



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS

**“SINTESIS DEL SISTEMA PIRAZINO-[1,2-b]-ISOQUINOLINONA A TRAVES DE UNA
CICLACION VIA RADICALES LIBRES”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Ma. De los Angeles Cano Herrera

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutierrez

Instituto de Quimica, UNAM

Dr. Eugene A. Bratoeff

Facultad de Quimica, UNAM

Dr. Luis G. Zepeda Vallejo

ENCB, IPN

Mexico, D. F., Octubre 2013

El desarrollo de esta tesis doctoral se llevó a cabo en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, con el apoyo económico de la beca de Doctorado otorgada por el CONACyT (registro 173992).

Los resultados de este proyecto se presentaron en el XLII Congreso Mexicano de Química (modalidad oral), en la 6a. Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (modalidad cartel) y en el XIII French American Chemical Society Symposium en Francia (modalidad cartel). También, se presentaron en los Simposios Internos (2008, 2010) realizados en el Instituto de Química en la modalidad cartel y finalmente, se realizó una presentación oral en el QuimiUNAM 2010. Los resultados obtenidos en este trabajo dieron lugar a la obtención de reconocimientos en algunas de las participaciones anteriormente mencionadas.

*Como resultado de este proyecto se publicaron dos artículos: Expedient entry to the piperazinohydroisoquinoline ring system using a sequential Ugi/Pictet-Spengler/reductive methylation reaction protocol. *Chemical Communications*, **2011**, 47, 10770 y New xanthate-based radical cyclization onto alkynes. *Chemical Communications*, **2010**, 46, 2489.*

A Dios,

Por ser mi fortaleza en momentos de debilidad y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía.

A mi mamá,

Por ser mi mejor amiga, mi hermana, mi ejemplo a seguir. Gracias por haberme apoyado en todo momento, gracias por ser el pilar mas importante en mi vida, pero más que nada, gracias por tu infinito amor. Todo esto te lo debo a ti, este logro es en realidad tuyo.

A Peluquita,

Por ser una parte muy importante en mi vida, por tu apoyo y amor incondicional. Gracias por compartir mi vida y mis logros, esta tesis también es tuya.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial al Dr. Luis Demetrio Miranda, por permitirme ser parte de su grupo de investigación y por el gran aprendizaje que adquirí a su lado.

Un profundo agradecimiento al Dr. Eugene Bratoeff y al Dr. Gerardo Zepeda, quienes fueron miembros de mi Comité Tutelar y quienes además fueron un apoyo fundamental a lo largo de mi trayectoria académica y para la conclusión satisfactoria de este proyecto. Gracias por todo el apoyo incondicional y el conocimiento transmitido en cada uno de sus comités.

Al Dr. Alfredo Vázquez, por las pláticas y comentarios siempre enriquecedores.

A los miembros del jurado, de quienes recibí aportaciones muy valiosas para el enriquecimiento de este trabajo.

A mis amigos, por ser parte de mi vida, por apoyarme y por nunca dejarme caer. Gracias por hacer de esta etapa un trayecto de vivencias que nunca olvidaré.

Igualmente, extiendo mis agradecimientos a los técnicos del Instituto de Química Ángeles Peña, Elizabeth Huerta, Javier Pérez, Luis Velazco, Rocío Patiño y Rubén Gaviño, por su constante y cortés colaboración.

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

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

A la Universidad Autónoma de México por la oportunidad brindada.

ÍNDICE

Abreviaturas y acrónimos	1
Resumen	5
Abstract	8
1. Introducción	10
2. Antecedentes	
2.1 Síntesis orientada a la diversidad estructural	12
2.2 Reacciones de multicomponentes	13
2.2.1 Un poco de historia de las reacciones de multicomponentes	15
2.2.2 Isonitrilos en la química de multicomponentes	18
2.2.3 Aplicaciones de la reacción de Ugi	21
2.3 Intermediarios reactivos	28
2.4 ¿Qué son los radicales libres?	29
2.4.1 Generación de un radical libre	30
2.4.2 Radicales libres a partir de termólisis de enlaces débiles	31
2.4.3 Xantatos como precursores de radicales libres	31
2.4.3.1 Reacción de desoxigenación de Barton-McCombie	31
2.4.3.2 Xantatos de Zard para la formación de enlaces carbono-carbono	33
2.4.3.3 Reacción radical oxidativa	36
2.5 Alcaloides tetrahydroisoquinolínicos	39
2.5.1 Actividad biológica	39
2.5.2 Estrategias sintéticas	40
3. Síntesis del sistema ABC de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos a través de una reacción radical-oxidativa	46
3.1 Planteamiento del problema	46
3.2 Objetivo general	48
3.3 Objetivos específicos	48
3.4 Discusión de resultados	49
3.5 Conclusiones	57
4. Estudio hacia la síntesis del sistema pentacíclico de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos a través de una reacción radical-oxidativa	59
4.1 Planteamiento del problema	59
4.2 Objetivo general	61

4.3	Objetivos específicos	61
4.4	Discusión de resultados	62
4.4.1	Síntesis del sistema pentacíclico 201	62
4.4.2	Estudios sintéticos para la preparación del sistema pentacíclico 207	68
4.5	Conclusiones	74
5.	Síntesis del sistema CDE de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos	76
5.1	Planteamiento del problema	76
5.2	Objetivo general	78
5.3	Objetivos específicos	78
5.4	Discusión de resultados	79
5.4.1	Metodología usando una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler	79
5.4.2	Metodología alterna para la obtención del sistema CDE sin sustitución en el carbono α	84
5.5	Conclusiones	86
6.	Síntesis del sistema CDE de las saframincinas y renieramicinas	87
6.1	Planteamiento del problema	87
6.2	Objetivo general	89
6.3	Objetivos específicos	89
6.4	Discusión de resultados	90
6.5	Conclusiones	95
7.	Síntesis del tetrametildiacetal del 2-aminomalonaldehído	97
7.1	Planteamiento del problema	97
7.2	Objetivo general	99
7.3	Objetivos específicos	99
7.4	Discusión de resultados	100
7.5	Conclusiones	108
8.	Síntesis de piperidinonas a través de una reacción de Ugi seguida de una ciclación radical reductiva	110
8.1	Planteamiento del problema	110
8.2	Objetivo general	113
8.3	Objetivos específicos	113
8.4	Discusión de resultados	114
8.5	Conclusiones	117

9.	Parte experimental	118
9.1	Generalidades	118
9.2	Procedimientos generales y descripción espectroscópica	119
10.	Anexos	168

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Grupo acetilo
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-azo-bisisobutironitrilo
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Bn	Grupo bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
Boc	Grupo protector <i>t</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	Carbonato de di- <i>tert</i> -butilo
BOP	Benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato
Bz	Grupo benzoilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
Cbz	Grupo protector benciloxicarbonilo
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> cloroperoxibenzoico (<i>m-chloroperbenzoic acid</i>)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCP	Peróxido de dicumilo (<i>Dicumyl peroxide</i>)

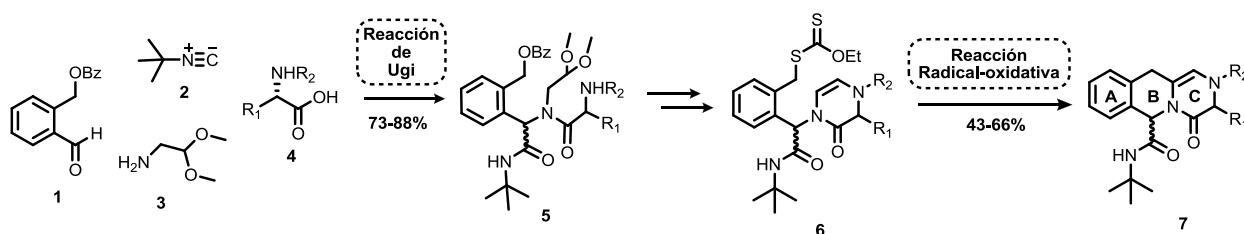
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DLP	Peróxido de lauroilo (<i>Dilauroyl peroxide</i>)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Síntesis orientada a la diversidad (<i>Diversity Oriented Synthesis</i>)
DPPE	1,2-difenilfosfinoetano
EDAP•HCl	Clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
GP	Grupo protector
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
KHMDS	Hexametildisilazuro de potasio
MsOH	Ácido metansulfónico
Mel	Iodometano
MeOH	Metanol
MgCl ₂	Cloruro de magnesio
MOM	Grupo protector metoximetilo
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MW	Radiación de microondas
NaOAc	Acetato de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida

NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
OBz	Grupo benzoato
PNB	Grupo <i>p</i> -nitrobenzoilo
PNBCl	Cloruro de <i>p</i> -nitrobenzoilo
PCC	Clorocromato de piridinio (<i>Pyridinium chlorocromate</i>)
PhCOCl	Cloruro de benzoilo
PMB	4-metoxifenilo
PZQ	Prazicuantel
R _f	Factor de retención
RCM	Metátesis de cierre de anillo (<i>Ring closing methatesis</i>)
RMC	Reacciones de multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	Grupo protector <i>t</i> -butildifenilsililo
TBDPSCI	Cloruro de <i>t</i> -butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético (<i>Trifluoroacetic acid</i>)
TFMSA	Ácido trifluorometansulfónico (<i>Trifluoromethanesulfonic acid</i>)
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
TMG	Tetrametilguanidina

TMS	Tetrametilsilano
TMSCN	Cianotrimetilsilano
TOS	Síntesis orientada a una molécula objetivo (<i>Target oriented synthesis</i>)
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
Xt	Grupo xantato

Resumen

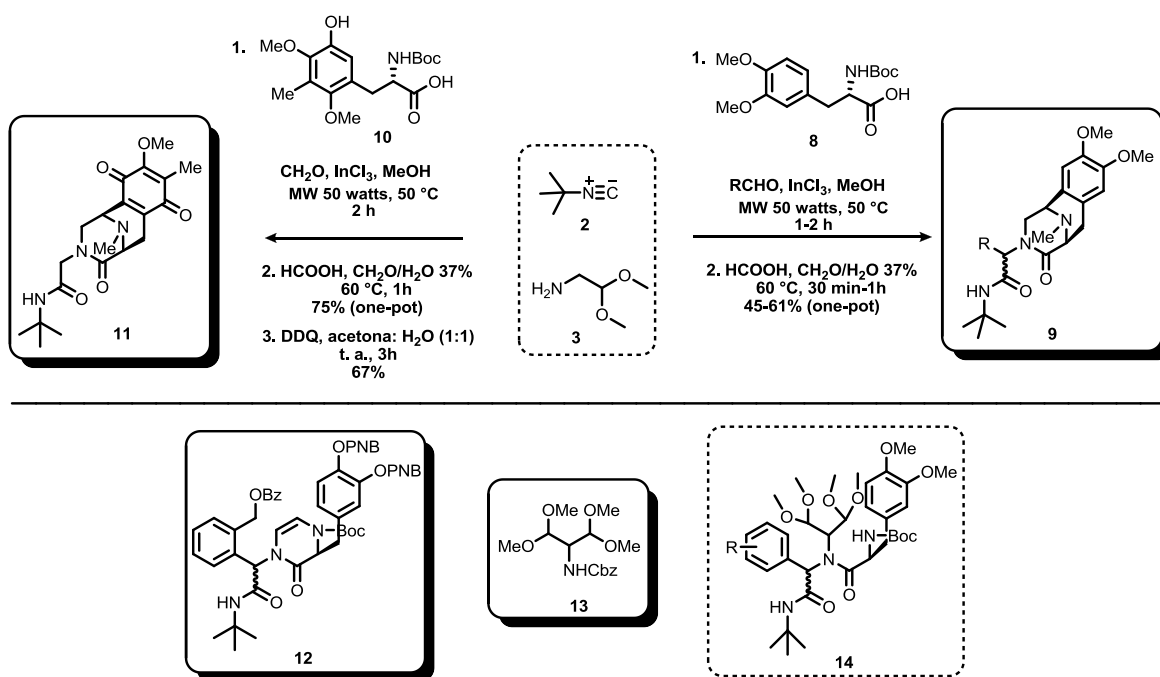
La familia de productos naturales tetrahydroisoquinolínicos, la cual incluye a la familia de las saframincinas, safracinas, renieramicinas y ecteinascidinas, ha atraído la atención de la comunidad científica por más de 35 años debido a la potente actividad antitumoral y antimicrobiana que estos compuestos despliegan. En el presente trabajo se describe el desarrollo de tres metodologías prácticas para la construcción de sistemas tricíclicos presentes en estos alcaloides. La primera de ellas, combina las bondades de las reacciones de radicales libres con reacciones altamente átomos-económicas, como son las reacciones de multicomponentes de Ugi, para construir el sistema de anillos ABC **7** presente en los productos naturales de interés (Esquema 1).



Esquema 1

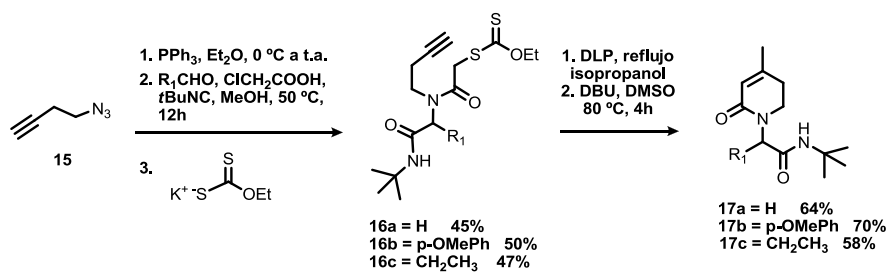
La segunda consiste en una metodología práctica para la construcción rápida del sistema de anillos CDE **9** presente en la misma familia de productos tetrahydroisoquinolínicos. Esta estrategia sintética involucra una combinación secuencial de una reacción de Ugi, seguida por un proceso de desprotección de un grupo Boc y de un acetal, con la concomitante formación de un iminio, seguida de una ciclación de Pictet-Spengler espontánea y finalmente una reacción de Eschweiler-Clarke. A través de esta secuencia de reacciones se lograron preparar moléculas con el mismo patrón de sustitución en el nitrógeno encontrado en los productos naturales mencionados anteriormente (Esquema 2). Es importante notar que toda la secuencia de reacciones se llevó a cabo en un solo matraz de reacción, sin aislar ningún intermediario, por lo que la simplicidad y reproducibilidad de esta nueva metodología representa un método práctico para la síntesis de nuevos análogos como potenciales agentes antitumorales. En base a la metodología previamente mencionada, se desarrolló un proceso para la construcción del sistema de anillos CDE **11**. Esta metodología involucra la misma secuencia de reacciones desarrollada anteriormente seguida de un proceso de oxidación para obtener la quinona **11**, obteniéndose de esta manera el sistema de anillos CDE idéntico al encontrado en las saframincinas y renieramicinas (Esquema 2). Dentro de este contexto, se desarrolló también una metodología alterna para la síntesis del mismo sistema CDE **9**, pero sin sustitución en el carbono α . Dicha metodología constituye un proceso de tres etapas para la construcción del sistema tricíclico: una aminación reductiva, un acoplamiento peptídico y una ciclación Pictet-Spengler.

Los resultados anteriores inspiraron el planteamiento de dos propuestas sintéticas para la obtención del sistema pentacíclico base, encontrado en los productos naturales de interés. La primera de ellas, plantea una reacción radical-oxidativa seguida de una ciclación de Pictet-Spengler intramolecular para obtener el sistema pentacíclico. Como avance de este proyecto, se llevó a cabo la preparación del intermediario avanzado **12** (Esquema 2). Por otra parte, se planteó una estrategia diferente para la obtención del sistema pentacíclico, la cual consistiría en una reacción de multicomponentes de Ugi con el diacetal **13** para obtener el intermediario **14**, en el cual se probaría una ciclación tipo Pomeranz-Fritsh y una Pictet-Spengler, para así obtener el sistema deseado. Con este objetivo en mente, se desarrolló una metodología para la obtención del diacetal protegido **13** (Esquema 2).



Esquema 2

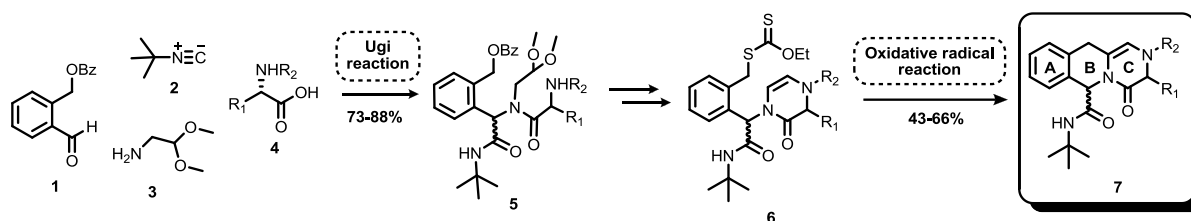
Continuando con nuestro interés en el uso de aductos de Ugi en reacciones radicalarias, se desarrolló una metodología para la obtención de las piperidinonas conjugadas **17** a través de una ciclación radicalaria reductiva en los aductos de Ugi **16**. La ciclación se llevó a cabo sobre el triple enlace proveniente de la homopropargilazida **15** utilizada en la reacción de Ugi. La clave del proceso fue el uso de isopropanol como disolvente, el cual a su vez funcionó como donador de hidrógeno en el proceso reductivo. Este proceso representa el primer ejemplo de una ciclación de un xantato sobre un enlace triple (Esquema 3).



Esquema 3

Abstract

The tetrahydroisoquinoline natural products family, which includes saframycins, safracins, renieramycins and ecteinascidins, has attracted significant attention from the scientific community over the past 35 years because of the potent antitumor and antimicrobial activities that these compounds display. This work describes the development of three practical methodologies for the construction of tricyclic systems present in tetrahydroisoquinoline alkaloids. The first combines the virtues of a free radical reaction with an Ugi multicomponent reaction for the construction of the ABC ring system **7** present in the mentioned natural products of interest (Scheme 1).

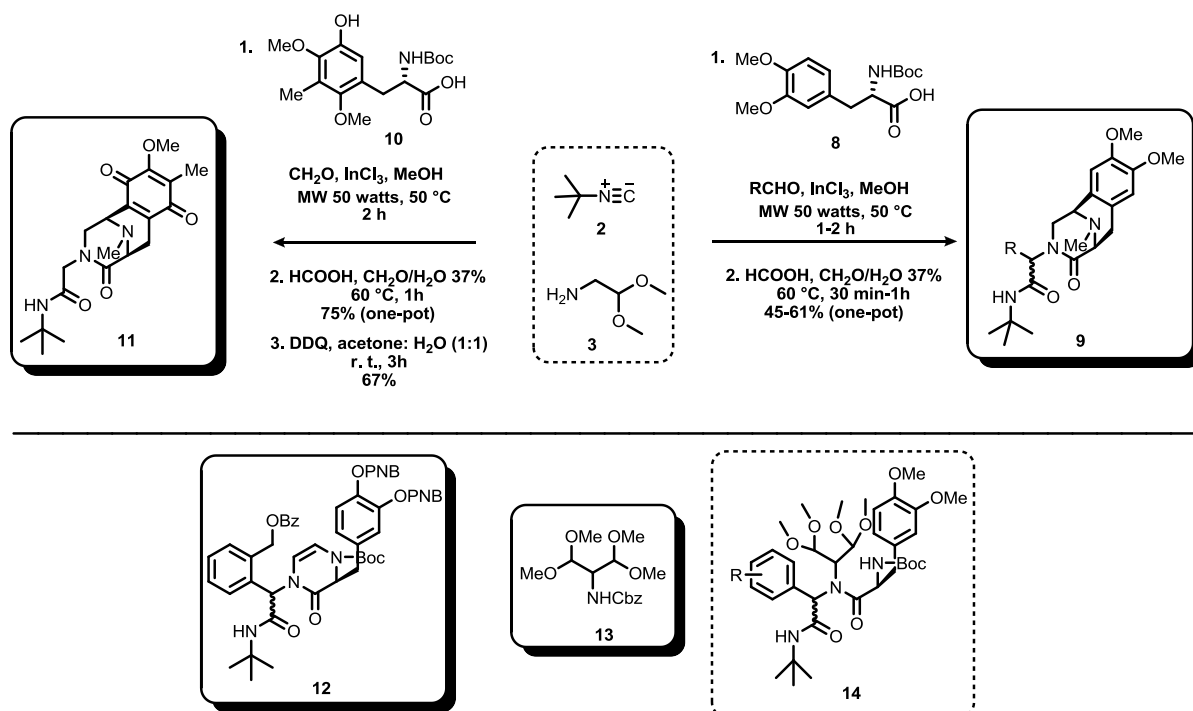


Scheme 1

On the other hand, a practical methodology for the rapid construction of the CDE **9** ring system present in the same tetrahydroisoquinoline family is described. This synthetic strategy involves a sequential combination of an Ugi reaction, followed by a Boc deprotection process and iminium formation with a spontaneous Pictet-Spengler cyclization and finally, a reductive methylation afforded products with the same *N*-substitution pattern found in the natural products mentioned above (Scheme 2). The entire reaction sequence was carried out in the same reaction flask without isolating any intermediate. Thus, the simplicity and reproducibility of this new methodology represents a practical method for the synthesis of new analogues as potential antitumor agents. Based on the previous methodology, we developed a one-pot process for the construction of the CDE ring system **11**, followed by oxidation of the phenol ring of this system to afford the quinone which represents the complete left-side of saframycins and renieramycins (Scheme 2). In this context, an alternative methodology for the synthesis of the CDE ring system **9** without substitution at the α carbon was developed. This methodology involves a three-stage process: a reductive amination, a peptide coupling and a Pictet-Spengler cyclization.

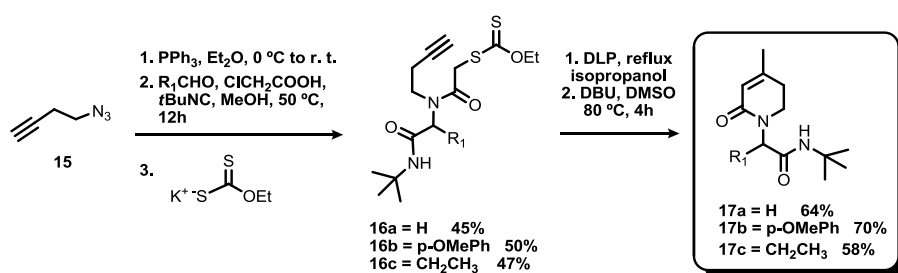
The above results inspired two synthetic approaches for the construction of the pentacyclic core found in the natural products of interest. The first combines an oxidative radical reaction followed by an intramolecular Pictet-Spengler cyclization. In this approach, a practical methodology to obtain the advanced intermediate **12** was developed. On the other hand, a different strategy for the construction of the pentacyclic core was proposed. This combines a multicomponent reaction with the key diacetal **13** to obtain the intermediate **14**, followed by a Pomeranz-Fritsch type and a Pictet-Spengler cyclizations. To

this end, we developed a new methodology for the formation of the protected diacetal **13** (Scheme 2).



Scheme 2

Continuing our interest in the use of radical reactions coupled with multicomponent reactions, we developed a new methodology for the formation of piperidinones **17** through a reductive radical process followed by a multicomponent reaction. The cyclization is carried out on the triple bond of the homopropargilazide **15** used in the Ugi reaction. The key was to use isopropanol as solvent and as hydrogen donor in the reductive process. This process represents the first example of a cyclization of a xanthate onto a triple bond (Scheme 3).



Scheme 3

1. Introducción

La creciente demanda en la síntesis de colecciones de compuestos para el descubrimiento de nuevos fármacos, motiva cada vez más el desarrollo de metodologías que permitan la preparación de moléculas nuevas. De tal manera, que en la actualidad el reto en la síntesis orgánica, sigue siendo la construcción de moléculas de la manera más práctica, rápida y barata.

En este sentido, las reacciones de multicomponentes han atraído la atención de muchos químicos sintéticos debido a que generalmente ofrecen una alta eficiencia sintética, son altamente convergentes, selectivas y atómicamente eficientes. A diferencia de la síntesis lineal clásica, el atributo máximo de las reacciones de multicomponentes es la formación de varios enlaces en una sola operación, sin aislar intermediarios, sin cambiar las condiciones de reacción y sin adicionar reactivos adicionales. Es evidente que la adopción de estas estrategias permite la minimización de residuos y el gasto de trabajo humano. Además de ello, otra de las ventajas de las reacciones de multicomponentes es su compatibilidad con una amplia gama de grupos funcionales, los cuales, no participan en la reacción inicial de multicomponentes. De particular importancia para la síntesis de moléculas complejas es la posibilidad de que tales grupos funcionales puedan ser utilizados en una reacción secundaria a través de diversas metodologías.

Dentro de este contexto, las ciclaciones vía radicales libres también se han convertido en metodologías muy útiles para la construcción de moléculas complejas. Durante las últimas dos décadas, los xantatos han demostrado ser muy eficientes en los procesos de formación de enlaces carbono-carbono bajo condiciones radicalarias, libres de estaño. El proceso ofrece muchas ventajas, entre las cuales resaltan: la ausencia de metales pesados, la posibilidad de llevar a cabo adiciones inter- e intramoleculares a olefinas no activadas y la posibilidad de combinar la reacción radicalaria con procesos iónicos. Dichos procesos combinan las ventajas de las reacciones radicalarias con los procesos iónicos, convirtiéndolos en poderosas herramientas sintéticas.

En el presente trabajo se describe el desarrollo de diferentes metodologías prácticas para la construcción de los sistemas tricíclicos ABC y CDE presentes en la familia de productos naturales tetrahidroisoquinolínicos, empleando una reacción de multicomponentes, una ciclación vía radicales libres o una combinación de ambas como procesos clave en la construcción de estos esqueletos.

Adicionalmente, se describe la síntesis de dos intermediarios clave para la construcción del sistema pentacíclico base, encontrado en los productos naturales de interés.

Por otra parte, se desarrolló también una metodología para la obtención de piperidinonas conjugadas a través de una ciclación radical reductiva de xantatos sobre alquinos. Es importante mencionar que en la literatura no se encuentran reportes de adiciones radicalarias de xantatos sobre un alquino, lo que hace de esta metodología una aportación importante a la química de radicales.

2. ANTECEDENTES

2.1 Síntesis orientada a la diversidad estructural

La constante necesidad de encontrar nuevas entidades moleculares farmacéuticamente activas, aún teniendo en cuenta las miles de moléculas preparadas o encontradas en los dos últimos siglos, plantea el desafío de explorar nuevas regiones en el inmenso espacio químico.¹ El espacio químico, definido como el espacio que abarcan todas las “posibles” moléculas orgánicas que en principio pueden ser preparadas, se estima que contiene más de 10^{60} moléculas pequeñas. Desde este punto de vista, no es difícil imaginar que la exploración de dicho espacio ha sido muy limitada. Sólo un número muy reducido de estas moléculas han sido preparadas por el hombre, de las cuales, a un número aún menor se les ha estudiado sus propiedades potencialmente útiles (por ejemplo, su importancia biológica). Dada la inmensidad del espacio químico, existe la enorme necesidad de explorarlo de manera más eficiente y exhaustivamente; esto con el fin de encontrar sustancias que nos ayuden a entender el funcionamiento de los sistemas biológicos en el camino de encontrar nuevos fármacos. Por lo tanto, el diseño de nuevos protocolos sintéticos que permitan el acceso a regiones inexploradas del espacio químico, sigue siendo una motivación importante para los químicos sintéticos.

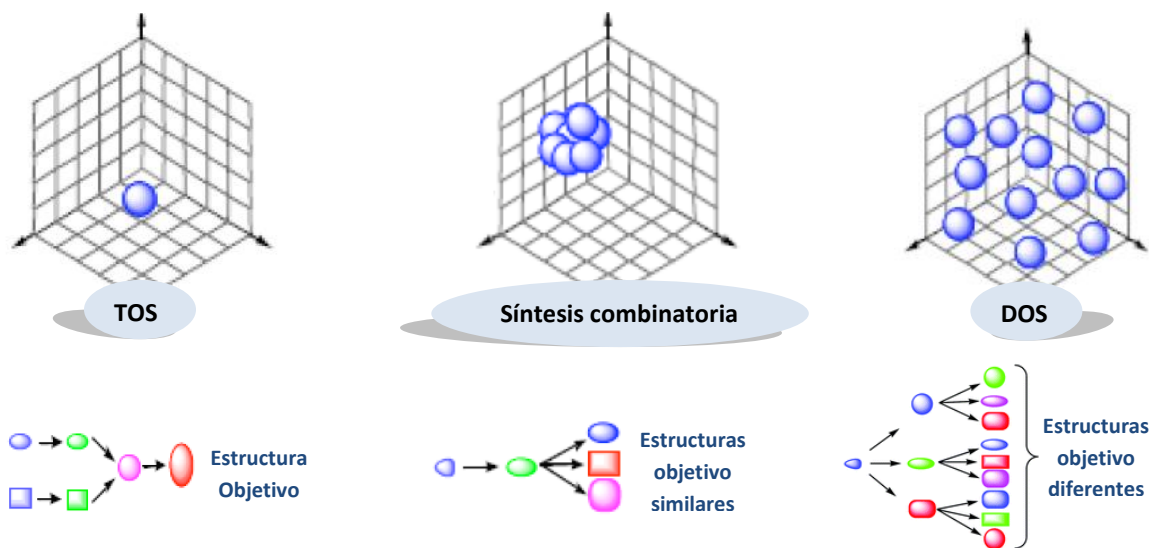


Figura 1. Síntesis orientada a una molécula objetivo (TOS, por sus siglas en inglés, “Tartet Oriented Synthesis”), síntesis combinatoria, síntesis orientada a la diversidad (DOS, por sus siglas en inglés, Diversity Oriented Synthesis”).

¹ Dobson, C, M. *Nature* **2004**, 32, 824-828.

Para acceder a diferentes regiones de este espacio, se pueden seguir tres estrategias diferentes: la síntesis orientada a una molécula específica (TOS, por sus siglas en inglés: Target Oriented Synthesis), la síntesis combinatoria y la síntesis orientada a la diversidad estructural (DOS, por sus siglas en inglés: Diversity Oriented Synthesis) (Figura 1).² En TOS, la atención se centra en la síntesis de un solo punto del espacio químico que tiene propiedades conocidas, como por ejemplo, la síntesis de productos naturales. Por otro lado, la síntesis combinatoria consiste en la preparación rápida de un gran número de moléculas diferentes (bibliotecas), pero que están relacionadas estructuralmente entre sí. Varios ejemplos se encuentran en la literatura, relacionados a la síntesis de bibliotecas de compuestos estructuralmente similares, pero que tienen cierta propiedad biológica específica. La DOS, pretende sintetizar compuestos con estructuras diversas y complejas que cubren una amplia gama del espacio químico y que tienen propiedades desconocidas. De esta forma, se podría descubrir nuevas moléculas con actividad biológica. Sin embargo, para que DOS sea eficiente, se requiere el desarrollo de métodos sintéticos que permitan la construcción rápida de moléculas con diversidad estructural. Dentro de este ámbito, las reacciones de multicomponentes representan una de las herramientas más poderosas para acceder fácilmente a moléculas con diversidad estructural,^{3,4} ya que permiten la combinación práctica de varias materias primas a través de un proceso one-pot.

2.2 Reacciones de multicomponentes

La creciente demanda en la síntesis de colecciones de compuestos para el descubrimiento de nuevos fármacos, motiva cada vez más el desarrollo de metodologías que permitan la preparación de moléculas nuevas. De tal manera, que en la actualidad el reto en la síntesis orgánica, sigue siendo la construcción de moléculas de la manera más práctica, rápida y barata.

Las reacciones de multicomponentes (RMC, mejor conocidas como MCR's, por sus siglas en inglés: multicomponent reactions) son generalmente definidas como reacciones donde tres o más reactivos se combinan para generar un producto, y donde básicamente todos o la mayoría de los átomos contribuyen en la estructura del nuevo producto formado (Esquema 1).⁴ En una reacción de multicomponentes, un producto es ensamblado de acuerdo a un proceso en cascada de varias reacciones químicas elementales.

² Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58.

³ Ugi, I.; Domling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

⁴ Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.



Esquema 1. Reacciones de multicomponentes.

Las reacciones de multicomponentes han atraído la atención de muchos químicos sintéticos debido a que generalmente ofrecen una alta eficiencia sintética. La economía de formación de enlaces por reacción⁵ (el número de enlaces formados en un proceso) es una medida importante para determinar la calidad de una reacción de multicomponentes. La construcción del máximo número de enlaces por cada reacción significa un aumento considerable en la complejidad estructural de una molécula (economía estructural). A diferencia de la síntesis lineal clásica, el atributo máximo de las reacciones de multicomponentes es la formación de varios enlaces en una sola operación, sin aislar intermediarios, sin cambiar las condiciones de reacción y sin adicionar reactivos adicionales. Para que una estrategia sintética sea eficiente, es también importante el uso al máximo de las materias primas, es decir, una reacción ideal incorpora todos los átomos de las materias primas en el producto deseado (economía de átomos).⁶ Dado que las estructuras de los productos en las reacciones de multicomponentes llevan porciones de todos los reactivos utilizados, estas reacciones tienen una alta economía de átomos, permitiendo un marcado incremento en la diversidad y complejidad molecular. Así, el uso de materias primas diversas abre oportunidades para la síntesis de una amplia gama de librerías de compuestos. Las reacciones de multicomponentes son especialmente atractivas para la construcción rápida de moléculas ya que al mismo tiempo introducen funcionalidades que contienen heteroátomos en la estructura, mediante la construcción de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.

Los criterios que se han establecido para una síntesis ideal,⁷ es que una molécula objetivo se prepare fácilmente a partir de materias primas disponibles, en una operación sencilla, segura, ambientalmente amigable y que proceda cuantitativamente. Las reacciones de multicomponentes se acercan mucho a una síntesis ideal dado que estas reacciones son altamente convergentes, selectivas y atómicamente eficientes. En comparación, en una síntesis de varios pasos la complejidad estructural aumenta en proporción al número de pasos.

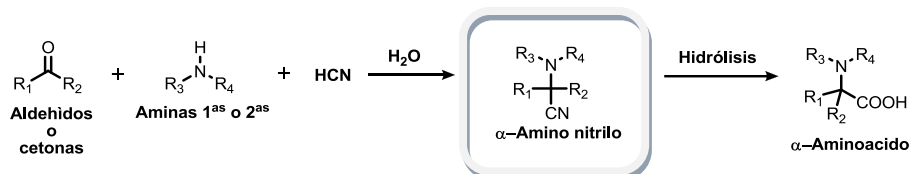
⁵ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

⁶ Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021.

⁷ Newmann, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.

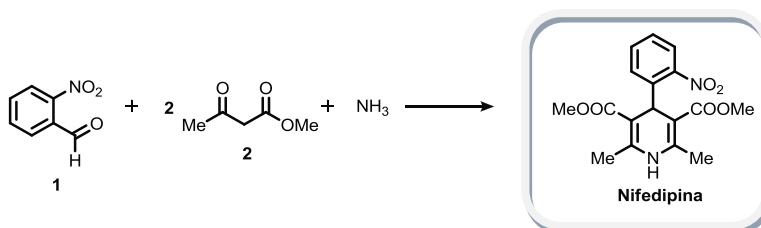
2.2.1 Un poco de historia de las reacciones de multicomponentes

La primera contribución moderna al desarrollo de la química de multicomponentes se hizo en 1850 por Strecker.⁸ El paso crucial en la bien conocida síntesis de Strecker es la formación de α -aminonitrilos a partir de la condensación de aldehídos o cetonas con aminas primarias o secundarias y cianuro de hidrógeno. Estos intermediarios pueden ser posteriormente hidrolizados a los correspondientes aminoácidos (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción de Strecker.

Avances posteriores en la química de multicomponentes se pueden atribuir al trabajo realizado por Hantzsch en 1882, quien sintetizó dihidropiridinas simétricamente sustituidas a partir de amoníaco, un aldehído y dos equivalentes de β -cetoésteres.⁹ Medio siglo después, mediante una síntesis de Hantzsch, utilizando *o*-nitrobenzaldehído **1**, dos equivalentes del acetoacetato de metilo **2** y amoníaco, la empresa Bayer sintetizó exitosamente la dihidropiridina llamada Nifedipina (Adalat[®]), la cual es empleada para el tratamiento de angina de pecho e hipertensión arterial (Esquema 3).¹⁰



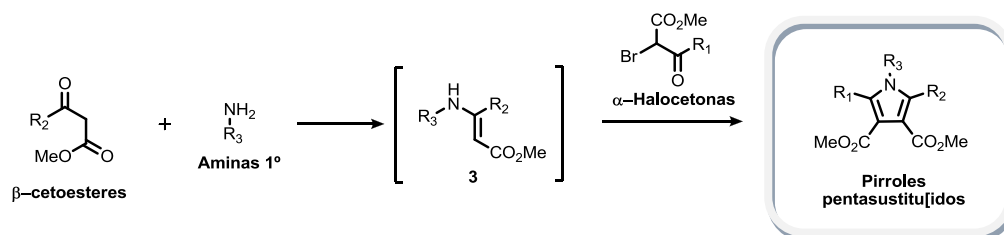
Esquema 3. Síntesis de la Nifedipina mediante la síntesis de dihidropiridinas de Hantzsch.

⁸ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45.

⁹ Hantzsh, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.

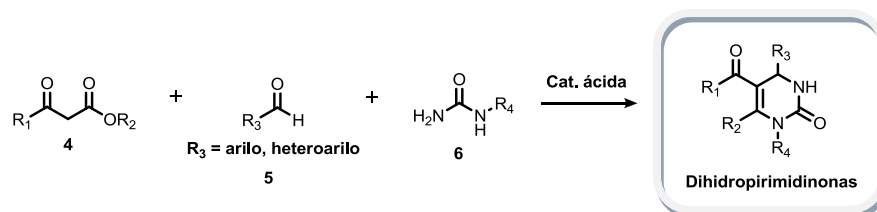
¹⁰ Bossert, F.; Meyer, R.; Wehinger, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 762.

Otra contribución de Hantzsch a la química de multicomponentes fue la síntesis de pirroles a partir de β -cetoésteres, amoniaco (o aminas primarias) y α -halocetonas (Esquema 4).¹¹



Esquema 4. Síntesis de pirroles de Hantzsch.

La reacción multicomponentes de Biginelli fue descrita en 1891 para la síntesis de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas a partir de un aldehído aromático **5**, urea **6** y acetoacetato de etilo **4**, en presencia de cantidades catalíticas de ácido (Esquema 5).¹² Las dihidropirimidinonas poseen propiedades biológicas diversas, entre las que destacan su actividad antibacteriana, antiviral, antitumoral, antiinflamatoria, y también se usan como moduladores de canales de calcio.¹³



Esquema 5. Síntesis de multicomponentes de Biginelli.

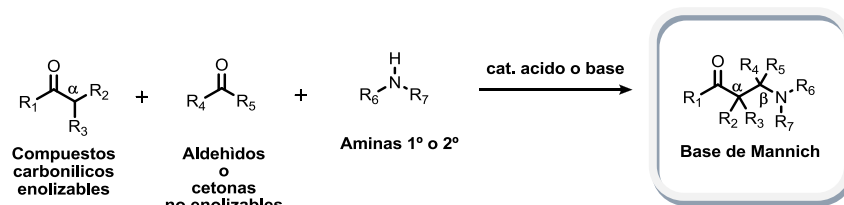
La reacción de Mannich fue descubierta en 1912 y consiste en la condensación de un compuesto con un hidrógeno ácido (generalmente aldehído o cetona), con una amina primaria o secundaria y un aldehído (o cetona) no enolizable, para generar compuestos β -aminocarbonílicos también conocidos como bases de Mannich (Esquema 6).¹⁴

¹¹ Hantzsch, A. *Ber.* **1890**, 23, 1474; Feist, F. *Ber.* **1902**, 35, 1538.

¹² (a) Biginelli, B. *Ber.* **1891**, 24, 2962-2967. (b) Biginelli, B., *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360-416.

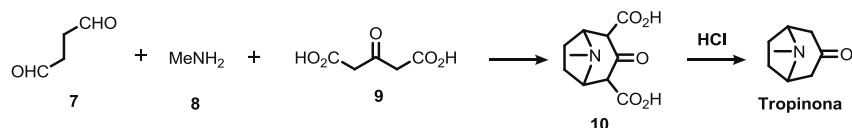
¹³ Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043-1052.

¹⁴ (a) Mannich, C. *J. Chem. Soc. Abstracts* **1917**, 112, 634. (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261-276.



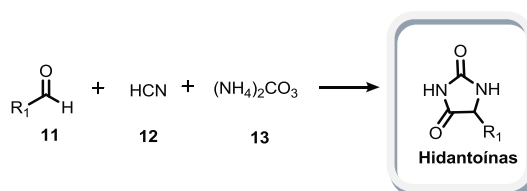
Esquema 6. Reacción de Mannich.

Una aplicación importante de la reacción de Mannich fue la síntesis de la tropinona. La tropinona, precursora de la cocaína, fue sintetizada en 1917 por Robinson,¹⁵ empleando dos reacciones de Mannich consecutivas, la primera de ellas intermolecular y la segunda intramolecular. En esta síntesis se emplea el succindialdehído **7**, la metilamina **8** y el ácido acetondicarboxílico **9** (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de la tropinona.

En 1934 Bucherer y Bergs describieron una reacción de cuatro componentes para la síntesis de hidantoínas.¹⁶ Esta reacción *one-pot* emplea cianuro de hidrógeno, un aldehído **11**, amoníaco y dióxido de carbono, para generar las hidantoínas, que pueden ser fácilmente transformadas en α -aminoácidos a través de su hidrólisis (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de hidantoínas.

¹⁵ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

¹⁶ (a) Bergs, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, T.; Barsch H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.

2.2.2 Isonitrilos en la química de multicomponentes

Los isonitrilos son una clase de compuestos con un grupo funcional extraordinario. La estructura inusual y reactividad de estos compuestos se ha estudiado por más de un siglo.¹⁷

En 1859 se inició la historia de la química de los isonitrilos cuando Lieke,¹⁸ intentó sintetizar nitrilos a partir de yoduros de alquilo con cianuro de plata (I). Cuando trató de hidrolizar el líquido resultante de esta reacción, se sorprendió al recuperar formamidas, en lugar de los ácidos carboxílicos esperados. Por supuesto, estas formamidas eran el resultado de la hidrólisis de los isonitrilos producidos en la alquilación de cianuro de plata. Por desgracia, Lieke tuvo que detener sus experimentos debido a las constantes quejas de sus vecinos por el olor desagradable proveniente de sus compuestos. Ocho años después, Gautier¹⁹ descubrió la relación isomérica entre isonitrilos y nitrilos. Al mismo tiempo Hofmann²⁰ descubrió una forma totalmente diferente para la preparación de isonitrilos a partir de aminas primarias, cloroformo e hidróxido de potasio. Durante un siglo, no se conoció un método mejor para preparar isonitrilos, aunado a esto, la dificultad para separarlos de sus isómeros (nitrilos) y su fuerte olor desagradable derivó en que la química de los isonitrilos fuera hasta cierto punto descuidada en un periodo de tiempo relativamente largo.

A diferencia de la mayoría de los grupos funcionales en Química Orgánica, los isonitrilos son compuestos orgánicos estables que contienen un átomo de carbono divalente, similar al caso de la molécula de monóxido de carbono. La propiedad sintéticamente más útil de los isonitrilos es quizás su habilidad para reaccionar con nucleófilos y electrófilos en el mismo átomo de carbono del isonitrilo (adición α). La adición α de nucleófilos y electrófilos forma los correspondientes aductos α . Esta propiedad se deriva de tener un orbital sigma de no enlace ocupado y un orbital π vacío perpendicular, en el mismo átomo de carbono. Este arreglo tiene como consecuencia que el carbono de un isonitrilo muestre características nucleofílicas y electrofílicas al mismo tiempo (Figura 2).

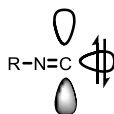


Figura 2. Representación de los orbitales de un isonitrilo.

La mayoría de los grupos funcionales en Química Orgánica reaccionan con nucleófilos y electrófilos, pero en diferentes centros (Esquema 9). La adición de Michael de un nucleófilo a

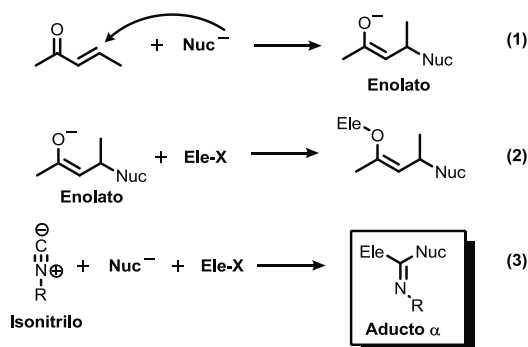
¹⁷ Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, London **1971**.

¹⁸ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.

¹⁹ Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289.

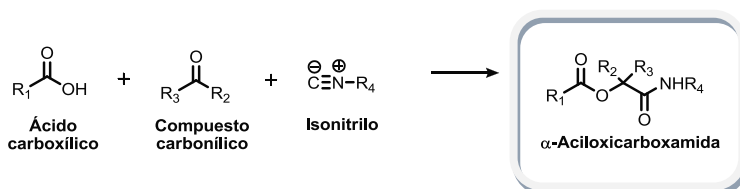
²⁰ Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 63.

compuestos carbonílicos α,β -insaturados genera un enolato (1), el cual es ahora el sustrato para la reacción con un electrófilo (2). Con un electrófilo oxofílico, este se adiciona al átomo de oxígeno, mientras que el nucleófilo se adiciona al átomo de carbono, es decir, la adición nucleofílica y electrofílica se lleva a cabo en diferentes centros reactivos. Por su parte, en los isonitrilos, los nucleófilos y electrófilos reaccionan en el mismo átomo de carbono para formar un aducto α (3, Esquema 9). Durante la adición α de un isonitrilo, el átomo de carbono divalente C_{II} es oxidado a un átomo de carbono tetravalente C_{IV} . Los carbenos también poseen un átomo de carbono divalente, pero estos compuestos son normalmente intermediarios reactivos que lo mejor es que sean generados *in situ*.



Esquema 9. Comparación de la reactividad de los isonitrilos vs otros grupos funcionales.

El átomo de carbono divalente de los isonitrilos puede participar en una gran variedad de reacciones, sobre todo en las reacciones de multicomponentes. En 1921, Passerini introdujo la primera reacción de multicomponentes empleando isonitrilos.²¹ En esta reacción, un isonitrilo, un ácido carboxílico y un compuesto carbonílico se combinan para generar una α -aciloxicarboxamida (Esquema 10).



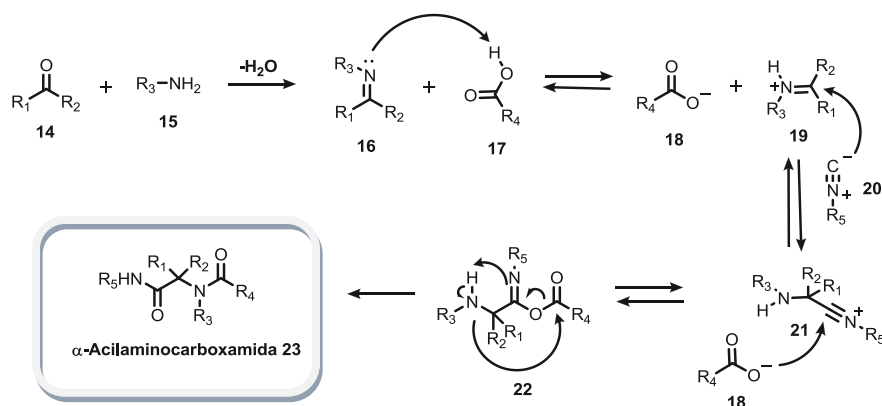
Esquema 10. Reacción de multicomponentes de Passerini.

En 1959, Ugi introdujo la reacción con isonitrilos más importante y más ampliamente utilizada en síntesis orgánica, al utilizar aminas como un cuarto componente, en una reacción

²¹ Passerini M. W. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-189.

de Passerini.²² La reacción de Ugi es una de las reacciones de multicomponentes más estudiadas. La razón de esto es el alto grado de diversidad estructural que se produce, y el aumento sustancial en la complejidad estructural de los productos obtenidos en esta reacción.

En una reacción de Ugi participan una amina, un aldehído o cetona, un isonitrilo y un ácido carboxílico para formar una α -acilaminocarboxamida. Esta reacción posee una alta economía atómica puesto que todos los átomos presentes en las materias primas se encuentran incorporados en el producto, con excepción de una molécula de agua derivada de la condensación entre el aldehído (o cetona) **14** y la amina **15** para generar la imina intermediaria **16** (Esquema 11). En el mecanismo, el ácido carboxílico activa el átomo de nitrógeno de la imina **16** para generar un ión iminio **19**, lo cual incrementa la electrofilicidad del enlace C=N. De esta manera, el isonitrilo se adiciona nucleofílicamente al iminio **19**, seguido por la adición del carboxilato **18** al átomo de carbono del isonitrilo para generar el aducto α **22**, el cual, sufre una transferencia intramolecular del grupo acilo (transposición de Mumm²³) para generar la α -acilaminocarboxamida



Esquema 11. Mecanismo de la reacción de Ugi.

Una de las ventajas más significativas de las reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos, es su compatibilidad con una amplia gama de grupos funcionales que no participan en la reacción inicial. De particular importancia para la síntesis de moléculas complejas, es la posibilidad de que tales grupos funcionales puedan ser utilizados en reacciones posteriores, programadas para tal efecto.

²² (a) Ugi, I.; Meyer, R.; Fetzer, U. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. (b) Ugi, I.; Streinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268. (c) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9-22.

²³ (a) Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379.

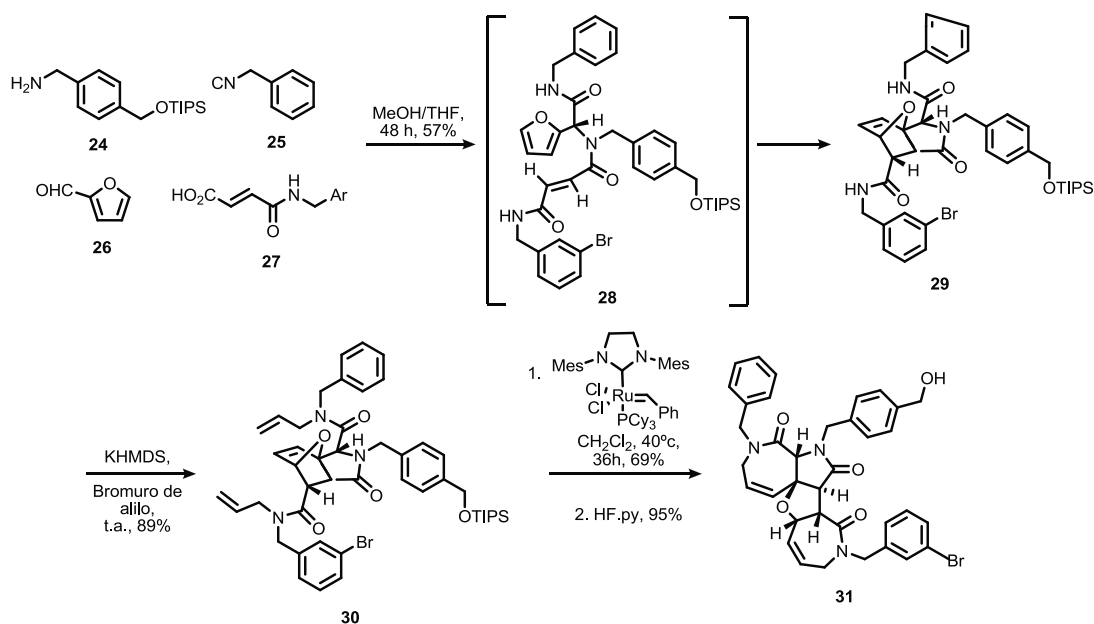
2.2.3 Aplicaciones de la reacción de Ugi

Una característica importante de las reacciones de multicomponentes es su alto poder exploratorio. Se dice que una reacción tiene un alto poder de exploración, cuando durante la reacción se obtienen un incremento substancial en la complejidad estructural de las materias primas y cuando se cubre un número relativamente grande de puntos de diversidad.

El aumento de complejidad en una RMC permite a los químicos acceder rápidamente a ciertos productos naturales o a moléculas similares a estos. No es sorprendente encontrar que un número importante de síntesis totales de productos naturales complejos, incluyan una reacción de multicomponentes como paso clave.

Un ejemplo de la combinación programada de una reacción de Ugi con procesos consecutivos se muestra en el esquema 12.²⁴ En este caso la reacción de Ugi se combinó inicialmente con una reacción de Diels-Alder intramolecular. La clave de este proceso fue la incorporación de un dieno y un dienófilo en dos de los componentes de la reacción de Ugi, para generar un aducto que pudiera llevar a cabo una cicloadición espontánea. Con esta idea, el aducto de Diels-Alder se obtuvo a partir del furfural **26**, el bencilisonitrilo **25**, la (triisopropilsililoxi)metilbencilamina **24** y el dienófilo activado **27**. La reacción de Ugi se llevó a cabo a temperatura ambiente, seguido por la cicloadición esperada. Aún más interesante, este proceso fue seguido de una reacción de metátesis mediante la bisalilación de las amidas secundarias del intermediario **29**. De esta manera, la metátesis que se llevó a cabo empleando un catalizador de rutenio, dio lugar a la construcción del sistema tetracíclico **31** de alta complejidad molecular.

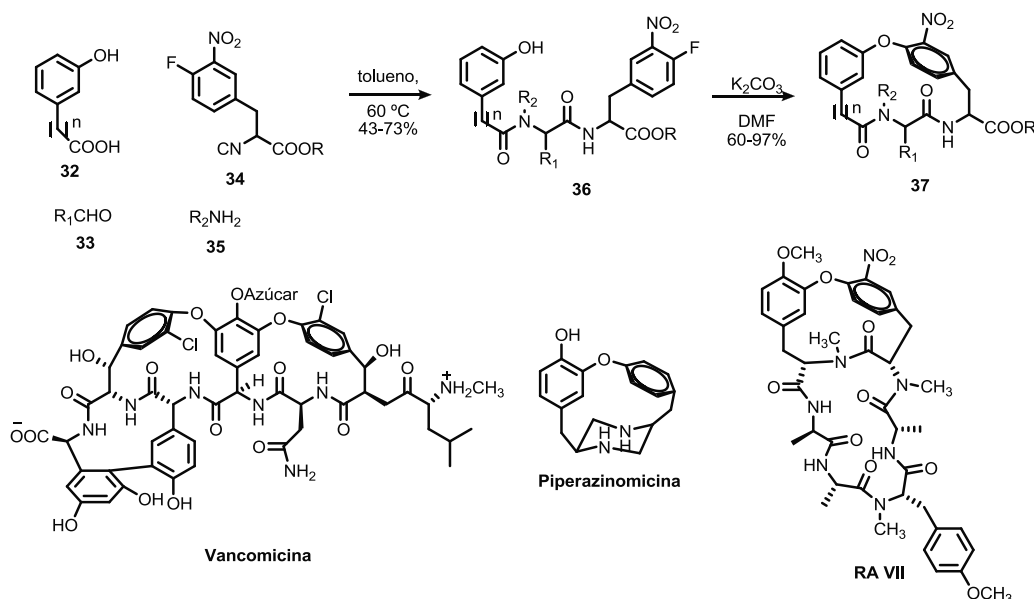
²⁴ Lee, D.; Sello, J. K.; Shreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.



Esquema 12. Reacción de Ugi/Diels-Alder intramolecular.

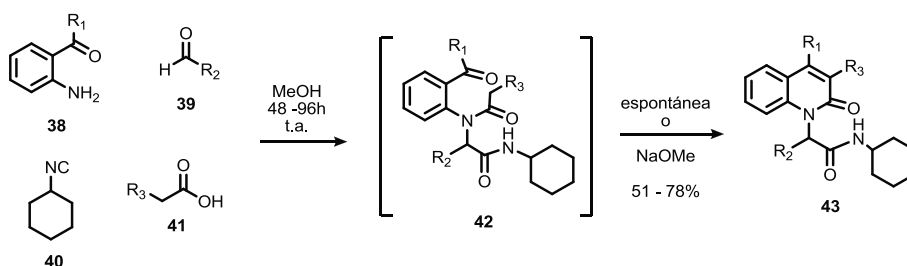
Las reacciones de Ugi también pueden ser acopladas a una reacción de sustitución nucleofílica aromática intramolecular (Esquema 13).²⁵ Por ejemplo, la formación de puentes de éteres biarilo **37** sobre aductos de Ugi, permitió la preparación de una serie de macrociclos encontrados en productos naturales biológicamente importantes, de la familia de los glicopépticos de vancomicina (antibióticos), el RA VII (antitumoral), y la piperazinomicina (antifúngico). En la síntesis de estos éteres biarilo, el grupo nitro sirvió como un activador para la macrociclación, y desde el punto de vista de diversidad, provee un sitio de funcionalización para generar diversidad de grupos funcionales, aumentando aún más el alcance de la metodología. En base a la similitud de los macrociclos generados con la vancomicina, esta técnica podría ser utilizada para generar bibliotecas de derivados de esta molécula.

²⁵ (a) Cristau, P.; Vors, J.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079-4082. (b) Cristau, P.; Vors, J.; Zhu, J. *Tet. Lett.* **2003**, *59*, 7859-7870.



Esquema 13. Macrociclación vía reacción de Ugi/ $S_N\text{Ar}$.

Torroba y colaboradores,²⁶ desarrollaron una metodología para la síntesis de quinolinonas **43** a través de una reacción tándem Ugi/Knoevenagel (Esquema 14). El planteamiento esta vez se basó en la combinación de 2-aminofenilcetonas **38**, con diferentes aldehídos **39**, el ciclohexilisonitrilo **40** y derivados de ácido malónico **41** para generar las bisamiditas **42**, las cuales, mediante una reacción de Knoevenagel intramolecular espontánea entre el metileno activado y el grupo carbonilo, dieron lugar a las quinolinonas deseadas.

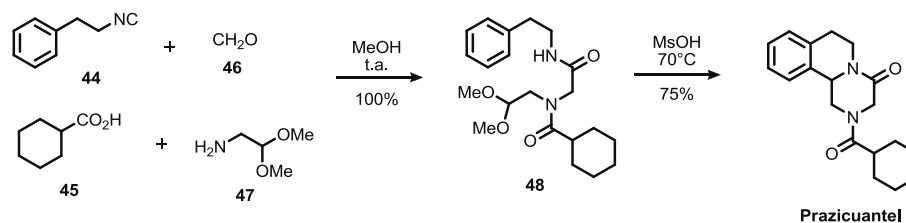


Esquema 14. Síntesis de quinolinonas vía la secuencia Ugi/Knoevenagel.

La tetrahidroisoquinolina prazicuantel (PZQ, por sus siglas en inglés) fue sintetizada en sólo dos etapas utilizando una reacción de Ugi para formar el acetal **48**, seguida de una reacción de ciclación de Pictet-Spengler catalizada por ácido.²⁷ Esta secuencia de reacciones es altamente átomo-económica ya que genera sólo agua y dos equivalentes de metanol como subproductos (Esquema 15).

