



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**SÍNTESIS DE DIHIDROISOQUINOLINAS ALTAMENTE EMISIVAS UTILIZANDO REACCIONES MULTICOMPONENTE Y EL ESTUDIO DE UN REORDENAMIENTO DE *N*-VINILISATINAS PARA OBTENER QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS.**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Yoarhy Alejandro Amador Sánchez

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



Este trabajo se desarrolló dentro del laboratorio 1-2 del Instituto de Química.


Los resultados obtenidos en este trabajo fueron presentados en los siguientes congresos:

-18<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium: New Developments in Organic Chemistry con el trabajo intitulado “*A Multicomponent Diversity-Oriented Synthesis Of Fused Isoquinolin Scaffolds*” celebrado en la ciudad de Budapest, Hungría del 27 al 30 de junio del 2017.

-XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica con el trabajo intitulado “*Una nueva amidación vía la reacción de Pfitzinger*” celebrado en la ciudad de Cuernavaca, Morelos del 8 al 12 de abril del 2019.


-46<sup>th</sup> National Organic Chemistry Symposium-Indiana University-Bloomington con el trabajo intitulado “*A Novel Multicomponent Entry for The Synthesis Of Highly Fluorescent Fused-Isoquinolines: From Diversity-Oriented Synthesis To Diversity-Oriented Subcellular Localizers*” celebrado en la ciudad de Bloomington, Indiana, Estados Unidos del 23 al 27 de junio del 2019.

Como resultado de este trabajo, se publicó el artículo: Diversity-Oriented Synthesis of Highly Fluorescent Fused Isoquinolines for Specific Subcellular Localization. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 633–649.



*“To my delight, I discovered that fascinating combination of rigor/hypothesis, hardcore theory/intuition, and commercial-level practicality/artistic elegance known as organic chemistry”*

*Samuel J. Danishefsky*



*Todo el trabajo y esfuerzo científico que realicé durante estos cuatro años, se lo dedico con todo mi amor a mis hijos: Alejandro y Gretta, y a mi compañera de vida América.*

*Hoy y siempre los amo.*

## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco infinitamente a la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química por mi excelente formación académica.*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por financiar mis estudios otorgándome una beca doctoral con número 308263.*

*No encuentro palabras para expresar lo agradecido que estoy con el Dr. Luis D. Miranda por fomentar mi pensamiento crítico hacia el estado del arte de la química orgánica, por dirigir mi tesis, por apoyarme en mis estudios doctorales, por hacer que diera lo mejor de mí durante mi estancia en su grupo de investigación, por apoyar y pulir mis ideas.*

*A mi comité tutor integrado por los doctores Braulio Rodríguez-Molina y Alfredo Vázquez-Martínez ya que, sin sus valiosos consejos, este trabajo seguramente no sería el mismo.*

*Agradezco al Dr. Arturo Jiménez-Sánchez por darle un valor agregado a la síntesis planteada en este proyecto doctoral.*

*A los doctores; Andrés Aguilar-Granda y Braulio Rodríguez-Molina ya que, en conjunto, se pensaron y desarrollaron los experimentos de fluorescencia presentados en esta tesis.*

*Agradezco al Dr. Marco V. Mijangos por compartir conmigo su pasión por la química orgánica. Debido a esto, se pudieron realizar proyectos en conjunto que están cerca de ser una realidad.*

*A mi Jurado Designado; Dr. Braulio Rodríguez Molina (IQ-UNAM), Dr. Fernando León Cedeño (FQ-UNAM), Dr. René Miranda Ruvalcaba (FES-Cuautitlán), Dra. Susana Porcel García (IQ-UNAM) y Dr. Heraclio López-Ruiz (UAEH). Por su tiempo, las observaciones y correcciones a mi trabajo.*

*Agradezco a Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña, Beatriz Quiroz García, Simón Hernández Ortega, Rubén A. Toscano, María del Rocío Patiño Maya, María del Carmen García González, Francisco Javier Pérez Flores y Luis Velasco Ibarra por su valiosa asistencia técnica para la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo, masas y difracción de rayos-X de monocristal.*

*A mis padres Ma. Gregoria Sánchez Domínguez y Alejandro Amador Olvera, por estar siempre a mi lado. Los amo.*

*A mi esposa América Hernández Fidel por tenderme su apoyo incondicional, por estar ahí cuando más la necesito, por darme a la hermosa familia que tengo. Hoy y siempre te amo.*

*A mis hijos Alejandro y Gretta, sin ellos, simplemente no conocería el verdadero amor.*

*Agradezco a todos mis compañeros del laboratorio 1-2 y 2-3 del Instituto de Química.*

*A Dios por todo lo que soy y lo que tengo.*

<b>ÍNDICE</b>	
RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	2
<b>CAPITULO 1. SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL DE DIHIDROISOQUINOLINAS ALTAMENTE EMISIVAS .....</b>	<b>3</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. ANTECEDENTES .....	4
2.1 LAS ISOQUINOLINAS Y SU IMPORTANCIA. ....	4
2.2 METODOLOGÍAS CLÁSICAS PARA LA SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS. ....	5
2.2.1 SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS DE POMERANZ-FRITSCH. ....	5
2.2.2 SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS DE BISCHLER-NAPIERALSKI. ....	6
2.2.3 SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS DE PICTET-SPENGLER. ....	7
2.3 REACCIONES MULTICOMPONENTE, UNA HERRAMIENTA EFICAZ HACIA LA SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL.....	7
2.3.1 SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL.....	7
2.3.2 REACCIÓN MULTICOMPONENTE.....	9
2.3.3 REACCIONES MULTICOMPONENTE BASADAS EN LA QUÍMICA DE ISONITRILOS. 9	
2.3.4 REACCIÓN DE UGI-4CR. ....	10
2.3.5 LA REACCIÓN DE UGI-4CR COMO UN VECTOR ENFOCADO A LA DIVERSIDAD. 11	
2.4 LA REACCIÓN DE UGI-4CR, UN VECTOR EN LA SÍNTESIS DE MOLÉCULAS FLUORESCENTES. ....	13
2.4.1 FLUORESCENCIA Y FOSFORESCENCIA.....	13
2.4.2 SONDAS FLUORESCENTES. ....	15
2.4.3 ISOQUINOLINAS EMISIVAS PROVENIENTES DE ADUCTOS DE UGI-4CR.....	16
2.4.4 ADUCTOS DE UGI-4CR COMO SONDAS QUÍMICAS FLUORESCENTES. ....	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	21
4. OBJETIVOS. ....	22
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....	23
5.1 SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/RADICAL.....	23
5.1.1 EXPERIMENTOS PRELIMINARES.....	23
5.1.2 SÍNTESIS DE XANTATOS DIHIDROISOQUINOLÍNICOS.....	25
5.1.3 REACCIÓN OXIDATIVA DE RADICALES LIBRES EN CASCADA.....	26
5.2 SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/HECK. ....	28
5.2.1 REACCIÓN DE HECK INTRAMOLECULAR.....	28
5.2.2 SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI-4CR.....	29

5.2.3 SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS FUSIONADAS MEDIANTE REACCIONES DE HECK. ....	30
5.3 SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/POMERANZ-FRITSCH/HECK. ....	33
5.3.1 SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI-4CR. ....	33
5.3.2 SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS FUSIONADAS MEDIANTE UNA SECUENCIA POMERANZ-FRITSCH/HECK. ....	34
5.4 SÍNTESIS DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS FUSIONADAS. ....	35
5.4.1 SÍNTESIS DE ADUCTOS DE UGI-4CR. ....	35
5.4.1 SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD DE PIRAZINONAS TRICÍCLICAS FUSIONADAS. ....	36
5.5 PROPIEDADES FOTOFÍSICAS Y USO DE LOS PRODUCTOS FINALES COMO SONDAS QUÍMICAS FLUORESCENTES. ....	38
5.5.1 ANÁLISIS CUANTITATIVO DE FOTOLUMINISCENCIA, EMISIÓN MEJORADA POR AGREGACIÓN (AEE). ....	38
5.5.2 DETERMINACIÓN DE LOS RENDIMIENTOS CUÁNTICOS. ....	40
5.5.3 ISOQUINOLINAS FUSIONADAS COMO SONDAS QUÍMICAS FLUORESCENTES. ...	41
5.5.4 COMPUESTO 111B, UNA SONDA INUSUAL PARA LA TINCIÓN SELECTIVA DE MITOCONDRIAS. ....	42
5.5.5 COMPUESTO 93E, LOCALIZADOR SELECTIVO PARA EL APARATO DE GOLGI..	45
5.5.6 COMPUESTOS 93L Y 111F, LOCALIZADORES SELECTIVOS PARA LA MEMBRANA PLASMÁTICA. ....	45
5.5.6 COMPUESTOS 111G Y 113A, COLORANTES SELECTIVOS PARA LISOSOMAS. ....	46
6. CONCLUSIONES. ....	48
7. SECCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 1. “SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL DE DIHIDROISOQUINOLINAS ALTAMENTE EMISIVAS”..	50
7.1 SECUENCIA UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/RADICAL. ....	50
7.2 SECUENCIA UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/HECK. ....	58
CAPITULO 2. ESTUDIO DE UN REORDENAMIENTO DE N-VINILISATINAS PARA OBTENER QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS. ....	109
1. INTRODUCCIÓN. ....	109
2. ANTECEDENTES. ....	110
2.1 LAS QUINOLINAS Y SU IMPORTANCIA. ....	110
2.2 METODOLOGÍAS CLÁSICAS PARA LA SÍNTESIS DE QUINOLINAS. ....	111
2.2.1 SÍNTESIS DE SKRAUP. ....	111
2.2.2 REACCIÓN DE POVAROV. ....	111
2.2.3 SÍNTESIS DE QUINOLINAS DE FRIEDLÄNDER. ....	112
2.3 LA REACCIÓN DE PFITZINGER, UNA METODOLOGÍA PARA SINTETIZAR ÁCIDOS-4-QUINOLIN-CARBOXÍLICOS. ....	113
2.3.1 REACCIÓN DE PFITZINGER-BORSCHÉ. ....	113
2.3.2 LIMITACIONES DE LA REACCIÓN DE PFITZINGER-BORSCHÉ. ....	114



<b>2.4 SÍNTESIS DE QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS Y QUINOLIN-4-CARBOXILATOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE PFITZINGER.</b>	<b>115</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>119</b>
<b>4. OBJETIVOS.</b>	<b>120</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>121</b>
<b>5.1 SÍNTESIS DE QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS.</b>	<b>121</b>
<b>5.1.1 SÍNTESIS DE N-VINILISATINAS MEDIANTE UNA REACCIÓN DE TRANSVINILACIÓN.</b>	<b>121</b>
<b>5.1.2 OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS.</b>	<b>122</b>
<b>5.1.3 SÍNTESIS DE QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS, ALCANCE DE LA METODOLOGÍA.</b>	<b>123</b>
<b>5.1.4 SÍNTESIS DE QUINOLIN-4-CARBOXILATOS.</b>	<b>126</b>
<b>6. CONCLUSIONES.</b>	<b>129</b>
<b>7. SECCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 2. “ESTUDIO SINTÉTICO DE UNA REACCIÓN DE REORDENAMIENTO DE N-VINILISATINAS PARA OBTENER QUINOLIN-4 CARBOXAMIDAS.”</b>	<b>131</b>
<b>7.1 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS N-VINILISATINAS 186A-G MEDIANTE UNA REACCIÓN DE TRANSVINILACIÓN.</b>	<b>131</b>
<b>7.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS QUINOLIN-4-CARBOXILATOS 191A-G.</b>	<b>145</b>
<b>SECUENCIA DE REACCIONES UGI 4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/RADICAL.</b>	<b>149</b>
<b>SECUENCIA DE REACCIONES UGI 4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/HECK.</b>	<b>153</b>
<b>SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/DESPROTECCIÓN/HECK.</b>	<b>179</b>
<b>TRANSVINILACIÓN DE ISATINAS.</b>	<b>200</b>
<b>QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS.</b>	<b>207</b>
<b>QUINOLIN-4-CARBOXILATOS.</b>	<b>240</b>
<b>DIFRACCIÓN DE RAYOS-X.</b>	<b>248</b>
<b>SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/RADICAL.</b>	<b>248</b>
<b>SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/HECK.</b>	<b>252</b>
<b>SECUENCIA DE REACCIONES UGI-4CR/DESPROTECCIÓN/HECK.</b>	<b>259</b>
<b>REORDENAMIENTO DE N-VINILISATINAS.</b>	<b>265</b>

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

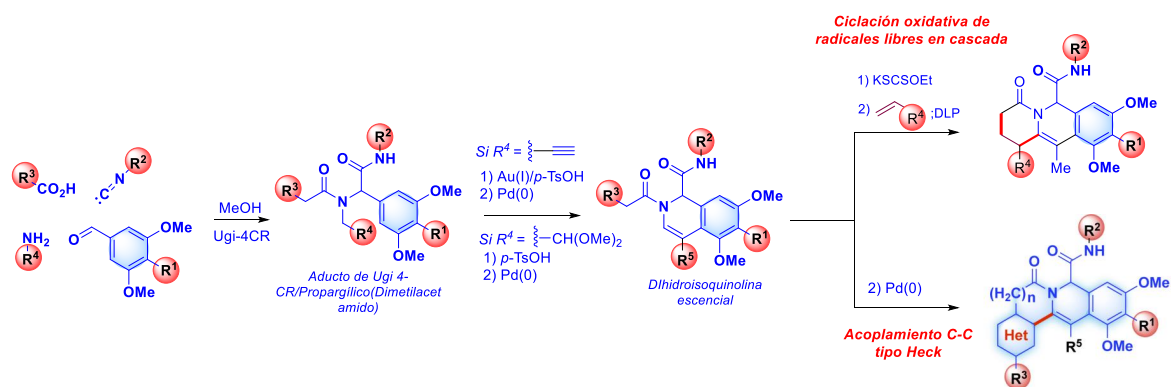
<b>ACQ</b>	<i>Extinción de la emisión por agregación</i>
<b>AEE</b>	<i>Emisión mejorada por agregación</i>
<b>AIE</b>	<i>Emisión inducida por agregación</i>
<b>B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub></b>	<i>Bis(Pinacolato)diboro</i>
<b>Bn</b>	<i>Bencilo</i>
<b>Bu<sub>4</sub>NI</b>	<i>Yoduro de tetrabutilamonio</i>
<b>cm<sup>-1</sup></b>	<i>Centímetros<sup>-1</sup></i>
<b>CCCP</b>	<i>Carbonilcianuro-m-clorofenilhidrazona</i>
<b>CellMask™</b>	<i>Nombre comercial para colorante selectivo de membrana plasmática.</i>
<b>Cy</b>	<i>Ciclohexilo</i>
<b>d</b>	<i>Señal doble</i>
<b>DBU</b>	<i>1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno</i>
<b>DCE</b>	<i>1,2-Dicloroetano</i>
<b>DCM</b>	<i>Diclorometano</i>
<b>dd</b>	<i>Señal doble de doble</i>
<b>DIPEA</b>	<i>N,N-Diisopropiletilamina</i>
<b>DMF</b>	<i>N,N-Dimetilformamida</i>
<b>DMSO</b>	<i>Sulfóxido de dimetilo</i>
<b>DLP</b>	<i>Peróxido de dilauroilo</i>
<b>d.r.</b>	<i>Relación diasteromérica</i>
<b>DOS</b>	<i>Síntesis orientada a la diversidad estructural</i>
<b>Equiv.</b>	<i>Equivalentes</i>
<b>Et</b>	<i>Etilo</i>
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	<i>Trietilamina</i>
<b>EtO·</b>	<i>Etóxido</i>
<b>fsop.</b>	<i>Porcentaje v/v de alcohol isopropílico.</i>
<b>h</b>	<i>Horas</i>
<b>HeLa</b>	<i>Línea celular de cáncer cervicouterino</i>
<b>Het</b>	<i>Grupo heteroaromático</i>
<b>Hex</b>	<i>Hexano</i>

<b>h<sub>v</sub>A</b>	<i>Energía de absorbancia</i>
<b>h<sub>v</sub>F</b>	<i>Energía de fluorescencia</i>
<b>h<sub>v</sub>Fos</b>	<i>Energía de fosforescencia</i>
<b>Hz</b>	<i>Hertz</i>
<b><i>i</i>-PrOH</b>	<i>Alcohol isopropílico</i>
<b>IR</b>	<i>Infrarrojo</i>
<b><i>J</i></b>	<i>Constante de acoplamiento</i>
<b>JC-1™</b>	<i>Nombre comercial para colorante selectivo mitocondrial</i>
<b>JohnPhos</b>	<i>2-(Di-terc-butilfosfino)bifenilo</i>
<b>LogP</b>	<i>Coefficiente de reparto</i>
<b>m</b>	<i>Señal múltiple</i>
<b>Me</b>	<i>Metilo</i>
<b>MeCN</b>	<i>Acetonitrilo</i>
<b>MeOH</b>	<i>Metanol</i>
<b>mg</b>	<i>Miligramos</i>
<b>MHz</b>	<i>MegaHertz</i>
<b>min</b>	<i>Minutos</i>
<b>mL</b>	<i>Mililitro</i>
<b>mmol</b>	<i>Milimol</i>
<b>MW</b>	<i>Irradiación por microondas</i>
<b>Naph</b>	<i>Grupo naftilo</i>
<b>Morph</b>	<i>Grupo morfolino</i>
<b>nm</b>	<i>Nanómetros</i>
<b>OMe</b>	<i>Metóxido</i>
<b><i>p</i>-MeOPh</b>	<i>Grupo para-metoxifenilo</i>
<b>p. f.</b>	<i>Punto de fusión</i>
<b>Ph</b>	<i>Grupo fenilo</i>
<b>ppm</b>	<i>Partes por millón</i>
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	<i>Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece</i>
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	<i>Resonancia Magnética Nuclear de protón</i>
<b>s</b>	<i>Señal simple</i>
<b>S<sub>0</sub></b>	<i>Estado basal</i>
<b>S<sub>1</sub></b>	<i>Estado singulete uno</i>

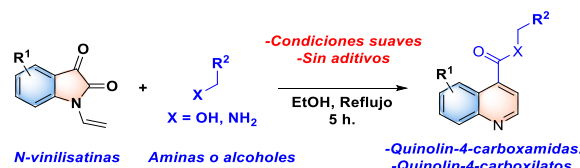
<b>S<sub>2</sub></b>	<i>Estado singulete dos</i>
<b>S<sub>E</sub>Ar</b>	<i>Sustitución electrofílica aromática</i>
<b>T<sub>1</sub></b>	<i>Estado Triplete uno</i>
<b>t</b>	<i>Señal triple</i>
<b>t. a.</b>	<i>Temperatura ambiente</i>
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>Grupo terc-butilo</i>
<b>td</b>	<i>señal triple de doble</i>
<b>TFA</b>	<i>Ácido trifluoroacético</i>
<b>THF</b>	<i>Tetrahidrofurano</i>
<b>TMRM</b>	<i>Éster metílico de la tetrametilrodamina</i>
<b>TMS</b>	<i>Tetrametilsilano</i>
<b>TMSA</b>	<i>Trimetilsililacetileno</i>
<b>TMSCI</b>	<i>Cloruro de trimetilsililo</i>
<b>TOS</b>	<i>Síntesis orientada a un objetivo</i>
<b>U-4CR</b>	<i>Reacción de cuatro componentes de Ugi</i>
<b>°C</b>	<i>Grados Celsius</i>
<b>Φ<sub>fl</sub></b>	<i>Rendimiento cuántico de fluorescencia</i>
<b>λ<sub>max</sub>abs</b>	<i>Longitud de onda máxima de absorción</i>
<b>λ<sub>max</sub>Em</b>	<i>Longitud de onda máxima de emisión</i>
<b>ν</b>	<i>Frecuencia</i>
<b>δ</b>	<i>Desplazamiento químico</i>
<b>q</b>	<i>Señal cuádruple</i>

## RESUMEN

Esta tesis esta organizada en dos capítulos. En el primero, se describe una síntesis multicomponente, orientada a la diversidad, de isoquinolinas altamente funcionalizadas. Estos compuestos se prepararon mediante un protocolo de tres pasos. Primero, se realiza una reacción de cuatro componentes de Ugi utilizando propargilamina o aminoacetaldehído dimetilacetal como reactivos clave. Consecutivamente, dependiendo de la amina inicial, tales aductos se pueden someter a una hidroarilación intramolecular, catalizada por oro, seguida de una isomerización promovida por *p*-TsOH (propargilamina), o bien a una ciclación tipo Pomeranz-Fritsch (aminoacetaldehído dimetilacetal) para formar una dihidroisoquinolina esencial. Dependiendo del componente proveniente del ácido carboxílico, tales compuestos podrían integrarse en una ciclación oxidativa de radicales libres en cascada, basada en la química del grupo xantato, para sintetizar aza-heterociclos fusionados tricíclicos, o bien podrían combinarse en un acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) catalizado por Pd para proporcionar isoquinolinas fusionadas tetracíclicas altamente emisivas. Este tipo de compuestos emisivos, pueden fungir como sondas químicas fluorescentes para obtener imágenes por microscopía. Estudios de localización subcelular mostraron una alta selectividad por mitocondrias, lisosomas, aparato de Golgi, retículo endoplásmico y membrana plasmática. En total, se prepararon ocho tetrahidro-pirido-isoquinolinas, utilizando una ciclación oxidativa de radicales en cascada, en rendimientos de hasta el 49%. Por otro lado, se sintetizaron 25 isoquinolinas fusionadas altamente emisivas, mediante una anillación de Heck, en rendimientos de hasta 85%.

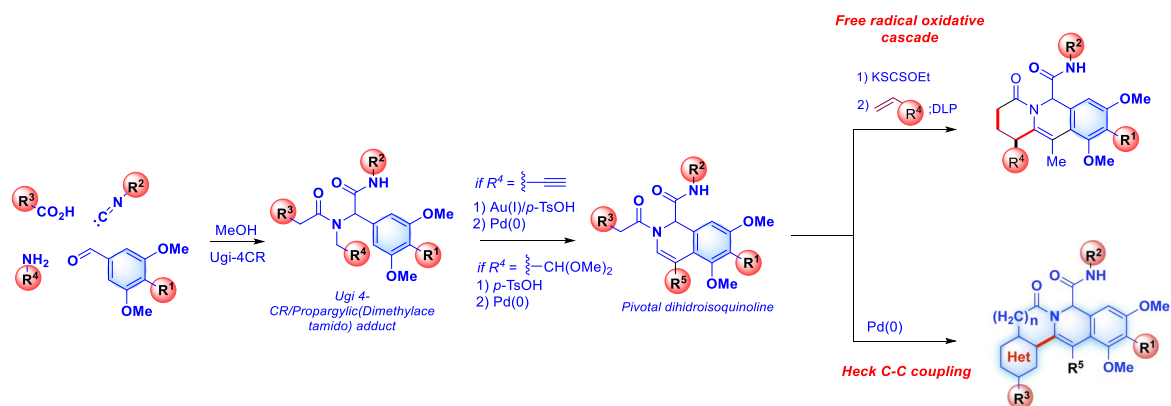


En el segundo capítulo, se describe un nuevo enfoque para la síntesis de quinolin-4-carboxamidas y quinolin-4-carboxilatos a partir del reordenamiento de *N*-vinilisatinas. La formación del enlace amida ocurre de manera novedosa a través de un mecanismo tipo Pfitzinger que a su vez construye el anillo quinolínico. La reacción procede únicamente calentando las materias primas en etanol, sin ningún tipo de aditivo. En total, se obtuvieron 36 quinolin-4-carboxamidas y siete quinolin-4-carboxilatos en rendimientos de hasta un 93%.

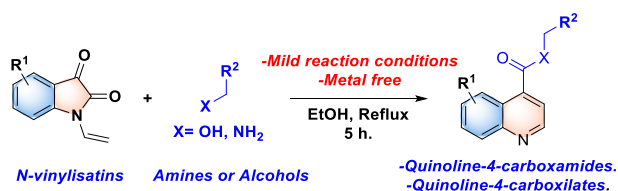


## ABSTRACT

This manuscript is organized in two parts. In the first part, a multicomponent Diversity-Oriented Synthesis of new highly functionalized isoquinolines is described. These compounds were prepared by a three-step protocol. First, a Ugi-4CR reaction is performed using propargyl amine, or aminoacetaldehyde dimethylacetal as a key starting material. Consequently, depending of the initial amine, such adducts were subjected to intramolecular hydroarylation, catalyzed by Au (I), and subsequent isomerization of alkenes (if propargyl amine was used), or to a Pomeranz-Fritsch type cyclization (if aminoacetaldehyde dimethyl acetal was used) to yield a pivotal dihydroisoquinoline core. Depending of the component from the carboxylic acid, such adducts could be integrated into a tandem free radical oxidative-cyclization, based on the chemistry of the xanthate group, to create a tricyclic-fused isoquinoline core, or these adducts could be integrated in a C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) coupling catalyzed by Pd to provide new highly emissive fused tetracyclic isoquinoline. The title compounds could be turn as fluorescent probes to obtain images by microscopy. Subcellular localization studies showed high selectivity for mitochondria, lysosomes, Golgi apparatus, endoplasmic reticulum and plasma membrane. Following this protocol, eight tetrahydro-pyrido-isoquinolines were prepared, using an oxidative cascade cyclization of free radicals, in yields up to 49%. On the other hand, 25 highly emissive fused-isoquinolines were synthesized, by a Heck reaction, in yields of up to 85%.



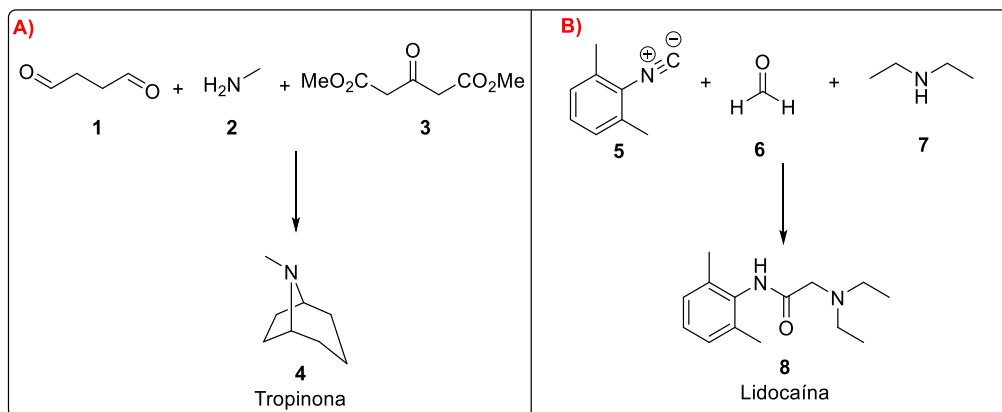
In the second part we described a new approach for the synthesis of quinoline-4-carboxamides and quinoline-4-carboxilates from the rearrangement of *N*-vinylisatins. We performed the formation of the amide bond in a novel way through a Pfitzinger-type mechanism that in turn build the quinoline ring. The reaction take place by only heating the raw materials in ethanol, without any additive. Following this methodology, 36 quinoline-4-carboxamides and seven quinoline-4-carboxilates were prepared in yields up to 93%.



## CAPITULO 1. SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL DE DIHIDROISOQUINOLINAS ALTAMENTE EMISIVAS

### 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la química de multicomponentes ha emergido como una herramienta sintética muy importante. Lo anterior dentro del cuadro de reacciones conocidas en la síntesis orgánica moderna.<sup>1</sup> Una reacción de multicomponentes, se caracteriza por utilizar tres o más reactantes, los cuales interaccionan entre sí para formar un nuevo compuesto deseado; donde la mayoría de los átomos iniciales se encuentran en el producto final.<sup>2</sup> Este tipo de química involucra un solo paso convergente, el cual forma la molécula objetivo junto con un ahorro de tiempo, esfuerzo y recursos. Asimismo, la gran mayoría de estas reacciones se realizan bajo condiciones suaves, ya que no necesitan medios inertes o anhidros. Para ejemplificar lo anterior, en 1917 Sir Robert Robinson demostró el alcance de este tipo de reacciones al sintetizar la tropinona (**4**) mediante una reacción de tres componentes, la cual involucró el uso de succinaldehído (**1**), metilamina (**2**) y el metildicarboxilato (**3**). Esto representó, la primera aportación importante de la química multicomponente a la síntesis total de productos naturales.<sup>3</sup> Mas tarde en 1960, Ivar Ugi describió por primera vez la síntesis de la lidocaína (**8**), un potente anestésico local, en tan solo un paso sintético utilizando 2,6-dimetilfenil-isonitrilo (**5**), formaldehído (**6**) y dietilamina (**7**) como materias primas.<sup>4</sup> (Esquema 1)



Esquema 1. Síntesis multicomponente de la lidocaína y la tropinona.

<sup>1</sup> J. Zhu, Q. Wang, M. Wang. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis; 1<sup>st</sup> Ed, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2015**, pp. 1-10.

<sup>2</sup> A. Dömling, I. Ugi. Multicomponent Reactions with Isocyanides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168-3210.

<sup>3</sup> R. Robinson, A theory of the mechanism of the phytochemical synthesis of certain alkaloids, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1917**, 111, 876-899.

<sup>4</sup> I. Ugi, C. Steinbrückner, Über ein neues Kondensations-Prinzip, *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 267-268.

Se puede considerar a la química de multicomponentes como un proceso viejo, ya que comenzó en el año de 1851 cuando Adolph Strecker reportara la síntesis de  $\alpha$ -amino propionitrilos.<sup>5</sup> 100 años después, Ivar Ugi descubrió una importante condensación de cuatro componentes; la cual involucra el uso de una amina, un compuesto carbonílico, un isonitrilo y un ácido carboxílico; con un gran potencial.<sup>6</sup> Hoy en día, la reacción de Ugi (Ugi-4CR) es ampliamente utilizada debido a que se caracteriza por ser una herramienta sintética significativa para la obtención de moléculas con valor agregado de manera expedita y eficaz. Por consiguiente, en este primer capítulo, se describe la síntesis orientada a la diversidad estructural de dihidroisoquinolinas altamente funcionalizadas utilizando aductos de Ugi propargílicos (o dimetilacetamídicos) como componentes de partida clave. Además, se exploró la aplicación de los productos finales como sondas químicas fluorescentes en células HeLa, debido a que presentaron excelentes propiedades fotofísicas en disolución.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Las isoquinolinas y su importancia.

Básicamente, las isoquinolinas (o isoquinoleínas) son compuestos heterocíclicos nitrogenados formados por un sistema plano  $10\pi$ , en el cual coexisten un anillo de benceno y piridina fusionados (benzopiridinas). Este tipo de núcleos, se caracterizan por estar presentes en varios metabolitos secundarios,<sup>7</sup> lo cual hace que comúnmente se localicen como componentes centrales en numerosos agentes farmacológicos.<sup>8</sup> Por ejemplo, la Apomorfina (**9**), es una tetrahidroisoquinolina que se caracteriza por tener un potente efecto emético,<sup>9</sup> la Berberina (**10**) que se utiliza en la medicina tradicional china como un potente agente antibacterial,<sup>10</sup> la Papaverina (**11**) que presenta un efecto vasodilatador y es un relajante no específico de musculo liso.<sup>11</sup> Por último, la Coristatina A (**12**) que es un “alcaloesteroide” que reprime la replicación viral de células infectadas con el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).<sup>12</sup> (Figura 1)

<sup>5</sup> A. Strecker, Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.

<sup>6</sup> I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner. Versuche mit Isonitrilen, *Angew. Chem.*, **1959**, 71 (11), 386.

<sup>7</sup> K. W. Bentley. Beta-phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 444-463.

<sup>8</sup> B. A. Weissman, L. Raveh. Peripheral benzodiazepine receptors: On mice and human brain imaging. *J. Neurochem.*, **2003**, 84, 432-437.

<sup>9</sup> M. Auffret, S. Drapier, M. Vérin. Pharmacological Insights into the Use of Apomorphine in Parkinson's Disease: Clinical Relevance. *Clin Drug Investig.*, **2018**, 38, 287-312.

<sup>10</sup> T. C. Birdsall, G. S. Kelly. Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Alternative Medicine Reviews.*, **1997**, 2 (2) 94-103.

<sup>11</sup> K. G. Brockbank. Effects of cryopreservation upon vein function in vivo. *Cryobiology.*, **1994**, 131 (1), 71-81.

<sup>12</sup> G. Mousseau, M. A. Clementz, W. N. Bakeman, N. Nagarsheth, M. Cameron, J. Shi, P. Baran, R. M. Fromentin, N. Chomont, S. T. Valente. An Analog of the Natural Steroidal Alkaloid Cortistatin a Potently Suppresses Tat-Dependent HIV Transcription. *Cell Host & Microbe.*, **2012**, 12 (1), 97-108.





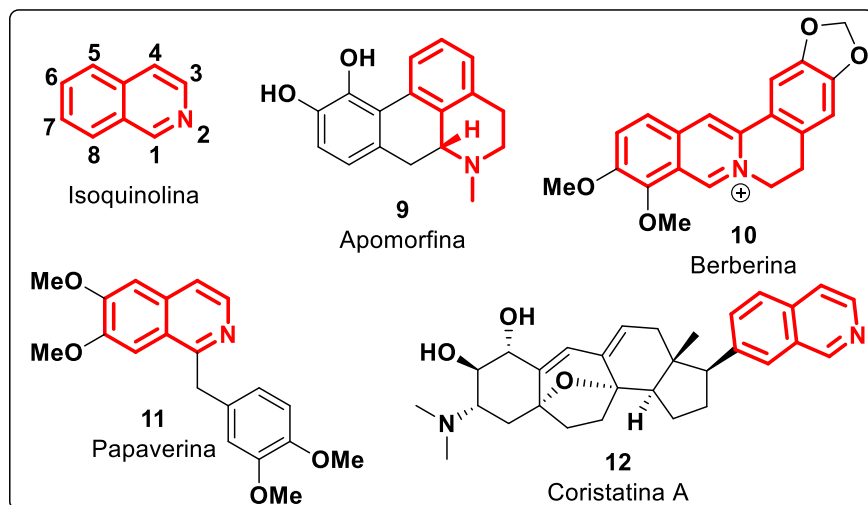


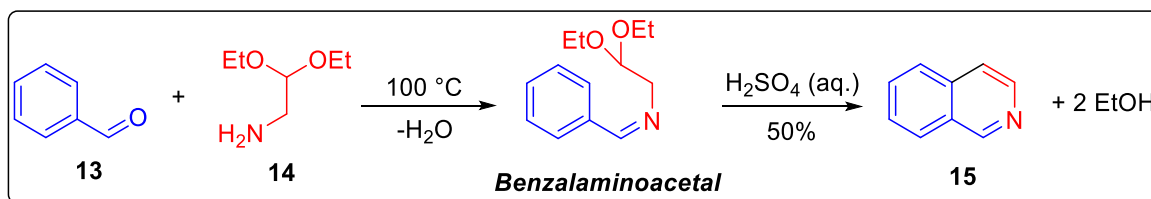
Figura 1. Isoquinolina, núcleo privilegiado entre metabolitos secundarios.

## 2.2 Metodologías clásicas para la síntesis de isoquinolinas.

En tiempos recientes, numerosas metodologías se han publicado para la construcción del esqueleto isoquinolínico.<sup>13</sup> En este apartado únicamente se discutirán las síntesis clásicas del siglo XIX, las cuales tienen como característica principal, una reacción de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) en su etapa final.

### 2.2.1 Síntesis de isoquinolinas de Pomeranz-Fritsch.

En 1893, C. Pomeranz y P. Fritsch<sup>14</sup> reportaron de manera independiente, la síntesis de isoquinolinas (**15**) partiendo de benzaldehído (**13**) y el amino acetaldehído dietilacetal (**14**), como reactivos clave. Al calentar los compuestos **13** y **14** a 100 °C, se forma un benzalaminoacetal intermediario (base de Schiff), el cual en medio ácido se cicla para formar el compuesto heterocíclico **15**.



Esquema 2. Síntesis de isoquinolinas de Pomeranz-Fritsch.

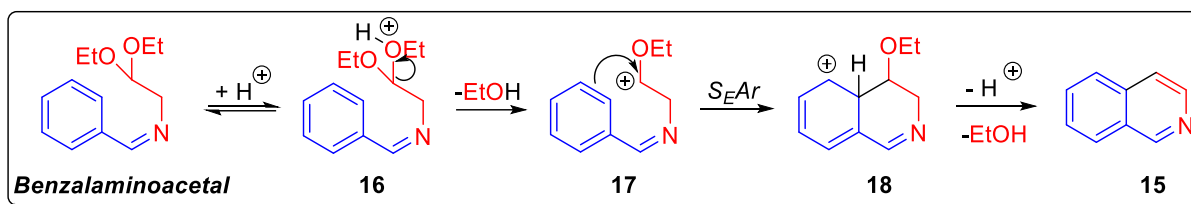
Comúnmente, se utilizan benzaldehídos (o acetofenonas) con grupos electro-donadores unidos directamente en el anillo aromático de **13**. Lo anterior para facilitar la sustitución electrofílica aromática final ( $S_EAr$ ).<sup>15</sup> El mecanismo de reacción muestra la monoprotanación del

<sup>13</sup> J. Jacob, N. Varghese, S. P. Rasheed, S. Agnihotri, V. Sharma, S. Wakode. Recent Advances in The Synthesis Of Isoquinoline And Its Analogue: A Review. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, **2016**, 8 (1), 12-57.

<sup>14</sup> a) C. Pommeranz. Über eine neue Isochinolinsynthese. *Monatsh. Chem.*, **1893**, 14, 116-119. b) P. Fritsch. Synthesen in der Isocumarin- und Isochinolinreihe. *Ber.*, **1893**, 26, 419.

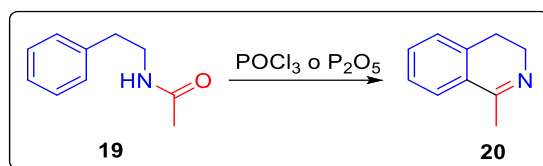
<sup>15</sup> E. V. Brown. The Pomeranz-Fritsch reaction, isoquinolines vs. oxazoles. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3208-3209.

benzalaminoacetal, generando el intermediario **16**. La pérdida de una molécula de etanol, y la posterior  $S_EAr$  en **17**, genera el catión dihidroisoquinolinio **18**. Finalmente, La doble eliminación en **18** genera la isoquinolina **15**.

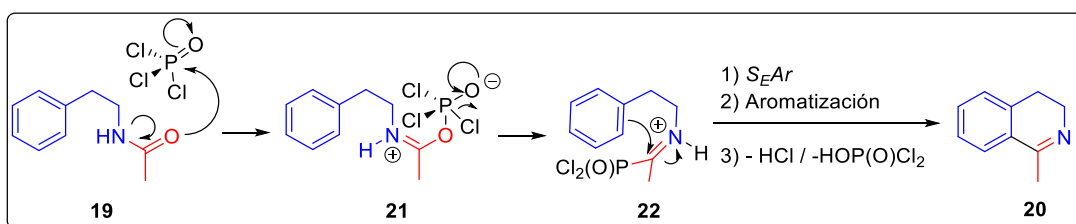


### 2.2.2 Síntesis de isoquinolinas de *Bischler-Napieralski*.

La condensación intramolecular de *N*-fenetilacetamidas (**19**) en presencia de un agente deshidratante ( $\text{POCl}_3$  o  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) genera dihidroisoquinolinas (**20**) en rendimientos de reacción excelentes.<sup>16</sup>



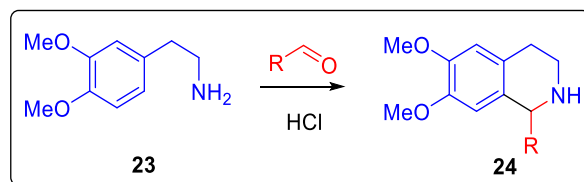
Al igual que la síntesis de *Pomeranz-Fritsch*, la reacción procede en sus máximos rendimientos si existen grupos electro-donadores en el anillo aromático de la fenetilamida, los cuales facilitan la  $S_EAr$ . La reacción transcurre mediante la formación de un intermediario zwitteriónico **21**, el cual forma el ion iminio **22**. La posterior  $S_EAr$  en **22** seguida de una aromatización genera la dihidroisoquinolina deseada **20** (Esquema 5).



<sup>16</sup> A. Bischler, N. Napieralski. Zur Kenntniss einer neuen Isochinolinsynthese. *Ber.*, **1893**, 26, 1903-1908.

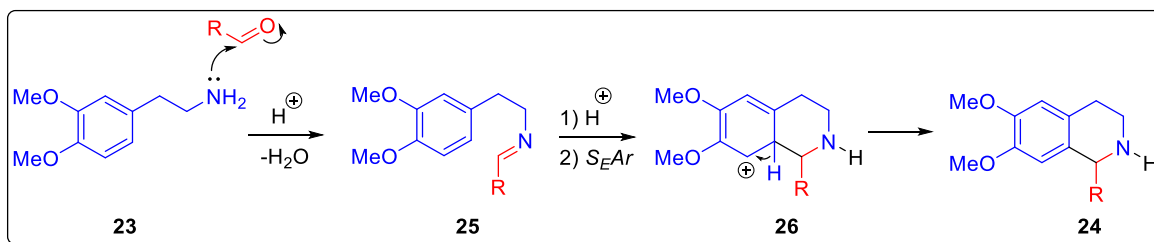
### 2.2.3 Síntesis de tetrahidroisoquinolinas de Pictet-Spengler.

La condensación entre  $\beta$ -ariletilaminas (**23**) y aldehídos para formar tetrahidroisoquinolinas (**24**) se conoce como la síntesis de Pictet-Spengler.<sup>17</sup> Concretamente, esta reacción se caracteriza por involucrar la formación de una base de Schiff seguida de una reacción de Mannich (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de Pictet-Spengler.

En el mecanismo de reacción, se observa la formación de la imina **25**. Posteriormente, el medio ácido cataliza una reacción de Mannich intramolecular formando el catión **26**. Por último, la rearomatización del sistema genera la tetraisoquinolina **24** (Esquema 7).



Esquema 7. Mecanismo de la reacción de Pictet-Spengler.

## 2.3 Reacciones multicomponente, una herramienta eficaz hacia la síntesis orientada a la diversidad estructural.

### 2.3.1 Síntesis orientada a la diversidad estructural

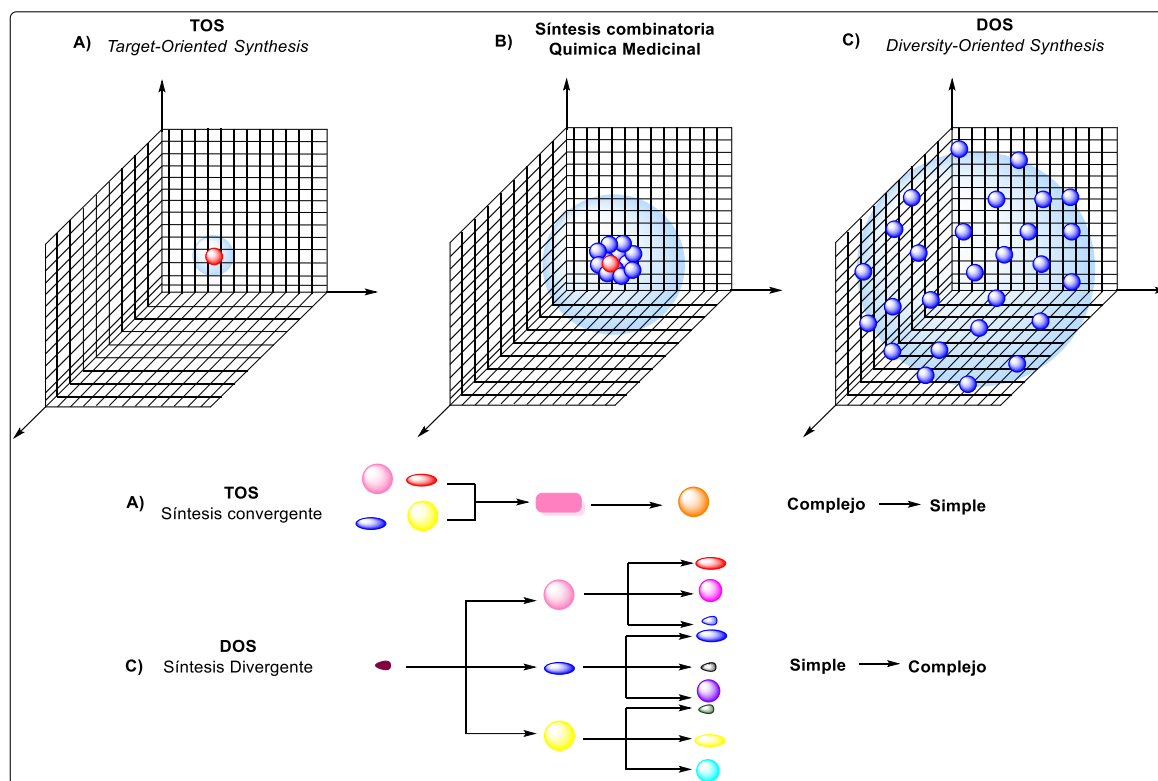
En el apartado anterior, se describió de manera concisa la importancia de las isoquinolinas en química orgánica, y algunas metodologías clásicas para su síntesis. Por lo general, las metodologías sintéticas anteriormente mencionadas están orientadas; a la síntesis de una estructura molecular objetivo (síntesis total), o bien a la síntesis inspirada en la química combinatoria. Para ilustrar lo anterior, tomemos como referencia el espacio químico (Figura 2; cubo tridimensional); el cual se define como: “*aquel espacio que ocupan todas las moléculas orgánicas posibles, las cuales puedan ser preparadas por distintos métodos*”.<sup>18</sup> En 1996 se estimó que el número de todas las moléculas orgánicas pequeñas posibles (por debajo de los 500 dalton) estaba por encima de  $10^{60}$ .<sup>19</sup> Teniendo en cuenta este dato, no es muy difícil de imaginar que únicamente se han preparado una pequeña fracción del total de moléculas posibles, además, se puede decir que se conoce muy poco de sus propiedades biológicas. Actualmente,

<sup>17</sup> A. Pictet, T. Spengler. Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenylalanin und Tyrosin. *Ber.*, **1911**, 44 (3), 2030-2036.

<sup>18</sup> C. M. Dobson. Chemical space and biology. *Nature.*, **2004**, 432, 824-828.

<sup>19</sup> R. S. Bohacek, C. McMartin, W. C. Guida. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modelling perspective. *Med. Res. Rev.*, **1996**, 16, 3-50.

no es posible abarcar todo el espacio químico, en consecuencia, los químicos orgánicos sintéticos han diseñado algunas aproximaciones, las cuales pueden explorarlo de una manera más eficiente (Figura 1).



**Figura 2.** El espacio químico y algunas herramientas para su exploración: TOS (*Target-Oriented Synthesis*), química combinatoria y DOS (*Diversity-Oriented Synthesis*).

Para explorar las diferentes regiones de este espacio, se pueden utilizar: la síntesis orientada a una molécula objetivo (TOS; *Target Oriented Synthesis*, por sus siglas en inglés), la química combinatoria, o la síntesis orientada a la diversidad (DOS; *Diversity-Oriented Synthesis*, por sus siglas en inglés).<sup>20</sup> En la primera aproximación (TOS), se toma como inspiración a la misma naturaleza. Esto a que se sintetizan moléculas pequeñas con propiedades biológicas interesantes, las cuales tienen un efecto importante en biomacromoléculas. Es decir, cuando se tiene el conocimiento de que algún producto natural posee una propiedad biológicamente importante, se planea su síntesis total empleando una técnica denominada retrosíntesis (de complejo a simple). En consecuencia, únicamente se explora una región precisa del espacio químico disponible (Figura 2, A, punto rojo). A la segunda aproximación se le denomina química combinatoria. Esta técnica tiene como objetivo el diseño de estrategias sintéticas para la preparación de cientos, miles o incluso millones de moléculas análogas (Figura 2, B, puntos azules) a una estructura, la cual tiene una propiedad biológica específica (Figura 2, B, punto rojo). Si bien es cierto que este tipo de técnica ha sido de gran utilidad para encontrar moléculas con excelentes propiedades, tiene como su principal desventaja la poca variación de su estructura molecular, es decir carece de diversidad.<sup>21</sup> A la última aproximación se le denomina síntesis orientada a la diversidad (DOS). Esta aproximación implica “la síntesis deliberada,

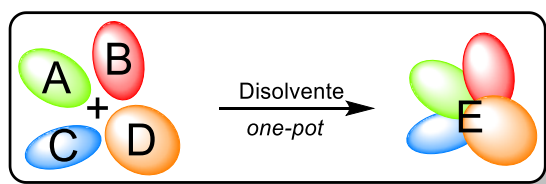
<sup>20</sup> S. L. Schreiber, M. D. Burke. A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 46-58.

<sup>21</sup> R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe. Peptoids: a modular approach to drug discovery. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1992**, 89, 9367-9371.

simultanea y eficiente de más de un compuesto en un enfoque basado en la diversidad, con el fin de resolver un problema complejo".<sup>22</sup> En otras palabras, la síntesis orientada a la diversidad tiene como objetivo principal; poblar el espacio químico con moléculas pequeñas, complejas y estructuralmente diversas. Utilizando este camino, se pueden acceder a bibliotecas moleculares con propiedades desconocidas y estructuralmente diversas, es decir de lo simple a lo complejo (Figura 2, C). En tiempos recientes, los químicos orgánicos sintéticos han utilizado las reacciones de multicomponentes como herramienta para poblar y explorar de manera más eficiente, este espacio químico.<sup>23</sup> En el siguiente apartado, se discutirá de manera breve que es una reacción multicomponente, así como su aplicación en la síntesis orientada a la diversidad.

### 2.3.2 Reacción multicomponente.

Una reacción de multicomponentes, se define como aquel proceso químico, en el cual intervienen tres o más reactivos con la finalidad de formar un único producto, en un procedimiento tipo *one-pot*, donde todos, o la mayoría de los átomos de los reactantes, se encuentran en el producto final.<sup>24</sup> Por lo general, las reacciones de multicomponentes se acercan a una síntesis ideal<sup>25</sup> ya que, la mayoría de ellas, forman productos con alta diversidad, alta economía atómica y alto rendimiento en pocos pasos sintéticos (Figura 3).



**Figura 3.** Reacción multicomponente, tres o más reactivos convergen entre sí para formar un único producto.

### 2.3.3 Reacciones multicomponente basadas en la química de isonitrilos.

El grupo funcional isonitrilo, ha sido un sintón privilegiado en la síntesis divergente de moléculas orgánicas. Esto debido a que posee en su estructura un carbono divalente, el cual se oxida fácilmente a C(IV).<sup>26</sup> Su valencia, estructura y reactividad inusual ha sido objeto de estudio por más de un siglo. Actualmente, los isonitrilos se utilizan frecuentemente en reacciones tandem<sup>27</sup> y en la química de multicomponentes,<sup>28</sup> esto a pesar de su olor desagradable (este olor se presenta principalmente en isonitrilos de bajo peso molecular). En 1867, el profesor A. W. Hofmann catalogó al olor característico como "*altamente específico, casi abrumador, horrible y extremadamente angustiante*".<sup>29</sup> Por otro lado, este grupo funcional está

<sup>22</sup> W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nature Communications*, **2010**, 1 (80), 1-10.

<sup>23</sup> J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology*, **2010**, 14, 371-382.

<sup>24</sup> J. Zhu, H. Bienaymé. Multicomponent Reactions. **2005**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Preface.

<sup>25</sup> P. A. Wender. Toward the ideal synthesis and transformative therapies: the roles of step economy and function-oriented synthesis. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7529-7550.

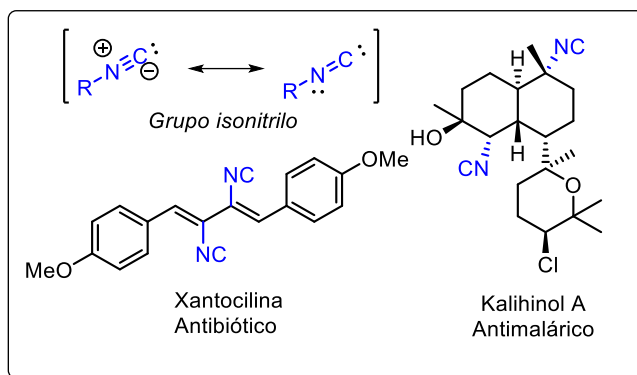
<sup>26</sup> J. U. Nef. Ueber das zweiwerthige Kohlenstoffatom. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1892**, 270, 267-335.

<sup>27</sup> X. Meng, P. Liao, J. Liu, X. Bi. Silver-catalyzed cyclization of 2-pyridyl alkynyl carbinols with isocyanides: divergent synthesis of indolizines and pyrroles. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 11837-11839.

<sup>28</sup> a) A. Dömling, I. Ugi. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168-3210. b) A. Dömling. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 17-89.

<sup>29</sup> I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knuifer, K. Offermann. Isonitrile Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1965**, 4 (6), 472-484.

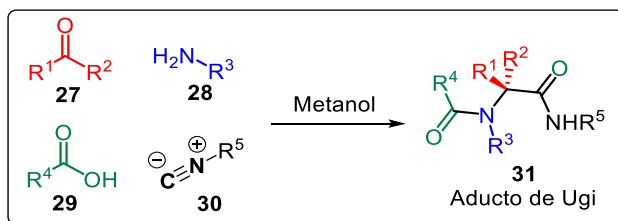
presente en varios productos naturales, principalmente en la familia sesquiterpénica, diterpénica y en indoloalcaloides. En la Figura 4 se presenta la estructura molecular de la Xantocilina,<sup>30</sup> la cual fue el primer producto natural reportado que contiene el grupo isonitrilo en su arreglo molecular. De igual manera, el producto natural diterpénico Kalihinol A,<sup>31</sup> un potente antimalárico, posee en su estructura este grupo funcional tan peculiar. (Figura 4) A continuación, se discutirá el uso de este grupo funcional en las reacciones multicomponente. Especialmente, en la reacción de 4 componentes de Ugi (Ugi-4CR).



**Figura 4.** Grupo funcional isonitrilo y algunos productos naturales que contienen isonitrilos en su estructura.

### 2.3.4 Reacción de Ugi-4CR.

En una reacción clásica de Ugi, participan un aldehído (**27**), una amina primaria (**28**), un ácido carboxílico (**29**) y un isonitrilo (**30**), para formar una bisamida (**31**;  $\alpha$ -acilamidocarboxamida) denominada aducto de Ugi<sup>32</sup> (Esquema 8).



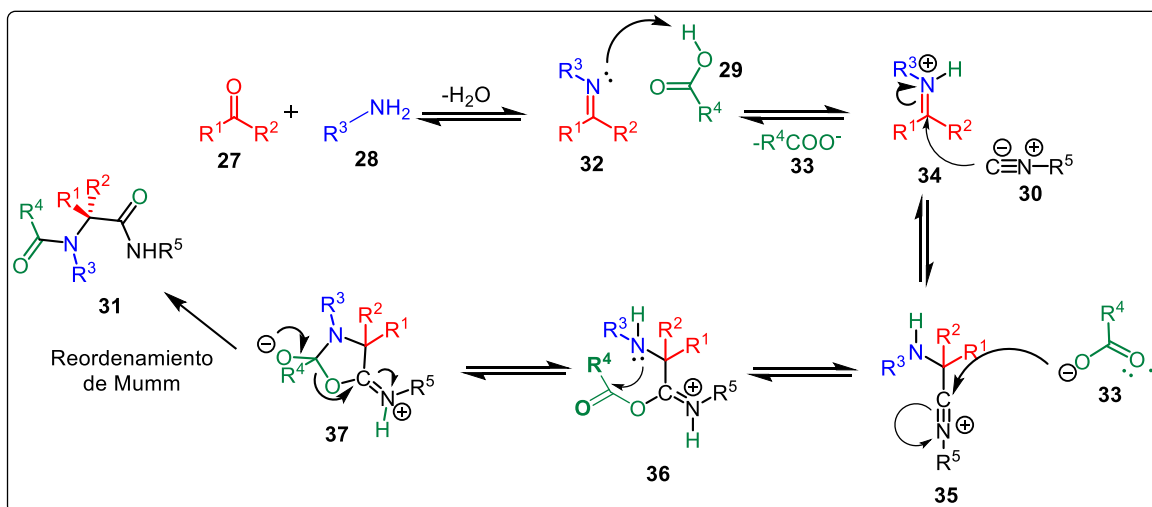
**Esquema 8.** Reacción de 4 componentes de Ugi.

Como se observa en el mecanismo (Esquema 9), la reacción procede con una alta economía atómica, debido a que la mayoría de los átomos de los reactivos están presentes en el producto final, con excepción de una molécula de agua, la cual proviene de la formación de la imina intermediaria **32**. Al formarse **32**, esta reacciona con el ácido carboxílico **29** convergiendo en el ion imino **34**. Posteriormente, el intermediario **34** sufre la adición nucleofílica del isonitrilo **30** estableciendo al ion nitrilio **35**, el cual soporta el ataque del carboxilato **33** generando el aducto transitorio **36**. Finalmente, un reordenamiento de Mumm en **36** causa una transferencia de grupo acilo generando la bisamida final **31**.

<sup>30</sup> W. Rothe. Vorläufige Mitteilung über eine neues Antibiotikum. *Pharmazie*, **1950**, 5, 190.

<sup>31</sup> H. Miyaoka, M. Shimomura, H. Kimura, Y. Yamada, H. Kim, Y. Wataya. Antimalarial activity of kalihinol A and new relative diterpenoids from the Okinawan sponge, *Acanthella* sp. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 13467-13474.

<sup>32</sup> Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner. Versuche mit Isonitrilen. *Angew. Chem.* **1959**, 71 (11), 386.



Esquema 9. Mecanismo de la Reacción de Ugi-4CR.

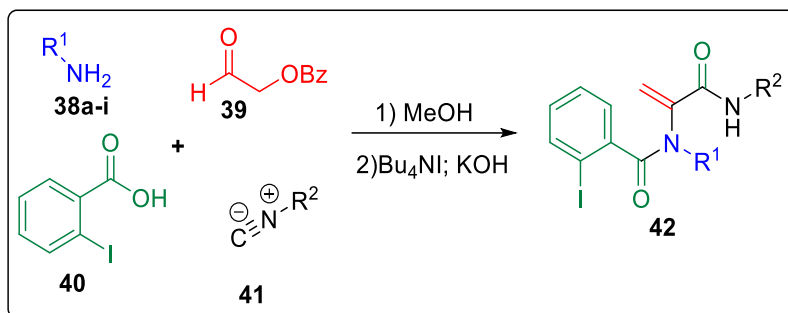
Más adelante en la discusión de esta tesis, se explicará el cómo esta reacción funge como una herramienta sintética divergente, la cual es ampliamente utilizada en síntesis orientada a la diversidad estructural (DOS) y en química de materiales.<sup>33</sup>

### 2.3.5 la Reacción de Ugi-4CR como un vector enfocado a la diversidad.

Actualmente, los químicos orgánicos han orientado su trabajo hacia la exploración del vasto espacio químico que existe. En consecuencia, uno de los objetivos que tiene nuestro grupo de investigación es el desarrollo de nuevas estrategias enfocadas a la diversidad, con el fin de poblar el espacio químico anteriormente mencionado. En este contexto, en 2011 nuestro grupo desarrolló una metodología novedosa para obtener deshidroalaninas **42** altamente sustituidas. En esta metodología, se utilizó benziloxiacetaldehído (**39**) como reactivo clave, ya que es el predecesor del doble enlace conjugado que existe en **42**<sup>34</sup>(Esquema 10).

<sup>33</sup> S. Bay, T. Villnow, G. Ryseck, V. Rai-Constapel, P. Gilch, T. J. J. Müller. The Ugi Four-Component Reaction Route to Photoinducible Electron-Transfer Systems. *ChemPlusChem.*, **2013**, 78, 137-141.

<sup>34</sup> K. Pérez-Labrada, E. Flórez-López, E. Paz-Morales, L. D. Miranda, D. G. Rivera. A two-step practical synthesis of dehydroalanine derivatives. *Tetrahedron Letters.*, **2011**, 52, 1635-1638.

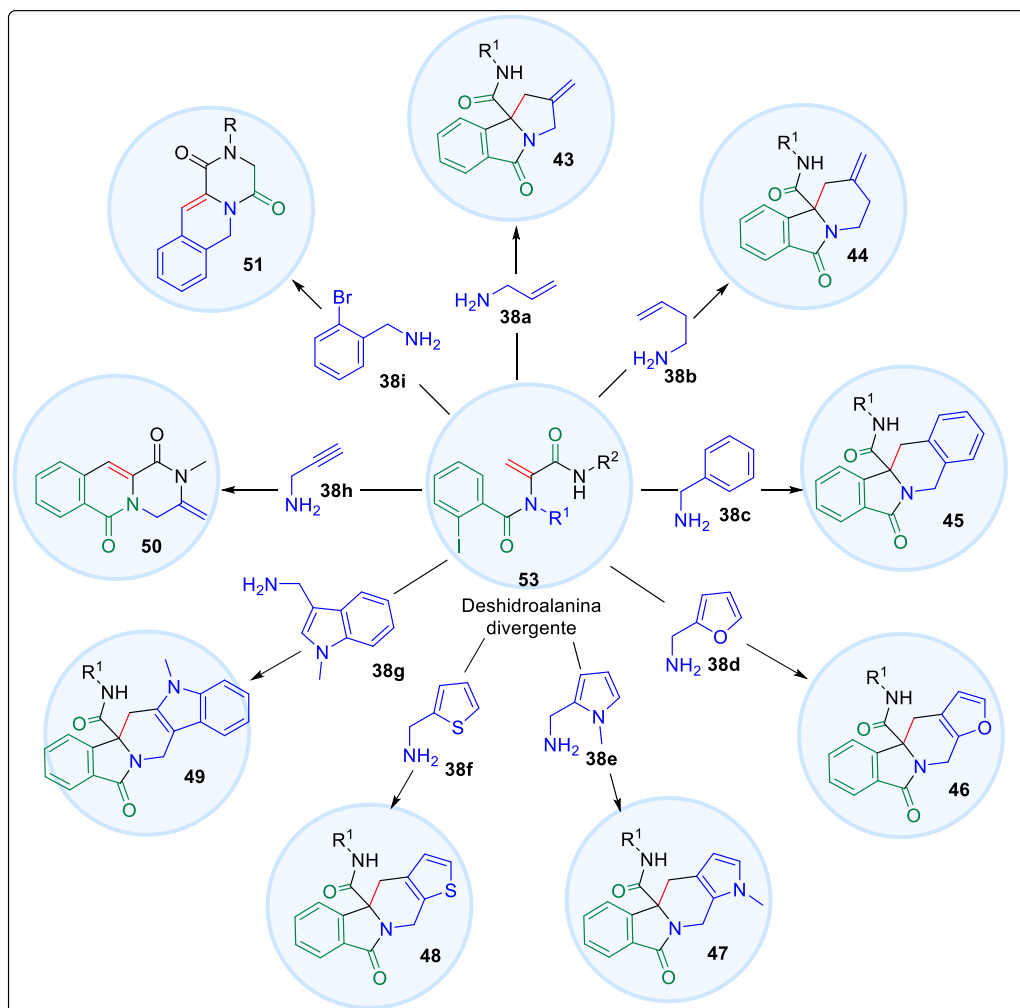


**Esquema 10.** Síntesis de deshidroalaninas mediante una secuencia Ugi-4CR/ Eliminación.

Es conocido, que las deshidroalaninas tipo **42** están presentes en varios metabolitos secundarios de interés y a su vez, representan intermediarios importantes en la síntesis de moléculas más complejas. Consecuentemente, en 2015, nuestro grupo decidió explorar la construcción de núcleos poliheterocíclicos utilizando deshidroalaninas (**42**) como plataformas sintéticas divergentes.<sup>35</sup> Como se observa en el Esquema 11, se pueden preparar un total de nueve familias estructuralmente distintas de compuestos farmacológicamente importantes, al modular la amina inicial en el set de cuatro componentes de Ugi. Por ejemplo, al utilizar la alilamina **38a** y la homoalilamina **38b**, se obtienen las correspondientes benzopirrolizidinonas **43** y benzoindolizidinonas **44** en un protocolo de 3 pasos, el cual involucra una elegante inserción C-H catalizada por paladio. Subsecuentemente, al emplear **38c-g** como aminas iniciales, se pueden obtener los tetraciclos fusionados **45-48** y el pentaciclo **49** mediante una cascada Heck-5-*exo*/inserción C-H. A su vez, al utilizar propargilaminas **38h**, se obtienen las correspondientes pirazinoisoquinolinonas **50** mediante una reacción de Heck 6-*endo*. Por último, el uso de deshidroalaninas derivadas del ácido cloroacético y la *o*-bromobencilamina **38i**, convergen en la creación de manera expedita de las pirazinoisoquinolindionas **51** mediante una secuencia de reacciones Ugi-4CR/ Eliminación (S<sub>N</sub>2)/Heck.

<sup>35</sup> Ma. C. García-González, E. Hernández-Vázquez, R. E. Gordillo-Cruz, L. D. Miranda. Ugi-derived dehydroalanines as a pivotal template in the diversity-oriented synthesis of aza-polyheterocycles. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 11669-11672.





**Esquema 11.** Deshidroalaninas, plataformas sintéticas hacia la diversidad estructural.

A lo largo de esta tesis, se ha explicado el cómo la reacción de cuatro componentes de Ugi ha servido como plataforma para obtener numerosas bibliotecas de compuestos estructuralmente diversas. Por ende, en el siguiente apartado se discutirá el cómo esta reacción ha sido empleada, de manera novedosa, para la síntesis de moléculas orgánicas fluorescentes.

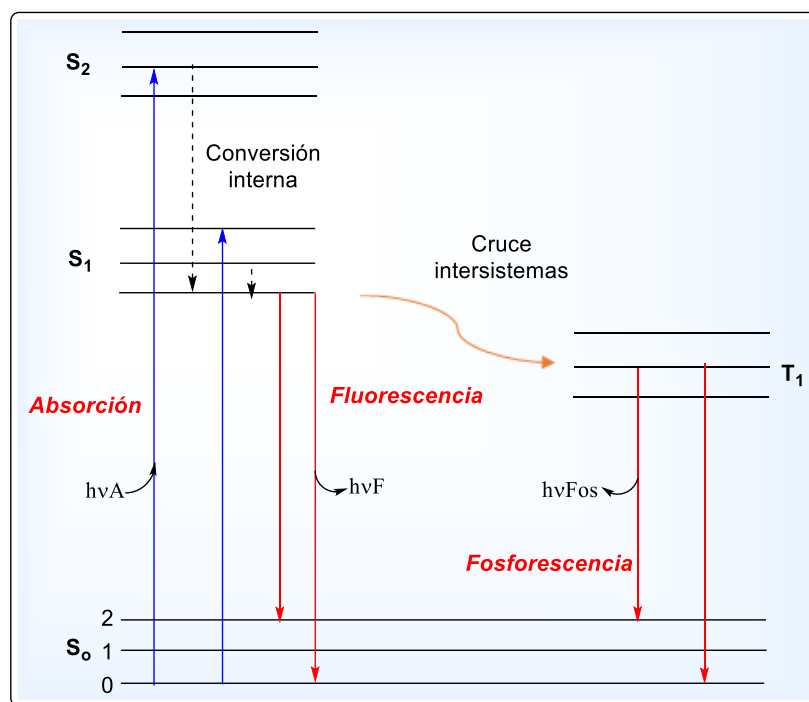
## 2.4 la Reacción de Ugi-4CR, un vector en la síntesis de moléculas fluorescentes.

### 2.4.1 Fluorescencia y fosforescencia.

La fluorescencia y la fosforescencia son un tipo de luminiscencia, es decir estos fenómenos están intrínsecamente relacionados a la interacción que existe entre la materia y la luz. Por definición, la luminiscencia es la emisión de luz desde cualquier sustancia proveniente de estados electrónicamente excitados.<sup>36</sup> Dependiendo de la naturaleza del estado excitado, esta se puede dividir en fluorescencia y fosforescencia. Asimismo, la fluorescencia se caracteriza por

<sup>36</sup> B. Valeur. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. 2001, Wiley-VCH Verlag GmbH, p. 3.

la emisión de fotones acompañada de la relajación del estado excitado  $S_1$  (singulete) a un estado de menor energía  $S_0$ .<sup>37</sup> La fluorescencia tiene como características las siguientes propiedades; a) La longitud de onda de una emisión de fluorescencia debe de ser mayor a la longitud de onda de absorción, b) el tiempo de vida de los estados excitados en fluorescencia es de entre  $10^{-7}$  y  $10^{-9}$  segundos. En cambio, la fosforescencia se caracteriza por la transición que existe entre un estado excitado  $T_1$  (triplete) a un estado de menor energía  $S_0$ .<sup>38</sup> La fosforescencia tiene como características las siguientes propiedades; a) tiene tiempos de vida más largos que la fluorescencia ya que van de  $10^{-7}$  a  $10^7$  segundos, lo anterior, debido al lento regreso del estado excitado al estado basal  $S_0$ ; b) su espectro es localizado a longitudes de onda mayores que el espectro de fluorescencia. Los procesos que ocurren entre absorción y emisión pueden ser esquematizados mediante un diagrama de Jablónski (Figura 5).



**Figura 5.** Diagrama de Jablónski que explica los fenómenos de fluorescencia y fosforescencia.

El fenómeno de la fluorescencia se presenta en moléculas orgánicas conjugadas, y para que una molécula orgánica pueda emitir, es necesario que esta absorba un fotón para llegar a un estado excitado, es decir la molécula aumenta su energía. Esta absorción de energía es particular para cada molécula ya que cada una presenta un estado excitado específico. El fenómeno de fluorescencia siempre se presentará desde el estado excitado de más baja energía  $S_1$  al estado basal  $S_0$  sin importar que se alcancen estados excitados mayores a  $S_1$ . Idealmente, cuando una molécula absorbe un cierto número de fotones, se busca que emita la misma cantidad de fotones absorbidos, es decir que tenga un rendimiento cuántico cercano o igual a la unidad. Sin embargo, generalmente la energía absorbida no siempre regresa al estado basal en forma de emisión de fluorescencia. Por ejemplo, es conocido que en ciertas ocasiones la conversión interna y la posterior relajación del sistema al estado basal ocurre sin el fenómeno de fluorescencia. También, el cruce intersistemas, la transferencia de carga intramolecular, el

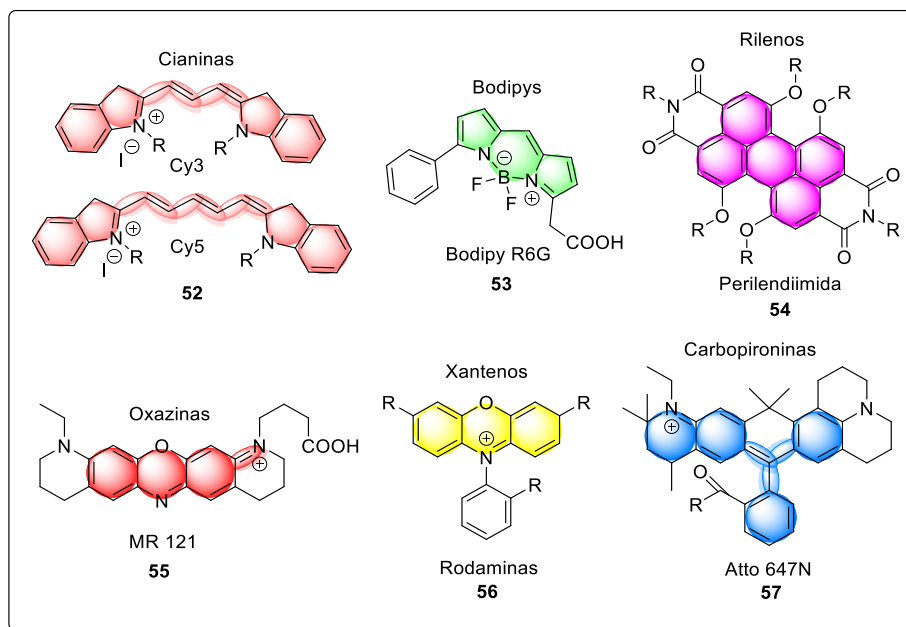
<sup>37</sup> B. Valeur. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. 2001, Wiley-VCH Verlag GmbH, p 4.

<sup>38</sup> J. R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 1999, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp 1-7.

cambio conformacional, la transferencia de un protón o la formación de exímeros y excíplejos contribuyen a esta pérdida de energía, sin emisión de fluorescencia.<sup>39</sup>

### 2.4.2 Sondas fluorescentes.

Los fluoróforos son moléculas o nanocristales con una propiedad especial, absorben fotones de cierta energía y emiten fotones de menor energía. Teniendo en cuenta el espectro electromagnético, esto significa que el color de la luz emitida se desplaza hacia el rojo (desplazamiento batocrómico) con respecto a la luz absorbida.<sup>40</sup> Típicamente, los fluoróforos son moléculas orgánicas que contienen grupos aromáticos o bien, son moléculas cíclicas fusionadas que contienen varios enlaces  $\pi$  conjugados dentro de su estructura.<sup>41</sup> (Figura 6)



**Figura 6.** Estructuras moleculares de algunos compuestos fluorescentes (Fluoróforos).

En concreto, una sonda es una herramienta para el monitoreo y exploración de un material, superficie u objeto desconocido. Por ende, una sonda química fluorescente es una herramienta, la cual nos brinda información de ciertos sistemas biológicos como: biomoléculas, metabolitos y células bajo condiciones fisiológicas. Lo anterior sin alterar ninguna función celular.<sup>42</sup> Por ejemplo, si un fluoróforo se enlaza con una diana molecular, éste puede actuar como una sonda para su análisis con microscopía de fluorescencia.<sup>43</sup> Para que un fluoróforo pueda ser utilizado como sonda fluorescente, para obtener imágenes de alta resolución mediante microscopía, este

<sup>39</sup> B. Valeur. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*. 2001, Wiley-VCH Verlag GmbH, p 12.

<sup>40</sup> U. Kubitschek. *Fluorescence Microscopy: From Principles to Biological Applications*, Second Edition. 2017, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 86-87.

<sup>41</sup> U. J. Birk. *Super-Resolution Microscopy. A Practical Guide*. 2017, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 45.

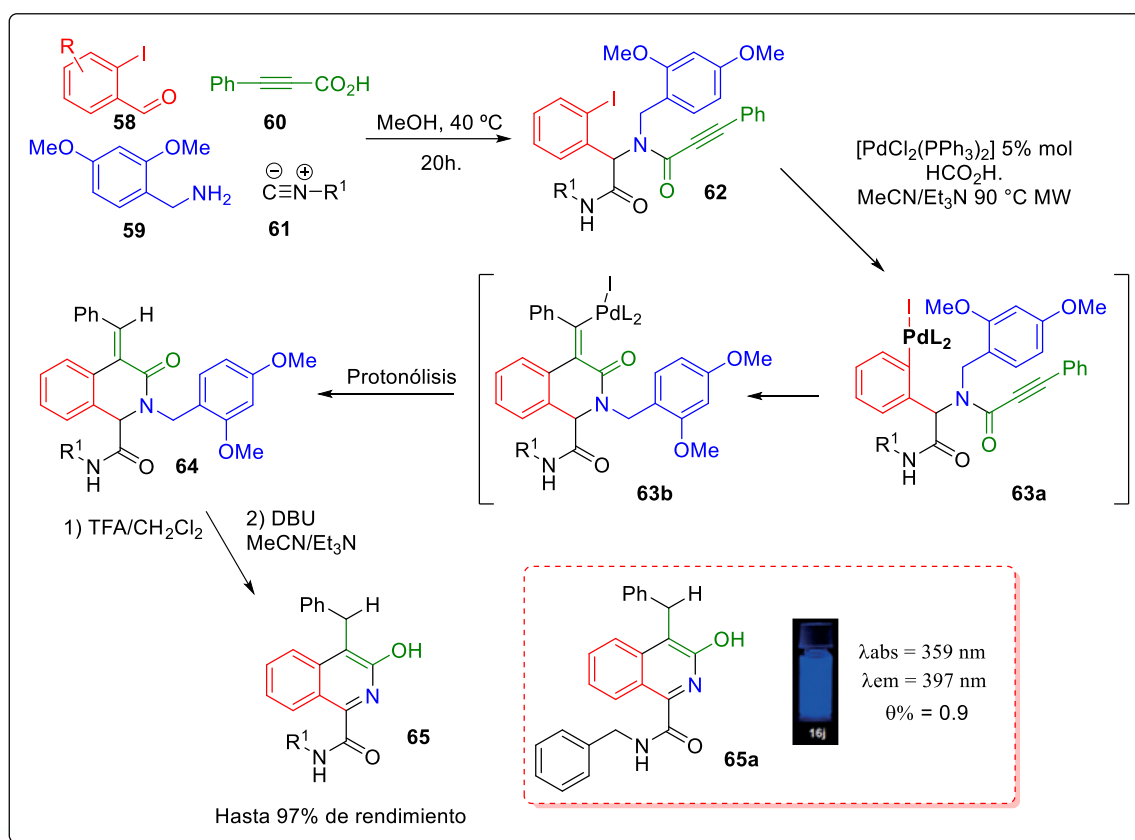
<sup>42</sup> H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke, Y. Urano. *New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging*. *Chem. Rev.*, 2010, 110, 2620–2640.

<sup>43</sup> H. Zhu, J. Fan, J. Du, X. Peng. *Fluorescent Probes for Sensing and Imaging within Specific Cellular Organelles*. *Acc. Chem. Res.*, 2016, 49(10), 2115-2126.

debe ser fotoestable y brillante, ya que un fluoróforo brillante favorece la detección y aumenta la relación señal/ruido disminuyendo el tiempo de adquisición.<sup>44</sup>

### 2.4.3 Isoquinolinas emisivas provenientes de aductos de Ugi-4CR.

En 2015, Riva y colaboradores publicaron un interesante trabajo que involucró la síntesis de 3-hidroxi-isoquinolinas (**65**) altamente emisivas aplicando un protocolo de reacciones: Ugi-4CR/ciclación Heck reductiva/Desprotección/Aromatización.<sup>45</sup> La síntesis comenzó con la reacción de Ugi entre el aldehído *o*-halogenado **58**, el ácido propiólico **60**, la bencil amina **59** y los isonitrilos **61**. El tratamiento posterior con Pd generó el intermediario **63a** mediante una adición oxidativa. Después de la coordinación y el acoplamiento de la triple ligadura, se genera el intermediario **63b**. Posteriormente, la reacción ácido-base del intermediario **63b** genera la isoquinolinona **64**. Por último, la desprotección de la amida terciaria en **64** y el tratamiento básico, para buscar la aromatización del sistema, generan las 3-hidroxi-isoquinolinas del tipo **65**. El patrón múltiple en la sustitución de los compuestos emisivos **65**, provoca que este tipo de sustancias, en disolución, emitan en longitudes de onda ( $\lambda$ ) entre 390 a 450 nm. El compuesto **65a** presentó una emisión en el azul a 397 nm con un rendimiento cuántico bastante alto ( $\Phi_{fl} = 0.9$ ; Esquema 12).

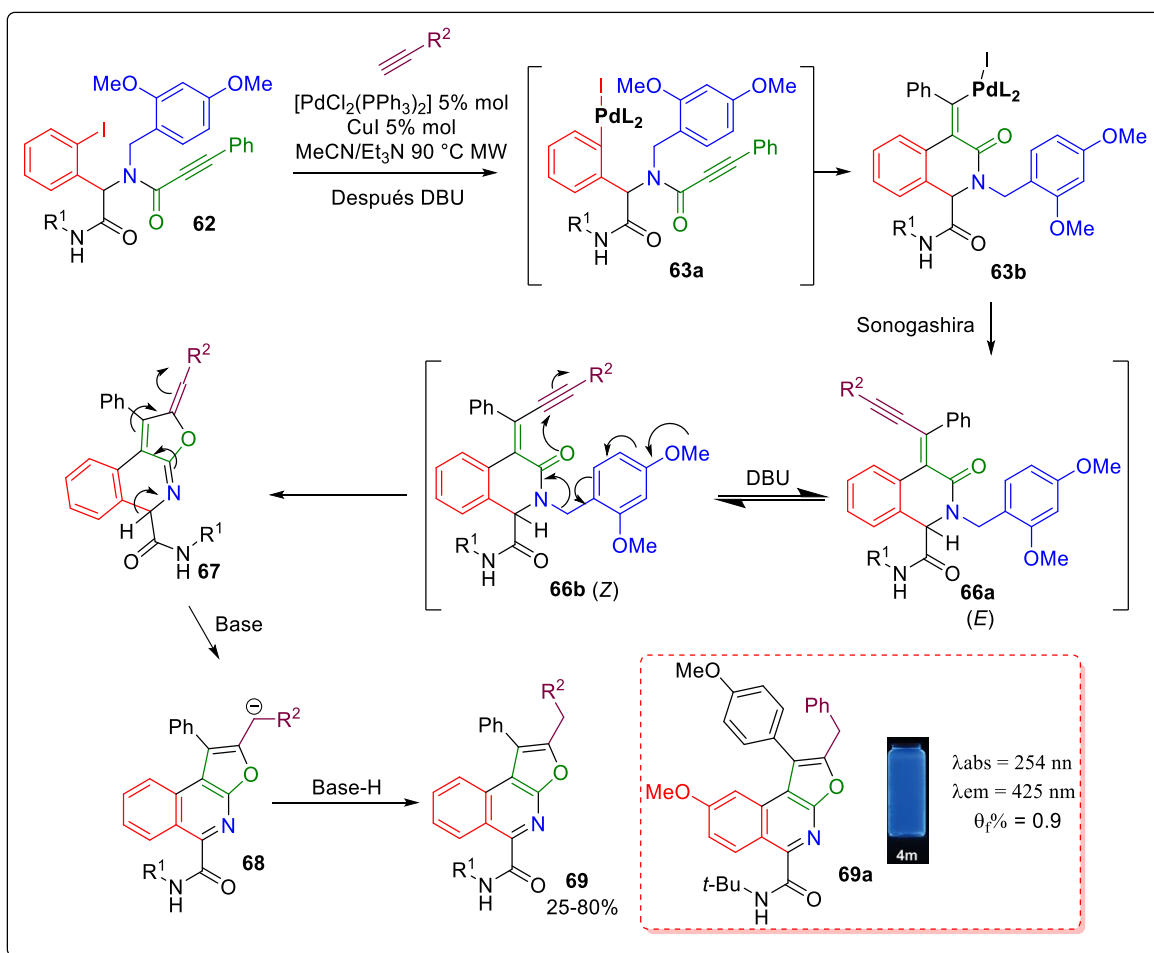


Esquema 12. Síntesis multicomponente de 3-hidroxi-isoquinolinas **65** altamente emisivas.

<sup>44</sup> U. Kubitschek. *Fluorescence Microscopy: From Principles to Biological Applications*, Second Edition. **2017**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 90-95.

<sup>45</sup> L. Moni, M. Denißen, G. Valentini, T. J. J. Müller, R. Riva. Diversity-Oriented Synthesis of Intensively Blue Emissive 3-Hydroxyisoquinolines by Sequential Ugi Four-Component Reaction/Reductive Heck Cyclization. *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 753-762.

Es evidente que la naturaleza modular en la reacción de Ugi-4CR, ofrece una enorme ventaja en la síntesis de manera rápida y eficiente de heterociclos altamente emisivos. En consecuencia, el mismo grupo de investigación informó un año más tarde, la síntesis de furo-isoquinolinas inspirada en su propia síntesis de 3-hidroxi-isoquinolinas anteriormente descrita.<sup>46</sup> Partiendo del aducto de Ugi **62**, los autores realizaron una reacción en cascada tipo Heck reductiva/Sonogashira. El tratamiento con Pd generó la isoquinolinona intermediaria **63b**, la cual, reaccionó con la triple ligadura activada con Cu (I) formando el compuesto **66a**. La posterior isomerización de **66a** y erradicación del grupo bencilo, promovida por el tratamiento con DBU, generó el intermediario **67**. La eliminación del protón en posición 1, generó la aromatización del compuesto formando el anión **68**, el cual dio lugar a la furoisoquinolina **69** en rendimientos de reacción que van de modestos a excelentes, los cuales oscilan entre 25 y 80%. Al estudiar sus propiedades de fluorescencia, el grupo de investigación comprobó que los compuestos **69** son altamente emisivos en solución, debido al patrón de sustitución donador (grupos OMe) que poseen los compuestos **69** unidos directamente en su estructura (Esquema 13).

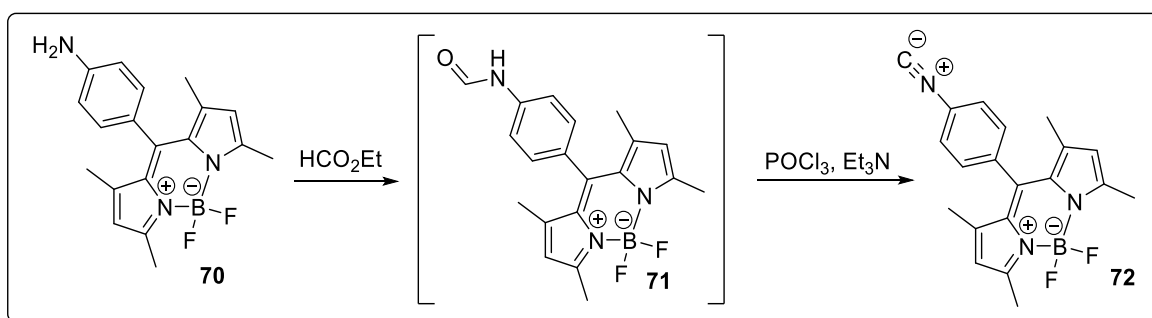


Esquema 13. Síntesis furoisoquinolinas **69** altamente emisivas.

<sup>46</sup> L. Moni, C. F. Gers-Panther, M. Anselmo, T. J. J. Müller, R. Riva. Highly Convergent Synthesis of Intensively Blue Emissive Furo[2,3-c]isoquinolines by a Palladium-Catalyzed Cyclization Cascade of Unsaturated Ugi Products. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 2020-2031.

#### 2.4.4 Aductos de Ugi-4CR como sondas químicas fluorescentes.

En un trabajo pionero publicado en 2011, Balakitrev y colaboradores, describieron por primera vez el uso de la reacción de Ugi, en química combinatoria, para la síntesis de fluoróforos con propiedades medicinales, los cuales pueden fungir como sondas fluorescentes para obtener imágenes por microscopía.<sup>47</sup> Tomando como inspiración el trabajo de Balakitrev, Vendrell y su grupo en 2013, reportaron el uso de distintas reacciones de multicomponentes sobre BODIPYs, con el fin de utilizar los aductos resultantes como sondas fluorescentes para el monitoreo *in vivo* de macrófagos fagocíticos.<sup>48</sup> En una primera etapa, Vendrell y su grupo desarrollaron la síntesis del isociano-BODIPY **72** mediante la formilación de la anilina **70**. Posteriormente, la formamida transitoria **71** fue deshidratada utilizando oxiclورو de fosforo y trietilamina como base. No solo **72** funge como un componente clave en los procesos multicomponentes subsecuentes, sino también como el fluoróforo, debido a que **72** presenta un rendimiento cuántico de 0.49, emitiendo en el verde a 520 nm (Esquema 14).

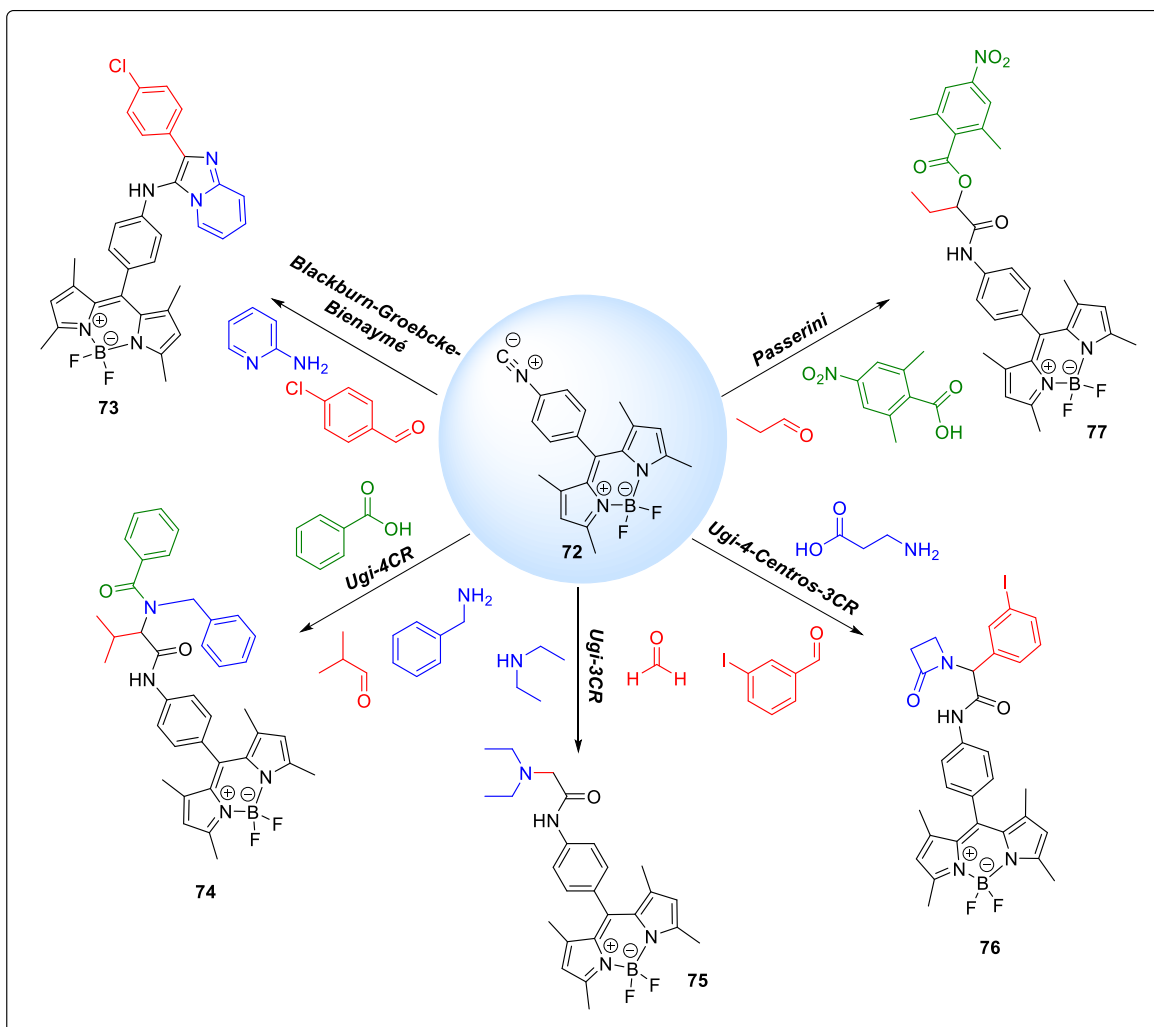


Esquema 14. Plan sintético hacia la síntesis del isociano-BODIPY **72**.

Ya habiendo sintetizado el isociano-BODIPY **72**, el grupo de Vendrell realizó las correspondientes reacciones multicomponente basadas en la química de isonitrilos. En una primera instancia, el grupo de investigación realizó una reacción de Blackburn-Groebcke-Bienaymé utilizando 2-aminopiridina y 4-clorobenzaldehído generando la imidazopiridina **73**. Asimismo, la reacción de Ugi-4CR utilizando ácido benzoico, bencilamina e isobutiraldehído, como componentes clave, condujo a la formación de la bisamida **74**. Posteriormente, la variación de 3-componentes 4-centros de Ugi generó la beta lactama **76**. Por último, una reacción de Ugi-3CR y Passerini desembocaron en la formación de los aductos **75** y **77**, respectivamente (Esquema 15).

<sup>47</sup> O. N. Burchak, L. Mugerli, M. Ostuni, J. J. Lacapère, M. Y. Balakirev. Combinatorial Discovery of Fluorescent Pharmacophores by Multicomponent Reactions in Droplet Arrays. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 10058-10061.

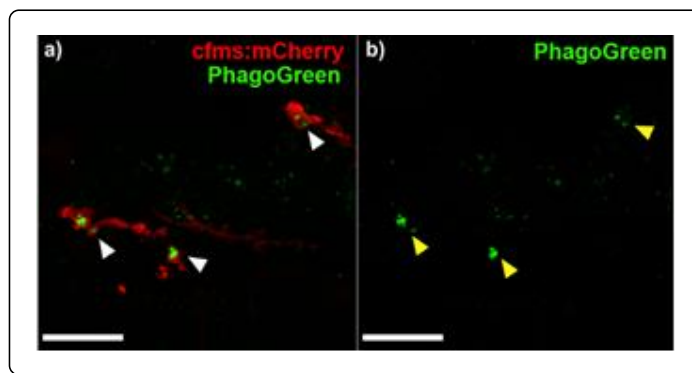
<sup>48</sup> A. Vázquez-Romero, N. Kielland, M. J. Arévalo, S. Preciado, R. J. Mellanby, Y. Feng, R. Lavilla, M. Vendrell. Multicomponent Reactions for de Novo Synthesis of BODIPY Probes: In Vivo Imaging of Phagocytic Macrophages. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 16018-16021.



**Esquema 15.** Derivatización del isociano-BODIPY **72** utilizando distintas reacciones de multicomponentes.

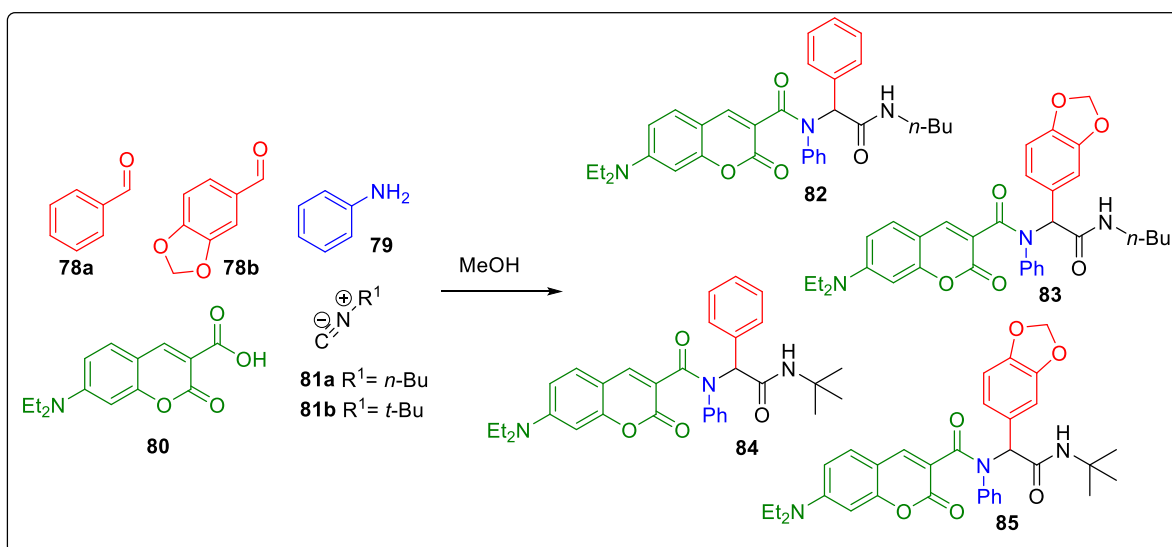
Después de evaluar la permeabilidad de la membrana, que poseen los compuestos **72-77** en células vivas A546. Se encontró que el compuesto **75**, exhibía una localización lisosomal, lo cual fue corroborado con experimentos de colocalización utilizando LysoTracker red™ como estándar. Al obtener una localización satisfactoria, ejecutaron experimentos posteriores, en los cuales se comprobó que el compuesto **75** puede actuar como sonda fluorescente para monitorear la acidificación fagosomal (proceso de ingestión de patógenos) en macrófagos, un tipo de células inmunológicas, como se muestra en la Figura 7. El análisis *in vivo* en embriones de pez zebra, muestra la tinción selectiva de los lisosomas en macrófagos, utilizando el compuesto **86** (PhagoGreen; Figura 7, columna A, flechas blancas).





**Figura 7.** PhagoGreen, colorante que permite tener imágenes *in vivo* de los lisosomas en macrófagos fagocíticos.

Otro ejemplo relevante del uso de la reacción de Ugi-4CR para sintetizar sondas fluorescentes fue descrito por Neto y da Silva.<sup>49</sup> El grupo de investigación, reportó la reacción de cuatro componentes que existe entre uno de los dos aldehídos **78a-b**, la anilina **79**, el ácido cumarínico **80** y los isonitrilos **81a-b** para formar los aductos de Ugi emisivos **82-85** (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntesis multicomponente de las sondas **82-85**.

Debido a las excelentes propiedades fotofísicas de los compuestos **82-85**, estos se utilizaron como sondas en células vivas de adenocarcinoma de mama MCF-7. En general, el análisis de las imágenes obtenidas por microscopía confocal de los compuestos **82-84**, no resultó en alguna especificidad organelo-celular. En contraste, el estudio de las imágenes obtenidas utilizando a **85**, mostró una localización mitocondrial, la cual, fue corroborada utilizando MitoTracker™, un colorante comercial selectivo para mitocondria. La Figura 8(a) muestra la localización mitocondrial del compuesto **85**, indicada por flechas amarillas. En la columna c, se muestra la imagen obtenida por microscopía mezclando el compuesto **85** con el localizador mitocondrial

<sup>49</sup> S. T. A. Passos, J. R. Correa, S. L. M. Soares, W. A. da Silva, B. A. D. Neto, Fluorescent Peptoids as Selective Live Cell Imaging Probes. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 2646-2651.



comercial MitoTracker. La columna d) muestra el traslape de las imágenes A y C, lo cual demuestra la colocalización del colorante y el estándar, y a su vez, la especificidad mitocondrial de **85**.

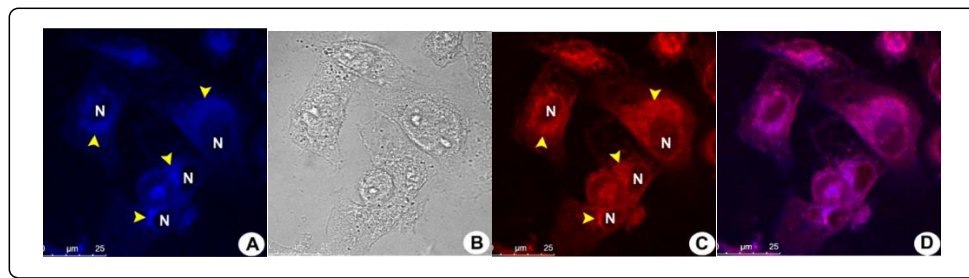
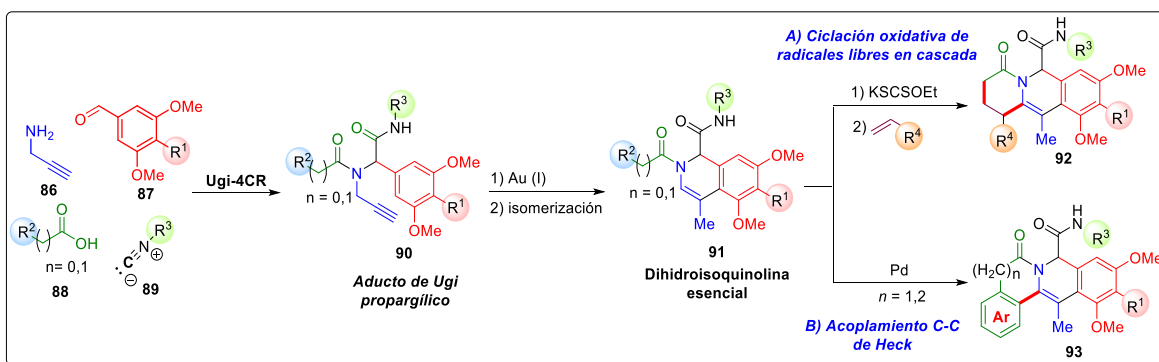


Figura 8. Aductos de Ugi-4CR cumarínicos como sondas fluorescentes.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El desarrollo de metodologías novedosas y eficientes, principalmente orientadas a la diversidad estructural, ha sido uno de los retos más importantes dentro la química orgánica moderna. En este contexto, es altamente deseable una síntesis de manera eficiente de isoquinolinas y sus derivados. Lo anterior, debido a la presencia de este tipo de heterociclos en numerosas moléculas de interés biológico. Estudios previos en nuestro grupo de investigación han demostrado que es posible sintetizar de manera rápida el núcleo de tetrahydroisoquinolina mediante una secuencia de reacciones Ugi-4CR/Pictet-Spengler.<sup>50</sup> Inspirados en este tipo de resultados, se propone la posibilidad de sintetizar dihidroisoquinolinas mediante el uso de aductos de Ugi propargílicos **90**, los cuales servirían como una plataforma sintética clave para obtener las dihidroisoquinolinas esenciales **91** mediante una secuencia sintética de hidroarilación/isomerización. Dependiendo del ácido carboxílico inicial **88**, tales compuestos **91** podrían integrarse en una ciclación oxidativa de radicales libres en cascada basada en la química del grupo xantato (A). Esto para sintetizar los compuestos de tipo **92**. También podrían combinarse en un acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) catalizado por Pd (B), para obtener las isoquinolinas fusionadas de tipo **93**.



Esquema 17. Plan sintético hacia la síntesis de dihidroisoquinolinas altamente funcionalizadas.

<sup>50</sup> Ma. A. Cano-Herrera, L. D. Miranda. Expedient entry to the piperazinohydroisoquinoline ring system using a sequential Ugi/Pictet-Spengler/reductive methylation reaction protocol. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10770-10772.

## 4. OBJETIVOS.

### *a. Objetivo General*

Desarrollar una metodología eficaz, expedita y orientada hacia la diversidad para la síntesis de dihidroisoquinolinas altamente funcionalizadas, mediante el uso de aductos de Ugi propargílicos o dimetilacetamídicos como plataformas sintéticas clave.

### *b. Objetivos Específicos*

- i. Sintetizar una variedad de aductos de Ugi propargílicos, los cuales nos permitan acceder, después de transformaciones sucesivas, a productos finales con una amplia diversidad estructural.
- ii. Acceder al sistema tetrahidroisoquinolínico de una forma eficiente, mediante una reacción de hidroarilación intramolecular de aductos de Ugi propargílicos.
- iii. Realizar la síntesis de dihidroisoquinolinas tricíclicas mediante una reacción oxidativa de radicales libres en cascada.
- iv. Realizar una anillación intramolecular de dihidroisoquinolinas con el fin de obtener compuestos tetracíclicos fusionados orientados a la diversidad.
- v. Realizar la completa caracterización de los compuestos obtenidos, mediante técnicas como: espectroscopía de RMN, espectrofotometría de absorción de infrarrojo, espectrometría de masas y cuando sea posible, mediante difracción de rayos-X de monocristal.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

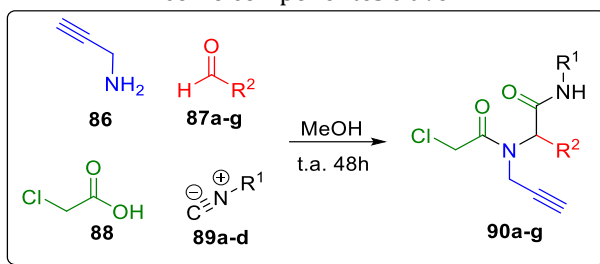
### 5.1 Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Hidroarilación/isomerización/Radical.

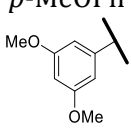
En los próximos apartados, se discutirá la utilidad de los aductos de Ugi propargílicos como una plataforma sintética eficiente para obtener dihidro-pirido-isoquinolinas de manera eficaz. En esta secuencia, se utilizaron como reacciones clave: una hidroarilación catalizada por Au (I), una isomerización promovida por ácido y finalmente una reacción tipo  $S_N2$  para obtener los isoquinolin-xantatos clave. Una vez obtenidos estos xantatos, se realizó una reacción de adición/ciclación de radicales libres en cascada con el fin de acceder los productos deseados.

#### 5.1.1 Experimentos preliminares.

Enfocados en la síntesis de isoquinolinas a través de una reacción de radicales libres en cascada, en experimentos preliminares, se sintetizaron los aductos de Ugi **90a-g** utilizando una mezcla equimolar de propargilamina **86**, una variedad de aldehídos alifáticos y aromáticos **87a-g**, ácido cloroacético **88** y distintos isonitrilos **89a-d**. Lo anterior, con la finalidad de sustituir, a futuro, el átomo de cloro en **90a-g**, por el grupo *O*-etil-ditiocarbonato (xantato), un precursor de radicales libres.<sup>51</sup> Como se observa en la Tabla 1, después de 48 horas de reacción, los aductos de Ugi alifáticos **90a-c** se obtuvieron con buenos rendimientos (50-70%). Adicionalmente, se prepararon los aductos aromáticos **90d-g** presentando rendimientos mayores (69-90%).

**Tabla 1.** Síntesis de los aductos de Ugi **90a-g** utilizando propargilamina **86** y ácido cloroacético **88** como componentes clave.

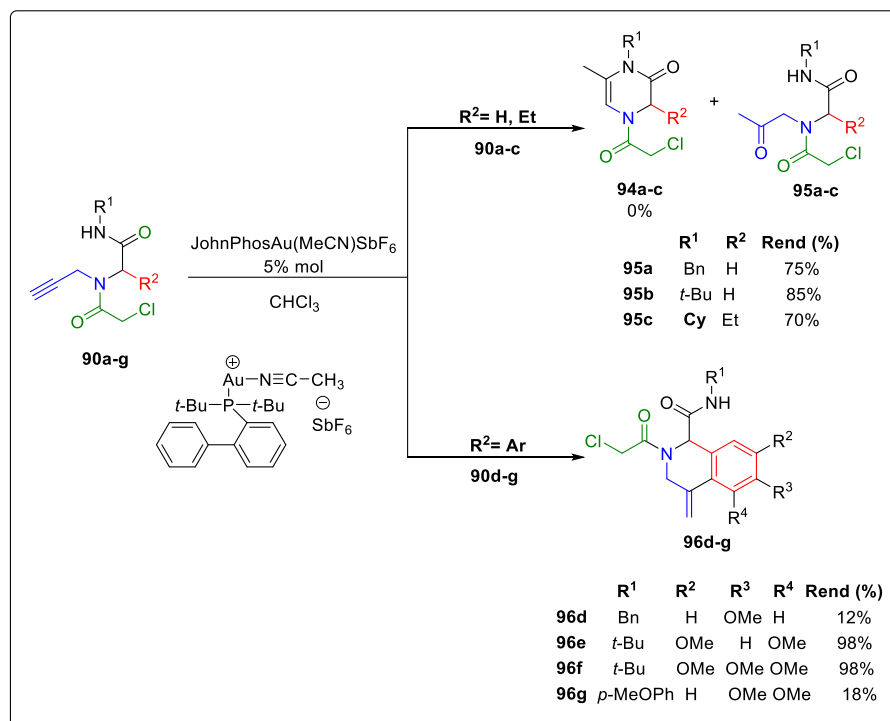


Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento (%) <sup>*</sup>
<b>90a</b>	Bn	H	50
<b>90b</b>	<i>t</i> -Bu	H	53
<b>90c</b>	Cy	Et	70
<b>90d</b>	Bn	<i>p</i> -MeOPh	91
<b>90e</b>	<i>t</i> -Bu		86

<sup>51</sup> S. Z. Zard. On the Trail of Xanthates: Some New Chemistry from an Old Functional Group. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 612-685.

<b>90f</b>	<i>t</i> -Bu		69
<b>90g</b>	<i>p</i> -MeOPh		86

Se ha descrito en la literatura que el uso de complejos catiónicos de Au (I), en aductos de Ugi propargílicos, provocan la activación de la triple ligadura, favoreciendo la formación de compuestos heterocíclicos fusionados con alta diversidad estructural.<sup>52</sup> Por lo tanto, con los aductos propargílicos **90a-g** anteriormente sintetizados, se realizaron experimentos subsiguientes tratándolos con Au (I), con el objetivo de observar si después de la activación del grupo propargilo, existía alguna competencia entre el ataque nucleofílico de la amida primaria, para formar las pirazinonas del tipo **94**, o la sustitución electrofílica aromática (*SEAr*) para formar las isoquinolinas del tipo **96**. Al analizar los resultados, se observó que el uso de 5% mol del complejo catiónico de oro (JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>) en cloroformo, convergía exclusivamente en los compuestos 1,4-dicarbonílicos **95a-c**, en rendimientos de hasta el 85% (productos de hidratación), sin observar formación alguna de las pirazinonas **94a-c**. Adicionalmente, los aductos de Ugi propargílicos que poseían en su estructura grupos aromáticos activados con grupos metoxilo (**90d-g**) desembocaban en la síntesis de las tetrahydroisoquinolinas **96d-g**. (Esquema 18). Los mejores rendimientos se obtuvieron en los aductos **90e** y **90f**, los cuales se obtuvieron en un rendimiento del 88%.



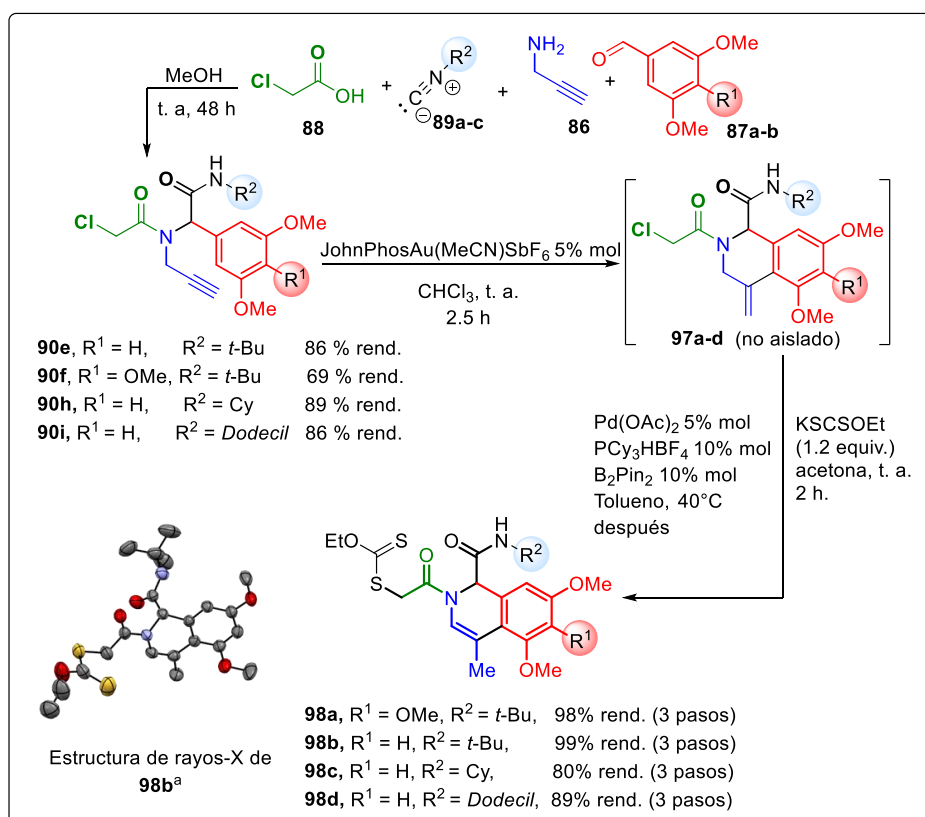
**Esquema 18.** Tratamiento de los aductos de Ugi-4CR **90a-g** con JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>.

<sup>52</sup> A) Y. He, Z. Li, K. Robeyns, L. Van Meervelt, E. V. Vander Eycken. A Gold-Catalyzed Domino Cyclization Enabling Rapid Construction of Diverse Polyheterocyclic Frameworks. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 272-276. B) U. K. Sharma, N. Sharma, D. D. Vachhania, E. V. Van der Eycken. Metal-mediated post-Ugi transformations for the construction of diverse heterocyclic scaffolds. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 1836-1860.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, en experimentos posteriores, únicamente se utilizaron aductos de Ugi-4CR provenientes de benzaldehídos metoxilados (3,5 dimetoxibenzaldehído y 3,4,5 trimetoxibenzaldehído) como materias primas, con el fin de evitar la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos (**95a-c**) o bien, malos rendimientos de las tetrahydroisoquinolinas deseadas (**96d** y **g**).

### 5.1.2 Síntesis de xantatos dihidroisoquinolínicos.

Una vez establecida la compatibilidad de los sustratos, se procedió a realizar la síntesis de los xantatos dihidroisoquinolínicos **98a-d**. Por lo tanto, en un proceso de tres pasos, se tomó un equivalente de los aductos de Ugi **90e-f** y **90h-i**, (los cuales provienen de la reacción de los compuestos **86**, **87a-b**, **88** y **89a-c**) y se disolvió en cloroformo. Posteriormente, se le agregó 5% mol del complejo catiónico de Au (I) formando las tetrahydroisoquinolinas intermediarias **97a-d**. Después de 2.5 horas de reacción, el crudo de reacción de **97a-d** se sometió a una isomerización utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub>, PCy<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub> y B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> en tolueno durante 12 horas, produciendo la doble ligadura endocíclica, termodinámicamente más estable.<sup>53</sup> Después de la purificación por cromatografía flash, la dihidroisoquinolina resultante se trató con 1.2 equivalentes de KSC(S)OEt en acetona para proporcionar los precursores **98a-d**, necesarios para la ciclación radicalaria oxidativa. Afortunadamente, la estructura del compuesto **98b** se corroboró mediante análisis de difracción de rayos-X de monocristal (Esquema 19).



**Esquema 19.** Secuencia de reacciones hidroarilación/isomerización/S<sub>N</sub>2 para obtener los xantatos esenciales **98a-d**. <sup>a</sup>los hidrógenos de la estructura **98b** se omitieron por fines de claridad.

<sup>53</sup> D. P. Ojha, K. Gadde, K. R. Prabhu. Pd-Boron-Catalyzed One Carbon Isomerization of Olefins: Water Assisted Process at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4859-4865.

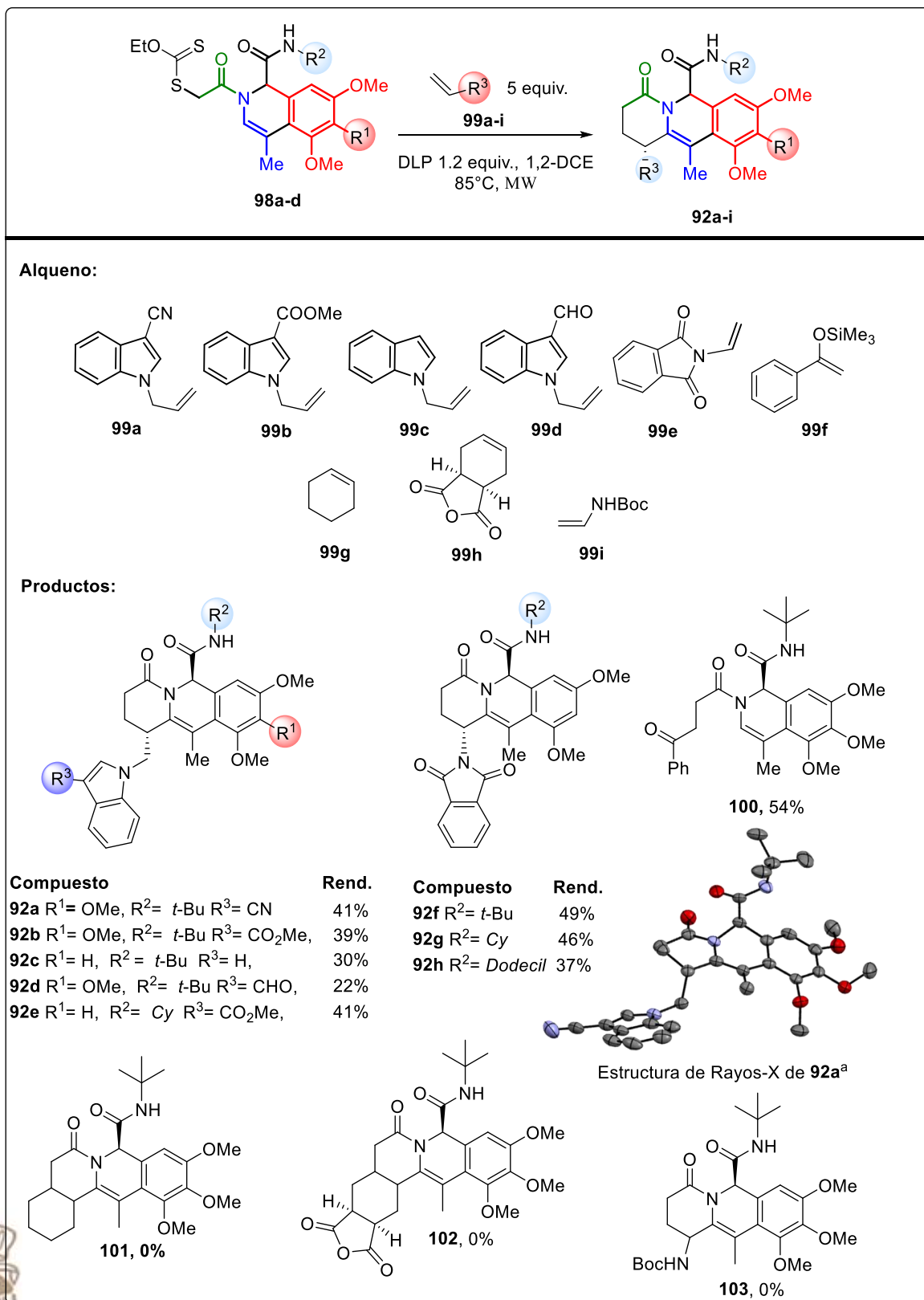
### 5.1.3 Reacción oxidativa de radicales libres en cascada

Una vez obtenidos los dihidroisoquinolin-xantatos clave **98a-d**, se realizaron los primeros experimentos para la obtención de las pirido-isoquinolinas **92** mediante una adición de radicales libres en cascada. En un primer experimento, al tratar el xantato **98a** con un exceso del alilindol **99a** (5 equiv.), con peróxido de dilauroilo (DLP; 1,2 equivalentes añadidos en 6 porciones) como iniciador y 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) como disolvente, bajo la asistencia de microondas,<sup>54</sup> la ciclación en cascada tuvo lugar como el proceso principal, obteniendo el compuesto tetracíclico **92a** con un rendimiento aislado del 41% (Esquema 20). Posteriormente, se seleccionaron otros derivados de alilindol (**99b-d**) observándose, en todos los casos, la cascada radicalaria deseada para formar los triciclos **92b-e**, aunque con rendimientos ligeramente inferiores (rendimiento aislado del 22 al 41%). Curiosamente, cuando se empleó un exceso de *N*-vinilftalimida (**99e**), como aceptor de radicales libres, se obtuvieron las isoquinolinas fusionadas **92f-h** con un rendimiento ligeramente superior. Esto probablemente, debido a la supresión de la adición radicalaria directa hacia el núcleo de indol.<sup>55</sup> Con el fin de aumentar la diversidad estructural de los productos finales, se utilizaron distintos alquenos disustituídos como: ciclohexeno (**99g**), ácido *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftálico (**99h**) y *tert*-butilvinilcarbamato (**99i**). Desafortunadamente, al utilizar a **99g-i** como dobles ligaduras aceptoras, no se lograron obtener las isoquinolinas deseadas **101**, **102**, **103**. Únicamente, se observaron productos de descomposición de los xantatos iniciales. En una última aproximación, al utilizar el vinil trimetilsilano **99f**, se observó la formación del compuesto 1,4-dicarbonílico **100** en un 54%, el cual proviene de la oxidación temprana del radical evitando el proceso en cascada deseado<sup>56</sup> (Esquema 20).

<sup>54</sup> S. Olguín-Urbe, M. V. Mijangos, Y. A. Amador-Sánchez, M. A. Sánchez-Carmona, L. D. Miranda. Expedited Synthesis of Matrine Analogues through an Oxidative Cascade Addition/Double-Cyclization Radical Process. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2481-2485.

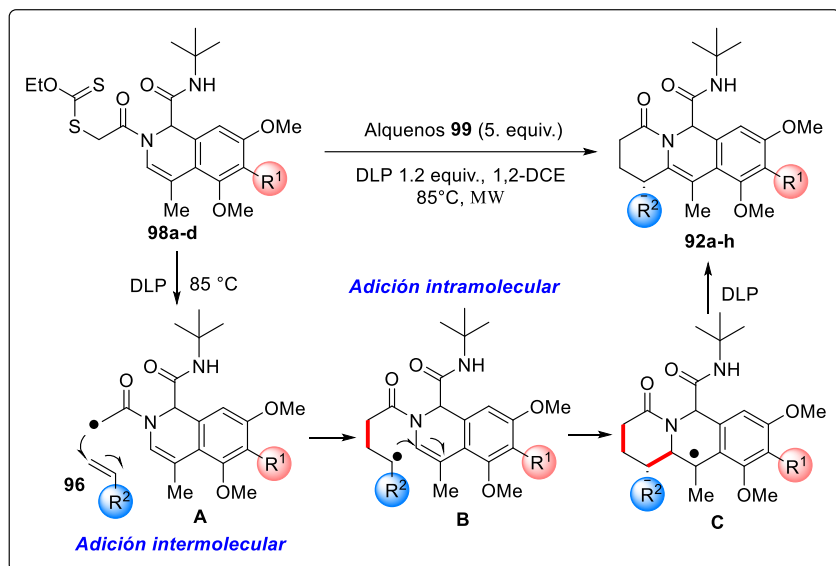
<sup>55</sup> Es totalmente conocido que las alquilaciones radicalarias al núcleo de indol ocurren preferentemente en la posición dos. Para más información ver; M. A. Guerrero, L. D. Miranda. Et<sub>3</sub>B-Mediated radical alkylation of pyrroles and indoles. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 2517-2520.

<sup>56</sup> E. Peralta-Hernández, E. A. Blé-González, V. A. Gracia-Medrano-Bravo, A. Cordero-Vargas. A practical free-radical approach to 1,4-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2234-2240.



**Esquema 20.** Proceso radicalario en cascada para la síntesis de isoquinolinas tricíclicas. OMe= metoxilo; *t*-Bu= *terc*-butil, Cy= ciclohexil. Boc= *terc*-butiloxicarbonilo.

Con base en lo anterior, en el Esquema 21 se detalla el mecanismo de reacción propuesto para la formación del núcleo de pirido-isoquinolina que se observa como producto final. El tratamiento inicial de los isoquinolin-xantatos **98a-d** con DLP genera el intermediario radicalario **A**. En un paso subsecuente, ocurre la adición regioselectiva del radical **A**, a la doble ligadura **99** para formar el radical secundario **B** de manera intermolecular. La posterior adición intramolecular del radical secundario existente en **B** a la doble ligadura del núcleo dihidroisoquinolínico, converge en la formación del radical terciario bencílico **C**, el cual se oxida por acción del DLP formando un carbocatión transitorio.<sup>57</sup> La posterior pérdida de un protón regenera la doble ligadura formando el núcleo de pirido[1,2-b]isoquinolin-4-ona **92a-h** final.



Esquema 21. Propuesta mecanística para explicar la formación de los productos finales.

## 5.2 Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Hidroarilación/isomerización/Heck.

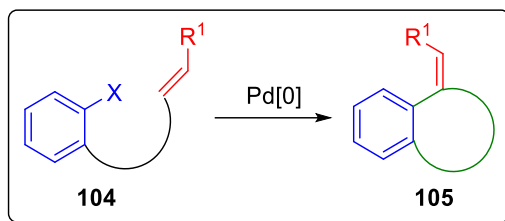
### 5.2.1 Reacción de Heck intramolecular.

La reacción intramolecular de Heck ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de un número incontable de heterociclos biológicamente activos.<sup>58</sup> En una reacción intramolecular de Heck, típicamente, participan un haluro de arilo (**104**, parte azul) y un alqueno (**104**, parte roja), en un proceso catalizado por paladio, los cuales están directamente unidos a una misma molécula. Con esta reacción, se puede obtener de manera rápida un sinfín de compuestos heterocíclicos con una amplia variedad en el tamaño del anillo formado después del acoplamiento C-C. (**105**, parte verde).

<sup>57</sup> Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño, L. D. Miranda. Efficient, intermolecular, oxidative radical alkylation of heteroaromatic systems under "tin-free" conditions. *Chem. Commun.*, **2003**, 2316-2317.

<sup>58</sup> J.T. Link. The intramolecular Heck Reaction. *Organic Reactions*, **2002**, 157-561.





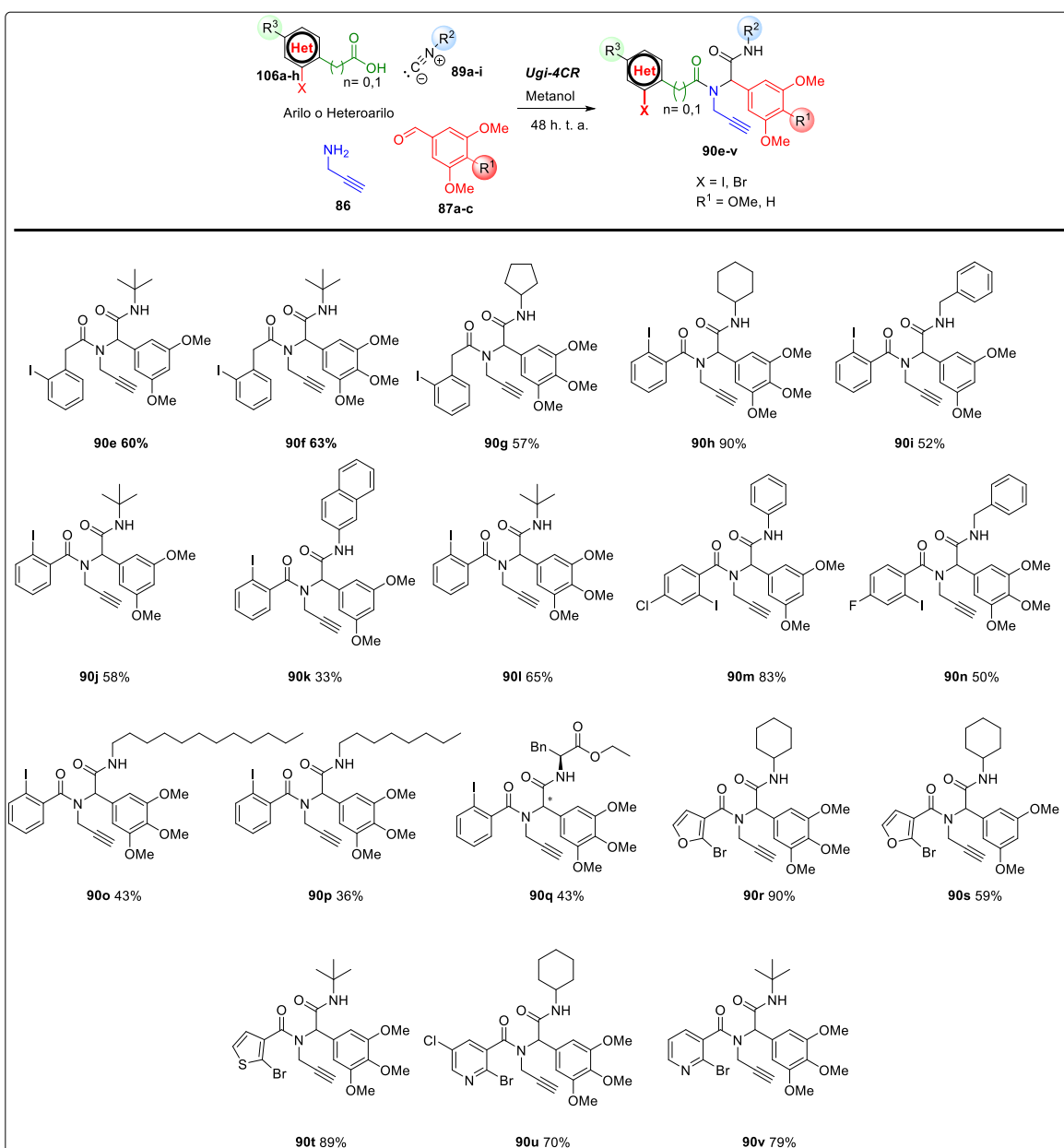
Esquema 22. Reacción intramolecular de Heck.

Con base en lo anterior, en la presente secuencia de reacciones, se planteó la síntesis orientada a la diversidad estructural de dihidroisoquinolinas fusionadas utilizando ácidos carboxílicos aromáticos o heteroaromáticos con átomos de yodo o bromo en posición *orto* como reactivos clave. El uso de este tipo de ácidos carboxílicos proporcionaría una pequeña biblioteca de compuestos mediante una reacción de anillación de Heck como proceso de diversificación ideal.

### 5.2.2 Síntesis de aductos de Ugi-4CR.

Así, inicialmente se obtuvieron los aductos de Ugi-4CR utilizando una mezcla equimolar de propargilamina **86** y los benzaldehídos **87a-c** disueltos en metanol. Posteriormente, a la mezcla anterior se le adicionó 1 equivalente de los correspondientes ácidos: 2-iodofenilacético (**106a**,  $n = 1$ ), 2-iodo(bromo)benzoico (**106b-d**,  $n = 0$ ), 2-bromofuranóico (**106e**,  $n = 0$ ), 2-bromotiofenóico (**106f**,  $n = 0$ ) y 2-bromonicotínico (**106g-h**,  $n = 0$ ). Finalmente, la adición de 1 equivalente de los isonitrilos con diferente naturaleza electrónica y estérica (**89a-i**) a la mezcla anterior, dio como resultado la síntesis de una serie de nuevos aductos de Ugi propargílicos **90e-v**. Como se muestra en la Tabla 2, los aductos **90e-v** se obtuvieron en rendimientos aislados que van desde un 33% hasta un 90%. Los mejores resultados se observaron cuando se utilizaron ciclohexil (**89c**) y *tert*-butil isonitrilo (**89a**), en conjunto con los ácidos *o*-bromofuranóico (**106e**) y *o*-bromotiofenóico (**106f**). De estos experimentos se obtuvieron los aductos de Ugi propargílicos deseados en rendimientos de hasta el 90%. (compuestos **90h**, **90r** y **90t**). En contraste a estas observaciones, cuando se utilizaron los isonitrilos **90k**, (naftil) **90p**, (octil) y **90q**, (isociano acetato derivado de la L-fenilalanina) en la reacción de Ugi-4CR, se obtuvieron los aductos deseados en rendimientos muy bajos (hasta 43%). Además, el aducto de Ugi **90q** se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereómeros observados mediante RMN de  $^1\text{H}$  (*d.r.* 3= 1). Finalmente, se logró incorporar exitosamente distintos grupos heteroaromáticos como: furanos (**90r-s**), tiofenos, (**90t**) y piridinas (**90u-v**), los cuales denotarían en un futuro la diversidad estructural del proyecto.

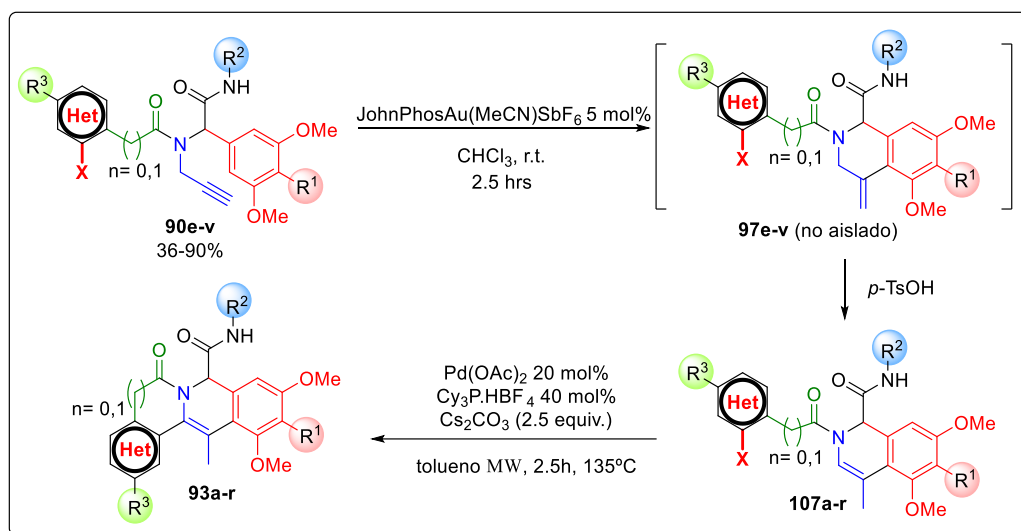


Tabla 2. Síntesis de los aductos de Ugi-4CR **90e-v**.

### 5.2.3 Síntesis de isoquinolinas fusionadas mediante reacciones de Heck.

Con los aductos de Ugi **90e-v** previamente sintetizados, se procedió a realizar la secuencia de reacciones hidroarilación (catalizada por Au) e isomerización utilizada anteriormente para la síntesis de los isoquinolin-xantatos **98a-d**. Por consiguiente, se sometió cada uno de los aductos **90e-v** con 5% mol del complejo catiónico de Au (I) (JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub>) en cloroformo. Así, después de 2.5 h a temperatura ambiente, se obtuvieron los intermediarios tetrahydroisoquinolínicos **97e-v**. Posteriormente, se realizó un tratamiento ácido con el fin de isomerizar el doble enlace exocíclico existente en **97e-v**. Por lo tanto, al someter los productos

crudos de la reacción de hidroarilación catalizada por oro, con 0.5 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) en metanol durante 12 horas, los compuestos termodinámicamente más estables **107a-r** fueron obtenidos en excelentes rendimientos para este protocolo de dos pasos (66-96%) (Esquema 23). En un último paso, al aplicar nuestras condiciones de Heck anteriormente reportadas (Pd(OAc)<sub>2</sub>/Cy<sub>3</sub>P.HBF<sub>4</sub>/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ PhMe)<sup>59</sup> para la síntesis de pirazinonas tricíclicas fusionadas en las dihidroisoquinolinas **107a-r**, se obtuvo de manera satisfactoria, una pequeña biblioteca de aza-heterociclos fusionados **93a-r** en rendimientos aislados que oscilan entre un 28 a 84%.

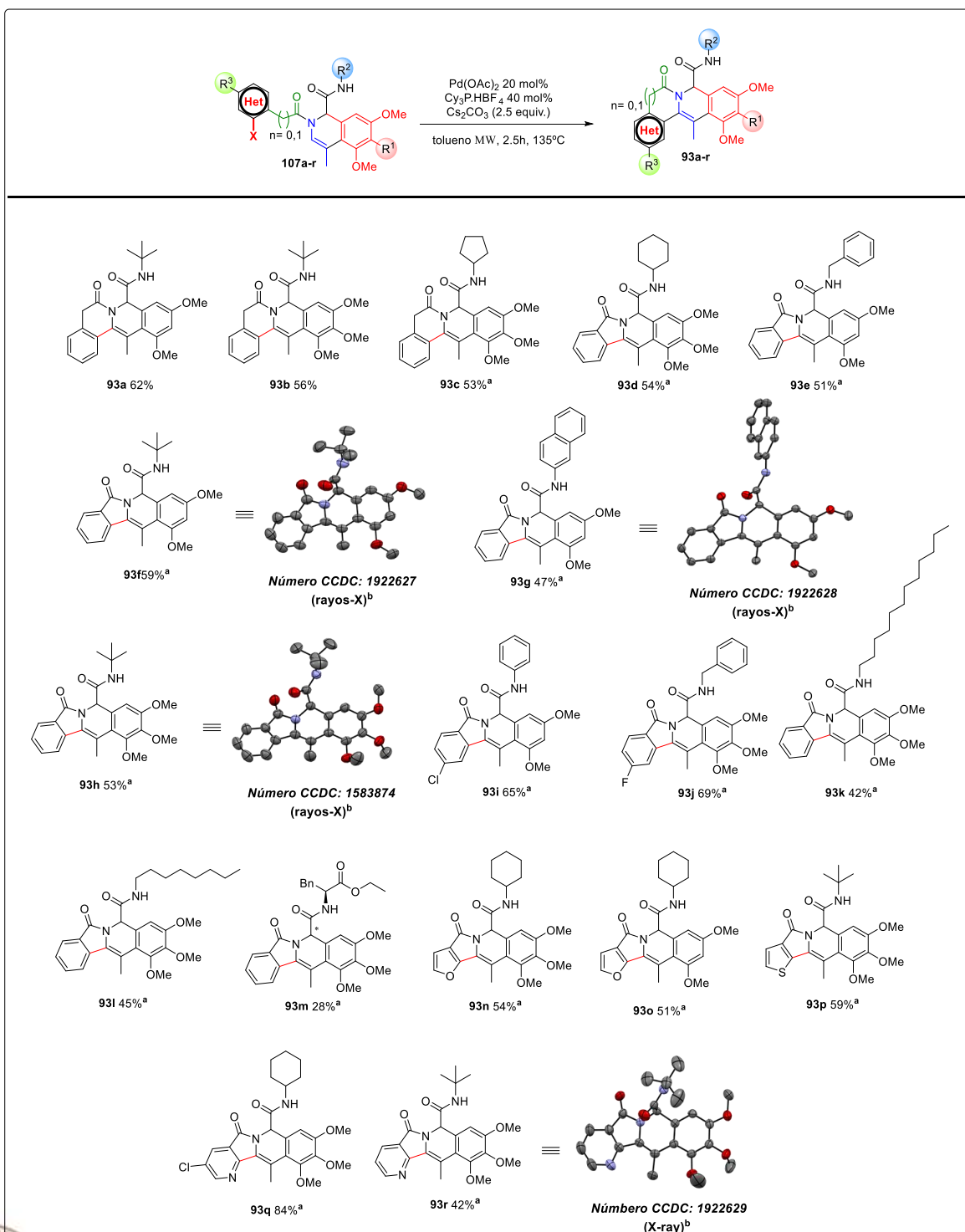


Esquema 23. Secuencia de reacciones Hidroarilación/Isomerización/Heck.

Utilizando esta secuencia de reacciones, se obtuvieron de manera práctica, las isoquinolinona-isoquinolinas **93a-c** (sistema de anillos 6-6-6-6) al utilizar el ácido 2-iodofenilacético ( $n = 1$ ) como reactivo inicial en el set de cuatro componentes de Ugi. Del mismo modo, cuando se incluyeron los ácidos 2-iodobenzóicos ( $n = 0$ ) en la condensación de Ugi, se alcanzaron las isoindolonas-isoquinolinas fusionadas **93d-m** (sistema de anillos 6-5-6-6) en rendimientos aislados que oscilan entre un 28 a 69%. En adición a estos resultados, al incluir el ácido 2-bromofuranóico en el protocolo sintético, se obtuvieron de manera expedita a las furo-pirrolisoquinolinas **93n-o** (sistema de anillos, 5-5-6-6) en buenos rendimientos. A su vez, utilizando el ácido 2-bromotiofenóico se obtuvo de manera eficaz la tiofen-pirrolisoquinolina **93p** (sistema de anillos, 5-5-6-6). Finalmente, se obtuvieron las pirido-pirrolisoquinolinas **93q-r** al utilizar a los correspondientes ácidos *o*-bromonicotínicos. Es importante destacar que los halógenos como cloruro (**93i**) y fluoruro (**93j**) fueron tolerados en las condiciones de Heck. Además, una gran variedad de isonitrilos se utilizaron en esta secuencia sintética, como *tert*-butil **89a**, ciclopentil **89b**, ciclohexil **89c**, bencil **89d**, naftil **89e**, dodecil **93k**, octil **93l** y el isocianoacetato de la *l*-fenilalanina **93m**.<sup>60</sup> Como consecuencia, se obtuvieron las isoquinolinas deseadas provistas con una amplia diversidad de sustituyentes. Afortunadamente, se obtuvieron cristales adecuados de los compuestos **93f-h** y **93r** para su estudio mediante difracción de rayos-X, confirmando así, su estructura tetracíclica (Tabla 2).

