



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Adición de radicales alfa amino a deshidroalaninas como una estrategia para crear derivados de ácidos 2,4-diaminobutíricos

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALEJANDRO MARTINEZ ZALDIVAR

Dr. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM

CIUDAD DE MEXICO, mayo de 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Adición de radicales alfa amino a deshidroalaninas como una estrategia para crear derivados de ácidos 2,4-diaminobutíricos

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALEJANDRO MARTINEZ ZALDIVAR



Ciudad de México, mayo de 2023

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 1-2 y 2-3 del Instituto de Química de la UNAM.

Dedicatorias

Esta tesis es dedicada al D-s de Israel y nuestro Mesías Yeshua, sin Él nada de esto sería posible.

A mi Padre Zavav Martines Z''L, me hubiera gustado que vieras la culminación de esta etapa.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al instituto de Química por ser una parte fundamental en mi formación académica y científica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. CVU: 1139542) la cual me permitió dedicarme de tiempo completo en este proyecto.

Al Dr. Luis Demetrio Miranda por haberme dado la oportunidad de formar parte de su equipo de investigación, gracias por la guía y consejos brindados para la realización de este proyecto.

Al Honorable jurado: Dr. Luis Gerardo Zepeda, Dr. René Miranda, Dr. Fernando León, Dr. Marcos Hernández y al Dr. Rubén Omar Torres, sus comentarios y correcciones fueron de gran ayuda para la escritura de esta tesis.

A mi madre, Flora Zaldívar y a mi hermana Victoria por todo el apoyo y cariño brindado que me impulsó a terminar esta etapa de mi formación profesional.

Al Moreh Ricardo Luna, a Francisco Barrera, Thalía Rojas, Norma Koch, Lessly Moreno y Ma de los Ángeles Torres, mis hermanos y amigos que han estado presentes en este y otros logros, sin su ayuda mucho de esto no habría sido posible. Gracias por la paciencia, los consejos y la mistad brindada durante todos estos años. ה"ב

A mis compañeros del laboratorio 1-2 y 2-3 del IQ y la FQ: Julieta Reyna, Gabriel Flores, Mario Castañon, Cynthia Orta, Diego Alemán, Carlos Escalante, Fernando Aguayo, Edson García, Daniela Fregoso, Enrique Becerril, Jazmín García y Manuel Pastrana. Gracias por el apoyo, las enseñanzas y consejos.

A los técnicos académicos del Instituto de Química: Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Carmen García González y Javier Pérez Flores. Por su valiosa asistencia para la obtención de los espectros de RMN y Espectrometría de masas.

Por último, a la Morah Mirella Medrano y mis compañeros de la clase de hebreo: Manuel Hidalgo, Gustavo Salas, Patricio Martínez, Silvia Espinosa, Hapuc Hernández, Gabriela Magdaleno y Elías Olvera.

Abreviaturas

°C	Grados Celsius	mmol	Milimol
DCE	Dicloroetano	Phth	Ftalimida
Ac	Acetilo	Py	Pyridine
AcOEt	Acetato de etilo	RMN	Resonancia magnética nuclear
AIBN	2,2'-Azobis[isobutironitrilo]	sat.	Saturado
aq.	Acuoso	SET	Trasferencia monoeléctronica
atm.	Atmósfera	SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón
CDCl ₃	Cloroformo deuterado	t.a.	Temperatura ambiente
DART	Análisis directo en tiempo real	TEA	Trietilamina
DCM	Diclorometano	TLC	Cromatografía en capa fina
DLP	Peróxido de dilaurilo	Δ	Calentamiento
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	δ	Desplazamiento químico
EDG	Electron donating group	ppm	Partes por millón
equiv.	Equivalente	HE	Éster de Hantzsch
Et	Etilo	FC	Fotocatalizador
EtOH	Etanol	RMC	Reacciones multicomponentes
EWG	Electron withdrawing group	SAR	Structure Activity Relationships
Hex	Hexano	DOS	Diversity-Oriented Synthesis
HOMO	Orbital molecular de más alta energía	BIOS	Biology-oriented synthesis
hr	Hora	Xa	Xantato C(=S)OEt
Hz	Hertz		
IR	Infrarrojo		
LEDs	Diodos emisores de luz		
LUMO	Orbital molecular más baja energía		
M	Concentración molar		
<i>m/z</i>	Relación masa-carga		
Me	Metilo		
MeCN	Acetonitrilo		
MeOH	Metanol		
min	Minutos		
mL	Mililitros		

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ANTECEDENTES	2
1.2. REACCIONES MULTICOMPONENTE	2
1.3. SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD (DOS)	3
1.4. ISONITRILOS	4
1.5. REACCIÓN DE UGI-4CR	5
2. LOS RADICALES LIBRES	7
2.1. ESTABILIDAD DE RADICALES	7
2.1.1. <i>RADICAL ESTABILIZADO POR GRUPOS ELECTRO-ATRACTORES</i>	8
2.1.2. <i>RADICAL ESTABILIZADO POR GRUPOS ELECTRO-DONADORES</i>	8
2.2. PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS RADICALES LIBRES	9
2.2.1. <i>ESCISIÓN TÉRMICA</i>	9
2.2.2. <i>ESCISIÓN FOTOQUÍMICA</i>	9
2.3. XANTATOS COMO PRECURSORES RADICALARIOS	10
2.3.1. <i>MECANISMO</i>	10
2.3.2. <i>TRANSFERENCIA DE GRUPO: XANTATOS</i>	11
2.4. APLICACIONES DE LA QUÍMICA DEL GRUPO XANTATO	11
2.4.1. <i>RUTA DE LOS XANTATO PARA AMINAS Y ANILINAS</i>	12
2.5. ESTABILIZACIÓN DE RADICALES POR IMIDAS	13
2.6. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS PROTEGIDOS	14
3. AMINOÁCIDOS	15
3.1. HETEROARILALANINAS	16
3.2. SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS HETEROAROMÁTICOS	17
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
5. OBJETIVO GENERAL	22
5.1. OBJETIVOS PARTICULARES	22
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
7. CONCLUSIONES	34
8. SECCIÓN EXPERIMENTAL	34
8.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE UGI-4C	34
8.2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE DESHIDROALANINAS	34
8.3. PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE HETEROARILALANINAS	35
9. DATOS ANALÍTICOS DE LOS PRODUCTOS	35
10. REFERENCIAS	38

1. INTRODUCCIÓN

Los avances en el área de la química sintética tienen la capacidad de impactar la industria farmacéutica y agroquímica al expandir el espacio químico accesible, mejorando la eficiencia de las rutas de síntesis y permitiendo el uso de procesos más seguros y rentables.^{1,2} Estas industrias pueden ser lentas para adoptar metodologías sintéticas novedosas y generalmente dependen en gran medida de transformaciones clásicas robustas. Sin embargo, la adopción de nuevas tecnologías puede hacer que la síntesis sea cada vez más fácil, abrir un espacio químico diverso y permitir la síntesis de nuevos compuestos biológicamente activos.³ En general, varios criterios, incluida la disponibilidad de materiales de partida, reactivos, catalizadores, la necesidad del equipo especializado, la tolerancia de moléculas polares y altamente funcionalizadas, y la facilidad práctica de la química, dictan si se acepta o no una metodología novedosa.⁴⁻⁷

En la última década, la fotocatalisis mediada por luz visible surgió como una tecnología nueva y poderosa en la química orgánica sintética.^{8,9} Para esto, es esencial el aprovechamiento de la luz para acceder a intermediarios reactivos, lo que proporciona nuevos protocolos de formación de enlaces que no son de fácil acceso bajo control térmico. La catálisis fotorredox (PRC) a menudo emplea condiciones de reacción muy suaves, lo que permite su aplicación en la etapa final de funcionalización^{10,11} de moléculas polares y altamente complejas. En la industria, los químicos de desarrollo pueden aprovechar esto para evaluar rápidamente las relaciones estructura-actividad (SAR) de diversos compuestos, (a menudo) utilizando reactivos fácilmente disponibles. Además, ofrece a los químicos de procesos la opción de emplear reactivos más seguros, rentables y benignos con el medio ambiente, y las desconexiones novedosas pueden proporcionar rutas sintéticas mejoradas hacia nuevas moléculas.¹²

1.1. ANTECEDENTES

1.2. REACCIONES MULTICOMPONENTES

Las reacciones multicomponente (RMC) generalmente se definen como reacciones en las que tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto, y dónde básicamente todos o la mayoría de los átomos forman parte del producto recién formado.¹³ Su utilidad se puede racionalizar por las múltiples ventajas de las RMC, en comparación con el ensamblaje secuencial tradicional de varios pasos de los compuestos objetivo. En la primera una molécula se ensambla en un solo paso químico convergente en un recipiente, simplemente mezclando los materiales de partida correspondientes. A diferencia de la segunda en donde se sintetiza una molécula objetivo en múltiples pasos secuenciales. Al mismo tiempo, las RMC pueden amalgamar moléculas considerablemente complejas. Por ello, presenta ventajas como el ahorrar tiempo y reducir drásticamente el esfuerzo, los recursos y los desechos.

Aunque la química de las RMC es casi tan antigua como la química orgánica y su descubrimiento data de 1850, cabe señalar que los primeros químicos no reconocieron el enorme potencial que la metodología de las RMC ofrecía. Casi 100 años después, Ivar Ugi descubrió una condensación de cuatro componentes que lleva su nombre y reconoció el enorme potencial de estas reacciones en la química aplicada. En la **Figura 1** se muestra la reacción de tres componentes para el anestésico local xilocaína y la primera biblioteca combinatoria de moléculas pequeñas propuesta por Ivar Ugi en 1959.¹⁴

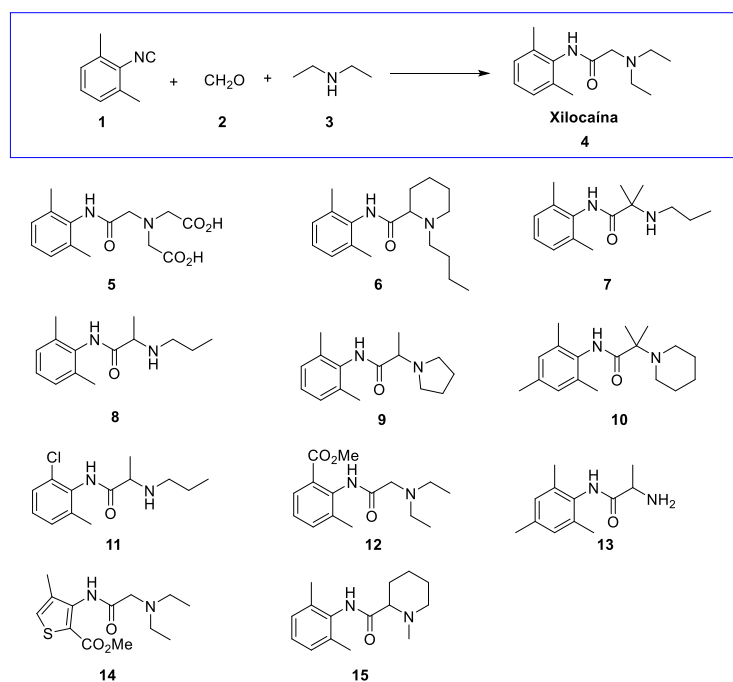
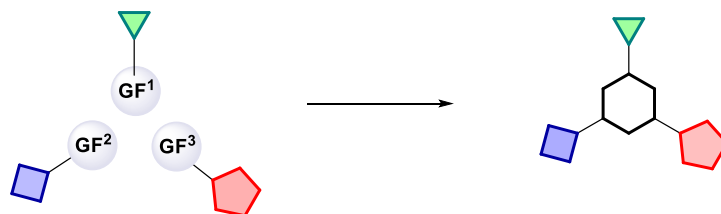


Figura 1. Reacción de tres componentes para el anestésico local xilocaína y la primera biblioteca combinatoria de moléculas pequeñas propuesta por Ivar Ugi en 1959

El concepto general de las RMC se representa en el **Esquema 1**. Se han descubierto muchas RMC nuevas en las últimas décadas, que van desde 3C (3 componentes), hasta 8C altamente compleja en las que se llegan a formar hasta nueve enlaces covalentes (con 11 puntos de diversidad potencial) en un solo proceso altamente efectivo.¹⁵ La aplicación más obvia de las RMC en la industria farmacéutica es en la etapa de descubrimiento y optimización de compuestos objetivo.¹⁶ Sin embargo, los RMC también muestran un gran potencial para la realización de procesos de producción de ingredientes farmacéuticos activos,¹⁷ en la química de materiales, el desarrollo de catalizadores, etc.



Esquema 1. Concepto general de la RMC's

1.3. SINTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD (DOS)

La síntesis orientada a la diversidad (DOS) es un área de importancia y en continuo crecimiento en las disciplinas de síntesis orgánica y bioquímica.¹⁸ En un principio, el objetivo principal fue obtener compuestos con la mayor diversidad estructural posible mediante el uso de no más de cinco pasos sintéticos. Con el tiempo este objetivo ha evolucionado significativamente, centrándose ahora en crear colecciones de moléculas estructural y estereoquímicamente diversas para su evaluación en sistemas biológicos, con el objetivo de que un espectro más amplio de diversidad en la biblioteca química conduzca a la generación de información a partir de plantillas biológicas.

Dado que la gran mayoría de los productos naturales y compuestos análogos a fármacos poseen subunidades heterocíclicas, la facultad de sintetizar de manera eficiente este tipo de compuestos es fundamental.¹⁹

Podría decirse que una de las estrategias sintéticas más prometedoras para generar colecciones de moléculas pequeñas mediante DOS, implica la secuenciación de reacciones multicomponente (MCR) con transformaciones posteriores, incluidas ciclaciones y refuncionalizaciones, que forman nuevos compuestos que poseen una mayor complejidad y diversidad molecular.²⁰ Este proceso de secuenciación de MCR con ciclaciones posteriores se conoce comúnmente como la estrategia de construcción/acoplamiento.²¹

Idealmente, las RMC son lo suficientemente versátiles como para que cada entrada de reacción pueda incorporar una amplia gama de funcionalidades y sustituyentes. Además, las reacciones de formación de anillos deben elegirse de modo que los productos que generan todavía contengan grupos funcionales que puedan derivatizarse mediante otras reacciones de formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. La principal ventaja de combinar RMC con

modificaciones posteriores a la condensación en relación con otras estrategias para DOS es que permite el acceso a varios andamios heterocíclicos funcionalizados en un número corto de pasos.

La mayoría de los métodos basados en RMC que se han desarrollado en la última década están dirigidos y adaptados para fines de química combinatoria, en la cual normalmente se centra el trabajo en una cierta cantidad de sustituyentes sobre el marco de un andamio molecular fijo. Además de la diversidad de sustituyentes, la diversidad de andamios, la complejidad estructural y la diversidad estereoquímica son importantes para el diseño y la construcción de compuestos con el objetivo de encontrar nuevas entidades químicas con propiedades biológicas, de materiales o catalíticas deseables (**Figura 2**).

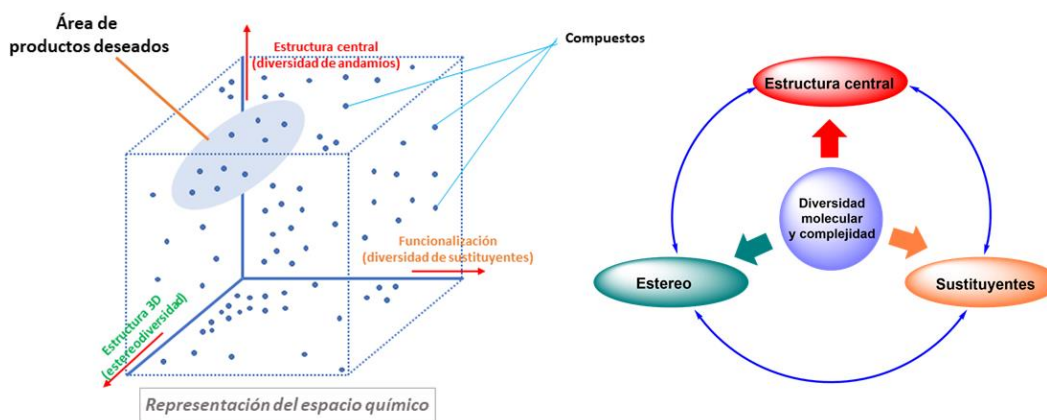


Figura 2. DOS/BIOS, complejidad estructural, diversidad estereoquímica, diversidad de andamios y diversidad de sustituyentes

1.4. ISONITRILLOS

Los isonitrilos, son una clase de compuestos muy interesantes que contienen en su estructura un carbono formalmente divalente (**Figura 3**). Esta característica estructural les confiere una reactividad muy versátil, por ejemplo, pueden reaccionar como carbenos,²² nucleófilos,²³ electrófilos²⁴ y, al ser isoelectrónicos con el monóxido de carbono, son utilizados en reacciones de inserción catalizadas por metales de transición.

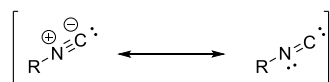


Figura 3. Grupo funcional isonitrilo

Estos fueron sintetizados por primera vez en 1859 por Lieke, quien no los reconoció como tales, creyendo en un principio que eran nitrilos.²⁵ Para ese entonces, los isonitrilos se producían por reacciones de sustitución de haluros de alquilo con cianuro de plata. Estos destacaban por su olor repulsivo y característico “que recuerda a las alcachofas y al fosforo al mismo tiempo”.²⁶

Este grupo funcional tan característico se encuentra presente en algunos productos naturales como la xantocilina **16**, aislada de *Penicillium notatum*.²⁷ Además, se han encontrado en fuentes marinas como la 9-isocianopupukeanano **17** aislada de la esponja marina *Hymeniacidon sp.*²⁸ Muchos isonitrilos de origen natural, presentan un fuerte efecto antibiótico y fungicida. **Figura 4**

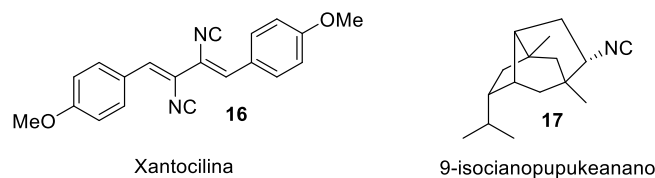
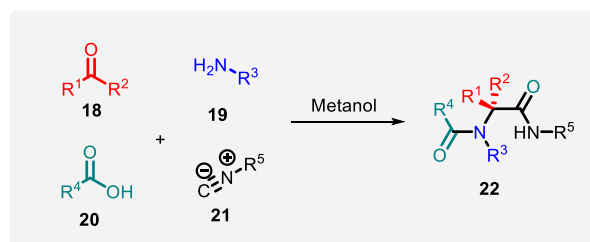


Figura x. Ejemplos de productos naturales que contienen isonitrilos en su estructura

A continuación, se discutirá el papel de este grupo funcional en las RMC. Especialmente, en la reacción de 4 componentes de Ugi (Ugi-4C).

