



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ADICIÓN/ ESPIROCICLACIÓN RADICALARIA SOBRE ISONITRILOS PARA LA
SÍNTESIS DE ESPIROINDOLENINAS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. F. B. Enrique Becerril Rodríguez
Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez
Instituto de Química, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, INSTITUTO DE QUÍMICA (UNAM), JULIO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

ADICIÓN/ ESPIROCICLACIÓN RADICALARIA SOBRE ISONITRILOS PARA LA
SÍNTESIS DE ESPIROINDOLENINAS

T E S I S

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

Q. F. B. ENRIQUE BECERRIL RODRÍGUEZ



Ciudad de México, Julio 2024

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 Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca otorgada (No. CVU: 884037), la cual me permitió dedicarme de tiempo completo en este proyecto.

Quiero agradecer a mi madre Alicia Becerril y abuelo Enrique Becerril quienes me han dado siempre su amor incondicional, me han cuidado y han sido mi más grande apoyo para poder cumplir este sueño.

Al Dr. Luis Demetrio Miranda por haberme brindado su confianza, consejos y recursos para desarrollar el proyecto. Gracias por la guía.

Agradezco enormemente a mi jurado: Dr. Rubén Omar Torres Ochoa, Dr. Fernando León Cedeño, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Dr. Eduardo González Zamora, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, sus observaciones y correcciones en el manuscrito, lo enriquecieron en gran manera.

Quiero expresar mi especial agradecimiento a mis amigos Mario Castañón, Carlos Escalante, Jazmín García, Diego Alemán, Alejandro Martínez, Fernando Aguayo y Denisse Torres, por sus consejos, risas y apoyo, así como por compartir conmigo su pasión por la química orgánica. Durante mis estudios de maestría, ellos fueron una parte fundamental en mi formación.

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

Tabla de contenido

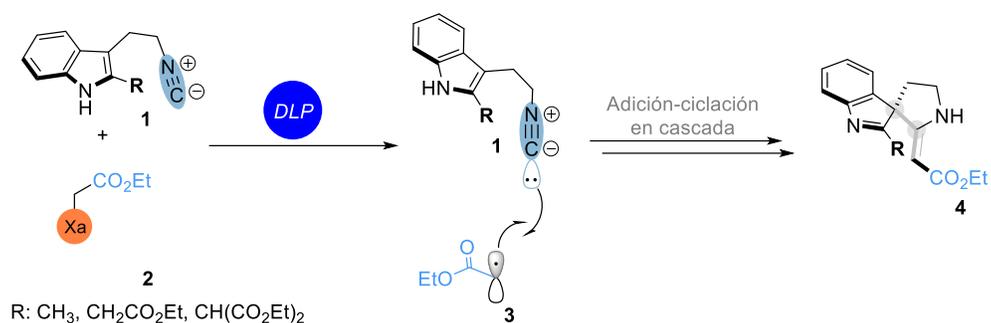
Abreviaturas	5
Resumen.....	6
Introducción	7
Espiroindoleninas	8
Estrategias y Métodos de Síntesis.....	9
Estrategias de desaromatización a partir de isonitrilos derivados de la Triptamina	12
Radicales libres.....	15
Estabilidad de radicales.....	15
Iniciadores radicalarios	16
Química del grupo Xantato	18
Isonitrilos en Reacciones Radicalarias.....	20
Planteamiento del problema	25
Objetivo General	27
Objetivos Particulares	27
Discusión de resultados.....	28
Conclusiones	41
Sección experimental	42
Datos analíticos de productos obtenidos.....	51
Referencias.....	57

Abreviaturas

Xa	Grupo xantato	GEA	Grupo electroattractor
°C	Grados Celsius	CCF	Cromatografía en capa fina
AcOEt	Acetato de etilo	DLP	Peróxido de dilauroilo (por sus siglas en inglés)
Hex	Hexano	DCP	Peróxido de dicumilo (por sus siglas en inglés)
MeOH	Metanol	IR	Infrarrojo
DCM	Cloruro de metileno	EM	Espectrometría de masas
MeCN	Acetonitrilo	<i>m/z</i>	Relación masa-carga
DCE	1, 2-Dicloro etano	DART	Análisis directo en tiempo real
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía	eq	Equivalente
LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía	g	Gramo
SOMO	Orbital molecular ocupado por un electrón	h	Hora
R·	Radical libre	min	Minuto
In	Iniciador radicalario	mL	mililitro
		M	Molaridad

Resumen

La síntesis de heterociclos nitrogenados ha sido un área de gran interés en la química orgánica, y los isonitrilos han emergido como agentes fundamentales en este proceso. En particular, los isonitrilos derivados de la triptamina han demostrado ser valiosos en la síntesis de espiroindoleninas, utilizando diversas estrategias de "desaromatización de indol". En este trabajo, se presenta una metodología eficiente vía radicales libres para la construcción de espirociclos de tipo (4). Lo anterior, empleando isonitrilos derivados de la triptamina en combinación con una variedad de xantatos y promovida por el peróxido de dilauroilo como iniciador radicalario y oxidante. Los resultados muestran rendimientos que van de buenos a excelentes en la obtención de 14 ejemplos de enaminas derivadas de espiroindoleninas, lo que destaca el potencial de esta estrategia en la síntesis de estos compuestos heterocíclicos.



Esquema 1: Resumen esquemático del proyecto

Introducción

En los últimos años se ha observado que los heterociclos que contienen nitrógeno dentro de su estructura son parte integral de las estructuras más relevantes en el desarrollo de fármacos. En el año 2014, el **54%** de los fármacos aprobados por la FDA contenían algún heterociclo con nitrógeno. Por otro lado, las estructuras tridimensionales rígidas, presentes algunos alcaloides, han captado la atención en la investigación de nuevos fármacos.¹ Por ejemplo las indoleninas espirocíclicas son compuestos que exhiben características de ambas categorías.

La presencia del fragmento tipo espirociclo se muestra en la Estructura **5 (Figura 1)**, que se encuentra dentro de la librería de compuestos de Pfizer y tanto ésta como sus análogos han resultado ser inhibidores de los receptores SKY (presentes en tirosinas cinasas), ayudando así a un nuevo tratamiento antitrombótico.² Los espirociclos también están presentes en una gran variedad de productos naturales como lo son la (+)-koumina (**6**), un alcaloide extraído a partir de *Gelsenium elegans*, que ha mostrado ser altamente citotóxico en líneas celulares, además han exhibido propiedades analgésicas sin efectos adictivos colaterales.³ La (-) tubifolina (**7**) que proviene de la familia de *Strychnos* y algunos de sus análogos han demostrado propiedades antioxidantes.⁴

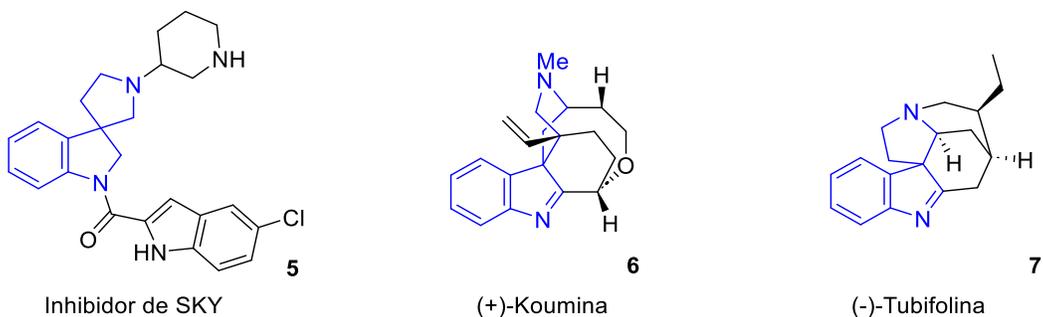


Figura 1: Ejemplos de estructura de espiroindolenina en moléculas de interés.

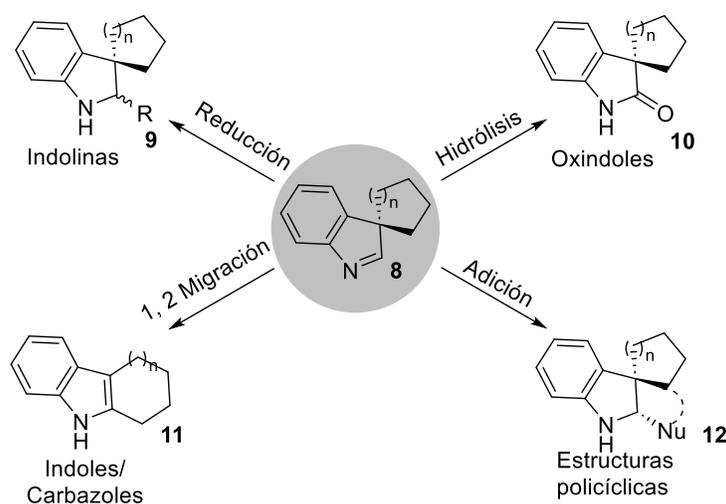
En la síntesis orgánica, se han desarrollado diversas estrategias y métodos para generar heterociclos nitrogenados o moléculas que los contengan. Dentro de estas estrategias, destacan aquellas que involucran isonitrilos, gracias a su estructura que incluye un átomo de nitrógeno y su capacidad geminal para reaccionar con otros intermediarios reactivos o electrófilos activados. Otra de las características sobresalientes de los isonitrilos es su habilidad para reaccionar de manera ambifílica, es decir, actuar de dos maneras en el mismo carbono. Debido a estas propiedades, los isonitrilos han demostrado ser bloques de construcción útiles para una diversidad de moléculas de interés, ya sea a través de reacciones iónicas, organometálicas o radicalarias. En 2020, nuestro grupo de

investigación informó sobre adiciones radicalarias a isonitrilos para la síntesis de fenantridinas, estableciendo una base en metodologías que emplean xantatos e isonitrilos.⁵

Dada la importancia de las espiroindoleninas en los campos biológico, farmacéutico y químico, resulta valioso desarrollar nuevas metodologías para sintetizar estas estructuras.

Espiroindoleninas

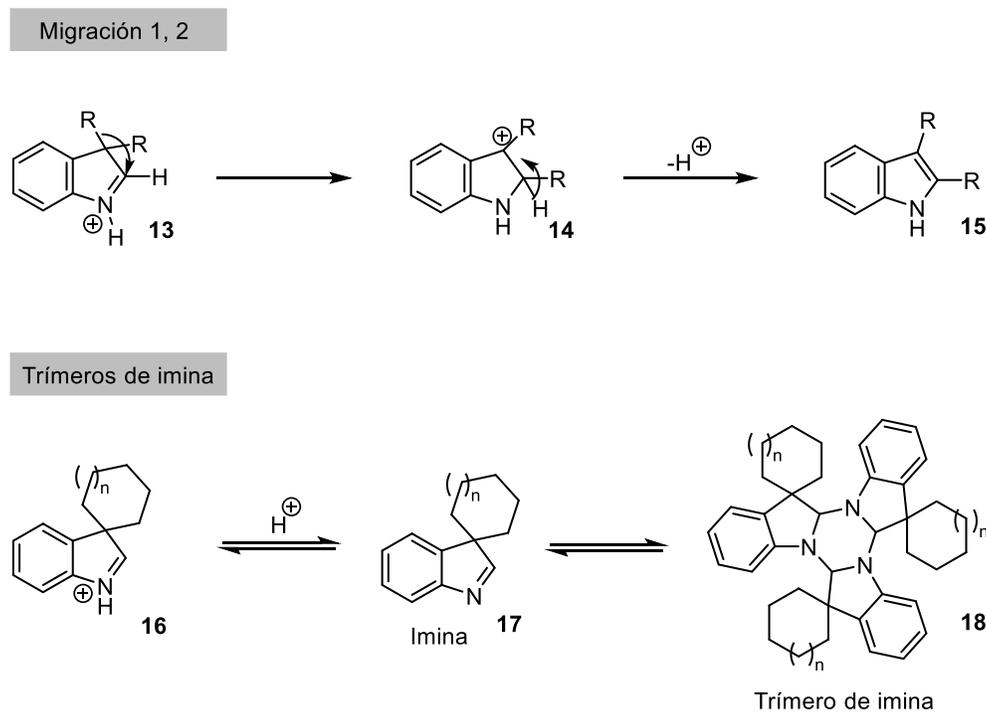
Las espiroindoleninas son estructuras que contienen el núcleo base de una indolenina y a través de su carbono 3, el cual es cuaternario, se conectan con otro anillo para formar un sistema tricíclico (**8**, **Esquema 2**). Este fragmento no solo es interesante por su relevancia farmacológica como se ha mencionado previamente, sino también por su propia reactividad, dada por la reactividad de la imina que contienen. En este sentido, las espiroindoleninas se convierten en un sustrato estratégico para la síntesis de algunas moléculas relativamente más complejas, como se presenta en el Esquema 2. Las indoleninas pueden dar lugar a las indolinas (**9**) mediante la reducción de la imina con agentes comunes, como el borohidruro de sodio. La formación de oxindoles (**106**) mediante hidrólisis es otra posibilidad, aunque los rendimientos pueden no ser óptimos debido a que muchas de estas condiciones propician la migración 1,2, que también es una de las transformaciones posibles en estos sustratos (**11**). Por último, la adición de nucleófilos a la imina puede conducir a la formación de diversas estructuras policíclicas (**12**).



Esquema 2: Reactividad de las espiroindoleninas

Es cierto que la reactividad de estos productos constituye gran parte de su valor agregado; sin embargo, esta misma característica genera complicaciones que deben tenerse en cuenta al sintetizar

o utilizar este tipo de moléculas, ya que, en varios casos, pueden resultar inestables bajo las condiciones de reacción e incluso en etapas de extracción y purificación. En condiciones ácidas, como se mencionó anteriormente, la imina tiende a protonarse, generando un ion iminio (**13**, **Esquema 3**) que favorecerá la migración 1,2 para producir un indol, que es termodinámicamente más favorable. Por otro lado, es común que las espiroindoleninas 3,3 disustituidas presenten un equilibrio entre la imina y el trímero de la imina (**14**, **Esquema 3**). Además, siempre deben considerarse las dificultades estéricas, estereoelectrónicas y estereoquímicas que surgen inevitablemente al formar centros cuaternarios.⁶

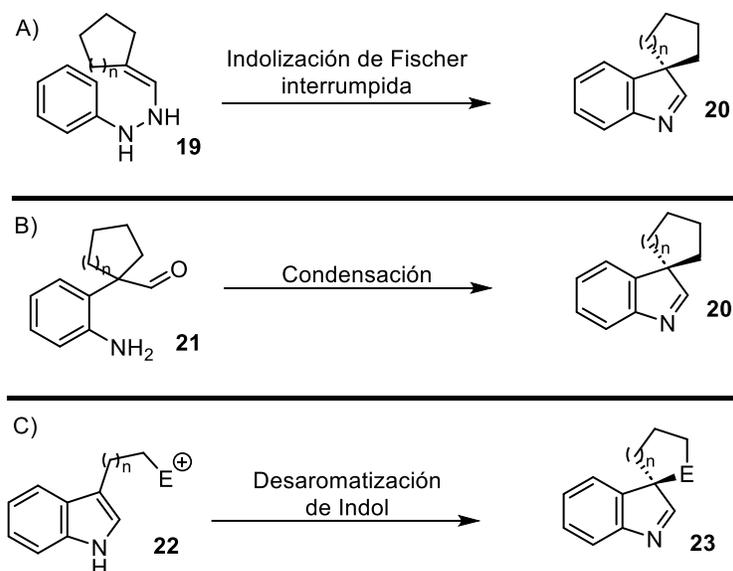


Esquema 2: Reacciones colaterales en la síntesis de espiroindoleninas

Estrategias y métodos de Síntesis

Desde hace aproximadamente 80 años, se han desarrollado numerosas metodologías para la síntesis de estos compuestos, que van desde procedimientos antiguos que típicamente requerían el uso de ácidos fuertes y altas temperaturas, hasta condiciones más suaves que incluyen variantes asimétricas y métodos organometálicos. En este sentido, los métodos se pueden clasificar en tres categorías: A) indolización de Fischer interrumpida, B) reacciones de condensación, y por último C) reacciones de desaromatización de indoles (**Esquema 4**). Todas estas varían en la formación de un enlace C-C o C-heteroátomo.

La indolización de Fischer interrumpida es el método más antiguo reportado para la síntesis de espiroindoleninas (**Esquema 4-A**). En la mayoría de los casos, el intermediario (hidrazona) se forma mediante la condensación entre derivados de la fenilhidrazina con un aldehído o una cetona. A partir de éste, ya sea bajo condiciones de ácidos próticos y altas temperaturas o catalizadas por ácidos de Lewis a altas temperaturas, se realiza la trasposición [3, 3] sigmatrópica característica de la indolización de Fischer.⁷ Sin embargo, como se ha comentado, la migración 1,2 promovida por ácidos de Brønsted, además de la aromatización hacia un producto energéticamente favorable (indol), es una desventaja de esta metodología, generando algunos isómeros que afectan el rendimiento de la reacción. Debido a esto, la incorporación de un sustituyente en la posición 2 del indol es una modificación de esta estrategia para bloquear la indolización.⁸ Otra desventaja de esta estrategia al emplearse en la síntesis de moléculas más complejas, como los alcaloides, es el control regioquímico de la enamina o "eno-hidrazina". Sin embargo, el proceso puede ser selectivo mediante la elección adecuada de condiciones.



Esquema 4: Principales estrategias para la síntesis de espiroindoleninas

La condensación intramolecular, es la segunda estrategia para la formación de espiroindoleninas (**Esquema 4-B**). Esta opción destaca por su capacidad para evitar reacciones colaterales que suelen ocurrir cuando el fragmento de indol se emplea como reactante. Esta indolización-interrumpida-tardía abre la posibilidad de que otros fragmentos del sustrato realicen transformaciones de manera selectiva.⁹ Gracias a la protección del nucleófilo (amina) o electrófilo (carbonilo). En este contexto,

aunque la desconexión parezca sencilla, se requiere un cierto ingenio para llevar a cabo un proceso selectivo y exitoso de desprotección de los grupos funcionales que reaccionarán.

