



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Modificación de deshidroalaninas derivadas de aductos de Ugi mediante procesos en cascada vía radicales libres

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Katy Elizabeth Medrano Uribe

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Instituto de Química

Ciudad de México, Marzo 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TEMA DE TESIS

**Modificación de deshidroalaninas derivadas de aductos de Ugi
mediante procesos en cascada vía radicales libres**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTORA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Katy Elizabeth Medrano Uribe

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Instituto de Química



Ciudad de México, Marzo 2020.

“Dame un punto de apoyo y moveré al mundo”

Arquímedes

... o dame un doble enlace y trataré de hacer lo mío.

El presente trabajo se realizó en los laboratorios 2-3 y 1-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Con el apoyo de **CONACYT** proyecto no. **284976**.

Con el apoyo técnico de Beatriz Quiroz, María Orta, Rocío Patiño , Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Isabel Chávez, Rubén Gabiño, Luis Velasco, Javier Pérez, María Del Carmen García, Alfredo Toscano y Simón Hernández-Ortega.

Hasta la fecha, parte de los resultados de esta tesis ya han sido publicados en el siguiente artículo:

Katy Medrano-Uribe, Luis D. Miranda “*Photo-induced coupling of tertiary amines with Ugi-derived dehydroalanines as a practical device in the synthesis to 2,4-diaminobutyric acid derivatives*” Tetrahedron Letters, **2019**, 60, 151152.

De manera personal, agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada (número de registro de becario: **288886**)

y a los sinodales asignados para la discusión y retroalimentación de este trabajo:

Dr. Alejandro Cordero Vargas (Instituto de Química, UNAM)	PRESIDENTE
Dr. Marcos Hernández Rodríguez (Instituto de Química, UNAM)	VOCAL
Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha (Facultad de Química, UNAM)	VOCAL
Dr. José Armando Luján Montelongo (CINVESTAV, IPN)	VOCAL
Dr. Fernando León Cedeño (Faculta de Química, UNAM)	SECRETARIO

M. en C. Katy Elizabeth Medrano Uribe

Sustentante

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Tutor

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme dado todo el apoyo para embarcarme a esta aventura. Todo es de Ustedes y por Ustedes.

A mi hermano, por cuidarme y por darme su ejemplo desde niña.

A Fernanda Méndez, por acompañarme en todo este viaje, por apoyarme, por comprenderme y sobretodo, por hacerme muy feliz.

A mis amigos, por seguir estando ahí después de tanto años.

A Luis D. Miranda, por enseñarme tanto acerca de la Química Orgánica en todos estos años y por ser mi mentor. Gracias, siempre.

Al personal del Posgrado en Ciencias Químicas por su paciencia y apoyo durante toda mi estadía en la UNAM.

TABLA DE ABREVIATURAS

Ac	Grupo acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Grupo arilo
BEt ₃	Trietilboro
BINOL	Grupo 1,1'-Bi-2-naftol
Boc	Grupo tert-butiloxicarbonilo
Bn	Grupo bencilo
BuOH	Butanol
Cat	Catalizador
Cbz	Grupo carboxibencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
Cod	Grupo ciclooctadieno
c-Hex	Grupo ciclohexano
D	Señal doble en RMN
Dd	Señal doble de dobles en RMN
Dt	Señal doble de triples en RMN
DABA	Ácido diaminobutírico
DART	Análisis directo en tiempo real
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCB	Diclorobenceno
DCE	1,2-Dicloroetano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DhAA	Deshidroalanina
DIPEA	Diisopropiletilamina
Dr	Proporción diastereomérica
DLP	Peróxido de dilauroílo
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDA	Electrodonador-aceptor
EDG	Grupo electrodonador
equiv.	Equivalentes
EWG	Grupo electroatractor
FAB	Bombardero atómico rápido
H	Horas
Het-Ar	Grupo heteroaromático
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation

ISC	Cruzamiento intersistema
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de Potasio
LA	Ácido de Lewis
LDA	Diisopropilamida de Litio
LED	Diodo emisor de luz
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	Señal multiplete en RMN
m-CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MI	Mililitros
Mmol	Milimol
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MLCT	Transferencia de carga del metal al ligante
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
Nuc	Nucleófilo
OBz	Grupo benzoato
PG	Grupo protector
PMB	Grupo <i>p</i> -metoxibencil
Ppm	Partes por millón
PTMs	Modificaciones post-translacionales
Q	Señal cuadruplete en RMN
RMC	Reacción multicomponente
RMN	Resonancia magnética nuclear
S	Señal singulete en RMN
SET	Transferencia monoelectrónica
SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
T	Señal triple en RMN
Td	Señal triple de dobles
T.A	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAT	Difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio
TBu	Grupo tertbutilo
Tf	Grupo triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TBS	Grupo tert-butildimetilsililo
TBDPS	Grupo ter-butildifenilsililo
TMS	Grupo tetrametilsilano
TTMS	Tris(trimetilsilil)silano
UCR	Reacción multicomponente de Ugi
UV	Radiación ultravioleta
W	Watt
°C	Grados Celsius
Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico en partes por millón

RESUMEN

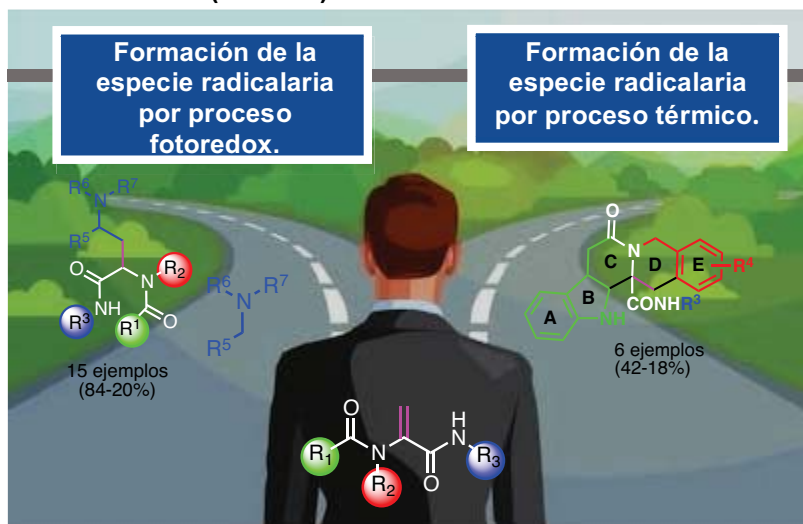
MODIFICACIÓN DE DESHIDROALANINAS DERIVADAS DE ADUCTOS DE UGI MEDIANTE PROCESOS EN CASCADA VÍA RADICALES LIBRES.

En el presente trabajo, se expone la versatilidad sintética a la que se puede acceder al utilizar deshidroalaninas provenientes de aductos de Ugi y procesos radicalarios.

Mediante el diseño de los sustituyentes presentes en un intermediario común de tipo deshidroalanina, se logró desarrollar a dos metodologías que permiten la síntesis de derivados de ácido amino butírico y del alcaloide yohimbano, a través de transformaciones de tipo inter e intra molecular y cuya formación de la especie radicalaria se realizó empleando procedimientos químicos que difieren entre sí.

Así, en la primera parte de esta investigación, se lograron encontrar las condiciones de reacción necesarias para la obtención de derivados del **ácido 2,4-diaminobutírico**, mediante un acoplamiento fotoinducido intermolecular empleando aminas terciarias y deshidroalaninas derivadas de aductos de Ugi. La oxidación fotocatalizada de la amina terciaria genera un intermediario radicalario, el cual reacciona con el doble enlace presente en la deshidroalaninas. Empleando esta estrategia se lograron sintetizar **15 derivados** del α,γ -diamino ácido con rendimientos de buenos a moderados (**84-20%**).

En la segunda parte, se realizó un estudio sintético para acceder a **6 derivados del alcaloide yohimbano**, mediante una reacción radicalaria en cascada que permite la formación de dos enlaces C-C y el ensamblaje de los ciclos "C" y "D". La metodología implica la formación de un intermediario radicalario de tipo arilo, el cual realiza una primera ciclación *6-endo-trig* sobre la doble ligadura del deshidroaminoácido. Posteriormente, el radical intermediario formado en el proceso anterior, reacciona con el anillo de indol presente en la estructura, dando lugar a la formación de un segundo enlace C-C. Los pentaciclos se obtuvieron en tres pasos de reacción a partir de materias primas comerciales y en rendimientos moderados (**42-18%**).

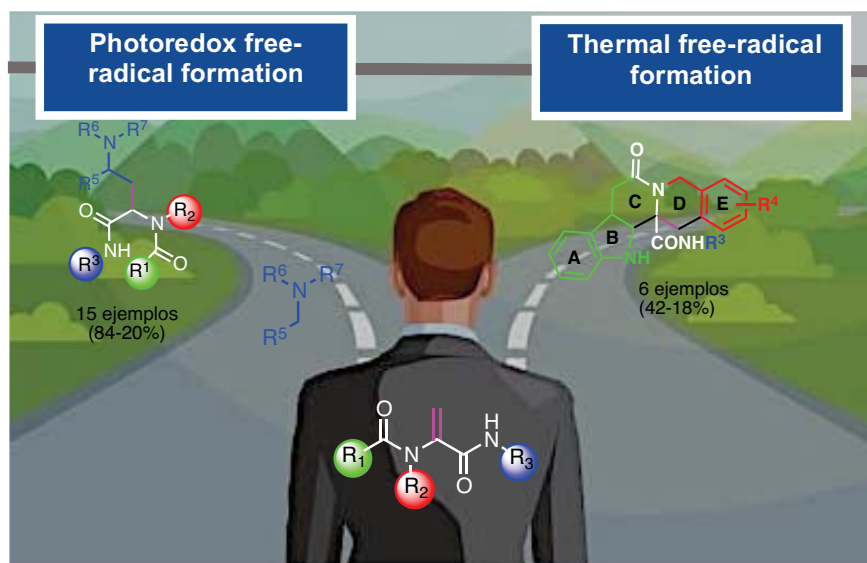


The importance of the synthetic versatility of Ugi-derived dehydroalanines and radical post-condensation processes is exposed in this work.

The development of two synthetic methods to generate 2,4- DABA derivatives and yohimbane alkaloid analogs, via inter and intramolecular cyclization was allowed by using tailored substituents within dehydroalanine structure. The formation of radical species was done by using chemical procedures that differ from each other. However, this versatility in these procedures shows the evolution but also the future of free radical chemistry in my opinion.

In the first part of this project, the optimal reaction conditions to obtain **derivatives of 2,4-DABA**, were found through an intermolecular photoinduced coupling using tertiary amines and dehydroalanines derived from Ugi adducts. The photocatalyzed oxidation of tertiary amines produce a free radical intermediate which reacts with the double bond present in dehydroalanines. Using this strategy, **15 derivatives** of the α,γ -diaminoacid were obtained with yields ranging from moderate to good (**84-20%**).

In the second part, a synthetic study was carried out to obtain **6 derivatives of yohimbane alkaloid**, using a radical cascade reaction which allows the formation of two C-C bonds and the assembly of the "C" and "D" cycles. The methodology involves the formation of an aryl radical intermediate, which performs a first *6-endo-trig* cyclization on the double bond of the dehydroamino acid. Then, the new radical intermediate formed in the previous process, reacts with the indole ring present in the structure, resulting in the formation of a second C-C bond. The pentacycles were obtained in three reaction steps from commercially available reagents with moderate yields (**42-18%**).



INTRODUCCION	1
REACCIONES MULTICOMPONENTES Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS ORGÁNICA.	3
SÍNTESIS IDEAL Y SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD.	3
REACCIONES MULTICOMPONENTE.....	6
REACCIÓN DE UGI.....	7
APLICACIONES SINTÉTICAS DE LA REACCIÓN DE UGI.....	8
ADICIONES POLARES SOBRE DESHIDROALANINAS (DHAAs).	12
REACCIONES DE ADICIÓN VÍA RADICALES LIBRES	13
REACCIONES DE CICLOADICIÓN.....	17
REACCIONES CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN.....	20
DERIVATIZACIÓN DE DESHIDROALANINAS SINTETIZADAS A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI.	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	25
OBJETIVO GENERAL:	25
ACOPLAMIENTO FOTO-INDUCIDO DE AMINAS TERCIARIAS CON DESHIDROLANINAS , COMO UNA RUTA PRÁCTICA A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO L-2,4-DIAMINO BUTÍRICO.	27
ANTECEDENTES.....	27
<i>Importancia química y biológica del Ácido L-2,4-diamino butírico y sus derivados.</i>	27
<i>Aspectos generales de los radicales libres.</i>	27
<i>Catálisis fotorédox.</i>	29
<i>Principios de reactividad del estado excitado.</i>	29
<i>Tipos más comunes de fotocatalizadores empleados en la síntesis orgánica</i>	32
<i>Aminas como desactivadores en los ciclos fotocatalíticos.</i>	35
.....	37
<i>Acoplamiento fotoinducido de aminas terciarias mediante intermediarios radicalarios.</i>	37
.....	39
OBJETIVO PARTICULAR:	40
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	40
<i>Síntesis de benzoiloxiacetaldehido 146.</i>	40
.....	40
<i>Síntesis del aducto 149e como molécula de estudio.</i>	41
<i>Síntesis de la deshidroalanina 150e.</i>	42
.....	42
<i>Estudios de estandarización de la reacción de acoplamiento deshidroalanina /DIPEA.</i>	43
.....	43
<i>Síntesis de aductos de Ugi 149 y deshidroalaninas 150</i>	46
<i>Síntesis de derivados del ácido 2,4 diaminobutírico 152 y 155 mediante catálisis fotoredox.</i>	48
CONCLUSIONES.....	52

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	53
SÍNTESIS DE ALCALOIDES ANÁLOGOS DE YOHIMBANO MEDIANTE UN PROCESO MULTICOMPONENTE/CASCADA RADICALARIA.	73
ANTECEDENTES.	73
<i>El Indol y sus derivados como estructuras privilegiadas.</i>	<i>73</i>
<i>Yohimbina y sus derivados: del producto natural a la síntesis.</i>	<i>74</i>
<i>Uso de radicales libres en la síntesis de productos naturales y sus análogos.....</i>	<i>80</i>
OBJETIVO PARTICULAR:	84
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	84
<i>Estudio de la reacción radicalaria sobre la deshidroalanina 223a</i>	<i>84</i>
CONCLUSIONES.....	92
METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	93

INTRODUCCION

En la actualidad, resulta común escuchar y hablar del término “*radical libre*” en áreas como la Química, Física y Biología. Sin embargo, para que pudiéramos llegar a esta cotidianidad tuvieron que pasar años de experimentación intensiva durante el proceso de investigación y confirmación de la existencia de los mismos.

La incorporación del término *radical libre* al argot científico data del año 1798 cuando Lavoisier lo mencionó en su *Traité élémentaire de chimie*, aunque se le asignó una acepción diferente a la que conocemos hoy en día. Aun así, la creación del vocablo, puso sobre la mesa el inicio del debate acerca de la existencia de dichas especies hasta entonces ignoradas.

El primer reporte que se tiene de la posible existencia de radicales de tipo alquilo, se realizó en 1849 cuando Kolbe, reportó la descarboxilación electrolítica del acetato de potasio, formando “supuestamente” radicales de tipo metilo.¹ Sin embargo, la aparición de la Teoría de Enlace Valencia años después, fue el mayor némesis para los descubrimientos venideros de especies con carbonos no tetravalentes, causando que varios de los descubrimientos realizados antes de 1897 quedaran en el olvido.

El año de 1897 se puede considerar como el año de inicio de la investigación acerca de la existencia y reactividad de los radicales libres. Dicho comienzo, refiere al descubrimiento realizado por Gomberg sobre la formación del radical trifenilmetilo a partir del calentamiento del fenilazotrifenilmetano.² Como era de esperarse, el reporte causó revuelo en la comunidad Química de esa época; la crítica hacia la existencia de una especie con carbonos trivalentes no se hizo esperar y un año después de la publicación, en 1901, Norris presentó su refutación titulada “*On the Non-Existence of Trivalent Carbon*”. Fue hasta 1910, que se logró evidenciar la existencia del radical trifenilmetilo gracias al trabajo presentado por Schlenk.^{3a-b}

Un contemporáneo de Lavoisier llamado Joseph Priestley, fue el primero en reconocer la importancia de las reacciones inducidas por la luz durante el proceso que, tiempo después, llamaríamos fotosíntesis. Este descubrimiento generó interés entre los científicos de la época. Sin embargo a pesar de los múltiples esfuerzos por entender la naturaleza química de dicha transformación, la falta de conocimiento acerca del electrón y aún más, de las

1. Kolbe, H., *Ann. Chem.*, **1849**, 69, 257.

2. Gomberg, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 11, 757.

3. a) Tidwell, T. T. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, **2012**. b) Rozantsev E. G.; Loshadkin D. V., *Designed Monomers and Polymers The history and modern problems of free radical chemistry*. 100 years of free radical chemistry, **2012**, 37.

transferencias de electrones, no permitió clarificar las diversas hipótesis que se tenían al respecto.⁴

Resulta un tanto sobresaliente cómo ambas historias, cuyo inicio coincide con respecto al tiempo, tenían en común una especie: **el radical libre**. Sin embargo, ambas se empezaron a desarrollar de manera independiente.

Con el paso de los años y con el aumento sobre el conocimiento de la reactividad de los radicales libres, su incorporación de su uso en la síntesis orgánica ha sido invaluable. Podemos mencionar ejemplos típicos como: la arilación de Meerwein⁵ que evidenció la posibilidad de utilizar radicales arilo en reacciones con compuestos insaturados y la descarboxilación de Barton⁶, que inició la era del uso de los xantatos como precursores radicalarios y abrió la puertas a nuevas metodologías, como las reportadas por el grupo de Zard.

Durante el transcurso de la década de los noventas, se hacen notar las primeras aproximaciones por parte de los grupos de investigación de Curran, Porter, Renaud, entre otros, para lograr una reactividad estereocontrolada de dichas especies monoelectrónicas.³

La importancia de la dupla radical libre/proceso fotoinducido, no cobró tanta importancia hasta mediados del siglo pasado. De hecho, la cantidad de artículos publicados respecto al uso de la catálisis fotoredox en síntesis orgánicas tuvo un verdadero incremento hace apenas diez años.⁴

De manera personal, creo que estamos frente a una nueva etapa de la síntesis orgánica en donde se deben reinventar metodologías en conjunto con nuevas vertientes de la Química, que nos obliguen a explotar la creatividad para la generación de nuevos métodos y de nuevas moléculas, a partir de procesos más directos y sustentables, tales como: la síntesis orientada a la diversidad, reacciones *one-pot*, transformaciones en procesos cascada, síntesis divergentes, etc.

Con base en lo anterior, la química de radicales libres es una herramienta fundamental en el armario de la química sintética, que ha evolucionado a la par del descubrimiento y conocimiento de nuevos procesos. Muchas metodologías deberán continuar siendo desarrolladas y replanteadas, y sin duda alguna, será parte del futuro trabajo de los Químicos.

4. Roth, H. D., *Topics in Current Chemistry*, **1990**, 156, 1.

5. Meerwein, H.; Büchner, E.; Van Emster, K. *J. Prakt. Chem.*, **1939**, 152, 237.

6. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 17, 939.

7. Boivin, J.; da Silva, E.; Ourisson, G.; Zard, S.Z., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2501.

Síntesis ideal y síntesis orientada a la diversidad.

Con el paso de los años, se han establecido ciertos conceptos que buscan guiar al químico en la ardua labor de buscar la mejor ruta o alternativa sintética para lograr obtener una molécula objetivo. Así, Dentro de estos conceptos, podemos encontrar a la “Síntesis ideal” y “ Síntesis orientada a la diversidad”, que proporcionan una perspectiva general acerca de ciertos aspectos a tomar en consideración durante el planteamiento de la síntesis orgánica.

En 1975 Hendrickson define el término de síntesis ideal como ‘la creación de moléculas complejas en una secuencia de únicamente reacciones de construcción en la que no se involucran refuncionalizaciones intermediarias, llevando directamente a la molécula objetivo, no sólo en su esqueleto sino también, en la correcta incorporación de las distintas funcionalidades’. Con el fin de no caer en subjetividades, se ha planteado una manera cuantitativa de medir la “idealidad” de una síntesis y cuya fórmula se presenta a continuación:

$$\% \text{ de idealidad} = \frac{[\text{no. de reacciones de construcción}] + (\text{no. de reacciones redox})}{(\text{numero total de pasos})} \times 100$$

Ecuación 1. Determinación del porcentaje de idealidad de acuerdo al concepto de Hendrickson.

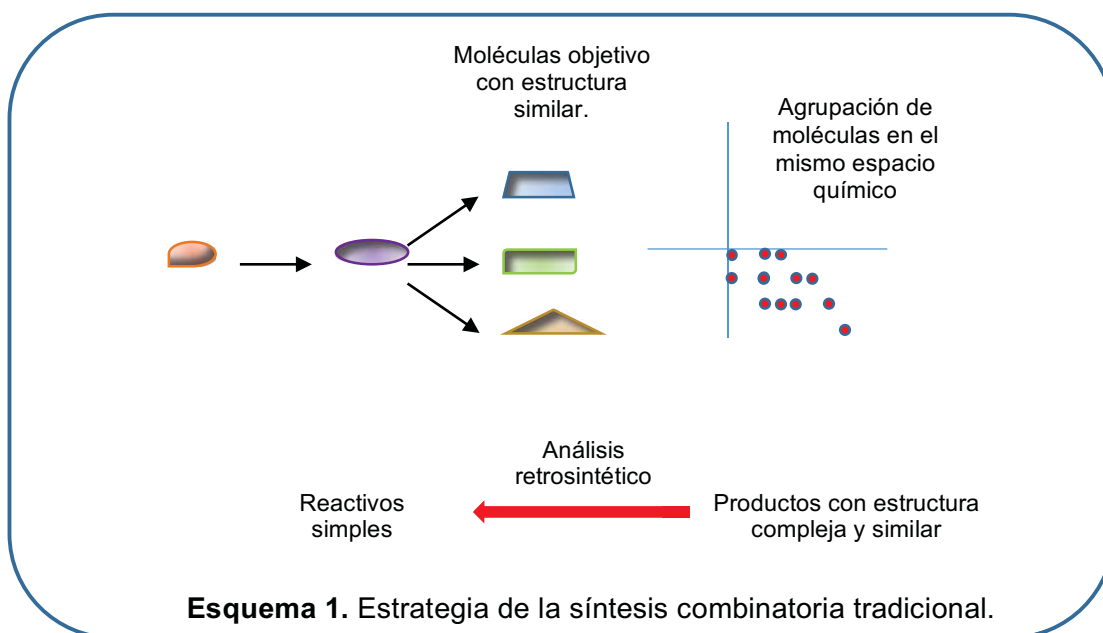
En donde “reacciones de construcción” se refiere a aquéllas en las que se construyen enlaces C-C y C-heteroátomo. Mientras que las “reacciones redox son definidas como aquéllas en las que se logra establecer la correcta funcionalidad encontrada en la molécula objetivo.⁸

Por su parte, la Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS, por sus siglas en inglés) ha sido definida como un tipo de síntesis simultánea y eficiente de más de un compuesto objetivo en un enfoque que busca la diversidad. El objetivo principal de este tipo de aproximación es generar una colección de moléculas pequeñas y que a la par, tengan una complejidad estructural importante . Con ello, se busca poblar simultáneamente diversas regiones del espacio químico, lo cual resulta útil dentro de la investigación en la industria farmacéutica.⁹

8. Gaitch, T.; Baran, P. S., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657.

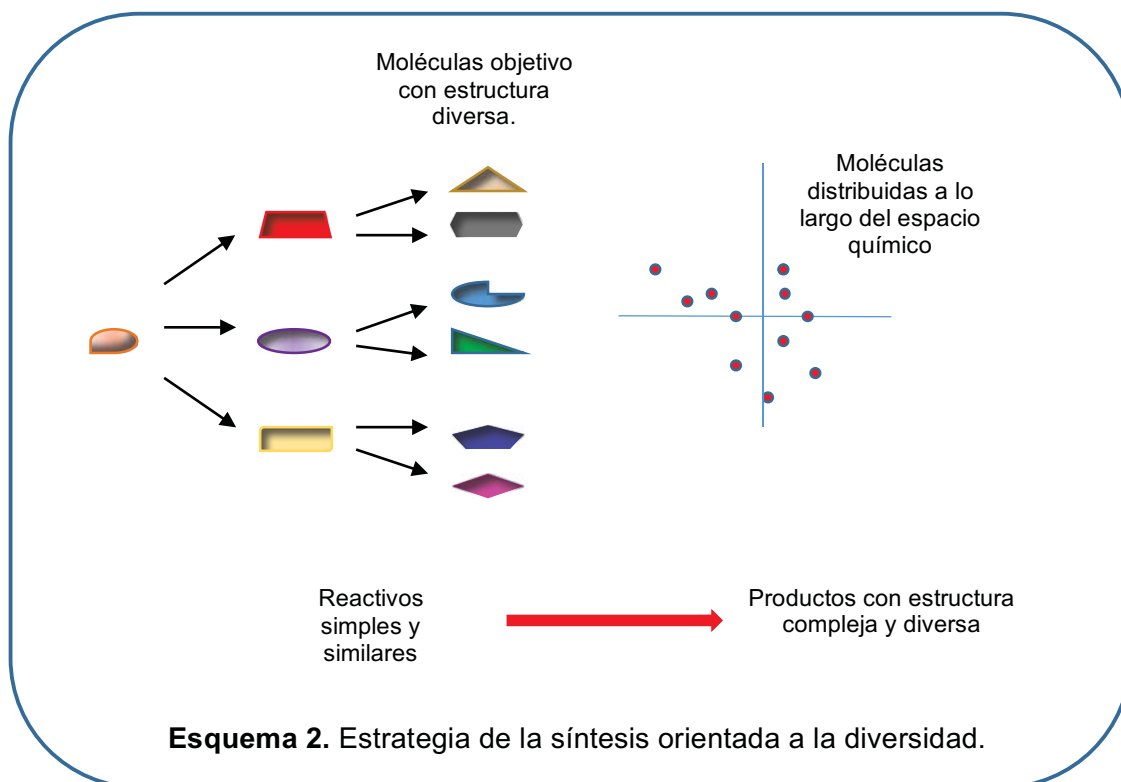
9. Schreiber, S. L. T. *Science*, **2000**, 287, 1964.

La síntesis orientada a la diversidad difiere de la síntesis combinatoria, desde su planteamiento, ya que carece de un análisis retrosintético al no enfocarse en la construcción de una molécula objetivo. La síntesis combinatoria por su parte, busca la manera de llegar a la síntesis de moléculas objetivo con estructura similar, de manera que se pueden agrupar en la misma zona del espacio químico (Esquema 1).



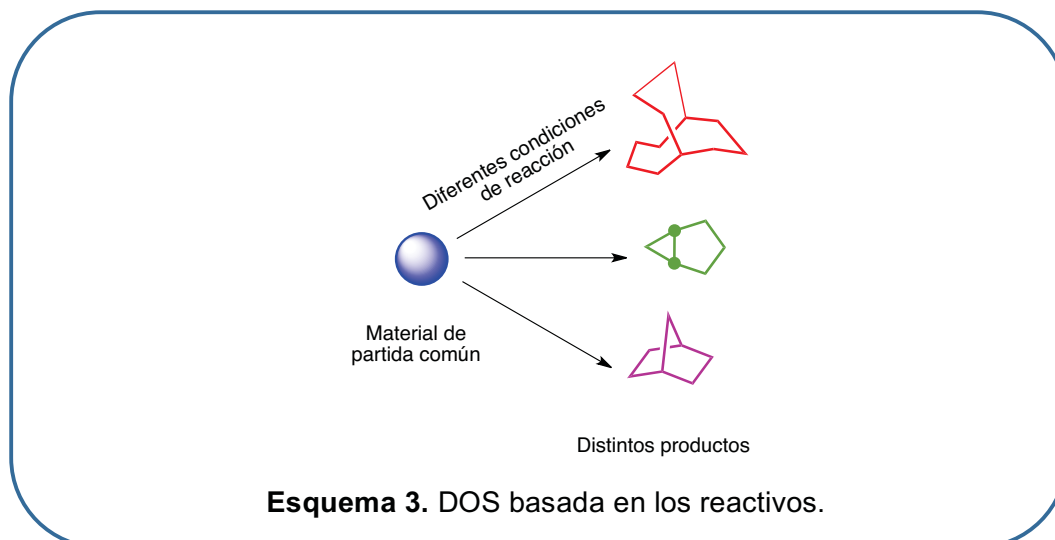
Así, de manera contraria, la forma de iniciar el acercamiento hacia la obtención de este conjunto de moléculas es mediante un correcto análisis y planteamiento, que va de materiales de partida hacia la síntesis de los productos en no más de cinco pasos de reacción (Esquema 2).¹⁰

10. Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R., 2010, *Nat. Commun.* 1, 1.

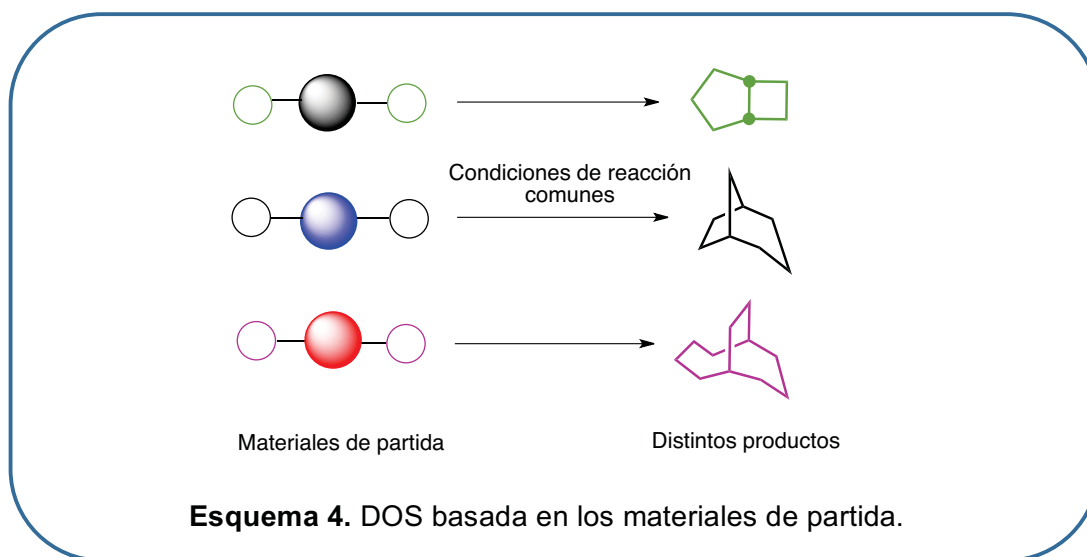


Se conocen dos tipos de aproximaciones para realizar una DOS:

- 1) **Aproximación basada en las condiciones de reacción.** Estrategia que se basa en el uso de un intermediario común y diferentes condiciones de reacción (Esquema 3).

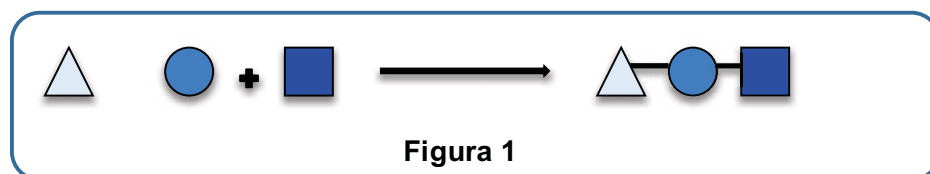


- 2) **Aproximación basada en los materiales de partida.** Involucra el uso de distintos sustratos y condiciones de reacción comunes. Los materiales de partida contienen partes que son clave para generar distintos productos usando las mismas condiciones de reacción (Esquema 4).



Reacciones Multicomponente.

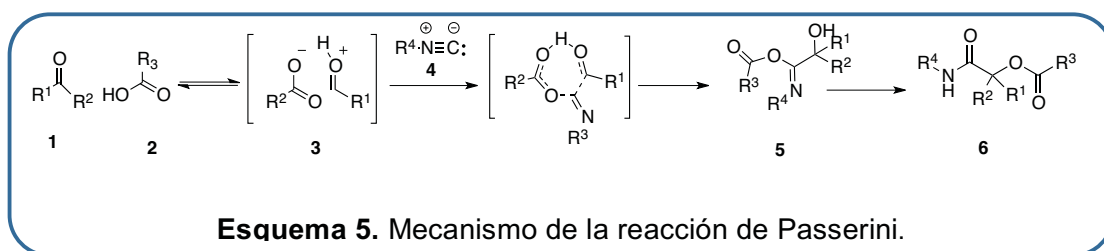
Las reacciones multicomponente, son consideradas como una herramienta valiosa dentro de la DOS pues a través de ellas, se logra acceder a moléculas con diversidad estructural en pocos pasos de reacción. Se definen como el proceso en el cual, tres o más reactivos son combinados en un solo paso para producir productos que incorporan porciones substanciales de todos los componentes (Figura 1). Por lo general, las reacciones multicomponente cumplen con las siguientes características: 1) involucran materiales de partida fáciles de conseguir, 2) son operacionalmente simples, 3) poseen una alta economía atómica y 4) son amigables con el medio ambiente.¹¹



11. Zhu, J.; Bienaymé, H. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. 2005.

Aunque el concepto de reacciones multicomponente se ha vuelto más popular en los últimos años, la realidad es que no es un concepto nuevo. La síntesis de Hantzsch para producir 1,4-dihidropiridinas (1882)¹² y a la reacción de Mannich (1912)¹³, son dos ejemplos para documentar para la presencia de las reacciones multicomponente desde hace décadas. Sin embargo, en 1859 se obtuvo el primer isonitrilo, tomó poco más de 20 años encontrarles una verdadera utilidad sintética. En el año de 1921, Mario Passerini revolucionó la manera de ver a estos compuestos y a las reacciones multicomponente¹⁴ dándoles una nueva estrategia que podía ser explotada sintéticamente, esto debido a la riqueza estructural que presentan los aductos obtenidos.

Mecanicamente, la reacción de Passerini se trata de la reacción ácido-base de Bronsted entre un aldehído (**1**) y un ácido carboxílico (**2**), para formar un intermediario (**3**), el cual reacciona con un isonitrilo (**4**) mediante un proceso de adición en el que se obtiene la molécula **5**, para finalmente ocurrir una transposición que da como resultado una α -aciloxiamida (**6**), cuya estructura se encuentra presente en varios productos naturales (Esquema 5).



Reacción de Ugi.

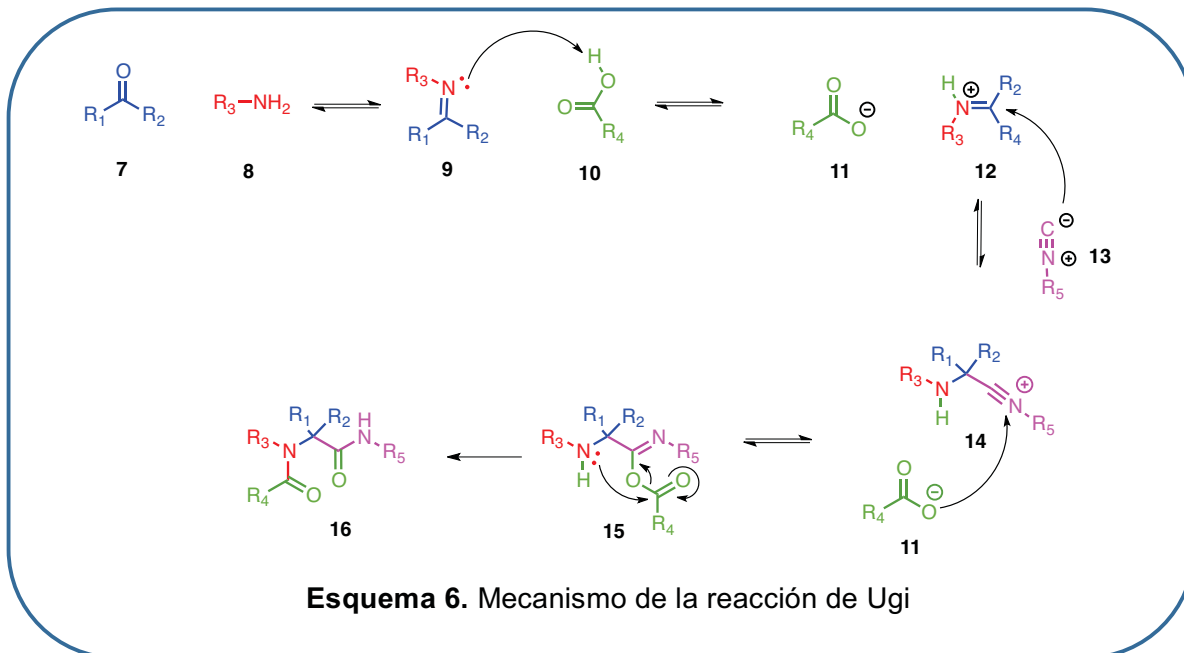
En el año de 1959 Ivar Ugi¹⁵ propuso la primera reacción multicomponente de cuatro elementos (4-RMC) con isonitrilos. En este proceso, además de los componentes que involucraba la reacción de Passerini, también se incorpora una amina. El mecanismo de reacción propuesto involucra la condensación entre un aldehído (**7**) y una amina (**8**), para formar la imina **9**, la cual entra en un equilibrio ácido-base con un ácido carboxílico (**10**) para conferirle el carácter de ion iminio a ésta. Una vez formado el ion iminio **12**, éste es capaz de reaccionar con un nucleófilo presente en el medio de reacción, que en este caso es un isonitrilo (**13**). De esta reacción surge el ion nitrilio **14** que puede reaccionar con el ion carboxilato **11** formado previamente, produciendo el intermediario **15**. Finalmente, la última etapa de la reacción es la única que se considera irreversible, debido a que se caracteriza por la presencia de un tipo de reordenamiento mejor conocido como la transposición de Mumm, para generar la α -aminoacilamida **16** (Esquema 6).

12. Hantzsch, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1881**, 14, 1637.

13. Mannich, C., *Arch. Pharm.*, **1912**, 255, 261.

14. Passerini, M.; Simone, L., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 126.

15. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C., *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 386.



La reacción de Ugi, ha demostrado ser una herramienta muy versátil para la generación de complejidad molecular. Los aductos pueden entrar subsecuentemente en procesos de post-condensación, aprovechando la reactividad de grupos funcionales complementarios introducidos en el set de componentes iniciales.^{16a-c} Además, otra de las ventajas importantes de la obtención de aductos de Ugi es que incorporan fragmentos peptídicos, que podrían ser importantes en investigaciones de química medicinal en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad farmacológica.

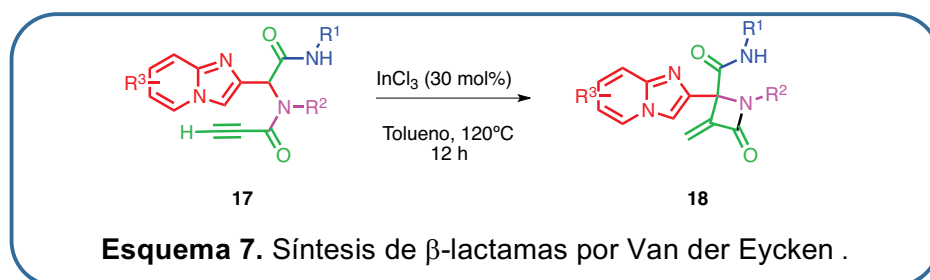
Aplicaciones sintéticas de la reacción de Ugi.

A partir de la correcta elección de cada uno de los materiales de partida, se pueden obtener moléculas de mayor complejidad estructural mediante química combinatoria y síntesis orientada a la diversidad.

