



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

***“ESPIROCICLACION DE RADICALES CARBAMOILO Y
SINTESIS DE ISOQUINOLINAS MEDIANTE UNA REACCION DE
MULTICOMPONENTES”***

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M.C ALEJANDRA MILLAN ORTIZ

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Instituto de Química, UNAM

Dr. Eugene A. Bratoeff

Facultad de Química, UNAM

Dr. Luis G. Zepeda Vallejo

ENCB, IPN

Cd. Mx, Enero de 2017



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.

El desarrollo de esta tesis doctoral se llevó a cabo en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, con el apoyo económico de la beca de Doctorado otorgada por el CONACyT

Registro 223460

Como resultado de este proyecto se publicó el artículo:

- *Alejandra Millán-Ortiz, German López-Valdez, Fernando Cortez-Guzmán and Luis D. Miranda; A novel carbamoyl radical based dearomatizing spiroacylation process, Chem. Commun., **2015**, 51, 8345.*

Este trabajo se presentó en:

- *8^a reunión de la Academia mexicana de Química Orgánica, 2012, Puebla, Puebla.*
- *Congreso de Química QUIMIUNAM 2016, México, DF.*
- *Simposio interno, I.Q UNAM 2015.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, por permitirme ser parte de su grupo de investigación, por su apoyo incondicional, su confianza, su dedicación y todo el tiempo invertido en el desarrollo tanto de este trabajo como en mi desarrollo profesional.

A mi comité tutor, por su apoyo en cada paso, en cada tropiezo, porque me orientó y me alentó a seguir adelante en momentos difíciles, por sus aportes académicos.

A los miembros del jurado, gracias por el apoyo y los aportes realizados a este trabajo de investigación.

A mi familia, por ser mi soporte, mi esperanza, mi apoyo, por su confianza y su dedicación, por su amor incondicional y su sabiduría para saber encausarme.

De igual manera, extendiendo mis agradecimientos a los técnicos del Instituto de Química Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Ma. del Carmen García, Javier Pérez, Luis Velazco, Lizbeth Triana y Rocío Patiño por su constante y cortés colaboración.

Al CONACyT por la beca recibida durante el desarrollo del trabajo de Doctorado: 223460.

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

INDICE

1. Resumen	1
2. Antecedentes	
Radicales libres	3
Reacciones acilo	6
Generación de radicales carbamoilo.....	7
Química de multicomponentes.....	15
Aplicaciones de las reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos.....	21
Reacciones de espirociclación desaromativa.....	31
3. Espirociclación desaromativa de radicales carbamoilo	
Planteamiento del problema.....	33
Objetivos.....	35
Discusión de resultados.....	36
Conclusiones.....	51
4. Síntesis de Annosqualina	
Planteamiento del problema.....	53
Objetivos.....	53
Discusión de resultados.....	55
Conclusiones.....	57
5. Síntesis del tetrametildiacetal del 2-aminomalonaldehído.	
Planteamiento del problema.....	58

Objetivos.....	60
Discusión de resultados.....	60
Conclusiones.....	66

6. Aplicación de la reacción de Passerini en la síntesis de Heterociclos

Planteamiento del problema.....	68
Objetivos.....	70
Discusión de resultados.....	71
Conclusiones.....	79

7. Parte experimental

Procedimientos generales y descripción espectroscópica	81
--	----

8. Bibliografía.....	117
-----------------------------	------------

9. Anexos.....	125
-----------------------	------------

Abreviaturas y acrónimos

Ac	Grupo acetilo
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-azo-bisisobutironitrilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bn	Grupo bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
Boc	Grupo <i>t</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	Carbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DLP	Peróxido de lauroilo
DCM	Diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina

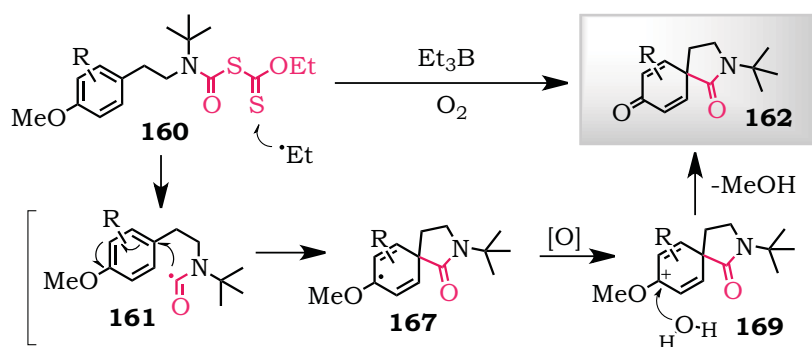
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₂ O	Éter etílico
Et ₃ B	Trietilborano
<i>hν</i>	Energía luminosa
H ₂ O ₂	Agua oxigenada
HCO ₂ H	Acido fórmico
In	Iniciador
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
KHMDS	Hexametildisilazuro de potasio.
MsOH	Ácido metansulfónico
MeI	Iodometano
Me ₃ SiCl	Cloruro de trimetilsilano
MeOH	Metanol
MgCl ₂	Cloruro de magnesio
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MW	Radiación de microondas
n-Bu ₃ SnH	Hidruro de tributil estaño
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaCNBH ₃	Cianoborohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
PhMe	Tolueno

POCl ₃	Oxicloruro de Fosforo
R _f	Factor de retención
RMC	Reacciones de multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
t. a.	Temperatura ambiente
t-BuNH ₂	<i>t</i> -Butilamina
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TIPSCl	Cloruro de triisopropilsilano
TMS	Tetrametilsilano
TFA	Ácido trifluoroacético
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -touluensulfonilo
ZnCl ₂	Cloruro de zinc

ABSTRACT

The chemistry of free radicals has experienced an extraordinary development over the years. Methodologies have been reported for the construction of complex structures from radical processes involving the formation of bonds difficult to achieve by means of ionic processes. Specifically, the chemistry of xanthates developed by Zard has allowed exploiting the potential of radical reactions through free methodologies of heavy metals, under operationally simple and efficient processes.

This thesis describes the first report of process of aromatic spirocyclic carbamoyl radicals (161) under aromatic systems. The carbamoyl radical was generated from carbamoyl xanthates derived from N-t-butylphenethyl amines (160) by using of Et₃B as initiator (Scheme 1). With this methodology a small collection of new type 162 spirodienones in moderate to good yields was prepared.

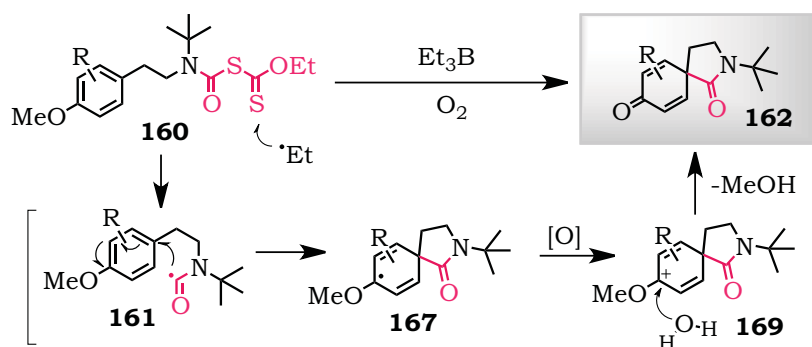


Esquema 1.

RESUMEN

La química de radicales libres ha experimentado un extraordinario desarrollo con el paso de los años. Se han reportado metodologías para la construcción de estructuras complejas a partir de procesos radicalarios que involucran la formación de enlaces difíciles de conseguir mediante procesos iónicos. En específico, la química de xantatos, desarrollada por Zard ha permitido explotar el potencial de las reacciones radicalarias a través de metodologías libres de metales pesados, bajo procesos operacionalmente sencillos y eficientes.

En este trabajo se describe el primer reporte de un proceso de espirociclación desaromativa de radicales carbamoilo (**161**) sobre sistemas aromáticos. El radical carbamoilo se generó partiendo de xantatos de carbamoilo derivados de *N-t*-butilfenetil aminas (**160**) empleando Et_3B como iniciador (Esquema 1). Con esta metodología se preparó una pequeña colección de espirodienonas nuevas de tipo **162** en rendimientos de moderados a buenos.

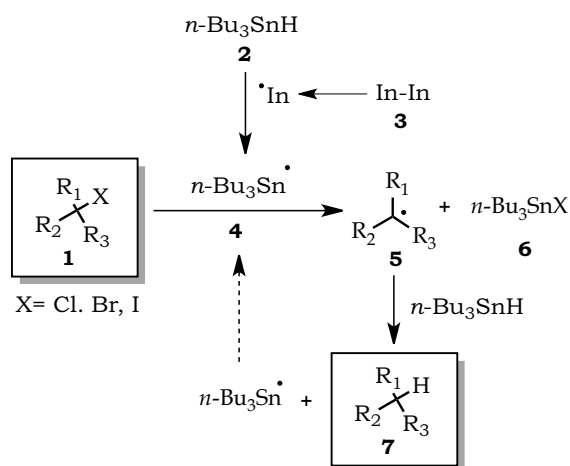


Esquema 1.

2.1 RADICALES CARBAMOILO

Durante las últimas décadas el uso de procesos que involucran radicales libres en síntesis orgánica ha experimentado un extraordinario desarrollo. Las reacciones de radicales libres ofrecen muchas ventajas, entre las que se encuentran; la amplia variedad de condiciones de reacción disponibles para llevarlas a cabo, la versatilidad de las materias de partida, la selectividad de los productos obtenidos y un alto potencial de formación de enlaces carbono-carbono y carbono heteroátomo.

En 1957 Van der Kerk descubrió accidentalmente la reducción de halogenuros de alquilo con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$.¹ El mecanismo implicado es el de una típica reacción en cadena de radicales libres.² En el primer paso, el iniciador **3** se fragmenta homolíticamente generando el radical correspondiente, el cual extrae el hidrógeno del $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ y produce el radical n -tributilestanilo **4**. Este radical es capaz de abstraer el halógeno del compuesto **1**, generando así el radical alquilo **5**, que se reduce abstrayendo el hidrógeno de otra molécula de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$. De esta manera, se genera el alcano **7** y se regenera el radical estanilo **4**, el cual propaga la cadena radicalaria (Esquema 1).

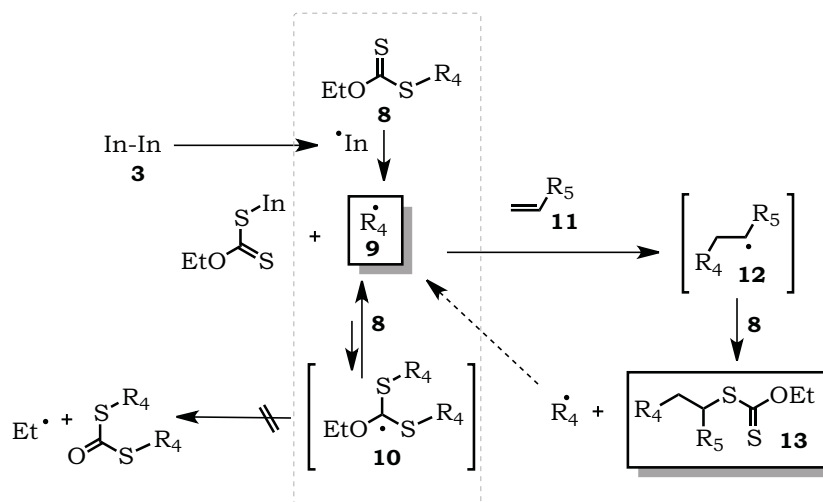


Esquema 1. Mecanismo de la reducción de halogenuros de alquilo con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$.

Esta reacción se ha convertido en una herramienta sintética muy útil, no sólo para la reducción de halogenuros de alquilo, sino también en la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, mediante la adición de una molécula capaz de atrapar el radical intermediario **5**. Este proceso se ha utilizado para generar moléculas con alta complejidad estructural.³ Sin embargo, a pesar de lo impresionante de este tipo de metodologías, su mayor desventaja proviene del uso de derivados alquílicos de estaño, los cuales aparte de ser caros, son altamente tóxicos, además de que los subproductos de estaño son difíciles de remover de la mezcla de reacción.⁴

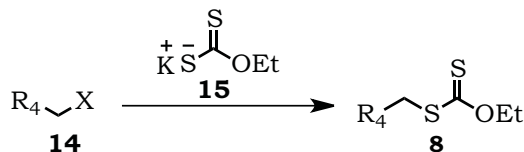
Debido a esto, muchos químicos orgánicos se dieron a la tarea de desarrollar metodologías libres de compuestos de estaño. Entre las metodologías más útiles destaca la desarrollada por el Profesor Samir Z. Zard. Su trabajo se basa en la relativa facilidad con la que puede fragmentarse el enlace C=S presente en las moléculas de xantato de tipo **8** y el intercambio degenerativo que estos experimentan. El resultado es la solución práctica y bastante general a uno de los problemas más estudiados en síntesis orgánica, es decir, la formación intermolecular de enlaces carbono-carbono a partir de alquenos simples no activados (Esquema 2).⁵ El proceso general inicia con la adición de un radical proveniente de un iniciador al xantato **8**. El radical formado **9** persiste (hasta que encuentra a un aceptor) en el medio de reacción mediante un proceso degenerativo, que significa que éste puede adicionarse a otra molécula de xantato **8** y generar el intermediario **10**, el cual tras una β -eliminación regenera el mismo radical inicial **9** (Esquema 2). Éste proceso permite una menor concentración de radicales libres en el medio de reacción, por lo que las reacciones secundarias, como la dimerización o la desproporción del radical **9**, también se minimizan. Finalmente, el radical **9** se adiciona al alqueno **11** para generar el radical intermediario **12**, el cual reacciona con otra molécula del xantato **8**, para generar el producto de transferencia **13** y un nuevo radical **9** el cual propaga la reacción radicalaria en cadena.⁵ De manera general, para que

la reacción funcione eficientemente, el radical **9**, por necesidad debe tener mayor estabilidad que el radical **12**. De otra manera, el xantato **13** entraría en un proceso de regeneración del radical **12**, que llevaría en principio a una polimerización del aceptor.



Esquema 2. Mecanismo de la adición de xantatos de tipo **8** a dobles enlaces.

Se ha probado que los derivados de xantatos son intermediarios útiles para realizar numerosas transformaciones sintéticas. Por tal razón, se desarrollaron metodologías para la síntesis de estas materias de partida. Por ejemplo, los xantatos alquílicos de tipo **8** son sintetizados en excelente rendimiento a partir de los correspondientes halogenuros de alquilo de tipo **14**, mediante una reacción de sustitución nucleofílica de la sal potásica del xantogenato de etilo **15** por el halógeno correspondiente (Esquema3).⁶



Esquema 3. Metodología general para la obtención de xantatos alquílicos de tipo **8**.

Como ya se mencionó la química de xantatos desarrollada por Zard y colaboradores es una de las herramientas más poderosas dentro de la química de radicales libres. Una ventaja muy importante de estos compuestos es que se pueden generar una gran variedad de radicales centrados sobre carbono o nitrógeno dependiendo del precursor utilizado. Radicales alquilo, acilo y amínilo, pueden generarse de forma suave y eficiente.^{2, 4, 7}

RADICALES ACILO

Hay tres clases principales de radicales acilo, los radicales alcanilo **16**, los radicales alcoxycarbonilos **17** y los radicales carbamoilos **18** (Figura 1).⁸

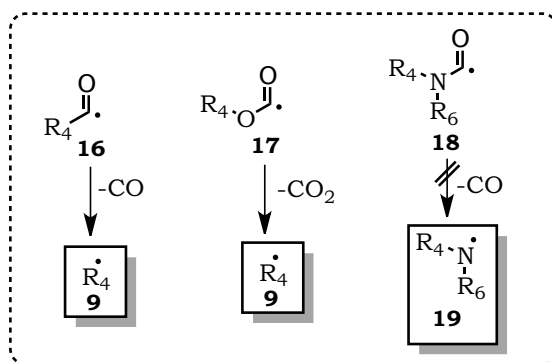
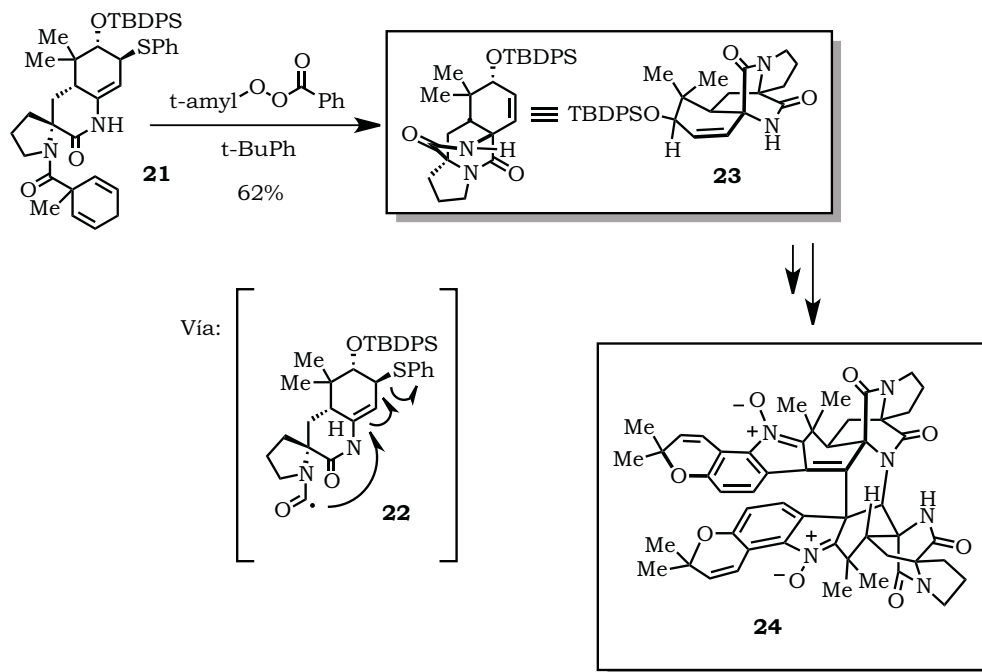


Figura 1. Clasificación de los radicales acilo.

Los radicales acilo **16** (Figura 1) son especies bastante interesantes. Dependiendo de las condiciones de reacción, estos intermediarios pueden generar radicales alquilo **9**, tras la pérdida de monóxido de carbono, o adicionarse directamente a dobles enlaces o sistemas aromáticos, para generar cetonas asimétricas.⁹ De igual manera, los radicales alcoxycarbonilos **17** generan rápidamente el radical centrado sobre carbono **9**, tras la pérdida de monóxido de carbono. En contraste, en los radicales carbamoilo de tipo **18** el proceso de descarbonilación no está favorecido, debido a que este proceso resultaría en la generación de un radical amínilo **19** de mayor energía.¹⁰ Tomando en cuenta estas consideraciones, los radicales carbamoilo **18** pueden ser usados en síntesis orgánica. Esto fue demostrado por Myers en 2005, quien

utilizó el compuesto **21** como precursor del radical carbamoilo **22**, el cual llevo a cabo una ciclación sobre el doble enlace presente en la molécula, con la consecuente expulsión del grupo tífenilo (Esquema 4). Así, de manera eficiente y práctica se construyó el intermediario **23**, el cual fue clave en la síntesis de la stefacidina B (**24**), un producto natural de alta complejidad estructural.¹¹

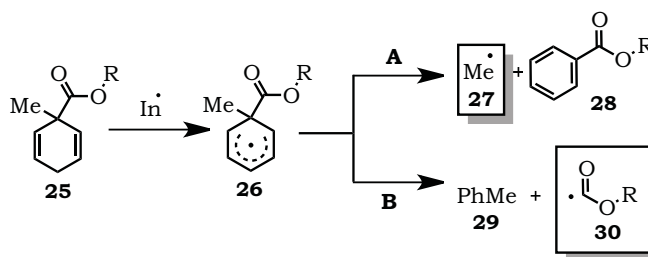


Esquema 4. Síntesis de la Stephacidina B.

GENERACION DE RADICALES CARBAMOILO.

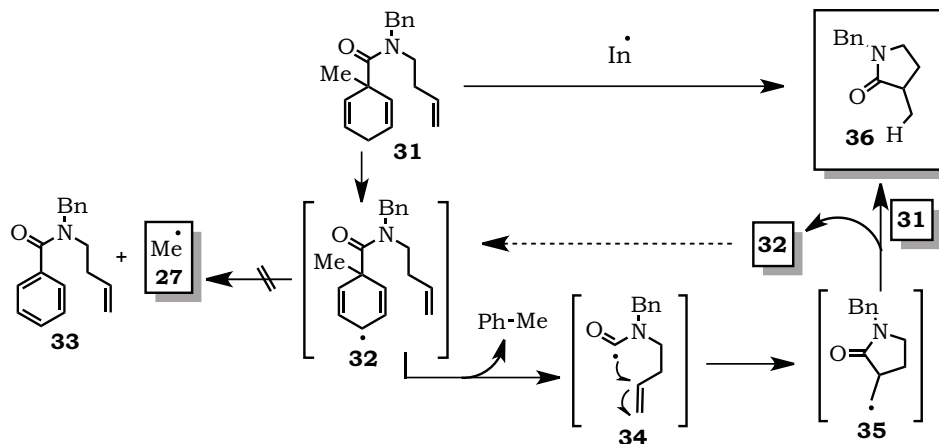
Debido a que la adición de un radical carbamoilo a olefinas o sistemas aromáticos ha resultado ser una herramienta sintética bastante útil y versátil, se han desarrollado diversas metodologías para la generación de estos intermediarios. Entre los precursores más notables se encuentran los 1-carbamoil-1-metilciclohexa-2,5-dienos, las oxima oxalato amidas, los xantatos (ditiocarbonatos) y los ditiocarbamatos.

1-Carbamoil-1-metilciclohexa-2,5-dienonas:¹² El uso de ésteres derivados de 1-carbamoil-1-metilciclohexa-2,5-dienona **25** como fuente de radicales alcoxycarbonilos **30** ha demostrado tener un gran éxito. En el Esquema 5 se observa que una vez formado el intermediario **26** (por la abstracción de un átomo de hidrógeno del metileno), la ruptura homolítica que regenera la aromaticidad, puede generar dos tipos de radicales; el radical metilo (**27**) o el radical alcoxycarbonilo **30**. Experimentalmente, se observa que la formación del radical metilo no es favorecido y que los radicales alcoxycarbonilos de tipo **30** pueden generarse eficientemente bajo este protocolo.



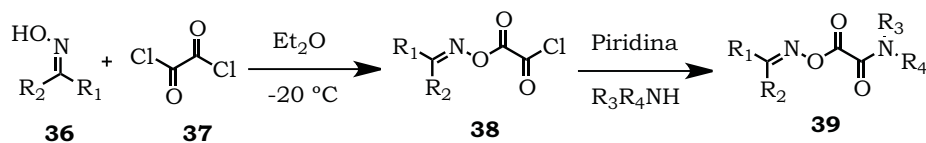
Esquema 5. Generación de radicales alcoxycarbonilos **30**.

Otro ejemplo se muestra en el Esquema 6, en donde a partir de amidas de tipo **31** se genera el radical carbamoilo **34** mediante la ruptura homolítica del intermediario **32**.¹³ En este ejemplo se observa la incorporación estratégica de una cadena con un enlace C=C, con la finalidad de atrapar el radical carbamoilo a través de una reacción de ciclación 5-*exo*-trig. Mediante este proceso, se genera el radical **35** que se reduce a la lactama **36** mediante la abstracción de un átomo de hidrógeno de la materia prima **31**, generando así un nuevo radical **32**, que propaga la reacción radicalaria. Esta metodología fue utilizada para generar β y γ -lactamas de manera práctica. La mayor desventaja es la falta de funcionalidad en la lactamas generadas.



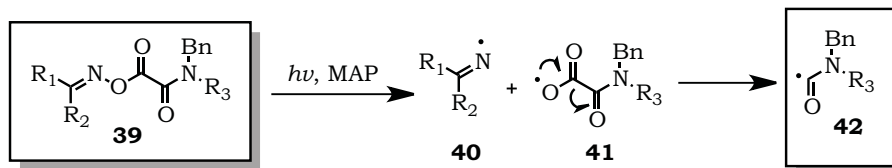
Esquema 6. Mecanismo de reacción para la obtención de β -Lactamas.

Oxima oxalato amidas: Los derivados de oxima oxalatoamidadas de tipo **39** han sido utilizados como fuente de radicales carbamoilo,¹⁴ los cuales dependiendo de su estructura pueden sufrir una reacción de ciclación intramolecular para generar β ó γ -lactamas. Las oxima oxalatoamidadas **39** fueron preparadas a través de una reacción entre una oxima **36** y cloruro de oxalilo (**37**), seguido de una amidación con la amina secundaria correspondiente.



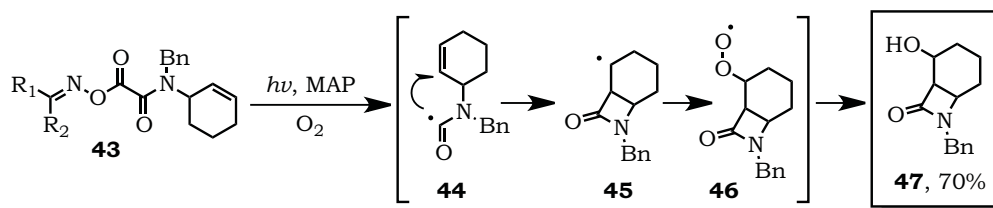
Esquema 7. Metodología para la síntesis de la oxima oxalato amida de tipo **39**.

La formación de los radicales carbamoilo, a partir de oxima oxalatoamidadas **39** se inicia con la disociación homolítica del enlace N-O utilizando luz ultravioleta, en presencia de una cantidad estequiométrica de un fotosensibilizador. De esta manera, se genera un radical iminilo **40** y un radical aciloxilo **41**, el cual rápidamente desprende CO_2 y genera el radical carbamoilo **42** (Esquema 8).



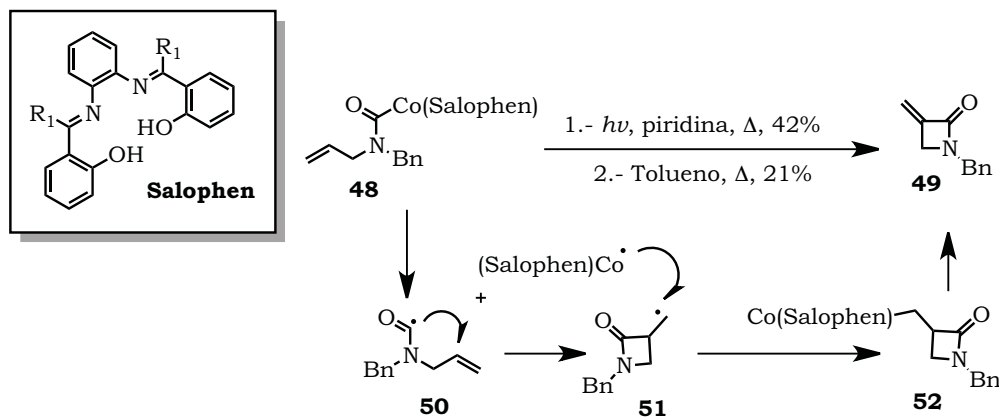
Esquema 8. Mecanismo para la obtención del radical carbamoilo **42** a partir de **39**.

En el Esquema 9 se observa la ciclación intramolecular del radical carbamoilo **44**, (Generado a partir la ruptura homolítica del precursor **43**), la cual da lugar a β -lactamas hidroxiladas de tipo **47** en rendimientos moderados.¹⁵ En este ejemplo se puede observar que el radical intermediario **45**, reacciona con el oxígeno disuelto en la mezcla de reacción para formar el peróxido **46**. Este proceso permite la funcionalización del producto final con un grupo hidroxilo.



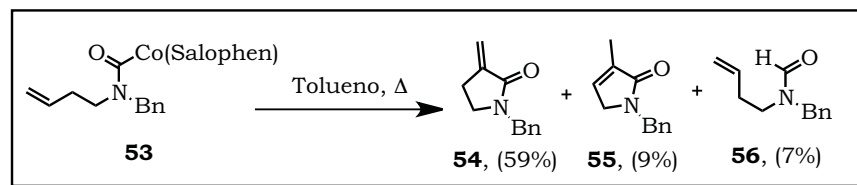
Esquema 9. Obtención de la β -lactamas hidroxiladas **47**.

Compuestos de carbamoilcobalto: En 1994 Pattenden demostró que los complejos de Cobalto III pueden ser utilizados como fuente de radicales carbamoilo, los cuales tras una ciclación generan lactamas insaturadas de tipo **49** (Esquema 10).¹⁶ Como se muestra en el Esquema 10, lo primero que ocurre es una ruptura homolítica del enlace carbamoil-cobalto (fotoquímica), para generar el radical carbamoilo **50**, que se cicla y genera el radical **51**. Posteriormente, **51** se combina con el radical del complejo de cobalto y genera la β -lactama **52**. Finalmente, el calentamiento del compuesto **52** genera el doble enlace de la β -lactama **49**.



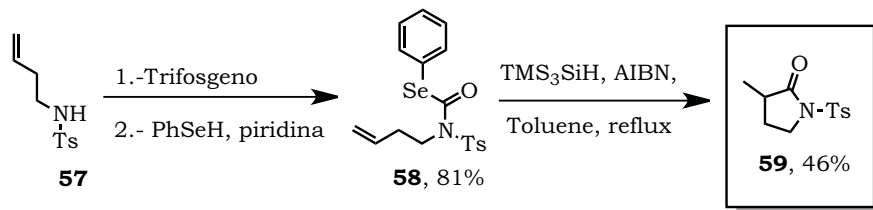
Esquema 10. Metodología para la generación de β -lactamas **49**.

Esta metodología fue utilizada para la síntesis de γ -lactamas de tipo **54** mediante el calentamiento de una solución de **53** (Esquema 11). En este proceso se genera una mezcla de productos, en donde la lactama **54** es el producto mayoritario.



Esquema 11. Metodología para la generación de γ -lactamas **49**.

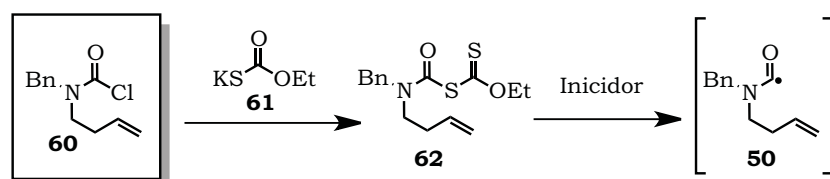
Carbamatos de selenio: El uso de selenoésteres como fuentes de radicales acilo ha sido ampliamente documentado. En 1998 Rigby y colaboradores desarrollaron una metodología para la preparación de la N -tosil- γ -lactama **59**, a partir de la N -tosilselenoamida **58**, utilizando un radical carbamoilo como intermediario clave (Esquema 12).¹⁷



Esquema 12. Metodología para la generación de N-Tosil- γ -lactamas **59**.

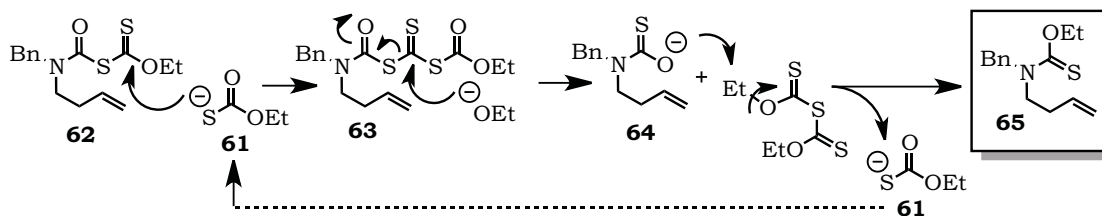
Esta metodología permite adicionar una variedad de sustituyentes sobre la cadena que soporta al alqueno y en algunos casos se utilizaron grupos alquílicos en el nitrógeno en lugar del grupo tosilo. La desventaja del método es que solo puede aplicarse a la síntesis de lactamas de cinco miembros y los rendimientos fueron moderados.

Xantatos y ditiocarbamatos de Carbamoilo: Debido al éxito de los derivados de xantatos como precursores de numerosas reacciones radicalarias, varios autores centraron su atención en los xantatos de carbamoilo **62** como fuente de radicales carbamoilo **50** (Esquema 13). El grupo de Grainger en 2004 fue uno de los primeros en estudiar la reacción entre el cloruro de carbamoilo **60** y la sal comercial del xantato de etilo **61**.¹⁸



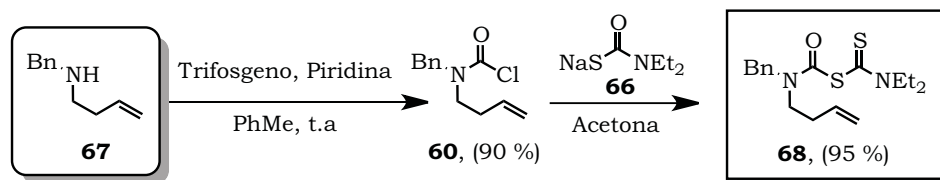
Esquema 13. Radicales carbamoilo **50** a partir de cloruros de carbamoilo **60**.

Grainger observó como producto mayoritario de esta reacción al compuesto **65** y no el xantato de carbamoilo **62**, como lo tenía previsto (Esquema 14). En el artículo se explica que este resultado fue debido al ataque nucleofílico de una segunda molécula de la sal del xantato de etilo **61**, al xantato de carbamoilo **62**, que desencadena una serie de reacciones iónicas que conducen al ditiocarbamato **65**.



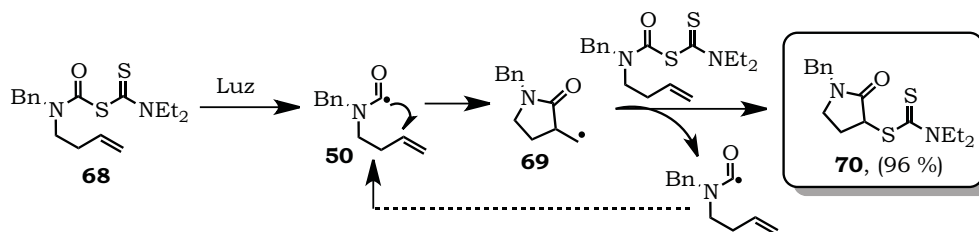
Esquema 14. Mecanismo propuesto por Grainger para la obtención de **65**.

Debido a los resultados obtenidos, estos autores decidieron reemplazar la sal potásica del xantato de etilo **61**, por la sal sódica del ditiocarbamato de dietilo **66**, obteniendo así, el ditiocarbamato de carbamoilo **68** en buen rendimiento a partir de la amina secundaria **67** (Esquema 15).



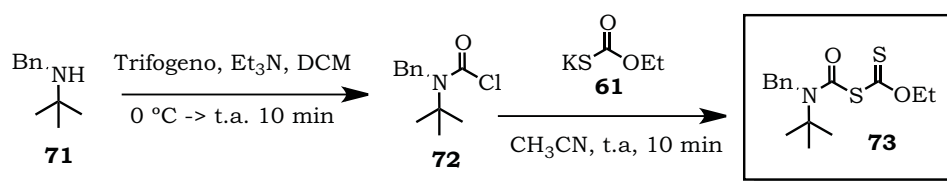
Esquema 15. Síntesis del ditiocarbamato de carbamoilo **65**.

La ciclación intramolecular del ditiocarbamato de carbamoilo **68** generó en buen rendimiento la correspondiente γ -lactama **70**, mediante la exposición de una solución de éste sustrato a la luz de una lámpara de halógeno de 500 Watts (Esquema 16). En este estudio se exploró ampliamente la ciclación intramolecular de radicales carbamoilo a dobles enlaces mediante esta metodología.¹⁹



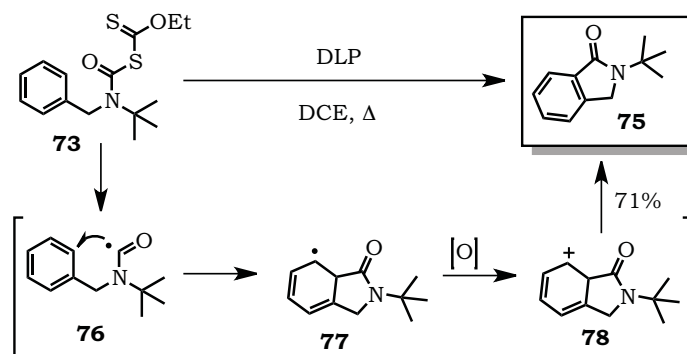
Esquema 16. Mecanismo para la ciclación del ditiocarbamato de carbamoilo **68**.

En 2007, Miranda y colaboradores reportaron la síntesis de xantatos de carbamoilo **73**, obtenidos a partir de *t*-butilaminas secundarias **71** (Esquema 17).²⁰ En este reporte se observa que la presencia del grupo *t*-butilo en la amina, es indispensable para la estabilidad del xantato de carbamoilo, ya que cuando se utilizaron aminas secundarias sustituidas con grupos *i*-propilo o metilo, en todos los casos se observó una mezcla compleja de productos. Los autores mencionan que la razón de la estabilidad del xantato **73**, se debe tanto a efectos estéricos como conformacionales.



Esquema 17. Generación de xantatos de carbamoilo **73** a partir de *t*-butilaminas **71**.

En este reporte se describe la obtención de *t*-butil isoindolonas **75** mediante la ciclación del radical carbamoilo **76** al sistema aromático presente en la molécula (Esquema 18). El mecanismo planteado involucra la fragmentación homolítica del xantato de carbamoilo **73** en presencia de peróxido de dilaurilo como iniciador radicalario. Una vez generado el radical carbamoilo **76**, éste se adiciona al anillo aromático para generar el intermediario **77**, que tras una oxidación mediada por el mismo peróxido de dilaurilo, genera el intermediario catiónico **78**. Finalmente, la aromaticidad del sistema se regenera y se forma la correspondiente isoindolona **75**.



Esquema 18. Síntesis de isoindolonas mediante una reacción radical oxidativa.