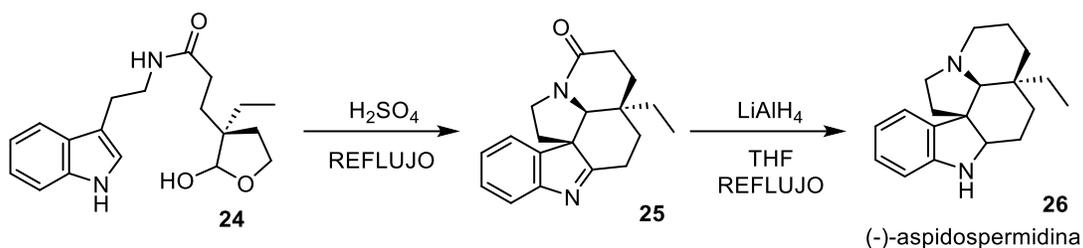
Como un tercer enfoque para sintetizar espiroindoleninas está la desaromatización de indoles. (**Esquema 4-C**). Ésta se puede considerar como una reacción de Pictet-Spengler interrumpida, en la cual el indol desempeña el papel de nucleófilo, mientras que, por otro lado, una gran variedad de grupos funcionales o grupos salientes pueden ser activados para propiciar su ataque. Se podría decir que este método es el más popular y versátil debido a que hace uso del indol como materia prima, aprovechando los costos, la versatilidad estructural y, sobre todo, la reactividad de este sistema aromático rico en electrones que, en conjunto con las diversas estrategias de activación de electrófilos o intermediarios reactivos, ha permitido que un gran número de metodologías se hayan desarrollado.¹⁰

Algunas de las estrategias de activación son:

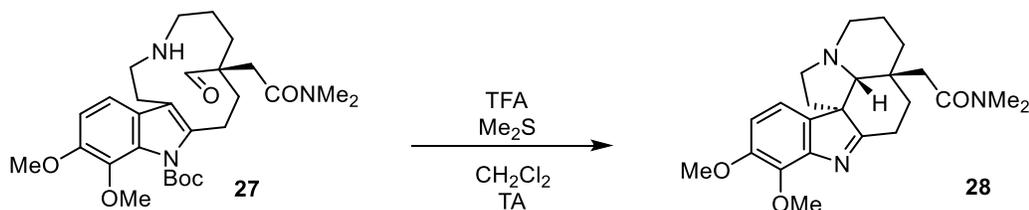
- Adiciones a ion iminio
- Alquilaciones
- Adición a intermediarios π -alílicos
- Adición a alquenos, alquinos y alenos
- Ciclaciones radicalarias y acoplamiento oxidativos
- Adiciones conjugadas 1, 4
- Reordenamientos Harley-Manson
- Acoplamiento cruzados
- Adición a isonitrilos

Cabe resaltar que en la mayoría de las estrategias mencionadas se utilizan indoles con sustitución en C-2 y se llevan a cabo en sistemas básicos, con excepción de los reordenamientos tipo Harley-Manson (**Esquema 5**) y algunas adiciones a iones iminio, donde los ácidos próticos catalizan las reacciones.^{11,12}

Síntesis de (-)-aspidospermidina de Tamioka



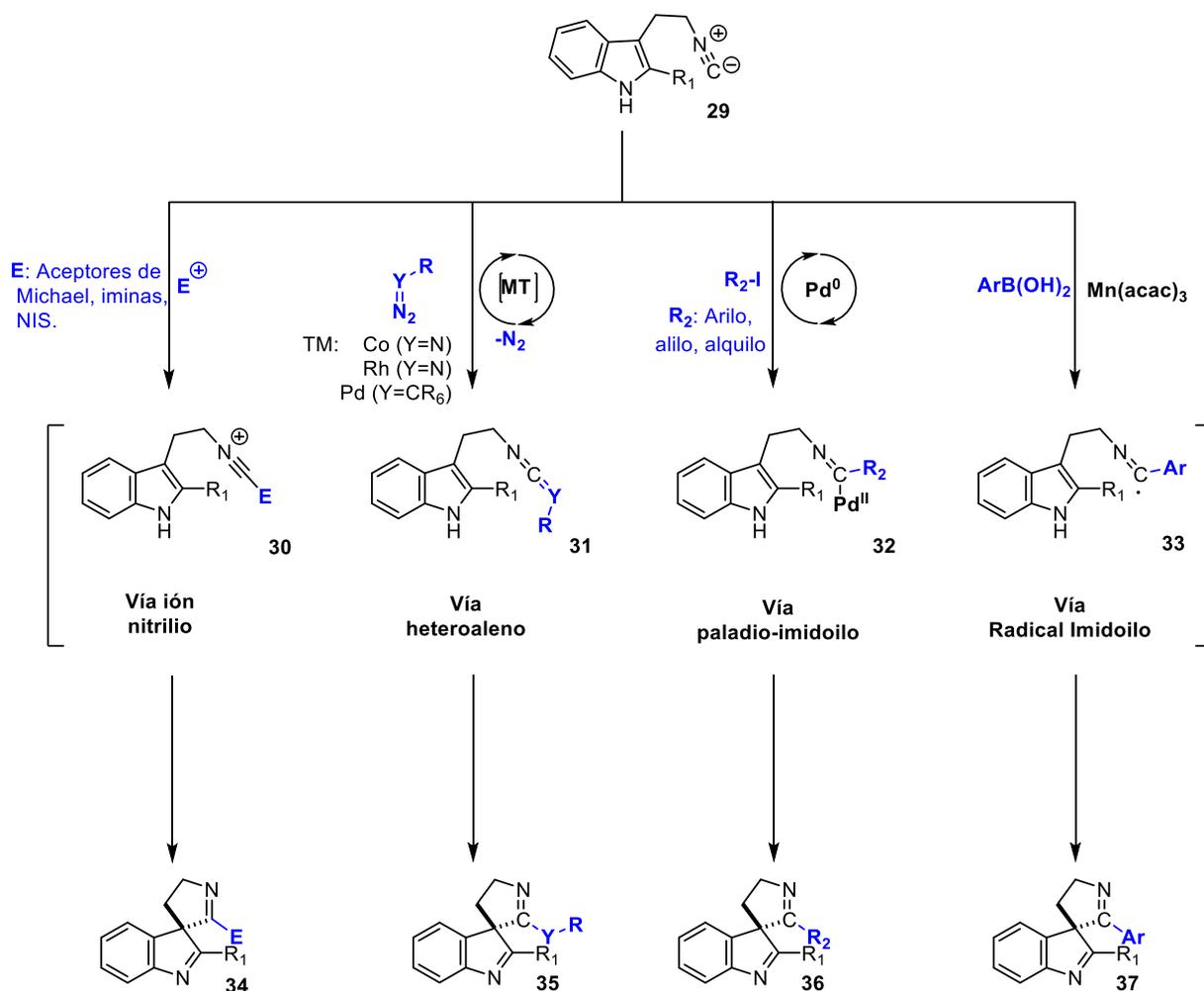
Síntesis de (-)-aspidophytina de Fukuyama



Esquema 5: Desaromatizaciones de indol asistidas por ácidos próticos

Estrategias de desaromatización a partir de isonitrilos derivados de la triptamina

Como ya se ha mencionado, numerosos métodos químico, regio e incluso enantioselectivos se han desarrollado para modificar y desaromatizar la unidad del indol. Uno de los métodos más interesantes para la espirocilación hace uso de diferentes transformaciones que puede sufrir el 3-(2-etilisociano)-indol. Como se muestra en el Esquema 6, las primeras estrategias que surgieron fue utilizando electrófilos como sistemas α,β -insaturados, iminas o NIS (*N*-yodo-succinimida), los cuales dan pauta a la formación de un fuerte electrófilo como el ión nitrilio (**30**, Esquema 6).¹³⁻¹⁵ El ataque a este último por parte del indol de una manera iónica ofrece ventajas como: condiciones suaves de reacción e incluso tiempos cortos, formación de 2 a 3 enlaces C-C o C-heteroátomo, formación de policiclos, y por último ofrece la oportunidad de realizar desaromatizaciones asimétricas en presencia de catalizadores con ligantes de tipo *N, N'*-dióxidos.¹³



Esquema 6: Metodologías para la síntesis de espiroindoleninas a partir de isonitrilos derivados de la triptamina.

Por otro lado, grupos de investigación como el de Lin y Roose, han logrado llegar a la misma desaromatización pero a través de una reactividad diferente. Ellos han explorado la vía del heteroaleno (**31**), en donde los isocianuros pueden tomar parte en las transferencias de carbeno o nitrenos.^{16,17} En este tipo de reacciones los isonitrilos pueden coordinarse con metales, comúnmente metales de transición, que al reaccionar con diazocompuestos o azidas resultan en el complejo coordinado del carbeno o nitreno. Una inserción migratoria 1,1 resultará en el η^2 -metalociclo coordinado, que puede servir como estado de transición en ciertos sistemas catalíticos o dar pauta a la formación del heteroaleno, siendo éste el electrófilo responsable de la desaromatización.¹⁸ En este contexto, esta estrategia ofrece ventajas similares a las del ión nitrilio, incluso han sido reportadas síntesis enantio y diastereoméricamente enriquecidos gracias al uso de ácidos fosfóricos

quirales.¹⁷ Sin embargo, su empleo suele verse limitado debido al costo de catalizadores como Pd, Rh, Co o Fe.

Un enfoque un tanto similar al del heteroaleno, pero que permite la introducción de fragmentos con una mayor variedad estructural la realizó el grupo de Wang, en donde 2'-aril, vinil y alquil espiroindoleninas sustituidas pudieron ser sintetizadas a través de una metodología poco explorada como la del acoplamiento cruzado imidoilativo catalizado por paladio.¹⁹ En este sistema, después de una adición oxidativa con los respectivos halogenuros de arilo, vinilo o alquilo, y de una inserción migratoria 1, 1, se genera el intermediario paladio-imidoilo (**32**), que es responsable de la desaromatización.

Por último, en 2023 Ji y colaboradores decidieron explorar la reactividad de isocianuros derivados de la triptamina, pero con radicales libres. Ellos emplearon como precursor radicalario los ácidos borónicos arílicos y dos equivalentes de triacetilacetato de manganeso, el cual ayuda a oxidar el enlace C-B, dejando un radical que se adiciona sobre el isonitrilo y produciendo un radical imidoilo (**33**) que dará pie a la espirociclación. Este último radical terciario también es oxidado para favorecer la desaromatización del indol.²⁰ En este sentido, ellos obtuvieron buenos rendimientos; sin embargo, la metodología solo está descrita para la introducción de radicales arilo.

Radicales libres

En el capítulo anterior se ha discutido cómo las técnicas radicalarias han probado ser muy útiles para la formación de las espiroindoleninas. Es necesario destacar que este tipo de química ha recobrado su interés en la comunidad sintética debido a sus recientes y amplias aplicaciones. Por lo tanto, vale la pena examinar algunos aspectos de ellos. Los radicales libres son intermediarios reactivos que se caracterizan principalmente por tener una suma de espines electrónicos diferente de cero, lo que significa que poseen un electrón desapareado.²¹ Gracias a esta característica, estas especies químicas son sumamente reactivas, tanto que en años anteriores se creía que no se podía controlar su comportamiento. Sin embargo, este tipo de química ofrece varias ventajas, por ejemplo, a diferencia de las especies iónicas, los radicales libres son neutros (tienen el mismo número de protones que de electrones), lo que les permite reaccionar entre sí; además, no se solvatan, por lo que las reacciones no se ven considerablemente afectadas por la polaridad de los disolventes, tienen poca sensibilidad ante efectos estéricos y son tolerantes a varios grupos funcionales por lo que no se necesita protección previa.²²

Estabilidad de radicales

Es necesario comprender la estabilidad de estos intermediarios, ya que a través de ésta es posible entender y dirigir la reactividad de la mayoría de sus transformaciones. En general los radicales se estabilizan por conjugación o resonancia y/o por hiperconjugación, por lo que resulta evidente que la estabilidad de los radicales es directamente proporcional a la de su patrón de sustitución (terciario > secundario > primario), mientras que los radicales bencílico o alílicos son más estables que los radicales alquílicos, gracias a la deslocalización π e hiperconjugación (**Figura 2**).²³

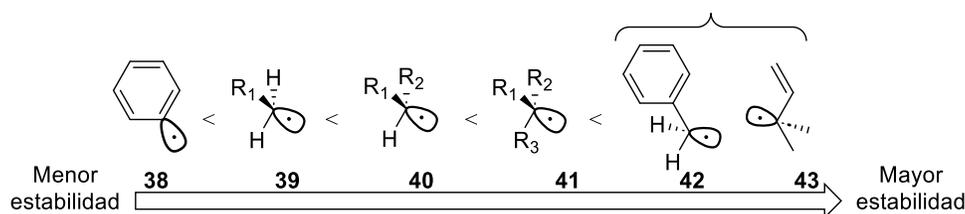


Figura 2: Escala de estabilidad de radicales libres

Se le puede conferir a los radicales una estabilidad diferente dependiendo del tipo de sustituyente que se encuentre adyacente a ellos. Desde el punto de vista de la Teoría de los Orbitales Moleculares

de Frontera, el orbital que mantiene el electrón desapareado (SOMO) puede solaparse con orbitales π^* de grupos electroattractores para generar dos orbitales nuevos, uno de ellos será un SOMO más estable como el que se ilustra en la Figura 3. Por otro lado el SOMO podría interactuar con orbitales n que contengan pares de electrones no enlazantes, dando una estabilización total del sistema debido a que el par enlazante ocupa un nivel más bajo en energía.²⁴

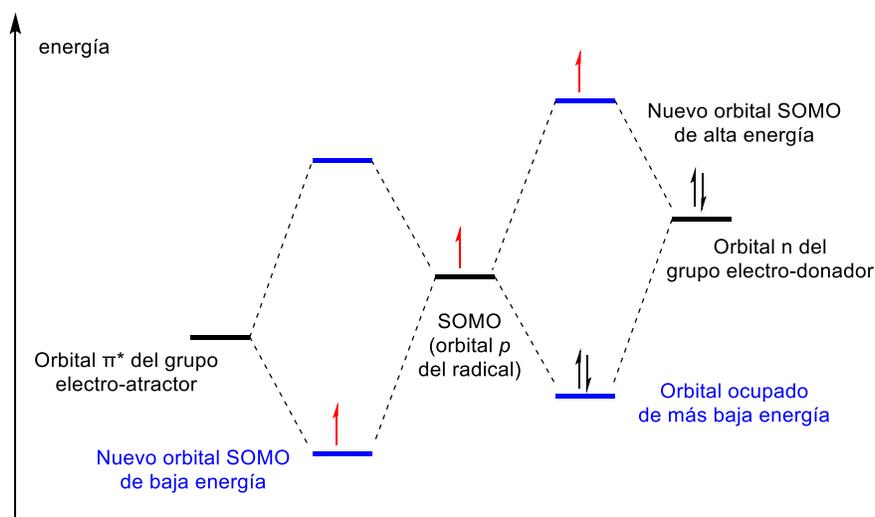
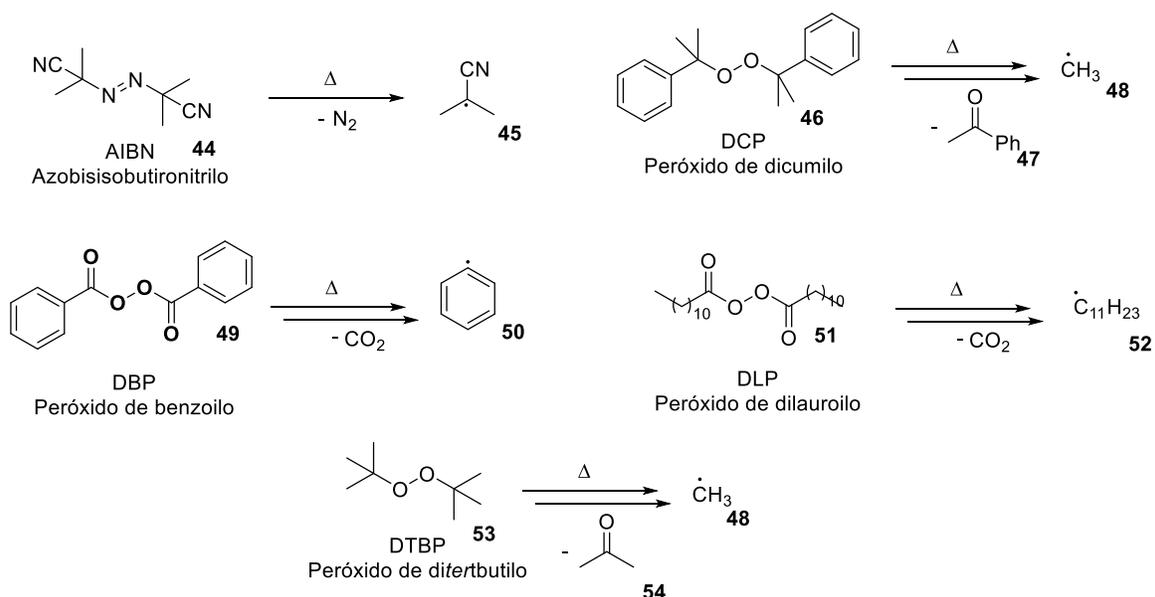


Figura 3: Diagrama de interacción del SOMO

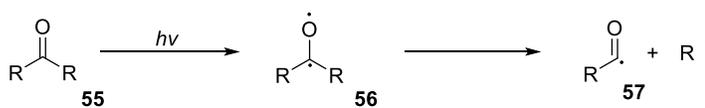
Iniciadores radicalarios

En teoría, los radicales libres pueden formarse a partir de cualquier enlace covalente, con la única condición de que se aplique a este último la energía requerida para romperlo de manera homolítica. En este sentido, la química de radicales se beneficia principalmente con sustratos que contengan enlaces halógeno-carbono, heteroátomo-heteroátomo o carbono-heteroátomo, ya que la energía de estos enlaces es suficientemente baja para generar especies radicalarias de una manera fácil y eficiente. En este sentido las principales maneras para generar radicales son: térmicamente, en donde peróxidos orgánicos y *azo*-compuestos alifáticos son los iniciadores más comunes para generar radicales a través de una descomposición térmica a temperaturas relativamente bajas (**menos de 200°C**); fotoquímicamente, en donde la radiación sobre moléculas rompe homolíticamente los enlaces lábiles que se encuentren bajo el mismo orden de magnitud de la energía aplicada; y a través de procesos óxido-reducción (**Esquema 7**) por transferencia electrónica.

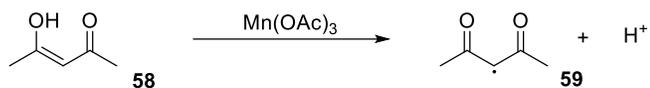
A) Termólisis



B) Fotólisis



C) Proceso Redox



Esquema 7: Técnicas de generación de radicales

Los radicales libres pueden desencadenar diferentes eventos como la dimerización, desproporción, sustitución y adiciones sobre sistemas π . Especialmente cuando se trata de radicales centrados en átomos de carbono, las adiciones sobre sistemas π adquieren una mayor importancia dentro de la síntesis orgánica, ya que posibilitan la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Además, los radicales pueden generarse en diferentes átomos y utilizarse no solo en metodologías para su integración en moléculas objetivo, sino también para diversas funcionalizaciones como desoxigenaciones, reducciones, entre otras.

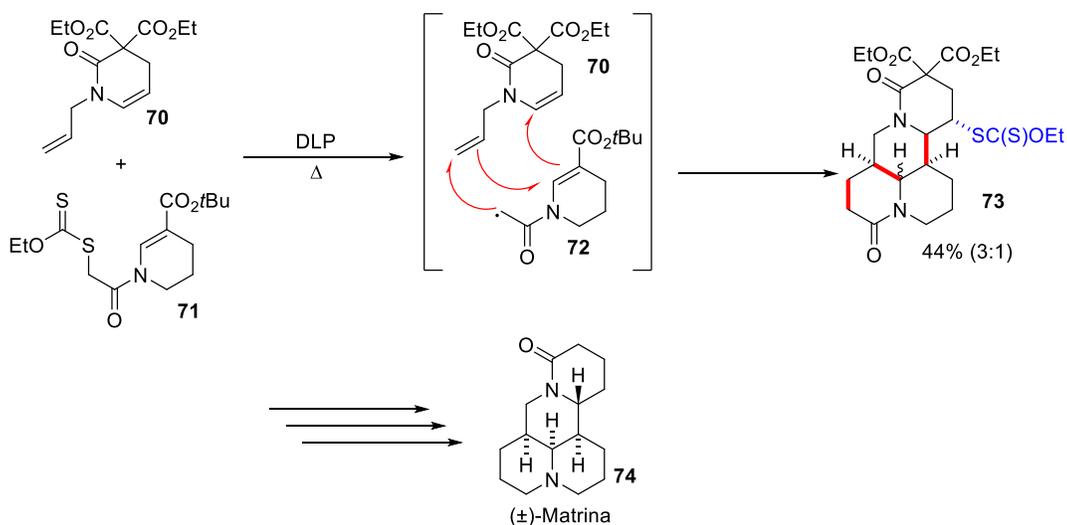
Química del grupo xantato

Los xantatos son un grupo de moléculas que poseen en su estructura el grupo funcional xantogenato. Su uso en química orgánica es amplio desde tiempo atrás, principalmente en dos reacciones famosas, la desoxigenación de Barton-McCombie y la eliminación de Chugaev. Aunado a esto, su implementación e investigación dentro de la química de los radicales libres ha sido en gran parte a los trabajos realizados por Samir Zard. La química de los xantatos ofrece una ventaja muy importante en esta área: incrementar el tiempo de vida media del radical. Debido a su mecanismo que aumenta de probabilidad de interacción del radical con la trampa radicalaria, lo cual es beneficioso, en vista de las vías competitivas (intra o intermoleculares) que afectan este tipo de reacciones.

