

SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI  
MEDIANTE LA REACCIÓN DE CATELLANI

JENNIFER ROCIO MUÑOZ PABON

UNIVERSIDAD DE NARIÑO

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Programa Académico de Química

San Juan de Pasto

2018

SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS A PARTIR DE ADUCTOS DE UGI  
MEDIANTE LA REACCIÓN DE CATELLANI

JENNIFER ROCIO MUÑOZ PABON

Trabajo de grado presentado como requisito parcial  
para optar el título de Químico

Director

Luis Ángel Polindara García

Doctor en Ciencias Químicas

Universidad Nacional Autónoma de México

Co-director

Silvia del Tránsito Cruz Sánchez

Doctora en Ciencias Químicas

Universidad de Nariño

UNIVERSIDAD DE NARIÑO

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Programa Académico de Química

San Juan de Pasto

2018

Las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo de grado son responsabilidad exclusiva del autor.

Artículo 1° del acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1996, emanado por el Honorable Concejo Superior de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Luis Ángel Polindara García  
Director

Silvia del Tránsito Cruz Sánchez  
Co-directora

Henry Escobar  
Jurado

Henry Insuasty  
Jurado

San Juan de Pasto, 31 de mayo de 2018

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por bendecirme y permitirme culminar una etapa más de mi vida. A mis padres y a mis hermanos por su apoyo incondicional y consejos a lo largo de mi vida, sobre todo por sus palabras y fortaleza brindadas en la distancia.

A Rocío Pabón y José Pabón, quienes me han demostrado que la familia más que sangre es lealtad. A Víctor Palacios, quién con esfuerzos personales, detalles y apoyo logró conquistarme e impulsarme a ser cada vez mejor.

A Diego Madroño por ser la persona quien me contacto con mi director para poder realizar mi parte experimental en la UNAM.

A mis compañeros, con quienes compartí muchos momentos de risa y sufrimiento, en especial a Oscar Coral por su apoyo y Natalia Delgado por su amistad en todo el tiempo a pesar de toda circunstancia.

Al Dr. Luis Ángel Polindara por brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, pero sobre todo por su apoyo en todo el sentido de la palabra durante el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Silvia Sánchez por su apoyo, asesoría y consejos a lo largo del estudio.

A mis compañeros del laboratorio 2-3 del Instituto de Química UNAM, quienes no solo fueron apoyo académico sino personal.

Finalmente, a la Universidad de Nariño porque gracias a ella pude demostrar mis conocimientos y a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ejecutar mis estudios y culminar con mi tesis y a DGAPA-UNAM (PAPIIT = IA200817) por el apoyo financiero para el presente proyecto.

Agradecimientos a los técnicos académicos:

B. Quiróz, Ma. Paz Orta, R. Patiño, E. Huerta, H. García-Rios, Ma. C. García, L. Velasco, F. Pérez Florez.

## RESUMEN

Las tetrahydroisoquinolinas son una clase de compuestos heterocíclicos de gran interés debido a que se encuentran comúnmente en productos bioactivos de origen natural y moléculas con potencial farmacéutico, las cuales han sido usadas como antihipertensivos, contra el tratamiento de Parkinson y Alzheimer, además de servir como bloqueadores de receptores adrenérgicos y actividad antiglioma,<sup>1</sup> es decir, que puede evitar la propagación de masas anormales de tejido en el cerebro o en la medula espinal.<sup>2</sup>

Los métodos de síntesis comunes para obtener estos compuestos incluyen ciclaciones tales como las reacciones de Pictet-Spengler y Bischler-Napieralski.<sup>1</sup> Debido al creciente interés en la construcción de éste tipo de moléculas mediante condiciones de reacción suaves, se ha intensificado la investigación en torno al desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan la exploración del espacio químico estructural de manera acelerada. Entre éstas nuevas metodologías se incluyen las reacciones tipo Friedel-Crafts promovidas por ácidos de Lewis y estrategias de activación de C-H como la reacción de Catellani,<sup>3</sup> la cual permite la activación del enlace C(sp<sup>2</sup>)-H mediante catálisis con Pd (Esquema 1).

Una alternativa para lograr esta diversidad estructural está enfocada en el uso de reacciones de multicomponentes, como la reacción de Ugi (U-4CR).<sup>4</sup> Esta importante transformación, permite la síntesis de moléculas altamente funcionalizadas mediante una reacción entre un ácido carboxílico, un aldehído, una amina y un isonitrilo para formar un aducto de Ugi de tipo peptídico.

El presente trabajo reporta la síntesis de un aducto de Ugi modelo **5b-d**, obtenido a partir la reacción entre el aldehído **1a-b**, la amina **2a-c**, el ácido carboxílico **3a-b** y el *tert*-butilisonitrilo **4**. Posteriormente, los aductos de Ugi **5b-d** se convirtieron al compuesto halogenado **6a**, **6c'** y **6d**, los cuales a excepción del aducto **6c'**, se evaluaron como plataforma para la construcción de tetrahydroisoquinolinas **7a-b**

---

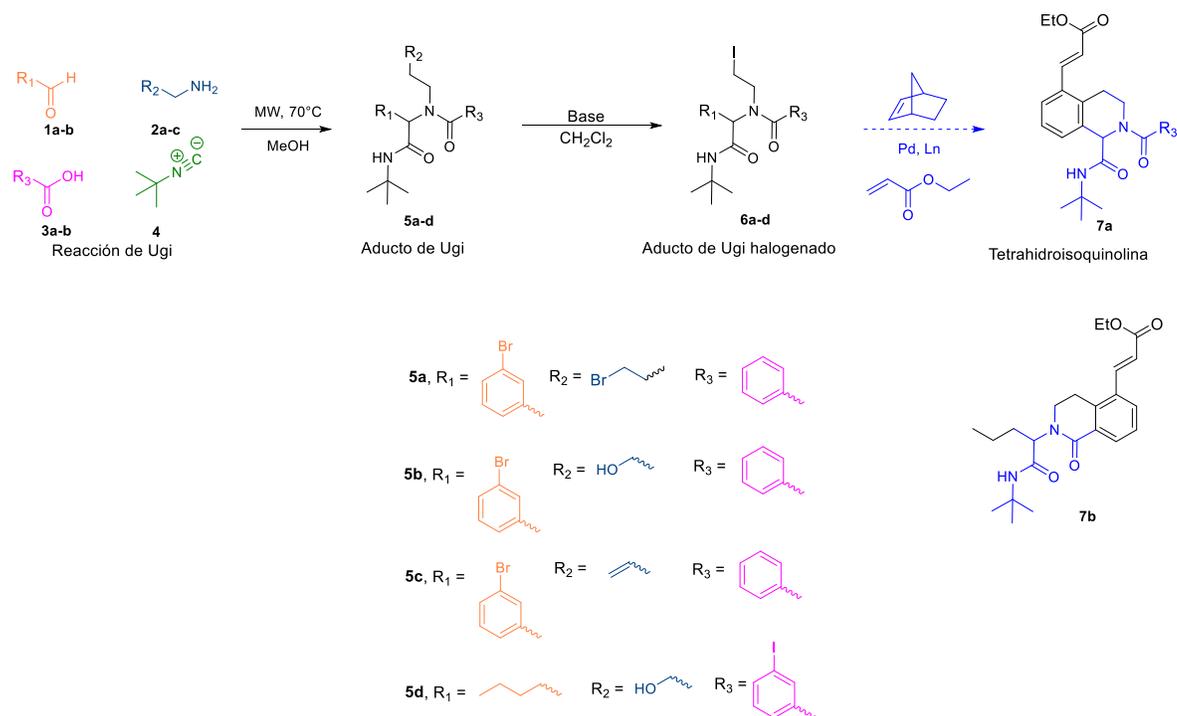
<sup>1</sup> Thansandote, P., Gouliaras, C., Lautens, M., Street, G. & Msh, C. A Rapid Approach to the Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydroisoquinolines. *J.Org. Chem* **74**, 1791–1793 (2009).

<sup>2</sup> Wenner, W. 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline derivatives with antihypertensive properties. *J. Med. Chem.* **8**, 125–126 (1965).

<sup>3</sup> Davies, S. G. *et al.* Trading N and O. Part 3: Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines from  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino esters. *Tetrahedron* **72**, 2139–2163 (2016).

<sup>4</sup> Domling, A., Stinbrückner, C. Recent developments in isocyanide-based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem. Rev.* **106**, 17–89 (2006).

mediante un proceso de activación C(sp<sup>2</sup>)-H mediada por paladio (Reacción de Catellani) (Esquema 1). Los aductos de Ugi fueron caracterizados por medio de espectroscopia de infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H), carbono (RMN <sup>13</sup>C) y espectrometría de Masas (EM).



**Esquema 1.** Síntesis de los aductos de Ugi modelo **6a**, **6c** y **6d** y evaluación en la obtención de tetrahidroisoquinolinas **7a-b**. Fuente: Esta investigación.

**Palabras clave:** Aducto de Ugi, Catellani, activación C-H, tetrahidroisoquinolina

## ABSTRACT

Tetrahydroisoquinolines are an important class of bioactive heterocyclic compounds commonly found in natural products and non-natural molecules with pharmaceutical potential, which have been used as antihypertensive, against the Parkinson's and Alzheimer's disease, besides serving as blockers of adrenergic receptors and antiglioma activity by preventing the spread of abnormal masses of tissue in the brain or spinal cord.

Common synthetic methods to access these compounds include the use of intramolecular cyclizations process such as the Pictet-Spengler and Bischler-Napieralski reactions. Due to the increasing interest in the construction of this type of molecules through mild reaction conditions, the development of new synthetic methods that allow the exploration of the chemical space in an accelerated way are desired. These new methodologies include the Friedel-Crafts-type reactions promoted by Lewis acids and CH bond activation strategies such as the Catellani reaction, which allows the activation of the C(sp<sup>2</sup>)-H bond by means of Pd catalysis (Scheme 1).

Currently, an alternative to achieve this structural diversity is focused on the use of multicomponent reactions, such as the Ugi reaction (U-4CR). This important transformation allows the synthesis of highly functionalized molecules by coupling a carboxylic acid, an aldehyde, an amine and an isocyanide to form a peptide-type Ugi adduct.

The present work reports the synthesis of an adduct of Ugi model **5b-d**, obtained from the reaction between aldehyde **1a-b**, amine **2a-c**, carboxylic acid **3a-b** and *tert*-butylisocyanide **4**. Subsequently, the adduct **5b-d** was converted to the corresponding halogenated compound **6a**, **6c'** and **6d** and then evaluated except for **6c'** as a platform for the construction of tetrahydroisoquinolines **7a-b** by means of a palladium-mediated C(sp<sup>2</sup>)-H bond activation process (Catellani reaction) (Scheme 1). The adducts of Ugi were characterized by infrared spectroscopy (IR), proton and carbon nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR) and mass spectrometry (MS).

**Keywords:** Ugi adduct, Catellani, activation C-H, tetrahydroisoquinoline

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	17
2. OBJETIVOS.....	20
2.1 GENERAL.....	20
2.2 ESPECÍFICOS.....	20
3. ESTADO DEL ARTE.....	20
3.1 REACCIÓN MULTICOMPONENTE (MCRs).....	21
3.2 REACCIONES MULTICOMPONENTES BASADAS EN ISONITRILOS.....	24
3.2.1 REACCIÓN DE PASSERINI.....	24
3.2.2 REACCION DE UGI.....	25
3.3 TETRAHIDROISOQUINOLINAS (THIQ).....	29
3.3.1 SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS (THIQ).....	31
3.3.1.1 REACCIÓN DE BISCHLER-NAPIERALSKI.....	31
3.3.1.2 REACCIÓN DE PICTET-SPENGLER.....	32
3.3.2 REACCIÓN DE CATELLANI.....	34
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	42
4.1 Síntesis del aducto de Ugi modelo 5a.....	42
4.2 Síntesis del aducto de Ugi modelo 5b.....	44
4.3 Síntesis del aducto de Ugi modelo 6a.....	51
4.4 Evaluación de la reacción de Catellani a partir del yoduro de alquilo 6a.....	62
4.5 Síntesis del aducto de Ugi modelo 5c.....	63
4.6 Síntesis del yoduro del alquilo 6c' mediante un proceso de yodoazidación.....	70
4.7 Síntesis del aducto de Ugi modelo 5d.....	78
4.8 Síntesis del yoduro de alquilo modelo 6d.....	82
4.9 Evaluación de la reacción de Catellani a partir del yoduro de alquilo 6d.....	85
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	88
CONCLUSIONES.....	91
RECOMENDACIONES.....	92
ANEXOS.....	98

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tetrahydroisoquinolinas de importancia biológica. Adaptado de la referencia 5.	17
Figura 2. Representación de una reacción multicomponente. Adaptado de la referencia 12.	21
Figura 3. Tetrahydroisoquinolinas 63-69 de importancia biológica. Adaptado de las referencias 26,27 y 28.	30
Figura 4. Estructuras de linorexepina 129, etopósido 130 y podofilotoxina 131. Adaptado de la referencia 36.	39
Figura 5. Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del aducto de Ugi modelo 5b. Fuente: esta investigación.	46
Figura 6. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para el aducto de Ugi modelo 5b. Fuente: esta investigación.	47
Figura 7. Espectro de masas (DART) para el aducto de Ugi modelo 5b. Fuente: esta investigación.	48
Figura 8. Espectro de IR para el aducto de Ugi modelo 5b. Fuente: esta investigación.	49
Figura 9. Espectro RMN $^1\text{H}$ (700 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para el aducto de Ugi halogenado 6a. Fuente: esta investigación.	53
Figura 10. Espectro RMN $^{13}\text{C}$ (175 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para el aducto de Ugi modelo 6a. Fuente: esta investigación.	54
Figura 11. Espectro de masas (DART) de alta resolución para el yoduro de alquilo 6a. Fuente: esta investigación.	55
Figura 12. Espectro de IR para el aducto Ugi modelo 6a. Fuente: esta investigación.	56
Figura 13. Reactividad del yodo. Adaptado de la referencia 47.	62
Figura 14. Espectro RMN $^1\text{H}$ (700 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo 5c. Fuente: esta investigación.	65
Figura 15. Espectro RMN $^{13}\text{C}$ (175 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo 5c. Fuente: esta investigación.	66
Figura 16. Espectro HSQC para el aducto de Ugi modelo 5c. Fuente: esta investigación.	67
Figura 17. Espectro HMBC del aducto de Ugi modelo 5c. Fuente: esta investigación.	68
Figura 18. Espectro de masas de baja resolución (DART) para el aducto de Ugi modelo 5c. Fuente: esta investigación.	69
Figura 19. Espectro de RMN $^1\text{H}$ (700 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo 6c'. Fuente: esta investigación.	71
Figura 20. Espectro RMN $^{13}\text{C}$ (175 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo 6c'. Fuente: esta investigación.	72
Figura 21. Espectro DEPT 90 y 135 del aducto de Ugi modelo 6c'. Fuente: esta investigación.	74
Figura 22. Espectro HSQC para el aducto de Ugi modelo 6c'. Fuente: esta investigación.	75
Figura 23. Espectro HMBC para el aducto de Ugi modelo 6c'. Fuente: esta investigación.	76

Figura 24. Espectro masas de alta resolución (DART) del aducto de Ugi modelo 6c` . Fuente: esta investigación. ....	77
Figura 25. Espectro masas (DART) para el aducto de Ugi modelo 5d. Fuente: esta investigación. ....	80
Figura 26. Espectro IR (KBr) del aducto de Ugi modelo 5d. Fuente: esta investigación....	82
Figura 27. Espectro masas (DART) para el aducto de Ugi modelo 6d. Fuente: esta investigación. ....	84
Figura 28. Espectro de masas (DART <sup>+</sup> ) e IR (KBr) para el aducto de Ugi 6d. Fuente: esta investigación. ....	85

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de los aductos de Ugi modelo 6a, 6c` y 6d y evaluación en la obtención de tetrahidroisoquinolinas 7a-b. Fuente: Esta investigación.....	7
Esquema 2. Reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 12.....	19
Esquema 3. Síntesis de la Trigonoliimina A 18. Adaptado de la referencia 17. ....	23
Esquema 4. Reacción de Hantzsch. Adaptado de la referencia 16.....	23
Esquema 5. Estructuras resonantes propuestas para un isonitrilo. Adaptado de la referencia 18. ....	24
Esquema 6. Primera síntesis de isocianuros reportada por Lieke. Adaptado de la referencia 19. ....	24
Esquema 7. Reacción de Passerini. Adaptado de la referencia 19.....	25
Esquema 8. Mecanismos propuestos para la reacción de Ugi-4CR. Adaptado de la referencia 20.....	26
Esquema 9. Síntesis de indoles sustituidos 44 vía un proceso Ugi-Heck. Adaptado de la referencia 21.....	27
Esquema 10. Síntesis de $\beta$ -lactamas 48 mediante una reacción de Ugi. Adaptado de la referencia 22.....	27
Esquema 11. Síntesis lactamas bicíclicas 53 a partir de un proceso Ugi / RCM / Heck. Adaptado de la referencia 23.....	28
Esquema 12. Síntesis de la ecteinascidina 743 (59). Adaptado de la referencia 24. ....	28
Esquema 13. Diferentes post-transformaciones del aducto de Ugi 60 empleando metales de transición. Adaptado de la referencia 25. ....	29
Esquema 14. Reacción de Bischler-Napieralski. Adaptado de la referencia 30.....	31
Esquema 15. Segunda parte de la reacción de Bischler-Napieralski. Adaptado de la referencia 31.....	32
Esquema 16. Síntesis de tetrahidroisoquinolinas empleando la reacción de Pictet-Spengler. Adaptado de la referencia 32.....	33
Esquema 17. Síntesis de tetrahidroisoquinolinas 89 a partir de $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoésteres 87. Adaptado de la referencia 32. ....	33
Esquema 18. Síntesis de tetrahidroisoquinolinas sustituidas 94 a través de la reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 33. ....	34
Esquema 19. Mecanismo de la reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 33.....	36
Esquema 20. Primeras modificaciones de la reacción de Catellani por el grupo Lautens. Adaptado de la referencia 33.....	37
Esquema 21. Formación de 4-benzoxepinas 2,5-disustituidas 124. Adaptado de la referencia 33.....	38
Esquema 22. Reacción de tres componentes para la formación de oxacíclos 128. Adaptado de la referencia 33.....	38
Esquema 23. Obtención de (+)-Linoxepina 129 por medio de la reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 36.....	40
Esquema 24. Síntesis del aducto de Ugi modelo 5b. Fuente: Esta investigación.....	44

Esquema 25. Síntesis de yoduro de alquilo 6a empleando las condiciones de Appel. Fuente: esta investigación. ....	52
Esquema 26. Mecanismo propuesto para la sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de yodo en la obtención del aducto 6a. Adaptado de la referencia 43.....	58
Esquema 27. Sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo por un átomo de yodo para la obtención del aducto halogenado 6a. Fuente: esta investigación.....	59
Esquema 28. Sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo por un átomo de yodo por medio de condiciones mecanoquímicas libres de disolvente. Fuente: esta investigación.....	60
Esquema 29. Metodologías para sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de Br en la obtención de un aducto de Ugi halogenado 6b a partir de 5b. Fuente: esta investigación.	61
Esquema 30. Nuevo aducto de Ugi modelo 5c y su respectiva tetrahidroisoquinolina 7b. Fuente: esta investigación. ....	63
Esquema 31. Formación inesperada del regioisómero 6c'. Fuente: esta investigación. ...	70
Esquema 32. Mecanismo propuesto para el proceso de yodoazidación de un alqueno. Adaptado de la referencia 48. ....	78
Esquema 33. Síntesis del aducto de Ugi alterno 6d y su empleo en la obtención de una tetrahidroisoquinolin-2-ona 7b. Fuente: esta investigación. ....	79
Esquema 34. Síntesis del aducto de Ugi 5d alterno. Fuente: esta investigación. ....	79
Esquema 35. Fragmentaciones del aducto de Ugi modelo 5d. Fuente: esta investigación. .....	81
Esquema 36. Síntesis del yoduro de alquilo modelo 6d. Fuente: esta investigación. ....	83
Esquema 37. Fragmentaciones del aducto de Ugi modelo 6d. Fuente: esta investigación. .....	84

## Tablas

Tabla 1. Evaluación preliminar para la síntesis del aducto de Ugi 5a. ....	43
Tabla 2. Evaluación de otros parámetros en la síntesis del aducto de Ugi modelo 5b siguiendo el protocolo 2. ....	50
Tabla 3. Condiciones de reacción para la obtención del aducto halogenado 6a.....	56
Tabla 4. Resumen de la exploración del proceso de ciclación del aducto de Ugi 6a. ....	62
Tabla 5. Influencia del disolvente en la obtención del aducto de Ugi modelo 5c. ....	64
Tabla 6. Relaciones de carbono y protón de acuerdo a espectro HMBC (Figura 17). ....	68
Tabla 7. Relaciones Carbono e Hidrógeno respecto al espectro HMBC (Figura 23). ....	76
Tabla 8. Resumen de la exploración del proceso de ciclación del aducto de Ugi 6d. ....	86

## GLOSARIO

**Molienda Mecanoquímica:** Proceso en el cual se disminuye el tamaño de partícula de los compuestos y se incrementa su energía superficial, cuando una partícula se fractura se rompe su estructura y se satura la estructura de defectos cristalinos, donde se espera que las superficies de las nuevas partículas se encuentren en un estado inestable. Tal inestabilidad de las superficies creadas les confiere una alta reactividad. Este proceso se lleva a cabo mediante el equipo Ball-mill.

