



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SINTESIS DEL DIMETILACETAL DE 2-AMINO-3-(FENILSULFINIL)PROPANAL  
Y SU USO EN REACCIONES DE MULTICOMPONENTES DE UGI**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. SERGIO FONSECA CHITICA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SINTESIS DEL DIMETILACETAL DE 2-AMINO-3-(FENILSULFINIL)PROPANAL  
Y SU USO EN REACCIONES DE MULTICOMPONENTES DE UGI**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Q. SERGIO FONSECA CHITICA**



Ciudad de México, febrero de 2016

Jurado asignado:

Presidente Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas  
Vocal M. en C. José Manuel Méndez Stivalet  
Vocal Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez  
Vocal M. en C. Blas Flores Pérez  
Secretario Dr. José Guadalupe López Cortés

Lugar donde se desarrolló el proyecto:

Laboratorio 1-2, Instituto de Química, UNAM

Asesor:

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Sustentante:

Q. Sergio Fonseca Chitica

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el 50° Congreso Mexicano de Química, 34° Congreso Nacional de Educación Química de la Sociedad Química de México con el trabajo intitulado “**Síntesis del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal y su uso en reacciones de multicomponentes de Ugi**” celebrado en la ciudad de Querétaro, Querétaro, México del 7 al 10 de octubre del 2015.

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, bajo la dirección del Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez y con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de proyecto **167092**, además de una beca otorgada para estudios de maestría (**308797**).

# AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto de Química por brindarme una excelente formación académica.*

*Al Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por apoyarme y asesorarme de manera acertada cuando así fue requerido. Gracias Luis por ser un excelente tutor.*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de maestría otorgada con número 308797.*

*A mi jurado designado: Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dr. Adolfo Natalio Reyes Ramírez, M. en C. Blas Flores Pérez y Dr. José Guadalupe López Cortés, Gracias por su tiempo invertido, por las valiosas correcciones y principalmente, por el apoyo y excelente trato que en todo momento me ofrecieron.*

*A Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña González, Beatriz Quiroz García, María del Rocío Patiño Maya, María del Carmen García González, Francisco Javier Pérez Flores, y Luis Velasco Ibarra por su apoyo en la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y masas. Su apoyo fue fundamental para la realización de mi tesis, de antemano, muchas gracias.*

*A mis padres Roberto Fonseca Flores y María de Jesús Chitica Arana. A mis hermanas Ana Laura y María del Rosario por apoyarme y ser las personas con las que siempre contaré para toda la vida. Los quiero mucho.*

*A la maestra Sandra Jara Castro y maestro Gabriel Palacios Huerta por ser pilares fundamentales en mi vida personal y profesional, sin el apoyo de ustedes, no sería el Chitica que ahora conocen. Muchas gracias.*

*A mis amigos y compañeros de laboratorio 1-2: David Contreras, Miguel Carmona, Pedro López, Yoarhy Amador, Luis García, Eduardo Hernández, Raul Gómez, Mario Alfredo García y Hugo García por ser buenos compañeros y sobre todo por el apoyo que me ofrecieron cuando requerí de su asesoría en diversos temas. Fue un placer trabajar al lado de ustedes.*

# Índice

Abreviaturas y acrónimos	1
Resumen	4
1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
2.1 Reacciones de multicomponentes	6
2.1.1 Historia y aplicaciones de RMC	7
2.1.2 Grupo funcional isonitrilo en RMC	11
2.1.3 Programación de RMC de Ugi en síntesis orgánica	14
2.2 Alcaloides tetrahidroisoquinolínicos	20
2.2.1 Estructura y aplicaciones	20
2.2.2 Rutas sintéticas	22
3. Síntesis del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal y su uso en reacciones de multicomponentes de Ugi	27
3.1 Planteamiento del problema	27
3.2 Objetivos	29
3.3 Resultados y discusión	30
3.3.1 Síntesis del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal	30
3.3.1.1 Boc como protector de grupo amino	30
3.3.1.2 Cbz como protector de grupo amino	32
3.3.2 Uso del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal en la RMC de Ugi	34
3.3.3 Reacción de Pummerer en aductos de Ugi	38
3.4 Conclusiones	40
4. Parte experimental	41
4.1 Metodología general de RMC de Ugi-4CR	51
5. Anexos	56

## Abreviaturas y acrónimos

<b>Ac</b>	Grupo acetilo
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>Bn</b>	Grupo bencilo
<b>Boc</b>	Grupo <i>t</i> -butoxicarbonilo
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	Dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
<b>cat.</b>	Catalítico
<b>Cbz</b>	Grupo benciloxicarbonilo
<b>CbzCl</b>	Cloroformiato de bencilo
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Centímetros <sup>-1</sup>
<b>d (en RMN)</b>	Señal doble
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>dd</b>	Señal doble de dobles
<b>DIBAL</b>	Hidruro de diisobutilaluminio
<b>DIPEA</b>	Diisopropiletilamina
<b>DMAP</b>	4-Dimetilaminopiridina
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>E<sub>1</sub>cB</b>	Eliminación unimolecular de base conjugada
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>EMAR</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b>h</b>	Horas

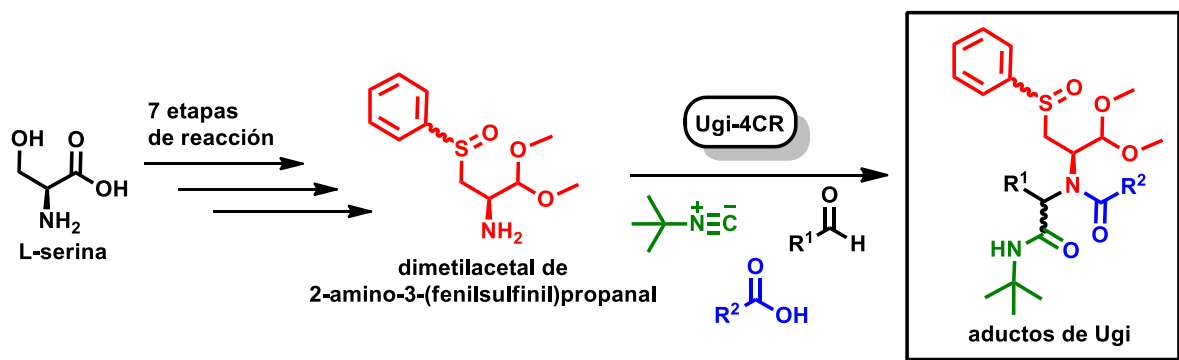


<b>Hz</b>	Hertz
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b>L-DOPA</b>	3,4-Dihidroxi-L-fenilalanina
<b>m (en RMN)</b>	Señal múltiple
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
<b>Me</b>	Grupo metilo
<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MNBA</b>	Anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico
<b>MOM</b>	Grupo metoximetilo
<b>MsCl</b>	Cloruro de mesilo
<b><i>n</i>-Bu</b>	Grupo <i>n</i> -butilo
<b>OBz</b>	Grupo benzoato
<b>OMe</b>	Grupo metoxilo
<b>Ph</b>	Grupo fenilo
<b>PhMe</b>	Tolueno
<b>(PhS)<sub>2</sub></b>	Disulfuro de difenilo
<b>PMB</b>	<i>p</i> -Metoxibencilo
<b>PMP</b>	<i>p</i> -Metoxifenilo
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina

<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>Py</b>	Piridina
<b>RMC</b>	Reacción de multicomponentes
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>s</b>	Señal simple
<b>sa</b>	Señal ancha
<b>SEA</b>	Sustitución electrofílica aromática
<b>t. a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TBAI</b>	Ioduro de tetrabutilamonio
<b>TBDPS</b>	Grupo <i>t</i> -butildifenilsililo
<b><i>t</i>-Bu</b>	Grupo <i>t</i> -butilo
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>TFAA</b>	Anhídrido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMSOTf</b>	Triflato de trimetilsilano
<b>Troc</b>	Grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo
<b>Ugi-3CR</b>	Reacción de Ugi de tres componentes
<b>Ugi-4CR</b>	Reacción de Ugi de cuatro componentes
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>μw</b>	Radiación con microondas

## Resumen

En el presente trabajo originalmente se planteó una ruta sintética para el dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal, la cual, debido a las dificultades experimentales que presentó, fue modificada, derivando en la síntesis exitosa del compuesto deseado, en siete pasos de reacción y empleando al aminoácido L-serina como materia prima. Finalmente, este compuesto se utilizó en la reacción de multicomponentes de Ugi-4CR. Los productos de reacción (aductos de Ugi) se presentan como potenciales intermediarios sintéticos de una familia de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos, la cual incluye al grupo de las saframocinas, safracinas, renieramicinas y ecteinascidinas. Estas sustancias han atraído el interés de la comunidad científica por más de 40 años, debido a que presentan actividad antitumoral y antimicrobiana significativa.



# 1. Introducción

La demanda creciente de fármacos de origen natural y/o sintético, ha mantenido el interés por diseñar metodologías que permitan acceder a ellos a gran escala de manera práctica, rápida y barata.

En este contexto, las reacciones de multicomponentes son una herramienta poderosa que muchos químicos sintéticos han acogido para acceder a productos con considerable complejidad estructural de manera rápida y eficaz. Entre las bondades de este tipo de procesos se encuentra: la capacidad de formar un gran número de enlaces en una sola operación, sin aislar intermediarios y sin la adición de reactivos adicionales. Otra de las características de estos procesos es su economía atómica, que permite que la mayoría de los átomos en reactivos formen parte de la estructura objetivo.

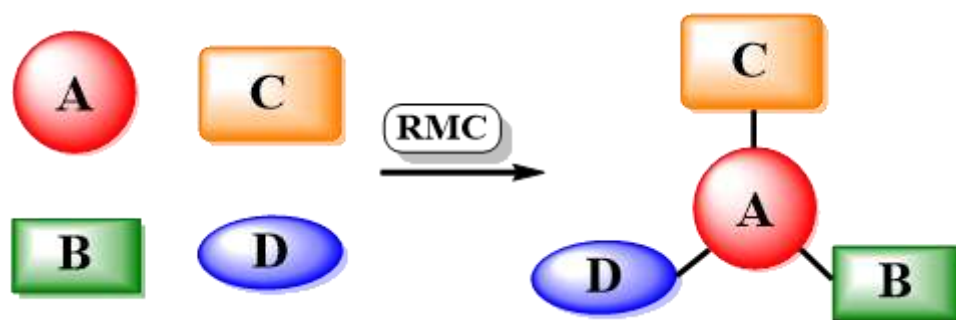
Entre las reacciones de multicomponentes más estudiadas se encuentra la reacción de Ugi. Esta reacción se puede manejar en diversas presentaciones, siendo su versión de cuatro componentes la más conocida. Por las condiciones de reacción tradicionales en las que se efectúa el proceso, ésta tolera una amplia variedad de grupos funcionales, permitiendo que posterior a la reacción de Ugi, a los productos de reacción se les pueda someter a procesos de post-condensación, aumentando de esta manera la complejidad estructural del producto final.

En este trabajo se presenta la síntesis de la amina **dimetilacetal del 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal** para su posterior uso en la reacción de Ugi. Los aductos de Ugi que se sintetizaron tienen grupos funcionales localizados estratégicamente para llevar a cabo reacciones de post-condensación y así, generar intermediarios avanzados para la síntesis de algunos análogos de ciertos alcaloides tetrahidroisoquinolínicos.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Reacciones de multicomponentes

Las reacciones de multicomponentes RMC's se definen como un proceso químico donde intervienen tres o más reactivos para formar un producto y donde prácticamente todos los átomos presentes en los reactivos forman parte de la estructura final (Esquema 1)<sup>1</sup>.



Esquema 1. Reacciones de multicomponentes.

Entre las bondades que ofrecen las RMC's se puede mencionar: su capacidad de construir varios enlaces en una sola operación, sin aislar intermediarios y sin adicionar reactivos adicionales,<sup>2</sup> la posibilidad de incluirlas en una secuencia sintética convergente y su amplia tolerancia a diversos grupos funcionales. En este sentido, el poder sintético se maximiza cuando al producto de una RMC se le realiza una reacción posterior, previamente programada, lo cual da acceso a moléculas con mayor complejidad estructural.

Actualmente, los químicos sintéticos cuentan con un extenso conjunto de RMC's que se pueden utilizar, dependiendo del objetivo particular que se desee en una

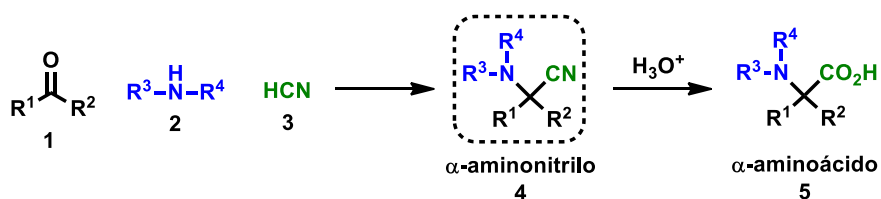
<sup>1</sup>Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.

<sup>2</sup>Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010-3021.

síntesis química. Es por esto, que las RMC's han sido una herramienta poderosa en numerosas síntesis de moléculas orgánicas durante muchos años.

### 2.1.1 Historia y aplicaciones de RMC

La historia de las RMC's comenzó cuando en 1850 Strecker<sup>3</sup> publicó la reacción que permite formar  $\alpha$ -aminonitrilos **4**, a partir de la reacción entre un oxocompuesto **1**, con una amina primaria o secundaria **2** y cianuro de hidrógeno **3**. Posteriormente, el intermediario clave **4** puede hidrolizarse a los correspondientes ácidos carboxílicos, generando así  $\alpha$ -aminoácidos **5** (Esquema 2).

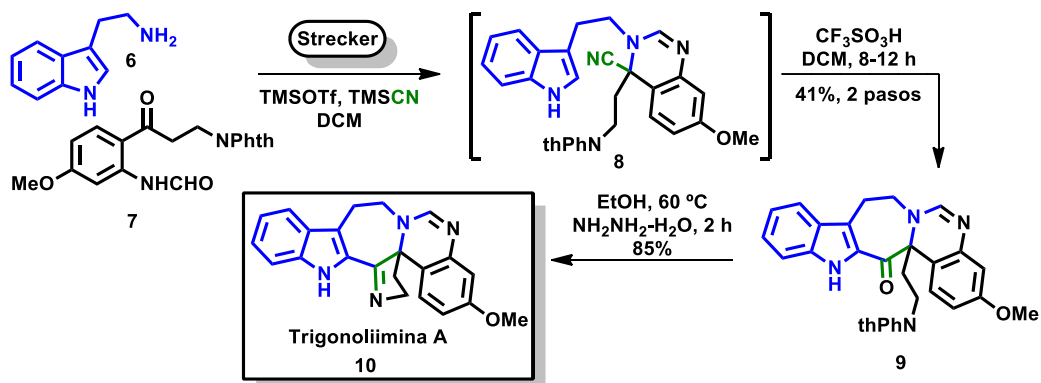


Esquema 2. Reacción de Strecker.

En 2013 Hao y colaboradores reportaron la síntesis total de la Trigonoliimina A **10** utilizando como paso clave una reacción de Strecker. Ellos hicieron reaccionar la triptamina **6** con la cetona **7** y cianuro de trimetilsilano como fuente de ión cianuro. Posteriormente, en un proceso *one-pot* utilizaron el grupo nitrilo del intermediario **8** para llevar a cabo una reacción de Houben-Hoesch con ácido triflico para dar el sistema pentacíclico fusionado **9**. Por último, la desprotección del grupo amino con hidrazina promovió la formación del anillo de cinco miembros presente en la Trigonoliimina A **10** (Esquema 3).<sup>4</sup>

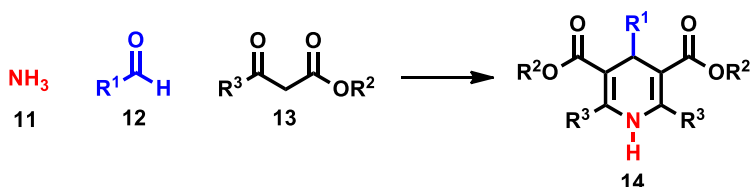
<sup>3</sup>Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45.

<sup>4</sup>Zhao, B.; Hao, X.; Zhang, T.; Liu, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 528-530.



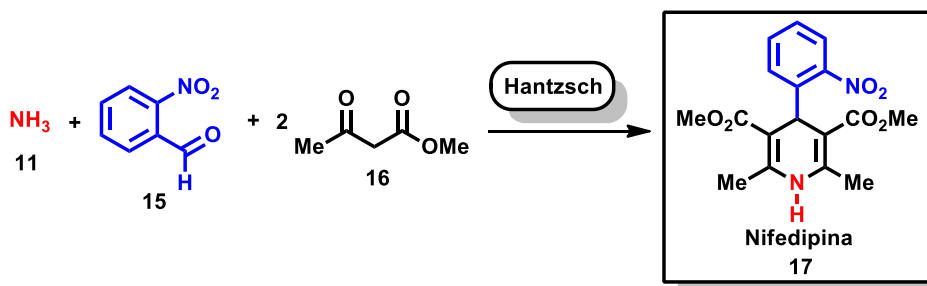
**Esquema 3.** Síntesis de la Trigonoliimina A.

Entre las aportaciones posteriores a la química de multicomponentes, se encuentra la propuesta de Hantzsch. La reacción que lleva su nombre permite obtener dihidropiridinas sustituidas simétricamente **14**, a partir de amoníaco **11**, un aldehído **12** y dos equivalentes de un β-cetoéster **13** (Esquema 4).<sup>5</sup>



**Esquema 4.** Reacción de Hantzsch.

En 1981 Wehinger y su grupo de investigación utilizó amoníaco **11**, 2-nitrobenzaldehído **15** y 2 equivalentes de acetoacetato de metilo **16**, en la reacción de Hantzsch. El resultado fue la síntesis de la nifedipina (Adalat®) **17**, fármaco comercializado por la empresa Bayer® y que se utiliza en el tratamiento contra la angina de pecho e hipertensión arterial (Esquema 5).<sup>6</sup>

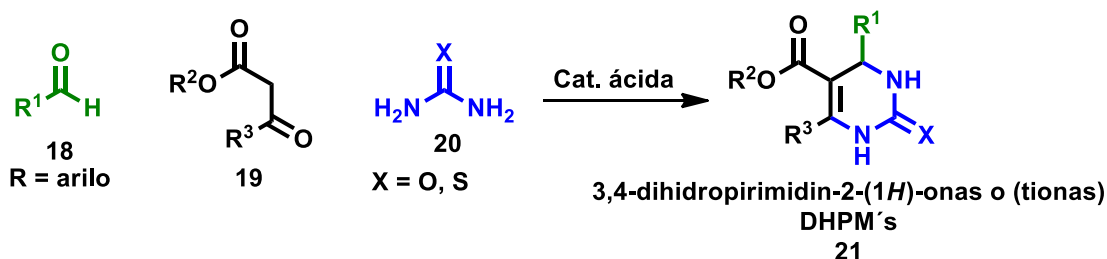


**Esquema 5.** Síntesis de Nifedipina mediante la síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch.

<sup>5</sup>Hantzsh, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.

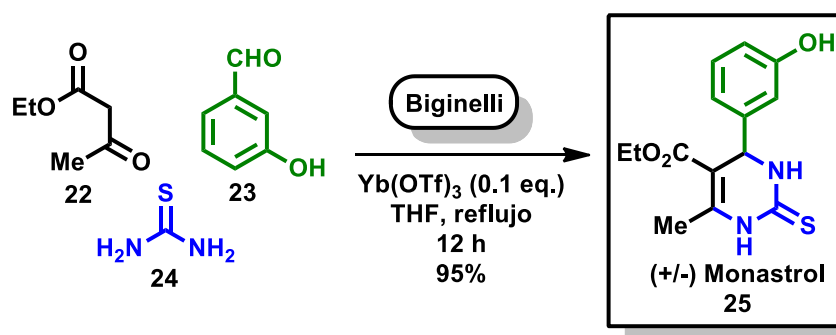
<sup>6</sup>Bossert, F.; Meyer, R.; Wehinger, R. *Angew. Chem.. Int. ed. Engl.* **1981**, 20, 762-769.

En 1891 Biginelli propuso una RMC entre un aldehído aromático **18**, un  $\beta$ -cetoéster **19** y un derivado de la urea **20**, en presencia de cantidades catalíticas de ácido, para obtener 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas (o tionas) **21**, también llamadas DHPM's (Esquema 6).<sup>7</sup> Estas moléculas son importantes debido a que presentan propiedades antivirales, antibacterianas, antiinflamatorias e incluso actúan como moduladores de los canales de calcio.<sup>8</sup>



Esquema 6. Reacción de Biginelli.

En 2002, Dondoni y colaboradores utilizaron una reacción de Biginelli para sintetizar, en un solo paso (+/-) Monastrol **25**. Se ha demostrado que esta molécula bloquea el proceso de división celular (mitosis), convirtiendo su estructura en una plataforma atractiva para diseñar nuevos compuestos anticancerígenos.<sup>9</sup> En su propuesta, la síntesis de **25** implicó el uso de acetoacetato de etilo **22**, *m*-hidroxibenzaldehído **23** y tiourea **24** en presencia de triflato de iterbio (III) como catalizador ácido (Esquema 7).<sup>10</sup>



Esquema 7. Síntesis de (+/-) Monastrol utilizando una RMC de Biginelli.

<sup>7</sup>(a) Biginelli, B. *Ber.* **1891**, 24, 2962-2967. (b) Biginelli, B. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360-416.

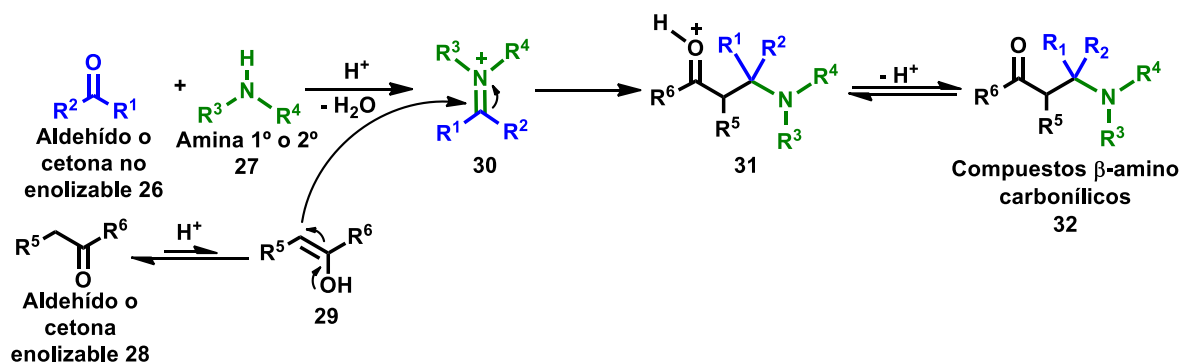
<sup>8</sup>Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043-1052.

<sup>9</sup>Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, 286, 971-974.

<sup>10</sup>Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5913-5916.

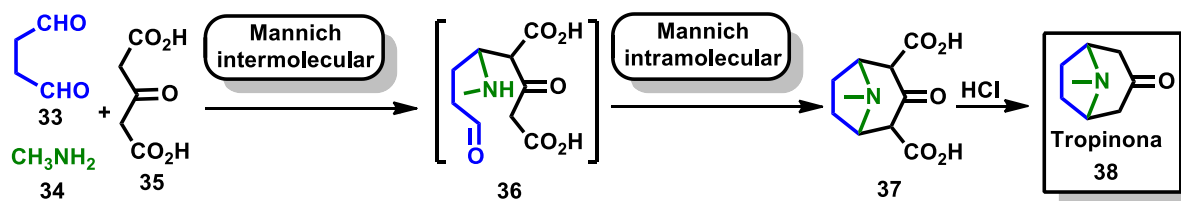


Otro aporte a la química de multicomponentes, fue el que introdujo Mannich al reportar en 1912, la reacción entre un oxocompuesto no enolizable **26** con una amina primaria o secundaria **27** y un oxocompuesto enolizable **28**, para obtener, bajo condiciones de catálisis ácida o básica, compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos **32** (Esquema 8).<sup>11</sup>



**Esquema 8.** Mecanismo de la reacción de Mannich en condiciones de catálisis ácida.

La tropinona **38**, precursora de la atropina y la cocaína, se sintetizó por primera vez en 1901 por Willstätter en 17 etapas de reacción y con un rendimiento global del 0.75%.<sup>12</sup> Más de una década después, Robinson diseñó una metodología que incluye dos reacciones de Mannich consecutivas (una intermolecular y una intramolecular) partiendo del succinaldehído **33**, metilamina **34** y el ácido-3-oxopentanoico **35**. Después de una descarboxilación del diácido **37**, se obtuvo la tropinona **38** con un 42 % de rendimiento global (Esquema 9).<sup>13</sup>



**Esquema 9.** Síntesis de tropinona empleando reacciones de Mannich consecutivas.

<sup>11</sup>(a) Mannich, C. *J. Chem. Soc. Abstracts.* **1917**, 112, 634. (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261-276.

<sup>12</sup> Willstätter, R. *Annalen.* **1901**, 317, 204.

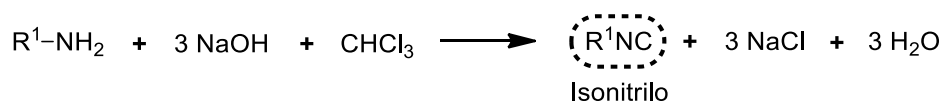
<sup>13</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

## 2.1.2 Grupo funcional isonitrilo en RMC

Desde 1921 el grupo funcional isonitrilo se ha utilizado como reactivo esencial en varias reacciones de multicomponentes y ha sido estudiado por muchos años debido a su reactividad peculiar y estructura electrónica inusual.

Los inicios de la química de los isonitrilos se remonta a 1859, cuando Lieke intentó sustituir yoduros de alquilo con cianuro de plata, para después de una hidrólisis del grupo nitrilo obtener los correspondientes ácidos carboxílicos. Su sorpresa fue cuando contrario a lo que esperaba, los productos que obtuvo fueron las correspondientes formamidas, las cuales eran producto de la hidrólisis de los isonitrilos intermediarios de la alquilación del cianuro de plata.<sup>14</sup> Sin embargo, Lieke tuvo que abandonar sus experimentos en esta área debido a las constantes quejas por parte de sus vecinos, los cuales no toleraban los olores que emanaban de su laboratorio.

En 1867 se describió la relación isomérica que existe entre los nitrilos e isonitrilos<sup>15</sup> y tres años después Hoffman describió una manera eficiente de producirlos, con el tratamiento de aminas en cloroformo y medio básico (Esquema 10).<sup>16</sup> Sin embargo, la exploración de la química de isonitrilos se mantuvo marginada por décadas, debido a que era complicado acceder a ellos,<sup>17</sup> y por el característico olor repulsivo que presentan.



**Esquema 10.** Síntesis de isonitrilos de Hoffman.

La reactividad química de los isonitrilos es versátil debido a que contienen dentro de su estructura un átomo de carbono divalente, esto les da la facultad de reaccionar con electrófilos y nucleófilos en el mismo átomo de carbono bajo las

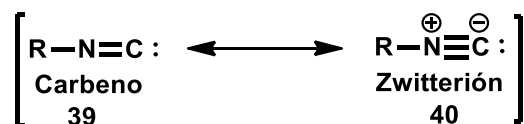
<sup>14</sup> Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316-321.

<sup>15</sup> Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.

<sup>16</sup> Hofmman, A.W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 63.

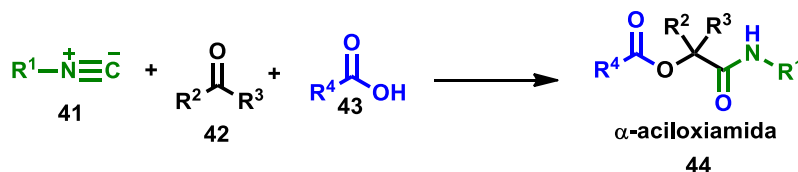
<sup>17</sup> Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.

mismas condiciones. Con base en esto, algunos autores describen a los isonitrilos como carbenos<sup>18</sup> **39**, otros como especies zwitteriónicas<sup>19</sup> **40** (del alemán "zwitter": híbrido o hermafrodita) y hay quienes aceptan ambas teorías<sup>20</sup> (Esquema 11). Sin embargo, la pregunta ¿cómo se describe mejor la estructura electrónica de un isonitrilo? aún se mantiene abierta.<sup>21</sup>



Esquema 11. Formas canónicas del grupo isonitrilo.

Existen reacciones de multicomponentes que aprovechan el carácter divalente del carbono de los isonitrilos. La primera de ellas fue la reportada por Passerini en 1921.<sup>22</sup> En esta reacción, se combinan tres componentes: un isonitrilo **41**, un oxocompuesto **42** y un ácido carboxílico **43**, para obtener  $\alpha$ -aciloxiamidas **44** (Esquema 12).<sup>23</sup>



Esquema 12. Reacción de Passerini.

Un ejemplo de aplicación de este proceso fue el que reportó Beasley cuando utilizó la oxetan-3-ona **45**, ácido acético **46** y *t*-butilisonitrilo **47** en una reacción de Passerini para sintetizar los correspondientes oxetanos **48** con alta diastereoselectividad (Esquema 13).<sup>24</sup>

<sup>18</sup> Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267–335; Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 126.