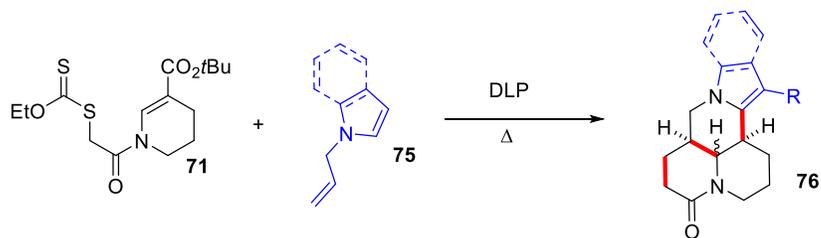
Como se observa a detalle en el **Esquema 8**, la eficiencia de la química de xantatos es debida a su mecanismo, ya que una vez que el radical $R\cdot$ ha sido generado, puede seguir dos vías. La ruta **A** describe la adición sobre el ditiocarbonato de partida (**60**), donde el producto preferirá la β -fragmentación del enlace C-S sobre la del C-O, debido a que el radical etilo es menos estable termodinámicamente que $R\cdot$. Esto da pie a que el proceso **A** tenga un equilibrio degenerado y que se vuelva a generar el radical $R\cdot$, en vez de consumirlo. Gracias a la constante captación y generación de $R\cdot$, este intermediario se mantiene en bajas, pero concentraciones permanentes, disminuyendo la competencia en reacciones de dimerización y/o desproporción; aumentando así la probabilidad de interacción con las trampas radicalarias (**64**), como se ilustra en la ruta **B**. Una vez tomada esta vía, varias opciones pueden ser posibles, como una oxidación (ruta **C**), realizada normalmente por el mismo iniciador radicalario; una dimerización, si es que hay una combinación polar y exceso de olefina (ruta **D**); o una reacción de transferencia de grupo (ruta **E**), dependiendo del nuevo radical generado.²⁵

radical para la formación de tres nuevos enlaces C-C, cinco centros quirales contiguos y dos nuevos ciclos, todo en una sola operación con eficiencia razonable y una estereoselectividad favorecida hacia un tetraciclo con la estereoquímica del producto natural.³⁰ Es importante destacar que la genialidad de esta cascada radica en la reacción de transferencia de grupo, que ayuda a evitar la reducción prematura de los radicales y a posicionar estratégicamente los aceptores de radicales que favorecen las ciclaciones. En este contexto, nuestro grupo de investigación llevó a cabo un estudio similar para la creación de "indolo-matrininas", aunque con un paso final determinante distinto, que consistió en una adición radical oxidativa.³¹

Síntesis de (±)-Matrina



Síntesis de indolomatrininas



Esquema 9: Aplicación de xantatos en reacciones cascada-radicalarias

Isonitrilos en reacciones radicalarias

Los isonitrilos son un grupo funcional destacado, principalmente por el carbono terminal ambivalente, similar al del monóxido de carbono. La estructura de este grupo puede asemejarse a la de un carbeno bien estabilizado o a la de un heteroanálogo de un alquino.³² Este preciado grupo

con alto valor sintético también se encuentra presente en varios productos naturales, tales como la Xantocilina, aislada de *Penicillium notatum*.³³ Además se ha aislado de fuentes marinas, específicamente de la esponja marina *Hymeniacidon sp*, la 9-isocianopupukeano.³⁴

Los primeros isonitrilos fueron descubiertos hace 130 años por Leieke, Gautier y Hoffman; sin embargo, debido al desconocimiento de sus aplicaciones sintéticas, a su penetrante y desagradable olor, su reactividad no había sido explotada hasta décadas más adelante. Hoy en día existen varias metodologías que involucran especies electrofílicas como carbenos y iones iminio, en donde se presume la nucleofilicidad del carbono terminal de este grupo, incluyendo procesos tipo Ritter, Passerini y reacciones de Ugi.³⁵(Figura 4)

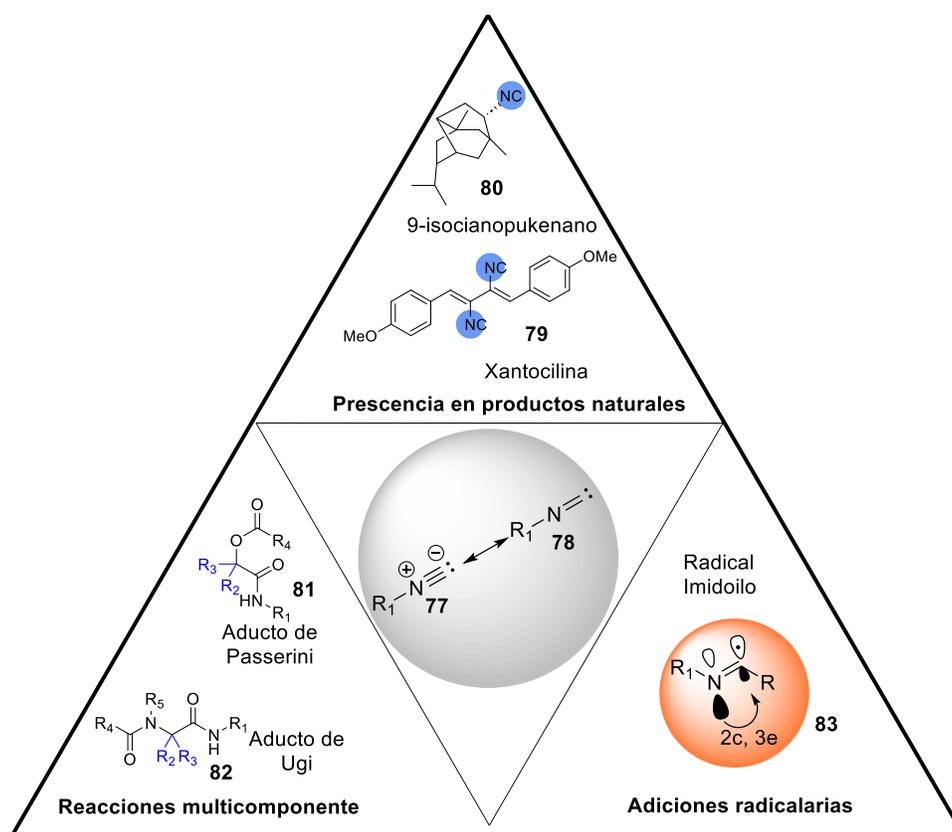
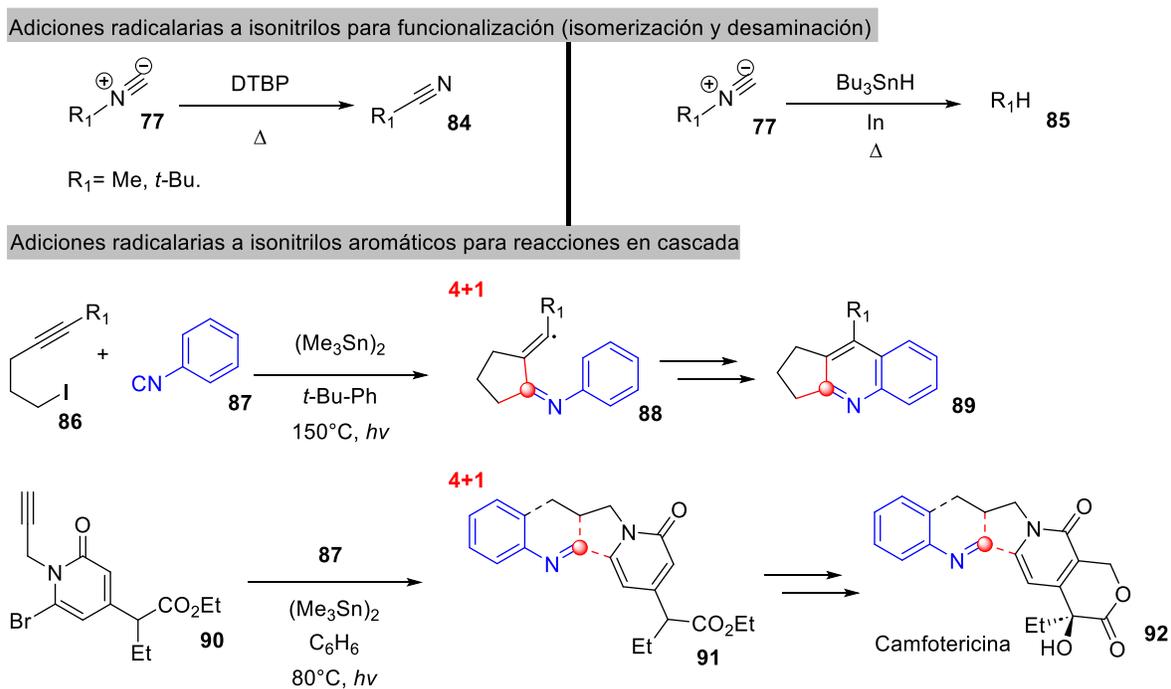


Figura 4: Presencia de los isonitrilos en la naturaleza y su uso para generar nuevos productos o especies reactivas

La capacidad de formar dos enlaces en el mismo átomo no es solo característica de los isonitrilos en reacciones de tipo multicomponente, sino que también juega un papel importante en reacciones radicalarias. A diferencia de los alquenos y alquinos, que tienden a generar un nuevo centro radicalario en el átomo vecino al que se realizó la adición (adición β), los isonitrilos actúan como aceptores de manera distinta. En estas reacciones, la adición se clasifica como α, ya que el radical se

genera en el mismo punto de ataque, resultando en la formación de un radical imidoilo (**83**, **Figura 4**) que puede participar en diversas reacciones.³⁶

Una de las aplicaciones más antiguas es la isomerización de isonitrilos a nitrilos descrita por Shaw en 1967, en donde tanto el metilisonitrilo y *tert*-butilisonitrilo presentaron esta reacción cuando fueron calentados en presencia de cantidades catalíticas de peróxido de ditertbutilo (DTBP).³⁷ En años posteriores se realizaron estudios en donde se adicionaron una gran variedad de radicales, entre ellos el tributilestanilo; de manera interesante, con algunos sustratos se lograba obtener la desaminación mediante una β -fragmentación (**Esquema 10**).³⁶



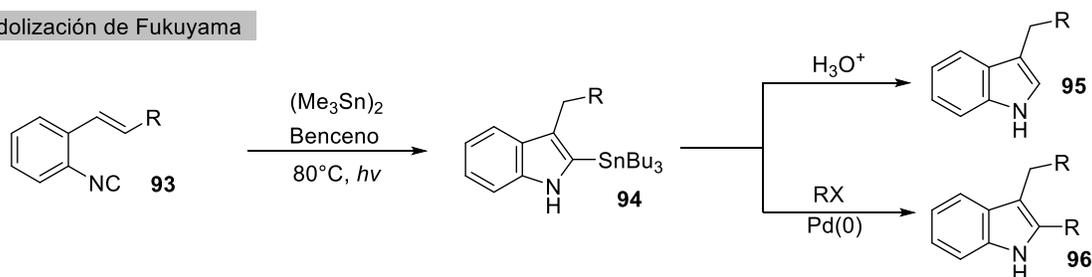
Esquema 10: Adiciones radicalarias a isonitrilos

Por otra parte, el radical imidoilo es un intermediario reactivo atractivo para la síntesis de *N*-heterociclos. En este sentido, Curran fue uno de los pioneros en desarrollar, reacciones en cascada radicalarias para la formación de esqueletos tipo quinolina ciclopentafusionada que presentaban características de agentes antitumorales de la familia de la camfotericina (**92**, **Esquema 10**).^{38,39} Dicha estrategia descrita como anulación radicalaria [4+1] es interesante porque como se ilustra en el **Esquema 10** la ciclación intramolecular del radical es más lenta que la adición al isonitrilo, que después propiciará una ciclización *5-exo-dig* y otro cierre por parte de un radical vinílico.

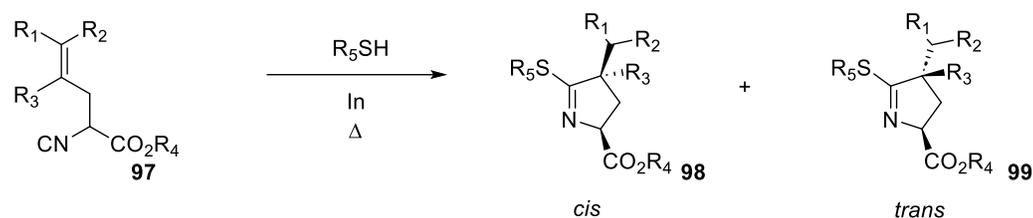
Otro ejemplo representativo se describió a partir de los isonitrilos *o*-alquenilsustituídos (**93**, **Esquema 11**), que fueron exitosamente empleados para la síntesis de 2,3-indoles sustituidos de Fukuyama.⁴⁰ Con base en este aporte, Rainer demostró la eficiencia de la síntesis de indoles usando 2-(trimetil-silil-etinil)-1-isonitrilos, sin la reacción colateral de la ciclación de 6 miembros, que generaría un derivado de la quinolina.⁴¹

Se debe de destacar que la síntesis de heterociclos a partir de estos grupos funcionales, no solo se limita al uso de isonitrilos aromáticos. En 1990, Bachi y colaboradores exploraron la síntesis de anillos de 5 miembros partiendo de isonitrilos alifáticos que contenían un fragmento insaturado, que en presencia de AIBN y benzotioles, dieron pauta a la formación de *cis* y *trans* pirrolinas (**98** y **99**, **Esquema 11**).⁴²

Indolización de Fukuyama



Adición radicalaria a isonitrilos alifáticos



Esquema 11: Adiciones radicalarias a isonitrilos

Como se ha comentado, las reacciones radicalarias sobre isonitrilos han demostrado tener un papel importante dentro de la síntesis de *N*-heterociclos, alcaloides y moléculas con actividad biológica, a través de reacciones en cascada. Por lo tanto, es importante tener en cuenta ciertos factores cinéticos que pueden perjudicar o favorecer las reacciones planteadas.

En primer lugar, se debe considerar que las adiciones α también son propensas a ser reversibles. **La fragmentación α se favorece cuando el radical que se va a adicionar se encuentra estabilizado. Sin**

embargo, en presencia de otra trampa radicalaria que pueda reaccionar con el radical imidoilo, este problema se ve superado y se aprovecha la oportunidad de una reacción en cascada.

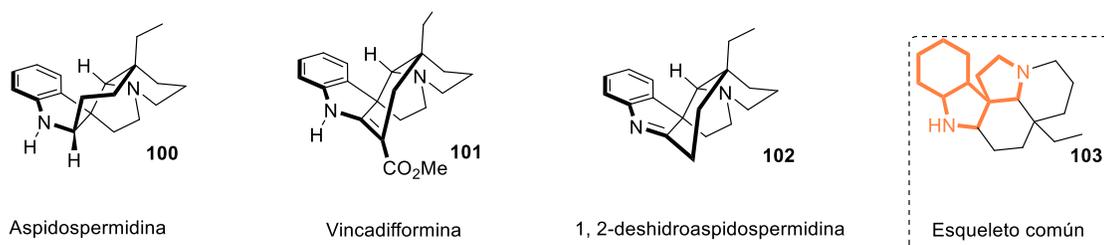
Una de las principales ventajas que ofrecen estos grupos es que la adición radicalaria sobre ellos tiene barreras energéticas más bajas en comparación con las de alquenos o alquinos, debido a la rehibridización que sufren los átomos de este grupo funcional y a la estabilización de tipo 2 centros-3 electrones, dichos fenómenos no se presentan en las otras especies.³² En otras palabras, los isonitrilos resultan ser cinéticamente más reactivos que las trampas radicalarias comunes, lo que da lugar a que las reacciones en cascada comiencen selectivamente en ese fragmento.

Otros estudios de cinética de reacción se llevaron a cabo experimentando la adición del radical tris(etoxicarbonil) metilo y se concluyó que las adiciones radicalarias sobre los isonitrilos de metilo y *tert*-butilo fueron más rápidas en comparación con algunos radicales nucleofílicos. En este sentido, es importante tener en cuenta la nucleofilia o electrofilia que aporten los sustituyentes al isonitrilo. En otras palabras, los efectos polares también juegan un papel importante.³⁶

En cuanto a las cascadas radicalarias, se debe tener en cuenta que el uso de isonitrilos alquílicos puede tender a reacciones de desaminación, por lo que no es favorable que el carbono que soporta al isonitrilo pueda estabilizar un intermediario radical. Con base en lo anterior, las adiciones sobre isonitrilos aromáticos resultan ser mejores debido a la estabilización del radical imidoilo por cuestiones de conjugación, rehibridización del carbono del isonitrilo y cambio de distancia y ángulos de enlace.

Planteamiento del problema

La familia de alcaloides de *Aspidosperma* constituye el grupo más amplio de productos naturales indolo-monoterpenoides (**100**, **101** y **102**), contando en la actualidad con más de 250 miembros.⁴³ El esqueleto que comparten estos (**104**) productos naturales, junto con sus actividades biológicas los ha convertido en objetivos sintéticos populares, abriendo así un campo propicio para la innovación en estrategias y metodologías sintéticas. En este sentido, uno de los fragmentos clave para la síntesis de estos alcaloides son las espiroindoleninas, cuyas estructuras también son relevantes debido a la variedad de transformaciones que se pueden llevar a cabo a partir de ellas.



Adiciones radicalarias a isonitrilos para generar ciclaciones 5-exo-trig

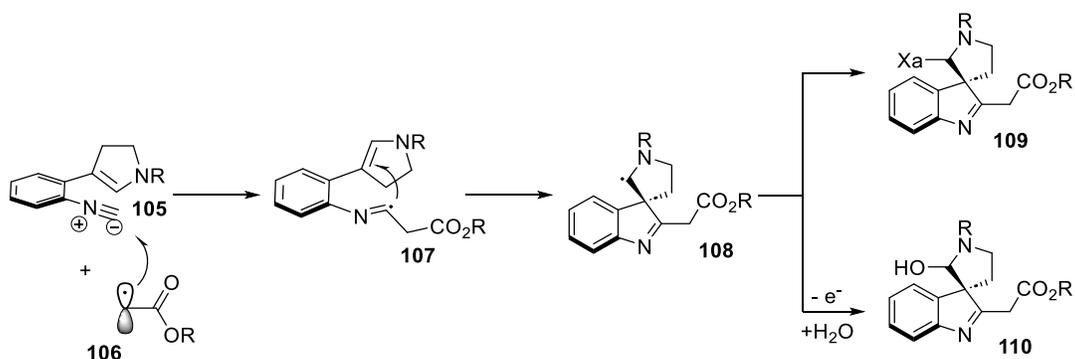


Figura 5: Espiroindoleninas como esqueleto común en diferentes productos naturales y planteamientos para su síntesis a partir de ciclaciones 5-exo-trig, empleando isocianuros

Con base en lo anterior, la innovación de metodologías sintéticas que favorecen la formación de espiroindoleninas resulta tan interesante como importante. Por ello, la propuesta de esta investigación presenta la síntesis de estos heterociclos a partir de adiciones radicalarias a isonitrilos, mediadas por peróxidos orgánicos. El objetivo es proporcionar una doble funcionalización en el carbono de un isocianuro: por un lado, una valiosa espirociclación y por otro la introducción de radicales electrofílicos que permitan que el producto pueda continuar transformándose mediante reacciones orgánicas posteriores.

Como se ilustra en las vías A y B de la **Figura 5**, en esta investigación se plantearon dos rutas sintéticas para la síntesis de espiroindoleninas. En el enfoque A) se planteó la posibilidad de una cascada

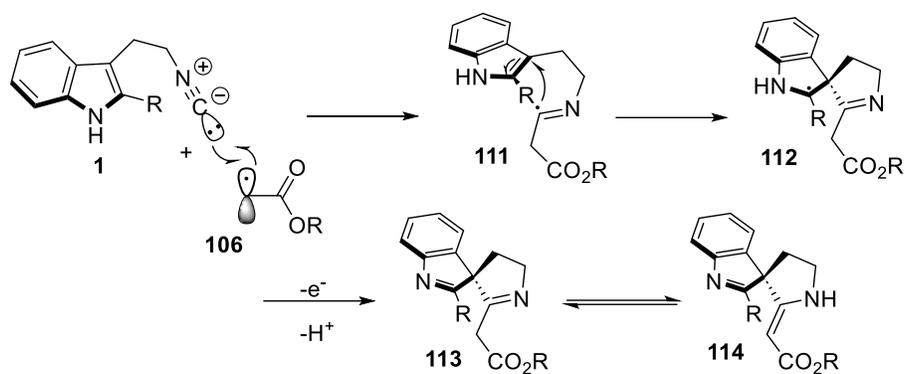
radicalaria similar a la indolización de Fukuyama, utilizando un sustrato como el de la estructura **105** en el **Esquema 12**.⁴⁰ Cabe resaltar que esqueletos similares a este tipo de dihidropirrol han sido utilizados para las síntesis totales de productos naturales como el de (±)-dehidrotubifolina y (±)-meloscina, empleando una cicloadición [4+2] o una reacción de tipo Pauson-Khand, respectivamente.^{44,45} Para nuestra investigación, se realizó la síntesis del 3-(2-isociano fenil)-4,5-dihidropirrol para posteriormente iniciar con los experimentos de adición radicalaria/ciclación 5-exo-trig.



