup> Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 563-564.

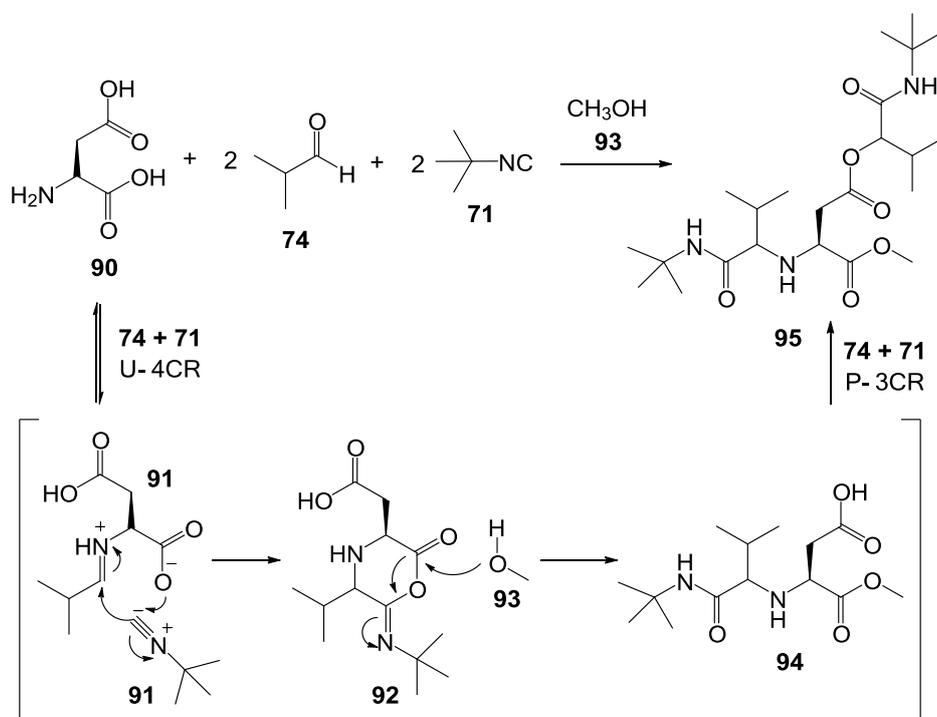
<sup>54</sup> Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107-1108.

<sup>55</sup> Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis* **1993**, 8, 783-785.



### Esquema 29. Reacción Passerini/Knoevenagel.

Ugi y colaboradores reportaron la combinación de una reacción de multicomponentes de Ugi con una reacción de Passerini.<sup>56</sup> Este proceso *one-pot* involucra la unión de los cuatro componentes para la reacción de Ugi: el grupo amino y el grupo ácido del ácido L-aspartico (**90**), isobutiraldehído (**74**) y *t*-but-isonitrilo (**71**). Cuando se forma el intermediario **92** este sufre un ataque nucleofílico por parte del metanol (**93**), utilizado como disolvente. Posteriormente se lleva a cabo un reordenamiento para formar el aducto tipo Ugi **94**. Para la reacción de Passerini, se utiliza el grupo ácido del producto **94** de la reacción anterior y otro equivalente del aldehído **74** y del isonitrilo **71**, para finalmente obtener el aducto de Passerini **95** (Esquema 30). La desventaja de esta reacción es que deben de utilizarse dos equivalentes de aldehído y de isonitrilo, lo cual limita su variabilidad.

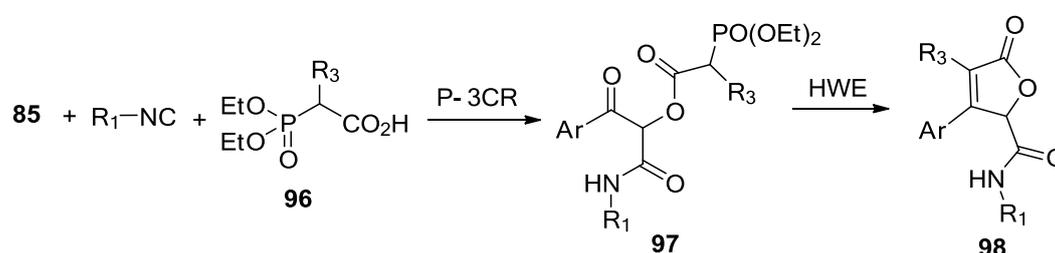


### Esquema 30. Reacción y mecanismo de Passerini/Ugi en un proceso *one-pot*.

<sup>56</sup> Ugi, I.; Demharter, A.; Hörlo, W.; Schmid, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657-11664.

Cinco años más tarde, Dömling y colaboradores diseñaron también una síntesis de butenólidos **98** utilizando  $\alpha$ -fosfonoácidos **96**, oxoaldehídos arílicos **85** e isonitrilos, a través de un proceso tándem Passerini/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).<sup>57</sup> Este método tiene la ventaja, comparado con el proceso Passerini-Knoevenagel, que es capaz de introducir cualquier tipo de grupo funcional en la posición 3, no necesariamente un grupo electroattractor.

En 2004, el mismo grupo de investigación desarrolló una síntesis de moléculas con la misma estructura, sin necesidad de un grupo fosfonoácido o un grupo electroattractor.<sup>58</sup>



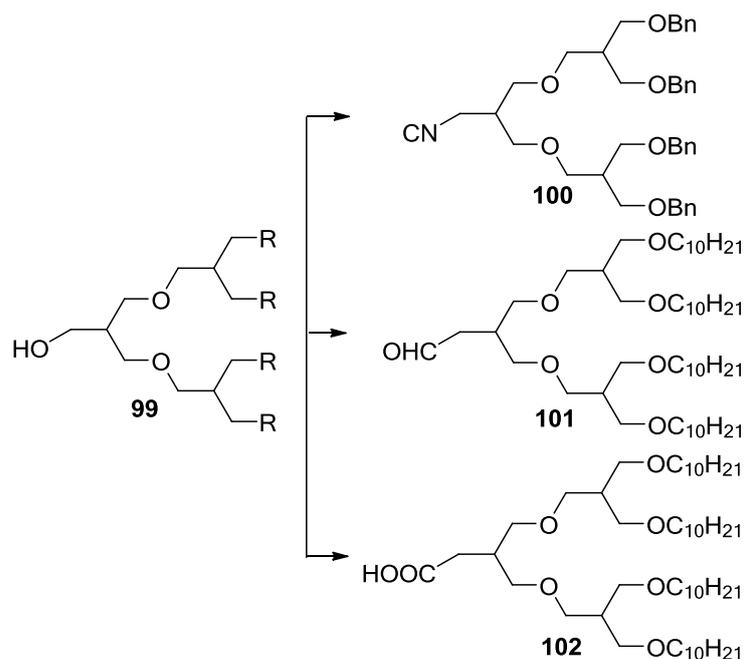
### Esquema 31. Reacción Passerini/Horner-Wadsworth-Emmons.

En 2012, el grupo de investigación de Jonathan Rudick desarrolló una síntesis de dendrímeros utilizando la reacción de Passerini, debido a que ésta también se utiliza para la síntesis de polímeros. Existen diferentes estructuras y composiciones en la arquitectura de los dendrímeros. En este trabajo se explica que la reacción de Passerini abre una puerta para la formación de dendrímeros dobles y triples que no es posible realizar utilizando otros métodos de síntesis.<sup>59</sup> Se parte de una estructura común **99** y se aprovecha el grupo hidroxilo para modificar la funcionalidad. Se utilizan dos tipos de grupos R (OBn y  $OC_{10}H_{21}$ ). Se obtienen los tres componentes para la reacción de Passerini **100**, **101** y **102** (Esquema 32). Finalmente, se lleva a cabo la síntesis del dendrímero **103** con un rendimiento del 60% (Esquema 33).

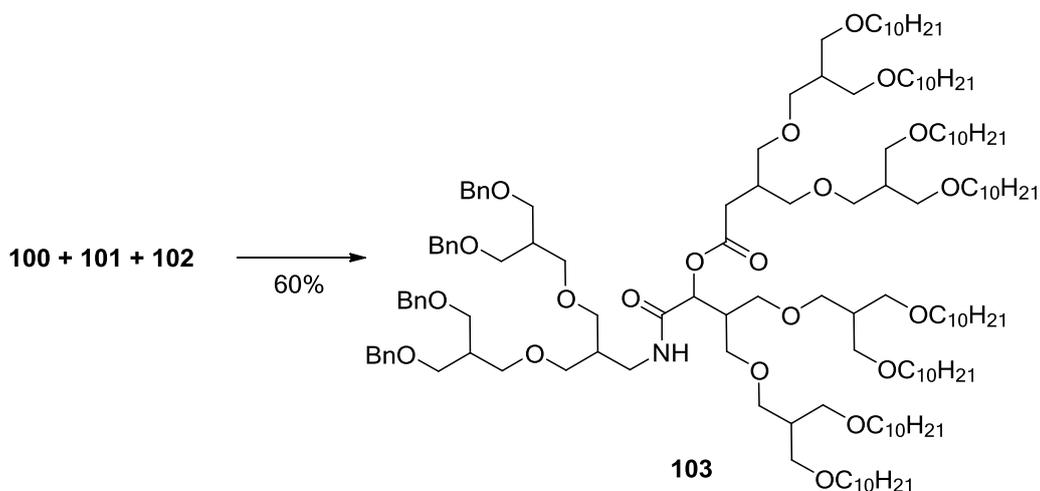
<sup>57</sup> Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2875-2878.

<sup>58</sup> Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukašinović, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3121-3125.

<sup>59</sup> Jee, J.; Spangnuolo, L. A.; Rudick, J. G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3292-3295.



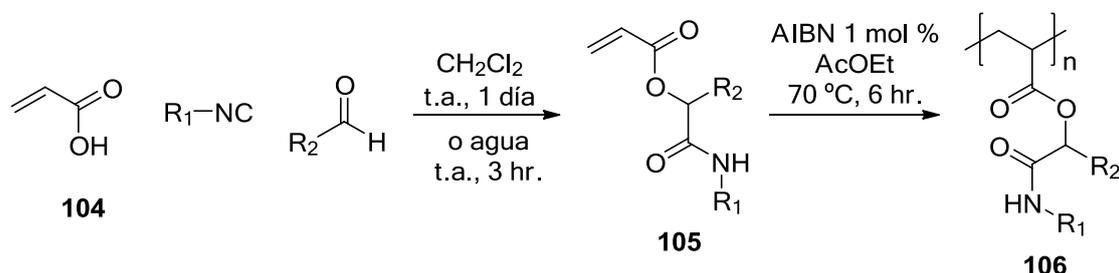
**Esquema 32. Síntesis de reactivos de la reacción de Passerini para la síntesis de dendrímeros.**



**Esquema 33. Síntesis de dendrímero a partir de la reacción de Passerini.**

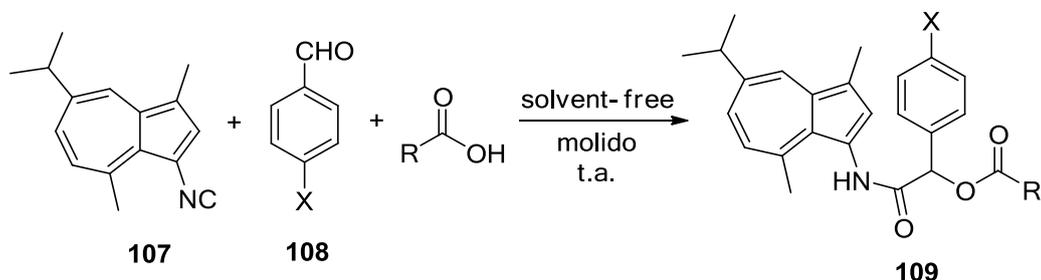
La reacción de Passerini puede servir para la síntesis de monómeros. Existe un estudio publicado en 2013 ejemplificando esta aplicación. El componente importante en esta metodología es el ácido acrílico y se combinan diferentes tipos de isonitrilos y aldehídos. Estas síntesis las llevan a cabo en disolventes orgánicos, como diclorometano; y en agua, como apoyo a la química verde. Posteriormente, se lleva a cabo por primera vez una polimerización vía radicales libres utilizando estos monómeros-aductos de Passerini. Utilizando este protocolo se sintetizan nueve

diferentes polímeros con rendimientos de 65 a 86% y un peso molecular aproximado de 98.5 kDa.<sup>60</sup>



### Esquema 34. Síntesis de monómeros a partir de la reacción de Passerini.

Se han sintetizado derivados de azuleno utilizando una reacción de Passerini, los cuales son importantes debido a que tienen muchas aplicaciones farmacológicas. En este trabajo, se obtienen derivados aminados del guaiazuleno **109** a partir del correspondiente isonitrilo **107** y derivados de benzaldehído **108**, bajo condiciones sin disolvente (*solvent-free*).<sup>61</sup> Existen reportes que han demostrado las propiedades antialérgicas, antiinflamatorias y para tratamiento de úlceras de estos derivados.



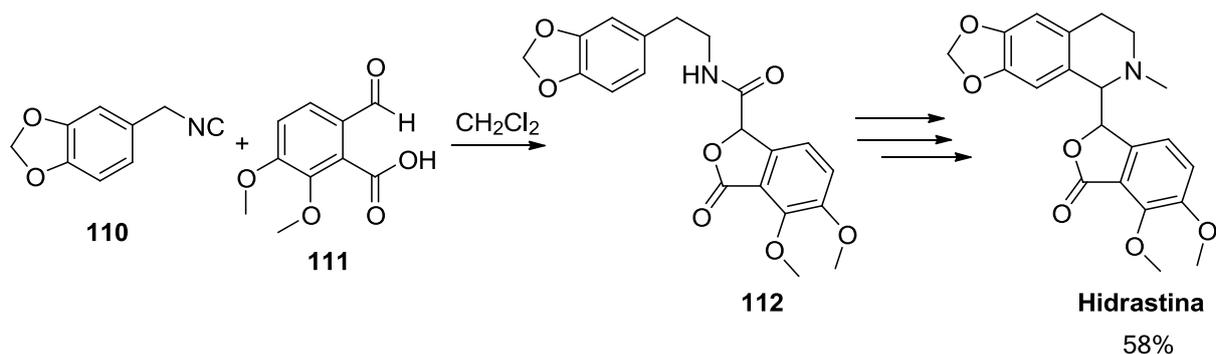
### Esquema 35. Síntesis de derivados de azuleno.

La reacción de Passerini también se ha utilizado para la síntesis total de algunos productos naturales. En 1981, J.R. Falck y Sukumar Manna reportaron una síntesis total de la hidrastina, un alcaloide de ftalidoisoquinolina, a través de una reacción intramolecular de Passerini entre el 3,4-metilendioxfenetilisonitrilo (**110**) y el ácido opiánico (**111**), esto en tres pasos y un rendimiento global de 58%.<sup>62</sup>

<sup>60</sup> Sehlinger, A.; Kreye, O.; Meier, M. A. R. *Macromolecules* **2013**, 46, 6031-6037.

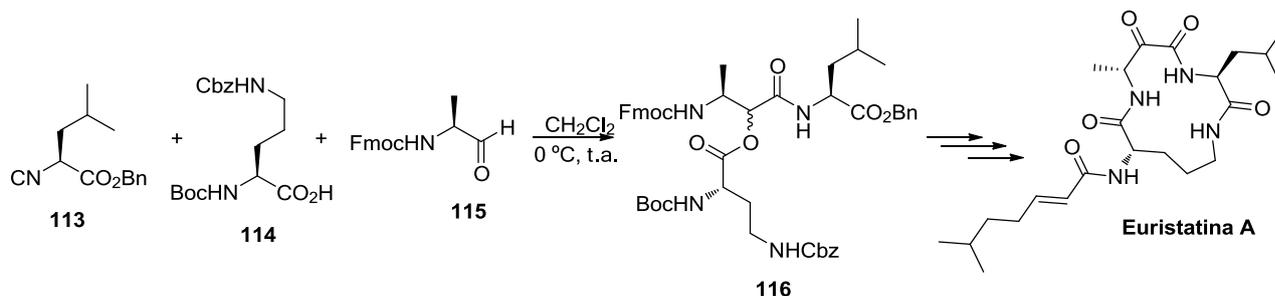
<sup>61</sup> Sato, K.; Ozu, T.; Takenaga, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 661-664.

<sup>62</sup> Kumar, P. S.; Kapat, A.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 619-620.



**Esquema 36. Síntesis total de la hidrastina.**

En 2001, Semple y colaboradores realizaron la síntesis total de un inhibidor de la proli endopeptidasa, euristatina A, a través de una reacción de Passerini entre el isonitrilo **113**, el ácido carboxílico **114** y el aldehído **115**, seguida de una desprotección de los respectivos grupos funcionales y finalmente una migración de grupo acilo (Esquema 37).<sup>63</sup>



**Esquema 37. Síntesis total de la euristatina A**

## 2.8 Sistemas de pirroloisoindoles y pirroloisoquinolinas

### 2.8.1 Pirroloisoquinolinas

De manera general, los sistemas de pirroloisoquinolinas están presentes en muchas estructuras con actividad biológica, especialmente en alcaloides, los cuales han tenido una atención considerable debido a que se ha visto que juegan un papel especial como antidepresivos<sup>64</sup>, antiplaquetarios<sup>65</sup> y antitumorales<sup>66</sup>.

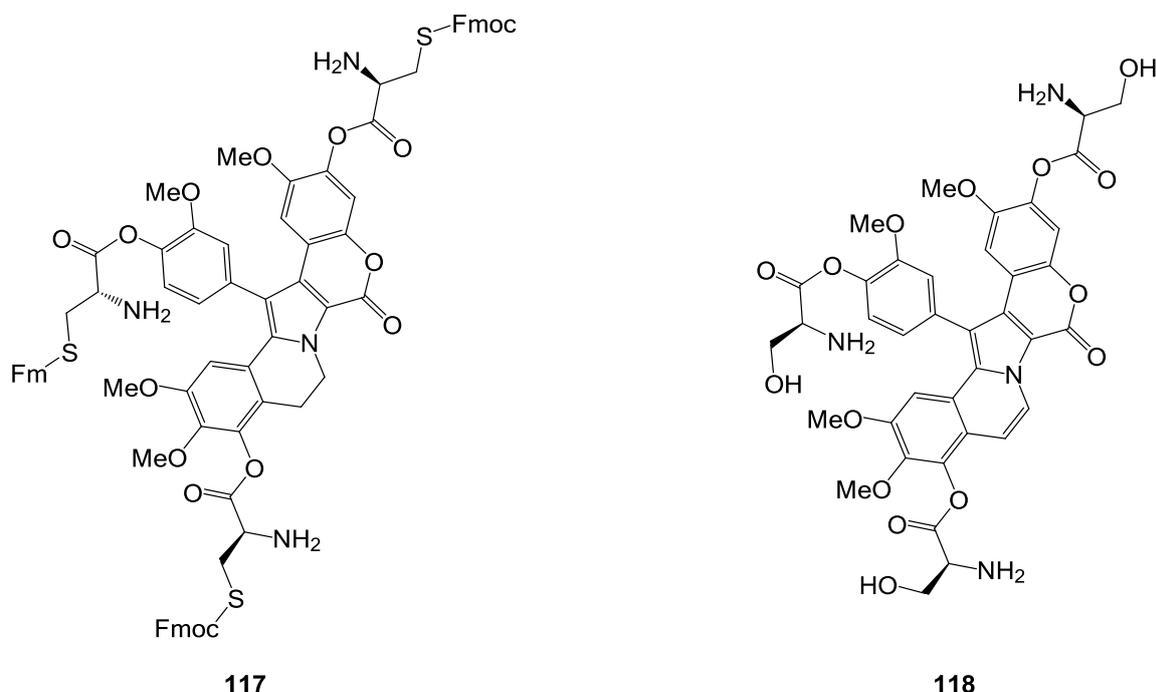
<sup>63</sup> Owens, T. D.; Araldi, G.-L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6271-6274.

<sup>64</sup> Elwan, N. M.; Abdelhadi, H. A.; Abdallah, T. A.; Hassaneen, H. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3451-3456.

<sup>65</sup> Kuo, R.-Y.; Wu, C.-C.; Chang, F.-R.; Yeh, J.-L.; Chen, I.-J.; Wu, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 821-823.

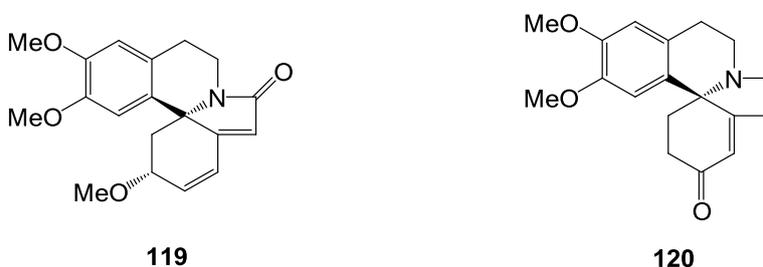
<sup>66</sup> Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N.; Yucht, J. A. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2097-2102.

Los sistemas de pirroloisoquinolinas se encuentran incorporados en sistemas policíclicos. Un ejemplo de este tipo de sistemas son las lamellarinas **117** y **118**, que son moléculas presentes en invertebrados marinos y que poseen actividades biológicas importantes (Figura 8).<sup>67</sup> Estos compuestos se aislaron por primera vez por Faulkner y colaboradores en 1985.<sup>68</sup>



**Figura 8. Estructuras de lamellarinas.**

Otros compuestos que contienen en su estructura un sistema de pirroloisoquinolina son los alcaloides eritrina **119** y **120** (Figura 9)<sup>69</sup> y sistemas espirocíclicos como la annosqualina (**121**), aislada en 2004 por Wu de la *Annona squamosa* (Figura 10).<sup>70</sup>



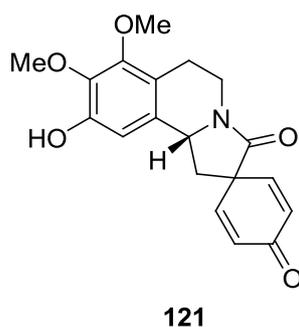
**Figura 9. Estructura de alcaloides eritrina.**

<sup>67</sup> Fukuda, T.; Ishibashi, F. Iwao, M. *Heterocycles* **2011**, 83, 491-529.

<sup>68</sup> Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; He, C. H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5492-5495.

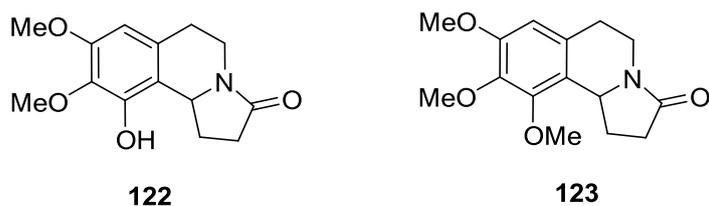
<sup>69</sup> Folkers, K.; Major, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1580-1581.

<sup>70</sup> Yang, Y.-L.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1392-1399.



**Figura 10. Annosqualina.**

Los primeros alcaloides de pirroloisoquinolina, específicamente los sistemas de pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina, que se aislaron fueron el peyoglutam (**122**) y el mescalotam (**123**), reportados en 1968 por Kapadia y Fales (Figura 11).<sup>71</sup> No existen reportes posteriores de la síntesis de estos alcaloides y tampoco se ha demostrado que tengan alguna actividad biológica.

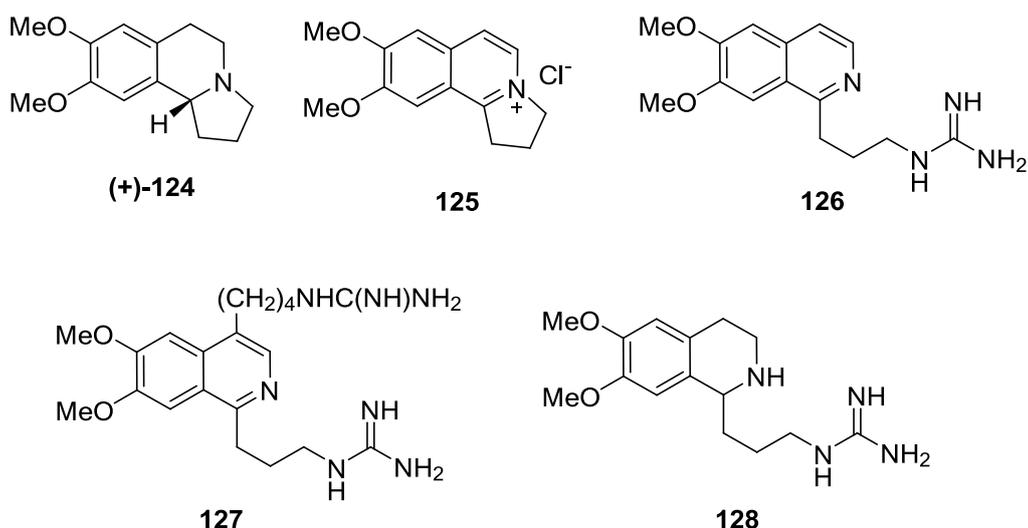


**Figura 11. Peyoglutam (122) y mescalotam (123).**

No fue hasta treinta años después que se aislaron más alcaloides con esta estructura. En 2002, el grupo de investigación de Zaho aisló cinco alcaloides de la planta *Carduus crispus*: (+)-crispina A (**124**), crispina B (**125**), crispina C (**126**), crispina D (**127**) y crispina E (**128**) (Figura 12).<sup>72</sup> Esta planta se ha utilizado en la medicina china para el tratamiento contra los resfriados, problemas estomacales y reumatismos.

<sup>71</sup> Kapadia, G. J.; Fales, H. M. *Chem. Commun.* **1968**, 1688-1689.

<sup>72</sup> Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6795-6798.



**Figura 12. Estructuras de (+)-crispina A (124), crispina B (125), crispina C (126), crispina D (127) y crispina E (128).**

La ( $\pm$ )-crispina A ha probado ser un ligante de los receptores humanos de dopamina.<sup>73</sup> Se utiliza en la medicina para el tratamiento de la bronquitis, la estenocardia, gastroenteritis y el reumatismo. También parece tener actividad biológica sobre algunas líneas de células cancerígenas humanas, como las células SKOV3 y HeLa.<sup>74</sup>

El alcaloide crispina B presenta citotoxicidad significativa a niveles micromoleculares. De igual manera que el alcaloide (+)-crispina A, presenta actividad antitumoral.<sup>75</sup>

En 2004, Cai y colaboradores aislaron otro alcaloide llamado (-)-trollina, de la planta china *Trollius chinensis*<sup>76</sup>, una planta que se utiliza para el tratamiento de infecciones respiratorias y faringitis. De manera independiente, Ding y Zhao aislaron el mismo compuesto de la planta *Salsola collina* y lo llamaron (-)-salsolina A.<sup>77</sup> Este alcaloide presenta actividad inhibitoria de bacterias y moderada actividad contra el virus de la influenza tipo A.

En 2005, se aisló el enantiómero de la (-)-trollina, llamado (+)-oleraceína E, de la planta *Portulaca oleracea*. Esta planta se utiliza como diurético, antiséptico y

<sup>73</sup> El-Subbagh, H.; Wittig, T.; Decker, M.; Elz, S.; Nieger, M.; Lehmann, J. *Arch. Pharm.* **2002**, 335, 443-448.

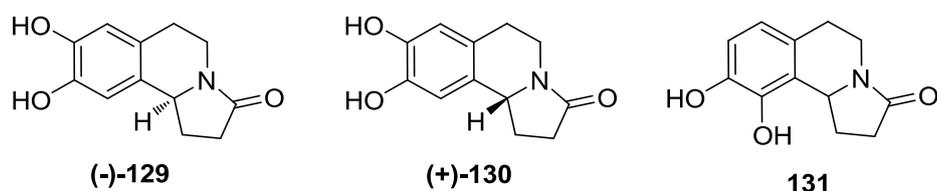
<sup>74</sup> Forró, E.; Schönstein, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1255-1260.

<sup>75</sup> Xie, W. D.; Li, P. L.; Jia, Z. J. *Pharmazie* **2005**, 60, 233-236.

<sup>76</sup> Wang, R. F.; Yang, X. W.; Ma, C. M.; Cai, S. Q.; Li, J. N.; Shoyama, Y. *Heterocycles* **2004**, 63, 1443-1448.

<sup>77</sup> Zhao, Y. X.; Ding, X. B. *Yaoxue Xuebao* **2004**, 39, 598-600.

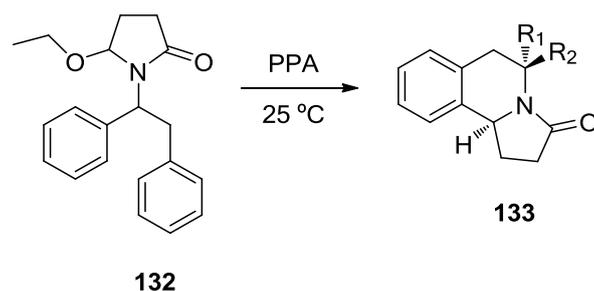
antiespasmódico.<sup>78</sup> El mismo grupo de investigación encontró que este alcaloide funciona como aceptor de radicales libres de DPPH, como antioxidante y que presenta una fuerte actividad inhibidora de la peroxidación de lípidos, inducida por peróxido de hidrógeno en el cerebro de las ratas.<sup>79</sup> En 2007 fue aislado un regioisómero de la (+)-oleraceína E, llamado salsolina B.<sup>80</sup>



**Figura 13. Estructuras de (-)-trollina (129), (+)-oleraceína E (130) y salsolina B (131).**

### 2.8.1.1 Síntesis de sistemas de pirroloisoquinolinas

Existen diversos métodos generales para la síntesis de pirroloisoquinolinas. En 1983, el grupo de investigación de Maryanoff, reportó una síntesis estereoselectiva de sistemas de pirroloisoquinolinas **133**, a partir de éteres de *N*-pirrolidinonas **132** y utilizando como catalizador ácido polifosfórico (PPA) (Esquema 38).<sup>81</sup> En 1987, se describió una síntesis de pirroloisoquinolinas **140** a partir de ácido mandélico (**136**) o utilizando óxido de estireno (**135**), catalizada de igual manera con PPA (Esquema 39).<sup>82</sup>



**Esquema 38. Síntesis estereoselectiva de pirroloisoquinolinas de Maryanoff.**

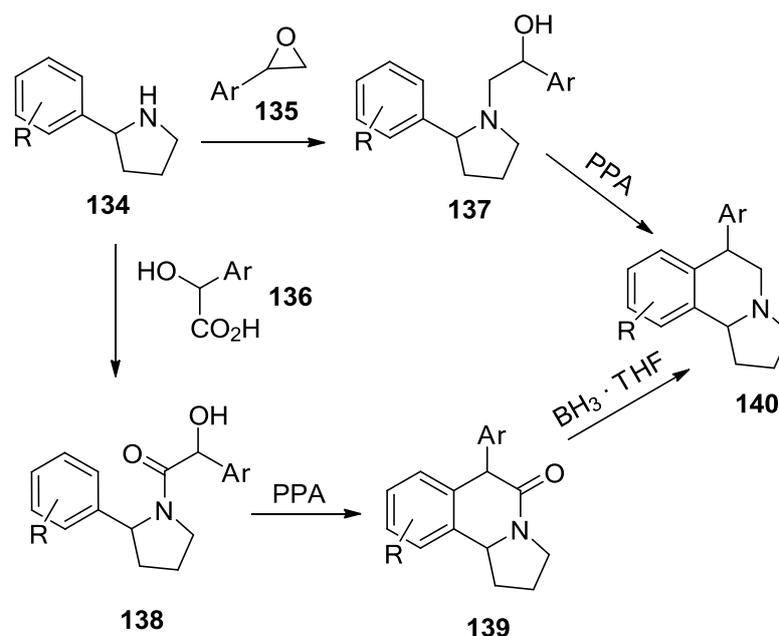
<sup>78</sup> Xiang, L.; Xing, D.; Wang, W.; Wang, R.; Ding, Y.; Du, L. *Phytochemistry* **2005**, 66, 2595-2601.

<sup>79</sup> Yang, Z.; Liu, C.; Xiang, L.; Zheng, Y. *Phytother. Res.* **2009**, 23, 1032-1035.

<sup>80</sup> Xiang, Y.; Li, Y.; Zhang, J.; Li, P.; Yao, Y. *Yaoxue Xuebao* **2007**, 42, 618-620.

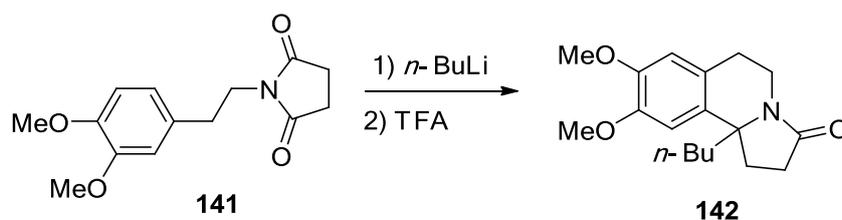
<sup>81</sup> Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5062-5074.

<sup>82</sup> Maryanoff, B. E.; McComsey, D. F.; Gardocki, J. F.; Shank, R. P.; Costanzo, M. J.; Schneider, S. O.; Seffler, P. E. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1433-1454.



**Esquema 39. Síntesis de pirroloisoquinolinas a partir de ácido mandélico u óxido de estireno.**

Seis años más tarde, se reportó una síntesis de estos sistemas utilizando un proceso tipo Pictet-Spengler, mediante la ciclación de hidroxilactamas, a partir de la succinimida **141** (Esquema 40).<sup>83</sup> Ciclaciones similares se han realizado utilizando  $\text{TiCl}_4$ ,<sup>84</sup>  $\text{AlCl}_3$ ,<sup>85</sup> por ciclación de *N*-aciliminio<sup>86</sup> y catalizadas por rodio.<sup>87</sup>



**Esquema 40. Síntesis mediante proceso Pictet-Spengler.**

<sup>83</sup> Lete, E.; Egiarte, A.; Sotomayor, N.; Vicente, T.; Villa, M. J. *Synlett* **1993**, 1, 41.

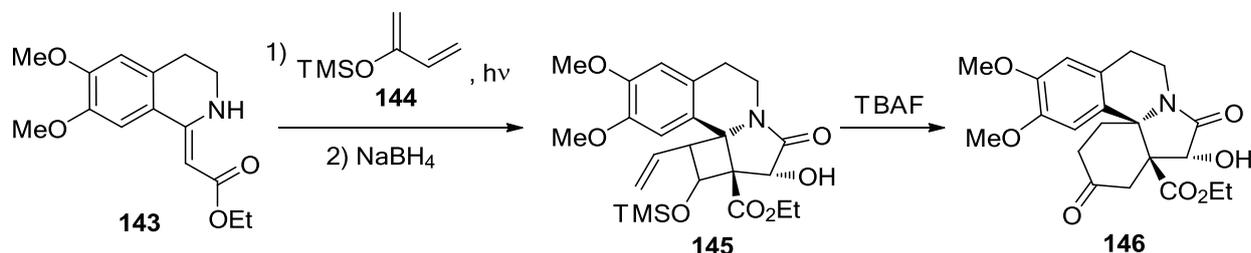
<sup>84</sup> Moeller, K. D.; Wang Po, W.; Tarazi, S.; Marzabadi Mohammad, R.; Wong, P. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1058-1067.

<sup>85</sup> Morlacchi, F.; Losacco, V. J. *Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 165-166.

<sup>86</sup> Kano, S.; Yuasa, Y.; Shibuya, S. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 883.

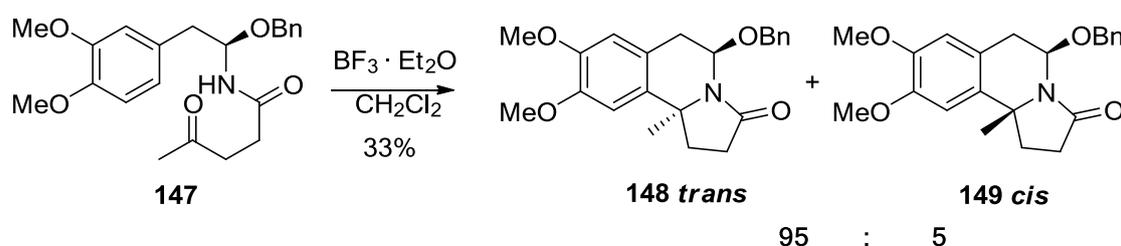
<sup>87</sup> Chiou, W. H.; Lin, G. H.; Hsu, C. C.; Chaterpaul, S. J.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2003**, 11, 2659-2662.

En 1983, se reportó una síntesis para moléculas tipo eritrina a partir del enamino éster **143** y una cicloadición con el dieno **144** para obtener el compuesto **145** que posteriormente, experimenta un rearrreglo para formar el espirociclo **146** (Esquema 41).



**Esquema 41. Síntesis de espirociclos a partir de enamino ésteres.**

Finalmente, se pueden sintetizar pirroloisoquinolonas mediante una ciclación de un intermediario de *N*-aciliminio, utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como ácido de Lewis y el compuesto **147**. En este trabajo se llevó a cabo un screening de varios grupos voluminosos, combinados con diferentes ácidos de Lewis, para generar estereocontrol en la reacción.<sup>88</sup> De esta manera se obtuvieron los compuestos **148** y **149** con una relación diastereomérica de 95:5, con preferencia para el isómero *trans* **148** (Esquema 42). Aunque el rendimiento no es bueno, la estereoselectividad sí lo fue.