<sup>19</sup> Bienayme', H.; Hulme C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321–3329.

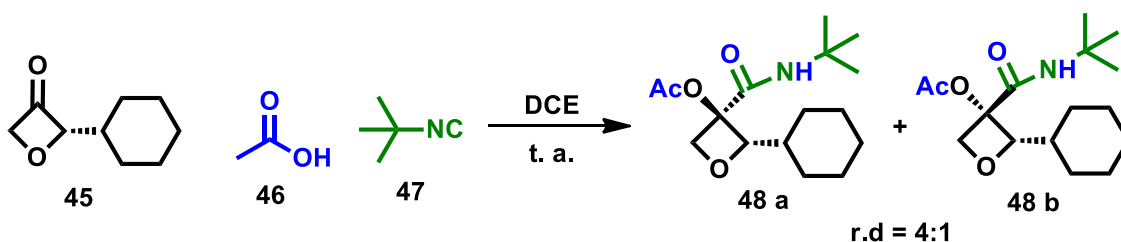
<sup>20</sup> Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810–819.

<sup>21</sup> Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1137-1140.

<sup>22</sup> (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126; (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

<sup>23</sup> Wilson, R.; Stockdill, J.; Wu, X.; Li, X. Vadola, P.; Park, P.; Wang, P.; Danishefsky, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2834-2848.

<sup>24</sup> Beasley, B.; Clarkson, G.; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2951-2953.

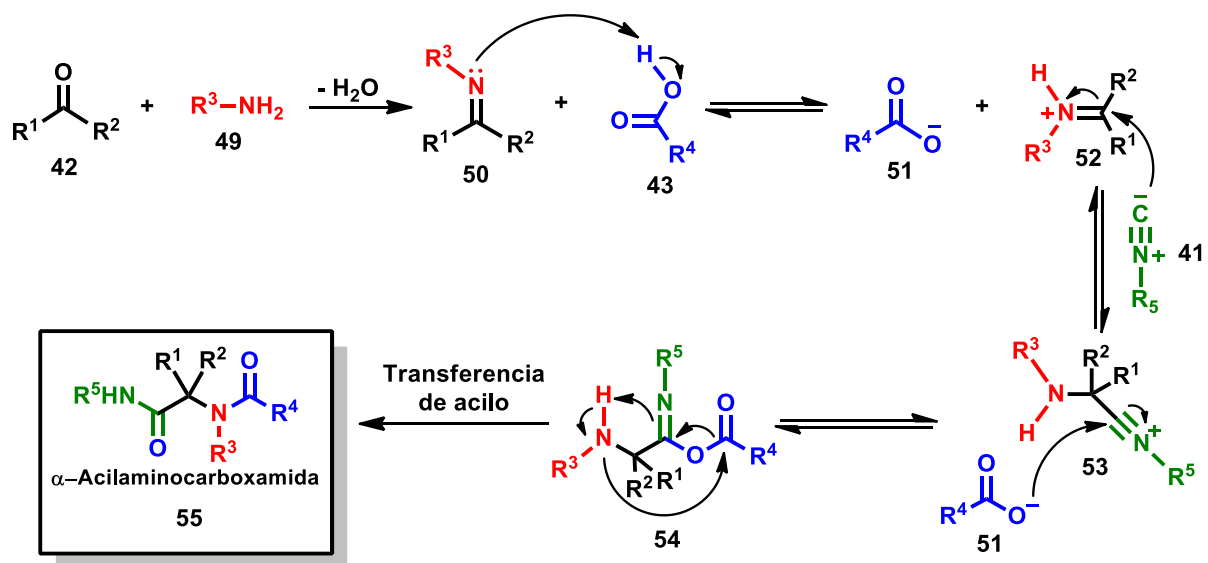


**Esquema 13.** Uso de la RMC de Passerini en la síntesis de oxetanos sustituidos.

Cuando a una reacción de Passerini se le adiciona una amina como cuarto componente, ésta se convierte en un proceso de Ugi-4CR. Esta reacción fue descubierta por Ugi en 1959<sup>25</sup> y desde entonces se ha explorado y explotado de manera significativa por los químicos orgánicos, convirtiéndose en una reacción emblemática del grupo de RMC existentes.

La reacción de Ugi ocurre cuando se combina un oxocompuesto, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo para formar  $\alpha$ -acilaminocarboxamidas, mejor conocidas como aductos de Ugi. Esta reacción tiene una economía atómica alta, en su mecanismo de reacción se puede apreciar que prácticamente todos los átomos de los reactivos forman parte del producto final, con excepción de una molécula de agua que se pierde en la condensación del oxocompuesto **42** y la amina **49**, para generar la imina **50**. Posteriormente, el ácido carboxílico **43** protona el átomo de nitrógeno en **50** y se obtiene el ión iminio **52**, susceptible al ataque nucleofílico por parte del isonitrilo **41**. Esto conduce a la obtención del ión nitrilio **53** al cual se le adiciona el carboxilato **51** para obtener el intermediario **54**, que finalmente, tras sufrir una transferencia de acilo resulta en  $\alpha$ -acilaminocarboxamidas **55** (Esquema 14).

<sup>25</sup> (a) Ugi, I.; Meyer, R.; Fetzer, U. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386 (b) Ugi, I.; Streinbrucker, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.



Esquema 14. Mecanismo de la reacción de Ugi-4CR.

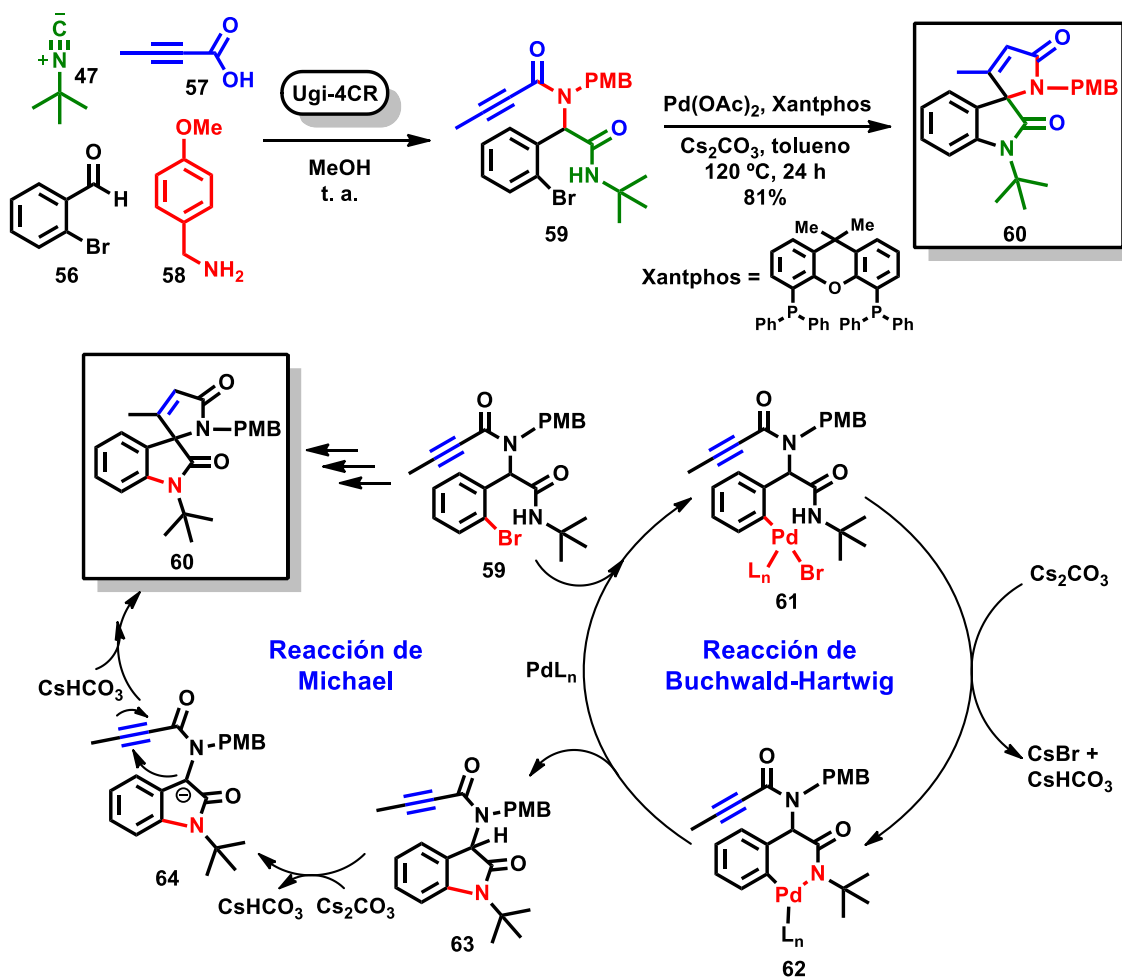
Es de destacar que las condiciones en las que tradicionalmente se lleva a cabo una reacción de Ugi, admiten la incorporación de una amplia gama de grupos funcionales en los reactivos de partida, permitiendo así que los productos que se obtienen, puedan participar en reacciones posteriores (previamente planeadas) para aumentar la complejidad estructural del producto final. Algunos ejemplos de este tipo de metodologías se describen a continuación.

### 2.1.3 Programación de RMC de Ugi en síntesis orgánica

El programar reacciones de post-condensación de Ugi, es un artificio sintético que permite aumentar drásticamente la complejidad estructural en pocos pasos de reacción. Para llevar a cabo una secuencia de este tipo, es necesario planear desde un inicio todas las reacciones que se van a utilizar. Esto porque los grupos funcionales apropiados, deberán estar acomodados estratégicamente para llevar a cabo la(s) reacción(es) que se planteó con anticipación.

Un ejemplo interesante de la combinación programada de una reacción de Ugi con reacciones consecutivas, es el trabajo que realizó Van der Eycken y su grupo de investigación al acoplar una reacción de Ugi-4CR con un proceso tipo dominó

Buchwald-Hartwig/reacción de Michael.<sup>26</sup> La clave de la metodología fue incorporar estratégicamente grupos funcionales en dos de los componentes de la reacción de Ugi; por una parte, el átomo de bromo presente en el aldehído **56**, permitió el acoplamiento de Buchwald-Hartwig en el aducto de Ugi **59**. Adicionalmente, el triple enlace en el ácido carboxílico **57** promovió, vía una reacción de Michael, la ciclación del intermediario **63**, para de esta manera obtener un sistema espirocíclico altamente funcionalizado **60** (Esquema 15).

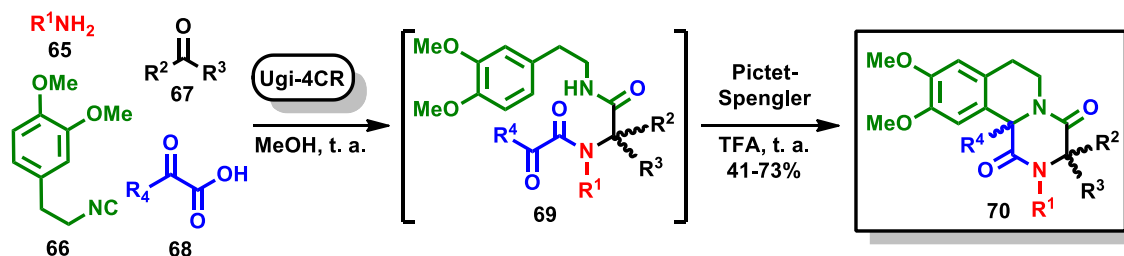


**Esquema 15.** RMC de Ugi acoplada a un proceso Buchwald-Hartwig/reacción de Michael.

Otro ejemplo representativo donde se involucra una reacción posterior a una condensación de Ugi fue el trabajo reportado por El Kaim y colaboradores, donde

<sup>26</sup>Sharma, N.; Li, Z.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3884-3887.

se propuso combinar una Ugi-4CR con un proceso Pictet-Spengler para obtener como producto final 2,5-dicetopiperazinas.<sup>27</sup> La estrategia de esta metodología fue usar un ácido 2-oxocarboxílico **68** y el isonitrilo **66** que contenía en su estructura un grupo arilo activado por grupos metoxilo. Estos sustratos permitieron que los aductos de Ugi **69** fueran ciclados fácilmente con ácido trifluoroacético en un proceso Pictet-Spengler. Con esta combinación, se prepararon las correspondientes 2,5-dicetopiperazinas tricíclicas **70** (Esquema 16).

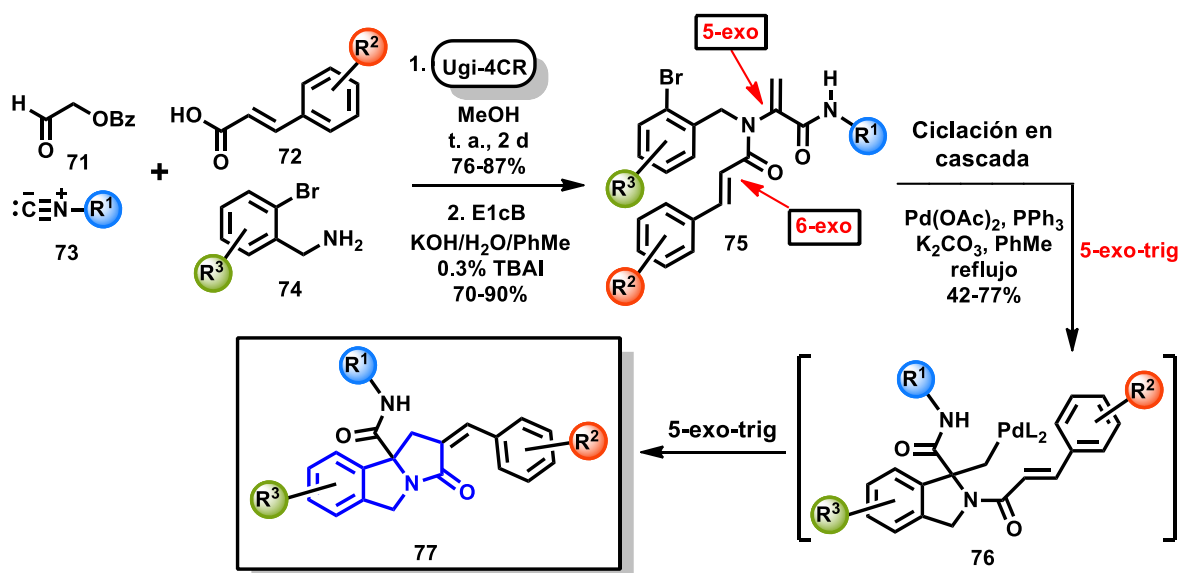


Esquema 16. RMC de Ugi acoplada a un proceso Pictet-Spengler.

Recientemente Miranda y su grupo de investigación, publicaron una metodología para producir derivados de benzopirrolizidinas en solo tres etapas de reacción.<sup>28</sup> El proceso consistió en utilizar una reacción de Ugi-4CR seguida de una reacción de eliminación E1cB terminando con una ciclación en cascada catalizada por paladio. Los sustratos claves para este proceso son: el aldehído **71** provisto de un grupo benzoilo en posición  $\alpha$  que actuó como grupo saliente en la reacción de eliminación E1cB, la bencilamina **74** incluyó un átomo de bromo necesario para la inserción oxidativa del paladio y la posterior ciclación *5-exo-trig* que originó el intermediario bicíclico **76**; por último, el doble enlace del ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **72** promovió la ciclación *5-exo-trig* en **76**, obteniendo de esta manera las benzopirrolizidinas sustituidas **77**, con buenos rendimientos de reacción (Esquema 17).

<sup>27</sup>El Kaim, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett*. **2007**, 500-502.

<sup>28</sup>Miranda, L.D.; Hernández-Vázquez, E. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10611-10623.



**Esquema 17.** Síntesis de benzopirrolizidinas por un proceso Ugi/E1cB/ciclación en cascada.

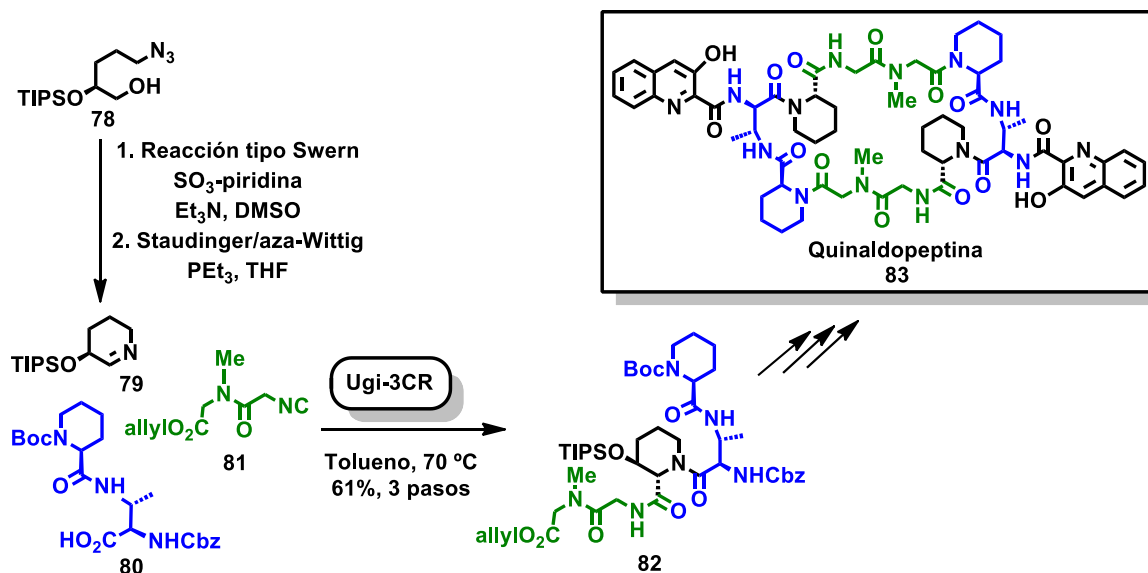
Hasta el momento, solo se han mostrado ejemplos de metodologías donde se aplica una RMC de Ugi de cuatro componentes. Sin embargo, a la reacción de Ugi se le pueden hacer diversas modificaciones que hacen al proceso una herramienta sintética aún más versátil. En este sentido, cuando dos de los grupos funcionales necesarios para la reacción de Ugi se encuentran dentro de un mismo reactivo, ésta se convierte en un proceso de tres componentes (Ugi-3CR).

Recientemente, Ichikawa y su grupo de investigación incorporaron una reacción de Ugi-3CR en la síntesis total del decapeptido quinaldopeptina, esta molécula es de particular interés debido a que exhibe mayor potencia que la mitomicina C, el cual es uno de los agentes clásicos utilizados en quimioterapia. Este hecho posiciona a la quinaldopeptina como candidato potencial para su uso terapéutico en tratamientos contra el cáncer.

La propuesta sintética propone la oxidación del alcohol **78** en una reacción tipo Swern con trióxido de azufre y DMSO al correspondiente aldehído, que después de un proceso intramolecular Staudinger/aza-Wittig generó la imina **79**. Posteriormente, ésta participó en un proceso Ugi-3CR con el ácido carboxílico **80** e isonitrilo **81**, ambos con grupos funcionales localizados estratégicamente para



permitir que los aductos **82** después de reacciones adicionales, se ajustaran en reacciones posteriores y así generar el macrociclo quinaldopeptina **83** (Esquema 18).<sup>29</sup>



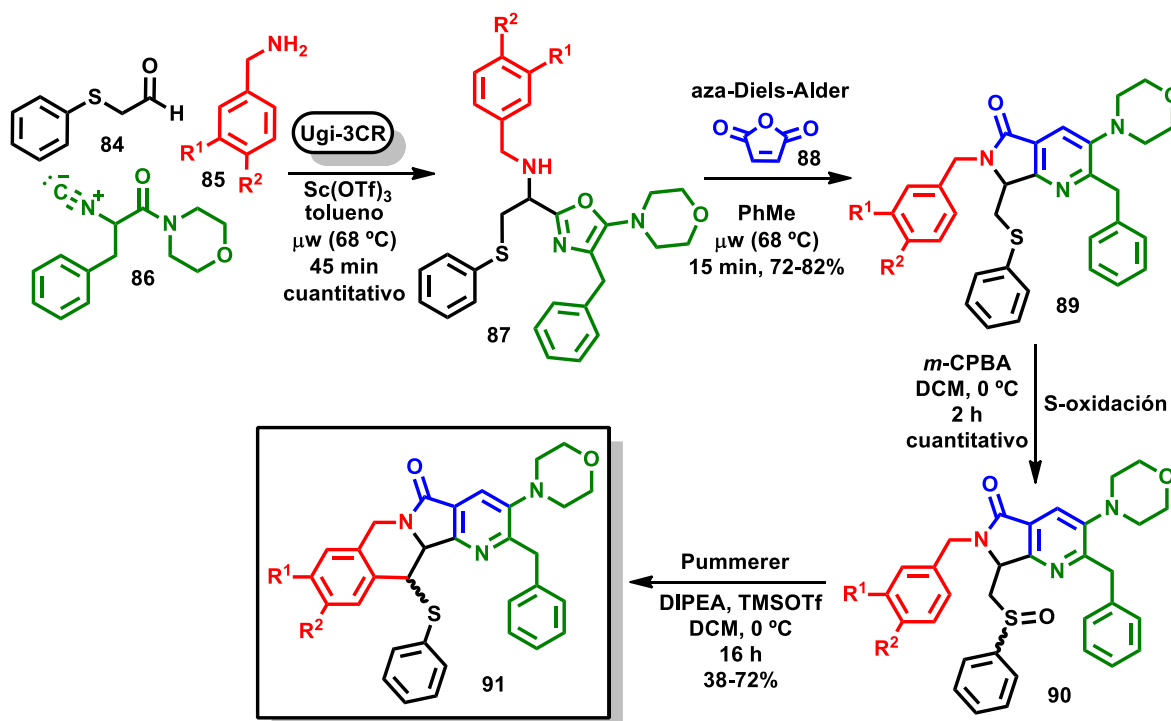
**Esquema 18.** Síntesis de quinaldopeptina usando la reacción Ugi-3CR como etapa clave.

Otra de las posibles variantes de la reacción de Ugi es modificar el nucleófilo que se usa en la reacción. Tradicionalmente, para este fin se utilizan ácidos carboxílicos, aun que éste se puede sustituir por otro grupo funcional que cumpla con la misma función.

En este contexto, Gámez-Montaño y colaboradores reportaron la síntesis de tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinonas a través de una reacción de Ugi-3CR seguida de la serie de reacciones aza-Diels-Alder/S-oxidación/Pummerer. En la metodología se utilizó como nucleófilo el carbonilo enolizable de la amida presente en el isonitrilo **86**, que al reaccionar con 2-(tiofenil)acetaldehído **84** y una bencilamina sustituida **85**, en presencia de triflato de escandio (III), generó el correspondiente aducto de Ugi **87** con un anillo de oxazol en su estructura. Este grupo a la postre permitió una reacción aza/Diels-Alder con anhídrido maleico **88**.

<sup>29</sup>Katayama, K.; Okamura, T.; Sunadome, T.; Nakagawa, K.; Takeda, H.; Shiro, M.; Matzuda, A.; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2580-2590.

La pérdida de un equivalente de dióxido de carbono resultó en la formación de la piridina fusionada, altamente sustituida **89**. La posterior oxidación del átomo de azufre en **89** con *m*-CPBA, dio acceso al sulfóxido correspondiente **90** que permitió realizar una reacción de Pummerer intramolecular utilizando triflato de trimetilsilano (TMSOTf) y la base de Hünig (DIPEA) para generar las tetrahidroisoquinolin-pirrolopiridinonas **91** (Esquema 19).<sup>30</sup>



**Esquema 19.** Uso de la RMC Ugi-3CR acoplada a un proceso Diels-Alder/Pummerer.

Los ejemplos anteriores muestran las ventajas que implica la selección cuidadosa de los reactivos que se van a utilizar en una reacción de multicomponentes, ya que a partir de estos se puede generar intermediarios con una amplia diversidad estructural, que a su vez se pueden transformar en colecciones de compuestos más complejos.

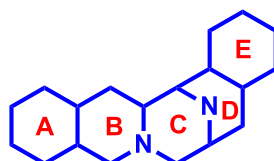
<sup>30</sup>Islas-Jácome, J.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5245-5248.

## 2.2 Alcaloides tetrahydroisoquinolínicos

### 2.2.1 Estructura y aplicaciones

El estudio de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos inició con el aislamiento de la naftiridinomicina en 1974.<sup>31</sup> El interés en estos productos naturales se ha potenciado debido a que presentan importante actividad biológica. Debido a esta característica, varios de ellos se usan como agentes antitumorales y antimicrobianos.

Este tipo de compuestos presentan como esqueleto base el sistema de cinco anillos fusionados A-E que incluye un núcleo de piperazina dentro en su estructura (Figura1).



**Figura 1.** Esqueleto base de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos.

En estos alcaloides, los anillos terminales A y E pueden ser quinonas, hidroquinonas o fenoles. Adicionalmente, pueden tener dos (A, B) sistemas tetrahydroisoquinolínicos fusionados, como es el caso de las renieramicinas **92-93**, safracinas **94** y saframocinas **95** o tres (A, B, C) en las ecteinascidinas **96** (Figura 2).

De los compuestos más representativos de esta familia de alcaloides, se puede mencionar a la safracina A (**94a**) y safracina B (**94b**) (Figura 2), que fueron aisladas por primera vez de *Pseudomonas fluorescens* en 1983.<sup>32</sup> Ambas sustancias tienen actividad antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa*; pero

<sup>31</sup>Williams, R. M.; Scott, J. D.; *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669-1730.

<sup>32</sup>(a) Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asao, T.; Munakata, T. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 1279. (b) Ikeda, Y.; Matsuki, H.; Ogawa, T.; Munakata, T. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 1284.

solo saframicina B actúa contra *Serratia marcescens* y también es activa contra líneas celulares de leucemia *in vitro*.<sup>33</sup>

Otro ejemplo importante y quizá el más estudiado, es la ecteinascidina 743 (Et-743) **96a** (Figura 2). Este alcaloide se aisló (con un rendimiento del 0.0001%) por primera vez en 1990 de *Ecteinascidia turbinata*, un tunicado encontrado en el mar Caribe.<sup>34</sup> Et-743 presenta actividad antitumoral contra varias líneas celulares<sup>35</sup> y actualmente se utiliza para el tratamiento de cáncer de sarcoma de tejidos blandos y de ovario, con el nombre de trabectedina o yondelis® por la farmacéutica española Pharmamar.

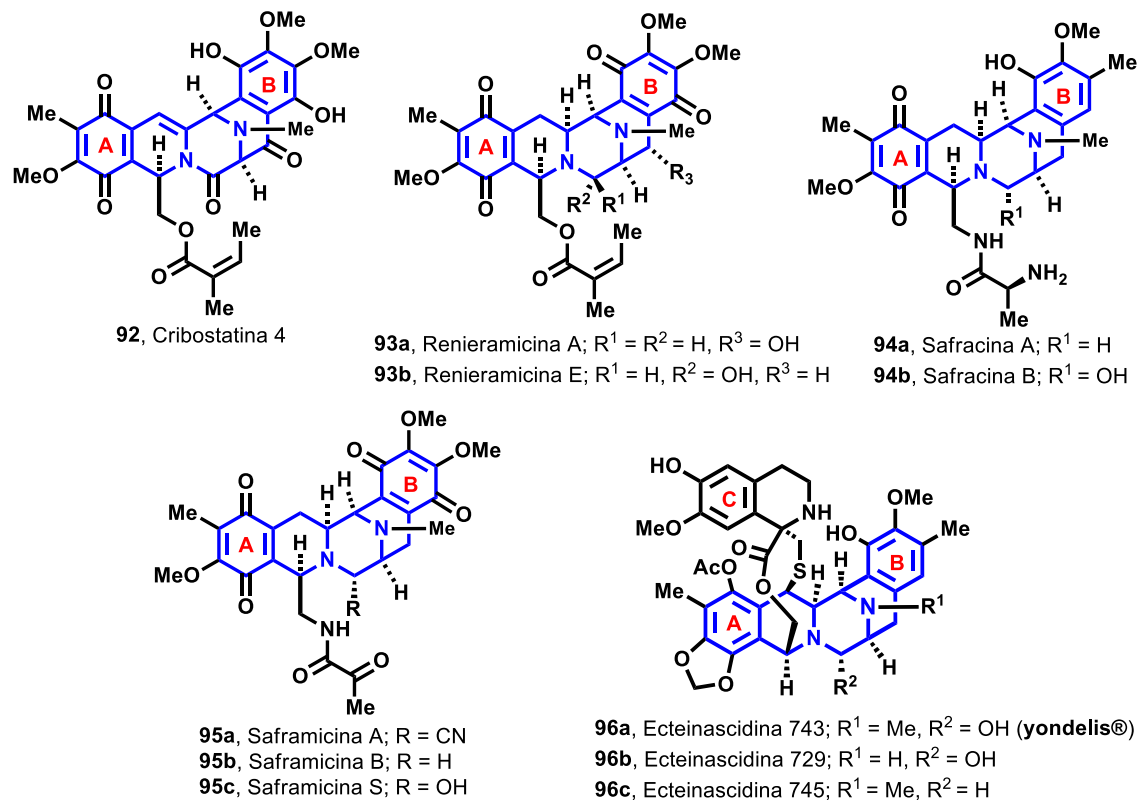


Figura 2. Alcaloides tetrahydroisoquinolínicos.