Esquema 12: Enfoque A) del proyecto (espirociclación a partir de un fenil-isonitrilo)

Por otra parte, en el enfoque B) una espirociclación de las mismas características, a través de una adición/ciclación/oxidación, utilizando como sustratos isonitrilos derivados de la triptamina. Todo esto, basándonos en una de las estrategias más comunes para la síntesis de espiroindoleninas (desaromatización del indol), la cual ha sido explorada recientemente con el empleo de carbenos por el grupo de investigación de Roose. Siguiendo el mismo objetivo, Ji y colaboradores dieron a conocer en 2023 por primera vez la adición de radicales a estos sustratos, obteniendo una variedad de ejemplos con buenos rendimientos.^{16,20}

En nuestro grupo de investigación se ha demostrado la utilidad de la química de xantatos para diferentes propósitos, entre los que destacan adiciones radical-oxidativas, cascadas radicalarias y recientemente adiciones a isonitrilos.^{5,46} Así, en este trabajo se pretende hacer uso de xantatos para adicionar radicales principalmente electrofílicos a isonitrilos derivados de triptamina, obteniendo así una variedad de espiroindoleninas más funcionalizadas que permitan su empleo para la construcción de otras moléculas complejas. En esta propuesta, los peróxidos orgánicos que se utilicen tendrán un rol dual, al fungir como iniciador radicalario y oxidante en la terminación de la reacción.



Esquema 13: Enfoque B) del proyecto espirociclación a través de una desaromatización radicalaria

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una metodología eficiente vía radicales libres, basada en xantatos y peróxidos orgánicos que permita la adición de las especies radicalarias, principalmente del tipo electrofílico sobre isonitrilos para la preparación de espiroindoleninas.

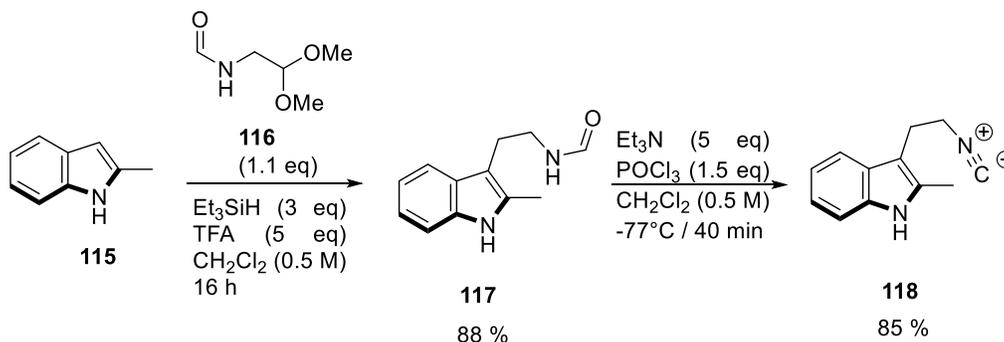
Objetivos Particulares

- Sintetizar el 4-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxylato de *tert*-butilo reportado anteriormente y su isonitrilo derivado (**105**).
- Obtener una serie de isonitrilos derivados de la triptamina con la posición dos del indol funcionalizada.
- Encontrar las condiciones experimentales óptimas para llevar a cabo una adición/ciclación que permita la formación de espiroindoleninas.
- Comprobar la versatilidad de la reacción en cascada empleando xantatos diferentes.

Discusión de resultados

Como primera parte del proyecto, se diseñó una ruta sintética para las indoleninas a partir de isonitrilos derivados de la triptamina. Con miras a una espirociclación, fue necesario sustituir la posición dos del indol para favorecer la ciclación *5-exo-trig* sobre la *6-endo-trig*, además de aumentar la estabilidad del radical α al nitrógeno para que pueda ser oxidado y generar la imina correspondiente. En este proceso se destaca la importancia de la oxidación que conduce a la formación de la imina; por lo tanto, en un sistema radicalario, es necesario trabajar con sustratos compatibles con condiciones oxidantes y esto puede conseguirse si se emplean en la cascada radicalaria xantatos y peróxidos.

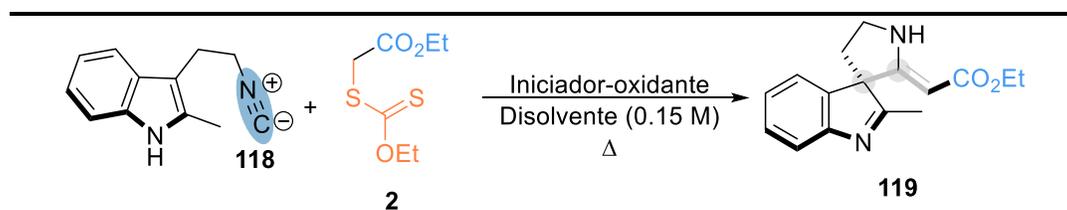
Como primer paso de esta ruta, se comenzó con la síntesis del 3-(2-isocianoetil)-2-metil-indol (**118**), con las condiciones reportadas por Saya, en donde el 2-metil-indol realizó una sustitución en la posición 3 del indol con el aldehído desprotegido *in situ* a partir del dimetil-acetal del (*N*-formil-amino) acetaldehído (**116**) por el ácido trifluoroacético en el medio.¹⁵ Además, aprovechando las condiciones de alquilación previas, así como la presencia de trietilsilano, se logró la reducción del alcohol generado por la SEA. Posteriormente una deshidratación con oxiclورو de fósforo y trietilamina, se utilizaron en la síntesis del isonitrilo **118** que fue empleado para los primeros experimentos.



Esquema 14: Síntesis del 3-(2-etilisociano) 2-metil-indol

En el primer intento se logró la obtención de la espiroindolenina (**119**), utilizando un equivalente del aceptor radicalario, 1.5 equivalentes del xantato derivado del bromoacetato de etilo (**2**) y 1.5 equivalentes de peróxido de dilauroilo, para obtener un rendimiento de 27%. Con la obtención del producto de interés se procedió a realizar una optimización de la reacción principalmente a través de la variación de relaciones estequiométricas, como se muestra en la **Tabla 1**. Durante la

optimización se observó un incremento hasta el 45 % cuando se empleó al xanato (2) como reactivo limitante. Esto puede deberse a que al aumentar la proporción del aceptor se incrementa la probabilidad de reacción entre éste y la especie radicalaria. Debido al resultado previo se decidió seguir aumentando la cantidad del aceptor, viéndose favorecido el rendimiento con una tendencia al alza (**Entrada 6 y 7, Tabla 1**). También se investigó si la cascada podía funcionar de la misma manera utilizando una cantidad equimolar (**Entrada 3**); sin embargo, esto resultó en una disminución del rendimiento. Asimismo, se examinó el impacto del aumento del peróxido en el rendimiento. Al utilizar 0.3 equivalentes adicionales (**Entrada 5**), se obtuvo un rendimiento similar al de la **Entrada 4**, por lo que se decidió fijar la cantidad de 1.5 equivalentes. Otro experimento fue llevado a cabo empleando el peróxido de dicumilo (**Entrada 8**), ya que, como se sabe, éste cuenta con una gran capacidad oxidante gracias a la generación de radicales metilo. A pesar de que se observó una menor formación de subproductos a través del análisis por CCF, el rendimiento fue del 40 %, por lo que se desechó la idea de seguir con estas condiciones.



<i>Entrada</i>	<i>Xanato</i>	<i>Isonitrilo</i>	<i>Oxidante</i>	<i>Concentración</i>	<i>Rendimiento</i>
	<i>(eq)</i>	<i>(eq)</i>	<i>(eq)</i>	<i>(M)</i>	<i>(%)</i>
1	1.5	1	1.5 ^a	0.15	27
2	1.5	1	1.2 ^a	0.15	25
3	1	2	1 ^a	0.15	26
4	1	2	1.5 ^a	0.15	45
5	1	2	1.8 ^a	0.15	41
6	1	3	1.5 ^a	0.15	55
7	1	4	1.5 ^a	0.15	58
8	1	3	1.5 ^b	0.15	40

Tabla 1: Estandarización de cascada radicalaria (^a: DLP, ^b: DCP)

Una vez que se determinaron las mejores condiciones se comenzó a evaluar la compatibilidad de esta reacción con diferentes radicales, por lo que se decidió emplear los xantatos **120-122 (Figura 6)**. Los compuestos **120** y **121** fueron seleccionados porque generan una estabilización al radical

similar y mayor en el caso del derivado de malonato de dietilo, al del radical producido por **2**, por lo que fue extraño no observar la formación de los productos deseados en estas reacciones. Por otra parte, considerando que los isonitrilos pueden funcionar efectivamente como aceptores radicalarios ambifílicos, se procedió a probar la robustez de esta metodología con el compuesto **122**, derivado de la reacción de transferencia de grupo, ya que este último puede generar un radical de tipo nucleofílico; no obstante, ni la adición tuvo lugar con este radical diferente. Cabe resaltar que, durante el monitoreo de estas tres reacciones, el consumo de los precursores radicalarios fue completo. Además, fue recuperada materia prima (**118**) y subproductos como el resultante de la hidrólisis del isocianuro y otro de la posible adición del radical alquílico, procedente de la ruptura homolítica y descarboxilación del peróxido orgánico al isonitrilo.

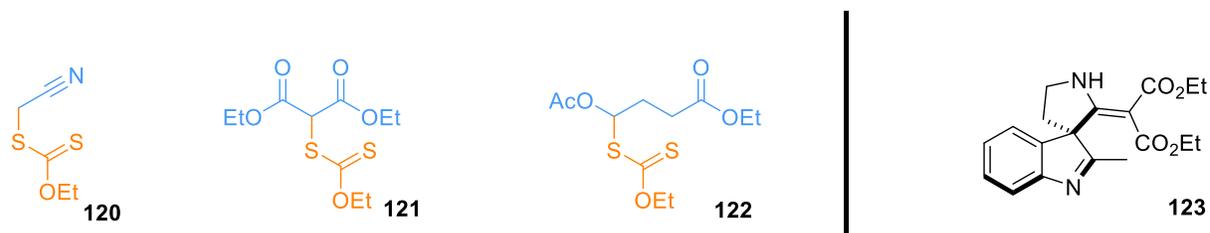


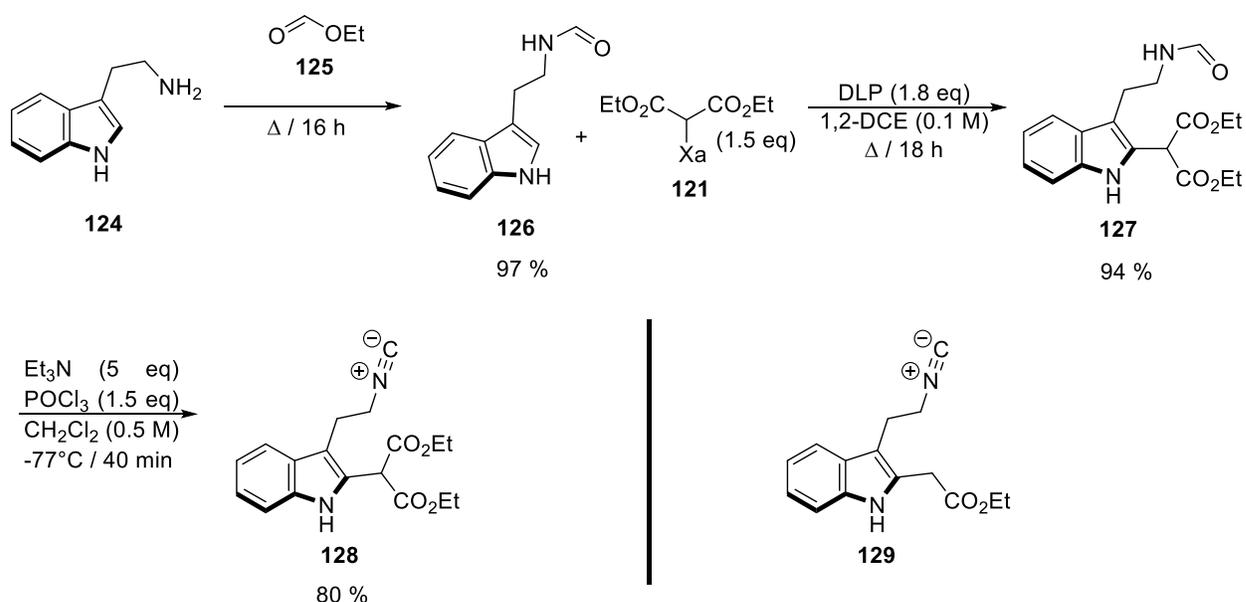
Figura 6: Xantatos que no funcionaron con el isonitrilo proveniente del 2-metil indol y espiroindolenina inestable reportada por Roose

Al analizar esta serie de problemas y acudir a la literatura se encontró que en el trabajo reportado por Roose los rendimientos fueron a la baja al explorar el alcance de su metodología variando la estructura de los diazocompuestos en dicha investigación. Además, cuando intentaron obtener el producto **123**, únicamente recuperaron trazas.¹⁶ El bajo rendimiento reportado en este estudio se atribuyó a la inestabilidad de los productos, por lo que en varios experimentos se llevaron a cabo reducciones con borohidruro de sodio después de consumirse los diazocompuestos. Esto condujo a la obtención de espiroindolinas que, de acuerdo con lo mencionado en el marco teórico, resultan ser más estables, ya que se elimina la imina que, en muchos casos, genera reacciones o equilibrios no deseados.

Teniendo en cuenta esta problemática, se consideró que la causa del rendimiento moderado en la cascada radicalaria se debía a la inestabilidad del grupo imina presente en los productos que se intentaron sintetizar. Por ende, era necesario transformar a un grupo funcional más estable. Sin embargo, la reducción hacia las indolinas no era una buena opción debido a que se perdería un fragmento que potencialmente podría funcionalizarse, perdiendo gran parte del atractivo de utilizar

estos productos como bloques de construcción para otras moléculas. Por lo tanto, se propuso utilizar isonitrilos derivados de la triptamina como aceptores radicalarios, pero con la posición dos sustituida por grupos electroattractores para promover la tautomerización imina-enamina que favoreciera esta última, y de esa manera se superarán los problemas de estabilidad.

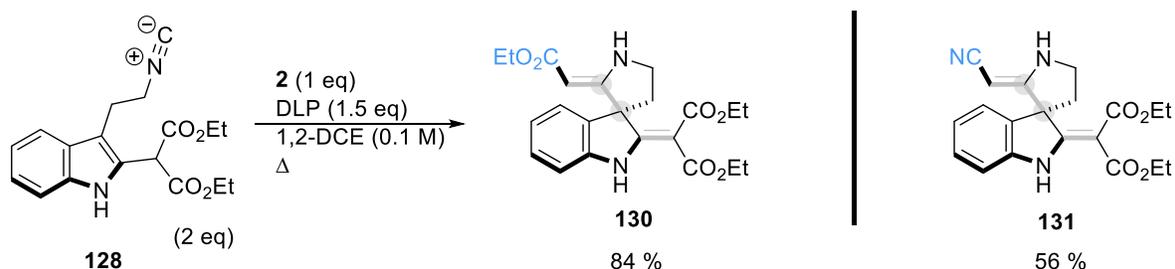
Para la síntesis de estos nuevos aceptores se comenzó con la formilación de la triptamina (**124**), como se indica en el **Esquema 15**. Después, a través de las condiciones radical oxidativas ya descritas por nuestro grupo de investigación se realizó la funcionalización en C-2 de la triptamina *N*-protegida **126**, hecho que tomó lugar en un excelente rendimiento.⁴⁷ Por último, condiciones de deshidratación similares a las utilizadas previamente se llevaron para la obtención del isonitrilo deseado (**128**). De la misma forma se sintetizó el isocianuro **129**; desafortunadamente el rendimiento en la etapa de adición radical oxidativa, como en la deshidratación fueron diferentes (50 % y 60 % correspondientemente).



Esquema 15: Síntesis del 2-(3-(2-isocianoetil)-1H-indol-2-il) malonato de dietilo

En primer lugar, se decidió evaluar la influencia del aceptor (**128**) en la reacción, debido a la acidez que posee, pensando que favorecería en gran manera el equilibrio hacia la enamina. Para iniciar se llevaron a cabo dos experimentos importantes, utilizando los xantatos **2** y **120** como reactivo limitante, con dos equivalentes del isonitrilo **128** y 1.5 de oxidante (**Esquema 16**). Sorprendentemente, la reacción utilizando este nuevo sustrato se observó con menos formación de subproductos a través del análisis por CCF, además de un rendimiento superior correspondiente al

84 % para el producto (**130**) que se tomó como modelo en experimentos posteriores. También, aunque con un rendimiento del 56 %, se logró obtener el producto (**131**), el cual era determinante para poder mostrar no solo el alcance de esta cascada utilizando diferentes radicales, sino también la estabilidad que genera la enamina en estos nuevos productos.



Esquema 16: Primeras dos pruebas realizadas con el nuevo aceptor radicalario

Posteriormente, se realizaron dos últimos experimentos de optimización con este nuevo aceptor, observando que al usar el isonitrilo como reactivo limitante, el rendimiento caía a un 28 %. Por otro lado, al utilizar 3 equivalentes de éste, se alcanzó un rendimiento del 99 %. Con este pequeño estudio se pudo concluir que al utilizar condiciones similares a las exploradas anteriormente con este nuevo aceptor, la reacción en cascada es prácticamente cuantitativa.

Durante la evaluación del alcance de la metodología, se observó que los rendimientos varían desde excelentes hasta moderados (99 % - 30 %) como se ilustra en la **Figura 7**. En este caso, el mejor rendimiento se obtuvo al adicionar radicales de tipo éster, como el proveniente del compuesto **2**. En cambio, con radicales α a cetonas, ya fueran alquílicas o aromáticas, incluso con nitrilos se obtuvieron rendimientos moderados. Interesantemente, no solo se lograron adicionar radicales de tipo primario, sino también radicales secundarios como el de la lactona (**151**) o el derivado de malonato de dietilo (**121**). Otro ejemplo notable fue el **158**, que demostró nuevamente la compatibilidad de las α -clorocetonas en sistemas de reacción basados en la química de los xantatos, generando un producto que puede ser modificado fácilmente mediante una S_N2 .⁴⁸

Por otro lado, los resultados obtenidos a partir de los isocianuros **128** y **129** fueron similares en la mayoría de los casos. Sin embargo, los casos **159** y **163** mostraron una diferencia de rendimiento del 15 % y 26 % con respecto a sus correspondientes análogos. Inicialmente, se pensó que la

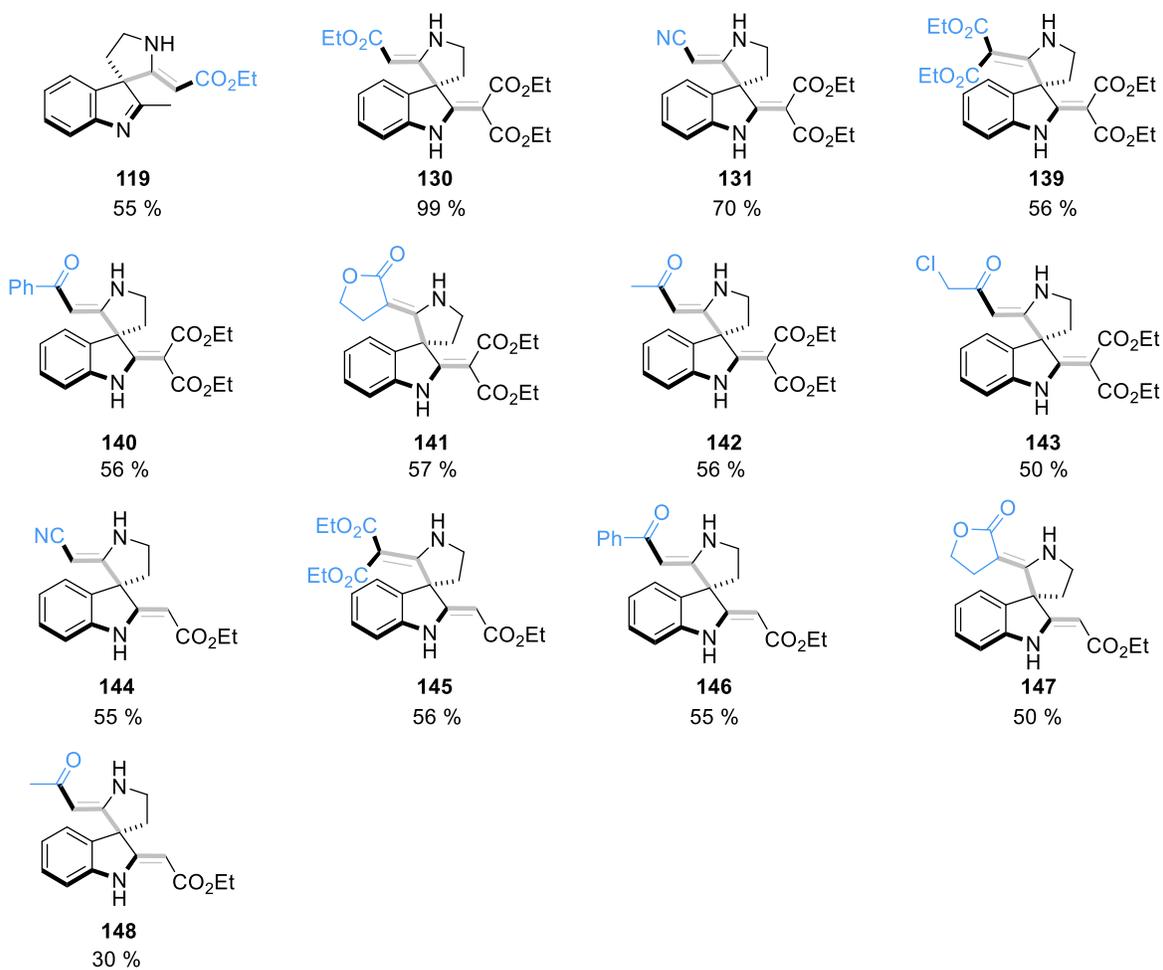
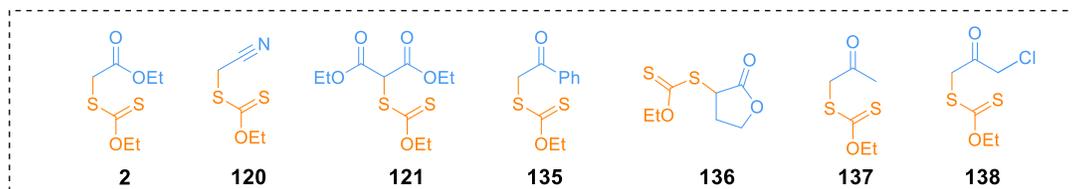
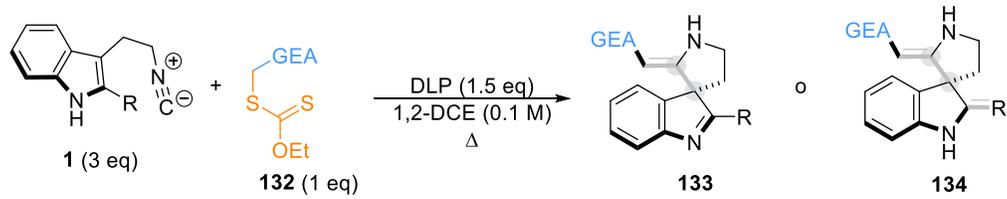


Figura 7: Productos obtenidos a partir de la cascada radicalaria.

mejora de los resultados podría atribuirse al menor pKa del compuesto **129**, debido a la presencia del fragmento dicarbonílico. No obstante, en el resto de los ejemplos, los resultados fueron similares, por lo que aún se desconoce el factor que afectó estos experimentos.