En este artículo se resalta, tanto la estabilidad de los xantatos de carbamilo derivados de *t*-butilaminas secundarias (**75**), como su adición a sistemas aromáticos y dobles enlaces C=C. Esta metodología también ha sido aplicada a la síntesis de productos naturales con importante actividad biológica.²¹

2.2 QUIMICA DE MULTICOMPONENTES

Dentro de la química orgánica, el uso de reacciones que puedan generar moléculas estructuralmente complejas a partir de materias primas sencillas y fácilmente accesibles, juegan un papel esencial en el descubrimiento y desarrollo de moléculas con interés biológico. En este contexto, muchos químicos sintéticos han centrado su atención en las reacciones de multicomponentes ya que estos procesos ofrecen una alta eficiencia sintética y atómica, además de ser altamente convergentes y selectivos. A diferencia de la síntesis lineal clásica, el máximo atributo de las reacciones de multicomponentes, es la formación de varios enlaces en una sola operación. Además, las reacciones de multicomponentes son compatibles con una amplia gama de grupos funcionales, lo cual es de particular importancia para la síntesis de moléculas complejas. Las reacciones de multicomponentes son generalmente definidas como reacciones donde al menos tres reactivos son combinados en una sola operación para generar un producto, el cual contiene de manera proporcional todos los componentes iniciales en las materias de partida (Figura 2).²²

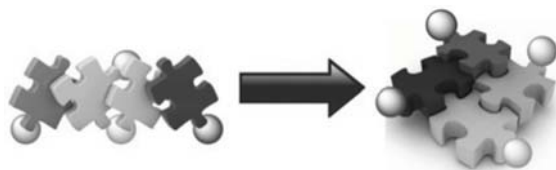


Figura 2. Esquema general de una reacción de multicomponentes.

La Reacción de Strecker para la síntesis de α -aminoácidos a través de α -amino nitrilos fue descrita por primera vez en 1850 y es considerada como la primera reacción de multicomponentes.²³ En la figura 3 se observa la evolución de las reacciones de multicomponentes a través del tiempo.

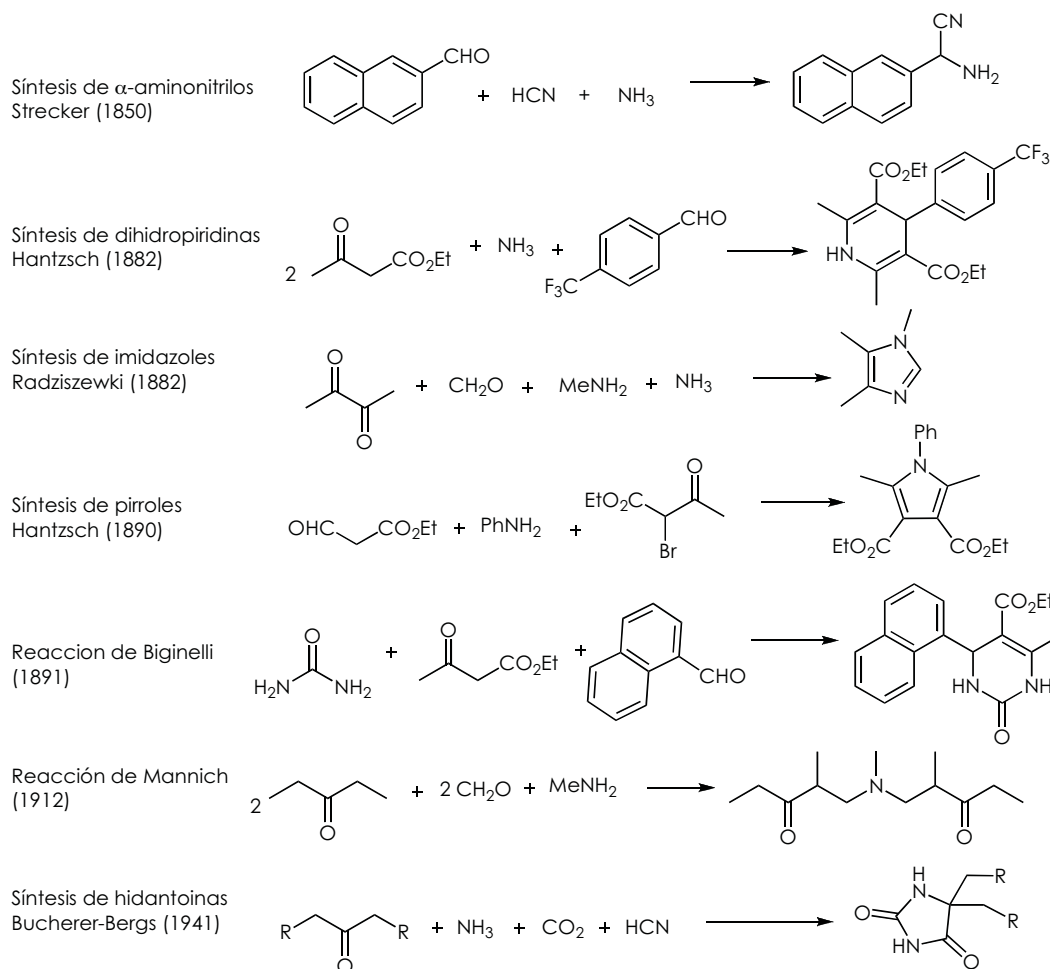
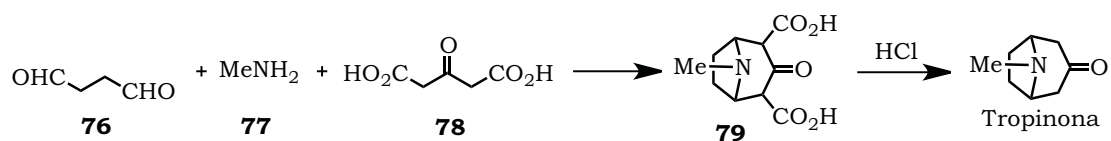
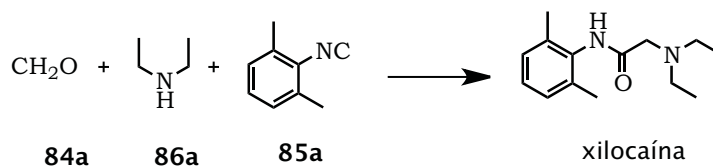


Figura 3. Resumen de las reacciones de multicomponentes entre 1850-1941.

La síntesis del alcaloide Tropinona utilizando una doble reacción de Mannich, entre el dialdehído **76**, la metilamina (**77**) y la cetona **78**, fue descrita en 1917 por Robinson, convirtiéndose en la primera aplicación importante de una reacción de multicomponentes en la síntesis de un producto natural.²⁴



Esquema 19. Síntesis de la tropinona.

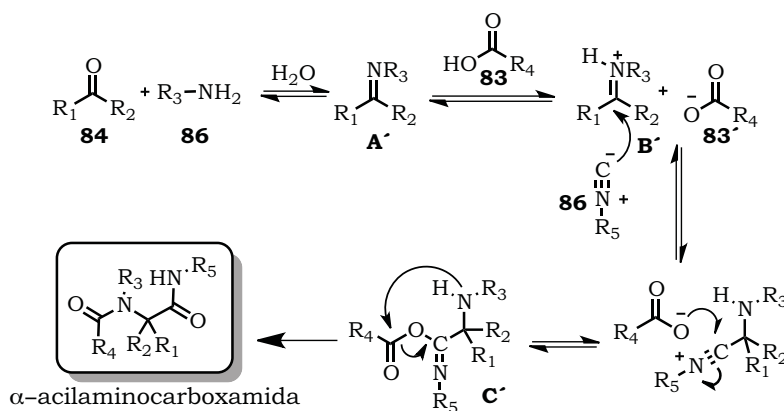


Esquema 22. Síntesis de Xilocaína.

A partir de la contribución hecha por Passerini y Ugi, se han descrito un amplio número de transformaciones que utilizan la idea original. De hecho, las así llamadas Reacciones de Ugi y Passerini, se han convertido en las reacciones de multicomponentes más utilizadas en la historia de la síntesis orgánica. La versatilidad de este tipo de reacciones se debe principalmente a las características que presentan los isonitrilos. Estos grupos funcionales poseen una estructura parecida a los carbenos, con un átomo de carbono divalente, lo que les confiere la habilidad para reaccionar con nucleófilos y electrófilos en el mismo átomo de carbono (adición α). La adición α de nucleófilos y electrófilos forma los correspondientes aductos α . Esta propiedad se deriva de tener un orbital sigma de no enlace ocupado y un orbital p vacío perpendicular, en el mismo átomo de carbono. Este arreglo tiene como consecuencia que el carbono de un isonitrilo muestre características nucleofílicas y electrofílicas al mismo tiempo.³²

Los isonitrilos son nucleófilos moderados, que usualmente reaccionan con electrófilos fuertes para dar especies de nitrilio. Son considerados especies estables en condiciones básicas y son sensibles en presencia de ácidos fuertes. Carecen de reactividad frente a aldehídos, cetonas o iminas, lo que les confiere una gran ventaja como sustratos en el diseño de reacciones de multicomponentes. La reacción entre isonitrilos e iminas requiere de la interacción de un tercer componente que convierta a la imina en un ión iminio más reactivo.

En el caso de las reacciones de Ugi, el ácido carboxílico **83** es el encargado de protonar a la imina **A'**, generada por la condensación del compuesto carbonílico **84** y la amina **86**. El derivado intermediario de nitrilio **B'** es usualmente atrapado por el carboxilato **83'**, para general el aducto **C'**. Este α -aducto por si mismo no es estable, por lo que se puede considerar solo como un equilibrio entre el nitrilio **B'** y el α -aducto **C'**. El intermediario **C'** pueden generar el aducto α -acilaminocarboxamida, mediante una transferencia intramolecular del grupo acilo (reordenamiento de Mumm).



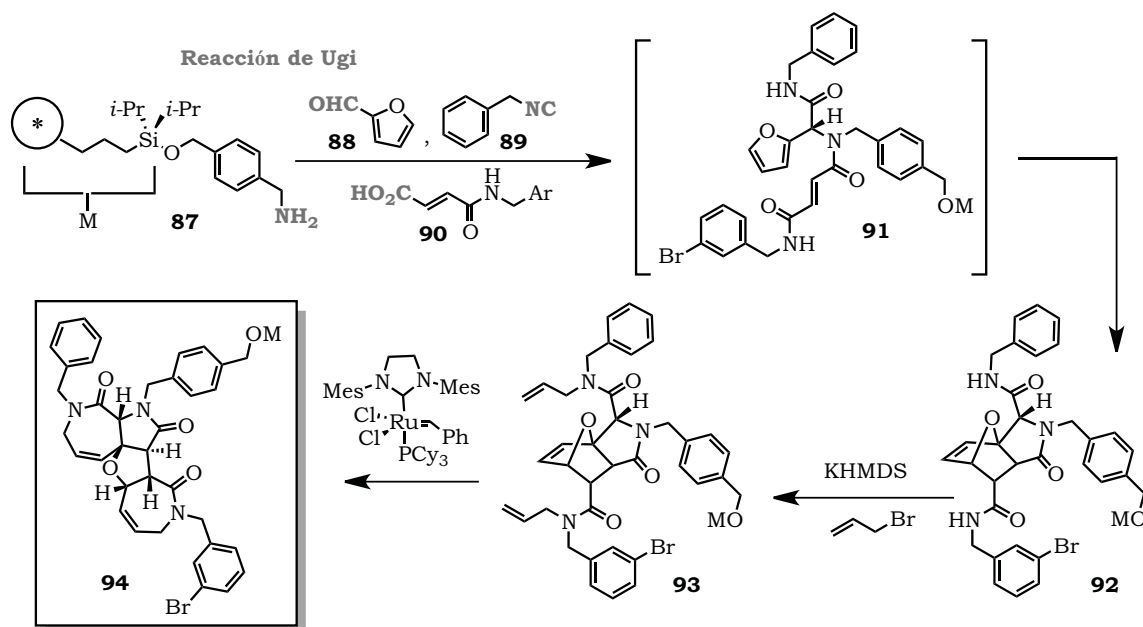
Esquema 23. Mecanismo de la reacción de Ugi.

Después del descubrimiento de la reacción Ugi de cuatro componentes, fue que se entendió el potencial de los isonitrilos en la síntesis orgánica y resultó una herramienta eficaz para la preparación de una gran cantidad de moléculas complejas, con actividad biológica relevante.³³ Esto debido en gran medida a la compatibilidad de la reacción con una amplia gama de grupos funcionales, que a su vez, pueden ser utilizados en transformaciones posteriores para la obtención de moléculas con mayor complejidad estructural. Por lo tanto, este tipo de reacciones permiten generar bibliotecas de compuestos estructuralmente diferentes, por la simple variación de los sustituyentes en las materias de partida.³⁴

Aplicaciones de la reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos.

En las reacciones de multicomponentes de Ugi; la economía atómica que se alcanza, el carácter convergente, los procesos operacionalmente sencillos, la tolerancia a un extenso grupo de funcionalidades dentro de las materias de partida y la diversidad y complejidad estructural que se obtiene, hacen que esta química sea excepcionalmente útil, dejando las limitaciones expuestas solo a la imaginación de los químicos sintéticos. Existe un vasto número de aplicaciones sintéticas que incluyen a una reacción de multicomponentes de Ugi o de Passerini como paso clave.

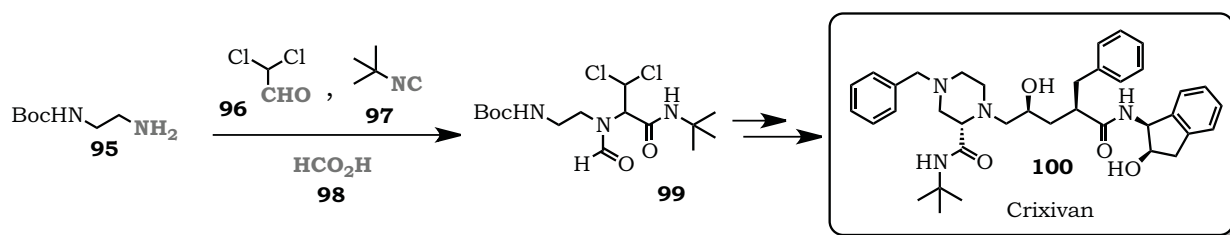
El Esquema 24 es un ejemplo claro de la complejidad que se puede generar mediante la selección adecuada de los componentes, en una reacción de Ugi.³⁵



Esquema 24. Síntesis del sistema policíclico **94**, mediante tres etapas de reacción a partir de una reacción de multicomponentes de Ugi como paso clave.

El producto **92** se generó espontáneamente a partir del aducto de Ugi **91**, a través de una reacción de Diels-Alder intramolecular, entre el dieno incorporado en el componente carbonílico **88** y el dienófilo presente en el componente carboxílico **90**. Otro punto importante en esta reacción, fue el uso de un soporte sólido unido al alcohol bencílico del componente amino **87**, lo que permitió la obtención del producto final de manera eficiente, tras la desprotección del grupo O-Si y sin etapas previas de purificación. El aducto de Diels-Alder **92** fue sometido a dos etapas posteriores; una reacción de alquilación de las amidas presentes en la molécula con bromuro de alilo y KHMDS, seguido de una reacción de metátesis mediada por un catalizador de rutenio, lo que dio lugar a la construcción del sistema tetracíclico **94** de alta complejidad molecular.

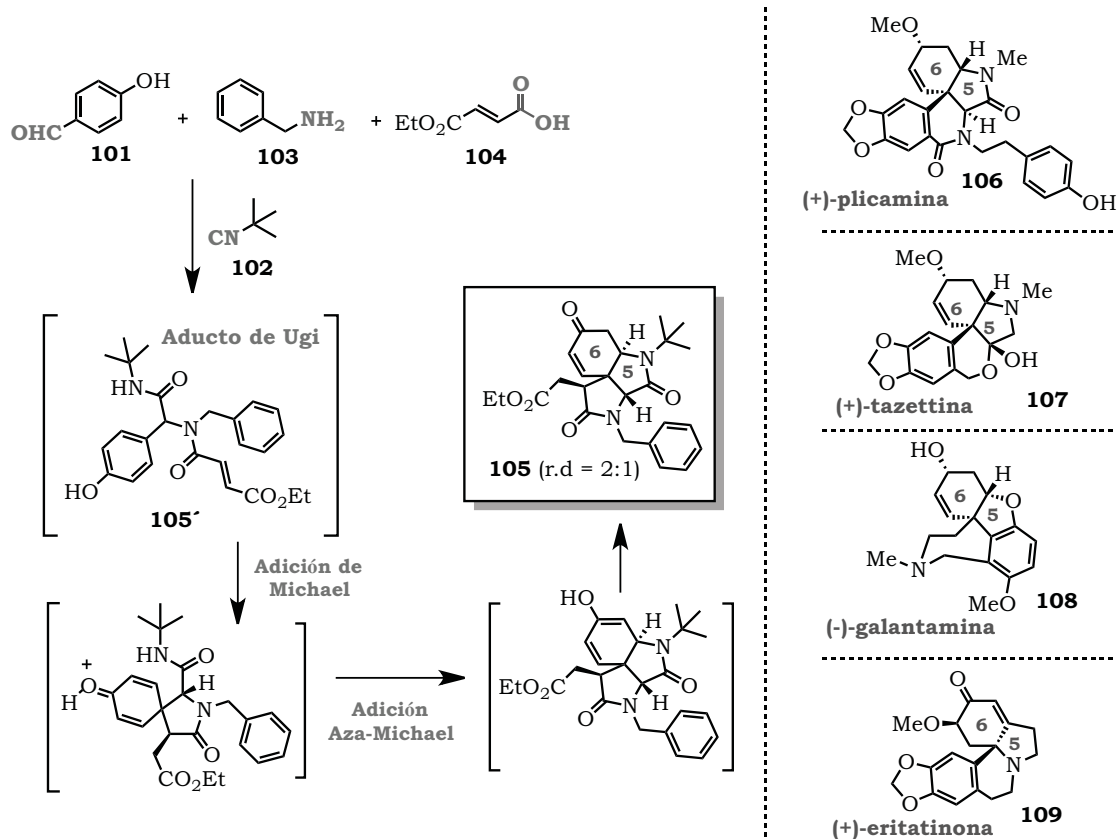
La compañía Merck utilizó como paso clave una reacción de Ugi para la síntesis de **99**, un intermediario avanzado del Crixivan (**100**), que es un inhibidor de la proteasa del VIH (Esquema 25).³⁶



Esquema 25. Síntesis del Crixivan.

Otra metodología que demuestra la complejidad de los productos obtenidos utilizando reacciones de Ugi, a partir de materias primas sencillas y fácilmente accesibles, se muestra en el Esquema 26.³⁷ En este protocolo se construyó el aza-espirociclo fusionado **105**, a través de una secuencia *one-pot* Ugi/Michael/Aza-Michael, utilizando *p*-hidroxibenzaldehído (**101**), bencilamina (**103**), el mono éster etílico del ácido fumárico (**104**) y *t*-butil isonitrilo (**102**) como componentes de la reacción. Es importante mencionar que esta reacción

se llevó a cabo utilizando agua como disolvente y energía de microondas, con lo que se generaron moléculas de alto grado de complejidad, con un centro cuaternario que fusiona un ciclo de seis miembros y dos de cinco.

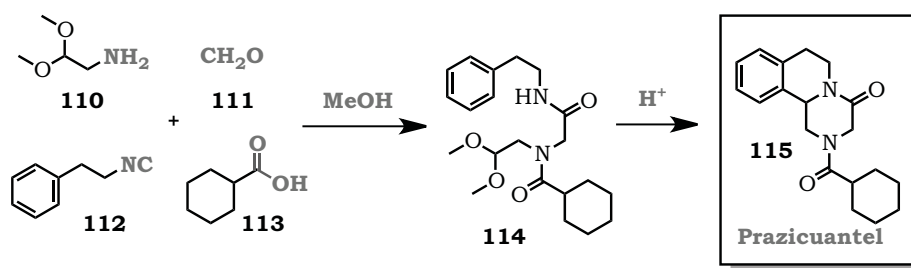


Esquema 26. Síntesis del aza-espirociclo fusionado **105**, mediante un protocolo *one-pot* Ugi/Michael/Aza-Michael.

Estructuras de tipo **105** (Esquema 31), se encuentran presentes en productos naturales con actividad biológica importante, por ejemplo la (+)-plicamina, la (+)-tazettina y la (-)-galantamina, que son derivados de la familia de alcaloides de *Amarillidaceae* y la (+)-eritatinona, que se deriva de la familia de alcaloides *Eritrina*. Estos alcaloides y otros miembros de estas familias, presentan actividad anticolinérgica, antitumoral, anticancerígena e inmunosupresora,

además de que se han descubierto aplicaciones en tratamientos terapéuticos en enfermedades como la esquizofrenia y Alzheimer .

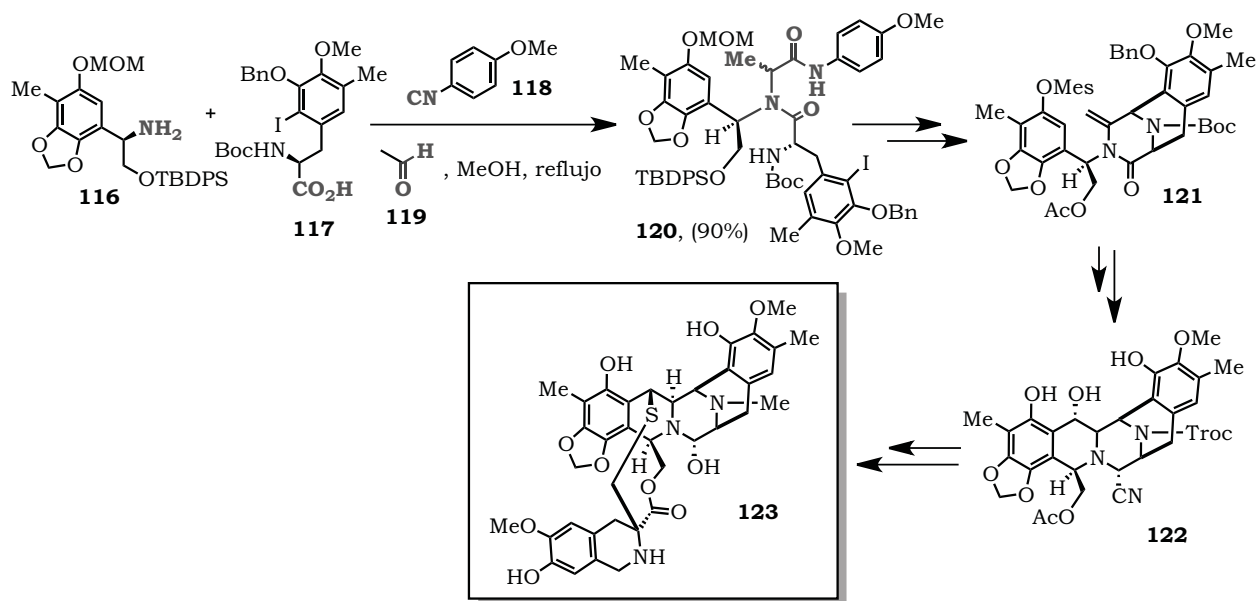
La síntesis de la tetrahydroisoquinolina prazicuantel **115** ejemplifica otra metodología que involucra una secuencia Ugi-pos-condensación, en este caso Ugi-Pictet-Spengler.³⁸ La reacción se llevó a cabo utilizando el dimetil acetal del 2-amino acetaldehído (**110**), formaldehído (**111**), fenetilisonitrilo (**112**) y el ácido carboxílico **113**, como componentes de la reacción de Ugi. Una vez obtenido el aducto **114** se acidifica al medio de reacción, para favorecer la formación del prazicuantel **115** con una alta economía atómica y en excelente rendimiento.



Esquema 27. Síntesis del prazicuantel **115**.

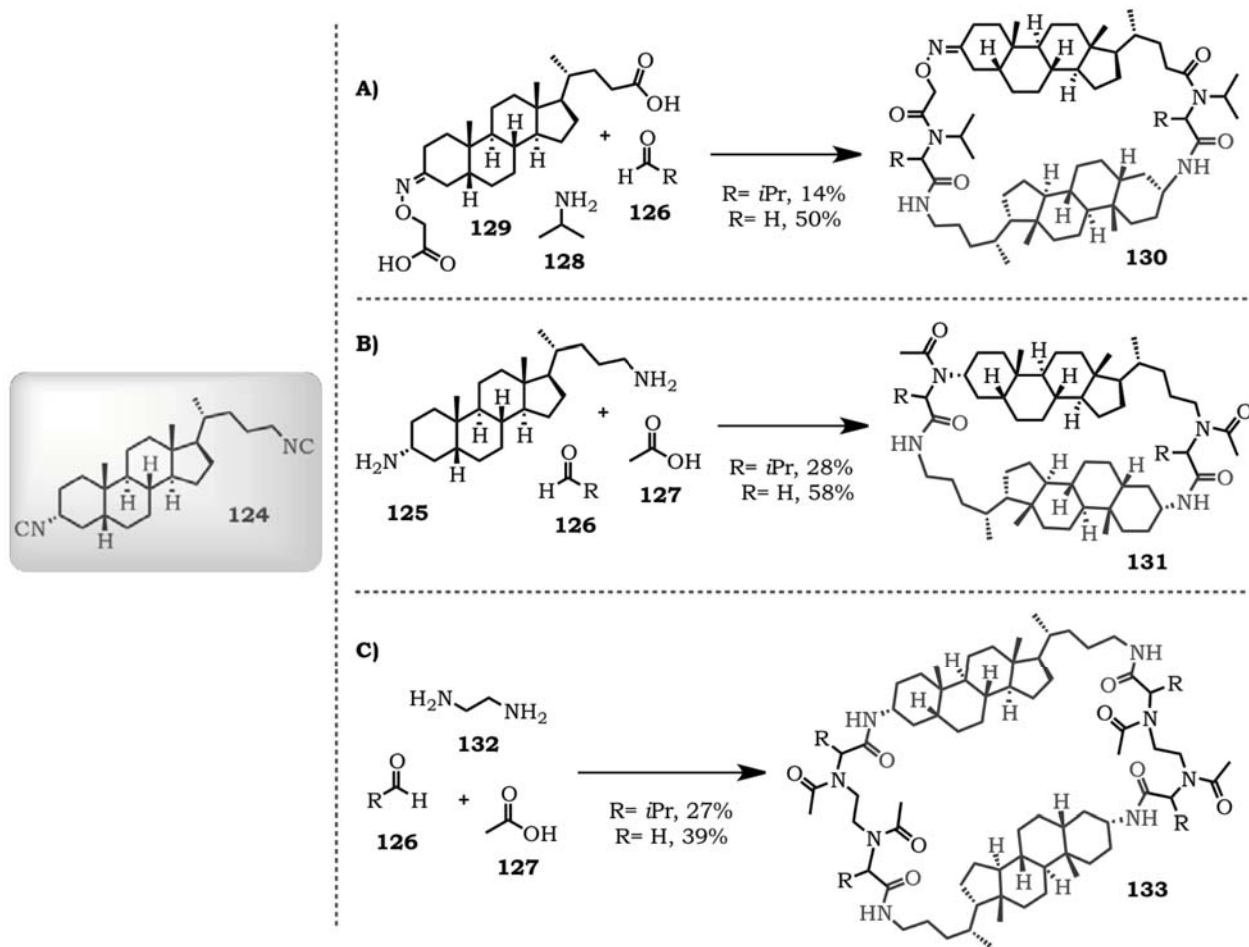
La ecteinascidina (**123**) es un potente agente antitumoral extraído de algunas especies marinas invertebradas. Su estructura novedosa, su actividad biológica notable y su escasas natural la convierten en un objetivo bastante atractivo para los químicos sintéticos. En 2002, Fukuyama y colaboradores describieron la síntesis total de este producto natural, utilizando el aducto **120** como componente clave de la ruta de síntesis.³⁹ A pesar de su complejidad, el aducto **120** fue construido en una sola etapa y en buen rendimiento, a través de una reacción de Ugi, entre la amina bencílica **116**, el derivado de fenilalanina **117**, el isonitrilo **118** y acetaldehído (**119**). Como puede observarse en el Esquema 33, dentro del aducto de Ugi **120** se encuentran presentes todos los átomos de carbono necesarios para sintetizar el pentaciclo clave de la ecteinascidina. Así, tras una serie de transformaciones posteriores que involucraron reacciones de

desprotección, una reacción intramolecular de Heck y reacciones de condensación, se llegó a la síntesis enantioselectiva de **123**, que dio pie a la preparación de una serie de análogos de este producto natural.



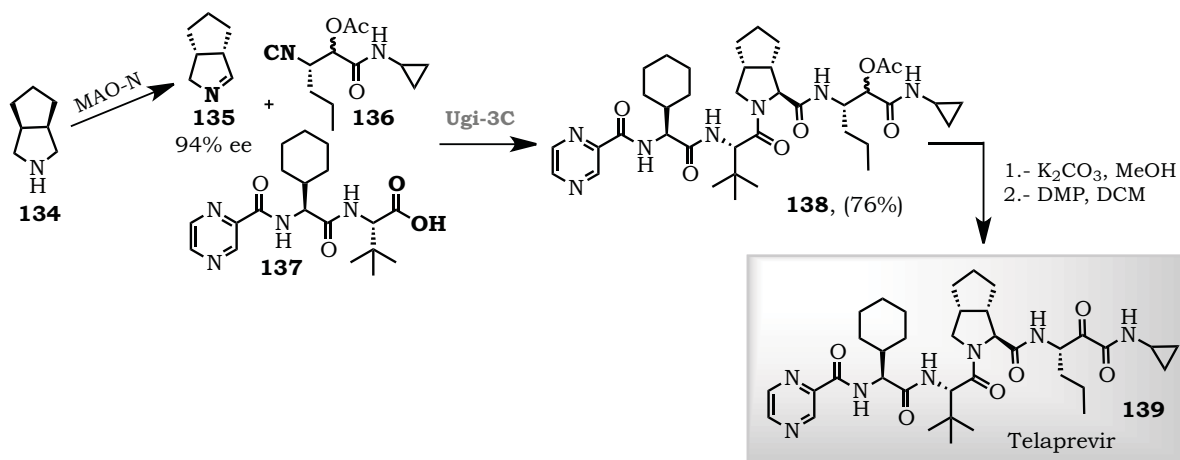
Esquema 28. Síntesis enantioselectiva de la Ecteinascidina (**123**).

La reacción de Ugi por si misma puede generar moléculas biológicamente importantes. En 2005 se reportó la síntesis de macrociclos peptídicos de tipo **130**, **131** y **133** a partir de reacciones consecutivas de Ugi, en esteroides bifuncionales (Esquema 34).⁴⁰ El diisonitrilo **124** fue utilizado como componente clave de las reacciones de Ugi y dependiendo de la naturaleza estructural de los demás componentes y las relaciones estequiométricas de los sustratos, se prepararon macrociclos que involucraron; dos (Esquema 34, **A-B**) y cuatro (Esquema 34, **C**) reacciones consecutivas de Ugi. Los rendimientos para estas transformaciones son moderados y funcionan de mejor forma cuando se utilizan aldehídos con poco volumen estérico.



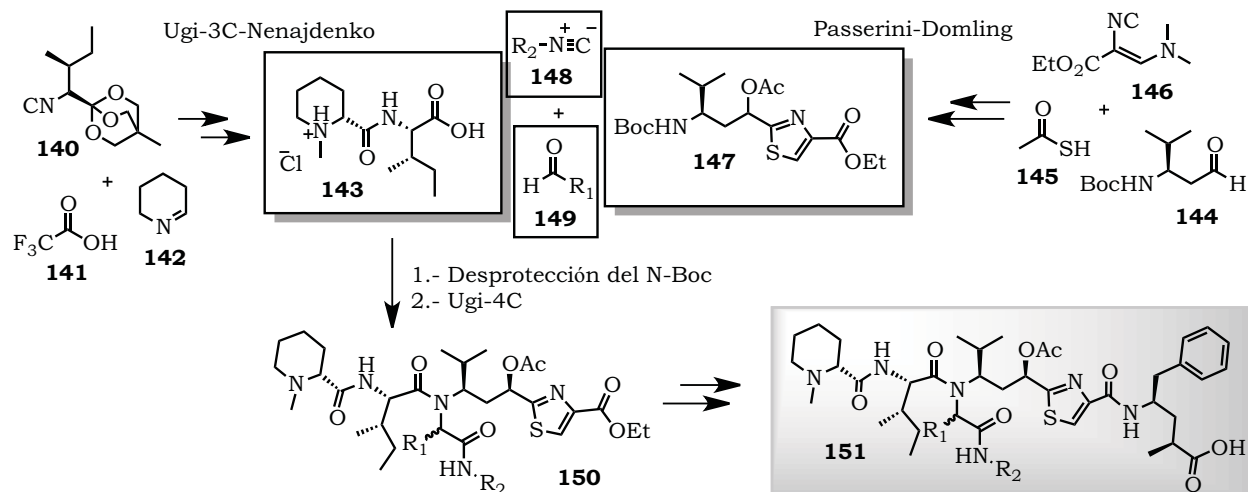
Esquema 29. Síntesis de los macrociclos **130**, **131** y **133**.

Otro ejemplo, en donde las reacciones de multicomponentes de Ugi permitieron un acceso rápido y sencillo a una molécula con actividad biológica importante, puede ser observado en la síntesis del telaprevir (Incivek®, **139**) un fármaco utilizado en el tratamiento de la hepatitis C (Esquema 35).⁴¹ En este caso, la imina **135** fue generada por la oxidación de la amina **134** con la oxidasa *N*-monoamina (MAO-N, por sus siglas en inglés), en excelente rendimiento y exceso enantiomérico. Cuando este sustrato fue utilizado en una reacción de Ugi de tres componentes se obtuvo el péptido **138**. Posteriormente, el grupo acetilo fue removido de la molécula y después de una oxidación del alcohol obtenido, se generó el telaprevir (**139**) en solo dos tres etapas de reacción.



Esquema 30. Síntesis del Telaprevir.

Las tubulisinas son compuestos tetrapeptídicos, que han demostrado poseer una alta citotoxicidad en líneas celulares cancerosas resistentes a múltiples fármacos. Debido a esta sorprendente actividad, se han diseñado estrategias sintéticas para la obtención de derivados de esta familia y análogos sintéticos.⁴² Un ejemplo elegante y práctico para la síntesis de análogos **151** se muestra en el Esquema 31.⁴³ El paso clave de esta metodología implica una reacción de cuatro componentes de Ugi entre; el ácido carboxílico **143**, sintetizado a partir de una reacción de Ugi de tres componentes, la amina **147**, sintetizada mediante una reacción de Passerini, isonitrilos de tipo **148** y el aldehídos **149**. Estos últimos, permiten la incorporación de diversos sustituyentes para la obtención de análogos sintéticos de los productos naturales (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis de análogos de la familia de tubulinas **152**.

Aunque la reacción de Passerini ha encontrado menor utilidad sintética, esta también se ha aplicado en la síntesis de moléculas con actividad biológica importante. Específicamente, en la síntesis de derivados de ácidos α -hidroxi- β -amino carboxílicos y sus correspondientes productos oxidados, los cuales presentan numerosas actividades farmacéuticas (Figura 4).⁴⁴

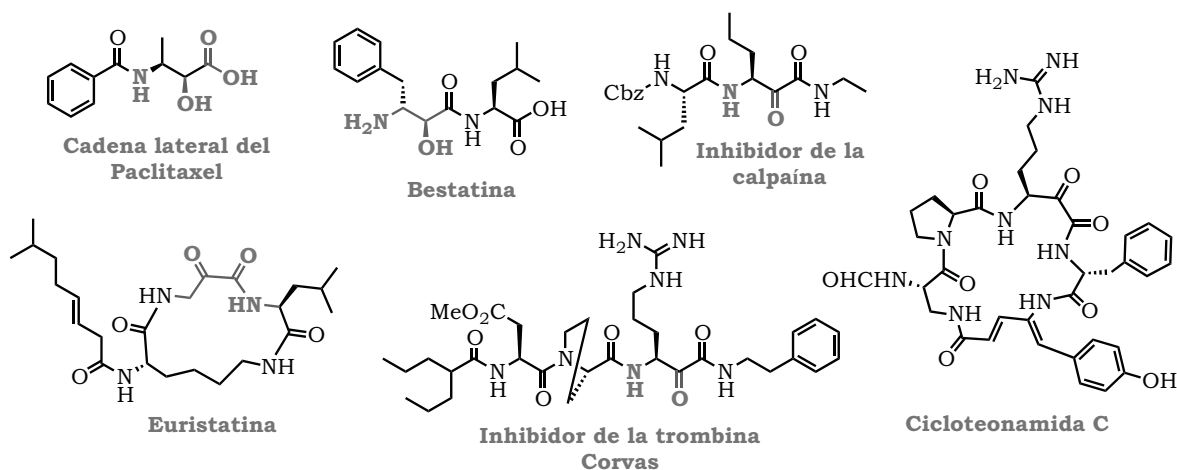
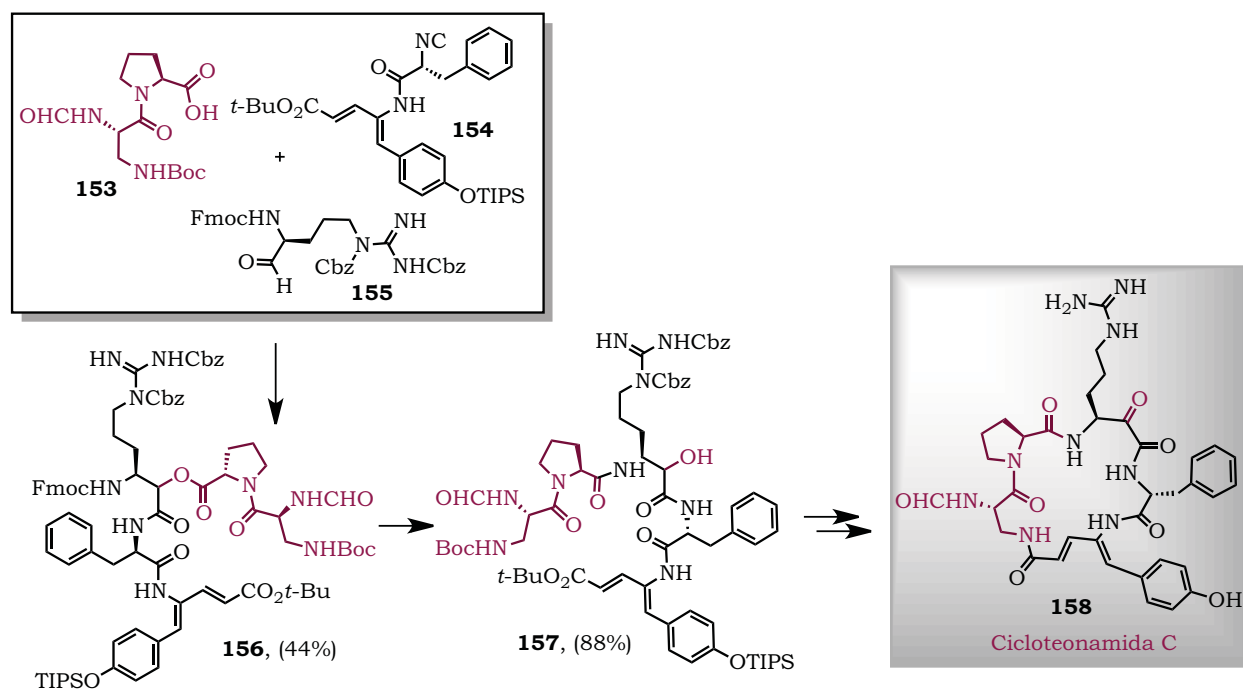


Figura 4. Productos naturales derivados de ácidos α -hidroxi- β -amino carboxílicos.