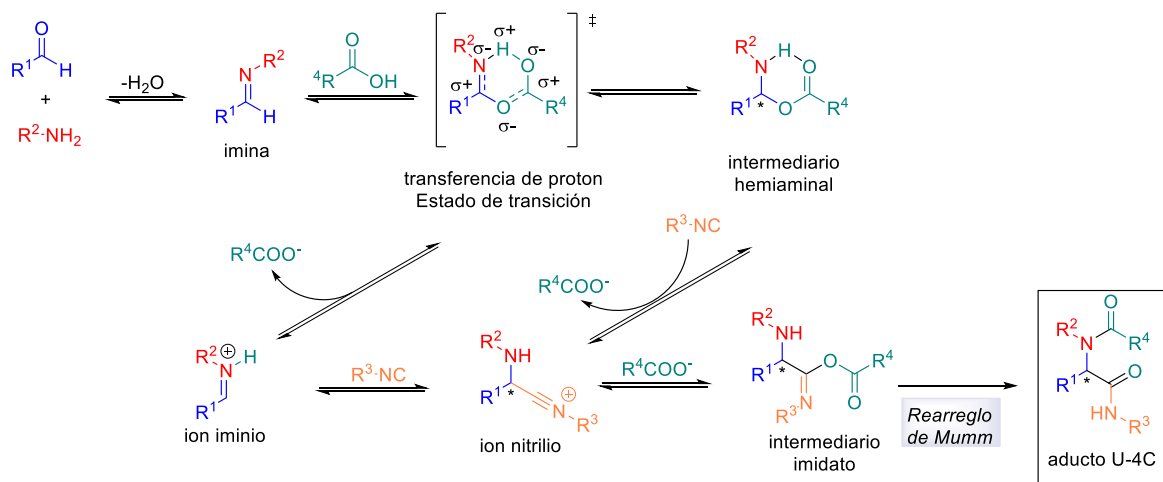
1.5. REACCIÓN DE UGI-4CR

La reacción multicomponente (MCR) de Ugi es una reacción de cuatro componentes descubierta en 1959 por Ivar Ugi.²⁹ Esta importante transformación pertenece a la clase de las denominadas RMC basadas en isonitrilos y requiere el uso de un aldehído, una amina, el isonitrilo y un ácido carboxílico, proporcionando un derivado de α -acetoamido carboxamida (**Esquema 2**). Los aductos generalmente se denominan peptoides.



Esquema 2. Reacción de Ugi de 4C

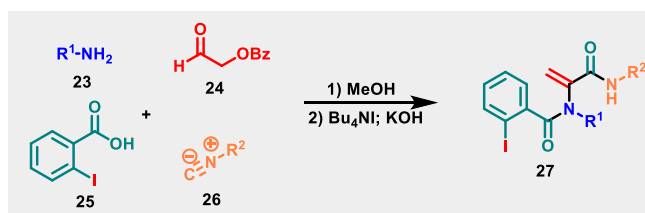
Hoy en día, se sabe que la reacción de cuatro componentes de Ugi puede proceder a través de dos vías de reacción competitivas, como se ve en el **Esquema 3**.



Esquema 3. Mecanismo de la reacción de Ugi-4C

El mecanismo aceptado se da con la formación de la imina como el primer intermediario. Este intermediario juega un papel clave en la conducción de la reacción hacia el producto final.³⁰ Sin embargo, son viables dos posibilidades. La adición del isonitrilo (visión clásica) que proporciona el ion nitrilio o bien la inserción de ácido carboxílico, como se proponía desde hace algunos años,³¹ que da lugar al intermediario hemiaminal (**Esquema 3**). Ambas propuestas convergen en un imidato, que a su vez experimenta un reordenamiento de Mumm, produciendo el aducto final de Ugi.

Actualmente, los químicos orgánicos han enfocado su trabajo hacia la exploración del vasto espacio químico que existe. En consecuencia, uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación es el desarrollo de nuevas estrategias enfocadas a la diversidad estructural. Esto con el fin de poblar el espacio químico. En este contexto, en 2011 nuestro grupo desarrolló una metodología novedosa para obtener deshidroalaninas altamente sustituidas de tipo **27**. En este protocolo, se utilizó el benziloxiacetaldehído **24** como reactivo clave, ya que es el predecesor del doble enlace conjugado que existe en **27**³² (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis de deshidroalaninas mediante una secuencia Ugi-4C/Eliminación

Es conocido que las deshidroalaninas están presentes en varios metabolitos secundarios de interés y a su vez, representan intermediarios importantes en la síntesis de moléculas más complejas. Acceder a la estructura de este compuesto es posible a través de dos secuencias de reacción: a partir de la modificación del aducto obtenido mediante una reacción de cuatro componentes de Ugi, en donde se incluye a **27** como parte de ellos. 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.

2. LOS RADICALES LIBRES

Un radical se define como una especie que contiene un electrón desapareado. Dado este hecho, y que los electrones tienden a coexistir apareados, los radicales son especies muy reactivas. A diferencia de las especies iónicas (cationes y aniones), los radicales son neutros (mismo número de protones que de electrones), por lo que son capaces de reaccionar entre sí; además no se solvatan, por lo que las reacciones no son afectadas considerablemente por la polaridad de los disolventes.³³

Los carbocationes tienen estructuras generalmente planas y los carbaniones no estabilizados tienen estructuras piramidales debido a las diferentes hibridaciones de los orbitales moleculares. Los radicales tienen dos opciones extremas. En el primero, el centro de carbono conecta otros tres átomos en un plano y el electrón desapareado ocupa un orbital p vacío (hibridación sp^2). En el segundo, el electrón desapareado está en un orbital sp^3 . En este caso, la estructura sería piramidal. Los espectros ESR,³⁴ la espectroscopia infrarroja en fase gaseosa³⁵ y los estudios complementarios de aislamiento de matriz^{36,37} indican que el radical metilo es plano, es decir, un radical π ; por lo tanto, el metilo debe tener hibridación sp^2 con el electrón desapareado en un orbital p. El diagrama de geometría y nivel de energía se muestra a continuación (**Figura 5**).

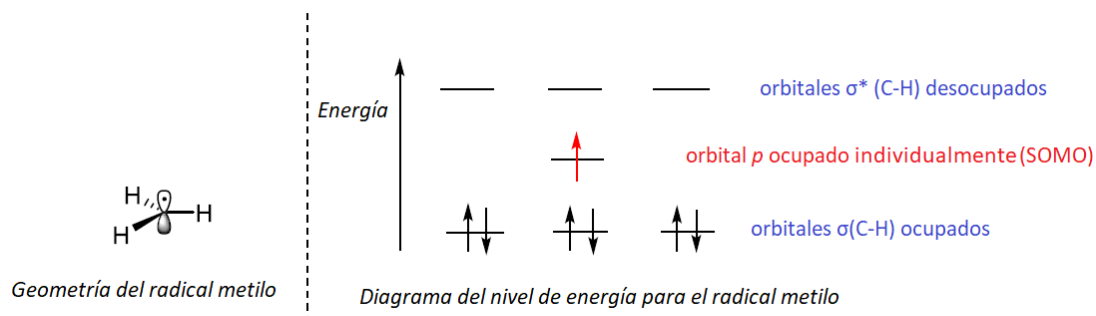


Figura 5. Geometría y diagrama de niveles de energía del radical metilo

2.1. ESTABILIDAD DE LOS RADICALES LIBRES

Se puede llegar a una conclusión que el orden de estabilidad de los radicales es terciario > secundario > primario, mientras que los radicales bencilo y los radicales alilo son más estables que los radicales alquilo. Estas observaciones pueden explicarse por la deslocalización π y la hiperconjugación.³⁸ Además, los radicales alquilo (incluso los radicales terciarios) son menos estables que los radicales adyacentes a los grupos carbonilo o éter, o los radicales centrados en un átomo de carbono carbonílico, ya que e.

2.1.1. RADICAL ESTABILIZADO POR GRUPOS ELECTRO-ATRACTORES

En un radical libre alquilo el electrón desapareado generalmente ocupa un orbital p (orbital SOMO), que se puede conjugar con un orbital π^* vacío de baja energía de algún grupo electro-tractor como un carbonilo o nitrilo vecino. Al combinar los dos orbitales (orbital p y π^*), se generan dos nuevos orbitales de acuerdo con la teoría de orbitales moleculares. Ahora, el electrón desapareado ocupa el nuevo SOMO de menor energía, que por lo tanto reduce la energía total de la molécula. El electrón desapareado disminuye en energía y tiene generalmente un carácter electrofílico (**Figura 6**).

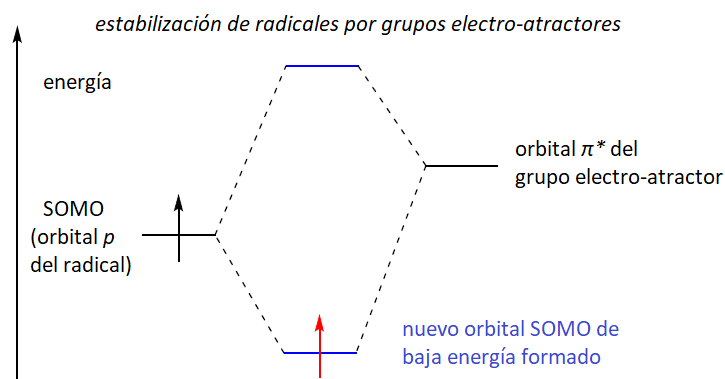


Figura 6. Estabilización de radicales por grupos electro-atractores

2.1.2. RADICAL ESTABILIZADO POR GRUPOS ELECTRO-DONADORES

De manera similar, cuando se combinan los orbitales n de energía relativamente alta y completamente ocupados de un grupo donador de electrones (tomando un grupo alcoxilo como ejemplo) con un orbital p semiocupado de un radical (orbital radical SOMO), nuevamente, dos nuevos orbitales moleculares son formado. Dos pares de electrones llenarán el orbital de menor energía recién formado y un electrón ocupará el orbital SOMO recién formado, que tendrá una energía más alta que el antiguo SOMO. Aunque el electrón individual ahora ocupa un orbital SOMO de mayor energía, los otros pares de electrones ocupan un orbital de menor energía que tiene el efecto neto de reducir la energía total (**Figura 7**).

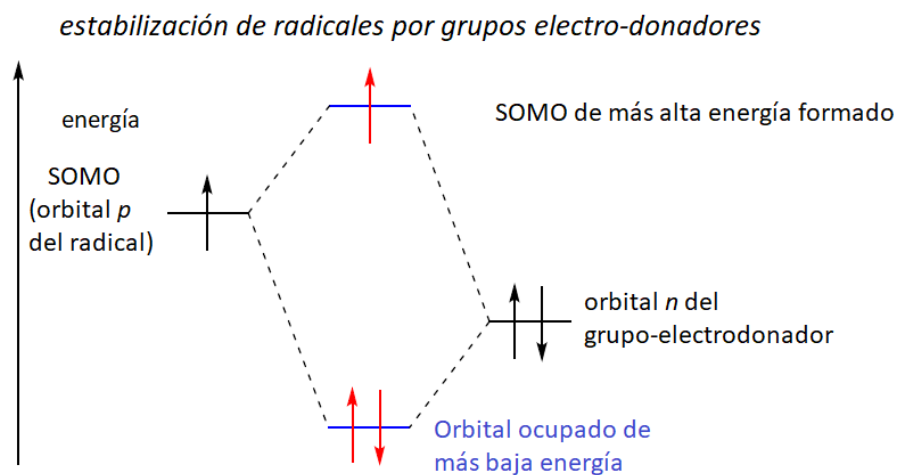


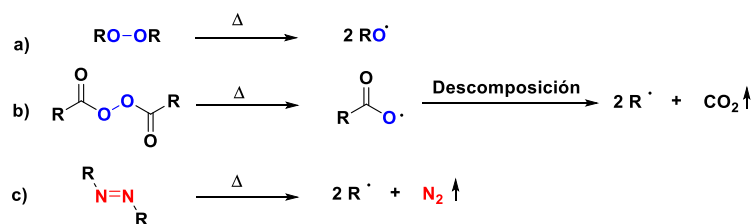
Figura 7. Radical estabilizado por grupos electro-donadores

2.2. PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS RADICALES LIBRES

Entre otras formas (transferencia de electrones) los radicales libres se pueden generar de la escisión homolítica de un enlace químico de modo que cada parte conserva un electrón. En términos generales, la energía para romper un enlace químico que puede ser de dos tipos: térmica o fotoquímica.

2.2.1. ESCISIÓN TÉRMICA

Calentar moléculas orgánicas a una temperatura lo suficientemente alta en la fase gaseosa puede producir radicales libres. Por otro lado, los peróxidos orgánicos y los azocompuestos alifáticos son fuentes frecuentemente utilizadas para generar radicales en una descomposición térmica a temperaturas relativamente bajas (menos de 200 °C). Así se pueden formar dos radicales por la escisión de un enlace O-O de un peróxido orgánico (**Esquema 5a**). Para los peróxidos de diacilo, los radicales formados se descarboxilarán para generar los correspondientes radicales alquilo (**Esquema 5b**). La escisión de los dos enlaces C-N en un compuesto azo liberará una molécula de nitrógeno y producirá dos radicales alquilo (**Esquema 5c**).



Esquema 5. Formación de radicales por escisión térmica de un enlace químico

2.2.2. ESCISIÓN FOTOQUÍMICA

La energía de la luz visible oscila entre 167 y 293 kJ/mol y la energía de la luz ultravioleta es en promedio de 586 kJ/mol. Por otro lado, las energías de algunos enlaces simples covalentes también se conocen y son del mismo orden de magnitud (**Tabla 1**).³⁹⁻⁴¹ Así la radiación de moléculas que contengan este tipo de enlaces químicos con luz visible o ultravioleta los podrían romper cuando la luz tenga una energía del mismo orden de magnitud del enlace covalente.

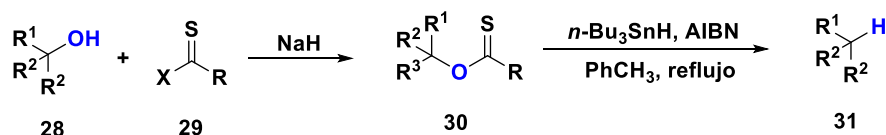
Tabla 1. Energías de algunos enlaces covalentes simples

Tipo de enlace	Energía (kJ/mol)	Longitud de onda correspondiente (nm)
C-H	397	301
C-O	368	325
C-C	347	345
C-Br	275	436
C-S	255	470

Cl-Cl	243	495
O-O	159	755

2.3. XANTATOS COMO PRECURSORES RADICALARIOS

Aunque la eliminación de xantatos de Chugaev se conocía desde hacía ya varios años y había despertado cierto interés en la química del xantato, esta, tenía aplicaciones muy limitadas. En este sentido la desoxigenación por radicales de Barton-McCombie⁴² que también utiliza un xantato como material de partida, tuvo una mayor influencia en la síntesis orgánica. Esto debido a que los métodos tradicionales para reducir derivados de alcoholes como tosilato, mesilato, sulfato o haluros utilizando LiAlH_4 ,⁴³ NaBH_4 ,⁴⁴ o catálisis metálica⁴⁵ tienen limitaciones cuando se trata de sustratos estéricamente impedidos, ya que los reactivos y los intermedios no pueden acercarse entre sí. La desoxigenación de Barton-McCombie procede con xantatos derivados de una variedad de alcoholes comerciales y que son menos susceptible a los factores estéricos, lo que significa que ciertos alcoholes secundarios y terciarios con impedimento estérico aún mayores (aunque los xantatos terciarios son muy susceptibles a la eliminación de Chugaev) pueden reducirse con este método.⁴⁶

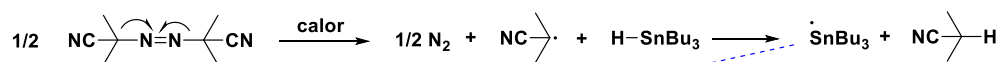
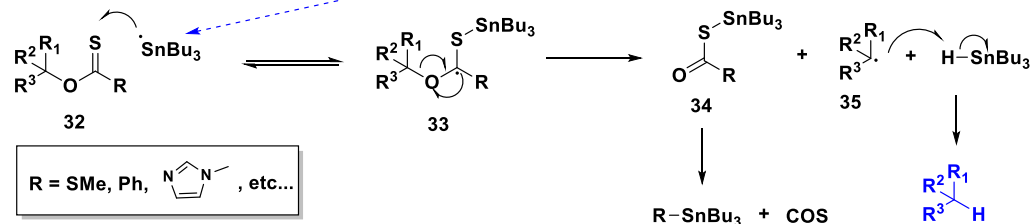


Esquema 6. Desoxigenación de Barton-McCombie

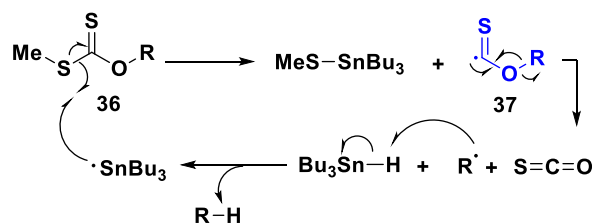
En un procedimiento típico, el alcohol **28** primero se convierte en un xantato o derivado relacionado **30**, que luego se expone a hidruro de tri *n*-butilestaño en tolueno bajo calentamiento para producir el alcano deseado **31** (Esquema 6).