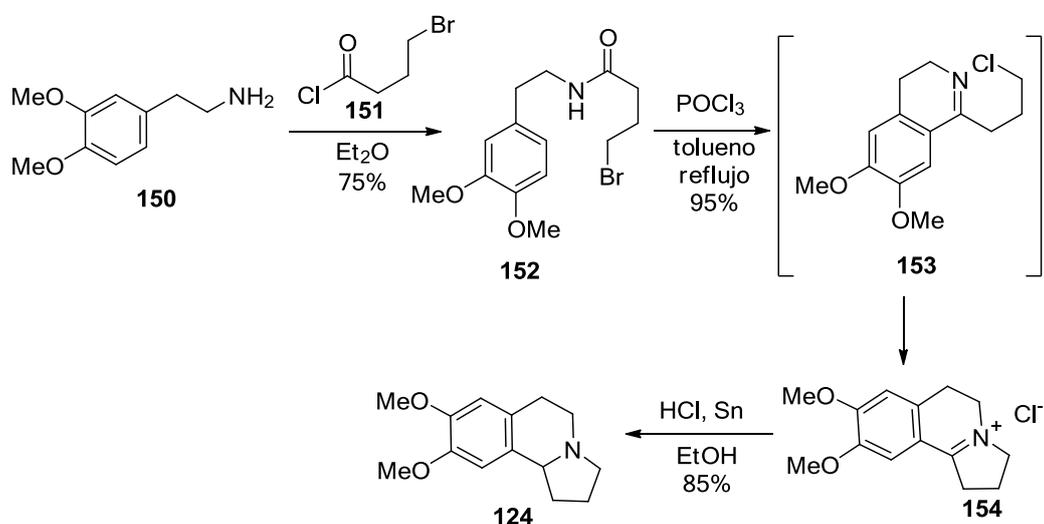


**Esquema 42. Síntesis estereoselectiva de pirroloisoquinolinas a partir de *N*-aciliminio.**

La investigación más importante y más amplia en este tipo de síntesis, es la que se ha realizado en el contexto de la síntesis de productos naturales. Alcaloides como los mencionados anteriormente se han logrado sintetizar mediante una metodología sencilla, rápida, pero sobretodo, enantioselectiva.

<sup>88</sup> Gacía, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10368-10374.

La primera síntesis racémica realizada de la ( $\pm$ )-crispina A, antes de que se reportara la extracción del producto natural, fue publicada en 1931 por Child y Pyman quienes partieron de la 3,4-dimetoxifenetilamina (homoveratrilamina) (**150**) y el cloruro de ácido **151**. El paso clave de esta reacción es la doble ciclación, que consiste en una reacción de Bischler-Napieralski del compuesto **152**, con una posterior sustitución nucleofílica del átomo de nitrógeno de la imina **153**, para formar el segundo anillo. De esta manera se obtiene el alcaloide **124** en 59% de rendimiento global, en una ruta de 3 pasos (Esquema 43).<sup>89</sup> Se realizaron otras seis síntesis de este alcaloide antes del reporte por Zhang en 2002, incluyendo un acoplamiento reductivo con zinc,<sup>90</sup> catálisis con plata<sup>91</sup> y utilizando derivados de prolina.<sup>92</sup>



**Esquema 43. Síntesis racémica de crispina A de Child y Pyman.**

La primera síntesis racémica del alcaloide crispina A (**124**), reportada después de que se aisló, fue en 2005 por Knöler y Agarwal utilizando acetato de plata como catalizador y una posterior hidrogenación catalizada con rodio (Esquema 44).<sup>93</sup> Síntesis racémicas de este mismo compuesto se han reportado hasta la fecha, por ejemplo, utilizando una reacción de Friedel y Crafts,<sup>94</sup> mediante una reacción de Diels-Alder<sup>95</sup> o utilizando compuestos de hierro.<sup>96</sup>

<sup>89</sup> Child, R.; Pyman, F. L. *J. Chem. Soc.* **1931**, 36-49.

<sup>90</sup> Shono, T.; Hamaguchi, H.; Sasaki, M.; Fujita, S.; Nagami, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1621-1628.

<sup>91</sup> Schell, F. M.; Smith, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1883-1884.

<sup>92</sup> Lothead, A. W.; Proctor, G. R.; Caton, M. P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2477-2489.

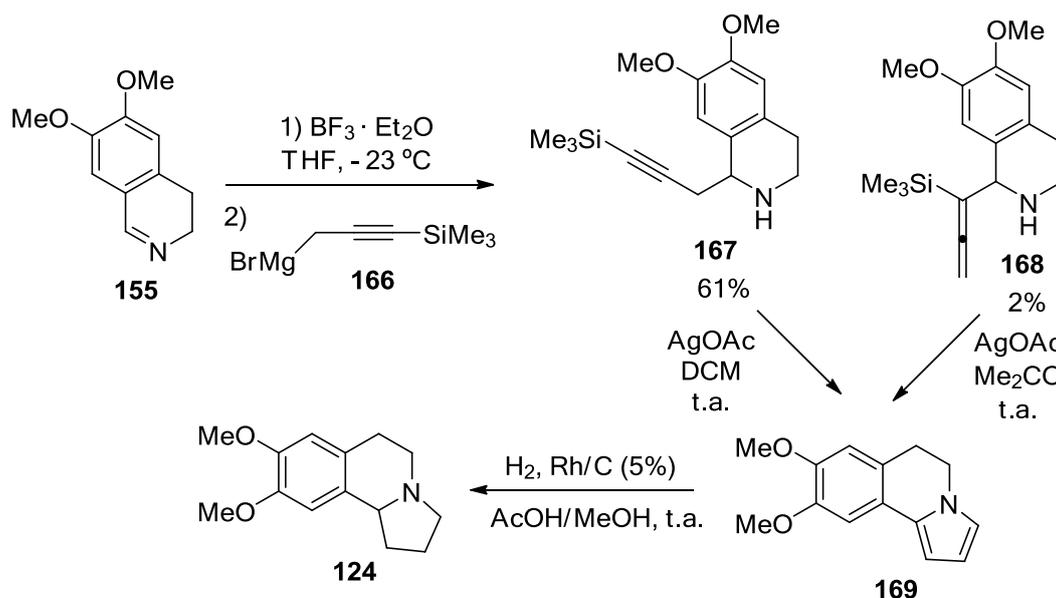
<sup>93</sup> Knöler, H. J.; Agarwal, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1173-1175.

<sup>94</sup> King, F. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2053-2056.

<sup>95</sup> a) Adams, H.; Elsunaki, T. M.; Ojea-Jimenez, I.; Jones, S.; Meijer, J. H. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6252-6262. b)

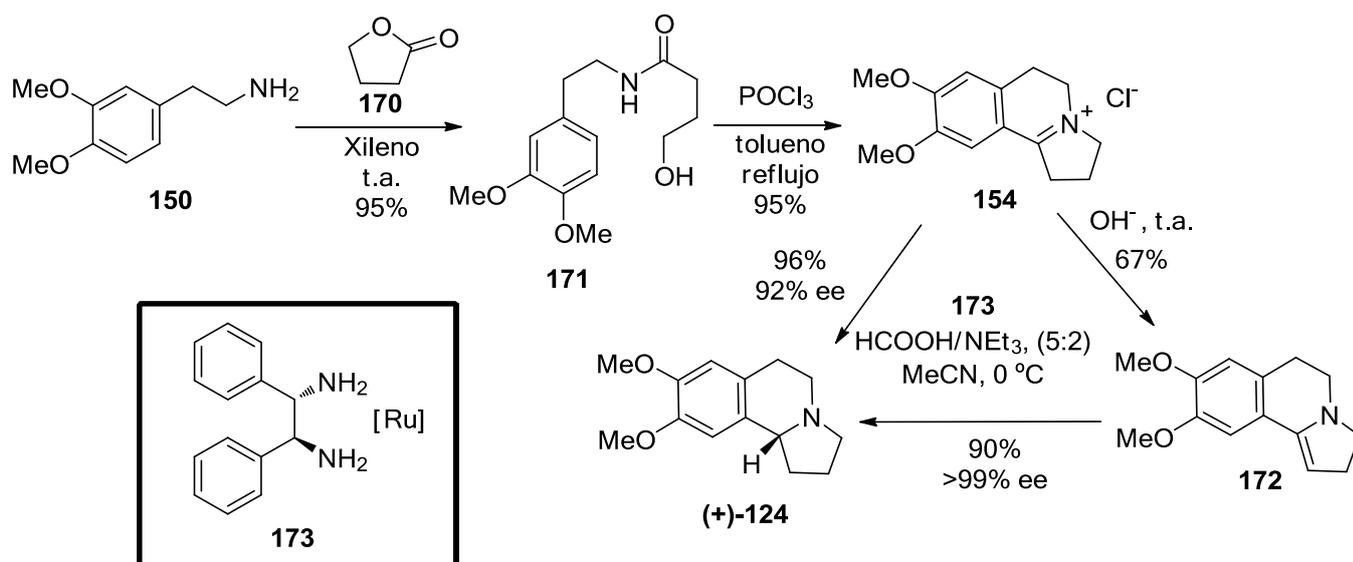
Yioti, E. G.; Mati, I. K.; Arvanitidis, A. G.; Massen, Z. S.; Alexandraki, E. S.; Gallos, J. K. *Synthesis* **2011**, 142-146.

<sup>96</sup> Shirakawa, E.; Uchiyama, N.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 25-34.



**Esquema 44. Síntesis racémica de crispina A de Knöler.**

La primer síntesis enantioselectiva de la (+)-crispina A se reportó en el mismo año por Czarnocki y colaboradores, utilizando una metodología similar a la utilizada por Child y Pyman, partiendo de la homoveratrilamina (**150**) y la  $\gamma$ -butirolactona (**170**). Como paso clave para la enantioselectividad se utilizó un catalizador de rodio con un ligante quirál **173** (Esquema 45).<sup>97</sup>

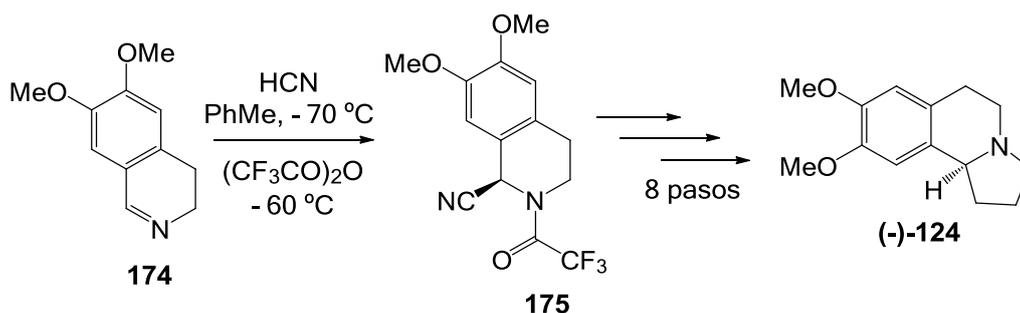


**Esquema 45. Primer síntesis enantioselectiva de (+)-crispina A.**

<sup>97</sup> Szawkalo, J.; Zawadzka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.; Drabowicz, J.; Czarnocki, Z. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 3619-3621.

A partir de este momento comienzan a publicarse diferentes síntesis enantioselectivas de la (+)-crispina A. Así, en 2006, Chong y Wu describieron una síntesis donde utilizan arilboranos;<sup>98</sup> el grupo de investigación de Turner utiliza catálisis enzimática;<sup>99</sup> en otro reporte se utiliza una reacción catalizada por iridio;<sup>100</sup> y la más reciente donde se hace uso de una reacción de Pictet-Spengler en presencia de un grupo *N*-sulfonilo.<sup>101</sup>

En 2007, el grupo de investigación de Itoh, describió la síntesis del enantiómero (-)-crispina, junto con otros dos alcaloides, la (-)-trollina y la (-)-crispina E. Esta síntesis se llevó a cabo en nueve pasos utilizando una reacción de multicomponentes de Strecker para sintetizar el compuesto **175**. El compuesto **(-)-124** fue preparado en un rendimiento global de 45%, a partir de la dihidroisoquinolina **174** (Esquema 46).<sup>102</sup> Los grupos de investigación de Pihko y Amat realizaron la síntesis de la (-)-crispina A utilizando catálisis de rutenio y reactivos de Grignard, respectivamente.<sup>103,104</sup>



**Esquema 46. Síntesis de Itoh de (-)-crispina A.**

El último reporte para la síntesis de (-)-crispina A, fue en el año 2013 por Subba Reddy y colaboradores, utilizando el organocatalizador (*R*)-*tert*-butanilsulfonamida (**177**) como fuente de quiralidad. Este grupo de investigación llevó a cabo la síntesis en nueve pasos y con un 33% de rendimiento global, a partir del compuesto **176** (Esquema 47).<sup>105</sup>

<sup>98</sup> Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646-9647.

<sup>99</sup> Bailey, K. R.; Ellis, A. J.; Reiss, R.; Snape, T. J.; Turner, N. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3640-3642.

<sup>100</sup> Hou, G. H.; Xie, J. H.; Yan, P. C.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366-1367.

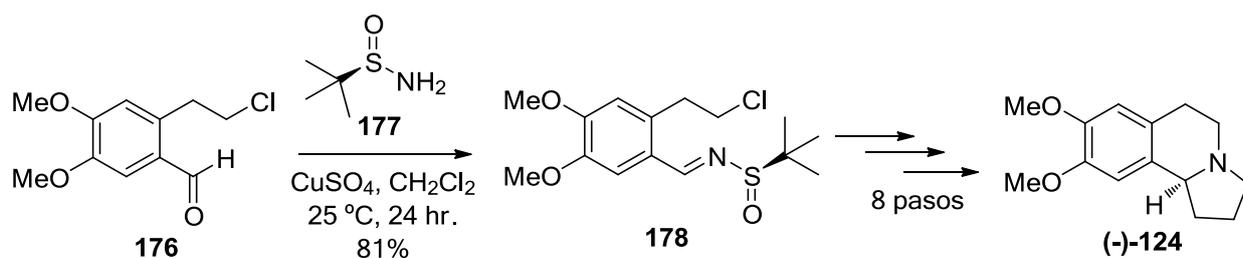
<sup>101</sup> Sánchez-Obregón, R.; Ortiz, B.; Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1893-1896.

<sup>102</sup> Kanemitsu, T.; Yamashita, Y.; Nagata, K.; Itoh, T. *Heterocycles* **2007**, *74*, 199-203.

<sup>103</sup> Evanno, L.; Ormala, J.; Pihko, P. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12963-12967.

<sup>104</sup> Amat, M.; Elias, V.; Llor, N.; Subrizi, F.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4017-4026.0

<sup>105</sup> Reddy, N. S. S.; Reddy, B. J. M.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4228-4231.



### Esquema 47. Síntesis de (-)-crispina A utilizando un organocatalizador.

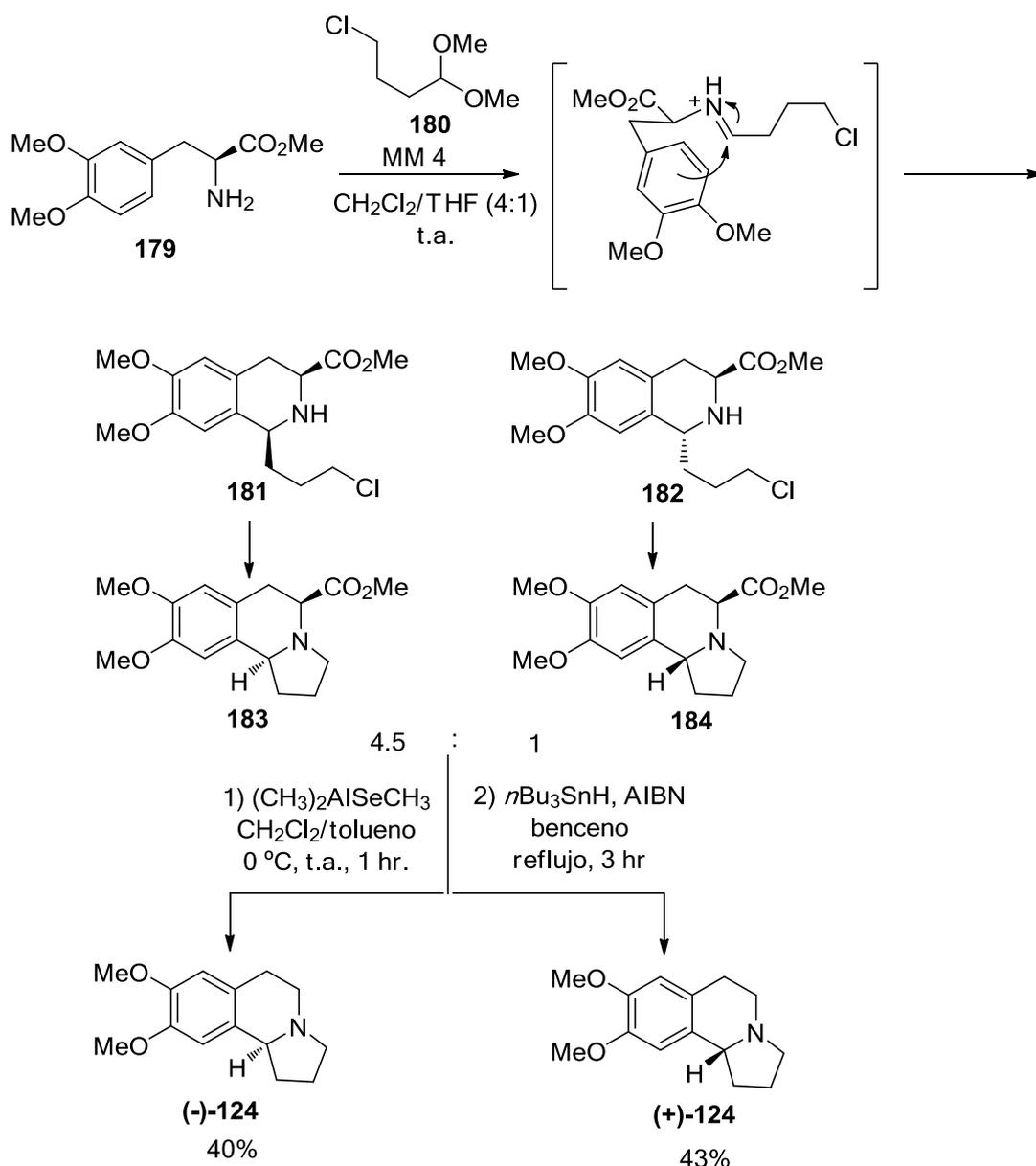
Finalmente, en 2011, Herr y colaboradores prepararon ambos enantiómeros a partir de un derivado metilado de la levodopa (L-DOPA) **179** y el acetal **180**. Los compuestos **183** y **184** se obtuvieron en una relación de 4.5 : 1, debido a la preferente conformación de silla en la reacción de Pictet-Spengler (Esquema 48).<sup>106</sup> De igual manera, en ese mismo año Hurvois y colaboradores sintetizaron los dos enantiómeros utilizando una técnica electroquímica.<sup>107</sup>

En 2008, Baskaran y colaboradores reportan la síntesis de un análogo metilado de la ( $\pm$ )-crispina A a partir de una reacción intramolecular de Schmidt de una azido-cetona.<sup>108</sup>

<sup>106</sup> Gurram, M.; Gyimóthy, B.; Wang, R.; Lam, S. Q.; Ahmed, F.; Herr, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1605-1613.

<sup>107</sup> Louafi, F.; Moreau, J.; Shahane, S.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Sinbandhit, S.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9720-9732.

<sup>108</sup> Kumar, P. S.; Kapat, A.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1241-1243

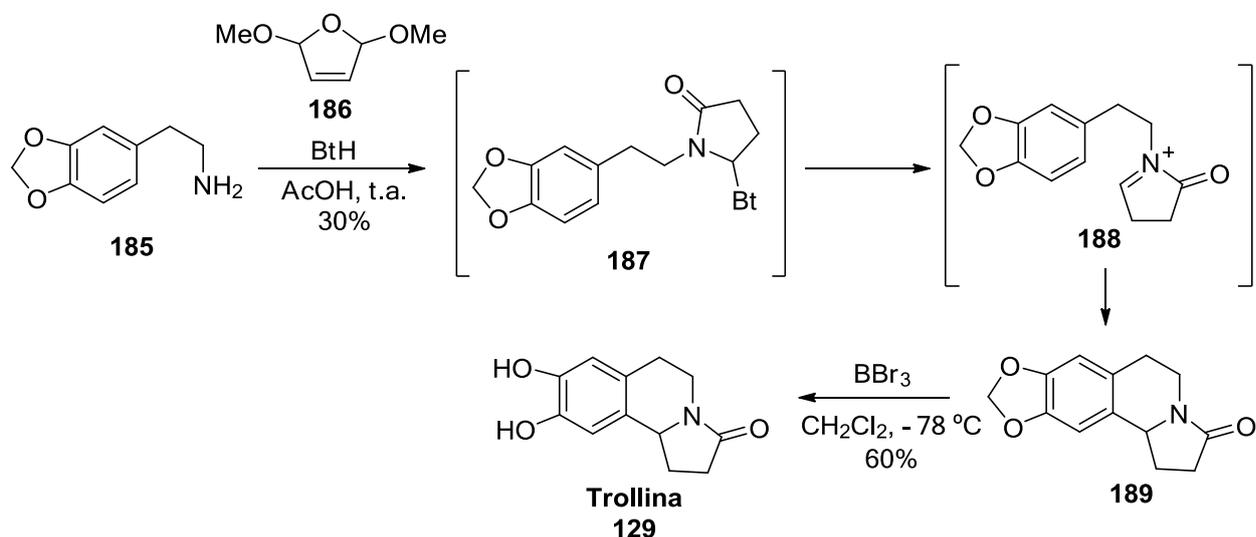


**Esquema 48. Síntesis de Herr de ambos enantiómeros de la crispina A.**

La cantidad de reportes que existen para la síntesis de los alcaloides trollina y oleraceína E son pocos, comparados con los que existen para la crispina A. Estos reportes hablan de síntesis racémicas, por lo tanto no es necesario especificar de cuál de los dos alcaloides se está hablando, además de que hasta la fecha no existe un reporte para la síntesis del compuesto (+)-oleraceína E de manera enantiopura.

En 2007 se publicó la primer síntesis total del compuesto racémico de la trollina por el grupo de investigación de Liu, a partir de la 3,4-(metilendioxi)fenetilamina (**185**) y el dihidrofurano **186**, pasando por un intermediario de *N*-aciliminio **188** y finalmente una

demetilación con tribromuro de boro (Esquema 49). El rendimiento global de esta secuencia fue 18% en dos pasos.<sup>109</sup> Esta síntesis se lleva a cabo mediante una adaptación de un método utilizado por Katritzky en 2001.<sup>110</sup>



**Esquema 49. Síntesis de Liu del alcaloide trollina.**

En 2011, se publicó la primera síntesis en un proceso *one-pot* por el grupo de investigación de Hayashi, a partir de la ciclación de una amida utilizando FeCl<sub>3</sub> con un 98% de rendimiento.<sup>111</sup> Existen dos reportes para la síntesis enantioselectiva del compuesto natural (-)-trollina, uno en 2007 por Itoh y otro en 2013 por Subba Reddy, mencionados anteriormente.<sup>104, 107</sup>

### 2.8.2 Pirroloisoindoles

En cuanto a los sistemas de pirroloisoindoles no existen muchos reportes de su presencia en productos naturales, sin embargo, existen estructuras importantes de alcaloides de pirrolizidina que se encuentran en un gran número de familias de plantas utilizadas en la medicina tradicional, por ejemplo, en las familias de *Apocynaceae*, *Asteraceae*, *Boraginaceae*, *Fabaceae* y *Graminae*. También pueden encontrarse en ciertos seres vivos herbívoros como las mariposas.

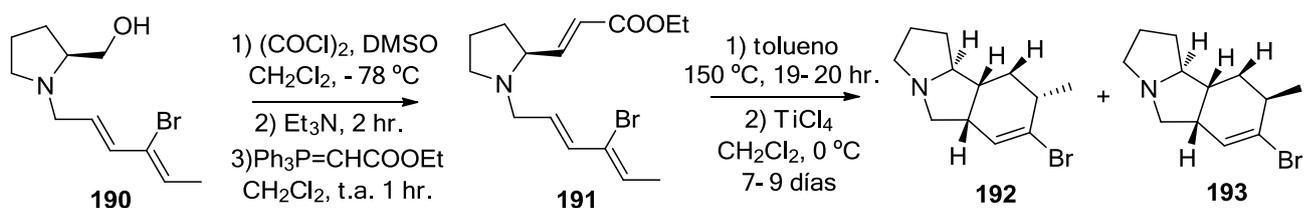
<sup>109</sup> He, Q. Q.; Liu, C. M.; Li, K. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18, 651-652.

<sup>110</sup> Katritzky, A. R.; Mehta, S.; He, H. Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 148-152.

<sup>111</sup> Shirakawa, E.; Uchiyama, N.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 25-34.

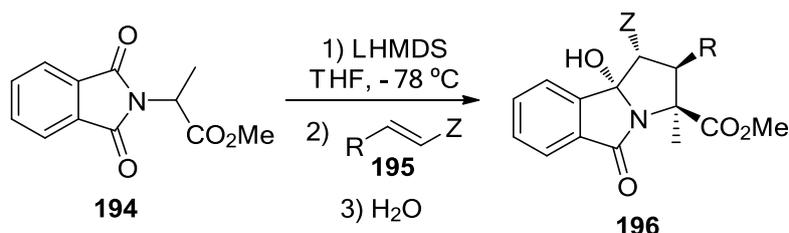
### 2.8.2.1 Síntesis de sistemas de pirroloisoindol

En 1997, se publicó una síntesis de tetrahidrobenzo[*a*]pirrolizidinas **192** y **193**, a partir del compuesto **190** por medio de una oxidación de Swern, seguida de una reacción de Wittig para obtener el compuesto **191** en 59% de rendimiento y una ciclación de Diels-Alder catalizada por TiCl<sub>4</sub>, para obtener los productos en rendimientos cuantitativos (Esquema 50).<sup>112</sup>



**Esquema 50. Síntesis de tetrahidrobenzo[*a*]pirrolizidinas.**

Dos años después, el grupo de investigación de Eusebio Juaristi reportó una síntesis de sistemas de pirroloisoindolonas **196**. Esta síntesis se basa en una adición-tandem-intramolecular de Michael de la ftalamida **194** y compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados **195** como acrilonitrilo (70%), acrilato de etilo (81%) y fumarato de etilo (91%) (Esquema 51).<sup>113</sup>



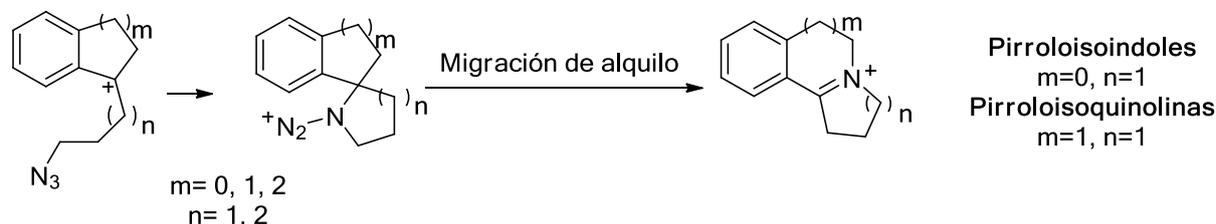
**Esquema 51. Síntesis de pirroloisoindolonas de Juaristi.**

En el año 2000, Pearson y Fang publicaron un método general para la obtención de ambos sistemas; de pirroloisoindoles y de pirroloisoquinolinas, además de otros seis

<sup>112</sup> Tsirk, A.; Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1483-1493.

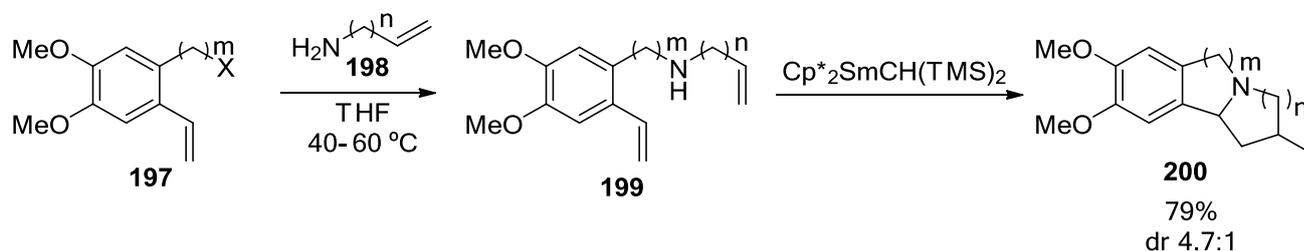
<sup>113</sup> Reyes, A.; Regla, I.; Frago, M. C.; Vallejo, L. A.; Demare, P.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Ramírez, Y.; Juaristi, E.; Tamariz, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11187-11202.

tipos de heterociclos. Este protocolo utiliza una reacción de Schmidt, seguida de una migración de arilo o de alquilo (Esquema 52).<sup>114</sup>



**Esquema 52. Síntesis de sistemas de pirroloisoindol y pirroloisoquinolina**

Otra manera de sintetizar este tipo de compuestos es a partir de una reacción de hidroaminación/adición C-C catalizada por lantánidos, reportada en 2003 por Molander y Pack, para la síntesis de heterociclos de nitrógeno: Pirroloisoindoles cuando  $m=1$  y  $n=1$  y pirroloisoquinolinas cuando  $m=2$  y  $n=1$  (Esquema 53).<sup>115</sup> Este método es una modificación, basado en el reportado en 1998 por Li y Marks.<sup>116</sup>



**Esquema 53. Síntesis de pirroloisoindoles y pirroloisoquinolinas con catalizadores de lantánidos.**

Existen dos métodos descritos en la literatura, basados en una reacción de radicales libres. El primero publicado en 2005 por medio de una reacción de metátesis y una ciclación, utilizando AIBN y TTMSS a bajas concentraciones en tolueno,<sup>117</sup> el segundo, publicado dos años después, en donde realizan un acoplamiento reductivo con  $\text{SmI}_2$  a partir de las ftalimididas **204** en condiciones suaves y con altos rendimientos.<sup>118</sup>

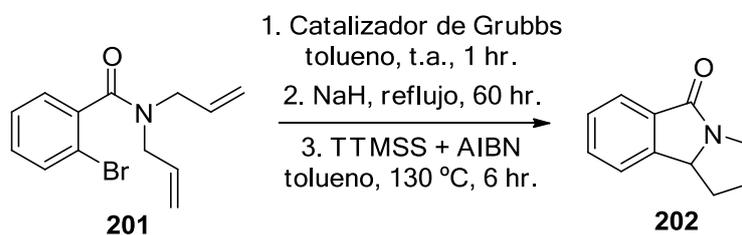
<sup>114</sup> Pearson, W. H.; Fang, W.-k. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7158-7174.)

<sup>115</sup> Molander, G. A.; Pack, S. K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10581-10591.

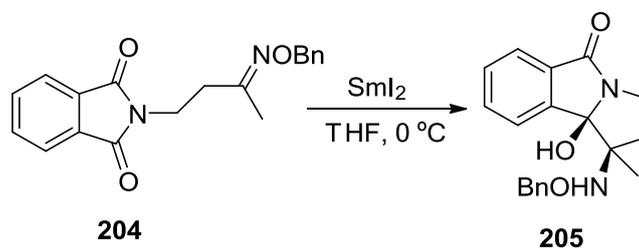
<sup>116</sup> Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1757-1771.

<sup>117</sup> Bressy, C.; Menant, C.; Piva, O. *Synlett* **2005**, 577-582.

<sup>118</sup> Vacas, T.; Álvarez, E.; Chiara, J.L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5445-5448.



**Esquema 54. Síntesis de pirroloisoindolonas por radicales libres utilizando AIBN.**



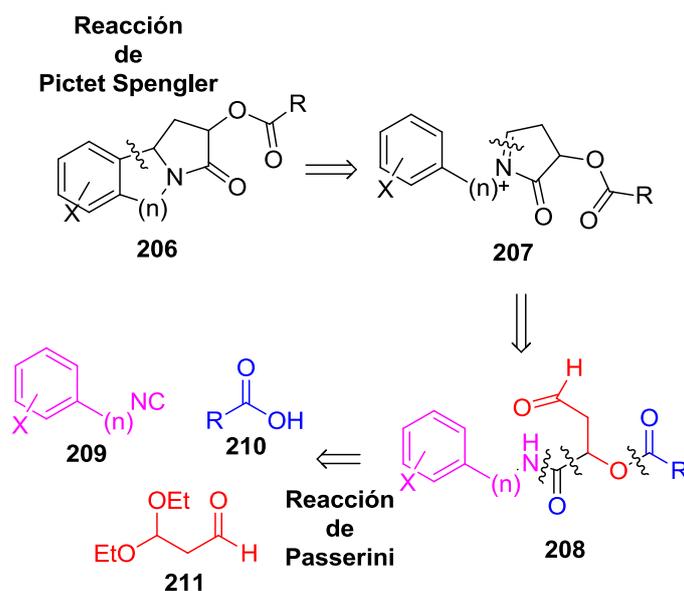
**Esquema 55. Síntesis de hidroxipirroloisoindolonas por radicales libres utilizando Sml<sub>2</sub>.**

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a lo anterior, los sistemas de pirroloisindol y pirroloisoquinolina son de gran importancia debido a que presentan, en su mayoría, actividades como antidepresivos, antiplaquetarios y antitumorales. Estas estructuras se encuentran principalmente en alcaloides de algunas plantas que suelen utilizarse en la medicina tradicional.

Actualmente no existe ninguna síntesis de estos sistemas utilizando una reacción de multicomponentes. El uso de una metodología como esta, en principio, permitiría preparar este tipo de moléculas a través de un método versátil, en donde se puede variar la estructura de cada uno de los reactivos para obtener una gran variedad de moléculas que podrían tener actividad biológica importante. Posteriormente, se puede hacer uso de técnicas de postcondensación, aprovechando cada uno de los grupos funcionales necesarios para la construcción de moléculas más complejas.

En base a esto, se planteó un análisis retrosintético para la síntesis de los sistemas con estructuras de tipo **206**, variando el valor de  $n$ : 1, para sistemas de pirroloisindolonas; y 2 para sistemas de pirroloisoquinolinonas (Esquema 56).



### Esquema 56. Análisis retrosintético para la síntesis de pirroloisoindolonas y pirroloisoquinolinonas.

Basándonos en un estudio realizado anteriormente, para la formación de sistemas cíclicos de piperazinohidroisoquinolina,<sup>119</sup> el compuesto **206** se puede obtener mediante una reacción de Pictet-Spengler por medio de la ciclación de un intermediario de *N*-aciliminio **207** en medio ácido. Este intermediario puede obtenerse a partir de la reacción intramolecular del compuesto **208**.

El compuesto **208** puede obtenerse a partir de una reacción de multicomponentes de Passerini entre el isonitrilo **209**, un ácido carboxílico **210** y un aldehído **211** que contenga otro grupo funcional aldehído protegido.

La estructura clave para los reactivos en la reacción de Passerini vendría a partir del isonitrilo **209**. Variando el número de carbonos en el isonitrilo, se pueden utilizar derivados de bencilisonitrilos (n=1) para la formación de sistemas de pirroloisoindolonas; y derivados de fenetilisonitrilos (n=2) para la formación de sistemas de pirroloisoquinolinonas.

---

<sup>119</sup> Cano-Herrera, Ma.-A.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10770-10772.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general

Preparar una serie de moléculas de pirroloisoindolona y pirroloisoquinolinona, análogas a algunos productos naturales como los alcaloides crispina A, trollina y oleraceína E, utilizando un aducto de una reacción de multicomponentes de Passerini.

### 4.2 Objetivos particulares

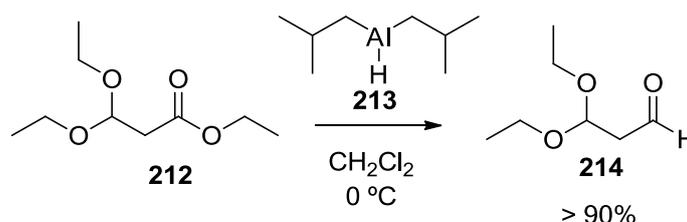
- Encontrar las condiciones de reacción óptimas para la obtención de los aductos de Passerini.
- Llevar a cabo la ciclación de los correspondientes aductos de Passerini utilizando diferentes condiciones en medio ácido.
- Poder llevar a cabo la síntesis en un proceso *one-pot* para obtener una metodología más sencilla y con la menor cantidad de pasos.
- Purificar y caracterizar cada uno de los compuestos mediante el uso de técnicas espectroscópicas.
- Comparar los resultados obtenidos con reportes previos de este tipo de sistemas.

## 5. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 5.1 Síntesis de 3,3-dietoxipropionaldehído

Es bien sabido que los ésteres se pueden reducir a aldehídos utilizando un compuesto de aluminio, llamado hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (**213**), esto generalmente a bajas temperaturas. No se debe utilizar un exceso de DIBAL, ya que puede ocurrir la reducción al correspondiente alcohol.

De esta manera, la síntesis del 3,3-dietoxipropionaldehído (**214**), se llevó a cabo bajo estas condiciones de reducción<sup>120</sup>. Se utilizó como materia prima 3,3-dietoxipropionato de etilo (**212**) y se utilizó una disolución de DIBAL-1M en diclorometano a 0 °C. El aldehído **214** fue obtenido satisfactoriamente en rendimiento cuantitativo (Esquema 57).



**Esquema 57. Síntesis de 3,3-dietoxipropionaldehído.**

El mecanismo se lleva a cabo a través de una transferencia de un hidruro al carbonilo del éster, con la eliminación de una molécula de etanol.

Es importante monitorear la reacción y controlar la temperatura, ya que se puede llevar a cabo la reducción hasta el alcohol correspondiente. La CCF de este compuesto se observó utilizando un revelador de yodo, ya que no pudo ser visible mediante técnica de UV.