<sup>59</sup> E. Icelo-Ávila, Y. A. Amador-Sánchez, L. A. Polindara-García, L. D. Miranda. Synthesis of 6-methyl-3,4-dihydropyrazinones using an Ugi 4-CR/allenamide cycloisomerization protocol. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 360-372.

<sup>60</sup> Para la síntesis de los isonitrilos lipídicos **93k-l**, ver A) K. Pérez-Labrada, I. Brouard, I. Méndez, D. G. Rivera. Multicomponent Synthesis of Ugi-Type Ceramide Analogues and Neoglycolipids from Lipidic Isocyanides. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77(10), 4660-4670. Para la síntesis del isociano acetato **93m**, ver B) D. W. Carney, J. V. Truong, J. K. Sello. Investigation of the Configurational Stabilities of Chiral Isocianoacetates in Multicomponent Reactions. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10279-10285.

**Tabla 2.** Síntesis orientada a la diversidad de isoquinolinas fusionadas altamente sustituidas.

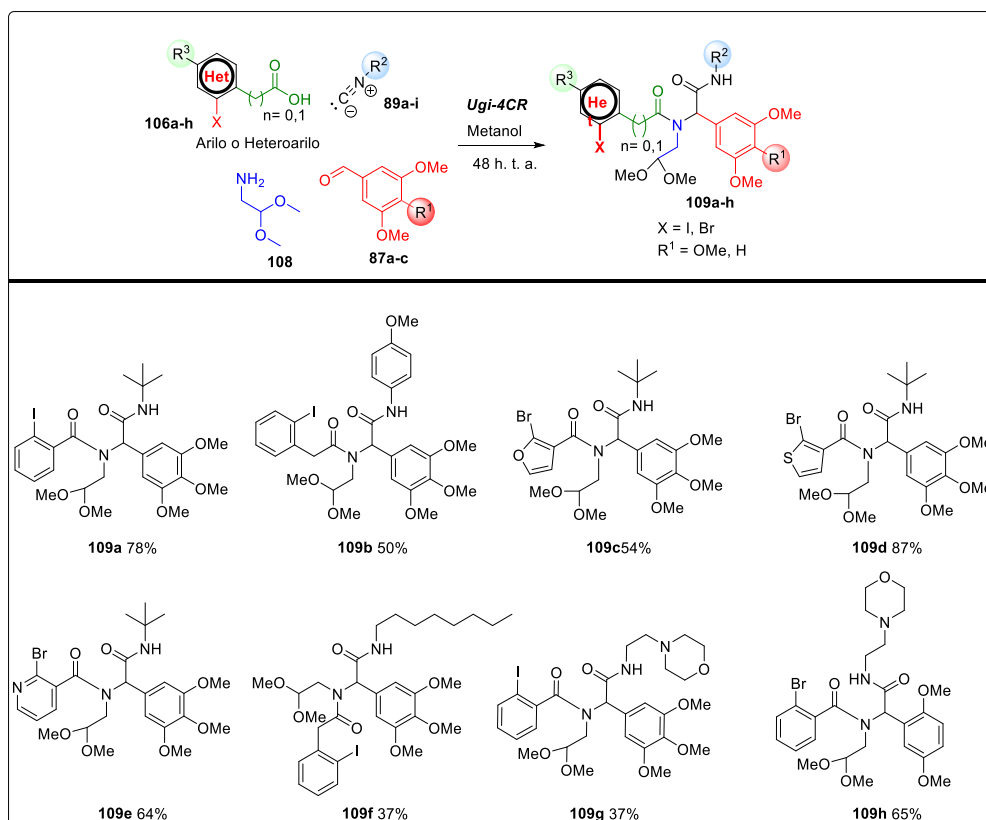
<sup>a</sup> Todos los rendimientos se reportan después de la purificación por cromatografía flash, <sup>b</sup> los átomos de hidrógeno en las estructuras de rayos-X fueron omitidos por fines de claridad.

### 5.3 Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Pomeranz-Fritsch/Heck.

#### 5.3.1 Síntesis de aductos de Ugi-4CR.

A lo largo del tiempo, la reacción de Pomeranz-Fritsch, ha funcionado como una metodología clave, tanto en el desarrollo de nuevos compuestos con propiedades de interés biológico, como en la síntesis total de productos naturales. Teniendo en mente este antecedente, se decidió utilizar el aminoacetaldehído dimetilacetal **108** como componente clave en el proceso multicomponente mediante una secuencia de reacciones Ugi-4CR/Pomeranz-Fritsch/Heck. Cabe mencionar que mientras se trabajaba en esta secuencia, el profesor Alexander Dömling, publicó un artículo similar, en el cual demuestra el empleo de la amina **108** como reactivo clave para sintetizar diferentes tipos de isoquinolinas.<sup>61</sup> Teniendo en cuenta lo anterior, al utilizar una cantidad equimolar de los correspondientes benzaldehídos **87a-c**, la amina **108**, los isonitrilos **89a-i** y los correspondientes ácidos tanto aromáticos como heteroaromáticos **106a-h**, se obtuvieron una serie de nuevos aductos de Ugi dimetilacetamídicos (**109a-h**) con rendimientos que van de modestos a excelentes (37-87%) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Síntesis de los aductos de Ugi-4CR **109a-h** utilizando la amina **108** como componente clave.

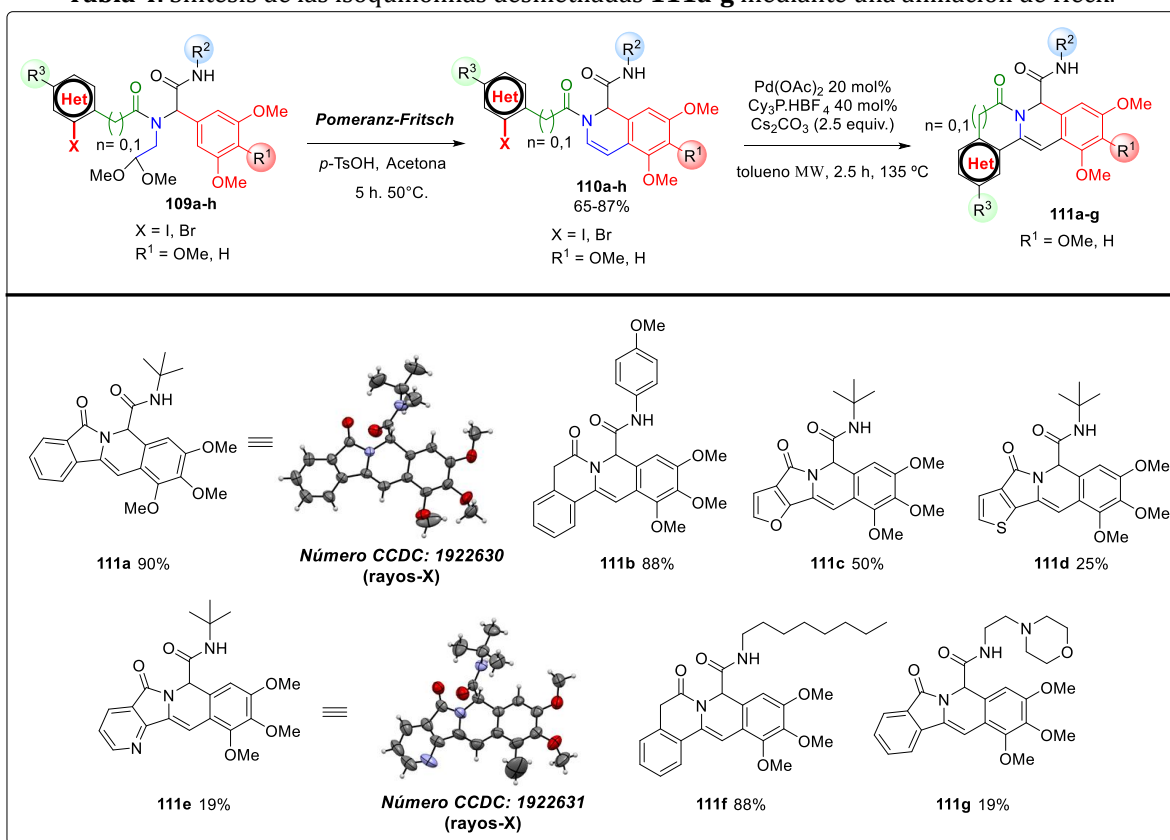


<sup>61</sup> Y. Wang, P. Patil, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluscik, A. Dömling. Diverse Isoquinoline Scaffolds by Ugi/Pomeranz-Fritsch and Ugi/Schlittler-Müller Reactions. *Org. Lett.*, **2019**, 21, 3533-3537.

### 5.3.2 Síntesis de isoquinolinas fusionadas mediante una secuencia Pomeranz-Fritsch/Heck.

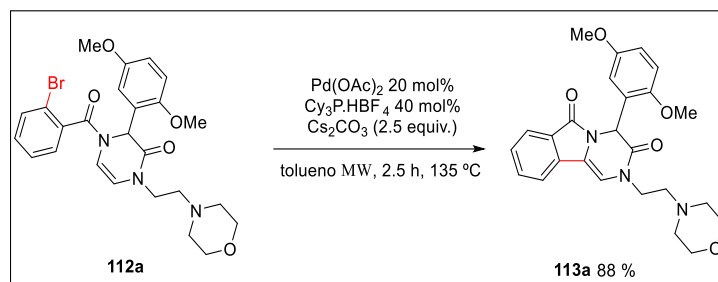
En un paso posterior, los aductos de Ugi (**109a-h**) se sometieron a un tratamiento con 0.5 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) formando las dihidroisoquinolinas desmetiladas **110a-g** en rendimientos que oscilan entre 65-87% para este protocolo de dos pasos. Por último, sin ninguna purificación adicional, se trataron los aductos **110a-g** bajo las condiciones de Heck anteriormente utilizadas ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cy}_3\text{P.HBF}_4/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{PhMe}$ ) obteniendo una nueva serie de compuestos en rendimientos aislados de hasta un 90%. Así, se incorporaron exitosamente distintos grupos heteraromáticos fusionados (furano, tiofeno, piridina), aumentando la diversidad estructural en los productos finales. Como se observa en la Tabla 4, el rendimiento menor se observó en los compuestos **111d** y **111e**, los cuales derivan del uso del ácido 2-bromotiofenólico y 2-bromonicotínico (25 y 19% de rendimiento respectivamente). Los mejores rendimientos se observaron en los compuestos **111a-b** y **111f** los cuales derivan del ácido 2-iodo benzoico y 2-iodofenilacético. Para los compuestos **111a** y **111e**, se obtuvieron cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos-X, lo cual comprueba su estructura tricíclica.

**Tabla 4.** Síntesis de las isoquinolinas desmetiladas **111a-g** mediante una anillación de Heck.



En adición, el aducto de **109h**, el cual proviene del uso del aldehído **87c** (2,5 dimetoxibenzaldehído) como uno de los componentes iniciales en la reacción de Ugi, dio lugar a la formación de la cetopirazina **112a** (Esquema 24). El compuesto **112a**, se formó, en principio por el ataque nucleofílico de la amida primaria hacia el ion oxonio intermediario formado por el medio ácido. Al someter el compuesto **112a** a la reacción de Heck catalizada por

paladio, se formó la pirazinona tricíclica **113a** en un rendimiento aislado del 88% (Esquema 24).

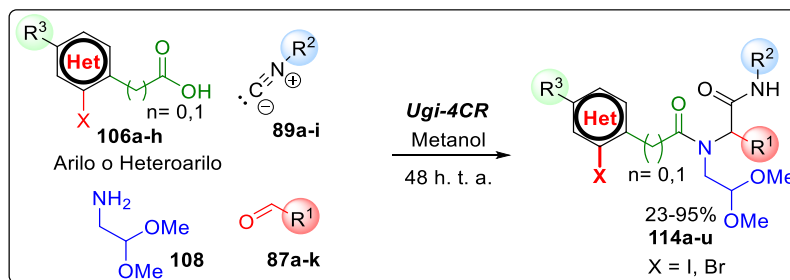


Esquema 24. Síntesis de la pirazinona tricíclica **113a** mediante una reacción de Heck.

## 5.4 Síntesis de pirazinonas tricíclicas fusionadas.

### 5.4.1 Síntesis de aductos de Ugi-4CR.

La obtención de la pirazinona tricíclica **113**, sirvió como inspiración para desarrollar un protocolo para la síntesis de este tipo de aza-heterociclos. Anteriormente, se describió la preparación de isoquinolinas mediante una ciclación tipo Pomeranz-Fritsch. En este proceso, el uso de benzaldehídos metoxilados (sustratos ricos en electrones) fue pieza clave, debido a que se obtenía exitosamente el núcleo de isoquinolina mediante un mecanismo de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) altamente favorecido. Teniendo en mente lo anterior, esta secuencia buscó favorecer el ataque nucleofílico del nitrógeno de la amida primaria, hacia el ion oxonio intermediario formado en medio ácido. Para esto, la investigación comenzó con la síntesis de aductos dimetilacetalmídicos **114a-u**. Por lo tanto, una mezcla equimolar del ácido *o*-halo/heteroareno **106-h** correspondiente, aminoacetaldehído dimetil acetal **108** (como componente clave), los aldehídos **87a-k** e isonitrilos con diferentes naturalezas electrónicas **89a-i** se agitaron en una disolución de metanol durante dos días a temperatura ambiente, convergiendo en la síntesis de los aductos de Ugi **114a-u** en rendimientos aislados que van de buenos a excelentes (*ver sección experimental*) (Esquema 25).

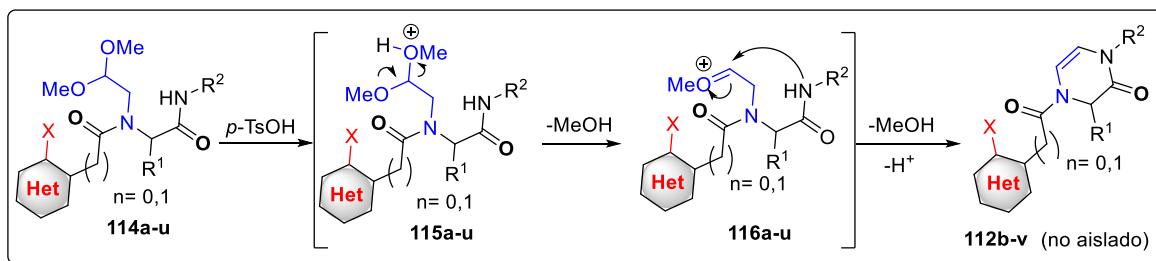


Esquema 25. Síntesis de la de los aductos de Ugi **114a-u**.



### 5.4.1 Síntesis orientada a la diversidad de pirazinonas tricíclicas fusionadas.

Con los aductos **114a-u**, se realizó una secuencia de reacciones desprotección/Heck para construir las pirazinonas fusionadas deseadas. Teniendo en mente el trabajo de Cheng,<sup>62</sup> los compuestos **114a-u**, se trataron con 0,5 equivalentes de ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) en acetona a 50 °C. Lo anterior, con el fin de formar el ion oxonio **116** mediante la monoprotonación del acetal en **115**. La posterior adición nucleofílica de la amida primaria hacia el ion oxonio en **116** y la subsecuente salida de una molécula de metanol, generaron las cetopirazinonas **112b-v** (Esquema 26).



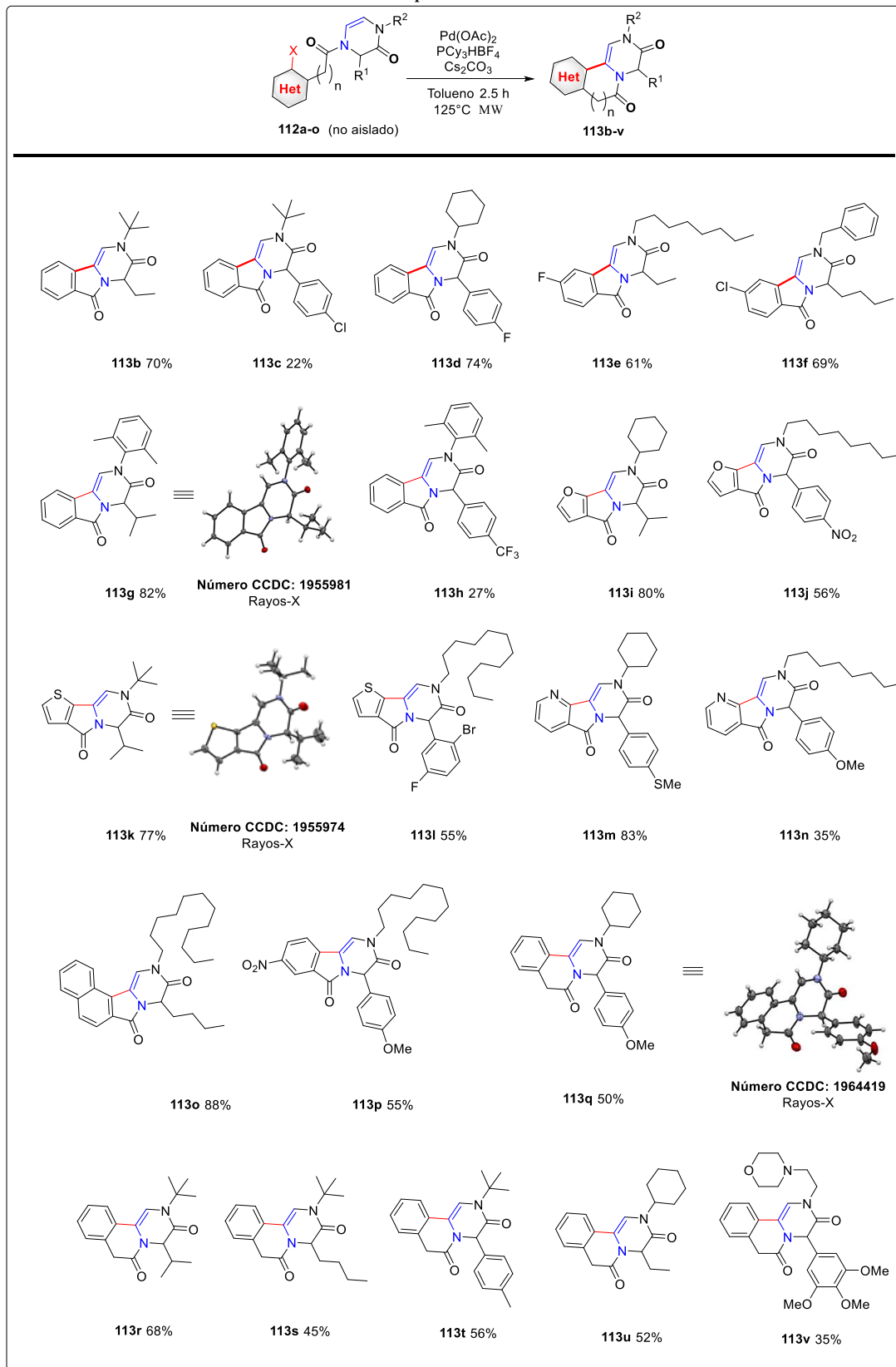
Esquema 26. Síntesis de las pirazinonas **112b-v**.

En este proceso, las cetopirazinonas **112b-v** se obtuvieron sin impurezas, después de lavar el crudo de reacción con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Por lo tanto, los productos crudos **112b-v** se sometieron a una reacción de Heck ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3\text{HBF}_4/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) proporcionando los aza-heterociclos tricíclicos **113b-v** (rendimientos de 22-88%). Como se muestra en la Tabla 5, se obtuvo una familia nueva de compuestos. Por ejemplo, cuando se utilizaron los ácidos *o*-halobenzoicos en el proceso multicomponente, se obtuvieron las isoindolona-dihidropirazinonas **113b-h** con buenos rendimientos que oscilan entre un 22 a un 80%. Además, se prepararon las furan/tiofen-pirrolodihidropirazinonas al utilizar los ácidos *o*-bromofuranóico y *o*-bromotiofenóico (**113i-j** y **113k-l**, respectivamente), mientras que la incorporación de ácido *o*-bromonicotínico en el conjunto multicomponente, permitió la construcción del núcleo de pirido-pirrolodihidropirazinona (compuestos **113m** y **113n**). Asimismo, al utilizar el ácido *o*-bromo fenilacético, se obtuvieron las pirazino[2,1-*a*]isoquinolinas **113q-v** con buenos rendimientos químicos (35-68%). Finalmente, la incorporación del ácido *o*-bromonaftóico produjo el benzo[*g*]pirazino[2,1-*a*]isoindol **113o** con un rendimiento aislado del 88%. Estas ligeras modificaciones permitieron la construcción de diferentes aza-heterociclos únicamente al variar el componente de ácido carboxílico en la reacción de Ugi, enfatizando así la característica de orientación a la diversidad del protocolo.

<sup>62</sup> J. Cheng, M. Chen, T. Arrhenius, A. Nadzan. A convenient solution and solid-phase synthesis of  $\Delta^5$ -2-oxopiperazines via N-acyliminium ions cyclization. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43 6293-6295.



Tabla 5. Síntesis de pirazinonas tricíclicas 113a-u.



Como se muestra en la Tabla 5, una variedad de benzaldehídos fue utilizada en este protocolo. Por ejemplo, los grupos electro atractores en posición *para* como: Cl, F, CF<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub> (**113c**, **113d**, **113g** y **113j**) fueron compatibles con la reacción de ciclación catalizada por paladio (rendimientos que oscilan entre 22 y 74%). Sorprendentemente, al utilizar el 2-bromo-5-fluorobenzaldehído, se obtuvo el compuesto **113l** con un rendimiento del 55%, lo que demuestra que el átomo de bromo en el anillo aromático proveniente de benzaldehídos es compatible con la etapa de ciclación. Además, se utilizaron benzaldehídos con grupos electro donadores como metiltio (**113m**), metilo (**113t**) y metoxilo (**113n**, **113p**, **113q** y **113v**) en los productos finales. Afortunadamente, se obtuvieron cristales adecuados de los compuestos **113g**, **113k** y **113q** para el análisis por difracción de rayos-X, lo cual corroboró su estructura tricíclica.

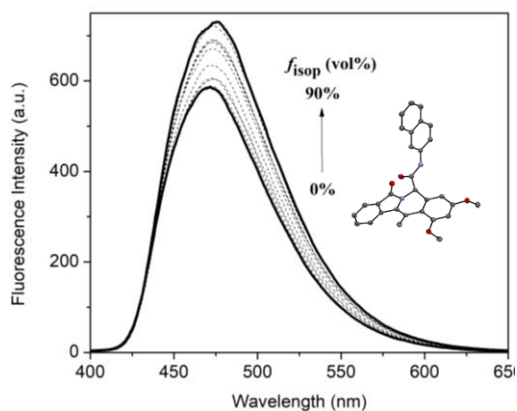
## 5.5 Propiedades fotofísicas y uso de los productos finales como sondas químicas fluorescentes.

### 5.5.1 Análisis Cuantitativo De Fotoluminiscencia, Emisión Mejorada por Agregación (AEE).

La fluorescencia es una propiedad que contienen diversas moléculas y productos naturales la cual se caracteriza por absorber energía en forma de radiación electromagnética y luego emitir parte de esa energía con una longitud de onda diferente.<sup>63</sup> Al observar que los compuestos **93a-r** y **111a-g** presentaban una alta conjugación y emitían una coloración azul al ser colocados bajo una lámpara UV, con longitud de onda larga (365 nm), se tomó la decisión de explorar sus propiedades fotofísicas. En experimentos preliminares, se observó que los compuestos **93f** y **93g** emitían alrededor de 475nm al ser irradiados con una longitud de onda de 390nm. Debido a estos resultados, se propuso la hipótesis de que este tipo de moléculas podrían formar agregados en disolución, aumentando así sus propiedades de emisión en un fenómeno denominado “emisión mejorada por agregación” (AEE aggregation-enhanced emission por sus siglas en inglés).<sup>64</sup> Por lo tanto, al tomar el compuesto **93g** como referencia, a una concentración de  $3 \times 10^{-4}$  M, después de algunos experimentos, se encontró que el par de disolventes THF/*i*-PrOH favorecía la formación de agregados, aumentando gradualmente la emisión de **93g** conforme se fue incrementando la concentración de alcohol isopropílico (Figura 9).

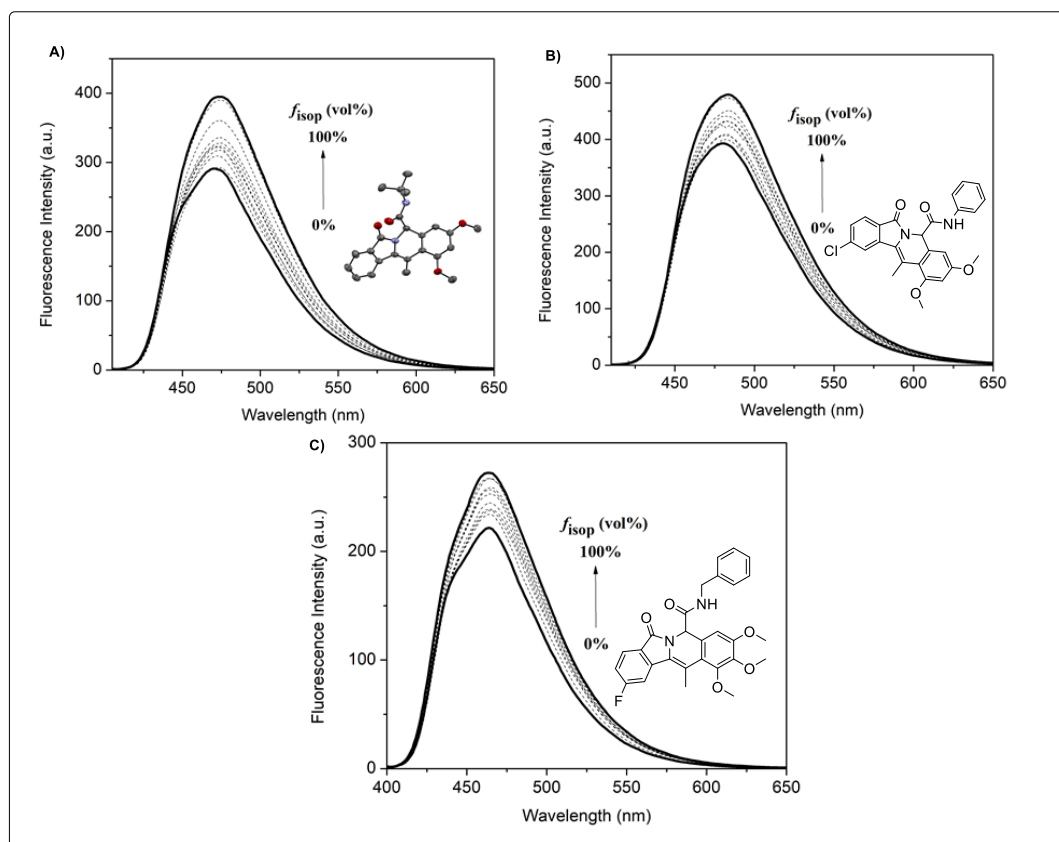
<sup>63</sup> F. J. Holler, D. A. Skoog, S. R. Crouch. Principles of Instrumental Analysis. Thomson Brooks/Cole. 2006, 339-402.

<sup>64</sup> Para ejemplos representativos del fenómeno de emisión mejorada por la agregación ver: (a) A. K. Srivastava, A. Singh, L. Mishra, Tuning of Aggregation Enhanced Emission and Solid State Emission from 1,8-Naphthalimide Derivatives: Nanoaggregates, Spectra, and DFT Calculations. *J. Phys. Chem. A*. 2016, **120**, 4490. (b) Z. Chang, Y. Jiang, B. He, J. Chen, Z. Yang, P. Lu, H. S. Kwok, Z. Zhao, H. Qiu, B. Z. Tang, Aggregation-enhanced emission and efficient electroluminescence of tetraphenylethene-cored luminogens. *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 594.



**Figura 9.** Espectro de emisión del compuesto **93g** [ $M$ ]=  $3 \times 10^{-4}$ ;  $VT$ = 2500  $\mu$ L;  $\lambda_{ex}$ = 390 nm; THF/*i*-PrOH.

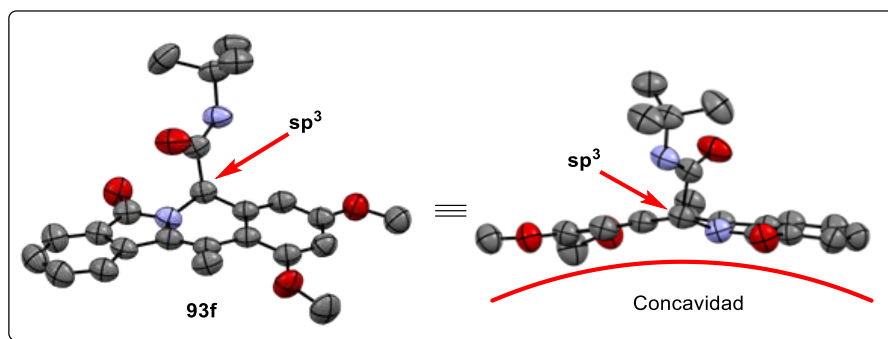
Con estos resultados alentadores, al tratar de replicar las mismas condiciones de medición en el compuesto **93f**, se observó la completa saturación del espectrofotómetro de fluorescencia cuando el volumen de isopropanol aumentó en un 80%. En consecuencia, se disminuyó la concentración de **93f** de  $3 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M. A continuación, se muestran las gráficas de emisión de los compuestos **93f**, **93i** y **93j** a una concentración de  $1 \times 10^{-4}$  M. Como se puede observar, el compuesto **93i** presenta una mayor emisión comparado con los compuestos **93f** y **93j** teniendo un resultado de casi el 50% de incremento.



**Figura 10.** Espectros de emisión de los compuestos **93f**, **93i** y **93j**. [ $M$ ]=  $3 \times 10^{-4}$ ;  $VT$ = 2500  $\mu$ L;  $\lambda_{ex}$ = 395 nm; THF/*i*-PrOH.



En el estado de agregación, la mayoría de las moléculas orgánicas que emiten en disolución experimentan una extinción de la fluorescencia, a este fenómeno, se le conoce como ACQ (aggregation-caused quenching, por sus siglas en inglés). El fenómeno de ACQ es causado por la formación de especies perjudiciales en el medio denominadas excímeros. Estas especies, provocan el decaimiento del sistema a estados fundamentales no radiativos debido a la presencia de fuertes interacciones  $\pi$ - $\pi$  en las moléculas del soluto.<sup>65</sup> Sin embargo, existe otro tipo de fenómeno fotofísico en el cual, las moléculas no emisoras en disolución son inducidas a emitir en el estado de agregación, a este fenómeno se le denomina AIE (aggregation-induced emission, por sus siglas en inglés).<sup>66</sup> En el fenómeno de AIE, las vibraciones y rotaciones moleculares quedan restringidas favoreciendo estados de relajación radiativos. Como se muestra en la Figura 11, el compuesto **93f** no muestra una estructura plana del todo, el átomo de carbono con hibridación  $sp^3$  induce una concavidad en la molécula. Esta concavidad puede provocar un incremento en la emisión, en el estado de agregación, al restringir tanto las vibraciones moleculares como los apilamientos  $\pi$ - $\pi$  perfectos. El fenómeno de AEE es común en moléculas derivadas de 1,8-naftalimida tetrafenilbenceno y trifenilamina.<sup>67</sup>



**Figura 11.** Estructura de rayos-X del compuesto **93f**. Los átomos de hidrógeno se emitieron por claridad.

### 5.5.2 Determinación de los rendimientos cuánticos.

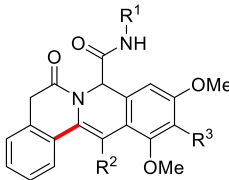
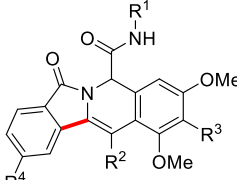
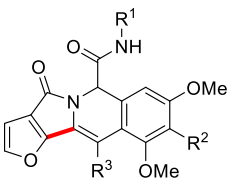
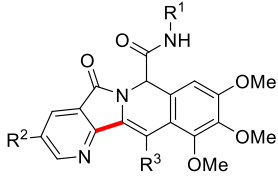
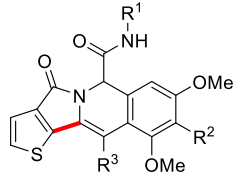
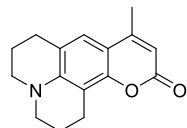
Como se mencionó anteriormente en el apartado 2.4.1, el rendimiento cuántico es la relación que existe entre el número de fotones absorbidos y el número de fotones emitidos. Esta relación es de gran importancia, debido a que entre más alto sea el rendimiento cuántico de fluorescencia, más brillante será el fluoróforo y más grande será su señal de fluorescencia. Por lo tanto, teniendo en cuenta la emisión de los compuestos **93** y **111**, se determinaron sus rendimientos cuánticos de fluorescencia  $\Phi_f$  utilizando a la cumarina 102 como estándar ( $C-102$ ,  $\Phi_f = 0.76$ ). Afortunadamente, al analizar los resultados se observó que la mayoría de los compuestos finales presentan rendimientos cuánticos bastante buenos, a excepción de los compuestos **93k**, **111b** y **111f**, los cuales presentaron un rendimiento cuántico modesto (hasta 0.26). Las isoquinolino-isoquinolinas **93a-c** y las isoindolo-isoquinolinas **93d-e** mostraron rendimientos cuánticos muy cercanos a la unidad (0.99). En adición, las furano/tiofen-pirrolo-isoquinolinas (compuestos **93n**, **93o**, **111c**, **93p** y **111d**) presentaron rendimientos cuánticos bastante buenos (de hasta 0.76). Por último, se observó un rendimiento cuántico bastante pobre en las pirido-pirrolo-isoquinolinas **93q**, **93r** y **111e**. Los resultados completos se muestran en la Tabla 6.

<sup>65</sup> J. Mei, Y. Hong, J. W. Y. Lam, A. Qin, Y. Tang, B. Z. Tang. Aggregation-Induced Emission: The Whole Is More Brilliant than the Parts. *Adv. Mater.*, **2014**, 26, 5429–5479.

<sup>66</sup> J. Mei, N. L. C. Leung, R. T. K. Kwok, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang. Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar! *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 11718–11940.

<sup>67</sup> L. Li, H. Nie, M. Chen, J. Sun, A. Qin, B. Z. Tang. Aggregation-enhanced emission active tetraphenylbenzene-cored efficient blue light emitter. *Faraday Discuss.*, **2017**, 196, 245–253.

Tabla 6. Rendimientos cuánticos de los compuestos de tipo **93** y **111** relativos a C-102.

	
<b>Rendimiento cuántico</b>	<b>Rendimiento cuántico</b>
<b>93a:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H 0.99	<b>93d:</b> R <sup>1</sup> = Cy, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.99
<b>93b:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe 0.99	<b>93e:</b> R <sup>1</sup> = <i>Bn</i> , R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = H 0.99
<b>93c:</b> R <sup>1</sup> = <i>Cp</i> , R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe 0.99	<b>93f:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = H 0.46
<b>111f:</b> R <sup>1</sup> = Octilo, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = OMe 0.26	<b>93g:</b> R <sup>1</sup> = Naph, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = H 0.68
<b>111b:</b> R <sup>1</sup> = <i>p</i> -OMePh, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = OMe 0.05	<b>93h:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.91
	<b>93i:</b> R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = H, R <sup>4</sup> = Cl 0.91
<b>Rendimiento cuántico</b>	<b>93j:</b> R <sup>1</sup> = <i>Bn</i> , R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = F 0.86
<b>93n:</b> R <sup>1</sup> = Cy, R <sup>2</sup> = OMe, R <sup>3</sup> = Me 0.52	<b>93k:</b> R <sup>1</sup> = Dodecilo, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.05
<b>93o:</b> R <sup>1</sup> = Cy, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = Me 0.76	<b>93l:</b> R <sup>1</sup> = Octilo, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.71
<b>111c:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = OMe, R <sup>3</sup> = H 0.54	<b>93m:</b> R <sup>1</sup> = Etil éster de la L fenil alanina, R <sup>2</sup> = Me, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.52
	<b>111a:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.68
<b>Rendimiento cuántico</b>	<b>111g:</b> R <sup>1</sup> = -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Morph, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = OMe, R <sup>4</sup> = H 0.57
<b>93q:</b> R <sup>1</sup> = Cy, R <sup>2</sup> = Cl, R <sup>3</sup> = Me 0.07	
<b>93r:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = Me 0.19	<b>Rendimiento cuántico</b>
<b>111e:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H 0.39	<b>93p:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = OMe, R <sup>3</sup> = Me 0.59
	<b>111d:</b> R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu, R <sup>2</sup> = OMe, R <sup>3</sup> = H 0.47
	
	Cumarina 102 C-102 Rendimiento = 0.76

### 5.5.3 Isoquinolinas fusionadas como sondas químicas fluorescentes.

Desde el punto de vista químico, una sonda fluorescente consiste en una biomolécula objetivo (como péptido, oligosacárido, o algún compuesto orgánico pequeño) y un fluoróforo unido covalentemente a ella.<sup>68</sup> Teniendo en mente las propiedades fotofísicas y los rendimientos cuánticos excelentes de la mayoría de los compuestos sintetizados. En colaboración con el Doctor Arturo Jiménez, se propuso que los aza-heterocícl<sup>o</sup>s **93a-r** y **111a-g** podrían utilizarse como sondas fluorescentes, con el objetivo de obtener imágenes por microscopía de fluorescencia. Por lo tanto, en experimentos subsiguientes se determinaron los coeficientes de partición ( $\log P$ ) de cada uno de los compuestos sintetizados (**93a-r**, **111a-g** y **113a**).<sup>69</sup> Estos experimentos, nos brindan información directa acerca del carácter hidrofóbico (coeficiente de partición alto) o hidrofílico (coeficiente de partición bajo) que posee cada uno de los fluoróforos. Debido a la diversidad presentada en esta colección, se encontraron coeficientes

<sup>68</sup> M. Y. Berezin, K. Guo, W. Akers, J. Livingston, M. Solomon, H. Lee, K. Liang, A. Agee, S. Achilefu. Rational Approach To Select Small Peptide Molecular Probes Labeled with Fluorescent Cyanine Dyes for in Vivo Optical Imaging. *Biochemistry*, 2011, **50** (13), 2691.

<sup>69</sup> L. Shargel, A. B.C. Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics Seventh Edition. New York: McGraw-Hill Medical. 2016, pp. 261-263.

de partición muy diversos (Tabla 7). Por ejemplo, se observó que los compuestos **93b-c**, **93e-f**, **93h**, **93k**, **93p-r**, **111b** y **111e** presentan un carácter muy lipofílico ( $\log P > 0.8$ ). En cambio, los fluoróforos **93d**, **93j**, **111d** y **111g** presentaron un carácter muy hidrofílico con valores de  $\log P$  cercanos a cero.

**Tabla 7.** Propiedades ópticas y coeficientes de partición ( $\log P$ ) de los compuestos **93a-r**, **111a-g** y **113a**.

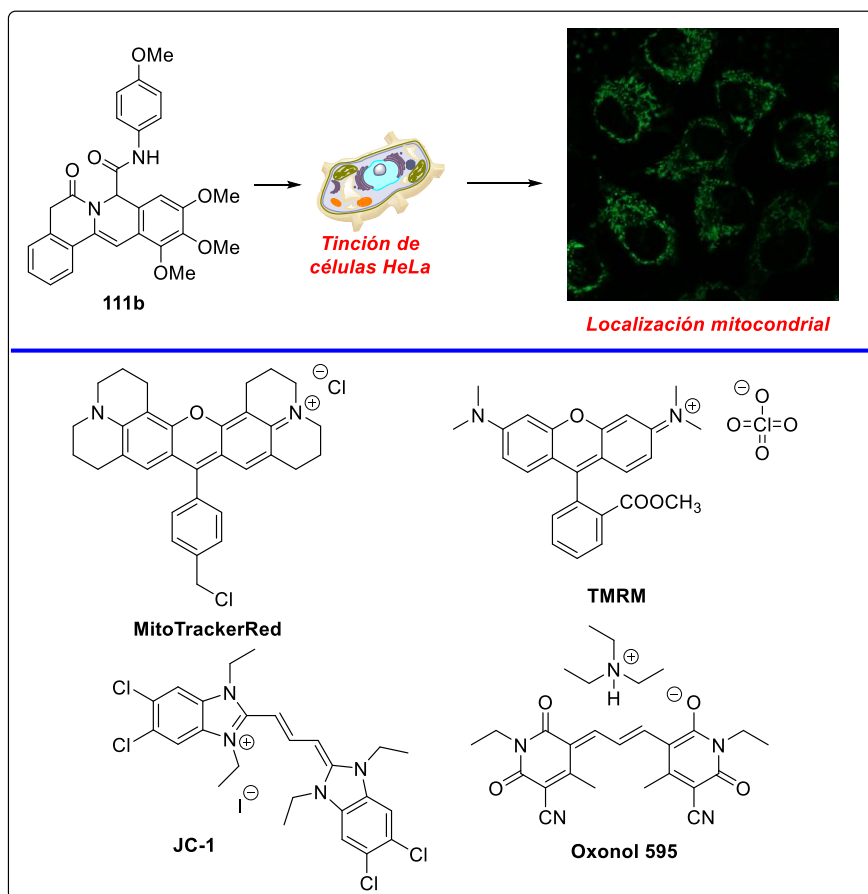
Compuesto	$\lambda_{\max\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max\text{Em}}$ (nm)	Desplazamiento Stokes ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\Phi_{\text{fl}}$	$\log P$
<b>93a</b>	390	445	$1.18 \times 10^5$	0.99	0.35
<b>93b</b>	325	444	$8.40 \times 10^4$	0.99	1.23
<b>93c</b>	330	440	$9.09 \times 10^4$	0.99	0.92
<b>93d</b>	390	465	$1.33 \times 10^5$	0.99	0.11
<b>93e</b>	395	473	$1.28 \times 10^5$	0.99	1.29
<b>93f</b>	390	470	$1.25 \times 10^5$	0.46	0.89
<b>93g</b>	395	470	$1.33 \times 10^5$	0.68	0.78
<b>93h</b>	390	485	$1.05 \times 10^5$	0.91	0.99
<b>93i</b>	400	482	$1.21 \times 10^5$	0.91	0.30
<b>93j</b>	390	465	$1.33 \times 10^5$	0.86	0.05
<b>93k</b>	390	466	$1.31 \times 10^5$	0.05	1.15
<b>93l</b>	390	469	$1.26 \times 10^5$	0.71	0.76
<b>93m</b>	390	463	$1.36 \times 10^5$	0.52	0.55
<b>93n</b>	325	463	$7.24 \times 10^4$	0.52	0.54
<b>93o</b>	390	478	$1.13 \times 10^5$	0.76	0.60
<b>93p</b>	390	474	$1.19 \times 10^5$	0.59	1.32
<b>93q</b>	390	498	$9.34 \times 10^4$	0.07	0.86
<b>93r</b>	390	479	$1.12 \times 10^5$	0.19	1.00
<b>111a</b>	390	455	$1.53 \times 10^5$	0.47	0.68
<b>111b</b>	320	426	$9.43 \times 10^4$	0.26	1.05
<b>111c</b>	380	465	$1.17 \times 10^5$	0.54	0.60
<b>111d</b>	390	468	$1.28 \times 10^5$	0.47	0.19
<b>111e</b>	390	475	$1.17 \times 10^5$	0.39	1.30
<b>111f</b>	300	445	$6.89 \times 10^4$	0.05	0.71
<b>111g</b>	385	464	$1.26 \times 10^5$	0.57	0.01
<b>113a</b>	361	413	$1.92 \times 10^5$	0.01	0.64

Teniendo en cuenta tanto las excelentes propiedades de fluorescencia y los coeficientes de partición ( $\log P$ ) de las isoquinolinas previamente sintetizadas, se realizaron estudios de microscopía confocal en células HeLa (cáncer cérvico-uterino) con la finalidad de usar estos compuestos como sondas químicas fluorescentes.

#### 5.5.4 Compuesto **111b**, una sonda inusual para la tinción selectiva de mitocondrias.

Los compuestos **93** y **111** mostraron una distribución intracelular destacada. Entre los resultados más interesantes, el fluoróforo **111b** mostró, en experimentos por microscopía confocal, una alta selectividad hacia mitocondrias. Lo anterior, fue un hallazgo inesperado, ya

que **111b** aparentemente no presenta carga catiónica alguna en comparación con los colorantes selectivos para mitocondria MitoTrackers, TMRM, JC-1 u oxonoles en general.<sup>70</sup> (Figura 12)



**Figura 12.** Compuesto **111b**, colorante selectivo para mitocondrias.

Aunque los localizadores mitocondriales no catiónicos rara vez se han descrito,<sup>71</sup> es interesante observar que **111b** presenta un valor de  $\log P$  bastante alto (1.05, hidrofóbico). Es posible que tal lipofilia pueda ayudar a la localización mitocondrial. Para demostrar que **111b** posee una localización mitocondrial, se realizaron experimentos de colocalización utilizando TMRM, un localizador específico de mitocondria comercialmente disponible.<sup>72</sup> Como se muestra en la Figura 13, la tinción selectiva de estos organelos utilizando TMRM (Figura 13, A); primera imagen de izquierda a derecha) tiene una alta correlación con la imagen obtenida al teñir las células con el compuesto **111b** (Figura 13, B); primera imagen de izquierda a derecha). Lo cual comprueba su especificidad mitocondrial. Además, se realizaron experimentos de despolarización del potencial de membrana utilizando el desacoplador CCCP (carbonil-cianuro-*m*-clorofenilhidrazona). Considerando que la matriz mitocondrial tiene un potencial negativo,<sup>73</sup>

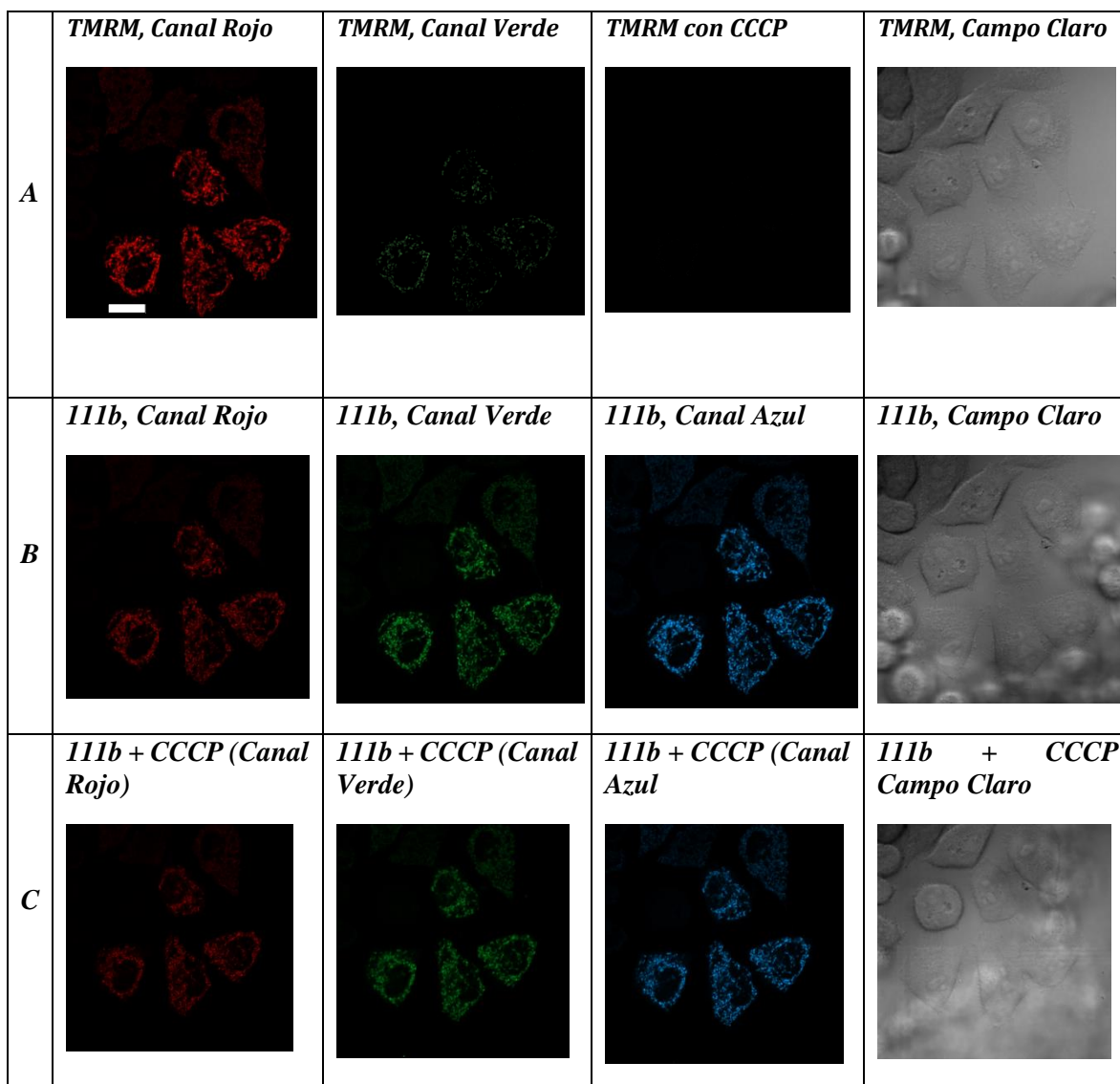
<sup>70</sup> H. Zhu; j. Fan, j. Du; X. Peng. Fluorescent probes for sensing and imaging within specific cellular organelles. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2115-2126.

<sup>71</sup> Y. Cheng, G. Li, Y. Liu, Y. Shi, G. Ga, D. Wu, J. Lan, J. You. Unparalleled ease of access to a library of biheteroaryl fluorophores via oxidative cross-coupling reactions: discovery of photostable nir probe for mitochondria. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, (14), 4730-4738.

<sup>72</sup> R. C. Scaduto Jr, L. W. Grotyohann. Measurement of Mitochondrial Membrane Potential Using Fluorescent Rhodamine Derivatives. *Biophys J.*, **1999**, 76, 469-77.

<sup>73</sup> S. W. Perry, J. P. Norman, J. Barbieri, E. B. Brown, H. A. Gelbard. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient:

si existiese alguna carga positiva en **111b**, al incrementar la concentración de *CCPC*, esto provocaría la expulsión del fluoróforo debido al fenómeno de despolarización mitocondrial provocado por la muerte celular. Como se observa en la Figura 13; C), al añadir *CCCP* al cultivo celular, no se observó liberación alguna del fluoróforo, lo que indica que la distribución mitocondrial de **111b** no está gobernada por el potencial de membrana, Probablemente la interacción que existe entre la mitocondria y **111b** es debida a cuestiones lipídicas.<sup>74</sup> (Figura 12)



**Figura 13.** Correlación del localizador mitocondrial comercial TMRM (A, únicamente es visible en el canal rojo) con **111b** (B, canales, rojo, verde y azul). El alto grado de colocalización de estas dos moléculas demuestra que **111b** es un colorante específico para mitocondria. La barra blanca representa una escala de 20  $\mu\text{m}$ .

a practical usage guide. *Biotechniques*, **2011**, 50, 98–115.

<sup>74</sup> J. B. de la Serna, G. J. Schütz, C. Eggeling, M. Cebecauer. There is no simple model of the plasma membrane organization. *Front. Cell Dev. Biol.*, **2016**, 4, 106.



### 5.5.5 Compuesto **93e**, localizador selectivo para el aparato de Golgi.

El aparato de Golgi se caracteriza por tener la función de sintetizar proteínas y lípidos además de almacenar algunos otros organelos celulares como los lisosomas. De manera interesante se descubrió que, este organelo puede ser visualizado selectivamente utilizando al fluoróforo **93e**. Este resultado es relevante debido a que los marcadores selectivos del aparato de Golgi no se informan comúnmente en la literatura<sup>75</sup>, debido a que es considerado como un organelo de "baja preocupación" (Figura 14).

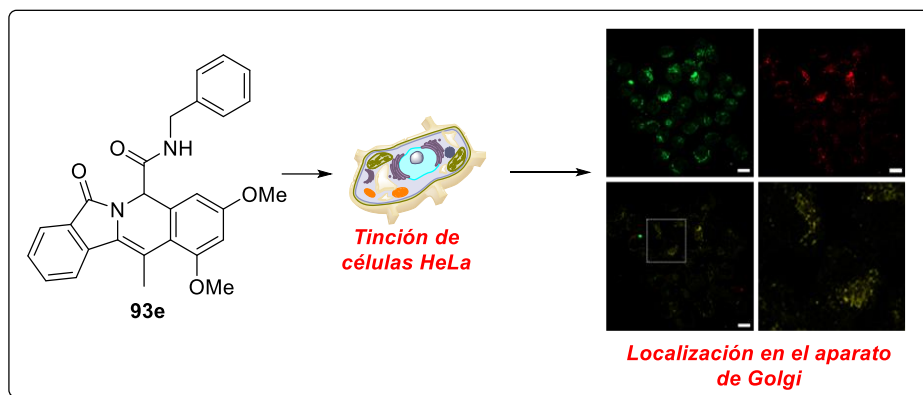
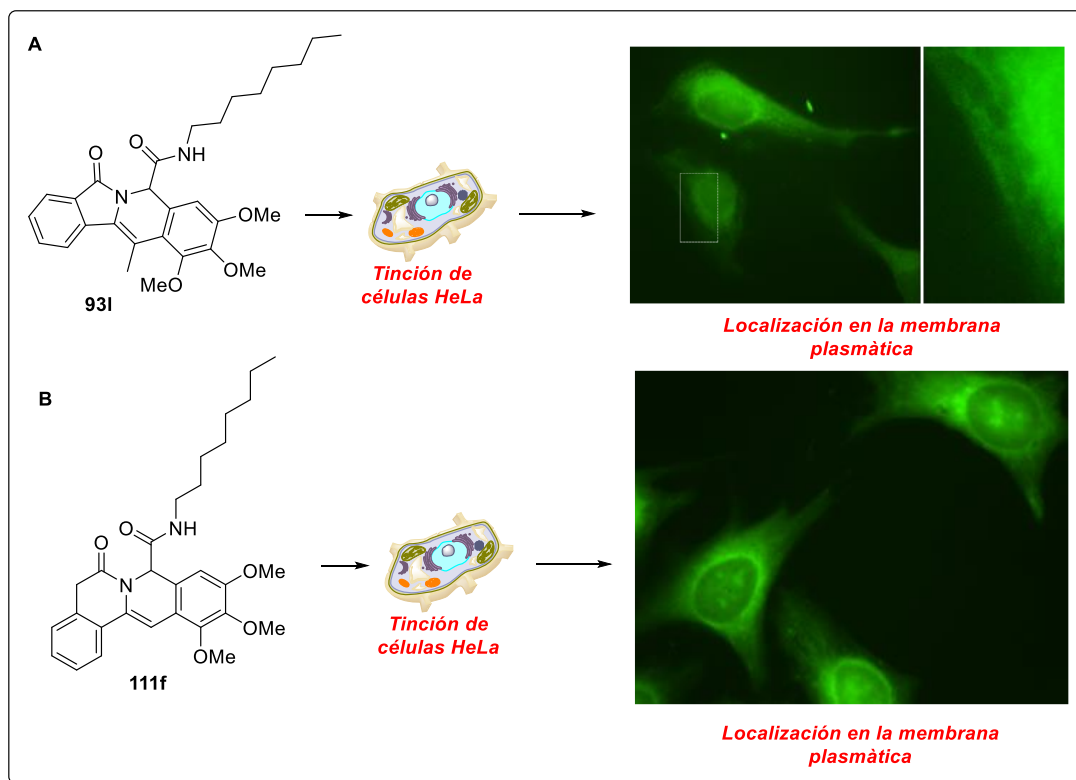


Figura 14. Compuesto **93e**, colorante selectivo para el aparato de Golgi.

### 5.5.6 Compuestos **93l** y **111f**, localizadores selectivos para la membrana plasmática.

La membrana plasmática se caracteriza por delimitar a la célula y está compuesta por capas de fosfolípidos y proteínas. Tiene la función de controlar el acceso a cierto tipo de sustancias manteniendo así el equilibrio intracelular. De igual manera se descubrió que los compuestos **93l** y **111f** mostraron la capacidad de teñir selectivamente a la membrana plasmática. La Figura 15, muestra una localización limpia de los compuestos **93l** (Figura 15, A) y **111f** (Figura 15, B). Los experimentos de colocalización utilizando CellMask para membrana plasmática, indicaron un excelente coeficiente de colocalización de Pearson de 0.87 para **93l** y 0.81 para **111f**.

<sup>75</sup>H. Zhu, j. Fan, j. Du, X. Peng. Fluorescent probes for sensing and imaging within specific cellular organelles. *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 2115-2126.

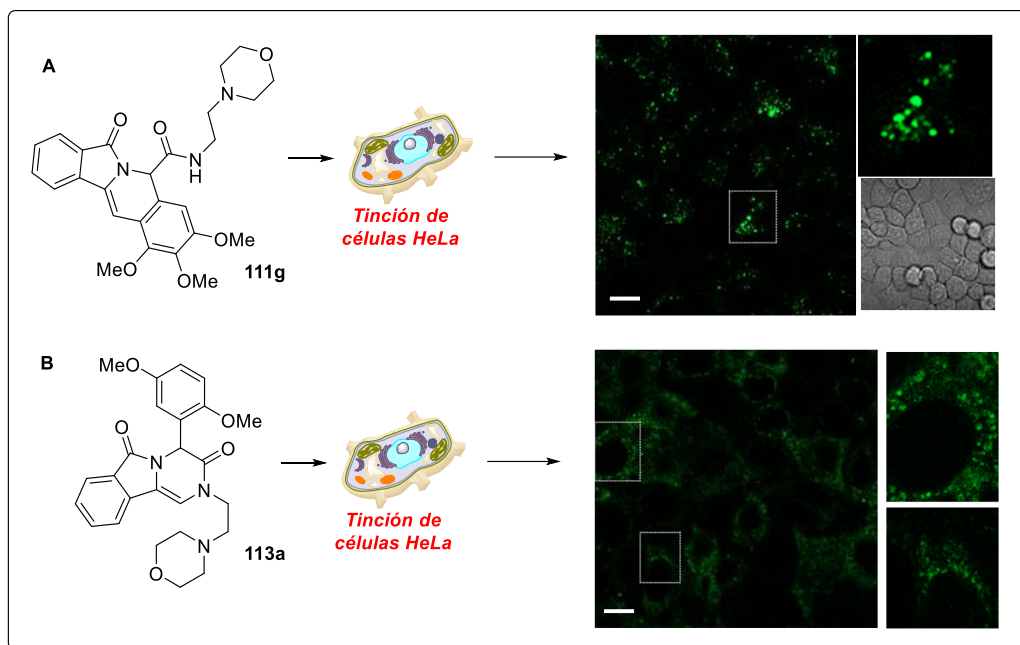


**Figura 15.** Compuestos **93l** y **111f**, colorantes selectivos para la membrana plasmática.

### 5.5.6 Compuestos **111g** y **113a**, colorantes selectivos para lisosomas.

Los lisosomas son estructuras esféricas rodeados de una membrana simple, los cuales tienen la función de degradar el material intracelular, es decir, se encargan de la digestión celular. Al utilizar al compuesto **113a** como sonda fluorescente, este presenta una completa selectividad a los lisosomas. Como se observa en la Figura 16B, **113a** provee imágenes en microscopía confocal de bajo contraste debido a su pobre rendimiento cuántico ( $\Phi_{fl} = 0.01$ ). Por el contrario, el compuesto **111g** presenta una mejor distribución lisosomal, ofreciendo una calidad de imagen superior a **113a** debido a que éste, presenta un rendimiento cuántico mayor, siendo un compuesto altamente fluorescente ( $\Phi_{fl} = 0.57$ ) (Figura 16A).



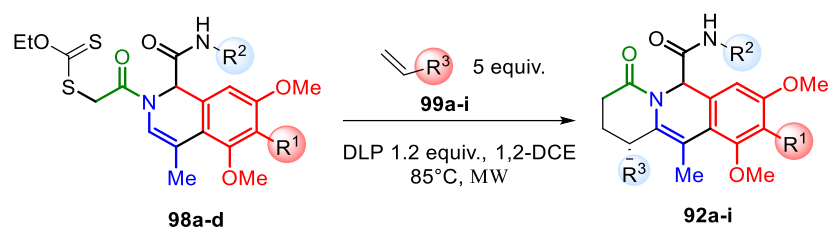


**Figura 16.** Compuestos **111g** y **113a**, colorantes selectivos para los lisosomas.

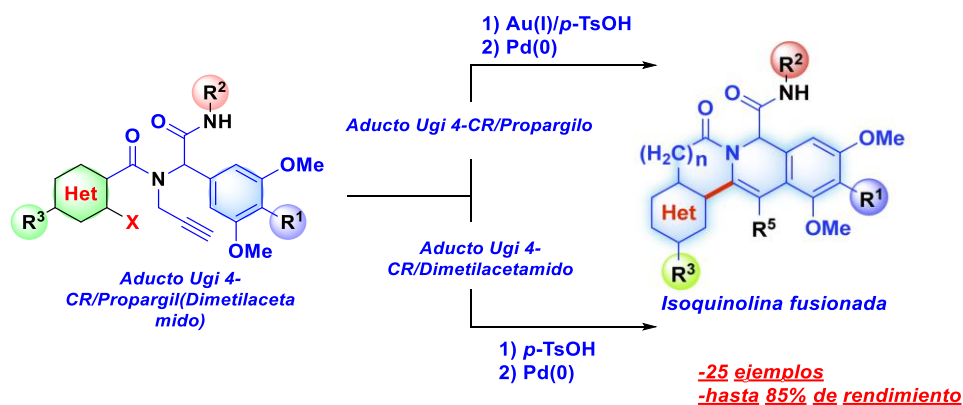


## 6. CONCLUSIONES.

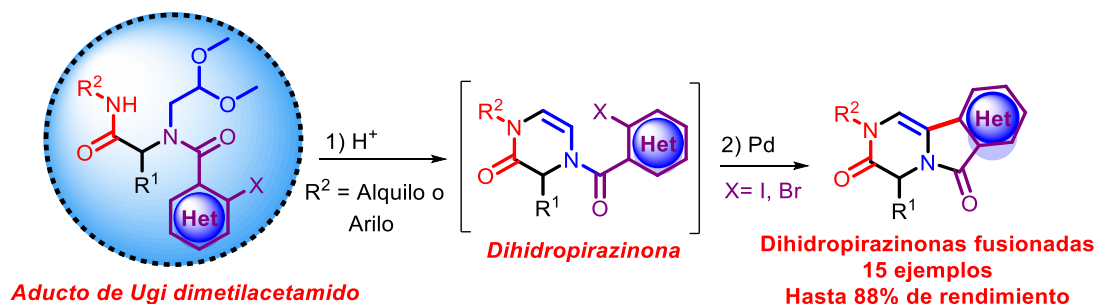
- I. Se desarrolló una metodología práctica y novedosa para la síntesis de xantatos dihidroisoquinolínicos **98a-d** mediante una secuencia de reacciones de Ugi-4CR/Hidroarilación/Isomerización/S<sub>N</sub>2.
- II. Las xantato-dihidroisoquinolinas **98a-d** se utilizaron exitosamente para la síntesis de tetrahidropirido-isoquinolinas mediante una reacción de radicales libres en cascada, que involucra: una adición intermolecular hacia dobles ligaduras y una adición intramolecular oxidativa para obtener los compuestos deseados **92a-i**.



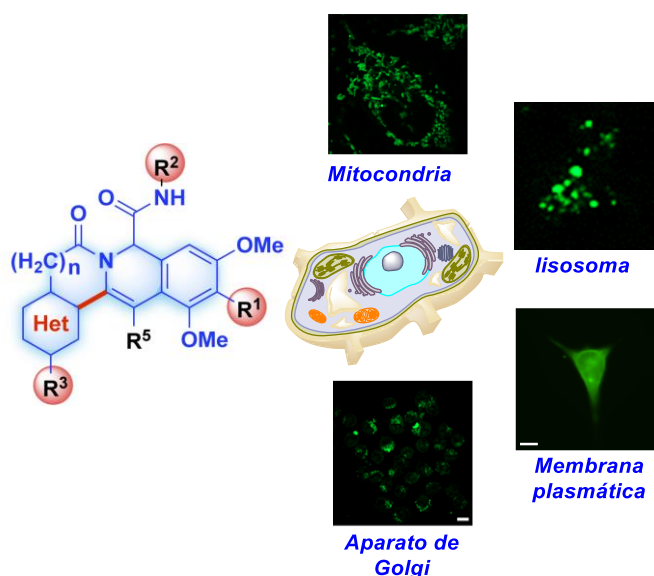
- III. La adición oxidativa de radicales libres en cascada, solo es selectiva para dobles ligaduras monosustituidas, al utilizar dobles enlaces disustituidos (por ejemplo: ciclohexeno) solo se obtienen productos de descomposición de los xantatos iniciales **98a-d**.
- IV. Se desarrollaron dos metodologías orientadas a la diversidad para la síntesis de isoquinolinas tetracíclicas funcionalizadas **93a-r** y **111a-g** mediante una secuencia de reacciones Ugi-4CR/Hidroarilación(Pomeranz-Fritsch)/Heck. En total, se obtuvieron 5 familias distintas de compuestos provistos con distintos patrones de sustitución.



- V. También se desarrolló una metodología, orientada a la diversidad, de pirazinonas fusionadas. Se lograron obtener un total de cinco familias de compuestos diferentes utilizando una secuencia Ugi-4CR/Desprotección/Heck (Compuestos **113a-v**).



- VI. Los compuestos finales del tipo **93a-r** y **111a-g**, exhibieron gran fluorescencia con rendimientos cuánticos cercanos a la unidad. Además, se comprobó que estos compuestos pueden formar agregados en disolución, lo cual hace que incrementen su emisión inicial en concordancia con el fenómeno de AEE.
- VII. Las isoquinolinas altamente emisivas **93a-r** y **111a-g** se utilizaron como sondas químicas fluorescentes con las cuales se realizaron experimentos de microscopía confocal en células HeLa. Se obtuvieron resultados alentadores de estos experimentos. Por ejemplo, los compuestos con cadenas hidrocarbonadas lineales **93l** y **111f** presentaron una amplia afinidad por la membrana plasmática. Aunado a esto, las morfolin-isoquinolinas **111g** y **113a** presentaron una alta localización lisosomal. Como un resultado interesante, la isoquinolina no catiónica **111b** presentó una localización intracelular mitocondrial. Este tipo de sondas fluorescentes no catiónicas para mitocondria no se reportan comúnmente en la literatura. Por último, el compuesto **93e** presentó una afinidad selectiva para el aparato de Golgi.



## 7. SECCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 1. “SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD ESTRUCTURAL DE DIHIDROISOQUINOLINAS ALTAMENTE EMISIVAS”

### 7.1 SECUENCIA UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/RADICAL.

#### *Metodología Experimental*

##### *Detalles generales.*

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de Aldrich y Fluka. El tetrahidrofurano (THF) y el tolueno se destilaron al momento de usarlos; ambos disolventes se secaron en sodio (Agente secante) y benzofenona (indicador). El progreso de todas las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina usando cromatofolios de gel de sílice ALUGRAM® SIL G/UV, el revelado de las mismas se realizó bajo luz ultravioleta (254 nm), ácido fosfomolibdico, *p*-anisaldehído y vainillina. Las reacciones asistidas por microondas se realizaron utilizando un reactor de microondas Biotage®. **Los puntos de fusión** se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de argón seco, a menos que se especifique lo contrario. **Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C** se realizaron en instrumentos de marca Bruker AV 400 MHz, JEOL Eclipse-300 MHz y Varian Unity Inova-500 MHz utilizando CDCl<sub>3</sub> y DMSO-*d*<sub>6</sub> como disolventes. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con relación al tetrametilsilano (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>). **Las constantes de acoplamiento (J)** se informan en hertz (Hz), la multiplicidad de picos se indica de la siguiente manera: s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, bs: señal amplia para espectros de <sup>1</sup>H. **Los espectros de IR** se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Tensor 27 FT-IR. **Los espectros de masas de alta resolución** se obtuvieron en un espectrómetro AccuTOFLC equipado con una fuente de ionización del controlador ionSense DART. **La difracción de rayos-X** se realizó en un difractor CCD Bruker Smart APEX II con irradiación de Mo K $\alpha$  monocromática de grafito. La solución y el refinamiento fueron realizados por Simón Hernández-Ortega y Ruben A. Toscano.

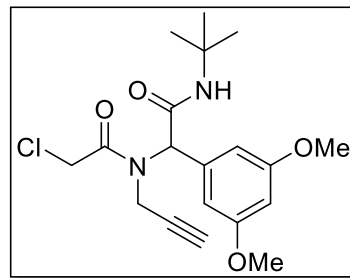
##### *Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi-4CR 90e-f y 90h-i.*

A un vial de 20 mL, equipado con una barra de agitación magnética y 10 mL de etanol, se adicionó propargilamina (1.8 mmol, 1,0 equiv.) y el aldehído correspondiente (1.8 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Posteriormente, se añadió ácido cloro-acético (1,8 mmol, 1,0 equiv.); y el isonitrilo correspondiente (1.8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Por último, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% (2 porciones de 10 mL), se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación la fase orgánica remanente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash. (SiO<sub>2</sub>)



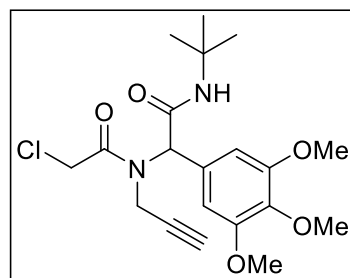
*N*-(*tert*-Butil)-2-(2-cloro-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida (**90e**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido cloroacético y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido color blanco en 75% (513 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.4 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 164-167 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 6.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.44 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.40 (q,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.17 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.1, 167.7, 153.5, 138.4, 129.5, 106.6, 79.2, 72.6, 61.6, 60.9, 56.2, 52.0, 42.1, 35.1, 28.6. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3320, 3302, 2996, 2965, 2837, 1677, 1644, 1590, 1457, 1428, 1178, 1163, 1023, 751, 540. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  381.15811, encontrada 381.15796.



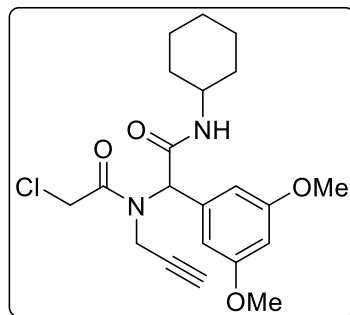
*N*-(*tert*-Butil)-2-(2-(2-iodofenil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-acetamida (**90f**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido cloroacético y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido color blanco en 70% (518 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.4 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 122-125 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 6.66 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.50 (dt,  $J = 3.9, 1.9$  Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.1, 167.7, 153.5, 138.4, 129.5, 106.6, 79.2, 72.6, 61.6, 60.9, 56.2, 52.0, 42.1, 35.1, 28.6. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3382, 3247, 2997, 2964, 1733, 1649, 1590, 1128, 1045, 998, 795, 740, 562. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  411.16867, encontrada 411.16778.



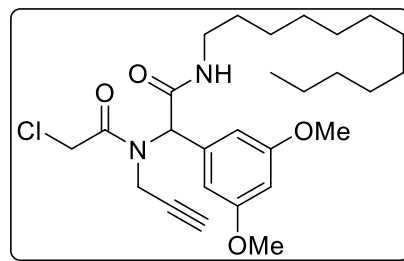
2-Cloro-*N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**90h**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido cloroacético y ciclohexil isonitrilo, como un sólido color blanco en 89% (650 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.4 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 149-151 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 6.51 - 6.44 (m, 2H), 6.40 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.99 - 5.91 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.18 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.90 (t,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 1.76 - 1.48 (m, 4H), 1.43 - 0.96 (m, 7H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.6, 167.7, 161.0, 136.2, 107.1, 100.7, 79.0, 72.7, 61.2, 55.3, 42.0, 39.7, 35.1, 31.7, 29.2, 26.9, 22.6, 14.0. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 2969, 2932, 1677, 1648, 1549, 1460, 1429, 1066, 958, 929, 683, 628, 520. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.17376, encontrada 407.17376.



2-Cloro-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)-2-(dodecilamino)-2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (**90i**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido cloroacético y dodecil isonitrilo, como un aceite transparente en 86% (423 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 6.68 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.34 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.35 – 2.99 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.19 (s, 18H), 0.89 – 0.73 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 168.7, 167.8, 161.1, 136.4, 107.2, 100.75, 79.12, 72.81, 61.18, 55.39, 42.12, 39.80, 35.21, 31.95, 29.40, 27.03, 22.73, 14.17. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3302, 3259, 3095, 2921, 2851, 1668, 1644, 1604, 1462, 1354, 1290, 1214, 1158, 1066, 846, 760, 654, 532. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 493.28331, encontrada 493.28242.



*Procedimiento general para la síntesis de los isoquinolin-xantatos 98a-d mediante un proceso de hidroarilación catalizada por Au(I)/isomerización/S<sub>N</sub>2.*

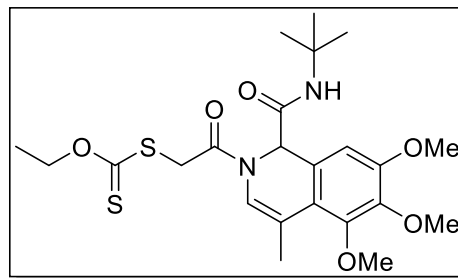
**Paso 1.** El aducto de Ugi-4CR correspondiente **90a-d** (0.5 mmol, 1.0 eq) se adicionó a una solución de JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol%) en CHCl<sub>3</sub> (0.1 M). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar el cloroformo por evaporación a presión reducida, el producto crudo se extrajo con acetato de etilo y salmuera (sol. NaCl). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación proporcionando los intermediarios exocíclicos **97a-d**. **Paso 2.** Subsecuentemente, en un matraz de fondo redondo, los intermediarios crudos **97a-d** fueron tratados con: Pd(OAc)<sub>2</sub> (5% mol), B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (10% mol) y PCy<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub> (10% mol) en tolueno (0.1 M) durante 12 horas a 90 °C hasta observar la formación de un único producto por cromatografía en placa fina. Finalmente, después de eliminar el tolueno por evaporación, los productos crudos se extrajeron con acetato de etilo y salmuera (sol. NaCl). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró por evaporación a presión reducida. **Paso 3.** El producto crudo obtenido en el paso 2, se disolvió en acetonitrilo (0.1 M). Posteriormente, se agregó *O*-Etil-xantogenato de potasio (0.75 mmol, 1.5 equiv.) a la solución. La reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas. Después, el disolvente se eliminó por evaporación y el producto crudo se extrajo con DCM y agua (3 X 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. Por último, el producto crudo fue sometido a purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>).





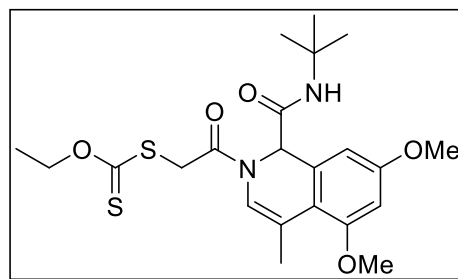
S-(2-(1-(*tert*-Butilcarbamoil)-5,6,7-trimetoxi-4-metilisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-oxoetil)O-etil carbonoditionato (**98a**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del aducto **90f**, como un sólido color amarillo en 98% de rendimiento (238 mg) después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 141-144 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.66 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.40 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.28 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 214.0, 167.7, 165.5, 153.1, 151.3, 142.8, 127.1, 121.8, 119.2, 118.4, 108.0, 71.2, 61.2, 60.8, 58.3, 56.2, 51.7, 38.6, 29.8, 28.83, 19.37, 13.9. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 2960, 2924, 2851, 1686, 1656, 1597, 1241, 1218, 1104, 1047, 1022, 791, 513. **HRMS (DART+)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  497.17800, encontrada 497.17924.



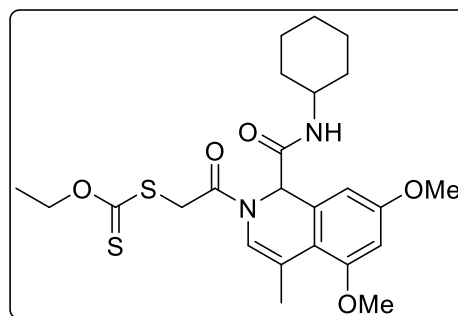
S-(2-(1-(*tert*-Butilcarbamoil)-5,7-dimetoxi-4-metilisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-oxoetil)O-etil carbonoditionato (**98b**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del aducto **90e**, como un sólido color blanco en 99% (224 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *Rf* 0.4 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 149-152 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 6.51-6.47 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.90 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.65 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.37 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 213.9, 167.5, 165.3, 160.1, 157.9, 133.7, 122.2, 118.4, 114.1, 105.2, 99.4, 71.0, 58.7, 55.6, 55.5, 51.6, 38.6, 28.8, 28.5, 20.1, 13.8. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 2965, 2938, 1683, 1655, 1602, 1573, 1239, 1208, 1163, 1105, 1058, 828, 792. **HRMS (DART+)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  467.16744, encontrada 467.16749.



S-(2-(1-(Ciclohexilcarbamoil)-5,7-dimetoxi-4-metilisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-oxoetil)O-etil carbonoditionato (**98c**).

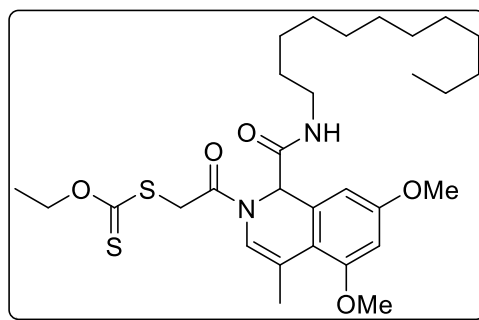
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del aducto **90h**, como un sólido color blanco en 80% (198 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). p. f.: 125-127 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 6.49 (s, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.63 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.40 - 3.83 (m, 2H), 3.80 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H), 3.78 (s, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.21 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.76 (dd,  $J = 11.2$ , 7.1 Hz, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.34 - 0.95 (m, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75



**MHz)**  $\delta$ : 214.1, 167.4, 165.4, 160.2, 157.8, 133.5, 122.1, 120.5, 118.5, 114.1, 105.1, 104.8, 99.8, 99.5, 77.6, 77.2, 76.7, 71.1, 58.2, 55.6, 55.5, 48.7, 39.0, 38.5, 33.0, 32.9, 29.8, 25.6, 25.4, 24.9, 24.8, 20.1, 19.8, 13.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3301, 2930, 2853, 1649, 1605, 1458, 1330, 1237, 1215, 1160, 1108, 1050, 899, 840, 662. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 493.18300, encontrada 493.18167.

S-(2-(1-(Dodecilcarbamoil)-5,7-dimetoxi-4-metilisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-oxoetil) O-etil carbonato-ditionato (**98d**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del aducto **90i**, como un sólido color blanco en 89% (257 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). p. f.: descomposición a >200 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 6.50 (s, 1H), 6.47 – 6.44 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 126.4, 15.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H), 1.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 18H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 214.1, 168.2, 165.4, 160.2, 157.9, 133.4, 121.9, 120.6, 118.6, 114.0, 105.1, 99.5, 71.0, 58.1, 55.6, 55.5, 39.9, 38.5, 32.0, 29.7, 29.7, 29.4, 29.3, 26.9, 22.8, 20.2, 14.2, 13.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3308, 2925, 2852, 1650, 1604, 1577, 1460, 1365, 1331, 1240, 1214, 1110, 1051, 895, 789, 661. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 579.29264, encontrada 579.29294.



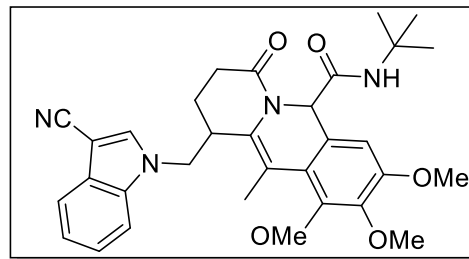
*Procedimiento general para la síntesis de las isoquinolinas fusionadas 92a-i mediante una cascada radicalaria oxidativa.*

En un vial para microondas, se colocaron los isoquinolin-xantatos **98a-d** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), los compuestos *N*-alil/vinílicos (5 equiv.) y el peróxido de dilaurilo (DLP, 0.2 equiv.) disueltos en 1,2-dicloroetano recién destilado. (1 mL/0.08 mmol de los xantatos **98a-d**). Posteriormente, la disolución fue desoxigenada burbujeando argón al medio de reacción por 20 min. Consecutivamente, la mezcla de reacción fue calentada a 89 °C bajo asistencia de microondas por 15 min. Después del primer ciclo de irradiación, el vial de la reacción se enfrió y la siguiente porción de DLP (0.2 equivalentes) disuelta en 1,2-dicloroetano fue inyectada mediante una jeringa. El procedimiento anterior se repitió hasta alcanzar un total de 1.6 equivalentes. Por último, el producto crudo fue transferido a un matraz bola, el 1,2-dicloroetano fue eliminado por evaporación y el crudo fue sometido a purificación mediante cromatografía flash para finalmente obtener las isoquinolinas tricíclicas **92a-i**.



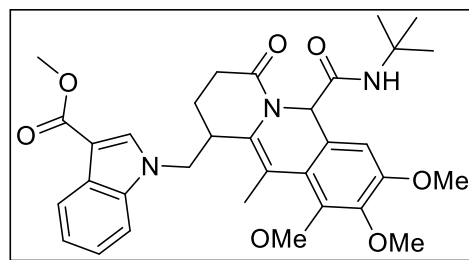
*N*-(*tert*-Butil)-1-((3-ciano-1*H*-indol-1-il)metil)-8,9,10-trimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**92a**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98a** y el alqueno **99a**, como una pasta color naranja en 41% (23 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.2 (4/6 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49–7.28 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.5, 11.0 Hz, 1H), 3.98–3.75 (m, 12H), 2.76–2.59 (m, 1H), 2.49 (td, *J* = 16.2, 15.5, 3.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26–2.20 (m, 1H), 2.04 (ddt, *J* = 19.0, 8.5, 4.9 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 169.9, 167.5, 152.8, 150.8, 135.5, 134.4, 131.6, 127.8, 125.8, 124.4, 122.5, 120.7, 120.4, 115.4, 113.8, 110.1, 106.3, 87.1, 61.0, 60.9, 56.8, 56.3, 51.5, 46.88, 34.75, 28.6, 28.3, 19.5, 17.3. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3414, 3334, 3108, 2922, 2851, 2854, 2215, 1713, 1668, 1599, 1526, 1453, 1367, 1330, 1330, 1272, 1248, 1152, 1105, 975, 742, 690. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 557.27639, encontrada 557.27725.



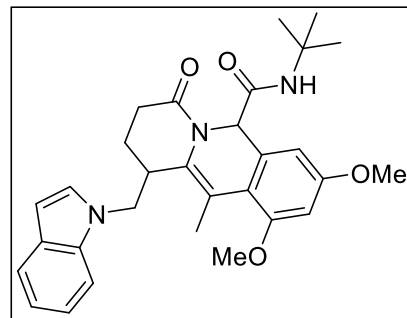
Metil 1-((6-(*tert*-butilcarbamoil)-8,9,10-trimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H* pirido-[1,2-*b*]isoquinolin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxilato (**92b**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98a** y el alqueno **99b**, como un aceite color amarillo en 39% (23 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.2 (4/6 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 8.32–8.14 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51–7.39 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 4.26–4.05 (m, 2H), 3.94–3.81 (m, 16H), 2.69–2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 170.1, 167.6, 165.2, 152.7, 150.7, 143.2, 136.7, 133.9, 131.8, 126.6, 125.8, 123.3, 122.2, 122.1, 120.8, 120.7, 119.1, 118.8, 113.8, 109.5, 108.2, 107.4, 106.4, 61.1, 61.0, 60.9, 60.7, 56.7, 56.3, 51.5, 51.1, 46.4, 34.9, 29.7, 28.7, 28.6, 28.3, 19.4, 19.2, 17.4. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3409, 3346, 2961, 2930, 2854, 1689, 1599, 1535, 1489, 1457, 1402, 1370, 1334, 1270, 1243, 1157, 1101, 1023, 748, 672. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 590.28662, encontrada 590.28556.



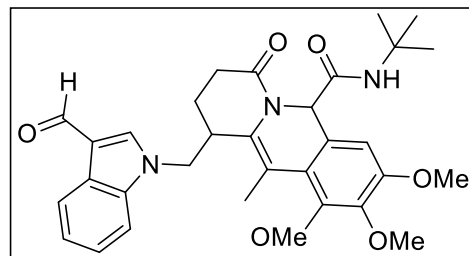
1-((1*H*-Indol-1-il)metil)-*N*-(*terc*-butil)-8,10-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**92c**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98b** y el alqueno **99c**, como una pasta color gris en 30% (19 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>*: 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 6.44–6.38 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 14.7, 11.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.56–2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.00–1.82 (m, 2H), 1.12 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: δ 170.7, 167.8, 159.8, 157.3, 136.4, 132.7, 131.8, 128.7, 127.8, 122.1, 121.4, 119.8, 116.7, 114.1, 109.2, 103.8, 102.3, 99.7, 77.2, 57.2, 55.7, 55.6, 51.6, 46.1, 35.2, 28.7, 28.7, 19.6, 18.1. **IR *g* (cm<sup>-1</sup>):** 2957, 2921, 2851, 1686, 1653, 1602, 1458, 1363, 1155, 1037, 826, 737. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 502.27058, encontrada 502.27016.



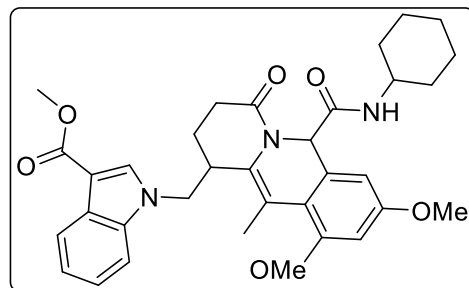
*N*-(*terc*-Butil)-1-((3-formil-1*H*-indol-1-il)metil)-8,9,10-trimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**92d**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98a** y el alqueno **99d**, como un aceite color marrón en 22% (13 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (5/5 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>*: 0.4 (5/5 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ: 10.04 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48–7.32 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.54–4.41 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 14.6, 11.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86–3.82 (m, 3H), 2.76–2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.10–1.98 (m, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.19 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ: 184.5, 170.0, 167.5, 152.8, 150.8, 143.8, 143.7, 137.6, 137.3, 131.7, 125.8, 125.4, 124.5, 123.2, 122.4, 120.7, 118.8, 113.9, 109.6, 106.4, 77.2, 77.0, 76.7, 61.0, 60.8, 56.8, 56.3, 51.5, 46.9, 34.7, 29.7, 28.9, 28.6, 28.31, 19.54, 17.32. **IR *g* (cm<sup>-1</sup>):** 3414, 3334, 3108, 2922, 2851, 2854, 2215, 1713, 1668, 1599, 1526, 1453, 1367, 1330, 1330, 1272, 1248, 1152, 1105, 975, 742, 690. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 557.27639, encontrada 557.27725.



Metil 1-((6-(ciclohexilcarbamoil)-8,10-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxilato (**92e**).

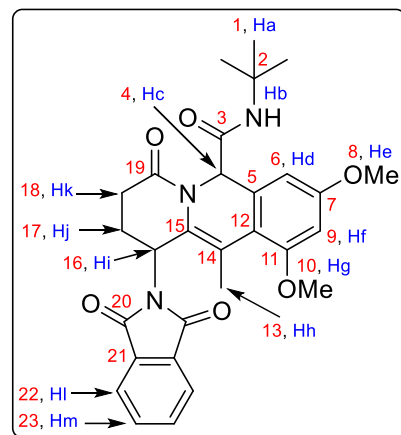
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98b** y el alqueno **99b**, como un aceite color marrón en 41% (24 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (5/5 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>*: 0.2 (5/5 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ: 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (dt, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.43 – 6.36



(m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 4H), 3.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.86 – 1.42 (m, 15H), 1.37 – 0.76 (m, 28H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 170.4, 167.6, 165.4, 159.9, 157.4, 136.9, 134.1, 132.2, 131.3, 126.7, 123.3, 122.2, 122.1, 116.5, 114.4, 109.7, 108.1, 104.7, 103.8, 99.5, 56.8, 55.7, 55.5, 51.2, 48.6, 46.7, 34.8, 32.9, 32.0, 29.8, 29.7, 28.5, 25.4, 24.6, 22.8, 19.5, 18.1, 14.2. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 2928, 2853, 1669, 1607, 1533, 1459, 1377, 1331, 1207, 1159, 1093, 1045, 748, 576. **HRMS (DART+)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  586.291171, encontrada 586.29310.

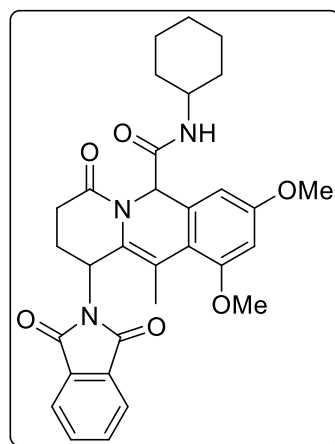
*N*-(*terc*-Butil)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-8,10-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**92f**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98b** y el alqueno **99e**, como un sólido color amarillo en 49% (25 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (5/5 EtOAc-hexano), *Rf* 0.4 (50% EtOAc-hexano). p. f. 119-122°C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.87–7.79 (m, 2H, **HI**), 7.77–7.70 (m, 2H, **Hm**), 6.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, **Hd**), 6.39 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, **Hf**), 6.26 (s, 1H, **Hc**), 5.65 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, **Hb**), 3.82 (s, 3H, **Hg**), 3.66 (s, 3H, **He**), 2.85 (td,  $J = 15.4, 4.3$  Hz, 1H, **Hi**), 2.62-1.95 (m, 4H, **Hj-Hk**), 1.88 (s, 3H, **Hh**), 1.21 (s, 9H, **Ha**).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 170.8 (**19**), 168.0 (**20**), 167.8 (**3**), 159.9 (**7**), 157.7 (**10**), 134.3 (**23**), 133.4 (**21**), 131.5 (**15**), 128.1 (**5**), 123.6 (**22**), 115.9 (**14**), 115.0 (**12**), 104.1 (**6**), 99.8 (**9**), 57.0 (**4**), 55.7 (**11**), 55.5 (**8**), 51.5 (**2**), 45.4 (**16**), 30.2 (**18**), 28.7 (**1**), 26.7 (**17**), 16.6 (**13**). **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 2924, 2851, 2207, 2168, 2112, 1768, 1709, 1604, 1380, 1330, 1161, 718. **HRMS (DART+)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  518.22911, encontrada 518.22874.



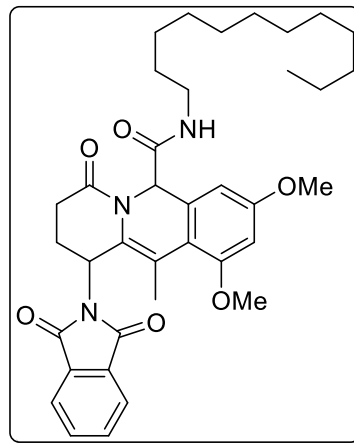
*N*-(Ciclohexil)-1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-8,10-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**92g**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98c** y el alqueno **99e**, como un sólido color amarillo en 46% (25 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (7/3 EtOAc-hexano), *Rf* 0.4 (7/3 EtOAc-hexano). p. f. 98-101 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.81 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 6.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.64 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 3.64 (d,  $J = 1.0$  Hz, 3H), 2.84 (td,  $J = 15.4, 4.3$  Hz, 1H), 2.62 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.39 (dddd,  $J = 24.0, 19.0, 12.0, 5.9$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.57 (d,  $J = 11.7$  Hz, 5H), 1.41 – 0.80 (m, 11H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 170.8, 168.0, 167.8, 159.8, 157.7, 134.3, 132.9, 131.5, 128.1, 123.6, 115.9, 114.9, 104.1, 99.7, 56.5, 55.6, 55.5, 48.6, 45.4, 32.9, 32.9, 30.1, 29.8, 26.6, 25.5, 24.7, 24.6, 22.8, 16.6, 14.2. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3408, 2929, 2853, 1769, 1713, 1680, 1606, 1460, 1384, 1332, 1164, 893, 722, 530. **HRMS (DART+)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  544.24476, encontrada 544.24535.



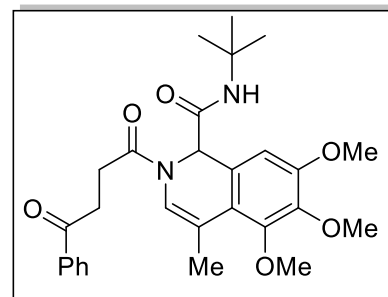
1-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-*N*-dodecil-8,10-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pirido[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**92h**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98b** y el alqueno **99e**, como un sólido color amarillo en 37% (23 mg) de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (5/5 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 69-71 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.13 (dhept, *J* = 26.6, 6.9 Hz, 2H), 2.84 (td, *J* = 15.3, 4.2 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.44 – 1.04 (m, 36H), 0.96 – 0.82 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 170.8, 168.8, 167.8, 159.9, 157.8, 134.3, 132.8, 131.5, 128.3, 123.6, 115.9, 114.7, 104.1, 99.7, 56.4, 55.6, 55.5, 45.4, 39.9, 32.0, 30.1, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.8, 26.6, 22.8, 16.7, 14.2. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 630.35431, encontrada 630.35259.



*N*-(*terc*-Butil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-2-(4-oxo-4-fenilbutanoil)-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**100**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo del xantato **98a** y el alqueno **99f**, como un acetite color amarillo en 54% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (7/3 EtOAc-hexano), *Rf* 0.5 (1/1 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 7.99 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.58 (dt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.68 (ddd, *J* = 18.4, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 18.4, 4.8 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 16.0, 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 199.4, 171.1, 168.3, 152.9, 151.0, 142.7, 136.4, 133.6, 128.8, 128.3, 127.6, 120.6, 120.4, 118.7, 108.5, 61.3, 60.9, 57.7, 56.2, 51.7, 34.4, 29.9, 28.9, 27.0, 19.3. **IR *g* (cm<sup>-1</sup>)**: 3414, 3334, 3108, 2922, 2851, 2854, 2215, 1713, 1272, 1248, 1152, 1105, 975, 742, 690. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 495.24951, encontrada 495.24939.



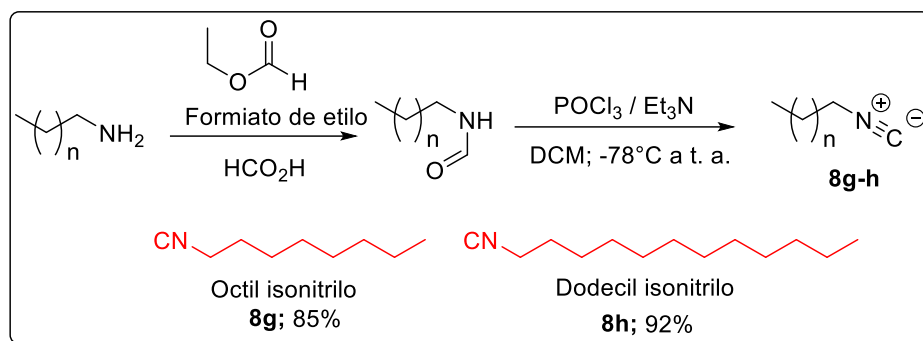
## 7.2 SECUENCIA UGI-4CR/HIDROARILACIÓN/ISOMERIZACIÓN/HECK.

*Procedimiento general para la síntesis de los isonitrilos lipídicos octil y dodecilisonitrilo.*

Los isonitrilos lipídicos fueron preparados de acuerdo con los procedimientos reportados en la literatura.<sup>76</sup> La correspondiente amina lipídica (octil o dodecilamina, 1 mmol) fue disuelta en

<sup>76</sup> a) Para la síntesis del dodecil isonitrilo, ver: K. Pérez-Labrada, I. Brouard, I. Méndez, D. G. Rivera, Multicomponent Synthesis of Ugi-Type Ceramide Analogues and Neoglycolipids from Lipidic Isocyanides. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77(10), 4660–4670. b) Para la síntesis del octil isonitrilo, ver: J. Lei, X. Wu, Q. Zhu, Copper-Catalyzed Trifluoromethylalkynylation of Isocyanides. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2322-2325.

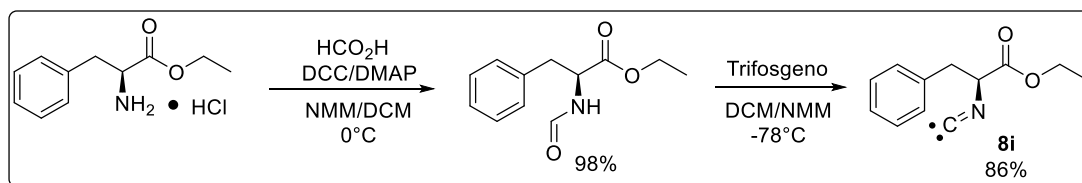
formiato de etilo (10 mL). La disolución resultante, se calentó a reflujo durante 20 horas. Después, los disolventes fueron removidos del medio de reacción por evaporación bajo presión reducida generando las formamidas lipídicas deseadas en rendimiento cuantitativo. Finalmente, las formamidas fueron deshidratadas utilizando Et<sub>3</sub>N (2 mL) y oxiclóruo de fósforo (1mmol) en diclorometano anhidro (0.5 mL). Los isonitrilos lipídicos fueron obtenidos en rendimientos excelentes después de dos pasos sintéticos. (Esquema 27).



**Esquema 27.** Metodología sintética hacia la síntesis de los isonitrilos lipídicos octil- y dodecil-isonitrilo.

#### *Procedimiento para la síntesis del isocianoacetato de la L-fenilalanina.*

El isocianoacetato fue preparado de acuerdo con el procedimiento reportado en la literatura:<sup>77</sup> Así, el isocianoacetato fue preparado a partir del hidrocóruo del éster etílico de la L-fenilalanina (634 mg, 2.76 mmol). En un primer paso, el éster etílico fue formilado utilizando ácido fórmico (0.136 mL, 3.58 mmol), dicitohexilcarbodiimida (738mg, 3.58 mmol) y dimetilaminopiridina (67 mg, 0.552 mmol) a 0 °C en DCM (12 mL). Después de 16 horas, el compuesto formilado se obtuvo en 98% de rendimiento (600 mg). Con la formamida a la mano, se realizó la correspondiente deshidratación utilizando trifosgeno (916 mg, 1 mmol) en diclorometano (12 mL) a -78 °C, obteniéndose el isociano acetato deseado como un aceite amarillo en un rendimiento del 86%. (Esquema 28). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41 – 7.17 (m, 5H), 4.44 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 – 3.04 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.2, 160.8, 134.5, 129.4, 128.9, 127.9, 62.8, 58.2, 39.0, 14.0. HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) m/z calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> 204.10245, encontrada 204.10266.



**Esquema 28.** Metodología sintética para la síntesis del isociano acetato de la L-fenilalanina.

#### *Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi-4CR propargílicos 90e-v y dimetilacetamídicos 109a-h*

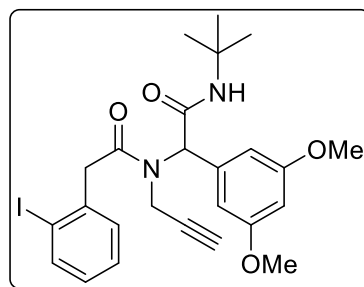
A un vial de 20 mL, equipado con una barra de agitación magnética y 10 mL de etanol, se adicionó propargilamina (aductos **90e-v**) (o aminoacetaldehído dimetilacetal, aductos **109a-h**) (1,8 mmol, 1,0 equiv.) y el aldehído correspondiente (1,8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón.

<sup>77</sup> D. W. Carney, J. V. Truong, J. K. Sello. Investigation of the Configurational Stabilities of Chiral Isocynoacetates in Multicomponent Reactions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10279–10285.

Posteriormente, se añadió el correspondiente ácido *o*-haloareno(heteroareno) (1,8 mmol, 1,0 equiv.); y el isonitrilo correspondiente (1,8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Por último, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% (2 porciones de 10 mL), la fase orgánica remanente se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash.

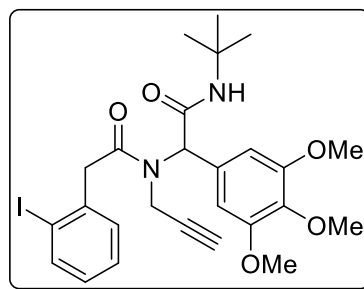
*N*-(*tert*-Butil)-2-(3,5-dimetoxifenil)-2-(2-(2-iodofenil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)acetamida (**90e**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodofenilacético y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido de color amarillo en 60% (591 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.6 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 94-97 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.17 (m, 2H), 7.06-6.86 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 1.37 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 171.4, 168.5, 161.1, 139.5, 138.9, 137.1, 130.8, 128.8, 128.6, 107.4, 101.4, 101.0, 79.8, 72.5, 61.4, 55.6, 52.0, 46.2, 35.8, 28.8. IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3331, 3292, 2962, 1644, 1594, 747. HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* calcd para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 549.12502, encontrada 549.12354.



*N*-(*tert*-Butil)-2-(2-(2-iodofenil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida (**90f**).

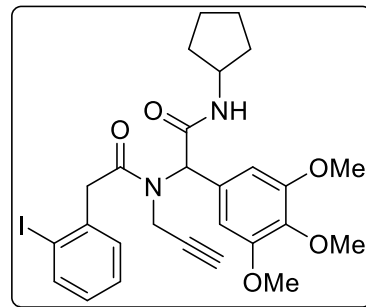
Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodofenilacético y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 63% (656 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.72 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 62-65 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.17 (m, 2H), 7.01-6.87 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.20 (s, 1H), 1.34 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 171.2, 168.6, 153.2, 139.2, 138.7, 137.9, 130.6, 130.2, 128.6, 128.3, 106.5, 101.2, 79.7, 72.2, 61.0, 60.8, 56.1, 51.6, 46.0, 35.5, 28.5. IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3328, 3247, 2963, 2934, 1643, 1179, 1123, 1007, 746, 531. HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* calcd para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 579.13559, encontrada 579.13343.





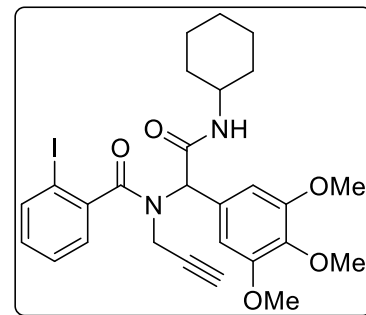
*N*-Ciclopentil-2-(2-(2-iodofenil)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamido)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida (**90g**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodofenilacético y ciclopentil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 57% (605 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 151-154. °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 2H), 7.02-6.89 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.29-4.12 (m, 3H), 4.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 2.18 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.45-1.18 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 171.4, 168.7, 153.4, 139.4, 138.7, 138.2, 130.7, 130.1, 128.9, 128.5, 106.6, 101.3, 79.6, 72.5, 61.0, 60.8, 56.3, 51.5, 46.2, 35.7, 33.0, 32.8, 23.8, 23.8. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3253, 2952, 2867, 1636, 1589, 730. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 591.1355, encontrada 591.1364.



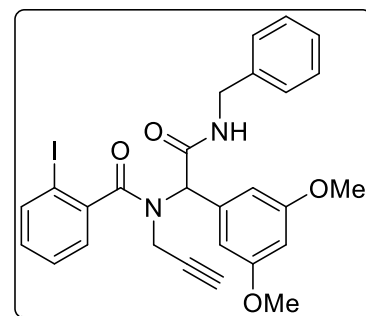
*N*-(2-(Ciclohexilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90h**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y ciclohexil isonitrilo, como una espuma de color blanco en 90% (956 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 79-82 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.94-7.78 (m, 1H), 7.51-7.30 (m, 2H), 7.21-7.02 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.24-5.81 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 7H), 3.85 (s, 3H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.81-1.54 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 3H), 1.24-0.99 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 171.3, 167.9, 153.4, 141.2, 139.7, 139.3, 138.4, 131.0, 130.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.4, 107.4, 92.5, 78.9, 72.5, 71.5, 67.1, 61.0, 56.3, 48.9, 48.8, 33.4, 33.1, 33.0, 32.9, 25.6, 25.4, 24.9. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3293, 2930, 2851, 1637, 1589, 1328, 1246, 1125, 1007, 771. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 591.1359, encontrada 591.13559.



*N*-(2-(Benzilamino)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90i**).

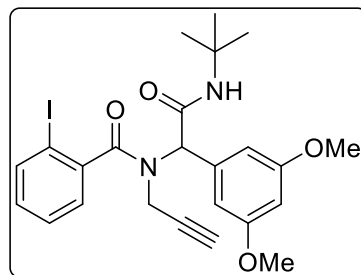
Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y bencil isonitrilo, como una espuma de color amarillo clara en 52% (532 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.5 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 60-63 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (rotámetro mayor) 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 7H), 7.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.48 - 3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 7H), 2.00 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (rotámetro mayor) 171.4, 168.8, 161.2, 141.2, 139.4, 138.0, 136.0, 130.8, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 108.1, 101.3, 92.7,



78.7, 73.0, 62.5, 55.6, 44.0, 37.6. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3288, 2932, 2837, 1637, 2598, 1153, 748. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calc para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  569.09372, encontrada 569.09099.

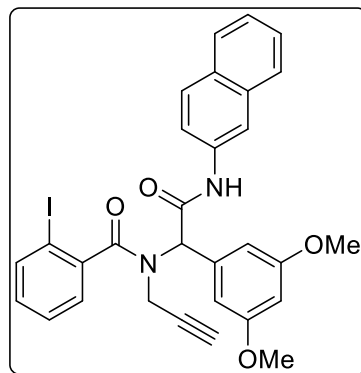
*N*-(2-(*tert*-Butilamino)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90j**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 58% (557 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.6 (4/6 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.46 (q,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.79 (d,  $J = 4.2$  Hz, 8H), 2.12 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.39 (d,  $J = 10.2$  Hz, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 171.4, 161.1, 141.4, 139.7, 139.4, 135.6, 130.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 108.2, 107.9, 101.4, 101.1, 79.0, 71.3, 67.3, 55.7, 55.6, 52.3, 52.0, 37.5, 33.5, 28.8, 28.7. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 2964, 2837, 1677, 1635, 1597, 1152, 1050, 769. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  535.10937, encontrada 535.10851.



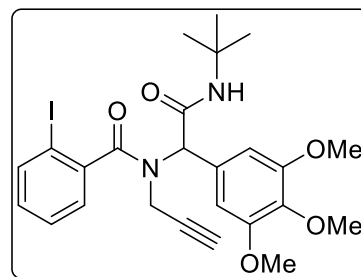
*N*-(1-(3,5-Dimetoxifenil)-2-(naftalen-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90k**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y naftil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 33% (359 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.5 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 92-95 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 4H), 7.40 (dd,  $J = 8.9$ , 2.2 Hz, 5H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.09 (s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 171.9, 161.2, 141.0, 139.4, 136.0, 133.8, 130.9, 130.8, 128.6, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 126.4, 125.0, 120.2, 116.9, 101.0, 78.7, 72.9, 55.6, 37.8. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3289, 3247, 3956, 2956, 2926, 1691, 1627, 766. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  605.09372, encontrada 605.09139.



*N*-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90l**).

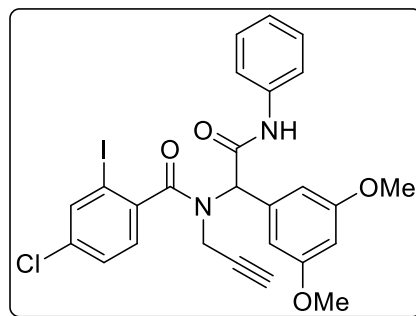
Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido de color naranja en 65% (367 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.5 (5/5 EtOAc-hexano), p. f. 202-205 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : (mezcla de rotámeros (mixture of rotamers) 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.40 (dt,  $J = 12.4$ , 6.6 Hz, 3H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.86 (s, 9H), 3.84 (s, 6H), 2.10 (s, 1H), 2.04



(s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 171.4, 170.4, 153.4, 141.3, 139.7, 139.4, 138.4, 130.9, 130.7, 129.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.6, 107.4, 107.2, 92.5, 79.9, 79.1, 72.3, 71.1, 67.1, 61.0, 56.3, 52.2, 51.9, 37.3, 33.5, 28.8, 28.7. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 2962, 2929, 2832, 2120, 1665, 1592, 761. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  565.11994, encontrada 565.12038.

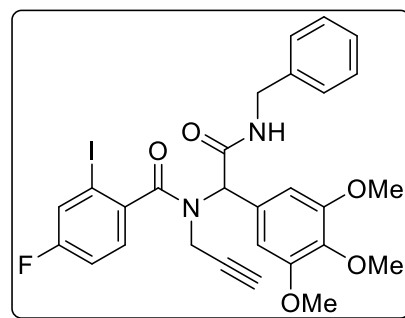
4-Cloro-*N*-(1-(3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2-(fenilamino)etil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90m**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 4-cloro-2-iodobenzóico y fenil isonitrilo, como un sólido de color amarillo claro en 83% (878mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.3 (30% EtOAc-hexano), p. f. 79-82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.44 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.47 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.14 - 3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.05 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 171.0, 161.3, 139.5, 138.9, 137.7, 135.9, 135.7, 129.0, 128.6, 128.3, 124.6, 120.3, 108.5, 108.0, 101.1, 78.5, 73.0, 55.6, 55.5, 37.7. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3329, 3063, 2835, 1631, 1598, 1153, 1099, 829, 747. HRMS (DART, [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  589.03914, encontrada 589.03830.



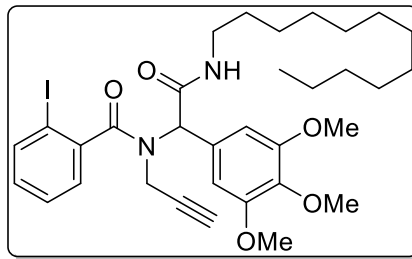
*N*-(2-(Bencilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-4-fluoro-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90n**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 4-fluoro-2-iodobenzóico y bencil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 50% (554 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.2 (30% EtOAc-hexano), p. f. 175-178 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.56 (dd,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 7H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 8H), 1.99 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 170.7, 168.6, 168.3, 162.05 (d,  $J = 255.6$  Hz), 153.4, 138.6, 137.9, 137.38 (d,  $J = 3.4$  Hz), 129.1, 128.7, 128.0, 127.6, 126.49 (d,  $J = 23.8$  Hz), 115.63 (d,  $J = 20.9$  Hz), 107.3, 78.6, 72.6, 62.0, 60.9, 56.3, 43.8, 37.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3116, 2922, 2833, 1671, 1638, 1591, 1123, 997, 752. HRMS (DART, [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  617.09487, encontrada 617.09728.



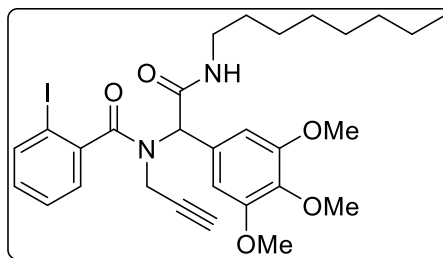
*N*-(2-(Dodecilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90o**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y dodecil isonitrilo, como un aceite de color amarillo en 43% (350 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.2 (30% EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.09 (td, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.82 (s, 9H), 3.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 22.6, 12.2, 5.6 Hz, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.22 (s, 18H), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 171.4, 170.6, 168.8, 153.4, 141.2, 139.7, 139.3, 131.0, 130.8, 129.7, 128.5, 128.3, 127.8, 127.4, 107.5, 107.2, 92.5, 79.7, 78.8, 72.4, 71.2, 67.1, 61.7, 60.9, 56.4, 56.3, 39.9, 37.2, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 27.1, 22.7, 14.2. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3309, 2925, 2853, 1678, 1642, 1463, 1127, 771, 727. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd para C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 677.24514, encontrada 677.24487.



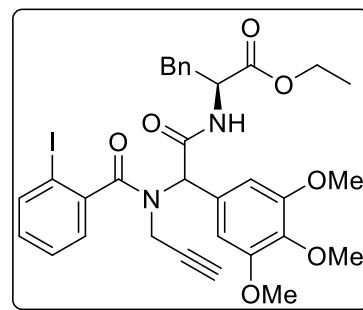
2-Iodo-*N*-(2-(octilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (**90p**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y octil isonitrilo, como un aceite de color amarillo en 36% (401 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (30% EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.85 – 3.83 (m, 6H), 3.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 5H), 3.28 (ddq, *J* = 18.9, 12.9, 6.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 10H), 0.92 – 0.82 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 171.4, 168.9, 153.4, 141.2, 139.8, 139.4, 131.0, 130.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.4, 107.5, 107.1, 78.8, 72.5, 67.1, 61.8, 61.0, 56.4, 39.9, 33.4, 29.6, 29.3, 27.1, 22.7, 14.2. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3307, 2928, 2854, 1640, 1540, 1463, 1128, 773, 747. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 621.18258, encontrada 621.18254.



Etil (2-(2-iodo-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamido)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetil)-*L*-fenilalaninato (**90q**).

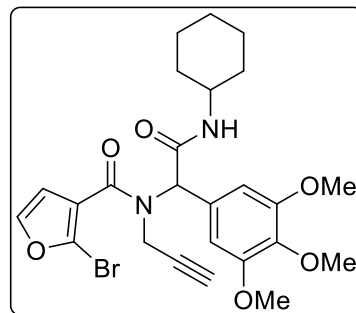
Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y el isociano acetato de la *L*-fenilalanina, como un aceite color amarillo en 43% (264 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla diastereomérica) 7.90 – 7.76 (m, 3H), 7.37 (dd, *J* = 16.5, 6.9 Hz, 8H), 7.21 – 6.97 (m, 13H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.83 (s, 10H), 3.80 (s, 4H), 3.28 – 3.08 (m, 6H), 2.33 (dd, *J* = 5.0, 2.5



Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.92 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.25 (dt,  $J = 14.1, 6.9$  Hz, 10H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla diastereomérica) 171.3, 171.2, 153.6, 153.5, 144.2, 141.2, 139.3, 135.8, 130.9, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.3, 107.6, 107.4, 78.7, 61.9, 61.6, 61.0, 56.4, 53.8, 53.5, 37.9, 37.6, 14.2. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 3260, 2935, 2835, 1737, 1677, 1643, 1589, 1505, 1183, 1122, 1008, 771, 744, 699, 636. **HRMS** (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_7$  685.14107, encontrada 685.14106.

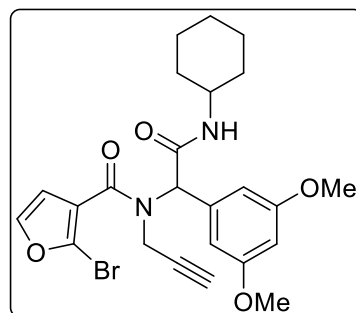
2-Bromo-*N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(prop-2-in-1-il)furan-3-carboxamida (**90r**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromofuran-3-carboxílico y ciclohexil isonitrilo, como una espuma de color blanco en 90% (861 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc–Hexano) *Rf*: 0.2 (5/5 EtOAc–hexano). p. f. 166-168 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.54 – 7.40 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 6.07 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 – 3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 2.10 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.93 (d,  $J = 11.5$  Hz, 3H), 1.77 – 1.49 (m, 4H), 1.41 – 1.01 (m, 7H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.8, 165.0, 153.5, 144.6, 138.4, 129.6, 120.0, 111.9, 106.8, 79.6, 72.4, 60.9, 56.3, 48.8, 32.9, 25.5, 24.8. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3259, 3090, 2998, 2932, 2853, 2117, 1741, 1641, 1590, 1497, 1451, 1423, 1330, 1249, 1176, 1129, 1007, 943, 845, 757. **HRMS** (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_6$  533.12878, encontrada 533.12873.



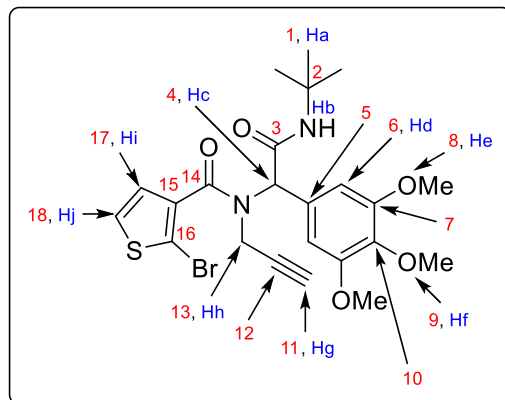
2-Bromo-*N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil)-*N*-(prop-2-in-1-il)furan-3-carboxamida (**90s**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromofuran-3-carboxílico y ciclohexil isonitrilo, como una espuma de color beige en 59% (533 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc–Hexano) *Rf*: 0.2 (30% EtOAc–hexano). p. f. 140-143 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.43 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.40 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 – 3.96 (m, 2H), 3.82 (ddt,  $J = 14.4, 7.7, 3.8$  Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.11 (s, 1H), 1.91 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.62 (ddd,  $J = 29.0, 8.6, 3.3$  Hz, 3H), 1.38 – 1.06 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.7, 165.0, 161.1, 144.5, 136.4, 120.0, 111.9, 107.5, 100.8, 79.6, 72.4, 55.5, 48.8, 32.9, 25.5, 24.9, 24.8. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3283, 3084, 2993, 2932, 2853, 2115, 1646, 1609, 1558, 1494, 1448, 1415, 1329, 1269, 1196, 1178, 1154, 1054, 943, 763, 727. **HRMS** (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5$  503.11811, encontrada 503.11719.



2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(prop-2-in-1-yl)tiofeno-3-carboxamida (**90t**).

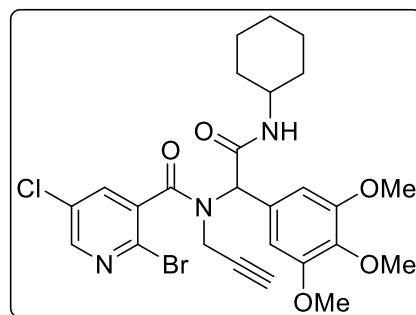
Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico y *tert*-butil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 89% (835 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.2 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 204-206 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.30 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sub>j</sub>), 7.05 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 6.73 (s, 1H, H<sub>d</sub>), 6.53 (s, 1H, H<sub>b</sub>), 5.99 (d,  $J = 22.7$  Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 4.18 – 3.93 (m, 2H, H<sub>h</sub>), 3.82 (s, 9H, H<sub>e</sub>, H<sub>f</sub>), 2.03 (s, 1H, H<sub>g</sub>), 1.38 (s, 9H, H<sub>a</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.0 (3, 14), 153.5 (7), 138.4 (10), 136.5 (5), 129.9 (15), 127.6



(18), 126.8 (17), 112.3 (16), 106.8 (6), 79.4 (12), 72.2 (11), 62.4 (4), 61.0 (9), 56.2 (8), 52.0 (2), 37.1 (13), 28.7 (1). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3113, 3067, 3008, 2966, 2932, 2834, 1677, 1658, 1595, 1545, 1438, 1330, 1236, 1174, 1130, 1045, 998, 917, 849, 743. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$  523.09028, encontrada 523.08884.

2-Bromo-5-cloro-*N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(prop-2-in-1-yl)nicotamida (**90u**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromo-5-cloronicotínico y ciclohexil isonitrilo, como una espuma de color beige en 70% (726 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.1 (30% EtOAc-hexano). p. f. 149-152 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.37 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 9H), 3.81 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.94 (t,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.34 (t,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 1.13 (q,  $J = 10.7, 9.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.4, 166.9, 153.6, 149.5, 138.7,

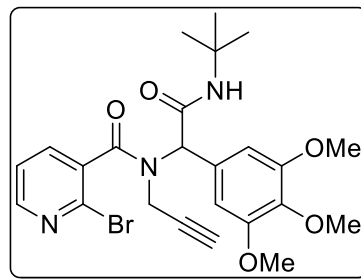


136.8, 135.9, 135.1, 131.7, 106.8, 78.6, 72.8, 71.4, 66.7, 61.0, 56.3, 49.0, 32.9, 25.4, 24.8. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3228, 3282, 3079, 2931, 2853, 1678, 1634, 1592, 1509, 1451, 1404, 1330, 1245, 1125, 1007, 904, 754. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}^{79}\text{Br}_1\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_5$  578.10579, encontrada 578.10556.



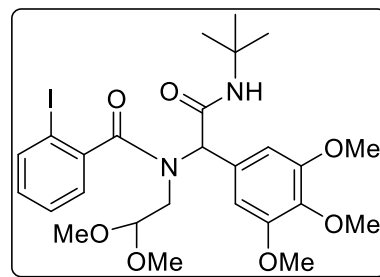
2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(prop-2-in-1-il)nicotamida (**90v**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de propargilamina, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromonicotínico y *tert*-butil isonitrilo, como una espuma de color blanco en 79% (736 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.2 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 83-85 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (rotámetro mayor) 8.40 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H), 7.32 (dtd, *J* = 8.9, 6.5, 5.7, 3.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.83 (s, 9H), 3.81 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.38 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (rotámetro mayor) 168.2, 167.9, 153.5, 150.9, 150.8, 138.7, 138.5, 136.9, 134.5, 129.4, 128.0, 122.9, 122.7, 107.3, 106.9, 78.8, 72.5, 71.2, 67.0 61.9, 61.0, 56.2, 52.1, 36.8, 33.3, 28.7. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3404, 3110, 2966, 2936, 2936, 1682, 1646, 1592, 1550, 1508, 1457, 1391, 1330, 1243, 1127, 1004, 813, 510, 534. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 518.1290, encontrada 518.1291.



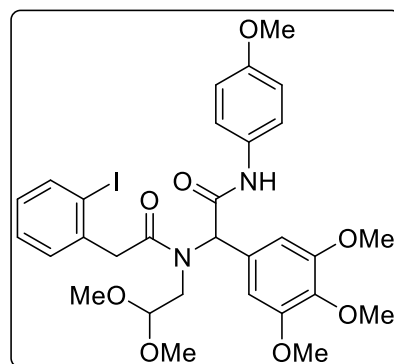
*N*-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (**109a**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y *tert*-butil isonitrilo, como un aceite de color amarillo en 78% (861 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 5H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 12H), 3.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 168.2, 168.0, 153.2, 139.9, 139.0, 131.0, 130.2, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.2, 107.3, 103.6, 103.1, 102.5, 68.1, 65.2, 63.9, 60.8, 56.2, 55.8, 55.5, 54.8, 54.6, 51.7, 51.4, 50.8, 49.1, 47.2, 28.6. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3325, 2963, 2937, 2834, 1681, 1646, 1589, 1506, 1459, 1387, 1234, 1127, 1074, 1009, 751, 565, 525. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 615.15672, encontrada 615.15789.



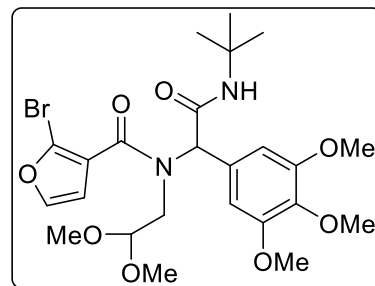
*N*-(2,2-Dimetoxietil)-2-(2-iodofenil)-*N*-(2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)acetamida (**109b**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodofenilacético y *p*-metoxifenil isonitrilo, como un sólido de color amarillo en 50% (610 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 76-79 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.35 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.79 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 172.8, 167.7, 167.4, 156.4, 153.4, 139.5, 139.3, 139.2, 138.3, 130.9, 130.7, 130.6, 130.3, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 122.3, 122.0, 114.3, 114.0, 107.1, 106.6, 104.2, 102.5, 101.3, 67.2, 63.3, 60.9, 56.3, 55.9, 55.9, 55.5, 49.0, 47.6, 46.7, 45.9. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3313, 3062, 2936, 2834, 1686, 1650, 1591, 1461, 1126, 1008, 830, 749. HRMS (FAB+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_8$  679.1516, encontrada 679.1517.



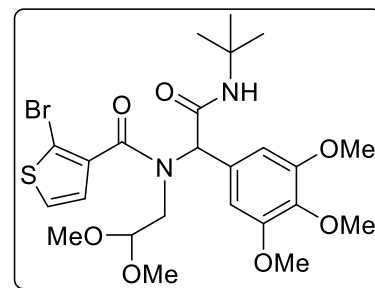
2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)furan-3-carboxamida (**109c**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromofuran-3-carboxílico y *tert*-butil isonitrilo, como un aceite claro en 54% (540 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (6/4 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.4 (60% EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 6H), 3.81 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.7, 153.5, 153.2, 144.9, 137.9, 130.6, 130.0, 112.2, 111.6, 106.6, 106.3, 106.1, 105.8, 102.6, 65.8, 60.8, 56.1, 53.5, 51.7, 28.5, 28.5. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 3118, 2966, 2938, 2837, 1732, 1681, 1641, 1591, 1458, 1237, 1127, 1006, 743. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calc para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_8$  557.14985, encontrada 557.14986.



2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)tiofeno-3-carboxamida (**109d**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico y *tert*-butil isonitrilo, como un aceite de color amarillo en 87% (895 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (6/4 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.4 (60% EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 7.50 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 16.9$  Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.31 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.19 (s,

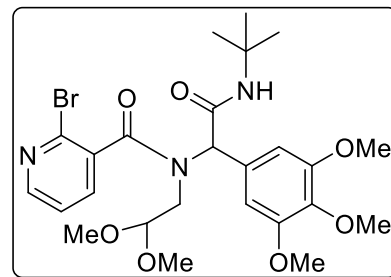




1H), 4.95 (s, 1H), 3.74 (d,  $J = 9.4$  Hz, 16H), 3.44 – 3.33 (m, 6H), 3.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 167.7, 153.5, 153.2, 144.9, 137.9, 130.6, 130.0, 112.2, 111.6, 106.6, 106.3, 106.1, 105.8, 102.6, 65.8, 60.8, 56.1, 53.5, 51.7, 28.5. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3082, 2964, 2937, 2835, 1682, 1638, 1591, 1507, 1456, 1237, 1127, 1076, 727. HRMS (FAB+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1$  573.1270, encontrado 573.1288.

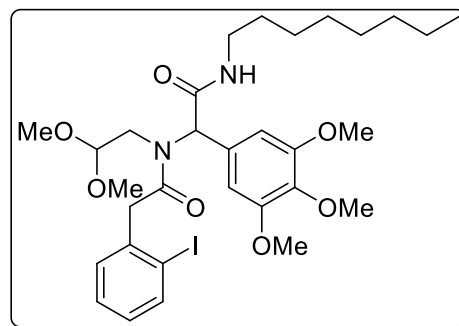
2-Bromo-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)nicotamida (**109e**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromonicotínico y *tert*-butil isonitrilo, como un aceite claro en 64% (683 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (7/3 EtOAc–Hexano) *Rf*. 0.4 (7/3 EtOAc–hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (rotámero mayor) 8.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.79 (dd,  $J = 6.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 3.9$  Hz, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (d,  $J = 23.7$  Hz, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 169.1, 168.1, 167.8, 167.4, 153.5, 150.9, 150.3, 150.2, 138.2, 138.0, 136.5, 135.1, 130.7, 129.5, 129.0, 122.9, 122.6, 107.6, 107.1, 107.0, 103.4, 102.7, 67.9, 64.1, 63.4, 61.0, 56.2, 56.1, 55.5, 55.3, 55.1, 55.0, 51.9, 51.7, 50.5, 48.8, 46.6, 28.7. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 3062, 2964, 2937, 1683, 1642, 1591, 1507, 1458, 1237, 1126, 1082, 751, 710. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BrN}_3\text{O}_7$  568.16584, encontrada 568.16553.



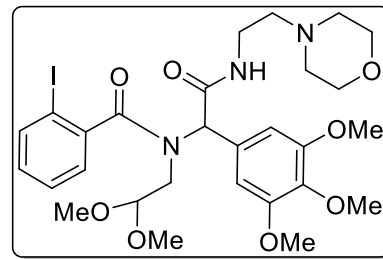
*N*-(2,2-Dimetoxietil)-2-(2-iodofenil)-*N*-(2-(octilamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)acetamida (**109f**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodofenilacético y octil isonitrilo, como un sólido de color blanco en 48% (590 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc–Hexano) *Rf*. 0.2 (3/7 EtOAc–hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 2H), 6.99 – 6.88 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.18 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (d,  $J = 1.2$  Hz, 6H), 1.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.22 (s, 10H), 0.84 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 172.4, 169.4, 153.5, 139.5, 139.3, 138.3, 130.7, 128.6, 128.4, 107.1, 106.6, 104.3, 102.6, 101.3, 66.9, 62.5, 60.9, 56.3, 55.9, 55.7, 49.0, 45.9, 39.8, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 27.0, 22.7, 14.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 3092, 2928, 2855, 1650, 1587, 1466, 1425, 1458, 1328, 1243, 1185, 1125, 1076, 1010, 821, 747, 727, 599, 532. HRMS (FAB+,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{IN}_2\text{O}_7$  685.2350, encontrada 685.2343.



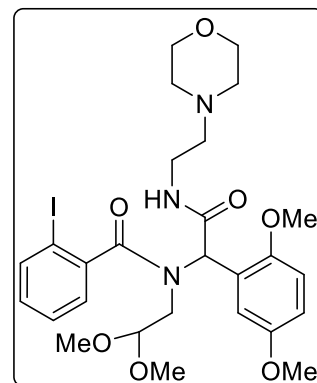
*N*-(2,2-Dimetoxietil)-2-iodo-*N*-(2-((2-morfolinoetil)amino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-benzamida (**109g**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y 2-morfolinoetil isonitrilo, como una espuma de color claro en 37% (456 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (9/1 EtOAc-MeOH) *Rf*: 0.2 (10% EtOAc-MeOH). p. f. 62-63 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 14H), 3.67 (d,  $J = 14.6$  Hz, 5H), 3.57 - 3.42 (m, 3H), 2.69 - 2.41 (m, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 171.3, 169.1, 153.4, 141.2, 140.1, 139.3, 138.5, 130.8, 128.3, 127.9, 127.7, 107.5, 72.5, 66.2, 61.0, 56.9, 56.4, 53.3, 35.8. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3296, 2937, 2836, 1676, 1642, 1590, 1508, 1461, 1424, 1330, 1246, 1125, 1010, 914, 749, 638. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{I}\text{N}_3\text{O}_8$  672.17818, encontrada 672.18003.



*N*-(2,2-Dimetoxietil)-*N*-(1-(2,5-dimetoxifenil)-2-((2-morfolinoetil)amino)-2-oxoetil)-2-iodo-benzamida (**109h**).

Usando el procedimiento general, este compuesto se obtuvo partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 2,5-dimetoxibenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y 2-morfolinoetil isonitrilo, como un aceite de color claro en 65% (749 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (2/8 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.5 (20% EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 6H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 4H), 6.76 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.77 (s, 5H), 3.74 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.45 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.58 - 2.35 (m, 17H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 171.5, 169.8, 168.8, 153.7, 153.4, 152.2, 151.8, 141.8, 140.4, 140.0, 139.7, 139.1, 130.8, 130.6, 130.3, 130.1, 128.9, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 124.7, 123.4, 118.2, 117.7, 117.0, 114.7, 114.3, 111.4, 111.3, 103.7, 103.5, 102.7, 102.2, 92.6, 66.7, 63.2, 60.0, 59.5, 57.4, 57.1, 56.8, 56.2, 55.9, 55.7, 54.9, 54.8, 54.7, 54.5, 53.5, 53.3, 53.2, 51.9, 49.8, 49.3, 46.9, 36.4, 36.2, 36.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3333, 3070, 2953, 2832, 1676, 1647, 1501, 1461, 1118, 1073, 772, 749. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calc para  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{I}\text{N}_3\text{O}_7$  642.16762, encontrada 642.16884.



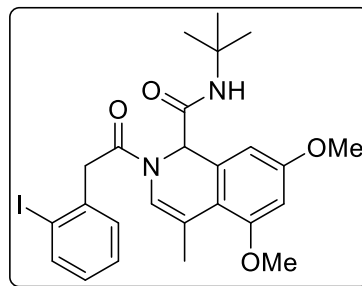
#### Procedimiento general para la síntesis de las dihidroisoquinolinas **107a-r**.

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, se colocó el correspondiente aducto de Ugi **90e-v** (0.2 mmol) en una disolución de  $\text{CHCl}_3$  (1 mL/0.1 mmol) con el complejo catiónico  $\text{JohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6$  (5 mol%). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó 2.5 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después del tiempo estipulado anteriormente, el crudo de la reacción de hidroarilación se trató con 0.5 equiv. de ácido *p*-toluensulfónico en MeOH (0.1 M) durante 12 horas a 40 °C. Finalmente, después de remover los disolventes por evaporación a presión reducida, el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada de NaCl, después se lavó con una solución

saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo de reacción se separó por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ).

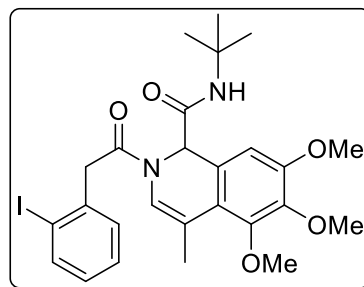
*N*-(*terc*-Butil)-2-(2-(2-iodofenil)acetil)-5,7-dimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107a**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90e** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color café en 83% (90 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 70-73 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 7.9$ , 6.2, 2.8 Hz, 1H), 6.44 – 6.40 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.06 (d,  $J = 16.3$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.6, 167.8, 160.0, 157.8, 139.5, 138.0, 133.6, 130.3, 129.0, 128.7, 121.1, 118.7, 114.3, 105.0, 101.3, 99.3, 58.2, 55.5, 51.5, 45.5, 28.8, 28.6, 20.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 3332, 2963, 2837, 1686, 1652, 742. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  549.12445, encontrada 549.12502.



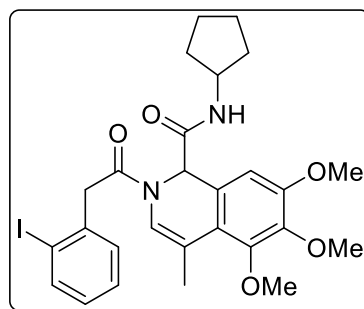
*N*-(*terc*-Butil)-2-(2-(2-iodofenil)acetil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107b**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90f** como materia prima, este compuesto se obtuvo como una espuma de color amarillo claro en 93% (107 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.5, p. f. 66-69 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.12 – 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.8, 168.1, 153.0, 151.3, 142.8, 139.6, 138.0, 130.4, 129.2, 128.8, 127.0, 120.9, 119.6, 118.8, 107.8, 101.4, 61.3, 60.9, 58.0, 56.2, 51.7, 45.7, 29.0, 19.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3059, 2962, 2839, 1737, 1663, 739. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  579.13559, encontrada 579.13379.



*N*-Ciclopentil-2-(2-(2-iodofenil)acetil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107c**).

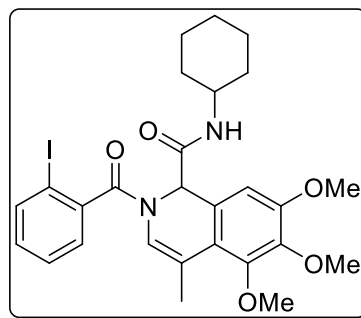
Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90g** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color marrón en 91% (107 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 164-167 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.25 (qd,  $J = 7.7$ , 1.7 Hz, 2H), 6.93 (td,  $J = 7.5$ , 2.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96 – 1.74 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 4H), 1.24 (dd,  $J = 11.2$ , 6.2 Hz, 1H), 0.92 – 0.71 (m,



1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.8, 168.4, 153.0, 151.2, 142.8, 139.6, 137.9, 130.3, 129.1, 128.8, 126.7, 120.6, 119.6, 118.7, 107.7, 101.3, 61.3, 60.8, 57.3, 56.2, 51.5, 45.6, 33.3, 33.2, 23.9, 19.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 2921, 2853, 1649, 1099, 727. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 2921, 2853, 1649, 1099, 727. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  591.13559, encontrada 591.13467.

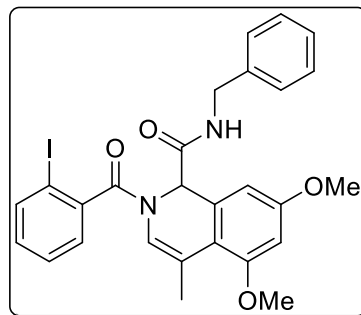
*N*-Ciclohexil-2-(2-iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107d**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90h** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color beige en 84% (99 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.5 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 152-155 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.89 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.15 (td,  $J = 7.9$ , 1.7 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.85 – 5.78 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 3.83 (s, 4H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.36 – 1.13 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.6, 167.5, 152.9, 151.1, 142.8, 140.4, 139.5, 131.1, 128.7, 128.4, 126.1, 120.4, 119.6, 107.9, 92.9, 61.1, 60.7, 57.6, 56.1, 48.9, 33.1, 33.0, 25.5, 24.7, 19.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3319, 2926, 2851, 1635, 1596, 1101, 772. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  591.13559, encontrada 591.13692.



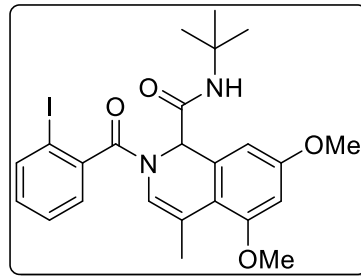
*N*-Bencil-2-(2-iodobenzoil)-5,7-dimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107e**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90i** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo claro en 87% (99 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 171-174 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44 – 7.20 (m, 7H), 7.18 – 6.98 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.8, 168.5, 160.2, 157.9, 140.6, 139.5, 138.0, 132.5, 131.2, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.6, 127.1, 119.5, 114.4, 105.3, 99.8, 92.9, 57.9, 55.6, 55.6, 44.0, 20.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3223, 2924, 2847, 1652, 1631, 1577, 1206, 1096, 745, 696. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  569.09372, encontrada 569.09150.



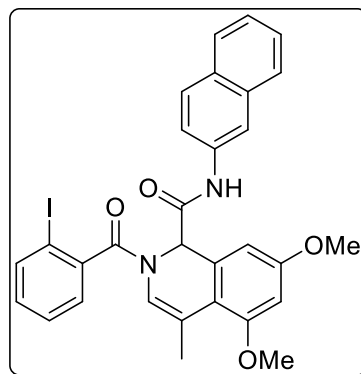
*N*-(*tert*-Butil)-2-(2-iodobenzoil)-5,7-dimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107f**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90j** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 90% (96 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 79-82 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.7, 167.5, 160.0, 157.9, 139.6, 133.0, 131.2, 128.9, 128.4, 119.4, 114.4, 105.2, 99.5, 93.2, 58.5, 55.6, 55.5, 51.8, 29.0, 20.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3393, 2966, 2927, 2837, 1686, 1626, 747. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  535.10937, encontrada 535.10865.



2-(2-Iodobenzoil)-5,7-dimetoxi-4-metil-*N*-(naftalen-2-il)-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107g**).

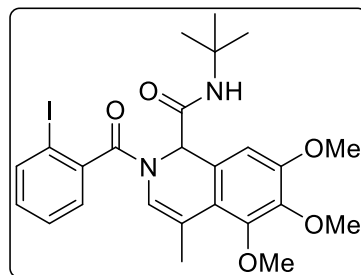
Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90k** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color marrón en 66% (80 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.5 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 100-103 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 7.42 (tt,  $J = 15.2, 8.6$  Hz, 5H), 7.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 169.4, 167.0, 160.2, 158.0, 139.6, 135.3, 133.8, 131.3, 130.6, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.5, 126.4, 124.9, 120.6, 120.0, 118.9, 116.7, 114.6, 104.9, 100.0, 99.8, 93.0, 58.6, 55.5, 55.4, 20.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3289, 2933, 2837, 1694, 1629, 1595, 1142, 830, 754. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$  605.09372, encontrada 605.09635.