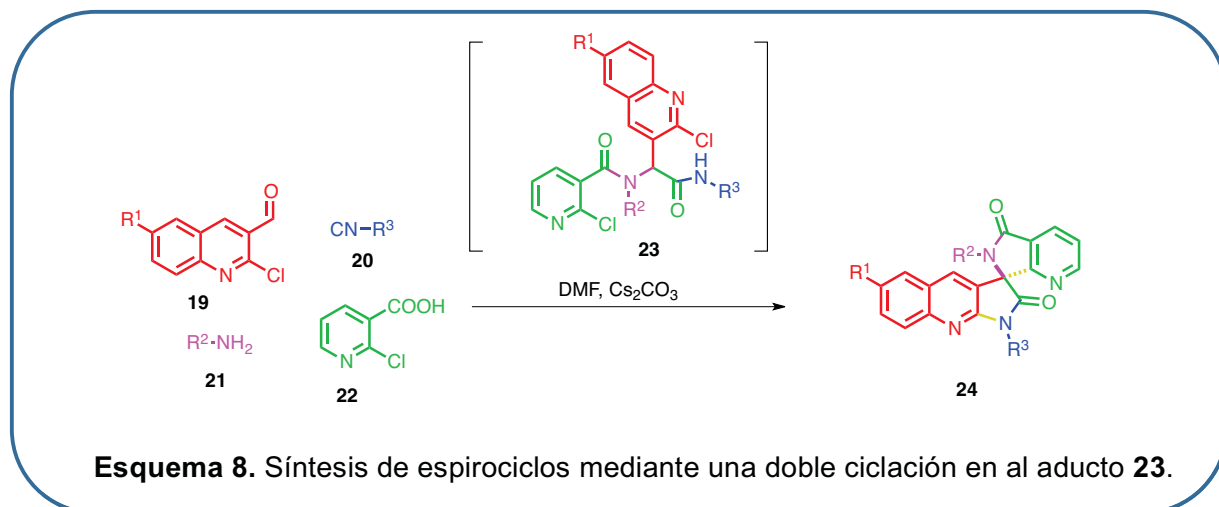
Existe una vasta bibliografía que expone el uso de las reacciones de Ugi y procesos de post-condensación que permiten la obtención de distintos compuestos heterocíclicos con diversa actividad biológica. A continuación, se describen brevemente algunos ejemplos de estas investigaciones.

16. (a) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (b) Isaacson, J.; Kobayashi, Y. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 1845. (c) Iizuka, T. *et al. Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6003.

Una metodología que ejemplifica la correcta planeación de los componentes involucrados en la reacción de Ugi para permitir su derivatización, es la reportada por el grupo de Van der Eycken para la construcción de β -lactamas (**18**), las cuales sirven como agentes antimicrobianos. La reacción implica la activación del alquino **17** empleando el tricloruro de Indio como ácido de Lewis y la posterior ciclación 4 *exo-dig* del enolato formado, para finalmente formar ciclo de cuatro miembros **18** (Esquema 7).¹⁷



Otro ejemplo interesante es el reportado por el grupo de Gandhi, en el que se describe la obtención de espirociclos (**24**) mediante una doble ciclación sobre el aducto de Ugi **23** (con formación de enlaces C-C y C-N), entre derivados de 2-cloro-3-quinolinaldehído **19**, un isonitrilo (**20**), una amina (**21**) y el ácido 2-cloronicotínico **22**, catalizada únicamente por Cs_2CO_3 (Esquema 8).¹⁸

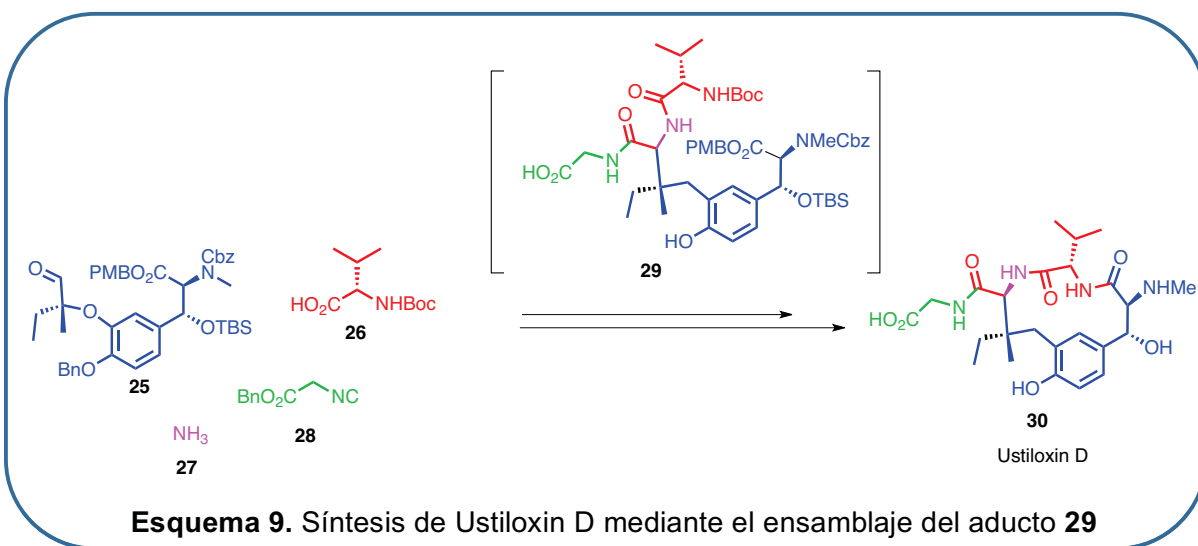


17. Li, Z. *et al. European J. Org. Chem*, **2015**, 18, 3957.

18. Ghandi, M. *et al. Org. Biomol. Chem*, **2015**, 13, 8211.

Evidentemente, no todas las aplicaciones de la reacción de Ugi se basan en el desarrollo de nuevas metodologías para la exploración aleatoria del espacio químico. También se ha explorado su utilidad en el área de síntesis total, sobre todo de productos naturales que poseen una estructura peptídica. Un ejemplo notable es el reportado para la síntesis de *Ustiloxin D* **30** (Esquema 9). Como era de esperarse, la obtención de la molécula objetivo no es tan directa como en los ejemplos anteriores al tratarse de una estructura más compleja.

Sin embargo, para esta síntesis, las características estructurales y funcionales del aldehído **25** permitió que al combinarlo a través una reacción de cuatro componentes tipo Ugi con amoníaco (**27**), el isonitrilo **28** y el ácido carboxílico **26**, se llevara a cabo la formación del aducto **29**, el cual presenta las funcionalidades que permiten el ensamblaje macrocíclico presente en la molécula objetivo (**30**).¹⁹ (Esquema 9)

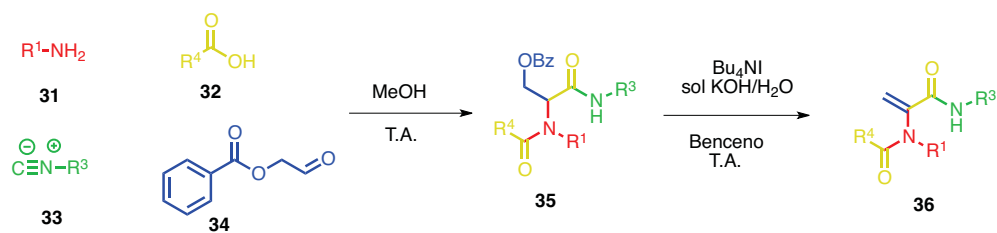


En nuestro grupo de investigación, se ha estudiado los distintos alcances que podría tener la reacción de Ugi en la síntesis orgánica a partir de la funcionalización y modificación de los aductos obtenidos.^{20a-c} La síntesis de deshidroalaninas **36** involucra la adición de 2-benzoiloxiacetaldehído **34** a la reacción 4-UCR que en conjunto con los demás componentes (**31**, **32** y **33**), permite la formación del aducto de Ugi (**35**). Posteriormente, la eliminación del grupo benzoato bajo condiciones básicas, instala al doble enlace presente en las moléculas de deshidroalanina (**36**).²¹ (Esquema 10)

19. Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9831.

20. (a) Chavez-Acevedo, L.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 4408. (b) Gámez-Montaño, R.; Ibarra-Rivera, T.; Kaim, L. E.; Miranda, L. D. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 8, 1285. (c) Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5408.

21. Pérez-Labrada, K.; Flórez-López, E.; Paz-Morales, E.; Miranda, L. D.; Rivera, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1635.

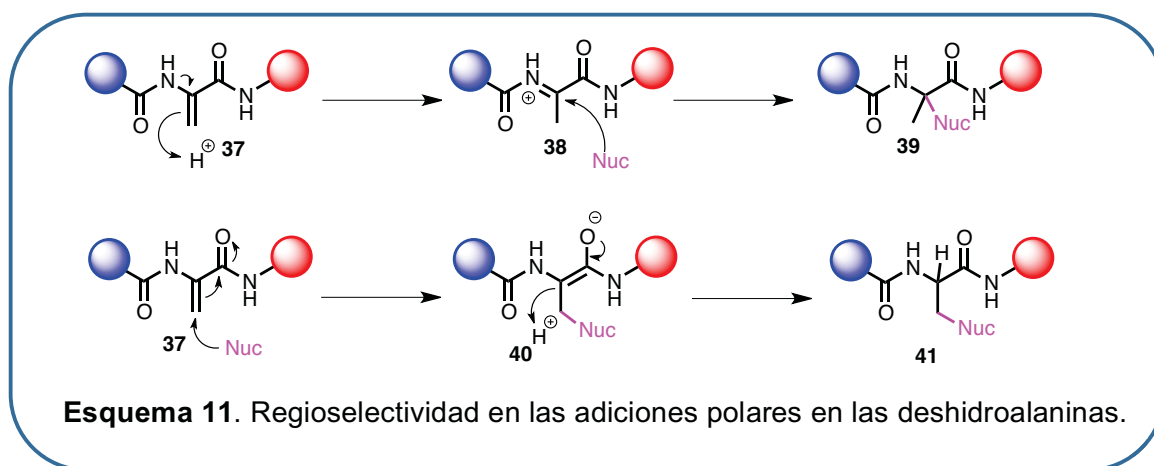


Esquema 10. Síntesis de deshidroalaninas vía un protocolo 4UCR/eliminación.

Estructuralmente, las deshidroalaninas contiene un doble enlace con características captodativas al estar flanqueado por un grupo electrodonador y un grupo electroattractor. Esta característica química, hace de las deshidroalaninas una importante plataforma sintética para llevar a cabo distintas transformaciones. Además, al derivarse de un aminoácido, las deshidroalaninas (dhAAs) han sido ampliamente utilizadas en la química de péptidos, productos naturales, proteínas y para la obtención de nuevos fármacos.

Adiciones polares sobre deshidroalaninas (dhAAs).

La doble ligadura presente en este tipo de deshidroaminoácidos, muestra reactividad hacia diferentes tipo de nucleófilos. Esta adición nucleofílica parece ser regioselectiva dependiendo de las condiciones de reacción que se apliquen. Por ejemplo, de manera general, se sabe que al tratar la reacción con condiciones ácidas, como en la estructura **37**, la doble ligadura evoluciona a un iminio (**38**) que favorece la adición en la posición α , dando un derivado de alanina (**39**). En cambio, cuando la reacción es realizada bajo condiciones básicas, la regioselectividad muestra preferencia por el ataque en la posición β , el cual genera un enolato (**40**) que es capaz de protonarse para finalmente dar la molécula **41** (Esquema 11).

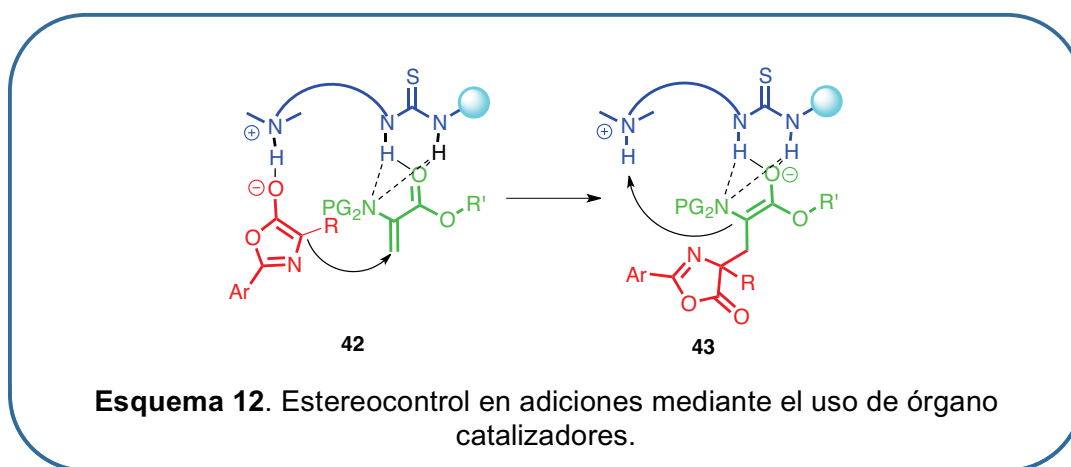


Desde que en 1965, Zahn y colaboradores publicaron la primera metodología que involucraba la adición de lisina sobre la deshidroalanina,²² este tipo de reacciones cobraron importancia significativa en la síntesis de derivados de aminoácidos. El grupo de Ferreira es uno de los que más ha estudiado el potencial que podrían tener este tipo de adiciones, por lo que se enfocó en explorar la naturaleza y la versatilidad del tipo de nucleófilo.^{23a-c}

22. Okuda, T.; Zahn, H. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1164.

23. (a) Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4099. (b) Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Sacramento, J. *J. Chem. Soc. Perkin 1.* **2001**, 1, 3167. (c) Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Sacramento, J.; Sebastião, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 3317.

Es de esperarse, que uno de los principales retos sintéticos en este tipo de reacciones de adición sea el control de la estereoquímica del producto de adición. Recientemente, se dio a conocer un protocolo que permite obtener dichos productos con un alto estereocontrol que involucra la reacción entre azolactonas y deshidroalaninas, empleando tioureas como organocatalizadores. En principio, el catalizador es capaz de interactuar como una base con la azolactona, mediante la parte de la amina terciaria. Por otro lado la parte de la tiourea, activa a la deshidroalanina mediante múltiples interacciones de tipo puente de hidrógeno. Los autores plantean la inmediata conversión del intermediario **42** en el intermediario **43**, vía una adición nucleofílica, seguida de una protonación (Esquema 12).²⁴



Una de las reacciones de adición que más se han explotado en el campo de la bioquímica, es la adición de tioles sobre deshidroalaninas, con la cual se ha estudiado el posible impacto que podrían tener en las modificaciones postraslacionales “PTMs” (por sus siglas en inglés “Post-translational modifications”) de proteínas. Las PTMs resultan ser importantes debido a que actúan como interruptores celulares que regulan las funciones y las interacciones proteicas y la localización celular, lo cual conlleva a distintos cambios fisiológicos celulares.^{25a-b} Este tipo de investigaciones demuestran el valor sintético del doble enlace presente en las dhAAs en la modificación de proteínas y en obtención de librerías de moléculas de una manera mucho más directa, versátil y eficiente.

Reacciones de adición vía radicales libres

Debido a que las deshidroalaninas poseen un doble enlace característico, son capaces de participar en reacciones basadas en radicales libres. En este caso, la adición radicalaria ocurre regioselectivamente en el carbono terminal del metileno del fragmento olefínico,

24. Yang, J. *et al. Org. Lett.* **2018**, 20, 7080.

25. (a) Bernardes, G. J. L.; Chalker, J. M.; Errey, J. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5052. (b) Guo, J.; Wang, J.; Lee, J. S.; Schultz, P. G. *S. Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, 47, 6399.

puesto que ésta se ve favorecida por el efecto estabilizador de los grupos adyacentes (amino y carbonilo), sobre el radical propagante. En general, se sabe que las dhAAs al ser “SOMO-filas” son capaces de reaccionar con radicales alquilo nucleofílicos y electrofílicos debido al efecto captodativo presente en la doble ligadura.^{26a-c}

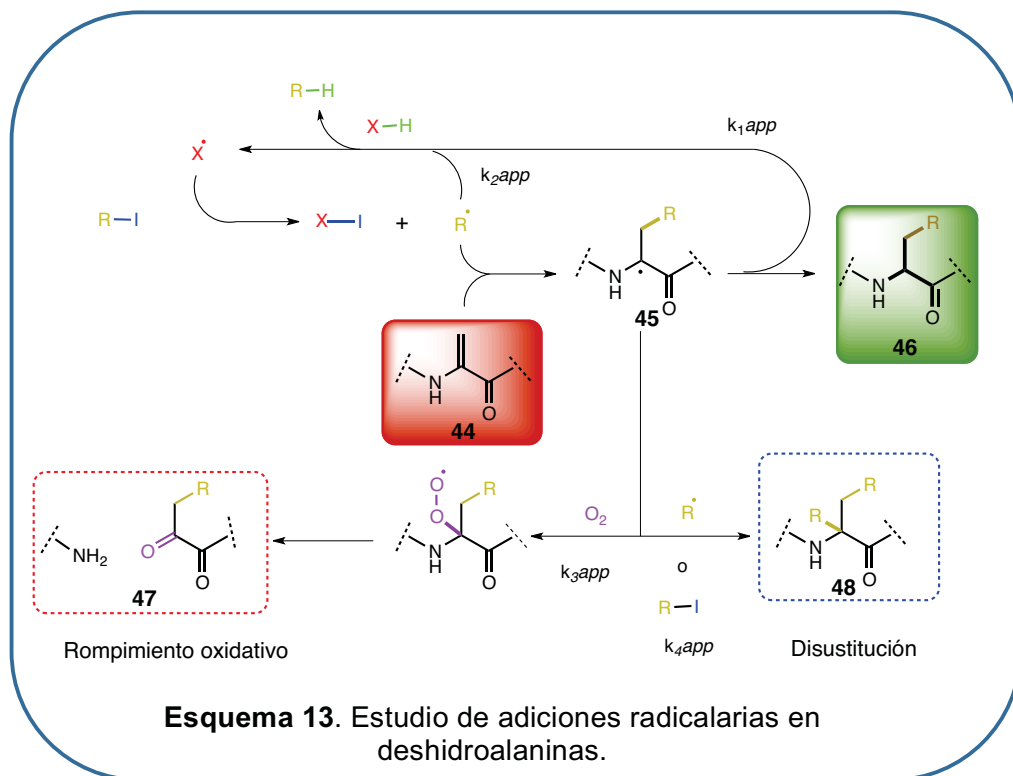
Haciendo referencia a las aplicaciones mencionadas en el tema anterior, la adición radicalaria también es utilizada en la química de proteínas, aminoácidos, péptidos y demás estructuras similares. El grupo de Davis ha sido uno de los pioneros en estudiar la modificación de péptidos y proteínas complejas a partir de la modificación de deshidroalaninas.²⁷ En sus primeras aproximaciones, los autores visualizaron algunas ventajas del uso de radicales libres sobre el uso de nucleófilos, ya que estos últimos muestran un alto potencial para reaccionar con otros grupos funcionales presentes en algunas biomoléculas naturales; en cambio, las reacciones de radicales libres demuestran una amplia tolerancia hacia estos. Como prueba de ello podemos hacer mención del impresionante trabajo publicado por este grupo de investigación en el año 2016.²⁸

En el trabajo mencionado anteriormente, se hizo un estudio exhaustivo para encontrar las condiciones de reacción necesarias para realizar la adición de radicales libres a deshidroalaninas, mediante una catálisis metálica. Si bien la reacción demostró ser versátil en cuanto a la naturaleza del halogenuro de alquilo como precursor radicalario, una de las principales problemáticas con las que se enfrentaron los autores fue el poder controlar la formación de subproductos de disustitución (**48**) y de degradación oxidativa (**47**) (Esquema 13). Los investigadores comenzaron las reacciones de estandarización empleando Zn como catalizador. Sin embargo, los autores notaron que el Zn era incapaz de realizar rápidamente la segunda transferencia de electrón sobre el intermediario radicalario (**45**) que conllevaba a la formación del enolato precursor de la molécula deseada **46**. Por ello, basándose en los potenciales redox de distintos metales y la compatibilidad de éstos con medios acuosos, propusieron el cambio de Zn a In para realizar dicha transformación, observándose que, efectivamente, se lograba una mayor conversión hacia el producto esperado (**46**). Debido a que el intermediario **45** también podría reducirse mediante el uso de algún donador de radicales H para generar la molécula **46**, se realizó un *screening* de distintos compuestos reductores (R_3SnH , R_3SiH , RSH). Al parecer, la presencia de grupos voluminosos dentro de sus estructuras, favorecían a k_2app sobre k_1app , produciendo el producto de reducción temprana de tipo R-H. Finalmente, el uso de $NaBH_4$ en disolución acuosa, resultó ser bastante efectivo para llevar a cabo la reducción deseada (Esquema 13).

26. (a) Beckwith, A. L. J.; Chai, C. L. L. *J. Chem. Commun.*, **1990**, 1087. (b) Jones, R. C. F.; Berthelot, D. J. C.; Iley, J. N. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6539. (c) Kabat, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7521.

27. Chalker, J. M.; Lercher, L.; Rose, N. R.; Schofield, C. J.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1835.

28. Wright, T. H. *et al. Science*, **2016**, 354, 597.



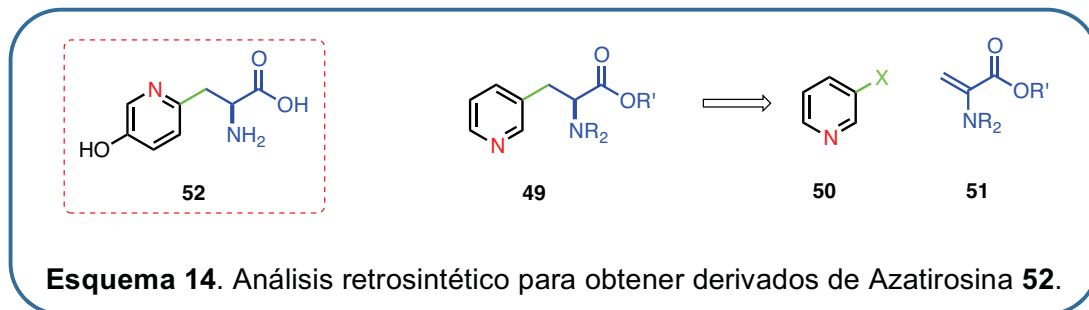
En los últimos años, el uso de la catálisis fotoredox ha demostrado ser una alternativa interesante para hacer más eficiente la química de radicales libres. Una de las ventajas del empleo de estas metodologías, es que se tiene un perfil de reactividad química dirigida únicamente a las especies fotosensibles presentes en el medio de reacción, evitando la formación de algunos subproductos. Más aún, existen reportes de transformaciones que pueden realizarse en medio acuoso, permitiéndoles ser usadas para la química de biomoléculas, además de aproximarse a los principios de la Química Verde.²⁹

Las reacciones de radicales libres con deshidroalaninas, no quedaron exentas del empleo de luz visible. Recientemente, se han publicado algunas metodologías en las que se utilizan este tipo de deshidroaminoácido como un precursor sintético.

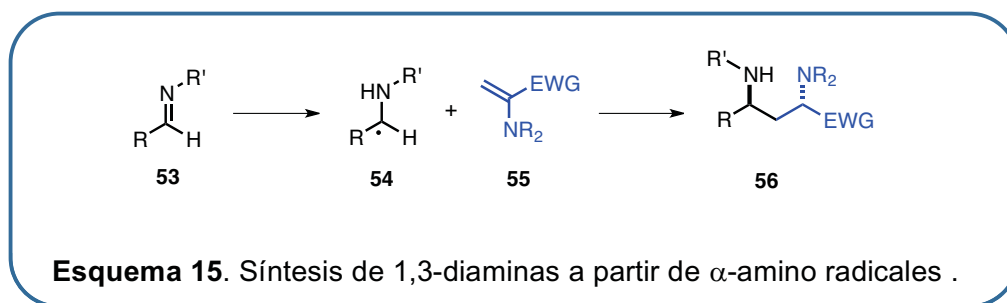
En 2013, Aycock y colaboradores tomaron como inspiración a la estructura de la azatirosina (**52**), que es una molécula análoga de la tirosina que difiere únicamente en el cambio de un anillo de benceno por uno de piridina.³⁰ Este cambio aportó una notoria diferencia con respecto a las propiedades de ambas moléculas: la parte heterocíclica ha sido asociada a propiedades antitumorales y antibióticas. Para proponer la síntesis de distintos heteroarilaminoácidos de estructura **49**, el equipo de Aycock propuso como sintones distintas halopiridinas (**50**) y deshidroalaninas (**51**), bajo una fotocatalisis con Iridio, empleando irradiación con luz de LEDs azules (Esquema 14).

29. Khan, R. K. M.; Zhao, Y.; Scully, T. D.; Buchwald, S. L. *Chem. A Eur. J.* **2018**, *24*, 15215.

30. Aycock, R. A.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7998.



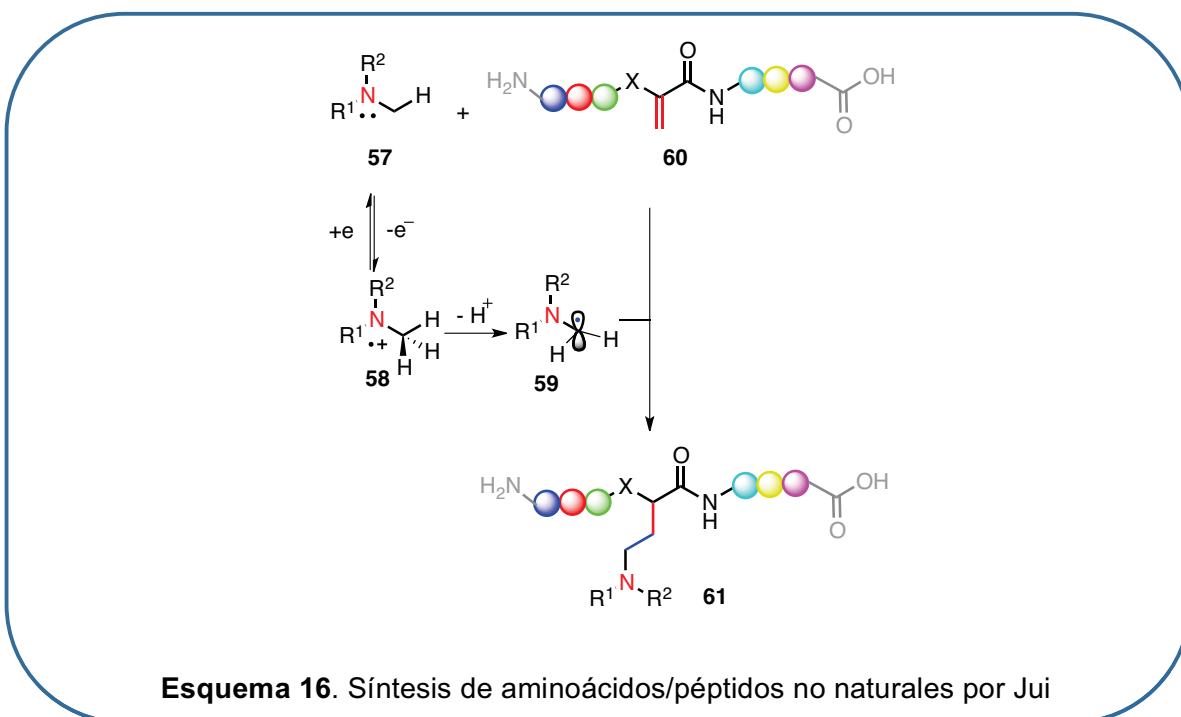
Interesantemente, a la par de la preparación de uno de los trabajos que se exponen en esta tesis, se publicaron dos metodologías que discuten la reactividad de α -amino radicales con dhAAs. El primero parte de utilizar como precursor radicalario una imina **53**, que bajo un proceso SET (single electron transfer, por sus siglas en inglés) fotocatalizado, es capaz de formar el intermediario **54**, el cual puede reaccionar con el doble enlace captodativo presente en **55**, formando 1,3-diaminas (**56**), después de una etapa de reducción.³¹ En este estudio, el uso del éster de Hantzsch sustituido con fenilo, incrementó la diastereoselectividad en los productos obtenidos (Esquema 15).



En el segundo trabajo, el grupo de Jui utilizó dhAAs y aminas terciarias con diversas estructuras complejas. La metodología demuestra ser versátil para muchos sustratos, haciéndola una herramienta valiosa para la modificación quimioselectiva de proteínas y la obtención de aminoácidos y péptidos no naturales. La reacción es fotocatalizada por la dupla Ir/LEDs azules y emplea acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente. La metodología refiere que mediante un proceso SET, la amina terciaria **57** genera el radical catión **58**, que a su vez, a través de una desprotonación, genera un radical α -amino (**59**). Este último es capaz de adicionarse a la doble ligadura de la deshidroalanina (**60**) presente en el medio de reacción, formando así el aminoácido o péptido no natural **61** (Esquema 16).³²

31. Rossolini, T.; Leitch, J. A.; Grainger, R.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6794.

32. Aycock, R. A.; Pratt, C. J.; Jui, N. T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9115.



Reacciones de cicloadición

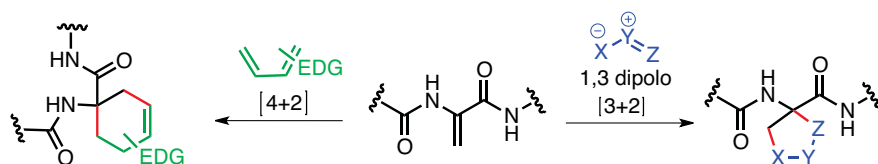
Otra de las reacciones típicas que las dhAAs pueden llevar a cabo son las reacciones de cicloadición. Una característica importante de las deshidroalaninas en este tipo de reacción está dada por la dualidad electrodonadora/electroattractora de la doble ligadura, que potencialmente puede participar en reacciones mediante tres tipos de mecanismos (Esquema 17). Cada uno de estos mecanismos le dan la posibilidad a las deshidroalaninas de interactuar con diversos sustratos, dependiendo de las condiciones de la reacción.

En el **mecanismo 2π** observamos que la reactividad de la deshidroalanina, puede expresarse mediante mecanismos [3+2] o [4+2]. Las cicloadiciones [3+2] requieren de la participación de dipolos-1,3 derivados de carbono y de nitrógeno (Esquema 17a).

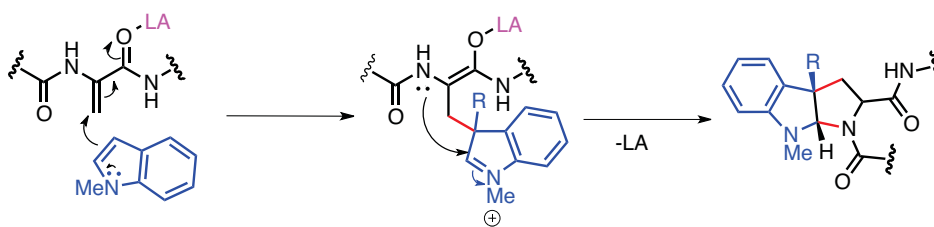
El **mecanismo 3π** se puede llevar a cabo empleando comúnmente indoles. Por lo general, son asistidos por ácidos de Lewis que favorecen la activación de la doble ligadura. Estas reacciones permiten la incorporación de catalizadores que facilitan la obtención de productos de manera estereoselectiva (Esquema 17b).

Por último, el **mecanismo 4π** requiere de condiciones estrictamente anhidras para la formación de arinos. Las deshidroalaninas pueden interactuar como componentes 2π y 4π (Esquema 17c).

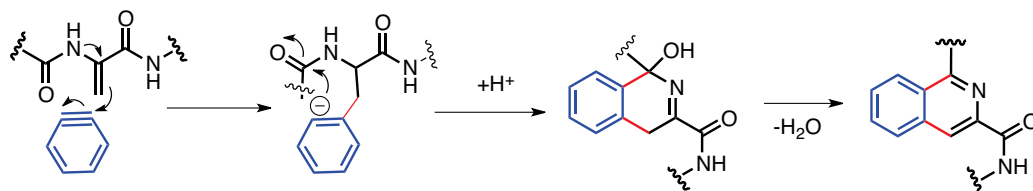
a) Mecanismo 2π en deshidroalaninas



b) Mecanismo 3π en deshidroalaninas

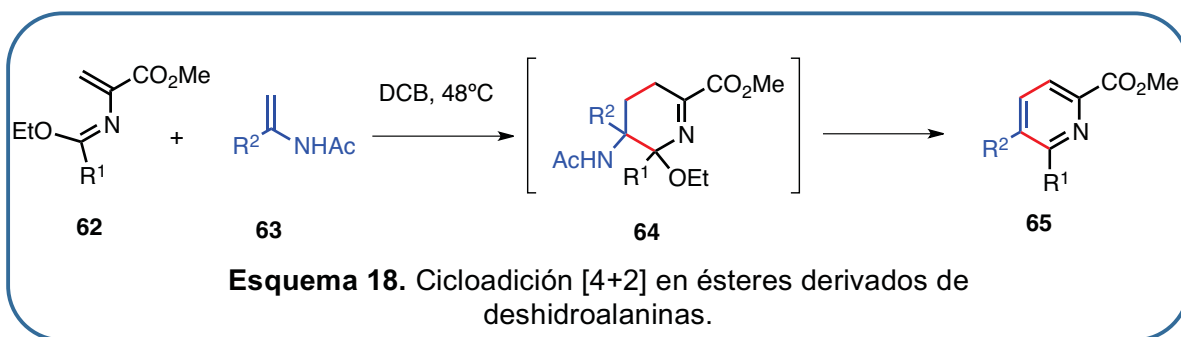


c) Mecanismo 4π en deshidroalaninas



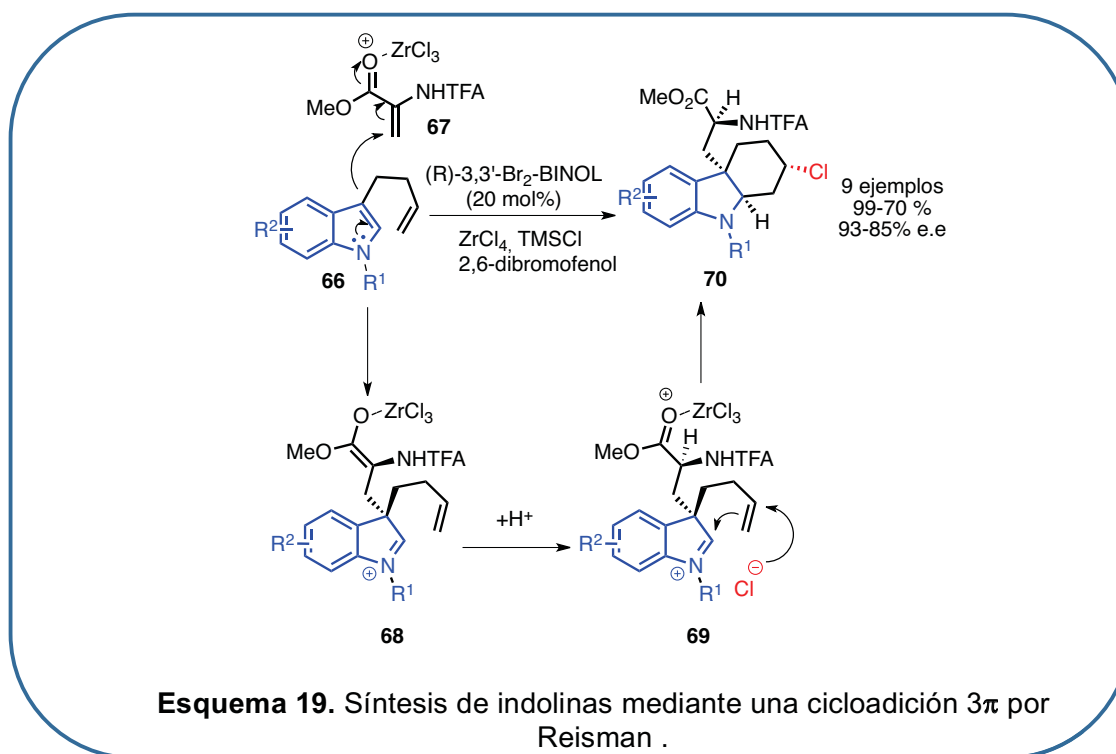
Esquema 17. Tipos de mecanismos en las reacciones de cicloadición sobre las deshidroalaninas.

Un ejemplo de reacción con un **mecanismo 2π** , es el reportado por Moody, en el que tiene lugar una cicloadición [4+2]. Se parte de 1-alcóxi-2-azadienos **62** y derivados de deshidroalaninas **63** para obtener piridinas trisustituidas **65**, las cuales son un núcleo presente en algunos antibióticos.³³ (Esquema 18)



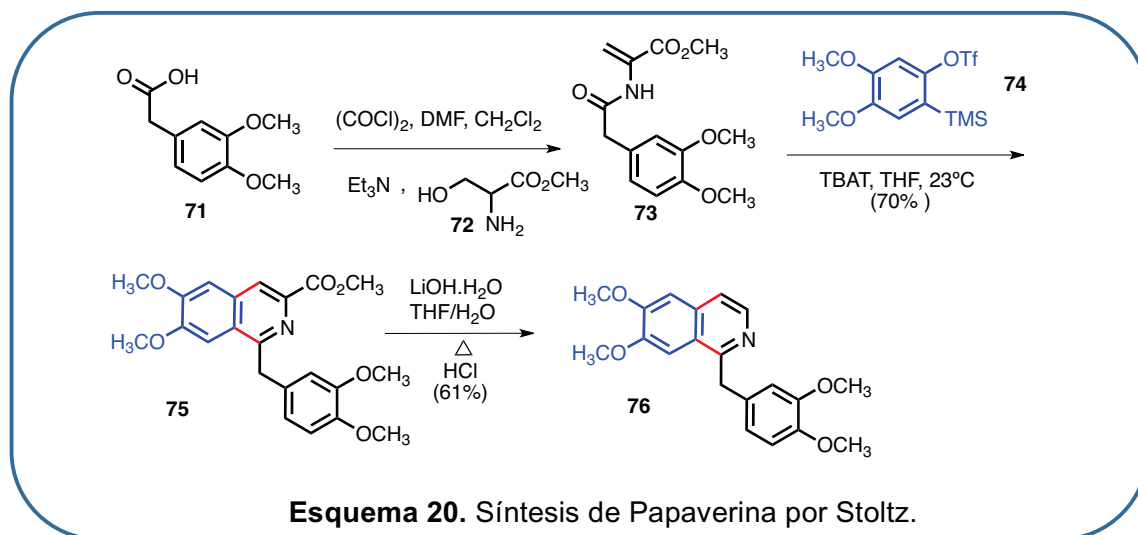
33 Moody, C. J.; Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1760.

Las metodologías propuestas por Reisman y colaboradores son un buen referente de las aplicaciones basadas en **mecanismos 3π** empleo de este tipo de reactividad.^{34a-c} En uno de sus ejemplos, primeramente se realiza una adición entre un indol (66) y una deshidrolanina activada (67) y posteriormente, aprovechando la persistencia del ión indolinio 68, se realiza una segunda adición mediante una reacción tipo aza-Prins sobre la estructura 69 (Esquema 15). Finalmente, se obtienen los derivados de indolina (70) con buenos rendimientos y buen exceso enantiomérico (Esquema 19).³⁵



Con respecto al **mecanismo 4π** , se puede visualizar su utilidad en la síntesis de la papeverina 76 (un potente antiespasmódico).³⁶ La síntesis comienza con la condensación del ácido homoveratrílico (71) y el éster metílico de la serina 72, seguida de la eliminación para producir el intermediario 73. El paso clave de la reacción, involucra la adición del arino producido a partir del triflato de sililarilo (74) sobre la deshidroalanina (73). En dicha adición se forma el núcleo de isoquinolina presente en la molécula 75, la cual posteriormente se somete a condiciones de saponificación y descarboxilación para finalizar la síntesis del alcaloide, con un 29% de rendimiento global (Esquema 20).