**Calentamiento por microondas:** Fenómeno ejecutado por la rápida reorientación de las moléculas con dipolo permanente, cuando se someten a este tipo de radiación, lo cual ocasiona un calentamiento intenso en más de 10 °C por segundo. La radiación microondas no afecta a la energía de activación, pero proporciona la suficiente energía (casi de forma instantánea) para completar la reacción más rápido y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.

**Reacciones Multicomponente:** Transformaciones donde al menos tres o más reactivos, que son fácilmente asequibles, se combinan entre sí en un mismo reactor, para generar un producto que incorpora partes estructurales de cada uno de ellos. La importancia de las RMC, las cuales como ya se mencionó, forman un gran número de enlaces en un único paso con lo cual se acercan a los criterios de síntesis "ideal".

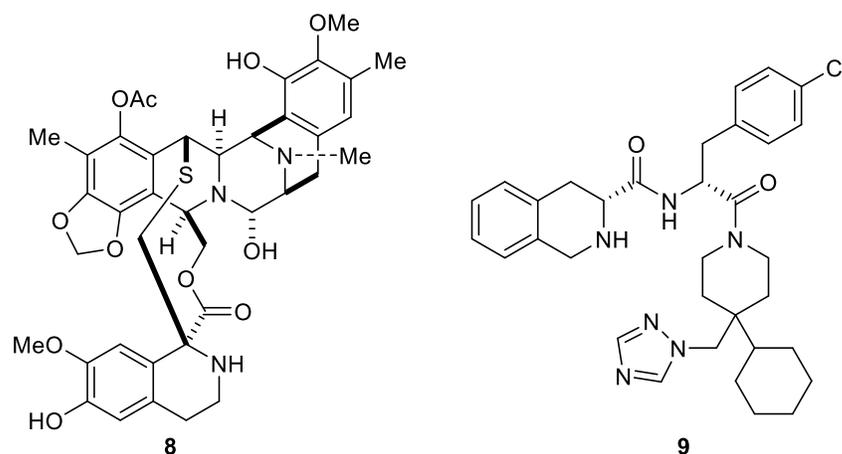
**Reacción de Catellani:** Reacción entre yoduros de arilo, haluros de alquilo o arilo y numerosos agentes de terminación disponibles que proporcionan selectivamente compuestos aromáticos polifuncionalizados en presencia de un catalizador de paladio, norborneno y una base inorgánica en una reacción one-pot.

## ABREVIATURAS

%	Porcentaje
H	Horas
Anh	Anhídrido
AcOEt	Acetato de etilo
Ball-mill	Equipo de molienda mecanoquímica
3-CRs	Reacción de tres componentes
CCD	Cromatografía de capa delgada
CO <sub>2</sub> Et	Acetato de etilo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CCF	Columna de cromatografía flash
DART	Análisis directo en tiempo real
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
DHP	3,4-Dihidro-2H-pirano
EM	Espectrometría de Masas
eq.	Equivalente
HDAC	Histona deacetilasa
Hex	Hexano
IR	Infrarrojo
InCl <sub>3</sub>	Tricloruro de indio
INEPT	Núcleos insensibles potenciados por transferencia de polarización
MM	Molienda Mecanoquímica
min	Minutos
MeOH	Metanol
MeTHIQ	1-Metiltetrahidroisoquinolina
MCRs	Reacción multicomponente
MW	Microondas
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaI	Yoduro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
Pd	Paladio
PPTS	p-Toluensulfonato de piridinio
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
U-4CR	Reacción de multicomponentes de Ugi
W	Watts

## 1. INTRODUCCIÓN

Las tetrahydroisoquinolinas son compuestos heterocíclicos presentes en diversos productos naturales como la ecteinascidina 743 **8** (Agente antineoplásico), además de moléculas de interés farmacéutico de origen sintético como la *N*-[(3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinio-3-ilcarbonil]-(1*R*)-1-(4-clorobencil)-2-[4-ciclohexil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-2-oxoetilamina **9** desarrollada por Merck, la cual tiene propiedades biológicas en el tratamiento de disfunciones sexuales en humanos (Figura 1).<sup>5</sup> En recientes estudios, estos compuestos se ensayaron en cuanto a su capacidad para inhibir histona deacetilasa HDAC 1, 3 y 6, además de su capacidad para inhibir la proliferación de un panel de líneas celulares de cáncer.<sup>6</sup>



**Figura 1.** Tetrahydroisoquinolinas de importancia biológica. Adaptado de la referencia 5.

Actualmente, la búsqueda de nuevos productos de interés biológico o industrial ha impulsado el desarrollo e implementación de nuevas metodologías sintéticas que permitan acceder de manera rápida, económica y amigable con el medio ambiente

<sup>5</sup> Trevor J. Hallam, Carl Spana, Dennis C. Earle, Annette M. Shadiack & Shubh D. Sharma. (2007). Melanocortins in the Treatment of Male and Female Sexual Dysfunction. *Curr. Top. Med. Chem.* **7**(11), 1137–1144.

<sup>6</sup> Chen, D. (2016). Tetrahydroisoquinolines as novel histone deacetylase inhibitors for treatment of cancer. *Acta Pharm. Sin. B* **6**(1), 93–99.

(química verde) a grandes bibliotecas de compuestos mediante el concepto de química combinatoria.

Entre las metodologías de mayor éxito en esta área se encuentra la reacción de multicomponentes, en donde tres o más reactivos son combinados en una sola operación química para generar productos que incorporan porciones sustanciales de todos los componentes.

Una de las transformaciones más importantes y versátiles es la reacción de multicomponentes de Ugi-4CR. Esta reacción ha sido ampliamente explorada y hasta la fecha se han descrito un sinnúmero de aplicaciones prácticas.<sup>7-8</sup>

La facilidad con que se lleva a cabo la reacción hace de esta herramienta una alternativa para minimizar tiempos de reacción en la construcción de moléculas complejas, las cuales pueden seguir siendo funcionalizadas para aumentar aún más su complejidad, aportando de ésta manera al conocimiento de nuevas moléculas con posibles aplicaciones biológicas o industriales.<sup>4</sup>

En la actualidad, se investigan metodologías que permitan combinar el concepto de química combinatoria y procesos modernos como la funcionalización de enlaces C-(sp<sup>3</sup>, sp<sup>2</sup>)-H. Los avances recientes en química organometálica, han permitido abrir nuevas posibilidades en torno a este tipo de activaciones mediante el uso de metales de transición como el Rh, Ru, Cu, Pd, Ir y Au, los cuales han demostrado tener un gran alcance en cuanto a aplicaciones en moléculas orgánicas complejas. En un caso específico, la activación de enlaces C-(sp<sup>2</sup>)-H mediante catálisis por paladio se proyecta como una poderosa alternativa para la generación de enlaces C-C, C-O, C-N y C-X (halógeno), experimentando un rápido crecimiento en los últimos años. Un amplio número de investigaciones se han centrado en la generación de enlaces C-C usando diferentes modos de catálisis como Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>0</sup>, Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>, Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> y Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup>,<sup>9-10-11</sup> tal es el caso de la reacción de Catellani.

---

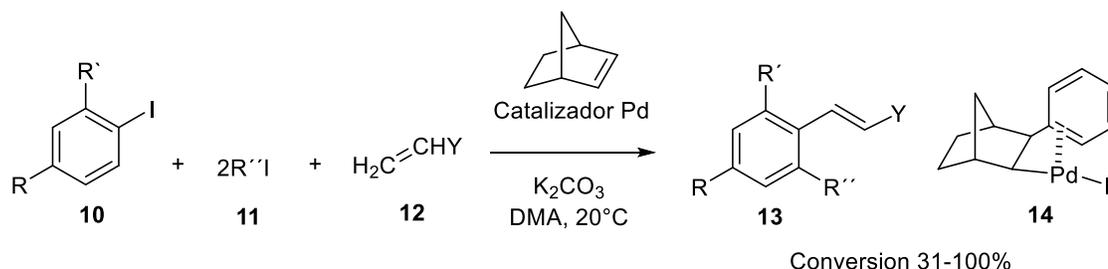
<sup>7</sup> Polindara-García, L. a & Vazquez, A. (2014). Combinatorial synthesis of nicotine analogs using an Ugi 4-CR/cyclization-reduction strategy. *Org. Biomol. Chem.* **12**(36), 7068–82.

<sup>8</sup> Malaquin, S. (2010). Ugi reaction for the synthesis of 4-aminopiperidine-4-carboxylic acid derivatives. Application to the synthesis of carfentanil and remifentanil. *Tetrahedron Lett.* **51**(22), 2983–2985.

<sup>9</sup> Yu, J.-Q., Giri, R. & Chen, X. (2006).  $\sigma$ -Chelation-directed C–H functionalizations using Pd(II) and Cu (II) catalysts: regioselectivity, stereoselectivity and catalytic turnover. *Org. Biomol. Chem.* **4**(22), 4041–4047.

<sup>10</sup> Chen, G., Shigenari, T. (2015). Ligand-Enabled  $\beta$ -C-H Arylation of Alpha-Amino Acids Using a Simple and Practical Auxiliary. *J. Am. Chem. Soc.* **137**(9), 1–33.

Esta reacción de tres componentes permite la síntesis de sistemas aromáticos polisustituídos mediante un proceso de activación C(sp<sup>2</sup>)-H empleando el norborneno como grupo director y paladio como catalizador (Esquema 2).<sup>12</sup>



**Esquema 2.** Reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 12.

La reacción de Catellani se ha convertido en una herramienta útil en la síntesis de diversos carbociclos empleando condiciones operacionales simples y reactivos de fácil acceso. A pesar del enorme avance en la exploración de nuevas post-transformaciones prácticas en aductos de Ugi,<sup>12</sup> aún el concepto de activación C(sp<sup>2</sup>)-H mediante catálisis por paladio empleando la reacción de Catellani no ha sido explorado sobre esta plataforma. Por lo anterior, el diseño de nuevas metodologías que permitan la funcionalización de aductos de Ugi es un tema de interés para la química de multicomponentes, por ende resulta importante realizar estos estudios con el fin de ampliar el conocimiento de las reacciones multicomponentes y las ventajas que aportaría esta metodología al descubrimiento de nuevas moléculas.

<sup>11</sup> Gilmore, J. H. (2010). Cross-coupling of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds with Organometallic Reagents via Pd(II)/Pd(0) Catalysis. *Isr. J.Chem.* **50**(5-6), 605–616.

<sup>12</sup> Catellani, M., Motti, E. & Ca, N. Della. (2008). Palladacycle-Directed Aryl Coupling Steps. *Acc. Chem. Res.* **41**(11), 1512–1522.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GENERAL

Explorar el proceso de activación C(sp<sup>2</sup>)-H mediante catálisis con paladio (Reacción de Catellani) en aductos de Ugi para la síntesis de tetrahidroisoquinolinas 1,2,5,6-tetrasustituidas.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- ❖ Sintetizar el aducto de Ugi modelo **6a**, **6c'** y **6d** empleando condiciones estándar.
- ❖ Establecer las mejores condiciones para la activación C(sp<sup>2</sup>)-H mediada por paladio (Reacción de Catellani).
- ❖ Explorar el alcance de la metodología a través del uso de diferentes ácidos carboxílicos, isonitrilos y 3-yodo-benzaldehídos sustituidos.
- ❖ Caracterizar los compuestos obtenidos mediante los diferentes métodos espectroscópicos (RMN e IR) y espectrometría de masas (MS).

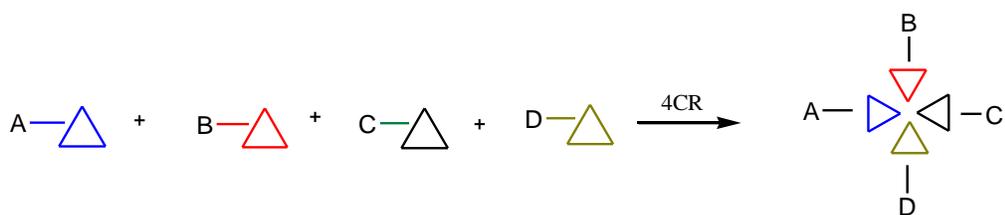
## 3. ESTADO DEL ARTE

Actualmente, la búsqueda de nuevos productos de interés biológico e industrial ha permitido a los químicos sintéticos la construcción de grandes bibliotecas moleculares a través del diseño e implementación de metodologías de fácil acceso operacional y que se caracterizan por ser económicas y amigables con el medio ambiente (química verde). Dentro de estas metodologías se encuentran las reacciones multicomponente (MCRs), las cuales que se abordarán a continuación debido a la conexión con el presente trabajo.

### 3.1 REACCIÓN MULTICOMPONENTE (MCRs)

Más conocidas como MCRs por sus siglas en inglés (multi-component reactions), estas reacciones se caracterizan por combinar tres o más reactivos en un evento químico con el fin de generar productos que incorporan la mayoría de proporciones de los reactivos de partida. Estas transformaciones cumplen con una serie de cualidades que la ubican perfectamente dentro del concepto de “síntesis ideal”, como por ejemplo: alta economía atómica, simplicidad operacional, ahorro de tiempo-costo, alto índice de formación de enlaces, reducción de subproductos y uso de reactivos de partida de fácil acceso (Figura 2).<sup>13</sup>

En esta clase de reacciones, se logra generar un producto de estructura compleja en un solo paso de reacción, es por ello que son consideradas un método sintético sencillo y eficaz en comparación con las reacciones comunes que emplean secuencias de pasos lineales. Generalmente, cuando se emplea una ruta sintética lineal, el procedimiento requiere que los intermediarios deban ser aislados después de cada fase, conllevando a una disminución en el rendimiento total del producto final.<sup>13-14</sup>



**Figura 2.** Representación de una reacción multicomponente. Adaptado de la referencia 12.

<sup>13</sup> Dömling, A. & Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem.Int. Ed.* **39**, 3168–3210 (2000).

<sup>14</sup> Ugi, I., Werner, B. & Dömling, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *Molecules* **8**, 53–66 (2003).

Cabe anotar que para maximizar la obtención de complejidad y diversidad estructural, se han desarrollado diversas reacciones multicomponentes que han aportado significativamente al avance científico.

Entre estas metodologías, se destacan la reacción de Strecker (formación de  $\alpha$ -amino nitrilos), de Biginelli (formación de dihidropirimidinas funcionalizadas),<sup>15</sup> de Mannich (obtención de  $\beta$ -amino cetona)<sup>16</sup> y la de Hantzsch (obtención de 1,4-dihidropiridinas).<sup>16</sup>

Las reacciones multicomponentes pueden ser clasificadas en tres grupos:

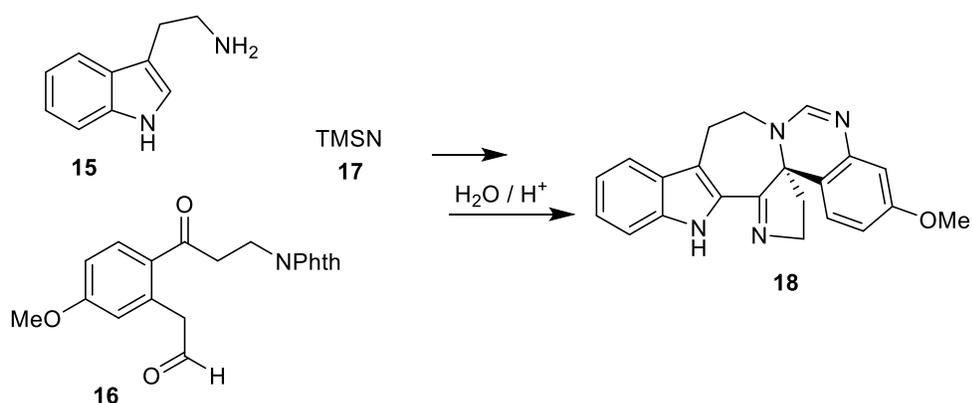
**Reacciones multicomponente tipo I:** En ellas se presenta un equilibrio entre todas las sub-reacciones partícipes, incluida la etapa de formación del producto final. Generalmente, están constituidas por reacciones de tres componentes (3-CRs) donde los reactivos de partida pueden ser amoníaco o aminas, compuestos carbonílicos o aniones de ácidos débiles. Como ejemplo se tienen la reacción de Strecker y de Mannich.<sup>17</sup> Un ejemplo de esta reacción lo reporta Zhao B. y colaboradores (Esquema 3), quienes plantean la síntesis de la Trigonoliimina A, a partir de una reacción de Strecker entre la triptamina **15**, una cetona **16** y trimetilsilil cianuro **17** para formar el aducto correspondiente, el cual mediante una serie de reacciones adicionales generó la Trigonoliimina A **18**.

---

<sup>15</sup> Lu, J., Huairang, M. (2000). Iron (III)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinones. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett*. **1**, 63-64.

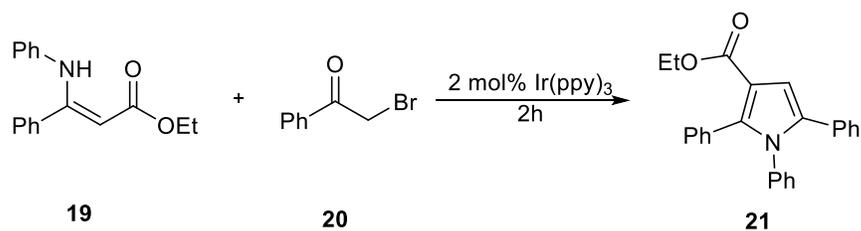
<sup>16</sup> Stawińska, K., K. M. (2014). Multicomponent reactions in nucleoside chemistry. *J. Org. Chem.* **10**, 1706–1732.

<sup>17</sup> García, M. (2009). *Síntesis de heterociclos mediante reacciones multicomponentes* (tesis de pregrado). Universidad Metropolitana, México, Mexico.



**Esquema 3.** Síntesis de la Trigonolimina A **18**. Adaptado de la referencia 17.

**Reacciones multicomponente tipo II.** En este caso, los reactivos y productos intermediarios están en equilibrio, la reacción irreversible ocurre en la última etapa en la que se obtiene el compuesto final. Como ejemplo se tienen las reacciones de Hantzsch, Biginelli, Bucherer-Bergs, entre otras.<sup>16</sup> En 1890, Hantzsch reportó la síntesis de pirroles 2,5-disustituídos **21** utilizando este tipo de reacciones, a partir de  $\beta$ -cetoésteres con  $\alpha$ -halocetonas **20** en presencia de amoníaco o aminas primarias (Esquema 4).<sup>16</sup>



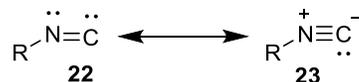
**Esquema 4.** Reacción de Hantzsch. Adaptado de la referencia 16.