*N*-(*tert*-Butil)-2-(2-iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-carboxamida (**107h**).

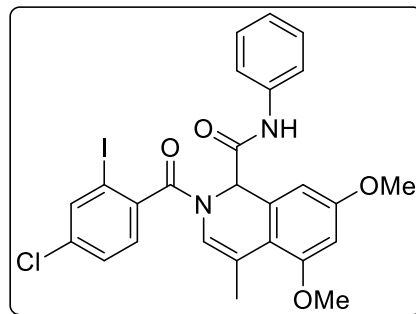
dihidroisoquinolina-1-

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90l** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color amarillo en 90% (101 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 79-82 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.14 (td,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.0, 166.8, 153.4, 152.9, 143.2, 135.8, 132.2, 129.5, 129.1, 128.3, 126.2, 123.9, 123.8, 120.5, 117.2, 107.5, 61.4, 61.0, 58.1, 56.3, 51.8, 29.8, 28.8, 17.0. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 2924, 2853, 1692, 1653, 1385, 1102, 1015, 813, 766. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  565.11994, encontrada 565.11883.



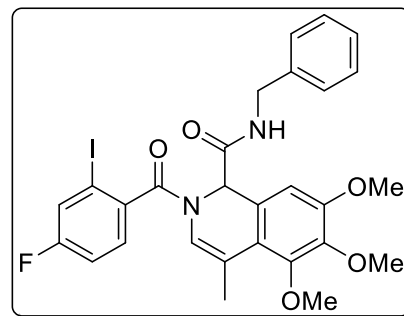
2-(4-Cloro-2-iodobenzoil)-5,7-dimetoxi-4-metil-N-fenil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107i**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90m** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color beige en 96% (113 mg) De rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 70-73 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.47 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 1H), 6.52 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 8.47 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.80 - 5.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 2965, 2931, 2832, 1667, 1631, 1599, 1089, 830, 748. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClI}_1\text{N}_2\text{O}_4$  589.0391, encontrada 589.0381.



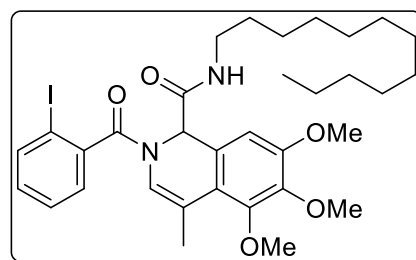
*N*-Bencil-2-(4-fluoro-2-iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107j**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90n** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color blanco en 90% (111 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.5 (5/5 EtOAc-hexano), p. f. 187-190 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 5H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.45 (dq,  $J = 16.0, 9.1, 7.4$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.3, 168.0, 162.35 (d,  $J = 255.6$  Hz), 153.1, 151.2, 143.0, 137.8, 129.94 (d,  $J = 8.2$  Hz), 128.7, 127.9, 127.6, 126.8, 126.5, 125.7, 120.10 (d,  $J = 27.6$  Hz), 118.5, 115.85 (d,  $J = 21.6$  Hz), 107.9, 92.9, 61.2, 60.7, 57.7, 56.1, 43.9, 19.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 3075, 2922, 2834, 1652, 1629, 1404, 1013, 758. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calc para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  617.09487, encontrada 617.09759.



*N*-Dodecil-2-(2-iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolina-1-carboxamida (**107k**).

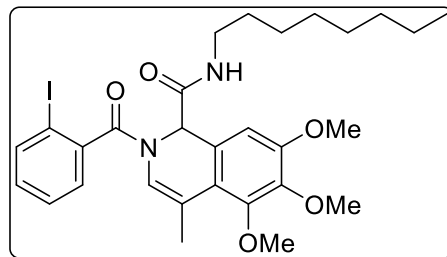
Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90o** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 67% (90 mg) De rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.4 (3/7 EtOAc-hexano) p. f. 177-181 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 16H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.7, 168.4, 152.9, 151.2, 142.8, 140.4, 139.6, 131.3, 129.8, 128.7,



128.5, 126.0, 120.4, 119.7, 118.6, 107.9, 92.9, 61.2, 60.8, 57.5, 56.1, 39.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.9, 22.7, 19.2, 14.2. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 3067, 2926, 2853, 1652, 1596, 1462, 1108, 768, 749. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  677.24514, encontrada 677.24389.

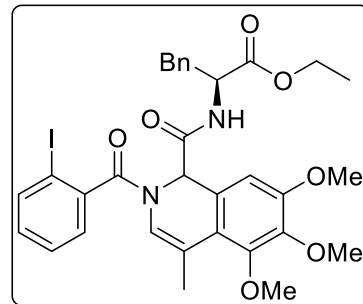
2-(2-Iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-*N*-octil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**107l**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90p** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 63% (78 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 78-81 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 7.88 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.47 (dq,  $J$  = 10.8, 6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 10H), 0.88 – 0.81 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 168.8, 168.5, 153.0, 151.2, 142.9, 139.6, 131.3, 128.7, 126.0, 120.4, 119.8, 108.0, 92.9, 61.3, 60.8, 57.5, 56.2, 39.9, 31.9, 29.6, 29.3, 27.0, 22.7, 19.3, 14.2. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$  621.18254, encontrada 621.18025.



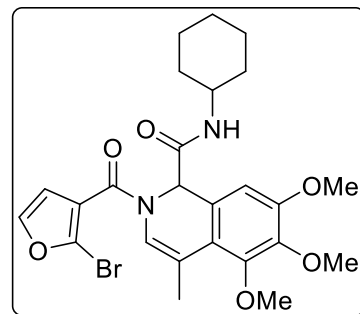
Etil (2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carbonil)-*L*-fenilalaninato (**107m**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90q** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un aceite color amarillo en 41% (68 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : (mezcla diastereomérica) 7.83 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 7.32 – 7.10 (m, 13H), 7.03 – 6.94 (m, 4H), 6.67 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.80 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.14 (q,  $J$  = 5.6, 4.5 Hz, 4H), 3.84 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 23H), 3.10 (dd,  $J$  = 12.7, 5.2 Hz, 4H), 2.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 1.32 – 1.12 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : (mezcla diastereomérica) 170.9, 168.7, 168.4, 167.9, 152.9, 151.2, 143.0, 140.5, 139.4, 135.8, 131.2, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.1, 125.4, 121.2, 120.6, 119.1, 118.5, 107.8, 93.0, 61.6, 61.3, 60.8, 57.6, 57.2, 56.1, 53.5, 37.8, 37.5, 29.7, 19.2, 19.1, 14.2. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3329, 3061, 2933, 2851, 1737, 1622, 1633, 1598, 1492, 1405, 1375, 1328, 1196, 1106, 1022, 772, 740, 702. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_7$  685.14107, encontrada 685.13860.



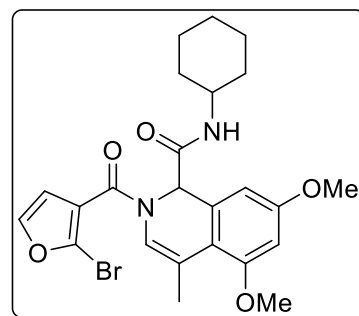
2-(2-Bromofuran-3-carbonil)-*N*-ciclohexil-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**107n**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90r** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 23% (26 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc–Hexano) *Rf*. 0.2 (4/6 EtOAc–hexano). p. f. 148-149 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.748 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.76 – 3.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 3H), 1.34 – 1.14 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.8, 162.0, 153.0, 151.3, 144.5, 142.9, 126.4, 121.1, 119.5, 119.2, 119.1, 113.1, 107.5, 61.3, 60.9, 58.1, 56.2, 48.4, 32.8, 25.6, 24.5, 19.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 2930, 2854, 1648, 1597, 1494, 1457, 1409, 1329, 1253, 1161, 1110, 1026, 942, 887, 754. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrN}_2\text{O}_6$  533.12872, encontrada 533.13056.



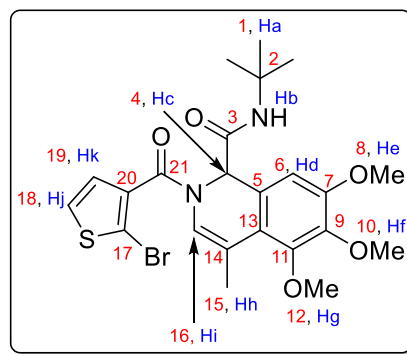
2-(2-Bromofuran-3-carbonil)-*N*-ciclohexil-5,7-dimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**107o**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90s** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color beige en 93% (94 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc–Hexano) *Rf*. 0.5 (4/6 EtOAc–hexano). p. f. 208-209 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (t,  $J = 10.8$  Hz, 2H), 1.70 – 1.46 (m, 3H), 1.35 – 1.11 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.7, 161.9, 160.1, 157.9, 144.3, 132.9, 126.3, 120.2, 120.0, 119.3, 114.7, 113.1, 104.7, 99.4, 60.5, 58.4, 55.6, 55.5, 48.3, 32.8, 25.6, 24.5, 19.9, 14.3. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 3089, 2924, 2853, 1648, 1604, 1574, 1493, 1464, 1402, 1334, 1210, 1166, 1103, 1040, 889, 810, 735. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5$  503.11811, encontrada 503.11819.



2-(2-Bromotiofeno-3-carbonil)-*N*-(*terc*-butil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**107p**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **90t** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color blanco en 76% (80 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc–Hexano) *Rf*. 0.2 (3/7 EtOAc–hexano). p. f. 152-154 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.31 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sub>j</sub>), 6.97 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, H<sub>k</sub>), 6.62 (s, 1H, H<sub>d</sub>), 6.35 (s, 1H, H<sub>b</sub>), 6.02 (s, 1H, H<sub>i</sub>), 5.95 (s, 1H, H<sub>c</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>e</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>g</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>f</sub>), 2.13 (s, 3H, H<sub>h</sub>), 1.31 (s, 9H, H<sub>a</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.9 (3), 163.6 (21), 152.9 (7), 151.2 (11), 142.8 (9), 135.1 (20), 128.0 (19), 127.3 (18), 126.4 (5), 120.4 (16), 119.9 (14), 118.9 (13), 114.8 (17), 107.7 (6), 61.3 (12), 60.8 (10), 58.4 (4), 56.1

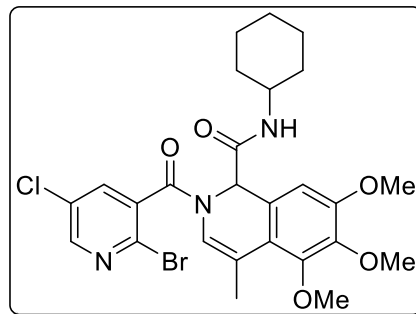




(8), 51.7 (2), 28.8 (1), 19.2 (15). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3378, 3077, 2966, 2937, 2849, 1689, 1652, 1627, 1522, 1491, 1417, 1327, 1268, 1184, 1108, 1024, 877, 825, 707. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$  523.09028, encontrada 523.08936.

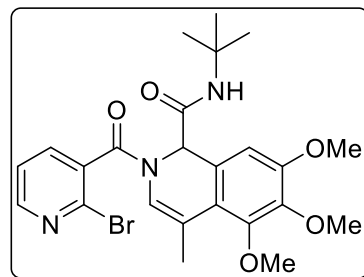
2-(2-Bromo-5-cloronicotinoil)-*N*-ciclohexil-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (107q).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto 90u como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 75% (87 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.2 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 238-239°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (rotámero mayor) 8.44 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.73 – 1.41 (m, 7H), 1.22 – 0.82 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 167.5, 166.9, 153.4, 153.1, 151.5, 150.0, 149.6, 139.7, 137.0, 136.3, 135.2, 132.2, 120.6, 120.3, 107.2, 62.0, 61.4, 60.9, 57.7, 56.5, 56.3, 49.1, 48.6, 33.1, 32.7, 32.4, 29.8, 25.5, 25.3, 24.8, 24.4, 24.3, 19.4, 19.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 3078, 2924, 2851, 1645, 1597, 1550, 1495, 1454, 1401, 1332, 1278, 1112, 1024, 898, 772. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}^{79}\text{Br}_1\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_5$  578.10579, encontrada 578.10556.



2-(2-Bromonicotinoil)-*N*-(*tert*-butil)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (107r).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto 90v como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color blanco en 60% (558 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-Hexano) *Rf*. 0.3 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 74-77 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.88 – 5.79 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.2, 165.5, 153.2, 151.3, 142.9, 138.9, 137.6, 133.9, 126.2, 123.1, 120.9, 119.3, 107.8, 61.3, 60.8, 58.1, 56.2, 51.9, 28.9, 19.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 2924, 2856, 1684, 1631, 1600, 1458, 1405, 1326, 1276, 1110, 1023, 846, 812, 756, 525. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}^{79}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_5$  518.12906, encontrada 518.12875.



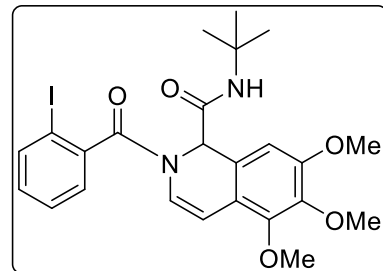
**Procedimiento general para la síntesis de las dihidroisoquinolinas 110a-g y la pirazinona 113a.**

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, el correspondiente aducto de Ugi dimetilacetamídico 109a-g (0.5 mmol) fue agregado a una disolución de ácido *p*-toluensulfónico (0.5 equiv; para los derivados de morfolina 1.5 equiv) y acetona (100 mg de 109a-g/1 mL de acetona). La mezcla de reacción fue agitada por 5 horas a 50°C (12 h a 50°C para los derivados de morfolina). Consecutivamente, se evaporaron los disolventes a presión reducida y el producto crudo se lavó con acetato de etilo y una disolución

saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminó por evaporación y el residuo fue sometido a purificación por cromatografía en capa fina.

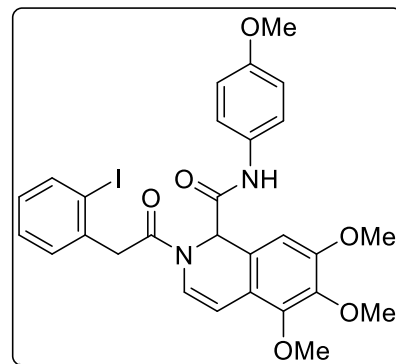
*N*-(*terc*-Butil)-2-(2-iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110a**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109a** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 80% (220 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.5 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 136-139 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.84 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.3, 167.5, 153.2, 148.8, 141.9, 139.6, 131.3, 128.4, 122.5, 107.1, 106.8, 92.9, 61.5, 60.9, 57.9, 56.2, 28.9, 28.5. IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3400, 3054, 2969, 2937, 1687, 1652, 1463, 1366, 1119, 1092, 769, 742. HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* calcd para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 551.10429, encontrada 551.10492.



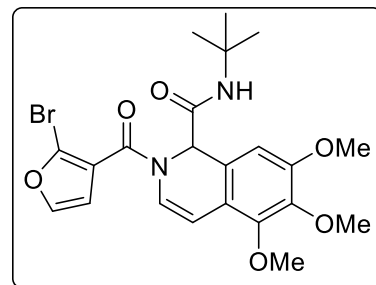
2-(2-(2-Iodofenil)acetil)-5,6,7-trimetoxi-*N*-(4-metoxifenil)-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110b**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109b** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 70% (214 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.6 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 99-102 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) δ: 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.13 (m, 5H), 7.05 – 6.89 (m, 3H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 12H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: (mezcla de rotámeros) 169.7, 168.3, 163.6, 158.9, 156.3, 153.7, 153.4, 148.9, 139.6, 137.5, 137.4, 130.3, 130.2, 129.2, 128.7, 128.5, 127.0, 121.5, 121.3, 116.3, 115.1, 114.6, 114.5, 114.0, 107.1, 107.1, 104.0, 103.2, 62.7, 61.5, 60.9, 60.8, 58.6, 57.7, 56.3, 56.2, 55.6, 55.5, 45.6, 45.5, 45.1. IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>): 3297, 3056, 2936, 2834, 1682, 1661, 1590, 1462, 1125, 1011, 832, 746. HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* calcd para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 615.09920, encontrada 615.09922.



2-(2-Bromofuran-3-carbonil)-*N*-(*terc*-butil)-5,6,7-trimetoxi-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110c**).

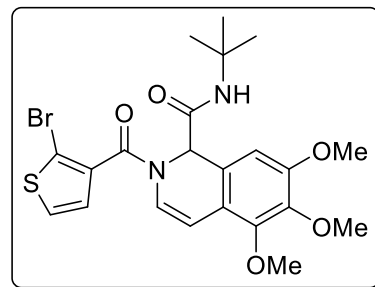
Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109c** como materia prima, este compuesto se obtuvo como una espuma color marrón en 70% (172 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.4 (5/5 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 182.5, 179.3, 167.7, 162.6, 153.3, 144.5, 124.4, 122.8, 119.0, 112.9,



106.9, 106.8, 61.5, 60.9, 58.2, 56.2, 56.3, 51.6, 28.7. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 3113, 2967, 2937, 1690, 1654, 1625, 1569, 1461, 1259, 1121, 1038, 745. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_6$  493.09742, encontrada 493.09837.

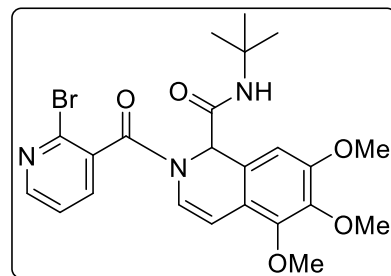
2-(2-Bromotiofeno-3-carbonil)-*N*-(*terc*-butil)-5,6,7-trimetoxi-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110d**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109d** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 87% (221 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (6/4 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.4 (6/4 EtOAc-Hexano). p. f. 73-76 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.33 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.3, 164.0, 152.9, 148.5, 141.6, 134.6, 127.4, 127.2, 123.9, 122.2, 117.0, 114.1, 106.8, 106.5, 61.2, 60.6, 57.8, 55.8, 51.3, 28.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3082, 2964, 2937, 2835, 1682, 1638, 1591, 1507, 1456, 1237, 1127, 1076, 727. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$  509.07463, encontrada 509.07449.



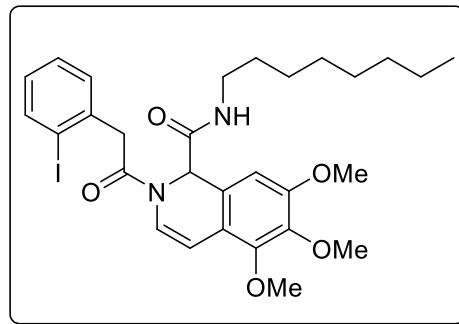
2-(2-Bromonicotinoil)-*N*-(*terc*-butil)-5,6,7-trimetoxi-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110e**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109e** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 74% (186 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (7/3 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.5 (7/3 EtOAc-hexano). p. f. 152-155 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.33 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.3, 164.0, 152.9, 148.5, 141.6, 134.6, 127.4, 127.2, 123.9, 122.2, 117.0, 114.1, 106.8, 106.5, 61.2, 60.6, 57.8, 55.8, 51.3, 28.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 3365, 3065, 2968, 2937, 2842, 1688, 1631, 1575, 1496, 1462, 1395, 1363, 1249, 1120, 1092, 889, 813, 753, 677, 631, 469. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_5$  504.11341, encontrada 504.11342.



2-(2-(2-Iodofenil)acetil)-5,6,7-trimetoxi-*N*-octil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110f**).

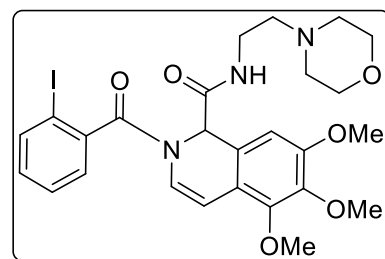
Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109f** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un aceite de color amarillo en 92% (285 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.3 (3/7 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.89 – 7.74 (m, 1H), 7.34 – 7.11 (m, 2H), 7.04 – 6.89 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.25 (dd,  $J = 5.8, 1.4$  Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.71 – 5.64 (m, 1H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 9H), 3.55 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.34 – 1.16



(m, 10H), 0.86 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.2, 163.9, 153.4, 139.6, 137.5, 131.8, 130.2, 129.2, 128.8, 128.5, 115.0, 113.7, 108.5, 104.1, 103.2, 101.1, 60.9, 58.4, 56.2, 46.7, 46.4, 45.6, 45.2, 31.8, 29.2, 28.5, 26.7, 22.7, 14.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 2928, 2854, 1675, 1589, 1505, 1459, 1420, 1367, 1327, 1240, 1127, 1010, 845, 746, 593, 490. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{IN}_2\text{O}_5$  621.18254, encontrada 621.18100.

2-(2-Iodobenzoil)-5,6,7-trimetoxi-*N*-(2-morfolinoetil)-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**110g**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109g** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color blanco en 65% (197 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (9/1 EtOAc-MeOH) *Rf*: 0.3 (10% EtOAc-hexano). p. f. 95-98 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.79 (dd,  $J = 28.8, 7.9$  Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.47 – 6.33 (m, 1H), 6.22 – 6.03 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 9H), 3.67 – 3.64 (m, 2H), 3.40 – 3.20 (m, 2H), 2.68 – 2.34 (m, 8H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

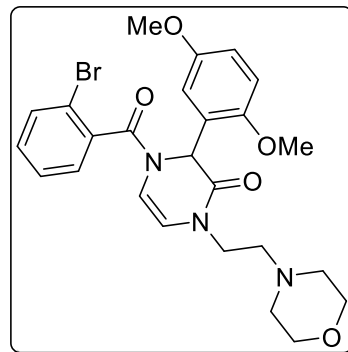


$\delta$ : (mezcla de rotámeros) 169.5, 166.2, 166.0, 153.3, 153.2, 140.3, 139.1, 131.6, 131.3, 131.2, 130.7, 130.6, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 106.8, 86.7, 67.0, 66.3, 61.5, 61.0, 57.8, 57.3, 57.2, 56.6, 56.3, 55.9, 54.0, 53.3, 42.1, 41.8. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 3292, 2939, 2855, 1678, 1643, 1591, 1461, 1332, 1187, 1125, 1035, 1010, 815, 774, 749, 683, 568. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{IN}_3\text{O}_6$  608.12575, encontrada 608.12459.



2-(2-Iodobenzoil)-5,8-dimetoxi-*N*-(2-morfolinoetil)-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**112a**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando al aducto **109h** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color blanco en 67% (193 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (9/1 EtOAc-MeOH) *Rf*: 0.6 (10% EtOAc-MeOH). p. f. 71-74 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.81 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.16 – 6.99 (m, 3H), 6.89 – 6.71 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.91 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 – 3.57 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.9, 164.0, 153.6, 151.6, 139.4, 138.7, 130.9, 130.5, 128.4, 127.7, 115.1, 113.9, 112.8, 111.2, 66.9, 66.3, 56.9, 56.5, 55.9, 55.7, 54.2, 53.7, 43.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 2953, 2832, 2810, 1656, 1585, 1500, 1459, 1246, 1115, 1017, 771, 763. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{I}_1\text{N}_3\text{O}_5$  578.11519, encontrada 578.11538.

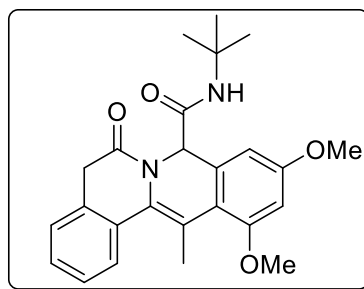


*Procedimiento general para la síntesis de las dihidroisoquinolinas fusionadas 93a-r y 111a-g.*

Se preparó una disolución desoxigenada (Argon-30 min) de las correspondientes dihidroisoquinolinas **93a-r** y **111a-g**. (0.15 mmol, 1.0 equiv.), acetato de paladio (20 mol%), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (40 mol %) y carbonato de cesio (2.5 equiv.) en tolueno (0.1 M). Posteriormente, la mezcla de reacción fue calentada bajo irradiación de microondas a 135 °C (100 W) por 2.5 horas. Después de remover el tolueno por evaporación, el producto crudo se extrajo utilizando acetato de etilo y salmuera, la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto crudo resultante fue sometido a purificación mediante cromatografía en capa fina ( $\text{SiO}_2$ ).

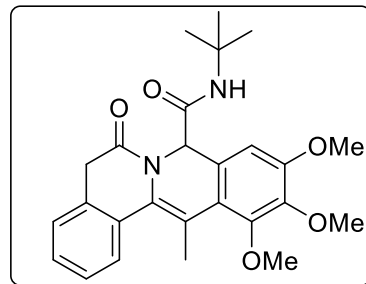
*N*-(*terc*-Butil)-10,12-dimetoxi-13-metil-6-oxo-5,8-dihidro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinolin-8-carboxamida (**93a**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107a** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido de color marrón en 62% (39 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (2/8 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.3 (20% EtOAc-hexano), p. f. 199-201 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.64 (dd,  $J$  = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 6.59 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.7, 167.6, 160.3, 158.6, 135.7, 133.1, 132.2, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9, 126.4, 121.7, 114.4, 105.9, 100.2, 56.5, 55.7, 55.6, 51.4, 40.0, 28.4, 16.6. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 2970, 2923, 1691, 1641, 1600, 1324, 1161, 761. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$  421.21273, encontrada 421.21295.



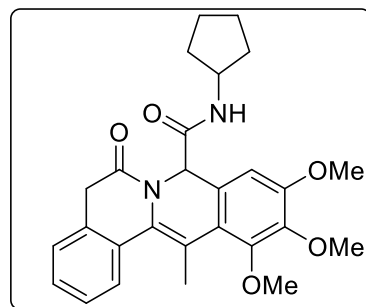
*N*-(*tert*-Butil)-10,11,12-trimetoxi-13-metil-6-oxo-5,8-dihidro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinolin-8-carboxamida (**93b**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107b** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color naranja en 56% (38 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 79-82 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.72 – 7.57 (m, 1H), 7.33 (dq,  $J = 11.1, 6.3, 4.8$  Hz, 4H), 6.77 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d,  $J = 27.7$  Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.6, 167.7, 153.3, 152.4, 143.0, 132.9, 132.3, 129.1, 128.3, 127.9, 127.6, 127.3, 126.5, 121.2, 118.5, 108.7, 61.3, 60.9, 56.2, 51.5, 40.0, 29.8, 28.4, 15.9. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3345, 2923, 2852, 1735, 1674, 1100. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$  451.22330, encontrada 451.22330.



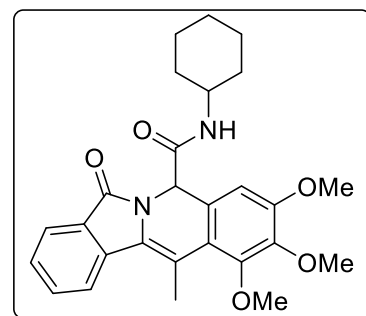
*N*-Ciclopentil-10,11,12-trimetoxi-13-metil-6-oxo-5,8-dihidro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinolin-8-carboxamida (**93c**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107c** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color naranja en 53% (37 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 72-75 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.06 – 0.84 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.7, 167.9, 153.3, 152.4, 143.1, 132.7, 132.3, 128.8, 128.3, 127.9, 127.5, 127.3, 126.5, 121.0, 118.5, 108.7, 61.3, 60.9, 56.2, 55.6, 51.5, 40.0, 33.1, 32.8, 29.8, 23.6, 23.5, 16.0. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 3327, 2921, 2853, 1649, 1596, 1099. 761. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$  463.22330, encontrada 463.22175.



*N*-Ciclohexil-1,2,3-trimetoxi-12-metil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93d**).

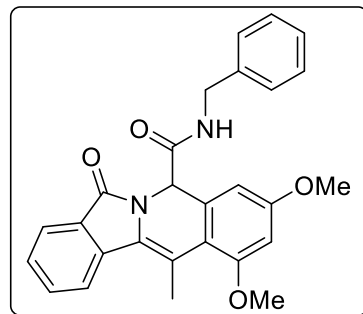
Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107d** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo en 54% (37 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 232-235 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.63 (tt,  $J = 13.7, 6.7$  Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.54 (d,  $J = 15.3$  Hz, 2H), 1.27 – 1.03 (m, 5H), 0.92 – 0.78 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.1, 166.9, 153.4, 152.8, 143.1, 135.8, 132.2, 129.8, 129.1, 128.2, 126.3, 124.0, 123.6, 120.3, 117.2, 107.6, 61.4, 60.9, 57.6, 56.2, 48.7, 32.6,



32.6, 25.5, 24.6, 17.0. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3301, 2928, 2852, 1705, 1651, 1102, 1019, 726. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$  463.22330, encontrada 463.22405.

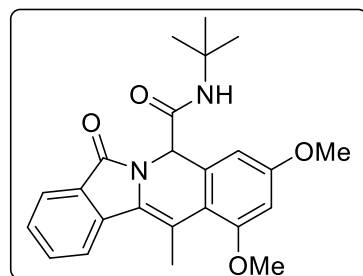
*N*-Bencil-1,3-dimetoxi-12-metil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93e**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107e** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo en 46% (30 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf* 0.3 (4/6 EtOAc-hexano), p. f. 237-240 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.17 (dq,  $J = 5.2, 2.7$  Hz, 3H), 7.08 (dt,  $J = 4.8, 2.6$  Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.9, 166.8, 160.6, 159.3, 132.1, 128.6, 128.0, 127.3, 123.9, 123.6, 105.2, 99.9, 57.7, 43.7, 29.8, 18.0. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 2920, 2850, 1720, 1690, 1652, 1455, 1396, 1158, 1028, 753, 694. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$  441.18143, encontrada 441.18012.



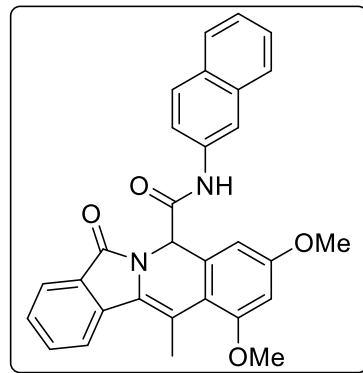
*N*-(*tert*-Butil)-1,3-dimetoxi-12-metil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93f**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107f** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo en 59% (36 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf* 0.4 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 245-248 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (dt,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.75 – 7.39 (m, 3H), 6.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.9, 166.8, 160.4, 159.3, 135.9, 134.1, 132.9, 132.0, 129.1, 128.9, 128.6, 127.8, 123.7, 118.0, 105.1, 99.6, 60.5, 58.4, 55.7, 51.7, 28.7, 18.0. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 3054, 2967, 2930, 2838, 1660, 1602, 1207, 1157. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$  407.19708, encontrada 407.19666.



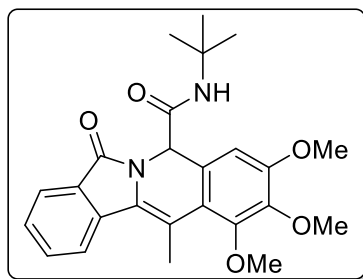
1,3-Dimetoxi-12-metil-*N*-(naftalen-2-il)-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93g**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107g** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo en 47% (34 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (2/8 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (2/8 EtOAc-hexano), p. f. descomposición a > 200°C. **<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)** δ: 10.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 4H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (dt, *J* = 14.8, 6.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)** δ: 167.6, 165.7, 160.2, 159.0, 135.96, 135.4, 133.3, 132.3, 132.2, 129.9, 129.4, 128.7, 128.5, 128.1, 127.4, 127.3, 126.5, 124.8, 123.8, 123.0, 119.6, 115.5, 115.1, 114.8, 105.8, 99.2, 57.4, 56.0, 55.5, 17.6. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*** calcd para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 477.18143, encontrada 477.18206.



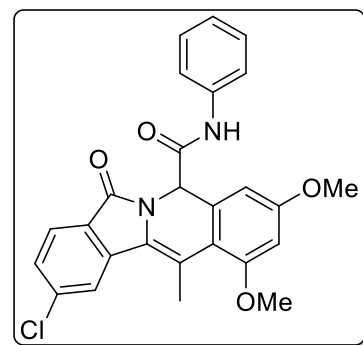
*N*-(*tert*-Butil)-1,2,3-trimetoxi-12-metil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93h**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107h** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 53% (34 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 89-92 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 168.0, 166.8, 153.4, 152.9, 143.2, 135.8, 132.2, 129.5, 129.1, 128.3, 126.2, 123.9, 123.8, 120.5, 117.2, 107.5, 61.5, 61.0, 58.1, 56.3, 51.8, 28.8, 17.0. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):** 3326, 3063, 3031, 2924, 2852, 1738, 1644, 1111. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 437.20765, encontrada 437.20694.



10-Cloro-1,3-dimetoxi-12-metil-7-oxo-*N*-fenil-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93i**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107i** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo en 65% (45 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (5/5 EtOAc-hexano), p. f. 280-283 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 166.7, 166.4, 161.1, 159.7, 138.6, 137.8, 137.2, 132.0, 128.9, 128.3, 127.7, 127.2, 125.0, 124.4, 123.8, 120.3, 119.9, 116.0, 105.5, 99.9, 58.4, 55.7, 29.9, 18.2. **IR (ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>):**

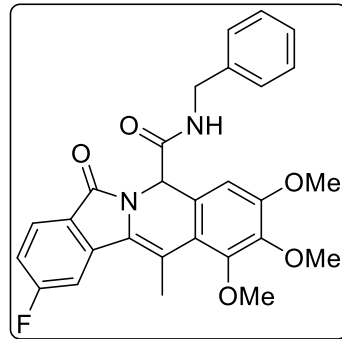




1): 3284, 3079, 2924, 2839, 1693, 1662, 1598, 1201, 946, 751. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)** *m/z* calcd para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 461.1268, encontrada 461.16630.

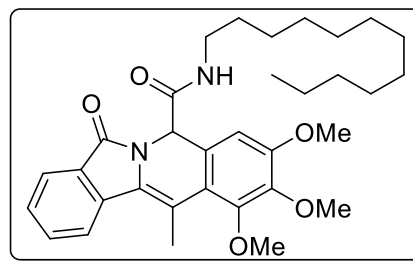
*N*-Bencil-10-fluoro-1,2,3-trimetoxi-12-metil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93j**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107j** como materia prima, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo en 49% (36 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano), p. f. 254-257 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 7.86 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 7.07 (dd, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 168.9, 166.7, 165.06 (d, *J* = 178.8 Hz), 153.8, 153.1, 143.4, 137.9, 128.7, 127.5, 127.4, 125.89 (d, *J* = 8.1 Hz), 120.1, 118.4, 116.11 (d, *J* = 24.2 Hz), 111.01 (d, *J* = 26.4 Hz), 107.6, 61.5, 61.0, 57.6, 56.3, 43.8, 29.9, 16.9. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)** *m/z* calcd para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 489.18257, encontrada 489.18519.



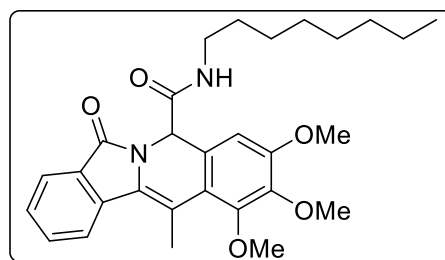
*N*-Dodecil-2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimetoxi-4-metil-1,2-dihidroisoquinolin-1-carboxamida (**93k**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107k** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 67% (90 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.4 (3/7 EtOAc-hexano) p. f. 177-181 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 9H), 3.19 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 1.24 (s, 32H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 169.2, 169.1, 152.9, 151.2, 142.9, 133.7, 131.5, 129.4, 128.5, 126.4, 123.8, 122.6, 120.3, 119.2, 117.8, 107.4, 61.3, 60.8, 58.4, 56.2, 39.7, 32.0, 29.7, 29.4, 29.3, 26.9, 22.8, 19.1, 14.2. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)** *m/z* calcd para C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 549.33284, encontrada 549.33276.



1,2,3-Trimetoxi-12-metil-*N*-octil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**93l**).

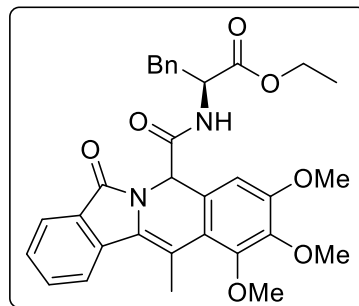
Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107l** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 45% (33 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-hexano) *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 184-187 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (dtq, *J* = 27.3, 14.0, 7.1 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.34 – 1.11 (m, 10H), 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75**



**MHz)**  $\delta$ : 169.0, 166.9, 153.4, 152.7, 143.1, 135.8, 132.2, 129.7, 129.1, 128.2, 126.2, 123.9, 123.6, 120.2, 117.3, 107.6, 61.4, 60.9, 57.4, 56.2, 39.8, 31.8, 29.3, 29.2, 29.2, 26.8, 22.7, 16.9, 14.1. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 2926, 2853, 1706, 1654, 1464, 1106, 759, 720. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$  493.27025, encontrada 493.26963.

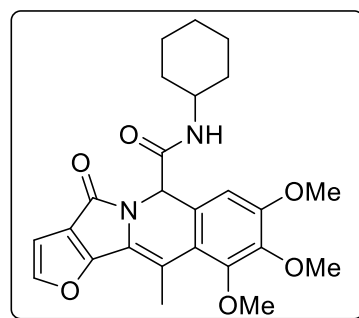
Etil (2*S*)-2-fenil-2-(1,2,3-trimetoxi-12-metil-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamido)acetato (**93m**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107m** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 28% (23 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 7.95 (dd,  $J = 13.7, 7.7$  Hz, 2H), 7.71 – 7.59 (m, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 3H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.70 (dt,  $J = 7.5, 5.5$  Hz, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.90 – 3.89 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.14 – 2.89 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 170.4, 168.2, 166.1, 153.4, 153.0, 152.4, 142.9, 135.2, 135.1, 131.8, 128.9, 128.7, 127.9, 127.9, 126.4, 124.9, 123.7, 123.4, 119.8, 116.1, 107.2, 101.5, 61.2, 61.1, 60.5, 56.8, 55.8, 53.0, 37.1, 29.4, 16.4, 13.7. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 2927, 2852, 1691, 1658, 1597, 1457, 1329, 1199, 1104, 1026, 744, 699. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$  557.22878, encontrada 557.22870.



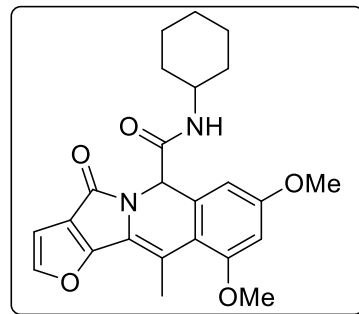
*N*-Ciclohexil-8,9,10-trimetoxi-11-metil-4-oxo-4,6-dihidrofuro[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**93n**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107n** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color beige en 51% (35 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.2 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 167-170 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 7.59 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 3H), 0.84 (dd,  $J = 10.6, 5.3$  Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 168.5, 161.5, 153.8, 153.5, 148.9, 143.0, 127.1, 122.0, 120.2, 118.3, 116.1, 107.8, 106.2, 61.5, 60.9, 57.8, 56.3, 48.7, 32.8, 29.8, 25.5, 24.6, 17.3. **IR** ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 2928, 2853, 1677, 1649, 1596, 1554, 1465, 1106, 1027, 988. **HRMS (DART, [M+H]<sup>+</sup>)**  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$  453.20256, encontrada 453.20322.



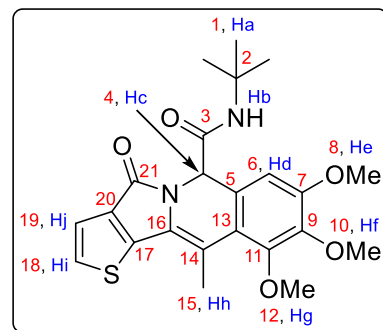
*N*-Ciclohexil-8,10-dimetoxi-11-metil-4-oxo-4,6-dihidrofuro[2',3':3,4]pirrolo[1,2-b]isoquinolin-6-carboxamida (**93o**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107o** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 74% (47 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.2 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 270-272 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.55 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 – 3.51 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.74 (d,  $J = 12.9$  Hz, 4H), 1.55 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 1.05 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 0.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.3, 161.6, 160.9, 160.1, 148.5, 133.8, 121.0, 119.8, 117.0, 113.9, 106.1, 105.5, 99.3, 58.0, 55.6, 48.6, 32.8, 29.8, 27.8, 26.7, 25.5, 24.6, 18.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 2924, 2855, 1695, 1648, 1602, 1548, 1455, 1360, 1323, 1204, 1162, 1093, 1047, 892, 846, 727. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$  423.19200, encontrada 423.19105.



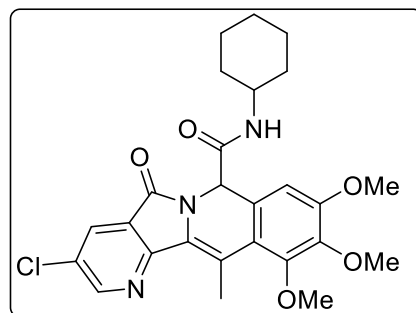
*N*-(*tert*-Butil)-8,9,10-trimetoxi-11-metil-4-oxo-4,6-dihidrotieno[2',3':3,4]pirrolo[1,2-b]isoquinolin-6-carboxamida (**93p**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107p** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 16% (11 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.1 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 222-225 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.42 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, Hi), 7.27 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, Hj), 6.90 (s, 1H, Hd), 6.61 (s, 1H, Hb), 5.74 (s, 1H, Hc), 3.91 (s, 3H, Hg), 3.89 (s, 3H, He), 3.86 (s, 3H, Hf), 2.56 (s, 3H, Hh), 1.24 (s, 9H, Ha).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.4 (3), 163.2 (21), 153.6 (7), 153.1 (11), 143.5 (9), 142.9 (17), 136.6 (16), 130.9 (18), 127.8 (5), 127.0 (14), 120.1 (19), 118.9 (20), 115.9 (13), 107.6 (6), 61.4 (12), 60.9 (10), 58.6 (4), 56.2 (8), 51.8 (2), 28.7 (1), 18.1 (15). IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 3305, 3077, 2967, 2856, 1662, 1594, 1550, 1457, 1363, 1325, 1250, 1152, 1102, 1018, 1018, 981, 883, 732, 518. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  443.16407, encontrada 443.16291.



3-Cloro-*N*-ciclohexil-9,10,11-trimetoxi-12-metil-5-oxo-5,7-dihidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-b]isoquinolin-7-carboxamida (**93q**).

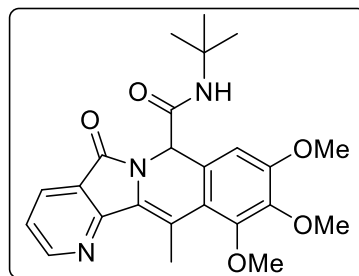
Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107q** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 84% (62 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (3/7 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.2 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 258-260 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.76 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.74 (dd,



$J = 13.9, 3.7$  Hz, 4H), 1.61 – 1.56 (m, 2H), 1.05 (dd,  $J = 10.4, 2.3$  Hz, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.5, 165.0, 162.7, 154.2, 153.6, 151.8, 143.4, 130.8, 126.1, 123.8, 122.2, 119.3, 109.5, 107.2, 61.4, 60.9, 57.6, 56.3, 48.9, 32.8, 32.7, 29.8, 25.4, 24.6, 15.9. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3311, 3292, 2928, 2854, 1704, 1646, 1593, 1461, 1329, 1112, 1034, 799. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_5$  498.17957, encontrada 498.17885.

*N*-(*tert*-Butil)-9,10,11-trimetoxi-12-metil-5-oxo-5,7-dihidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*b*]isoqui-nolin-7-carboxamida (**93r**).

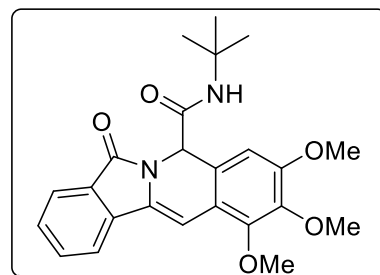
Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **107r** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 42% (33 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc–Hexano) *Rf*: 0.2 (5/5 EtOAc–hexano). p. f. descomposición a  $> 205$  °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.84 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 7.7, 4.9, 2.4$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).



$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.9, 164.2, 156.1, 154.0, 152.8, 143.2, 131.1, 127.2, 126.5, 123.1, 122.2, 121.5, 119.6, 107.2, 61.4, 60.9, 58.1, 56.2, 51.8, 28.7, 15.9. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 2966, 2931, 2851, 1699, 1667, 1592, 1546, 1456, 1403, 1368, 1322, 1194, 1108, 1022, 1194, 1108, 1022, 950, 787, 553, 512. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$  438.2029, found 438.2033.

*N*-(*tert*-Butil)-1,2,3-trimetoxi-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**111a**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110a** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color marrón en 62% (40 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc–hexano) *Rf*: 0.4 (5/5 EtOAc–hexano). p. f. 185–188 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.76 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ :

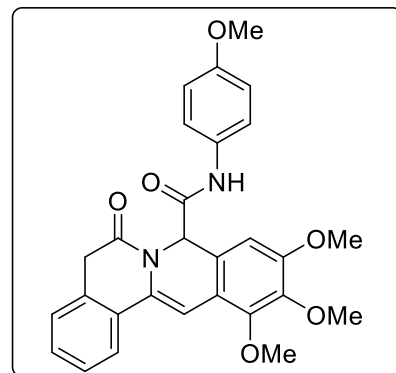


168.2, 166.8, 153.6, 150.0, 141.9, 135.2, 132.0, 131.6, 128.9, 128.4, 125.0, 123.1, 120.5, 117.6, 106.9, 99.2, 61.7, 60.9, 58.1, 56.2, 51.7, 28.6. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 3062, 2966, 2843, 1671, 1599, 1494, 1464, 1120, 1090, 761, 727. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$  423.19200, encontrada 423.19152.



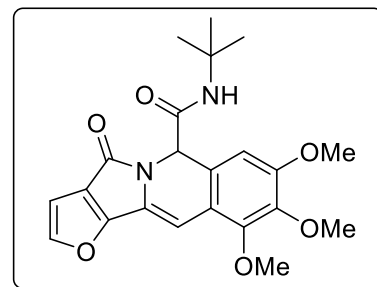
10,11,12-Trimetoxi-*N*-(4-metoxifenil)-6-oxo-5,8-dihidro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinolin-8-carboxamida (**111b**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110b** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido de color marrón en 35% (26 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-hexano) *Rf*: 0.4 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 95-98 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.41 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.1, 163.2, 159.0, 153.5, 132.0, 130.2, 129.3, 128.6, 128.1, 127.4, 127.2, 122.0, 120.6, 114.6, 111.9, 103.1, 60.8, 57.8, 55.9, 55.6, 38.0. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3351, 3072, 2936, 2836, 1687, 1590, 1509, 1245, 1125, 1001, 833, 760. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$  487.18691, encontrada 487.18788.



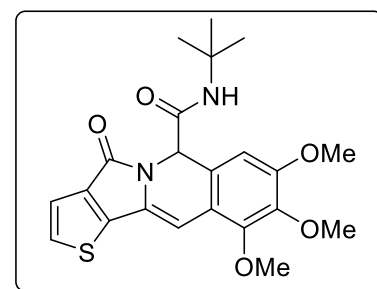
*N*-(*tert*-Butil)-8,9,10-trimetoxi-4-oxo-4,6-dihidrofuro[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**111c**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110c** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color marrón en 50% (31 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (5/5 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.5 (5/5 EtOAc-hexano). p. f. 191-194 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.56 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.6, 161.9, 160.3, 154.1, 150.5, 149.0, 141.8, 125.7, 123.6, 120.3, 116.7, 106.9, 106.0, 103.5, 100.2, 61.7, 60.9, 58.0, 56.2, 51.7, 28.6. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3431, 3314, 2970, 2940, 1694, 1667, 1596, 1548, 1495, 1468, 1330, 1302, 1128, 987, 737, 565. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$  413.17126, encontrada 413.17283.



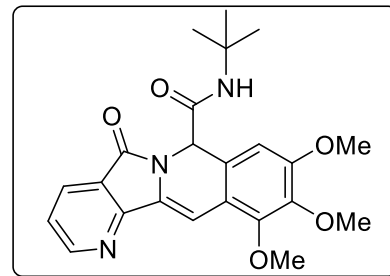
*N*-(*tert*-Butil)-8,9,10-trimetoxi-4-oxo-4,6-dihidrotieno[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-6-carboxamida (**111d**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110d** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 34% (21 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (6/4 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.5 (60% EtOAc-hexano). p. f. 100-103 °C:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.42 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 168.2, 153.9, 137.7, 130.5, 128.5, 127.6, 126.1, 125.1, 120.3, 106.9, 105.9, 101.0, 70.3, 60.9, 58.6, 57.2, 56.2, 45.6, 28.6. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3311, 3068, 1665, 1600, 1458, 1359, 1232, 1119, 1086, 1029, 730, 618, 482. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  429.14842, encontrada 429.14874.



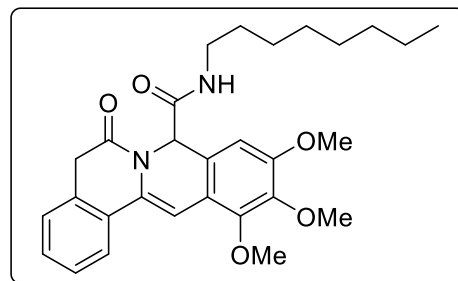
*N*-(*tert*-Butil)-9,10,11-trimetoxi-5-oxo-5,7-dihidropirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-*b*]isoquinolin-7-carboxamida (**111e**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110e** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 19% (15 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (7/3 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.4 (7/3 EtOAc-hexano). p. f. 182-185 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (rotámetro mayor) 8.75 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámetros) 169.3, 167.9, 164.4, 154.3, 153.4, 152.8, 142.0, 140.9, 131.8, 131.7, 131.3, 125.4, 124.5, 123.3, 122.7, 117.2, 106.6, 105.4, 101.5, 61.7, 60.9, 58.2, 55.9, 55.9, 55.2, 51.8, 28.7, 28.6. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 3064, 2970, 2939, 1672, 1594, 1549, 1462, 1366, 1324, 1226, 1179, 1119, 1083, 1028, 991, 781. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$  424.18725, encontrada 424.18823.



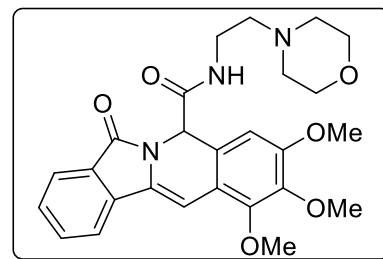
10,11,12-Trimetoxi-*N*-octil-6-oxo-5,8-dihidro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinolin-8-carboxamida (**111f**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110f** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un aceite color marrón en 48% (35 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (4/6 EtOAc-Hexano) *Rf*: 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). p. f. 182-185 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.26 (dd,  $J = 9.3, 4.5$  Hz, 12H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.1, 163.5, 153.4, 130.6, 129.3, 128.5, 128.1, 127.9, 127.5, 122.0, 120.5, 110.7, 103.2, 60.8, 57.5, 55.9, 47.0, 38.0, 31.8, 29.2, 28.6, 26.7, 22.7, 14.1. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3431, 2928, 2855, 1677, 1591, 1461, 1418, 1327, 1127, 1007, 760, 525. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$  493.27025, encontrada 493.26840.



1,2,3-Trimetoxi-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**111g**).

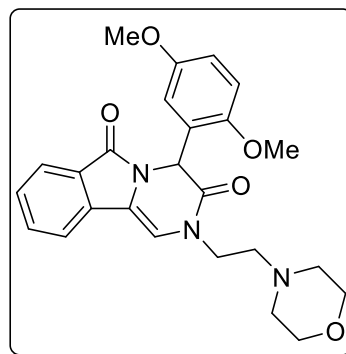
Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **110g** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color amarillo en 72% (51 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (9/1 EtOAc-MeOH) *Rf*: 0.3 (10% EtOAc-hexano). p. f. 79-82 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (rotámetro mayor) 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 4H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (rotámetro mayor) 169.9, 166.9, 154.2, 153.6, 150.2, 142.1, 135.2, 132.3, 131.0, 129.2, 128.3, 123.3, 120.7, 116.9, 107.3, 105.4,



99.6, 65.0, 61.8, 61.0, 57.7, 56.9, 56.5, 53.2, 34.4. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3386, 2929, 2852, 2246, 1652, 1592, 1506, 1460, 1422, 1329, 1237, 1188, 1126, 1012, 915, 814, 731, 694, 567. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$  480.21346, encontrada 480.21389.

1,4-Dimetoxi-*N*-(2-morfolinoetil)-7-oxo-5,7-dihidroisoindolo[2,1-*b*]isoquinolin-5-carboxamida (**113a**).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando a la dihidroisoquinolina **112a** como materia prima, este compuesto se obtuvo como un sólido color marrón en 88% (60 mg) de rendimiento después de la purificación en columna (9/1 EtOAc-MeOH) *Rf*. 0.5 (10% EtOAc-hexano). p. f. 75-78 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 3H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 165.1, 164.7, 153.6, 151.3, 133.7, 131.7, 128.8, 128.1, 123.7, 118.9, 116.2, 113.9, 112.9, 107.9, 67.0, 56.7, 55.2, 53.7, 44.6, 35.7, 34.9, 27.0, 26.9, 26.3, 26.2. IR ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 3080, 2930, 2852, 1676, 1616, 1502, 1449, 1248, 1115, 1045, 759, 718. HRMS (DART,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$  450.20290, encontrada 450.20308.



*Protocolo para la determinación de los coeficientes de partición octanol/agua (log P).*

Los valores de log *P* se midieron por partición de octanol usando el método del matraz de agitación.<sup>78</sup> Se tomó una pequeña alícuota de cada fluoróforo (100 mL, 50–300 mm) y se añadió una solución de Tris-Buffer (10 mm, pH 7.4) con 1-octanol (100 mL; Aldrich) contenida en un microtubo (0,5 mL). Los tubos se sometieron a una agitación por vórtice durante 2 minutos y se centrifugaron durante 2 minutos. Posteriormente, se retiraron 25 mL de cada capa (orgánica/acuosa) y se diluyeron en 100 mL de 3:1 metanol/Tris o metanol/octanol para una composición final de metanol/octanol /Tris 3:1:1. La capa acuosa se diluyó cuatro veces más. Se prepararon tres diluciones por capa, cada dilución (100 mL) se pipeteó en una placa de 384-well y se leyó la absorbancia a 500 nm con una longitud de onda de referencia a 625 nm. Se calculó la media de  $A_{500}$  de tres diluciones para cada capa. El log ( $A_{500}$  de la capa orgánica /  $A_{500}$  de la capa acuosa) derivó en los coeficientes de partición (log *P*). Este procedimiento se repitió un mínimo de cuatro veces por fluoróforo para calcular el log *P* medio y el error estándar. Todas las mediciones de absorbancia utilizadas estuvieron dentro del rango lineal del instrumento.

## 7.2 SECUENCIA UGI-4CR/DESPROTECCIÓN/HECK.

*Procedimiento general para la síntesis de los aductos de Ugi-4CR dimetilacetamídicos 114a-u.*

A un vial de 20 mL, equipado con una barra de agitación magnética y 10 mL de etanol, se adicionaron el aminoacetaldehído dimetilacetal (1,8 mmol, 1,0 equiv.) y el aldehído correspondiente (1,8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura

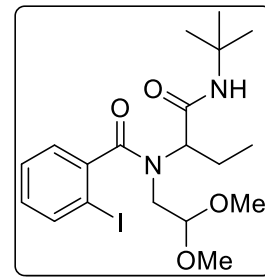
<sup>78</sup> J. B. Rothbard, T. C. Jessop, R. S. Lewis, B. A. Murray, P. A. Wender. Role of Membrane Potential and Hydrogen Bonding in the Mechanism of Translocation of Guanidinium-Rich Peptides into Cells. *J Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 31, 9506-9507.

ambiente bajo una atmósfera de argón. Posteriormente, se añadió el correspondiente ácido *o*-haloareno(heteroareno) (1,8 mmol, 1,0 equiv.); y el isonitrilo correspondiente (1,8 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Por último, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% (2 porciones de 10 mL), se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación la fase orgánica remanente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash.

*N*-(1-(*terc*-Butilamino)-1-oxobutan-2-il)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (**114a**).

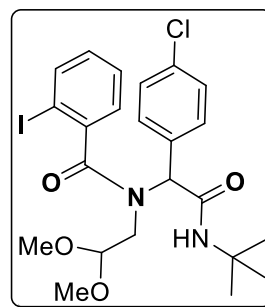
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, propionaldehído, ácido 2-iodobenzóico y *terc*-butil isonitrilo, como un aceite color amarillo (489 mg) en 67% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: (rotámero mayor) 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.32 (dt, *J* = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 4.62 – 4.33 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.25 – 1.73 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 173.2, 173.0, 172.2, 169.6, 169.3, 141.9, 141.5, 140.5, 139.5, 138.9, 131.1, 130.4, 130.3, 129.0, 128.3, 128.2, 128.0, 127.1, 102.8, 102.4, 102.0, 93.3, 92.4, 66.4, 65.2, 63.1, 61.6, 56.7, 56.0, 55.4, 55.2, 54.9, 54.9, 51.2, 51.1, 50.4, 49.0, 46.9, 46.4, 28.9, 28.7, 24.2, 23.3, 21.8, 21.1, 12.8, 11.5, 11.4. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3330, 2926, 2935, 1675, 1646, 1624, 1537, 1451, 1223, 1124, 1072, 1015, 554, 442. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 477.12502, encontrada 477.12504.



*N*-(2-(*terc*-butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (**114b**).

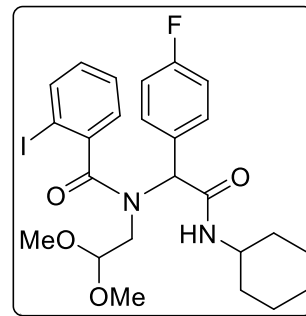
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-clorobenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y *terc*-butil isonitrilo, como un aceite transparente (835 mg) en 83% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 8H), 7.08 (ddd, *J* = 11.3, 7.7, 1.7 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 167.7, 167.4, 140.1, 139.2, 134.3, 133.4, 131.5, 131.2, 130.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1, 127.2, 103.5, 103.0, 102.4, 67.4, 65.3, 64.4, 56.2, 55.8, 54.9, 51.6, 51.4, 49.9, 47.7, 28.7. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3220, 3061, 2966, 2834, 1652, 1541, 1490, 1449, 1398, 1365, 1252, 1221, 1074, 1019, 753, 671, 440. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 559.08605, encontrada 559.08605.





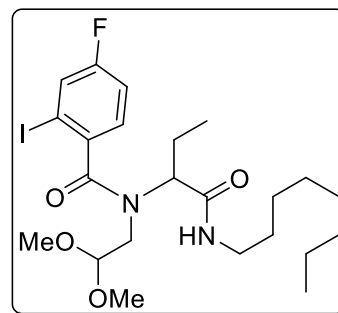
*N*-(2-(Ciclohexilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (**114c**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-fluorobenzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y ciclohexil isonitrilo, como un aceite transparente (838 mg) en 82% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 3H), 7.26 (dd, *J* = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 6H), 5.18 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (ddt, *J* = 22.8, 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (dd, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 4H), 1.67 (td, *J* = 39.5, 38.4, 15.7 Hz, 6H), 1.42 – 1.23 (m, 5H), 1.22 – 1.05 (m, 5H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 172.7, 172.0, 171.4, 168.1, 167.6, 167.4, 163.8, 161.3, 141.4, 140.9, 140.0, 139.0, 138.9, 131.9, 131.8, 131.7, 131.7, 131.1, 130.3, 128.8, 128.4, 128.0, 126.9, 115.9, 115.7, 115.4, 115.2, 103.4, 102.9, 102.3, 92.7, 67.1, 64.3, 63.2, 56.1, 55.7, 54.9, 54.8, 54.6, 51.0, 49.2, 48.6, 48.5, 47.6, 33.3, 32.8, 25.5, 25.2, 25.1, 24.7. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3297, 3067, 2995, 2932, 2853, 1650, 1543, 1509, 1445, 1406, 1227, 1158, 1122, 1074, 1020, 838, 753, 637, 542, 511, 440. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>1</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 569.13125, encontrada 569.13229.



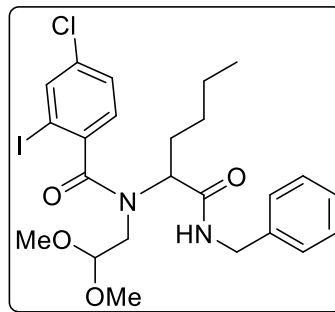
*N*-(2,2-Dimetoxietil)-4-fluoro-2-iodo-*N*-(1-(octilamino)-1-oxobutan-2-il)benzamida (**114d**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, propionaldehído, ácido 2-iodo-4-fluor-benzóico y octil isonitrilo, como un aceite transparente (495 mg) en 79% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (1/1 EtOAc-hexano), *Rf* 0.2 (1/1 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.22 (s, 6H), 3.14 (dd, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 4H), 2.15 (ddd, *J* = 20.9, 11.6, 7.0 Hz, 2H), 1.86 (ddq, *J* = 21.2, 14.2, 7.2 Hz, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 4H), 1.22 (s, 20H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.86 – 0.81 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 172.6, 171.9, 170.4, 170.2, 163.4, 160.1, 138.2, 130.5, 130.4, 129.7, 129.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 126.8, 126.5, 126.1, 125.8, 115.7, 115.5, 102.7, 66.4, 62.3, 59.8, 56.0, 55.0, 50.5, 48.5, 39.5, 31.8, 29.5, 29.3, 27.1, 27.0, 22.6, 21.6, 20.8, 14.1, 11.4. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3441, 3078, 2928, 2855, 1634, 1592, 1539, 1484, 1378, 1258, 1211, 1123, 1075, 1024, 977, 862, 823, 556. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>23</sub>H<sub>37</sub><sup>19</sup>F<sub>1</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 551.17820, encontrada 551.17679.



*N*-(1-(Bencilamino)-1-oxohexan-2-il)-4-cloro-*N*-(2,2-dimetoxietil)-2-iodobenzamida (**114e**).

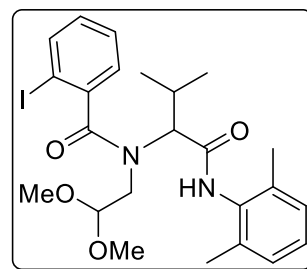
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, pentanal, ácido 2-iodo-4-cloro-benzóico y bencil isonitrilo, como un aceite transparente (916 mg) en 89% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 9H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 2H), 0.93 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:



(mezcla de rotámeros) 167.8, 172.5, 170.6, 170.2, 140.3, 140.0, 139.9, 138.8, 138.4, 135.3, 129.9, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 102.8, 102.5, 102.2, 92.5, 65.2, 61.2, 58.6, 56.8, 56.4, 55.8, 55.4, 55.3, 55.1, 50.8, 48.9, 46.7, 43.9, 43.5, 30.3, 29.9, 29.2, 28.8, 28.0, 27.3, 22.6, 14.1, 14.1, 14.0. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>1</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 573.10170, encontrada 573.10438.

*N*-(2,2-Dimetoxietil)-*N*-(1-((2,6-dimetilfenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-iodobenzamida (**114f**).

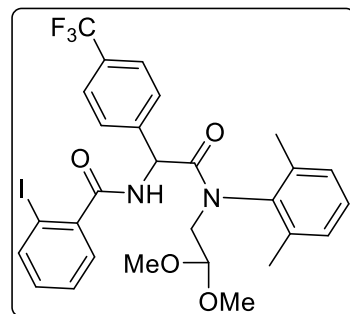
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, isobutiraldehído, ácido 2-iodobenzóico y 2,6-dimetilfenil isonitrilo, como un sólido color blanco (803 mg) en 83% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.5 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 134-136 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 8.60 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 4.86 – 4.74 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 173.7, 168.4, 141.9, 139.0, 134.6, 134.1, 130.3, 129.3, 128.1, 126.8,



101.7, 92.1, 55.4, 54.6, 26.0, 20.8, 20.3, 18.8. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3301, 2962, 2929, 2874, 1686, 1622, 1515, 1472, 1420, 1123, 1076, 1021, 771, 742, 501. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 539.14067, encontrada 539.14231

*N*-(2-((2,2-Dimetoxietil)(2,6-dimetilfenil)amino)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-iodobenzamida (**114g**).

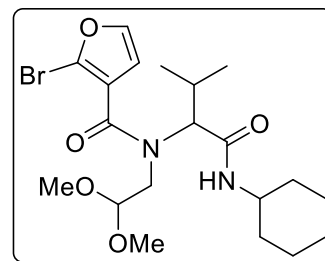
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-(trifluorometil)benzaldehído, ácido 2-iodobenzóico y 2,6-dimetilfenil isonitrilo, como un aceite claro (1071 mg) en 93% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.4 (3/7 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.69 – 7.57 (m, 6H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 7.04 (s, 5H), 6.30 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.49 – 3.25 (m, 7H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.26 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 172.6, 171.7, 167.2,



166.5, 141.4, 141.2, 139.7, 139.3, 139.1, 138.5, 135.6, 135.4, 133.8, 133.8, 130.9, 130.7, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.7, 127.4, 125.8, 125.5, 104.1, 103.1, 92.6, 92.3, 65.8, 63.5, 55.7, 55.4, 55.2, 54.8, 51.9, 49.4, 18.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3267, 2932, 2837, 1649, 1521, 1472, 1416, 1326, 1166, 1122, 1070, 1020, 843, 767. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 641.11241, encontrada 641.11168

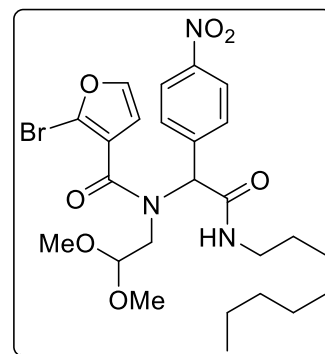
2-Bromo-*N*-(1-(ciclohexilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-(2,2-dimetoxietil)furan-3-carboxamida (**114h**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, isobutiraldehído, ácido 2-bromofuran-3-carboxílico y ciclohexil isonitrilo, como un aceite transparente (645 mg) en 80% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf* 0.4 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.38 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.61 (dq, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.36 – 1.10 (m, 5H) 0.95 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 169.6, 166.9, 144.2, 122.2, 121.31, 113.03, 102.22, 69.00, 55.46, 51.23, 47.90, 32.84, 32.60, 26.3, 25.6, 24.5, 19.9, 19.3. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3312, 2931, 2855, 2932, 1671, 1626, 1538, 1498, 1449, 1164, 1125, 1081, 889, 736. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 459.14946, encontrada 449.14948.



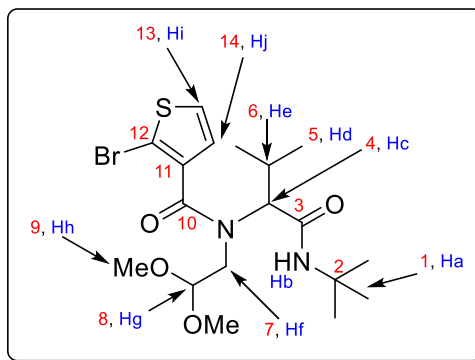
2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(1-(4-nitrofenil)-2-(octilamino)-2-oxoetil)furan-3-carboxamida (**114i**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-nitrobenzaldehído, ácido 2-bromofuran-3-carboxílico y octil isonitrilo, como un aceite transparente (357 mg) en 35% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.48 (s, 6H), 6.54 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.41 (dd, *J* = 24.9, 19.5 Hz, 19H), 1.66 – 1.45 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 11.1 Hz, 20H), 0.86 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 167.8, 147.6, 145.0, 142.5, 129.8, 123.9, 112.0, 102.6, 65.7, 55.4, 51.1, 40.1 31.8, 29.4, 27.1, 22.7, 14.1. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3357, 2927, 2856, 1655, 1523, 1458, 1347, 1166, 1122, 1067, 1015, 737, 701, 560. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 568.16584, encontrada 568.16551.



2-Bromo-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-*N*-(2,2-dimetoxietil)tiofeno-3-carboxamida (**114j**).

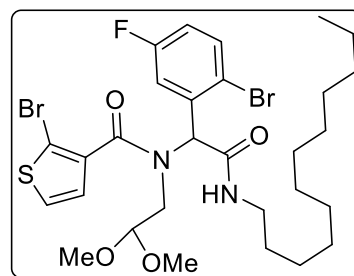
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, isobutiraldehído, ácido 2-bromotiofen-3-carboxílico y *tert*-butil isonitrilo, como un aceite amarillo (677 mg) en 84% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (2/8 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, **Hi**), 7.22 (s, 1H, **Hb**), 6.92 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, **Hj**), 4.62 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, **Hg**), 3.88 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, **Hc**), 3.41 – 3.32 (m, 2H, **Hf**), 3.29 (s, 3H, **Hh**), 3.26 (s, 3H, **Hh**), 2.61 (dt,  $J = 11.7, 6.3$  Hz, 1H, **He**), 1.36 (s, 9H, **Ha**), 1.02 (dd,  $J = 6.5, 2.4$  Hz, 6H, **Hd**).



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 169.6 (**3**), 168.5 (**10**), 137.5 (**11**), 128.0 (**14**), 127.0 (**13**), 110.9 (**12**), 102.3 (**8**), 69.9 (**4**), 55.2 (**9**), 55.1 (**9**), 51.0 (**7, 2**), 28.8 (**1**), 26.7 (**6**), 20.0 (**5**), 19.5 (**5**). **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 3077, 2965, 2932, 2834, 1675, 1624, 1539, 1453, 1389, 1365, 1222, 1125, 1077, 981, 714, 655, 556. **HRMS** (**DART+**)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  449.1109, encontrada 449.11156.

2-Bromo-*N*-(1-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-(dodecilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)tiofeno-3-carboxamida (**114k**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 2-bromo-5-fluorobenzaldehído, ácido 2-bromotiofen-3-carboxílico y dodecil isonitrilo, como un aceite claro (838 mg) en 67% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.6 (3/7 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.65 (s, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 2H), 5.71 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.36 – 3.24 (m, 2H), 3.14 (d,  $J = 11.1$  Hz, 3H), 1.69 – 1.46 (m, 1H), 1.23 (s, 18H), 0.89 – 0.79 (m, 3H).

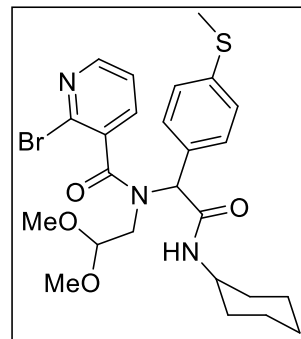


$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 168.8, 168.0, 167.4, 163.5, 160.2, 136.7, 134.8, 134.3, 127.3, 125.9, 120.1, 119.7, 119.4, 119.0, 118.7, 117.9, 117.7, 117.4, 103.1, 102.7, 67.8, 64.8, 56.8, 55.0, 50.3, 48.3, 40.1, 32.0, 29.7, 29.7, 29.5, 29.4, 27.3, 27.1, 22.8, 14.2. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3308, 3078, 2924, 2853, 1646, 1534, 1467, 1414, 1268, 1123, 1075, 814, 733, 599, 547, 461. **HRMS** (**DART+**)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}^{81}\text{Br}_2\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  695.11751, encontrada 695.11811.



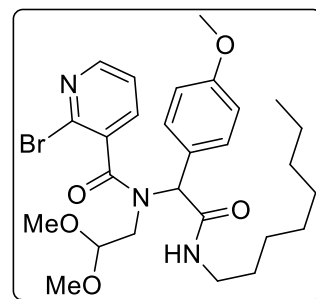
2-Bromo-*N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-(metiltio)fenil)-2-oxoetil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)nicotinamida (**114l**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-(metiltio)benzaldehído, ácido 2-bromonicotínico y ciclohexil isonitrilo, como un aceite color amarillo (654 mg) en 66% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 8.40 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 17.3, 7.8 Hz, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 8H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 5H), 1.72 – 1.57 (m, 5H), 1.34 – 1.07 (m, 10H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 169.5, 169.3, 168.7, 168.1, 167.7, 167.4, 150.9, 150.3, 140.0, 138.3, 138.1, 136.1, 135.1, 134.9, 131.6, 130.5, 130.3, 126.5, 122.9, 122.6, 103.3, 102.4, 67.3, 64.2, 63.2, 55.7, 55.6, 55.3, 55.1, 54.9, 50.9, 48.8, 47.1, 33.4, 33.0, 25.6, 24.8, 15.4. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3300, 3066, 2930, 2853, 1647, 1576, 1550, 1452, 1389, 1311, 1123, 1083, 1024, 973, 812, 730, 642, 524. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 552.13547, encontrada 552.13562.



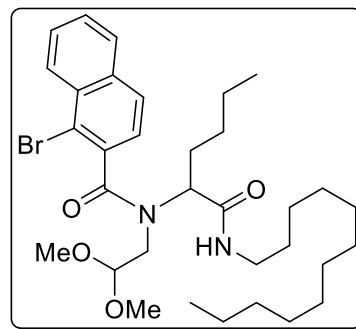
2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(1-(4-metoxifenil)-2-(octilamino)-2-oxoetil)nicotinamida (**114m**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-metoxibenzaldehído, ácido 2-bromonicotínico y octil isonitrilo, como un aceite color amarillo (427 mg) en 42% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (4/6 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (4/6 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 8.38 – 8.20 (m, 2H), 7.68 – 7.32 (m, 5H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 3.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.52 – 1.33 (m, 4H), 1.18 (s, 20H), 0.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 169.4, 169.2, 169.0, 169.0, 168.5, 160.0, 150.7, 150.1, 138.4, 138.3, 138.1, 136.3, 135.1, 131.6, 131.3, 127.0, 125.7, 125.5, 122.9, 122.5, 114.4, 114.3, 103.3, 102.5, 67.2, 63.3, 62.8, 55.6, 55.4, 55.1, 54.7, 50.5, 48.4, 46.6, 39.8, 31.8, 29.4, 29.2, 27.1, 26.9, 22.7, 14.1. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3321, 3071, 2928, 2854, 1679, 1644, 1578, 1553, 1513, 1459, 1389, 1252, 1181, 1123, 1082, 1028, 812, 700, 639. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 566.20526, encontrada 566.20489.

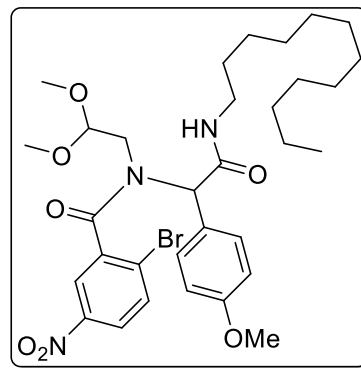


1-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(1-(dodecilamino)-1-oxohexan-2-il)-2-naftamida (**114n**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, pentanal, ácido 1-bromonaftóico y dodecil isonitrilo, como un aceite color amarillo (255 mg) en 23% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (3/7 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 8.32 – 8.12 (m, 3H), 7.82 – 7.71 (m, 6H), 7.61 – 7.46 (m, 6H), 7.25 – 7.09 (m, 4H), 5.33 (ddd,  $J = 15.6, 7.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.82 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J = 6.4, 4.4$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.55 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H), 3.49 (d,  $J = 3.4$  Hz, 3H), 3.22 (s, 7H), 3.16 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 2.21 – 1.71 (m, 6H), 1.49 (p,  $J = 7.0$  Hz, 8H), 1.37 (h,  $J = 2.8$  Hz, 8H), 1.19 (s, 40H), 0.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.80 (t,  $J = 6.2$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 172.3, 171.0, 135.9, 134.2, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 125.7, 125.1, 124.9, 123.3, 103.0, 102.8, 102.5, 102.3, 64.9, 64.0, 61.6, 58.3, 57.0, 56.9, 56.4, 55.8, 55.3, 55.0, 55.0, 50.9, 48.7, 47.2, 46.7, 40.0, 39.8, 39.7, 32.0, 30.5, 30.1, 29.7, 29.5, 29.2, 29.1, 28.7, 28.3, 27.3, 27.1, 22.8, 22.6, 14.2, 14.1, 14.0. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3351, 3066, 2924, 2954, 2119, 1676, 1630, 1536, 1467, 1377, 1322, 1192, 1124, 1077, 971, 819, 754, 530. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{33}\text{H}_{52}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  619.31104, encontrada 619.30937.

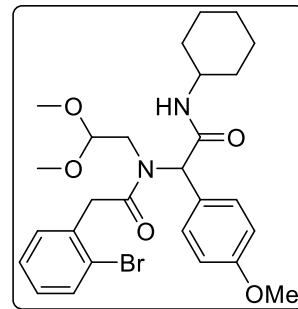
2-Bromo-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(2-(dodecilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-5-nitrobenzamida (**114o**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-metoxibenzaldehído, ácido 2-bromo-5-nitrobenzóico y dodecil isonitrilo, como un aceite transparente (537 mg) en 45% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (3/7 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 8.20 – 8.09 (m, 2H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.80 – 7.54 (m, 3H), 7.35 (dd,  $J = 29.1, 8.4$  Hz, 3H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.83 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 5.91 (d,  $J = 23.3$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.25 (d,  $J = 4.3$  Hz, 5H), 2.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 5H), 2.91 (s, 4H), 1.53 – 1.25 (m, 6H), 1.16 (s, 36H), 0.78 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : (mezcla de rotámeros) 169.0, 168.7, 168.6, 168.4, 159.9, 159.8, 159.8, 146.8, 146.5, 146.4, 139.1, 138.9, 134.4, 133.3, 133.2, 131.3, 131.2, 131.1, 129.9, 126.6, 126.4, 126.2, 126.0, 125.4, 125.3, 125.1, 124.4, 124.3, 122.5, 114.2, 114.1, 103.3, 103.1, 101.9, 67.1, 62.7, 61.5, 55.8, 55.6, 55.4, 55.1, 54.7, 49.5, 48.2, 46.5, 39.8, 39.6, 39.5, 31.7, 29.4, 29.4, 29.1, 27.0, 26.7, 22.5, 14.0. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 3076, 2926, 2854, 1647, 1611, 1530, 1515, 1462, 1422, 1343, 1252, 1077, 1030, 830, 740, 532. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}^{79}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_7$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  664.25974, encontrada 664.25909.



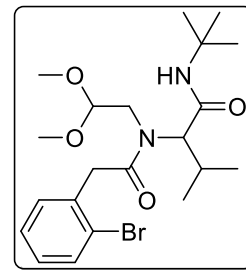
2-(2-Bromofenil)-*N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)acetamida (**114p**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-metoxibenzaldehído, ácido 2-bromofenilacético y ciclohexil isonitrilo, como un aceite transparente (609 mg) en 62% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.09 (dt, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.14 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 0.99 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 172.3, 168.9, 168.4, 159.8, 136.0, 132.8, 132.6, 131.7, 131.5, 131.2, 130.6, 128.9, 128.4, 127.7, 127.5, 127.4, 125.0, 114.4, 114.2, 104.2, 102.3, 66.1, 62.2, 56.0, 55.5, 55.4, 48.8, 48.5, 47.6, 42.1, 41.4, 33.5, 33.4, 32.8, 31.6, 25.5, 25.3, 25.2, 24.9, 24.8, 22.7, 14.2. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3331, 3066, 2931, 2853, 1644, 1548, 1512, 1444, 1410, 1250, 1177, 1124, 1083, 1032, 970, 824, 748, 530. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 549.17871, encontrada 549.18059.



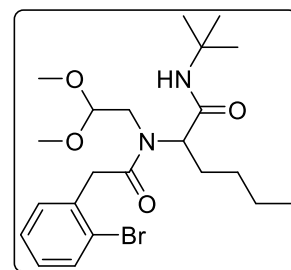
2-(2-(2-Bromofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)acetamido)-*N*-(*terc*-butil)-3-metilbutanamida (**114q**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, isobutiraldehído, ácido 2-bromofenilacético y *terc*-butil isonitrilo, como un aceite transparente (616 mg) en 75% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.2 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.47 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 13.9, 4.4 Hz, 2H), 7.09 – 6.93 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 3H), 3.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 9H), 0.88 (dd, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 3H), 0.77 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 172.9, 170.0, 135.9, 132.5, 131.4, 128.4, 127.3, 124.9, 103.7, 55.9, 55.7, 50.8, 41.5, 28.5, 26.4, 19.6, 18.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3336, 3066, 2965, 2932, 1676, 1639, 1544, 1449, 1388, 1364, 1247, 1185, 1124, 1082, 1031, 844, 748, 539. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 457.17019, encontrada 457.17050.



2-(2-(2-Bromofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)acetamido)-*N*-(*terc*-butil)hexanamida (**114r**).

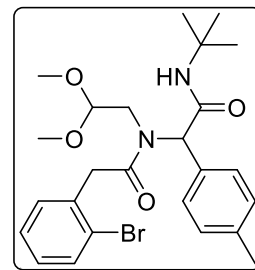
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, pentanal, ácido 2-bromofenilacético y *terc*-butil isonitrilo, como un aceite transparente (355 mg) en 42% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.18 – 3.76 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.26 (s, 7H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 172.6, 172.3, 170.2, 169.3, 135.8, 135.1, 132.8, 132.6, 131.3, 128.7, 128.5, 127.5,



127.4, 124.9, 124.8, 103.7, 102.2, 63.7, 59.7, 55.7, 55.6, 54.9, 51.1, 50.9, 48.1, 41.7, 41.5, 29.5, 29.0, 28.6, 28.5, 28.3, 27.9, 22.5, 13.9. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3336, 3063, 2960, 2932, 2869, 1677, 1639, 1539, 1448, 1363, 1227, 1185, 1124, 1080, 974, 748, 578. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 471.18584, encontrada 471.18558.

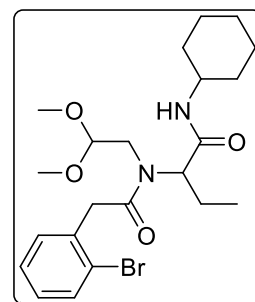
2-(2-Bromofenil)-N-(2-(*terc*-butilamino)-2-oxo-1-(*p*-tolil)etil)-N-(2,2-dimetoxietil)acetamida (**114s**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 4-metilbenzaldehído, ácido 2-bromofenilacético y *terc*-butil isonitrilo, como un aceite transparente (725 mg) en 80% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 – 7.07 (m, 11H), 5.97 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.32 (d, *J* = 21.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.33 (s, 5H), 1.29 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 172.4, 169.2, 168.5, 138.5, 136.1, 132.9, 132.7, 131.7, 131.5, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 128.9, 128.4, 127.7, 127.5, 125.1, 104.3, 102.3, 66.7, 62.6, 60.4, 56.0, 55.2, 51.8, 51.5, 48.9, 47.6, 42.2, 41.4, 28.8, 21.2, 14.3. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3299, 3066, 2927, 2936, 2831, 1654, 1533, 1446, 1393, 1365, 1246, 1124, 1042, 736, 657, 569, 507. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 505.17019, encontrada 505.16975.



2-(2-(2-Bromofenil)-N-(2,2-dimetoxietil)acetamido)-N-ciclohexilbutanamida (**114t**).

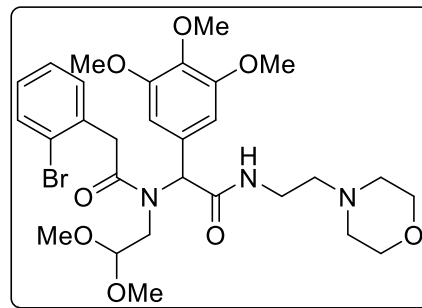
Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, propionaldehído, ácido 2-bromofenilacético y ciclohexil isonitrilo, como un aceite transparente (572 mg) en 69% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.2 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 – 6.92 (m, 6H), 4.50 – 4.27 (m, 2H), 3.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.29 (s, 7H), 1.71 – 1.44 (m, 10H), 1.25 – 0.95 (m, 10H), 0.83 – 0.67 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: (mezcla de rotámeros) 172.6, 172.4, 170.0, 169.1, 135.8, 135.2, 132.6, 131.4, 128.8, 128.6, 127.4, 125.0, 103.6, 102.3, 64.5, 60.9, 55.8, 55.5, 55.2, 48.4, 48.0, 41.7, 41.5, 33.1, 32.9, 32.7, 25.5, 25.1, 24.7, 23.2, 21.5, 11.3, 10.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3419, 3063, 2931, 2854, 1715, 1653, 1534, 1446, 1124, 1082, 1029, 975, 750. **HRMS (DART+) m/z** calcd para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 469.17019, encontrada 469.17184.





2-(2-Bromofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-(2-((2-morfolinoetil)amino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)etil)acetamida (**114u**).

Siguiendo el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de aminoacetaldehído dimetilacetal, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido 2-bromofenilacético y 2-morfolinoetil isonitrilo, como un aceite amarillo pálido (828 mg) en 72% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 10.76 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.14 (m, 4H), 7.05 (q, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.48 – 3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.95 – 2.65 (m, 2H).



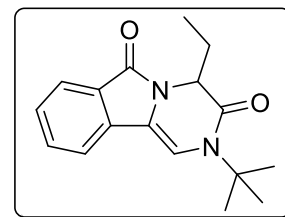
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: (mezcla de rotámeros) 175.5, 172.8, 170.7, 153.5, 138.4, 136.1, 135.9, 132.6, 132.0, 131.8, 130.6, 128.6, 128.5, 127.5, 125.3, 107.3, 104.3, 100.6, 64.6, 64.4, 61.0, 57.0, 56.4, 55.7, 54.7, 53.0, 49.7, 43.0, 41.3, 40.5, 35.1. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3463, 3056, 2937, 2836, 1718, 1681, 1648, 1590, 1467, 1442, 1421, 1380, 1239, 1185, 1126, 1026, 753, 663. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>29</sub>H<sub>41</sub><sup>81</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 640.20566, encontrada 640.20450.

*Procedimiento general para la síntesis de las pirazinonas fusionadas 113b-v.*

En un matraz con fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, el correspondiente aducto de Ugi **114a-u** (1 mmol) fue añadido a una solución de ácido *p*-toluensulfónico (0.5 equiv) y acetona (100 mg del aducto **114a-u** / 1 mL de acetona). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 50°C. Después de eliminar por evaporación a presión reducida la acetona, se extrajo el producto crudo con acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo fue disuelto en tolueno anhidro (0.1 M), y se desoxigenó la mezcla con argón durante 30 min. Posteriormente, el crudo fue tratado con acetato de paladio (20 mol%), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (40 mol %) y carbonato de cesio (2.5 equiv.) en tolueno (0.1 M). Posteriormente, la mezcla de reacción fue calentada bajo irradiación de microondas a 135 °C (100 W) por 2.5 horas. Después de eliminar por evaporación el tolueno, el producto crudo se extrajo utilizando acetato de etilo y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El producto crudo resultante fue sometido a purificación mediante cromatografía en capa fina (SiO<sub>2</sub>).

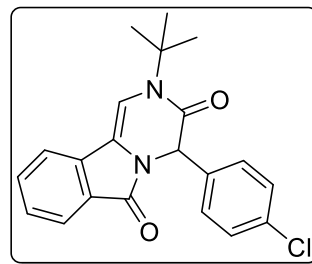
2-(*terc*-Butil)-4-etilpirazino[2,1-*a*]isoindol-3,6(2*H*,4*H*)-diona (**113b**).

Usando **114a** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color amarillo (216 mg) en 76% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.89 (dd, *J* = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 2.27 – 1.98 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 166.5, 165.5, 133.9, 131.5, 128.7, 127.9, 123.6, 118.6, 105.4, 59.9, 58.0, 28.8, 25.6, 8.5. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3398, 2970, 2930, 1676, 1372, 1206, 757. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 285.16030, encontrada 285.16046.

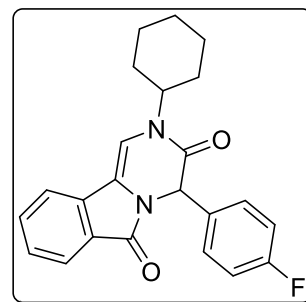


2-(*terc*-Butil)-4-(4-clorofenil)pirazino[2,1-*a*]isoindol-3,6(2*H*,4*H*)-diona (**113c**).

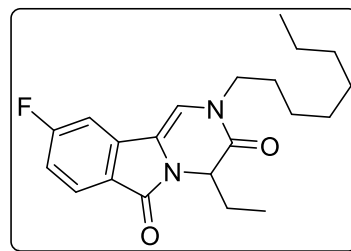
Usando **114b** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color oscuro (80 mg) en 22% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.3 (2/8 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 1.54 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 165.4, 164.6, 135.7, 132.0, 129.2, 128.5, 128.2, 128.0, 126.5, 124.0, 118.9, 118.3, 105.3, 60.1, 59.9, 28.7. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3430, 2969, 2926, 2857, 1676, 1486, 1363, 1305, 1183, 1093, 1015, 758, 618, 535. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 367.12133, encontrada 367.12067.

2-Ciclohexil-4-(4-fluorofenil)pirazino[2,1-*a*]isoindol-3,6(2*H*,4*H*)-diona (**113d**).

Usando **114c** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color marrón (281 mg) en 74% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). p. f. 197-199 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.49 (ddt, *J* = 11.7, 8.2, 3.3 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.53 – 1.17 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 165.4, 164.3, 162.33 (d, *J* = 192.4 Hz), 133.7, 133.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 132.0, 128.5, 128.3 (d, *J* = 9.2 Hz), 123.8, 119.2, 119.1, 115.8 (d, *J* = 21.6 Hz), 104.0, 58.6, 53.4, 31.2, 31.0, 30.8, 25.5, 25.2. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3119, 3014, 2932, 2857, 1672, 1607, 1507, 1452, 1400, 1346, 1226, 1192, 1156, 912, 803, 755, 691, 512. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 377.16653, encontrada 377.16618.

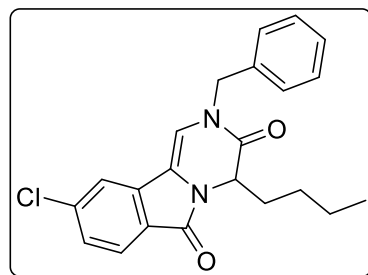
4-Etil-9-fluoro-2-octilpirazino[2,1-*a*]isoindol-3,6(2*H*,4*H*)-diona (**113e**).

Usando **114d** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color oscuro (218 mg) en 61% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (1/1 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.5 (1/1 EtOAc-hexano). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.79 (dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94 (dd, *J* = 5.6, 3.8 Hz, 1H), 3.64 (ddt, *J* = 66.8, 13.6, 7.0 Hz, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 14.0, 7.5, 5.7 Hz, 1H), 2.05 (dddt, *J* = 14.8, 11.2, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 1.63 (q, *J* = 7.4, 6.7 Hz, 2H), 1.23 (s, 10H), 0.84 – 0.77 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 167.0, 165.4, 164.6, 163.6, 135.46 (d, *J* = 10.9 Hz), 125.76 (d, *J* = 10.1 Hz), 124.9, 118.83 (d, *J* = 3.9 Hz), 116.04 (d, *J* = 24.0 Hz), 109.0, 105.99 (d, *J* = 25.1 Hz), 57.2, 47.9, 31.8, 29.2, 29.2, 28.6, 26.7, 25.3, 22.6, 14.1, 8.3. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3454, 2928, 2856, 1722, 1674, 1465, 1446, 1379, 1266, 1076, 819, 714, 655, 556. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub><sup>19</sup>F<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 359.21348, encontrada 359.21272.

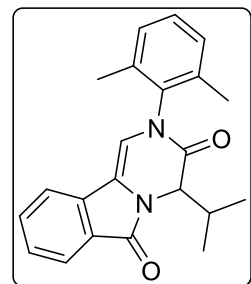


2-Bencil-4-butil-9-cloropirazino[2,1-a]isoindol-3,6(2H,4H)-diona (**113f**).

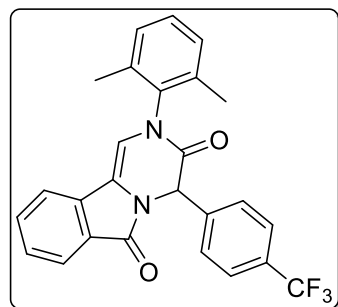
Usando **114e** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo (263 mg) en 69% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.2 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 74-75 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.06 (dd,  $J = 5.7, 4.1$  Hz, 1H), 5.03 - 4.64 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (ddt,  $J = 12.6, 8.4, 4.1$  Hz, 1H), 1.21 (ddp,  $J = 17.0, 11.0, 6.4, 5.5$  Hz, 4H), 0.79 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 165.8, 164.7, 138.2, 135.8, 134.8, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 127.1, 124.9, 119.4, 118.8, 108.2, 56.4, 50.4, 32.0, 26.3, 22.5, 14.0. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3387, 3067, 3033, 2957, 2929, 2863, 1682, 1611, 1450, 1373, 1181, 1075, 923, 699, 615, 444, 714. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  381.13698, encontrada 381.13570.

2-(2,6-Dimetilfenil)-4-isopropilpirazino[2,1-a]isoindol-3,6(2H,4H)-diona (**113g**).

Usando **114f** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo (284 mg) en 82% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 173-176 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.91 (dt,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.50 (dq,  $J = 14.5, 7.1, 1.2$  Hz, 3H), 7.19 (dt,  $J = 14.3, 7.2$  Hz, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.70 (pd,  $J = 7.0, 4.9$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 166.1, 163.5, 138.0, 136.2, 135.2, 133.5, 131.9, 129.0, 128.9, 128.4, 123.8, 120.6, 119.2, 108.8, 61.6, 33.1, 19.8, 18.6, 18.2, 18.1. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3072, 2964, 2927, 1686, 1472, 1360, 1285, 1205, 1154, 1089, 760, 498. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  347.17595, encontrada 347.17699.

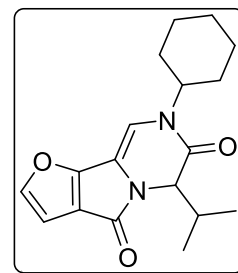
2-(2,6-Dimetilfenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirazino[2,1-a]isoindol-3,6(2H,4H)-diona (**113h**).

Usando **114g** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo (121 mg) en 27% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). p. f. 104-106 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 7H), 7.23 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 165.7, 162.5, 140.6, 137.3, 135.9, 135.5, 133.6, 132.5, 129.57 - 128.52 (m), 127.0, 126.05 (q,  $J = 3.6$  Hz), 124.3, 119.9, 119.6, 108.4, 59.3, 18.0, 17.3. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3394, 3072, 2927, 1688, 1473, 1412, 1324, 1290, 1164, 1122, 1069, 969, 758, 699, 604, 520. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  449.14769, encontrada 449.14700.

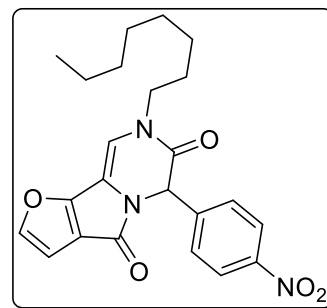


8-Ciclohexil-6-isopropilfuro[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazina-4,7(6*H*,8*H*)-diona (**113i**).

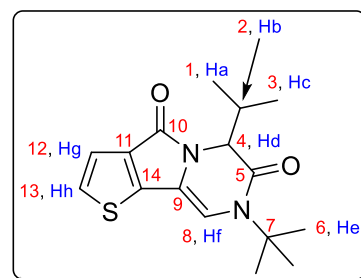
Usando **114h** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color rojo (252 mg) en 80% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.4 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 74-77 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 1H), 2.39 (pd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 5H), 1.43 (dq, *J* = 34.2, 11.6, 11.0 Hz, 4H), 1.23 – 1.11 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 163.8, 160.8, 158.5, 148.1, 119.8, 112.8, 106.3, 105.2, 61.0, 52.9, 33.5, 31.4, 25.6, 25.6, 25.2, 19.4, 17.4. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3373, 3120, 2931, 2857, 1673, 1467, 1406, 1359, 1264, 1215, 1128, 1050, 994, 894, 736, 584, 559. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 315.17087, encontrada 315.16956.

6-(4-Nitrofenil)-8-octilfuro[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazina-4,7(6*H*,8*H*)-diona (**113j**).

Usando **114i** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color marrón (339 mg) en 80% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.4 (3/7 EtOAc-hexano). p. f. 110-113 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (tt, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 10H), 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 163.2, 160.5, 158.7, 149.1, 148.0, 144.1, 127.6, 124.2, 120.4, 112.2, 108.3, 106.7, 59.1, 48.3, 31.7, 29.2, 28.5, 26.5, 22.7, 14.1. IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3429, 3116, 2927, 2856, 1704, 1678, 1524, 1408, 1377, 1346, 1306, 1139, 1110, 827, 738, 572. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 424.18725, encontrada 424.18779.

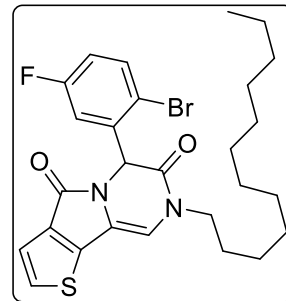
8-(*terc*-Butil)-6-isopropiltieno[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazina-4,7(6*H*,8*H*)-diona (**113k**).

Usando **114j** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color oscuro (234 mg) en 77% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (2/8 EtOAc-hexano). p. f. 172-175 °C <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, Hg), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, Hh), 6.48 (s, 1H, Hf), 4.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, Hd), 2.37 (qd, *J* = 6.9, 4.8 Hz, 1H, Hb), 1.53 (s, 9H, He), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Ha), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Hc). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 165.1 (5), 162.2 (10), 141.6 (14), 137.3 (11), 128.7 (13), 120.3 (12), 117.1 (9), 107.6 (8), 62.5 (4), 60.0 (7), 33.4 (2), 28.7 (6), 19.5 (1), 17.5 (3). IR *g* (cm<sup>-1</sup>): 3440, 3137, 2965, 2926, 1672, 1463, 1363, 1286, 1189, 750, 708. HRMS (DART+) *m/z* calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 305.13237, encontrada 305.13251.



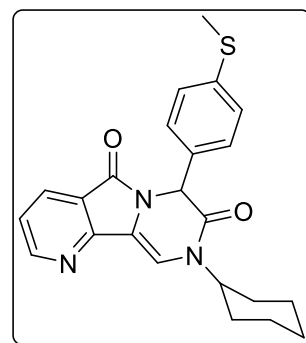
6-(2-Bromo-5-fluorofenil)-8-dodeciltieno[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazina-4,7(6*H*,8*H*)-diona (**113l**).

Usando **7k** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color oscuro (300 mg) en 55% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.3 (3/7 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.56 (ddd,  $J = 14.2, 8.8, 5.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.94 (dtd,  $J = 33.7, 7.9, 3.0$  Hz, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 1H), 3.65 (dtd,  $J = 28.3, 13.6, 7.1$  Hz, 2H), 1.24 (s, 16H), 0.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 163.8, 162.26 (d,  $J = 113.6$  Hz), 160.5, 141.6, 139.7, 139.6, 137.6, 134.89 (d,  $J = 7.9$  Hz), 129.7, 120.7, 117.5, 117.28 (d,  $J = 12.5$  Hz), 116.62 (d,  $J = 22.7$  Hz), 108.7, 59.8, 48.4, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.4, 26.7, 22.8, 14.2. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 2925, 1724, 1681, 1468, 1265, 717. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}^{79}\text{Br}_1\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$  547.14301, encontrada 547.14214.



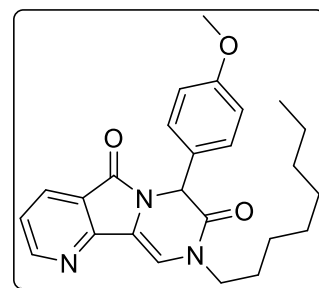
9-Ciclohexil-7-(4-(metiltio)fenil)pirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazina-5,8(7*H*,9*H*)-diona (**113m**).

Usando **114l** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color marrón (348 mg) en 83% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.2 (2/8 EtOAc-hexano). p. f. 102-105 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.79 - 8.66 (m, 1H), 8.07 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.47 (ddt,  $J = 11.8, 7.1, 3.5$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (d,  $J = 10.2$  Hz, 3H), 1.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.57 - 1.05 (m, 5H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 163.9, 162.9, 153.3, 139.5, 133.9, 132.0, 127.2, 126.9, 122.8, 118.4, 106.4, 59.0, 53.6, 31.4, 31.1, 25.6, 25.3, 15.6. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 2854, 1701, 1667, 1596, 1390, 1347, 1186, 1091, 916, 775, 539, 434. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  [M+H] $^+$  406.15892, encontrada 406.16044.



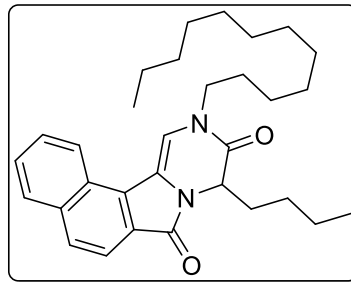
7-(4-Metoxifenil)-9-octilpirido[2',3':3,4]pirrolo[1,2-a]pirazina-5,8(7*H*,9*H*)-diona (**113n**).

Usando **114m** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color oscuro (147 mg) en 35% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*. 0.2 (3/7 EtOAc-hexano).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.73 (dd,  $J = 4.9, 1.6$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 10H), 0.86 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 164.6, 163.0, 159.9, 153.3, 132.1, 129.2, 128.0, 123.0, 118.4, 114.5, 110.2, 58.9, 55.3, 48.1, 31.8, 29.3, 29.2, 29.2, 28.6, 22.7, 14.1. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2928, 2855, 1705, 1679, 1511, 1378, 1254, 1033, 781. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$  [M+H] $^+$  420.22872, encontrada 420.22867.

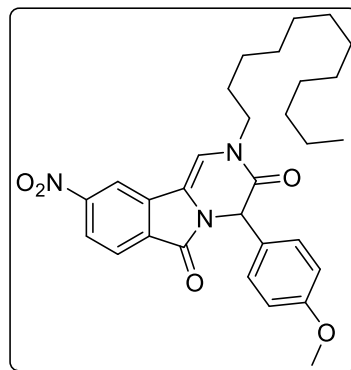


9-Butil-11-dodecilbenzo[g]pirazino[2,1-a]isoindol-7,10(9H,11H)-diona (**113o**).

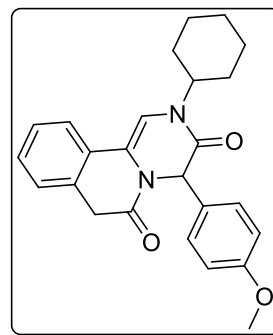
Usando **114n** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color marrón (418 mg) en 88% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.2 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 8.06 – 8.01 (m, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.64 (qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.7, 4.4 Hz, 1H), 3.85 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 3.64 (dt, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 2.28 – 1.92 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.36 (s, 4H), 1.23 (s, 20H), 0.83 (dt, *J* = 16.3, 6.7 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 165.9, 165.6, 135.6, 130.6, 130.0, 129.5, 127.9, 127.6, 127.3, 126.8, 123.7, 120.6, 119.9, 112.3, 56.1, 48.2, 32.2, 32.0, 29.7, 29.4, 28.8, 26.8, 26.4, 22.8, 22.5, 14.2, 14.0. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3427, 2926, 2854, 1689, 1459, 1379, 1187, 1110, 760, 595, 530. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 475.33245, encontrada 475.33162

2-Dodecil-4-(4-metoxifenil)-9-nitropirazino[2,1-a]isoindol-3,6(2H,4H)-diona (**113p**).

Usando **114o** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color oscuro (342 mg) en 66% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 8.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 – 6.73 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (dt, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.20 (s, 18H), 0.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 164.2, 163.3, 160.0, 147.4, 138.1, 129.2, 128.7, 127.8, 126.8, 119.9, 117.5, 114.5, 112.2, 59.0, 55.3, 48.3, 31.9, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 28.6, 26.5, 22.7, 14.2. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3424, 2956, 2925, 2853, 1678, 1616, 1340, 1254, 1178, 1033, 745, 538. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 520.28115, encontrada 520.28011.

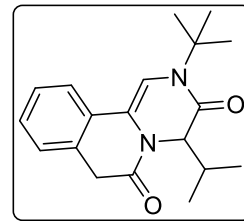
2-Ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-2,7-dihidro-6H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-3,6(4H)-diona (**113q**).

Usando **114p** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color beige (200 mg) en 50% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *R<sub>f</sub>* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano) p. f. 205-207 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.43 (dd, *J* = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.55 (td, *J* = 9.8, 8.3, 3.6 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.91 – 1.68 (m, 5H), 1.60 – 1.36 (m, 4H), 1.30 – 1.02 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 166.7, 163.2, 159.4, 129.0, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 127.2, 121.8, 120.0, 114.1, 106.3, 56.9, 55.1, 52.6, 37.6, 31.6, 30.7, 25.6, 25.5, 25.3. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3105, 2952, 2929, 2854, 1664, 1511, 1413, 1375, 1255, 1181, 1032, 763, 679. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 403.20217, encontrada 403.20288.

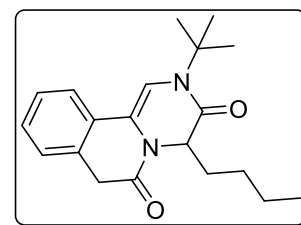


2-(*tert*-Butil)-4-isopropil-2,7-dihidro-6H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-3,6(4H)-diona (**113r**).

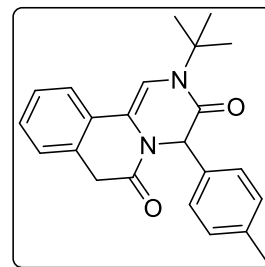
Usando **114q** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo (212 mg) en 68% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (3/7 EtOAc-hexano) p. f. 144-146 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.3, 164.6, 129.3, 128.9, 127.9, 127.8, 127.2, 121.5, 119.0, 108.5, 61.2, 59.0, 38.0, 29.9, 28.7, 19.2, 18.8. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3428, 2965, 2926, 2873, 1678, 1464, 1371, 1312, 1207, 1168, 757, 538. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  313.19160, encontrada 313.19063.

2-(*tert*-Butil)-4-butil-2,7-dihidro-6H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-3,6(4H)-diona (**113s**).

Usando **114r** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color amarillo (146 mg) en 45% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (2/8 EtOAc-hexano) p. f. 144-146 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.27 – 1.19 (m, 4H), 0.78 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 166.8, 165.6, 129.2, 128.5, 128.0, 127.8, 127.2, 121.5, 118.4, 108.1, 59.0, 55.9, 37.8, 30.0, 28.7, 27.3, 22.4, 13.9. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3449, 2959, 2929, 2855, 1676, 1463, 1375, 1312, 1202, 758. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.20725, encontrada 327.20739.

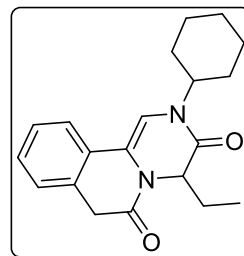
2-(*tert*-Butil)-4-(*p*-tolil)-2,7-dihidro-6H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-3,6(4H)-diona (**113t**).

Usando **114s** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color rojo (201 mg) en 56% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (2/8 EtOAc-hexano), *Rf* 0.3 (2/8 EtOAc-hexano) p. f. 166-167 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.38 (dd,  $J$  = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.81 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 166.8, 163.9, 137.7, 132.3, 129.4, 129.0, 128.3, 128.0, 127.9, 127.2, 126.0, 121.5, 119.2, 108.1, 59.2, 58.4, 37.8, 28.5, 21.0. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3149, 2969, 2921, 1733, 1675, 1513, 1408, 13712, 1323, 1185, 1016, 754, 518. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.19160, encontrada 361.19046.

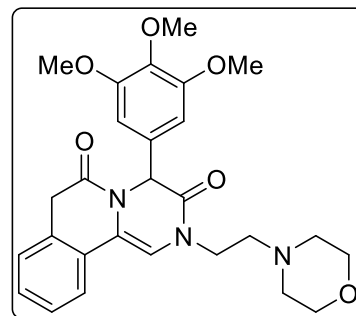


2-Ciclohexil-4-etil-2,7-dihidro-6H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-3,6(4H)-diona (**113u**).

Usando **114t** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo (171 mg) en 53% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (3/7 EtOAc-hexano), *Rf*: 0.4 (3/7 EtOAc-hexano) p. f. 158-159 °C. **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (ddt, *J* = 11.4, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.86 – 1.64 (m, 6H), 1.60 – 1.30 (m, 4H), 1.25 – 1.09 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 167.0, 164.7, 129.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.2, 121.8, 119.7, 106.4, 55.8, 52.2, 37.8, 31.7, 31.0, 25.7, 25.7, 25.4, 24.2, 9.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3408, 2928, 2856, 1735, 1674, 1460, 1372, 1259, 1220, 759, 532. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 325.19160, encontrada 325.19097.

2-(2-Morfolinoetil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,7-dihidro-6H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-3,6(4H)-diona (**113v**).

Usando **114u** como material de partida, este compuesto fue obtenido como un aceite color amarillo (172 mg) en 35% de rendimiento después de la purificación mediante cromatografía flash (1/9 MeOH-EtOAc), *Rf*: 0.2 (1/9 MeOH-EtOAc). **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.46 (s, 2H), 1.82 (dt, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 4H), 1.64 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 167.1, 163.7, 153.4, 138.0, 130.5, 129.3, 128.5, 128.2, 127.8, 127.5, 121.9, 120.4, 111.0, 103.3, 66.9, 60.8, 57.5, 56.0, 53.7, 43.8, 38.0, 35.8, 34.9, 27.1, 26.9, 26.4, 26.2. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3440, 2930, 2852, 2287, 2184, 2136, 2090, 1676, 1129, 994, 619. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 494.22911, encontrada 494.22807.





---

## CAPITULO 2. ESTUDIO DE UN REORDENAMIENTO DE *N*-VINILISATINAS PARA OBTENER QUINOLIN-4-CARBOXAMIDAS.

---

### 1. INTRODUCCIÓN

Es evidente que la búsqueda de metodologías novedosas para la síntesis de quinolinas ha sido uno de los grandes retos químicos en los que se ha trabajado en la actualidad. En particular, las quinolinas se caracterizan por ser uno de los núcleos más concurridos en los campos de la química medicinal e industrial<sup>79</sup> debido a que forman el esqueleto para compuestos de gran importancia, tales como: agentes antiinflamatorios y antitumorales,<sup>80</sup> medicamentos antipalúdicos<sup>81</sup> y diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs).<sup>82</sup> Las quinolinas fueron sintetizadas por primera vez en 1879, y desde entonces se han desarrollado una gran cantidad de rutas sintéticas, las cuales involucran: reacciones en cascada y reacciones catalizadas por metales de transición. Muchos de los métodos clásicos para la síntesis de quinolinas (Skraup, Doebner-Von Miller y Friedlander) se realizan bajo condiciones de reacción muy drásticas utilizando reactivos tóxicos. En este contexto, se ha considerado el uso de derivados de isatina como alternativa para la síntesis de este tipo de núcleos. Lo anterior debido a que al calentar la isatina, en medio acuoso, ésta se condensa con metilen-cetonas para formar ácidos quinolin-4-carboxílicos utilizando condiciones básicas (Reacción de Pfitzinger). Una desventaja de este método es que los productos finales son muy difíciles de aislar o se pueden descarboxilar formando productos indeseados en el proceso de purificación.<sup>83</sup> Por consiguiente, en este segundo capítulo se describe una metodología novedosa para la síntesis de quinolin-4-carboxamidas y quinolin-4-carboxilatos de manera eficiente, en condiciones suaves de reacción, utilizando *N*-vinil isatinas como materias primas clave.

---

<sup>79</sup> G. A. Ramann, B. J. Cowen. Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Molecules*, **2016**, 21 (8), 986.

<sup>80</sup> T. Chanda, R. K. Verma, M. S. Singh. InCl<sub>3</sub>-Driven Regioselective Synthesis of Functionalized/Annulated Quinolines: Scope and Limitations. *Chem. Asian J.*, **2012**, 7, 778-787.

<sup>81</sup> A. A. Joshi, C. L. Viswanathan. Novel 4-anilinoquinazolines with C-6 carbon-linked side chains: Synthesis and structure-activity relationship of a series of potent, orally active, EGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2613-2617; b) O. Billker, V. Lindo, M. Panico, A. Etienne, S. M. Rogger, R. E. Sindén. Identification of xanthurenic acid as the putative inducer of malaria development in the mosquito. *Nature*, **1998**, 389, 289-292.

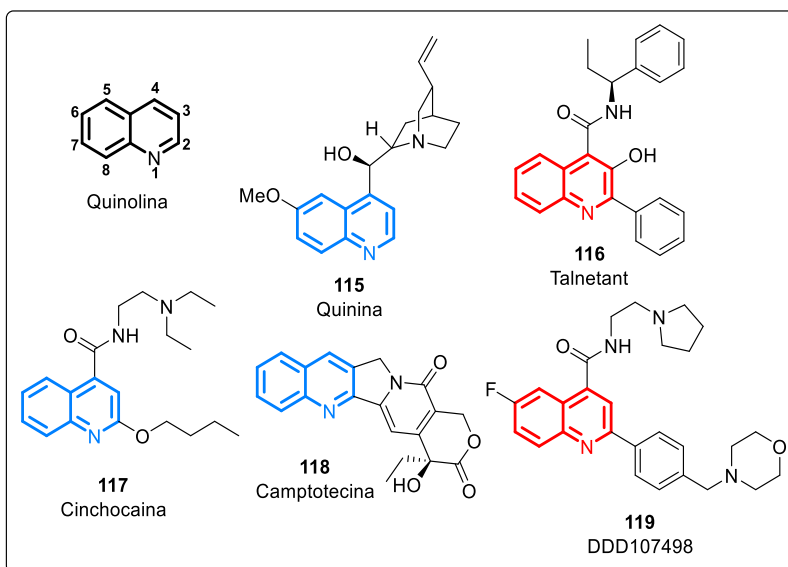
<sup>82</sup> C. J. Tonzola, M. M. Alam, W. Kaminsky, S. A. Jenekhe. New n-Type Organic Semiconductors: Synthesis, Single Crystal Structures, Cyclic Voltammetry, Photophysics, Electron Transport, and Electroluminescence of a Series of Diphenylanthrazolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13548-13558.

<sup>83</sup> T. A. Bryson, J. M. Gibson, J. J. Stewart, H. Voegtler, A. Tiwari, J. H. Dawson, W. Marley, B. Harmonc. Synthesis of quinolines, pyridine ligands and biological probes in green media. *Green Chemistry*, **2003**, 5, 177-180.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Las quinolinas y su importancia.

Las quinolinas (o quinoleínas) son un tipo de benzopiridinas formadas por un sistema planar  $10\pi$ . Este tipo de núcleos se caracterizan por estar presentes en distintos productos naturales de interés. Por ejemplo, la quinina (**115**), un alcaloide natural, tiene potentes efectos antipalúdicos<sup>84</sup> La cinchocaina (**117**), se caracteriza por su uso en medicina como anestésico local.<sup>85</sup> Además, el núcleo de quinolina también se encuentra en compuestos que poseen propiedades anti proliferativas como la camptotecina (**118**), un producto natural aislado de las hojas del árbol chino *Camptotheca acuminata*.<sup>86</sup> Además, este tipo de núcleo se caracteriza por estar presente en las compuestos de origen sintético como el talnetant (**116**) y DDD107498 (**119**). El compuesto **116** tiene un efecto inhibitor de la neuroquinina 3, haciendo que sea ampliamente utilizado para tratar el síndrome del intestino irritable y la esquizofrenia<sup>87</sup> Aunado a esto, el DDD107498 es ampliamente utilizado como una prodroga antimalárica.<sup>88</sup>



**Figura 17.** Metabolitos secundarios (azul) y compuestos sintéticos (rojo) que contienen el núcleo de quinolina en su estructura.

<sup>84</sup> Anon. Drugs for parasitic infections. *Treat Guidel Med Lett.*, **2010**, 8, 1-16.

<sup>85</sup> N. T. Abdel-Ghani, A. F. A. Youssef, M. A. Awady. Cinchocaine hydrochloride determination by atomic absorption spectrometry and spectrophotometry. *Farmaco.*, **2005**, 60 (5), 419-24.

<sup>86</sup> T. Efferth, Y. J. Fu, Y. G. Zu, G. Schwarz, V.S. Konkimalla, M. Wink. Molecular target-guided tumor therapy with natural products derived from traditional Chinese medicine. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14 (19), 2024-2032.

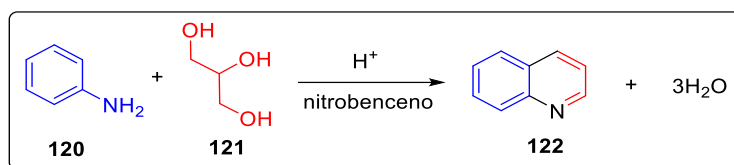
<sup>87</sup> H. M. Sarau, D. E. Griswold; W. Potts, J. J. Foley, D. B. Schmidt, E. F. Webb, L. D. Martin, M. E. Brawner, N. A. Elshourbagy, A. D. Medhurst, G. A. M. Giardina, D. W. P. Hay. Nonpeptide Tachykinin Receptor Antagonists: I. Pharmacological and Pharmacokinetic Characterization of SB 223412, a Novel, Potent and Selective Neurokinin-3 Receptor Antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, 281 (3), 1303-1311.

<sup>88</sup> K. D. Read, I. H. Gilbert, *et al.* A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis. *Nature.*, **2015**, 522, 315-320.

## 2.2 Metodologías clásicas para la síntesis de quinolinas.

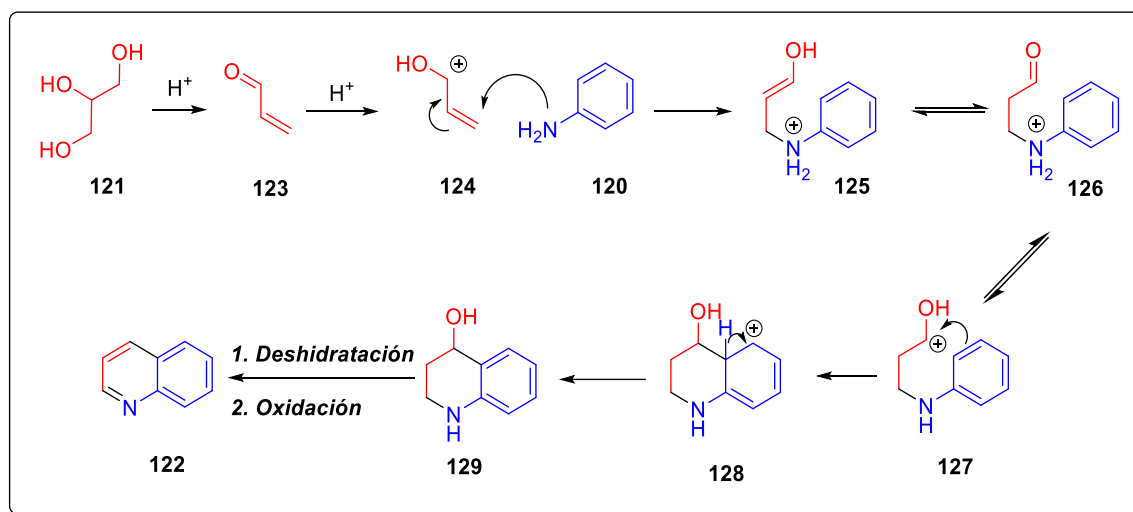
### 2.2.1 Síntesis de Skraup

A la condensación que se lleva a cabo entre anilinas (**120**) y glicerol (**121**), en medio ácido, se le conoce como la síntesis de Skraup.<sup>89</sup> Comúnmente, se utiliza un agente oxidante como el nitrobenceno, el cual favorece la etapa de rearomización final.



Esquema 27. Síntesis de quinolinas de Skraup.

En el mecanismo de reacción, se muestra la adición nucleofílica de **120** al carbocatión vinílico **124**, el cual proviene del tratamiento ácido de **121**, un equivalente sintético de acriladehído **123**. Posteriormente, al formarse el intermediario **125** ocurre una sustitución electrofílica aromática para formar el catión tetrahidroquinolínico **128**. En una última etapa, ocurre un proceso de rearomización y oxidación en **129** generando la quinolina final **122**.



Esquema 28. Mecanismo de reacción de la reacción de Skraup.

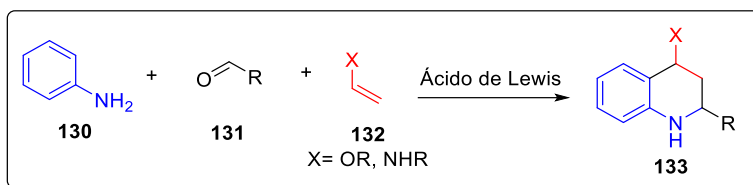
### 2.2.2 Reacción de Povarov.

La cicloadición que existe entre una imina aromática y un alqueno rico en electrones es conocida como la reacción de Povarov<sup>90</sup> (Esquema 29). En una reacción típica de Povarov, se utilizan ácidos de Lewis como el  $\text{BF}_3$ , el cual actúa como un catalizador activando a la imina formada para una posterior reacción tipo Aza-Diels-Alder.<sup>91</sup>

<sup>89</sup> Z. H. Skraup. Eine Synthese des Chinolins. *Berichte.*, **1880**, 13, 2086.

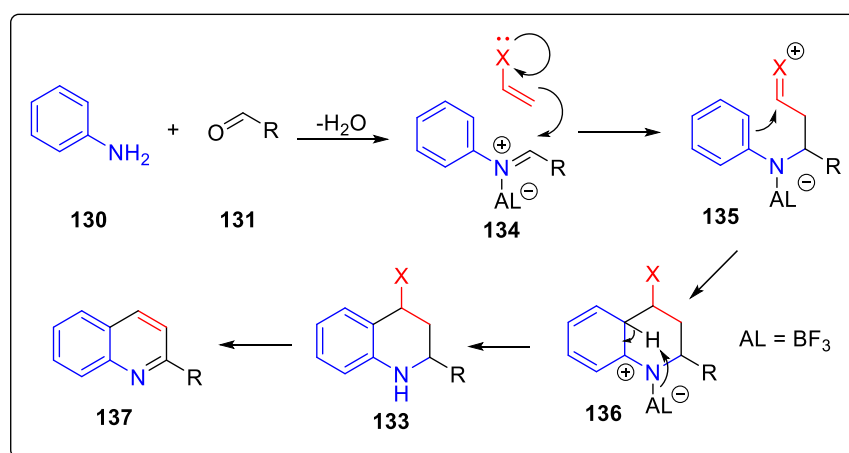
<sup>90</sup> L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.*, **1963**, 953-956.

<sup>91</sup> S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama. Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reactions; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis*, **1995**, 9, 1195-1202.



Esquema 29. Reacción de Povarov

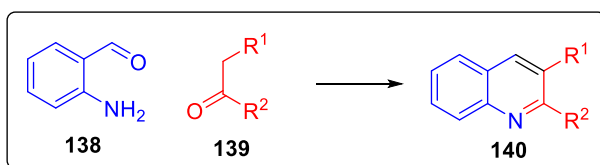
El mecanismo de reacción es descrito en el Esquema 30. En un primer paso, ocurre una reacción de condensación entre **130** y **131** formando la arilimina **134**. Subsecuentemente, ocurre la coordinación al ácido de Lewis ( $\text{BF}_3$ ) generando el intermediario activado **134**, el cual soporta la adición del alqueno **132** formando el intermediario **135**. Esta adición, forma un ion oxonio transitorio, el cual sufre una sustitución electrofílica aromática formando el intermediario **136**. Posteriores pasos de rearomización, convergen en la formación de la quinolina **137**.



Esquema 30. Mecanismo de la reacción de Povarov.

### 2.2.3 Síntesis de quinolinas de Friedländer.

En 1882, el químico alemán Paul Friedländer reportó la condensación de *o*-aminobenzaldehydos (**138**) con cetonas (**139**) formando quinolinas 2,3 sustituidas en buenos rendimientos.<sup>92</sup>

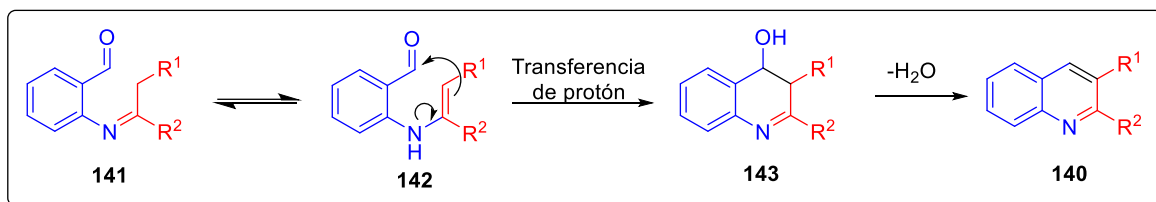


Esquema 31. Síntesis de quinolinas de Friedländer.

En el mecanismo de esta reacción, existe la formación de la base de Schiff **141**, mediante la reacción de **138** y **139**. Posteriormente, al generar la enamina **142** mediante un equilibrio

<sup>92</sup> Friedländer, P. Ueber *o*-Amidobenzaldehyd. *Ber.*, **1882**, 15, 2572-2575.

tautomérico, ocurre una adición al grupo carbonilo generando el intermediario **143**. La posterior deshidratación en **143** genera el producto final **140** (Esquema 32).

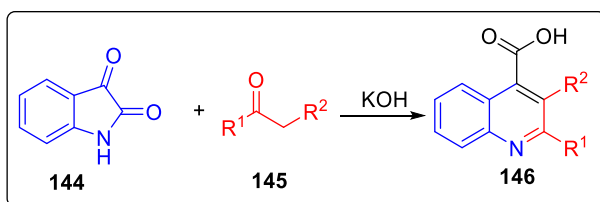


Esquema 31. Mecanismo de la reacción de Friedländer.

## 2.3 La reacción de Pfitzinger, una metodología para sintetizar ácidos-4-quinolin-carboxílicos.

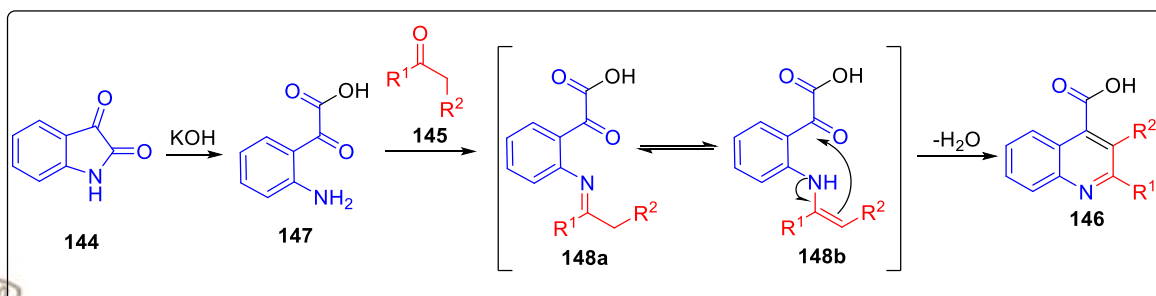
### 2.3.1 Reacción de Pfitzinger-Borsche.

En 1886, Pfitzinger reportó la síntesis de ácidos quinolin-4-carboxílicos **146** mediante el uso de isatinas **144** y cetonas **145**. Este proceso también se le conoce como reacción de Pfitzinger-Borsche<sup>93</sup> (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de Pfitzinger, una metodología eficaz para obtener ácidos quinolin-4-carboxílicos **146**.

La reacción procede mediante la apertura, en medio básico, de la isatrina **144** formando el aminocetoácido **147**. Posteriormente, ocurre una reacción de Schiff entre la cetona **145** y **147** para formar la imina **148a**. El equilibrio tautomérico genera la enamina **148b**, la cual ataca al carbonilo formando al producto final **146** mediante un paso de deshidratación.

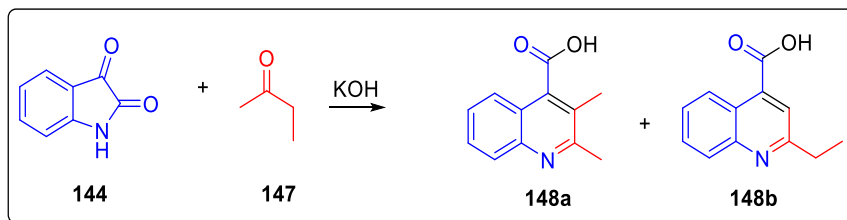


Esquema 33. Mecanismo de la reacción de Pfitzinger.

<sup>93</sup> W. Pfitzinger. Chinolinderivate aus Isatinsäure. *J. Prakt. Chem.*, **1886**, 33, 100.

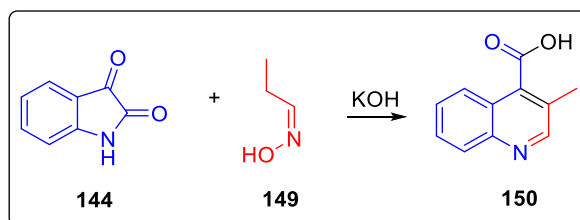
### 2.3.2 Limitaciones de la reacción de Pfitzinger-Borsche.

1. Por lo general, el uso de cetonas no simétricas en el proceso (**147**), favorece la aparición de una mezcla de isómeros estructurales (**148a** y **148b**) en el medio de reacción<sup>94</sup> (Esquema 34).



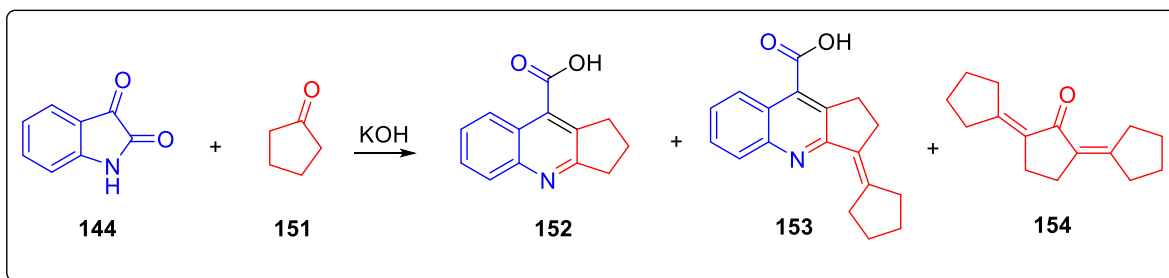
Esquema 34. Productos aislados de la reacción de **144** y **147**. (Mezcla 1:1)

2. El uso de aldehídos en la reacción de Pfitzinger únicamente genera productos de descomposición. Una alternativa a esto es la utilización de las oximas del tipo **149** ya que pueden ser utilizadas para generar el producto deseado<sup>95</sup> (Esquema 35).



Esquema 35. Reacción entre **144** y la oxima **149** para generar el compuesto **150**.

3. El uso de cetonas enolizables genera reacciones colaterales de autocondensación (compuestos **153** y **154**)<sup>96</sup>



Esquema 36. Productos de autocondensación colaterales en la reacción de Pfitzinger.

<sup>94</sup> M. H. Palmer, P. S. McIntyre. The Pfitzinger reaction with unsymmetrical ketones. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 539-543.

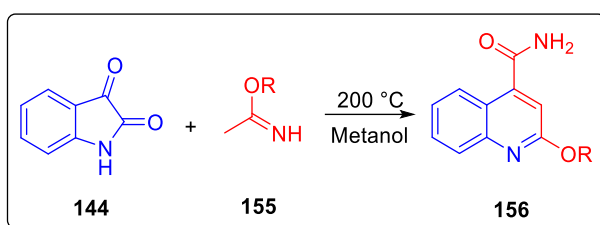
<sup>95</sup> G. Jones. Quinolines Part I, **1977**, p. 199.

<sup>96</sup> J. Muchowski. Heterocyclic Chemistry: the Pfitzinger reaction. p.36.

4. Por lo general, el aislamiento de los productos finales resulta en su descomposición en sílice, o bien, se pueden descarboxilar generando únicamente quinolinas 2 y 2,3-disustituidas.<sup>97</sup>

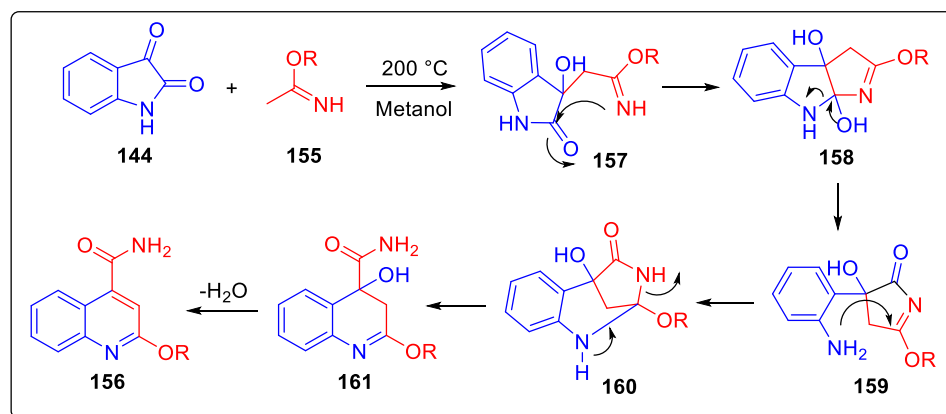
## 2.4 Síntesis de quinolin-4-carboxamidas y quinolin-4-carboxilatos mediante la reacción de Pfitzinger.

Existen muy pocos métodos en la literatura para obtener el sistema de quinolin-4-carboxamida de manera directa. En 1967, Ried y colaboradores reportaron la reacción entre isatinas **144** con imidatos del tipo **155**, en metanol, para obtener 2-alcoxi-quinolin-4-carboxamidas **156**. Este trabajo representó el primer antecedente reportado en la literatura para la obtención de quinolin-4-carboxamidas en rendimientos de hasta 76%<sup>98</sup> (Esquema 37).



Esquema 37. Obtención directa del núcleo de quinolin-4-carboxamida.

El mecanismo transcurre vía el compuesto intermediario **157**, el cual proviene de la reacción del metilo en **155** con la isatina **144**. Después del ataque del imidato al carbono amídico en **157**, ocurre la apertura del anillo de tetrahidropirroló-indol generando la anilina **159**. La posterior adición tipo Michael intramolecular forma la benzodiazepinona **160**. Después de un paso de apertura de anillo y una deshidratación se obtienen las quinolin-4-carboxamidas deseadas del tipo **156** (Esquema 38).

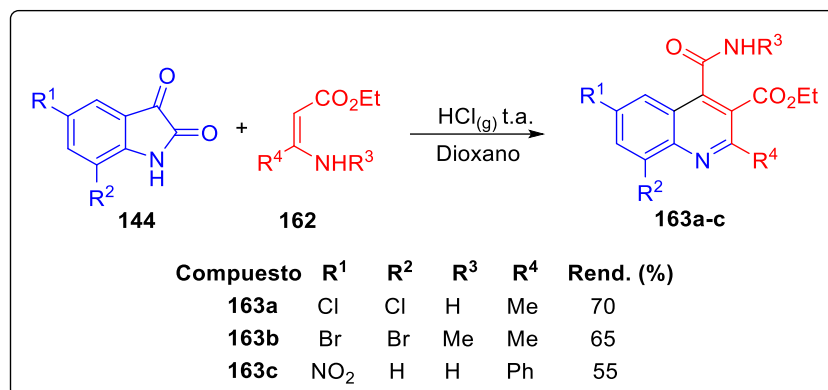


Esquema 38. Mecanismo propuesto por Reid para la síntesis de quinolin-4-carboxamidas.

<sup>97</sup> T. A. Bryson, J. M. Gibson, J. J. Stewart, H. Voegtle, A. Tiwari, J. H. Dawson, W. Marley, B. Harmonc. Synthesis of quinolines, pyridine ligands and biological probes in green media. *Green Chemistry*, **2003**, 5, 177-180.

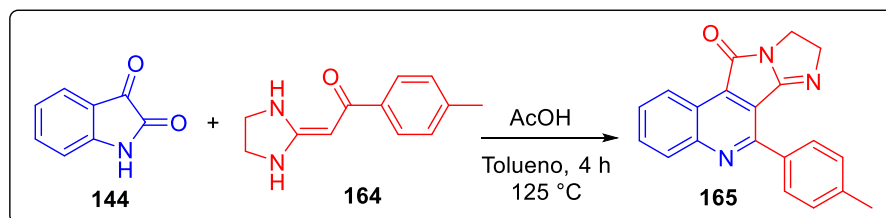
<sup>98</sup> W. Ried, F. Kohlhaas. Chinoline aus Isatin und aliphatischen Iminoverbindungen. *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 707, 242-249.

Cuatro años después, el mismo Reid publico una extensión de su metodología utilizando amidas vinílicas.<sup>99</sup> El mecanismo de reacción transcurre por un intermediario tetrahidropirrolindólico. Con este nuevo enfoque, se obtuvieron las quinolin-4-carboxamidas **163a-c** en rendimientos que oscilan entre 55 a 70% de rendimiento.



**Esquema 39.** Amidas vinílicas como reactivos hacia la formación de quinolin-4-carboxamidas.

Curiosamente, la amidación o esterificación directa mediante la reacción de Pfitzinger quedó completamente abandonada cerca de 40 años, a pesar de que numerosas modificaciones a la reacción de Pfitzinger han sido publicadas en la literatura.<sup>100</sup> No fue hasta en el año 2011 cuando el profesor Yan reportó la síntesis de imidazo-pirrol-quinolinas altamente sustituidas mediante el calentamiento a reflujo de isatinas **144** con aminales heterocíclicos de cetena **164**<sup>101</sup> (Esquema 40).



**Esquema 40.** Reacción de isatinas **144** con aminales heterocíclicos de cetena **164** para la síntesis de imidazo-pirrol-quinolinas **165**.

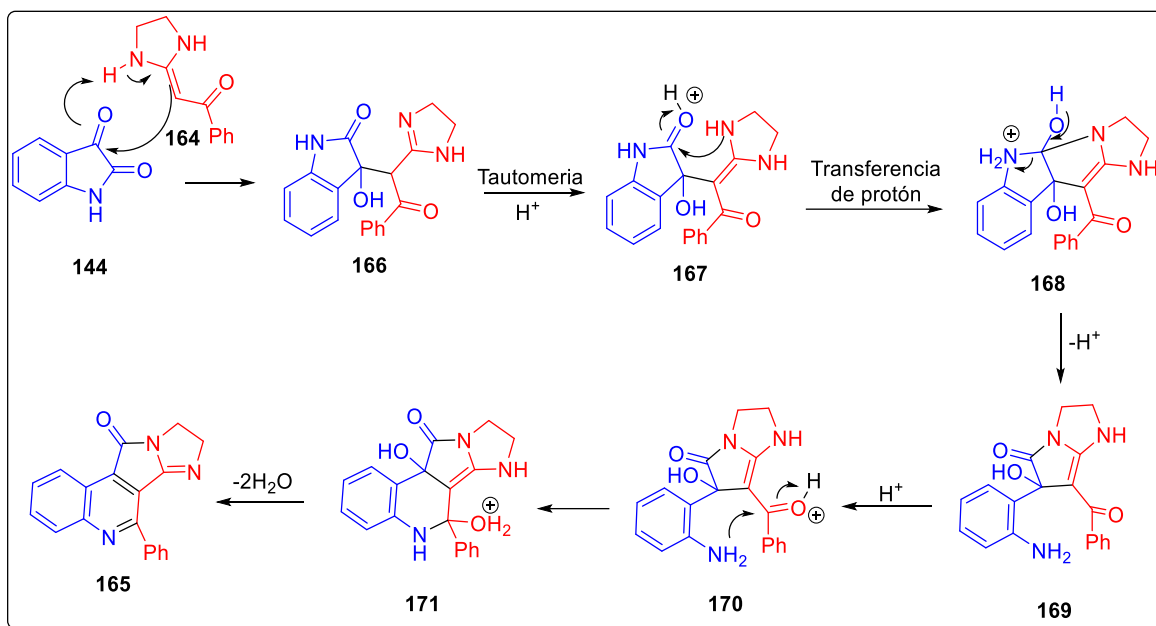
El mecanismo de reacción transcurre mediante una adición nucleofílica del compuesto **164** al carbonilo en posición tres de **144** generando el intermediario **166**, el cual tautomeriza a la enamina **167**. Posteriormente, ocurre una ciclación en **167** seguida de una apertura de anillo generando la anilina altamente sustituida **169**. Subsecuentes pasos de ciclación y deshidratación generan las imidazo-pirrol-quinolinas del tipo **165** (Esquema 41).