Los ditiocarbonatos de la **Figura 8** se emplearon en combinación con el aceptor **129**. En el caso del compuesto **149**, se aislaron trazas de un producto que mostraba señales de la adición; sin embargo, debido a la complejidad de la purificación del producto, no se pudo confirmar la presencia mediante RMN. Por otro lado, en el experimento realizado con **150** no se observó la formación de un nuevo producto a través del análisis por CCF. Por ello se pensó que este xantato podría seguir una eliminación de Chugaev para generar crotonato de metilo, pero esta idea fue descartada de inmediato, ya que **150** ha sido usado en condiciones radicalarias similares logrando exitosamente adiciones radical oxidativas.⁴⁷ El compuesto **122** nuevamente fue probado, y aunque se esperaba un rendimiento bajo debido a efectos polares; no se pudo lograr la adición de este radical bajo las condiciones de este protocolo.

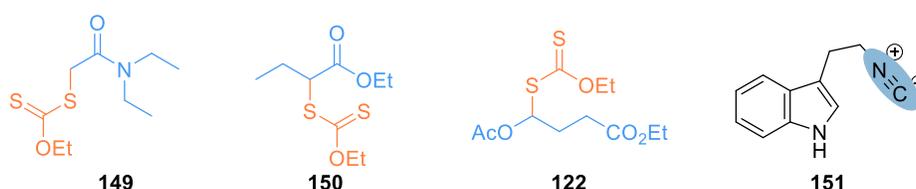
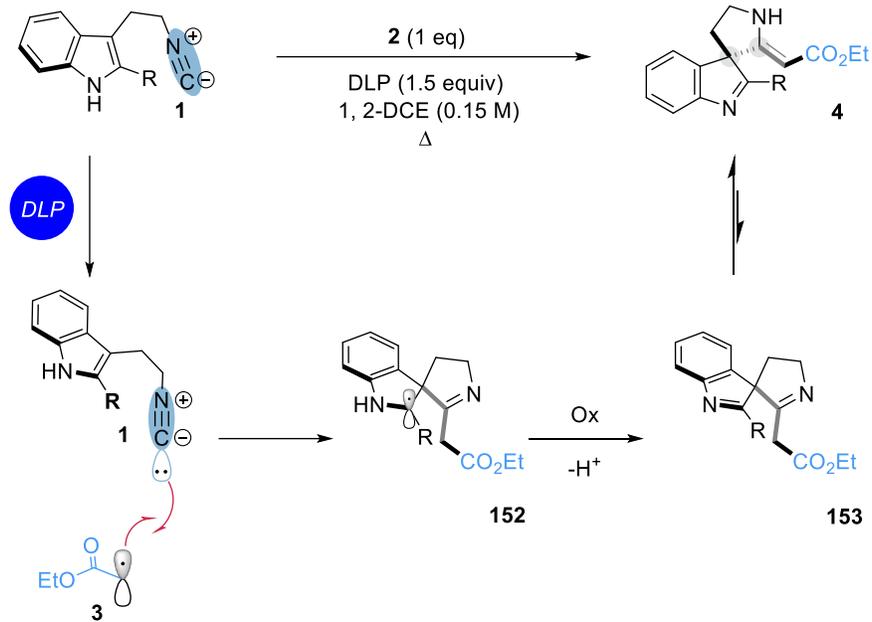


Figura 8: Compuestos con los que la cascada radicalaria no funcionó

Finalmente, un experimento realizado con el isonitrilo derivado de la triptamina pura (**149**) se puso a reaccionar con el compuesto **2** bajo las condiciones establecidas, con el objetivo de investigar la formación de una ciclación *6-endo-trig*, la cual daría lugar a la síntesis de la β -carbolina, las cuales han sido reportadas con este tipo de sustratos pero en sistemas fotoredox.⁴⁹ Lamentablemente, solo se recuperó materia prima, mientras que el xantato se consumió durante la reacción.

En el **Esquema 17** se ilustra un posible mecanismo de esta cascada radicalaria, basado en procesos similares ya reportados. Primero el radical electrofílico (**3**) del correspondiente xantato (**2**) es generado debido a radicales provenientes de la fragmentación homolítica / descarboxilación del DLP. Posteriormente (**3**) se adiciona sobre el isocianuro, produciendo un nuevo radical imidoilo, el cual seguirá una ciclación *5-exo-trig*, generando otro nuevo radical (**152**) que será oxidado a una imina bajo las cantidades estequiométricas del peróxido orgánico, facilitando el proceso de desaromatización.

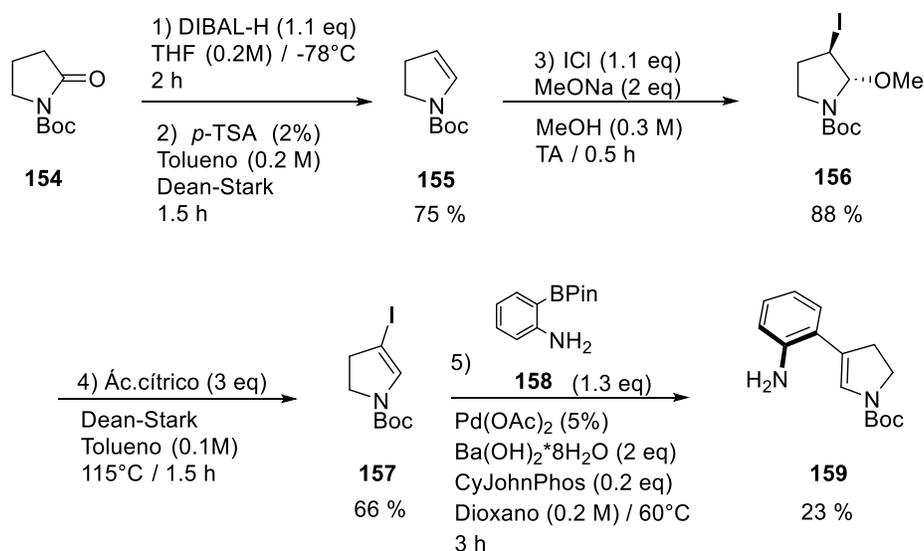


Esquema 17: Mecanismo propuesto para la cascada radicalaria de espirociclación.

Como se ilustra en la **Figura 7**, se sintetizaron 13 ejemplos de espirociclación altamente diversificados, demostrando claramente el potencial del uso de xantatos como precursores radicalarios en la inserción somoflica a isonitrilos, a través de un proceso oxidativo mediado por peróxido de dilaurilo.

A la par que se exploraba la ruta sintética A) para la síntesis de espiroindoleninas, se comenzó con la síntesis del intermediario requerido para la evaluación de la ruta B). Como primer paso se comenzó con la síntesis de *N*-Boc-2,3-dihidro-pirrol (**155**, Esquema 18) a través de la reducción con DIBAL-H (1 M en THF), de la 2-oxo-*N*-*tert*-butil carboxilato pirrolidina a su correspondiente hemiaminal y su posterior deshidratación utilizando catalíticamente ácido *para*-toluensulfónico. En estos primeros pasos, el dihidropirrol (**155**) se logró obtener en un rendimiento de 75 %. Vale la pena señalar que en algunos ensayos que se realizaron con DIBAL-H puro, a pesar de que la reducción se daba completamente, en el paso de deshidratación se comenzaron a tener problemas de bajo rendimiento, atribuido a la formación de un subproducto que no se logró caracterizar completamente, aunque parecía mostrar señales de una especie de dimero del dihidropirrol.

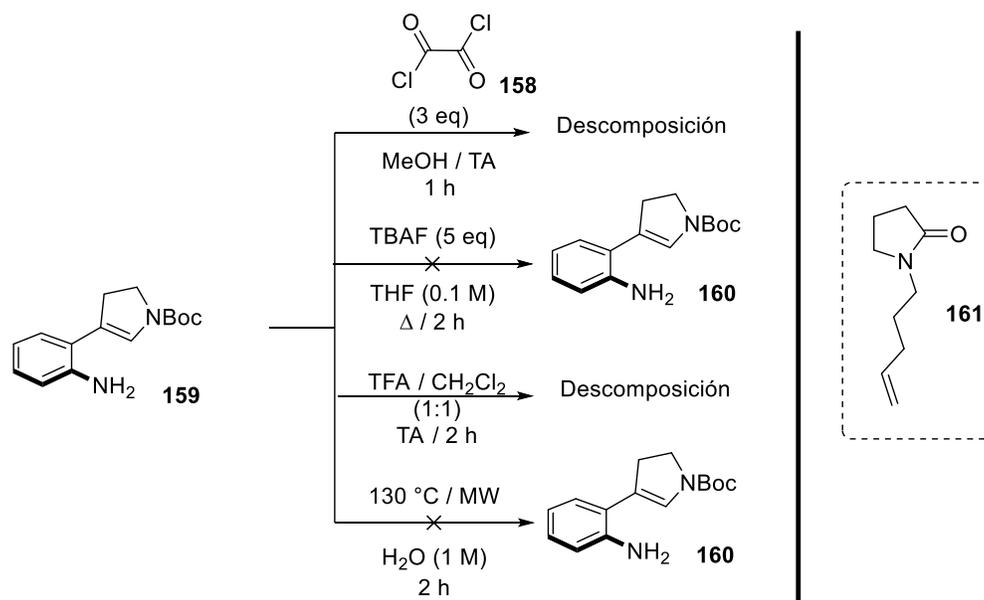
Posteriormente, se llevó a cabo el estudio de halogenación de la enamina (**155**). En este punto se evaluó como agente halogenante la NIS sin tener resultado positivo alguno; al usar el mono cloruro de yodo y preparar una disolución en diclorometano, ya fuera RA o anhidro, solo se observaron bajos rendimientos. El uso del mismo reactivo, pero en una versión comercial en disolución 1 M en DCM, nos ayudó a alcanzar un rendimiento del 88 % para **156**.



Esquema 18: Síntesis del *N*-Boc-2,3-dihidropirrol a través de un acoplamiento Suzuki-Miyaura

Con el producto (**156**) se realizó de nuevo una eliminación, esta vez asistida por ácido cítrico. En este punto el mejor rendimiento que se pudo obtener para **157** fue del 66 %. Sin embargo, se realizaron algunas pruebas de escalamiento, las cuales no resultaron favorables, por lo que se tuvo que trabajar en una escala máxima de 1.22 mmol para no perder materia prima.

En la etapa del acoplamiento Suzuki-Miyaura, se logró la obtención del 4-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**159**) en un rendimiento de 23 %. Varios experimentos se realizaron para poder optimizar esta reacción. En estos experimentos se utilizaron algunas bases inorgánicas como: carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidróxido de bario. Las dos primeras bases no ayudaron a que en la reacción se obtuviera el producto de interés, solo con el hidróxido de bario se obtuvo el producto. Posteriormente, se evaluó el uso de disolvente desoxigenado con la finalidad de eliminar procesos redox en los que el oxígeno pudiera afectar el ciclo catalítico del paladio. En este sentido, el experimento con disolvente desoxigenado, se observó presencia del producto, mientras que con disolvente sin desoxigenar solo se observaron trazas de producto a las dos horas de reacción. Se ensayó aumentar los tiempos de reacción; sin embargo, no se observó alguna mejora. Cabe resaltar que, en el monitoreo de la reacción, ya fuera a las 3 horas o con mayor tiempo de reacción, el 3-yododihidropirrol (**157**) no terminaba de consumirse; sin embargo, al momento de purificarlo no se pudo recuperar. Una explicación a la pérdida de esta materia prima podría ser la oxidación al 3-yodopirrol y reacciones secundarias.

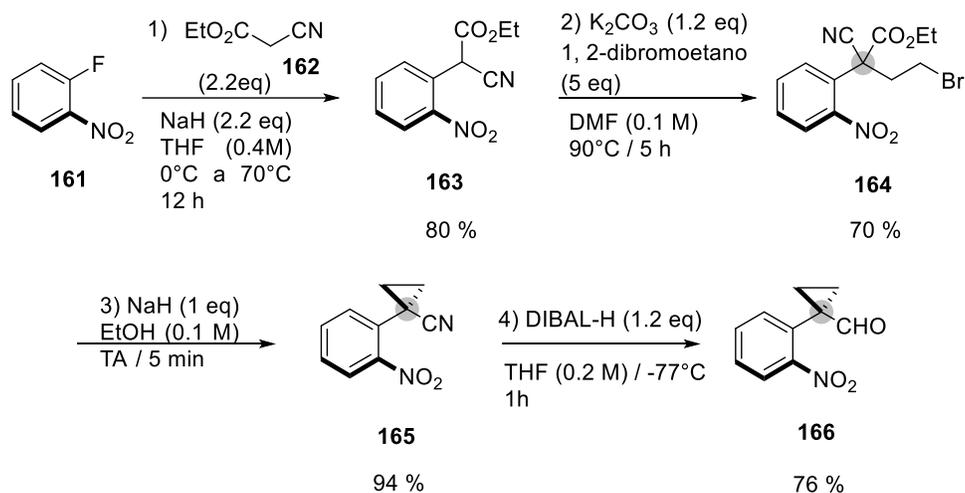


Esquema 19: Condiciones intentadas para la remoción del grupo protector Boc.

Algunos experimentos se realizaron con **159** para investigar las mejores condiciones de desprotección del carbamato. Protocolos con propiedades más suaves como el empleo de TBAF a reflujo o la desprotección catalizada con agua utilizando microondas, no mostraron ningún tipo de

reacción y se terminó recuperando la materia prima.^{50,51} También se intentó la desprotección con cloruro de oxalilo, cuyo uso se ha reportado para la remoción de este tipo de carbamato a través de la generación de un intermediario reactivo análogo a un cloruro de imidoilo; lamentablemente solo se notó descomposición de la materia a través del análisis por CCF.⁵² Condiciones más fuertes como el empleo ácido trifluoroacético, también terminaron por descomponer la materia prima, además no sé logró aislar algún producto con características de la desprotección.⁵³ En este sentido, en la literatura se encontró un reporte en donde este tipo de dihidropirroles producen derivados de triptamina cuando son sometidos a condiciones básicas, por lo que se podría pensar que alguna reacción de este tipo pudo haber tomado lugar.⁵⁴

Tras estos inconvenientes resultados pensó en la alquilación directa de la 2-pirrolidona con 5-bromo-1-penteno, así el producto **161** (**Esquema 19**) eliminaría el problema de desprotección y brindaría al intermediario otra trampa radicalaria para la posibilidad de una segunda ciclación. Sin embargo, reportes previos del grupo no han demostrado que en específico la pirrolidona **158** pueda reducirse utilizando DIBAL-H o Superhidruro (LiEt₃BH).

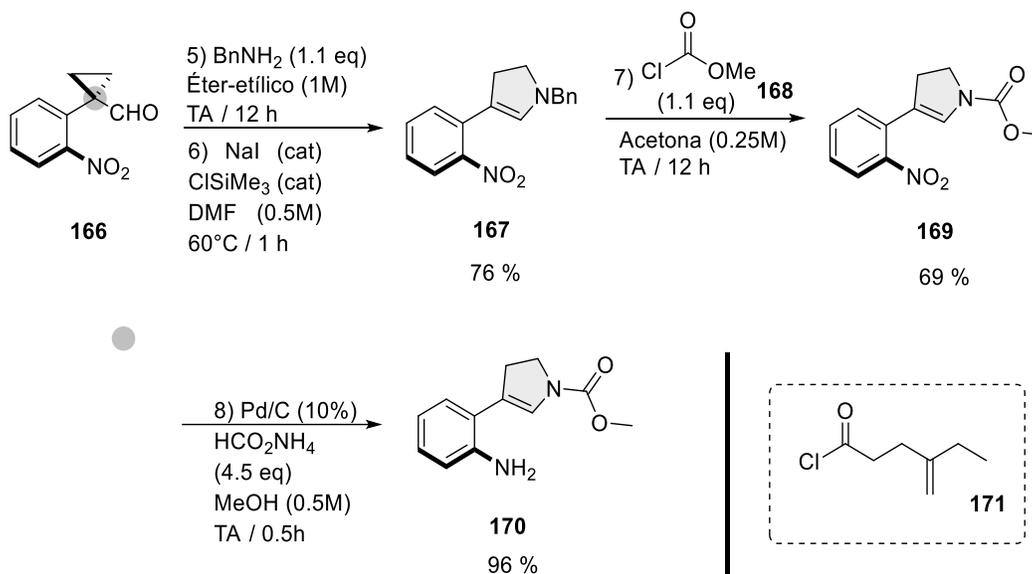


Esquema 20: Síntesis del 1-(2-nitrofenil)ciclopropano-1-carbaldehído

Debido a las complicaciones experimentales que se fueron conociendo durante el desarrollo de la vía descrita, como la nula desprotección del carbamato de *tert*-butilo, bajos rendimientos obtenidos y sensibilidad de algunos productos, se optó por cambiar la ruta sintética por una vía que Rawald y colaboradores realizaron en 1993.⁴⁴ En dicha ruta, la molécula crucial es el 1-(2-nitrofenil)ciclopropano-1-carbaldehído (**166**) proveniente de su análogo de nitrilo. Sin embargo,

debido a que en la actualidad el 2-(2-nitrofenil)acetonitrilo no es comercial, se tuvo que llegar a la síntesis del ciclopropano a través de la ruta que se describe en el **Esquema 20**.