Las sales restantes de aluminio deben retirarse del producto final. Un método eficiente es adicionando la sal de Rochelle (tartrato sódico de potasio)<sup>121</sup>, sin embargo, una manera más rápida encontrada fue filtrar sobre una cantidad considerable de celita.

<sup>120</sup> Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 619-620.

<sup>121</sup> Davis, F. A.; Minsoo Song, H. Q.; Gaddiraju, N. V. *J Org Chem.* **2009**, 74, 2798-2803.

## 5.2 Síntesis de formamidas

Para la síntesis de los isonitrilos, que se utilizan en la reacción de Passerini, fue necesario obtener las correspondientes formamidas.

Las formamidas son intermediarios importantes en la preparación de derivados de aminas y se han utilizado para la síntesis de compuestos farmacéuticos. También sirven como reactivos para la formilación de Vilsmeier y para la síntesis de formamidinas e isonitrilos. Son utilizadas como bases de Lewis para catálisis en reacciones de alilación, síntesis de cloruros de ácidos a partir de ácidos carboxílicos e hidrosililación de compuestos carbonílicos.<sup>122</sup>

Existen diferentes métodos para la *N*-formilación de aminas. Uno de ellos es utilizando acetato de formilo, pero este reactivo es sensible a la humedad y no es fácil de almacenar debido a su descomposición en ácido acético y monóxido de carbono.<sup>123</sup> Otros métodos son utilizando cloral<sup>124</sup>, ácido fórmico activado en presencia de DCC<sup>125</sup> o EDCI<sup>126</sup>, etc.

El método que se utilizó para la síntesis de las formamidas fue el método en el cual se adiciona ácido fórmico a las correspondientes aminas y la reacción se lleva a cabo en un aparato de microondas a una temperatura de 100 °C por un tiempo de 30 min.

Se sintetizaron cinco diferentes formamidas mostradas en la tabla 2, obteniendo buenos rendimientos.

---

<sup>122</sup> Kobayashi, S.; Nishio, K.; *J. Org. Chem.* **1994**, 56, 6620-6628.

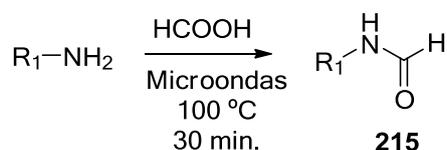
<sup>123</sup> Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Cauci, S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1081-1118.

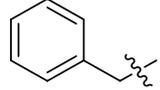
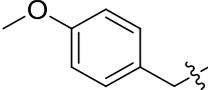
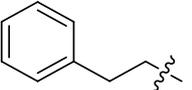
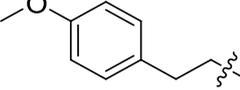
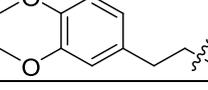
<sup>124</sup> Blicke, F. F.; Lu, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3933-3934.

<sup>125</sup> Waki, J.; Meienhofer, J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2019.

<sup>126</sup> Chen, F. M. F.; Benoiton, N. L. *Synthesis* **1979**, 709.

**Tabla 2. Síntesis de formamidas a partir de la formilación de aminas primarias con ácido fórmico.**



Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Rendimiento
1	215a		98%
2	215b		70%
3	215c		96%
4	215d		85%
5	215e		96%

### 5.3 Síntesis de isonitrilos

Para realizar los experimentos de las reacciones de Passerini se utilizaron tres isonitrilos comerciales: *tert*-butilisonitrilo, ciclohexilisonitrilo y 2,6-dimetilfenilisonitrilo.

Sin embargo, los derivados de bencil y fenetil isonitrilos se tuvieron que sintetizar.

Una manera de sintetizar isonitrilos es mediante la síntesis de Hofmann, a partir de la reacción de aminas primarias con cloroformo en presencia de un medio alcalino, utilizando hidróxido de potasio o hidróxido de sodio (Esquema 58).<sup>127</sup>



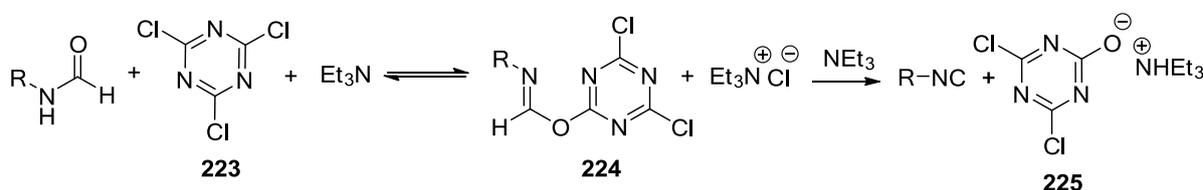
#### Esquema 58. Síntesis de isonitrilos de Hofmann.

<sup>127</sup> Hofmann, A. W.; *Ber.* **1870**, 3, 767.

Sin embargo, este método no fue utilizado debido a que se obtuvieron mejores rendimientos a partir de las formamidas.

Se encontraron en la literatura dos métodos para la síntesis de isonitrilos a partir de las formamidas correspondientes. El primero, utilizando como reactivos Triclorotriazina (TCT) (**223**) y piridina o trietilamina, en el microondas a 100 °C, durante 5 min.

La reacción ocurre a través de una sustitución nucleofílica por parte del oxígeno de la formamida para formar el intermediario O-acilado **224**, seguido de una  $\alpha$ -eliminación nucleofílica de un protón, para obtener el isonitrilo correspondiente y el derivado aniónico de TCT **225** (Esquema 59).<sup>128</sup>

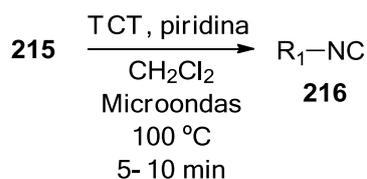


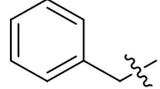
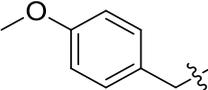
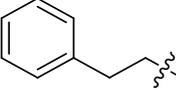
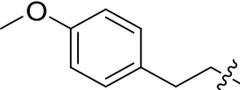
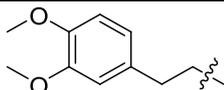
**Esquema 59. Mecanismo de reacción de formamidas con TCT.**

Se realizó la síntesis de cuatro isonitrilos, mostrados en la tabla 3. Los rendimientos fueron bajos debido a que existía una descomposición de los reactivos sin poder aislar ningún producto. Un dato importante para esta reacción es que se debe de tener mucho cuidado en el orden en que se adicionan los reactivos, ya que si se adicionan en un orden equivocado, puede dar lugar a una reacción exotérmica que desprende vapores peligrosos. Los reactivos deben adicionarse en el siguiente orden: piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , formamida y TCT.

<sup>128</sup> Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361-2363.

**Tabla 3. Síntesis de isonitrilos utilizando TCT.**



Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Rendimiento
1	<b>216a</b>		Trazas
2	<b>216b</b>		2%
3	<b>216c</b>		Trazas
4	<b>216d</b>		Trazas
5	<b>216e</b>		Trazas

La mezcla de los reactivos debe realizarse a una temperatura de 0 °C y con agitación constante. El tiempo que debe pasar entre la adición y el calentamiento no debe de ser mayor a 30 seg. En este reporte se indica que los tiempos de reacción no son superiores a 3 min.

Sin embargo, los rendimientos obtenidos no fueron altos, ni siquiera cercanos a los reportados. Esto puede deberse al gran cuidado que se requiere y al tiempo que lleva la preparación de la reacción. Probablemente, la temperatura en el microondas era mayor a la requerida o las cantidades de reactivos eran pequeñas para el tiempo de reacción, y se llevó a cabo una descomposición de manera más rápida.

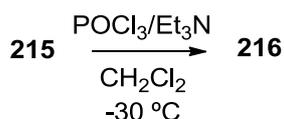
Esto nos llevó a buscar un método diferente para la síntesis de los isonitrilos deseados. Probablemente, un método más clásico y menos sofisticado.

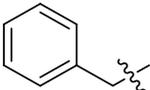
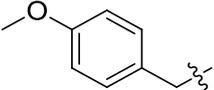
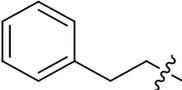
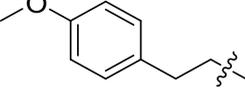
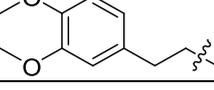
El segundo método fue, de igual manera, a partir de las formamidas correspondientes, utilizando como reactivo oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>) y trietilamina a una temperatura de -30 °C. Esta reacción ocurre mediante la deshidratación de la formamida, ya que se

elimina una molécula de agua. El mecanismo es similar a la deshidratación de alcoholes con compuestos de fósforo.<sup>129</sup>

Se sintetizaron cinco diferentes isonitrilos utilizando la metodología anterior, obteniendo rendimientos de moderados a buenos (Tabla 4).

**Tabla 4. Síntesis de isonitrilos mediante deshidratación de formamidas con POCl<sub>3</sub> y Et<sub>3</sub>N.**



Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Rendimiento
1	216a		80%
2	216b		70%
3	216c		75%
4	216d		80%
5	216e		64%

Los tiempos de reacción no excedieron los 10 min. Las reacciones se monitorearon por CCF hasta la desaparición completa de la formamida. Debe de tenerse especial cuidado en mantener la temperatura a -30 °C, ya que la descomposición de los isonitrilos se lleva a cabo de manera rápida y simple.

Debido a que los isonitrilos son volátiles, el disolvente se eliminó sin utilizar presión reducida y con una temperatura cercana al punto de ebullición del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (< 40 °C).

<sup>129</sup> Banfi, L.; Basso, A.; Giardini, L.; Riva, R.; Rocca, V.; Guant, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1, 100-109.

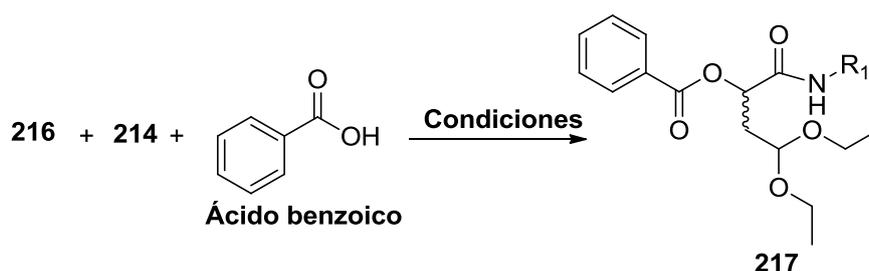
## 5.4 Síntesis de aductos de Passerini

Teniendo sintetizados dos de los tres componentes para la reacción de Passerini, se procedió a buscar las mejores condiciones de reacción en la literatura.

Utilizando los isonitrilos comerciales *t*-but-isonitrilo (**216f**), ciclohexilisonitrilo (**216g**) y 2,6-dimetilfenilisonitrilo (**216h**), se sintetizaron tres aductos de Passerini sin la posterior posibilidad de ciclación (Tabla 6, Exp. 5 - 7), esto para verificar si el mecanismo de la ciclación se lleva a cabo por medio de un intermediario *N*-aciliminio. El ácido carboxílico utilizado en todos los casos fue ácido benzoico.

En este momento no era importante modificar la estructura del ácido carboxílico, debido a que, si se pretende realizar la síntesis de los alcaloides naturales, este grupo sería eliminado en alguno de los pasos. Sin embargo, para estudios posteriores, puede tomarse en cuenta que el grupo carboxilato debe ser lo suficientemente estable para llevar a cabo una mejor eliminación y con mayor rendimiento.

La metodología que se siguió en todos los casos fue la misma, adicionando el isonitrilo **216**, el aldehído **214** y el ácido benzoico en un solo paso (Esquema 60). Se probaron tres diferentes condiciones de reacción, variando los tiempos de reacción y la temperatura. En todos los casos el disolvente utilizado fue CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro.



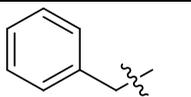
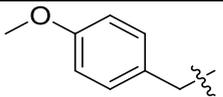
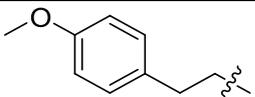
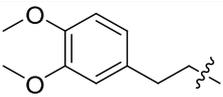
### Esquema 60. Método general para la reacción de multicomponentes de Passerini.

La reacción de Passerini también se llevó a cabo utilizando microondas y sin disolvente “*solvent-free*”, a una temperatura de 60 °C.<sup>130</sup> El rendimiento de la primera reacción fue bueno (Tabla 5, Exp. 1), lamentablemente este método no pudo ser

<sup>130</sup> Barreto, A. de F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. J. *Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 462-467.

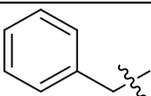
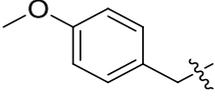
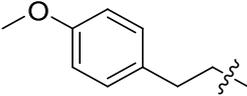
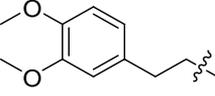
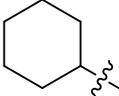
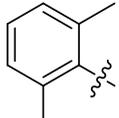
reproducibile debido al funcionamiento del microondas, ya que se descomponía el producto a causa de una temperatura elevada (Tabla 5).

**Tabla 5. Reacción de Passerini en condiciones de “solvent-free”.**

Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Condiciones	Rendimiento
1	217a		Microondas 60 °C 5 min	85%
2	217b		Microondas 60 °C 5 min	15%
3	217d		Microondas 60 °C 5 min	10%
4	217e		Microondas 60 °C 5 min	7%

Debido a que se observó descomposición del producto a altas temperaturas, se decidió llevar a cabo la síntesis de los aductos de Passerini a temperatura ambiente, únicamente cambiando el tiempo de reacción. Los resultados se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6. Reacción de Passerini a temperatura ambiente.**

Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Tiempo	Rendimiento
1	217a		72 hrs	15%
2	217b		72 hrs 12 hrs	6% 50%
3	217d		72 hrs 48 hrs 12 hrs	Trazas 34% 50%
4	217e		72 hrs 48 hrs 12 hrs	3% 31% 55%
5	217f		72 hrs 24 hrs	88%
6	217g		72 hrs 24 hrs	77%
7	217h		72 hrs 24 hrs	71%

Los primeros experimentos realizados para la síntesis de estos aductos fueron aquellos en donde no se puede llevar a cabo una reacción posterior de ciclación (Tabla 6, Exp. 5 - 7), teniendo un tiempo de reacción de 72 horas. Por lo tanto, los siguientes experimentos se realizaron en el mismo tiempo de reacción y los rendimientos obtenidos fueron bajos, siendo 15% el más alto (Tabla 6, Exp. 1). Esto nos llevó a pensar que el tiempo de reacción debía ser menor.

Cuando se sintetizaron los aductos **217d** y **217e** (Tabla 6, Exp. 3 y 4) en un tiempo menor, 48 horas, se observó que el rendimiento aumentaba considerablemente, sin embargo, se debía investigar si el rendimiento seguía aumentando al ir disminuyendo los tiempos de reacción. Para esto se sintetizaron tres aductos (Tabla 6, Exp. 2 - 4) a un tiempo de reacción de 12 horas; y efectivamente se obtuvieron mayores rendimientos. Para tiempos de reacción menores, los rendimientos disminuían debido a que la reacción no se llevaba a cabo de forma completa. Las reacciones con los aductos que no pueden llevar a cabo ciclación se realizaron a 72 hrs, sin mostrar un cambio significativo en el rendimiento (Tabla 6, Exp. 5 – 7).

Los rendimientos calculados fueron únicamente de los aductos obtenidos, no se identificaron los subproductos. Por lo tanto, se realizó un experimento a temperatura ambiente durante una semana, para poder observar si se formaba un producto estable con el tiempo. Esto podría explicar el bajo rendimiento del aducto de Passerini mientras la reacción se dejaba más tiempo.

En la tabla 7, donde se indican los rendimientos para las reacciones de postcondensación, se muestra el resultado de la reacción de Passerini a temperatura ambiente con un tiempo de reacción de una semana. Observamos que efectivamente, se forma el producto de postcondensación deseado en un rendimiento de 30 %. Esto nos explica por qué el rendimiento de los aductos **217f**, **217g** y **217h** no disminuía con el paso del tiempo, ya que estos aductos no pueden ciclarse.

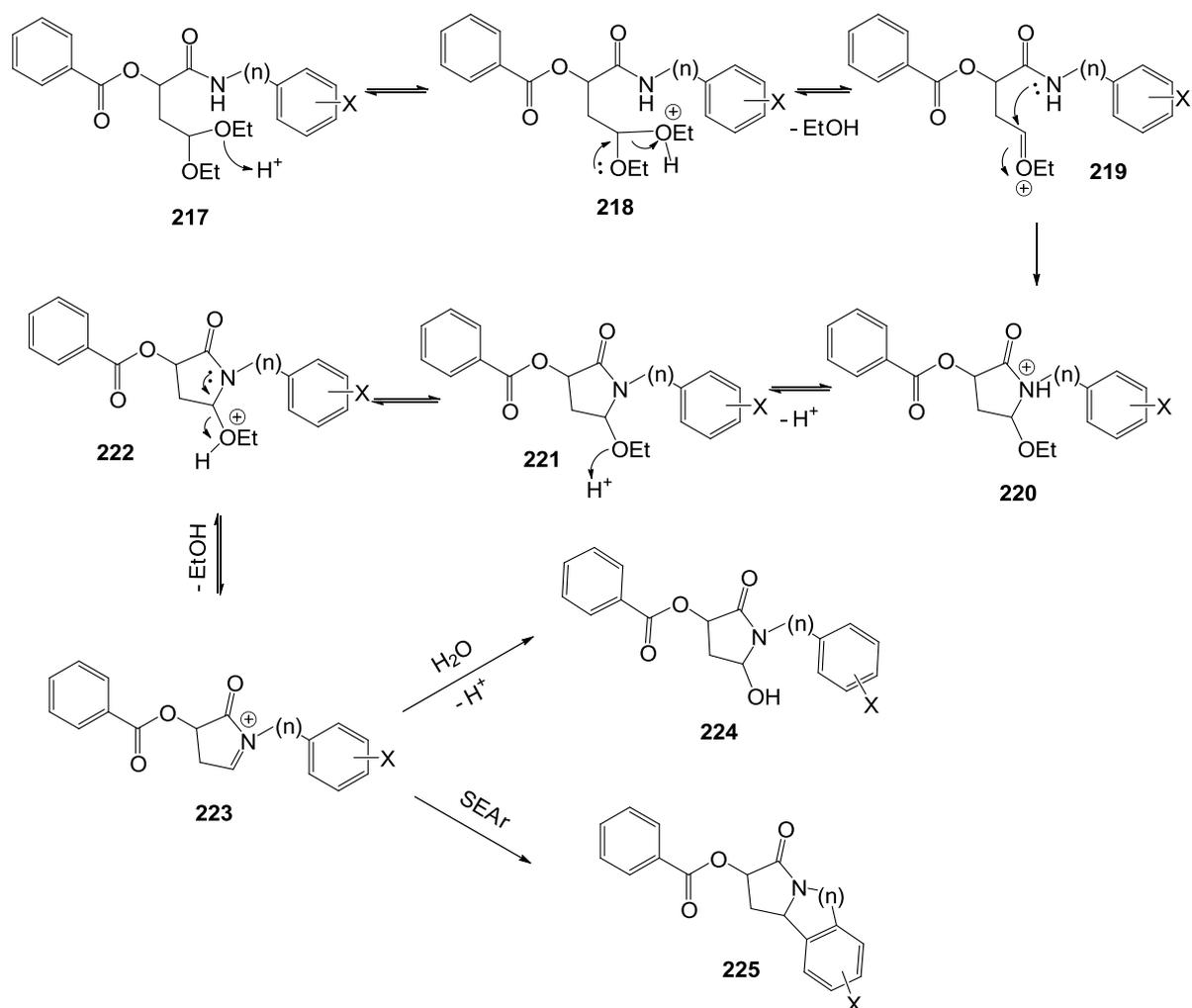
Lo anterior nos indica que el medio ácido de la reacción es suficiente para poder llevar a cabo la reacción de Pictet-Spengler. Uno de los puntos más importantes que aporta este resultado, es que puede realizarse una síntesis en un proceso *one-pot*. Esto nos daría una gran ventaja para nuestra metodología.

## 5.5 Reacciones de postcondensación

Para las reacciones de postcondensación de los aductos de Passerini se ensayaron siete diferentes condiciones de reacción, utilizando distintos medios ácidos para observar si la reacción podía llevarse a cabo en un menor tiempo y con mayor rendimiento.

El mecanismo propuesto para la reacción de postcondensación de los aductos de Passerini se muestra en el esquema 61. Se inicia con la desprotección del grupo acetal mediante la protonación, en medio ácido, del primer grupo etoxilo, para formar el intermediario **218**. Posteriormente se elimina una molécula de etanol y se forma el intermediario **219** que es atacado nucleofílicamente por el nitrógeno de la amida para formar el intermediario **220**, que posteriormente se desprotona para formar la pirrolidinona **221**. Como paso siguiente, se lleva a cabo la segunda eliminación del grupo etoxilo protonado del intermediario **222** para formar el ión iminio **223** que puede llevar a cabo dos tipos de sustituciones: la primera, mediante un ataque nucleofílico por parte de una molécula de agua, presente en el medio de reacción, para formar el hemiaminal **224**; la segunda, a través de una sustitución electrofílica aromática (SEAr) para formar los triciclos **225** de pirroloisoindolonas, cuando  $n=1$  y de pirroloisoquinolinonas, cuando  $n=2$ .

Cuando se utilizan aductos de Passerini que no puedan llevar a cabo la ciclación, se pueden obtener únicamente los compuestos **221** y **224**, a menos que existan reacciones en competencia, ya sea que se lleve a cabo una sustitución con otro nucleófilo o un reordenamiento para obtener algún compuesto más estable.



**Esquema 61. Mecanismo para la reacción de postcondensación de los aductos de Passerini.**

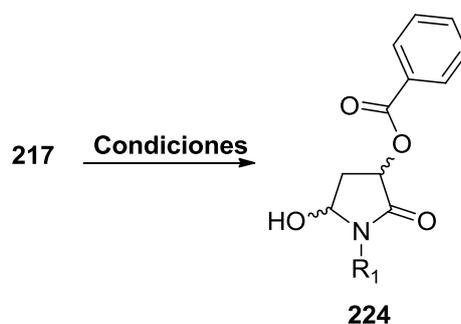
Se obtuvieron diferentes ciclos a partir de los aductos de Passerini, los cuales pueden dividirse de la siguiente manera: productos de eliminación-adición (hemiaminales) (Tabla 7), productos de eliminación (pirrolidinonas) (Tabla 8) y productos de ciclación (Tabla 9).

### 5.5.1 Productos de eliminación-adición (hemiaminales):

Como ya se mencionó, se ensayaron varias reacciones, utilizando diferentes medios ácidos para llevar a cabo la desprotección/ciclación de los aductos de Passerini. Se encontraron en la literatura condiciones de reacción en donde se utilizan pequeñas cantidades de agua. Por lo tanto, se realizaron experimentos que contienen agua en el medio (Tabla 7, Exp. 2 y 3). En ninguno de los casos pudo obtenerse el triciclo deseado. Se cree que, cinéticamente, se lleva a cabo de manera más rápida el ataque nucleofílico por parte del agua al ión iminio que la ciclación intramolecular, a través del ataque

nucleofílico del anillo aromático. Posteriormente, se utilizaron condiciones de reacción sin adicionar agua (Tabla 7, Exp. 4). Sin embargo, se observó que, aún con pequeñas cantidades de agua (presente en el disolvente), se llega a la formación de los hemiaminales. Finalmente, se pensó que si se utilizaba un medio más ácido, por ejemplo, una disolución 1 N de ácido clorhídrico, se podría llevar a cabo la eliminación y así poder utilizar estas condiciones para obtener los correspondientes triciclos (Tabla 7, Exp. 6), Lamentablemente las condiciones no fueron óptimas y se obtuvo el hemiaminal **224f**. En base a esto, podemos concluir que la cinética de reacción es mayor en la adición del agua para formar el correspondiente hemiaminal, que para la formación del triciclo. Además, que el anillo aromático no tiene la suficiente fuerza como nucleófilo para atacar al ión iminio, por lo tanto, es necesario utilizar disolventes anhidros.

**Tabla 7. Productos de eliminación-adición (hemiaminales).**



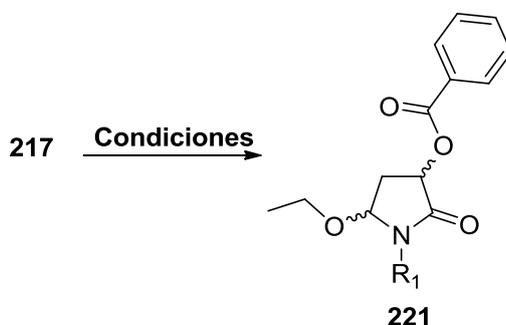
Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Condiciones	Rendimiento
1	<b>224a</b>		HCOOH 30 min, t.a. 30 min 60 °C	50.8%
2	<b>224b</b>		TFA/H <sub>2</sub> O t.a. 48 hrs	3%
3			AcOH/H <sub>2</sub> O reflujo 45 min	5%
4			TsOH Acetona reflujo 4 hrs	19.4%
5	<b>224d</b>		HCOOH t.a. 3 hrs	40%
6	<b>224f</b>		THF/HCl 40 °C 3 hrs	98.6%

### 5.5.2 Productos de eliminación (pirrolidinonas):

Una vez que se sabía que en el medio de reacción no debe haber agua, se procedió a utilizar condiciones anhidras (Tabla 8). Se observó que se llevó a cabo únicamente la primera eliminación del acetal, para obtener las pirrolidinonas **221**.

En ningunos de los casos se observó la formación del triciclo, a pesar de utilizar condiciones anhidras. Sin embargo, estos resultados nos dieron la idea de que se lleva a cabo la eliminación del acetal, pero probablemente se necesita un medio más ácido para la eliminación completa, o un mayor tiempo de reacción.

**Tabla 8. Productos de eliminación, sin ciclación.**



Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Condiciones	Rendimiento
1	221b		TsOH Benceno reflujo 1 hr	50.5%
2	221g		TsOH Acetona Microondas 100 °C 1 hr	11.1%

### 5.5.3 Productos de ciclación y eliminación:

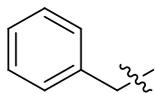
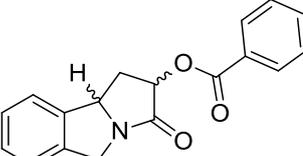
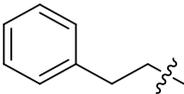
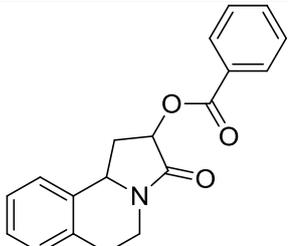
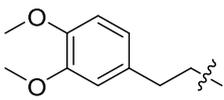
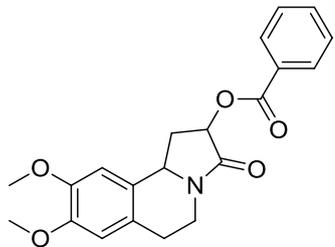
Finalmente, tomando en cuenta todos los resultados anteriores, se pudo llevar a cabo la síntesis de los sistemas tricíclicos (Tabla 9).

La primera reacción realizada de esta serie de experimentos fue la síntesis del compuesto **221e**, utilizando AlCl<sub>3</sub>, obteniendo un rendimiento bajo (Tabla 9, Exp. 3). A pesar del rendimiento, esto nos ayudó a observar que la postcondensación también se

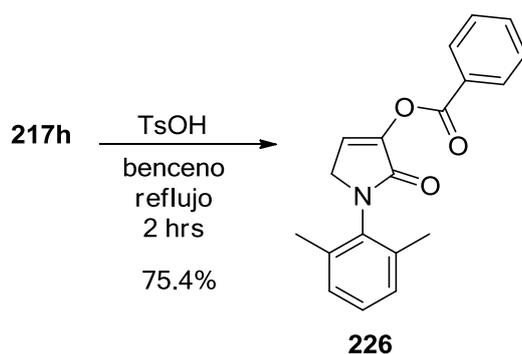
puede llevar a cabo utilizando ácidos de Lewis. Probablemente, con otro tipo de ácidos los rendimientos podrían ser mayores.

Se optó por aumentar los tiempos de reacción bajo condiciones ácidas, utilizadas anteriormente (Tabla 7, Exp. 1 y 5), con ácido fórmico, a temperatura ambiente y en un proceso *one-pot*. Los rendimientos van de 43.3% a 60% calculados a partir del reactivo limitante, el ácido benzoico (Tabla 9, Exp. 1, 2 y 5). En tres de los casos (Tabla 9, Exp. 2, 4 y 5) se pudieron separar dos diastereoisómeros y únicamente se observó un pequeño exceso diastereomérico para el ciclo de pirroloisoquinolinona **225e** (Tabla 9, Exp. 4 y 5). De acuerdo con los desplazamientos químicos observados en la espectroscopía, se puede inferir que el compuesto mayoritario es el isómero *cis*.

**Tabla 9. Productos de ciclación.**

Exp.	Compuesto	R <sub>1</sub>	Condiciones	Ciclo	Rendimiento
1	<b>225a</b>		HCOOH 6 horas t.a. ( <i>one-pot</i> )		76%
2	<b>225c</b>		HCOOH 6 horas t.a. ( <i>one-pot</i> )		43.3% (1:1)
3	<b>225e</b>		AlCl <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> t.a. 2 hrs		9.2%
4			A partir de la reacción de Passerini 1 semana		29.6% (1:1.4)
5			HCOOH 6 horas t.a. ( <i>one-pot</i> )		60 % (1:1.4)

### 5.5.3.1 Producto de eliminación ( $\alpha,\beta$ -insaturado).



Uno de los resultados interesantes obtenidos fue la formación del dihidropirrol **226**. A pesar de que la formación de este ciclo se debe a que el aducto de Passerini no puede llevar a cabo una posterior reacción de ciclación para la formación de un triciclo, no se obtuvo el mismo resultado para los otros dos aductos similares **217f** y **217g**. Esto puede deberse, probablemente al impedimento estérico del grupo 2,6-dimetilo, para promover la eliminación del grupo etoxilo. Además de que se promueve la formación del producto con mayor estabilidad, al tener un enlace conjugado de un compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado.

## 6. CONCLUSIONES

1. Se llevó a cabo la síntesis de los sistemas de pirroloisoindol **225a** y de pirroloisoquinolinas **225c** y **225d**, a partir del aducto de una reacción de multicomponentes de Passerini y una reacción posterior de Pictet-Spengler, utilizando condiciones ácidas y anhidras.
2. Se logró optimizar la ciclación de los aductos de Passerini para obtener los sistemas tricíclicos, utilizando diferentes medios ácidos de reacción, entre ellos, empleando un ácido de Lewis.
3. A pesar de que los rendimientos no son excelentes, se demuestra que puede llevarse a cabo la síntesis de este tipo de sistemas, y derivados, a partir de un aducto de Passerini.
4. Se desarrolló un proceso *one-pot* que hace una metodología práctica, sencilla y útil.
5. Se pueden realizar estudios posteriores para controlar la estereoquímica de la reacción y así poder obtener derivados sintéticos para la obtención de algunos alcaloides como la (+)-crispina A, la (-)-trollina y (+)-oleraceína E.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

El monitoreo de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) utilizando placas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>), las cuales se observaron bajo una lámpara de luz UV Mineral Light con una longitud de onda larga de 365 nm y una longitud de onda corta de 254 nm.

Otro tipo de reveladores utilizados para el monitoreo de las reacciones fueron un revelador de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, un revelador de vainillina al 1% en etanol y una cámara de yodo.

Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía flash en columna utilizando gel de sílice (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria y sistemas de acetato de etilo/hexano y diclorometano/éter como fase móvil.

El disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó mediante agitación con CaH<sub>2</sub> como desecante y posterior destilación bajo atmósfera de argón.

Los demás reactivos utilizados fueron obtenidos comercialmente y se emplearon sin purificación previa.

Los espectros de RMN de protón y de carbono se obtuvieron en un equipo Jeol Eclipse de 300 MHz en una disolución de cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) con referencia al desplazamiento del TMS (0.00 ppm) y del CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm). Las constantes de acoplamiento (*J*) se reportan en Hz. La terminología utilizada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s = señal simple (singulete)

sa = señal simple ancha

d = señal doble (doblete)

t = señal triple (tripleto)

c = señal cuádruple (cuartete)

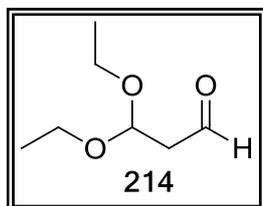
q = señal quíntuple (quintupleto)

m = señal múltiple (multiplete)

dd = señal doble de doble  
dt = señal doble de triple  
dc = señal doble de cuartete  
ddd = señal doble de doble de doble  
ddt = señal doble de doble triplete  
ddc = señal doble de doble cuartete  
dcd = señal doble cuartete de doble  
dddd = señal doble de doble de doble doblete  
ddtd = señal doble de doble de triple doblete  
tt = señal triple de triple  
tdd = señal triple de doble doblete

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, empleando la técnica de película en una celda de NaCl y pastilla de KBr, según se indique. Los espectros de masas se realizaron en un espectrofotómetro JEOL JEM-AX505HA de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV.

### 7.1 Procedimientos experimentales y descripción espectroscópica

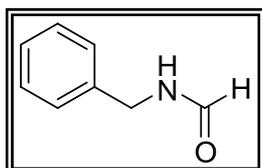


**3,3-dietoxipropionaldehído (214).** En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó 1 g del reactivo 3,3-dietoxipropionato de etilo (**212**) (5.26 mmol) en 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La disolución se agitó y se llevó a 0 °C. Bajo atmósfera de

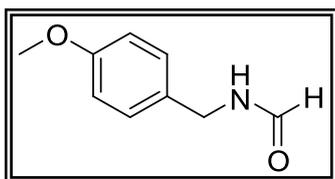
argón se adicionaron, gota a gota y con agitación, 15 mL de una disolución 1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de DIBAL. Se agitó durante aproximadamente 20 min. La reacción se monitoreó por CCF y se reveló con  $\text{I}_2$ . Al finalizar la reacción, se adicionaron 5 mL de metanol. Se agregó celita y se agitó durante 15 min. hasta formar una pasta. Se filtró y se evaporó el disolvente sin presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 9:1 diclorometano/éter, para obtener un líquido incoloro en rendimiento cuantitativo (> 90%).  **$^1\text{H RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 9.72 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.93 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.66 (dc,  $J = 9.4, 7.1$  Hz, 2H), 3.52 (dc,  $J = 9.4, 7.1$  Hz, 2H), 2.69 (dd,  $J = 5.5, 2.3$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  **$^{13}\text{C RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 199.46, 98.50, 61.77, 47.80, 14.91.

### 7.1.1 Procedimiento general para la síntesis de formamidas

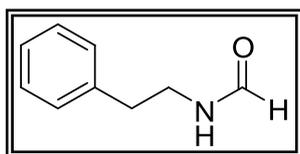
En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó la amina correspondiente (1 equiv.) y ácido fórmico (1.2 equiv.). La mezcla se llevó al microondas y se calentó a 100 °C, en un tiempo de 30 min. Al término de la reacción, se neutralizó el exceso de ácido con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna, con un sistema 8:2 AcOEt/hexano.



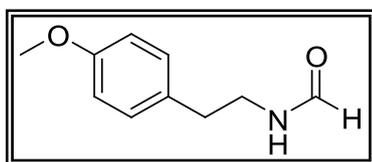
**N-bencilformamida (215a).** Se obtuvo un líquido incoloro, viscoso en un 98% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.10 (s, 1H), 7.37 – 7.14 (m, 5H), 6.82 (sa, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 161.38, 137.70, 128.63, 127.61, 127.47, 41.96.



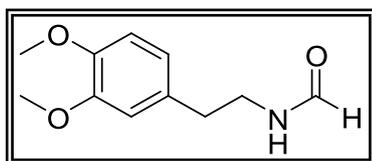
**N-(4-metoxibencil)formamida (215b).** Se obtuvo un líquido incoloro, viscoso en un 70% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.23 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 5.81 (sa, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 160.97, 129.35, 114.31, 55.46, 41.84.



**N-fenetilformamida (215c).** Se obtuvo un líquido amarillo, viscoso en un 96% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.96 (s, 1H), 7.29 – 7.09 (m, 5H), 6.76 (sa, 1H), 3.46 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).



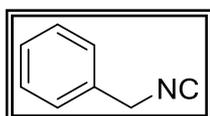
**N-(4-metoxifenetil)formamida (215d).** Se obtuvo un líquido rojo, viscoso en un 85% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.96 (s, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).



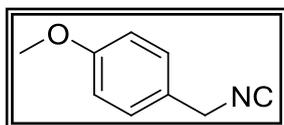
**N-(3,4-dimetoxifenetil)formamida (215e).** Se obtuvo un líquido amarillo, viscoso en un 96% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 7.79 (s, 1H), 6.99 (sa, 1H), 6.54 – 6.36 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.19 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).

### 7.1.2 Procedimiento general para la síntesis de isonitrilos

En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se colocó una disolución 0.26 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de la formamida **215** correspondiente (1 equiv.) y se llevó a una temperatura de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  (baño de hielo seco y *o*-xileno). Se adicionó gota a gota y con agitación,  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.4 equiv.). Posteriormente, se adicionó, gota a gota,  $\text{POCl}_3$  (1.1 equiv.). Se agitó durante aproximadamente 5 min., monitoreando la desaparición de la formamida por CCF. Finalmente, se adicionó una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente sin presión reducida. Los isonitrilos pueden purificarse mediante filtración sobre gel de sílice, lavando con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

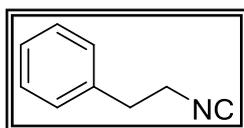


**Bencilisonitrilo (216a)**. Se obtuvo un líquido incoloro, con olor característico en un 80% de rendimiento.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7.44 – 7.28 (m, 5H), 4.64 – 4.59 (m, 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 132.43, 128.85, 128.27, 126.53, 53.55.