En 2009, el grupo de Aitken describió la síntesis total de la cicloteonamida C, utilizando una reacción de Passerini como paso clave (Esquema 37).⁴⁵ Los

componentes de la reacción de Passerini fueron elegidos estratégicamente, para que incorporen la totalidad de los átomos presentes en el producto natural. Así, la síntesis de la cicloteonamida C incluyó la obtención de aducto **156** mediante una reacción de Passerini. Etapas posteriores comprendieron; una reacción de desprotección selectiva del grupo *N*-Fmoc, una transferencia intramolecular del grupo acilo mediante el ataque nucleofílico de la amina libre sobre el carbonilo del éster, dos etapas posteriores que involucraron una ciclación intramolecular para generar el macrociclo y la oxidación del alcohol intermediario. Esta síntesis muestra el potencial de las reacciones de Passerini dentro de la síntesis de péptidos y productos relacionados.



Esquema 32. Síntesis total de la cicloteonamida C.

2.3 REACCIONES DE ESPIROCICLACIÓN DESAROMATIVA

Los sistemas de espirodienonas son unidades estructurales encontradas dentro de una gran variedad de productos naturales. Ya sea *in vivo* en la naturaleza o como parte de una estrategia sintética, este tipo de estructuras son bloques de construcción fundamentales para la síntesis de moléculas de mayor complejidad e importancia biológica (Figura 5).⁴⁶

La espirociclación desaromativa de compuestos derivados de fenol ha cobrado gran fuerza dentro de la comunidad sintética, debido a que permite la síntesis de sistemas de espirodienonas de tipo **II**, a partir de la ciclación directa en el C-4 de derivados fenólicos (Esquema 5).⁴⁷ Este tipo de ciclaciones permite la formación de enlaces C-C, C-O y C-N, mediante el uso de sales metálicas o derivados de yodo hipervalente.⁴⁸ Debido a la importancia sintética de este tipo de compuestos, se han reportado otras metodologías que involucran procesos de catálisis de paladio,⁴⁹ ciclaciones electrofílicas,⁵⁰ ciclaciones radicalarias⁵¹ y química de carbenos.⁵²

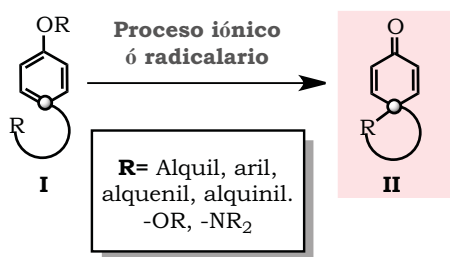


Figura 5. Estrategias sintéticas para la obtención de espirociclos de tipo **II**.

El proceso análogo que involucra la síntesis de espirodienonas de tipo **III** es un tanto complejo, debido a que en la reacción de acoplamiento fenol-oxidativo el grupo acilo necesariamente tendría que presentar un carácter nucleofílico, para poder adicionarse en posición *ipso* sobre el sistema aromático. Este proceso de espirociclación es más evidente si se piensa en un sistema aromático con naturaleza nucleofílica y un grupo acilo con carácter electrofílico, sin embargo en la mayoría de los casos la reacción de ciclación *orto* (Reacción de tipo Friedel-Crafts) se ve favorecida sobre la ciclación *ipso* que genera la espirodienona correspondiente. Se han reportado algunas metodologías que se basan en la química radicalaria para la síntesis de espirodienonas de tipo **III**.⁵³

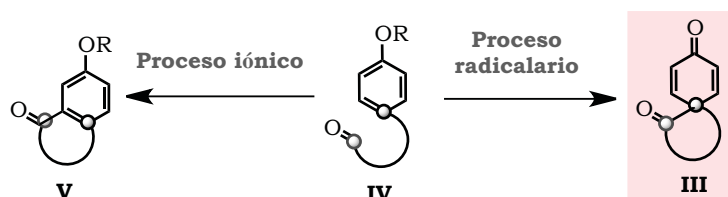


Figura 6. Estrategias sintéticas para la obtención de espirociclos de tipo **III**.

Por su parte, la espirociclación desaromatizante de derivados de carbamoil-fenol (Esquema 7) es un proceso poco estudiado, dada la inestabilidad de los intermediarios generados. El desarrollo de una metodología que genere espirociclos de tipo **VI** no solo es sintéticamente importante, si no que podría ayudar a tener un mejor entendimiento de la forma en que se llevan a cabo este tipo de ciclaciones en la naturaleza.

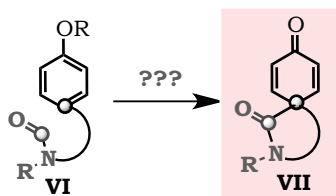


Figura 7. Estrategias sintéticas para la obtención de espirociclos de tipo **VII**.

3. ESPIROCICLACION DESAROMATIVA DE RADICALES CARBAMOILO.

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los radicales libres han sido utilizados ampliamente en reacciones de adición a sistemas aromáticos independientemente de la naturaleza electrónica del sistema. Un ejemplo clave para este trabajo de investigación es la adición de radicales carbamoilo a sistemas aromáticos para la obtención de las *t*-butil isoindolonas, descrito por Miranda en 2007.²⁰ En este trabajo se describe la estabilidad de los xantatos de carbamoilo frente a condiciones radical oxidativas cuando la amina se encuentra substituida con un grupo *t*-Bu. Tomando en cuenta estas aportaciones y la necesidad de comprender el alcance sintético de adición de los radicales carbamoilo a sistemas aromáticos, se planteó la idea de someter xantatos de carbamoilo derivados de *t*-butil fenetil aminas de tipo **159** bajo condiciones radicalarias, para observar su estabilidad y reactividad, bajo este tipo de condiciones.



Figura 8. Adición de radicales carbamoilo a sistemas aromáticos.

3.2 OBJETIVO GENERAL

Estudiar la obtención y estabilidad de xantatos de carbamoilo derivados de fenetilaminas **160** y su reactividad en la generación de radicales carbamoilo de tipo **161**.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Desarrollar un metodología eficiente para la síntesis de *N,N*-fenetil-*t*-butil aminas de tipo **159**.
- Evaluar condiciones para la síntesis de xantatos de carbamoilo de tipo **160**.
- Evaluar la estabilidad y reactividad de los xantatos de carbamoilo **160**.
- Estudiar y caracterizar los productos obtenidos.
- Evaluar el alcance de la metodología.

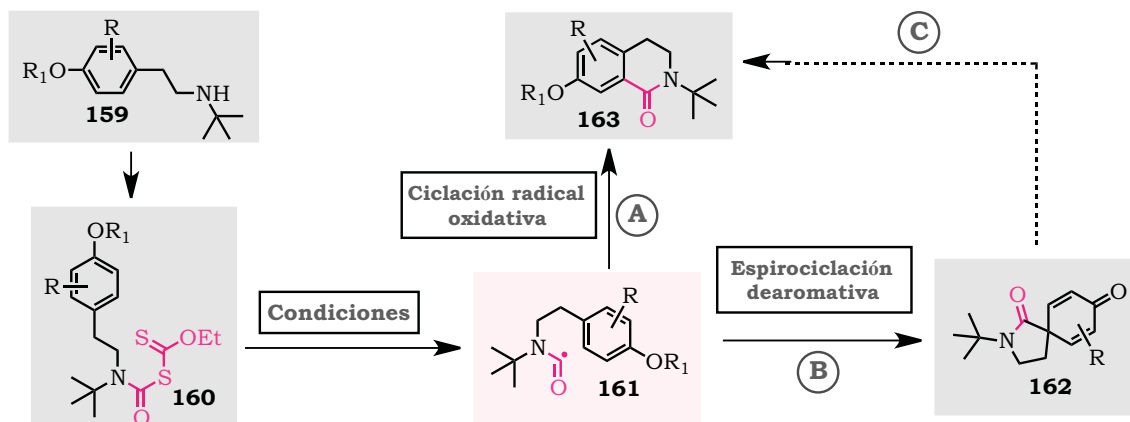
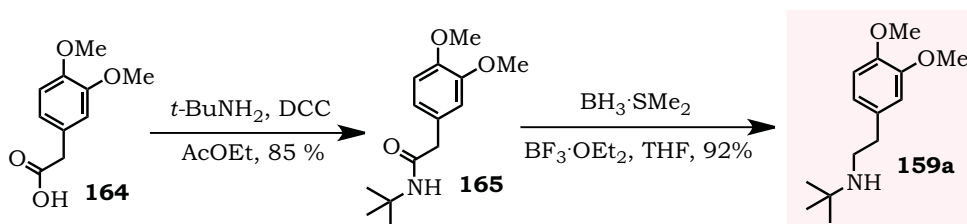


Figura 9. Esquema general de los objetivos del trabajo.

3.3 DISCUSION DE RESULTADOS.

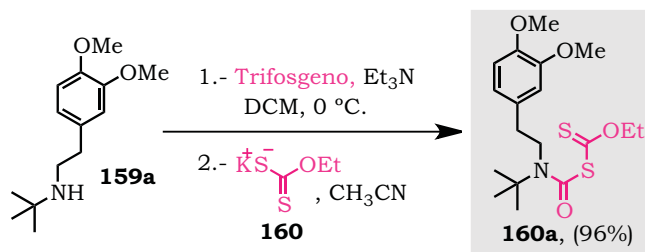
El primer punto a considerar dentro del desarrollo de este trabajo de investigación, consistió en evaluar la síntesis y estabilidad del xantato de carbamoilo **160** a partir de *N,N*-fenetil-*t*-butil aminas de tipo **159**.

Debido a la disponibilidad de las materias de partida, la 3,4-dimetoxifenetil-*t*-butil-amina **159a** fue sintetizada en dos etapas de reacción. La primera etapa involucro una reacción de acoplamiento entre el ácido fenilacético **164** y *t*-butil amina, utilizando DCC como agente de acoplamiento.⁵⁴ Posteriormente, se realizó una reacción de reducción de la amida obtenida, utilizando borano en dimetilsulfuro como agente reductor.⁵⁵



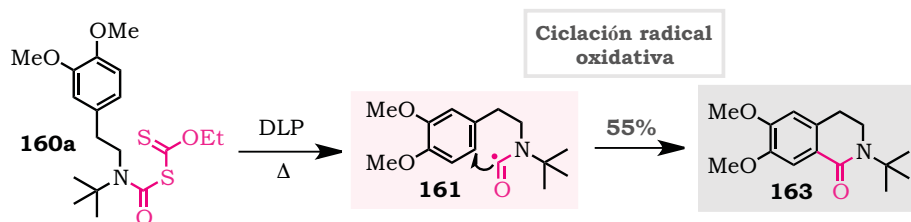
Esquema 33. Síntesis de la amina **159a**.

Tras la obtención y caracterización de la amina **159a** se procedió a evaluar la síntesis y estabilidad del xantato de carbamoilo **160a**. La amina **159a** se trató con trifosgeno y un exceso de Et_3N , en diclorometano (DCM) como disolvente a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente, se removió el DCM de la mezcla de reacción. El residuo se redisolvió en acetonitrilo (MeCN) y se adicionó un equivalente de la sal de potasio del xantato de etilo **167** (Esquema 34). La reacción procedió de manera eficiente, aislándose el xantato **160a** en un excelente rendimiento, como un aceite viscoso de color amarillo intenso. Este producto fue caracterizado inicialmente mediante técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C y se observó que el producto puede ser almacenado a baja temperatura sin presentar descomposición apreciable.



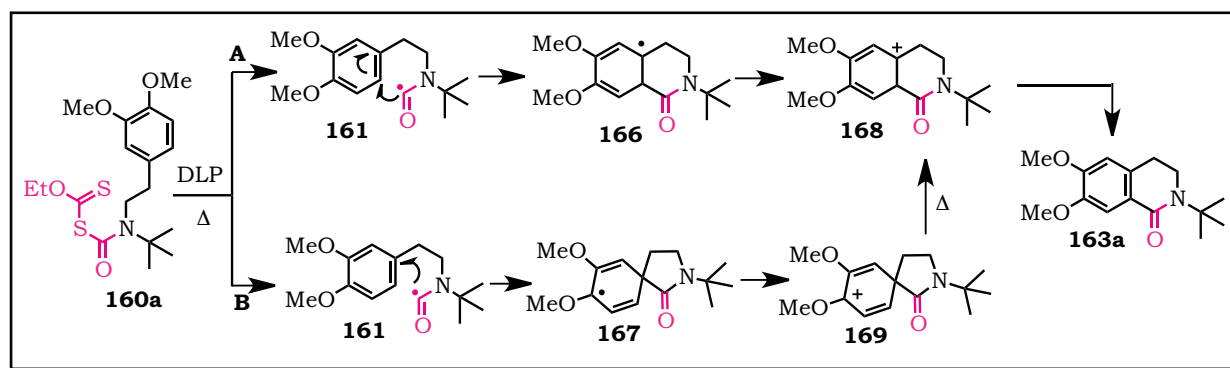
Esquema 34. Síntesis de la xantato **160a**.

Una vez obtenido el xantato de carbamoilo **160a**, éste se sometió a una reacción radicalaria, utilizando peróxido de dilaurilo como iniciador. La reacción se llevó a cabo bajo las condiciones típicas de adición radical oxidativa descritas por Zard.⁵ Bajo estas condiciones, se aisló y caracterizó como producto mayoritario la 3,4-dihidroisoquinolina **163a**, en 55% de rendimiento.



Esquema 34. Síntesis de la xantato **160a**.

El mecanismo propuesto para esta transformación involucra la fragmentación homolítica del xantato **160a** y la formación del radical carbamoilo correspondiente (Esquema 35). El radical formado puede sufrir tanto una adición *orto* (Esquema 35, A) como una adición *ipso* (Esquema 35, B), de tal forma que, dependiendo del tipo de adición sobre el sistema aromático, se pueden obtener las especies intermediarias **166** ó **167**. En una etapa de oxidación, **166** y/o **167** podrían ser oxidados a los cationes **168** y **169** por el peróxido de dilaurilo, ayudando al proceso final de rearomatización. Se propone que el catión espirocíclico **169**, debido a la temperatura subministrada a la mezcla de reacción, podría re-arreglarse al intermediario **168**, el cual finalmente tras la pérdida de un protón generaría la isoquinolina correspondiente.

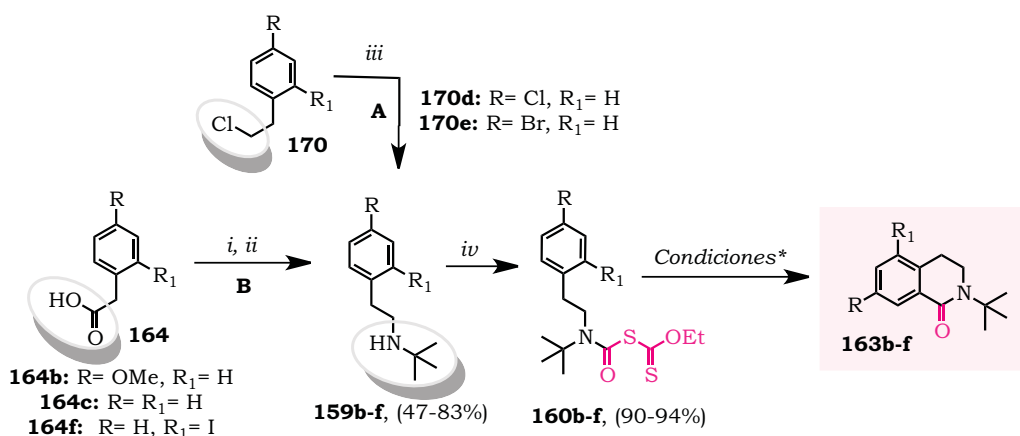


Esquema 35. Mecanismo propuesto para la obtención de la isoquinolina **163a**.

A pesar de que la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas mediante reacciones de sustitución electrofílica aromática se encuentra ampliamente documentada, el

desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de isoquinolinas con grupos electroattractores dentro del sistema aromático, es de gran importancia. Para probar si la ciclación radical oxidativa sobre xantatos de carbamoilo de tipo **160** podría proceder, independientemente de los sustituyentes sobre el sistema aromático, se sintetizaron algunas *N,N*-fenetil-*t*-butil aminas con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica sobre el sistema aromático (Esquema 36).

Las aminas **159b-c,f** fueron preparadas a partir de los ácidos fenilacéticos correspondientes (Esquema 36, B), mientras que las amina **159d-e** fueron obtenidas mediante una reacción de sustitución nucleofílica utilizando a los cloruros de fenetilo **170d-e**, como materias de partida (Esquema 36, A).⁵⁶



i) *t*-BuNH₂, DCC. ii) BH₃·SMe₂, BF₃·OEt₂. iii) *t*-BuNH₂, KI. iv) 1.-Trifosgeno, Et₃N, DCM, 0 °C. 2.- KCS₂OEt, CH₃CN

Esquema 36.- Metodología planteada para la obtención de *t*-butil isoquinolinas **163**.

La obtención de los xantatos de carbamoilo **159b-f** ocurrió eficientemente, bajo las condiciones descritas para la síntesis del xantato **160a**.

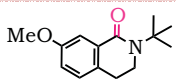
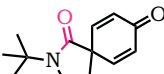
Una vez que se habían sintetizado los carbamoilxantatos derivados de las fenilaminas, se procedió al estudio del comportamiento de estos, bajo condiciones de formación de radicales libres. Los primeros experimentos utilizando DLP como iniciador bajo condiciones típicas de una reacción radical

oxidativa, mostraron por cromatografía de placa fina una mezcla compleja de productos, independientemente de los sustituyentes de los xantatos de carbamoilo (Entrada 1, tabla 1). Este resultado fue inesperado, debida a que la isoquinolina **163a**, se había obtenido anteriormente utilizando las mismas condiciones.

Debido a los resultados obtenidos, se planteó la posibilidad de que el tiempo prolongado de la reacción y la temperatura eran los responsables de la descomposición de los intermediarios de reacción. Para corroborar esta teoría, se realizó un experimento en el cual, se calentó el xantato **160b** a 80 °C por cuatro horas sin adición de iniciador, observando al final del tiempo la descomposición de la materia de partida.

Es bien conocido que las reacciones asistidas por microondas representan una técnica alternativa para proporcionar energía a una reacción con ventajas interesantes.⁵⁷ De esta forma, se llevó a cabo un experimento utilizando un equipo de microondas de la marca CEM, a 250 Watts de potencia, 100 °C de temperatura y adiciones de 0.3 eq. de DLP cada 5 minutos. Mediante este protocolo las isoquinolinas **163b-c** fueron obtenidas a partir de sus correspondientes xantatos, pero en bajo rendimiento (Entrada 2, tabla 1).

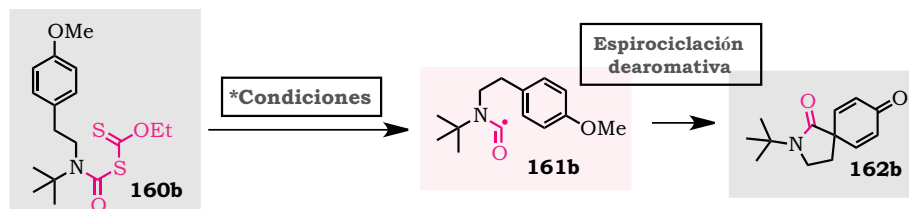
Tabla1.- Condiciones evaluadas para la síntesis de las isoquinolinas **163b-f**.

Entrada	Xantato	Iniciador	*Condiciones	Producto
1	160b-f	DLP	Calentamiento convencional, DCE, 80 °C, 1.2 eq. iniciador, 0.3 eq./60 min.	Descomposición
2	160b-c	DLP	Calentamiento con microondas, PhMe 100 °C, 1.2 eq. iniciador, 0.3 eq./5 min.	 163b : R=OMe, (10%) 163c : R=H, (14%)
3	160b	DCP	Calentamiento convencional, PhMe 110 °C, 1.2 eq. iniciador, 0.3 eq./60 min.	Descomposición
4	160b	Et ₃ B	DCM, Temperatura ambiente, 2 eq. de iniciador, 0.14 eq./60 min.	 162c , (35%)

Se utilizaron otros iniciadores radicalarios, como el peróxido de dicumilo (DCP), que al igual que el DLP se fragmenta homolíticamente mediante métodos térmicos, desafortunadamente bajo estas condiciones, se observó una mezcla compleja de productos (Entrada 3, tabla 1).

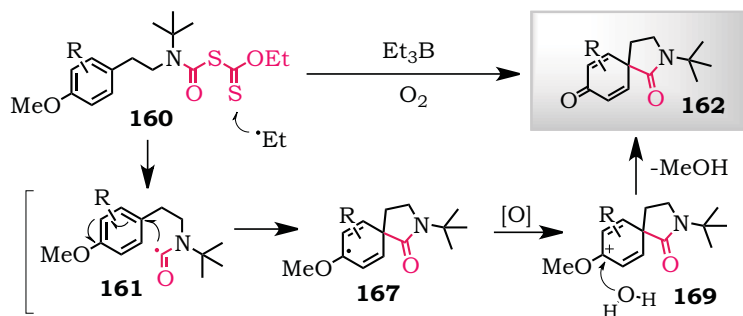
Bajo el mismo contexto, se consideró el uso de trietilborano (Et₃B), que es un iniciador eficiente para reacciones de radicales libres a temperatura ambiente o incluso por debajo de ésta. Se sabe que el trietilborano genera radicales peroxilo cuando reacciona con oxígeno triplete, y se ha demostrado que estos peróxidos pueden actuar como oxidantes en las reacciones radicalarias de tipo radical-oxidativas, de forma similar a lo que se observa con los peróxidos orgánicos.⁵⁸ De esta manera, el xantato **160b** se sometió a condiciones de Et₃B, esperando resolver el problema de la descomposición de la materia de partida. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, observándose desde la primera adición la formación de un solo producto. Este resultado fue bastante alentador, ya que de principio no se observó una mezcla compleja de productos.

Una vez terminada la reacción, el producto se aisló e identificó por RMN de ¹H y ¹³C como el espirociclo **162c** (Entrada 4, tabla 1). Este resultado es bastante interesante, debido a que la adición *ipso* de radicales carbamoilo a partir de una ciclación radical-desaromativa es un proceso nuevo, que no se encuentra documentado en la literatura, por lo que desarrollar una metodología que permita que este proceso se lleve a cabo, es de gran importancia. Se evaluaron diferentes condiciones con el fin de incrementar el rendimiento de la reacción, observándose el mejor resultado cuando se adicionaron 2.0 eq. de Et₃B a una solución del xantato de carbamoilo en DCM a -5 °C (experimento 8, Tabla 2).

Tabla 2.- Condiciones evaluadas en la reacción de ciclación del radical carbamoilo **160b**.

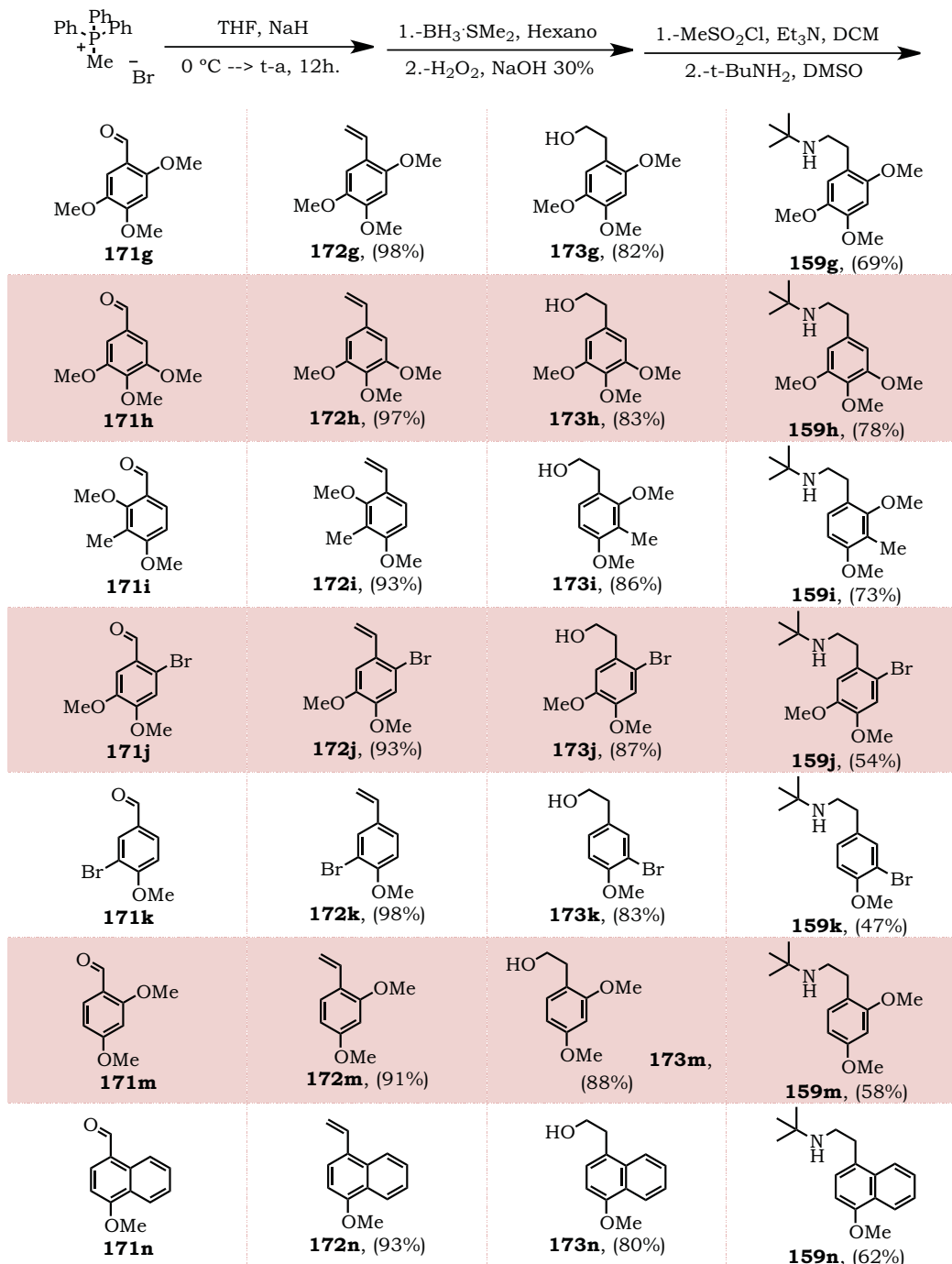
	Aditivo	Et ₃ B	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	—	2.0	CH ₂ Cl ₂	25 °C	16 h.	32%
2	FeSO ₄ ^a	2.0	CH ₂ Cl ₂	25 °C	16 h.	35%
3	FeSO ₄ ^a	2.0	THF	25 °C	4 h.	30%
5	FeSO ₄ ^a	2.0	DCM-EtOH-H ₂ O	25 °C	4 h.	34%
6	—	2.0	DCM-EtOH-H ₂ O	25 °C	14 h.	32%
7	—	2.0	CH ₂ Cl ₂	-5 °C	4 h.	32%
8	—	2.0	CH₂Cl₂	-5 °C	2.6 h.	65%
9	—	2.0	CH ₂ Cl ₂	-40 °C	4 h.	NR

En la literatura se encuentra descrita la ciclación *ipso* de radicales α -acilo sobre sistemas aromáticos.⁵⁹ En base a este antecedente se planteó un mecanismo de reacción para la transformación de los xantatos de carbamoilo **160** en las correspondientes espirodienonas **162**, a través de una adición *ipso* del radical carbamoilo **161** sobre el sistema aromático, seguida de un proceso de oxidación (Esquema 38).⁵⁹

Esquema 38.- Mecanismo planteado para la obtención de las espirodienonas **162**.

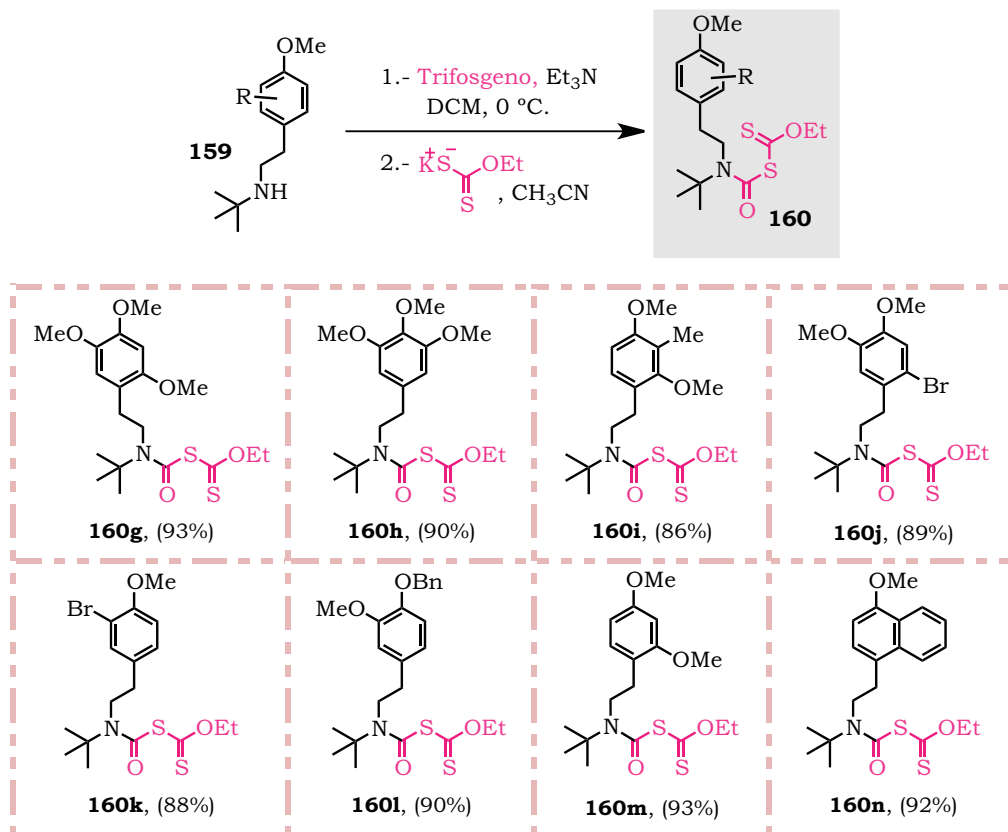
Dentro del planteamiento del mecanismo de reacción se incluye una etapa de oxidación (**167**→**169**), por lo que se pensó en el uso de algunos aditivos oxidantes para favorecer el proceso y mejorar el rendimiento de la reacción. Sin embargo no se observaron resultados favorables (Entradas 2-5, Tabla 2). Se varió la concentración, el disolvente, el tiempo de adición y la temperatura, observando el mejor resultado cuando el Et₃B fue adicionado cada 40 min a -5 °C, en un sistema abierto (Entradas 8, Tabla 2). De esta forma el espirociclo **162b** se obtuvo en 65% de rendimiento.

Debido al mecanismo planteado en el esquema **38** y al resultado obtenido para la obtención del espirociclo **162b**, se pensó que para que este proceso se llevara a cabo de manera eficiente, era indispensable la presencia del grupo *p*-OMe en el anillo aromático. De esta forma y con objeto de estudiar el alcance de la reacción, se exploraron diversas metodologías para la síntesis de aminas que cumplieran con esta característica. La secuencia de reacciones empleadas para su síntesis, se basó en la transformación de aldehídos aromáticos en estirenos funcionalizados **172g-n**, posteriormente, se llevó a cabo una reacción de hidrobtoración-oxidación para la obtención de los alcoholes fenéticos **173g-n**.⁶⁰ Finalmente, estos alcoholes fueron transformados a los mesilatos correspondientes, los cuales tras una reacción de sustitución nucleofílica con la *t*-butil amina, generaron las aminas deseadas (Esquema 39).⁶¹



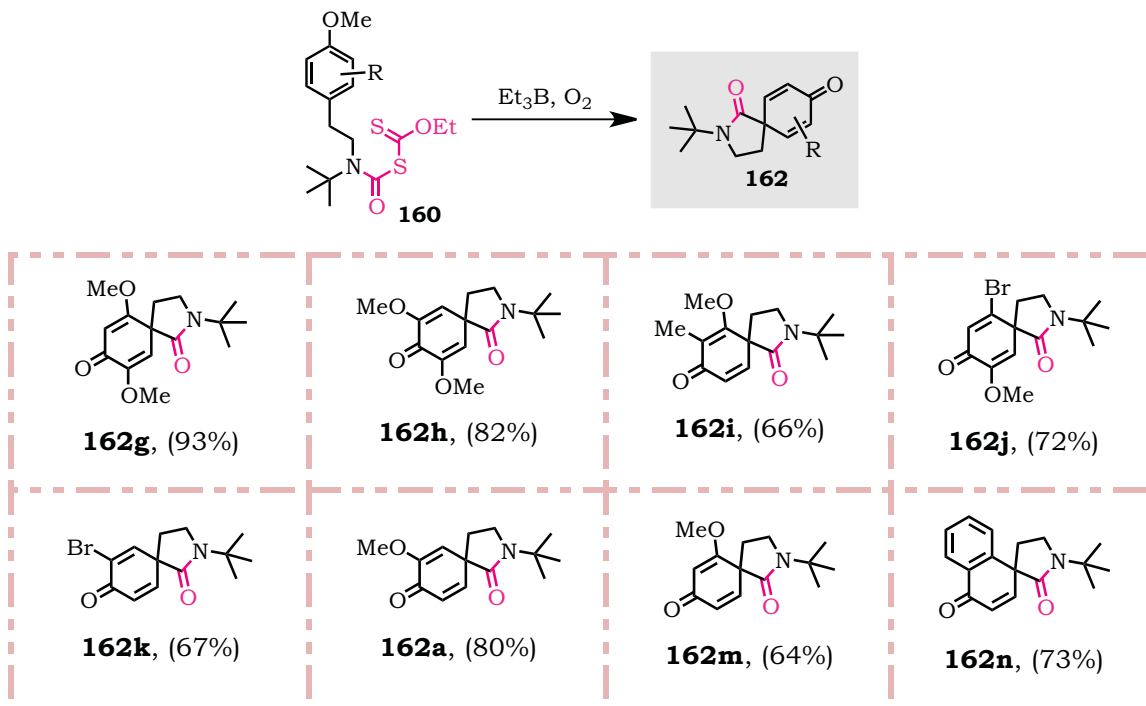
Esquema 38.- Secuencia sintética empleada para la obtención de las aminas **159g-n**.

Una vez obtenidas las aminas **159g-n**, estas se sometieron a las condiciones previamente establecidas para la generación de los xantatos correspondientes **160g-n**, en buenos rendimientos.



Esquema 39.- Síntesis de los xantatos de carbamoilo **160g-n**.

Los xantatos de carbamoilo **160g-n** finalmente fueron tratados con dos equivalentes de Et₃B a -5 °C, para generar las espirodienonas correspondientes (Esquema 40). La reacción procedió en buen rendimientos, independientemente de los sustituyentes sobre el anillo aromático. Incluso en presencia de grupos electroattractores como en el caso de **162j-k** o en sistemas aromáticos como el derivado de naftaleno **162n**, se observó la formación de los espirociclos correspondientes en rendimientos moderados. Esta reacción ofrece la posibilidad de generar un centro cuaternario fusionado, a través de un proceso operacionalmente sencillo y bajo condiciones de reacción suaves. Este proceso representa el primer reporte de una reacción de ciclación *ipso* de radicales carbamoilo a sistemas aromáticos.⁶²



Esquema 40.- Obtención de las espirodienonas **162g-n**.

Debido a la naturaleza novedosa de la metodología era importante caracterizar inequívocamente los productos obtenidos. Afortunadamente, la espirodienona **162h** pudo ser identificada mediante difracción de rayos X.