Partiendo del 1-flúor-2-nitrobenceno, se logró la sustitución nucleofílica aromática con el cianoacetato de etilo en un rendimiento de 80 %; este producto (**163**) luego fue alquilado con el 1,2-dibromoetano dando como producto (**164**) en un 70 % de rendimiento. El siguiente paso fue una descarboxilación-alquilación tipo Krapcho que terminó formando (**165**) con muy buen rendimiento. Teniendo en mano este último compuesto, se procedió a una reducción con DIBAL-H para la obtención del aldehído (**166**). Posteriormente, se llevó a cabo la formación de la imina correspondiente con bencilamina, que reaccionó con el yoduro de trimetilsilicio formado *in situ* para desencadenar el reordenamiento vía enamina, lo cual trajo la formación del 4-(2-nitrofenil)-2,3-dihidro-*N*-bencilpirrol (**167**) en un buen rendimiento (76 %).⁵⁵



Esquema 21: Síntesis del 4-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de metilo

Teniendo el producto del reordenamiento, se llevó a cabo la remoción del grupo bencilo y la incorporación de carbamato de metilo, en un proceso *one-pot*, basado en la reacción de cianación de Von Braun.⁵⁶ A la luz de estos resultados, se realizaron un par de pruebas para explorar la desprotección-acilación del mismo sustrato. El objetivo era acilar el dihidropirrol con el cloruro de acilo (**171**), que ha sido previamente utilizado por nuestro grupo de investigación en reportes anteriores para diferentes adiciones/ciclaciones radicalarias. En este par de experimentos se utilizaron cloruro y bromuro de acetilo; sin embargo, en ninguno de los experimentos se obtuvo el

producto deseado. Una explicación ante esto podría ser que las reacciones ácido-base son más rápidas que las de sustitución, en este sentido las trazas o restos de ácidos (halo-ácidos o ácidos carboxílicos) presentes en los reactivos, pueden provocar alguna reacción por parte del nitrógeno o bien de la enamina del sustrato.

Por otro lado, también se llevaron a cabo experimentos para probar la reducción quimioselectiva del grupo nitro. En un principio se probaron las condiciones reportadas por Ehrenkauffer, con ellas se observó a través del análisis por CCF que después de 5 horas de reacción el nuevo producto (**170**); sin embargo, no toda la materia prima había terminado de reaccionar, por lo que se decidió realizar otra prueba similar pero con un tiempo de reacción de 12 horas, obteniendo un consumo completo de la materia prima pero un nuevo producto que correspondía a la reducción del grupo nitro y a la hidrogenación del doble enlace de la enamina.⁵⁷ Al aumentar dos equivalentes más de formiato de amonio se observó la aparición del producto de interés a los 30 minutos de reacción, pero después de las 3 horas de reacción también se notó la formación del subproducto identificado anteriormente. En este sentido, se tomó la decisión de aumentar otros dos equivalentes de la fuente de hidrógeno y monitorear la reacción una vez transcurrida la primera hora. El resultado de esta última prueba fue satisfactorio ya que únicamente se observaba la presencia del producto **170**.

Hasta este punto se tomó en cuenta que todas las reacciones desarrolladas fueron en condiciones anhidras, además de que se requieren cuatro pasos de reacción para la síntesis del aldehído **166**. Sin embargo, se destacó la facilidad para la extracción y purificación de estas reacciones, ya que resultaban ser “limpias” y solo bastaba de una columna corta para poder obtener los productos puros. Además, los rendimientos de esta ruta resultaron ser buenos y reproducibles. Por cuestiones de tiempo, no se siguió con la exploración del enfoque A) para la síntesis de espiro indoleninas; sin embargo, se exploró una ruta sintética para la síntesis del 4-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-pirrol-1-carboxilato de metilo, el cual puede emplearse para las posteriores exploraciones de cascadas radicalarias.

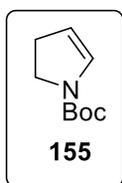
Conclusiones

- Se exploró e implementó una ruta sintética con resultados eficientes y reproducibles para la preparación del 4-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metilo, el cual podrá emplearse para la exploración de la ruta sintética A) de espiroindoleninas.
- Se lograron sintetizar 3 isonitrilos derivados de la triptamina a través de la deshidratación de las correspondientes formamidas.
- Se desarrolló una metodología que involucra la formación de un aza-espirociclo, por ende, un carbono cuaternario, y en general la formación de enaminas de espiroindoleninas, a través de adición a isonitrilos y posterior ciclación.
- Los resultados de esta metodología van desde buenos hasta excelentes, tomando en cuenta que es un proceso en cascada. Además, los productos se pueden aprovechar para reacciones iónicas posteriores.

Sección experimental

Los disolventes (THF, MeCN, DMF, EtOH y tolueno) fueron comprados de Tecsiqum y utilizados sin ninguna purificación adicional. El disolvente 1,2-dicloroetano y los reactivos empleados fueron comprados de Sigma-Aldrich y utilizados sin ninguna purificación adicional. Las bases y sales como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$ y Na_2SO_4 anhidro, fueron comprados de Tecsiqum y utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes usados para purificación por cromatografía en columna (*n*-hexanos, AcOEt, MeOH y CH_2Cl_2) 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, vainillina, verde de bromocresol, ácido fosfomolibdico y permanganato de pota. Para la purificación de los productos se empleó sílica gel (230-400 ASTM). Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN 1H y ^{13}C se obtuvieron de los equipos Jeol Eclipse-300MHz, Jeol JNM-ECZ400S 400 MHz y Bruker Ascend 700 MHz, utilizando $CDCl_3$ y tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamientos químicos están reportados en partes por millón (ppm) y se empleó la siguiente notación para describir las señales en los espectros de RMN 1H : simple (*s*), doble (*d*), triple (*t*), cuádruple (*c*), quintuple (*p*), múltiple (*m*). Los espectros de masas se obtuvieron de un espectrómetro Jeol JMS-T100CL con potencial de ionización de 70 eV.

Síntesis de *N*-Boc-2,3-dihidro-pirrol (155)

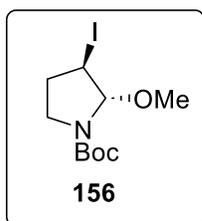


A una disolución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinona (1 g, 5.39 mmol, 1 eq) 0.25 M (21 mL) en THF anhidro a $-77\text{ }^\circ\text{C}$ se le agregó gota a gota una disolución de DIBAL-H (1 M) en THF (1.5 eq, 8 mL). Después de 3 hora de agitación a $-77\text{ }^\circ\text{C}$, el matraz se trasladó a un baño de hielo y se agregaron algunas gotas de una disolución saturada de la sal de Rochelle, posteriormente se agregaron 15 mL de la misma disolución, se retiró el matraz del baño de hielo y se agitó hasta que la emulsión desapareciera. La fase orgánica fue separada y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con AcOEt (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro, filtradas y evaporadas al alto vacío para obtener un aceite incoloro (95 %) correspondiente al hemiaminal, que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa.

A un matraz de 50 mL con una disolución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxipirrolidina (1 eq, 5.34 mmol, 1 g) en tolueno anhidro (25 mL), se agregó ácido *para*-toluensulfónico (0.02 eq). En seguida,

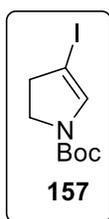
el matraz se conectó a una trampa de Dean-Stark y se calentó a reflujo la reacción por una hora. Después de que el matraz se atemperó, se agregaron 2 gotas de trietilamina y se procedió a evaporar el disolvente al alto vacío. El crudo fue disuelto en 20 mL de AcOEt y lavado con salmuera (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó al alto vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando como fase móvil Hex:AcOEt (7:3). Se obtuvo un aceite amarillo con un 75 % de rendimiento (0.67 g). **155** se obtuvo como un aceite transparente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.61-640 (s a, 1H), 5.03-4.92 (s a, 1H), 3.76-3.61 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) Mezcla de rotámetros: δ 151.5 / 152.3, 129.8, 107.5, 79.9, 45.2 / 44.7, 29.7 / 28.6, 28.4. Los datos analíticos coinciden con los de la literatura.^{58,59}

Síntesis de la *trans-tert*-butoxicarbonil-3-yodo-2-metoxi-pirrolidina (**156**)



A un matraz seco de 100 mL se preparó una disolución de *N*-Boc-2,3-dihidropirrol (1 eq, 1g) y metóxido de sodio (1.5 eq, 0.478 g) en 20 mL de metanol anhidro. Esta disolución se agitó por 5 minutos, posteriormente se añadió una disolución 1 M de mono cloruro de yodo en DCM (1.1 eq, 6.5 mL). La reacción se agitó por 30 min y después se le agregó aproximadamente 15 mL de una disolución saturada de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al alto vacío. El crudo fue purificado por cromatografía en columna con silica gel, utilizando una fase móvil Hex:AcOEt (9:1), obteniendo un aceite amarillo, con una proporción 1:1 de rotámetros en un 88 % de rendimiento (1.7 g). **156** se obtuvo como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.20 (s a, 1H), 4.21 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.70-3.51 (m, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.37 (s a, *J* = 13.4 Hz, 3H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) Mezcla de rotámetros δ 155.1 / 154.4, 96.4 / 96.2, 80.6 / 80.3, 56.2 / 55.9, 44.9 / 44.3, 33.7 / 32.9, 28.3, 27.0 / 26.2. Los datos analíticos coinciden con los de la literatura.⁶⁰

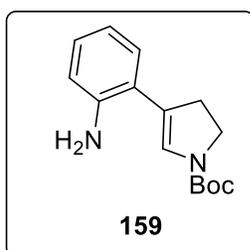
Síntesis del *N-tert*-butoxicarbonil,3- yodo-2, 3-dihidropirrol (**157**)



Un matraz que contenía una disolución de la *trans-tert*-butoxicarbonil-3-yodo-2-metoxi-pirrolidina (0.4 g, 1.22 mmol, 1 eq) y ácido cítrico (0.7 g, 3.66 mmol, 3 eq) en tolueno anhidro (12 mL), fue equipado con una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 40 min. El sólido generado fue filtrado y removido, por otro lado, las aguas madre fueron tratadas con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La

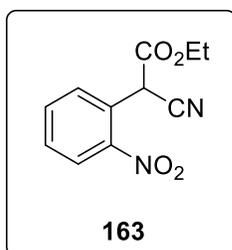
fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y evaporada al alto vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2), para dar un aceite amarillo con un rendimiento de 66 % (0.237 g). **157** se obtuvo como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Mezcla de rotámeros: δ 6.79-6.60 (s a, 1H), 3.84 – 3.53 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) Mezcla de rotámeros: δ 151.0 / 150.3, 135.8, 80.8, 66.1, 46.5 / 45.9, 39.7 / 38.7, 28.3. Los datos analíticos coinciden con los de la literatura.⁶⁰

Síntesis de 4-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**159**)



A una disolución (0.2 M) del yoduro de vinilo (0.05 g, 1.69 mmol, 1 eq) en dioxano previamente desgasificado se añadió el 2-amino fenil pinacol boronato (0.05 g, 2.20 mmol, 1.3 eq), hidróxido de bario octa-hidratado (0.586 g, 3.39 mmol, 2 eq) y 2-(di-ciclo-hexil fosfino)bifenil (0.1224 g, 0.338 mmol, 0.2 eq). La reacción se mantuvo en agitación a una temperatura de 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y evaporada al alto vacío. EL crudo fue purificado por cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). Se obtuvo un aceite rojo con un rendimiento del 23 % (0.101 g). **159** se obtuvo como un aceite rojo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.13 – 6.70 (m, 5H), 3.82 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

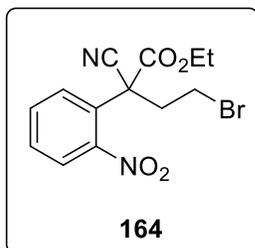
Síntesis de 2-ciano-2-(2-nitrofenil)acetato de etilo (**163**)



Se pesó hidruro de sodio (3.1 g, 77.95 mmol, 2.2 eq) y fue puesto en un matraz seco de 250 mL de tres bocas, junto con 51 mL de THF anhidro. La disolución fue enfriada a 0 °C y luego se adicionó gota a gota vía embudo una solución 2.5 M de cianoacetato de etilo (9 g, 8.48 mL, 77.95 mmol, 2.2 eq) en THF. La mezcla de reacción se agitó y fue llevada a temperatura ambiente hasta que no hubiera desprendimiento de gases. Posteriormente otra disolución (1.2 M) de 1-fluor 2-nitrobenzono (5 g, 3.73 mL, 35.45 mmol, 1 eq), disuelta en THF anhidro, fue cargada en otro embudo de adición y goteada a 23 °C. Después de completar la segunda adición, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 7 horas. Transcurrido este tiempo el disolvente fue evaporado al alto vacío y el remanente fue extraído con éter etílico (3 x 60 mL). La fase orgánica fue desechada. Por otro lado, la fase acuosa fue acidificada con HCl 1 M hasta alcanzar un pH = 6, para extraer con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporadas al alto vacío para purificar el crudo a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una

fase móvil Hex:AcOEt (8:2), para obtener un aceite amarillo viscoso en un 80 % de rendimiento (6.64 g). 163 se obtuvo como un aceite rojo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (ddd, $J = 8.2, 6.1, 2.9$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 147.7, 134.5, 131.5, 130.6, 126.1, 125.2, 114.4, 63.9, 41.3, 13.9. Los datos coinciden con los de la literatura.⁶¹

Síntesis de 4-bromo-2-ciano-2-(2-nitrofenil)butanoato de etilo (164)

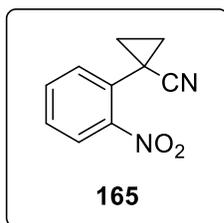


En un matraz seco de 25 mL se formó una disolución de 2-ciano-2-(2-nitrofenil)acetato de etilo (1 g, 4.2696 mmol, 1 eq) en 4.2 mL de DMF anhidra, se agregó K_2CO_3 (0.7671 g, 5.5505 mmol, 1.3 eq) y secuencialmente el 1,2-dibromoetano (4.81 g, 2.2 mL, 25.6160 mmol, 6 eq). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a una temperatura de 90 °C por 6 horas.

Después, la reacción se llevó a temperatura ambiente, antes de adicionarle 15 mL de agua fría y 25 mL de acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro para poder evaporar el disolvente al alto vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (7:3), para obtener cristales incoloros con un rendimiento del 70 % (1.16 g). 164 se obtuvo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.56 (ddd, $J = 11.0, 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 10.9, 10.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 14.2, 10.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J = 14.2, 11.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 147.5, 134.2, 130.6, 130.4, 128.4, 126.8, 116.6, 64.0, 52.7, 39.0, 25.6, 13.8. Los datos analíticos coinciden con los de la literatura.

61

Síntesis de 1-(2-nitrofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (165)

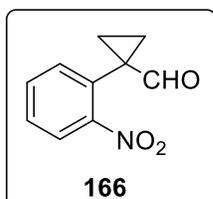


En un matraz de 100 mL se disolvió el 4-bromo-2-ciano-2-(2-nitrofenil)butanoato de etilo (0.8447 g, 2.4759 mmol, 1 eq) en 12 mL de etanol anhidro. Posteriormente, se agregó hidruro de sodio (0.1 g, 2.4759 mmol, 1 eq) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 10 minutos.

Transcurrido este tiempo, se agregaron un par de gotas de HCl 1 M y se procedió a evaporar la mayor parte de etanol al alto vacío. El remanente fue lavado y extraído con AcOEt y salmuera (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al alto vacío. El crudo fue purificado por cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil

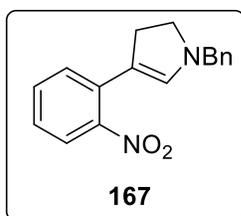
Hex:AcOEt (7:3), obteniendo el producto como un sólido blanco en un 94 % de rendimiento (0.43 g). **165** se obtuvo un sólido blanco-crema. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 150.12, 133.7, 133.0, 130.7, 130.1, 125.1, 121.4, 16.2, 12.9. Los datos analíticos coinciden con los de la literatura.⁶¹

Síntesis de 2-(2-nitrofenil)ciclo propano-1-carbaldehído (166)



En un matraz seco de 100 mL se preparó una disolución del 1-(2-nitrofenil)ciclopropano-1-carbonitrilo (1g, 5.3137 mmol, 1 eq) en 27 mL de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de -77 °C y se agregó lentamente DIBAL-H puro (0.9068 g, 1.13 mL, 6.3765 mmol, 1.2 eq). La reacción se mantuvo con agitación a la misma temperatura por 1 hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se trasladó a un baño de hielo y se comenzó a agregar lentamente un aproximado de 18 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio y se procedió a separar las fases hasta que la emulsión desapareciera. La fase orgánica fue lavada con salmuera (2 x 15 mL) y secada sobre Na_2SO_4 anhidro para poder evaporar el disolvente al alto vacío. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil (Hex: AcOEt) (7::3) para obtener un aceite naranja en un 76 % de rendimiento. **166** se obtuvo como un aceite naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 151.3, 133.4, 133.2, 131.61, 129.1, 124.8, 15.7, 11.6.

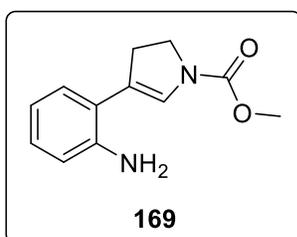
Síntesis de 4-(2-nitrofenil)-2,3-dihidro-N-bencil-pirrol (167)



En un matraz de 25 mL se preparó una disolución 1 M de 1-(2-nitrofenil)ciclopropano-1-carbaldehído (1 eq, 2.3506 mmol, 0.4494 g) con 3 mL éter etílico. Posteriormente se añadió la bencilamina (1.1 eq, 2.58 mmol, 0.3 mL) y sulfato de magnesio (5 eq, 11.753 mmol, 1.4147 g). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación vigorosa por 18 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue filtrada para retirar el sulfato de magnesio, mientras que el éter etílico fue evaporado a presión reducida. La imina remanente fue disuelta en 5 mL de DMF anhidra. A esta última disolución se le agregó de yoduro de sodio (5 % mol) y cloruro de trimetilsilicio (5 % mol). La mezcla de reacción se dejó agitando por 1 hora a una temperatura de 60 °C. La mezcla de reacción se dejó atemperar antes de agregar 15 mL de agua fría y 25 mL de acetato

de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera (2 x 15 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporada al alto vacío. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (7:3) para obtener el producto de interés como un sólido rojo con un rendimiento del 76 % (0.5 g). **167** se obtuvo un sólido de color rojo. ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 7.23 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 147.12, 141.9, 137.4, 131.4, 130.7, 128.6, 128.3, 127.8, 127.5, 123.9, 123.9, 107.7, 56.3, 51.9, 31.0.

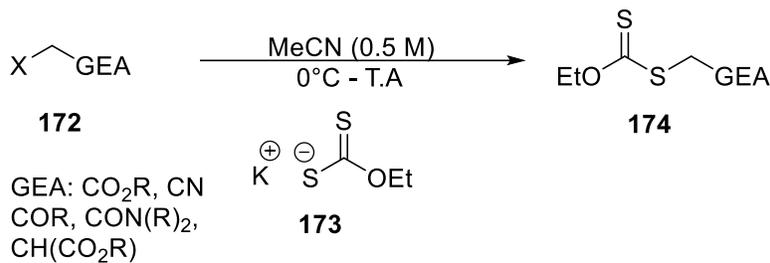
Síntesis de 3-(2-aminofenil)-2,3-dihidro-*N*-metoxi carbonil pirrol (**170**)



En un matraz seco de 25 mL se preparó una disolución 0.25 M de 4-(2-nitrofenil)-2,3-dihidro-*N*-bencil-pirrol (1 eq, 0.233 mmol, 0.065 g) en acetona anhidra. Lentamente se fue agregando cloroformiato de metilo (1.1 eq, 0.2563 mmol, 20μL) y se dejó agitando a temperatura ambiente por 12 horas. Una vez que finalizó la reacción, se procedió a agregar

sílice para impregnar el crudo de reacción y purificar por cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil de Hex: AcOEt (8:2). Una vez que las fracciones correspondientes se evaporaron al alto vacío, se utilizó para la siguiente reacción. En un vial seco se colocó el 3-(2-nitrofenil)-2,3-dihidro-*N*-metoxi carbonil pirrol (1 eq, 0.1409 mmol, 40 mg), formiato de amonio (6.5 eq, 0.9151 mmol, 57.7 mg) y Pd/C al 10 % (1 eq, 0.1409 mmol). El vial con los sólidos dentro fue purgado con nitrógeno. Después se preparó una disolución, agregando 2 mL de metanol anhidro. La mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa por una hora. Una vez finalizado este tiempo, se procedió a filtrar la reacción sobre celita. El disolvente orgánico se evaporó al alto vacío y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 98 % (0.030 g). **170** se obtuvo un sólido de color blanco. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 7.15 – 6.98 (m, 3H), 6.79-6.69 (m, 2H), 3.87 (t, *J* = 9.3 Hz, 3H), 3.81 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H). ¹³C RMN (175 MHz, CDCl₃) Mezcla de rotámeros: δ 153.2 / 152.5, 143.9 / 143.8, 127.2, 127.2, 127.1, 126.1 / 125.6, 120.7 / 120.4, 119.6 / 119.3, 118.7 / 118.4 / 116.2 / 116.1, 52.5, 44.5 / 44.3, 32.5 / 31.3.

Procedimiento general para la síntesis de xantatos (procedimiento general A)



Esquema 22: Procedimiento general para la síntesis de xantatos empleados.