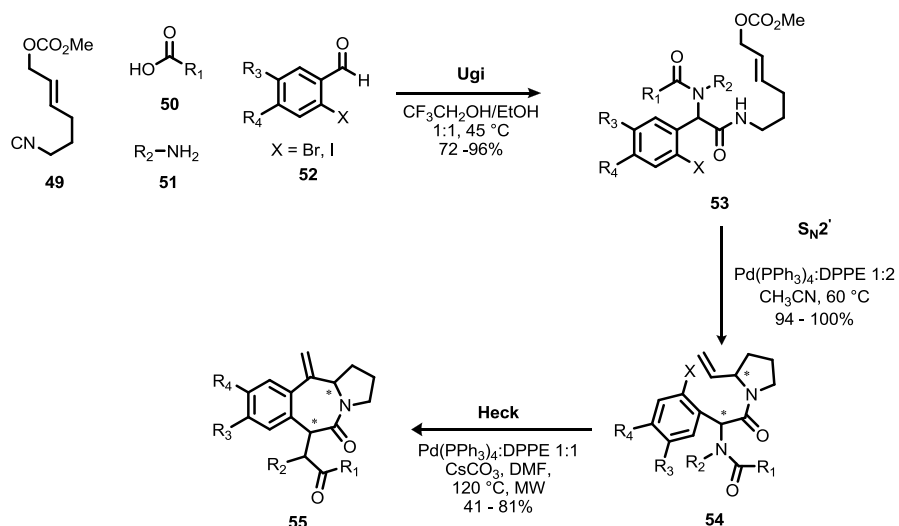
²⁶ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; Maria, G. V. B.; Torroba, T. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.

²⁷ Cao, H.; Liu, H.; Doemling, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12296-12298.



Esquema 15. Síntesis de prazicuantel vía reacciones de Ugi/Pictet-Spengler.

La compatibilidad de materias primas sustituidas con un sustituyente halógeno, con aquellas que contienen dobles enlaces, hacen a la química de multicomponentes ideal para reacciones organometálicas. Un ejemplo se encuentra en la síntesis de derivados de benzazepina **55**, a través del acoplamiento de una reacción de Ugi con dos condensaciones posteriores llevadas a cabo en un proceso one-pot: una ciclación S_N2' seguida de una reacción de Heck intramolecular.²⁸ Los sustratos claves para este proceso son; el isonitrilo **49**, provisto de un alcohol alílico protegido como carbonato de metilo, que actúa como grupo saliente en la ciclación S_N2' , y una serie de *o*-halobenzaldehídos **52** que contienen el halogenuro de arilo necesarios para la reacción de Heck (Esquema 16).



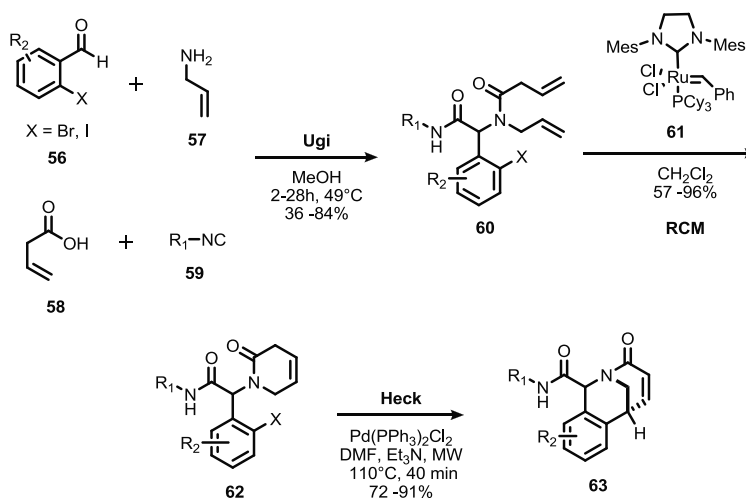
Esquema 16. Síntesis de benzazepinas vía reacción de Ugi/ S_N2' /Heck.

Otra metodología que involucra una reacción de Ugi seguida por dos transformaciones secuenciales, es la síntesis de lactamas bicíclicas tipo puente **63** (Esquema 17).²⁹ Dicha metodología combina una reacción de Ugi seguida de una reacción de metátesis (RCM, por sus

²⁸ Riva, R.; Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Pani, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5134-5143.

²⁹ Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119-5122.

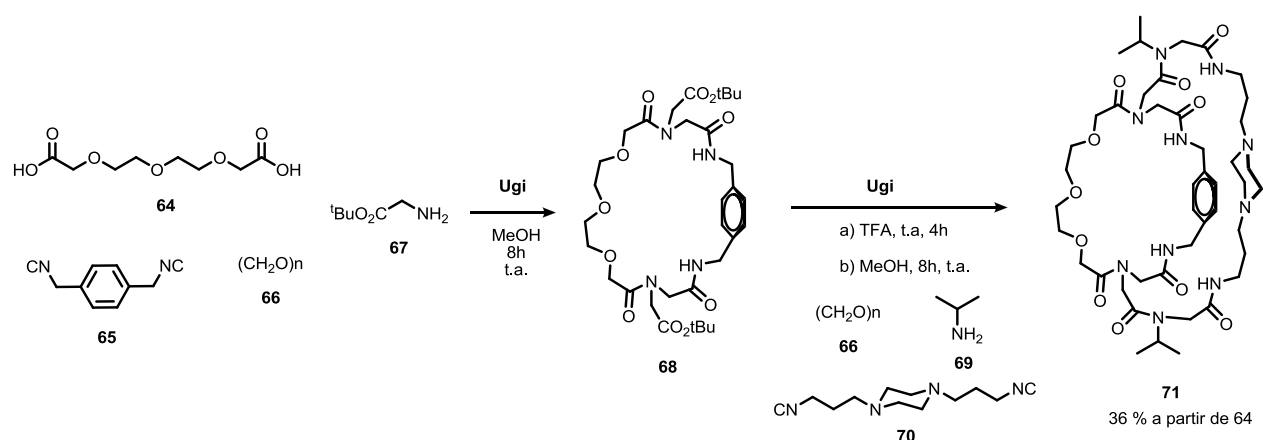
siglas en inglés, Ring Closing Methatesis) para generar la lactama insaturada **62**. La posterior reacción intramolecular de Heck del intermediario **62** genera la lactama bicíclico **63**. Dicho producto incorpora otro elemento de diversidad estructural en el compuesto carbonílico α,β -insaturado, el cual puede llevar a cabo una adición de Michael sobre la doble ligadura activada de **63**.



Esquema 17. Síntesis de lactamas bicíclicas vía reacción de Ugi/RCM/Heck

Otro de los atractivos de las reacciones de Ugi es que se pueden efectuar reacciones de multicomponentes consecutivas. Un ejemplo son las reacciones de homo-Ugi (Esquema 18), en donde una vez realizada la primera reacción de Ugi, se desprotege un grupo funcional (ácido carboxílico o amino), que se utiliza posteriormente en una reacción de Ugi consecutiva. Esta metodología se empleó para la síntesis de diversos macrociclos como se muestra en el esquema 18.³⁰ En este caso se hidrolizan los ésteres de *tert*-butilo del primer aducto **68**, a los correspondientes ácidos carboxílicos, que participan en la siguiente reacción de Ugi, como el componente ácido.

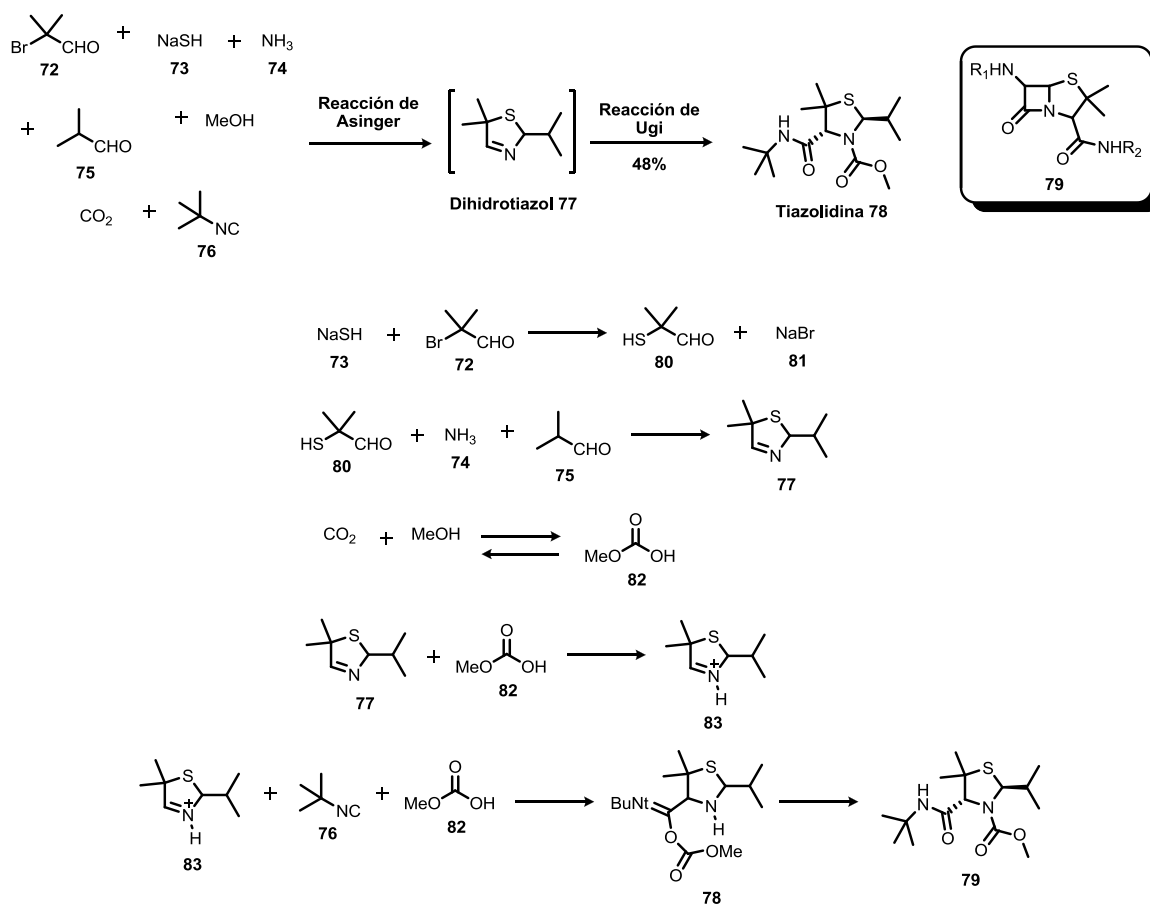
³⁰ Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3721-3732.



Esquema 18. Síntesis de macrociclos a través de una reacción homo-Ugi.

La combinación de las reacciones de multicomponentes de Asinger y de Ugi representa formalmente una reacción de Ugi de 7 componentes (forma abreviada, U-7CR, ugi de 7 componentes).³¹ La reacción de Asinger es una reacción de cuatro componentes, donde un α -bromoaldehído **72**, el hidrosulfuro de sodio **73**, el amoníaco **74** y un aldehído **75** generan el dihidrotiazol **77** a través del mecanismo mostrado en el esquema 19. En la reacción de Asinger el primer paso corresponde a la sustitución del α -bromoaldehído **72** con hidrosulfuro de sodio **73** para generar el α -tiolaldehído **80**, el cual reacciona con el amoníaco **74** y el aldehído **75** para generar el dihidrotiazol **77**. En este caso el producto de la reacción de Asinger funciona como una imina en la reacción de Ugi y también añade la ventaja de incorporar tiheterociclos en el producto final. Esta técnica puede ser utilizada en la síntesis de bibliotecas de derivados de penicilina **79**.

³¹ Domling, A.; Ugi, I. *Angew Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 916-916.



Esquema 19. Síntesis de tiazolidinas a través de una reacción de Asinger-Ugi.

Los ejemplos anteriores ilustran brevemente que con una selección cuidadosa de los componentes en una reacción de multicomponentes, una sola RMC se puede usar para generar intermediarios versátiles que pueden transformarse fácilmente en diversas colecciones de compuestos.

Cada transformación química implica un cambio en la conectividad de los átomos. Esto significa que se rompen algunos enlaces y se forman otros nuevos. La química orgánica se interesa no sólo por la identidad de los reactivos y los productos de una reacción, sino también por los detalles de las transformaciones; específicamente, el orden de los procesos de rompimiento y formación de cada uno de los enlaces, es decir, se interesa por el “mecanismo de reacción”. La comprensión de un mecanismo de reacción es una parte integral de la química sintética. Si se conoce el camino por el que los reactivos se convierten en productos, la composición del producto, incluyendo la estereoquímica, se puede predecir antes de que la reacción se lleve a cabo.

2.3 Intermediarios Reactivos

Los intermediarios son especies que se forman a medida que una reacción química avanza desde los reactivos hacia los productos. Son menos estables que los reactivos y que los productos y tienen una vida media muy corta.

En los principales mecanismos de reacción existen varios tipos de intermediarios reactivos. Estos incluyen a los carbocationes, los carbaniones, los carbenos y los radicales libres (Figura 3). Un carbocatión es una especie que contiene un átomo de carbono con una geometría trigonal plana con hibridación sp^2 , incluyendo un orbital p vacío. Estas especies son deficientes en electrones por lo que se comportan como electrófilos. Por otro lado, un carbanión es una especie tetraédrica que contiene un par de electrones no compartidos en un orbital híbrido sp^3 . Dadas sus características electrónicas estos intermediarios se comportan como un nucleófilo y reaccionan con cualquier identidad deficiente de electrones (electrófilo). Los carbenos son intermediarios de reacción que no presentan una carga formal y que contienen un átomo de carbono divalente. Los carbenos tienen dos electrones libres, los cuales, pueden estar apareados (carbeno singlete) o desapareados (carbeno triplete). Por último, los radicales libres presentan un electrón desapareado en un átomo de carbono que puede tener tanto una hibridación sp^2 como una sp^3 . En la hibridación sp^2 a diferencia de los carbocationes el orbital p no está vacío sino que contiene el electrón desapareado. Más adelante veremos como el carbono puede tener también una geometría tetraédrica, dependiendo de los grupos sustituyentes.

Los radicales ocupan un lugar importante dentro del arsenal de reacciones orgánicas, por lo que determinar si un intermediario radical está involucrado en un mecanismo de reacción puede ser muy valioso.

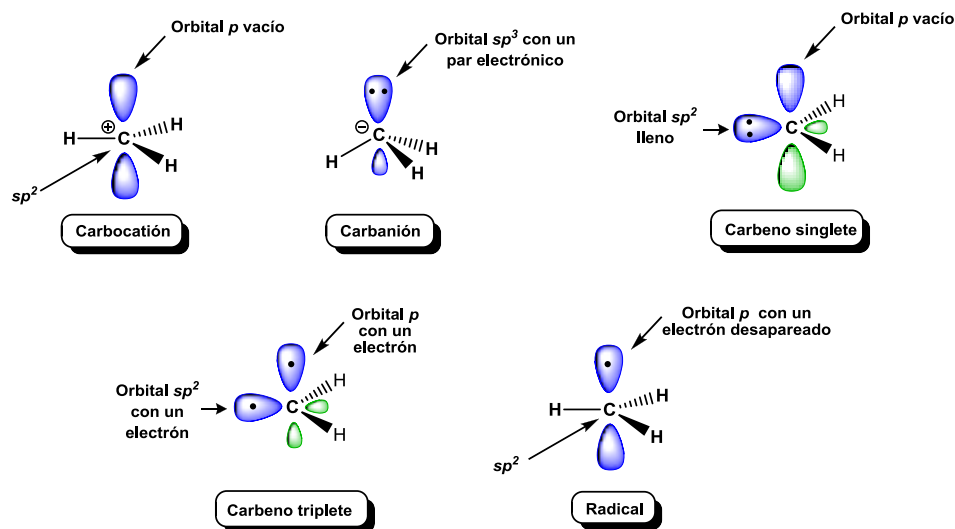


Figura 3. Intermediarios reactivos.

2.4 ¿Qué son los radicales libres?

Como se mencionó, los radicales libres son especies paramagnéticas que tienen un electrón desapareado, lo cual les confiere una inestabilidad muy grande, aunado a que su octeto no está completo. Estas especies pueden ser referidas como radicales libres, debido a que existen como entidades independientemente, sin ninguna estabilización por otras especies, es decir no tienen un contra-ión como en el caso de los intermediarios cargados (carbocationes ó carbaniones).

El electrón desapareado que poseen estas especies puede estar en un orbital p (radical π) o en un orbital híbrido sp^3 (radical σ), lo cual les confiere una geometría plana o piramidal, respectivamente (Figura 4).

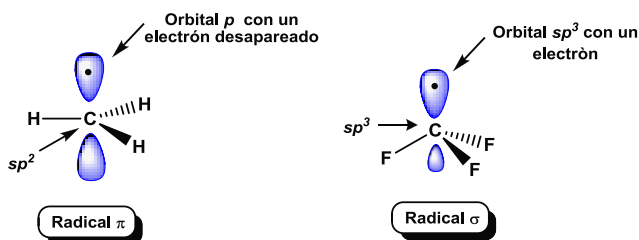


Figura 4. Geometría de los radicales libres.

La geometría de los radicales libres es principalmente gobernada por efectos de los grupos sustituyentes, tanto electrónicos como estéricos. Los efectos electrónicos pueden ser explicados en términos de interacciones de los orbitales frontera. Grupos electronegativos aceptores- σ y donadores- π (halógenos, grupos amino, etc.) incrementan el grado de

piramidalización del radical. Esto se puede explicar por la interacción atractiva entre el SOMO (electrón desapareado)-LUMO (orbital σ^* del enlace entre el elemento central y el sustituyente electronegativo), la cual se hace progresivamente más favorable con la piramidalización del centro radical (Figura 5). Los sustituyentes electronegativos aumentan la energía del SOMO a través de donación π y bajan la energía del LUMO por aceptación σ , lo cual disminuye la diferencia de energía entre el SOMO-LUMO, haciendo esta interacción más favorable y favoreciendo así la piramidalización.

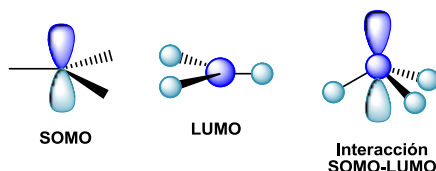
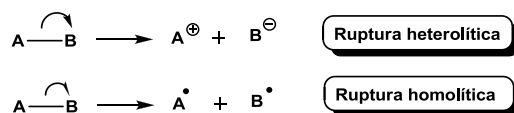


Figura 5. Orbitales frontera SOMO y LUMO, y su interacción en la geometría piramidal.

Los efectos estéricos de los grupos sustituyentes voluminosos también juegan un papel importante en la configuración del radical. Los sustituyentes voluminosos en el centro radicalario prefieren alejarse uno de otro para evitar así las repulsiones estéricas entre ellos. Sin duda tal disposición remota de los sustituyentes voluminosos se puede lograr en la geometría plana del centro radicalario, es decir, el volumen de los sustituyentes está en relación directa con el grado de planaridad de la molécula.

2.4.1 Generación de un radical libre

En una ruptura heterolítica, un enlace covalente se rompe asimétricamente, es decir, uno de los átomos que conforman el enlace se queda con el par de electrones del enlace covalente original, esto genera una especie cargada positivamente y otra cargada negativamente. En contraste, en una ruptura homolítica, un enlace covalente se rompe en dos partes iguales, es decir, cada uno de los fragmentos que surgen de la ruptura se lleva consigo a uno de los electrones que formaban parte del enlace original, dichos fragmentos son los radicales libres (Esquema 20). Evidentemente el empleo de estos radicales libres en síntesis orgánica requiere el desarrollo de métodos eficientes para su generación.



Esquema 20. Ruptura homolítica y ruptura heterolítica.

Existen varios métodos para generar radicales libres: a) La fotólisis, que emplea la energía de la luz de cierta longitud de onda para fragmentar ciertos enlaces; b) Procesos redox, en donde se generan radicales a partir de moléculas neutras por adición o pérdida de un electrón, estas reacciones requieren de agentes oxidantes y reductores; c) La termólisis, en la cual moléculas que contienen enlaces con energías de enlace alrededor de 125-150 kJ/mol sufren ruptura homolítica por calentamiento a temperaturas por debajo de los 150 °C.

2.4.2 Radicales a partir de termólisis de enlaces débiles

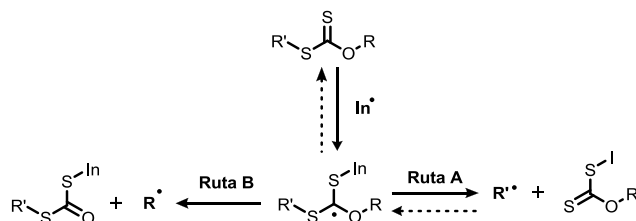
La ruptura homolítica de la mayoría de los enlaces covalentes C-C a sus fragmentos radicales se llevan a cabo a temperaturas por encima de los 800 °C. Por lo que pensaríamos que una fragmentación térmica no sería sintéticamente útil para la generación de radicales libres. Sin embargo, existen algunos enlaces covalentes débiles cuyas energías de disociación están entre 125-150 kJ/mol, lo que conduce, a temperaturas de fragmentación por debajo de los 150 °C. Dentro de los compuestos con enlaces covalentes débiles se encuentran los peróxidos orgánicos, los compuesto azo, los ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridonas, entre otros.

2.4.3 Xantatos como precursores de radicales libres

2.4.3.1 Reacción de deoxigenación de Barton-McCombie

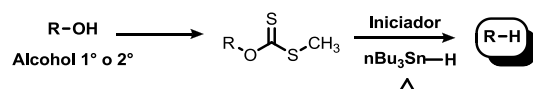
El empleo de xantatos (o ditiocarbonatos) y derivados tiocarbonílicos en la química sintética radicalaria comenzó en la década de los 70's con el trabajo pionero de Barton y McCombie.³² Como se puede ver en el esquema 21 en una reacción de un xantato, un radical (proveniente de un iniciador) se adiciona al átomo de azufre del grupo tiocarbonilo para dar lugar a la formación de un radical estabilizado, el cual puede experimentar dos tipos de β -fragmentación (ruta A y ruta B) dependiendo de la naturaleza de los grupos R y R'. Como se verá más adelante, estos procesos se convirtieron en el corazón mecanístico de un sin número de aplicaciones sintéticas e incluso de procesos de polimerización viviente (RAFT y MADIX). La reacción de desoxigenación de Barton-McCombie representó un avance importante en la aplicación de procesos radicalarios a problemas sintéticos. En esta reacción la ruptura homolítica del enlace C-O del grupo xantato constituye una herramienta muy poderosa para la generación de radicales a partir de materias primas tan disponibles como son los alcoholes. Aún mejor un gran número de procesos que implican la formación de enlaces C-C se han podido efectuar empleando esta metodología (ruta A, Esquema 21).

³² Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1975**, 1574-1585.



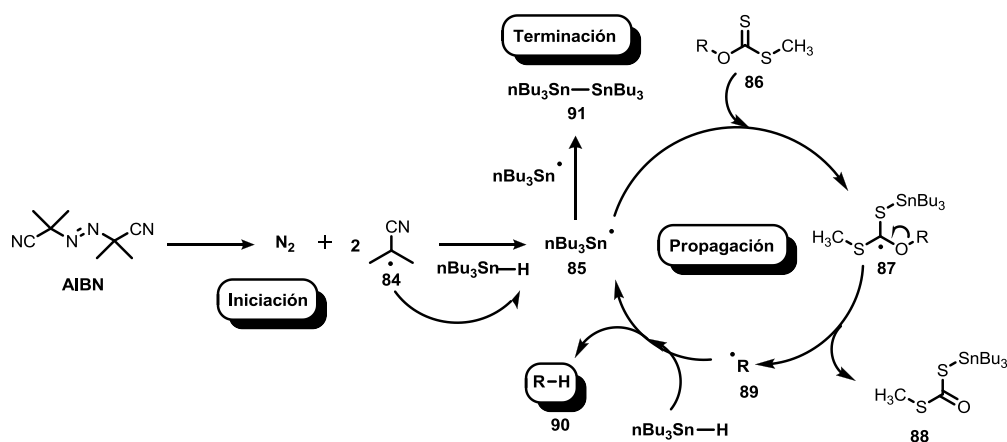
Esquema 21. Rutas para la generación de radicales a partir de xantatos.

La reacción de Barton-McCombie consiste en la reducción de alcoholes primarios o secundarios a alcanos, a través del xantato correspondiente. Como se puede ver en el esquema 22 el grupo -OH del alcohol es reemplazado por un átomo de hidrógeno (Esquema 22).



Esquema 22. Reacción de desoxigenación de Barton-McCombie.

El mecanismo completo por el cual procede la reacción de Barton-McCombie es a través de un mecanismo en cadena (Esquema 23) y consta de tres etapas: (1) Iniciación, la reacción se inicia por la ruptura homolítica del AIBN (2,2'-azo-bisisobutironitrilo) o cualquier otro iniciador de radicales libres, para generar dos radicales terciarios **84**; (2) Propagación el radical **84** abstrae un átomo de hidrógeno del hidruro de tributilestaño (nBu_3SnH) generando un radical estano **85**, que se adiciona rápidamente al tiocarbonilo del grupo xantato **86**, dada la fuerte afinidad del estaño por el azufre. Esto genera el radical terciario **87** que experimenta una β -fragmentación del enlace C-O para generar el radical alquilo R^\bullet . Finalmente, dicho radical abstrae un átomo de hidrógeno del hidruro de tributilestaño generando el correspondiente alcano **90** y el radical estano **85**, el cual entra nuevamente al ciclo. Como se puede ver en todos estos procesos de propagación, no se pierde el carácter radical dado que un nuevo radical se genera a expensas de otro radical; (3) Terminación: en esta etapa el carácter radical se pierde ya que existe la posibilidad de que dos radicales de la etapa de propagación se encuentren para formar un enlace covalente, ya sea a través de un proceso de dimerización o dismutación.



Esquema 23. Mecanismo de reacción en cadena de la reacción de Barton-McCombie.

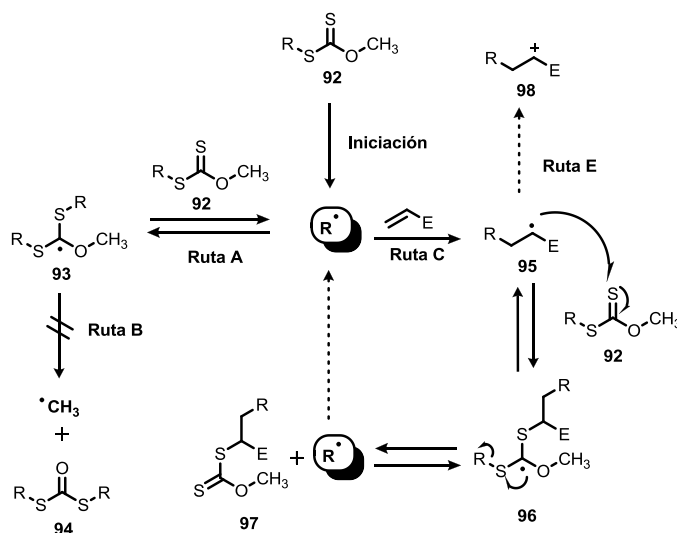
Es importante mencionar por qué la β -fragmentación ocurre en el enlace C-O y no en el enlace C-S. Esto se debe en principio a que la β -fragmentación del enlace C-S generaría un radical metilo, el cual, es un radical de mayor energía y por lo tanto inestable, haciendo que esta ruptura sea más lenta y difícil. Es por ello que la reacción es más eficiente para alcoholes secundarios que para primarios, puesto que generan un radical secundario (más estable) en lugar de uno primario (menos estable). Adicionalmente, la fuerza motriz de la reacción también incluye que un enlace π débil C-S, se convierte en un enlace π más fuerte C-O.

2.4.3.2 Xantatos de Zard para la formación de enlaces carbono-carbono

Una forma completamente diferente de emplear xantatos como fuente de radicales es la posibilidad de que se rompa el enlace C-S del sulfuro de acuerdo a la ruta B del esquema 21.³³ Dicha metodología se basa en el uso de xantatos en los cuales el enlace C-O del xantato **92** no pueda fragmentarse fácilmente como en el caso de la reacción de Barton-McCombie, y el mecanismo propuesto se muestra en el esquema 24. Después de una etapa de iniciación ya sea térmica o fotoquímica, se genera un radical R^\bullet a partir del xantato **92**, este radical tiene la opción de reaccionar con el xantato de partida **92** (ruta A) o con un aceptor, como por ejemplo una olefina en el medio de reacción (ruta C). La primera posibilidad deja al aducto **93**, en el cual la β -fragmentación del enlace C-O es muy desfavorable debido a que generaría un radical metilo que es termodinámicamente menos estable que el radical R^\bullet (ruta B). La ruptura de cualquiera de los enlaces C-S, genera nuevamente el radical R^\bullet y al xantato de partida **92**. Lo mismo se aplica si el grupo metilo en el oxígeno del xantato es reemplazado por otro grupo,

³³ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. in Engl.* **1997**, *36*, 673-685.

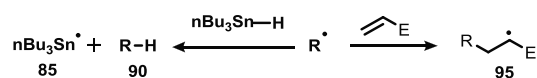
siempre y cuando la estabilidad del correspondiente radical sea menor a la del grupo R^\bullet . La ruta A, correspondiente a la reacción del radical R^\bullet con el xantato **92** es reversible y energéticamente degenerada, es decir, esta ruta no consume a R^\bullet y además no está en competencia con la trampa olefínica de la ruta C. Esta característica es el corazón de todo el sistema, porque R^\bullet no es atrapado irreversiblemente por su precursor y además su tiempo de vida media se vuelve más largo, debido a que se está regenerando continuamente, permitiéndole ser capturado por trampas no activadas que no podrían usarse normalmente en otros sistemas generadores de radicales (como el hidruro de tributilestaño). Por lo tanto, la captura de R^\bullet deja al aducto radical **95**, que a su vez puede reaccionar con el xantato de partida **92** para formar el xantato **97**, en el proceso se forma un nuevo enlace C-C y un nuevo enlace C-S. Es importante mencionar que para dirigir la reacción en la dirección deseado es necesario que el radical **95** sea menos estable que el radical R^\bullet , de lo contrario, la cadena se frenaría generando reacciones secundarias no deseadas. Esta simple consideración asegura que mientras el xantato de partida este presente, el xantato **97** estará protegido de adiciones radicalarias adicionales. Entre mayor sea la diferencia en estabilidad entre los radicales R^\bullet y **95** mejor será el control del proceso.



Esquema 24. Adición de xantatos a olefinas

En la química del hidruro de tributilestaño la diferencia entre las constantes de velocidad de la adición a una olefina y la reducción del radical por abstracción de un átomo de hidrógeno del hidruro de estaño, es demasiado grande favoreciendo el proceso de reducción. Desde este punto de vista, es bastante difícil favorecer el proceso de adición y normalmente

solo se puede lograr disminuyendo la concentración del hidruro de estaño en la mezcla de reacción (alta dilución) o mediante técnicas para su adición lenta (Esquema 25).



Esquema 25. Reducción prematura vs adición a la olefina.

Sintéticamente, la química de los xantatos exhibe varias ventajas:

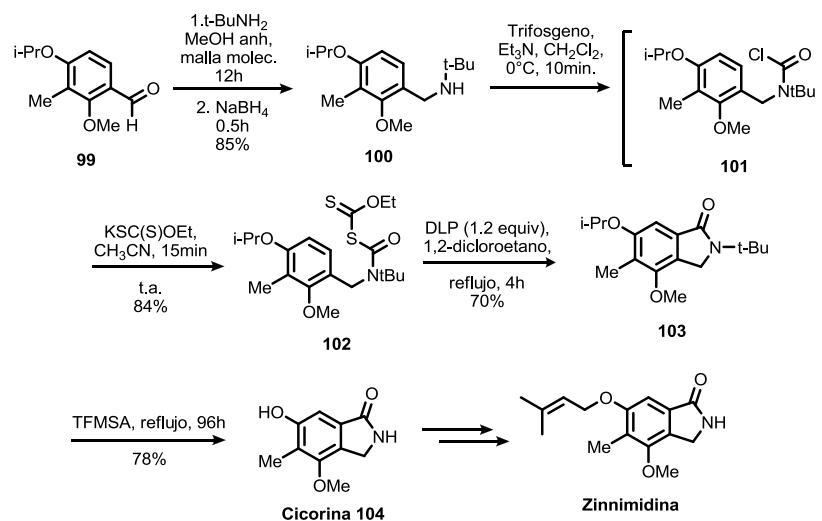
1. Los reactivos son baratos y de fácil disponibilidad.
2. Los xantatos de partida se pueden obtener fácilmente a través de la sustitución de un halogenuro o de cualquier otro grupo saliente por la sal xántica de potasio comercial.
3. No se emplean metales pesados y/o tóxicos.
4. Los procesos son generalmente convergentes y con economía atómica, ya que todos los elementos del xantato y de la olefina están presentes en el producto.
5. Las reacciones se pueden hacer a altas concentraciones (reduciendo costo y la generación de residuos).
6. Por lo general, se utiliza 1,2-dicloroetano como disolvente pero también se pueden ocupar otros disolventes como tolueno, clorobenceno, etc.
7. Aunque normalmente se utilizan peróxidos como iniciadores de estas reacciones, se pueden ocupar otros iniciadores como; diazocompuestos o trietilborano con oxígeno, e incluso se puede llevar a cabo la iniciación fotoquímicamente.
8. Se pueden generar una amplia variedad de radicales como radicales alquilo, acilo, alcocarbonilos, alcoxitiocarbonilos, e incluso radicales centrados en estaño.
9. El producto final también es un xantato que puede ser empleado como material de partida para otra secuencia de radicales o transformarlo empleando la química iónica del azufre.
10. Hay una notable tolerancia hacia muchos grupos funcionales, lo que permite un fácil acceso a una gran diversidad de estructuras y combinaciones de grupos funcionales.

Sin embargo, desde un ángulo diferente, el hecho de que se deba hacer un balance en la estabilidad de los radicales para el éxito del proceso, constituye una limitante. Asimismo, la obtención práctica de los xantatos de partida a partir de reacciones de sustitución nucleofílica, representa una limitante para la generación de radicales vinílicos y arílicos. Por lo cual, estas observaciones deben tenerse en mente cuando se diseñan secuencias sintéticas que involucran este procedimiento.

2.4.3.3 Reacción radical oxidativa

Un proceso en cadena clásico no es estrictamente necesario. En algunos casos, el aducto radical **95** puede ser oxidado por el peróxido generando un carbocatión **98** (Esquema 24), el cual, puede ser utilizado en transformaciones posteriores propias de la química iónica. Este proceso se puede identificar como una reacción radical oxidativa (ruta E, Esquema 24). En este caso, el peróxido se comporta como iniciador y oxidante, por lo que debe ser usado en cantidades estequiométricas.³⁴

En este caso, la trampa olefínica puede ser un anillo aromático, donde la fuerza motriz de la oxidación del radical es la ganancia de energía por la rearomatización del sistema. Esto abre un enfoque muy práctico y económico a numerosas estructuras aromáticas. Como por ejemplo, la metodología reportada para la síntesis de isoindolinonas a partir de radicales carbamilo empleando una reacción radical oxidativa. En este trabajo se aplica dicha metodología para la síntesis de productos naturales con importante actividad biológica como la cicorina y la zinnimidina (Esquema 26).³⁵



Esquema 26. Síntesis de la cicorina y la zinnimidina.

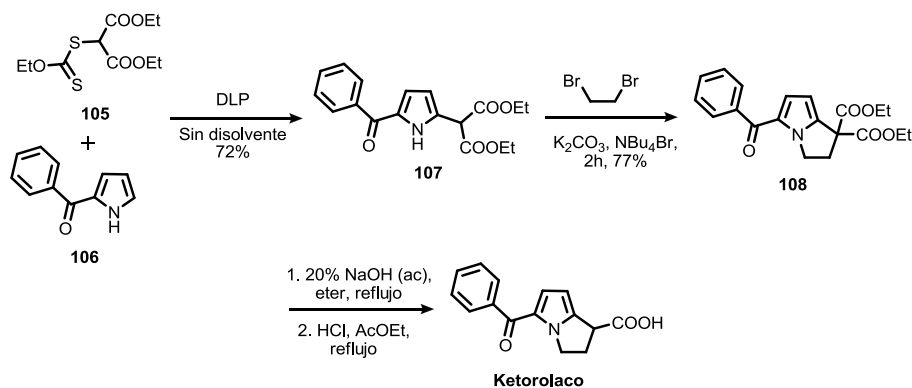
La adición radical oxidativa también puede efectuarse sobre sistemas heteroaromáticos y de manera intermolecular. Por ejemplo la metodología descrita para la síntesis de sistemas fusionados de pirrol, los cuales son importantes esqueletos presentes en una gran variedad de compuestos con actividad biológica como el keterolaco, el cual fue sintetizado en sólo tres pasos de reacción empleando esta metodología en una versión sin disolvente (Esquema 27).³⁶

³⁴ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002-6016.

³⁵ Lopez-Valdez, G.; Olguin-Urbe, S.; Millan-Ortiz, A.; Gamez-Montano, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2693-2701.

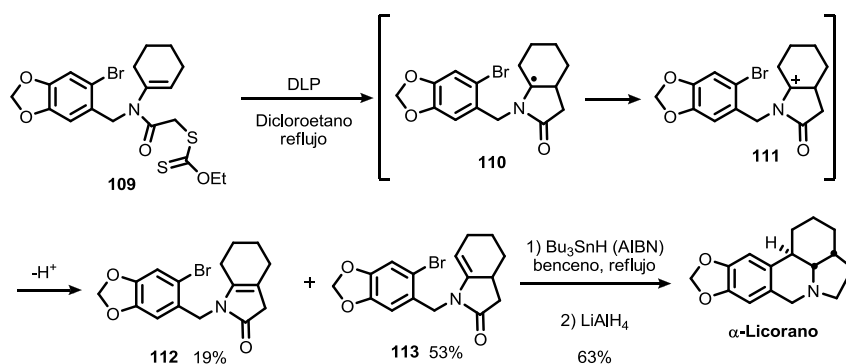
³⁶ Florez-Lopez, E.; Gomez-Perez, L. B.; Miranda, L. D. *Tetrahedron Letters*. **2010**, *51*, 6000-6002.

En este protocolo se llevó a cabo la adición oxidativa del radical proveniente del xantato malónico **105**, sobre el anillo de pirrol, para generar el producto **107** que sirvió como plataforma para llevar a cabo una ciclo-dialquilación para ensamblar el sistema pirrolo-pirrol.



Esquema 27. Síntesis del keterolaco.

La trampa radicalaria también puede ser el enlace doble de una enamida. Por ejemplo, en la síntesis del (\pm)- α -licorano.³⁷ En este caso, se llevó a cabo una ciclación radical *5-endo* para la formación del sistema bicíclico, en donde la oxidación espontánea del radical **110** por acción del peróxido de dilauroilo, seguida de la pérdida de un protón generó las pirrolidinonas isoméricas **112** y **113**. La ciclación radical reductiva *6-endo* de **113** y reducción de la lactama generó el núcleo pentacíclico del (\pm)- α -licorano (Esquema 28). Esta metodología usa dos procesos radicalarios para ensamblar el sistema pentacíclico, uno oxidativo y el otro reductivo.

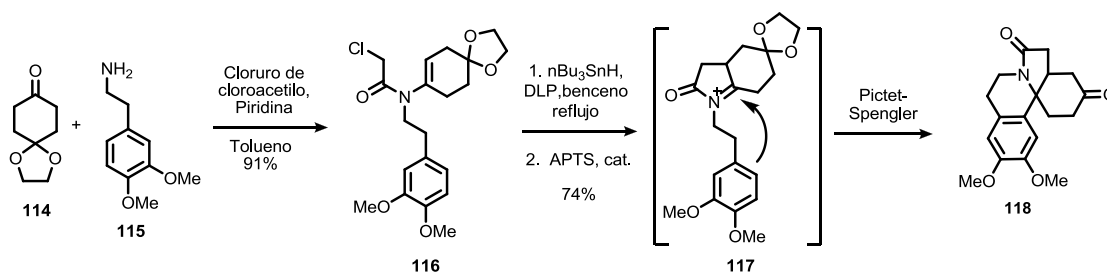


Esquema 28. Síntesis del (\pm)- α -licorano.

Otro ejemplo, es la síntesis del derivado de eritrina **118**, la cual fue ensamblada en sólo dos etapas de reacción partiendo de materias primas comercialmente disponibles (Esquema

³⁷ Miranda, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135–1138.

29).³⁸ En esta estrategia se acopló un proceso de ciclación *5-endo* radical-oxidativo sobre la enamida **116**, seguida de una ciclación de Pictet-Spengler entre el ión iminio intermediario y el sistema aromático activado **117**. Todo el protocolo se llevó a cabo bajo condiciones de *n*Bu₃SnH/DLP (el peróxido de dilauroilo es utilizado como iniciador y oxidante), adicionando una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico al final de la reacción radicalaria.



Esquema 29. Síntesis del derivado de la eritrina **118**.

³⁸ Guerrero M. A.; Cruz-Almanza, R.; Miranda, L. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4953.

2.5 Alcaloides tetrahydroisoquinolínicos

La familia de productos naturales tetrahydroisoquinolínicos ha sido estudiada por más de 35 años, comenzando con el aislamiento de la naftiridinomicina en 1974.³⁹ Los dos esqueletos base de estos alcaloides son la quinona **119** y el esqueleto aromático **120** (Figura 6). Hasta la fecha se han aislado más de cincuenta productos naturales de este tipo. De los cuales un buen número de ellos despliegan una serie de propiedades biológicas importantes tales como actividad antitumoral y actividad antimicrobiana entre las más importantes.

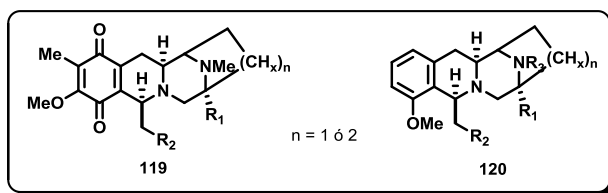


Figura 6. Esqueletos base de las tetrahydroisoquinolinas.

Estos productos naturales se clasifican en tres familias diferentes en función de sus propiedades estructurales. La primera de ellas, y la más grande, es la familia de las saframincinas, que incluye a las saframincinas **125**, las renieramicinas **122**, las safracinas **124** y las ecteinascidinas **123**. Esta familia de alcaloides bis-tetrahydroisoquinolínicos consta de cinco anillos de seis miembros que conforman la base de estos alcaloides, incluyendo una subunidad de piperazina y dos tetrahydroisoquinolinas. Los dos anillos terminales pueden ser quinonas, hidroquinonas o fenoles. Dentro de los compuestos mono-tetrahydroisoquinolínicos están las dos familias restantes: la familia de las naftiridinomicinas/bioxalomincinas y la familia de las quinocarcinas. La familia de las naftiridinomicinas se caracteriza por un núcleo de seis anillos condensados, cuatro de ellos de seis miembros (una piperidina, una piperazina y una tetrahydroisoquinolina, ya sea con un estado de oxidación como quinona o hidroquinona) y dos de ellos de cinco miembros (una pirrolidina y una oxazolidina). La familia de las quinocarcinas incluye a la tetrazomina y a las lemonomicinas, las cuales contienen un núcleo de piperazina y uno de tetrahydroisoquinolina (con un nivel de oxidación como quinona, hidroquinona o fenol) condensadas con un anillo de cinco miembros (pirrolidina) o con dos anillos de cinco miembros (una pirrolidina y una oxazolidina) (Figura 7).

³⁹ Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

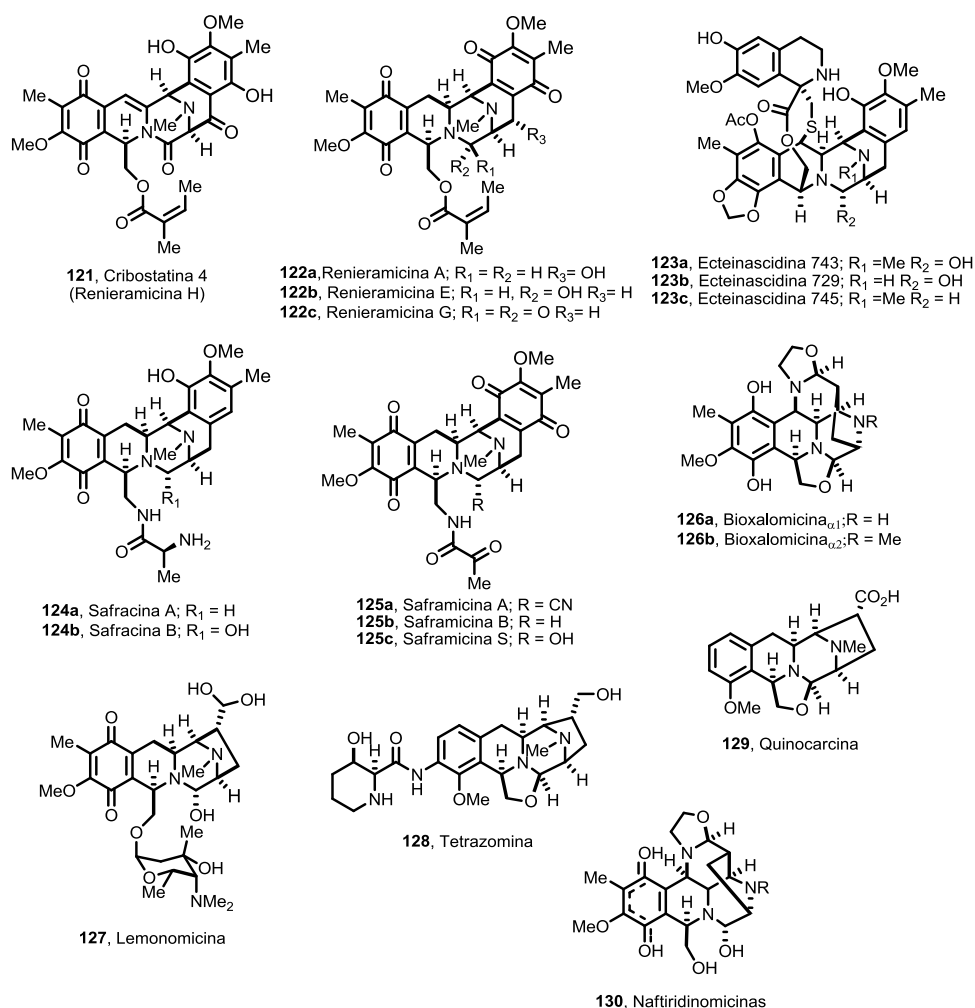


Figura 7. Familia de productos naturales tetrahydroisoquinolínicos.

2.5.1 Actividad biológica

La familia de productos naturales tetrahydroisoquinolínicos despliega una gran variedad de actividades antitumorales y antimicrobianas.

La ecteinascidina 743 (Et-743, **123a**), aislada de *Ecteinascidia turbinata*, es un agente antitumoral muy potente, que ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con sarcoma en tejido blando.⁴⁰ La actividad antiproliferativa de la Et-743 es mucho mayor a la del Taxol, camptotecina, adriamicina, mitomicina C, cisplatino, bleomicina y etopsida.

⁴⁰ Aune, G. J.; Futura, T.; Pommier, T. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 545.

Las saframincinas A, B, C, D, y E, fueron aisladas del cultivo *Streptomyces lavendulae* por Arai y colaboradores en 1977.⁴¹ Particularmente, estas moléculas son altamente activas contra bacterias gram-positivas y también exhiben actividad antitumoral. De este grupo, la mayor actividad la despliega la saframincina A, que es activa contra tumores que incluyen a los de leucemia P388 y de Ehrlich.⁴²

Las renieramicinas A, B, C y D aisladas de *Reniera* sp., una esponja marina, muestran actividad contra *Streptomyces aureus*, *Bacillus subtilis*, y la pseudomona marina llamada *Vibrio anguillarum*. Las safracinas, cuya estructura es similar a la de las saframincinas, con la diferencia de que el anillo E es un fenol en lugar de una quinona o hidroquinona, fueron aisladas de *Pseudomonas fluorescens* y muestran modesta actividad contra tumores de leucemia P388 y carcinoma en ratones.

No solo las moléculas naturales han resultado ser biológicamente activas, también algunos derivados sintéticos presentan actividad antitumoral importante.⁴³ Esto ha motivado el desarrollo de metodologías que permitan la síntesis de análogos de estos productos naturales, así como a la síntesis total de muchos de ellos.

2.5.2 Estrategias sintéticas

Las saframincinas, safracinas, renieramicinas y ecteinascidinas constituyen el grupo de moléculas más importante con actividad antibiótica y antitumoral dentro de la familia de las tetrahidroisoquinolinas. Desafortunadamente, la aplicación de estos compuestos como fármacos antitumorales se ha visto muy limitado por su escasez natural. Dentro de este contexto, se han descrito un número importante de metodologías para la síntesis de estos productos naturales o análogos de estos, lo cual, ha abierto nuevas posibilidades para la exploración de su actividad biológica.

Una revisión de la literatura revela que se han desarrollado un número importante de síntesis para este tipo de moléculas.⁴⁴ Para la construcción de los esqueletos base, se han explorado diferentes aproximaciones paso a paso utilizando desconexiones muy variadas, las cuales se basan en la construcción de los anillos B, C y D, principalmente.

Muchas metodologías sintéticas tienen similitudes en la estrategia empleada para la construcción del anillo B del sistema pentacíclico, empleando una ciclación tipo Pictet-Spengler sobre el iminio **132**, derivado del sistema **133**.⁴⁴ El ion iminio **132** es formado a partir de la

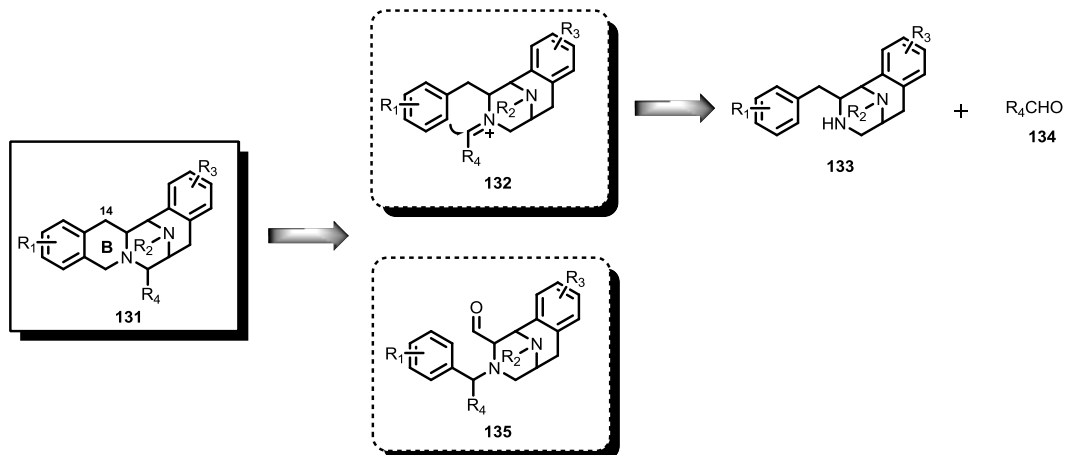
⁴¹ Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 1015.

⁴² Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Mikami, Y. *Gann* **1980**, *71*, 790-796.

⁴³ Martinez, E. J.; Owa, T.; Schreiber, S. L.; Corey, E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 3496

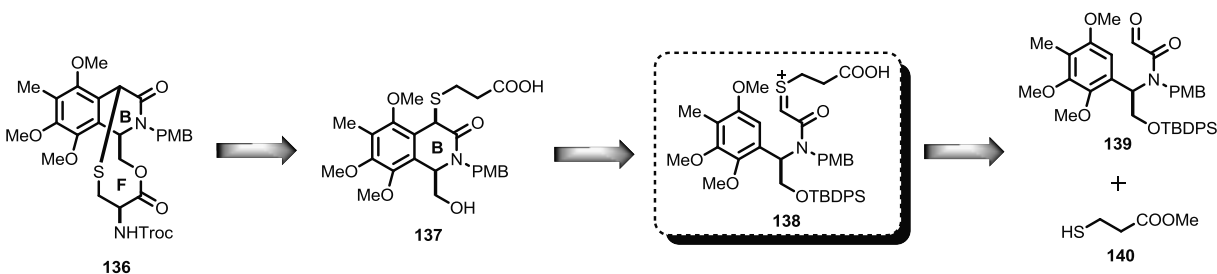
⁴⁴ (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. (b) Avendaño, C.; De la Cuesta, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9722-9734.

condensación de la amina **133** y un aldehído **134**. Menos frecuente es el uso de ciclaciones tipo Pomeranz-Fritsch para formar el anillo B a partir de los sistemas **135**.^{44,45} Esta metodología, tiene la ventaja de que introduce un sustituyente hidroxilo en el C-14 que es adecuado para la construcción del anillo F de las ecteinascidinas (Esquema 30).



Esquema 30. Estrategias sintéticas para la construcción del anillo B.

Otra metodología utilizada para la construcción del anillo B, consistió en una ciclación tipo Pummerer a partir del ion tionio **138**, derivado de la condensación de la *N*-bencilglioxiamida **139** y derivados de 3-mercaptopropanoato **140**.⁴⁶ Un acoplamiento posterior entre el ácido carboxílico y el alcohol del intermediario **137** dio lugar a la formación del anillo F de las ecteinascidinas (Esquema 31).



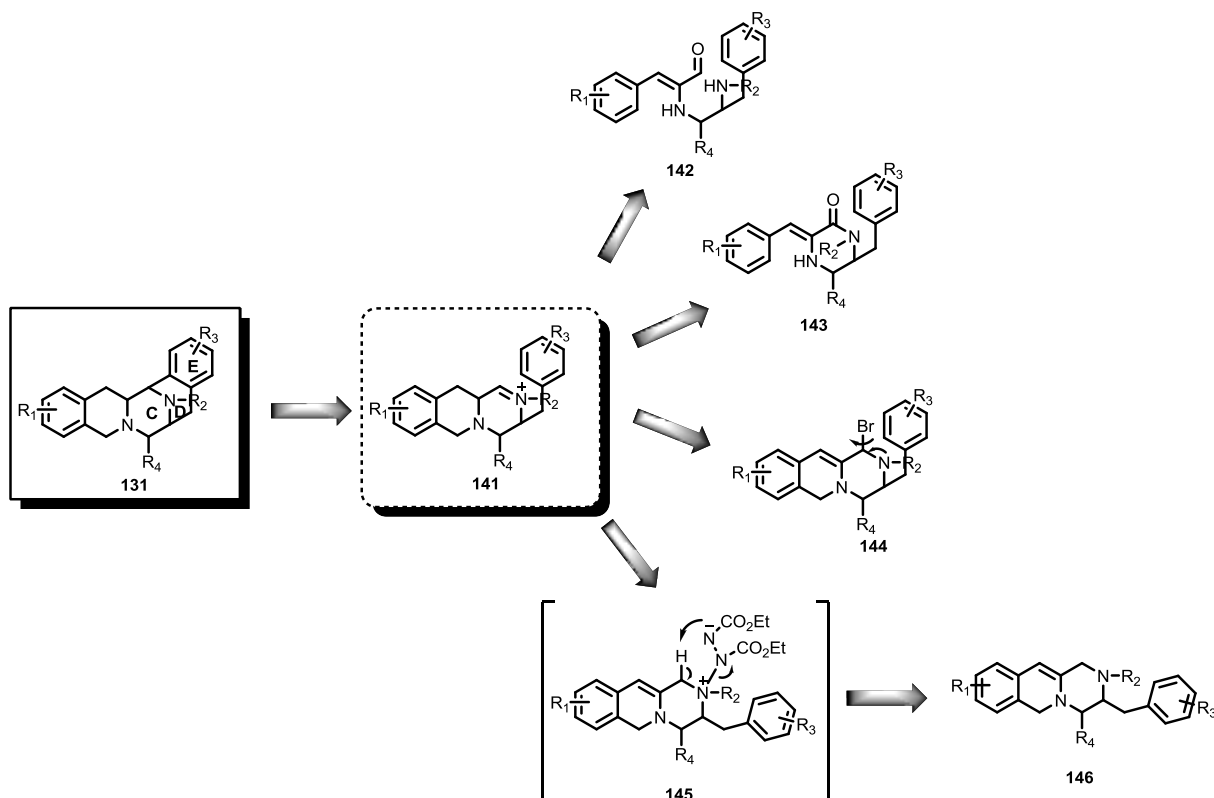
Esquema 31. Ciclación tipo Pummerer para la construcción del anillo B.

El sistema trícíclico que contiene el sistema de anillos CDE, por lo general se genera a través de una ciclación tipo Pictet-Spengler con el ion iminio intermediario **141**. Esta reacción toma ventaja de la reactividad natural de los sistemas aromáticos poli-oxigenados y ricos en electrones, para la reacción con un ión iminio. El ion iminio **141** puede provenir de la condensación intramolecular de un aldehído y una amina como en el intermediario **142**, de la

⁴⁵ (a) Danishefsky, S. J.; Zhou, B.; Guo, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2043-2046. (b) Endo, A.; Masanao, Y. A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554. (c) Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4876-4879.

⁴⁶ Smith, L. H. S.; Nguyen, T. T.; Sneddonb, H. F.; Procter, D. J. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 10821-10823.

reducción de un grupo carbonilo **143**,^{44,47} a partir de la eliminación de un buen grupo saliente por lo general un halógeno **144**, proveniente de una halogenación alílica;⁴¹ o bien, a partir de la deshidrogenación mediada por dietilazodicarboxilato, del intermediario **146** (Esquema 32).⁴⁸



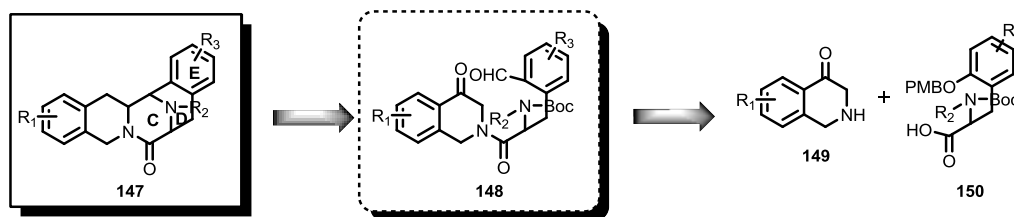
Esquema 32. Estrategias sintéticas para la construcción del sistema de anillos CDE.

Otra metodología descrita para la construcción del sistema de anillos CDE, utiliza una reacción de Mannich intramolecular sobre el intermediario **148**, el cual se genera mediante el acoplamiento de la amina **149** y el ácido carboxílico **150** (Esquema 33).^{44,49}

⁴⁷ (a) Fishlock, D.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9594-9600. (b) Dong, W.; Liu, W.; Liao, X.; Guan, B.; Chen, S.; Liu, Z., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5363-5368. (c) Liu, W.; Dong, W.; Liao, X.; Yan, Z.; Guan, B.; Wang, Y.; Liu, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *21*, 1419-1421. (d) Yokoya, M.; Shinada-Fujino, K.; Saito, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2446-2449.