**Reacciones multicomponente tipo III:** Corresponden a una serie de reacciones irreversibles, las cuales conllevan a la formación del producto final. Por ejemplo, a nivel celular se pueden encontrar diversos procesos mediados por MCRs bioquímicas de tipo III. Estas reacciones son catalizadas por enzimas y se caracterizan por ser altamente selectivas, tal es el caso de la formación de oligonucleótidos.<sup>13</sup>

Dentro de las reacciones multicomponente también se encuentran aquellas que emplean isonitrilos como reactivos claves y que son fundamento principal de este proyecto.

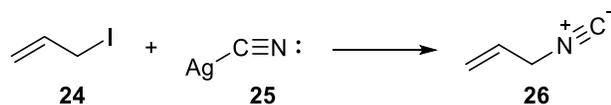
### 3.2 REACCIONES MULTICOMPONENTES BASADAS EN ISONITRILLOS

La química de los isonitrilos inició en 1859 y desde entonces ésta clase de compuestos ha jugado un papel clave en la química de multicomponentes. Los isonitrilos son especies de tipo carbenoide que poseen un átomo de carbono divalente y pueden actuar como nucleófilos y electrófilos.<sup>4</sup> Sus estructuras electrónicas de resonancia **22-23** pueden ser representadas como se muestra en el Esquema 5.<sup>18</sup>



**Esquema 5.** Estructuras resonantes propuestas para un isonitrilo. Adaptado de la referencia 18.

El primer isonitrilo **26** fue sintetizado por Lieke mediante la adición de cianuro de plata **25** al yoduro de alilo **24**. Esta ruta fue sustituida rápidamente por otros métodos, debido al pequeño número de compuestos que inicialmente se podían obtener (Esquema 6).<sup>19</sup>



**Esquema 6.** Primera síntesis de isocianuros reportada por Lieke. Adaptado de la referencia 19.

En 1921, Passerini reportó por primera vez el empleo de isonitrilos para la síntesis de  $\alpha$ -aciloxiamidas mediante un proceso multicomponente (3-CR). A partir de este descubrimiento, fueron desarrolladas otras reacciones que empleaban este reactivo como pieza clave. Por ejemplo, la reacción de Ugi (1959).<sup>4</sup>

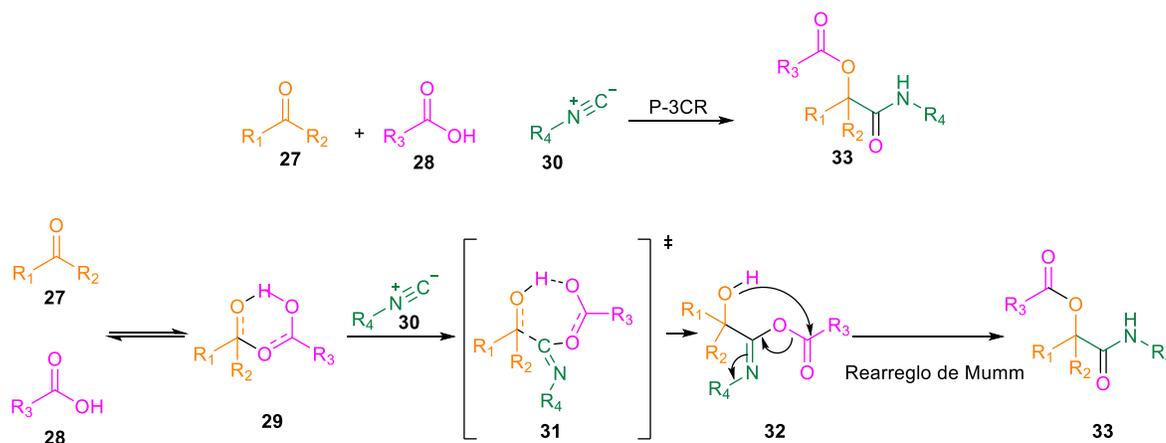
#### 3.2.1 REACCIÓN DE PASSERINI

Es una clase de reacción multicomponente que permite generar una estructura de tipo  $\alpha$ -aciloxiamida a partir de moléculas simples y con una alta eficiencia atómica.

<sup>18</sup> Tumanov, V. V., Tishkov, A. A. & Mayr, H. (2007). Nucleophilicity parameters for alkyl and aryl isocyanides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **46**(19), 3563–3566.

<sup>19</sup> Vega, J. (2016). *Reacciones multicomponentes en la búsqueda de nuevos fármacos* (tesis de pregrado). Universidad de Sevilla, Andalucía, España.

Involucra la reacción entre un compuesto carbonílico (aldehído o acetona) **27**, un ácido carboxílico **28** y un isonitrilo **30**. Generalmente, se emplean disolventes apolares, temperatura ambiente y altas concentraciones de los reactivos de partida. Este mecanismo comienza con la activación del compuesto carbonílico por el ácido carboxílico mediante un enlace de hidrógeno, luego se inserta el isonitrilo para formar un estado de transición cíclico de 7 centros **31**. El compuesto intermedio **32**, a continuación este sufre un reordenamiento irreversible de tipo Mumm, que consiste en una transferencia intramolecular del grupo acilo, lo que conduce al producto final **33**. Esta reacción ha permitido la obtención de moléculas de diversa complejidad (Esquema 7).<sup>19</sup>

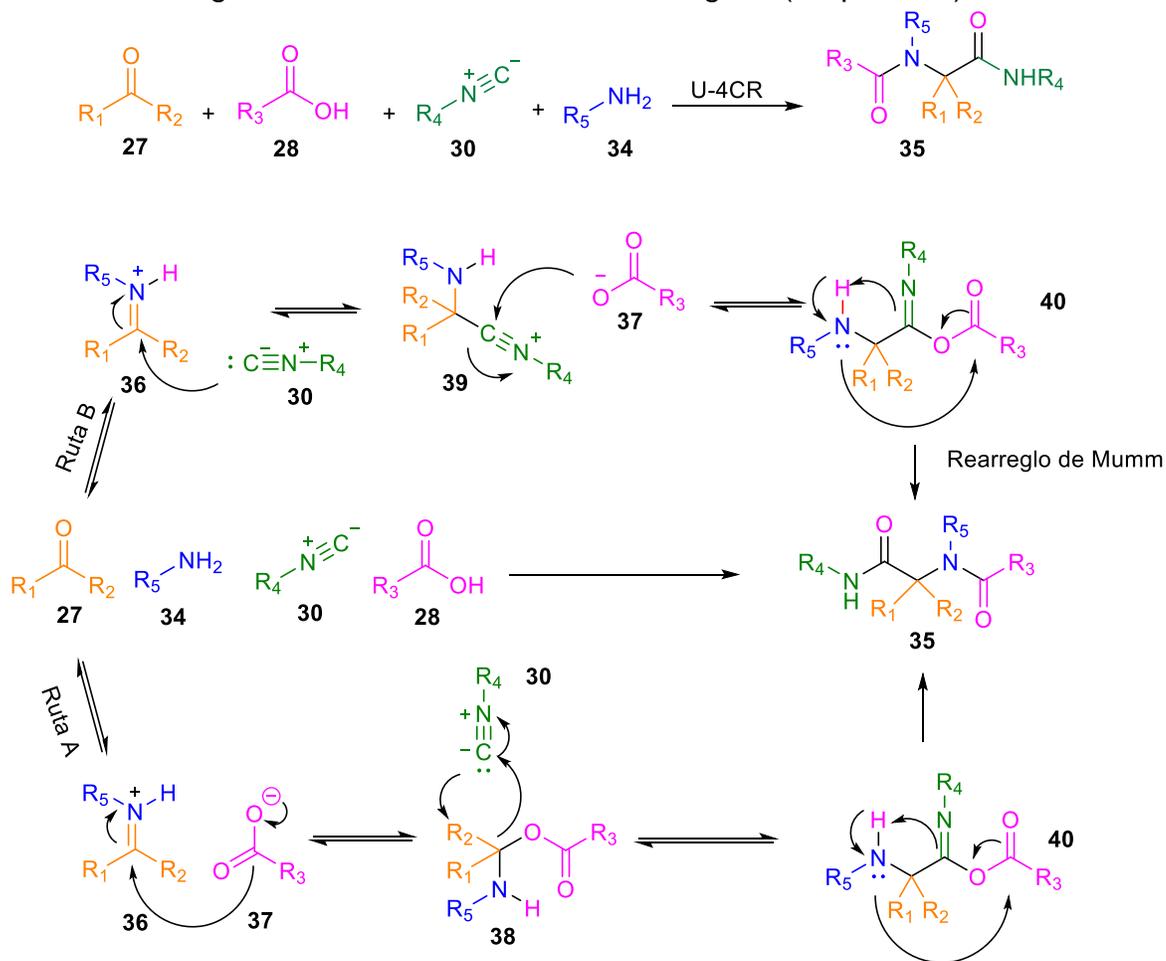


**Esquema 7.** Reacción de Passerini. Adaptado de la referencia 19.

### 3.2.2 REACCION DE UGI

Esta reacción fue descubierta por el químico alemán Ivar Ugi en 1959 y permite la síntesis de  $\alpha$ -amidoamidas **35** mediante la condensación de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) **27**, un ácido carboxílico **28**, un isonitrilo **30** y una amina primaria **34** en disolventes polares como metanol, etanol, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO).<sup>13,14</sup> Hasta la fecha, se han propuesto dos mecanismos de reacción en donde se plantea como primer paso la formación de la imina **36** luego de una condensación entre el aldehído **27** y la amina **34**. A partir de la imina protonada formada (ión iminio), se proponen dos rutas alternativas para explicar la formación de los productos. En la primera (Ruta A), se propone un ataque nucleofílico por parte del anión carboxilato **37** hasta el intermedio **38**, el cual reacciona subsecuentemente con el isonitrilo hasta la formación del aducto de Ugi **35**. La segunda propuesta (Ruta B), consiste en la adición inicial del isonitrilo a la imina protonada **36**, seguida por la adición del

anión carboxilato **37** a la especie electrofílica **39**. El intermediario generado **40** sufre un rearrreglo de Mumm hasta el aducto de Ugi **35** (Esquema 8).<sup>20</sup>

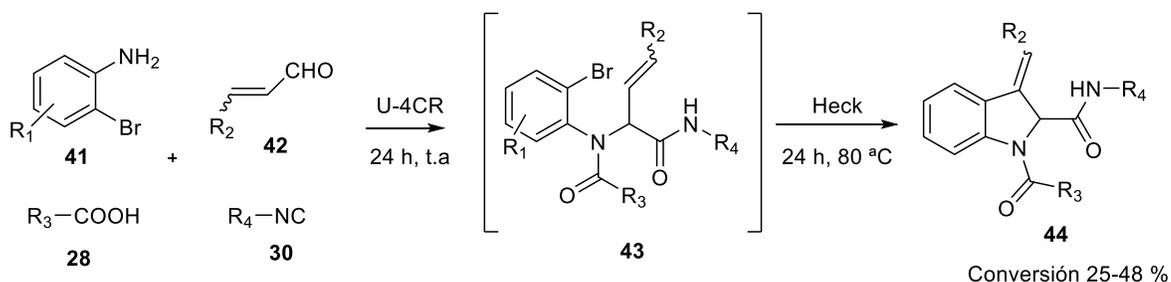


**Esquema 8.** Mecanismos propuestos para la reacción de Ugi-4CR. Adaptado de la referencia 20.

Es importante resaltar que las reacciones de post-transformación sobre aductos de Ugi se presentan como una herramienta poderosa debido a que mediante esta estrategia se han logrado obtener diversos núcleos de importancia, así como el descubrimiento de nuevas reacciones. Por ejemplo, Kalinski y colaboradores

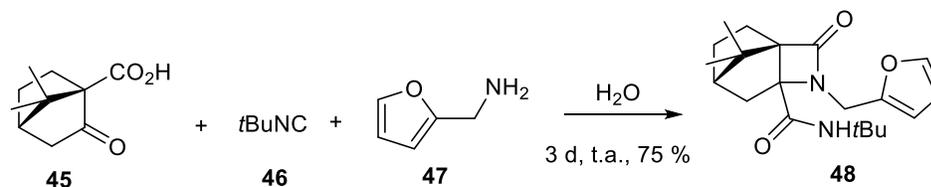
<sup>20</sup> Ugi, I., Offermann, K. Asymmetric 1,3-Induction during the  $\alpha$ -Addition of Iminium Ions and Carboxylate Anions onto isonitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2**, 624–625 (1963).

reportaron un protocolo Ugi/Heck para la construcción de indoles **44** (Esquema 9).<sup>21</sup>



**Esquema 9.** Síntesis de indoles sustituidos **44** vía un proceso Ugi-Heck. Adaptado de la referencia 21.

La reacción Ugi es el método de elección para generar bibliotecas químicas de compuestos que pueden ser evaluados en varios objetivos biológicos. Por ejemplo, se puede acceder a diversos heterocícllos a partir de moléculas bifuncionales como los oxácidos, aminoácidos o amino-aldehídos, los cuales han permitido acceder a núcleos importancia como las  $\beta$ -lactamas **48** (Esquema 10).<sup>22</sup>



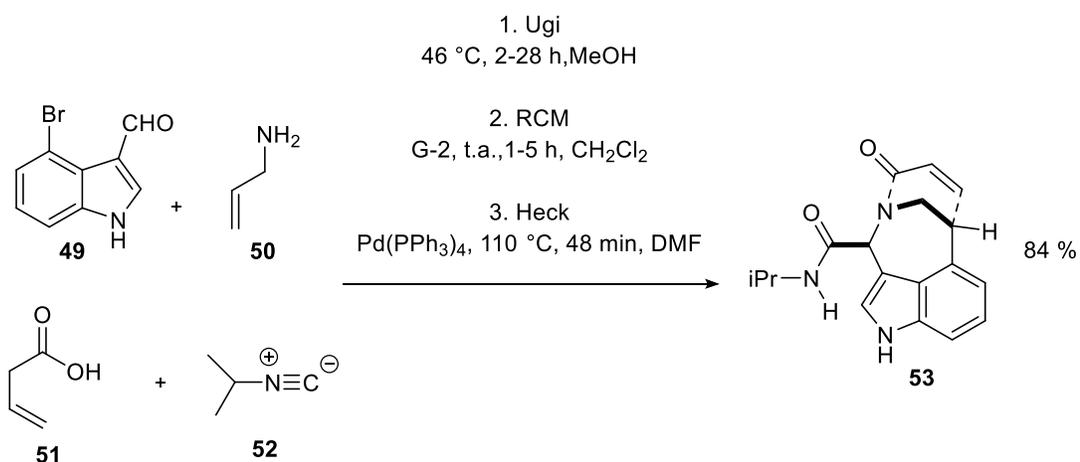
**Esquema 10.** Síntesis de  $\beta$ -lactamas **48** mediante una reacción de Ugi. Adaptado de la referencia 22.

En 2007, el grupo de Judd reportó la construcción de lactamas bicíclicas puenteadas **53** a partir de un protocolo Ugi U-4CR/Heck, obteniendo en tres etapas estos sistemas con buenos rendimientos (Esquema 11).<sup>23</sup>

<sup>21</sup> Kalinski, C. (2006). A novel one-pot synthesis of highly diverse indole scaffolds by the Ugi/Heck reaction. *Tetrahedron Lett.* **47**(27), 4683–4686.

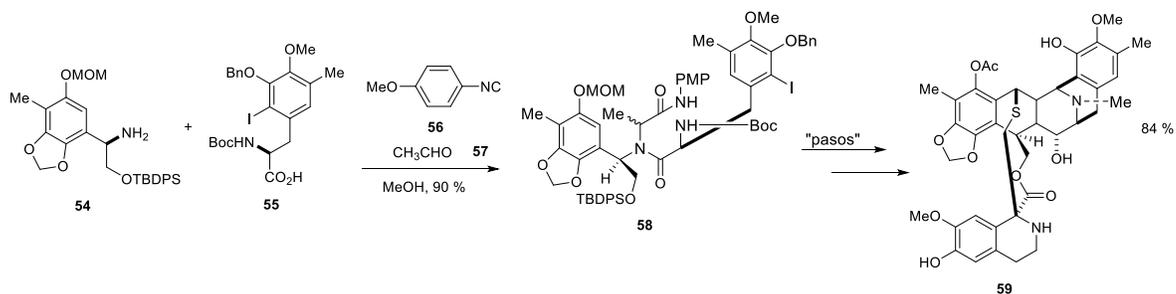
<sup>22</sup> Pirrung, M. C. & Sarma, K. Das. (2004).  $\beta$ -Lactam Synthesis by Ugi Reaction of  $\beta$ -Keto Acids in Aqueous Solution. *Synlett* **8**, 1425–1427.

<sup>23</sup> Ribelin, T. P. (2007). Concise Construction of Novel Bridged Bicyclic Lactams by Sequenced Ugi/RCM/Heck Reactions. *Org. Lett.* **9**(24), 5119–5122.



**Esquema 11.** Síntesis lactamas bicíclicas **53** a partir de un proceso Ugi / RCM / Heck. Adaptado de la referencia 23.

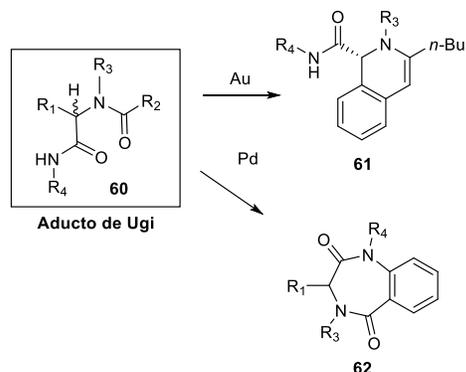
Una aplicación importante de post-funcionalización de aductos de Ugi es la síntesis de la ecteinascidina 743 (**59**) (antitumoral extremadamente potente) por parte de Fukuyama y colaboradores, quienes mediante la reacción de Ugi ensamblaron el dipéptido **58** en 90% de rendimiento luego de una reacción entre la amina **54**, el ácido carboxílico **55**, el *p*-metoxifenil-isonitrilo **56** y el acetaldehído **57**. Todos los átomos de carbono necesarios para el intermediario clave pentacíclico se ensamblaron eficientemente en un único paso, que después de una serie de procesos como sustituciones, ciclaciones, reducciones en conjunto con la reacción de Heck dieron paso al compuesto deseado **59** (Esquema 12).<sup>24</sup>



**Esquema 12.** Síntesis de la ecteinascidina 743 (**59**). Adaptado de la referencia 24.

<sup>24</sup> Chen, J., Chen, X. & Zhu, J. (2006). Total Synthesis of Ecteinascidina 743. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**(1), 87–89.

También se han empleado catalizadores de oro y paladio para la obtención de dihidroisoquinolinas **61** y benzazepinonas **62** mediante procesos de post-funcionalización (Esquema 13).<sup>25</sup>



**Esquema 13.** Diferentes post-transformaciones del aducto de Ugi **60** empleando metales de transición. Adaptado de la referencia 25.