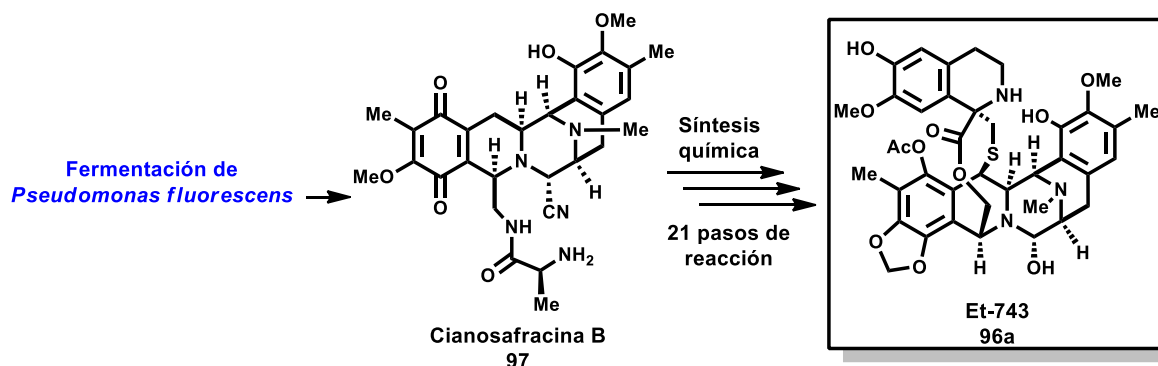
<sup>33</sup>Okumoto, T.; Kawana, M.; Nakamura, I.; Ikeda, Y.; Isagai, K. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 767-771.

<sup>34</sup>(a) Rinehart, K. L.; Holt, N. L. Fregeau, T. G.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515. (b) Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322-337.

<sup>35</sup>Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1.

## 2.2.2 Rutas sintéticas

En la actualidad, la producción comercial de yondelis® es por medio de semisíntesis. En el proceso propuesto por Cuevas y colaboradores se modificó y optimizó el proceso de fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* para biosintetizar cianosafracina B **97** a escala de kilogramos. Finalmente, después de 21 etapas de reacción se obtiene el compuesto objetivo Et-743 **96a** (Esquema 20).<sup>36</sup>



Esquema 20. Semisíntesis comercial de Et-743.

Hasta la fecha se han reportado varias síntesis totales de Et-743,<sup>37</sup> incluso de otros alcaloides tetrahydroisoquinolínicos como la saframina A<sup>38</sup> **95a** o de intermediarios avanzados de estos productos naturales.<sup>39</sup> No obstante, uno de los objetivos principales que persiguen estas metodologías es la construcción del sistema pentacíclico ABCDE presente en la estructura de estos compuestos.

Fukuyama y colaboradores en su síntesis total de Et-743 descrita en 2002, utilizaron como reacciones clave una RMC de Ugi-4CR y una reacción de Heck para la obtención del sistema tricíclico CDE. La metodología incorporó como materias primas la amina altamente funcionalizada **98**, el ácido carboxílico

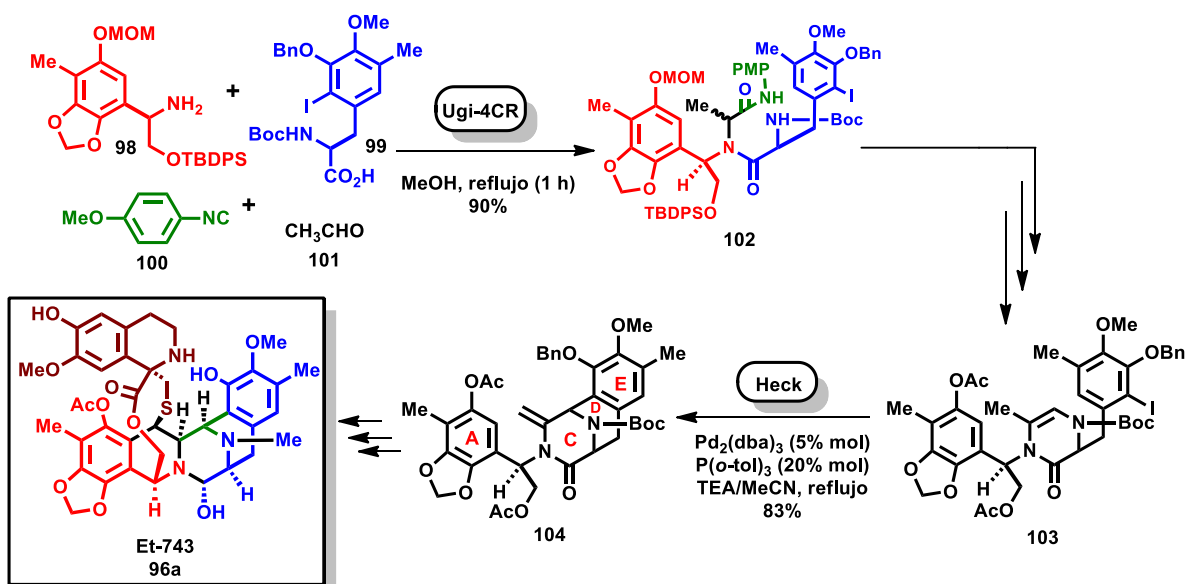
<sup>36</sup>Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, 16, 2, 2545-2548.

<sup>37</sup>(a) Corey, E.J.; Gin, D. Y.; Kania, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9202-9203. (b) Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S.J. *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1786-1791.

<sup>38</sup>Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10828-10829.

<sup>39</sup>Tang, Y.; Liu, Z. Z.; Chen, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7091-7094.

(derivado de la fenilalanina) **99** con un átomo de yodo en su estructura, *p*-fenilisonitrilo **100** y acetaldehído **101**, los cuales mediante una Ugi-4CR en metanol, rindieron el intermediario **102** que después de varias reacciones se transformó en la enamida **103**. Este sustrato fue clave para llevar a cabo una reacción de Heck intramolecular que ensambló el anillo D presente en **104**. Este último intermediario, tras una serie de reacciones, se transformó en la Et-743 (Esquema 21).<sup>40</sup>

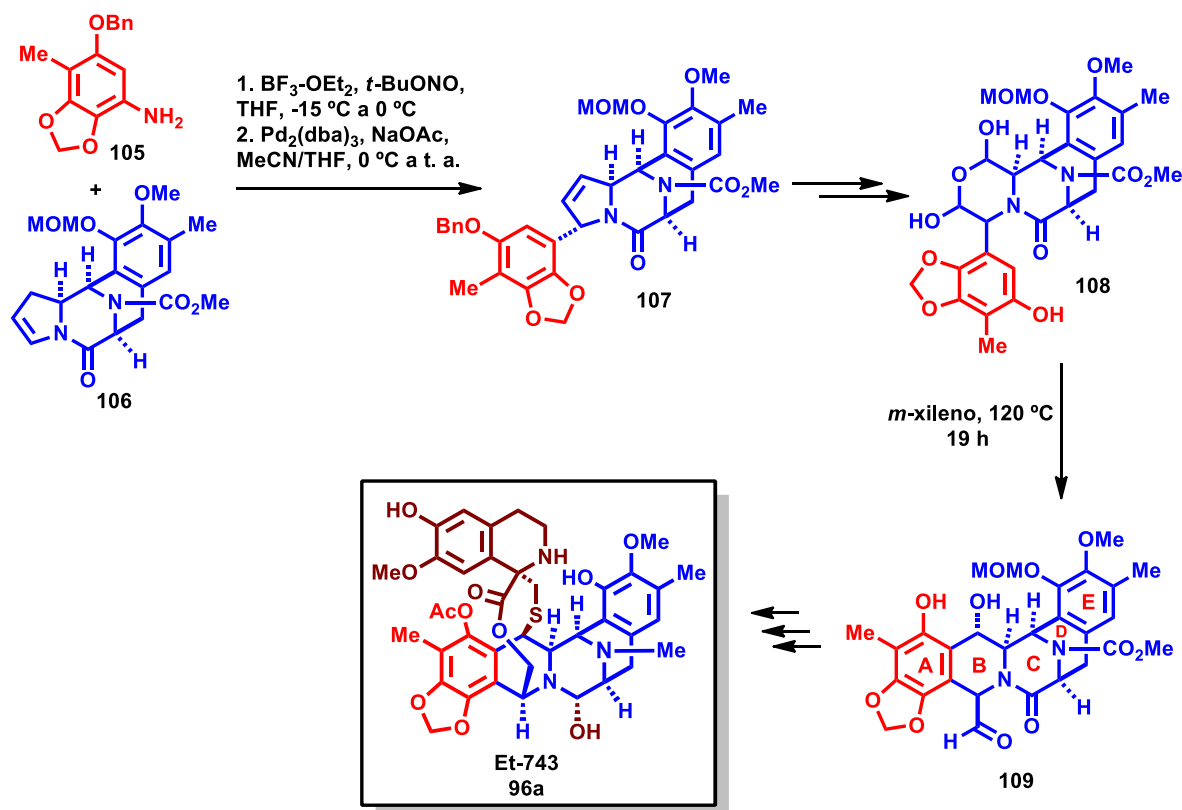


**Esquema 21.** Síntesis de Et-743 por medio de una RMC de Ugi acoplada a una reacción de Heck intramolecular.

En otra aproximación publicada por el mismo Fukuyama en 2013, se utilizó la anilina **105**, para acoplarla vía sal de diazonio al alqueno del tetraciclo **106** a través de una reacción tipo Heck intermolecular, y así obtener el intermediario **107**, que después de una serie de reacciones se convirtió en el hidrato **108**. El calentamiento de **108** en *m*-xileno promovió la liberación del dialdehído, que fue interceptado por el anillo aromático en una SEA intramolecular para de esta

<sup>40</sup> Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552-6554.

manera, generar el pentaciclo **109**, que después de varias etapas se convirtió en la Et-743 (Esquema 22).<sup>41</sup>



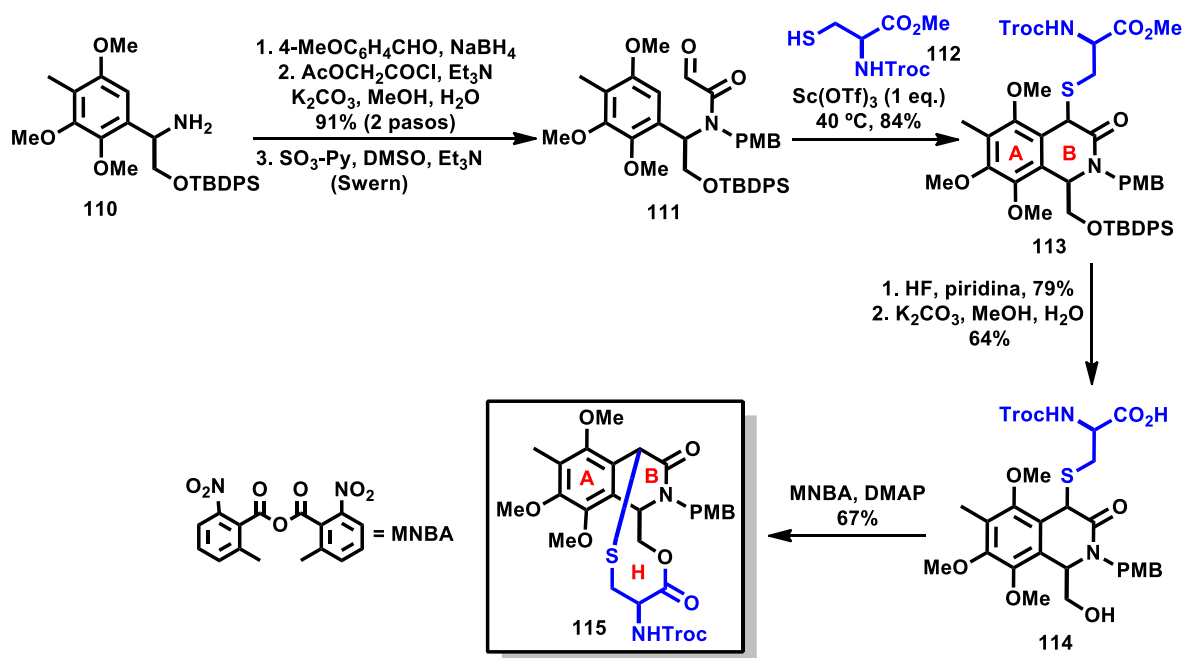
**Esquema 22.** Síntesis de Et-743 a través de un acoplamiento de Heck y una SEA intramolecular.

A diferencia de los otros grupos de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos (Figura 2), la familia de las ecteinascidinas **96** contienen una macrolactona de 10 miembros, adicional al sistema pentacíclico fusionado A-E, haciendo que su síntesis sea aún más complicada.

En este sentido, Procter y colaboradores publicaron una metodología capaz de formar este macrociclo de manera paralela al sistema de tetrahydroisoquinolina AB, presente en estos compuestos. En su estrategia de síntesis la amina **110** a través de una serie de reacciones, donde se incluyó la oxidación de Swern, se convirtió en el 2-oxoaldehído **111**. La reacción con el derivado de la cisteína **112**

<sup>41</sup>Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13684-13687.

generó el correspondiente hemitioacetal, que en presencia de triflato de escandio (III) fue atrapado por el anillo aromático en una SEA, proceso que permitió el acceso a la tetrahidroisoquinolina **113**. La posterior desprotección del alcohol e hidrólisis del éster, proporcionó el ácido intermediario **114**. Finalmente, tras activar el grupo ácido con MNBA y posterior sustitución nucleofílica en el acilo, se logró la formación de la lactona H presente en **115** (Esquema 23).<sup>42</sup>



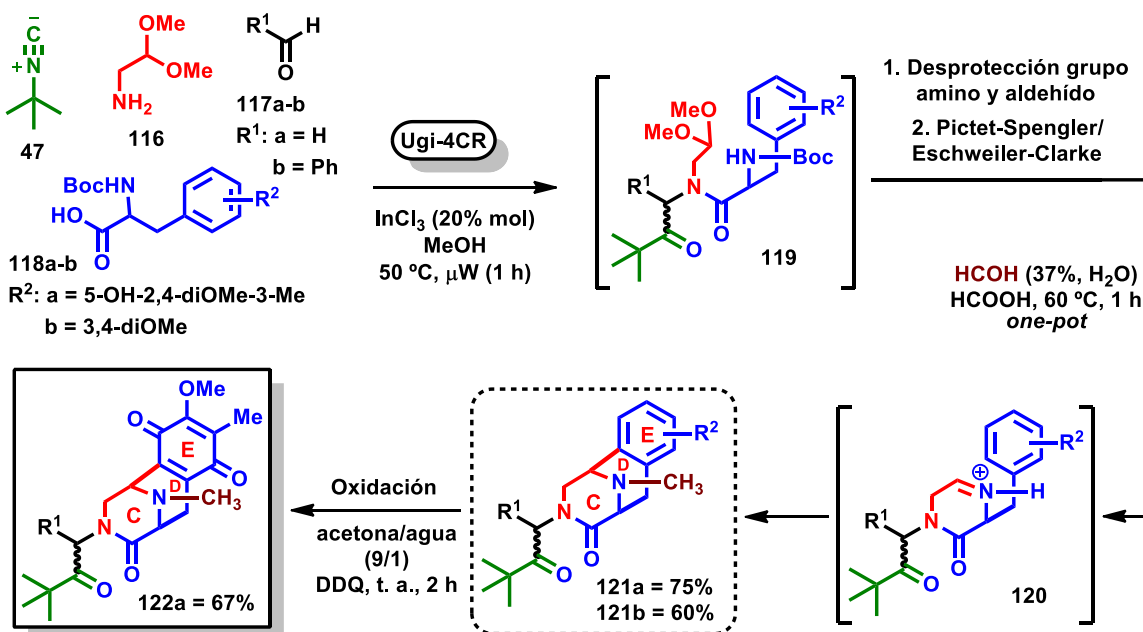
**Esquema 23.** Formación del sistema ABH presente en Et-743.

Recientemente Miranda y Cano-Herrera, publicaron una metodología novedosa que permite el acceso al sistema tricíclico CDE en dos etapas de reacción. La clave de la metodología fue el uso de una RMC de Ugi-4CR acoplada a una secuencia de reacciones: doble desprotección/Pictet-Spengler/metilación reductiva en un proceso *onepot*. La reacción en metanol entre *t*-butilisonitrilo **47**, el dimetil acetal de 2-aminoetanal **116**, un aldehído **117** y un ácido **118** (derivado del aminoácido tirosina), en presencia de tricloruro de indio como catalizador ácido resultó en los aductos **119**. El posterior tratamiento de **119** con una mezcla de

<sup>42</sup> Smith, L. H. S.; Nguyen, T. T.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10821-10823.



ácido fórmico y formaldehído permitió la desprotección tanto del aldehído como de la amina que formaron el ion iminio **120**. Este ion fue interceptado por el anillo aromático en una reacción de Pictet-Spengler seguida de una metilación reductiva de Eschweiler-Clarke para formar el triciclo CDE del sistema tetrahydroisoquinolínico **121** en solo dos etapas de reacción. Finalmente, la oxidación de **121a** permitió acceder a la quinona **122a** (Esquema 24).<sup>43</sup>



**Esquema 24.** Formación del sistema CDE mediante una RMC de Ugi acoplada al proceso Pictet-Spengler/metilación reductiva.

A excepción del ejemplo anterior, la mayoría de las síntesis totales e incluso las síntesis parciales de análogos de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos son procesos que incluyen un número elevado de etapas de reacción, impactando directamente en los rendimientos globales y en los costos. Esto motiva a seguir en la búsqueda de metodologías, como la reportada por el grupo de investigación del Dr. Miranda, que permita el acceso a estas moléculas en pocos pasos de reacción.

<sup>43</sup>Cano-Herrera, Ma. A.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10770-10772.

### 3. Síntesis del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal y su uso en reacciones de multicomponentes de Ugi

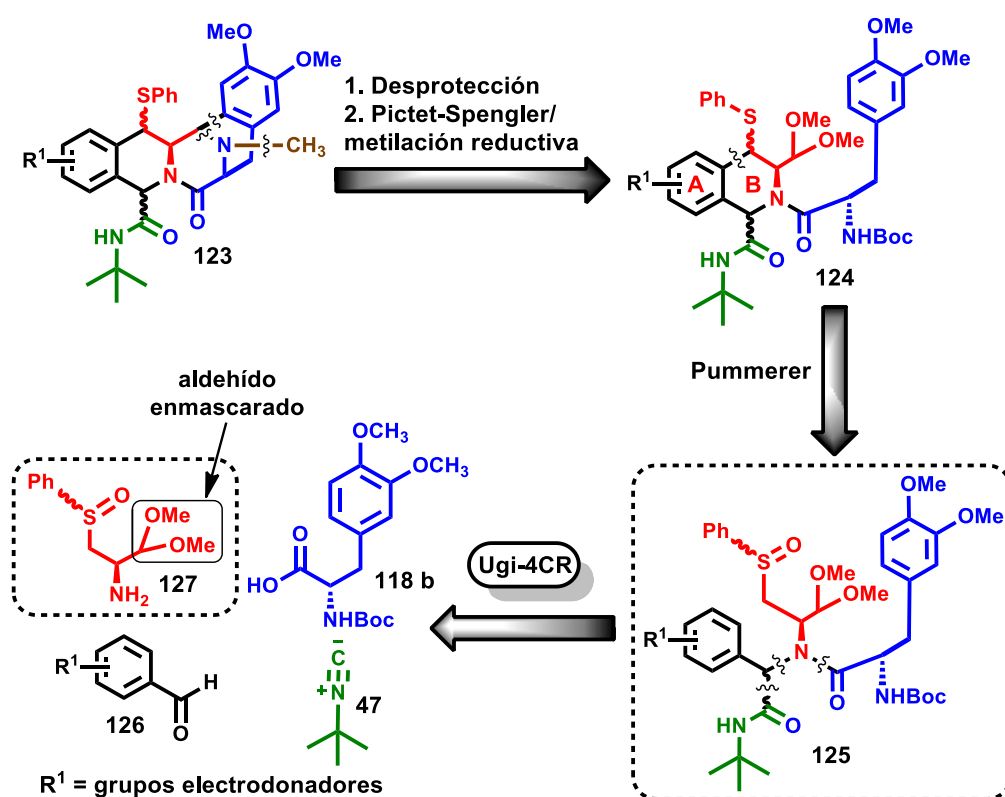
#### 3.1 Planteamiento del problema

Debido a la notable actividad biológica que presentan algunos alcaloides tetrahydroisoquinolínicos, como el caso de la Et-743 que se vende como agente quimioterapéutico contra algunos tipos de cáncer con el nombre comercial yondelis®, el desarrollo de metodologías sintéticas para la obtención de este tipo de moléculas es de especial importancia. El problema radica en que, a la fecha, las síntesis totales reportadas, incluso la semisíntesis que se utiliza para el abasto a gran escala de Et-743, incluye un número elevado de etapas de reacción, situación que impacta directamente en los bajos rendimientos totales, en el daño al ambiente (uso de diversos disolventes orgánicos, catalizadores metálicos, etc.) y, sobre todo, en el precio que terminan pagando las personas que padecen esta enfermedad.

En este contexto, una de las líneas de investigación de nuestro grupo, es diseñar metodologías sintéticas que den acceso a intermediarios avanzados de estos productos naturales en pocas etapas de reacción, que en un futuro cercano puedan ser candidatas para usarse en síntesis totales de dichos compuestos.

Tomando como antecedente base lo publicado por Miranda y Cano-Herrera, quienes prepararon el sistema CDE de las saframocinas, mediante una RMC de Ugi acoplada al proceso Pictet-Spengler/metilación reductiva (Esquema 24), se pensó que un proceso análogo con los sustratos apropiados podría dar lugar a la construcción del sistema pentacíclico completo de estos alcaloides. En el análisis retrosintético propuesto, el pentaciclo **123** se obtendría de aplicar la secuencia de reacciones Pictet-Spengler/metilación reductiva al sistema tetrahydroisoquinolínico **124**, que a su vez sería producto de llevar a cabo una reacción de Pummerer a las

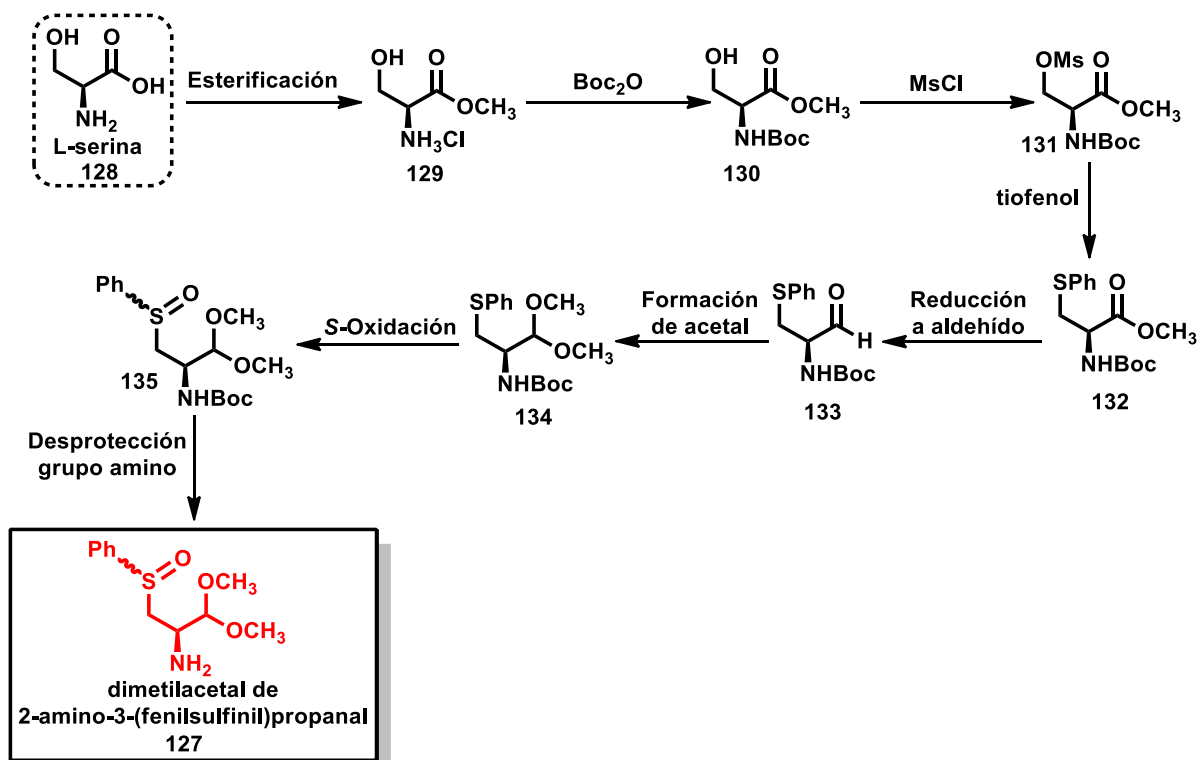
$\alpha$ -acilaminocarboxamidas **125** aductos de una RMC de Ugi-4CR entre *t*-butilisonitrilo **47**, el ácido carboxílico **118b**, un benzaldehído activado **126** y como amina el dimetilacetal del 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal **127**. La estructura de la amina **127** es importante, ya que contiene un aldehído enmascarado por la función acetal, su posterior desprotección es lo que promovería la formación del ión iminio intermediario clave en la reacción de Pictet-Spengler. Por otro lado, la parte del sulfóxido permitiría realizar la reacción de Pummerer con el anillo aromático electrónicamente activado proveniente del benzaldehído activado **126** (Esquema 25).



**Esquema 25.** Propuesta retrosintética del pentaciclo presente en alcaloides tetrahidroisoquinólicos.

Debido a que la amina **127** no está disponible comercialmente, sería necesario sintetizarla para después usarla en la RMC de Ugi. Esta amina podría provenir en principio del aminoácido L-serina **128**, el cual se podría transformar al Alcohol **130**, después de la protección de la amina y el ácido. El sulfuro **132** se obtendría de la sustitución vía el mesilato correspondiente **131**. La reducción parcial de **132** al

aldehído **133** y su posterior protección en forma de acetal metílico **134**, seguido de la oxidación al sulfóxido **135** y desprotección del grupo amino generaría a **127** (Esquema 26).



Esquema 26. Propuesta de síntesis del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal **127**.

## 3.2 Objetivos

- ❖ Sintetizar el dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal **127** a partir del aminoácido L-serina.
- ❖ Probar que la amina **127** puede participar en reacciones de Ugi de cuatro componentes.
- ❖ Sintetizar el ácido carboxílico **118b** y obtener vía RMC de Ugi la correspondiente  $\alpha$ -acilaminocarboxamida análoga de **125**, intermediario sintético del sistema pentacíclico presente en los alcaloides de interés.
- ❖ Llevar a cabo la ciclación de los aductos de Ugi mediante una reacción de Pummerer.

## 3.3 Resultados y discusión

### 3.3.1 Síntesis del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal

#### 3.3.1.1 Boc como protector de grupo amino

Como se muestra en el esquema 26, se planeó la síntesis de la amina **127** en ocho etapas de reacción. Siguiendo este plan, lo primero que se hizo fue esterificar la L-serina **128** con cloruro de acetilo en metanol (MeOH),<sup>44</sup> proceso que permitió la síntesis del clorhidrato del L-serinato de metilo **129** como un sólido blanco de manera cuantitativa. La protección del grupo amino en **129** se hizo según la literatura consultada, utilizando dicarbonato de di-*t*-butilo en presencia de trietilamina (TEA) en tetrahidrofurano (THF).<sup>45</sup> Con este procedimiento se logró aislar el alcohol **130** con un 97% de rendimiento (Esquema 27).

El sulfuro **132** se sintetizó de dos maneras, en la primera (ruta A) el alcohol **130** en presencia de di-*iso*-propiletilamina (DIPEA) y cloruro de mesilo (MsCl) a 0 °C se convirtió en el mesilato intermediario **131** que inmediatamente en un proceso *one-pot* se sustituyó con tiofenol<sup>46</sup> obteniendo a **132** con un 27% de rendimiento global. En la segunda (ruta B) que fue la más eficiente, **130** se transformó en **132** con disulfuro de difenilo y tributilfosfina en THF,<sup>47</sup> en un proceso de tipo Mitsunobu y con un rendimiento del 76% (Esquema 27).

El grupo éster de **132** se redujo en atmósfera de argón con DIBAL en diclorometano (DCM) a -78 °C al correspondiente aldehído **133**, el cual fue protegido como el dimetilacetal **134** con ortoformiato de metilo, utilizando cantidades catalíticas de trietilamina (TFA) y MeOH.<sup>48</sup> Posteriormente, la oxidación

---

<sup>44</sup> Danner, P.; Morkunas, M.; Maier, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2474-2477.