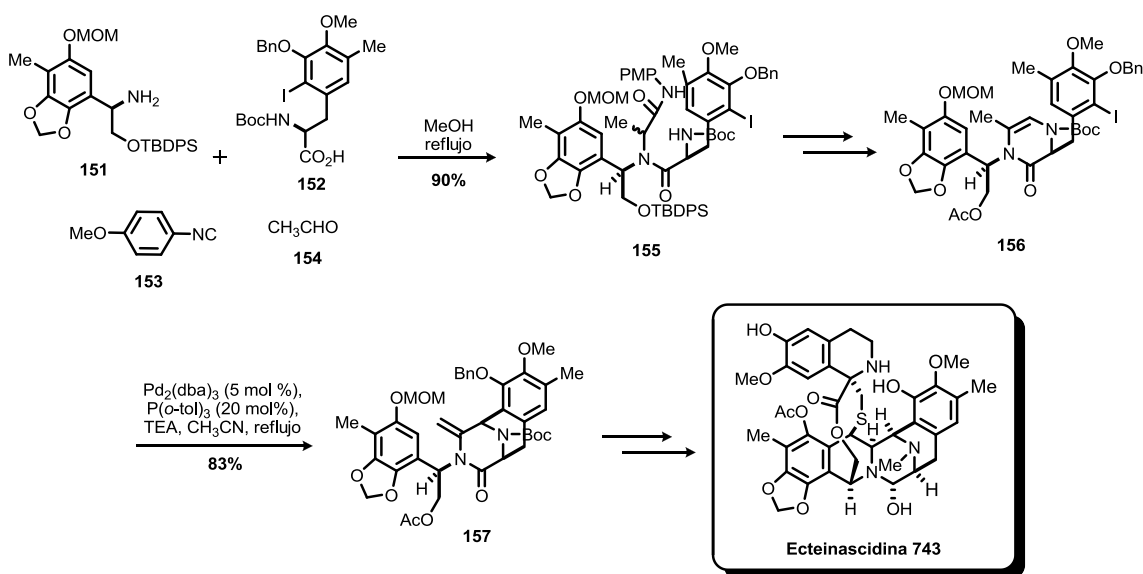
⁴⁸ Vincent, G.; Chen, Y.; Lane, J. W.; Williams, R. M. *Hererocycles*, **2007**, *72*, 385-398.

⁴⁹ (a) Danishefsky, S. J.; Zhou, B.; Edmonson, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2029. (b) Danishefsky, S. J.; Zhou, B.; Guo, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2043-2046. (c) Chan, C.; Heid, R.; Zheng, Sh.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuchi, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4596-4598.



Esquema 33. Construcción del sistema de anillos CDE a través de una reacción de Mannich intramolecular.

El anillo D del sistema anular CDE también puede ser construido utilizando una reacción de Heck intramolecular. Esta estrategia fue utilizada en la síntesis de la Ecteinascidina 743.⁵⁰ Dicha metodología tomó ventaja de las bondades de la reacción de multicomponentes de Ugi, la cual le permitió acceder al intermediario altamente funcionalizado **155**, que por transformaciones posteriores llevó a la formación de la enamida **156**, intermediario necesario para llevar a cabo la reacción de Heck intramolecular y formar el anillo D. (Esquema 34).

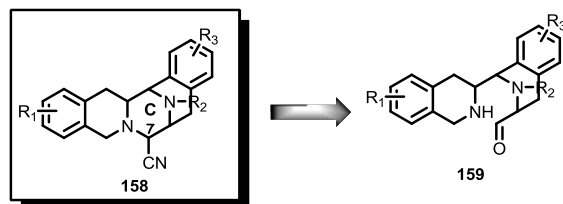


Esquema 34. Síntesis de la Ecteinascidina 743 a través de una reacción de multicomponentes de Ugi acoplada a una reacción de Heck intramolecular.

El núcleo pentacíclico de estos productos naturales también ha sido ensamblado en las etapas finales de la síntesis, a través de la formación del anillo C.⁴⁴ La mayoría de las metodologías reportadas para la formación de este anillo consisten en una reacción de condensación intramolecular entre una amina y un aldehído, derivado de la oxidación de un

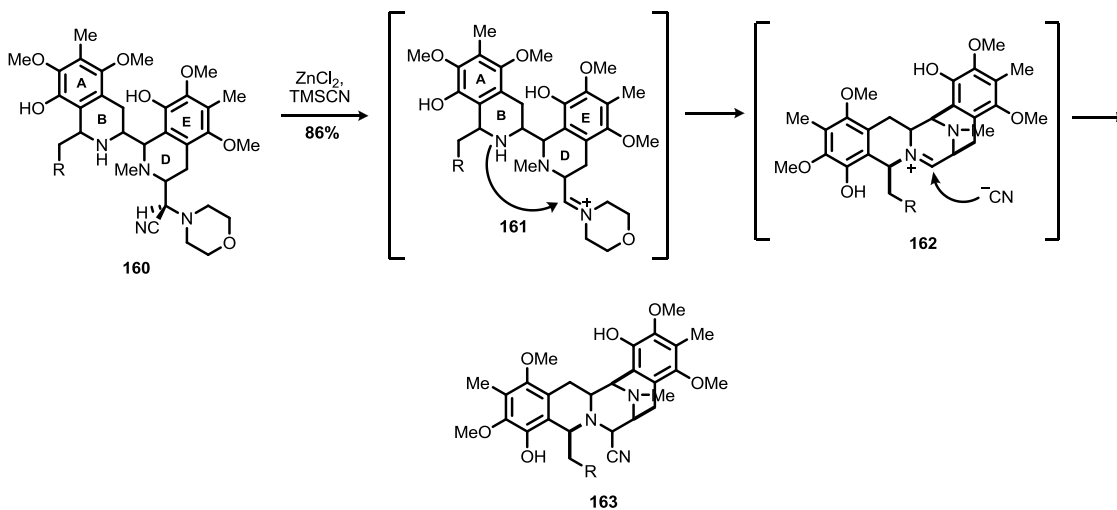
⁵⁰ Endo, A.; Masanao, Y. A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554.

alcohol, que con la posterior adición de cianuro, introduce el grupo nitrilo en el carbono 7, el cual es característico en las saframocinas (Esquema 35).



Esquema 35. Construcción del anillo C.

Otra metodología para formar el anillo C a partir de bis-tetrahidroisoquinolinas fue reportada por Myers,⁵¹ y consiste en la formación del ión iminio **162**. Este iminio se forma a partir de la eliminación del grupo ciano por parte del grupo morfolino para generar el iminio **161**, que es atrapado por el grupo amino para generar el iminio **162**, con la concomitante eliminación de la sal de morfolino. La captura del iminio **162** por un cianuro genera el sistema pentacíclico **163** (Esquema 36).



Esquema 36. Construcción del anillo C.

⁵¹ (a) Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829. (b) Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322-3327. (c) Myers, A. G.; Kung, D. W.; Zhong, B. Y.; Movassaghi, M.; Kwon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8401-8402.

A pesar de que una serie de estudios sintéticos muy elegantes para estos alcaloides pentacíclicos se han descrito hasta la fecha, la mayoría de ellos describen secuencias de reacción largas y complejas. Por lo tanto, aún hay espacio para el desarrollo de metodologías sintéticas que den acceso a estos productos naturales o análogos a estos, de manera práctica y a bajo costo.

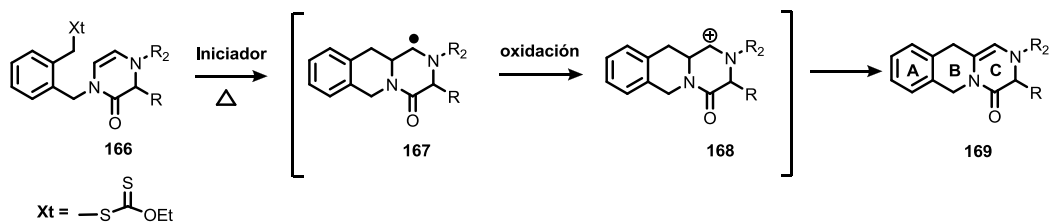
3. SÍNTESIS DEL SISTEMA ABC DE LOS ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN RADICAL-OXIDATIVA

3.1 Planteamiento del problema

Por muchos años la síntesis de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos ha atraído la atención de un gran número de químicos sintéticos; esto debido a la potente actividad anticancerígena y antibiótica que dichos compuestos despliegan.

Por otro lado, las ciclaciones vía radicales libres se han convertido en metodologías muy útiles para la construcción de moléculas complejas. Durante las últimas dos décadas, los xantatos han demostrado ser muy eficientes en los procesos de formación de enlaces carbono-carbono bajo condiciones radicalarias, libres de estaño. El proceso ofrece muchas ventajas, entre las cuales resaltan: la ausencia de metales pesados, la posibilidad de llevar a cabo adiciones inter- e intramoleculares a olefinas no activadas y la posibilidad de combinar la reacción radicalaria con procesos iónicos. Es decir, el radical derivado de la adición sobre una olefina puede ser oxidado en presencia de un agente oxidante para generar un carbocatión, el cual, puede ser atrapado por un nucleófilo o simplemente, eliminar un protón y generar una doble ligadura. A este proceso se le conoce como reacción radical-oxidativa. Dichos procesos combinan las bondades de las reacciones radicalarias con los procesos iónicos, convirtiéndolos en poderosas herramientas sintéticas.

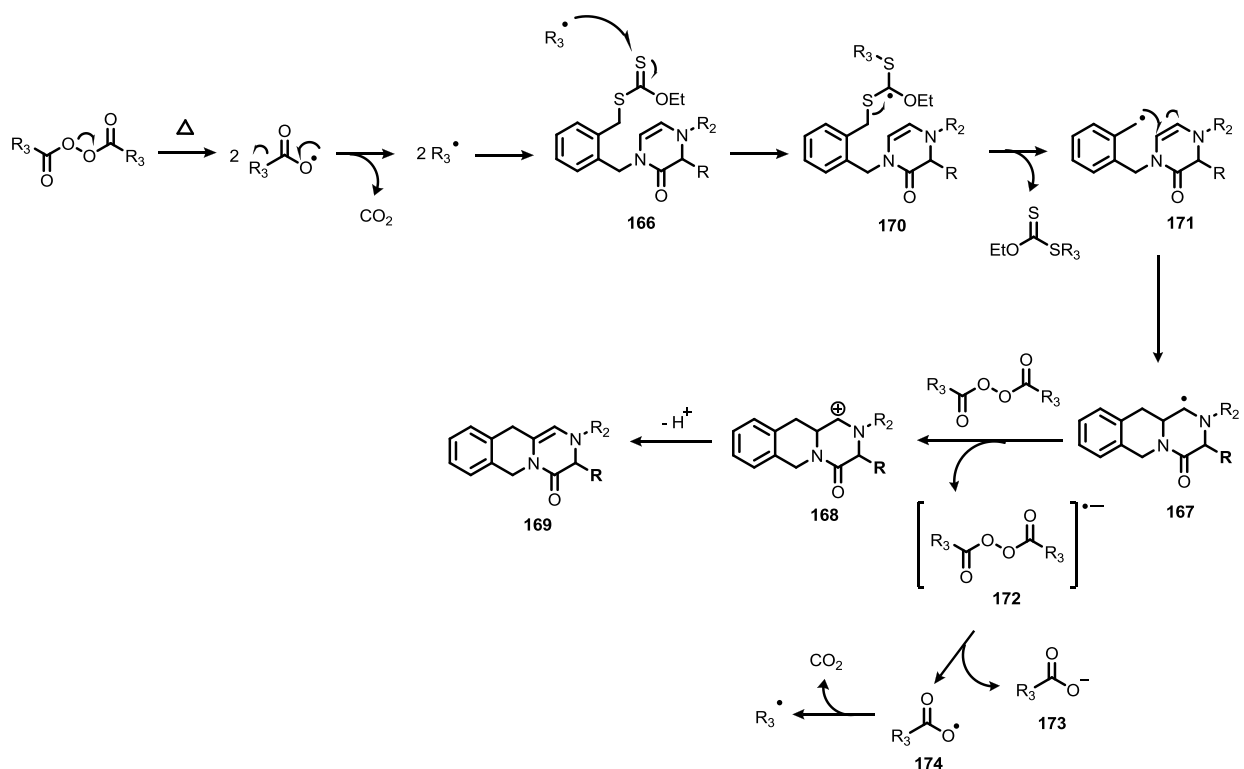
Dentro de este contexto, en el presente trabajo se planteó la posibilidad de construir el sistema de anillos ABC **169** de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos, a través de una reacción radical oxidativa 6-*exo* del xantato **166**, como se muestra en el esquema 37.



Esquema 37. Propuesta sintética para la obtención del sistema de anillos ABC.

La reacción iniciará con la fragmentación térmica del peróxido orgánico que generará un radical alquilo R₃, por la pérdida de una molécula de dióxido de carbono (Esquema 38). Este

radical alquilo se adicionará al átomo de azufre del tiocarbonilo del grupo xantato **166** y formará el radical terciario **170**, que después de una β -fragmentación generará el radical bencílico **171**. Se espera que este radical bencílico se adicione de forma 6-*exo* sobre la doble ligadura de la enamida y genere el radical secundario **167**, el cual en principio se puede oxidar al carbocatión **168** por efecto de la reducción del peróxido orgánico y formar el sistema tricíclico **169**, por pérdida de un protón. El peróxido reducido se fragmentará a un carboxilato **173** y a un radical oxicarbonilo **174**, el cual por pérdida de una molécula de dióxido de carbono regenerará el radical R_3 que entrará nuevamente a la cadena.



Esquema 38. Mecanismo de la reacción radical oxidativa.

Para la optimización de la reacción se planeó probar varias condiciones de reacción. Entre las cuales están evaluar diferentes peróxidos orgánicos como peróxido de dilauroilo, dicumilo, benzoilo o di-*t*-butilo. Se debe tener en cuenta que el primer paso de la reacción radical-oxidativa, corresponde a la generación del radical y adición sobre la doble ligadura. Si el uso de estos peróxidos como iniciadores y oxidantes no dieran el producto esperado, estos se podrían combinar con reactivos como el hidruro de tributilestaño o tris(trimetil)silililano que se sabe son muy eficientes para la generación de radicales. Si el paso de oxidación del radical al carbocatión **168** no se lleva a cabo eficientemente con peróxidos orgánicos, se podrían utilizar sales de cobre (II) como co-oxidantes.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

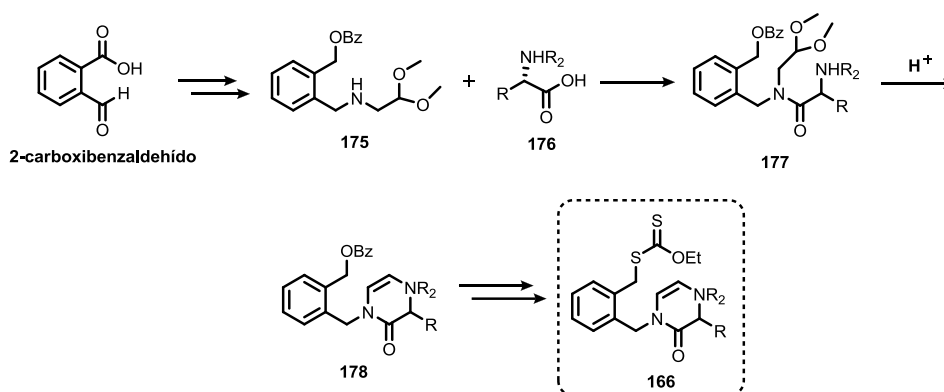
- Desarrollar una metodología para construir el sistema de anillos ABC **169** que se encuentra presente en los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos, a través de una reacción radical oxidativa como se muestra en el esquema 37.

3.2.2 Objetivos específicos

- Preparar los xantatos bencílicos **166** con diferentes sustituyentes en el grupo R, mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre los correspondientes mesilatos o tosilatos y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la reacción radical-oxidativa sobre los xantatos **166** y obtener el sistema de anillos ABC **169**.

3.3 Discusión de resultados

La ruta sintética planteada para la obtención de los xantatos **166**, se muestra en el esquema 39. Primeramente, se llevaría a cabo la síntesis de la amina **175** a partir del 2-carboxibenzaldehído. Posteriormente el acoplamiento de la amina **175** con diferentes aminoácidos **176** generaría el acetal **177**. Se emplearán diferentes aminoácidos con la finalidad de incorporar diferentes grupos sustituyentes en el producto tricíclico final. Una vez sintetizado el acetal **177**, se llevaría a cabo la formación de la pirazinona **178** a partir de la ciclación en medio ácido del acetal con la amina protegida del intermediario **177**, seguido de la hidrólisis del benzoato, formación del mesilato o tosilato y sustitución por la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo, para obtener el xantato **166**.



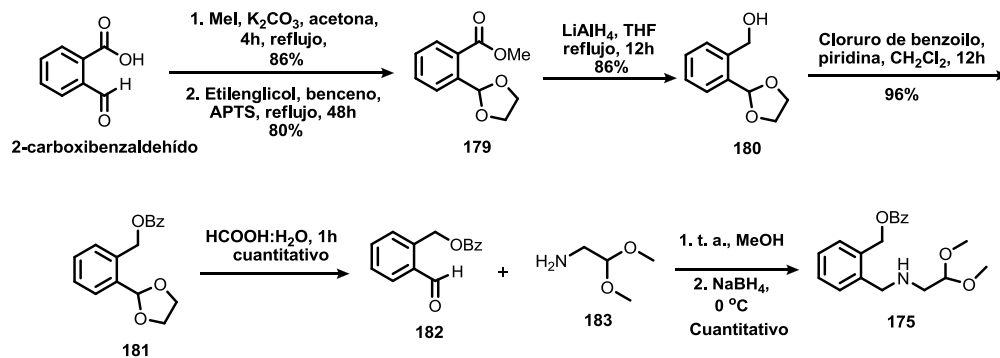
Esquema 39. Propuesta sintética para la obtención de los xantatos **166**.

Basándose en lo anterior, se procedió a la síntesis de la amina **175**. Partiendo del 2-carboxibenzaldehído se llevó a cabo la formación del éster de metilo⁵² en un 86% de rendimiento, seguido de la protección del aldehído con etilenglicol obteniendo el acetal **179**⁵³ en un 80% de rendimiento. Posteriormente, el éster se redujo con hidruro de litio y aluminio al alcohol bencílico **180**,⁵⁴ seguido de la protección con cloruro de benzoilo para generar el benzoato **181**. Una vez obtenido el benzoato se desprotegió el acetal en medio ácido para obtener el aldehído **182**, que después de una aminación reductiva con el aminoacetaldehído dimetilacetal **183** generó la amina **175** (Esquema 40).

⁵² Gaenzler, F. C.; Guo, C.; Zhang, Y.-W.; Azab, M. E.; Salem, M. A. I.; Fan, D. P.; Smith, M. B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8781-8785.

⁵³ Brown, C.; Sargent, M. V. *J. Chem. Soc. C: Organic*. **1969**, 1818-1820.

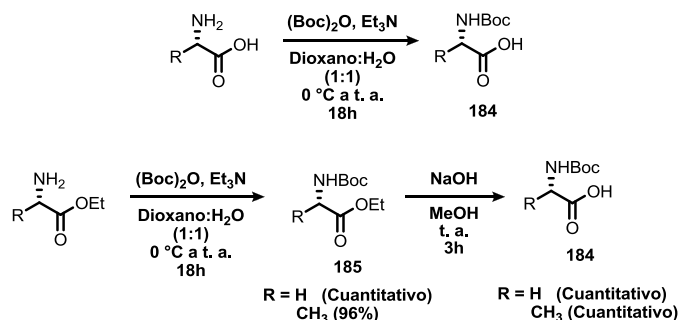
⁵⁴ Perlmutter, H. D.; Lalancette, R. A.; Robertiello, A.; Bowen, D. V. *Tetrahedron. Lett.* **1980**, *21*, 817-818.



Esquema 40. Ruta sintética para la preparación de la amina **175**.

Por otra parte, se llevó a cabo la protección de diversos aminoácidos con di-*tert*-butildicarbonato para obtener los correspondientes *N*-Boc-aminoácidos **184** y los rendimientos se presentan en la tabla 1. En el caso de glicina y alanina se partió de los correspondientes ésteres de etilo por lo que primeramente se llevó a cabo la protección y posteriormente la hidrólisis para obtener los correspondientes ácidos carboxílicos.

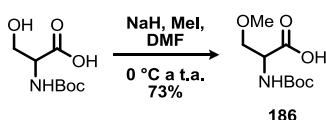
Tabla 1. Preparación de los aminoácidos **184**.



Aminoácido	R	Rendimiento (%)
L-triptófano		70
L-fenilalanina	CH ₂ Ph	84
L-valina	CH(CH ₃) ₂	85
L-O-metiltirosina		91

Por otra parte, también se preparó el éter de metilo **186** derivado de la L-serina. Esto se llevó a cabo pensando en que en las etapas previas a la construcción del xantato **166** involucra la hidrólisis del benzoato **178** y formación de un mesilato, reacción donde se podría también formar el mesilato en la parte del hidroxilo de la serina, lo cual, no sería lo más adecuado. Por lo

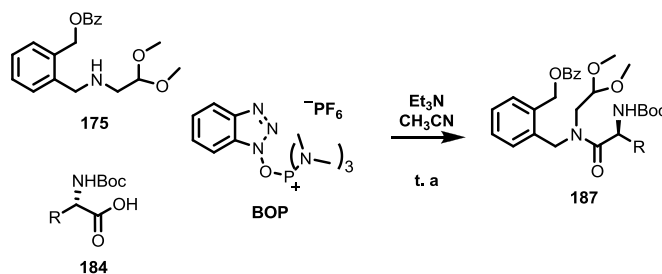
tanto, la metilación se llevó a cabo con hidruro de sodio como base y yodometano como agente alquilante, como se muestra en el esquema 41.

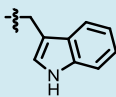


Esquema 41. Metilación de la *N*-Boc-serina.

Una vez obtenidos los aminoácidos necesarios, se llevó a cabo el acoplamiento con la amina **175** para obtener los acetales **187** (Tabla 2). Para estas reacciones se utilizó el benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP) como agente de acoplamiento. Este agente de acoplamiento se eligió con el fin de evitar la epimerización del centro quiral del aminoácido, que normalmente ocurre cuando se utilizan carbodiimidas (ej, dicitclohexilcarbodiimida DCC, diisopropilcarbodiimida DIC). Sin embargo, el acoplamiento sólo se efectuó satisfactoriamente en el caso de la *N*-Boc-serina y la *N*-Boc-fenilalanina, en los demás casos no hubo reacción.

Tabla 2. Acoplamiento para la obtención de los acetales **187**.

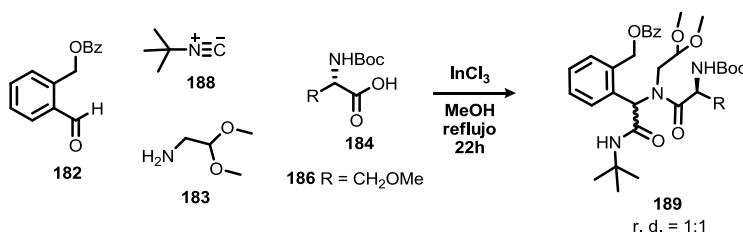


Aminoácido	R	Rendimiento (%)
<i>N</i> -Boc-glicina	H	No hubo reacción
<i>N</i> -Boc-alanina	CH ₃	No hubo reacción
<i>N</i> -Boc-triptófano		No hubo reacción
<i>N</i> -Boc-fenilalanina	CH ₂ Ph	88
<i>N</i> -Boc-valina	CH(CH ₃) ₂	No hubo reacción
<i>N</i> -Boc-serina	CH ₂ OH	76

En base a los resultados no muy alentadores, se pensó en una metodología alternativa para la obtención de los acetales tipo **177**, esta vez utilizando una reacción de multicomponentes de Ugi (Tabla 3). En este caso se empleó el aldehído **182**, el *t*-butilisonitrilo **188**, el aminoacetaldehído dimetilacetal **183** y los *N*-Boc-aminoácidos **184** y **186**, para obtener

los acetales **189**. Los resultados de la reacción de Ugi con los correspondientes aminoácidos se muestran en la tabla 3, los acetales se obtuvieron en una relación diastereoisomérica 1:1 dado que el nuevo estereocentro derivado de la reacción de Ugi se obtiene de forma racémica, en la ausencia de estereoinducción. El otro estereocentro presente en el acetal proviene de los L-aminoácidos **184** y **186**.

Tabla 3. Reacción de Ugi para la obtención de los acetales **189**.

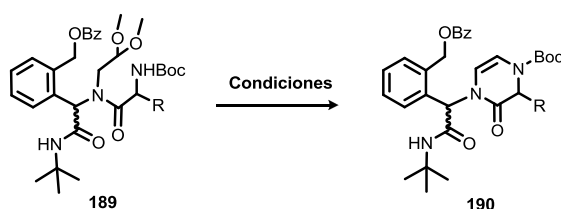


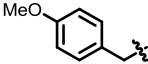
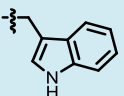
Aminoácido	R	Rendimiento (%)
<i>N</i> -Boc-fenilalanina	CH ₂ Ph (189a)	86
<i>N</i> -Boc-valina	CH(CH ₃) ₂ (189b)	88
<i>N</i> -Boc- <i>O</i> -metilserina	CH ₂ OMe (189c)	85
L- <i>O</i> -metiltirosina	 (189d)	75
<i>N</i> -Boc-glicina	H (189e)	81
<i>N</i> -Boc-alanina	CH ₃ (189f)	85
<i>N</i> -Boc-triptófano	 (189g)	76

Una vez obtenidos los aductos de Ugi, se llevó a cabo la preparación de las enamidas **190** y para ello se probaron diversas condiciones de reacción (Tabla 4). Inicialmente, con el acetal derivado de la fenilalanina se probó la ciclación en medio ácido usando diferentes proporciones de una mezcla de HCOOH:H₂O. Cuando se empleó una mezcla 1:1 y hasta 7:3 de HCOOH:H₂O no se observó ninguna reacción, sin embargo, cuando se aumentó la concentración de ácido fórmico a una proporción 8:2 (HCOOH:H₂O) se obtuvo la desprotección del grupo Boc en un 73% de rendimiento. Debido a que las condiciones ácidas previamente

probadas no resultaron ser las adecuadas para la obtención del intermediario deseado, se hizo una búsqueda en la literatura y se encontró una metodología para la desprotección de acetales usando yodo y acetona como disolvente.⁵⁵ Esta metodología resultó ser eficiente para la formación de la enamida **190**, con excepción de los acetales derivados de glicina y alanina, en los cuales los rendimientos fueron bajos. En el caso del acetal derivado del triptófano presentó la formación de varios productos en la cromatopla, posiblemente como productos de descomposición. Las enamidas se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1, los cuales en algunos de los casos fue posible separar por cromatografía en columna.

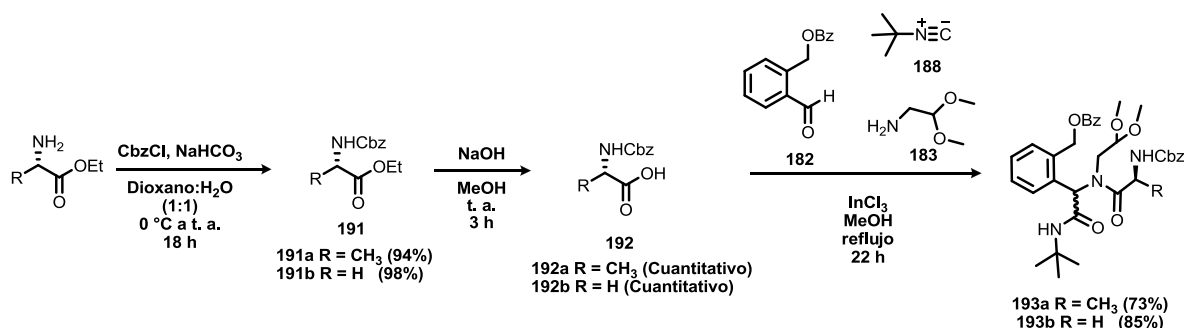
Tabla 4. Exploración de las condiciones de reacción para la obtención de las enamidas **190**.



R	Condiciones	Rendimiento (%)
CH ₂ Ph (190a)	HCOOH:H ₂ O (1:1), t.a.	No hubo reacción
	HCOOH:H ₂ O (7:3), t.a.	No hubo reacción
	HCOOH:H ₂ O (8:2), t.a.	73 (desprotección del grupo Boc)
	I ₂ , acetona, t. a., 1h	88
CH(CH ₃) ₂ (190b)	I ₂ , acetona, t. a., 1h	76
CH ₂ OMe (190c)	I ₂ , acetona, t. a., 1h	57
 (190d)	I ₂ , acetona, t. a., 1h	85
H (190e)	I ₂ , acetona, t. a., 1h	30
CH ₃ (190f)	I ₂ , acetona, t. a., 1h	26
 (190g)	I ₂ , acetona, t. a., 1h	Varios productos

⁵⁵ Sun, J. W.; Dong, Y. M.; Cao, L. Y.; Wang, X. Y.; Wang, S. Z.; Hu, Y. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.

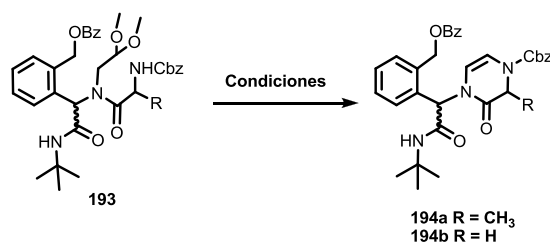
Debido a que los acetales derivados de glicina y de alanina, presentaron un bajo rendimiento en su conversión a la correspondiente enamina **190e** y **190f**, se decidió preparar sus derivados *N*-protegidos con cloroformiato de bencilo, **192a** y **192b**, para los mismos fines. La síntesis de estos derivados y su reacción de Ugi para obtener **193a-b**, se muestra en el esquema 42; ambos procesos procedieron con buen rendimiento.



Esquema 42. Síntesis de los acetales **193**.

Una vez obtenidos los acetales **193a-b** se probaron diversas condiciones de reacción para obtener las enamidas **194a-b** y los resultados se muestran en la tabla 5. Con el acetal derivado de alanina se probó primeramente la ciclación en medio ácido en una mezcla de HCOOH:H₂O (7:3) y no hubo reacción. Posteriormente, se aumentó la concentración de ácido fórmico usando una mezcla HCOOH:H₂O (8:2) y se obtuvo sólo un 30% de la enamida **194a**. Cuando se utilizaron 0.1 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente se obtuvo la enamida **194a** en un 99% de rendimiento. Establecidas estas condiciones de reacción se probaron con el derivado de glicina, obteniéndose la enamida **194b** en un 91% de rendimiento.

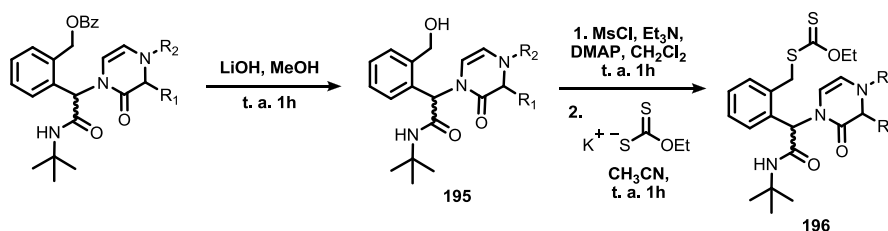
Tabla 5. Condiciones de reacción para la obtención de las enamidas **194**.

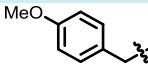


R	Condiciones	Rendimiento (%)
		194
CH₃	HCOOH:H ₂ O (7:3), t. a.	No hubo reacción
	HCOOH:H ₂ O (8:2), t. a.	30
	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , t. a. 1h	99
H	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , t. a. 1h	91

Una vez que se obtuvieron las enamidas **190a-d** y **194a-b**, se llevó a cabo la hidrólisis del benzoato usando hidróxido de litio y metanol como disolvente, obteniéndose buenos rendimientos de los correspondientes alcoholes **195** (Tabla 6). Una vez sintetizados los alcoholes bencílicos se llevó a cabo la síntesis de los correspondientes xantatos **196**. Para ello se sintetizaron los mesilatos a partir de la reacción de los alcoholes **195** con cloruro de metansulfonilo, trietilamina y cantidades catalíticas de DMAP. Se observó que en un lapso de una hora se consumió toda la materia prima, por lo que en seguida se evaporó el disolvente, seguido de la adición de acetonitrilo y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo para generar los correspondientes xantatos **196**. Extrañamente los xantatos derivados de glicina y alanina resultaron ser demasiado inestables por lo que no fue posible aislarlos.

Tabla 6. Síntesis de los xantatos **196**.



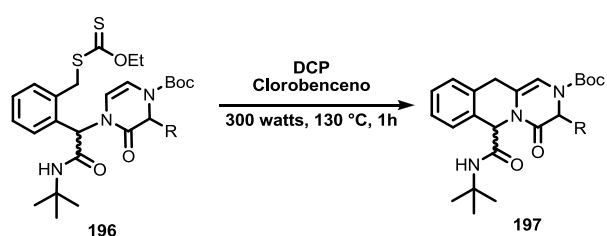
R ₁	R ₂	Rendimiento (%)		Rendimiento (%)	
		195a	195b	196a	196b
190a CH ₂ Ph	Boc	97	99*	196a	99
190b	Boc	99*		196b	81
CH(CH ₃) ₂					
190c CH ₂ OMe	Boc	72		196c	93
	Boc	95		196d	62
194a CH ₃	Cbz	95*		-	
194b H	Cbz	73*		-	

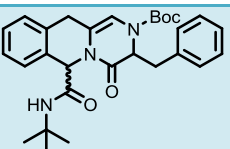
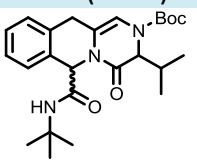
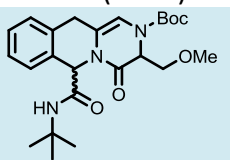
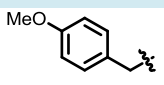
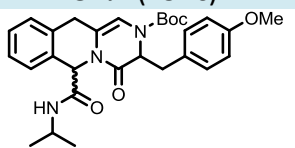
* Dichos compuestos no se aislaron del medio de reacción. Al término de la reacción de hidrólisis se evaporó el metanol, se adicionó el CH₂Cl₂ seguido de la adición del cloruro de metansulfonilo, trietilamina y DMAP, para llevar a cabo la formación del mesilato.

A continuación se procedió a buscar las condiciones para la reacción radical oxidativa intramolecular de los xantatos **196** y generar así los derivados tricíclicos **197**, con sustitución en el carbono α a la pirazinona (Tabla 7). El primer ejemplo se hizo utilizando el xantato derivado de fenilalanina, para lo cual se utilizó el peróxido de dicumilo (DCP) como iniciador y oxidante, y el clorobenceno como disolvente, el cual, tiene un punto de ebullición suficientemente alto (131 °C) para propiciar la fragmentación homolítica de dicho peróxido. También se utilizó irradiación de microondas con una potencia de 300 watts como fuente de calentamiento, con la

adición del peróxido orgánico (0.2 equivalentes) cada 10 minutos durante 1 hora. En el lapso de una hora se observó la completa desaparición de la materia prima, observándose la formación de un producto mayoritario, ligeramente más polar que la materia prima. Este producto se aisló y por el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear se encontró que correspondía al sistema tricíclico deseado **197** (Experimento 1). Una vez establecidas las condiciones de la adición radical-oxidativa se procedió a sintetizar los sistemas tricíclicos derivados de valina, del éter de metilo de serina y del derivado de tirosina. En el caso del xantato derivado de tirosina, se obtuvo además del sistema **197**, un producto más polar que no pudo ser identificado.

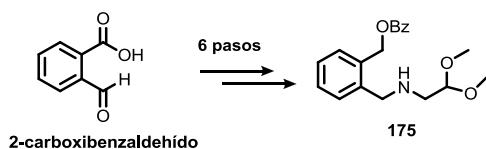
Tabla 7. Síntesis del sistema ABC **197**.



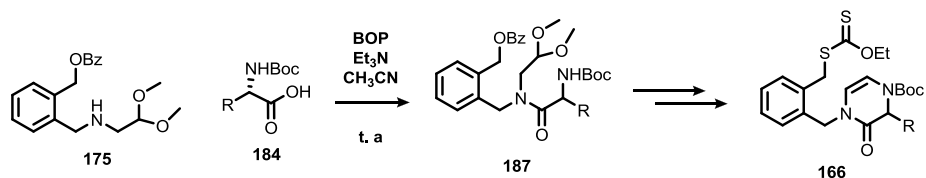
R ₁	Rendimiento (%) 197
CH ₂ Ph	 66% (197a)
CH(CH ₃) ₂	 64% (197b)
CH ₂ OMe	 51% (197c)
	 43% (197d)

3.4 Conclusiones

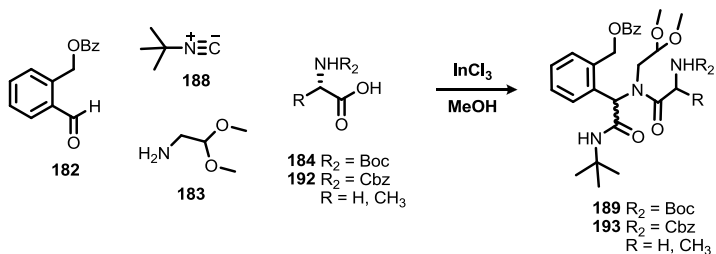
- Se desarrolló una metodología para la síntesis de la amina **175**, en 6 pasos de reacción a partir del 2-carboxibenzaldehído comercial.



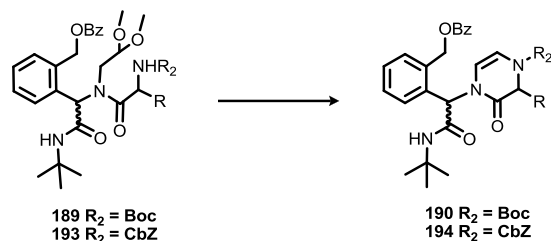
- No fue posible sintetizar los acetales tipo **187**, a partir del acoplamiento entre la amina **175** con los aminoácidos **184** utilizando BOP como agente de acoplamiento. Solo los derivados de fenilalanina y serina se obtuvieron en un 88 y 76% de rendimiento, respectivamente.



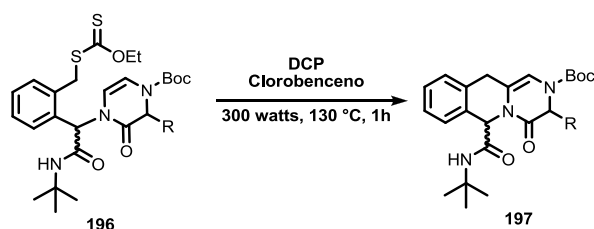
- Como resultado de lo anterior se planteó una metodología alternativa empleando una reacción de Ugi obteniéndose los acetales **189** ($R_2 = \text{Boc}$) y **193** ($R_2 = \text{Cbz}$) en buen rendimiento.



- Se obtuvieron las enamidas **190** y **194**, a partir de los acetales **189** y **193**, en donde los mejores rendimientos se lograron al emplear I_2 y acetona como disolvente para las enamidas **190**, y en el caso de las enamidas **194** se utilizó ácido trifluoroacético.



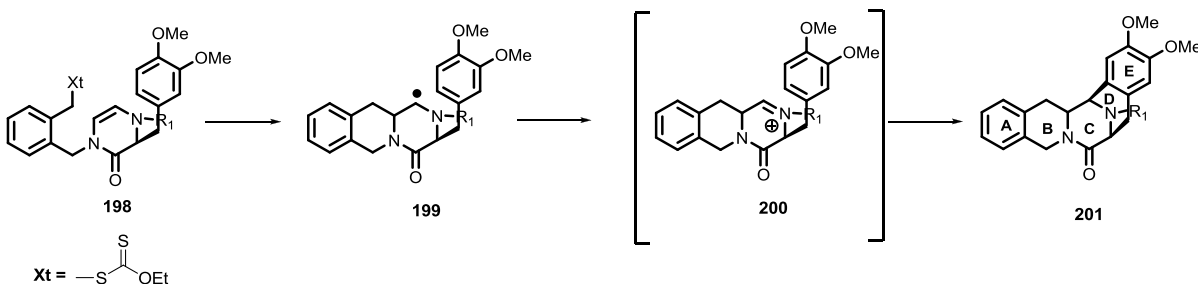
- La hidrólisis de los acetales llevó a la formación del alcohol **195** en rendimientos casi cuantitativos, el cual fue precursor de los xantatos **196**, los cuales se obtuvieron en buenos rendimientos (62-99%) a partir de la formación del mesilato seguido de la sustitución nucleofílica con la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo. Extrañamente, los xantatos derivados de alanina y glicina resultaron ser bastante inestables por lo que no fue posible aislarlos.
- Por último, se desarrolló una metodología eficiente para formar los sistemas tricíclicos **197** mediante una reacción radical oxidativa asistida con microondas a partir de los xantatos **196**, usando peróxido de dicumilo como iniciador y oxidante.



4. ESTUDIO HACIA LA SÍNTESIS DEL SISTEMA PENTACÍCLICO DE LOS ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN RADICAL-OXIDATIVA

4.1 Planteamiento del problema

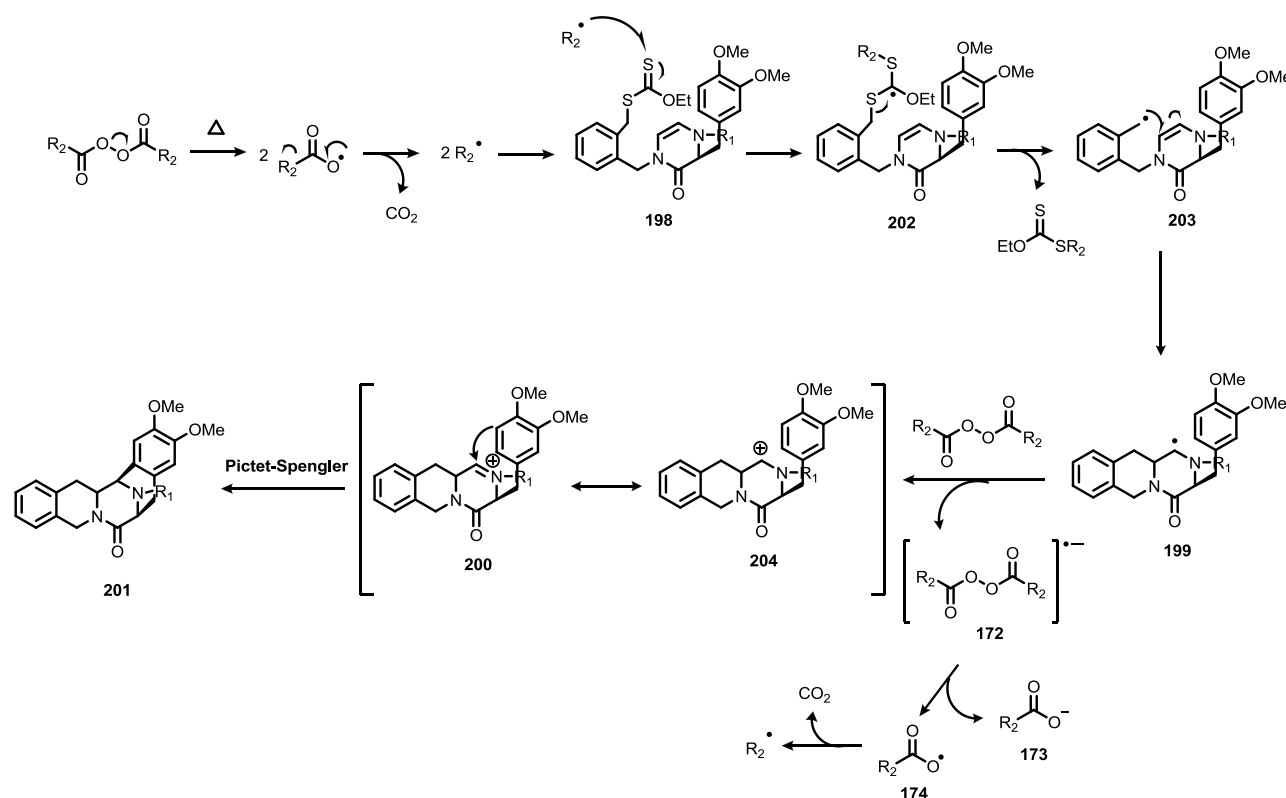
En el capítulo anterior se planteó la posibilidad de obtener el sistema ABC de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos a través de una reacción radical-oxidativa. Dado que la adición radicalaria y la posterior oxidación fue posible para la obtención de los sistemas tricíclicos **197**, se planteó la posibilidad de obtener el sistema pentacíclico base de estos alcaloides tetrahydroisoquinolínicos a través de una reacción radical-oxidativa seguida de una reacción de Pictet-Spengler intramolecular como se muestra en el esquema 43.



Esquema 43. Síntesis del sistema pentacíclico **201** a través de una reacción radical-oxidativa.

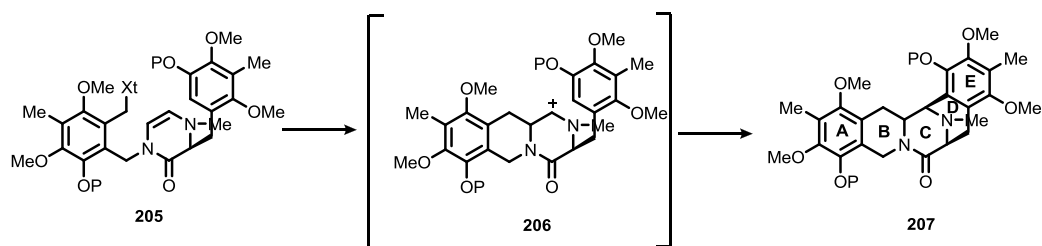
El mecanismo de reacción sería muy similar al planteado en el esquema 38 de la sección anterior, con la diferencia de que el ión iminio **200** generado después de la adición radical-oxidativa, sería atrapado por el anillo aromático para generar el sistema pentacíclico **201**. La reacción iniciaría con la fragmentación térmica del peróxido orgánico que generaría un radical alquilo R_2 , por la pérdida de una molécula de dióxido de carbono. Este radical alquilo se adicionaría al átomo de azufre del tiocarbonilo del grupo xantato **198** y formaría el radical terciario **202**, que después de una β -fragmentación generaría el radical bencílico **203**. Se espera que este radical bencílico se adicione de forma *6-exo* sobre la doble ligadura de enamida y genere el radical secundario **199**, el cual, se oxidará al iminio **200** por efecto de la reducción del peróxido orgánico y a su vez se espera que sea atrapado por el anillo aromático activado a través de una ciclación de Pictet-Spengler y forme el sistema pentacíclico **201**. El peróxido reducido se fragmentaría a un carboxilato **173** y a un radical oxicarbonilo **174**, el cual por

pérdida de una molécula de dióxido de carbono regeneraría el radical R_2 que entraría nuevamente a la cadena (Esquema 44).



Esquema 44. Mecanismo de reacción de la reacción radical-oxidativa para la formación del sistema pentacíclico **201**.

Una vez establecida la metodología de adición radical-oxidativa en el sistema **198**, se plantea también la posibilidad de obtener el sistema pentacíclico **207**, el cual contiene los anillos A y E con la funcionalización encontrada en los productos naturales de interés, a través de una reacción radical-oxidativa (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis del sistema pentacíclico **207** a través de una reacción radical-oxidativa.

De esta manera se sintetizaría el núcleo pentacíclico base de estos productos naturales a través de la construcción de los anillos B y D en una sola operación sintética.

4.2 Objetivos

4.2.2 Objetivo general

- Desarrollar una metodología para construir el sistema pentacíclico base que se encuentra presente en los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos a través de una reacción radical oxidativa como se muestra en el esquema 43.
- Establecida la metodología de adición de radicales, se procederá a la síntesis del sistema pentacíclico **207**, el cual contiene los anillos A y E con la funcionalización encontrada en los productos naturales de interés, como se muestra en el esquema 45.

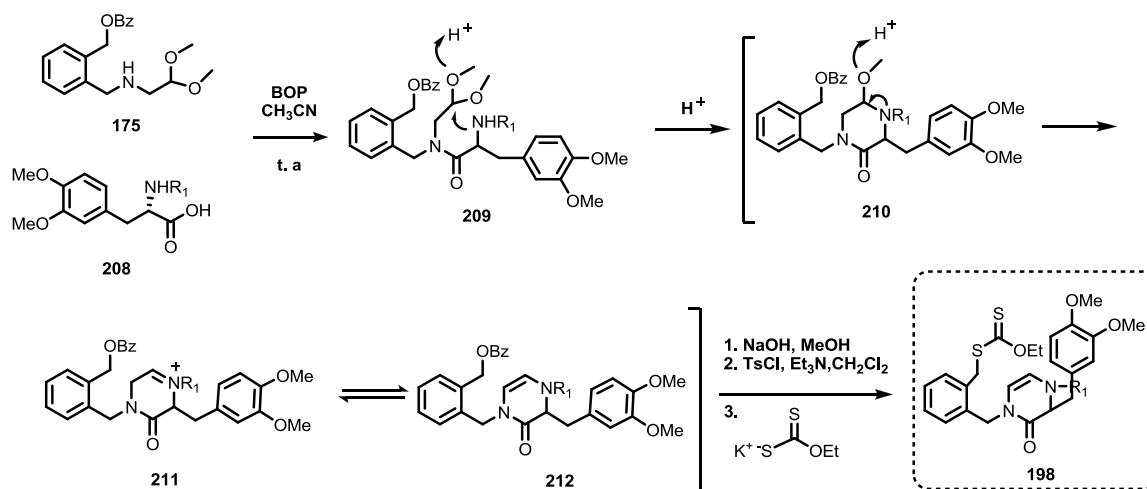
4.2.3 Objetivos específicos

- Preparar el xantato **198** mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el correspondiente tosilato y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la reacción radical-oxidativa sobre el xantato **198** y obtener el sistema pentacíclico **201**.
- Desarrollar una metodología para la obtención del xantato **205**.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la reacción radical-oxidativa sobre el xantato **205** y obtener el sistema pentacíclico **207**.

4.3 Discusión de resultados

4.3.1 Síntesis del sistema pentacíclico 201

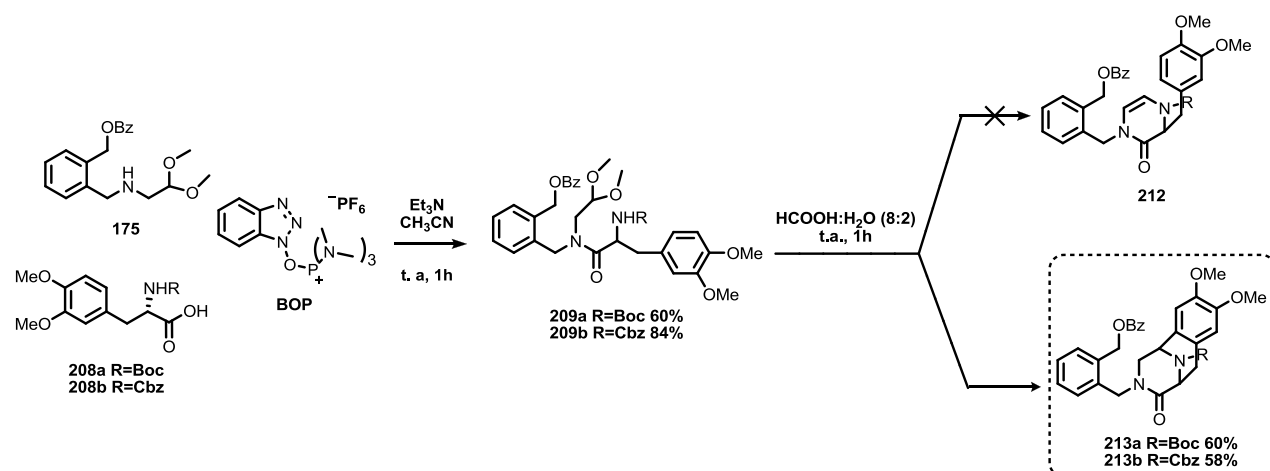
Para la síntesis del sistema pentacíclico **201**, se comenzó con la síntesis del xantato **198**. La ruta sintética planteada para la obtención de éste se muestra en el esquema 46. Inicialmente, se llevaría a cabo el acoplamiento de la amina **175**, previamente sintetizada (Esquema 41), con la 3-metoxi-*O*-metiltirosina **208** para obtener el acetal **209**. Una vez sintetizado el acetal **209** se llevaría a cabo la formación de la pirazinona **212** a partir de una ciclación en medio ácido. Se esperaba que en medio ácido se lleve a cabo la formación del hemiacetal **210**, seguido de la formación del iminio **211**, el cual, se tautomerizaría a la correspondiente pirazinona **212**. La hidrólisis del benzoato **212**, formación del tosilato y sustitución por la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo daría lugar al xantato **198**.



Esquema 46. Ruta sintética planteada para la obtención del xantato **198**.

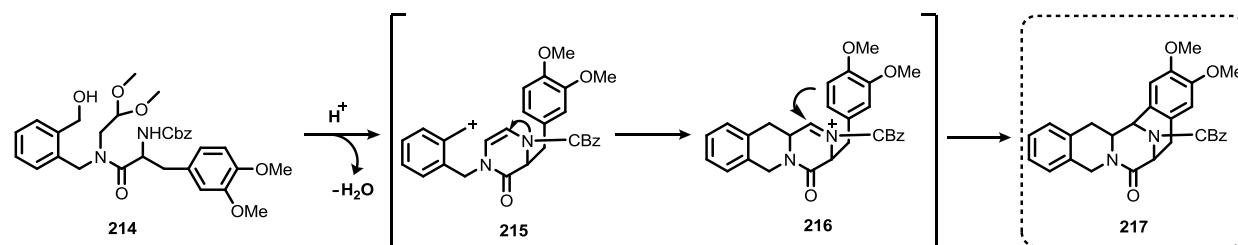
De esta manera, se procedió a la síntesis del acetal **209a**, el cual se obtuvo en un 60% de rendimiento a partir del acoplamiento entre la amina **175** y la *N*-Boc-3-metoxi-*O*-metiltirosina **208**, empleando BOP como agente de acoplamiento (Esquema 47). Una vez formado el acetal se intentó la ciclación a la pirazinona **212** usando una mezcla HCOOH:H₂O (8:2), sin embargo en lugar de la pirazinona **212** se obtuvo sorpresivamente el producto de ciclación Pictet-Spengler **213a** en un 60% de rendimiento. Esto se debió a que una vez formado el iminio **211**, este fue atrapado por el anillo aromático activado para generar el compuesto tricíclico **213a**. Debido este resultado, se pensó en preparar el acetal **209b** con el grupo amino protegido con Cbz, con la finalidad de hacer varias pruebas con diferentes ácidos y a diferentes temperaturas para lograr el objetivo deseado. Para ello se sintetizó el acetal protegido con Cbz **209b** en un 84% de

rendimiento. Una vez obtenido el acetal **209b** se llevaron a cabo varias pruebas para la obtención de la enamida **212**. La reacción se ensayó utilizando ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente, a temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. En el primer caso se observó nuevamente el producto de ciclación Pictet-Spenger **213b** en un 58% de rendimiento, mientras que a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ no hubo reacción. Posteriormente, se utilizó el ácido p-toluensulfónico y el ácido metansulfónico a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ en diclorometano, pero en ambos casos tampoco hubo reacción. Con los ácidos anteriores se hicieron pruebas usando acetona como disolvente a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y nuevamente no hubo reacción.

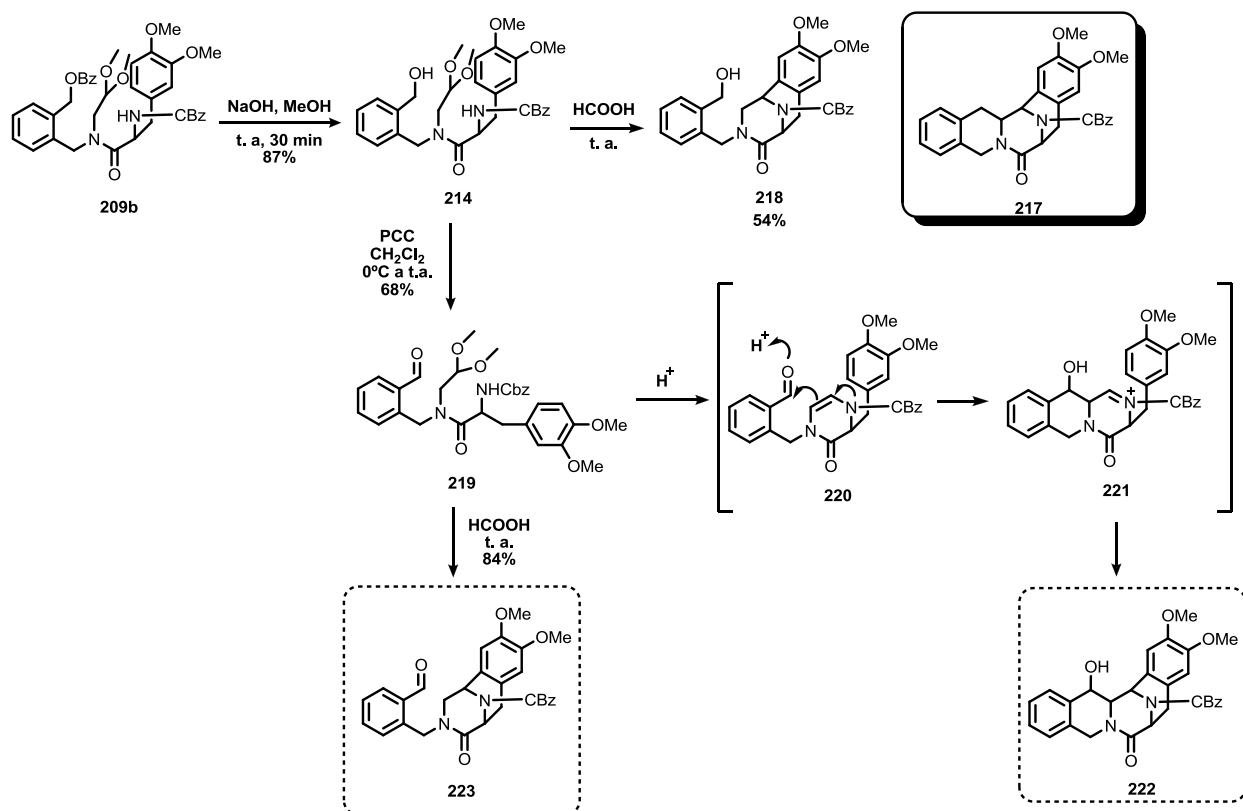


Esquema 47

Debido a los resultados anteriores y tomando en cuenta que el primer objetivo era la construcción del sistema pentacíclico **201**, se trabajó en una ruta alterna para la obtención de este sistema, la cual, consistía en efectuar una reacción en cascada catalizada por ácido a partir del alcohol **214**. Se esperaba que en un medio ácido se llevara a cabo la formación de la enamida y el carbocatión bencílico **215**, con la subsiguiente ciclación para obtener el iminio **216**, el cual a su vez sería atrapado por el anillo aromático activado para formar el sistema pentacíclico **217**, como se muestra en el esquema 48.