<sup>99</sup> W. Ried, P. Weidemann. 3-Athoxycarbonyl-cinchoninsureamide aus Isatinen und 3-Amino-acrylsäure-at hylestern. *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 3341-3349.

<sup>100</sup> A. M. G.-A. Shvekhgeimer. The Pfitzinger Reaction. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, **2004**, 40 (3), 257-294. B) G. A. Ramann, B. J. Cowen. Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Molecules.*, **2016**, 21, 986.

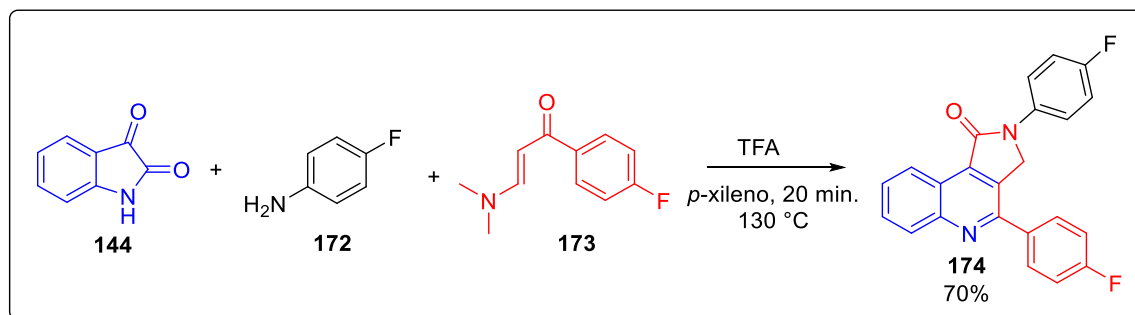
<sup>101</sup> F. Yu, S. Yan, L. Hu, Y. Wang, J. Lin. Cascade Reaction of Isatins with Heterocyclic Ketene Amins: Synthesis of Imidazopyrrolo-quinoline Derivatives. *Org. Lett.*, **2011**, 13 (18), 4782-4785.





Esquema 41. Mecanismo para la formación de imidazo-pirrólo-quinolinas del tipo **165**.

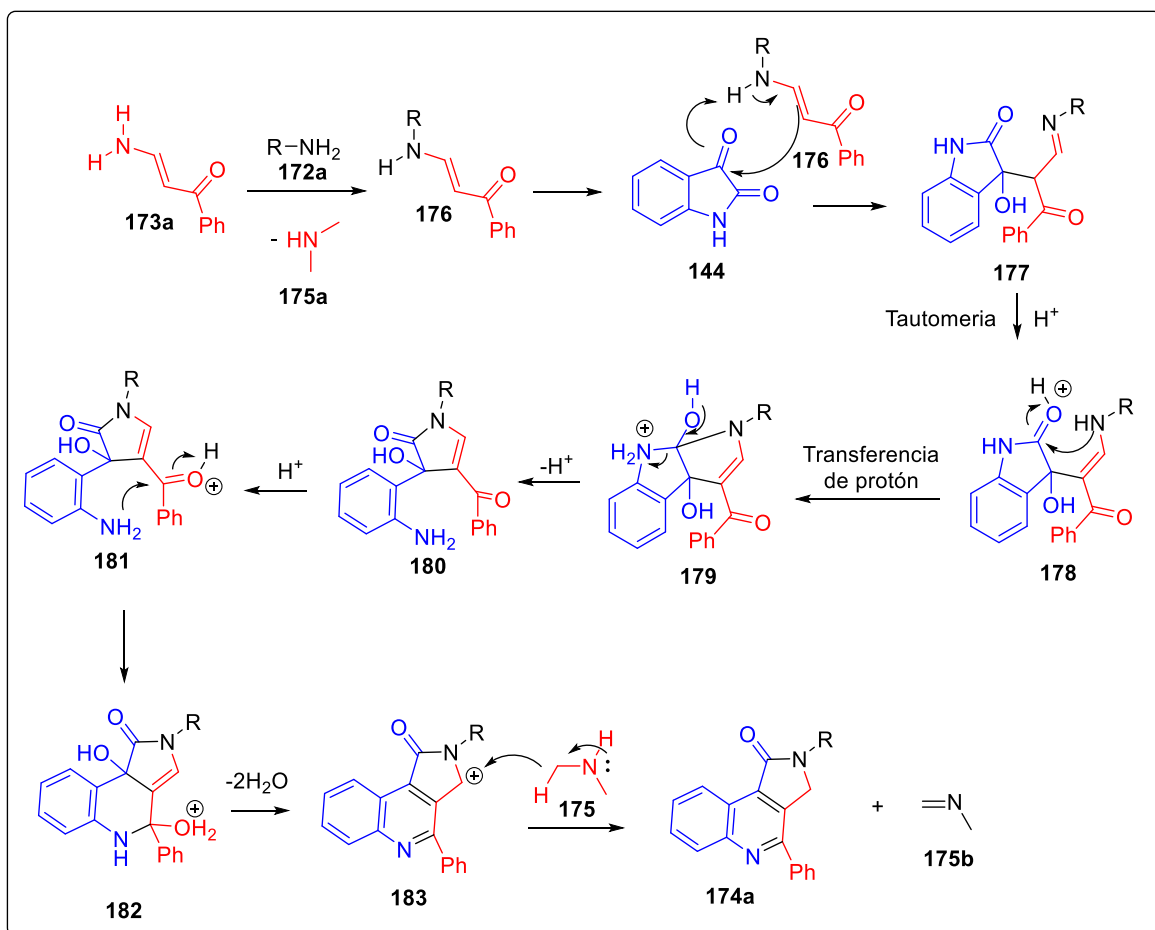
Posteriormente, el profesor Shen reportó en 2015 la síntesis de pirrolo[3,4-*c*] quinolin-1-onas mediante una reacción multicomponente en cascada entre isatinas del tipo **144**, las anilinas **172** y enaminonas **173**<sup>102</sup> (Esquema 42). En este trabajo, ocurre una transferencia de hidruro inusual, proveniente de la dimetilamina **175** formada *in situ* por la reacción que existe entre las enaminonas del tipo **173** y las anilinas *p*-sustituidas **172**.



Esquema 42. Síntesis de pirrolo[3,4-*c*] quinolin-1-onas **174** mediante una reacción de tres componentes.

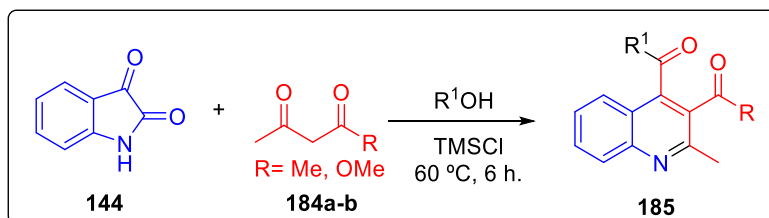
Con la formación *in situ* de **176**, procede una adición hacia **144** generando el intermediario **177**, el cual sufre un equilibrio tautomérico generando la enamina **178**. Después de una transferencia de protón, ocurre un ataque nucleofílico hacia el ion oxocarbenio en **178** generando el tetrahidro-pirrólo-indol **179**. Después de una apertura de anillo para generar la anilina **180**, ocurre un ataque nucleofílico intramolecular hacia el ion oxocarbenio **181**, lo cual da lugar a la formación de la pirroloquinolona **182**. Después de dos pasos consecutivos de deshidratación y una reducción de carbocatión mediante la transferencia de hidruro por parte de **175** se generan las de pirrolo[3,4-*c*] quinolin-1-onas **174** (Esquema 43).

<sup>102</sup> F. Yu, B. Zhou, H. Xu, Y. Li, J. Lin, S. Yan, Y. Shen. Three-component synthesis of functionalized pyrrolo[3,4-*c*]quinolin-1-ones by an unusual reductive cascade reaction. *Tetrahedron*, 2015, 71, 1036-1044.



**Esquema 43.** Mecanismo para la formación de los núcleos de pirrolo[3,4-c] quinolin-1-onas **174**.

En 2017, Yu y su grupo desarrollaron una metodología para la obtención directa de quinolin-4-carboxilatos **185** mediante la esterificación directa de los aductos de Pfitzinger utilizando cloruro de trimetilsililo (TMSCl).<sup>103</sup>

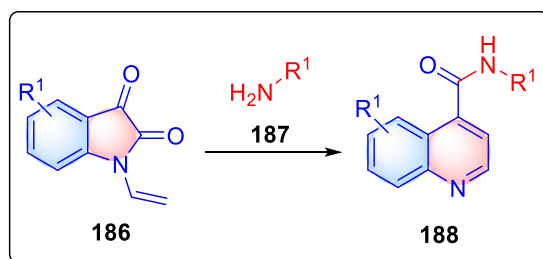


**Esquema 44.** Síntesis de quinolin-4-carboxilatos utilizando TMSCl **185**.

<sup>103</sup>L. Lu, P. Zhou, B. Hu, X. Li, R. Huang, F. Yu. An improved Pfitzinger reaction: Eco-efficient synthesis of quinaldine-4-carboxylates by TMSCl-mediated. *Tetrahedron Letters*, 2017, 58, 3658-3661.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Teniendo en mente tanto la importancia farmacológica como la necesidad de desarrollar nuevas metodologías para la síntesis de quinolinas, en el presente trabajo se planteó la posibilidad de sintetizar quinolin-4-carboxamidas y quinolin-4-carboxilatos mediante el uso de *N*-vinilisatinas **186** como materias primas clave. Desde la modificación de Halberkann en la cual utilizó *N*-acilisatinas, en medio básico, para generar ácidos 2-hidroxi-4-quinolin carboxílicos<sup>104</sup> todas las investigaciones reportadas en la literatura se centran únicamente en alteraciones estructurales en el grupo carbonilo utilizado en la reacción de Pfitzinger, o bien cambiando los aditivos para generar los productos deseados. Por lo general en este tipo de investigaciones, únicamente el patrón de sustitución del anillo aromático de la isatina es modificado, pero nunca han sido exploradas reacciones alternativas como la *N*-vinilación del anillo isatínico para generar los productos deseados. En la presente aproximación, se explora la generación de enlaces amídicos utilizando *N*-vinilisatinas del tipo **186** y aminas **187** en condiciones de reacción amigables con el medio ambiente (Esquema 45).



**Esquema 45.** Síntesis de quinolin-4-carboxamidas **188** mediante el uso de *N*-vinilisatinas **186** y aminas **187**.

<sup>104</sup>J. Halberkann. Über Methoxy-5-dioxindol und Methoxy-5-isatin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1921**, 54, 3079-3090.

## 4. OBJETIVOS.

### *a) Objetivo General*

Diseñar una metodología eficaz para la síntesis de quinolin-4-carboxamidas y quinolin-4-carboxilatos mediante el uso de *N*-vinilisatinas como reactivos clave.

### *b) Objetivos Específicos*

- I. Sintetizar una pequeña biblioteca de *N*-Vinilisatinas, las cuales nos servirán como precursores sintéticos para la síntesis de quinolin-4-carboxamidas y quinolin-4-carboxilatos.
- II. Acceder al sistema quinolin-4-carboxamida mediante un reordenamiento de *N*-vinilisatinas promovido por el uso de aminas tanto aromáticas como alifáticas.
- III. Acceder al sistema quinolin-4-carboxilato mediante un reordenamiento de *N*-vinilisatinas promovido por base.
- IV. Realizar la completa caracterización de los compuestos obtenidos, mediante técnicas como: espectroscopía de RMN, espectrofotometría de absorción de infrarrojo, espectrometría de masas y cuando sea posible, mediante difracción de rayos X de monocristal.



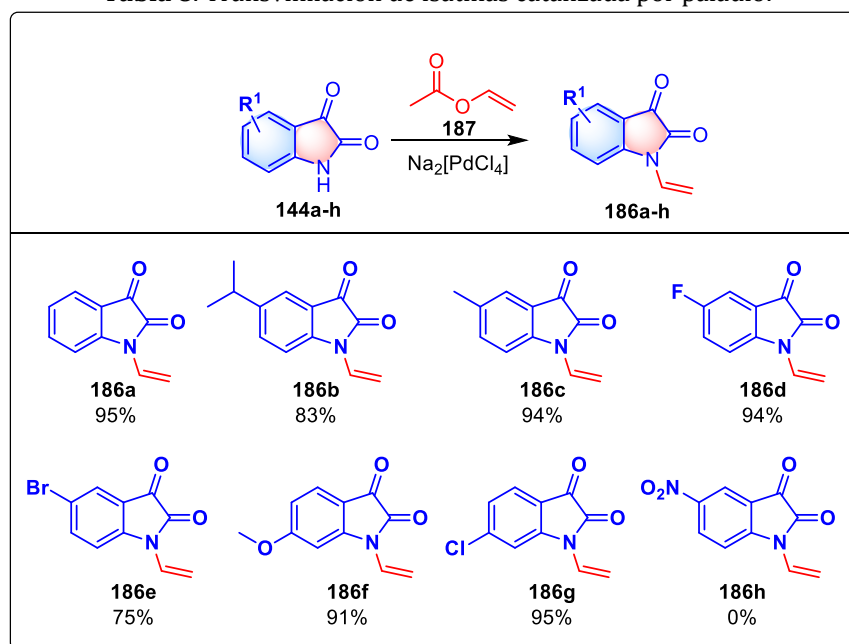
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 5.1 Síntesis de quinolin-4-carboxamidas.

#### 5.1.1 Síntesis de *N*-vinilisatinas mediante una reacción de transvinilación.

En experimentos preliminares, se realizaron las correspondientes transvinilaciones de las isatinas **144a-h**, con el fin de obtener los compuestos *N*-vinilados de tipo **186**, necesarios para realizar la construcción del anillo de quinolina deseado. Por lo tanto, se disolvió 1 equivalente de la isatina correspondiente **144a-h** en acetato de vinilo **187**. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de reflujo durante 24 horas utilizando tetracloropaladato de sodio ( $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ ) como catalizador.<sup>105</sup> La transvinilación de la mayoría de las isatinas procedió sin complicaciones a los correspondientes compuestos vinilados **186a-g**. Como se observa en la Tabla 8, cuando se utilizaron isatinas con grupos electro-donadores en el anillo aromático (isopropilo (**144b**), metilo (**144c**) y metoxilo (**144f**), se obtuvieron los correspondientes compuestos **186b**, **186c** y **186f** con excelentes rendimientos aislados (83-94%). Conjuntamente, al utilizar isatinas sustituidas con grupos electro-atractores como -F (**144d**), -Br (**144e**) y -Cl (**144g**) se obtuvieron las *N*-vinilisatinas **186d**, **186e** y **186g** en rendimientos aislados de hasta 95%. Desafortunadamente, la reacción de transvinilación del compuesto **144h** (5-nitroindolina-2,3-diona) no procedió hacia la formación de **186h** probablemente debido a problemas de solubilidad del compuesto en el medio de reacción.

Tabla 8. Transvinilación de isatinas catalizada por paladio.

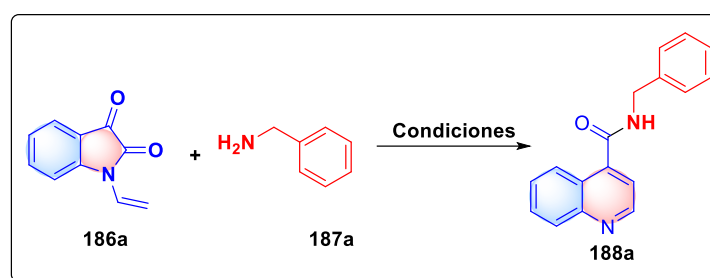


<sup>105</sup> V. E. Bayer, K. Geckeler. Homogenkatalytische Vinylierung von cyclischen Imiden und Lactamen zur Synthese von N-Vinylmonomeren. *Angew. Chem.*, **1979**, 91 (7), 568.

### 5.1.2 Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de quinolin-4-carboxamidas.

Con las *N*-vinilisatinas **186a-g** a la mano, se procedió a realizar los primeros experimentos para optimizar el reordenamiento de la *N*-vinilisatina **186a**, con bencilamina **187a**, para la preparación *N*-bencilquinolin-4-carboxamida deseada **188a**. En un primer experimento, al utilizar 1 equivalente del compuesto **186a** con 1 equivalente de **187a** bajo calentamiento a reflujo en metanol, durante 15 horas, utilizando ácido *p*-toluensulfónico (0,5 equiv.) como aditivo, se observó la formación de **188a** en un rendimiento del 33%. (Tabla 1, Exp. 1) Además, se observó que, al aumentar los tiempos de reacción, (Tabla 1, Exp 2, 3 y 4) la reacción no procedía satisfactoriamente hacia **188a**. En contraste, al aumentar el número de equivalentes de la amina **187a**, se observó un rendimiento del 42% (Tabla 1, Exp. 5).

**Tabla 9.** Optimización de las condiciones de reacción para obtener **188a**.



Exp.	Equiv.1 <b>86a</b>	Equiv. <b>187a</b>	Temp. (°C)	Aditivo (Equiv.)	Tiempo (h)	Rendimiento <b>188a</b> (%)
1.	1	1.5	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.5)	1.5	33 <sup>a</sup>
2	1	1	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.5)	3	19 <sup>a</sup>
3	1	1.7	t. a.	<i>p</i> -TsOH (0.5)	9	30 <sup>a</sup>
4	1	1.5	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.5)	12	26 <sup>a</sup>
5	1	2.3	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.5)	12	42 <sup>a</sup>
6	1	2.3	t. a.	<i>p</i> -TsOH (0.1)	2.5	53 <sup>a</sup>
7	1	2.3	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (1)	24	27 <sup>a</sup>
8	1	2.3	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (2.3)	8	25 <sup>a</sup>
9	1	1.5	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.1)	2	41 <sup>a</sup>
10	1	2	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.1)	2	47 <sup>a</sup>
11	1	2	80; <i>mw</i>	<i>p</i> -TsOH (0.1)	1	50 <sup>a</sup>
12	1	2	Reflujo	<i>p</i> -TsOH (0.1)	24	44 <sup>a</sup>
13	1	2	Reflujo	CSA (0.1)	24	47 <sup>a</sup>

14	1	2	115; PhMe; MW	<i>p</i> -TsOH (0.1)	2	0
15	1	2	Reflujo	-	5	75 <sup>a</sup>

[a] Rendimientos reportados después de la purificación por columna; t. a. = Temperatura ambiente; PhMe = Tolueno; *p*-TsOH = ácido *p*-toluensulfónico; CSA = ácido camfor sulfónico MW; irradiación por microondas.

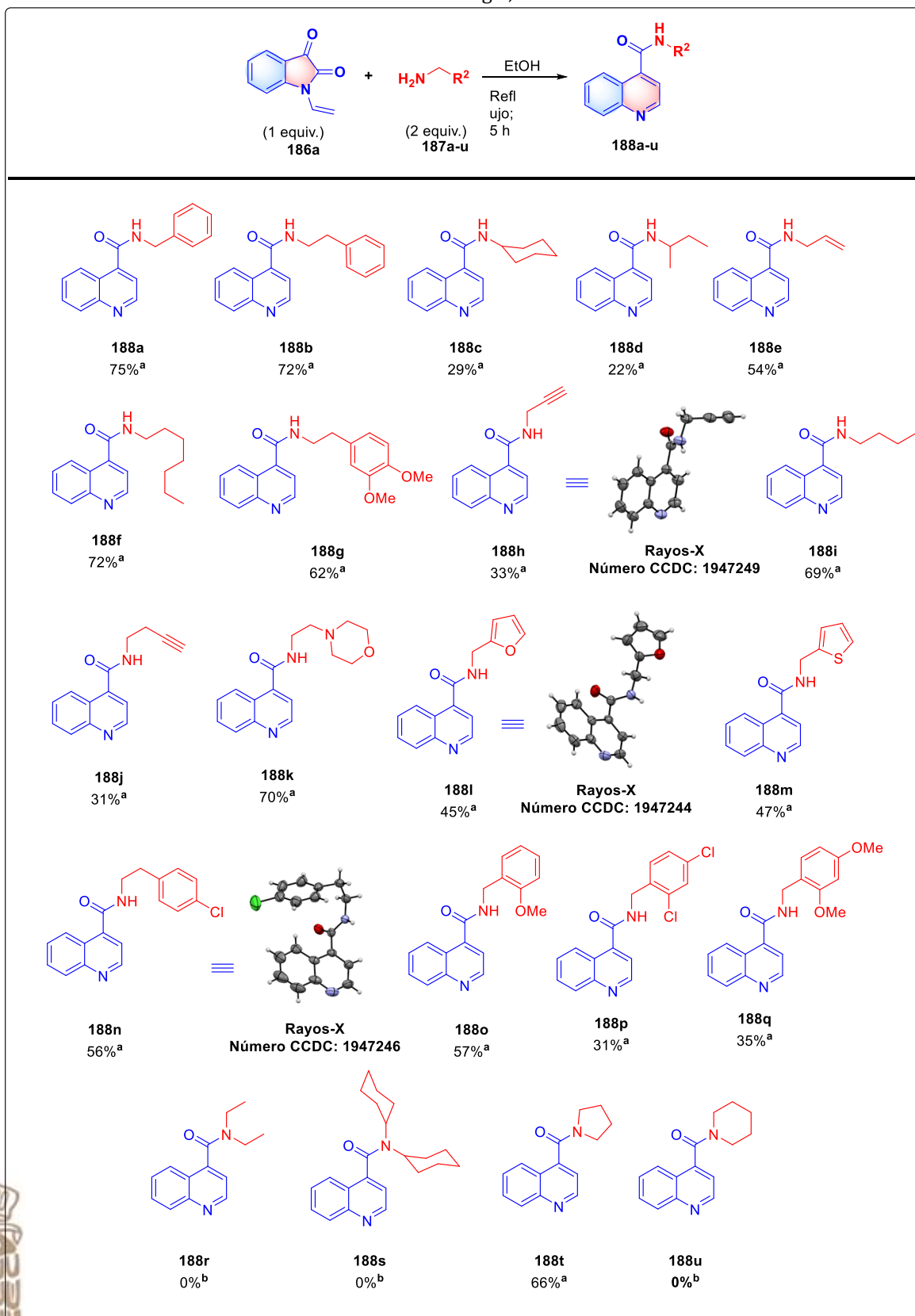
Curiosamente, al reducir la cantidad de ácido *p*-toluensulfónico a 0.1 equivalentes se observó un rendimiento aislado de la *N*-bencilquinolina-4-carboxamida **188a** del 53%. (Tabla 1, Exp. 6). Con estos resultados, se estipularon nuevos parámetros de control, por ejemplo, cuando se aumentó la cantidad de *p*-TsOH (de 1 a 2.3 equivalentes), como resultado, se obtuvo un decremento considerable en el rendimiento de **188a** (27% y 25% de rendimiento; Tabla 1, Exp. 7 y 8). En adición, no se observaron resultados favorables al irradiar la reacción con asistencia de microondas (Tabla 1, Exp. 11), ni al modificar el disolvente de reacción (tolueno, Tabla 1, Exp. 13). Finalmente, al utilizar 1 equivalente del compuesto **186a** y 2 equivalentes de **187a** disueltos en etanol y calentar a reflujo la mezcla durante 5 horas, se obtuvo la quinolin-4-carboxamida **188a** en 75% (Tabla 1; Exp. 15). Por lo tanto, se tomaron las condiciones de reacción estipuladas en el experimento **15** como óptimas para continuar con la investigación.

### 5.1.3 Síntesis de quinolin-4-carboxamidas, alcance de la metodología.

Con las condiciones óptimas estipuladas, se estudió el alcance de la metodología realizando experimentos utilizando distintas aminas **187**. Como se observa en la Tabla 10, la reacción es muy sensible al impedimento estérico, debido a que al utilizar aminas voluminosas como: *sec*-butil amina (**187d**) y ciclohexilamina (**187c**), se obtienen las quinolin-4-carboxamidas deseadas en rendimientos de reacción muy bajos. En contraste, los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizaron aminas primarias (**187a-b**, **187f-g**, y **187i**) ya que se observan rendimientos aislados que oscilan entre un 31 a un 75%. Desafortunadamente, al utilizar aminas secundarias como dietilamina (**187r**), dicitlohexilamina (**187s**) y piperidina (**187u**) no se observan las quinolin-4-carboxamidas **188r**, **188s** y **188u** deseadas. Curiosamente, al utilizar la pirrolidina **187t**, la pirrolidin-quinolina-carboxamida **188t** se obtiene en un 66% de rendimiento. Afortunadamente, se pudieron obtener los cristales adecuados de los compuestos **188h**, **188i** y **188n** para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal, confirmando así la estructura heterocíclica deseada (Tabla 10).



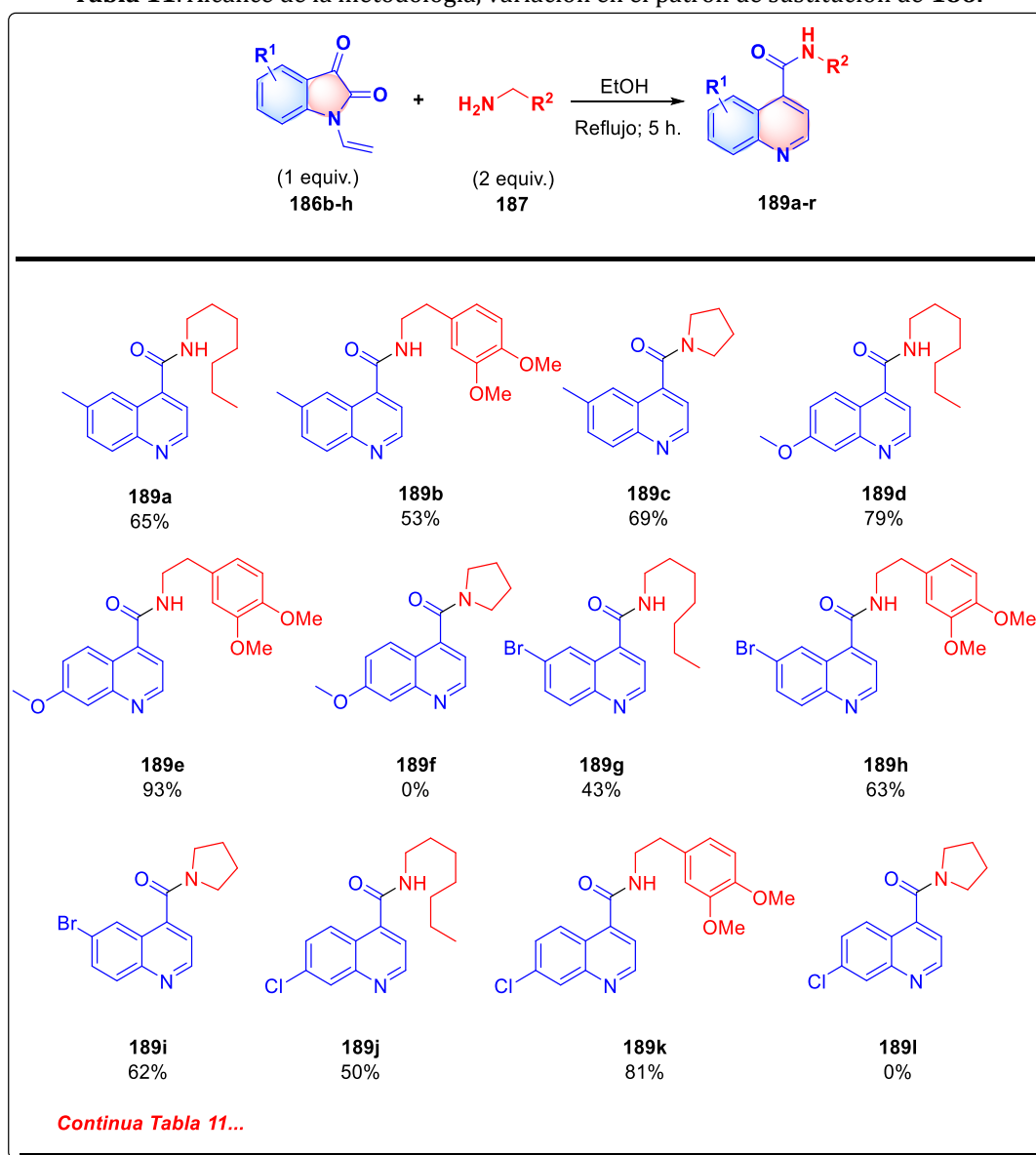
Tabla 10. Alcance de la metodología, variación en la amina 187.

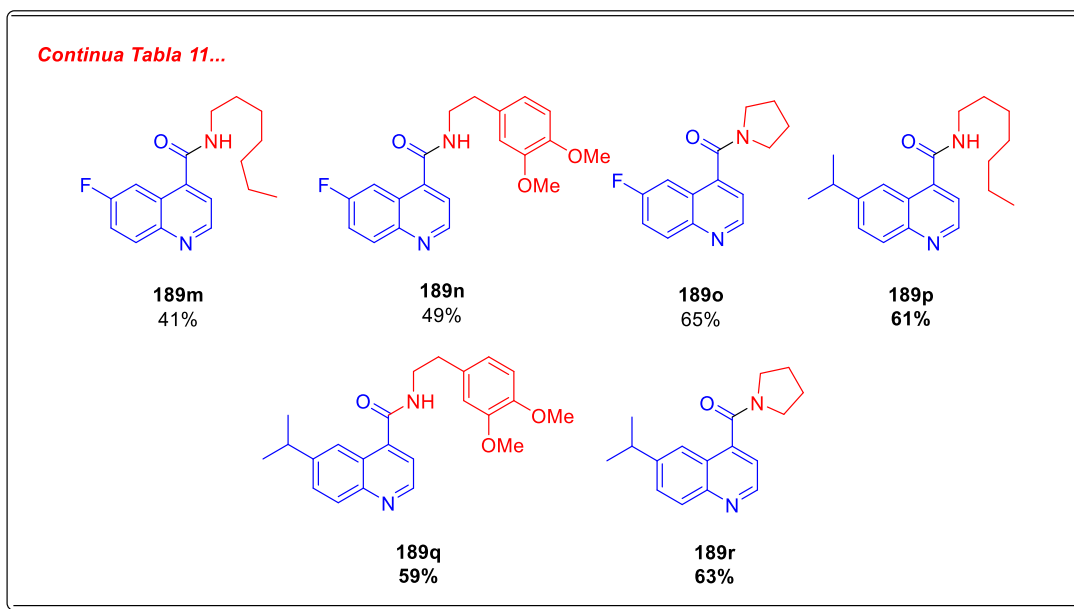




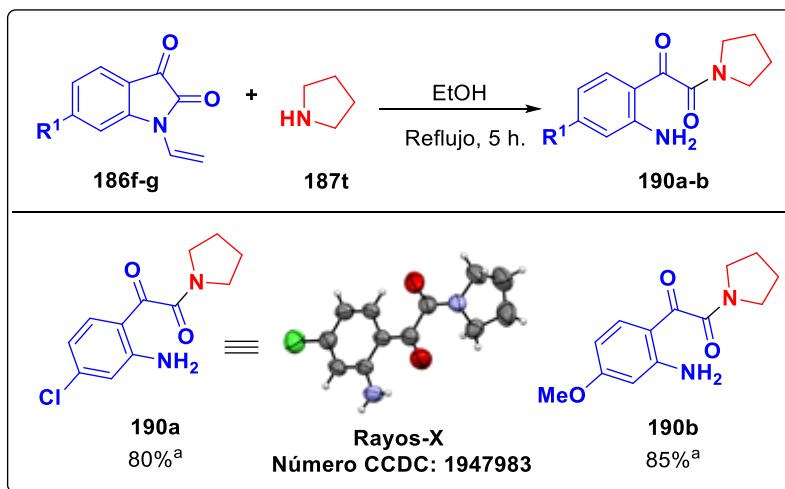
Teniendo como conclusión que el impedimento estérico en la amina **187** juega un papel muy importante en el éxito de la reacción, se decidió estudiar si el patrón de sustitución en la isatina **186** afectaba directamente en los rendimientos de los productos finales **188**. Tomando a los compuestos **187f** (heptilamina), **187g** (3,4-dimetoxifenetilamina) y **187t** (pirrolidina) como aminas modelo, se realizaron múltiples experimentos para obtener las quinolin-4-carboxamidas **189a-r** (Tabla 11). En general, en todos los casos se observaron rendimientos de reacción aceptables tanto en isatinas con sustituyentes electro-donadores (metilo, isopropilo y metoxilo) como electro-atradores (F, Br y Cl) unidos directamente en el anillo aromático. La reacción procede en sus máximos rendimientos al utilizar 3,4-dimetoxifenetilamina **187** y la 6-metoxivinilisatina **186f**, debido a que se obtiene la quinolina **189e** en un 93%. Sorprendentemente y por una razón desconocida, al utilizar pirrolidina y 6-cloro(metoxi)vinilisatina (**186f-g**) no se obtuvo la quinolina deseada. Únicamente, se aislaron como productos principales los compuestos 1,2-dicarbonílicos **190a-b** (Esquema 46).

**Tabla 11.** Alcance de la metodología, variación en el patrón de sustitución de **186**.





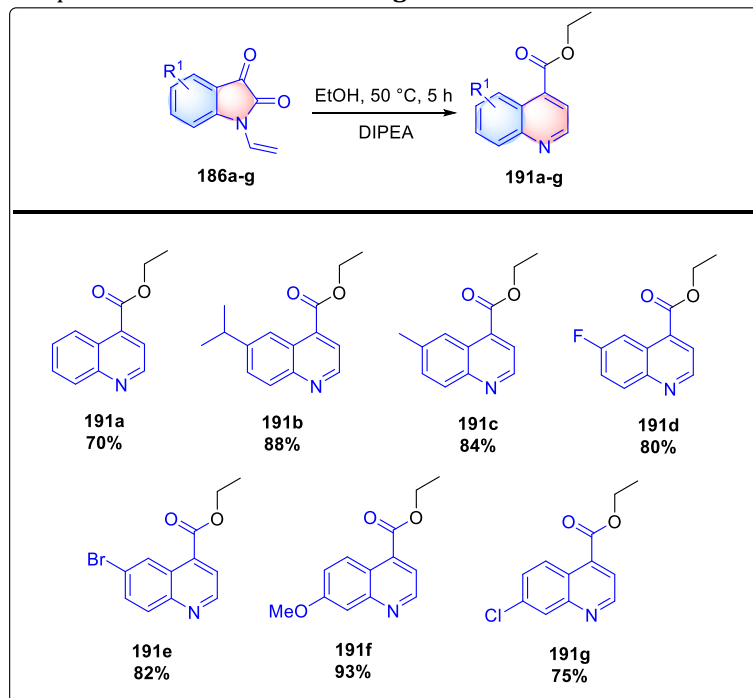
Probablemente, los sustituyentes en la posición 6 de la isatina promuevan una hidrólisis temprana del grupo vinilo generando a **190a-b**. Afortunadamente, se pudo caracterizar al compuesto **190a** mediante difracción de Rayos-X de monocristal, lo cual comprueba su estructura. (Esquema 46)



Esquema 46. Compuestos 1,2-dicarbonílicos provenientes de **186f-g**.

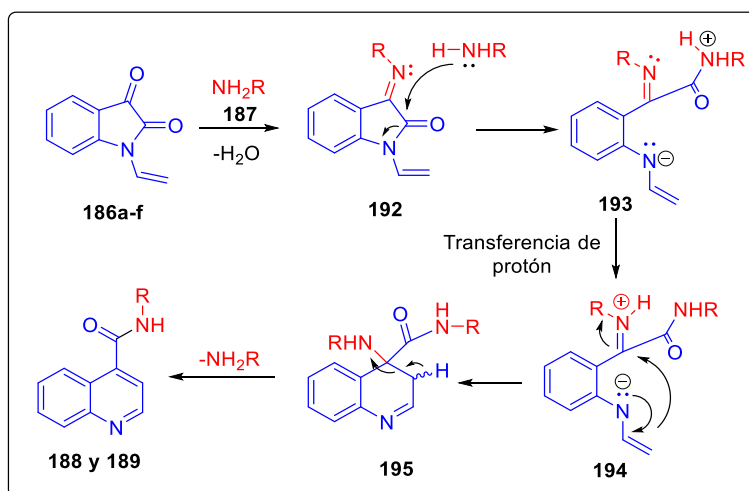
#### 5.1.4 Síntesis de quinolin-4-carboxilatos.

De manera análoga, y como una extensión a este trabajo, se planteó la posibilidad de sintetizar quinolin-4-carboxilatos utilizando a las *N*-vinilisatinas de tipo **186** como reactivos clave. Para esto, se utilizó un equivalente de las *N*-vinilisatinas **186** en conjunto con 1 equivalente de DIPEA disueltos en etanol. Consecutivamente, la mezcla anterior se llevó hasta una temperatura de reflujo y se mantuvo así durante cinco horas. Los correspondientes quinolin-4-carboxilatos **190a-g** se obtuvieron en rendimientos de reacción excelentes. (Tabla 12).

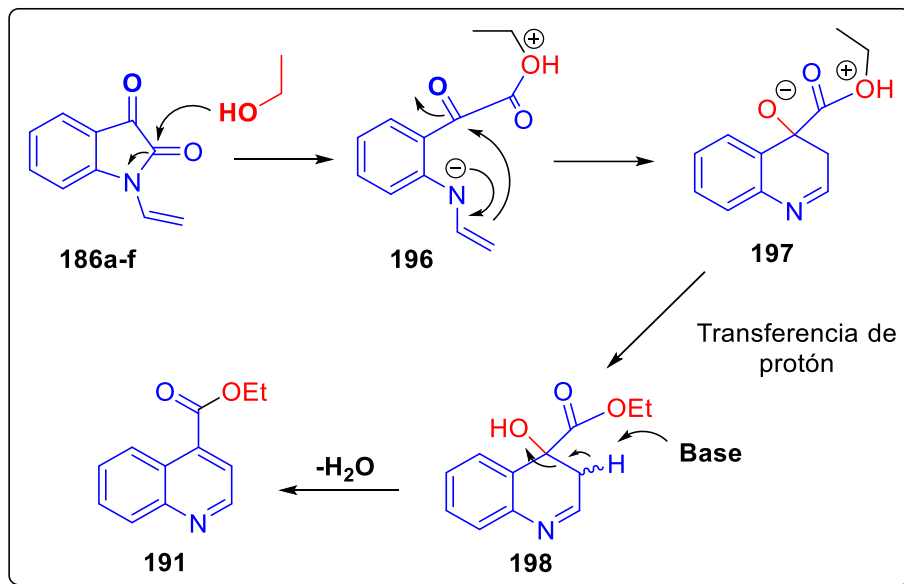
**Tabla 12.** Síntesis de quinolin-4-carboxilatos **191a-g** mediante el reordenamiento de vinil isatinas.

Todos los rendimientos son reportados después de la purificación por columna.

El posible mecanismo por el cual transcurre el reordenamiento de las *N*-vinilisatinas **186a-f** a las quinolinas 4- sustituidas del tipo **188**, **189** se describe en el Esquema 47. En un primer paso, se propone la formación de la imina **192**, derivado de la reacción del grupo carbonilo adyacente a la amida en **192** con el primer equivalente de la amina **187**. Posteriormente, **192** sufre una segunda adición nucleofílica de la amina **187**, provocando una apertura del anillo isatínico convergiendo en el intermediario **193**. En un último paso, la enamina en **194** realiza una adición nucleofílica intramolecular al ion iminio **194**, formando la dihidroquinolina **195**. La posterior rearomatización de **195** desemboca en la formación de los compuestos finales **188 y 189**.

**Esquema 47.** Posible mecanismo para la formación de quinolin-4-carboxamidas.

Análogamente, los quinolin-4-carboxilatos **191** se forman mediante la apertura del anillo isatínico dando lugar al intermediario zwitteriónico **196**. Posteriormente, ocurre la adición nucleofílica de la enamina hacia el grupo carbonilo generando a la dihidroquinolina **197**. Por último, una transferencia de protón seguida de una deshidratación genera los carboxilatos finales del tipo **191** (Esquema 48).

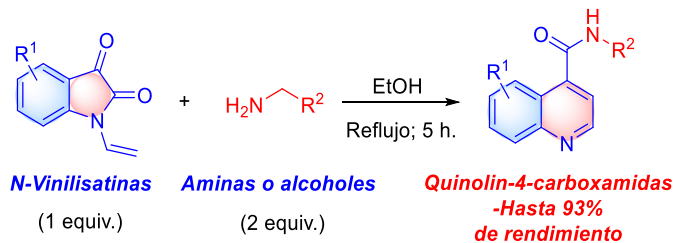


Esquema 48. Posible mecanismo para la formación de quinolin-4-carboxilatos.

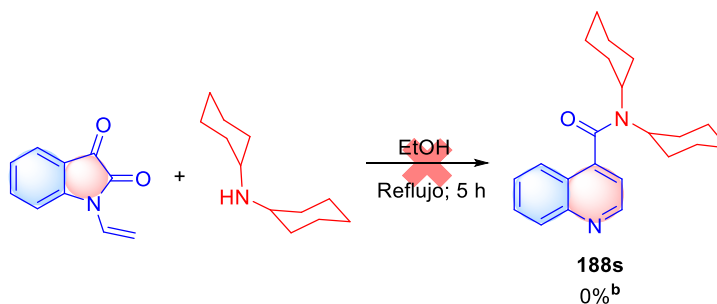


## 6. CONCLUSIONES.

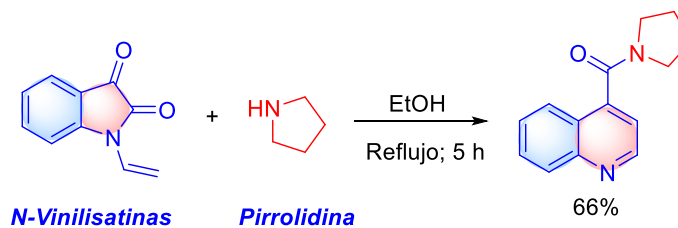
1. Se desarrolló una metodología novedosa para la síntesis expedita de quinolin-4-carboxamidas mediante el reordenamiento de *N*-vinilisatinas.



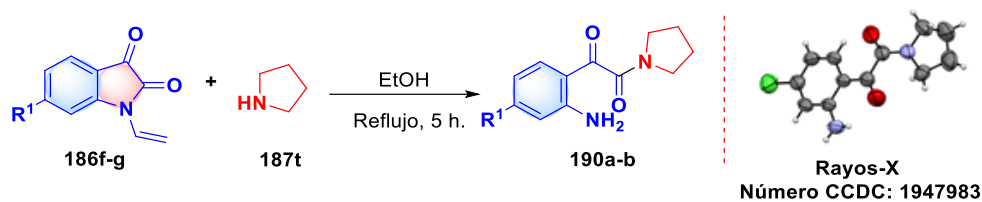
2. Se observó que este tipo de reordenamiento es susceptible al impedimento estérico. Por ejemplo, al utilizar aminas primarias en la reacción se observaban rendimientos superiores comparados con el uso de aminas secundarias. En algunas ocasiones, al utilizar aminas secundarias, no se obtiene la quinolina **188** deseada.



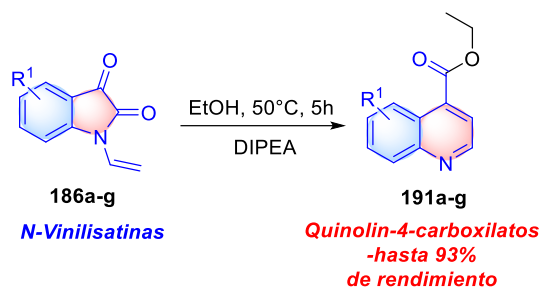
3. Sorpresivamente, la única amina secundaria que producía la quinolin-4-carboxamida deseada fue la pirrolidina.



4. Concretamente, se observa la misma tendencia al utilizar isatinas con sustituyentes tanto electro-donadores y electro-atractores en su anillo aromático debido a que se obtienen los productos deseados, en mayor rendimiento, utilizando aminas primarias. Aunado a esto, al utilizar isatinas sustituidas en la posición seis (**186f-g**) y pirrolidina (**187t**) en la reacción, únicamente se observa una reacción de apertura de anillo formando los correspondientes compuestos 1,2-dicarbonílicos **190a-b**.



5. La metodología desarrollada permite la obtención de manera expedita de quinolin-4-carboxilatos **191** en rendimientos de reacción excelentes.



## 7. SECCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 2. “ESTUDIO SINTÉTICO DE UNA REACCIÓN DE REORDENAMIENTO DE N-VINILISATINAS PARA OBTENER QUINOLIN-4 CARBOXAMIDAS.”

### *Metodología Experimental*

#### *Detalles generales.*

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de Aldrich y Fluka. El progreso de todas las reacciones se controló mediante cromatografía en capa fina usando cromatofolios de gel de sílice ALUGRAM® SIL G/UV, el revelado de las mismas se realizó bajo luz ultravioleta (254 nm), ácido fosfomolibdico, *p*-anisaldehído y vainillina. **Los puntos de fusión** se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de argón seco, a menos que se especifique lo contrario. **Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C** se realizaron en instrumentos de marca Bruker AV 400 MHz, JEOL Eclipse-300 MHz y Varian Unity Inova-500 MHz utilizando CDCl<sub>3</sub> y DMSO-*d*<sub>6</sub> como disolventes. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con relación al tetrametilsilano (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>). **Las constantes de acoplamiento (J)** se informan en hertz (Hz), la multiplicidad de picos se indica de la siguiente manera: s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, bs: señal amplia para espectros de <sup>1</sup>H. Las reacciones asistidas por microondas se realizaron utilizando un reactor de microondas Biotage®. **Los espectros de IR** se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Tensor 27 FT-IR. **Los espectros de masas de alta resolución** se obtuvieron en un espectrómetro AccuTOFLC equipado con una fuente de ionización del controlador ionSense DART. **La difracción de rayos-X** se realizó en un difractor CCD Bruker Smart APEX II con irradiación de Mo K $\alpha$  monocromática de grafito. La solución y el refinamiento fueron realizados por Simón Hernández-Ortega y Ruben A. Toscano.

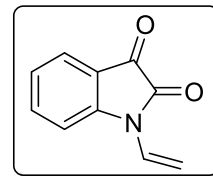
#### *7.1 Procedimiento general para la síntesis de las N-vinilisatinas 186a-g mediante una reacción de transvinilación.*

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, se añadieron 10 mmol de la isatina correspondiente **144a-g** y 25 mL de acetato de vinilo. Posteriormente, 25 mg de tetracloropaladato de sodio (Na<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>]) se añadieron a la disolución. Subsecuentemente, la disolución resultante se calentó a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Por último, el acetato de vinilo se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>) obteniendo los compuestos *N*-vinilados **186a-g**.

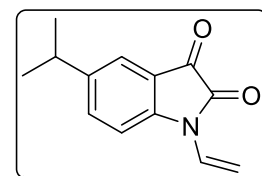


1-Vinilindolina-2,3-diona (**186a**).

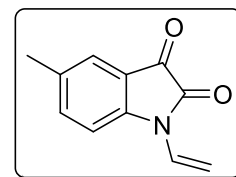
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido utilizando el compuesto comercial 1*H*-indol-2,3-diona (1.47 g, 10 mmol) como un sólido color naranja (1.643 g, 9.5 mmol) en 95 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 107-109 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)** δ: 7.77 – 7.55 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 16.1, 9.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 16.1, 0.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 9.5, 0.8 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ: 182.1, 157.2, 149.9, 138.6, 125.8, 125.0, 124.7, 117.9, 111.1, 106.0. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3448, 3103, 2925, 2855, 1738, 1609, 1470, 1365, 1303, 1197, 1105, 966, 866, 761, 471. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 174.05550, encontrada 174.05548.

5-Isopropil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186b**).

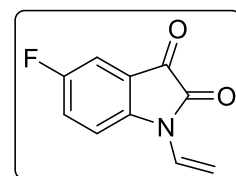
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido utilizando el compuesto comercial 5-isopropil-1*H*-indol-2,3-diona (300.0 mg, 1.5650 mmol) como un sólido color rojo (284.4 mg, 1.3212 mmol) en 83 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 81-83 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 16.1, 9.5, 0.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.91 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.26 – 1.24 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 182.5, 157.4, 148.0, 145.8, 136.9, 125.3, 123.5, 118.1, 111.1, 105.2, 33.6, 23.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3454, 3092, 2958, 2927, 2871, 1730, 1618, 1595, 1488, 1459, 1361, 1308, 1209, 1129, 1104, 973, 880, 846, 476. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 216.10245, encontrada 216.10240.

5-Metil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186c**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido utilizando el compuesto comercial 5-metil-1*H*-indol-2,3-diona (250.0 mg, 1.5513 mmol) como un sólido color naranja (273.0 mg, 1.4583 mmol) en 94 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 120-122 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 16.1, 9.6, 1.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 182.3, 157.3, 147.7, 139.0, 134.6, 126.0, 125.2, 117.9, 111.0, 105.2, 20.8. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3454, 3092, 2958, 2871, 1730, 1618, 1488, 1459, 1361, 1308, 1209, 1129, 1104, 973, 880, 846, 476. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 188.07115, encontrada 188.07108.

5-Fluoro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186d**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido utilizando el compuesto comercial 5-fluor-1*H*-indol-2,3-diona (400.0 mg, 2.4225 mmol) como un sólido color rojo (436.0 mg, 2.2808 mmol) en 94 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 120-122 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 16.1, 9.5 Hz, 1H), 5.93 – 5.80 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 181.5, 161.0, 157.70 (d, *J* = 164.9 Hz), 146.03, 125.04 (d, *J* = 3.5 Hz), 124.8, 118.82 (d, *J* = 7.2 Hz), 112.8, 112.61 (d, *J* = 2.7 Hz), 112.5, 106.2. **IR g (cm<sup>-1</sup>):**

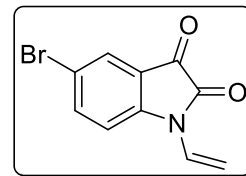




3470, 3111, 3057, 2923, 1726, 1617, 1487, 1361, 1309, 1273, 1201, 1114, 891, 804, 640, 471. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{10}H_7F_1N_1O_2$   $[M+H]^+$  192.04608, encontrada 192.04630.

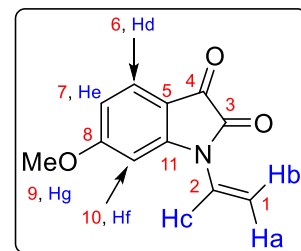
#### 5-Bromo-1-vinilindolina-2,3-diona (**186e**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido desde el compuesto 5-bromo-1*H*-indol-2,3-diona por una reacción de bromación en concordancia con el procedimiento descrito en la literatura.<sup>106</sup> (300.0 mg, 1.3273 mmol) se obtuvo como un sólido color naranja (252.0 mg, 0.9997 mmol) en 75% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 144-145 °C  **$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$ : 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.71 – 6.57 (m, 1H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 5.27 – 5.16 (m, 1H).  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$ : 181.0, 156.4, 148.6, 140.8, 128.5, 124.9, 119.2, 117.7, 112.9, 106.7. **IR  $g$  (cm<sup>-1</sup>):** 3455, 3090, 2924, 2854, 1737, 1633, 1603, 1468, 1350, 1302, 1186, 1104, 894, 830, 728, 466. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{10}H_7^{79}Br_1N_1O_2$   $[M+H]^+$  251.96602, encontrada 251.96628.



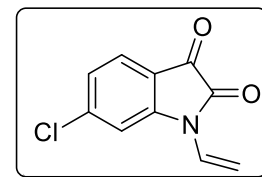
#### 6-Metoxi-1-vinilindolina-2,3-diona (**186f**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido utilizando el compuesto comercial 6-metoxi-1*H*-indol-2,3-diona (350.0 mg, 1.9756 mmol) como un sólido color naranja (367.0 mg, 1.8071 mmol) en 91% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 130-132 °C  **$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$ : 7.57 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, Hd), 6.69 – 6.43 (m, 3H, Hc, He, Hf), 5.77 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H, Hb), 5.09 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, Ha), 3.87 (s, 3H, Hg).  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$ : 179.5 (4), 168.4 (3), 158.6 (8), 152.3 (5), 128.4 (6), 125.1 (7), 111.6 (11), 108.9 (2), 105.9 (1), 98.3 (10), 56.4 (9). **IR  $g$  (cm<sup>-1</sup>):** 3422, 3089, 2942, 1720, 1604, 1450, 1372, 1228, 1100, 1013, 846, 484. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{11}H_{10}N_1O_3$   $[M+H]^+$  204.06607, encontrada 204.06599.



#### 6-Cloro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186g**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido utilizando el compuesto comercial 6-cloro-1*H*-indol-2,3-diona (349.4 mg, 1.9274 mmol) como un sólido color naranja (380.5 mg, 1.8328 mmol) en 95% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 157-158 °C  **$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**  $\delta$ : 7.59 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 2H), 6.60 (dd,  $J$  = 16.0, 9.5 Hz, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H).  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**  $\delta$ : 180.6, 157.0, 150.7, 145.1, 126.8, 124.9, 124.8, 116.1, 112.0, 106.9. **IR  $g$  (cm<sup>-1</sup>):** 3454, 3107, 2926, 2854, 1734, 1603, 1431, 1366, 1273, 1079, 894, 792, 476. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{10}H_7Cl_1N_1O_2$   $[M+H]^+$  208.01653, encontrada 208.01574.



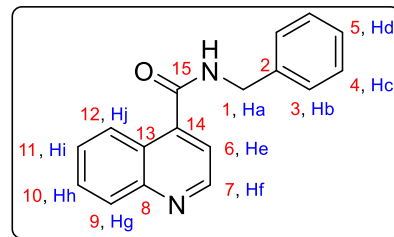
<sup>106</sup> R. K. P. Tripathi, S. Krishnamurthy, S. R. Ayyannan. Discovery of 3-Hydroxy-3-phenacyloxindole Analogues of Isatin as Potential Monoamine Oxidase Inhibitors. *ChemMedChem*, 2016, 11, 119-132.

### Procedimiento general para la síntesis de las quinolin-4-carboxamidas **188a-u**.

A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y 5 mL de etanol, se adicionó el compuesto *N*-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (1 equiv., 0.2887 mmol), sucesivamente se agregó la amina correspondiente **187** (2 equiv., 0.5774 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura de reflujo durante cinco horas. Al término, el producto crudo se purificó directamente por cromatografía flash proporcionando las quinolin-4-carboxamidas **188a-u**.

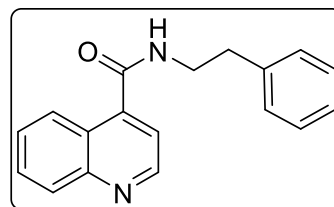
#### *N*-Bencilquinolin-4-carboxamida (**188a**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (56.0 mg, 0.21652 mmol) en 75% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 124-126 °C  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.82 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, Hf), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, He), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Hj), 7.81 – 7.69 (m, 1H, Hh), 7.63 – 7.53 (m, 1H, Hi), 7.38 – 7.31 (m, 6H, Hb, Hc, Hd, Hg), 6.65 (s, 1H, NH), 4.70 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, Ha).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.3 (15), 149.8 (7), 148.7 (14), 141.9 (8), 137.7 (2), 130.2 (10), 129.9 (9), 129.0 (11), 128.0 (4), 128.0 (5), 127.9 (3), 125.3 (6), 124.5 (13), 118.5 (12), 44.3 (1). IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 3062, 3031, 2920, 1635, 1578, 1537, 1453, 1319, 1288, 1151, 1030, 852, 766, 743, 695, 491, 454. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1$  [M+H] $^+$  263.11844, encontrada 263.11807.



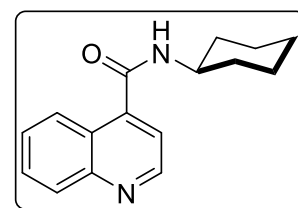
#### *N*-Fenetilquinolin-4-carboxamida (**188b**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (57.0 mg, 0.207864 mmol) en 72% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 123-125 °C  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.77 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 3.82 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.01 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.4, 149.8, 148.6, 142.2, 138.6, 130.1, 128.9, 128.9, 127.7, 126.9, 125.3, 124.4, 118.4, 41.2, 35.6. IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3317, 3060, 3029, 2931, 1641, 1578, 1534, 1453, 1356, 1291, 1196, 1038, 871, 751, 697, 649, 496, 461. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$  [M+H] $^+$  277.13409, encontrada 277.13356.



#### *N*-Ciclohexilquinolin-4-carboxamida (**188c**).

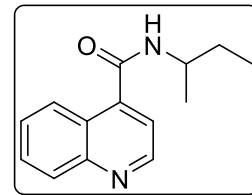
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color amarillo (21.0 mg, 0.08263 mmol) en 29% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 165-167 °C  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.79 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.77 (dt,  $J = 13.3, 3.6$  Hz, 2H), 1.66 (dt,  $J = 12.8, 3.6$  Hz, 1H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.31 – 1.20 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.6, 149.8, 148.6, 142.6, 130.0, 129.9, 127.7, 125.3, 124.5, 118.4,



49.2, 33.2, 25.5, 25.0. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3290, 3072, 3042, 2934, 2852, 1635, 1579, 1538, 1452, 1327, 1291, 1150, 1093, 848, 755, 703, 650. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup> 255.14974, encontrada 255.15093.

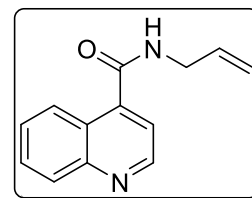
*N*-(*sec*-Butil)quinolin-4-carboxamida (**188d**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (14.2 mg, 0.0622 mmol) en 22 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 92-94 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 8.85 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 1H), 1.61 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 166.8, 149.8, 148.6, 142.6, 130.0, 129.8, 127.6, 125.2, 124.5, 118.2, 47.5, 29.7, 20.5, 10.5. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3276, 3073, 2968, 2928, 1637, 1579, 1535, 1456, 1299, 1156, 886, 757, 710, 654. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup> 229.13409, encontrada 229.13483.



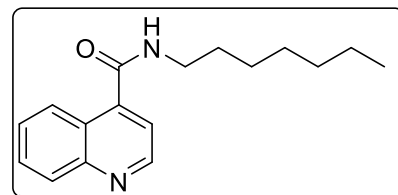
*N*-Alilquinolin-4-carboxamida (**188e**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (33.3 mg, 0.1569 mmol) en 54 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 92-94 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 8.78 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 8.17 - 8.11 (m, 3H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.94 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 5.7 Hz, 2H), 5.27 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 2H), 5.20 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 2H), 4.11 (tt, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 167.3, 149.8, 148.6, 142.0, 133.6, 130.1, 129.8, 127.8, 125.3, 124.5, 118.4, 117.3, 42.5. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3275, 3070, 2922, 2853, 1643, 1579, 1536, 1415, 1303, 1259, 1147, 923, 757, 710, 650. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup> 213.10279, encontrada 213.10245.



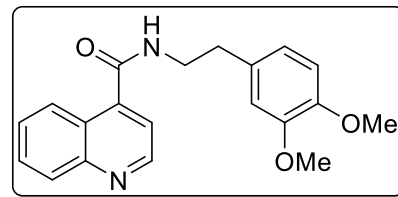
*N*-Heptilquinolin-4-carboxamida (**188f**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (56.4 mg, 0.2088 mmol) en 72 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 81-83 °C **<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ: 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.1, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.66 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 8H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ: 167.4, 149.9, 148.7, 142.5, 130.1, 129.9, 127.7, 125.4, 124.6, 118.4, 40.3, 31.9, 29.7, 29.1, 27.1, 22.7, 14.2. **IR g (cm<sup>-1</sup>):** 3284, 3076, 2953, 2925, 2855, 1641, 1579, 1540, 1460, 1302, 1152, 872, 757, 714, 654. **HRMS (DART+) *m/z*** calcd para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup> 271.18104, encontrada 271.18112.

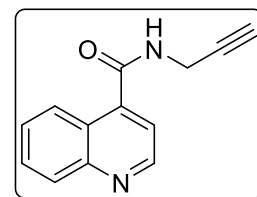


*N*-(3,4-Dimetoxifenetil)quinolin-4-carboxamida (**188g**).

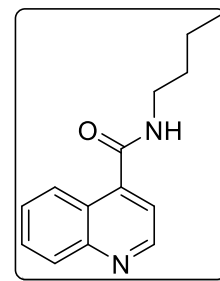
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (59.8 mg, 0.1778 mmol) in 62 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 132-134 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.77 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 7.71 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 5H), 2.94 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.4, 149.8, 149.3, 148.6, 148.0, 142.2, 131.0, 130.1, 129.9, 127.7, 125.3, 124.4, 120.9, 118.4, 112.1, 111.6, 56.0, 55.9, 41.3, 35.2. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 3069, 2928, 2934, 1634, 1583, 1543, 1513, 1461, 1302, 1263, 1232, 1149, 1028, 762, 700, 649. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  337.15522, encontrada 337.15492.

*N*-(Prop-2-in-1-yl)quinolin-4-carboxamida (**188h**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (20.0 mg, 0.09513 mmol) en 33 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 123-126 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (td,  $J$  = 7.6, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J$  = 5.4, 2.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.24 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.1, 149.7, 148.4, 141.5, 129.9, 129.5, 127.5, 125.3, 124.5, 118.8, 79.4, 71.6, 29.4. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3469, 3193, 3004, 2920, 2854, 2829, 2120, 1659, 1554, 1505, 1289, 1052, 1027, 872, 764, 515. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_1$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  211.08714, encontrada 211.08640.

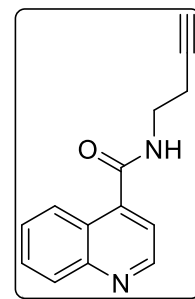
*N*-Butilquinolin-4-carboxamida (**188i**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color amarillo (45.5 mg, 0.1993 mmol) en 69 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 104-106 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.73 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 2H), 1.59 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (dq,  $J$  = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.4, 149.8, 148.5, 142.4, 130.0, 129.8, 127.6, 125.3, 124.5, 118.3, 39.9, 31.7, 20.2, 13.8. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3241, 3086, 2944, 2925, 2866, 1634, 1589, 1559, 1501, 1459, 1321, 1217, 1149, 850, 770, 720, 527. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  229.13409, encontrada 229.13385.

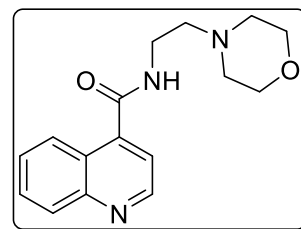


*N*-(But-3-in-1-il)quinolin-4-carboxamida (**188j**).

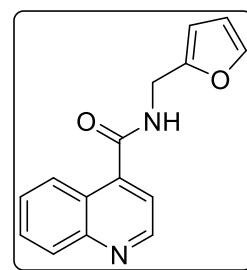
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color amarillo (20.3 mg, 0.0905 mmol) en 31 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 104-106 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.84 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.67 (q,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.59 (td,  $J = 6.3, 2.6$  Hz, 2H), 2.05 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.5, 149.9, 148.6, 141.9, 130.2, 129.9, 127.8, 125.4, 124.4, 118.6, 81.3, 70.7, 38.6, 19.5. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3469, 3193, 3004, 2920, 2829, 1659, 1554, 1505, 1289, 1027, 872, 764, 515. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  225.10279, encontrada 225.10200.

*N*-(2-Morfolinoetil)quinolin-4-carboxamida (**188k**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (57.3 mg, 0.2008 mmol) en 70 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 104-106 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.88 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 8.2, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 4H), 3.61 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.3, 149.9, 148.7, 142.2, 130.1, 130.0, 127.7, 125.4, 124.6, 118.6, 67.0, 57.0, 53.4, 36.3. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3279, 3067, 2930, 2959, 2816, 1660, 1548, 1527, 1448, 1278, 1119, 1027, 860, 771. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  286.15555, encontrada 286.15537.

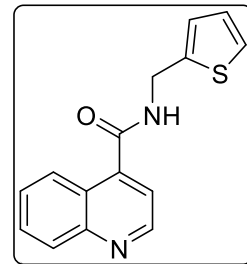
*N*-(Furan-2-ilmetil)quinolin-4-carboxamida (**188l**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (32.5 mg, 0.1288 mmol) en 45 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 140-141 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.77 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.39 – 6.25 (m, 2H), 4.68 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.2, 150.7, 149.8, 148.6, 142.6, 141.7, 130.1, 129.8, 127.8, 125.3, 124.5, 118.6, 110.7, 108.1, 37.1. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 3111, 3039, 2952, 1637, 1578, 1534, 1502, 1423, 1298, 1191, 1147, 1018, 749, 696, 592. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  253.09770, encontrada 253.09820.

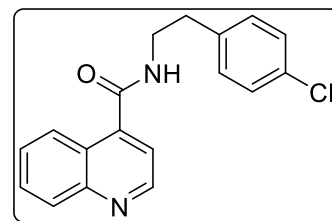


*N*-(Tiofen-2-il-metil)quinolin-4-carboxamida (**188m**).

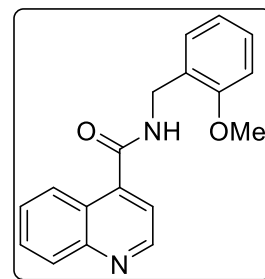
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (36.5 mg, 0.1360 mmol) en 47 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 127-129 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.68 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.12 (ddd,  $J = 8.5, 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.99 (dt,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (ddt,  $J = 2.8, 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 4.83 (dd,  $J = 5.8, 0.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.0, 149.6, 148.4, 141.5, 140.2, 130.0, 129.6, 127.7, 127.0, 126.4, 125.5, 125.2, 124.3, 118.4, 38.7. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3288, 3040, 2923, 1638, 1581, 1530, 1300, 1152, 1039, 703. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_1$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  269.07486, encontrada 269.07424.

*N*-(4-Clorobencil)quinolin-4-carboxamida (**188n**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (50.0 mg, 0.1609 mmol) en 56 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 146-148 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.63 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.89 – 7.83 (m, 3H), 7.63 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 2H), 7.44 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.2$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 7.13 – 7.06 (m, 5H), 6.41 (t,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 3.68 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 2.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.5, 149.7, 148.5, 142.0, 137.0, 132.7, 130.3, 130.1, 129.8, 129.0, 127.7, 125.2, 124.4, 118.3, 41.0, 35.0. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3215, 3061, 2929, 2864, 1632, 1580, 1486, 1439, 1315, 1246, 1086, 1043, 811, 770, 636, 456. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_1$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  311.09512, encontrada 311.09484.

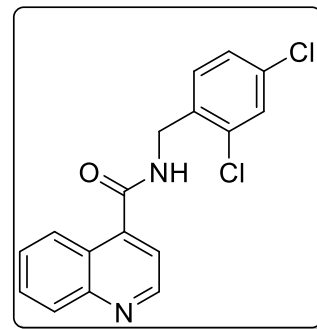
*N*-(2-Metoxibencil)quinolin-4-carboxamida (**188o**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (48.2 mg, 0.1649 mmol) en 57 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 104-106 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.76 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.09 (ddd,  $J = 8.5, 1.5, 0.7$  Hz, 1H), 7.99 (ddd,  $J = 8.5, 1.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.63 (ddd,  $J = 8.5, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $J = 8.2, 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 6.89 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 1H), 4.63 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.76 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 178.1, 150.8, 140.8, 134.3, 132.5, 129.6, 127.8, 127.5, 127.0, 126.4, 124.8, 123.4, 109.8, 108.8, 103.3, 61.4, 60.4, 47.5, 29.8, 21.1, 14.2. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3273, 3073, 2926, 2838, 1645, 1546, 1460, 1242, 1024, 868, 751, 705. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  293.12900, encontrada 293.12947.

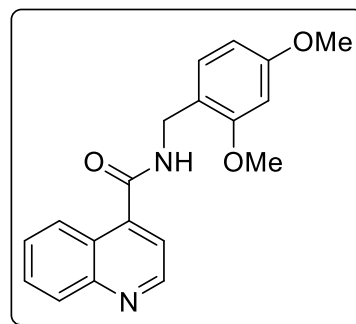


**N-(2,4-Diclorobencil)quinolin-4-carboxamida (188p).**

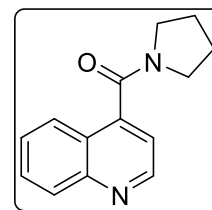
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (29.7 mg, 0.0897 mmol) en 31 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 175-177 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.76 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.71 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.4, 148.7, 141.5, 134.7, 134.5, 133.8, 131.5, 130.2, 130.0, 129.7, 127.9, 127.7, 125.2, 124.5, 118.5, 41.8. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 3057, 1634, 1583, 1531, 1456, 1288, 1098, 1056, 899, 791, 666. 451 **HRMS (DART+) m/z** calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  331.04049, encontrada 331.04175.

**N-(2,4-Dimetoxibencil)quinolin-4-carboxamida (188q).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (32.2 mg, 0.0999 mmol) en 35 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 119-121 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.84 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.46 (dq,  $J = 4.1, 2.4$  Hz, 2H), 4.63 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.9, 161.0, 158.8, 149.9, 148.7, 142.4, 131.0, 130.0, 129.9, 127.6, 125.4, 124.6, 118.6, 118.2, 104.2, 98.8, 55.5, 39.9. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3295, 3074, 2924, 2837, 1641, 1616, 1584, 1539, 1461, 1428, 1295, 1262, 1209, 1126, 1034, 834, 755 634, 463. **HRMS (DART+) m/z** calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.13957, encontrada 323.13863.

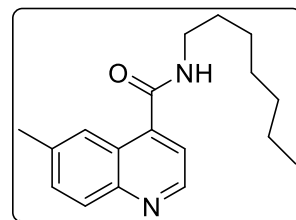
**Pirrolidin-1-il(quinolin-4-il)metanona (188t).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50.0 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color marrón (43.2 mg, 0.1909 mmol) en 66 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.95 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.34 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.78 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.11 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.01 (p,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.85 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.9, 166.7, 150.1, 148.5, 130.0, 127.6, 124.8, 123.8, 117.8, 48.4, 45.7, 26.0, 24.5. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3489, 3057, 2971, 2878, 1633, 1588, 1442, 1382, 1184, 855, 769, 638. **HRMS (DART+) m/z** calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  227.11844, encontrada 227.11887.



**N-Heptil-6-metilquinolin-4-carboxamida (189a).**

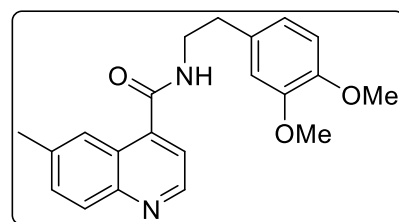
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-metil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186c**) (54.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (53.0 mg, 0.1864 mg) en 65 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 81-83 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.67 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.55 – 3.41 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.63 (p,  $J = 7.7, 7.3$  Hz, 2H), 1.45 – 1.23 (m, 8H), 0.95 – 0.83 (m, 3H).



$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.6, 148.8, 147.2, 141.7, 137.8, 132.3, 129.4, 124.5, 124.1, 118.3, 40.2, 31.9, 29.7, 29.1, 27.1, 22.7, 21.9, 14.2. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3291, 3063, 2957, 2925, 2854, 1638, 1577, 1540, 1463, 1307, 1150, 1041, 856, 825, 711, 622, 477. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285.19669, encontrada 285.19669.

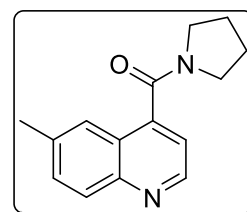
**N-(3,4-Dimetoxifenetil)-6-metilquinolin-4-carboxamida (189b).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-metil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186c**) (54.0 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color beige (53.5 mg, 0.1527 mmol) en 53 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 123-125 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.64 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 2.93 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.7, 149.2, 148.7, 147.9, 147.2, 141.4, 137.8, 132.3, 131.0, 129.4, 124.4, 124.0, 120.8, 118.3, 111.9, 111.5, 56.0, 55.9, 41.2, 35.2, 21.9. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 3063, 2963, 2933, 2876, 2836, 1637, 1578, 1537, 1462, 1443, 1330, 1261, 1236, 1156, 1025, 855, 805, 655, 633. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351.17087, encontrada 351.17018.

**(6-Metilquinolin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona (189c).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-metil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186c**) (54.0 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color marrón (47.9 mg, 0.1993 mmol) en 69 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.86 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.79 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.12 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.01 (p,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.86 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H).

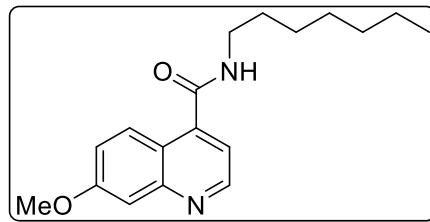
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.0, 149.2, 147.3, 142.9, 137.8, 132.4, 129.8, 124.0, 123.6, 117.8, 48.5, 45.8, 26.1, 24.6, 21.9. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3485, 2971, 2877, 1636, 1585, 1423, 1360, 859, 824, 646, 436. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  241.13409, encontrada 241.13443.



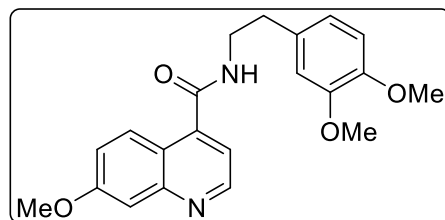


**N-Heptil-7-metoxiquinolin-4-carboxamida (189d).**

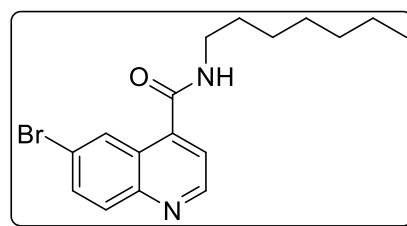
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 6-metoxi-1-vinilindolina-2,3-diona (**186f**) (58.7 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (68.2 mg, 0.2270) en 79 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 99-100 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.67 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 9.3, 2.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.58 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 8H), 0.90 – 0.84 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.5, 160.9, 150.5, 150.0, 142.1, 126.4, 120.7, 119.6, 116.3, 107.6, 55.6, 40.2, 31.8, 29.6, 29.0, 27.0, 22.7, 14.1.  $\text{IR g}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 3072, 2925, 2854, 1638, 1580, 1546, 1432, 1311, 1243, 1142, 1032, 945, 873.  $\text{HRMS}$  ( $\text{DART}^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  301.19160, encontrada 301.19247.

**N-(3,4-Dimetoxifenetil)-7-metoxiquinolin-4-carboxamida (189e).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 6-metoxi-1-vinilindolina-2,3-diona (**186f**) (58.7 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (97.9 mg, 0.2672 mmol) en 93 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 125-127 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.68 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 9.3, 2.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 3H), 6.50 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (td,  $J = 6.9, 5.8$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.5, 160.9, 150.5, 150.0, 149.1, 147.9, 141.9, 131.0, 126.4, 120.7, 119.6, 116.2, 111.9, 111.4, 107.6, 56.0, 55.9, 55.6, 41.2, 35.2.  $\text{IR g}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 2927, 2854, 1645, 1621, 1514, 1432, 1298, 1262, 1236, 1141, 1027, 832.  $\text{HRMS}$  ( $\text{DART}^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367.16578, encontrada 367.16517

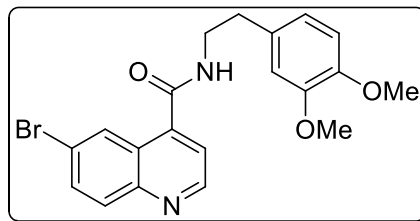
**6-Bromo-N-heptilquinolin-4-carboxamida (189g).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-bromo-1-vinilindolina-2,3-diona (**186e**) (72.8 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (43.5 mg, 0.1239 mmol) en 43 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 87-89 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 9.9, 2.8$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 9.2, 8.0, 2.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 1.62 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.43 – 1.19 (m, 8H), 0.92 – 0.83 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.8, 150.1, 147.2, 141.3, 133.7, 131.5, 127.8, 125.6, 122.1, 119.0, 40.3, 31.9, 29.7, 29.1, 27.1, 22.7.  $\text{IR g}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3272, 3065, 2955, 2926, 2855, 1641, 1546, 1440, 1307, 863, 849, 661, 504.  $\text{HRMS}$  ( $\text{DART}^+$ )  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  349.09155, encontrada 349.09073.

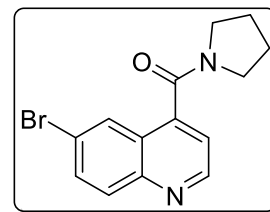


6-Bromo-*N*-(3,4-dimetoxifenetil)quinolin-4-carboxamida (**189h**).

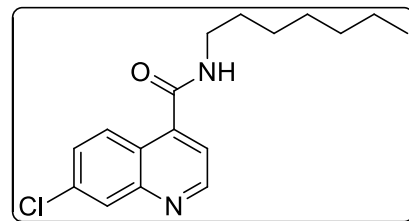
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-bromo-1-vinilindolina-2,3-diona (**186e**) (72.8 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (76.1 mg, 0.1832 mmol) en 63 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 161-163 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.70 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.8, 150.0, 149.2, 147.9, 147.1, 141.0, 133.6, 131.4, 130.9, 127.6, 125.5, 122.1, 120.8, 119.0, 111.9, 111.5, 56.0, 55.9, 41.3, 35.1. **IR**  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 3320, 2926, 2855, 1721, 1639, 1516, 1266, 1141, 1026, 864, 535, 501. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  415.06573, encontrada 415.06555.

(6-Bromoquinolin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**189i**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-bromo-1-vinilindolina-2,3-diona (**186e**) (72.8 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (54.3 mg, 0.1779 mmol) en 62 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 114-115 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.94 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.80 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.13 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.02 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.89 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.1, 150.5, 147.3, 142.6, 133.7, 131.8, 127.2, 125.2, 122.0, 118.7, 48.7, 45.9, 26.1, 24.6. **IR**  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2969, 2926, 2877, 1720, 1634, 1452, 1424, 1346, 864, 848, 642, 606. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  305.02895, encontrada 305.02888.

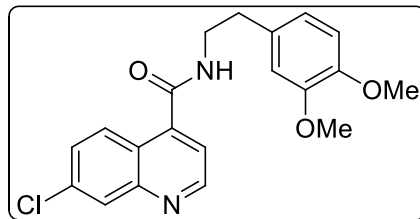
7-Cloro-*N*-heptilquinolin-4-carboxamida (**189j**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 6-cloro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186g**) (59.5 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (44.0 mg, 0.1443 mmol) en 50 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 98-99 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.69 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.48 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 1.55 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.26 (tdd,  $J = 18.8, 14.3, 9.4$  Hz, 8H), 0.90 – 0.77 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.9, 150.8, 148.9, 142.3, 136.1, 128.7, 126.8, 122.9, 118.4, 40.3, 31.8, 29.6, 29.0, 27.0, 22.7, 14.2. **IR**  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3289, 3069, 2956, 2926, 2855, 1724, 1637, 1547, 1295, 1188, 1150, 1087, 885, 829, 717, 630. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  305.14207, encontrada 305.14307.



7-Cloro-*N*-(3,4-dimetoxifenetil)quinolin-4-carboxamida (**189k**).

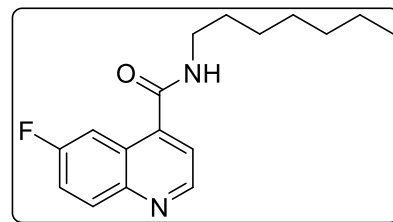
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 6-cloro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186g**) (59.5 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color blanco (86.8 mg, 0.2341 mmol) en 81 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 150-151 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.68 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.79 – 6.68 (m, 3H),



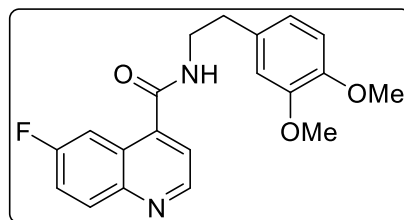
6.56 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 2.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 166.9, 150.8, 149.2, 148.9, 147.9, 142.1, 136.0, 130.9, 128.6, 126.8, 122.8, 120.8, 118.4, 111.9, 111.5, 56.0, 55.9, 41.2, 35.1. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3295, 3074, 2934, 2839, 1636, 1515, 1463, 1417, 1263, 1236, 1152, 1020, 895, 820, 709, 630, 467. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371.11624, encontrada 371.11652.

6-Fluoro-*N*-heptilquinolin-4-carboxamida (**189m**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-fluoro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186d**) (55.2 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color amarillo (33.8 mg, 0.1172 mmol) en 41 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 69-70 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.78 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 9.9, 2.8$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 9.2, 8.0, 2.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 1.62 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.43 – 1.19 (m, 9H), 0.92 – 0.83 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.7, 148.01 (d,  $J = 81.3$  Hz), 147.6, 142.1, 129.74 (d,  $J = 7.2$  Hz), 124.5, 121.5, 118.3, 40.2, 34.5, 31.9, 29.7, 29.1, 27.1, 23.9, 22.7, 14.2. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 2956, 2927, 2855, 1715, 1491, 1264, 1177, 816, 590, 431. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289.17162, encontrada 289.17159.

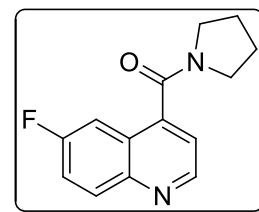
*N*-(3,4-Dimetoxifenetil)-6-fluoroquinolin-4-carboxamida (**189n**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-fluoro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186d**) (55.2 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (50.5 mg, 0.1425 mmol) en 49 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 115-116 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.75 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 9.9, 2.8$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 9.2, 8.1, 2.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.85 – 6.70 (m, 3H), 6.32 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 2.93 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 167.0, 161.15 (d,  $J = 249.8$  Hz), 149.3, 149.1, 148.0, 145.9, 141.5, 132.40 (d,  $J = 9.3$  Hz), 130.9, 120.8, 120.51 (d,  $J = 26.0$  Hz), 119.0, 111.78 (d,  $J = 30.3$  Hz), 109.10 (d,  $J = 23.7$  Hz), 56.0, 56.0, 41.3, 35.2. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3283, 2938, 1636, 1514, 1464, 1285, 1237, 1158, 1141, 1027, 858, 767, 720. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  355.14580, encontrada 355.14517.

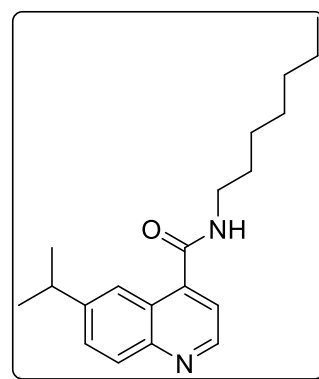


**(6-Fluoroquinolin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona (189o).**

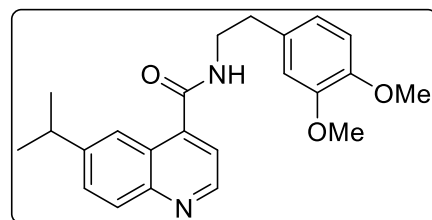
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-fluor-1-vinilindolina-2,3-diona (**186d**) (55.2 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color oscuro (45.7 mg, 0.1871 mmol) en 65 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.90 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 9.2, 5.4$  Hz, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.13 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.01 (p,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.87 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.3, 161.19 (d,  $J = 249.6$  Hz), 149.4, 145.9, 143.1, 132.72 (d,  $J = 9.3$  Hz), 124.80 (d,  $J = 10.1$  Hz), 120.49 (d,  $J = 25.9$  Hz), 118.6, 108.50 (d,  $J = 22.9$  Hz), 48.6, 45.9, 26.1, 24.6. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3439, 2961, 2929, 2876, 1724, 1635, 1511, 1468, 1434, 1276, 1223, 865, 715, 747. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  245.10902, encontrada 245.10947.

**N-Heptil-6-isopropilquinolin-4-carboxamida (189p).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-isopropil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186b**) (62.1 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (55.2 mg, 0.1767 mg) in 61 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 62-64 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.73 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.45 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.53 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 1.67 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.43 – 1.28 (m, 14H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.7, 148.9, 148.4, 147.6, 142.1, 129.8, 124.5, 121.5, 118.3, 40.2, 34.5, 31.9, 29.7, 29.1, 27.1, 23.9, 22.7, 14.2. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2959, 2927, 2856, 1644, 1582, 1545, 1462, 1034, 860. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  313.22799, encontrada 313.22723.

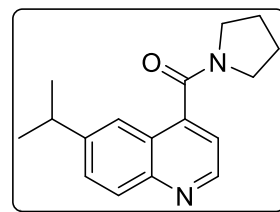
**N-(3,4-Dimetoxifenetil)-6-isopropilquinolin-4-carboxamida (189q).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-isopropil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186b**) (62.1 mg, 0.2887 mmol) como un sólido color marrón (64.8 mg, 0.1712 mmol) en 59 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. p. f. 103-104 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.70 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 4.3, 1.0$  Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (d,  $J = 3.7$  Hz, 5H), 3.06 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.7, 149.2, 148.9, 148.5, 147.9, 147.141.7, 131.0, 129.8, 129.7, 124.5, 121.6, 120.8, 118.4, 111.9, 111.5, 56.0, 55.9, 41.2, 35.2, 34.5, 23.9. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3290, 2959, 2931, 2868, 1647, 1585, 1514, 1461, 1262, 1236, 1148, 1028, 589. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.20217, encontrada 379.20115.



**(6-Isopropilquinolin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona (189r).**

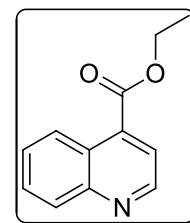
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-isopropil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186b**) (62.1 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color marrón (49.1 mg, 0.1830 mmol) en 63 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.88 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.80 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.11 (dt,  $J = 11.5, 7.1$  Hz, 3H), 2.01 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.87 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 167.0, 149.3, 148.5, 147.6, 143.2, 130.0, 129.7, 123.9, 121.0, 117.9, 48.5, 45.8, 34.4, 26.1, 24.6, 23.9. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 2961, 2874, 1635, 1458, 1426, 1363, 860. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_1$  [M+H] $^+$  269.16539, encontrada 269.16561.

**7.2 Procedimiento general para la síntesis de los quinolin-4-carboxilatos 191a-g.**

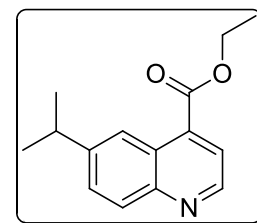
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y 5 mL de etanol, se adicionó el correspondiente compuesto *N*-vinilado **186a-g** (1 equiv., 0.2887 mmol). Posteriormente, se adicionó al medio de reacción *N,N*-Diisopropiletilamina (1 equiv., 0.2887 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura de reflujo durante cinco horas. Al término, el producto crudo se purificó directamente por cromatografía flash proporcionando los quinolin-4-carboxilatos correspondientes **191a-g**.

**Quinolin-4-carboxilato de etilo (191a).**

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 1-vinilindolina-2,3-diona (**186a**) (50 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color amarillo (40.5 mg, 0.2013 mmol) en 70 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 9.03 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 4.52 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.64 – 1.31 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 166.3, 149.9, 149.2, 135.4, 130.2, 129.8, 128.2, 125.7, 122.2, 62.0, 14.4. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3429, 2982, 2933, 1723, 1584, 1507, 1275, 1250, 1191, 1147, 1072, 1034, 858, 775, 654. HRMS (DART+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_2$  [M+H] $^+$  202.08680, encontrada 202.08694.

**6-Isopropilquinolin-4-carboxilato de etilo (191b).**

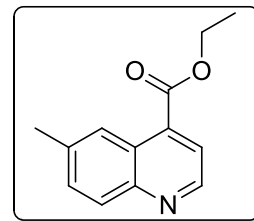
Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-isopropil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186b**) (62.14 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color marrón (61 mg, 0.2540 mmol) en 88 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.54 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.74 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 166.5, 149.0, 148.3, 134.8, 130.0, 129.6, 125.3, 122.2, 121.9, 61.8, 34.7, 23.9, 14.4. IR  $g$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3431,



3068, 2962, 2930, 1724, 1580, 1503, 1275, 1254, 1167, 1031, 870, 661. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{15}H_{18}NO_2$   $[M+H]^+$  244.13375, encontrada 244.13343.

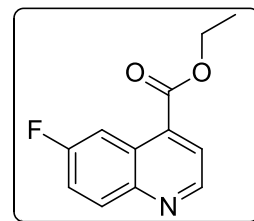
*6-Metilquinolin-4-carboxilato de etilo (191c).*

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-metil-1-vinilindolina-2,3-diona (**186c**) (54.0 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color marrón (52.13 mg, 0.2425 mmol) en 84 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  **$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)**  $\delta$ : 8.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  **$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)**  $\delta$ : 166.5, 148.9, 147.9, 138.4, 134.5, 132.1, 129.8, 125.3, 124.5, 122.1, 61.8, 22.2, 14.4. **IR  $g$  ( $cm^{-1}$ )**: 3430, 2981, 2926, 1723, 1505, 1273, 1252, 1148, 1033, 868, 824, 663. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{13}H_{14}NO_2$   $[M+H]^+$  216.10245, encontrada 216.10293.



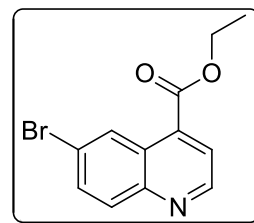
*6-Fluoroquinolin-4-carboxilato de etilo (191d).*

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-fluor-1-vinilindolina-2,3-diona (**186d**) (55.15 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color oscuro (50 mg, 0.2309 mg) en 80 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  **$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)**  $\delta$ : 8.96 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 10.8, 2.8$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 9.2, 5.7$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 9.3, 7.9, 2.8$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  **$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)**  $\delta$ : 165.9, 161.68 (d,  $J = 249.5$  Hz), 149.1, 146.6, 132.64 (d,  $J = 9.5$  Hz), 123.2, 120.21 (d,  $J = 26.1$  Hz), 109.73 (d,  $J = 24.9$  Hz), 62.1, 29.8, 14.4. **IR  $g$  ( $cm^{-1}$ )**: 3109, 2983, 2932, 1723, 1623, 1511, 1465, 1269, 1209, 1142, 1030, 874, 784, 724, 663, 500. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{12}H_{11}FNO_2$   $[M+H]^+$  220.07738, encontrada 220.07787.



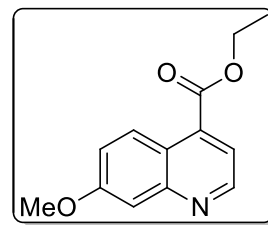
*6-Bromoquinolin-4-carboxilato de etilo (191e).*

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 5-bromo-1-vinilindolina-2,3-diona (**186e**) (72.4 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color oscuro (66 mg, 0.2336 mg) en 82 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  **$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)**  $\delta$ : 9.03 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 9.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz, 1H), 4.50 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  **$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz)**  $\delta$ : 165.7, 150.2, 147.9, 134.1, 133.4, 131.7, 128.2, 126.3, 123.1, 123.0, 62.2, 14.4. **IR  $g$  ( $cm^{-1}$ )**: 3113, 2973, 2931, 1722, 1492, 1271, 1245, 1175, 1059, 1033, 830, 748, 758. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $C_{12}H_{11}^{79}BrN_1O_2$   $[M+H]^+$  279.99732, encontrada 279.99699.

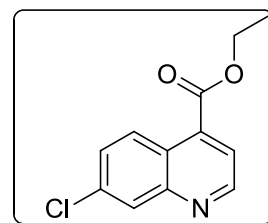


7-Metoxiquinolin-4-carboxilato de etilo (**191f**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 6-metoxi-1-vinilindolina-2,3-diona (**186f**) (58 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color amarillo (62 mg, 0.2684) en 93 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.92 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 9.4, 2.7$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 166.4, 160.7, 151.2, 150.2, 135.1, 126.8, 121.4, 120.5, 120.0, 107.9, 61.9, 55.6, 14.4. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2932, 2884, 1724, 1623, 1511, 1434, 1316, 1267, 1189, 1135, 1023, 861, 824, 660. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  232.09765, encontrada 232.09765.

7-Cloroquinolin-4-carboxilato de etilo (**191g**).

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido partiendo de la 6-cloro-1-vinilindolina-2,3-diona (**186g**) (59.8 mg, 0.2887 mmol) como un aceite color oscuro (50.8 mg, 0.2165 mmol) en 75 % de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 165.8, 151.0, 149.7, 135.8, 135.1, 129.2, 129.0, 127.2, 123.7, 122.4, 62.1, 14.4. **IR g** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3429, 3041, 2982, 2929, 2856, 1724, 1604, 1583, 1496, 1265, 1184, 1144, 1079, 1028, 889, 830, 754, 634. **HRMS (DART+)  $m/z$**  calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_1\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.04783, encontrada 236.04818.



*Espectros seleccionados de RMN  
de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .*





## Secuencia de reacciones Ugi 4cr/Hidroarilación/Isomerización/Radical.

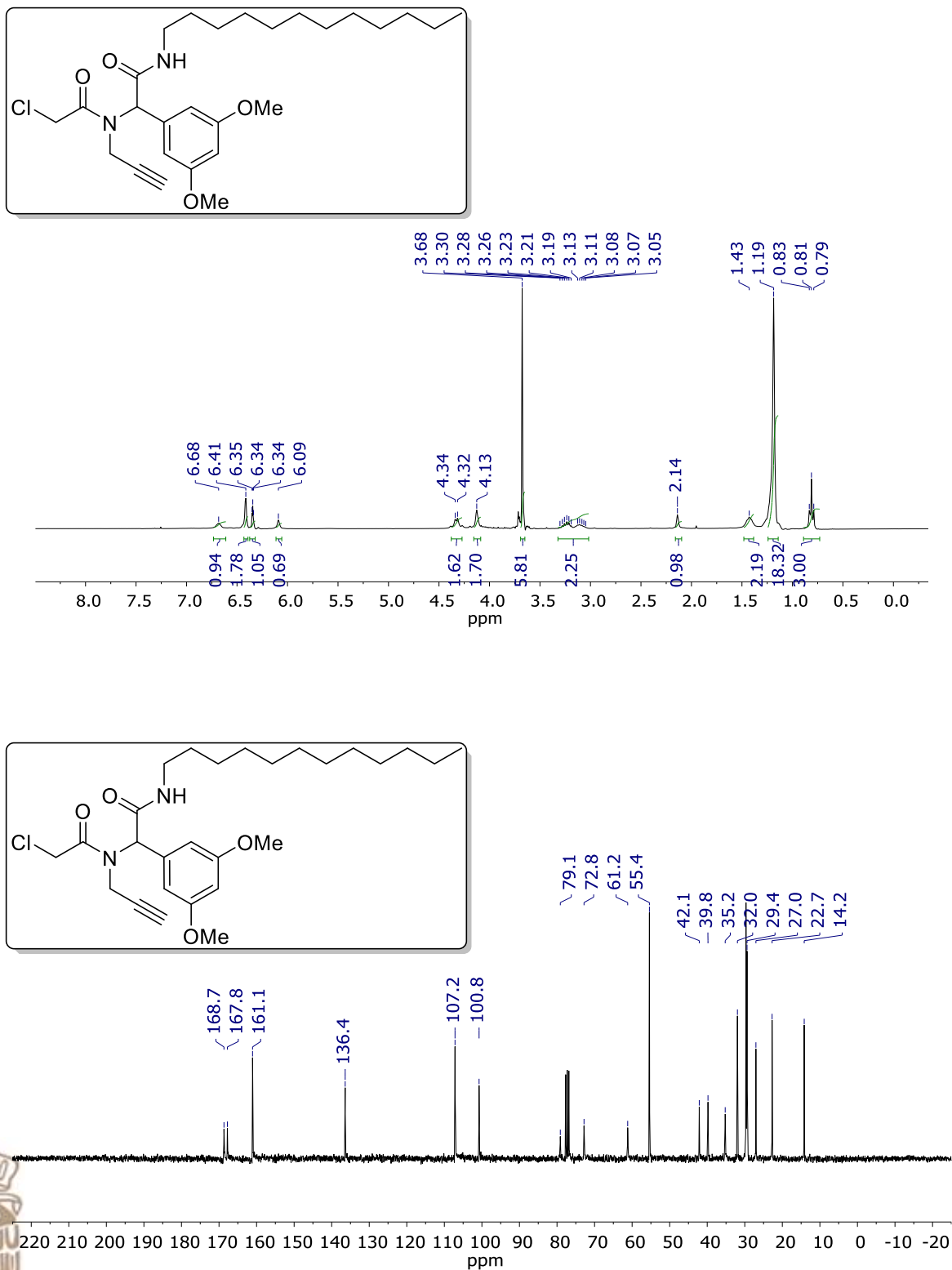


Figura 18. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **90d** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

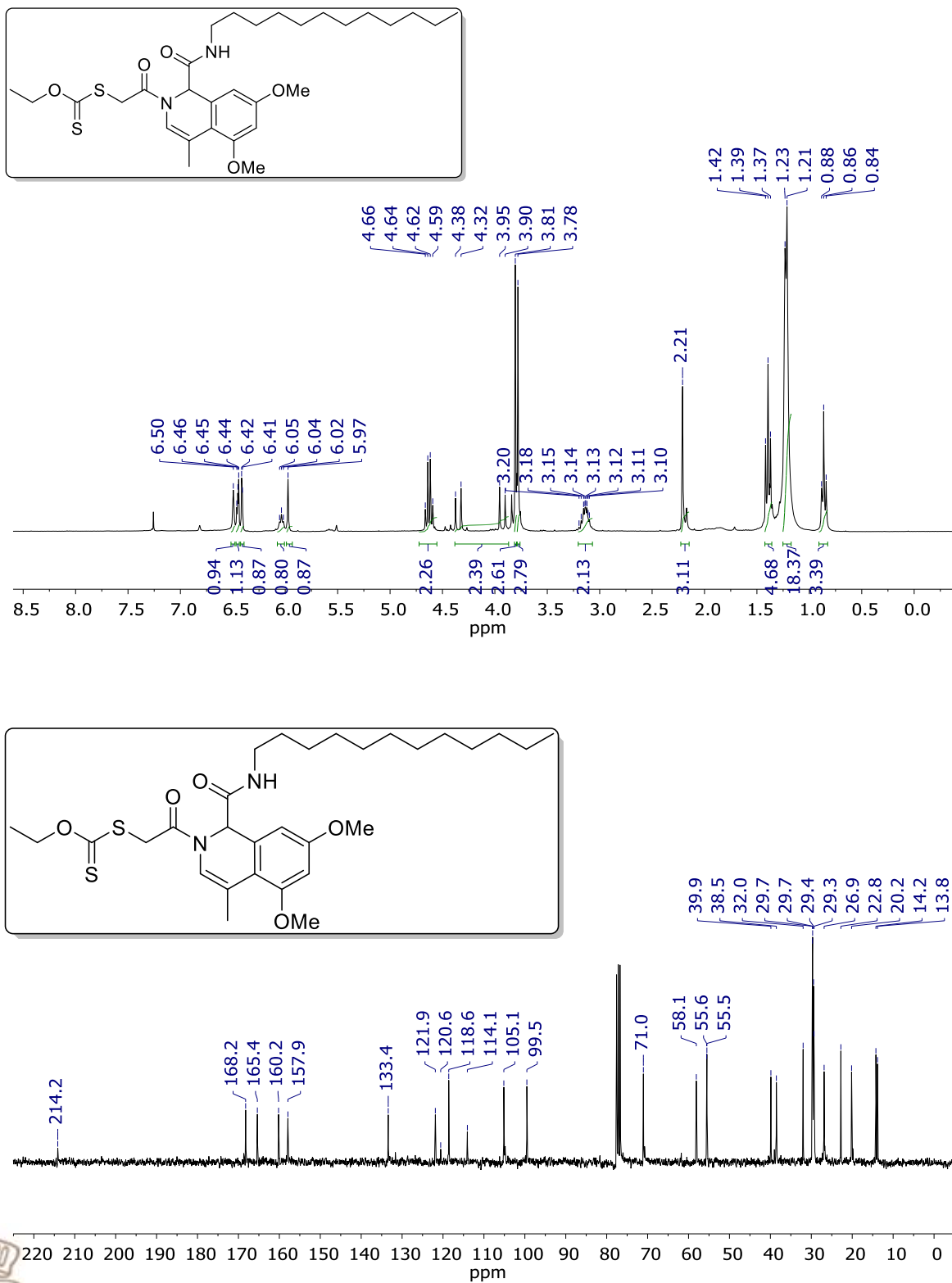


Figura 19. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **98d** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



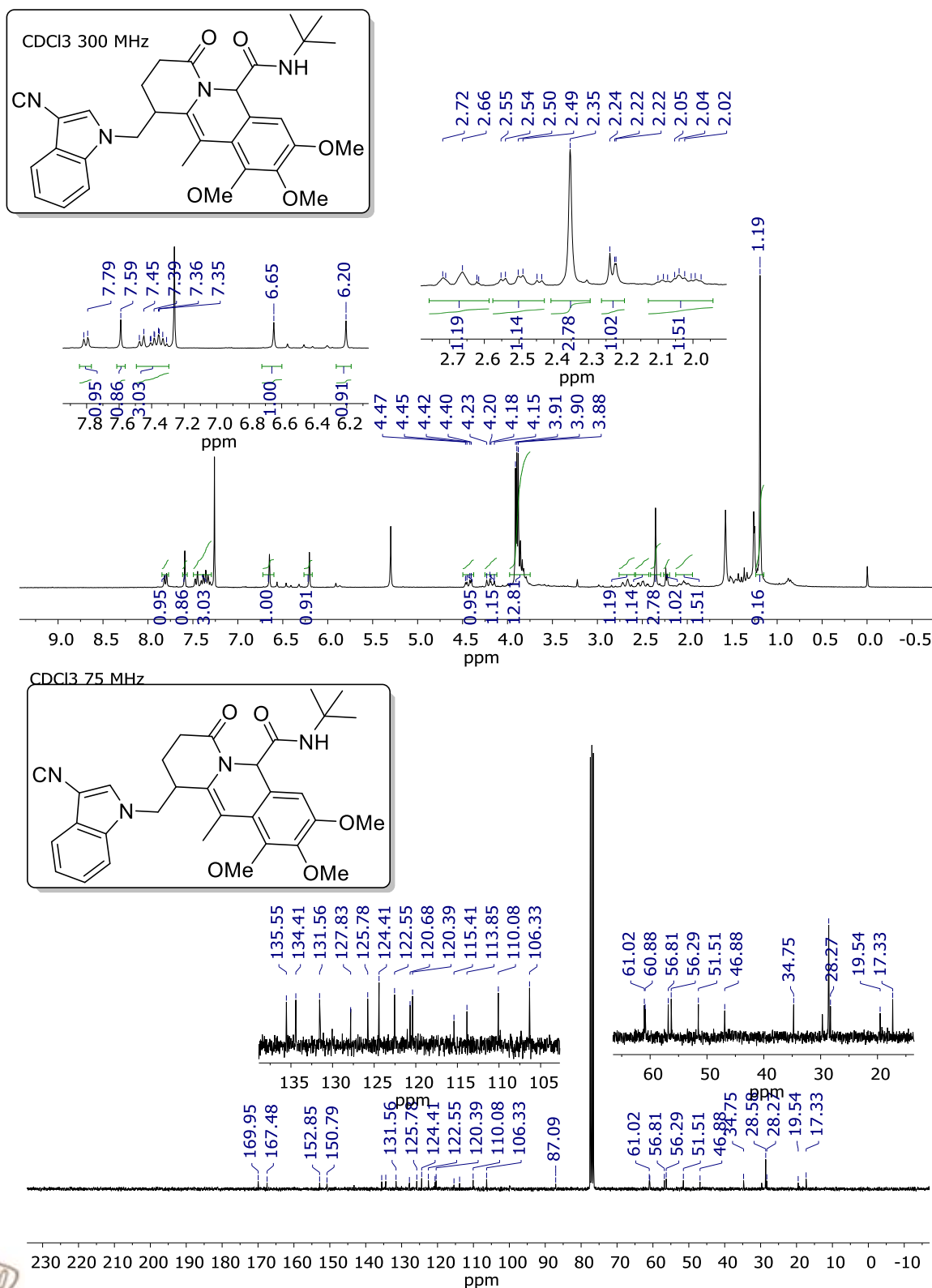


Figura 20. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **92a** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



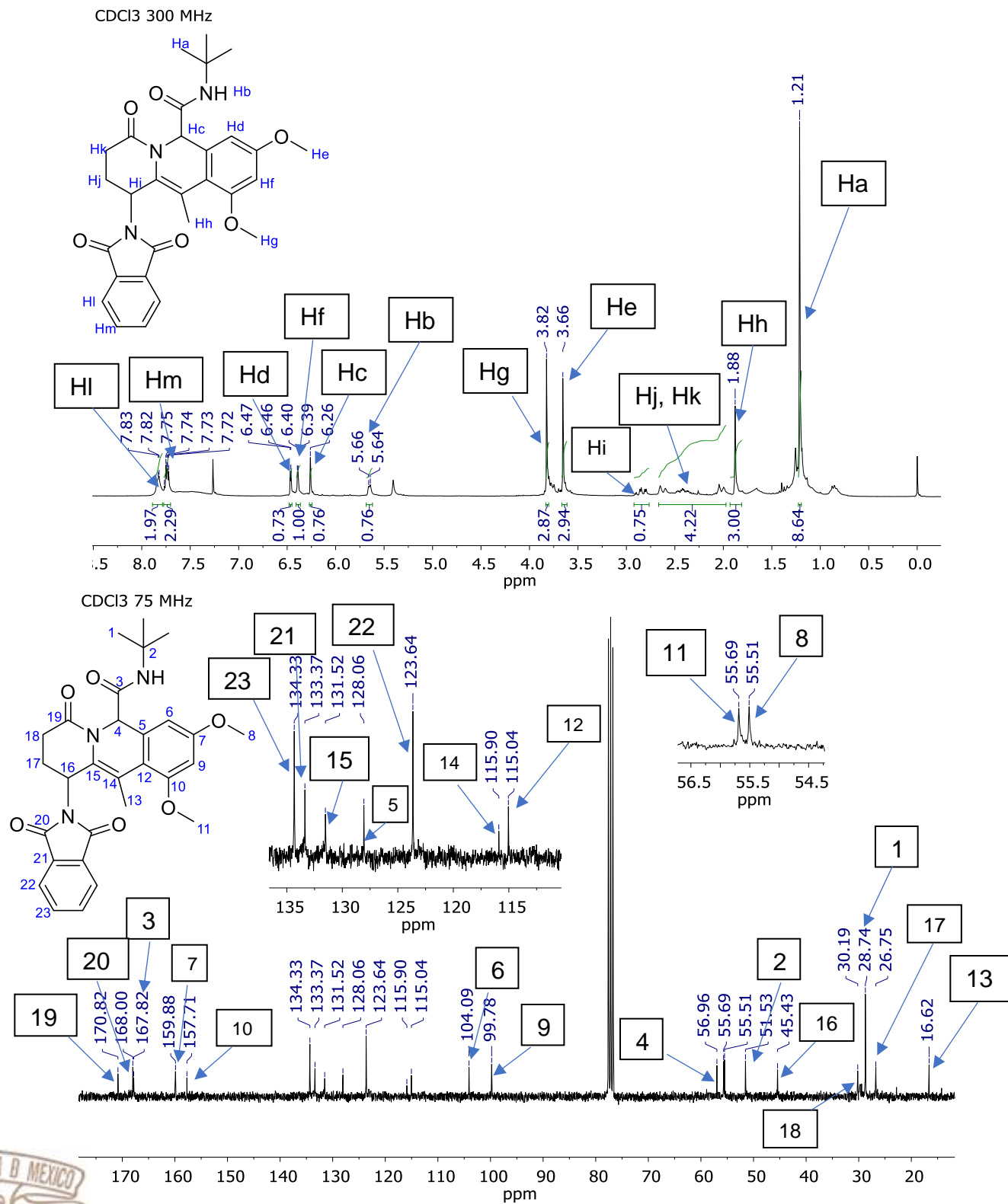
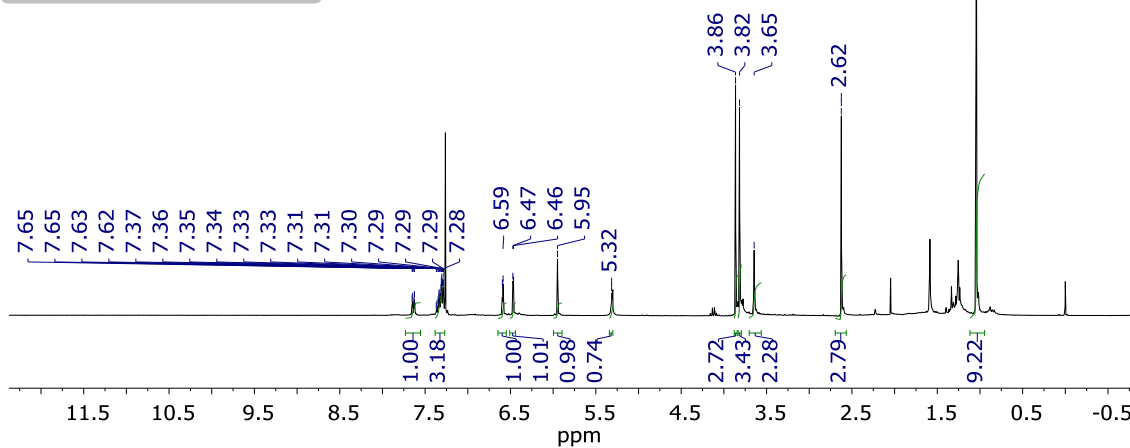
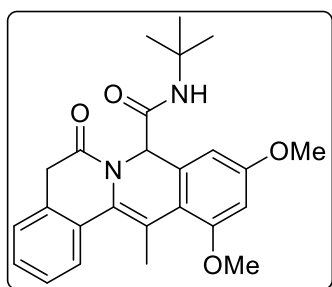
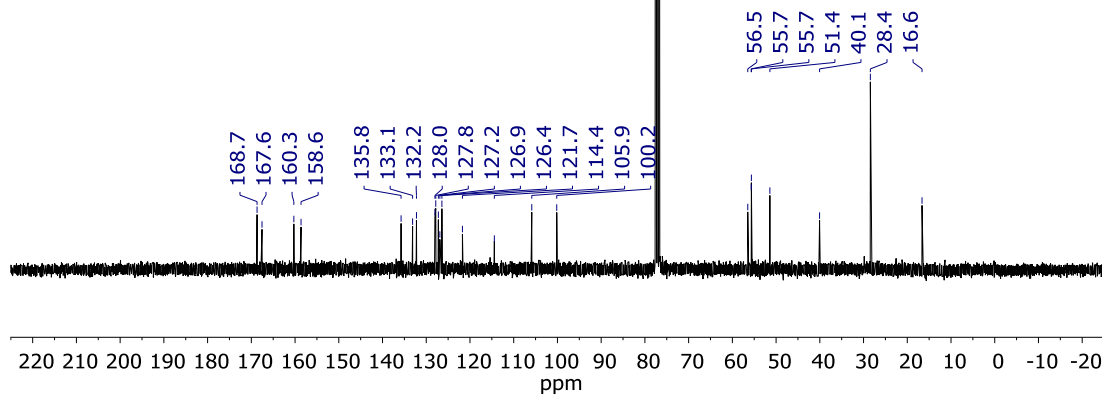
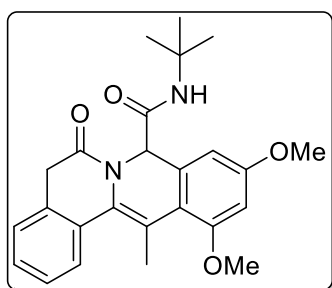
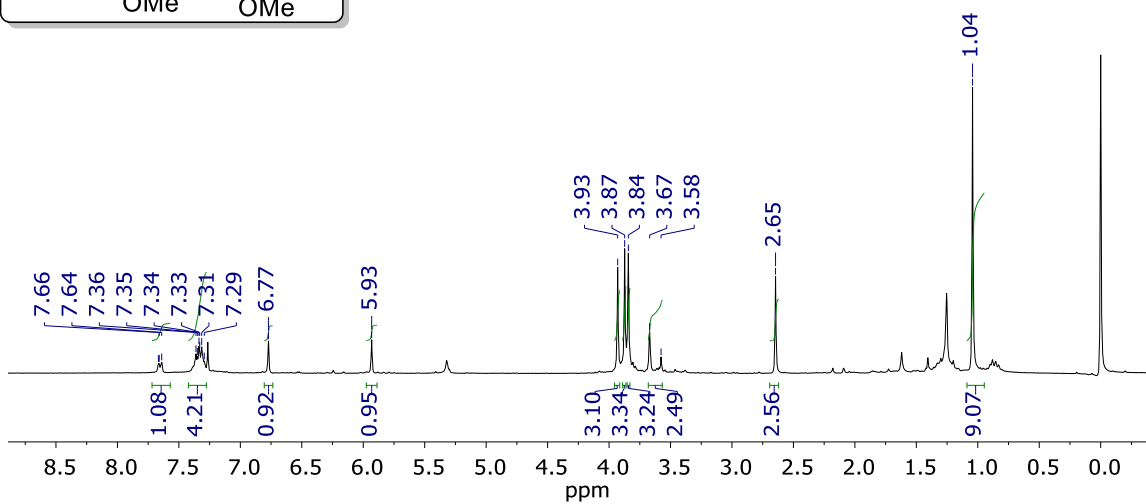
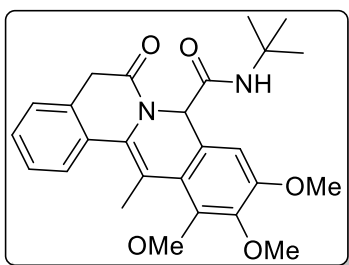


Figura 21. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **92f** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

## Secuencia de reacciones Ugi 4cr/Hidroarilación/Isomerización/Heck.

CDCl<sub>3</sub>, 300 MHzCDCl<sub>3</sub>, 75 MHzFigura 22.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93a** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

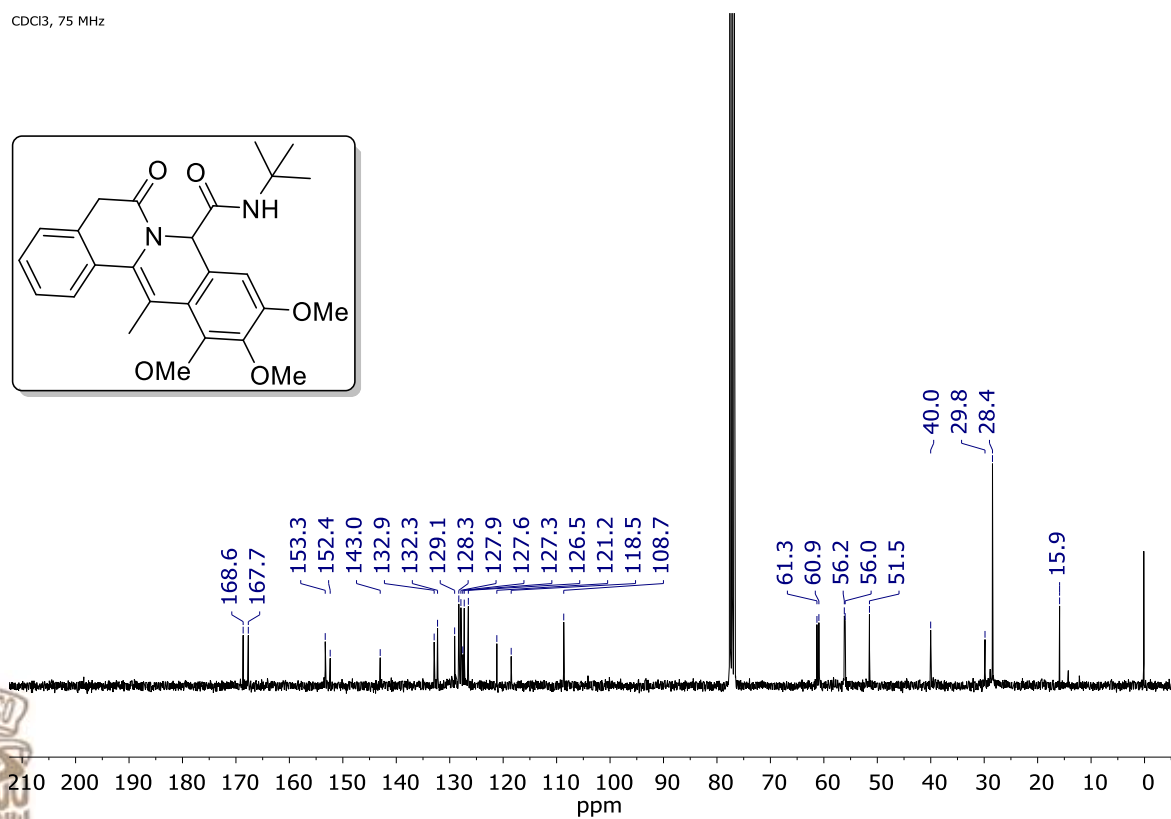
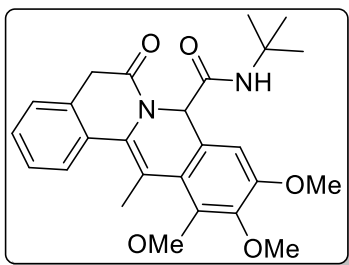


Figura 23.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93b** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz

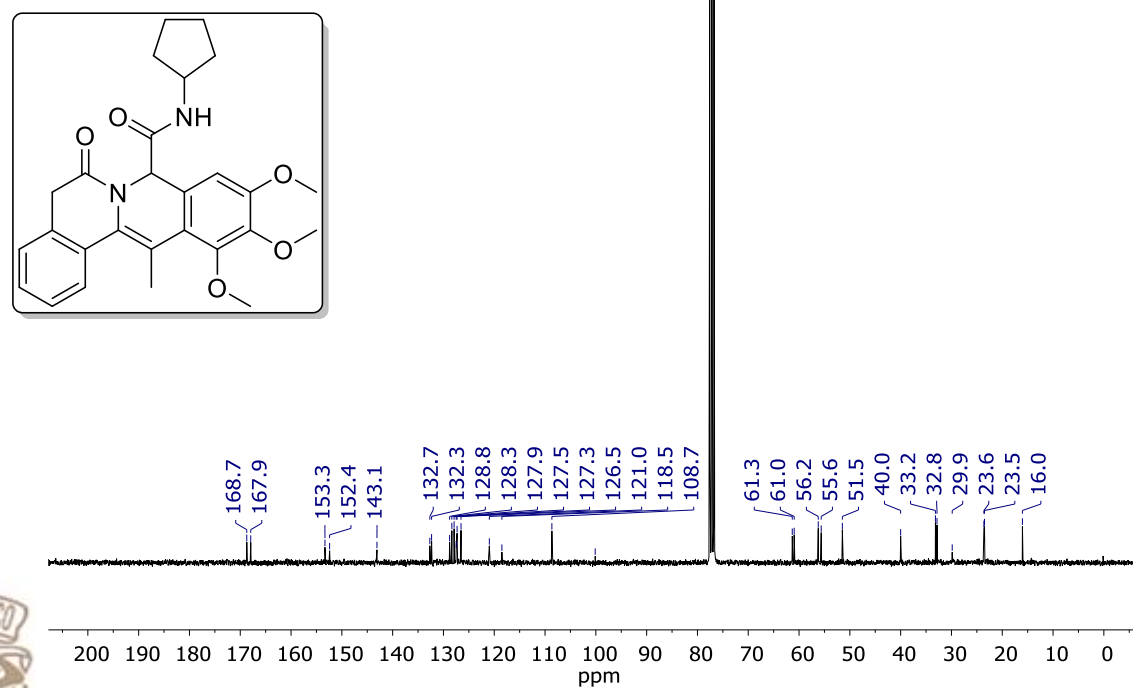
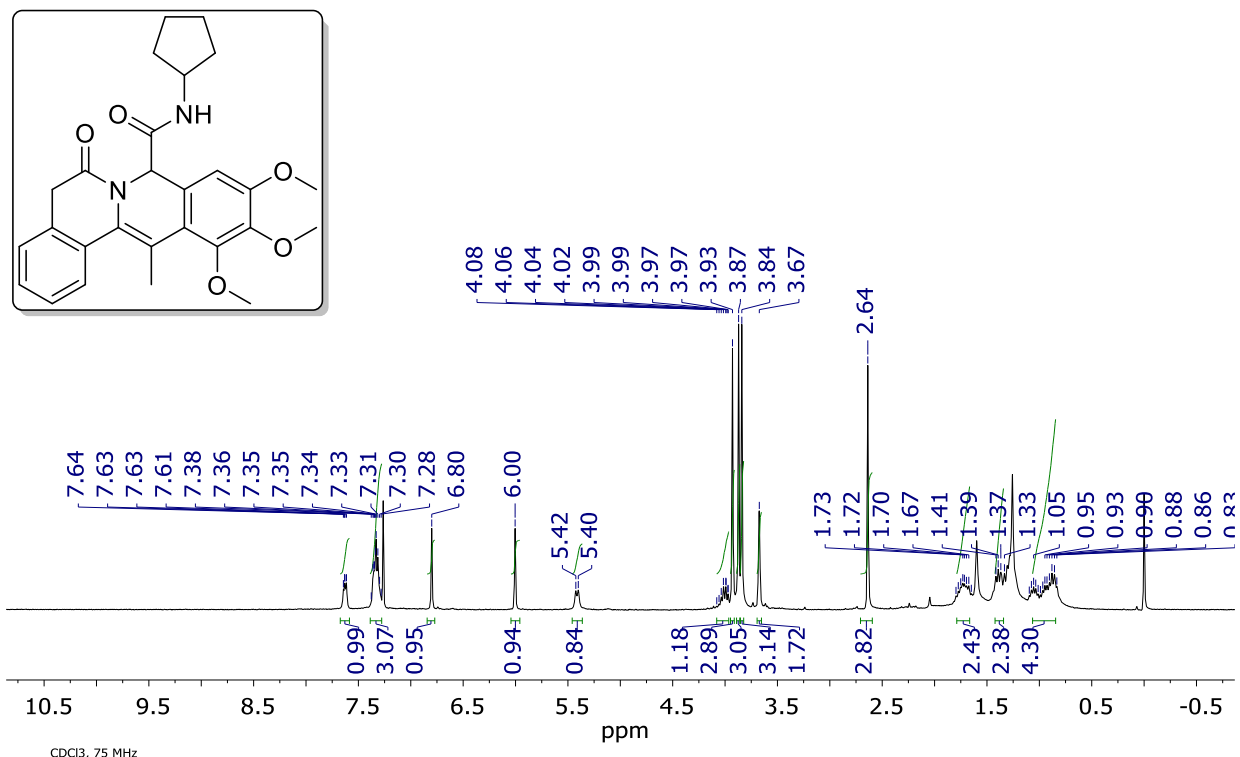


Figura 24. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto 93c en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

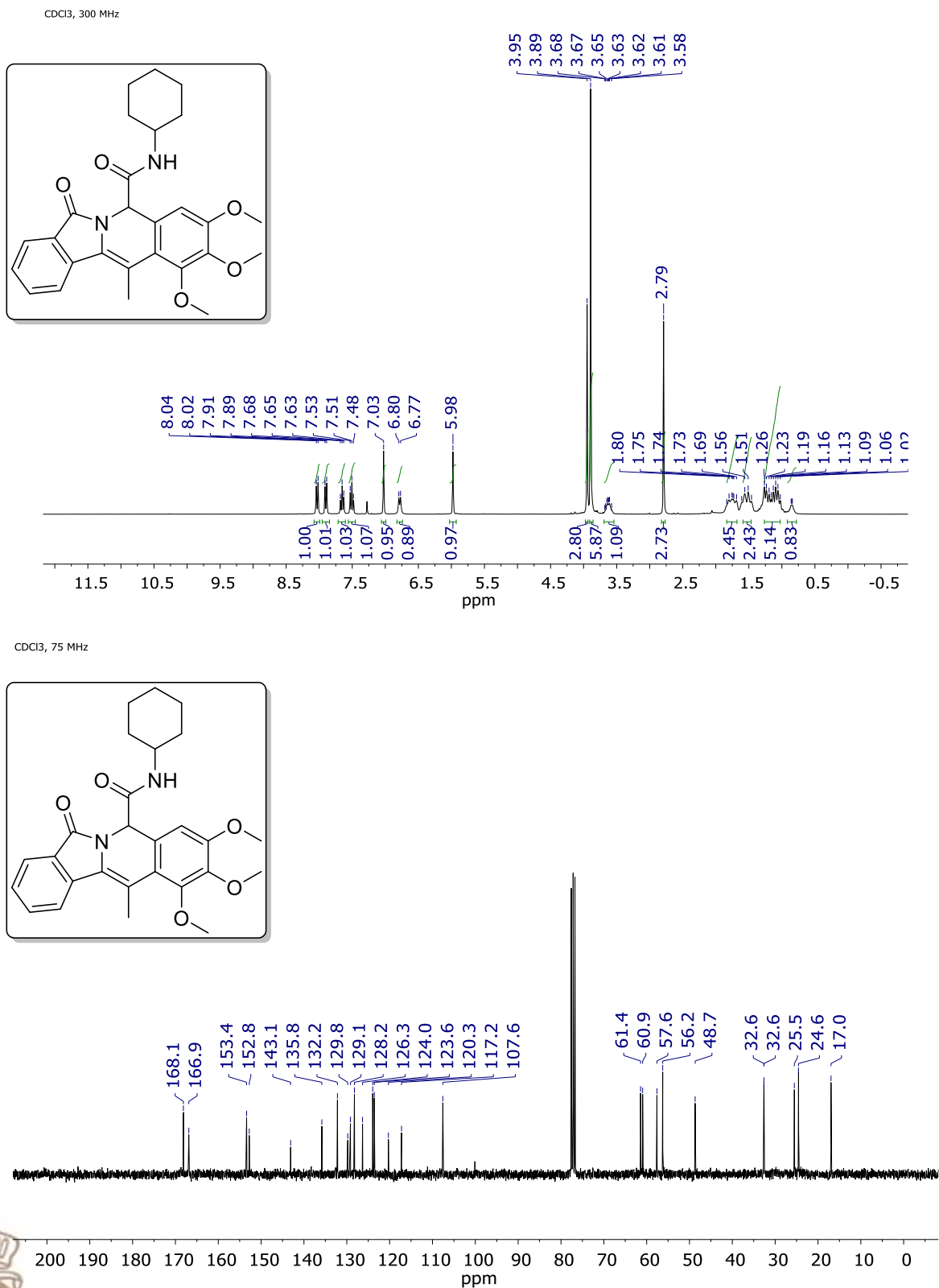
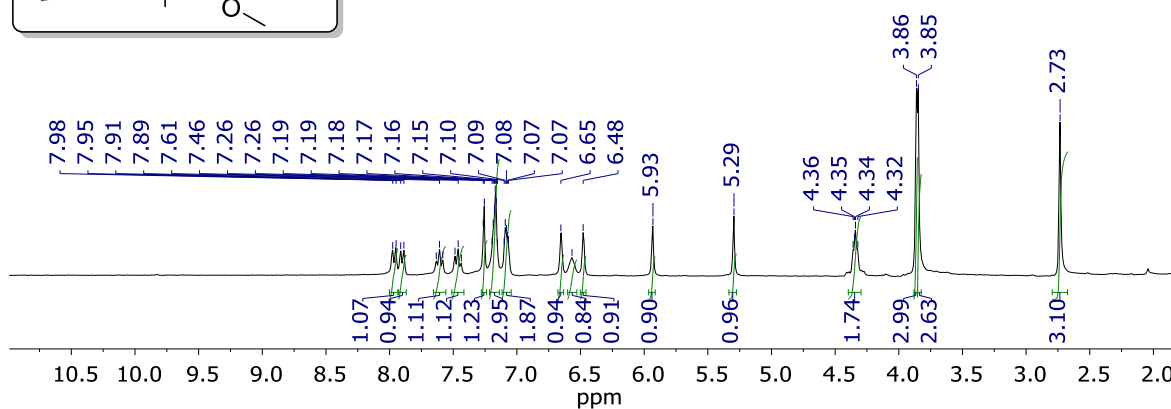
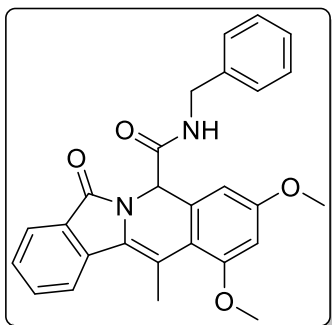


Figura 25. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto 93d en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.





CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

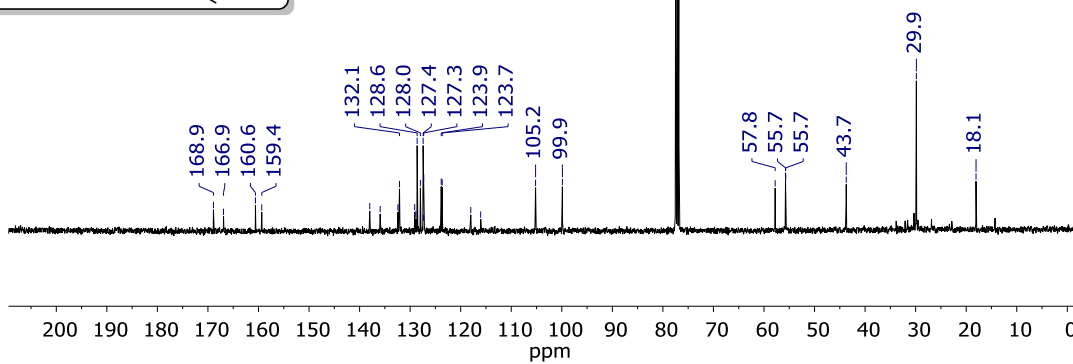
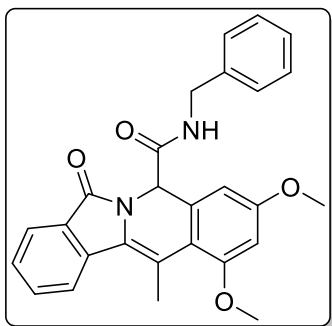


Figura 26.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93e** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

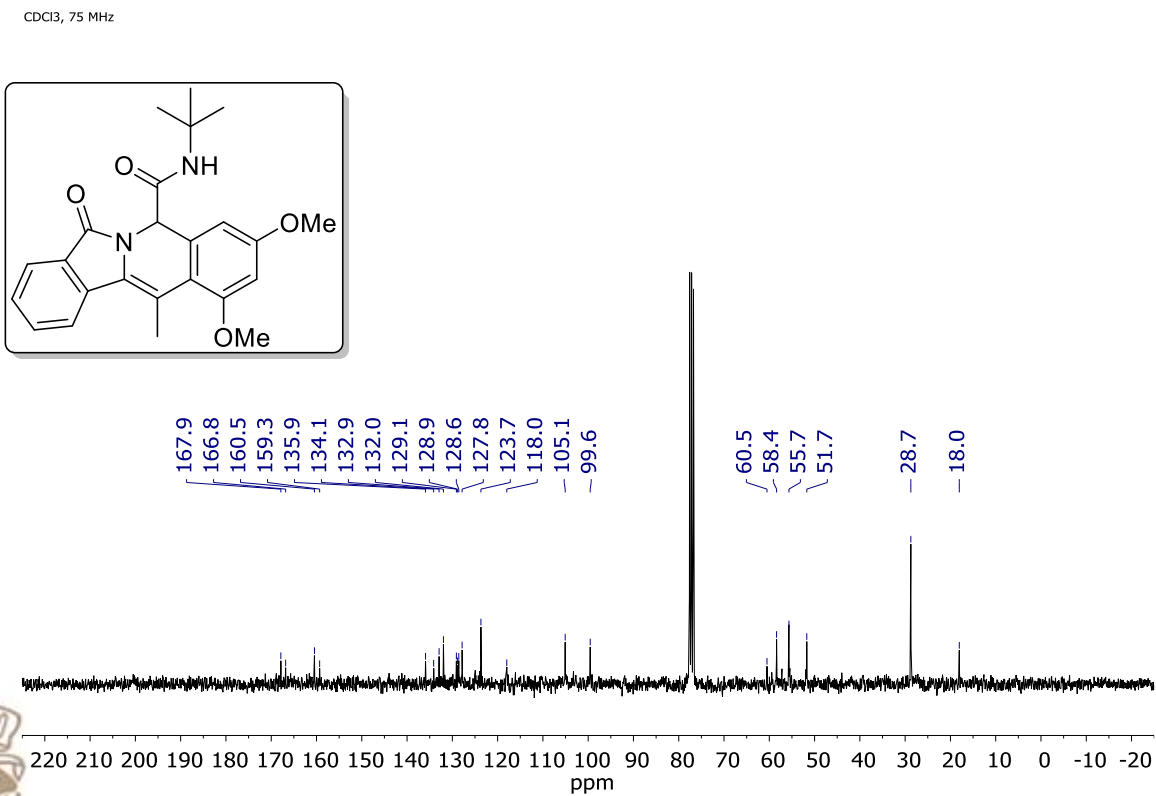
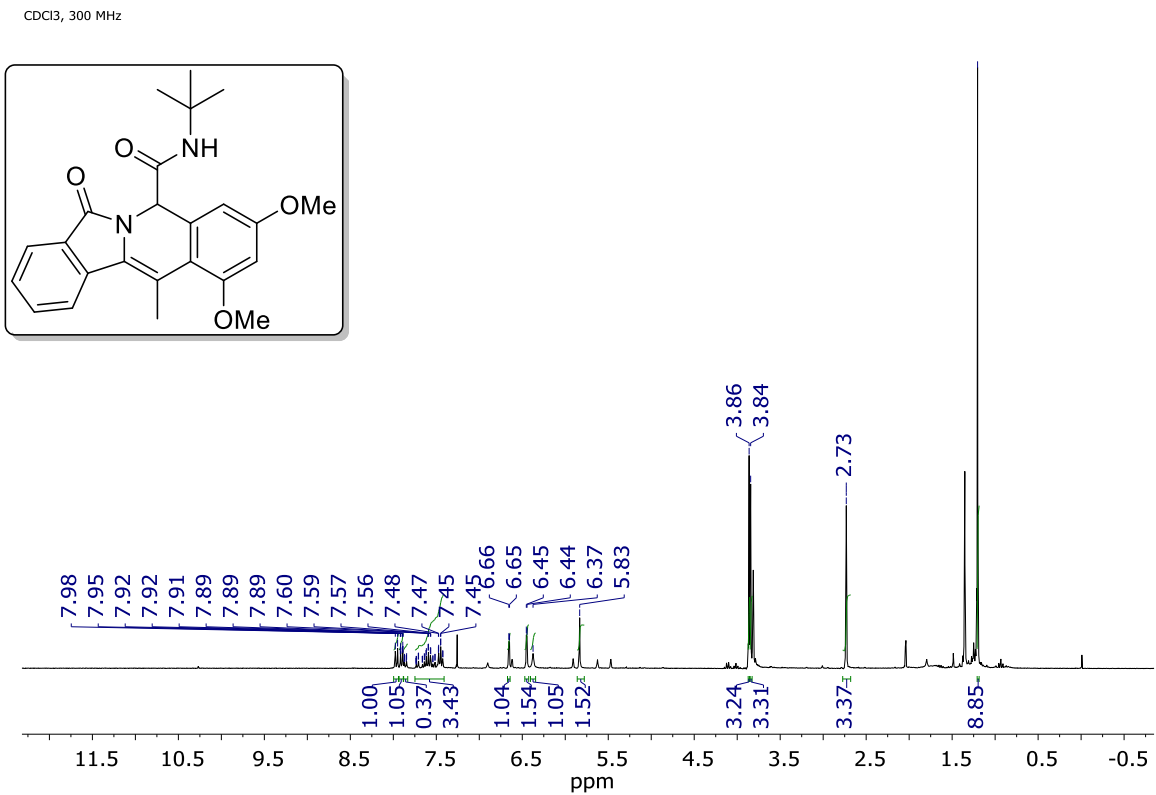
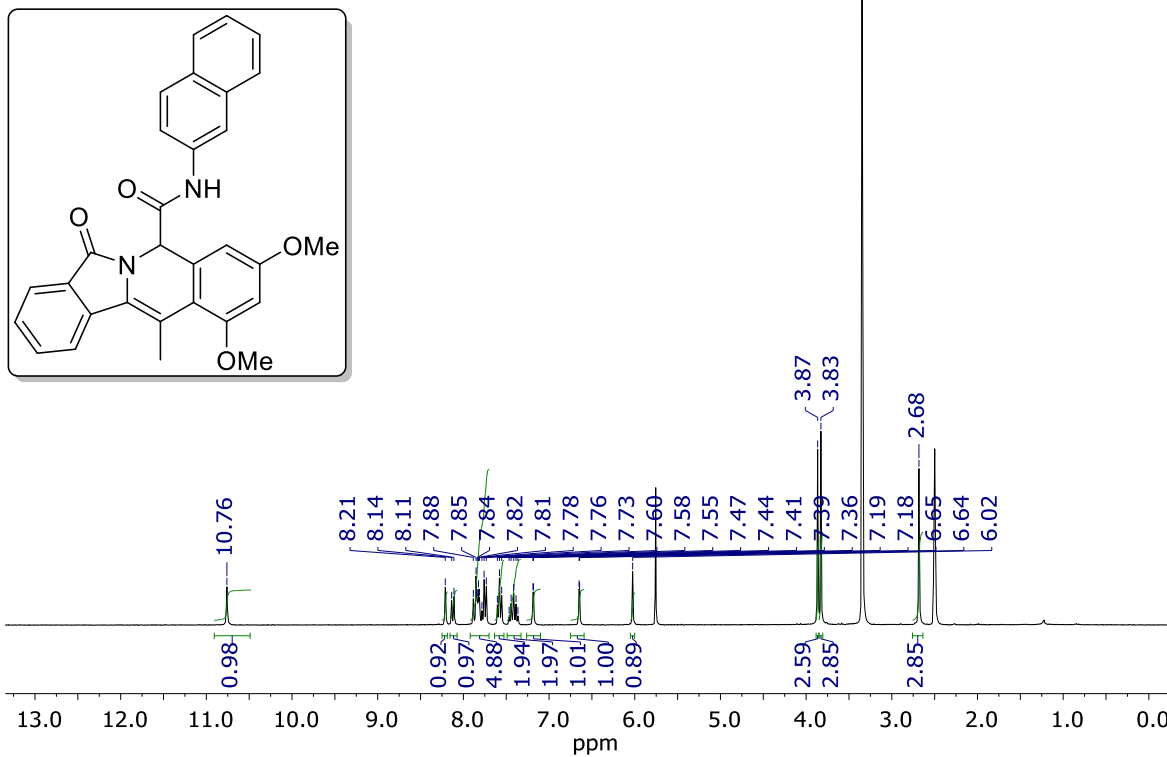


Figura 27. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto 93f en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.



DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz



DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz

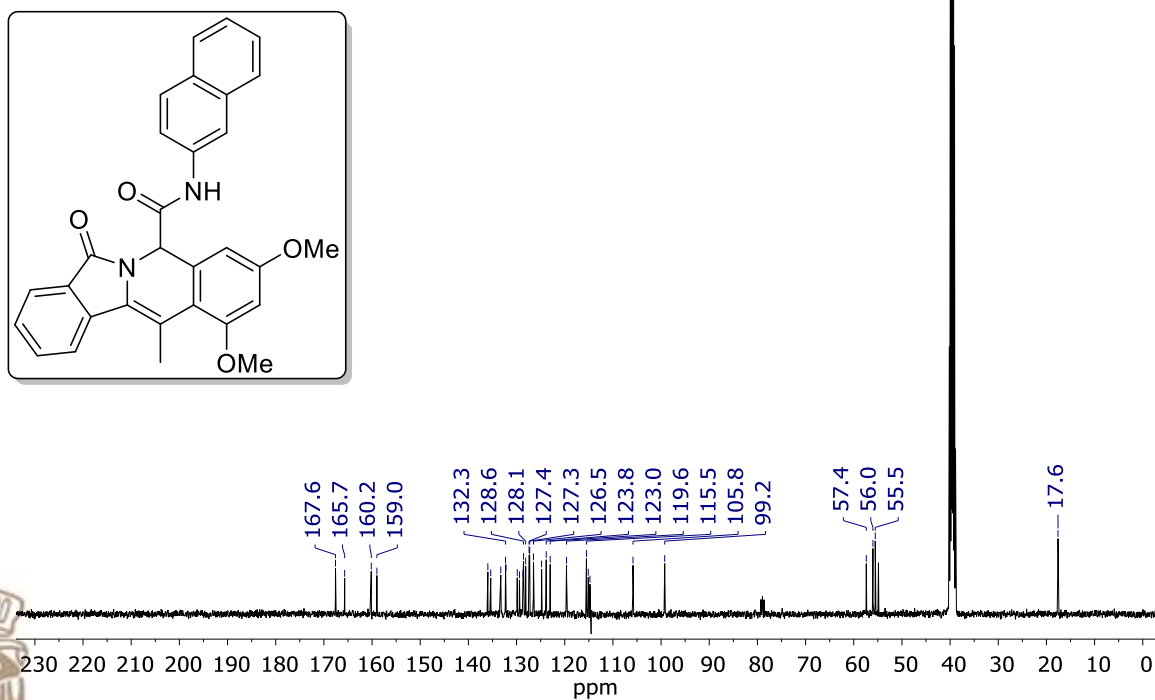
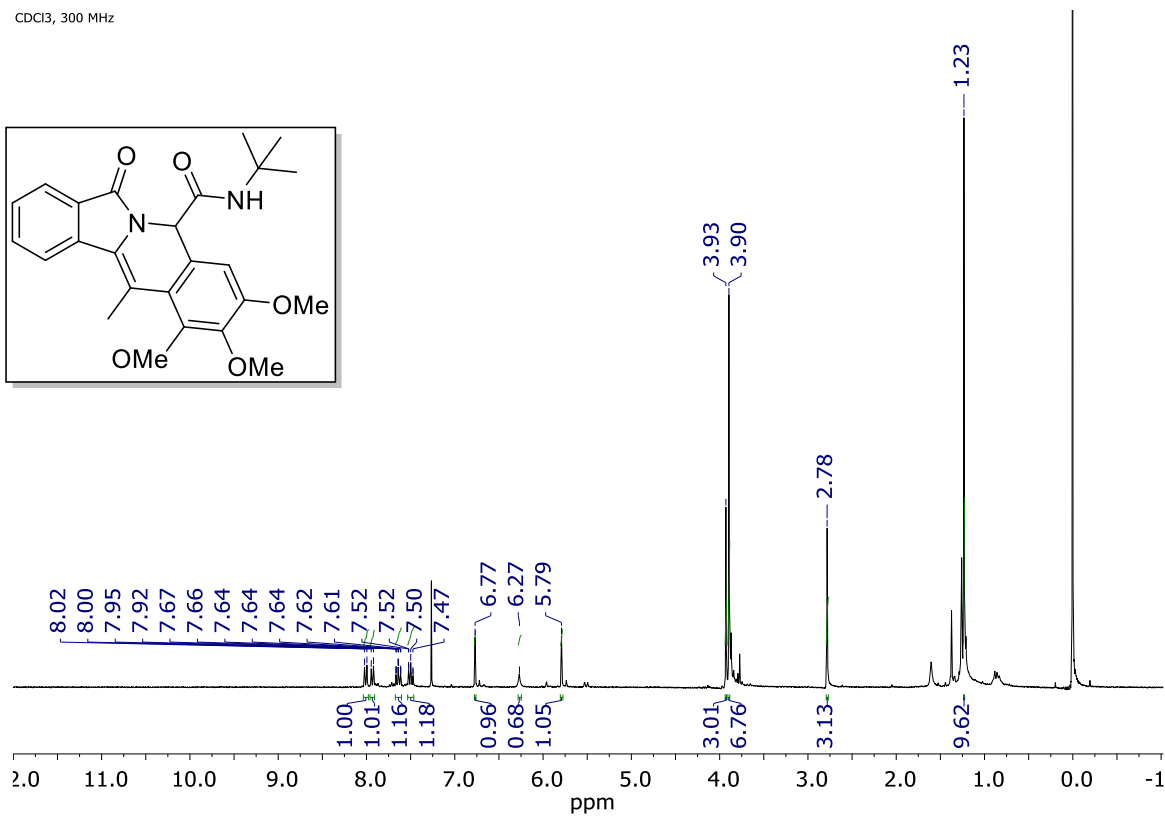
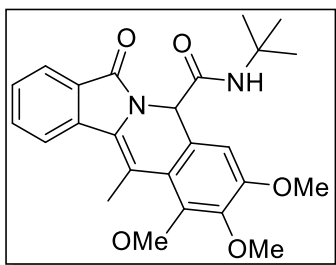


Figura 28. <sup>1</sup>H RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **93g** en DMSO-d<sub>6</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz



CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

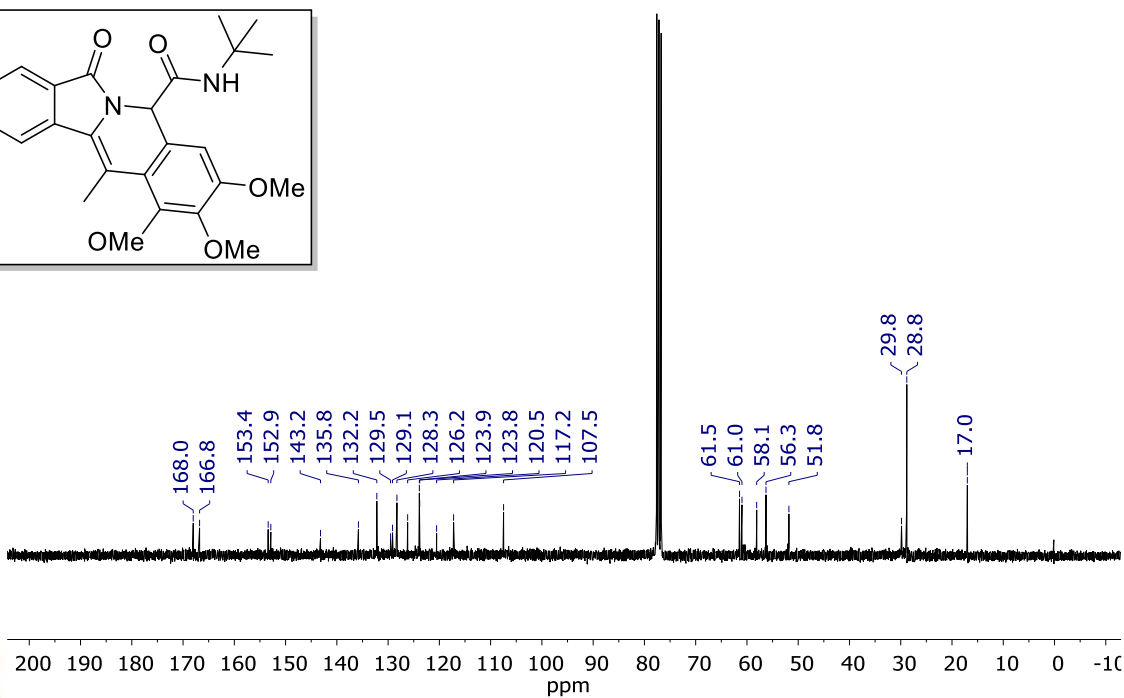
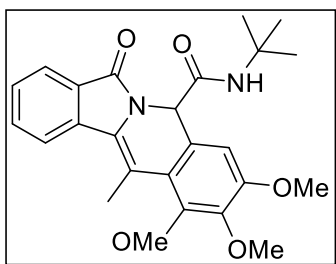
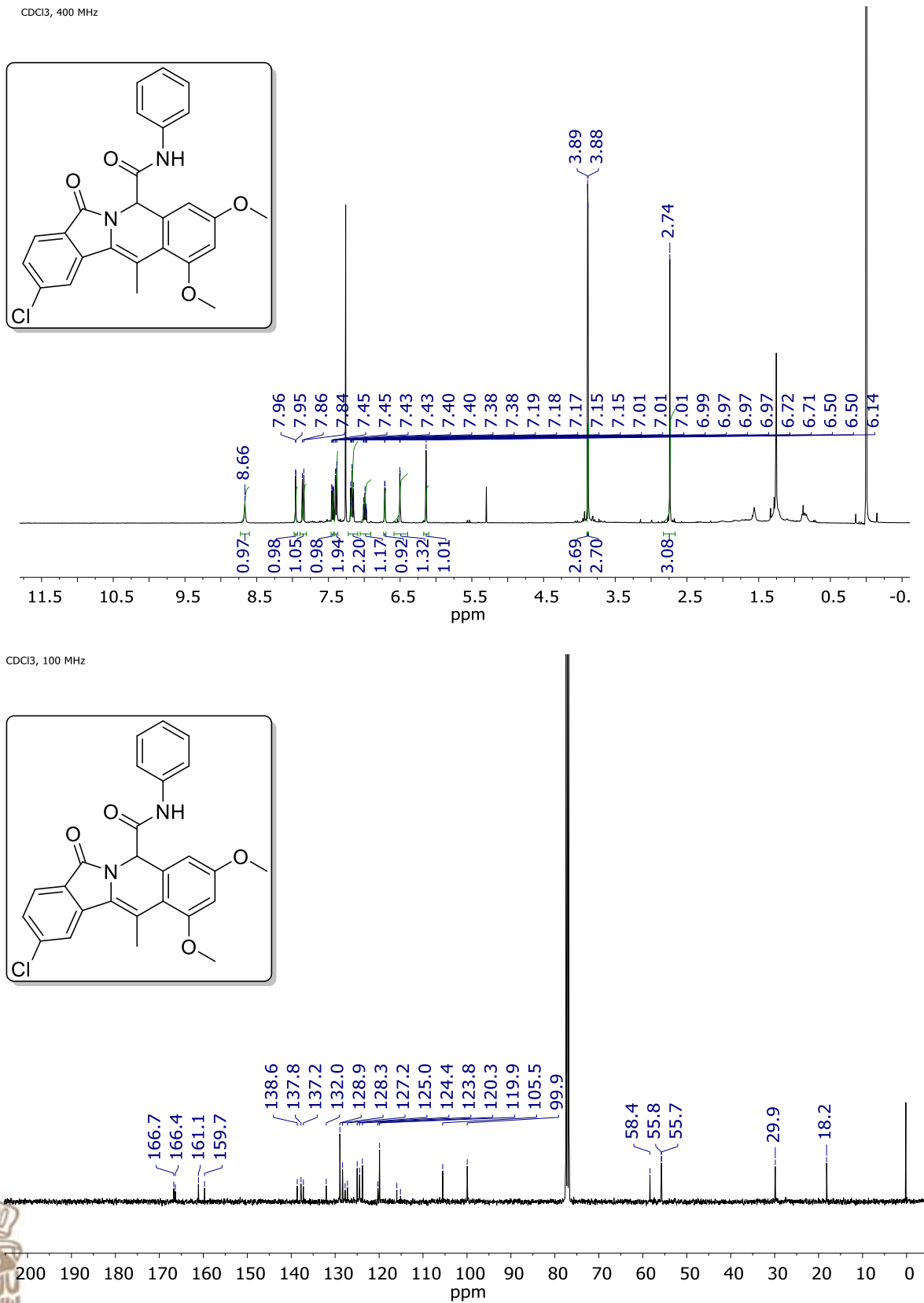


Figura 29. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **93h** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.





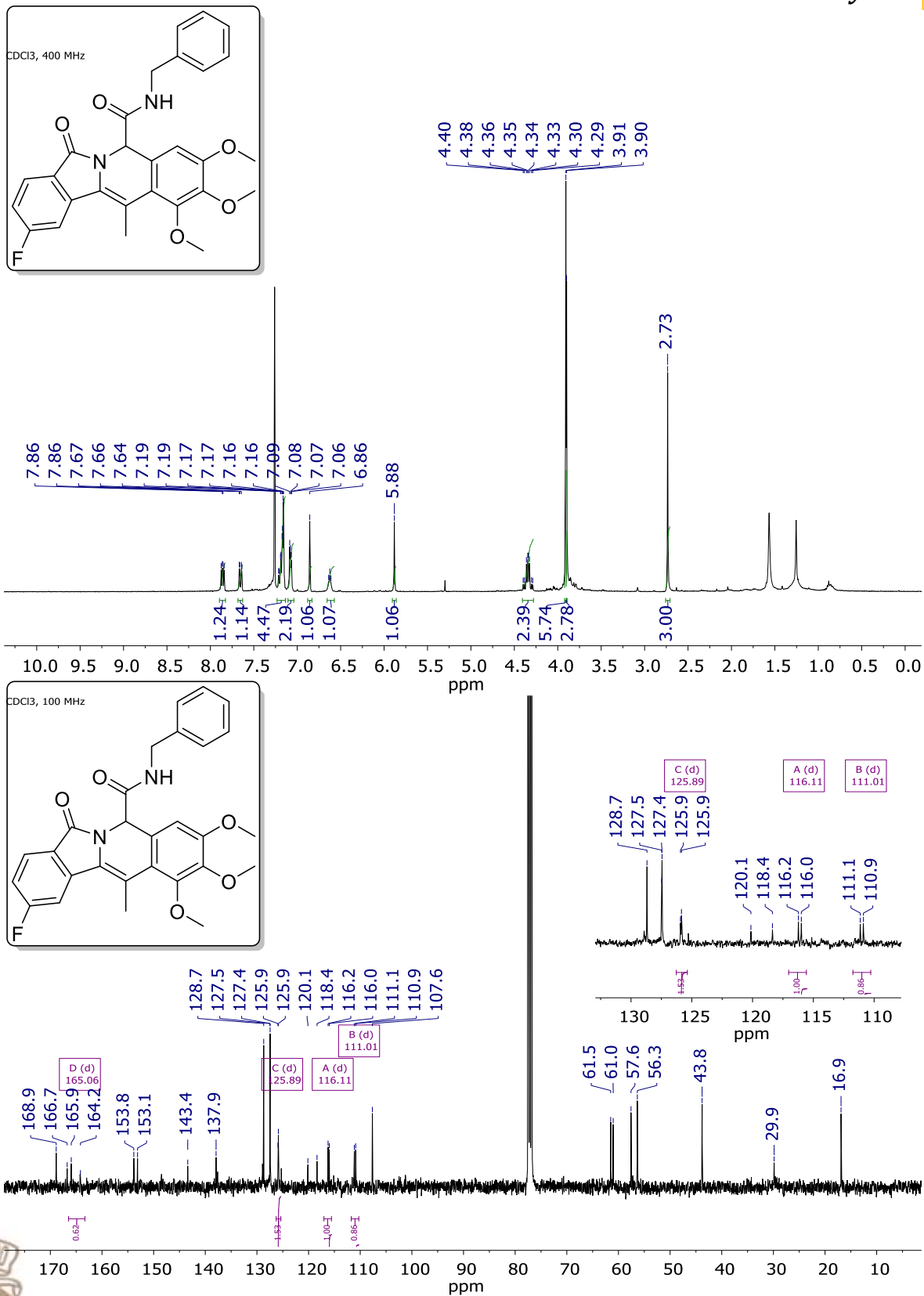


Figura 31.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

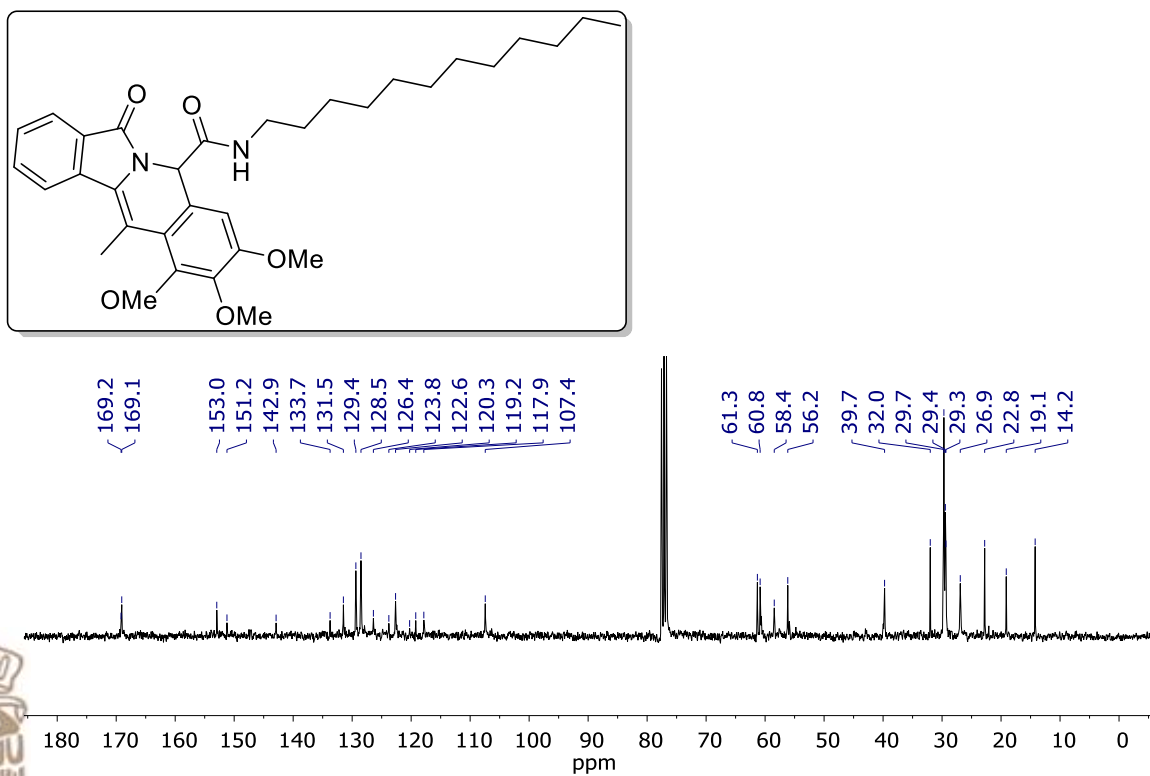
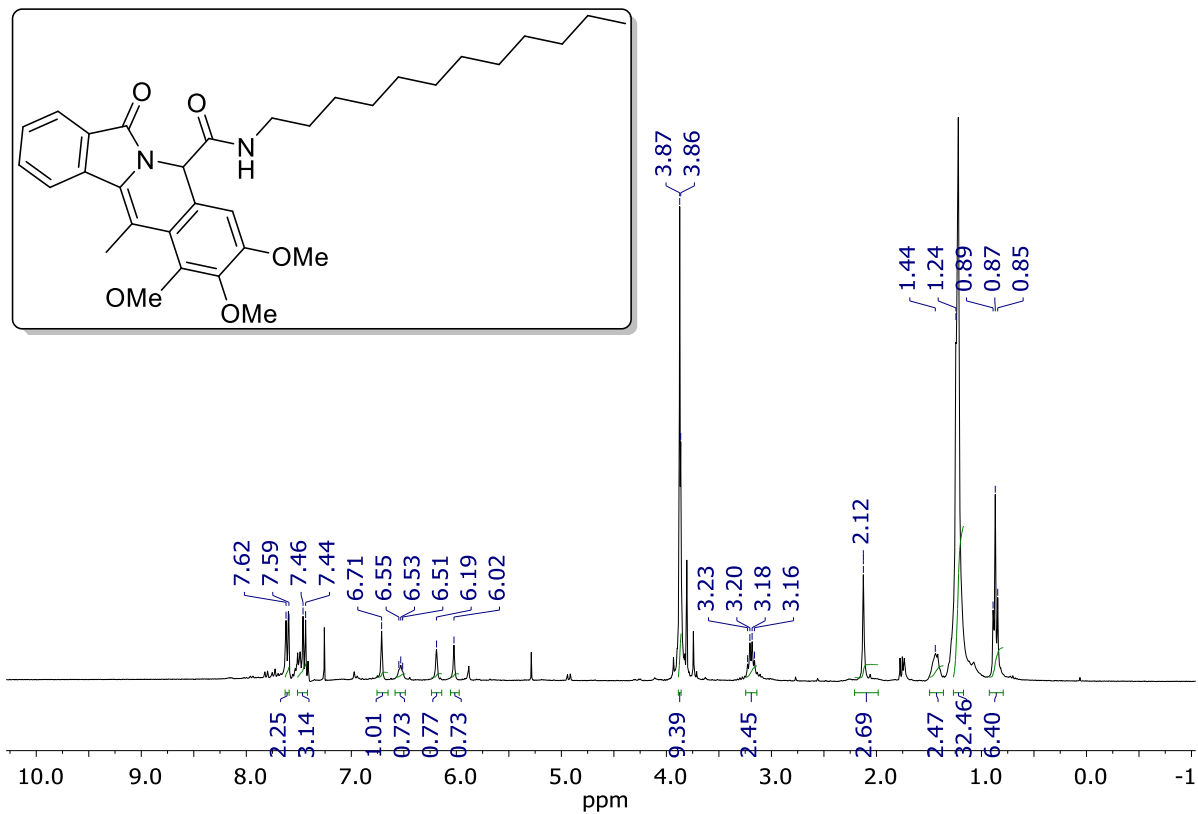
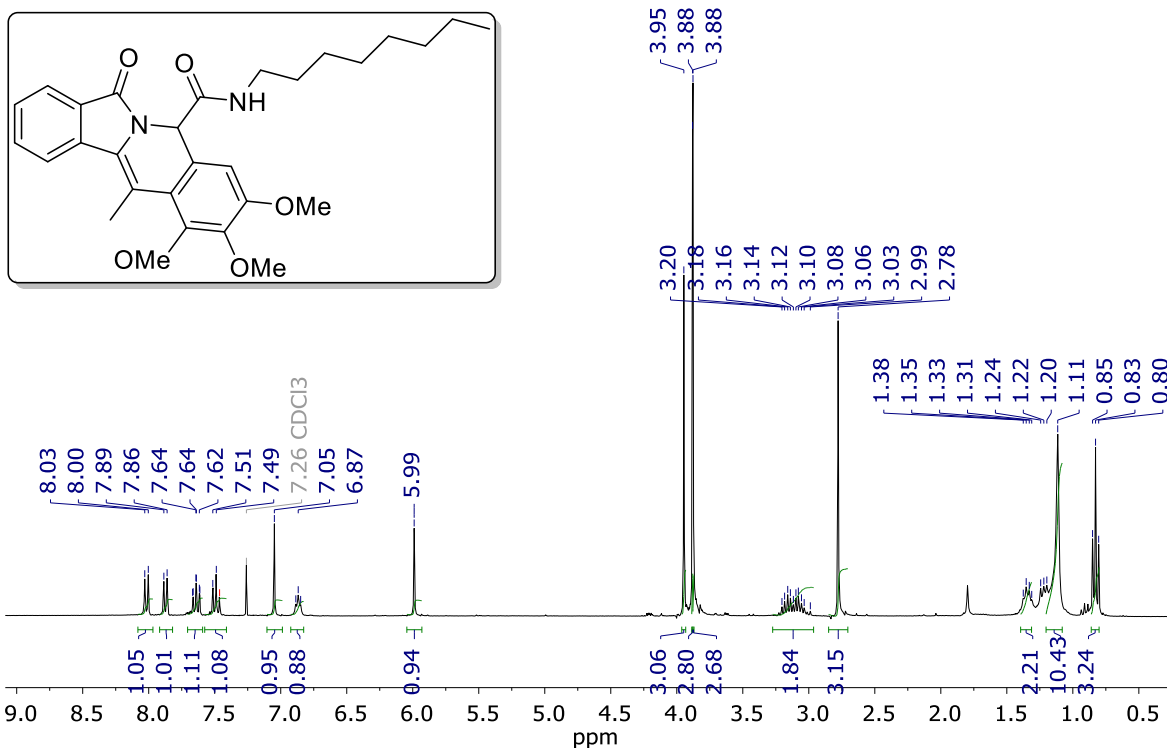


Figura 32. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto 93k en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.



1  
Single Pulse Experiment



Single pulse with <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}

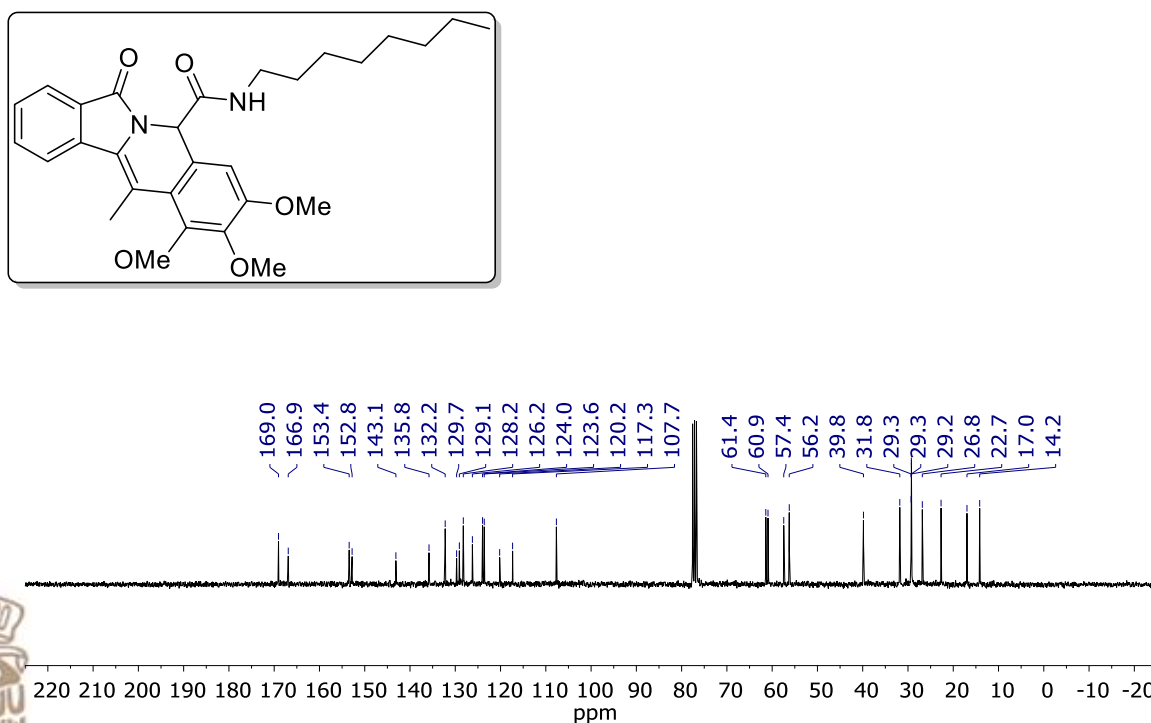
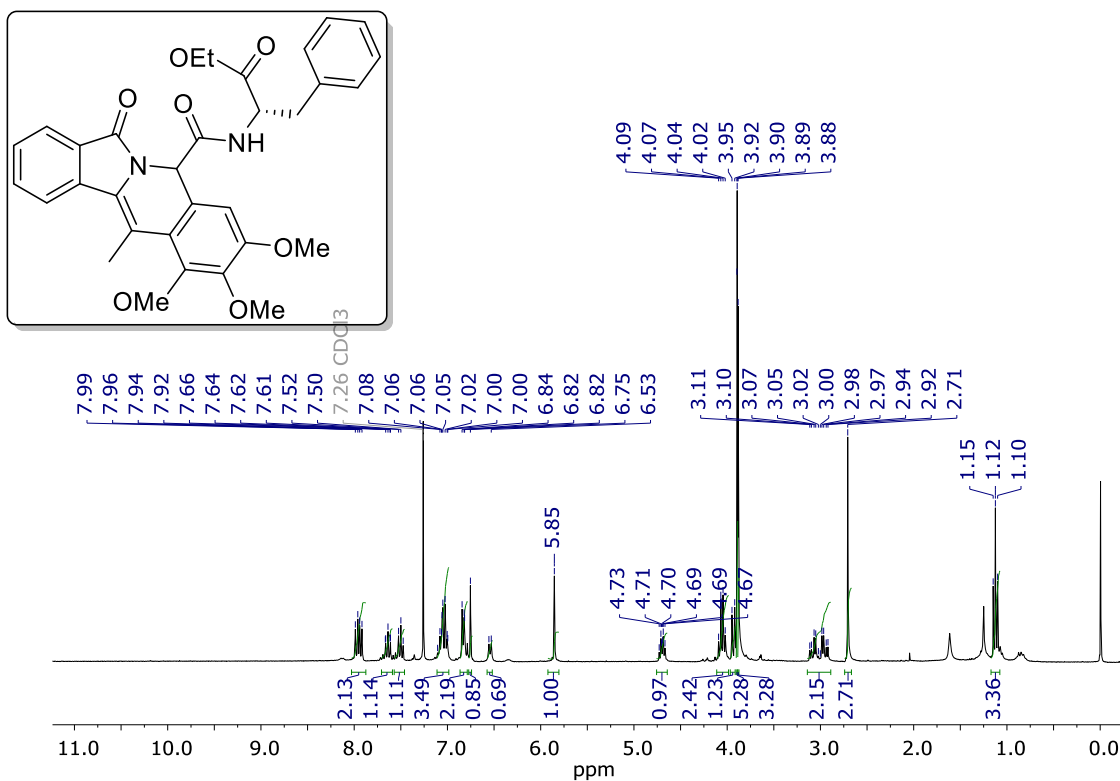


Figura 33. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto 931 en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.





1  
Single Pulse with Broadband Decoupling

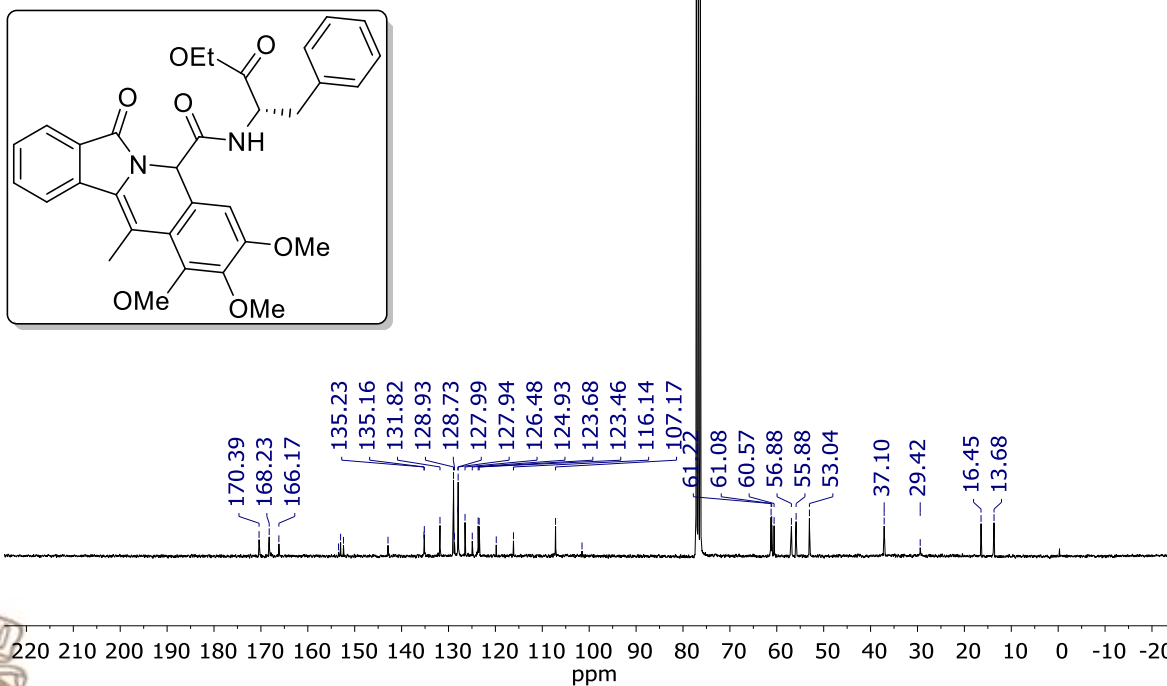


Figura 34. <sup>1</sup> RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **93m** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

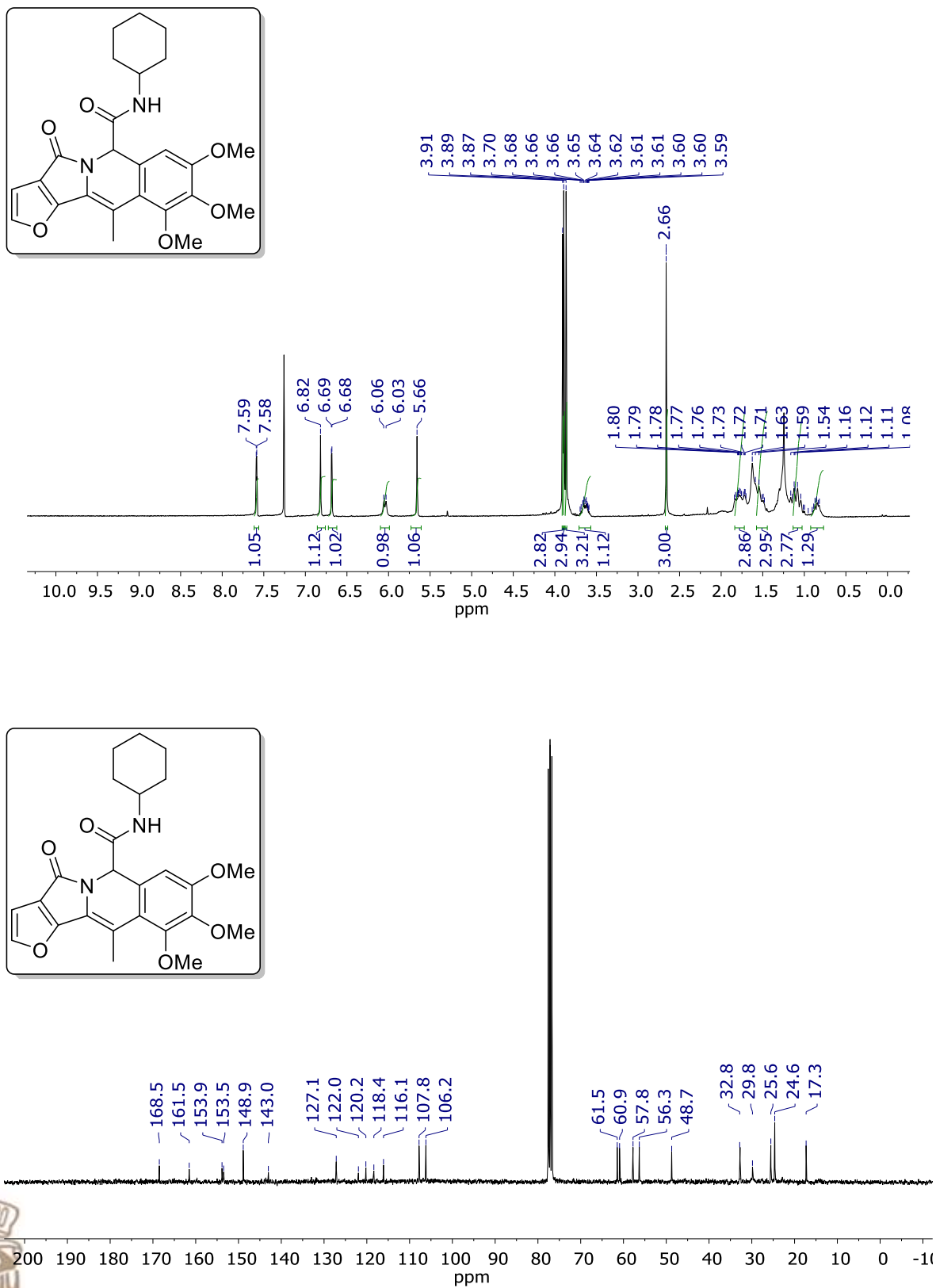


Figura 35.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93n** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

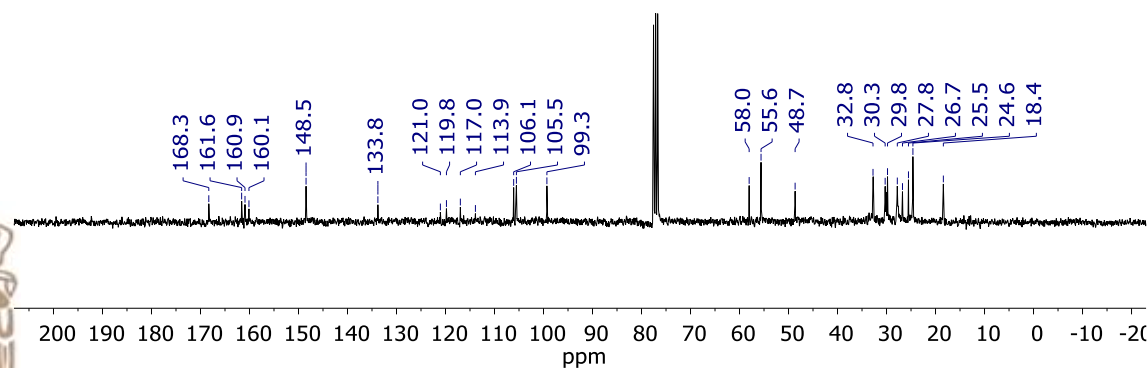
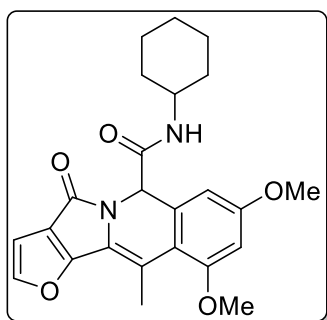
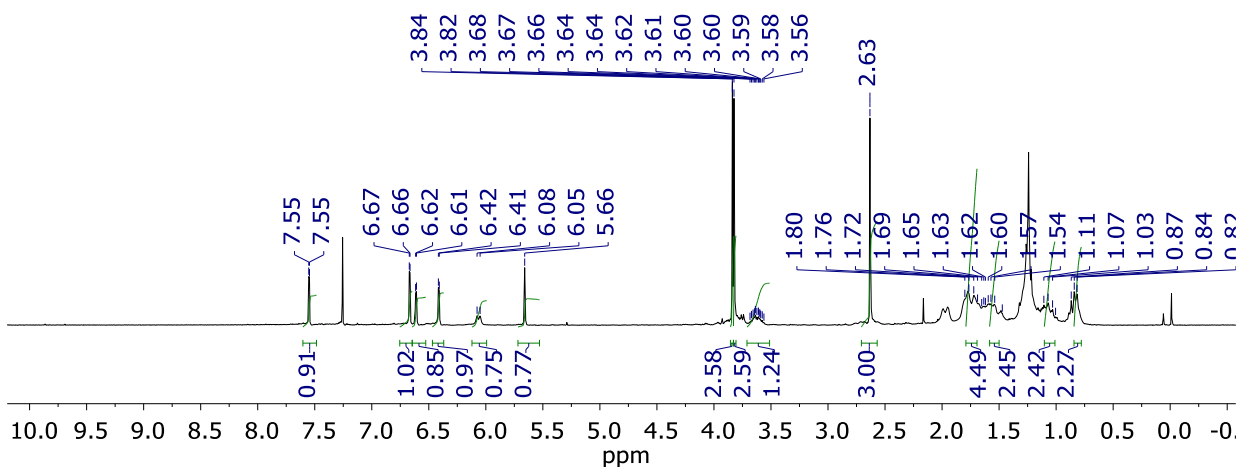
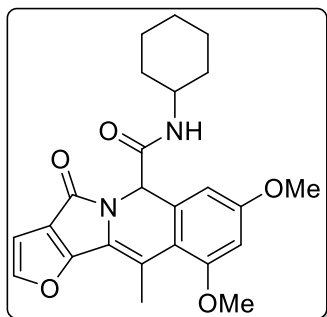


Figura 36. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **93o** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

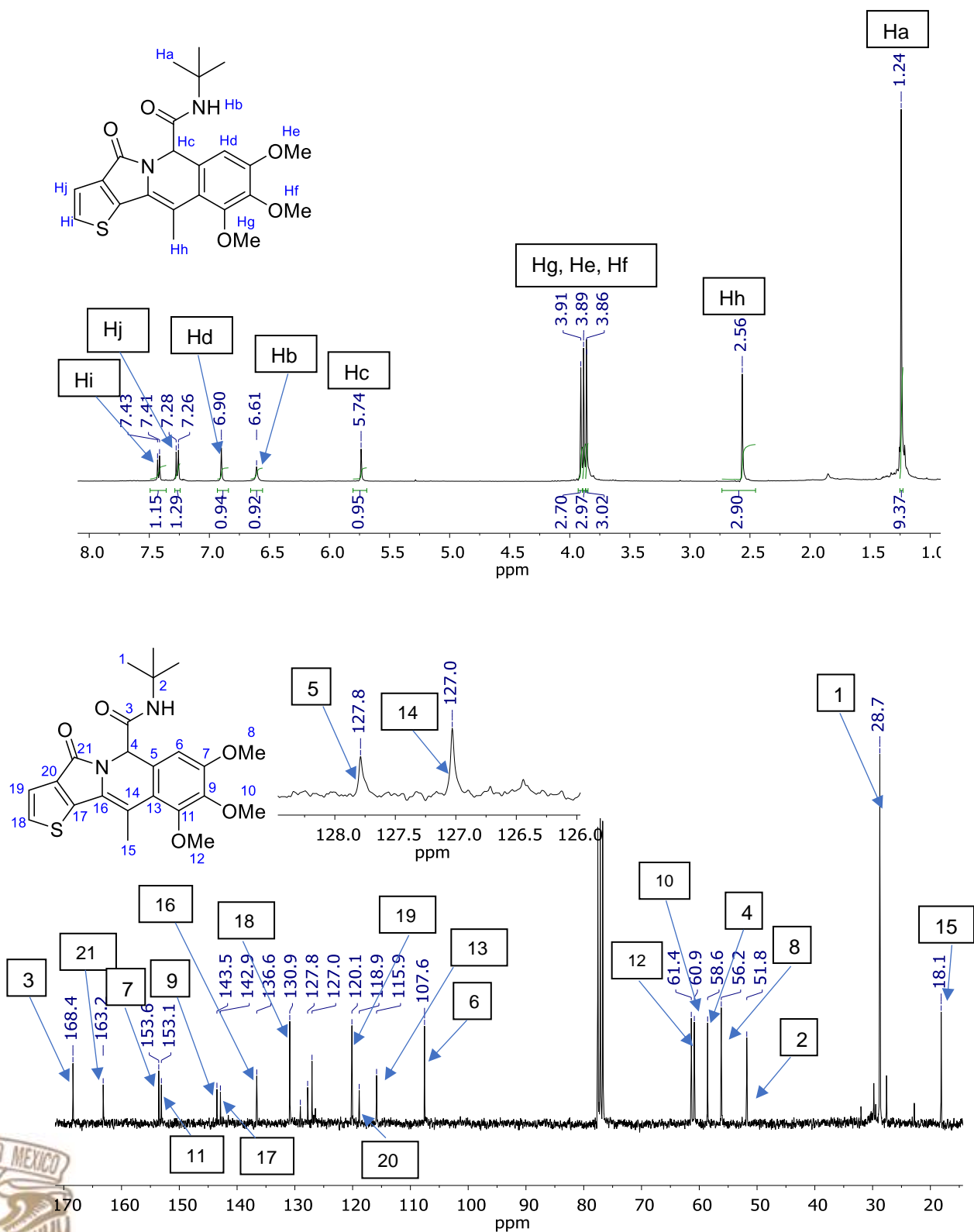


Figura 37.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93p** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

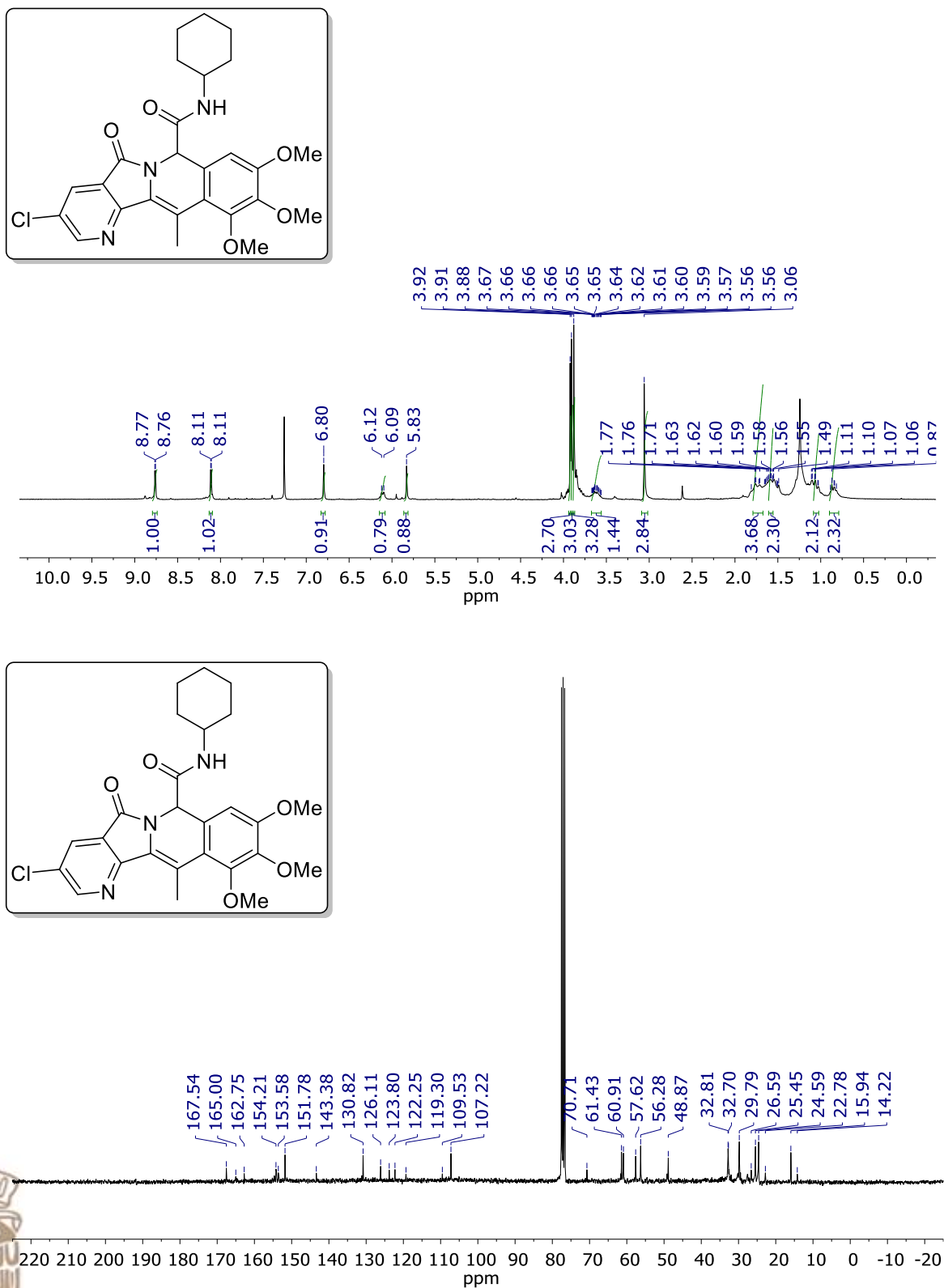


Figura 38.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93q** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

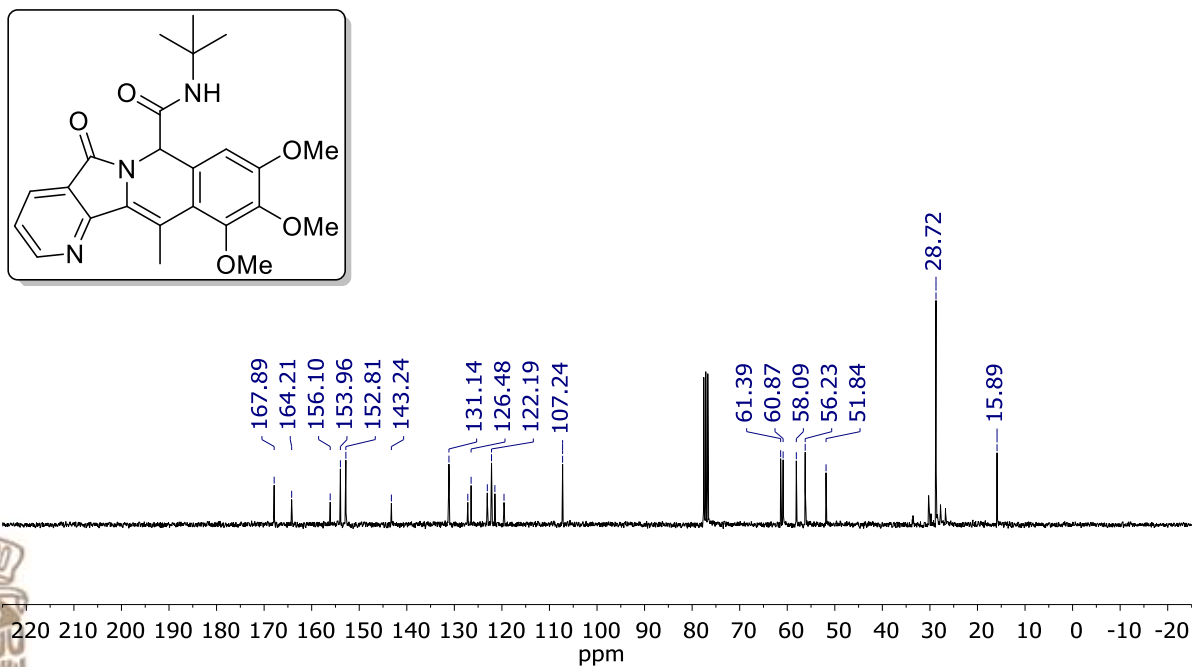
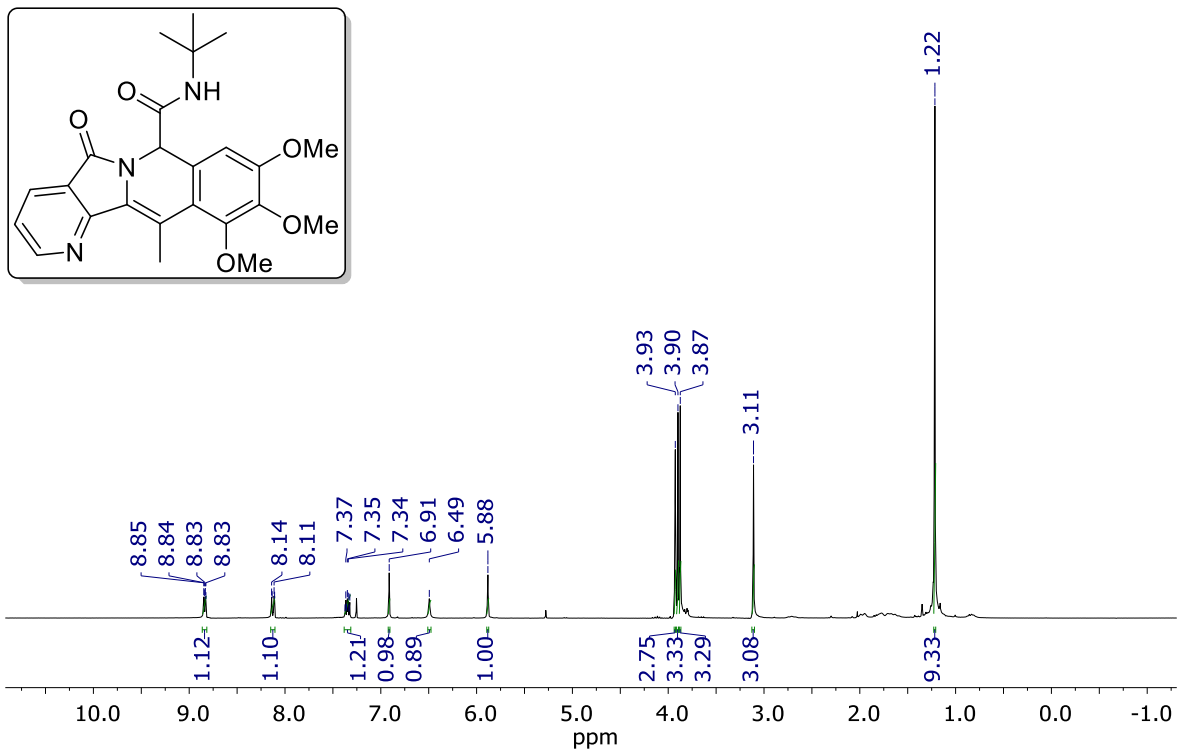
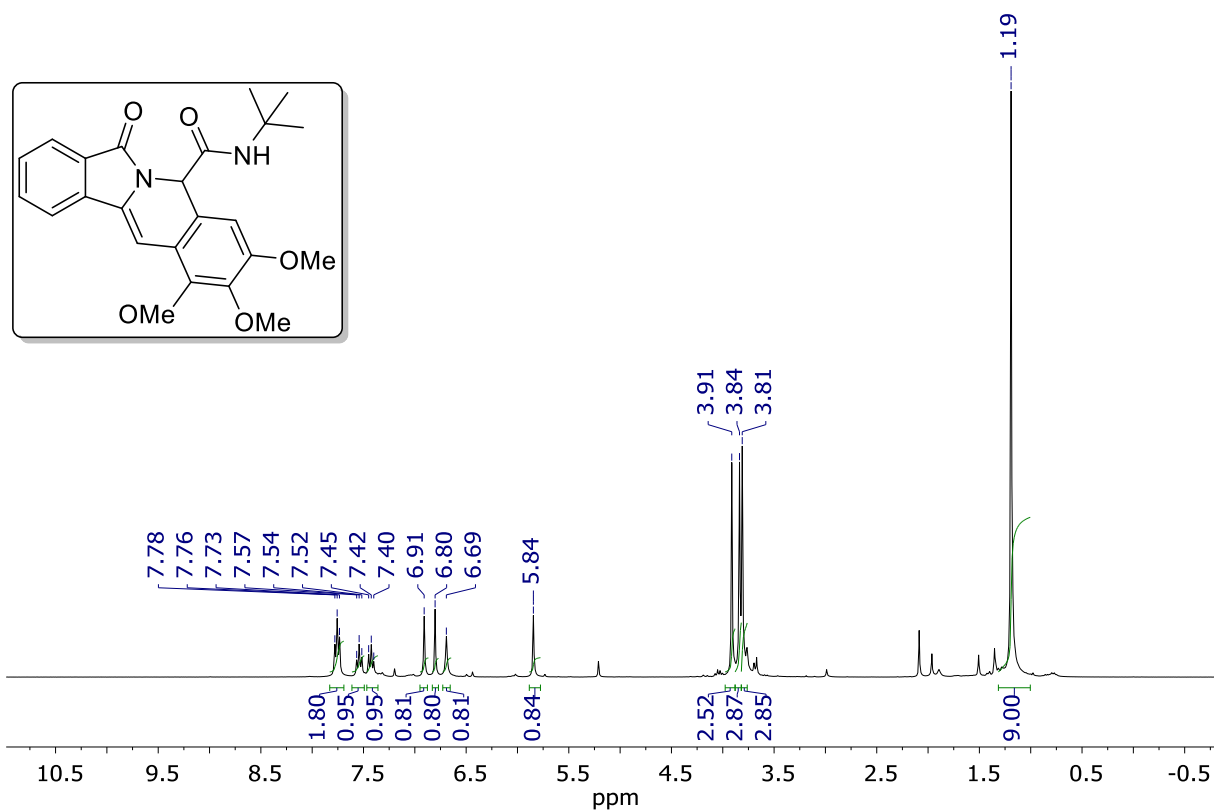
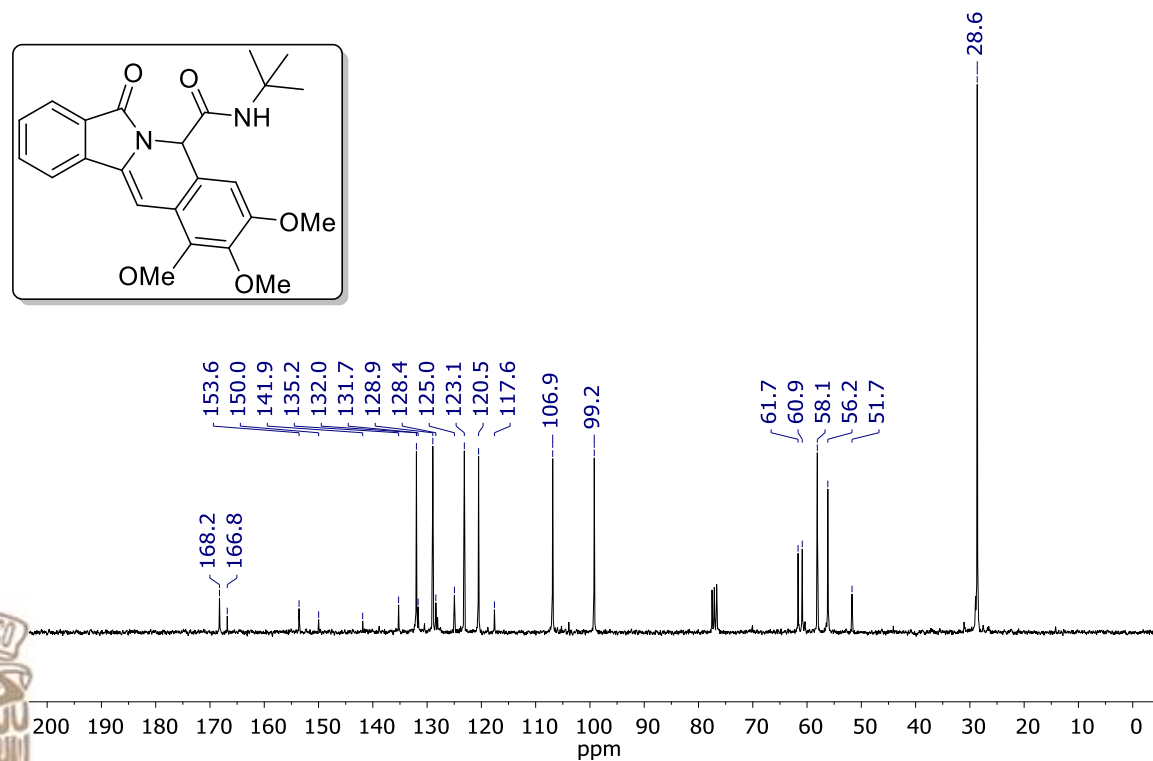


Figura 39.  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **93r** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

DG-170-075.1.fid

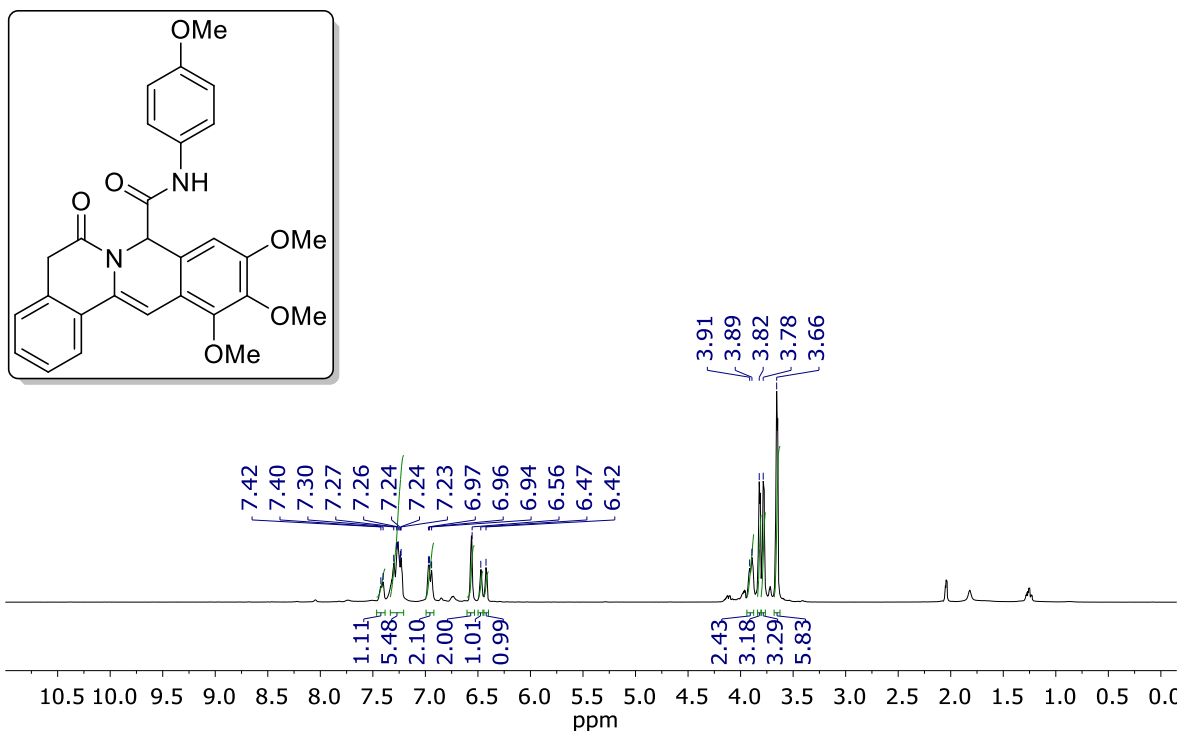


DG-170-075.2.fid

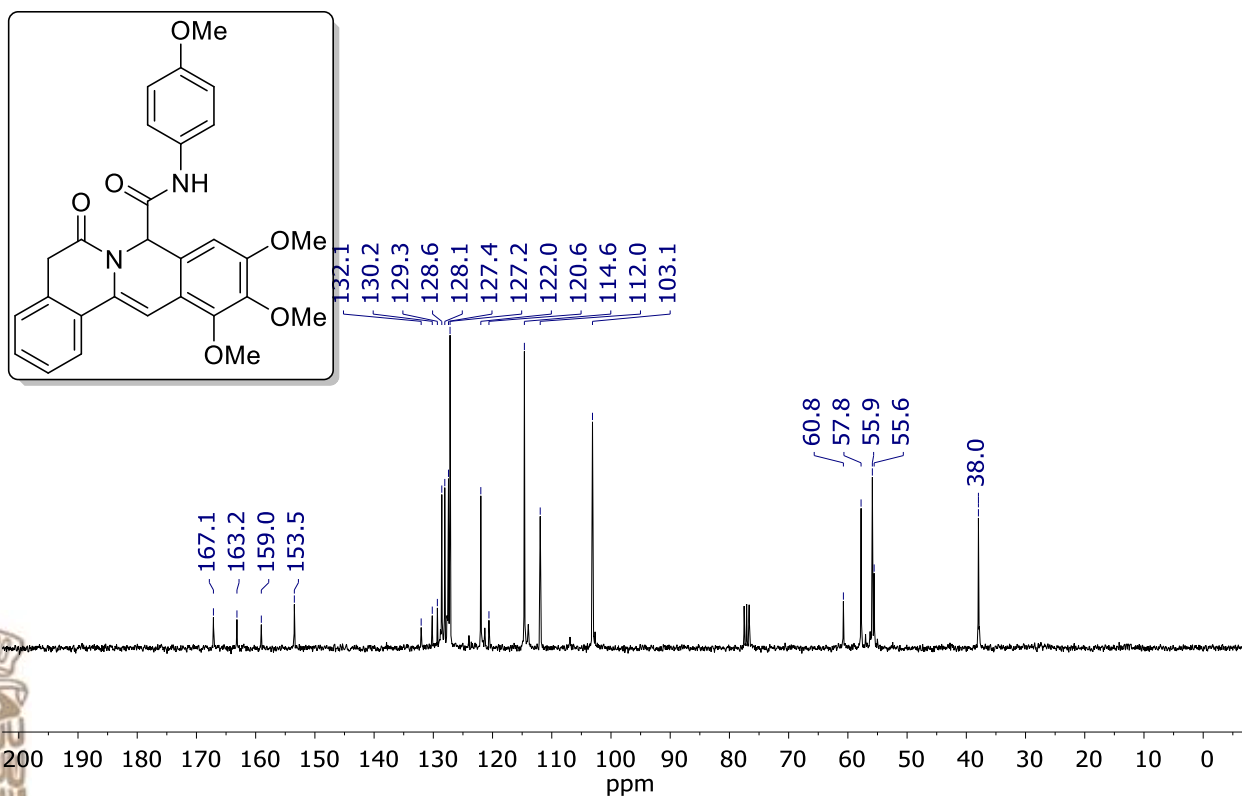


**Figura 40.**  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **111a** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

DG-170-092.1.fid



DG-170-092.2.fid



**Figura 41.**  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **111b** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



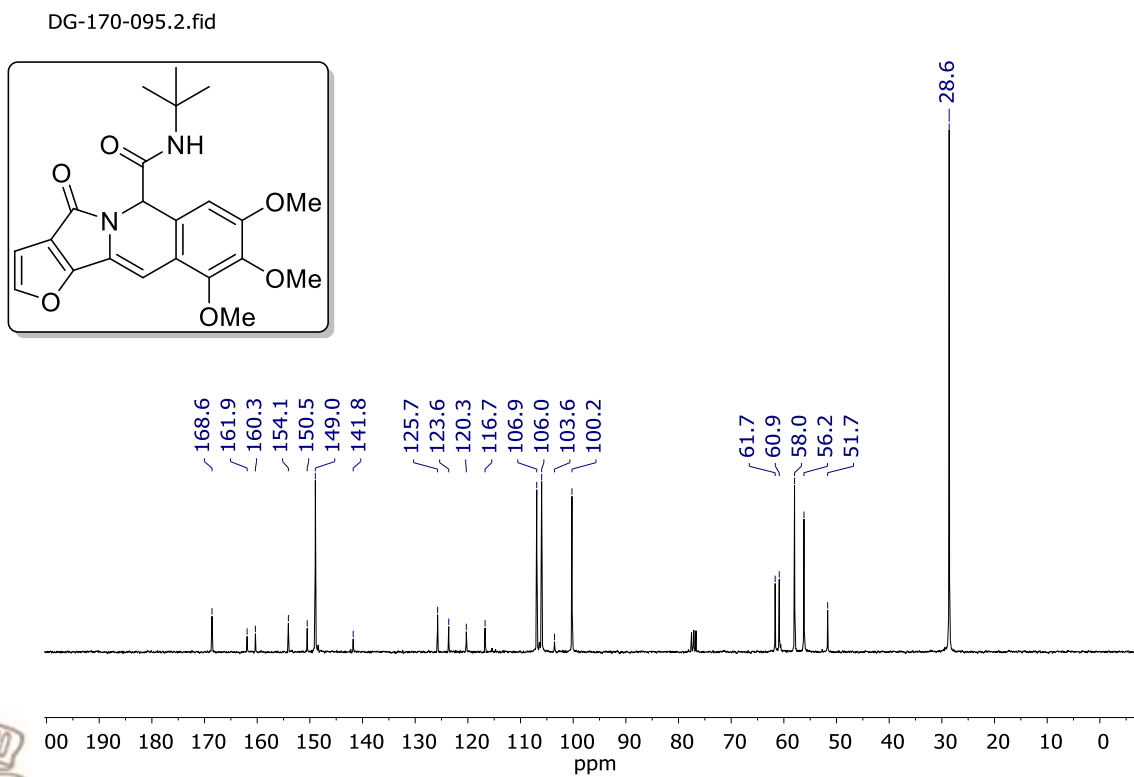
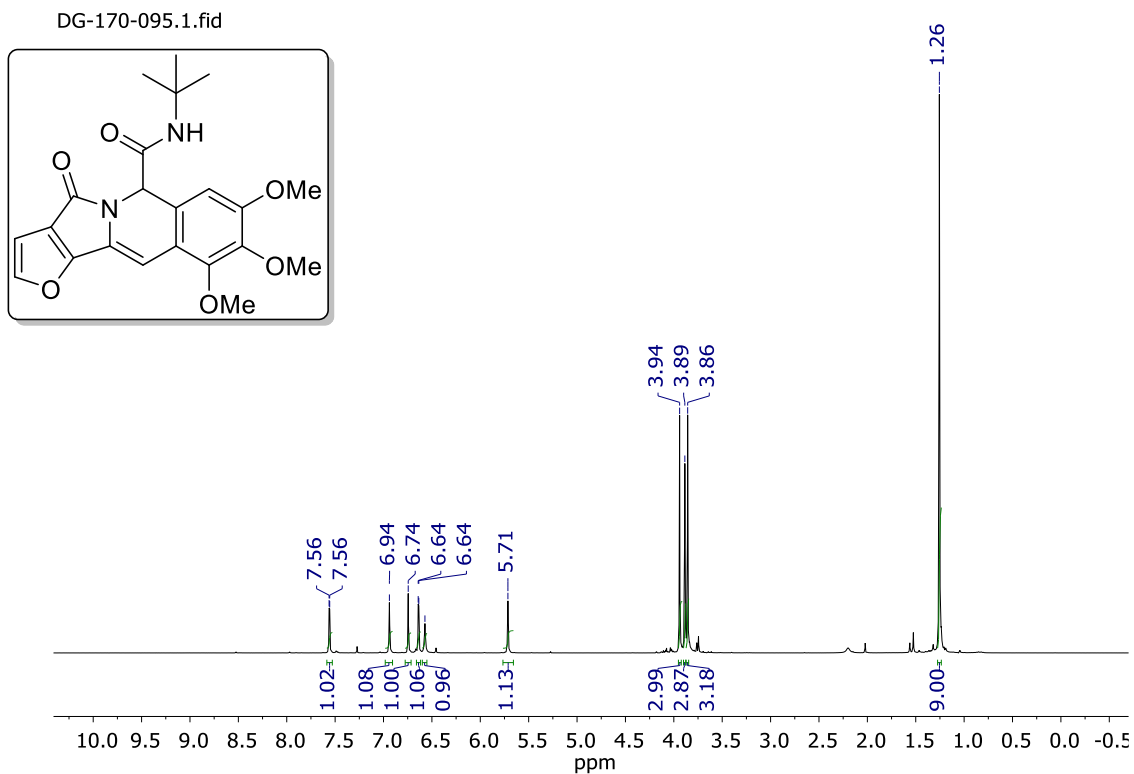


Figura 42. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **111c** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.



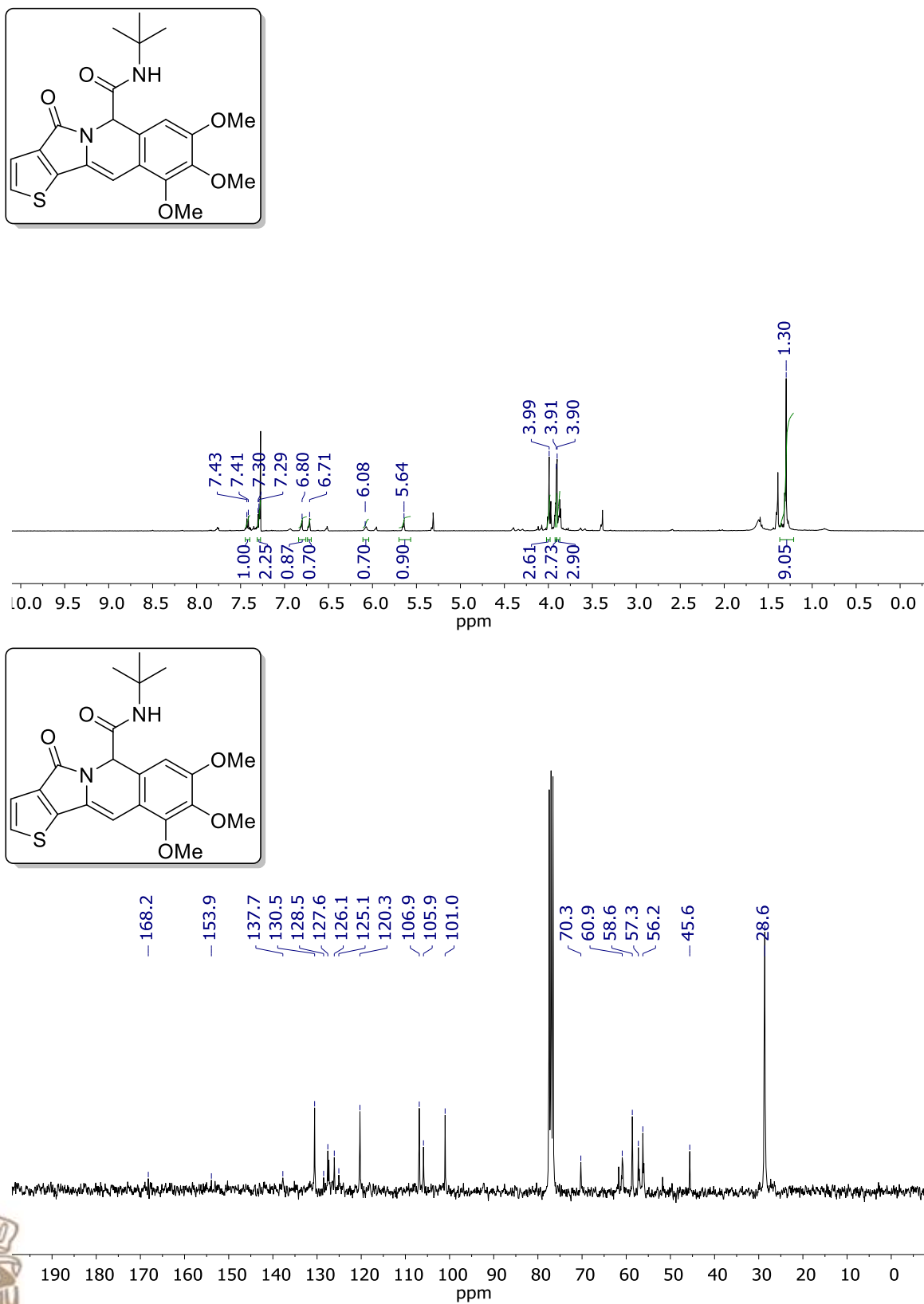
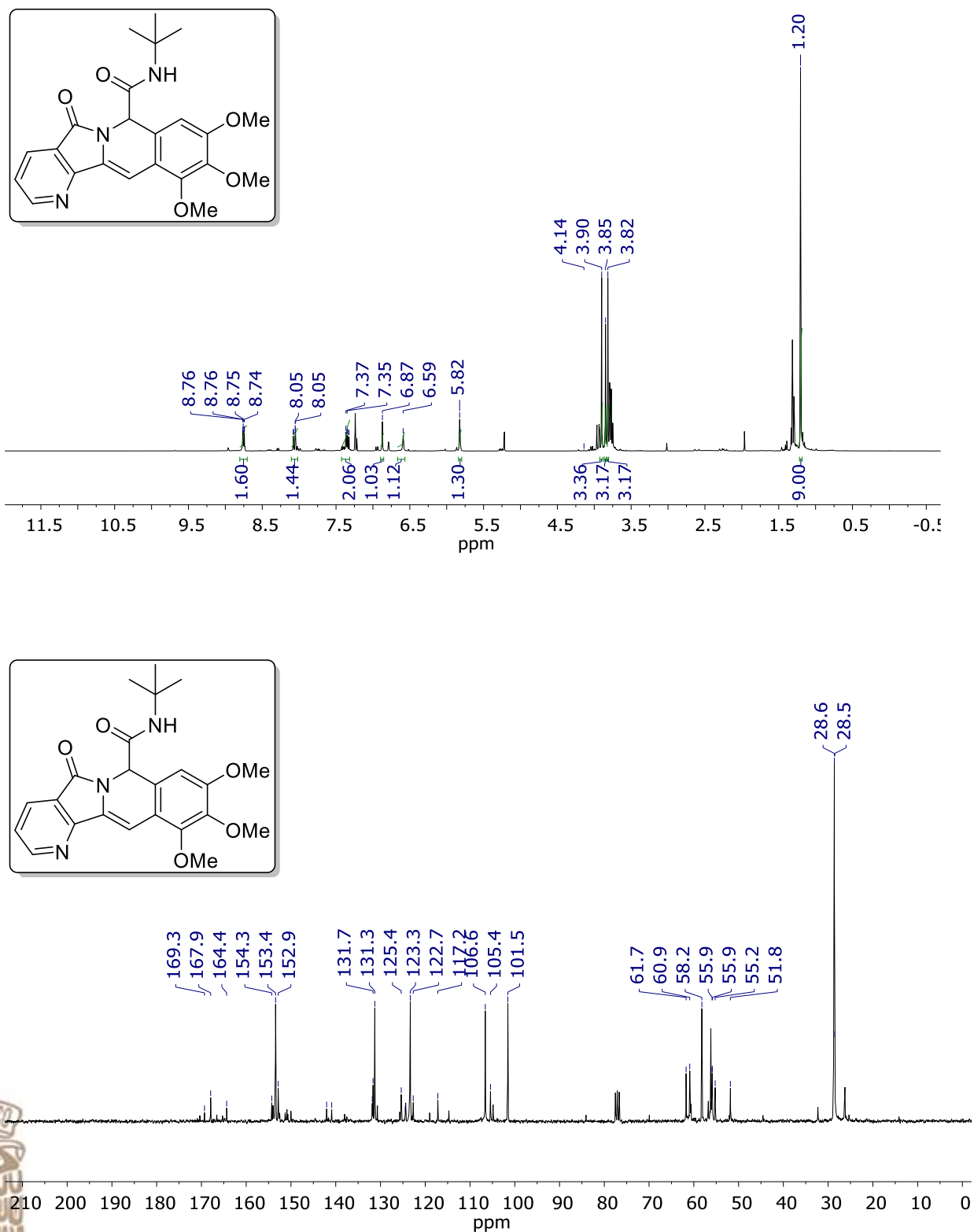


Figura 43.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **111d** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 44.**  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **111e** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

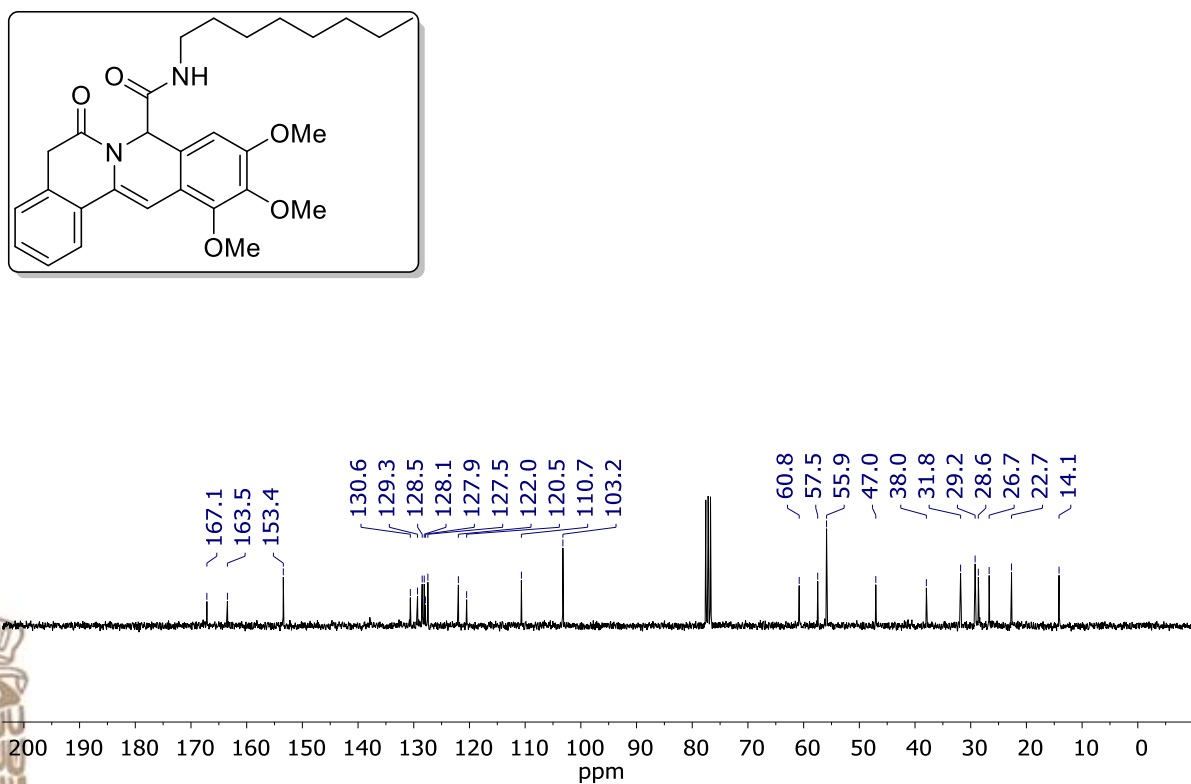
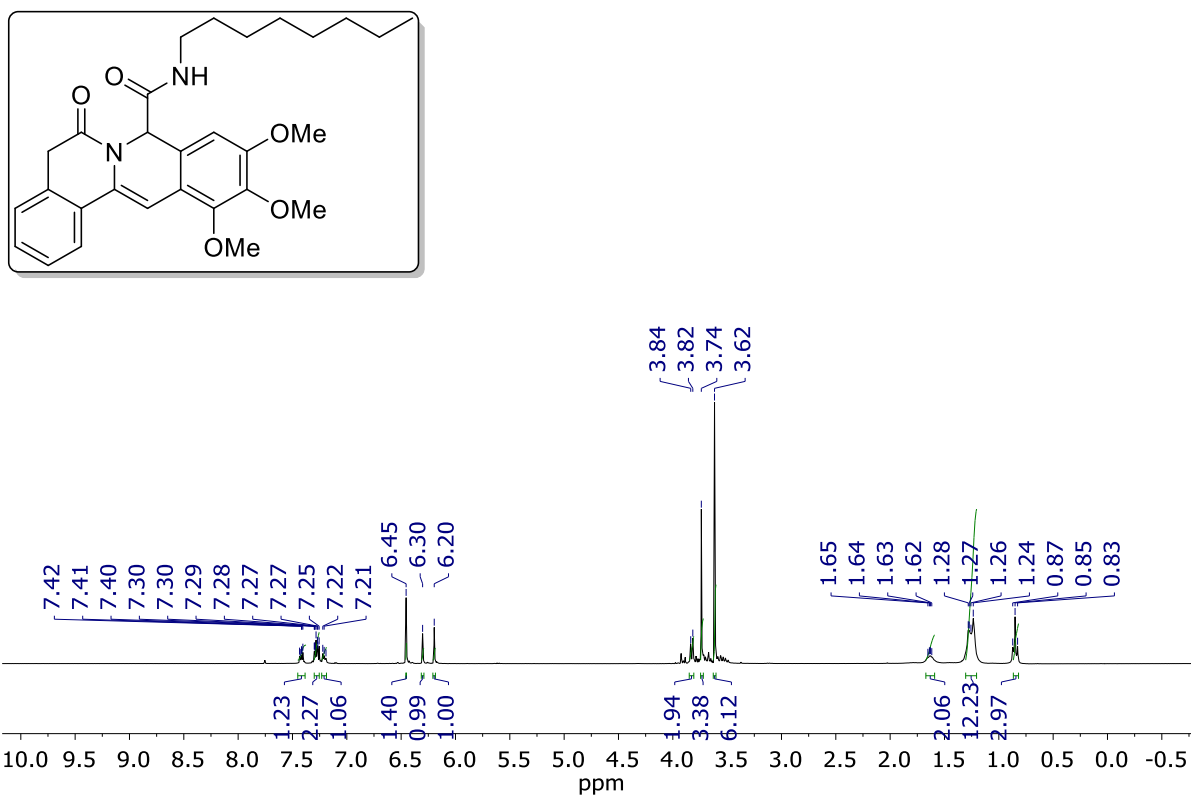


Figura 45.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **111f** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

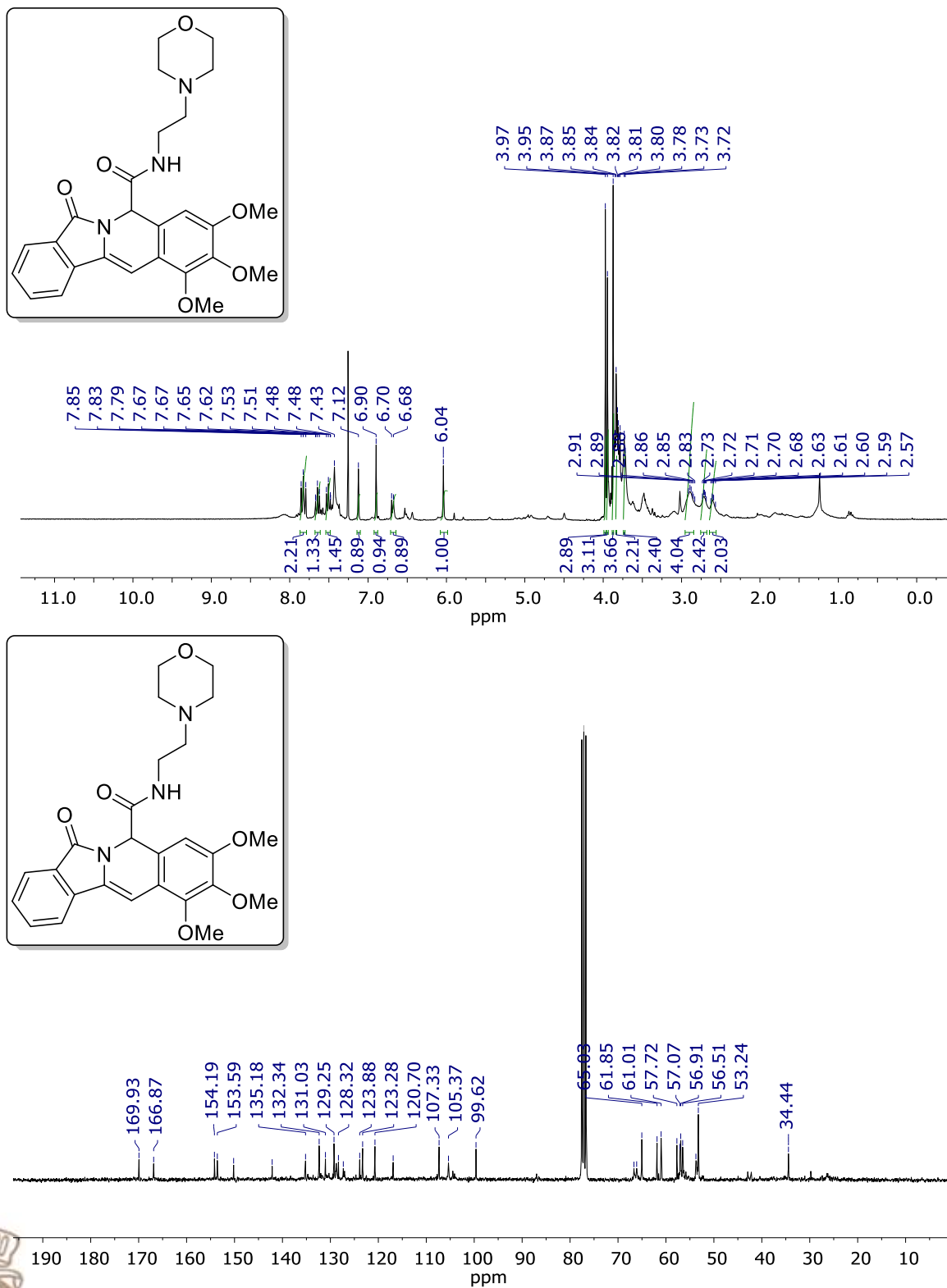


Figura 46.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **111g** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

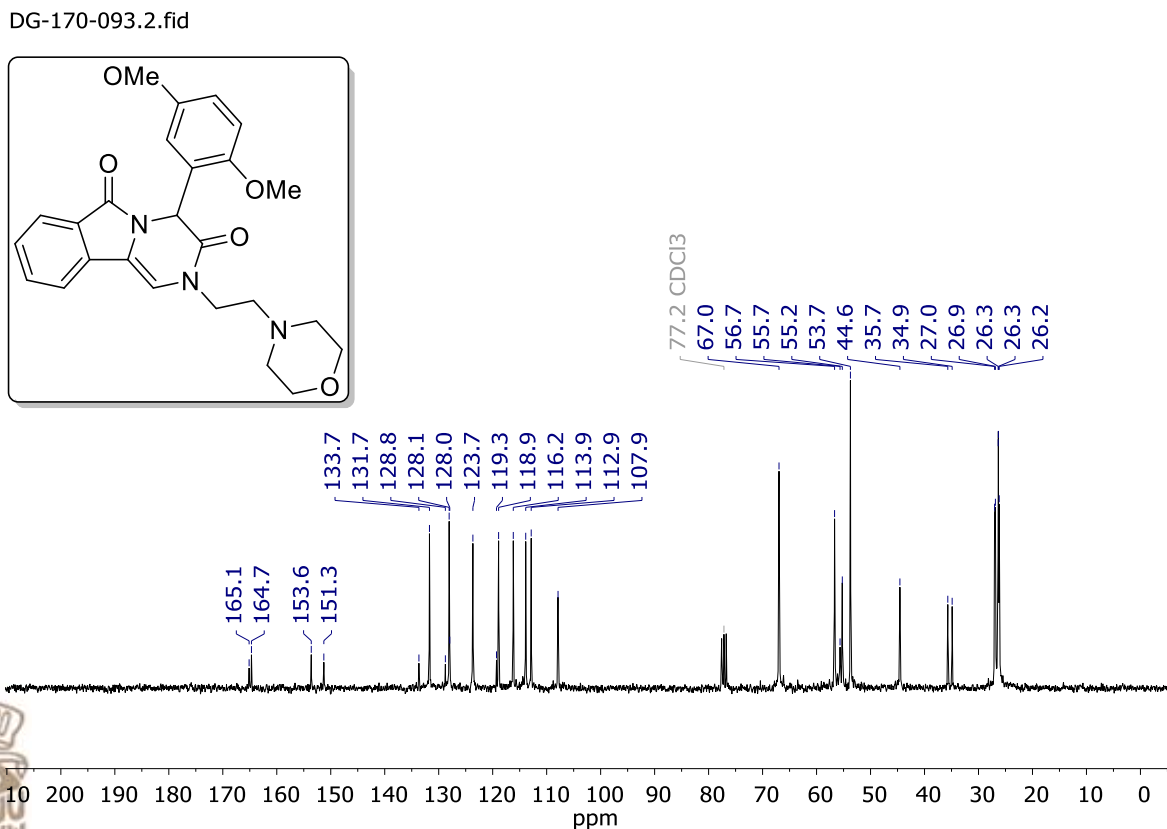
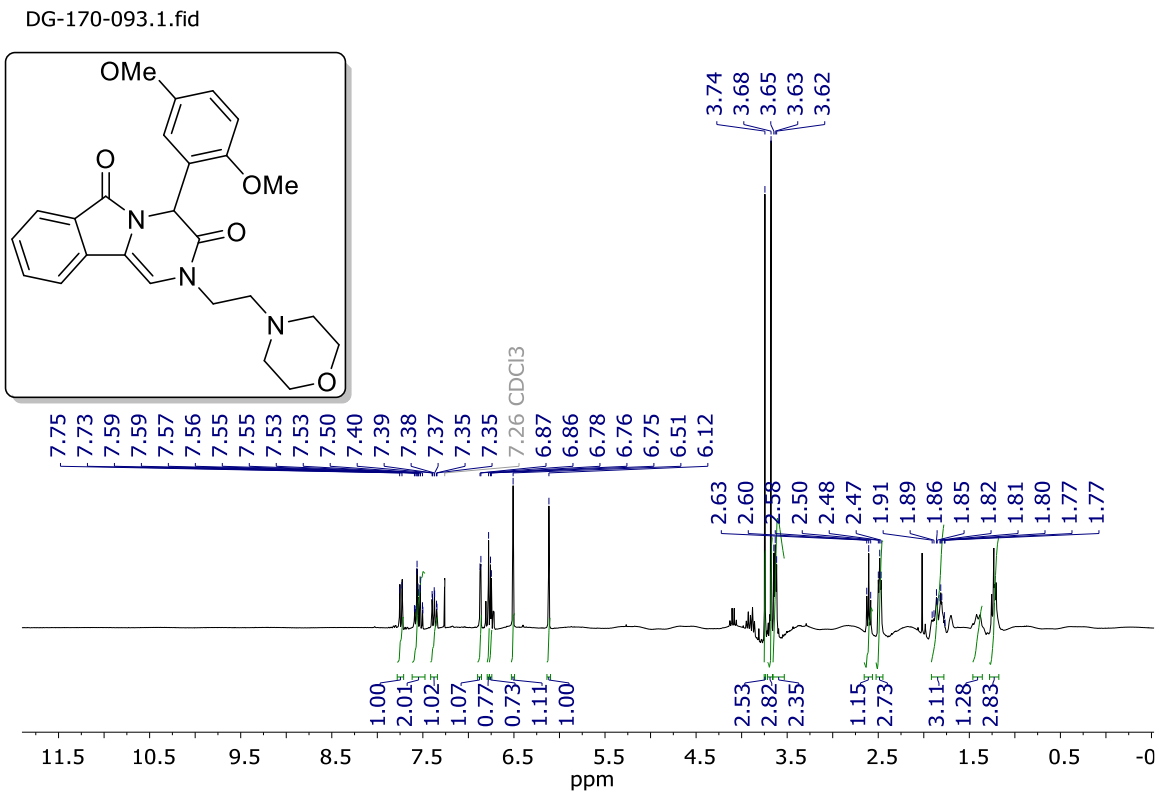


Figura 47. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113a** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

## Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Desprotección/Heck.

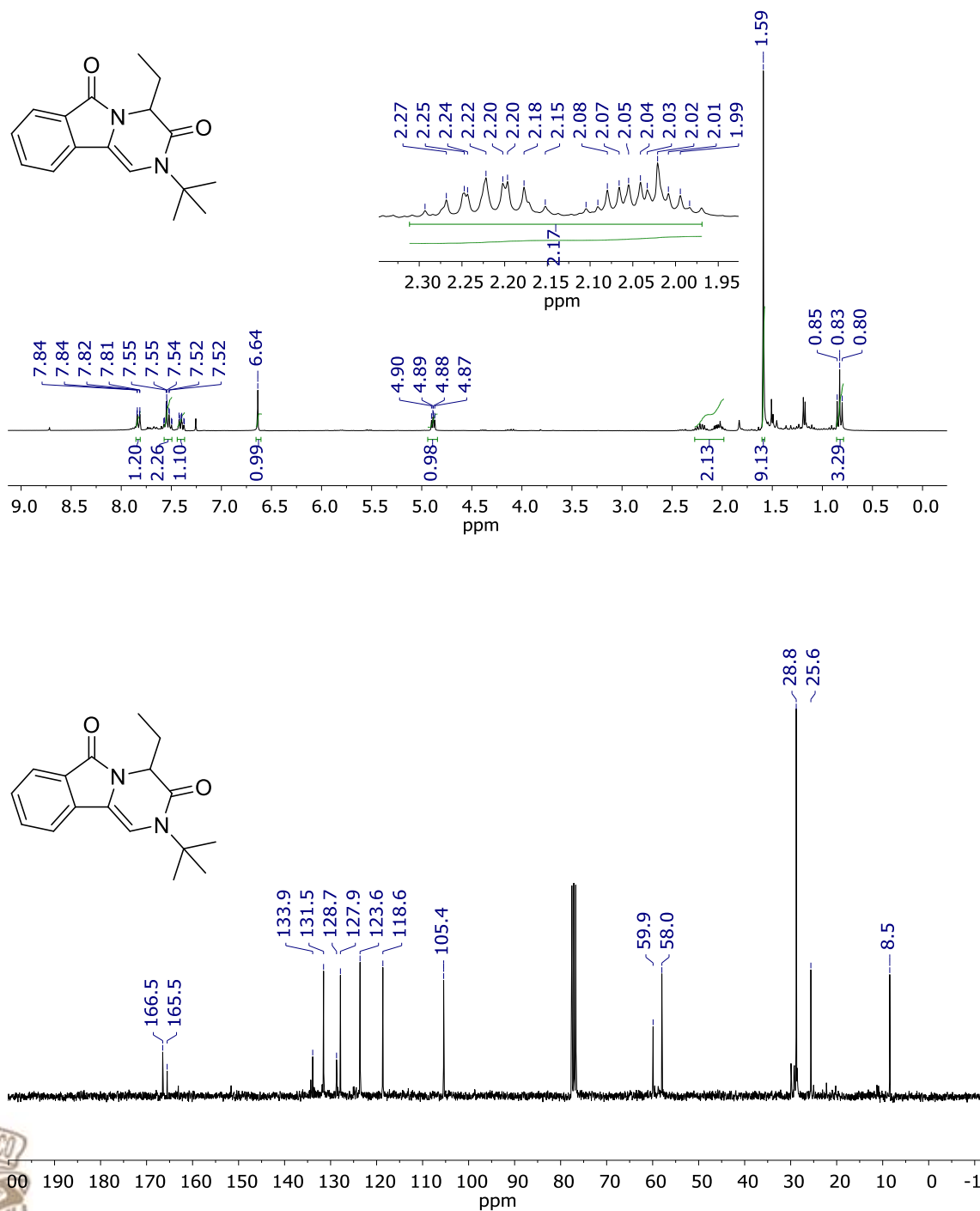


Figura 48.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113b** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

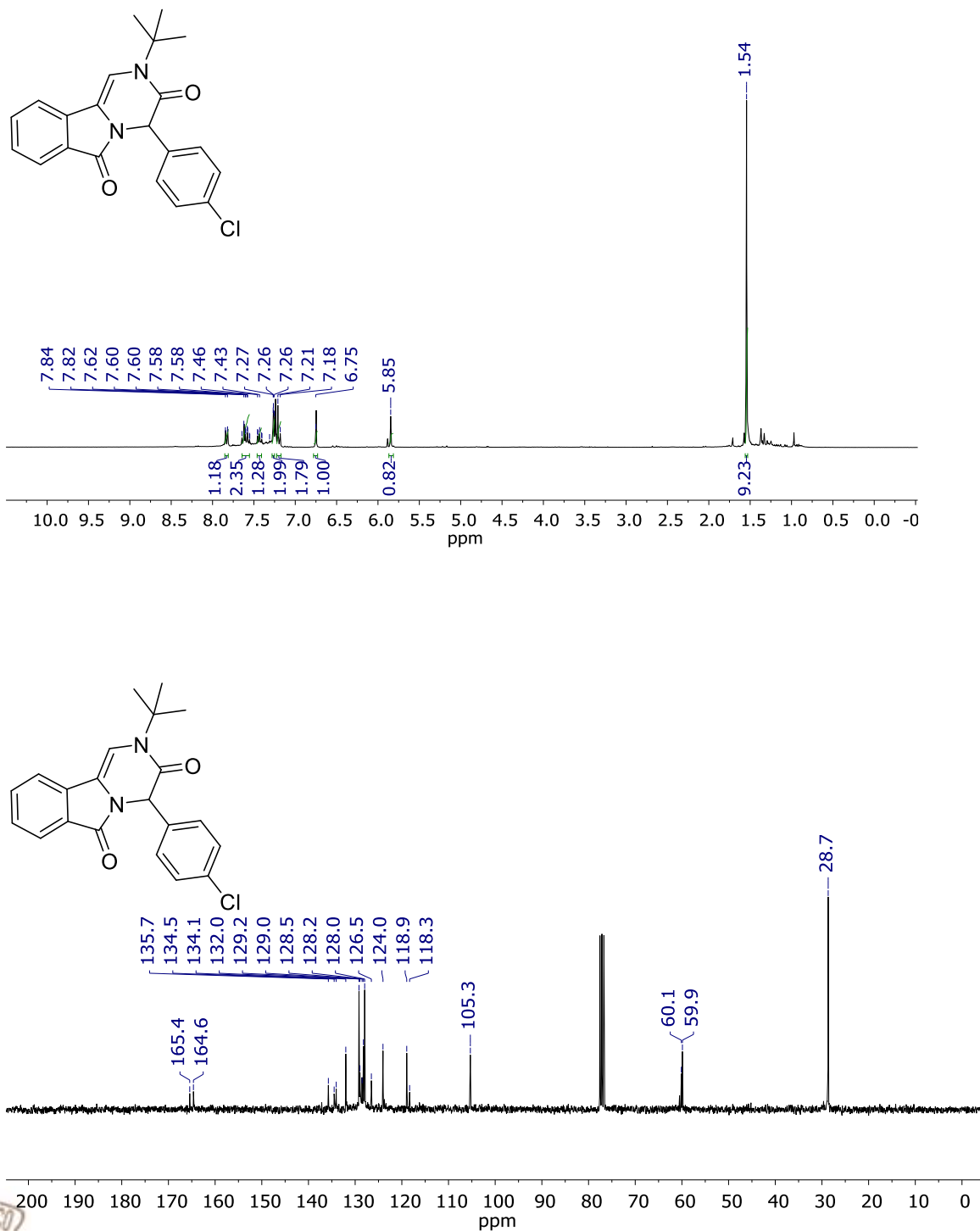
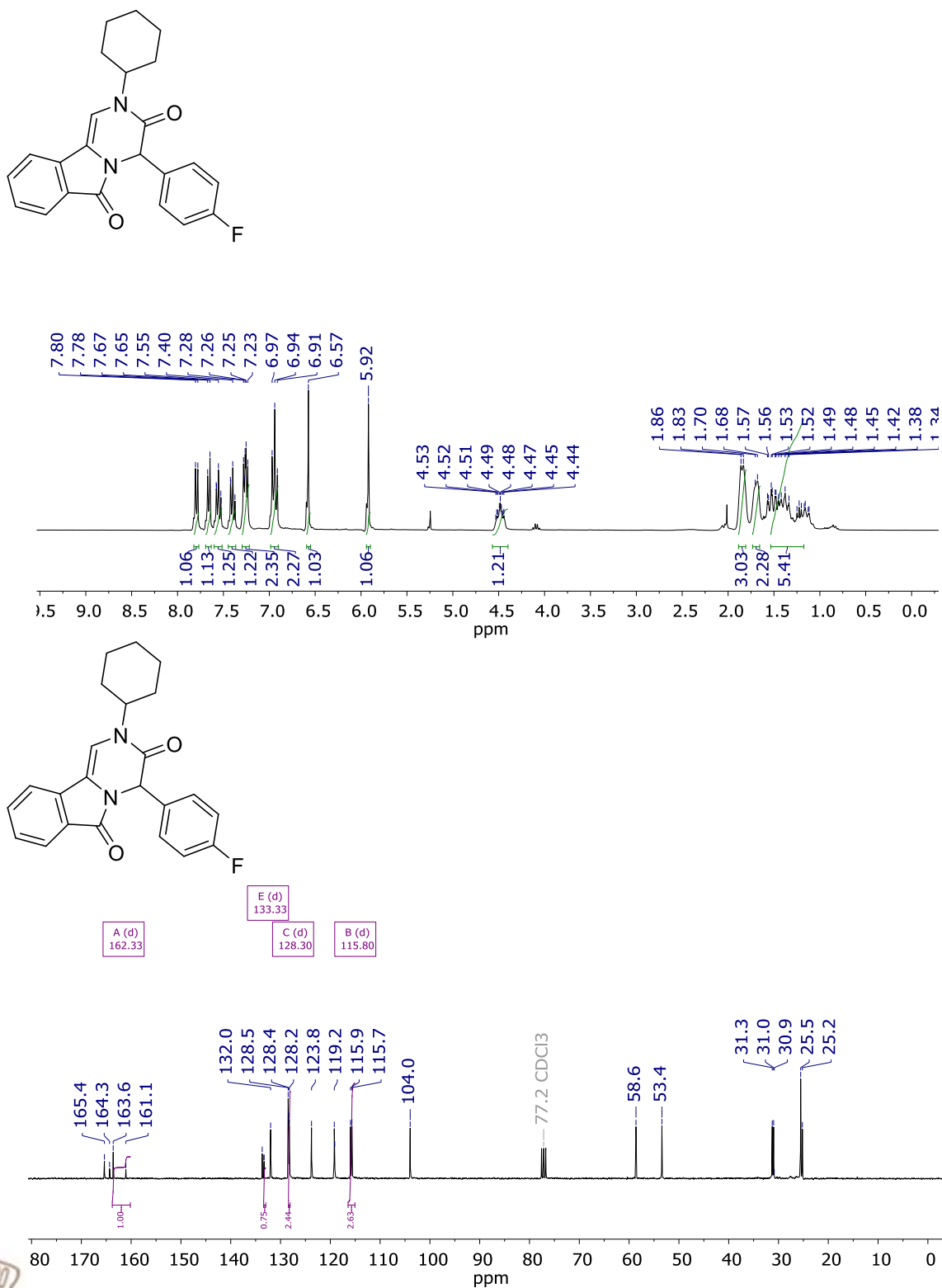


Figura 49.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113c** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .





**Figura 50.**  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113d** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

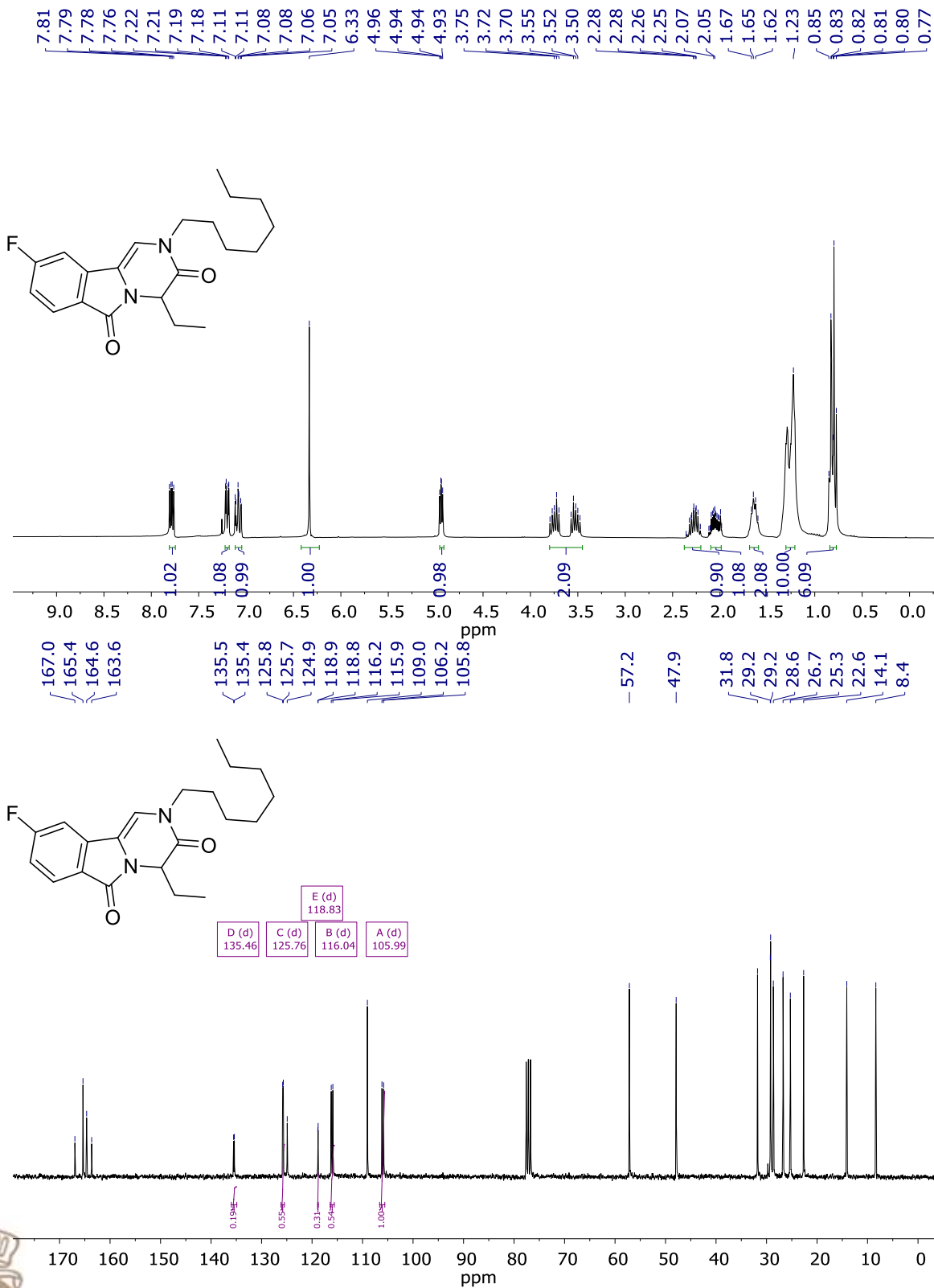
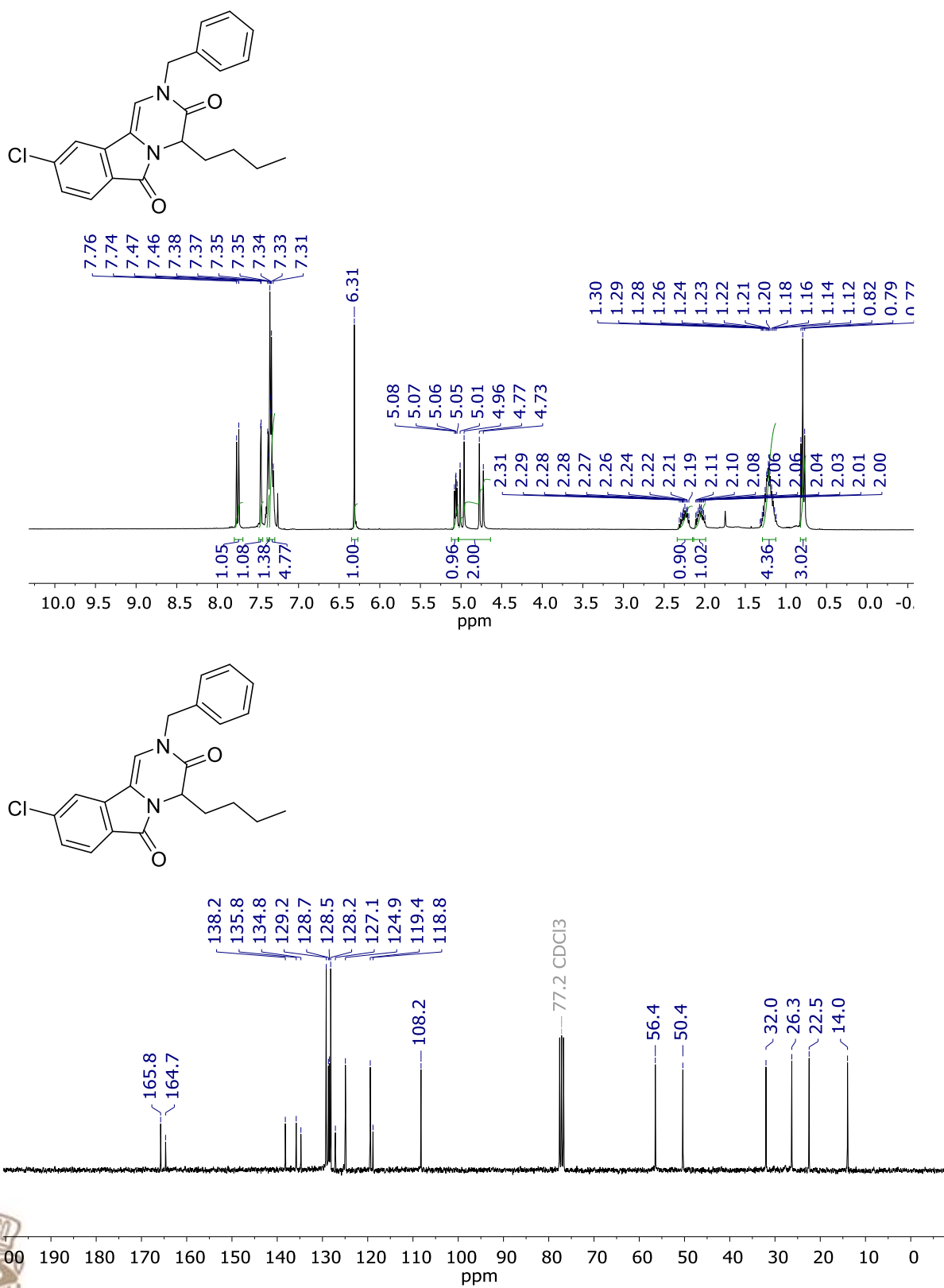


Figura 51. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113e** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.





**Figura 52.**  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113f** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

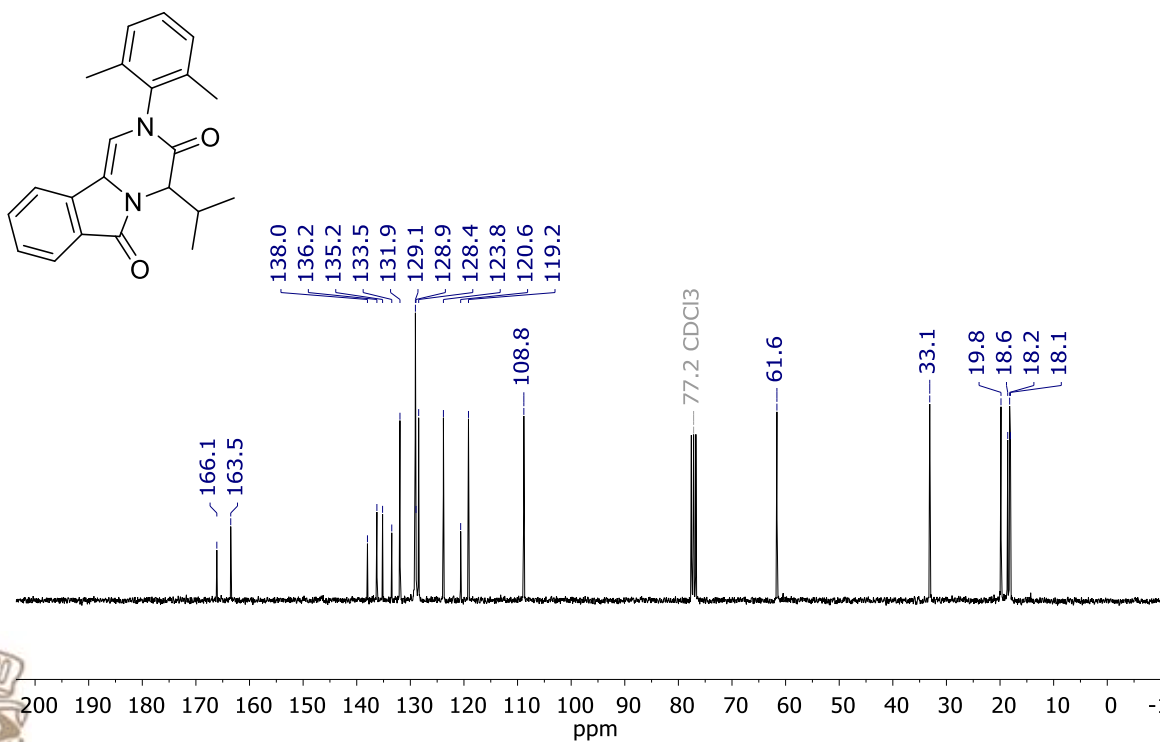
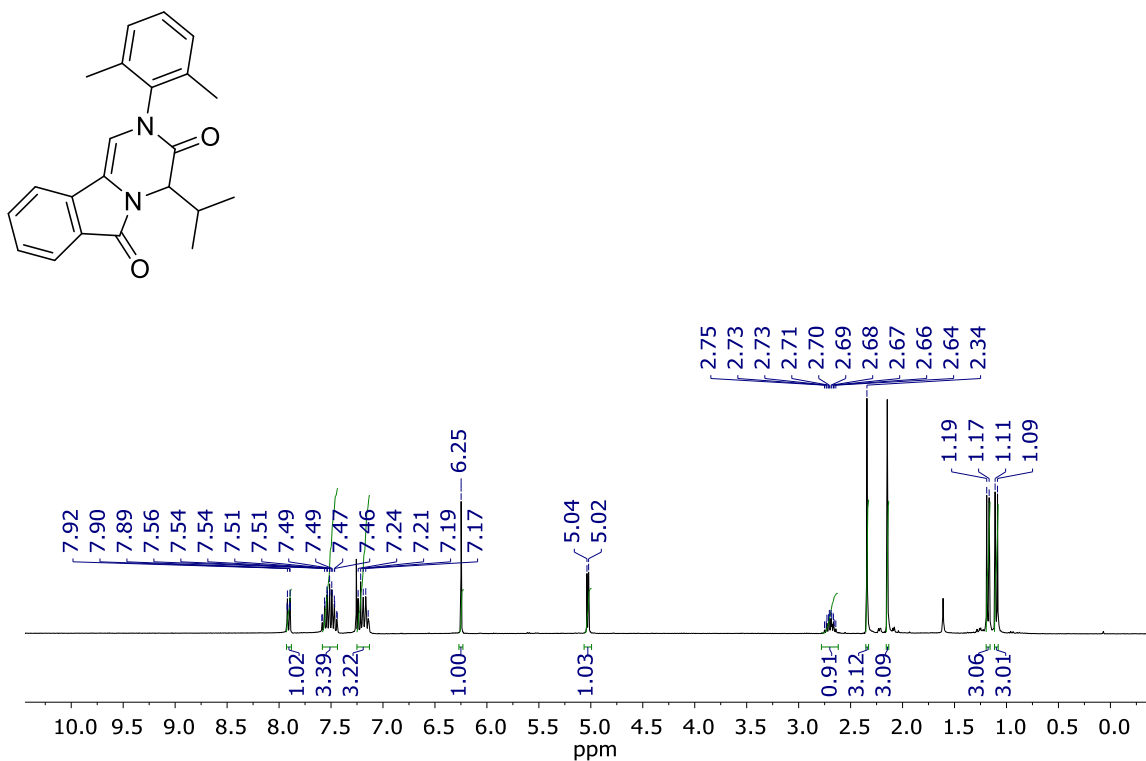


Figura 53. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113g** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

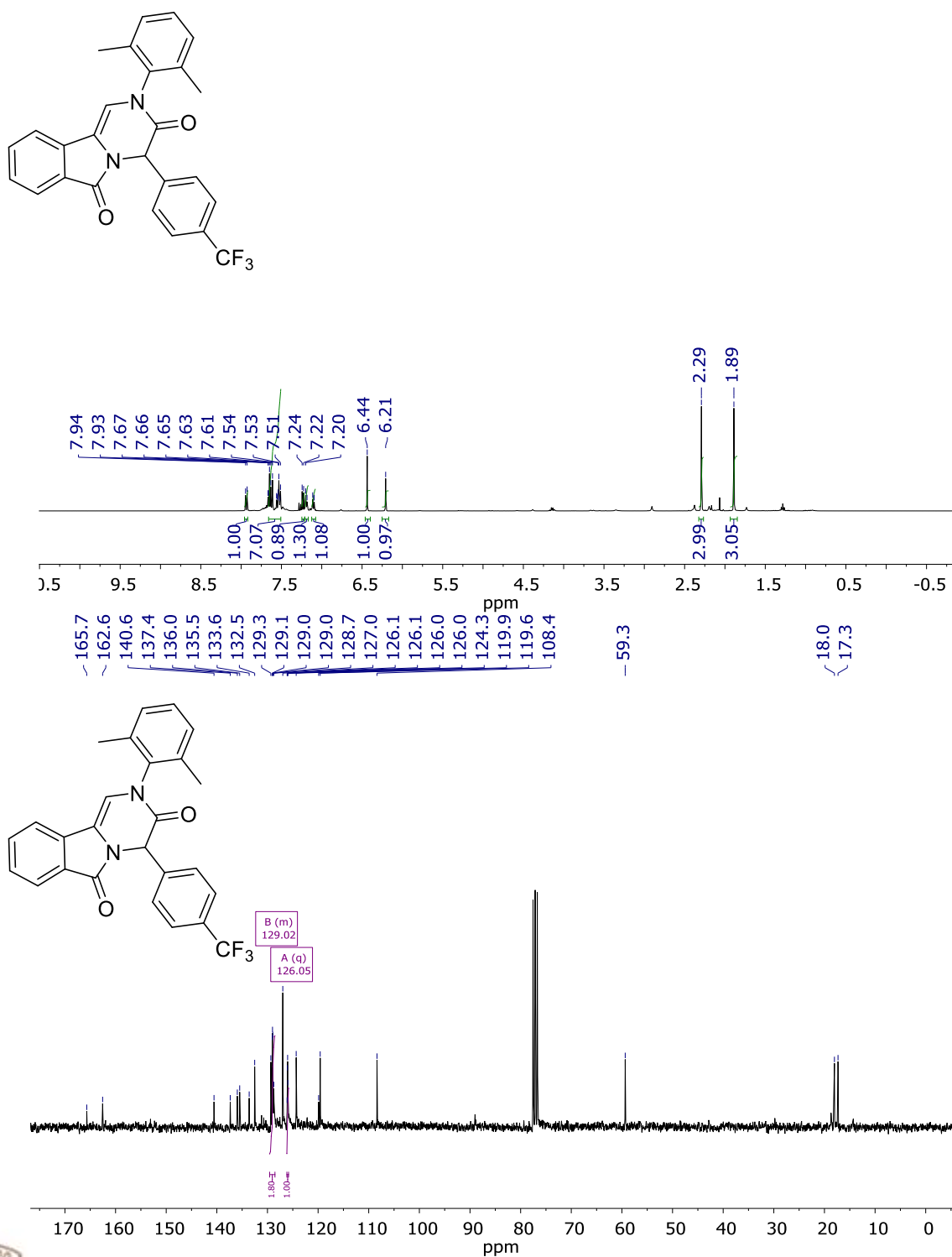


Figura 54.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113h** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

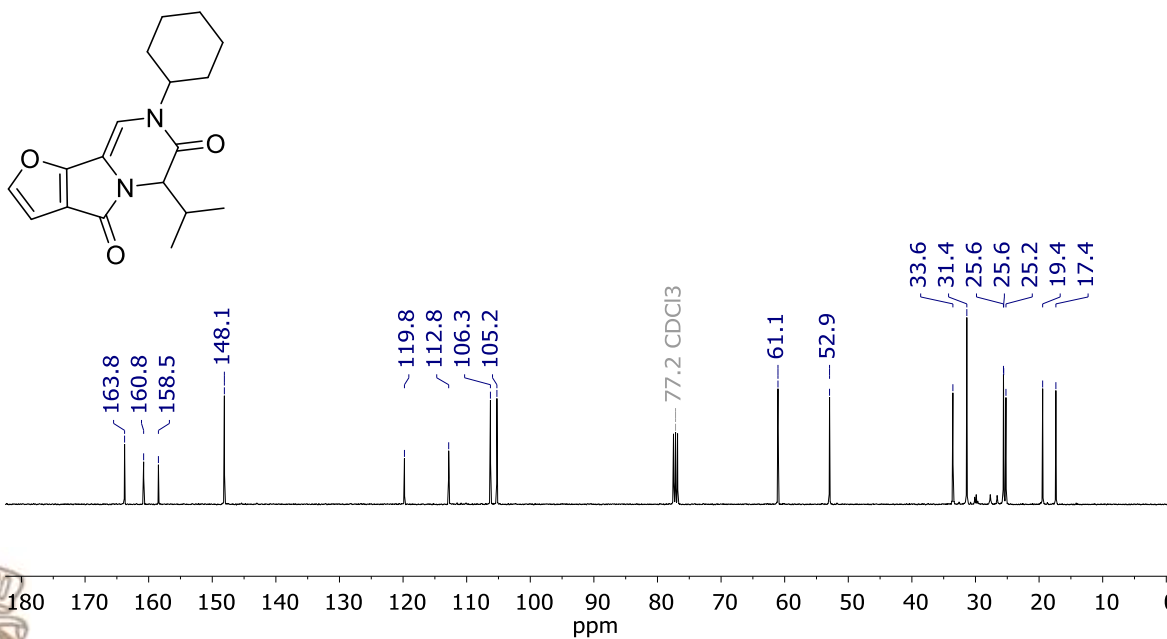
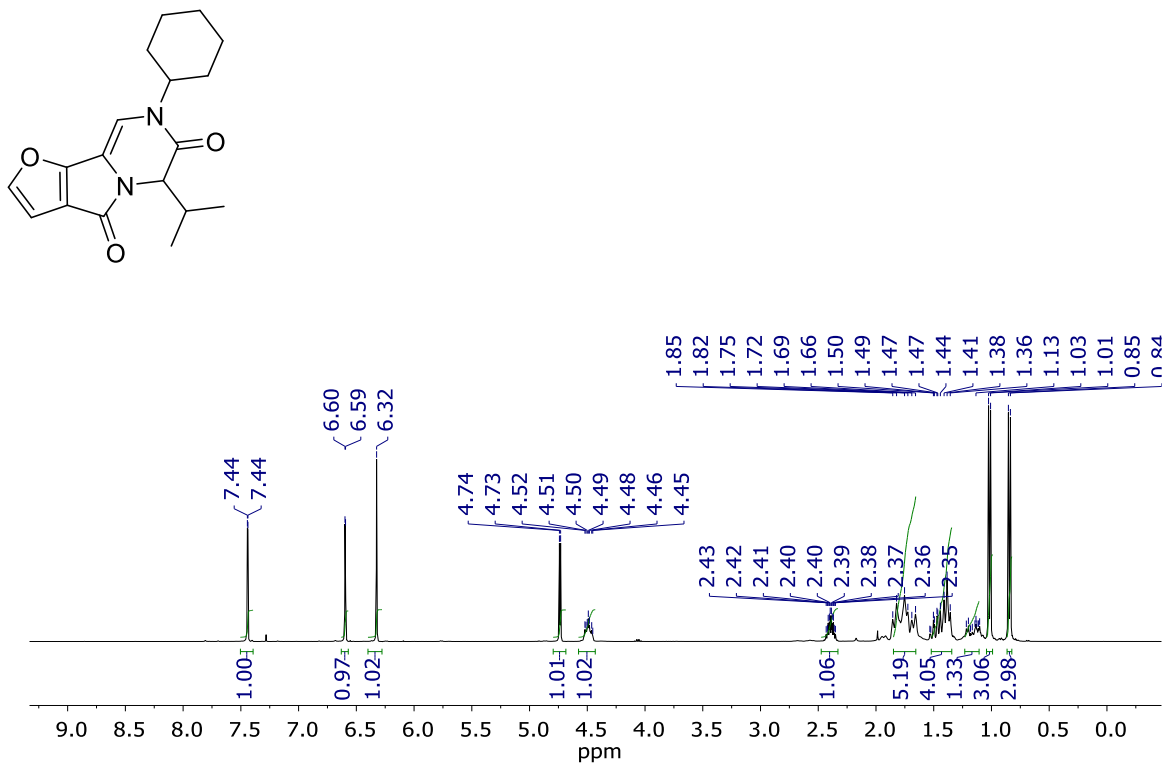


Figura 55.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113i** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

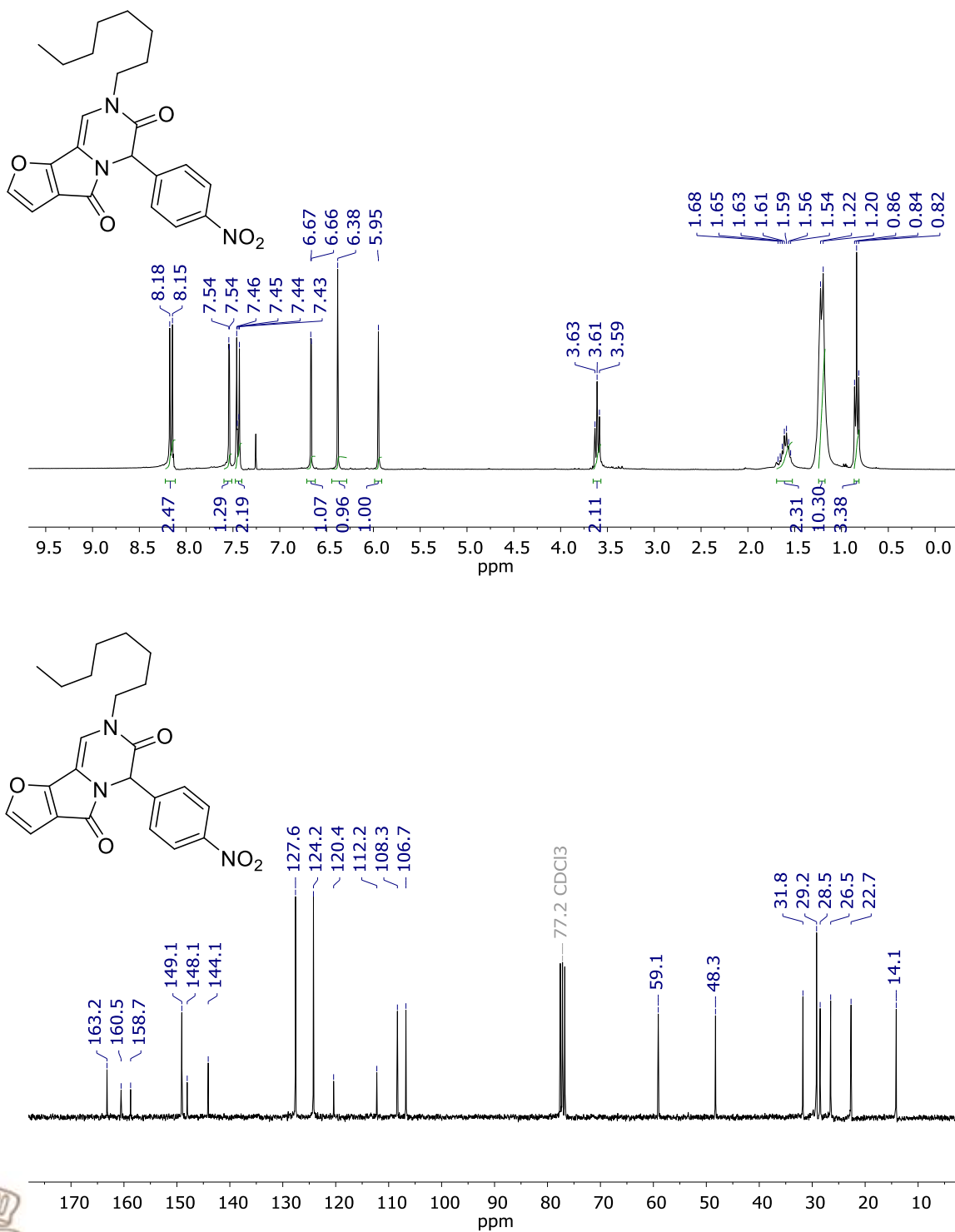


Figura 56.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113j** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

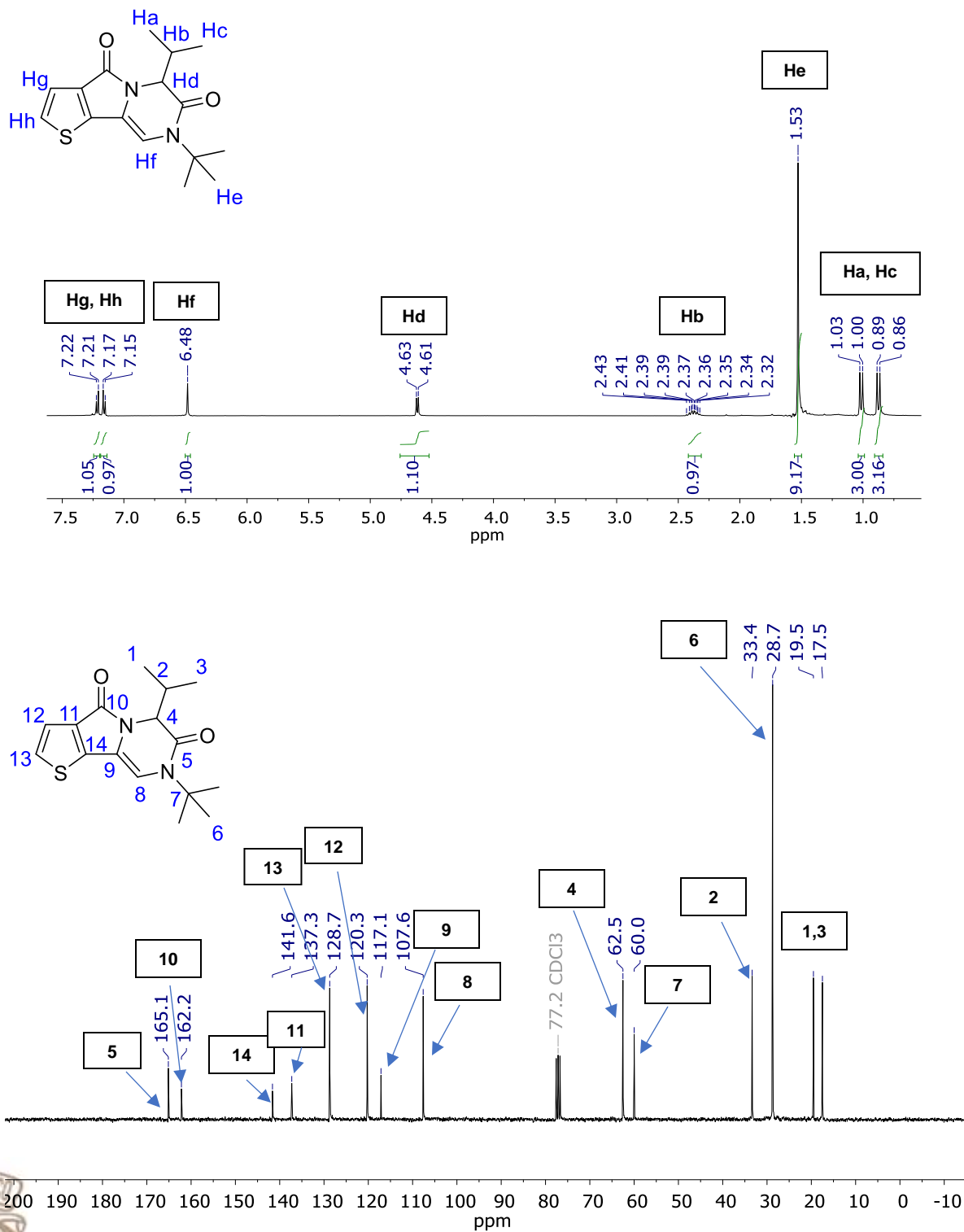


Figura 57. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113k** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.



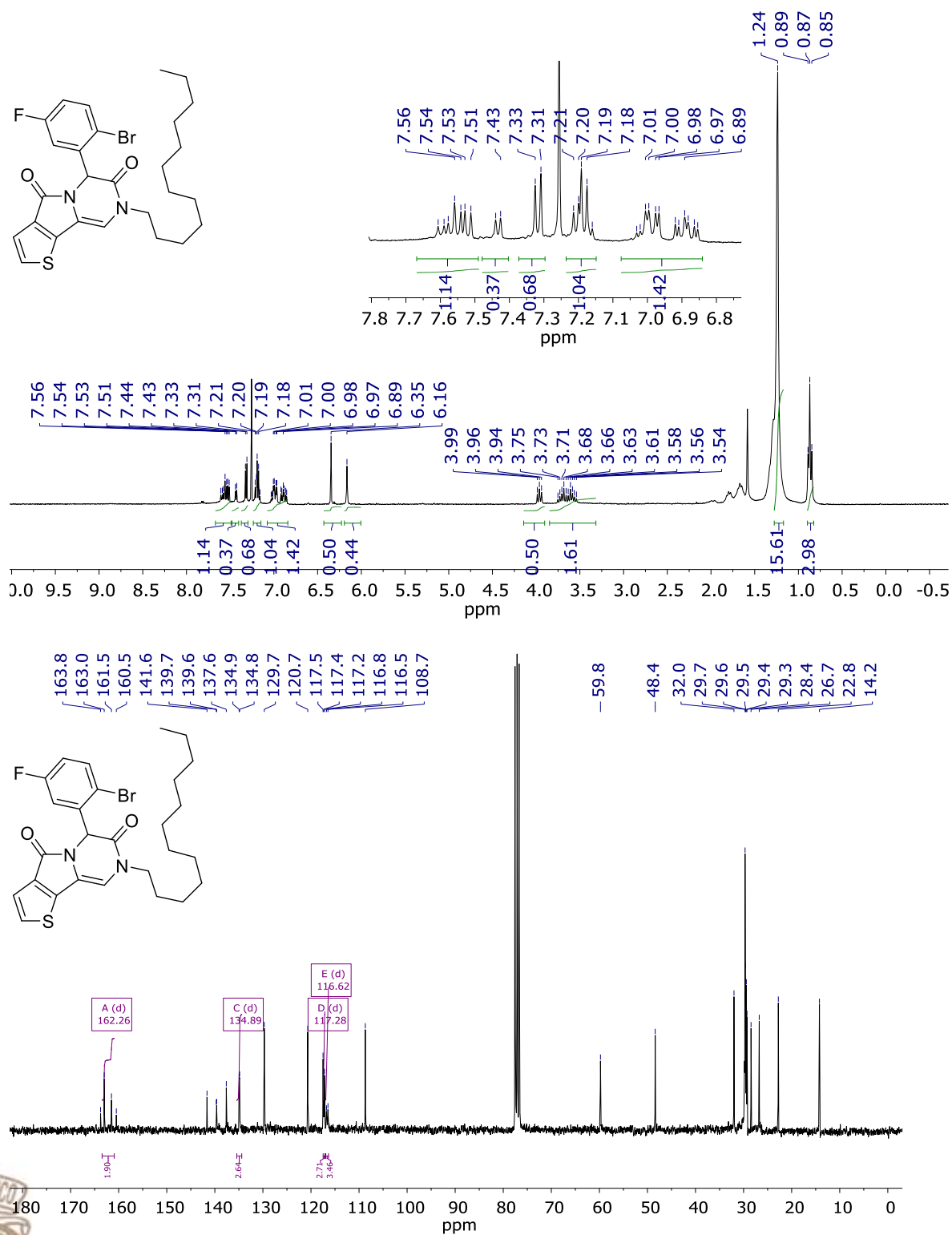


Figura 58.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **1131** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

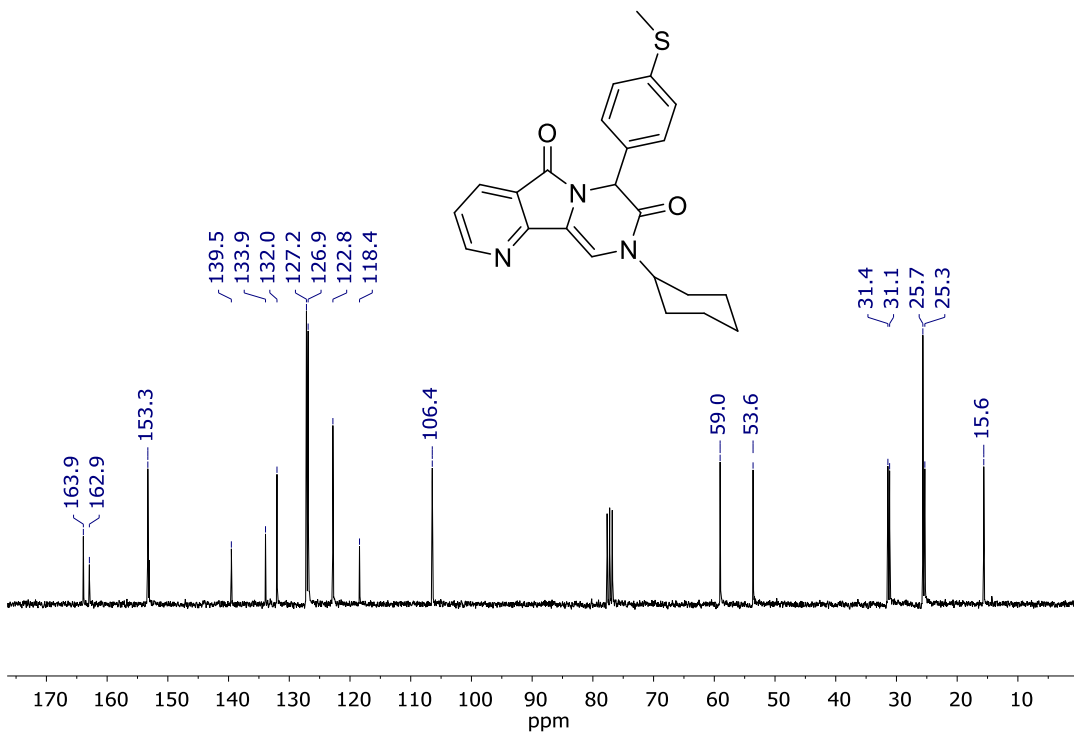
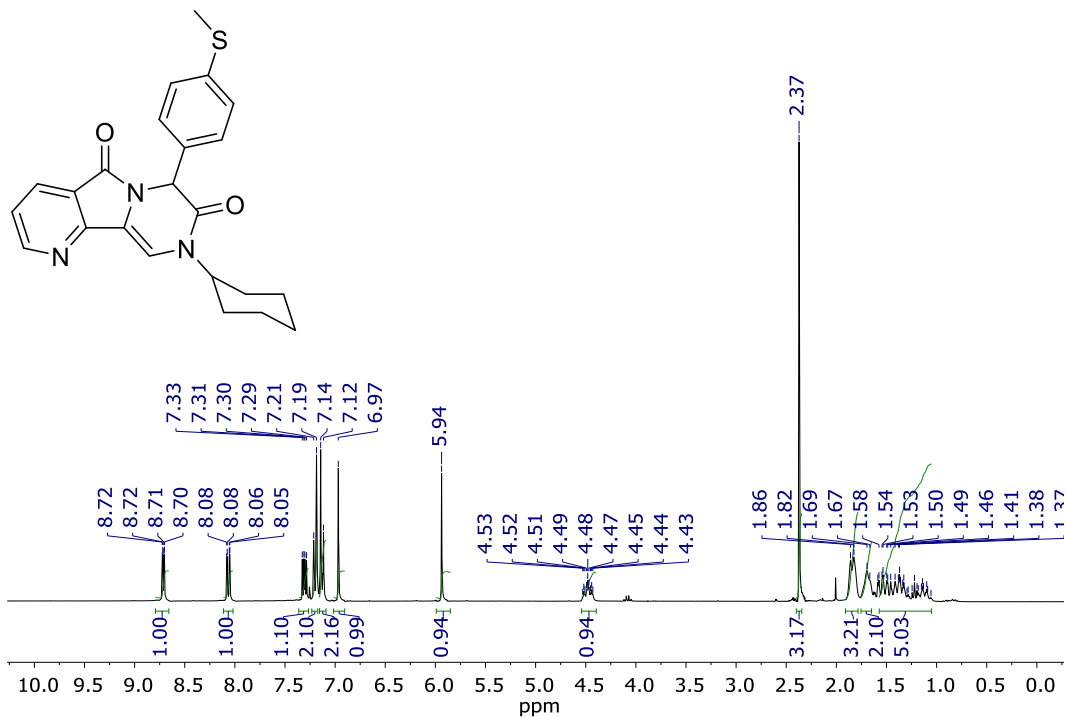


Figura 59. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113m** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.