34. a) Repka, L. M.; Ni, J.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14418. (b) Kieffer, M. E.; Repka, L. M.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5131. (c) Ni, J.; Wang, H.; Reisman, S. E. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 5622.
 35. Daniels, B. E.; Ni, J.; Reisman, S. E. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, 55, 3398.
 36. Gilmore, C. D.; Allan, K. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1558.



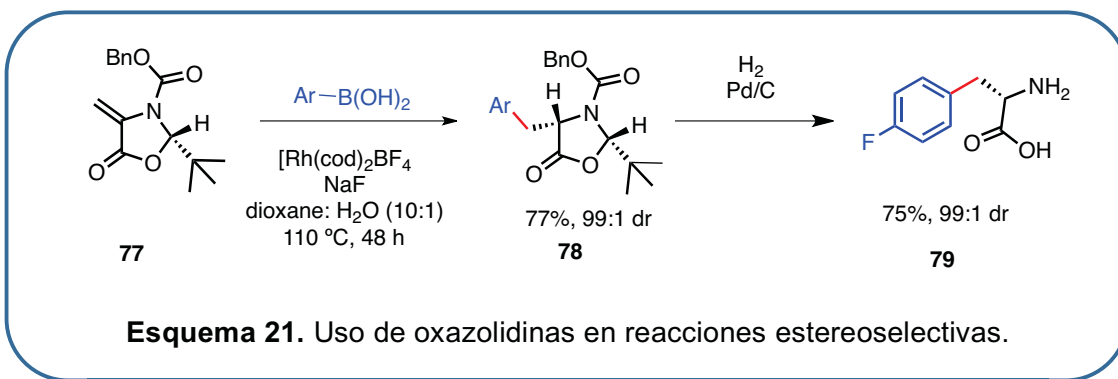
Reacciones catalizadas por metales de transición.

En el campo de la catálisis mediante metales de transición, se han utilizado a las deshidroalaninas como un reactivo atractivo, para realizar transformaciones interesantes que van desde la hidrogenación^{37a-b} hasta procesos sintéticos basados en paladio.^{38a-d}

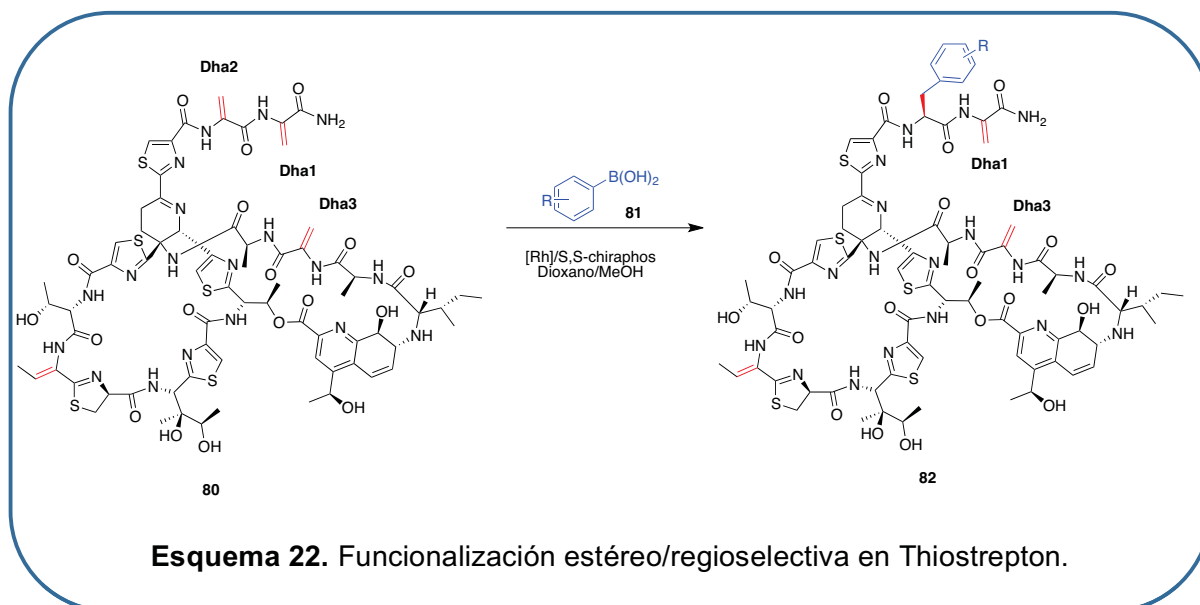
De las ventajas más trascendentales que se podría esperar en el empleo de reacciones basadas en metales de transición es posible modular la estereoselectividad mediante el diseño apropiado de los ligantes presentes en los catalizadores.

El grupo de Frost diseñó una alternativa sintética para tener estereocontrol en una reacción de acoplamiento tipo Suzuki. Dicha alternativa implica el uso de oxazolidinas (**77**), las cuales aparte de ser moléculas de fácil acceso, demostraron proveer de una alta selectividad a la reacción de acoplamiento (todos los ejemplos de la molécula con estructura **78** se obtuvieron con 99:1 dr) (Esquema 21). Además, el intermediario cíclico **78** permite su posterior transformación en aminoácidos no naturales **79**.³⁹

37. (a) Enthaler, S. *et al. European J. Org. Chem.* **2008**, 3352. (b) Etayo, P.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 728.
38. (a) Bartoccini, F.; Cannas, D. M.; Fini, F.; Piersanti, G. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2762. (b) Abreu, A. S.; Silva, N. O.; Ferreira, P. M. T.; Queiroz, M. J. R. P.; Venanzi, M. *European J. Org. Chem.* **2003**, 24, 4792. (c) Prieto, M.; Mayor, S.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9202. (d) García-González, M. C.; Hernández-Vázquez, E.; Gordillo-Cruz, R. E.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11669.
39. Hargrave, J. D.; Bish, G.; Köhn, G. K.; Frost, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5120.



Un trabajo notable que refleja el alcance que se puede obtener en este tipo de reacciones químicas, es el presentado por Miller y Key. En dicha investigación se logró funcionalizar de manera regio y estereoselectiva, un doble enlace de los cuatro fragmentos olefinicos de la molécula thioestrepton **80**, para acceder a nuevos derivados que pudieran tener una mayor actividad farmacológica. Para ello, se llevó a cabo un amplio y detallado *screening* de las condiciones de reacción, encontrando que el fragmento **Dha2**, era el más propenso a reaccionar bajo las condiciones de reacción estandarizadas. El comportamiento enantioselectivo de la reacción se abordó a partir del uso de un ligante quiral de fosfinas (Esquema 22).⁴⁰



40. Key, H. M.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15460.

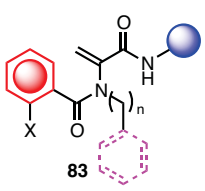
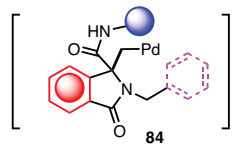
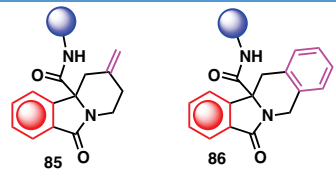
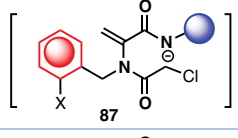
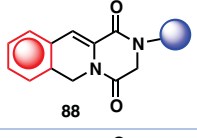
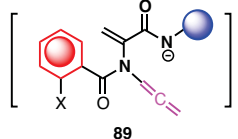
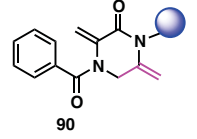
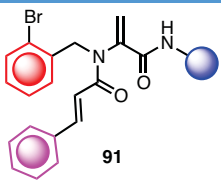
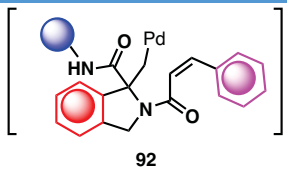
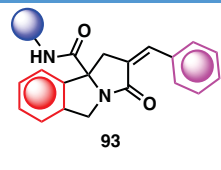
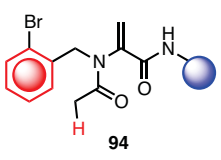
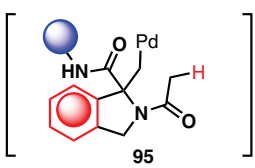
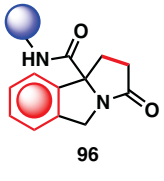
Derivatización de deshidroalaninas sintetizadas a partir de aductos de Ugi.

Como se mencionó al final del capítulo anterior, es posible acceder a la estructura de este deshidroaminoácido a través de dos pasos de reacción: a partir de la modificación del aducto obtenido mediante una reacción de cuatro componentes de Ugi, en donde se incluye al benzoiloxiacetaldehído como parte de ellos (ver *Aplicaciones sintéticas de la reacción de Ugi* págs. 10 y 11). Las deshidroalaninas sintetizadas a partir de esta estrategia poseen la riqueza estructural proveniente de los sustituyentes de cada uno de los componentes de la reacción. Por lo tanto, es posible proyectar que el correcto diseño de ellas permitiría la obtención de diversas moléculas a partir de distintas condiciones de reacción.

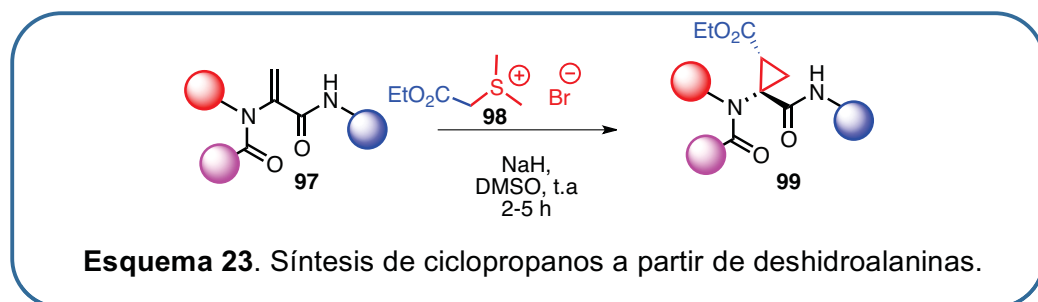
Posterior a la publicación de nuestro grupo referente a la síntesis de deshidroalaninas hemos reportado distintas transformaciones químicas empleando este tipo de protocolos Ugi 4-CR/eliminación. Los primeros trabajos presentados, involucraban la reactividad de la química del paladio y la doble ligadura de los deshidroaminoácidos, para la formación de diversas estructuras heterocíclicas. Así, a través de la incorporación de halógenos e insaturaciones en la estructura de las deshidroalaninas **81**, **89** y **92**, se logró la obtención de heterociclos tales como benzoindolizidonas (**83** y **84**) y pirazinoquinolindionas (**86** y **88**) (Tabla 1). A su vez, la síntesis de los compuestos **89** y **92** permite la construcción de benzopirrolizidinonas (**91** y **94**), las cuales presentan actividad antioxidante en análisis *in vitro*.^{41a-c} Como se puede observar en la tabla 1, la preparación de la mayoría de estos heterociclos, fue a través de procesos tipo Heck en cascada, lo cual permitió generar dos enlaces C-C en una sola etapa de reacción. Cabe resaltar que este diseño sintético de la combinación de una reacción multicomponente con un proceso en cascada, da como resultado estrategias tremendamente poderosas, debido a que una materia prima relativamente sencilla se puede convertir en moléculas substancialmente más complejas en pocos pasos de reacción.

41 (a)García-González, M. C.; Hernández-Vázquez, E.; Vengochea-Gómez, F. A; Miranda, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 848. (b)García-González, M. C.; Hernández-Vázquez, E.; Gordillo-Cruz, R. E; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11669. (c)Miranda, L. D.; Hernández-Vázquez, E. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10611.

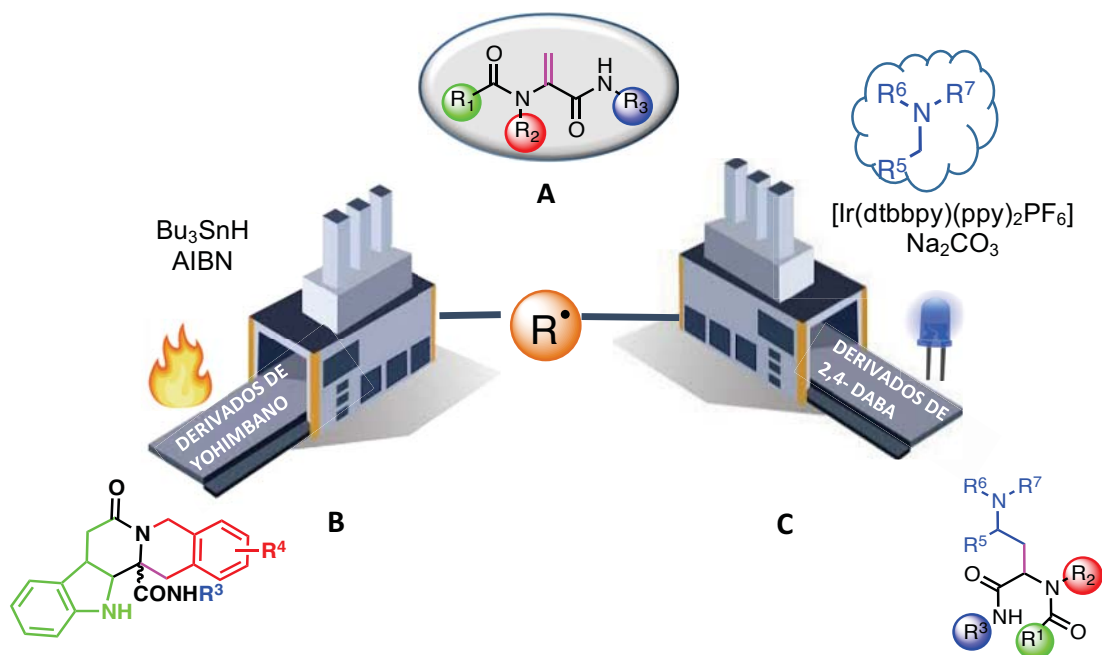
Tabla 1. Reactividad de las deshidroalaninas empleando catálisis de paladio.

Deshidroalanina	Intermediario	Productos
 <p>83</p>	 <p>84</p>	 <p>85 86</p>
	 <p>87</p>	 <p>88</p>
	 <p>89</p>	 <p>90</p>
 <p>91</p>	 <p>92</p>	 <p>93</p>
 <p>94</p>	 <p>95</p>	 <p>96</p>

Posteriormente, se reportó una ciclopropanación sobre la doble ligadura empleando la reacción de Corey-Chaykovsky. En esta metodología, se encontró que cuando se utiliza iluro de (2-etoxi-2-oxoetil) dimetil sulfonio **98**, se obtienen ciclopropanos **99** con estereoquímica *cis* en buenos rendimientos (Esquema 23).⁴²



42 Contreras-Cruz, D. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Vengoechea-Gómez, F. A.; Peña-Ortiz, D.; Miranda, L. D. *Tetrahedron*. **2017**, 73, 6146.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las deshidroalaninas presentan una estructura química de gran utilidad sintética, debido a la presencia de un doble enlace con carácter captodativo. Como ya se expuso anteriormente, dicho fragmento olefínico lleva a cabo distintos tipos de reacciones, permitiendo aún más la derivatización de estos deshidroaminoácidos. Es por ello que resulta interesante comprobar el alcance sintético que podrían tener las deshidroalaninas **A** derivadas de aductos de Ugi, las cuales tienen la gran ventaja sintética que reactividad sea modulada de acuerdo a los sustituyentes presentes en el aducto.

Siguiendo con el programa de investigación que se ha desarrollado en nuestro laboratorio con respecto al uso de deshidroalaninas como “andamios químicos” para la construcción de diversas moléculas complejas, visualizamos la posible obtención de los derivados **B** y **C**, mediante la química de radicales libres. El estudio de las metodologías no sólo implicaría la síntesis de dos moléculas estructuralmente distintas a partir de un reactivo común (la deshidroalanina), sino que a su vez se busca que difieran en el tipo de adición involucrada (inter o intramolecular) y en la manera de obtener el intermediario radicalario.

OBJETIVO GENERAL:

Estudiar el alcance sintético de la adición radicalaria *inter* o *intramolecular* sobre deshidroalaninas para desarrollar dos metodologías radicalarias de distinta naturaleza, para la construcción de derivados de ácido 2,4-diaminobutírico y del alcaloide Yohimbina.

Para llevar a cabo este trabajo se dividió en dos capítulos que a continuación, se discutirán por separado.

ANTECEDENTES

Importancia química y biológica del Ácido L-2,4-diamino butírico y sus derivados.

El ácido L-2,4-diaminobutírico (L-DABA) es un neuroactivo presente en grandes cantidades en *Lathyrus sylvestris* y *L. Latifolius*. Ambas especies son plantas de la familia de las fabáceas endémicas de Europa. Algunas de las plantas pertenecientes al género “*Lathyrus*” están íntimamente ligadas a una intoxicación crónica llamada Latirismo por el consumo excesivo de las mismas. La patología de esta enfermedad consiste en parálisis espástica de los miembros inferiores e hiperreflexia espinal, entre otros efectos.⁴³

La síntesis de L-DABA se puede realizar a partir de la degradación de Hofmann empleando hipobromito de sodio de la poli-L-glutamina. Sin embargo, los rendimientos reportados no exceden del 19%.⁴⁴ También, es posible acceder a este tipo de diaminoácidos mediante la reacción de Schmidt^{45a-b} en ácidos tricarboxílicos y azida de hidrógeno.

Aspectos generales de los radicales libres.

La química de radicales libres se ha convertido en una herramienta poderosa dentro del área de síntesis orgánica. Si bien en un principio se creía que la reactividad de estas especies era difícil de controlar, conforme se fue entendiendo más la naturaleza química de ella, les fue posible a los químicos sintéticos visualizar el potencial de reactividad que podrían tener bajo ciertas condiciones.

Los radicales libres son especies química que poseen un electrón desapareado , capaz de reaccionar con otras especies presentes en el medio de reacción o consigo mismo (dimerización). Son importantes en diversos procesos como : polimerización , combustión, etc.

Dichas especies reactivas pueden ser generadas a partir del rompimiento homolítico de un enlace químico débil.



43. Bell EA, *Nature*, **1962**, 193, 1078.

44. Bruckner V, Kovács J, Kovács K. *J. Chem. Soc.*, **1953**,1512.

45. (a) Adamson DW. *J. Chem. Soc.* **1939**, 1564. (b) Rothchild S, Fields M. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 1080.

La ruptura ocurre a través de distintos procesos químicos:

- 1) Termólisis: La ruptura homolítica sucede mediante el calentamiento de la molécula (menor a 150 °C). Dicho rompimiento está asociado con la energía de disociación que posee el enlace en cuestión, por ejemplo, los iniciadores comunes como el peróxido de benzoílo y el azobisisobutironitrilo (AIBN) reportan una energía de 30 y 31 kcal, respectivamente.
- 2) Fotólisis: La molécula se irradia utilizando una fuente de fotones que es capaz de romper el enlace.
- 3) Procesos redox: Suceden en dos etapas: mediante una transferencia monoeléctrica (SET) y posteriormente, la disociación de dos especies (radicalaria y iónica). En este tipo de reacciones, como era de esperarse, existe un reductor y un oxidante. Los mecanismos en reacciones fotoredox, son una variante de este tipo de procesos.

Una vez formados los radicales libres, estos intermediarios se pueden clasificar de la siguiente manera (Figura 2):

- Radicales π : El electrón desapareado se encuentra en un orbital p y su geometría se caracteriza por ser plana. Los radicales alifáticos y alicíclicos, pertenecen a esta categoría. Las características estructurales de estas especies químicas, les permiten ser estabilizadas por resonancia o hiperconjugación.
- Radicales σ : Son más electrofílicos que los de tipo π , debido a su carácter parcial s que los hace estar más próximos al núcleo. Además este tipo de radicales no pueden estabilizarse por efectos de resonancia o hiperconjugación. El electrón desapareado puede habitar tres tipos de orbitales:
 - 1) Orbital sp^3 : presentan una geometría piramidal propensa a la inversión de la configuración.
 - 2) Orbital sp^2 . Pertenecen a esta categoría los radicales vinílicos y bencílicos que, al igual del caso anterior son capaces de romper la barrera de inversión (2 kcal).
 - 3) Orbital sp. El radical etinilo, es un ejemplo de esta categoría.

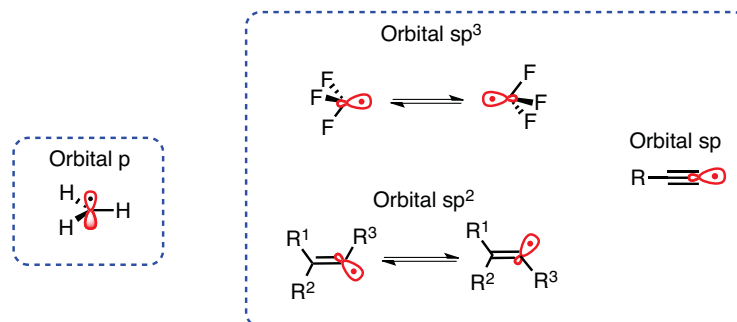


Figura 2. Clasificación de los radicales libres de acuerdo a su hibridación.

Catálisis fotorédox.

La catálisis fotoredox ha tomado importancia en la síntesis orgánica durante los últimos años. La tendencia de esta herramienta de la química, va enfocada hacia la reinención de distintas metodologías sumamente conocidas, involucrando la incorporación del uso de especies fotosensibles y de luz como fuente de energía. Con respecto a las especies fotosensibles, los catalizadores que utiliza la catálisis fotoredox se caracterizan por poseer sistemas altamente conjugados capaces de poder interactuar con la luz. Al buscar eliminar la existencia de reacciones secundarias, es importante la correcta elección del fotocatalizador y de las especies reactantes. De hecho, la capacidad de eliminar reacciones secundarias, es considerada una de las grandes ventajas del uso de la catálisis fotoredox. Esto es debido a que, en términos generales, se plantea que únicamente la especie fotosensible será capaz de iniciar la transformación de las materias primas.

Si bien la existencia de la luz es más vieja que la creación de la Tierra, el entendimiento de su participación en procesos químicos y biológicos, se podría decir que se dio hasta muy recientemente. De las primeras evidencias que se tienen con respecto al uso de la luz como parte de una investigación científica, data del año 1777 cuando Carl W. Scheele observó que la luz ultravioleta era la más efectiva en el proceso del oscurecimiento del cloruro de plata.⁴⁶ Tiempo después, en 1817 Theodor von Grotthuss afirmó que “sólo la luz absorbida, es efectiva en la producción de un cambio fotoquímico”.⁴⁷ Aunque ya se visualizaba la importancia que tenía la luz en ciertos procesos biológicos y químicos (la fotosíntesis, por ejemplo), se tuvo que esperar a que la física moderna estableciera el concepto de “fotón”. Así, entre 1908 y 1913, Johannes Stark y Albert Einstein formularon la ley de fotoequivalencia que afirmaba la relación 1:1 que existía entre el número de moléculas que reaccionaban y el número de fotones que se absorbían. Sin embargo, dicha ley quedó obsoleta al comprenderse mucho más la interacción fotón-molécula y al observar que más de una molécula reaccionaba al absorber un fotón debido a reacciones en cadena a partir de la especie activada.

Principios de reactividad del estado excitado.

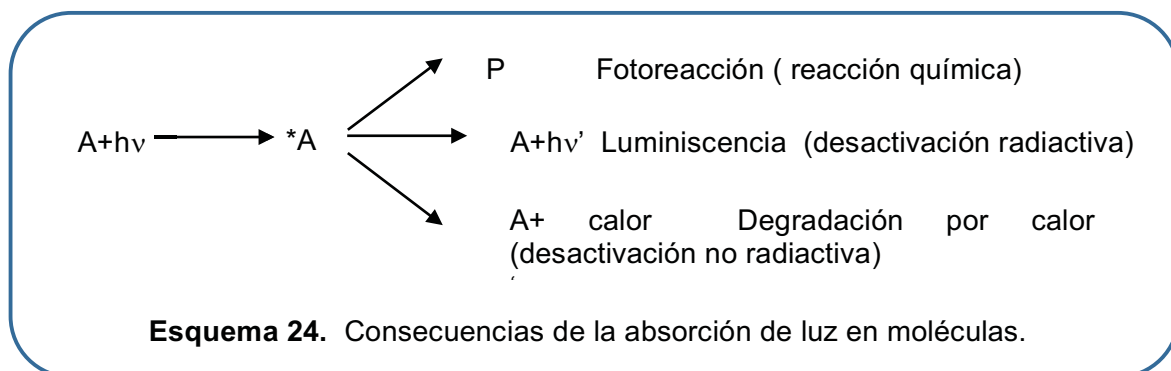
En términos de fotoquímica y fotofísica, el concepto de “luz” se usa para describir la radiación electromagnética capaz de causar la excitación o la desactivación electrónica de moléculas.

De manera general, la excitación mediante el empleo de luz causa la promoción de un electrón del estado a basal a un estado excitado. Dicha excitación causa cambios en la configuración electrónica de la molécula, haciendo que cada estado excitado tenga su propia identidad electrónica muy diferente a la del estado basal.

46. Lennartson A. *The Chemical Works of Carl Wilhelm Scheele. In: The Chemical Works of Carl Wilhelm Scheele.* SpringerBriefs in Molecular Science. Springer, Cham. 2017

47. Morachevskii, A.G.; Grotthuss T. *Russ J Appl Chem.*, 2005, 78, 166.

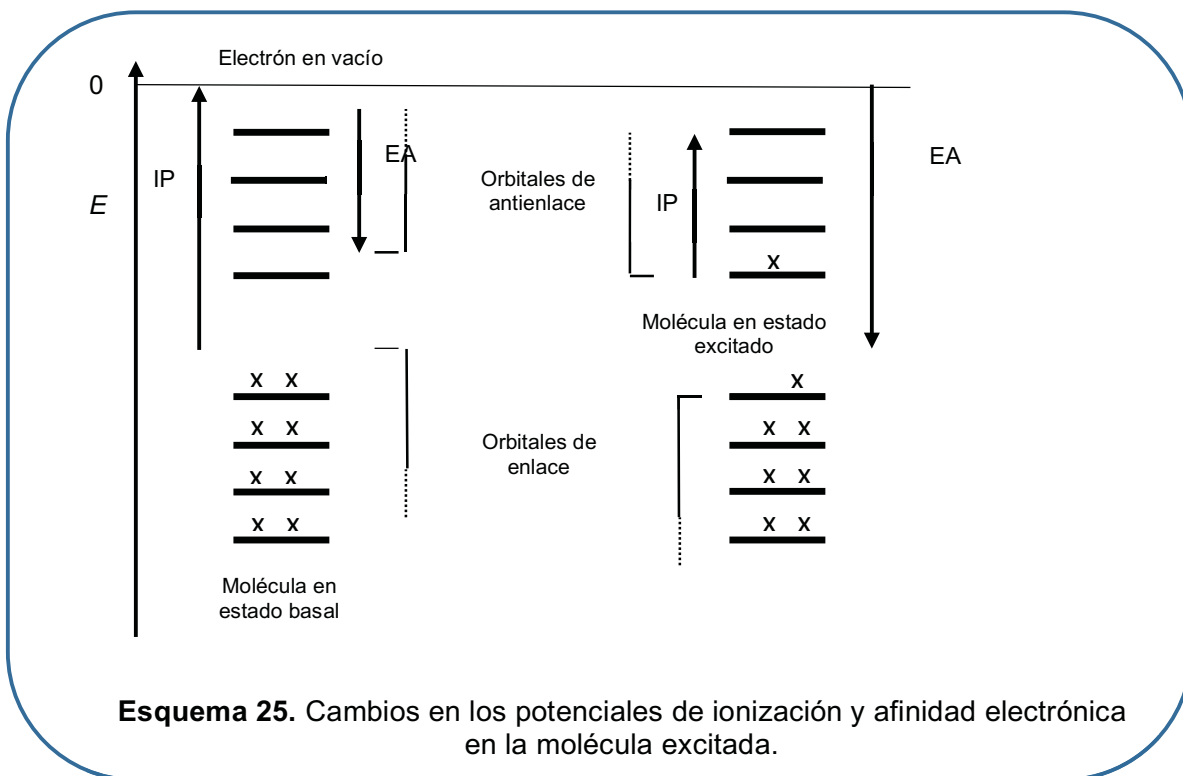
A diferencia de los procesos típicos en donde las moléculas sufren una activación térmica en el estado basal para poder llevar a cabo una reacción, en los procesos fotoquímicos dichas reacciones se dan a partir del estado excitado en busca de su desactivación. De no alcanzarse las condiciones idóneas para que ocurra la reacción química, la molécula seguiría buscando la recuperación de su estado basal, dicha desactivación puede ocurrir mediante distintos procesos : radiactivo, no radiactivo, fotofísico o fotoquímico (Esquema 24).⁴⁸



Transferencia electrónica fotoinducida.

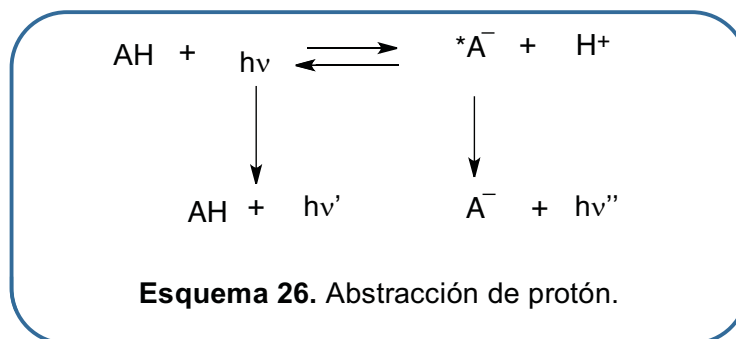
La transferencia electrónica fotoinducida implica la promoción de un electrón del orbital HOMO al LUMO, formando una especie electrónicamente excitada, cuyo tiempo de vida media le permite realizar reacciones intermoleculares de dos distintas maneras: puede donar su electrón de alta energía a un electrófilo, o puede recibir un electrón en su orbital parcialmente ocupado mediante la participación de un reductor. Esta dualidad, es la que caracteriza a las especies fotoexcitadas como oxidantes o reductores, en comparación con la especie en estado basal (Esquema 25).⁴⁸

48. Balzani, Vincenzo, Ceroni, Paola & Juris, Alberto, *Photochemistry and Photophysics, Concepts, Research, Applications*. WILEY-VCH, 2015.



Abstracción de protón.

Al exponer a una molécula a una fotoexcitación, se lleva a cabo una redistribución de carga cambiando también su comportamiento ácido-base. Si bien, algunos procesos que son iniciados mediante transferencia electrónica involucran la abstracción de un protón, este mecanismo se refiere al proceso directo. La diferencia deriva en que el mecanismo “abstracción de protón” se refiere más a la facilidad del enlace C-H para romperse, en cambio, el mecanismo “transferencia electrónica” depende del potencial rédox.⁴⁸ (Esquema 26)

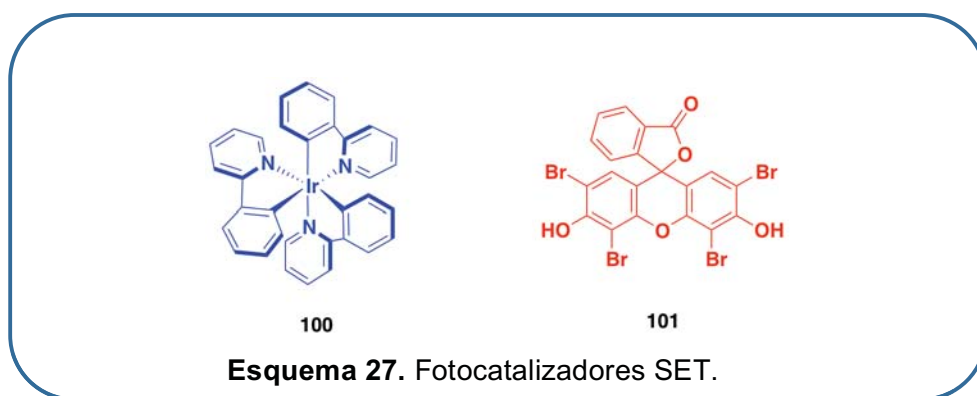


Tipos más comunes de fotocatalizadores empleados en la síntesis orgánica

En los últimos años, el avance en el conocimiento del potencial sintético de la luz y el diseño y uso de nuevos fotocatalizadores han hecho de la catálisis fotoredox un nuevo campo de estudio en la Química Orgánica. Esta área no sólo ha logrado la “reinención” de metodologías clásicas, sino también el desarrollo de nuevas transformaciones químicas a través de la incorporación de sustancias fotoreactivas en ellas.

En el estudio de estos métodos sintéticos podemos diferenciar principalmente a dos tipos de sustancias fotorreactivas:

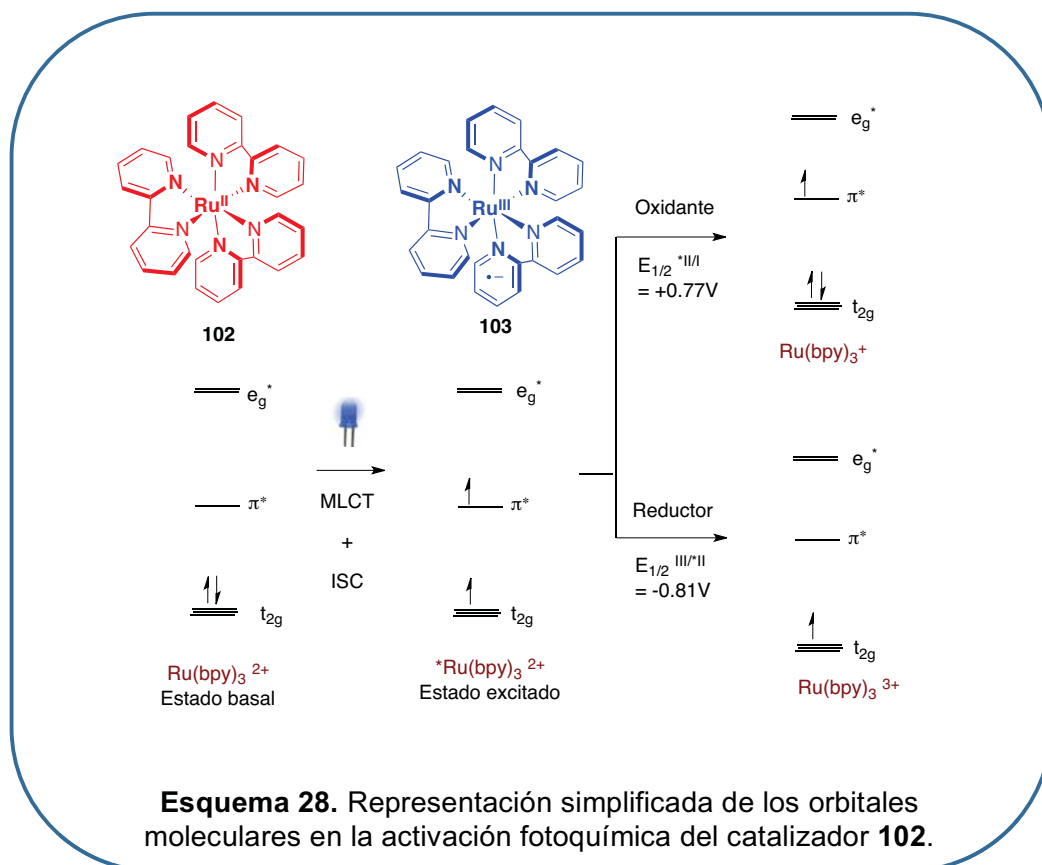
- 1) **Fotocatalizadores** que interactúan mediante un proceso SET: regularmente son compuestos metalorgánicos que contienen en su estructura ligantes “no inocentes” (como anillos de bipyridina, e.g. **100**) o moléculas cromóforas como los colorantes orgánicos (e.g. **101**) (Esquema 20). Ambos compuestos son capaces de absorber luz a cierta longitud de onda, dando lugar a una especie fotoexcitada reactiva más oxidante o más reductora que la especie en estado basal. Dicha especie, es capaz de interactuar con los reactivos presentes en el medio, a través de un proceso de transferencia monoeléctronica (Esquema 27).^{49a-b}



El efecto catalítico de los fotocatalizadores consiste en la absorción de un fotón en la región visible, ocurre una transferencia de uno de los electrones presentes en los orbitales t_{2g} del metal, hacia el orbital π^* situado en los ligantes de bipyridina. Esto se conoce como *transferencia de carga del metal al ligante* (MLCT, por sus siglas en inglés) y da lugar a la formación de especies metálicas en las que el metal sufre un cambio en su número de oxidación y los ligantes, por su parte, presentan una reducción monoeléctronica.

49. (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322. (b) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075.

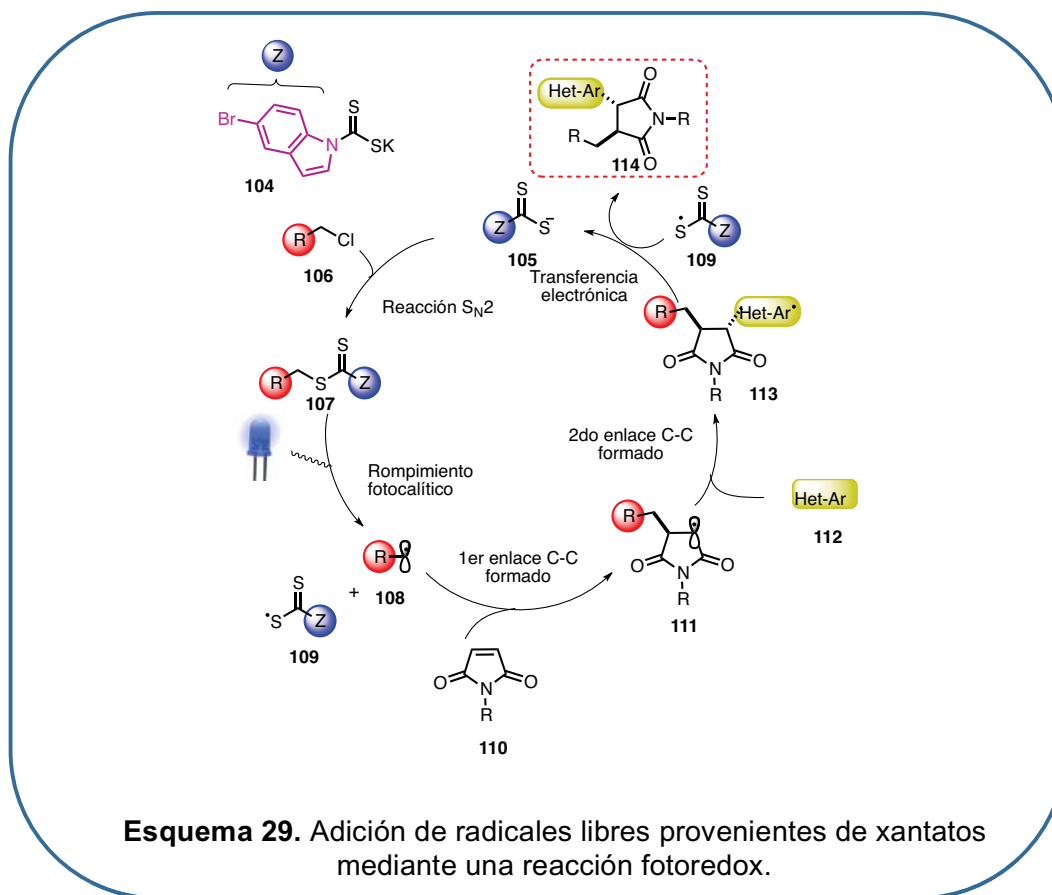
Posteriormente, ocurre una transformación rápida llamada “cruzamiento intersistema” (ISC, por sus siglas en inglés), dando lugar a un estado triplete MLCT con menor energía. En este estado, el tiempo de vida media de la especie **103** aumenta haciéndola capaz de interactuar con otras moléculas a través de transferencias monoeléctricas. (Esquema 28)



- 2) **Complejos orgánicos fotosensibles.** En esta categoría se sitúan las moléculas orgánicas que interactúan directamente con alguno de los reactivos, creando nuevas especies cuya estructura les permite ser autosuficientes para poder reaccionar a partir de la absorción de fotones.