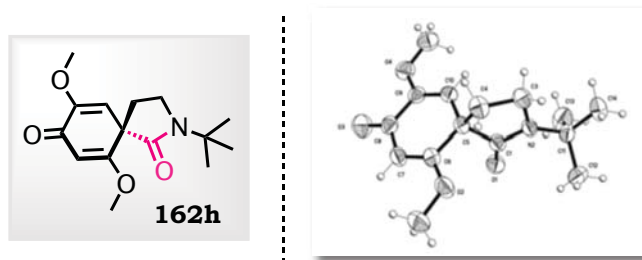
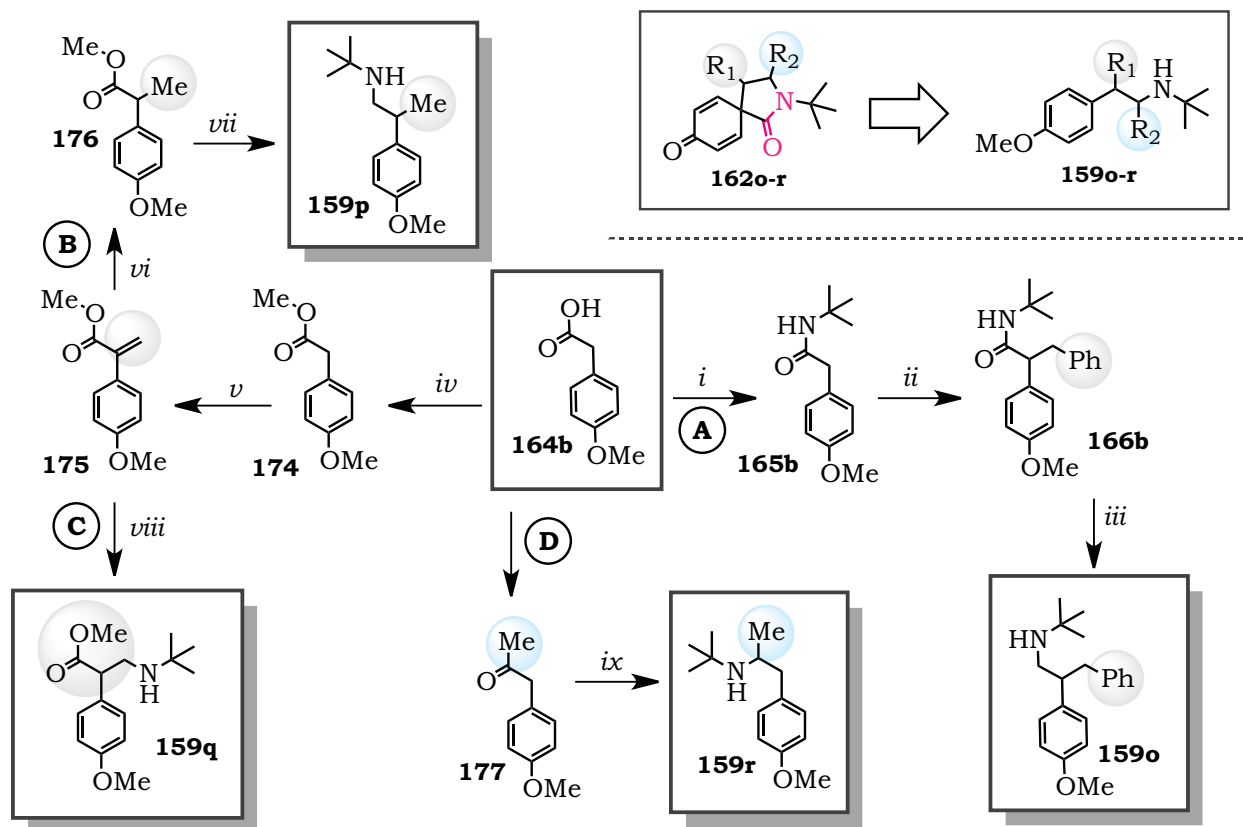


Figura 7.- Estructura de Rayos X de la espirodienona **162h**.

Con el fin de observar si la metodología podía extenderse a la síntesis de espirodienonas sustituidas en la cadena alifática de tipo **162o-r**, se realizó una búsqueda bibliográfica para encontrar metodologías sintéticas que permitieran la obtención de las aminas **159o-r**.



i) *t*-BuNH₂, DCC, AcOEt, 96%. *ii)* BnBr, NaH, THF, 0 °C-->t.a, 83%. *iii)* SMe₂BH₃, BF₃OEt₂, THF, 91%. *iv)* MeOH, H₂SO₄, cuantitativo, *v)* HCOH, DMF, K₂CO₃, 88%. *vi)* CoCl₂, NaBH₄, EtOH, 89%. *vii)* 1.- NaBH₄, I₂, THF, 0 °C-->reflujo, 2h. 93%. 2.- MesCl, Et₃N, 0 °C, 2h. 3.- *t*-BuNH₂, DMSO, KI cat. 80 °C, 8h. 53%. *viii)* *t*-BuNH₂, FeCl₃, 63%. *ix)* *t*-BuNH₂, MeOH, ZnCl₂, NaCNBH₃, 86%.

Esquema 41.- Síntesis de las aminas **159o-r**.

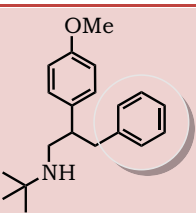
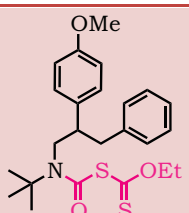
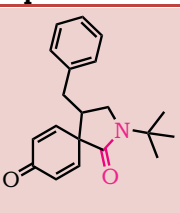
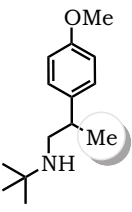
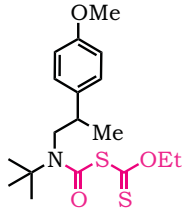
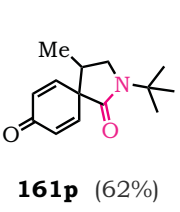
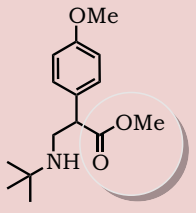
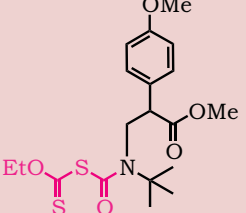
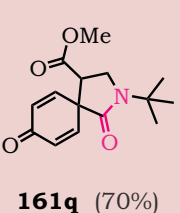
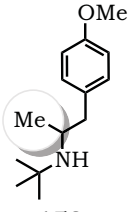
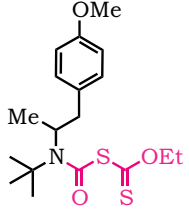
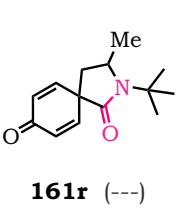
Debido a la disponibilidad del ácido fenilacético **164b**, se eligió éste derivado como precursor de las fenetil aminas sustituidas en la cadena alifática. La amina **159o** (Esquema 41, Ruta A, R₁=Bn) se obtuvo mediante un protocolo que involucró la transformación del ácido carboxílico **164b** en la *t*-butilamida correspondiente, mediante el uso de DCC como agente de acoplamiento.⁵⁷ Aprovechando la acidez de los hidrógenos en el metileno de la amida **165b** se llevó a cabo una reacción de alquilación, utilizando NaH como base y BnBr como agente alquilante. Esta reacción procedió en buen rendimiento y tras la

reacción de reducción de la amida **166b** con $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ fue posible la obtención de la amina **159o**, de forma sencilla y en buen rendimiento. Se llevó a cabo la misma secuencia sintética, utilizando MeI como agente alquilante, con la finalidad de obtener la amina **159p**. Sin embargo, de esta reacción se aisló una mezcla de la amida di-alquilada y mono-alquilada, difícil de separar por cromatografía. Debido a estos resultados, se planteó una ruta alterna para la síntesis de la amina **159p** (Esquema 41, Ruta B, $\text{R}_1 = \text{Me}$), la cual involucró la síntesis del éster **174** a partir del ácido fenilacético **164b**. Este ácido fue esterificado en excelente rendimiento, bajo las condiciones de esterificación de Fisher.⁶³ Posteriormente, se realizó una condensación aldólica con formaldehído utilizando K_2CO_3 como base.⁶⁴ De esta manera, se obtuvo el compuesto α, β -insaturado **175**, que tras la reducción del doble enlace,⁶⁵ la reducción del éster al alcohol fenilico⁶⁶ y la reacción de sustitución de la *t*-butilamina por el mesilato intermediario, condujo a la amina **159p**.

Se encuentra reportado en la literatura que algunas aminas sustituidas pueden adicionarse en C-4 a sistemas α, β -insaturados, utilizando una cantidad catalítica de un ácido de Lewis.⁶⁷ De esta forma, el compuesto α, β -insaturado **175** fue tratado con *t*-butilamina y FeCl_3 para obtener la amina **159q** en un rendimiento moderado (Esquema 41, Ruta C, $\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{Me}$). Por último, la amina **159r** (Esquema 41, Ruta C, $\text{R}_2 = \text{Me}$) fue sintetizada a partir de la cetona **177**, tras una reacción de aminación reductiva, utilizando ZnCl_2 como ácido de Lewis y NaCNBH_3 como agente reductor.⁶⁸

Posteriormente, las aminas **159o-r** fueron tratadas con trifosgeno para generar el cloruro de carbamoilo correspondiente, en seguida la adición de un equivalente de la sal de potasio del xantato de etilo, generó los xantatos **160o-r** en buenos rendimientos (Tabla 3).

Tabla 3.- Resultados de la ciclación desaromativa de los xantatos **160m-p**.

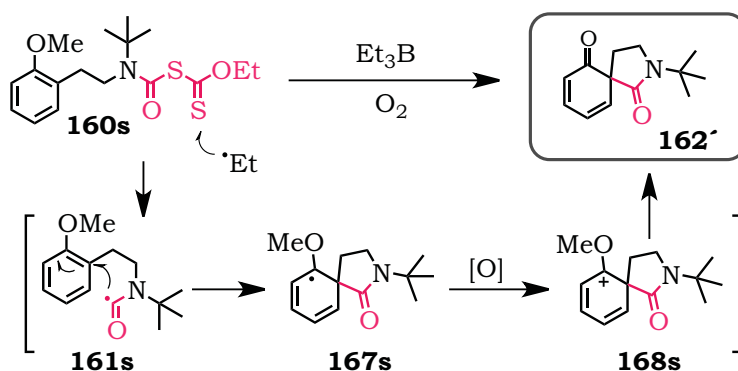
	Amina	Xantato ^a	Espirodienona ^b
1	 159o	 160o (94%)	 161o (66%)
2	 159p	 160p (96%)	 161p (62%)
3	 159q	 160q (90 %)	 161q (70%)
4	 159r	 160r (86%)	 161r (---)

a) 1.- **Trifosgeno**, Et₃N, DCM, 0 °C → t.a. 2.- **KCS₂OEt**, CH₃CN. b) Et₃B, DCM, -5 °C, 2.6h.

Una vez sintetizados los xantatos de carbamoilo **160o-r**, estos fueron tratados con Et₃B, con la finalidad de observar si los grupos presentes sobre la cadena alifática de la molécula, afectaban el proceso de ciclación desaromativa. Afortunadamente, la reacción de ciclación ocurrió sin problemas para generar las espirodienonas sustituidas **161o-q** (Tabla 3, entradas 1-3), las cuales fueron aisladas en buenos rendimientos. Es importante mencionar que los rendimientos obtenidos para estas transformaciones, son similares al resultado obtenido con el xantato **160b** (Tabla 2, entrada 8), en donde no hay sustitución sobre la cadena alifática.

En contraste, en el caso del xantato **160r** (Tabla 3, entrada 4), sustituido con un grupo metilo α -nitrógeno, la reacción no procedió como se esperaba, observando por cromatografía en placa fina, solo la descomposición de la materia de partida. Se realizaron varios experimentos a fin de explorar condiciones y lograr la espirociclación, sin obtener resultados favorables.

Finalmente, se pensó en sintetizar el xantato **160s**, con un grupo OMe en posición *orto*, el sistema aromático. Esto con el fin de observar si se podían obtener los espirociclos de tipo **162'**, tras un proceso similar de espirociclación desaromativa. Este proceso involucra el mecanismo mostrado en el esquema 42, en donde se propone que el radical carbamoilo **161s**, formado tras la adición de Et_3B a la mezcla de reacción, podría generar el radical **167s** estabilizado por el grupo *o*-OMe, de tal forma que su oxidación generaría al intermediario **168s** y finalmente la espirodienona **162'**.



Esquema 42.- Obtención de las espirodienonas **162'**.

Para comprobar esta hipótesis, se sintetizaron los xantatos **160c**, **160s** y **160t**, a partir de las fenetilaminas correspondientes. Posteriormente, estos xantatos fueron tratados con Et_3B a $-5\text{ }^\circ\text{C}$, bajo las condiciones previamente estandarizadas (Tabla 4).

Tabla 4.- Proceso de espirociclación desaromática de los xantatos **160c, q-r**.

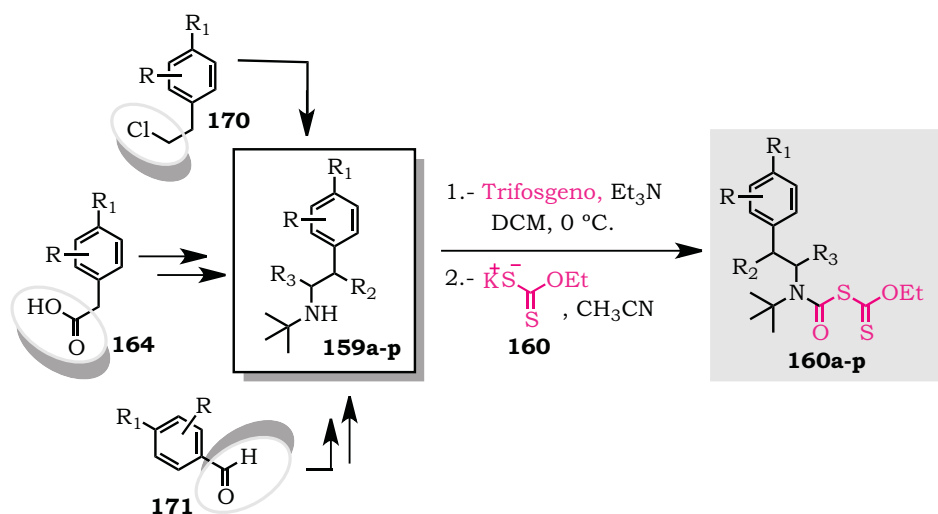
Entrada	Producto	Rendimiento	
1	 160c	 162b	17%
2	 160s	 162m	21%
3	 160t	 162g	27%

Los resultados de estas reacciones son bastante interesantes ya que inesperadamente los productos obtenidos sufrieron una reacción de oxidación sobre el C-4 del sistema aromático, aislando productos similares a los observados en el caso de los xantatos con un grupo OMe *para*, en el sistema aromático (Tabla 3). Incluso, el xantato **160c** que no tiene sustituyentes sobre el anillo aromático fue transformado en la espirodienona **162b** bajo el mismo protocolo radicalario (Tabla 3, entrada 1). Actualmente, no es muy claro el mecanismo de oxidación para estos productos; sin embargo, se puede especular que los peróxidos de boro formados en la auto-oxidación del Et₃B, son los responsables de esta transformación.

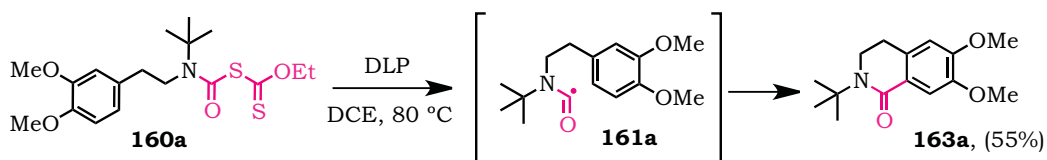
Los rendimientos para estas transformaciones son bajos, sin embargo este resultado nos da la oportunidad para explorar condiciones y en un futuro desarrollar una metodología para la reacción de espirociclación desaromática con sustratos que no incluyan el grupo *p*-OMe en el sistema aromático de la molécula.

3.4 CONCLUSIONES.

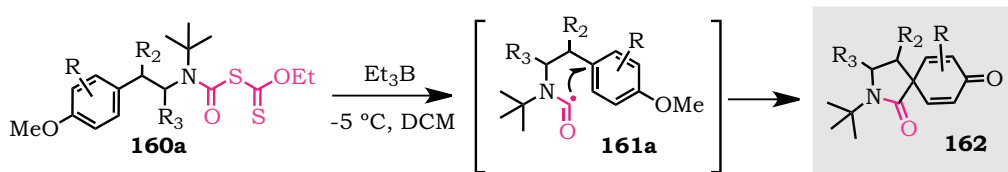
- Las t-butilaminas **159a-p** fueron obtenidas satisfactoriamente utilizando tres protocolos sintéticos diferentes. La reacción entre las aminas **159a-p** y trifosgeno, seguido de la adición de la sal de potasio del xantato de etilo **160** permitió la síntesis de los xantatos **160a-p**, los cuales presentaron una notable estabilidad a temperatura ambiente.



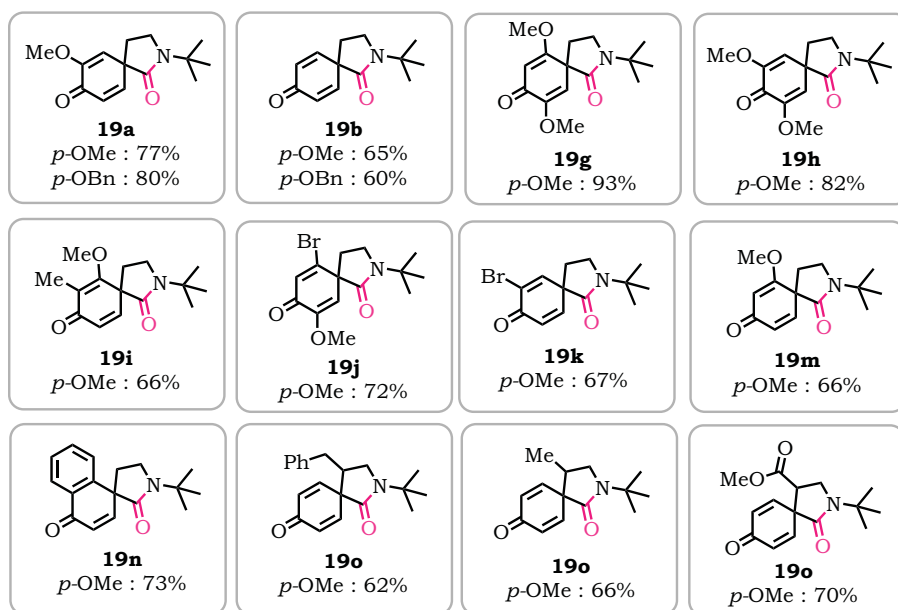
- El xantato **160a** fue el único que al ser tratado con DLP bajo condiciones de adición radical oxidativa generó la isoquinolina correspondiente.



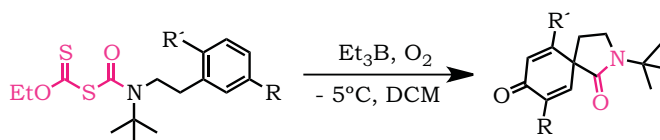
- Se desarrolló una metodología novedosa para la síntesis de las espirodienonamidas **162a-p**, mediante un proceso de espirociclación desaromática. Este proceso representa el primer ejemplo de una espirociclación sobre un sistema aromático.



- La reacción de espiroacilación radical desaromativa de los xantatos **160a-b**, **160i-o** trascurrió en buen rendimiento independientemente de los sustituyentes sobre el anillo aromático de la molécula.



- Aunque este proceso estaba destinado solo a xantatos con un grupo *p*-OMe en el sistema aromático, inesperadamente la reacción de espiroacilación desaromativa de los xantatos **160c**, **160o** y **160p** procedió también para generar las espirodienonas oxidadas en el C-4.



160c: R=R'=H --> **162b**: R=R'=H (17%)
160s: R=OMe, R'=H --> **162m**: R=OMe, R'=H (21%)
160t: R=R'=OMe --> **162m**: R=R'=OMe (27%)

4. SÍNTESIS DE LA ANNOSQUALINA.

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La annosqualina **178** es un alcaloide con un esqueleto sin precedentes, que contiene un sistema único de espirodienonamida en su estructura. Fue aislado de los tallos de la *Annona squamosa* como un componente minoritario, por lo que se planteó como un precursor biogénico de los alcaloides derivados de protoberberinas **180** y oxo-protoberberinas **179**.⁶⁹

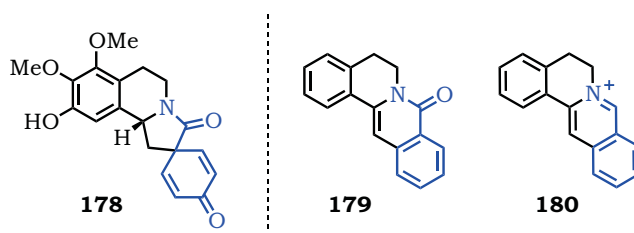
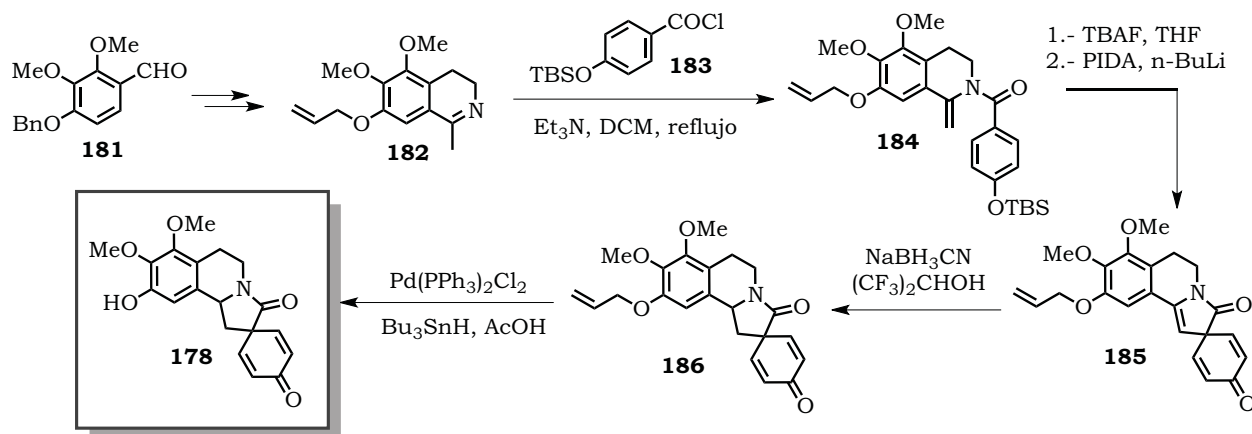


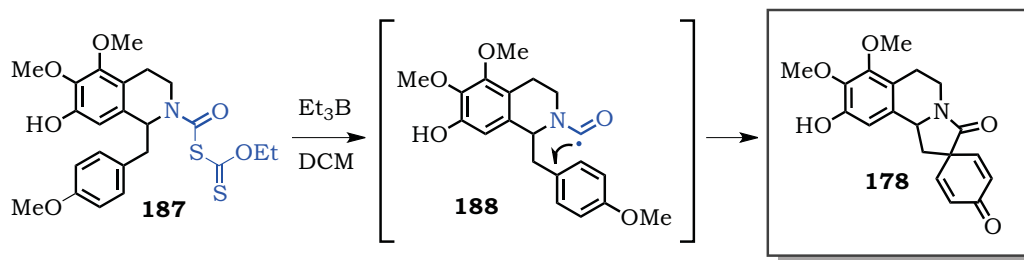
Figura 10.- Annosqualina **178**, oxo-protoberberinas **179** y protoberberinas **180**.

En 2006, Honda desarrolló una metodología para la síntesis de la Annosqualina a partir de una reacción de acoplamiento fenol-oxidativo como paso clave en la síntesis de este producto natural (**185**, Esquema 43).⁷⁰



Esquema 43.- Síntesis de la Annosqualina.

Esta metodología ofrece la primera y única síntesis reportada para este producto natural, por lo que se planteó la idea de utilizar el proceso de adición radical desaromativa descrito en el capítulo anterior, para lograr la síntesis de la Annosqualina a partir del xantato de carbamoilo **187** (Esquema 44).



Esquema 44.- Propuesta sintética para la obtención de la Annosqualina **187**.

4.2 OBJETIVO GENERAL

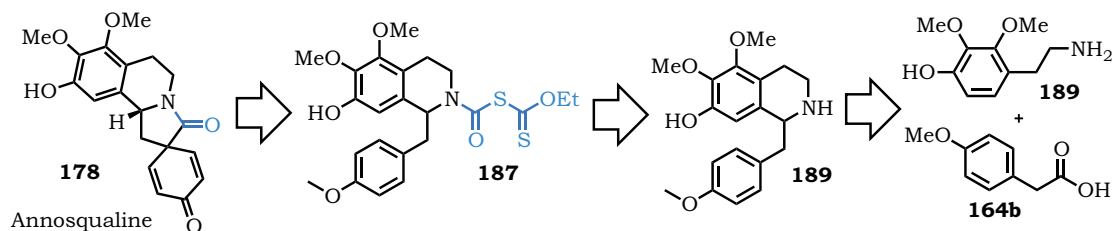
Observar la estabilidad del xantato de carbamoilo **187** y probar si la reacción de adición radical desaromativa, puede aplicarse en la síntesis de la annosqualina y una serie de derivados (Esquema 44).

OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar condiciones para la obtención del xantato **187** a partir de la tetrahidroisoquinolina correspondiente.
- Observar si el radical carbamoilo **188** se adiciona en la posición *ipso* del sistema aromático o en la posición *orto* como en el caso del xantato **160a**.
- Aislar y caracterizar los productos obtenidos de la reacción de espirociclación desaromativa.

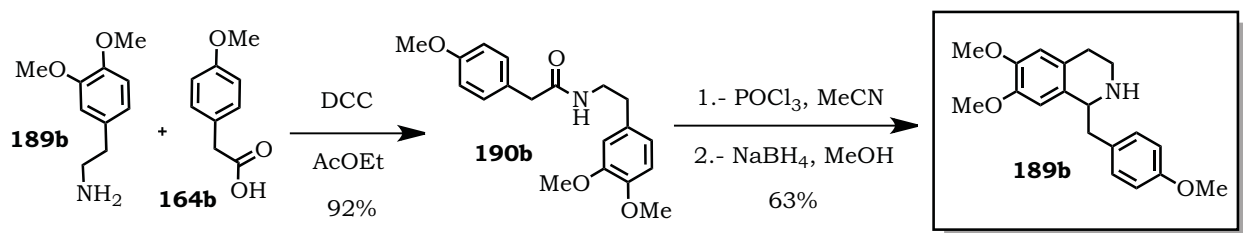
4.3 DISCUSION DE RESULTADOS.

Inicialmente, se planteó la estrategia retrosintética mostrada en el Esquema 45.



Esquema 45.- Retrosíntesis propuesta para la obtención de la Annosqualina.

Como primera aproximación se llevó a cabo una secuencia modelo, en donde se sintetizó la amida **189b** en excelente rendimiento, a partir de la reacción de acoplamiento entre la amina **189b** y el ácido fenilacético **164b**. Posteriormente, la isoquinolina **189b** fue sintetizada utilizando una reacción de Bischler-Napieralski (Esquema 46).⁷⁴ Se empleó la 3,4-dimetoxi fenetilamina para generar la isoquinolina **189b** como molécula modelo, debido a que ésta se tenía disponible en el laboratorio y la parte de la isoquinolina no interviene en la reacción de ciclación radical desaromativa, que es el principal objeto de estudio en este capítulo.

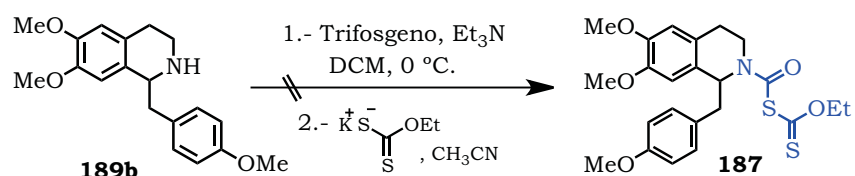


Esquema 46.- Síntesis de la isoquinolina **189b**.

En experimentos previos se había observado que los xantatos de carbamoilo que no contenían un grupo *N-t*-Bu en su estructura, eran lábiles y no fue factible su aislamiento. Debido a esto, la síntesis del xantato **187** y la

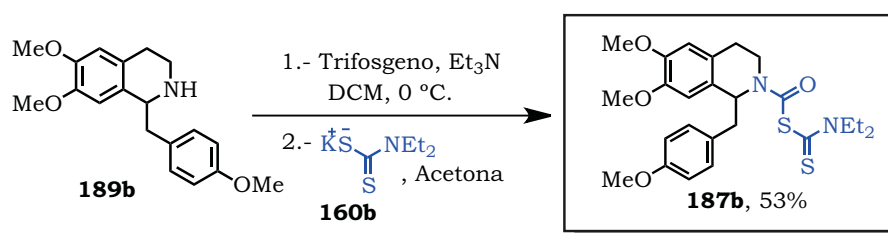
evaluación de su estabilidad, era fundamental en el desarrollo de esta estrategia sintética.

Con base en esto, la isoquinolina **189b** fue sometida a las mismas condiciones para la obtención de los xantato de carbamoilo del capítulo anterior (Esquema 47). El resultado de esta reacción no fue favorable ya que se observó por cromatografía en placa fina una mezcla compleja de productos.



Esquema 47.- Metodología propuesta para la obtención del xantato **187**.

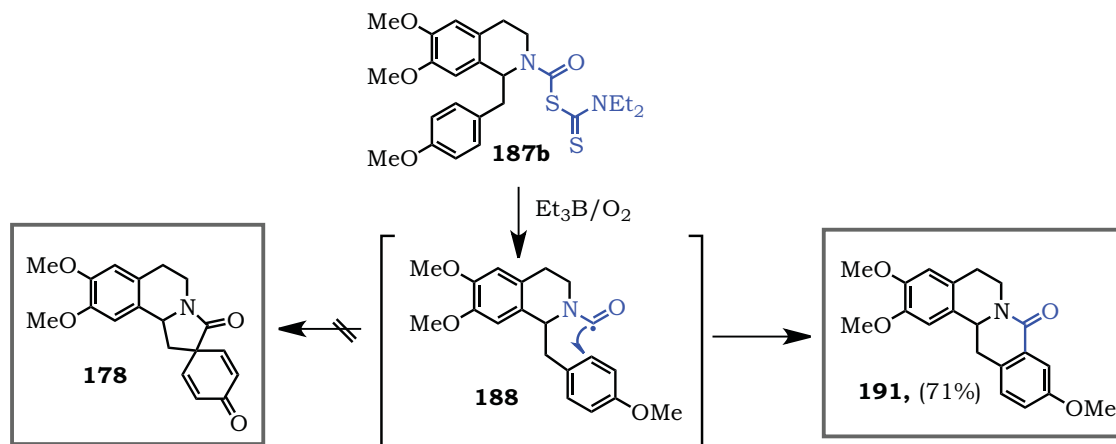
Debido a este resultado, se planteó la idea de utilizar el ditiocarbamato **187b** como precursor del radical carbamoilo **188**, de tal forma que la isoquinolina **189b** fue tratada con trifosgeno y la sal de potasio **160b**, para llegar a la síntesis del ditiocarbamato **187b** en 53% de rendimiento (Esquema 48).¹⁸



Esquema 48.- Síntesis del ditiocarbamato **187b**.

Este ditiocarbamato **187b** mostró una excelente estabilidad a temperatura ambiente. En seguida, sobre este sustrato se probaron las condiciones de adición radical desaromativa, estandarizadas anteriormente. Desafortunadamente, la espirodienonamida **178** no fue observada. En su lugar

se aisló como producto mayoritario el derivado de oxo-protoberberina **191** en 71% de rendimiento (Esquema 49).

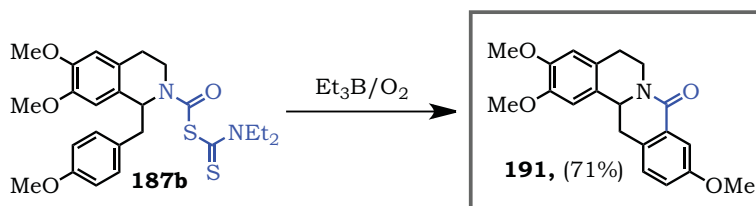


Esquema 49.- Resultados de la reacción de adición radical desaromativa sobre el carbamoilo ditiocarbamato **187b**.

Este resultado, aunque no era el esperado, puede explicarse por la conformación que adoptada el radical carbamoilo unido al nitrógeno de la isoquinolina, el cual aparentemente está más cerca de la posición *orto* que de la *ipso*, en el sistema aromático. Se realizaron algunas pruebas, variando el disolvente, los tiempos de adición; incluso se llevó a cabo un experimento a temperatura ambiente, pero en todos los casos el producto obtenido fue el derivado de oxo-protoberberina **191**.

4.4 CONCLUSIONES.

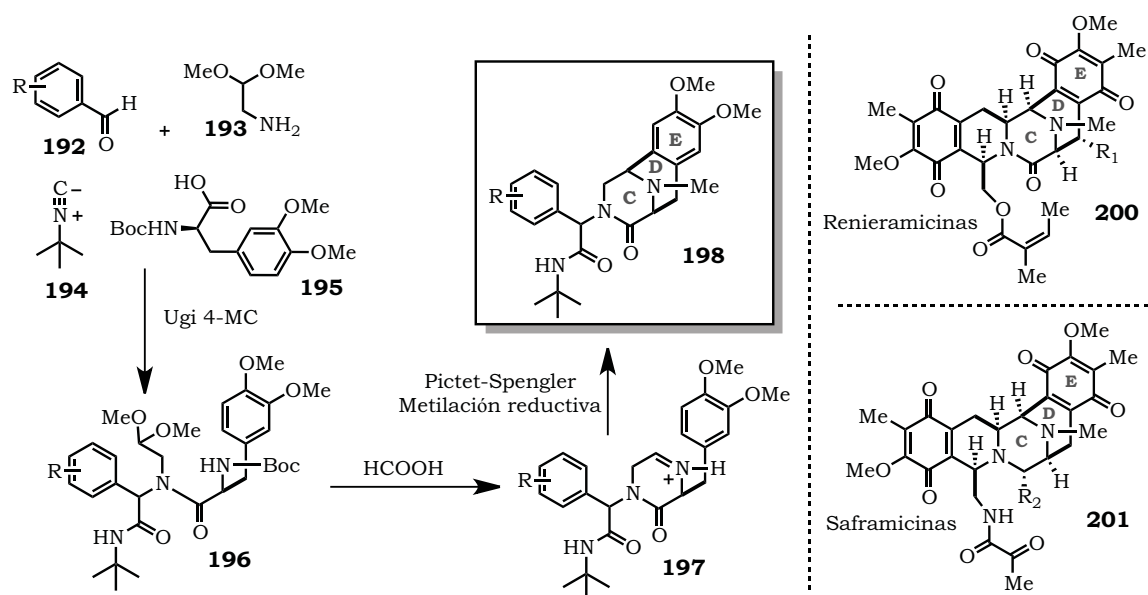
- Se sintetizó la isoquinolina **189b** tras tres etapas de reacción que involucran una reacción de acoplamiento con DCC entre la amina **189b** y el ácido fenilacético **164b**, seguido por una reacción de Bischler–Napieralski y la adición de NaBH₄, como agente reductor.
- No fue posible sintetizar el xantato **187**, utilizando el protocolo que involucra la reacción entre la isoquinolina **189b** y trifosgeno, seguido de la adición de la sal de potasio del xantato de etilo. Se observó por cromatografía en capa fina una mezcla compleja al monitorear el curso de la reacción.
- Como resultado de lo anterior, se planteó una metodología alterna, que involucró la síntesis del ditiocarbamato **187b**, a partir de la isoquinolina **189b**. El ditiocarbamato **187b** a diferencia del xantato análogo **187**, resultó ser de mayor estabilidad y pudo aislarse en rendimiento moderado.
- Finalmente, se probó sin éxito la reacción de adición radical desaromativa con el ditiocarbamato **187b**, utilizando Et₃B como iniciador radicalario, bajo las condiciones desarrolladas en el capítulo anterior. Bajo estas condiciones, el derivado de oxo-protoberberina **191** fue obtenido en 71% de rendimiento.



5. SÍNTESIS DEL TETRAMETIL DIACETAL DEL 2-AMINOMALONALDEHÍDO.

5.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

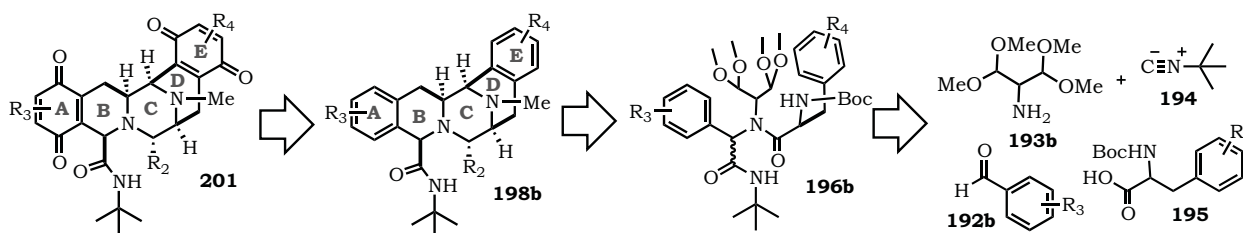
En 2011 Miranda y Cano-Herrera reportaron una metodología corta y práctica para la construcción del sistema tricíclico **198**, que contiene al núcleo CDE presente en una amplia gama de productos naturales tetrahydroisoquinolínicos,⁷² como los derivados de la familia de la renieramicinas **200** y saframincinas **20**, las cuales presentan actividades biológicas importantes.⁷³ La secuencia sintética consistió en una reacción de Ugi, seguida de un proceso *one-pot* de desprotección del grupo amino, la formación del iminio, seguida de una reacción de ciclación espontánea de tipo Pictet-Spengler y por último, una metilación reductiva (Esquema 50).



Esquema 50.- Metodología Ugi-Pictet-Spengler-Metilación reductiva.