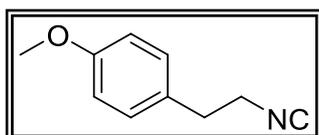
**(4-metoxibencil)isonitrilo (216b)**. Se obtuvo un líquido incoloro, con olor característico en un 70% de rendimiento.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 4.55

(s, 2H), 3.81 (s, 3H)



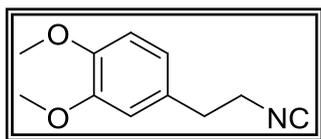
**Fenetilisonitrilo (216c)**. Se obtuvo un líquido amarillo, con olor característico en un 75% de rendimiento.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta/\text{ppm}$ : 7.39 – 7.16 (m, 5H), 3.59 (tt,  $J = 7.0, 1.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.97 (ddt,  $J = 7.1, 5.0, 2.1\text{ Hz}$ , 2H).  $^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 156.68, 136.73, 128.72, 128.66, 127.18, 43.02, 35.59.



**(4-metoxifenetil)isonitrilo (216d)**. Se obtuvo un líquido amarillo, con olor característico en un 80% de rendimiento.  $^1\text{H}$

$\text{RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (tt,  $J = 7.0, 1.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.91 (tt,  $J = 7.0, 2.0\text{ Hz}$ , 2H).



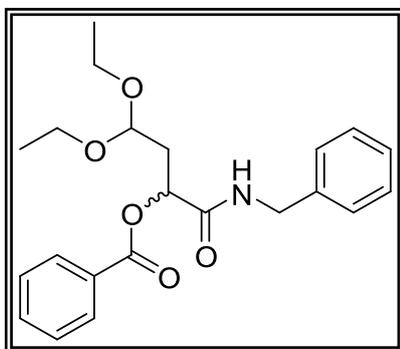
**(3,4-dimetoxifenetil)isonitrilo (216e).** Se obtuvo un líquido amarillo, con olor característico en un 64% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 6.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (tt,  $J = 7.0, 1.5$  Hz, 2H), 2.89 (tt,  $J = 7.0, 1.5$  Hz 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 149.08, 148.25, 129.29, 125.72, 120.74, 55.88, 53.54, 35.27.

### 7.1.3 Procedimiento A para la síntesis de aductos de Passerini (“solvent-free”)

En un tubo cerrado para microondas, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionaron los isonitrilos **216** correspondientes (1 equiv.), el aldehído **214** (1 equiv.) y ácido benzoico (1 equiv.). La mezcla de reacción se llevó a 60 °C, durante 5 min. Posteriormente, se neutralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el producto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 8:2 hexano/AcOEt.

### 7.1.4 Procedimiento B para la síntesis de aductos de Passerini

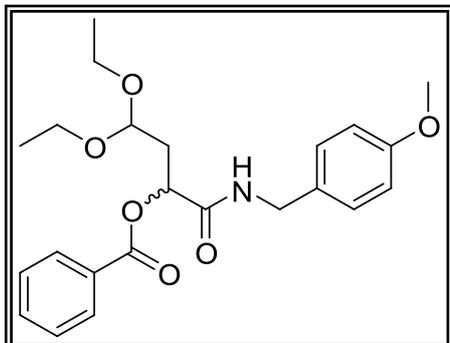
En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionaron los isonitrilos **216** correspondientes (1.15 equiv.), el aldehído **214** (1.15 equiv.) y ácido benzoico (1 equiv.). Se adicionó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (0.15 M) y se agitó a temperatura ambiente, durante 24 horas. Se neutralizó el exceso de ácido benzoico con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por cromatografía en columna. En todos los casos se obtuvo una mezcla racémica de diastereoisómeros.



**1-(benzilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217a).** El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 8:2 hexano/AcOEt obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento A, se obtuvo un 85% de rendimiento. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de reacción de 72 horas, se obtuvo un 15% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.08 –

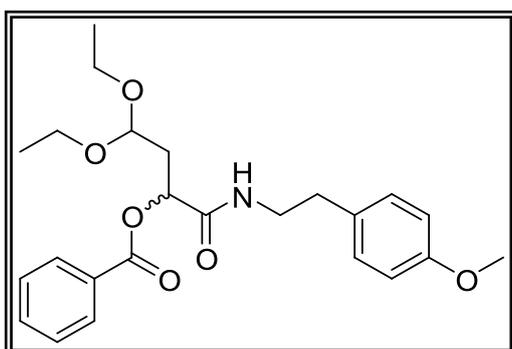
8.03 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 6.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 8.2, 4.6$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.64 (dp,  $J = 9.1, 6.8$  Hz, 2H), 3.46 (dcd,  $J = 8.8, 7.1, 1.5$  Hz, 2H), 2.41 (ddd,  $J = 14.5, 6.1, 4.7$  Hz, 1H), 2.29

(ddd,  $J = 14.2, 8.2, 5.2$  Hz, 1H), 1.12 (dt,  $J = 11.6, 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169.49, 165.55, 137.90, 133.57, 129.85, 129.32, 128.71, 128.57, 127.60, 127.53, 99.94, 61.90, 61.41, 43.29, 36.16, 15.22.



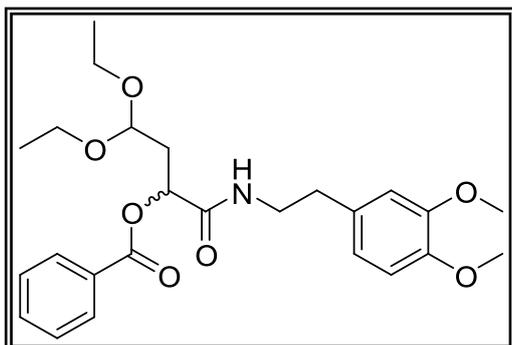
**1-[(4-metoxibencil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217b).** El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 7:3 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento A, se obtuvo un 15% de rendimiento. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de 72 horas, se obtuvo un 6% de rendimiento; y en un

tiempo de 12 horas, se obtuvo un 50% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.76 (sa, 1H), 5.51 (dd,  $J = 8.3, 4.5$  Hz, 1H), 4.71 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 2.38 (ddd,  $J = 14.4, 6.1, 4.7$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 14.4, 8.3, 5.2$  Hz, 1H), 1.12 (dt,  $J = 8.6, 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169.23, 165.34, 158.80, 133.33, 129.91, 129.62, 129.18, 128.74, 128.35, 113.85, 99.75, 71.37, 61.66, 61.22, 55.00, 42.52, 36.01, 15.04.



**1-[(4-metoxifenetil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217d).** El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 7:3 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento A, se obtuvo un 10% de rendimiento. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de 72 horas, se obtuvieron trazas que no fue

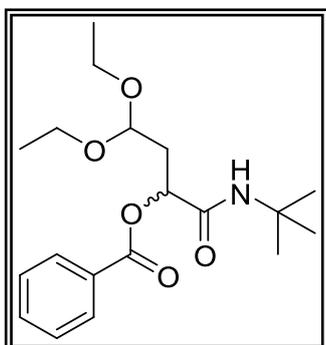
posible cuantificar; en un tiempo de 48 horas, se obtuvo un 34% de rendimiento; y en un tiempo de 12 horas, se obtuvo un 50% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.21 (sa, 1H), 5.50 (dd,  $J = 8.4, 4.3$  Hz, 1H), 4.68 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 – 3.39 (m, 6H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.36 (ddd,  $J = 14.5, 6.1, 4.4$  Hz, 1H), 2.20 (ddd,  $J = 14.3, 8.4, 5.3$  Hz, 1H), 1.12 (dt,  $J = 13.6, 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169.37, 165.24, 158.30, 133.56, 130.45, 129.81, 129.70, 129.30, 128.57, 114.08, 99.88, 71.46, 61.71, 61.22, 55.17, 40.42, 36.04, 34.57, 15.23.



**1-[(3,4-dimetoxifenetil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217e).**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento A, se obtuvo un 7% de rendimiento. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de 72 horas se obtuvo un 3% de

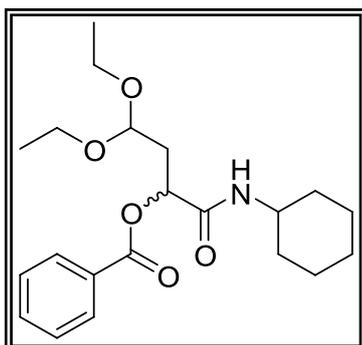
rendimiento; en un tiempo de 48 horas, se obtuvo un 31% de rendimiento; y en un tiempo de 12 horas, se obtuvo un 55% de rendimiento.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.64 – 6.49 (m, 3H), 6.28 – 6.21 (m, 1H), 5.40 (dd,  $J = 8.4, 4.3$  Hz, 1H), 4.59 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (dddd,  $J = 14.1, 7.0, 5.7, 2.3$  Hz, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.38 (dddd,  $J = 14.1, 7.0, 5.7, 2.3$  Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.33 – 2.07 (m, 2H), 1.03 (dt,  $J = 11.3, 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 169.23, 165.05, 148.90, 147.50, 133.36, 130.85, 129.55, 129.09, 128.38, 120.48, 111.69, 111.12, 99.68, 71.27, 61.54, 61.04, 55.58, 40.17, 35.91, 34.86, 15.04.



**1-(*tert*-butilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217f).**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 8:2 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de 24 horas se obtuvo un 88% de rendimiento.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.47 (td,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 2H), 6.01 (sa, 1H), 5.38 (dd,  $J = 8.1, 4.6$  Hz, 1H), 4.75 –

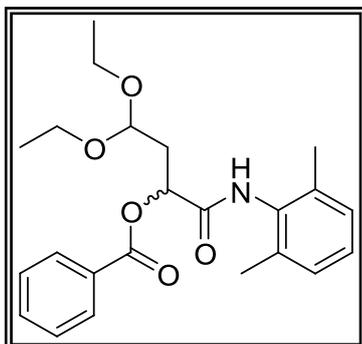
4.65 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.49 (dq,  $J = 9.4, 7.1, 4.3$  Hz, 2H), 2.36 (ddd,  $J = 14.5, 6.3, 4.7$  Hz, 1H), 2.24 (ddd,  $J = 14.5, 8.2, 5.2$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.15 (dt,  $J = 11.1, 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.48, 165.45, 133.48, 129.74, 129.48, 128.57, 100.06, 71.70, 61.87, 61.37, 51.29, 36.16, 28.65, 15.24.



**1-(ciclohexilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217g).**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 8:2 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de 24 horas se obtuvo un 77% de rendimiento.  $^1\text{H RMN}$  (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.79 (ct, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 2H), 3.49 (dcd, *J* = 13.9, 7.2, 4.1 Hz, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 14.4, 6.1, 4.7 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 14.3, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.54 (m, 2H), 1.42 – 1.30 (m, 2H), 1.12 – 1.11 (m, 4H), 1.15 (dt, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 6H).

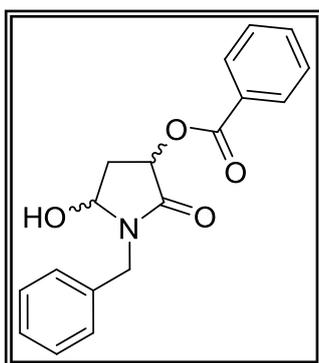


**1-[(2,6-dimetilfenil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217h).** El compuesto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 8:2 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco. Mediante el procedimiento B, en un tiempo de 24 horas se obtuvo un 71% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.15 – 8.10 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 3H), 5.68 (dd, *J* = 8.8, 4.4

Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.43 (m, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.17 (dt, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 167.96, 165.79, 135.49, 132.89, 130.20, 129.92, 129.28, 128.75, 128.49, 128.33, 127.61, 100.08, 71.91, 62.12, 61.68, 36.32, 18.43, 15.33.

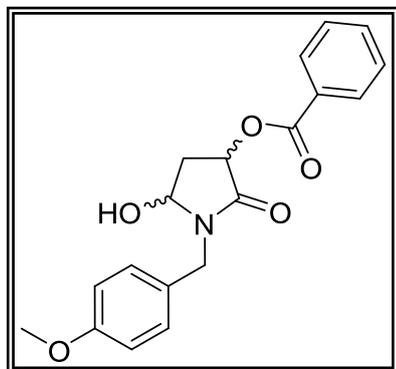
## 7.1.5 Reacciones de postcondensación

### 7.1.5.1 Productos de eliminación-adición (hemiaminales)



**1-bencil-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224a).** En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217a** (1 mmol) y 6 mL de ácido fórmico. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y posteriormente, se calentó a 60 °C, durante 30 min. más. El ácido fórmico se evaporó a presión reducida y el restante se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt. Se obtuvo una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **224a** en 50.8% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.14 – 7.96 (m, 2H), 7.64 – 7.50 (m, 1H), 7.43 (ddtd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 5.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 9.7,

5.2 Hz, 1H), 5.13 (sa, 1H), 5.05 – 4.80 (m, 1H), 4.25 (t,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J = 15.0, 9.6, 6.7$  Hz, 0.5H), 2.56 (ddd,  $J = 13.9, 8.3, 1.2$  Hz, 0.5H), 2.23 (ddd,  $J = 14.1, 7.8, 6.5$  Hz, 0.5H), 2.01 (ddd,  $J = 15.0, 5.4, 2.9$  Hz, 0.5H).



**1-(4-metoxibencil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224b).**

Método A: En un matraz de bola, equipado con un agitador magnético, se adicionó el aducto de Passerini **217b** (0.05 g, 0.1204 mmol), 0.9 mL de TFA al 99%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 48 horas. Finalmente, se neutralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con AcOEt. Se secó con

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt, obteniendo una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **224b** en 3% de rendimiento.

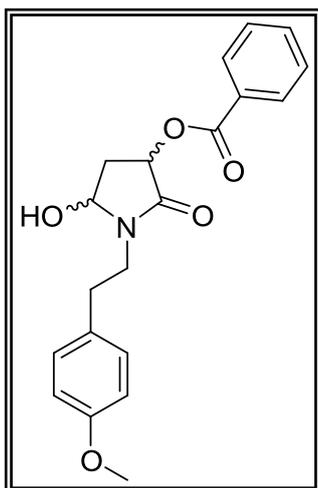
Método B: En un matraz de bola, equipado con un agitador magnético, se adicionó el aducto de Passerini **217b** (0.05 g, 0.1204 mmol), 0.19 mL de AcOH y 0.25 mL de agua.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 min. Se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  al 10% hasta un pH ligeramente básico y se extrajo con AcOEt. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt, obteniendo una mezcla racémica del producto **224b** en 5% de rendimiento.

Método C: En un matraz de bola, equipado con un agitador magnético, se adicionó el aducto de Passerini **217b** (0.08 g, 0.1903 mmol), TsOH (0.072 g, 0.0381 mmol) y 0.6 mL de acetona. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Finalmente, se neutralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con AcOEt. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt, obteniendo una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **224b** en 19.4% de rendimiento.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.18 – 7.96 (m, 2H), 7.57 (dt,  $J = 7.3, 3.8$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.26 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.80 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.27 – 5.09 (m, 1H), 5.01 (sa, 1H), 4.85 (dd,  $J = 33.0, 14.5$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (ddd,  $J = 15.3, 9.5, 6.6$  Hz, 0.5H), 2.57 (dd,  $J = 13.9, 9.0$  Hz, 0.5H), 2.33 – 2.14 (m, 0.5H), 2.06 – 1.88 (m, 0.5H).

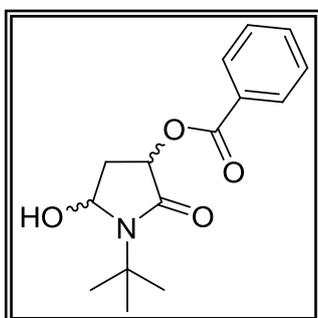
$^{13}\text{C RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 170.74, 169.30, 166.51, 166.13, 159.36, 133.56, 130.02, 128.52, 127.83, 114.27, 79.62, 70.60, 55.38, 43.56, 35.75.



**1-(4-metoxifenetil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato**

**(224d).** En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217a** (1 mmol) y 6 mL de ácido fórmico. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El ácido fórmico se evaporó a presión reducida y el restante se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt. Se obtuvo una

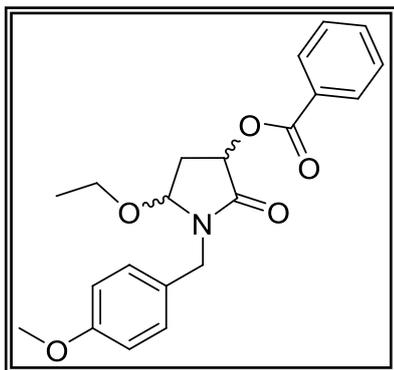
mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **224d** en 40% de rendimiento. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.98 (sa, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.52 – 3.36 (m, 1H), 2.83 (ddc, *J* = 21.4, 13.6, 6.9 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J* = 14.1, 8.5 Hz, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H). **<sup>13</sup>C RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 171.01, 169.57, 166.08, 165.84, 158.17, 133.50, 133.39, 130.52, 130.44, 129.85, 129.79, 129.65, 129.60, 129.22, 129.04, 128.37, 113.89, 80.90, 80.17, 70.51, 70.37, 55.11, 42.29, 41.70, 36.09, 35.79, 32.71, 32.60.



**1-(*tert*-butil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224f).** En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el compuesto **217f** (0.05 g, 0.1424 mmol), 0.71 mL de HCl 1N y 0.71 mL de THF. La mezcla se calentó a 40 °C, por 3 horas. Se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. El producto se purificó por columna, con un sistema de

8:2 hexano/AcOEt para dar una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **224f** en 98.6% de rendimiento. **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.15 – 7.93 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.98 – 5.72 (m, 1H), 5.51 – 5.40 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.29 – 2.05 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 171.42, 166.50, 133.49, 130.16, 130.08, 128.49, 80.07, 71.05, 55.00, 36.87, 28.05

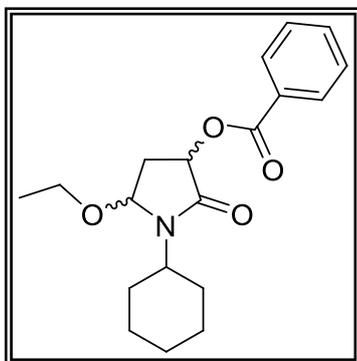
### 7.1.5.2 Productos de eliminación (pirrolidinonas)



#### 1-(4-metoxibencil)-5-etoxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (**221b**).

En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217b** (0.05 g, 0.1204 mmol), TsOH (0.2 equiv.) y benceno como disolvente (0.4 mL). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1 hora. Se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> y AcOEt y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto se purificó por cromatografía

en columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt para obtener una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **221b** en 50.5% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.14 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.61 – 5.33 (m, 1H), 4.97 (dd, *J* = 14.4, 10.9 Hz, 1H), 4.83 – 4.60 (m, 1H), 4.16 – 3.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (c, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.72 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 1H), 1.21 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 170.52, 166.03, 159.40, 133.49, 130.09, 129.46, 128.48, 127.75, 114.25, 85.24, 70.51, 62.53, 55.39, 44.04, 33.38, 15.31.

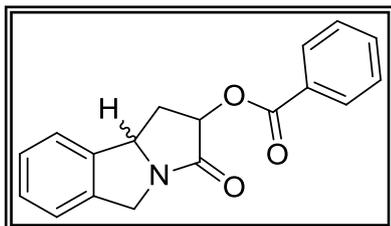


#### 1-(ciclohexil)-5-etoxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (**221g**).

En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217g** (0.05 g, 0.1326 mmol), TsOH (0.2 equiv.) y acetona como disolvente (0.5 mL). La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 100 °C en el microondas, a una potencia de 300 Watts, durante 1 hora. La mezcla se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> y AcOEt y

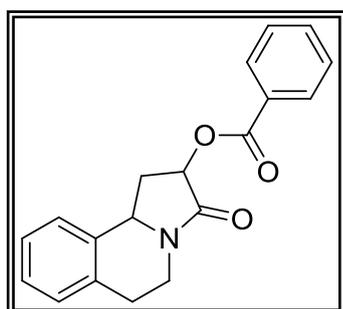
se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 7:3 hexano/AcOEt para obtener una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **221g** en 11.1% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.26 – 7.75 (m, 2H), 7.50 (ddt, *J* = 7.9, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 5.30 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.62 (m, 1H), 3.51 – 3.33 (m, 2H), 2.73 (ddd, *J* = 15.0, 8.9, 6.5 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 14.8, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 1.61 (td, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 1.47 – 0.92 (m, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

### 7.1.5.3 Productos de ciclación y eliminación



#### **3-oxo-2,3,5,9b-tetrahidropirrolo[2,1-a]isoindol-2-benzoato (225a)**

En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217a** (1 mmol) y 6 mL de ácido fórmico. Se agitó a temperatura ambiente, durante 6 horas. El ácido fórmico se evaporó a presión reducida y el restante se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt. Se obtuvo una mezcla racémica de los estereoisómeros del producto **225a** en 76% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.35 – 7.17 (m, 4H), 6.18 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 14.4, 8.7, 6.1 Hz, 1H).



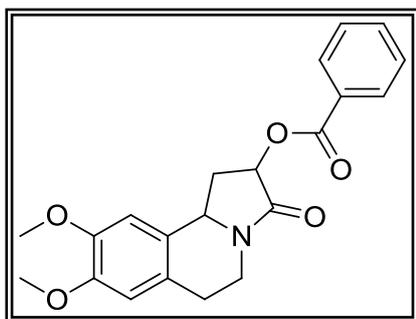
#### **3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-benzoato (225c).**

(proceso *one-pot*): A partir de la síntesis del compuesto **217c**, se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó, en el mismo matraz, 6 mL de ácido fórmico por cada mmol de aducto de Passerini. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 6 horas. El ácido fórmico se evaporó a presión reducida y el restante se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt, para obtener una mezcla de diastereoisómeros en 43.3% de rendimiento en una proporción de 1:1. IR y (cm<sup>-1</sup>) 713.32, 757.67, 1109.05, 1270.13, 1705.70, 2850.10, 2919.19, 3063.60.

**Diastereoisómero 1:** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.25 – 8.00 (m, 2H), 7.70 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 6.98 (m, 4H), 5.48 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 12.9, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.89 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.40 (dt, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 168.64, 166.04, 136.54, 133.51, 133.45, 130.05, 129.33, 128.51, 127.38, 127.16, 124.98, 72.99, 55.08, 37.78, 34.84, 28.41.

**Diastereoisómero 2:** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm: 8.19 – 8.00 (m, 2H), 7.55 (tt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.07 (m, 4H), 5.78 (ddd, *J* = 9.7, 7.9, 0.9

Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 12.5, 5.8, 3.0$  Hz, 1H), 3.36 (ddd,  $J = 12.3, 7.9, 6.6$  Hz, 1H), 3.20 (tdd,  $J = 12.3, 4.4, 1.0$  Hz, 1H), 3.12 – 2.90 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.68, 166.13, 136.22, 133.48, 133.42, 130.10, 129.38, 128.48, 127.42, 127.19, 124.78, 72.04, 52.94, 37.52, 35.51, 28.27.



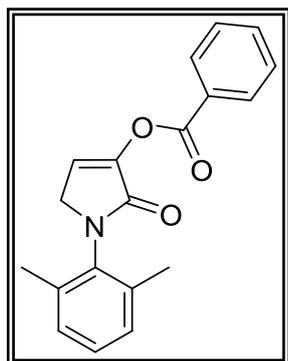
**8,9-dimetoxi-3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrololo[2,1-a]isoquinolin-2-benzoato (225e).** Método A. En un matraz de bola, equipado con barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217e** (0.2 g, 0.5 mmol),  $\text{AlCl}_3$  (1.5 equiv.) y 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas. Se monitoreó mediante CCF. El producto se purificó por cromatografía en columna, con un sistema 6:4 hexano/AcOEt para obtener un rendimiento de 9.2%. Método B: Siguiendo el método general para la síntesis de aductos de Passerini (**217**) en agitación a temperatura ambiente durante una semana, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros en un 29.6% de rendimiento y una proporción de 1:1.4. Método C (proceso *one-pot*): A partir de la síntesis del compuesto **217e**, se eliminó el disolvente a presión reducida y se adicionó, en el mismo matraz, 6 mL de ácido fórmico por cada mmol de aducto de Passerini. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El ácido fórmico se evaporó a presión reducida y el restante se neutralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , extrayendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificó por columna, para obtener una mezcla de diastereoisómeros en 60% de rendimiento y una proporción de 1:1.4. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 710.45, 1025.60, 1114.95, 1226.15, 1253.92, 1699.92, 2836.69, 2932.93. EM (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 117.09 (35), 123.05 (11), 368.16 (100).

**Diastereoisómero 1:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.48 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.41 (ddd,  $J = 12.8, 6.1, 1.9$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (ddd,  $J = 12.8, 11.5, 4.7$  Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.78 (ddd,  $J = 14.3, 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 2.37 (dt,  $J = 14.4, 7.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.62, 166.13, 148.42, 148.33, 133.55, 130.06, 129.55, 128.54, 128.31, 125.41, 111.87, 107.71, 73.15, 56.16, 56.09, 54.92, 37.82, 35.27, 28.02.

**Diastereoisómero 2:**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 9.8, 8.0,$

0.9 Hz, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.37 (ddd,  $J = 12.3, 5.7, 2.2$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (ddd,  $J = 12.2, 7.8, 6.5$  Hz, 1H), 3.19 – 2.90 (m, 2H), 2.89 – 2.65 (m, 1H), 1.94 (dt,  $J = 12.1, 9.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 168.50, 166.17, 148.42, 148.32, 133.47, 130.07, 129.42, 128.46, 128.00, 125.35, 111.90, 107.47, 72.14, 56.15, 56.06, 52.72, 37.48, 35.87, 27.82.



**1-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-3-benzoato (226).**

En un matraz de bola, equipado con una barra de agitación magnética, se adicionó el aducto de Passerini **217b** (0.05 g, 0.1252 mmol), TsOH (0.2 equiv.) y benceno como disolvente (0.4 mL). La mezcla de reacción se llevó a refluxo durante 2 horas. La mezcla se extrajo con  $\text{NaHCO}_3$  y AcOEt y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

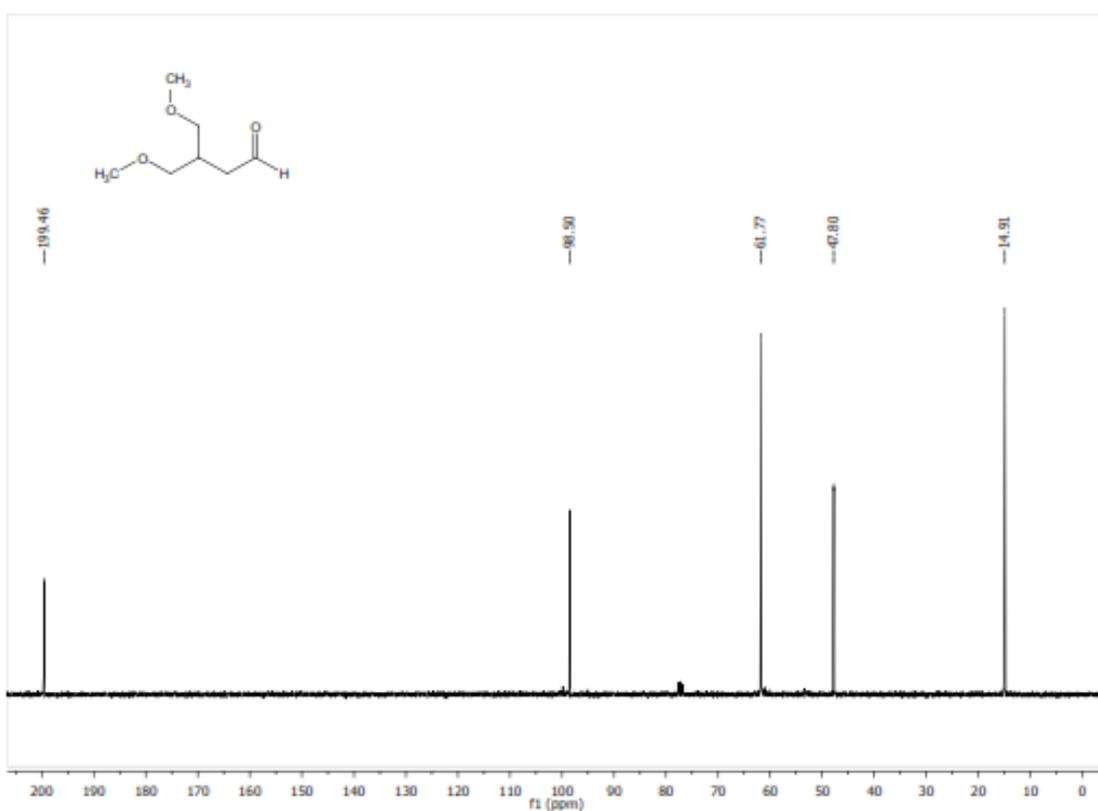
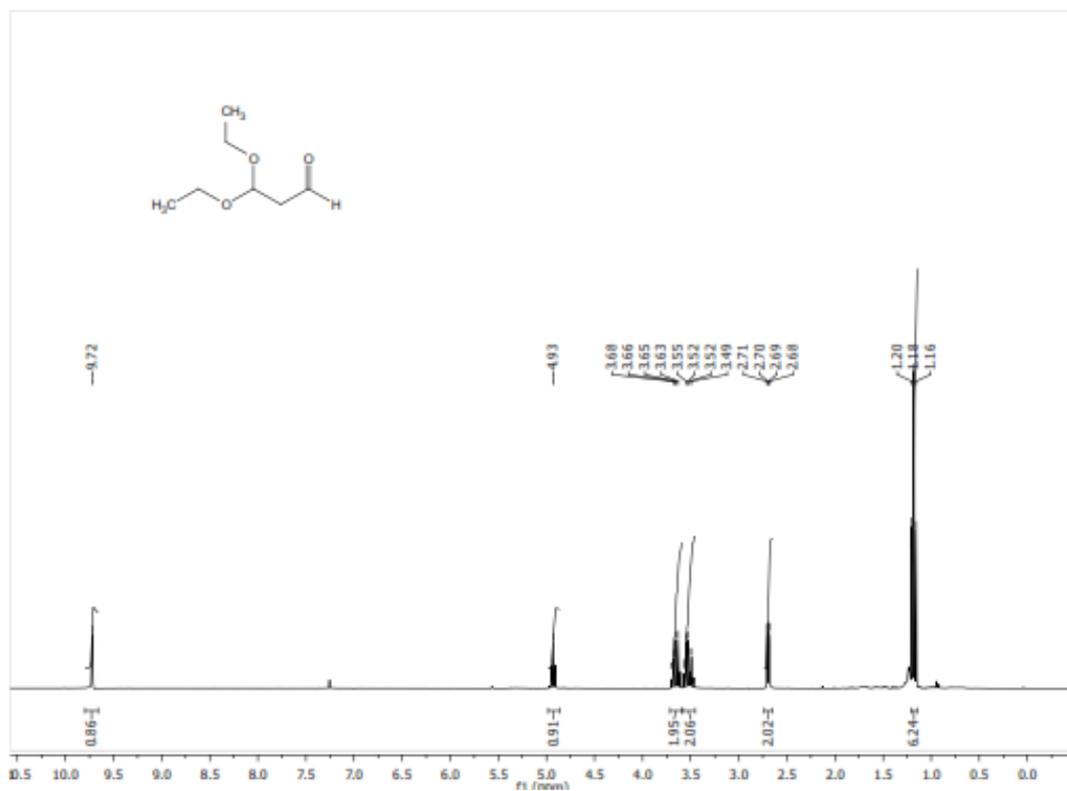
El producto se purificó por cromatografía en columna, con un

sistema 6:4 hexano/AcOEt, para obtener un rendimiento de 75.4%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.14 – 6.98 (m, 4H), 4.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.11 (s, 6H).

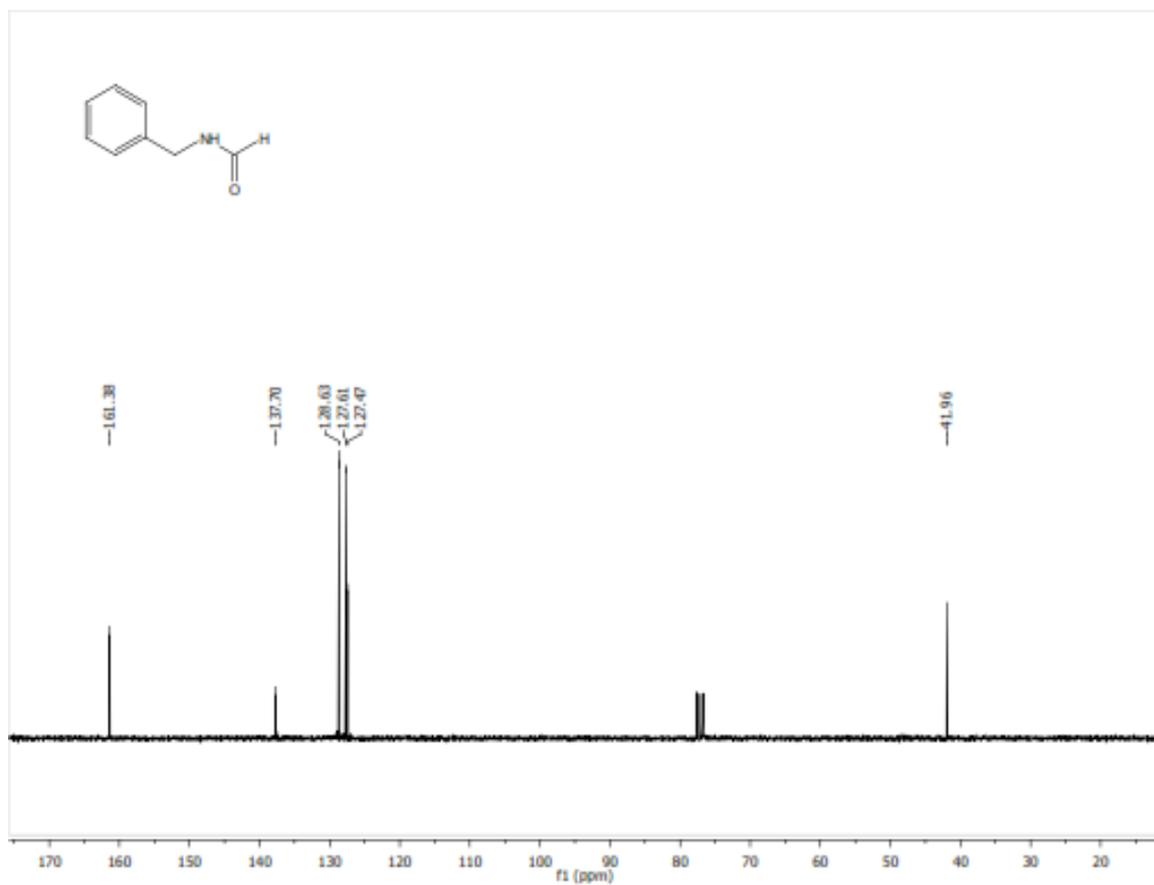
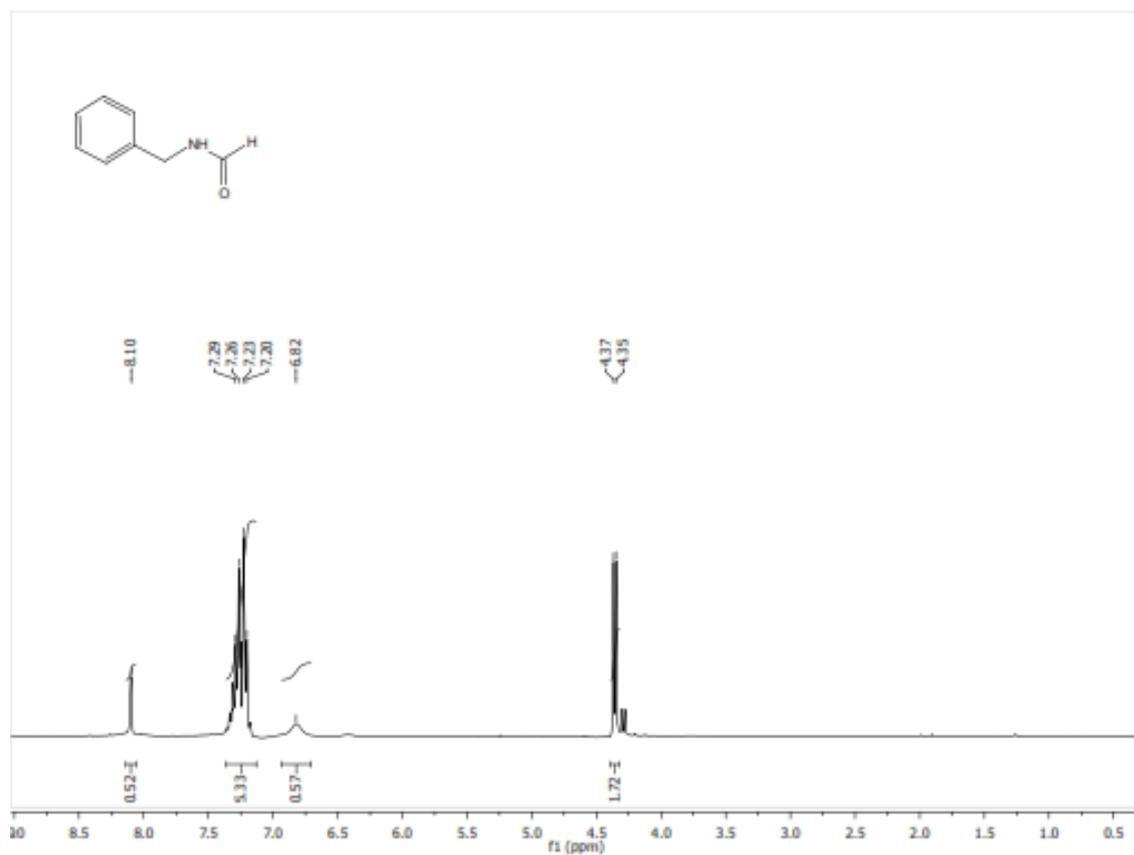
## 8. ANEXOS