En un matraz se agregó el correspondiente halogenuro (1 eq) y se disolvió en acetonitrilo para preparar una disolución 0.5 M. La mezcla se colocó en un baño de hielo y durante periodos de 10 min fueron agregados 4 porciones de xantogenato de potasio (**173**) que completan un total de 1.2 eq. La reacción se monitoreó por CCF y cuando el halogenuro se consumió por completo se procedió a realizar una extracción líquido-líquido CH₂Cl₂-agua. A la fase orgánica se le realizaron otros dos lavados con agua para eliminar las sales residuales. Posteriormente la fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al alto vacío. Finalmente, el crudo se purificó a través de una columna cromatográfica.

Los xantatos **2**, **120**, **121**, **135-137**, **149** y **150**, fueron sintetizados mediante el procedimiento general A. Mientras que los xantatos **122**⁶² y **138**⁴⁸, fueron sintetizados siguiendo metodologías previamente reportadas.

Síntesis de *N*-(2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)formamida (**117**)

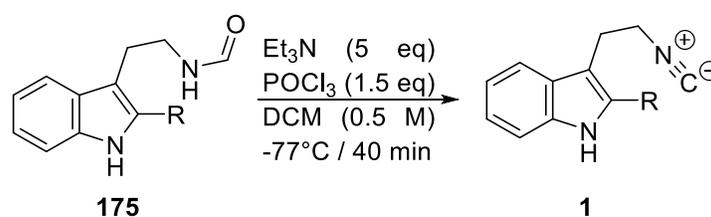
Se preparó una disolución con ácido trifluoro acético (8.78 g, 5.90 mL, 76.23 mmol, 5 eq) y trietilsilano (5.37 g, 7.38 mL, 45.74 mmol, 3 eq) en 15 mL de diclorometano anhidro. A la par, otra disolución de 2-metil-indol (2 g, 15.25 mmol, 1 eq) y *N*-(2,2-dimetoxi) formamida (2.23 g, 16.77 mmol, 1.1 eq) en 15 ml de diclorometano anhidro era preparada. Una vez realizada ésta última, fue goteada sobre la primera disolución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada por 16 horas. Transcurrido este tiempo, se procedió a realizar el tratamiento de la reacción y a una temperatura de 0 °C fue añadiéndose lentamente 20 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio. A la fase acuosa se le realizaron extracciones con diclorometano (15 mL x 3), mientras la fase orgánica fue lavada con salmuera (15 mL x 2). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporada al alto vacío. El crudo de reacción fue purificado a través de cromatografía en columna

con silica gel, empleando una fase móvil (DCM, MeOH, 95:5). Posteriormente se evaporaron al alto vacío las fracciones correspondientes, obteniendo un sólido naranja con un rendimiento del 88 % (2.68 g).

Síntesis de *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)formamida (126)

En un matraz de 25 mL se preparó una suspensión de triptamina (2 g, 12.36 mmol, 1 eq) y formiato de etilo (13.87g, 15.13 mL, 185.37 mmol, 15 eq). La mezcla de reacción se dejó con agitación y a reflujo por 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla se filtró para eliminar los residuos de triptamina y posteriormente se evaporó al alto vacío el formiato de etilo para dar un aceite amarillo que corresponde al producto deseado en un rendimiento del 95 % (2.2 g).

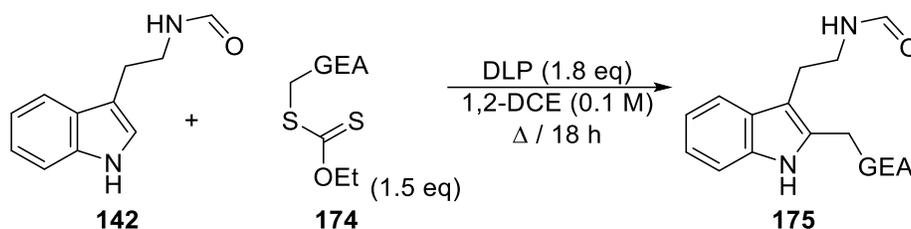
Procedimiento general para la síntesis de isonitrilos derivados de la triptamina (procedimiento general B)



Esquema 23: Condiciones generales para deshidratación de formamidas derivadas de la triptamina.

En un matraz seco se preparó una disolución 0.5 M de la formamida (1eq) en diclorometano anhidro. Posteriormente se añadió trietilamina (5 eq), luego esta solución fue llevada a una temperatura de -77 °C y se comenzó a añadir gota a gota el oxiclورو de fosforo (1.2 eq). La mezcla de reacción se dejó agitando a la misma temperatura por 45 min. El matraz con la mezcla de reacción fue transferido a un baño de hielo y se le añadió lentamente una porción de 15 mL de agua fría, para dejarse agitando por 30 min. La fase orgánica fue lavada con salmuera fría (15 mL x 2) y a la fase acuosa se le realizó una extracción con diclorometano (15 mL). Las fracciones con fase orgánica se mezclaron y secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, después se evaporaron al alto vacío (La descripción de la purificación por cromatografía en columna utilizando silica gel, se detalla más adelante para cada compuesto).

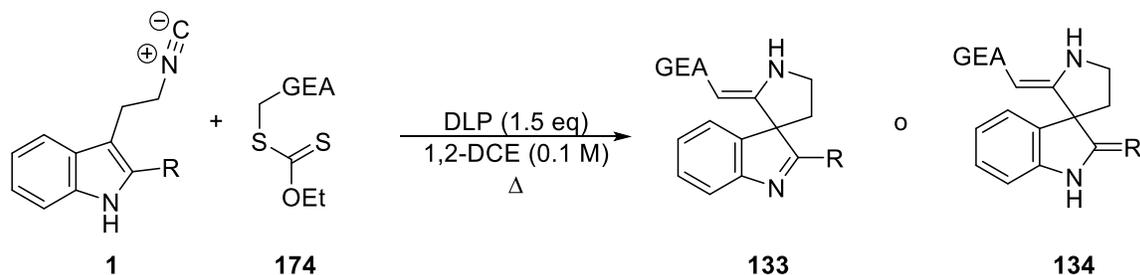
Procedimiento general para la funcionalización en posición 2 de la *N*-(2-(1*H*-indol-3-*il*)etil)formamida (procedimiento general C)



Esquema 24: Condiciones empleadas para la adición oxidativa en posición dos de la triptamina.

Se preparó una disolución de triptamina formilada (**126**) (1 eq) y el xantato (1.5 eq) en 1,2-dicloroetano desoxigenado para formar una concentración 0.2 M. Una vez que la mezcla de reacción se encontraba a reflujo y con agitación, se añadió lo proporcional a 0.3 eq de una disolución 0.35 M de peróxido de dilauroilo (DLP) cada hora hasta completar los 1.8 eq. Posteriormente se evaporó el disolvente al alto vacío (La descripción de la purificación por cromatografía en columna utilizando sílica gel, se detalla más adelante para cada compuesto).

Procedimiento general para la cascada radicalaria (procedimiento general D)

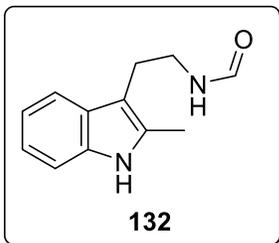


Esquema 25: Condiciones generales empleadas para la cascada radicalaria

Se preparó una disolución con el xantato (1 eq, 0.3 mmol) y el isonitrilo (3 eq, 0.9 mmol) en 1,2-dicloroetano desoxigenado para formar una concentración 0.3 M. Una vez que la mezcla de reacción se encontraba a reflujo y con agitación, se añadió lo proporcional a 0.3 eq de una disolución 0.45 M de peróxido de dilauroilo (DLP) cada hora hasta completar los 1.5 eq (0.45 mmol). Después de haber completado el ciclo de adiciones, el disolvente fue evaporado al alto vacío (La descripción de la purificación por cromatografía en columna utilizando sílica gel, se detalla más adelante para cada compuesto).

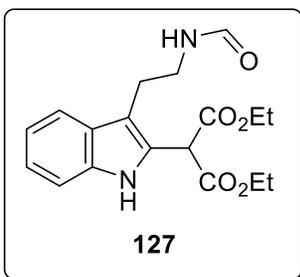
Datos analíticos de productos obtenidos

N-(2-(2-Metil-1*H*-indol-3-il)etil)formamida (**117**)



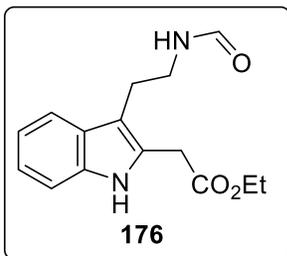
117 se obtuvo como un sólido de color naranja con un rendimiento del 88 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.58 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 135.3, 132.1, 128.5, 121.2, 119.4, 117.7, 110.4, 108.0, 38.4, 24.0, 11.6.

2-(3-(2-Formamidoetil)-1*H*-indol-2-il)malonato de dietilo (**127**)



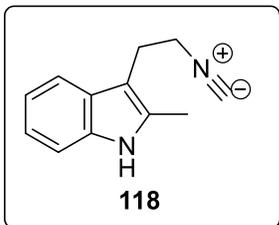
Seguendo el Procedimiento general C, **127** se obtuvo como un aceite de color amarillo con un rendimiento del 94 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil de Hex:AcOEt (1:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.39 – 4.14 (m, 4H), 3.62 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 161.2, 136.1, 127.2, 125.9, 122.9, 119.8, 118.7, 111.9, 111.4, 62.6, 49.2, 38.0, 24.1, 14.0. HRMS (DART) calc. para C₁₈H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ = 347.1607, encontrado = 347.1604.

2-(3-(2-Formamidoetil)-1*H*-indol-2-il)acetato de etilo (**176**)



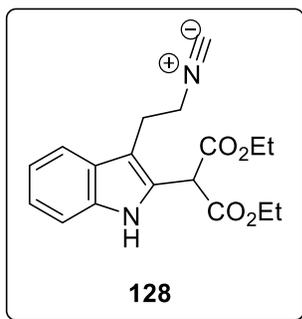
Seguendo el procedimiento general C, **176** se obtuvo como un aceite amarillo-café con un rendimiento de 50 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil de Hex: AcOEt (1:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 161.3, 135.8, 127.8, 127.7, 122.3, 119.7, 118.4, 110.9, 110.3, 61.7, 38.2, 31.9, 24.0, 14.1. HRMS (DART) calc. para C₁₅H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ = 275.1395, encontrado = 275.1384.

3-(2-Isocianoetil)-2-metil-1*H*-indol (**118**)



Seguendo el Procedimiento general B, **118** se obtuvo como un sólido blanco en un 85 %, después de purificar a través cromatografía en columna con silica gel, empleando DCM como fase móvil. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 3.60 (tt, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 3.13 (tt, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 156.1, 156.1, 135.2, 132.7, 127.9, 121.4, 119.6, 117.3, 110.5, 106.7, 42.0, 42.0, 42.0, 24.9, 11.8. HRMS (DART). Los datos analíticos coinciden con los de la literatura.¹⁶

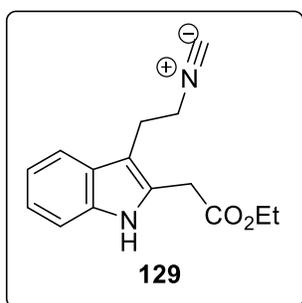
2-(3-(2-Isocianoetil)-1H-indol-2-il)malonato de dietilo (128)



Seguendo el Procedimiento general B, **128** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 80 %, después de purificar a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil de Hex:AcOEt (8:2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.39 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.35 – 4.15 (m, 4H), 3.70 – 3.51 (m, 2H), 3.30 – 3.12 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 135.9, 126.8, 126.3, 122.9, 119.9, 118.1, 111.5, 109.7, 62.6, 49.1, 41.8, 41.8, 41.7, 24.9, 13.9. HRMS (DART) calc. para

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1501, encontrada = 329.1496

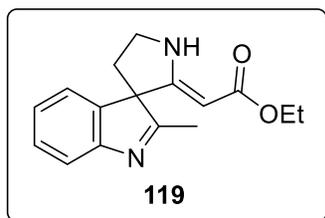
2-(3-(2-isocianoetil)-1H-indol-2-il)acetato de etilo (129)



Seguendo el procedimiento general B, **129** se obtuvo como un aceite de color café con un 68 % de rendimiento, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (tt, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 3.15 (tt, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3,

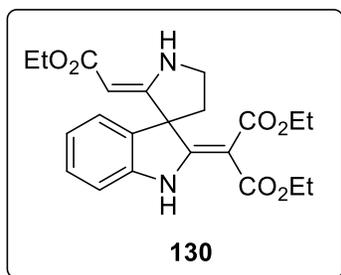
135.6, 128.4, 122.2, 119.7, 117.7, 111.1, 61.5, 42.0, 41.9, 41.9, 31.8, 24.8, 14.1. HRMS (DART) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 257.1290, encontrada = 257.1283

(Z)-2-(2-Metilespiro[indolenin-3,3'-pirrolidin]-2'-iliden)acetato de etilo (119)



Seguendo el procedimiento general D, **119** se obtuvo un aceite rojo vino con un rendimiento del 55%, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con silicagel, empleando una fase móvil de Hex:AcOEt (6:4). ^1H RMN (700 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.51 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.88 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.83 (dddd, J = 10.2, 7.8, 6.2, 0.9 Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C RMN (175 MHz, CDCl_3) δ 181.7, 170.7, 164.1, 155.1, 142.0, 128.6, 126.0, 122.0, 120.1, 76.9, 67.7, 58.8, 45.8, 31.4, 16.2, 14.4.

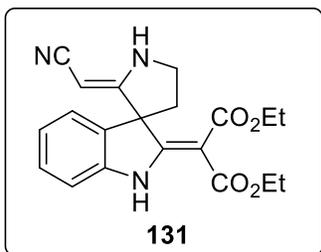
(Z)-2-(2'-(2-Etoxi-2-oxoetiliden)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)malonato de etilo (130)



Seguendo el procedimiento general D, **130** se obtuvo un sólido naranja en un rendimiento del 98 %, después de purificar el crudo de reacción a través de una columna cromatográfica con una fase móvil de Hex:AcOEt (7:3) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.18 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 4.00 (qd, J = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 3.94 – 3.78 (m, 2H), 3.21 (ddd, J = 12.4, 9.9, 8.6 Hz, 1H), 2.11

(ddd, $J = 12.4, 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 168.7, 167.5, 166.3, 164.9, 140.5, 136.0, 128.6, 122.8, 121.7, 110.0, 93.8, 77.5, 62.7, 60.5, 60.4, 58.5, 45.6, 37.0, 14.4, 14.1, 13.9. HRMS (DART) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.1869$, encontrada = 415.1855.

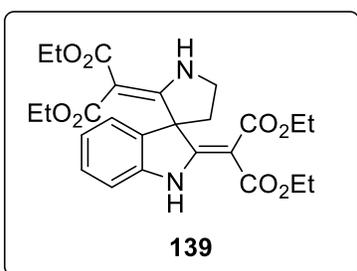
(Z)-2-(2'-(Cianometil)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)malonato de dietilo (**131**)



Seguendo el Procedimiento general D, **131** se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 70.2 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con sílica gel, empleando una fase móvil de Hex:AcOEt (7:3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (s, 1H), 7.22 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.92 (dt, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.36 – 4.10 (m, 4H), 3.92 – 3.72 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.33 – 3.24

(m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 12.3, 7.4, 2.3$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 166.8, 166.5, 166.2, 140.3, 135.3, 128.9, 122.9, 121.5, 120.2, 110.3, 93.9, 62.1, 60.8, 60.5, 54.4, 45.3, 38.0, 14.1. HRMS (DART) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368.1610$, encontrada = 368.1616.

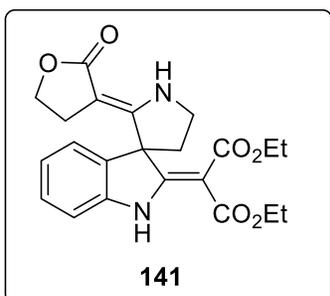
2,2'-(Espiró[indolina-3,3'-pirrolidina]-2,2'-diliden)-dimalonato de etilo (**139**)



Seguendo el procedimiento general D, **139** se obtuvo como un aceite café con un rendimiento del 56 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con sílica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11.01 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.22 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 3H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 2H), 3.32 (dt, $J = 11.9, 9.6$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 12.0,$

7.4, 1.7 Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 – 1.22 (m, 3H), 1.21 – 1.18 (m, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 169.1, 169.1, 168.0, 166.5, 166.4, 140.8, 135.7, 128.3, 128.3, 122.4, 120.1, 120.1, 110.3, 110.3, 91.4, 88.1, 63.9, 60.2, 60.1, 59.6, 59.4, 44.8, 39.1, 14.2, 14.2, 13.9, 13.9. HRMS (DART) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.2080$, encontrada = 487.2078.

(Z)-2-(2'-(2-Oxodihidrofuran-3(2H)-iliden)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)malonato de dietilo (**141**)

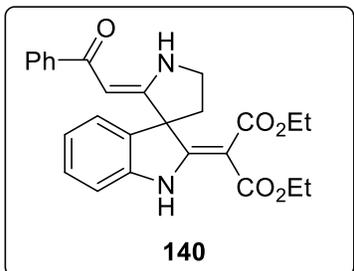


Seguendo el Procedimiento general D, **141** se obtuvo como un aceite café con un rendimiento del 56.7 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con sílica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (1:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 3H), 3.98 (dddd, $J = 9.7, 8.7, 6.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.82 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.23 (dddd, $J =$

12.6, 9.7, 8.4, 0.8 Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 13.6, 9.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 13.6, 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ

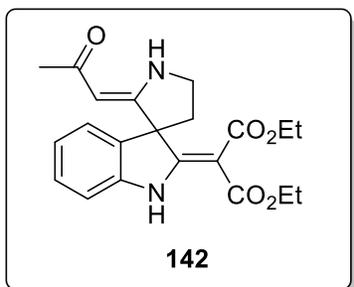
175.0, 168.5, 166.0, 165.4, 158.4, 141.1, 133.6, 128.9, 123.0, 122.1, 109.8, 94.2, 82.7, 65.7, 62.1, 60.9, 60.5, 45.7, 38.2, 23.3, 14.1, 14.0. HRMS (DART) calc. para $C_{22}H_{25}N_2O_6$ $[M+H]^+ = 413.1712$, encontrada = 413.1706.

(Z)-2-(2'-(2-Oxo-2-feniletilidien)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)malonato de dietilo (140)



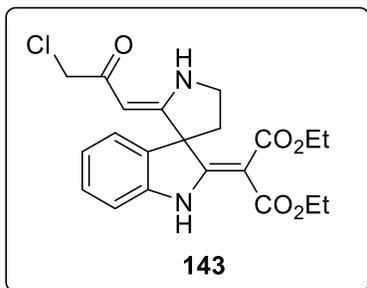
Siguiendo el Procedimiento general D, **140** se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento de 65 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con sílica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 2H), 4.11 – 3.83 (m, 4H), 3.32 (ddd, $J = 12.3, 9.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 12.3, 7.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.2, 168.8, 167.2, 166.7, 166.2, 140.5, 139.9, 135.3, 130.6, 128.9, 128.0, 127.0, 122.9, 121.8, 110.2, 94.2, 86.4, 63.6, 60.7, 60.5, 46.2, 37.2, 14.1, 13.8. HRMS (DART) calc. for $C_{26}H_{26}N_2O_5$ $[M+H]^+ = 447.19200$, found = 447.1899.

(Z)-2-(2'-(2-Oxopropiliden)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)malonato de dietilo (142)



Siguiendo el Procedimiento general D, **142** se obtuvo como un sólido café con un rendimiento de 51 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con sílica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (75:25). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.91 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.21 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.35 – 4.16 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.20 (ddd, $J = 12.5, 10.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 12.5, 7.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 196.1, 168.8, 167.4, 166.1, 165.2, 140.5, 135.6, 128.8, 122.9, 121.7, 110.1, 89.5, 63.1, 60.6, 60.5, 46.1, 36.8, 28.8, 14.1, 14.0. HRMS (DART) calc. para $C_{21}H_{25}N_2O_5$ $[M+H]^+ = 385.1763$, encontrado = 385.1776.