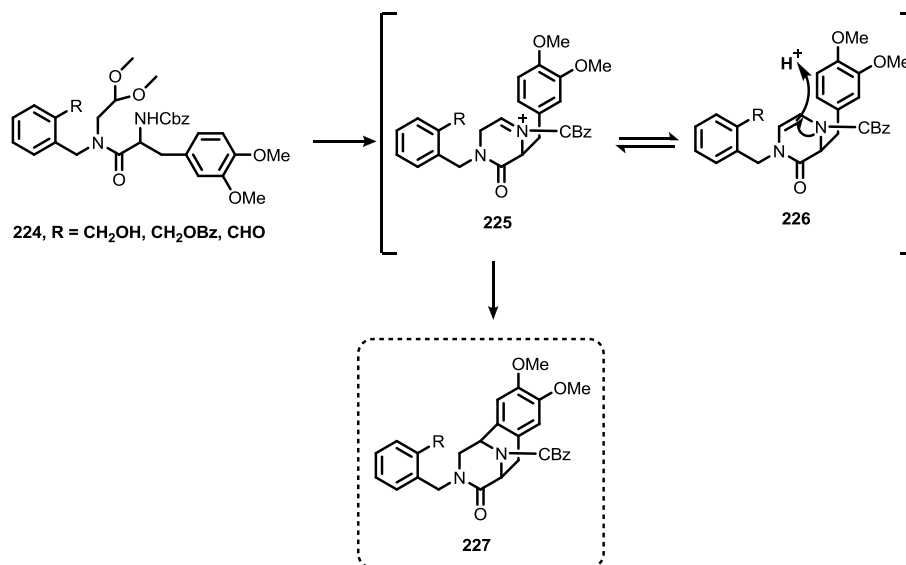

 Esquema 48. Ruta alterna para la obtención del sistema pentacíclico **217**.

El alcohol **214** se sintetizó en un 87% de rendimiento a partir de la hidrólisis del benzoato **209b**. Una vez sintetizado el alcohol **214** se probó la ciclación en ácido fórmico a temperatura ambiente obteniéndose el sistema tricíclico **218** en un 54% de rendimiento, producto de la ciclación Pictet-Spengler en lugar del sistema pentacíclico deseado **217**. Con el mismo objetivo se probó una reacción en cascada catalizada por ácido partiendo del aldehído **219** para construir el sistema pentacíclico **222**. Se esperaba que la ciclación en medio ácido de **220** diera lugar a la formación del iminio **221**, el cual sería atrapado por el anillo aromático para generar el sistema **222**. El aldehído **219** se sintetizó mediante la oxidación del alcohol **214** en un 68% de rendimiento; sin embargo, la ciclación catalizada por ácido nuevamente generó sólo el producto de ciclación Pictet-Spengler **223** (Esquema 49).



Esquema 49

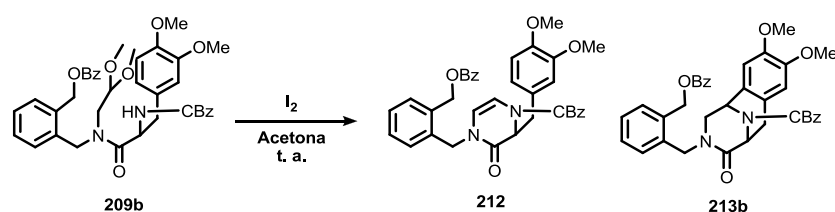
De lo anterior, fue obvio pensar que una vez formado el iminio **225**, éste es rápidamente atrapado por el anillo aromático para generar el sistema tricíclico **227** (Esquema 50). Sin embargo, se esperaba que este iminio se tautomerizara a la enamida **226**. En este punto se pensó que en el medio ácido la enamida podría estarse protonando para generar nuevamente el iminio **225**, el cual se ciclaba espontáneamente.



Esquema 50. Formación del sistema tricíclico **227**.

Para descartar la posibilidad de protonación de la enamida **226**, se llevó a cabo la desprotección del acetal bajo condiciones neutras empleando yodo y acetona como disolvente (Tabla 8).⁵⁵ Esta metodología fue previamente usada para la desprotección de acetales en la tabla 4. Sin embargo, empleando estas condiciones se obtuvo nuevamente el producto de ciclación Pictet-Spengler **213b**, lo cual, nos comprueba que en el proceso de desprotección del acetal, el iminio **225** es rápidamente atrapado por el anillo aromático para generar el sistema tricíclico **213b**, sin pasar por la enamida.

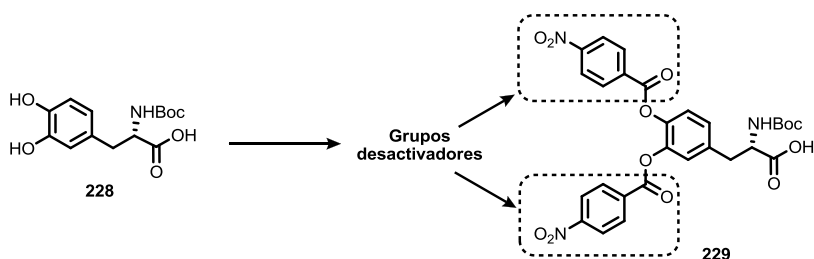
Tabla 8. Desprotección del acetal **209b** bajo condiciones neutras



Experimento	Condiciones	Rendimiento (%) (212:213b)
1	I_2 (0.1 equiv), t. a	No hubo reacción
2	I_2 (0.1 equiv), reflujo	No hubo reacción
3	I_2 (0.5 equiv), reflujo	0:63

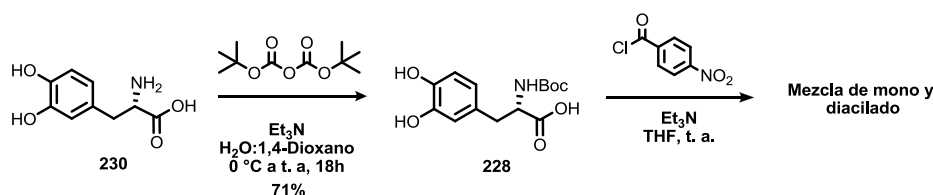
Con esto en mente, se planteó que una posible solución a este problema consistiría en la desactivación del anillo aromático para así evitar la ciclación entre este y el iminio **225**. Para ello

se propuso la acilación de los grupos hidroxilo del anillo aromático del aminoácido con un grupo electroattractor como el cloruro de *p*-nitrobenzoilo (Esquema 51).



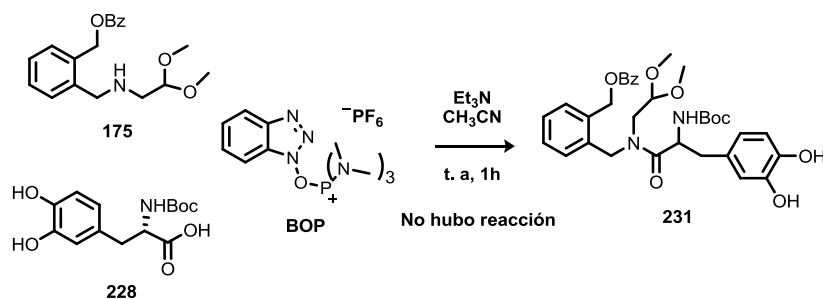
Esquema 51. Desactivación del anillo aromático del aminoácido **228**.

Lo anterior condujo a la síntesis del aminoácido **229**, partiendo de la protección de la 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina **230** y posterior acilación de los grupos hidroxilo con cloruro de *p*-nitrobenzoilo (Esquema 52). Sin embargo, se tuvieron problemas en el paso de acilación del *N*-Boc-aminoácido **228** debido a que se obtenían mezclas del producto mono y di-acilado lo cual dificultaba el proceso de separación.



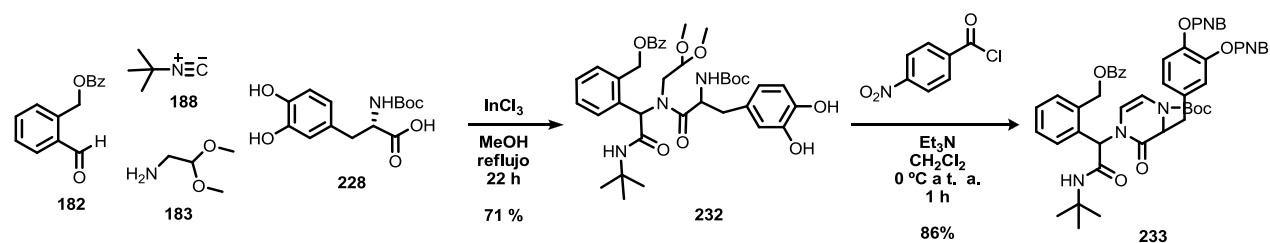
Esquema 52

Por otro parte se exploró la posibilidad de llevar a cabo primeramente una reacción de acoplamiento con la amina **175** y el aminoácido **228** para obtener el acetal **231** y posteriormente llevar a cabo la acilación de los grupos hidroxilo, ya que se consideró podría ser más fácil la separación de los productos acilados. Sin embargo, no hubo reacción en la etapa de acoplamiento empleando BOP (Esquema 53).



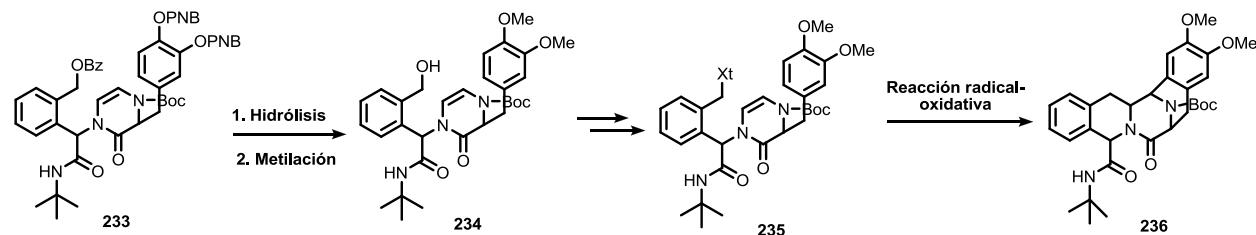
Esquema 53. Acoplamiento para la obtención del acetal **231**.

Debido a que no fue posible obtener el acetal **231** utilizando la metodología anterior, se probó una reacción de multicomponentes de Ugi entre el aldehído **182**, el aminoacetaldehído dimetilacetal **183**, el *t*-butilisonitrilo **188** y el *N*-Boc-aminoácido **228**, obteniéndose el aducto de Ugi **232** en un 71% de rendimiento (Esquema 54). Una vez obtenido el aducto de Ugi **232** se probó la reacción de acilación con el cloruro de *p*-nitrobenzoilo obteniéndose no sólo el producto de diacilación, sino que sorpresivamente se llevó a cabo también el proceso de desprotección-ciclación del acetal para obtener directamente la enamida **233** en un 86 % de rendimiento. Es posible que las condiciones ácidas generadas durante el proceso de acilación, favorecieran la desprotección del acetal con concomitante ciclación a la enamida. Con este resultado se confirmó la hipótesis de que la introducción de los grupos *p*-nitrobenzoilo disminuirían la reactividad del sistema aromático y permitirían la desprotonación del ión iminio para generar la amida **233**, antes de la reacción de Pictet-Spengler.



Esquema 54. Síntesis de la enamida **233**.

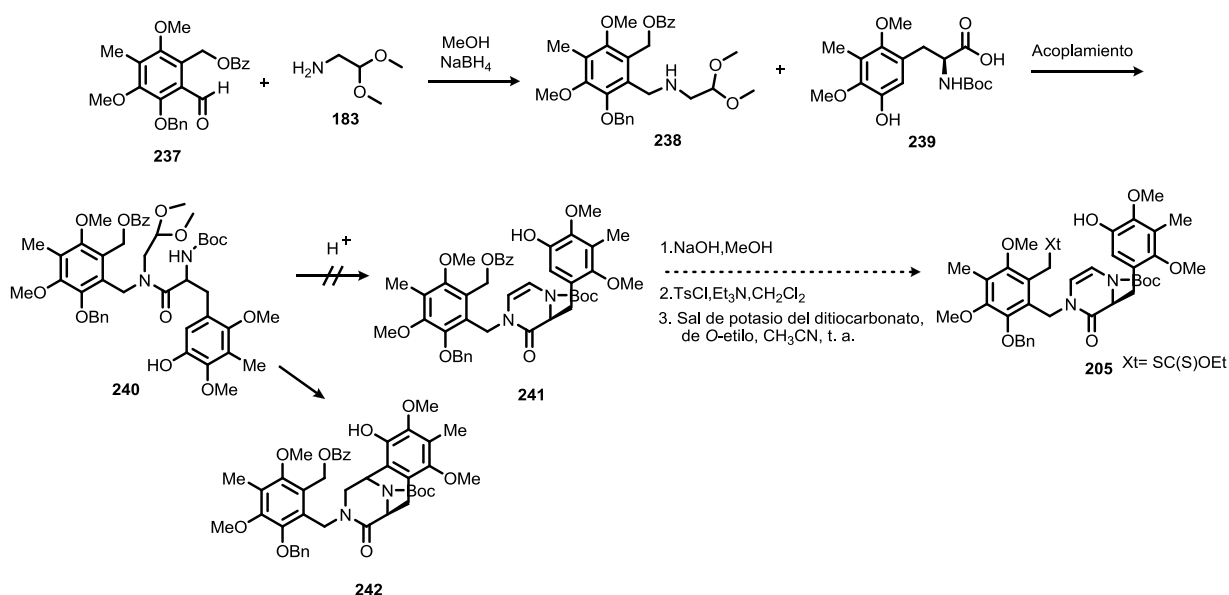
Se espera que la hidrólisis y alquilación del benzoato **233** genere el alcohol **234**, que con posterior formación del tosionato y sustitución por la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo generaría el xantato **235** (Esquema 55). La reacción radical-oxidativa podría dar lugar a la formación del sistema pentacíclico **236**. Este trabajo se continuará más adelante por el grupo de investigación, quedando hasta el momento como una perspectiva importante del presente trabajo.



Esquema 55. Ruta sintética para la síntesis del sistema pentacíclico **236**.

4.3.2 Estudios sintéticos para la preparación del sistema pentacíclico 207

Para la síntesis del sistema pentacíclico **207**, era necesario sintetizar primeramente el xantato **205** (Esquema 45), para lo cual originalmente se planteó la ruta sintética mostrada en el esquema 56. Se planteó llevar a cabo la aminación reductiva entre el aldehído hexasustituído **237** y el aminoacetaldehído dimetilacetal **183** para generar la amina **238**. El acoplamiento entre esta amina y el aminoácido **239** daría lugar al acetal **240** necesario para formar la pirazinona **241** a través de una ciclación catalizada por ácido. La hidrólisis del benzoato, formación del tosilato y sustitución nucleofílica con la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo, daría lugar a la formación del xantato **205**. Sin embargo, en base a los resultados anteriores se esperaba que el paso de formación de la pirazinona **241** no resultara, puesto que se llevaría a cabo la ciclación Pictet-Spengler para generar el sistema **242** con la presencia del sistema aromático fuertemente activado, por lo tanto, fue necesario replantear la ruta sintética para la obtención del xantato **205**.

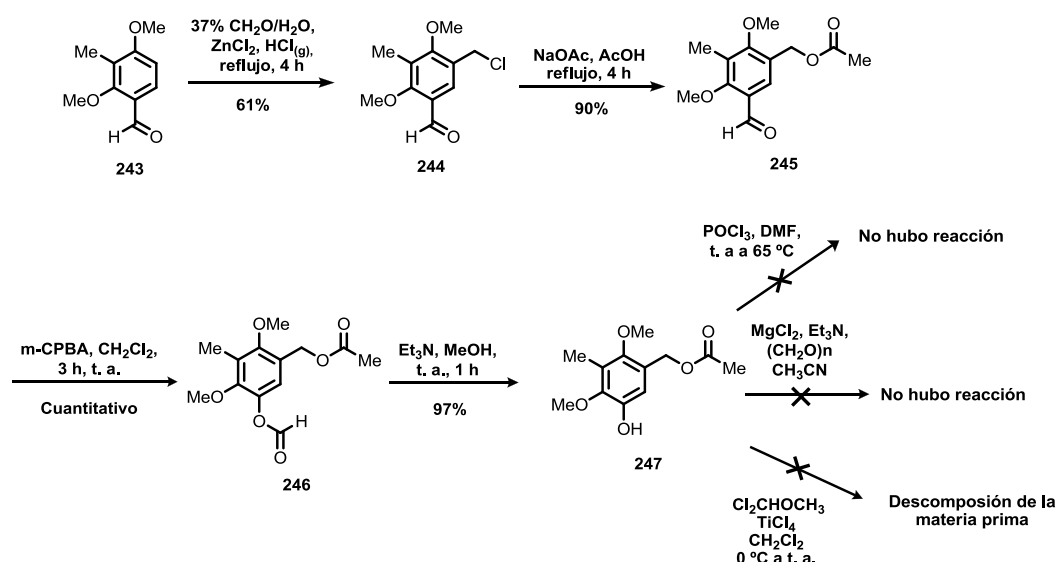


Esquema 56. Estrategia sintética propuesta para la síntesis del xantato **205**.

Sin embargo se inició con la preparación del aldehído hexasustituído **237**, ya que este introduciría el anillo A presente en los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos en la reacción radical oxidativa del esquema 37 del capítulo anterior. Para la síntesis de este aldehído se hicieron una gran variedad de pruebas las cuales se describen a continuación. Partiendo del 2,4-dimetoxi-3-metilbenzaldehído comercial, se llevó a cabo la clorometilación del anillo aromático usando formalina y cloruro de zinc como ácido de Lewis para obtener el clorometilbenzaldehído **244**⁵⁶

⁵⁶ Magnus, P.; Matthews, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476-12477.

en un 61% de rendimiento, que seguido de una reacción de sustitución con acetato de sodio dio lugar al acetato **245** (Esquema 57). Este a su vez se oxidó al formiato **246** mediante una reacción de Baeyer-Villiger utilizando ácido *m*-cloroperbenzónico, seguido de la hidrólisis con trietilamina en metanol para obtener el fenol **247** en un 97% de rendimiento. Una vez obtenido este intermediario se decidió intentar la formilación al correspondiente aldehído. Inicialmente, se probaron las condiciones clásicas de formilación de Vilmeier-Haack con oxiclорuro de fósforo y dimetilformamida, sin embargo no hubo reacción. Posteriormente, se intentó la formilación a través de una metodología reportada por Skattebol para la orto-formilación⁵⁷ de fenoles, que emplea paraformaldehído, cloruro de magnesio y trietilamina, sin embargo tampoco hubo reacción. También se probó la formilación a partir de un procedimiento descrito en la literatura, el cual, se reportó ser muy efectivo en la formilación de fenoles aromáticos altamente funcionalizados.⁵⁸ Esta metodología emplea como reactivos diclorometil metil éter y tetracloruro de titanio, sin embargo bajo estas condiciones se observó sólo la descomposición de la materia prima.



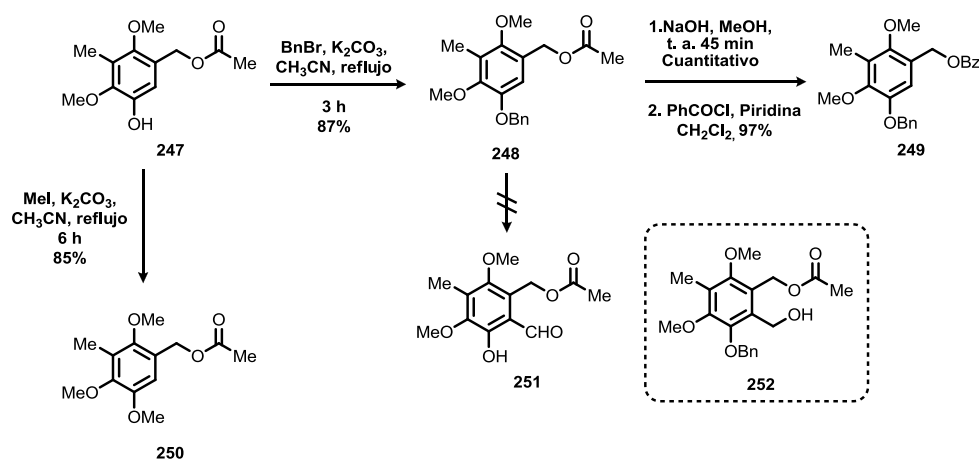
Esquema 57

En vista de los resultados obtenidos, se pensó en llevar a cabo la formilación en un intermediario más avanzado. Para esto, se alquilo el fenol **247** con bromuro de bencilo para generar el éter de bencilo **248**, sobre el cual se llevaron a cabo varios intentos de formilación con el fin de obtener el aldehído **251** (Esquema 58). Inicialmente se ensayó la formilación de Vilsmeier-Haack con oxiclорuro de fósforo y dimetilformamida, obteniéndose solamente el

⁵⁷ Skattebol and Hofsløkken, *Acta Chemica Scandinavica*, **53**, 1999, 258-262

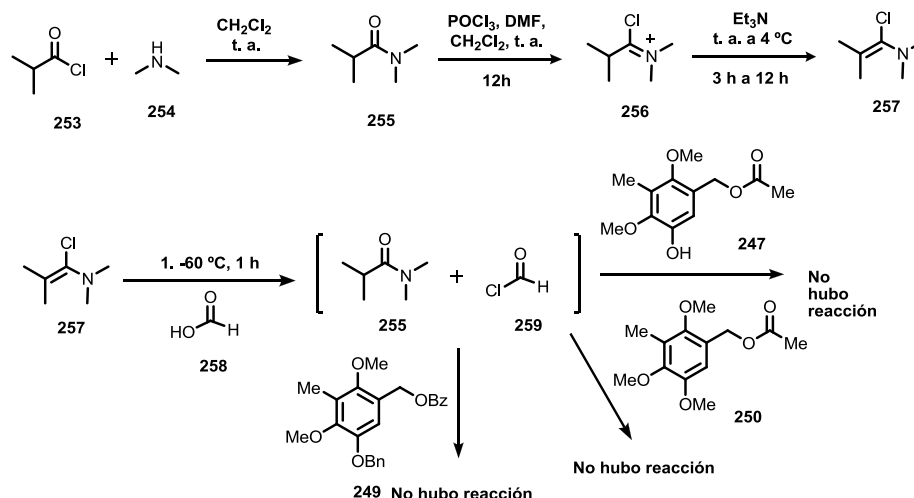
⁵⁸ Garcia, O.; Nicolas, E.; Albericio, F. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 4961-4963.

producto derivado de la hidrólisis del grupo acetato. Por otra parte, se intentó generar el alcohol bencílico **252** a través de la sustitución aromática electrofílica del anillo aromático con paraformaldehído y un ácido de Lewis, como cloruro de zinc y cloruro de dietilaluminio; desafortunadamente, en ambos casos nuevamente se produjo la hidrólisis del grupo acetato. Por otra parte, también se sintetizó el éter de metilo **250** a través de la alquilación del fenol **247** con yodometano. Sobre este intermediario se probó la formilación de Vilsmeier-Haack, sin embargo tampoco hubo reacción. Por último, se ensayó la formilación de Vilsmeier-Haack utilizando oxiclorigenato de fósforo sobre el benzoato **249**, sintetizado a través de la hidrólisis del acetato **248** seguido por la benzoilación del fenol resultante, sin embargo, tampoco se observó reacción alguna.

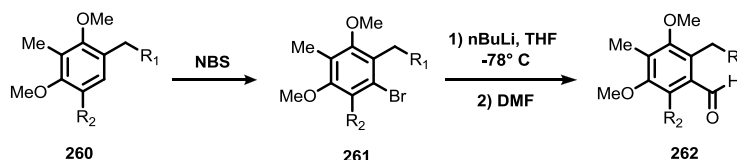


Esquema 58

Pensando en que el problema en la reacción de formilación fuera el impedimento estérico del sustrato y la voluminosidad del agente formilante, se pensó en la generación de cloruro de formilo **259** *in situ*, utilizando cloruro de isobutirilo **253** y la dimetil amina **254** (Esquema 59). La reacción se efectuó en presencia de tres sistemas aromáticos diferentes: el fenol **247**, el éter de metilo **250** y el benzoato **249**; sin embargo, en ninguno de ellos se observó reacción; lo que posiblemente podría ser atribuido a la alta inestabilidad de la cloroenammina **257** y el cloruro de formilo **259**, que fácilmente se descompone en monóxido de carbono y HCl .


Esquema 59

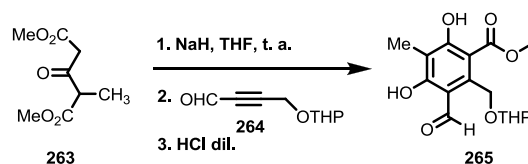
Se exploró también la posibilidad de introducir el grupo formilo utilizando una reacción de bromación del anillo aromático para obtener el intermediario **261**, que seguido por un intercambio metal-halógeno con *n*-butillitio y una reacción de formilación con DMF daría lugar al compuesto formilado **262** (Esquema 60). Para la bromación del anillo aromático se probaron varias condiciones de reacción. Se probó la bromación con *N*-bromosuccinimida, sin embargo no hubo reacción. Posteriormente, se intentó la bromación con oxono y bromuro de potasio reacción en la cual nuevamente sólo se recuperó la materia prima. También se intentó incorporar un yodo en el anillo aromático a través de la reacción con yodo molecular y trifluoroacetato de plata, sin embargo tampoco hubo reacción. Por último se intentó la metalación directa con *n*-butillitio seguida de la adición de DMF, recuperándose la materia prima.


Esquema 60. Intercambio metal-halógeno para la obtención del sistema aromático hexasustituído **262**.

Debido a que no fue posible llevar a cabo la formación del anillo aromático se pensó en la posibilidad de sintetizar el benceno hexasustituído **265** en un solo paso de reacción, utilizando una metodología reportada por Covarrubias (Esquema 61).⁵⁹ Dicha metodología

⁵⁹ (a) Covarrubias-Zúñiga, A; Díaz-Domínguez, J.; Olguín Uribe, J. S. *Synthetic Communications*, **2001**, 31, 1373-81. (b) Covarrubias-Zúñiga, A; González-Lucas, A.; Domínguez, M. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1989-94.

consiste en la adición 1,4 de un diéster como **263** al aldehído **264**, seguida de una condensación de Dieckmann.



Esquema 61

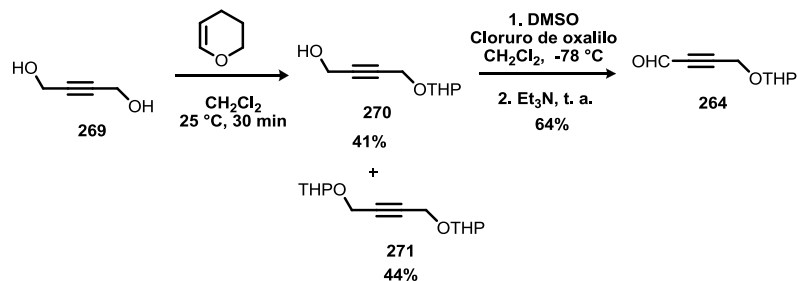
Para ello, se procedió a sintetizar el diéster **263** y el aldehído **264** (Tabla 9). Para la síntesis del diéster **263**, se partió del dimetil-1,3-aceton-dicarboxilato comercial **266** que mediante una reacción con ortoformiato de metilo y ácido p-toluensulfónico generó el éter de enol **267**, en bajo rendimiento. Para solucionar este problema, la reacción se llevó a cabo utilizando irradiación de microondas, con lo cual el rendimiento aumento considerablemente a un 99%. Una vez obtenido el sistema **267**, se procedió a la metilación del éter de enol utilizando hidruro de sodio y yodometano como agente alquilante, obteniéndose el intermediario **268**. Por último, la hidrólisis con ácido fórmico, generó el correspondiente diéster **263**. Las reacciones anteriores se optimizaron también utilizando irradiación de microondas, observándose una disminución considerable en los tiempos de reacción y un aumento sustantivo en los rendimientos.

Tabla 9. Síntesis del diéster **263**.



Condiciones 1	% 267	Condiciones 2	% 268	Condiciones 3	% 263
Reflujo, 40 h	25	t. a	66	60 °C, 12 h	67
50 °C, 50W, 1 h	99	50 °C, 50 W, 30 min	93	50 °C, 50 W, 30 min	63

Por otra parte, se sintetizó el aldehído **264** a partir de la monoprotección del 2-butin-1,4-diol comercial **269**, obteniéndose el diol monoprotegido **270** en un 41% de rendimiento y un 44% del diéter **271** producto de la dialquilación (Esquema 62). La oxidación del alcohol monoprotegido **270** generó el aldehído **264** mediante una oxidación de Swern con cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido en un 63% de rendimiento. Con la finalidad de optimizar este paso se probó la oxidación con PCC, pero la materia prima se descompuso bajo estas condiciones.

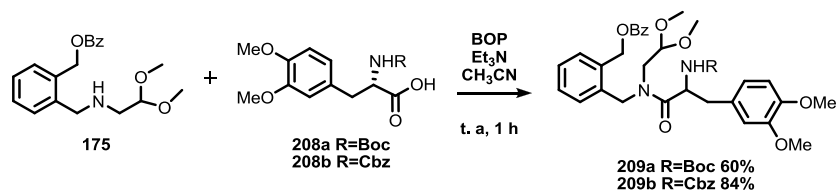


Esquema 62. Síntesis del aldehído **264**.

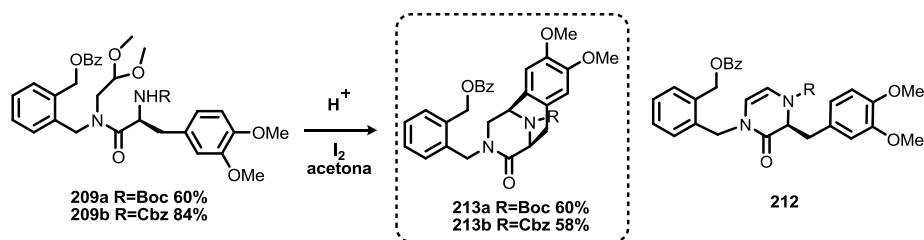
Sintetizados el diéster **263** y el aldehído **264**, se continuó con la síntesis del sistema **265** empleando las condiciones mostradas en el esquema 61. Desafortunadamente, después de un gran número de experimentos no se logró obtener el compuesto deseado, en todas las reacciones ensayadas se observó sólo la formación de una mezcla compleja de productos, de los cuales ninguno correspondió al compuesto **265**. Esto posiblemente se deba a que el aldehído **264** es bastante inestable y una vez sintetizado comienza a degradarse rápidamente, por lo que no se continuó con esta línea de investigación.

4.4 Conclusiones

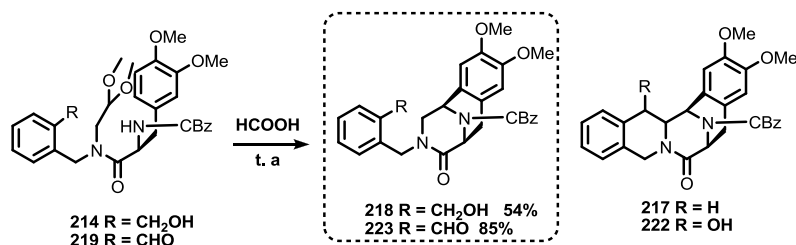
- El acoplamiento entre la amina **175** y los aminoácidos **208a** y **208b** permitió la síntesis de los acetales **209a** y **209b**.



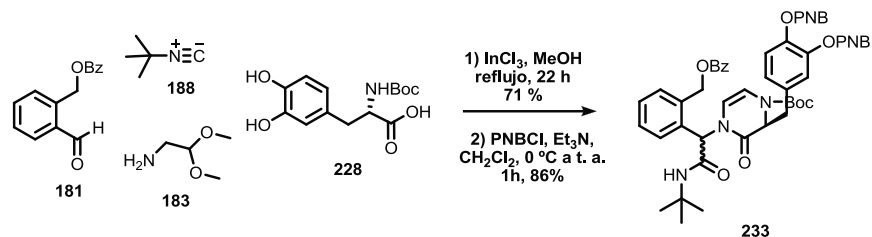
- Las ciclaciones en medio ácido de los acetales **209a** y **209b**, generaron el sistema tricíclico **213a** y **213b**, en lugar de la enamida **212**. Todos los intentos realizados para la obtención de la enamida **212**, tanto en medio ácido como en condiciones neutras, fracasaron.



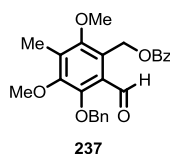
- Por otra parte moléculas como **214** y **219** siguen el mismo curso de reacción hacia la formación de los productos de ciclación Pictet-Spengler **218** y **223**, en lugar de los sistemas pentacíclicos **217** y **222**.



- Fue posible evitar la ciclación Pictet-Spengler mediante la desactivación del anillo aromático con grupos electroattractores para la síntesis de la enamida deseada **233**, la cual se sintetizó en solo dos pasos de reacción, a través de una reacción de multicomponentes de Ugi, seguida de un proceso de acilación. El uso de este intermediario para la construcción del sistema pentacíclico, queda para su futuro estudio.



- Todos los esfuerzos sintéticos por preparar el aldehído hexasustituído **237**, fracasaron. Por lo que en el grupo de investigación se pretende seguir buscando la metodología adecuada para preparar este aldehído y posteriormente intentar la síntesis del xantato **205**, precursor del sistema pentacíclico **207**. Además, la síntesis de este intermediario conllevaría a la aplicación del xantato derivado del benzoato **237** en la metodología desarrollada en el capítulo anterior para la preparación del sistema tricíclico **169** con el mismo patrón de sustitución en el anillo A encontrado en los productos naturales de interés.

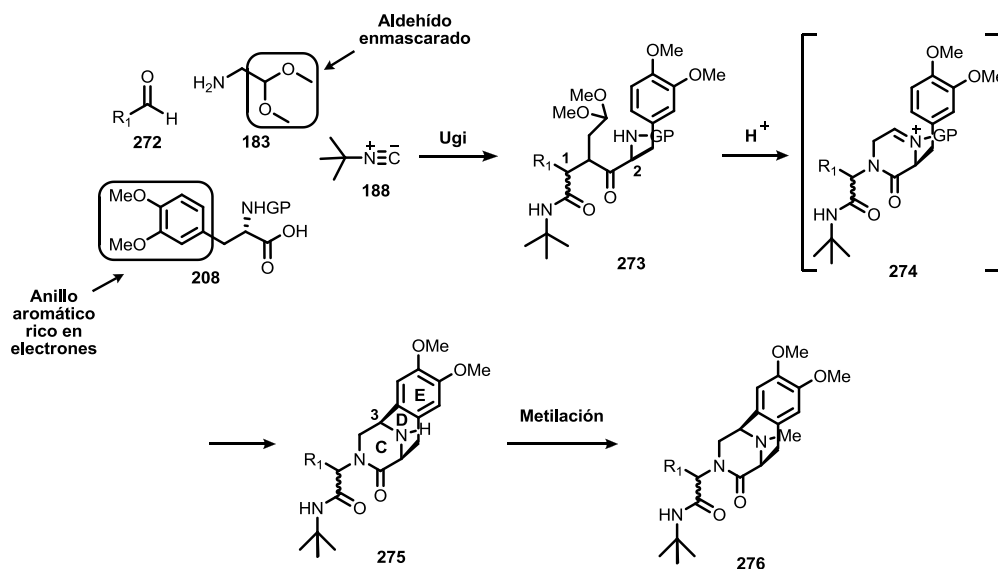


5. SÍNTESIS DEL SISTEMA CDE DE LOS ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS

5.1 Planteamiento del problema

El carácter altamente convergente, la economía atómica, la simplicidad operativa y la diversidad estructural de los productos resultantes, hacen a la reacción de multicomponentes de Ugi, especialmente útil para la construcción de moléculas complejas.^{3,4,5} Cabe destacar que la combinación programada de una reacción de Ugi con transformaciones secuenciales amplifica aun más el potencial sintético de esta reacción. Así, la combinación de una reacción de multicomponentes con procesos secuenciales ha permitido la síntesis de una gran variedad de moléculas complejas en pocas etapas, y generalmente a partir de materias primas de fácil disponibilidad, algunos de estos ejemplos se presentaron en los antecedentes.

Con esto en mente y tomando ventaja de las observaciones anteriores, se planteó la posibilidad de preparar el núcleo CDE de los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos a través de una combinación secuencial de una reacción de Ugi, seguida de una ciclación Pictet-Spengler como se muestra en el esquema 63. Dado que en la mayoría de los productos naturales tetrahidroisoquinolínicos el átomo de nitrógeno del puente contiene un grupo "metilo", se planteó la posibilidad de implementar una reacción de metilación para este grupo, con el fin de obtener el producto **276**. La reacción de Ugi incorporaría, en un solo paso, las funcionalidades necesarias para la posterior ciclación intramolecular. Se emplearía el aminoácido **208** debido a que contiene el anillo aromático rico en electrones que se requiere para llevar a cabo la subsiguiente reacción de Pictet-Spengler. El aminoacetaldehído dimetilacetal **183** es también un componente clave en la metodología, ya que actúa como el componente amino en la reacción de multicomponentes de Ugi y además introduce la funcionalidad aldehído enmascarada necesaria para la generación del iminio intermediario **274**, que a su vez sería atrapado por el anillo aromático rico en electrones proveniente del aminoácido **208**, a través de una reacción Pictet-Spengler para generar el sistema tricíclico **275**.



Esquema 63. Combinación secuencial de una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler para la construcción del sistema CDE de los alcaloides tetrahidroisoquinólicos.

Otro punto importante de esta metodología es la estereoquímica de los dos nuevos centros estereocentros que se forman, uno proveniente de la reacción de Ugi y el otro proveniente de la ciclación Pictet-Spengler. En la reacción de Ugi se incorporarían dos centros quirales a la molécula, uno fijo proveniente del L-aminoácido **208** y otro centro quiral alfa a la *t*-butilamida, generado en la reacción de Ugi. Dado que no se espera que la reacción de Ugi sea diastereoselectiva se obtendría una mezcla de dos diastereoisómeros, debido a que la ciclación Pictet-Spengler sería estéreo-dirigida por el centro quiral proveniente del aminoácido. Es decir la ciclación sucede por el mismo lado del centro quiral fijo proveniente del aminoácido, dando lugar solo a la formación de una mezcla de dos diastereómeros, de los cuatro posibles del sistema tricíclico **276**.

5.2 OBJETIVOS

5.2.2 Objetivos generales

- Desarrollar una metodología para construir el sistema de anillos CDE que se encuentra presente en los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos a través de una reacción de multicomponentes de Ugi, seguida de una ciclación Pictet-Spengler y una metilación del grupo amino (Esquema 63).

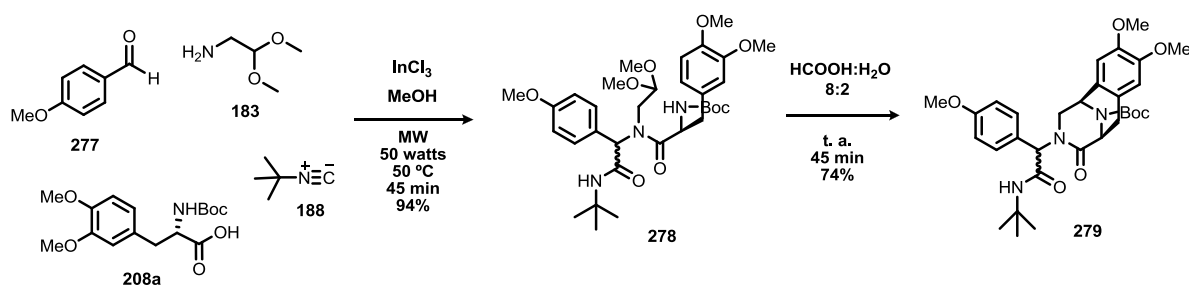
5.2.3 Objetivos específicos

- Preparar los aductos de Ugi **273** mediante una reacción de multicomponentes.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la reacción de Pictet-Spengler y obtener el sistema de anillos CDE **275**.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la metilación del intermediario **275** y obtener así productos con la misma *N*-sustitución encontrada en los productos naturales relacionados.
- Desarrollar una metodología *one-pot* para la síntesis del sistema **276**.

5.3 Discusión de resultados

5.3.1 Metodología usando una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler

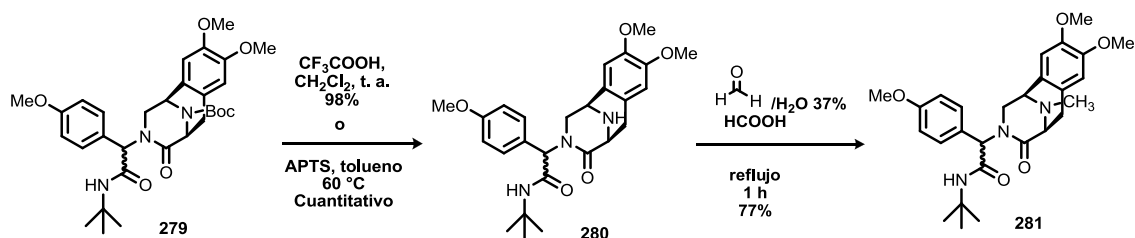
La exploración de la metodología se inició empleando el *p*-anisaldehído **277**, el *t*-butilisonitrilo **188**, el aminoacetaldehído dimetilacetal **183** y la *N*-Boc-3-metoxi-*O*-metiltirosina **208a** en la reacción de multicomponentes de Ugi (Esquema 64). Para ello se empleó irradiación de microondas y cloruro de indio (III) como ácido de Lewis, obteniéndose el aducto de Ugi **278** en un 94% de rendimiento. Una vez obtenido el acetal **278**, se procedió a buscar las condiciones de reacción óptimas para la reacción de Pictet-Spengler. Cuando se efectuó la reacción en una mezcla ácido fórmico-agua (8:2), se obtuvo directamente el producto tricíclico deseado **279** en un 84% de rendimiento. El sistema tricíclico **279** se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1, lo cual, va de acuerdo con el hecho de que la ciclación Pictet-Spengler es estéreo-dirigida por el centro quiral proveniente del aminoácido.



Esquema 64. Síntesis del sistema tricíclico **279**, a través de una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler

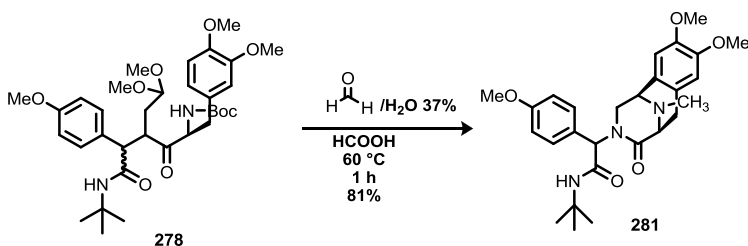
Una vez obtenido el compuesto deseado, se procedió a buscar las condiciones de reacción para la desprotección-metilación del grupo amino. La introducción del grupo metilo sobre el nitrógeno puente es importante, ya que en la mayoría de los productos naturales tetrahidroisoquinolínicos se encuentra esta funcionalidad. Con este objetivo se ensayaron varias condiciones ácidas para la desprotección del grupo *t*-butoxicarbonilo del producto **279** (Esquema 65). Inicialmente, se empleó ácido trifluoroacético y ácido *p*-toluensulfónico, obteniéndose el sistema tricíclico desprotegido **280**, en buenos rendimientos. Una vez obtenido el triciclo **280** con el grupo amino desprotegido se procedió a ensayar una reacción de metilación reductiva de Eschweiler-Clarke⁶⁰, en la que se emplea formaldehído y ácido fórmico para introducir un grupo metilo en una amina. Satisfactoriamente, bajo estas condiciones se logró obtener la amina secundaria **281** en un 77% de rendimiento.

⁶⁰ Eschweiler, W. *Ber.*, **1905**, *38*, 880-887.



Esquema 65. Síntesis del derivado *N*-metilado **281**.

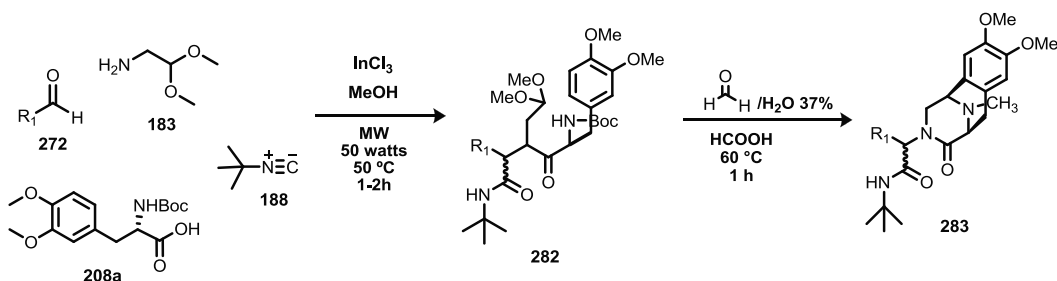
Una vez sintetizado el sistema tricíclico **281** se pensó en la posibilidad de tomar ventaja de las condiciones de acidez utilizadas en la metilación de Eschweiler-Clarke (ácido fórmico/formaldehído) para llevar a cabo tanto la desprotección del grupo *N*-Boc, la ciclación Pictet-Spengler y la metilación reductiva de la amina secundaria resultante, en una sola operación sintética. Para ello se adicionó un exceso de formaldehído y se utilizó ácido fórmico como disolvente en el medio de reacción, obteniéndose satisfactoriamente el producto tricíclico *N*-metilado **281** en un 81% de rendimiento a partir del aducto de Ugi **278** (Esquema 66).



Esquema 66. Síntesis del derivado *N*-metilado **281** a través de las condiciones de Eschweiler-Clarke.

Optimizadas las condiciones de “desprotección-ciclación-metilación” se procedió a estudiar el alcance de la reacción. Para ello se hicieron varios experimentos con diferentes aldehídos tanto con grupos aromáticos electrodonadores como electroattractores, así como con aldehídos alifáticos. La ruta sintética completa y los resultados se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Síntesis de los sistemas tricíclicos **283**.



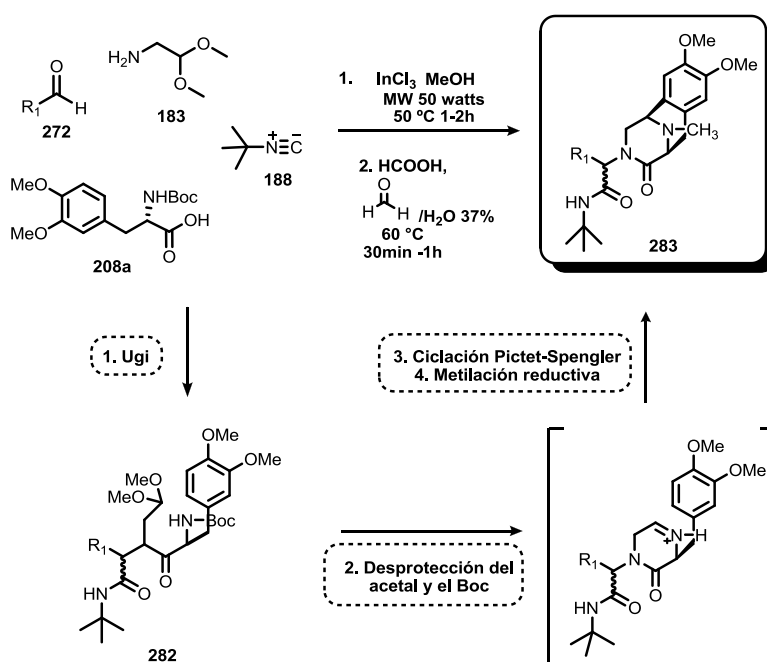
% INTERMEDIARIO	% PRODUCTO	r.d.	% INTERMEDIARIO	% PRODUCTO	r.d.
282 51% (282a)	283 66% (283a)	-	282 79% (282d)	283 90% (283d)	1:1
 93% (282b)	 70% (283b)	1:1	 81% (282e)	 57% (283e)	1:1
 82% (282c)	 87% (283c)	1:1	 65% (282f)	 76% (283f)	1:1

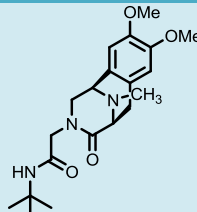
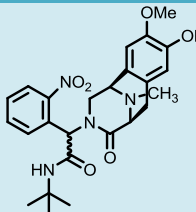
Los rendimientos obtenidos en las reacciones de Ugi fueron bastante buenos con excepción del experimento con paraformaldehído en el que el rendimiento fue del 51%. Los rendimientos obtenidos en el proceso de “desprotección-ciclación-metilación” también fueron buenos, considerando que se están llevando a cabo tres transformaciones (desprotección, ciclación Pictet-Spengler y metilación reductiva) en un solo matraz de reacción. Además, cuando se utilizan los benzaldehídos **277** y **282c-f** en la reacción de Ugi, los productos finales (**281** y **283c-f**) también contienen el anillo A que está presente en los productos naturales, así como también se introduce funcionalidad en el carbono α al sistema tricíclico.

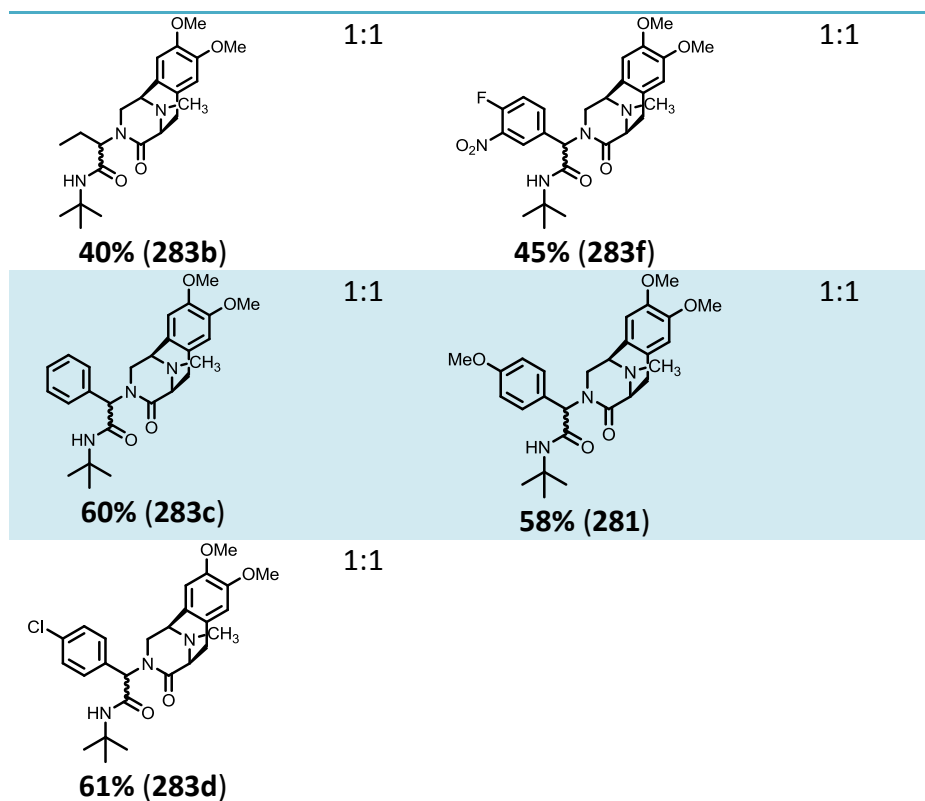
Con la finalidad de hacer el proceso anterior aún más atractivo se exploró la posibilidad de desarrollar una metodología *one-pot*, efectuándose cuatro procesos en un solo matraz de reacción: la reacción de Ugi, la desprotección del acetal, la ciclación Pictet-Spengler y la metilación reductiva. Los resultados obtenidos con este protocolo fueron muy alentadores, ya que fue posible variar las condiciones de reacción para obtener buenos rendimientos del

compuesto tricíclico deseado **283** (Tabla 11). El procedimiento para la reacción de Ugi fue el mismo en todos los experimentos realizados, con excepción de las condiciones de reacción del segundo paso del protocolo, es decir en la desprotección-ciclación Pictet-Spengler-metilación reductiva, ya que una vez terminada la reacción de Ugi se evaporó el disolvente, y sin purificar el aducto de Ugi se adicionó el ácido fórmico y la solución al 37% de formaldehído-agua y se calentó a 60 °C durante un periodo de 30 minutos a 1 hora, dependiendo del sustrato. Los resultados obtenidos fueron excelentes tomando en cuenta la complejidad del producto obtenido y el número de procesos de formación y rompimiento de enlaces llevados a cabo en un solo matraz de reacción, sin aislar ningún intermediario.

Tabla 11. Síntesis del sistema CDE **283** a través de un proceso *one-pot*.



% PRODUCTO	r. d.	% PRODUCTO	r. d.
 45% (283a)	-	 55% (283e)	1:1



Uno de los diastereómeros del producto **283f** se separó y su estructura fue confirmada por cristalografía de rayos X, como se muestra en la figura 8. En la figura, claramente se observa y se confirma que la ciclación Pictet-Spengler toma lugar por el mismo lado del centro estereogénico proveniente del aminoácido.

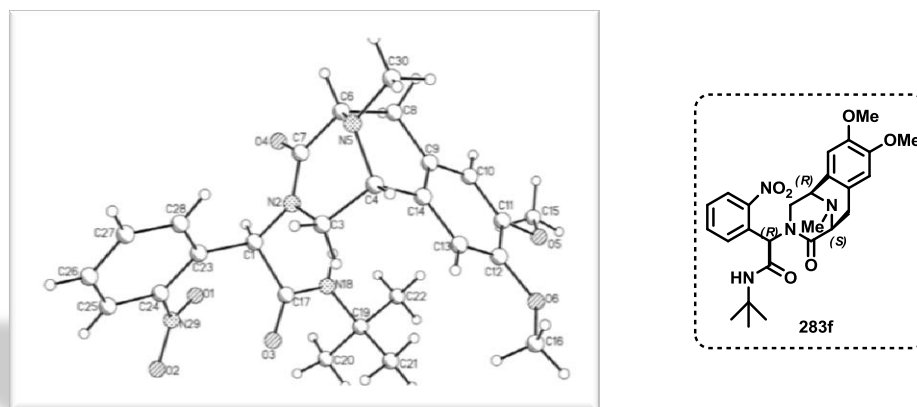
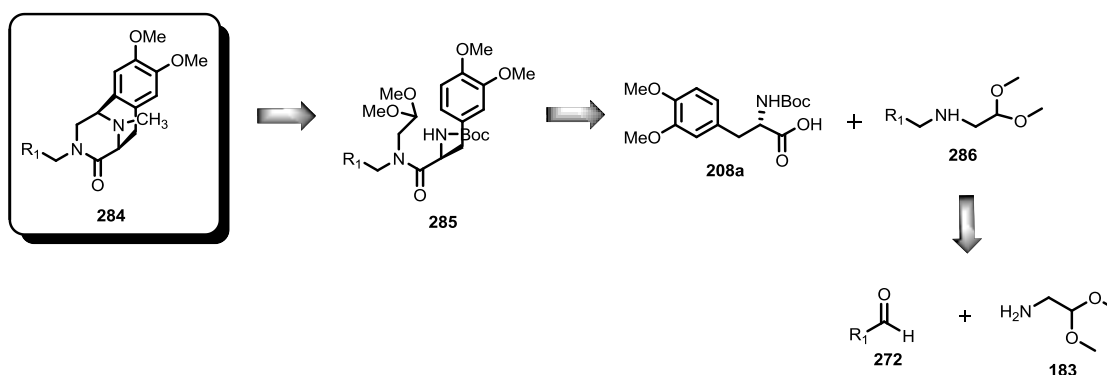


Figura 8. Análisis de rayos X de uno de los diastereómeros del producto **283f**.

5.3.2 Metodología alterna para la obtención del sistema CDE sin sustitución en el carbono α

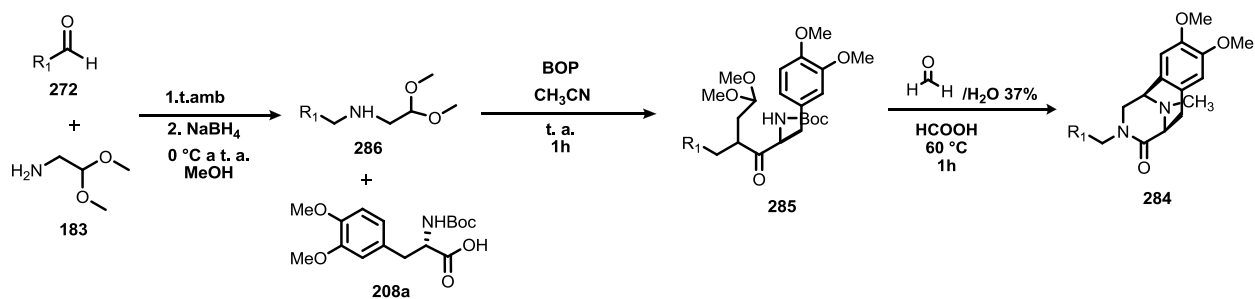
Tomando en cuenta los resultados anteriores, se pensó en la posibilidad de obtener un análogo al sistema tricíclico **283**, pero sin sustitución en el carbono α a este sistema (Esquema 67). El sistema análogo **284**, se podría obtener a través de un proceso de ciclación Pictet-Spengler/metilación reductiva del acetal **285**, el cual a su vez provendría del acoplamiento entre la amina **286** y el aminoácido **208a**. La amina **286** se prepararía una aminación reductiva entre el aldehído **272** y el aminoacetaldehído dimetilacetal **183**.



Esquema 67. Análisis retrosintético para la síntesis del sistema tricíclico **284**.

Con esto en mente, se procedió a sintetizar las aminas **286**, provenientes de la aminación reductiva del aminoacetaldehído dimetilacetal **183** con diferentes aldehídos **272**, tanto aromáticos como alifáticos (Tabla 12). Los rendimientos obtenidos de estas aminas fueron de regulares (amina derivada del paraformaldehído y del 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído) a casi cuantitativos (amina derivada *p*-anisaldehído, *p*-clorobenzaldehído y *o*-nitrobenzaldehído). En el caso de la amina derivada del propionaldehído el rendimiento fue del 85%. Una vez obtenidas las aminas **286**, se procedió a la obtención del acetal **285** a través del acoplamiento con la *N*-Boc-3-metoxi-*O*-metiltirosina **208a**, para lo cual se utilizó como agente de acoplamiento el BOP. Los rendimientos obtenidos de los acetales **285** fueron nuevamente de moderados a muy buenos. Posteriormente, se probó la metodología desarrollada previamente para la “desprotección-ciclación-metilación” del acetal **285** al sistema tricíclico **284**, obteniéndose buenos rendimientos del producto deseado.

Tabla 12. Síntesis de los sistemas tricíclicos 284.



R_1	% Amina 286	% Acetal 285	% Producto 284
	99 (286a) ⁶¹	99 (285a)	91 (284a)
	99 (286b)	99 (285b)	74 (284b)
	95 (286c)	99 (285c)	51 (284c)
	60 (286d)	89 (285d)	89 (284d)

A diferencia de la primera metodología, que involucra una reacción one-pot para la construcción del sistema tricíclico **283** a través de una reacción de Ugi altamente convergente seguida de una ciclación Pictet-Spengler, esta metodología consta de tres etapas para la construcción del sistema tricíclico **284**: una aminación reductiva, el acoplamiento y la ciclación Pictet-Spengler-metilación.

⁶¹ Peet, N. P.; Karrick, G. L.; Barbuch, R. J. *J. Het. Chem.* **1987**, *24*, 715-719.