### 8.1 Espectroscopía

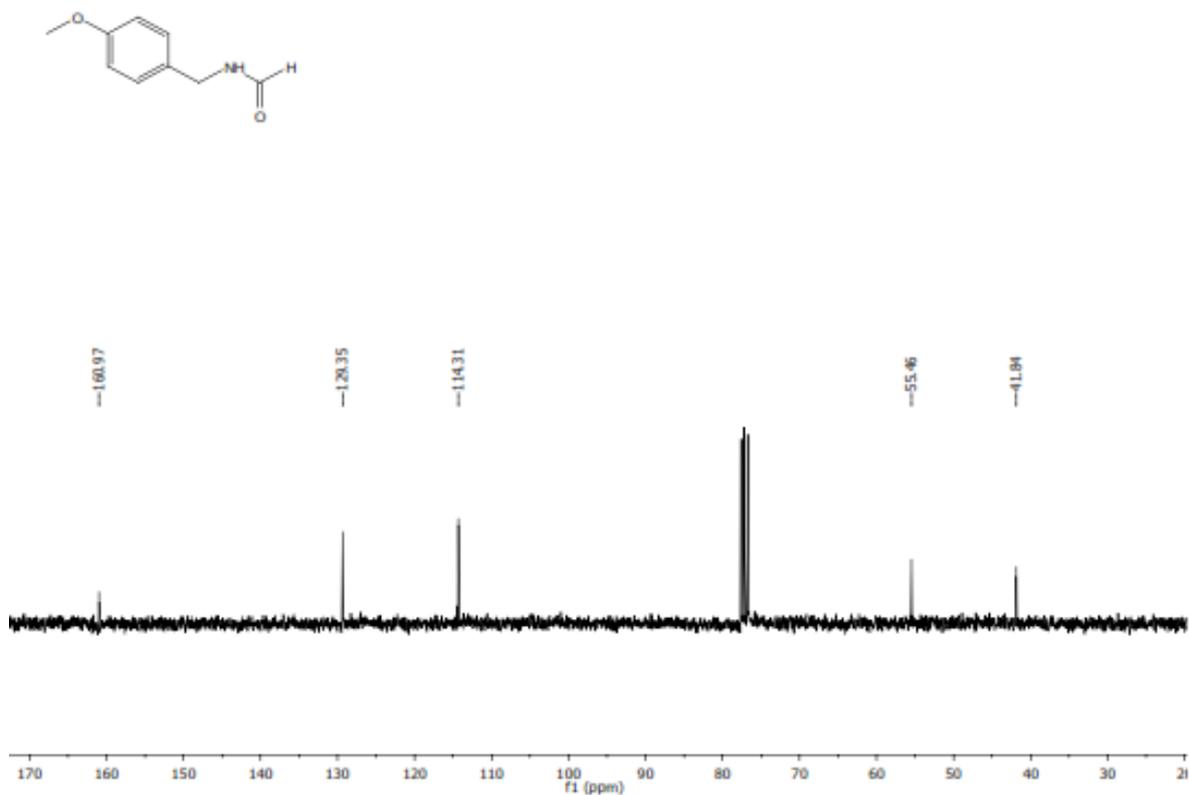
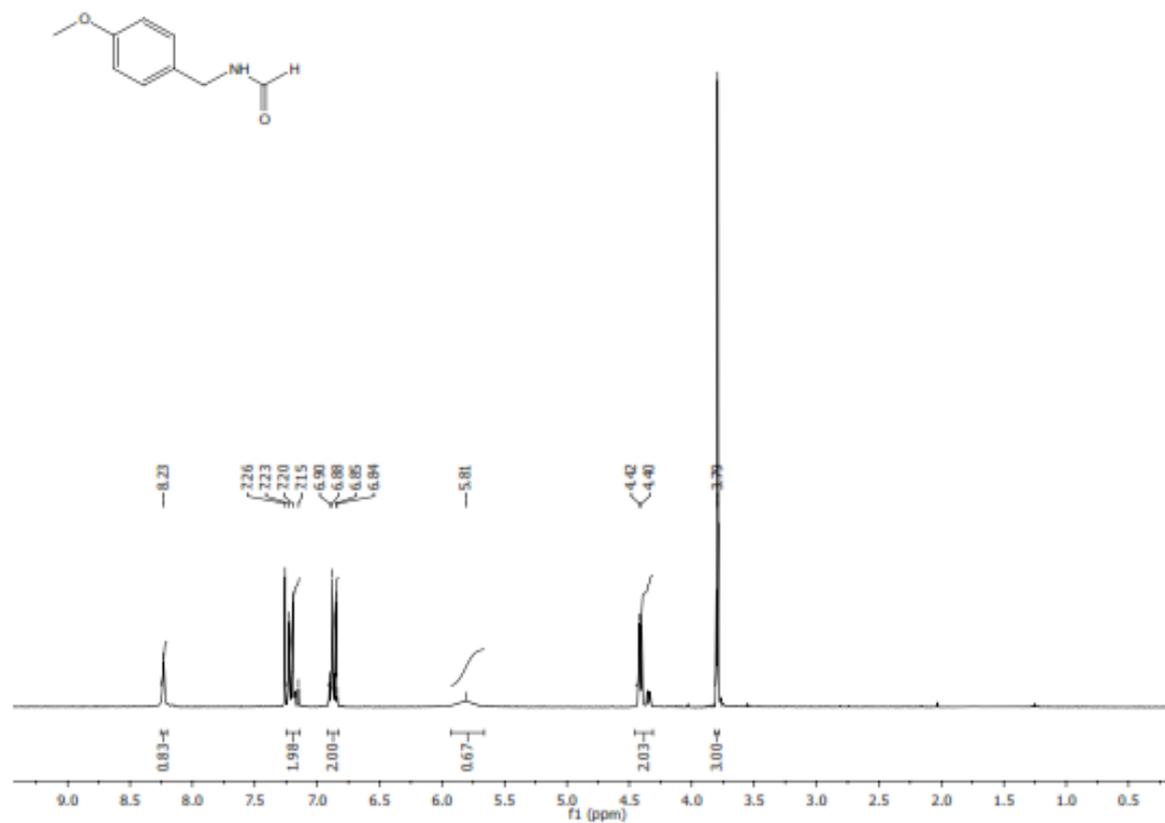
#### 8.1.1 3,3-dietoxipropionaldehído (214)



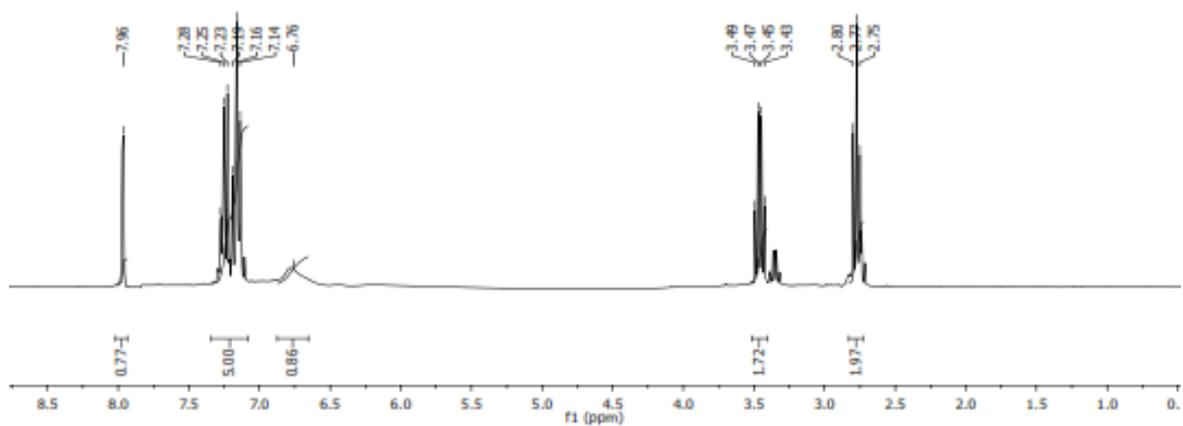
### 8.1.2 *N*-benzilformamida (215a).



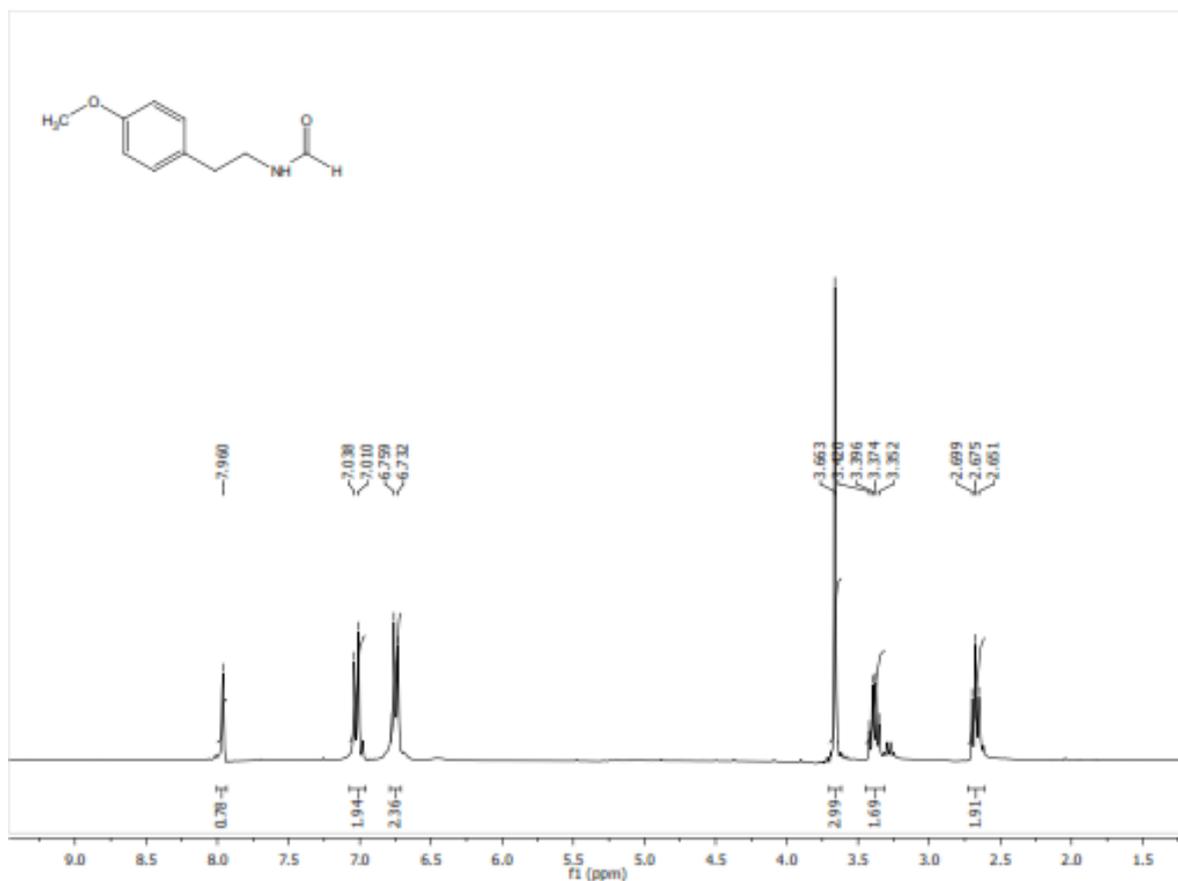
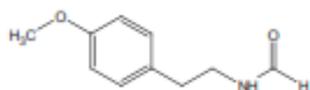
### 8.1.3 *N*-(4-metoxibencil)formamida (215b).



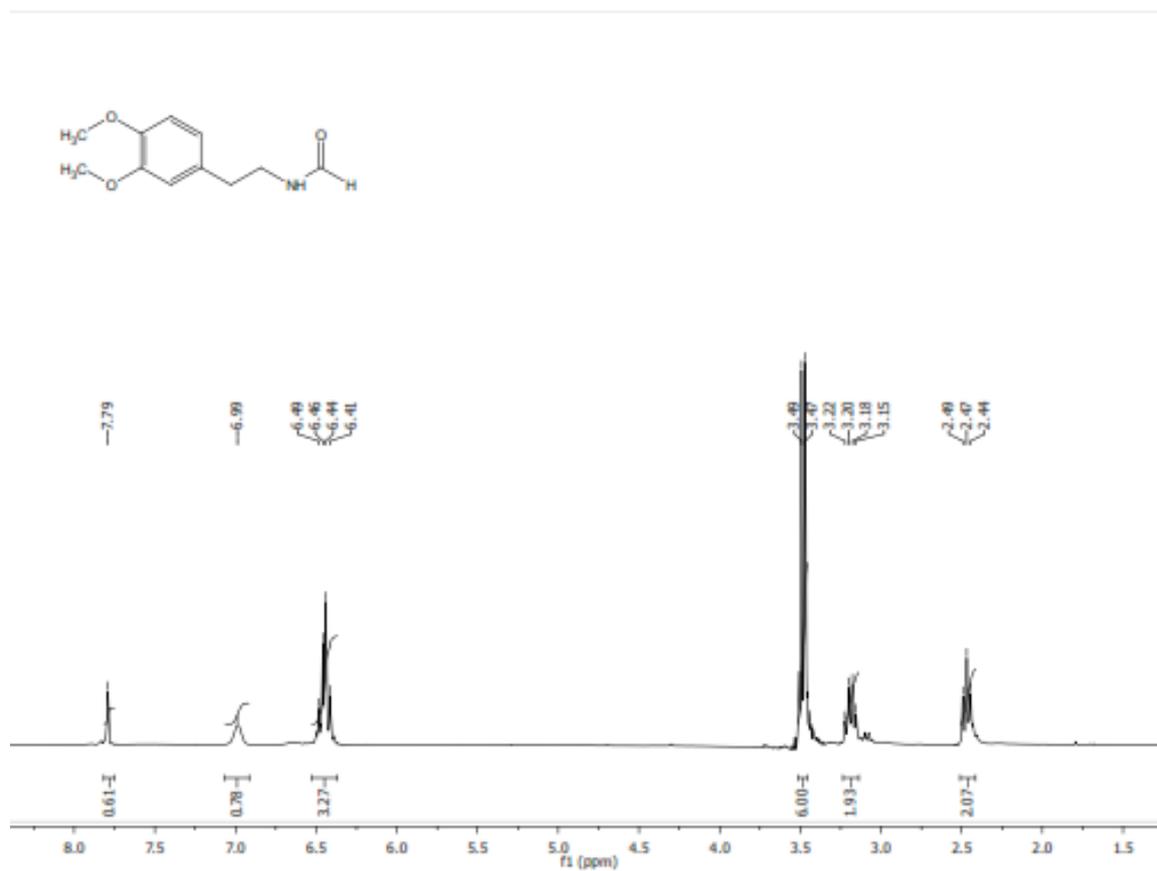
### 8.1.4 *N*-fenetilformamida (215c).



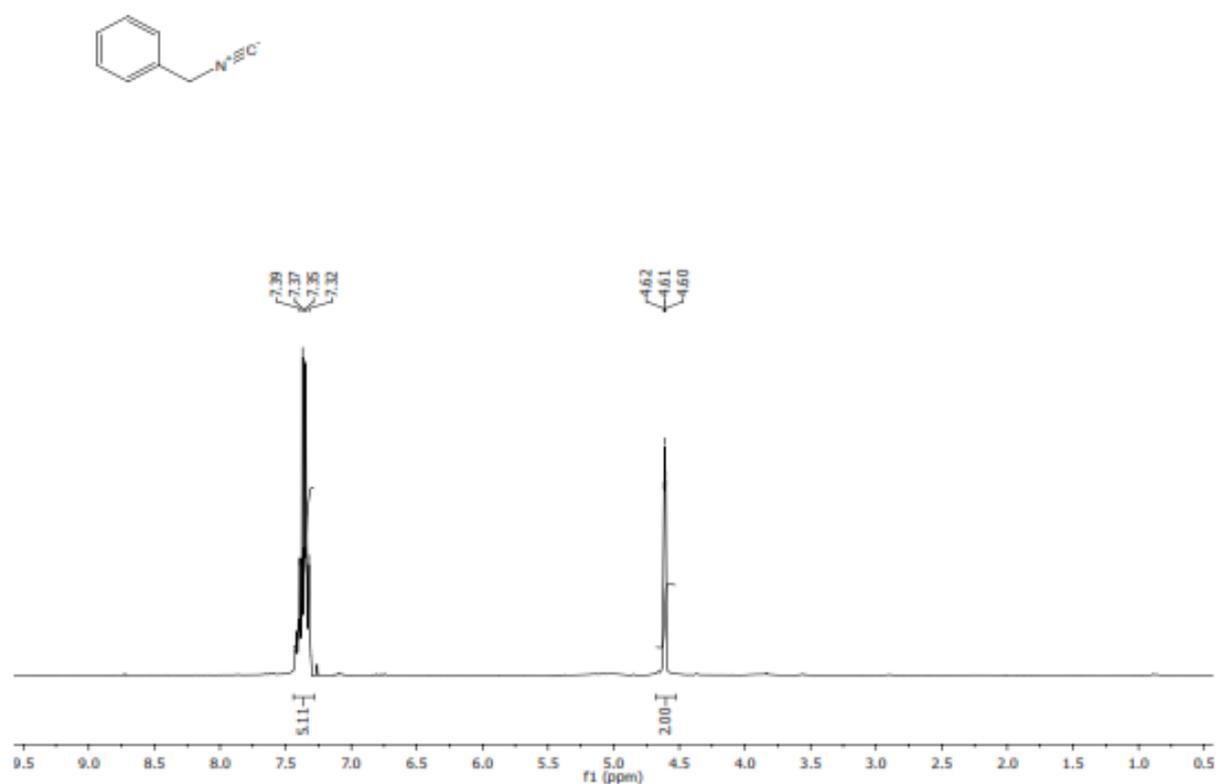
### 8.1.5 *N*-(4-metoxifenetil)formamida (215d).

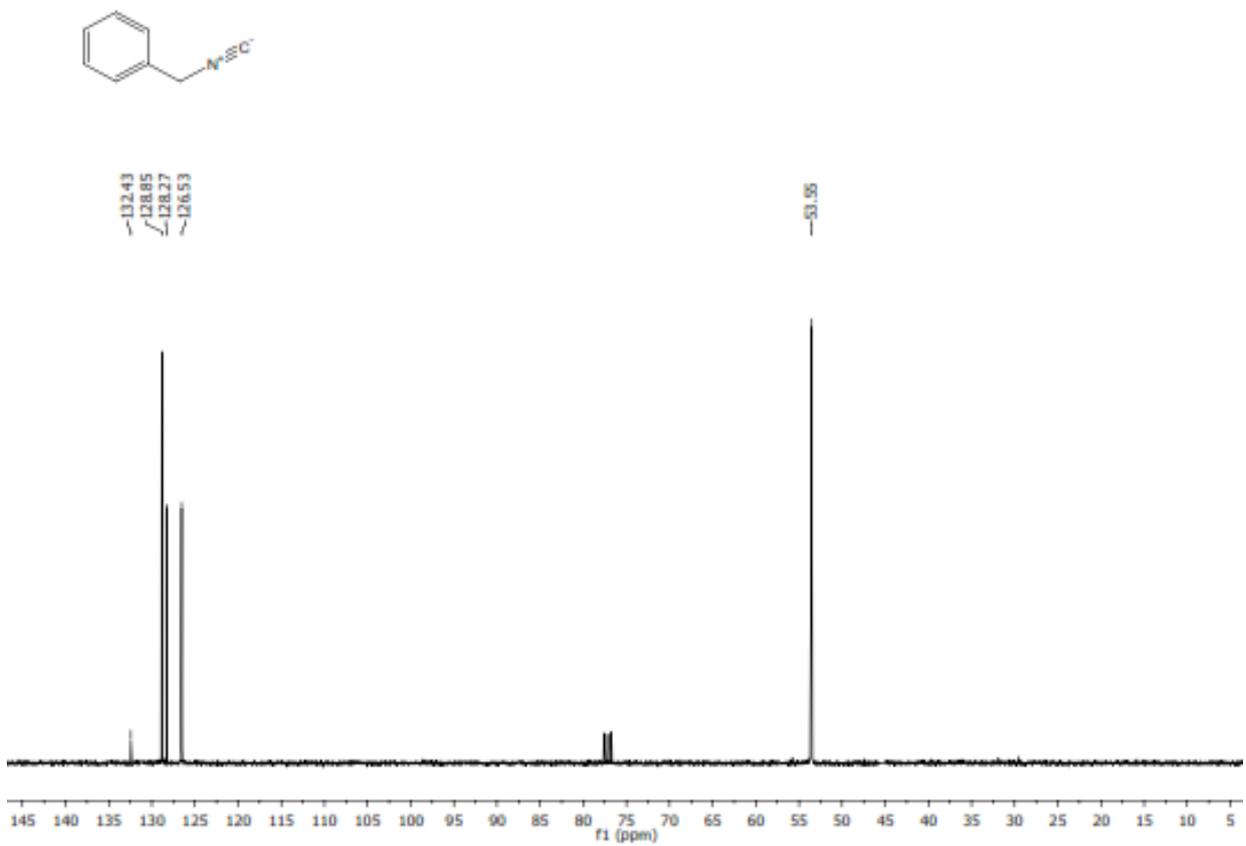


### 8.1.6 *N*-(3,4-dimetoxifenetil)formamida (215e).

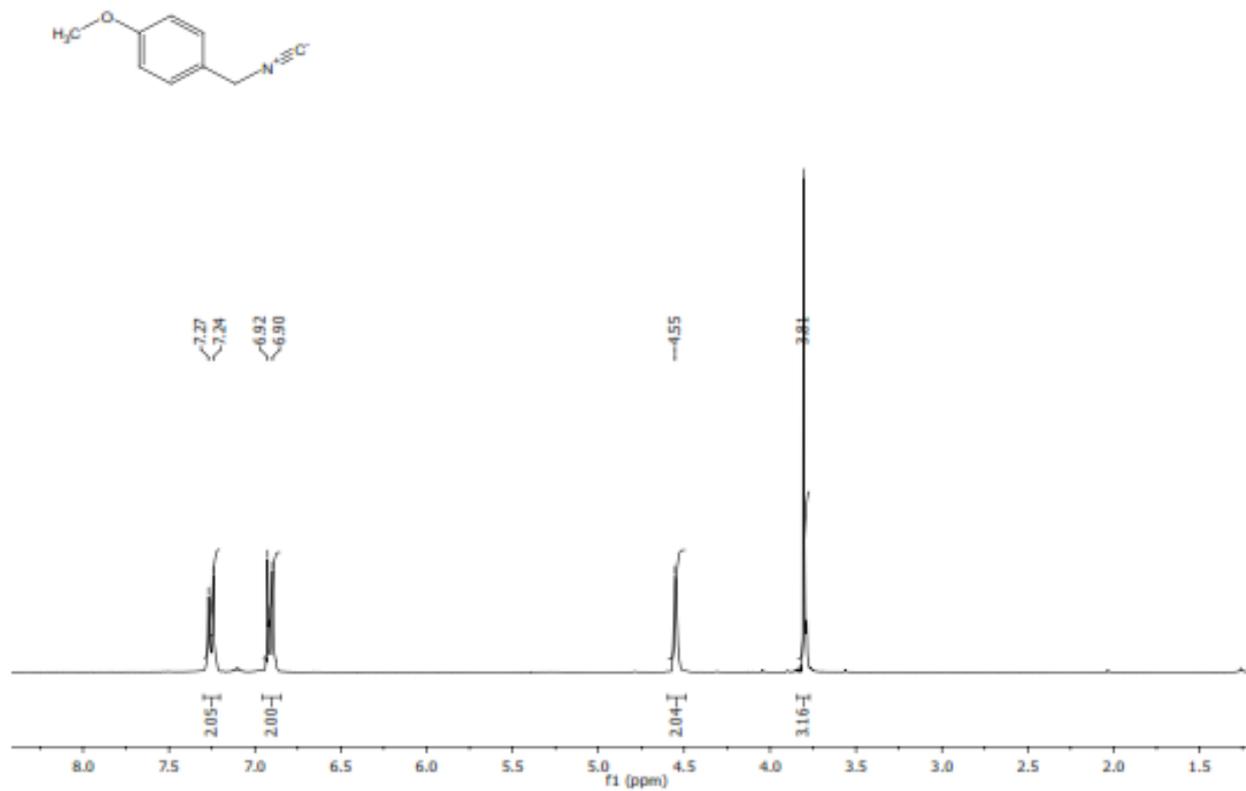


### 8.1.7 Bencilisonitrilo (216a).

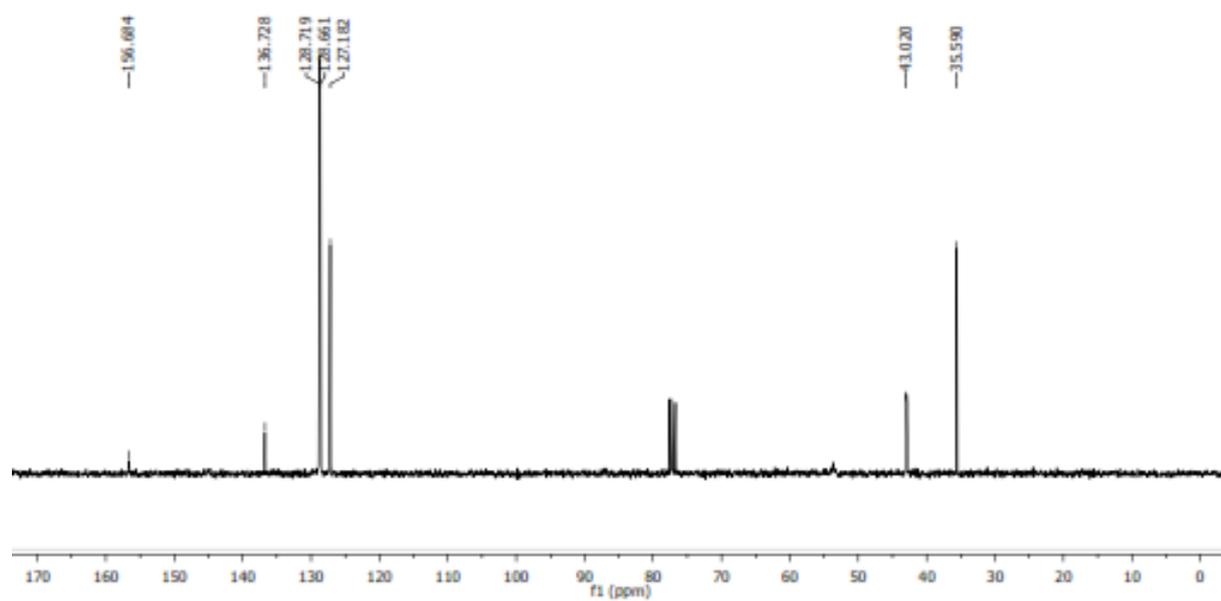
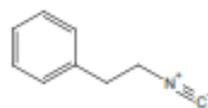
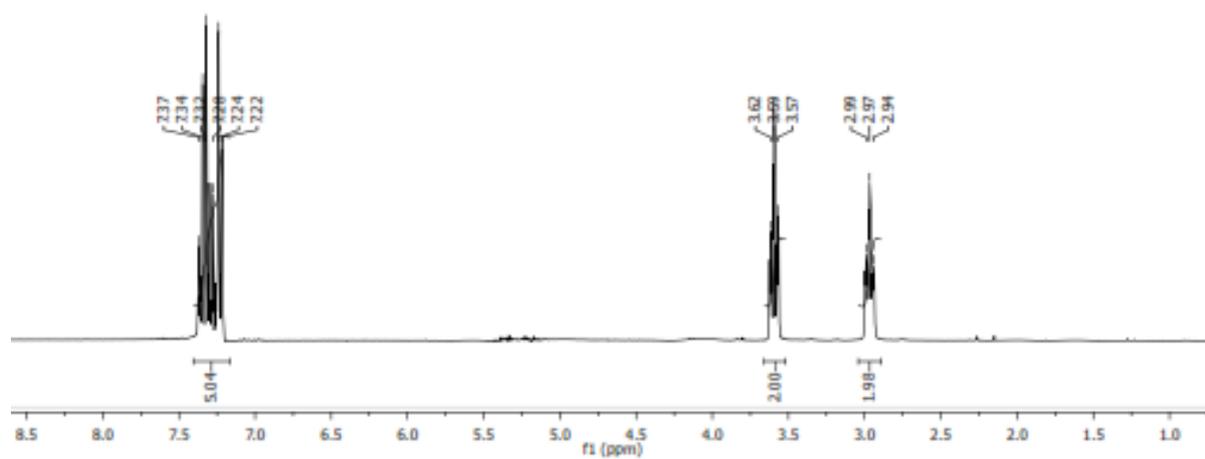
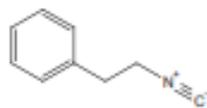




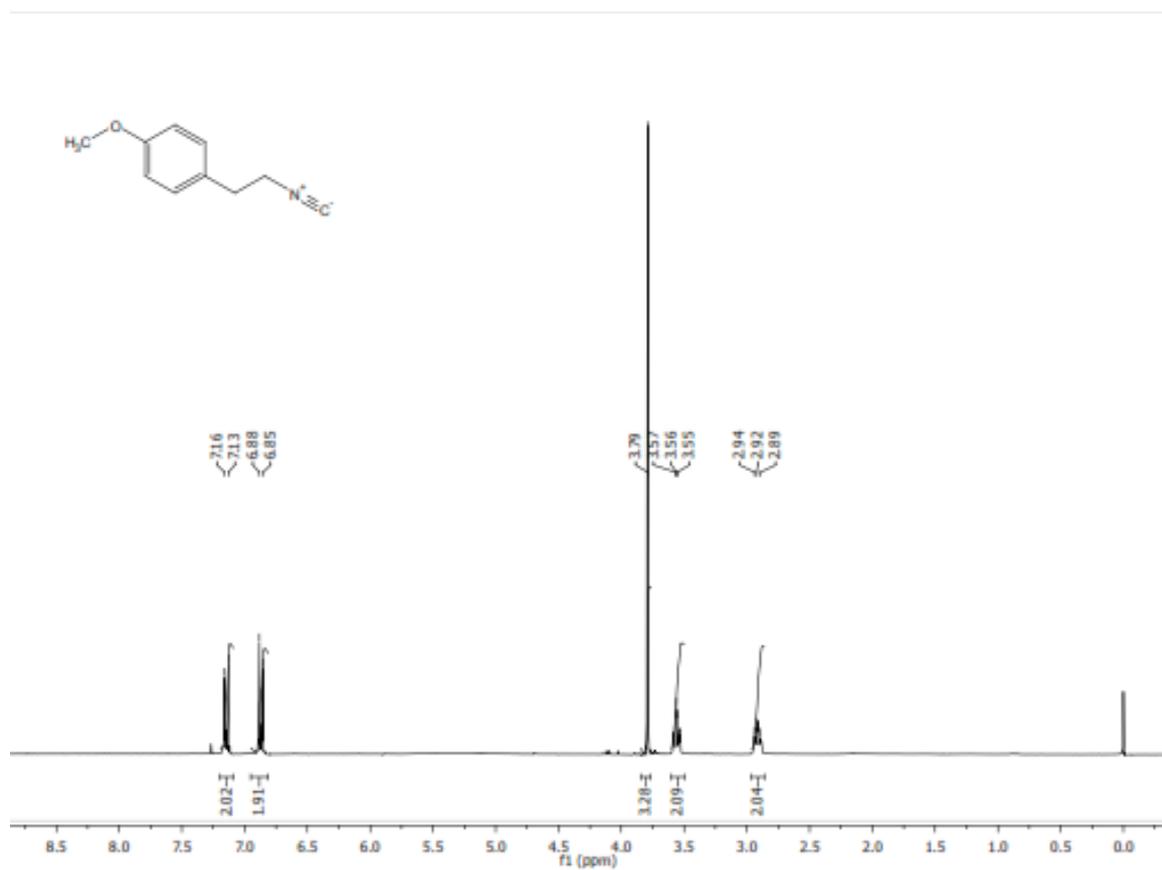
### 8.1.8 (4-metoxibencil)isonitrilo (216b).



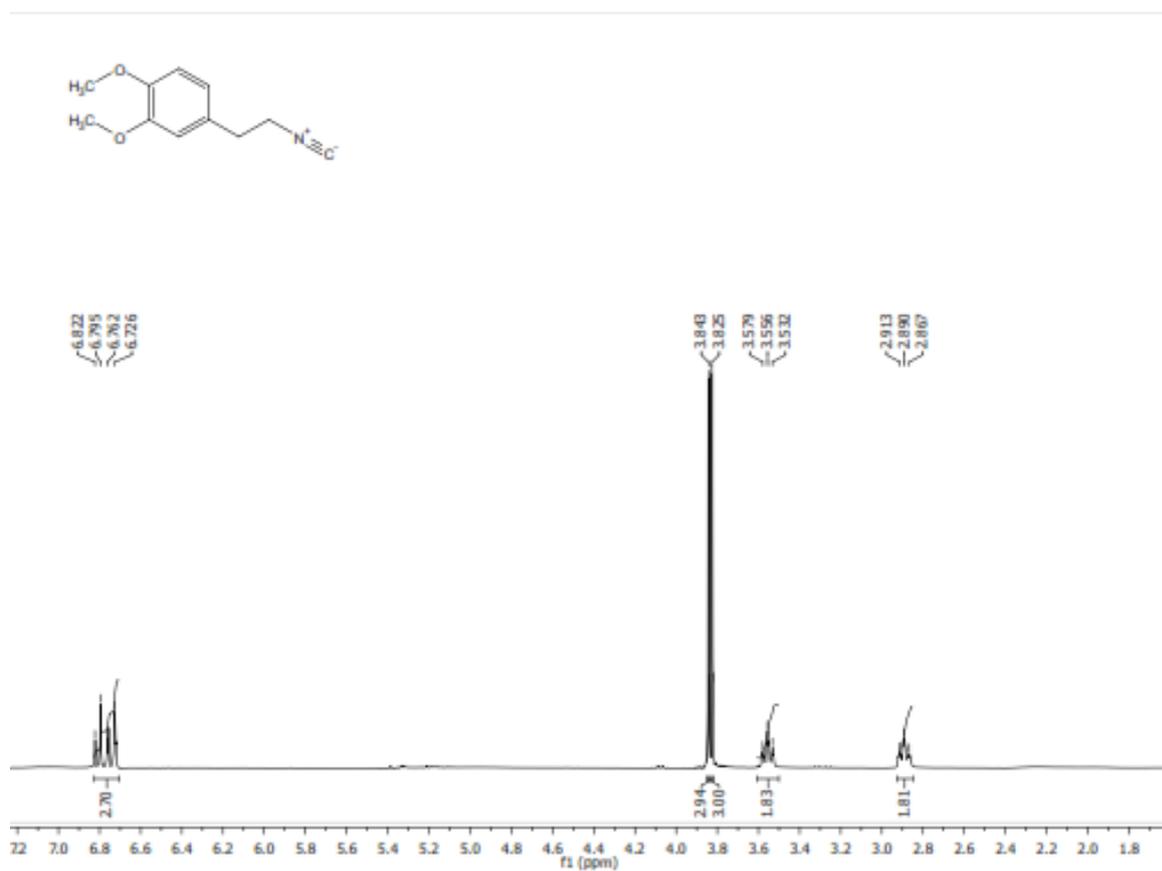
### 8.1.9 Fenetilisonitrilo (216c).