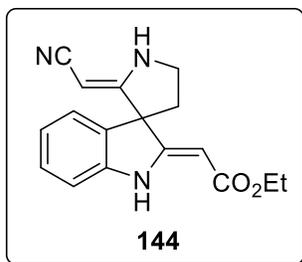
(Z)-2-(2'-(3-Cloro-2-oxopropiliden)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)malonato de dietilo (143)



Siguiendo el Procedimiento general D, **143** se obtuvo como un sólido café con un rendimiento de 50 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con sílica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (7:3). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.23 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.23 (ddd, $J = 12.5, 10.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J = 12.5, 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.3, 168.8, 167.9, 167.1, 166.2, 140.5, 135.1, 129.1, 123.0, 121.7, 110.3, 94.0, 85.9, 63.5, 60.7,

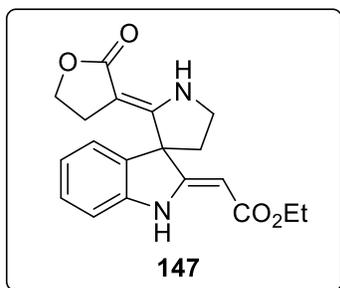
60.6, 47.0, 46.7, 36.7, 14.1, 14.0. HRMS (DART) calc. para $C_{21}H_{24}N_2O_5Cl$ $[M+H]^+ = 419.1373$, encontrada = 419.1355.

(Z)-2-((Z)-2'-(Cianometilen)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)acetato de etilo (**144**)



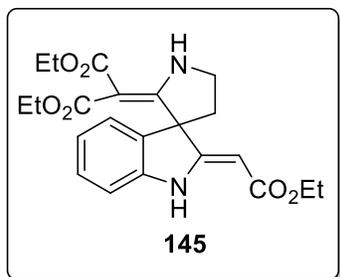
Siguiendo el Procedimiento general D, **144** se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 55 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). 1H RMN (700 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 7.22 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.52 – 2.32 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (175 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9, 168.5, 165.9, 143.6, 131.6, 129.3, 123.2, 121.8, 120.2, 109.4, 82.8, 60.3, 59.5, 56.0, 44.8, 39.2, 14.4. HRMS (DART) calc. for $C_{17}H_{18}N_3O_2$ $[M+H]^+ = 296.1399$, found = 296.1392

(Z)-2-((Z)-2'-(2-Oxodihidrofuran-3(2H)-iliden)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)acetato de etilo (**147**)



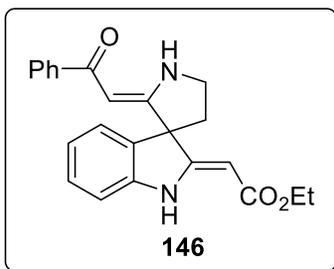
Siguiendo el Procedimiento general D, **147** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 50 %, después de purificar el crudo de reacción a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.22 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.18 (qt, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 2H), 4.10 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 2H), 2.31 (ddd, $J = 14.0, 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 14.1, 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 170.0, 165.4, 160.5, 143.6, 131.0, 129.2, 123.2, 122.0, 109.1, 83.7, 82.8, 65.8, 60.5, 59.5, 45.4, 39.9, 22.9, 14.4. HRMS (DART) calc. for $C_{19}H_{21}N_2O_4$ $[M+H]^+ = 341.1501$, found = 341.1497.

(Z)-2-(2-(2-Etoxi-2-oxoetilidien)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2'-iliden)malonato de dietilo (**145**)



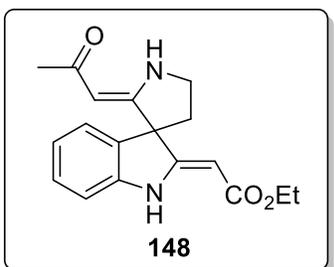
Siguiendo el Procedimiento general D, **145** se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 56 %, después de purificar el producto a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.87 – 3.68 (m, 2H), 3.56 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.44 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.44 – 2.25 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8, 169.1, 167.2, 166.0, 165.9, 144.0, 131.6, 128.8, 122.2, 121.3, 109.0, 90.0, 81.5, 61.7, 59.9, 59.3, 44.0, 41.6, 14.4, 14.2, 13.7. HRMS (DART) calc. para $C_{22}H_{27}N_2O_6$ $[M+H]^+ = 415.1869$, encontrada = 415.1858.

(Z)-2-((Z)-2'-(2-Oxo-2-feniletilidien)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)acetato de etilo (146)



Siguiendo el Procedimiento general D, **146** se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 55 %, después de purificar el producto a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (8:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 3H), 7.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (ddt, *J* = 7.5, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.29 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 189.6, 170.0, 169.1, 166.4, 143.7, 139.7, 132.1, 130.8, 129.2, 128.0, 127.1, 123.3, 121.9, 109.4, 86.9, 82.9, 61.8, 59.5, 45.9, 38.3, 14.4. HRMS (DART) calc. para C₂₃H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ = 375.1709, encontrada = 375.1691.

(Z)-2-((Z)-2'-(2-Oxopropiliden)espiro[indolina-3,3'-pirrolidin]-2-iliden)acetato de etilo (148)



Siguiendo el Procedimiento general D, **148** se obtuvo un sólido café con un rendimiento del 30 %, después de purificar el producto a través de cromatografía en columna con silica gel, empleando una fase móvil Hex:AcOEt (75:25). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.49 – 2.25 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 196.9, 170.0, 167.3, 166.5, 143.7, 132.2, 129.1, 123.2, 121.8, 109.3, 90.3, 82.7, 61.3, 59.4, 45.7, 38.1, 28.9, 14.4. HRMS (DART) calc. para C₁₈H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ = 313.1552, encontrada = 313.1547.

Referencias

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
- (2) Powell, N. A.; Kohrt, J. T.; Filipski, K. J.; Kaufman, M.; Sheehan, D.; Edmunds, J. E.; Delaney, A.; Wang, Y.; Bourbonais, F.; Lee, D.-Y.; Schwende, F.; Sun, F.; McConnell, P.; Catana, C.; Chen, H.; Ohren, J.; Perrin, L. A. Novel and Selective Spiroindoline-Based Inhibitors of Sky Kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (1), 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.036>.
- (3) Jin, G.-L.; Su, Y.-P.; Liu, M.; Xu, Y.; Yang, J.; Liao, K.-J.; Yu, C.-X. Medicinal Plants of the Genus *Gelsemium* (Gelsemiaceae, Gentianales)—A Review of Their Phytochemistry, Pharmacology, Toxicology and Traditional Use. *Journal of Ethnopharmacology* **2014**, *152* (1), 33–52. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.003>.
- (4) Serdaroglu, G.; Uludag, N.; Sugumar, P.; Rajkumar, P. (-)-Tubifolidine as Strychnos Indole Alkaloid: Spectroscopic Characterization (FT-IR, RMN, UV-Vis), Antioxidant Activity, Molecular Docking, and DFT Studies. *J. Mol* **2021**, *1244*, 130978. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130978>.
- (5) López-Mendoza, P.; Miranda, L. D. Photocatalytic Xanthate-Based Radical Addition/Cyclization Reaction Sequence toward 2-Biphenyl Isocyanides: Synthesis of 6-Alkylated Phenanthridines. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (18), 3487–3491. <https://doi.org/10.1039/D0OB00136H>.
- (6) James, M. J.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. Synthesis of Spirocyclic Indolenines. *Eur. J. Chem.* **2016**, *22* (9), 2856–2881. <https://doi.org/10.1002/chem.201503835>.
- (7) Jacobi, P. A. *INTRODUCTORY HETEROCYCLIC CHEMISTRY*, 1st edition.; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2018.
- (8) Rodríguez, J. G.; Benito, Y.; Temprano, F. Synthesis of Spiro[Cycloalkane-1,3'-[3H]Indoles] from Cycloalkanecarbaldehydes. Acid-Catalyzed Rearrangement to Cycloalkano[b]Indoles. *J. Heterocycl.* **1985**, *22* (5), 1207–1210. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570220512>.
- (9) Horst, B.; Verdoorn, D. S.; Hennig, S.; van der Heijden, G.; Ruijter, E. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Limaspermidine and (-)-Kopsinine by a Nitroaryl Transfer Cascade Strategy. *Angew. Chem.* **2022**, *61* (42), e202210592. <https://doi.org/10.1002/anie.202210592>.
- (10) Roche, S. P.; Youte Tendoung, J.-J.; Tréguier, B. Advances in Dearomatization Strategies of Indoles. *Tetrahedron* **2015**, *71* (22), 3549–3591. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.054>.
- (11) Suzuki, M.; Kawamoto, Y.; Sakai, T.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Centers by Sequential Conjugate Addition of Lithium Amide and in Situ Alkylation: Utility in the Synthesis of (-)-Aspidospermidine. *Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 653–655. <https://doi.org/10.1021/ol802759j>.
- (12) Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Aspidophytine. *Tetrahedron* **2003**, *59* (43), 8571–8587. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.09.005>.
- (13) Zhao, X.; Liu, X.; Mei, H.; Guo, J.; Lin, L.; Feng, X. Asymmetric Dearomatization of Indoles through a Michael/Friedel–Crafts-Type Cascade To Construct Polycyclic Spiroindolines. *Angew. Chem.* **2015**, *127* (13), 4104–4107. <https://doi.org/10.1002/ange.201410814>.
- (14) Saya, J. M.; Oppelaar, B.; Cioc, R. C.; Van Der Heijden, G.; Vande Velde, C. M. L.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. Synthesis of Polycyclic Spiroindolines by Highly Diastereoselective Interrupted Ugi Cascade Reactions of 3-(2-Isocyanoethyl)Indoles. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (84), 12482–12485. <https://doi.org/10.1039/C6CC07459F>.

- (15) Ruijter, E.; Saya, J.; Peek, J.; de Waal, T. Iodospirocyclization of Tryptamine-Derived Isocyanides: Formal Total Synthesis of Aspidofractinine. *Angew. Chem.* **2018**, *57*, 15232–15236.
- (16) Roose, T. R.; McSorley, F.; Groenhuijzen, B.; Saya, J. M.; Maes, B. U. W.; Orrù, R. V. A.; Ruijter, E. Dearomative Spirocyclization of Tryptamine-Derived Isocyanides via Iron-Catalyzed Carbene Transfer. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (24), 17345–17355. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02160>.
- (17) Liu, Y.-L.; Chen, G.-S.; Chen, S.-J. Tandem Cross-Coupling/Spirocyclization/Mannich-Type Reactions of 3-(2-Isocyanoethyl)Indoles with Diazo Compounds toward Polycyclic Spiroindolines. *Angew. Chem.* **2020**, *59*, 614–621.
- (18) Roose, T. R.; Verdoorn, D. S.; Mampuys, P.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. Transition Metal-Catalysed Carbene- and Nitrene Transfer to Carbon Monoxide and Isocyanides. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51* (14), 5842–5877. <https://doi.org/10.1039/D1CS00305D>.
- (19) Tang, S.; Ding, S.; Li, D.; Li, L.; Zhao, H.; Chai, M.; Wang, J. Palladium-Catalysed Imidoylative Spirocyclization of 3-(2-Isocyanoethyl)Indoles. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (81), 10576–10579. <https://doi.org/10.1039/D1CC03240B>.
- (20) Jiang, S.; Huang, Y.-X.; Wang, X.-F.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Radical Addition/Spirocyclization Cascade of Tryptamine-Derived Isocyanides with Aryl Boronic Acids: Efficient Access to Spiroindoline Derivatives. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10* (7), 1660–1668. <https://doi.org/10.1039/D2QO01992B>.
- (21) Maya Shankar Singh. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry*, 2014.
- (22) Togo, H. 1 - What Are Free Radicals? In *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*; Togo, H., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam, 2004; pp 1–37. <https://doi.org/10.1016/B978-008044374-4/50002-5>.
- (23) Mukund P. Sibi, P. Renaud. *Radicals in Organic Synthesis.*, 1 st.; Wiley-VCH: Germany, 2001.
- (24) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; J. Wiley: London, 1976.
- (25) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press, 2003.
- (26) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. On the Strategic Impact of the Degenerative Transfer of Xanthates on Synthetic Planning. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57* (3–4), 202–217. <https://doi.org/10.1002/ijch.201600094>.
- (27) Biechy, A.; Zard, S. Z. A Flexible, Convergent Approach to Polycyclic Indole Structures: Formal Synthesis of (±)-Mersicarpine. *Org. Lett.* **2009**, *11* (13), 2800–2803. <https://doi.org/10.1021/ol900996k>.
- (28) Pérez, V. M.; Fregoso-López, D.; Miranda, L. D. Xanthate-Based Microwave-Assisted C H Radical Functionalization of Caffeine, 1,3-Dimethyluracil, and Imidazo[1,2-a]Pyridines. *Tet. Lett.* **2017**, *58* (13), 1326–1329. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.050>.
- (29) López Mendoza, P.; Miranda Gutiérrez, L. D.; Universidad, N. A. de M.; Universidad, N. A. de M.; Universidad, N. A. de M. Reacciones Radicalarias a Partir de Xantatos y Un Acoplamiento Entre Diazoésteres y Ácidos Borónicos Ambos Mediados Por Luz Visible, 2020.
- (30) Laurent Boiteu; Jean Bovin; Annie Liard; Béatrice Quiclet-Sire, and Samir Z. Zard. A Short Synthesis of (±)-Matrine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *8*, 4.
- (31) Olguín-Urbe, S.; Mijangos, M. V.; Amador-Sánchez, Y. A.; Sánchez-Carmona, M. A.; Miranda, L. D. Expedited Synthesis of Matrine Analogues through an Oxidative Cascade Addition/Double-Cyclization Radical Process: Expedited Synthesis of Matrine Analogues through an Oxidative Cascade Addition/Double-Cyclization Radical Process. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (17), 2481–2485. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700208>.

- (32) Gomes, G. dos P.; Loginova, Y.; Vatsadze, S. Z.; Alabugin, I. V. Isonitriles as Stereoelectronic Chameleons: The Donor–Acceptor Dichotomy in Radical Additions. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (43), 14272–14288. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08513>.
- (33) Goda, M.; Hashimoto, Y.; Takase, M.; Herai, S.; Iwahara, Y.; Higashibata, H.; Kobayashi, M. Isonitrile Hydratase from *Pseudomonas putida*N19–2. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (48), 45860–45865. <https://doi.org/10.1074/jbc.M208571200>.
- (34) Yamamoto, H.; Sham, H. L. Total Synthesis of (.+.)-9-Isocyanopupukeanane. **1979**.
- (35) John, S. E.; Gulati, S.; Shankaraiah, N. Recent Advances in Multi-Component Reactions and Their Mechanistic Insights: A Triennium Review. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (15), 4237–4287. <https://doi.org/10.1039/D0QO01480J>.
- (36) Nanni, D. Isonitriles: A Useful Trap in Radical Chemistry. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley, 2001; pp 44–61. <https://doi.org/10.1002/9783527618293.ch28>.
- (37) Shaw, D. H.; Pritchard, H. O. Free-Radical-Catalyzed Isomerization of Isocyanides. *Can. J. Chem.* **1967**, *45* (22), 2749–2754. <https://doi.org/10.1139/v67-445>.
- (38) Curran, D. P.; Liu, H. 4 + 1 Radical Annulations with Isonitriles: A Simple Route to Cyclopenta-Fused Quinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (6), 2127–2132. <https://doi.org/10.1021/ja00006a033>.
- (39) Curran, D. P.; Liu, H. New 4 + 1 Radical Annulations. A Formal Total Synthesis of (.+.)-Camptothecin. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (14), 5863–5864. <https://doi.org/10.1021/ja00040a060>.
- (40) Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. A Novel Tin-Mediated Indole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (7), 3127–3128. <https://doi.org/10.1021/ja00086a054>.
- (41) Rainier, J. D.; Kennedy, A. R.; Chase, E. An Isonitrile-Alkyne Cascade to Di-Substituted Indoles. *Tet. Lett.* **1999**, *40* (35), 6325–6327. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01169-7).
- (42) Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. Thiol Mediated Free Radical Cyclization of Alkenyl and Alkynyl Isonitriles. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (25), 7752–7758. <https://doi.org/10.1021/jo00104a035>.
- (43) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, West Sussex, England ; New York, NY, USA, 2002.
- (44) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. General Strategy for the Stereocontrolled Synthesis of Strychnos Alkaloids: A Concise Synthesis of (.+.)-Dehydrotubifoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (7), 3030–3031. <https://doi.org/10.1021/ja00060a083>.
- (45) Hayashi, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. Total Synthesis of (±)-Meloscine. *Org. Lett.* **2011**, *13* (7), 1778–1780. <https://doi.org/10.1021/ol200311y>.
- (46) García-Ramírez, J.; Miranda, L. D. Peroxide-Mediated Oxidative Radical Cyclization to the Quinazolinone System: Efficient Syntheses of Deoxyvasicinone, Mackinazolinone and (±)-Leucomidine C. *Synthesis* **2021**, *53* (08), 1471–1477. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705975>.
- (47) Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Martínez, R.; Miranda, L. D. Synthesis of Azepino[4,5-b]Indolones via an Intermolecular Radical Oxidative Substitution of N-Boc Tryptamine. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (7), 1388. <https://doi.org/10.1039/b821260k>.
- (48) De Greef, M.; Zard, S. Z. Unified, Radical-Based Approach for the Synthesis of Spiroketal. *Org. Lett.* **2007**, *9* (9), 1773–1776. <https://doi.org/10.1021/ol070488+>.
- (49) Liu, J.; Li, L.; Yu, L.; Tang, L.; Chen, Q.; Shi, M. Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of Isonitrile-Substituted Indole Derivatives: Access to 1-(Trifluoromethyl)-4,9-Dihydro-3H-Pyrido[3,4-b]Indole and β-Carboline Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (15), 2959–2965. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800568>.

- (50) Jacquemard, U.; Bénétiau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. Mild and Selective Deprotection of Carbamates with Bu₄NF. *Tetrahedron* **2004**, *60* (44), 10039–10047. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.071>.
- (51) Wang, G.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. Catalyst-Free Water-Mediated N-Boc Deprotection. *Tet. Lett.* **2009**, *50* (13), 1438–1440. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.056>.
- (52) George, N.; Ofori, S.; Parkin, S.; Awuah, S. G. Mild Deprotection of the *N*-Tert - Butyloxycarbonyl (*N* -Boc) Group Using Oxalyl Chloride. *RSC Adv.* **2020**, *10* (40), 24017–24026. <https://doi.org/10.1039/D0RA04110F>.
- (53) Shendage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G. Highly Efficient Stereoconservative Amidation and Deamidation of α -Amino Acids. *Org. Lett.* **2004**, *6* (21), 3675–3678. <https://doi.org/10.1021/ol048771l>.
- (54) Nicolaou, K. C.; Krasovskiy, A.; Majumder, U.; Trépanier, V. É.; Chen, D. Y.-K. New Synthetic Technologies for the Construction of Heterocycles and Tryptamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (10), 3690–3699. <https://doi.org/10.1021/ja808692j>.
- (55) Stevens, R. V. General Methods of Alkaloid Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10* (6), 193–198. <https://doi.org/10.1021/ar50114a001>.
- (56) Reinecke, M. G.; Daubert, R. G. Peripheral Synthesis of Secondary Medium-Ring Nitrogen Heterocycles. *J. Org. Chem.* **1973**, *38* (19), 3281–3287. <https://doi.org/10.1021/jo00959a009>.
- (57) Ram, S.; Ehrenkauf, R. E. A General Procedure for Mild and Rapid Reduction of Aliphatic and Aromatic Nitro Compounds Using Ammonium Formate as a Catalytic Hydrogen Transfer Agent. *Tet. Lett.* **1984**, *25* (32), 3415–3418. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91034-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91034-2).
- (58) Yu, J.; Vu, T.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. One-Pot Conversion of Lactam Carbamates to Cyclic Enecarbamates: Preparation of 1-Tert-Butoxycarbonyl-2,3-Dihydropyrrole. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 64. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.085.0064>.
- (59) Chen, C.; Kattanguru, P.; Tomashenko, O. A.; Karpowicz, R.; Siemiaszko, G.; Bhattacharya, A.; Calasans, V.; Six, Y. Synthesis of Functionalised Azepanes and Piperidines from Bicyclic Halogenated Aminocyclopropane Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (25), 5364–5372. <https://doi.org/10.1039/C7OB01238A>.
- (60) Zhang, H.; Curran, D. P. A Short Total Synthesis of (\pm)-Epimeloscine and (\pm)-Meloscine Enabled by a Cascade Radical Annulation of a Divinylcyclopropane. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (27), 10376–10378. <https://doi.org/10.1021/ja2042854>.
- (61) Eckermann, R.; Breunig, M.; Gaich, T. Formal Total Synthesis of (\pm)-Strictamine by [2,3]-Sigmatropic Stevens Rearrangements. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *23* (16), 3938–3949. <https://doi.org/10.1002/chem.201605361>.
- (62) Rieder, S.; Meléndez, C.; Dénès, F.; Jangra, H.; Mulliri, K.; Zipse, H.; Renaud, P. Radical Chain Monoalkylation of Pyridines. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (46), 15362–15373. <https://doi.org/10.1039/D1SC02748D>.