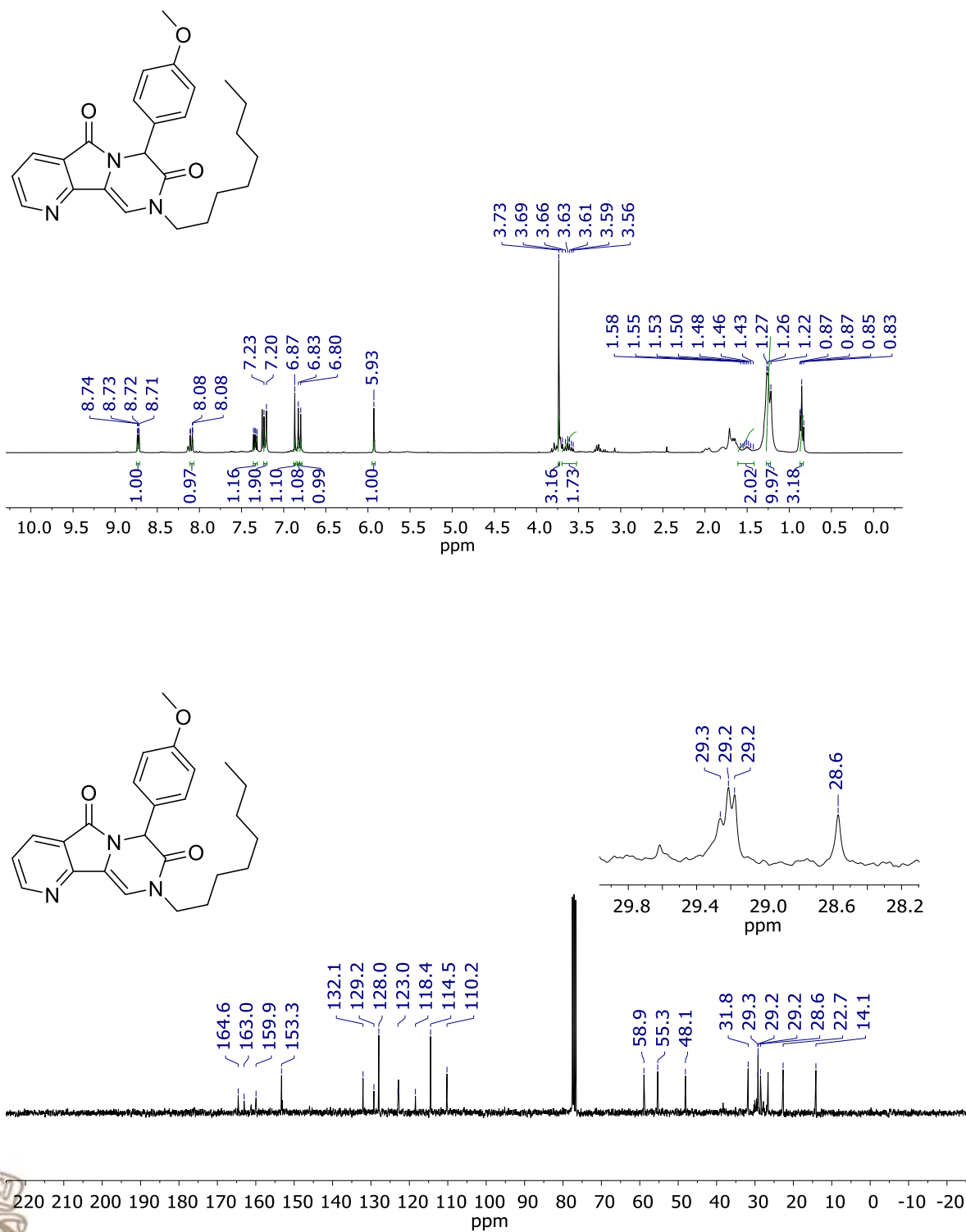
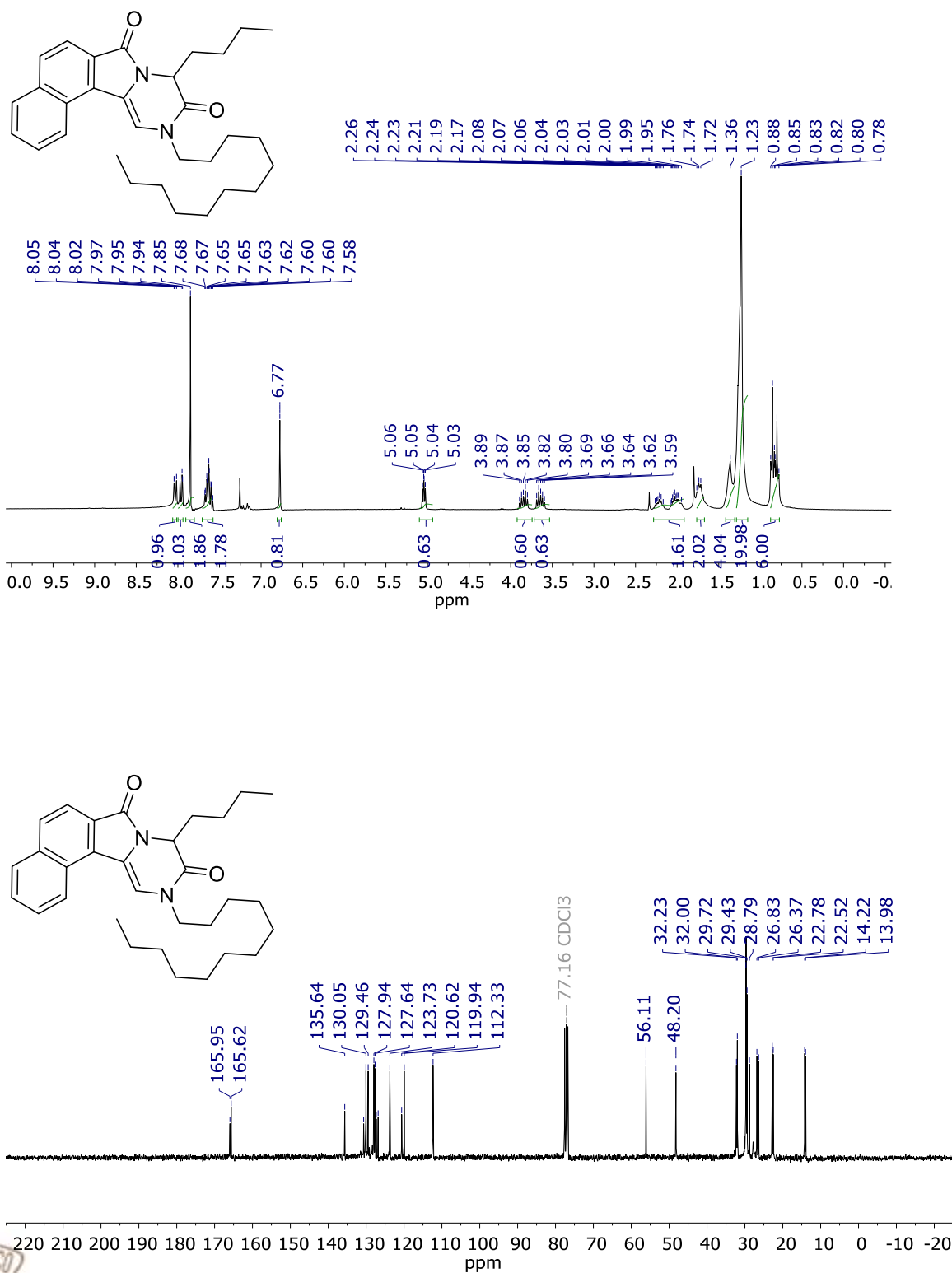


Figura 60.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113n** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 61.**  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113o** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

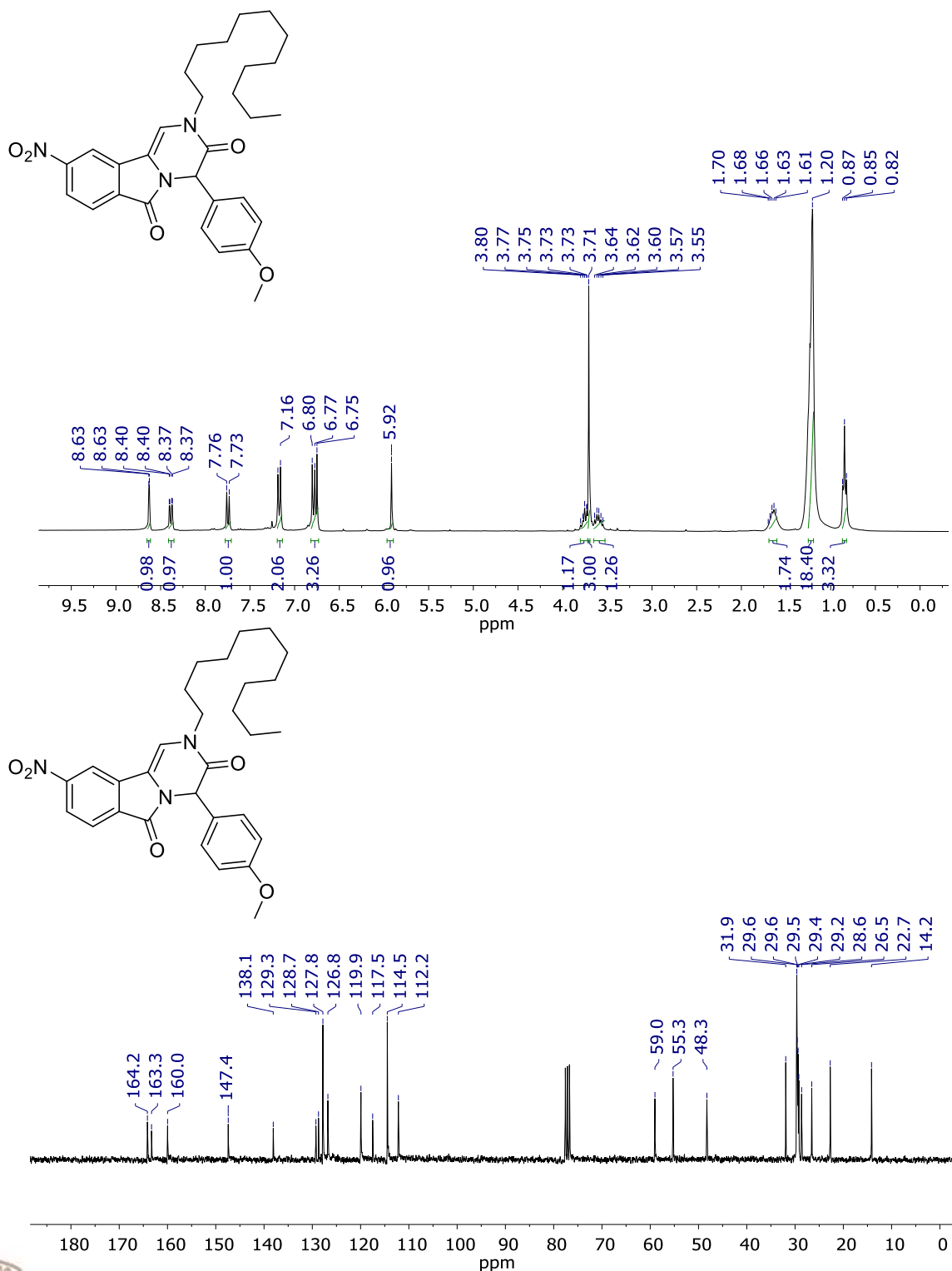
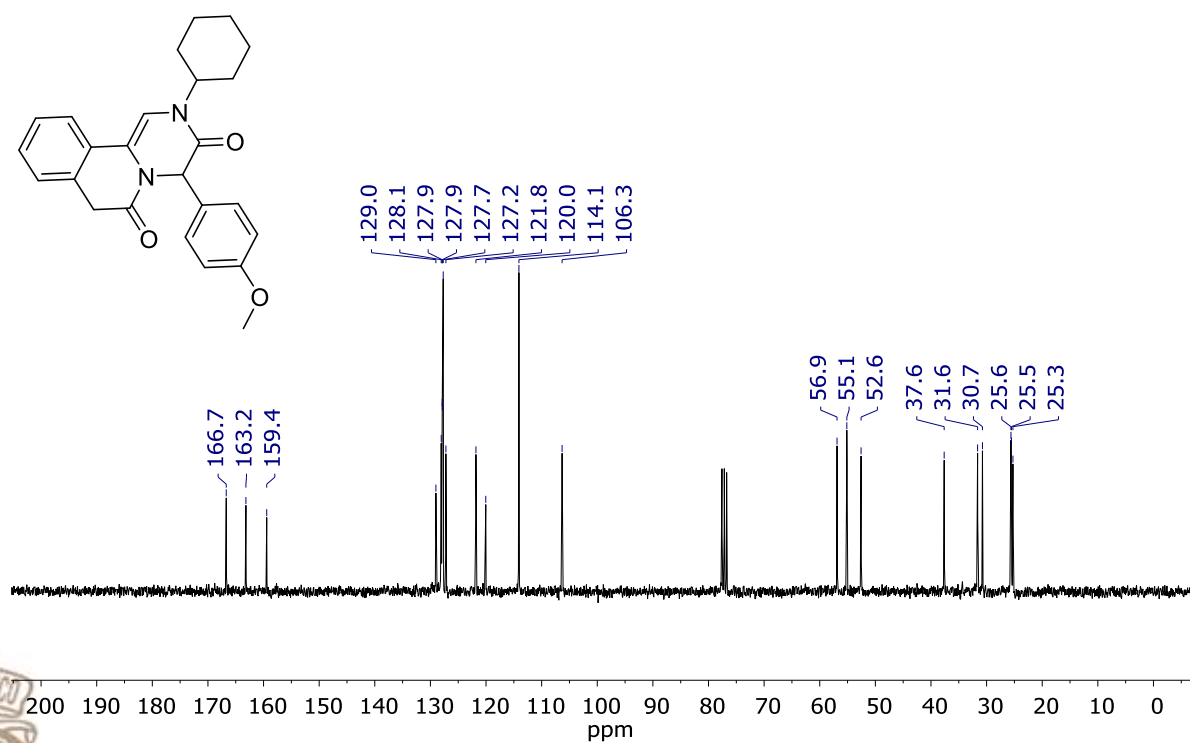
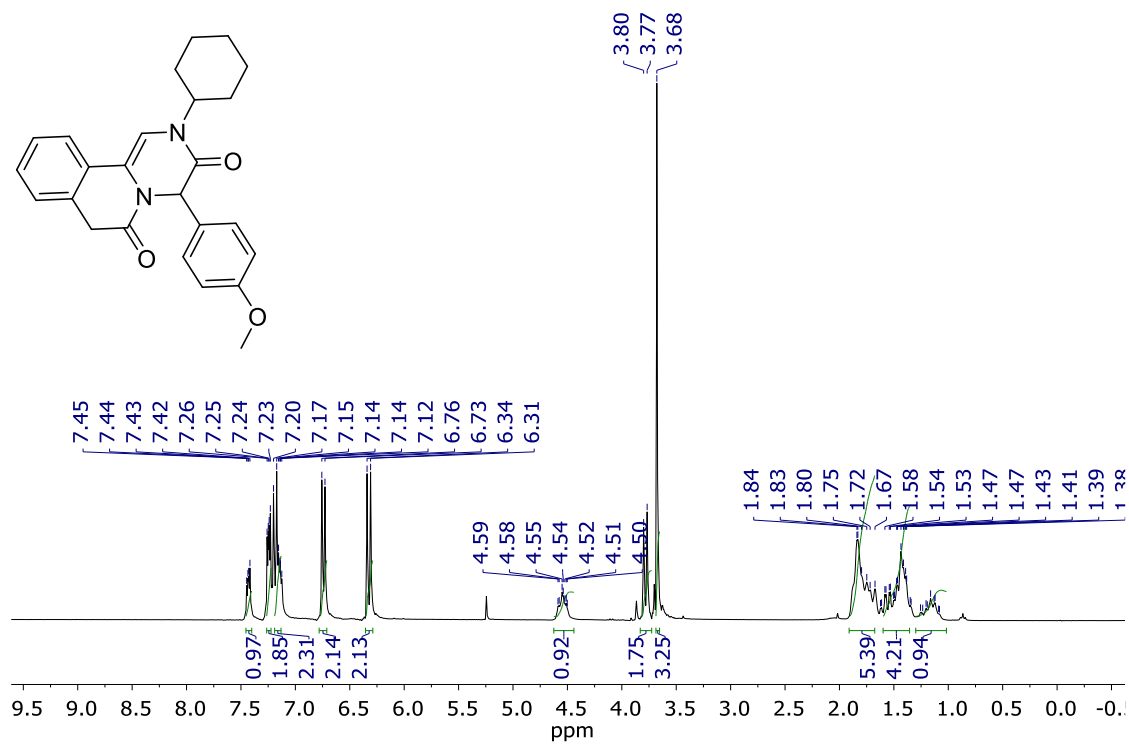


Figura 62.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113p** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .





**Figura 63.**  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113q** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

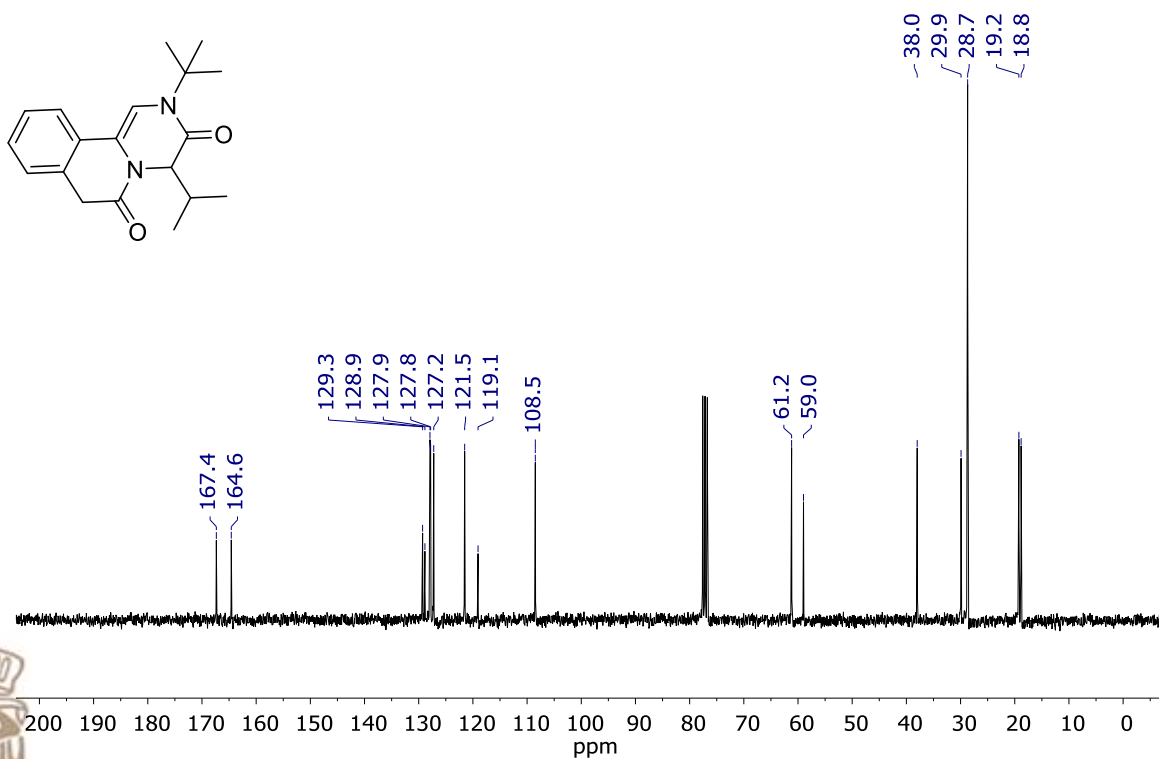
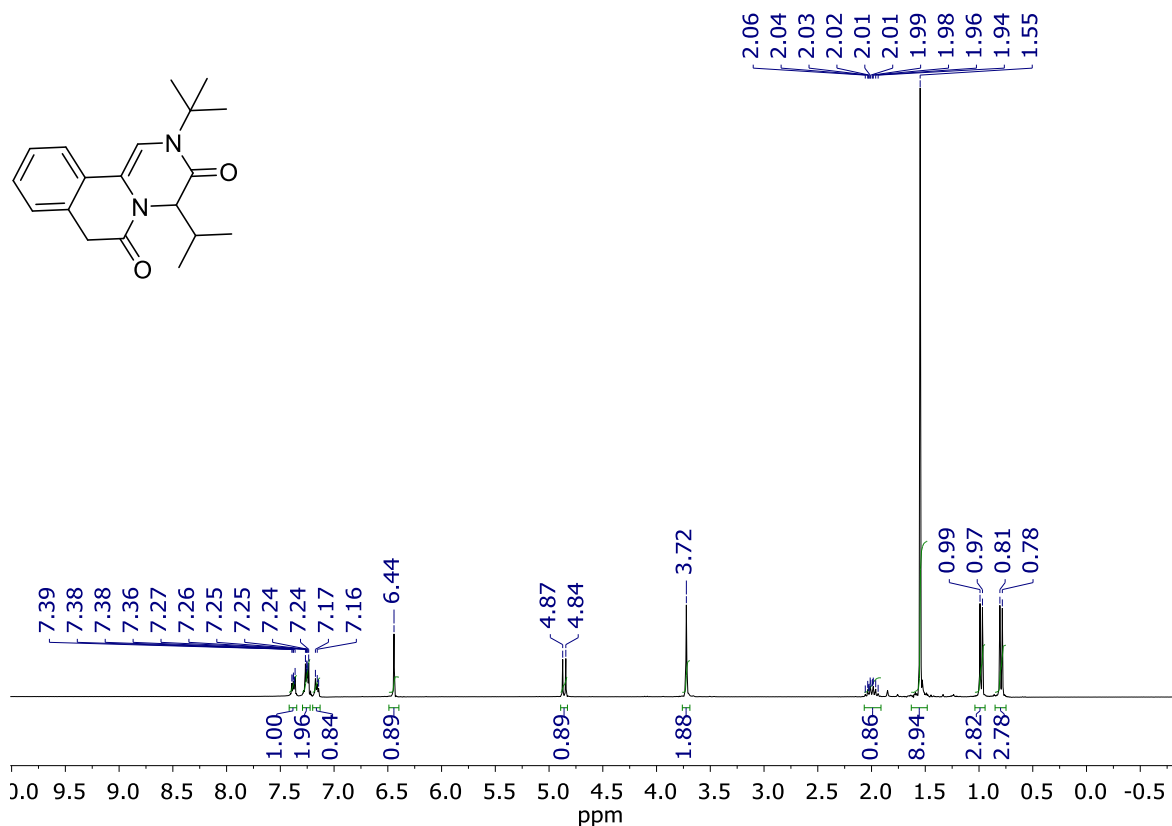


Figura 64. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113r** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

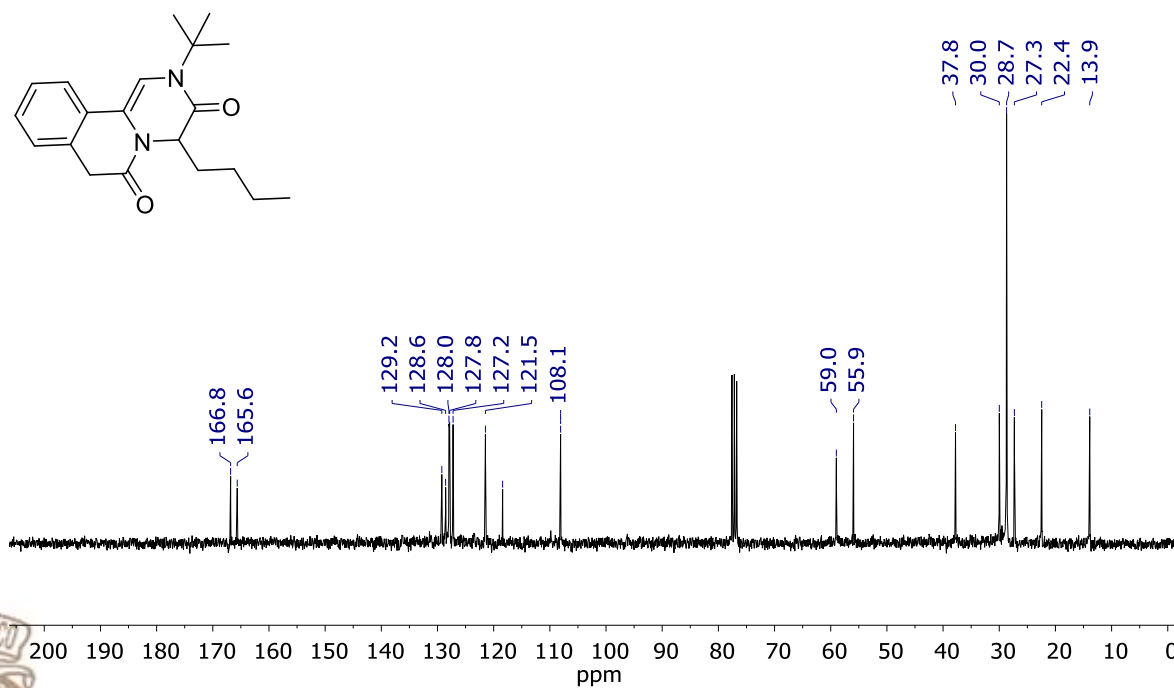
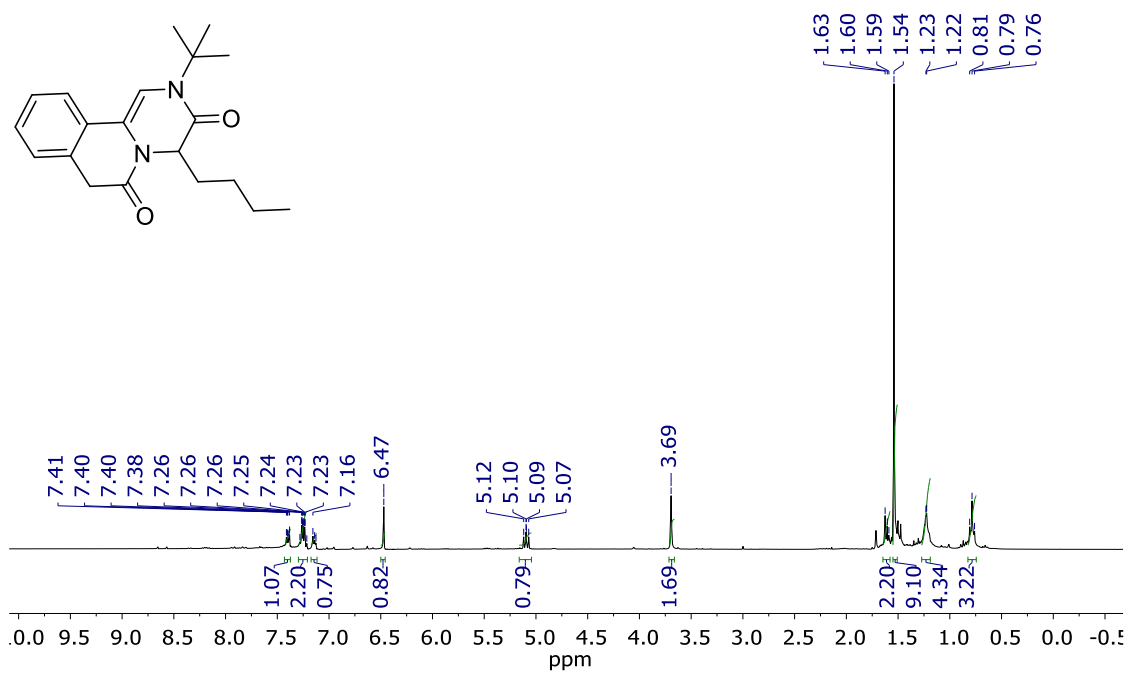


Figura 65.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113s** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



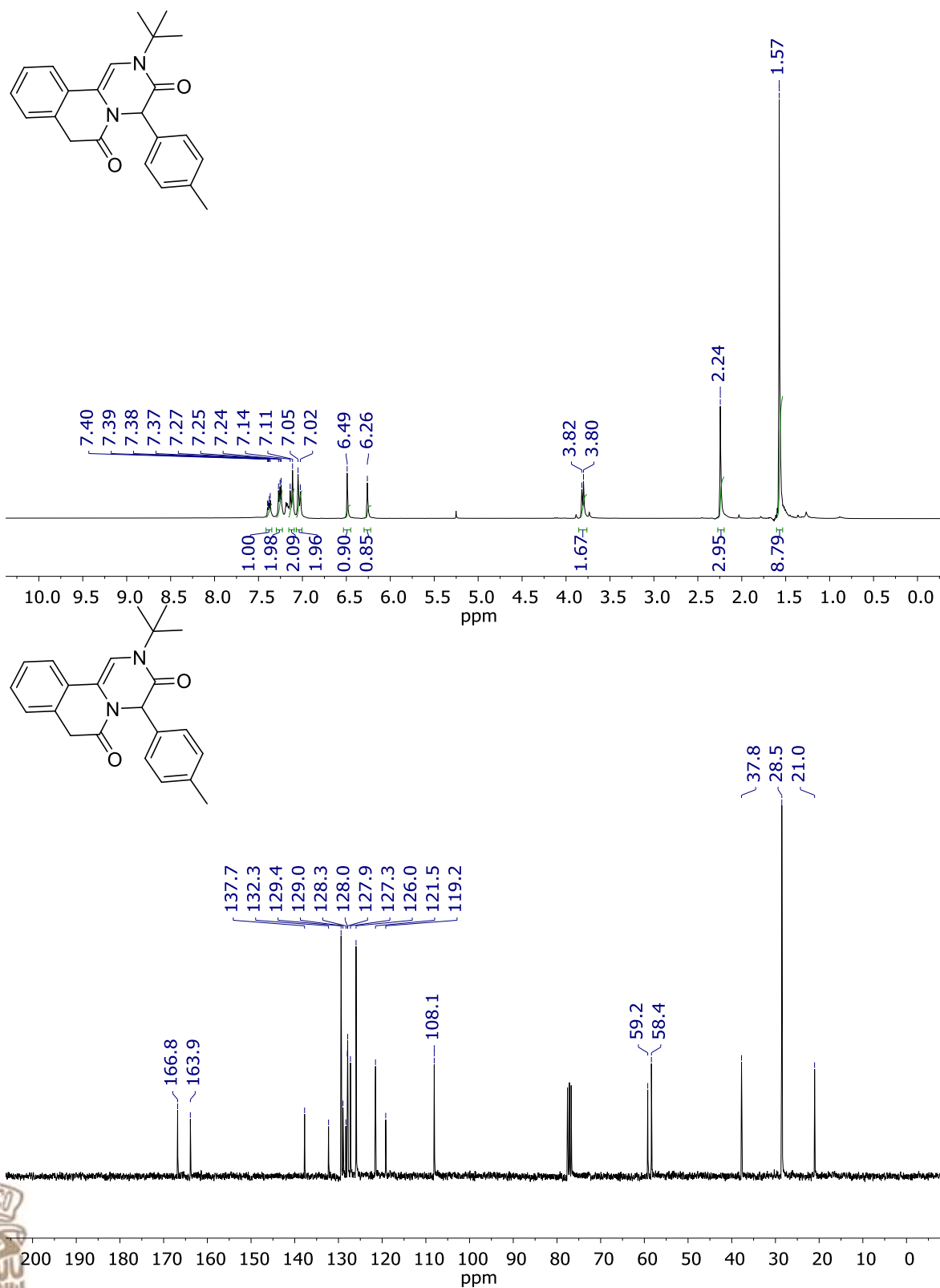


Figura 66.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **113t** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

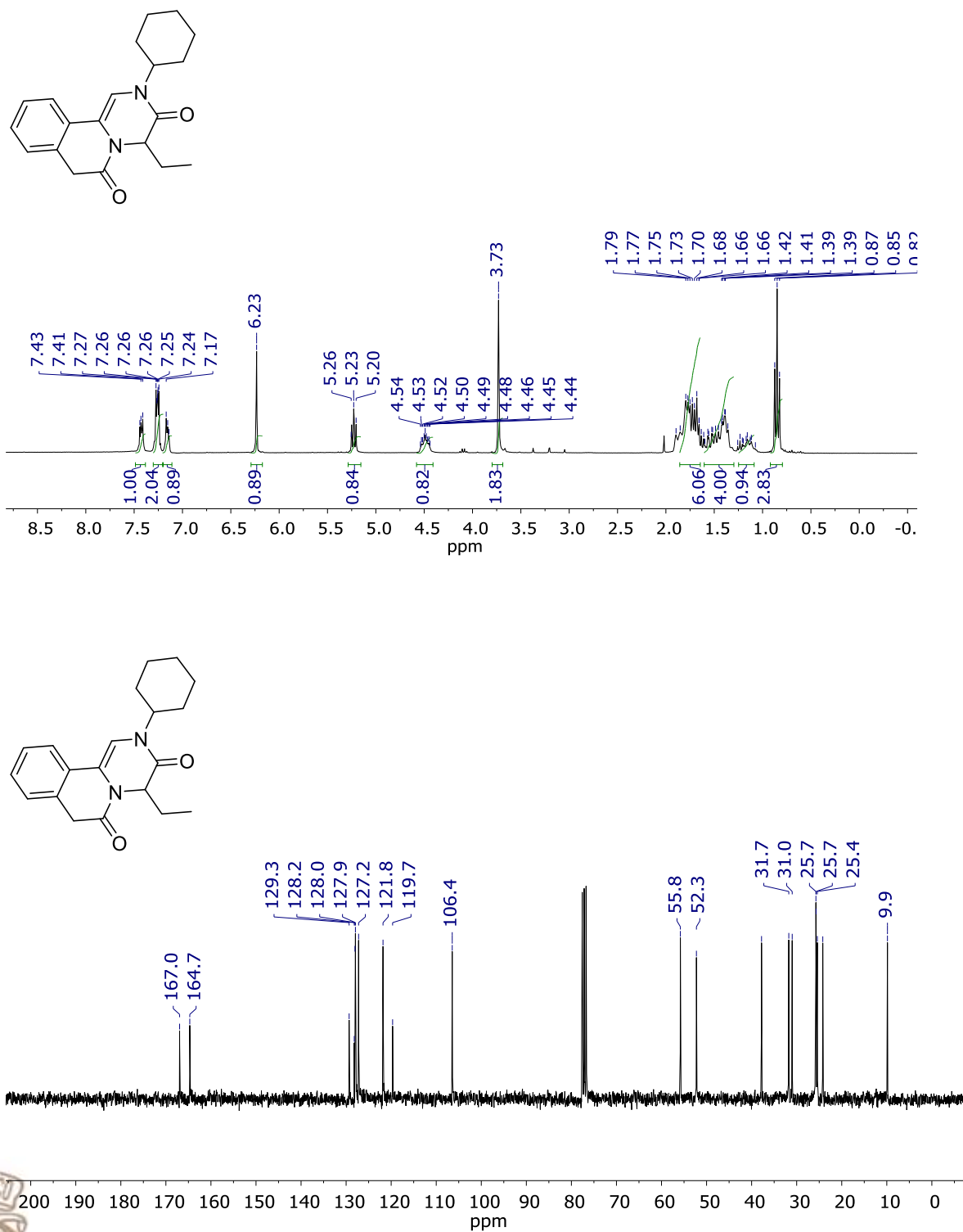


Figura 67. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113u** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

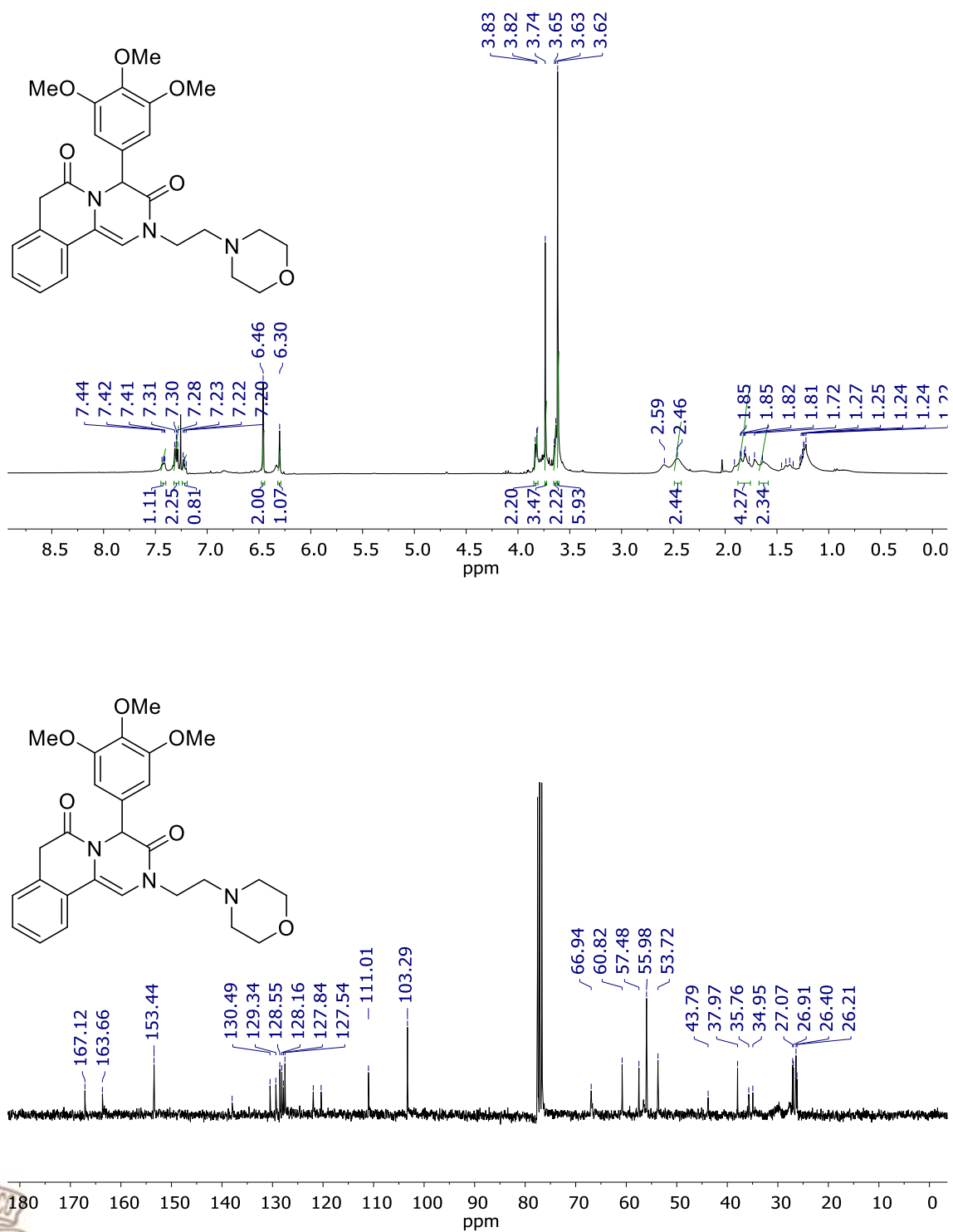


Figura 68. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **113v** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

## Transvinilación de isatinas.

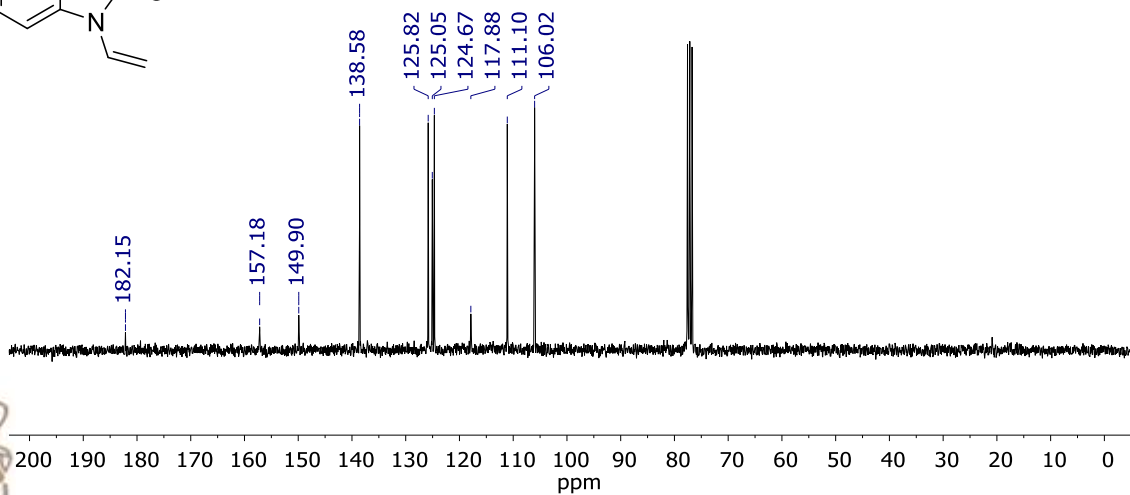
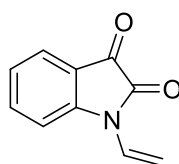
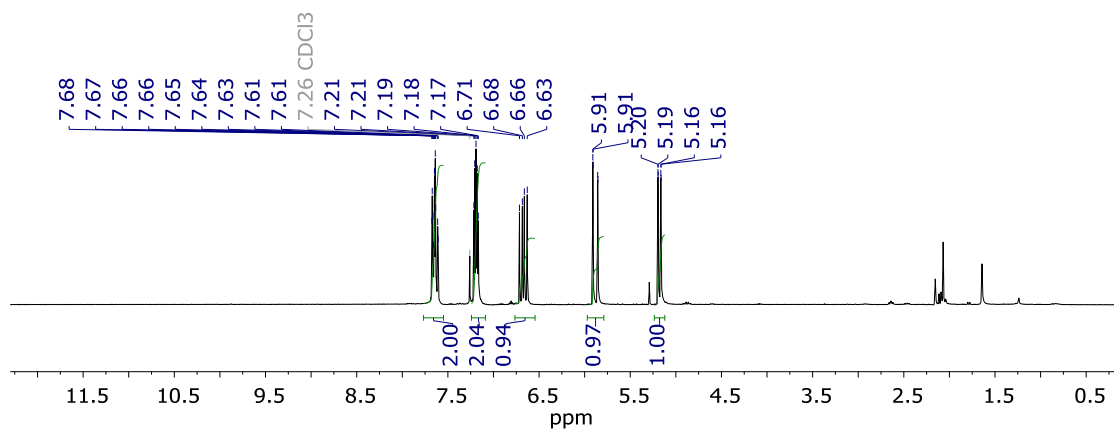
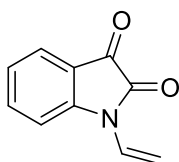


Figura 69.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **186a** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

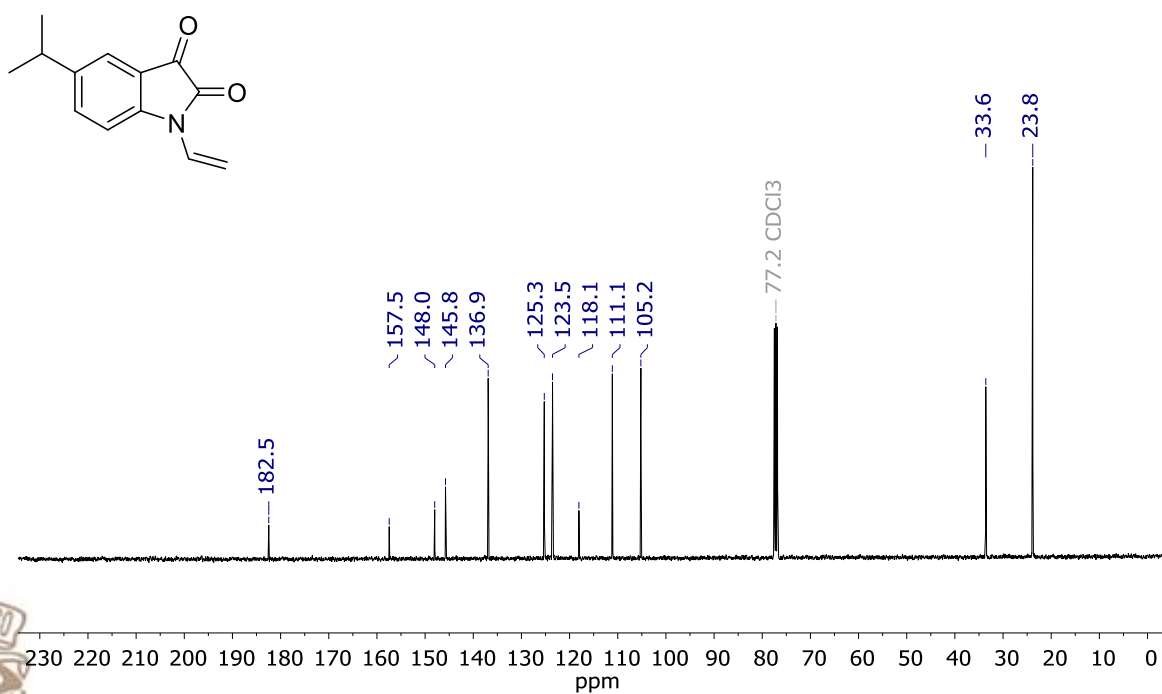
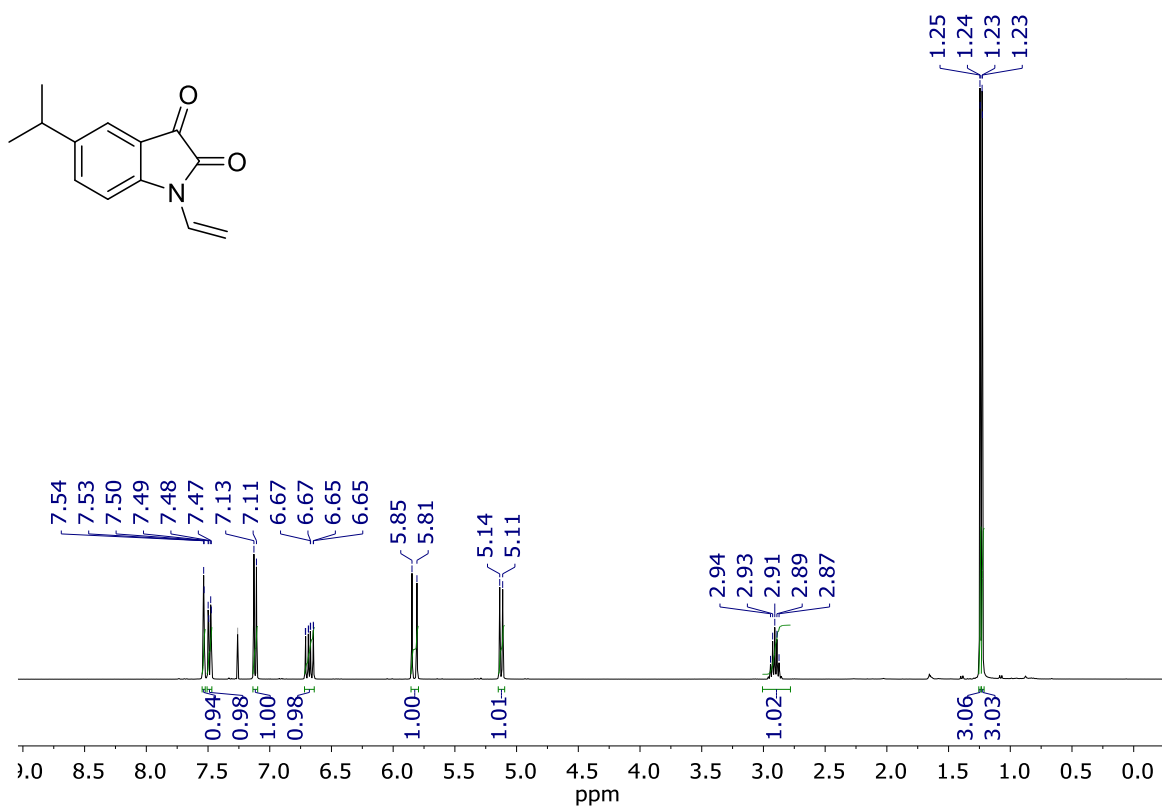


Figura 70.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **186b** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

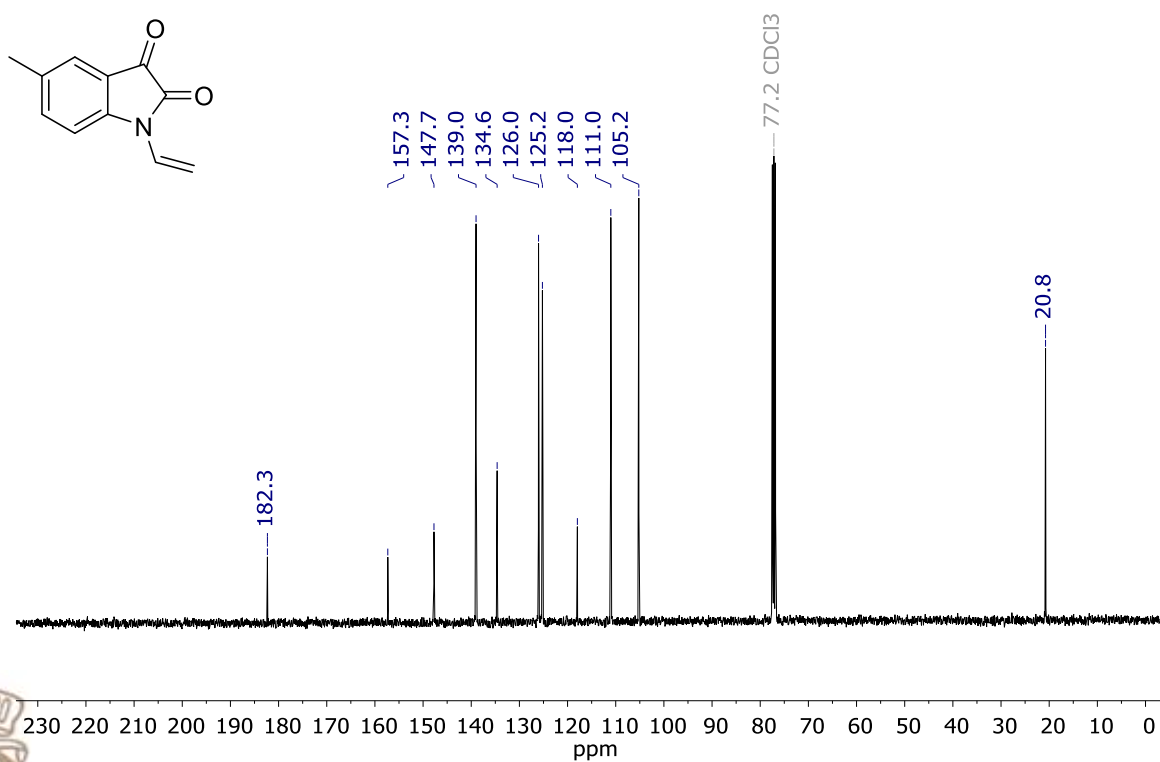
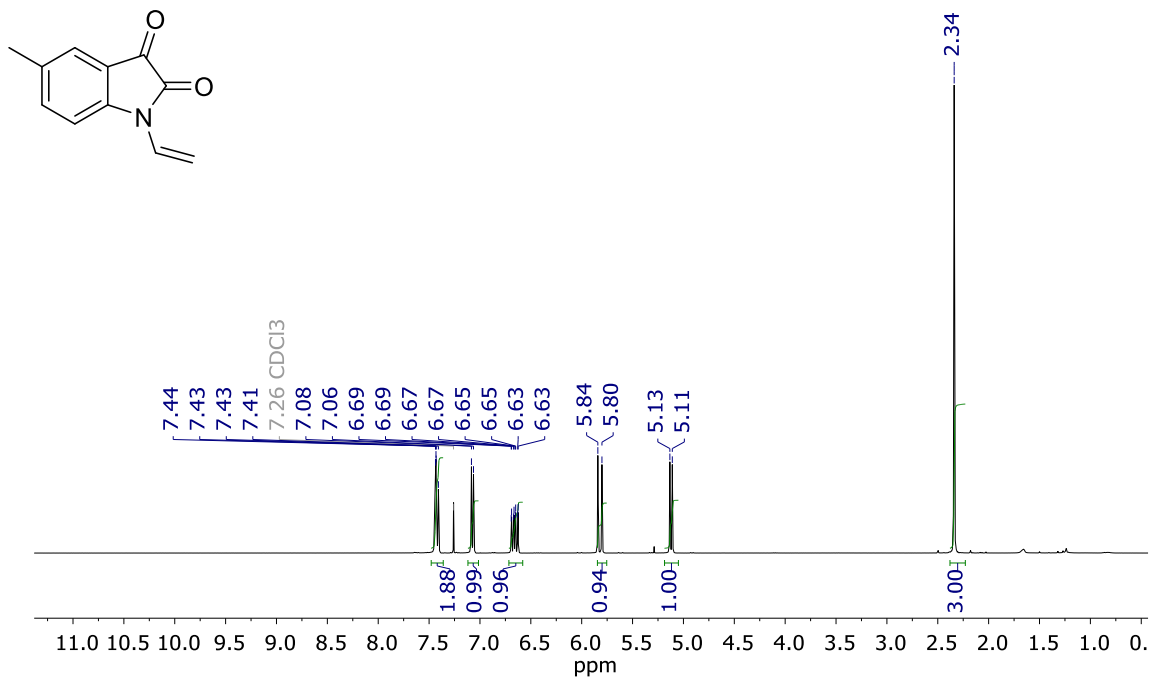


Figura 71.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **186c** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

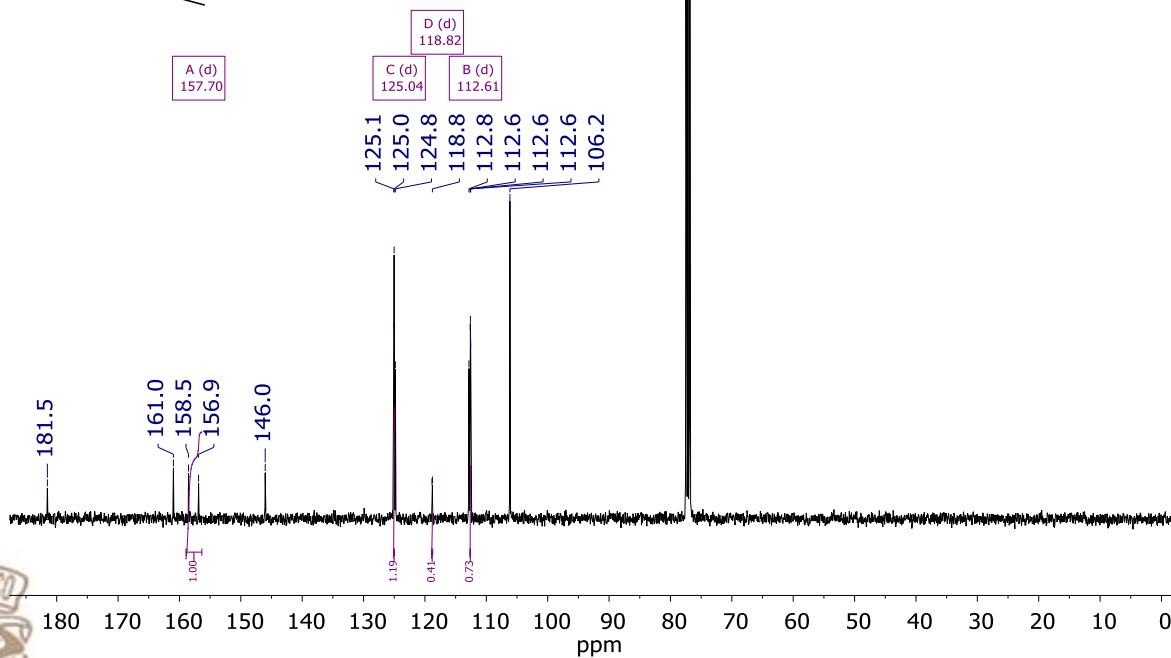
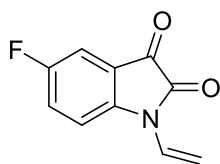
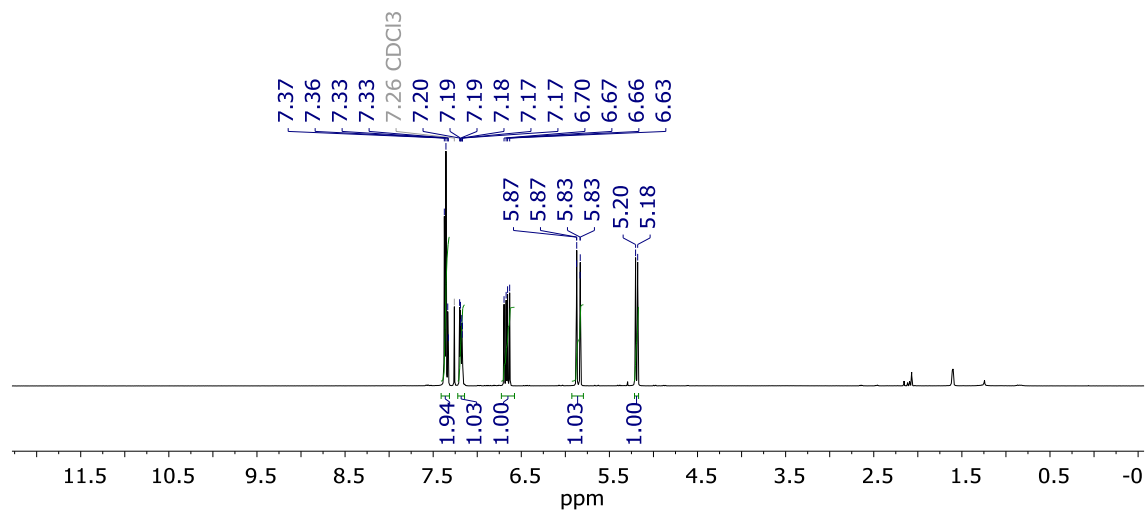
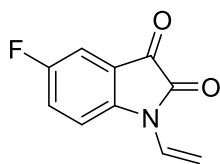


Figura 72. <sup>1</sup>H RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **186d** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.

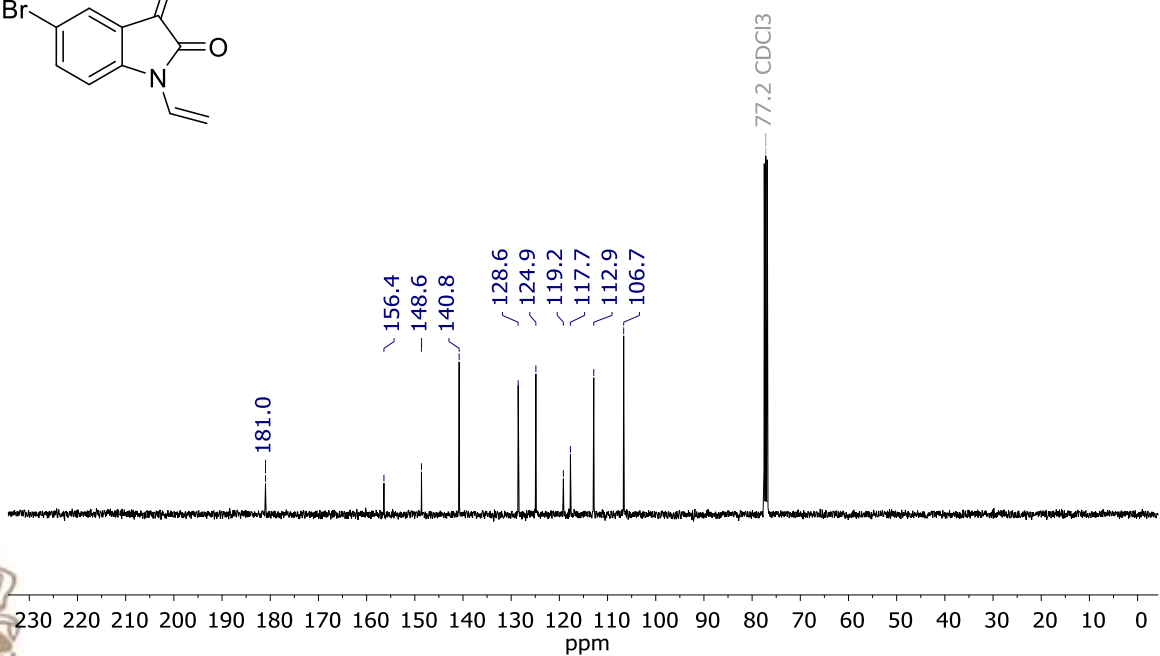
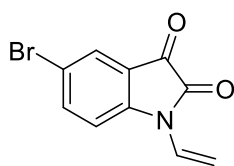
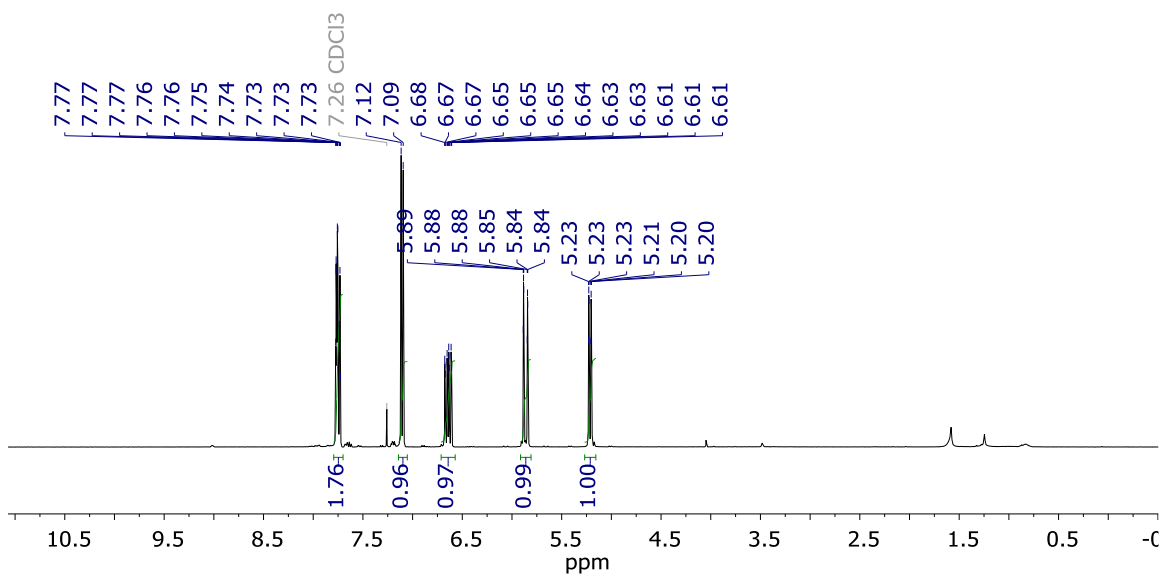
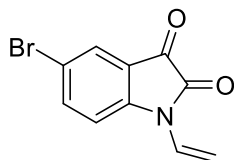


Figura 73. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **186e** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.



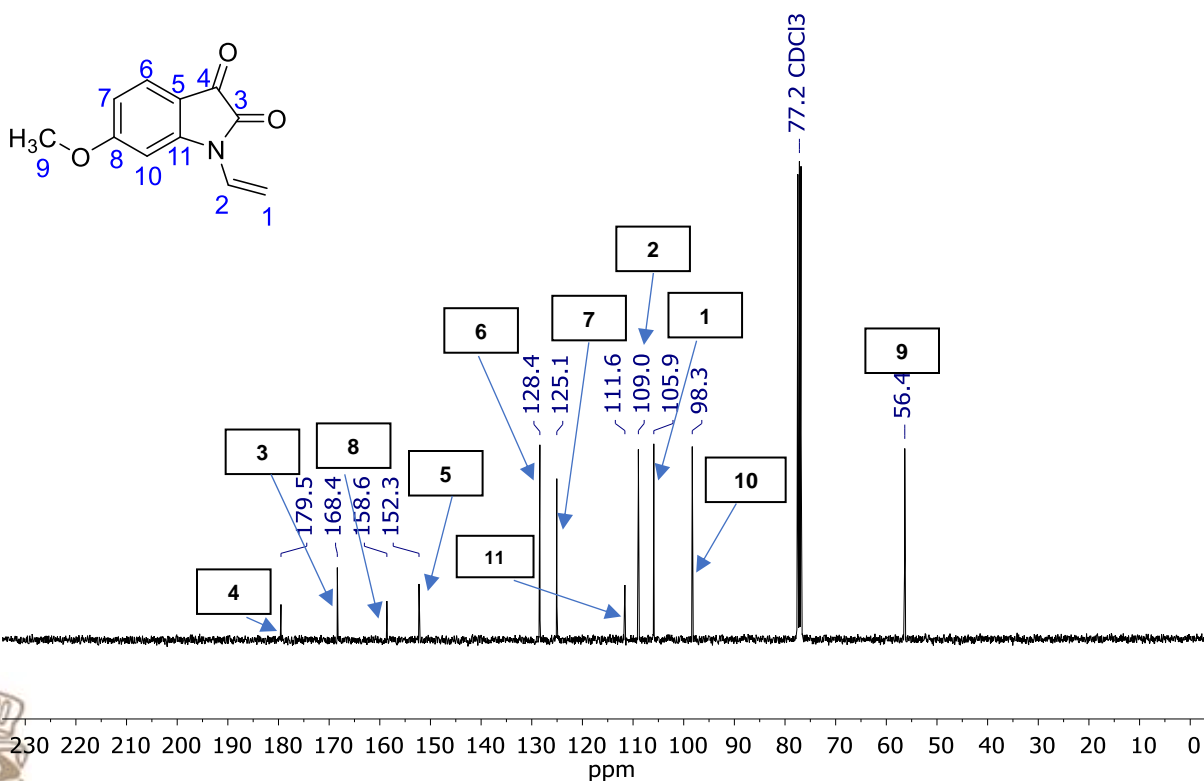
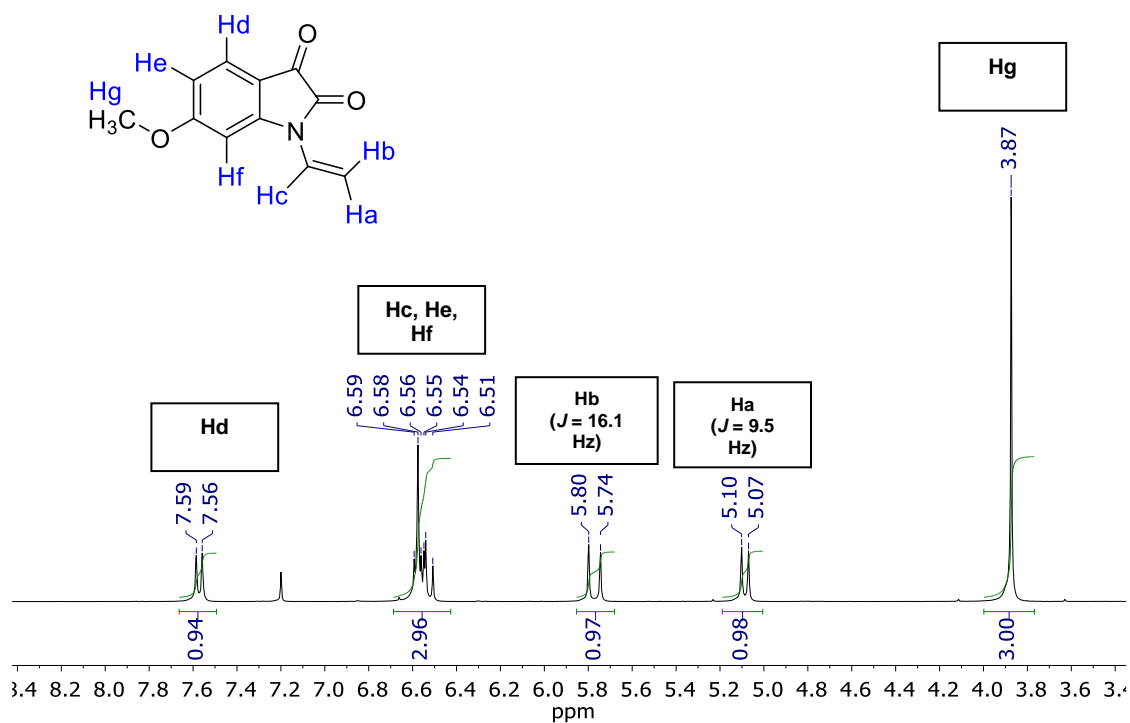


Figura 74.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **186f** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

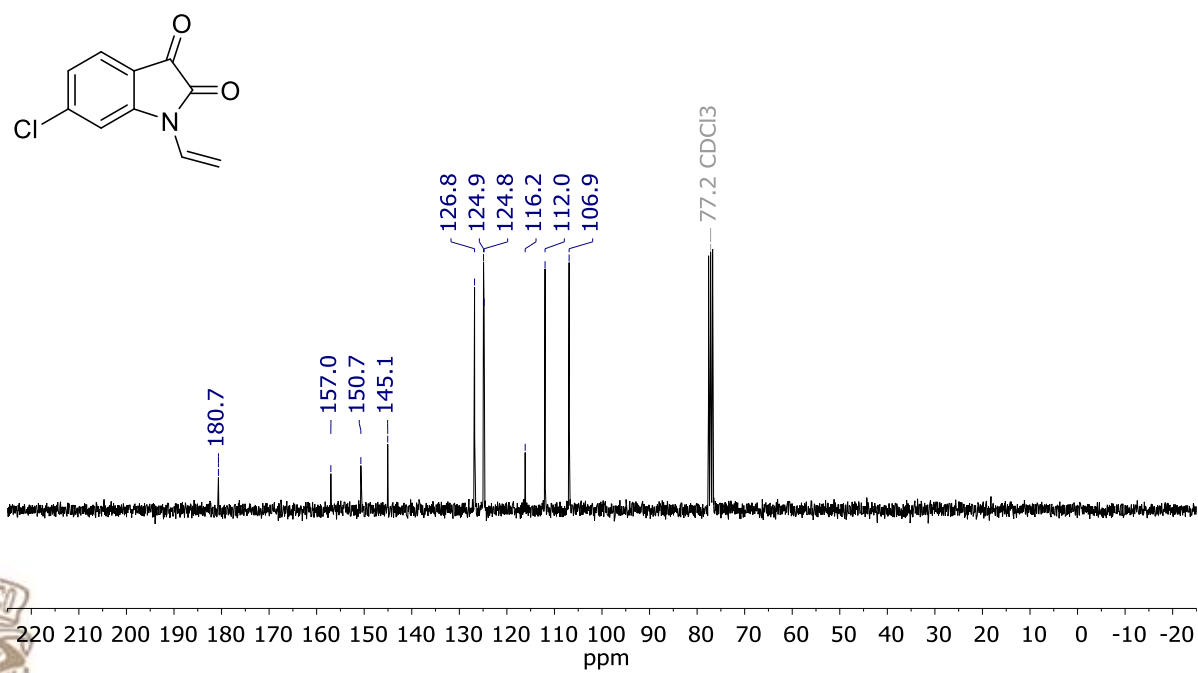
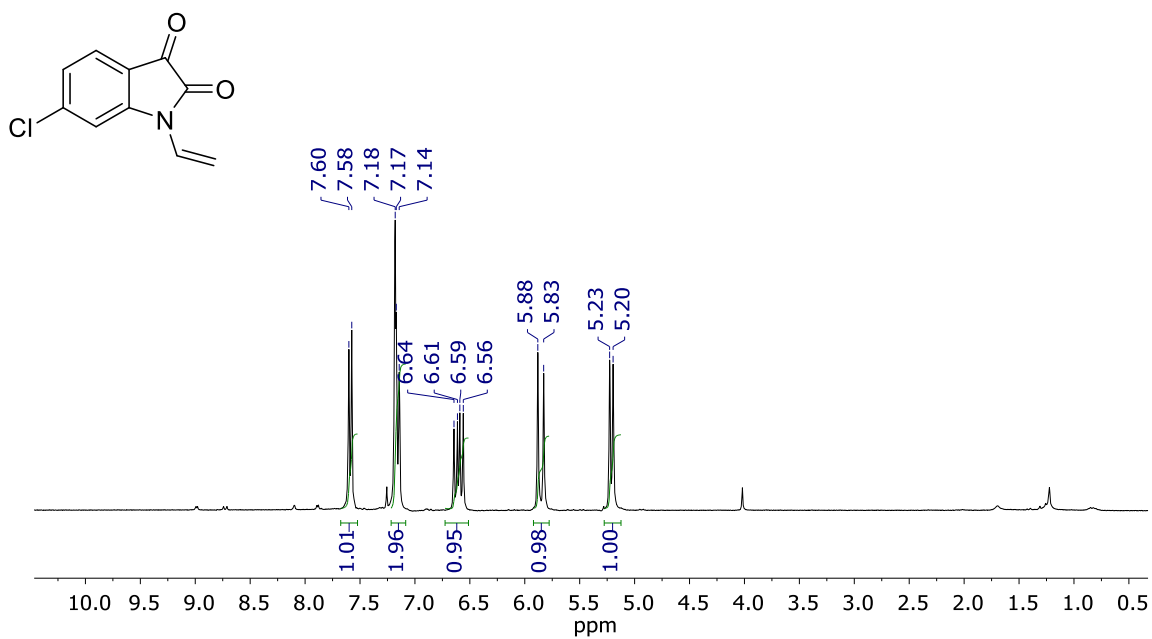


Figura 75.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **186g** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

## Quinolin-4-carboxamidas.

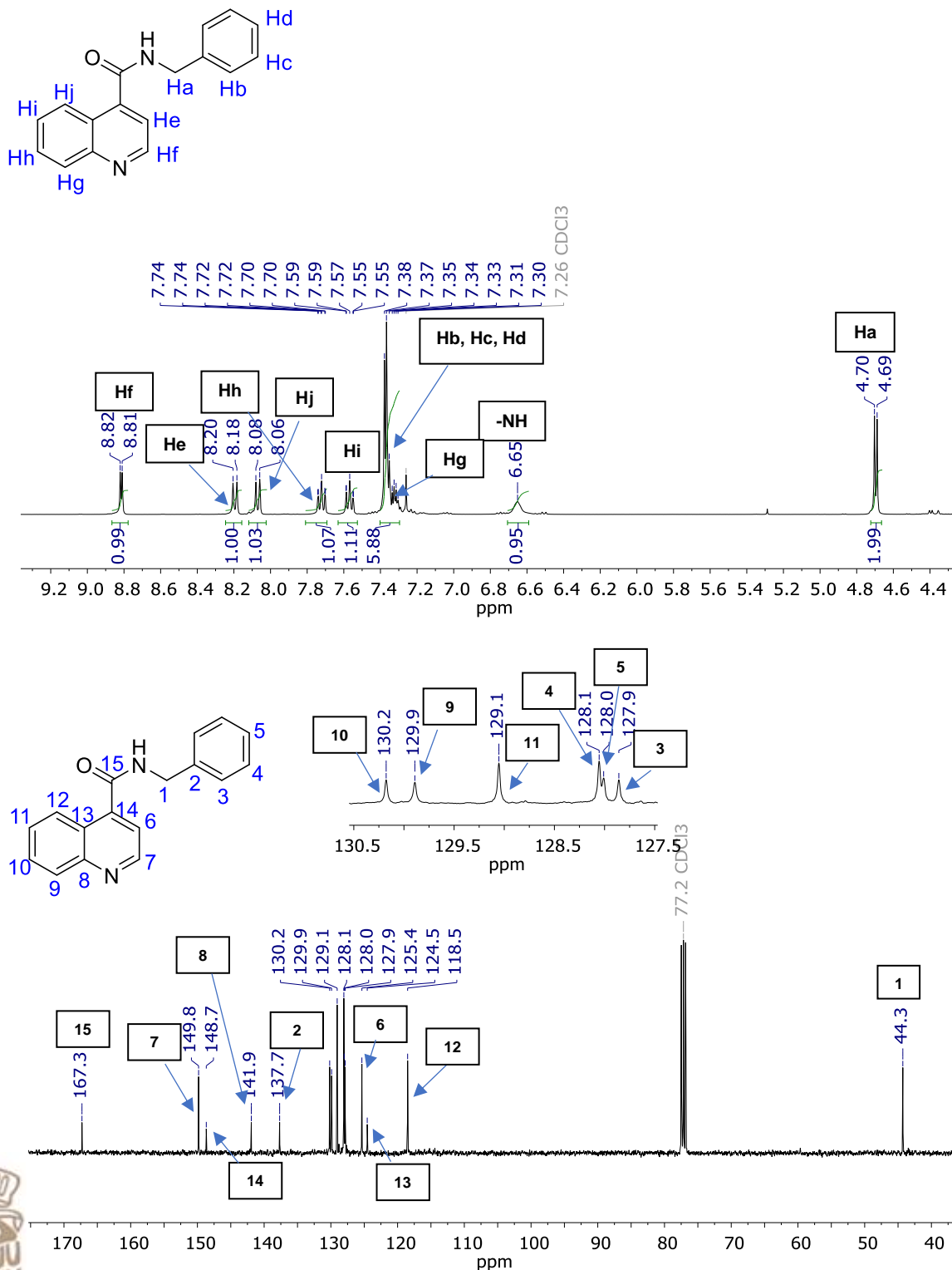


Figura 76.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188a** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

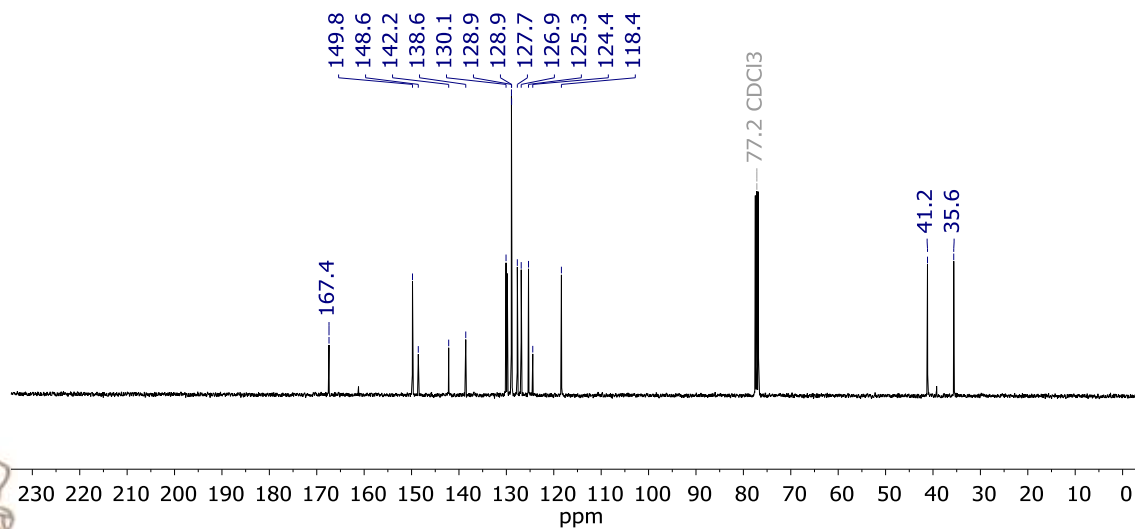
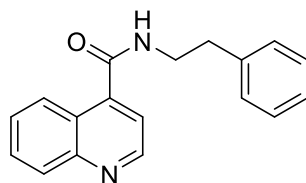
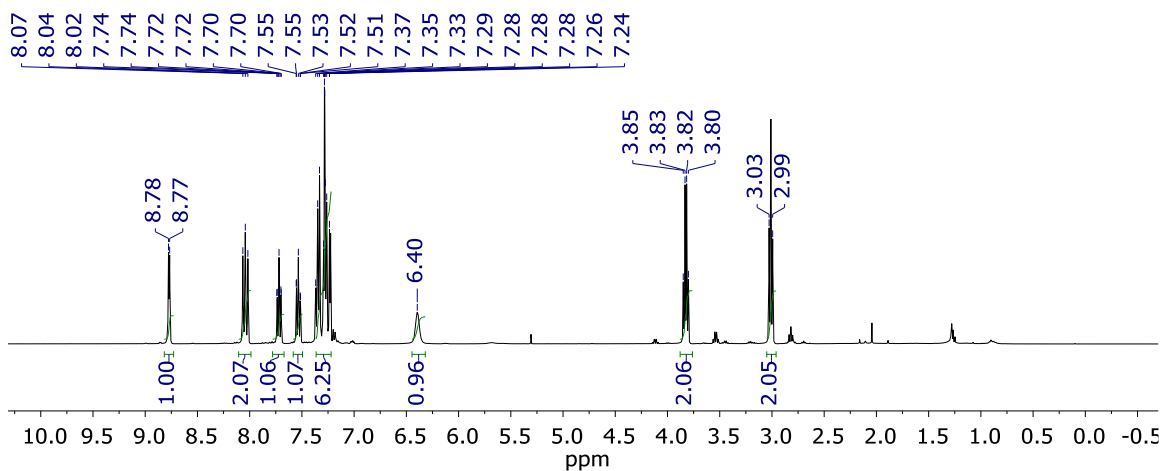
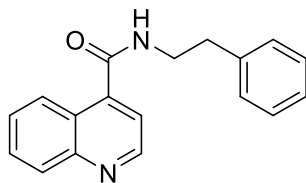


Figura 77.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188b** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

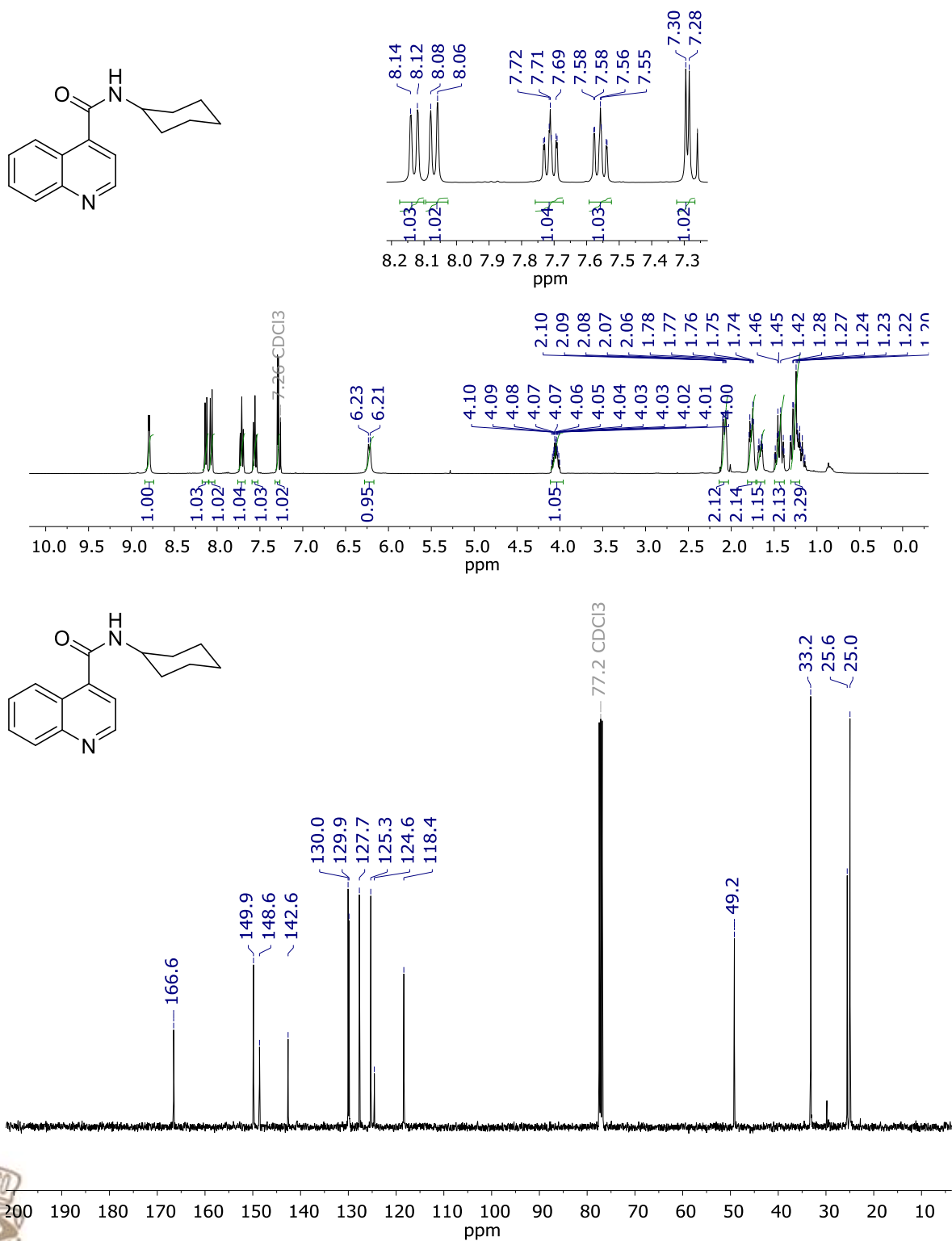


Figura 78.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188c** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

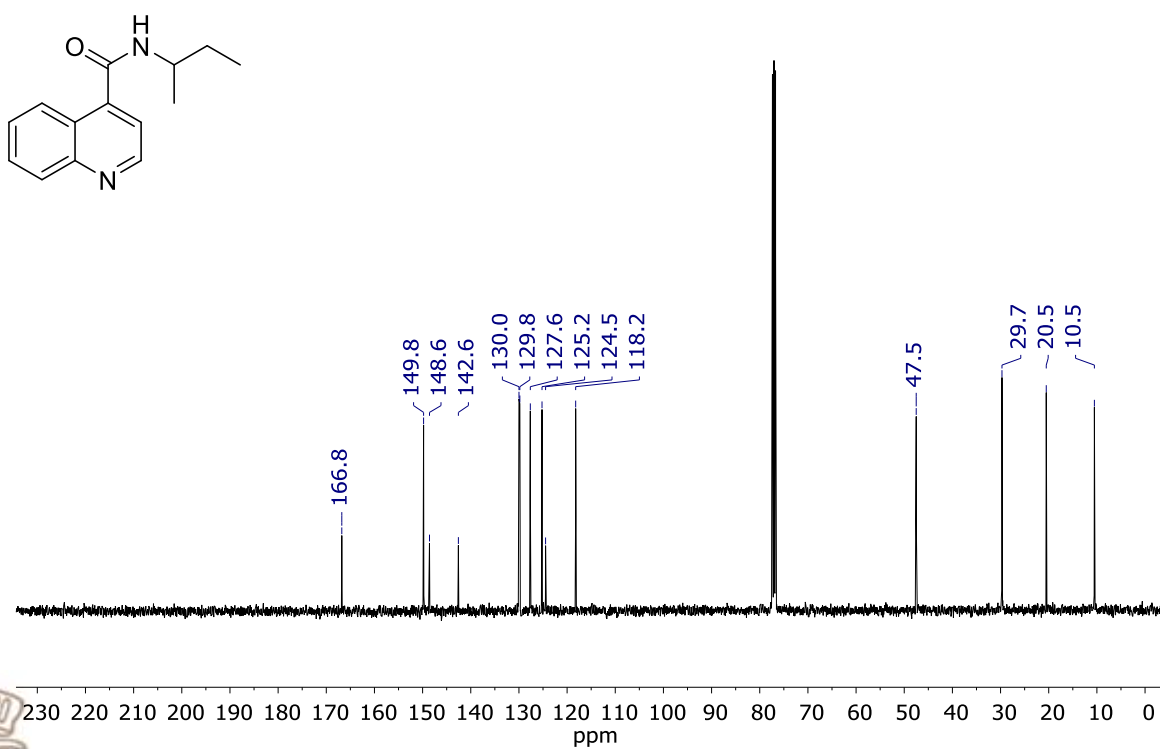
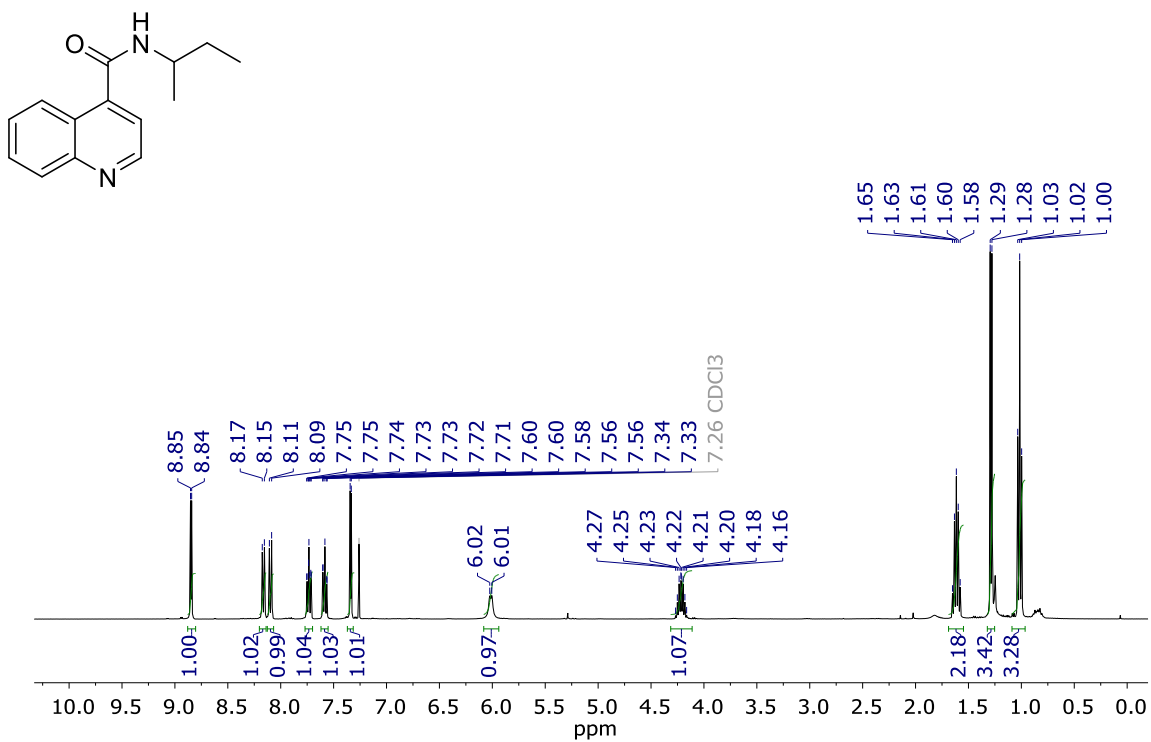


Figura 79.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188d** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

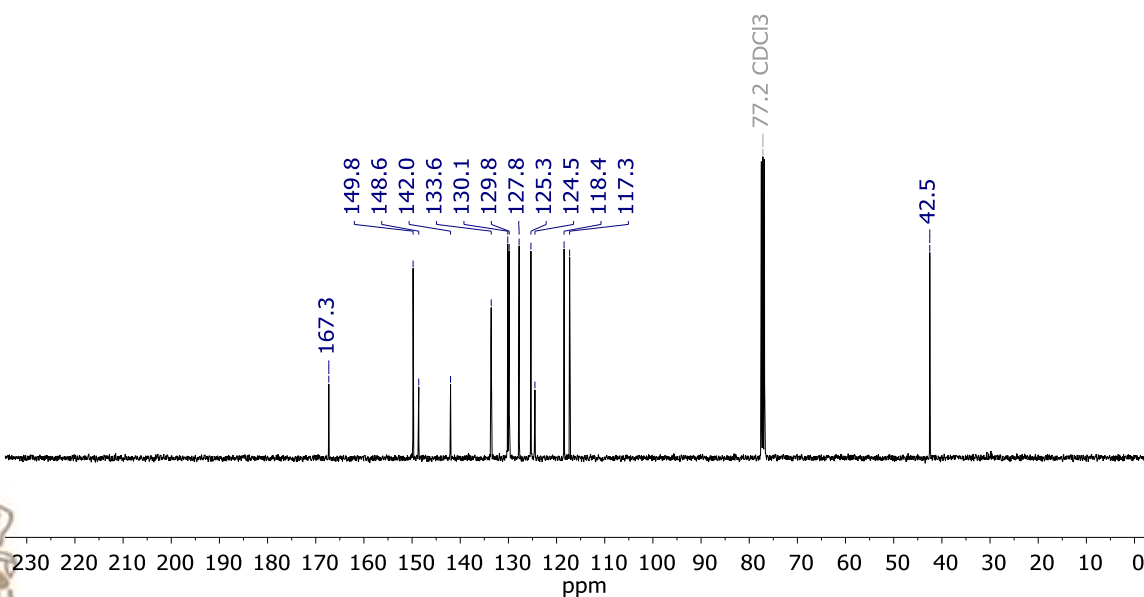
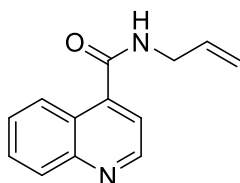
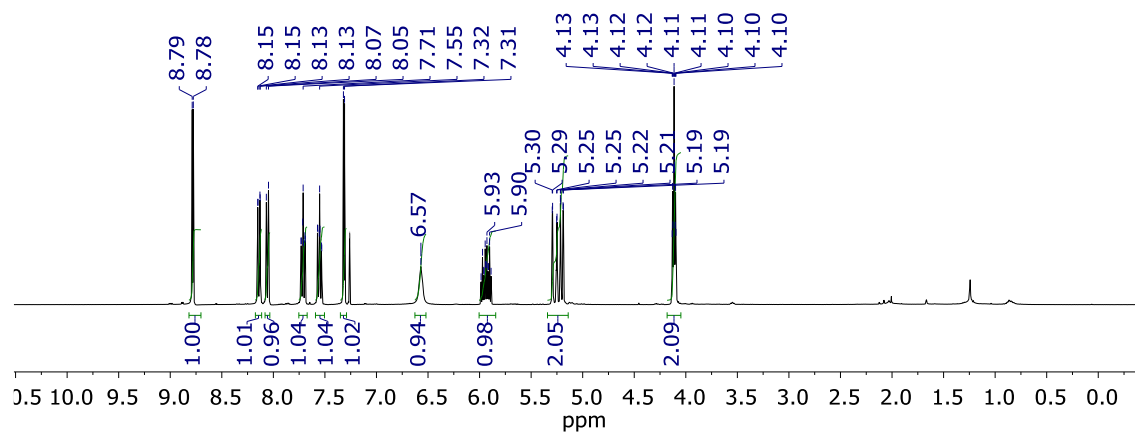
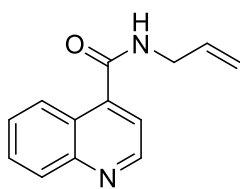
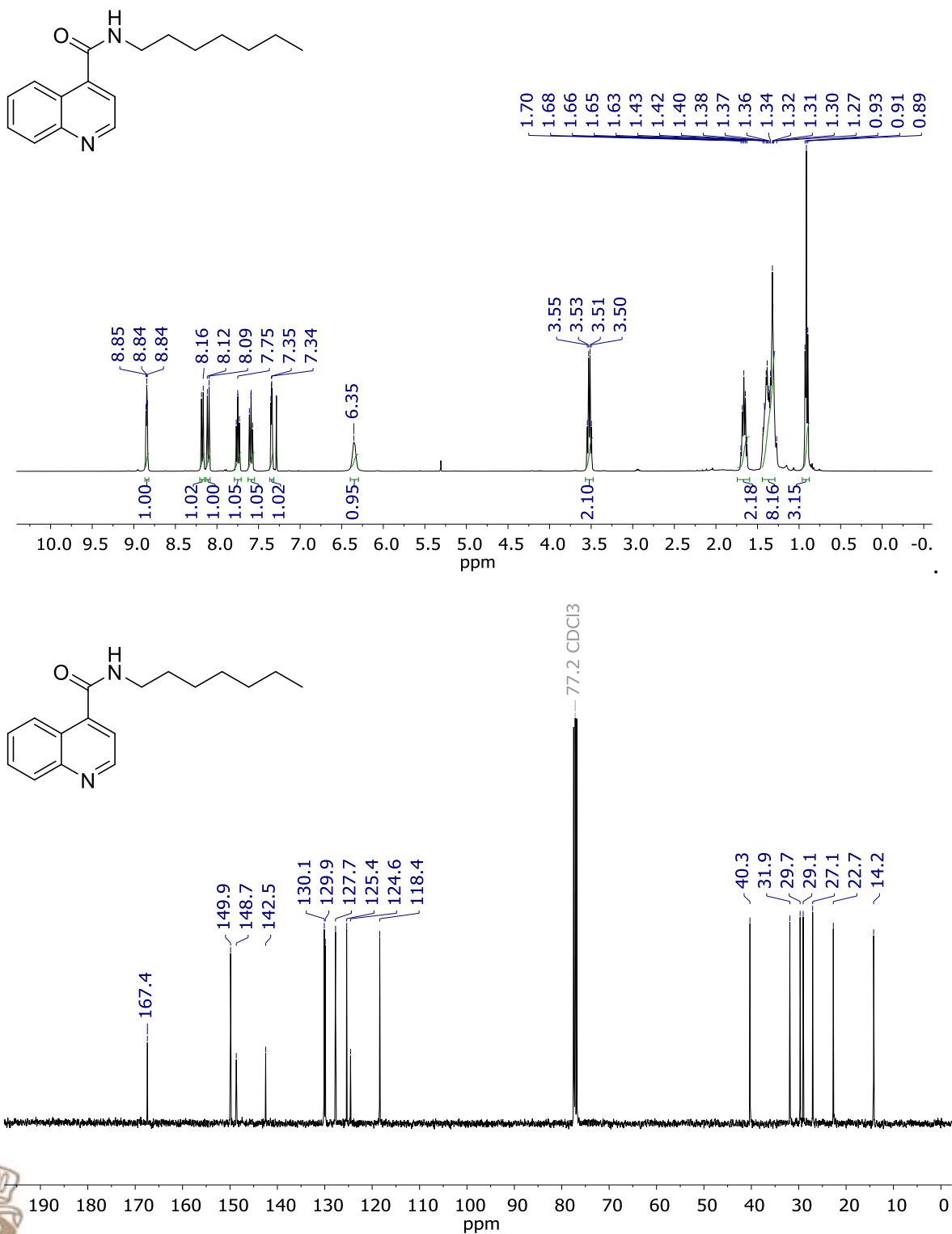


Figura 80.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188e** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 81.**  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188f** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



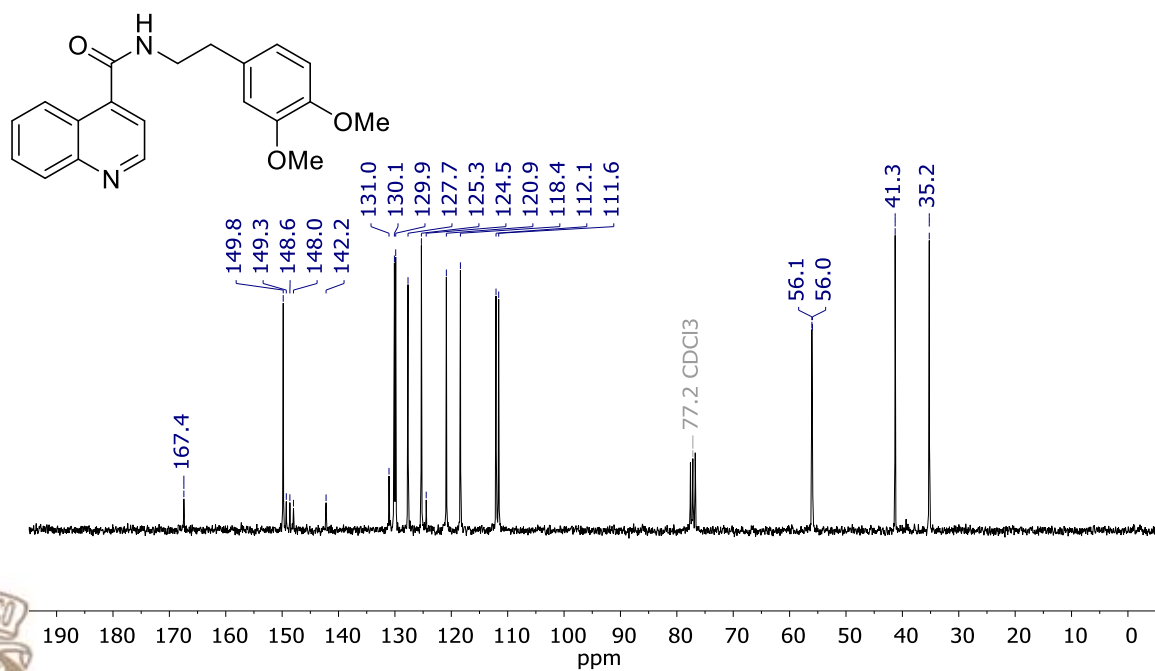
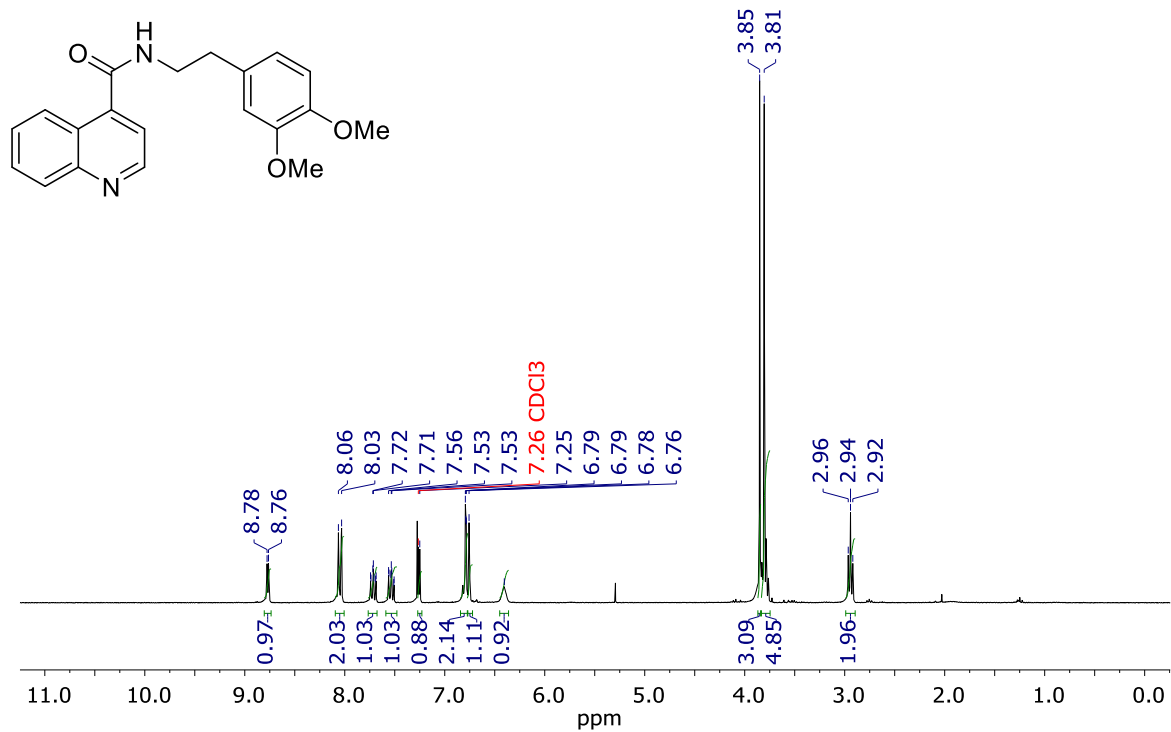


Figura 82.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188g** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



Figura 83.  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188h** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

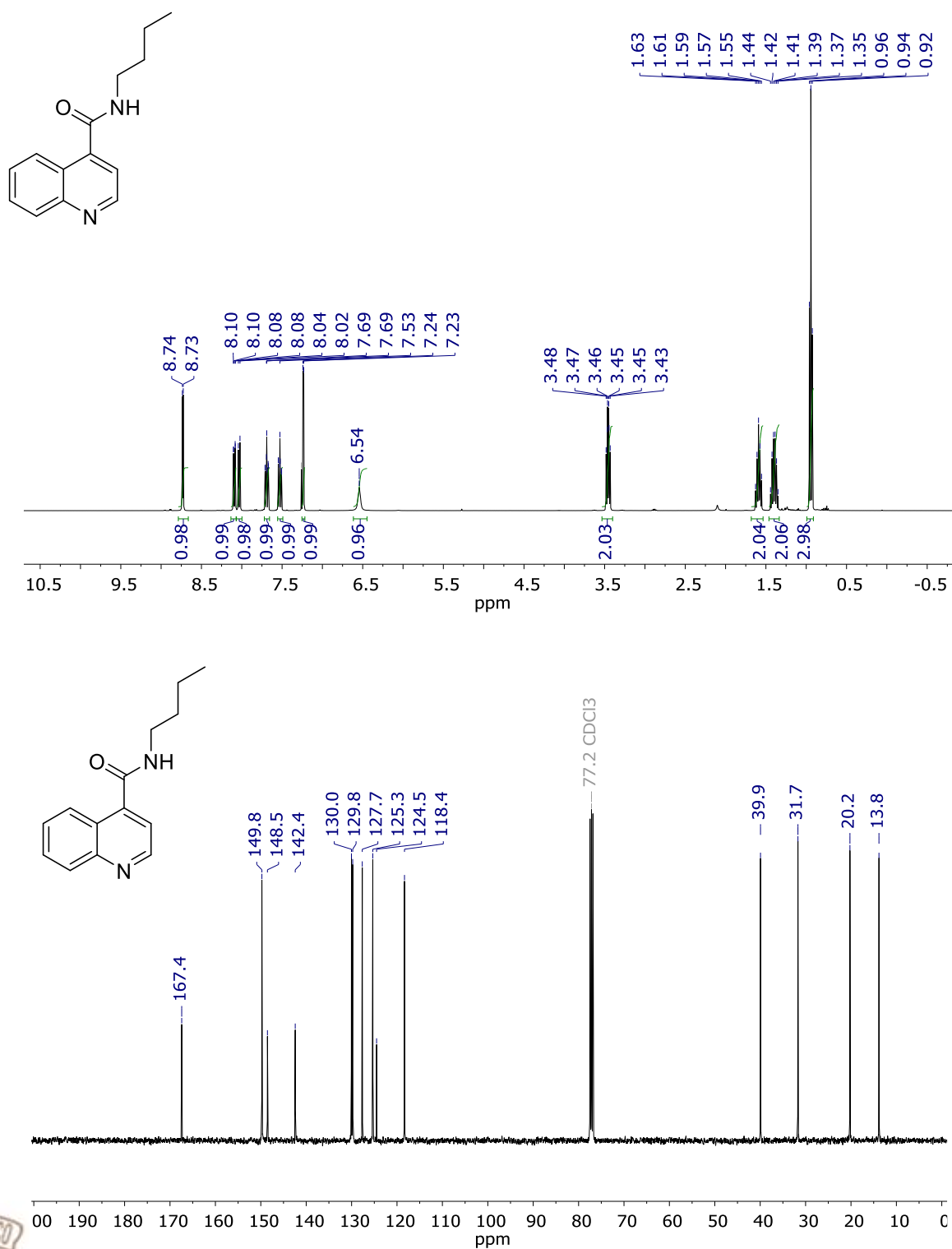


Figura 84.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188i** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

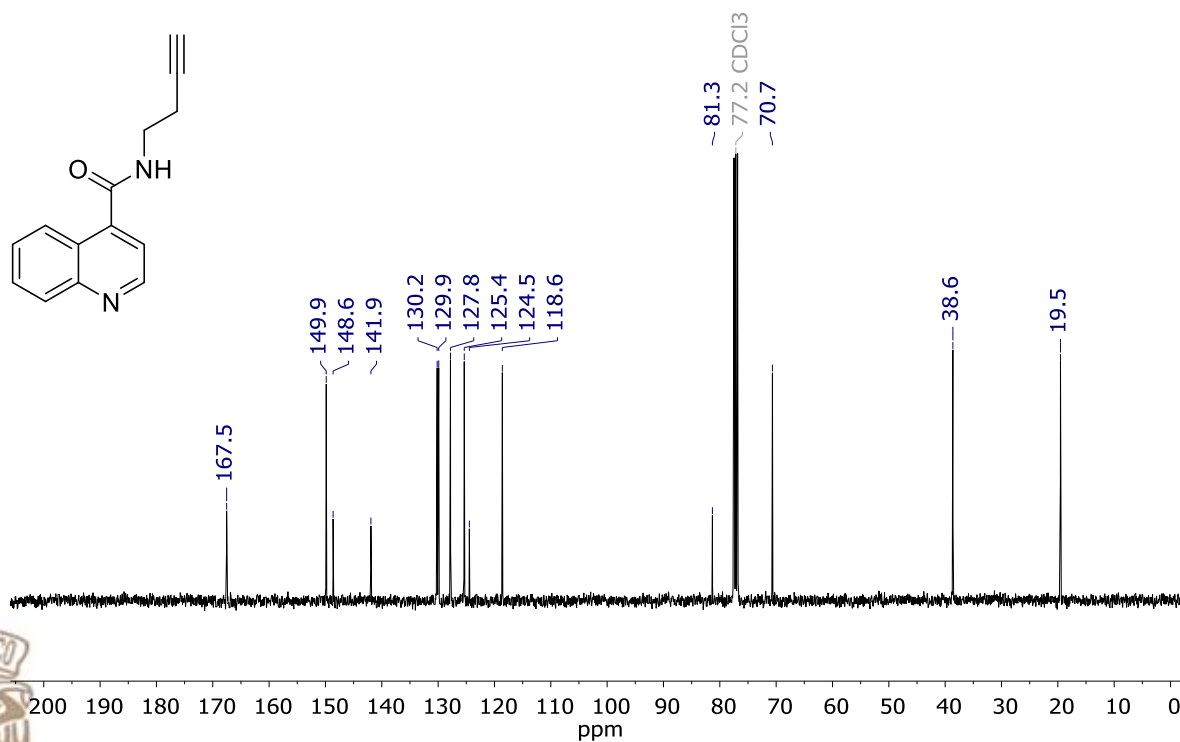
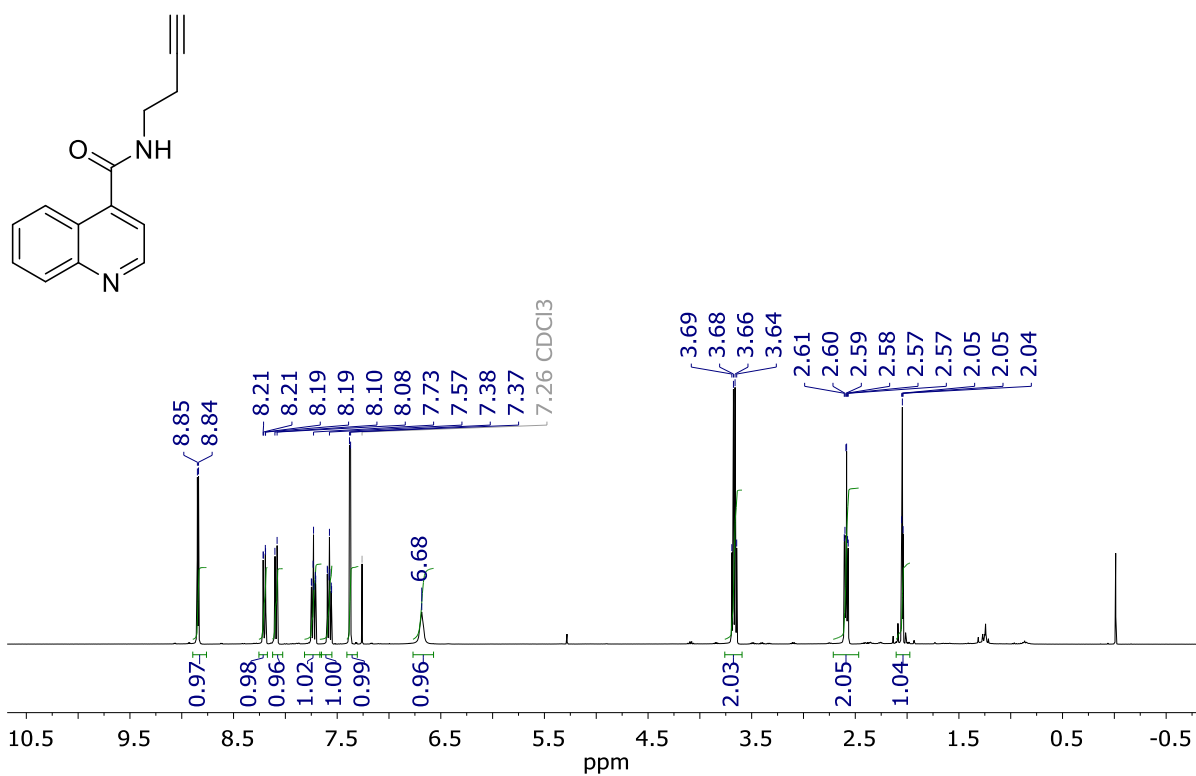


Figura 85.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188j** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

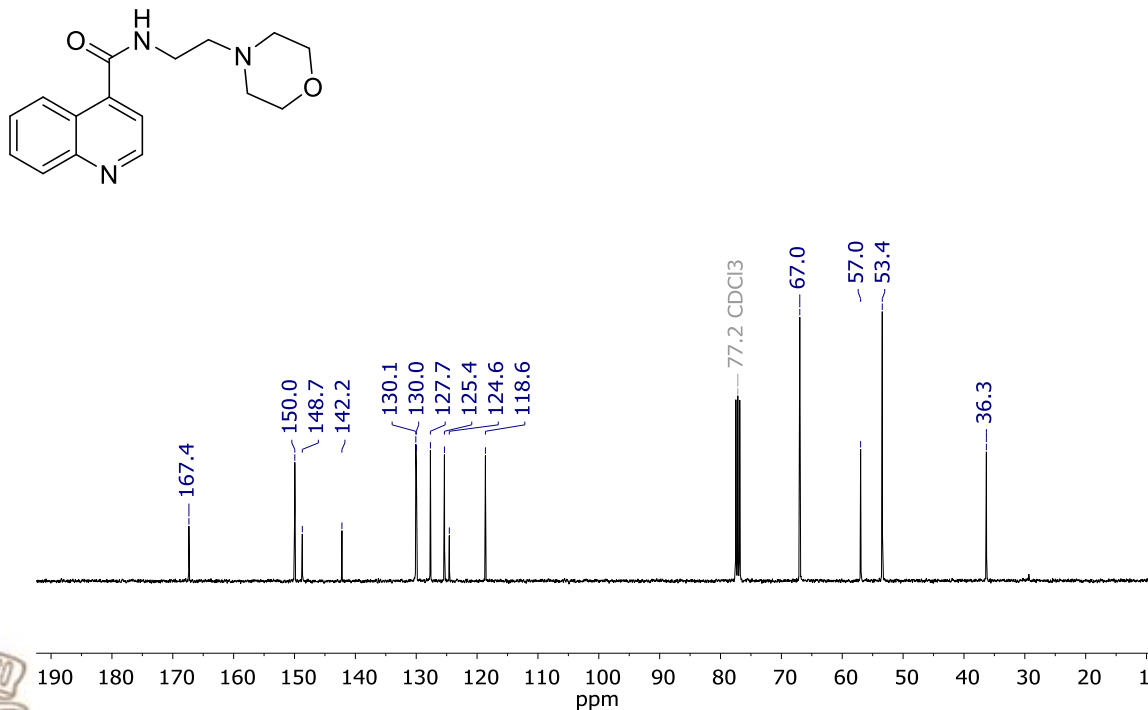
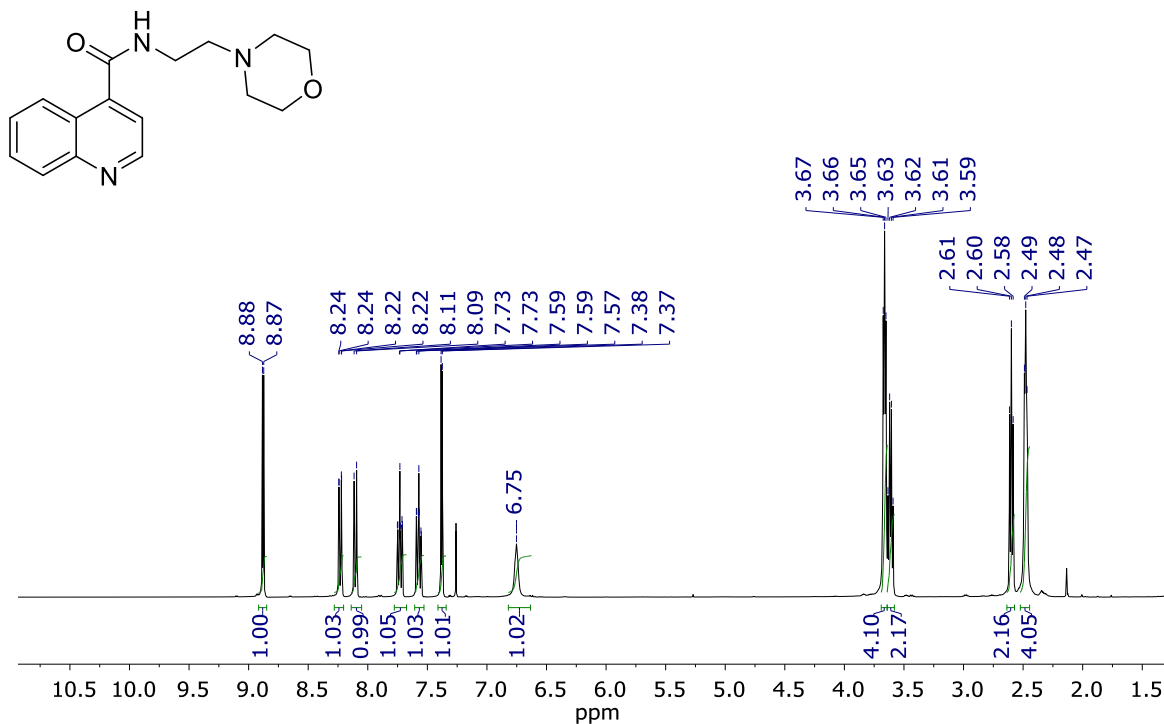


Figura 86. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **188k** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.



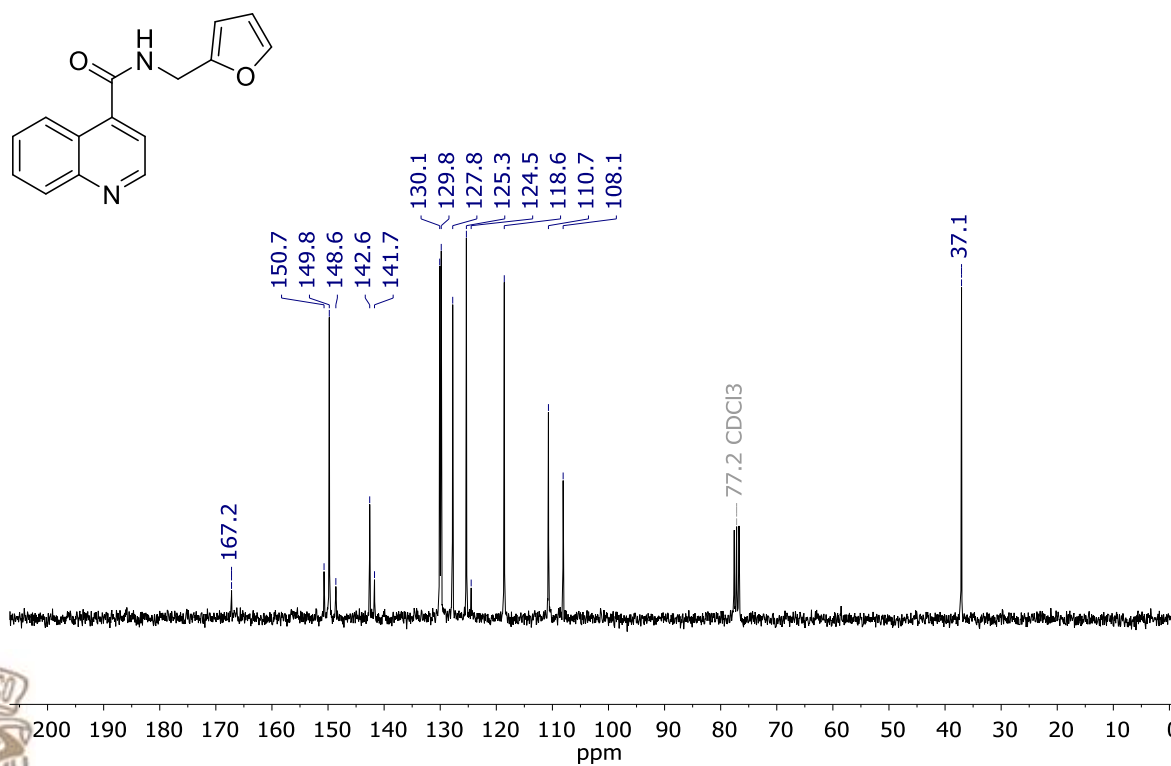
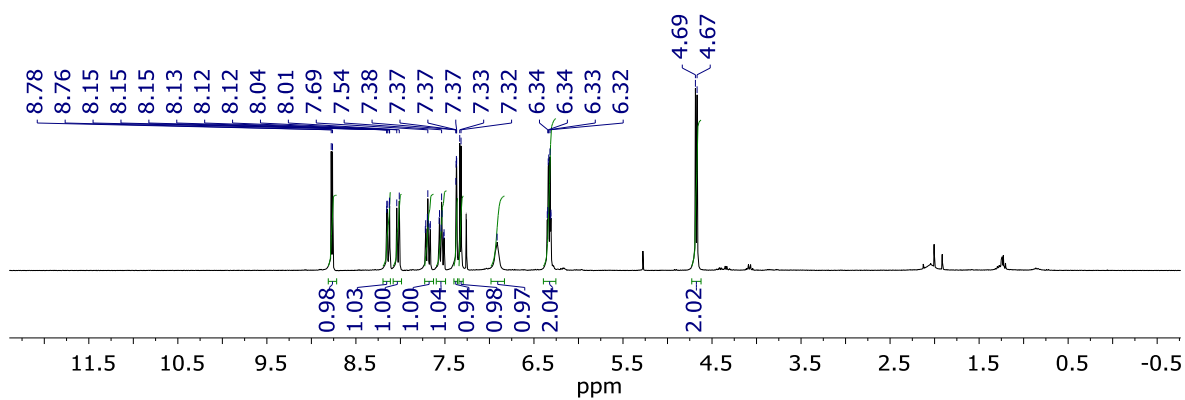
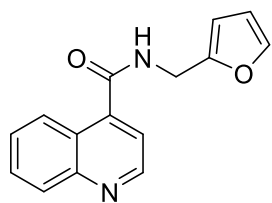


Figura 87.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188I** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

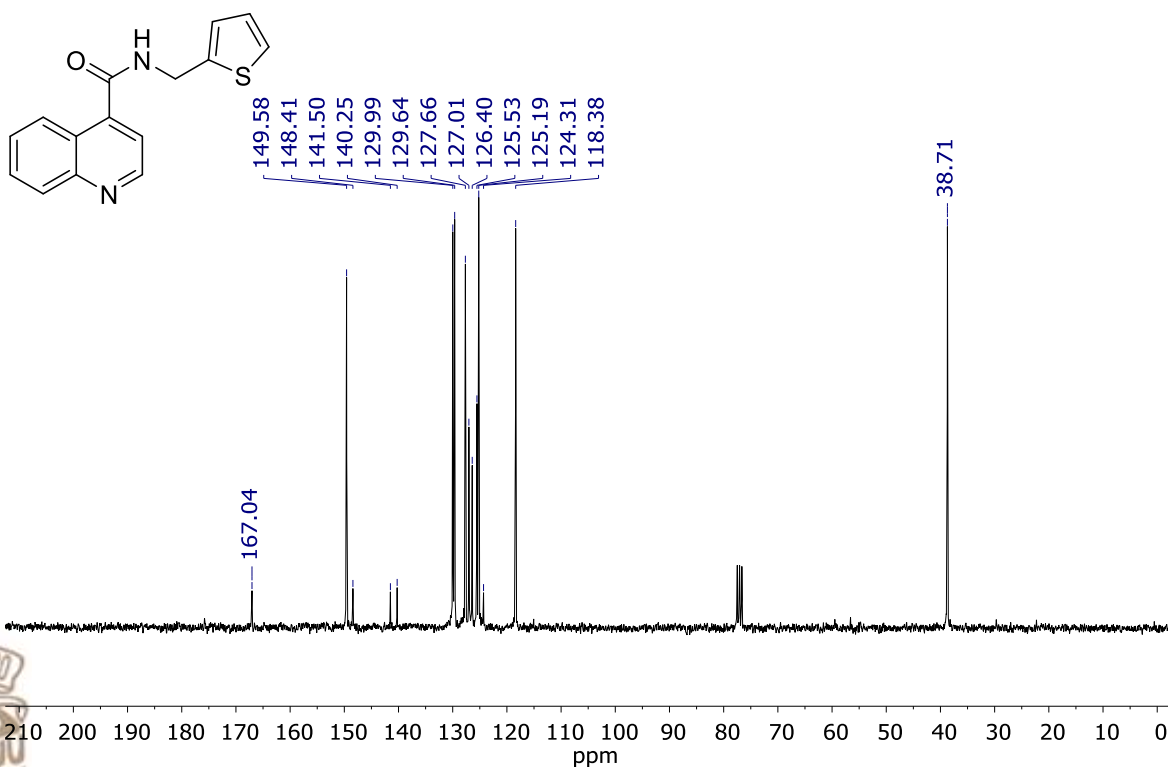
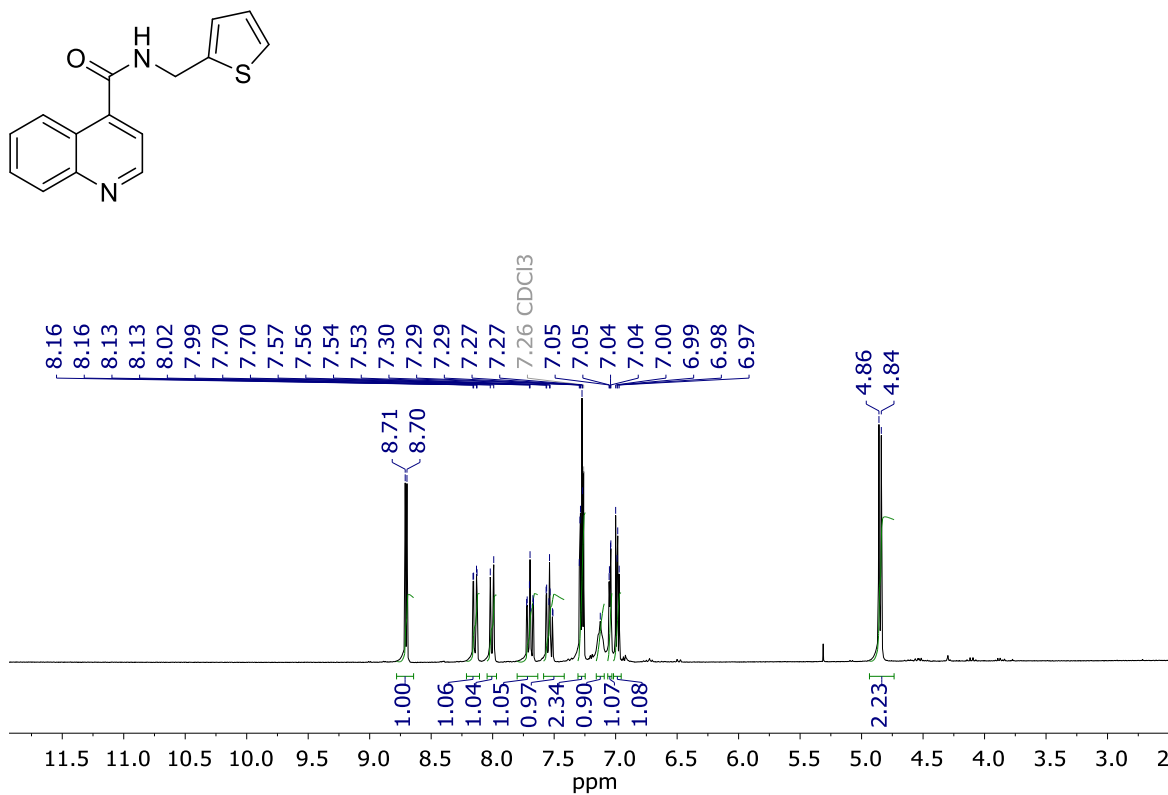


Figura 88. <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **188m** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.

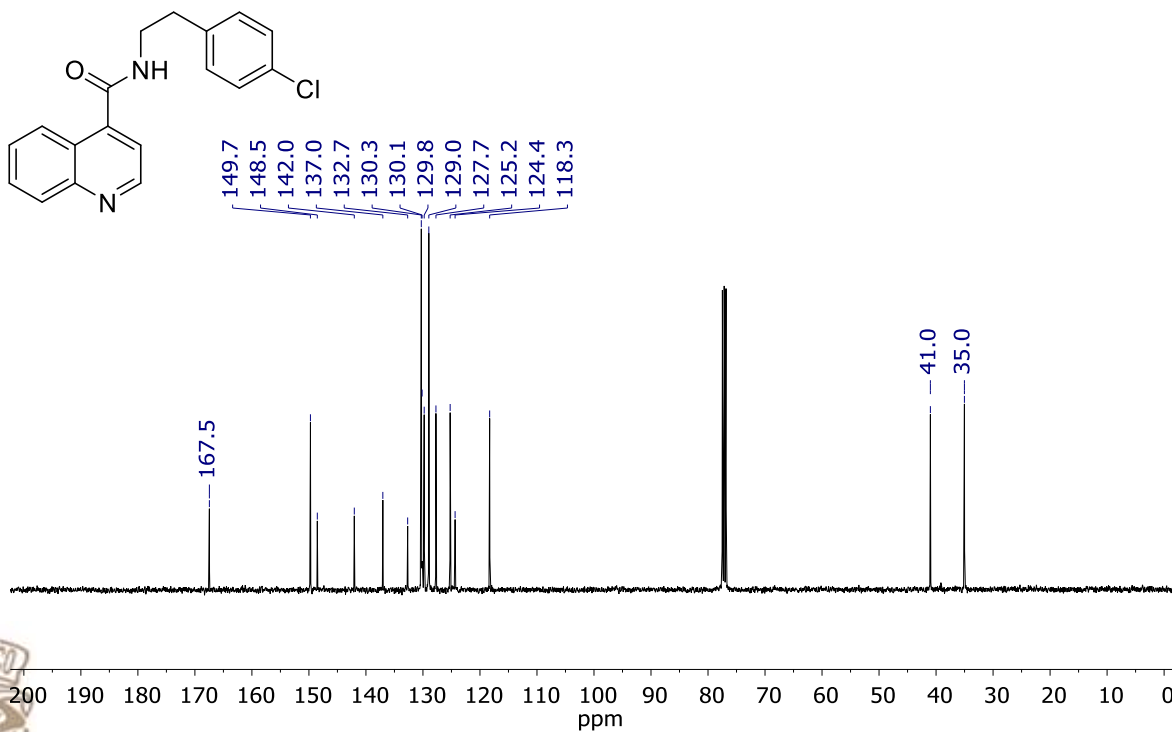
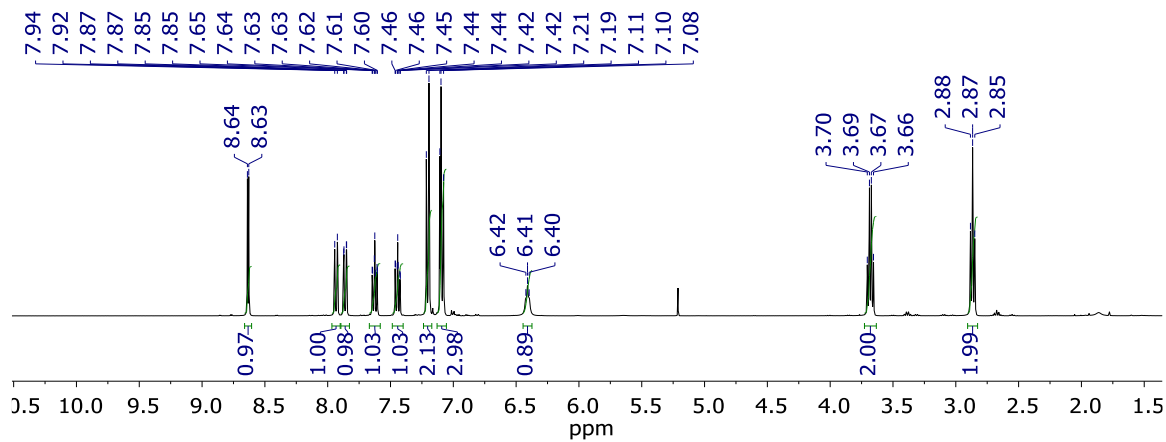
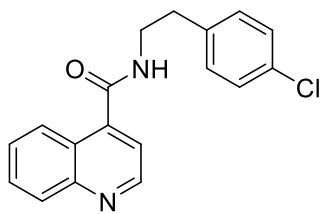


Figura 89. <sup>1</sup> RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **188n** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.