El primer ejemplo, involucra la sustitución nucleofílica entre el ditiocarbamato **104** y un halogenuro de alquilo (**106**) para formar el intermediario reactivo **107** el cual posee un enlace C-S, que es capaz de romperse al ser expuesto a la luz, dando lugar a intermediarios radicalarios (**108** y **109**). El radical centrado en carbono **108**, reacciona con la maleimida (**110**) presente en el medio de reacción, para generar el primer enlace C-C y con ello, la formación del intermediario **111**.

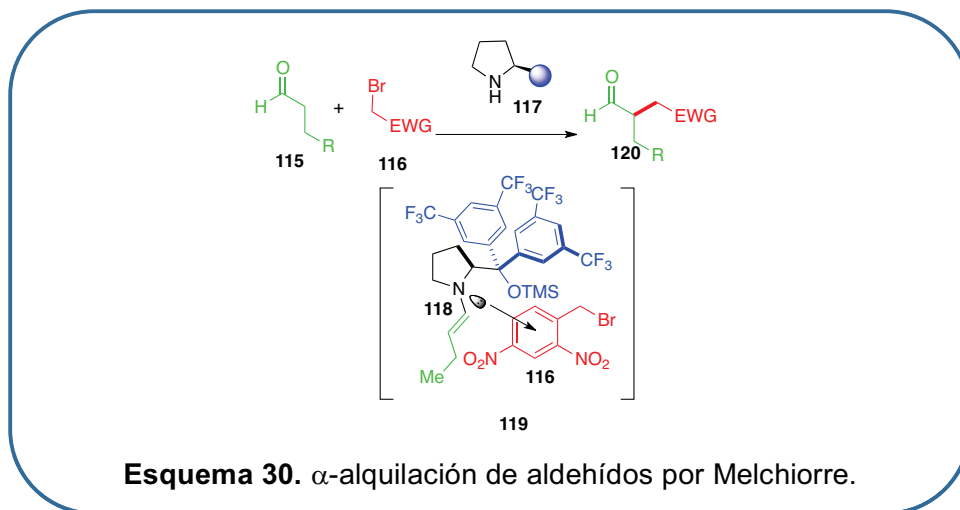
El radical electrofílico (**111**), participa en la formación de un segundo enlace C-C con el compuesto heteroaromático **112**, generando el reductor **113**, que actúa para regenerar un anión (**105**) y dar el producto **114** (Esquema 29).⁵⁰



El segundo ejemplo muestra una reacción reportada con ambos tipos de fotocatalizadores. En un inicio, MacMillan reportó la α -alquilación de aldehídos (**115**) asistida por un fotocatalizador de rodio tipo SET.⁵¹ Melchiorre posteriormente reportó una versión “autosuficiente” de dicha transformación. Esta metodología es asistida por un organocatalizador (**117**) que no posee características estructurales propias de una molécula fotosensible. Sin embargo, la adición del bromuro de dinitro-bencilo **116** como uno de los sustratos, resultó ser capaz de formar complejos electrón donador-aceptor (**119**).

50. Cuadros, S.; Horwitz, M. A.; Schweitzer-Chaput, B.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 5484.
 51. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science*. **2008**, 322, 77.

Los estudios de absorción óptica sobre esta molécula indicaron que había una banda roja (batocrómica) que no correspondía a ninguno de los reactivos presentes, dando pie a la teoría de que dicha banda más bien, pertenecía a un complejo electrodonador-aceptor (**119**) (EDA, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que la irradiación de este complejo, era la causante de que se llevara a cabo el proceso SET para iniciar en la reacción (Esquema 30).⁵²



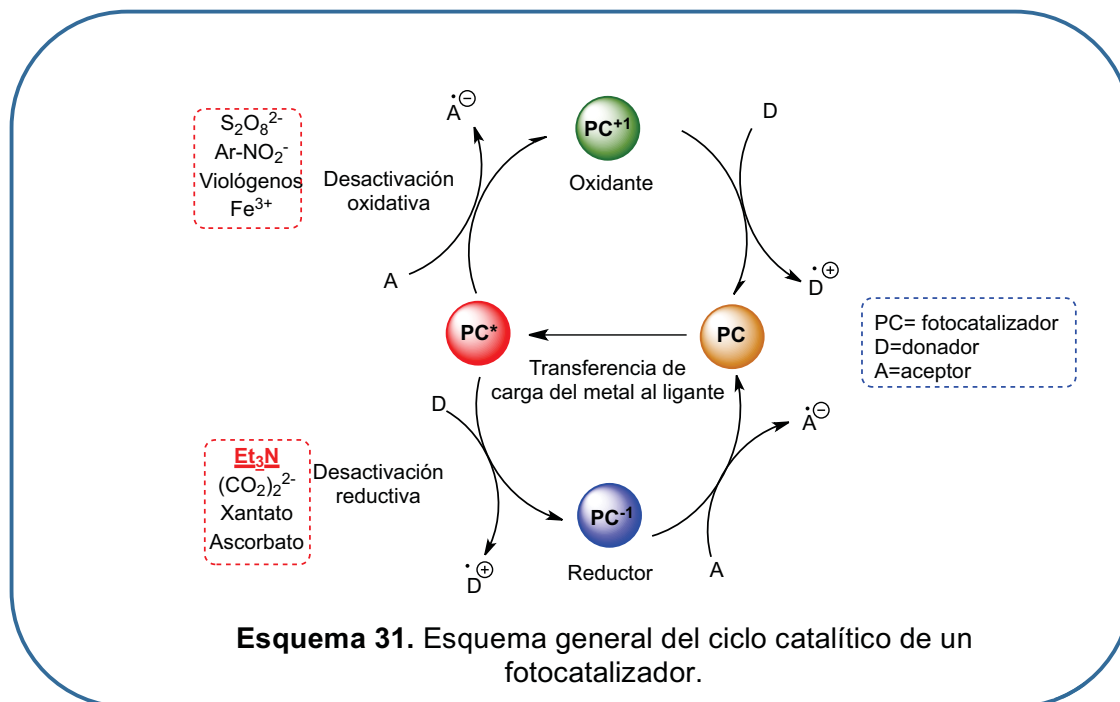
Aminas como desactivadores en los ciclos fotocatalíticos.

Una de las principales características del empleo de procesos fotoinducidos en la síntesis orgánica es la posible regeneración de los fotocatalizadores presentes en ciclos catalíticos mediante distintos procesos óxido-reducción.

Como se mencionó anteriormente, este tipo de procesos, inician con la absorción de un fotón por el fotocatalizador (PC) lo cual genera una especie excitada de alta energía (*PC): en una desactivación oxidativa, el catalizador en estado excitado dona un electrón a una especie oxidante presente en el medio de reacción; en cambio, es una desactivación reductiva la especie *PC es desactivada a partir al aceptar un electrón de una agente reductor. La regeneración del fotocatalizador se logra cuando se reduce la especie oxidada (PC^{+1}) producida en el ciclo oxidativo. Mientras que la especie PC es regenerada cuando su equivalente reducido (PC^{-1}) es oxidado dentro del ciclo reductivo. Ambos casos dependen de la presencia de un sustrato, un intermediario o una agente externo con características óxido-reductoras para que se lleven a cabo dichos intercambios electrónicos.⁵³

52. Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Álvarez-Fernández, A.; Melchiorre, P. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 750.

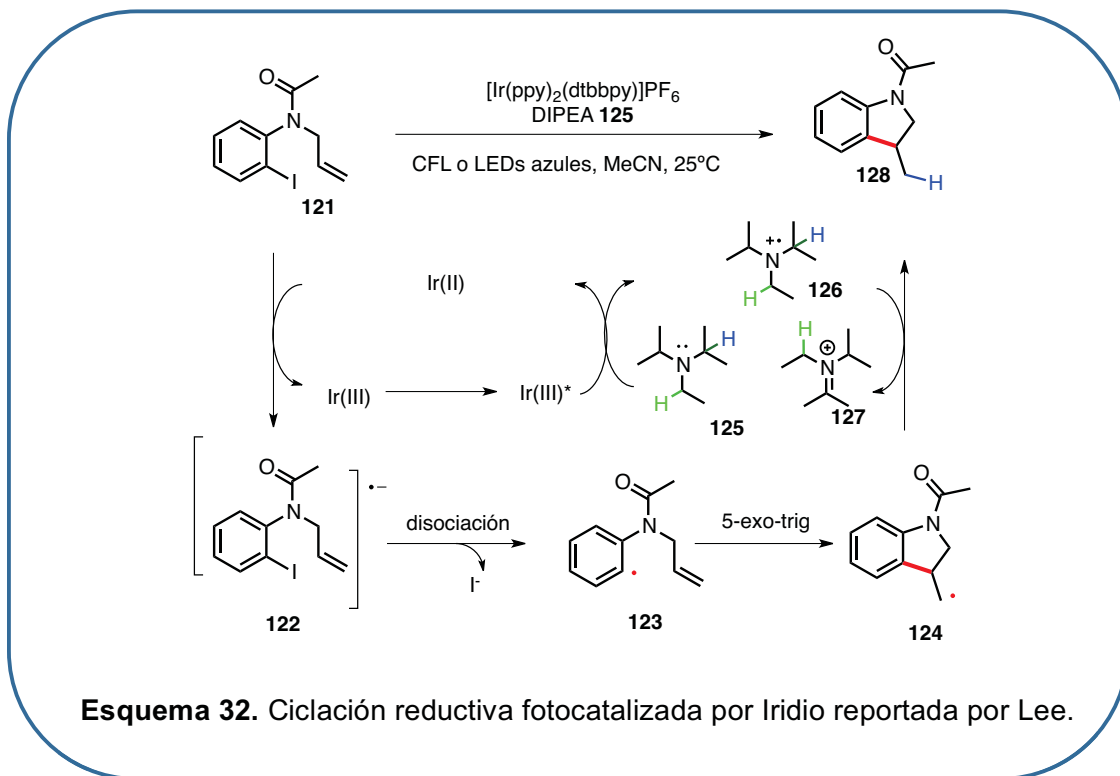
53. Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617.



Algunos de los desactivadores oxidantes y reductores más comunes empleados en los ciclos fotocatalíticos se presentan en el esquema 31. De manera particular, se conoce el amplio uso de las diversas aminas como “reactivos de sacrificio” para lograr la obtención de la especie reducida PC^{-1} en este tipo de metodologías.

Un ejemplo interesante que representa este tipo de reactividad, incluso en presencia de dobles ligaduras, es el reportado por Lee respecto a la ciclación reductiva de halogenuros de arilo fotocatalizada por Iridio. Según los autores el ciclo fotocatalítico inicia con la generación de una especie fotoexcitada ($Ir(III)^*$), la cual tiene una desactivación reductiva llevada a cabo por la N’N diisopropiletilamina **125** (DIPEA) presente en el medio de reacción, generando $Ir(II)$ y un radical catión (**126**). La transferencia monoelectrónica (SET) por la especies de $Ir(II)$. en los halogenuros de arilo, provoca la formación de un radical anión (**122**), que mediante un rompimiento homolítico genera un radical arilo (**123**). La especie **123** es capaz de interactuar con la doble ligadura mediante una ciclación 5-exo-trig intramolecular. La reducción del intermediario **124** para generar el producto final **128**, es realizada por el radical catión **126**; los autores realizaron un experimento de marcaje isotópico sobre los hidrógenos presentes en el fragmentos isopropílico de la amina **125**, observando la incorporación de éstos sobre el producto reducido (Esquema 32).⁵⁴

54. Kim, H.; Lee, C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 12303.



Acoplamiento fotoinducido de aminas terciarias mediante intermediarios radicalarios.

La formación de iones iminio mediante la oxidación del carbono adyacente a un nitrógeno, es una de las principales herramientas que se han utilizado para la funcionalización de aminas.^{55a-b} Debido a la facilidad de ser oxidadas para generar intermediarios radicalarios α -amino, diversos autores no tardaron en visualizar la posibilidad de realizar dicha oxidación mediante el uso de catálisis fotoredox (Esquema 33).

Así, grupo de Nishibayashi reportó una adición tipo Michael de radicales α -amino para producir los correspondientes γ -amino ésteres (**133**).⁵⁶ Posteriormente el grupo de Li encontró que con la incorporación de un grupo saliente en la estructura molecular del acrilato **134**, se producía el correspondiente producto de eliminación **135**.⁵⁷

55. (a) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898. (b) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166

56. Miyake, Y.; Ashida, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, 20, 6120.

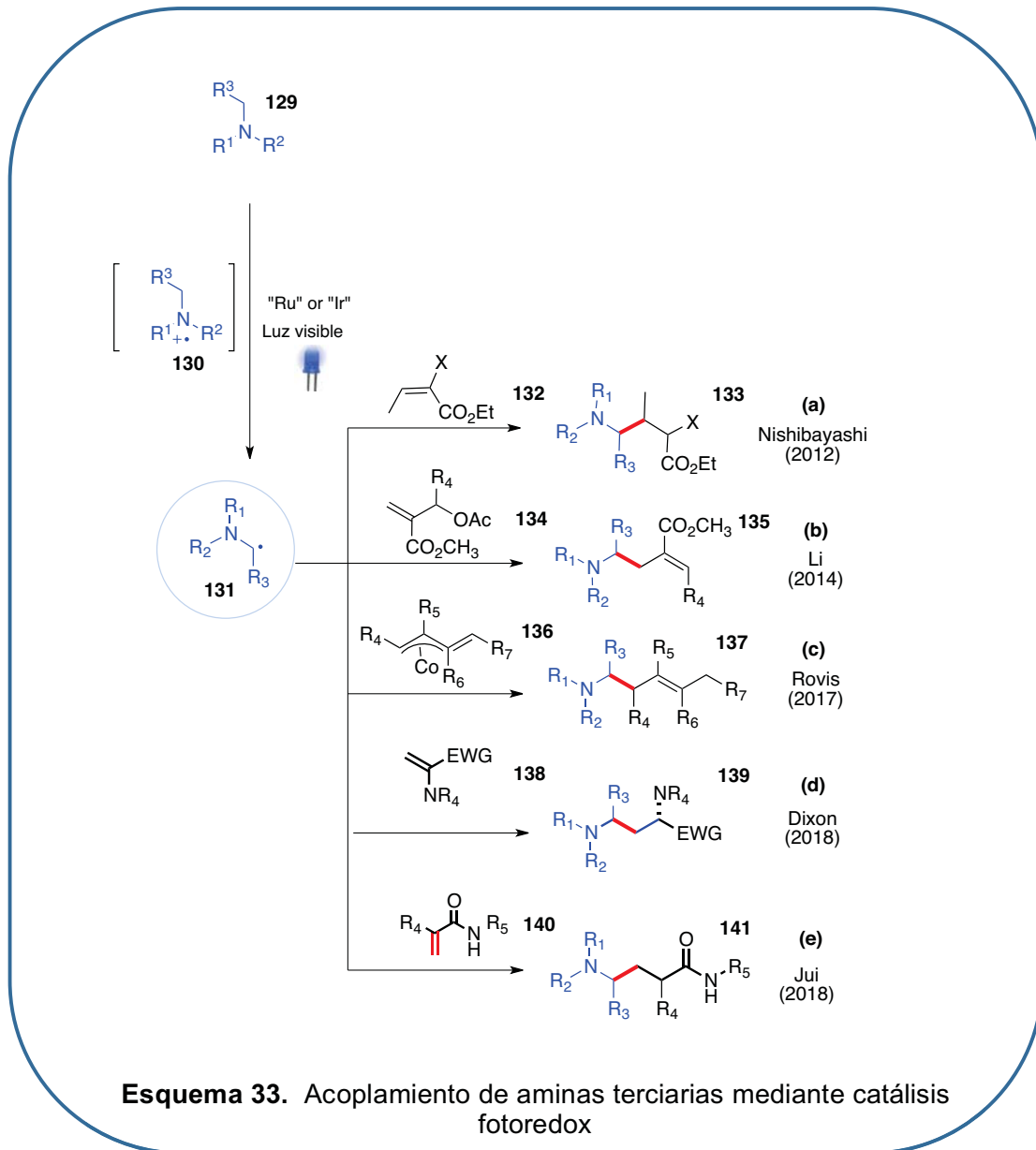
57. Dai, X. *et al. J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7212.

En este contexto, ambas metodologías comparten la necesidad de utilizar alquenos con baja densidad electrónica causada por la presencia de grupos electroattractores en su estructura para facilitar la incorporación del fragmento amino-metilen en la reacción radicalaria.

Rovis por su parte, realizó un estudio en el cual el intermediario radicalario **131** es incorporado a un ciclo catalítico, logrando con ello contrarrestar la limitante del uso de olefinas desactivadas a partir de la formación de un intermediario alílico de cobalto **136**.⁵⁸

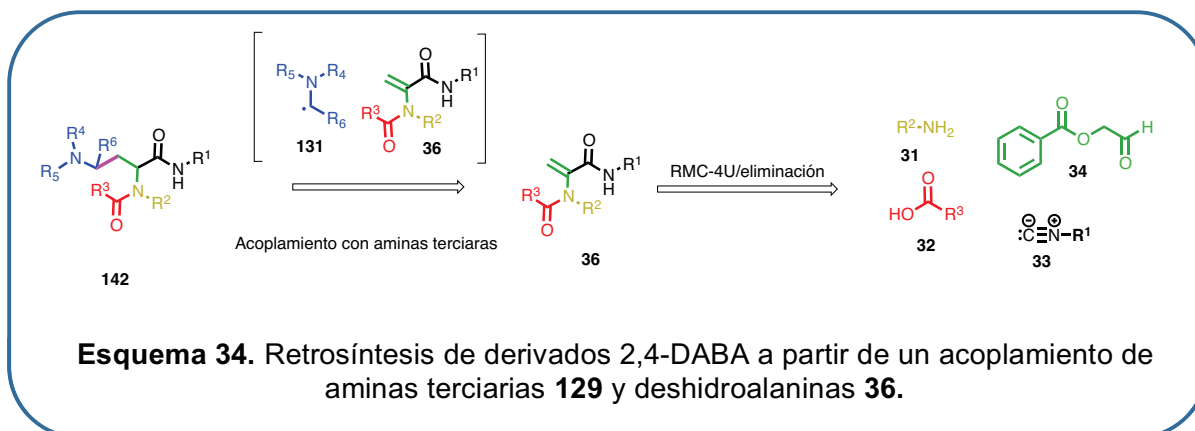
Como ya se mencionó anteriormente, a la par de la realización del presente trabajo se publicaron dos metodologías más, que ejemplifican el potencial sintético de la alfa funcionalización de aminas fotocatalizada: La primera, parte del uso de iminas como precursores del radical **131** para formar 1,3 diaminas (**139**); la segunda, utiliza deshidroalaninas de estructura compleja para llevar a cabo el acoplamiento fotoinducido de la amina terciaria para lograr así la generación de aminoácidos no naturales de estructura **141** (para más información, ver *Reacciones de adición vía radicales libres* págs. 13-17) (Esquema 33).

58. Thullen, S. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15504.



OBJETIVO PARTICULAR:

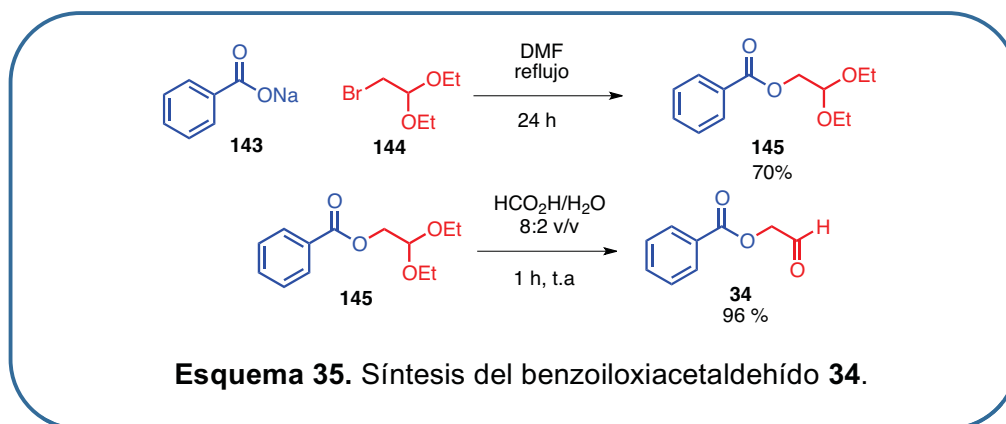
Sintetizar derivados del ácido diaminobutírico (**142**) que posean diversidad estructural a partir de la reacción intermolecular fotocatalizada, entre deshidroalaninas (**36**) provenientes de aductos de Ugi (ver páginas 10-11) y radicales α -amino (**131**). (Esquema 34).



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de benzoiloxiacetaldehído **146**.

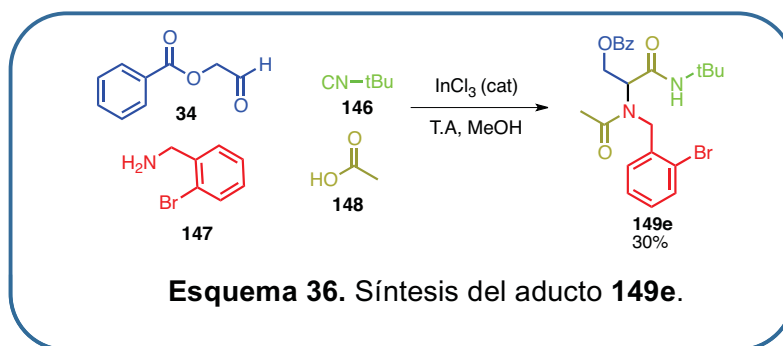
Previo a la obtención de las deshidroalaninas tipo **36**, es necesaria la síntesis del benzoiloxiacetaldehído **146**. Este aldehído se puede sintetizar a partir del benzoato de sodio **143** y del dietil acetal del bromoacetaldehído **144**.⁵⁹ La reacción involucra una sustitución nucleofílica para la síntesis del éster **145**. Después, se realiza la hidrólisis ácida del acetal **145**, empleando una mezcla 8:2 $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ para obtener el aldehído **34** en buen rendimiento (Esquema 35).



59. Du, J.; Watanabe, K. A. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1925.

Síntesis del aducto **149e** como molécula de estudio.

Considerando que debíamos de iniciar el estudio de la reacción de acoplamiento con una molécula que nos permitiera una fácil y rápida caracterización de los posibles productos que se formarían durante la reacción, el primer aducto que se sintetizó fue el **149e**. La reacción se llevó a cabo empleando cantidades equimolares de todos los reactivos, InCl_3 como catalizador a temperatura ambiente en metanol 1M. El aducto **149e** se obtuvo en un 30% de rendimiento (Esquema 36).



El diseño de dicho aducto se basó en la premisa de mantener un número mínimo de señales en la región de campo alto en los espectros de RMN ^1H , con el fin de corroborar la incorporación de la amina terciaria alquímica. Para ello utilizamos ácido acético **148**, que únicamente nos dio una señal de singulete a 2.05 ppm. La 2-bromo benzilamina **147** cuya señal se observa a 4.72 ppm como singulete corresponde al metileno bencílico y además se aprecian señales a campo bajo pertenecientes al anillo aromático. El tert-butil isonitrilo **146** cuya presencia se caracteriza por una típica señal a 1.24 ppm. Además, se logran apreciar las señales representativas provenientes del benzoiloxiacetaldehído **34**: dos dobles de dobles a 4.65 y 4.54 respectivamente y las señales correspondientes a cinco hidrógenos aromáticos (Figura 3).

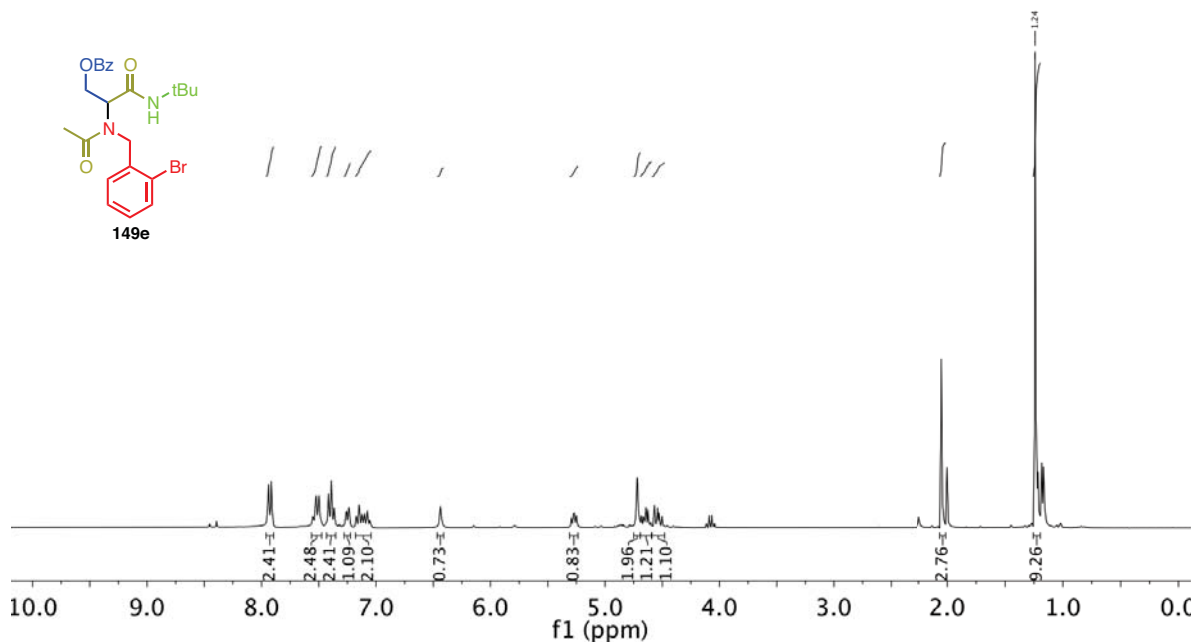
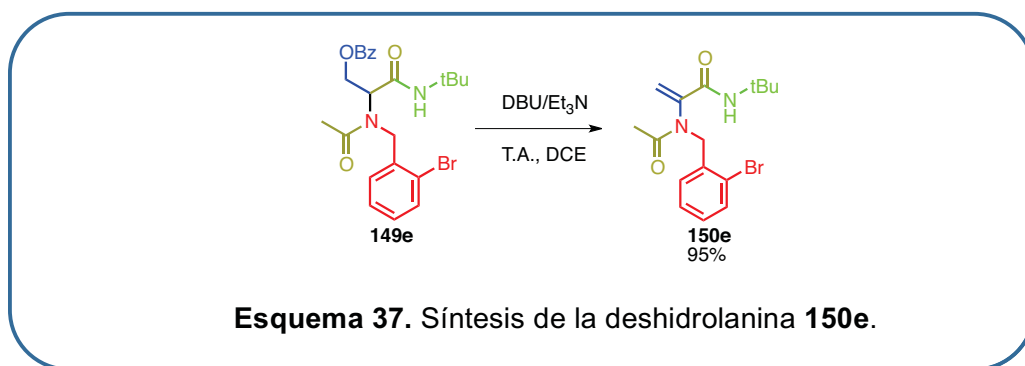


Figura 3. Espectro de RMN ^1H del aducto **149e**.

Síntesis de la deshidroalanina **150e**.

Una vez obtenida la molécula **149e**, procedimos a repetir las condiciones de reacción reportadas por nuestro grupo de investigación.⁶⁰ Con este fin se utilizó Et_3N y DBU, en diclorometano a temperatura ambiente. El producto de la reacción **150e** se obtuvo con un rendimiento del 95 % (Esquema 37).



60. Miranda, L. D.; Hernández-Vázquez, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10611.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **150e** podemos observar las señales provenientes de la doble ligadura formada a partir de la eliminación del benzoato, como dos singuletes a 6.36 y 5.47 ppm y la desaparición de la señal a 4.72 ppm característica del metileno del benciloxilo (Figura 4). Además, la zona aromática de la ventana espectral que comprende la región de 7-8 ppm, se logra visualizar únicamente las cuatro señales que refieren a los protones pertenecientes al anillo aromático *o*-bromado. Las señales correspondientes al *tert*-butilo, metileno y metilo dentro de la estructura, se mantienen presentes en la deshidroalanina **150e**.

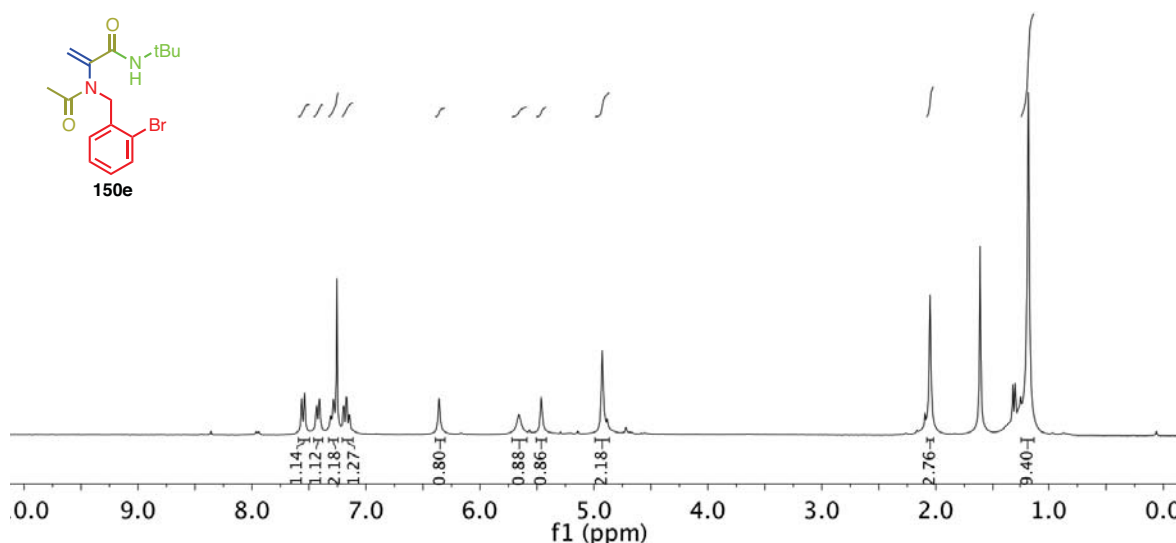


Figura 4. Espectro de RMN ^1H de la deshidroalanina **150e**.

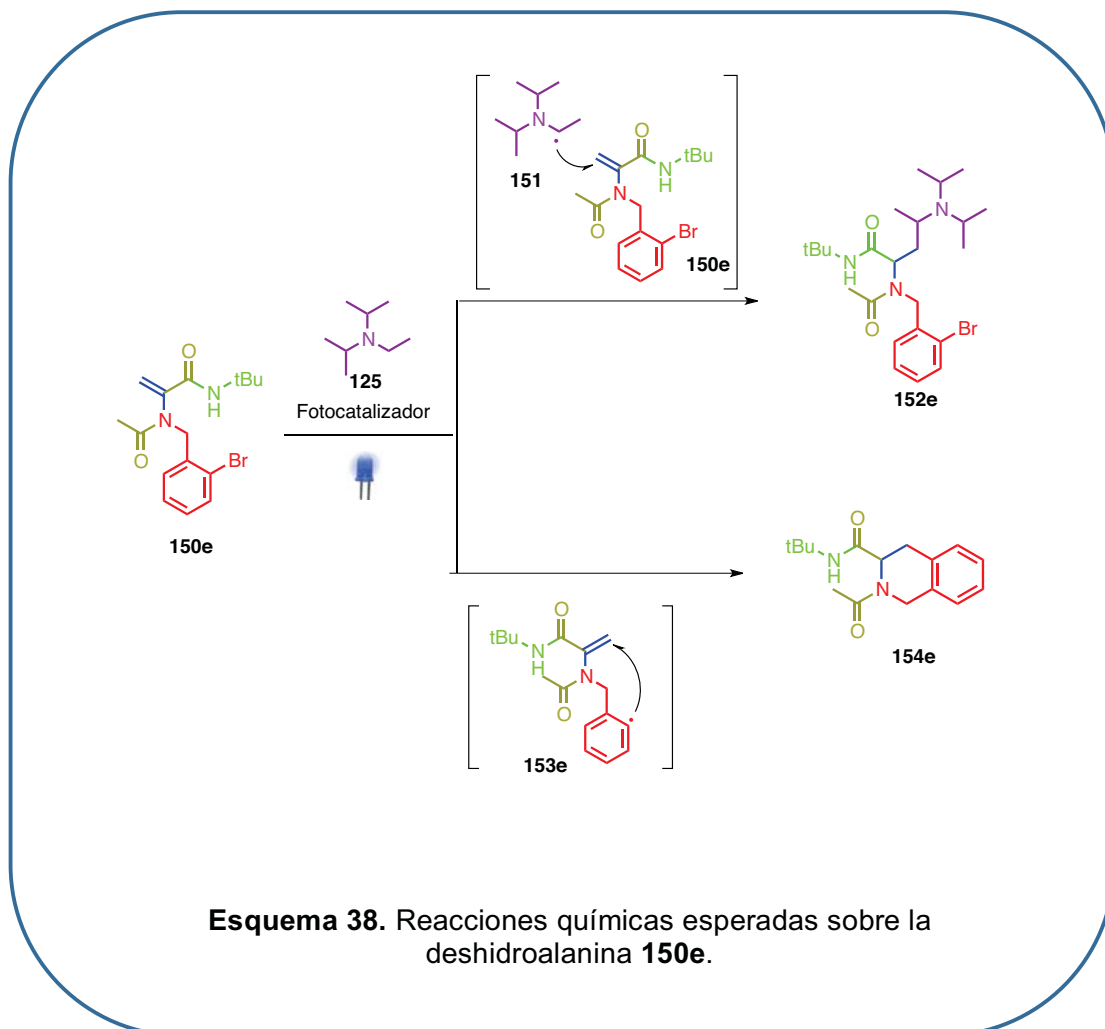
Estudios de estandarización de la reacción de acoplamiento deshidroalanina /DIPEA.

Comenzamos con la investigación referente a las condiciones de reacción que favorecerían la formación del producto de acoplamiento **153e**. Para ello, utilizamos DIPEA **125** (Base de Hünig) debido a que, como se expuso anteriormente, es bien conocida su participación en reacciones fotoredox tanto como reductor en el ciclo catalítico, como reactivo.

Dada la estructura de la deshidroalanina, era posible anticipar dos tipos de transformaciones al enfrentarla a condiciones de catálisis fotoredox:

- 1) Bajo el empleo de un fotocatalizador y una fuente de luz, era posible la formación del radical α -amino proveniente de la DIPEA (**125**) y éste fuera capaz de interactuar químicamente con la doble ligadura captodativa de la dhAA **150e**, dando como resultado la construcción de la molécula **152e** (Esquema 38).

- 2) Según lo reportado por Lee, la DIPEA **125**, funcionaría como reductor de sacrificio y propiciara la formación del radical arilo **153e** mediante un proceso SET, el cual pudiera efectuar una ciclación *6-endo-dig*, para formar la estructura **154e** favorecida por la estabilización del grupo carbonilo (Esquema 38).



La experimentación demostró que la formación del radical α -amino para producir el producto de acoplamiento (**152e**) era el modo de reactividad predilecto del sistema dhAA/DIPEA bajo un medio de activación fotoredox. En ninguno de los casos se observó la presencia del producto de ciclación (**153e**).

Además de caracterizar a dichos productos mediante técnicas espectroscópicas de RMN ^1H Y ^{13}C y espectrometría de masas, afortunadamente el compuesto mayoritario logró cristalizar, facilitando la difracción de rayos X (Figura 5).

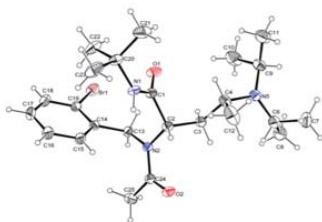


Figura 5. Estructura de rayos X del compuesto **152e**.

Una vez confirmada la estructura del producto mayoritario, nos dispusimos a estandarizar las condiciones para su obtención. La experimentación inicial permitió obtener el producto de acoplamiento (**152e**) en un 36% de rendimiento (entrada 1, tabla 2). Experimentos de control (entradas 2, 3 y 4) demostraron que la reacción efectivamente sucedía vía fotocatalisis. La optimización del disolvente (experimentos 5-8), demostró MeCN y cantidades superestequiométricas de base eran ideales hasta lograr un rendimiento del 47%. Interesantemente el uso de otro catalizador de iridio a pesar de tener un mayor potencial de reducción no favorecía al progreso de la reacción (entrada 9). Los experimentos 10 y 11, demostraron que la reacción no se beneficiaba con el cambio de la concentración. Experimentos posteriores ilustraron que la incorporación de Na_2CO_3 , beneficiaba la formación del compuesto **152e** (51%, entrada 22). (Tabla 2)

Tabla 2. Condiciones de reacción empleadas sobre el compuesto **150e**.

Exp.	Catalizador	Amina	Base	Disolvente	% compuesto 152e
1	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	36%
2 ^a	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	---
3 ^b	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	---
4		DIPEA		MeCN	---
5	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		DMA	10%
6	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		DCE	20%
7	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		Tolueno	25%
8 ^c	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	42%
9	Tris(2-phenylpyridine)Iridium (III)	DIPEA		MeCN	---
10 ^d	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	37%
11 ^e	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	22%
12 ^f	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	47%
13 ^g	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA		MeCN	47%
14 ^h	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DMAP	MeCN	40%
15	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DMAP	MeCN	44%
16	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DABCO	MeCN	28%
17	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DBU	MeCN	12%
18	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DMAP	THF	38%
19	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DMAP	DMF	33%
20	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	DMAP	DMSO	14%
21	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	Na ₂ HPO ₄	MeCN	43%
22	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DIPEA	Na ₂ CO ₃	MeCN	51%

Las cantidades utilizadas de los reactivos fueron Ir(0.01 eq), amina (1.5 eq), deshidroalanina (1 eq), MeCN 0.1 M.

^a. La reacción se realizó en oscuridad.

^b. La reacción se realizó en oscuridad y calentando a 80°C

^c. Se utilizaron 2.5 eq. de DIPEA.