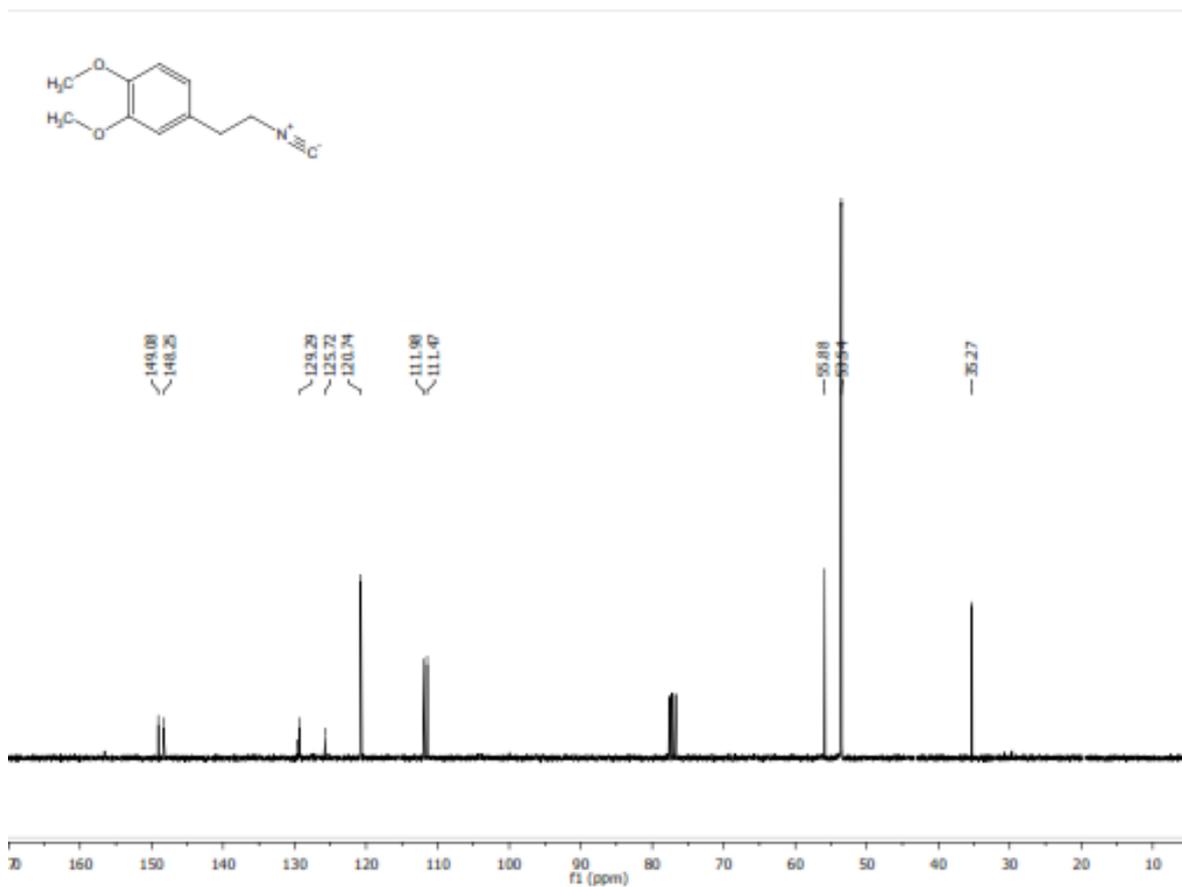


### 8.1.10 (4-metoxifenetil)isonitrilo (216d).

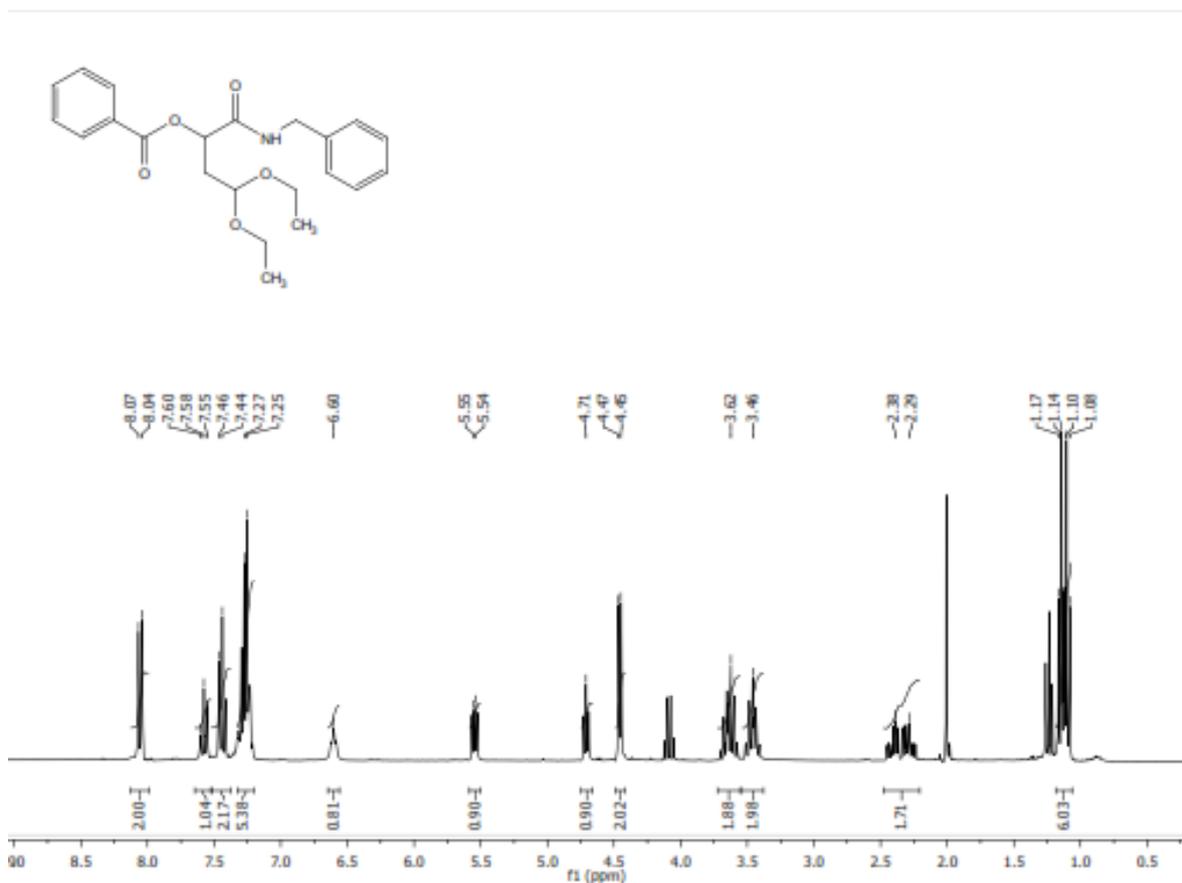


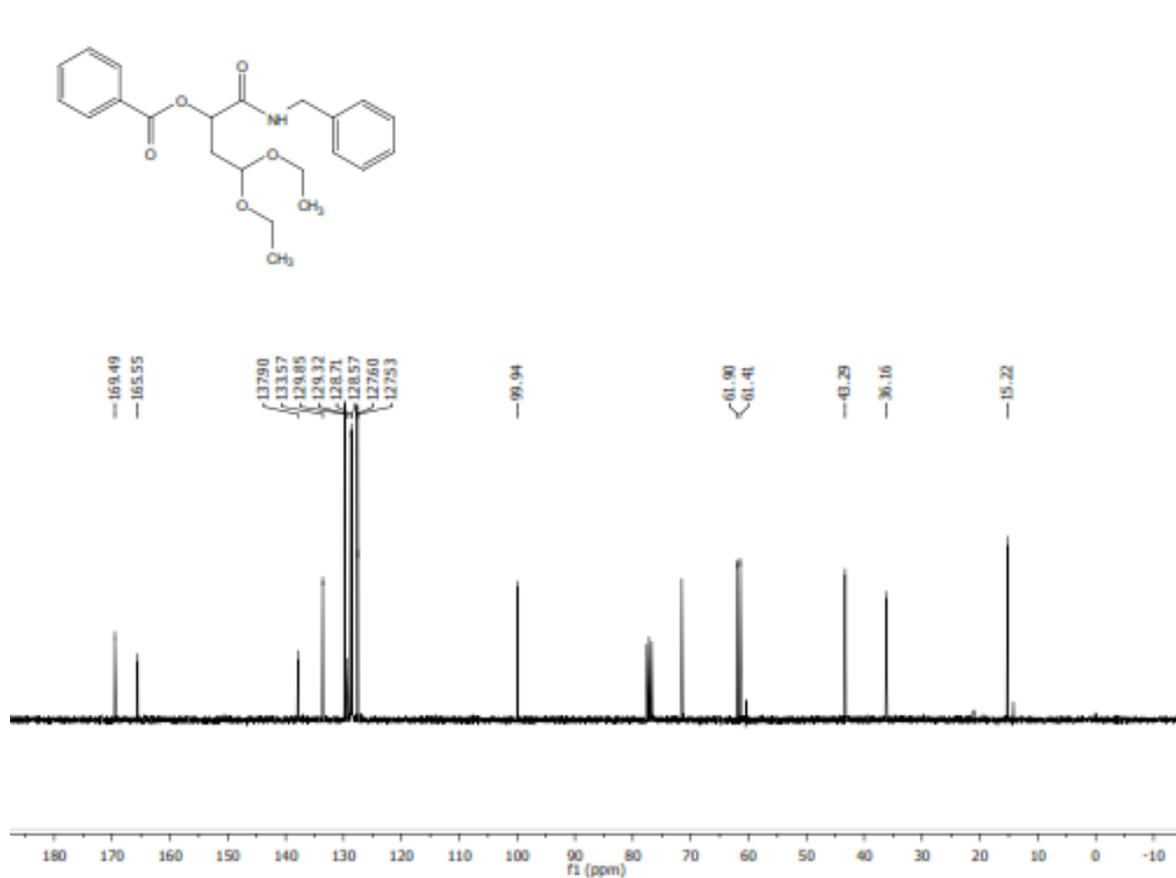
### 8.1.11 (3,4-dimetoxifenetil)isonitrilo (216e).



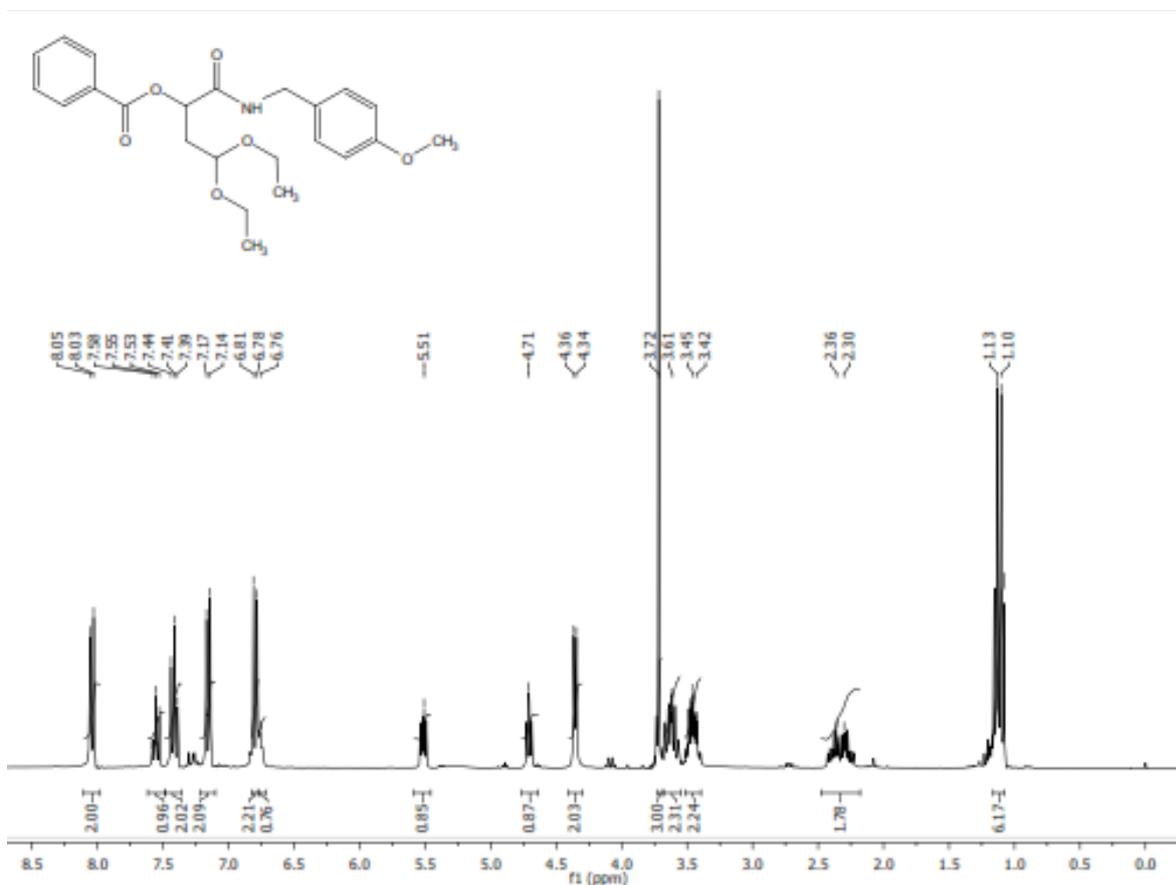


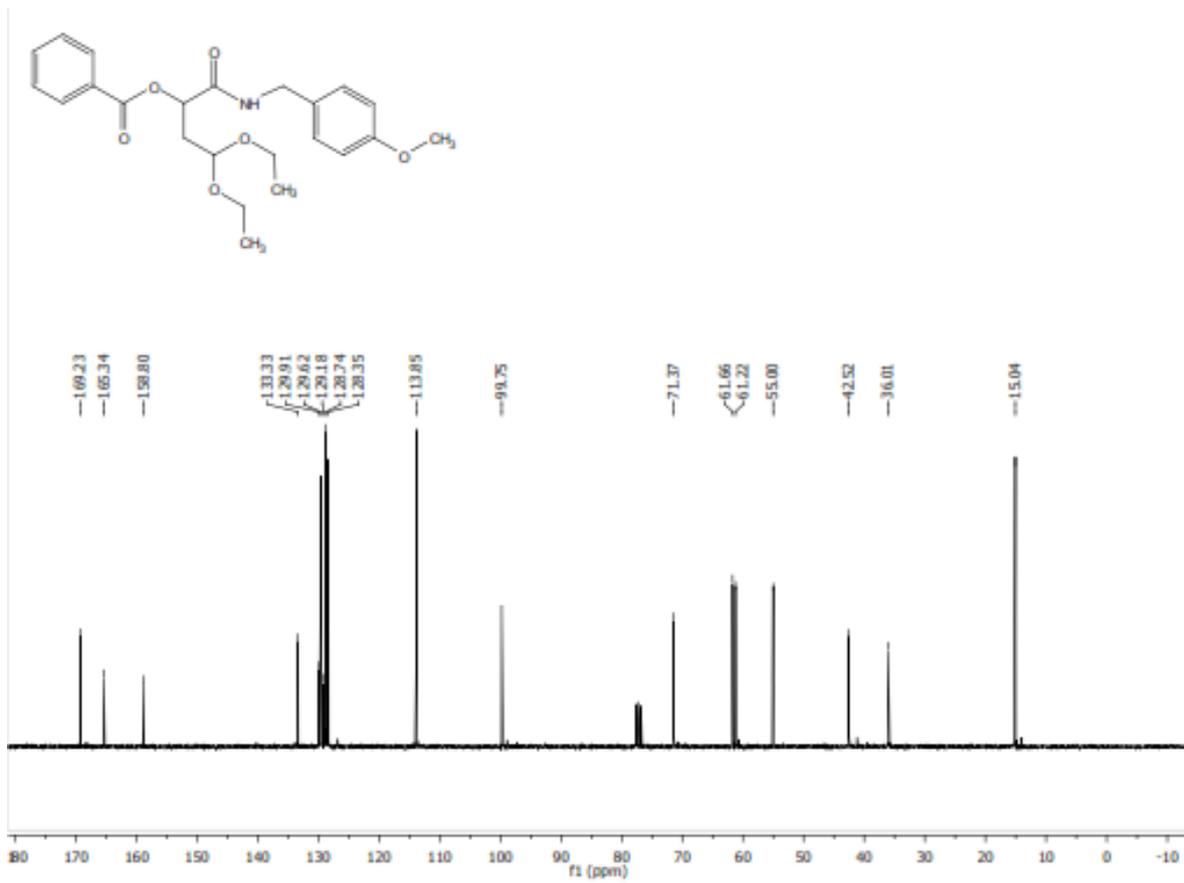
8.1.121-(benzilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217a).



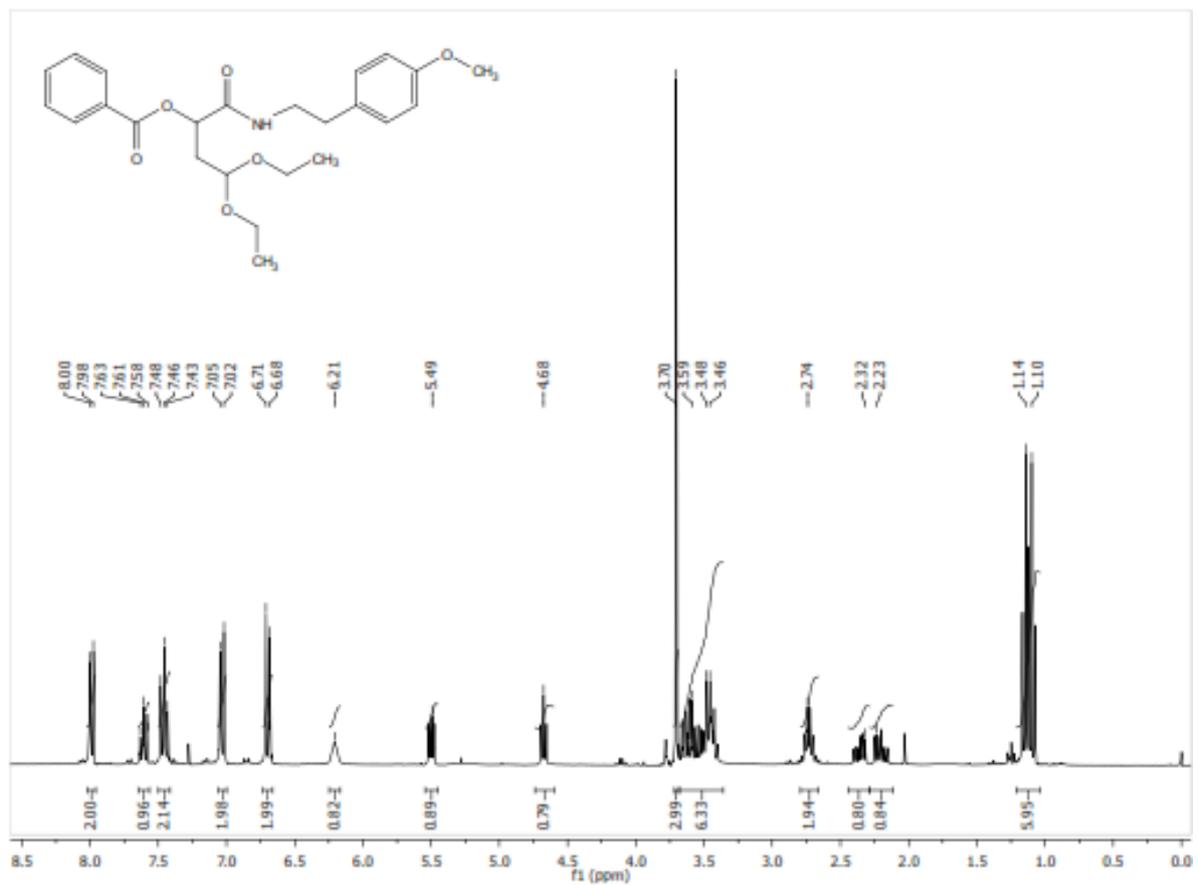


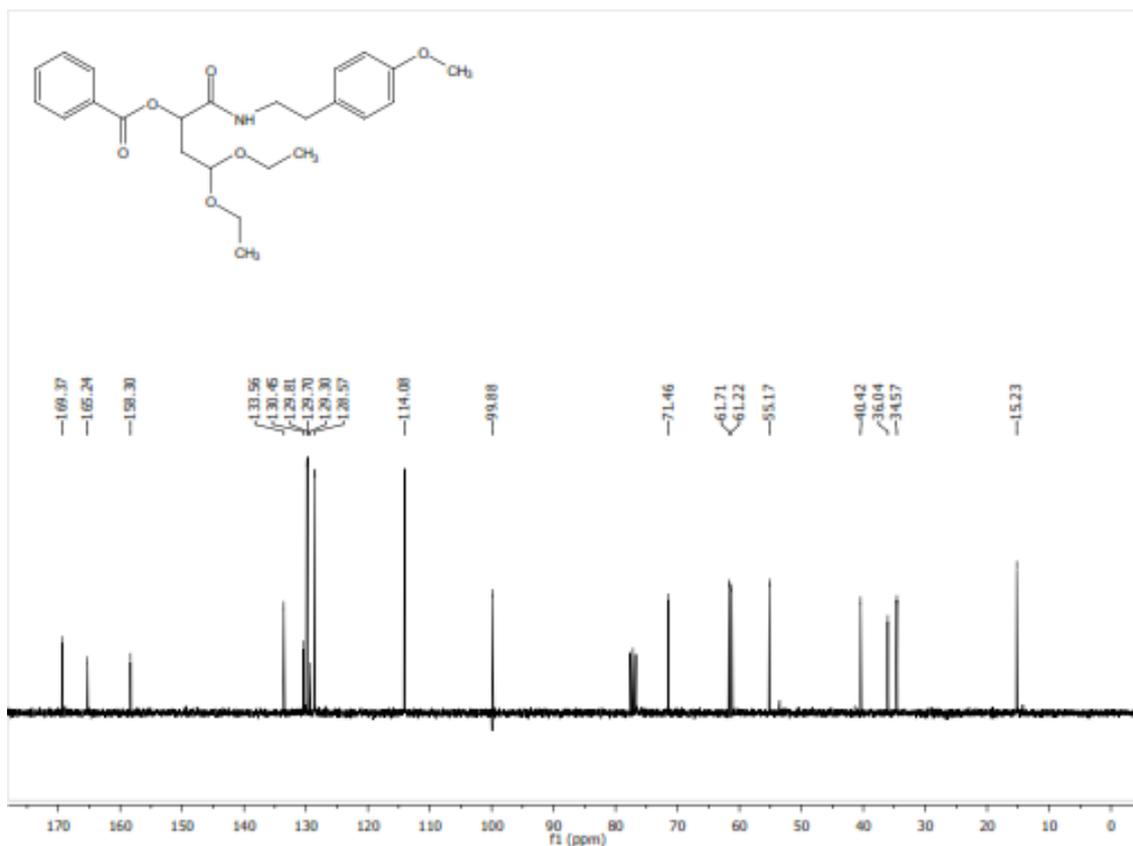
### 8.1.13 1-[(4-methoxybenzyl)amino]-4,4-dietoxy-1-oxobutyl-2-benzoato (217b).



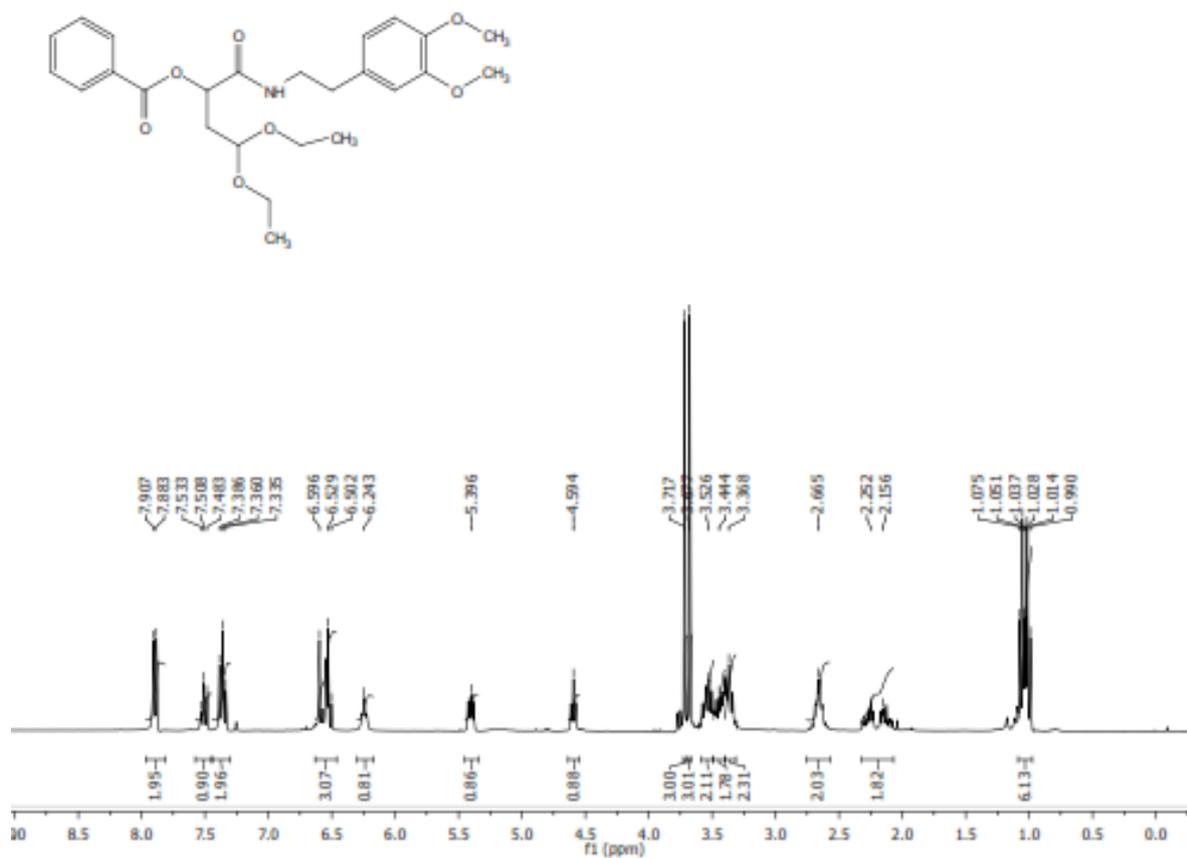


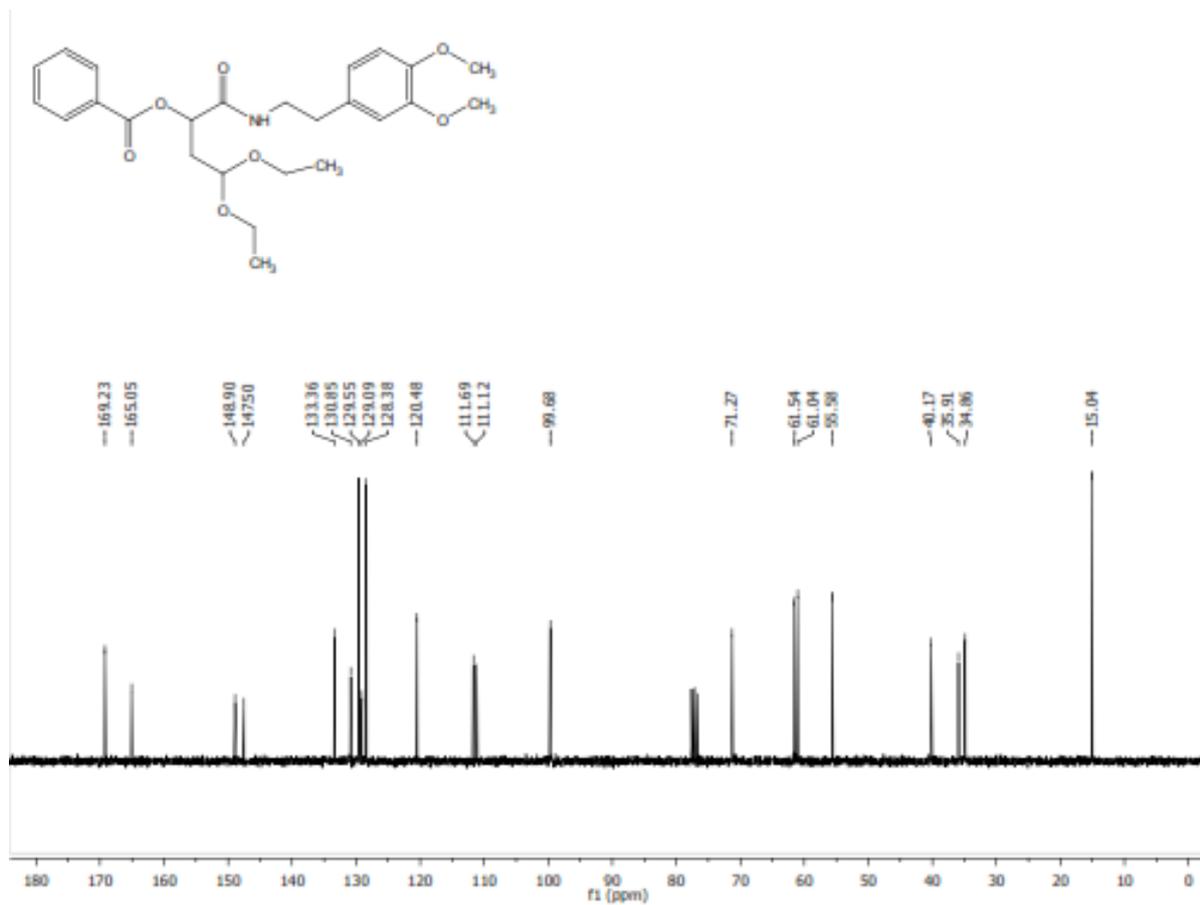
8.1.14 1-[(4-metoxifenetil)amino]-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217d).



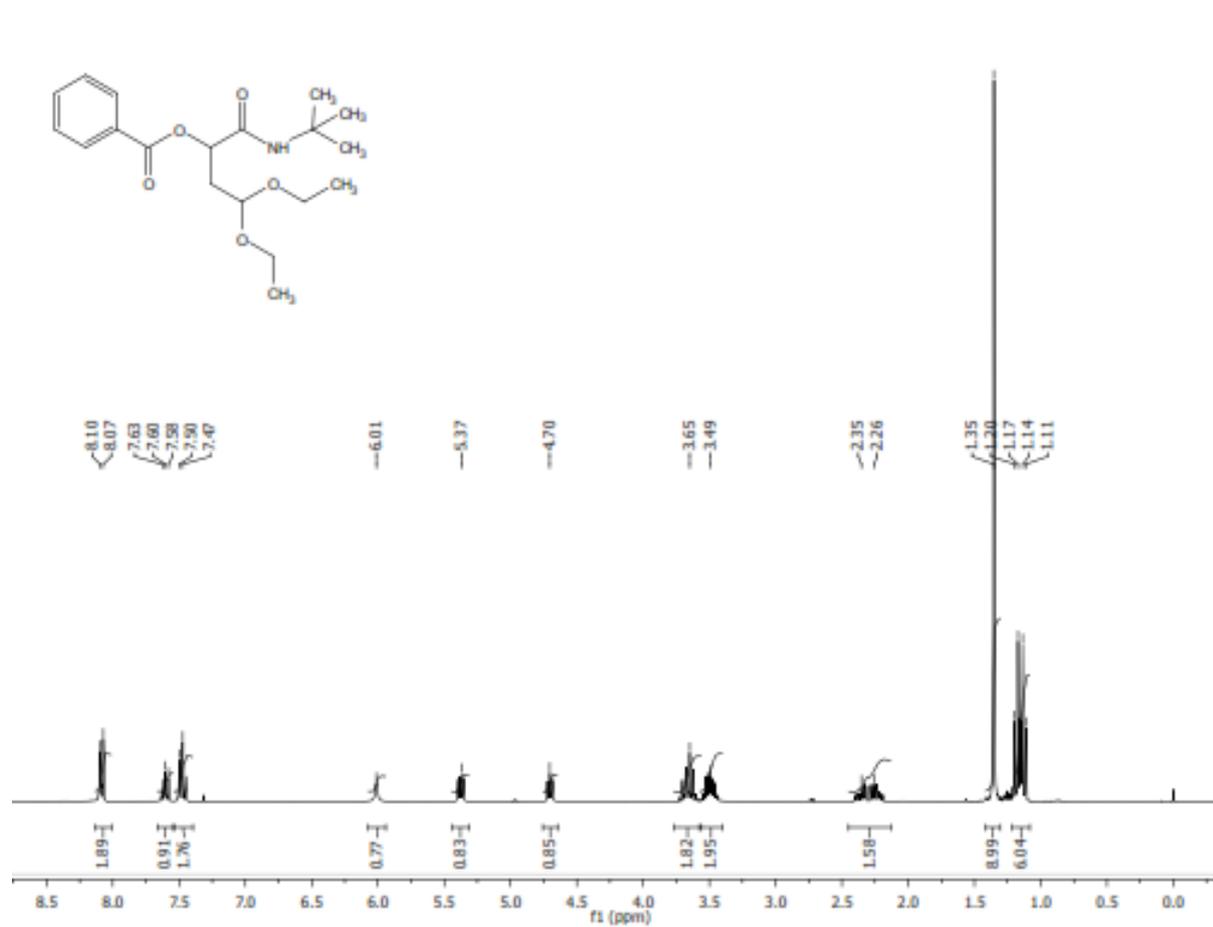


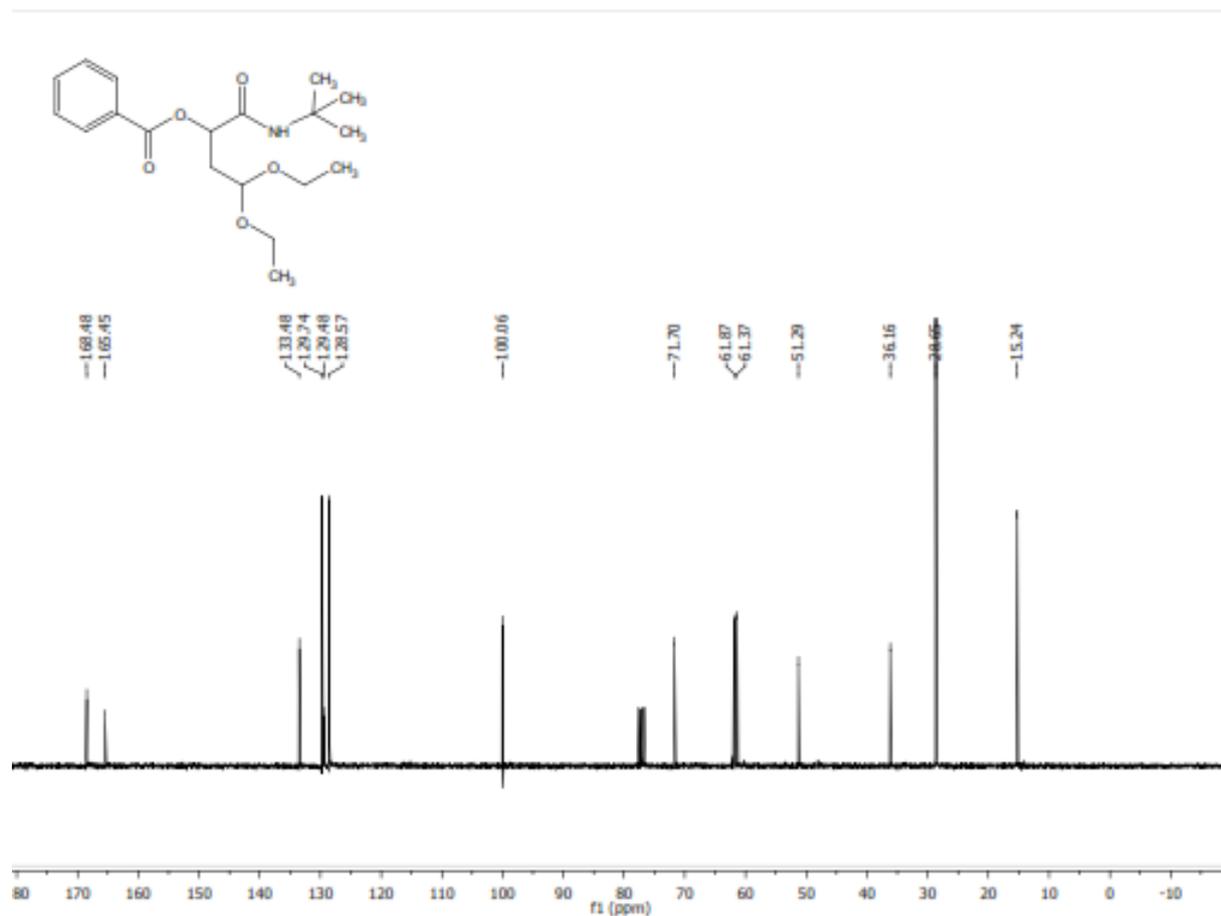
8.1.15 1-[(3,4-dimethoxyfenetil)amino]-4,4-dietoksi-1-oxobutil-2-benzoato (217e).