### 3.3 TETRAHIDROISOQUINOLINAS (THIQ).

Las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas son sistemas heterocíclicos que se encuentran en diversos productos naturales de origen vegetal y animal (mamíferos), las cuales poseen propiedades biológicas significativas. Tal es el caso de la 1-metiltetrahidroisoquinolina (MeTHIQ) **63**, la cual es biosintetizada en el cerebro humano y cumple funciones importantes como neuroprotector en enfermedades degenerativas (Figura 3).<sup>26</sup>

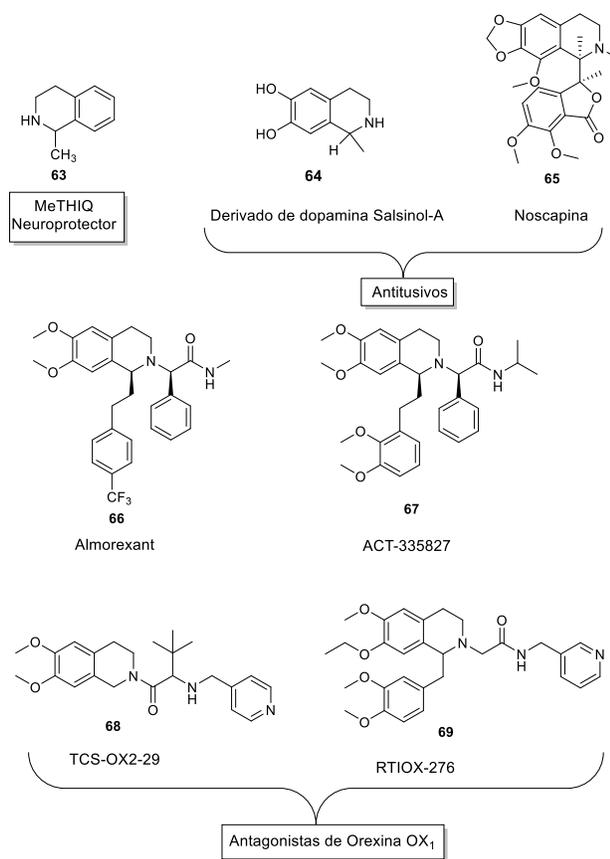
Se ha reportado que las THIQ's presentan diferentes actividades biológicas como anti-HIV, antitumoral y antitusivas, siendo también importantes como “*bloques de construcción*” en la síntesis de productos naturales y en el descubrimiento de nuevos fármacos. Por ejemplo, los compuestos antitusivos Salsolinol **64** y Noscapina **65** contienen el núcleo tetrahidroisoquinolina en su estructura (Figura 3).<sup>27</sup> Otros ejemplos relevantes de este núcleo lo constituyen las THIQs 6,7-

<sup>25</sup> Kadzimirsz, D., Hildebrandt, D., Merz, K. & Dyker, G. Isoindoles and dihydroisoquinolines by gold-catalyzed intramolecular hydroamination of alkynes. *Chem. Commun. (Camb)*. **49**, 661–662 (2006).

<sup>26</sup> Możdżeń, E., Wąsik, A., Romańska, I., Michaluk, J. & Antkiewicz-Michaluk, L. (2017). Antidepressant-like effect of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and its methyl derivative in animal models of depression. *Pharmacol. Reports* **69**(3), 566–574.

<sup>27</sup> Shinde, A. H., Archith, N., Malipatel, S. & Sharada, D. S. (2014). A facile one-pot protocol for the synthesis of tetrazolyl-tetrahydroisoquinolines via novel domino intramolecular cyclization/Ugi-azide sequence. *Tetrahedron Lett.* **55**(50), 6821–6826.

disustituidas **66-69**, las cuales presentan propiedades importantes como antagonistas selectivos del receptor  $OX_1$ . Este receptor hace parte del sistema orexina, el cual consiste en dos neuropéptidos (orexina-A y B, hipocretinas) y dos receptores acoplados a la proteína G (orexina 1 ( $OX_1$ ) y 2 ( $OX_2$ )). El sistema orexina se ha considerado como un objetivo principal para combatir la adicción a la cocaína, alcohol y morfina (Figura 3).<sup>28</sup>



**Figura 3.** Tetrahydroisoquinolinas **63-69** de importancia biológica. Adaptado de las referencias 26,27 y 28.

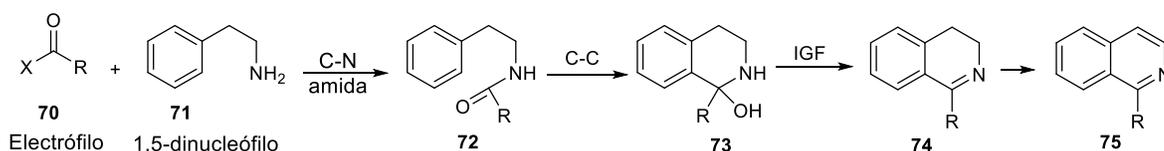
<sup>28</sup> Perrey, D. A. (2015). The importance of the 6- and 7-positions of tetrahydroisoquinolines as selective antagonists for the orexin 1 receptor. *Bioorganic Med. Chem.* **23**(17), 5709–5724.

### 3.3.1 SÍNTESIS DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS (THIQ).

Los métodos clásicos de síntesis de tetrahydroisoquinolinas incluyen la síntesis de Bischler-Napieralski y la reacción de Pictet-Spengler. Sin embargo, se han desarrollado nuevos métodos para la formación de tetrahydroisoquinolinas empleando por ejemplo: reacciones de Friedel-Crafts mediadas por ácidos de Lewis y estrategias de activación C(sp<sup>2</sup>)-H mediadas por paladio (Reacción de Catellani).<sup>29</sup> A continuación se describen las principales metodologías sintéticas utilizadas en la obtención de esta clase de sistemas.

#### 3.3.1.1 REACCIÓN DE BISCHLER-NAPIERALSKI

En 1893, August Bischler y Bernard Napieralski desarrollaron un método sintético para la obtención de quinolinas **75** mediante un acoplamiento entre la fenetilamina **71** (1,5-dinucleófilo) y electrófilo (cloruro de ácido o anhídrido) **70** hasta la amida **72**, cuya subsecuente ciclación intramolecular/oxidación permite obtener dicho núcleo heterocíclico. A partir de este método, es posible acceder a las dihydroquinolinas y tetrahydroisoquinolinas (Esquema 14).<sup>30</sup>



**Esquema 14.** Reacción de Bischler-Napieralski. Adaptado de la referencia 30.

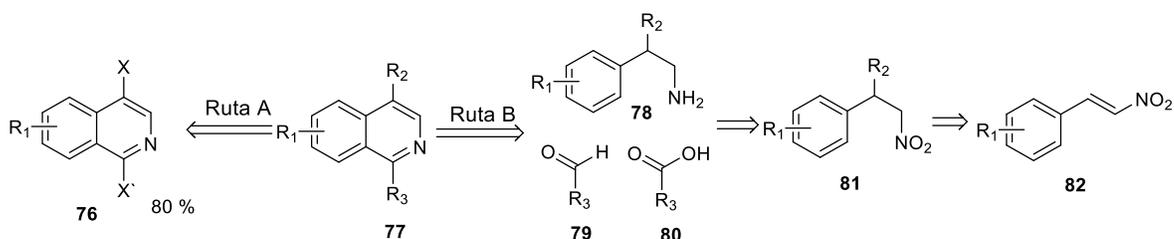
En el año 2010, Capretta y Awuah desarrollaron estrategias para la producción de bibliotecas de isoquinolinas sustituidas gracias a variantes dentro de esta reacción y en la de Pictet-Spengler. En estas propuestas, las dihydroisoquinolinas y

<sup>29</sup> Trepanier, D., Sunder, S. (1973). 3, 4-Dihydroisocarbostryril and 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives of ephedrine. *Eur. J. Med. Chem.* **16**(4), 342-347.

<sup>30</sup> Vaccari, D., Davoli, P., Ori, C., Spaggiari, A. & Prati, F. (2008). A very mild access to 3,4-dihydroisoquinolines using triphenyl phosphite-bromine-mediated bischler-napieralski-type cyclization. *Synlett*, **18**, 2807-2810.

tetrahidroisoquinolinas podían oxidarse a sus análogos de isoquinolina correspondientes. Para ello, se plantearon dos estrategias sintéticas en donde la funcionalidad se instala antes de la ciclación (ruta a) y otra en la que se activa un andamio adecuado y luego se derivatiza (ruta b). Si bien, los enfoques Bischler-Napieralski o Pictet-Spengler permiten la instalación de la funcionalidad en C1, la modificación en C4 requiere de una  $\beta$ -ariletilamina **78** funcionalizada, la cual se preparó mediante una adición conjugada sobre un nitroalqueno **82** para dar **81**, seguido de una reducción (Esquema 15).

Alternativamente, las isoquinolinas deseadas **75** podrían generarse a partir de un heterociclo de tipo general **76**, que se podría preparar a partir de una isoquinolin-1(2H)-ona utilizando la química de Bischler-Napieralski. Las dos rutas se exploraron con el fin de sintetizar bibliotecas de isoquinolinas a partir de precursores fácilmente disponibles (Esquema 15).<sup>31</sup>



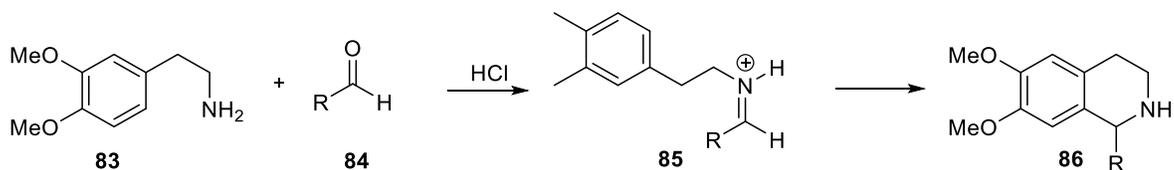
**Esquema 15.** Segunda parte de la reacción de Bischler-Napieralski. Adaptado de la referencia 31.

### 3.3.1.2 REACCIÓN DE PICTET-SPENGLER

En 1911, Amé Pictet y Theodor Spengler reportaron la síntesis de tetrahidroisoquinolinas **86** a partir de la reacción entre la  $\beta$ -aril-etil-amina **83** y un aldehído **84** en presencia de un ácido fuerte. Esta ciclación requiere sustituyentes electrodonadores para activar las posiciones *orto* al grupo aminoetilo, razón por la cual el cierre del anillo ocurre siempre en posición *para* respecto al activante. Cuando el anillo aromático está activado con sustituyentes hidroxílicos, el cierre

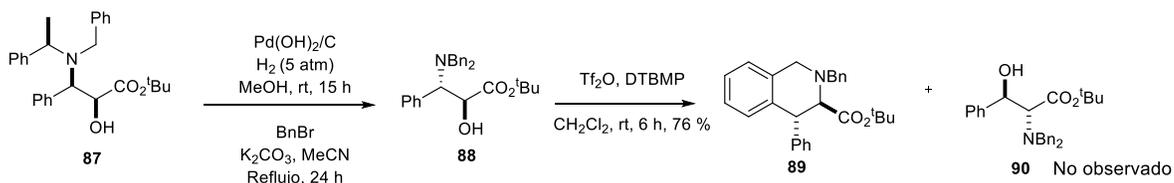
<sup>31</sup> Awuah, E. & Capretta, A. (2010). Strategies and synthetic methods directed toward the preparation of libraries of substituted isoquinolines. *J. Org. Chem.* **75**(16), 5627–5634.

del anillo se produce en condiciones muy suaves, debido al efecto fuertemente activador del grupo  $^-OH$  (Esquema 16).<sup>32</sup>



**Esquema 16.** Síntesis de tetrahydroisoquinolinas empleando la reacción de Pictet-Spengler. Adaptado de la referencia 32.

En 2016, Davies y colaboradores reportaron la síntesis de tetrahydroisoquinolinas **89** usando *N,N*-dibencilos sustituidos con anti- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoésteres **87**. El compuesto *N*- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoéster sustituido con el *N,N*-dibencilo racémico **88** se trató con 2,6-Di-*tert*-butil-4-metilpiridina (DTBMP) (3.0 eq.) y  $Tf_2O$  (1.5 eq.), generando la formación exclusiva de **89** como un solo diastereoisómero con rendimiento del 76%. Esta metodología fue empleada en la síntesis asimétrica de tetrahydroisoquinolinas enantioméricamente puras con buenos rendimientos de reacción (Esquema 17).

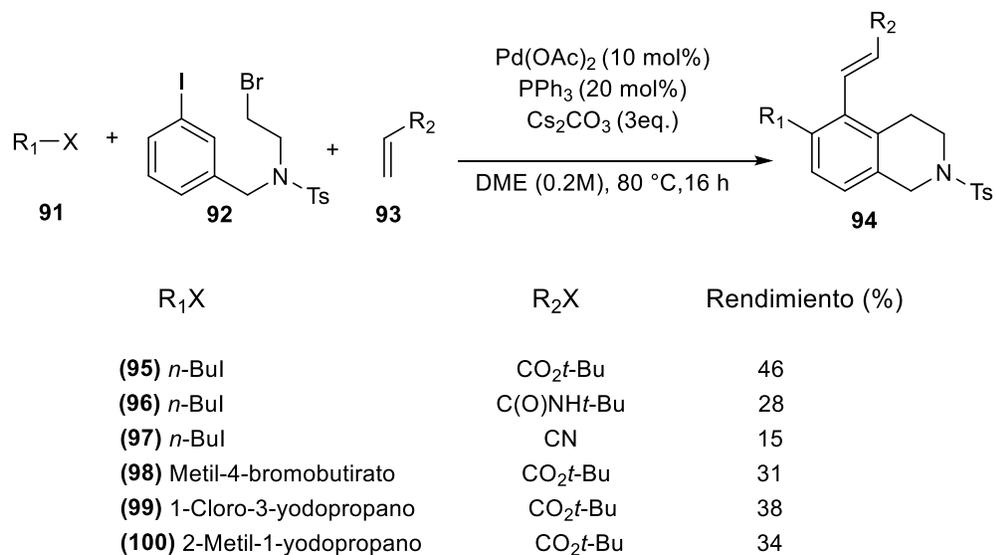


**Esquema 17.** Síntesis de tetrahydroisoquinolinas **89** a partir de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -aminoésteres **87**. Adaptado de la referencia 32.

Por otro lado, Lautens y colaboradores, desarrollaron un método para la síntesis de THIQ basado en la reacción de Catellani. En este proceso, se logró la formación de dos enlaces C-C sobre el sistema aromático mediante catálisis con paladio y el uso de norborneno como grupo director. En general, los autores informan que los rendimientos de estos compuestos son bajos a moderados. Por lo tanto, proponen el uso de sustratos *orto*-sustituídos para simplificar la secuencia

<sup>32</sup> Sainsbury, M. (2002). Heterocyclic Chemistry. *J. Chem. Ed.* **79**, 652–656.

de reacción mediante la eliminación de una *orto*-alquilación del proceso conduciendo a mayores rendimientos (Esquema 18).<sup>33</sup>



**Esquema 18.** Síntesis de tetrahidroisoquinolinas sustituidas **94** a través de la reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 33.

### 3.3.2 REACCIÓN DE CATELLANI

Teniendo en cuenta que uno de los principales objetivos de la química orgánica actual, radica en la posibilidad de funcionalizar enlaces que antes se creían completamente inertes, como es el caso de los enlaces de tipo C-H (sp<sup>3</sup> ó sp<sup>2</sup>). Los avances recientes en química organometálica, han permitido abrir nuevas metodologías en torno a este tipo de activaciones mediante el uso de metales de transición como el Rh, Ru, Cu, Pd, Ir y Au, los cuales han demostrado tener un gran alcance en cuanto a aplicaciones en moléculas orgánicas complejas.<sup>9-34-35</sup>

<sup>33</sup> Turcotte, M. (2009). *Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydroisoquinolines by a Palladium-Catalyzed Domino ortho-Alkylation/Heck Reaction Sequence and Diastereoselective Aryne Diels-Alder Reactions* (tesis de pregrado). Universidad de Toronto, Ontario.

<sup>34</sup> Giri, R., Shi, B.-F., Engle, K. M., Maugel, N. & Yu, J.-Q. (2009). Transition metal-catalyzed C–H activation reactions: diastereoselectivity and enantioselectivity. *Chem. Soc. Rev.* **38**(11), 3242-3272.

<sup>35</sup> Wasa, M., Engle, K. M. & Yu, J. Q. (2010). Cross-coupling of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds with organometallic reagents via Pd(II)/Pd(0) catalysis. *Isr. J. Chem.* **50**(5), 605–616.

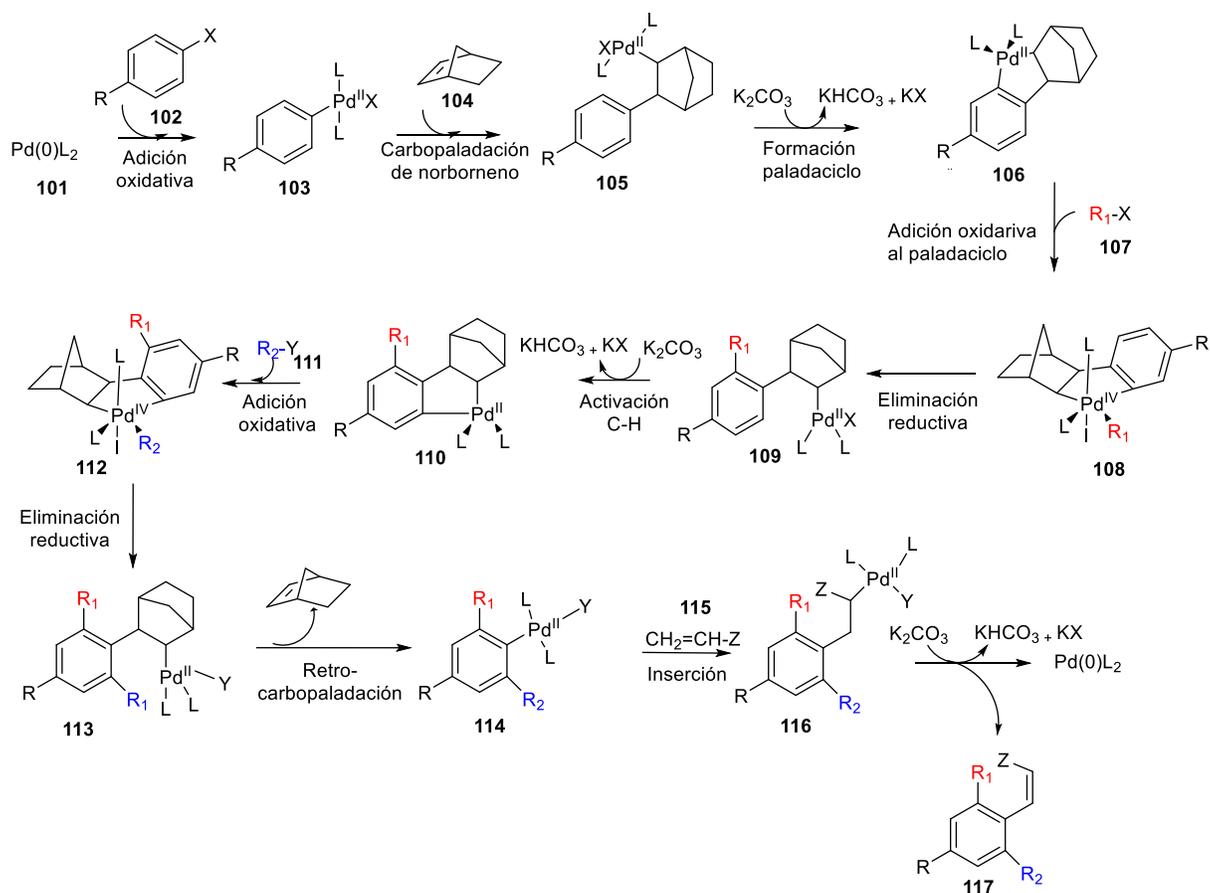
En el año 1990, Martha Catellani descubrió un interesante proceso para realizar activación C(sp<sup>2</sup>)-H de las posiciones *orto* de un haluro de arilo **10** con un halogenuro de alquilo **11**, seguido por la reacción de Heck, obteniendo como intermediario el producto **14** y el correspondiente producto de activación **13** (Esquema 2).

El mecanismo de la reacción de Catellani comienza con la especie de paladio (0) **101**, el cual por medio de adición oxidativa se añade al enlace carbono-halógeno del yoduro de arilo **102** para producir el complejo de paladio (II) **103**. Este complejo se somete a una carbopaladación con norborneno para dar la especie de paladio (II) **105** y luego por acción de la base se forma un paladaciclo de cinco miembros **106**.

Posteriormente, el exceso de haluro de alquilo **107** impulsa la adición oxidativa de este haluro hasta el complejo octaédrico de paladio (IV) **108**, el cual debido a su alto estado de oxidación y al mayor impedimento estérico, puede someterse a una eliminación reductiva para formar irreversiblemente el primer nuevo enlace carbono-carbono de la secuencia hasta el complejo de paladio (II) **109**.