2.3.1. MECANISMO

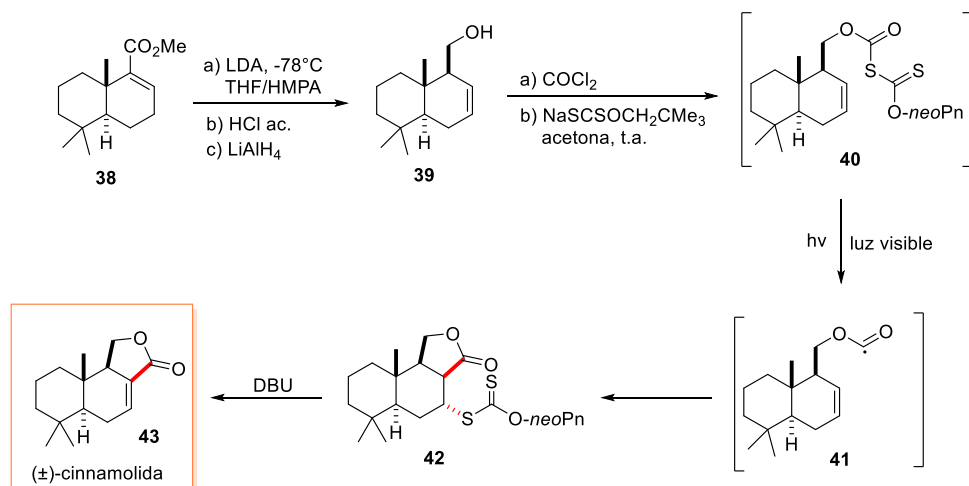
En el Esquema 7^{47,48} se muestra una propuesta del mecanismo de desoxigenación de Barton-McCombie. El paso de iniciación implica la termólisis del 2,2'-azobis(*iso*-butironitrilo) (AIBN) seguida de una extracción de hidrógeno del hidruro de tributilestaño. En el paso de propagación, la formación de un enlace fuerte estaño-azufre propicia que el radical del tri-*n*-butilestaño se agregue reversiblemente al doble enlace carbono-azufre para formar el radical **33**, que luego se fragmenta en el radical **35** y el subproducto **34**. El radical **35** en un siguiente paso extrae el hidrógeno del hidruro de *n*-tributilestaño para completar la reacción general y regenerar el radical *n*-tributilestaño. El subproducto **34** es inestable y se descompone para producir sulfuro de carbonilo (COS) y tri-*n*-butilestaño (Esquema 7).

Iniciación**Propagación****Esquema 7.** Propuesta de mecanismo para la desoxigenación de Barton-McCombie**2.3.2. TRANSFERENCIA DE GRUPO: XANTATOS**

Después del crecimiento explosivo de las reacciones de desoxigenación con el método de Barton-McCombie, se descubrieron más detalles sobre el mecanismo. A diferencia del mecanismo propuesto originalmente, Barker y Beckwith propusieron otra vía para la desoxigenación,⁴⁹ mediante la cual el radical de estaño reacciona con el sulfuro de azufre del xantato **36** para formar un radical alcoxitiocarbonilo **37** que libera una molécula de sulfuro de carbonilo para dar un radical R. Luego, el radical alquilo extrae un átomo de hidrógeno del hidruro de tri-*n*-butilestaño para producir un alcano y el radical estaño y de esta manera lograr la propagación de la cadena (**Esquema 8**).

**Esquema 8.** Mecanismo de desoxigenación de Barker y Beckwith**2.4. APLICACIONES DE LA QUÍMICA RADICALARIA DEL GRUPO XANTATO**

El proceso de transferencia de xantato via radicales libres a alquenos no activados ofrece una metodología sintética conveniente, eficiente y económica para construir rápidamente compuestos altamente funcionalizados. Durante las últimas tres décadas, el grupo de Zard ha profundizado en el alcance de este proceso en la síntesis orgánica. Hasta la fecha, esta transformación no solo es aplicable para acceder a compuestos cíclicos, policíclicos y de cadena abierta, sino que también exhibe eficiencia en la síntesis o modificación de compuestos aromáticos y heterocíclicos.

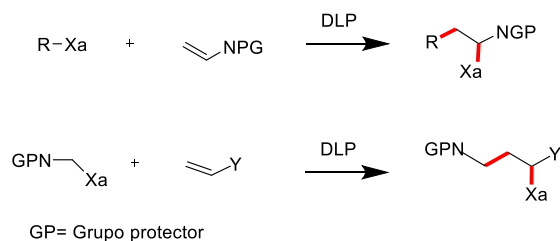


Esquema 9. Síntesis total de (±)-cinnamolina

Un ejemplo lo encontramos en la síntesis total de la (±)-cinnamolina⁵⁰ **43** representada en el **Esquema 9**. El paso clave es la formación de un anillo de lactona por ciclación de un radical alcoxycarbonilo. Primeramente, el éster insaturado **38** se convirtió en el alcohol homoalílico **39**. Posteriormente, este reaccionó con fosgeno y sucesivamente con el xantato de *O*-neo-pentilo de sodio para dar el xantato de *S*-alcoxycarbonilo **40**. Este compuesto no se aisló, sino que se irradió directamente para dar la lactona **42** por ciclación del radical **41**. Por último, un tratamiento con DBU provoca la eliminación del grupo xantato y de esta manera se obtiene **43**.

2.4.1. LA RUTA DE LOS XANTATOS PARA AMINAS Y ANILINAS

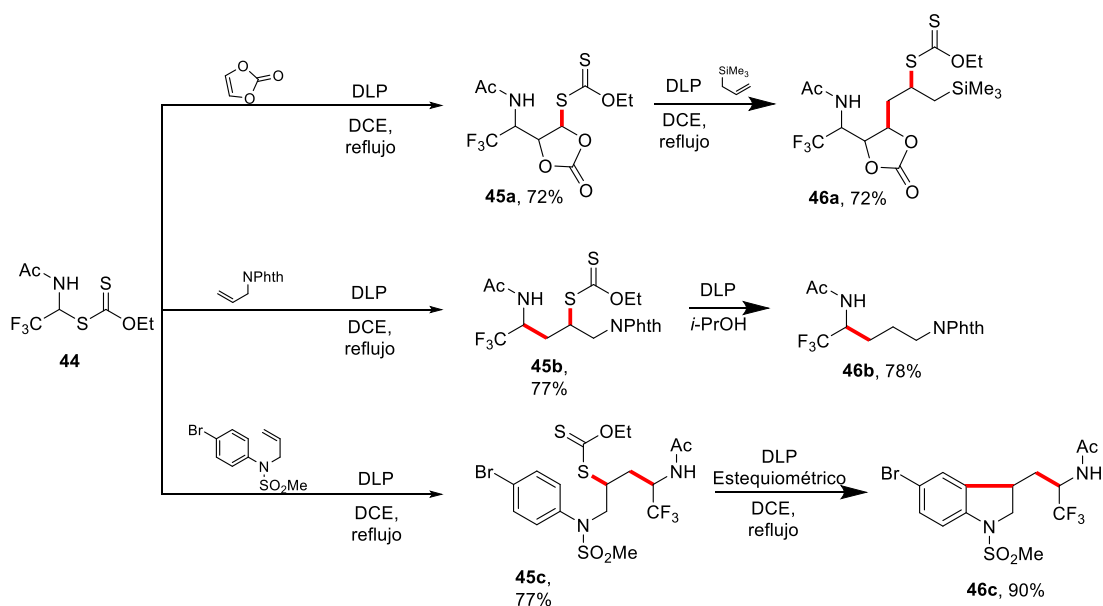
El grupo amino es un grupo funcional importante en la química orgánica. Las aminas son ubicuas y se pueden encontrar en productos naturales, fármacos y polímeros.⁵¹ En un proceso de transferencia como el anterior, el grupo amina protegido puede estar presente en el alqueno o en el xantato de partida para la preparación de aminas protegidas (**Esquema 10**).



Esquema 10. Ruta general de xantatos para formar aminas protegidas

Un ejemplo se muestra en el **Esquema 11** para la síntesis de derivados de α -trifluorometilamina, lo cual se puede lograr de manera eficiente agregando el correspondiente xantato **44** a varias olefinas funcionalizadas.⁵² En el caso del aducto **45a**, una segunda adición con aliltrimetilsilano proporciona el producto deseado altamente funcionalizado con un rendimiento del 72%. El producto **46b** con dos grupos amino protegidos, se obtuvo con un rendimiento del 78%.⁵³ Una aplicación útil en este

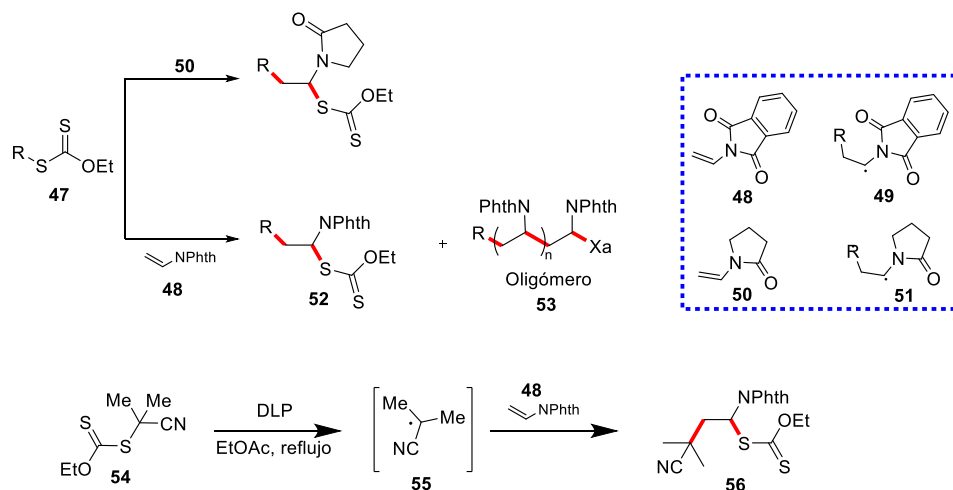
proceso es la formación de compuestos aromáticos, como se ilustra en la síntesis de la indolina **46c**. Esta transformación requiere una cantidad estequiométrica de peróxido, que actúa tanto como iniciador como oxidante para rearomatización del sistema (no mostrado) (**Esquema 11**).



Esquema 11. Ruta de xantatos para aminas protegidas

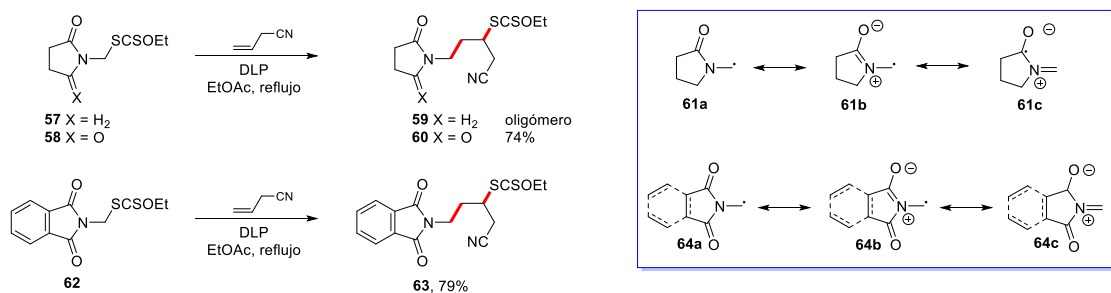
2.5. ESTABILIZACIÓN DE RADICALES POR IMIDAS

Es importante señalar que el grupo imida imparte una estabilización no obvia de los radicales que se han explotado en la adición del radical xantato. En condiciones estándar,⁵² el xantato **47** reacciona limpiamente con la *N*-vinilpirrolidona **50**, mientras que en reacciones similares con *N*-vinilftalimida se obtienen principalmente oligómeros **53**. Por el contrario, el radical **55** altamente estabilizado generado a partir del xantato **54**, puede ser atrapado por el alqueno **48** para producir el aducto **56** de forma limpia, prácticamente sin formación de oligómero (**Esquema 12**). De acuerdo con el mecanismo de adición de radicales, la formación de oligómero se ve favorecida cuando el radical aducto **49** es más estable que el radical de partida R•, derivado del xantato **47**. Además, las dos primeras reacciones también indican que el radical **49** es significativamente más estable que el radical **51**.



Esquema 12. Diferente aplicación para *N*-vinilpirrolidona y *N*-vinilftalimida

Para confirmar esta observación imprevista, se establecieron grupos pirrolidono y succinimidilo en la parte del xantato (**57** y **58**). Ahora el efecto se invierte (**Esquema 13**). La reacción de cianuro de alilo y el xantato de pirrolidono **57**, dieron principalmente oligómeros mientras que el xantato de succinimidilo **58** y el xantato de ftalimidoilo **62** dieron los productos esperados **60** y **63**. Estos resultados demostraron que el radical sustituido con pirrolidona **61a** es menos estable que los radicales sustituidos con ftalimida y succinimida **64a**. Esta hipótesis se explicaría por las estructuras que se muestran a continuación en el **Esquema 13**. El radical **64a** tiene más carácter alílico que el radical **61a**.

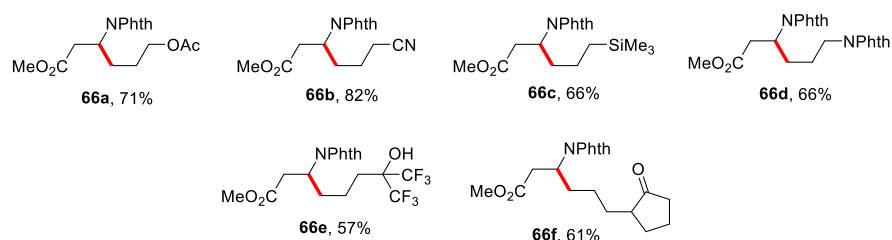
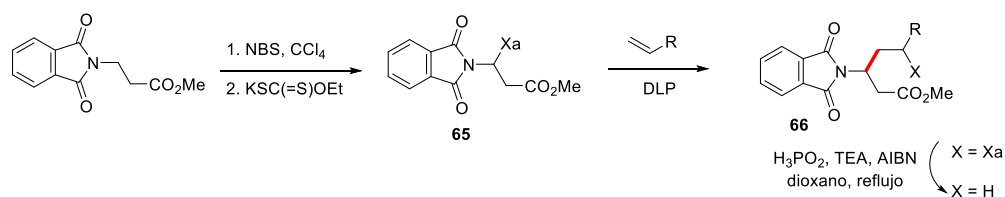


Esquema 13. Efecto de estabilización de radicales adyacentes por un grupo imida

2.6. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS PROTEGIDOS

La reacción de xantatos que contienen aminoácidos con varios alquenos, es una estrategia poderosa para producir derivados de aminoácidos. Utilizando peróxido como iniciador el NBS reacciona con aminas protegidas con ftalimida para formar derivados bromados, que pueden sustituirse con la sal de xantogenato de potasio para formar el xantato correspondiente. Así el xantato **65** se preparó de esta manera y su adición a numerosos alquenos proporciona una vía conveniente para una variedad de β -aminoácidos sustituidos **66a-f**.⁵⁴ Es importante señalar que el aducto **66d** (**Esquema 14**) es el éster metílico de la β -lisina que es producido por las plaquetas durante la coagulación. También

tiene actividad antibacteriana al causar la lisis de muchas bacterias Gram-positivas al actuar como un detergente catiónico.⁵⁵



Esquema 14. Síntesis de β -aminoácidos protegidos

3. AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos han desempeñado un papel importante a partir del descubrimiento moderno de estos compuestos. Se encuentran en productos naturales como los antibióticos bacitracina y vancomicina y en péptidos como la insulina, entre muchos otros. Son componentes indispensables de la química médica moderna y se están volviendo cada vez más prominentes en los nuevos medicamentos debido a tres tendencias crecientes: el deseo de "escapar de la llanura"⁵⁶ (es decir la constante búsqueda de rutas sintéticas novedosas a los métodos tradicionales para la obtención de moléculas bioactivas complejas), la creciente aceptación de péptidos y péptidos modificados como medicamentos,^{57,58} y el aumento en la disponibilidad comercial dada la facilidad de síntesis de una amplia gama de aminoácidos con diversas cadenas laterales.

Ningún otro bloque de construcción fácilmente disponible contiene dos grupos funcionales ortogonales que puedan modificarse de manera conveniente (como acilación, alquilación y amidación), con uno o dos elementos de diversidad adicionales (también potencialmente derivatizables) directamente unidos al mismo centro quiral, presentando todos los componentes en una configuración quiral compacta.

Si bien la mayoría de los químicos conocen los 20 aminoácidos "proteínogénicos" (término aplicado a los 20 aminoácidos primarios codificados comúnmente en las proteínas) es posible que no sepan que la lista incluye dos aminoácidos más, selenocisteína **67**⁵⁹ y pirrolisina **68**⁶⁰ (Figura 8). Esta clasificación también es engañosa, ya que los aminoácidos no codificados también se encuentran comúnmente en cantidades significativas en las proteínas, como la hidroxilisina **69** y la hidroxiprolina **70** en el colágeno.