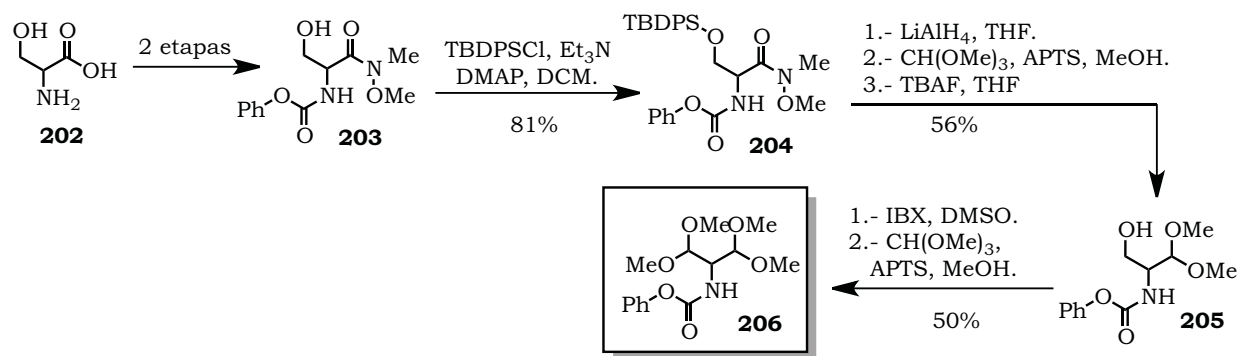
Dentro de este trabajo, se planteó la posibilidad de generar el pentaciclo base ABCDE de éste tipo de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos, al incorporar en la

reacción de Ugi (**196b**) un componente amino que permitiera una reacción de ciclación de tipo Pomeranz-Fritsch para sintetizar el núcleo AB, pero que a su vez, permitiera también que el protocolo Pictet-Spengler-metilación reductiva se llevara a cabo para general a la par el sistema CDE. Con esto en mente, se propuso un esquema retrosintético que involucró la síntesis de la amina **193b**, como componente clave en este protocolo (Esquema 51).



Esquema 51.- Retrosíntesis planteada para la obtención de núcleo ABCDE de **201**.

En la tesis donde se desarrolla este trabajo de investigación, se reporta la síntesis del derivado **206**, un intermediario avanzado para la obtención de la amina **193b**, a partir de serina (**202**), siguiendo la secuencia sintética mostrada en el Esquema 52.⁷⁴



Esquema 52.- Síntesis del diacetal **196**.

Debido a lo ambicioso de este trabajo de investigación, sintetizar la amina **193b** en cantidad suficiente para probar las condiciones de la reacción de Ugi y generar el aducto **196b** representa el principal objetivo de este capítulo.

5.2 OBJETIVO GENERAL

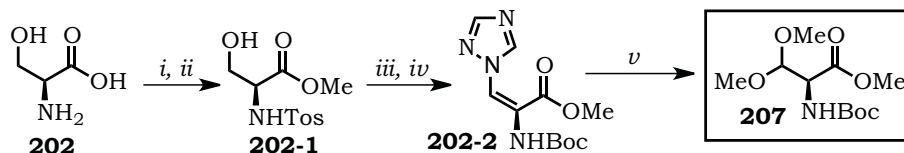
Continuar con el trabajo de investigación desarrollado previamente e intentar la preparación de la amina **193b** en cantidad suficiente, para probar si la estrategia de síntesis mostrada en el Esquema 51 para el sistema pentacíclico ABCDE de algunos derivados de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos es viable.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Desarrollar una estrategia sintética que permita la síntesis a gran escala de la amina **193b** a partir de materias primas simples y de fácil acceso.
- Emplear la amina **193b** en una reacción de Ugi que permita la síntesis del aducto **196b**.
- Probar si las condiciones de reacción reportadas previamente en el protocolo Pictet-Spengler-metilación reductiva sobre el aducto **196b**, permiten también que la reacción de tipo Pomerantz-Fritsch se lleve a cabo, para generar en un solo paso de reacción, el pentacíclico **198b**.

5.3 DISCUSION DE RESULTADOS.

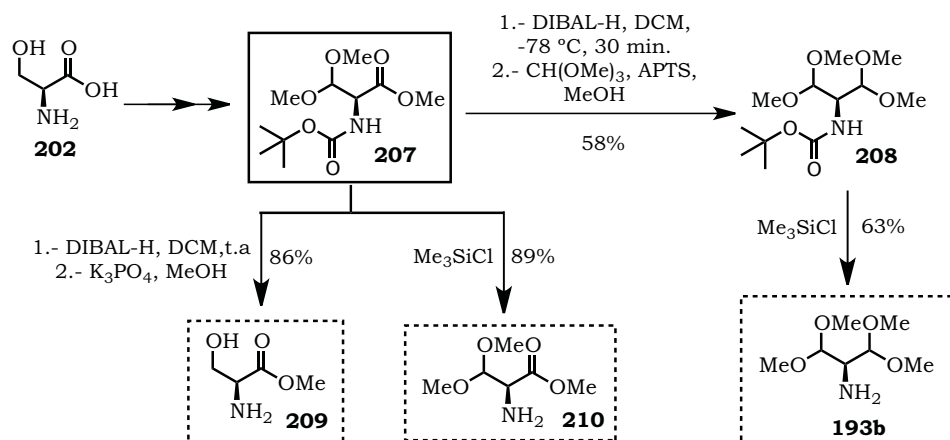
Tras una revisión minuciosa, se encontró en la literatura una metodología que describe la síntesis del acetal **207** a través de transformaciones secuenciales a partir de la serina (**202**, Esquema 53).⁷⁵



i.- MeOH, AcOH, cuantitativo. *ii.*- TosCl, Et₃N, DCM, 90%. *iii.*- (Boc)₂O, CH₃CN, DMAP, 93%. *iv.*- 1,2,4-triazol, K₂CO₃, 96%. CH₃CN, *v.*- MeOH, NaOMe, 83%.

Esquema 53.- Síntesis del acetal **207** a partir de serina.

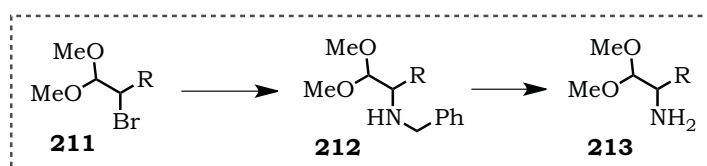
Esta metodología nos dio la oportunidad de desarrollar una secuencia sintética para la obtención de la amina deseada **193b**, a partir del acetal **207**, tras dos etapas de reacción (Esquema 54).



Esquema 54.- Síntesis del diacetal **193** y los mono acetales **209** y **210**.

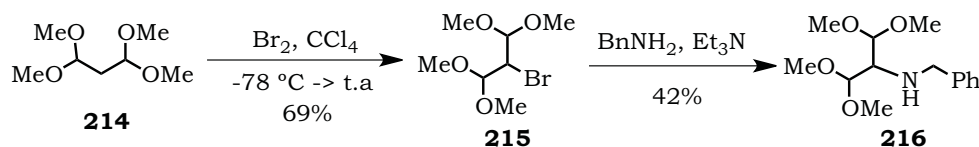
La primera etapa involucró la reducción del éster metílico **207** con DIBAL-H, para generar el aldehído correspondiente. En seguida, el crudo de esta reacción fue tratado con $\text{CH}(\text{OMe})_3$ en metanol y APTS catalítico, para generar el diacetal *N*-Boc **208**.⁷⁶ La última etapa de este protocolo, consumió un mayor tiempo experimental, debido a que las condiciones típicas para la remoción de grupos *N*-Boc generalmente hacen uso de medios ácidos. Por ejemplo, se encuentra ampliamente documentado el uso de ácido trifloroacético,⁷⁷ sin embargo, nosotros debíamos encontrar condiciones suaves para lograr la desprotección selectiva, sin generar la desprotección de los grupos acetales. Con base en esto, se probaron diversas condiciones, entre ellas el uso de alcoholes poliflorados,⁷⁸ $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en metanol,⁷⁹ TBAF en THF,⁸⁰ e incluso H_2O y energía de microondas.⁸¹ Sin embargo, en la mayoría de los casos solo se recuperó la materia de partida. La desprotección selectiva del grupo *N*-Boc finalmente, se logró tras el uso de Me_3SiCl recién destilado, en metanol como disolvente.⁸²

Debido a que la obtención de un método práctico y reproducible para la desprotección del grupo *N*-Boc en la amina **208b**, requirió de tiempo y esfuerzo, a la par se estudiaron metodologías alternas para lograr la síntesis de la amina **193b**. En la literatura se encuentra descrita la síntesis de la amina **213**, a partir del bromuro **211**, mediante dos etapas de reacción. La primera etapa consiste en una reacción de sustitución nucleofílica con bencilamina, para obtener la amina **212**, que mediante la remoción de grupo bencilo por hidrogenación catalítica genera **213** (Esquema 55).⁸³



Esquema 55.- Esquema general para la síntesis de la amina **213**.

Tomando en cuenta esta información, se sintetizó el derivado de bencil amina **193b** a partir del diacetal **214** tras dos etapas de reacción (Esquema 56).



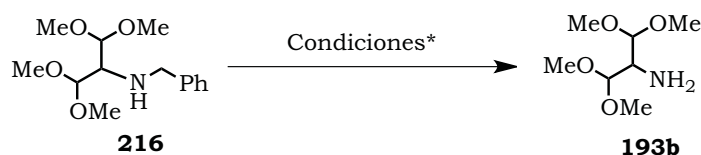
Esquema 56.- Esquema general para la síntesis de la amina **213**.

La obtención del producto bromado **215** transcurrió tras la adición de bromo molecular a una solución del acetal **214** en CCl_4 seco, bajo condiciones anhidras y atmósfera inerte. La siguiente etapa de reacción, generó el derivado **216** mediante una reacción de sustitución nucleofílica. Esta reacción se llevó a cabo a reflujo de bencilamina por espacio de 72h, obteniendo la *N*-Bn-amina **216** en 42% de rendimiento. El bajo rendimiento puede ser atribuido a que la sustitución nucleofílica se efectúa sobre un carbono terciario, con grupos voluminosos, que dificultan la reacción. Sin embargo, este resultado es alentador, ya que nos da la oportunidad de obtener la amina libre **193b** en un menor

número de etapas, además la reacción puede realizarse a escala de multigramos sin afectar el rendimiento de la reacción.

Una vez obtenido el derivado **216** se realizaron pruebas para realizar la debencilación de este sustrato (Tabla 3).⁸⁴

Tabla 3.- Condiciones evaluadas en la reacción desprotección de la N-Bn amina **216**.



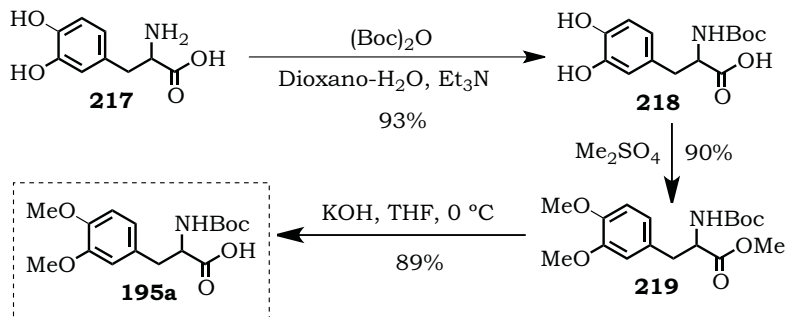
	Catalizador	Presión (atm.)	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	Pd/C, H ₂	1	EtOH	t.a	72 h.	M.P
2	Pd/C, H ₂	4	EtOH	t.a	72 h.	26%
3	Pd/C, H ₂	4	THF- <i>i</i> -PrOH	t.a	24 h.	86% ^a
5	Pd/C, HCOOH	1	MeOH	65 °C	5h.	48%
6	Pd/C, HCOOH	1	MeOH	65 °C	1h	38% ^b
7	Pd/C, NH ₄ CO ₂ H	1	THF- <i>i</i> -PrOH	100 °C	1h	92%
8	Pd/C, NH₄CO₂H	1	<i>i</i>-PrOH	100 °C	20 min	cuantitativo

a) La reacción ocurre en buen rendimiento en escala de miligramos, cuando se utiliza una escala de multigramos la reacción es lenta y se recupera mucha materia prima. b) Se utiliza un equipo de microondas CEM a una potencia de 50 Watts.

Se encuentra ampliamente documentado en la literatura el uso de Pd/C ó Pd/(OH) como catalizadores en la reacción de hidrogenación catalítica, por tal motivo se utilizaron estas condiciones para lograr la síntesis de la amina **193b**. En la entrada 1 (tabla 3), se utilizaron las condiciones típicas de hidrogenación catalítica sin obtener resultados favorables tras 72 horas de reacción, recuperando solamente la materia de partida. En la entrada 2 se utilizó un equipo de hidrogenación a presión (4 atm.), observándose la conversión de la *N*-Bn-amina a la amina libre solo en 26 % de rendimiento. Se realizó otro experimento (Entrada 3) cambiando los disolventes de a reacción a THF-*i*-PrOH

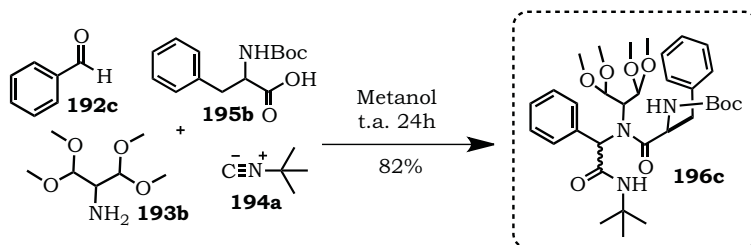
con lo que se observó un incremento en el rendimiento de la reacción. Desafortunadamente cuando se intentó reproducir el experimento en escala de multigramos la reacción avanzó lentamente y tras 72 horas de reacción se obtuvo solo un 30 % de rendimiento de la amina libre y se recuperó la materia de partida. Debido a este resultado se intentaron condiciones de hidrogenación con el sistema de Pd/C-NH₄CO₂H. El primer experimento (entrada 5) se realizó a reflujo de metanol con calentamiento convencional, observando un rendimiento del 38% para esta transformación. En la literatura se encontró que bajo estas condiciones la reacción procedía de mejor forma, si se utilizaba *i*-propanol como disolvente y calentamiento en un equipo de microondas, por lo que se realizaron dos experimentos. En la entrada 6 se utilizó una mezcla THF-*i*-PrOH y se sometió a calentamiento de microondas a 100 °C y 50 Watts de potencia, tres ciclos de 20 minutos y la adición de 2 eq. de NH₄CO₂H por cada ciclo. En este experimento se obtuvo un buen resultado; sin embargo, se probó un último experimento utilizando las mismas condiciones utilizando solo *i*-propanol como disolvente. La reacción se monitoreó desde el primer ciclo, observando que tras esta primera etapa y solo dos equivalentes de NH₄CO₂H la reacción había terminado, el rendimiento de esta reacción fue cuantitativo. De esta manera, la amina libre **193b** pudo ser obtenida tras tres etapas de reacción a partir del acetal del malonaldehído **214**, en un rendimiento global del 29%.

Como se había mostrado en el Esquema 51, el aminoácido derivado de fenilalanina **195** es otro de los componentes clave de la reacción de Ugi, planteada en los objetivos de este capítulo. Este substrato se sintetizó a partir del aminoácido **217** como se indica en la literatura, tras tres etapas de reacción (Esquema 57). La primera etapa involucró la protección del grupo amino con (Boc)₂O. Posteriormente se utilizó Me₂SO₄ como agente metilante tanto de los grupos hidroxilos, como del ácido carboxílico, y finalmente se llevó a cabo la hidrólisis del éster metílico con KOH.⁸⁵



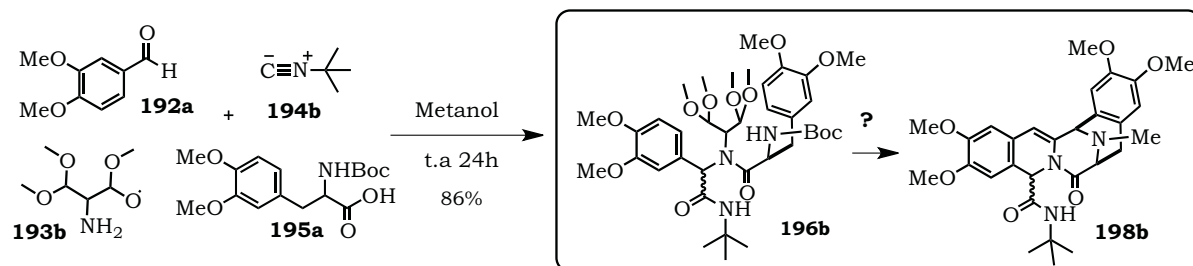
Esquema 57.- Esquema general para la síntesis de la amina **213**.

Antes de probar el ácido **195a** como componente carboxílico de la reacción de Ugi, se realizaron algunas pruebas para encontrar las mejores condiciones para la síntesis del aducto de Ugi de tipo **198**. Se utilizó la amina **193b**, el ácido de la *N*-Boc fenilalanina **195b**, benzaldehído (**192c**) y *t*-Bu-isonitrilo (**194a**). La reacción procedió en buen rendimiento cuando las materias primas se disolvieron en MeOH (1M), a temperatura ambiente en ausencia de InCl_3 y 24h de reacción (Esquema 58).



Esquema 58.- Síntesis del aducto de Ugi **196c**.

Una vez obtenido este resultado, se trató la amina libre **193b** y el ácido derivado de la 3,4-OMe fenilalanina **195a** con 3,4-dimexotibenzaldehído y el *t*-Bu-isonitrilo (Esquema 58). La reacción procedió en buen rendimiento, obteniéndose el aducto de Ugi esperado. Con el aducto de Ugi **196a** en nuestras manos, se realizaron algunos experimentos para observar su reactividad frente a condiciones ácidas.



Esquema 59.- Síntesis del aducto de Ugi **196b**.

Las primeras condiciones que se emplearon, fueron las reportadas en el protocolo Ugi-Pictet-Spengler-metilación reductiva, desarrollado en nuestro laboratorio.⁷⁵ Para esto se utilizó HCO₂H seguido de formalina para favorecer la doble ciclación y generar el intermediario **198b** (Esquema 59), sin embargo no fue posible identificar los productos de la reacción. Se repitió un experimento utilizando solo HCO₂H y mediante cromatografía en placa fina se observó una menor cantidad de productos; sin embargo, tampoco fue posible identificarlos plenamente.

Los experimentos para esta reacción se detuvieron hasta este punto, dejando como perspectiva el desarrollo de una estrategia para la obtención del pentaciclo **198a** como se planteó inicialmente en los objetivos de este capítulo.

5.4 CONCLUSIONES.

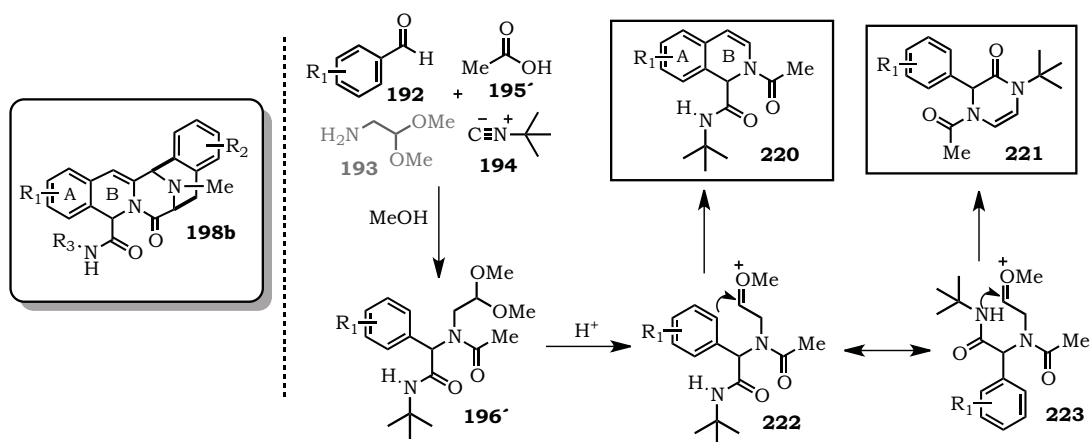
- Se sintetizó el acetal **207** en un 67% de rendimiento global, a partir de la L-serina **202**, mediante reacciones operacionalmente sencillas y escalables a multigramos.
- A partir del mono-acetal **207** se sintetizó el diacetal-*N*-Boc **208** en 57% de rendimiento.
- Después de una amplia experimentación, se observó que la adición de Me₃SiCl recién destilado, a una solución de la amina *N*-Boc **208** en metanol, permite la obtención de la amina libre **193b** en 63% de rendimiento.
- A partir del mono-acetal **207** se sintetizó la amina **209** (con un acetal y un éster dentro de la molécula) y la amina **210** (con un acetal y un grupo hidroxilo), las cuales pueden ser utilizadas en experimentos posteriores para la síntesis de aductos de Ugi de tipo **196**.
- Se sintetizó el diacetal *N*-Bn **216** tras dos etapas de reacción, a partir del 1,1,3,3-tetrametoxipropano (**214**) en 29% de rendimiento.
- Se probaron diferentes condiciones para la desbencilación del producto **216**, encontrando el mejor resultado cuando se utilizó un equipo de microondas a 100 °C y 50 Watts, un sistema de Pd/C y NH₄CO₂H e *i*-propanol como disolvente. Esta reacción procedió de forma cuantitativa tras un ciclo de 20 minutos.
- Se sintetizó el ácido carboxílico **195a** a partir del aminoácido **217**, tras tres etapas de reacción en buen rendimiento.
- Se sintetizó el aducto de Ugi **196a** empleando la amina diacetal **193b**, el ácido **195a**, 3,4-dimetoxi benzaldehído (**8a**) y *t*-butilisonitrilo (**194**) en 86% de rendimiento, utilizando una alta concentración de metanol como disolvente (1M) a temperatura ambiente, tras 24h de reacción.

- El aducto de Ugi **196a** se sometió a las condiciones descritas en el protocolo de Ugi-Pictet-Spengler-metilación reductiva, observando una mezcla compleja de productos. Se cree que éstos productos son intermediarios de reacción, por lo que se queda como perspectiva repetir condiciones y encontrar las apropiadas para la formación del pentaciclo **198a**.
- También se realizó una reacción solo con HCO₂H en donde se observa una menor cantidad de productos, sin embargo no fue posible identificar plenamente los intermediarios.

6. APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE PASSERINI EN LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.

6.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

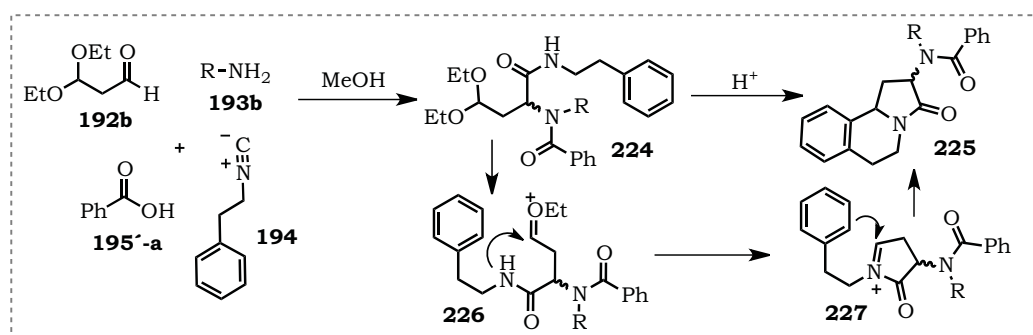
Dentro de los objetivos del capítulo anterior se planteó la idea de sintetizar el pentaciclo **198b** a través de un protocolo Ugi-Pictet Spengler. Dentro de este contexto, se planteó la posibilidad de evaluar la factibilidad de acceder a los anillos del sistema AB (**220**), a través de una reacción de Pomerantz-Fritsch (**222**), sobre un aducto de Ugi **196'** (Esquema 59). Así, en los primeros experimentos se evaluaron condiciones para la obtención del sistema AB con un sistema de menor complejidad. Para esto, se utilizó el dimetil acetal del 2-amino acetaldehído **193** como componente amino, *t*-Bu-isonitrilo (**194**), ácido acético (**195**) y aldehídos derivados de benzaldehído para generar aductos de Ugi de tipo **196**. La amina **193** se incorporó estratégicamente para llevar a cabo una reacción de Pomerantz-Fritsch, al someter el aducto de Ugi a condiciones ácidas, para generar derivados de dihidroisoquinolinas de tipo **220**.



Esquema 59.- Obtención del pentaciclo **198a**.

Desafortunadamente, el tratamiento de los aducto de Ugi de tipo **196'** bajo diferentes condiciones acidas, mostró la formación de anillos de piperazonas de

tipo **221** (Esquema 59). Solo en el caso de aductos de Ugi con anillos aromáticos fuertemente activados, como el aducto de Ugi derivado del 3,4,5-dimetoxibenzaldehído, generó la hididroisoquinolina esperada **220**. Al observar estos resultados, se planteó una metodología que involucra la síntesis de tetrahidropirroloisoquinolinonas **225**, a partir de una secuencia Ugi-Pictet-Spengler, tomando como referencia el ataque del nitrógeno de la amida al aldehído desprotegido, que se observó en los experimentos previos después de someter el aducto de Ugi a condiciones ácidas (Esquema 60).



Esquema 60.- Protocolo Ugi-Pictet-Spengler.

Es importante mencionar que estructuras derivadas de alcaloides de tetrahidroisoquinolinas, como la (+)-crispina A, la (-)-trollina o el (+)-oleraceina E ó derivadas de tetrahidro- β -carbolinas como la (+)-harmicina, han recibido un amplio interés por parte de la comunidad científica, debido a su importante actividad biológica y farmacéutica (Figura 9).⁸⁶

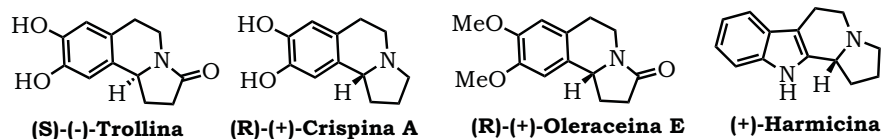


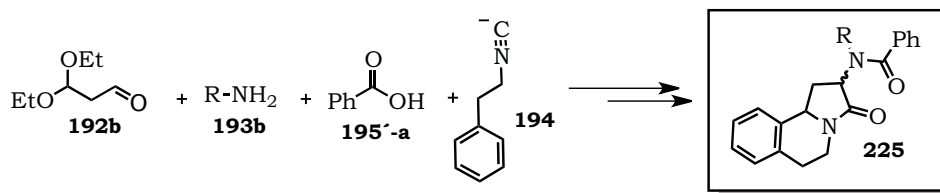
Figura 9.- (S)-(-)-Trollina, (R)-(+)-Crispina, (R)-(+)-Oleraceina E.

La (+)-crispina A, aislada de la *Carduus crispus*, ha mostrado poseer actividad citotóxica y antitumoral en líneas humanas cancerígenas.⁸⁷ La (-)-trollina, aislada de las flores de *Trollius chinensis* exhibe actividad antibacteriana,

contra bacterias respiratorias, como la *Staphylococcus aureus*, la *Staphylococcus pneumonia*, y la *Klesiella pneumoniae*. También presenta actividad antiviral contra el virus de la influenza A y B.⁸⁸ La (+)-oleraceína E, fue aislada de *Portulaca oleracea L* y ha mostrado actividad como captador de radicales DPPH.⁸⁹ Por su parte, la (+)-harmicina fue aislada por primera vez de una planta de nombre *Kopsia griffithii*. Los extractos de las hojas de esta planta presentan actividad contra la leishmania y recientemente se han atribuido propiedades anticonceptivas a este alcaloide.⁹⁰ Por tal motivo, muchos químicos orgánicos han centrado su atención en el desarrollo de métodos sintéticos para la obtención de estos alcaloides.

6.2 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una metodología para la síntesis de derivados de tetrahidropirroloisoquinolinonas y tetrahidro-β-carbolinas a través de una reacción de multicomponentes de Ugi, utilizando como componentes clave el aldehído **192b** y derivados de fenetilisonitrilo **194** (Esquema 61).



Esquema 61.- Síntesis de derivados de pirroloisoquinolinonas **225**.

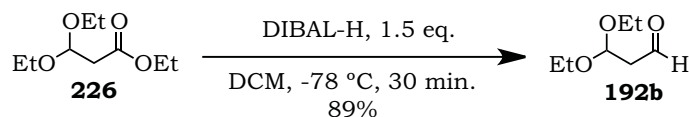
OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar el aldehído **192b** y derivados de fenilisonitrilos **194** a partir de materias primas sencillas y fácilmente disponibles.
- Incorporar el aldehído **192b** y derivados de fenilisonitrilos **194** como componentes de la reacción de multicomponentes de Ugi.
- Encontrar condiciones de reacción para sintetizar los derivados de pirroloisoquinolinonas de tipo **225**, a partir de los aductos de Ugi obtenidos.

- Sintetizar los derivados de pirroloisoquinolinonas de tipo **225** mediante un proceso *one-pot* a partir de los componentes iniciales de la reacción de multicomponentes de Ugi, sin aislar en aducto de Ugi correspondiente.

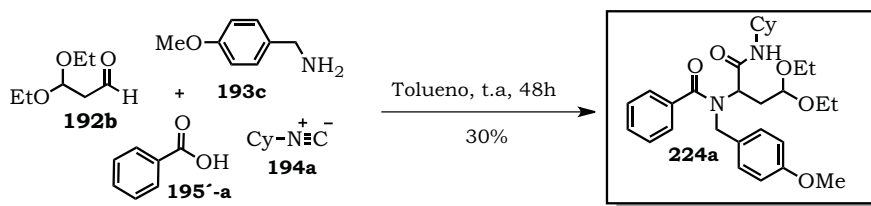
6.3 DISCUSION DE RESULTADOS.

El aldehído **192b**, que es una materia prima clave en el desarrollo de esta metodología, se obtuvo mediante la reducción del éster **226**, comercialmente disponible, utilizando DIBAL-H como agente reductor (Esquema 62).⁹¹



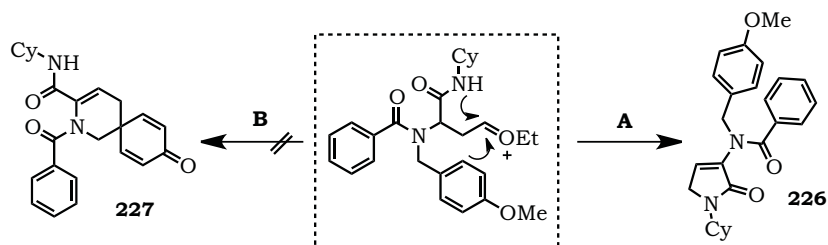
Esquema 62.- Síntesis del aldehído **192b**.

Inicialmente, se realizó un experimento con el aldehído **192b**, *p*-metoxibencilamina (**193c**), ácido benzoico (**195'-a**) y ciclohexilisonitrilo (**194**). Desafortunadamente, el aducto de Ugi **224a** fue aislado en un rendimiento de 30%. En seguida se llevaron a cabo otros experimentos variando condiciones de reacción, sin obtener mejores rendimientos, independientemente de las modificaciones de disolvente, temperatura, concentración o tiempo de reacción (Esquema 63).



Esquema 63.- Síntesis del Aducto **224a**.

En una etapa subsiguiente, el aducto de Ugi **224a** se trató con *p*-TsOH catalítico en acetona como disolvente y ayudados de un equipo de microondas a condiciones de 300 W, 50 °C y 1h de reacción (Esquema 64).

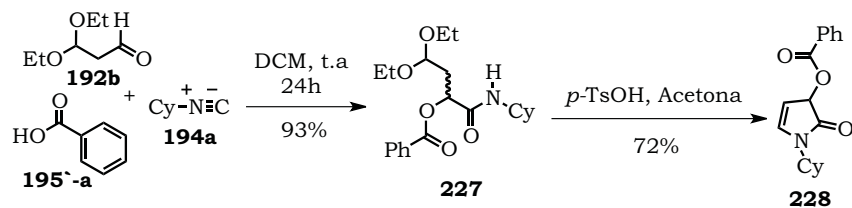


Esquema 64.- Síntesis del dihidropirrol **226**.

Es importante mencionar que la amina **193c** se eligió previendo que el nitrógeno de la amida no resultase lo suficiente nucleófilico, de tal forma que el anillo aromático pudiese atacar a la especie electrofílica generada por el medio ácido y generar así el espirociclo **227** (Esquema 64-B). Satisfactoriamente, la reacción de formación del dihidropirrol **226** ocurrió en buen rendimiento como se había planeado inicialmente (Esquema 64-A).

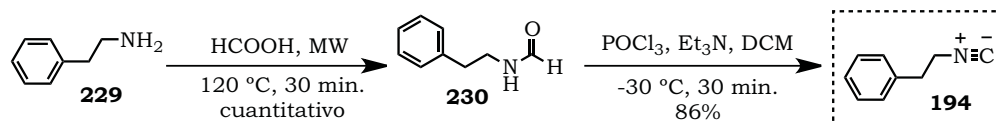
Debido a los rendimientos obtenidos para la síntesis del aducto de Ugi **224** se planteó la idea de realizar una reacción de Passerini en vez de la reacción de Ugi mostrada en el esquema 63. El aldehído **192b** se trató con ácido benzoico (**195`a**) y ciclohexilisonitrilo (**194a**). En la literatura se encuentra descrito que las reacciones de Passerini transcurren de mejor forma en disolventes polares no próticos, a altas concentraciones (1M).⁹² De esta forma, se realizó un experimento mezclando los componentes de la reacción de Passerini en DCM, bajo atmósfera de nitrógeno y tras 24h de reacción se aisló y se caracterizó el aducto de Passerini **227** en 93% de rendimiento.

Una vez aislado el aducto de Passerini **227**, fue tratado con *p*-TsOH en acetona como disolvente y calentamiento en microondas, obteniendo un 72% de rendimiento del dihidropirrol **228**. A diferencia del dihidropirrol **226** generado a partir del aducto de Ugi, la doble ligadura presente en el dihidropirrol **228** no se isomeriza.



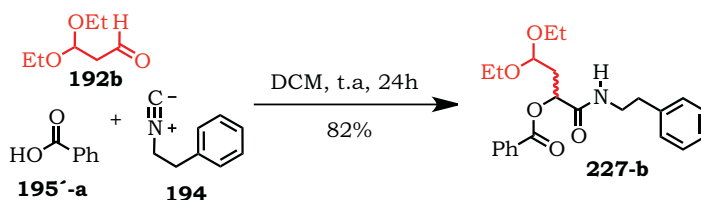
Esquema 65.- Síntesis del dihidropirrol **228**.

Este resultado nos alentó a seguir con los objetivos planteados inicialmente, solo cambiando la reacción de Ugi por una reacción de Passerini. De esta forma el fenetilisonitrilo (**194**) fue sintetizado a partir de la fenetil amina **229** (Esquema 66). La síntesis del isonitrilo **194** transcurrió en dos etapas, la primera involucró la obtención de la formamida **230**, mediante la reacción entre la amina **229** y ácido fórmico al 98%, utilizando energía de microondas. Posteriormente, se extrajo la reacción con NaHCO_3 y el crudo fue tratado con POCl_3 y Et_3N en DCM a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, por espacio de 30 minutos para generar el isonitrilo **194** (Esquema 66).⁹³



Esquema 66.- Síntesis del isonitrilo **194**.

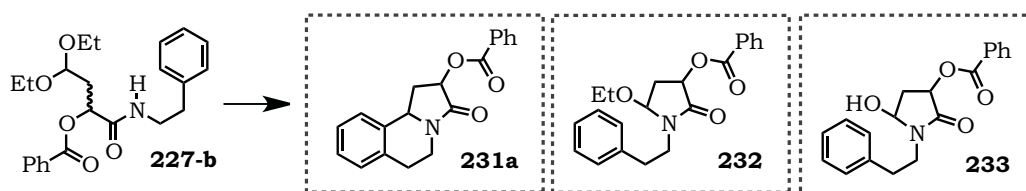
Una vez obtenido el isonitrilo **194**, éste se incorporó en la reacción de Passerini, utilizando el aldehído **192b** y el ácido benzoico (**195'-a**). Dicha reacción procedió sin problemas y el aducto **227-b** fue aislado y caracterizado en 82% de rendimiento, tras 24 h de reacción (Esquema 67).



Esquema 67.- Síntesis del isonitrilo **194**.

Una vez obtenido el aducto de Passerini **227-b**, el siguiente paso consistió en buscar las condiciones idóneas para su transformación en el derivado de pirroloisoquinolinona **231a** a través de una reacción de tipo Pictet-Spengler (Esquema 67). Se realizaron algunas pruebas utilizando tanto ácidos orgánicos como ácidos de Lewis, los resultados se encuentran descritos en la Tabla 4.⁹⁴

Tabla 4.- Evaluación de condiciones ácidas para la reacción de Pictet-Spengler.



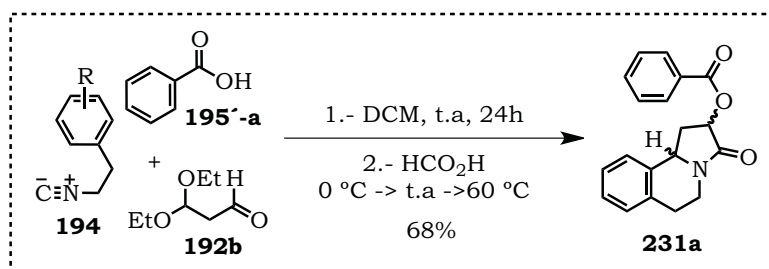
	Condiciones	231a	232	233
1	p-TsOH, Acetona, reflujo 6h	----	36%	14%
2	AlCl ₃ , DCM, t.a. 2h	----	16%	----
3	CF ₃ CO ₂ H, DCM, t.a. 2h	----	----	39%
5	CF ₃ CO ₂ H, DCE, reflujo, 1h	18%	53%	---
6	HCO ₂ H, 0 °C → 60 °C, 1h	82%	----	----
7	HCO ₂ H, t.a, 6h	76%	----	----

Debido a los resultados obtenidos anteriormente con los dihidropirroles de tipo **226** y **228**, el primer experimento se realizó utilizando p-TsOH en acetona como disolvente, bajo calentamiento convencional y tras seis horas de reacción se obtuvo el hemiacetal **232** en 36% de rendimiento y el hemiaminal **233** en 14% de rendimiento, sin observar el producto de ciclación de tipo Pictet-Spengler **231a** (Entrada 1). También se utilizó AlCl₃ en DCM. Bajo estas condiciones, solo se obtuvo una mezcla compleja de productos, de la cual se aisló el hemiacetal **232** en 16% de rendimiento (entrada 2). Otro experimento (entrada 5) se realizó utilizando ácido trifluoroacético a reflujo de DCE, en donde se observó como producto mayoritario el hemiacetal **232** en 53% de rendimiento y al producto de ciclación esperado **231a** en 18% de rendimiento. En la entrada 6

y 7 se probaron condiciones con ácido fórmico, observando buenos rendimientos del triciclo deseado **231a**, en ambos casos. El mejor rendimiento se observa en la entrada 6 cuando la reacción se sometió a calentamiento térmico, observando el producto de ciclación en 82% de rendimiento.