Este proceso se repite a continuación para que el otro enlace *orto* C-H proporcione un complejo de paladio (II) *orto*-sustituido **110**. Se cree que el impedimento estérico creciente debido a estos dos nuevos sustituyentes *orto* causa la retro-carbopaladación, o extrusión de norborneno para formar el complejo de paladio (II) **114**, que se configura para experimentar diferentes reacciones de acoplamiento cruzado.

Finalmente, se lleva a cabo la reacción de Heck mediante el uso de un alqueno **115** y una base. La formación del último enlace carbono-carbono en la secuencia se produce por inserción del alqueno. La rotación y la eliminación de  $\beta$ -hidruro forman tanto el producto *trans*-alqueno deseado **117** y la regeneración del paladio (0) (Esquema 19).<sup>33</sup>

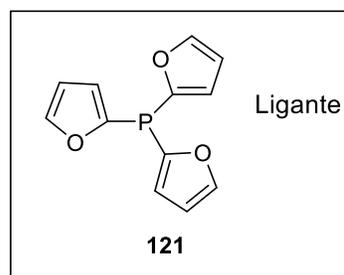
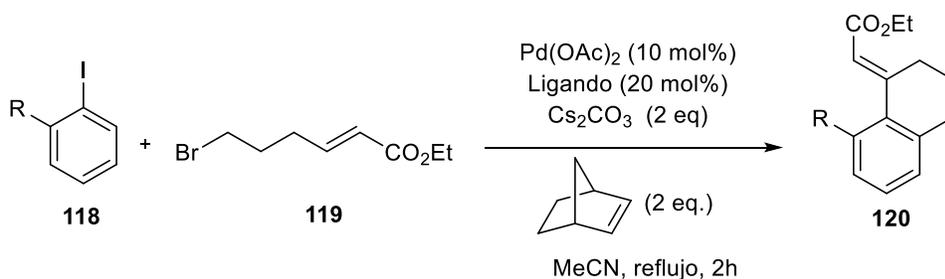


**Esquema 19.** Mecanismo de la reacción de Catellani. Adaptado de la referencia 33.

Cabe anotar que se pueden realizar modificaciones en la reacción, como por ejemplo en el catalizador. Además, el carbonato de potasio puede sustituirse por carbonato de cesio, siendo este último mejor por su mayor solubilidad en los disolventes orgánicos utilizados para esta clase de reacción. Los disolventes también pueden variarse de DMA a DMF o acetonitrilo. También se puede variar el alqueno o aceptor de Heck con sustituyentes que aportan electrones proporcionando rendimientos más altos. Aunque las condiciones originales fueron reportadas sin el uso de ligantes, se pueden usar fosfinas. Los haluros de alquilo con una diversidad de grupos funcionales también son bien tolerados.<sup>33</sup>

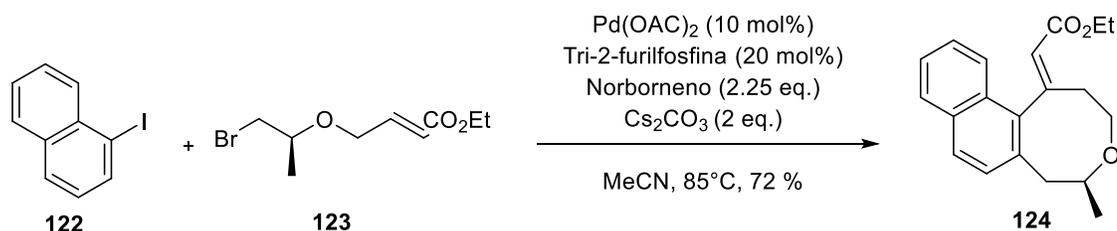
Con el avance del estudio de este tipo de acoplamientos cruzados por paladio, han surgido variaciones en las condiciones de reacción, especialmente realizadas por el grupo de Mark Lautens en Canada.

Los estudios iniciales de Lautens demostraron la posibilidad de utilizar un haluro de alquilo bifuncional que combina tanto el yoduro de alquilo como el aceptor de Heck **119** en un sustrato. De esta manera, se puede formar un nuevo sistema bicíclico que contiene dos nuevos enlaces carbono-carbono **120** (Esquema 20).<sup>33</sup>



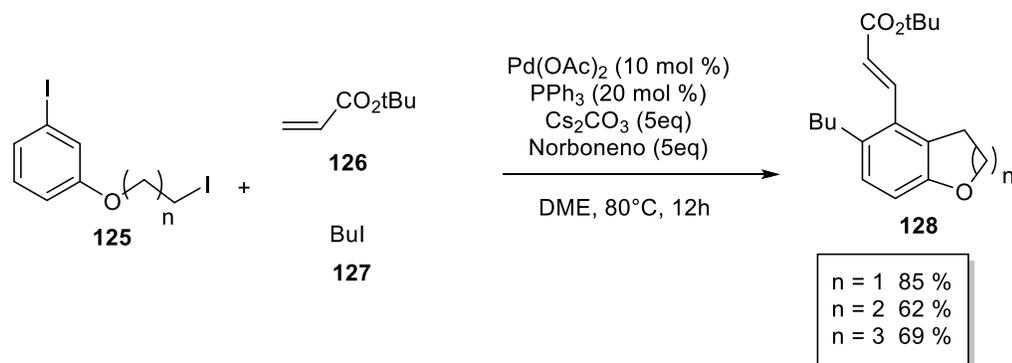
**Esquema 20.** Primeras modificaciones de la reacción de Catellani por el grupo Lautens. Adaptado de la referencia 33.

La metodología de Catellani también puede usarse con sustratos que contienen un heteroátomo como parte del bis aceptor **123**, logrando así la formación de 4-benzoxepinas sustituidas en posición 2,5 (**124**) (Esquema 21).



**Esquema 21.** Formación de 4-benzoxepinas 2,5-disustituidas **124**. Adaptado de la referencia 33.

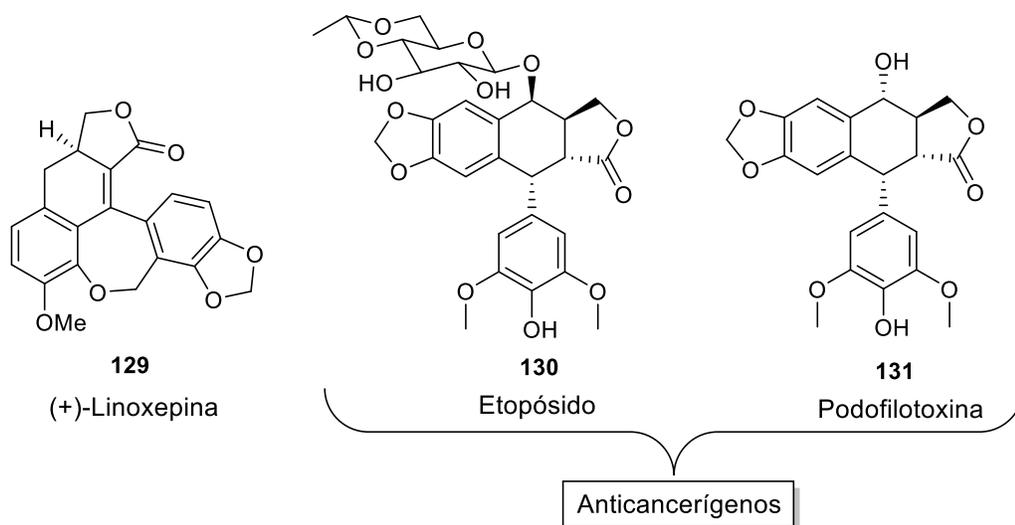
Debido a las *orto*-alquilaciones intermoleculares e intramoleculares, los autores proponen que el orden de los eventos para esta secuencia de reacción podría ser por ejemplo, *orto*-alquilación intermolecular seguida por una *orto*-alquilación intramolecular o viceversa. De igual manera, esta metodología permite la formación de oxácidos **128** de cinco, seis y siete miembros con un rendimiento considerable (Esquema 22).<sup>33</sup>



**Esquema 22.** Reacción de tres componentes para la formación de oxácidos **128**. Adaptado de la referencia 33.

Finalmente, se encontró que la reacción de Catellani permitió un gran avance en la formación de bibliotecas de compuestos altamente complejos que serían difíciles de sintetizar utilizando métodos clásicos, como por ejemplo la (+)-linoxepina **129**. La linoxepina se aisló por primera vez por Schmidt en 2007 de la flor de *Linum perenne*. Aunque no se conoce actividad biológica, los lignanos con estructuras similares han demostrado tener beneficios para la salud. El etopósido **130** y la

podofilotoxina **131**, dos moléculas con estructuras similares a **129**, han sido aprobados como agentes anticancerígenos (Figura 4).<sup>36</sup>



**Figura 4.** Estructuras de linoxepina **129**, etopósido **130** y podofilotoxina **131**. Adaptado de la referencia 36.

Lautens reportó la síntesis de este producto natural empleando la reacción de Catellani como paso clave (Esquema 23). La síntesis del precursor **137** de Catellani comenzó con la formilación de 5-bromobenzo[d]-[1,3]dioxol **132** comercialmente disponible, seguido de un proceso de reducción del aldehído con  $\text{NaBH}_4$  hasta el alcohol bencílico, el cual se transformó al correspondiente yoduro de bencilo **134** con  $\text{TMSCl}$  y  $\text{NaI}$  (**Secuencia 1**). Estos tres pasos dieron acceso de manera rápida y eficiente al anillo D con un rendimiento global del 91% y sin el empleo de purificaciones cromatográficas. El anillo A se sintetizó vía una *orto*-yodación dirigida por THP del guayacol **135** para dar el yoduro de arilo **136** (**Secuencia 2**). El acoplamiento de los anillos A y D procedió suavemente bajo el protocolo de síntesis de éter de Williamson para dar **137** (Esquema 23).

El poder de la reacción de Catellani se demostró en el próximo paso. El yoduro de arilo **137**, 1,3-dibromopropano **138** y el acrilato de *tert*-butilo **139** se combinaron en un proceso multicomponentes para dar el bromuro **140** con un rendimiento del 82% y finalmente obtener la (+)-linoxepina **129**. Después de la optimización, esta

<sup>36</sup> Qureshi, Z. (2014). Application of the palladium-catalysed norbornene-assisted catellani reaction towards the total synthesis of (+)-linoxepin and isolinoxepin. *European J. Org. Chem.* **2014**(19), 4053–4069.





## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo fundamental del presente trabajo consistió en la síntesis de un aducto de Ugi modelo halogenado **6a**, **6c`** y **6d**, con el fin de evaluar la síntesis de tetrahidroisoquinolinas **7a** y **7b** por medio de la reacción de acoplamiento cruzado usando la reacción de Catellani catalizada por paladio. Para alcanzar este logro, se propuso la síntesis del aducto de Ugi modelo **5a-d** a partir de una reacción multicomponente (Esquema 1).

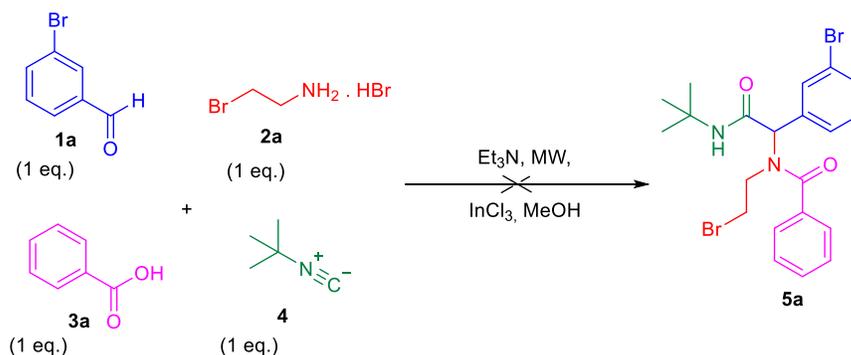
### 4.1 Síntesis del aducto de Ugi modelo 5a

Inicialmente, se hizo reaccionar 3-bromobenzaldehído **1a**, hidrobromuro de 2-bromoetilamina **2a**, ácido benzoico **3a**, *tert*-butilisonitrilo **4** y trietilamina (1.2 eq.) en MeOH anhidro (0.3 M), empleando InCl<sub>3</sub> (20 mol %) como ácido de Lewis para así evaluar la síntesis del aducto de Ugi modelo **5a** (Tabla 1).<sup>37</sup> Con el fin de encontrar las condiciones apropiadas para obtener el aducto de Ugi modelo **5a**, se calentó la mezcla de reacción en un microondas (CEM modelo LabMate) con una potencia de 50 W y temperatura de 50 °C por un periodo de 2 horas (Tabla 1, entrada 1). Desafortunadamente, luego de realizar el seguimiento por cromatografía de capa delgada CCD no se logró observar la formación del producto esperado. Debido a lo anterior, se evaluaron otros parámetros como temperatura, potencia y tiempos de reacción obteniendo resultados negativos para todos los casos (Tabla 1, entradas 2-4).

---

<sup>37</sup> Polindara-García, L. A., Montesinos-Miguel, D. & Vazquez, A. (2015). An efficient microwave-assisted synthesis of cotinine and iso-cotinine analogs from an Ugi-4CR approach. *Org. Biomol. Chem.* **13**(34), 9065–9071.

**Tabla 1.** Evaluación preliminar para la síntesis del aducto de Ugi **5a**.



Entrada	Temperatura (°C)	Potencia (W)	Tiempo (h)	% Rto. <b>5a</b>
1	50	50	2	0
2	50	50	3	0
3	50	100	2	0
4	70	50	2	0

Se usó como fuente de calentamiento la irradiación por microondas (MW) debido a que se ha comprobado ampliamente en la literatura que esta técnica permite acelerar las reacciones químicas. El fenómeno se realiza por la rápida reorientación de las moléculas con dipolo permanente cuando se someten a este tipo de radiación, ocasionando un calentamiento intenso en más de 10 °C por segundo. La radiación microondas no afecta a la energía de activación, pero proporciona la suficiente energía (casi de forma instantánea) para completar la reacción más rápido y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.<sup>38</sup>

Los resultados observados, pueden atribuirse a la imposibilidad de llevar a cabo el proceso de liberación del grupo amino por acción de la trietilamina de manera eficiente. Por lo anterior, se evaluaron dos metodologías alternas para generar la amina libre y que pudiera participar posteriormente en la reacción de multicomponentes. Las metodologías evaluadas se describen a continuación:

- El hidrobromuro de 2-bromoetilamina **2a** se trató con una solución de bicarbonato de sodio saturada ( $\text{NaHCO}_3$ ) y se extrajo con una mezcla de hexano:acetato de etilo (hex/AcOEt 8:2). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Posteriormente, se evaluó de nuevo la metodología para la obtención del aducto de Ugi modelo **5a**, llevando a cabo la

<sup>38</sup> Blackwell, H. E. (2003). Out of the oil bath and into the oven—microwave-assisted combinatorial chemistry heats up. *Org. Biomol. Chem.* 1(8), 1251–1255.

preformación de la imina con 3-bromobenzaldehído **1a** y  $\text{InCl}_3$  (10 min, rt), seguido de la reacción con el *tert*-butilisonitrilo y el ácido benzoico a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  (MW, 50 W). Después del control con CCD, no se evidenció la formación del aducto de Ugi esperado.

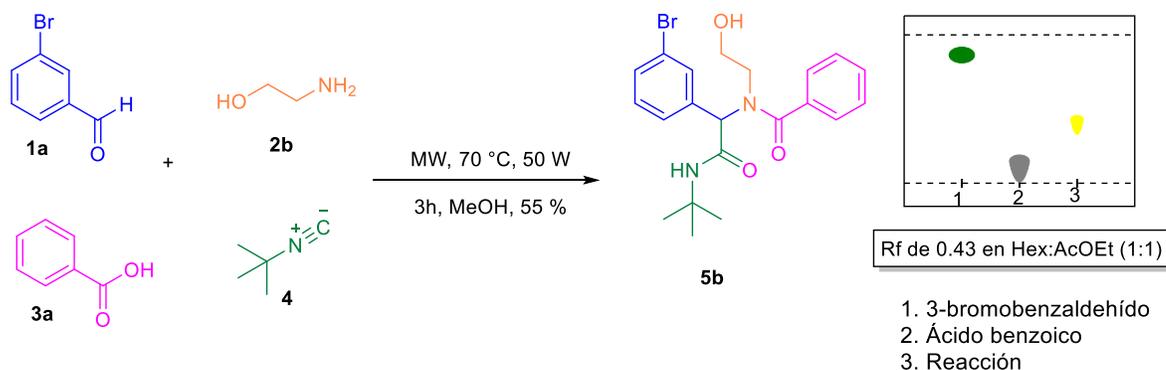
- b) El hidrobromuro de 2-bromoetilamina fue desprotegido por la acción de una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se realizó una extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró por destilación a vacío. El análisis por RMN  $^1\text{H}$  evidenció la liberación del grupo amino, sin embargo, el rendimiento para la desprotección fue solo del 2%. Lo anterior, impidió continuar con la síntesis de aducto de Ugi.

Debido a los problemas con la liberación del grupo amino, se cambió la estrategia para la síntesis del aducto de Ugi modelo empleando el 2-aminoetanol como reactivo clave.

## 4.2 Síntesis del aducto de Ugi modelo **5b**

Inicialmente, se sintetizó el aducto **5b** mediante la reacción entre cantidades equimolares de 3-bromobenzaldehído **1a**, 2-aminoetanol **2b**, ácido benzoico **3a** y *tert*-butilisonitrilo **4** en MeOH anhidro bajo calentamiento por irradiación con microondas ( $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 50 W, 3 h) (Esquema 24). Se realizó el seguimiento por cromatografía de capa delgada CCD con Hex:AcOEt (8:2) y se purificó por columna flash con la misma mezcla de solventes.

Se confirmó la formación del producto de la reacción por resonancia magnética de protón y carbono (Figuras 5 y 6).



**Esquema 24.** Síntesis del aducto de Ugi modelo **5b**. Fuente: Esta investigación.

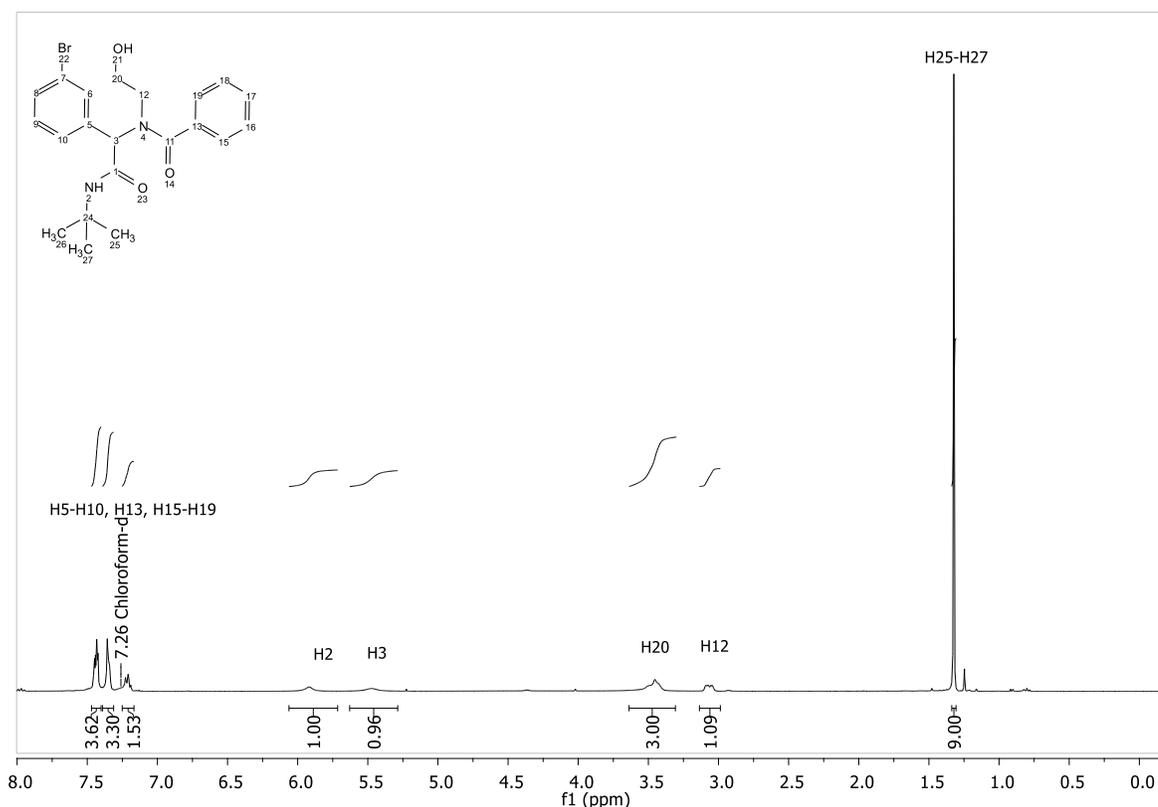
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del aducto **5b**, se observó una señal simple a 1.32 ppm que integra para 9 protones y que fue asignada al grupo *tert*-butilo (H25-H27). Las señales comprendidas entre 3.00 y 3.50 ppm que integran para 4 protones, corresponden a los dos metilenos (H12, H20) de la cadena alifática derivada de la 2-etanolamina. En este caso, se observó la presencia de un desdoblamiento de los hidrógenos metilénicos base de nitrógeno debido a diferencias en el ambiente químico (H12). El metileno base de oxígeno (H20) se ubicó en 3.44 ppm a causa de un mayor efecto de desprotección por parte del átomo de oxígeno (Figura 5).