Una clasificación más precisa es la siguiente: los aminoácidos proteínogénicos primarios incluyen aquellos codificados en el proceso de traducción ribosomal del ADN a través del ARN, mientras que los aminoácidos proteínogénicos secundarios surgen de modificaciones postraduccionales (acilación, fosforilación, sulfatación, glicosilación, hidroxilación, oxidación, nitración, metilación, y prenilación) de residuos, y por último los terciarios surgen del entrecruzamiento postraduccional de dos aminoácidos.⁶¹

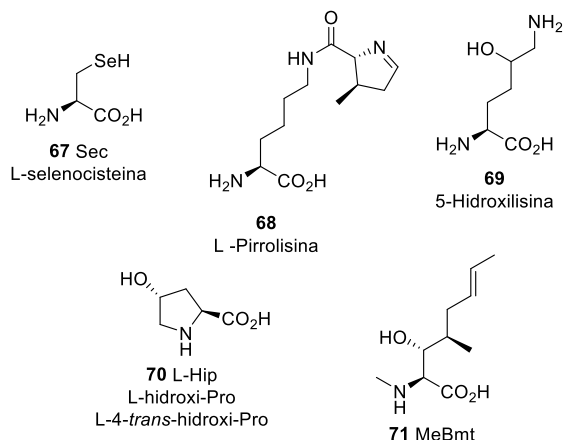


Figura 8. Aminoácidos inusuales de origen natural

Por el contrario, los aminoácidos no proteínogénicos son “aquellos aminoácidos que no se encuentran en las cadenas principales de proteínas ya sea por falta de una transferencia específica ARN y triplete de codones o porque no surgen de aminoácidos de proteínas por modificación postraduccional”.⁶²

Muchos de estos aminoácidos no proteínogénicos se forman como metabolitos secundarios en bacterias, hongos, plantas u organismos marinos, como el aminoácido complejo MeBmt **71** en el producto fúngico y fármaco inmunodepresor ciclosporina A. Finalmente, los químicos han sintetizado una variedad de aminoácidos "no naturales", utilizando una amplia variedad de enfoques sintéticos.⁶³ En combinación, estos aminoácidos "no naturales" poseen una amplia gama de propiedades y son indispensables para la síntesis de fármacos.

3.1. HETEROARIL ALANINAS

Los *N*-heterociclos son ubicuos en productos naturales y moléculas biológicamente activas⁶⁴, y se les ha asignado como estructuras privilegiadas en el descubrimiento de fármacos. Los fragmentos *N*-heterocíclicos a menudo exhiben una solubilidad mejorada y pueden facilitar la propiedad de formación de sales, las cuales son importantes para la absorción oral y la biodisponibilidad.⁶⁵⁻⁶⁷ Las conjugaciones de aminoácidos o péptidos con compuestos *N*-heterocíclicos brindan una gran oportunidad para la detección y el descubrimiento de nuevas sustancias biológicamente activas.

Los aminoácidos heteroaromáticos no naturales y sus derivados han ganado gran atención en la química farmacéutica como bloques de construcción quirales de fácil acceso para la síntesis de

nuevos ligandos y como candidatos a fármacos.⁶⁸ Por ejemplo, se ha demostrado que la L- α -azatirosina (**Figura 9**), un producto natural aislado de *Streptomyces chibansis*⁶⁹ y actinobacteria, posee propiedades antibióticas y anticancerígenas⁷⁰ y está implicada en la biosíntesis de kedarcidina, (**Figura 9**) un antibiótico antitumoral.⁷¹ El origen biosintético de la L- α -azatirosina aún no está claro y, como resultado, el acceso a estos compuestos y sus derivados de fuentes biológicas es limitado.

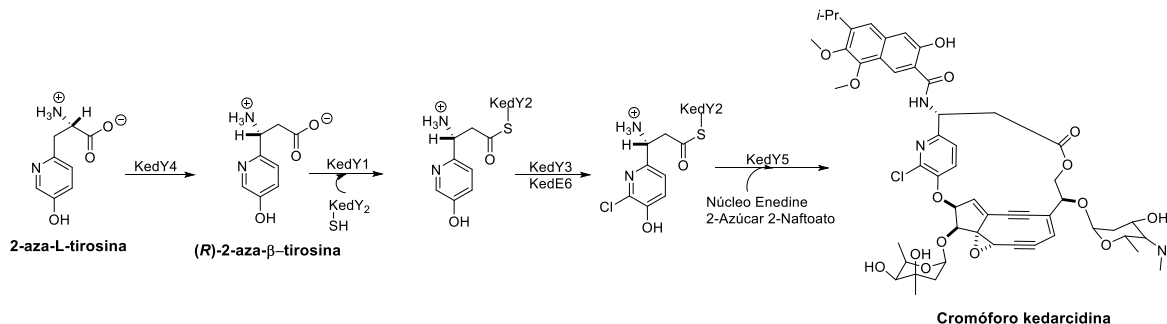


Figura 9. Propuesta de la ruta biosintética para el cromóforo kedarcidina a partir de aza-L-tirosina.

Otra aplicación de las arilalaninas (**Figura 10**), se encuentran en anticoagulantes (**72**),⁷² inhibidores de DPPI,⁷³ inhibidores de la adhesión de leucocitos,⁷⁴ azaindolina, agentes anticancerígenos (**73**)⁷⁵ y antidiabéticos (**74**).⁷⁶ Además, las moléculas de esta clase también se han utilizado como estructuras centrales de organocatalizadores (**75**).⁷⁷ En muchos casos, el centro quiral clave es el fragmento de la piridilalanina, lo que destaca la importancia de la síntesis de estos compuestos mediante el empleo de un proceso simple y económico.

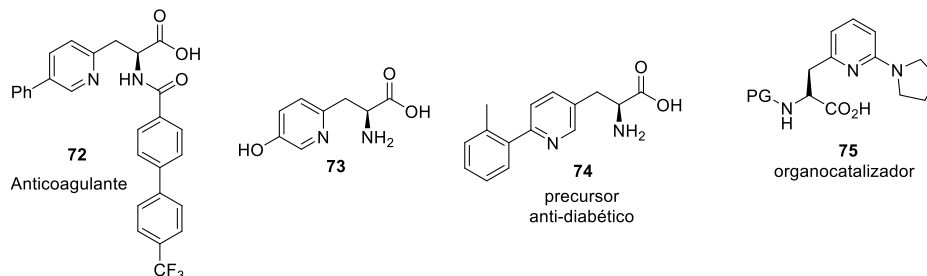


Figura 10. Aplicaciones de arilalaninas en la síntesis de precursores de API's, productos naturales y organocatalizadores

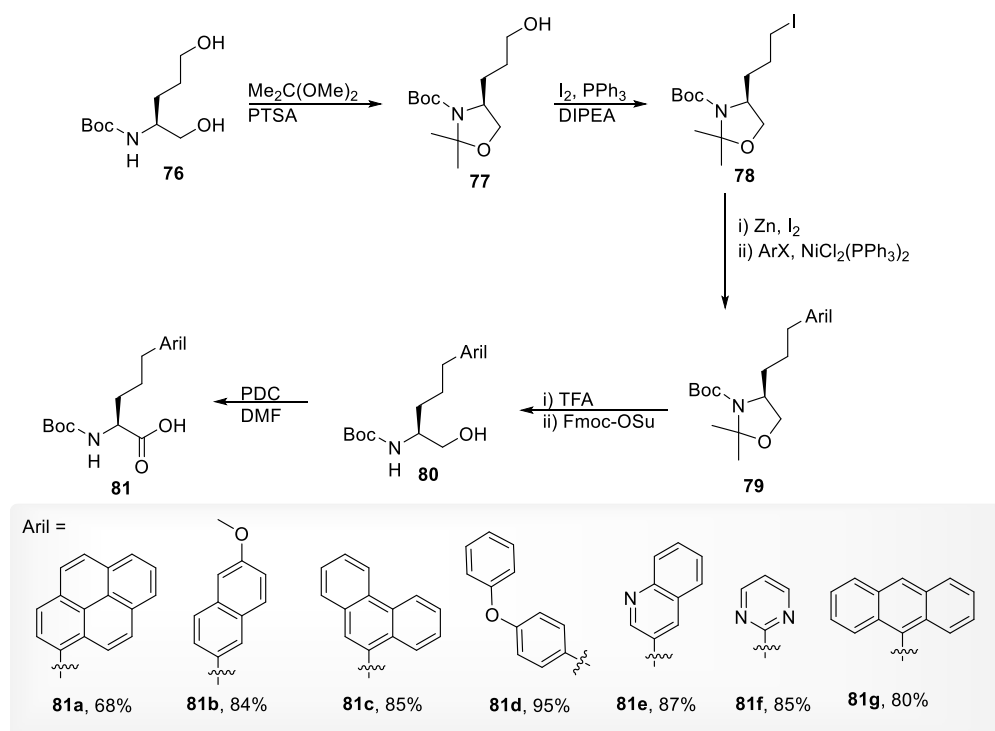
Con una amplia gama de aplicaciones, los métodos para formar aminoácidos no naturales son, sin duda, importantes. Actualmente, existen cuatro rutas sintéticas principales para obtener estos compuestos: a través de la resolución clásica,⁷⁸ auxiliares quirales,⁷⁹ hidrogenación asimétrica,⁸⁰ y el enfoque de "chiral pool"⁸¹ (grupo de moléculas quirales que se encuentran fácilmente disponibles para la síntesis asimétrica).

3.2. SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS HETEROAROMÁTICOS

El desarrollo y descubrimiento de fármacos a menudo utiliza núcleos heteroaromáticos para generar una determinada actividad biológica,^{82,83} y la elaboración de núcleos heterocíclicos con otras fracciones es la piedra angular del descubrimiento de fármacos basado en fragmentos.⁸⁴⁻⁸⁶ Dentro

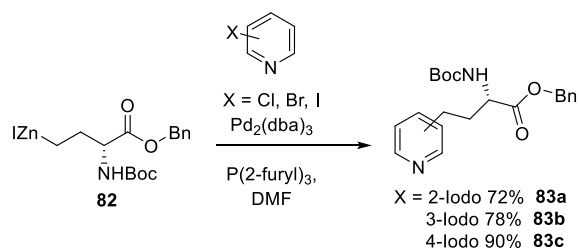
de este contexto, se ha demostrado que los aminoácidos heteroaromáticos son bloques de construcción valiosos para la síntesis de muchos compuestos biológicamente activos.⁸⁷⁻⁸⁹

Göbel *et al.*⁹⁰ informaron sobre la síntesis de derivados de aminoácidos heteroaromáticos formados a través del acoplamiento cruzado de Negishi. Así, este acoplamiento se llevó a cabo usando una variedad de bromuros y yoduros de arilo con la oxazolidina **78** (**Esquema 15**). Se encontró que la quinolina **81e** y la pirimidina **81f** fueron más eficientes en esta metodología, y la inclusión de grupos protectores de uso común (Boc y Fmoc) permitió que los nuevos aminoácidos formados se incorporaran en secuencias de péptidos más largas, a través de síntesis en fase sólida.

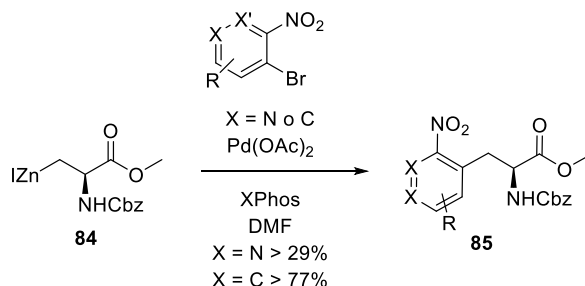


Esquema 15. Síntesis de aminoácidos aromáticos y heteroaromáticos

En 2014 Usuki *et al.* informaron sobre el acoplamiento cruzado de Negishi de halopiridinas con una especie de yodozinc derivada del ácido aspártico (**Esquema 16**).⁹¹ Por otro lado, trabajos anteriores como el informado por Tuttle *et al.* (**Esquema 17**) habían demostrado que los rendimientos de los productos de acoplamiento cruzado de piridina estaban significativamente por debajo de sus equivalentes no heteroaromáticos, demostrando ser mejores para el acoplamiento cruzado de halopiridinas. Al cambiar a piridinas sustituidas con bromo, se registraron rendimientos más bajos para todos los sustratos, con 2-, 3- y 4-bromopiridinas dando rendimientos del 44%, 33% y 23%, respectivamente. Se encontró que las cloropiridinas, independientemente de la posición del haluro en el anillo, eran ineficaces en todas las reacciones de acoplamiento cruzado intentadas.

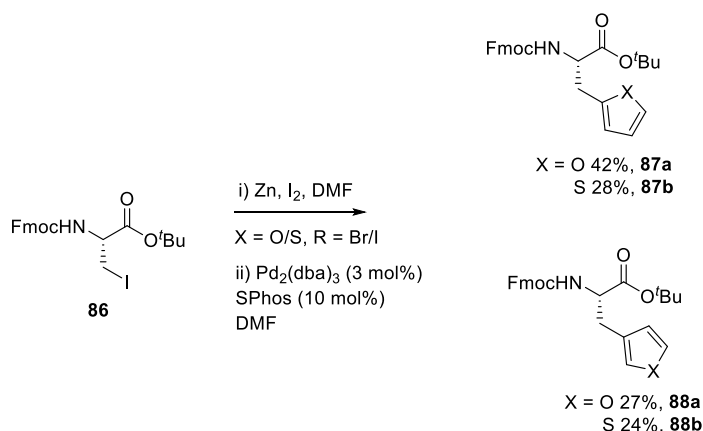


Esquema 16. Síntesis de aminoácidos que contienen piridina mediante acoplamientos cruzados de Negishi.



Esquema 17. Derivados de aminoácidos heteroaromáticos y nitroaromáticos protegidos

Cobb *et al.* informaron en 2015 (**Esquema 18**) sobre la capacidad de agregar las funcionalidades de furilo y tienilo a los aminoácidos. La síntesis de 2-tienilalanina se logró con un rendimiento moderado del 42%.⁹² Además, se demostró que los grupos protectores Boc y Fmoc eran estables bajo las condiciones de acoplamiento cruzado.



Esquema 18. Adición de furilo y tienilo a aminoácidos utilizando el acoplamiento cruzado de Negishi.

Las combinaciones más comunes de conjugación generalmente se realizan mediante la formación de amidas (**Figura 11a**) y con enlaces de heteroátomos a carbono (**Figura 11b**). Las conjugaciones a través de la formación de enlaces C-C se han preparado utilizando metátesis de olefinas⁹³ y estrategias de acoplamiento cruzado⁹⁴ catalizadas por metales de transición. Sin embargo, las conexiones por enlaces C-C siguen siendo un desafío importante y apremiante para los químicos debido a las características estructurales inherentes de los aminoácidos y los péptidos.

Por otro lado, la estrategia de descarboxilación catalizada por metales de transición para la formación de enlaces C-C ha proporcionado algunas reacciones valiosas en la síntesis orgánica,⁹⁵⁻⁹⁸ entre otras utilizando reacciones de tipo Heck,^{99,100} las alilaciones,¹⁰¹ las reacciones de acoplamiento cruzado redox neutral^{102,103} y las arilaciones oxidativas.^{104,105} Sin embargo, las reacciones generalmente necesitan altas temperaturas y bases muy fuertes, que son intolerantes a los aminoácidos y péptidos. Recientemente, la catálisis fotorredox con luz visible ha atraído mucha atención y ha surgido como un protocolo poderoso de activación en nuevas transformaciones químicas.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Dentro de este campo, se han desarrollado algunos acoplamientos descarboxilativos para la formación de enlaces C-C.¹¹⁰⁻¹¹² Hasta donde sé conoce, la conjugación entre aminoácidos o péptidos y *N*-heterociclos se limita a la formación de enlaces C-C con la asistencia de luz visible¹¹³ (Figura 11c).

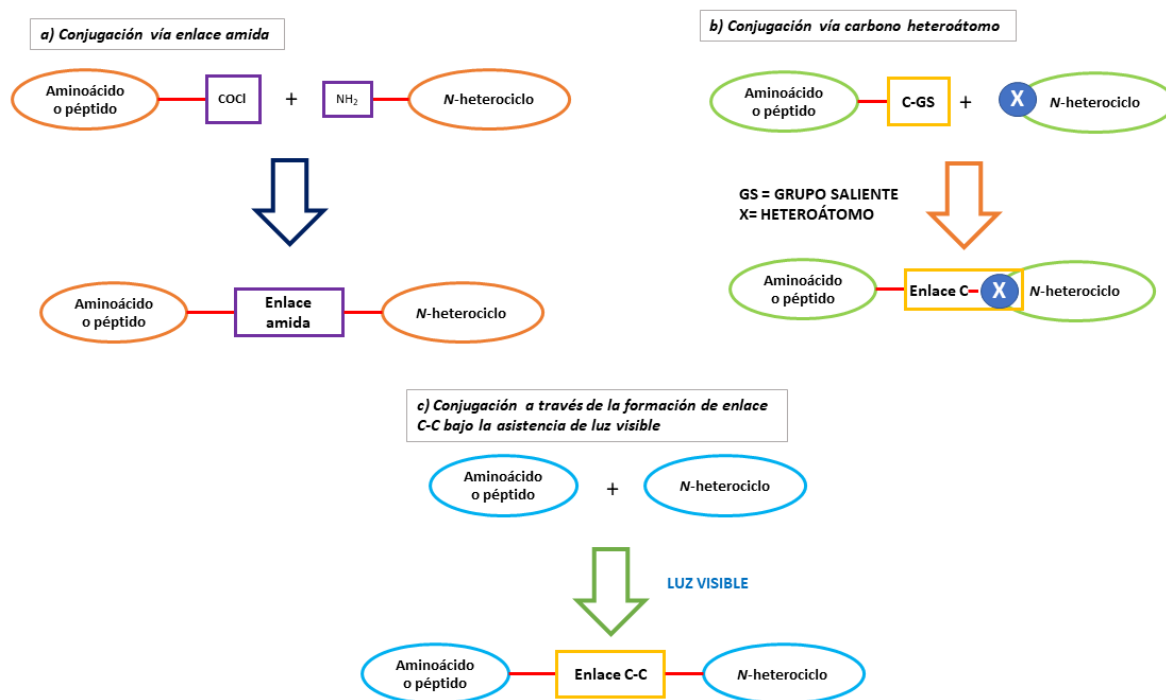


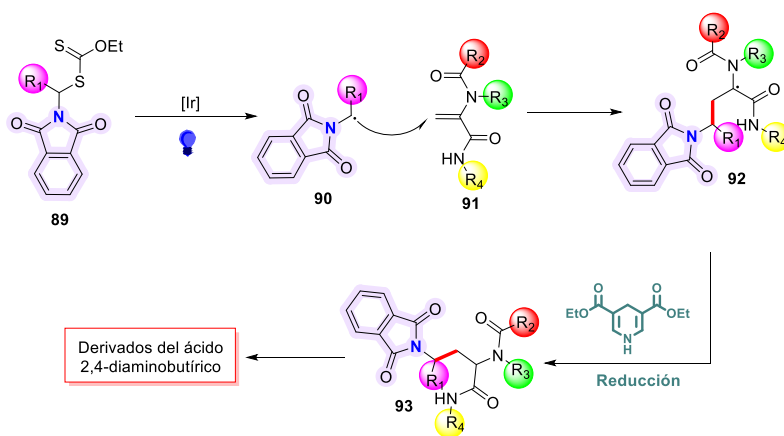
Figura 11. Diseño sobre la inserción de aminoácidos y péptidos en *N*-heterociclos. a) Conjugación mediante enlace amida. b) Conjugación vía enlace carbono-heteroátomo. c) Conjugación a través de la formación de enlaces carbono-carbono bajo la irradiación de luz visible.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

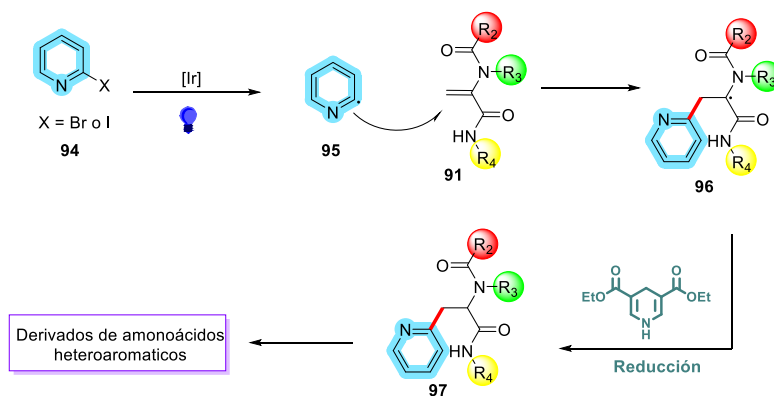
El desarrollo de metodologías novedosas, enfocadas a la diversidad estructural (DOS), es uno de los retos más importantes dentro la química orgánica moderna. En este contexto, la síntesis de aminoácidos no naturales se ha vuelto muy atractiva, debido a su creciente aceptación en la química médica moderna y se usan de terapias peptídicas.

En nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología para la preparación de DHA's las cuales se han utilizado como plataformas sintéticas divergentes en la construcción de una gran variedad de sistemas heterocíclicos.¹¹⁴ En el presente trabajo se planteó la exploración de una secuencia de adición/reducción de distintos radicales obtenidos a partir de una serie de xantatos y halogenuros seleccionados. Con estos resultados se propone la posibilidad de sintetizar derivados del ácido 2,4-diaminobutírico y aminoácidos heteroaromáticos. **Esquema 19 y 20.**

La metodología consiste en generar radicales alfa a nitrógeno bajo condiciones fotoredox, utilizando "Ir" como fotocatalizador para llevar a cabo su adición sobre las deshidroalaninas **91** y su posterior reducción utilizando el Éster de Hantzsch. El radical alfa a nitrógeno puede provenir de: a) xantatos derivados de ftalimidias **89** para producir derivados del ácido 2,4-diaminobutírico **93**. b) 2-bromopiridinas **94** para producir derivados de aminoácidos heteroaromáticos **97**.



Esquema 19. a) Metodología general para la obtención de derivados del ácido 2,4-diaminobutírico



Esquema 20. b) Metodología general para la obtención de derivados de aminoácidos heteroaromáticos

5. OBJETIVO GENERAL

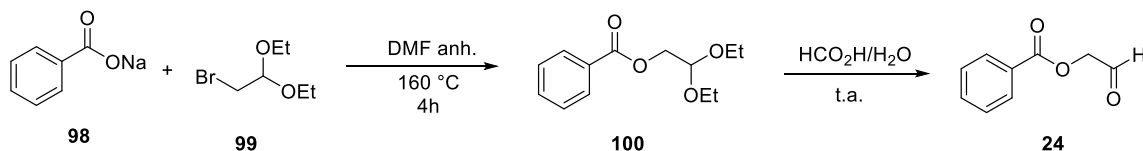
El objetivo del presente trabajo consiste en desarrollar una metodología fotocatalítica basada en xantatos y halogenuros heteroaromáticos para la adición de radicales alfa a nitrógeno sobre deshidroalaninas derivas de aductos de Ugi.

5.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtener derivados de DHA's a partir de aductos de UGI-4C.
- Estudiar la transferencia degenerativa de xantatos sobre *N*-vinilftalimida utilizando diferentes iniciadores radicalarios.
- Adicionar los xantatos obtenidos sobre DHA's para obtener derivados del ácido 2,4-diaminobutírico.
- Obtener derivados de aminoácidos heteroaromáticos, utilizando una reacción fotocatalítica.

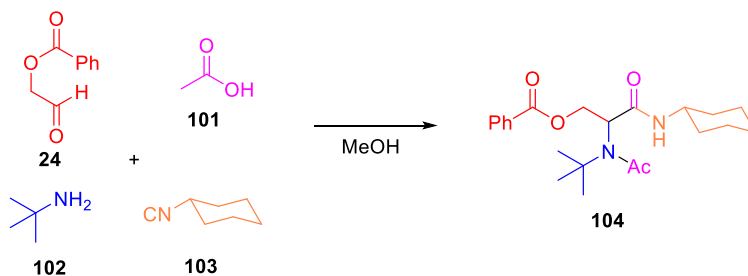
6. DISCUSION DE RESULTADOS

Para poder acceder a los diferentes derivados de aminoácidos, primero fue necesario obtener el benzoiloxiacetaldehído **24**. Este aldehído se sintetizó a partir de benzoato de sodio **98** y del dietilacetal del bromoacetaldehído **99**. La reacción involucra una sustitución nucleofílica para la síntesis del éster. Posteriormente, se llevó a cabo la hidrólisis ácida del acetal, utilizando una mezcla 4:1 de HCO₂H:H₂O para obtener el aldehído **24** con excelentes rendimientos (92%) **Esquema 21**.



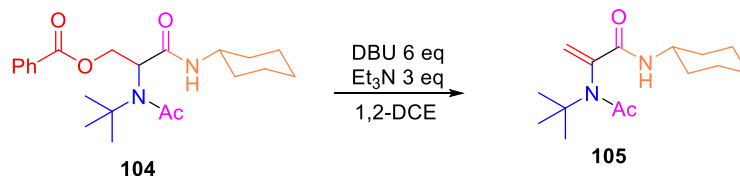
Esquema 21. Obtención de benzoiloxiacetaldehído

Una vez obtenido el aldehído, el siguiente paso fue la síntesis de los aductos de UGI-4C **104**, empleando una metodología ampliamente estudiada en nuestro grupo de trabajo. La reacción se llevó a cabo agregando 1 eq. del correspondiente aldehído **24**, *tert*-butilamina **102**, ácido acético **101** y el ciclohexilisonitrilo **103** disueltos en MeOH 0.6 M a temperatura ambiente por 24 h, obteniéndose el producto **104** en un 76% de rendimiento (**Esquema 22**).



Esquema 22. Reacción de UGI-4C

Posteriormente, para obtener los derivados de deshidroalanina se procedió a implementar las condiciones de reacción desarrolladas en nuestro grupo de trabajo. Para ello al aducto de UGI **104** se le adicionó 6 eq. de DBU y 3 eq. de Et₃N, en 1,2-DCE a temperatura ambiente durante 24 h. Así el producto de reacción **105** se obtuvo con un rendimiento del 65% (**Esquema 23**). Esta DHA se escogió como modelo para los primeros experimentos por su simplicidad en señales y porque su síntesis fue conveniente a partir de materias primas accesibles.



Esquema 23. Síntesis de deshidroalanina

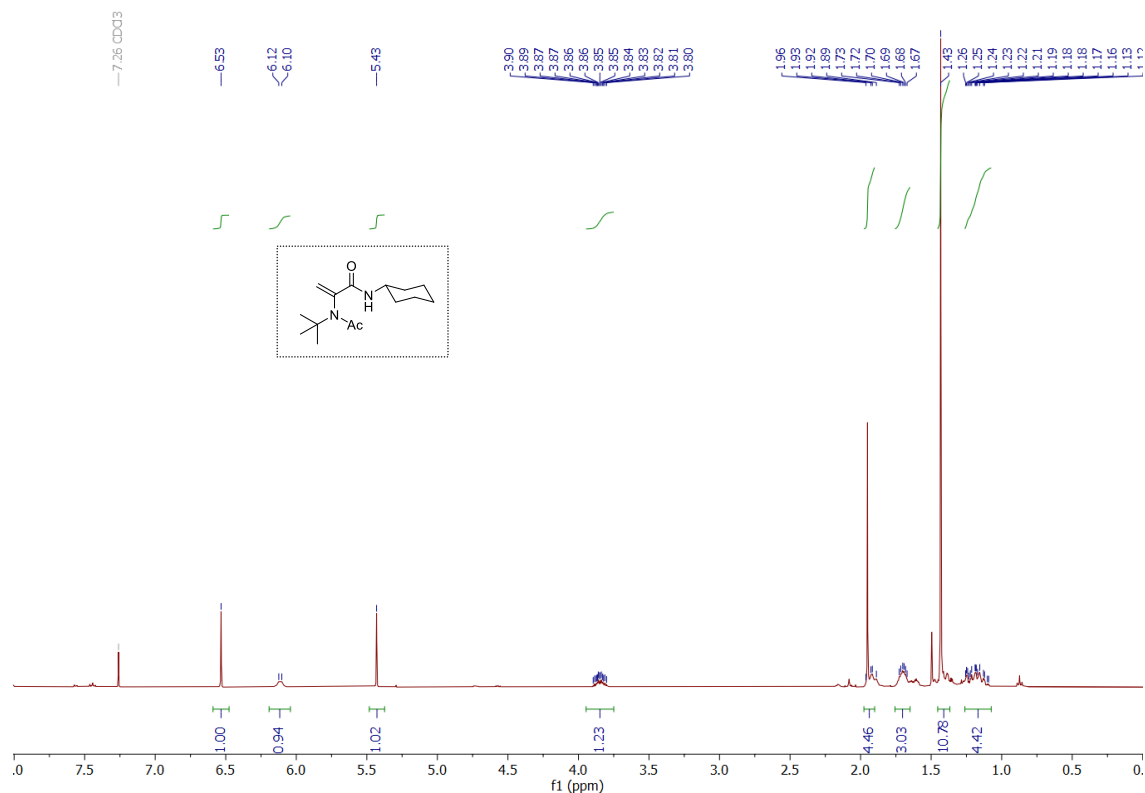


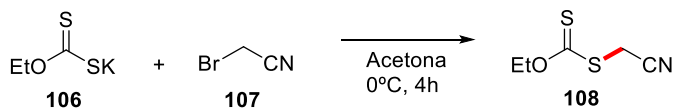
Figura 12. Espectro de RMN ^1H de la DHA modelo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53 (s, 1H), 6.11 (sa, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.85 (tdt, $J = 10.9, 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.70 (dq, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 3H), 1.43 (m, 11H), 1.30 – 1.04 (m, 4H).

Como se puede observar en el espectro de RMN ^1H de la **Figura 12** que corresponde a la deshidroalanina **105**, dos señales simples características de la doble ligadura formadas de la eliminación del grupo benzoato, ambas se encuentran a 6.53 y 5.43 ppm respectivamente. Además, se observan las señales distintivas de los grupos *tert*-butilo y metilo de la acetamida a 1.46 y 1.95 ppm respectivamente, ambas como señales simples, por último se pueden apreciar las señales pertenecientes a los hidrógenos del ciclohexilo obteniéndose un total de 11H.

Una vez obtenida la DHA **105**, se procedió a sintetizar de manera paralela las materias primas para la adición de xantatos sobre DHA's.

La primera parte consiste en una sustitución nucleofílica de un halógeno por la sal de xantato. La técnica utilizada es la reportada por el grupo de Landais.¹¹⁵ Como se observa en el **Esquema 24**, el *S*-cianometil *O*-etil carbonoditioato **108** se prepara fácilmente utilizando xantogenato de potasio **106** y bromo o cloro acetonitrilo **107** en acetona. El producto **108** se obtiene con un rendimiento del 94%. La ventaja de esta metodología es que se pueden preparar diversos xantatos con una amplia variedad de grupos funcionales.



Esquema 24. Síntesis de *S*-cianometil *O*-etil carbonoditioato

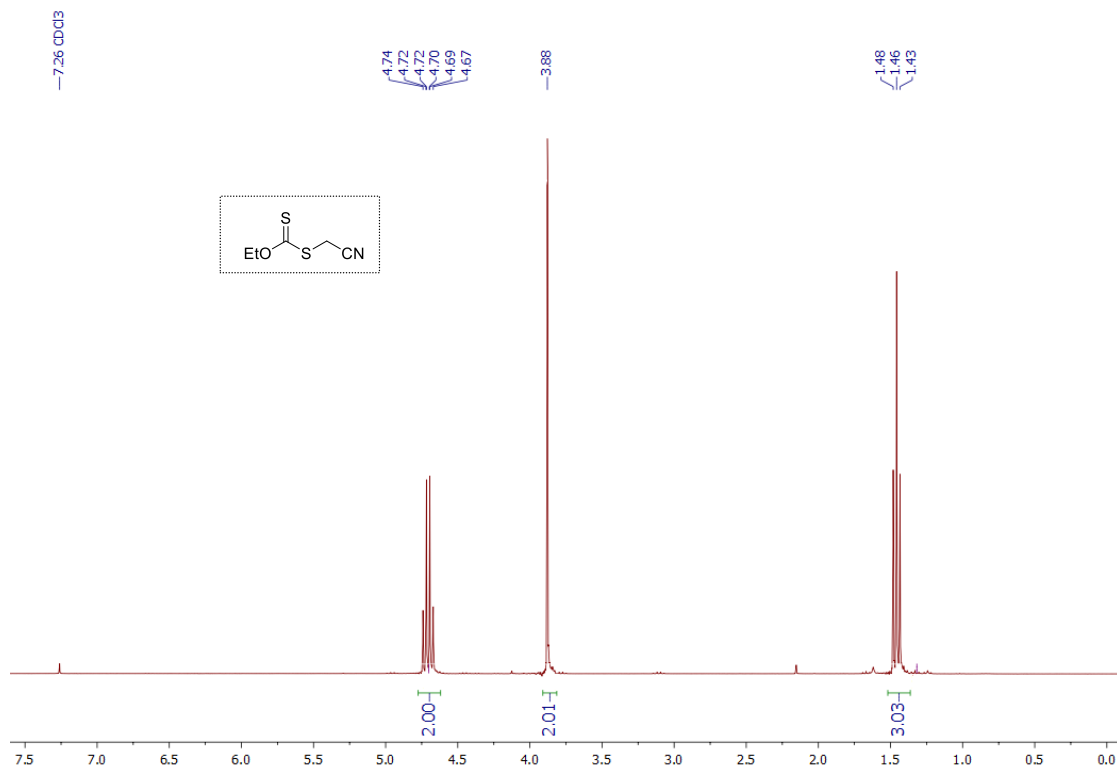
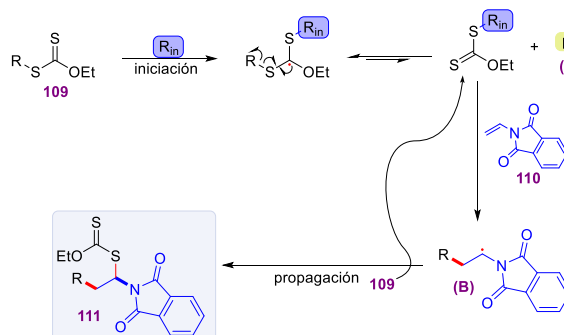


Figura 13. Espectro de RMN ^1H del *S*-cianometil *O*-etil carbonoditionato
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.71 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

En el espectro de RMN ^1H del xantato **108** (**Figura 13**) se puede corroborar que se llevó a cabo la reacción de sustitución, observándose las señales típicas del fragmento de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ - a 4.71 y 1.46 ppm respectivamente, además de incluir una señal simple que integra para 2H correspondiente al metileno adyacente al grupo nitrilo.

Una vez que se obtuvo el compuesto **108**, la siguiente transformación consistió en un proceso de transferencia de xantato sobre la *N*-vinilftalimida **110**. La reacción procedió a través de un mecanismo en cadena de radicales que se presenta en el **Esquema 25**. Inicialmente los radicales centrados en carbono A se adicionan a la olefina **110**, produciendo el radical **B** que posteriormente reacciona con el xantato **109**. De esta manera se produce el aducto **111**, con concomitante generación del radical de carbono **A** que mantienen la cadena radical constante (**Esquema 25**).

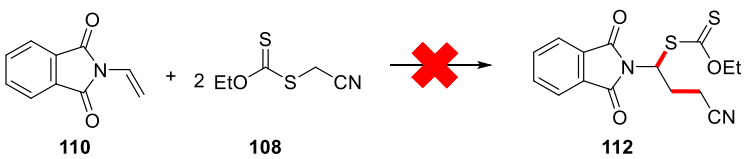


Esquema 25. Mecanismo general de transferencia de grupo

Para llevar a cabo la reacción se pueden utilizar distintos iniciadores radicalarios entre los cuales están el peróxido de dilauroilo y Et₃B. Los primeros requieren altas temperaturas, además de que la purificación de los productos es complicada debido a la difícil eliminación de los residuos de lauroilo, mientras que los segundos a pesar de llevar a cabo la reacción a temperaturas más bajas su empleo se ve obstaculizado por su naturaleza reactiva en condiciones aeróbicas. Por las 5 razones expuestas, esta reacción se decidió explorar utilizando luz visible. Esta estrategia fue reportada por Zard en la primera transferencia degenerativa de xantatos¹¹⁶ y explorada ampliamente por nuestro grupo de trabajo.¹¹⁰

Para encontrar las condiciones óptimas para la transferencia de xantatos utilizando luz visible, se exploraron las condiciones de reacción descritas anteriormente en nuestro grupo de trabajo.¹¹⁷ Se utilizaron 2 eq del xantato **108** y 1 eq de la *N*-vinilftalimida **110**, se empleó luz blanca y DMF como disolvente y 3 diferentes fotocatalizadores de “Ir” como se observa en las entradas 1-3. Posteriormente en las entradas 4-6 se utilizó la misma metodología cambiando de luz blanca a luz azul, mientras que en las entradas 7-9 se utilizó luz morada, esperando que de esta manera se lograría la fragmentación del xantato y su adición a la olefina. Por último, se hicieron ensayos en ausencia del fotocatalizador utilizando los tres diferentes tipos de luz (Entradas 10-12). Con las diversas condiciones descritas en la **Tabla 2** no se observó que la reacción procediera, obteniéndose las materias primas aún después de 24 h de reacción.