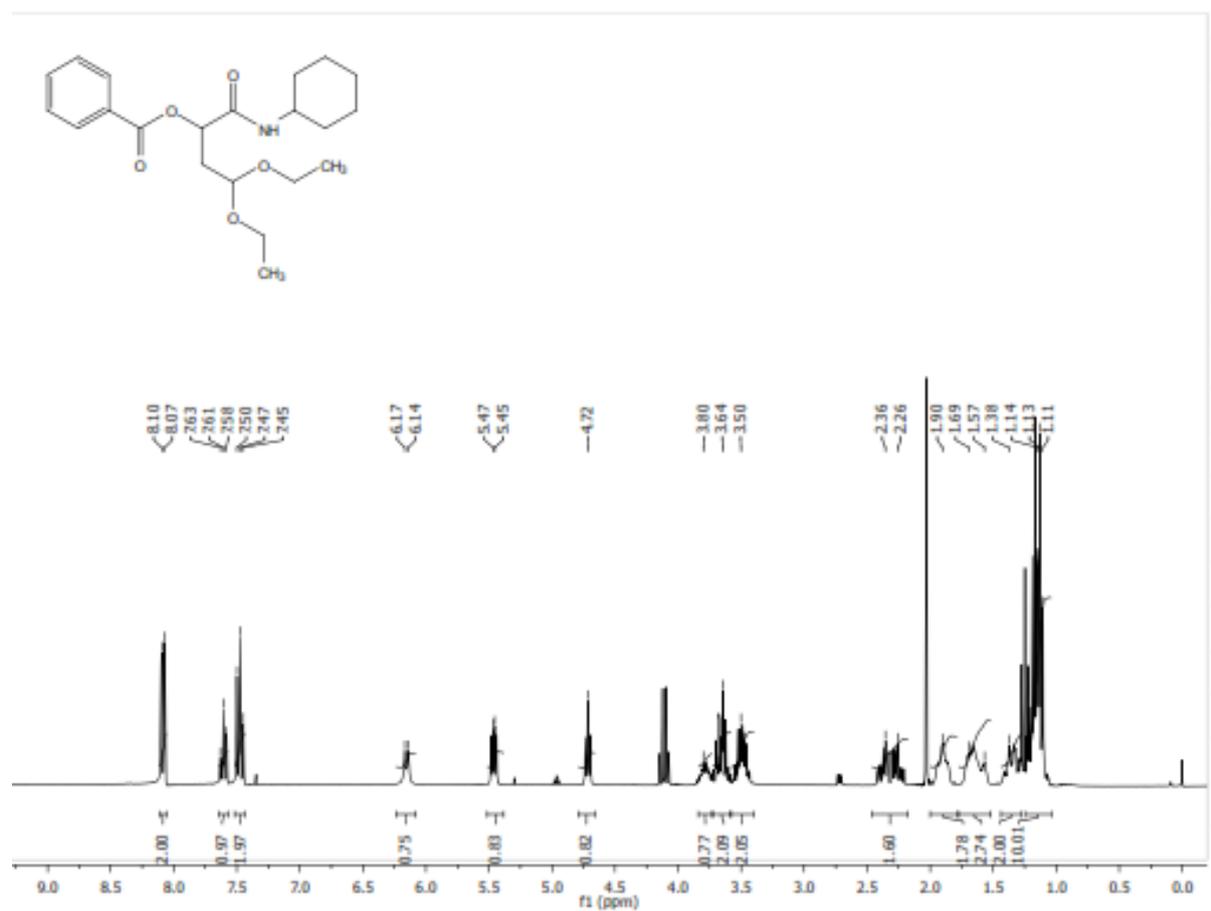


### 8.1.16 1-(*tert*-butylamino)-4,4-dietoxy-1-oxobutyl-2-benzoate (217f).

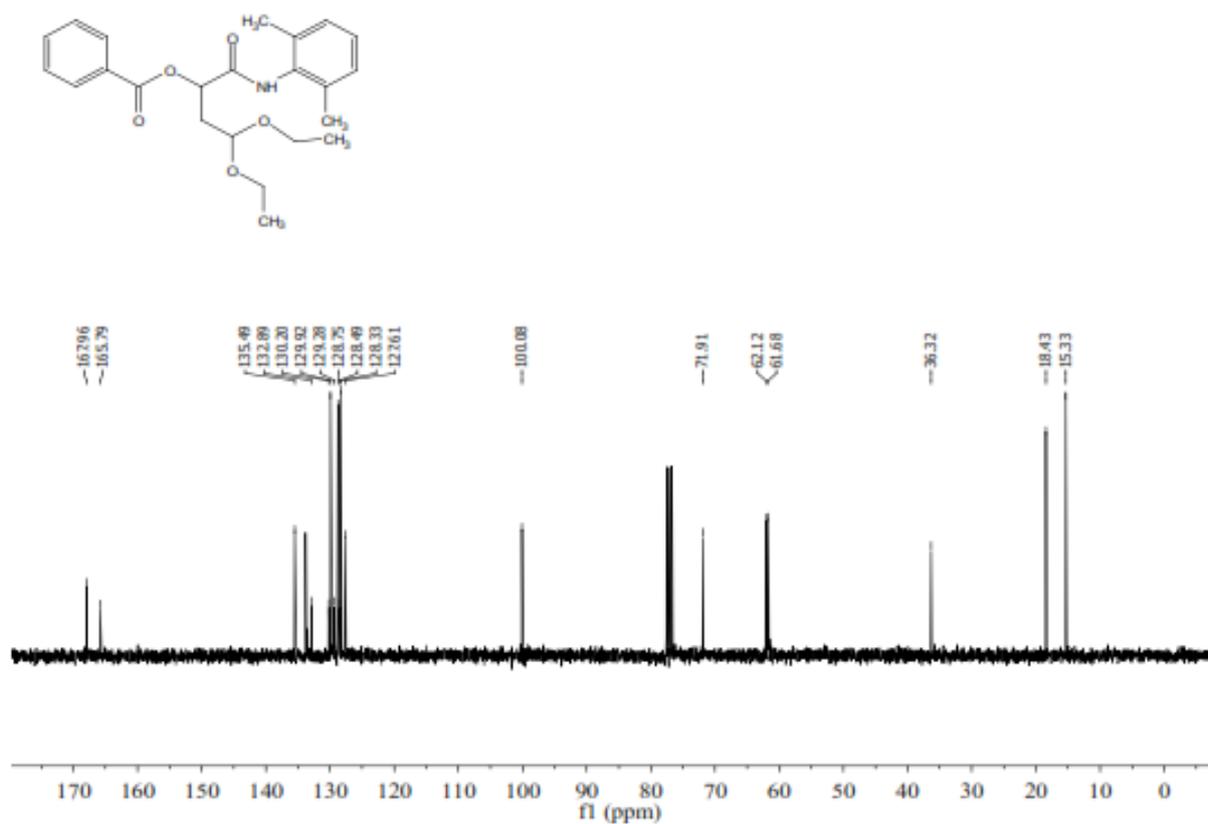
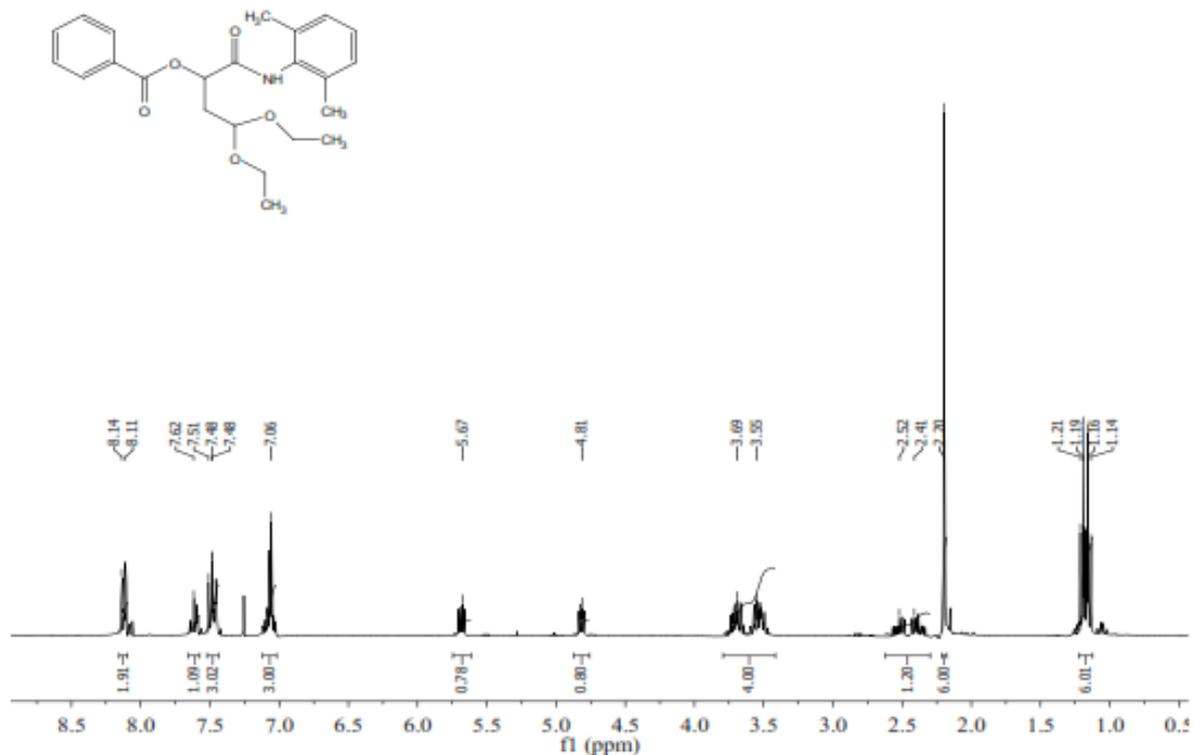




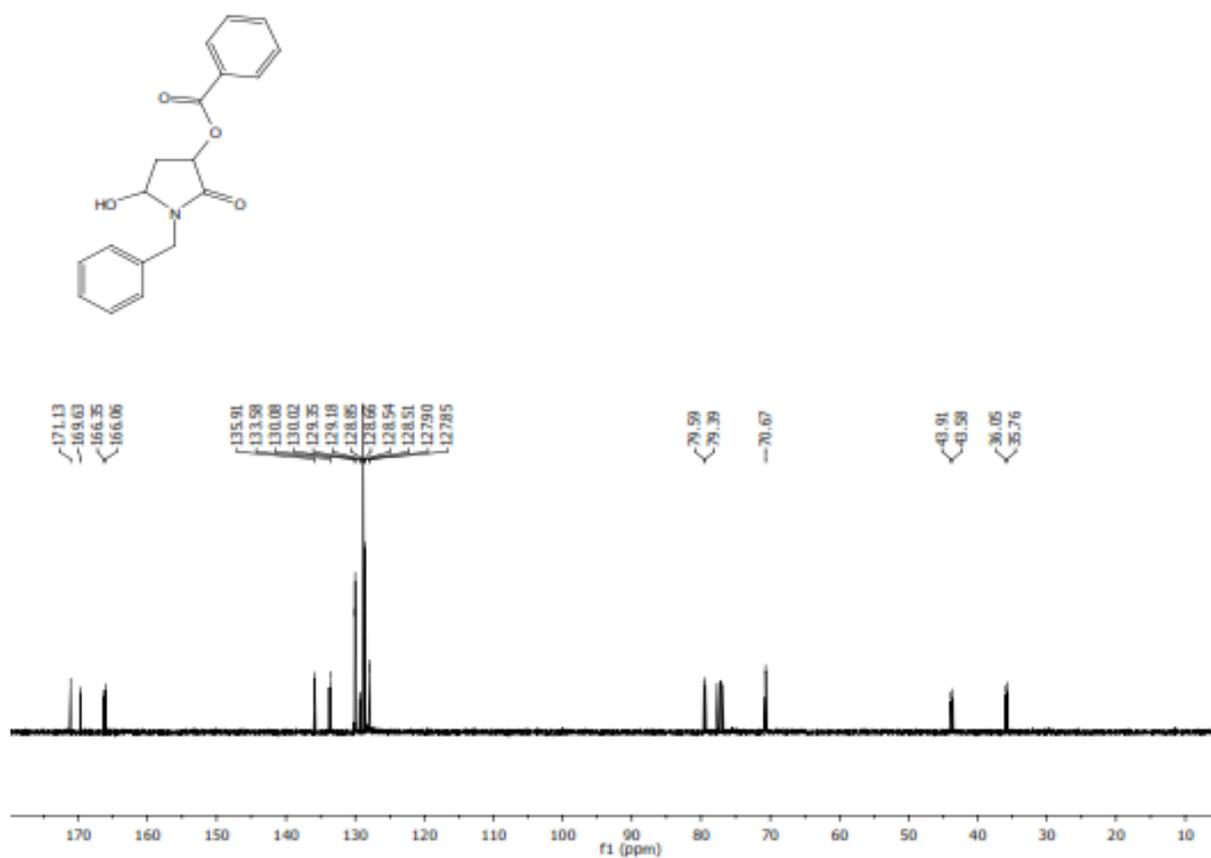
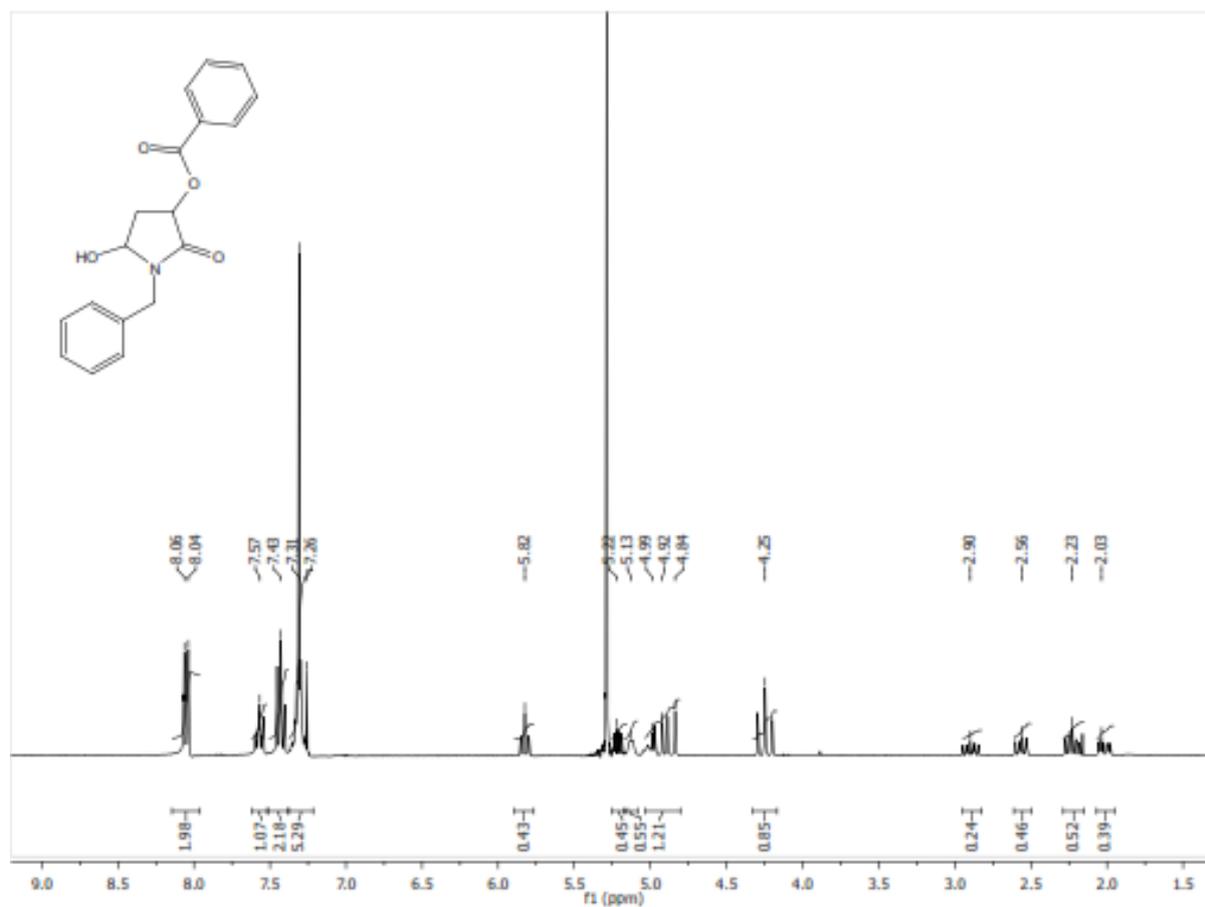
8.1.17 1-(ciclohexilamino)-4,4-dietoxi-1-oxobutil-2-benzoato (217g).



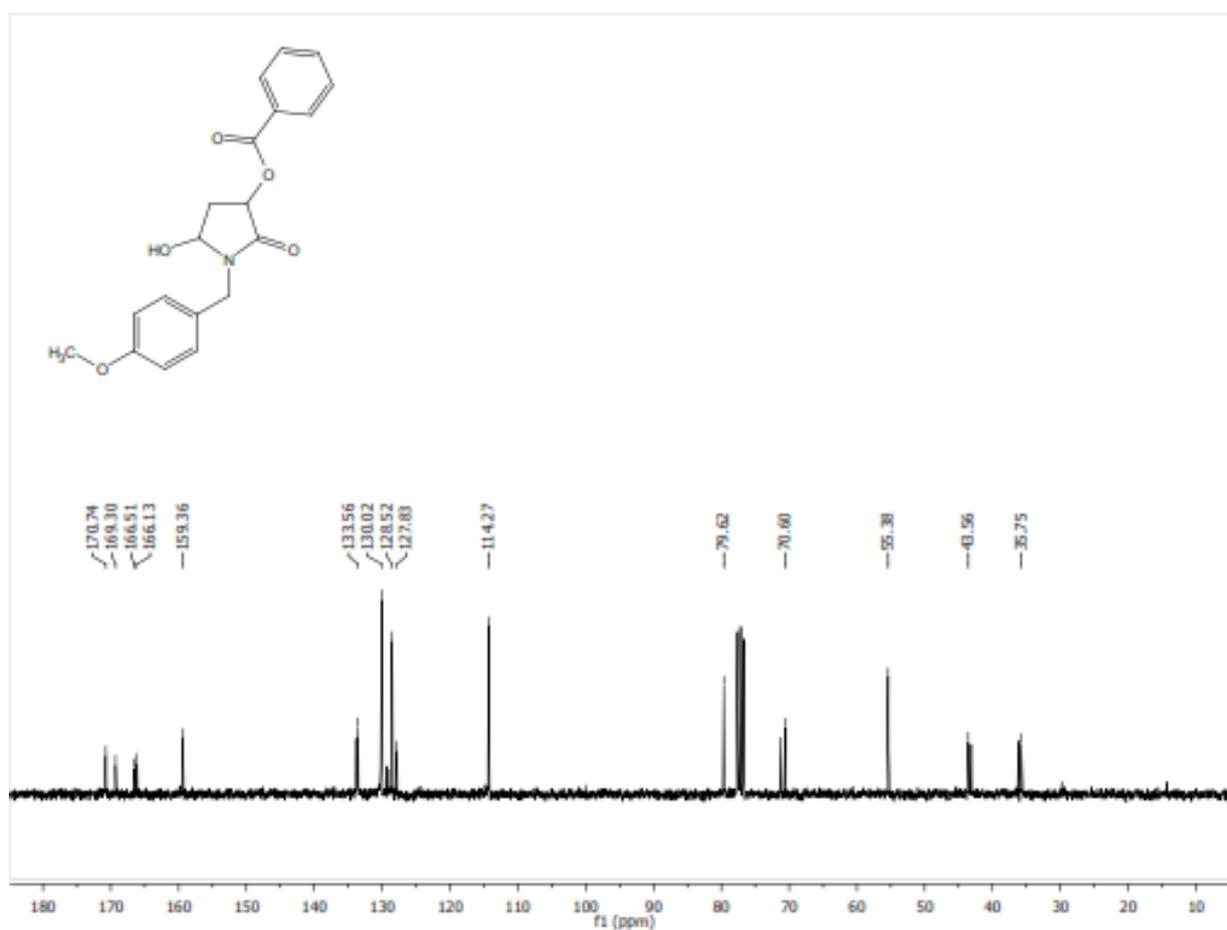
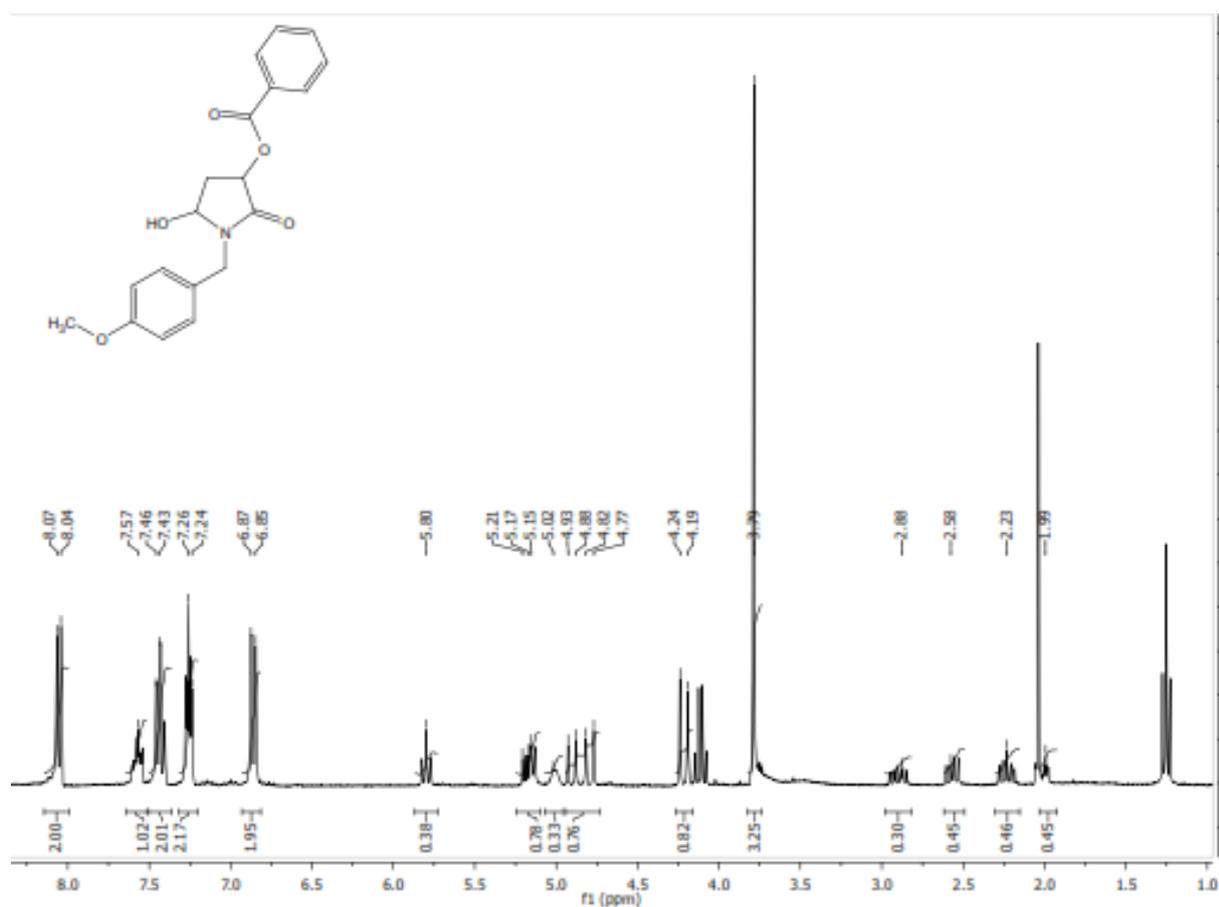
8.1.18 1-[(2,6-dimetilfenil)amino]-4,4-dietoksi-1-oxobutil-2-benzoato (217h).



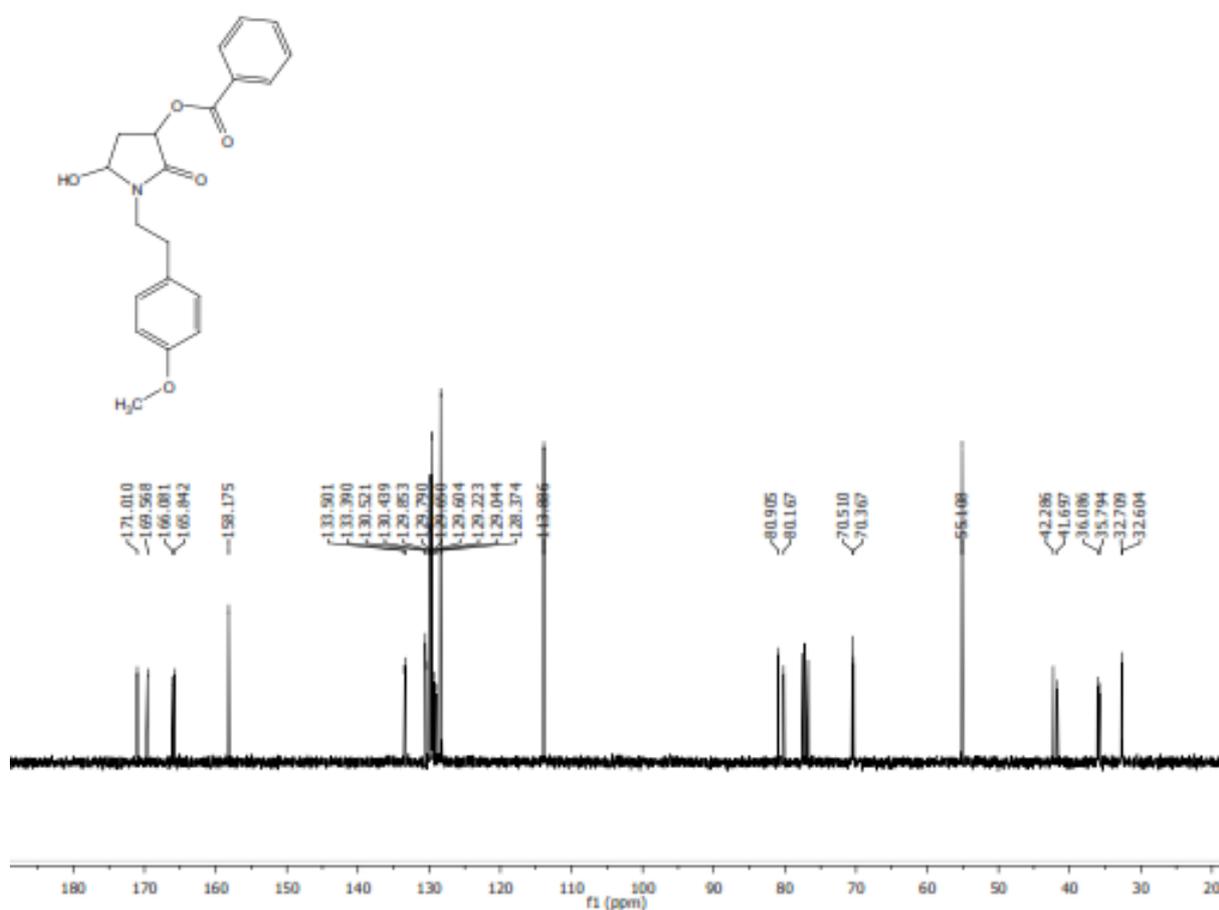
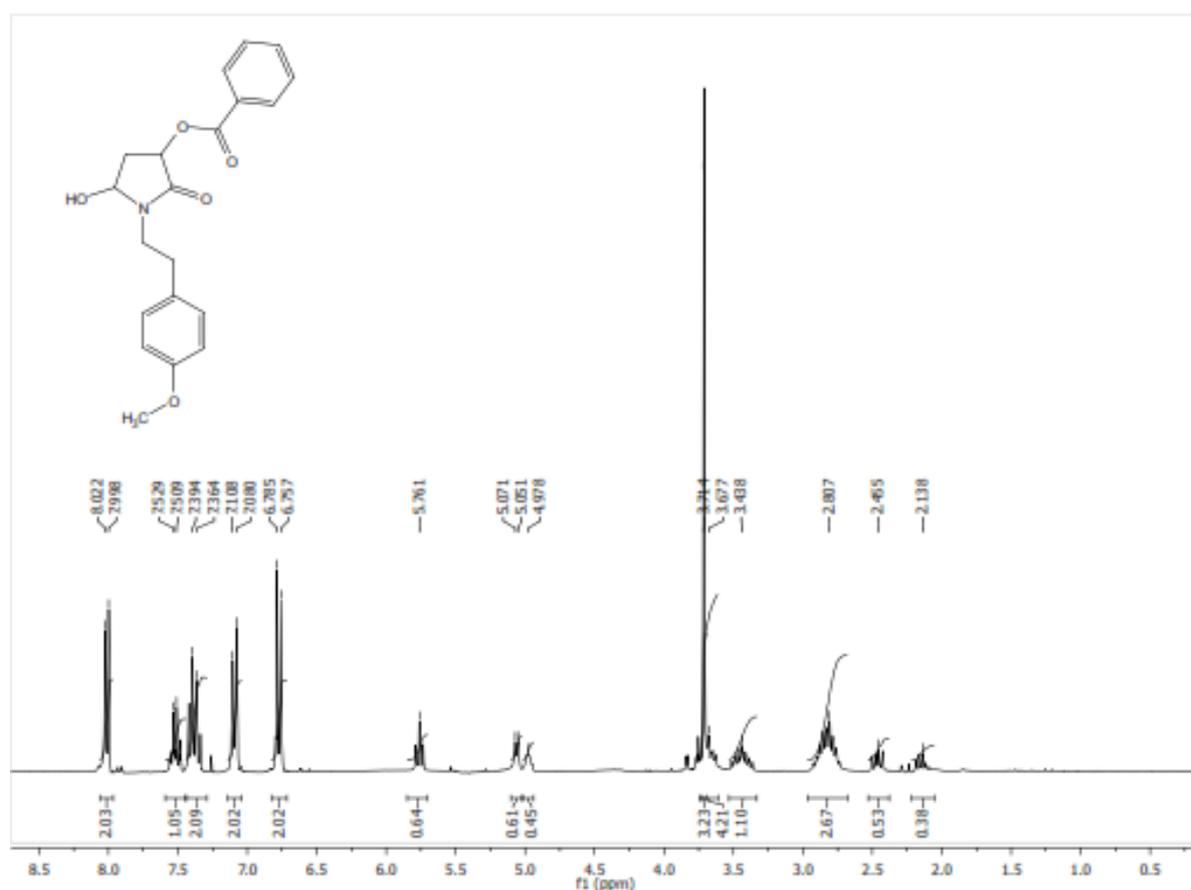
### 8.1.19 1-bencil-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224a)



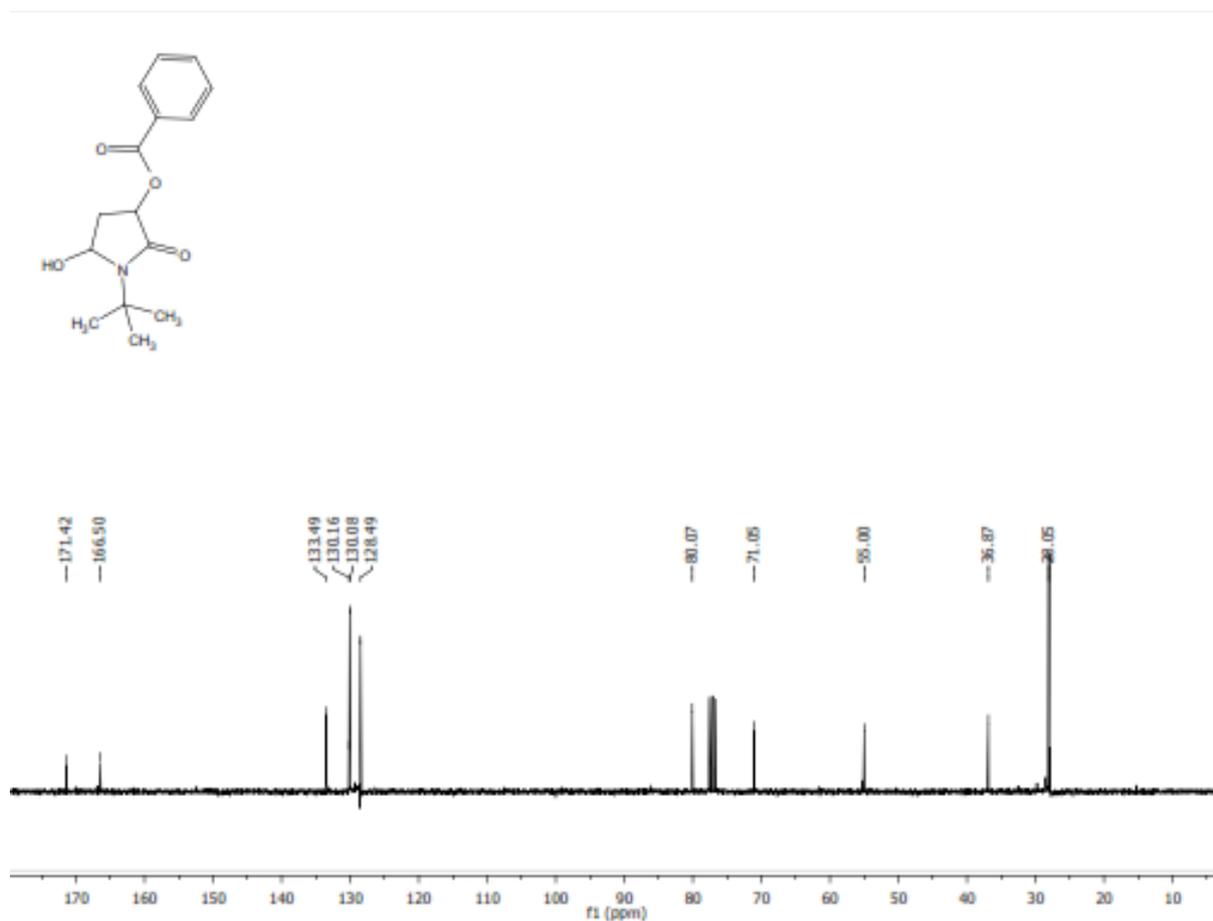
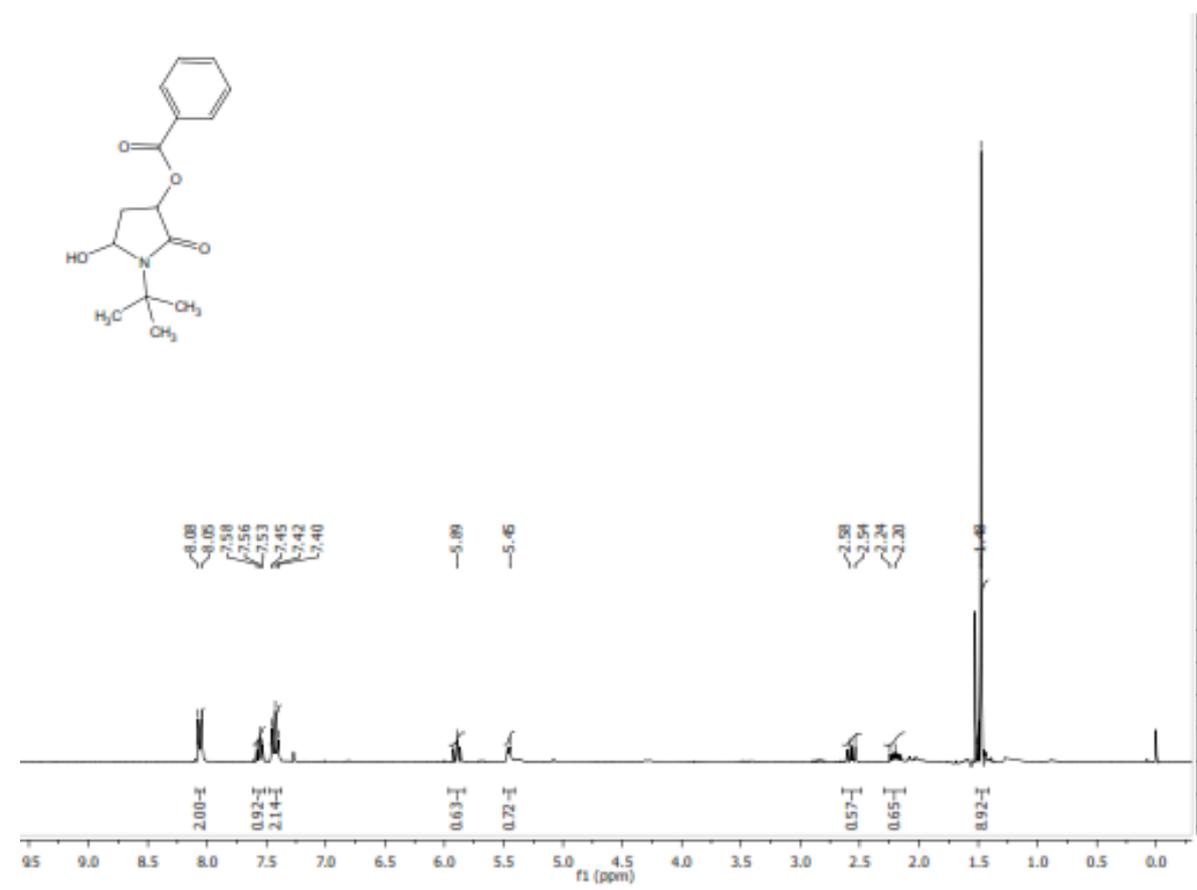
8.1.20 1-(4-metoxibencil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224 b).