^d. La concentración empleada fue 0.05 M

^e. La concentración empleada fue 0.2M

^f. Se utilizaron 3 eq. de DIPEA

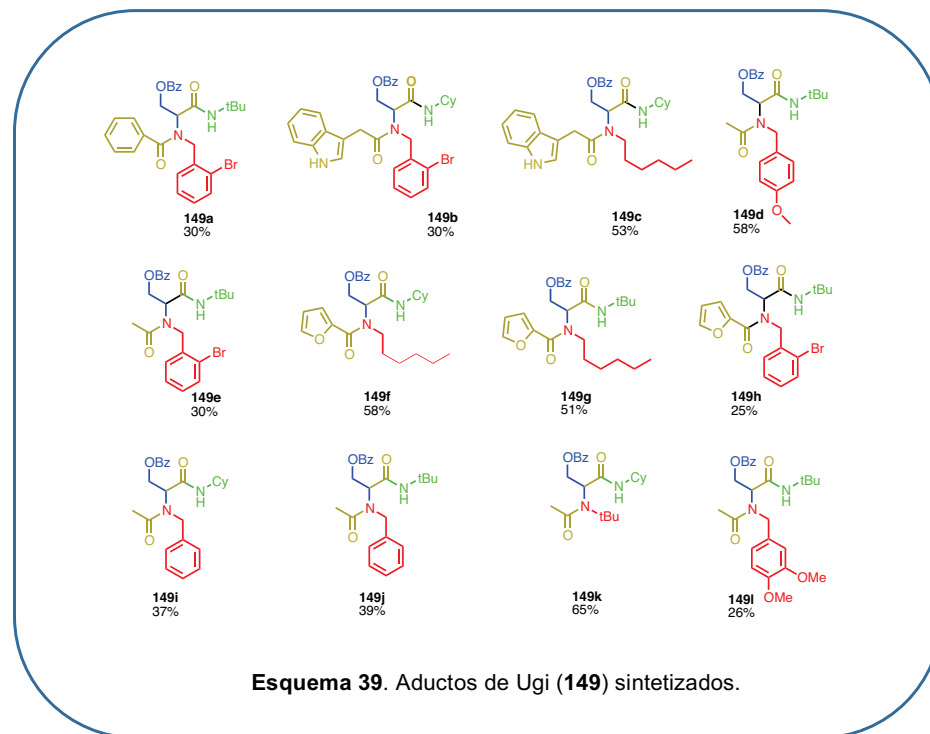
^g. Se utilizaron 0.02 eq. de Ir(III)

^h. Se utilizó LiBF₄ como aditivo

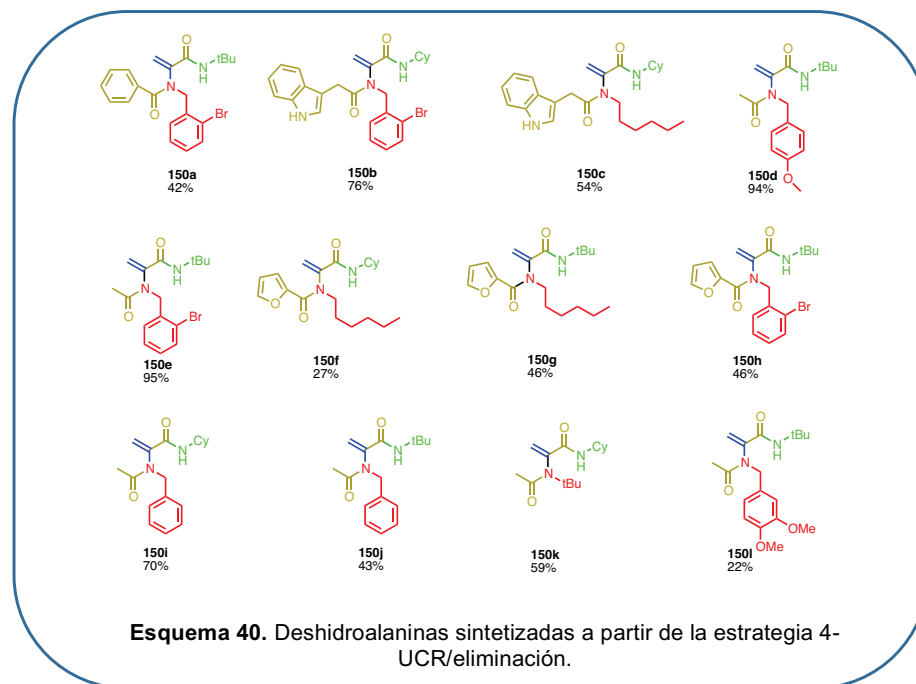
Síntesis de aductos de Ugi **149** y deshidroalaninas **150**.

Con las condiciones de reacción estandarizadas, el siguiente paso fue la síntesis de diversos aductos de Ugi. Para ello, la diversificación se realizó en el fragmento del aldehído, los demás componentes (amina, ácido carboxílico e isonitrilo) fueron adquiridos de fuentes comerciales. Los aductos de Ugi (**149**) sintetizados fueron diseñados para permitir el estudio de efectos estéricos o electrónicos en las reacciones radicalarias fotoredox. Se incorporaron fragmentos aromáticos (**149a, b, d, e, i, j, l**), hetero aromáticos (**149b, c, f, g, h**) y alifáticos (**149c, f, g, k**). El componente isonitrilo se diversificó únicamente entre terbutil

o ciclohexilo, Por su disponibilidad en el momento de la experimentación. Los cuatro componentes se disolvieron en metanol 1M respecto a la deshidroalanina (**150**) a temperatura ambiente durante 24 horas. Los rendimientos de esta reacción, resultaron moderados (20-65%) (Esquema 39).



La obtención de las deshidroalaninas (**150**) a partir de los aductos de Ugi (**149**) se realizó reproduciendo las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación rendimientos 22 al 95% de rendimiento (Esquema 40)



Síntesis de derivados del ácido 2,4 diaminobutírico **152** y **155** mediante catálisis fotoredox.

Con las condiciones de reacción estandarizadas para llevar a cabo el acoplamiento, nos dispusimos a repetirlas en cada una de las deshidroalaninas sintetizadas (**150a-150l**), en donde afortunadamente, pudimos obtener los productos esperados **152** y **155**.

Para la síntesis de las moléculas **152**, se utilizó *N,N*-dimetilanilina como el componente “amino” de la reacción fotoredox. Dicha reacción resultó ser más selectiva que empleando la base de Hünig debido a la ausencia de diastereoisómeros en los productos obtenidos.

También fue posible obtener la cristalografía de rayos X del compuesto **155e**, confirmando la estructura del derivado que incorpora el fragmento de la *N,N*-dimetilanilina (Figura 6).

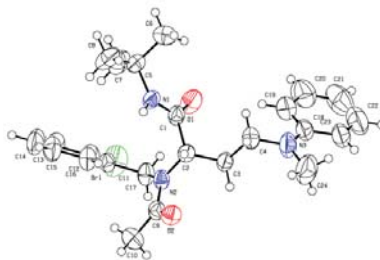
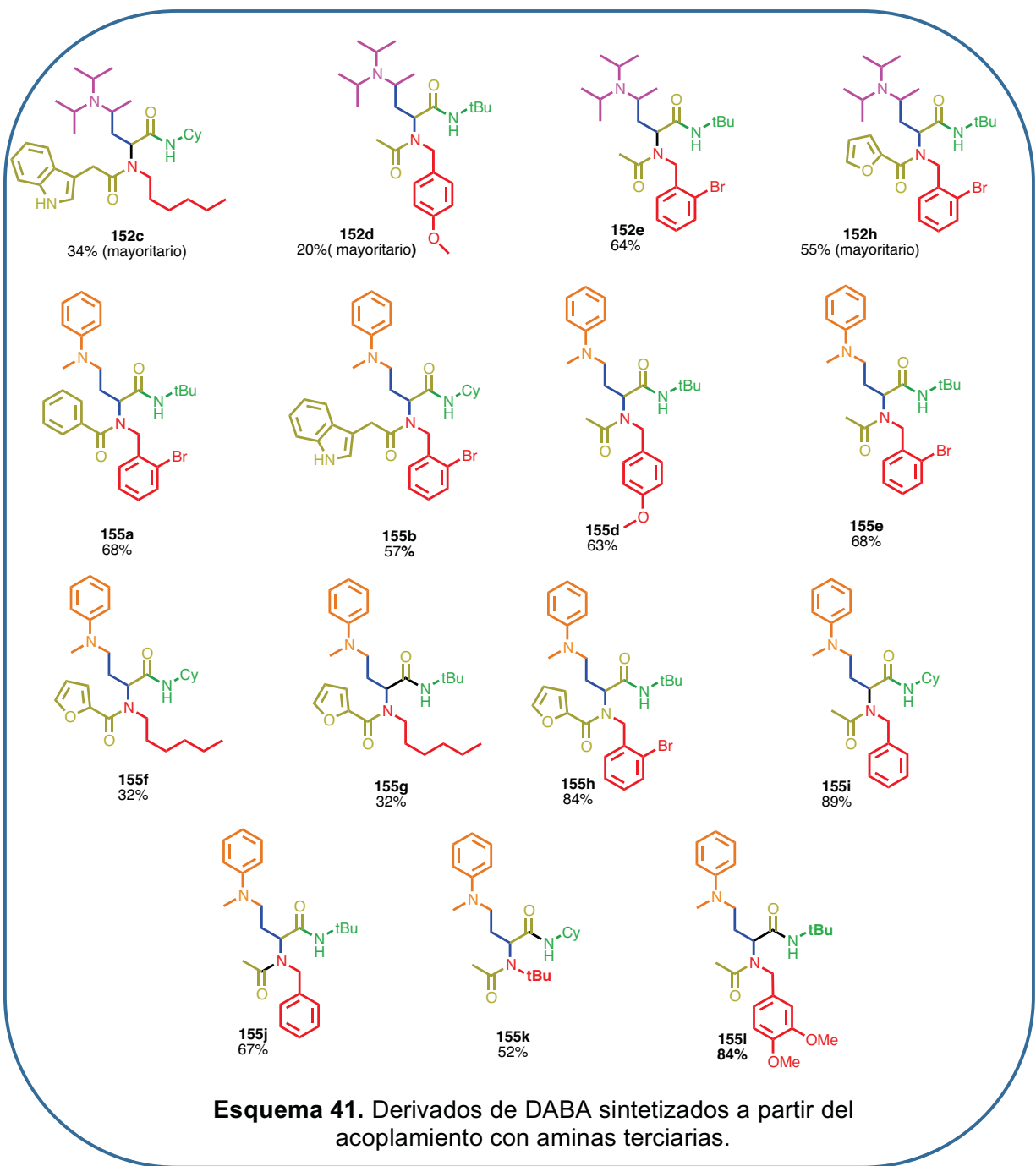


Figura 6. Estructura de rayos X del compuesto **155e**.

Es importante comentar que los derivados 2-bromoaromáticos, resultaron ser ampliamente compatibles con estas condiciones de acoplamiento vía catálisis fotoredox (**152a**, **152b**, **152e**, **152e**, **152h**, **152h**, esquema 41). La reacción también mostró ser compatible con anillos de benceno activados (**152d**, **152d**, **155i**, esquema 41) y con heteroátomos (**155b**, **152c**, **155f**, **155g**, **155h**, esquema 41). Los rendimientos de la reacción van de 20-64% en el caso de la familia de derivados de DABA obtenida a partir de la *N,N*-diisopropiletilamina y del 38- 92% en la familia de compuesto sintetizados a partir de *N,N*-dimetilanilina.



Analizando el espectro de RMN ^1H del compuesto **152e**, podemos observar la aparición de señales a campo alto (0.97-0.88 ppm) propias de los isopropilos presentes en la base de Hünig. Además es evidente el desdoblamiento que sufre el metileno proveniente de la 2-bromobencilamina, el cual pasa de ser un singulete en la deshidroalanina (4.77 ppm) a una señal múltiple (4.79-4.50 ppm), demostrando que el ambiente químico de ambos protones

presentes en el $-CH_2-$ cambian al incorporarse el fragmento de la amina terciaria a la estructura de la deshidroalanina **150e** (Figura 7).

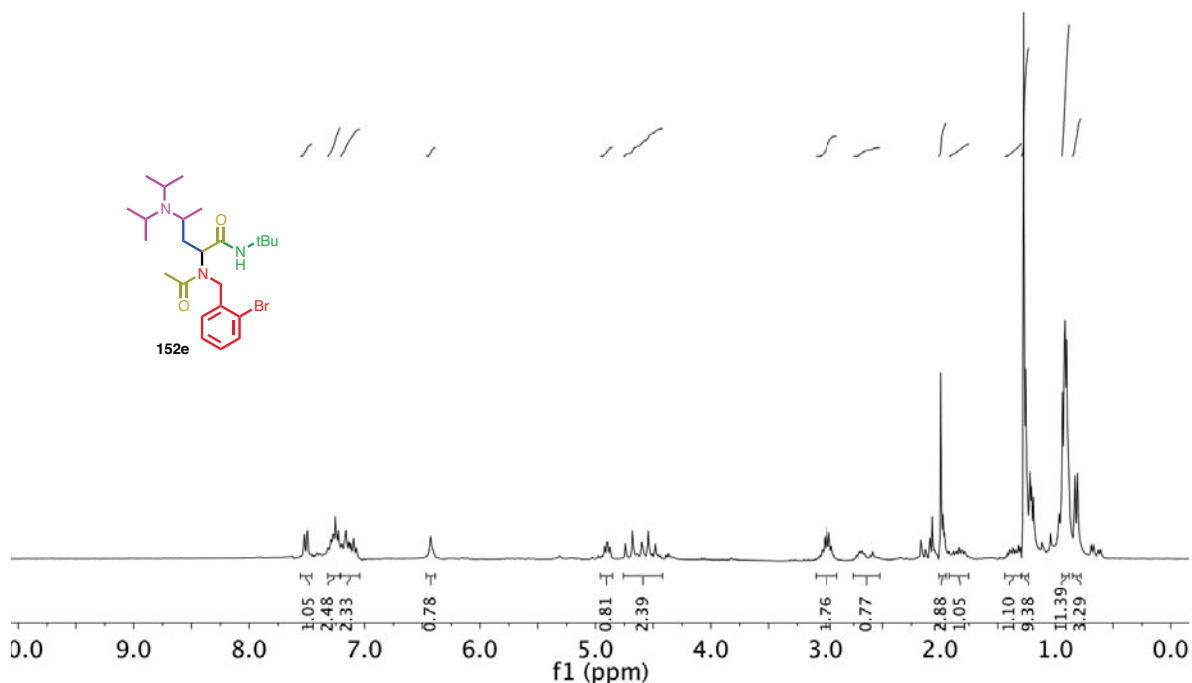
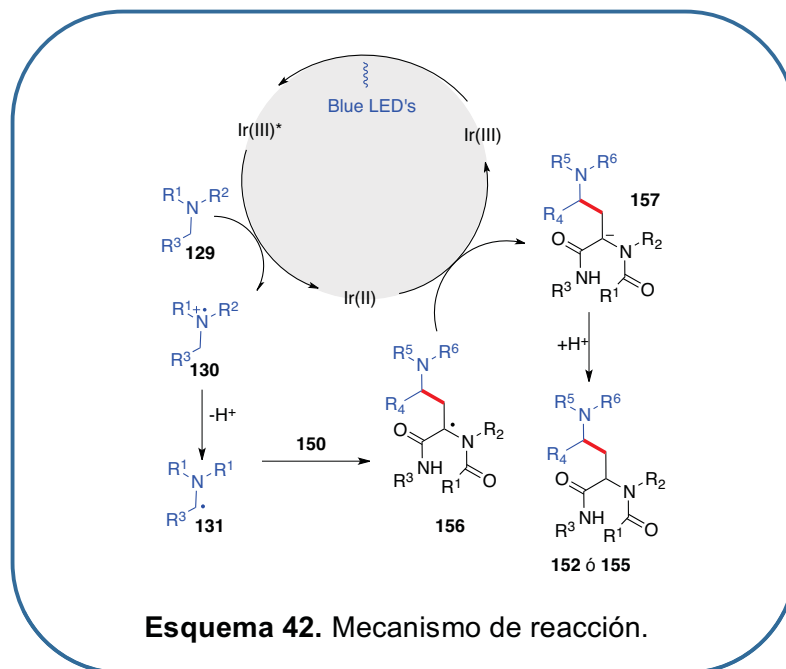


Figura 7. Espectro de RMN 1H del compuesto **152e**.

Una propuesta mecanística de esta reacción foto-inducida se muestra en el esquema 36. Primero, el fotocatalizador de Ir^{3+} es excitado bajo la irradiación de LEDs azules para dar la especie Ir^{3+*} . Posteriormente, aprovechando esta característica redox, la especie de Ir^{3+*} es convertida a Ir^{2+} y el correspondiente radical catión **140**, mediante una desactivación reductiva mediada por la amina **139**. El intermediario **140**, puede ser desprotonado por el Na_2CO_3 presente en el medio de reacción para generar el radical α -amino **141**, el cual puede reaccionar con la deshidroalanina (**133**) para generar el radical alquílico **142**. Esta especie se puede convertir a su análogo aniónico **143** mediante una reducción mediada por el fotocatalizador Ir^{2+} . Finalmente, la molécula **143** es protonada para formar los productos correspondientes **135** o **138**.



CONCLUSIONES

- Se logró desarrollar una metodología para la síntesis de derivados de ácido diaminobutírico (DABA) mediante un acoplamiento amina/deshidroalanina mediado por catálisis fotoredox con iridio. Se construyeron en total de 15 derivados con rendimientos moderados (20-89%).
- Las deshidroalaninas sintetizadas contaron con diversidad estructural, lo cual nos permitió un estudio más amplio del alcance y versatilidad de la reacción.
- La metodología no demostró dependencia de efectos estéricos y electrónicos presentes en la estructura de la deshidroalanina.
- A través de esta metodología se puede visualizar que al menos, en las deshidroalaninas aromáticas 2-bromo sustituidas, la DIPEA prefiere interactuar como reactivo en vez de únicamente participar como reductor de sacrificio.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

General. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN fueron realizados en un equipo Jeol-Eclipse-300 MHz empleando CDCl_3 , como disolvente. Los desplazamientos químicos se muestran en partes por millón (ppm), usando el disolvente como referencia (CDCl_3 $\delta = 7.26$ para ^1H , $\delta = 77.16$ para ^{13}C) y el desdoblamiento de las señales es descrito como: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), doble de dobles (ddd) y multiplete (m). Las constantes de acoplamiento están reportadas en Hercios (Hz). Los espectros de masas de baja y alta resolución empleando la técnica DART+, se obtuvieron a través de un espectrómetro Jeol JMS-T100LC. Todos los reactivos fueron pesados y manipulados a temperatura ambiente. A menos de que se indique otra cosa, todos los reactivos y disolventes se obtuvieron comercialmente y sin purificación previa a su uso. La reacción fue realizada en un fotorreactor ensamblado manualmente, que consta de LED's azules y un ventilador en la parte inferior, con el fin de evitar un aumento en la temperatura de la reacción causada por la misma exposición a la luz.

Procedimiento general para la reacción de tipo Ugi-4CR.

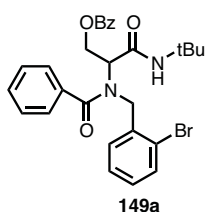
En un matraz redondo se coloca el benzoiloxiacetaldehído (1 equiv.) y la correspondiente amina (1 equiv.) y se disuelven en metanol 1M. La mezcla de reacción es agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente, para favorecer la formación de la imina intermediaria. Después, se añaden el ácido carboxílico y el isonitrilo en cantidades equimolares de 1 equiv. y se procede a dejar la reacción en agitación constante a temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, el disolvente es eliminado por evaporación a presión reducida y el crudo de la reacción es purificado empleando cromatografía flash de columna.

Procedimiento general para la síntesis de deshidroalaninas 151.

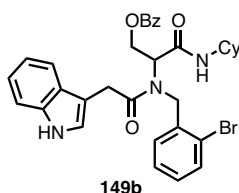
A una disolución del correspondiente aducto de Ugi (1 equiv.) en dicloroetano 0.2M, a temperatura ambiente y agitación contante, se añade DBU (6 equiv.) y trietilamina (2 equiv.). Posterior a la adición, la mezcla es agitada bajo dichas condiciones durante 24 horas. A continuación, el disolvente es removido bajo presión reducida y el residuo orgánico es purificado por cromatografía flash de columna.

Procedimiento general para la síntesis de los derivados del ácido 2,4 diaminobutírico.

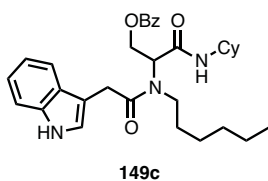
En un vial de 4 mL, equipado con una barra de agitación, se añade la correspondiente deshidroalanina (1 equiv.), la amina terciaria (3 equiv.), Na_2CO_3 (2 equiv.), $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ (0.02 eq.) y MeCN 0.1M. Posteriormente, la reacción fue introducida en el fotorreactor para ser irradiada por LEDs azules, durante 4 hrs a temperatura ambiente. El progreso de la reacción y la pureza fue monitorizada por cromatografía de capa fina (CCF), luz UV y vainillina o ninhidrina como agentes reveladores. Después, la mezcla de reacción fue eliminado por evaporación a presión y el producto fue aislado por cromatografía flash de columna.



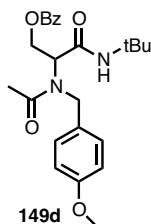
Benzoato de 2-(*N*-(2-bromobencil)benzamido)-3-(*tert*-butillamino)-3-oxopropilo **149a**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 30% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanos). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 7.96 (m, 3H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.43 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 7H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.91 – 4.65 (m, 5H), 1.26 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 174.02, 166.99, 166.06, 135.41, 133.74, 133.51, 133.22, 130.50, 130.13, 130.01, 129.78, 128.65, 128.63, 128.45, 127.78, 127.03, 123.24, 69.14, 62.33, 59.67, 51.65, 28.55. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_2\text{O}_4$: ($\text{M}+1$): 537.13889, encontrada: 537.14150



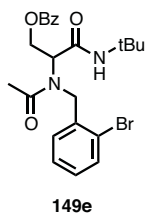
Benzoato de 2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropilo **149b**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 30% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-7.76 (m, 3H), 7.69 - 7.28 (m, 8H), 7.13 (dt, $J = 18.9, 8.9$ Hz, 4H), 5.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.47 -5.31 (m, 1H), 5.01 - 4.71 (m, 2H), 4.54 (dt, $J = 13.9, 8.1$ Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 1H), 3.55(m, 1H), 1.86 - 1.36 (m, 5H), 1.21 (m, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 1H), 0.88 -0.48 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.76, 167.06, 166.02, 136.41, 135.71, 133.28, 133.23, 129.70, 129.65, 129.31, 128.76, 128.47, 127.82, 127.63, 126.98, 123.12, 122.66, 120.21, 119.18, 111.38, 108.13, 62.06, 57.26, 50.41, 48.14, 32.52, 32.37, 25.36, 24.77. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{BrN}_3\text{O}_4$: ($\text{M}+1$) 616.18109, encontrada: 616.18371.



Benzoato de 3-(ciclohexilamino)-2-(*N*-hexil-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-oxopropilo **149c**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 53% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). Debido a la complejidad de las señales, este compuesto no fue totalmente caracterizado hasta la obtención de la deshidroalanina.

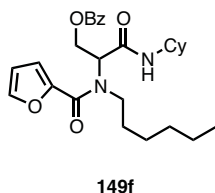


Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-(4-metoxibencil)acetamido)-3-oxopropilo **149d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido café en 58% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.82 – 6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.18 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.49 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 172.98, 167.70, 166.03, 159.12, 133.24, 129.71, 128.69, 128.48, 127.64, 114.36, 62.07, 57.61, 55.35, 51.49, 49.69, 28.66, 22.40. HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₂₄H₃₁N₂O₅ (M+1): 427.22330, encontrada: 427.22465.

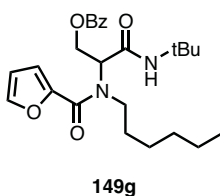


Benzoato de 2-(*N*-(2-bromobencil)acetamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropilo **149e**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo claro en 30% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.27 (dd, *J* = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.65 (dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 173.23, 167.33, 166.04, 135.75, 133.31, 133.23, 129.69, 129.66, 129.18, 128.64, 127.70, 127.68, 122.44, 62.24, 57.14, 51.58, 50.61, 28.60, 22.11. HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₂₃H₂₈BrN₂O₄ (M+1): 475.12324, encontrada: 475.12150.

Benzoato de 3-(ciclohexilamino)-2-(*N*-hexilfuran-2-carboxamido)-3-oxopropilo **149f**. Usando el procedimiento

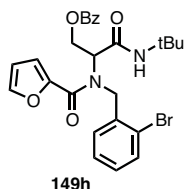


general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 30% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.86 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.03 - 2.94 (m, 3H), 1.81 (q, *J* = 14.9, 13.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 5H), 1.38 - 0.99 (m, 12H), 0.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 166.08, 161.74, 147.71, 144.31, 133.22, 129.70, 128.42, 117.61, 111.76, 61.61, 48.31, 32.85, 31.33, 26.69, 25.51, 24.72, 22.56, 14.02. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₇H₃₇N₂O₅ (M+1): 469.27025, encontrada: 469.27255.

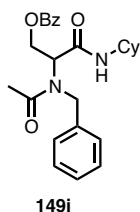


Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-hexilfuran-2-carboxamido)-3-oxopropilo **149g**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite café en 51% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.07 (dd, 1H), 7.92-7.95 (d, 1H), 7.25-7.58 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.46-6.47 (m, 1H), 5.16-5.20 (m, 1H), 4.84-4.89 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 3.35-3.71 (m, 3H), 1.51-1.74 (m, 2H), 1.22 - 1.369 (m, 14H), 0.829-0.850 (m, 3H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 167.83, 166.13, 161.80, 147.70, 144.34, 133.45, 130.155, 129.70, 128.46, 117.76, 111.81, 61.57, 58.79, 51.56, 46.56, 31.37, 28.72, 26.69, 26.74, 22.56, 14.04. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₅H₃₆N₂O₅ (M+1): 443.25460, encontrada: 443.25264.

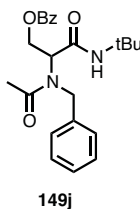
Benzoato de 2-(*N*-(2-bromobencil)furano-2-carboxamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropilo **149h**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue



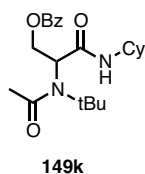
obtenido como un aceite amarillo en 25% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (q, $J = 7.0, 6.2$ Hz, 4H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 4.82 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 12.1, 8.6$ Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 166.97, 166.01, 162.13, 146.96, 144.98, 136.10, 133.30, 133.11, 129.74, 129.63, 129.10, 128.69, 128.48, 127.60, 122.73, 118.15, 111.84, 62.11, 59.76, 51.65, 50.93 28.60. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+1$): 527.11816, encontrada: 527.12051.



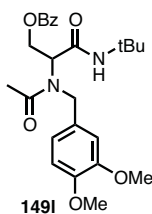
Benzoato de 2-(*N*-bencilacetamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropilo **149i**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 37% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna. (20% EtOAc-Hexanos). Debido a la complejidad de las señales, este compuesto no fue totalmente caracterizado hasta la obtención de la deshidroalanina.



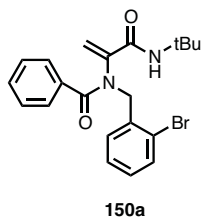
Benzoato de 2-(*N*-bencilacetamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropilo **149j**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 39% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanos). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 2H), 4.64 – 4.50 (m, 2H), 2.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.06, 167.64, 166.03, 136.94, 133.25, 128.96, 128.49, 127.66, 126.27, 62.07, 57.37, 51.52, 49.94, 28.34, 22.33. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+1$): 397.21273, encontrada: 397.21311.



Benzoato de 2-(*N*-(*tert*-butil)acetamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropilo **149k**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 65 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanos). Debido a la complejidad de las señales, este compuesto no fue totalmente caracterizado hasta la obtención de la deshidroalanina.

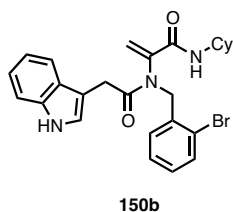


Benzoato de 3-(*tert*-butilamino)-2-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)acetamido)-3-oxopropilo **149l**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 26 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). ¹H RMN (301 MHz, CDCl₃) δ 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.80 (dq, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 2H), 4.72 – 4.37 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 172.49, 167.79, 166.20, 160.93, 158.11, 133.15, 129.72, 129.60, 128.47, 116.70, 104.14, 98.94, 62.58, 58.27, 55.41, 51.12, 47.30, 28.62, 22.26. HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₂₅H₃₅N₂O₆ (M+1): 457.23386, encontrada: 415.23332.



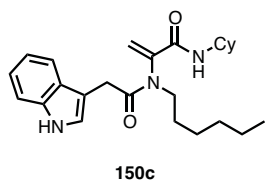
N-(2-bromobencil)-*N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzamida **150a**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 42 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 37.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 1.28 (s, 9H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 166.90, 166.60, 135.28, 133.57, 133.18, 132.06, 130.08, 129.93, 129.19, 128.51, 128.14, 124.65, 76.71, 62.50, 51.83, 51.39, 28.26. HRMS (DART⁺M⁺)

calculada para $C_{21}H_{24}BrN_2O_2$ (M+1): 415.10212, encontrada: 415.10074.

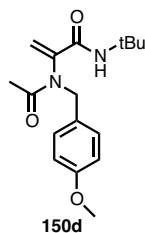


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-ciclohexilacrilamida **150b**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 76 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). 1H RMN (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 – 7.04 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.85 – 5.21 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.32 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 0.93 (m, 2H), 0.94 – 0.79 (m, 1H), 0.78 – 0.55 (m, 1H). ^{13}C RMN (76 MHz, $CDCl_3$) δ 171.99, 162.07, 142.09, 136.26, 135.82, 133.12, 131.63, 129.65, 128.01, 127.15, 123.86, 123.78, 122.33, 119.84, 119.03, 111.34, 108.36, 51.41, 48.78, 32.34, 31.72, 25.43, 24.81. HRMS (DART $^+M^+$) calculada para $C_{26}H_{29}BrN_3O_2$ (M+1): 494.1443, encontrada: 494.14580.

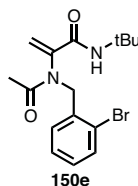
N-ciclohexil-2-(*N*-hexil-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)acrilamida **150c**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido amarillo pálido en 54 % de rendimiento, empleando el



método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 21.4, 6.9 Hz, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 7H), 1.24 (s, 10H), 1.11 – 0.96 (m, 1H), 0.89 – 0.80 (m, 3H). **¹³C RMN** (76 MHz CDCl₃) δ 171.91, 162.13, 141.92, 136.32, 127.04, 123.88, 123.54, 122.28, 119.83, 118.91, 111.44, 108.29, 48.74, 47.80, 32.37, 31.79, 31.56, 27.40, 26.54, 25.39, 24.74, 22.63, 14.09. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₅H₃₆N₃O₂ (M+1): 410.28075, encontrada: 410.27994.

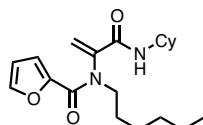


N-(*tert*-butil)-2-(*N*-(4-metoxibencil)acetamido)acrilamida **150d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 94% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.10 (s, 7H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 170.47, 162.40, 159.62, 143.85, 130.79, 129.69, 122.70, 114.41, 55.40, 52.02, 51.31, 28.22, 22.40. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₁₇H₂₆N₂O₃ (M+1): 305.1865, encontrada: 305.18673.



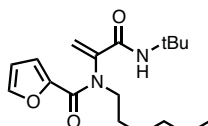
2-(*N*-(2-bromobencil)acetamido)-*N*-(*tert*-butil)acrilamida **151e**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 95% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 169.29, 165.91, 133.32, 129.62, 129.55, 128.45, 72.16, 63.74, 51.53, 28.61, 20.88. **HRMS (DART⁺M⁺)**

calculada para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ (M+1): 353.08647, encontrada: 353.08608.



150f

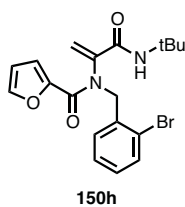
N-(3-(ciclohexilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-hexilfuran-2-carboxamida **150f**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 27% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **1H RMN** (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.39 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.79 (tdt, J = 10.8, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (dddd, J = 18.0, 14.5, 9.4, 3.9 Hz, 4H), 1.27 (tq, J = 7.9, 4.1 Hz, 8H), 1.15 – 0.97 (m, 4H), 0.93 – 0.75 (m, 4H). **^{13}C RMN** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 162.51, 159.62, 146.96, 144.74, 142.30, 121.54, 117.51, 111.61, 49.36, 48.62, 32.82, 31.56, 27.37, 26.62, 25.45, 24.82, 22.61, 14.09. **HRMS (DART $^+M^+$)** calculada para $C_{20}H_{31}N_2O_3$ (M+1): 347.23347, encontrada: 347.2323.



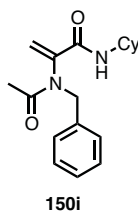
150g

N-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-*N*-hexilfuran-2-carboxamida **150g**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 46% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **1H RMN** (301 MHz, $CDCl_3$) 7.43 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.56 (m, 2H) 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.35 (s, 2H), 1.32 – 1.28 (m, 11H), 0.91 – 0.84 (m, 3H), **^{13}C RMN** (76 MHz, $CDCl_3$) δ 162.80, 159.67, 144.73, 129.73, 128.45, 120.28, 117.47, 111.62, 51.57, 49.69, 31.58, 28.71, 28.59, 26.68, 22.62, 14.08. **HRMS (DART $^+M^+$)** calculada para $C_{18}H_{29}N_2O_3$ (M+1): 321. 21782, encontrada: 321.21915

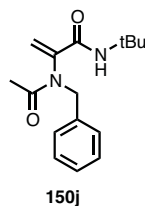
N-(2-bromobencil)-*N*-(3-(*tert*-butilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)furan-2-carboxamida **150h**. Usando el



procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 46% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (ddd, *J* = 15.6, 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.46 (m, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.10 (s, 9 H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 162.55, 159.72, 146.61, 145.26, 143.80, 135.72, 133.16, 131.68, 129.82, 128.14, 124.60, 118.22, 111.78, 53.02, 51.33, 28.25. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₁₉H₂₂BrN₂O₃ (M+1): 405.08138, encontrada: 405.08247.

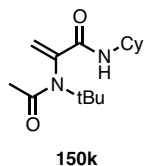


2-(*N*-bencilacetamido)-*N*-ciclohexilacrilamida **150i**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 70% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.12 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.71 – 3.50 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.71 – 1.43 (m, 5H), 1.30 – 1.10 (m, 2H), 1.08 – 0.69 (m, 3H). **¹³C RMN** (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 170.51, 162.01, 142.54, 137.11, 129.19, 128.89, 128.07, 123.54, 51.80, 48.69, 32.55, 25.40, 24.90, 22.38. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₁₈H₂₅N₂O₂ (M+1): 301.19160, encontrada: 301.18841.

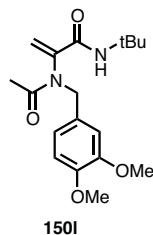


2-(*N*-bencilacetamido)-*N*-(*tert*-butil)acrilamida **150j**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 43% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 19.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 170.57, 162.33, 143.95, 137.24, 129.46, 129.15, 128.32, 122.58, 52.69, 51.33, 28.19, 22.37.

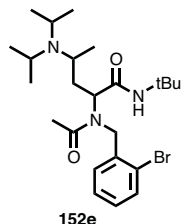
HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₁₆H₂₃N₂O₂ (M+1): 275.17595, encontrada: 275.17796.



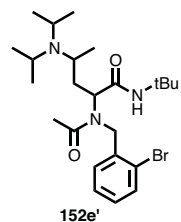
2-(*N*-(*tert*-butil)acetamido)-*N*-ciclohexilacrilamida **150k**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 59% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 4H), 1.71 – 1.54 (m, 3H), 1.42 – 1.29 (m, 11H), 1.23 – 1.08 (m, 4H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 171.44, 163.04, 142.16, 124.31, 58.93, 48.54, 32.99, 28.40, 25.44, 24.69. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₁₅H₂₇N₂O₂ (M+1):267.20725, encontrada: 267.20651.



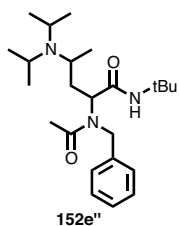
N-(*tert*-butil)-2-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)acetamido)acrilamida **150l**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 22% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) 7.31- 7.22 (m, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.13 (s, 7H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 170.53, 162.66, 161.08, 158.94, 143.82, 132.66, 121.77, 117.54, 104.65, 98.82, 55.57, 51.05, 46.23, 28.25, 22.49. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₁₈H₂₇N₂O₄ (M+1): 335.19708, encontrada: 335.1975.



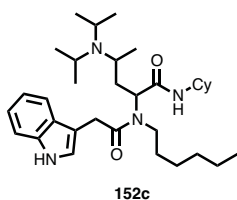
2-(*N*-(2-bromobencil)acetamido)-*N*-(*tert*-butil)-4-(diisopropilamino)pentanamida **152e** (mayoritario). Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido amarillo pálido en 51% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (5% Acetona - Hexanos), usando Ninhidrina como revelador. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.92 (dd, $J = 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.79 – 4.50 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (dd, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.97 (q, $J = 6.0$ Hz, 12H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.22, 170.53, 136.61, 133.15, 128.90, 127.46, 122.29, 56.57, 51.10, 49.58, 46.88, 44.67, 34.73, 28.81, 23.80, 22.53, 22.34, 20.54. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{BrN}_3\text{O}_2(\text{M}+1)$: 482.23821 encontrada, 482.23734.



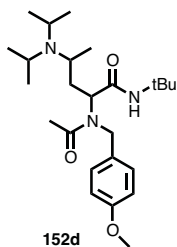
2-(*N*-(2-bromobencil)acetamido)-*N*-(*tert*-butil)-4-(diisopropilamino)pentanamida **152e'** (minoritario). Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 13% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (5% Acetona - Hexanos), usando Ninhidrina como revelador. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) 7.50 -7.48 (m, 1H), 7.25- 7.20 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.21 (dd, $J = 11.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 3.04 -2.93 (m, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (ddd, $J = 10.5, 8.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 9H), 1.21- 1.17 (m, 1H), 0.97 (q, $J = 7.4, 6.6$ Hz, 7H), 0.94 -0.87 (m, 8H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.81, 169.89, 136.68, 133.06, 128.71, 127.44, 127.05, 122.11, 55.56, 50.92, 49.65, 46.47, 44.14, 33.94, 28.78, 28.72, 24.20, 22.07, 21.37. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{BrN}_3\text{O}_2(\text{M}+1)$: 482.23821 encontrada, 482.23674.



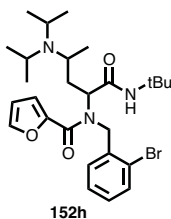
2-(*N*-bencilacetamido)-*N*-(*tert*-butil)-4-(diisopropilamino)pentanamida **152e'**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido amarillo pálido en 7% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (5% Acetona - Hexanos), usando Ninhidrina como revelador. **¹H RMN** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.22 – 5.19 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 2.97 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.76 (ddt, *J* = 10.8, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.86 (ddd, *J* = 13.1, 11.1, 3.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.99 – 0.92 (m, 10H), 0.92 – 0.88 (m, 5H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 172.69, 170.21, 137.94, 128.71, 127.14, 125.91, 55.60, 50.86, 48.99, 46.47, 44.12, 34.24, 28.22, 24.16, 22.09, 21.37. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₄H₄₂N₃O₂(M+1): 404.32770 encontrada: 404.32728.



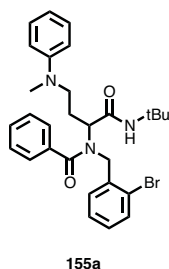
N-ciclohexil-4-(diisopropilamino)-2-(*N*-hexil-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)pentanamida **152c**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 34% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (5% Acetona -Hexanos), usando Ninhidrina como revelador. **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 0H), 7.14 – 7.07 (m, 9H), 6.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 0H), 4.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 0H), 3.94 – 3.72 (m, 0H), 3.66 – 3.48 (m, 0H), 3.43 – 3.22 (m, 0H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 2.87 – 2.74 (m, 0H), 2.06 – 1.94 (m, 0H), 1.80 – 1.32 (m, 0H), 1.33 – 1.10 (m, 5H), 1.12 – 0.81 (m, 9H), 0.79 – 0.69 (m, 0H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 173.23, 171.58, 136.34, 127.31, 122.72, 122.34, 119.77, 119.08, 111.31, 109.26, 47.71, 46.09, 44.36, 34.07, 32.67, 32.47, 31.78, 31.45, 30.19, 26.90, 25.55, 24.72, 24.66, 23.96, 22.68, 22.40, 21.05, 14.07. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₃₃H₅₅N₄O₂(M+1): 539.43250, encontrada 539.43158.