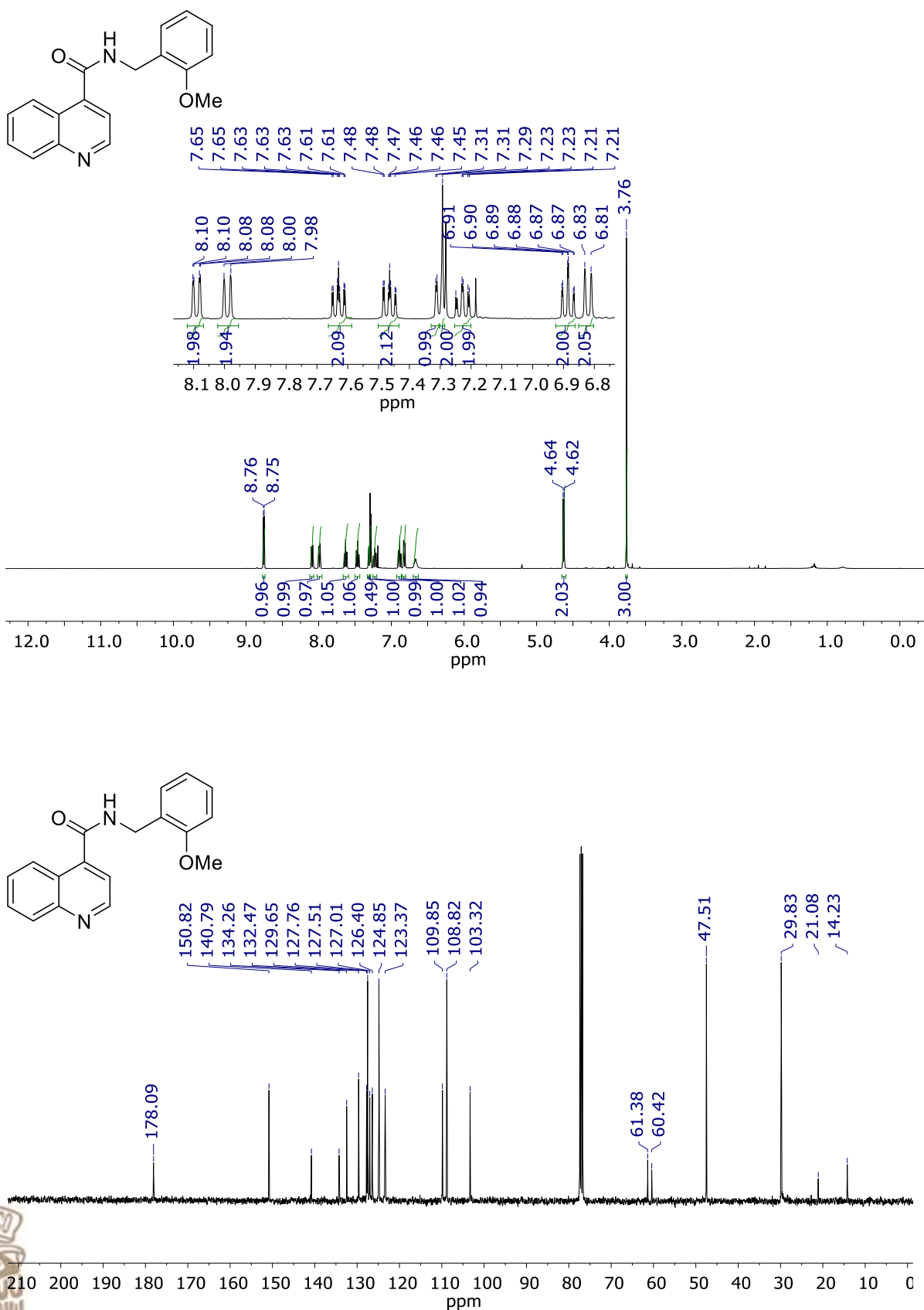


Figura 90.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188o** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

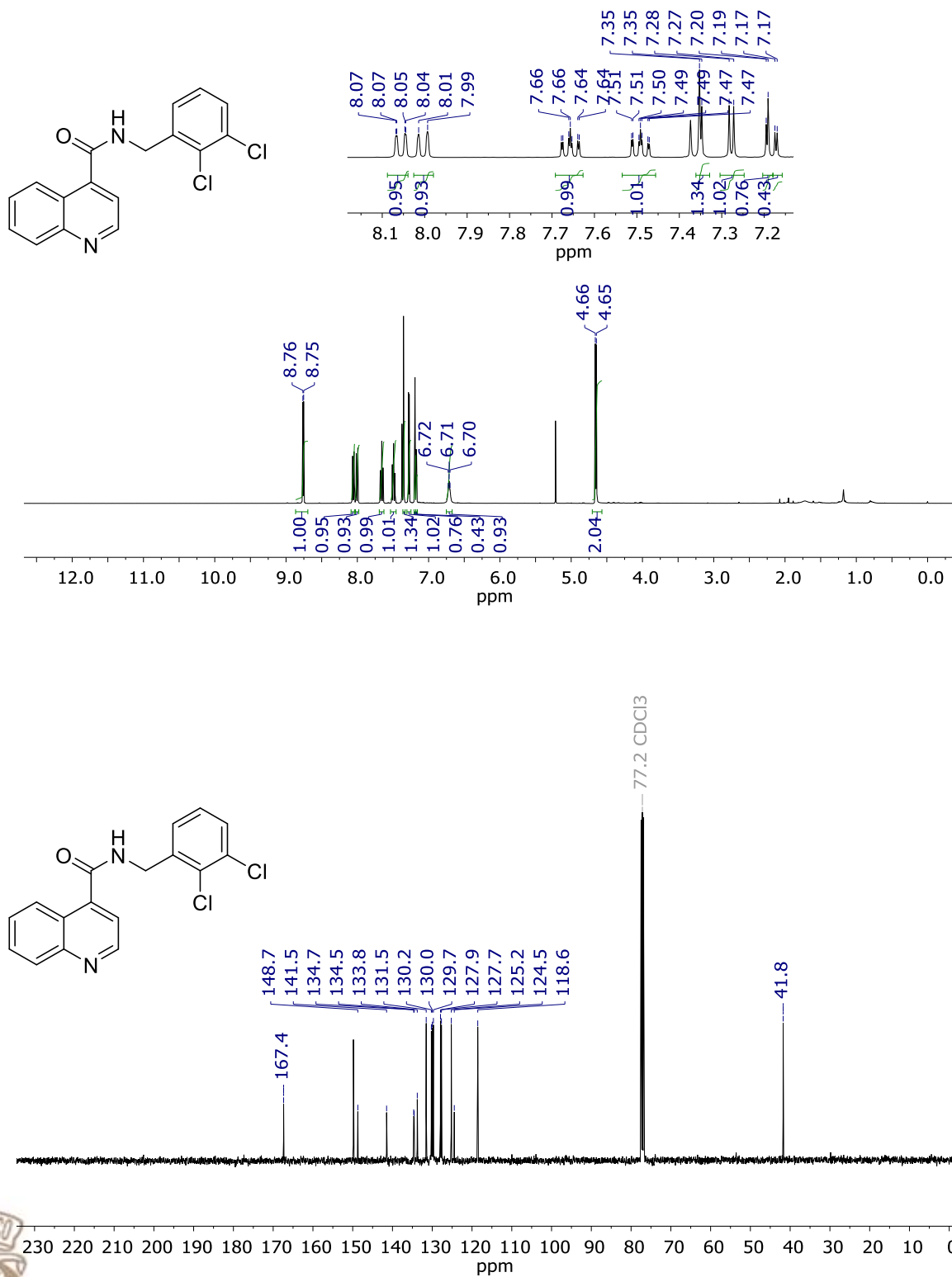


Figura 91.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188p** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

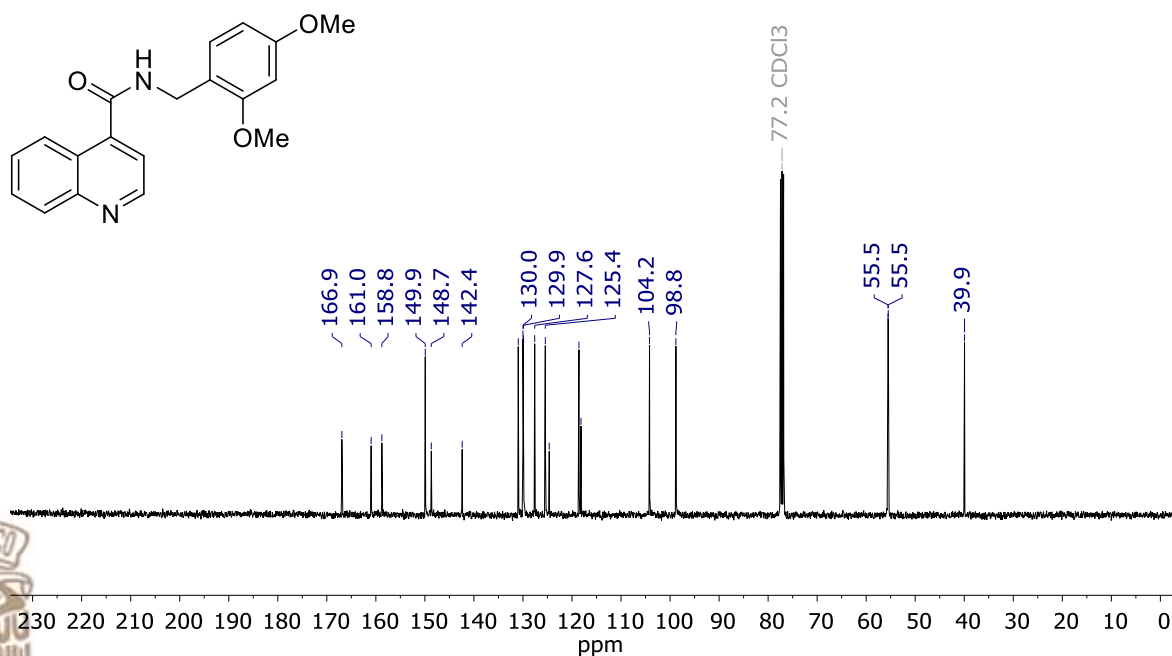
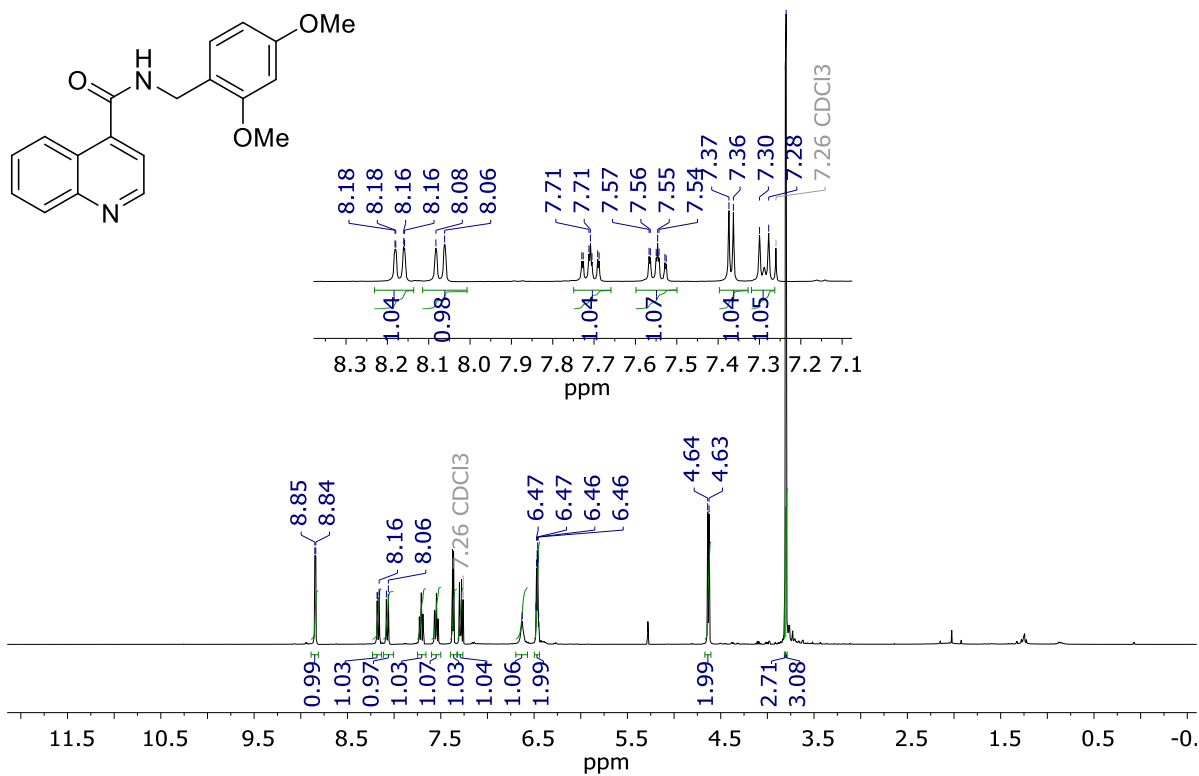


Figura 92. <sup>1</sup> RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **188q** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.

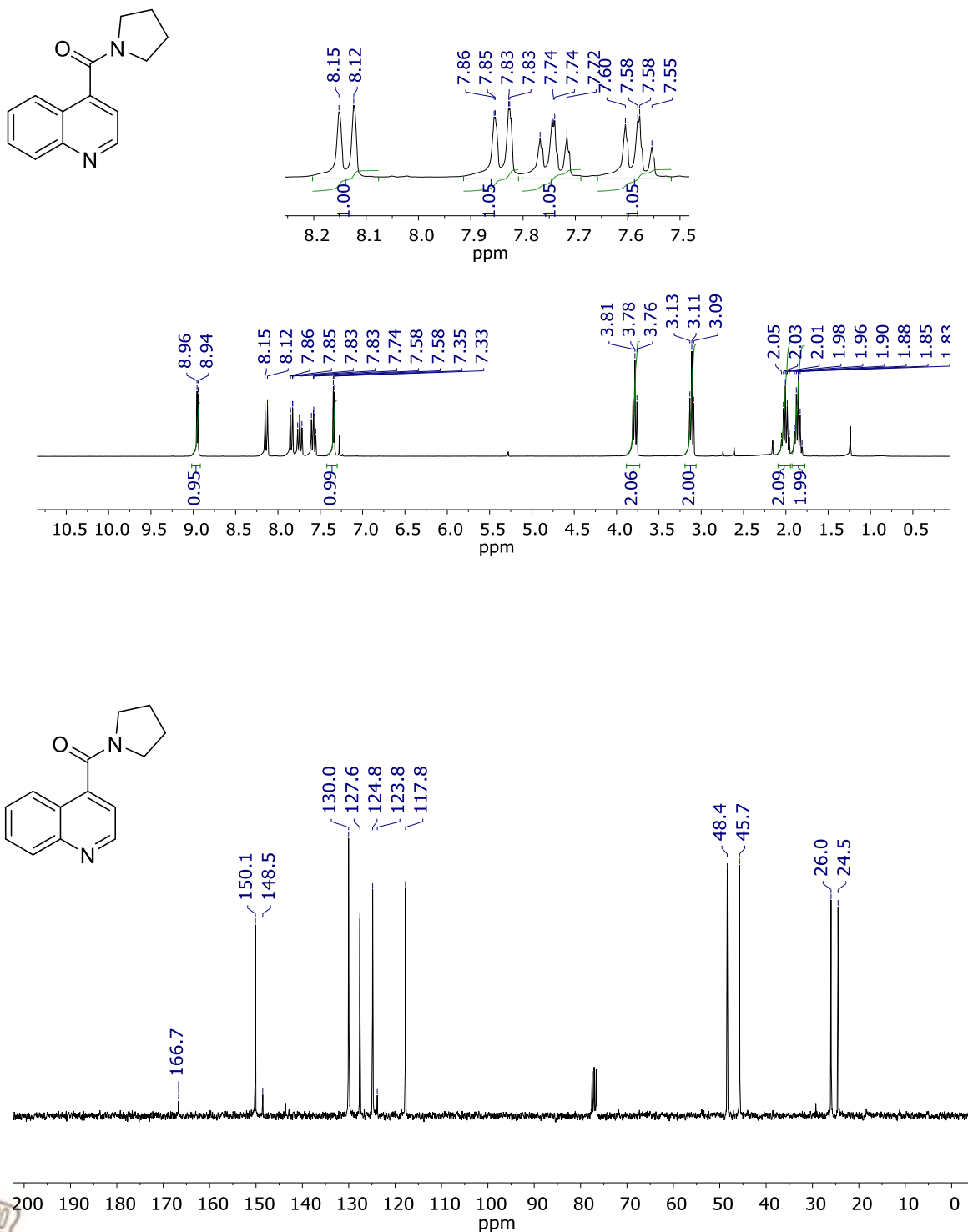


Figura 93.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **188t** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

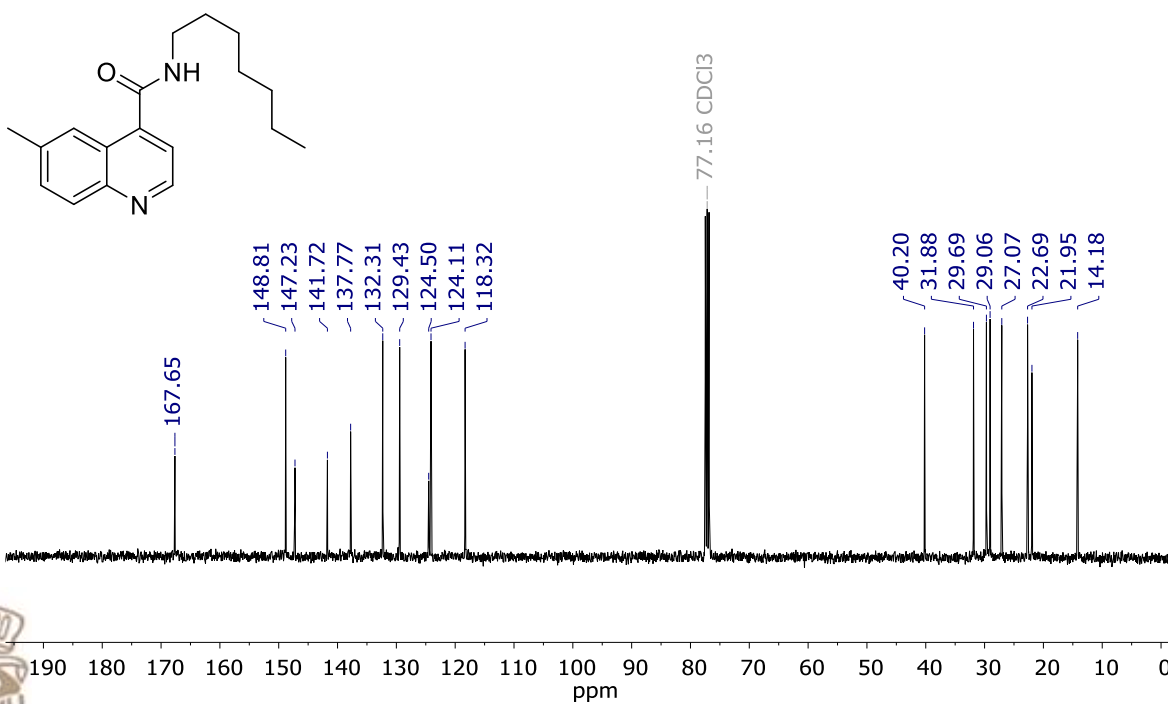
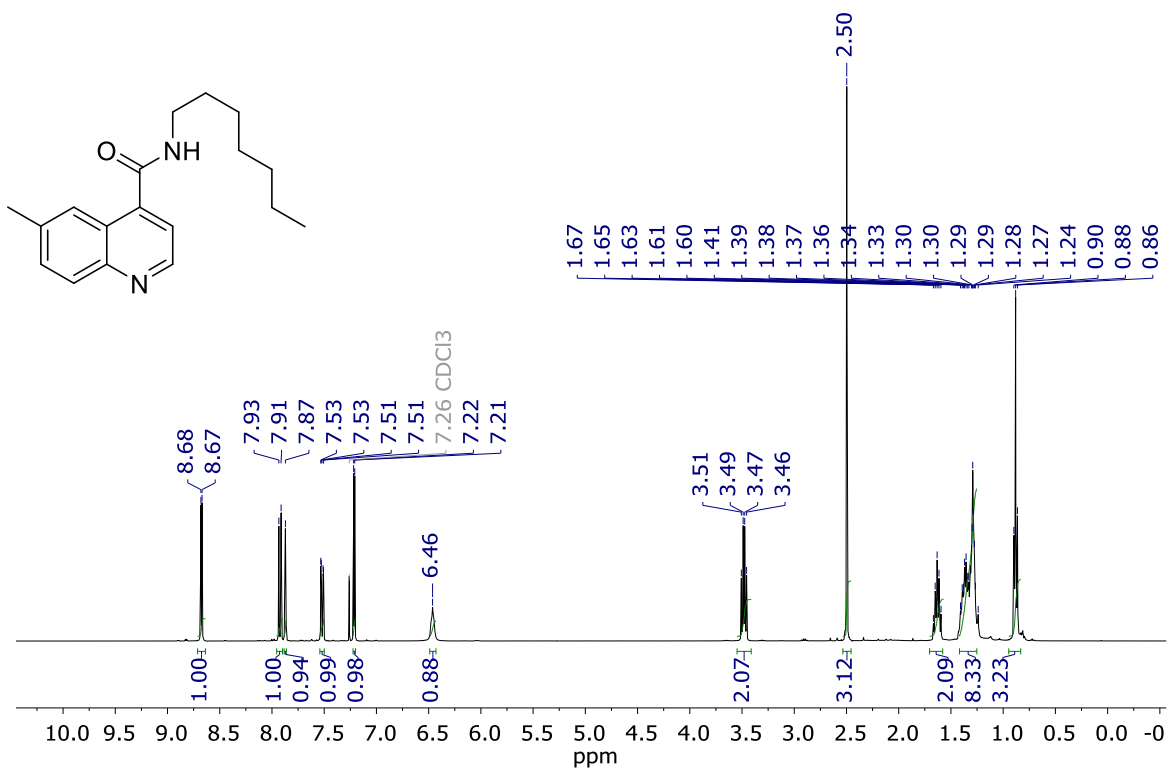


Figura 94.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189a** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

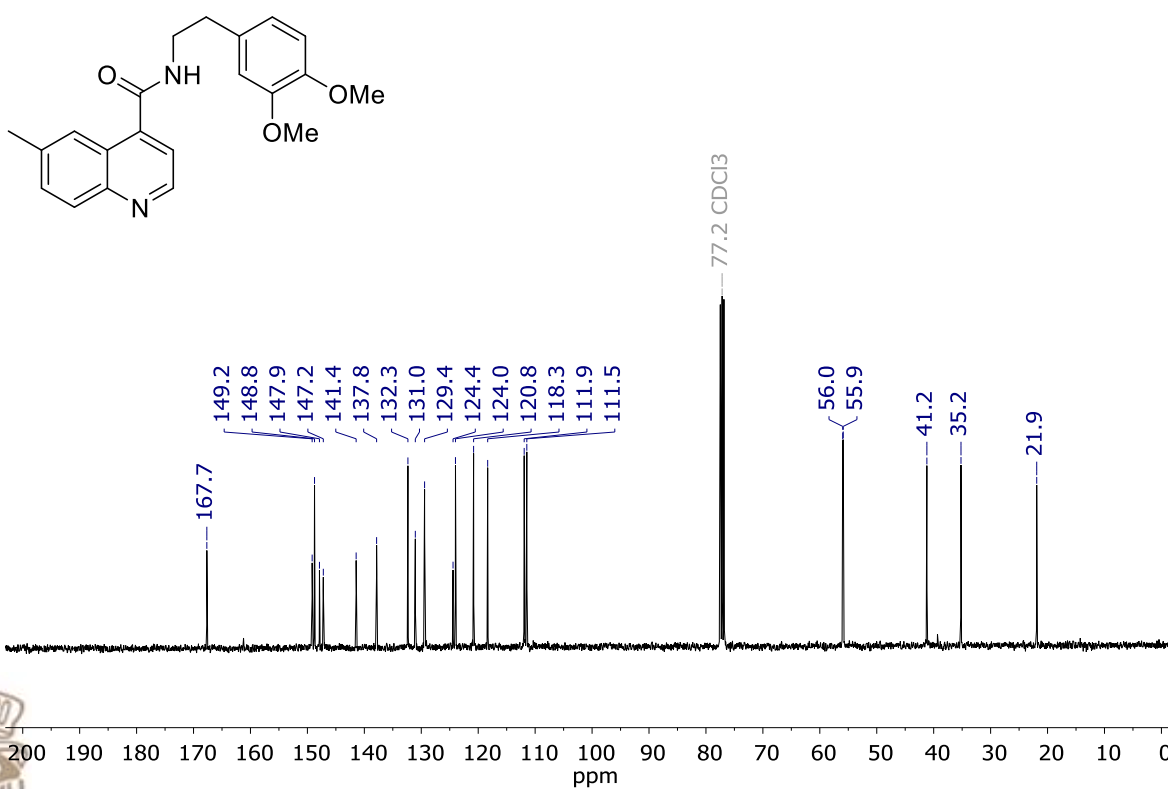
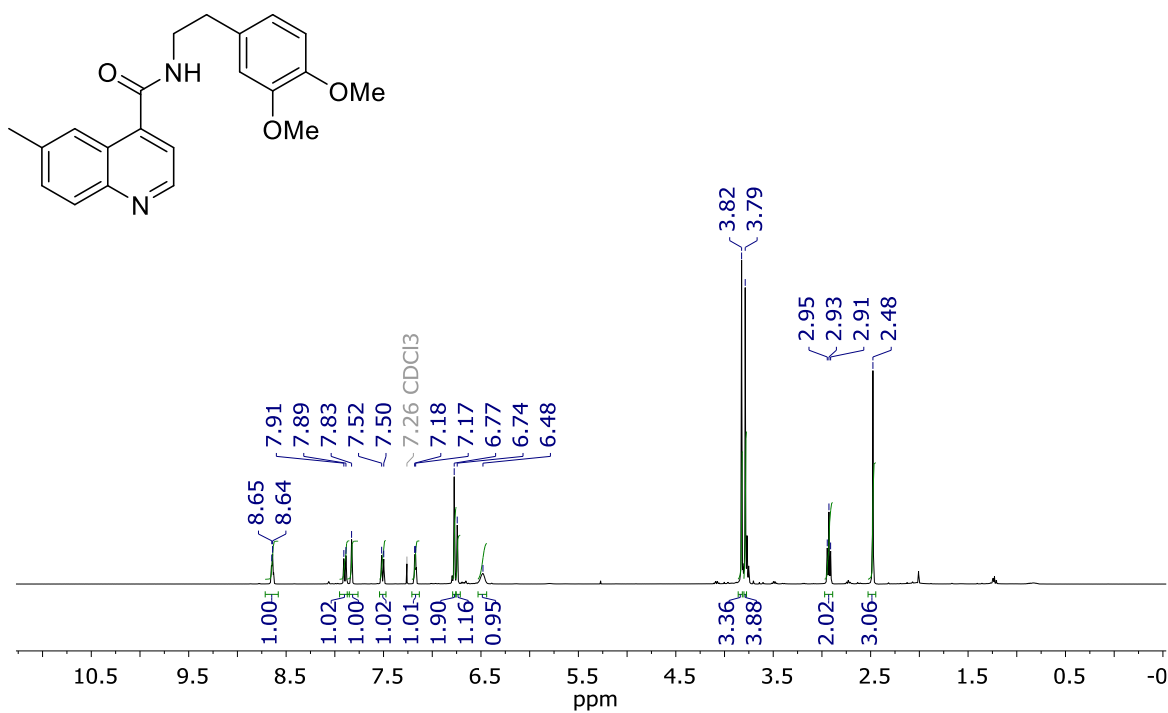


Figura 95.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189b** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

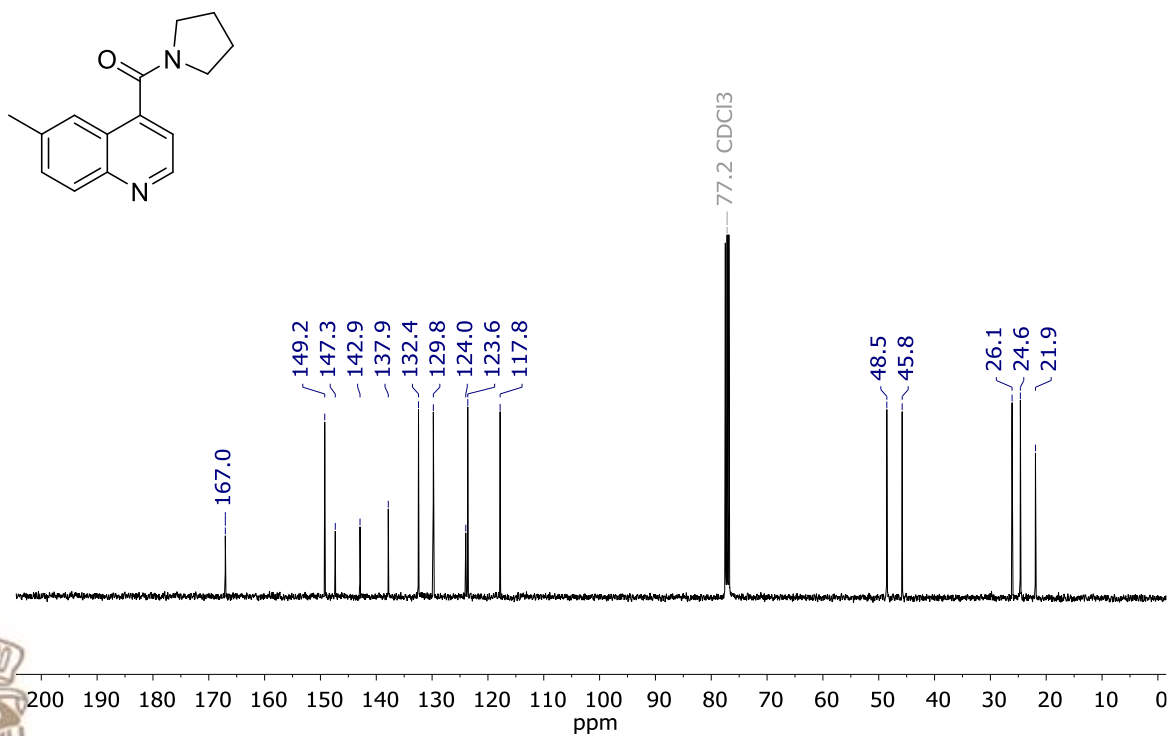
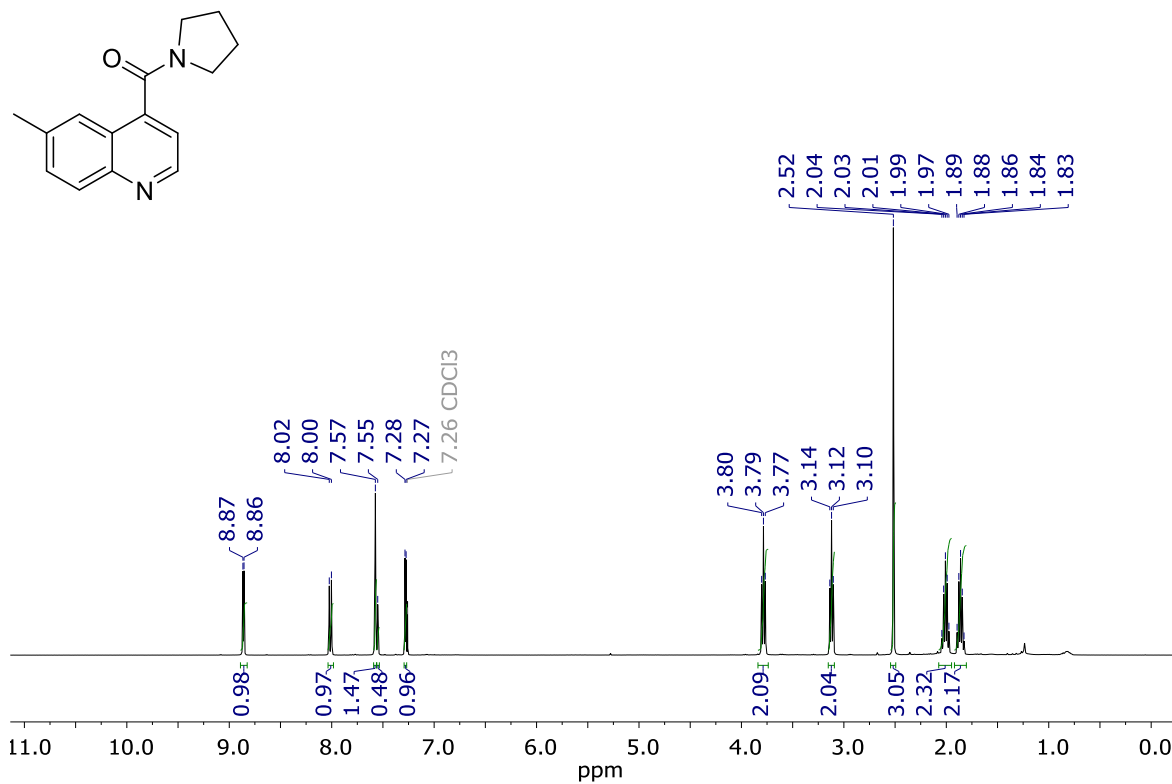


Figura 96.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189c** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$

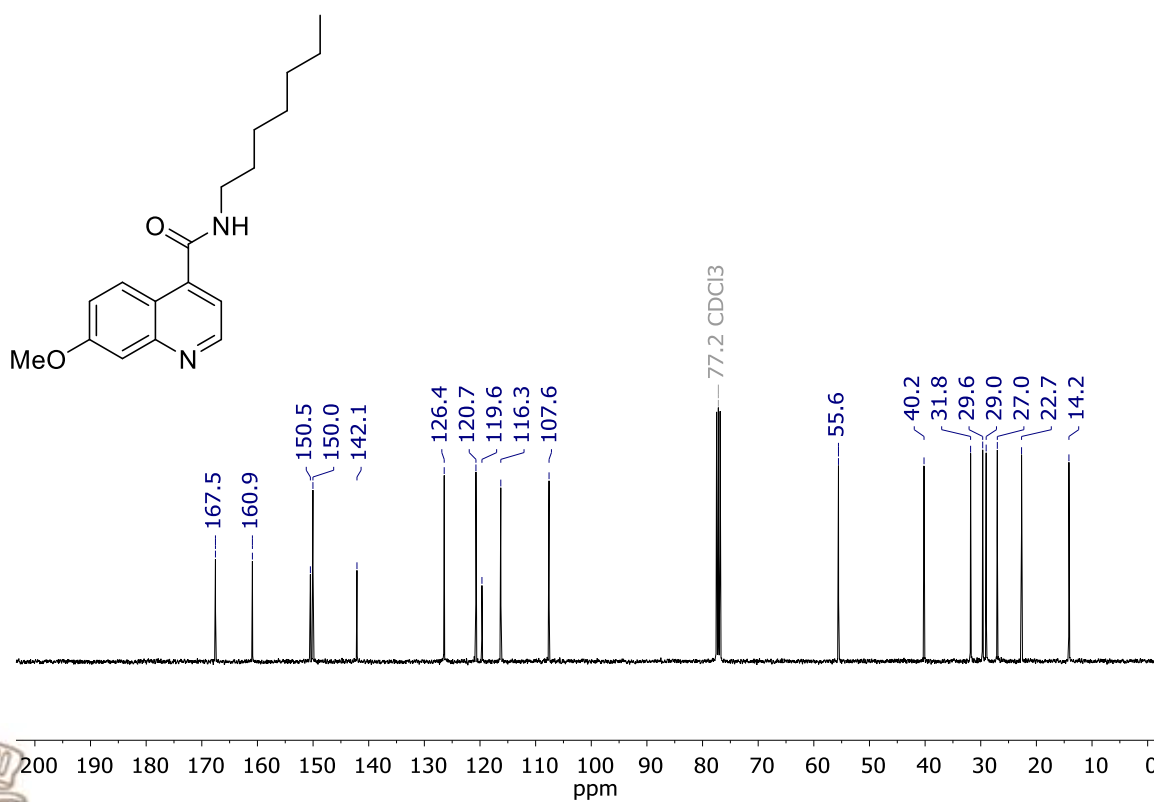
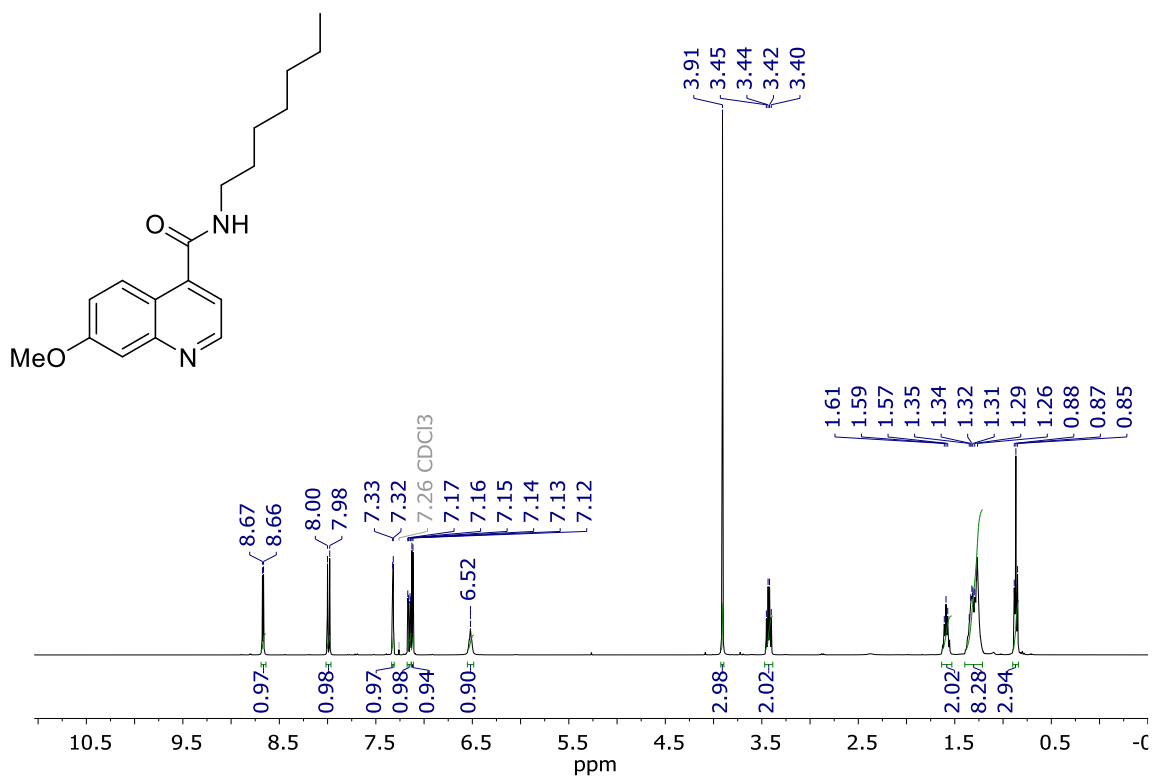


Figura 97.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189d** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



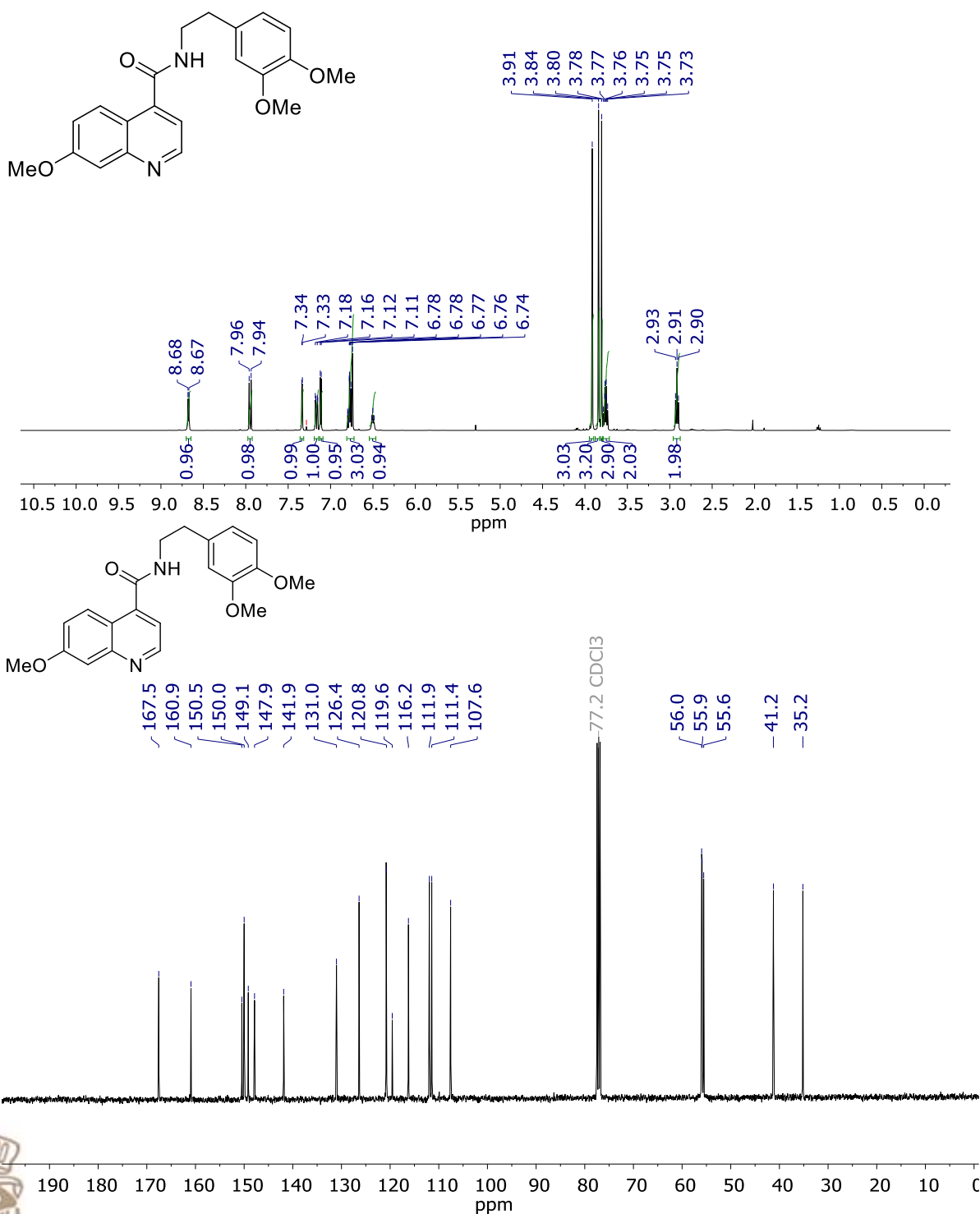


Figura 98. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **189e** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C.

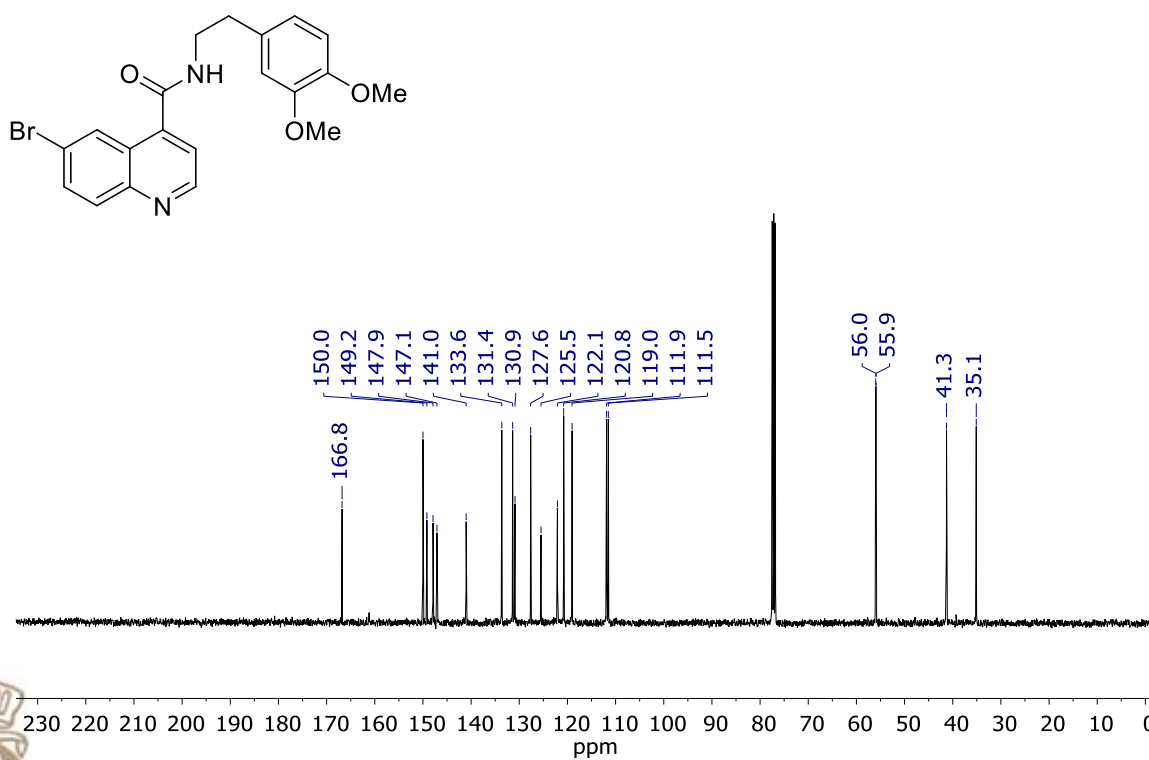
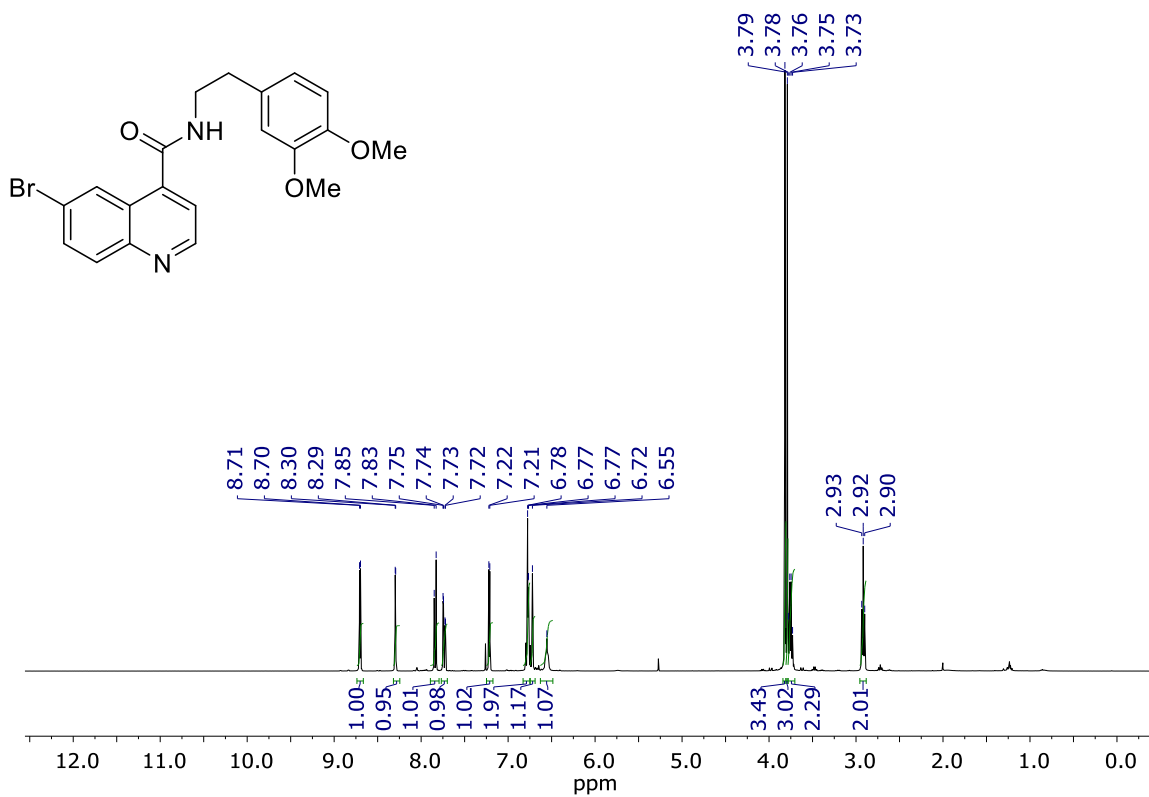


Figura 99.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189h** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

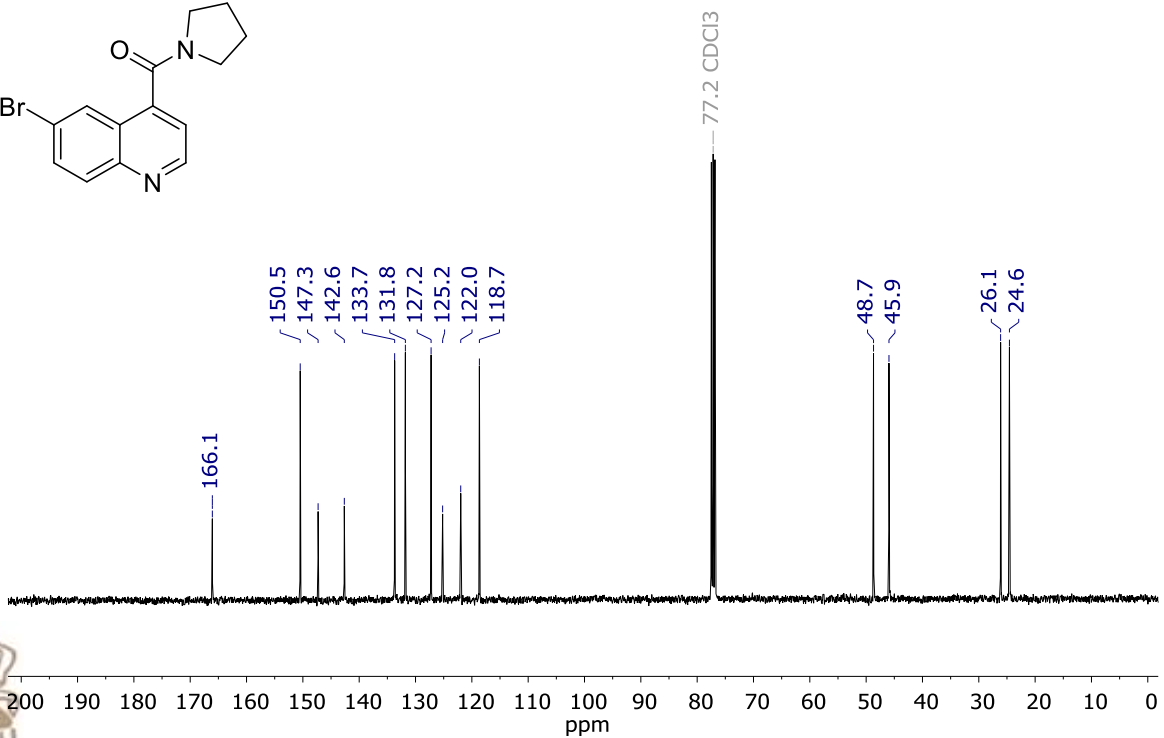
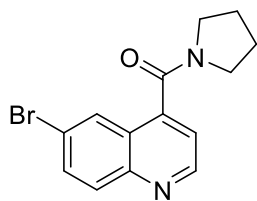
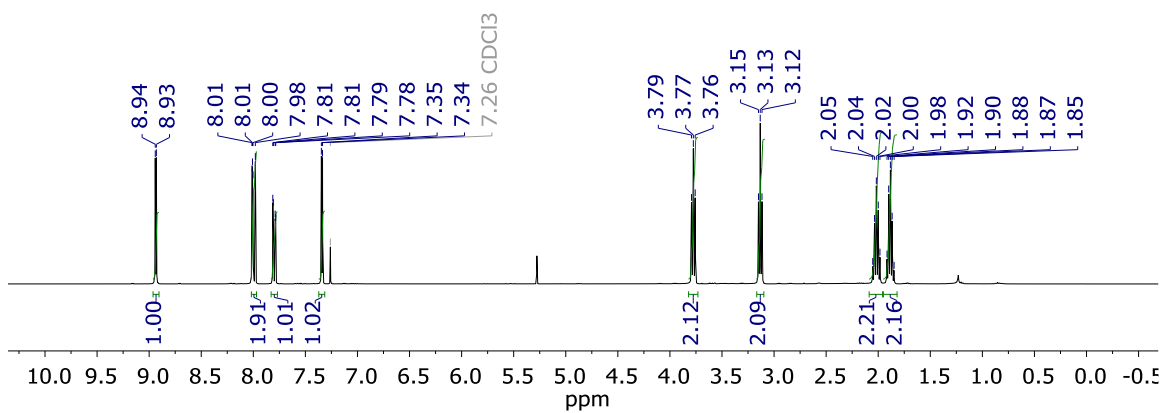
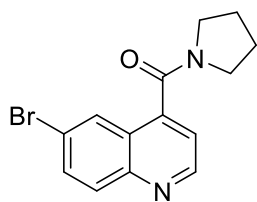


Figura 100.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189i** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

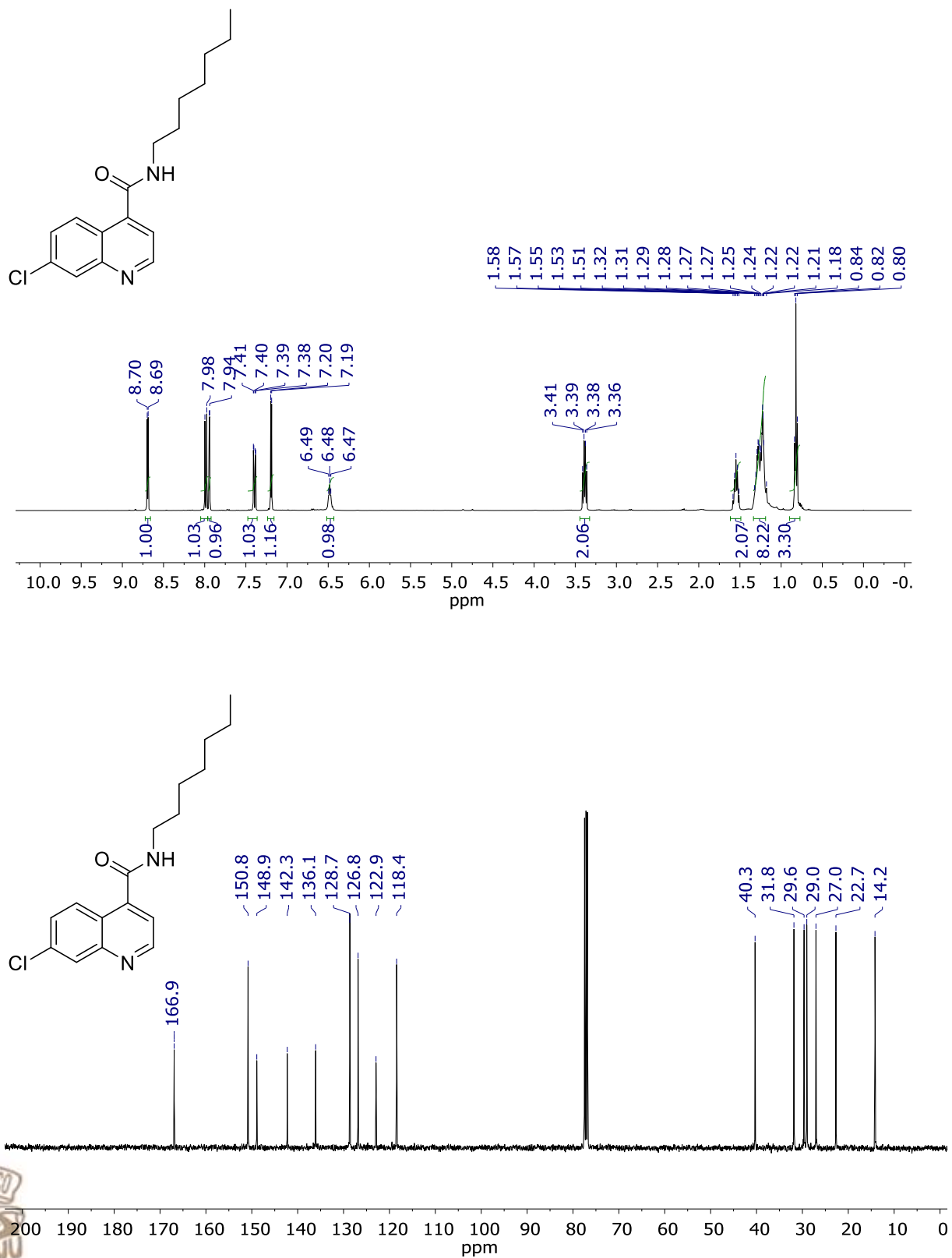


Figura 101.  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189j** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

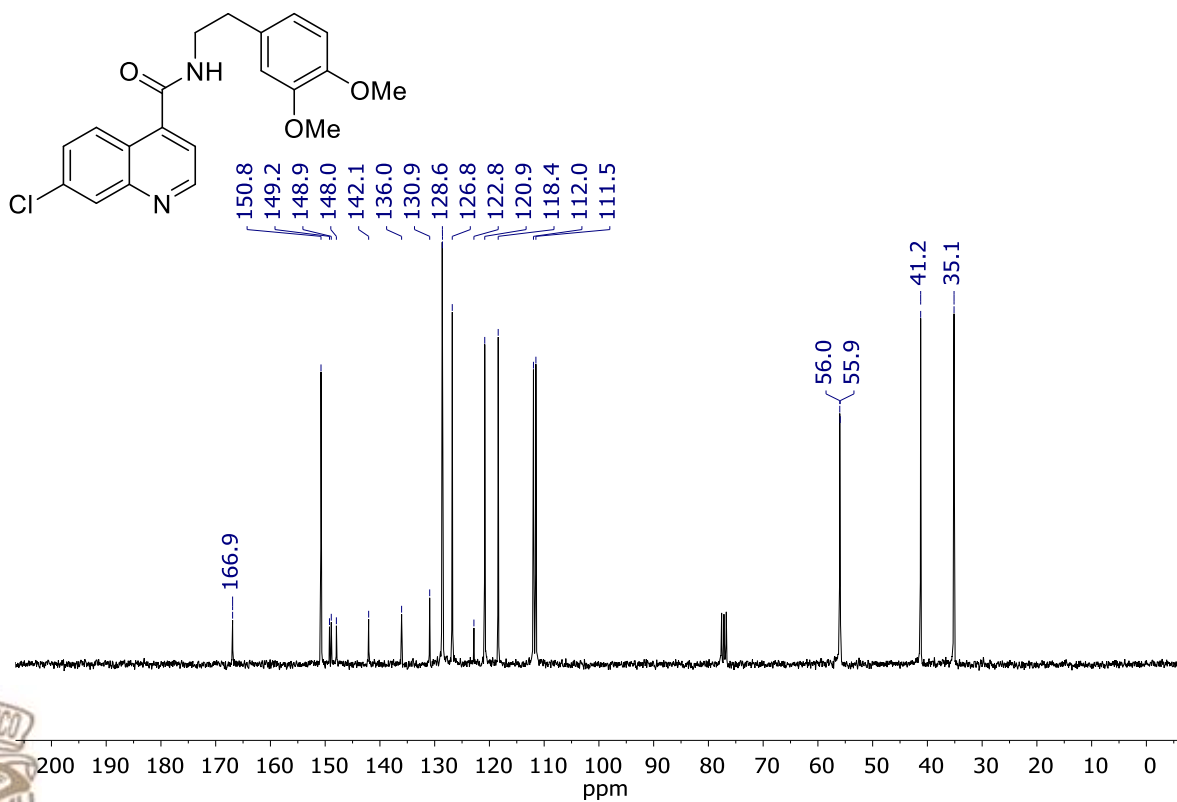
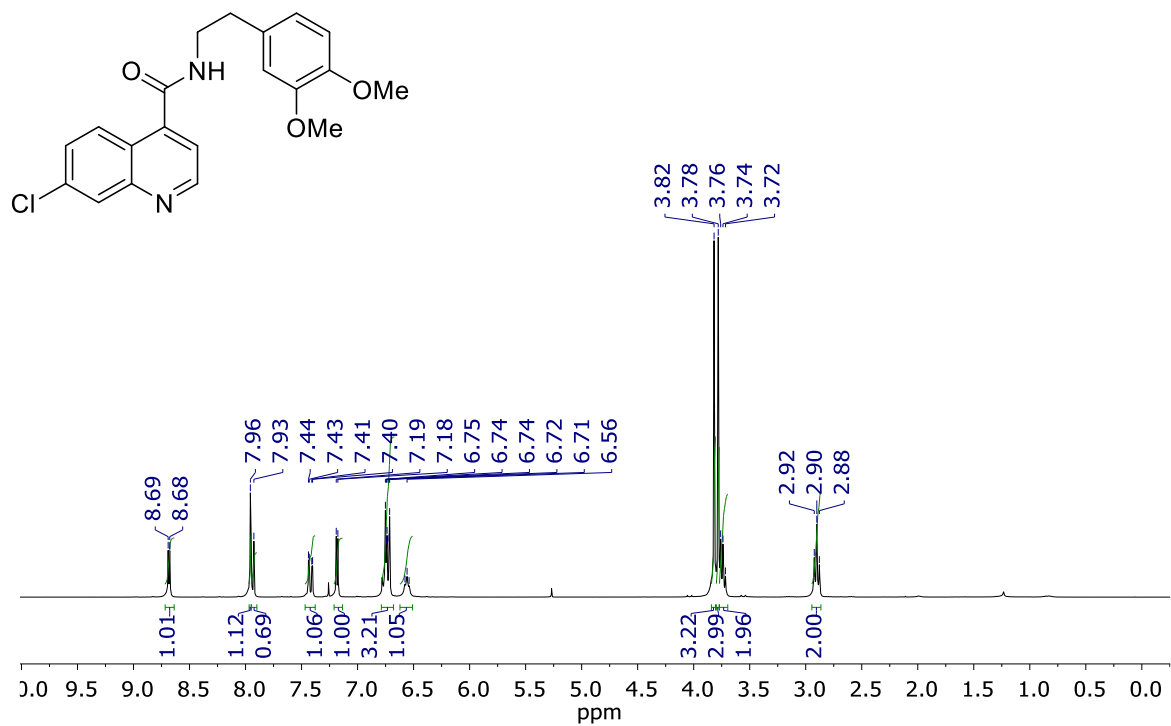


Figura 102.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189k** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

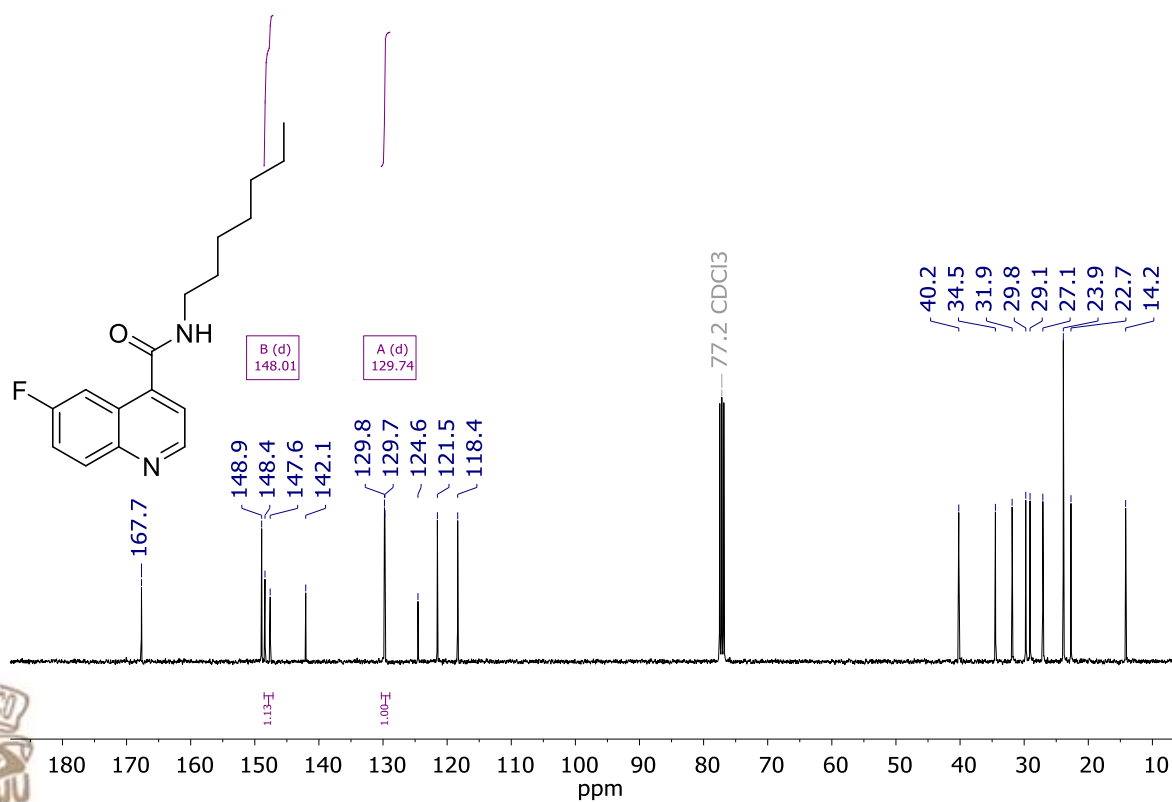
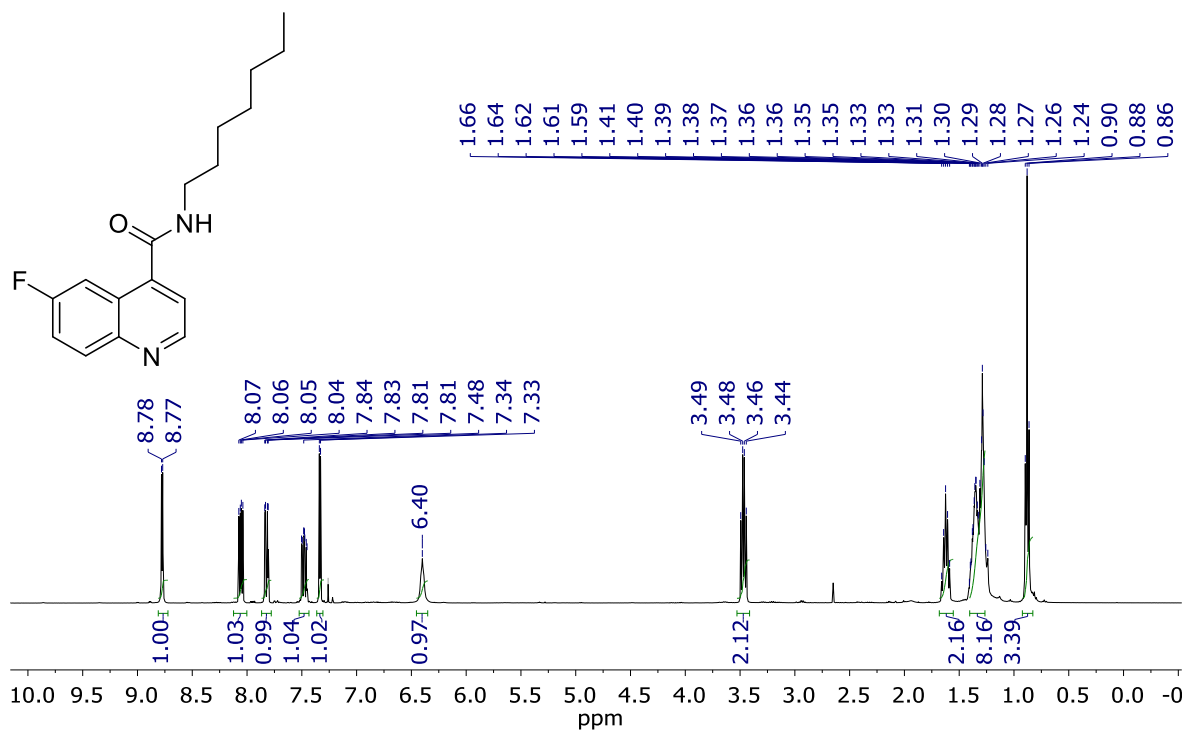


Figura 103.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189m** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

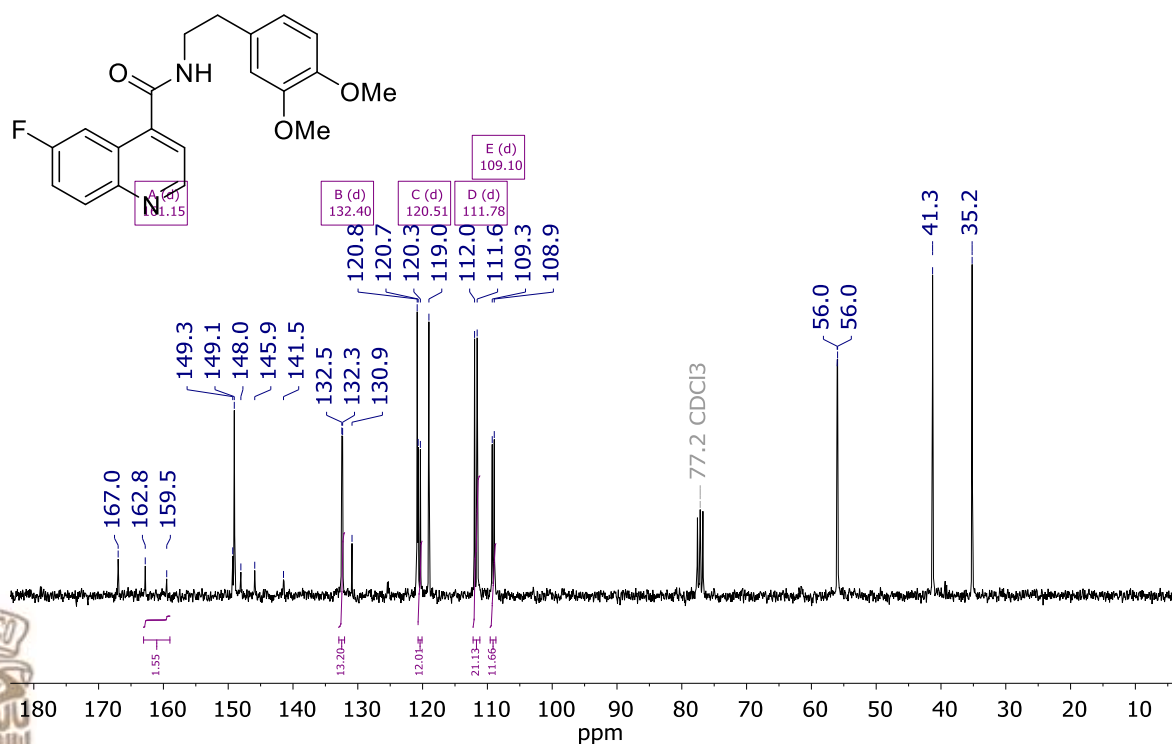
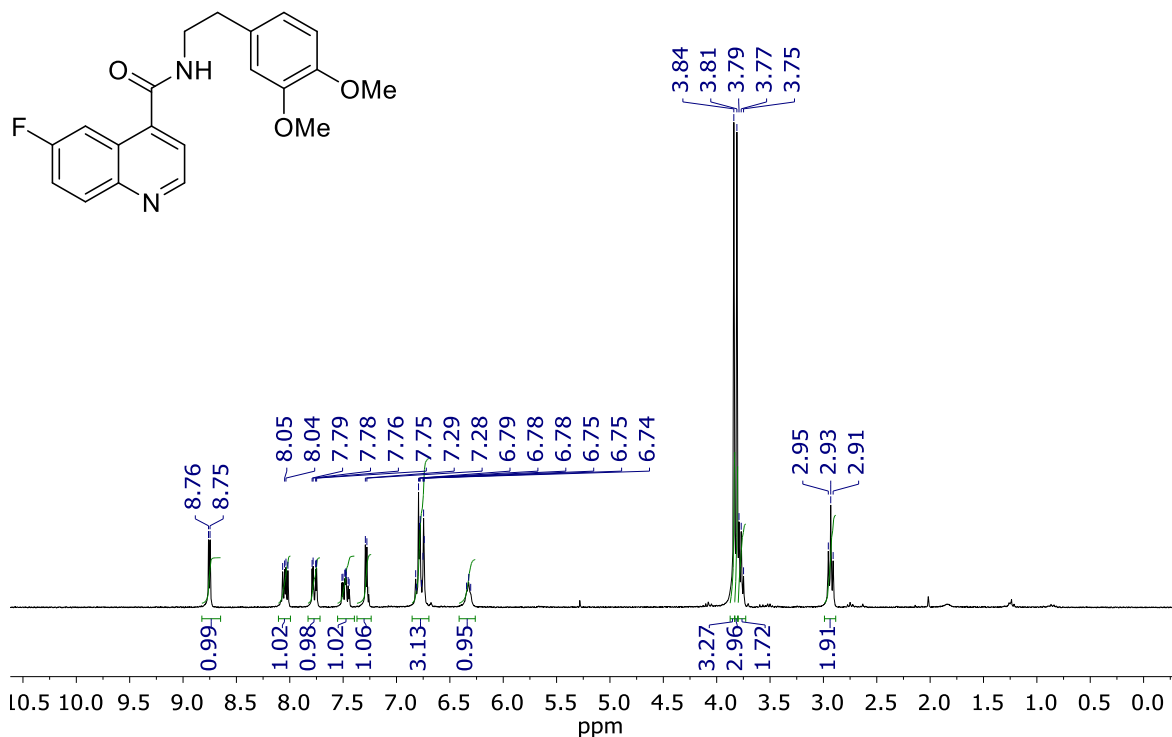


Figura 104. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **189n** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.

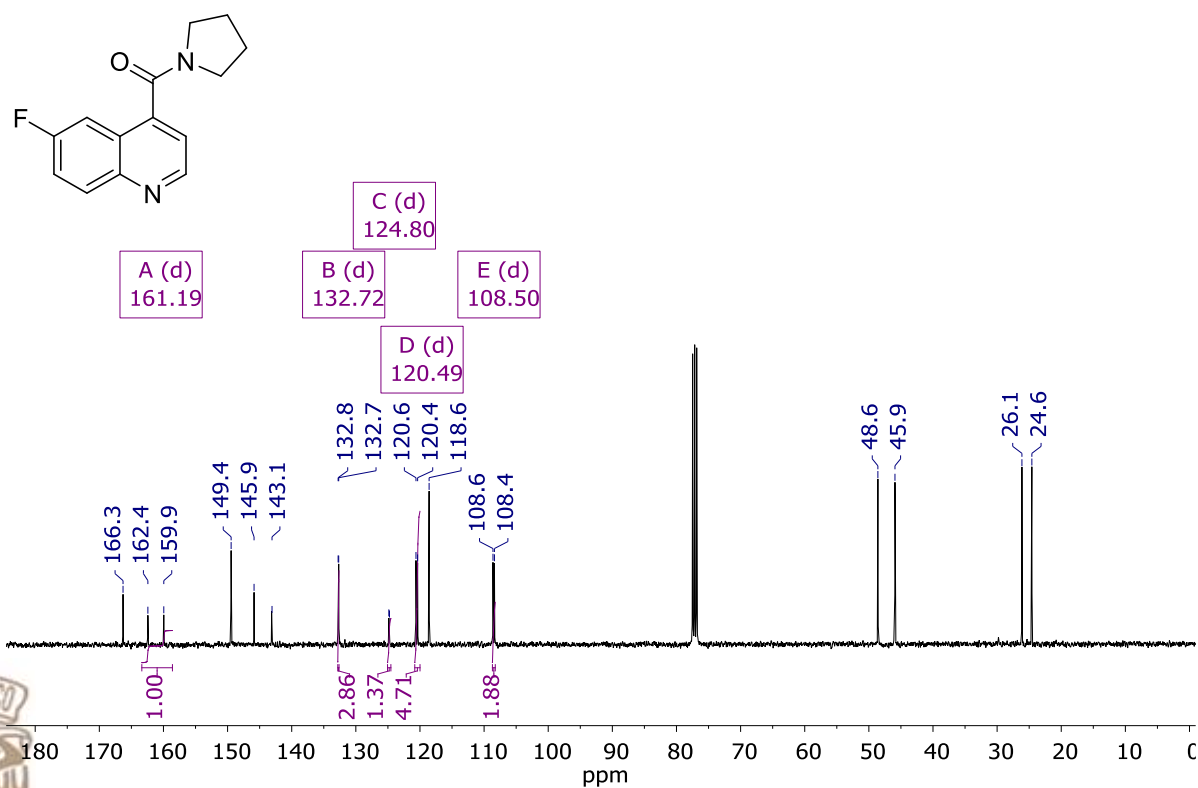
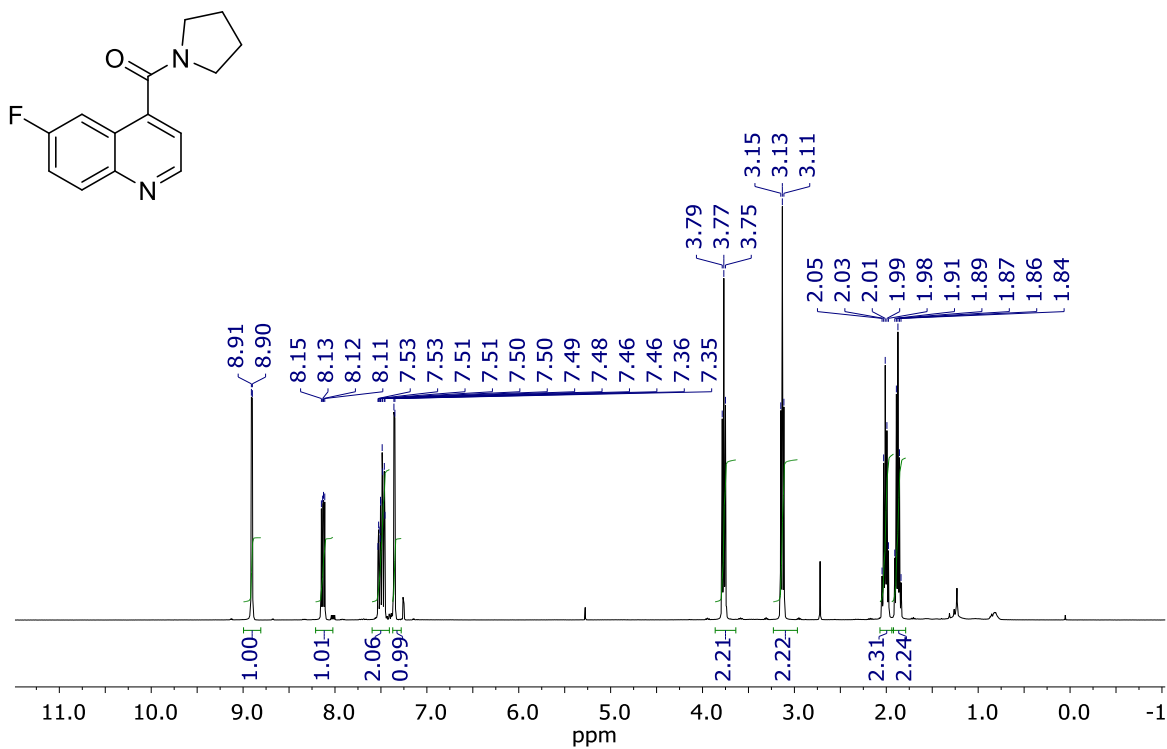


Figura 105. <sup>1</sup>RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR del compuesto **189o** en CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C.



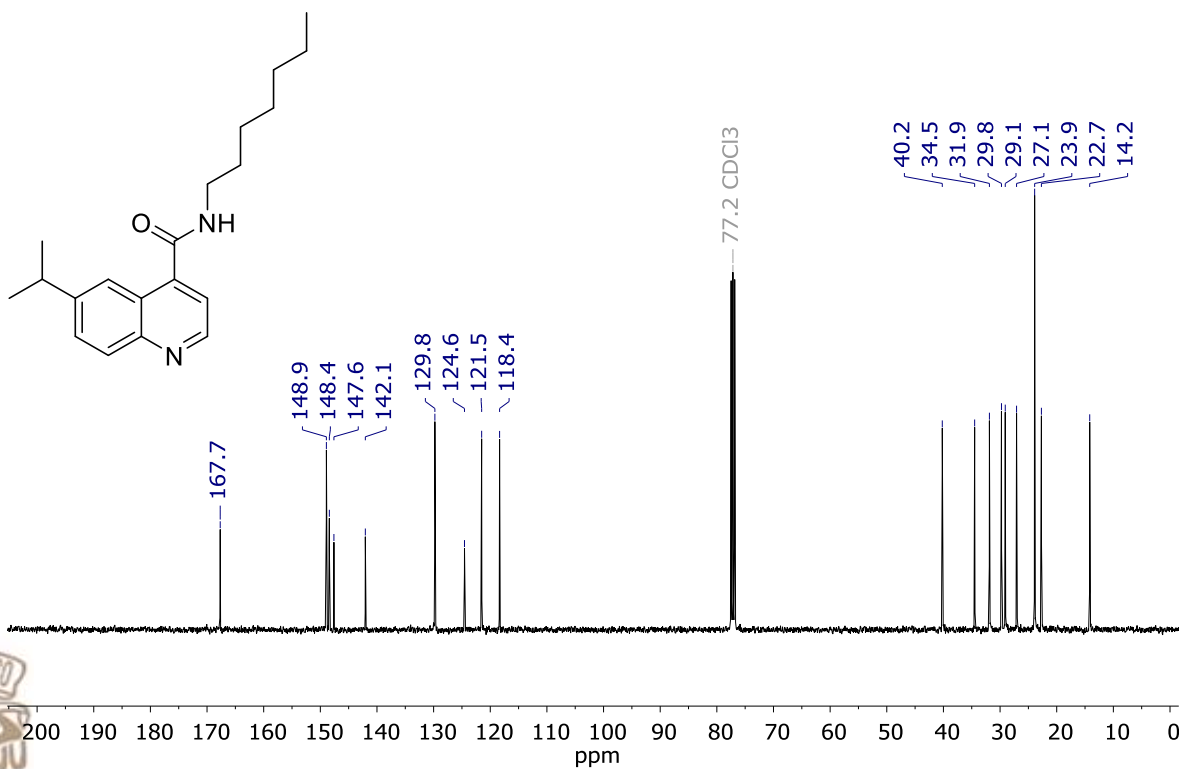
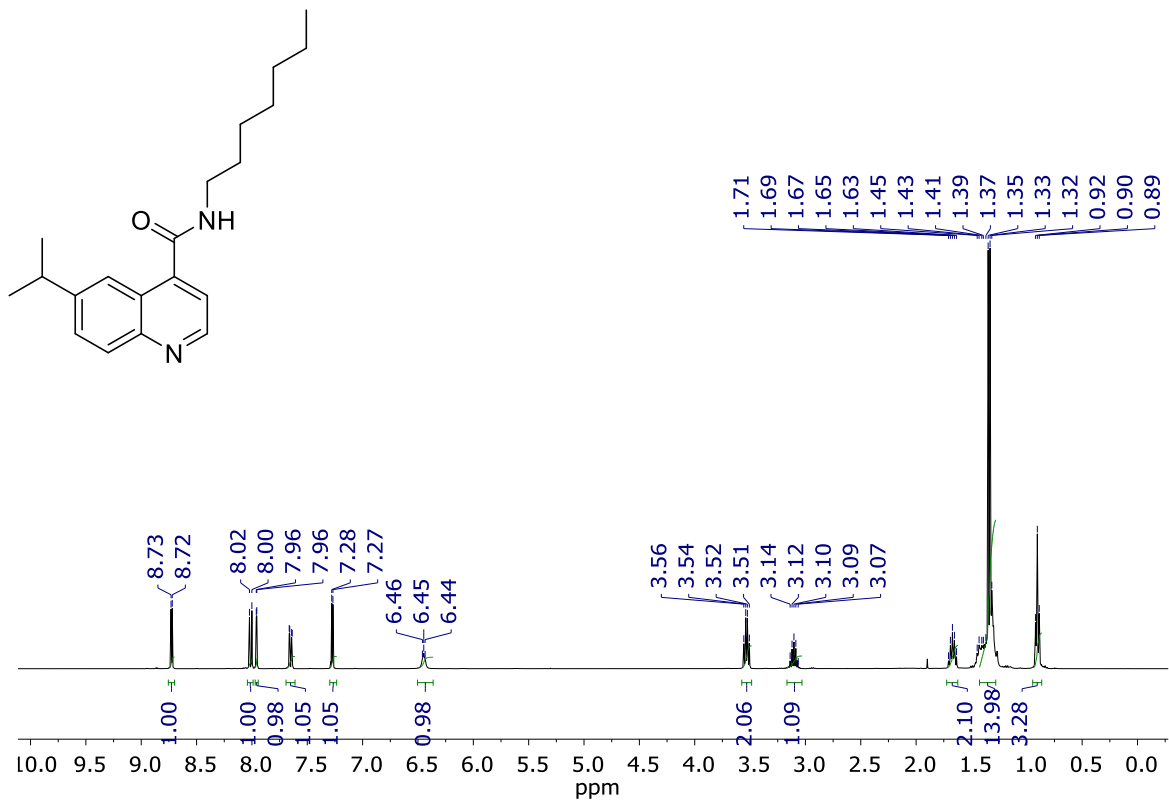


Figura 106.  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189p** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

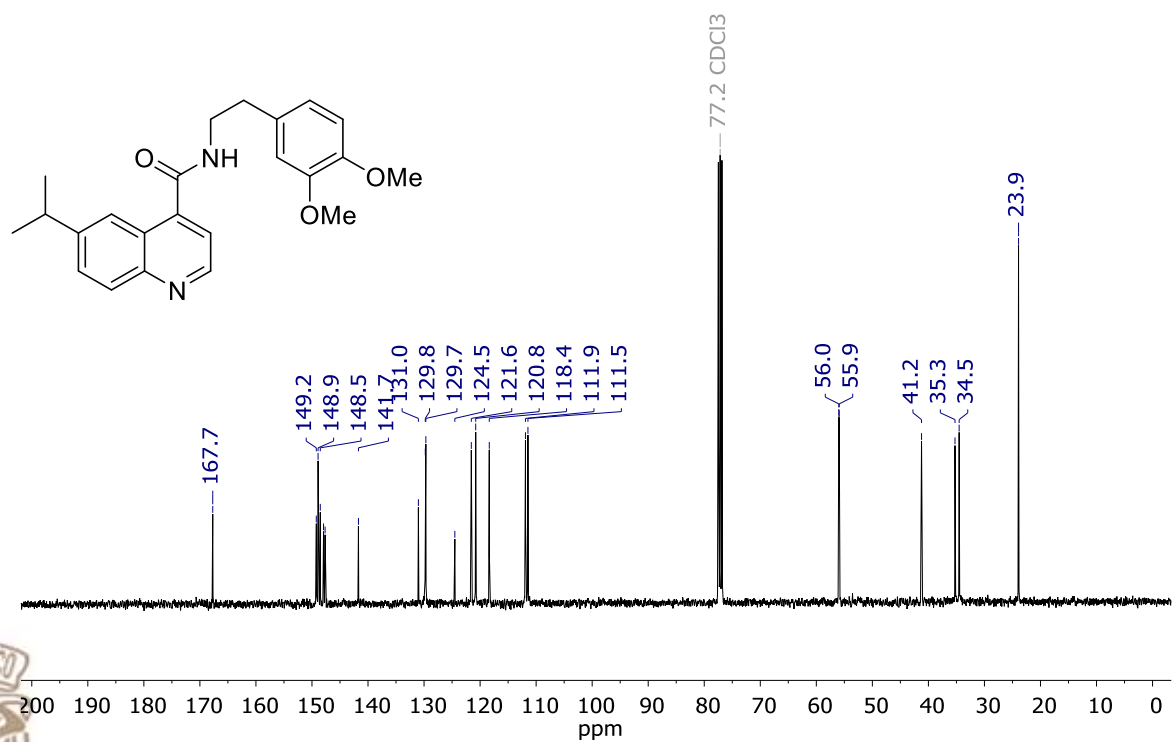
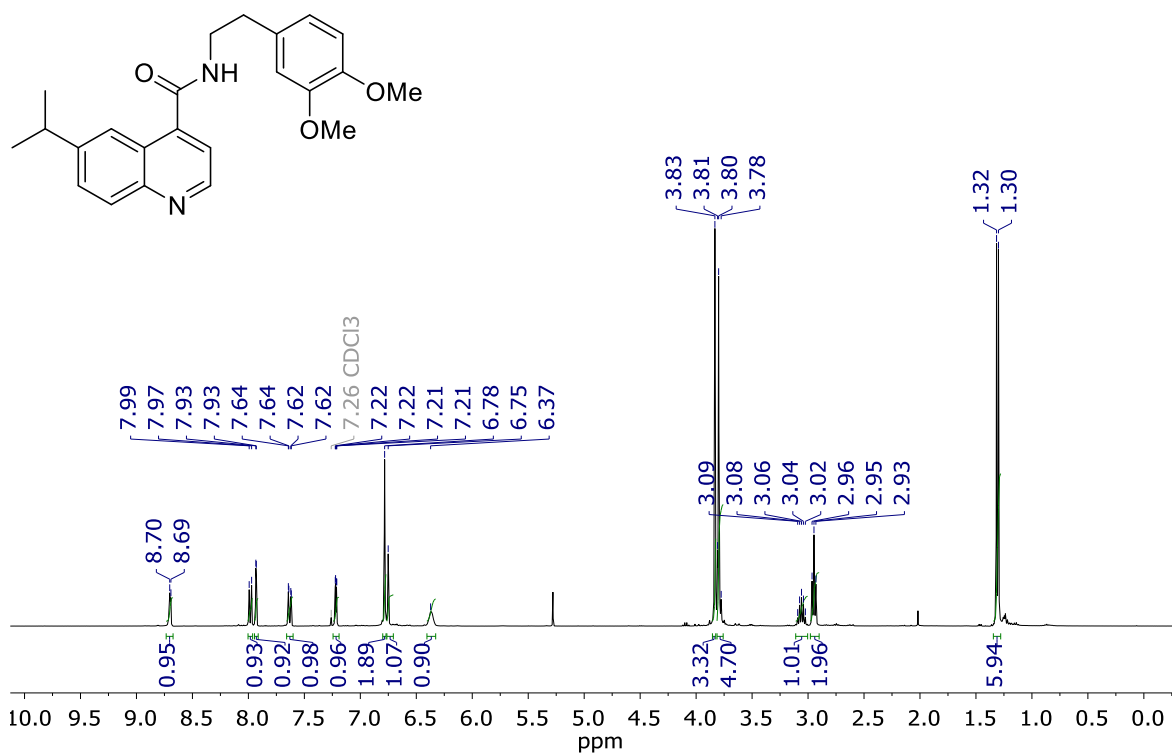


Figura 107.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **189q** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

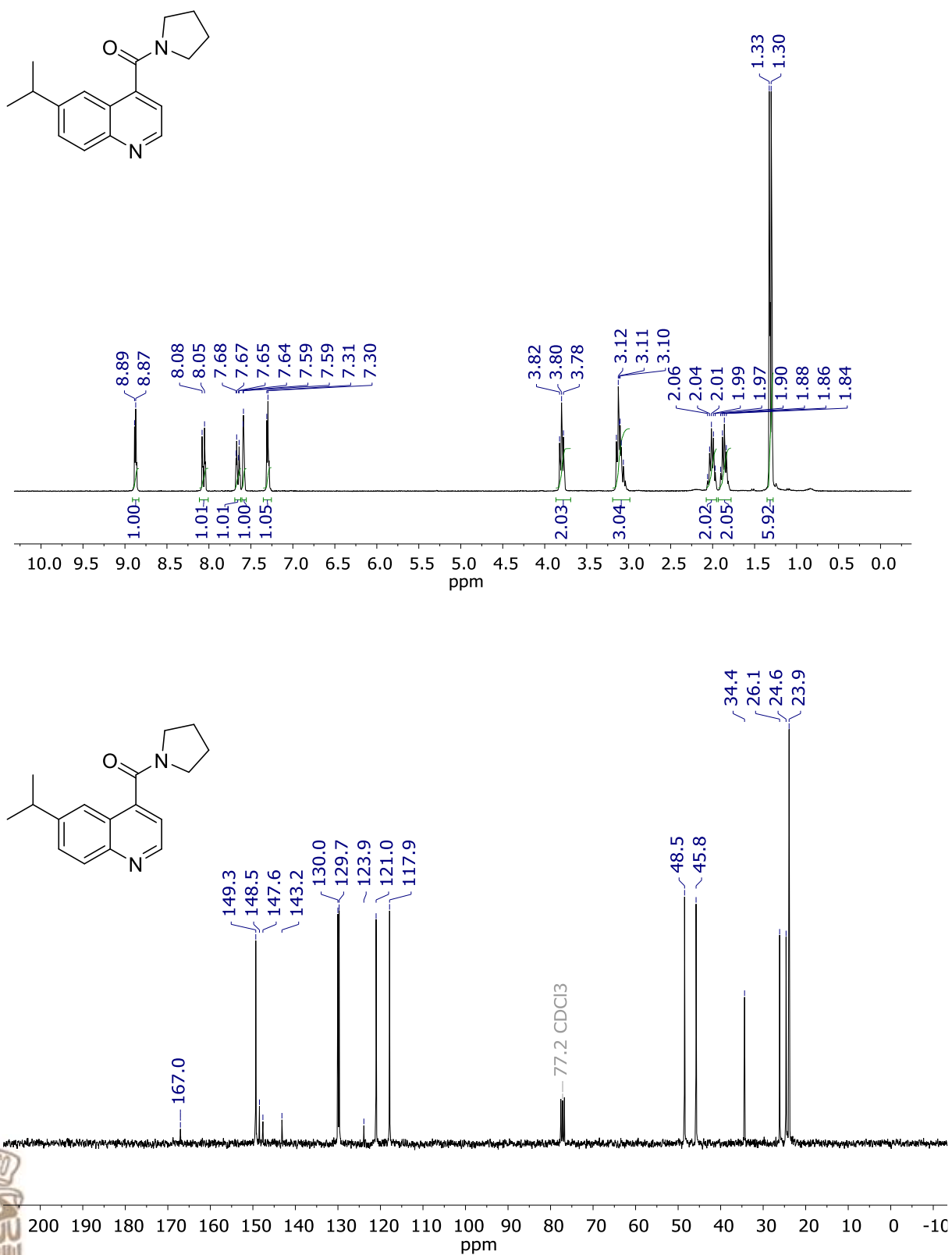


Figura 108.  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **92r** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

## Quinolin-4-carboxilatos

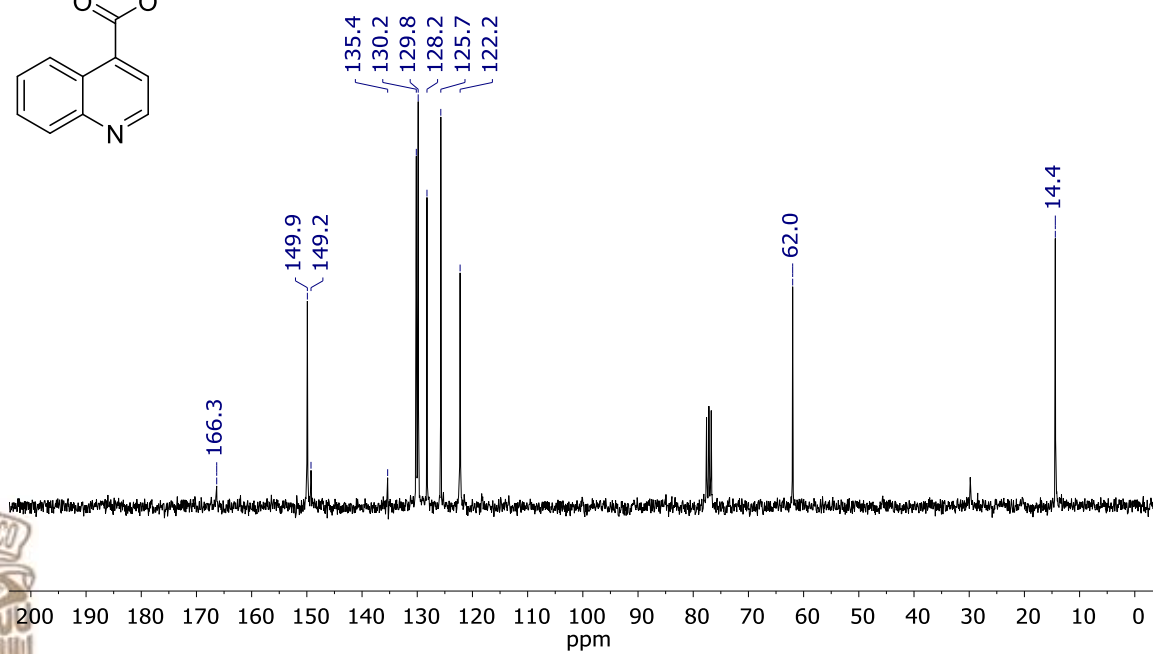
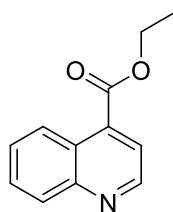
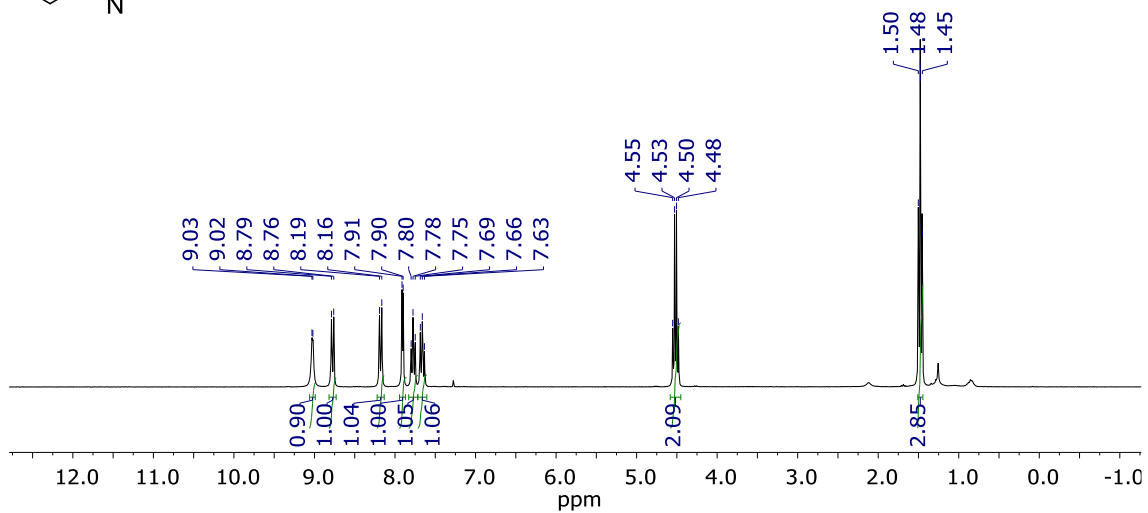
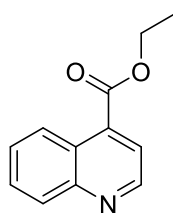
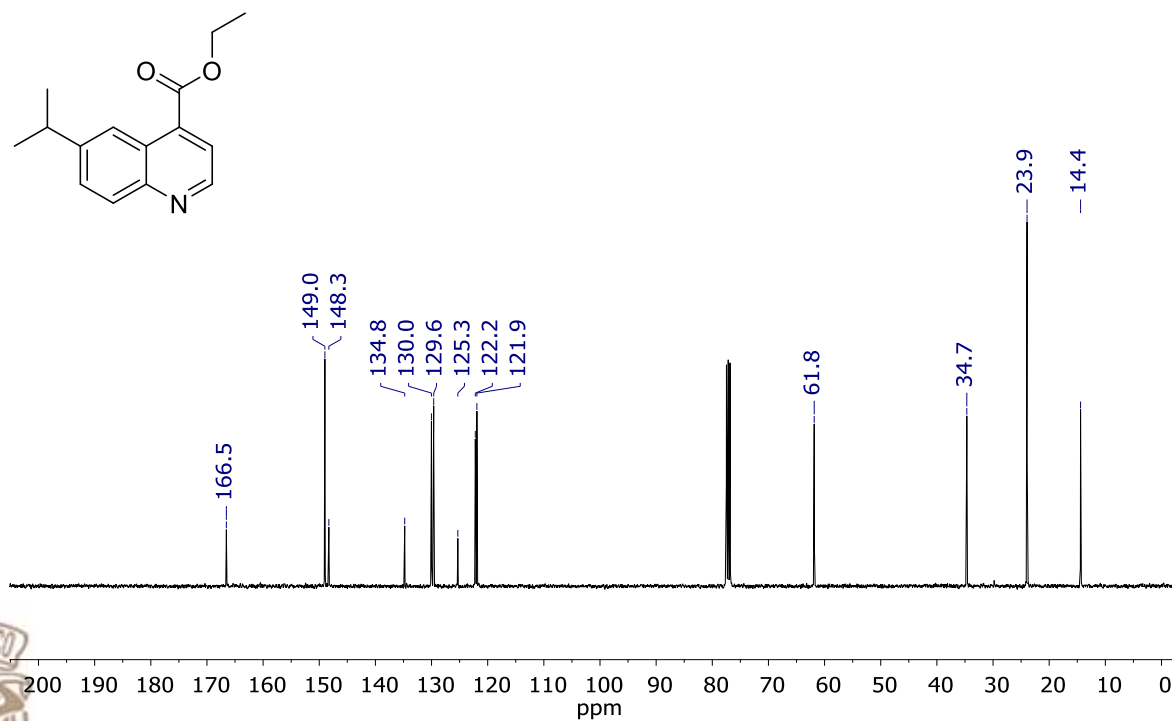
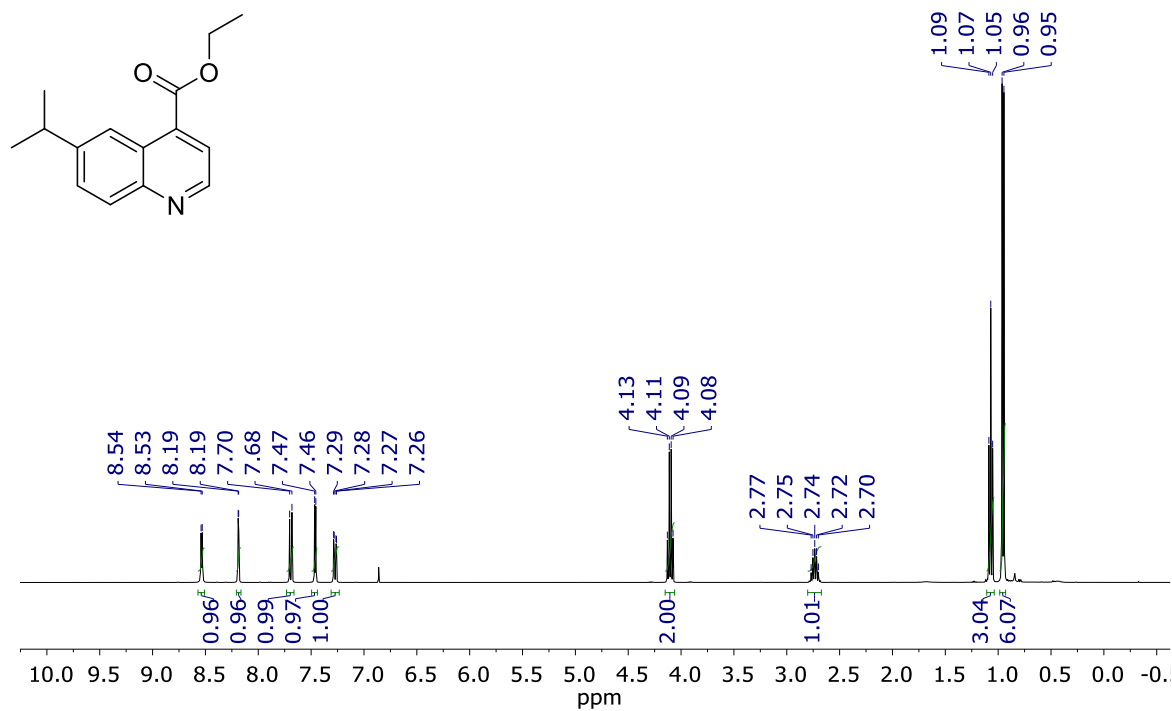
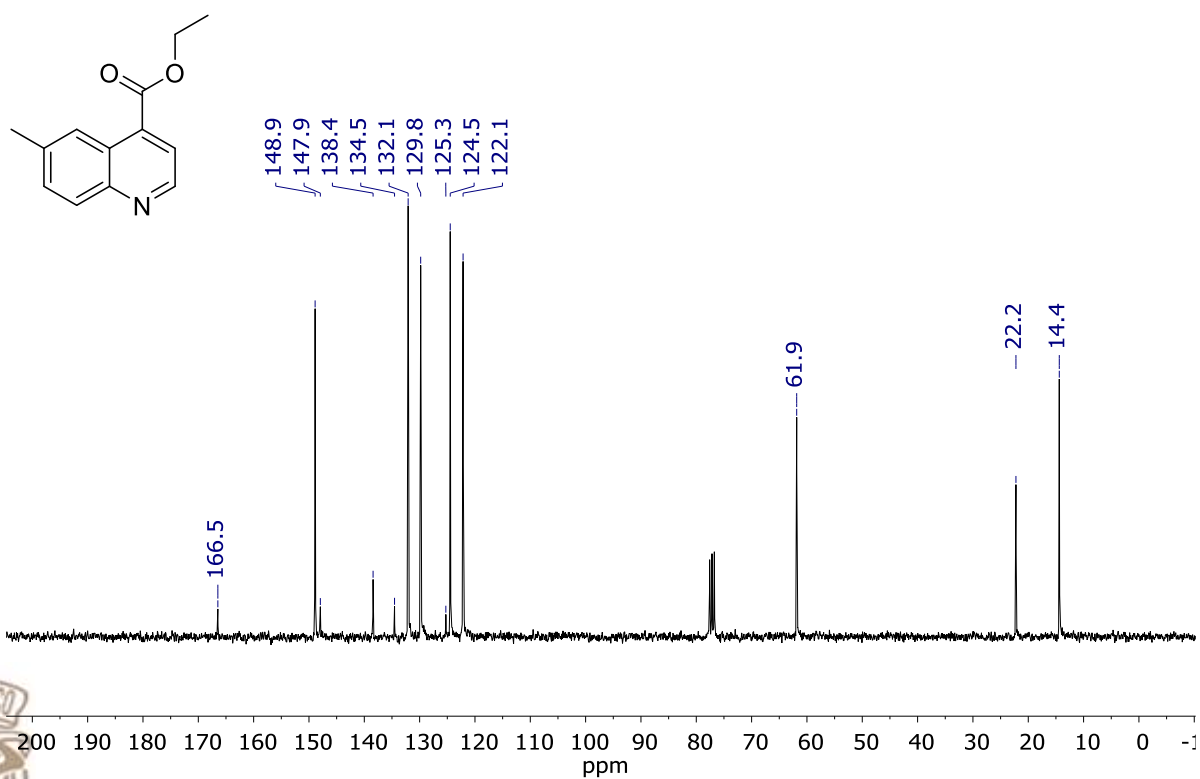
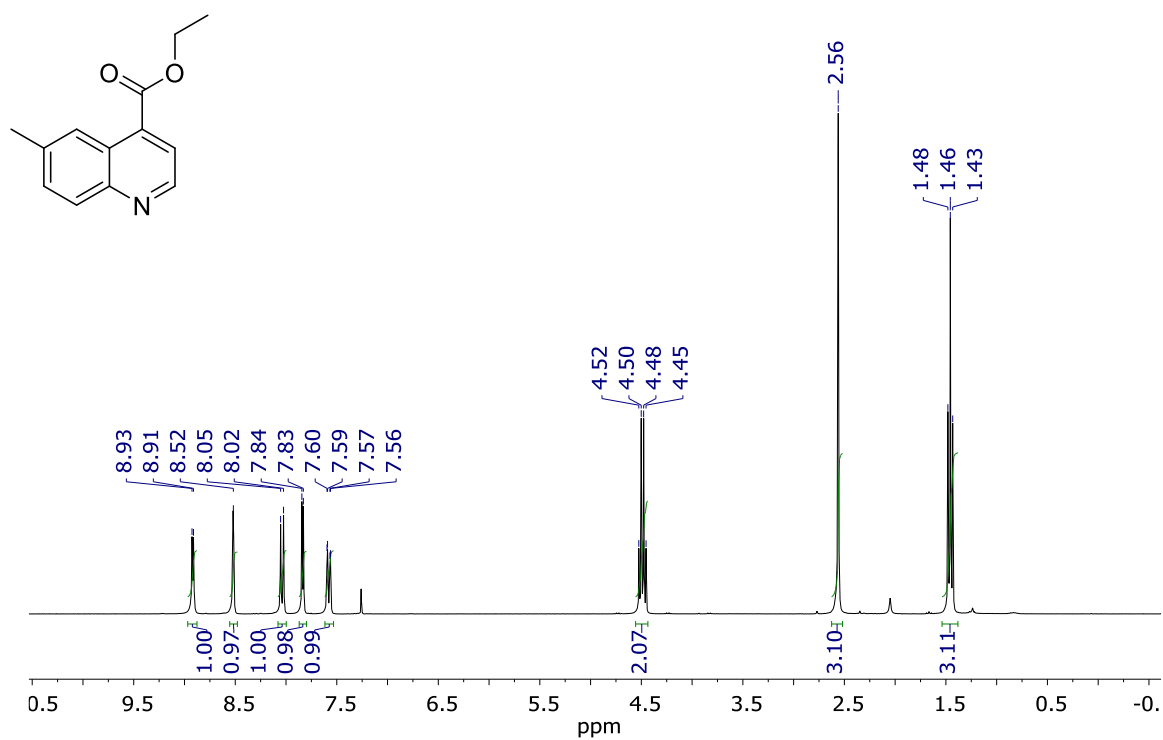


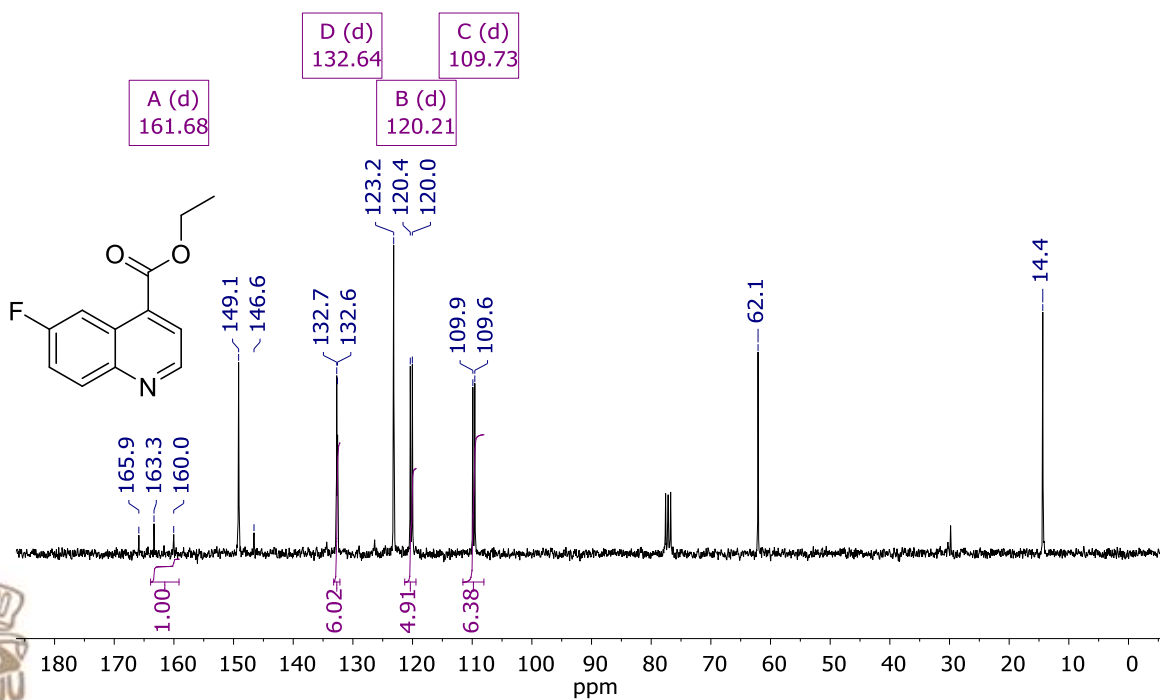
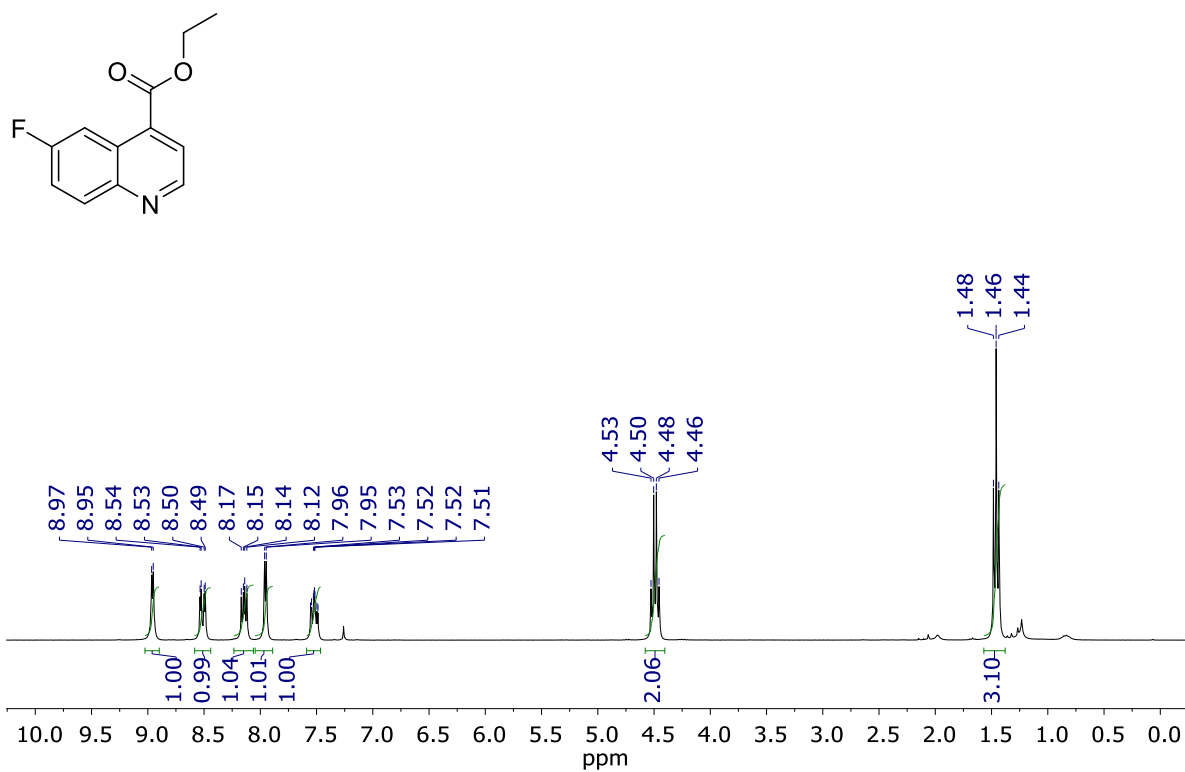
Figura 109.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191a** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 110.**  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191b** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 111.**  $^1\text{RMN}$  de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191c** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 112.**  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191d** en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

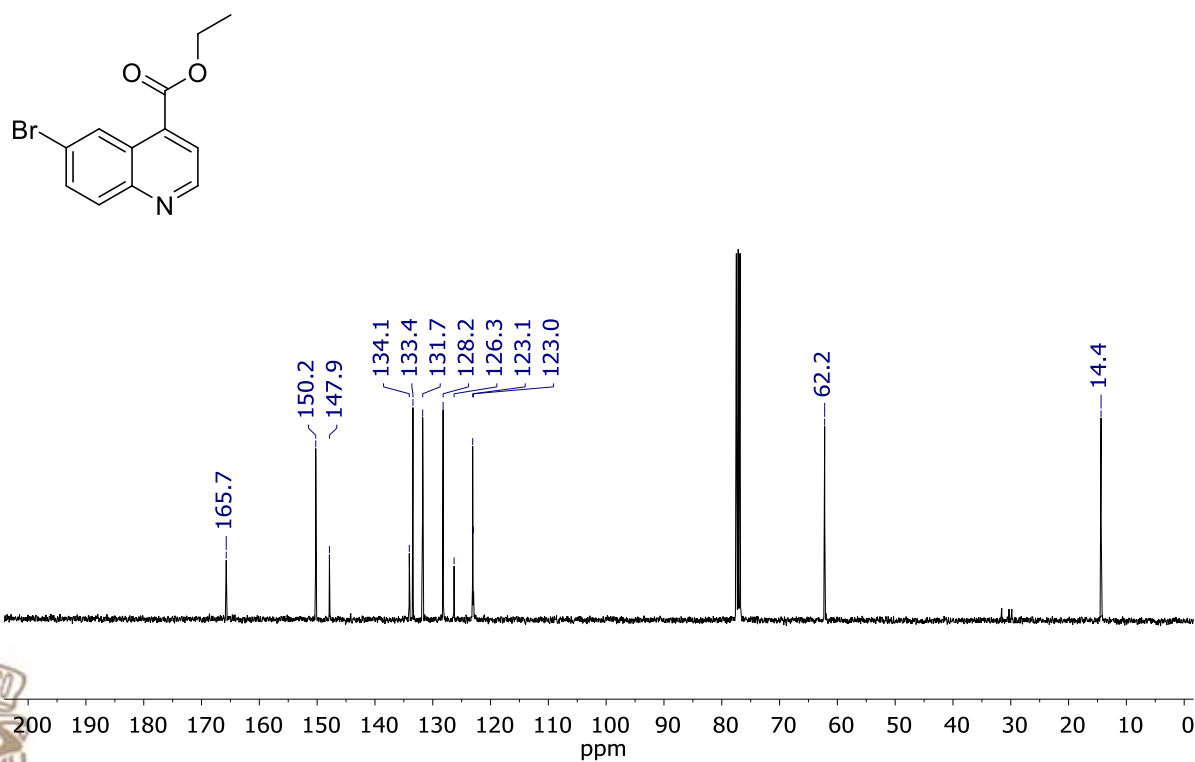
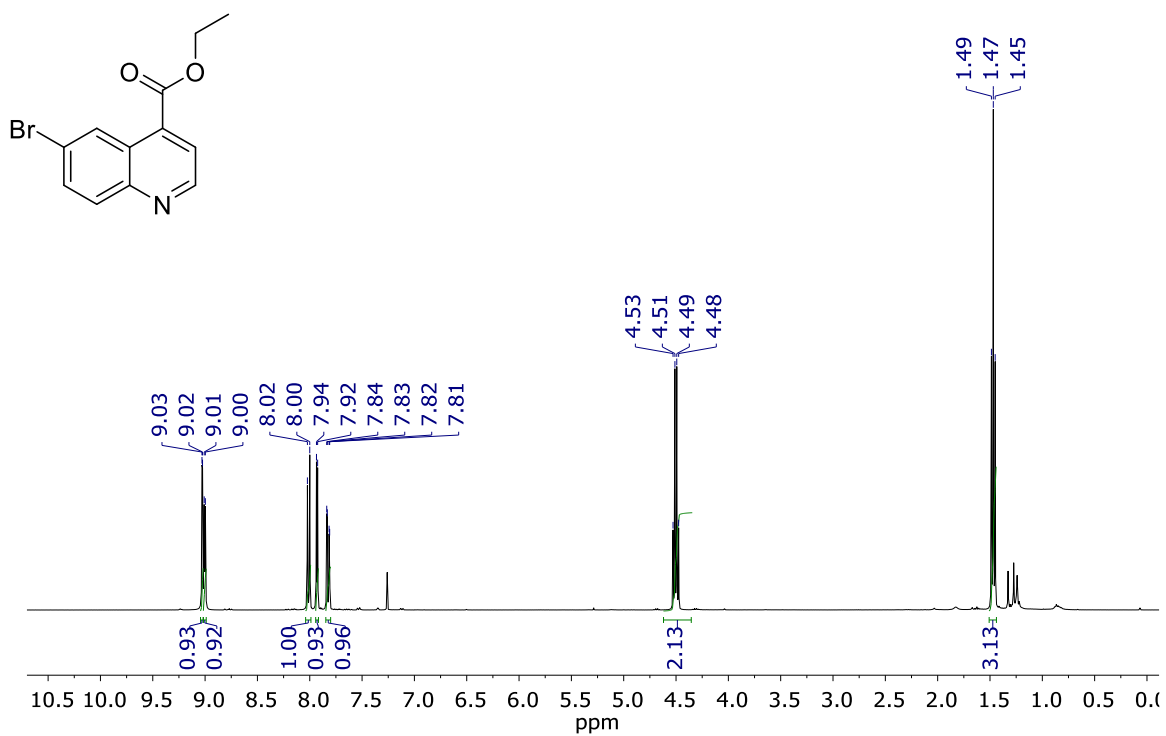


Figura 113.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191e** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .



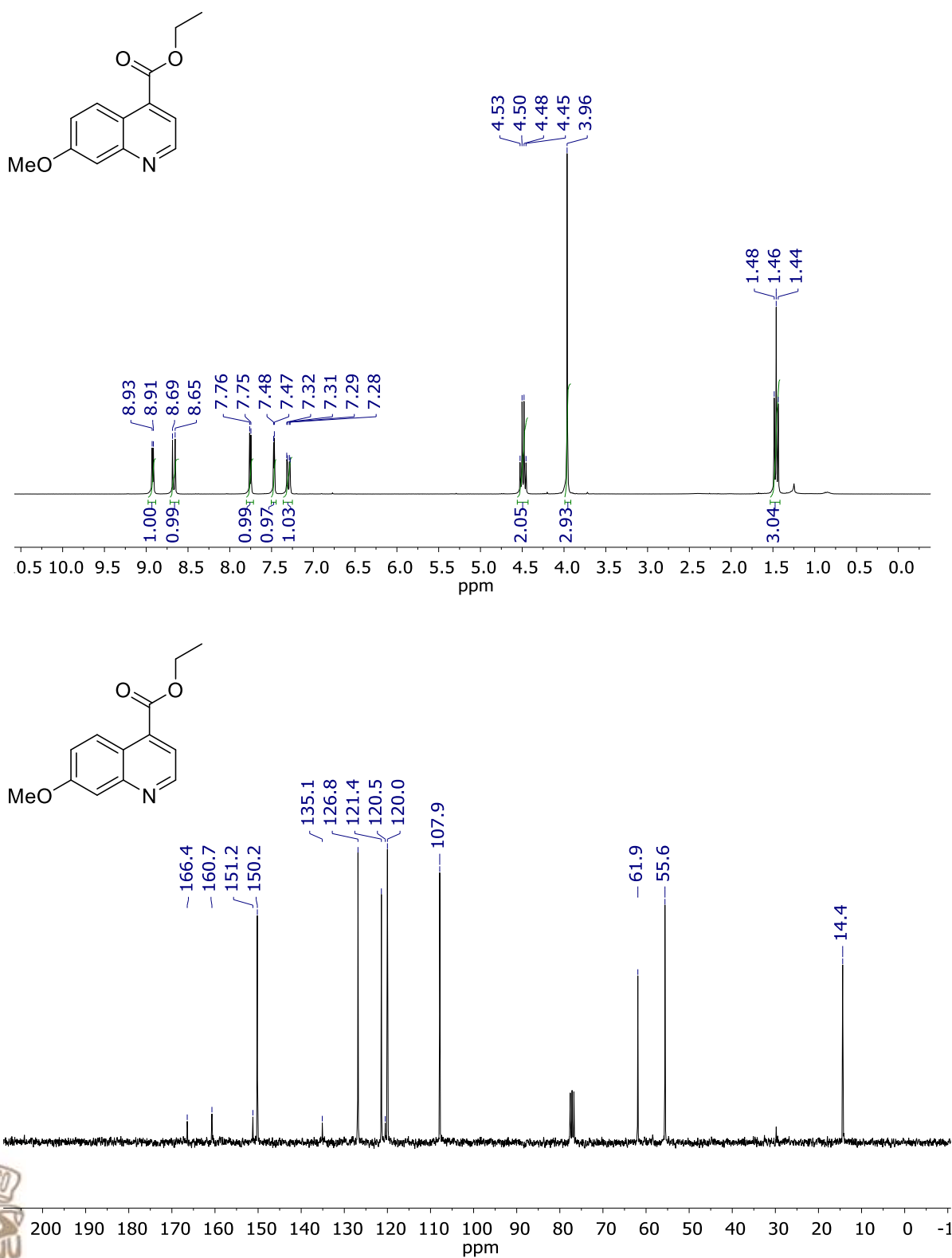


Figura 114.  $^1\text{H}$  RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191f** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

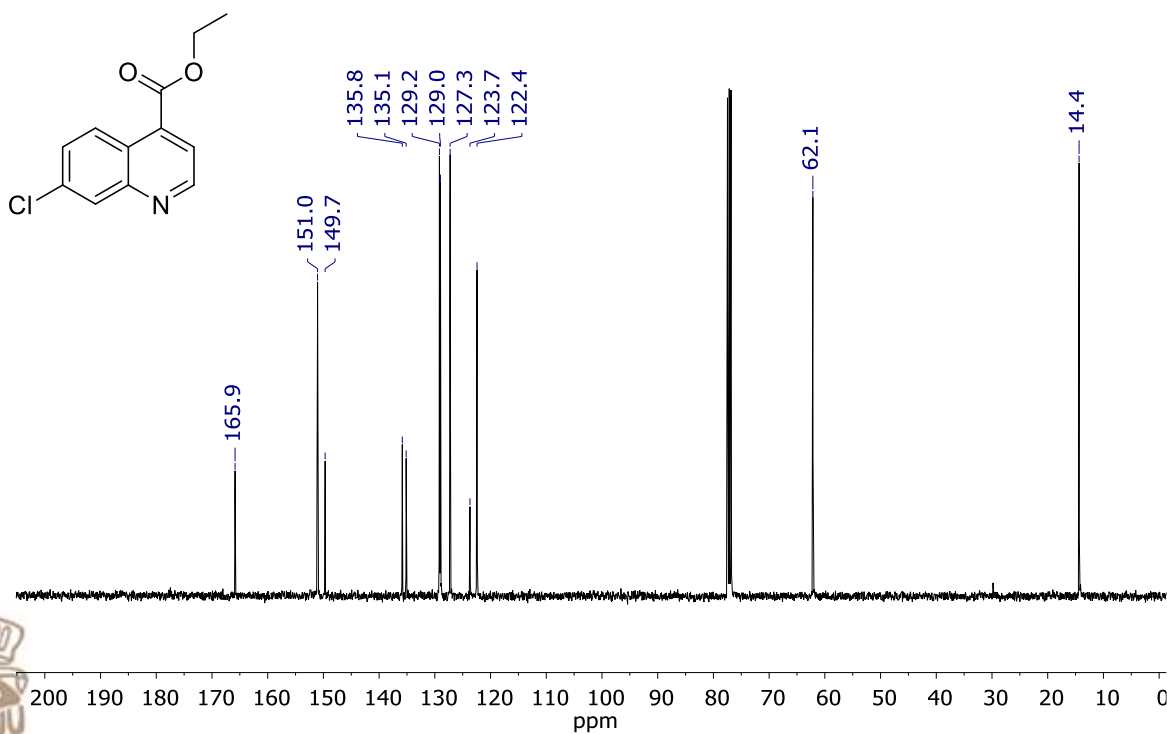
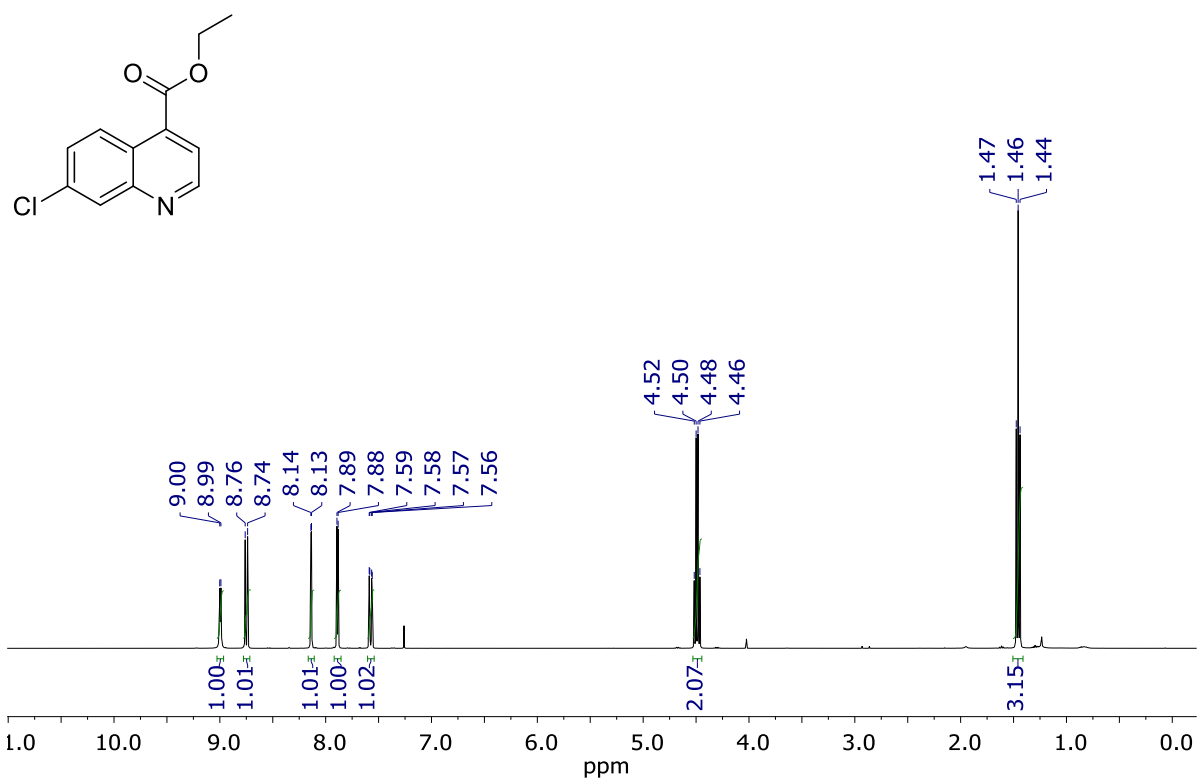


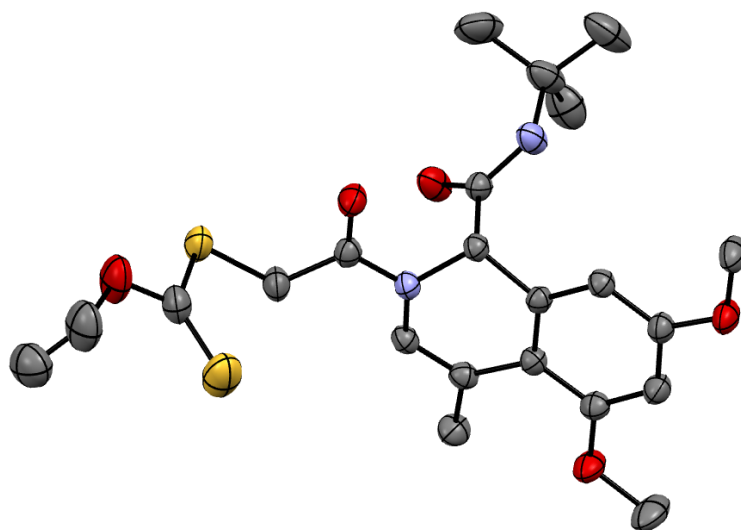
Figura 115.  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **191g** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

# *Difracción de rayos-X*



## Difracción de rayos-X

## Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Hidroarilación/Isomerización/Radical.



**Figura 116.** Estructura molecular del compuesto **98b**, con una probabilidad del 50%. Los hidrógenos de la estructura 98b se omitieron por fines de claridad.

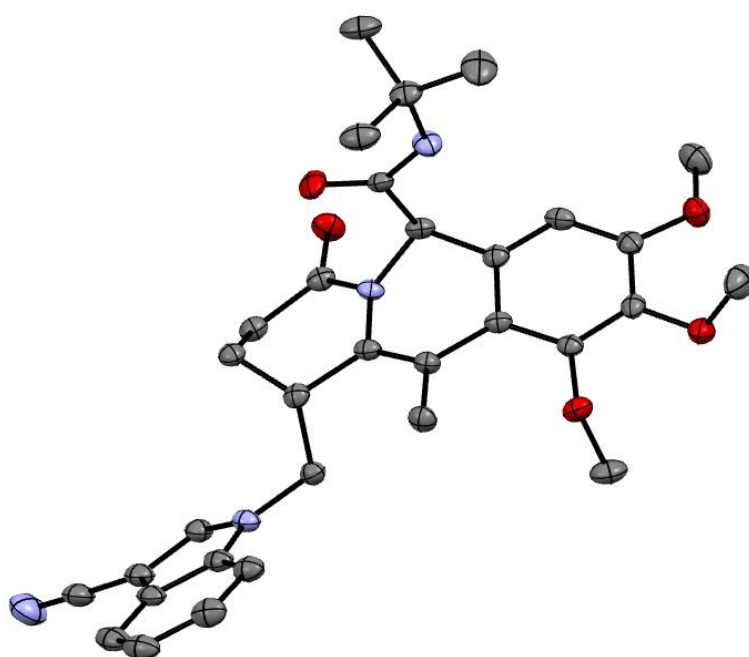
**Tabla 13.** Datos cristalográficos del compuesto **98b**. Código de identificación 091MGL17 (Resuelta por: Simón Hernández).

Compound	<b>98b</b>	
Identification code	091MGL17	
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	
Formula weight	466.60	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.3935(2) Å	α = 101.6556(9)°.
	b = 10.4927(2) Å	β = 99.4937(9)°.
	c = 13.2637(2) Å	γ = 99.8730(9)°.
Volume	1234.11(4) Å <sup>3</sup>	
Z	2	



Density (calculated)	1.256 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	2.237 mm <sup>-1</sup>
F(000)	496
Crystal size	0.301 x 0.159 x 0.066 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	3.477 to 68.312°.
Index ranges	-10<=h<=11, -12<=k<=10, -15<=l<=15
Reflections collected	12403
Independent reflections	4497 [R(int) = 0.0241]
Completeness to theta = 67.679°	99.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7502 and 0.6466
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4497 / 130 / 341
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.052
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0634, wR2 = 0.1558
R indices (all data)	R1 = 0.0773, wR2 = 0.1693
Largest diff. peak and hole	0.476 and -0.491 e.Å <sup>-3</sup>





**Figura 117.** Estructura molecular del compuesto **92b**, con una probabilidad del 50%. Los hidrógenos de la estructura 98b se omitieron por fines de claridad.

**Tabla 14.** Datos cristalográficos del compuesto **92b**. Código de identificación 550MGL16 (Resuelta por: Simón Hernández).

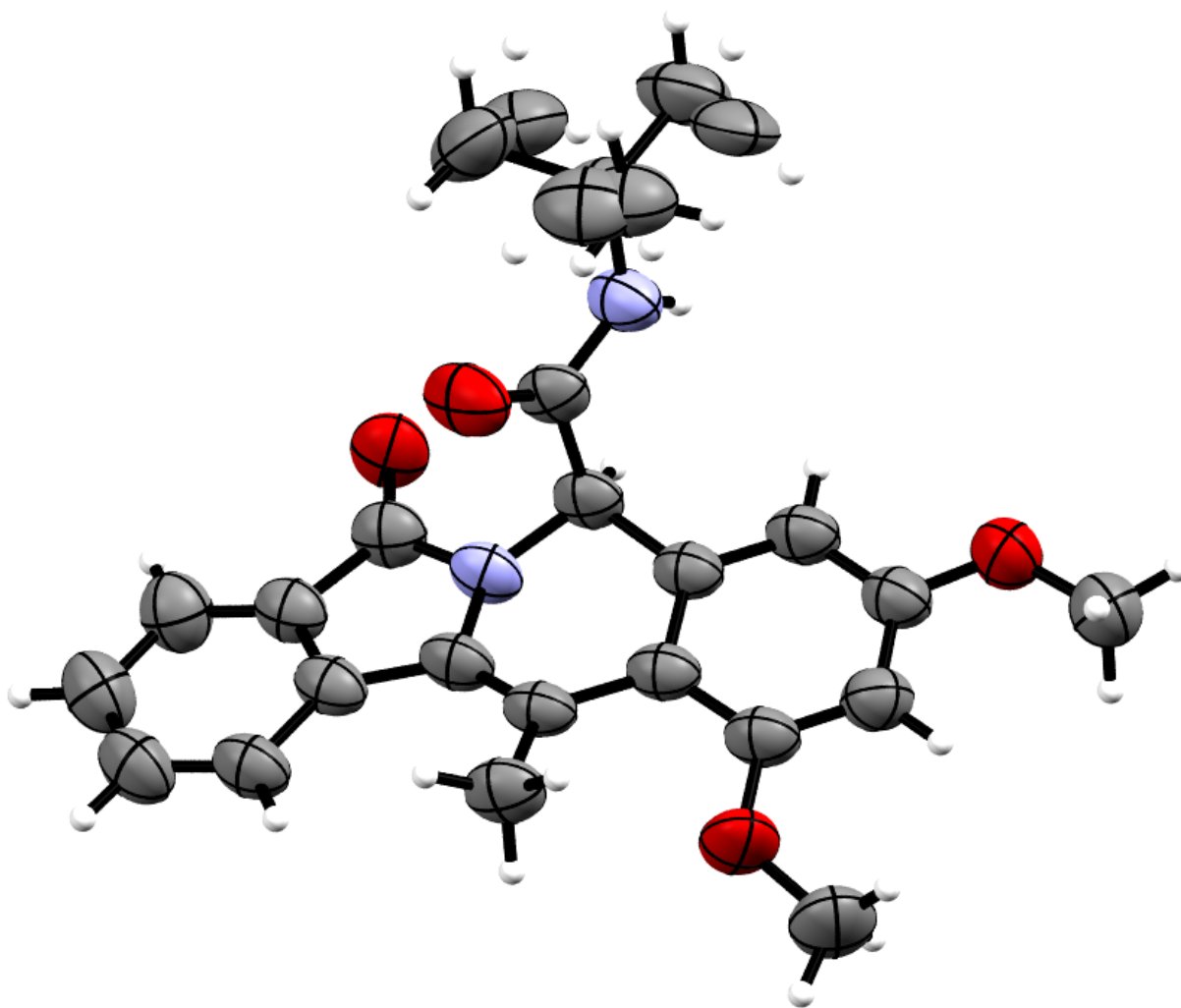
Compound	<b>92b</b>	
Identification code	550MGL16	
Empirical formula	C <sub>36</sub> H <sub>45</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>	
Formula weight	645.76	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.5854(5) Å	$\alpha = 109.151(4)^\circ$ .
	b = 11.9947(8) Å	$\beta = 92.248(4)^\circ$ .
	c = 17.1334(11) Å	$\gamma = 92.760(4)^\circ$ .
Volume	1661.97(19) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.290 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.732 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	690	
Crystal size	0.226 x 0.138 x 0.084 mm <sup>3</sup>	

Theta range for data collection	2.735 to 68.447°.
Index ranges	-10<=h<=9, -14<=k<=14, -20<=l<=20
Reflections collected	17096
Independent reflections	5902 [R(int) = 0.1030]
Completeness to theta = 67.679°	96.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8643 and 0.6712
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5902 / 59 / 459
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.163
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.1403, wR2 = 0.2728
R indices (all data)	R1 = 0.1855, wR2 = 0.3038
Largest diff. peak and hole	0.411 and -0.352 e.Å <sup>-3</sup>



**Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Hidroarilación/Isomerización/Heck.**

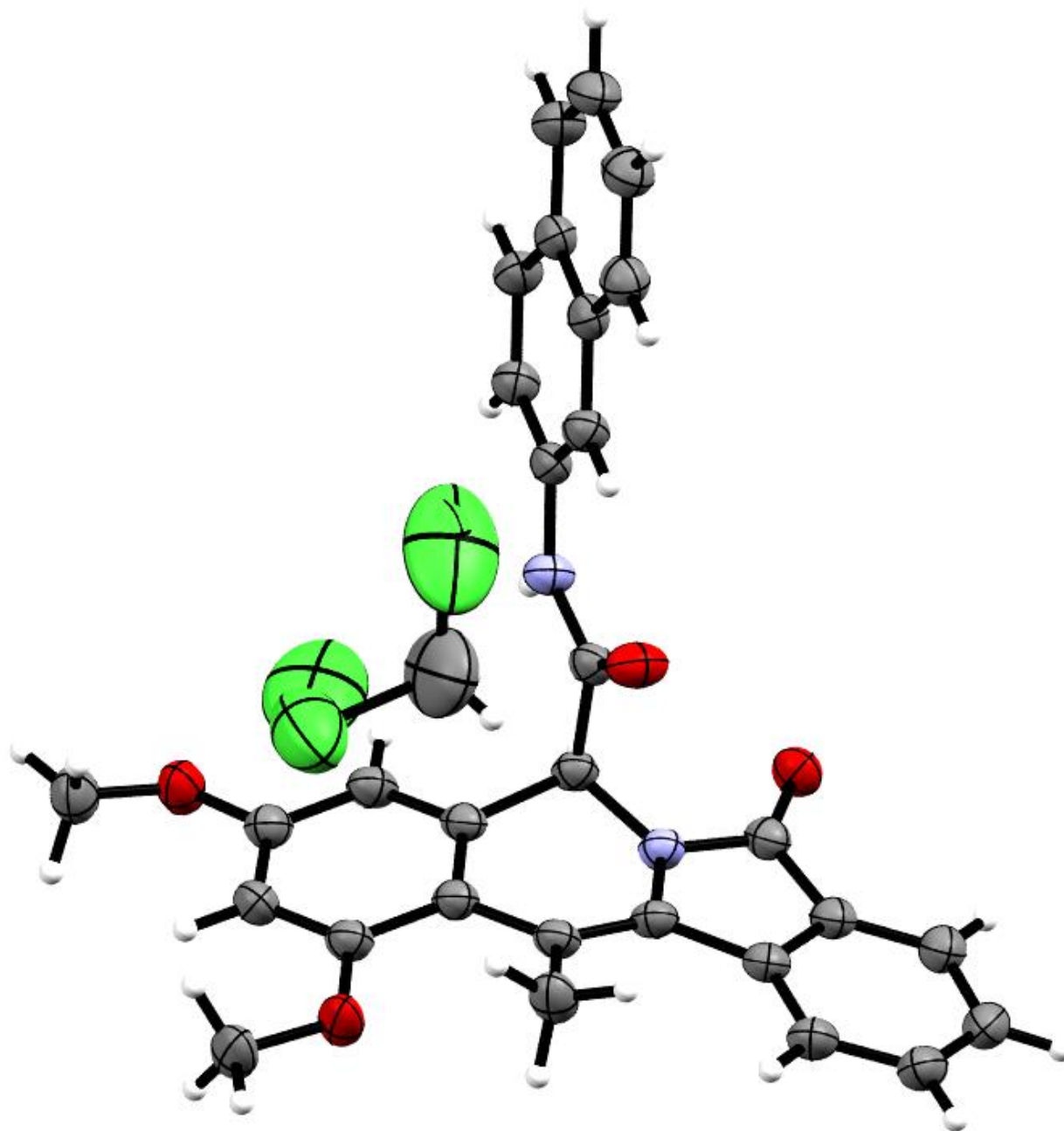
Los cristales de los compuestos **93f**, **93g**, **93h**, **93r**, **111a** y **111e** se obtuvieron mediante evaporación lenta de diclorometano con grupos espaciales P-1 (**93f**, **93g**, **93r**) y P2<sub>1</sub>/n (**93h**, **111a**, **111e**).