Además, se observaron dos singuletes anchos en 5.47 y 5.92 ppm que integran cada uno para un protón y que son atribuibles al hidrógeno peptídico,<sup>39</sup> y al *-NH* de la *tert*-butil amida respectivamente, tal como se evidencia en aductos de Ugi ya sintetizados que poseen este mismo enlace.<sup>39-40</sup> En la zona de campo bajo, se observaron un grupo de señales múltiples entre 7.20 y 7.50 ppm (H6, H8-10, H15-19), las cuales integran para 9 protones y corresponden a los protones aromáticos (Figura 5).

---

<sup>39</sup> Polindara-García, L. A. & Juaristi, E. (2016). Synthesis of Ugi 4-CR and Passerini 3-CR Adducts under Mechanochemical Activation. *European J. Org. Chem.* **6**, 1095–1102.

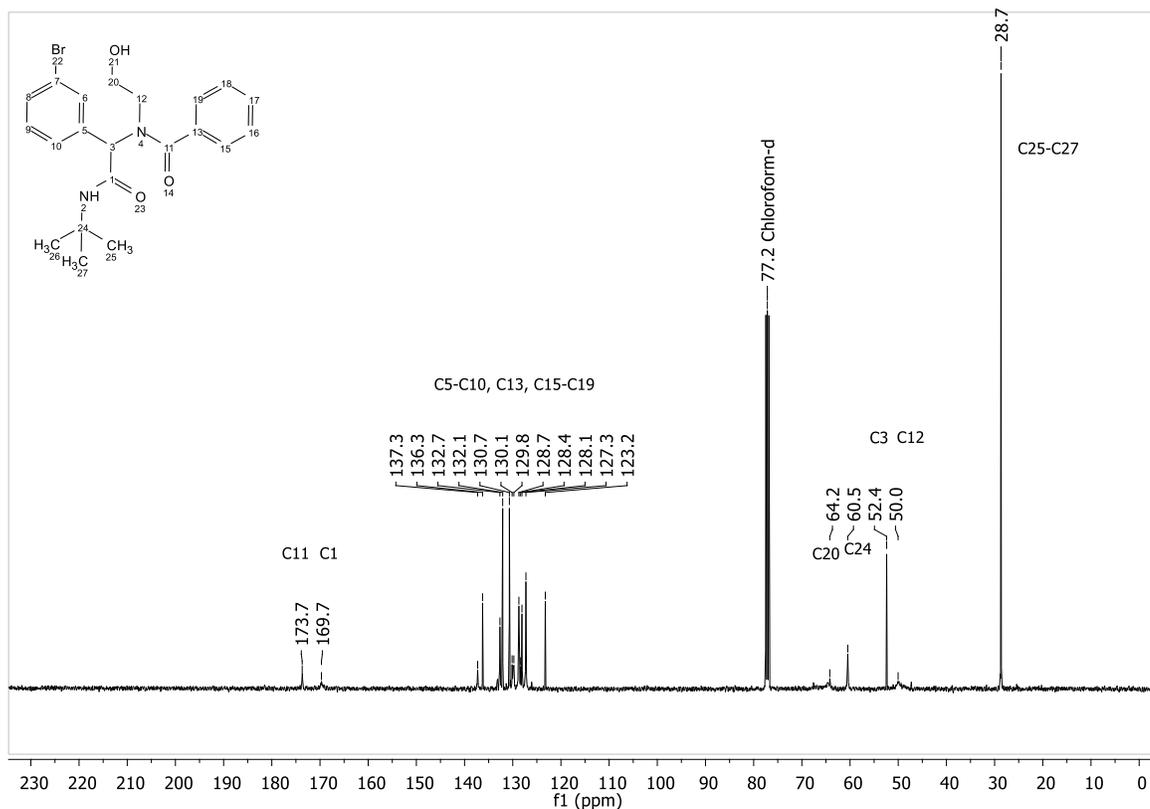
<sup>40</sup> Weininger, S. & Stermitz F. (1988). *Química Orgánica*. Barcelona, España: Reverté.



**Figura 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del aducto de Ugi modelo **5b**. Fuente: esta investigación.

En el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del aducto **5b**, se observó una señal a 28.5 ppm que corresponde a los metilos del grupo *tert*-butilo (C25 - C27), además de las señales a 50.0 y 64.2 ppm atribuibles a los metilenos (C12, C20). También, se observó la presencia del carbono peptídico (C3) a 52.4 ppm y el carbono cuaternario (C24) a 60.5 ppm.<sup>39</sup>

Entre 120 y 140 ppm, se encuentran las señales correspondientes a los 12 carbonos aromáticos (C5-C10, C13, C15-C19) de los dos anillos presentes en la molécula. Adicionalmente, se observó a 169.7 y 173.7 ppm la señales pertenecientes a los carbonilos (C1) del grupo amido secundario y grupo amido terciario (C11), respectivamente (Figura 6).

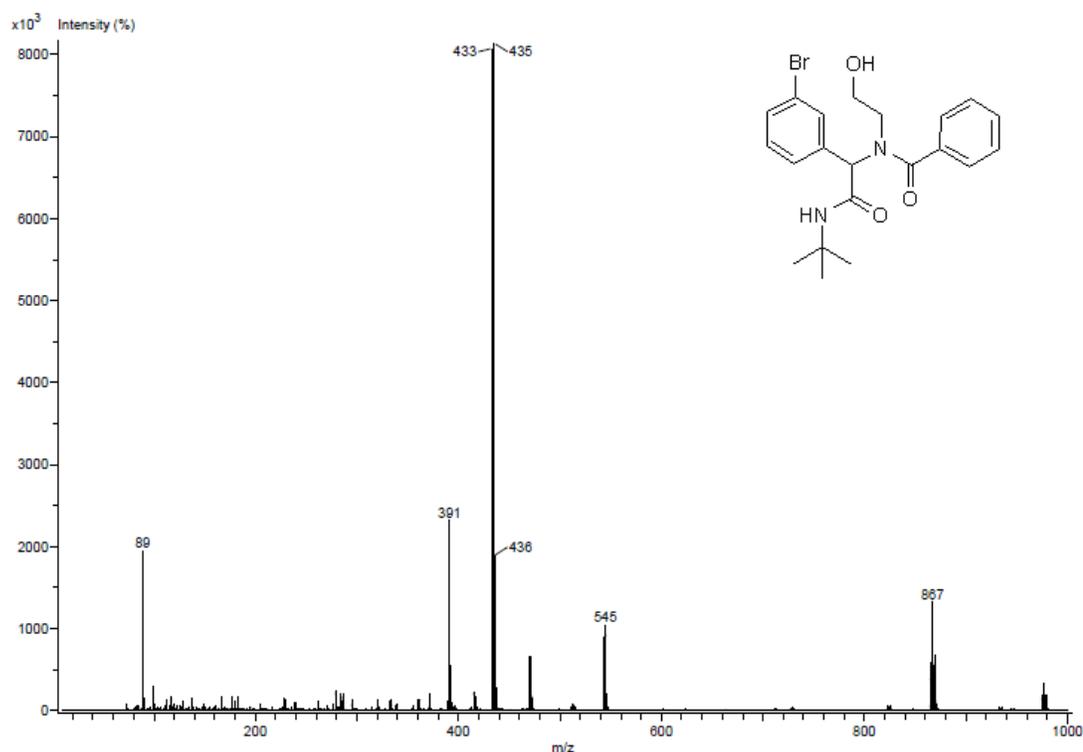


**Figura 6.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el aducto de Ugi modelo **5b**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de masas (DART) se observaron dos picos a 433 y 435  $m/z$  que corresponde al ión molecular del aducto de Ugi esperado y a su isotopo  $^{81}\text{Br}$ , respectivamente. Además, se observó en 867 una un pico correspondiente al dímero del aducto de Ugi, es decir, que contiene dos subunidades estructuralmente similares denominadas monómeros. La unión de estos monómeros se puede llevar a cabo por puentes de hidrógeno, gracias al grupo hidróxilo que presenta la molécula (Figura 7). La reacción de dimerización requiere temperaturas moderadas (15-70 °C) debido a su gran exotermicidad, favoreciendo la conversión del proceso. Estas temperaturas minimizan el riesgo en cuanto a la generación de reacciones de *polimerización carbocatiónica*, las cuales son altamente exotérmicas y cuya energía de activación dependerá de la estabilidad del intermediario iniciador de la reacción.<sup>41</sup> El pico observado a 391 uma es

<sup>41</sup> Alvarado, J. G., Delgado, J. G., & Medina, H. R. (2015). Rol de la Química Orgánica en los procesos de conversión de hidrocarburos. *Educacion Quimica*, **26**(4), 288–298.

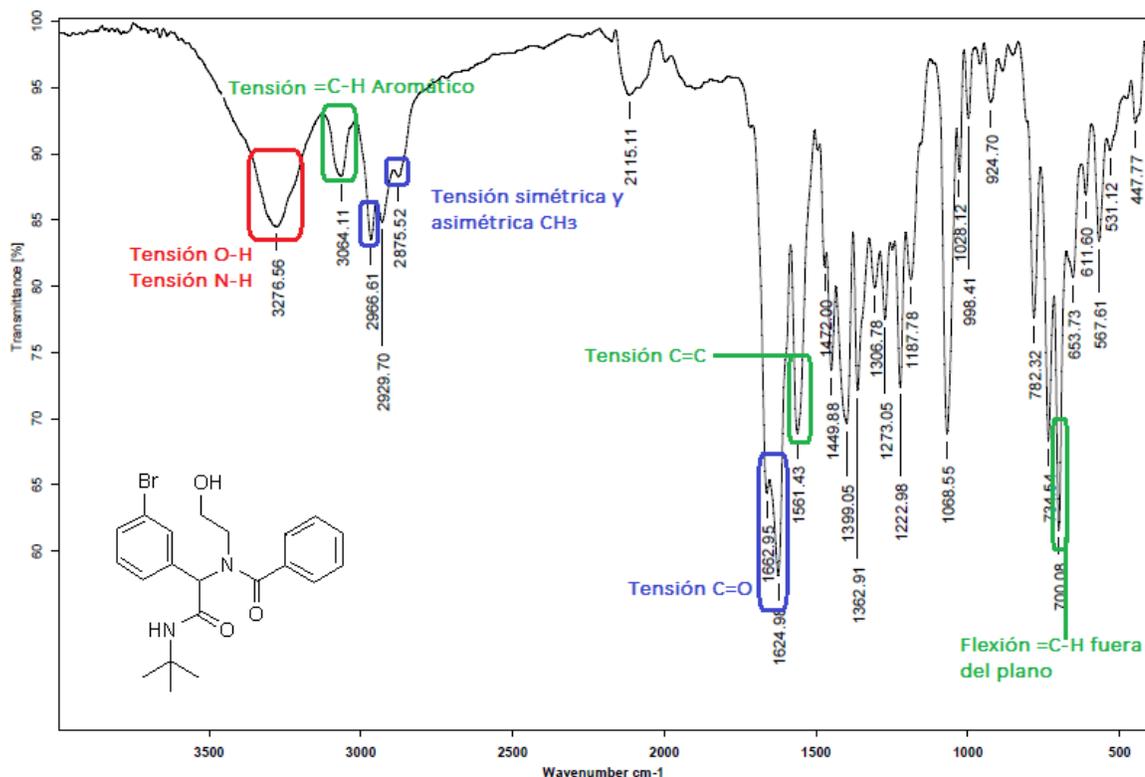
atribuible a impurezas presentes en el producto final, por ejemplo la posible formación del aducto de Passerini, el cual se obtendría por reacción entre el 3-bromobenzaldehído, el ácido benzoico y el *tert*-butilisnoitrilo, con un peso de 390 uma. Teniendo en cuenta que la técnica usada de DART indica la masa del compuesto más uno, así se formaría el pico en 391 uma y no sería proveniente de una posible fragmentación del aducto de Ugi modelo **5b** (Figura 7).



**Figura 7.** Espectro de masas (DART) para el aducto de Ugi modelo **5b**. Fuente: esta investigación.

En el espectro IR del aducto de Ugi modelo **5b** se observó presencia a 3276.56  $\text{cm}^{-1}$  debida a la tensión O-H y a la tensión N-H, las cuales se encuentran superpuestas debido a que se encuentran en la misma región (3200-3600  $\text{cm}^{-1}$  y 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente).<sup>40</sup> De esta manera se confirma la presencia del grupo hidroxilo en la molécula, señal que no se pudo apreciar con claridad en el espectro RMN <sup>1</sup>H. A 3064  $\text{cm}^{-1}$  perteneciente a la tensión del enlace C-H de los anillos aromáticos. Entre 2966 y 2875  $\text{cm}^{-1}$  se observaron diversas bandas de

tensión simétrica y asimétrica atribuibles a los metilos del *tert*-butilo. En  $1624\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda correspondiente a la tensión C=O de las amidas y en  $1561\text{ cm}^{-1}$  una banda de tensión C=C de los hidrocarburos aromáticos.<sup>40</sup> A  $700\text{ cm}^{-1}$  existe una banda delgada atribuible a la flexión =C-H fuera del plano de los aromáticos (Figura 8).



**Figura 8.** Espectro de IR para el aducto de Ugi modelo **5b**. Fuente: esta investigación.

Una vez identificado el aducto de Ugi, se evaluaron diversas condiciones de reacción con el objeto de apreciar si el orden de adición de los reactivos tenía alguna influencia en el rendimiento de la reacción. A continuación, se describen dos experimentos:

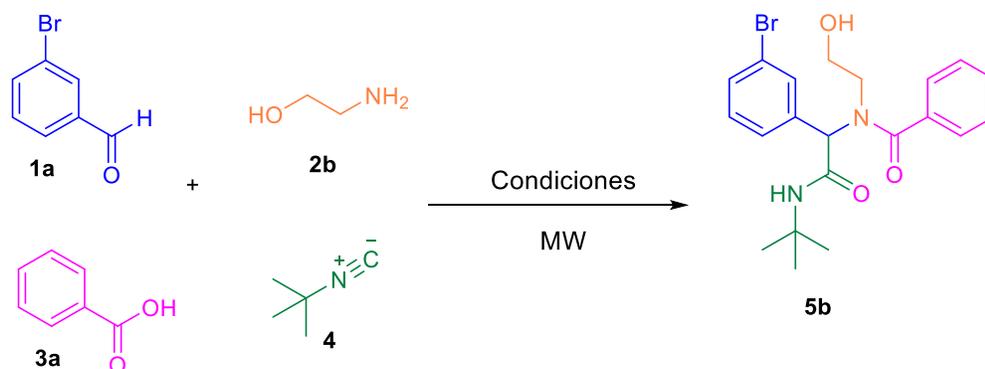
**Protocolo 1:** Al producto de reacción entre el aminoalcohol **2b** y el 3-bromobenzaldehído **1a** se le adicionó el *tert*-butilisonitrilo **4** y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min, luego se adicionó el ácido benzoico **3a**. La mezcla se llevó a calentamiento bajo irradiación con microondas ( $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $50\text{ W}$ , 2 horas). La formación del producto se siguió por CCD con Hex:AcOEt (1:1).

**Protocolo 2:** A la imina preformada, se le adicionó ácido benzóico **3a** y se dejó en agitación durante 5 min a temperatura ambiente, seguido de la adición del *tert*-butilisonitrilo **4**. La mezcla se llevó a calentamiento bajo irradiación con microondas (50 °C, 50 W, 2 horas). El seguimiento por CCD permitió observar que el compuesto deseado posee un  $R_f$  de 0.43 en Hex:AcOEt (1:1) (Esquema 24).

Los productos de las dos pruebas anteriores se purificaron mediante cromatografía en columna flash (CCF) usando silica gel y una mezcla de Hex:AcOEt 7:3 como fase móvil. Se encontró que el orden de adición del isonitrilo o el ácido benzóico no afectan significativamente el avance de la reacción, ya que se logró obtener el aducto con el mismo porcentaje de rendimiento (55 %).

Posteriormente, se evaluaron otros parámetros como temperatura, tiempos de reacción y disolvente (Tabla 2).

**Tabla 2.** Evaluación de otros parámetros en la síntesis del aducto de Ugi modelo **5b** siguiendo el protocolo 2.



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	Rendimiento 5b (%)
1	50	2	MeOH	45
2	70	3	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	48
<b>3</b>	<b>70</b>	<b>3</b>	<b>MeOH</b>	<b>55</b>

Teniendo en cuenta los datos de la tabla 2, se concluyó que las mejores condiciones para la obtención del aducto de Ugi modelo **5b** fueron empleando calentamiento por irradiación con microondas a una temperatura de 70 °C (50 W) durante 3 horas y usando como disolvente MeOH anhidro (Tabla 2, entrada 3).

### 4.3 Síntesis del aducto de Ugi modelo 6a

Con las condiciones de reacción óptimas para la síntesis del aducto de Ugi modelo **5b**, se procedió a evaluar la obtención de correspondiente yoduro de alquilo **6a**. Los yoduros o bromuros de alquilo son ampliamente utilizados para las reacciones de acoplamiento carbono-carbono y también actúan como intermedios en las reacciones de sustitución, eliminación y reordenamiento. Debe mencionarse que mediante el intercambio metal-halógeno, los haluros de alquilo pueden convertirse en especies nucleófilas organometálicas que se pueden usar en las subsiguientes reacciones.

Teniendo en cuenta que los precursores más comunes de los haluros de alquilo son los alcoholes, los cuales pueden ser convertidos mediante un procedimiento en dos etapas que implica la conversión del alcohol en el tosilato, seguido de una reacción de sustitución nucleofílica por un ión haluro. Sin embargo, esta metodología produce a menudo bajos rendimientos en la etapa de tosilación, especialmente, en los casos de alcoholes estéricamente impedidos, en los que se deben usar grandes cantidades de haluros metálicos, tiempos de reacción largos y fuertes condiciones de reacción.<sup>42</sup>

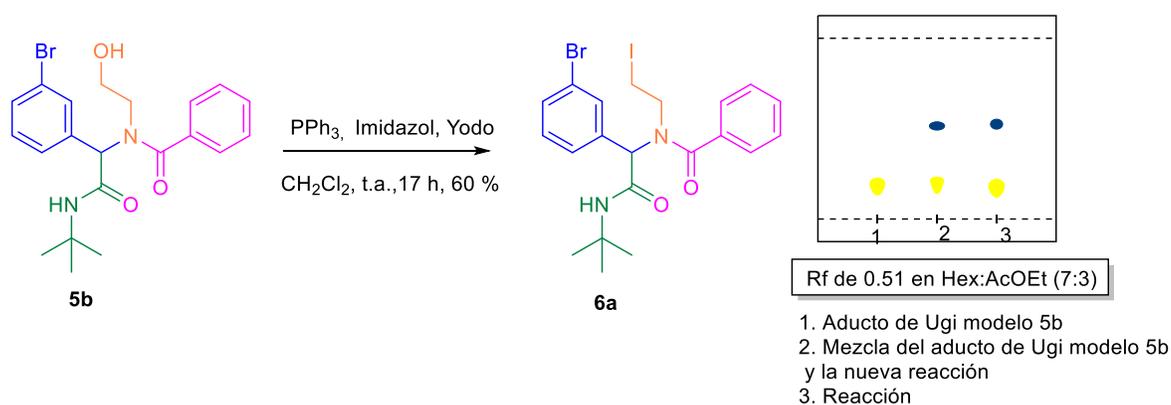
Con el objetivo de evitar la formación del tosilato, se emplearon las condiciones de Appel<sup>43</sup> para la formación del correspondiente yoduro de alquilo en un paso, lo anterior, debido a que los yoduros muestran reactividad única en el proceso de ciclación con paladio (Esquema 25).