<sup>45</sup> Howie, R. A.; de Souza, M. V. N.; Pinheiro, A. C.; Kaiser, C. R.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V. Z. *Kristallogr.* **2011**, 226, 483-491.

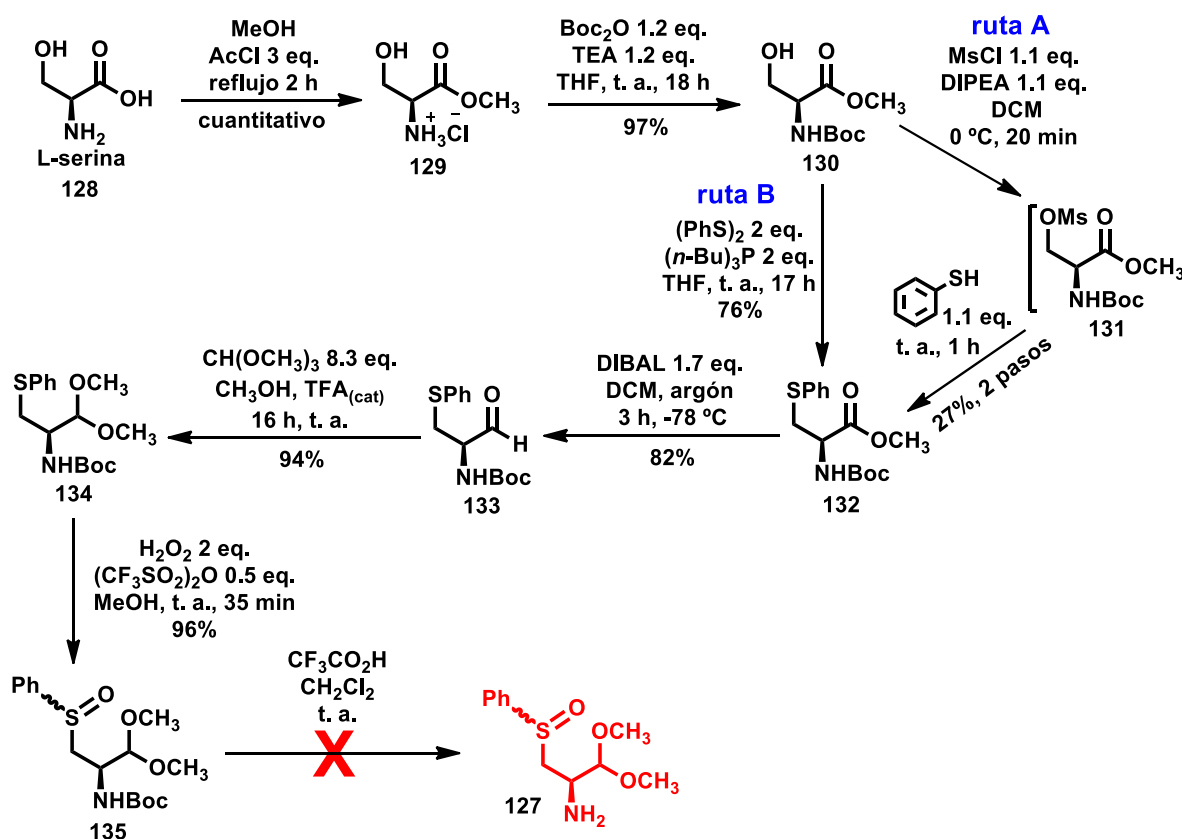
<sup>46</sup> Wendt, M. D.; Shen, W.; Kunzer, A.; McClellan, W. J.; Et al. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1165-1181.

<sup>47</sup> Nakamura, S.; Kondo, M.; Goto, K.; Naito, S.; Tsuda, Y.; Shishido, K. *Heterocycles*, **1995**, 41, 1131-1134.

<sup>48</sup> Hermkens, P. H. H.; Maarseveen, J. H. v.; Ottenheijn, H. C. J.; Kruse, C. G.; Scheeren, H. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3998-4006.

del grupo sulfuro de **134** con peróxido de hidrógeno y anhídrido triflico en MeOH<sup>49</sup> permitió obtener el sulfóxido **135** con un rendimiento del 96% (Esquema 27).

En este punto, el último paso que faltaba era la desprotección de la amina en **135**. Tradicionalmente, la remoción del grupo Boc se lleva a cabo en condiciones ácidas. Por esta razón, se decidió ensayar la desprotección con ácido trifluoroacético (TFA) en DCM seco. El resultado no fue el esperado, el producto que se obtuvo fue una mezcla compleja de productos que no se pudieron separar (Esquema 27). Se cree que el dimetilacetal en **135** no soportó la acidez del medio que se utilizó, por lo que se decidió replantear la ruta sintética para obtener la amina objetivo **127**.



Esquema 27. Ruta de síntesis fallida del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal **127**.

<sup>49</sup> Khodaei, M. M.; Bahrami, K.; Karimi, A. *synthesis*, **2008**, 11, 1682-1684.

### 3.3.1.2 Cbz como protector de grupo amino

Como ya se mencionó, el plan original para la síntesis de la amina **127** falló en la etapa de eliminación del grupo protector Boc. Analizando las posibles causas, llegamos a la conclusión de que, probablemente, el acetal presente en el intermediario avanzado **135** no soportaba la acidez del medio utilizado para ese fin. Por este motivo, fue necesario proponer una ruta sintética que fuera análoga a la anterior, pero que incluyera un grupo protector que se pudiera remover en condiciones no necesariamente ácidas. Con esto en mente, el candidato elegido fue el grupo carbobenziloxilo (Cbz), debido a que tradicionalmente éste se elimina utilizando hidrógeno y paladio sobre carbono, sistema que se anticipó, que no afectaría químicamente al grupo acetal.

La nueva ruta sintética inició con el clorhidrato del L-serinato de metilo **129**, el cual se protegió con cloroformiato de bencilo en DCM en presencia de trietilamina. De esta manera se obtuvo a **136** con un 85% de rendimiento. Al igual que en la ruta sintética anterior (Esquema 27), la reacción del grupo alcohol presente en **136** con disulfuro de difenilo, tributilfosfina en THF, resultó en el sulfuro **137** con un rendimiento del 86% (Esquema 28).

La reducción del grupo éster en **137** se llevó a cabo con 1.7 equivalentes de DIBAL en diclorometano y  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El resultado fue el aldehído **138** que se obtuvo con 74% de rendimiento y con el cual se formó el acetal metílico **139** con un rendimiento del 79% al utilizar ortoformiato de metilo, cantidades catalíticas de ácido trifluoroacético y MeOH (Esquema 28).

La oxidación del grupo sulfuro presente en **139** se hizo de dos maneras. En la primera (ruta A), se utilizaron las condiciones anteriores (Esquema 27), que implicaron el uso de 2 equivalentes de peróxido de hidrógeno y 0.5 equivalentes de anhídrido tríflico en metanol, generando el sulfóxido **140** con un 81% de

rendimiento. La otra alternativa (ruta B) fue utilizar ácido *m*-cloroperbenzoico<sup>50</sup> en diclorometano a -78 °C. Bajo estas condiciones, se obtuvo a **140** con un rendimiento de 92% (Esquema 28).

Para la desprotección del grupo amino se probaron las condiciones planeadas inicialmente. A una disolución metanólica de **140** en presencia de 10% mol de paladio sobre carbono y a temperatura ambiente, se burbujeó hidrógeno.<sup>51</sup> La reacción se monitoreó cada hora durante quince horas; sin embargo, no se observó cambio alguno en la materia prima (Esquema 28).

Teniendo en cuenta que no se lograba la desprotección del grupo amino bajo las condiciones de hidrogenación, se tuvo la necesidad de explorar condiciones alternas para lograr el mismo objetivo. Después de consultar la literatura, se optó por realizar una hidrólisis en medio básico. Se disolvió **140** y potasa en una mezcla de agua/metanol<sup>52</sup> y se dejó a reflujo durante toda la noche. La posterior purificación y caracterización del producto obtenido indicó que nuevamente no se había logrado la desprotección del grupo amino, y en su lugar se había formado el carbamato metílico **141** (Esquema 28).

Debido a los resultados obtenidos, se optó por modificar y adaptar las condiciones del experimento anterior utilizando etilenglicol<sup>53</sup> en lugar de metanol. Para esto, se disolvió **140** y potasa en una mezcla de agua/etilenglicol y se puso a reflujo durante dos horas. Finalmente, con este proceso fue posible lograr la síntesis de **127** con un rendimiento del 90% como una mezcla de diastéromeros que en columna cromatográfica resultó inseparable (Esquema 28).

---

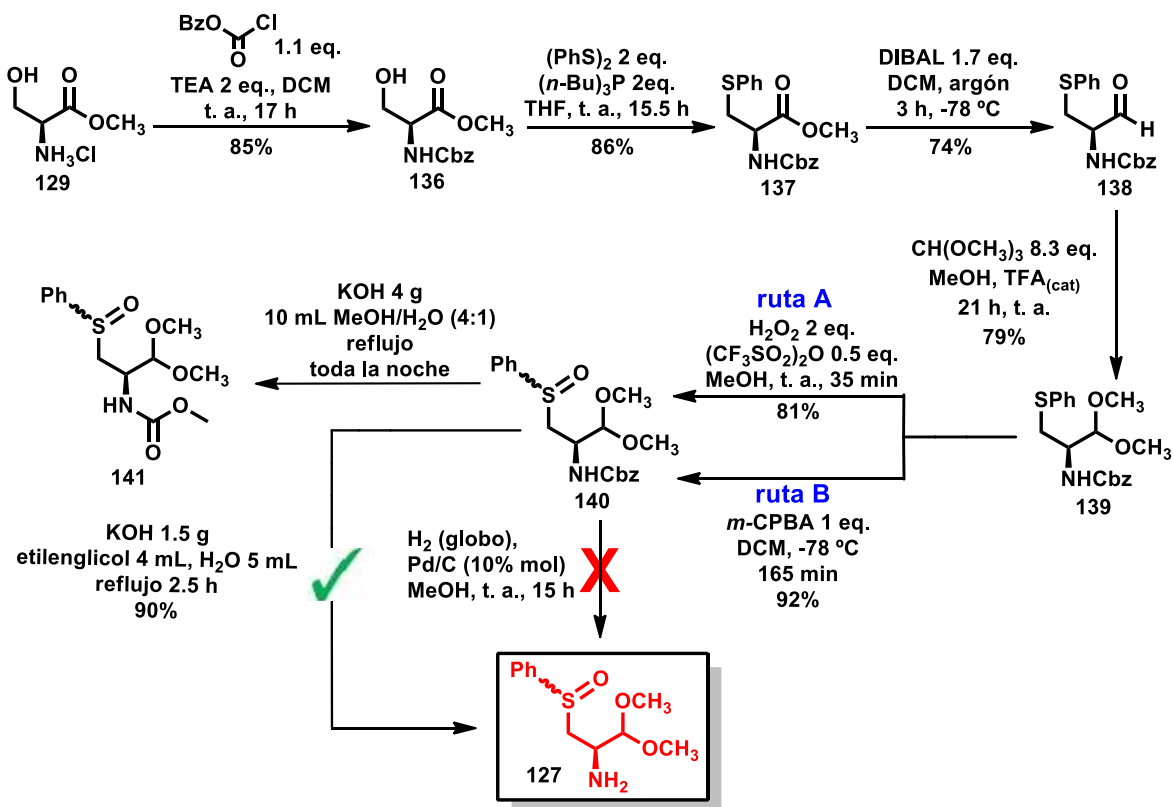
<sup>50</sup> Crich, D.; Banerjee, A.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14930-14934.

<sup>51</sup> Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7168-7171.

<sup>52</sup> Angle, S.R.; Arnaiz, D.O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 515-518.

<sup>53</sup> Wenkert, E.; Hudlicky, T. Showalter, H. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4893-4894.





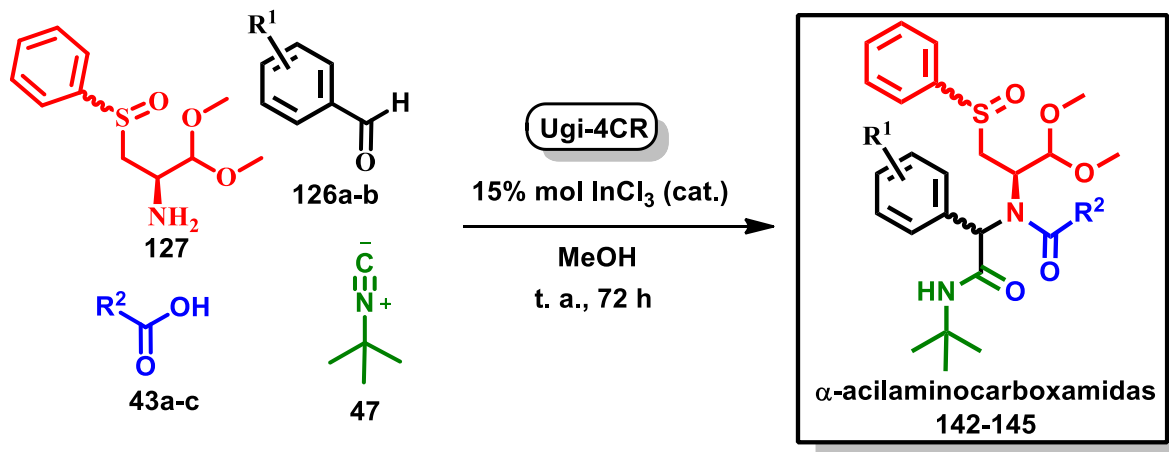
**Esquema 28.** Ruta sintética exitosa del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal **127**.

### 3.3.2 Uso del dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal en la RMC de Ugi

Una vez que se había sintetizado la amina **127**, el siguiente objetivo fue comprobar que ésta podía participar en una reacción de Ugi de cuatro componentes.

La reacción de Ugi se llevó a cabo con un equivalente de cada reactivo: la amina **127**, aldehídos aromáticos **126** (3,4,5-trimetoxibenzaldehído y 3,5-dimetoxibenzaldehído), ácidos carboxílicos **43** (benzoico, acético y 3-metilbenzoico) y *t*-butilisonitrilo **47**. Como catalizador se utilizó 15% mol de tricloruro de indio, metanol como disolvente y el tiempo de reacción fue de 72 horas a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones se lograron aislar los

correspondientes aductos de Ugi **142-145** en rendimientos que van de moderados a buenos (Esquema 29).

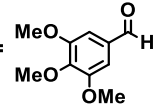
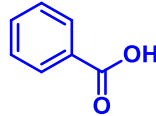
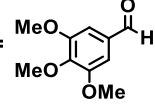
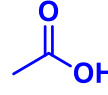
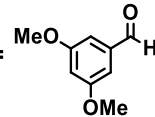
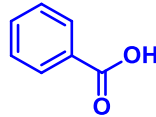
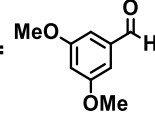
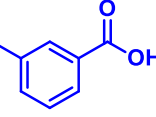


Esquema 29. Síntesis de aductos de Ugi.

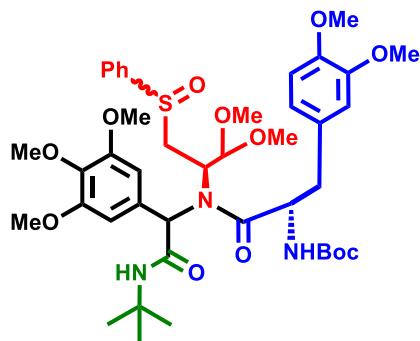
Cada uno de los cuatro aductos de Ugi **142-145** que se sintetizó, se obtuvo como una mezcla de cuatro diastereómeros, que por columna cromatográfica resultaron inseparables. Con la separación en placa preparativa de la mezcla de productos, se logró aislar pares de diastereómeros, a los cuales no se logró identificar su estereoquímica, sólo se observaron señales características de estos compuestos en RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Adicionalmente, la caracterización mediante espectrometría de masas, permitió confirmar la formación de estos compuestos.

Los rendimientos observados en la RMC de Ugi oscilaron entre moderados y buenos, donde el rendimiento menor (**142**) se obtuvo cuando se utilizó el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **126a** y ácido benzoico **43a**. En cambio, el mejor rendimiento (**144**) se observó cuando se usó 3,5-dimetoxibenzaldehído **126b** y ácido benzoico **43a** (Tabla 1).

**Tabla 1.** Rendimientos obtenidos en la RMC de Ugi-4CR.

Aducto de Ugi	R <sup>1</sup> (aldehído)	R <sup>2</sup> (ácido)	Rendimiento (%)
142	126a = 	43a = 	44
143	126a = 	43b = 	51
144	126b = 	43a = 	65
145	126b = 	43c = 	58

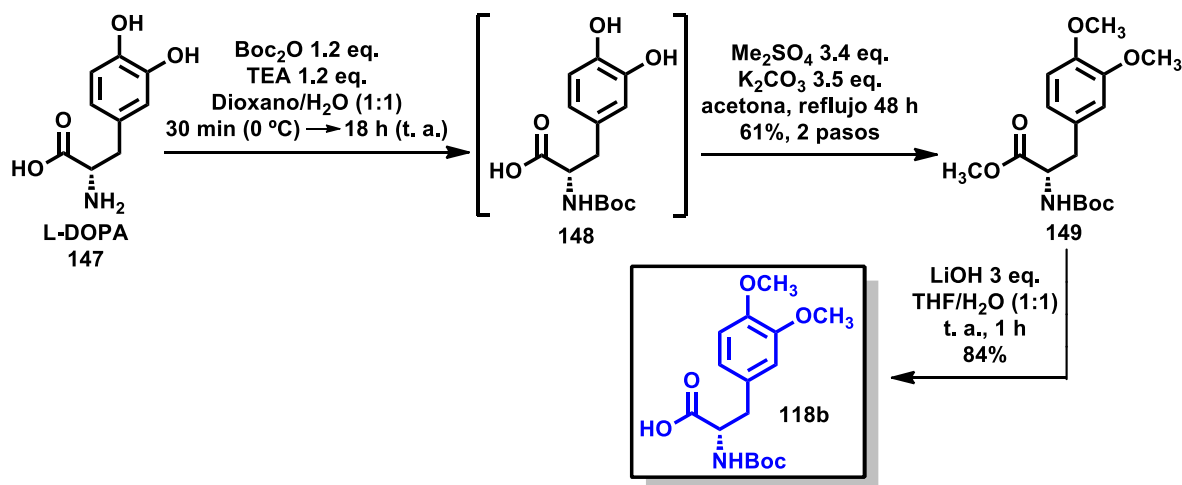
Con base al éxito obtenido al realizar la Ugi-4CR con la amina **127**, el siguiente objetivo fue obtener la  $\alpha$ -acilaminocarboxamida **146** (Figura 3), que es intermediario sintético de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos. Para este fin, fue necesario utilizar el ácido **118b** de mayor complejidad estructural.



**Figura 3.**  $\alpha$ -Acilaminocarboxamida **146**.

El ácido **118b** se sintetizó siguiendo una combinación de metodologías reportadas. Primero se protegió el grupo amino del aminoácido L-DOPA **147** en una mezcla de dioxano/agua (1:1) con dicarbonato de di-*t*-butilo en presencia de trietilamina. Después de 18 horas de reacción, se evaporó el disolvente y sin más procedimientos de purificación se obtuvo el carbamato **148**. Posteriormente, el carbamato **148** disuelto en acetona se calentó a reflujo con sulfato de dimetilo y

carbonato de potasio en exceso,<sup>54</sup> de esta manera se obtuvo el éster **149** con un rendimiento global del 62%. Finalmente, la hidrólisis básica de **149** en una mezcla de THF/agua (1:1),<sup>55</sup> nos permitió aislar el ácido carboxílico **118b** con un rendimiento del 84% (Esquema 30).

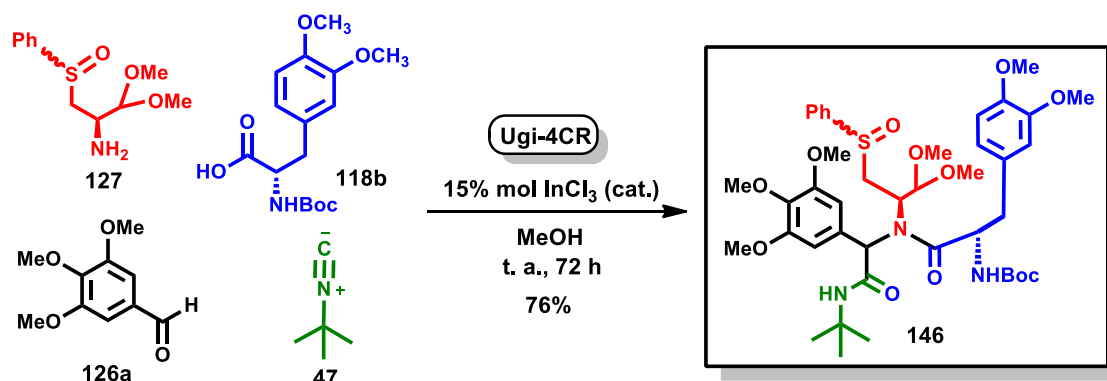


**Esquema 30.** Síntesis del ácido **118b**.

Una vez que se obtuvo el ácido **118b**, se hizo reaccionar con *t*-butilisonitrilo **47**, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído **126a** y la amina **127**. La reacción se llevó a cabo en las condiciones empleadas anteriormente: disolución metanólica con 15% mol de tricloruro de indio como catalizador y 72 horas de reacción a temperatura ambiente. De esta manera, se obtuvo con éxito la  $\alpha$ -acilaminocarboxamida **146** con un rendimiento del 76% (Esquema 31), como una mezcla de cuatro diasterómeros, que en columna cromatográfica resultó inseparable. Adicionalmente, cuando se utilizó placa preparativa con la finalidad de separar los cuatro estereoisómeros, solo se logró obtener pares de diasterómeros.

<sup>54</sup>García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10368-10374.

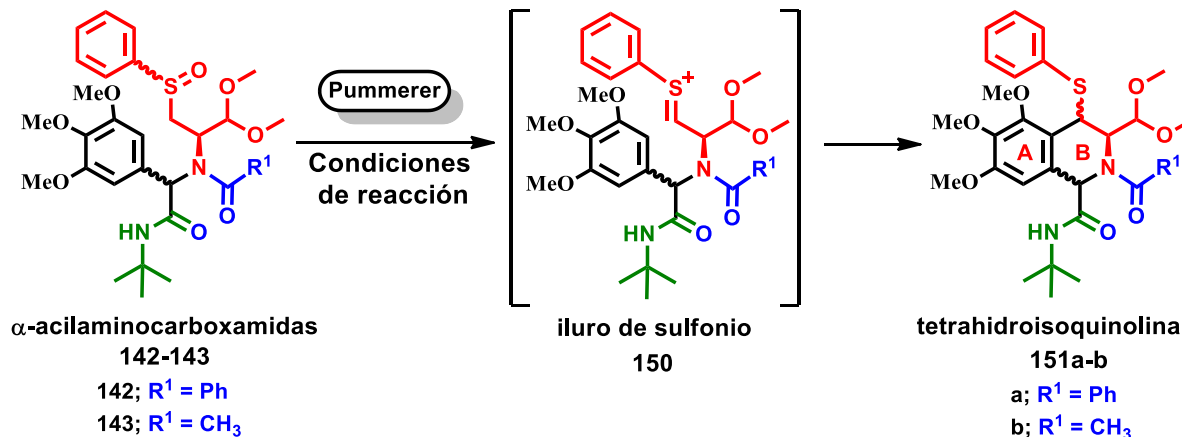
<sup>55</sup>Lesma, G.; Meschini, E.; Recca, T.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5567-5578.



Esquema 31. Síntesis de la  $\alpha$ -acilaminocarboxamida **146**.

### 3.3.3 Reacción de Pummerer en aductos de Ugi

Debido a que se obtuvo con éxito los correspondientes aductos de Ugi y con el ánimo de extender el presente trabajo, se intentó ciclar a **142** y **143** mediante una reacción de Pummerer, buscando obtener el sistema bicíclico AB **151** presente en los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos de interés (Esquema 32).



Esquema 32. Ciclación de aductos de Ugi mediante una reacción de Pummerer.

Para promover la reacción de Pummerer se utilizaron condiciones de reacción previamente reportadas en diversas publicaciones. Se realizaron tres experimentos, pero lamentablemente, en ninguno de ellos se obtuvo el resultado esperado.

En los experimentos 1 y 2 se utilizó anhídrido trifluoroacético (TFAA) como promotor de la reacción de Pummerer,<sup>56</sup> lo que se varió fue el sustrato que se utilizó (**142** y **143**) y el disolvente de reacción. En cada uno de estos experimentos el resultado según la RMN <sup>1</sup>H y espectrometría de masas fue la recuperación de la materia prima sin reacción alguna. Por otra parte, en el experimento 3 se utilizó la metodología reportada por Gámez-Montaño y colaboradores.<sup>30</sup> En este caso, la reacción se ensayó con el sustrato **142**, utilizando 6 equivalentes de triflato de trimetilsilano (TMSOTf) y 6 equivalentes de di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), disueltos en DCM a 0 °C. Sin embargo, cuando se usaron estas condiciones, el resultado fue una mezcla compleja de productos, que fue imposible de caracterizar (Tabla 2).

**Tabla 2.** Resultados de la reacción de Pummerer a aductos de Ugi.

Experimento	Sustrato	Condiciones de reacción	Resultado
<b>1</b>	<b>142</b>	1 eq. TFAA, DCM t. a., 30 min	Se recuperó la materia prima
<b>2</b>	<b>143</b>	1 eq. TFAA, C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> t. a., 30 min	Se recuperó la materia prima
<b>3</b>	<b>142</b>	6 eq. TMSOTf, 6 eq. DIPEA, DCM, 0 °C, 18 h	Mezcla compleja de productos no caracterizados

<sup>56</sup>Shinojara, T.; Toda, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 813-819.

### 3.4 Conclusiones

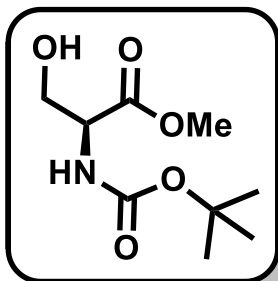
- Partiendo del aminoácido L-serina se sintetizó como una mezcla diastereomérica el dimetilacetal de 2-amino-3-(fenilsulfinil)propanal **127** en 7 pasos de reacción y con un rendimiento global del 35%.
- Se incorporó de manera exitosa a **127** como uno de los cuatro componentes en la RMC de Ugi, obteniendo de esta manera cuatro aductos, cada uno de ellos como una mezcla de cuatro diastereómeros con rendimientos de moderados a buenos.
- Se sintetizó el ácido **118b** en tres etapas de reacción y se utilizó en la síntesis del aducto de Ugi **146**, intermediario sintético del pentaciclo fusionado presente en los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos.
- En tres condiciones de reacción ensayadas, no se logró ciclar los aductos de Ugi **142** y **143** mediante una reacción de Pummerer. Queda para posteriores trabajos encontrar las condiciones óptimas que conduzcan a la obtención del sistema tetrahidroisoquinolínico AB.

## 4. Parte experimental

- Todas las materias primas se adquirieron con la empresa Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se usaron sin purificar, solamente en los casos en que fue requerido, se les realizó procedimientos de secado.
- Los compuestos sintetizados descritos en esta tesis, fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas como son: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de Infrarrojo y espectrometría de masas de baja y alta resolución.
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un espectrómetro marca BRUKER, modelo Avance III de 400 MHz utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) y son relativas a  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se describen en Hz. También se usó el símbolo (\*) para determinar señales de carbono debidas a mezcla de diasterómeros.
- Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro FT-NR NicoletMagna 750, utilizando las técnicas pastilla de KBr, película y ATR. Los valores se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .
- Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns en cubreobjetos, los datos no están corregidos.
- Los espectros de masas y masas exactas se hicieron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505HA de alta y baja resolución mediante la técnica de ionización DART.



### (S)-2-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-3-hidroxiopropanoato de metilo

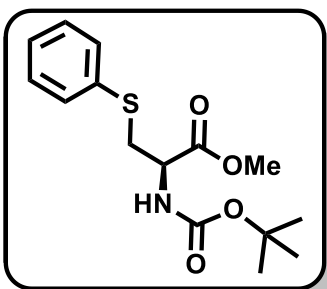


**(130)**. A una disolución de **(129)** (3.7976 g, 24.40 mmol) en THF anhidro (40 mL) y atmósfera de argón se adicionó TEA (4.1 mL, 29.41 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación, a la mezcla de reacción se agregó Boc<sub>2</sub>O (6.3992 g, 29.32 mmol) y se dejó agitando 18 horas más.

Cuando la reacción terminó, se añadió H<sub>2</sub>O (40 mL) y se hicieron 2 extracciones con AcOEt (20 mL c/u); la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), concentró a presión reducida y purificó por cromatografía en columna flash usando hexanoano/AcOEt (7:3) como eluyente. Finalmente, **130** se obtuvo como un aceite viscoso e incoloro (5.2872 g, 99%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) =** 5.54 (sa, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O), 4.38 (sa, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.2 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.52 (s, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O), 1.46 (s, 9H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) =** 171.6, 156.0, 80.5, 63.6, 55.9, 52.8, 28.5; **IR (KBr/pastilla):** 3396, 2977, 1741, 1689, 1505, 1158cm<sup>-1</sup>; **EM (DART):** 220 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub> [M+1]: 220.11850, encontrado: 220.11881.