Tabla 2. Condiciones estudiadas para la reacción de transferencia de grupo



Entrada	Fotocatalizador	Disolvente ^a	Fuente de luz
1	Ir(ppy) ₃	DMF	Led blanco
2	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF	Led blanco
3	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF	Led blanco
4	Ir(ppy) ₃	DMF	Led azul
5	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF	Led azul
6	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF	Led azul
7	Ir(ppy) ₃	DMF	Led morado
8	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF	Led morado
9	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF	Led morado
10	Sin catalizador	DMF	Led blanco
11	Sin catalizador	DMF	Led azul
12	Sin catalizador	DMF	Led morado

a = El disolvente se utilizó anhidro, n/r = no reaccionó

En todos los experimentos no se encontró reacción alguna

Con base en estos resultados se optó por llevar a cabo la reacción de transferencia de xantato por vía térmica y utilizando peróxidos, condiciones reportadas por Zard.¹¹⁸ A una disolución con 1 eq. de la *N*-vinilftalimida **110**, 2 eq. de **108** se le adicionó DLP (2% mol) en 1,2-DCE, obteniendo **112** con un rendimiento del 68%.

Mediante RMN ¹H se corroboró la estructura del producto de transferencia de grupo, observando cambios en los desplazamientos químicos, así como de multiplicidad con respecto al espectro de RMN ¹H de la **Figura 13**. Entre las señales más representativas encontramos dos dd a 7.89 y 7.77 ppm correspondientes a un sistema AA'BB', que integran para 4H en total. Estas señales son características para los hidrógenos del anillo aromático *orto* sustituido del grupo ftalimido. Mientras que a 6.43-6.33 ppm hay una señal m que integra para 1H, esta señal corresponde al hidrógeno alfa a la ftalimida, además visualizamos un m que integra para 4H a 2.73-2.42 ppm, esta señal corresponde a los hidrógenos de los metilenos producto del alargamiento de la cadena de la olefina, por ultimo se observan los hidrógenos del grupo etilo del carbonoditionato a 4.66 y 1.43 ppm respectivamente **Figura 14**.

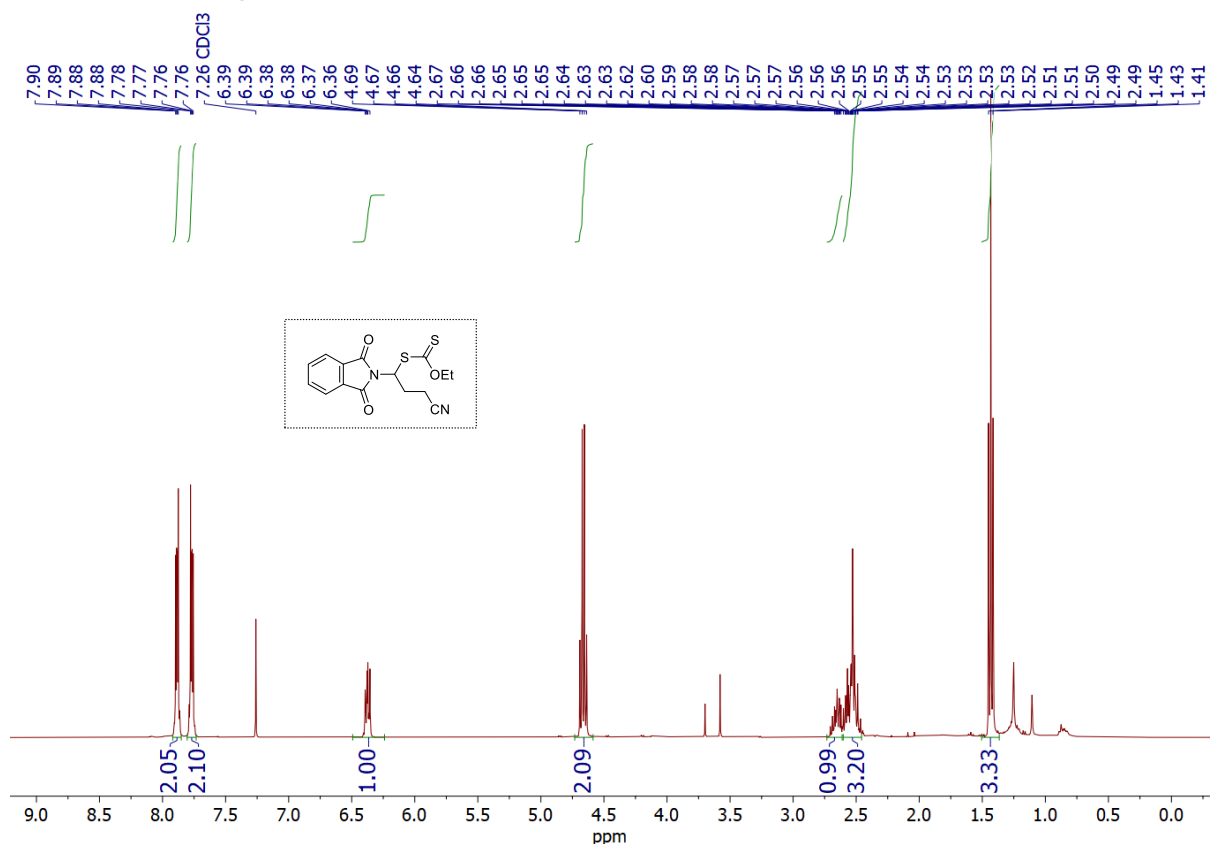


Figura 14. Espectro RMN ¹H del compuesto **112**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 6.43 – 6.33 (m, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.73 – 2.42 (m, 4H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Este método resultó de gran utilidad ya que no solo nos permite introducir una amplia gama de sustituyentes, sino que además conserva al xantato, que en reacciones posteriores puede seguirse

transformando en otros grupos funcionales. Además, que la introducción de la ftalimida abre grandes oportunidades para la síntesis de aminas complejas altamente funcionalizadas.

Los esfuerzos posteriores se centraron en desarrollar una metodología para la adición del xantato **112** sobre la DHA **105** antes obtenida.

Para llevar cabo dicha transformación se exploraron las condiciones de reacción antes estudiadas¹¹⁹ con leves variaciones ya que se implementaron las condiciones de reducción del grupo de Jui.¹²⁰

En esta última etapa se hizo reaccionar 1 eq. del xantato **112** y 2 eq. de la DHA **105** obtenidos anteriormente. Se exploraron diferentes condiciones: en las entradas 1-3 se examinó la reacción utilizando 3 diferentes tipos de FC de "Ir" al 1% mol, se utilizó DMF como disolvente y 1 eq. del HE como reductor; además se utilizó luz azul como fuente de energía. En las entradas 4-6 se utilizó como disolvente una mezcla de DMSO:H₂O (5:1), no observándose cambios significativos. Por otro lado, en las entradas 7-12 se utilizaron las condiciones de las entradas anteriores, pero utilizando luz blanca para indagar si de esta manera el cambio de luz favorecería la reacción. Por último, en las entradas 13-15 y 16-18 se hicieron pruebas cambiando el tipo de reductor utilizado. Para ello se exploraron al NaAsc y γ -terpineno, además de la mezcla de disolventes anteriormente usada y luz azul. Después de explorar esta diversidad de condiciones la reacción no procedió para la obtención del producto deseado, aún después de monitorear la reacción durante 48 h (**Tabla 3**).

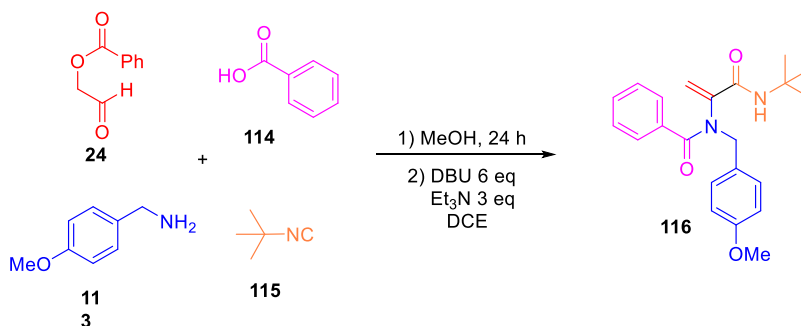
Tabla 3. Condiciones de reacción para la adición de radicales α -amino sobre DHA

Entrada	FC	Disolvente	Fuente de luz	Reductor	Rendimiento
1	Ir(ppy) ₃	DMF ^a	Led azul	HE	n/r
2	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF ^a	Led azul	HE	n/r
3	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF ^a	Led azul	HE	n/r
4	Ir(ppy) ₃	DMSO/H ₂ O	Led azul	HE	n/r
5	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMSO/H ₂ O	Led azul	HE	n/r
6	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMSO/H ₂ O	Led azul	HE	n/r
7	Ir(ppy) ₃	DMF ^a	Led blanco	HE	n/r
8	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF ^a	Led blanco	HE	n/r
9	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMF ^a	Led blanco	HE	n/r
10	Ir(ppy) ₃	DMSO/H ₂ O	Led blanco	HE	n/r
11	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMSO/H ₂ O	Led blanco	HE	n/r
12	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMSO/H ₂ O	Led blanco	HE	n/r
13	Ir(ppy) ₃	DMSO/H ₂ O	Led azul	NaAsc	n/r
14	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMSO/H ₂ O	Led azul	NaAsc	n/r
15	Ir(ppy) ₂ dtbbpy•PF ₆	DMSO/H ₂ O	Led azul	NaAsc	n/r
16	Ir(ppy) ₃	DMSO/H ₂ O	Led azul	γ -terpineno	n/r

17	$\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}\cdot\text{PF}_6$	DMSO/ H_2O	Led azul	γ -terpineno	n/r
18	$\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{dtbbpy}\cdot\text{PF}_6$	DMSO/ H_2O	Led azul	γ -terpineno	n/r

a = El disolvente se utilizó anhidro, n/r = no reaccionó

Con los resultados anteriores se consideró sustituir la DHA **105**, esperando de esta manera que la adición del radical procediera. Se inició escogiendo y sintetizando otro aceptor de Michael, se cambió la *tert*-butilamina **102** por 4-metoxibencilamina **113**, el ácido acético **101** por ácido benzoico **114** y el ciclohexilisonitrilo **103** por *tert*-butilisonitrilo **115** (Esquema 26). La DHA **116** se sintetizó utilizando las condiciones de reacción antes descritas y se corroboró su obtención por RMN ^1H . En el espectro de la Figura 15 podemos observar las señales características del *tert*-butilo, del metilo y metileno a 1.03 (9H), 3.79 (3H) y 4.90 (2H) ppm respectivamente, además de las señales distintivas correspondientes a la olefina terminal a 5.88 y 5.25 ppm cada una.



Esquema 26. Síntesis de DHA **116**

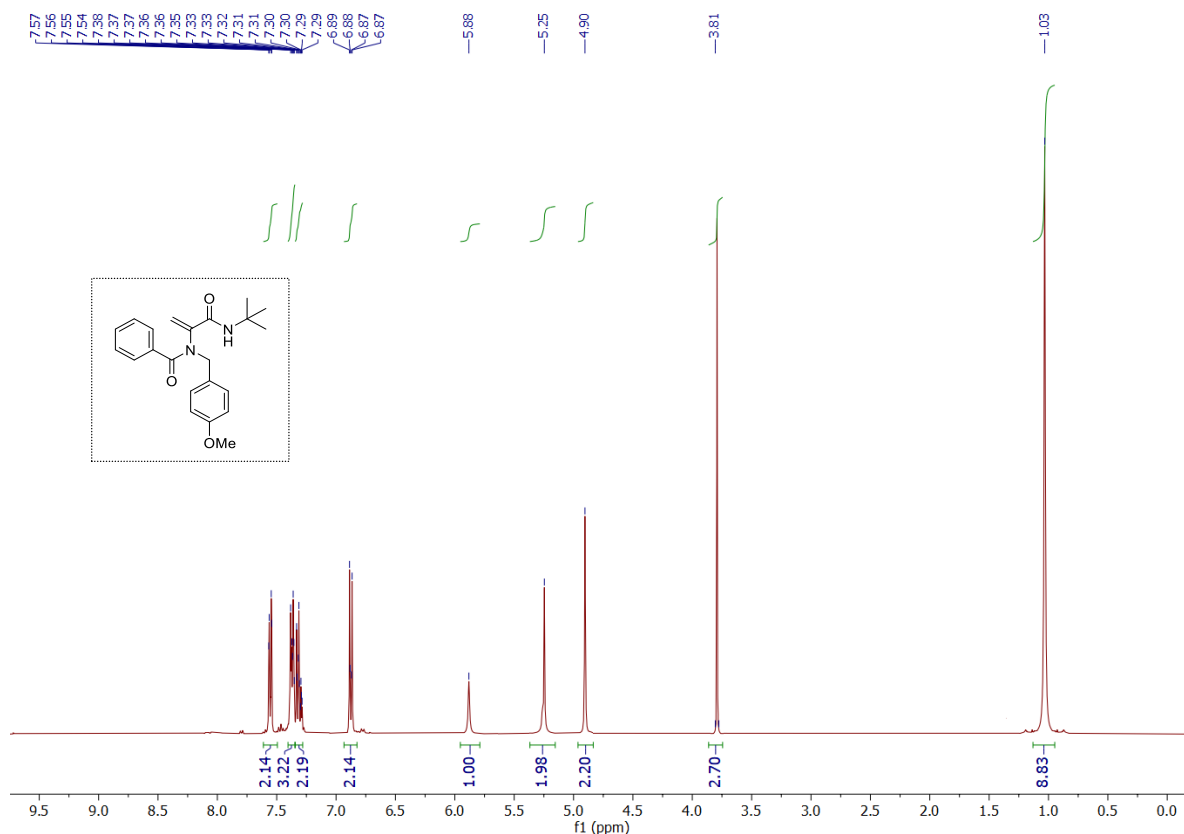
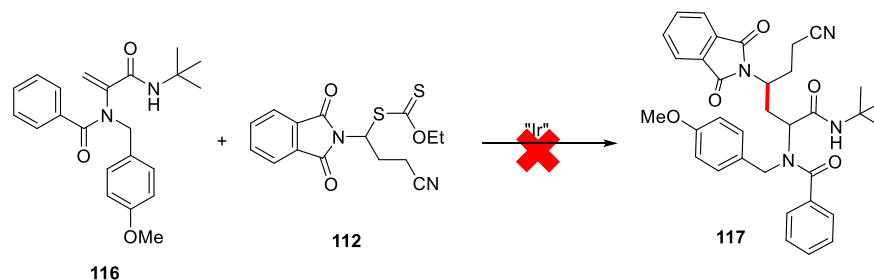


Figura 15. Espectro RMN ^1H de la obtención de la DHA **116**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.97 – 6.77 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.03 (s, 9H).

Una vez obtenida la nueva DHA **116** se implementaron las condiciones de reacción utilizadas en la Tabla **4** para la adición de los radicales α -amino, aunque en este caso solo se utilizó luz azul como fuente de irradiación. **Esquema 27**

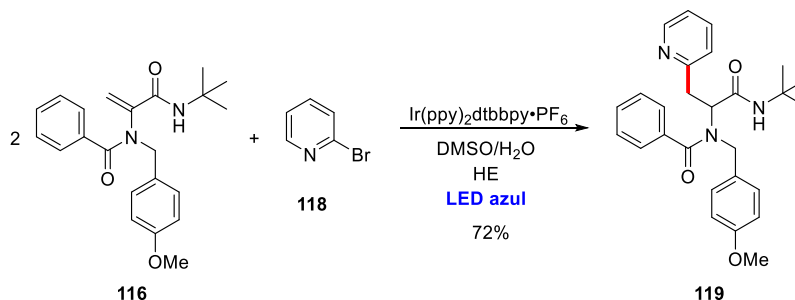


Esquema 27. Estudio de las condiciones de reacción sobre la DHA **116**

Desafortunadamente aún después de 24 h y de monitorear la reacción por cromatografía en placa fina, la adición no procedió, observándose únicamente las materias primas.

Al no obtener resultados satisfactorios, se exploró de manera alterna la síntesis de aminoácidos heteroaromáticos por lo que se modificó el tipo de radical a adicionar, para ello se evaluó la metodología propuesta por Jui.¹¹¹

La reacción se llevó a cabo agregando 1 eq. de la halopiridina **118**, 2 eq. de la DHA **116**, además de 1 eq. del HE como reductor y el FC de Ir al 1% mol. Como disolvente se utilizó la mezcla DMSO/ H_2O (5:1) bajo irradiación de luz azul (**Esquema 28**). Satisfactoriamente, después de 24 h de reacción se obtuvo **119** con un rendimiento del 72% que se aisló y corroboró su estructura por RMN ^1H .



Esquema 28. Adición de radicales heteroarilo a la DHA **116**

En el espectro de RMN ^1H de la **Figura 16** se logró observar que las dos señales simples de la olefina terminal de la DHA **116** habían desaparecido, lo que indicó que efectivamente la adición del radical y posterior reducción se había logrado de manera exitosa. Además, es posible corroborarlo por la presencia de una señal simple a 8.5 ppm que integra para 1H. Esta señal es característica para el hidrógeno en posición *orto*- al *N* del anillo de piridina. Por otro lado, se siguen observando dos señales a 3.76 y 1.20 ppm que corresponden a los grupos metilo y *terc*-butilo, lo que indica que solo se modificó la sección correspondiente a la olefina.