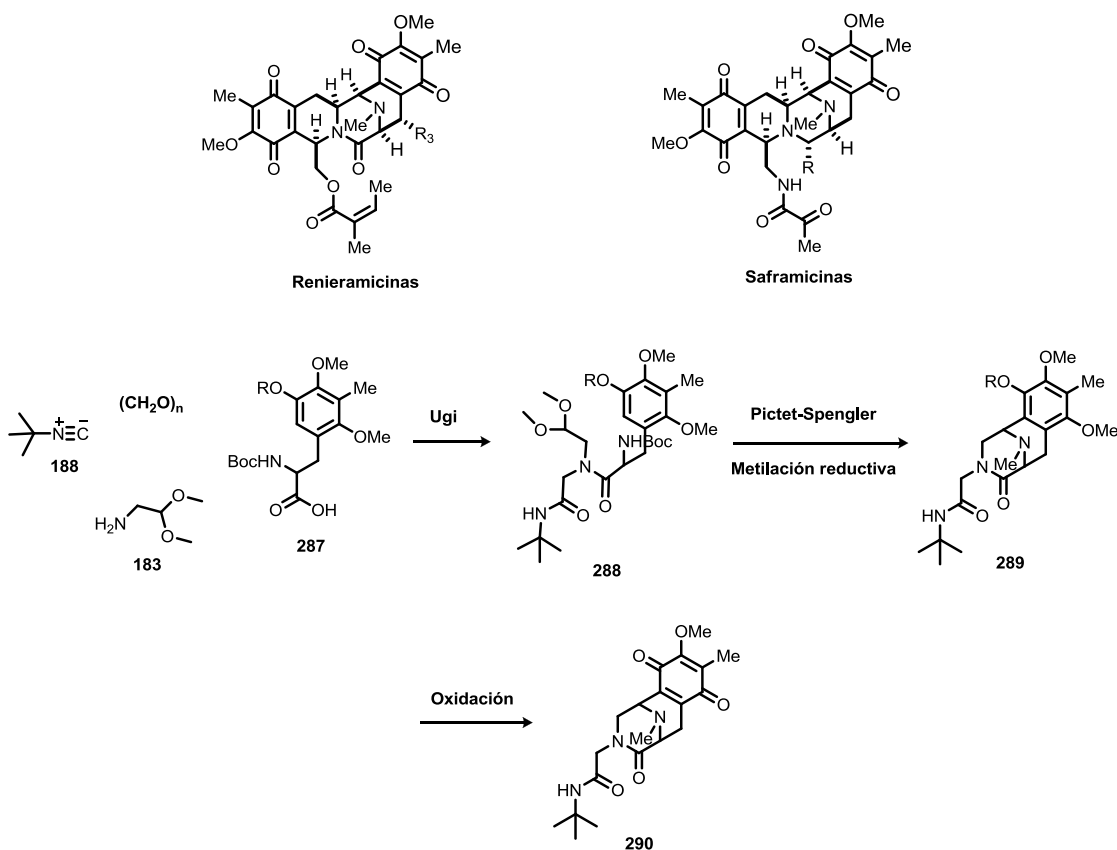
5.4 Conclusiones

- En esta sección se desarrolló una metodología corta y práctica para la construcción del sistema tricíclico **283**, que contienen las funcionalidades presentes en la familia de productos naturales tetrahidroisoquinolínicos. La secuencia sintética consiste en una reacción de Ugi, seguida de un proceso de desprotección del grupo amino, formación del iminio con una ciclación espontánea Pictet-Spengler y por último, una metilación reductiva.
- Los precursores de la ciclación fueron sintetizados en un solo paso a partir de materias primas comercialmente disponibles, a través de una reacción de multicomponentes de Ugi.
- Fue posible la introducción del sustituyente metilo en la piperazinona del sistema tricíclico **283**, obteniéndose productos con la misma *N*-sustitución encontrada en los productos naturales.
- Cuando se utilizan los benzaldehídos **277** y **282c-f** en la reacción de Ugi, los productos finales **281** y **283c-f** también contienen el anillo A que está presente en los productos naturales.
- La simplicidad y reproducibilidad de este protocolo presenta numerosas ventajas para el desarrollo de nuevos análogos a los productos naturales con potencial actividad biológica.
- Por otra parte, se desarrolló una metodología alterna de tres etapas para la construcción del sistema tricíclico **284** sin sustitución en el carbono α . Dicha metodología mostró ser eficiente variando los grupos sustituyentes en el aldehído de partida.
- Cuando se utilizan los benzaldehídos (**272c-f**), los productos finales también contienen el anillo A que está presente en los productos naturales de interés.

6. SÍNTESIS DEL SISTEMA CDE DE LAS SAFRAMICINAS Y RENIERAMICINAS

6.1 Planteamiento del problema

En el capítulo anterior se describió el desarrollo de una metodología para construir el sistema CDE de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos a través de una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler. Dado que los resultados obtenidos de esta metodología fueron bastante buenos, se pensó en la posibilidad de obtener el sistema CDE con los sustituyentes exactos encontrados en los productos naturales como las saframocinas y las renieramicinas. Para esto se emplearía la misma metodología secuencial de una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler; añadiendo una etapa final de oxidación del fenol del anillo E para obtener la correspondiente quinona como se muestra en el esquema 68.



Esquema 68. Ruta sintética para la construcción del sistema CDE **290** encontrado en las saframocinas y renieramicinas.

En la reacción de Ugi se emplearía el paraformaldehído, el *t*-butilisonitrilo **188**, el aminoacetaldehído dimetilacetal **183** y el aminoácido pentasustituído **287**, este último incorporaría los sustituyentes presentes en los productos naturales de interés.

6.2 OBJETIVOS

6.2.2 Objetivo general

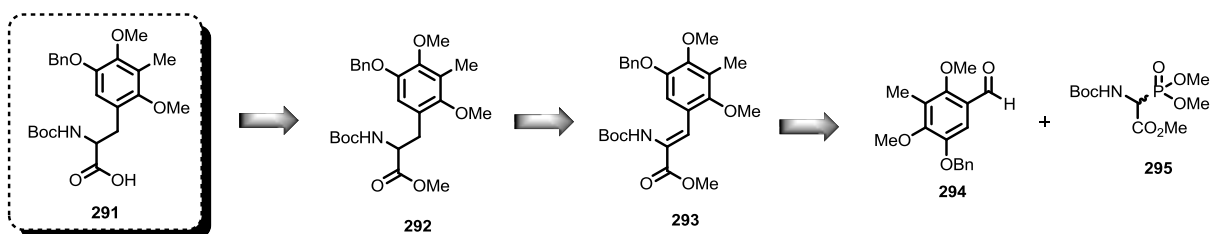
- Desarrollar una metodología para construir el sistema de anillos CDE con los sustituyentes exactos que presentan las saframincinas y renieramicinas, a través de una reacción de multicomponentes de Ugi, seguida de una ciclación Pictet-Spengler y oxidación del anillo E a la correspondiente quinona (Esquema 68).

6.2.3 Objetivos específicos

- Sintetizar el aminoácido pentasustituído **287**.
- Preparar el aducto **288** mediante una reacción de multicomponentes de Ugi.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la reacción de Pictet-Spengler y obtener el sistema de anillos CDE **289**.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para la oxidación del anillo E y así obtener el sistema tricíclico **290**, presente en las saframincinas y renieramicinas.

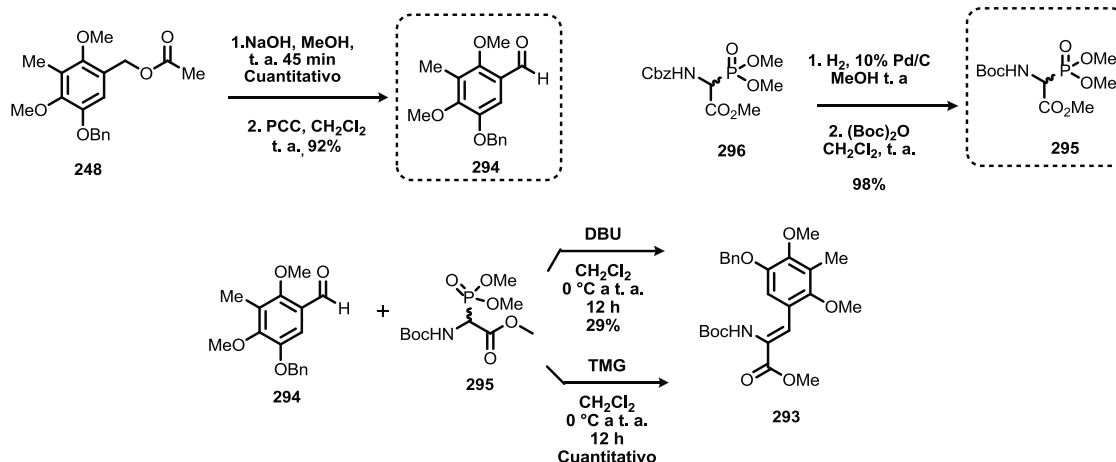
6.3 Discusión de resultados

Para la síntesis del acetal **288** era necesario primeramente sintetizar el aminoácido pentasustituído **287**. En este contexto el aminoácido **291**, en el cual el grupo R es bencilo, se podría obtener a partir de la hidrólisis del éster **292**, el cual, a su vez provendría de la reducción de la enamida **293** y esta se sintetizaría a partir de la reacción de olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons del aldehído **294** con el fosfonato **295** como se muestra en el esquema 69.



Esquema 69. Análisis retrosintético para la síntesis del aminoácido **291**

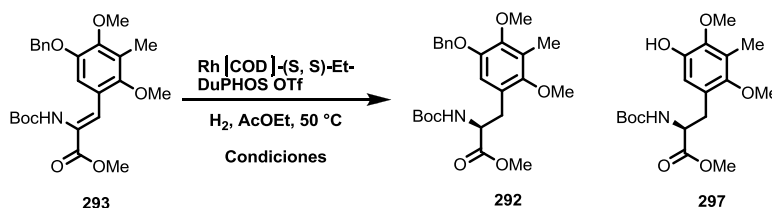
Planteado el análisis retrosintético se procedió primeramente a la síntesis del aldehído **294** a partir del éster **248**, sintetizado en el esquema 58. De esta manera la hidrólisis del éster **248**, seguido de la oxidación con clorocromato de piridinio generó el aldehído esperado en un 92% de rendimiento. Por otro lado, se llevó a cabo la síntesis del fosfonato **295**, el cual se obtuvo a partir de un intercambio de grupos protectores mediante la desprotección del fosfonato comercial **296** seguido de la protección con di-*t*-butildicarbonato. El intercambio de grupos protectores en el fosfonato se llevó a cabo debido a que el grupo protector original (Cbz) no resistiría las condiciones de hidrogenación necesarias para llevar a cabo la reducción de la enamida **293**. Una vez sintetizado el aldehído **294** y el fosfonato **295** se llevó a cabo la reacción de olefinación Horner-Wadsworth-Emmons para preparar la enamida **293**. Esta reacción se probó inicialmente utilizando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base, obteniéndose sólo un 29% de rendimiento de la enamida **293**; sin embargo, cuando se cambió la base por tetrametilguanidina (TMG) se obtuvo en rendimiento cuantitativo la enamida **293** (Esquema 70).



Esquema 70. Síntesis del aldehído **294**, el fosfonato **295** y la enamida **293**.

Posteriormente, se realizaron varios ensayos para la hidrogenación asimétrica de la enamida **293** para la preparación del éster **292**, empleando el catalizador de rodio quiral Rh[COD]-(*S,S*)-Et-DuPHOS OTf.⁶² Los resultados de dichos experimentos se presentan en la tabla 13. Al principio, se probó la reacción con 1 atm de hidrógeno, 1.5 mol% del catalizador y calentando a 50 °C; sin embargo, bajo estas condiciones no se observó reacción (experimento 1). Cuando se aumentó la presión de hidrógeno a 500 psi, a la misma temperatura, se logró aislar el éster **292** en 10% de rendimiento, en un tiempo de 24 horas (experimento 2). Cuando el tiempo se extendió a 48 horas de reacción, el rendimiento aumentó al 40% (experimento 3). Un aumento en la carga del catalizador al 3% mol y un aumento en la presión de hidrógeno a 900 psi elevó el rendimiento al 53%; sin embargo, también se obtuvo el producto de hidrogenólisis del grupo bencilo **297** (experimento 4). El mejor rendimiento se obtuvo cuando la reacción se dejó durante 5 días a 500 psi de presión de hidrógeno y a 50 °C. Bajo estas condiciones se aisló el éster **292** en un 95% de rendimiento con un exceso enantiomérico del 90% (experimento 5).

Tabla 13. Hidrogenación asimétrica para la preparación del éster **292**.

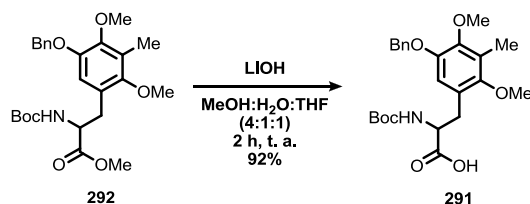


⁶² (a) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554. (b) Kim, H. M.; Sendzik, M.; Spencer, J. R.; Zhang, P. 2005. WO 2005/118584. (c) Saugier, J. H.; Sendzik, M.; Spencer, J. R. 2006. WO 2006/066183.

EXPERIMENTO	CONDICIONES	RENDIMIENTO (%)	e.e. (%)
292:297			
1	1 atm, 24h, 50 °C (1.5mol% cat)	0:0	-
2	500 psi, 24h, 50 °C (1.5mol% cat)	10:0	-
3	500 psi, 48h, 50 °C (1.5mol% cat)	40:0	-
4	900 psi, 24h, 50 °C (3 mol% cat)	53:39	-
5	500 psi 5 días, 50 °C (3 mol% cat)	95:0	92*

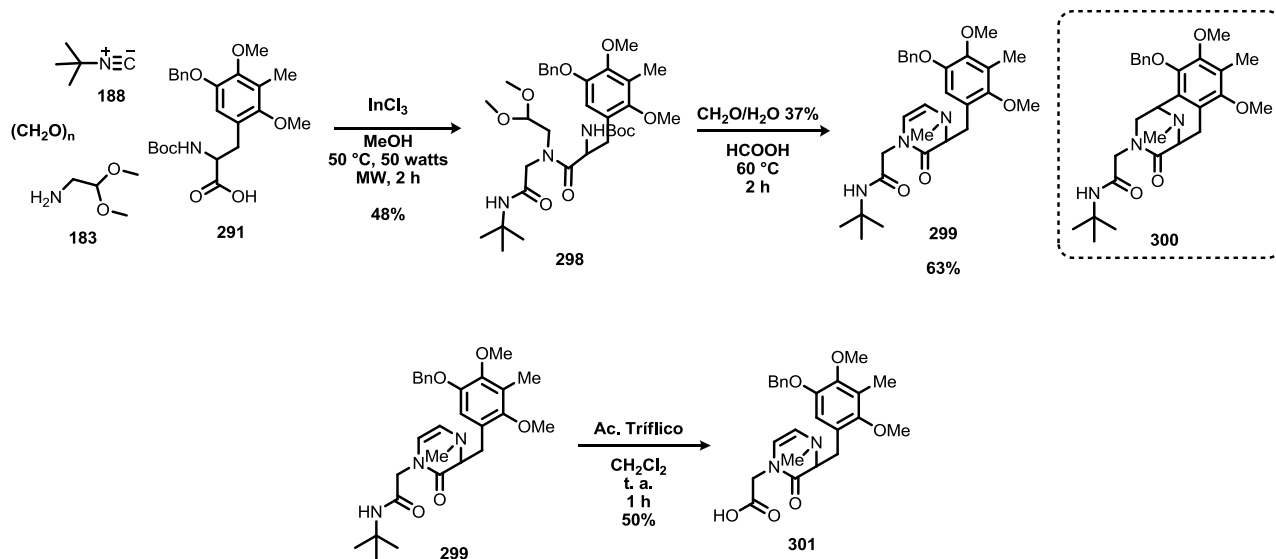
* El exceso enantiomérico se determinó a través de HPLC con una columna quiral CHIRALPAK IA (Fase móvil: Hexano/iPrOH/Butilamina 80:20:0.1)

Una vez obtenido el éster **292** se hidrolizó al correspondiente aminoácido **291** como se muestra en el esquema 71.



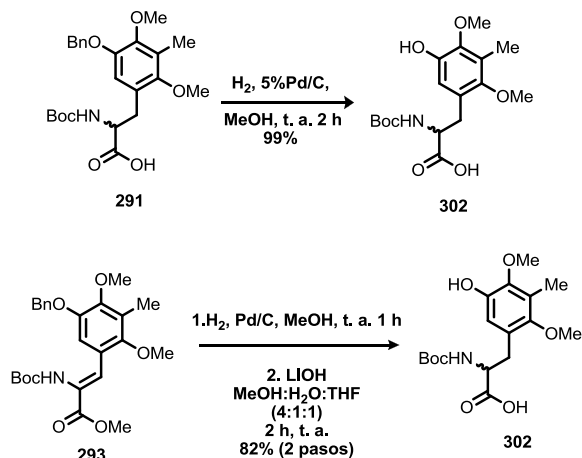
Esquema 71. Síntesis del aminoácido **291**.

Sintetizado el aminoácido **291**, se llevó a cabo la reacción de multicomponentes de Ugi con el paraformaldehído, el *t*-butilisonitrilo **188** y el aminoacetaldehído dimetilacetal **183**, obteniéndose el acetal **298** en un 48% de rendimiento (Esquema 72). El bajo rendimiento en la reacción de Ugi posiblemente se debió al empleo de un aminoácido voluminoso, lo cual, causa impedimento estérico durante la formación del aducto α . Posteriormente, se usaron las condiciones de ciclación-metilación reductiva previamente desarrolladas esperando obtener el compuesto tricíclico **300**; sin embargo, en lugar de este se obtuvo la enamida **299** en un 63% de rendimiento. Este resultado se debió posiblemente al impedimento estérico causado por el grupo bencilo del anillo aromático, evitando así el proceso de ciclación Pictet-Spengler del correspondiente iminio, dando lugar a la tautomerización del iminio a la enamida **299**. La enamida **299** se hizo reaccionar en ácido trifílico esperando obtener el sistema tricíclico deseado **300**. Inesperadamente en lugar de ello se obtuvo el producto de hidrólisis de la amida **301**.



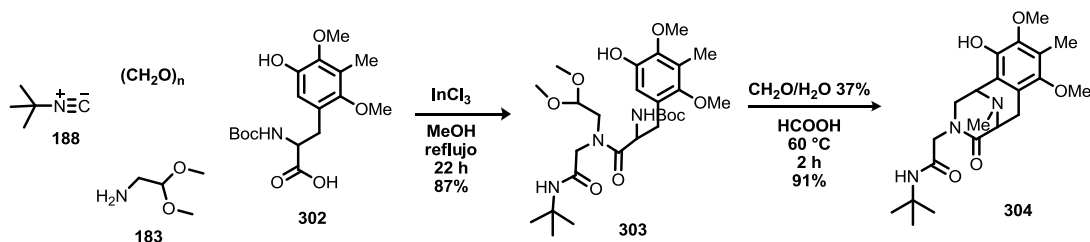
Esquema 72

En base a estas observaciones se decidió llevar a cabo la desbencilación del anillo aromático a través de la hidrogenólisis, con lo cual se obtuvo el aminoácido **302** en un 99% de rendimiento (Esquema 73). El aminoácido **302** también se logró obtener de manera racémica a partir de la hidrogenación e hidrólisis de la enamida **293**.

Esquema 73. Síntesis del aminoácido **302**.

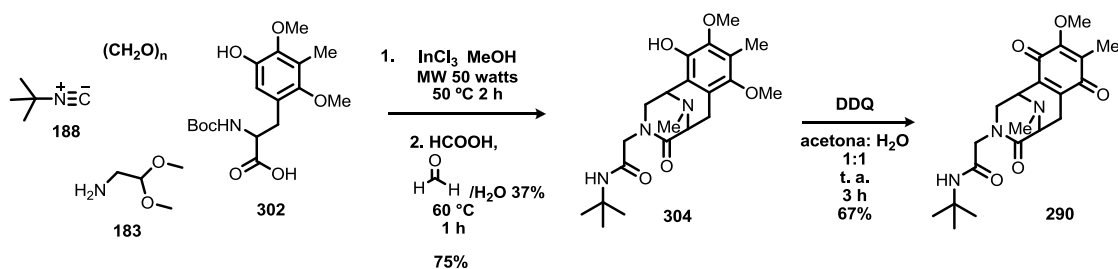
Una vez obtenido el aminoácido **302** se llevó a cabo la reacción de multicomponentes de Ugi obteniéndose el aducto **303** en un 87% de rendimiento, el aumento en el rendimiento se puede racionalizar en términos de que se trata de un aminoácido menos congestionado estéricamente. Posteriormente, se llevó a cabo la ciclación Pictet-Spengler/metilación reductiva

obteniéndose satisfactoriamente el compuesto tricíclico deseado **304** en un rendimiento del 91%, como se muestra en el esquema 74.



Esquema 74. Síntesis del sistema tricíclico **304**.

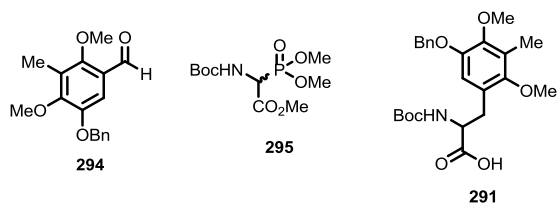
Con la finalidad de hacer el proceso anterior aún más atractivo se exploró la posibilidad de obtener el sistema **304** a través de un proceso one-pot, obteniéndose el sistema tricíclico esperado en un rendimiento del 75% (Esquema 75). Por último, el anillo de fenol del sistema **304** se oxidó a la correspondiente quinona **290**, reacción que procedió en un 67% de rendimiento, empleando DDQ como agente oxidante. De esta manera el sistema de anillos CDE “idéntico” a las saframincinas y renieramicinas se construyó en solo dos etapas de reacción a partir del aminoácido **302**.



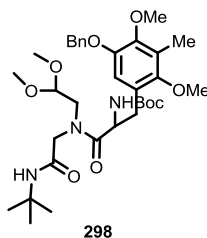
Esquema 75. Síntesis de sistema tricíclico **290** presente en las saframincinas y renieramicinas.

6.4 Conclusiones

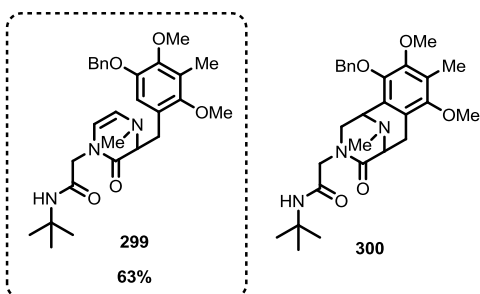
- Se sintetizó satisfactoriamente el aminoácido **291**, a partir de una reacción de olefinación Horner-Wadsworth-Emmons entre el aldehído pentasustituído **294** y el fosfonato **295**, seguido de una etapa de hidrogenación e hidrólisis.



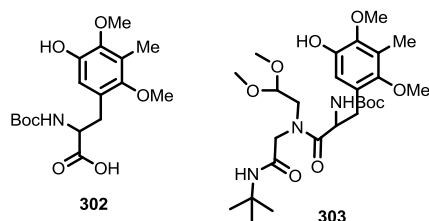
- A partir de una reacción de Ugi con el aminoácido **297** fue posible preparar el acetal **298** en un 48% de rendimiento.



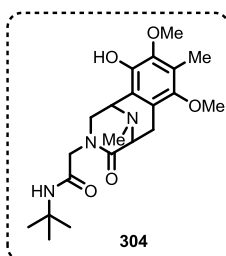
- Bajo las condiciones de ciclación-metilación, previamente desarrolladas, se obtuvo la enamida **299** en un 63% de rendimiento en lugar del compuesto tricíclico deseado **300**.



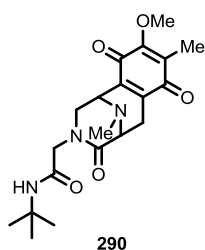
- Tomando en cuenta que el impedimento estérico causado por el grupo bencilo del anillo aromático impide la ciclación al sistema tricíclico **300**, se sintetizó el aminoácido pentasustituído **302** y posteriormente se preparó el aducto de Ugi **303** en un 87% de rendimiento.



- Posteriormente se obtuvo el sistema tricíclico **304** en un 91% de rendimiento a partir del aducto de Ugi **303**, bajo las condiciones de ciclación-metilación previamente desarrolladas.



- Para hacer la metodología aún más atractiva se empleó un proceso one-pot para la construcción del sistema tricíclico **304**, el cual fue bastante eficiente, generando el sistema en un 75% de rendimiento.
- Fue posible la oxidación del fenol del sistema tricíclico **304** a la correspondiente quinona **290**, obteniéndose así el sistema CDE idéntico al encontrado en las saframincinas y renieramicinas.



7. SÍNTESIS DEL TETRAMETIL DIACETAL DEL 2-AMINOMALONALDEHÍDO

7.1 Planteamiento del problema

En los capítulos 3 y 4 se desarrolló una metodología para la obtención del sistema de anillos CDE de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos, a través de una reacción de Ugi seguida de una ciclación Pictet-Spengler (Figura 9). En base a esto, y tomando en cuenta que el sistema de anillos AB del sistema pentacíclico es una dihydroisoquinolina, la cual puede ser sintetizada a partir de una reacción de ciclación tipo Pomeranz-Fritsch entre un acetal y el anillo aromático activado A, se planteó la posibilidad de obtener el núcleo pentacíclico de los alcaloides tetrahydroisoquinolínicos empleando una reacción de multicomponentes de Ugi con el amino-diacetal **308** (Esquema 76). El uso de este sustrato implica la formación del intermediario **307**, el cual llevaría a cabo una doble ciclación (una reacción Pictet-Spengler sobre el iminio intermediario **306** para formar el sistema de anillos CDE y una reacción tipo Pomeranz-Fritsch con el dimetilacetal para formar el anillo B) para generar el pentaciclo deseado. De esta forma la materia prima clave para la post-funcionalización del aducto de Ugi es el diacetal **308**, debido a que este contiene los dos acetales clave: uno para formar el iminio necesario para la ciclación Pictet-Spengler y formar el anillo D; y el otro para formar el anillo B a través de una ciclación tipo Pomeranz-Fritsch.

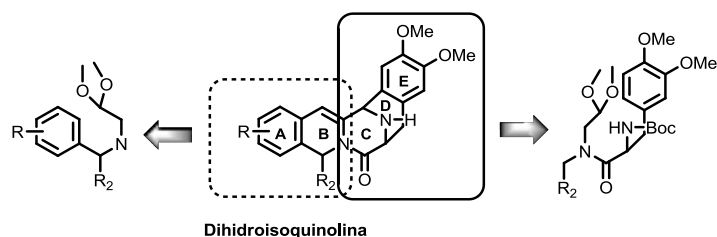
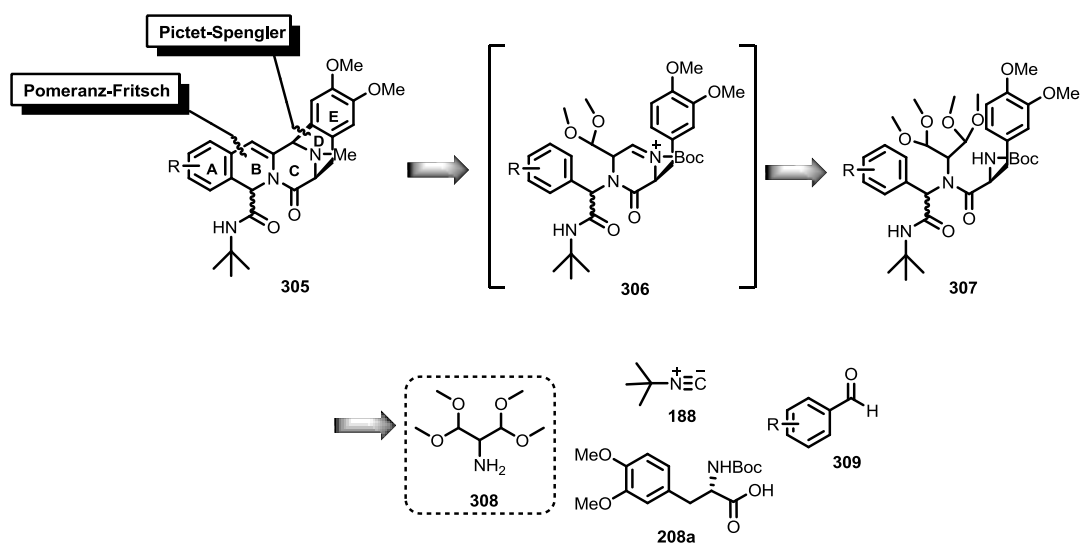


Figura 9



Esquema 76. Análisis retrosintético para la obtención del sistema pentacíclico **305**.

7.2 Objetivos

7.2.2 Objetivo general

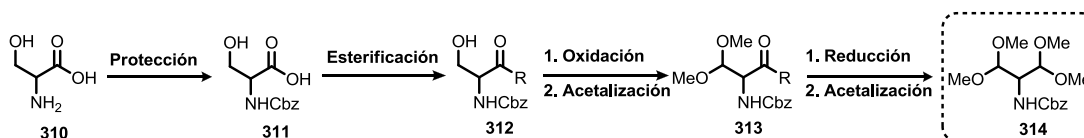
- **Síntesis del tetrametil diacetal del 2-aminomalonaldehído.** Reactivo potencialmente útil en la síntesis del sistema pentacíclico **305** de los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos a través de una reacción de Ugi/ciclación Pictet-Spengler/ciclación Pomeran-Fritsch (Esquema 76).

7.2.3 Objetivos específicos

- Sintetizar el diacetal **308**.

7.3 Discusión de resultados

Inicialmente, se pensó en la síntesis del diacetal **314** empleando como materia prima la serina **310** dado que contiene el grupo amino flanqueado por dos grupos funcionales que pueden ser manipulados a través de procesos oxido-reducción para introducir el diacetal. Para ello se partiría de la protección de la L-serina con cloroformiato de bencilo para generar el intermediario **311**. Se seleccionó el grupo benciloxycarbonilo como grupo protector, debido a que este es estable a condiciones ácidas, las cuales, posteriormente se usarían en el proceso de acetalización. Posteriormente, se llevaría a cabo la esterificación del ácido para obtener el intermediario **312**. Una vez obtenido el éster, se oxidaría el alcohol al correspondiente aldehído y posteriormente se protegería como dimetilacetal para generar el monoacetal **313**, la reducción del éster al aldehído seguido de la protección como acetal generaría el diacetal **314** (Esquema 77).

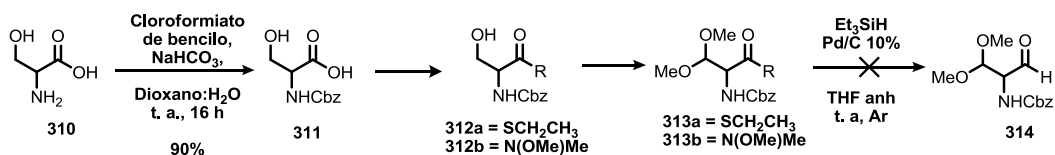


Esquema 77. Metodología para la síntesis del diacetal **314**

De esta manera, como primer paso se protegió la serina con cloroformiato de bencilo y bicarbonato de sodio, en una solución dioxano:agua (1:1) (Esquema 78). Una vez obtenida la N-Cbz serina **311** se pensó en la formación del tioéster **312a**, el cual puede ser reducido a través de una reacción de Fukuyama al correspondiente aldehído,⁶³ sin tener productos de sobrerreducción. En base a esto se probaron varias condiciones de reacción para la obtención del tioéster. Se intentó obtenerlo formando primeramente el anhídrido mixto con cloroformiato de etilo y posteriormente sustituirlo con etanotiol; sin embargo, los rendimientos no excedieron el 32%. Posteriormente, se probó el acoplamiento con etanotiol utilizando diciclohexilcarbodiimida y una mezcla DCC/hidroxibenzotriazol; desafortunadamente, bajo estas condiciones sólo se observaron múltiples manchas en la cromatopla, sin la posibilidad de aislar algún producto mayoritario. Posiblemente esto fue debido a la competencia entre el etanotiol y el grupo hidroxilo de la serina en el proceso de acoplamiento. Por último, se probó la reacción utilizando BOP como agente de acoplamiento obteniéndose finalmente el tioéster **312a** en rendimiento cuantitativo. Una vez obtenido el tioéster **312a** se intentó la oxidación con PCC y la oxidación de Swern, sin embargo no hubo reacción. Cuando se utilizó IBX como agente oxidante se observó la parcial desaparición de la materia prima en un tiempo de 3 horas, por lo

⁶³ Fukuyama, T.; Lin, S. C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050-7051.

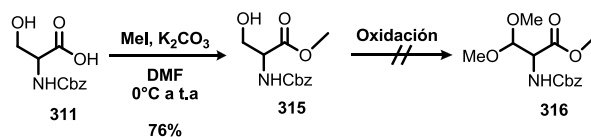
que no se aisló el correspondiente aldehído y se protegió como dimetil acetal usando una mezcla MeOH:AcCl (4:1), obteniéndose el monoacetal **313a** en un 28% de rendimiento. Obtenido el monoacetal **313a** se probó la reducción de Fukuyama del tioéster con trietilsilano y paladio sobre carbono; sin embargo, la adición de trietilsilano fue muy rápida lo que provocó el envenenamiento del catalizador y recuperación de la materia prima.



Esquema 78

Desafortunadamente, la reproducibilidad de la reacción de acetalización mostrada en el esquema 78 para la obtención del monoacetal **313a** no fue posible. Lo anterior nos condujo a plantear la preparación del diacetal **314** a partir de la amida de Weinreb **312b**,⁶⁴ la cual se obtuvo a partir del acoplamiento de la serina protegida **311**,⁶⁵ utilizando la *N,O*-dimetilhidroxilamina, y EDAP como agente de acoplamiento. Cabe mencionar que cuando se utilizó BOP como agente de acoplamiento para el mismo objetivo, no se observó reacción alguna. Una vez preparada la amida **312b** se procedió a la síntesis del monoacetal **313b**, sin embargo, se probaron diversas condiciones de oxidación sin obtener los resultados deseados. Se probó la oxidación con PCC, con cloruro de oxalilo y DMSO, y con IBX; sin embargo en ninguna de ellas hubo reacción (Esquema 78).

En base a esto, se decidió cambiar a la amida **313b** como sustrato, para lo cual, se preparó el éster **315** a partir de la esterificación de la *N*-Cbz serina. Una vez obtenido este, se ensayaron diversas condiciones para la preparación del monoacetal **316**; sin embargo, nuevamente no se obtuvieron los resultados deseados. Se probó la oxidación con PCC, cloruro de oxalilo y DMSO, y con IBX, recuperándose la materia prima sin reaccionar, en todos los casos (Esquema 79).



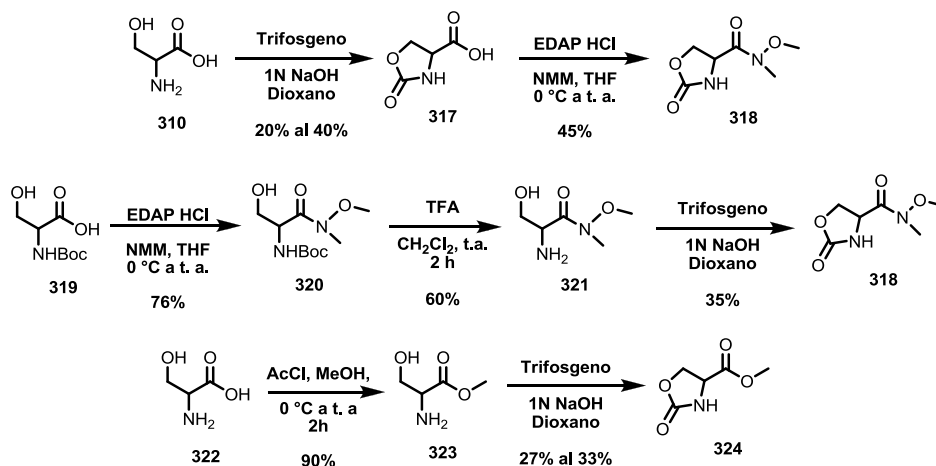
Esquema 79

Dado que aparentemente el principal problema era la oxidación del alcohol al correspondiente aldehído, se planteó la posibilidad de llevar a cabo la oxidación de éste, pero

⁶⁴ Ziora, Z.; Kasai, S.; Hidaka, K.; Nagamine, A.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1629-1633.

⁶⁵ Sharma, G.; Park, J. Y.; Park, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3188-3191.

en la etapa final de la síntesis del diacetal. Para esto se planteó una ruta diferente. Esta nueva ruta consistió en la protección del alcohol y la amina de la L-serina **310** formando la oxazolidinona **317** con trifosgeno (Esquema 80). Desafortunadamente, los rendimientos en esta reacción variaron del 20 al 40%. No obstante, una vez sintetizada la oxazolidinona **317**⁶⁶ se efectuó el acoplamiento con la *N,O*-dimetilhidroxilamina para obtener la correspondiente amida **318** en un 45% de rendimiento. Dado que los rendimientos anteriores fueron bajos se exploró una ruta alterna, la cual consistió en la formación de la amida **320** a partir de la *N*-Boc-serina, seguida de la desprotección de la amina y formación de la oxazolidinona **318**. Sin embargo, los rendimientos en la formación de la oxazolidinona fueron bajos e inconsistentes. En base a lo anterior, se probó la obtención de la oxazolidinona **324**,⁶⁷ a partir de la formación del éter de metilo **323** con una mezcla de cloruro de acetilo-metanol en un 90% de rendimiento, seguido de la formación de la oxazolidinona **324** con trifosgeno, nuevamente, los rendimientos obtenidos también fueron bajos.

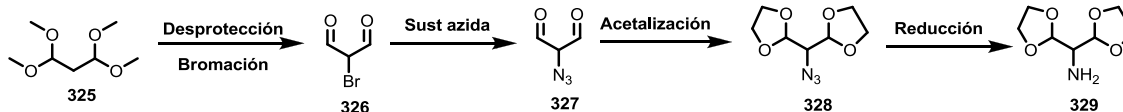


Esquema 80

Por otra parte, se exploró la posibilidad de obtener el diacetal **329** partiendo de la desprotección-bromación del 1,1,3,3-tetrametoxipropano para obtener el dialdehído **326**, que por una reacción de sustitución con azida de sodio daría lugar a la formación de la azida **327**. Una vez formada la azida, se efectuaría la protección de los aldehídos para obtener el diacetal **328** que por una reducción de la azida llevaría a la formación de la amina deseada **329**, como se muestra en el esquema 81.

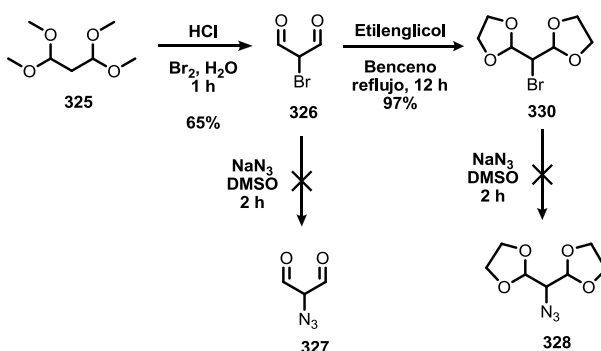
⁶⁶ Falb, E.; Nudelman, A.; Hassner, A. *Synthetic Communications*. **1993**, *23*, 2839-2844.

⁶⁷ Parsons, P. J.; Rushton, S. P. G.; Panta, R. R.; Murray, A. J.; Coles, M. P.; Lai, J. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 10267-10273.



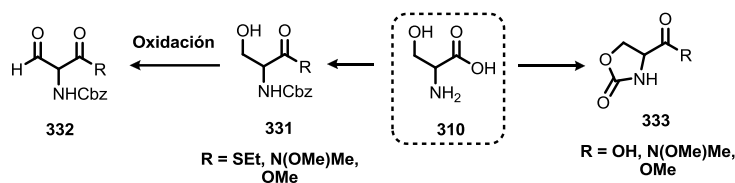
Esquema 81. Estrategia propuesta para la obtención del diacetal **329** a partir del 1,1,3,3-tetrametoxipropano.

De esta manera, como primer paso se efectuó la desprotección-bromación del 1,1,3,3-tetrametoxipropano **325** por la adición de ácido clorhídrico a una solución acuosa 1,1,3,3-tetrametoxipropano seguido de la adición de bromo, obteniéndose el dialdehído bromado **326** en un 65% de rendimiento (Esquema 82). Una vez obtenido el dialdehído **326** se intentó efectuar la sustitución nucleofílica por azida; sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja de diversos productos. En base a esto, se probó la acetalización del dialdehído **326** con etilenglicol, obteniéndose el diacetal **330** en un 97% de rendimiento para posteriormente intentar la sustitución con azida de sodio; sin embargo, aunque la reacción se llevó a cabo desde temperatura ambiente hasta 130 °C no se observó el producto de sustitución. Esto debido posiblemente al fuerte impedimento estérico causado por los grupos dioxolano.



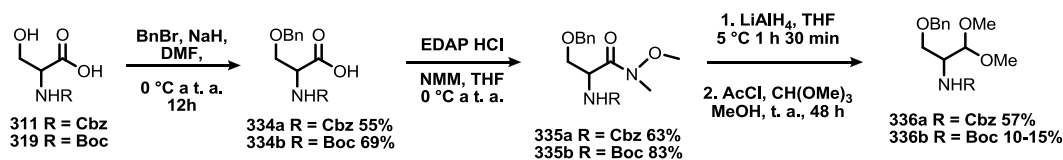
Esquema 82

En base a estos resultados y tomando en cuenta que no fue posible oxidar el alcohol del intermediario **331** con diferentes grupos sustituyentes en el grupo carbonilo, y que la ruta sintética que involucra la protección del alcohol y la amina a través de la formación de la oxazolidinona **333** genera bajos rendimientos en la obtención de esta, se pensó entonces en la posibilidad de cambiar el grupo protector del grupo hidroxilo de la L-serina **310** (Esquema 83).



Esquema 83

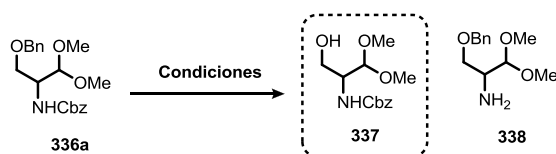
Para ello se pensó en la protección del grupo hidroxilo como éter de bencilo **334**, debido a que este grupo es estable en ciertas condiciones ácidas, las cuales, se utilizarán en la etapa de acetalización. Con este objetivo se llevó a cabo la alquilación de la *N*-Cbz-serina con bromuro de bencilo, usando hidruro de sodio como base y dimetilformamida como disolvente, obteniéndose el éter de bencilo **334a** en un 55% de rendimiento (Esquema 84). Posteriormente, se llevó a cabo el acoplamiento con la *N,O*-dimetilhidroxilamina empleando EDAP como agente de acoplamiento obteniendo la amida **335a** en un 63% de rendimiento. Una vez obtenida la amida **335a**⁶⁸ se redujo con hidruro de litio y aluminio obteniéndose el aldehído correspondiente en un tiempo de 1 hora y 30 minutos. Para corroborar la formación del aldehído se tomó un espectro de ¹H RMN al crudo, observándose claramente la señal en 9.6 ppm, correspondiente al hidrógeno del aldehído. Confirmada la obtención de éste, se procedió a la protección en forma de dimetilacetal utilizando una mezcla de cloruro de acetilo-metanol y trimetilortoformiato, obteniéndose el acetal deseado **336a** en un 57% de rendimiento.

Esquema 84. Síntesis de los monoacetales **336a** y **336b**.

Una vez obtenido el acetal **336a**, se procedió a la hidrogenólisis del grupo bencilo, la cual se lleva a cabo en condiciones de paladio sobre carbono; sin embargo, bajo estas condiciones también se esperaba la desprotección del grupo amino, dado que son las condiciones clásicas de desprotección del grupo benciloxicarbonilo (Cbz). Por lo tanto, se ensayaron diversas condiciones de reacción para la desprotección-hidrogenólisis del intermediario **336a** (Esquema 85). Inicialmente, se llevó a cabo la reacción a 1 atm de presión de H₂, con 0.1 equivalente de Pd/C al 10% dejándose reaccionar durante 12 horas, para posteriormente filtrar y adicionar cloroformiato de bencilo esperando obtener en acetal **337**;

⁶⁸ Dragulescu-Andrasi, A.; Rapireddy, S.; Frezza, B. M.; Gayathri, C.; Gil, R. R.; Ly, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10258-10267.

sin embargo, en lugar de ello se recuperó la materia prima en un 98% de rendimiento. Por lo tanto, se repitió la misma reacción aumentando la carga del catalizador a 0.3 equivalentes de Pd/C (10%), recuperándose nuevamente la materia prima con sólo un 10% del acetal **337**. En base a esto, se dedujo que la desprotección del grupo amino ocurría rápidamente liberando la amina **338**, la cual envenenaba el catalizador uniéndose a los sitios activos del paladio evitando así la hidrogenólisis del grupo bencilo. Por lo tanto, se probó nuevamente la reacción aumentando una vez más la carga del catalizador a 0.5 equivalentes, observándose nuevamente sólo la desprotección del grupo amino. Tomando esto en cuenta, y considerando que la hidrogenación heterogénea es un proceso de difusión, se hizo un experimento aumentando la presión de hidrógeno a 500 psi, para así favorecer la difusión del hidrógeno y al mismo tiempo evitar el envenenamiento de los sitios activos del catalizador por parte de la amina libre, dado que estos serían mayoritariamente ocupados por el hidrógeno. Sin embargo, el experimento no dio los resultados deseados recuperando la amina **338** en un 91% de rendimiento.

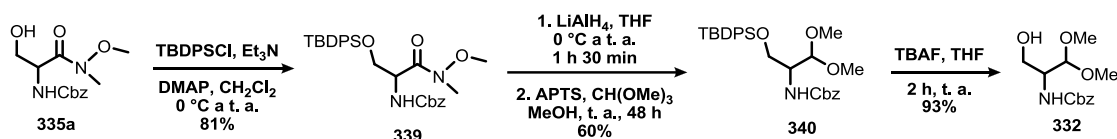


Esquema 85

Debido a los resultados anteriores se planteó una nueva estrategia sintética, en la cual se cambió el grupo protector de la amina por un grupo *t*-butoxicarbonilo (Boc). Para ello, se llevó a cabo la alquilación de la *N*-Boc-serina **319** con bromuro de bencilo para dar lugar al éter de bencilo **334b**, posteriormente se llevó a cabo el acoplamiento con *N,O*-dimetilhidroxilamina, obteniéndose la amida **335b** (Esquema 84). Una vez obtenida la amida se llevó a cabo el proceso de reducción-acetalización bajo diferentes condiciones. Se llevó a cabo la reducción bajo las condiciones clásicas de reducción con hidruro de litio y aluminio y una vez confirmada la formación del aldehído por ¹H RMN, se procedió a la protección de éste. En el primer experimento se usó una mezcla de cloruro de acetilo, metanol y trimetilortoformiato obteniéndose el acetal **336b** en sólo 10% de rendimiento. En el segundo experimento, se usaron condiciones más suaves y menos ácidas de acetalización con 0.1 equivalentes de ácido *p*-toluensulfónico en metanol obteniéndose el acetal en un 15% de rendimiento. En base a estos resultados se concluye que el grupo *t*-butoxicarbonilo no es un grupo protector adecuado para soportar las condiciones ácidas involucradas en el proceso de protección del aldehído, ya que este se pierde fácilmente.

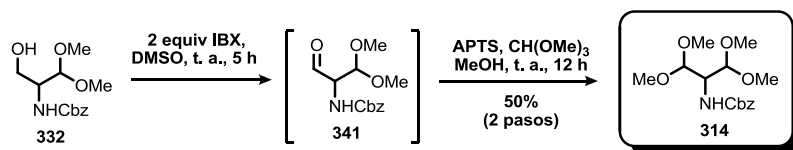
Con esto en mente se pensó nuevamente en utilizar el grupo benciloxicarbonilo (Cbz) como grupo protector de la amina y para ello se tenía que pensar en un grupo protector

diferente al grupo bencilo para el sustituyente hidroxilo de la L-serina. Tomando en cuenta que los éteres de silicio son excelentes grupos protectores para los grupos hidroxilo y que además, estos pueden ser fácilmente removidos con una fuente de flúor, y considerando que dentro de este grupo el *t*-butildifenilsililo es el más estable en condiciones ácidas. Se pensó en la posibilidad de usar el *t*-butildifenilsililo como grupo protector del sustituyente hidroxilo y el grupo benciloxycarbonilo (Cbz) como grupo protector de la amina de la L-serina. Así, partiendo de la amida **335a** previamente sintetizada, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo con cloro *t*-butildifenilsilano obteniéndose el alcohol protegido **339** en un 81% de rendimiento (Esquema 86). Una vez obtenido el éter de silicio **339**, se llevó a cabo la reducción con hidruro de litio y aluminio y protección del correspondiente aldehído, obteniéndose satisfactoriamente el monoacetal **340** en un 60% de rendimiento. Posteriormente, se llevó a cabo la desprotección del éter de silicio con fluoruro de tetrabutilamonio para generar el alcohol desprotegido **332**.



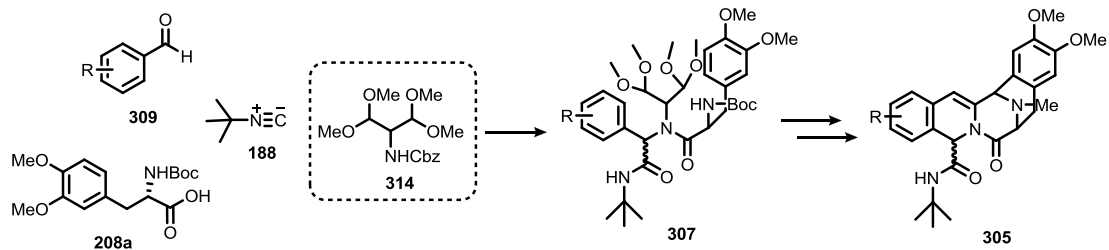
Esquema 86. Síntesis del monoacetal **332**.

Una vez obtenido el alcohol **332** se llevó a cabo la oxidación usando PCC, observándose la desaparición de la materia prima con la adición de 3 equivalentes del agente oxidante. Cuando se tomó un espectro de ^1H del crudo de reacción se observó la pérdida del dimetilacetal, pero no la oxidación del alcohol de la serina. Este resultado posiblemente se debió a la acidez del medio de reacción al utilizar este agente oxidante (Esquema 87). Cuando se probó la oxidación con IBX utilizando DMSO como disolvente, se observó que un lapso de 5 horas casi había desaparecido la materia prima, por lo que se tomó un espectro de ^1H del crudo de reacción observándose la aparición de una señal en 9.7 ppm correspondiente al aldehído **341**. Inmediatamente la mezcla de reacción se sometió a condiciones de protección con ácido *p*-toluensulfónico en metanol en un tiempo de reacción de 12 horas, obteniéndose finalmente el diacetal deseado **314** en un 50% de rendimiento.



Esquema 87. Síntesis del diacetal **314**.

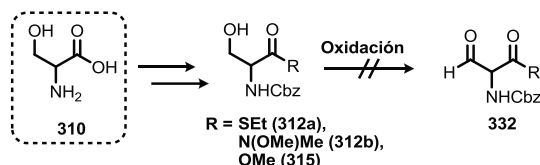
Se espera que una vez que este acetal sea incorporado en la reacción de Ugi genere el aducto de Ugi **307** y que mediante un proceso de ciclación genere el sistema pentacíclico **305** (Esquema 88). Este trabajo se continuará más adelante por el grupo de investigación, quedando hasta el momento como una perspectiva importante del presente trabajo.



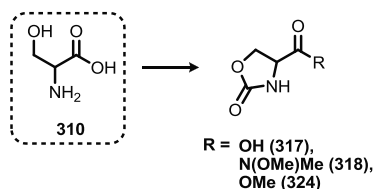
Esquema 88

7.4 Conclusiones

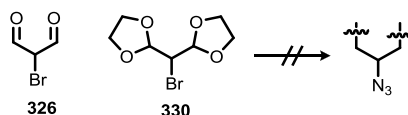
- En los estudios sintéticos para la preparación del diacetal **314** se sintetizaron los intermediarios **308a**, **308b** y **312**, en los cuales se intentó la transformación del alcohol al correspondiente aldehído, sin embargo, bajo las condiciones probadas no fue posible la oxidación.



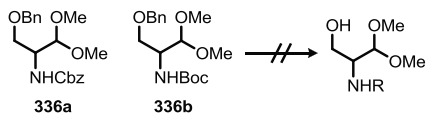
- Como parte de otra ruta sintética para la obtención del diacetal **314** se sintetizaron los intermediarios **317**, **318** y **324**, sin embargo los rendimientos para la obtención de la oxazolidinona fueron bajos en todos los casos, por lo que no se continuó con las pruebas de reducción del grupo carbonilo al aldehído necesario.



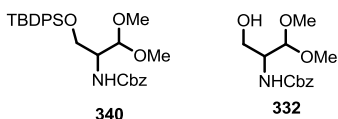
- Por otra parte, se sintetizó el dialdehído bromado **326** y el diacetal bromado **330**, sin embargo todos los intentos por sustituir nucleofílicamente el bromo por un grupo azida, para posteriormente reducirlo a un grupo amino, fracasaron.



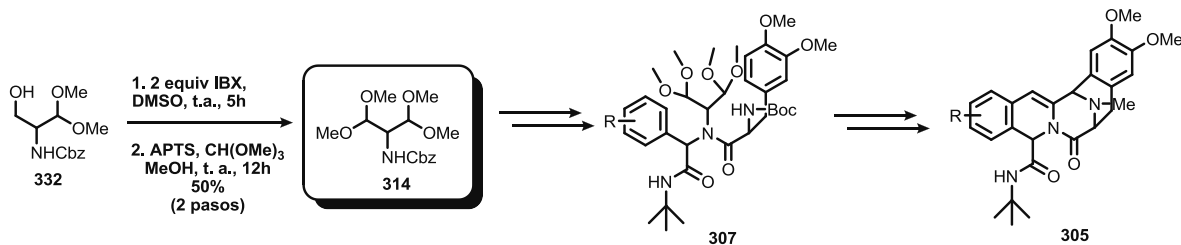
- En base a estos resultados se cambió el grupo protector del grupo hidroxilo de la L-serina un éter de bencilo, obteniéndose el monoacetal **336a** (57% de rendimiento) y el monoacetal **336b**, este último en un bajo rendimiento (15%). Sin embargo, todos los intentos por llevar a cabo la hidrogenólisis del éter de bencilo del monoacetal **336a** fracasaron.



En base a lo anterior se cambió el grupo protector por un éter de silicio, el *t*-butildifenilsililo, obteniéndose satisfactoriamente el monoacetal **340** y el alcohol **332**.



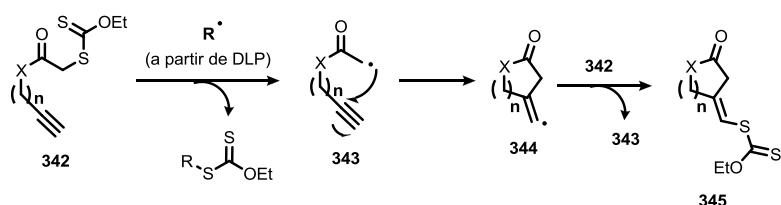
Finalmente se obtuvo el diacetal **314** en un 50% de rendimiento, a partir de la oxidación del alcohol **332**, seguido de la protección del correspondiente aldehído. Se espera que una vez que este acetal sea incorporado en la reacción de Ugi, genere el aducto correspondiente **307** y que mediante un proceso de ciclación genere el sistema pentacíclico **305**. Este trabajo se continuará más adelante por el grupo de investigación, quedando hasta el momento como una perspectiva importante del presente trabajo.



8. SÍNTESIS DE PIPERIDINONAS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN DE UGI SEGUIDA DE UNA CICLACIÓN RADICAL-REDUCTIVA

8.1 Planteamiento del problema

Por más de dos décadas, los xantatos han demostrado ser muy eficientes en la formación de enlaces carbono-carbono bajo condiciones libres de estaño. Generalmente, los radicales generados a partir de los correspondientes xantatos pueden ser atrapados por una variedad de alquenos ó sistemas aromáticos en procesos inter- o intramoleculares. En muchas reacciones radicalarias de transferencia de átomo se ha observado que la eficiencia de la cadena es generalmente controlada por la estabilidad relativa de los radicales generados durante el ciclo. En este contexto, los radicales generados a partir de un xantato deben ser de una mayor estabilidad termodinámica que el que se obtiene después de la etapa de adición al doble enlace carbono-carbono. Siguiendo estos principios, la ciclación radicalaria del xantato **342** para formar el vinilxantato **345** debería ser favorecida, dada la menor estabilidad del radical **344** comparada con la del radical **343** (Esquema 89). Sin embargo y sorprendentemente, en la literatura no se encuentran reportes de adiciones radicalarias de xantatos sobre un alquino.



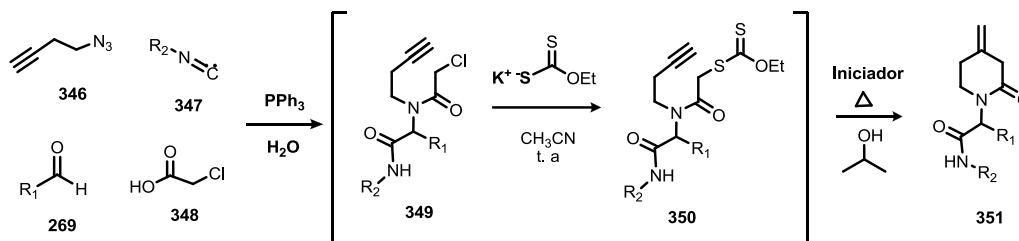
Esquema 89. Ciclación radicalaria del xantato **342** para formar el vinilxantato **345**.

En base a lo anterior, el grupo de El Kaïm en Francia comenzó con los estudios de reacciones de transferencia de átomo sobre alquinos, empleando una reacción de Ugi para la obtención del xantato intermediario. Sin embargo, en sus estudios preliminares obtuvieron una mezcla compleja de productos. Una inspección más detallada de la reacción sugiere que el xantato vinílico **345** podría ser inestable bajo las condiciones de reacción, generando una serie de subproductos.