### (R)-2-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-3-



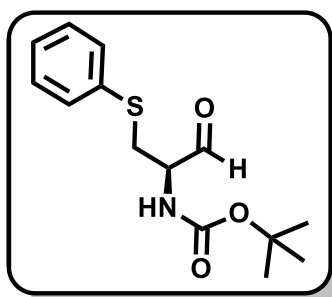
**(feniltio)propanoato de metilo (132)**. Una disolución de **130** (2.000 g, 9.126 mmol) y disulfuro de difenilo (4.000 g, 18.32 mmol) en THF anhidro (40 mL) se dejó agitando en atmósfera de Argón a 0 °C durante 15 min, después se agregó gota a gota *n*-tributilfosfina (4.6 mL, 3.6914g, 18.245 mmol). La reacción se

mantuvo a 0 °C otros 5 min antes de retirar el baño de hielo y dejar la reacción agitando a t. a. durante 17 h.

El crudo de reacción sin tratamiento previo se impregnó en sílica gel y concentró a presión reducida para ser purificado en cromatografía de columna flash, usando un.- gradiente de hexano/AcOEt (95:5→9:1→8:2→7:3) como eluyente. Finalmente, **132** se obtuvo como un aceite viscoso amarillo pálido (2.1496 g, 76%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 171.1, 155.1, 134.9, 131.2, 129.2, 127.2, 80.2, 53.4, 52.5, 37.4, 28.4; IR (KBr/pastilla): 3374, 2977, 1745, 1709, 1499, 1159 cm<sup>-1</sup>; EM (DART): 312 [M+1]; EMAR (DART): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S [M+1]: 312.12695, encontrado: 312.12647.**

**(R)-[3-(Feniltio)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *t*-butilo (133).** Una



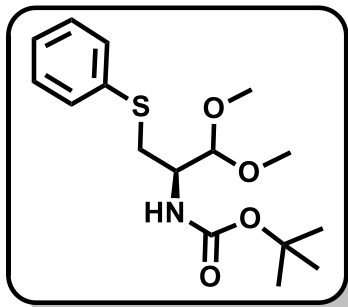
disolución de **132** (2.500 g, 8.034 mmol) en DCM (30 mL) se dejó agitando en atmosfera de argón a -78 °C con hielo seco durante aprox. 15 min, después se agregó gota a gota DIBAL (2.47 mL, 1.9711g, 13.667 mmol), para finalmente dejar la reacción en agitación a -78 °C durante 3 h.

Al término de la reacción, para hacer reaccionar el DIBAL remanente se agregó cuidadosamente MeOH (10 mL) y una disolución acuosa de HCl 10% v/v (10 mL). A la mezcla anterior se le realizó extracciones con AcOEt (3 x 10 mL), la fase orgánica se recuperó, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentró a presión reducida para ser purificada en cromatografía en columna flash, usando hexano/AcOEt (85:15) como eluyente. Finalmente, **133** se obtuvo como un sólido blanco (1.860 g, 82%).

**p.f. = 58-61 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 9.58 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 198.5, 155.6, 134.6, 130.7, 129.5, 127.4, 80.7, 59.6, 34.3, 28.5; IR (KBr/pastilla): 3369, 2975,**

1733, 1676, 1510, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART):** 282 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$  [M+1]: 282.11639, encontrado: 282.11660.

### **(R)-[3-(Feniltio)-1,1-dimetoxipropan-2-il]carbamato de *t*-butilo**

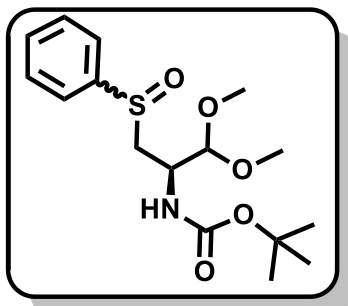


**(134).** A una disolución de **133** (0.2153 g, 0.7657 mmol) en MeOH (4 mL) a t. a. se agregó ortoformiato de trimetilo (0.7 mL, 0.679g, 6.398 mmol) y TFA (0.05 mL, cat.).

Después de 16 h de reacción a t. a., el crudo de reacción se impregnó en sílica gel y se concentró a presión reducida, para ser purificado en cromatografía de columna flash usando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente. Finalmente, **134** se obtuvo como un sólido blanco (0.2348 g, 93%).

**p.f.** = 57-59 °C; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** = 7.41-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.87 (sa, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 3.96 (sa, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.16 (dd,  $J$  = 13.7 Hz, 5.9 Hz, 1H), 3.09 (dd,  $J$  = 13.6 Hz, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** = 155.7, 136.4, 129.7, 129.2, 126.4, 104.7, 79.7, 56.2, 55.6, 51.8, 34.5, 28.5; **IR (KBr/pastilla):** 3364, 2916, 2849, 1463, 1366  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART):** 328 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$  [M+1]: 328.15825, encontrado: 328.15773.

### **(S $\Xi$ ,2R)-[3-(Fenilsulfinil)-1,1-dimetoxipropan-2-il]carbamato de**



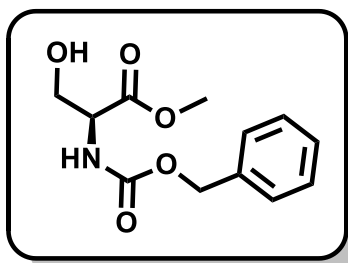
***t*-butilo (135).** A una disolución de **134** (0.0296 g, 0.0905 mmol) en MeOH (1 mL) se le agregó anhídrido triflico (0.0077 mL, 0.045 mmol) y agua oxigenada al 30% v/v (0.0182 mL, 0.163 mmol). La reacción se dejó agitando durante 35 min a t. a.

Al terminar la reacción, se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) y se hicieron extracciones con AcOEt (3 x 3 mL c/u); la fase orgánica se recuperó, secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y concentró a presión reducida. Finalmente, sin necesidad de más procedimientos

de purificación, se obtuvo a **135** como un líquido viscoso e incoloro, que con la ayuda de una bomba de vacío se convirtió en un sólido blanco (0.0297 g, 96%).

**p.f.** = 90-93 °C; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 7.74-7.72 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 6H), 5.36 (sa, 1H), 5.05 (sa, 1H), 4.50 (sa, 1H), 4.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.24 (sa, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 13.6 Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 3H), 1.46 (s, 18H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 155.5, 144.6(144.4\*), 131.3(131.2\*), 129.5, 124.5(124.1\*), 105.2(105.0\*), 80.2(80.1\*), 58.1(58.0\*), 56.7, 56.0(55.7\*), 49.2(48.8\*), 28.5; **IR (ATR):** 3250, 2976, 2930 2833, 1704, 1537, 1167, 1015 cm<sup>-1</sup>; **EM (DART):** 344 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>S [M+1]: 344.15317, encontrado: 344.15332.

### **(S)-2-[[[(Benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxiopropanoato de metilo**



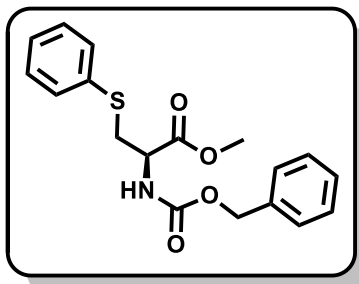
**(136).** A una disolución de **135** (4.000 g, 25.710 mmol) y TEA (7.2 mL, 5.23 g, 51.7 mmol) en DCM (30 mL) se agregó con bomba de adición una disolución de cloroformiato de bencilo (5 mL, 6.06 g, 35.5 mmol), previamente disuelto en DCM (50 mL), durante aprox. 13 h (4 mL/h) en atmósfera de argón y a t. a.; La

reacción se dejó agitando durante 4 h más, después se agregó ácido cítrico 0.1 M (100 mL) y a la mezcla anterior se le realizó extracciones con DCM (3 x 50 mL). Posteriormente, la fase orgánica se recuperó, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentró a presión reducida para ser purificada en cromatografía de columna flash, usando un gradiente de hexano/AcOEt (2:1→1:1) como eluyente. Finalmente, el compuesto **136** se obtuvo como un líquido viscoso e incoloro, que con la ayuda de una bomba de vacío se convirtió en un sólido blanco (5.5791 g, 85%).

**p.f.** = 34-36 °C; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 7.37-7.28 (m, 5H), 5.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.2 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.72 (s, 1H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz,**

$\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm) = 171.3, 156.5, 136.2, 128.7, 128.4, 128.3, 67.4, 63.3, 56.2, 52.9; **IR (película)**: 3401, 3034, 2955, 1716, 1527, 1216, 1063  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART)**: 254 [M+1]; **EMAR (DART)**: calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_5$  [M+1]: 254.10285, encontrado: 254.10258.

### **(R)-2-[[Benciloxi]carbonil]amino-3-(feniltio)propanoato de metilo**



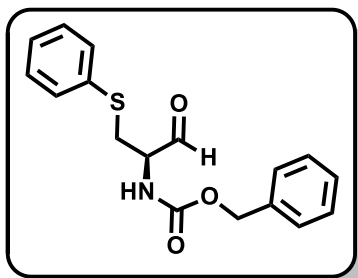
**(137)**. Una disolución de **136** (2.4714 g, 9.765 mmol) y disulfuro de difenilo (4.250 g, 19.465 mmol) en THF anhidro (36 mL) se dejó agitando en atmósfera de argón a 0 °C durante 15 min, después se agregó gota a gota *n*-tributilfosfina (4.88 mL, 3.953 g, 19.537 mmol). La reacción se mantuvo a 0 °C otros 5 min,

antes de retirar el baño de hielo, y dejar la reacción agitando a t. a. durante 15.5 h más.

El crudo de reacción se impregnó en sílica gel y se concentró a presión reducida para ser purificado en cromatografía de columna flash usando un gradiente de hexano/AcOEt (hexano→9:1→8:2→7:3) como eluyente. Finalmente, **137** se obtuvo como un aceite viscoso amarillo pálido, que con la ayuda de una bomba de vacío se convirtió en un sólido amarillo pálido (2.9609 g, 88%).

**p.f.** = 63-65 °C; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** = 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 5.65 (sa, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 2H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** = 170.8, 155.7, 136.3, 134.6, 131.3, 129.2, 128.7, 128.3, 128.2, 127.3, 67.2, 53.8, 52.6, 37.2; **IR (KBr/pastilla)**: 3364, 2942, 1737, 1680, 1528, 1219, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART)**: 346 [M+1]; **EMAR (DART)**: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$  [M+1]: 346.11130, encontrado: 346.11142.

**(R)-[3-(Feniltio)-1-oxopropan-2-il]carbamato de bencilo (138).** Una

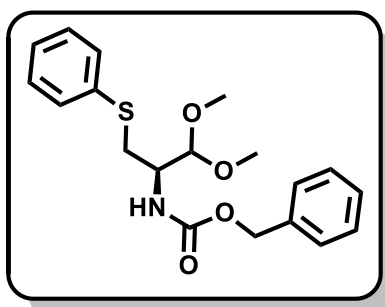


disolución de **137** (6.3865 g, 18.506 mmol) en DCM (65 mL) se dejó agitando en atmosfera de argón a -78 °C durante aprox. 15 min, después se agregó gota a gota DIBAL (5.8 mL, 4.629 g, 32.093 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 3 h.

Acto seguido, se agregó cuidadosamente MeOH (30 mL) y una disolución acuosa de HCl 10% v/v (50 mL) para eliminar el exceso de DIBAL. A la mezcla anterior se le realizó extracciones con DCM (3 x 30 mL), la fase orgánica se recuperó, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentró a presión reducida para ser purificado en cromatografía de columna flash usando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente. Finalmente, **138** se obtuvo como un líquido viscoso amarillo pálido, que con la ayuda de una bomba de vacío se convirtió en un sólido blanco (4.2835 g, 74%).

**p.f.** = 84-86 °C; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 9.55 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 10H), 5.70 (sa, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 198.0, 156.0, 136.1, 134.4, 130.7, 129.5, 128.7, 128.5, 128.3, 127.4, 67.4, 59.7, 34.0; **IR (película):** 3328, 3062, 1708, 1516, 1255, 1064 cm<sup>-1</sup>; **EM (DART):** 316 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M+1]: 316.10074, encontrado: 316.10058.

**(R)-[3-(Feniltio)-1,1-dimetoxipropan-2-il]carbamato de bencilo**



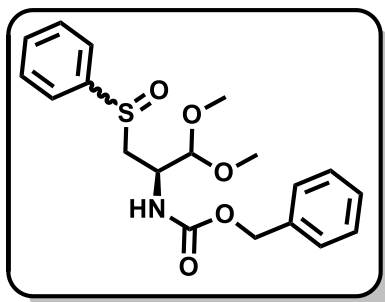
**(139).** A una disolución de **138** (0.9170 g, 2.910 mmol) en MeOH (23 mL) a t. a. se agregó ortoformiato de trimetilo (2.7 mL, 2.619g, 24.679 mmol) y TFA (0.16 mL, cat.).

Después de 21 h de reacción a t. a. el crudo de reacción se impregnó en sílica gel y concentró a presión reducida, para ser purificado en cromatografía en columna flash usando

hexano/AcOEt (85:15) como eluyente. Finalmente, **139** se obtuvo como un líquido viscoso incoloro, que con la ayuda de una bomba de vacío se convirtió en un sólido blanco (0.8266 g, 79%).

**p.f.** = 86-88 °C; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 7.41-7.39 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 7H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.14 (sa, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.02-4.00 (sa, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 2H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 156.3, 136.6, 136.1, 129.8, 129.2, 128.7, 128.3, 128.2, 126.5, 104.4, 67.0, 56.2, 55.7, 52.4, 34.3; **IR (KBr/pastilla):** 3349, 2953, 1693, 1535, 1245, 1048 cm<sup>-1</sup>; **EM (DART):** 362 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S [M+1]: 362.14260, encontrado: 362.14246.

### (*S*Ξ,*2R*)-[3-(Fenilsulfinil)-1,1-dimetoxipropan-2-il]carbamato de



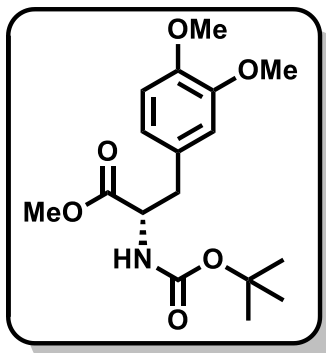
**bencilo (140).** A una disolución de **139** (0.200 g, 0.554 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó anhídrido triflico (0.06 mL, 0.1006 g, 0.356 mmol) y agua oxigenada al 30 % v/v (0.13 mL, 1.147 mmol). Después de 35 min de reacción se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 10% m/v

(10 mL). Posteriormente, se hicieron extracciones con AcOEt (3 x 10 mL); la fase orgánica se recuperó, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentró a presión reducida, para ser purificada en cromatografía en columna flash usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente. Finalmente, **140** se obtuvo como un sólido blanco (0.1708 g, 81%).

**p.f.** = 94-97 °C, **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 7.70-7.69 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 6H), 7.37-7.31 (m, 10H), 5.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 13.7 Hz, 4.3 Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 3.03 (dd, *J* = 13.6 Hz, 4.0 Hz, 1H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** = 155.9, 144.3(143.9\*), 136.4(136.3), 131.3(131.2\*), 129.4, 128.6, 128.2, 128.1,

124.4(124.0\*), 105.0(104.8\*), 67.1, 57.7(57.3\*), 56.5(55.7\*), 55.9, 49.5(48.9\*); **IR (película):** 3248, 2932, 2635, 1710, 1536, 1215, 1065  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART):** 378 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$  [M+1]: 378.13752, encontrado: 378.13755.

### (S)-2-[(*t*-Butoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoato de



**metilo (149).** A una disolución de L-DOPA (**147**) (5.00 g, 25.36 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$ /dioxano 50% v/v (80 mL) a 0 °C se agregó TEA (4.25 mL, 3.09 g, 30.50 mmol), la mezcla obtenida se mantuvo en agitación 30 min a 0 °C, después se agregó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6.45 g, 29.55 mmol), en este momento se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitando a t. a. durante 18 h más.

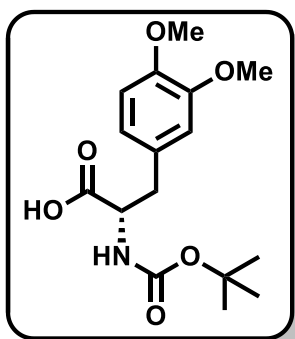
Al terminar la reacción, se retiró la mayor parte del disolvente en rotavapor. Al crudo de reacción se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{AcOEt}$  (30 mL de c/u) y se separó la fase acuosa para llevar a un pH = 1, agregando una disolución acuosa de HCl 10% v/v. Posteriormente, a la fase acuosa se le realizó extracciones con  $\text{AcOEt}$  (3 x 30 mL), mismas que se lavaron con salmuera (3 x 25 mL). La fase orgánica se recuperó, secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y concentró a presión reducida. Finalmente, sin más procedimientos de purificación se obtuvo un aceite viscoso amarillo-pálido que corresponde a **148**.

El producto que se aisló en la etapa anterior se disolvió en acetona (80 mL). Posteriormente, se agregó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12.65 g, 91.66 mmol) y  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (8.35 mL, 11.13 g, 88.33 mmol), la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 48h.

Al terminar la reacción, al crudo de reacción se incorporó DCM (50 mL) y se hizo lavados con salmuera (3 x 20 mL); la fase orgánica se recuperó, secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y concentró a presión reducida para ser purificado en cromatografía de columna flash usando hexano/ $\text{AcOEt}$  (6:4) como eluyente. Finalmente, **149** se obtuvo como un líquido viscoso amarillo-pálido, que con la ayuda de una bomba de vacío se transformó en un sólido blanco (5.2411 g, 61% global).



p.f. = 58-60 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.80-6.77 (m, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 5.19 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 172.3, 154.9, 148.7, 147.9, 128.4, 121.2, 112.2, 111.1, 79.5, 55.6, 55.5, 54.4, 51.9, 37.6, 28.1; IR (pastilla/KBr): 3347, 3002, 2962, 1731, 1700, 1512, 1242, 1143, 1025 cm<sup>-1</sup>; EM (FAB<sup>+</sup>): 339 [M]; EMAR (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> [M]: 339.1682, encontrado: 339.1674.



### Ácido (S)-2-[(*t*-butoxicarbonil)amino]-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico (118b).

A una disolución de **149** (0.4121 g, 1.215 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O al 50% v/v (10 mL) se agregó LiOH (0.0871 g, 3.645 mmol) y se dejó agitando a t. a. durante 1 h.

Al finalizar la reacción, la mezcla se acidificó agregando una disolución acuosa de HCl (10% v/v) hasta un pH = 3.

A la mezcla anterior se le realizó extracciones con AcOEt (3 x 6 mL); la fase orgánica se recuperó, secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro) y concentró a presión reducida, para sin más métodos de purificación obtener a **118b** como una espuma color café-pálido (0.3321 g, 84%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 9.02 (sa, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 5.07 (sa, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O), 4.55-4.54 (sa, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.14-3.98 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 176.6, 155.6, 149.0, 148.2, 128.7, 121.6, 112.7, 111.4, 80.3, 56.0, 55.9, 54.7, 37.6, 28.5; IR (pastilla/KBr): 3352, 2975, 2935, 1705, 1513, 1236, 1155, 1024 cm<sup>-1</sup>; EM (FAB<sup>+</sup>): 325 [M]; EMAR (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> [M]: 325.1525, encontrado: 325.1525.

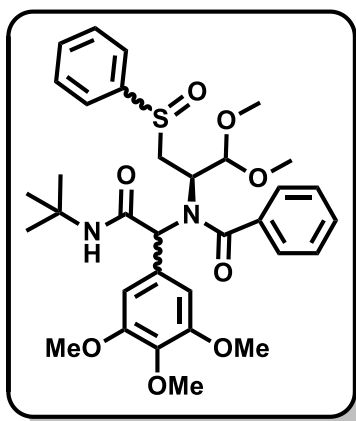
## 4.1 Metodología general de RMC de Ugi-4CR

Para llevar a cabo la RMC de Ugi-4CR se utilizó 1 equivalente químico de cada uno de los cuatro reactivos: amina **127**, un aldehído, *t*-butilisonitrilo **47** y un ácido carboxílico. Adicionalmente, como catalizador se usó 0.15 equivalentes de  $\text{InCl}_3$  y MeOH como disolvente. La reacción se realizó a temperatura ambiente y el tiempo de reacción fue de 72 horas en cada uno de los experimentos.

La RMC de Ugi-4CR se llevó a cabo en dos etapas. Primero, la amina **127** y el correspondiente aldehído en presencia de  $\text{InCl}_3$  en MeOH se dejaron reaccionando durante aprox. 45 min. Terminado este tiempo, se agregó el respectivo ácido carboxílico y *t*-butilisonitrilo **47**; finalmente, a temperatura ambiente y en agitación magnética se dejó reaccionar hasta completar 72 horas.

Para el proceso de purificación se retiró la bala magnética de la mezcla de reacción y sin más procedimientos, se impregnó en sílica gel para realizar la purificación en columna de cromatografía flash. Para este fin, como fase móvil se utilizó mezclas de disolventes como hexano, acetato de etilo y metanol; la proporción de cada una de ellas varió en cada uno de los experimentos.

**$\alpha$ -Acilaminocarboxamida **142** (mezcla de dos diastereómeros).** El procedimiento se apegó a la metodología general. En la reacción se usó la amina

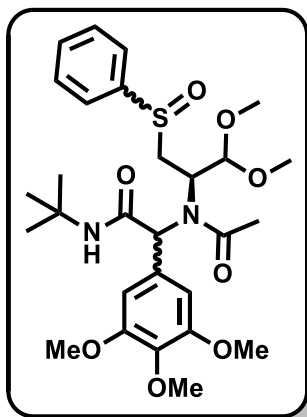


**127** (0.0937 g, 0.385 mmol), 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (0.0755 g, 0.385 mmol), *t*-butilisonitrilo (0.045 mL, 0.330 g, 0.398 mmol), ácido benzoico (0.0470 g, 0.391 mmol),  $\text{InCl}_3$  (0.0130 g, 0.0587 mmol) y metanol (2 mL).

Para la purificación se utilizó como fase móvil hexano/AcOEt (5:5). Finalmente, después de remover el disolvente a presión reducida se obtuvo a **142** como una espuma blanca (0.1055 g, 44%).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) =** 7.60-7.36 (m, 10H), 6.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.91-3.85 (señal compleja, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.44-3.43 (señal compleja, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) =** 173.3, 168.8(168.0\*), 153.7(153.2\*), 143.5, 136.2, 133.2, 131.4, 131.2, 129.9(129.7\*), 129.5(129.4\*), 128.9(128.7\*), 126.8(126.5\*), 124.3(123.6\*), 107.1, 106.8, 64.5, 61.1(61.0\*), 57.9(57.6\*), 56.6(56.4\*), 56.3(56.1\*), 51.8(51.5\*), 50.9, 28.8; **IR (KBr/pastilla):** 3295, 2962, 2930, 2837, 1647, 1643, 1590, 1327, 1121 cm<sup>-1</sup>; **EM (DART):** 627 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S [M+1]: 627.27401, encontrado: 627.27331.

**α-Acilaminocarboxamida 143 (mezcla de dos diastereómeros).** El

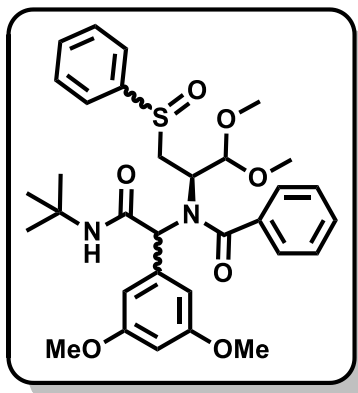


procedimiento se apegó a la metodología general. En la reacción se usó la amina **127** (0.3224 g, 1.326 mmol), 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (0.2599 g, 1.326 mmol), *t*-butilisocianuro (0.15 mL, 0.1102 g, 1.328 mmol), ácido acético (0.075 mL, 0.0796 g, 1.326 mmol), InCl<sub>3</sub> (0.0440 g, 0.1989 mmol) y metanol (13 mL).

Para la purificación se utilizó como fase móvil un sistema en gradiente: hexano/AcOEt (3:7) → hexano/AcOEt (1:9) → AcOEt/MeOH (9:1). Finalmente, después de remover el disolvente a presión reducida se obtuvo a **143** como una espuma blanca (0.3876 g, 51%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) =** 7.72-7.46 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.89-3.88 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.47-1.45\* (m, 7H), 1.31\* (s, 2H); **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) =** 174.3(173.2\*), 169.5(168.4\*), 153.6(153.3\*), 144.1(143.6\*), 138.2(137.4\*), 132.7(132.6\*), 131.5(131.4\*), 129.6(129.5\*), 124.2-(124.0\*), 108.0(106.7\*),

105.7(105.3\*), 66.3(65.7\*), 61.0, 57.0(56.8\*), 56.5(56.2\*), 55.1, 52.0(51.7\*), 51.3(51.1\*), 28.8(28.7\*), 23.8(23.1\*); **IR (ATR):** 3295, 2962, 2935, 2836, 1680, 1652, 1590, 1451, 1420, 1327, 1123  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART):** 565 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$  [M+1]: 565.25836, encontrado: 565.25814.



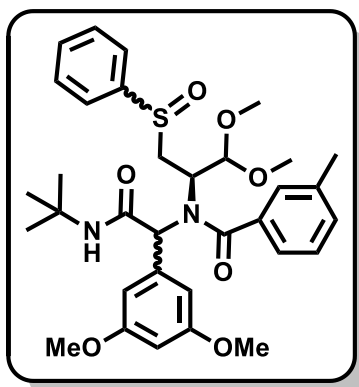
### **$\alpha$ -Acilaminocarboxamida 144 (mezcla de dos diastereómeros).**

El procedimiento se apegó a la metodología general. En la reacción se usó la amina **127** (0.2750 g, 1.1312 mmol), 3,5-dimetoxibenzaldehído (0.1878 g, 1.1313 mmol), *t*-butilisonitrilo (0.13 mL, 0.0955 g, 1.1512 mmol), ácido benzoico (0.1380 g, 1.1311 mmol),  $\text{InCl}_3$  (0.0375 g, 0.1695 mmol) y metanol (10 mL).

Para la purificación se utilizó como fase móvil un sistema en gradiente: hexano/AcOEt (7:3)  $\rightarrow$  hexano/AcOEt (6:4)  $\rightarrow$  AcOEt. Finalmente, después de remover el disolvente a presión reducida se obtuvo a **144** como una espuma blanca (0.4394 g, 65%).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =** 7.60-7.32 (m, 10H), 7.00-6.83 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.43-6.41 (sa, 1H), 6.25-5.99 (m, 1H), 5.53-5.26 (m, 1H), 5.53-5.26 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.73-3.72 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 4H), 2.86-2.69 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.35-1.33 (m, 7H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =** 173.6(173.0\*), 168.5(167.6\*), 161.2(160.7\*), 145.7(143.5\*), 139.8, 136.0(135.8\*), 133.6, 131.1(130.8\*), 129.7(129.3\*), 128.9(128.7\*), 126.7(126.2\*), 124.1(123.4\*), 108.2(107.5\*), 106.8(106.0\*), 101.0(100.5\*), 68.3(68.1\*), 65.3(64.2\*), 58.1(57.8\*), 56.3(56.2\*), 55.9(55.3\*), 57.63(57.2\*), 54.8(54.7\*), 51.5(51.3\*), 28.6; **IR (KBr/pastilla):** 3295, 2962, 2934, 2837, 1672, 1645, 1595, 1318, 1152, 1063  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART):** 597 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  [M+1]: 597.26345, encontrado: 597.26252.

**$\alpha$ -Acilaminocarboxamida 145 (mezcla de dos diastereómeros).** El procedimiento se apegó a la metodología general. En la reacción se usó la amina



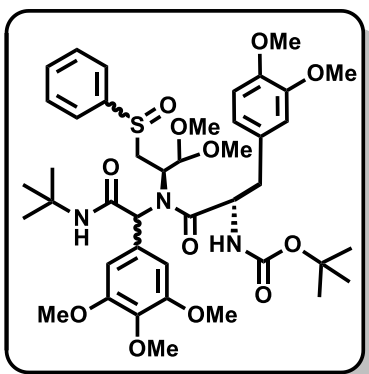
**127** (0.4364 g, 1.7951 mmol), 3,5-dimetoxibenzaldehído (0.2980 g, 1.7952 mmol), *t*-butilisonitrilo (0.20 mL, 0.147 g, 1.771 mmol), ácido 3-metilbenzoico (0.2444 g, 1.7951 mmol),  $\text{InCl}_3$  (0.0595 g, 0.2690 mmol) y metanol (20 mL).