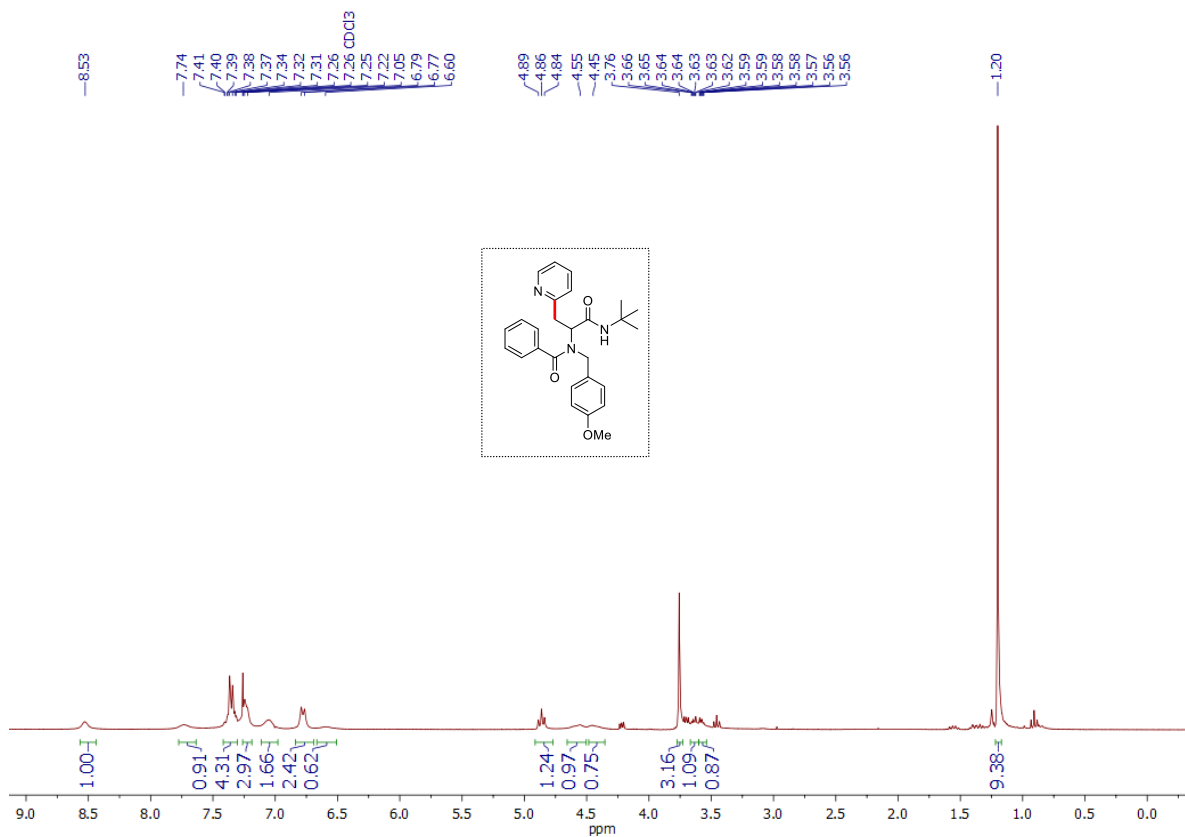


Figura 16. Espectro de RMN ^1H de la heteroarilalanina **119**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (sa, 1H), 7.74 (sa, 1H), 7.42–7.28 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.05 (sa, 2H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.55 (sa, 1H), 4.45 (sa, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66–3.62 (m, 1H), 3.60–3.54 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).

Lograda esta reacción se propuso la síntesis de otras DHA's, para ello se utilizó la técnica de síntesis de DHA's descrita anteriormente, obteniendo los siguientes productos con rendimientos que van desde modestos a buenos.

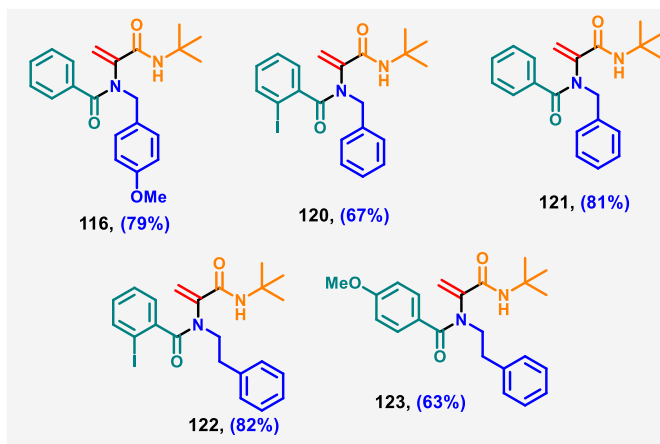


Figura 17. DHA's sintetizadas

Para explorar el alcance de la metodología se escogieron una variedad de precursores de los radicales heteroarilo. Así se utilizaron derivados de halopiridina y haloisoquinolina. Siendo reactivos solo **118**, **129** y **130**; sin embargo, **130** solo fue reactivo cuando X = I. Las pruebas de adición se iniciaron con las DHA's **116**, **120** y **121** con el fin de observar el comportamiento de la reacción.

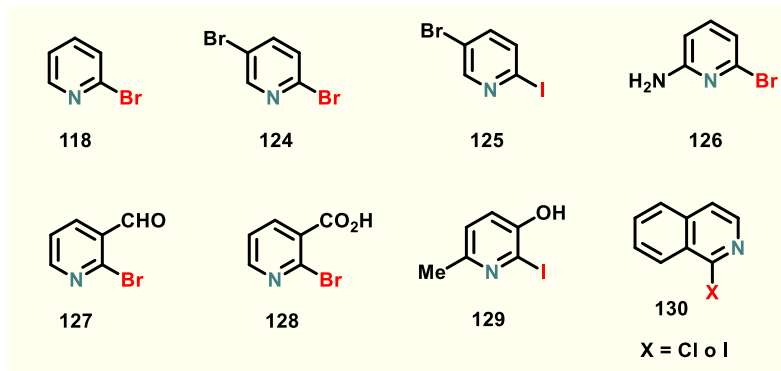
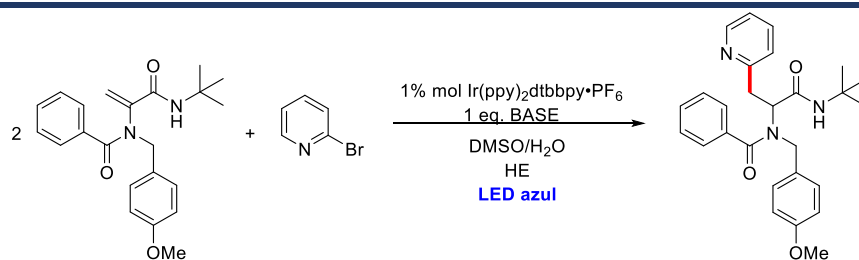


Figura 18. Heteroarilos utilizados en las adiciones

Iniciadas las pruebas de adición se observó que el HBr y HI obtenido como subproducto provocaba la descomposición de los productos formados antes de aislarlos, por lo que se exploró el uso de una base que pudiera neutralizarlo en el seno de reacción. Además de modificar los equivalentes agregados del HE para indagar si de esta manera el rendimiento se podría aumentar.

Se inició evaluando la reacción con 3 bases diferentes; NaHCO₃, KH₂PO₄ y K₂HPO₄ y un solo eq. del HE (Entradas 2-4). Como se puede observar el rendimiento permaneció casi igual, por lo que las siguientes pruebas consistieron en aumentar de 1 a 1.5 los equivalentes del HE (Entradas 4-7), obteniendo el mayor rendimiento (92%) una vez aislado, cuando se utiliza K₂HPO₄ como base. **Tabla 4**

Tabla 4. Optimización de la adición de radicales heteroarilo sobre DHA's



Entrada	Base	Eq. HE	Rendimiento %
1	s/n	1.0	72
2	NaHCO ₃	1.0	75
3	KH ₂ PO ₄	1.0	77
4	K ₂ HPO ₄	1.0	78
5	NaHCO ₃	1.5	76
6	KH ₂ PO ₄	1.5	80
7	K ₂ HPO ₄	1.5	92

Con las últimas condiciones encontradas se sintetizaron los derivados de heteroarilalaninas, obteniendo los productos con rendimientos que van desde buenos a excelentes.

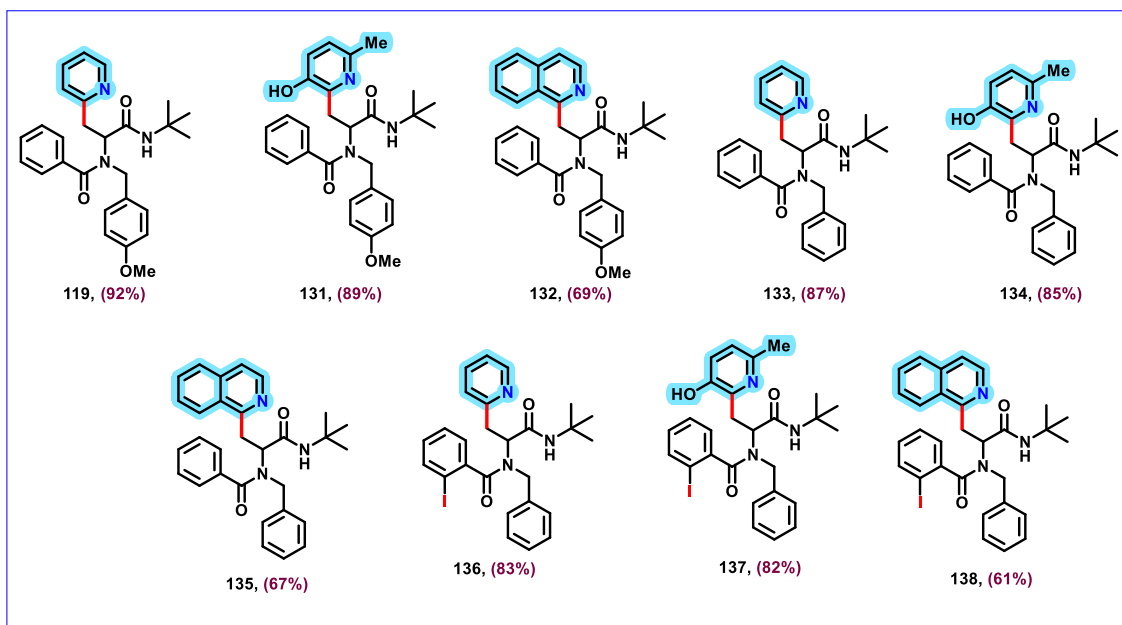


Figura 19. Derivados de heteroarilalaninas obtenidos

Como se puede observar hay una ligera tendencia, los compuestos con el rendimiento más alto se obtuvieron de aquellos en los que la DHA precursora es **116**, a estos le siguieron los obtenidos de **120** y por último los de **121**. Este comportamiento se le puede atribuir a la estabilidad propia de la DHA, ya que ese mismo comportamiento se observaba con dichos precursores **Figura 20**.

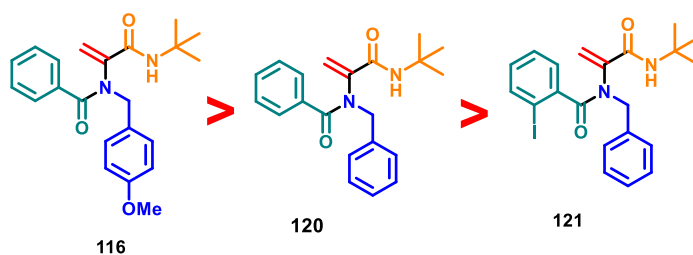


Figura 20. Orden de estabilidad de algunas DHA's

Además, se pudo observar que el radical heteroareno también influye en la obtención del producto, observándose un mayor rendimiento para los derivados de piridina, seguido de los derivados de 5-hidroxi-2-metilpiridina, por último, se observó un menor rendimiento para los derivados de la isoquinolina **Figura 21**.

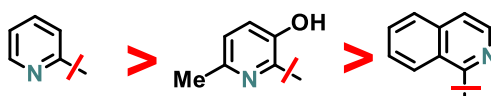


Figura 21. Orden de reactividad de los heteroarenos

El comportamiento mostrado para los derivados de la isoquinolina se le puede atribuir al mayor tamaño de la molécula, es decir el rendimiento se ve disminuido por efecto estérico.

7. CONCLUSIONES

-Se intentó desarrollar una metodología eficiente para la obtención de derivados del ácido 2,4-diamonobutírico mediada por xantatos a partir de un proceso de adición/reducción, no obteniendo los productos deseados.

-Con base a estos inconvenientes se plantea explorar la diversidad del proceso, modificando los sustituyentes de los compuestos de partida, así como la naturaleza del radical a emplear.

-Se obtuvieron 9 aminoácidos heteroaromáticos a través de un proceso de adición/reducción de radicales heteroareno con rendimientos que van desde buenos a excelentes (92-61%).

8. SECCION EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes utilizados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ningún tipo de purificación adicional. Los disolventes utilizados CH_2Cl_2 , n-hexano y AcOEt fueron destilados antes de ser utilizados. Se monitoreó el avance de las reacciones mediante el uso de cromatografía en capa fina CCF utilizando cromatofolios de sílica gel 60 F254. El revelado de las mismas se realizó empleando luz UV y vainillina o ninhidrina. Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un equipo JEOL Eclipse-300MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están reportados en partes por millón (ppm). Se empleó la siguiente notación para describir las señales en los espectros de RMN ^1H : simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), quintuplete (p) y múltiple (m).

Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL JMS-T100CL con potencial de ionización de 70eV. El proceso de separación a través de cromatografía flash CFC, se realizó utilizando sílica gel (230-400 ASTM).

8.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE UGI-4CR

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió en MeOH (0.6 M) el benzoiloxiacetaldehído (1 eq), la amina (1 eq), el derivado de ácido benzoico (1 eq) y el isonitrilo (1 eq). La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término de este tiempo, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía flash en columna.

8.2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE DESHIDROALANINAS

El aducto de Ugi (1 eq) se disolvió en 1,2-DCE (0.6 M) y se adicionó DBU (6 eq) y trietilamina (3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y la deshidroalanina obtenida se purificó por cromatografía flash en columna.

8.3. PROCEDIMIENTO A PARA LA SÍNTESIS DE HETEROARILALANINAS

En un tubo de microondas, previamente secado en la estufa, se equipó con una barra de agitación magnética, se adicionó la correspondiente DHA (2 eq.), el respectivo heteroareno (1 eq.), 1.5 eq del HE, 1% mol del FC y 1 eq. de K_2HPO_4 , posteriormente el tubo se selló y se conectó a una línea doble de vacío. El sistema, se purgó 3 veces mediante la técnica Schlenk y se satura con argón. Enseguida se adicionaron 1.5 mL de DMSO/ H_2O (5:1) previamente desgasificado y la mezcla de reacción es irradiada con luz LED azul. Una vez consumidos los reactivos (24 horas), se extrajo la disolución con H_2O /AcOEt, el disolvente de la fase orgánica se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo se purificó en una columna cromatográfica con sílica gel utilizando una mezcla Hex:AcOEt como eluyente para obtener el correspondiente producto.

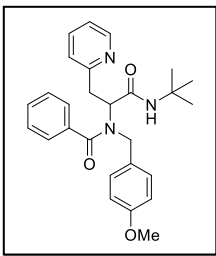
9. DATOS ANALÍTICOS DE LOS PRODUCTOS

Datos espectroscópicos de las DHA's obtenidas:

Los datos espectroscópicos obtenidos para las DHA's **116**, **120** y **121** concuerdan con los reportados anteriormente por nuestro equipo de trabajo.¹²¹

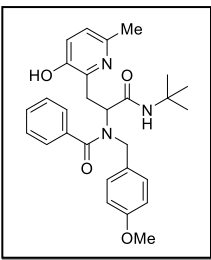
Datos espectroscópicos de las heteroarilalaninas sintetizadas:

N-(1-(*tert*-Butilamino)-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (**119**):



Seguendo el procedimiento general, **119** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (92% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (sa, 1H), 7.74 (sa, 1H), 7.42–7.28 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.05 (sa, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.86 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (sa, 1H), 4.45 (sa, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66–3.62 (m, 1H), 3.60–3.54 (m, 1H), 1.20 (s, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.42, 169.37, 159.70, 154.37, 147.18, 136.83, 130.33, 130.00, 129.11, 127.30, 122.78, 114.74, 61.80, 55.85, 51.55, 49.62, 36.80, 29.09. EMAR-DART m/z exacto para $C_{27}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 446.56300, preciso 446.23654, error \pm 3.8 ppm.

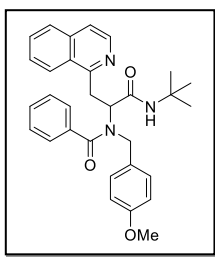
N-(1-(*tert*-Butilamino)-3-(3-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)-1-oxopropan-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (**131**):



Seguendo el procedimiento general, **131** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (89% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.34–6.35 (m, 11H), 4.57 (sa, 1H), 4.29 (sa, 1H), 4.15 (sa, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.95 (s, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 172.49, 170.45, 162.78, 149.49, 147.08, 137.34, 129.70, 128.70, 127.15, 122.45, 122.13, 114.23, 113.63, 61.49, 55.46, 50.82, 46.60, 40.62, 40.41, 40.20, 39.99, 39.78, 39.58, 39.36, 36.25, 32.48,

31.24, 30.47, 28.73, 23.36, 21.53. EMAR-DART m/z exacto para $C_{28}H_{34}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 476.25493, preciso 476.25289, error \pm 4.28 ppm.