Por lo tanto, si lo anterior resulta cierto, una posible solución a este problema consistiría en eludir la formación del xantato vinílico **345**, atrapando el radical vinílico **344** antes de la transferencia del grupo xantato. Es conocido que los radicales vinílicos son altamente reactivos en procesos de sustitución homolítica bimolecular (S_H2), por lo que estos pueden ser reducidos

a través de un proceso de transferencia de hidrógeno con un disolvente con un enlace C-H débil como el isopropanol.⁶⁹

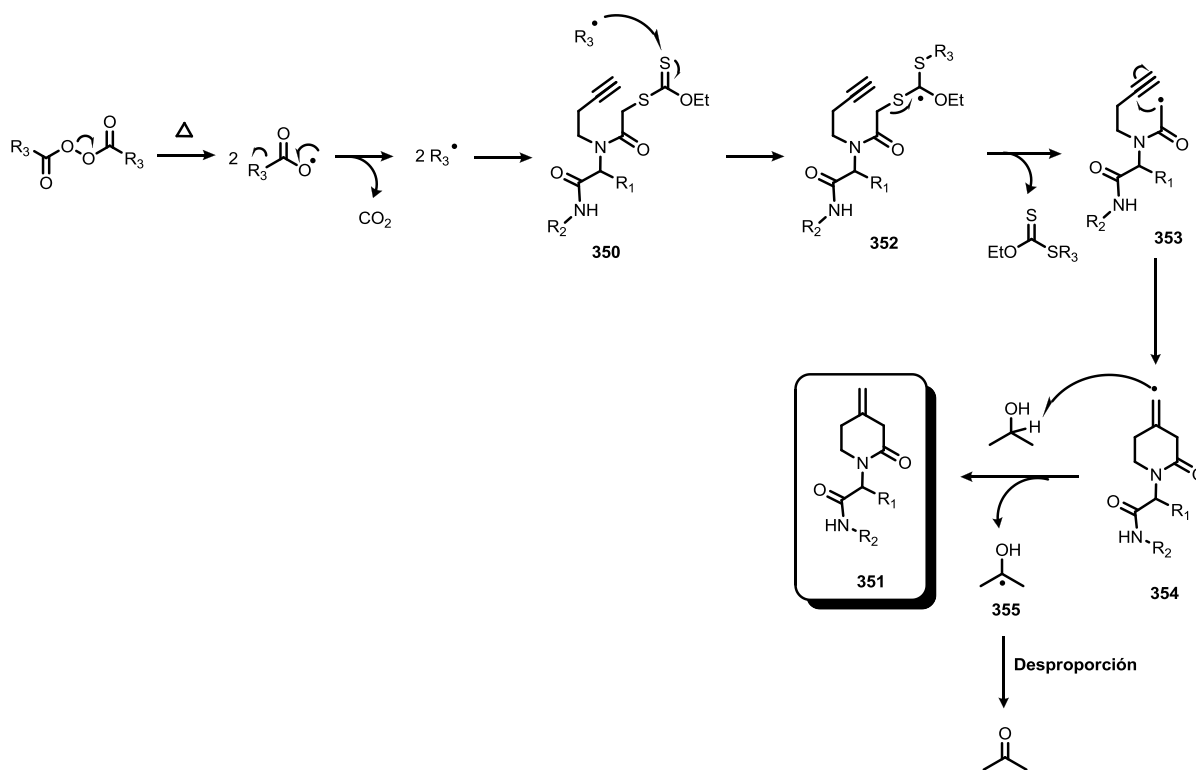
En base a lo anterior, se planteó la posibilidad de acoplar una reacción de multicomponentes de Ugi a una ciclación radical-reductiva de xantatos sobre alquinos, para obtener las piperidinonas **351** (Esquema 90).



Esquema 90. Síntesis de piperidinonas a través de una reacción de Ugi seguida de una ciclación radical-reductiva.

De la misma manera que en los procesos radicalarios anteriores, la reacción iniciaría con la fragmentación térmica del peróxido orgánico que generaría un radical alquilo R_3 , por la pérdida de una molécula de dióxido de carbono. Este radical alquilo se adicionaría al átomo de azufre del tiocarbonilo del grupo xantato **350** y formaría el radical terciario **352**, que después de una β -fragmentación generaría el radical primario **353**. Se esperaba que este radical se adicione de forma *6-exo-dig* sobre el triple enlace y genere el radical vinílico **354**, el cual, se esperaba abstraiera un átomo de hidrógeno del isopropanol y formara la lactama **351**. El 2-hidroxi-propil radical **355** formado durante el paso de transferencia de hidrógeno está demasiado estabilizado como para propagar la cadena y en lugar de ello sufre reacciones de desproporción, propias de las reacciones de terminación en un mecanismo en cadena radicalario (Esquema 91).

⁶⁹ Quiclet-Sire, B.; Liard, A.; Zard, S. Z., *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 5877-5880.



Esquema 91. Mecanismo para la obtención de piperidinonas a través de una ciclación radical-reductiva.

8.2 Objetivos

8.2.2 Objetivo general

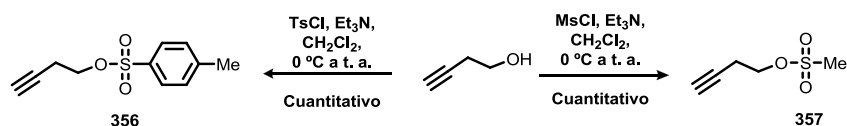
- Desarrollar una metodología para construir piperidinonas a través de una ciclación radical reductiva sobre triples ligaduras.

8.2.3 Objetivos específicos

- Sintetizar la homopropargilazida **346**.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para el proceso Staudinger/Aza-Wittig/Ugi y obtener el aducto **349**.
- Sintetizar el xantato **350** mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el aducto **349** y la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo.
- Diseñar y optimizar las condiciones de reacción para el proceso reacción radical-reductiva del xantato y obtener las piperidinonas **351**.

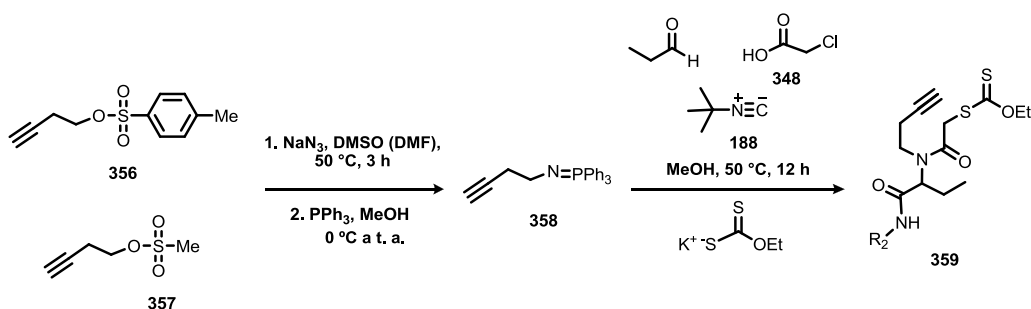
8.3 Discusión de resultados

Planteados los objetivos se inició con la síntesis del tosilato **356** y el mesilato **357** precursores de la azida **346**, reacción que procedió en rendimientos cuantitativos a partir del 3-butinol (Esquema 92).



Esquema 92. Síntesis de los sulfonatos **356** y **357**.

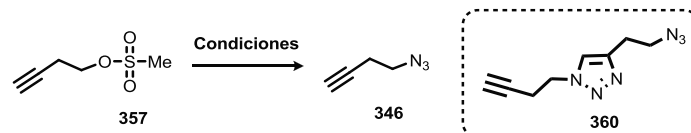
Una vez obtenido el tosilato **356** y el mesilato **357**, se procedió a obtener el xantato **359** a partir de las reacciones de Ugi con el tosilato **356** y el mesilato **357**. Primero se adicionó la azida de sodio, empleando DMSO y DMF como disolvente a 50 °C. Después de 3 horas se extrajo la mezcla de reacción y se redisolvió en metanol seguido de la adición de trifenilfosfina para la formación del correspondiente iminofosforano **358**. Posteriormente, se adicionó propionaldehído, el *t*-butilisonitrilo **188**, el ácido cloroacético **348** y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo. Sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja de productos (Esquema 93).



Esquema 93. Síntesis de los xantatos **359**.

En base a lo anterior se decidió hacer la reacción por pasos. Primeramente se sintetizó primeramente la azida **346** mediante la sustitución nucleofílica del mesilato **357** con azida de sodio (Esquema 94). Para ello se probaron varias condiciones de reacción, se empleó DMSO y DMF como disolventes, a temperaturas de 50 °C a 70 °C, con tiempos de reacción de 6 a 24 horas, sin embargo, en todos los casos se obtuvieron trazas del producto de cicloadición **360** y no la azida correspondiente. En base a estos experimentos se pensó en la posibilidad de que la azida podría ser volátil y perderse en alguna etapa de la reacción, o durante la extracción de la reacción. Por lo tanto, se repitió la reacción de sustitución con azida de sodio en DMSO a 70 °C por 2h. Al cabo de las dos horas, se lavó con abundante agua y se extrajo con éter etílico y no se

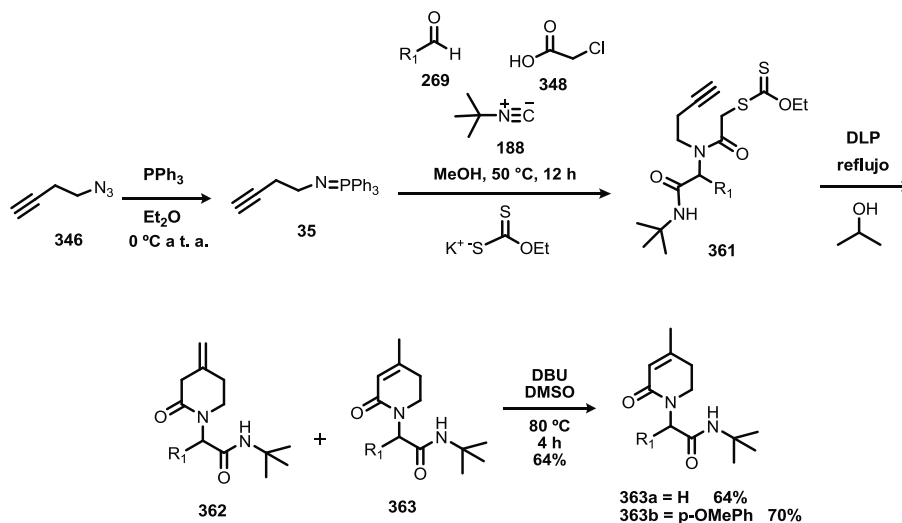
evaporó con la ayuda de un rotaevaporador, sino que en lugar de ello se dejó evaporar el disolvente a temperatura ambiente, obteniéndose la azida **346** en un 70% de rendimiento.



Esquema 94

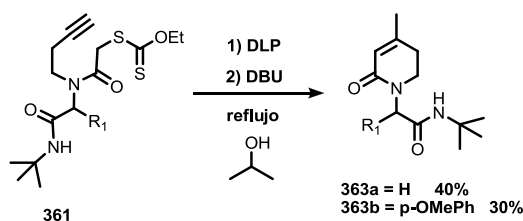
Una vez sintetizada la azida **346** se llevó a cabo la reacción Staudinger-AzaWittig-Ugi⁷⁰ como se muestra en la tabla 14, obteniéndose los correspondientes xantatos **361** en rendimientos moderados. Posteriormente, se procedió a buscar las condiciones para la reacción radical-reductiva. El primer ejemplo se llevó a cabo utilizando el xantato derivado del *p*-anisaldehído, para lo cual se utilizó peróxido de dilauroilo (DLP) como iniciador, y el isopropanol como disolvente, el cual, tiene un punto de ebullición suficientemente alto (84 °C) para propiciar la fragmentación homolítica del peróxido. La adición del peróxido se llevó a cabo adicionando 0.12 equivalentes cada hora durante un tiempo total de 10 horas. Al término de la adición se observó la desaparición completa de la materia prima, aislándose la piperidinona **362** y la piperidinona conjugada **363** como una mezcla inseparable de isómeros en un 43% de rendimiento. La misma mezcla isomérica se obtuvo en el caso del experimento utilizando paraformaldehído; sin embargo, con el xantato derivado del propionaldehído se obtuvo solamente la piperidinona conjugada **363**. En base a lo anterior, se buscaron las condiciones de reacción adecuadas para lograr la completa isomerización al producto **363**. De esta manera se encontró que dicha isomerización se puede llevar a cabo cuando se hace reaccionar la mezcla isomérica empleando DBU y DMSO como disolvente, a una temperatura de 80 °C en un tiempo de 4 horas.

⁷⁰ Timeer, M. S. M.; Risseeuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filipov, D. V.; Plaisier, J. R.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 177.

Tabla 14. Síntesis de las piperidinonas **363** a través de una reacción de Ugi seguida de una reacción radical-reductiva.


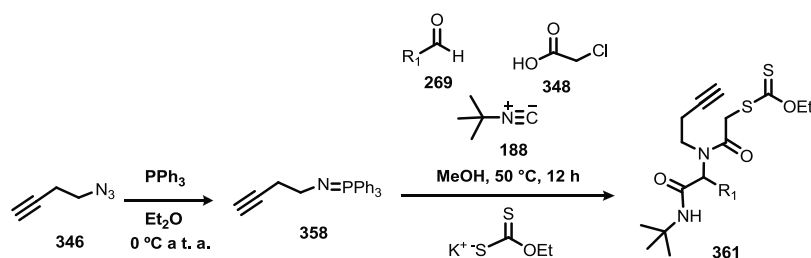
R_1	Rendimiento (%) 361	Rendimiento (%)
H	45 (361a)	68 (362a + 363a)
	50 (361b)	43 (362b + 363b)
H_3C-CH_2-	47 (361c)	58 (363c)

Una vez establecidas las condiciones de isomerización se procedió a efectuar una reacción *one-pot* de radicales libres-isomerización, para lo cual, una vez terminada la adición del peróxido, se adicionó DBU y se calentó a reflujo durante 3 horas, obteniéndose en este caso sólo los productos **363a** y **363b** en rendimientos moderados (Esquema 95).

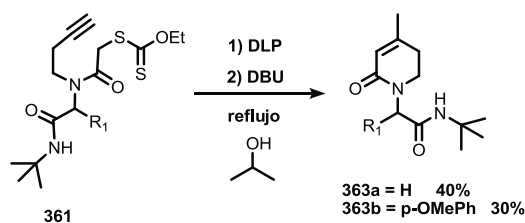

Esquema 95. Reacción *one-pot* de radicales libres-isomerización para la obtención de las piperidinonas **363**.

8.4 Conclusiones

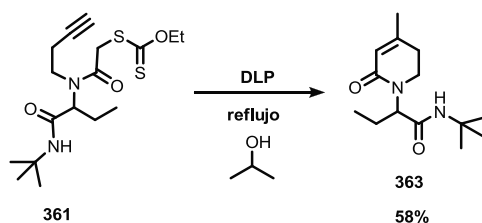
- Se desarrolló una metodología para la síntesis de los xantatos **361** a través de un proceso *one-pot* que involucra una reacción de Staudinger/Aza-Wittig/Ugi, seguido de la adición de la sal de potasio del ditiocarbonato de O-etilo.



- Se desarrolló una metodología para la obtención de piperidinonas conjugadas **363**, a través de la adición de radicales a alquinos, seguido de un proceso de isomerización con DBU.



- En el caso del xantato derivado del propionaldehído fue posible obtener directamente la piperidinona conjugada **363**, sin necesidad de la adición de DBU.



9. Parte Experimental

9.1 Generalidades

Los espectros de RMN se obtuvieron en un aparato Varian Gemini-200 MHz y un eclipse 300 MHz JEOL, en una disolución de cloroformo deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente: s, señal simple; d, señal doble; dd, señal doble de doble; ddd, señal doble de doble de doble; dddd, señal doble de doble de doble de dobles; t, señal triple; td, señal triple de doble; c, señal cuádruple; m, señal múltiple; sa, señal simple ancha. En los casos donde se presenta una mezcla de rotámeros, se emplearan los siguientes símbolos como superíndices para diferenciar las señales correspondientes a cada rotámero: en el caso de señales que presenten la mezcla de ambos rotámeros se emplea (*), para las señales correspondientes al rotámero de menor abundancia se emplea (~) y las señales correspondientes al rotámero de mayor abundancia no se identificaron con ningún símbolo. Las asignaciones en los espectros de RMN ^{13}C se realizaron mediante experimentos DEPT y/o HETCOR. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR Tensor 27 Bruker, utilizando las técnicas de disolución en cloroformo, película en una celda de NaCl y pastilla de KBr, según se indique. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro JEOL JEM-AX505HA de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV, y por la técnica de FAB^+ en un espectrómetro JSM-SX102A.

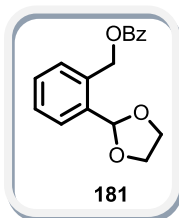
El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía de capa fina (TLC) utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 ALUGRAM^R SIL G/UV₂₅₄, revelándose con luz ultravioleta y/o con disoluciones de ácido fosfomolibdico y/o vainillina. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna usando gel de sílice (0.040-0.063 mm, malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria y sistemas de acetato de etilo/hexanos ó, metanol/acetato de etilo como fase móvil según se indica.

Los disolventes THF y benceno, se secaron por destilación bajo atmósfera de argón, usando sodio metálico como agente desecante y benzofenona como indicador. En el caso de diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y DMSO estos fueron destilados bajo atmósfera de argón, usando CaH_2 como desecante, el DMSO fue destilado a presión reducida. El MeOH se destiló de Mg metálico y yodo molecular. La *N,N*-dimetilformamida fue tratada con BaO y posteriormente destilada a presión reducida.

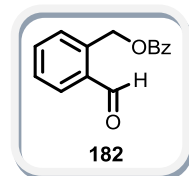
Todos los demás reactivos y disolventes son comerciales y se utilizaron sin más purificaciones.

9.2 Procedimientos generales y descripción espectroscópica

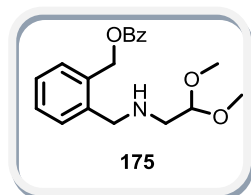
Nota: Sólo se describen los datos espectroscópicos de los compuestos nuevos



2-(1,3-dioxolan-2-yl)benzyl benzoato 181. A una solución de piridina (0.84 mL, 10.42 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) a -5°C se adicionó una solución del alcohol **180**⁵⁵ sin purificar (626 mg, 3.47 mmol) disuelto en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Posteriormente se adicionó el cloruro de benzoilo (0.81 mL, 6.94 mmol) gota a gota durante el lapso de 1 hora y se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **180** (96%) como un aceite incoloro. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.11-8.06 (m, 2H), 7.65-7.28 (m, 7H), 6.07 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.20-3.90 (m, 4H).



2-formilbenzyl benzoato 182. El acetal **181** (98 mg, 0.34 mmol) se adicionó a un matraz de 10 mL, seguido de la adición de una mezcla $\text{HCOOH}:\text{H}_2\text{O}$ (8:2, 1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **181** (cuantitativo) como un sólido blanco. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.25 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63-7.42 (m, 6H), 5.82 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (50.2 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 192.4, 166.0, 138.0, 133.9, 133.5, 133.3, 133.1, 129.8, 129.7, 128.4, 128.3, 63.9.

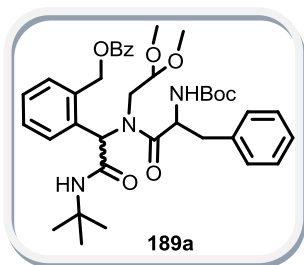


2-(((2,2-dimetoxyetil)amino)metil)benzyl benzoato 175. A una solución del 2-formilbenzyl benzoato **181** (83.3 mg, 0.34 mmol) en MeOH anhidro (1.2 mL) se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (0.04 mL, 0.34 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo se enfrió la solución a una temperatura de 0°C y se adicionó el NaBH_4 (39.3 mg, 1.04 mmol) en pequeñas porciones. Al término de la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo se suspendió en AcOEt y se filtró sobre celita. El filtrado se lavó con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases

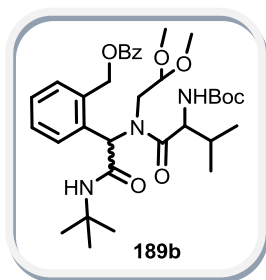
orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **175** (cuantitativo) como un aceite amarillo. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55-7.18 (m, 7H), 5.48 (s, 2H), 4.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.05 (sa, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (50.2 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.3, 137.4, 134.3, 132.9, 129.8, 129.6, 128.6, 128.3, 127.9, 127.7, 103.3, 64.4, 54.1, 50.6, 50.2.

Procedimiento general para la obtención de los aductos de Ugi **188a-h** y **192a-b**.

El aldehído correspondiente (1 equiv) se disolvió en MeOH anhidro (1.1 mL), posteriormente se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (1.2 equiv), el aminoácido correspondiente **183** o **191** (1.2 equiv), el *t*-butil isonitrilo **187** (1 equiv) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante un lapso de 20 h. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna.

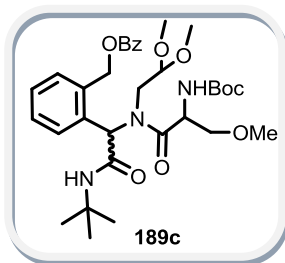


2-[1-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)fenilalanil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]bencil benzoato **189a.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **189a** (86%) como un sólido blanco. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07-8.01 (m, 4H), 7.58-7.13 (m, 24H), 6.00 (sa, 1H), 5.91 (sa, 1H), 5.24-5.04 (m, 6H), 3.88 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.35-1.33 (m, 36H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.2, 173.7, 168.8, 168.3, 166.2, 166.1, 155.2, 154.8, 137.2, 136.6, 134.1, 133.1, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 126.5, 103.1, 102.9, 79.6, 79.2, 63.7, 63.3, 59.2, 58.3, 55.4, 55.2, 54.3, 54.2, 52.0, 51.9, 51.5, 51.4, 47.7, 47.3, 38.9, 28.6, 28.2. **EM (FAB+)** m/z 676 (M^+ , 5%), 644 (23%).



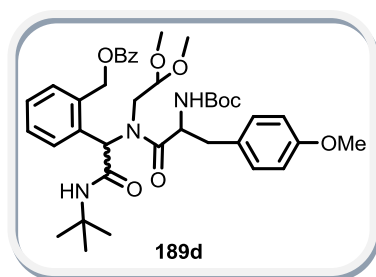
2-[1-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)valil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]bencil benzoato **189b.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2 hexano AcOEt) para dar **189b** (88%) como un sólido amarillo claro. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.06-8.04 (m, 4H), 7.58-7.35 (m, 14H), 6.66 (sa, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.88 (sa, 1H), 5.54-5.04 (m, 6H), 4.82 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.0$

Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.79-3.29 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.03-0.90 (m, 12H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.8, 174.6, 174.3, 174.1, 169.5, 169.0, 168.7, 168.2, 166.7, 166.5, 166.2, 166.1, 156.0, 155.8, 155.6, 155.3, 137.1, 136.6, 136.0, 134.7, 134.3, 134.0, 133.6, 133.1, 130.3, 130.2, 130.1, 129.8, 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.4, 103.5, 103.4, 103.1, 103.0, 78.9, 77.8, 64.2, 64.0, 63.7, 63.5, 60.9, 60.5, 58.4, 57.9, 56.0, 55.5, 55.2, 54.8, 54.1, 53.9, 51.8, 51.3, 48.6, 48.1, 47.7, 47.2, 32.1, 31.8, 31.7, 31.4, 29.0, 28.9, 28.5, 28.3, 20.2, 19.7, 17.3, 16.9. **EM (FAB+, M+1)** calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_8$: [M+1] 628.3598, encontrado: 628.3597.



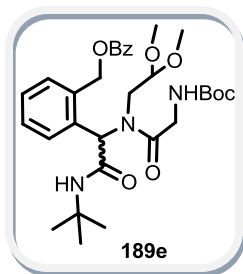
2-[1-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-metilseril](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]bencil benzoato 189c. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano AcOEt) para dar **189c** (85%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.08-8.05 (m, 4H), 7.58-7.33 (m, 14H), 6.49 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.19 (sa, 1H), 6.06 (sa, 1H), 5.57-5.03 (m, 8H), 3.79-3.51 (m,

8H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.1, 173.0, 168.3, 168.2, 166.2, 166.1, 155.3, 154.9, 136.6, 136.5, 134.1, 133.1, 130.0, 129.9, 129.7, 129.6, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 126.9, 103.2, 79.6, 79.4, 73.7, 73.1, 63.8, 63.4, 60.2, 59.3, 59.2, 58.8, 55.5, 55.0, 54.5, 54.4, 51.5, 51.4, 47.7, 28.6, 28.5, 28.2.

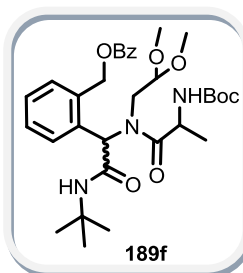


2-[1-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-metiltirosil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]bencil benzoato 189d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano AcOEt) para dar **189d** (75%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.08-8.01 (m, 4H), 7.55-7.12 (m, 18H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.01 (sa, 1H), 5.92 (sa,

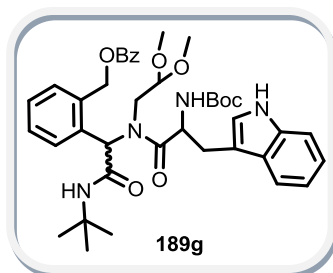
1H), 5.46 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.26-4.99 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.60-3.28 (m, 5H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.145 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.89-2.78 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.3, 173.7, 168.8, 168.3, 166.2, 166.1, 158.3, 155.2, 154.8, 136.6, 134.2, 134.1, 133.1, 133.0, 130.7, 130.4, 130.0, 129.9, 129.7, 129.68, 129.6, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 127.1, 113.8, 113.7, 103.2, 103.0, 79.5, 79.2, 63.8, 63.3, 59.3, 58.4, 55.3, 55.1, 54.3, 54.2, 52.1, 51.5, 51.4, 47.8, 47.3, 38.0, 37.8, 28.6, 28.5, 28.2.



2-[1-[[N-(*tert*-butoxycarbonyl)glicil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]encil benzoato **189e.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2 hexano/ AcOEt) para dar **189e** (81%) como un sólido blanco. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59-7.36 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). $^{13}\text{CRMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9, 168.9, 166.2, 155.6, 136.5, 134.2, 133.3, 130.0, 129.7, 129.6, 129.4, 128.9, 128.5, 103.0, 79.2, 63.7, 57.8, 55.4, 54.1, 51.5, 47.0, 42.7, 28.5, 28.4.

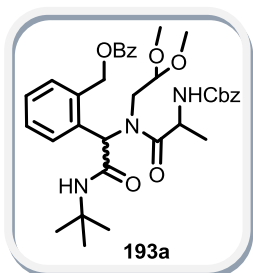


2-[1-[[N-(*tert*-butoxycarbonyl)alanil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]encil benzoato **189f** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2 hexano AcOEt) para dar **189f** (85%) como un sólido pálido. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07-8.03 (m, 4H), 7.58-7.33 (m, 14H), 5.48 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.59-3.38 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.37-1.33 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.7, 175.3, 168.8, 168.2, 166.2, 166.1, 155.3, 154.8, 136.7, 136.4, 134.2, 134.0, 133.2, 129.7, 129.1, 128.96, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 127.1, 103.3, 79.5, 79.2, 63.8, 63.4, 59.7, 58.3, 55.4, 55.3, 54.6, 54.5, 51.5, 51.4, 48.1, 47.7, 46.8, 46.6, 28.6, 28.5, 28.3, 19.0, 18.7.



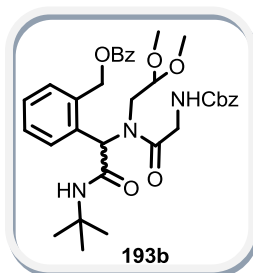
2-[1-[[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(1*H*-indol-2-il)alanil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]encil benzoato **189g.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/ AcOEt) para dar **189g** (76%) como un sólido rosa. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.44 (sa, 1H), 8.26 (sa, 1H), 8.09-8.01 (m, 4H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.57-7.27 (m, 16H), 7.17-7.02 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.47-4.90 (m, 8H), 3.59-3.14 (m, 10H), 3.05 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.6, 174.3, 168.8, 168.4, 166.4, 166.2, 155.2, 154.9, 136.4, 136.1, 134.1, 133.7, 133.2, 133.1, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.0,

128.9, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 123.6, 123.5, 121.8, 121.7, 119.4, 118.9, 111.1, 110.7, 110.5, 102.7, 102.6, 79.5, 79.1, 63.8, 63.3, 59.7, 58.7, 54.9, 54.8, 54.0, 53.4, 51.5, 51.3, 51.2, 47.2, 47.1, 36.6, 28.6, 28.5, 28.3. **EM (IE)** m/z 715 (M^+ , 5%).



2-[1-[(*N*-[(benziloxi)carbonil]alanil)(2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]encil benzoato **193a.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano AcOEt) para dar **193a** (73%) como un sólido naranja pálido. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.07-8.02 (m, 4H), 7.58-7.27 (m, 24H), 6.62 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17-4.99 (m, 5H), 4.93-4.88 (m, 1H), 3.87

(dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.3, 174.8, 168.7, 168.1, 166.2, 166.1, 155.8, 155.3, 136.7, 136.5, 136.3, 134.2, 134.0, 133.2, 130.0, 129.9, 129.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 103.3, 103.2, 66.7, 66.5, 63.7, 63.3, 59.2, 58.0, 55.5, 55.4, 54.7, 54.5, 51.6, 51.4, 47.8, 47.5, 47.1, 28.6, 28.5, 18.9, 18.6.



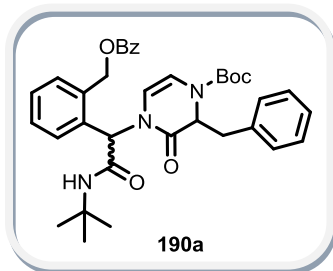
2-[1-[(*N*-[(benziloxi)carbonil]glicil)(2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]encil benzoato **193b.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano AcOEt) para dar **193b** (85%) como un sólido blanco. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 10H), 6.65 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.73 (sa, 1H), 5.45 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.10

(s, 2H), 4.34 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 4.2$ Hz, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.6, 168.8, 166.2, 156.0, 136.6, 136.5, 134.1, 133.2, 129.9, 129.72, 129.7, 129.6, 129.4, 128.9, 103.3, 66.6, 63.6, 57.7, 55.5, 54.5, 51.5, 47.0, 43.1, 28.5.

Procedimiento general para la obtención de las pirazinonas **189a-g**.

A una solución del acetal **188** (1 equiv) en acetona (0.25 M), se adicionó yodo (0.3 equiv) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se redisolvió en AcOEt (5 mL) y se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (5 mL). La mezcla se

extraído con AcOEt (3 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



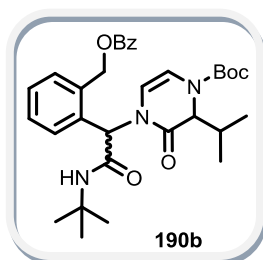
tert-butil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-2-bencil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 190a.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/ AcOEt) para dar **190a** (88%).

Diastereómero 1: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.3. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

8.04-8.00 (m, 4H)*, 7.58-7.37 (m, 14H)*, 7.27-7.16 (m, 10H)*, 6.88 (s, 1H)~, 6.86 (s, 1H), 6.27 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.05-6.03 (m, 1H)~, 6.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.96 (sa, 1H), 5.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 5.67 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H)~, 5.14 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H)~, 5.12 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H)~, 4.87 (ddd, $J = 1.8$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.09-2.91 (m, 4H)*, 1.33 (s, 18H)*, 1.27 (s, 9H)~. 1.11 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.2, 168.0, 166.4, 165.4, 165.2, 151.8, 151.2, 136.4, 135.9, 135.8, 134.3, 134.1, 133.2, 130.8, 129.8, 129.6, 129.4, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 126.6, 126.5, 111.8, 110.3, 108.2, 108.0, 81.4, 64.1, 59.4, 57.7, 54.9, 54.5, 51.7, 35.5, 35.2, 29.6, 28.4, 27.9, 27.6. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 611.2995, encontrado: 611.2993.

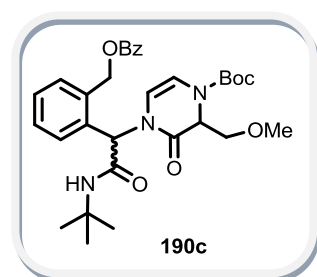
Diastereoisómero 2: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.6. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05-8.01 (m, 4H)*, 7.58-7.02 (m, 24H)*, 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H)~, 6.36 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H)~, 6.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)~, 6.01 (sa, 1H), 5.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H)~, 5.51 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H)~, 5.11 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.97 (ddd, $J = 1.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H)~, 2.99-2.72 (m, 4H)*, 1.40 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)~, 1.31 (s, 9H)~, 1.25 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1, 167.9, 167.7, 166.4, 166.3, 164.7, 164.6, 151.5, 151.2, 137.3, 136.4, 136.1, 135.9, 135.8, 133.4, 133.3, 133.1, 133.0, 130.6, 130.5, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 128.1, 126.7, 126.5, 109.5, 108.3, 81.4, 63.9, 63.7, 59.0, 57.3, 56.4, 56.1, 51.8, 51.6, 35.8, 35.7, 29.3, 28.5, 28.3.



tert-butil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 190b. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/ AcOEt) para dar **190b** como un sólido amarillo claro.

Diastereómero 1: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.7. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.04-8.01 (m, 4H)*, 7.58-7.35 (m, 14H)*, 6.87 (s, 1H)~, 6.86 (s, 1H), 6.22 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 6.03 (sa, 1H)~, 5.98 (sa, 1H), 5.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 5.66 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H)*, 5.14 (dd, $J = 12.6$ Hz, 2H)*, 4.54 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H)~, 4.39 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H)*, 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)~, 1.31 (s, 18H)*, 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)*, 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)~. **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.2, 168.1, 166.4, 164.9, 164.8, 152.5, 152.1, 135.9, 135.8, 134.2, 134.1, 133.2, 130.78, 130.7, 129.8, 129.6, 129.2, 129.17, 129.11, 129.06, 129.0, 128.8, 128.4, 111.6, 110.4, 109.0, 108.9, 81.7, 81.4, 64.1, 63.3, 61.7, 55.0, 54.7, 51.6, 30.1, 29.9, 28.4, 28.1, 19.4, 19.2, 18.8, 18.7. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$: $[\text{M}+1]$ 563.2995, encontrado: 563.2987.

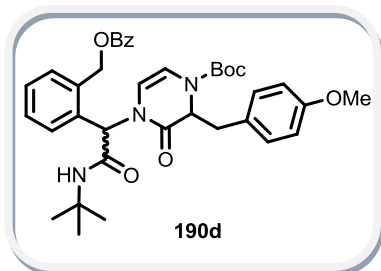
Diastereoisómero 2. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/ AcOEt) para dar **190b** como un sólido amarillo claro. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.9. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H)*, 7.59-7.35 (m, 14H)*, 6.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H)~, 6.37 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 6.19 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.02 (sa, 1H), 5.93 (sa, 1H)~, 5.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H)*, 5.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 5.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 12.6$ Hz, 2H)*, 4.61 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H)~, 1.93-1.82 (m, 2H)*, 1.48 (s, 9H)~, 1.47 (s, 9H), 1.32 (s, 18H)*, 0.93 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 6H)*, 0.85 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 6H)*. **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.1, 167.9, 166.3, 164.0, 152.2, 152.1, 135.7, 135.6, 133.7, 133.5, 133.3, 130.6, 130.5, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 109.6, 109.1, 109.0, 108.9, 81.7, 81.4, 63.6, 62.9, 61.3, 56.6, 55.9, 51.7, 30.3, 30.1, 28.5, 28.1, 19.3, 19.1, 18.8, 18.7. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$: $[\text{M}+1]$ 563.2995, encontrado: 563.2985.



tert-butil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-2-(metoximetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 190c. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 heptano/AcOEt) para dar **190c** como un sólido amarillo. **Diastereoisómero 1:** El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.6. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ

(ppm) 8.08-8.04 (m, 4H)*, 7.60-7.36 (m, 14H)*, 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 1H)~, 6.38 (d, $J=6$ Hz, 1H)~, 6.23 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.90 (sa, 1H), 5.86 (sa, 1H)~, 5.52- 5.46 (m, 1H)~, 5.52 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J=6.6$ Hz, $J=17.7$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.93 (m, 1H)~, 3.79-3.72 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H)~, 3.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.0, 167.9, 166.3, 163.4, 151.5, 136.2, 133.2, 130.0, 129.9, 129.6, 129.3, 128.6, 128.4, 108.8, 107.8, 107.0, 81.7, 72.6, 63.6, 59.1, 58.0, 57.0, 56.7, 56.2, 51.8, 28.5, 28.1. **EM (IE, M+1)** calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7$: [M+1] 566.2866, encontrado: 566.2858.

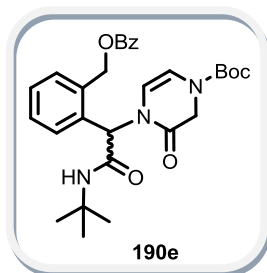
Diastereoisómero 2: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:1. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03-8.01 (m, 4H)*, 7.56-7.35 (m, 14H)*, 6.74 (s, 2H)*, 6.31 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J=6$ Hz, 1H) 6.10 (sa, 1H), 6.02 (sa, 1H), 5.73 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 2H)*, 3.89-3.81 (m, 2H)*, 3.64 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=4.5$ Hz, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H)*, 1.47 (s, 18H)*, 1.33 (s, 18H)*. **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.6, 166.3, 163.9, 151.9, 151.4, 135.9, 135.8, 134.2, 134.0, 133.1, 130.7, 129.8, 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.4, 109.5, 109.2, 108.0, 81.9, 81.8, 71.8, 71.4, 64.3, 59.5, 57.9, 56.9, 55.8, 51.7, 28.5, 28.1.



tert-butil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 190d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 heptano/AcOEt) para dar **190d** como un sólido blanco.

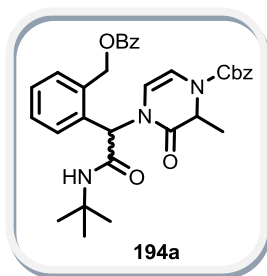
Diastereómero 1: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.4. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05-7.99 (m, 4H)*, 7.58-7.36 (m, 14H)*, 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)~, 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.88 (s, 1H)~, 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)*, 6.27 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.05 (sa, 1H)~, 6.04 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=5.7$ Hz, 1H)~, 6.01 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.96 (sa, 1H), 5.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)~, 5.67 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=12.9$ Hz, 1H)~, 5.13 (d, $J=12.6$ Hz, 1H)~, 5.12 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.98 (ddd, $J=1.5$ Hz, $J=6.3$ Hz, $J=10.2$ Hz, 1H)~, 4.81 (ddd, $J=1.5$ Hz, $J=5.1$ Hz, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)~, 3.03-2.87 (m, 4H)*, 1.33 (s, 9H)*, 1.29 (s, 9H)~, 1.15 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.2, 168.0, 166.4, 165.5, 165.2, 158.5, 158.3, 151.8, 151.2, 135.9, 135.8, 134.3, 134.1, 133.2, 130.8, 130.7, 129.8, 129.6, 129.3, 129.2, 129.05, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 113.9, 113.7, 111.8, 110.3, 108.0, 81.4, 64.1, 59.5, 57.7, 55.2, 55.1, 54.9, 54.5, 51.7, 51.6, 34.6, 34.4, 28.4, 28.0, 27.6.

Diastereómero 2: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.7. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.06-8.02 (m, 4H)*, 7.85-7.41 (m, 14H)*, 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)~, 6.82 (s, 1H)~, 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)~, 6.35 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H)~, 6.04 (sa, 1H)~, 5.94 (sa, 1H), 5.62 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H)~, 5.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)~, 5.13 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H)*, 5.10-5.06 (m, 1H)~, 4.92 (ddd, $J = 1.8$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)~, 2.95-2.67 (m, 2H)*, 1.34 (s, 9H)~, 1.33 (s, 9H), 1.31 (s, 9H)~, 1.17 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.9, 167.8, 166.4, 166.3, 164.8, 164.7, 158.6, 158.4, 151.5, 151.2, 135.8, 135.7, 133.7, 133.4, 133.3, 130.6, 130.5, 130.4, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.5, 128.0, 127.9, 113.9, 113.6, 109.4, 108.3, 108.2, 81.4, 81.3, 63.8, 63.7, 59.1, 57.4, 56.3, 55.5, 55.2, 55.1, 51.7, 51.6, 35.0, 34.8, 28.4, 27.7, 27.6.



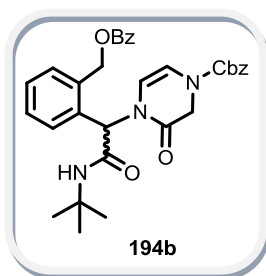
tert-butil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 190e. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar **190e** (30%) como un sólido amarillo claro. Se obtuvo una mezcla de dos rotámeros en proporción 1:1. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.02-7.98 (m, 4H)*, 7.60-7.38 (m, 14H)*, 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H),

6.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.32 (s, 18H). **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 521.2526, encontrado: 521.2535.



bencil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil]-2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 194a El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar **194a** (99%) como un blanco. Los espectros de ^1H y ^{13}C se obtuvieron de la mezcla distereomérica sin separar. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.05-7.98 (m, 4H), 7.59-7.32 (m, 24H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.98 (sa, 1H), 5.93 (sa,

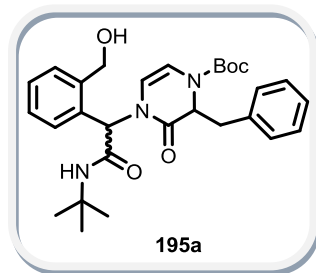
1H), 5.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 6H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.9, 167.8, 166.4, 166.3, 166.2, 165.5, 152.6, 152.0, 135.8, 135.7, 135.6, 135.5, 134.1, 133.3, 133.2, 131.0, 130.3, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 128.9, 128.5, 128.45, 128.4, 128.1, 111.0, 110.4, 107.1, 106.9, 67.9, 64.2, 63.5, 54.9, 54.7, 53.8, 53.3, 51.7, 51.6, 28.5, 28.4, 15.5, 16.1.



bencil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2*H*)-carboxilato **194b.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/ AcOEt) para dar **194b** (85%) como un sólido amarillo claro. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.8. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.00-7.97 (m, 4H)*, 7.56-7.94 (m, 6H)*, 7.41-7.33 (m, 18H)*, 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H)~, 6.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H)~, 6.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.02 (sa, 1H), 5.96 (sa, 1H)~, 5.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H)~, 5.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H)*, 5.14 (s, 4H)*, 4.32-4.28 (m, 4H)*, 1.32 (s, 18H)*. **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9, 167.8, 166.3, 162.9, 162.6, 152.6, 152.3, 135.8, 135.7, 135.6, 135.5, 133.8, 133.7, 133.2, 131.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 109.7, 109.5, 109.0, 108.5, 68.0, 64.1, 55.1, 54.9, 51.8, 47.5, 47.1, 28.4.

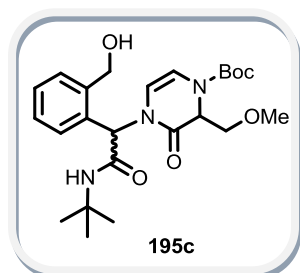
Procedimiento general para la obtención de los alcoholes **195a-f**.

Se disolvió el benzoato **189** o **193** (1 equiv) en una mezcla de MeOH: H₂O: THF (0.6: 0.1: 0.1, 0.1 M), posteriormente se adicionó el LiOH (2 equiv) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se redisolvió en AcOEt (5 mL) y se lavó con agua (5 mL). Posteriormente se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



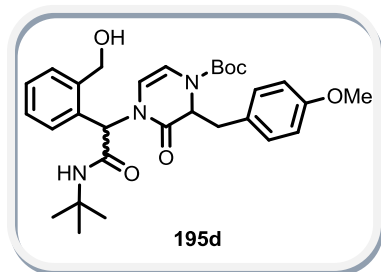
***tert*-butil 2-bencil-4-{2-(*tert*-butilamino)-1-[2-(hidroximetil)fenil]-2-oxoetil}-2-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2*H*)-carboxilato **195**.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **195a** (97%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.4. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.15 (m, 18H)*, 6.50 (s, 2H)*, 6.30 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H)~, 6.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)~, 5.75 (sa, 1H)~, 5.71 (sa, 1H), 5.01 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H)~, 4.86 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H)~, 4.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 12.4 Hz,

1H)~, 3.05-2.89 (m, 4H)*, 1.35 (s, 9H)~, 1.34 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)~, 1.11 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.9, 167.8, 165.7, 165.5, 151.7, 151.3, 139.8, 139.7, 136.3, 135.9, 133.4, 129.9, 129.8, 129.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 126.7, 126.6, 111.8, 110.5, 108.6, 108.5, 81.6, 81.5, 63.2, 63.0, 59.4, 57.6, 55.5, 55.0, 51.9, 51.8, 35.3, 35.1, 28.5, 28.0, 27.6. **IR** γ (cm^{-1}) 507.13, 699.76, 758.09, 1122.35, 1158.88, 1216.87, 1319.75, 1366.57, 1644.06, 1674.61, 2972.55, 3323.05. **EM** (**IE**, M^+) calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$: 507.2733, encontrado: 507.2741.



tert-butil 4-{2-(tert-butilamino)-1-[2-(hidroximetil)fenil]-2-oxoetil}-2-(metoximetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 195c. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **195c** (72%) como un sólido amarillo. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48-7.32 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=6$ Hz, 1H) 5.91 (sa, 1H), 5.32 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.66 (d, $J=12.6$ Hz, 1H),

4.59 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.1, 163.5, 151.4, 140.5, 132.2, 130.3, 129.4, 128.3, 109.1, 107.1, 81.9, 72.6, 62.2, 59.3, 57.0, 56.8, 52.0, 28.6, 28.2.

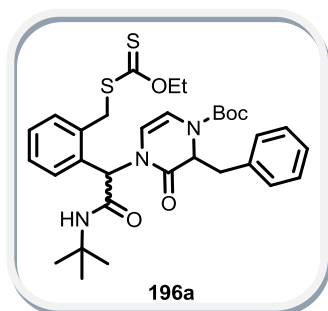


tert-butil 4-{2-(tert-butilamino)-1-[2-(hidroximetil)fenil]-2-oxoetil}-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato 195d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **195d** (95%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47-7.34 (m, 8H)*, 7.08 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)~, 7.07

(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)~, 6.50 (s, 2H)*, 6.29 (dd, $J=1.5$ Hz, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J=1.2$ Hz, $J=4.5$ Hz, 1H)~, 5.98 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.80 (sa, 1H)~, 5.79 (d, $J=4.5$ Hz, 1H)~, 5.74 (sa, 1H), 4.95 (ddd, $J=1.6$ Hz, $J=6.4$ Hz, $J=10.4$ Hz, 1H)~, 4.82-4.77 (m, 3H)*, 4.57 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=9.3$ Hz, 1H)~, 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)~, 2.99-2.85 (m, 4H)*, 1.35 (s, 9H)~, 1.34 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)~, 1.15 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.9, 167.8, 165.8, 165.6, 158.6, 158.3, 151.8, 151.3, 139.8, 139.7, 133.4, 130.7, 129.9, 129.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 113.9, 113.7, 111.8, 110.5, 108.6, 108.5, 81.6, 81.5, 63.1, 62.9, 59.4, 57.7, 55.5, 55.2, 55.1, 55.0, 51.9, 34.5, 34.2, 28.5, 28.0, 27.6. **EM** (**IE**, M^+) calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$: 537.2839, encontrado: 537.2846.

Procedimiento general para la obtención de los xantatos 196a-d.

A una solución del alcohol **195** (1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (0.2 M) a 0°C , se adicionó cloruro de metansulfonilo (2 equiv). Posteriormente se adicionó lentamente la Et_3N (2 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se redisolvió en CH_3CN (0.3 M), y se le adicionó la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (2 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, posteriormente el crudo de reacción se redisolvió en AcOEt y se lavó con un agua. Se extrajo con AcOEt (3x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



tert-butil

2-bencil-4-{2-(*tert*-butilamino)-1-(2-

{[(etoxicarbonotioil)tio]metil}fenil)-2-oxoetil]-3-oxo-3,4-

dihidropirazin-1(2*H*)-carboxilato **196a**. El compuesto se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/ AcOEt) para

dar **196d** (99%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo

como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN** ^1H (400

MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47-7.15 (m, 18H)*, 6.44 (s, 1H), 6.40 (s, 1H)~,

6.26 (dd, $J = 1.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 1.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H)~,

5.82 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H)~,

5.51 (sa, 1H)~,

5.46 (sa, 1H), 5.04 (ddd, $J = 1.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1H)~,

4.88 (ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.65 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.64 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H)~,

4.48 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)~,

4.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H)~,

3.05-2.90 (m, 4H)*, 1.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.39-1.37 (m, 3H)~,

1.39 (s, 9H)~,

1.37 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)~,

1.12 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 212.9, 210.8, 167.7,

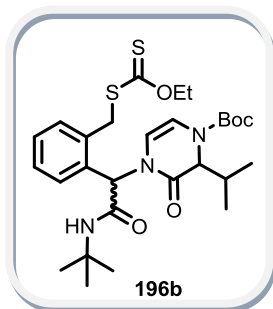
167.5, 165.5, 165.2, 151.8, 151.2, 136.3, 136.1, 135.6, 135.5, 133.7, 133.6, 131.3, 131.2, 129.8,

129.7, 129.4, 129.3, 128.4, 128.3, 128.2, 126.7, 126.5, 111.6, 110.2, 108.7, 108.4, 81.4, 70.2,

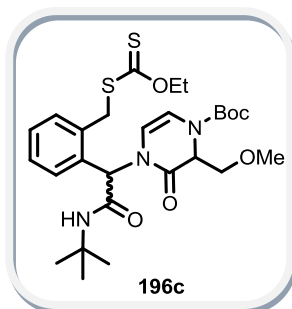
69.5, 59.3, 57.5, 55.7, 55.4, 53.7, 52.1, 37.4, 37.3, 35.4, 35.2, 29.2, 28.5, 27.9, 27.6, 13.7. **IR** γ

(cm^{-1}) 508.22, 700.47, 755.48, 1042.97, 1117.18, 1154.46, 1211.89, 1365.42, 1416.02, 1673.14,

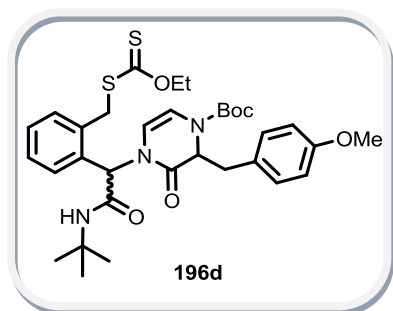
2973.61, 3334.95. **EM (IE)** m/z 611 (M^+ , 17%), 347 (100%).



tert-butil-4-{2-(tert-butilamino)-1-(2-[[etoxicarbonotioil]tio]metil}fenil)-2-oxoetil}-2-isopropil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato **196b.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **196b** (81%) como un sólido amarillo. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.9. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49-7.31 (m, 8H)*, 6.41 (s, 1H), 6.40 (s, 1H)~, 6.22 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H)~, 5.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H)~, 5.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.51 (sa, 1H), 5.46 (sa, 1H), 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.64 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H)~, 4.55 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H)~, 4.466 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H)~, 2.15 (h, *J* = 6.9 Hz, 2H)*, 1.48 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)~, 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)*, 1.35 (s, 18H)*, 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)*, 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 213.1, 212.9, 167.7, 167.6, 164.9, 152.5, 152.1, 135.6, 135.5, 133.7, 133.6, 131.3, 131.2, 129.3, 128.3, 128.2, 111.4, 110.3, 109.5, 109.3, 81.7, 81.3, 70.2, 63.2, 61.6, 55.8, 55.6, 52.0, 37.3, 30.0, 29.9, 28.5, 28.1, 19.4, 19.1, 18.8, 18.7, 13.7. **EM (IE, M⁺)** calcd para C₂₈H₄₁N₃O₅S₂: 563.2488, encontrado: 563.2471.



tert-butil-4-{2-(tert-butilamino)-1-(2-[[etoxicarbonotioil]tio]metil}fenil)-2-oxoetil}-2-(metoximetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato **196c.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **196c** (93%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.7. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51-7.31 (m, 8H)*, 6.38-6.37 (m, 1H)~, 6.37 (s, 1H), 6.30 (s, 1H)~, 6.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (sa, 2H), 5.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)~, 5.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (m, 1H)~, 4.66 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H)*, 4.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H)*, 3.80-3.74 (m, 2H)*, 3.62 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H)~, 3.30 (s, 6H)*, 1.49 (s, 9H)~, 1.47 (s, 9H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)*, 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100.62 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 213.2, 167.7, 167.6, 163.4, 151.5, 135.7, 135.5, 132.9, 132.7, 131.1, 129.8, 129.7, 129.4, 128.3, 128.1, 109.0, 106.9, 81.9, 81.8, 72.5, 70.3, 59.2, 58.0, 57.5, 57.0, 52.1, 36.8, 28.6, 28.2, 13.7. **EM (IE, M⁺)** calcd para C₂₇H₃₉N₃O₆S₂: 565.2280, encontrado: 565.2278.

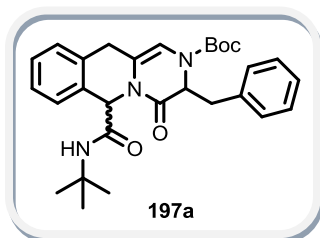


***tert*-butil-4-{2-(*tert*-butilamino)-1-(2-
 {[etoxicarbonotioil]tio]metil}fenil)-2-oxoetil]-2-(4-
 metoximetil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2*H*)-carboxilato **196d**.**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **196d** (62%) como un sólido amarillo. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.42 (m, 4H)*, 7.35-7.32 (m, 4H)*, 7.10 (d, *J* = 9 Hz, 2H)~, 7.07 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H)~, 6.42 (s, 1H), 6.39 (s, 1H)~, 6.26 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H)~, 5.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)~, 5.47 (sa, 1H)~, 5.43 (sa, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H)~, 4.82 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H)~, 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H)~, 4.48 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H)~, 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)~, 3.021-2.84 (m, 4H)*, 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H)~, 1.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H)~, 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)~, 1.16 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 212.9, 167.7, 167.6, 165.6, 165.3, 158.6, 158.4, 151.8, 151.7, 135.6, 135.5, 133.7, 133.6, 131.3, 131.2, 130.7, 129.4, 129.3, 128.4, 128.3, 113.9, 113.7, 111.6, 110.2, 108.7, 108.4, 81.4, 70.2, 59.5, 57.7, 55.8, 55.5, 55.1, 55.2, 52.1, 37.4, 37.3, 34.6, 34.4, 28.6, 28.1, 27.7, 13.7. **IR** γ (cm⁻¹) 518.83, 758.78, 1042.46, 1117.00, 1160.09, 1213.61, 1245.62, 1674.51, 2931.79, 2972.37, 3340.85. **EM (IE, M⁺)** calcd para **C₃₃H₄₃N₃O₆S₂**: 641.2593, encontrado: 641.2603.

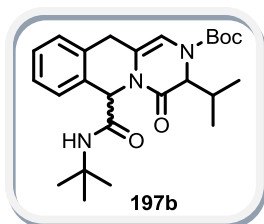
Procedimiento general para la obtención de los sistemas tricíclicos **197a-d**.

A una solución del xantato **196** (1 equiv) en clorobenceno previamente desgasificado (0.3 M), se adicionó peróxido de dicumilo (0.23 equiv). Posteriormente se colocó el matraz de reacción en el microondas y se calentó a 300° C, con 300 watts de potencia. El peróxido de dicumilo se adicionó cada 10 minutos en porciones de 0.23 equivalentes hasta completar 1 hora (6 adiciones de peróxido en total). Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



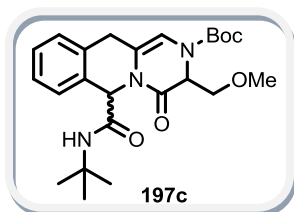
tert-butil 3-bencil-6-[(*tert*-butilamino)carbonyl]-4-oxo-3,4,6,11-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-2-carboxilato 197a.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **197a** (66%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.8. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31-7.18 (m, 18H)*, 6.35 (dd, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H)~, 6.09 (s, 1H)~, 5.86 (s, 1H), 5.49 (sa, 1H)~, 5.44 (sa, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H)~, 4.94-4.85 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H)~, 3.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H)~, 3.08-2.90 (m, 4H)*, 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.08 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9, 167.3, 166.1, 165.7, 151.8, 138.2, 136.4, 136.2, 134.9, 132.7, 132.4, 131.6, 131.2, 130.3, 129.7, 129.6, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.3, 127.1, 126.9, 126.6, 126.5, 119.9, 118.5, 104.3, 103.9, 81.4, 81.3, 59.1, 58.8, 57.6, 57.4, 52.0, 51.6, 35.5, 35.1, 32.0, 31.8, 28.6, 28.5, 28.0, 27.5.



tert-butil 6-[(*tert*-butilamino)carbonyl]-3-isopropil-4-oxo-3,4,6,11-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-2-carboxilato 197b.

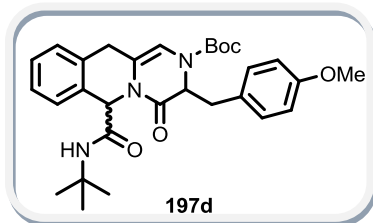
El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar **197b** (64%) como un sólido amarillo. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:1. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.21 (m, 8H)*, 6.29-6.21 (m, 1H)~, 6.12-6.08 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.09-4.93 (m, 2H)*, 3.86-3.45 (m, 2H)*, 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)~, 3.39-3.11 (m, 2H)*, 1.46 (s, 9H)~, 1.39 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)~, 0.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H)*, 0.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9, 167.7, 165.5, 165.3, 152.5, 152.2, 135.0, 134.9, 131.7, 131.6, 128.5, 128.4, 127.2, 127.1, 127.0, 126.99, 126.98, 119.9, 118.8, 104.97, 104.9, 81.7, 81.4, 62.8, 61.1, 59.2, 59.1, 51.6, 31.9, 31.8, 30.0, 29.9, 28.5, 28.1, 19.2, 19.1, 18.9, 18.8. **EM (IE, M⁺)** calcd para C₂₅H₃₅N₃O₄: [M⁺] 441.2628, encontrado: 441.2637.



tert-butil 6-[(*tert*-butilamino)carbonyl]-3-(metoximetil)-4-oxo-3,4,6,11-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-2-carboxilato 197c.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar **197c** (51%) como un sólido amarillo. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.24-7.11 (m, 8H)*, 6.31 (sa, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.11 (sa,

1H), 6.08 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.51 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)~, 1.37 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.23 (s, 9H)~. **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.3, 151.5, 138.6, 133.1, 132.4, 131.2, 129.2, 129.1, 128.7, 128.2, 127.6, 127.3, 127.2, 127.0, 126.3, 125.8, 125.0, 124.3, 108.9, 106.9, 81.8, 81.7, 72.1, 71.1, 59.1, 59.0, 58.3, 58.0, 57.1, 52.0, 51.7, 30.3, 29.7, 28.64, 28.60, 28.4, 28.2.

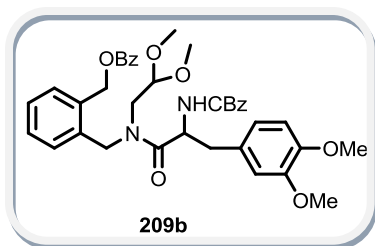


tert-butil 6-[(tert-butilamino)carbonil]-3-(4-metoxibencil)-4-oxo-3,4,6,11-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-2-carboxilato 197d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/ AcOEt) para dar **197d** (43%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo como una mezcla

de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33-7.19 (m, 8H)*, 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)~, 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H)~, 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.34 (dd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 1.8$ Hz, 1H)~, 5.85 (s, 1H), 5.79 (s, 1H)~, 5.05 (ddd, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H)~, 4.86 (ddd, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 15.9$ Hz, 1H)~, 3.99 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)~, 3.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H)~, 2.95-2.91 (m, 4H)*, 1.31 (s, 9H)~, 1.30 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 0.90 (s, 9H)~. **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.7, 167.4, 158.6, 158.5, 151.9, 151.4, 135.0, 134.9, 133.2, 131.8, 131.7, 131.2, 130.7, 130.2, 130.0, 129.3, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.0, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.5, 126.3, 126.2, 119.9, 118.4, 113.9, 113.7, 104.3, 103.9, 81.4, 81.3, 59.1, 59.0, 57.2, 57.1, 55.3, 55.2, 53.9, 52.1, 51.6, 50.8, 34.9, 34.7, 32.0, 31.9, 28.6, 28.3, 28.0, 27.6. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$: $[\text{M}+1]$ 520.2811, encontrado: 520.2807.