Con la finalidad de hacer el proceso anterior más eficiente y atractivo, se exploró la posibilidad de desarrollar una metodología *one-pot* a partir de los componentes de iniciales de la reacción de Passerini.

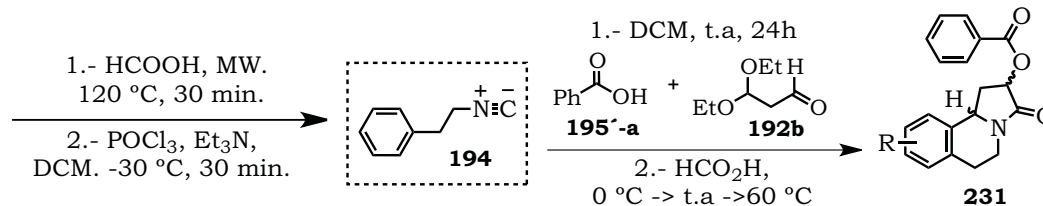
De esta forma, el isonitrilo **194**, el aldehído **192b** y el ácido benzoico (**195`a**) fueron mezclados en DCM por espacio de 24h. Posteriormente, el disolvente fue evaporado a presión reducida. La mezcla de reacción resultante fue tratada con ácido fórmico a 0 °C y después de 30 min se calentó a 60 °C por espacio de 1h (Esquema 68). Bajo estas condiciones la pirroloisoquinolinona **231a** fue obtenida en 68% de rendimiento, como una mezcla de diastereómeros en una proporción 1:1.



Esquema 68.- Proceso one-pot para la obtención de la pirroloisoquinolinona **231a**.

Los resultados de este proceso fueron bastante alentadores, por lo que se sintetizaron una serie de isonitrilos de tipo **195b-e** para incorporarlos en la reacción de Passerini y probar el proceso *one-pot* descrito anteriormente. Los resultados de estas transformaciones se encuentran descritos en la Tabla 5.

Tabla 5.- Metodología *one-pot* para la síntesis de los heterociclos **231b-e**.



	AMINA	ISONITRILLO	PRODUCTO	RENDIMIENTO
1				77% (1:1.4)
2				72% (1:1)
3				56%
4				23% (1:1)
5				60% (1:1)

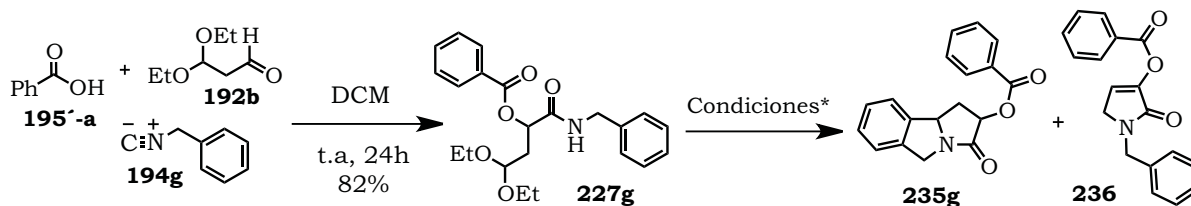
En las entradas 1-3 de la tabla 5 se sintetizaron en buen rendimiento isonitrilos derivados de fenetilaminas, posteriormente estos isonitrilos se sometieron al proceso *one-pot* que involucra una reacción de Passerini seguida de una reacción de Pictet-Spengler. Los derivados de pirrolo-isoquinolinas **231b-c** se obtuvieron en buen rendimiento mediante este protocolo. Como era de esperarse en la entrada 3, el producto aislado resulto ser la pirrolona **234c**,

con un rendimiento moderado mediante el mismo proceso *one-pot*, modificando solamente el tiempo de reacción a fin de favorecer la formación del producto.

Con la idea de sintetizar derivados de tetrahidro-β-carbolinas se sintetizó el isonitrilo **229c** derivado de la triptamina (**229e**).⁹⁷ Este isonitrilo se sometió al proceso *one-pot* Passerini-Pictet-Spengler descrito anteriormente. Bajo estas condiciones, el producto de ciclación **231e** fue aislado en 23% de rendimiento. Tras una revisión en la literatura se encontró una ciclación similar con un derivado de triptamina protegida con *N*-Boc, por tal motivo se sintetizó el isonitrilo derivado **194f** y se sometió al proceso *one-pot*, obteniéndose tras este proceso, el derivado de tetrahidro-β-carbolina **231e** en rendimiento moderado, como se observa en la tabla 5, entrada 5.

Para observar si esta metodología podía homologarse a aductos de Passerini de tipo **227g**, se llevó a cabo una reacción de Passerini entre el aldehído **192b**, ácido benzoico (**195'-a**) y el bencil isonitrilo (**194g**) comercialmente disponible. Posteriormente, el aducto **227g** fue sometido a diferentes condiciones acidas. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6.- Condiciones para la obtención de derivados de dihidropirroles de tipo **236**.

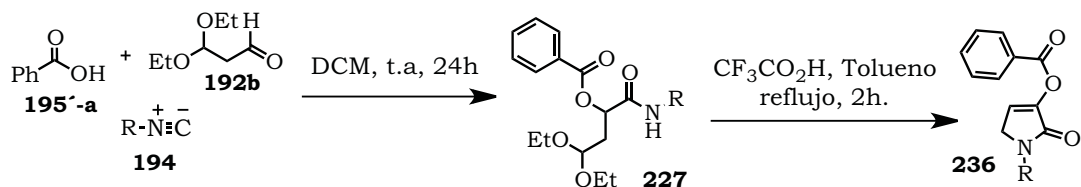


	Condiciones*	235g	236
1	HCO ₂ H, 0 °C → 60 °C, 1h	56%	---
2	HCO ₂ H, 0 °C → 60 °C, 16h	---	76%
3	CF ₃ CO ₂ H, DCE, reflujo. 8h.	---	53%
4	CF₃CO₂H, Tolueno, reflujo, 2h.	---	90%

La pirroloisoindolona **235g** fue aislada en 56% de rendimiento bajo las condiciones establecidas anteriormente, es decir; utilizando HCO₂H a 60 °C por espacio de 1h (Tabla 6, entrada 1). Desafortunadamente, ese resultado no es reproducible y en la mayoría de los casos se observó una mezcla de productos. Se realizó otro experimento, prolongando el tiempo de reacción (Tabla 6, entrada 2), inesperadamente el producto mayoritario resulto ser el dihidropirrol **236**. El aducto de Passerini **227g** se sometió a varias condiciones acidas, observando en todos los casos la formación del dihidropirrol **236** y la ausencia del triciclo **235g**. El mejor rendimiento para el dihidropirrol **236** se obtuvo cuando la reacción de post-condensación se llevó a cabo utilizando CF₃CO₂H, a temperatura de reflujo de tolueno (Tabla 6, entrada 4).

Tomado en cuenta este resultado, se sintetizaron los aductos de Passerini de tipo **227h-k**, los cuales, debido a la naturaleza del sustituyente en el isonitrilo, no pueden llevar a cabo la reacción de Pictet-Spengler. Los resultados se encuentran descritos en la Tabla 7.

Tabla 7.- Metodología para la síntesis de dihidropirroles de tipo **236**.



	ISONITRILLO	PASSERINI	DIHIDRIPORROL	RENDIMIENTO
1	 194h	 227h , 77%	 236h	86%
2	 194i	 227i , 81%	 236i	92%
3	 194j	 227j , 88%	 236j	80%
4	 194k	 227k , 86%	 234d	90%

en donde se puede observar que la obtención de los sistemas de dihidropirrol **236g-j** y **234d** transcurrieron en buen rendimiento, utilizando un protocolo Passerini-desprotección-ciclación, mediante el uso de cantidades catalíticas de ácido trifluoro acético en tolueno como disolvente.

6.4 CONCLUSIONES.

- Se sintetizó el aldehído **192b**, mediante la reducción del éster **226** comercialmente disponible, utilizando DIBAL-H como agente reductor en 89% de rendimiento.
- Se llevó a cabo la síntesis del aducto de Ugi **224a** en 30% de rendimiento como rendimiento máximo.
- El aducto de Ugi **224a** generó el dihidropirrol **228** en 71% de rendimiento, utilizando *p*-TSOH catalítico.
- Debido al bajo rendimiento para la obtención del aducto de Ugi **224a** se sintetizó el aducto de Passerini **227b**, con la finalidad de observar si la síntesis de los derivados de tetrahidropirroloisoquinolinonas y tetrahidro- β -carbolinas podrían sintetizarse como se planteó inicialmente.
- Los derivados de tetrahidropirroloisoquinolinonas **231a-c** y el derivado de tetrahidro- β -carbolinas **231e**, fueron sintetizados en buenos rendimientos, mediante un protocolo *one-pot* Passerini-Pictet-Spengler.
- Se intentó homologar la reacción de Passerini-Pictet-Spengler a los derivados de Passerini **227g**, sintetizados a partir de isonitrilos derivados de bencilaminas, sin obtener resultados favorables en la reacción de ciclación.
- Se sintetizaron los derivados de dihidropirrol **234d** y **236g-j** en buen rendimiento, tras una reacción de desprotección del acetal presente en el aducto de Passerini utilizando ácido trifloroacético de forma catalítica.

7. PARTE EXPERIMENTAL

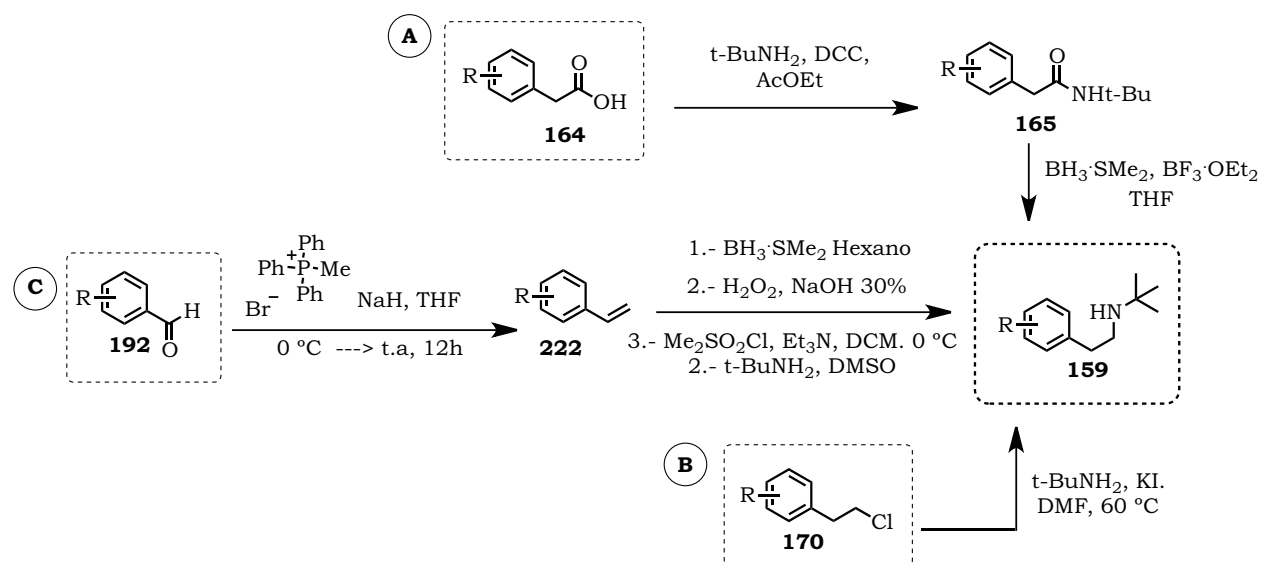
Los espectros de RMN se obtuvieron en un aparato Varían Gemini-200 MHz y un eclipse 300 MHz JEOL, en disolución de cloroformo deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS), como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de doble; ddd, señal doble de doble de doble; t, señal triple; td, señal triple de doble; c, señal cuádruple; m, señal múltiple; sa, señal simple ancha. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, utilizando las técnicas de disolución en cloroformo, película en una celda de NaCl y pastilla de KBr, según se indique. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM- AX505HA de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV, y por la técnica de FAB+ en un espectrómetro JSM-SX102A.

Los disolventes anhidros se secaron según lo estipulado en la literatura para cada caso. Otros disolventes anhidros y demás reactivos obtenidos comercialmente, fueron empleados sin previa purificación. El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía de capa fina (TLC) utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 ALUGRAMR SIL G/UV254, reveladas con luz ultravioleta y/o con disoluciones de ácido fosfomolibdico, vainillina, nihinidrina, anisaldehído o utilizando una cámara de yodo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, malla 230- 400 ASTM).

7.1 Procedimientos generales y caracterización.

7.1.1 Espirociclación desaromática de radicales carbamoilo:

Las *N-t*-Bu-*N*-Fenetilaminas **159a-n** fueron sintetizadas bajo tres protocolos sintéticos, los cuales se describen a continuación:



METODO A:

Etapa 1.- Síntesis de las amidas de tipo **165**.

A una solución del correspondiente ácido fenilacético **164** (1.0 eq.) en acetato de etilo (0.1M) y bajo agitación vigorosa, fue adicionada DCC (1.4 eq.) en una porción. La solución clara se convirtió en una suspensión de aspecto lechoso. Esta mezcla se agitó por 15 minutos y posteriormente se adicionó gota a gota la *t*-BuNH₂ (1.4 eq.). La reacción se monitoreo por cromatografía de capa fina y al término de la materia de partida, la suspensión resultante se filtró sobre una cama de celita. El filtrado se concentró al vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna, utilizando hexano-acetato de etilo (8:2) como sistema de elución.

Etapa 2.- Reacción de reducción.

En un matraz de dos bocas equipado con refrigerante, bala de agitación y un sistema de calentamiento, se adicionó la *t*-Bu-amida **165** (1.0 eq.) y THF (1M) bajo atmosfera de nitrógeno, la solución se agito por 5 min. Posteriormente, se adicionó BF₃·OEt₂ (1.1 eq.) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por aproximadamente 10 min. La solución clara se dejó alcanzar la temperatura ambiente y una solución de BH₃·SMe₂ (2.0 eq.) se adiciono gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo por 2 horas. Después de este tiempo, se destilo el disolvente bajo presión reducida. El crudo de reacción se colocó en un baño de hielo y gota a gota fue adicionada una solución acuosa de HCl (6N). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se calentó a reflujo por 1 hora. La reacción fue neutralizada con una solución acuosa de NaOH (6N) y la mezcla resultante fue tratada con AcOEt para extraer el producto mediante una separación de fases. Las fases orgánicas se juntaron, fueron secadas sobre NaSO₄ anhidro y evaporadas a vacío hasta sequedad. Finalmente, la amina resultante fue disuelta en DCM, pasada por una pequeña cama de sílice y concentrada al vacío.

METODO B:

A una solución del correspondiente cloruro de fenetilo **170** (1.0 eq) en DMF (1 M) bajo atmosfera de nitrógeno, fue adicionado KI (cat.). Posteriormente, se adicionó *t*-BuNH₂ (2.1 eq) y la mezcla de reacción fue calentada a 60 °C por 8h. La reacción fue monitoreada por TLC y al término de la materia prima, la mezcla de reacción se enfrió y se adicionó agua y acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada en tres ocasiones con agua y secada sobre NaSO₄. La amina resultante, fue purificada mediante cromatografía de columna, utilizando una mezcla hexano-acetato de etilo (3:7) y 10% de Et₃N.

METODO C:**Etapa 1.-** Reacción de Wittig.

A una solución del correspondiente benzaldehído **171** (10 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0 °C, se adicionó NaH al 60% (13 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente, el bromuro de trifenilmetilfosfonio (13 mmol) se adicionó en una porción y la agitación se mantuvo bajo agitación constante por 12h. Al término de la reacción, la suspensión obtenida fue colocada en un baño de hielo y agua para desactivar el NaH restante. Posteriormente, se adicionó AcOEt y la mezcla fue agitada por 15 min. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída en dos ocasiones con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna de silica gel con un sistema hexano-AcOEt.

Etapa 2.- Reacción de Hidroboración-Oxidación.

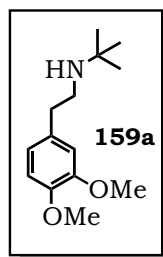
Una solución de BH₃.SMe₂ (0.34 eq.) se adicionó a una suspensión del correspondiente estireno **222** (1.0 eq.) en hexano (0.3M), la adición se realizó a temperatura ambiente y bajo atmosfera de Nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada por 3 h. y posteriormente, se adicionó metanol, solución de NaOH y H₂O₂ al 30%. Al termino de estas adiciones, la mezcla fue calentada a reflujo por 1.5h. La suspensión a temperatura ambiente se trató con AcOEt y se agitó por 15 min, después de ese tiempo las fases fueron separadas y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de silica gel con un sistema Hexano-AcOEt.

Etapa 3.- Sustitución nucleofílica

El alcohol fenetílico obtenido de la reacción de hidroboración-oxidación (1.0 eq.) se disolvió en DCM (0.3M) bajo atmosfera de nitrógeno y fue colocado en un baño de hielo entre 0-5 °C, posteriormente se adicionó MeSO₂Cl (1.2 eq.) seguido de Et₃N (2.4 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo entre 0-5 °C por

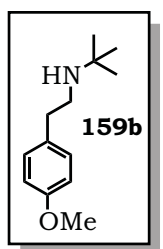
2h. Al finalizar la reacción se adicionó agua de hielo (20 mL) y se agitó por 5 min. Se separaron las fases, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El crudo de reacción fue disuelto sin previa purificación en DMSO (1M) y t-BuNH₂ (1.4 eq.) fue adicionada dentro de la mezcla a temperatura ambiente, bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó por 8 h a 60 °C. Finalmente, el producto fue extraído con AcOEt y la fase orgánica se lavó en tres ocasiones con agua y se secó sobre NaSO₄. La amina resultante, fue purificada mediante cromatografía de columna, utilizando una mezcla Hexano-Acetato de etilo (3:7) y 10% de Et₃N.

N-(3,4-dimetoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

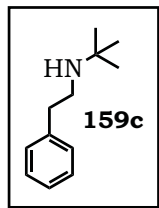


El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología A. Se purificó mediante cromatografía de silica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159a** (78%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2960, 2835, 1613, 1588, 1506, 1289, 1208, 1156, 1041, 832. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.02 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 1H), 6.40-6.36 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.69 (m, 4H), 1.03 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 159.1, 158.3, 130.2, 120.8, 103.6, 98.3, 55.0, 50.0, 42.7, 31.0, 28.8. **EM** (FAB+, M+) m/z: 238.1588

N-(4-metoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

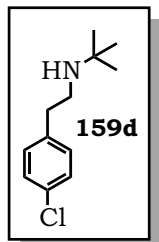


El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología A. Se purificó mediante cromatografía de silica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159b** (90%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2961, 2835, 1615, 1506, 1289, 1208, 1156. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.12 (d, J = 8.5, 2H), 6.82 (d, J = 8.5, 2H), 3.75 (s, 3H), m (2.84-2.68, 4H), 1.06 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 157.7, 131.8, 129.2, 113.5, 54.8, 49.9, 43.8, 35.8, 28.6. **EM** (DART, M+) m/z: 207.1601.

N-fenetil-N-*t*-Butil-amina.

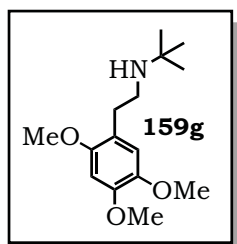
El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología A. Se purificó mediante cromatografía de sílica gel (3:7 Hexano:AcOEt) para dar **159c** (83%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 3027, 2960, 2929, 2855, 1604, 1449, 1229, 1079, 697. **RMN** ¹**H**: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.28-7.13 (m, 5H), 2.82-2.73 (m, 4H), 1.05 (s, 9H).

RMN ¹³**C**: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 139.6, 128.2, 128.0, 125.7, 60.2, 49.8, 43.6, 36.7, 28.5. **EM** (DART, M⁺) m/z: 177.1552.

N-(4-metoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

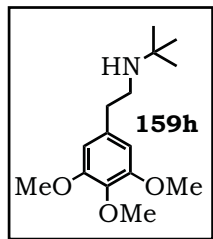
El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología B. Se purificó mediante cromatografía de sílica gel (3:7 Hexano:AcOEt) para dar **159c** (48%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2929, 2854, 1611, 1460, 1028, 751. **RMN** ¹**H**: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.24 (d, *J*=8.3, 2H), 7.16 (d, *J*=8.3, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.84 (s, 4H), 1.14 (s, 9H).

RMN ¹³**C**: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 137.7, 131.5, 129.6, 128.1, 51.1, 43.2, 35.2, 27.9.

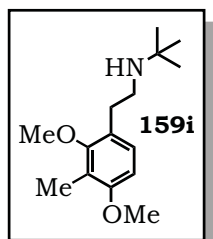
N-(2,4,5-trimetoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de sílica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159a** (56%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2960, 2833, 1610, 1513, 1462, 1206, 1039, 822. **RMN** ¹**H**: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 6.68 (s, 1H),

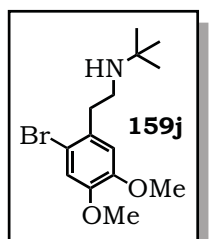
6.46 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.69-2.66 (m, 4H), 1.01 (s, 9H). **RMN** ¹³**C**: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 151.5, 147.7, 142.6, 119.9, 114.3, 97.7, 56.4, 56.1, 55.9, 49.9, 42.7, 31.14, 28.8. **EM** (DART, M⁺) m/z: 268.1710.

N-(3,4,5-trimetoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

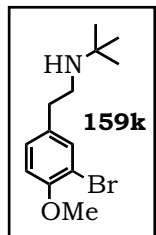
El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de sílica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159h** (61%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 3296, 2962, 2836, 1589, 1507, 1459, 1237, 1128, 1011, 827, 778. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 6.40 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.65-2.81 (m, 4H), 1.04 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 153.0, 136.1, 135.8, 105.3, 60.6, 55.9, 50.0, 43.7, 37.3, 28.8.

N-(2,4-dimetoxi-3-metilfenetil)-N-*t*-Butil-amina.

El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de sílica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159i** (58.4%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 3308, 2960, 2864, 2835, 1603, 1487, 1462, 1388, 1266, 1220, 1110, 1007, 803. **RMN** ¹H: 300h MHz, CDCl₃, δ (ppm) 6.98 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.68-2.79 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 157.3, 157.1, 127.0, 125.0, 119.4, 105.8, 60.5, 55.3, 50.1, 43.6, 31.2, 28.9, 28.8, 9.04.

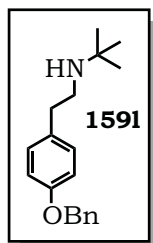
N-(2-Bromo-4,5-dimetoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de sílica gel (3:7 Hexano:AcOEt) para dar **159 j** (43.7%) como un aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 3309, 3080, 2962, 2840, 2596, 1603, 1509, 1441, 1258, 1217, 1163, 1032, 799, 664. **RMN** ¹H: 300h MHz, CDCl₃, δ (ppm) 6.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.24-2.77 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 148.1, 147.8, 131.3, 115.4, 114.0, 113.2, 55.9, 50.2, 42.5, 37.1, 28.8. **EM** (DART, M⁺) m/z: 316.0664.

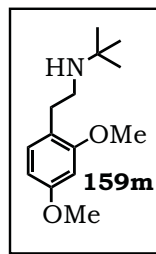
N-(3-Bromo-4-metoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de silica gel (3:7 Hexano:AcOEt) para dar **159 k** (38.2%) como un aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2964, 2838, 1603, 1498, 1441, 1279, 1255, 1230, 1056, 1022, 810, 712.

RMN ¹H: 300h MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, $J= 8.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J= 8.3$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 1.22 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 154.1, 133.7, 133.1, 128.3, 127.1, 111.8, 56.1, 50.1, 43.8, 35.8, 28.8. **EM** (DART, M⁺) m/z: 286.0584.

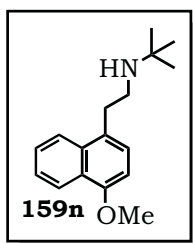
N-(4-Benciloxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología A. Se purificó mediante cromatografía de silica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159l** (43.0%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2960, 2835, 1615, 1506, 1289, 1208, 1156. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.33-7.44 (m, 5H), 7.13 (d, $J= 8.5$, 2H), 6.91 (d, $J= 8.5$, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.70-2.83 (m, 4H), 1.08 (s, 9H), **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 157.2, 137.1, 132.4, 129.5, 128.5, 127.8, 127.4, 114.8, 70.0, 50.3, 44.1, 36.0, 28.8.

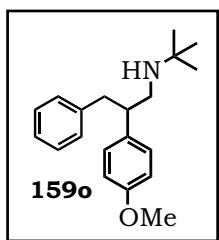
N-(2,4-dimetoxifenetil)-N-*t*-Butil-amina.

El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de silica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159m** (46.5%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 2960, 2909, 2865, 2833, 1500, 1465, 1224, 1049, 801. **RMN**

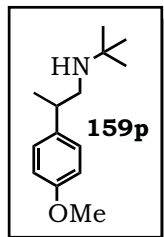
1H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 3.05 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 4H), 1.02 (s, 9H). **RMN ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 153.1, 151.6, 129.7, 111.0, 110.9, 55.2, 49.9, 42.4, 31.7, 28.7. **EM** (FAB⁺, M⁺) m/z: 238.1624.**

N-(2-(4-metoxinaftalen-1-yl)etil)-N-*t*-Butil-amina.

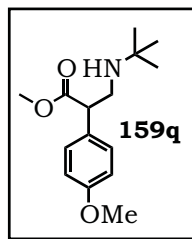
El compuesto se sintetizó de acuerdo a la metodología C. Se purificó mediante cromatografía de silica gel (3:7 Hexano:AcOEt, 1% de Et₃N) para dar **159m** (46.1%) como aceite incoloro. **IR** γ (cm⁻¹): 3072, 2962, 2863, 1587, 1463, 1390, 1245, 1158, 1093, 764. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 8.34 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*= 6.5 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.27 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*= 9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 1.08 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 154.1, 132.6, 127.9, 126.2, 126.0, 125.8, 124.7, 123.4, 122.4, 103.2, 55.2, 50.2, 43.3, 33.8, 28.8. **EM** (DART, M⁺) *m/z*: 258.1632.

N-(*t*-butil)-2-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-amina.

El compuesto se sintetizó a partir de la amida **165b**, mediante una reacción de alquilación a temperatura ambiente, empleando BnBr (1.1 eq.), NaH (1.2 eq.) y THF (0.3M). La mezcla se dejó reaccionar por 12h y posteriormente se extrajo con AcOEt y el residuo obtenido sin previa purificación se trató con SMe_2BH_3 bajo el mismo protocolo descrito en la metodología A. La purificación se realizó por cromatografía en columna, utilizando silica gel y una mezcla Hexano:AcOEt (3:7). El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro en 72.5% de rendimiento. **IR** γ (cm⁻¹): 2968, 2835, 1617, 1506, 1208, 1156. 810. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.14-7.21 (m, 7H), 6.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.93-3.21 (m, 5H), 1.12 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 158.0, 143.6, 140.1, 134.9, 130.5, 129.0, 128.6, 127.9, 125.6, 114.8, 55.0, 47.4, 47.4, 41.9, 28.7.

N-(*t*-Butil)-2-(4-metoxifenil)propan-1-amina.

El ácido fenilacético (**164b**), se disolvió en MeOH (0.2 M) y se adicionó H₂SO₄ catalítico. Posteriormente el éster metílico **174** se disolvió en DMF (0.3 M) a temperatura ambiente y se adicionaron K₂CO₃ (2.0 eq.) y HCOH (3.0 eq.). La suspensión se mantuvo a 80 °C por 3h. y tras la extracción de la mezcla con AcOEt el producto fue aislado en 88% de rendimiento. Posteriormente el crudo se disolvió en EtOH (1 M) y tras la adición de seis porciones de CoCl₂-NaBH₄ se llevó a cabo la reducción del doble enlace α - β -insaturado en 89% de rendimiento. Posteriormente la reducción del éster se llevo a cabo con la adición de una mezcla de NaBH₄/I₂ (1.5eq/0.5eq) en THF (0.3M). El alcohol fenetílico obtenido tras la reducción fue transformado al mesilato correspondiente y sustituido por *t*-Bu-amina de acuerdo a la metodología C descrita anteriormente. **IR** γ (cm⁻¹): 2967, 2847, 1612, 1514, 1207, 1150, 880. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.13 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.70-2.98 (m, 3H), 1.24 (d, *J*= 3 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 157.9, 137.3, 127.9, 113.8, 55.0, 50.0, 49.7, 39.6, 20.6, 20.6.

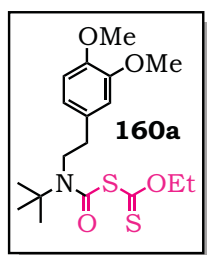
Metil 3-(*t*-butilamino)-2-(4-metoxifenil)propanoato.

El compuesto α - β -insaturado **175** se disolvió en DMSO (1M) y se adicionó FeCl₃ catalítico (10 mol%), seguido de *t*-BuNH₂ (2.1 eq). La reacción se monitoreó por TLC y al observarse la desaparición de la metería prima, la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y agua. La fase orgánica se evaporó y la amina **159q** fue obtenida

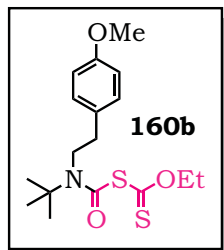
en 63% como un líquido ligeramente amarillo. **IR** γ (cm⁻¹): 2979, 2850, 1735, 1623, 1515, 1207, 1150, 790. **RMN** ¹H: 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 7.20 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). **RMN** ¹³C: 75.4 MHz, CDCl₃, δ (ppm) 173.9, 158.9, 129.4, 128.9, 114.0, 60.28, 55.1, 52.0, 51.8, 50.2, 45.8, 28.8.

Procedimiento general para la obtención de los xantatos de carbamoilo

160: La correspondiente $t\text{-BuNH}_2$ **159a-q** (1.0 mol), seguida de la carga de Et_3N (3.4 mol.) fueron adicionadas a una solución de trifosgeno (0.7 mol) en DCM (5.0 mL) a 0-5 °C, la mezcla se agitó por 10 min e inmediatamente el solvente se evaporó a presión reducida a no mas de 30 °C. El crudo de reacción sin previa purificación se disolvió en MeCN (5 mL), y la sal de *O*-Etilditiocarbonato de potasio (1.0 mol) fue adicionada en una porción. Tras 15 min. de agitación el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografica de columna de silica gel.

***N*-(3,4-dimetoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**

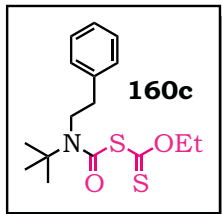
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (90:10 hexano/EtOAc) para dar **160a** (96%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2978, 2963, 2935, 2834, 1689, 1515, 1237, 1007. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.83 (dd, $J=1.9, 6.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=2.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (dd, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.85 (m, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (t, $J=7.08$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.3, 158.8, 149.0, 147.9, 130.2, 120.5, 111.8, 111.4, 70.6, 59.9, 55.8, 49.2, 38.0, 28.6, 13.5. **EM** (DART), m/z (M^+): 385.13.

***N*-(4-metoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**

Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (90:10 hexano/EtOAc) para dar **160b** (90%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2979, 2934, 2835, 1688, 1512, 1246, 1038. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.69 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.3, 158.7, 158.4, 129.6,

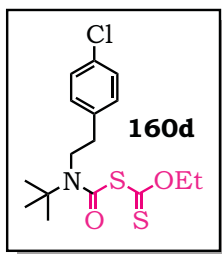
129.5, 114.0, 70.5, 59.8, 55.1, 49.1, 37.4, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): 355.12.

N-Fenil-N-t-Butil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.



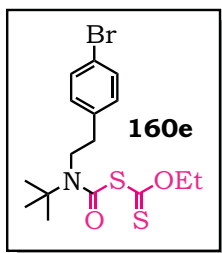
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:02 hexano/EtOAc) para dar **160c** (94%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 3025, 2979, 2933, 1689, 1235, 1039. **RMN 1H** : (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm : 7.35-7.18 (m, 5H), 4.69 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 207.2, 158.8, 137.6, 128.6, 128.5, 126.7, 70.5, 69.9, 48.9, 38.3, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): (DART), m/z (M^+): 325.11.

N-(4-clorofenil)-N-t-Butil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:2 hexano/EtOAc) para dar **160d** (91%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2979, 2933, 2869, 1689, 1235, 1000. **RMN 1H** : (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm : 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.69 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm): 206.9, 158.8, 136.0, 132.6, 129.9, 128.8, 70.7, 60.0, 48.7, 37.7, 28.6, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): 359.07.

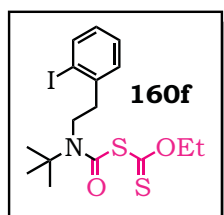
N-(4-bromofenil)-N-t-Butil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:2 hexano/EtOAc) para dar **160e** (93%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2979, 2932, 2868, 1689, 1234, 1041, 999. **RMN 1H** : (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm : 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.71 (q, $J=7.0$ Hz, 2H),

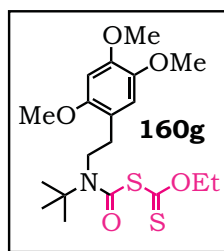
3.61-3.53 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 206.9, 158.7, 136.5, 131.7, 130.2, 120.6, 70.7, 59.9, 48.5, 37.7, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): 403.02.

***N*-(2-Iodofenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**



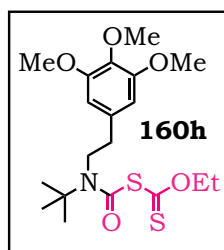
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:2 hexano/EtOAc) para dar **160f** (90%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 3025, 2979, 2933, 1689, 1235, 1039. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.34-7.18 (m, 4H), 4.72 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.66-3.56 (m, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.48 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.1, 158.7, 137.5, 129.0, 128.4, 126.6, 98.6, 70.5, 59.8, 48.8, 38.2, 29.1, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): 385.13.

***N*-(2,4,5-trimetoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (90:10 hexano/EtOAc) para dar **160h** (93%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2963, 2934, 2832, 1687, 1516, 1221, 1206, 1042, 856. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.7 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.69 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.9, 158.8, 151.6, 148.5, 142.8, 117.3, 114.6, 97.3, 70.5, 59.9, 56.7, 55.9, 47.5, 32.9, 28.5, 13.5. **EM** (DART), m/z (M^+): 415.14.

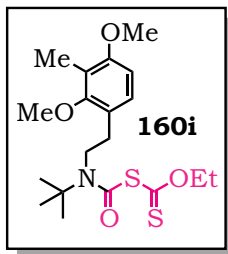
***N*-(3,4,5-trimetoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (90:10 hexano/EtOAc) para dar **160h** (90%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2964, 2937, 2836, 1688, 1590, 1460, 1238, 1128, 1010, 733. **RMN** ^1H : (300 MHz,

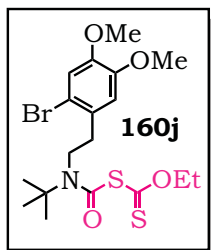
CDCl₃, δ /ppm: 6.41 (s, 2H), 4.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 207.2, 158.6, 153.2, 136.7, 133.3, 105.4, 70.6, 60.7, 59.9, 56.0, 49.0, 38.6, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M⁺): 415.14.

***N*(3-Metil-2-4-dimetoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**



Este producto fue purificado por cromatografía de sílica gel (90:10 hexano/EtOAc) para dar **160i** (86%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν /cm⁻¹: 2962, 2938, 2835, 1688, 1602, 1488, 1237, 1110, 1001. **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.70 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 207.7, 158.9, 157.9, 157.4, 127.4, 122.7, 119.8, 106.2, 70.5, 60.7, 60.0, 55.5, 48.2, 33.1, 28.6, 9.2. **EM** (DART), m/z (M⁺): 399.15.

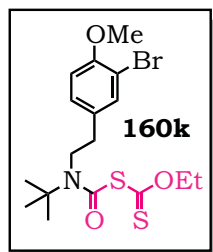
***N*(2-Bromo-3-4-dimetoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**



Este producto fue purificado por cromatografía de sílica gel (95:5 hexano/EtOAc) para dar **160j** (89%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν /cm⁻¹: 2978, 2935, 2840, 1687, 1600, 1509, 1216, 1006. **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.69 (q, J =7.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃, δ /ppm): 207.9, 158.5, 151.1, 148.5, 135.3, 129.3, 119.1, 115.2, 113.1, 60.0, 56.0, 55.8, 47.4, 38.0, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M⁺): 463.04.

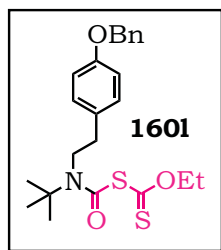
***N*(3-Bromo-4-metoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-*O*-Etilditiocarbonato.**

Este producto fue purificado por cromatografía de sílica gel (95:5 hexano/EtOAc) para dar **160k** (88%) como un líquido viscoso de color amarillo.