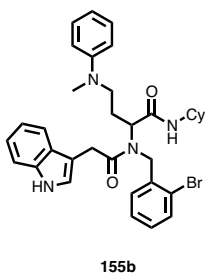
N-(*tert*-butil)-4-(diisopropilamino)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)acetamido)pentanamida **152d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 20% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (5% Acetona -Hexanos), usando Ninhidrina como revelador. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 – 2.96 (m, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.07 – 0.88 (m, 14H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 173.13, 171.17, 158.93, 129.96, 127.54, 114.45, 114.13, 55.44, 50.96, 48.57, 46.39, 44.52, 44.33, 34.71, 28.80, 28.38, 24.04, 22.82, 22.37, 20.55. HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₂₅H₄₄N₃O₃(M+1): 434.33827, encontrada: 434.33611.



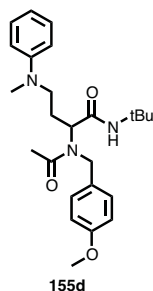
N-(2-bromobencil)-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-(diisopropilamino)-1-oxopentan-2-yl)furan-2-carboxamida **152h**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido blanco en 55% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (5% Acetona - Hexanos), usando Ninhidrina como revelador. **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.11 -6.99 (m, 1H), 6.54 – 6.37 (m, 1H), 4.99 (q, *J* = 17.0 Hz, 2H), 3.00 (hept, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (dd, *J* = 25.9, 12.8 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.52 (ddd, *J* = 14.8, 9.0, 4.7 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 14.3 Hz, 12H), 1.05 – 0.78 (m, 12H), 0.70 (s, 2H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 170.72, 162.36, 147.60, 144.61, 137.40, 132.90, 128.76, 128.76, 128.47, 127.22, 122.47, 117.54, 111.64, 51.10, 46.62, 44.38, 28.75, 24.00, 22.26, 20.43. HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₂₇H₄₁BrN₃O₃ (M+1): 534.23313, encontrada: 534.23207.



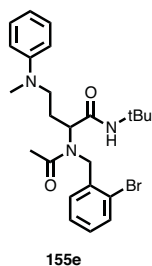
N-(2-bromobencil)-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-(metil(fenil)amino)-1-oxobutan-2-il)benzamida **155a**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 68% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.31 (m, 7H), 7.33 – 6.92 (m, 4H), 6.79 – 6.65 (m, 3H), 4.91 – 4.44 (m, 3H), 3.45 – 3.21 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 76.8$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 10H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.68, 169.25, 149.41, 135.83, 133.14, 130.31, 129.79, 129.39, 129.17, 128.71, 128.63, 127.80, 127.58, 126.83, 123.07, 116.85, 112.83, 59.38, 52.82, 51.36, 50.12, 38.44, 29.80, 28.62. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_2(\text{M}+1)$: 536.19126, found: 536.19085.



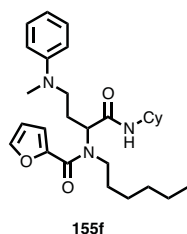
2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-ciclohexil-4(metil(phenil)amino)butanamida **155b**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 57% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 8.23 – 8.10 (m, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.73 – 6.61 (m, 3H), 6.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.78 – 4.44 (m, 2H), 3.88 – 3.46 (m, 2H), 3.26 (dtd, $J = 22.3, 14.8, 8.8$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 33.5$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 1.32 – 1.14 (m, 4H), 1.08 – 0.81 (m, 3H), 0.67 – 0.49 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.62, 168.95, 136.41, 136.35, 133.34, 129.30, 129.10, 127.79, 127.21, 127.13, 122.96, 122.59, 120.06, 119.36, 116.48, 112.47, 111.29, 108.40, 55.83, 50.02, 49.46, 48.17, 38.66, 38.30, 32.68, 32.37, 32.29, 25.40, 24.80. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (M+1): 615.23346, encontrada: 615.23093



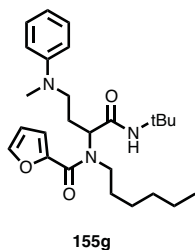
N-(*tert*-butil)-2-(*N*-(4-metoxibenzil)acetamido)-4-(metil(fenil)amino)butanamida **155d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 63% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.59 – 7.39 (m, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.87 – 6.74 (m, 2H), 6.73 – 6.61 (m, 2H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 4.82 (dd, $J = 9.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.69 – 4.48 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 11.9, 1.5$ Hz, 3H), 3.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 2.24 – 1.99 (m, 4H), 1.76 (tt, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 172.91, 169.47, 158.98, 149.37, 133.25, 129.71, 129.28, 128.48, 127.64, 127.44, 116.50, 114.29, 112.56, 56.49, 55.39, 51.23, 50.04, 48.88, 38.21, 29.78, 28.68, 22.54. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+1$) : 426.27440, encontrada: 426.27567.



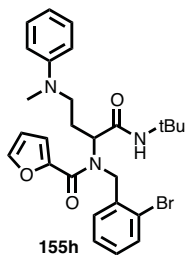
2-(*N*-(2-bromobenzil)acetamido)-*N*-(*tert*-butil)-4-(metil(fenil)amino)butanamida **155e**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 68% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.72 – 6.66 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.89 (dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.79 (ddd, $J = 17.6, 8.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.09, 169.07, 149.38, 136.22, 133.23, 129.33, 128.99, 127.64, 127.22, 122.30, 116.67, 112.64, 100.00, 56.17, 51.36, 49.80, 38.30, 29.80, 28.68, 26.15, 22.22. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+1$): 474.17561, encontrada: 474.17340.



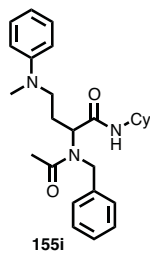
N-(1-(ciclohexilamino)-4-(metil(fenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-*N*-hexilfuran-2-carboxamida **155f**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite Amarillo pálido en 32% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.5 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.08-7.06 (d, 1H), 6.73-6.65 (m, 3H), 6.5 (m, 1H), 4.8 (t, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.0 -1.77 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 5H), 1.4-1.3 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.84 (t, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.66, 161.60, 149.13, 147.96, 144.14, 129.22, 117.36, 116.37, 112.41, 111.64, 49.97, 48.11, 45.60, 38.33, 32.80, 32.69, 31.24, 30.05, 29.71, 26.64, 25.51, 24.67, 24.60, 22.52, 13.96. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₈H₄₂N₃O₃ (M+1): 468.32262, encontrada 468.32476.



N-(1-(*tert*-butilamino)-4-(metil(fenil)amino)-1-oxobutan-2-il)-*N*-hexilfuran-2-carboxamida **155g**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 63% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). **¹H RMN** (301 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 3H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.47 – 2.26 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.32 (s, 10H), 1.21 (s, 6H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C RMN** (76 MHz, CDCl₃) δ 169.77, 161.57, 149.26, 148.08, 144.20, 129.30, 117.41, 116.45, 112.50, 111.72, 57.38, 51.20, 49.97, 46.20, 38.39, 31.34, 28.68, 26.77, 25.96, 22.61, 14.06. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₆H₄₀N₃O₃ (M+1): 442.3069, encontrada: 442.30614.

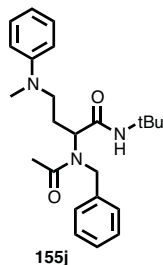


N-(2-bromobencil)-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-4-(metil(fenil)amino)-1-oxobutan-2-il)furan-2-carboxamida **155h**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 84% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz,) δ 7.54 (ddd, $J = 15.5, 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.95 – 4.88 (m, 1H), 3.33 (t, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.32 (dt, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 168.84, 162.57, 149.41, 146.62, 145.26, 135.73, 133.16, 131.70, 129.82, 129.31, 128.88, 128.48, 128.14, 127.47, 118.22, 117.79, 116.66, 112.69, 111.78, 53.03, 51.33, 49.98, 38.29, 29.80, 28.25. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+1): 526.17053, encontrada: 526.16964.

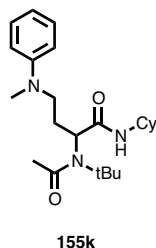


2-(*N*-bencilacetamido)-*N*-ciclohexil-4-(metil(fenil)amino)butanamida **155i**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 89% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (ddd, $J = 13.4, 7.7, 4.9$ Hz, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 4H), 6.70 – 6.64 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.67 (dtt, $J = 10.4, 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.37 – 3.17 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.26 (dddd, $J = 13.3, 9.9, 8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.89 – 1.73 (m, 3H), 1.62 (ddq, $J = 26.0, 12.7, 4.3$ Hz, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 3H), 1.24 – 1.04 (m, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.06, 169.26, 149.29, 137.36, 129.29, 128.92, 127.52, 126.10, 116.50, 112.51, 55.80, 50.04, 49.37, 48.20, 38.22, 32.89, 32.80, 26.09, 25.60, 24.75, 22.49. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)**

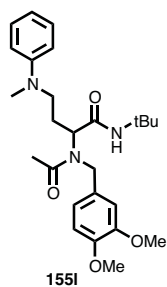
calculada para $C_{26}H_{36}N_3O_2$ (M+1): 422.28075, encontrada: 422.28031.



2-(*N*-bencilacetamido)-*N*-(*tert*-butil)-4-(metil(fenil)amino)butanamida **155j**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 67% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.13 (m, 7H), 6.71 – 6.64 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 4.89 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.22 (dddd, $J = 13.1, 10.0, 6.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.76 (dtd, $J = 13.0, 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 172.97, 169.38, 149.39, 137.46, 129.72, 129.29, 128.90, 128.50, 127.47, 126.29, 126.12, 116.55, 112.60, 56.32, 51.27, 50.02, 49.21, 38.18, 28.66, 26.27, 22.48. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $C_{24}H_{34}N_3O_2$ (M+1): 396.26510, encontrada: 396.26409.



2-(*N*-(*tert*-butil)acetamido)-*N*-ciclohexil-4-(metil(fenil)amino)butanamida **155k**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 52% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). $^1\text{H RMN}$ (301 MHz, CDCl_3) 7.22 (dtd, $J = 8.8, 5.0, 2.3$ Hz, 2H), 6.79-6.64 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.78 (qd, $J = 9.2, 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (ddt, $J = 14.6, 10.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.71-1.52 (m, 3H), 1.46-1.28 (m, 11H), 1.25- 1.09 (m, 4H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 173.07, 171.71, 149.49, 129.40, 116.81, 112.55, 58.83, 57.12, 51.92, 48.34, 38.39, 32.99, 31.69, 29.69, 25.95, 25.52, 24.63. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $C_{23}H_{38}N_3O_2$ (M+1): 388.29640, encontrada: 388.29538.



N-(*tert*-butil)-2-(*N*-(3,4-dimetoxibencil)acetamido)-4-(metil(fenil)amino)butanamida **155I**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 84% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanes). ¹H RMN (301 MHz, CDCl₃) 7.25 -7.15 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 3H), 6.41 (p, *J* = 3.1, 2.5 Hz, 2H), 6.38- 6.34 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (s, 7H), 3.27 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.34 -2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.81 (dtd, *J* = 13.0, 7.7, 5.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 172.90, 169.61, 160.53, 157.80, 149.43, 129.26, 128.33, 117.31, 116.38, 112.50, 103.94, 98.65, 56.94, 55.49, 55.26, 51.00, 50.16, 45.63, 38.20, 28.67, 26.02, 22.28. HRMS (DART⁺M⁺) calculada para C₂₆H₃₈N₃O₄ (M+1): 456.28623, encontrada: 456.28568.

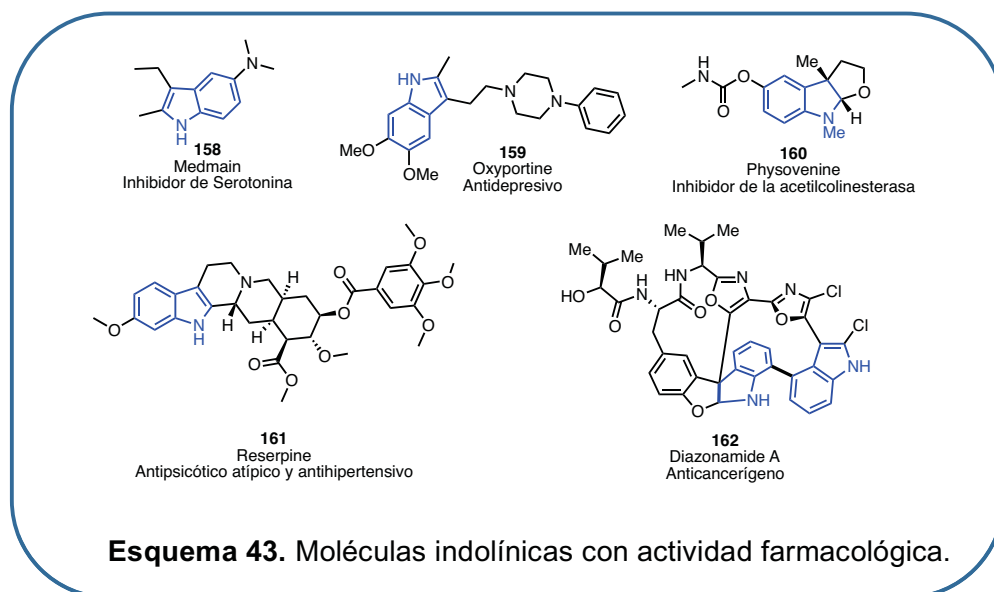
ANTECEDENTES.

El Indol y sus derivados como estructuras privilegiadas.

El núcleo de indólico es una de las estructuras más importantes en la Química Medicinal y en la Biología. La presencia de este heterociclo en distintos alcaloides y aminoácidos naturales, le han hecho ser un blanco importante para la síntesis de nuevos productos con distintas actividades terapéuticas.⁶¹ (Esquema 43)

El indol posee ciertas características estructurales que lo hacen interactuar de una manera muy particular. Por ejemplo, es capaz de interactuar con otras moléculas mediante puentes de hidrógeno del tipo N-H o mediante interacciones π - π o catión- π .⁶² Además de que, es mucho menos hidrofóbico que sus análogos de benzotiofeno y benzofurano, permitiéndole ser más compatible con sistemas biológicos.⁶³

También, al ser considerado una estructura privilegiada (que provee ligantes con afinidad a uno o más tipos de receptores), es posible modular su reactividad a través de la síntesis de bioisómeros⁶⁴ o de librerías de moléculas que permiten un mejor estudio y diseño de posibles compuestos con actividad farmacológica.⁶⁵



61. Biswal, S.; Sahoo, U.; Sethy, S.; Kumar, H. K. S.; Banarjee, M., *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2012**, 1, 1.

62. Shimazaki, Y.; Yajima, T.; Takani, M.; Yamauchi, O. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 479.

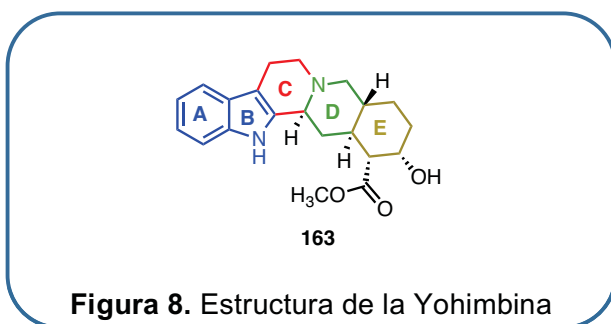
63. Mannhold, R.; Rekker, R. F., *Perspect. Drug Discov. Des.*, **2000**, 18, 1.

64. de Sa Alves, F.; Barreiro, E.; Manssour Fraga, C., *Mini-Reviews Med. Chem.* **2009**, 9, 782.

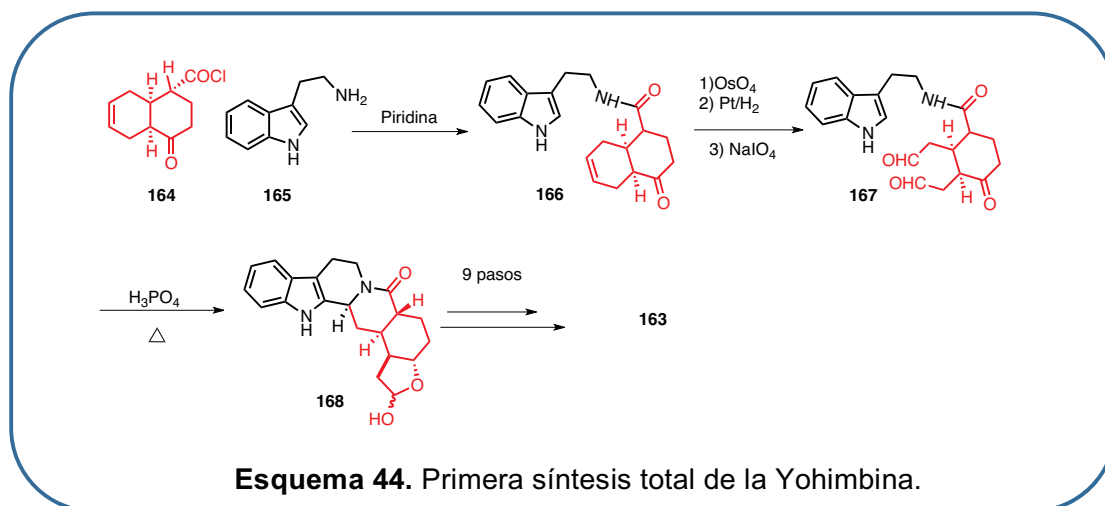
65. Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 347.

Yohimbina y sus derivados: del producto natural a la síntesis.

La yohimbina **163** es un alcaloide de tipo indólico, proveniente de distintas especies de árboles endémicos de África: *Puasinystalia yohimba* y *Aspidosperma quebrachoblanco*. Fue aislado por primera vez en 1900 pero su estructura química se determinó hasta 1943 (Figura 8).



La primera síntesis total de yohimbina, fue reportada en 1969 por Aldrich y colaboradores.⁶⁶ En dicho reporte, se comienza con el ensamblaje de la molécula **164** a partir de la reacción de Diels-Alder entre la *p*-benzoquinona y el 1,4-butadieno, para posteriormente hacerla reaccionar con la triptamina (**165**) para construir el compuesto **166** (Esquema 44). A continuación, se realiza una hidroxilación sobre la doble ligadura y la posterior ruptura oxidativa que produce el intermediario **167**, el cual mediante una reacción estereoselectiva tipo Pictet-Spengler, es capaz de formar la molécula **168**. Finalmente, dicho policiclo (**168**) es convertido al producto natural (+)-yohimbina **163**, en 9 pasos de reacción adicionales.



66. van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5006.

A mediados de la década de los 90's, se reportó la síntesis de Yohimbina y derivados, a partir de la lactona **169** como intermediario común (Esquema 45).⁶⁷

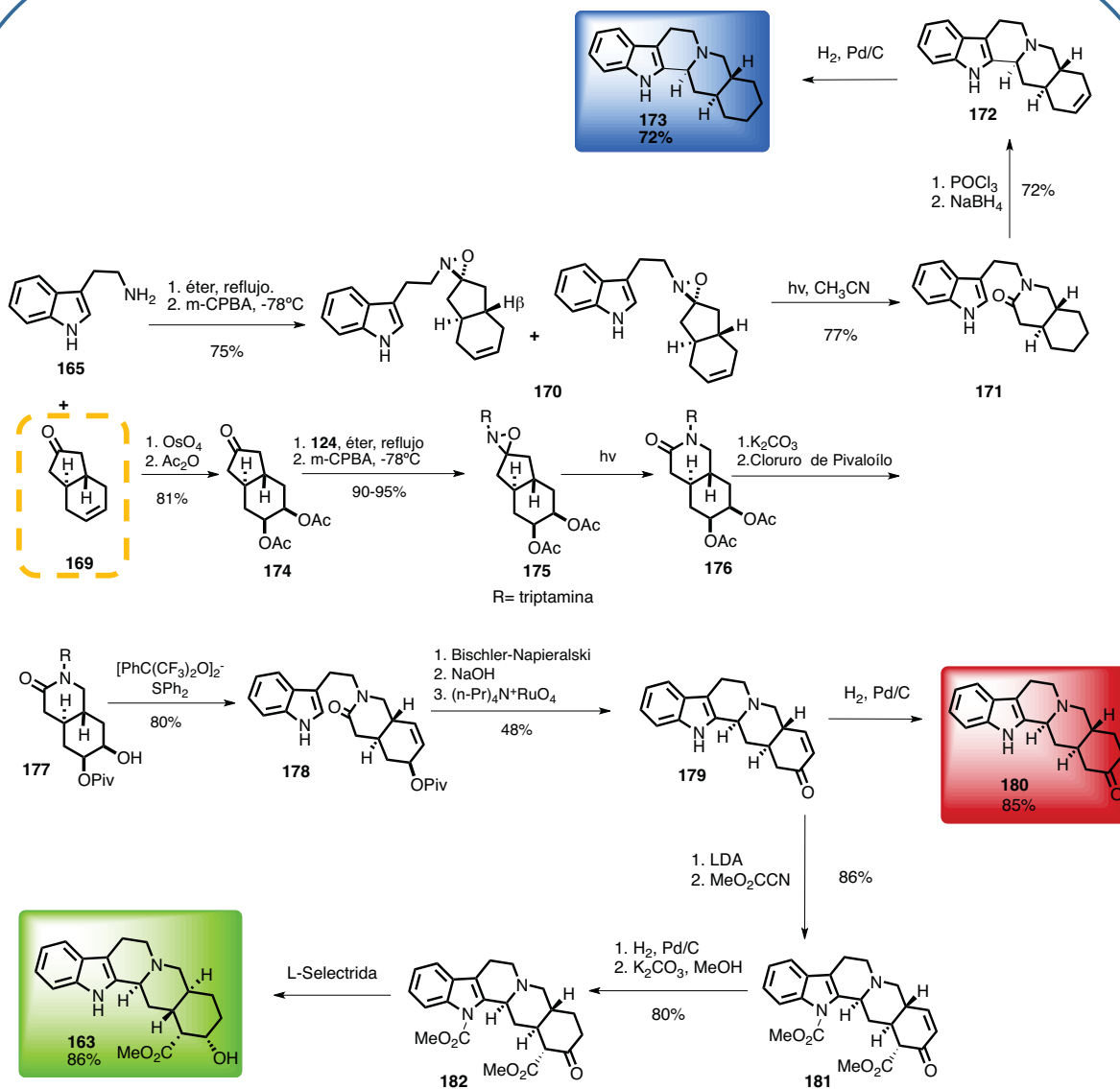
En la síntesis del primer derivado (-)-yohimbano **173**, inició la condensación de la cetona (**169**) con la triptamina (**165**), dando una mezcla de oxaziridinas (**170**), las cuales fueron convertidas en la lactama **171** mediante una reacción fotoquímica en acetonitrilo. Posteriormente, se realizó una reacción tipo Bischler Napieralski y una reducción de la doble ligadura sobre **172** para concluir la síntesis del derivado **173**.

La construcción del derivado **180**, se hizo reaccionar a la molécula **169** con tetraóxido de osmio, seguido de una acetilación para producir la acetona diacetoxilada **174**. Posteriormente, se realizó una condensación aldólica con triptamina (**165**) y la subsecuente oxidación de la amina resultante generó la oxaziridina **175** (en mezcla de isómeros). La mezcla de isómeros se sometió a una fotólisis para producir las correspondientes lactamas de estructura **176**, las cuales se diferenciaron en dos isómeros mediante una hidrólisis seguida de la esterificación selectiva del hidroxilo con cloruro de pivaloilo.

En el isómero **177**, se realizó la eliminación del grupo hidroxilo mediante el empleo del reactivo de Martin para obtener la estructura **178**. Este compuesto se hizo reaccionar en condiciones de ciclación del tipo Bischler-Napieralski que resultó en el cierre del ciclo con la estereoquímica deseada. En un siguiente paso de reacción, se llevó a cabo la hidrólisis del éster de pivaloilo y la posterior oxidación, para la construcción del carbonilo presente en el pentaciclo **179**. Finalmente, la reducción del doble enlace presente en la lactona del anillo E, llevó a la síntesis total de la (-)-yohimbona **180** en 85% de rendimiento.

El intermediario avanzado **179**, fue transformado hasta la (+)-yohimbina **163** mediante la carbometoxilación empleando LDA y metilcianoformato, que produjo el derivado acetoxilado (**181**). Se continúa con la reducción de la doble ligadura y la remoción selectiva del acetilo presente en el anillo de indol para la formación del compuesto **182**. La yohimbinona (**182**) fue reducida con L-selectrida para concluir la síntesis del alcaloide indólico (**164**).

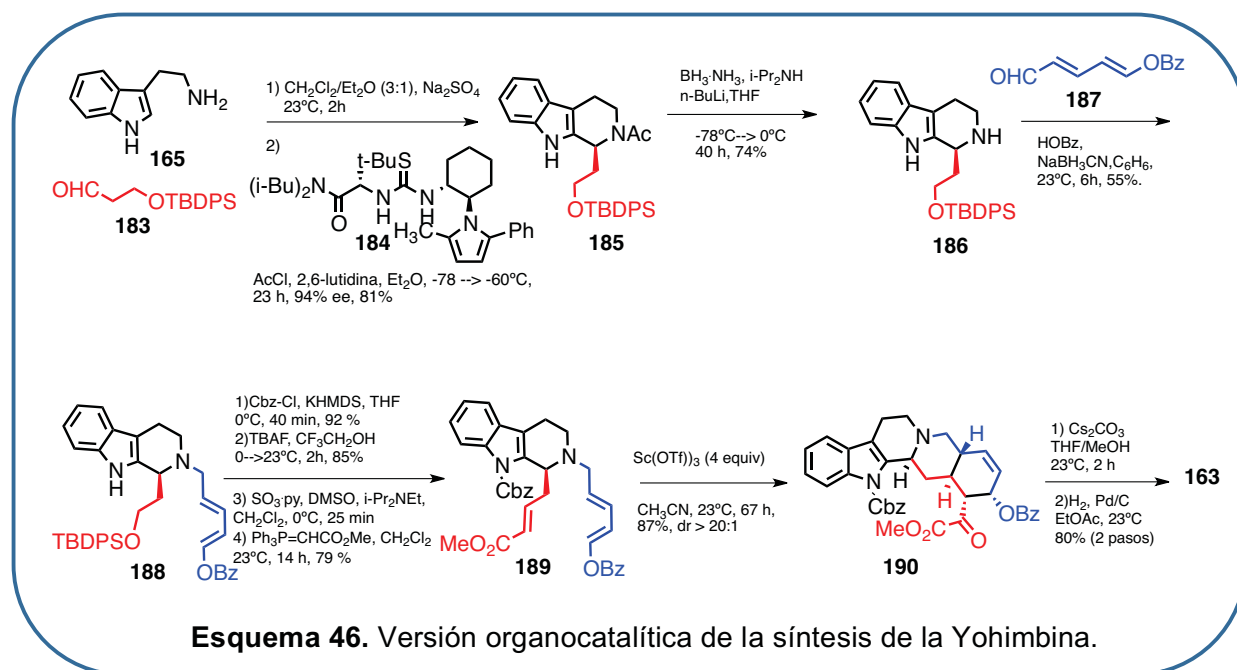
67. Aubé, J., Ghosh, S.; Tanol, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9009.



Esquema 45. Síntesis divergente de la Yohimbina y derivados, a partir de un intermediario común.

Un ejemplo más reciente de la síntesis total del producto **163**, es el reportado por Jacobsen en el año 2008 en donde hay disminución en los pasos de reacción y la incorporación de organocatálisis como auxiliar para la formación del primer centro asimétrico.

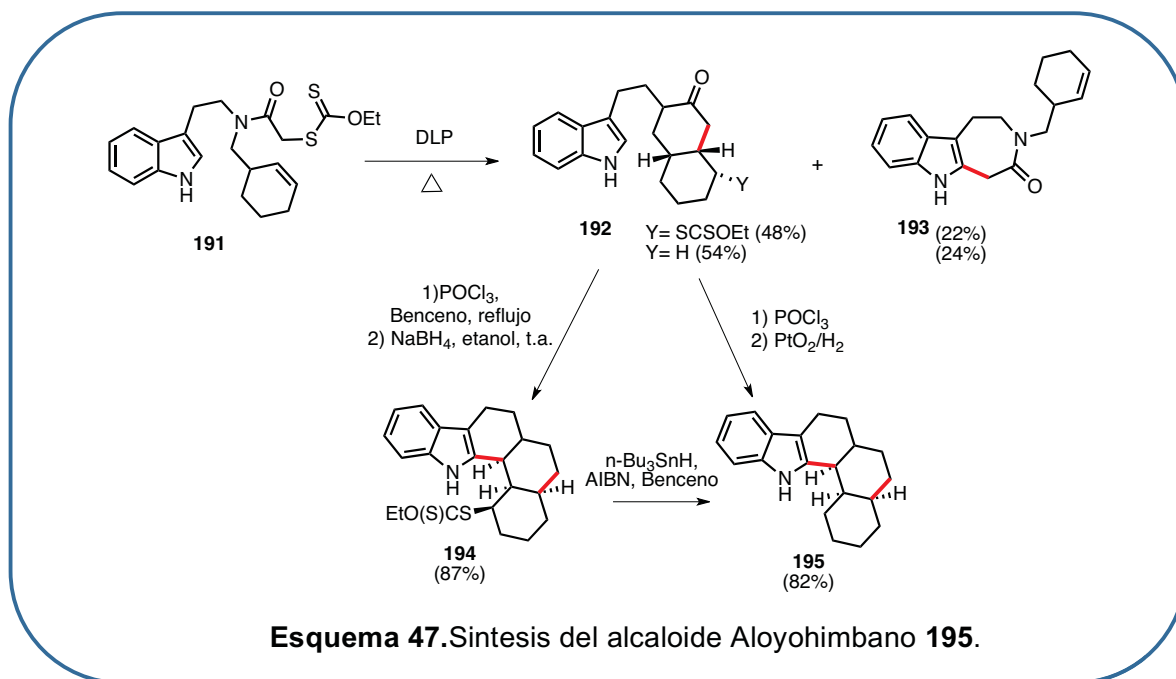
La síntesis total, inicia con la condensación entre la triptamina (**165**) y el aldehído **183** para producir la imina intermediara, la cual, al interactuar con el organocatalizador **184** genera el triciclo **185** en buen rendimiento y exceso enantiomérico (81% ee.) (esquema 46). Posteriormente, se llevó a cabo la remoción del grupo acetilo empleando amidotrihidroborato de litio para obtener la amina secundaria **186**. Dicha amina (**186**), se sometió a una aminación reductiva con el aldehído **187** en benceno y a temperatura ambiente, con el fin de acceder al dieno **188**. En el siguiente paso de la reacción, se realizó la protección del Indol con el grupo Cbz y la remoción del grupo TBDPS, empleando TBAF para producir el alcohol correspondiente. La posterior oxidación del alcohol al aldehído, seguido por el tratamiento con $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, dio como resultado el precursor **189**, sobre el cual se llevó a cabo una reacción de Diels-Alder intramolecular, ensamblando el pentaciclo **190** mediante un proceso concertado y con alta selectividad. Finalmente, la remoción de los dos grupos protectores presentes en la estructura **175** y la hidrogenación de la olefina del ciclo E (ver Figura 8), produjo la (+)-yohimbina (**163**) en 14% de rendimiento total.⁶⁸



68. Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 745.

Una aproximación interesante de la obtención de alcaloides de tipo aloyohimbano, es la reportada por Zard en el 2001 (Esquema 47).⁶⁹ En dicho procedimiento se hace notar la importancia sintética que tiene el uso de radicales libres en reacciones de ciclación. La metodología inicia con el previo ensamblaje del xantato **191**, el cual una vez sintetizado, se hizo reaccionar con el compuesto peróxido de dilauroílo (DLP) para la generación del correspondiente radical α -carbonilo, cuya ciclación genera el producto deseado **192** en 48% de rendimiento y un subproducto de estructura **193**, originado a partir del rearrreglo de un intermediario espirocíclico. Posteriormente, el compuesto **194** reacciona con oxiclورو de fósforo, seguido de la reducción del ión iminio intermediario empleando NaBH_4 para generar el pentaciclo **194** en 87% de rendimiento. Dicho precursor (**194**), puede ser convertido al alcaloide **195** a partir de la reducción del grupo xantato empleando Bu_3SnH .

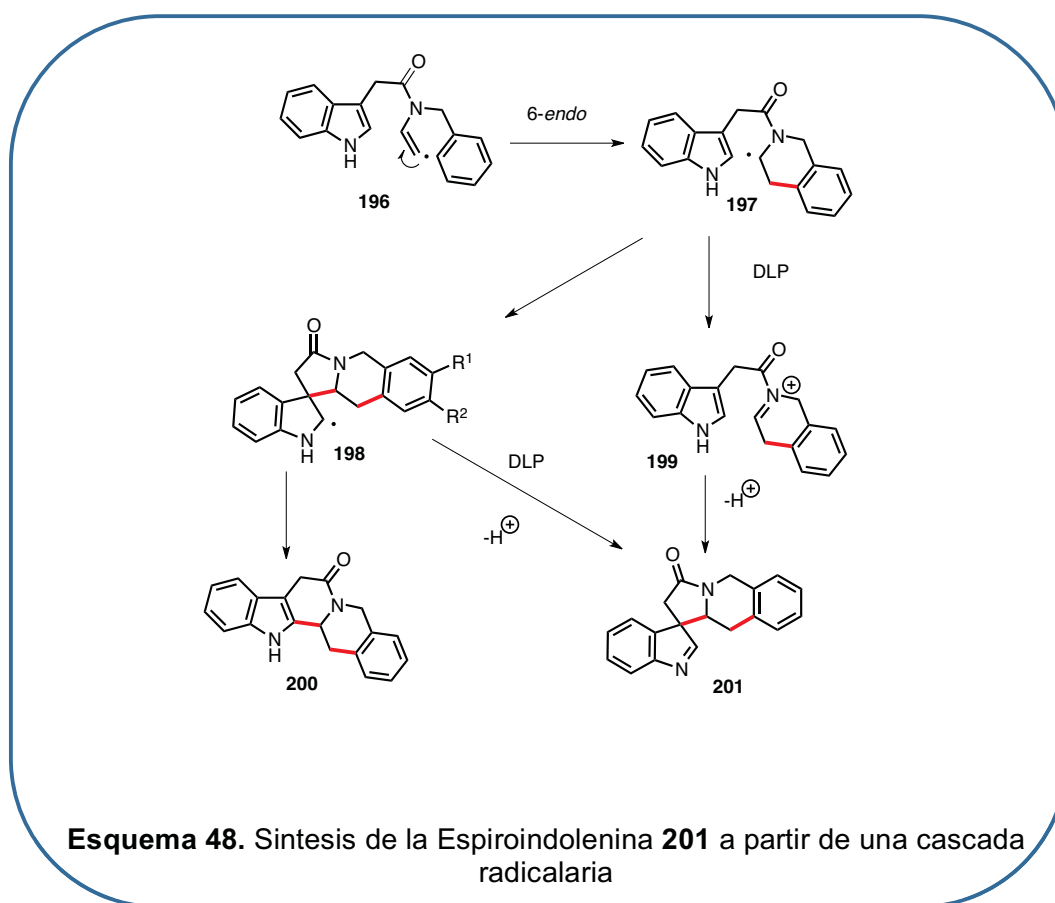
Los autores encontraron que se puede acceder directamente a la estructura **195** a partir de la reacción de la molécula **194** empleando una secuencia reductora de la reacción de Bischler-Napieralski.



69. Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3125.

Finalmente, en nuestro grupo de investigación ya se había intentado llevar a cabo la síntesis de alcaloides de tipo yohimbano (**200**) a partir del intermediario radicalario **196** (esquema 48).⁷⁰ En dicho trabajo los autores plantearon la posible ciclación *6-endo trig* sobre la doble ligadura presente en la molécula **196** para generar el intermediario radicalario **197**. Este compuesto podría oxidarse debido a la presencia de DLP en el medio de reacción generando un ión iminio (**199**) o podría reaccionar de manera directa con el anillo de indol presente, dando un segundo intermediario radicalario de tipo espirociclo (**198**). De acuerdo a este planteamiento teórico, la molécula **198** podía conducir al alcaloide Yohimbano (**200**) mediante un rearrreglo de Wagner-Meerwein.

Sin embargo, notablemente los autores se dieron cuenta que el producto principal durante toda la experimentación era la espiroindolenina **201**, que resultó ser sumamente estable.



70. Zuleta-Prada, H.; Miranda, L. D., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5336.

Uso de radicales libres en la síntesis de productos naturales y sus análogos.

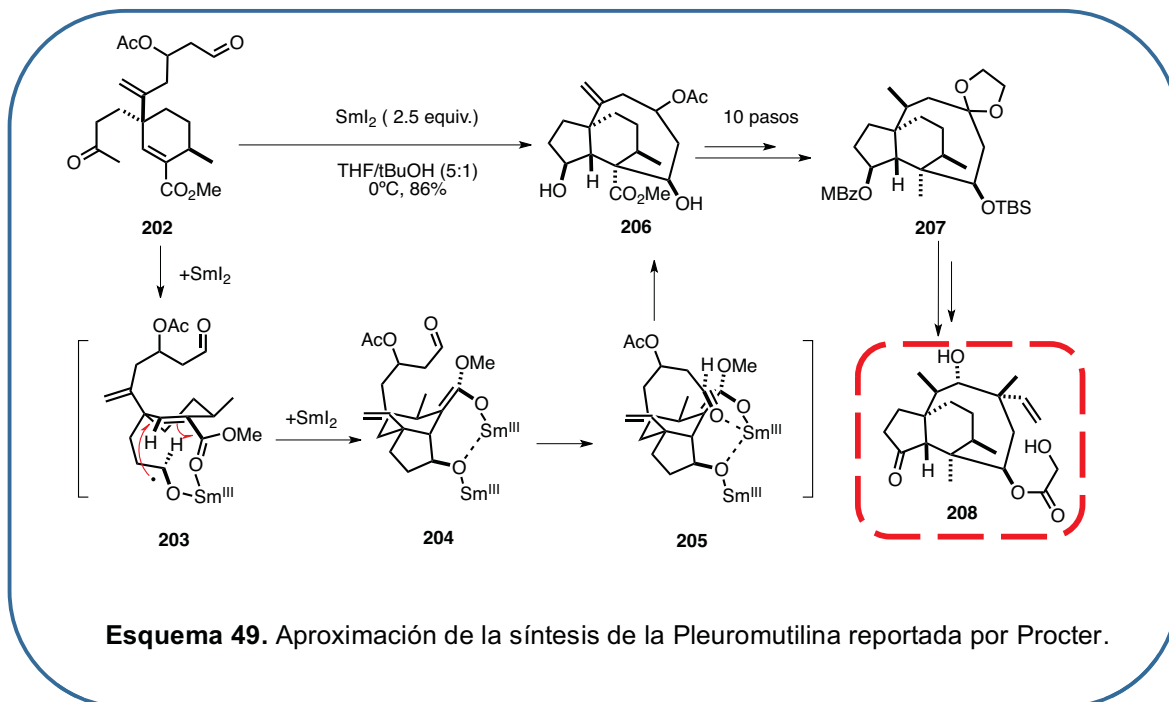
Como se mencionó anteriormente, en la actualidad es imposible evitar destacar la importancia que tuvo para la síntesis orgánica el descubrimiento de las reacciones vía radicales libres que, acompañadas del ingenio del químico sintético, han logrado consolidarse como una herramienta útil para la obtención de estructuras complejas y novedosas.

Varios ejemplos que ayudan a corroborar la premisa anterior son expuestos en un *review* publicado el año pasado por Stephenson y colaboradores.⁷¹ En el mencionado artículo, se hace referencia a distintas síntesis de productos naturales en cuyo proceso de ensamblaje se ha hecho uso de la reactividad de los radicales libres. A continuación, se exponen algunos ejemplos interesantes de cascadas radicalarias que logran la construcción de intermediarios avanzados o del producto natural en cuestión. En algunos casos además se trata de procesos estereoselectivos.