Para la purificación se utilizó como fase móvil hexano/AcOEt (6:4). Finalmente, después de remover el disolvente a presión reducida se obtuvo a **145**

como una espuma blanca (0.6386 g, 58%).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =** 7.46-7.24 (m, 9H), 7.01-6.83 (m, 1H), 6.65-6.53 (m, 2H), 6.41-6.25 (m, 1H), 5.53-5.26 (m, 1H), 4.90 (sa, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.22-2.97 (m, 5H), 2.40-2.36 (m, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.35-1.33 (m, 7H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =** 173.8(173.2\*), 168.6(167.7\*), 161.2(161.0\*), 145.7, 143.6, 139.9(139.0\*), 138.6(137.1\*), 136.0(135.7\*), 131.4(131.1\*), 130.8(130.5\*), 129.3(129.1\*), 128.9(128.6\*), 126.7(126.6\*), 124.2(123.9\*), 123.5(123.3\*), 108.2(107.6\*), 106.4(105.6\*), 101.0(100.5\*), 68.4, 65.1(64.1\*), 58.2(57.9\*), 56.4(56.2\*), 55.4(54.6\*), 55.4(54.6\*), 52.0(51.5\*), 28.7(28.6\*), 21.4; **IR (KBr/pastilla):** 3295, 2962, 2933, 2837, 1673, 1646, 1595, 1425, 1319, 1152, 1064  $\text{cm}^{-1}$ ; **EM (DART):** 611 [M+1]; **EMAR (DART):** calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  [M+1]: 611.27910, encontrado: 611.27997.

**$\alpha$ -Acilaminocarboxamida 146 (mezcla de dos diasterómeros).** El procedimiento se apegó a la metodología general. En la reacción se usó la amina



**127** (0.1501 g, 0.6170 mmol), 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (0.1210 g, 0.6170 mmol), *t*-butilisonitrilo (0.07 mL, 0.0519 g, 0.625 mmol), ácido **118b** (0.200 g, 0.615 mmol), InCl<sub>3</sub> (0.0205 g, 0.0925 mmol) y metanol (3.5 mL). Para la purificación se utilizó como fase móvil un sistema en gradiente: hexano/AcOEt (4:6) → hexano/AcOEt (3:7) → AcOEt/MeOH (95:05). Finalmente, después de

remover el disolvente a presión reducida se obtuvo a **149** como una espuma amarillo-pálida (0.3892 g, 76%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.79-7.43 (m, 5H), 7.09-6.59 (m, 5H), 6.34-5.95 (m, 1H), 5.19-4.85 (m, 3H), 4.68-4.40 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 15H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.29-3.12 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 1H), 1.48-1.23 (m, 18H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.7(174.1\*), 169.0(168.8\*), 155.4(154.9\*), 153.5(153.0\*), 149.2(148.9\*), 148.2(148.0\*), 145.5(144.8\*), 138.5(137.2\*), 131.6(131.5\*), 131.3(131.1\*), 129.7(129.4\*), 124.3(124.0\*), 121.9(121.6\*), 113.1(112.7\*), 111.4(111.2\*), 109.4(108.8\*), 106.1(105.5\*), 80.0(79.7\*), 66.0, 61.1(61.0\*), 57.1, 56.4(56.3\*), 56.2(56.1\*), 55.9(55.6), 54.8(54.7\*), 52.7(52.4\*), 51.4, 39.2, 37.9, 29.8(29.0\*), 28.7(28.5\*); IR (KBr/pastilla): 3307, 2967, 2934, 1689, 1663, 1510, 1254, 1122 cm<sup>-1</sup>; EM (FAB<sup>+</sup>): 830 [M+1]; EMAR (FAB<sup>+</sup>): calculado para C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>NO<sub>12</sub>S [M+1]: 830.3898, encontrado: 830.3891.**

## 5. Anexos

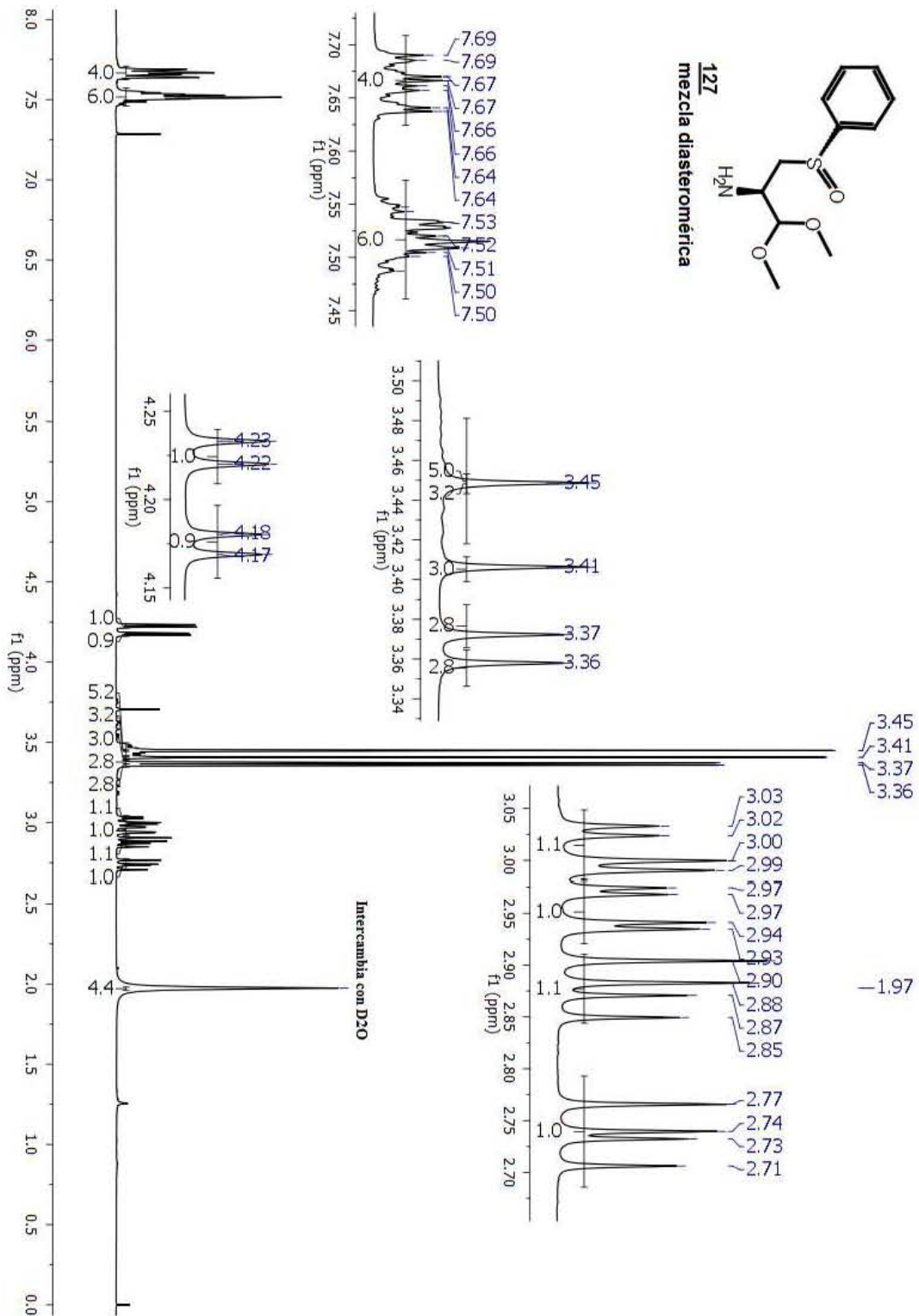


Figura 4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 127.

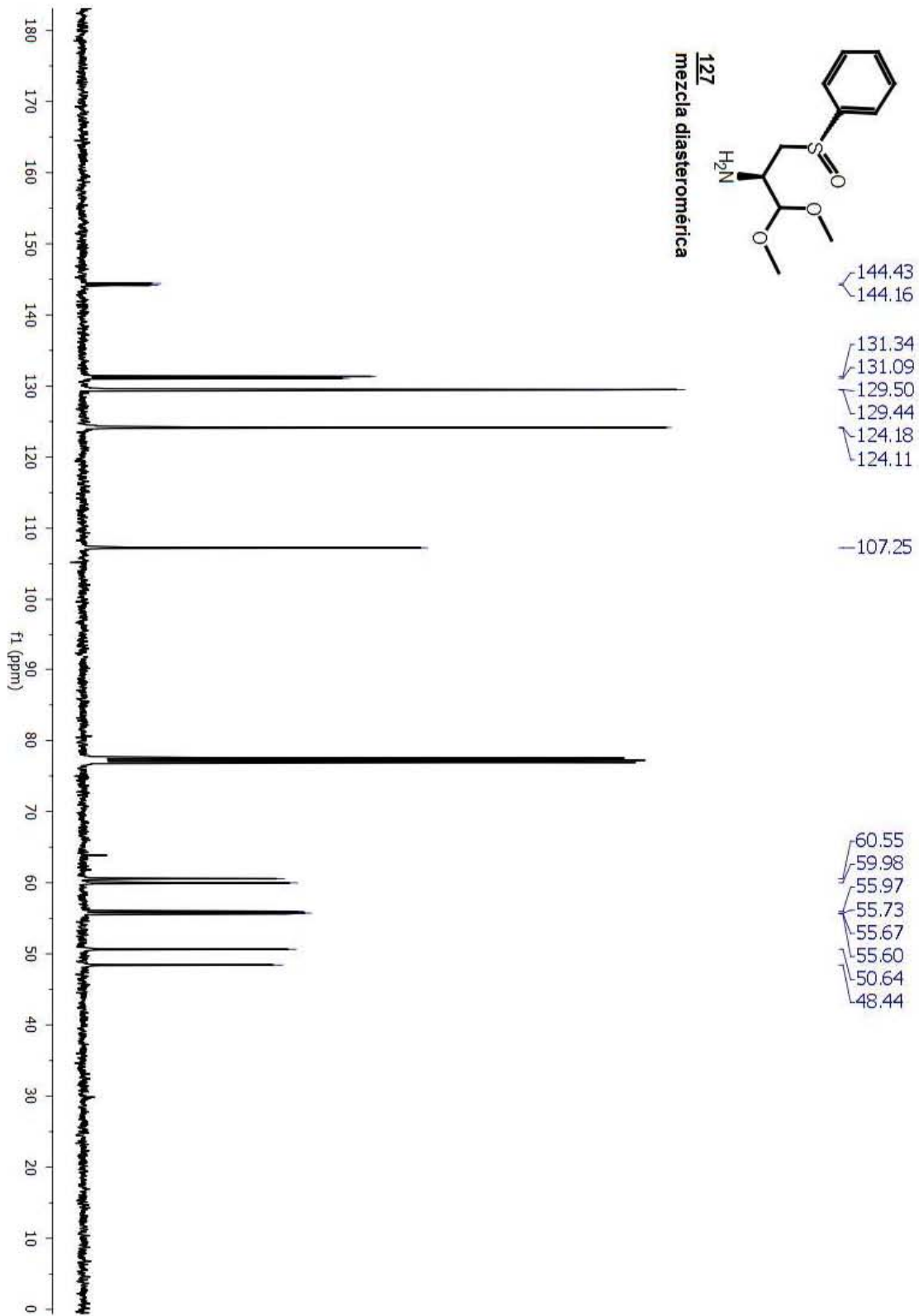


Figura 5. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 127.



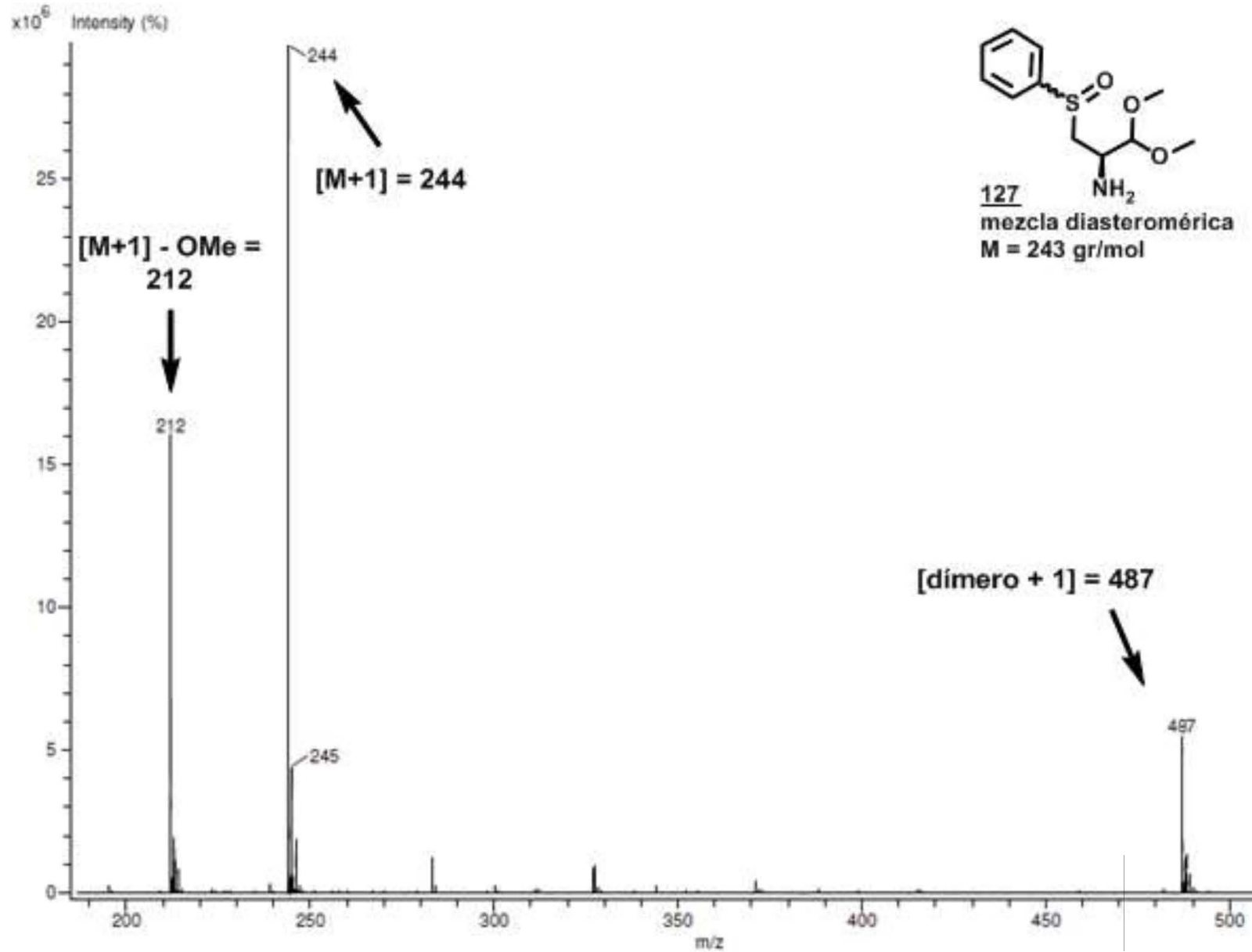


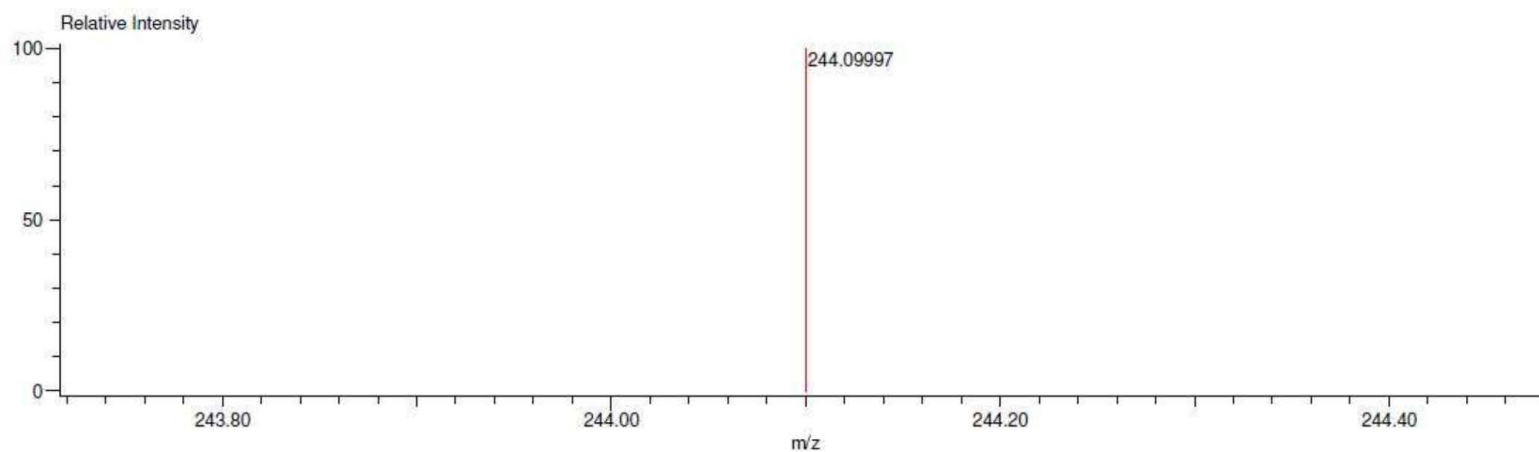
Figura 6. Espectro de masas de baja resolución de 127 utilizando DART+.

Data:1816 Exp-7  
 Sample Name:Dr Miranda Luis  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.3...

Acquired:6/11/2015 5:41:08 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:6/24/2015 11:43:29 AM  
 Created by:AccuTOF

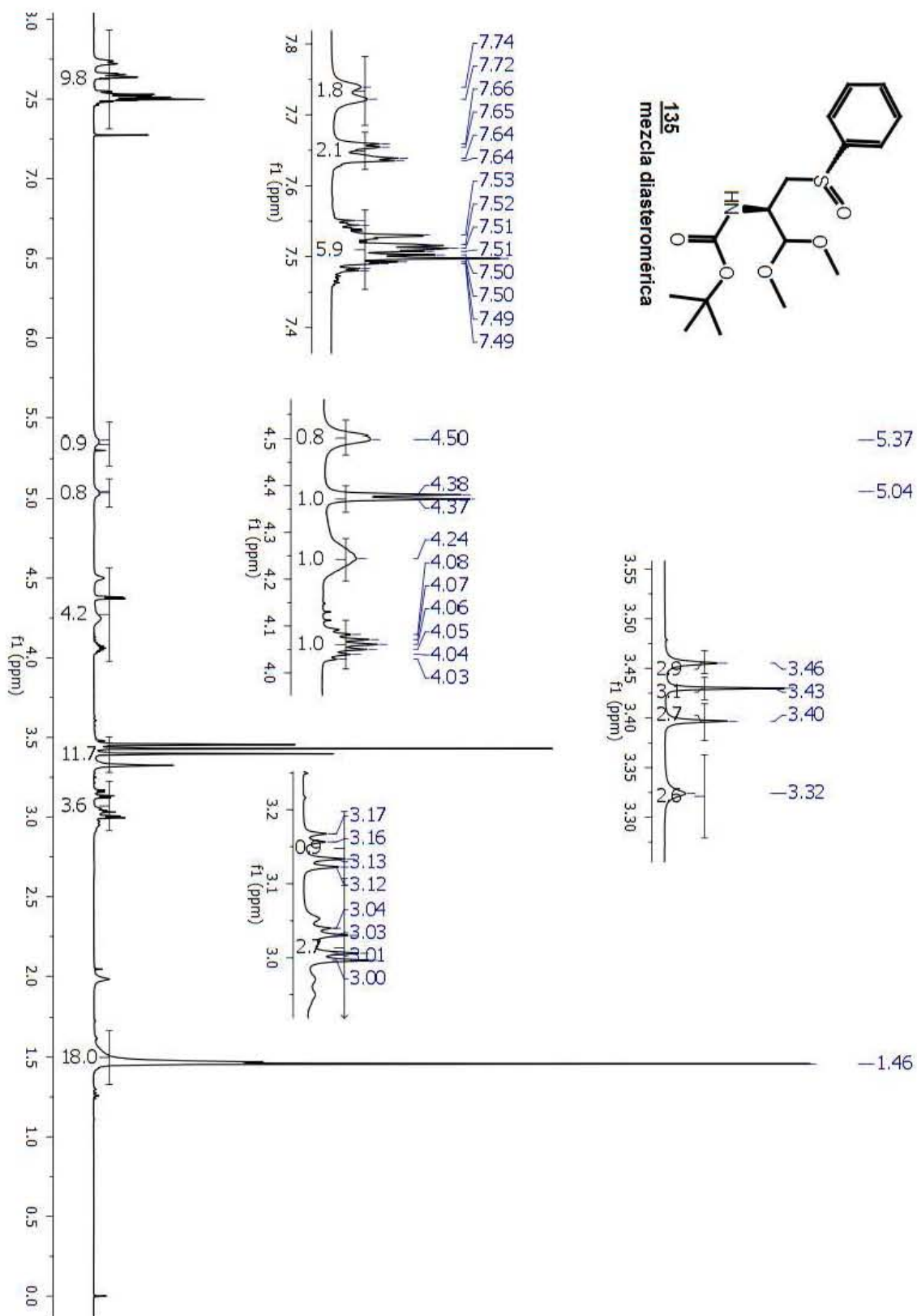
Charge number:1 Tolerance:1.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 100, <sup>1</sup>H:0 .. 200, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 4, <sup>32</sup>S:0 .. 1

Unsaturation Number:0.0 .. 12.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
244.09997	324642.00	244.10074	-0.77	<sup>12</sup> C <sub>11</sub> <sup>1</sup> H <sub>18</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>3</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>	4.5

Figura 7. Espectro de masas de alta resolución de 127 sobre el pico 244 m/z utilizando DART\*.



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **135**.

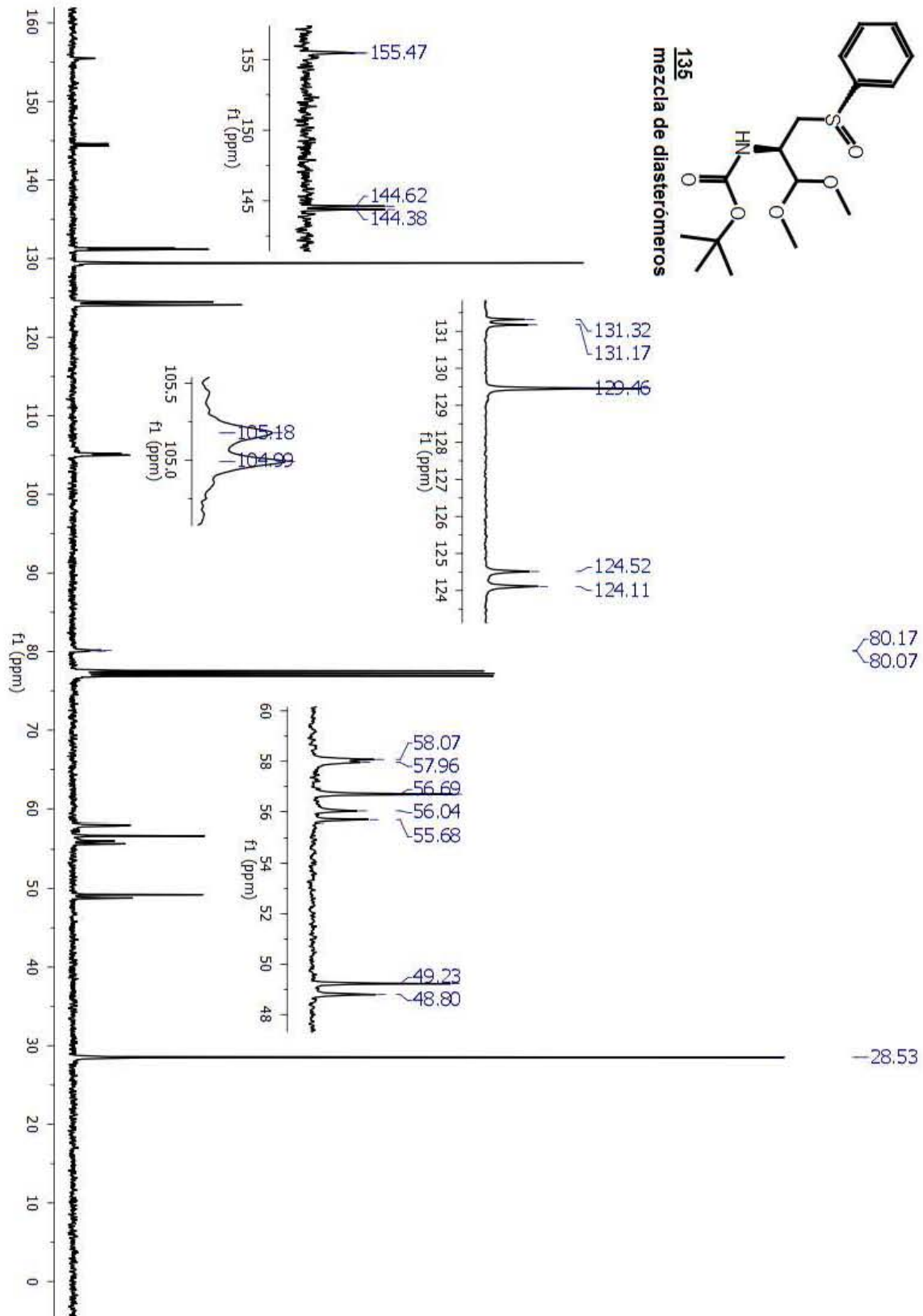


Figura 9. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **135**.

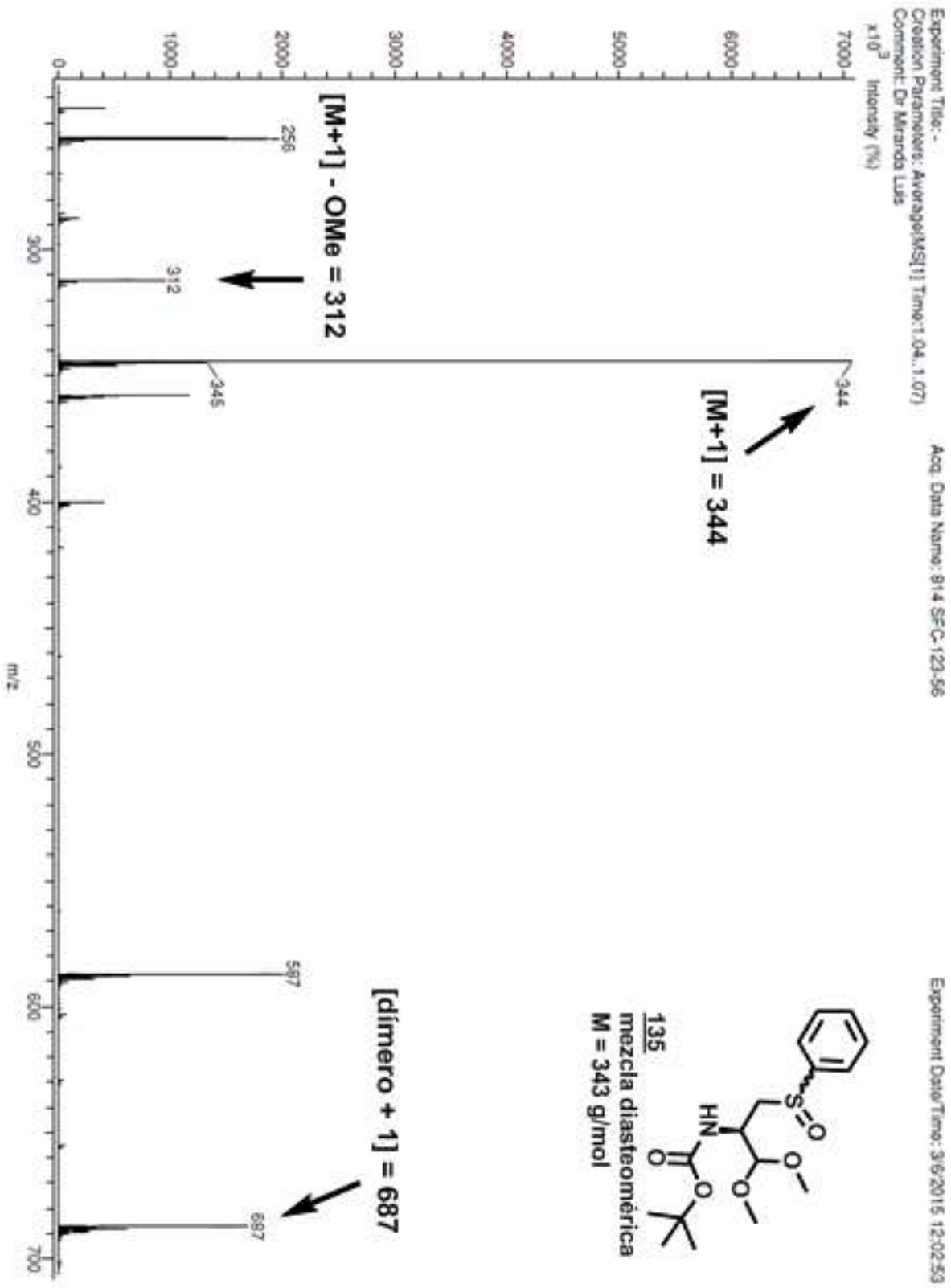


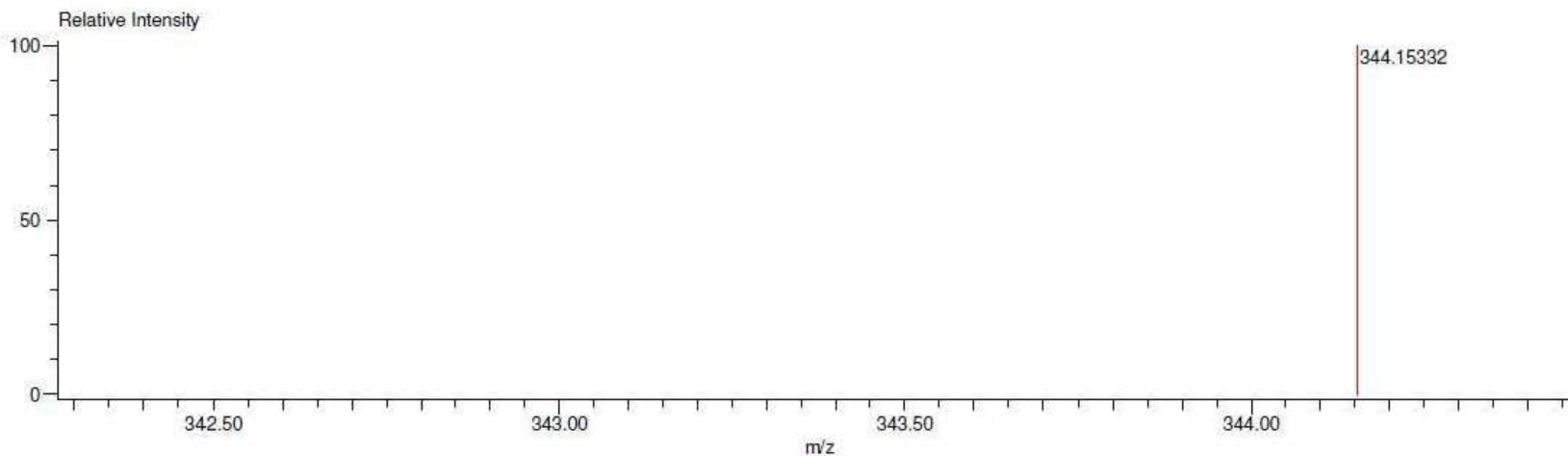
Figura 10. Espectro de masas de baja resolución de 135 utilizando DART+.