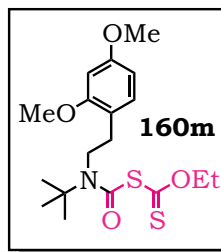
IR ν/cm^{-1} : 2978, 2936, 2838, 1688, 1603, 1498, 1255, 1236, 1043, 812. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.36 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=2.1, 8.3$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.7 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.0, 158.8, 154.7, 133.2, 131.2, 128.6, 112.1, 111.7, 70.7, 60.0, 56.2, 56.2, 48.8, 37.0, 28.6, 13.5. **EM** (DART), m/z (M^+): 433.03.

***N*-(4-Benciloxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.**



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:2 hexano/EtOAc) para dar **160l** (90%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2935, 2834, 1689, 1590, 1515, 1237, 1007, 809. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.43-7.34 (m, 5H), 7.12 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.69 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.59 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (t, 7.1 Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.3, 158.8, 157.6, 136.8, 129.9, 129.5, 128.5, 127.8, 127.3, 115.0, 70.6, 69.8, 49.1, 37.4, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): 431.15.

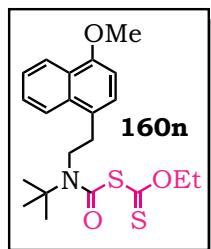
***N*-(2,4-dimetoxifenetil)-*N*-*t*-Butil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.**



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (90:10 hexano/EtOAc) para dar **160m** (91%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2978, 2833, 1738, 1687, 1502, 1224, 1029, 805. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.79-6.72 (m, 3H), 4.68 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.7, 158.7, 153.3, 151.5, 127.0,

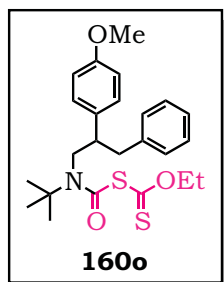
116.6, 111.8, 110.9, 70.3, 59.8, 55.4, 47.1, 33.4, 28.3, 13.3. **EM** (DART), m/z (M⁺): 385.13.

N-(2-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)-N-t-Butil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.



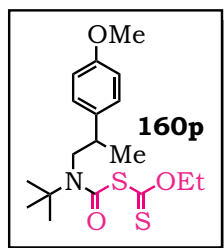
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:2 hexano/EtOAc) para dar **160n** (91%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 3070, 2975, 2935, 1738, 1687, 1640, 1362, 1221, 1048. **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm : 7.59 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.22-7.00 (m, 2H), 5.2 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.68 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 2011.7, 173.6, 152.4, 138.2, 129.7, 128.8, 128.5, 126.9, 123.9, 122.4, 96.0, 69.7, 54.6, 53.5, 42.1, 29.9, 27.3, 13.4. **EM** (DART), m/z (M⁺): 405.14.

N-t-Butil-N(2-(4-metoxifenetil)-3-fenetilpropil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.



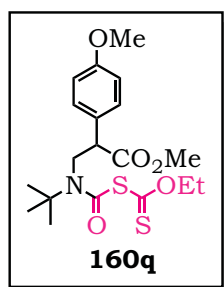
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (95:5 hexano/EtOAc) para dar **160o** (96%) como un liquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2978, 2932, 1683, 1512, 1249, 1108, 1034. **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm : 7.20-7.11 (m, 3H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.64 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.09-2.86 (m, 3H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 207.7, 159.3, 158.5, 139.5, 132.5, 129.3, 128.9, 128.1, 126.6, 113.9, 70.4, 60.1, 55.1, 53.1, 49.0, 39.3, 29.6, 28.5, 13.4. **EM** (DART), m/z (M⁺): 445.17.

N-t-Butil-N(2-(4-metoxifenetil)propil-carbamoil-O-Etilditiocarbonato.



Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (95:5 hexano/EtOAc) para dar **160p** (94%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2979, 2934, 2835, 1688, 1512, 1246, 1030. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=7.1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.6, 159.1, 158.4, 134.8, 128.3, 113.9, 70.3, 60.0, 55.1, 54.4, 40.6, 28.4, 18.0, 13.4. **EM** (DART), m/z (M^+): 369.14.

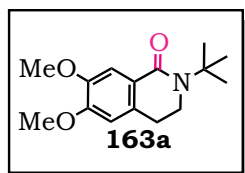
Metil-3-(*t*-Butil(((Etoxi-carbonotioil)tio)carbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)-propanoato.



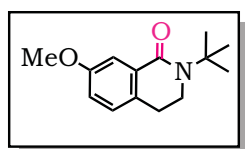
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (98:2 hexano/EtOAc) para dar **160q** (90%) como un líquido viscoso de color amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2978, 2837, 1734, 1686, 1610, 1512, 1178, 1033. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.20 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.61 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 207.4, 172.4, 159.2, 159.2, 129.4, 127.3, 114.1, 70.3, 60.1, 55.0, 52.1, 50.1, 28.4, 13.3. **EM** (DART), m/z (M^+): 413.13.

Procedimiento general para la obtención de las 3,4-dihidroisoquinolinas

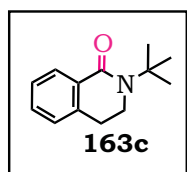
163: Una solución del correspondiente xantato de carbamoilo (1mmol) en tolueno (5mL) fue irradiado con energía de microondas (250 watts) a 100 °C. Se utilizó peróxido de dilaurilo (1.5 eq.) como iniciador y fue adicionado en porciones (0.3 eq./5min). Al término de la adición, el solvente fue removido a presión reducida y el crudo obtenido fue purificado por cromatografía de columna de silica gel.

2-(t-Butil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (90:1 hexano/EtOAc) para dar **163a** (55%) como solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 2961, 2939, 2839, 1639, 1602; **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.61 (s, 1H), 6.61 (s, 1H) 3.91 (s, 1H), 3.90 (s, 1H) 3.60-3.53 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 1.54 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 165.6, 151.3, 147.7, 131.7, 124.0, 110.4, 108.4, 57.1 55.9, 42.5, 28.9, 28.9. **EM** (DART), m/z (M^+): 263.15.

2-(t-Butil)-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

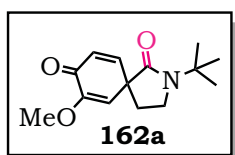
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (95:5 hexano/EtOAc) para dar **163b** (10%) como solido ligeramente amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2964, 2835, 1633, 1600; **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 162.0, 158.6, 130.4, 129.6, 127.3, 119.0, 111.1, 55.9, 42.5, 28.9, 28.4; **EM** (DART), m/z (M^+): 233.02.

2-(t-Butil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

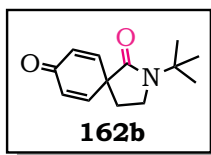
Este producto fue purificado por cromatografía de silica gel (95:5 hexano/EtOAc) para dar **163c** (14%) como un solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 2960, 2837, 1633, 1601; **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 8.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.15 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.55 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 161.1, 138.1, 131.1, 128.2, 126.8, 126.2, 42.3, 28.9; **EM** (DART), m/z (M^+): 203.11.

Procedimiento general para la obtención de los espirociclos 162:

A una solución del xantato de carbamoilo (1 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a -5 °C fue adicionado Et₃B (1.0 M en THF) en porciones (0.5 mmol/40 min). Al final de la adición, el disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por columna cromatografica de silica gel utilizando Hexano/AcOEt (50:50) como disolvente.

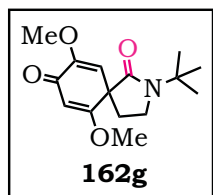
2-(*t*-Butil)-7-metoxi-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona:

Este producto fue obtenido en 80% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160a** en forma de solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 2979, 2934, 2876, 1690, 1668, 1641, 1237. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm : 6.79 (dd, $J = 2.5, 9.7$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 2.6, 6.0$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J = 2.7, 6.0$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 180.6, 170.5, 152.8, 146.5, 130.2, 114.4, 55.1, 54.9, 53.8, 42.2, 31.3, 27.6. **EM** (ESI⁺) calculada para C₁₄H₂₀NO₃: 250.1443, encontrada: 250.1437.

2-(*t*-Butil)- 2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona:

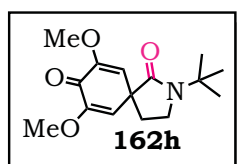
Este producto fue obtenido en 65% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160b** en forma de solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 3003, 2981, 2877, 1694, 1664, 1627, 1404, 1237, 1096. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm : 6.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 6.5, 6.9$ Hz, 2H), 2.24 (dd, $J = 6.7, 6.6$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 185.4, 169.5, 146.7, 130.7, 55.1, 53.7, 42.3, 30.2, 27.5. **EM** (ESI⁺) calculada para C₁₃H₁₈NO₂: 220.1337, Encontrada: 220.1339.

2-(*t*-Butil)-6,9-dimetoxi-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



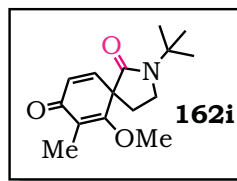
Este producto fue obtenido en 93% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160g** en forma de solido ligeramente amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2908, 2848, 1693, 1644, 1609, 1022. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 5.56 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 182.2, 174.5, 170.6, 151.2, 110.5, 102.9, 56.2, 55.0, 54.6, 43.1, 30.2, 27.3. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 280.1548, encontrada: 280.1547.

2-(t-Butil)-7,9-dimetoxi-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



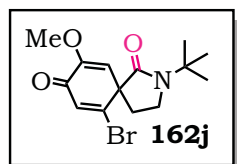
Este producto fue obtenido en 82% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160h** en forma de solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 2957, 2922, 2852, 1665, 1615, 1110. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 5.68 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.65 (dd, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 176.1, 171.6, 152.3, 114.3, 55.3, 55.0, 50.8, 42.2, 32.4, 27.5. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 280.1548, encontrada: 280.1349.

2-(t-Butil)-6-metoxi-7-metil-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



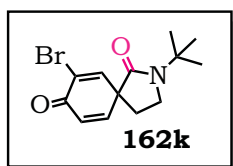
Este producto fue obtenido en 66% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160i** en forma de solido ligeramente amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2998, 2878, 1689, 1658, 1609, 1237. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.54 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 188.6, 169.9, 143.1, 128.6, 121.7, 61.2, 56.4, 55.0, 43.0, 28.1, 27.4, 9.3. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 264.1599, encontrada: 264.1595.

6-bromo-2-(t-Butil)-9-metoxi-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



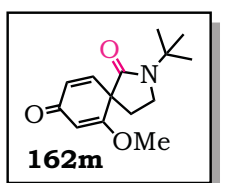
Este producto fue obtenido en 72% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160j** en forma de solido ligeramente amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 2930, 2855, 1690, 1667, 1210. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.78 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 178.6, 169.0, 151.4, 147.8, 134.1, 115.6, 59.1, 55.4, 55.1, 42.8, 30.8, 27.4. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3$: 328.0548, encontrada: 328.0555.

7-bromo-2-(*t*-Butil)- 2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



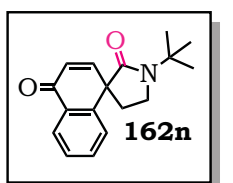
Este producto fue obtenido en 67% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160k** en forma de solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 3008, 2930, 2857, 1694, 1671, 1289. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.22 (d, $J= 2.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J= 2.6$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 6.50 (d, $J= 9.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J= 6.7$ Hz, 2H), 2.30 (dd, $J= 6.7$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 178.3, 168.1, 146.8, 129.3, 126.5, 56.8, 55.5, 42.3, 30.1, 27.4. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$: 298.0442, encontrada: 298.0440.

2-(*t*-Butil)-6-metoxi-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



Este producto fue obtenido en 64% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160m** en forma de solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 2983, 2942, 2910, 1693, 1658, 1597, 1367. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.51 (d, $J= 9.7$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J= 1.4$, 9.8 Hz, 1H), 5.61 (d, $J= 1.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 187.7, 174.2, 169.5, 143.1, 129.0, 103.3, 55.8, 55.1, 43.1, 28.9, 27.3. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 250.1443, encontrada: 250.1433.

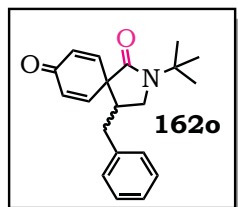
1' - (*t*-Butil)-4H-espiro[naftalen-1,3'-pyrrolidin]-2',4-diona.



Este producto fue obtenido en 73% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160n** en forma de liquido viscoso

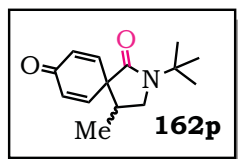
ligeramente amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 3007, 2929, 1690, 1664, 1243. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 8.20 (dd, $J= 1.1$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.59 (t, $J= 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J= 8.7$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 184.3, 172.2, 147.0, 144.4, 133.0, 131.9, 129.4, 127.6, 126.8, 126.0, 55.1, 53.4, 42.9, 33.4, 29.6, 27.6. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 270.1494, encontrada: 270.1496.

4-bencil-2-(*t*-Butil)-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona:

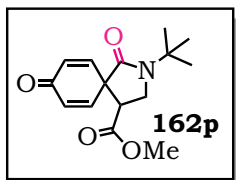


Este producto fue obtenido en 66% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160o** en forma de solido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 3026, 2975, 2932, 1692, 1661, 1625, 1505, 1242. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 7.27-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, $J= 6.3$ Hz, 2H), 6.86 (dd, $J= 10.1$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J= 10.0$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J= 10.0$ Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 185.5, 169.4, 148.0, 142.0, 137.9, 132.1, 132.4, 128.6, 128.3, 126.8, 57.6, 55.2, 48.0, 45.2, 35.2, 27.6; **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 310.172, encontrada: 310.1486.

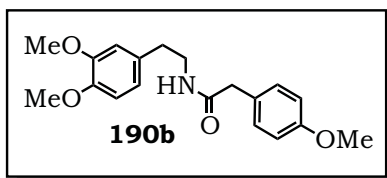
2-(*t*-Butil)-4-metil-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-1,8-diona.



Este producto fue obtenido en 73% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160p** en forma de liquido viscoso ligeramente amarillo. **IR** ν/cm^{-1} : 3039, 2976, 2937, 1688, 1661, 1622, 1404, 1246. **RMN** ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.75 (d, $J= 10.0$ Hz, 2H), 6.49-6.41 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (d, $J= 7.1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 185.6, 166.2, 148.1, 142.5, 132.4, 132.0, 55.1, 49.7, 38.6, 29.6, 27.7, 13.1. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 234.141, encontrada: 234.119.

Metil-2-(t-Butil)-1,8-dioxo-2-azaespiro[4.5]deca-6,9-dieno-4-carboxilato.

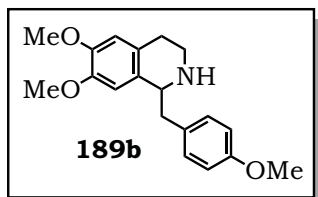
Este producto fue obtenido en 66% de rendimiento a partir del xantato de carbamoilo **160p** en forma de sólido blanco. **IR** ν/cm^{-1} : 2958, 2921, 2852, 1736, 1695, 1665, 1628, 1406, 1202. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm : 6.80 (dd, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=9.9$, 1H), 6.39 (dd, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 185.0, 169.3, 167.2, 147.1, 140.9, 132.2, 131.8, 55.6, 55.6, 52.5, 46.9, 43.7, 27.5. **EM** (ESI⁺) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 278.1324, encontrada: 278.1290.

7.1.2 Síntesis de Annosqualina**N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-(4-metoxifenil)acetamida:**

DCC (1.4 eq.) se adicionó en una sola porción a una solución del ácido fenilacético **164b** (1.0 eq.) en acetato de etilo (0.1M), bajo agitación vigorosa. La suspensión de aspecto lechoso se agitó por 15 minutos y posteriormente se adicionó la 3,4-dimetoxifenetil amina **189b** (1.4 eq) a temperatura ambiente. La agitación se mantuvo por 1h y al término de este tiempo, la suspensión resultante se filtró sobre una cama de celita y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL). El filtrado se concentró al vacío y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna de sílica gel, utilizando hexano-acetato de etilo (6:4) como eluyente. El producto fue obtenido como un sólido de color ligeramente amarillo en 92% de rendimiento. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.04-7.08 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=8.1$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 2.66 (t, J

= 6.9 Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 170.3, 158.8, 149.0, 147.6, 131.1, 130.5, 126.7, 120.6, 114.4, 111.7, 111.2, 55.9, 55.3, 42.9, 40.7, 35.0.

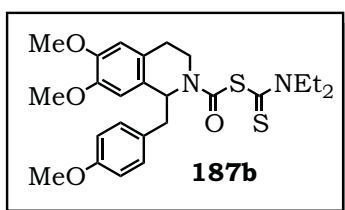
6,7-dimetoxi-1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



POCl_3 (7.0 eq.) fue adicionado a una solución de la amida **190b** (1 eq.) en acetonitrilo (0.3 M) a temperatura ambiente, posteriormente la mezcla se calentó a reflujo de acetonitrilo y se mantuvo en agitación y calentamiento

toda la noche. Posteriormente el solvente fue removido a vacío y el crudo de reacción fue tratado con una solución de NaHCO_3 y DCM. Las fases fueron separadas, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El aceite obtenido fue disuelto en metanol (0.3M) y tratado con NaBH_4 (1.5 eq). sin previa purificación. El solvente fue removido a presión reducida y el crudo se trató con una mezcla de DCM-Agua. La fase fueron separadas, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El óleo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de silica gel con un sistema Hexano-Acetato de etilo (1:1) y 10 % de Et_3N . **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.14- 7.18 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.09 (dd, $J= 9.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J= 9.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 2H), 1.82 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 158.2, 147.4, 146.9, 131.0, 130.6, 130.3, 127.3, 114.0, 111.8, 109.4, 57.0, 56.0, 55.8, 55.2, 41.8, 40.7, 29.5.

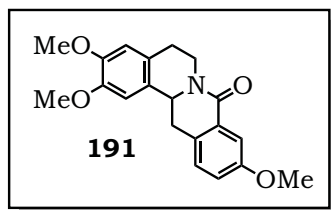
6,7-dimetoxi-1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-N-Dietil-ditiocarbamato



A una solución de trifosgeno (0.7 mol) en DCM (5.0 mL) a 0-5 °C fue adicionada la 3,4-dihidroisoquinolina **189b** (1.0 mol) seguido de la carga gota a gota de Et_3N

(3.4 mol.). La mezcla de reacción fue agitada por 10 min y posteriormente el solvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en Acetona (5 mL) y la solución resultante, se trató con la sal de sodio del dietilditiocarbamato trihidratado (1.0 mol). La reacción fue monitoreada por TLC. El disolvente fue evaporado a presión reducida y el óleo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de silica gel empleando un sistema Hexano-Acetato de etilo (6:3). **RMN ¹H**: 7.24 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.03-3.93 (m, 5H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.93-2.89 (m, 2H), 1.32 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, J= 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 185.0, 159.1, 149.2, 146.4, 130.1, 128.6, 128.5, 127.4, 114.0, 113.8, 110.7, 110.3, 55.7, 55.3, 55.2, 50.3, 48.6, 44.9, 27.9, 13.4, 10.9.

2,3,10-trimetoxi-13,13a-dihidro-5H-isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-8(6H)-ona:

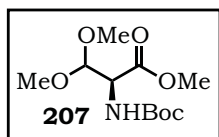


Una solución del ditiocarbamato **187b** (1 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) fue colocada en un baño de hielo a -5 °C y Et₃B (1.0 M en THF) fue adicionado en porciones (0.5 mmol/40 min). Al final de la adición, el disolvente fue removido bajo presión reducida y el residuo obtenido fue

purificado por columna cromatografica de silica gel utilizando Hexano/AcOEt (50:50) como disolvente. **RMN ¹H**: 7.47 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.89-3.78 (m, 4H), 2.94-2.9 (m, 2H).

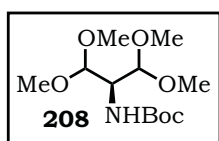
7.1.3 Síntesis del tetrametil-diacetal del 2-aminomalonaldehído.

(S)-metil 2-((t-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetoxipropanoato:



El producto **207** se preparó de acuerdo a la literatura. Se obtuvo como un líquido viscoso ligeramente amarillo en 83% de rendimiento. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 5.20 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*= 3.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J*= 8.7, 3.4 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.35 (s, 9). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 169.9, 155.4, 103.5, 99.8, 79.7, 55.4, 55.2, 52.2, 28.0.

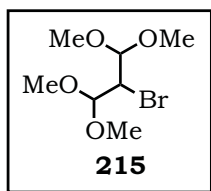
t-Butyl (1,1,3,3-tetramethoxipropan-2-il)carbamato:



Una solución del propionato de etilo **207** (1.0 eq.) en éter etílico anhidro (0.1M) fue enfriado a -78 °C, con agitación constante y bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionó una solución de DIBAL-H en DCM (5.0 eq. 1 M) gota a gota. Al término de la adición, la mezcla se agitó por 45 min. a -78 °C. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina utilizando I₂ como revelador. Al término de la reacción, 5 mL de metanol fueron adicionados y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. Una solución saturada de tartrato de sodio potasio fue se adicionó a la mezcla de reacción y la suspensión se agitó vigorosamente por 30 min. finalmente, las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM en dos ocasiones. Las fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El óleo obtenido se disolvió en metanol (0.3 M) y se adicionó ortoformiato de metilo (3.0 eq.) y APTS (0.2 eq.) bajo atmosfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y se monitoreó su avance por cromatografía en capa fina. Al finalizar la reacción (5h), el solvente fue removió a presión reducida y la mezcla de reacción se trató con una solución de bicarbonato de sodio. Las fases fueron separadas, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El óleo resultante se purifico por cromatografía en columna, con un sistema de Hexano-AcOEt (9:1). El diacetal **208**, se obtuvo como un aceite incoloro en 58% de rendimiento tras las dos etapas sintéticas. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 5.07 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*= 2.7 Hz, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.38 (s, 6H),

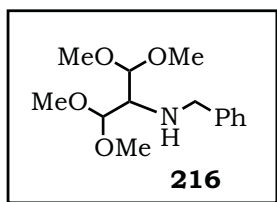
1.42 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 157.7, 103.3, 103.2, 79.1, 56.2, 54.5, 54.8, 28.2.

2-bromo-1,1,3,3-tetrametoxipropano:



Una solución del 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1.0 eq) en CCl_4 seco (4.4 M), se adicionó gota a gota Br_2 (0.7 eq.) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó por 2h. La reacción se monitoreo por TLC y al término de la materia prima, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida hasta oleo. El óleo resultante se purifico por cromatografía en columna de silica gel, empleando una mezcla de Hexano-AcOEt (9:1). Finalmente se obtuvo un aceite ligeramente amarillo en 69% de rendimiento. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 4.36 (d, $J= 6.0$ Hz) 3.97-3.94 (dd, $J= 3.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.37 (s, 6H).). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 103.2, 55.3, 52.7.

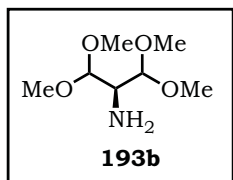
N-benzyl-1,1,3,3-tetramethoxypropan-2-amine



El bromo diacetal **205** se trató con BnNH_2 (3.2 eq.) y Et_3N (1.2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo por 72h. Al termino de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó DCM (10 mL). La mezcla resultante se purifico por cromatografía en columna, empleando un sistema Hexano:AcOEt (7:3). El producto se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo en 42% de rendimiento. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.36-7.33 (m, 5H), 4.48 (d, $J= 5.1$ Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.49 (s, 6H), 3.45 (s, 6H). **RMN ^{13}C**

(75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 140.1, 128.1, 127.9, 126.7, 103.3, 59.9, 55.4, 55.3, 52.9.

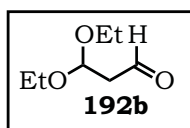
1,1,3,3-tetramethoxypropan-2-amine:



A una solución de bencilamina **216** (1.0 eq.) en metanol (0.1M) se adicionó HCO₂NH₄ (3.0 eq.) y Pd/C (10% mol). La mezcla de reacción fue irradiada con energía de microondas (50 watts) y calentada a 100 °C por 60 min. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se filtró sobre una cama de celita. El metanol se evaporó a vacío y el residuo se trató con AcOEt y solución saturada de NH₄Cl. Las fases fueron separadas, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 4.37 (d, *J*= 5.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J*= 3.0, 5.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.37 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 103.3, 55.5, 52.8.

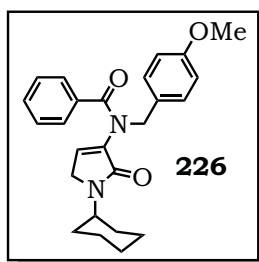
7.1.3 Aplicación de la reacción de Passerini en la síntesis de heterociclos.

3,3-dietoxipropionaldehído:



Una solución de 3,3-dietoxipropionato de etilo (52.6 mmol) en DCM anhidro (0.1M) fue enfriada a -78 °C, con agitación constante y bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente, 150 mL de una solución de DIBAL-H en DCM (1 M) fueron adicionados gota a gota. Al término de la adición, la mezcla se agito entre 30 min a -78 °C. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se utilizó I₂ como revelador. Al término de la reacción, 5 mL de metanol fueron adicionados y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se adicionó celita a la suspensión y se agitó entre 15-30 min. La suspensión resultante se filtró a vacío sobre una cama de celita y el filtrado fue evaporado a presión reducida. El compuesto fue

purificado por cromatografía en columna de sílica gel, empleando un sistema DCM:Et₂O (9:1) como fase móvil. El producto se obtuvo en 89% de rendimiento como un líquido incoloro. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 9.72 (t, *J*= 2.3 Hz, 1H), 4.93 (t, *J*= 5.5 Hz, 1H), 3.66 (c, *J*= 9.4 Hz, *J*= 7.1 Hz 2H), 3.52 (c, *J*= 9.4 Hz, *J*= 7.1 Hz 2H), 2.69 (dd, *J*= 5.5 Hz, *J*= 2.3 Hz, 2H), 1.18 (t, *J*= 7.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 199.4, 98.5, 61.7, 47.8, 14.9.

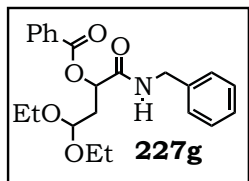


El aducto de Ugi **224a** fue disuelto en Acetona (0.16M). Posteriormente, *p*-TsOH catalítico (0.2 mol%) fue adicionado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con energía de microondas (300 W) a 50 °C por 1h. Al término de la reacción, el disolvente fue evaporado y la mezcla resultante se extrajo con DCM y solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y fue concentrada a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de sílica gel, empleando Hexano-AcOEt (7:3) como fase móvil. El producto fue obtenido como un oleo transparente en 71% de rendimiento. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.47 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 5H), 6.81 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 6.11 (sa, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.82-1.68 (m, 5H), 1.37-1.18 (m, 6H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 170.6, 166.0, 158.6, 138.2, 135.6, 133.6, 129.8, 129.5, 129.2, 127.7, 127.6, 113.5, 54.9, 50.8, 49.4, 44.7, 30.9, 20.8.

Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Passerini **227**.

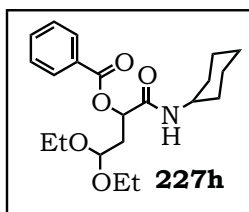
El aldehído **192b** (1.15 eq) fue disuelto en DCM (0.15 M) bajo atmosfera de nitrógeno, seguido de la adición de ácido benzoico (**195`-a**) (1.0 eq) y el correspondiente isonitrilo **194** (1.15 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h, posteriormente, una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) fue adicionada. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x

10 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de silica gel, utilizando Hexano : AcOEt como fase móvil.



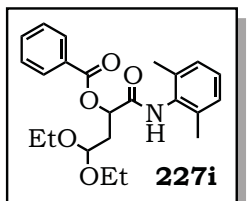
Este producto fue obtenido como un sólido blanco en 82% de rendimiento. Se utilizó Hexano:AcOEt (8:2) como sistema de elución en la purificación por cromatografía de silica gel.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.08-8.03 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.4 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 5H) 6.60 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*= 8.2 Hz, *J*= 4.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.12 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H).
RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 169.4, 165.5, 137.9, 133.5, 129.8, 129.3, 128.7, 128.5, 127.6, 127.5, 99.9, 61.9, 61.4, 43.2, 36.1, 15.2.



Este producto fue obtenido como un sólido blanco en 77% de rendimiento. Se utilizó Hexano:AcOEt (8:2) como sistema de elución en la purificación por cromatografía de silica gel.

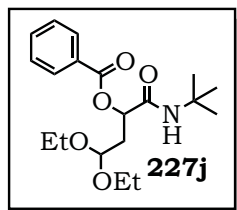
RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.11-8.06 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.74 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H), 6.15 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J*= 8.2 Hz, *J*= 4.6 Hz, 1H), 4.72 (t, *J*= 5.7 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.76-1.54 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.12-1.11 (m, 4H), 1.15 (t, *J*= 7.0 Hz, 6H).



Este producto fue obtenido como un sólido blanco en 81% de rendimiento. Se utilizó Hexano:AcOEt (8:2) como sistema de elución en la purificación por cromatografía de silica gel.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.15-8.10 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 3H), 5.68 (dd, *J*= 8.8 Hz, *J*= 4.4

Hz, 1H), 4.82 (dd, $J= 6.5$ Hz, $J= 4.9$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.17 (t, $J= 7.0$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 167.9, 165.7, 135.4, 132.8, 130.2, 129.9, 129.2, 128.7, 128.4, 128.3, 127.6, 100.0, 71.9, 62.1, 61.6, 36.2, 18.4, 15.3.

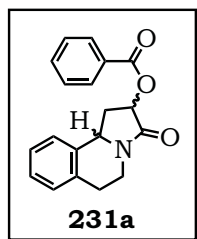


Este producto fue obtenido como un sólido blanco en 88 % de rendimiento. Se utilizó Hexano:AcOEt (8:2) como sistema de elución en la purificación por cromatografía de silica gel. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.11-8.06 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.47 (td, $J= 6.9$ Hz, $J= 1.5$ Hz, 2H), 6.01 (sa, 1H), 5.38 (dd, $J= 8.1$ Hz, $J= 4.6$ Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.69 -3.45 (m, 4H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.15 (t, $J= 7.1$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 168.4, 165.4, 133.4, 129.7, 129.4, 128.5, 100.0, 71.7, 61.8, 61.3, 51.2, 36.1, 28.6, 15.2.

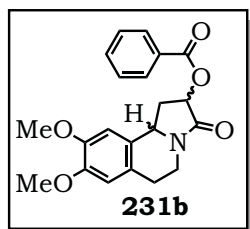
Procedimiento general para la obtención de los cíclicos pirroloisoquinolinas 231.

El aldehído **192b** (1.15 eq) fue disuelto en DCM (0.15 M) bajo atmosfera de nitrógeno, seguido de la adición de ácido benzoico (1.0 eq) y el correspondiente isonitrilo **194** (1.15 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h, posteriormente, el solvente fue removido a presión reducida y el crudo de reacción resultante fue tratado con HCO_2H (0.16M) a 0 °C. Inmediatamente después de la adición, la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura por espacio de 30 min. Finalmente, la mezcla se calentó a 60 °C de 1 a 2 h dependiendo del sustrato. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, utilizando Hexano-AcOEt como fase móvil. Al finalizar la reacción, el crudo fue tratado con DCM y una solución saturada de NaHCO_3 . Las fases fueron separadas y la fase

orgánica fue lavada en dos ocasiones con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y fue concentrada al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de silica gel, utilizando Hexano:AcOEt como sistema de elución en diferentes proporciones dependiendo del producto.

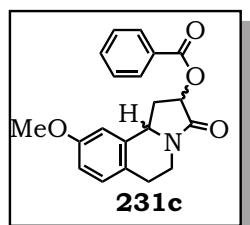


El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 1:1 en 68% de rendimiento a partir del aldehído **192b**. La mezcla de diastereoisómeros se purificó por cromatografía de columna de silica gel, utilizando un sistema Hexano:AcOEt (6:4). **IR** ν/cm^{-1} : 3063, 2919, 2850, 1705, 1270, 1109, 757, 713. **Diastereómero 1: RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.25-8.0 (m, 2H), 7.70-7.50 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.32-6.98 (M, 4H), 5.48 (dd, $J=7.63$ Hz, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.40 (dt, $J=14.5$ Hz, $J=7.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 168.6, 166.0, 136.5, 133.5, 133.4, 130.0, 129.3, 128.5, 127.3, 127.1, 124.9, 2.9, 55.0, 37.7, 34.8, 28.4. **Diastereómero 2: RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.19-8.00 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.47-7.35 (m, 2H), 7.31-7.07 (m, 4H), 5.78 (ddd, $J=9.7$ Hz, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=9.0$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J=12.5$ Hz, $J=5.8$ Hz, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J=12.3$ Hz, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.12-2.76 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 168.6, 166.1, 136.2, 133.4, 133.4, 130.1, 129.3, 128.4, 127.4, 127.1, 124.7, 72.0, 52.9, 37.5, 35.5, 28.2.



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 1:1.4 en 77% de rendimiento a partir del aldehído **192b**. La mezcla de diastereoisómeros se purificó por cromatografía de columna de silica gel, utilizando un sistema Hexano:AcOEt (1:1). **IR** ν/cm^{-1} : 2932, 2836, 1699,

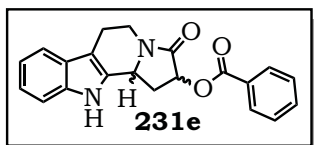
1253, 1226, 1114, 1025, 710. **EM** (IE), m/z (M⁺): 368. *Diastereómero 1*: **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.14-8.04 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.48 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.41 (ddd, $J=12.8$ Hz, $J=6.1$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (ddd, $J=12.8$ Hz, $J=11.5$ Hz, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.78 (ddd, $J=14.3$ Hz, $J=7.1$ Hz, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm : 168.6, 166.1, 148.4, 148.3, 133.5, 130.0, 129.5, 128.5, 128.3, 125.4, 111.8, 107.7, 73.1, 56.1, 56.0, 54.9, 37.8, 35.2, 28.0. *Diastereómero 2*: **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.13-8.03 (m, 2H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.75 (ddd, $J=9.8$ Hz, $J=8.0$ Hz, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.37 (ddd, $J=12.3$ Hz, $J=5.7$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (ddd, $J=12.2$ Hz, $J=7.8$ Hz, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.19-2.90 (m, 2H), 2.89-2.65 (m, 1H), 1.94 (dd, $J=12.1$ Hz, $J=9.7$ Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm : 168.5, 166.1, 148.4, 148.3, 133.4, 130.0, 129.4, 128.4, 128.0, 125.3, 111.9, 107.4, 72.1, 56.1, 56.0, 52.7, 37.4, 35.8, 27.8.



El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 1:1 en 72% de rendimiento a partir del aldehído **192b**. La mezcla de diastereoisómeros se purificó por cromatografía de columna de silica gel, utilizando un sistema Hexano:AcOEt (1:1). Los diastereómeros no fueron separados,

por lo que se reporta la caracterización de la mezcla diastereomérica. **RMN** ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 8.10-8.04 (m, 4H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.46-7.38 (m,

4H), 6.63 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J= 2.4$ Hz, 8.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.48 (dd, $J= 7.2$ Hz, $J= 2.0$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J= 7.2$ Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.37-3.09 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 168.3, 168.3, 165.9, 165.8, 158.5, 158.5, 137.3, 137.0, 133.3, 133.2, 130.1, 130.1, 129.8, 129.8, 129.3, 129.2, 128.3, 128.2, 125.2, 125.1, 113.2, 113.2, 109.8, 109.6, 72.8, 71.8, 55.2, 55.0, 52.8, 37.8, 37.5, 35.3, 34.6, 27.4, 27.2.

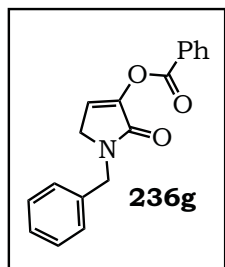


El producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 1:1 en 60% de rendimiento a partir del aldehído **192b**. La mezcla de diastereoisómeros se purificó por cromatografía de columna de sílica gel, utilizando un sistema Hexano:AcOEt (4:6). *Diastereómero 1*: **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.09-8.00 (m, 2H), 7.60-7.31 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.86-6.75 (m, 1H), 5.51-5.45 (m, 1H), 9.96-4.91 (m, 1H) 4.69-4.56 (m, 1H), 3.29-3.04 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H). *Diastereómero 2*: **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.05-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, $J= 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J= 7.6$ Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 6.47 (dd, $J= 7.6$ Hz, $J= 2.0$ Hz, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 2H).

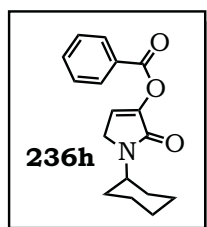
Procedimiento general para la síntesis de los derivados de dihidropirrol.

Una solución de los aductos de Passerini **227h-227k** en tolueno (0.3 M) fueron tratados con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ catalítico (0.2 eq.) y calentados a reflujo. La reacción fue monitoreada por TLC y al finalizar la reacción, la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y el disolvente fue evaporado a vacío. El crudo se trató con DCM y una solución de NaHCO_3 . Las fases fueron separadas, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y el residuo obtenido fue

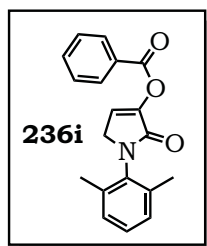
purificado por cromatografía en columna de silica gel, utilizando Hexano:AcOEt como sistema de elución en diferentes proporciones dependiendo del producto.



Este producto fue obtenido en 90% de rendimiento a partir del aducto de Passerini **227g** en forma de líquido ligeramente amarillo. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.20 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J*= 6.2 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.93 (t, *J*= 1.62 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.86 (d, *J*= 1.62 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 164.8, 166.3, 142.5, 136.5, 133.8, 130.2, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.6, 121.7, 47.3, 46.6.