- 1) La aproximación hacia la síntesis de la Pleuromutilina **208** desarrollada por Procter y colaboradores, comenzó con el ensamblaje previo del dialdehído **202**, a partir de la 3-etoxi-2-ciclohexenona (Esquema 49).⁷² Una vez sintetizado, éste se hizo reaccionar con SmI_2 en una mezcla de THF y *t*-BuOH a 0 °C para formar el triciclo **206** en 86% de rendimiento a través de una cascada radicalaria con un completo control estereoselectivo en los cuatro centros asimétricos formados durante el proceso. La participación del samario es primordial no sólo en la generación del intermediario radicalario **203**, sino que la quelatación del lantánido direcciona la diastereoselectividad *anti* en la ciclación del radical anión (**203**), la formación del enolato de Sm^{III} (**204**) y la diastereoselectividad en la ciclación aldólica en el estado de transición (**205**). La molécula **206**, se obtiene en 86% de rendimiento y mediante la posterior transformación de ésta durante los siguientes 10 pasos de reacción se logra acceder a la estructura **207**, la cual es un intermediario avanzado en la síntesis total de la Pleuromutilina (**208**).

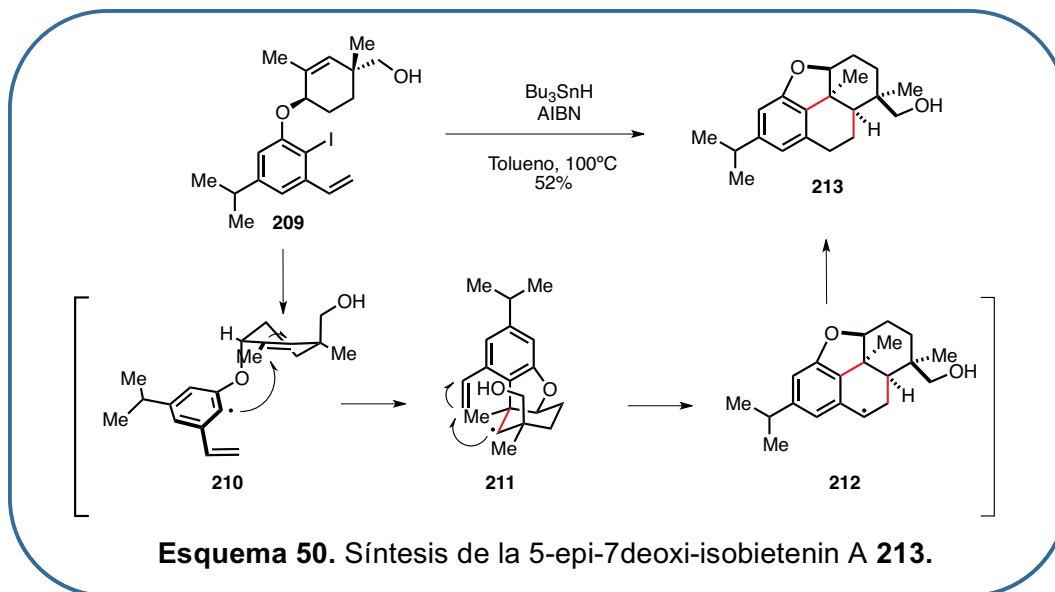
71. Romero, K. J.; Galliher, M. S.; Pratt, D. A.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7851.

72. Findley, T. J. K.; Sucunza, D.; Miller, L. C.; Davies, D. T.; Procter, D. J., *Chem. - A Eur. J.*, **2008**, 14, 6862.



- 2) La síntesis de la 5-epi-7-deoxi-*isobietenina* A reportada en el 2017, ejemplifica la utilidad sintética de las cascadas radicalarias en la construcción de diversos ciclos en un solo paso de reacción.⁷³ La campaña sintética inició con la construcción de la molécula **209** a partir del 3-isopropilfenol en 15 pasos de reacción, para después hacerla reaccionar en condiciones típicas para la generación de radicales libres con Bu_3SnH y AIBN en tolueno a 100 °C. El rompimiento homolítico sobre la estructura **209**, genera el intermediario radicalario **210** el cual lleva a cabo una ciclación 5-*exo trig* sobre la doble ligadura presente en el anillo de ciclohexeno; esto para generar un segundo radical **211**, que a su vez, realiza una segunda ciclación 6-*endo trig* sobre el alqueno del anillo remanente para finalmente dar el tetraciclo **213** (previa reducción del radical **212**). (Esquema 50)

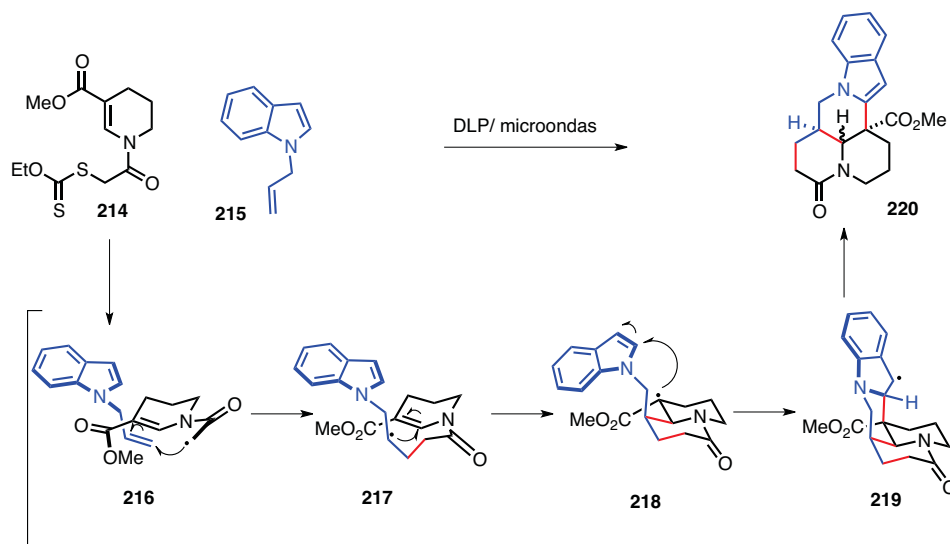
73. Zhang, H. *et al.*, *Org. Chem. Front.*, **2017**, 4, 2211.



- 3) En el 2017, nuestro grupo de investigación reportó una metodología para la obtención de análogos de *matrina*, mediante un proceso radicalario intra/intermolecular.⁷⁴ La reacción partió de la obtención de las materias primas **214** y **215**: primeramente, la síntesis del éster de xantato **214** se dio en 78% de rendimiento partiendo de la nicotina en tres pasos de reacción, mientras que los compuestos **215** son construidos a partir de la alquilación de compuestos *N*-heterocíclicos con bromuro de alilo.

La exposición de la mezcla de reacción en presencia del peróxido de dilauroilo y radiación de microondas generó el radical α -carbonilo **216** que reacciona de manera intermolecular con el *N*-alilindol para producir el intermediario radicalario **217**, el cual posteriormente realiza el primer cierre de anillo al ciclarse sobre la enamina presente; resultando en el radical terciario **218**. Subsecuentemente, el intermediario reactivo **218**, se cicla sobre el sistema aromático de indol para formar el radical bencílico **219** con estereoquímica *syn*, el cual finalmente se oxida para rearomatizar el sistema y finalizar así el ensamblaje del análogo de *matrina* **220**. (Esquema 51)

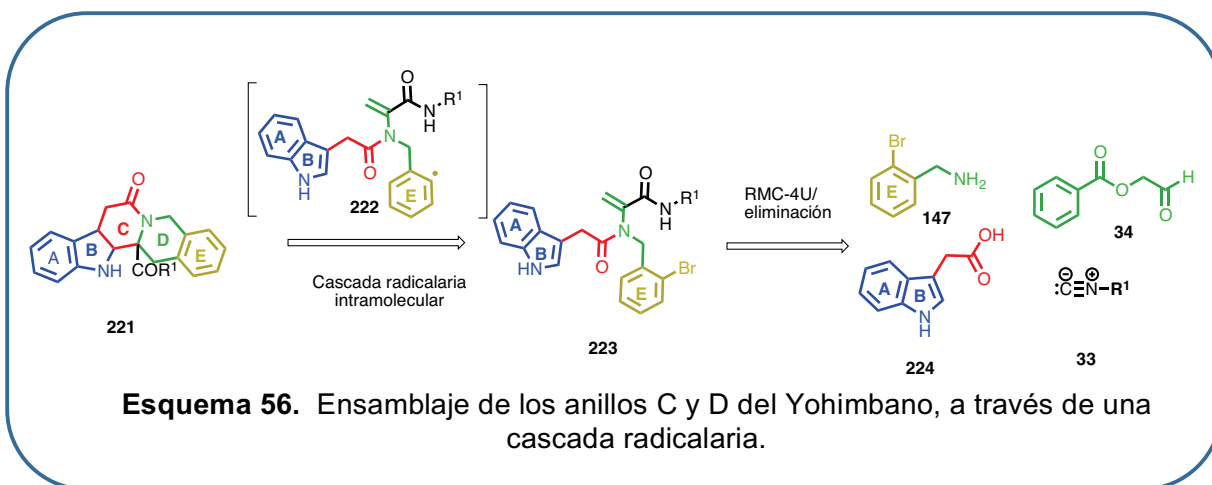
74. Olguín-Urbe, S.; Mijangos, M. V.; Amador-Sánchez, Y. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Miranda, L. D. *European J. Org. Chem.* **2017**, 2481.



Esquema 51. Síntesis de análogos de matrina, reportada por Miranda.

OBJETIVO PARTICULAR:

Desarrollar una metodología sintética en la que, a través de una cascada radicalaria, se logre el ensamblaje de los anillos C y D presentes en el producto natural Yohimbano y análogos, empleando deshidroalaninas de estructura **223** provenientes de aductos de Ugi. (Esquema 56)

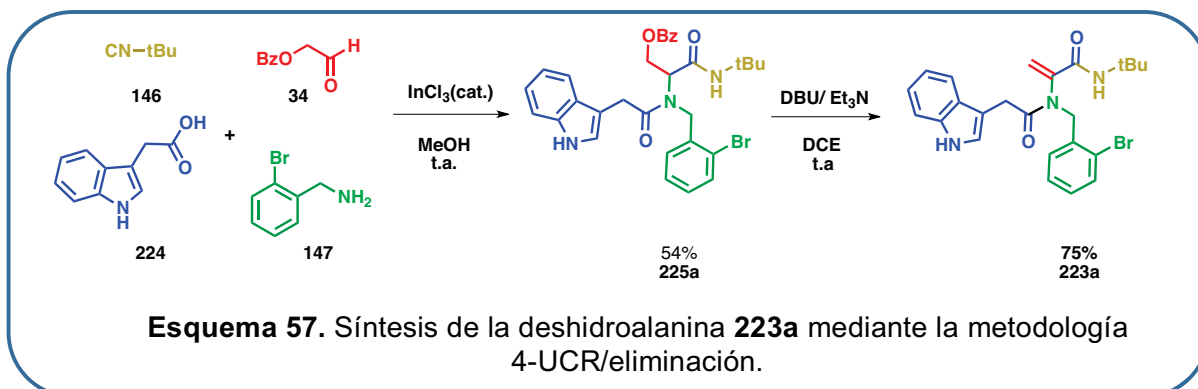


DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Estudio de la reacción radicalaria sobre la deshidroalanina **223a**.

Al igual que en el proyecto expuesto en el capítulo 3, el benzoiloxiacetaldehído **34** fue sintetizado a partir de benzoato de sodio **143** y el dietil acetal del bromoacetaldehído **144** (Ver página 40). Una vez sintetizada la molécula **34** realizamos la síntesis de aducto **225a** proveniente de la reacción de Ugi entre éste, el *ter*-butilisonitrilo (**146**), la 2-bromoencilamina (**147**) y el ácido 3-indolacético (**224**), en un 54% de rendimiento.

Posteriormente, se realizó la reacción de eliminación empleando la dupla de bases DBU y Et₃N utilizadas anteriormente. La obtención de la deshidroalanina **223a** se dió en un 75% de rendimiento. (Esquema 57)



Es importante mencionar que la caracterización del aducto **225a**, se llevó a cabo mediante la obtención de su derivado tipo deshidroaminoácido **223a**, debido a que las señales presentes en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C resultaron complejas, esto probablemente a la presencia de protones diasterotópicos en el aducto de Ugi.

Así, la eliminación del grupo benzoato generó resultó en la molécula **223a** permitiendo la caracterización preliminar mediante experimentos de RMN. El espectro de ^1H RMN obtenido de la deshidroalanina mencionada, se puede apreciar la señal típica simple para los metilos pertenecientes al *tert*-butilo en 0.95 ppm, dos singuletes con integración para dos átomos de hidrógeno (cada uno) pertenecientes a los dos metilenos presente en la estructura **223a**, en donde el desplazado a campo alto pertenece al α -carbonilo por la evidente “desprotección” electrónica causada por este grupo. A continuación, se pueden observar dos señales simples con integraciones para un átomo de hidrógeno, respectivamente, pertenecientes a la doble ligadura (5.41, 6.37 ppm). La región de los hidrógenos aromáticos, abarca de 6.98-7.61ppm y corresponde a la contribución total de 9 hidrógenos, proporcionada por los dos sistemas aromáticos presentes. Finalmente, encontramos el protón indólico a 9.01 ppm (Figura 9).

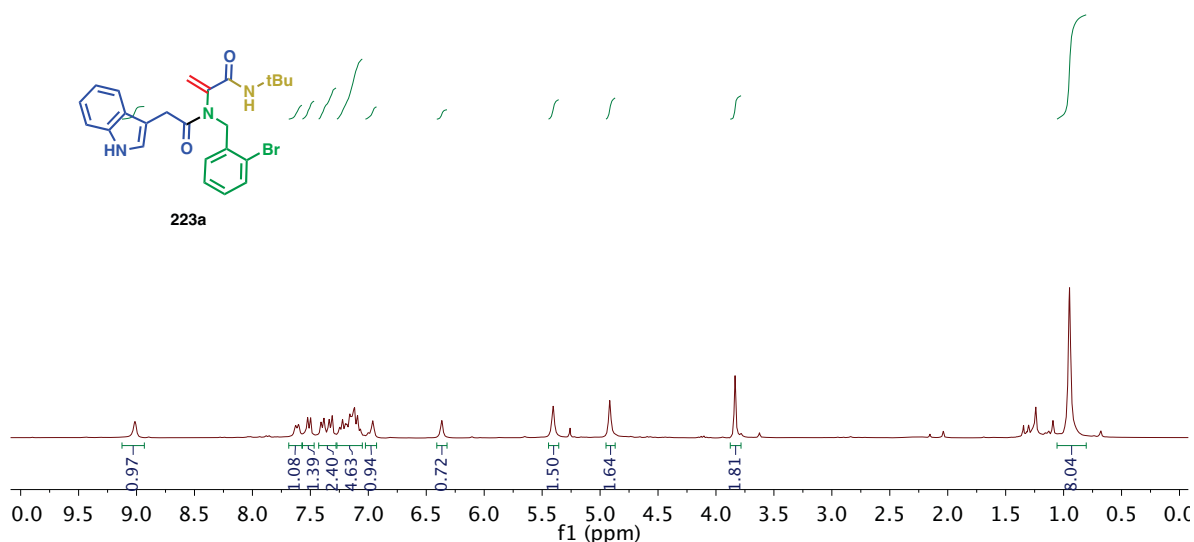
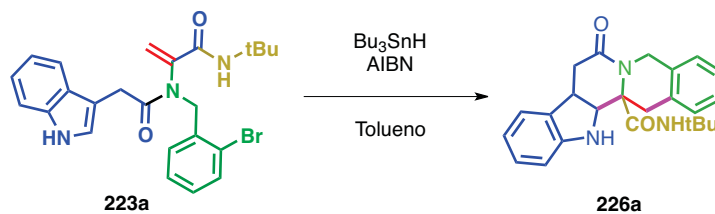


Figura 9. Espectro de RMN ^1H del compuesto **223a**.

Una vez obtenida y caracterizada la molécula **223a**, se procedió a iniciar con la experimentación necesaria para encontrar las condiciones de reacción que propiciaran la cascada radicalaria, con el fin de acceder a la estructura **226a**. (Esquema 58)



Esquema 58. Síntesis del pentacyclo **226a** mediante condiciones radicalarias aplicadas sobre la deshidroalanina **223a**

El primer intento de reacción se realizó empleando 1.2 equiv. del Bu_3SnH y 0.25 equiv. de AIBN como iniciador, a una concentración de 0.016 M. La adición de dicha dupla de reactivos al matraz que contenía la deshidroalanina **223a**, se efectuó empleando una bomba de adición programada a 1 mL/hr. Mediante la técnica de CCF se logró visualizar un producto mayoritario con un comportamiento más polar que el material de partida. Una de las principales adversidades a la que nos enfrentamos en esta parte del proyecto fue la remoción de los subproductos de estaño formados durante la reacción radicalaria. Sin embargo, se encontró que el tratamiento con CsF y filtración en gel de sílice empleando considerables volúmenes de hexano facilitaba la desaparición de señales relacionadas al $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en el espectro de RMN.

Si bien era de esperarse la preferencia de la formación de la indolina con respecto a la rearomatización del indol debido a las condiciones de reacción empleadas, de características reductoras, fue necesario realizar toda la espectroscopía pertinente para corroborar la existencia del pentacyclo **226a** con el fin de continuar con la estandarización de las condiciones de reacción.

Así, el espectro de RMN ^1H se pudo visualizar la que la región aromática (7.41-6.80 ppm) tiene un cambio evidente respecto al número de hidrógenos encontrados, desplazamiento y multiplicidad en las señales (figura 10). De manera importante se destaca la desaparición de todos los singuletes albergados de 3.75 a 6.5 ppm, provenientes de la doble ligadura y los dos metilenos presentes en el material de partida (**223a**), dando lugar a señales mucho más complejas respecto a la multiplicidad. Bajo esta premisa, podemos encontrar entre 5.12-4.39 ppm, la aparición de una señal “doble de dobles”(dd) cuya constante de acoplamiento tiene un valor de 14 Hz, cuya integración muestra un valor de dos hidrógenos H_a indicándonos que se trata de un metileno cuyo ambiente químico es diferente para cada uno de ellos. La siguiente señal encontrada de 4.03-3.80 ppm corresponde a un multiplete (m) cuya integración indica que se tratan de dos hidrógenos H_d y H_e . A su vez, se puede apreciar la presencia de un segundo “doble de dobles “(dd) con constante de acoplamiento de 14 Hz, correspondiente a otro metileno H_c . De igual manera, el análisis de la siguiente dupla de señales se asignó como el tercer metileno H_b presente en la estructura **226a**.

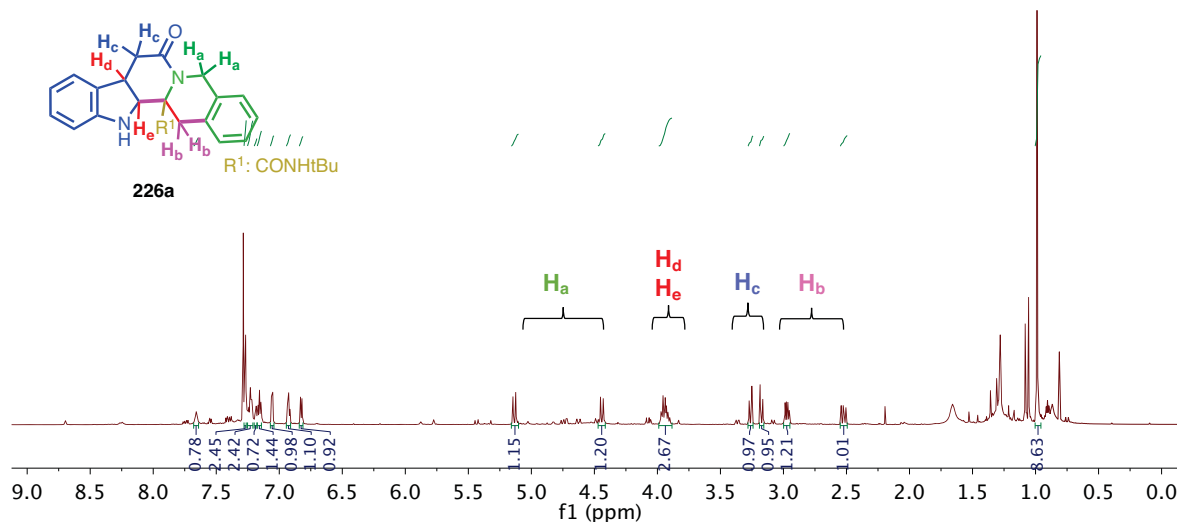


Figura 10. Espectro de RMN ¹H del compuesto **226a**.

De igual manera, el experimento HSQC nos permitió comprobar la relación de cada una de las señales presentadas en el espectro de ¹H y sus correspondientes carbonos. Así, con respecto a la señal encontrada en 4.03-3.80 ppm, se comprobó que efectivamente se trataba de una señal compuesta por dos hidrógenos pertenecientes a distintos carbonos (63.51 y 39.95 ppm), corroborando que dicha señal corresponde a los metinos del sistema indolínico (Figura 11).



Figura 11. Espectro HSQC del compuesto **226a**.

Desafortunadamente, el experimento NOESY no nos permitió obtener información acerca de la estereoquímica adquirida para los hidrógenos **H_d** y **H_e** durante el proceso de ciclación, debido al poco desdoblamiento de la señal encontrada en 4.03-3.80 ppm y la visualización de ésta como una sola, impidiendo visualizar cualquier acoplamiento (Figura 12).

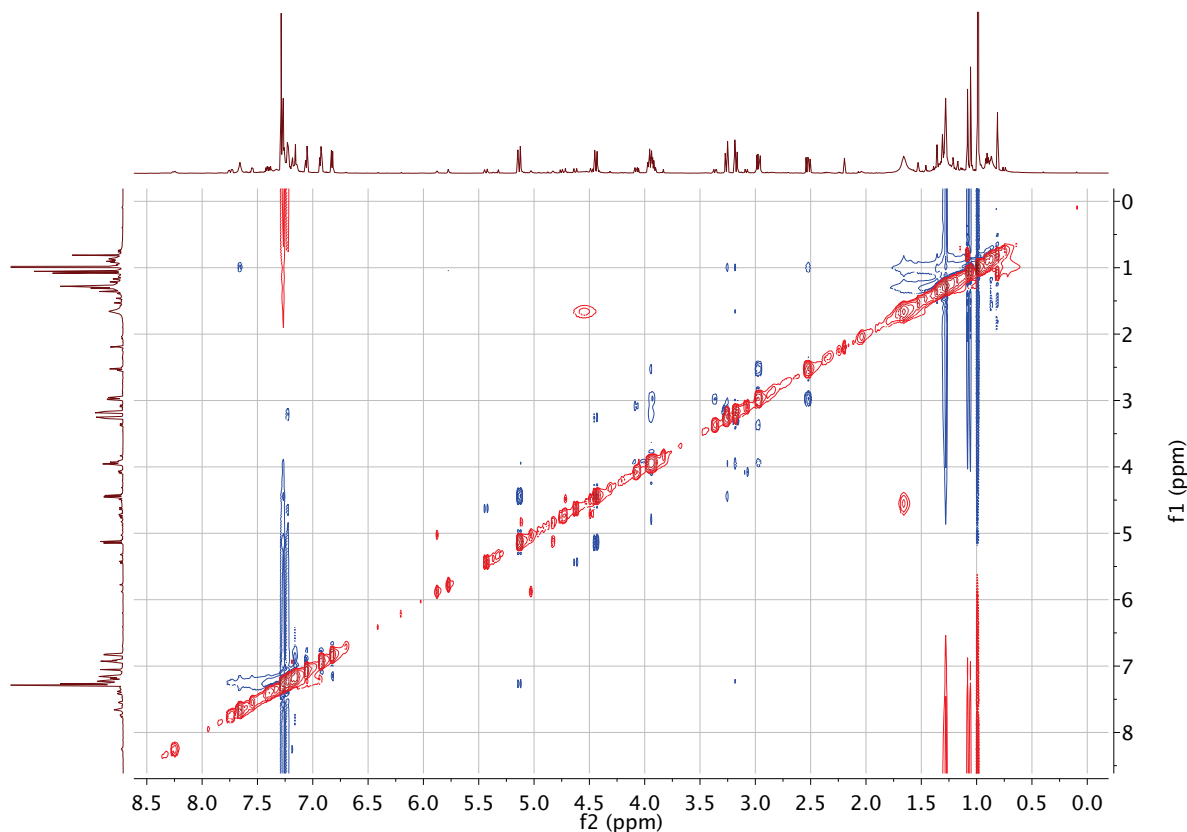


Figura 12. Espectro NOESY del compuesto **226a**.

Una vez comprobada la formación del pentaciclo indolínico **226a**, se continuó con la experimentación requerida para estandarizar las condiciones de reacción. En este contexto, como se pueden observar en los experimentos 1, 2 y 3 de la tabla 3, la reacción se ve favorecida empleando una concentración 0.032 M obteniéndose el producto con un 30% de rendimiento. Al tratar de sustituir el Bu_3SnH por tris(trimetilsilil)silano (TTMSS), del cual se conoce su buena reactividad y menor poder reductor que el Bu_3SnH en las reacciones de radicales libres, no se obtuvo un mejor resultado (experimento 4). A su vez al cambiar el iniciador por Et_3B a temperatura ambiente, no se observó formación de algún producto mayoritario (experimento 5) probablemente debido a los requerimientos energéticos de la reacción. La sustitución de AIBN por DLP para propiciar la formación del producto (**226a**), tampoco favoreció el curso de la reacción (experimento 6). Una vez hecho el análisis de estos resultados se decidió seguir empleando la dupla de Bu_3SnH y AIBN; la adición lenta (0.5 mL/hr), el cambio en la proporción de los sistemas deshidroalanina/mezcla AIBN- Bu_3SnH no mejoraron de manera considerable la formación del pentaciclo indolínico (**226a**) (experimentos 7 y 8). El aumento en la cantidad de AIBN provocó un aumento en el rendimiento de la reacción a 32%. Sin embargo el cambio a benceno como disolvente ocasionó un descenso a 17% (experimentos 9 y 10). Con los experimentos 11, 12, 13 y 14 en donde se estudió el comportamiento de la reacción variando las cantidades de AIBN y

Bu₃SnH, se logró concluir que se obtuvo el mejor resultado al utilizar 0.5 y 2.0 equivalentes, respectivamente.

Tabla 3. Estandarización de la metodología para obtener **226a**.

Experimento	Bu ₃ SnH (eq.)	AIBN (eq.)	Disolvente	226a(% de Rend.)
1	Bu ₃ SnH (1,2)	AIBN (0.25)	Tolueno ¹	26%
2	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (0.25)	Tolueno ²	28%
3	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (0.25)	Tolueno ³	30%
4	TTMSS (1,5)	AIBN(0.25)	Tolueno	Trazas
5	Bu ₃ SnH(1.5)	Et ₃ B (2.0)	Benceno	----
6	Bu ₃ SnH (2.0)	DLP (2.5)	Tolueno	Trazas
7	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (0.25)	Tolueno ⁴	Trazas
8	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (0.25)	Tolueno ⁵	22%
9	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (0.5)	Tolueno	32%
10	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (0.5)	Benceno	17%
11	Bu ₃ SnH (1.2)	AIBN (1.0)	Tolueno	25%
12	Bu ₃ SnH (1.7)	AIBN (0.5)	Tolueno	34%
13	Bu ₃ SnH (2.0)	AIBN (0.5)	Tolueno	42%
14	Bu ₃ SnH (2.0)	AIBN (1.0)	Tolueno	26%

¹ La reacción se realizó a una concentración de 0.016 M.

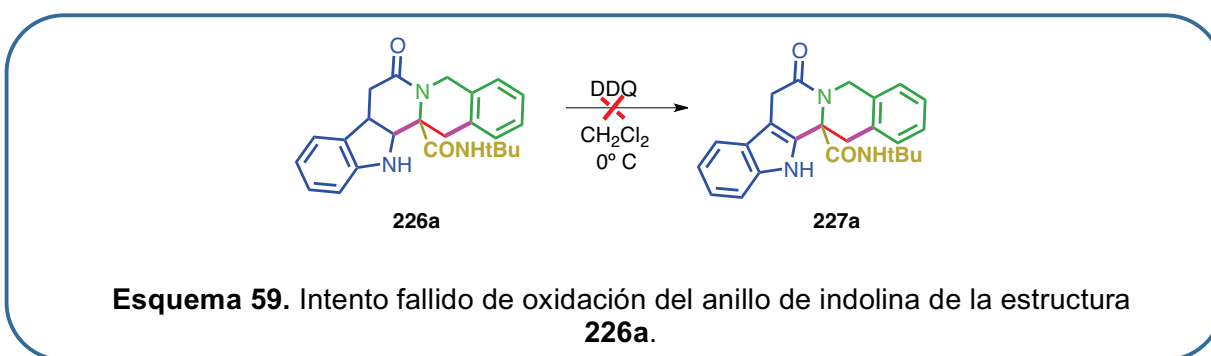
² La reacción se realizó a una concentración de 0.064 M.

³ La reacción se realizó a una concentración de 0.032 M.

⁴ La reacción se realizó haciendo una adición de .5ml/h.

⁵ La reacción se realizó empleando las siguientes proporciones con respecto a la concentración total de la reacción : 1/3(Ugi) y 2/3 (Bu₃SnH, DLP), inversa a la realizada comúnmente.

Con el fin de acercarnos aún más a la estructura del yohimbano **200**, se intentó oxidar el anillo de indolina presente en **226a**. Sin embargo, no se obtuvo un buen resultado, observándose la descomposición del compuesto (Esquema 49).



Ya estandarizadas las condiciones, se siguió con la síntesis de distintas deshidrolaninas con el fin de obtener una mayor diversidad en los pentaciclos construidos y a su vez analizar la influencia que tienen los sustituyentes en el correspondiente isonitrilo del aducto de Ugi, sobre la reacción. De manera general, podemos decir que la reacción de Ugi y la eliminación

presentan rendimientos moderados que van de 54-30% y 75-35%, respectivamente. Además de no observarse una dependencia clara con respecto a la influencia de la estructura de los isonitrilos **213** utilizados. (Tabla 4)

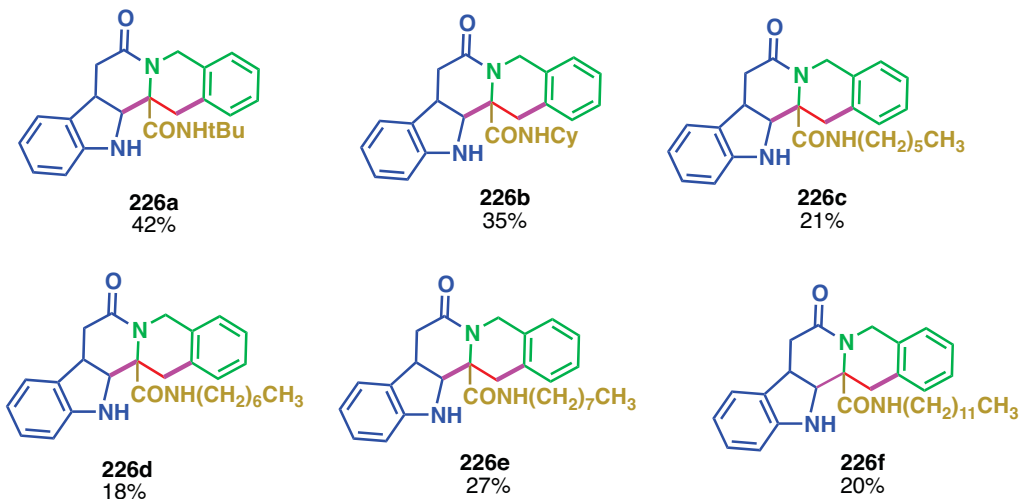
Tabla 4. Síntesis de aductos de Ugi **225** y deshidroalaninas **223**.

Experimento	R ¹	% de Rendimiento	
1	-tBu-	225a (54)	223a (75)
2	-Cy-	225b (30)	223b (76)
3	-(CH ₂) ₅ CH ₃ -	225c (36)	223c (56)
4	-(CH ₂) ₆ CH ₃ -	225d (51)	223d (42)
5	-(CH ₂) ₇ CH ₃ -	225e (44)	223e (51)
6	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃ -	225f (47)	223f (35)

*La reacción de Ugi fue realizada en una cantidad equimolar, catalizada por InCl₃, en MeOH 1M a temperatura ambiente de 24 hrs

*La reacción de eliminación fue realizada usando el aducto de Ugi (1 eq), DBU (3 eq), Et₃N (5 eq) y DCE 0.2 M y temperatura ambiente a 24 hrs.

Una vez sintetizadas las deshidroalaninas, se llevó a cabo el proceso de la doble ciclación radicalaria en cascada, empleando las condiciones previamente estandarizadas. Los resultados se muestran en el Esquema 50. Se observa un mejor rendimiento empleando en la reacción de Ugi, 2-bromobenzilamina no sustituida y *tert*-butilisonitrilo para obtener el pentaciclo **217a** en un 42% de rendimiento. El rendimiento decae a 35% al utilizar ciclohexilisonitrilo como en la estructura **217b**. El empleo de cadenas alifáticas de diferente tamaño en las moléculas **217c-217f**, no mostró una evidente dependencia respecto a la reactividad, obteniéndose rendimiento del 27%-18%. (Esquema 60)



Esquema 60. Síntesis del pentaciclos **226** análogos de Yohimbano mediante un doble ciclación radicalaria en cascada.

CONCLUSIONES

- Se logró desarrollar una metodología para la síntesis de análogos de yohimbano **226** mediante una doble ciclación radicalaria por un proceso en cascada. Se sintetizaron 6 moléculas con rendimientos moderados (42-18%).
- La metodología no demostró dependencia de los efectos estéricos presentes en la estructura de la deshidroalanina.
- Se logró la formación de las estructuras pentacíclicas **226** que presentan la misma conectividad que el producto natural yohimbano **200** en tres pasos de reacción, partiendo de materiales de fácil acceso, mediante una cascada radicalaria empleando $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ como reactivos.
- Esta metodología demuestra ser un ejemplo importante de la utilidad de los procesos post-condensación en aductos de Ugi o derivados.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

General. Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR fueron realizados en un equipo Jeol-Eclipse-300 MHz empleando CDCl_3 , como disolvente. Los desplazamientos químicos se muestran en partes por millón (ppm), usando el disolvente como referencia (CDCl_3 $\delta = 7.26$ para ^1H , $\delta = 77.16$ para ^{13}C) y el desdoblamiento de las señales es descrito como : singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), doble de dobles (ddd) y multiplete (m). Las constantes de acoplamiento están reportadas en hertz (Hz). Los espectros de masas de baja y alta resolución empleando la técnica DART⁺ y FAB⁺, se obtuvieron a través de un espectrómetro Jeol JMS-T100LC. Todos los reactivos fueron pesados y manipulados a temperatura ambiente. A menos de que se indique otra cosa, todos los reactivos y disolventes se obtuvieron comercialmente y sin purificación previa a su uso.

Procedimiento general para la reacción de Ugi-4CR.

En un matraz bola se coloca el benzoiloxiacetaldehído (4.67 mmol) y la correspondiente amina (4.67 mmol) y son disueltos en metanol 1M. La mezcla de reacción es agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente, para favorecer la formación de la imina intermedia. Después son añadidos el ácido carboxílico y el isonitrilo son añadidos en cantidades equimolares de 4.67 mmmol y se procede a dejar la reacción en agitación constante a temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, el disolvente es evaporado bajo presión reducida y el crudo de la reacción es purificado empleando cromatografía flash de columna.

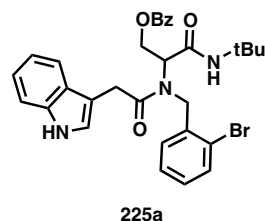
Procedimiento general para la síntesis de deshidroalaninas 223.

A una disolución del correspondiente aducto de Ugi (0.5 mmol) en dicloroetano 0.2M, a temperatura ambiente y agitación contante, se añade DBU (3mmol) y trietilamina (1mmol). Posterior a la adición, la mezcla es agitada bajo dichas condiciones durante 24 horas. A continuación, el disolvente es removido bajo presión reducida y el residuo orgánico es purificado por cromatografía flash de columna.

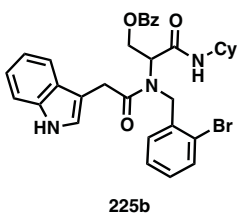
Procedimiento general para la síntesis de los derivados de Yohimbano 226.

En un matraz de 50 ml de dos bocas, equipado con una barra de agitación, se añade la correspondiente deshidrolanina (0.5 mmol, 1 equiv.), disuelta en 1/3 de la concentración total empleando Tolueno como disolvente de la reacción. En otro matraz bola de 10 ml, se añaden 2.0 equiv. de Bu_3SnH y 0.5 equiv. de AIBN con la proporción restante de la concentración total (2/3). Se desoxigenan ambos sistemas empleando una atmósfera de argón. Posteriormente, se calienta el matraz de 50 ml hasta alcanzar el punto de ebullición del disolvente Tolueno. A continuación, inicia la inyección de la mezcla AIBN/ Bu_3SnH con ayuda de una bomba de adición programada a una velocidad de inyección de 1ml/h. Una vez terminada la adición, se retira la jeringa y se deja el calentamiento a reflujo por una hora más. Después, el disolvente es evaporado bajo presión reducida y al crudo de la reacción se le añade una disolución acuosa de CsF al 2% y se deja agitar durante toda la noche. Subsecuentemente, se extrae la mezcla de reacción empleando acetato de etilo, se recolecta la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Enseguida, al crudo

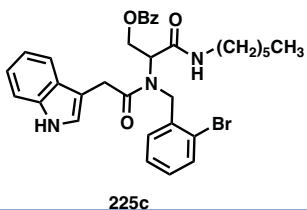
de la reacción, se le realiza una percolada en columna empleando sílica gel 35x70 como fase estacionaria y 10 volúmenes de Hexano como fase móvil (cuyas fracciones se desechan), se baja el compuesto con acetona o acetato de etilo y se evapora esta fracción empleando presión reducida. Finalmente, se aísla el pentaciclo **217** empleando cromatografía flash de columna.



2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(*tert*-butilamino)-3-oxopropil benzoato **225a**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 54 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanos). Debido a la complejidad de las señales, este compuesto no fue totalmente caracterizado hasta la obtención de la deshidroalanina.

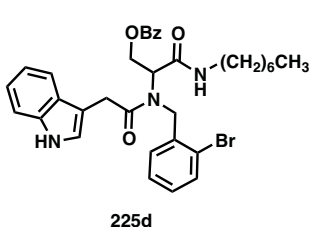


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropil benzoato **225b**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo en 30 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (20% EtOAc-Hexanos). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11-7.76 (m, 3H), 7.69 - 7.28 (m, 8H), 7.13 (dt, *J* = 18.9, 8.9 Hz, 4H), 5.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.47 -5.31 (m, 1H), 5.01 - 4.71 (m, 2H), 4.54 (dt, *J* = 13.9, 8.1 Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 1H), 3.55(m, 1H), 1.86 - 1.36 (m, 5H), 1.21 (m, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 1H), 0.88 -0.48 (m, 1H). **¹³C NMR** (76 MHz, CDCl₃) δ 173.76, 167.06, 166.02, 136.41, 135.71, 133.28, 133.23, 129.70, 129.65, 129.31, 128.76, 128.47, 127.82, 127.63, 126.98, 123.12, 122.66, 120.21, 119.18, 111.38, 108.13, 62.06, 57.26, 50.41, 48.14, 32.52, 32.37, 25.36, 24.77. **HRMS (DART⁺M⁺)** calcd for C₃₃H₃₅BrN₃O₄ : (M+1) 616.18109, encontrada: 616.18371.