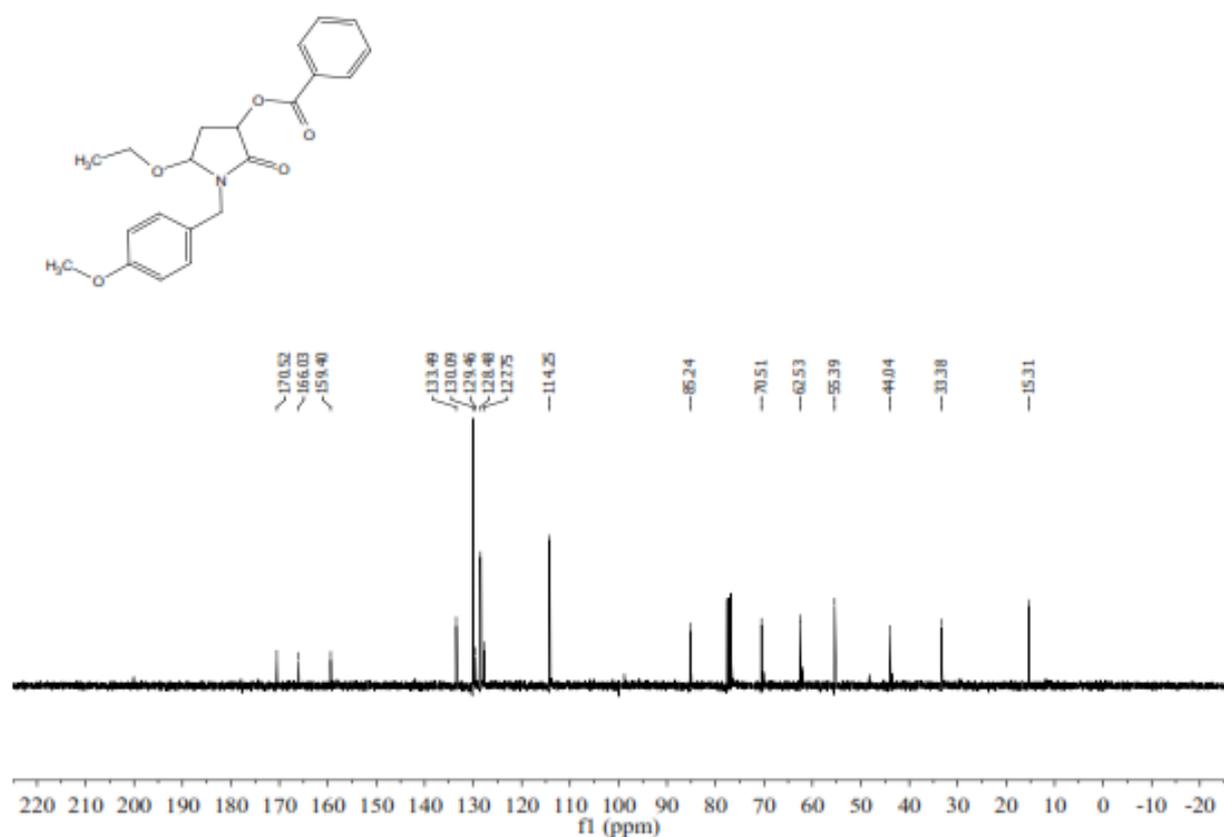
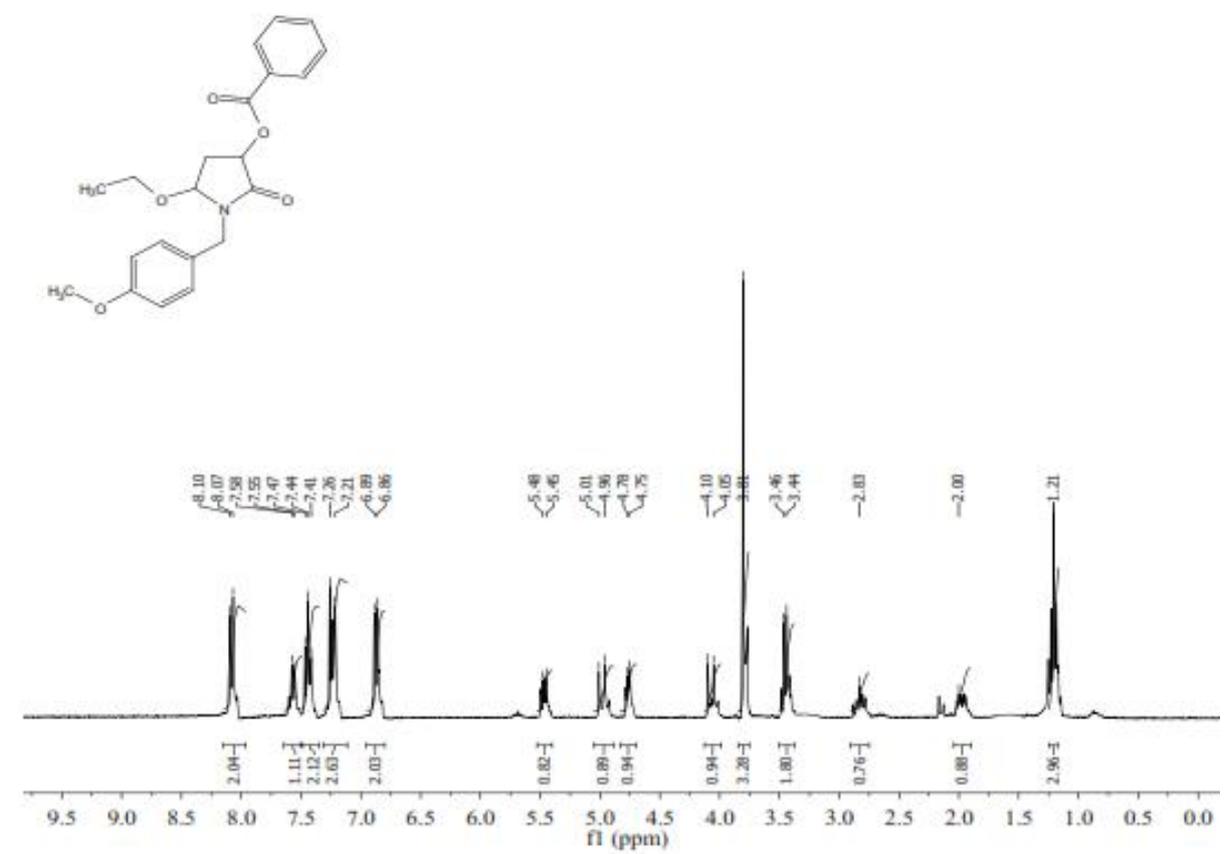
8.1.21 1-(4-metoxifenetil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224d).



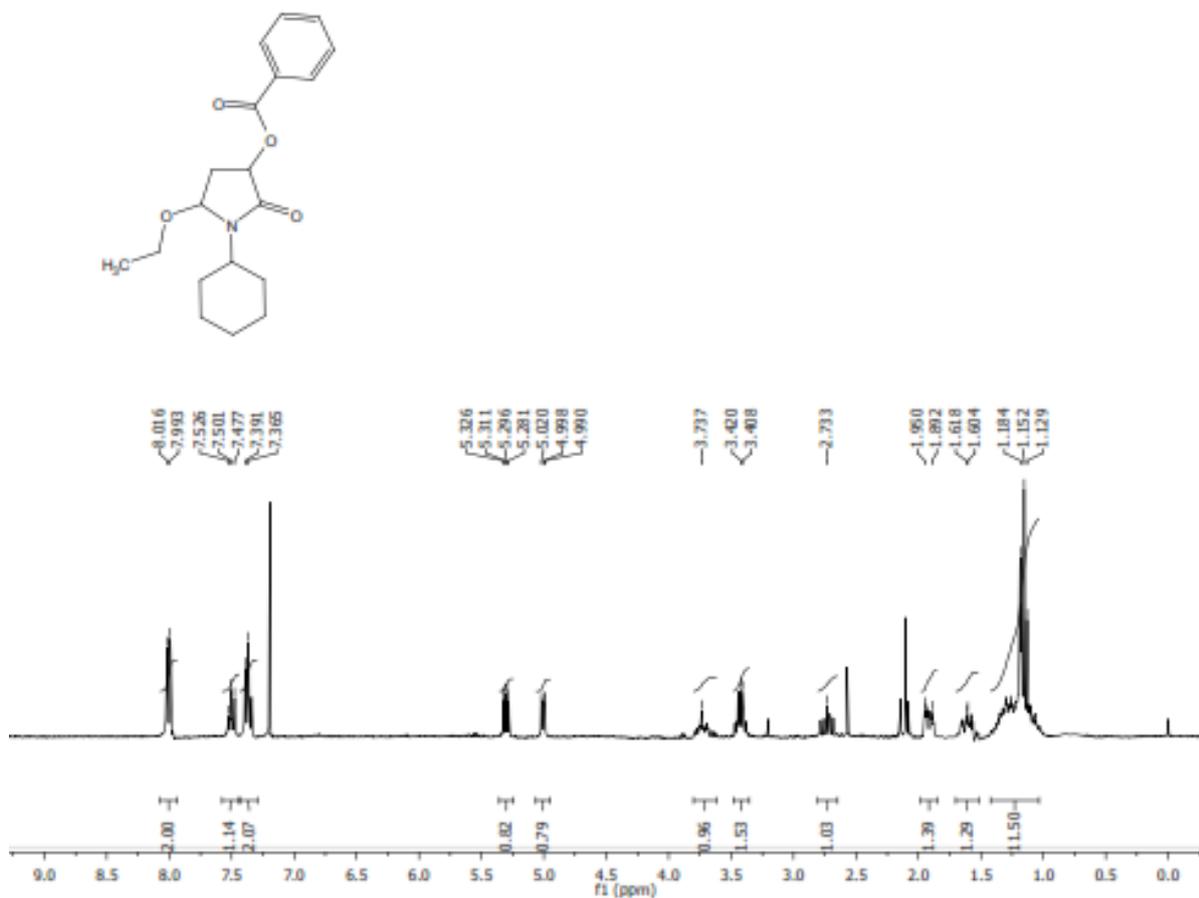
### 8.1.22 1-(*tert*-butil)-5-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (224f).



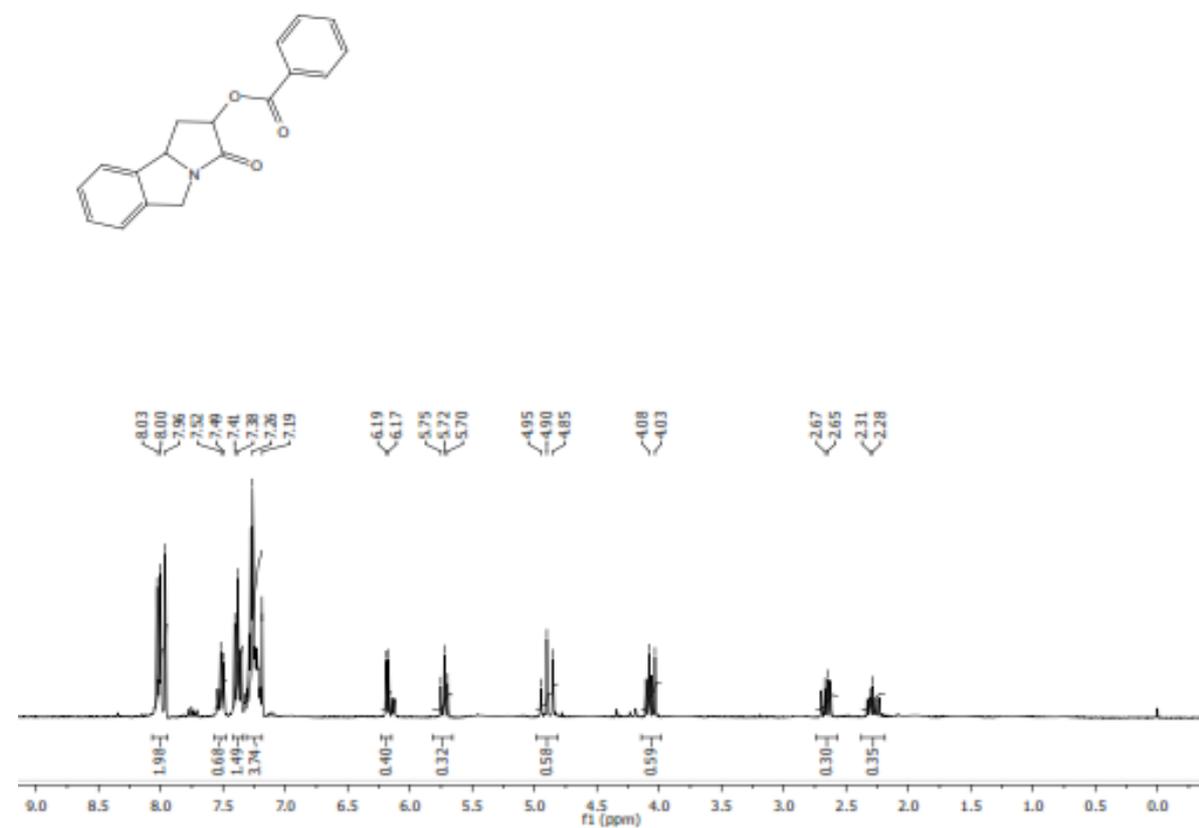
8.1.23 1-(4-metoxibencil)-5-etoxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (221b).



### 8.1.24 1-(ciclohexil)-5-etoxi-2-oxopirrolidin-3-benzoato (221g).

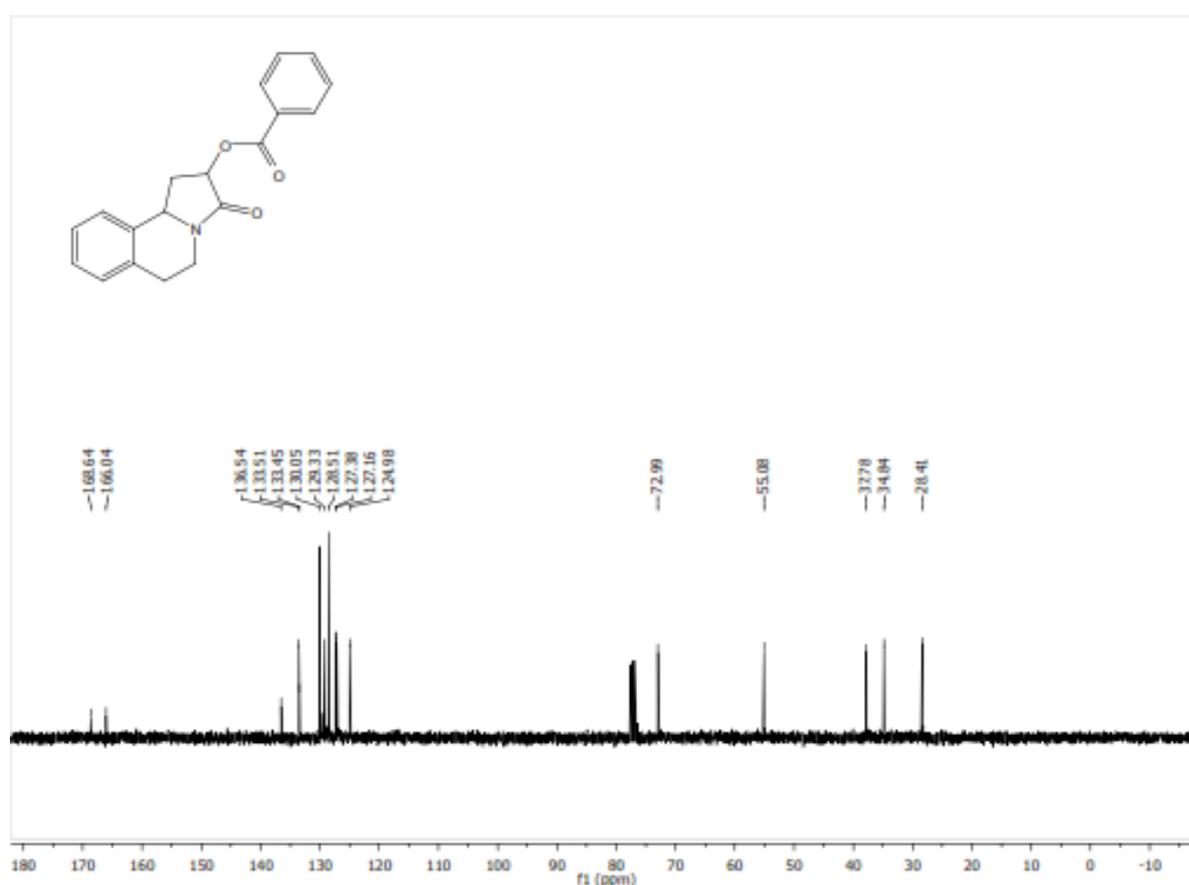
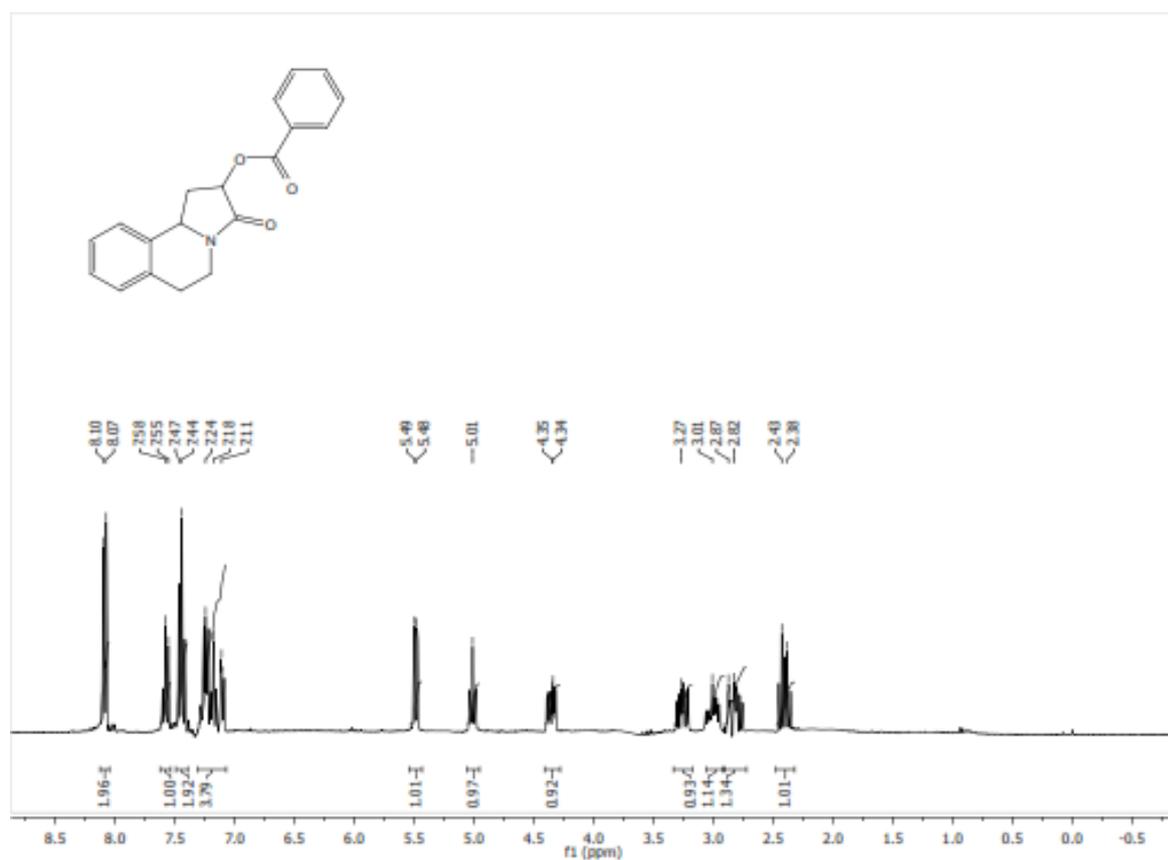


### 8.1.25 3-oxo-2,3,5,9b-tetrahidropirrolo[2,1-a]isoindol-2-benzoato (225a)

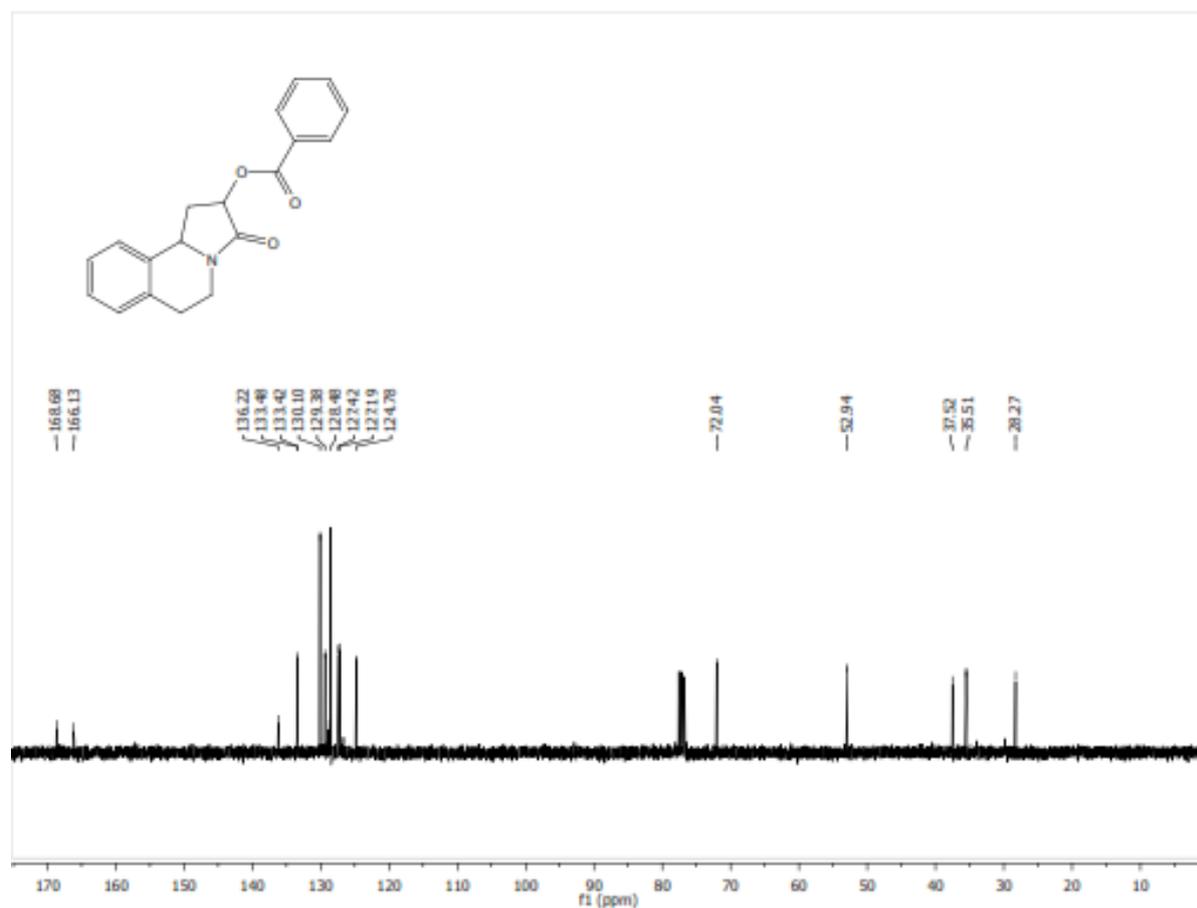
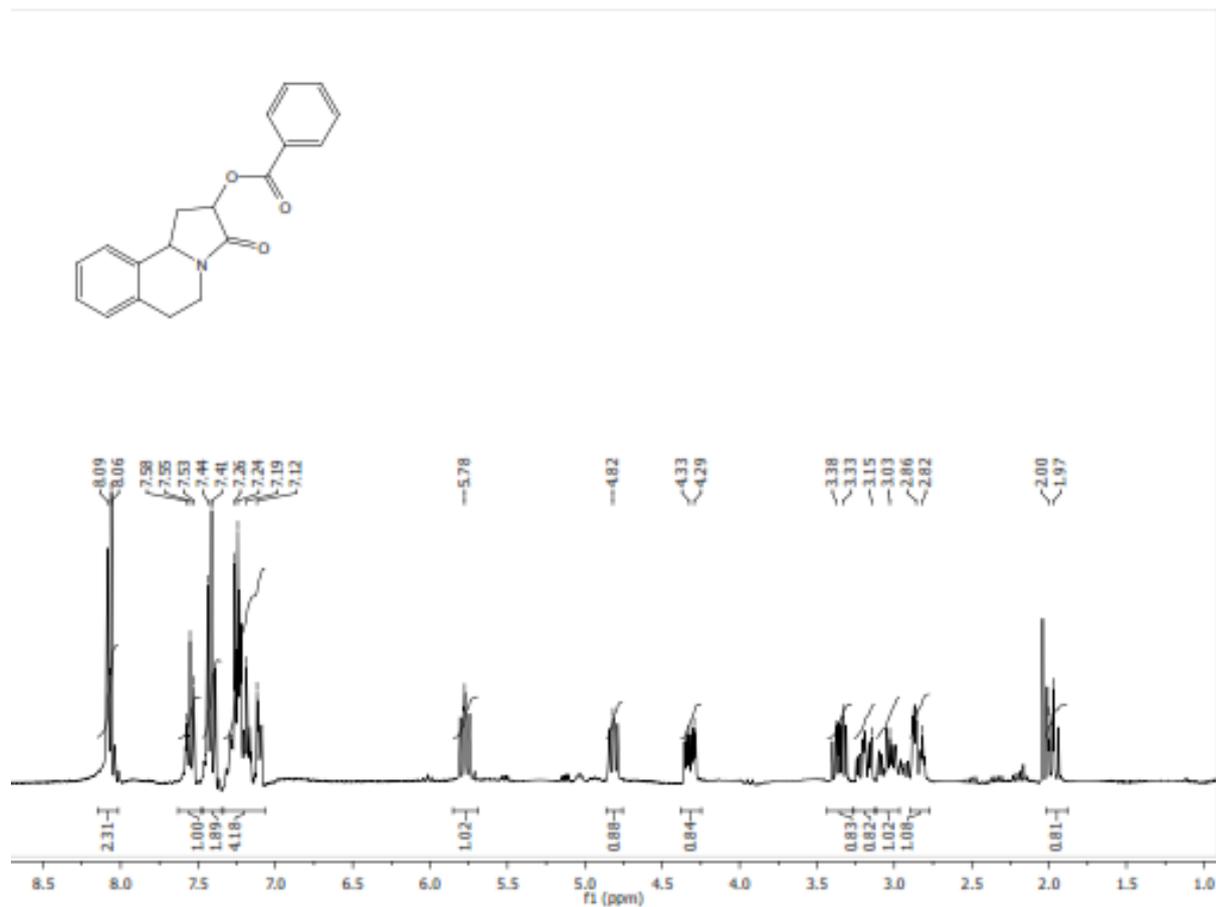


## 8.1.26 3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-benzoato (225c).

### 8.1.26.1 Diastereoisómero 1

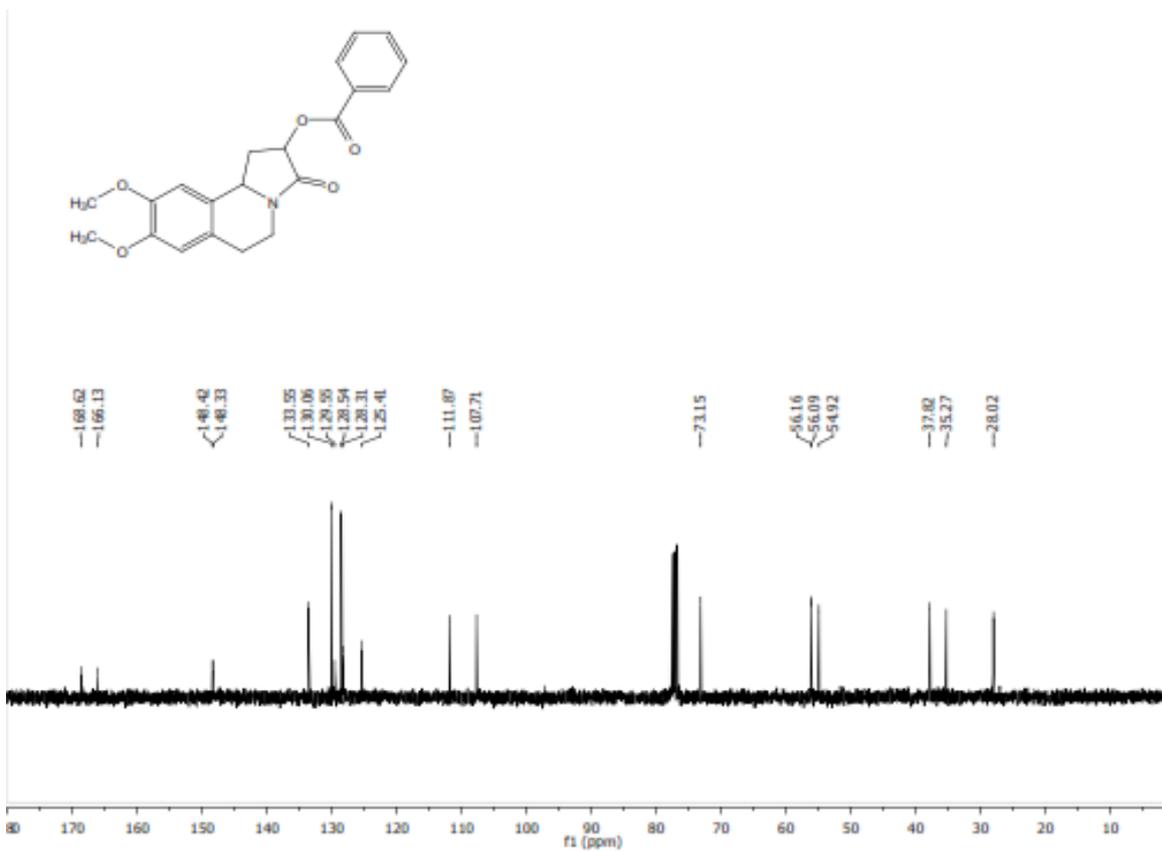
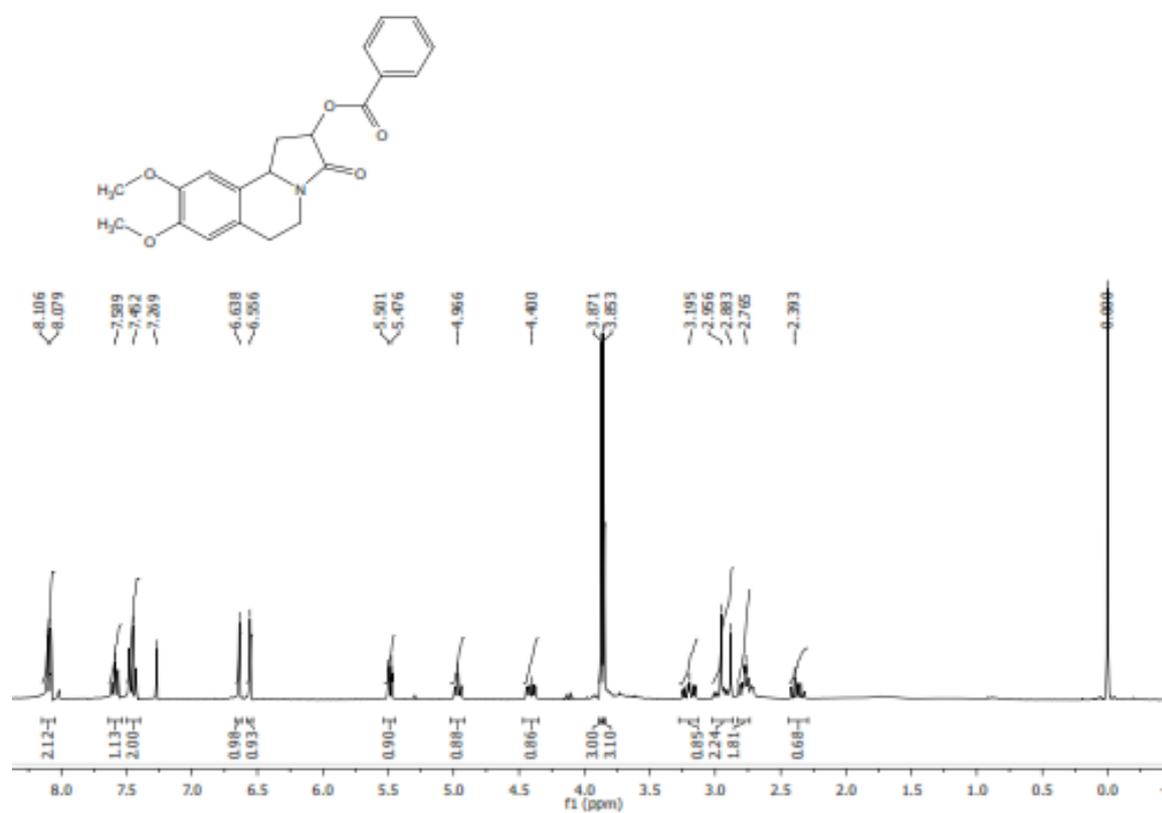


### 8.1.26.2 Diastereoisómero 2

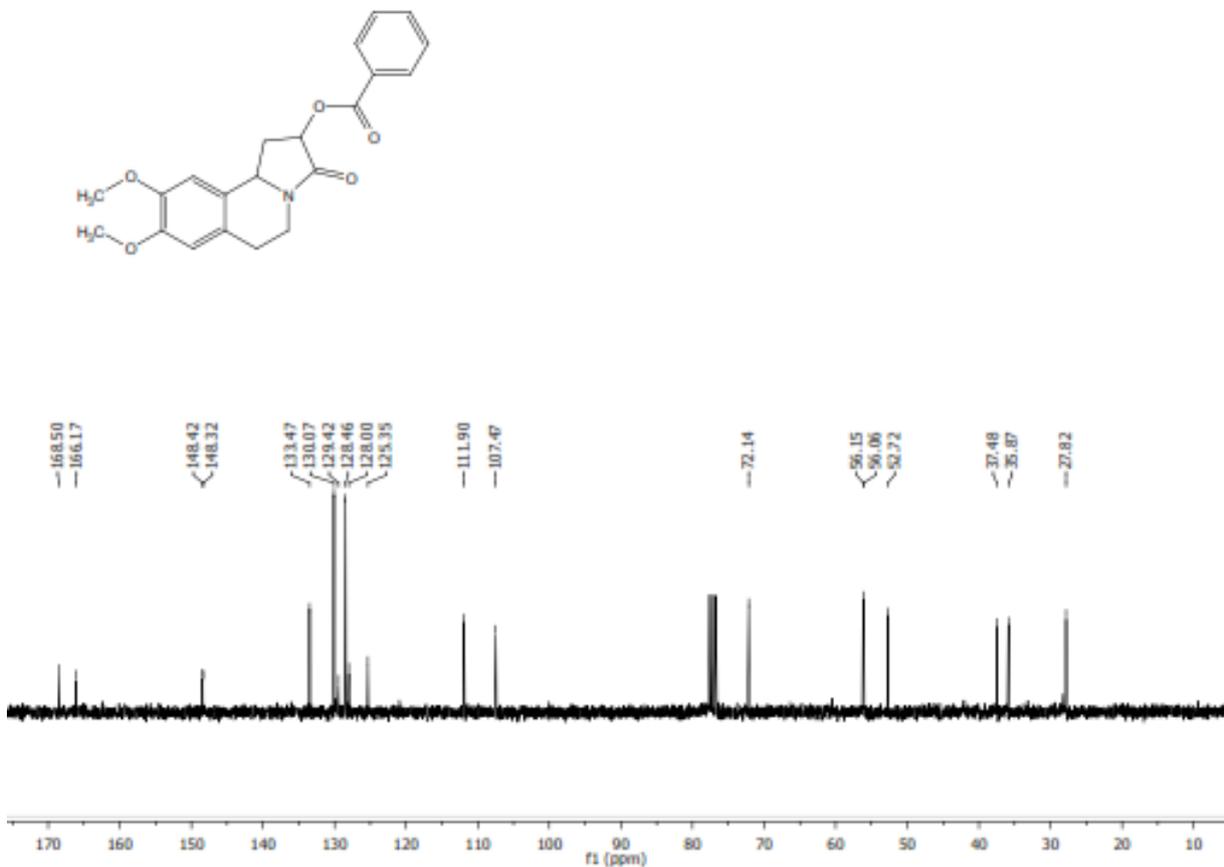
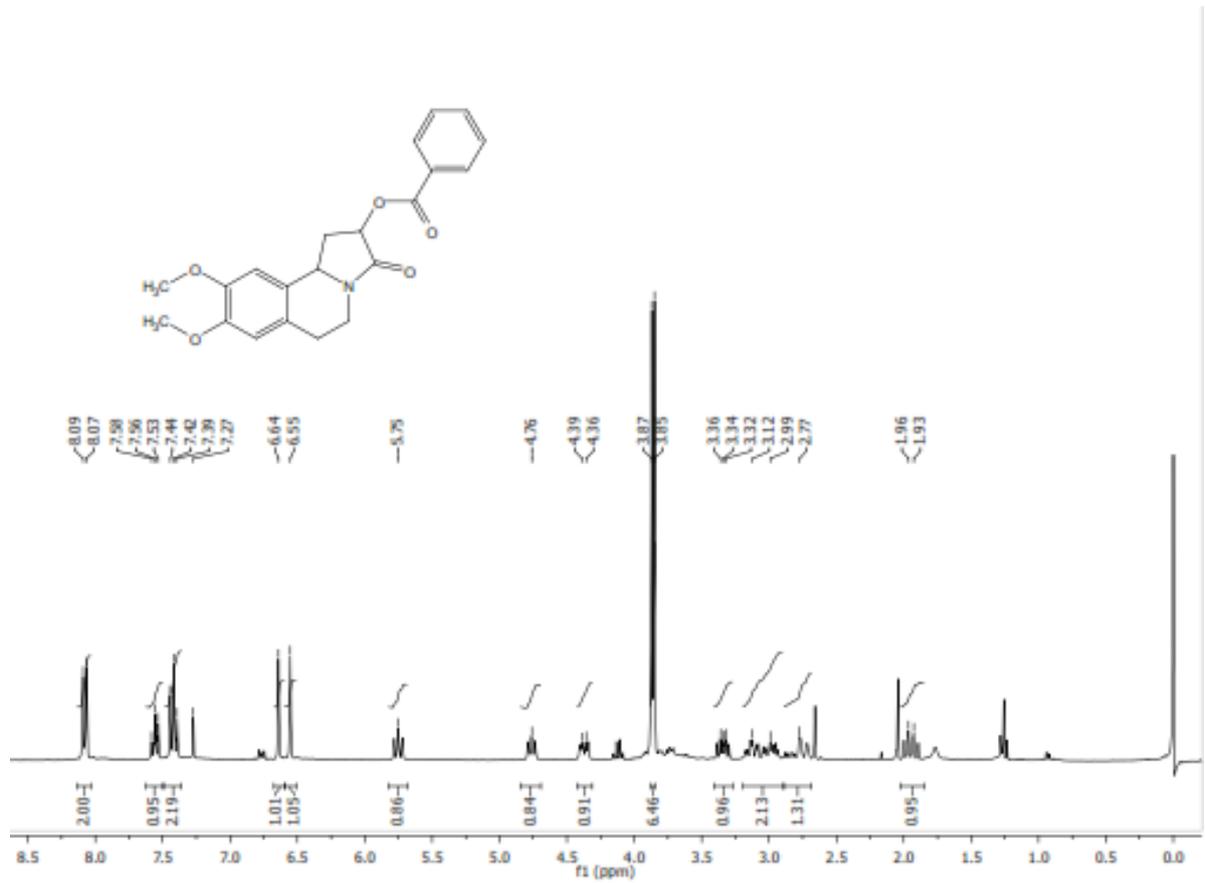


## 8.1.27 8,9-dimetoxi-3-oxo-1,2,3,5,6,10b-hexahidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-2-benzoato (225e).

### 8.1.27.1 Diastereoisómero 1



### 8.1.27.2 Diastereoisómero 2



8.1.28 1-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-3-benzoato (226).