Data:814 SFC-123-56  
 Sample Name:Dr Miranda Luis  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1.2...

Acquired:3/6/2015 12:02:53 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:4/15/2015 11:32:46 AM  
 Created by:AccuTOF

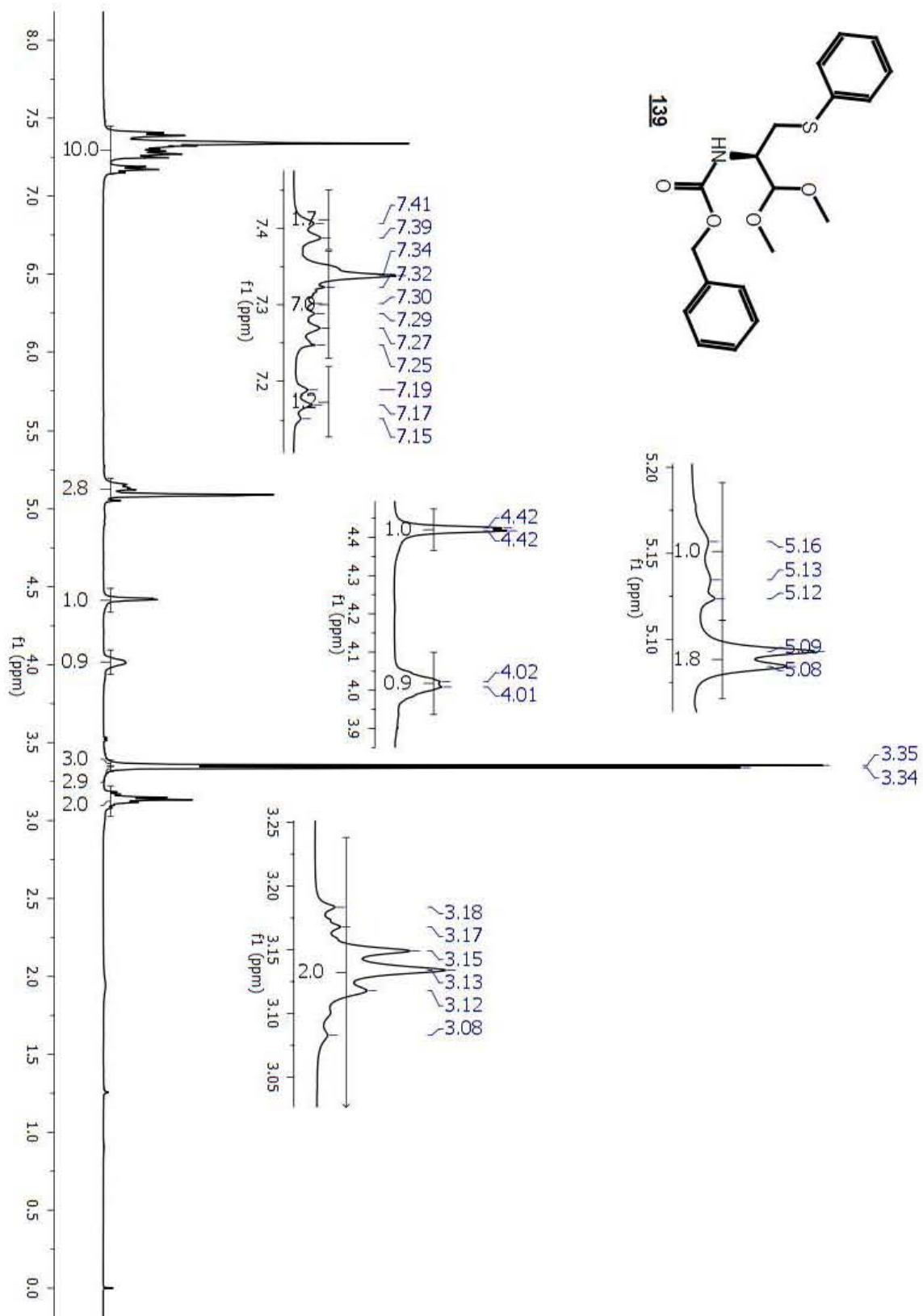
Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 57, <sup>1</sup>H:0 .. 120, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 6, <sup>32</sup>S:0 .. 2

Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:.5)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
344.15332	31304.50	344.15317	0.15	<sup>12</sup> C <sub>16</sub> <sup>1</sup> H <sub>26</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>	5.5

Figura 11. Espectro de masas de alta resolución de 135 sobre el pico 344 m/z utilizando DART+.



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **139**.

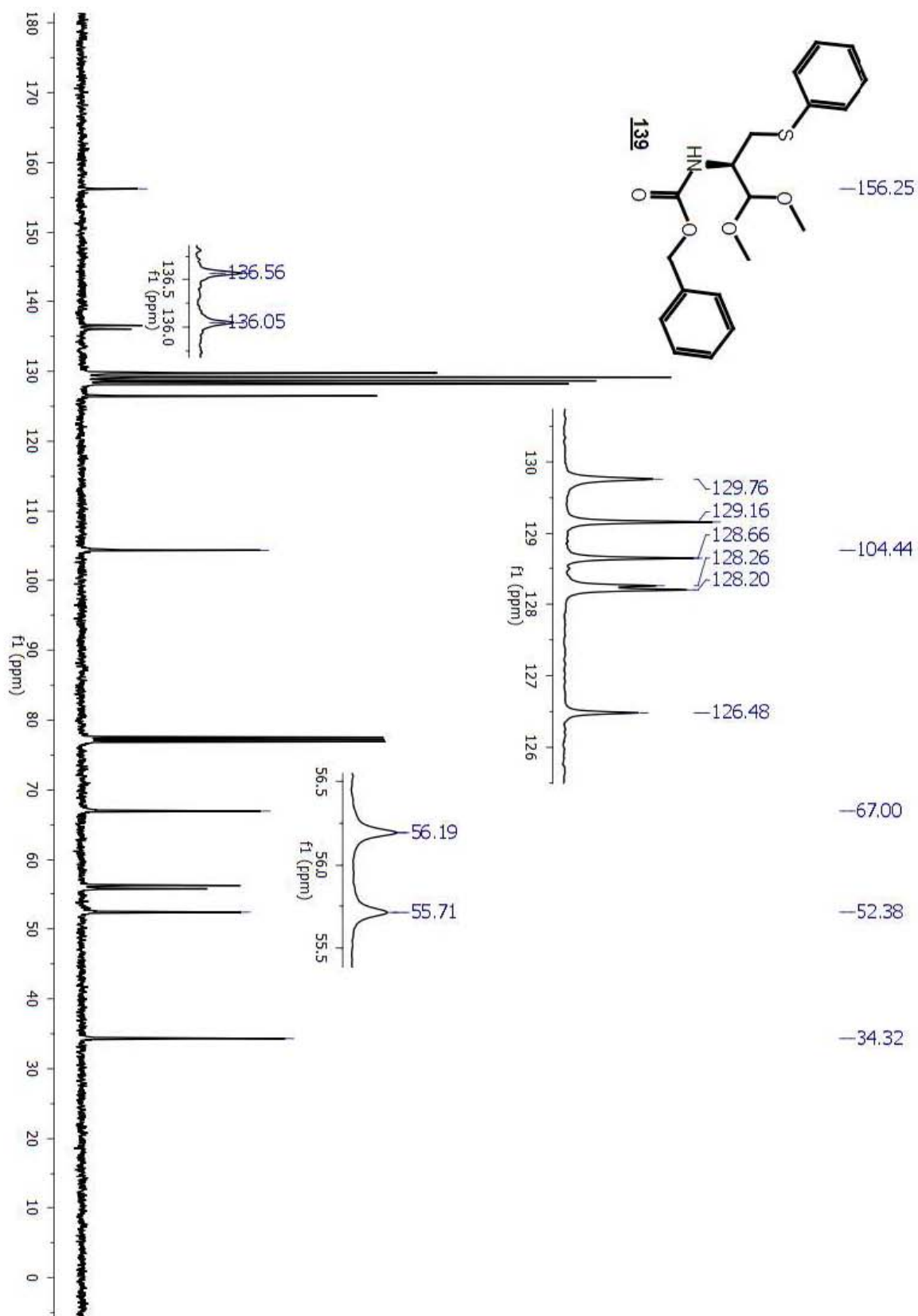


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 139.



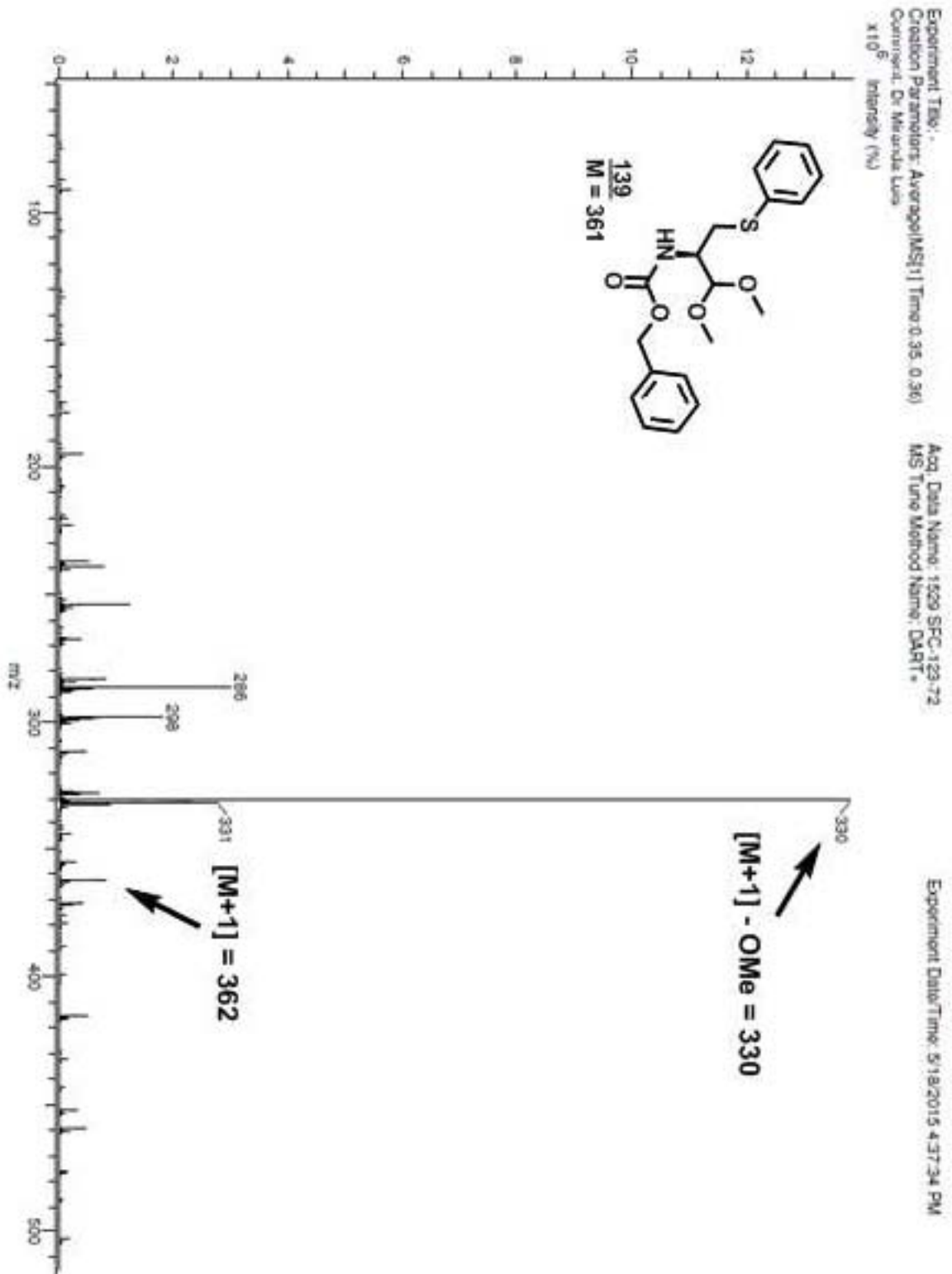


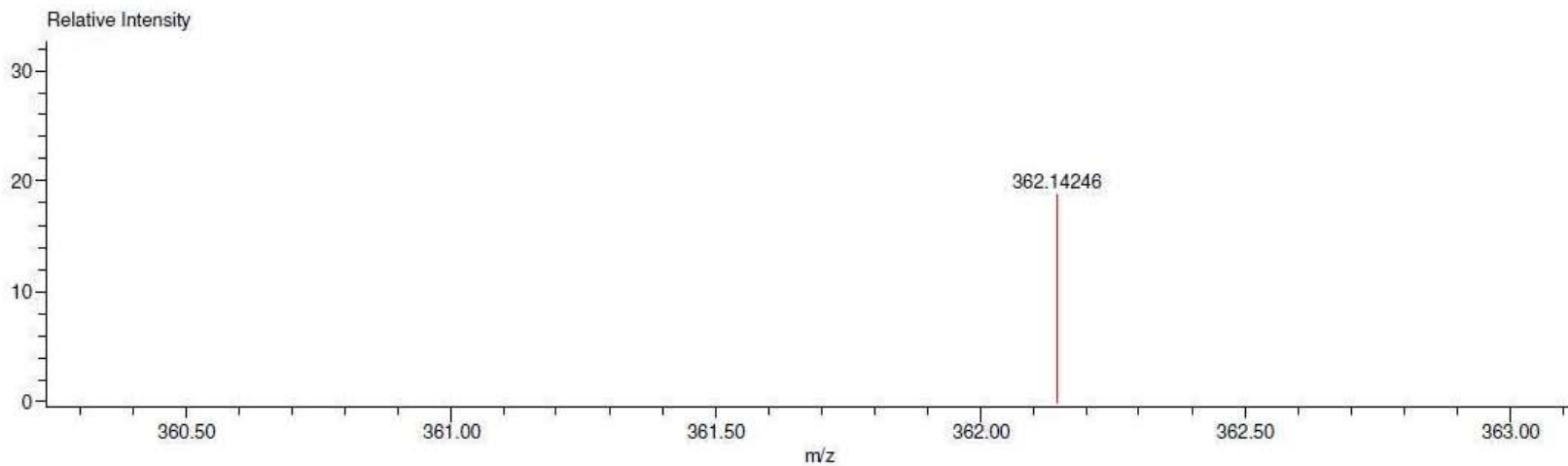
Figura 14. Espectro de masas de baja resolución de 139 utilizando DART+.

Data:1529 SFC-123-72  
 Sample Name:Dr Miranda Luis  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.4...

Acquired:5/18/2015 4:37:34 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:5/25/2015 12:04:26 PM  
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 200, <sup>1</sup>H:0 .. 400, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 5, <sup>32</sup>S:0 .. 2

Unsaturation Number:0.0 .. 12.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
362.14246	415205.00	362.14260	-0.15	<sup>12</sup> C <sub>19</sub> <sup>1</sup> H <sub>24</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>4</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>	9.5

Figura 15. Espectro de masas de alta resolución de 139 sobre el pico 362 m/z utilizando DART+.

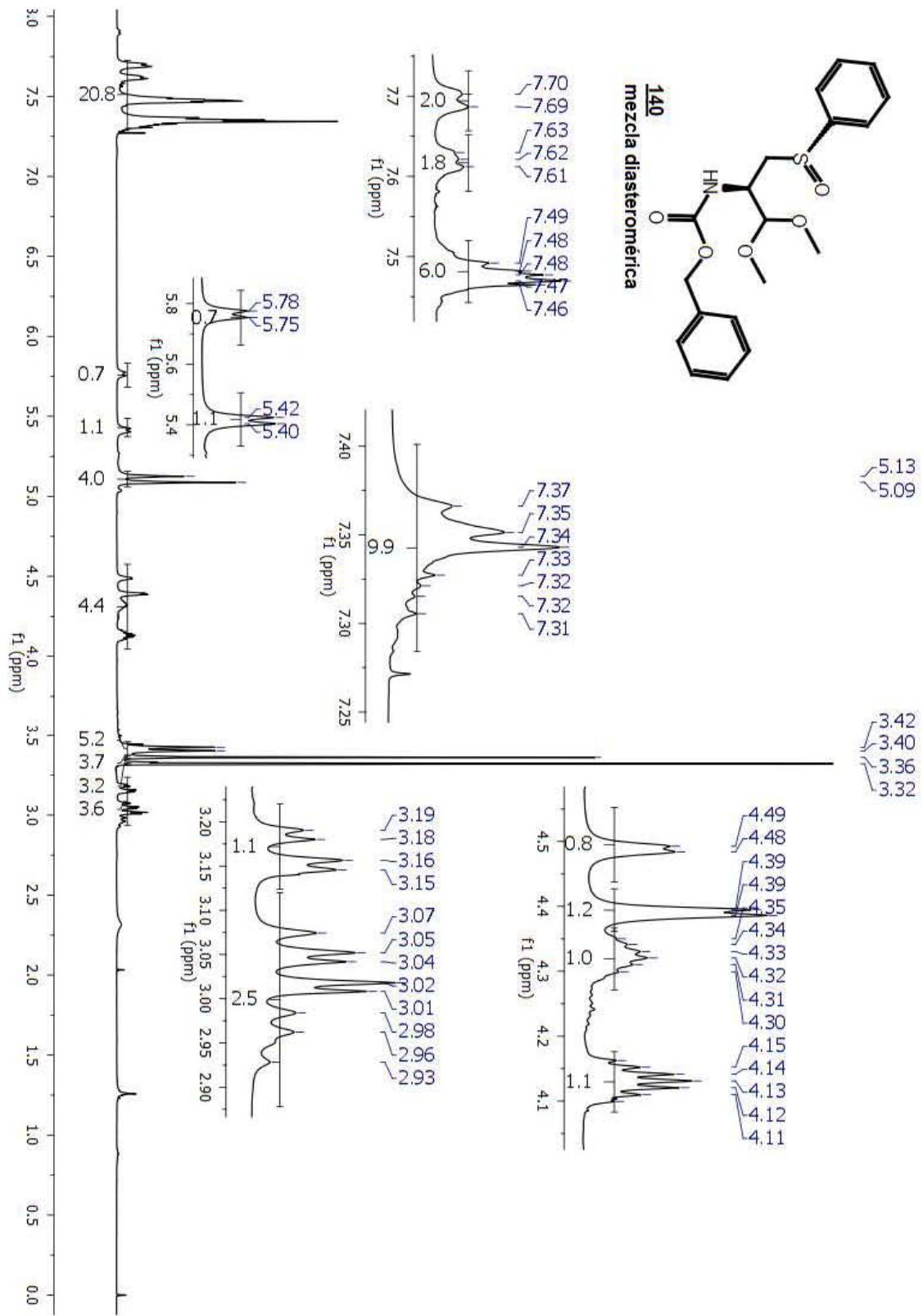


Figura 16. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 140.

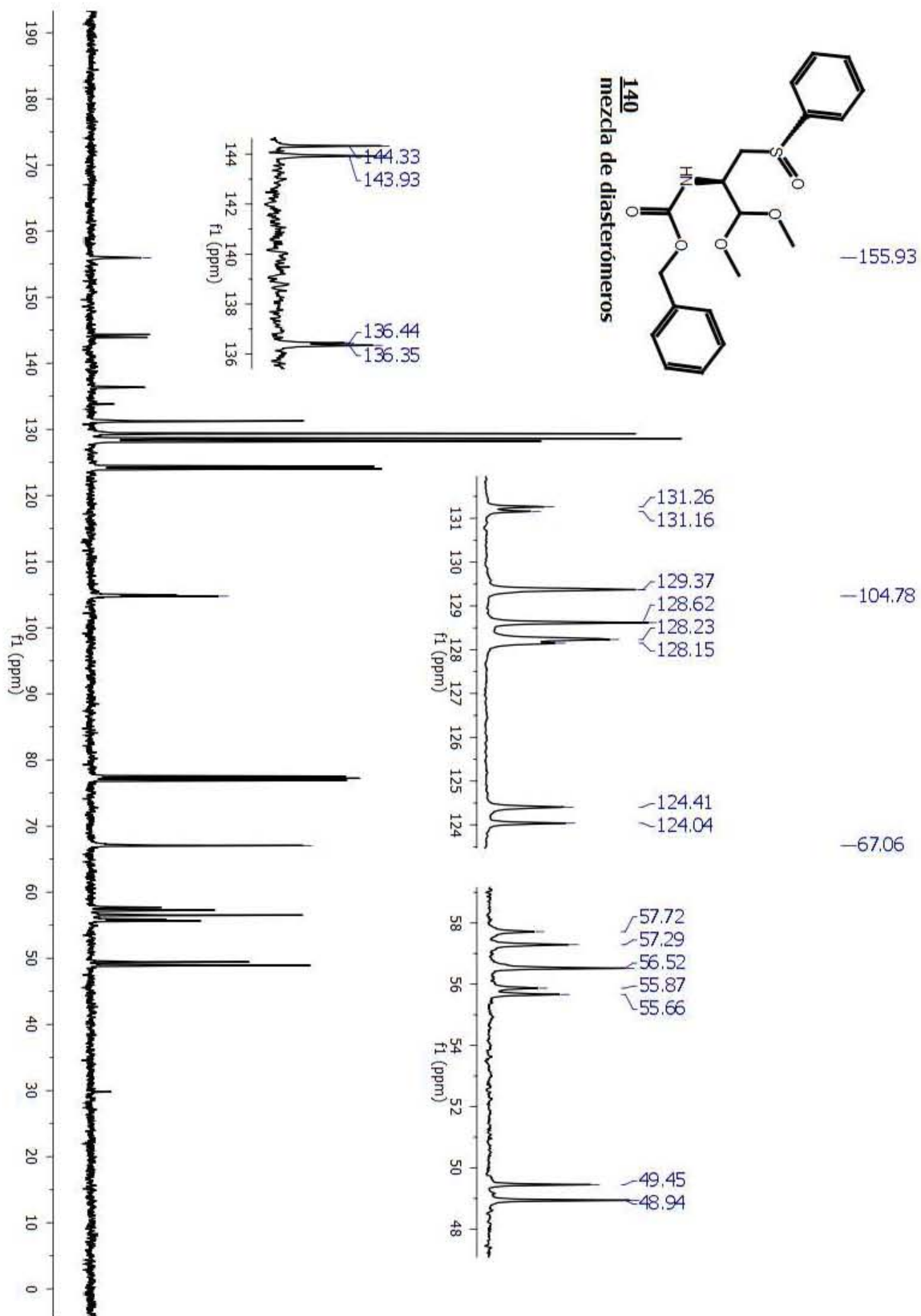


Figura 17. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 140.

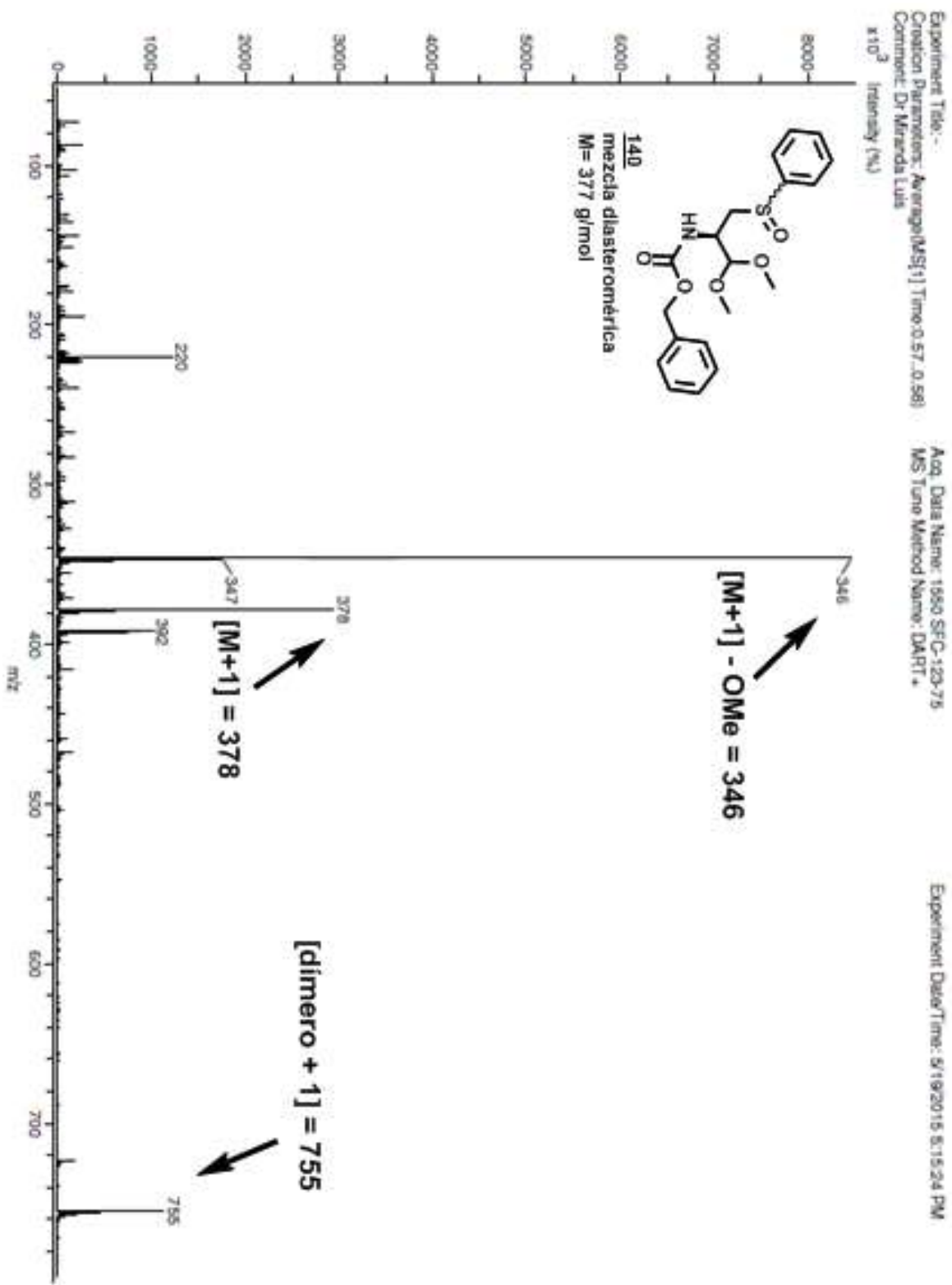


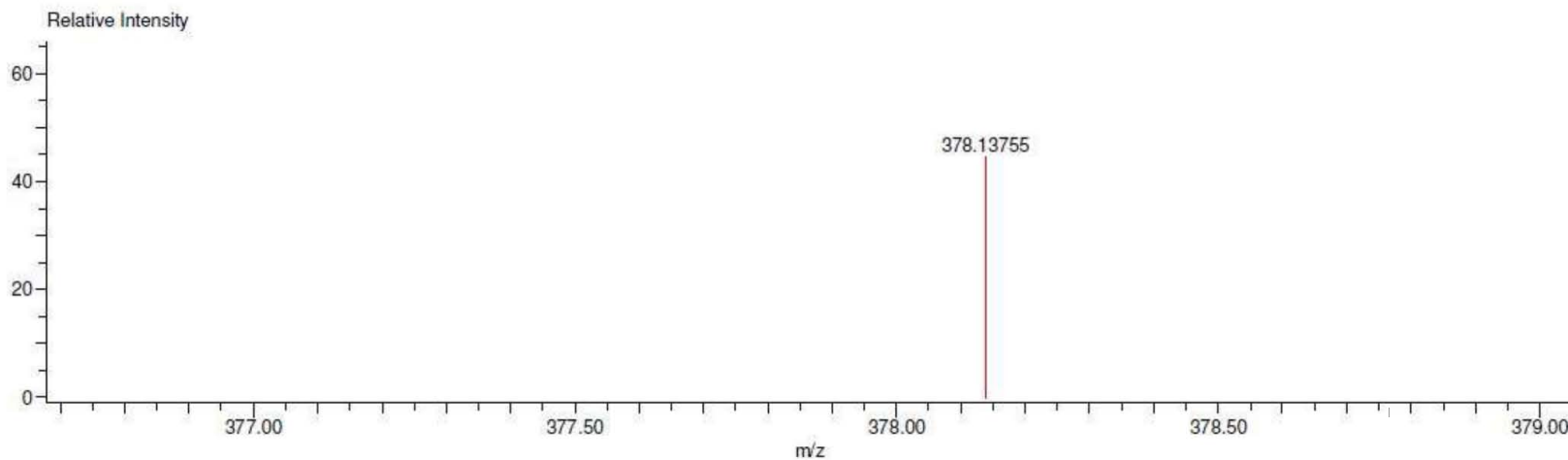
Figura 18. Espectro de masas de baja resolución de 140 utilizando DART+.