Procedimiento general para la obtención de los acetales 209a-b.

A una disolución del aminoácido **208a** (1 equiv) y la amina **175** (1 equiv) en CH_3CN (0.1M), se adicionó el BOP (2 equiv) y la Et_3N (3 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Al término de la reacción, se le adicionó una solución saturada de NaCl (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de HCl (2 N, 5 mL), con agua (5 mL) y con una solución saturada de NaHCO_3 (5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentró a presión reducida.

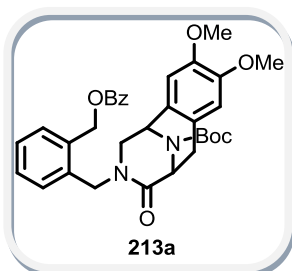


2-[[N-[(benziloxi)carbonil]-3-metoxi-O-metiltirosil](2,2-dimetoxietil)amino]metil]bencil benzoato 209b. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 6:4 (hexano/AcOEt) para dar **209b** (84%) como un sólido amarillo claro. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:1. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.04 (d, *J* = 7.2

Hz, 4H)*, 7.55-7.25 (m, 22H)*, 6.88-6.49 (m, 8H)*, 5.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 4H)*, 5.09-4.65 (m, 9H)*, 4.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H)*, 3.30 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 2H)*, 3.09 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 13.8 Hz, 2H)*, 2.82 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.8, 172.7, 166.2, 155.7, 155.4, 148.9, 148.8, 148.0, 147.9, 136.3, 136.2, 135.6, 135.5, 133.8, 133.0, 130.3, 129.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 121.5, 112.5, 111.2, 111.1, 103.8, 103.0, 66.8, 66.7, 64.5, 64.4, 55.8, 55.7, 55.0, 54.7, 54.5, 52.3, 52.1, 49.2, 48.9, 48.8, 46.6, 39.3, 39.1. **IR** γ (cm⁻¹) 714.41, 755.79, 845.26, 1267.46, 1452.44, 1515.22, 1638.83, 1716.36, 2938.60, 3293.24. **EM** (IE, M+1) 671

Procedimiento general para la obtención de los sistemas tricíclicos 213a-b.

Se adicionó el acetal correspondiente (100 mg) a un matraz de 10 mL, seguido de la adición de una mezcla de HCOOH:H₂O (8:2, 1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Al término de la reacción se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ y se secar sobre Na₂SO₄. Finalmente el disolvente se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

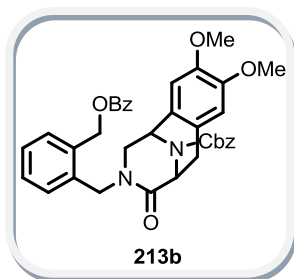


tert-butil 3-{2-[(benziloxi)metil]bencil}-8,9-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-epimino-3-benzazocina-11-carboxilato 213a.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 1:1 (hexano/AcOEt) para dar **213a** (60%) como un sólido amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 7.5 Hz,

1H), 5.27-4.96 (m, 6H), 4.24 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.89-3.68 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.25-3.07 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.6, 166.1, 153.0, 148.8,

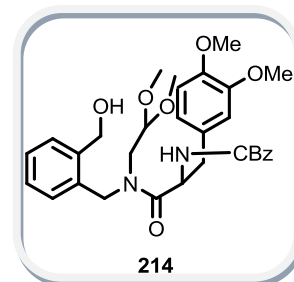
148.1, 134.3, 133.9, 133.1, 129.8, 129.6, 128.7, 128.4, 127.4, 127.0, 126.2, 125.3, 111.6, 109.2, 81.0, 64.1, 55.9, 53.8, 53.4, 48.4, 45.9, 32.3, 28.3.



bencil 3-{2-[(benzoiloxi)metil]bencil}-8,9-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-epimino-3-benzazocina-11-carboxilato 213b. El

compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 1:1 (hexano/AcOEt) para dar **213b** (63%) como un sólido amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 6H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.33-

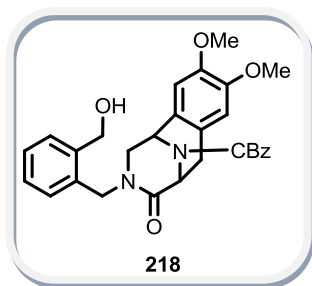
5.03 (m, 8H), 4.24 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.27-3.06 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.2, 166.1, 153.6, 148.8, 148.1, 135.8, 134.0, 133.8, 133.1, 129.6, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.5, 127.1, 125.0, 111.6, 109.0, 67.7, 64.0, 55.9, 53.6, 53.2, 49.0, 45.9, 32.4.



***N*-[(benciloxi)carbonil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-*N*-[2-(hidroximetil)bencil]-**

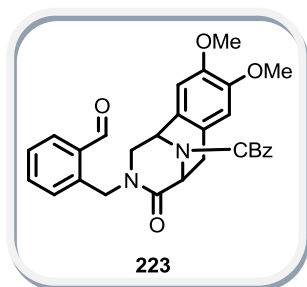
3-metoxi-*O*-metiltirosinamida 214. Se adicionó NaOH (31.3 mg, 0.78 mmol) a una disolución del benzoato **209b** (77.2 mg, 0.11 mmol) en MeOH (0.26 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en AcOEt (5 mL), se lavó con agua (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL).

Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 1:1 (hexano/AcOEt) para dar **214** (87%) como un sólido amarillo claro. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:1. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32-7.22 (m, 18H)*, 6.87-6.52 (m, 6H)*, 5.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 9H)*, 4.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.43-2.79 (m, 8H)*. **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.7, 170.7, 155.6, 155.4, 149.0, 148.9, 148.0, 136.3, 135.5, 133.8, 132.9, 130.3, 129.9, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 127.5, 125.9, 121.6, 121.5, 112.6, 111.3, 111.1, 103.8, 103.1, 66.8, 63.9, 55.9, 55.8, 55.1, 54.9, 54.8, 54.6, 52.3, 52.1, 49.0, 48.8, 46.5, 39.3, 39.2. **EM (IE)** *m/z* 566 (M⁺, 3%).



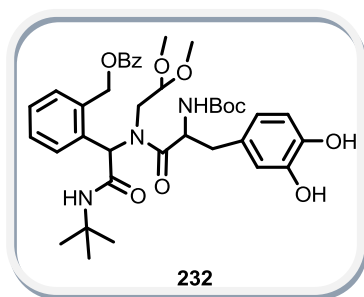
bencil 3-[2-(hidroximetil)bencil]-8,9-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-epimino-3-benzocina-11-carboxilato 218. Se adicionó ácido fórmico (0.5 mL) a un matraz que contenía el acetal **214** (70 mg, 0.12 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con agua (10 mL), se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 x 5

mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar **218** (54%) como un sólido blanco. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.33 (m, 5H), 7.19 (td, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H) 5.17 (s, 2H), 5.33-4.96 (m, 4H), 4.43-4.27 (m, 3H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.4, 153.5, 148.8, 148.1, 138.9, 133.4, 128.9, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 111.5, 109.0, 67.7, 62.7, 55.9, 53.6, 52.9, 49.0, 46.8, 32.4. **EM (IE)** m/z 502 (M⁺, 80%).



bencil 3-(2-formilbencil)-8,9-dimetoxi-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-epimino-3-benzocina-11-carboxilato 223. A una solución del aldehído **219** (80.6 mg, 0.14 mmol) en acetona (0.1 mL), se adicionó ácido fórmico (0.47 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida, se redisolvió el crudo de reacción en AcOEt (5 mL), se lavó con agua (10 mL), se neutralizó con una solución

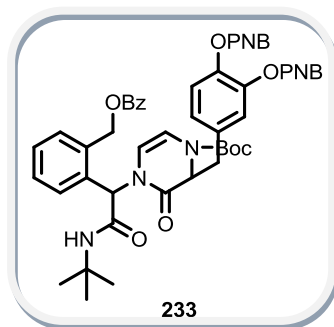
saturada de NaHCO₃ y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 1:1 (hexano/AcOEt) para dar **223** (84%) como un sólido amarillo. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.02 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.40-5.07 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.91-3.75 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 2H).



2-[1-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxitirosil](2,2-dimetoxietil)amino]-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]bencil benzoato **232.**

Se disolvió el aldehído **181** (67.3 mg, 0.28 mmol) en MeOH anhidro (1 mL), y posteriormente se le adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (0.97 mL, 0.33 mmol), el *N*-Boc-aminoácido **228** (99.9 mg, 0.33 mmol), el *t*-butil isonitrilo **187** (0.73 mL, 0.28 mmol) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La

mezcla resultante se calentó a reflujo durante un lapso de 20 h. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/ AcOEt) para dar **232** (71%) como un sólido café claro. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.05 (d, *J* = 8.1, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.59-7.36 (m, 14H)*, 6.81-6.65 (m, 6H)*, 6.32 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.04 (sa, 1H), 5.89 (sa, 1H), 5.47-4.86 (m, 6H)*, 3.78-3.60 (m, 2H)*, 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.47-2.74 (m, 8H)*, 1.40 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)~, 1.32 (s, 9H)~, 1.26 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.6, 169.7, 169.6, 166.8, 166.4, 154.8, 143.6, 143.4, 136.5, 135.8, 133.9, 133.4, 133.3, 129.8, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.5, 128.3, 121.8, 121.4, 117.0, 116.9, 114.9, 114.8, 103.3, 102.2, 79.9, 79.4, 63.9, 63.7, 55.0, 54.6, 53.8, 52.5, 51.7, 51.6, 38.5, 28.6, 28.5, 28.4, 28.3. **IR** γ (cm⁻¹) 712.92, 1025.34, 1115.26, 1169.40, 1270.05, 1365.92, 1448.92, 1518.46, 1686.23, 2934.00, 2972.93, 3323.45.

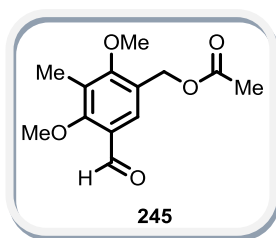


tert-butil 4-[1-{2-[(benzoiloxi)metil]fenil}-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil]-2-(3,4-bis[(4-nitrobenzoil)oxi]bencil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2*H*)-carboxilato **233.** A una solución del aducto **232** (73.5 mg, 0.10 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (0.4 mL) a 0°C se le adicionó el cloruro de *p*-nitrobenzoilo (77 mg, 0.41 mmol). Posteriormente se le adicionó DMAP (0.01 equiv), se adicionó lentamente la Et₃N (0.04 mL, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se

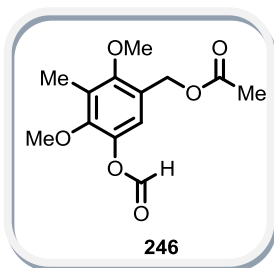
agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Al término de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice 85:15 (hexano/AcOEt) para dar **233** (86%) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros, ambos como un sólido amarillo. **Diastereoisómero 1:** El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.7. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.27-8.20 (m, 16H)*, 8.04-8.00 (m, 4H)*, 7.58-7.20 (m, 20H)*, 6.86 (s, 2H)*, 6.26 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.05-6.03 (m, 1H)~, 6.03 (sa, 1H), 5.98 (sa, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.0 Hz,

1H), 5.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 5.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)~, 5.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)~, 5.10-5.06 (m, 1H)~, 4.95 (ddd, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.23-3.04 (m, 4H)*, 1.38 (s, 9H)~, 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)~, 1.25 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.1, 168.0, 166.5, 164.9, 164.8, 162.0, 161.9, 151.7, 151.3, 151.0, 150.9, 141.6, 141.3, 140.7, 140.5, 136.3, 136.1, 136.0, 135.9, 134.1, 134.0, 133.8, 133.3, 131.1, 130.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 124.8, 124.6, 123.7, 123.2, 122.9, 122.8, 111.9, 110.1, 108.2, 107.8, 82.1, 81.8, 64.1, 59.0, 57.4, 55.2, 54.9, 51.7, 51.6, 35.4, 35.1, 29.2, 28.4, 28.0, 27.8. **EM (FAB+)** m/z 942 (M^+ , 3%).

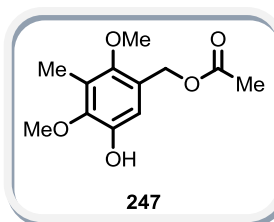
Diastereoisómero 2: El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:1. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.25-8.17 (m, 16H)*, 8.01-8.00 (m, 4H)*, 7.58-7.52 (m, 6H)*, 7.43-7.39 (m, 8H)*, 7.28-7.10 (m, 6H)*, 6.73 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.99 (sa, 1H), 5.93 (sa, 1H), 5.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 3H)*, 1.41 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.8, 167.6, 166.4, 164.1, 164.0, 161.9, 151.3, 150.9, 141.6, 141.3, 140.7, 140.5, 136.0, 135.9, 135.8, 135.7, 133.9, 133.8, 133.7, 133.4, 133.3, 133.0, 131.1, 130.4, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 124.5, 123.7, 123.3, 122.9, 109.7, 108.5, 108.2, 108.0, 82.0, 81.8, 63.5, 58.7, 57.1, 56.6, 56.0, 51.8, 51.7, 35.5, 35.4, 29.2, 28.5, 28.0, 27.8. **EM (FAB+)** m/z 942 (M^+ , 4%).



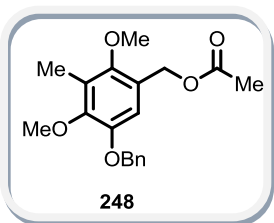
5-formil-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato 245. A una solución de 5-(clorometil)-2,4-dimetoxi-3-metilbenzaldehído **244** (100 mg, 0.43 mmol) en ácido acético (2.2 mL) a temperatura ambiente se le adicionó acetato de sodio (107.6 mg, 1.3 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Al término de la reacción la mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de Na_2CO_3 (5 mL) y con agua (5 mL). Posteriormente las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/ AcOEt) para dar **245** (90%) como un aceite amarillo. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.28 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (m, 3H), 2.11 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 189.0, 170.7, 163.4, 163.3, 127.8, 126.1, 125.8, 125.6, 63.2, 61.2, 20.9, 9.3. **IR** ν (cm^{-1}) 732.04, 1002.79, 1114.44, 1229.58, 1309.15, 1378.56, 1470.76, 1597.00, 1686.13, 1741.84, 2856.19, 2947.71.



5-(formiloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato 246. A una solución del 5-formil-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato **245** (137.9 mg, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1.1 mL) a 0°C se le adicionó m-CPBA (160.4 mg, 0.92 mmol) en pequeñas porciones durante 30 minutos. Posteriormente se retiró el matraz del baño de hielo al terminar la adición y la solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se lavó la mezcla resultante con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar **246** (cuantitativo) como un aceite incoloro. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8, 159.3, 155.8, 150.7, 139.1, 126.6, 125.3, 120.9, 61.3, 61.1, 60.7, 20.9, 9.7. **IR ν** (cm^{-1}) 1006.27, 1101.79, 1232.30, 1420.63, 1484.79, 1742.25, 2833.62, 2945.19.

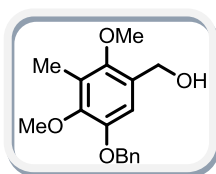


5-hidroxi-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato 247. A una solución de 5-(formiloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato **246** (133 mg, 0.49 mmol) en MeOH (1.7 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó Et_3N (0.2 mL, 1.48 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción la solución se concentró a presión reducida. Posteriormente el crudo de reacción se redisolvió en AcOEt y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2 hexano/AcOEt) para dar **247** (97%) como un sólido amarillo claro. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.81 (s, 1H), 5.49 (sa, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8, 150.5, 145.9, 145.2, 125.2, 124.5, 113.5, 61.5, 61.4, 60.6, 21.0, 9.6. **IR ν** (cm^{-1}) 1015.43, 1116.21, 1182.73, 1261.91, 1483.85, 1593.76, 1710.45, 2834.46, 2943.26, 2991.87, 3315.56. **EM (IE)** m/z 240 (M^+ , 100%).



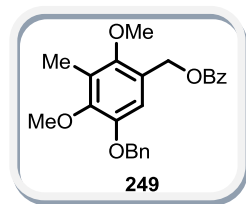
5-benciloxi-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato 248. A una solución del 5-hidroxi-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato **247** (109 mg, 0.45 mmol) en CH_3CN anhidro (1.5 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó bromuro de bencilo (0.06 mL, 0.54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a reflujo. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en AcOEt (5 mL), se

lavó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **248** (93%) como un sólido blanco. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.29 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9, 151.6, 148.9, 148.3, 137.2, 128.5, 127.8, 127.3, 125.8, 123.7, 113.3, 71.1, 61.8, 61.5, 60.3, 21.1, 9.5. **IR γ** (cm^{-1}) 699.79, 1004.92, 1072.32, 1121.99, 1245.65, 1728.28, 2827.92, 2933.86, 2954.70, 2999.17, 3030.66, 3062.53, 3441.06. **EM (IE)** m/z 330 (M^+ , 30%).



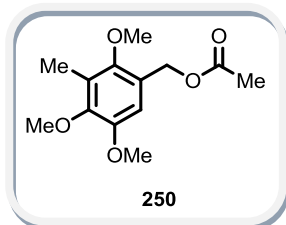
[5-(benciloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilfenil] metanol. A una solución de 5-benciloxi-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato **248** (100 mg, 0.30 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó NaOH (82.3 mg, 2.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y 30 minutos a

temperatura ambiente. Al término de la reacción, se concentró el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en AcOEt (5 mL), se lavó con agua (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar el [5-(benciloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilfenil] metanol (cuantitativo) como un aceite incoloro. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47-7.24 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.7, 148.4, 148.1, 137.2, 128.7, 128.5, 127.8, 127.3, 125.7, 111.8, 71.1, 61.2, 61.1, 60.3, 9.4. **IR γ** (cm^{-1}) 700.41, 751.78, 850.73, 1011.45, 1074.29, 1118.70, 1225.32, 1331.60, 1363.07, 1419.43, 1453.74, 1489.17, 2826.75, 2934.77, 3190.29, 3291.15. **EM (IE)** m/z 288 (M^+ , 25%).



5-(benciloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilbencil benzoato 249. Se adicionó el [5-(benciloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilfenil] metanol (257.8 mg, 0.89 mmol) disuelto en 1 mL de CH_2Cl_2 anhidro a una solución de piridina (0.21 mL, 2.68 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4.5 mL) a -5°C . Posteriormente se adicionó el cloruro de benzoilo (0.13 mL, 1.07 mmol) gota a gota durante el lapso

de 1 hora y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 hexano/AcOEt) para dar el **249** (97%) como un aceite incoloro. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.60-7.32 (m, 8H), 6.93 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

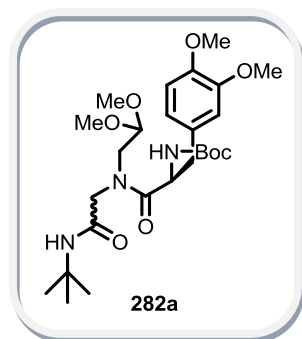


2,4,5-trimetoxi-3-metilbencil acetato 250. A una solución del 5-hidroxi-2,4-dimetoxi-3-metilbencil acetato **247** (103.5 mg, 0.43 mmol) en CH₃CN anhidro (1.4 mL) a temperatura ambiente, se adicionó yodometano (0.03 mL, 0.51 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 6 horas a reflujo. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida. Posteriormente el crudo de reacción se redisolvió en

AcOEt (5 mL), se lavó con agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:15 hexano/AcOEt) para dar **250** (85%) como un aceite incoloro. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.76 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Procedimiento general para la obtención de los aductos de Ugi **278**, **282a-f**.

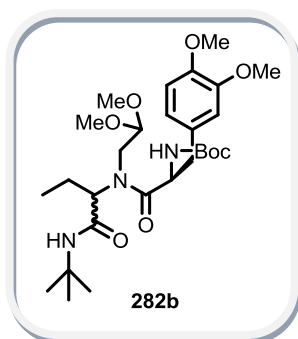
El correspondiente aldehído **272** (1 equiv) se disolvió en MeOH anhidro (1.1 mL), posteriormente se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (1.2 equiv), la *N*-Boc-3-metoxi-*O*-metiltirosina **208a** (1.2 equiv), el *t*-butil isonitrilo **187** (1 equiv) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La mezcla resultante se calentó a 50° C con irradiación de microondas (50 watts) durante un lapso de 1 a 2 h, dependiendo del aldehído utilizado (alifáticos-1 hora, aromáticos-2 horas). Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



N-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-metoxi-*O*-metiltirosil-*N*¹-(*tert*-butil)-*N*²-(2,2-dimetoxietil)glicinamida 282a. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **282a** (51%) como un sólido blanco, pf: 66-68°C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.81-6.72 (m, 6H), 6.50 (sa, 1H), 6.20 (sa, 1H), 5.09 (sa, 1H), 5.11 (sa, 1H), 4.81 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 9 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.81-3.75 (m, 4H), 3.62-

3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.06-2.79 (m, 4H), 1.39 (s, 18H), 1.34 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.6, 173.4, 167.6, 167.1, 155.1, 148.9, 148.1, 148.0, 129.0, 128.4, 121.4, 112.5, 111.3, 103.0, 102.4, 79.8, 55.8, 55.1, 54.7, 54.6, 54.2, 53.4, 53.0, 52.0, 51.6, 51.0, 49.5, 38.7, 38.5, 28.6, 28.5, 28.2. **IR** γ (cm⁻¹) 549.72, 761.16,

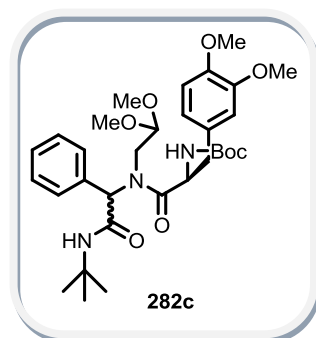
1028.26, 1066.17, 1129.16, 1165.77, 1237.09, 1264.05, 1365.13, 1458.60, 1517.08, 1656.23, 1698.58, 2836.24, 2936.76, 2970.22, 3338.98. **EM (FAB+, M⁺)** calcd para C₂₆H₄₃N₃O₈: [M+1] 525.3050, encontrado: 525.3052.



N-(tert-butoxicarbonil)-N-{1-[(tert-butilamino)carbonil]propil}-N-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-O-metiltirosinamida **282b.** El compuesto se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **282b** (93%) como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.79-6.73 (m, 6H), 6.47 (sa, 1H), 6.45 (sa, 1H), 5.09-4.88 (m, 4H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.53 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J*

= 6.6 Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.22 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (s, 18H), 1.25 (s, 18H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.9, 174.0, 169.5, 169.4, 154.9, 148.9, 147.9, 129.3, 129.2, 121.3, 112.6, 112.4, 111.4, 111.3, 103.2, 80.2, 79.5, 63.3, 61.6, 55.9, 55.8, 55.2, 54.9, 54.8, 52.0, 51.8, 50.9, 50.7, 48.7, 47.7, 38.9, 38.7, 28.6, 28.2, 21.3, 21.2, 10.8, 10.6. **IR** γ (cm⁻¹) 1029.17, 1069.68, 1127.45, 1165.26, 1240.09, 1262.81, 1365.52, 1456.20, 1516.19, 1640.20, 1680.64, 2835.78, 2935.54, 2970.10, 3332.75. **EM (FAB+, M⁺)** calcd para C₂₈H₄₇N₃O₈: [M+1] 554.3441, encontrado: 554.34.

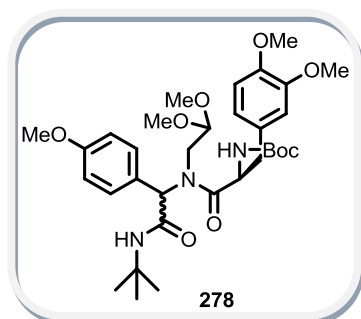


N-(tert-butoxicarbonil)-N-[2-(tert-butilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-N-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-O-metiltirosinamida **282c.** El compuesto se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/ AcOEt) para dar **282c** (82%) como un sólido blanco. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.28 (m, 10H), 6.81-6.69 (m, 6H), 6.14 (sa, 1H), 5.89 (sa, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87-3.78

(m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 15.9 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 6H), 3.18 (s, 6H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.35 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.4, 173.9, 168.2, 168.1, 155.2, 154.8, 148.9, 148.7, 147.9, 147.7, 135.4, 135.3, 129.6, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 128.3, 128.2, 121.7, 121.4, 112.8, 112.5, 111.3, 111.2, 103.3, 79.5, 79.3, 64.7, 64.4, 58.8, 55.3, 55.1, 54.8, 54.7, 52.1, 51.9, 51.4, 48.6, 38.7, 38.6, 28.6, 28.2. **IR** γ (cm⁻¹) 630.03, 810.60, 1029.77, 1074.47, 1128.14, 1166.60, 1261.00, 1365.80,

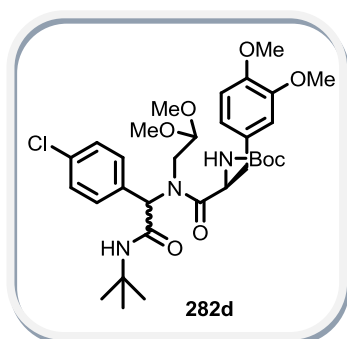
1453.79, 1516.38, 1641.16, 1686.00, 2836.34, 2934.97, 2971.05, 3350.42, 3427.43. **EM (FAB+, M⁺)** calcd para C₃₂H₄₇N₃O₈: [M+1] 602.3441, encontrado: 602.3448.



N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[2-(*tert*-butilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-N-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-*O*-metiltirosinamida

278. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **282d** (94%) como un sólido amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89-6.66 (m, 10H), 6.08 (sa, 1H), 5.82 (sa, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s,

3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.34 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.3, 173.7, 168.5, 168.4, 159.6, 159.5, 155.3, 155.1, 148.8, 148.6, 147.8, 147.7, 131.1, 130.9, 129.4, 129.2, 127.2, 127.1, 121.6, 121.4, 114.0, 112.7, 112.4, 111.2, 103.2, 79.4, 79.2, 63.9, 63.6, 55.8, 55.2, 54.7, 54.6, 52.1, 51.9, 51.3, 48.3, 48.1, 38.8, 38.7, 28.6, 28.2. **IR** γ (cm⁻¹) 757.34, 809.55, 974.85, 1030.89, 1174.87, 1255.06, 1365.86, 1457.09, 1514.41, 1637.73, 1684.41, 2836.90, 2934.31, 2967.52, 3343.87. **EM (FAB+, M⁺)** calcd para C₃₃H₄₉N₃O₉: [M+1] 632.3547, encontrado: 632.3535.

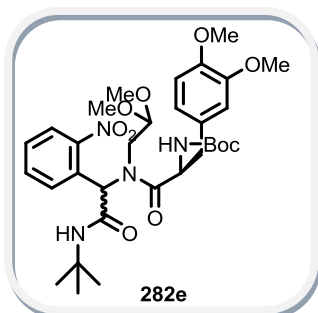


N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-[2-(*tert*-butilamino)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-N-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-*O*-metiltirosinamida

282d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **282e** (82%) como un sólido blanco. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29-7.19 (m, 8H), 6.80-6.61 (m, 6H), 6.25 (sa, 1H), 6.09 (sa, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 14.1 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 10.2 Hz 1H),

3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.99 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.84 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.35 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.4, 173.7, 167.7, 155.2, 154.9, 149.0, 148.8, 148.0, 147.9, 134.1, 133.9, 130.9, 130.7, 129.2, 128.9, 128.6, 121.6, 121.4, 112.5, 111.3, 111.2, 103.4, 103.3, 79.6, 65.1, 64.7, 55.9, 55.3, 55.1, 55.1, 54.9, 52.9, 51.9, 51.4, 49.1, 38.7, 28.6, 28.2. **IR** γ (cm⁻¹) 757.00, 809.53, 1027.37, 1082.52, 1166.33, 1260.12, 1365.69, 1455.45, 1516.25,

1646.12, 1688.23, 2837.42, 2933.41, 2969.94, 3333.08. **EM (FAB+, M⁺)** calcd para C₃₂H₄₆ClN₃O₈: [M+1] 635.2973, encontrado: 635.2983.

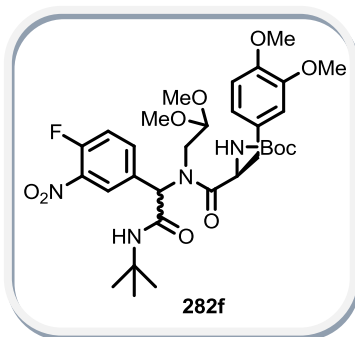


N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[2-(tert-butylamino)-1-(2-nitrofenil)-2-oxoetil]-N-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-O-metiltirosinamida 282e. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(6:4 hexano/ AcOEt) para dar **282f** (82%) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.98 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51-7.30 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 6.25 (sa, 1H),

6.20 (sa, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.08-4.91 (m, 4H), 4.59 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 12H), 3.46-3.29 (m, 4H), 3.07 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.4, 173.5, 166.0, 165.8, 155.8, 155.0, 150.1, 149.9, 149.0, 148.0, 148.0, 132.7, 132.6, 129.6, 129.3, 129.0, 128.4, 124.8, 121.4, 121.2, 112.9, 112.5, 111.9, 111.4, 111.3, 110.9, 103.8, 103.1, 80.5, 79.8, 63.7, 63.3, 55.9, 55.8, 55.7, 55.3, 55.1, 55.1, 51.7, 51.4, 51.3, 50.0, 49.5, 38.8, 37.7, 28.6, 28.5, 28.2. **IR** γ (cm⁻¹) 548.26, 632.69, 855.09, 1027.07, 1066.93, 1164.76, 1260.75, 1361.35, 1456.12, 1526.67, 1697.63, 2838.60, 2935.47, 2971.77, 3350.35. **EM (FAB+, M⁺)** calcd para C₃₂H₄₆N₄O₁₀: [M+1] 647.3292, encontrado: 647.3286.



N-(tert-butoxycarbonyl)-N-[2-(tert-butylamino)-1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-oxoetil]-N-(2,2-dimetoxietil)-3-metoxi-O-metiltirosinamida 282f. El compuesto se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/ AcOEt) para dar **282g** (65%) como un sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.06-8.02 (m, 2H), 7.68 (ddd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.17 (m, 1H), 6.81-6.39 (m, 6H), 5.35 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.88

(dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.47 (sa, 1H), 4.28 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89-3.74 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 18H), 1.35 (s, 18H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.2, 173.6, 166.8, 166.6, 155.4, 155.0, 153.1, 149.1, 148.1, 137.0, 136.2, 136.1, 132.9, 132.5, 128.9, 128.4, 127.1, 126.7, 121.3, 121.2, 117.8, 112.5, 111.4, 89.1, 79.9, 66.3, 65.6, 55.9, 55.8, 55.5, 55.4, 51.9, 51.4, 50.1, 38.9, 38.3, 28.6,

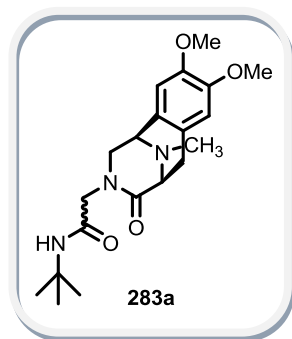
28.3, 28.2. IR γ (cm^{-1}) 550.59, 812.35, 1027.14, 1068.99, 1165.31, 1260.14, 1357.27, 1455.92, 1516.61, 1539.43, 1692.29, 2838.79, 2936.27, 2972.03, 3064.29, 3346.56. EM (FAB+, M^+) calcd para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{FN}_4\text{O}_{10}$: $[\text{M}+1]$ 664.3120, encontrado: 664.3113.

Procedimiento general para la síntesis de los sistemas tricíclicos **281**, **283a-f**.

El correspondiente aducto de Ugi (0.1412 mmol, 1 equiv) se disolvió en ácido fórmico (0.5 mL), seguido de la adición del formaldehído (37%, 2.4 mmol, 17 equiv). La solución resultante se calentó a 60° durante 1 h. Al término de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua (2 x 5 mL), con una solución acuosa de NaHCO_3 (2 x 5 mL) y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

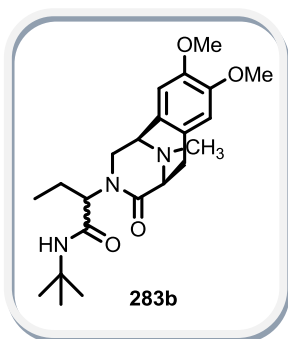
Procedimiento general para la para la síntesis de los sistemas tricíclicos **281**, **283a-f** a través del proceso one-pot.

El correspondiente aldehído (1 equiv) se disolvió en MeOH anhidro (1.1 mL), posteriormente se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (1.2 equiv), la *N*-Boc-3-metoxi-*O*-metiltirosina **208a** (1.2 equiv), el *t*-butil isonitrilo **187** (1 equiv) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La mezcla resultante se calentó a 50°C con irradiación de microondas (50 watts) durante un lapso de 1 a 2 h, dependiendo del aldehído utilizado. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida, se le adicionó el ácido fórmico (0.5 mL) al aducto de Ugi resultante, seguido de la adición de formaldehído (37%, 2.4018 mmol, 17 equiv) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Al término de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 5 mL), con una solución saturada de NaHCO_3 (1 x 5 mL) y se la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



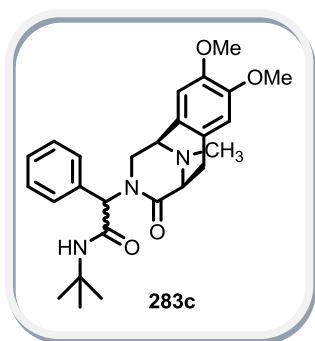
N-(*tert*-butil)-2-(8,9-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)acetamida **283a.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/AcOEt) para dar **283a** (66%) como un sólido blanco. Dicho compuesto se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.58 (s, 2H), 5.51 (sa, 1H), 4.37 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 16.8$

Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.1, 167.2, 148.9, 148.3, 126.1, 124.3, 111.2, 110.0, 59.5, 56.0, 55.9, 53.8, 51.4, 50.8, 39.9, 28.2, 28.1. **IR** ν (cm^{-1}) 732.68, 767.50, 1017.13, 1114.03, 1133.21, 1220.92, 1257.56, 1363.81, 1453.10, 1516.19, 1643.79, 1667.60, 2934.90, 2967.41, 3071.77, 3352.75, 3398.88. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 376.2236, encontrado: 376.2243.



N-(tert-butyl)-2-(8,9-dimethoxy-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)butanamida 283b. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/ AcOEt) para dar **283b** (70%) como un sólido blanco. Dicho compuesto se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.57 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.97 (sa, 1H), 5.51 (sa, 1H), 4.92 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H),

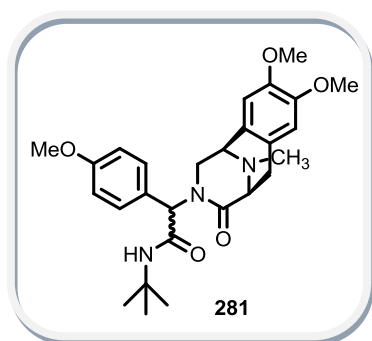
3.88-3.76 (m, 4H), 3.69 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 14.1$ Hz, 2H), 3.23 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 2H), 3.12 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.92 (c, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.64 (c, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.60 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.6, 171.4, 168.9, 168.6, 148.3, 148.1, 147.8, 126.5, 126.2, 124.6, 124.4, 110.9, 110.0, 109.5, 60.0, 59.6, 57.4, 57.1, 55.9, 55.8, 55.7, 51.1, 50.4, 47.9, 47.0, 40.1, 39.9, 28.9, 28.4, 28.6, 27.9, 19.7, 19.2, 10.4, 9.0. **IR** ν (cm^{-1}) 755.80, 1113.54, 1134.16, 1221.87, 1255.74, 1332.29, 1364.82, 1517.35, 1632.74, 1679.93, 2935.83, 2966.89, 3325.76, 3408.38. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 404.2549, encontrado: 404.2547.



N-(tert-butyl)-2-(8,9-dimethoxy-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)-2-fenilacetamida 283c. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/ AcOEt) para dar **283c** como un sólido blanco. Dicho compuesto se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37-7.29 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H),

5.80 (bs, 1H), 5.36 (sa, 1H), 4.14 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.90 (d,

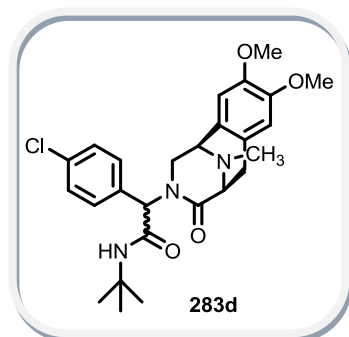
$J = 12.6$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.1, 171.0, 167.9, 167.1, 148.9, 148.3, 147.8, 134.6, 134.0, 129.8, 128.3, 128.0, 128.2, 128.0, 127.5, 126.6, 126.2, 124.8, 124.5, 111.2, 111.0, 110.1, 109.6, 60.1, 59.9, 59.4, 56.2, 55.9, 55.9, 55.7, 51.7, 50.9, 49.7, 48.1, 40.3, 39.8, 29.8, 28.6, 28.3, 28.1. **IR ν** (cm^{-1}) 521.78, 701.33, 820.09, 1031.55, 1111.63, 1134.94, 1220.99, 1253.44, 1332.72, 1363.14, 1455.91, 1514.91, 1636.84, 1681.02, 2863.56, 2934.05, 2965.48, 3064.22, 3333, 3402. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 451.2471, encontrado: 451.2473.



N-(*tert*-butil)-2-(8,9-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)-2-(4-metoxifeil)acetamida

281. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/ AcOEt) para dar **283d** (81%) como un sólido amarillo claro. Dicho compuesto se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H),

6.19 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.69 (sa, 1H), 5.36 (sa, 1H), 4.13 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.99 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.0, 170.9, 168.2, 167.4, 159.3, 159.1, 148.9, 148.4, 148.3, 147.8, 131.2, 129.6, 126.1, 124.4, 124.6, 113.8, 113.7, 111.2, 111.0, 110.1, 109.5, 60.1, 59.9, 59.2, 59.2, 56.0, 55.9, 55.7, 55.2, 55.1, 50.8, 51.7, 49.5, 47.7, 40.4, 39.8, 29.9, 28.6, 28.4, 28.1. **IR ν** (cm^{-1}) 464.96, 534.93, 580.89, 834.84, 1032.12, 1111.79, 1176.41, 1250.85, 1362.93, 1460.03, 1513.55, 1635.96, 1680.05, 2839.05, 2934.80, 2963.46, 3325.67, 3402.28. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$: $[\text{M}+1]$ 482.2655, encontrado: 482.2656.

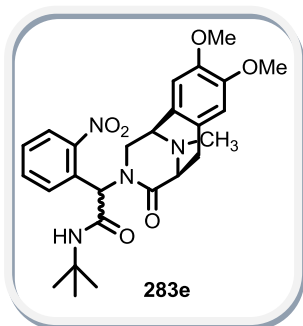


N-(*tert*-butil)-2-(4-clorofenil)-2-(8,9-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)acetamida

283d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/ AcOEt) para dar **283e** (91%). Dicho compuesto se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros separables en proporción 1:1. **Diastereoisómero 1.** Sólido amarillo claro, pf: 77-85°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.32 (d, $J = 2.1$

Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.36 (sa, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.2, 167.5, 148.4, 148.0, 133.6, 133.1, 129.4, 128.4, 126.5, 124.8, 111.1, 109.7, 60.2, 58.8, 56.3, 48.5, 40.3, 28.6. **IR γ** (cm^{-1}) 928.26, 1015.98, 1113.27, 1134.58, 1205.87, 1234.10, 1253.48, 1365.74, 1465.03, 1492.99, 1516.13, 1642.26, 1679.69, 2938.41, 2972.06, 3011.04, 3404.85. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 485.2081, encontrado: 485.2090.

Diastereoisómero 2. Sólido blanco, pf: 70-75°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.88 (sa, 1H), 4.09 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.0, 167.5, 148.5, 148.0, 133.6, 133.0, 129.3, 128.4, 126.3, 124.7, 111.1, 109.6, 60.2, 58.8, 56.3, 55.9, 55.8, 51.8, 40.3, 29.4, 28.6. **IR γ** (cm^{-1}) 541.54, 829.82, 1014.91, 1111.31, 1222.15, 1254.23, 1331.39, 1363.3, 1457.56, 1514.94, 1633.12, 1679.04, 2935.58, 2966.67, 3322.98, 3450.49. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$: $[\text{M}+1]$ 486.2160, encontrado: 486.2154.

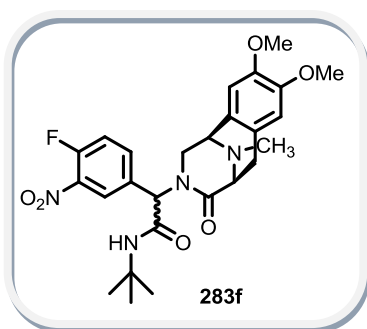


N-(*tert*-butil)-2-(8,9-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)-2-(2-nitrofenil)acetamida 283e. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar **283f** (69%) como mezcla de dos diastereoisómeros separables en proporción 1:1. **Diastereoisómero 1.** Sólido amarillo, pf: 115-117°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.93 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (tt, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.92 (sa, 1H), 5.77

(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.1, 166.1, 149.2, 148.8, 148.5, 132.8, 130.1, 128.1, 127.0, 126.0, 125.2, 125.1, 111.4, 110.1, 60.3, 58.7, 56.0, 56.0, 53.8, 49.5, 40.0, 28.6. **IR γ** (cm^{-1}) 464.95, 671.90, 726.38, 782.07, 859.07, 1028.79, 1111.44, 1137.32, 1217.55, 1254.37, 1281.54, 1345.50, 1521.12, 1647.72, 2857.02, 2932.85, 3070.4, 3444.38. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 497.2400, encontrado: 497.2401.

Diastereoisómero 2. Sólido amarillo, pf: 198-199°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.99 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (tt, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.19 (sa, 1H), 3.87 (m, 3H),

3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.02 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.3, 165.2, 150.0, 148.9, 148.3, 132.8, 129.4, 129.3, 128.6, 125.5, 125.1, 124.3, 111.2, 110.2, 59.8, 58.7, 56.1, 55.9, 55.8, 51.5, 51.0, 39.8, 28.1, 27.2. **IR ν** (cm^{-1}) 502.91, 580.43, 731.25, 828.11, 866.96, 1013.13, 1112.84, 1136.61, 1220.39, 1251.88, 1360.98, 1459.29, 1526.75, 1640.04, 1687.10, 2937.91, 2967.07, 3322.67, 3409.13. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 497.2400, encontrado: 497.2397.



N-(*tert*-butil)-2-(8,9-dimetoxi-11-metil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3(2H)-il)-2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida 283f.

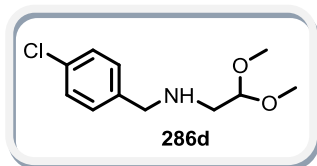
El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/AcOEt) para dar **283g** (95%) como un sólido amarillo. Dicho compuesto se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 1:1. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.18 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 2.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58

(ddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.64 (dddd, $J = 0.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.16 (sa, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.42 (sa, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.99 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.4, 166.2, 165.9, 156.7, 153.2, 152.6, 148.9, 148.6, 148.4, 148.1, 137.3, 137.2, 137.1, 134.4, 134.3, 131.8, 131.0, 127.5, 125.6, 125.4, 125.3, 124.4, 124.1, 118.4, 118.2, 117.9, 117.7, 111.0, 110.9, 109.9, 109.4, 60.0, 59.7, 57.9, 57.8, 55.9, 55.9, 55.8, 55.6, 52.1, 51.2, 50.1, 49.5, 40.0, 39.3, 28.5, 27.9, 27.4. **IR ν** (cm^{-1}) 540.63, 825.31, 1029.21, 1114.18, 1134.75, 1255.17, 1354.07, 1460.76, 1515.70, 1539.57, 1637.13, 1682.43, 2936.34, 2967.80, 3066.44, 3338.93, 3400.44. **EM (FAB+)** calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_6$: $[\text{M}+1]$ 515.2306, encontrado: 515.2310.

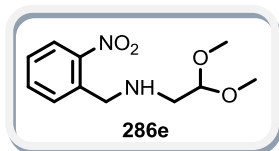
Procedimiento general para la obtención de las aminas 286a-f.

A una solución del correspondiente aldehído **272** (1 equiv) en MeOH anhidro, se le adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (1 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo se enfrió la solución a una temperatura de 0°C y se adicionó el NaBH_4 (3 equiv) en pequeñas porciones. Al término de la

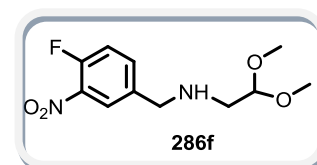
adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida, se redisolvió el crudo de reacción en AcOEt y se filtró sobre celita. La mezcla resultante se lavó con agua y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida.



(4-clorobencil)(2,2-dimetoxietil)amina 286d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **286d** (99%) como un aceite amarillo claro. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.27 (s, 4H), 4.48 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.8 (sa, 1H). **RMN** ¹³C (50.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.4, 132.6, 129.4, 128.4, 103.7, 53.9, 53.0, 50.3.



(2,2-dimetoxietil)(2-nitrobencil)amina 286e. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **286e** (95%) como un aceite café-rojizo. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.76 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.09 (sa, 1H). **RMN** ¹³C (50.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.0, 135.3, 133.1, 131.1, 127.9, 124.7, 103.7, 53.9, 50.55, 50.51.

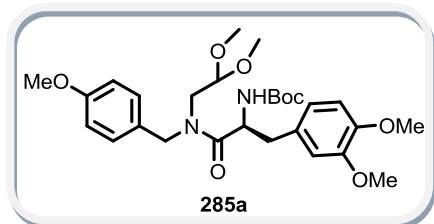


(2,2-dimetoxietil)(4-fluoro-3-nitrobencil)amina 286f. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **286f** (60%) como un aceite anaranjado. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.06 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.4 Hz 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H). **IR** γ (cm⁻¹) 818.11, 834.93, 1075.05, 1125.98, 1350.82, 1535.85, 1618.72, 2835.25, 2937.78.

Procedimiento general para la síntesis de los acetales 285a-f.

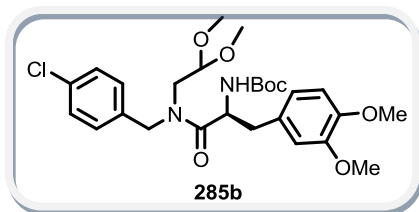
A una disolución del aminoácido **208a** (1 equiv) y el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (1 equiv) en CH₃CN (0.1M), se le adicionó BOP (2 equiv) y la Et₃N (3 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al término de la reacción, se le adicionó una solución saturada de NaCl (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl (2 N, 5 mL), con agua (5 mL) y con una solución saturada de

NaHCO₃ (5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida.



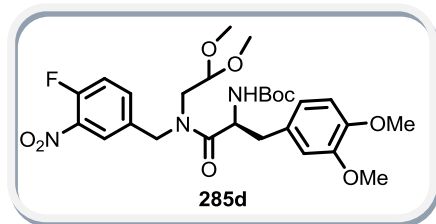
***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(2,2-dimetoxyetil)-3-metoxi-*N*-(4-metoxibencil)-*O*-metiltirosinamida **285a**.** El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 hexano/AcOEt) para dar **285a** (99%) como un aceite incoloro. El compuesto se obtuvo como una mezcla de

rotámeros en proporción 1:1. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.04-6.62 (m, 14H)*, 5.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.94-4.81 (m, 2H)*, 4.70 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 4H)*, 4.10 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.24 (m, 3H)*, 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11-2.81 (m, 5H)*, 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.7, 172.6, 158.9, 158.8, 154.9, 154.8, 148.7, 147.8, 129.3, 129.1, 128.9, 127.9, 121.5, 121.4, 113.9, 113.7, 112.5, 112.4, 111.1, 111.0, 103.7, 102.9, 79.5, 79.4, 55.7, 55.1, 54.8, 54.7, 54.6, 54.4, 51.5, 51.3, 49.1, 48.4, 47.7, 39.4, 39.2, 28.1.



***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(4-clorobencil)-*N*-(2,2-dimetoxyetil)-3-metoxi-*O*-metiltirosinamida **285b**.** El

compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **285b** (99%) como un sólido blanco. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:1. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.76-6.62 (m, 6H)*, 5.26 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.92-4.43 (m, 6H)*, 4.09 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.42-3.27 (m, 3H)*, 3.12-2.80 (m, 5H)*, 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.9, 172.8, 155.0, 154.8, 148.9, 147.9, 135.5, 135.0, 133.2, 133.0, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 121.5, 112.5, 112.4, 111.1, 103.9, 103.0, 79.8, 79.7, 55.8, 54.9, 54.8, 54.7, 54.6, 51.6, 51.5, 51.4, 49.3, 39.4, 39.3, 28.2. **IR** γ (cm⁻¹) 557.17, 809.87, 848.94, 1030.03, 1080.76, 1129.30, 1164.59, 1258.30, 1282.61, 1457.76, 1516.92, 1639.20, 1689.48, 2836.23, 2975.69, 3262.63, 3421.74.

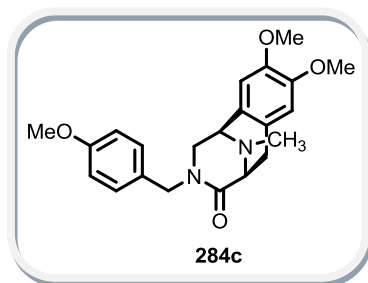


***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(2,2-dimetoxyetil)-*N*-(4-fluoro-3-nitrobenzil)-3-metoxi-*O*-metiltirosinamida **285d**.**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **285d** (89%) como un aceite amarillo. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.5. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.87 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)~, 7.30-7.11 (m, 4H)*, 6.78-6.60 (m, 6H)*, 4.89-4.51 (m, 6H)*, 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H)~, 4.08 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)~, 3.84 (s, 6H)*, 3.81 (s, 3H)~, 3.35 (s, 3H)~, 3.33 (s, 3H)~, 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.46-3.19 (m, 3H)*, 3.16-2.84 (m, 5H)*, 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)~. **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.4, 173.0, 155.1, 154.9, 152.8, 149.0, 148.2, 134.8, 134.7, 133.6, 133.5, 128.9, 125.3, 124.4, 121.7, 121.5, 118.4, 118.2, 112.6, 111.2, 103.9, 103.2, 80.2, 80.0, 55.9, 55.1, 54.9, 51.7, 51.6, 50.8, 49.6, 49.4, 39.4, 39.3, 28.3. **EM (FAB+)** m/z 566 (M+1, 8%).

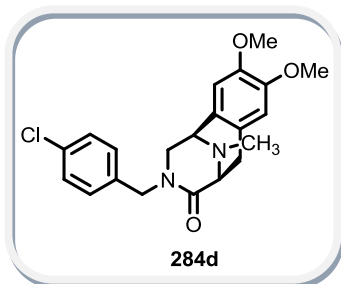
Procedimiento general para la síntesis de los sistemas tricíclicos 284a-f.

El correspondiente acetal **285** (1 equivalente) se disolvió en ácido fórmico (0.3 M), seguido de la adición de formaldehído (17 equiv). La solución resultante se calentó a 60° durante 1 h. Al término de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua (2 x 5 mL) y con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida.



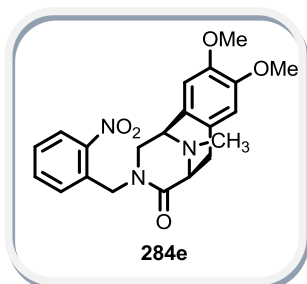
8,9-dimetoxi-3-(4-metoxibencil)-11-metil-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-4(1H)-ona **284c.**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 AcOEt/metanol) para dar **284c** (91%) como un sólido blanco. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.7, 158.8, 148.7, 148.1, 128.7, 128.1, 125.9, 124.8, 113.8, 111.3, 109.9, 59.7, 56.2, 55.9, 55.2, 51.4, 48.4, 39.9, 28.3. **IR** ν (cm^{-1}) 757.05, 1032.16, 1111.37, 1133.56, 1218.88, 1251.96, 1361.68, 1445.54, 1464.84, 1513.77, 1642.08, 2934.26, 3449.39. **EM (IE, M+1)** calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: [M+1] 383.1971, encontrado: 383.1979.



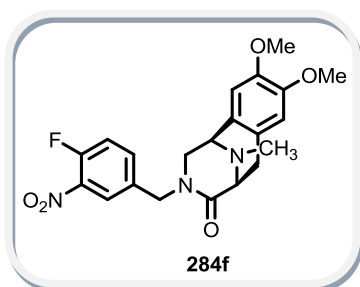
3-(4-cloro)-8,9-dimetoxi-11-metil-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-4(1H)-ona 284d. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 AcOEt/metanol) para dar **284d** (74%) como un sólido amarillo claro. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 6.3

Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4, 148.6, 148.0, 134.7, 132.9, 128.6, 128.5, 126.1, 124.9, 111.3, 110.0, 59.8, 56.1, 56.0, 55.9, 52.1, 48.3, 39.9, 28.0. **IR** γ (cm⁻¹) 753.49, 1014.26, 1218.61, 1255.29, 1352.21, 1445.69, 1465.00, 1491.32, 1515.87, 1646.08, 2934.47. **EM (IE, M+1)** calcd para C₂₁H₂₄N₂O₃Cl: [M+1] 387.1475, encontrado: 387.1471.



8,9-dimetoxi-11-metil-3-(2-nitrobencil)-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-4(1H)-ona 284e. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 AcOEt/metanol) para dar **284e** (51%) como un sólido amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.31 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*

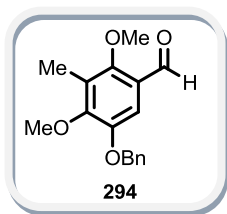
= 17.4 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.8, 148.7, 148.4, 148.2, 133.5, 132.0, 127.7, 127.4, 126.2, 126.1, 125.1, 124.9, 111.3, 110.1, 59.8, 56.2, 56.0, 53.2, 46.4, 39.9, 28.1. **IR** γ (cm⁻¹) 727.95, 1110.15, 1216.79, 1254.31, 1345.57, 1521.64, 1648.29, 2248.89, 2934.66. **EM (IE)** m/z 397 (M⁺, 18%).



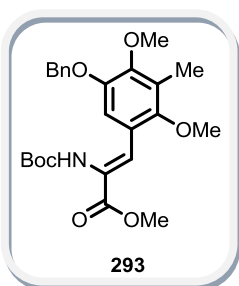
3-(4-fluoro-3-nitrobencil)-8,9-dimetoxi-11-metil-2,3,5,6-tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-4(1H)-ona 284f. El

compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 AcOEt/metanol) para dar **284f** (89%) como un sólido amarillo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.82 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.98-3.75 (m, 3H), 3.89 (s,

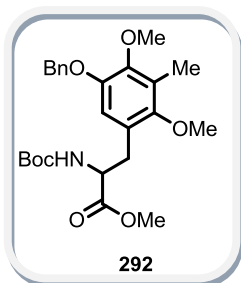
3H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H). IR ν (cm^{-1}) 725.76, 1112.17, 1133.38, 1218.82, 1349.05, 1515.87, 1538.89, 1646.51, 2934.99. EM (IE) m/z 415 (M^+ , 10%).



5-(benziloxy)-2,4-dimetoxi-3-metilbenzaldehído 294. A una solución de 5-(benziloxy)-2,4-dimetoxi-3-metilbenzil benzoato **249** (111.2 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 mL) a 0°C se adicionó PCC (124.7 mg, 0.57 mmol) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora y 20 minutos a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se filtró la mezcla resultante sobre celita y se lavó con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 Hexano/AcOEt) para dar el aldehído (92%) como un aceite amarillo.

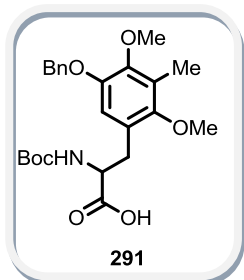


metil (Z)-3-[5-(benziloxy)-2,4-dimetoxi-3-metilfenil]-2-[(tert-butoxicarbonil)amino]acrilato 293. Se adicionó la *N, N, N', N'*-tetrametilguanidina (0.054 mL, 0.4311 mmol, 1.5 equiv) a una disolución a 10°C del aldehído **294** (82.3 mg, 0.2874 mmol, 1.0 equiv) y el fosfonato **295** (102.54 mg, 0.3450 mmol, 1.2 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término de la reacción se lavó la mezcla de reacción con una solución al 10% de ácido cítrico (5mL) y con una solución saturada de NaHCO_3 (5mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre NaSO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 Hexamp/AcOEt) para dar el deshidroamino ester (99%) como un sólido blanco, pf: $63-70^\circ\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.29 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (sa, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.2, 152.9, 151.3, 149.4, 148.2, 136.8, 128.5, 127.9, 127.3, 126.1, 125.9, 122.8, 122.1, 111.9, 80.7, 70.9, 61.5, 60.3, 52.4, 28.1, 9.5. IR ν (cm^{-1}) 700.16, 737.39, 848.52, 1006.99, 1074.08, 1121.23, 1162.60, 1231.22, 1254.88, 1338.46, 1367.57, 1454.72, 1483.16, 1591.20, 1640.77, 1720.73, 2936.49, 2978.36, 3321.55. EM (IE, M^+) calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: 457.2101, encontrado: 457.2101.



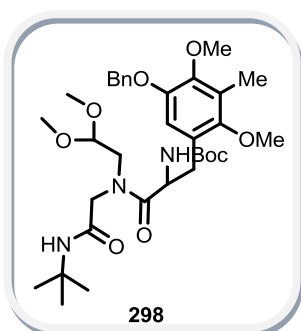
Metil -3-(benziloxi)-N-[(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-O,5-dimetiltiroxinato amino]acrilato **292.** Se adicionó el catalizador de rodio (3 mol %) a un tubo de vidrio del reactor Parr que contenía una solución de enamina **293** (179.3 mg, 0.39 mmol) en AcOEt (5 mL). Se colocó el tubo de vidrio en el reactor Parr y se le suministró una presión de H₂ de 500 psi, se calentó a 50° C y se agitó durante 5 días. Al término de la reacción, se dejó enfriar el reactor y la suspensión resultante se filtró sobre celita. El

filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **292** (95%). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.29 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.34 (sa, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.45 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.7, 155.3, 151.4, 148.3, 147.7, 137.2, 128.5, 127.8, 127.3, 125.6, 124.0, 113.5, 79.6, 71.1, 60.5, 60.3, 54.5, 52.1, 32.6, 28.3, 9.7. **IR** γ (cm⁻¹) 587.61, 732.82, 851.58, 1010.63, 1090.46, 1166.35, 1239.77, 1295.14, 1369.55, 1452.89, 1513.61, 1676.10, 1751.36, 2935.25, 2980.60, 3363.39. **EM (IE, M⁺)** calcd para C₂₅H₃₃NO₇: [M⁺] 459.2257, encontrado: 459.2249.