**Figura 118.** Estructura molecular del compuesto **93f**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

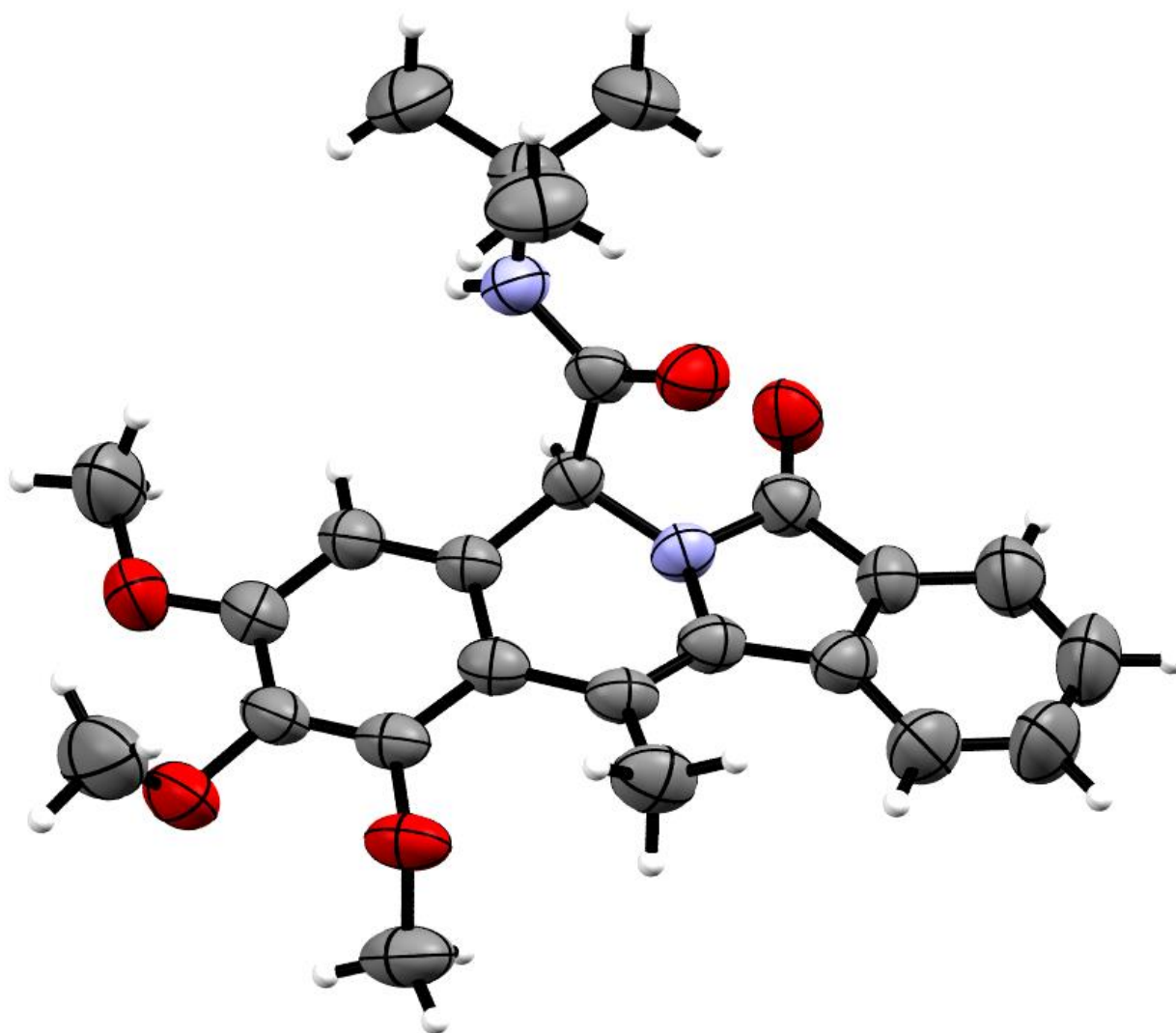






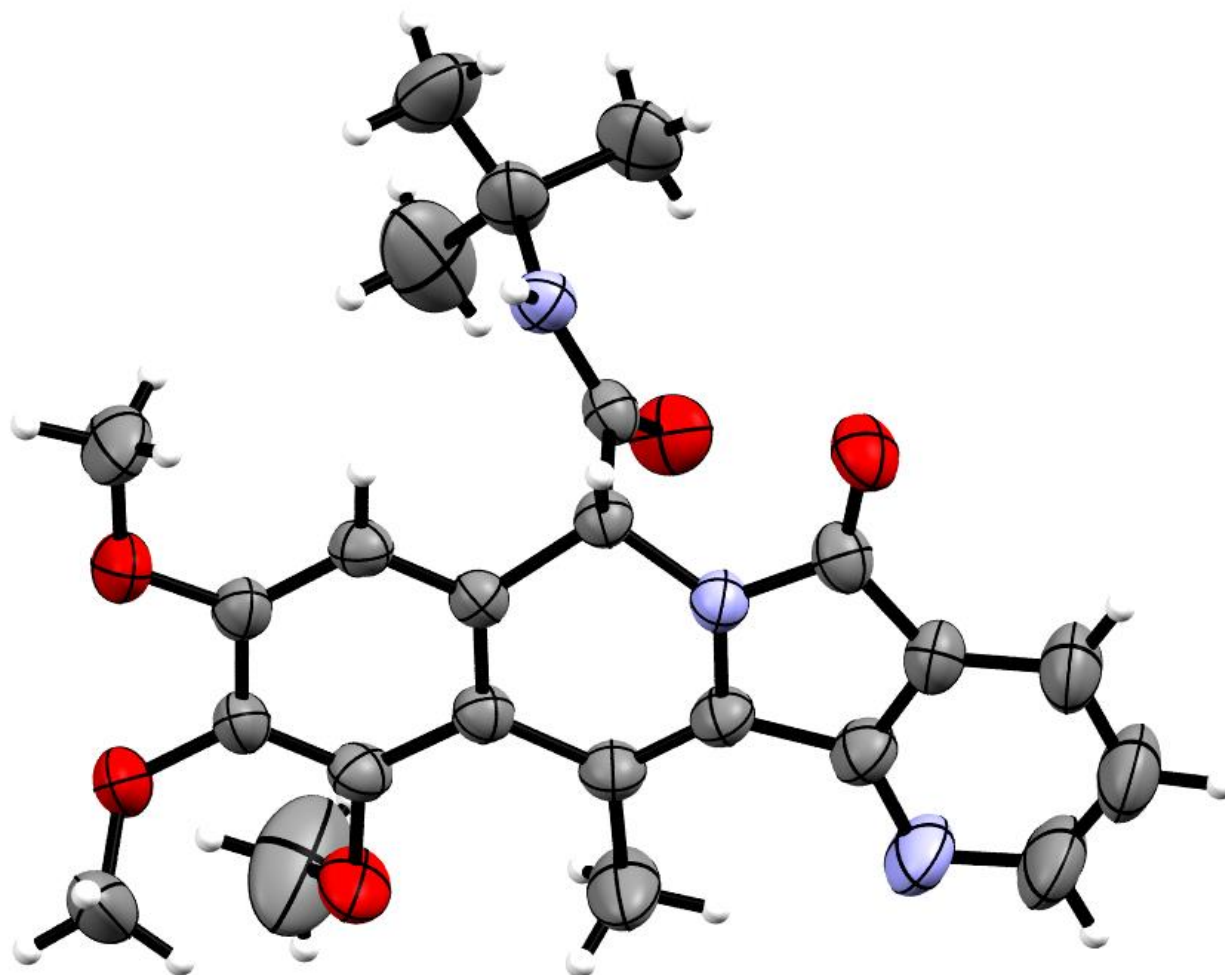
**Figura 119.** Estructura molecular del compuesto **93g** con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.





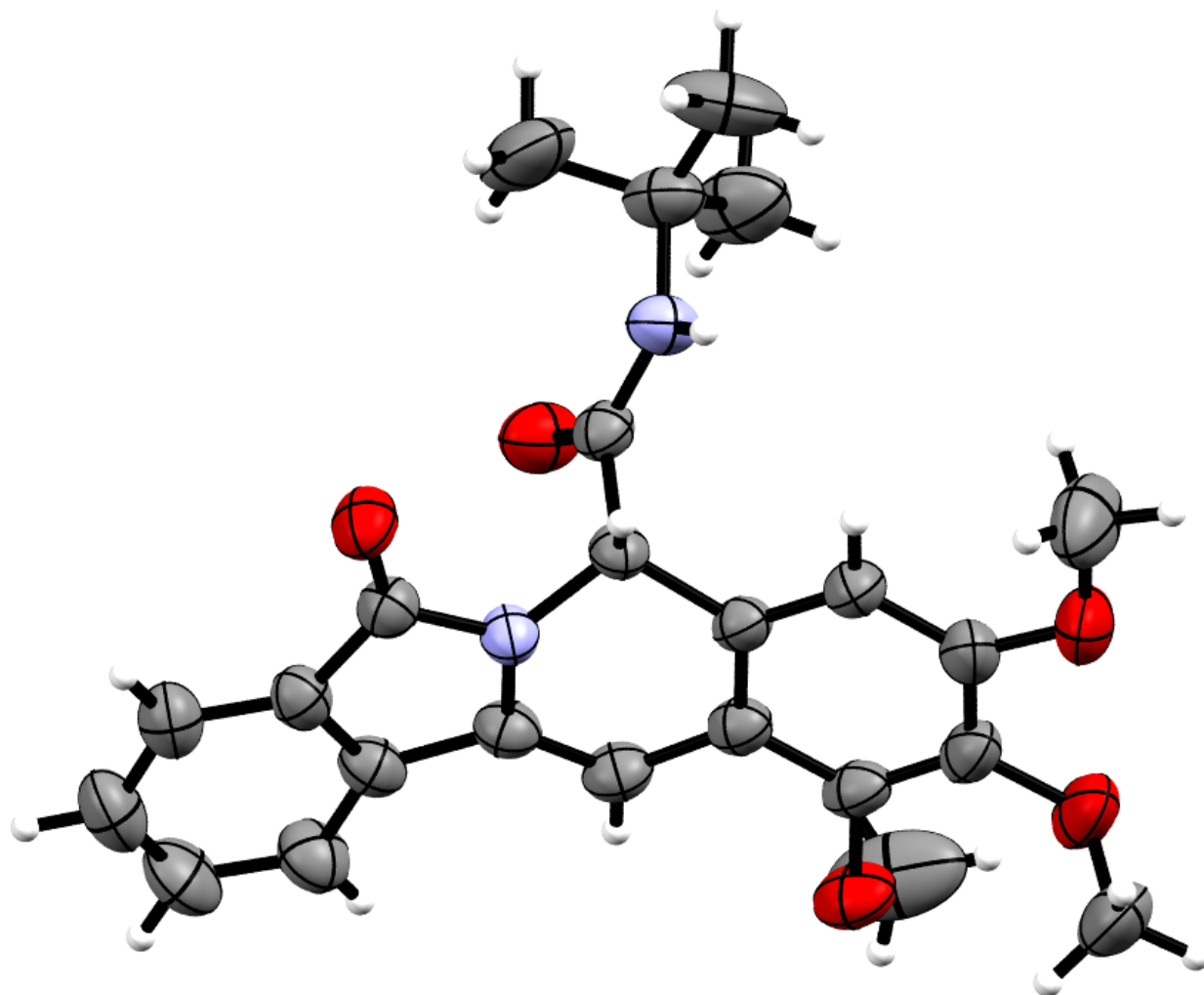
**Figura 120.** Estructura molecular del compuesto **93h**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.





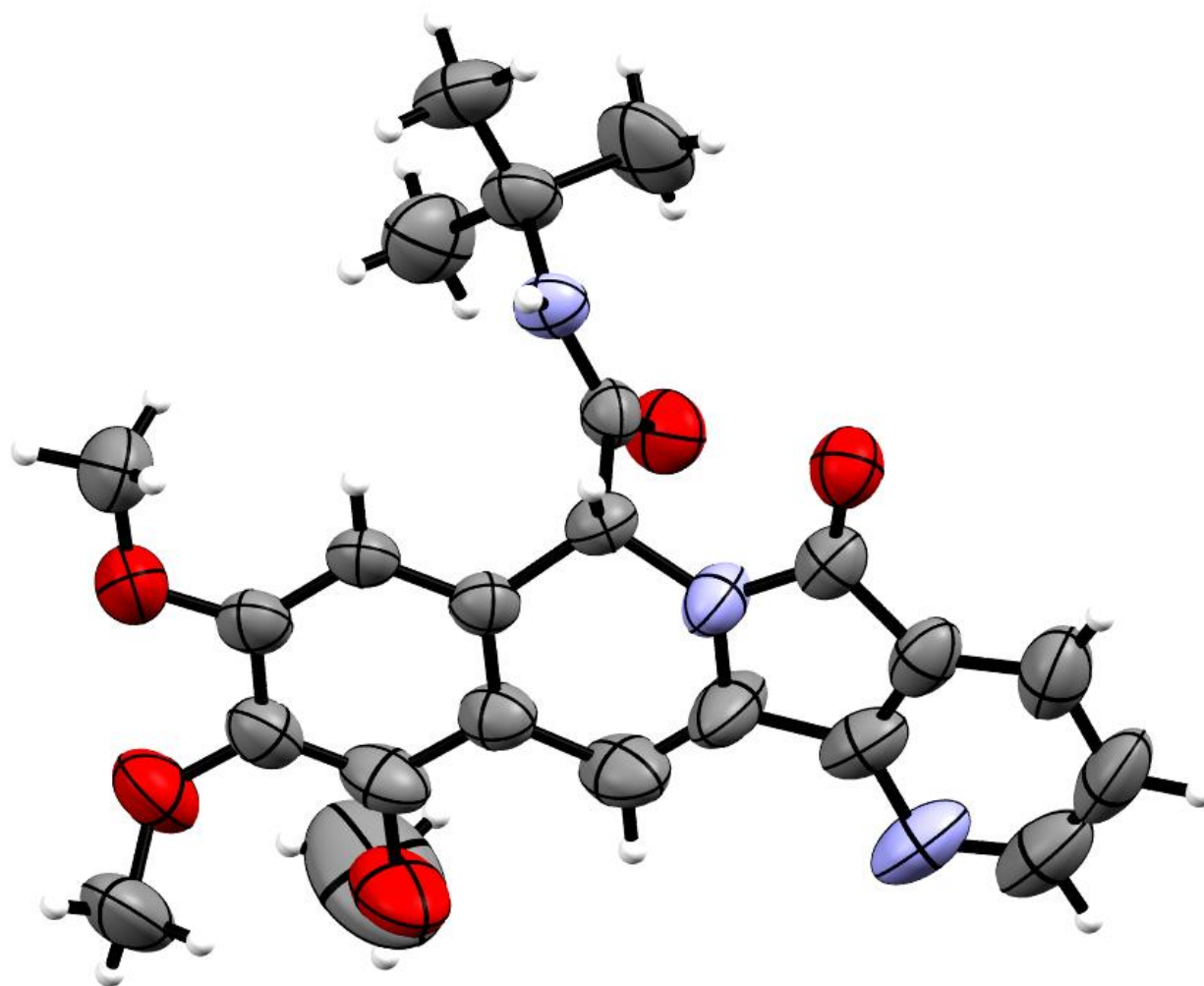
**Figura 121.** Estructura molecular del compuesto **93r**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.





**Figura 122.** Estructura molecular del compuesto **111a**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.





**Figura 123.** Estructura molecular del compuesto **111e**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

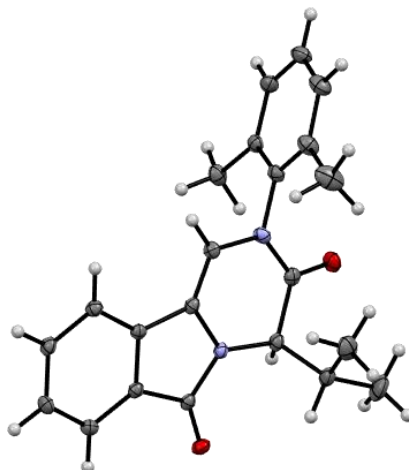


**Table S1.** Selected crystallographic parameters of the compounds **93f**, **93g**, **93h**, **93r**, **111a** and **111e**.

	<b>93f</b>	<b>93g</b>	<b>93h</b>	<b>93r</b>	<b>111a</b>	<b>111e</b>
Formula	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
MW/g mol <sup>-1</sup>	406.47	561.44	436.49	451.51	422.47	423.46
Crystal system	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P-1	P-1	P2 <sub>1</sub> /n	P-1	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n
a/Å	10.2130 (2)	10.4973 (13)	9.9238 (2)	8.6937 (1)	11.4837 (1)	12.933 (3)
b/Å	11.0231 (2)	10.8660 (14)	18.8348 (4)	11.3319 (1)	13.9123 (1)	8.557 (2)
c/Å	11.7635 (2)	12.6553 (16)	25.3390 (5)	12.5649 (1)	14.7681 (1)	21.466 (5)
α(°)	63.7290 (1)	86.754 (4)	90	69.200 (3)	90	90
β(°)	81.8320 (1)	68.669 (4)	100.5736 (1)	87.711 (4)	102.717 (94)	106.644 (7)
γ(°)	64.0980 (91)	86.726 (5)	90	88.616 (4)	90	90
V/Å <sup>3</sup>	1066.08 (94)	1341.4 (3)	4655.76 (1)	1156.2 (2)	2301.5 (4)	2276.0 (3)
Z	2	2	8	2	4	4
Z'	1	1	2	1	1	1
ρ <sub>c</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.226	1.390	1.245	1.297	1.219	1.236
Collected Refl.	10931	15790	58236	40544	33004	20310
Ind. Ref. (Rint)	0.0325	0.0598	0.0833	0.0841	0.0739	0.0743
R[F <sup>2</sup> > 2σ(F <sup>2</sup> )]	0.0733	0.0598	0.0603	0.0687	0.0623	0.0797
R <sub>w</sub> (all data)	0.1337	0.0140	0.1642	0.2096	0.2028	0.2382
Δρ <sub>max</sub> /e Å <sup>3</sup>	0.162	0.686	0.878	0.998	0.972	0.992
Δρ <sub>min</sub> /e Å <sup>3</sup>	-0.159	0.644	0.828	0.979	0.968	0.968
T (K)	303	150	298	298	298	298



## Secuencia de reacciones Ugi-4CR/Desprotección/Heck.



**Figura 124.** Estructura molecular del compuesto **113g**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

**Tabla 15.** Datos cristalográficos del compuesto **113g**. Código de identificación 209MGL19 (Resuelta por: Alfredo Toscano).

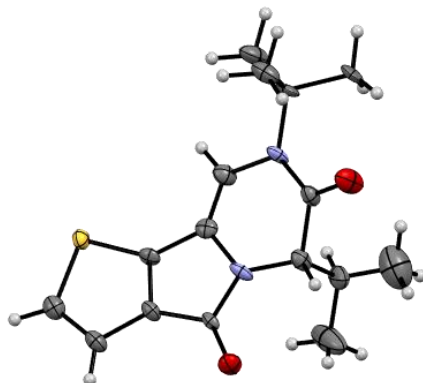
Compound	113g	
Identification code	209MGL19	
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	431.34	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /c	
Unit cell dimensions	a = 15.8564(8) Å	α = 90°.
	b = 9.6114(5) Å	β =
	c = 15.0194(7) Å	111.3030(10)°.
		γ = 90°.
Volume	2132.59(18) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.343 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.326 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	904	



Crystal size	0.458 x 0.325 x 0.030 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.528 to 29.574°.
Index ranges	-22<=h<=22, -13<=k<=13, -20<=l<=20
Reflections collected	70295
Independent reflections	5971 [R(int) = 0.0508]
Completeness to theta = 25.242°	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7460 and 0.6949
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5971 / 0 / 266
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.029
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0542, wR2 = 0.1178
R indices (all data)	R1 = 0.0723, wR2 = 0.1273
Extinction coefficient	n/a







**Figura 125.** Estructura molecular del compuesto **113k**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

**Tabla 16.** Datos cristalográficos del compuesto **113k**. Código de identificación 227MGL19 (Resuelta por: Alfredo Toscano).

Compound	113k	
Identification code	227MGL19	
Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	
Formula weight	304.40	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	Pc	
Unit cell dimensions	a = 14.242(3) Å	α = 90°.
	b = 10.1422(18) Å	β = 98.226(5)°.
	c = 10.8326(19) Å	γ = 90°.
Volume	1548.7(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.306 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.215 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	648	
Crystal size	0.406 x 0.157 x 0.050 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.474 to 30.151°.	
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 20, -14 ≤ k ≤ 14, -15 ≤ l ≤ 15	

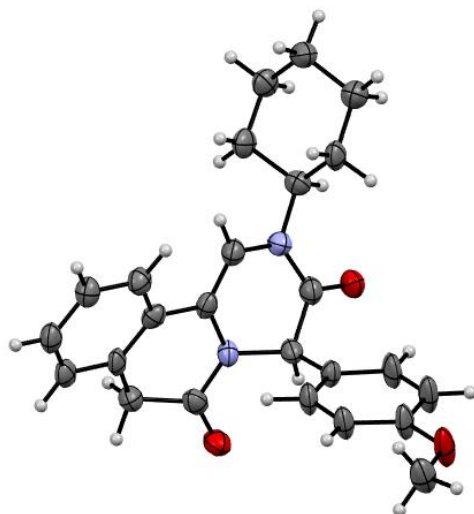


---

Reflections collected	35793
Independent reflections	35793 [R(int) = ?]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7460 and 0.5490
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	35793 / 880 / 384
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.043
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.1219, wR2 = 0.2897
R indices (all data)	R1 = 0.1948, wR2 = 0.3440
Absolute structure parameter	0.24(6)

---





**Figura 126.** Estructura molecular del compuesto **113q**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

**Tabla 17.** Datos cristalográficos del compuesto **113q**. Código de identificación 378MGL19 (Resuelta por: Simón Hernández-Ortega).

Compound	113q	
Identification code	378MGL19	
Empirical formula	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
Formula weight	402.48	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 7.7876(2) Å	α = 90°.
	b = 11.8202(4) Å	β = 90°.
	c = 22.9068(7) Å	γ = 90°.
Volume	2108.59(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.268 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.668 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	856	
Crystal size	0.400 x 0.120 x 0.100 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data	3.859 to 69.894°.	

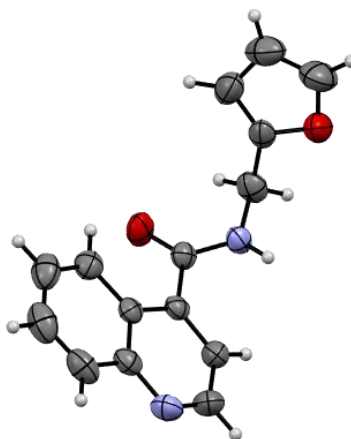


---

collection	
Index ranges	-7<=h<=9, -14<=k<=13, - 27<=l<=26
Reflections collected	10411
Independent reflections	3787 [R(int) = 0.0766]
Completeness to theta = 67.679°	99.5 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6081
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3787 / 0 / 272
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.107
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.1006, wR2 = 0.2431
R indices (all data)	R1 = 0.1461, wR2 = 0.2732
Absolute structure parameter	0.66(17)

---



Reordenamiento de *N*-Vinilisatinas

**Figura 127.** Estructura molecular del compuesto **188I**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

**Tabla 18.** Datos cristalográficos del compuesto **188I**. Código de identificación 077MGL19 (Resuelta por: Alfredo Toscano).

Compound	<b>188I</b>	
Identification code	077MGL19	
Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	252.27	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pbca	
Unit cell dimensions	a = 13.4972(10) Å	α = 90°.
	b = 9.6179(8) Å	β = 90°.
	c = 19.2823(17) Å	γ = 90°.
Volume	2503.1(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.339 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.091 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1056	
Crystal size	0.396 x 0.224 x 0.036 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data	2.596 to 29.569°.	

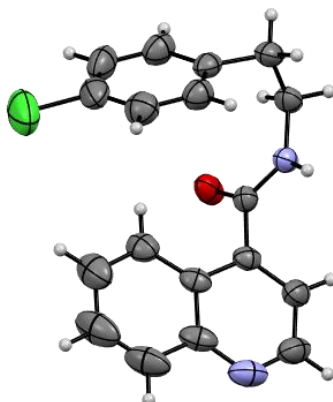


---

collection	
Index ranges	-18<=h<=18, -13<=k<=12, -26<=l<=26
Reflections collected	52186
Independent reflections	3505 [R(int) = 0.1043]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7460 and 0.6636
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3505 / 0 / 175
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0529, wR2 = 0.0937
R indices (all data)	R1 = 0.1292, wR2 = 0.1171
Extinction coefficient	n/a

---





**Figura 128.** Estructura molecular del compuesto **188n**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

**Tabla 19.** Datos cristalográficos del compuesto **188n**. Código de identificación 079MGL19 (Resuelta por: Alfredo Toscano).

Compound	<b>188n</b>	
Identification code	079MGL19	
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl N <sub>2</sub> O	
Formula weight	310.77	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub> /n	
Unit cell dimensions	a = 8.3512(16) Å	α = 90°.
	b = 9.3406(16) Å	β = 93.717(7)°.
	c = 20.012(4) Å	γ = 90°.
Volume	1557.8(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.325 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.248 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	648	
Crystal size	0.394 x 0.171 x 0.062 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.407 to 30.050°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13,	



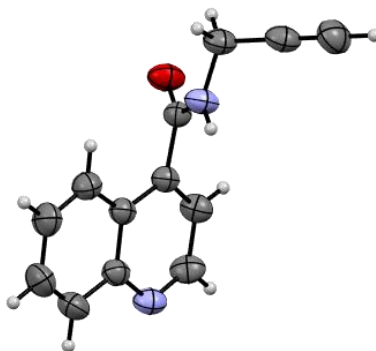
---

	-28<=l<=28
Reflections collected	94675
Independent reflections	4545 [R(int) = 0.0640]
Completeness to theta = 25.242°	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7460 and 0.6743
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4545 / 0 / 203
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.015
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0525, wR2 = 0.1123
R indices (all data)	R1 = 0.0944, wR2 = 0.1341
Extinction coefficient	n/a

---







**Figura 129.** Estructura molecular del compuesto **188h**, con una probabilidad del 50% para todos los átomos a excepción de hidrógeno.

**Tabla 20.** Datos cristalográficos del compuesto **188h**. Código de identificación 144MGL18 (Resuelta por: Simón Hernández).

Compound	<b>188h</b>	
Identification code	144MGL18	
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	
Formula weight	210.23	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.9876(2) Å	α = 74.076(2)°.
	b = 8.4342(2) Å	β = 66.5900(10)°.
	c = 9.4744(2) Å	γ = 64.5440(10)°.
Volume	524.73(2) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.331 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.696 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	220	
Crystal size	0.325 x 0.196 x 0.094 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	5.127 to 68.378°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 10, -	

---

	11<=l<=11
Reflections collected	5516
Independent reflections	1903 [R(int) = 0.0246]
Completeness to theta = 67.679°	98.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6534
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1903 / 0 / 148
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.054
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0399, wR2 = 0.1032
R indices (all data)	R1 = 0.0506, wR2 = 0.1111
Largest diff. peak and hole	0.189 and -0.117 e.Å <sup>-3</sup>

---



# *Publicación*



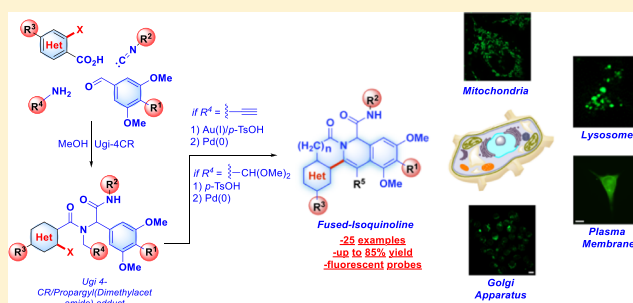
# Diversity-Oriented Synthesis of Highly Fluorescent Fused Isoquinolines for Specific Subcellular Localization

Yoarhy A. Amador-Sánchez, Andrés Aguilar-Granda, Ricardo Flores-Cruz, Davir González-Calderón, Cynthia Orta, Braulio Rodríguez-Molina, Arturo Jiménez-Sánchez,\* and Luis D. Miranda\*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México 04510, Mexico

## Supporting Information

**ABSTRACT:** A multicomponent diversity-oriented synthesis of new highly emissive tetracyclic isoquinolines that target specific organelles is described. The title compounds were prepared via a three-step protocol starting with an Ugi four-component reaction, followed by either an intramolecular alkyne hydroarylation and subsequent alkene isomerization or through a Pomeranz–Fritsch-type cyclization with a final intramolecular Heck reaction. Subcellular localization studies of these compounds using green channel confocal microscopy revealed remarkable and distinctive distribution patterns in live cells, showing an unprecedented high selectivity and imaging contrast. The differentiated organelle visualization—including



localizers for mitochondria, lysosomes, Golgi apparatus, endoplasmic reticulum, and plasma membrane—was achieved by varying the nature of the tetracyclic system and substituent pattern, changing the original four-component set in the starting Ugi reaction.

## INTRODUCTION

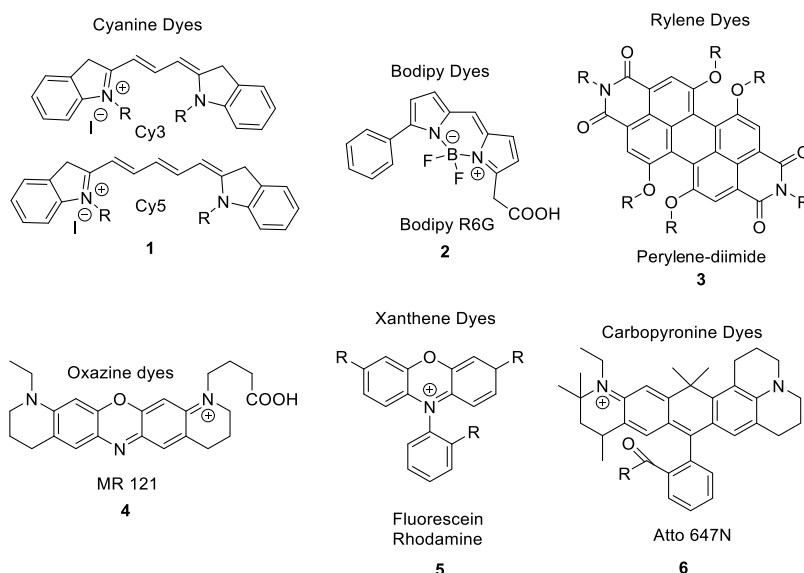
Small-molecule fluorescent probes with different organelle localization abilities have remarkable interest in biological applications.<sup>1</sup> Numerous biological assays and new experimental techniques have been developed to monitor the output profiles of these fluorescent probes. They span from single-channel fluorescence intensity recordings to single-molecule localization methods.<sup>2</sup> Ideally, these molecular probes should be of low molecular weight, high photostability, and high brightness so that good signal-to-noise ratios and short acquisition times can be achieved. Importantly, the probes should lack fluorescence intensity fluctuations because of spectral diffusion or triplet and rotational jumps.<sup>3</sup> These properties acquire significant relevance in the rational design of subcellular fluorescent probes where highly heterogeneous environments can influence the probe response profile, as well as its spatial distribution within the cell. Although some strategies to achieve specific subcellular localizations have been demonstrated,<sup>4</sup> the synthetic methods to obtain single organelle-targeted probes are still very scarce. Diversified fluorogenic probes with distinctive molecular structures are highly needed to monitor different subcellular membranes and the dynamics of local biomolecular events, thus understanding the cell status in health and disease. Most of the recent molecular fluorescent probes are based on the same relatively small set of sometimes expensive fluorophores such as MitoTracker dyes (cyanines), LysoTracker dyes (BODIPY's), Alexa Fluor dyes (xanthenes), and Atto dyes (carbopyronines) (Figure 1).<sup>5</sup> Thanks to the new technologies to study the

different subcellular organelles based on optical microscopy techniques, the synthesis of novel fluorescent markers suitable for site-specific intracellular labeling remains an unmet need.<sup>6</sup> Considering that the structure and function of the cell organelles are highly diverse in nature, developing a single synthetic route that can afford structurally fine-tuned probes with distinct optical responses, cytotoxicity, and lifetimes is a very challenging task. Designing such a family of subcellular probes that share a skeleton and at the same time are able to show structural variations for different organelle localizations requires innovative synthetic approaches. In this regard, the diversity-oriented synthesis (DOS)<sup>7</sup> has emerged as a powerful approach for the construction of compound libraries with diverse molecular architectures.

Using this strategy, the molecular structure can be significantly modified, either by varying the peripheral functional groups or by producing large skeletal changes, and is a very promising platform for the efficient exploration of the chemical space.<sup>8</sup> Indeed, these approaches produce a range of compounds that allow to investigate their influence in different biological systems, mainly for the discovery of new medicinal leads.<sup>9</sup> However, DOS strategies for the discovery of novel molecular materials for other applications have been explored to a much lesser extent. Recently, as a part of our ongoing program in the DOS of different heterocyclic scaffolds,<sup>10</sup> we envisioned that the modular nature of the Ugi four-component

Received: October 7, 2019

Published: December 13, 2019



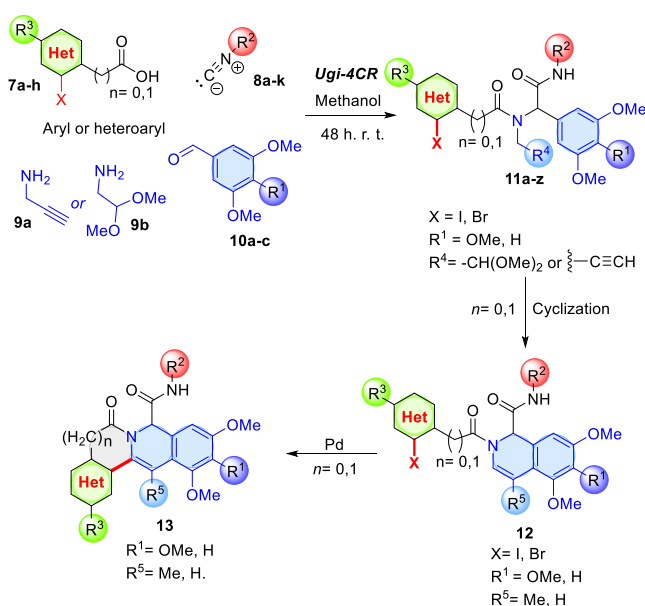
**Figure 1.** Different fluorophore families (top labels) with commercially available fluorescent probes (bottom labels) used in optical microscopy techniques.

reaction (Ugi-4CR) might offer the unique opportunity to design novel and expedient methods for the synthesis of complex fluorescent scaffolds. In principle by the judicious choice of the starting four-component input set, the photophysical properties of the final structure might be rapidly fine-tuned for different applications. It is important to note that the chemical complexity increased when the Ugi-4CR adducts engage in further bond-forming processes.<sup>11</sup> Based on this, we became interested in the synthesis of a small library of the conjugated tetracyclic fused isoquinolines **13** (Scheme 1).

Consequently, a three-step protocol was devised starting with an Ugi-4CR (component input set: 2-halobenzoic or phenylacetic acids, substituted benzaldehydes, different isocyanides, and **9a** or **9b** as the amine input). With these

frameworks in hand, either an intramolecular alkyne hydroarylation, followed by an alkene isomerization (exo  $\rightarrow$  endo), or a Pomeranz–Fritsch-type cyclization was carried out to assemble isoquinolines **12**. The final event relied on the intramolecular Heck reaction to afford the fused isoquinolines **13** (Scheme 1). Gratifyingly, we discovered that all the final compounds were highly fluorescent and decided to investigate further. Thus, a wide array of molecular candidates were rapidly obtained to ascertain their fluorescent properties and their potential as selective biological localizers for the various cell organelles. As the ultimate success of any molecule library is determined by the biological relevance of the compounds,<sup>12</sup> it is crucial that the implemented synthetic sequence warrants an optimal functionalization strategy. In this regard, our synthetic protocol subsequently provided access to molecules with chemical vectors to target a desired cellular organelle, therefore combining the goals of DOS with the advantages of organelle-targeting functionalization, which aims to access a precise structural unit for a specific organelle. The fluorescence response efficiency, partition coefficient, and subcellular localization for each compound were also correlated, finding excellent fluorescent localizers for mitochondria, lysosomes, Golgi apparatus (GA), endoplasmic reticulum (ER), and plasma membrane (PM).

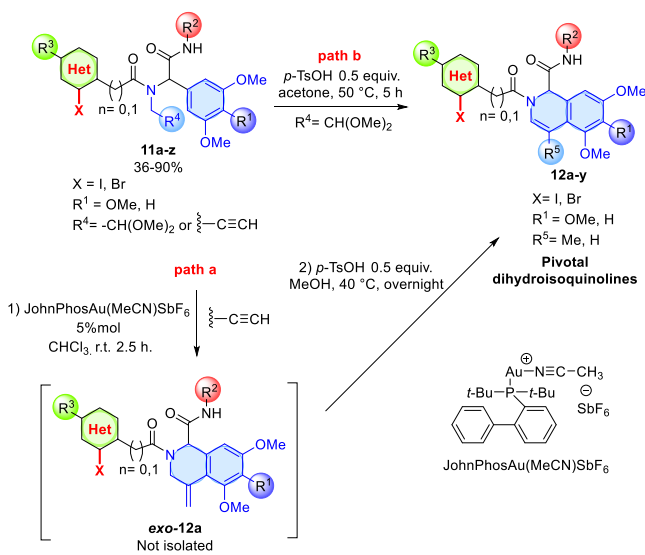
### Scheme 1. General Synthetic Approach for the Scaffold Diversity Generation of Highly Fluorescent Fused Isoquinolines



## RESULTS AND DISCUSSION

**DOS of Highly Emissive Fluorophores.** The synthesis of the multicomponent Ugi adducts **11** was carried out through an equimolar mixture of the corresponding carboxylic halo-(hetero)arene (**7a–h**), one of the two key amines (**9a** or **9b**), an electron-rich benzaldehyde (**10a–b**), and isocyanides with various electronic and steric demands (**8a–k**) reacted in methanol at room temperature in an open flask to give the corresponding Ugi propargylic or acetamido adducts **11a–z** (36–90%, Scheme 2). Several diversification vectors were secured in the protocol. In principle, not only the peripheric functional groups can be varied, but also the nature and size of the (hetero)aromatic systems might be modulated in the final scaffolds by the simple variation of the carboxylic acid, isocyanide, and aldehyde. Once the propargylic- and dimethyl-

**Scheme 2. Synthesis of Isoquinolines 12a–y through Hydroarylation/Isomerization Protocol (Path a) or Pomeranz–Fritsch-Type Cyclization (Path b)**



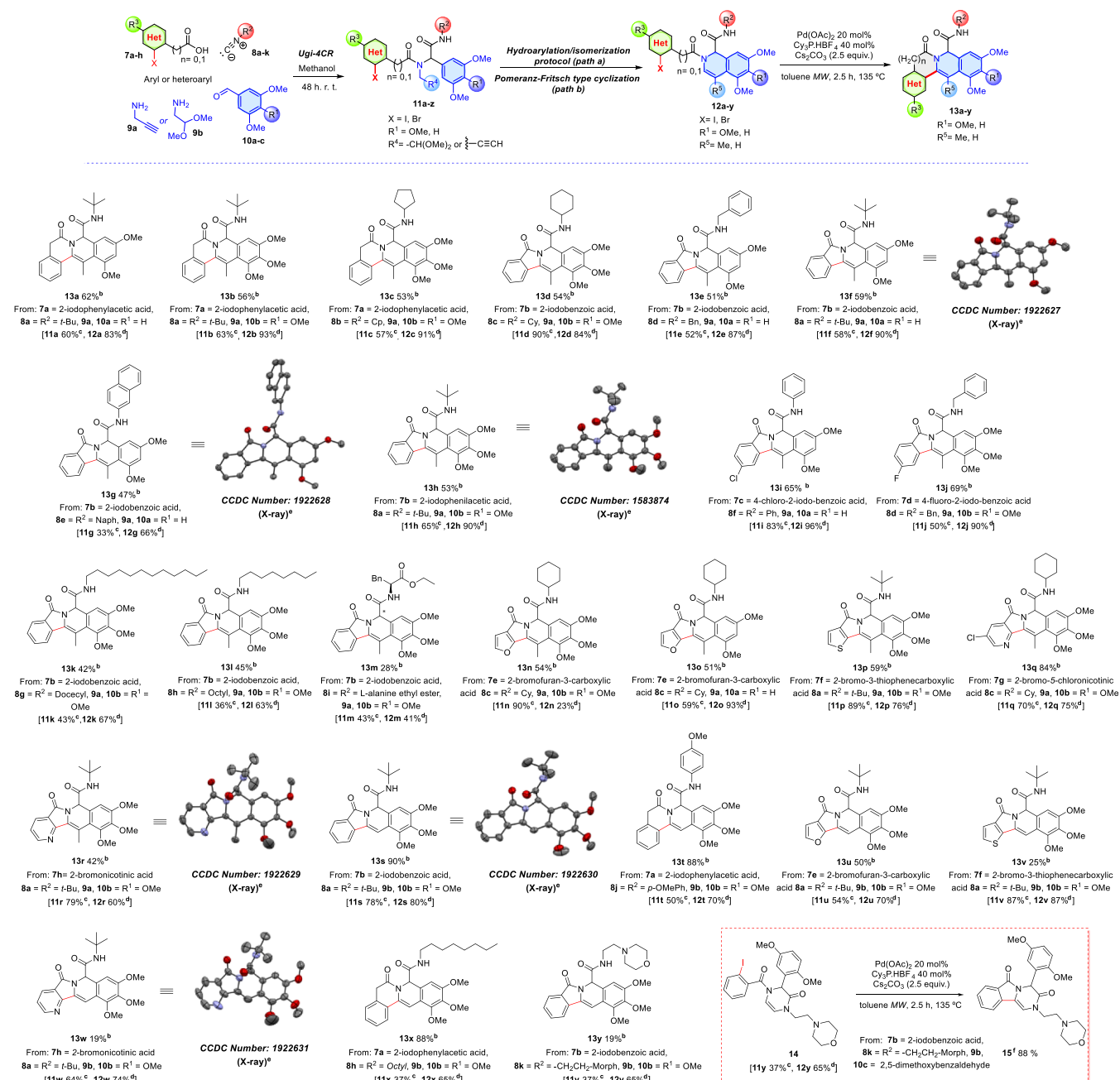
lactamido-adducts **11a–z** were obtained, the intramolecular alkyne hydroarylation/isomerization or Pomeranz–Fritsch condensation was conducted. In the case of the propargyl-Ugi adducts **11a–r**, we found that the catalytic use of the JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol %) in chloroform resulted in the complete transformation to the corresponding tetrahydroisoquinoline *exo*-**12a**. It is worth mentioning that the use of an electron-rich benzaldehyde is mandatory for the cyclization to have an acceptable reaction rate. We found that the reaction of the crude *exo*-**12a–r** products with 0.5 equiv of *p*-toluenesulfonic acid in methanol completely equilibrated the product to the *endo* isomers, which gave the targeted isoquinolines (*endo*-**12a–r**) (yields 33–96%, Scheme 2, path a). In the case of the dimethylacetamido-Ugi adducts **11s–z**, the treatment with 0.5 equiv of *p*-TsOH in acetone enabled the cyclization to the desired isoquinolines **12s–y** in good reaction yields ranging from 70 to 80% (Scheme 2, path b). Interestingly, we observed that compound **11z** (from 2,5-dimethoxybenzaldehyde as the starting aldehyde) exclusively afforded the ketopirazinone **14**, which was formed by the acetal deprotection reaction of **11z** in acid media, followed by the intramolecular nucleophilic attack of the primary amide moiety. At this point, the dihydroisoquinolines **12a–y** were directly submitted to Heck ring closing conditions<sup>13</sup> to afford the densely functionalized fused isoquinoline fluorophores **13** in good yields (Table 1). Starting from 2-iodophenylacetic acid (**7b**) in this approach, it was possible to obtain fused isoquinolinone–isoquinolines (**13a–c**, **13t**, and **13x**) in isolated yields ranging from 53 to 88%. Fused isoindolone–isoquinolines (**13d–m**, **13s**, **13y**) were also obtained in comparable isolated yields (28–90%) using 2-iodobenzoic acids (**7a**, **c**, and **d**). The use of 2-bromofuran-3-carboxylic acid **7e** afforded the corresponding furo-pyrrolone-isoquinolines **13n**, **13o**, and **13u** in good isolated yields (50–54%). Additionally, the use of 2-bromothiophene-3-carboxylic acid **7f** gave the corresponding thieno-pyrrolone-isoquinolines **13p** and **13v** in moderate isolated yields (59 and 25%, respectively). Finally, when 2-bromonicotinic acids (**7g–h**) were used, we found that the pyrido-pyrrolone-isoquinolines **13q**, **13r**, and **13w** were obtained in moderate to excellent

isolated yields. Importantly, halogens such as chloride (**13i**) and fluoride (**13j**) were well tolerated under the Heck conditions. A range of isocyanides with different electronic and steric demands such as *tert*-butyl **8a**, cyclopentyl **8b**, cyclohexyl **8c**, benzyl **8d**, naphthyl **8e**, and the lipidic isocyanides **8g–h** were also successfully implemented in the protocol. Finally, the Heck cyclization of ketopirazinone **14** gave the pyrido-pyrrolo-piperazinone fused tricycle **15** in excellent yield.

**Fluorescence and Partition Coefficient Studies.** As mentioned before, the relevance of a molecular library obtained by DOS is dictated by the visualized application, which implies that most of the molecules could be unsuccessful no matter how structurally diverse they are or how efficiently this diversity has been achieved. Here, we present a new fluorophore architecture having a different chemical composition. To verify the optical performance of the molecules, their photophysical properties were evaluated by spectrophotometric means. Notably, all the compounds exhibited moderate to high fluorescence quantum yields ( $\Phi_f$ ), ranging from 0.19 to 0.99 (see the Supporting Information). This indicates that the compounds can be considered as an efficient fluorophore library, avoiding autofluorescence problems under cell conditions as demonstrated by spectrally resolved confocal microscopy experiments (Figure S33). Real-time spectrally resolved confocal images provided structural information through the emission spectra of the fluorophore and blank samples under subcellular environments.

However, to evaluate the performance of these fluorophores as subcellular fluorescent labels for bioimaging applications, the partition coefficient in terms of  $\log P$  was obtained (Table S2). Because of the structural diversity presented in this collection, highly diverse partition coefficients were found, as shown in Figure 2. Nevertheless, interesting correlations between the degree of lipophilicity and the membrane localization were observed. The measured  $\log P$  values suggest that while most of the molecules are highly lipophilic, important differences in their localization pattern can be found, for example, the most lipophilic fluorophores with  $\log P > 0.8$  exhibited a high membrane distribution (**13b**, **13e**, **13i**, **13k**, **13l**, **13p**, and **13t**), and molecules with less lipophilic character were found to be equilibrated between the lipid membranes and cytosol as nonorganelle specific. Moreover, the more hydrophilic fluorophores **13d** and **13j** were found to be specific for two organelles, while **13y**, hydrophilic as well, was derivatized to target lysosomes using a morpholine-derived group, thus finding a highly lysosomal distribution (Pearson's correlation coefficient, PCC = 0.91). In addition to the  $\log P$  values, the high fluorescence quantum yields ( $\Phi_f$ ) together with the high absorption cross section of the fluorophores indicate excellent photostability (Figure S34). As shown in Figure 2 (red points), most of the fluorophores presented a highly efficient radiative deactivation in terms of  $\Phi_f$ , thus avoiding photobleaching. This is an excellent photophysical feature that provides high signal-to-noise ratio images for large time-course experiments useful for high-resolution confocal microscopy techniques.

**Confocal Fluorescence Imaging Studies for Organelle Distribution.** These experiments were performed in HeLa cells using the fluorescence profile of the synthesized fluorophore library. Gratifyingly, compounds **13a–y** showed specific organelle distribution. Among the most interesting results, fluorophores **13i** and **13t** were highly specific for mitochondria, an unexpected finding because both fluoro-

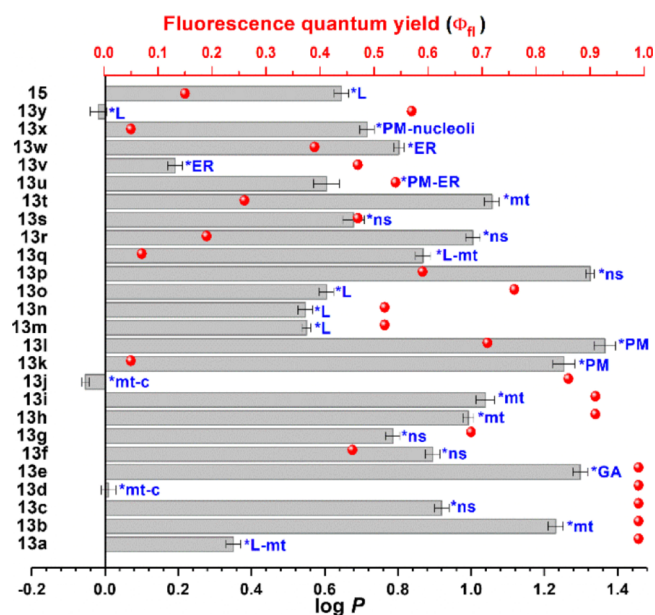
Table 1. Multicomponent Sequence and Pd-Catalyzed Ring Closing for the DOS of Isoquinolines 13a–y<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Inset: obtained tricyclic compound 15 via the Heck reaction of compound 14. <sup>b</sup>Isolated yield of the Heck ring closing event. <sup>c</sup>Isolated yield of the Ugi-4CR. <sup>d</sup>Isolated yield of the cyclization reactions. <sup>e</sup>Thermal ellipsoids are drawn at 50% probability, and all hydrogen atoms are omitted for clarity. <sup>f</sup>The tricyclic compound 15 was obtained from the ketopirazinone 14. All Heck reactions were carried out by microwave assistance.

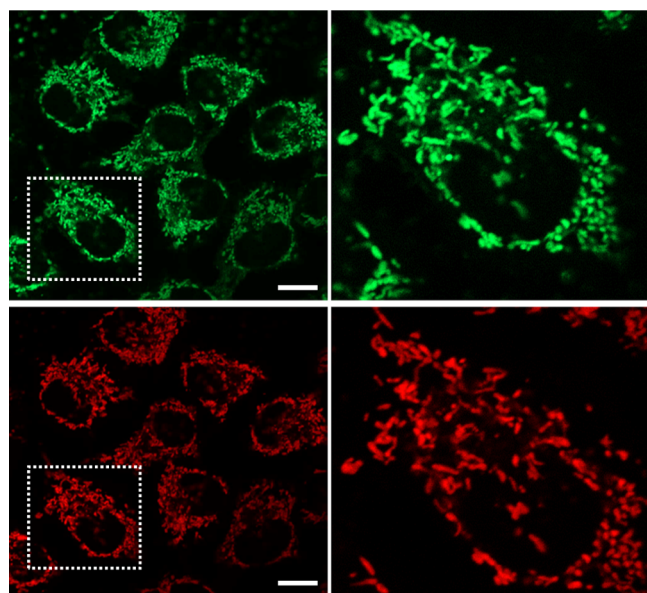
phores are not cationic (non-Nernstian lipophilic cations),<sup>14</sup> compared to the well-known MitoTrackers, TMRM, JC-1, or oxonols in general. Although noncationic mitochondrial localizers have rarely been described,<sup>15</sup> it is interesting to note that 13i and 13t presented the larger log *P* values, and it is possible that such lipophilicity can assist the mitochondrial targeting (Figure 3) (see Figure S35 for the colocalization study). Thus, 13i and 13t fluorophores can be used for large time-course experiments of mitochondria when membrane polarization variations can affect the fluorescence profiles of common Nernstian probes such as MitoTrackers. Mitochondrial membrane potential depolarization experiments using the

common CCCP uncoupler were carried out to confirm that 13i and 13t are not of the Nernstian features (Figure S36).

Experiments at low concentration confirmed this hypothesis since no fluorophore release was observed under in vitro imaging analysis; however, large exposure to CCCP promoted cell death and thus fluorophore release, indicating that the mitochondrial distribution of 13i and 13t is not governed by the membrane potential but by a specific interaction possibly with lipid domains.<sup>16</sup> Further screening of the library evidenced the localization breadth of the synthesized fluorescent dyes. Fluorophores 13k and 13l underwent PM targeting with PCCs of 0.83 and 0.91, respectively (Figure 4).

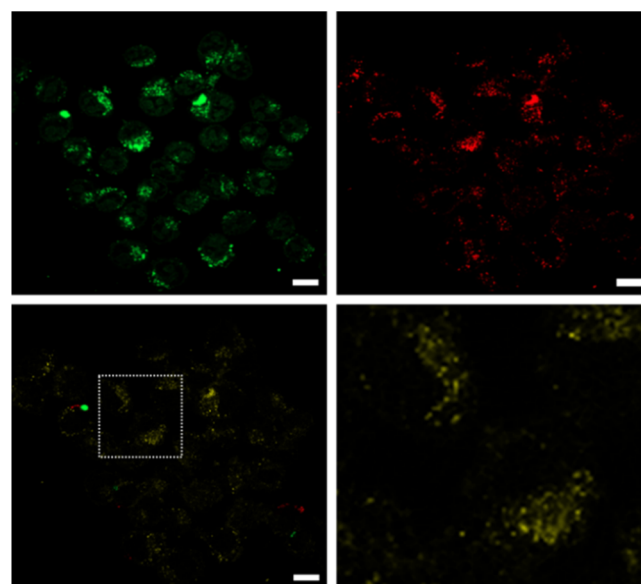


**Figure 2.** Representation of the experimental partition coefficients ( $\log P$ , gray bars) and fluorescence quantum yields ( $\Phi_f$ , red points) for the fluorophore library. L: lysosome; PM: plasma membrane; mt: mitochondria; ER: endoplasmic reticulum; GA: Golgi apparatus; and ns: nonspecific localization.



**Figure 3.** Intracellular localization redistribution of a  $5 \mu\text{M}$  **13t** probe in live HeLa cells. (A) 30 min **13t** incubation observed in the confocal green channel ( $\lambda_{\text{exc}} = 405 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 450 \text{ nm}$ ), indicating a clean mitochondrial localization and (B) distribution in the red channel ( $\lambda_{\text{exc}} = 561 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 613 \text{ nm}$ ). Scale bars represent  $20 \mu\text{m}$ .

Conversely, GA targeting was only observed for **13e**. This is relevant because GA labels are scarcely reported in the literature because it has been considered a “low-concern” organelle,<sup>4</sup> thus such commercially available fluorophores are very uncommon. On the other hand, lysosome targeting was observed for **13m**, **13n**, **13o**, and **13y** where a varied degree of colocalization was found for these compounds. ER was efficiently localized by **13v** and **13w**, while **13d** and **13j** equilibrate mitochondria and cytosol having low specificity for

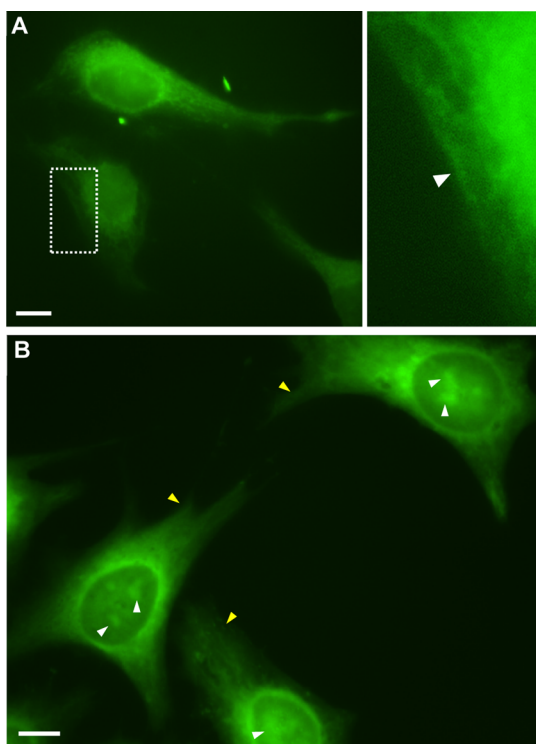


**Figure 4.** Intracellular localization redistribution of a  $5 \mu\text{M}$  **13e** probe in live HeLa cells under 30 min incubation, indicating a high GA distribution when observed in the confocal green ( $\lambda_{\text{exc}} = 405 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 450 \text{ nm}$ ) and red ( $\lambda_{\text{exc}} = 561 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 613 \text{ nm}$ ) channels. The high degree of overlap in yellow when using a CellLight Golgi-RFP colocalizer indicates that **13e** is GA-specific. Scale bars represent  $20 \mu\text{m}$ .

one of them. Fluorophores localizing two organelles were found to be **13a**, **13q**, **13u**, and **13x**. Finally, colocalization studies for the rest of the fluorophores indicated nonspecific organelle localization, although membrane distribution was observed for all of them. **Figure 2** summarizes the in vivo subcellular distribution of the fluorophore library. Two representative examples of PM localizers are shown in **Figure 5**. **Figure 5A** shows 30 min  $5 \mu\text{M}$  **13l** incubation observed in the green channel, indicating a clean PM localization, while **13x** (**Figure 5B**) equilibrates PM and nucleoli. CellMask colocalization for PM indicated a PCC of 0.87 for **13l** and 0.81 for **13x** (**Figure S37**). Importantly, no significant crosstalk of the green emission of these fluorophores with the red channel was observed by using CellMask with an excitation wavelength above 560 nm. Then, the nucleoli distribution present in the **13x** fluorescence profile can be explained not only by its lower lipophilicity compared to **13l** or **13k** but by structural differences. Although **13x** also contains a hydrocarbon chain and similar polyaromatic composition, the six-membered heteroaromatic ring seems to promote intercalation in the nucleoli probably through RNA groove interactions. Importantly, no significant crosstalk of the green emission of these fluorophores with the red channel was observed by using CellMask with an excitation wavelength above 560 nm. Considering these results, the nucleoli distribution present in the **13x** fluorescence profile can be explained not only by its lower lipophilicity compared to **13l** or **13k** but also by important structural differences.<sup>17</sup> Although **13x** also contains a hydrocarbon chain and similar polyaromatic composition, the six-membered heteroaromatic ring seems to promote intercalation in the nucleoli probably through RNA groove interactions.

**Refining the Structures by Organelle-Targeting Functionalization.** Given the interesting results obtained with the DOS strategy, the organelle-targeting functionaliza-





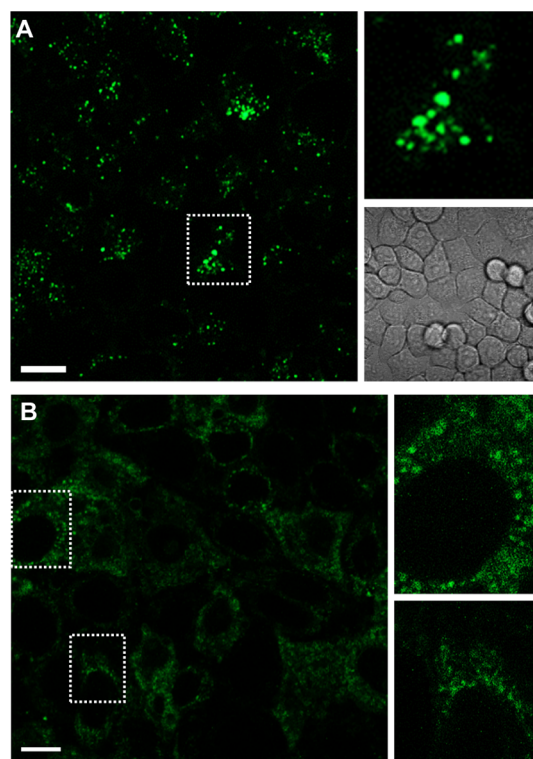
**Figure 5.** Intracellular localization redistribution in live HeLa cells. (A) 30 min 5  $\mu\text{M}$  **13l** incubation observed in the confocal green channel ( $\lambda_{\text{exc}} = 405 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 450 \text{ nm}$ ), indicating a clean PM localization, and (B) equilibration between PM and nucleolar distribution observed by 5  $\mu\text{M}$  **13x**. Scale bars represent 20  $\mu\text{m}$ . CellMask colocalization for PM is presented in Figure S37.

tion approach was subsequently employed to develop fluorophores **13y** and **15**, as presented in Figure 6.

This strategy helped us tune the localization properties of those fluorophores by functionalization with a lipophilic morpholine derivative, which has been used as the targeting group for lysosomes.<sup>4</sup> It is important to note the difference in the fluorophore structure: while **13y** is highly fluorescent ( $\Phi_{\text{fl}} = 0.57$ ), the low fluorescence response of **15** gives only low contrast with poor signal-to-noise ratio images ( $\Phi_{\text{fl}} = 0.01$ ). Interestingly, the organelle-targeting functionalization approach could be applied to all the fluorophore libraries if deemed necessary, not only targeting lysosome but also other organelles using the appropriate targeting group, that is, tetraphenylphosphonium ion for mitochondria or specific cell-penetrating peptides for other organelles.

## CONCLUSIONS

We have successfully implemented a DOS for the efficient development of 26 small-molecule fluorophores as specific subcellular localizers. Starting with DOS, we obtained not only new fluorescent structures with high fluorescent quantum yields but also new specific organelle-targeted molecules. Through a complementary organelle-targeting functionalization strategy, the library was further refined to increase the specificity for cell organelles. The readily access to tailored fluorophore libraries makes the reported strategy far superior over classical synthesis of fluorescent molecules and commercial colocalizers.



**Figure 6.** Intracellular localization redistribution in live HeLa cells. (A) 30 min 5  $\mu\text{M}$  **13y** incubation observed in the confocal green channel ( $\lambda_{\text{exc}} = 405 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 450 \text{ nm}$ ), indicating a clean lysosome localization, and (B) 5  $\mu\text{M}$  **15** distribution giving low signal-to-noise ratio imaging. Scale bars represent 20  $\mu\text{m}$ . Colocalization imaging is shown in Figure S37.

## EXPERIMENTAL SECTION

**Experimental Methods.** All reagents and solvents including the compounds **7a–h** and **10a–c** were obtained from Aldrich and Fluka. Toluene was freshly distilled from sodium/benzophenone, and methanol was dried over magnesium/iodide and stored over 4 Å molecular sieves. The reaction progress was monitored by TLC using silica gel 60 (ALUGRAM SIL G/UV); the spots were visualized under UV light (254 nm) or with phosphomolybdic acid, *p*-isoaldehyde, and vanillin. Melting points were determined on a Fisher apparatus and are uncorrected. All reactions were performed under a dry argon atmosphere unless otherwise specified. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker AV 400 MHz, JEOL Eclipse-300 MHz, and Varian Unity Inova-500 MHz model spectrometers using CDCl<sub>3</sub> and DMSO-*d*<sub>6</sub> as solvents. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million relative to Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR experiments were carried out in CDCl<sub>3</sub>. Coupling constants (*J*) are reported in hertz (Hz), and peak multiplicity is indicated as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, and bs: broad signal for proton spectra. Microwave-assisted reactions were performed using a Biotage microwave reactor. IR spectra were obtained with a Bruker Tensor 27 FT-IR spectrometer. High-resolution mass spectra were recorded with an AccuTOFLC equipped with an ionSense DART controller ionization source. X-ray diffraction: X-ray diffraction studies were realized on a Bruker Smart APEX II CCD diffractometer with graphite-monochromatic Mo K $\alpha$  irradiation. Solution and refinement have been carried out by Simon Hernández-Ortega and Ruben A. Toscano.

**Protocol for Octanol/Water Partitioning (log *P*) Measurements.** The log *P* values were measured by octanol partitioning using the shake-flask method.<sup>18</sup> An aliquot of each fluorophore (100  $\mu\text{L}$ , 50–300 mM) in Tris buffer (10 mM, pH 7.4) and 1-octanol (100  $\mu\text{L}$ ; Aldrich) were added to a microtube (0.5 mL). The tubes were vortexed for 2 min and centrifuged for 2 min; 25  $\mu\text{L}$  of each layer was

removed and diluted in either 100 mL 3:1 methanol/Tris or methanol/octanol for a final composition of 3:1:1 methanol/octanol/Tris. The aqueous layer was diluted an additional fourfold. Three dilutions were prepared per layer, each dilution (100 mL) was pipetted into a 384-well plate, and the absorbance was read at 500 nm with a reference wavelength at 625 nm. The mean  $A_{500}$  of three dilutions was calculated for each layer. The log ( $A_{500}$  of the organic layer/ $A_{500}$  of the aqueous layer) yielded log  $P$ . This procedure was repeated a minimum of four times per fluorophore to calculate the mean log  $P$  and standard error. All absorbance measurements used were within the linear range of the instrument.

**Protocol for the Synthesis of Lipidic Isocyanides 8g–h.** Lipidic isocyanides (8g–h) were prepared according to the procedure described in the literature.<sup>19</sup> The corresponding lipidic amine (octyl or dodecylamine, 1 mmol) was dissolved in ethylformate (10 mL). The resulting solution was stirred at reflux for 20 h. After that, the volatiles were removed under reduced pressure furnishing the corresponding formamide in quantitative yield. Finally, the formamides were dehydrated using  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 mL) and phosphorus oxychloride (1 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL). The lipidic compounds yielded 8g–h in excellent yields after two steps. All spectroscopic data agree directly with the data reported in the literature.

**Protocol for the Synthesis of Isocyanacetate 8i.** Isocyanacetate (8i) was prepared using a slightly modified procedure found in the literature.<sup>20</sup> Therefore, compound 8i was synthesized from the L-phenylalanine ethyl ester hydrochloride (634 mg, 2.76 mmol). In a first step, ethyl ester was formylated using formic acid (0.136 mL, 3.58 mmol), dicyclohexylcarbodiimide (738 mg, 3.58 mmol), and dimethylaminopyridine (67 mg, 0.552 mmol) at 0 °C in dichloromethane (12 mL); after 16 h, ethyl formyl-L-phenylalaninate was obtained in 98% yield (600 mg). With the formamide in hand, dehydration was carried out using triphosgene (916 mg, 1 mmol) in dichloromethane (12 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , obtaining the desired compound 8i as a yellow oil in 86% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.41–7.17 (m, 5H), 4.44 (dd,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.35–3.04 (m, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  166.2, 160.8, 134.5, 129.4, 128.9, 127.9, 62.8, 58.2, 39.0, 14.0. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_2$ , 204.1024; found, 204.1026.

**Ugi-4CR/alkyne hydroarylation/isomerization/Heck cyclization process experimental methods.** *General Procedure for the Synthesis of the Ugi Adducts 11a–11z.* *Method A.* To a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar were added propargylamine (compounds 11a–r) or aminoacetaldehyde dimethyl acetal (compounds 11s–z) (1.8 mmol, 1.0 equiv) and the corresponding aldehyde (1.8 mmol, 1.0 equiv) in methanol (10 mL). The mixture was stirred for 30 min at room temperature under the argon atmosphere. Then, the corresponding carboxylic acid (1.8 mmol, 1.0 equiv) was added. After stirring the mixture for further 5 min at room temperature, the corresponding isocyanide (1.8 mmol, 1.0 equiv) was added. The reaction was stirred at room temperature for 48 h. After that, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with 10% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  mL portions), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ ).

*Method B.* To a 10 mL vial equipped with a magnetic stirring bar were added propargylamine (compounds 11a–r) or aminoacetaldehyde dimethyl acetal (compounds 11s–z) (1.8 mmol, 1.0 equiv) and the corresponding aldehyde (1.8 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous methanol (10 mL). The mixture was stirred for 30 min at room temperature under the argon atmosphere. The carboxylic acid (1.8 mmol, 1.0 equiv) was added, and after 15 min, isocyanide (1.8 mmol, 1.0 equiv) was added. The vial was capped and placed in the microwave cavity. The reaction was irradiated for 2.5 h at  $85^\circ\text{C}$  (the temperature was monitored using an internal IR probe) under microwave irradiation (100 W) using a sealed vessel. After the vial was cooled to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate (20

mL), washed with 10% aqueous  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  mL portions), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ ).

*N-(tert-Butyl)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-(2-iodophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamido)acetamide (11a).* Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 60% (591 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.6 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 94–97 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.43–7.17 (m, 2H), 7.06–6.86 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 1.37 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.4, 168.5, 161.1, 139.5, 138.9, 137.1, 130.8, 128.8, 128.6, 107.4, 101.4, 101.0, 79.8, 72.5, 61.4, 55.6, 52.0, 46.2, 35.8, 28.8. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 3292, 2962, 1644, 1594, 747. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 549.1250; found, 549.1235.

*N-(tert-Butyl)-2-(2-(2-iodophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-acetamido)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetamide (11b).* Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 63% (656 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.72 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 62–65 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.39–7.17 (m, 2H), 7.01–6.87 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.14 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.04 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.20 (s, 1H), 1.34 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.2, 168.6, 153.2, 139.2, 138.7, 137.9, 130.6, 130.2, 128.6, 128.3, 106.5, 101.2, 79.7, 72.2, 61.0, 60.8, 56.1, 51.6, 46.0, 35.5, 28.5. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 3247, 2963, 2934, 1643, 1179, 1123, 1007, 746, 531. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 579.1355; found, 579.1334.

*N-Cyclopentyl-2-(2-(2-iodophenyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-acetamido)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetamide (11c).* Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 57% (605 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 151–154 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.37–7.22 (m, 2H), 7.02–6.89 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.29–4.12 (m, 2H), 4.03 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 2.18 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.63–1.55 (m, 4H), 1.45–1.18 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.4, 168.7, 153.4, 139.4, 138.7, 138.2, 130.7, 130.1, 128.9, 128.6, 106.6, 101.3, 79.6, 72.5, 61.0, 60.8, 56.3, 51.5, 46.2, 35.7, 33.0, 32.8, 23.8, 23.8. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3253, 2952, 2867, 1636, 1589, 730. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 591.1355; found, 591.1364.

*N-(2-(Cyclohexylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-2-iodo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (11d).* Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 90% (956 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 79–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.85 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.43–7.34 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.17–5.96 (m, 1H), 3.86 (s, 8H), 3.84 (s, 4H), 2.04 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.73–1.57 (m, 4H), 1.36–1.16 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 171.3, 167.9, 153.4, 141.2, 139.7, 139.3, 138.4, 130.8, 128.3, 127.8, 127.4, 107.4, 78.9, 72.5, 67.1, 61.0, 56.3, 48.8, 33.1, 33.0, 32.9, 25.6, 24.9. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 2930, 2851, 1637, 1589, 1328, 1246, 1125, 1007, 771. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 591.1359; found, 591.1355.

*N-(2-(Benzylamino)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2-iodo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide (11e).* Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 52% (532 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 60–63 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 7.93–7.74 (m, 1H), 7.49–7.28 (m, 7H), 7.10 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.48–3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 7H), 2.00 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 171.4, 168.8, 161.2, 141.2, 139.4, 138.0, 136.0, 130.8, 128.8, 128.5,

128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 108.1, 101.3, 92.7, 78.7, 73.0, 62.5, 55.6, 44.0, 37.6. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3288, 2932, 2837, 1637, 2598, 1153, 748. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 569.0937; found, 569.0909.

*N*-(2-(*tert*-Butylamino)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2-iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11f**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 58% (557 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.6 (4/6 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.91–7.81 (m, 1H), 7.43–7.35 (m, 2H), 7.16–7.06 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.46 (q,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.79 (d,  $J = 4.2$  Hz, 8H), 2.12 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.39 (d,  $J = 10.2$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.4, 161.1, 141.4, 139.4, 130.9, 130.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 108.2, 101.1, 79.0, 71.3, 55.6, 52.0, 37.5, 33.5, 28.8. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 2964, 2837, 1677, 1635, 1597, 1152, 1050, 769. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 535.1093; found, 535.1085.

*N*-(1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-(naphthalen-2-ylamino)-2-oxoethyl)-2-iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11g**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 33% (359 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 92–95 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72–7.65 (m, 4H), 7.40 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 5H), 7.13–7.08 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.14–4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.09 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.9, 161.2, 141.0, 139.4, 136.0, 133.8, 130.9, 130.8, 128.6, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 126.4, 125.0, 120.2, 116.9, 101.0, 78.7, 72.9, 55.6, 37.8. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3289, 3247, 3956, 2956, 2926, 1691, 1627, 766. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 605.0937; found, 605.0913.

*N*-(2-(*tert*-Butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-2-iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11h**). Using the general procedure, this compound was obtained as an orange solid in 65% (367 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 202–205 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 7.92–7.78 (m, 2H), 7.40 (dt,  $J = 12.4, 6.6$  Hz, 3H), 7.18–7.05 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.86 (s, 9H), 3.84 (s, 6H), 2.10 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 171.4, 170.4, 153.4, 141.3, 139.7, 139.4, 138.4, 130.9, 130.7, 129.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.6, 107.4, 107.2, 92.5, 79.9, 79.1, 72.3, 71.1, 67.1, 61.0, 56.3, 52.2, 51.9, 37.3, 33.5, 28.8, 28.7. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 2962, 2929, 2832, 2120, 1665, 1592, 761. HRMS (DART+)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 565.1199; found, 565.1203.

4-Chloro-*N*-(1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2-(phenylamino)ethyl)-2-iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11i**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 83% (878 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 79–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.44–7.22 (m, 4H), 7.20–6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.47 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.14–3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.05 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  171.0, 161.3, 139.5, 138.9, 137.7, 135.9, 135.7, 129.0, 128.6, 128.3, 124.6, 120.3, 108.5, 108.0, 101.1, 78.5, 73.0, 55.6, 55.5, 37.7. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3329, 3063, 2835, 1631, 1598, 1153, 1099, 829, 747. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 589.0391; found, 589.0383.

*N*-(2-(Benzylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-4-fluoro-2-iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11j**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 50% (554 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 175–178 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.56 (dd,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 7H), 7.16–7.06 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.63–4.41 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 8H), 1.99 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  170.7, 168.6, 168.3, 162.05 (d,  $J$

= 255.6 Hz), 153.4, 138.6, 137.9, 137.38 (d,  $J = 3.4$  Hz), 129.1, 128.7, 128.0, 127.6, 126.49 (d,  $J = 23.8$  Hz), 115.63 (d,  $J = 20.9$  Hz), 107.3, 78.6, 72.6, 62.0, 60.9, 56.3, 43.8, 37.4. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3116, 2922, 2833, 1671, 1638, 1591, 1123, 997, 752. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 617.0948; found, 617.0972.

*N*-(2-(Dodecylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-2-iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11k**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow oil in 43% (350 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (3/7 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.87–7.76 (m, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.09 (td,  $J = 7.9, 2.0$  Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.82 (s, 9H), 3.80 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 3.26 (ddd,  $J = 22.6, 12.2, 5.6$  Hz, 2H), 1.53–1.43 (m, 2H), 1.22 (s, 18H), 0.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 171.4, 170.6, 168.8, 153.4, 141.2, 139.7, 139.3, 131.0, 130.8, 129.7, 128.5, 128.3, 127.8, 127.4, 107.5, 107.2, 92.5, 79.7, 78.8, 72.4, 71.2, 67.1, 61.7, 60.9, 56.4, 56.3, 39.9, 37.2, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 27.1, 22.7, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3309, 2925, 2853, 1678, 1642, 1463, 1127, 771, 727. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 677.2451; found, 677.2448.

2-Iodo-*N*-(2-(octylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamide (**11l**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow oil in 36% (401 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (3/7 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44–7.33 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.85–3.83 (m, 6H), 3.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 5H), 3.28 (ddq,  $J = 18.9, 12.9, 6.1$  Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.49 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.23 (s, 10H), 0.92–0.82 (m, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.4, 168.9, 153.4, 141.2, 139.8, 139.4, 131.0, 130.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.4, 107.5, 107.1, 78.8, 72.5, 67.1, 61.8, 61.0, 56.4, 39.9, 33.4, 29.6, 29.3, 27.1, 22.7, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 2928, 2854, 1640, 1540, 1463, 1128, 773, 747. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 621.1825; found, 621.1825.

Ethyl (2-(2-Iodo-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)benzamido)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetyl)-*L*-phenylalaninate (**11m**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow oil in 43% (264 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (4/6 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (diastereomeric mixture) 7.90–7.76 (m, 3H), 7.37 (dd,  $J = 16.5, 6.9$  Hz, 8H), 7.21–6.97 (m, 13H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.31–4.07 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 9H), 3.83 (s, 10H), 3.80 (s, 4H), 3.28–3.08 (m, 6H), 2.33 (dd,  $J = 5.0, 2.5$  Hz, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.92 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.25 (dt,  $J = 14.1, 6.9$  Hz, 10H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (diastereomeric mixture) 171.3, 171.2, 153.6, 153.5, 144.2, 141.2, 139.3, 135.8, 130.9, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.3, 107.6, 107.4, 78.7, 61.9, 61.6, 61.0, 56.4, 53.8, 53.5, 37.9, 37.6, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 3260, 2935, 2835, 1737, 1677, 1643, 1589, 1505, 1183, 1122, 1008, 771, 744, 699, 636. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_7$ , 685.1410; found, 685.1410.

2-Bromo-*N*-(2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-*N*-(*prop*-2-*yn*-1-yl)furan-3-carboxamide (**11n**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 90% (861 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 166–168 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.45 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.65 (s, 3H), 6.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.25–3.94 (m, 2H), 3.86–3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 2.10 (s, 1H), 1.93 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 1.71–1.55 (m, 3H), 1.36–1.12 (m, 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.8, 165.0, 153.5, 144.6, 138.4, 129.6, 120.0, 111.9, 106.8, 79.6, 72.4, 60.9, 56.3, 48.8, 32.9, 25.5, 24.9. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3259, 3090, 2998, 2932, 2853, 2117, 1741, 1641, 1590, 1497, 1451, 1423, 1330, 1249, 1176, 1129, 1007, 943, 845, 757. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_6$ , 533.1287; found, 533.1287.

**2-Bromo-N-(2-(cyclohexylamino)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)furan-3-carboxamide (11o).** Using the general procedure, this compound was obtained as a beige solid in 59% (533 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 140–143 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.43 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.40 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28–3.96 (m, 2H), 3.82 (ddt,  $J = 14.4, 7.7, 3.8$  Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.11 (s, 1H), 1.91 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.62 (ddd,  $J = 29.0, 8.6, 3.3$  Hz, 3H), 1.38–1.06 (m, 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.7, 165.0, 161.1, 144.5, 136.4, 120.0, 111.9, 107.5, 100.8, 79.6, 72.4, 55.5, 48.8, 32.9, 25.5, 24.9, 24.8. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 503.1181; found, 503.1171.

**2-Bromo-N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)thiophene-3-carboxamide (11p).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 89% (835 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 204–206 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.30 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.99 (d,  $J = 22.7$  Hz, 1H), 4.18–3.93 (m, 2H), 3.82 (s, 9H), 2.03 (s, 1H), 1.38 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.0, 153.5, 138.4, 136.5, 129.9, 127.6, 126.8, 112.3, 106.8, 79.4, 72.2, 62.4, 61.0, 56.2, 52.0, 37.1, 28.7. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3113, 3067, 3008, 2966, 2932, 2834, 1677, 1658, 1595, 1545, 1438, 1330, 1236, 1174, 1130, 1045, 998, 917, 849, 743. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ , 523.0902; found, 523.0888.

**2-Bromo-5-chloro-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)nicotinamide (11q).** Using the general procedure, this compound was obtained as a beige solid in 70% (726 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.1 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 149–152 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.37 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.84 (s, 9H), 3.81 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.94 (t,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 1.73–1.57 (m, 3H), 1.34 (t,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 1.13 (q,  $J = 10.7, 9.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.4, 166.9, 153.6, 149.5, 138.7, 136.8, 135.9, 135.1, 131.7, 106.8, 78.6, 72.8, 71.4, 66.7, 61.0, 56.3, 49.0, 32.9, 25.4, 24.8. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3228, 3282, 3079, 2931, 2853, 1678, 1634, 1592, 1509, 1451, 1404, 1330, 1245, 1125, 1007, 904, 754. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Br}_1\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_5$ , 578.1057; found, 578.1055.

**2-Bromo-N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)nicotinamide (11r).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 79% (736 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 83–85 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 8.40 (dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 25.0$  Hz, 1H), 7.32 (dtd,  $J = 8.9, 6.5, 5.7, 3.0$  Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.83 (s, 9H), 3.81 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.38 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 168.2, 167.9, 153.5, 150.9, 150.8, 138.7, 138.5, 136.9, 134.5, 129.4, 128.0, 122.9, 122.7, 107.3, 106.9, 78.8, 72.5, 71.2, 67.0, 61.9, 61.0, 56.2, 52.1, 36.8, 33.3, 28.7. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3404, 3110, 2966, 2936, 2936, 1682, 1646, 1592, 1550, 1508, 1457, 1391, 1330, 1243, 1127, 1004, 813, 510, 534. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_5$ , 518.1290; found, 518.1291.

**N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-2-iodobenzamide (11s).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow oil in 78% (861 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 7.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44–7.24 (m, 5H), 7.17–7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 12H), 3.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 168.2, 168.0, 153.2, 139.9, 139.0, 131.0, 130.2, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.2, 107.3, 103.6, 103.1, 102.5, 68.1,

65.2, 63.9, 60.8, 56.2, 55.8, 55.5, 54.8, 54.6, 51.7, 51.4, 50.8, 49.1, 47.2, 28.6. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 2963, 2937, 2834, 1681, 1646, 1589, 1506, 1459, 1387, 1234, 1127, 1074, 1009, 751, 565, 525. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_7$ , 615.1567; found, 615.1578.

**N-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-(2-iodophenyl)-N-(2-((4-methoxyphenyl)amino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)acetamide (11t).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 50% (610 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 76–79 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 7.38–7.25 (m, 4H), 6.95–6.88 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.79 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 172.8, 167.7, 167.4, 156.4, 153.4, 139.5, 139.3, 139.2, 138.3, 130.9, 130.7, 130.6, 130.3, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 122.3, 122.0, 114.3, 114.0, 107.1, 106.6, 104.2, 102.5, 101.3, 67.2, 63.3, 60.9, 56.3, 55.9, 55.9, 55.5, 49.0, 47.6, 46.7, 45.9. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3313, 3062, 2936, 2834, 1686, 1650, 1591, 1461, 1126, 1008, 830, 749. HRMS (FAB+,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_8$ , 679.1516; found, 679.1517.

**2-Bromo-N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)furan-3-carboxamide (11u).** Using the general procedure, this compound was obtained as a colorless oil in 54% (540 mg) yield after purification by flash column chromatography (6/4 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (6/4 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.49 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.92–3.83 (m, 6H), 3.81 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.7, 153.5, 153.2, 144.9, 137.9, 130.6, 130.0, 112.2, 111.6, 106.6, 106.3, 106.1, 105.8, 102.6, 65.8, 60.8, 56.1, 53.5, 51.7, 28.5, 28.5. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 3118, 2966, 2938, 2837, 1732, 1681, 1641, 1591, 1458, 1237, 1177, 1006, 743. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_8$ , 557.1498; found, 557.1498.

**2-Bromo-N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)thiophene-3-carboxamide (11v).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow oil in 87% (895 mg) yield after purification by flash column chromatography (6/4 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (6/4 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 7.50 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 16.9$  Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.31 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.74 (d,  $J = 9.4$  Hz, 16H), 3.44–3.33 (m, 6H), 3.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 167.7, 153.5, 153.2, 144.9, 137.9, 130.6, 130.0, 112.2, 111.6, 106.6, 106.3, 106.1, 105.8, 102.6, 65.8, 60.8, 56.1, 53.5, 51.7, 28.5. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3082, 2964, 2937, 2835, 1682, 1638, 1591, 1507, 1456, 1237, 1127, 1076, 727. HRMS (FAB+,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1$ , 573.1270; found, 573.1288.

**2-Bromo-N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)nicotinamide (11w).** Using the general procedure, this compound was obtained as a colorless oil in 64% (683 mg) yield after purification by flash column chromatography (7/3 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (7/3 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 8.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.70–7.62 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.79 (dd,  $J = 6.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 3.9$  Hz, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (d,  $J = 23.7$  Hz, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 169.1, 168.1, 167.8, 167.4, 153.5, 150.9, 150.3, 150.2, 138.2, 138.0, 136.5, 135.1, 130.7, 129.5, 129.0, 122.9, 122.6, 107.6, 107.1, 107.0, 103.4, 102.7, 67.9, 64.1, 63.4, 61.0, 56.2, 56.1, 55.5, 55.3, 55.1, 55.0, 51.9, 51.7, 50.5, 48.8, 46.6, 28.7. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 3062, 2964, 2937, 1683, 1642, 1591, 1507, 1458, 1237, 1126, 1082, 751, 710. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_7$ , 568.1658; found, 568.1655.

**N-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-(2-iodophenyl)-N-(2-(octylamino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl)acetamide (11x).** Using the

general procedure, this compound was obtained as a white solid in 48% (590 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (3/7 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.37–7.19 (m, 2H), 6.99–6.88 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.18 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 5H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (d,  $J = 1.2$  Hz, 6H), 1.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.22 (s, 10H), 0.84 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 172.4, 169.4, 153.5, 139.5, 139.3, 138.3, 130.7, 128.6, 128.4, 107.1, 106.6, 104.3, 102.6, 101.3, 66.9, 62.5, 60.9, 56.3, 55.9, 55.7, 49.0, 45.9, 39.8, 31.8, 29.5, 29.3, 29.2, 27.0, 22.7, 14.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 3092, 2928, 2855, 1650, 1587, 1466, 1425, 1458, 1328, 1243, 1185, 1125, 1076, 1010, 821, 747, 727, 599, 532. HRMS (FAB+,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_7$ , 685.2350; found, 685.2343.

*N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-iodo-*N*-(2-((2-morpholinoethyl)-amino)-2-oxo-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethyl)benzamide (**11y**). Using the general procedure, this compound was obtained as a colorless solid in 37% (456 mg) yield after purification by flash column chromatography (9/1 EtOAc–MeOH),  $R_f$  0.2 (9/1 EtOAc–MeOH), mp 62–63 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.14–7.05 (m, 2H), 6.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.91–3.74 (m, 14H), 3.67 (d,  $J = 14.6$  Hz, 5H), 3.57–3.42 (m, 3H), 2.69–2.41 (m, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  171.3, 169.1, 153.4, 141.2, 140.1, 139.3, 138.5, 130.8, 128.3, 127.9, 127.7, 107.5, 72.5, 66.2, 61.0, 56.9, 56.4, 53.3, 35.8. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3296, 2937, 2836, 1676, 1642, 1590, 1508, 1461, 1424, 1330, 1246, 1125, 1010, 914, 749, 638. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{I}_1\text{N}_3\text{O}_8$ , 672.1781; found, 672.1800.

*N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-*N*-(1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-((2-morpholinoethyl)amino)-2-oxoethyl)-2-iodobenzamide (**11z**). Using the general procedure, this compound was obtained as a colorless oil in 65% (749 mg) yield after purification by flash column chromatography (2/8 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (2/8 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39–7.25 (m, 6H), 7.07–6.96 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 4H), 6.76 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.77 (s, 5H), 3.74 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.45 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.58–2.35 (m, 17H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 171.5, 169.8, 168.8, 153.7, 153.4, 152.2, 151.8, 141.8, 140.4, 140.0, 139.7, 139.1, 130.8, 130.6, 130.3, 130.1, 128.9, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 124.7, 123.4, 118.2, 117.7, 117.0, 114.7, 114.3, 111.4, 111.3, 103.7, 103.5, 102.7, 102.2, 92.6, 66.7, 63.2, 60.0, 59.5, 57.4, 57.1, 56.8, 56.2, 55.9, 55.7, 54.9, 54.8, 54.7, 54.5, 53.5, 53.3, 53.2, 51.9, 49.8, 49.3, 46.9, 36.4, 36.2, 36.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3333, 3070, 2953, 2832, 1676, 1647, 1501, 1461, 1118, 1073, 772, 749. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{I}_1\text{N}_3\text{O}_7$ , 642.1676; found, 642.1688.

**General Procedure for the Synthesis of Dihydroisoquinolines 12a–12r.** In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, the corresponding Ugi adducts **11a–r** (0.2 mmol, 1 equiv) were added to a solution of JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (5 mol %, 0.05 equiv) and  $\text{CHCl}_3$  (1 mL/0.1 mmol of Ugi adducts **11a–r**). The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature under the argon atmosphere. After that, the crude of the hydroarylation reaction was treated with *p*-toluenesulfonic acid (0.1 mmol, 0.5 equiv) in MeOH (0.1 M for the Ugi adduct) for 12 h at 40 °C in an oil bath. Finally, after removal of volatiles, the crude was extracted with ethyl acetate (sat. NaCl) and washed with sodium bicarbonate (sat. solution), and the organic phase was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ).

*N*-(*tert*-Butyl)-2-(2-(2-iodophenyl)acetyl)-5,7-dimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**12a**). Using the general procedure, this compound was obtained as a brown solid in 83% (90 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 70–73 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 7.9, 6.2, 2.8$  Hz, 1H), 6.44–6.40 (m, 2H), 6.35 (s,

1H), 6.00 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.06 (d,  $J = 16.3$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.6, 167.8, 160.0, 157.8, 139.5, 138.0, 133.6, 130.3, 129.0, 128.7, 121.1, 118.7, 114.3, 105.0, 101.3, 99.3, 58.2, 55.5, 51.5, 45.5, 28.8, 28.6, 20.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 3332, 2963, 2837, 1686, 1652, 742. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 549.1244; found, 549.1250.

*N*-(*tert*-Butyl)-2-(2-(2-iodophenyl)acetyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**12b**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 93% (107 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5, (4/6 EtOAc–hexanes), mp 66–69 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38–7.27 (m, 2H), 7.05–6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.12–3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.8, 168.1, 153.0, 151.3, 142.8, 139.6, 138.0, 130.4, 129.2, 128.8, 127.0, 120.9, 119.6, 118.8, 107.8, 101.4, 61.3, 60.9, 58.0, 56.2, 51.7, 45.7, 29.0, 19.4. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3059, 2962, 2839, 1737, 1663, 739. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 579.1355; found, 579.1337.

*N*-Cyclopentyl-2-(2-(2-iodophenyl)acetyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**12c**). Using the general procedure, this compound was obtained as a brown solid in 91% (107 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 164–167 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.25 (qd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 2H), 6.93 (td,  $J = 7.5, 2.2$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13–3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96–1.74 (m, 2H), 1.54–1.48 (m, 4H), 1.24 (dd,  $J = 11.2, 6.2$  Hz, 1H), 0.92–0.71 (m, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.8, 168.4, 153.0, 151.2, 142.8, 139.6, 137.9, 130.3, 129.1, 128.8, 126.7, 120.6, 119.6, 118.7, 107.7, 101.3, 61.3, 60.8, 57.3, 56.2, 51.5, 45.6, 33.3, 33.2, 23.9, 19.4. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 2921, 2853, 1649, 1099, 727. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 591.1355; found, 591.1346.

*N*-Cyclohexyl-2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**12d**). Using the general procedure, this compound was obtained as a beige solid in 84% (99 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 152–155 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.89 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.15 (td,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.85–5.78 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 3.83 (s, 4H), 3.77–3.68 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.96–1.81 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.36–1.13 (m, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.6, 167.5, 152.9, 151.1, 142.8, 140.4, 139.5, 131.1, 128.7, 128.4, 126.1, 120.4, 119.6, 107.9, 92.9, 61.1, 60.7, 57.6, 56.1, 48.9, 33.1, 33.0, 25.5, 24.7, 19.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3319, 2926, 2851, 1635, 1596, 1101, 772. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 591.1355; found, 591.1369.

*N*-Benzyl-2-(2-iodobenzoyl)-5,7-dimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**12e**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 87% (99 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 171–174 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.44–7.20 (m, 7H), 7.18–6.98 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.8, 168.5, 160.2, 157.9, 140.6, 139.5, 138.0, 132.5, 131.2, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.6, 127.1, 119.5, 114.4, 105.3, 99.8, 92.9, 57.9, 55.6, 55.6, 44.0, 20.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3223, 2924, 2847, 1652, 1631, 1577, 1206, 1096, 745, 696. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 569.0937; found, 569.0915.

*N*-(*tert*-Butyl)-2-(2-iodobenzoyl)-5,7-dimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**12f**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 90% (96 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6

EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 79–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.45 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.7, 167.5, 160.0, 157.9, 139.6, 133.0, 131.2, 128.9, 128.4, 119.4, 114.4, 105.2, 99.5, 93.2, 58.5, 55.6, 55.5, 51.8, 29.0, 20.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3393, 2966, 2927, 2837, 1686, 1626, 747. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 535.1093; found, 535.1086.

**2-(2-Iodobenzoyl)-5,7-dimethoxy-4-methyl-N-(naphthalen-2-yl)-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12g).** Using the general procedure, this compound was obtained as a brown solid in 66% (80 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 100–103 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 8.1$  Hz, 3H), 7.42 (tt,  $J = 15.2$ , 8.6 Hz, 5H), 7.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  169.4, 167.0, 160.2, 158.0, 139.6, 135.3, 133.8, 131.3, 130.6, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.5, 126.4, 124.9, 120.6, 120.0, 118.9, 116.7, 114.6, 104.9, 100.0, 99.8, 93.0, 58.6, 55.5, 55.4, 20.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3289, 2933, 2837, 1694, 1629, 1595, 1142, 830, 754. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 605.0937; found, 605.0963.

**N-(tert-Butyl)-2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12h).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 90% (101 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 79–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.46–7.34 (m, 2H), 7.14 (td,  $J = 7.9$ , 1.7 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.84–5.77 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.0, 166.8, 153.4, 152.9, 143.2, 135.8, 132.2, 129.5, 129.1, 128.3, 126.2, 123.9, 123.8, 120.5, 117.2, 107.5, 61.4, 61.0, 58.1, 56.3, 51.8, 29.8, 28.8, 17.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 2924, 2853, 1692, 1653, 1385, 1102, 1015, 813, 766. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 565.1199; found, 565.1188.

**2-(4-Chloro-2-iodobenzoyl)-5,7-dimethoxy-4-methyl-N-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-Carboxamide (12i).** Using the general procedure, this compound was obtained as a beige solid in 96% (113 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 70–73 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.40 (dd,  $J = 8.2$ , 1.7 Hz, 1H), 7.32–7.20 (m, 3H), 7.12–7.00 (m, 1H), 6.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.80–5.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.5, 166.5, 160.3, 158.1, 139.2, 137.8, 136.5, 131.7, 129.6, 129.0, 128.8, 124.4, 119.9, 118.9, 114.5, 105.0, 99.8, 93.4, 58.7, 55.6, 55.5, 20.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3331, 2965, 2931, 2832, 1667, 1631, 1599, 1089, 830, 748. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 589.0391; found, 589.0381.

**N-Benzyl-2-(4-fluoro-2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12j).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 90% (111 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 187–190 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.30–7.21 (m, 5H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.45 (dq,  $J = 16.0$ , 9.1, 7.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.3, 168.0, 162.35 (d,  $J = 255.6$  Hz), 153.1, 151.2, 143.0, 137.8, 129.94 (d,  $J = 8.2$  Hz), 128.7, 127.9, 127.6, 126.8, 126.5, 125.7, 120.10 (d,  $J = 27.6$  Hz), 118.5, 115.85 (d,  $J = 21.6$  Hz), 107.9, 92.9, 61.2, 60.7, 57.7, 56.1, 43.9, 19.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 3075, 2922, 2834, 1652, 1629, 1404, 1013, 758. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 617.0948; found, 617.0945.

**N-Dodecyl-2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12k).** Using the general proce-

dure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 67% (90 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 177–181 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.24–7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.51–1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 16H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.7, 168.4, 152.9, 151.2, 142.8, 140.4, 139.6, 131.3, 129.8, 128.7, 128.5, 126.0, 120.4, 119.7, 118.6, 107.9, 92.9, 61.2, 60.8, 57.5, 56.1, 39.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.9, 22.7, 19.2, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 3067, 2926, 2853, 1652, 1596, 1462, 1108, 768, 749. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 677.2451; found, 677.2438.

**2-(2-Iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-N-octyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12l).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 63% (78 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 78–81 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.23–7.11 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.47 (dq,  $J = 10.8$ , 6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 10H), 0.88–0.81 (m, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.8, 168.5, 153.0, 151.2, 142.9, 139.6, 131.3, 128.7, 126.0, 120.4, 119.8, 108.0, 92.9, 61.3, 60.8, 57.5, 56.2, 39.9, 31.9, 29.6, 29.3, 27.0, 22.7, 19.3, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 2926, 2853, 1652, 1596, 1462, 1108, 768, 749. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 621.1825; found, 621.1802.

**Ethyl 2-(2-Iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxylate-L-phenylalaninate (12m).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow oil in 41% (68 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (3/7 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (diastereomeric mixture) 7.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.26–7.10 (m, 11H), 7.05–6.91 (m, 4H), 6.67 (d,  $J = 9.8$  Hz, 3H), 6.14 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 29.3$  Hz, 1H), 4.80 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 5.6$ , 4.5 Hz, 4H), 3.86 (s, 12H), 3.81 (s, 7H), 3.10 (dd,  $J = 12.7$ , 5.2 Hz, 4H), 2.04 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.29–1.18 (m, 8H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (diastereomeric mixture) 170.9, 168.7, 168.4, 167.9, 152.9, 151.2, 143.0, 140.5, 139.4, 135.8, 131.2, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.1, 125.4, 121.2, 120.6, 119.1, 118.5, 107.8, 93.0, 61.6, 61.3, 60.8, 57.6, 57.2, 56.1, 53.5, 37.8, 37.5, 29.7, 19.2, 19.1, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3329, 3061, 2933, 2851, 1737, 1622, 1633, 1598, 1492, 1405, 1375, 1328, 1196, 1106, 1022, 772, 740, 702. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_7$ , 685.1410; found, 685.1386.

**2-(2-Bromofuran-3-carbonyl)-N-cyclohexyl-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12n).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 23% (26 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 148–149 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.76–3.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.86–1.73 (m, 2H), 1.65–1.50 (m, 3H), 1.34–1.14 (m, 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.8, 162.0, 153.0, 151.3, 144.5, 142.9, 126.4, 121.1, 119.5, 119.2, 119.1, 113.1, 107.5, 61.3, 60.9, 58.1, 56.2, 48.4, 32.8, 25.6, 24.5, 19.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 2930, 2854, 1648, 1597, 1494, 1457, 1409, 1329, 1253, 1161, 1110, 1026, 942, 887, 754. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Br}_1\text{N}_2\text{O}_6$ , 533.1287; found, 533.1305.

**2-(2-Bromofuran-3-carbonyl)-N-cyclohexyl-5,7-dimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12o).** Using the general procedure, this compound was obtained as a beige solid in 93% (94 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 208–209 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.29 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (t,  $J = 10.8$  Hz, 2H), 1.70–1.46 (m, 3H), 1.35–1.11 (m, 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.7, 161.9, 160.1, 157.9, 144.3, 132.9, 126.3, 120.2, 120.0, 119.3, 114.7, 113.1, 104.7, 99.4, 60.5, 58.4, 55.6, 55.5, 48.3, 32.8, 25.6, 24.5, 19.9, 14.3. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 3089, 2924, 2853, 1648, 1604, 1574, 1493, 1464, 1402, 1334, 1210, 1166, 1103, 1040, 889, 810, 735. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 503.1181; found, 503.1181.

**2-(2-Bromothiophene-3-carbonyl)-N-(tert-butyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12p).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 76% (80 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.2 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 152–154 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.9, 163.6, 152.9, 151.2, 142.8, 135.1, 128.0, 127.3, 126.4, 120.4, 119.9, 118.9, 114.8, 107.7, 61.3, 60.8, 58.4, 56.1, 51.7, 28.8, 19.2. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3378, 3077, 2966, 2937, 2849, 1689, 1652, 1627, 1522, 1491, 1417, 1327, 1268, 1184, 1108, 1024, 877, 825, 707. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, 523.0902; found, 523.0893.

**2-(2-Bromo-5-chloronicotinoyl)-N-cyclohexyl-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12q).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 75% (87 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.2 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 238–239 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 8.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78–3.65 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.73–1.50 (m, 5H), 1.22–0.85 (m, 5H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 167.4, 166.9, 153.3, 153.1, 151.5, 150.0, 149.6, 139.7, 137.0, 136.2, 135.1, 132.2, 120.6, 120.3, 107.1, 61.3, 60.9, 57.7, 56.3, 49.1, 33.1, 32.6, 29.8, 25.5, 25.3, 24.8, 24.3, 19.3. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 3078, 2924, 2851, 1645, 1597, 1550, 1495, 1454, 1401, 1332, 1278, 1112, 1024, 898, 772. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>Cl<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 578.1057; found, 578.1055.

**2-(2-Bromonicotinoyl)-N-(tert-butyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12r).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 60% (558 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.3 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 74–77 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8.48 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.88–5.79 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.2, 165.5, 153.2, 151.3, 142.9, 138.9, 137.6, 133.9, 126.2, 123.1, 120.9, 119.3, 107.8, 61.3, 60.8, 58.1, 56.2, 51.9, 28.9, 19.2. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3444, 2924, 2856, 1684, 1631, 1600, 1458, 1405, 1326, 1276, 1110, 1023, 846, 812, 756, 525. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 518.1290; found, 518.1287.

**General Procedure for the Synthesis of Dihydroisoquinolines 12s–y and 14.** In a round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, the corresponding Ugi adducts 11s–z (0.5 mmol) were added to a solution of *p*-toluenesulfonic acid (0.5 equiv; in the case of morpholine derivatives 1.5 equiv) and acetone (100 mg of the Ugi adduct/1 mL of acetone). The mixture was stirred for 5 h at 50 °C (for 12 h at 50 °C in the case of the morpholine derivatives) in an oil bath. After that, the volatiles were removed under reduced pressure, and the crude was extracted with ethyl acetate and sodium bicarbonate (sat. solution), and the organic phase was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>).

**N-(tert-Butyl)-2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12s).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 80% (220 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.5 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 136–139 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.84 (s, 9H), 1.32 (s,

9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  169.3, 167.5, 153.2, 148.8, 141.9, 139.6, 131.3, 128.4, 122.5, 107.1, 106.8, 92.9, 61.5, 60.9, 57.9, 56.2, 28.9, 28.5. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3054, 2969, 2937, 1687, 1652, 1463, 1366, 1119, 1092, 769, 742. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 551.1042; found, 551.1049.

**2-(2-(2-Iodophenyl)acetyl)-5,6,7-trimethoxy-N-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12t).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 70% (214 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.6 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 99–102 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (mixture of rotamers):  $\delta$  7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39–7.13 (m, 5H), 7.05–6.89 (m, 3H), 6.80–6.72 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.86–3.74 (m, 12H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (mixture of rotamers):  $\delta$  169.7, 168.3, 163.6, 158.9, 156.3, 153.7, 153.4, 148.9, 139.6, 137.5, 137.4, 130.3, 130.2, 129.2, 128.7, 128.5, 127.0, 121.5, 121.3, 116.3, 115.1, 114.6, 114.5, 114.0, 107.1, 107.1, 104.0, 103.2, 62.7, 61.5, 60.9, 60.8, 58.6, 57.7, 56.3, 56.2, 55.6, 55.5, 45.6, 45.5, 45.1. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3297, 3056, 2936, 2834, 1682, 1661, 1590, 1462, 1125, 1011, 832, 746. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 615.0992; found, 615.0992.

**2-(2-Bromofuran-3-carbonyl)-N-(tert-butyl)-5,6,7-trimethoxy-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12u).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale brown solid in 70% (172 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.4 (5/5 EtOAc–hexanes). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  182.5, 179.3, 167.7, 162.6, 153.3, 144.5, 124.4, 122.8, 119.0, 112.9, 106.9, 106.8, 61.5, 60.9, 58.2, 56.2, 56.3, 51.6, 28.7. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 3113, 2967, 2937, 1690, 1654, 1625, 1569, 1461, 1259, 1121, 1038, 745. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 493.0974; found, 493.0984.

**2-(2-Bromothiophene-3-carbonyl)-N-(tert-butyl)-5,6,7-trimethoxy-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12v).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 87% (221 mg) yield after purification by flash column chromatography (6/4 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.4 (6/4 EtOAc–hexanes), mp 73–76 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.3, 164.0, 152.9, 148.5, 141.6, 134.6, 127.4, 127.2, 123.9, 122.2, 117.0, 114.1, 106.8, 106.5, 61.2, 60.6, 57.8, 55.8, 51.3, 28.4. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3082, 2964, 2937, 2835, 1682, 1638, 1591, 1507, 1456, 1237, 1127, 1076, 727. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, 509.0746; found, 509.0744.

**2-(2-Bromonicotinoyl)-N-(tert-butyl)-5,6,7-trimethoxy-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12w).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 74% (186 mg) yield after purification by flash column chromatography (7/3 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.5 (7/3 EtOAc–hexanes), mp 152–155 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8.46 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44–7.27 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.0, 166.2, 153.4, 151.3, 150.8, 139.9, 138.7, 137.4, 123.0, 122.2, 121.4, 108.1, 107.3, 106.9, 106.6, 61.4, 60.9, 57.9, 56.2, 51.8, 28.8. IR ( $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 3365, 3065, 2968, 2937, 2842, 1688, 1631, 1575, 1496, 1462, 1395, 1363, 1249, 1120, 1092, 889, 813, 753, 677, 631, 469. HRMS (DART, [M + H]<sup>+</sup>) *m/z*: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub><sup>79</sup>Br<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 504.1134; found, 504.1134.

**2-(2-(2-Iodophenyl)acetyl)-5,6,7-trimethoxy-N-octyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12x).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow oil in 92% (285 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes), *R<sub>f</sub>* 0.3 (3/7 EtOAc–hexanes). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7.89–7.74 (m, 1H), 7.34–7.11 (m, 2H), 7.04–6.89 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.25 (dd, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.71–5.64 (m, 1H), 3.97–3.87 (m, 2H), 3.84–3.74 (m, 9H), 3.55 (q, *J*

7.0 Hz, 2H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.34–1.16 (m, 10H), 0.86 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 168.2, 163.9, 153.4, 139.6, 137.5, 131.8, 130.2, 129.2, 128.8, 128.5, 115.0, 113.7, 108.5, 104.1, 103.2, 101.1, 60.9, 58.4, 56.2, 46.7, 46.4, 45.6, 45.2, 31.8, 29.2, 28.5, 26.7, 22.7, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 2928, 2854, 1675, 1589, 1505, 1459, 1420, 1367, 1327, 1240, 1127, 1010, 845, 746, 593, 490. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_5$ , 621.1825; found, 621.1810.

**2-(2-Iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-N-(2-morpholinoethyl)-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (12y).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 65% (197 mg) yield after purification by flash column chromatography (9/1 EtOAc–MeOH),  $R_f$  0.3 (9/1 EtOAc–MeOH), mp 95–98 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 28.8, 7.9$  Hz, 2H), 7.46–7.33 (m, 2H), 7.20–6.98 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.47–6.33 (m, 1H), 6.22–6.03 (m, 1H), 3.84–3.77 (m, 9H), 3.67–3.64 (m, 2H), 3.40–3.20 (m, 2H), 2.68–2.34 (m, 8H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 169.5, 166.2, 166.0, 153.3, 153.2, 140.3, 139.1, 131.6, 131.3, 131.2, 130.7, 130.6, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 106.8, 86.7, 67.0, 66.3, 61.5, 61.0, 57.8, 57.3, 57.2, 56.6, 56.3, 55.9, 54.0, 53.3, 42.1, 41.8. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 3292, 2939, 2855, 1678, 1643, 1591, 1461, 1332, 1187, 1125, 1035, 1010, 815, 774, 749, 683, 568. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_6$ , 608.1257; found, 608.1245.

**2-(2-Iodobenzoyl)-5,8-dimethoxy-N-(2-morpholinoethyl)-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (14).** Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 67% (193 mg) yield after purification by flash column chromatography (9/1 EtOAc–MeOH),  $R_f$  0.6 (9/1 EtOAc–MeOH), mp 71–74 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46–7.34 (m, 1H), 7.16–6.99 (m, 3H), 6.89–6.71 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.74 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65–3.57 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.58–2.48 (m, 2H), 2.47–2.39 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.9, 164.0, 153.6, 151.6, 139.4, 138.7, 130.9, 130.5, 128.4, 127.7, 115.1, 113.9, 112.8, 111.2, 66.9, 66.3, 56.9, 56.5, 55.9, 55.7, 54.2, 53.7, 43.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 2953, 2832, 2810, 1656, 1585, 1500, 1459, 1246, 1115, 1017, 771, 763. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_5$ , 578.1151; found, 578.1153.

**General Procedure for the Synthesis of Fused Isoquinolines 13a–y and 15.** A deoxygenated solution (Argon-1 h) of the corresponding dihydroisoquinoline 12a–y (0.15 mmol, 1.0 equiv), palladium(II) acetate (20 mol %), tricyclohexylphosphine tetrafluoroborate (40 mol %), and cesium carbonate (2.5 equiv) in anhydrous toluene (0.1 M) was heated at 135 °C (the temperature was monitored using an internal IR probe) under microwave irradiation (100 W) for 2.5 h using a sealed vessel. After removal of volatiles, the crude was partitioned between ethyl acetate and sat. NaCl, and the organic phase was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated under reduced pressure. The resulting crude was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ).

**N-(tert-Butyl)-10,12-dimethoxy-13-methyl-6-oxo-5,8-dihydro-6H-isoquinolino[3,2-a]isoquinoline-8-carboxamide (13a).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale brown solid in 62% (39 mg) yield after purification by flash column chromatography (2/8 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (2/8 EtOAc–hexanes), mp 199–201 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 6.3, 2.1$  Hz, 1H), 7.38–7.27 (m, 3H), 6.59 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.7, 167.6, 160.3, 158.6, 135.7, 133.1, 132.2, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9, 126.4, 121.7, 114.4, 105.9, 100.2, 56.5, 55.7, 55.6, 51.4, 40.0, 28.4, 16.6. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 2970, 2923, 1691, 1641, 1600, 1324, 1161, 761. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ , 421.2127; found, 421.2129.

**N-(tert-Butyl)-10,11,12-trimethoxy-13-methyl-6-oxo-5,8-dihydro-6H-isoquinolino[3,2-a]isoquinoline-8-carboxamide (13b).** Using the general procedure, this compound was obtained as an orange solid in 56% (38 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–

hexanes), mp 79–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.72–7.57 (m, 1H), 7.33 (dq,  $J = 11.1, 6.3, 4.8$  Hz, 4H), 6.77 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (d,  $J = 27.7$  Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.6, 167.7, 153.3, 152.4, 143.0, 132.9, 132.3, 129.1, 128.3, 127.9, 127.6, 127.3, 126.5, 121.2, 118.5, 108.7, 61.3, 60.9, 56.2, 51.5, 40.0, 29.8, 28.4, 15.9. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3345, 2923, 2852, 1735, 1674, 1100. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ , 451.2233; found, 451.2233.

**N-Cyclopentyl-10,11,12-trimethoxy-13-methyl-6-oxo-5,8-dihydro-6H-isoquinolino[3,2-a]isoquinoline-8-carboxamide (13c).** Using the general procedure, this compound was obtained as an orange solid in 53% (37 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 72–75 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.67–7.59 (m, 1H), 7.39–7.28 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.41 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.08–3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.79–1.67 (m, 2H), 1.42–1.34 (m, 2H), 1.06–0.84 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.7, 167.9, 153.3, 152.4, 143.1, 132.7, 132.3, 128.8, 128.3, 127.9, 127.5, 127.3, 126.5, 121.0, 118.5, 108.7, 61.3, 60.9, 56.2, 55.6, 51.5, 40.0, 33.1, 32.8, 29.8, 23.6, 23.5, 16.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3411, 3327, 2921, 2853, 1649, 1596, 1099, 761. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ , 463.2233; found, 463.2217.

**N-Cyclohexyl-1,2,3-trimethoxy-12-methyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-b]isoquinoline-5-carboxamide (13d).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 54% (37 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 232–235 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.63 (tt,  $J = 13.7, 6.7$  Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.83–1.68 (m, 2H), 1.54 (d,  $J = 15.3$  Hz, 2H), 1.27–1.03 (m, 5H), 0.92–0.78 (m, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.1, 166.9, 153.4, 152.8, 143.1, 135.8, 132.2, 129.8, 129.1, 128.2, 126.3, 124.0, 123.6, 120.3, 117.2, 107.6, 61.4, 60.9, 57.6, 56.2, 48.7, 32.6, 32.6, 25.5, 24.6, 17.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3301, 2928, 2852, 1705, 1651, 1102, 1019, 726. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ , 463.2233; found, 463.2240.

**N-Benzyl-1,3-dimethoxy-12-methyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-b]isoquinoline-5-carboxamide (13e).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 46% (30 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 237–240 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.17 (dq,  $J = 5.2, 2.7$  Hz, 3H), 7.08 (dt,  $J = 4.8, 2.6$  Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.40–4.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.9, 166.8, 160.6, 159.3, 132.1, 128.6, 128.0, 127.3, 123.9, 123.6, 105.2, 99.9, 57.7, 43.7, 29.8, 18.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3296, 2920, 2850, 1720, 1690, 1652, 1455, 1396, 1158, 1028, 753, 694. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ , 441.1814; found, 441.1801.

**N-(tert-Butyl)-1,3-dimethoxy-12-methyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-b]isoquinoline-5-carboxamide (13f).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 59% (36 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 245–248 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (dt,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.75–7.39 (m, 3H), 6.65 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.9, 166.8, 160.4, 159.3, 135.9, 134.1, 132.9, 132.0, 129.1, 128.9, 128.6, 127.8, 118.0, 105.1, 99.6, 60.5, 58.4, 55.7, 51.7, 28.7, 18.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3293, 3054, 2967, 2930, 2838, 1660, 1602, 1207, 1157. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ , 407.1970; found, 407.1966.

**1,3-Dimethoxy-12-methyl-N-(naphthalen-2-yl)-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-b]isoquinoline-5-carboxamide (13g).** Using



the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 47% (34 mg) yield after purification by flash column chromatography (2/8 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (2/8 EtOAc–hexanes), mp decomposition at >200 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.88–7.73 (m, 4H), 7.58 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (dt,  $J$  = 14.8, 6.8 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta$  167.6, 165.7, 160.2, 159.0, 135.96, 135.4, 133.3, 132.3, 132.2, 129.9, 129.4, 128.7, 128.5, 128.1, 127.4, 127.3, 126.5, 124.8, 123.8, 123.0, 119.6, 115.5, 115.1, 114.8, 105.8, 99.2, 57.4, 56.0, 55.5, 17.6. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ , 477.1814; found, 477.1820.

*N*-(*tert*-Butyl)-1,2,3-trimethoxy-12-methyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamide (**13h**). Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 53% (34 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 89–92 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.0, 166.8, 153.4, 152.9, 143.2, 135.8, 132.2, 129.5, 129.1, 128.3, 126.2, 123.9, 123.8, 120.5, 117.2, 107.5, 61.5, 61.0, 58.1, 56.3, 51.8, 28.8, 17.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3326, 3063, 3031, 2924, 2852, 1738, 1644, 1111. HRMS (DART+)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 437.2076; found, 437.2069.

10-Chloro-1,3-dimethoxy-12-methyl-7-oxo-*N*-phenyl-5,7-dihydroisoindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamide (**13i**). Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 65% (45 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 280–283 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.23–7.13 (m, 1H), 7.07–6.95 (m, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  166.7, 166.4, 161.1, 159.7, 138.6, 137.8, 137.2, 132.0, 128.9, 128.3, 127.7, 127.2, 125.0, 124.4, 123.8, 120.3, 119.9, 116.0, 105.5, 99.9, 58.4, 55.7, 29.9, 18.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3284, 3079, 2924, 2839, 1693, 1662, 1598, 1201, 946, 751. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4$ , 461.1268; found, 461.1258.

*N*-Benzyl-10-fluoro-1,2,3-trimethoxy-12-methyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamide (**13j**). Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow pale solid in 49% (36 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 254–257 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86 (dd,  $J$  = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J$  = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.23–7.14 (m, 4H), 7.07 (dd,  $J$  = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.41–4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  168.9, 166.7, 165.06 (d,  $J$  = 178.8 Hz), 153.8, 153.1, 143.4, 137.9, 128.7, 127.5, 127.4, 125.89 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 120.1, 118.4, 116.11 (d,  $J$  = 24.2 Hz), 111.01 (d,  $J$  = 26.4 Hz), 107.6, 61.5, 61.0, 57.6, 56.3, 43.8, 29.9, 16.9. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_5$ , 489.1825; found, 489.1851.

*N*-Dodecyl-2-(2-iodobenzoyl)-5,6,7-trimethoxy-4-methyl-1,2-dihydroisoquinoline-1-carboxamide (**13k**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 67% (90 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 177–181 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 7.61 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.87 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 9H), 3.19 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 1.24 (s, 32H), 0.87 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  169.2, 169.1, 152.9, 151.2, 142.9, 133.7, 131.5, 129.4, 128.5, 126.4, 123.8, 122.6, 120.3, 119.2, 117.8, 107.4, 61.3, 60.8, 58.4, 56.2, 39.7, 32.0, 29.7, 29.4, 29.3, 26.9, 22.8, 19.1, 14.2. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3330, 3067, 2926, 2853, 1652,

1596, 1462, 1108, 768, 749. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5$ , 549.3328; found, 549.3327.

1,2,3-Trimethoxy-12-methyl-*N*-octyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamide (**13l**). Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 45% (33 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 184–187 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (td,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (dtq,  $J$  = 27.3, 14.0, 7.1 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.34–1.11 (m, 10H), 0.83 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  169.0, 166.9, 153.4, 152.7, 143.1, 135.8, 132.2, 129.7, 129.1, 128.2, 126.2, 123.9, 123.6, 120.2, 117.3, 107.6, 61.4, 60.9, 57.4, 56.2, 39.8, 31.8, 29.3, 29.2, 29.2, 26.8, 22.7, 16.9, 14.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 2926, 2853, 1706, 1654, 1464, 1106, 759, 720. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ , 493.2702; found, 493.2696.

Ethyl (2*S*)-2-Phenyl-2-(1,2,3-trimethoxy-12-methyl-7-oxo-5,7-dihydroisoindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamido)acetate (**13m**). Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 28% (23 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (4/6 EtOAc–hexanes).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.95 (dd,  $J$  = 13.7, 7.7 Hz, 2H), 7.71–7.59 (m, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.11–6.99 (m, 3H), 6.86–6.79 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.70 (dt,  $J$  = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 4.06 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.90–3.89 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.14–2.89 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.12 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  170.4, 168.2, 166.2, 153.4, 153.0, 152.4, 142.9, 135.2, 135.2, 131.8, 128.9, 128.7, 128.0, 127.9, 126.5, 124.9, 123.7, 123.5, 119.8, 116.1, 107.2, 101.5, 61.2, 60.6, 56.9, 55.9, 53.0, 37.1, 29.4, 16.4, 13.7. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 2927, 2852, 1691, 1658, 1597, 1457, 1329, 1199, 1104, 1026, 744, 699. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ , 557.2287; found, 557.2287.

*N*-Cyclohexyl-8,9,10-trimethoxy-11-methyl-4-oxo-4,6-dihydrofuro[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxamide (**13n**). Using the general procedure, this compound was obtained as a beige solid in 51% (35 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 167–170 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.71–3.57 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.84–1.72 (m, 3H), 1.57–1.45 (m, 3H), 1.13–1.03 (m, 3H), 0.84 (dd,  $J$  = 10.6, 5.3 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.5, 161.5, 153.8, 153.5, 148.9, 143.0, 127.1, 122.0, 120.2, 118.3, 116.1, 107.8, 106.2, 61.5, 60.9, 57.8, 56.3, 48.7, 32.8, 29.8, 25.5, 24.6, 17.3. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 2928, 2853, 1677, 1649, 1596, 1554, 1465, 1106, 1027, 988 HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ , 453.2025; found, 453.2032.

*N*-Cyclohexyl-8,10-dimethoxy-11-methyl-4-oxo-4,6-dihydrofuro[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxamide (**13o**). Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 74% (47 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 270–272 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71–3.51 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.74 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 4H), 1.55 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 1.05 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 2H), 0.83 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.3, 161.6, 160.9, 160.1, 148.5, 133.8, 121.0, 119.8, 117.0, 113.9, 106.1, 105.5, 99.3, 58.0, 55.6, 48.6, 32.8, 29.8, 27.8, 26.7, 25.5, 24.6, 18.4. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3299, 2924, 2855, 1695, 1648, 1602, 1548, 1455, 1360, 1323, 1204, 1162, 1093, 1047, 892, 846, 727. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ , 423.1920; found, 423.1910.

*N*-(*tert*-Butyl)-8,9,10-trimethoxy-11-methyl-4-oxo-4,6-dihydrothieno[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxamide (**13p**). Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 16% (11 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.1 (4/6 EtOAc–

hexanes), mp 222–225 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.4, 163.2, 153.6, 153.1, 143.5, 142.9, 136.6, 130.9, 127.8, 127.0, 120.1, 118.9, 115.9, 107.6, 61.4, 60.9, 58.6, 56.2, 51.8, 28.7, 18.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 3305, 3077, 2967, 2856, 1662, 1594, 1550, 1457, 1363, 1325, 1250, 1152, 1102, 1018, 1018, 981, 883, 732, 518. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ , 443.1640; found, 443.1629.

**3-Chloro-*N*-cyclohexyl-9,10,11-trimethoxy-12-methyl-5-oxo-5,7-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-7-carboxamide (13q).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale yellow solid in 84% (62 mg) yield after purification by flash column chromatography (3/7 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (3/7 EtOAc–hexanes), mp 258–260 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.76 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.11 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.67–3.56 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.74 (dd,  $J$  = 13.9, 3.7 Hz, 4H), 1.61–1.56 (m, 2H), 1.05 (dd,  $J$  = 10.4, 2.3 Hz, 2H), 0.90–0.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.5, 165.0, 162.7, 154.2, 153.6, 151.8, 143.4, 130.8, 126.1, 123.8, 122.2, 119.3, 109.5, 107.2, 61.4, 60.9, 57.6, 56.3, 48.9, 32.8, 32.7, 29.8, 25.4, 24.6, 15.9. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3311, 3292, 2928, 2854, 1704, 1646, 1593, 1461, 1329, 1112, 1034, 799. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_5$ , 498.1795; found, 498.1788.

***N*-(*tert*-Butyl)-9,10,11-trimethoxy-12-methyl-5-oxo-5,7-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-7-carboxamide (13r).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 42% (33 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.2 (5/5 EtOAc–hexanes), mp decomposition at >205 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.84 (dd,  $J$  = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J$  = 7.7, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.9, 164.2, 156.1, 154.0, 152.8, 143.2, 131.1, 127.2, 126.5, 123.1, 122.2, 121.5, 119.6, 107.2, 61.4, 60.9, 58.1, 56.2, 51.8, 28.7, 15.9. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 2966, 2931, 2851, 1699, 1667, 1592, 1546, 1456, 1403, 1368, 1322, 1194, 1108, 1022, 1194, 1108, 1022, 950, 787, 553, 512. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ , 438.2029; found, 438.2033.

***N*-(*tert*-Butyl)-1,2,3-trimethoxy-7-oxo-5,7-dihydroisindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamide (13s).** Using the general procedure, this compound was obtained as a brown solid in 62% (40 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 185–188 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.76 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.2, 166.8, 153.6, 150.0, 141.9, 135.2, 132.0, 131.6, 128.9, 128.4, 125.0, 123.1, 120.5, 117.6, 106.9, 99.2, 61.7, 60.9, 58.1, 56.2, 51.7, 28.6. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 3062, 2966, 2843, 1671, 1599, 1494, 1464, 1120, 1090, 761, 727. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ , 423.1920; found, 423.1915.

**10,11,12-Trimethoxy-*N*-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-5,8-dihydro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinoline-8-carboxamide (13t).** Using the general procedure, this compound was obtained as a pale brown solid in 35% (26 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 95–98 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.41 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.33–7.21 (m, 5H), 6.99–6.92 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.1, 163.2, 159.0, 153.5, 132.0, 130.2, 129.3, 128.6, 128.1, 127.4, 127.2, 122.0, 120.6, 114.6, 111.9, 103.1, 60.8, 57.8, 55.9, 55.6, 38.0. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3351, 3072, 2936, 2836, 1687, 1590, 1509, 1245, 1125, 1001, 833, 760. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ , 487.1869; found, 487.1878.

***N*-(*tert*-Butyl)-8,9,10-trimethoxy-4-oxo-4,6-dihydrofuro[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxamide (13u).** Using

the general procedure, this compound was obtained as a brown solid in 50% (31 mg) yield after purification by flash column chromatography (5/5 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (5/5 EtOAc–hexanes), mp 191–194 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.6, 161.9, 160.3, 154.1, 150.5, 149.0, 141.8, 125.7, 123.6, 120.3, 116.7, 106.9, 106.0, 103.5, 100.2, 61.7, 60.9, 58.0, 56.2, 51.7, 28.6. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3431, 3314, 2970, 2940, 1694, 1667, 1596, 1548, 1495, 1468, 1330, 1302, 1128, 987, 737, 565. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ , 413.1712; found, 413.1728.

***N*-(*tert*-Butyl)-8,9,10-trimethoxy-4-oxo-4,6-dihydrothieno[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxamide (13v).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 34% (21 mg) yield after purification by flash column chromatography (6/4 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.5 (6/4 EtOAc–hexanes), mp 100–103 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  168.2, 153.9, 137.7, 130.5, 128.5, 127.6, 126.1, 125.1, 120.3, 106.9, 105.9, 101.0, 70.3, 60.9, 58.6, 57.2, 56.2, 45.6, 28.6. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3311, 3068, 1665, 1600, 1458, 1359, 1232, 1119, 1086, 1029, 730, 618, 482. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ , 429.1484; found, 429.1487.

***N*-(*tert*-Butyl)-9,10,11-trimethoxy-5-oxo-5,7-dihydropyrido[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline-7-carboxamide (13w).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 19% (15 mg) yield after purification by flash column chromatography (7/3 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.4 (7/3 EtOAc–hexanes), mp 182–185 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 8.75 (dd,  $J$  = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 7.8, 4.9 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (mixture of rotamers) 169.3, 167.9, 164.4, 154.3, 153.4, 152.8, 142.0, 140.9, 131.8, 131.7, 131.3, 125.4, 124.5, 123.3, 122.7, 117.2, 106.6, 105.4, 101.5, 61.7, 60.9, 58.2, 55.9, 55.9, 55.2, 51.8, 28.7, 28.6. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 3064, 2970, 2939, 1672, 1594, 1549, 1462, 1366, 1324, 1226, 1179, 1119, 1083, 1028, 991, 781. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ , 424.1872; found, 424.1882.

**10,11,12-Trimethoxy-*N*-octyl-6-oxo-5,8-dihydro-6*H*-isoquinolino[3,2-*a*]isoquinoline-8-carboxamide (13x).** Using the general procedure, this compound was obtained as a brown oil in 48% (35 mg) yield after purification by flash column chromatography (4/6 EtOAc–hexanes),  $R_f$  0.3 (4/6 EtOAc–hexanes), mp 182–185 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.45–7.38 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 1.67–1.59 (m, 2H), 1.26 (dd,  $J$  = 9.3, 4.5 Hz, 12H), 0.84 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.1, 163.5, 153.4, 130.6, 129.3, 128.5, 128.1, 127.9, 127.5, 122.0, 120.5, 110.7, 103.2, 60.8, 57.5, 55.9, 47.0, 38.0, 31.8, 29.2, 28.6, 26.7, 22.7, 14.1. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3431, 2928, 2855, 1677, 1591, 1461, 1418, 1327, 1127, 1007, 760, 525. HRMS (DART,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ , 493.2702; found, 493.2684.

**1,2,3-Trimethoxy-*N*-(2-morpholinoethyl)-7-oxo-5,7-dihydroisindolo[2,1-*b*]isoquinoline-5-carboxamide (13y).** Using the general procedure, this compound was obtained as a yellow solid in 72% (51 mg) yield after purification by flash column chromatography (9/1 EtOAc–MeOH),  $R_f$  0.3 (9/1 EtOAc–MeOH), mp 79–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 7.87–7.79 (m, 2H), 7.68–7.61 (m, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.95–2.84 (m, 4H), 2.76–2.68 (m, 2H), 2.64–2.56 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (major rotamer) 169.9, 166.9, 154.2, 153.6, 150.2, 142.1, 135.2, 132.3, 131.0, 129.2, 128.3, 123.3, 120.7, 116.9, 107.3, 105.4, 99.6, 65.0, 61.8, 61.0, 57.7, 56.9, 56.5, 53.2, 34.4. IR ( $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3386, 2929, 2852, 2246, 1652, 1592, 1506, 1460,

1422, 1329, 1237, 1188, 1126, 1012, 915, 814, 731, 694, 567. HRMS (DART,  $[M + H]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $C_{26}H_{30}N_3O_6$ , 480.2134; found, 480.2138.

**1,4-Dimethoxy-N-(2-morpholinoethyl)-7-oxo-5,7-dihydroisindolo[2,1-b]isoquinoline-5-carboxamide (15).** Using the general procedure, this compound was obtained as a brown solid in 88% (60 mg) yield after purification by flash column chromatography (9/1 EtOAc–MeOH),  $R_f$  0.5 (9/1 EtOAc–MeOH), mp 75–78 °C.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.62–7.48 (m, 2H), 7.41–7.34 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.66–3.53 (m, 2H), 2.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.52–2.45 (m, 3H), 1.92–1.78 (m, 3H), 1.46–1.36 (m, 1H), 1.28–1.18 (m, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  165.1, 164.7, 153.6, 151.3, 133.7, 131.7, 128.8, 128.1, 123.7, 118.9, 116.2, 113.9, 112.9, 107.9, 67.0, 56.7, 55.2, 53.7, 44.6, 35.7, 34.9, 27.0, 26.9, 26.3, 26.2. IR ( $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$ ): 3388, 3080, 2930, 2852, 1676, 1616, 1502, 1449, 1248, 1115, 1045, 759, 718. HRMS (DART,  $[M + H]^+$ )  $m/z$ : calcd for  $C_{25}H_{28}N_3O_5$ , 450.2029; found, 450.2030.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.9b02712>.

Spectroscopic  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR data, UV–vis emission spectrophotometry, confocal microscopy figures, and X-ray crystallography data (PDF)

Crystallographic parameters of **13f** (CIF)

Crystallographic parameters of **13g** (CIF)

Crystallographic parameters of **13h** (CIF)

Crystallographic parameters of **13r** (CIF)

Crystallographic parameters of **13s** (CIF)

Crystallographic parameters of **13w** (CIF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Authors

\*E-mail: [arturo.jimenez@iquimica.unam.mx](mailto:arturo.jimenez@iquimica.unam.mx) (A.J.-S.).

\*E-mail: [lmiranda@unam.mx](mailto:lmiranda@unam.mx) (L.D.M.).

### ORCID

Braulio Rodríguez-Molina: 0000-0002-1851-9957

Arturo Jiménez-Sánchez: 0000-0002-8757-4589

Luis D. Miranda: 0000-0003-0342-8160

### Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from CONACYT (284976) is gratefully acknowledged. Y.A.A.-S. thanks CONACYT (scholarship 308263). R.F.-C. thanks CONACYT (scholarship 576635). We appreciate the technical assistance from Francisco Javier Pérez Flores, Luis Velasco Ibarra, Ma. Carmen García González, María de los Angeles Peña González, Elizabeth Huerta Salazar, Isabel Chávez, Rubén Gabiño, Beatriz Quiroz, Rocío Patiño, Simón Hernández Ortega, Rubén A. Toscano (MS, NMR, IR and X-ray), and Ruth Rincón Heredia (PhD., Unidad de Imagenología del IFC-UNAM, confocal microscopy).

## ■ REFERENCES

- Ueno, T.; Nagano, T. Fluorescent probes for sensing and imaging. *Nat. Methods* **2011**, *8*, 642–645.
- (a) Hell, S. W. Microscopy and its focal switch. *Nat. Methods* **2009**, *6*, 24–32. (b) Patterson, G.; Davidson, M.; Manley, S.; Lippincott-Schwartz, J. Superresolution imaging using single-molecule localization. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2010**, *61*, 345–367.
- Chen, K.; Chen, X. Design and development of molecular imaging probes. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1227–1236.
- Zhu, H.; Fan, J.; Du, J.; Peng, X. Fluorescent probes for sensing and imaging within specific cellular organelles. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2115–2126.
- (a) Dorh, N.; Zhu, S.; Dhungana, K. B.; Pati, R.; Luo, F.; Liu, H.; Tiwari, A. BODIPY-Based fluorescent probes for sensing protein surface-hydrophobicity. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 18337. (b) Shabir, G.; Saeed, A.; Ali Channar, P. Review on the recent trends in synthetic strategies and applications of xanthene dyes. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2018**, *15*, 166–197. (c) Kolmakov, K.; Belov, V. N.; Wurm, C. A.; Harke, B.; Leutenegger, M.; Eggeling, C.; Hell, S. W. A Versatile route to red-emitting carbopyronine dyes for optical microscopy and nanoscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3593–3610.
- Kozma, E.; Kele, P. Fluorogenic probes for super-resolution microscopy. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 215–233.
- Burke, M. D.; Schreiber, S. L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58.
- Isidro-Llobet, A.; Murillo, T.; Bello, P.; Cilibrizzi, A.; Hodgkinson, J. T.; Galloway, W. R. J. D.; Bender, A.; Welch, M.; Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis of macrocyclic peptidomimetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 6793–6798.
- Roy, A. Early probe and drug discovery in academia: a minireview. *High-Throughput* **2018**, *7*, 4.
- (a) Mijangos, M. V.; Miranda, L. D. Multicomponent access to indolo[3,3a-c]isoquinolin-3,6-diones: formal synthesis of ( $\pm$ )-plicamine. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3677–3680. (b) Miranda, L. D.; Hernández-Vázquez, E. Multicomponent/palladium-catalyzed cascade entry to benzopyrrolizidine derivatives: synthesis and antioxidant evaluation. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10611–10623. (c) Chavez-Acevedo, L.; Miranda, L. D. Synthesis of novel tryptamine-based macrocycles using an Ugi 4-CR/microwave assisted click-cycloaddition reaction protocol. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4408–4412. (d) For a selected review in post-Ugi transformations, see: Sharma, U. K.; Sharma, N.; Vachhani, D. D.; Van der Eycken, E. V. Metal-mediated post-Ugi transformations for the construction of diverse heterocyclic scaffolds. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836–1860.
- (a) Contreras-Cruz, D. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Vengoechea-Gómez, F. A.; Peña-Ortiz, D.; Miranda, L. D. Diversity-oriented synthesis of cyclopropyl peptides from Ugi-derived dehydroalanines. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6146–6156. (b) Pérez-Labrada, K.; Cruz-Mendoza, M. A.; Chávez-Riveros, A.; Hernández-Vázquez, E.; Torroba, T.; Miranda, L. D. Diversity-oriented synthesis and cytotoxic activity evaluation of biaryl-containing macrocycles. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2450–2458. (c) García-González, M. C.; Hernández-Vázquez, E.; Gordillo-Cruz, R. E.; Miranda, L. D. Ugi-derived dehydroalanines as a pivotal template in the diversity oriented synthesis of aza-polyheterocycles. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11669–11672. For previous reports of fluorescent heterocycles synthesized by Ugi-4CR, see: (d) Burchak, O. N.; Mughlerli, L.; Ostuni, M.; Lacapère, J. J.; Balakirev, M. Y. Combinatorial Discovery of Fluorescent Pharmacophores by Multicomponent Reactions in Droplet Arrays. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10058–10061. (e) Vázquez-Romero, A.; Kielland, N.; Arévalo, M. J.; Preciado, S.; Mellanby, R. J.; Feng, Y.; Lavilla, R.; Vendrell, M. Multicomponent Reactions for de Novo Synthesis of BODIPY Probes: In Vivo Imaging of Phagocytic Macrophages. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16018–16021. (f) Bay, S.; Villnow, T.; Ryseck, G.; Rai-Constapel, V.; Gilch, P.; Müller, T. J. J. The Ugi Four-Component Reaction Route to Photoinducible Electron-Transfer Systems. *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 137–141. (g) Moni, L.; Denißen, M.; Valentini, G.; Müller, T. J. J.; Riva, R. Diversity-Oriented Synthesis of Intensively Blue Emissive 3-

Hydroxyisoquinolines by Sequential Ugi Four-Component Reaction/Reductive Heck Cyclization. *Chem.—Eur. J.* **2015**, *21*, 753–762.

(h) Passos, S. T. A.; Correa, J. R.; Soares, S. L. M.; da Silva, W. A.; Neto, B. A. D. Fluorescent Peptoids as Selective Live Cell Imaging Probes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2646–2651. (i) Moni, L.; Gerspantner, C. F.; Anselmo, M.; Müller, T. J. J.; Riva, R. Highly Convergent Synthesis of Intensively Blue Emissive Furo[2,3-*c*]-isoquinolines by a Palladium-Catalyzed Cyclization Cascade of Unsaturated Ugi Products. *Chem.—Eur. J.* **2016**, *22*, 2020–2031.

(12) Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80.

(13) Icelo-Ávila, E.; Amador-Sánchez, Y. A.; Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. Synthesis of 6-methyl-3,4-dihydropyrazinones using an Ugi 4-CR/allenamamide cycloisomerization protocol. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 360–372.

(14) Perry, S. W.; Norman, J. P.; Barbieri, J.; Brown, E. B.; Gelbard, H. A. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide. *Biotechniques* **2011**, *50*, 98–115.

(15) Cheng, Y.; Li, G.; Liu, Y.; Shi, Y.; Gao, G.; Wu, D.; Lan, J.; You, J. Unparalleled ease of access to a library of biheteroaryl fluorophores via oxidative cross-coupling reactions: discovery of photostable nir probe for mitochondria. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4730–4738.

(16) Bernardino de la Serna, J.; Schütz, G. J.; Eggeling, C.; Cebecauer, M. There is no simple model of the plasma membrane organization. *Front. Cell Dev. Biol.* **2016**, *4*, 106.

(17) Liao, G. P.; Abdelraheem, E. M. M.; Neochoritis, C. G.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Thućik, J.; McGowan, D. C.; Dömling, A. Versatile Multicomponent Reaction Macrocyclic Synthesis Using  $\alpha$  Isocyano-*o*-carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4980–4983.

(18) Rothbard, J. B.; Jessop, T. C.; Lewis, R. S.; Murray, B. A.; Wender, P. A. Role of Membrane Potential and Hydrogen Bonding in the Mechanism of Translocation of Guanidinium-Rich Peptides into Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9506–9507.

(19) (a) For the synthesis of dodecyl isocyanide **8g**, see: Pérez-Labrada, K.; Brouard, I.; Méndez, I.; Rivera, D. G. Multicomponent Synthesis of Ugi-Type Ceramide Analogues and Neoglycolipids from Lipidic Isocyanides. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4660–4670. (b) For the synthesis of octyl isocyanide **8h**, see: Lei, J.; Wu, X.; Zhu, Q. Copper-Catalyzed Trifluoromethylalkynylation of Isocyanides. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2322–2325.

(20) Carney, D. W.; Truong, J. V.; Sello, J. K. Investigation of the Configurational Stabilities of Chiral Isocyanoacetates in Multicomponent Reactions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10279–10285.