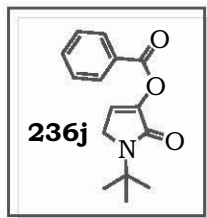


Este producto fue obtenido en 86% de rendimiento a partir del aducto de Passerini **227h** en forma de líquido ligeramente amarillo. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.20 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, *J*= 6.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H), 6.96 (t, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.96 (d, *J*= 2.1 Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 4H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 164.3, 163.5, 142.7, 133.8, 130.3, 128.5, 121.1, 51.1, 44.2, 31.28, 25.4.



Este producto fue obtenido en 92 % de rendimiento a partir del aducto de Passerini **227i** en forma de sólido ligeramente café. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.19-8.09 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.58-7.34 (m, 2H), 7.14-6.98 (m, 4H), 4.12 (d, *J*= 2.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 163.9, 163.4, 142.5, 136.7, 134.9, 133.9, 130.3, 128.5, 128.4, 122.2, 49.0, 17.7.

Este producto fue obtenido en 92 % de rendimiento a partir del aducto de Passerini **227i** en forma de líquido ligeramente amarillo. **RMN ¹H**: (300 MHz,



CDCl₃) δ /ppm: 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 165.1, 163.6, 142.8, 133.6, 130.3, 128.5, 121.1, 61.3, 51.2, 29.3.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Noltes, J.G.; Van der Kerk. *Chem. Ind.* **1959**, 294.
2. Zard, S. Z. *Radical reaction in organic Synthesis*, Ed. Oxford University Press, 2003, vol. pp 11-19. Zard, S. Z. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, S. (Eds.); Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, Ch. 1.
3. El Kaïm L.; Grimaud L.; Pravin. P. *Molecules*, **2011**, 16, 9261.
4. Curran D. P. *Synthesis* **1991**, 715. S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997** 36, 672.
5. a) Barton, D.; McCombie S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574. b) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. in Engl.* **1997**, 36, 673-685. c) Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991. d) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2010**, 83, 519. e) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201. f) Bergeot, O.; Corsi, El Qacemi, C. M.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 278. g) Zard, S. Z.; Quiclet-Sire, B. *Chem Eur J.* **2006**, 12, 6002.
6. Kaoudi, T.; Miranda L.; Zard S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3125.
7. a) Gansäuer, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **2003**, 42, 5556. b) Bowman, W.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **2002**, 2747. c) Friestad, G.K. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 5461, d) Danen, W.; Neugebauer. F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1975, 14, 783. e) Wolff, M.E. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55.
8. López-Valdez, G.; Olguín-Uribe, S.; Miranda, L. *Tetrahedron Letters.* **2007**, 48, 8285.
9. a) Dang, H. S.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 67. b) Yoshikai, K.; Hayama, T.; Nishimura, K.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K.; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 681. c) Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991.
10. a) Saicic, R.N.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1996**, 1631. b) Forbes, J. E.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3791.
11. Herzon, S.; Myers, A.G. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5342.

12. Binmore, G.; Cardellini, L.; Walton, J. C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 757.
13. a) Franco Bella, A.; Jackson, L. V.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 421.
14. a) Scanlan, E. M.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.*, **2002**, 2086. b) Scanlan, E. M.; Slawin, Z. Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 716.
15. Walton, J. C. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1406.
16. Gill, G. B.; Pattenden, G.; Reynolds, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 369.
17. Rigby, J. H.; Danca, D. M.; Horner, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8413.
18. Grainger, R. S.; Innocenti P. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3527.
19. Grainger, R. S.; Innocenti P. *Heteroatom Chemistry*, **2007**, 18, 2007.
20. Lopez-Valdez, G.; Olguin-Uribe, S.; Miranda, L. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8285.
21. Valdez, G. L.; Olguin, S.; Millan-Ortiz, A.; Gamez-Montano, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2693.
22. a) Dömling, A. *Chem Rev.* **2006**, 106, 17. b) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 18, 3321. c) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
23. a) Strecker, A. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* **1850**, 75, 27. b) Strecker, A. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* **1854**, 91, 349. c) Hibasaki, M.; Kanai, M.; Mita, K. *Org. React.* **2008**, 70, 1.
24. a) Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1917**, 111, 762. b) Robinson, R. J. *Clarendon Press, Oxford*, **1955**, 59. c) Wang, S.; Sakamuri, S.; Enyedy, I. J.; Kozikowski, A. P.; Deschaux, O.; Bandyopadhyay, B. C.; Tella, S. R.; Zaman, W. A.; Johnson, K. M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 351.
25. Hantzsch, A. *Chemische Berichte.* **1881**, 14, 1637.
26. Baxendale, R., Baumann, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2265.

27. a) Dömling, A.; *Comb Chem High Throughput Screen* **1999**, *1*, 1. b) Dömling, A. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, *4*, 318. c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. d) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett*, **1999**, 366. d) Dömling, A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 17.
28. Lieke, W. *Annalen der Chemie und Pharmacie.* **1859**, *12*, 316.
29. a) Passerini M. W. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181. b) . R. Andreana, C. Liu, C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4231. c) Andrade, C. K. Z.; Takada, S. C. S.; Suarez, P. A. Z.; Alves, M. B. *Synlett*, **2006**, 1539. d) Briocche, J.; Masson, G.; Zhu, J.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1432. e) Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4280. f) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5021-5023.
30. a) Ugi. I.; Dömling. A.; Hoerl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115. b) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7961. c) Tye, H.; Whittaker, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 813. d) Kazmaier, U.; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3184. e) Sung, K.; Chen, F.-L.; Huang, P.-C. *Synlett*, **2006**, 2667.
31. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
32. a) Deming, T. J.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9101. b) Imming, P.; Mohr, R.; Müller, E.; Overheu, W.; Seitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, 284. c) Stöckmann, H.; Neves, A.; Stairs, S.; Brindle, K.; Leeper, F. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7303.
33. Varadi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti. R.; Majumdar, S. *Molecules*, **2016**, *21*, 19.
34. a) Dobson, C, M. *Nature*, **2004**, *32*, 824. b) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.
35. Lee, D.; Sello, J. K.; Shreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.
36. Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L. M.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.
37. Santra, S.; Andreana, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9418.

38. Liu, H.; William. S.; Herdtweck E.; Botros S.; Domling A. *Chem Biol Drug Des*, **2012**; 79, 470.
39. Endo, A, Yanagisawa, A, Abe, M, Tohma, S, Kan, T, Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 14, 6553.
40. a) Wessjohann, L. A.; Voigt, B. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4863. B) Daniel G.; Rivera, D. G.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A. *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 1787.
41. Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Carcone, L.; Rasparini, M.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3411.
42. Murray, B.; Peterson, M.; Fecik, R. A.
43. Murray, B.; Peterson, M.; Fecik, R. A. *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, 32, 654.
44. Hayashi, Y.; Kinoshita, Y.; Hidaka, K.; Kiso, A.; Uchibori, H.; Kimura, T.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5537.
45. Faure, S.; Hjelmgaard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. *J. Org. Lett.* **2009**, 11, 1167.
46. (a) Ma, S.-G.; Gao, R.-M.; Li, Y.-H.; Jiang, J.-D.; Gong, N.-B.; Li, L.; Lu, Y.; Tang, W.-Z.; Liu, Y.-B.; Qu, J.; Lu, H.-N.; Li Y.; Yu, S.-S. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4450. (b) Hu, J.-F.; Fan, H.; Xiong J.; Wu, S.-B.; *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 5465. (c) Sinkkonen, J.; Liimatainen, J.; Karonen, M.; Wiinamaki, K.; Eklund, P.; Sjöholm, R.; Pihlaja, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 4148.
47. a) Winstein S.; Baird, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 756. b) Bairdand, R.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4238. c) Baird R.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 788. d) Baird R.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 567.
48. a) Nemoto, H.; Takubo, K.; Shimizu, K.; Akai, S. *Synlett*, **2012**, 1978. b) Ye, Y.; Zhang, L.; Fan, R. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2114. c) Frie, J. L.; Jeffrey C. S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5394. d) Cha, J. Y.; Burnett, G. L.; Huang, Y.; Davidson J. B.; Pettus T. R. R. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1361. e) Minamitsuji, Y.; Kato, D.; Fujioka, H.; Dohi T.; Kita, Y. *Aust. J. Chem.*, **2009**,

- 62, 648. f) Dohi, T.; Minamitsuji, Y.; Maruyama, A.; Hirose, S.; Kita, Y. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3559.
49. a) Matsuura, B. S.; Condie, A. G.; Buff, R. C.; Karahalis G. J.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6320. b) Nemoto, T.; Ishige, Y.; Yoshida, M.; Kohno, Y.; Kanematsu M.; Hamada, Y. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5020.
50. a) Yin Q.; You, S.-L. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3526.; b) Fan, Y.; Feng, P.; Liu, M.; Pan H.; Shi, Y. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4494. c) Tang, B.-X.; Yin, Q.; Tang R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9008. d) Ovens, C.; Martin N. G.; Procter, D. J. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1441. e) Swenton, J. S.; Carpenter, K.; Chen, Y.; Kerns M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3308.
51. a) Doi, F.; Ohara, T.; Ogamino, T.; Higashinakasu, K.; Hasegawa K.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2004**, *77*, 2257. b) Diaba, F.; Martinez-Laporta A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 9365. b) Han, G.; Liu Y.; Wang, Q. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3188. c) Diaba, F.; Montiel, J. A.; Martinez-Laporta A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2619. d) Iwasaki, H.; Eguchi, T.; Tsutsui, N.; Ohno H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7145.
52. a) Iwata, C.; Murakami, K.; Okuda, O.; Morie, T.; Maezaki, N.; Yamashita, H.; Kuroda, T.; Imanishi T.; Tanaka, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 1900. b) Beames D. J.; Mander, L. N. *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 1257.
53. a) Ibarra-Rivera, T. R.; Gamez-Montaño R.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2007**, 3485; b) Gamez-Montaño, R.; Ibarra-Rivera, T.; El Kaim L.; Miranda, L.D. *Synthesis*, **2010**, 1285.
54. Montalbetti, C.; Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827.
55. Chen, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Hu, W. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1579.
56. Salvatore, R. N.; Yoona C. H. Jung, K. W. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7785.
57. a) De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 164. b) Strauss, C.; Trainor. R. *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665. c) Kidwai M. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*,147.
58. a) Artis, D. R.; Cho, I.-S.; Muchoswki, J. M. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1838.

- b) Guerrero, M.; Miranda, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2517.
59. Gamez-Montaña, R.; Ibarra-Rivera, T.; El Kaim L.; Miranda, L.D. *Synthesis*, **2010**, 1285.
60. a) Kozikowski, A. J. *Med. Chem.* **2009**, 52, 1885. b) Lane, C. F. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1437.
61. Yang, Y.-L.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, 87, 1392.
62. Millan-Ortiz, A.; Lopez-Valdez, G. Cortez-Guzman, F.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 8345.
63. Moumne, R.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3332.
64. Liu, C.; Shen, M.; Lai, B.; Taheri, A.; Gu, Y. *Comb. Sci.*, **2014**, 16, 652.
65. Ren, P.-D.; Pan, S.-F.; Dong, T.-W.; Wu, S.-H. *Synth. Comm.* **1995**, 25, 3395.
66. Menche, D.; Hassfeld, J.; Li.; Rudolph, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6100.
67. Choudhary, V. R.; Dumbre, D. K.; Patil, S. K. *RSC Advances*, **2012**, 2, 7061.
68. Kim, S.; Ho-Oh, C.; Suk-KO, J.; Han-Ahn, K.; Jin-Kim, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1927
69. Yang, Y.-L.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, 87, 1392.
70. Shigehisa, H.; Takayama J.; Honda, T. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47 7301.
71. a) Ambros, R.; Von-Angerer, S.; Wiegrebbe, W. *Arch. Pharm.*, **1988**, 321, 481. b) ApSimon, J.; *The total synthesis of Natural products*, Ed. A Wiley-Interscience publication. Vol. 3, 1977, p. 4.
72. Cano-Herrera, M. A.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10770.
73. a) Scott, J.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669. b) Frincke, J. M.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 265. c) Davidson, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3721. d) Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. J. *Antibiot.* **1977**, 30, 1015. e) keda, T.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asao, T.; Munakata, T. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 1279.
74. Cano-Herrera, M. A.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10770.

75. a) Ferreira, P.; Maia, H.; Monteiro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2635. b) Ferreira, P.; Maia, H.; Monteiro, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3697. c) Ferreira, P.; Maia, H.; Monteiro, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9575. d) Ferreira, P.; Maia, H.; Monteiro, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7437. e) Dieter, R. K.; Chen, N.; Gore K. V. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8755.
76. Moghaddam, F. M.; Sharifi, A. *Synthetic Communications*, **1995**, 25, 2457.
77. a) Shendage, D.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3675. b) Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Appella, D. H. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 213.
78. Choy, J.; Jaime-Figueroa, S.; Jiang, L.; Wagner, P. *Synthetic Communications*, **2008**, 38, 3840.
79. Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, j.; Coudert, G. *Tetrahedron.*, **2004**, 60, 10039.
80. Zinelaabidine, C.; Souad, O.; Zoubir, J.; Malika. B.; Nour-Eddine, A. *International Journal of Chemistry*. **2012**, 4, 73.
81. Dieter, R.; Chen, N.; Gore, V. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8755.
82. a) Eistert, B.; Haupteter, F. *Techn Hochschule Darmstadt*, 1950, 264. b) Cornforth, J. W.; Fawaz, E.; Goldsworthy, L. J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1549. c) Daga, M. C.; M.; Varch, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 41, 5191.
83. a) Bringmann, G.; Geisler, J. *Synthetic Communication*, **1989**, 608. b) Daga, M.; Taddeia, M.; Varchib G. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5191. c) Ram, S.; Spicer, L. *Synthetic Communication*, **1987**, 17, 415.
84. Garcia, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10368.
85. a) Adams, H.; Elsunaki, T. M.; Ojea-Jiménez, I.; Jones, S.; Meijer, A. J. H. *J. Org. Chem.* **2011**, 75, 6252. b) Shirakawa, E.; Uchiyama, N.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 25. c) Yioti, E. G.; Mati, I. K.; Arvanitidis, A. G.; Massen, Z. S.; Elli, S.; Alexandraki, E. S.; Gallos, J. K. *Synthesis*, **2011**, 1, 142. d)
86. Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6795.
87. Wang, R. F.; Yang, X. W.; Ma, C. M.; Cai, S. Q.; Nong, J. J.; Shoyama, Y.

- Heterocycles*, **2004**, 63, 1443.
88. Xiang, L.; Xing, D.; Wang, W.; Wang, R.; Ding, Y.; Du, L. *Phytochemistry*, **2005**, 66, 2595.
89. Lood, C.; Koskinen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2357.
90. Garcia, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10368.
91. Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 5652.
92. a) Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y.; *Synthesis*, **2011**, 3225. b) Porcheddu, Y.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2361. c) Okada, I.; Kitano, Y. *Synthesis*, **2011**, 3997. d) Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2361.
93. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1797.
94. Liu, H.; Domling, A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6895.



ChemComm

COMMUNICATION

View Article Online
View Journal | View IssueCite this: *Chem. Commun.*, 2015,
51, 8345Received 7th August 2014,
Accepted 3rd April 2015

DOI: 10.1039/c4cc06192f

www.rsc.org/chemcomm

A novel carbamoyl radical based dearomatizing spiroacylation process†

Alejandra Millán-Ortiz, German López-Valdez, Fernando Cortez-Guzmán and Luis D. Miranda*

An easy access to novel spirodienonamides based on a dearomatizing spiroacylation process is described for the first time. This process was realized using carbamoylxanthates which were transformed into spirodienonamides containing an acyl-functionalized all-carbon quaternary center.

The spirodienone system (II, Fig. 1) is a molecular motif found in a variety of natural products¹ and represents a fundamental template to build up more complex molecular architectures, both *in vivo* in the biosynthesis of several complex natural products² and through synthetic organic chemistry for the construction of molecules of varied complexity. Over the past decades, the direct dearomatizing spirocyclization of phenol derivatives has attracted much attention because this methodology permits straightforward access to the highly valuable spirodienone building block (A, Fig. 1). Various methods for the spirocyclization of C-4 phenolic derivatives have been devised. Several C-C, C-O, or C-N bond forming dearomatizing C-4 ring-closures have been accomplished through an oxidative phenolic coupling reaction (nucleophilic spiro-ring-closure) using different oxidizing metals³ or hypervalent iodine reagents.⁴ The spirodearomatizations of appropriately substituted phenols using Pd-catalyzed processes,⁵ electrophilic⁶ or radical (electrochemical⁷ or chemical⁸) cyclization, as well as a carbene-based insertion process, have been reported.⁹ While various types of alkyl, aryl, alkenyl and alkynyl groups^{3–9} have been attached to C-4 in phenolic dearomatizing spirocyclizations, the direct attachment of an “acyl group” has not been realized (II, Fig. 1). This difficult phenolic C-C bond-forming spiroacylation process has remained elusive, although it offers a direct access to an acyl-functionalized all-carbon quaternary center at the spiro-ring junction (B, IV). The challenge in this process centers on the choice of an acyl donating-group of the appropriate

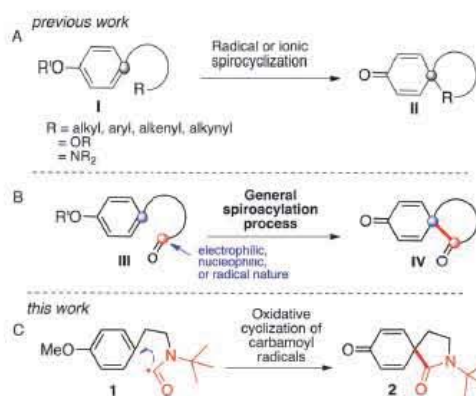


Fig. 1 Spirocyclization process.

electronic nature in the C-4 substituted phenol derivative. Under the broadly used classical oxidative conditions,^{3,4} the generation of a problematic nucleophilic acyl-species (B, III, Fig. 1) might be necessary to secure the cyclization. It would be more logical to use the innate electrophilic nature of most acylating functional groups (*i.e.*, under typical Friedel-Crafts-type acylation conditions). An examination of previous reports on intramolecular aromatic ionic acylation processes revealed, however, that only benzofused systems (*i.e.* dihydroisoquinolones^{10d}) were isolated under various reaction conditions, when 4-methoxy substituted benzenoid starting materials were used.¹⁰ This outcome may be a consequence of a direct *ortho*-addition and/or a fast *ipso*-attack/rearrangement process as the main mechanistic pathway. Another option for the phenolic spiroacylation process is the scarcely explored use of an acyl-radical donor in an oxidative homolytic cyclization process.¹¹

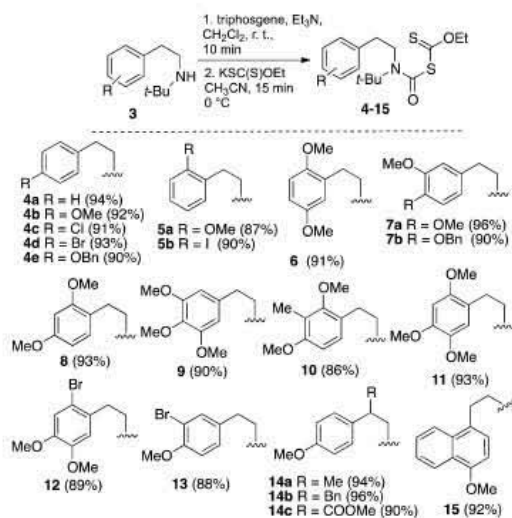
In this connection, we recently observed that the carbamoyl radical **1** undergoes *ipso*-cyclization to yield the corresponding spirodienone **2** in an oxidative pathway (C, Fig. 1). This communication describes our preliminary observations of this latter novel radical spiroacylation. We have previously demonstrated that

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Coyoacán México, D. F. 04510, México.
E-mail: lmiranda@unam.mx

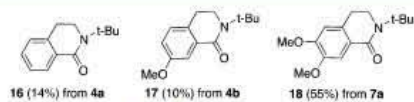
† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, NMR spectra and characterization of new materials. CCDC 1017878. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c4cc06192f

carbamoyl radicals can be generated from the corresponding carbamoylxanthates.¹² Indeed, the carbamoyl radical derived from *N*-*t*-butylbenzylamine cyclized efficiently to the corresponding indolone *via* a homolytic oxidative aromatic substitution. Significantly, the stability of the carbamoylxanthates was dependent on the presence of an *N*-*t*-butyl group on the amine moiety. In an attempt to extend this latter methodology, we decided to test the carbamoylxanthates (4–15) derived from the phenethylamine homologues 3 in the radical oxidative cyclization. Several *N*-*t*-butyl-*N*-phenethylamines 3 were converted into the corresponding diversely substituted xanthates 4–15 in fairly good yields upon treatment of the corresponding phenethylamine with triphosgene and Et₃N, followed by the addition of the potassium ethyl xanthogenate, under the standard conditions established previously (Scheme 1).¹² With these compounds in hand, we examined their oxidative radical cyclization using dilauroyl peroxide as the initiator in refluxing dichloroethane under the conditions reported previously for the cyclization of the parent benzyl amine derived carbamoylxanthate.¹² Unexpectedly, we observed only decomposition with no apparent major product formed in most of the experiments with xanthates 4–15. When the experiments were carried out under microwave irradiation to shorten the reaction times,¹⁴ the *N*-*t*-butyl-dihydroisoquinolones 16–18 were isolated in low yields from the corresponding xanthates 4a, 4b, and 7a (Scheme 2).

On the assumption that these carbamoylxanthates might be thermally unstable, we evaluated the reaction at room temperature.



Scheme 1 Synthesis of carbamoylxanthates.



Scheme 2 Conditions: DLP, dichloroethane, reflux 1 h, mw irradiation.

Table 1 Optimization of the spiroacylation process

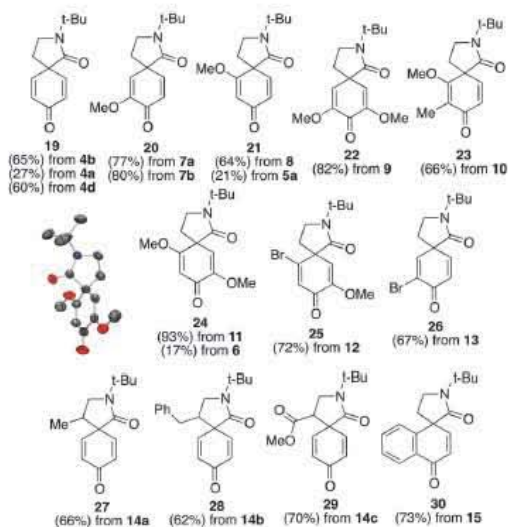
Entry	Oxidant	Solvent	Time (h)	Temp.	Yield (%)
1	—	CH ₂ Cl ₂	14 ^b	r.t.	32
2	—	CH ₂ Cl ₂	4 ^c	r.t.	35
3	FeSO ₄ ^a	THF	4 ^c	r.t.	30
4	FeSO ₄ ^a	CH ₂ Cl ₂ -EtOH-H ₂ O	14 ^b	r.t.	32
5	FeSO ₄ ^a	CH ₂ Cl ₂ -EtOH-H ₂ O	4 ^c	r.t.	34
6	—	CH ₂ Cl ₂	4 ^c	-5 °C	62
7	—	CH ₂ Cl ₂	2.6 ^d	-5 °C	65
8	—	CH ₂ Cl ₂	4 ^c	-40 °C	NR

^a 1 equiv. ^b 0.14 equiv. of Et₃B/1 h. ^c 0.5 equiv. of Et₃B/h. ^d 0.5 equiv. of Et₃B/40 min. All reactions were carried out at 0.2 M concentration in an open flask system.

Previously, we have observed that the Et₃B-mediated radical initiating system facilitated oxidative radical substitutions on pyrrole and indole aromatic systems.¹³ We were gratified to observe that when the *p*-methoxy substituted carbamoylxanthate 4b was subjected to Et₃B-mediated conditions in dichloroethane, the spirodienone amide 19 was obtained in 32% yield as the major product at room temperature (Table 1, entry 1). A study of reaction conditions to optimize the yield of this novel spirocyclization product was then undertaken. The presence of FeSO₄ did not positively affect the product yield (Table 1 entry 3), either in catalytic or stoichiometric amounts, nor did longer addition times (Table 1 entries 3–5). Fe₂(SO₄)₃, copper(II) 2-ethylhexanoate and CuI₂ were also screened with no obvious benefit in the product yield (see Table S15, ESI†). In contrast, when the reaction was carried out at -5 °C, the yield was considerably increased and spirodienone 19 was obtained in a reasonable 62% yield (entry 6). At lower reaction temperatures, the consumption of the starting material was not complete (entry 8). The addition of 0.5 equivalents of Et₃B at 40 minute intervals gave 19 in 65% yield, and these reaction conditions were chosen as the optimal ones (entry 7).

Accordingly, under the optimized conditions, the monosubstituted spirodienones 20 and 21 were obtained from xanthates 7a and 8, respectively, in good yields. Dienones 22–24 containing two substituents (OMe or Me) in the dienone moiety were also produced efficiently. The reaction proceeded efficiently even in the presence of an electron attracting bromine substituent at the *ortho* (25) or *meta* (26) position of the precursor xanthates 12 and 13. Likewise, phenethylamine xanthate 14a, substituted in the alkyl chain with a methyl group, afforded the corresponding spirodienone 27 in good yield. A similar outcome was observed for the β-benzyl and β-methoxycarbonyl phenethylamine, derivatives 14b and 14c, which efficiently gave the spiroacylation products 28 and 29. Furthermore, even the naphthalene derivative 15 afforded the expected benzofused spirodienone 30 very efficiently. Replacement of the *p*-MeO substituent by a benzyloxy group, as in xanthates 4e and 7b, did not divert the course of the reaction, the spirodienonamides 19 and 21 being obtained in 80% and 60% yields, respectively. Even the diverse substrates 4a, 5a and 6, which lacked a *p*-MeO-substituent in the aromatic ring, afforded the

ChemComm

Scheme 3 Spiroacylation process. X-ray ORTEP structure of **24**.¹⁵

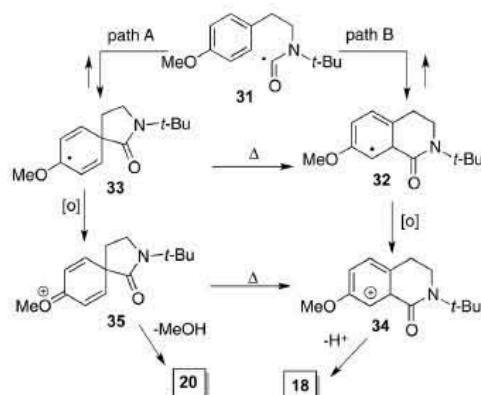
corresponding spirodienonamides **19**, **21**, and **24**, respectively, although in low yields. Thus, under these reaction conditions the carbonyl radical cyclizes at the *ipso*-position without requiring the presence of the otherwise activating methoxyl group (Scheme 3).

Previously the formation of related spirodienones in oxidative radical addition of certain alkyl radicals had been observed.⁸ Accordingly, the mechanism depicted in Scheme 4 is proposed for the present spiroacylation. Thus, once the carbonyl radical **31** is generated by a typical xanthate-based radical mechanism,¹⁴ it has two possible cyclization pathways: one that affords the stabilized spiroradical **33** by an *ipso*-addition (path A, Scheme 4) and another featuring a direct *ortho*-addition to form the new radical **32** (path B). In principle, radicals **32** and **33** might be oxidized to the corresponding cations **34** and **35** by the action of the peroxyboranes produced in the autoxidation process of the triethylborane.^{13,16}

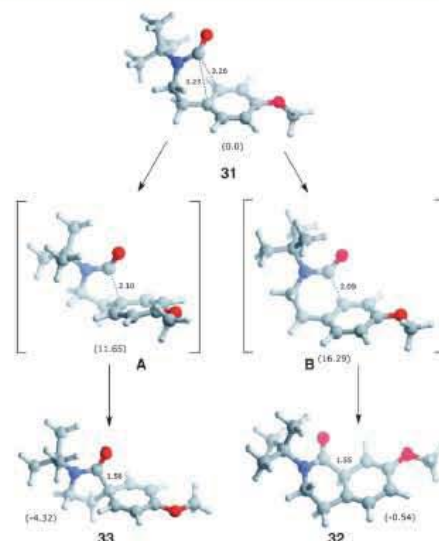
In order to have some clues of the preferred cyclization pathway we performed a computational study at the M06-2X/6-31+g(d,p)¹⁷ theoretical level of the radical **31** using the Gaussian 09 program.¹⁸ We also calculated atomic properties (atomic energies and atomic spin populations) based on Bader's¹⁹ partition using the AIMAll²⁰ program (see S2, ESI†). The group energy associated with the carbonyl radical allows the estimation of the contribution of the *tert*-butyl group to the stability of this radical. Interestingly, a stabilizing C-H...O hydrogen bond was observed between the carbonyl oxygen and one of the methyl groups of the *N*-*t*-butyl moiety, which is characterized by a bond critical point²¹ (Fig. S1, ESI†). The optimized structure of **31** shows a shorter trajectory for the reversible cyclization of the radical to produce the spiroradical **33** (Fig. 2) compared to the direct formation of the six-membered ring in the radical intermediate **32**. Indeed the calculated energy profile revealed that the transition state for the spirocyclization pathway A is 4.64 kcal mol⁻¹ lower than that for B for the

View Article Online

Communication



Scheme 4 Proposed mechanism.

Fig. 2 Theoretical calculation of the spirocyclization and six-membered ring formation from carbonyl radical **31** (bond distances in Å).

six-membered ring formation (Fig. 2). Furthermore, the energy of the cyclized radical **33** is lower than that of **32** by 3.78 kcal mol⁻¹. These differences can be explained by the radical delocalization as described by atomic spin populations (S2, ESI†), in which the methoxyl group assists the delocalization of the radical at the *para* carbon atom during the formation of the spiro-structure, whereas the six-membered ring formation does not have this assistance. If A is the preferred pathway, then the spiroradical **33** might undergo rearrangement to form the six-membered **32** congener to produce isoquinolone **18** under thermal conditions although the calculated barrier for this process is 44.05 kcal mol⁻¹. Another possibility, nonetheless, might be the transformation of the cation **35** into **34** by a thermally induced rearrangement (Scheme 4).

Finally, several attempts to remove the *N*-*t*-butyl moiety from compound **24** were carried out. The previously described use of neat trifluoromethanesulfonic acid¹² failed. At room temperature, the starting material was recovered, and heating resulted in its destruction. Similar results were obtained with H₂SO₄^{8f} and BF₃·2CH₃COOH²² (S16, ESI†).

In conclusion, an easy access to novel spirodienonamides featuring, for the first time, a dearomatizing spiroacylation process is described. This process was realized using carbamoykanthates which, under Et₃B-mediated radical conditions, were transformed into spirodienonamides containing an acyl-functionalized all-carbon quaternary center. In principle, the process was intended to be applicable only to *p*-MeO-phenethyl derivatives; however, we observed that the spirocyclic dienone was also produced in substrates in which no *p*-MeO substituent was present.

Financial support from PAPIIT (IN210413) is gratefully acknowledged. We thank R. Patiño, A. Peña, R. Gabiño, E. Huerta, I. Chavez, H. García-Ríos, L. Velasco, J. Pérez, A. Toscano and S. Hernandez-Ortega for technical support (Instituto de Química UNAM).

Notes and references

- Selected examples: (a) S.-G. Ma, R.-M. Gao, Y.-H. Li, J.-D. Jiang, N.-B. Gong, L. Li, Y. Lü, W.-Z. Tang, Y.-B. Liu, J. Qu, H.-N. Lü, Y. Li and S.-S. Yu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4450–4453; (b) J.-F. Hu, H. Fan, J. Xiong and S.-B. Wu, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 5465–5491; (c) J. Sinkkonen, J. Liimatainen, M. Karonen, K. Wänämäki, P. Eklund, R. Sjöholm and K. Pihlaja, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 4148–4150; (d) T. Amagata, K. Minoura and A. Numata, *J. Nat. Prod.*, 2006, **69**, 1384–1388; (e) Y. L. Yang, F. R. Chang and Y. C. Wu, *Helv. Chim. Acta*, 2004, **87**, 1392–1399; (f) J. S. Liu, L. Li and H. G. Yu, *Can. J. Chem.*, 1989, **67**, 682–684; (g) P. Daniels, H. Erdtman, K. Nishimura, T. Norin, P. Kierkegaard and A. M. Pilotti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 246; (h) B. Gilbert, M. E. A. Gilbert, M. M. De Oliveira, O. Ribeiro, E. Wenkert, B. Wickberg, U. Hollstein and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 694–696.
- (a) S. P. Green and D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 193–202; (b) D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.*, 1964, **9**, 35–48. See also: (c) R. A. Bauer, T. A. Wenderski and D. S. Tan, *Nat. Chem Biol.*, 2012, **9**, 21–29 and references therein.
- (a) F. C. Pigge, J. J. Coniglio and N. P. Rath, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 1161–1168; (b) S. M. Kupchan, V. Kameswaran, J. T. Lynn, D. K. Williams and A. J. Liepa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 5622–5623.
- Recent examples: (a) H. Nemoto, K. Takubo, K. Shimizu and S. Akai, *Synlett*, 2012, 2114–2117; (b) Y. Ye, L. Zhang and R. Fan, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2114–2117; (c) J. L. Frie, C. S. Jeffrey and E. J. Sorensen, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 5394–5397; (d) J. Y. Cha, G. L. Burnett, Y. Huang, J. B. Davidson and T. R. Pettus, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1361–1371; (e) Y. Minamitsujii, D. Kato, H. Fujioka, T. Dohi and Y. Kita, *Aust. J. Chem.*, 2009, **62**, 648; (f) T. Dohi, Y. Minamitsujii, A. Maruyama, S. Hirose and Y. Kita, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3559–3562; (g) D. J. Wardrop and M. S. Burge, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10271–10284.
- (a) B. S. Matsuura, A. G. Condie, R. C. Buff, G. J. Karahalios and C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 6320–6323; (b) T. Nemoto, Y. Ishige, M. Yoshida, Y. Kohno, M. Kanematsu and Y. Hamada, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 5020–5023.
- (a) Q. Yin and S.-L. You, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3526–3529; (b) Y. Fan, P. Peng, M. Liu, H. Pan and Y. Shi, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4494–4497; (c) B.-X. Tang, Q. Yin, R.-Y. Tang and J.-H. Li, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 9008–9011; (d) C. Owens, N. G. Martin and D. J. Procter, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1441–1444. See also: (e) J. S. Swenton, K. Carpenter, Y. Chen, M. L. Kerns and G. W. Morrow, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 3308–3316.
- F. Doi, T. Ohara, T. Ogami, K. Higashinakasu, K. Hasegawa and S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2004, **77**, 2257–2263.
- (a) F. Diaba, A. Martinez-Laporta and J. Bonjoch, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 9365–9372; (b) G. Han, Y. Liu and Q. Wang, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3188–3191; (c) F. Diaba, J. A. Montiel, A. Martinez-Laporta and J. Bonjoch, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 2619–2622; (d) H. Iwasaki, T. Eguchi, N. Tsutsui, H. Ohno and T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7145–7152; (e) T. R. Ibarra-Rivera, R. Gamez-Montañó and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2007, 3485; (f) R. Gamez-Montañó, T. Ibarra-Rivera, L. El Kaim and L. D. Miranda, *Synthesis*, 2010, 1285–1290; (g) F. González-López de Turiso and D. P. Curran, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 151–154; (h) J. Boivin, M. Yousfi and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5985–5988.
- (a) C. Iwata, K. Murakami, O. Okuda, T. Morie, N. Maezaki, H. Yamashita, T. Kuroda, T. Imanishi and T. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**, 1900–1905; (b) D. J. Beames and L. N. Mander, *Aust. J. Chem.*, 1974, **27**, 1257–1268.
- Selected examples: (a) J.-Y. Min and G. Kim, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1444–1448; (b) K. A. Punch and M. J. Piggott, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 2801; (c) S. P. Chavan, S. Garai, A. K. Dutta and S. Pal, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 6841–6845; (d) H. Kurouchi, K. Kawamoto, H. Sugimoto, S. Nakamura, Y. Otani and T. Ohwada, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9313–9328; (e) B. Andrews, K. Bullock, S. Condon, J. Corona, R. Davis, J. Grimes, A. Hazelwood and E. Tabet, *Synth. Commun.*, 2009, **39**, 2664–2673; (f) E. Brenna, C. Dei Negri, C. Fuganti, F. G. Gatti and S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 335–340.
- (a) S. Wertz, D. Leifert and A. Studer, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 928–931; (b) Y. Uenoyama, M. Tsukida, T. Doi, I. Ryu and A. Studer, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2985–2988; (c) L. D. Miranda, R. Cruz-Almanza, M. Pavón, E. Alva and J. M. Muchowski, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7153–7157; (d) S. M. Allin, W. R. S. Barton, W. R. Bowman and T. McInally, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 7887–7890.
- (a) G. López-Valdez, S. Olguín-Urbe, A. Millán-Ortiz, R. Gamez-Montañó and L. D. Miranda, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 2693–2701; (b) G. López-Valdez, S. Olguín-Urbe and L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 8285–8289.
- M. A. Guerrero and L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 2517–2520.
- For reviews on xanthate-based radical chemistry see: (a) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 557–576; (b) S. Z. Zard, Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors, in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 2012; (c) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Chem. – Eur. J.*, 2006, **12**, 6002; (d) B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Top. Curr. Chem.*, 2006, **264**, 201; (e) S. Z. Zard, in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. Sibi, Wiley VCH, Weinheim, 2001, p. 90.
- Ellipsoids at 30%. Hydrogens were omitted for clarity. CCDC 1017878 contains the crystallographic data of compound **23**.
- C. Ollivier and P. Renaud, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 3415–3434.
- J. Zheng and D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 7782–7793.
- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, P. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules – A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, 1990.
- T. A. Keith, *AIMAll (Version 14.06.21)*, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2014, aim.tkgristmill.com.
- E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci and D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, 2011, **83**, 1637–1641.
- M. Dawidowsky, F. Herold, M. Wilczek, J. Turlo, A. Chodkowski, A. Gomolka and J. Kleps, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 8222.