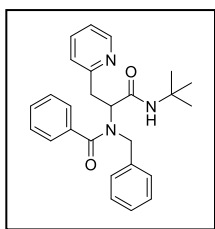
N-(1-(*terc*-Butilamino)-3-(isoquinolin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)benzamida (**132**):



Siguiendo el procedimiento general, **132** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (69% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (sa, 1H), 8.09 (sa, 1H), 7.79 (sa, 1H), 7.73–7.38 (m, 3H), 7.40–7.19 (m, 6H), 6.99 (sa, 2H), 6.73 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 2H), 5.16 (dt, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.49 (sa, 1H), 4.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.16–4.05 (m, 1H), 3.97 (sa, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.85, 169.49, 158.62, 149.11, 140.94, 136.58, 136.28, 134.83, 130.27, 130.26, 129.64,

129.28, 128.51, 127.39, 126.73, 120.07, 114.14, 60.49, 55.33, 53.21, 51.09, 33.73, 28.67. EMAR-DART m/z exacto para $C_{31}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 496.26002, preciso 496.26043, error \pm 0.83 ppm.

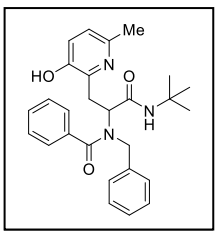
N-Bencil-*N*-(1-(*terc*-butilamino)-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il)benzamida (**133**):



Siguiendo el procedimiento general, **133** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (87% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (sa, 1H), 7.58 (sa, 1H), 7.43–7.06 (m, 12H), 6.95 (sa, 1H), 4.94 (sa, 1H), 4.58 (sa, 1H), 4.39 (sa, 1H), 3.69–3.32 (m, 2H), 1.22 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.37, 169.21, 158.60, 149.16,

137.21, 136.78, 136.39, 129.85, 128.76, 128.58, 127.88, 127.65, 126.80, 124.28, 121.89, 61.35, 53.37, 51.16, 37.74, 28.63. EMAR-DART m/z exacto para $C_{26}H_{30}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 416.23380, preciso 416.23417, error \pm 0.88 ppm.

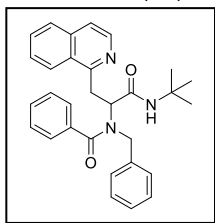
N-Bencil-*N*-(1-(*terc*-butilamino)-3-(3-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida (**134**):



Siguiendo el procedimiento general, **134** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (85% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN ^{13}C (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52–7.45 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 3H), c7.27 (m, 4H), 7.16 (sa, 3H), 6.94 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 4.93–4.88 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 2H), 3.57–3.43 (m, 1H), 3.08 (d, J = 13.5 Hz, 1H),

2.46 (s, 3H), 1.20 (s, 9H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 173.41, 170.52, 150.46, 148.70, 144.00, 136.79, 135.47, 130.34, 129.03, 128.82, 128.53, 128.20, 127.88, 127.24, 126.92, 123.58, 59.82, 52.13, 51.86, 33.01, 28.54, 22.89. EMAR-DART m/z exacto para $C_{27}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 446.24437, preciso 446.24308, error \pm 2.87 ppm.

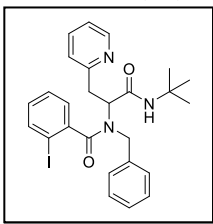
N-Benzil-*N*-(1-(*terc*-butilamino)-3-(isoquinolin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzamida (**135**):



Siguiendo el procedimiento general, **135** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (67% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89–6.87 (m, 15H), 5.32–5.18 (m, 1H), 4.61 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H),

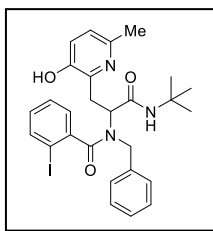
4.17–3.79 (m, 2H), 1.24 (s, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 173.30, 169.48, 152.94, 141.16, 136.53, 136.32, 130.33, 129.73, 128.83, 128.56, 127.91, 127.67, 127.47, 126.78, 125.26, 122.20, 120.14, 60.52, 53.65, 51.22, 33.86, 28.69. EMAR-DART *m/z* exacto para C₃₀H₃₂N₃O₂ [M+H]⁺ 466.24945, preciso 466.24751, error ± 4.17 ppm.

N-Bencil-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il)-2-iodobenzamida (**136**):



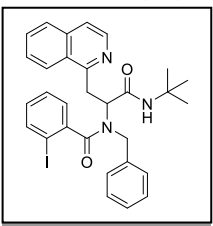
Siguiendo el procedimiento general, **136** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (83% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (sa, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.42–7.12 (m, 9H), 6.91–6.53 (m, 1H), 5.17 (sa, 1H), 4.86 (sa, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.69 (sa, 1H), 3.40 (sa, 1H), 1.27 (s, 9H). RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ 172.20, 169.40, 158.86, 149.25, 142.22, 140.08, 137.60, 130.95, 129.26, 129.03, 128.79, 128.64, 128.41, 125.38, 122.43, 93.64, 60.93, 51.75, 48.68, 43.23, 37.39, 29.22. EMAR-DART *m/z* exacto. para C₂₆H₂₉I₃N₃O₂ [M+H]⁺ 542.13044, preciso 542.13207, error ± 2.99 ppm.

N-Bencil-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-3-(3-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-iodobenzamida (**137**):



Siguiendo el procedimiento general, **137** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (82% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75–7.64 (m, 1H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.17–7.08 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.96–6.85 (m, 1H), 4.95 (sa, 1H), 4.71 (sa, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 1H), 3.52–3.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ 171.11, 169.51, 165.53, 159.73, 152.13, 147.20, 144.30, 137.07, 131.04, 130.38, 129.00, 128.84, 128.15, 127.26, 122.94, 103.91, 60.25, 52.33, 38.87, 33.85, 29.84, 23.12. EMAR-DART *m/z* exacto para C₂₇H₃₁I₃N₃O₃ [M+H]⁺ 572.14101, preciso 572.13996, error ± 1.83 ppm.

N-Bencil-*N*-(1-(*tert*-butilamino)-3-(isoquinolin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-2-iodobenzamida (**138**):



Siguiendo el procedimiento general, **138** se obtuvo como un aceite amarillo pálido (61% rendimiento) después de purificarlo por medio de una columna cromatográfica, utilizando sílica gel y una mezcla de Hex:AcOEt (10:0 a 0:10 v/v) como eluyente. EMAR-DART *m/z* exacto para C₃₀H₃₁I₃N₃O₂ [M+H]⁺ 592.14609, preciso 592.14341, error ± 4.53 ppm.

10. REFERENCIAS

- [1] Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A. *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 383.
- [2] Campos, K. R.; Coleman, P. J.; Alvarez, J. C.; Dreher, S. D.; Garbaccio, R. M.; Terrett, N. K.; Tillyer, R. D.; Truppo, M. D.; Parmee, E. R. *Science*, **2019**, *363*, eaat0805.
- [3] Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 4443.
- [4] Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3451.
- [5] Jeanmart, S.; Edmunds, A. J. F.; Lamberth, C.; Pouliot, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 317.
- [6] Boström, J.; Brown, D. G.; Young, R. J.; Keserü, G. M. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2018**, *17*, 709.
- [7] Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F.; Procopiou, P. A. *Drug Discov. Today*, **2018**, *23*, 219.
- [8] Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1617.
- [9] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322.
- [10] Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 546.
- [11] Moir, M.; Danon, J. J.; Reekie, T. A.; Kassiou, M. *Expert Opin. Drug Discov.*, **2019**, *14*, 1137.
- [12] Eastgate, M. D.; Schmidt, M. A.; Fandrick, K. R. *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, *1*, 0016.
- [13] Ugi, I., Domling, A., and Horl, W. *Endeavor*, **1994**, *18*, 115.
- [14] Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *1*, 51.
- [15] Elders, N.; van der Born, D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. J.; Krause, A.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5769.
- [16] Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Med. Chem. Commun.*, **2012**, *3*, 1189.
- [17] Ganem, B. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 463.
- [18] a) Burke, M. D.; Schreiber, S. L.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 46. b) Spring, D. R.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3867. c) Tan, D. S.; *Nat. Chem. Biol.*, **2005**, *1*, 74. d) Spandl, R. J.; Bender, A. Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1149.
- [19] a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 893. b) Constantino, L.; Barlocco, D. *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 65.
- [20] a) Zhu, J.; Bienaymé, H., *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH; Weinheim: 2005. b) Dömling, A. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17.
- [21] Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J. A. Jr. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2123.
- [22] a) Obata, N.; Mizuno, H.; Koitabashi, T.; Takizawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 2287. b) Ciganek, E. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 862-864.
- [23] a) Zeeh, B. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 1753. b) Zeeh, B. *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 1876. c) Dömling, A. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17-89.
- [24] a) Ito, Y.; Kobayashi, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3532. b) Wojciechowski, K.; Makosza, M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4793.
- [25] W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1859**, *112*, 316.
- [26] Gautier, A. *Ann. Chim. (Paris)*, **1869**, *17*, 218.
- [27] Hagedorn, I.; Tonjes, H. *Pharmazie*, **1957**, *12*, 567-580; *Chem. Abstr.*, **1958**, *52*, 6362c.
- [28] Burreson, B. J.; Scheuer, P. J.; Finer, J.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4763.
- [29] Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1959**, *71*, 386.
- [30] Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 338.
- [31] Cheron, N.; Ramozzi, R.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1361.

- [32] Pérez-Labrada, K.; Flórez-López, E.; Paz-Morales, E.; Miranda, L. D.; Rivera, D. G. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1635.
- [33] Togo, H. *Advanced free radicals reactions for organic synthesis*, **2004**, Elsevier Science.
- [34] Fessenden, R. W. *J. Phys. Chem.*, **1967**, *71*, 74.
- [35] Tan, L. Y.; Winer, A. M.; Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.*, **1972**, *57*, 4028.
- [36] Jacox, M. E. *J. Mol. Spectrosc.*, **1977**, *66*, 272.
- [37] Pacansky, J.; Bargon, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6896.
- [38] Sustmann, R.; Korth, H.-G. The Captodative Effect. In *Adv. Phys. Org. Chem.*, Bethell, D., Ed. Academic Press: **1990**; Vol. 26, pp 131.
- [39] Grelbig, T.; Pötter, B.; Seppelt, K., *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 815.
- [40] Lovering, E. G.; Laidler, K. J., *Can. J. Chem.*, **1960**, *38*, 2367.
- [41] McMillen, D. F.; Golden, D. M. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1982**, *33*, 493.
- [42] Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574.
- [43] Goodenough, K. M.; Moran, W. J.; Raubo, P.; Harrity, J. P. A., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 207.
- [44] Hutchins, R. O.; Hoke, D.; Keogh, J.; Koharski, D., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 3495.
- [45] Kogan, V. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7515.
- [46] Hartwig, W. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2609.
- [47] Crich, D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5805.
- [48] Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2329.
- [49] Barker, P. J.; Backwith, A. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 683.
- [50] Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **1996**, 1631.
- [51] Ricci, A. *Amino group chemistry: from synthesis to the life sciences*. WILEY-VCH: Weinheim, Germany. **2008**.
- [52] Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2655.
- [53] Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5877.
- [54] Han, S.; Jones, R. A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 7192.
- [55] Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective synthesis of beta-amino acids*. John Wiley & Sons: **2005**.
- [56] Lovering, F. *Med. Chem. Comm.*, **2013**, *4*, 515.
- [57] Fosgerau, K.; Hoffmann, T. *Drug Discov. Today*, **2015**, *20*, 122.
- [58] Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, *81*, 136.
- [59] Bock, A.; Forchhammer, K.; Heider, J.; Leinfelder, W.; Sawers, G.; Veprek, B.; Zinoni, F. *Mol. Microbiol.*, **1991**, *5*, 515.
- [60] Hao, B.; Gong, W.; Ferguson, T. K.; James, C. M.; Krzycki, J. A.; Chan, M. K. *Science*, **2002**, *296*, 1462.
- [61] Hardy, P. M. The protein amino acids. In *Chemistry and biochemistry of the amino acids*; Barrett, G. C., Ed.; Chapman and Hall: New York, **1985**; pp 6–24.
- [62] Hunt, S. The non-protein amino acids. In *Chemistry and biochemistry of the amino acids*; Barrett, G. C., Ed.; Chapman and Hall: New York, **1985**; pp 55–138.
- [63] Blaskovich, M. A. *Handbook on syntheses of amino acids: General routes for the syntheses of amino acids*; Oxford University Press: Oxford; New York, **2010**; 1305.
- [64] DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **2004**, *7*, 473.
- [65] Leeson, P. D.; Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2007**, *6*, 881.
- [66] Meanwell, N. A. *Chem. Res. Toxicol.*, **2011**, *24*, 1420.

- [67] Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discov. Today*, **2011**, *16*, 164.
- [68] Hughes, A. B., *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Vol. 4, Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis; Ed.; Wiley: Chichester, UK, **2011**.
- [69] Inouye, S.; Shomura, T.; Tsuruoka, T.; Ogawa, Y.; Watanabe, H.; Yoshida, J.; Niida, T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 2669.
- [70] Izawa, M.; Takayama, S.; Shindo-Okada, N.; Doi, S.; Kimura, M.; Katsuki, M.; Nishimura, S. *Cancer Res.*, **1992**, *52*, 1628.
- [71] Huang, S.-X.; Lohman, J. R.; Huang, T.; Shen, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2013**, *110*, 8069.
- [72] Mjalli, A.; Andrews, R.; Guo, X.-C.; Christen, D. P.; Gohimmukkula, D. R.; Huang, G.; Rothlein, R.; Tyagi, S.; Yaramasu, T.; Behme, C. US Patent WO 2004/014844A2, Aug 8 2003.
- [73] Cage, P.; Furber, M.; Luckhurst, A. C.; Sanganee, J. H.; Stein, A. L. WO Patent 2009/074829A1, Jun 18, 2009.
- [74] Konradi, A. W.; Pleiss, M. A.; Thorsett, E. D.; Ashwell, S.; Welmaker, G. S.; Kreft, A.; Sarantakis, D.; Dressen, D. B.; Grant, F. S.; Semko, C.; Xu, Y.-Z.; Stappenbeck, F. US Patent WO 2002/0052375A1, May 2, 2002.
- [75] Hogg, J. H.; Kester, R. F.; Liang, W.; Yun, W. WO Patent 2014/056871A1, Apr 17, 2014.
- [76] Chen, Y.; Goldberg, S. L.; Hanson, R. L.; Parker, W. L.; Gill, I.; Tully, T. P.; Montana, M. A.; Goswami, A.; Patel, R. N. *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 241.
- [77] Tabanella, S.; Valancogne, I.; Jackson, R. W. F. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4254.
- [78] (a) Folkers, K.; Kubiak, T.; Stepinski, J. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1984**, *24*, 197. (b) Cooper, M. S.; Seton, A. W.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 2613. (c) Miyazawa, T. *Amino Acids*, **1999**, *16*, 191.
- [79] Croce, P. D.; La Rosa, C.; Pizzatti, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2635.
- [80] Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, R. E. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3157.
- [81] Tabanella, S.; Valancogne, I.; Jackson, R. W. F. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4254.
- [82] Pitt, W. R.; Parry, D. M.; Perry, B. G.; Groom, C. R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 2952.
- [83] Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Peace, S.; Pickett, S. D.; Luscombe, C. N. *Med. Chem. Commun.*, **2012**, *3*, 1062.
- [84] Hajduk, P. J.; Greer, J. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2007**, *6*, 211.
- [85] Rees, D. C.; Congreve, M.; Murray, C. W.; Carr, R. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2004**, *3*, 660.
- [86] Congreve, M.; Chessari, G.; Tisi, D.; Woodhead, A. J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 3661.
- [87] Kalindjian, S. B.; Buck, I. M.; Davies, J. M. R.; Dunstone, D. J.; Hudson, M. L.; Low, C. M. R.; McDonald, I. M.; Pether, M. J.; Steel, K. I. M.; Tozer, M. J.; Vinter, J. G. *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1806.
- [88] Nestor, J. J.; Horner, B. L.; Ho, T. L.; Jones, G. H.; McRae, G. I.; Vickery, B. H. *Eur. J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 320.
- [89] Agarwal, D. S.; Anantaraju, H. S.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Nanjegowda, S. H.; Mallu, P.; Sakhuja, R. *Steroids*, **2016**, *107*, 87.
- [90] Suhartono, M.; Schneider, A. E.; Dürner, G.; Göbel, M. W. *Synthesis*, **2010**, 293.
- [91] Usuki, T.; Yanuma, H.; Hayashi, T.; Yamada, H.; Suzuki, N.; Masuyama, Y. *J. Heterocycl. Chem.*, **2014**, *51*, 269.
- [92] Jackson, R. F. W.; Wythes, M. J.; Wood, A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5941.
- [93] Lin, Y. A.; Boutureira, O.; Lercher, L.; Bhushan, B.; Paton, R. S.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 12156.

- [94] Gao, Z.; Gouverneur, V.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 13612.
- [95] Weaver, J. D.; Recio, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1846.
- [96] Rodríguez, N.; Gooßen, L. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5030.
- [97] Dzik, W. I.; Lange, P. P.; Gooßen, L. J. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2671.
- [98] Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Gooßen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3100.
- [99] Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11250.
- [100] Forgione, P.; Brochu, M. C.; Stonge, M.; Thesen, K. H.; Bailey, M. D.; Bilodeau, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11350.
- [101] Rayabarapu, D. K.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13510.
- [102] Gooßen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science*, **2006**, *313*, 662.
- [103] Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4824.
- [104] Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4194.
- [105] Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1111.
- [106] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322.
- [107] Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 102.
- [108] Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9785.
- [109] Shi, L.; Xia, W. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7687.
- [110] DiRocco, D. A.; Dykstra, K.; Krska, S.; Vachal, P.; Conway, D. V.; Tudge, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4802.
- [111] Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 502.
- [112] Noble, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11602.
- [113] Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5257.
- [114] García-González, M. C.; Hernández-Vázquez, E.; Gordillo-Cruz, R. E.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 11669.
- [115] Liautard, V.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2658.
- [116] a) Mestre, F.; Tailham, C.; Zard, S. Z. *Heterocycles*, **1989**, *28*, 171. b) Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 308.
- [117] López-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loaiza, A. E.; Miranda, L. D. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 5494.
- [118] Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6656.
- [119] Medrano-Urbe, K.; Miranda, L. D.; *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 151152.
- [120] Aycocock, R. A.; Wang, H.; Jui, N. T. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 3121.
- [121] Contreras-Cruz, D. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Vengoechea-Gómez, F. A.; Peña-Ortíz, D.; Miranda, L. D. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 6146.