Data:1550 SFC-123-75  
 Sample Name:Dr Miranda Luis  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.5...

Acquired:5/19/2015 5:15:24 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:5/25/2015 11:42:11 AM  
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:3.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 200, <sup>1</sup>H:0 .. 400, <sup>14</sup>N:0 .. 2, <sup>16</sup>O:0 .. 5, <sup>32</sup>S:0 .. 2

Unsaturation Number:0.0 .. 12.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
378.13755	148925.00	378.13752	0.04	<sup>12</sup> C <sub>19</sub> <sup>1</sup> H <sub>24</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>5</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>	9.5

Figura 19. Espectro de masas de alta resolución de 140 sobre el pico 378 m/z utilizando DART+.

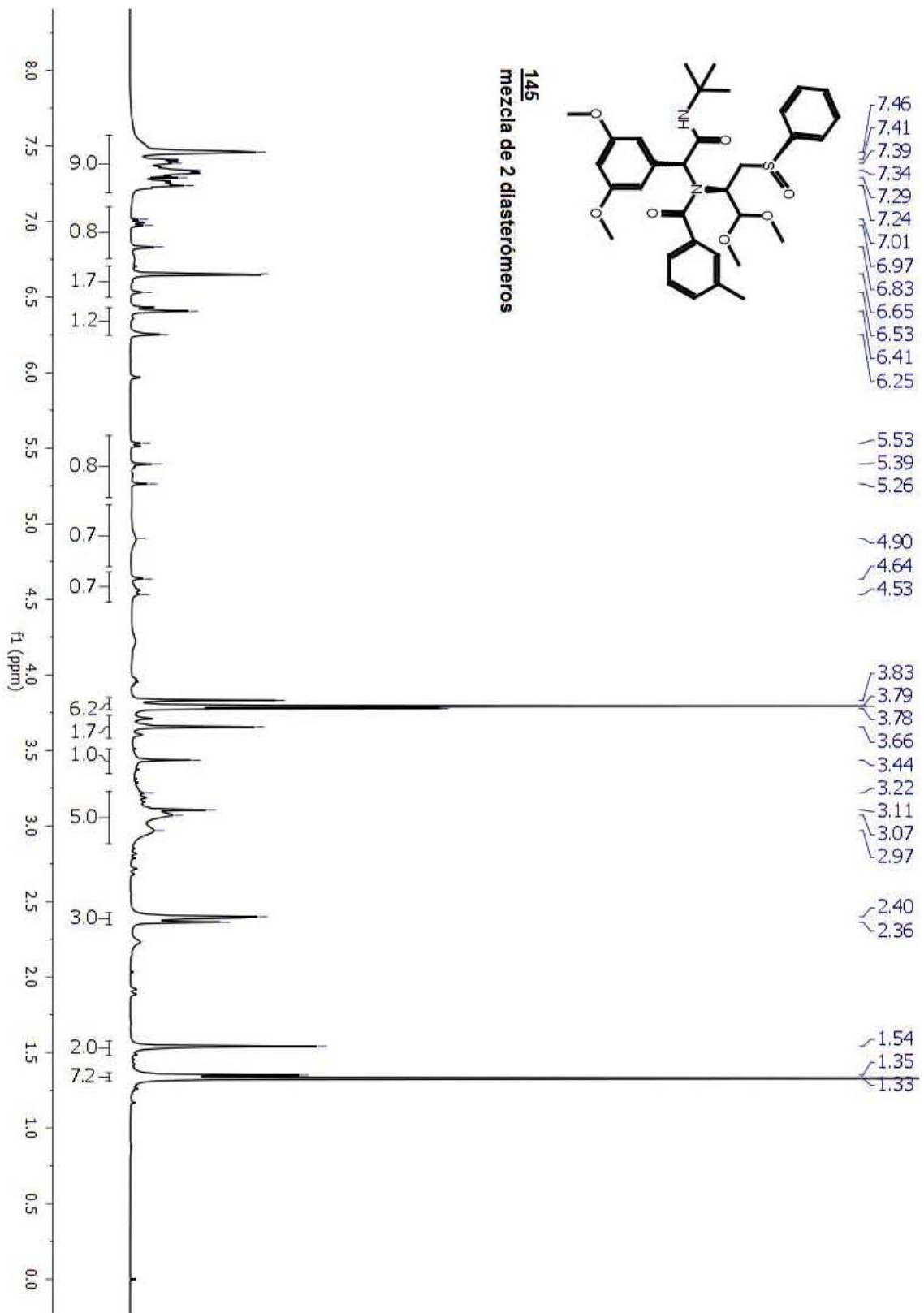


Figura 20. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 145.

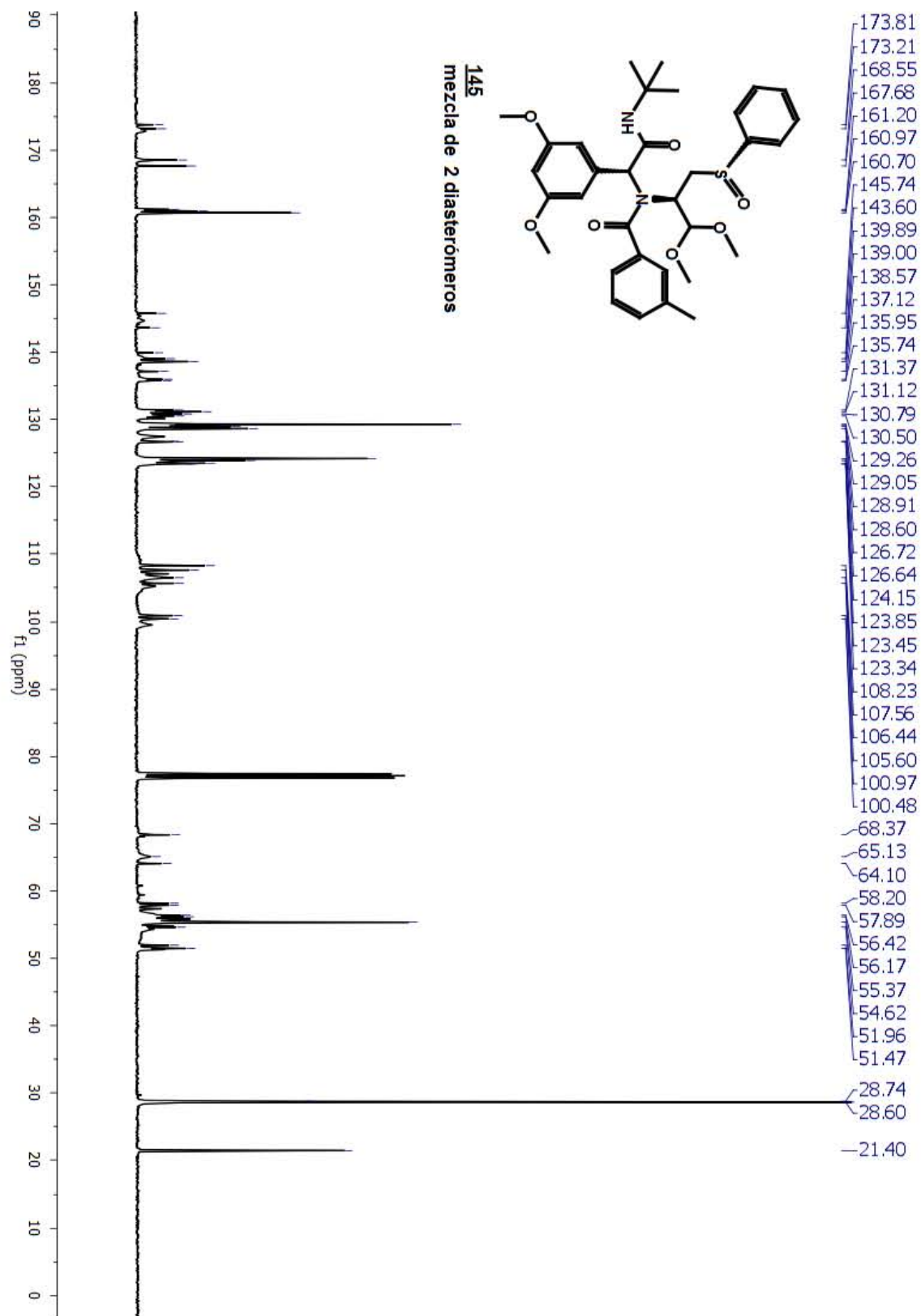


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 145.



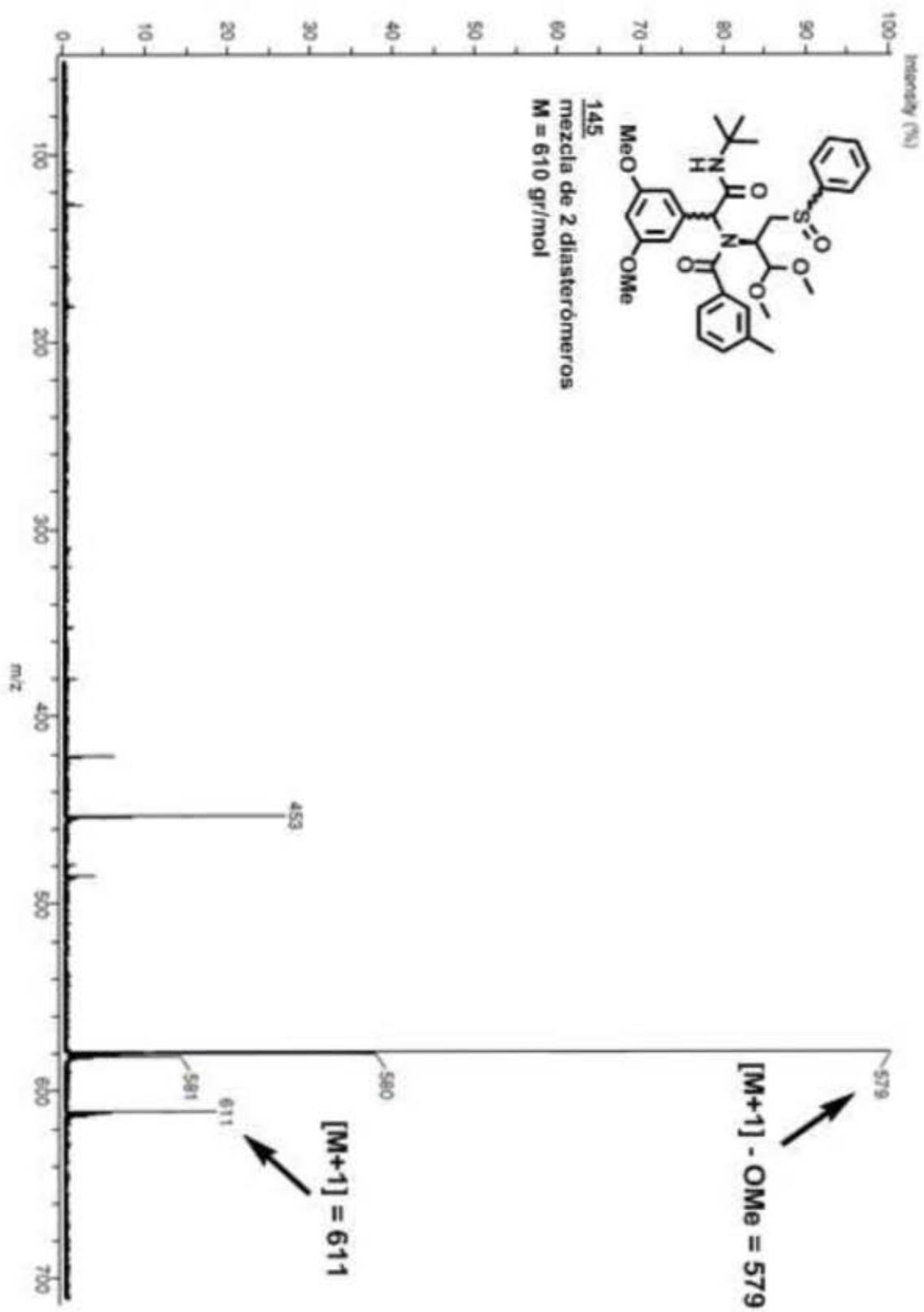


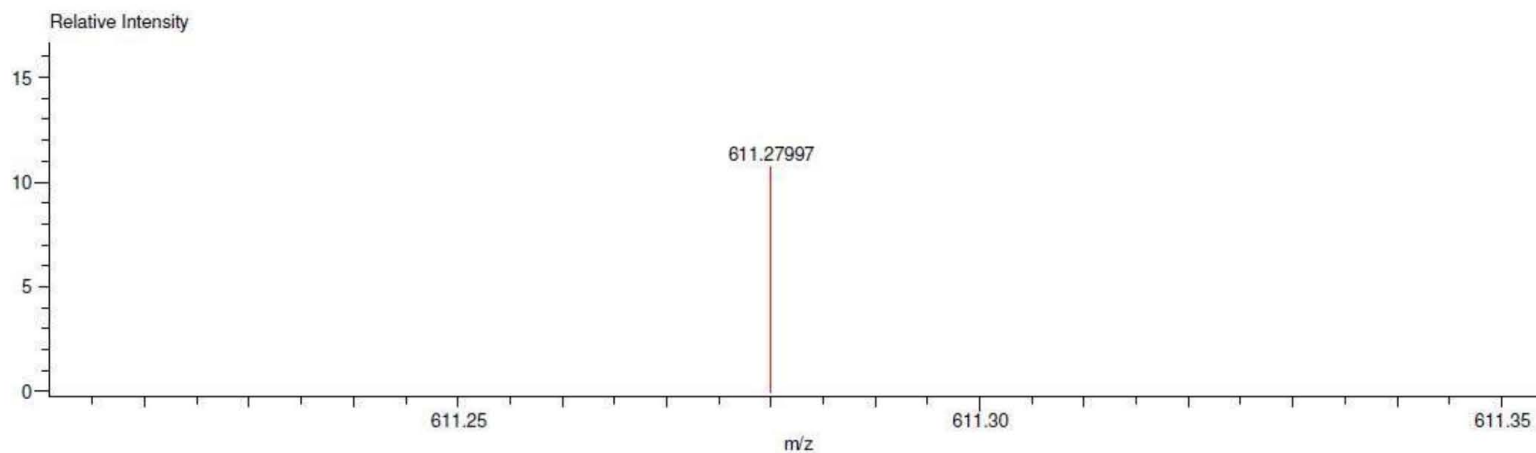
Figura 22. Espectro de masas de baja resolución de 145 utilizando DART<sup>+</sup>.

Data:2877 Exp-35-P  
 Sample Name:Dr Miranda Luis Operador:Carmen Garcia/Javier Perez  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1.1...

Acquired:9/22/2015 11:26:04 AM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:9/25/2015 10:38:35 AM  
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:2.00(mmu)  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 56, <sup>1</sup>H:0 .. 120, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 7, <sup>32</sup>S:0 .. 2

Unsaturation Number:0.0 .. 15.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
611.27997	372.67	611.27910	0.87	1.43	<sup>12</sup> C <sub>33</sub> <sup>1</sup> H <sub>43</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>7</sub> <sup>32</sup> S <sub>1</sub>	14.5

Figura 23. Espectro de masas de alta resolución de 145 sobre el pico 611 m/z utilizando DART+.

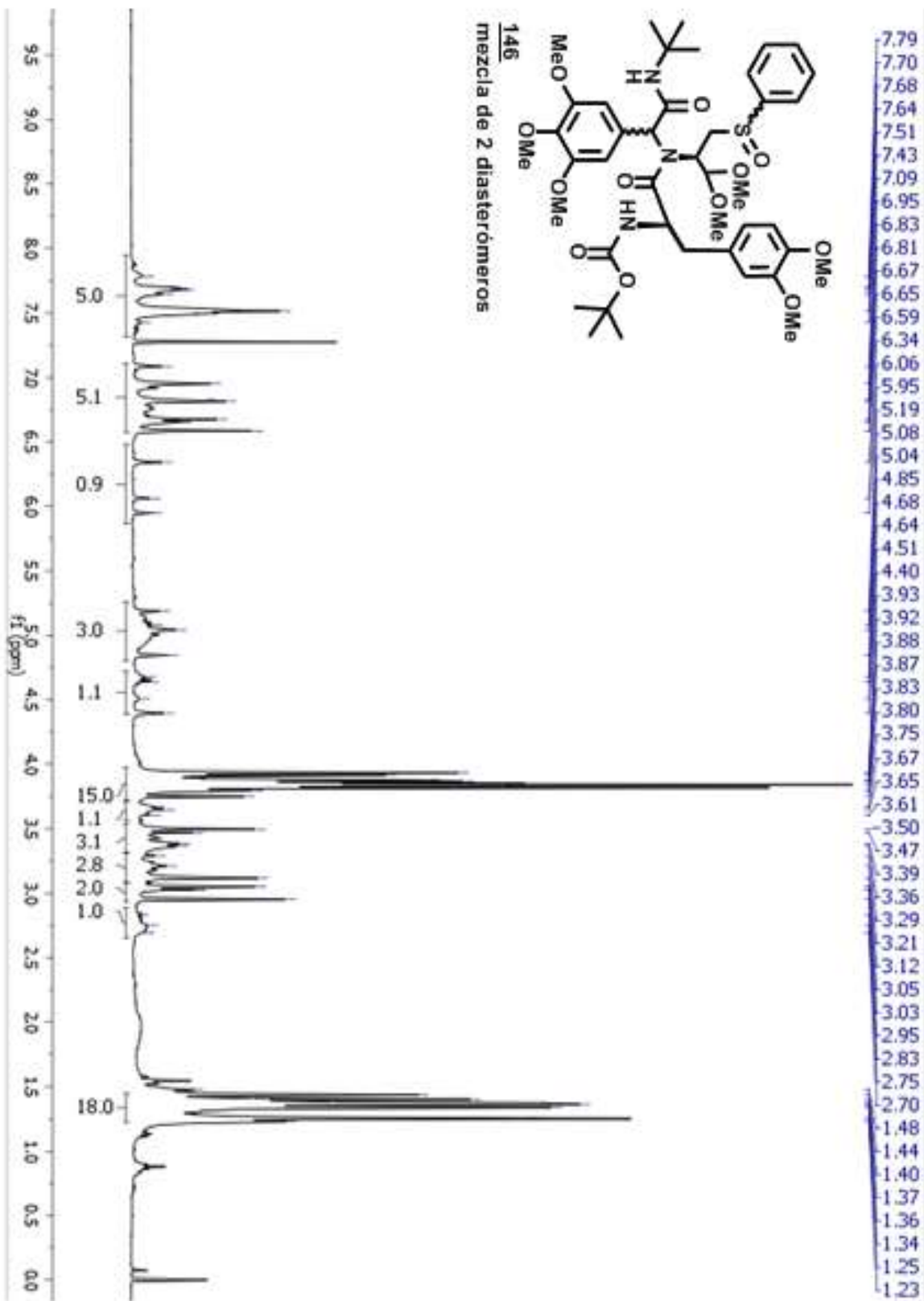


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 146.

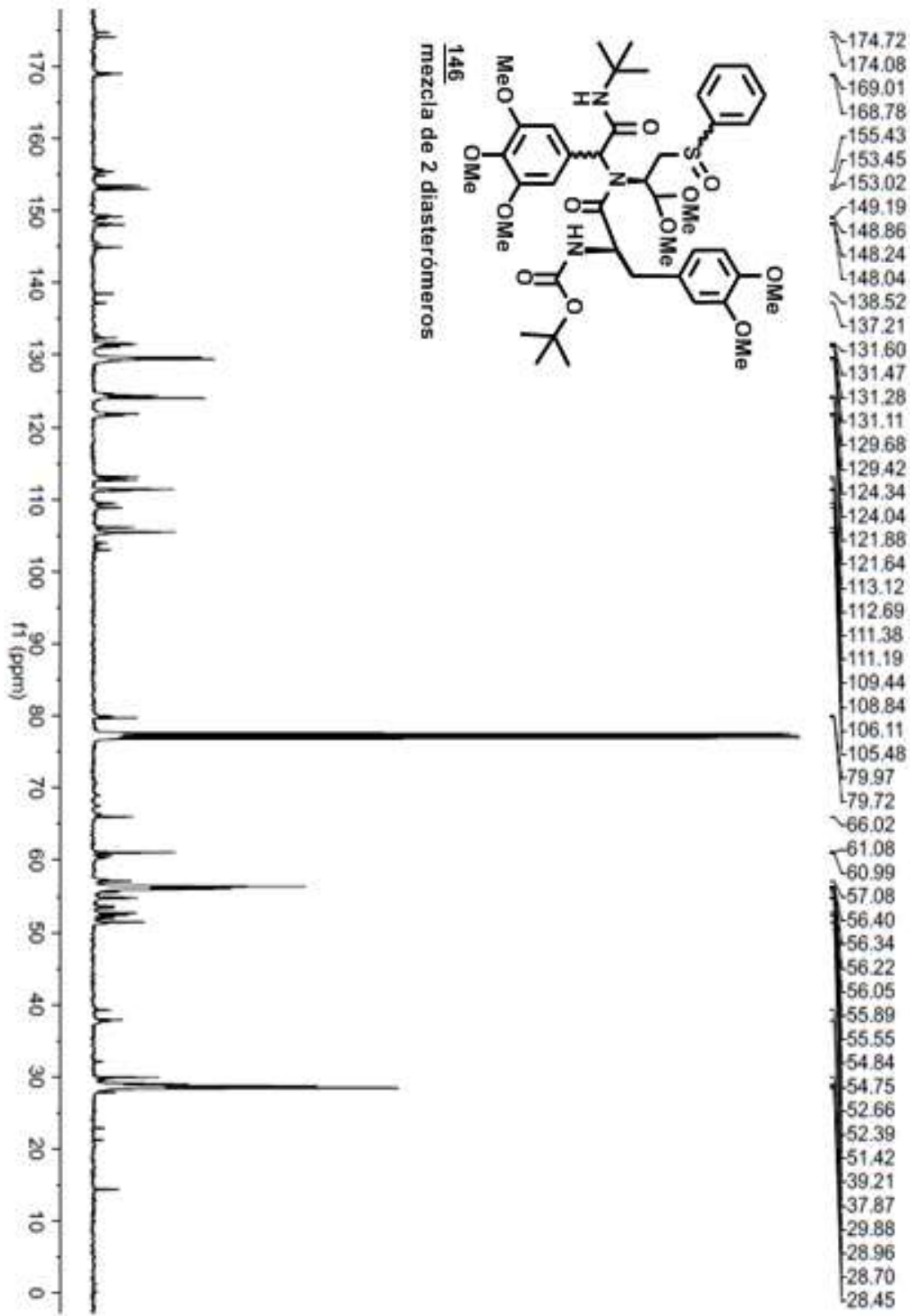


Figura 25. Espectro de RMN <sup>13</sup>C de 146.

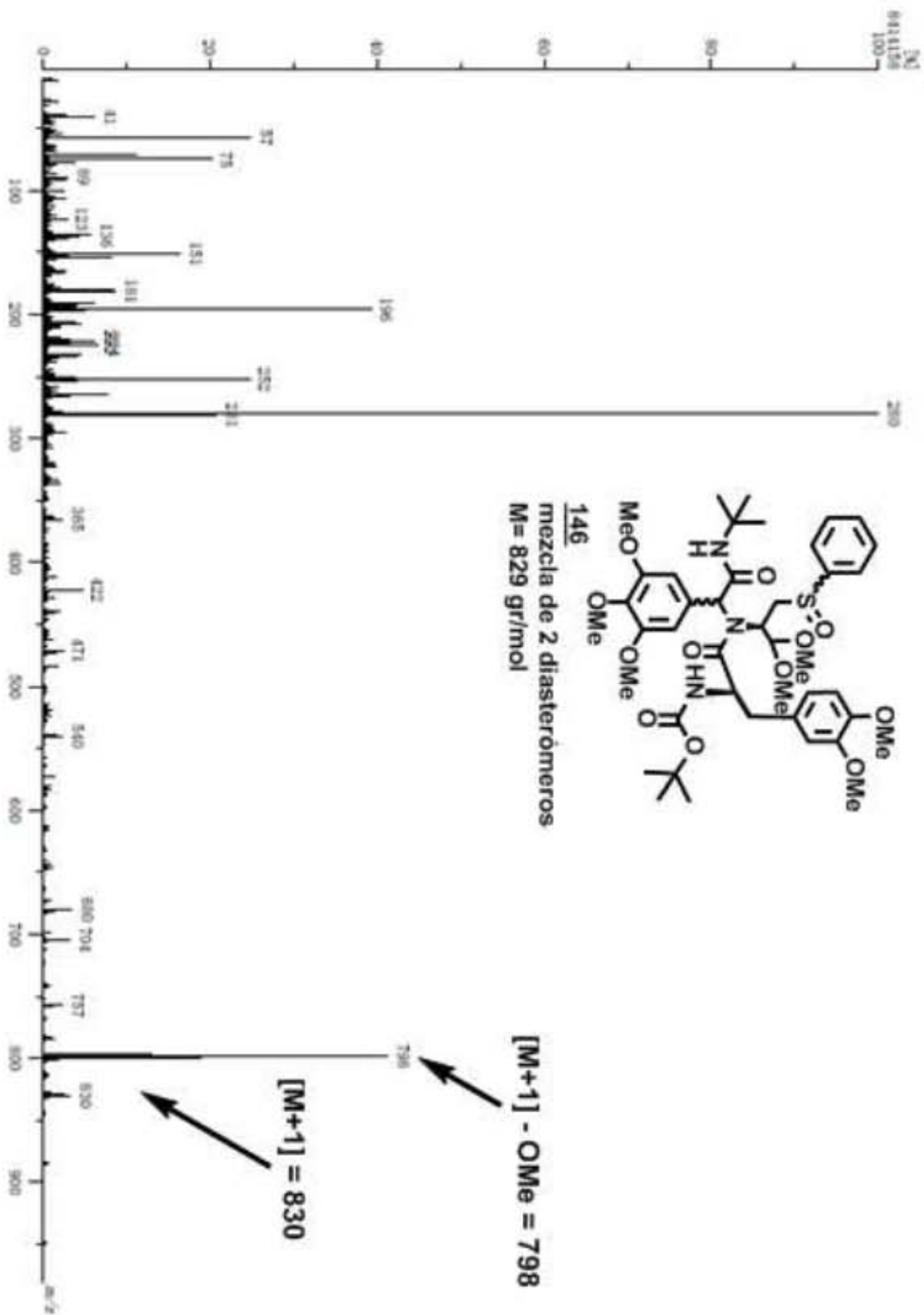


Figura 26. Espectro de masas de baja resolución de **146** utilizando FAB<sup>+</sup>.

Data : Dr Luis D Miranda048      Date : 01-Sep-2015 11:35  
 Instrument : MStation  
 Sample : 2557 SFC-123 97 p-Ext  
 Note : -  
 Inlet : Direct      Ion Mode : FAB+  
 RT : 0.19 min      Scan# : (3,42)  
 Elements : C 50/0, H 60/0, N 4/0, O 13/0, S 2/0  
 Mass Tolerance : 1000ppm, 1mmu if m/z > 1  
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 17.0

	Observed m/z	Int%						
	830.3891	100.00						
	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N	O	S
1	830.3898	-0.8 / -0.7	15.5	42	60	3	12	1

**Figura 27.** Espectro de masas de alta resolución de **146** sobre el pico 830 *m/z* utilizando FAB+.