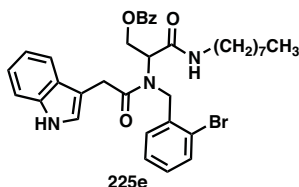


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(hexilamino)-3-oxopropil benzoato **225c**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite viscoso color café en 36 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H NMR** (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.38 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 26.2, 7.9 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 3H), 7.38 (ddd, *J* = 25.6, 16.2, 7.9 Hz, 5H), 7.14 (ddd,

$J = 16.3, 13.3, 8.0$ Hz, 5H), 6.99 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.33 (q, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 5.30 (ddd, $J = 33.8, 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.95 – 4.71 (m, 2H), 4.68 – 4.47 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.01 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.16 (tdd, $J = 30.7, 26.5, 15.5, 7.3$ Hz, 8H), 0.84 (p, $J = 11.9, 10.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 174.15, 168.07, 166.08, 136.38, 135.62, 133.31, 129.72, 129.35, 128.72, 128.49, 127.83, 127.73, 126.95, 123.48, 123.26, 122.50, 122.23, 119.98, 118.77, 111.51, 107.95, 62.18, 57.37, 50.70, 39.60, 32.23, 31.48, 29.16, 26.52, 22.62, 14.15. **HRMS (FAB⁺MH⁺)** calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{O}_4$ (M+1): 618.1967, encontrada: 618.1997.

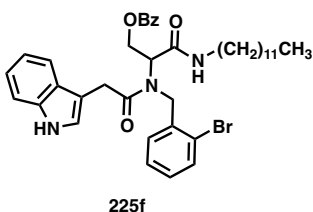


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(heptilamino)-3-oxopropil benzoato **225d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite viscoso color café en 51 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos. $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.50 (s, 1H), 8.11 – 7.83 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 3H), 7.41 (dt, $J = 21.3, 7.9$ Hz, 3H), 7.29 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.12 (dt, $J = 19.5, 7.2$ Hz, 5H), 7.04 – 6.92 (m, 1H), 6.54 – 6.29 (m, 1H), 5.30 (ddd, $J = 33.5, 8.4, 4.5$ Hz, 1H), 4.95 – 4.67 (m, 2H), 4.60 – 4.30 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.19 (dq, $J = 28.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.01 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.47 (p, $J = 7.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.35 – 1.08 (m, 8H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 174.16, 168.06, 161.65, 136.41, 135.64, 133.44, 133.31, 129.72, 129.57, 129.35, 128.72, 128.50, 127.83, 127.73, 126.95, 123.32, 122.46, 119.93, 118.74, 111.55, 107.87, 62.21, 57.35, 50.70, 39.61, 32.22, 31.92, 29.29, 26.89, 22.76, 14.24.

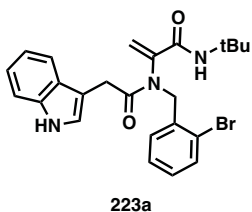


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(octilamino)-3-oxopropil benzoato **225e**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite viscoso color café en 44 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos. $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.19 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 16.6, 7.8$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 3H), 7.44 – 7.26 (m, 4H), 7.20 – 6.86 (m, 5H), 6.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.48 – 5.13 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.83 – 4.39 (m, 2H), 4.20 – 3.96 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.97 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 14.3$ Hz, 4H), 1.16 (s, 6H), 1.07 (s, 2H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 174.19, 168.17,

166.19, 136.63, 135.78, 133.36, 133.31, 129.71, 129.55, 129.37, 128.72, 128.54, 127.88, 127.05, 126.44, 123.70, 122.54, 119.72, 118.65, 111.82, 107.49, 62.43, 57.21, 50.80, 39.70, 32.28, 31.95, 29.33, 29.19, 28.71, 26.93, 22.80, 14.32. **HRMS (FAB⁺MH⁺)** calculada para C₃₅H₄₁BrN₃O₄ (M+1): 646.2280, encontrada: 645.2294

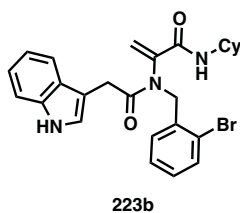


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-3-(dodecilamino)-3-oxopropil benzoato **225f**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite viscoso color café en 47 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H NMR** (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 – 8.07 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* = 28.9, 7.7 Hz, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 3H), 7.39 (tt, *J* = 19.7, 6.9 Hz, 5H), 7.23 – 6.95 (m, 5H), 6.26 – 6.15 (m, 1H), 5.41 – 5.20 (m, 1H), 4.92 – 4.71 (m, 2H), 4.66 – 4.31 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.03 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 20.2 Hz, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 174.01, 168.02, 166.01, 136.34, 135.63, 133.51, 133.30, 133.25, 130.20, 129.72, 129.32, 128.47, 127.81, 127.69, 126.95, 123.09, 122.61, 120.09, 118.87, 111.41, 108.18, 62.11, 57.39, 50.65, 39.55, 32.31, 32.02, 29.78, 29.75, 29.66, 29.47, 29.35, 29.25, 26.89, 22.79, 14.23. **HRMS (FAB⁺MH⁺)** calculada para C₃₉H₄₈BrN₃O₄ (M+1): 702.2906, encontrada: 702.2915.

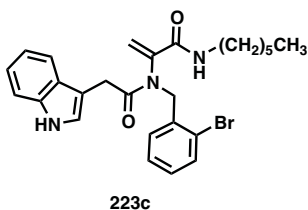


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-(*tert*-butyl)acrilamidq **223a**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido amarillo pálido en 75 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). **¹H NMR** (301 MHz, Chloroform-*d*) : 9.01 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.95 (s, 9H). **¹³C NMR** (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) 172.32, 162.04, 143.01, 136.42, 135.88, 133.08, 131.70, 129.74, 128.09, 127.12, 124.70, 124.18, 123.37, 122.25, 119.73, 118.84, 111.68, 107.81, 51.57, 51.22, 31.96, 28.00. **HRMS (DART⁺M⁺)** calculada para C₂₄H₂₆BrN₃O₂ (M+1): 468.12866, encontrada: 468.12857.

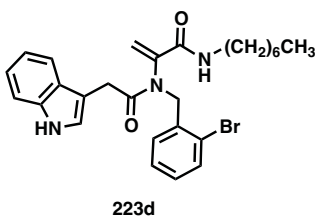
2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-ciclohexilacrilamida **223b** Usando el procedimiento



general, el compuesto fue obtenido como un aceite amarillo pálido en 76 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 – 7.04 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.85 – 5.21 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.32 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 0.93 (m, 2H), 0.94 – 0.79 (m, 1H), 0.78 – 0.55 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 171.99, 162.07, 142.09, 136.26, 135.82, 133.12, 131.63, 129.65, 128.01, 127.15, 123.86, 123.78, 122.33, 119.84, 119.03, 111.34, 108.36, 51.41, 48.78, 32.34, 31.72, 25.43, 24.81. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+1$): 494.14431, encontrada: 494.145580.

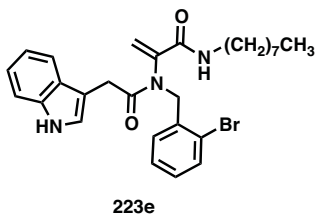


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-hexilacrilamida **223c** Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite color ambar en 56 % de rendimiento, empleando el método de $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.14 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), (dq, $J = 29.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.25 (ddt, $J = 7.2, 5.6, 3.5$ Hz, 2H), 1.21 – 1.11 (m, 3H), 1.10 – 0.97 (m, 3H), 0.89 – 0.79 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 172.37, 162.98, 141.64, 136.43, 135.69, 133.00, 131.11, 129.54, 127.93, 127.04, 124.51, 124.02, 122.16, 119.68, 118.75, 111.63, 107.59, 51.18, 39.97, 32.08, 31.48, 28.90, 26.61, 22.60, 14.16. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+1$): 496.15996, encontrada: 496.16024.

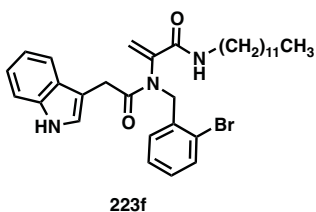


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-heptilacrilamida **223d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite color ambar en 42 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.97 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 2H), 7.10 (q, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.84 – 5.76 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 1.43 (dt, $J = 17.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.32 – 1.21 (m,

4H), 1.20 – 1.11 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM- D) δ 162.93, 161.55, 141.66, 136.38, 135.70, 133.01, 131.17, 129.55, 127.94, 127.03, 124.47, 124.05, 122.22, 119.74, 118.78, 111.57, 107.64, 51.18, 39.96, 32.09, 31.78, 28.97, 26.90, 22.68, 14.20. **HRMS (DART $^+M^+$)** calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($M+1$): 510.17396, encontrada: 510.17561.

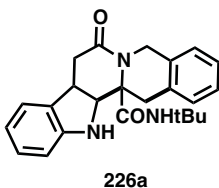


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-octilacrilamida **223e**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite color ambar en 51 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). ^1H NMR (301 MHz, Chloroform- d) δ 8.61 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.22 (dq, $J = 26.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.34 – 1.10 (m, 12H), 1.03 (s, 3H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM- D) δ 172.21, 162.83, 141.73, 136.29, 135.71, 133.02, 131.29, 129.57, 127.94, 127.04, 124.34, 124.06, 122.36, 119.88, 118.89, 111.41, 107.88, 51.18, 39.90, 32.07, 31.87, 29.60, 29.25, 28.89, 26.92, 22.73, 14.20.

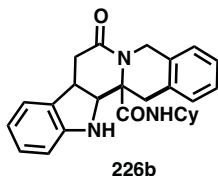


2-(*N*-(2-bromobencil)-2-(1*H*-indol-3-il)acetamido)-*N*-dodecilacrilamida **223f**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un aceite color ambar en 35 % de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc-Hexanos). ^1H NMR (301 MHz, Chloroform- d) δ 9.02 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.02 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.20 (s, 19H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, CHLOROFORM- D) δ 172.40, 162.93, 141.64, 136.39, 135.70, 133.01, 131.17, 129.55, 127.94, 127.04, 124.58, 124.10, 122.21, 119.74, 118.78, 111.59, 107.56, 51.18, 39.98, 32.13, 32.03, 29.76, 29.72, 29.63, 29.48, 29.35, 28.93, 26.97, 22.81, 14.27. **HRMS (DART $^+M^+$)** calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ($M+1$): 580.25134, encontrada: 580.25386.

N-(*tert*-butil)-7-oxo-5,7,8,8a,13,13a,13b,14-octahidroindolo[2',3':3,4]pirrido[1,2-*b*]isoquinolina-

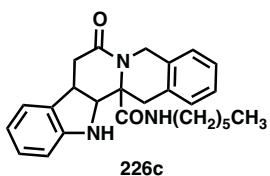


13b-carboxamida **226a**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo pálido en 42% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (10% EtOAc-Hexanos) $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.03 – 3.80 (m, 2H), 3.29 – 3.09 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 0.96 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 171.00, 170.45, 148.23, 135.90, 133.80, 132.74, 131.19, 128.44, 127.57, 126.30, 124.14, 122.37, 112.93, 64.56, 63.51, 50.99, 43.33, 39.95, 39.03, 36.39, 28.20. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+1$): 390.21886, encontrada: 390.21815



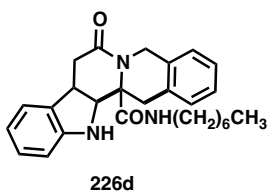
N-ciclohexil-7-oxo-5,7,8,8a,13,13a,13b,14-octahidroindolo[2',3':3,4]pirriido[1,2-*b*]isoquinolina-13b-carboxamida **226b**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo pálido en 35% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (10% EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (qd, $J = 9.7, 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.86 (q, $J = 7.5, 6.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.91 – 3.75 (m, 1H), 3.47 (tdt, $J = 12.9, 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.31 – 3.11 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.3, 11.5$ Hz, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 1H), 1.44 (q, $J = 6.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 1.19 – 1.11 (m, 1H), 1.10 – 0.92 (m, 2H), 0.86 (td, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 170.96, 170.55, 148.43, 135.56, 133.16, 132.67, 128.49, 127.74, 127.65, 127.60, 126.28, 124.10, 122.01, 112.50, 64.52, 64.14, 48.04, 43.49, 39.97, 39.45, 36.45, 36.45, 32.70, 31.52, 30.28, 29.79, 25.49, 24.61, 24.35. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$: 416.23267, encontrada: 416.23380

N-hexil-7-oxo-5,7,8,8a,13,13a,13b,14-octahidroindolo[2',3':3,4]pirriido[1,2-*b*]isoquinolina-13b-carboxamida **226c**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido color



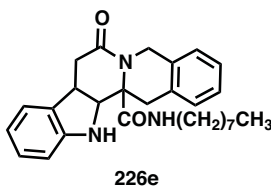
amarillo pálido en 21% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (10% EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.78 – 7.59 (m, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.03 – 4.64 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.94 – 3.73 (m, 1H), 3.38 – 3.03 (m, 2H), 2.96 – 2.77 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 15.3, 11.7$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.49 (dq, $J = 15.2, 7.8, 7.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.38 – 1.23 (m, 2H), 1.22 – 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.59, 171.07, 148.53, 135.29, 132.82, 132.66, 128.55, 127.86, 127.66, 127.57, 126.21, 124.06, 121.75, 112.26, 64.76, 64.33, 43.60, 39.87, 39.66, 39.62, 36.46, 31.47, 29.23, 26.41, 22.51, 14.12.

HRMS (DART $^+\text{M}^+$) calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$: 418.24813, encontrada: 418.24945

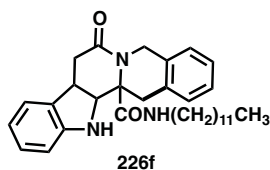


N-heptil-7-oxo-5,7,8,8a,13,13a,13b,14-octahydroindolo[2',3':3,4]pirridol[1,2-*b*]isoquinolina-13b-carboxamida **226d**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo pálido en 18% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (10% EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 7.57 (ddq, $J = 34.8, 17.2, 9.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (ddt, $J = 13.0, 9.4, 5.5$ Hz, 3H), 7.06 (ddt, $J = 28.4, 14.8, 7.1$ Hz, 2H), 6.91 – 6.68 (m, 1H), 5.97 – 5.55 (m, 1H), 5.18 – 4.76 (m, 1H), 4.62 – 4.23 (m, 1H), 4.09 – 3.66 (m, 1H), 3.37 – 2.97 (m, 3H), 2.86 (ddd, $J = 15.8, 10.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 1.50 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (s, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 171.56, 171.04, 148.48, 135.27, 133.01, 132.83, 132.64, 128.56, 127.84, 127.68, 127.60, 126.25, 124.08, 121.81, 112.26, 64.77, 64.36, 43.60, 41.89, 39.65, 38.30, 31.80, 29.60, 28.94, 26.88, 22.66, 14.14. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$: 432.26646, encontrada: 432.26510.

N-octil-7-oxo-5,7,8,8a,13,13a,13b,14-octahydroindolo[2',3':3,4]pirridol[1,2-*b*]isoquinoline-13b-carboxamida **226e**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo pálido en 27% de rendimiento,



empleando el método de cromatografía flash en columna (10% EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.18 – 8.06 (m, 1H), 7.78 – 7.51 (m, 3H), 7.47 (td, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.47 (dd, $J = 15.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.30 – 4.11 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.3, 11.7$ Hz, 1H), 1.88 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.56 – 1.47 (m, 3H), 1.44 – 1.35 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 13H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.90, 171.34, 161.67, 135.61, 133.10, 132.93, 128.82, 128.13, 127.94, 127.85, 126.48, 124.34, 122.04, 112.54, 65.00, 64.56, 43.85, 40.16, 39.95, 39.84, 38.59, 36.76, 32.15, 29.88, 29.55, 27.23, 27.03, 23.00, 14.46. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$: 446.27949, encontrada: 446.28075.



N-dodecyl-7-oxo-5,7,8,8a,13,13a,13b,14-octahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[1,2-*b*]isoquinoline-13b-carboxamide **226f**. Usando el procedimiento general, el compuesto fue obtenido como un sólido color amarillo pálido en 20% de rendimiento, empleando el método de cromatografía flash en columna (30% EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (301 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (q, $J = 8.9, 8.5$ Hz, 4H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 – 6.72 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 69.1$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.85 (dq, $J = 15.4, 6.9$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 15.4, 11.7$ Hz, 1H), 1.25 (s, 13H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 5H), 0.96 – 0.80 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 171.52, 171.00, 148.50, 135.24, 133.01, 132.82, 132.67, 128.57, 127.85, 127.68, 126.26, 124.08, 121.78, 112.23, 64.81, 64.44, 43.63, 39.86, 39.72, 39.66, 36.42, 32.01, 29.74, 29.70, 29.51, 29.45, 29.30, 29.27, 26.75, 22.79, 14.22. **HRMS (DART $^+\text{M}^+$)** calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2$: 502.34123, encontrada: 502.34335.



Photo-induced coupling of tertiary amines with Ugi-derived dehydroalanines as a practical device in the synthesis to 2,4-diaminobutyric acid derivatives

Katy Medrano-Urbe, Luis D. Miranda *

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, Ciudad de México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 July 2019

Revised 6 September 2019

Accepted 12 September 2019

Available online 13 September 2019

Keywords:

Ugi reaction

Dehydroalanines

Amine coupling

Photo-induced reaction

ABSTRACT

An Ir-mediated photocatalytic coupling of tertiary amines with Ugi-dehydroalanines was developed as an entry to medicinally important 2,4-diaminobutyric acid derivatives. In the process the 2,4-diaminobutyric acid framework is assembled directly embedded into a peptoid structure, via the construction of the $C_3(sp^3)$ - $C_4(sp^3)$ bond, through a C-H functionalization. The photocatalyzed oxidation of the tertiary amine produce a free radical intermediate which reacts with the double bond present in the dehydroalanines. The complete protocol comprises an Ugi 4-CR followed by an elimination reaction and the photo-induced coupling. Using this strategy, 15 new diversely substituted unnatural α,γ -diamino acids peptide derivatives were prepared in low to good yields.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

L-2,4-Diaminobutyric acid **1** (L-DABA) [1] is a neurotoxic naturally occurring non-proteinogenic diamino acid found in significant quantity in certain *Lathyrus* and related seeds (Fig. 1) [2]. It is also an important component of particular bacterial cell walls [3]. Although this amino acid is not frequently incorporated into protein chains, it is an important molecular motif found in a number of natural peptide antibiotics, including members of the non-ribosomal cyclic polypeptide polymyxin family [4]. Polymyxins B (2 and 3) and E (colistin) which include up to six L-DABA units, are used as the last therapeutic alternative for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Klebsiella pneumoniae* [5]. Among other important peptide antibiotics incorporating L-DABA units are polypeptin [6] and comirin [7]. L-DABA is commercially available and is generally used in classic stepwise peptide coupling sequences when necessary. Furthermore, synthesis of the 2,4-diaminobutyric acid derivatives involves reaction of an amine source, either by a substitution process with methyl 4-bromo-2-phthalimidobutyrate, or via the ring-opening process of *N*-acylated-2-amino-4-butyrolactones [8]. Michael addition of the enolate of glycine derivatives to nitroalkenes gives access to 2-substituted-4-diaminobutyric acids (after reduction) through the construction of the C_2 - C_3 bond [9]. Other syntheses involves the Hofmann degradation [10] or the Curtius [11] and Schmidt reactions of glutamic acid [12]. Interestingly, a

formal cycloaddition between simple ethyl acrylate and diazomethane has also been described to generate the DABA ethyl ester, after a reductive ring opening process of the pyrazoline intermediate [13].

On the other hand, due to its balance between stability and reactivity, the double bond in dehydroalanine (Dha) scaffolds **6** is a unique synthetic platform for further modifications. In this context, in the last years post-translationally modified proteins have been accessed by the direct functionalization of dehydroalanine double bonds [14,15]. The olefin present in the Dha has served as a pivotal template for various synthetic transformations such as polar and radical additions, metal-catalyzed cross-couplings, and cycloadditions [16]. The direct radical addition to Dha's holds special significance because this process allows formation of a new C-C bond, and reaction conditions utilized for this purpose range from the use of classic Bu_3SnH as propagator [17] to metal-catalyzed processes [18]. Along this line, Jui and coworkers recently developed a photocatalytic method for the direct addition of tertiary amines (**4**) to Dha derivatives (**6**) via the SET-induced generation of an α -amino radical intermediate **5** through a C-H functionalization (Scheme 1) [19]. It is important to note that this highly valuable process assembles the DABA framework directly embedded into a peptide structure, via the construction of the $C_3(sp^3)$ - $C_4(sp^3)$ bond (Scheme 1).

As part of our ongoing program to the diversification of Ugi-derived Dha's **6** [20], we observed that a tertiary amine could undergo also photocatalytic-induced reductive addition to the

* Corresponding author.

E-mail address: lmiranda@unam.mx (L.D. Miranda).

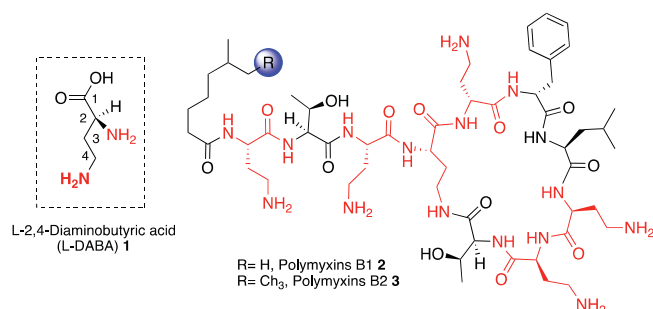
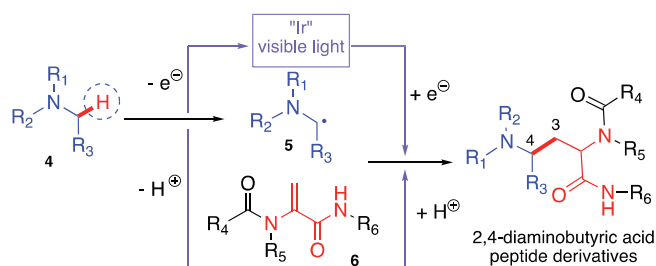
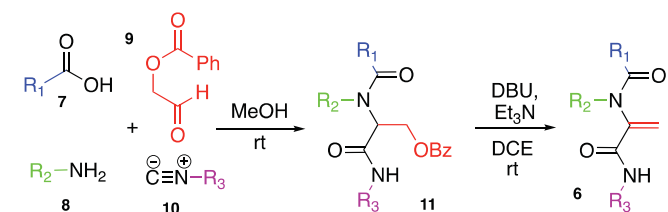


Fig. 1. L-2,4-Diaminobutyric acid (L-DABA) and polymyxins B.



double bond of these readily available substrates (Table 2). Furthermore, considering that earlier we had demonstrated that dehydroalanines **6** could be prepared by using an Ugi four-component reaction (Ugi 4-CR) followed by an elimination process (Table 1) [21], the protocol might represent a practical three-step entry to diversely substituted peptide-DABA libraries. Diversification vectors would result simply by the judicious choice of the starting four component-input set in the Ugi-4CR. Herein, we address this task and describe our earlier results of the development of a photocatalytic-induced addition of tertiary amines to Ugi-derived dehydroalanines.

Table 1
Ugi 4-CR and the elimination process.

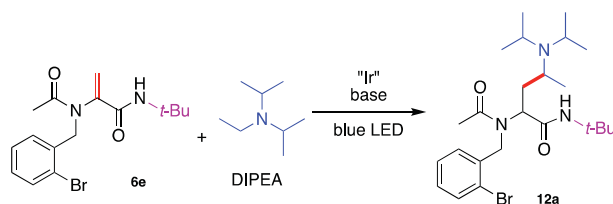


Exp ^[a]	R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)
1	Ph-	2-Br-Bn-	<i>t</i> -Bu	11a (30) 6a (42)
2	Ind-CH ₂ -	2-Br-Bn-	CyHex	11b (30) 6b (76)
3	Ind-CH ₂ -	(CH ₂) ₅ CH ₃ -	CyHex	11c (53) 6c (54)
4	CH ₃	4-OMe-Bn-	<i>t</i> -Bu	11d (58) 6d (94)
5	CH ₃	2-Br-Bn-	<i>t</i> -Bu	11e (30) 6e (95)
6	Furan	(CH ₂) ₅ CH ₃ -	CyHex	11f (58) 6f (27)
7	Furan	(CH ₂) ₅ CH ₃ -	<i>t</i> -Bu	11g (51) 6g (46)
8	Furan	2-Br-Bn-	<i>t</i> -Bu	11h (25) 6h (46)
9	CH ₃	Bn	CyHex	11i (37) 6i (70)
10	CH ₃	Bn	<i>t</i> -Bu	11j (39) 6j (43)
11	CH ₃	<i>t</i> -Bu	CyHex	11k (65) 6k (59)
12	CH ₃	3,4-OMe-Bn-	<i>t</i> -Bu	11l (26) 6l (22)

We started our investigation with the synthesis of different Ugi adducts under the reported optimized conditions using equimolar amounts of the four components in methanol (1 M) at room temperature, for 24 h (Table 1). As reported earlier the use of the benzyloxyacetaldehyde **9** was necessary as the aldehyde component since this substitution allows the subsequent elimination process. Complementary commercial benzoic, indoleacetic, acetic and furoic acids were used as the acid components **7**. Furthermore, amines such as 2-Br-benzylamine, *n*-hexylamine, benzylamine, *tert*-butylamine, 3,4-dimethoxybenzylamine, and 4-methoxybenzylamine were chosen to expand diversification of the protocol. Two isocyanides (*tert*-butylisocyanide and cyclohexylisocyanide) completed the four-component set of the study. As described in Table 1, the Ugi reaction proceeded in low to moderate yields (20–65%). Then, with the Ugi adducts in hand, the elimination optimization process of the benzyloxy group was carried out. After a short optimization process, we found that the reaction showed better performance using a combination of Et₃N and DBU as the basic medium [21]. Thus, under these conditions the corresponding dehydroalanines **6a–l**, were obtained in moderate to good yields (20–95%). In general, the adducts derived from cyclohexyl isocyanide showed improved efficiency as compared to their *tert*-butyl analogs, perhaps owing to steric issues (Table 1).

Then, we began the investigation of the optimal reaction conditions for the proposed photocatalytic coupling process to obtain the 1,4-DABA peptide scaffolds via the C₃(sp³)-C₄(sp³) bond formation. To this end, dehydroalanine **6e** and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA, Hünig base) were utilized as model substrates. In the first attempt, reaction of 1.5 equivalents of DIPEA and [Ir(dtbbpy)(ppy)₂] PF₆ (1% mol) with **6e** gave the expected coupling product **12a** in 36% yield (Table 2, entry 1). In control experiments, we verified that, the reaction did not work in either the absence of light irradiation or in the absence of the photocatalyst (Table 2, entries 2 and 3). We found that acetonitrile provided a greater yield of the expected product **12a** compared with other solvents such as dimethylacetamide, dichloroethane and toluene (entries 4–6). Photocatalysts such as Ir(ppy)₃ and Ru(BPY)₃ were evaluated, however the [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]PF₆ complex was found to be the more efficient for the process (entries 7 and 8) [10]. Then, the

Table 2
Optimization of the photocatalytic coupling process.



Exp ^[a]	Photocatalyst	Base ^[b]	Solvent ^[c]	Yield (%)
1	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	–	MeCN	36
2	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	–	MeCN	NR
3	–	–	MeCN	NR
4	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	–	DMA	10
5	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	–	DCM	20
6	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	–	Toluene	25
7	Ir(ppy) ₃	–	MeCN	NR
8	Ru(BPY) ₃	–	MeCN	NR
9	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	–	MeCN	47
10	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DMAP	MeCN	44
11	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	DBU	MeCN	12
12	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	Na ₂ HPO ₄	MeCN	43
13	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂] PF ₆	Na ₂ CO ₃	MeCN	51

substrate molar ratio was investigated, observing a higher yield when three equivalents of amine and 2 mol% of the iridium photocatalyst were utilized (entry 9). Different organic and inorganic bases such as DMAP, DBU, Na_2HPO_4 , Na_2CO_3 were evaluated as additives, with Na_2CO_3 being the most effective with 51% yield of the desired product **12a** (entries 10–13).

At this point, we set up the conditions of entry 13 as the optimal ones and used them in further experiments. It is worth mentioning that at the outset of the study, we faced some problems for the isolation and characterization of compound **12a**, because it was undetectable under UV light. This problem was resolved using ninhydrin stain. The complete identification of the structure of the diastereomer *major-12a* was initially carried out by its spec-

troscopy data and further confirmed by single crystal X-ray analysis [22] (Table 3). The minor diastereoisomer (*minor-12a*) was isolated in 13% yield along with 7% of the corresponding dehalogenated product **14** (see Supporting Information).

With the optimized conditions in hand, we set out to synthesize a series of different 2,4-diaminobutyric acid peptide derivatives using the Hünig base. However, as expected this reagent always afforded an inseparable and complicated to identified, diastereoisomeric mixture of the product. For this reason, at this point, we chose to focus on isolating only the major product in further three more examples (**12b-d**, Table 3). Fortunately, diastereoisomeric mixture is not possible when the *N,N*-dimethylaniline is used, and superior yields were observed in the coupling process using this amine. In general good yields (32–89%) were observed in most experiments when the Ugi-derived dehydroalanines were submitted to the photocatalytic coupling conditions. It is important to note that bromo-aromatic derivatives (**12a**, **d** and **13a**, **b**, **d**, **g**), which might be reactive in related coupling conditions (e.g., Pd-mediated cross-coupling or anionic protocols), proved to be compatible with the photocatalytic conditions. The reaction worked well with dehydroalanines bearing aromatic (with MeO- groups) and heteroaromatic systems such as furan (**12d** and **13e-g**) and indole (**12b** and **13b**) as well as aliphatic chains (**12b** and **13e-f**). However, we did not observe a clear trend regarding how the substituent on the dehydroalanines affected the reaction (Table 3). At this stage, Table 3 demonstrates, at least preliminarily, that the photoredox coupling process provides a straightforward method to incorporate tertiary amines to Ugi-dehydroalanines as an entry to medicinally important 2,4-DABA derivatives. Indeed, the three-step protocol delivered 15 new and interesting derivatives of unnatural α,γ -diamino acid peptoids with diverse substituents.

In summary, an Ir-mediated photocatalytic coupling of tertiary amines with Ugi-dehydroalanines was developed as an entry to medicinally important 2,4-diaminobutyric acid derivatives. This highly valuable process assembles the DABA framework directly embedded into a peptoid structure, via the construction of the $\text{C}_3(\text{sp}^3)\text{--C}_4(\text{sp}^3)$ bond, through a C–H functionalization. The complete protocol comprises a Ugi 4-CR followed by an elimination reaction and the photo-induced coupling. Using this strategy, 15 interesting new unnatural α,γ -diamino acid peptide derivatives with diverse substitution patterns were prepared. The structure of the 2,4-DABA derivatives might be adjusted by a judicious choice of the starting four component-input set in the Ugi-4CR. This study streamlines the photocatalytic-induced formation of an α -amino carbon radical and its further functionalization. Further optimization of the protocol and extension to more complex substrates is currently under study in our laboratory.

Acknowledgments

Financial support from CONACYT (284976) is gratefully acknowledged. We also thank R. Patiño, A. Peña, E. Huerta, I. Chavez, R. Gabiño, Ma. C. García-González, L. Velasco and J. Pérez for technical support with a special acknowledgement to S. Hernández-Ortega for the X-ray analysis.

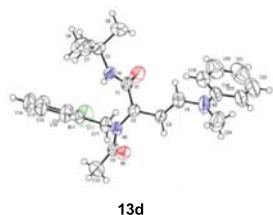
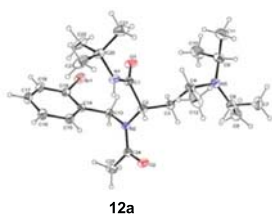
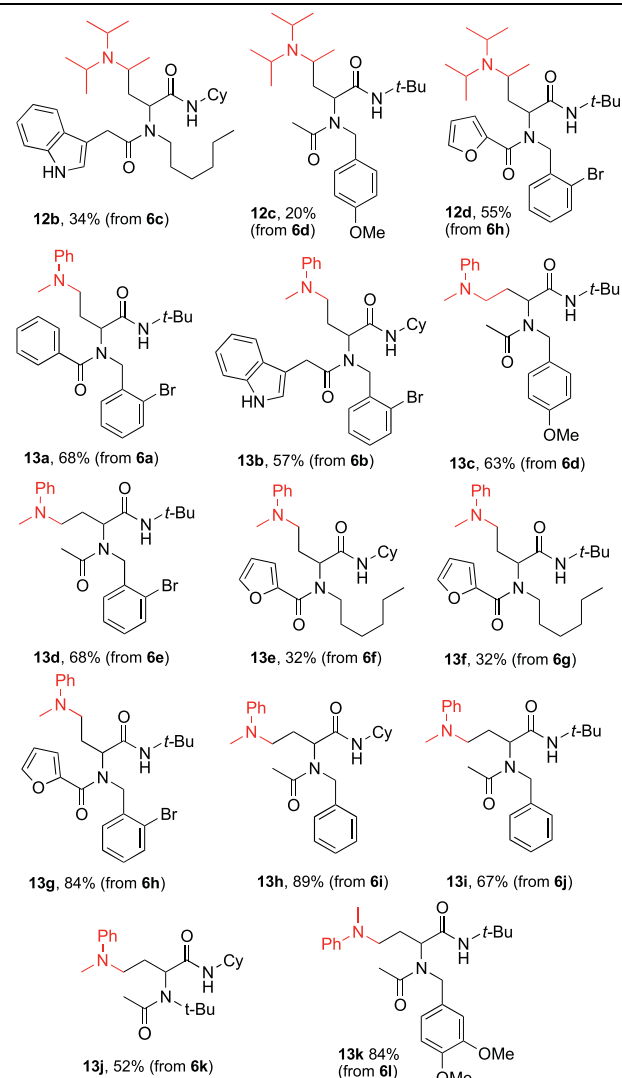
Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151152>.

References

- [1] R.M. O'Neal, C.-H. Chen, C.S. Reynolds, S.K. Meghal, R.E. Koeppel, *Biochem. J* 106 (1968) 699–706.

Table 3
Products of the Ir-mediated photo-induced.



- [2] (a) C. Ressler, P.A. Redstone, R.H. Erenberg, *Science* 134 (1961) 188–190;
(b) E.A. Bell, *Nature* 193 (1962) 1078–1079;
(c) C.H. Van Etten, R.W. Miller, *Econ. Bot.* 17 (1963) 107–109;
(d) E.A. Bell, *J. Agric. Food Chem.* 51 (2003) 2854–2865.
- [3] (a) H.R. Perkins, C.S. Cummins, *Nature* 201 (1964) 1105–1107;
(b) H.N. Christensen, G. Ronquist, *J. Membr. Biol.* 127 (1992) 1–7.
- [4] G.C. Ainsworth, A.M. Brown, G. Brownlee, *Nature* 160 (1947) 263.
- [5] (a) J. Li, R.L. Nation, R.W. Milne, J.D. Turnidge, K. Coulthard, *Int. J. Antimicrob. Agents* 25 (2005) 11–25;
(b) M.E. Falagas, P.I. Rafailidis, D.K. Matthaïou, S. Virtzili, D. Nikita, A. Michalopoulos, *Int. J. Antimicrob. Agents* 32 (2008) 450–454;
(c) R. Valencia, L.A. Arroyo, M. Conde, J.M. Aldana, M.J. Torres, F. Fernandez-Cuenca, J. Garnacho-Montero, J.M. Cisneros, C. Ortiz, J. Pachon, J. Aznar, *J. Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30 (2009) 257–263;
(d) T. Velkov, K.D. Roberts, R.L. Nation, J. Wang, P.E. Thompson, J. Li, *ACS Chem. Biol.* 9 (2014) 1172–1177.
- [6] J.A. Sogn, *J. Med. Chem.* 19 (1976) 1228–1231.
- [7] W.G. Forsyth, *Biochem. J.* 59 (1955) 500–506.
- [8] T. Sheradsky, Y. Knobler, M. Frankel, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 1482–1487.
- [9] Q. Li, C.-H. Ding, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Org. Lett.* 12 (1080) (2010) 1083.
- [10] V. Bruckner, J. Kovács, K. Kovács, *J. Chem. Soc.* (1953) 1512–1514.
- [11] S. Akabori, S. Numano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 11 (1936) 214–217.
- [12] [12] D.W. Adamson, *J. Chem. Soc.* (1939) 1564–1565;
[12] S. Rothchild, M. Fields, *J. Org. Chem.* 16 (1951) 1080–1081.
- [13] H.E. Carter, F.R. Van Abeele, J.W. Rothrock, *J. Biol. Chem.* 178 (1949) 325–334.
- [14] G.J.L. Bernardes, J.M. Chalker, J.C. Errey, B.G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 5052–5053.
- [15] [15] C.D. Spicer, B.G. Davis, *Nat. Commun.* 5 (2014) 4740;
[15] J. Dadová, S.R. Galan, B.G. Davis, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 46 (2018) 71–81.
- [16] J.W. Bogart, A.A. Bowers, *Org. Biomol. Chem.* (2019).
- [17] (a) A. Sutherland, J.C. Vederas, *Chem. Commun.* (2002) 224–225;
(b) M.P. Sibi, Y. Asano, J.B. Sausker, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 40 (2001) 1293–1296;
(c) A.L.J. Beckwith, C.L. Chai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1990) 1087–1088;
(d) J.R. Axon, A.L.J. Beckwith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 24 (1995) 549–550;
(e) R.C.F. Jones, D.J.C. Berthelot, J.N. Iley, *Chem. Commun.* (2000) 2131–2132;
(f) R.C.F. Jones, D.J.C. Berthelot, J.N. Iley, *Tetrahedron* 57 (2001) 6539–6555;
(g) M.M. Kabat, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 7521–7524.
- [18] (a) C. Dupuy, C. Petrier, L.A. Sarandeses, J.L. Luche, *Synth. Commun.* 21 (1991) 643–651;
(b) J.L. Luche, C. Allavena, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5369–5372;
(c) C. Petrier, C. Dupuy, J.L. Luche, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3149–3152;
(d) J. Wang, H. Lundberg, S. Asai, P. Martín-Acosta, J.S. Chen, S. Brown, W. Farrell, R.G. Dushin, C.J. O'Donnell, A.S. Ratnayake, P. Richardson, Z. Liu, T. Qin, D.G. Blackmond, P.S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 26 (2018) 201806900.
- [19] (a) R.A. Aycock, C.J. Pratt, N.T. Jui, *ACS Catal.* 8 (2018) 9115–9119;
(b) For a recent example for radical addition to Dha's see J.-A. Shin, J. Kim, H. Lee, S. Ha, H.Y. Lee, *J. Org. Chem.* 84 (7) (2019) 4558–4565.
- [20] (a) M.C. García-González, E. Hernández-Vázquez, R.E. Gordillo-Cruz, L.D. Miranda, *Chem. Commun.* 51 (2015) 11669–11672;
(b) L.D. Miranda, E. Hernández-Vázquez, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 10611–10623;
(c) E. Hernández-Vázquez, L.D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* 14 (2016) 4875–4884;
(d) D.A. Contreras-Cruz, M.A. Sanchez-Carmona, F.A. Vengoechea-Gómez, D. Peña-Ortiz, L.D. Miranda, *Tetrahedron* 73 (2017) 6146–6156.
- [21] K. Pérez-Labrada, E. Flórez-López, E. Paz-Morales, L.D. Miranda, D.G. Rivera, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 1635–1638.
- [22] CCDC 1862754 (for 10e) and CCDC 1915170 (for 11e) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.