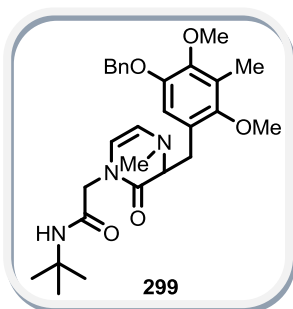
3-(benziloxi)-N-[(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-O,5-dimetiltirosina **291.** A una solución del éster **292** (160.2 mg, 0.34 mmol) en una mezcla de disolventes MeOH:H₂O:THF (4:1:1, 3.6 mL) se adicionó LiOH (25.04 mg, 1.04 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se redisolvió en AcOEt y se le adicionó una solución de HCl (1 N) hasta obtener un pH de 1. Se extrajo con

AcOEt (3 x 5 mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/AcOEt) para dar **291** (92%) como un sólido color crema. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.79 (sa, 1H), 7.74-7.38 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.51 (sa, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.40 (sa, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.07-2.79 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2, 156.0, 151.3, 148.4, 147.7, 137.2, 128.5, 127.8, 127.4, 125.6, 123.9, 113.6, 80.2, 71.1, 60.6, 60.3, 54.9, 32.1, 28.2, 9.7. **IR** γ (cm⁻¹) 698.46, 739.65, 850.72, 1012.78, 1073.24, 1167.08, 1238.57, 1416.05, 1453.29, 1487.62, 1593.39, 1713.33, 2933.85, 2977.07, 3396.77. **EM (IE, M⁺)** calcd para C₂₄H₃₁NO₇: [M⁺] 445.2101, encontrado: 445.2103.



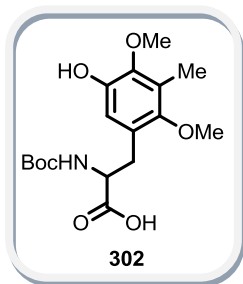
3-(benciloxi)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-O,5-dimetiltirosil-N'-(2,2-dimetoxietil)glicinamida **298.** Se disolvió el paraformaldehído (1.2 equiv) en MeOH anhidro (1.1 mL), posteriormente se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (0.03 mL, 0.26 mmol, 1.2 equiv), el aminoácido **291** (116.5 mg, 0.26 mmol, 1.2 equiv), el *t*-butil isonitrilo **187** (0.024 mL, 0.21 mmol, 1 equiv) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La mezcla resultante se calentó a 50° C con irradiación de microondas (50 watts) durante un lapso de 1 h. Al término de este

tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar el acetal **298** (48%). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.29 (m, 10H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.66 (sa, 1H), 5.37 (sa, 1H), 5.04 (s, 4H), 4.75 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H) 3.713 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 13.8$, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.36 (s, 18H), 1.32 (s, 18H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.8, 173.4, 167.8, 167.3, 155.5, 155.2, 151.4, 148.3, 147.8, 147.7, 137.1, 128.5, 127.8, 127.4, 127.3, 125.6, 125.5, 124.5, 124.1, 113.7, 113.6, 103.1, 102.4, 79.6, 79.4, 71.1, 71.0, 60.6, 60.3, 55.3, 54.8, 54.6, 54.2, 53.3, 52.8, 51.9, 51.5, 51.3, 51.0, 50.8, 49.2, 33.4, 33.2, 28.6, 28.5, 28.2, 9.7. **IR** γ (cm^{-1}) 698.46, 740.47, 1013.14, 1072.61, 1124.37, 1171.56, 1237.25, 1365.61, 1454.19, 1486.63, 1656.28, 1702.67, 2934.42, 2970.76, 3336.06.



2-[3-[5-(benciloxi)-2,4-dimetoxi-3-metilbencil]-4-metil-2-oxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il]-N-(*tert*-butil)acetamida **299.** El aducto de Ugi **298** (0.102 mmol, 1 equiv) se disolvió en ácido fórmico (0.34 mL), posteriormente se adicionó el formaldehído (37%, 1.74 mmol, 17 equiv) y la solución resultante se calentó a 60° durante 1 h. Al término de la reacción, la mezcla resultante se redisolvió en AcOEt, se lavó con agua (2 x 5 mL) y con una solución acuosa de NaHCO_3 (2 x 5 mL). Los

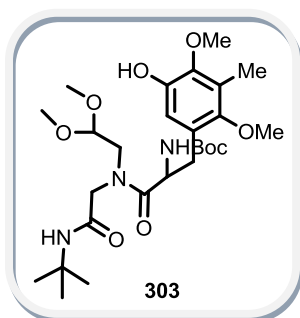
extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



***N*-[(*tert*-butoxycarbonyl)-3-hidroxi-6-metoxi-*O*,5-dimetiltirosina **302**.**

Procedimiento 1: A una solución del aminoácido **291** (57.1 mg, 0.12 mmol) en MeOH (1 mL), se adicionó Pd/C (5% w/w, 27.3 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt (3 x 5 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida **Procedimiento 2:** A una solución a del deshidroamino

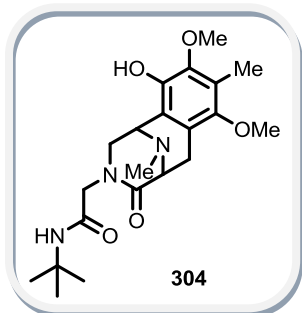
ester **293** (37 mg, 0.0809 mmol, 1 equiv) en MeOH (0.5 mL) temperatura ambiente se le adicionó Pd/C (5% w/w, 51.68 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se lavó con AcOEt (3 x 5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se redisolvió en una mezcla de MeOH (0.6 mL), H₂O (0.1 mL) y THF (0.1 mL). La solución resultante se enfrió a 0° C, posteriormente se adicionó el LiOH (5.8 mg, 0.2427 mmol, 3 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en AcOEt y se acidificó con una solución al 10% de ácido cítrico hasta obtener un pH de 1 y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el aminoácido **302** (82%, 2 pasos) como un sólido amarillo claro, pf: 57-60°C. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.63 (s, 1H), 5.57 (da, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 12.8 Hz 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **RMN ¹³C** (50.2 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.1, 156.1, 150.3, 145.4, 145.1, 125.1, 124.6, 114.4, 80.3, 60.7, 60.5, 54.9, 31.8, 28.2, 9.9. **IR** γ (cm⁻¹) 756.39, 839.24, 1009.46, 1051.10, 1111.76, 1168.43, 1248.80, 1367.53, 1418.29, 1453.98, 1485.54, 1506.05, 1592.94, 1693.19, 2935.64, 2977.43, 3359.31. **EM (IE, M⁺)** calcd para **C₁₇H₂₅NO₇**: 355.1631, encontrado: 355.1636.



***N*-[(*tert*-butoxycarbonyl)-3-hidroxi-6-metoxi-*O*,5-dimetiltirosil-*N'*-(*tert*-butil)-*N*²-(2,2-dimetoxietil)glicinamida **298**.**

Se disolvió el paraformaldehído (2 equiv) en MeOH anhidro (0.7 mL), posteriormente se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (0.013 mL, 0.12 mmol, 1.2 equiv), el aminoácido **302** (44.8 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv), el *t*-butil isonitrilo **187** (0.011 mL, 0.105 mmol, 1 equiv) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La mezcla resultante se calentó a 50° C con irradiación de microondas (50 watts) durante un lapso de 1 h. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida.. El compuesto se purificó

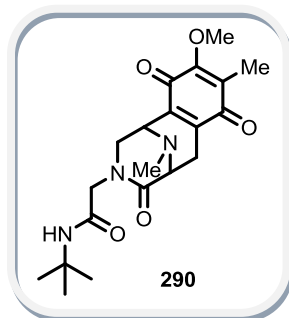
por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar el acetal **303** (87%). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.67 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.99 (sa, 1H), 5.76 (sa, 1H), 5.44 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.11 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 19.0$ Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 6H) 3.36 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.36 (s, 18H), 1.33 (s, 18H).



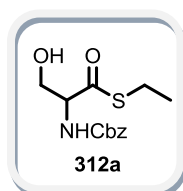
***N*-(*tert*-butil)-2-(10-hidroxi-7,9-dimetoxi-8,11-dimetil-4-oxo-1,4,5,6,tetrahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3-(2H)-il)acetamida **304**.**

Se disolvió el correspondiente aducto de Ugi (45.8 mg, 0.08 mmol) en ácido fórmico (0.3 mL) posteriormente se adicionó el formaldehído (37%, 0.04 mL, 1.4 mmol, 17 equiv) y la solución resultante se calentó a 60° durante 3 h. Al término de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua (2 x 5 mL), con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 X 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron

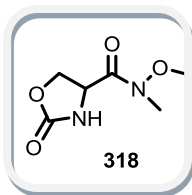
sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. **Procedimiento one-pot:** Se disolvió el paraformaldehído (1 equiv) en MeOH anhidro (1.1 mL), posteriormente se adicionó el aminoacetaldehído dimetilacetal **182** (1.2 equiv), la *N*-Boc-3-metoxi-*O*-metiltirosina **208a** (1.2 equiv), el *t*-butil isonitrilo **187** (1 equiv) y el cloruro de indio III (0.01 equiv). La mezcla resultante se calentó a 50° C con irradiación de microondas (50 watts) durante un lapso de 2 h. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida, se le adicionó el ácido fórmico (0.5 mL) al aducto de Ugi resultante, seguido de la adición de formaldehído (37%, 17 equiv) y la mezcla resultante se agitó a 60° C durante 1 hora. Al término de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 5 mL), con una solución saturada de NaHCO_3 (1 x 5 mL) y se la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (95:5 metanol/AcOEt) para dar **304** como un sólido amarillo claro, pf: 73-77°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.64 (sa, 1H), 4.40 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.2, 167.6, 149.3, 143.9, 142.2, 123.1, 122.0, 119.1, 60.8, 60.0, 58.9, 51.5, 51.4, 50.8, 50.6, 40.0, 28.1, 23.8, 9.4. **IR ν** (cm^{-1}) 928.64, 1007.62, 1050.76, 1108.56, 1202.23, 1231.71, 1254.97, 1310.78, 1365.88, 1414.57, 1468.80, 1522.91, 1672.29, 2858.04, 2937.04, 2968.01, 3014.56, 3406.67, 3535.22. **EM (IE, M^+)** calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$: 406.2342, encontrado: 406.2343.



N-(tert-butil)-2-(9-metoxi-8,11-dimetil-4,7,10-trioxo-1,4,5,6,7,10-hexahidro-1,5-epimino-3-benzazocin-3-(2H)-il)acetamida 290. A una solución del alcohol **304** (11 mg, 0.027 mmol) en una mezcla acetona:agua (9:1, 2.7 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó la DDQ (12.25 mg, 0.054 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se le adicionó una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar la quinona (67%) como un sólido anaranjado, pf: 160-168°C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.87 (sa, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.97 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 20.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 19.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 186.70, 181.83, 170.18, 167.05, 155.58, 140.38, 137.67, 129.15, 60.98, 58.15, 51.52, 51.12, 50.10, 49.74, 39.94, 28.52, 24.77, 8.63. **IR** γ (cm⁻¹) 999.36, 1042.27, 1069.5, 1148.61, 1231.62, 1264.07, 1307.94, 1364.64, 1452.74, 1548.52, 1655.35, 2933.83, 2967.72, 3316.58. **EM (IE, M+)** calcd para C₂₀H₂₇N₃O₅: 389.1951, encontrado: 389.195.



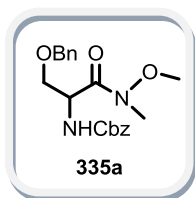
S-etil 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropantioato 312a. A una solución de N-Cbz-L-serina (115 mg, 0.48 mmol) en THF anhidro a 0°C se adicionó BOP (425 mg, 0.96 mmol), seguido de la adición de etanotiol (0.06 mL, 0.48 mmol). Posteriormente se adicionó la trietilamina (0.2 mL, 1.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se le adicionó una solución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl (2N, 5mL), con H₂O (5 mL) y con una solución saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 hexano/AcOEt) para dar el tioéster **312a** (cuantitativo) como un sólido amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.33 (m, 5H), 5.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.89 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (sa, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200.0, 156.1, 136.0, 128.5, 128.2, 128.1, 67.3, 63.1, 62.3, 23.5, 14.2. **EM (IE)** m/z 284 (M+1, 7%).



N-metoxi-N-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-carboxamida 318. Procedimiento 1:

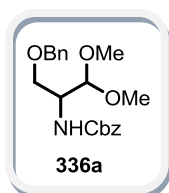
A una solución de la oxazolidinona **317** (69.7 mg, 0.27 mmol) en THF anhidro (0.9 mL) a 0°C se le adicionó la *N, O*-dimetilhidroxilamina (28.2 mg, 0.28 mmol), seguido de la adición de la *N*-metilmorfolina (0.06 mL, 0.60 mmol).

Posteriormente se adicionó el EDAP·HCl (60.48 mL, 0.31 mmol) en pequeñas porciones durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Al término de la reacción se le adicionó una solución saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. **Procedimiento 2:** A una suspensión a 0° C de la amida **321** (40 mg, 0.27 mmol) en THF (0.7 mL) se le adicionó Et₃N (54.66 mg, 0.54 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Posteriormente se adicionó lentamente el trifosgeno (56.1 mg, 0.18 mmol) disuelto en THF (1 mL). Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.



bencil 3-[(benciloxi)metil]-4-[metoxi(metil)amino]-4-oxobutanoato 335a. A una solución a 0° C de la *O*-bencil-*N*-Cbz-*L*-serina (128.3 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1.3 mL), se le adiciono la *N, O*-dimetilhidroxilamina (57 mg, 0.58 mmol) seguido de la adición de *N*-metilmorfolina (0.1 mL, 0.89 mmol).

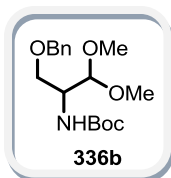
Posteriormente se adicionó el EDAP·HCl (112 mg, 0.58 mmol) en pequeñas porciones durante 30 minutos y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al término de la reacción, se le adicionó una solución de HCl 3N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secar sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar el acetal **335a** (63%) como un aceite incoloro. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 10H), 5.75 (sa, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).



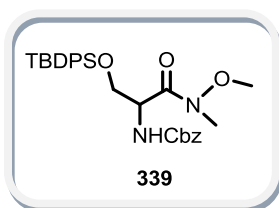
bencil {1-[(benciloxi)metil]-2,2-dimetoxietil}carbamato 336a.

A una suspensión a 0° C de LiAlH₄ (12.5 mg, 0.33 mmol) en THF anhidro (recién destilado), se le adicionó lentamente la amida **335a** (82.1 mg, 0.22 mmol) disuelta en THF anhidro y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Al término de la reacción se adicionó lentamente AcOEt (10 mL), seguido de la adición de una solución acuosa de KHSO₄ al 5% (10 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N, 3 x 5 mL), con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 5 mL) y con salmuera (5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a

presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en metanol (2 mL) y se adicionó lentamente a una mezcla de MeOH:AcCl (1.8 mL: 15 μ L), seguido de la adición de trimetil ortoformiato (0.22 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar el acetal **336a** (57%) como un aceite incoloro. **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.30 (m, 10H), 5.14 (sa, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.08-3.75 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.37 (s, 6H). **RMN** ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.2, 137.9, 136.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.6, 103.2, 73.1, 68.7, 66.7, 55.4, 54.6, 52.0.

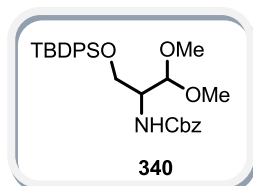


tert-butyl {1-[(benzylidene)oxymethyl]-2,2-dimethoxyethyl}carbamato **336b**. A una suspensión a 0° C de LiAlH_4 (12.5 mg, 0.33 mmol) en THF anhidro (recién destilado), se le adicionó lentamente la amida **335b** (82.1 mg, 0.22 mmol) disuelta en THF anhidro y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y posteriormente durante 1h a temperatura ambiente. Al término de la reacción se adicionó lentamente agua (0.12 mL), seguido de la adición de una solución de NaOH al 15% (0.12 mL) y agua (0.36 mL), hasta obtener una suspensión blanca. La suspensión resultante se filtró sobre celita y se lavó con AcOEt (3 x 10 mL). El filtrado se lavó con agua (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en metanol (2 mL) y se adicionó lentamente a una mezcla de MeOH:AcCl (1.8 mL: 15 μ L), seguido de la adición de trimetil ortoformiato (0.22 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15 hexano/AcOEt) para dar el acetal **336b** (10-15%) como un aceite incoloro. **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.34-7.32 (m, 5H), 5.53 (sa, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 1.53 (s, 9H).



N^2 -[(benzylidene)carbonil]- O -[*tert*-butil(difenil)silil]- N^1 -metoxi- N^1 -metilserinamida **339**. A una solución a 0°C de la amida **335a** (115 mg, 0.48 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro, se le adicionó cloruro de *t*-butildifenilsilano (0.22 mL, 0.85 mmol). Posteriormente se adicionó lentamente Et_3N (0.15 mL, 1.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término de la reacción se adicionó agua (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (85:15, hexano/AcOEt) para dar la amida **339** (81%) como un aceite incoloro. **RMN** ^1H

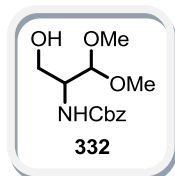
(200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.64-7.59 (m, 4H), 7.40-7.34 (m, 11H), 5.69 (da, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.90-4.81 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.02 (s, 9H). **RMN** ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.9, 155.7, 136.1, 135.3, 132.7, 129.5, 128.2, 127.8, 127.7, 127.4, 66.5, 63.6, 61.1, 52.8, 31.9, 26.4, 18.9. **IR** γ (cm⁻¹) 612.27, 702.28, 739.11, 1112.72, 1428.09, 1472.31, 1499.85, 1665.02, 1723.04, 2857.72, 2932.91, 2956.53, 3306.40.



bencil [1-((*tert*-butil(difenil)silil)oxi)metil]-2,2-dimetoxietil]carbamato

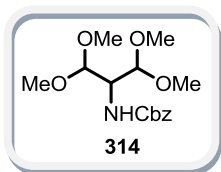
340. A una suspensión a 0° C de LiAlH₄ (20.8 mg, 0.54 mmol) en THF anhidro (recién destilado), se adicionó lentamente la amida **339** (190.5 mg, 0.36 mmol) disuelta en THF anhidro y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al término de la reacción se

adicionó lentamente AcOEt (10 mL), seguido de la adición de 0.2 mL de H₂O, 0.2 mL de una solución de NaOH 15% y 0.6 mL de H₂O. La suspensión blanca resultante se filtró sobre celita y se lavó con AcOEt (3 x 5 mL). El filtrado se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en metanol (4 mL), se le adicionó pTsoH (12 mg, 0.06 mmol), seguido de la adición de trimetil ortoformiato (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (90:10 hexano/AcOEt) para dar **340** (60%) como un aceite incoloro. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68-7.61 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 11H), 5.09 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.1, 136.5, 135.5, 133.2, 133.1, 129.7, 128.4, 127.9, 127.7, 102.9, 66.7, 62.7, 55.2, 54.0, 53.3, 26.8, 19.2.



bencil [1-(hidroximetil)-2,2-dimetoxietil]carbamato **332.** A una solución del acetal **340** (36.8 mg, 0.07 mmol) en THF se le adicionó una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (0.09 mL, 0.086 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al término de la reacción se concentró el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por

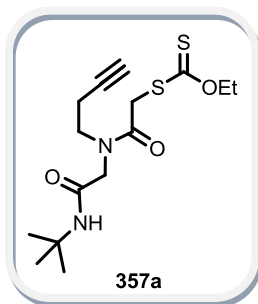
cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **332** (93%) como un aceite incoloro. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.35 (m, 5H), 5.42 (da, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.44 (s, 6H), 2.56 (sa, 1H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.4, 136.3, 128.5, 128.1, 128.0, 105.8, 66.9, 61.5, 56.6, 55.8, 53.1.



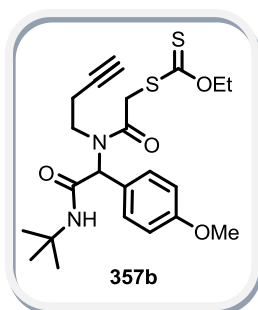
bencil [1-(dimetoximetil)-2,2-dimetoxietil]carbamato 314. Primeramente se disolvió el IBX (188 mg, 0.67 mmol) en DMSO (1 mL), una vez disuelto se adicionó el acetal **332** (90.4 mg, 0.33 mmol) disuelto en DMSO (0.3 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. Al término de la reacción, se adicionó agua (30 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en MeOH (4 mL), se le adicionó pTsoH (12 mg, 0.06 mmol), seguido de la adición de trimetil ortoformiato (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Al término de la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 hexano/AcOEt) para dar el acetal **314** (50%, 2 pasos) como un aceite incoloro. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35-7.30 (m, 10H), 5.14 (sa, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08-3.75 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156.5, 136.5, 128.4, 128.1, 127.9, 103.2, 66.7, 55.0, 53.2. **EM (FAB+)** 313.

Procedimiento general para la obtención de los xantatos **357**.

Se adicionó la trifenil fosfina (765.35 mg, 2.918 mmol) a una solución a 0°C de azida **342** (185 mg, 1.945 mmol) en éter (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al término de este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y la mezcla de reacción se redisolvió en metanol anhidro (9 mL), seguido de la adición del aldehído **269** (2.14 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de este tiempo se adicionó el ácido cloroacético **344** (1.945 mmol), el *t*-butilisonitrilo **187** (1.945 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Posteriormente se adicionó la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (2.334 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna.

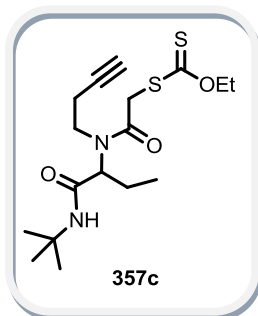


S-{2-[[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil](but-3-in-1-il)amino-2-oxoetil] O-etil ditiocarbonato 357a. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/AcOEt) para dar **357** (45%) como un sólido amarillo pf 83°C. El compuesto se obtuvo como una mezcla de rotámeros en proporción 1:0.7. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.20 (sa, 1H), 5.95 (sa, 1H)~, 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H)*, 4.25 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)~, 4.04 (s, 2H)~, 3.95 (s, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H)~, 2.61 (td, *J* = 2.7 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (td, *J* = 2.4 Hz, *J* = 6.3 Hz, 2H)~, 2.09 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H)~, 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H)*, 1.39 (s, 9H)~, 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 213.88, 167.33, 166.52, 81.46, 71.58, 70.76, 52.52, 51.25, 48.41, 38.81, 28.66, 18.64, 13.70. **IR** γ (cm⁻¹) 640.33, 1050.59, 1225.41, 1393.48, 1364.83, 1451.74, 1647.20, 2932.91, 2970.86, 3307.50. **EM (FAB+)** calcd para C₁₅H₂₅N₂O₃S₂: [M+1] 345.1307, encontrado: 345.1308.



S-{2-[[2-(*tert*-butilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil](but-3-in-1-il)amino-2-oxoetil] O-etil ditiocarbonato 357b. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 hexano/AcOEt) para dar **357** (50%) como un sólido amarillo pf 108°C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.64 (sa, 1H), 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H).

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 213.75, 168.61, 167.77, 159.88, 130.86, 125.56, 114.39, 80.76, 70.82, 70.51, 62.17, 55.28, 51.62, 44.86, 39.66, 28.58, 19.65, 13.75. **IR** γ (cm⁻¹) 640.15, 1049.36, 1226.37, 1249.41, 1364.25, 1394.94, 1417.54, 1454.99, 1513.12, 1644.24, 1681.35, 2969.48, 3071.30, 3304.17. **EM (FAB+)** calcd para C₂₂H₃₁N₂O₄S₂: [M+1] 451.1725, encontrado: 451.1726.

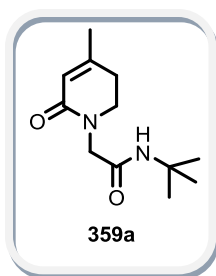


S-{2-[[1-((*tert*-butilamino)carbonil)propil](but-3-in-1-il)amino]-2-oxoetil] O-etil ditiocarbonato 357c. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2 hexano/AcOEt) para dar **357** (60%) como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.30 (sa, 1H), 4.65 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 15.6, 1H), 4.23 (d, *J* = 15.6, 1H), 3.76-3.55 (m, 2H), 2.59 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

213.81, 169.66, 168.67, 80.70, 71.51, 70.72, 60.41, 51.17, 43.70, 39.67, 28.52, 21.03, 19.62, 13.76, 10.57. **IR** ν (cm^{-1}) 642.63, 1113.31, 1226.23, 1390.13, 1412.05, 1455.00, 1642.60, 1676.84, 2934.27, 2969.45, 3307.85. **EM (FAB+)** calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: $[\text{M}+1]$ 372.1541, encontrado: 372.1541.

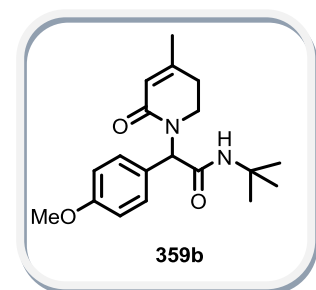
Procedimiento general para la obtención de las piperidinonas 359a y 359b.

El correspondiente xantato (1 mmol) se disolvió en isopropanol (3 mL) previamente desoxigenado bajo atmósfera de argón. Se calentó a reflujo y se adicionó el peróxido de dilauroilo (1.2 mmol) en porciones de 0.12 mmol por hora. Al término de las 10 horas de adición, se adicionaron 0.1 mmol de DBU y la solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Al término de este tiempo se enfrió la solución y se evaporó el isopropanol a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna.



***N*-(*tert*-butil)-2-(4-metil-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1-(2H)-il)acetamida 359a.**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar **359a** como un sólido amarillo pf 140°C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.76 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.93 (m, 3H), 1.33 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.39, 165.80, 152.33, 120.00, 52.27, 51.19, 46.68, 29.47, 28.69, 22.84. **IR** ν (cm^{-1}) 688.16, 856.23, 1362.97, 1452.25, 1485.91, 1556.33, 1613.47, 1667.50, 2928.45, 2969.69, 3074.10, 3308.74. **EM (FAB+)** calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+1]$ 225.1603 encontrado: 225.1600.

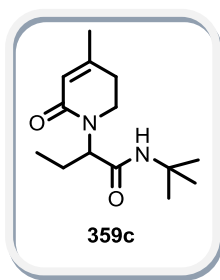


***N*-(*tert*-butil)-2-(4-metoxifenil)-2-(4-metil-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1-(2H)-il)acetamida 359b.**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (6:4 hexano/ AcOEt) para dar **359b** (30%) como un sólido amarillo pf 158°C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.76 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.63 (sa, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **^{13}C RMN** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.15, 165.51, 159.41, 151.96, 130.32, 127.75, 120.36, 114.07, 58.82, 55.28, 51.61, 41.98, 29.80, 28.71, 22.72. **IR** ν (cm^{-1}) 653.40, 809.56, 1034.80, 1173.20, 1250.37, 1329.63, 1443.05, 1470.30, 1510.15, 1552.07, 1609.48, 1664.71, 2931.20, 2959.90, 3070.21, 3279.63. **EM (FAB+)** calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: $[\text{M}+1]$ 331.2022, encontrado: 331.2025.

Procedimiento general para la obtención de los piperidinona 359c.

El xantato **357c** (1 mmol) se disolvió en isopropanol (3 mL) previamente desoxigenado bajo atmósfera de argón. Se calentó a reflujo y se adicionó el peróxido de dilauroilo (1.2 mmol) en porciones de 0.12 mmol por hora. Al término de las 10 horas de adición, se enfrió la solución y se evaporó el isopropanol a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna. La piperidinona conjugada **359c** se obtuvo como un solo isómero, el isómero deseado.



***N*-(*tert*-butil)-2-(4-metil-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1-(2H)-il)butanamida 359c.**

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8:2 hexano/ AcOEt) para dar **359c** (58%) como un aceite amarillo. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.99 (sa, 1H), 5.77 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 1.5 Hz 1H), 4.81 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.97, 165.87, 151.76, 120.43, 57.18, 51.09, 40.19, 29.59, 28.68, 22.73, 20.40, 10.62. **IR** γ (cm⁻¹) 858.09, 1364.30, 1438.50, 1453.82, 1547.72, 1612.12, 1666.97, 2933.33, 2968.05, 3312.61. **EM (FAB+)** calcd para C₁₄H₂₄N₂O₂: [M+1] 253.1916, encontrado: 253.1911.

10. Anexos

Cite this: *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 10770–10772

www.rsc.org/chemcomm

COMMUNICATION

Expedient entry to the piperazinohydroisoquinoline ring system using a sequential Ugi/Pictet–Spengler/reductive methylation reaction protocol†

Ma.-Angeles Cano-Herrera and Luis D. Miranda*

Received 9th February 2011, Accepted 17th August 2011

DOI: 10.1039/c1cc10759c

An expedient entry to the piperazinohydroisoquinoline ring system present in the tetrahydroisoquinoline antitumor alkaloids family is described. The synthetic sequence involves: a sequential Ugi reaction followed by an *N*-Boc-deprotection process and iminium formation with a spontaneous Pictet–Spengler cyclization and reductive *N*-methylation, with all these processes performed in a two-operation protocol in the same reaction flask.

The piperazinohydroisoquinoline ring system **1** is a common motif in a variety of natural alkaloids, including saframycins, safracins, jorumycin, renieramycins and ecteinascidin (Fig. 1).¹ This alkaloid family has attracted significant attention over the past 30 years because these compounds display potent antitumor and antimicrobial activities. Notably, the antiproliferative activity of ecteinascidin 743 (Et-743) is greater than that of taxol, camptothecin, mitomycin C, or cisplatin and it has been recently approved for the treatment of patients with soft-tissue sarcoma.² These compounds have remarkable biological activity, display complex molecular architecture, and have limited availability in nature and thus, development of practical synthetic strategies represents an interesting challenge. A number of elegant synthetic studies for these pentacyclic alkaloids have been described to date,^{1,3,4} but most of them are long and complex reaction sequences. Thus, the development of synthetic protocols that access scaffolds structurally related to Et-743 using inexpensive and practical methodologies would advance the discovery of new and more potent anticancer agents.

Its convergent character, atom economy, operational simplicity, and the structural diversity of the resulting adducts make the Ugi multicomponent reaction (Ugi MCR) especially useful for the construction of complex molecules.⁵ Remarkably, the meticulously programmed combination of a Ugi reaction with sequential transformations amplifies the synthetic potential of this chemistry. The combination of MCRs with sequential processes has allowed the assembly of complex molecules in a few steps, and generally from readily available starting materials.⁵ In these

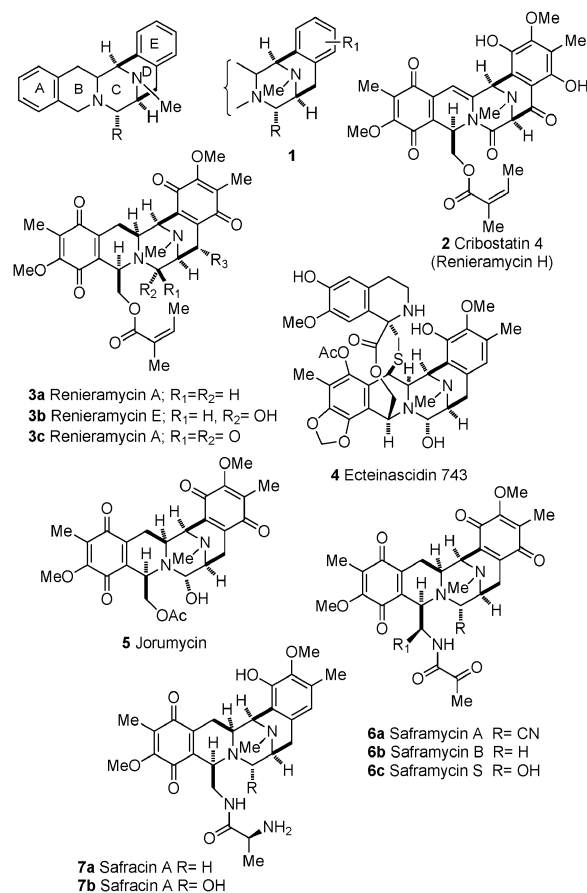


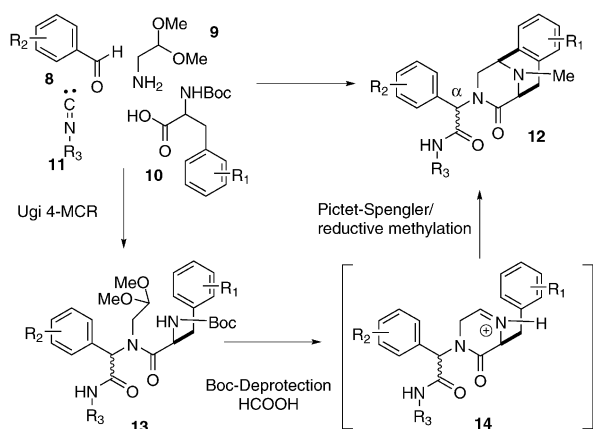
Fig. 1 The structure of piperazinohydroisoquinoline alkaloids.

sequential protocols, several bonds are created, and diminished waste products are generated because there are fewer purification steps.

We imagined that the CDE ring core **1** (Fig. 1)⁶ of the tetrahydroisoquinoline alkaloids might be constructed starting from the readily available aminoacetaldehyde dimethylacetal **9** and the *N*-Boc-3-(3,4-dimethoxyphenyl) alanine **10** using a sequential combination of a four-component Ugi reaction (Ugi 4-MCR) followed by a Pictet–Spengler cyclization (Scheme 1).⁷ From the outset we planned to take advantage of the acidic conditions generally utilized for the Escheiwer–Clarke reductive methylation (formic acid/formaldehyde)⁸ for both the deprotection of the *N*-Boc amine moiety followed by

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

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details, synthesis of **10b**, characterization data and copies of the ¹H NMR, and ¹³C NMR spectra for the products. CCDC 831117. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c1cc10759c



Scheme 1 Synthesis of the piperazinohydroisoquinoline ring system using a sequential Ugi/Pictet–Spengler/reductive methylation reaction protocol.

the Pictet–Spengler cyclization and also for the reductive methylation of the resulting secondary amine, and to conduct the reactions in a single flask. Our intended outcome from these four consecutive reactions was the desired heterocyclic scaffolds containing the *N*-Me functionality found in the natural products. Herein, we describe preliminary results of our efforts in this field.

To test the feasibility of the proposed protocol reactions, we started with the aminoacetaldehyde dimethylacetal **9**, (–)-(*S*)-*N*-Boc-3-(3,4-dimethoxyphenyl) alanine **10**, and *tert*-butyl isocyanide **11** as the amine, carboxylic acid and isocyanide components in the Ugi reaction, respectively, in combination with several aldehydes.[‡] Initially, we observed that when the Ugi reaction was performed at room temperature in methanol, using approximately equimolar amounts of the four components and indium trichloride as the Lewis acid, the reactions were lengthy (48 h). The reaction was completed in a straightforward manner within a few hours (1–2 h) when the reaction was carried out at 50 °C using microwave irradiation.⁹ Under these conditions, aliphatic (Table 1, entries 1 and 2) and aromatic (entries 3–7) aldehydes **8a–g** afforded good yields of the desired Ugi adducts **15a–g**.

We then assessed the viability of the one-pot transformation of the Ugi adducts **15a–g** into the desired piperazinohydroisoquinolines **12a–g**. We were pleased to observe that the treatment of **13a–g** using neat formic acid and formaldehyde furnished the desired target molecules **12a–g** in good yields as a 1 : 1 diastereomeric mixture (Scheme 1, Table 1). Thus, under these conditions all processes depicted in Scheme 1, the *N*-Boc and acetal deprotections (**13**), the formation of the cyclic iminium **14**, and the intramolecular Pictet–Spengler process followed by the reductive methylation, generally took place with high efficiency. We then established that the entire sequence of consecutive reactions could be carried out in the same reaction flask simply by evaporating the solvent after the Ugi reaction was completed, and then adding the reactive mixture of H₂CO/HCOOH. Under these conditions, comparable yields of the desired heterocyclic scaffolds **12a–g** were obtained, initiated from the readily available starting materials (Table 1). Furthermore, as an optically pure amino acid **10** was originally used in the Ugi reaction, the new chiral center

Table 1 Synthesis of the piperazinohydroisoquinoline ring system

Entry	Aldehyde R ₂	Ugi adduct yield (%)	Product 12 yield (%)	d.r. ^c
1	8a H	15a (51)	12a (66), ^a (52) ^b	—
2	8b CH ₂ CH ₃	15b (93)	12b (70), ^a (47) ^b	1 : 1
3	8c	15c (82)	12c (88), ^a (60) ^b	1 : 1
4	8d	15d (94)	12d (81), ^a (58) ^b	1 : 1
5	8e	15e (82)	12e (91), ^a (61) ^b	1 : 1
6	8f	15f (82)	12f (69), ^a (55) ^b	1 : 1
7	8g	15g (65)	12g (95), ^a (54) ^b	1 : 1

Conditions: (i) MeOH, InCl₃ (20 mol%), 50 °C, mw, 1–2 h; (ii) HCOOH net, HCOH (37% in water, 17 eq.), 60 °C, 1 h.^a Yield from **15a–g**, the Ugi adduct was purified and then submitted to the H₂CO/HCOOH conditions. ^b Overall yields from **8a–g**, the Ugi adducts were not purified. ^c Determined from the NMR spectra.

formed in the Pictet–Spengler cyclization (**14** → **12**) would be spontaneously fixed by the chiral center already present in the starting material. One of the diastereoisomers of the adduct **12f** was separated and its structure was confirmed by an X-ray analysis (Fig. 2). Interestingly, when a benzaldehyde (**15c–g**) is used in the Ugi reaction, the final products **12c–g** contained the natural product-like A-ring along with the properly functionalized C- α derivative (Scheme 1). Furthermore, when the suitably substituted racemic amino acid **10b**¹⁰ was prepared and submitted to the same reaction sequence under the optimized one-pot conditions, the piperazinohydroisoquinoline ring system **12h** containing a penta-functionalized benzene moiety was obtained

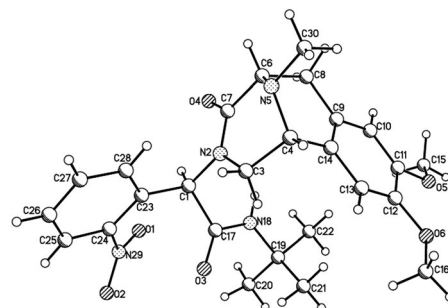
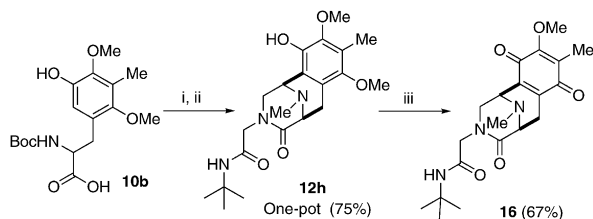


Fig. 2 X-Ray analysis of one of the diastereoisomers of **12f**.¹¹



Scheme 2 Conditions: (i) **11**, **9**, **8a**, MeOH, mw, 50 °C, 50 watts, 2 h. (ii) HCOOH, CH₂O/H₂O 37%, 60 °C, 1 h. (iii) Acetone/water (9/1), DDQ, r.t., 2 h.

in good yields (Scheme 2). As expected the oxidation of this latter product afforded the quinone **16** which represents the complete east-side of several natural products shown in Fig. 1. In principle, the introduction of a methylene group between the A-ring and the B-ring by using different starting materials would give access to the suitably functionalized pentacyclic system of the target natural products (Fig. 1). Efforts to address this issue are currently underway in our laboratory.

In conclusion, a practical protocol for rapid construction of the piperazinohydroisoquinoline motif, containing the requisite functionality present in the tetrahydroisoquinoline natural products family, is described. The synthetic strategy involves a sequential Ugi reaction followed by a Boc-deprotection process and iminium formation with a spontaneous Pictet–Spengler cyclization and finally a reductive *N*-methylation, with all the processes in the two-operation protocol being performed in the same reaction flask.

Notes and references

‡ General procedure for the one-pot reaction. To a mixture of aminoacetaldehydedimethylacetal **9** (41.73 mg, 0.3969 mmol, 1.2 equiv.), (–)-(S)-*N*-Boc-3-(3,4-dimethoxyphenyl) alanine **10** (129.15 mg, 0.3969 mmol, 1.2 equiv.), and *tert*-butylisocyanide **11** (0.037 mL, 0.3308 mmol, 1 equiv.) and InCl₃ (20 mol%) in MeOH anhydrous (1.1 mL) the corresponding aldehyde **8a–g** was added at room temperature (1 equiv.). The resulting solution was heated at 50 °C for 1–2 h, using microwave irradiation. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Then to a solution of this later Ugi adduct crude in formic acid (0.5 mL), 37% solution of formaldehyde in water was added at room temperature (2.4018 mmol, 17 equiv.), and extracted with AcOEt (3 × 5 mL). The mixture was stirred for 1 h at 60 °C. The reaction mixture was washed with water (2 × 5 mL), and saturated aqueous NaHCO₃, and the organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography.

- 1 For a review of these compounds see: J. D. Scott and R. M. Williams, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1669.
- 2 G. J. Aune, T. Furuta and Y. Pommier, *Anti-Cancer Drugs*, 2002, **13**, 545.
- 3 (a) B. J. Wright, C. Chan and S. J. Danishefsky, *J. Nat. Prod.*, 2008, **71**, 409; (b) P. Magnus and K. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12476; (c) S. Obika, Y. Yasui, R. Yanada and Y. Takemoto, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5206; (d) M. H. Todd, C. Ndukabu and P. A. Barlett, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3985.
- 4 (a) Y. Tang and Z. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 7091; (b) W. Jin, S. Metobo and R. M. Williams, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2095; (c) D. Fishlock and R. M. Williams, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 9594; (d) J. W. Lane, Y. Chen and R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12684; (e) S. Lee and S. Park, *J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 50; (f) J. F. Gonzalez, L. Salazar, E. Cuesta and C. Avendaño, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 7447; (g) Y. Chang, T. Sun, M. Chiang, P. Lu, Y. Huang, L. Liang and C. Ong, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 8781; (h) S. Aubry, S. Pellet-Rostaing, B. Fenet and M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1319; (i) G. Vincent, W. Jonatha and R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 3719.
- 5 For a review of Ugi reaction see: (a) A. Domling and I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3168; (b) A. Domling, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17; (c) I. Ugi, *Pure Appl. Chem.*, 2001, **73**, 187; (d) I. Ugi, A. Domling and B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **37**, 647; (e) I. Ugi and A. Domling, in *Combinatorial Chemistry: a practical approach*, ed. H. Fenniri, Oxford University Press, Oxford, 2000, 287–302; (f) I. Akritopoulou-Zanze and S. W. Djuric, *Heterocycles*, 2007, **73**, 125; (g) S. Marcaccini and T. Torroba, *Multicomponent Reactions*, ed. J. Zhu and H. Bienaymé, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005, ch. 2, pp. 33–75.
- 6 For a review of construction of related piperazine scaffolds using a multicomponent reaction see: A. Domling and Y. Huang, *Synthesis*, 2010, 2859.
- 7 For related Ugi/Pictet–Spengler combinations see: L. El Kaim, M. Gageat, L. Gaultier and L. Grimaud, *Synlett*, 2007, 500; R. V. A. Orru, A. Znabet, J. Zonneveld, E. Janssen, F. J. J. De Kanter, M. Helliwell, N. J. Turner and E. Ruijter, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7706; A. Domling, W. Wang and E. Herdtweck, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 770; A. Domling, H. Chao and H. Liu, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 12296; A. Domling and H. Liu, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 6895; A. Domling, W. Wang, S. Ollio and E. Herdtweck, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 637.
- 8 W. Eschweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1905, **38**, 880; H. T. Clarke, H. B. Gillespie and S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 4571.
- 9 Microwave reactions were conducted using a CEM Discover Synthesis™ Unit (CEM Corp., Matthews, NC). <http://www.cem.com/page176.html>.
- 10 For the synthesis of this compound see the ESI†.
- 11 The absolute stereochemistry of this compound was suggested as [1(R)-4(R)-6(S)] on the basis of the use of optically pure (–)-(S)-*N*-Boc-3-(3,4-dimethoxyphenyl) alanine **10** as starting material in the Ugi reaction.

New xanthate-based radical cyclization onto alkynes†

Laurent El Kaïm,^{*a} Laurence Grimaud,^a Luis D. Miranda,^{*b} Emilie Vieu,^a M.-Angeles Cano-Herrera^b and Karel Perez-Labrada^b

Received (in Cambridge, UK) 18th November 2009, Accepted 8th January 2010

First published as an Advance Article on the web 27th January 2010

DOI: 10.1039/b924207d

To bypass the failure of radical cyclization involving a xanthate transfer on alkynes, a new reductive cyclization strategy has been completed with the use of a stoichiometric amount of dilauroyl peroxide in isopropanol. When the starting xanthates are prepared *via* a Ugi 4-component reaction with propargylamine, exomethylene lactams are formed in good yields.

Over the past two decades, xanthates have proved to be very efficient in carbon–carbon bond formation under tin-free radical conditions.¹ On treatment with dilauroyl peroxide (DLP) as a radical initiator, xanthates form radicals which can be trapped by alkenes *via* an inter- or intramolecular process. As observed in most atom-transfer radical reactions, the efficiency of the radical chain is usually controlled by the relative stability of the radicals generated during the cycle: indeed, the radical first formed from the starting xanthate must be of higher thermodynamic stability than the one obtained after the carbon–carbon bond formation step. Following these principles, the radical cyclization of xanthate **1** to form vinylxanthate **C** should be favored by the higher energy of vinyl radical **B**[•] compared to radical **A**[•] (Scheme 1). However, except for some scattered examples,² no radical additions of a xanthate compound onto an alkyne have been reported.

Following our interest in the use of radical reactions as post-condensation transformations after a Ugi four component reaction (Ugi 4CR), we wished to extend our Ugi/xanthate alkene cyclizations³ to similar cascades, using propargylamine as the amine input in the Ugi reaction (Scheme 2). Therefore, the xanthate-containing Ugi adduct **1a** was prepared in 72% isolated yield by a Ugi coupling of chloroacetic acid, *tert*-butyl isocyanide, formaldehyde, and propargylamine followed by treatment of the resulting Ugi adduct with potassium *O*-ethylxanthogenate.

When xanthate **1a** was heated in 1,2-dichloroethane under standard radical conditions with dilauroyl peroxide as initiator (under reflux with addition of 5 mol% of DLP every hour), we isolated no product. Prolonged heating with the overall addition of more than one equivalent of DLP finally led to

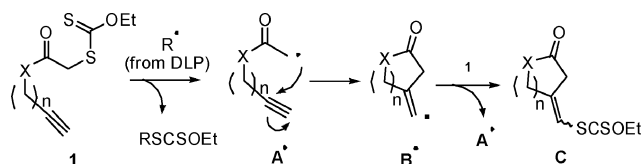
disappearance of the starting xanthate with the formation of a complex mixture.

Considering the efficiency of alkenyl xanthate cyclizations and the reported atom-transfer cyclizations of iodo-,⁴ chloro-⁵ and telluroalkynes,⁶ this failed reaction was rather surprising. Closer inspection of the individual steps of the radical chain process proposed in Scheme 1 suggested that the instability of vinyl xanthates **C** under the conditions of the reaction may account for the lack of cyclization. Indeed, the liberation of sulfur fragments during the attempted cyclization may inhibit the radical chain process. To support this hypothesis, we proposed to circumvent the formation of vinyl xanthate **C** by trapping the intermediate vinyl radical **B**[•] prior to the transfer of the xanthate. Vinyl radicals are known to be highly reactive in S_H2 processes with hydrogen transfer.⁷ In order to suppress the vinyl xanthate synthetic path, we envisioned a rapid reduction of the vinyl radical through the choice of an appropriate solvent with a weak C–H bond. The energy of this bond should be sufficient to obtain a fast reduction of **B**[•] without the prior reduction of the stabilized radical **A**[•].

Our first trials with isopropanol as solvent were inspired by the reported reduction of secondary xanthates with a stoichiometric amount of DLP in this solvent.⁸ When we treated **1a** with DLP (1 equiv.) in refluxing isopropanol, we were delighted to observe the expected formation of the lactam **2a** in 68% isolated yield (Table 1, entry 1).

Several xanthates **1** prepared from propargylamine behaved similarly, forming lactams **2** in moderate to good yields (Table 1, entries 2–5).⁹ With cyclopentanone as the carbonyl component in the Ugi reaction (Table 1, entries 3,4), reasonable yields could be obtained only under microwave irradiation. In the case of **1c**, the microwave effect was impressive as the chloro Ugi intermediate was obtained in quantitative yield within a few minutes whereas the standard Ugi reaction conditions (MeOH, rt) gave less than 20% isolated yield after several days.

To test the generality of this radical cyclization, less complex alkyne amides were prepared by a three-step procedure involving the propargylation of primary amines, followed by the treatment with chloroacetyl chloride and potassium xanthogenate (Scheme 3). The resulting amides were then treated with

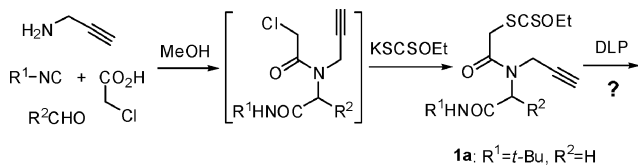


Scheme 1 Proposed radical chain cyclization of xanthates onto alkynes.

^a Laboratoire Chimie et Procédés, UMR 7652, Ecole Nationale Supérieure des Techniques Avancées, 32 Bd Victor, 75015 Paris, France. E-mail: laurent.elkaim@ensta.fr; Fax: +33 145528322; Tel: +33 145525537

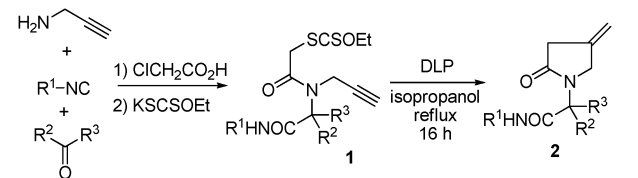
^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México D. F. 04510, México. E-mail: lmiranda@servidor.unam.mx; Fax: +52 5556162217; Tel: +52 5556224440

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures and data for the preparation of xanthates **1**, and lactams **2** and **4**. See DOI: 10.1039/b924207d



Scheme 2 Ugi access to starting alkynyl xanthates.

Table 1 Alkyne radical cyclization of xanthate substituted Ugi adducts

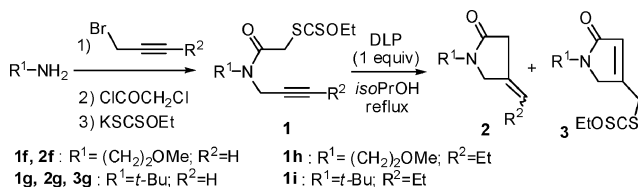


Entry	Starting materials		Ugi adduct 1 (yield)	Lactam 2 (yield)
	R ¹ NC	R ² R ³ CO		
1	<i>t</i> -BuNC	CH ₂ O	1a (72%)	2a (68%)
2	<i>t</i> -BuNC	CH ₃ CH ₂ CHO	1b (70%)	2b (88%)
3	<i>t</i> -BuNC	(CH ₂) ₄ CO	1c (99%) ^a	2c (55%)
4		(CH ₂) ₄ CO	1d (50%) ^a	2d (62%)
5		<i>p</i> -MeOPhCHO	1e (40%)	2e (60%)

^a The Ugi step was performed under microwave irradiation (90 °C, 50 W, 5 min in MeOH).

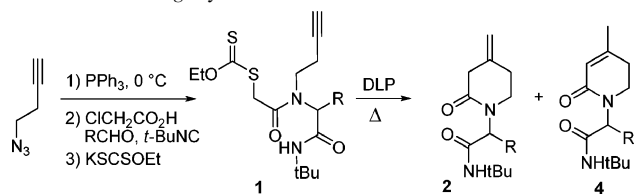
DLP in isopropanol. As observed with former Ugi adducts, amides **1f** and **1g** gave the corresponding methylene lactams **2f** and **2g**, but in much lower isolated yields (44% and 45%, respectively). In the case of **1g**, a new xanthate **3g** was formed as a side product with a low 8% isolated yield. Its formation is probably associated with a xanthate transfer onto the transient vinyl radical, followed by a migration of the double bond. The highest yields obtained with the bulkier *N*-substituted Ugi starting xanthates may be explained by a reduced efficiency of the bimolecular xanthate transfer. When the substituted alkynes **1h** and **1i** were submitted to the same reaction conditions, we failed to isolate the expected lactams from the resulting complex mixture.

We next turned our attention to the related 6-*exo-dig* cyclizations. Starting materials **1j–l** were prepared according to a Staudinger/aza-Wittig/Ugi procedure¹⁰ using homopropargylazide as the precursor for the amino component. When the resulting amides were treated with DLP, the expected lactams were obtained in moderate yields (Table 2).



Scheme 3 Additional 5-*exo-dig* cyclization of xanthate amides.

Table 2 6-*exo-dig*-Cyclization of xanthate amides



Entry	R	Ugi adduct 1 (% yield)	Lactam	
			2 (% yield)	4 (% yield)
1	H	1j (45%)	2j (68%)	4j (0)
2	Et	1k (60%)	—	4k (58%)
3	<i>p</i> -OMePh	1l (50%)	2l (43%)	4l (0)

In the case of the starting amide **1k**, the conjugated piperidinone **4k** was obtained as the sole isolated isomer (entry 2, Table 2). The related piperidones **4j** and **4l** were obtained directly from their starting xanthates in 40% and 30% isolated yields, respectively, if a catalytic amount of DBU was added after the radical cyclization step, followed by refluxing of the resulting mixtures for three hours.

Stimulated by the improvements observed when the Ugi reaction of ketones was performed under microwave conditions (Table 1, entries 3–4), we also examined the effect of microwaves on the radical cyclization. The irradiation of xanthates **1c** and **1d** with DLP in isopropanol using a programmed temperature of 90 °C (50 W) significantly improved both yields (61% for **2c** and 77% for **2d**). A much faster reaction (completion within 20 min) due to a higher local temperature was beneficial in reducing the decomposition and rearrangement of the methylene lactams.

In conclusion, we have devised a new strategy for the radical addition of xanthates to alkynes. This new reductive cyclization finds its place among the reported xanthate radical reactions using stoichiometric amounts of DLP.¹¹ The comparison with the xanthate addition to aromatic rings is notable. A large amount of DLP was used to oxidize cyclohexadienyl radicals which were not otherwise reactive enough in the xanthate transfer reaction, whereas with alkynes in this study, similar conditions suppressed the formation of a too reactive vinyl xanthate. Finally, the use of the Ugi reaction in forming starting substrates for the study of new reactions is of great interest.¹² Further couplings between multicomponent reactions and radical processes are still under study in our research groups.¹³

This work was made possible by a grant from CONACYT (82643) and DINPO (00044/05).

Notes and references

- For recent reviews, see: (a) S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 205B. Quietlet-Sire and S. Z. Zard, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 6002–6016; B. Quietlet-Sire and S. Z. Zard, *Top. Curr. Chem.*, 2006, **264**, 201–236; S. Z. Zard, in *Radicals in Organic Synthesis*, ed. P. Renaud and M. P. Sibi, Wiley-VCH, Weinheim, 2001, vol. 1, pp. 90–108; S. Z. Zard, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 672–685.
- B. Quietlet-Sire and S. Z. Zard, private communication; N. Legrand, *PhD dissertation*, Ecole Polytechnique, Palaiseau, France, 2001.

- 3 L. El Kaim, L. Grimaud, L. D. Miranda and E. Vieu, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8259.
- 4 D. P. Curran, M. H. Chen and D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 6265; D. P. Curran and C.-T. Chang, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3140; R. Yanada, Y. Koh, N. Nishimori, A. Matsumura, S. Obika, H. Mitsuya, N. Fujii and Y. Takemoto, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2417.
- 5 J. H. Udding, K. C. J. M. Tuij, M. N. A. vanZenden, H. Hiemstra and W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 1993; A. J. Clark, G. M. Battle and A. Bridge, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1999.
- 6 L. Engman and V. Gupta, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 157.
- 7 For some reactions of alkenyl radicals see: F. Dénès, F. Beauflis and P. Renaud, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4375; N. J. Bennett, J. C. Prodger and G. Pattenden, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 6216; D. Melandri, P. C. Montevecchi and M. L. Navacchia, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 12227; R. Andrukiewicz, R. Loska, V. Prisyahnyuk and K. Stalinski, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 1552.
- 8 A. Liard, B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 5877.
- 9 **Typical experimental procedure given for xanthate 1b:** to a 1 M solution of propionaldehyde (1 mmol) in methanol were successively added propargylamine (1 mmol), chloroacetic acid (1 mmol) and *tert*-butylisocyanide (1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then, potassium *O*-ethylxanthogenate was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Extraction, removal of the solvent, and purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether–diethyl ether, 30:70) gave **1b** (70% yield) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.98 (br s, 1H, NH), 4.82 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.65 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.31 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 4.30 (dd, 2H, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 2.38 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz), 1.98–1.95 (m, 1H), 1.76–1.74 (m, 1H), 1.38 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (s, 9H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 214.58, 169.43, 168.70, 79.37, 73.74, 70.83, 59.98, 52.01, 39.54, 35.05, 29.02, 21.90, 14.18, 11.07. IR (thin film) 3267, 2964, 1645, 1382, 1187, 1086 cm^{-1} . HRMS calcd. 358.1385, found 358.1380. **Typical experimental procedure given for radical cyclization of 1b:** to a degassed solution of xanthate adduct **1b** (0.5 mmol) in isopropanol (25 ml) heated at reflux under argon was added dilauroyl peroxide (0.5 mmol) and the mixture was heated for 16 h. Removal of the solvent and purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether–diethyl ether, 30:70) gave **2b** (88% yield) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.88 (br s, 1H), 5.13 (pent., 2H, $J = 2.4$ Hz), 4.39 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J = 2.4, 14.2$ Hz), 4.02 (dd, 1H, $J = 2.4, 14.2$ Hz), 3.20–3.18 (m, 2H), 1.96–1.93 (m, 1H), 1.70–1.68 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 173.95, 169.26, 136.92, 110.05, 57.44, 51.81, 49.92, 37.97, 29.10, 21.54, 11.89. IR (thin film) 2945, 1678, 1543, 1456, 1230, 1012 cm^{-1} . HRMS calcd. 238.1681, found 238.1678.
- 10 M. S. M. Timmer, M. D. P. Risseeuw, M. Verdoes, D. V. Filipov, J. R. Plaisier, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft and J. H. van Boom, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 177.
- 11 F. Gagosz and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2655; F. Barbier, F. Pautrat, B. Quiclet-Sire, B. Sortais and S. Z. Zard, *Synlett*, 2002, 811; B. Quiclet-Sire, B. Sortais and S. Z. Zard, *Chem. Commun.*, 2002, 1692; G. Binot and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 7503; N. Cholleton and S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7295; E. Bacqué, M. El Qacemi and S. Z. Zard, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3671; A. Cordero-Vargas, B. Quiclet-Sire and S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 4432; Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jimenez-Montano and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2003, 2316.
- 12 For some reviews, see: A. Dömling and I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3168; H. Bienaymé, C. Hulme, G. Odon and P. Schmitt, *Chem.–Eur. J.*, 2000, **6**, 3321; I. Ugi, B. Werner and A. Dömling, *Molecules*, 2003, **8**, 53; A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, **6**, 306; *Multicomponent Reactions*, ed. J. Zhu and H. Bienaymé, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; A. Dömling, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17–89.
- 13 L. El Kaim, L. Grimaud and E. Vieu, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4171.