De esta manera, se disolvió el aducto de Ugi **5b** (1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a 0 °C y luego se adicionó PPh<sub>3</sub> (3 eq.), imidazol (3 eq.) y yodo (6 eq.). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta la desaparición de la materia prima (17 horas). Posteriormente, el crudo se purificó por cromatografía en columna flash con Hex:AcOEt (6:4). Cabe anotar que el producto halogenado **6a** resultó ser altamente sensible a la luz y temperatura, lo cual fue evidenciado al realizar el seguimiento en CCD, por lo que se debió almacenar a baja temperatura y en completa oscuridad. Este producto también presentó problemas de hidrólisis en el proceso de purificación por CCF empleando sílica gel. El aducto de Ugi halogenado presentó un *R<sub>f</sub>* de 0.51 en Hex:AcOEt (7:3) (Esquema 25).

---

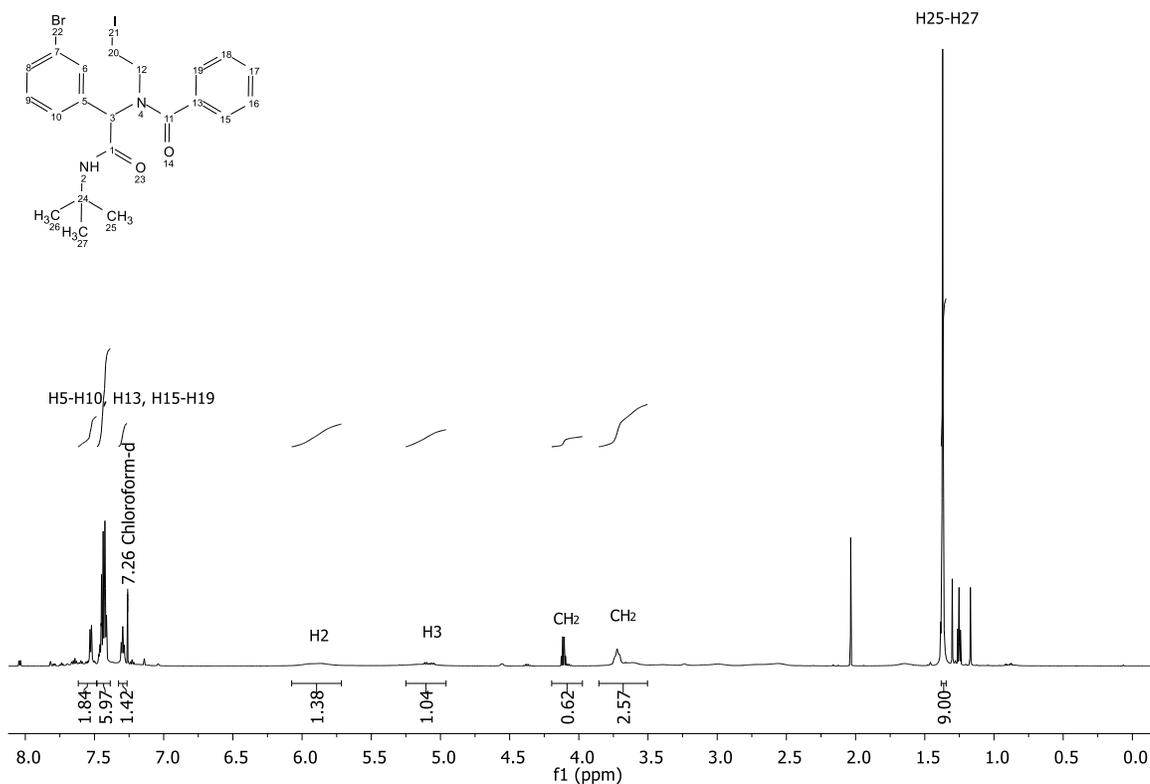
<sup>42</sup> Khazdooz, L., Zarei, A., Aghaei, H., Azizi, G. & Gheisari, M. M. (2016). An efficient and selective method for the iodination and bromination of alcohols under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **57**(2), 168–171.

<sup>43</sup> Slagle, J. D. & Franzus, B. (1981). Mechanism of the Triphenylphosphine-Tetrachloromethane-Alcohol Reaction: Pericyclic or Clustered Ion Pairs. *J. Org. Chem.* **46**(17), 3526–3530.



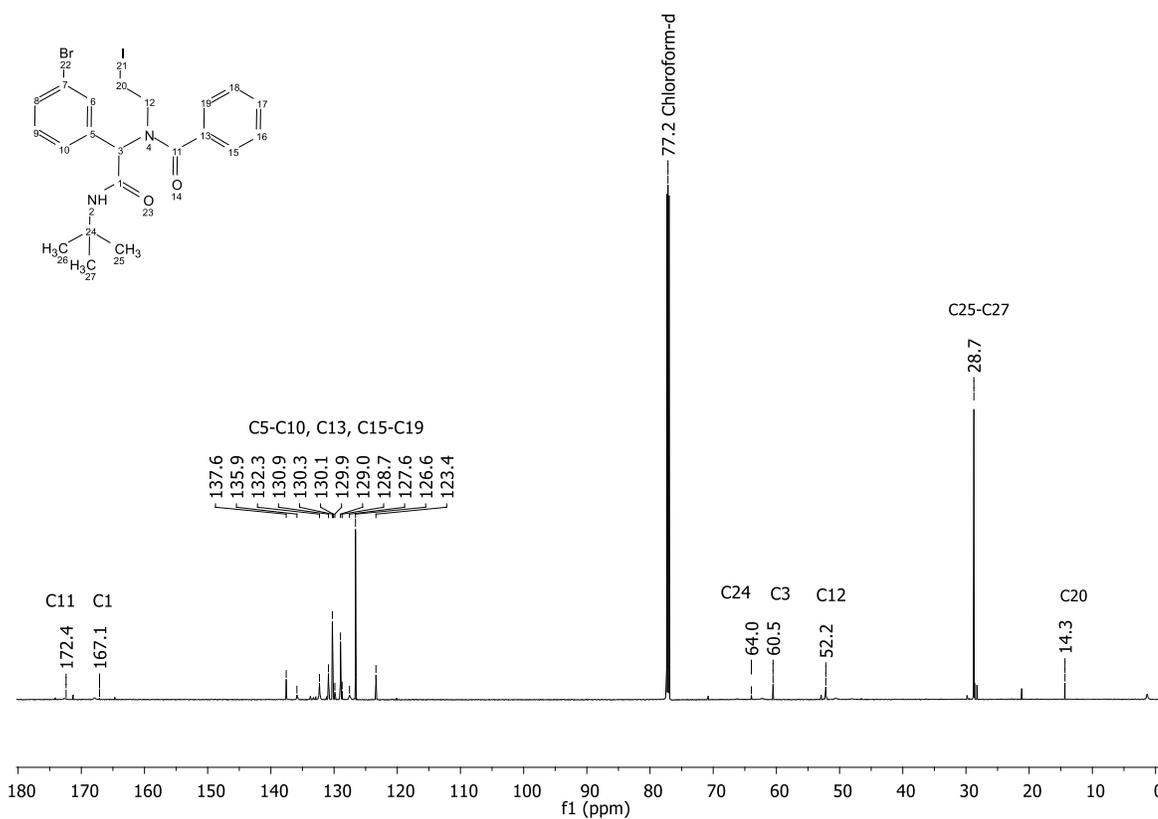
**Esquema 25.** Síntesis de yoduro de alquilo **6a** empleando las condiciones de Appel. Fuente: esta investigación.

En el espectro RMN  $^1\text{H}$  del compuesto halogenado **6a** se observó una señal simple a 1.37 ppm que integra para 9 protones y que son atribuibles al grupo *tert*-butilo (H25-H27). Entre 3.50 y 4.00 ppm que integran para 4 protones, los cuales corresponden a los dos metilenos que unen la cadena alifática con el átomo de yodo. En 5.08 y 5.87 ppm se observaron dos señales múltiples que integran para un protón (H3) cada una, las cuales corresponden al hidrógeno peptídico<sup>39</sup> y al *NH* de la *tert*-butil amida.<sup>39-40</sup> Finalmente, entre 7.26 y 7.53 ppm se observan las señales atribuibles a los protones aromáticos (H5-10, H13, H15-19) (Figura 9). Es de importancia, mencionar que entre 1 y 2 ppm se evidencian señales que no son atribuibles a la molécula y que corresponden a los disolventes (acetato de etilo e hidrocarburos provenientes del hexano) empleados en la purificación del aducto de Ugi.



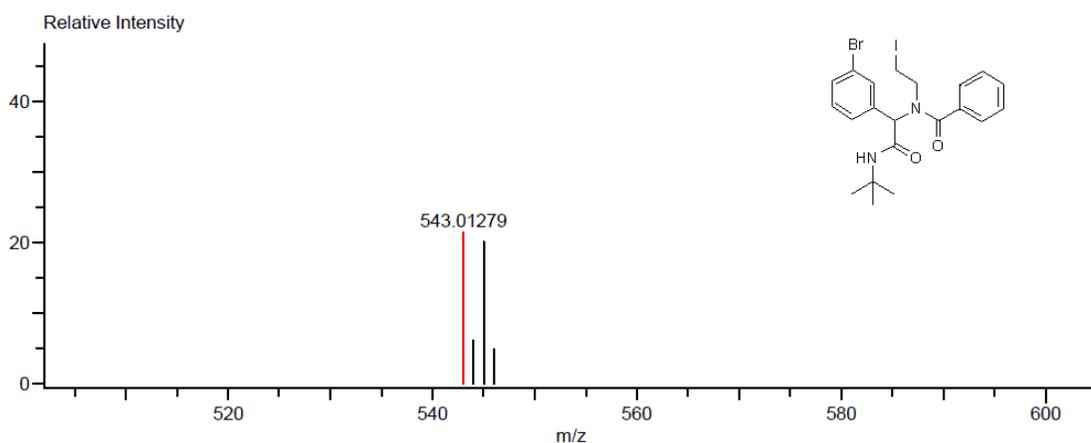
**Figura 9.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el aducto de Ugi halogenado **6a**. Fuente: esta investigación.

En el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para el aducto de Ugi halogenado **6a**, se observó a 14.3 ppm una señal de carbono del metileno (C20) unido al átomo de yodo, debido a la protección anisotrópica que este átomo presenta. A 28.7 ppm una señal correspondiente a los 3 carbonos metílicos del *tert*-butilo (C25-C27). A 52.2 y 60.5 ppm se observan dos señales correspondientes al metileno (C12) base de la cadena alifática del nitrógeno y al carbono peptídico (C3), respectivamente. A campo más bajo, en 64.0 ppm se encuentra la señal del carbono cuaternario (C24).<sup>39</sup> Entre 122.0 y 138.0 ppm se encuentran las señales correspondientes a los 12 carbonos aromáticos y finalmente, a 167.1 y 172.4 ppm se observaron las señales pertenecientes al carbonilo (C1) del grupo amido primario y secundario (C11), respectivamente (Figura 10).



**Figura 10.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el aducto de Ugi modelo **6a**. Fuente: esta investigación.

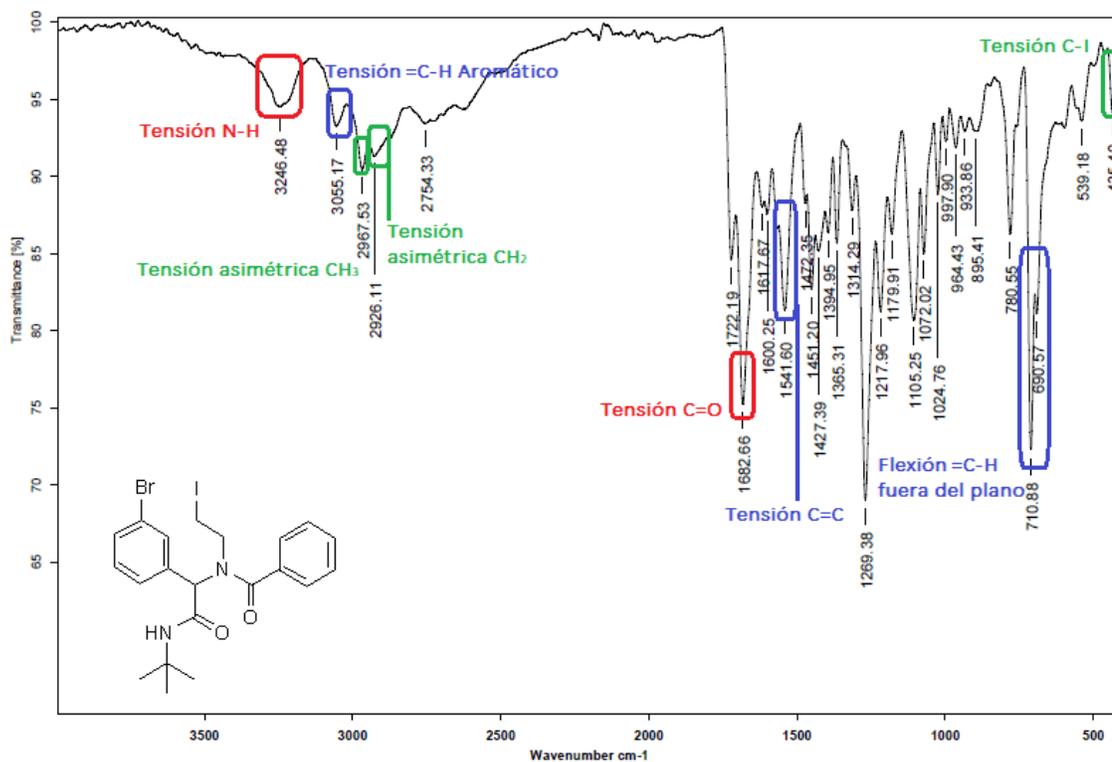
El espectro de masas de alta resolución confirmó la formación del aducto de Ugi yodado **6a**, al evidenciarse la presencia de un pico a 543.01279  $m/z$  ( $M+1$ ), correspondiente al ión molecular de la fórmula condensada  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{IO}_2\text{Br}$  (Figura 11).



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
543.01279	12707.44	543.01441	-1.62	-2.99	$^{12}\text{C}_{21}^{1}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{127}\text{I}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2$

**Figura 11.** Espectro de masas (DART) de alta resolución para el yoduro de alquilo **6a**. Fuente: esta investigación.

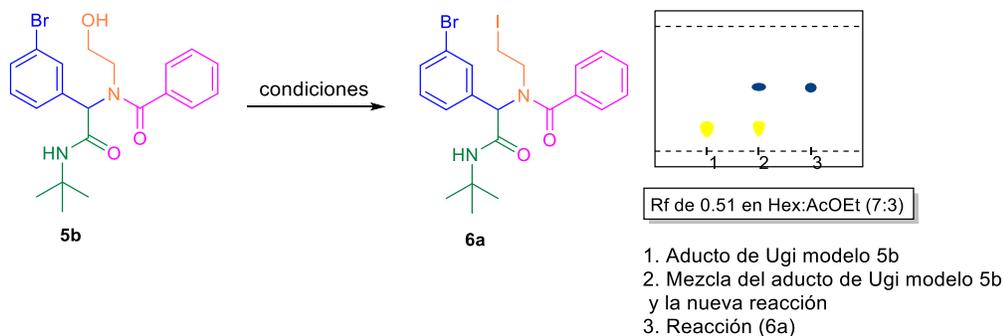
En el espectro de IR, es apreciable a  $3246\text{ cm}^{-1}$  la banda de tensión N-H de la amida. Es importante resaltar que esta banda se presenta con menos intensidad en comparación a la banda del espectro del aducto de Ugi modelo **5b** debido a que el grupo hidroxilo ha sido sustituido por el átomo de yodo y por lo tanto no se observa en esta misma región la tensión O-H. Entre  $2926$  y  $2967\text{ cm}^{-1}$  se evidencian dos bandas de tensión asimétrica correspondientes a los metilenos de la cadena alifática del yodo y a los metilos del grupo *tert*-butilo. En  $3055\text{ cm}^{-1}$  existe una pequeña banda atribuible a la tensión de los C-H aromáticos. En  $1541\text{ cm}^{-1}$  existe una banda atribuible a vibraciones de tensión C=C de los carbonos aromáticos. Adicionalmente, se observa una banda de flexión C-H aromático-fuera del plano, la cual está  $710\text{ cm}^{-1}$ . En  $1682\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda correspondiente a la tensión del C=O para la amida trisustituída. Finalmente, la banda de  $435\text{ cm}^{-1}$  puede deberse a la tensión C-I.<sup>40</sup> (Figura 12).



**Figura 12.** Espectro de IR para el aducto Ugi modelo **6a**. Fuente: esta investigación.

Una vez confirmado la obtención del aducto halogenado **6a**, se evaluaron diferentes condiciones de reacción con el objetivo de aumentar el porcentaje de rendimiento (Tabla 3).

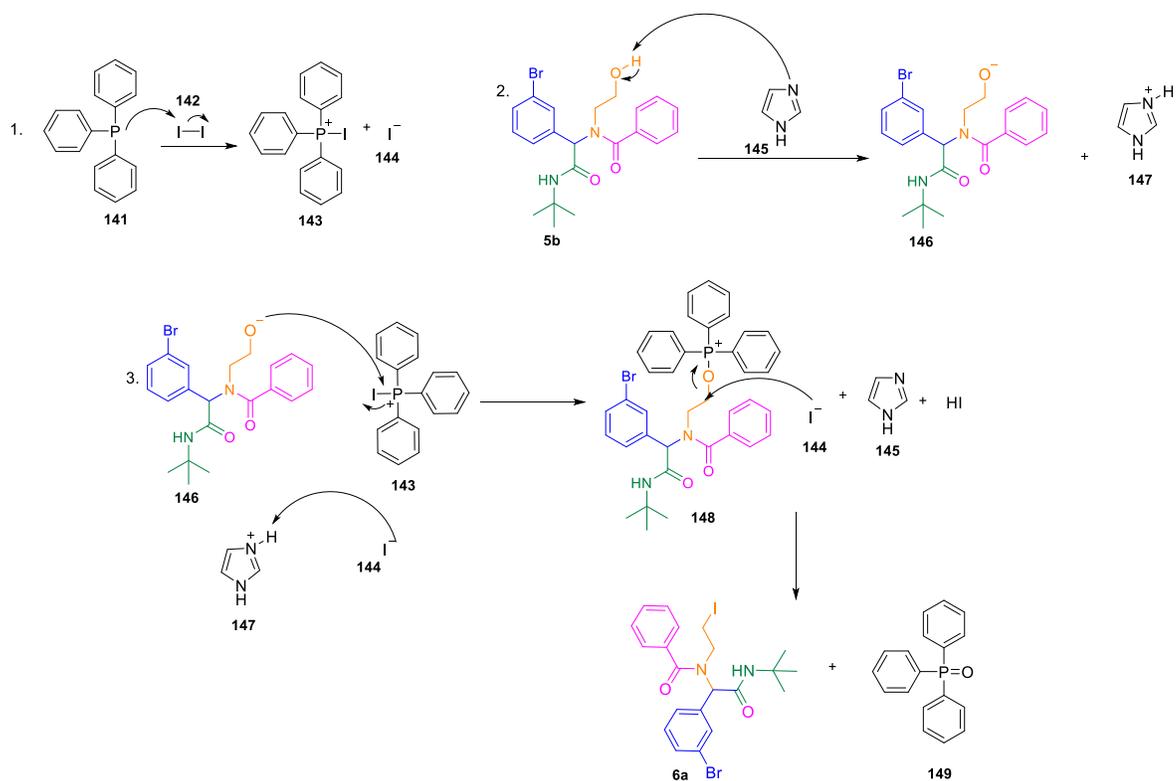
**Tabla 3.** Condiciones de reacción para la obtención del aducto halogenado **6a**.



Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento <b>6b</b> (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	6	41
2			10	52
3			14	60
<b>4</b>		<b>t.a.</b>	<b>17</b>	<b>60</b>
5	THF	t.a.	3	10
6	Tolueno/CH <sub>3</sub> CN	0	2	---

Teniendo en cuenta lo anterior, se concluyó que el mejor disolvente fue CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. con un tiempo de reacción de 17 horas (Tabla 3, entrada 4).

Un mecanismo plausible para la formación de halogenado **6a** se puede ver en el Esquema 26. La reacción inicia con la formación de la sal de fosfonio **143**, seguido de la desprotonación del hidroxilo en el aducto de Ugi **5b** por parte del imidazol. El anión alcóxido **146** realiza una sustitución nucleofílica S<sub>N</sub>2 para formar el intermedio **148**, el cual sufre a su vez una sustitución nucleofílica por parte del anión yoduro **144** para producir el compuesto halogenado **6a** y óxido de trifenilfosfina **149**.<sup>43</sup>



**Esquema 26.** Mecanismo propuesto para la sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de yodo en la obtención del aducto **6a**. Adaptado de la referencia 43.

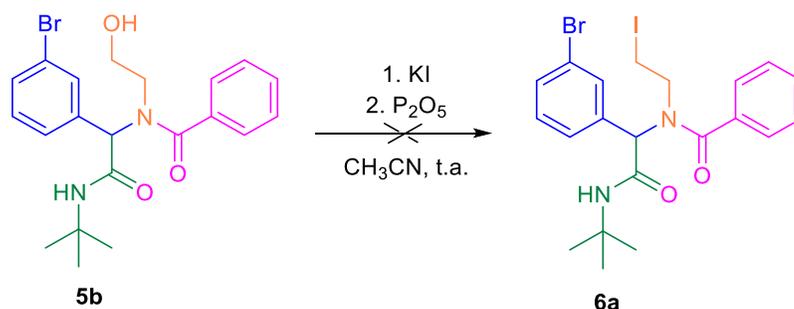
Teniendo en cuenta la “inestabilidad” del aducto de Ugi **6a**, se efectuaron otras pruebas de halogenación con el fin de que al emplear otros reactivos y diferentes condiciones de reacción se pudiera evitar procesos de descomposición:

En la literatura,<sup>42-44</sup> se encuentran reportados una serie de métodos para la halogenación directa de alcoholes, principalmente basados en la química del fósforo. Por ejemplo, se han empleado sistemas como  $\text{PPh}_3/\text{X}_2$ ,  $\text{PPh}_3/\text{CX}_4$  y  $\text{PPh}_3/\text{N}$ -haloimidaz. Un inconveniente importante de estos procedimientos radica en la formación de una cantidad estequiométrica de óxido de trifenilfosfina o de derivados de fosfonatos como subproductos, lo que puede dificultar el proceso de purificación del producto final.

<sup>44</sup> Hajipour, A. R., Reza, A. & Ruoho, A. E. (2006). Iodination of alcohols using triphenylphosphine / iodine under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **47**(25), 4191–4196.

Recientemente, se reportó un proceso de cloración y bromación de alcoholes vía un proceso de tipo  $S_N2$  mediante el uso de fósforo (V).<sup>45</sup>

De esta manera, a una solución 0.2 M del aducto de Ugi **5b** (1 eq.) y KI (1,5 eq.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  se adicionó  $\text{P}_2\text{O}_5$  (1.5 eq.) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche (12 h). Desafortunadamente, no se observó la formación del producto esperado luego del seguimiento por CCD en Hex:AcOEt (1:1) (Esquema 27).<sup>42</sup>

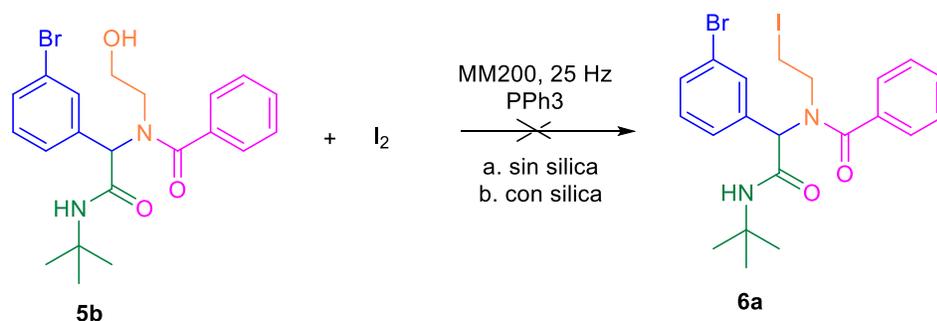


**Esquema 27.** Sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo por un átomo de yodo para la obtención del aducto halogenado **6a**. Fuente: esta investigación.

Con el objeto de evaluar condiciones mecanoquímicas, se empleó una combinación equimolar de trifenilfosfina y yodo molecular en condiciones libres de disolventes usando el equipo Ball-mill (equipo de molienda mecánica).<sup>46</sup> Así, en un reactor de acero inoxidable se sometió a un proceso de molienda una mezcla del aducto de Ugi **5b**, yodo molecular y trifenilfosfina en ausencia de disolvente durante 15 mins (**a**). Desafortunadamente, luego de diversos intentos empleando diversos tiempos de reacción (15 y 30 min), así como el uso de sílice como soporte sólido (**b**), no se logró obtener el producto halogenado **6a** luego del seguimiento por CCD (Esquema 28).

<sup>45</sup> Xia, X., Toy, P. (2014). Rasta resin-triphenylphosphine oxides and their use as recyclable heterogeneous reagent precursors in halogenation reactions. *J. Org. Chem.* **10**, 1397–1405.

<sup>46</sup> Rattanakam, R., & Supothina, S. (2009). *Visible-light-sensitive N-doped  $\text{TiO}_2$  photocatalysts prepared by a mechanochemical method: effect of a nitrogen source* (tesis doctoral). Universidad de Sevilla, Andalucía, España.

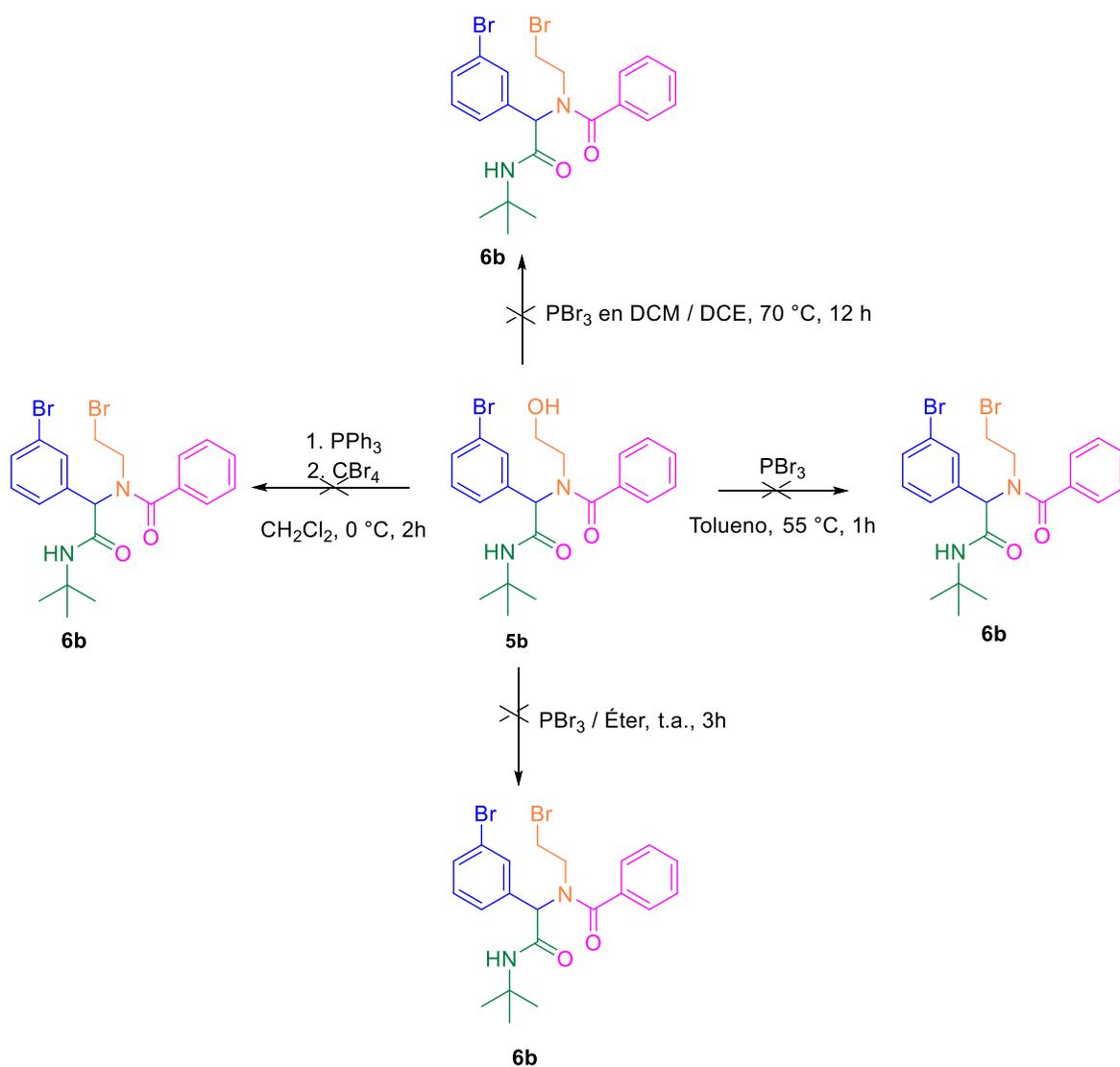


**Esquema 28.** Sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo por un átomo de yodo por medio de condiciones mecanoquímicas libres de disolvente. Fuente: esta investigación.

Durante la molienda mecanoquímica (MM), se disminuye el tamaño de partícula y en consecuencia se incrementa su energía superficial. Cuando una partícula se fractura se rompe su estructura y se satura de defectos cristalinos, donde se espera que las superficies de las nuevas partículas se encuentren en un estado inestable.

Tal inestabilidad de las superficies creadas les confiere una alta reactividad y por ello, cuando las superficies recién creadas o un volumen enriquecido en defectos cristalinos son puestos en contacto con otra partícula, se espera que se induzca una reacción química. Este tipo de reacciones en el estado sólido se efectúan solo cuando en la molienda se alcanza una distribución de tamaños comprendidos en la escala nanométrica,<sup>46</sup> por lo que probablemente estos compuestos en dicho método no alcanzaron el equilibrio dinámico ni acople entre las estructuras de las partículas (Esquema 28).

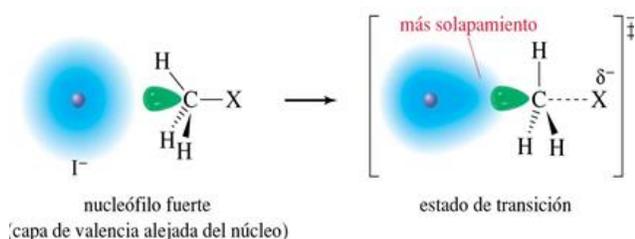
Debido a los problemas asociados con la síntesis del yoduro de alquilo **6a**, se evaluó la posibilidad de formar el correspondiente bromado bajo condiciones reportadas en la literatura. Desafortunadamente, luego de diversos intentos de bromación, no se logró obtener el bromuro de alquilo propuesto **6b** (Esquema 29).



**Esquema 29.** Metodologías para sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de Br en la obtención de un aducto de Ugi halogenado **6b** a partir de **5b**. Fuente: esta investigación.

Probablemente, la sustitución del grupo hidroxilo por el átomo de Br en este sistema no fue posible, ya que el átomo de yodo es un nucleófilo más fuerte respecto al Br y Cl, los cuales son moderados. Lo anterior, debido a que el yodo presenta un tamaño más grande en comparación a los otros halógenos, haciéndolo más polarizable (Figura 13).<sup>47</sup>

<sup>47</sup> Stermitz, W., Stermit, F. (1988). *Química Orgánica*. Orlando, Florida: Reverté.



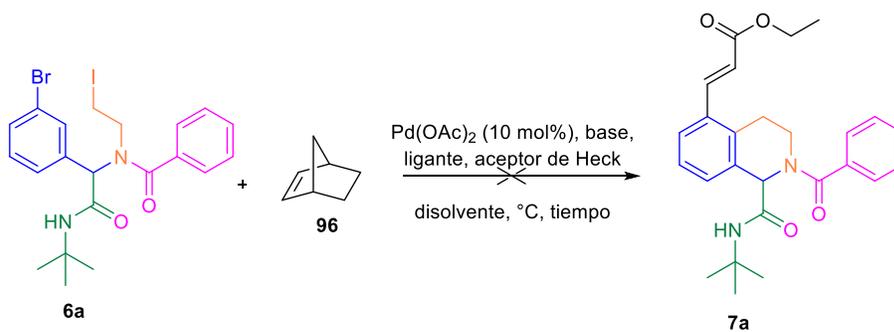
**Figura 13.** Reactividad del yodo. Adaptado de la referencia 47.

#### 4.4 Evaluación de la reacción de Catellani a partir del yoduro de alquilo 6a.

Una vez obtenido el aducto de Ugi **6a** propuesto, se evaluó el proceso de activación C-H mediado por paladio (Rx de Catellani), encontrando problemas con la formación de la tetrahydroisoquinolina proyectada **7a** (Tabla 4).

Para llevar a cabo la síntesis de la tetrahydroisoquinolina **7a** por medio de la reacción de Catellani, se empleó siempre el catalizador de paladio Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), norborneno, una base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), un aceptor de Heck como el acrilato de etilo, un ligante de fosfina y disolventes orgánicos.

**Tabla 4.** Resumen de la exploración del proceso de ciclación del aducto de Ugi **6a**.



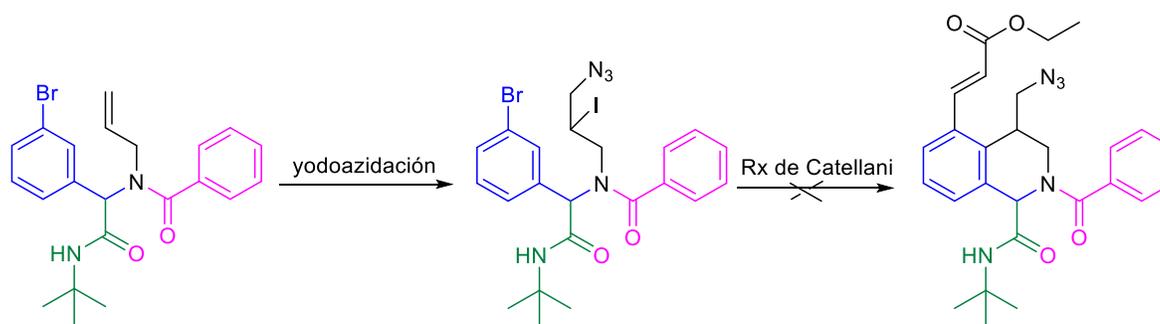
Entrada	Norborneno (Eq.)	Base (Eq.)	Ligante (20 mol%)	Acrilato de etilo (Eq.)	Disolvente	T (°C)	T (h)	% Rto (7a)
1	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.4)	-	1.6	DMF	105	24	0
2	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	PPh <sub>3</sub>	2	1,2-DME	80	16	0
3	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5)	PPh <sub>3</sub>	4	1,2-DME	MW 80	1	0
4	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5)	PPh <sub>3</sub>	4	1,2-DME	140	2	0
5	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PPh <sub>3</sub>	2	1,2-DME	80	16	0

		(3)						
6	2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	tri-2- furilfosfina	2	DMF	80	20	0
7	4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	tri-2- furilfosfina	3.5	MeCN	95	30	0

A pesar de las variantes realizadas en las condiciones indicadas en la tabla 4, desafortunadamente no se logró obtener la tetrahidroisoquinolina **7a**. Esta situación se puede atribuir a la inestabilidad del aducto de Ugi **6a** que a pesar de tratarlo en las condiciones adecuadas no se logró por completo evitar su descomposición, provocando posiblemente la pérdida del átomo de yodo en la molécula e impidiendo la ciclación con el halogenuro de arilo.

#### 4.5 Síntesis del aducto de Ugi modelo **5c**

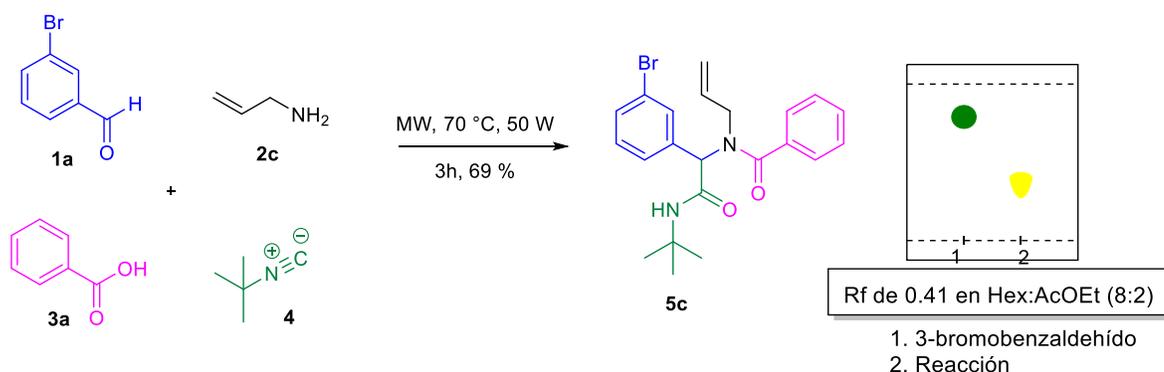
Debido a los problemas con el proceso de halogenación mediante sustitución nucleofílica bimolecular, se abordó la posibilidad de sintetizar un aducto de Ugi de tipo **5c**, en el cual la inserción de un halógeno para obtener **6c** no fuera a partir de una sustitución nucleofílica como en el caso del aducto de Ugi modelo **5b**. Con ese aducto se llevaría a cabo la reacción de Catellani para la obtención de la tetrahidroisoquinolina **7b** (Esquema 30). Desafortunadamente se obtuvo el aducto de Ugi halogenado **6c'** (Esquema 31), con el cual no se pudo continuar con el proceso de activación C-H.



**Esquema 30.** Nuevo aducto de Ugi modelo **5c** y su respectiva tetrahidroisoquinolina **7b**. Fuente: esta investigación.

De igual manera, se sintetizó el aducto de Ugi modelo **5c** con un rendimiento del 69 % en MeOH anhidro empleando condiciones de calentamiento por microondas (Tabla 5). Adicionalmente, se hizo uso de CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH con el fin de obtener mayor rendimiento del compuesto **5c** pero generó resultados negativos en el avance de la reacción (Tabla 5, entrada 2). El seguimiento se realizó por CCD con Hex:AcOEt (8:2) y se purificó por columna flash empleando la misma mezcla de solventes, obteniendo un *R<sub>f</sub>* de 0.41 (Tabla 5).

**Tabla 5.** Influencia del disolvente en la obtención del aducto de Ugi modelo **5c**.

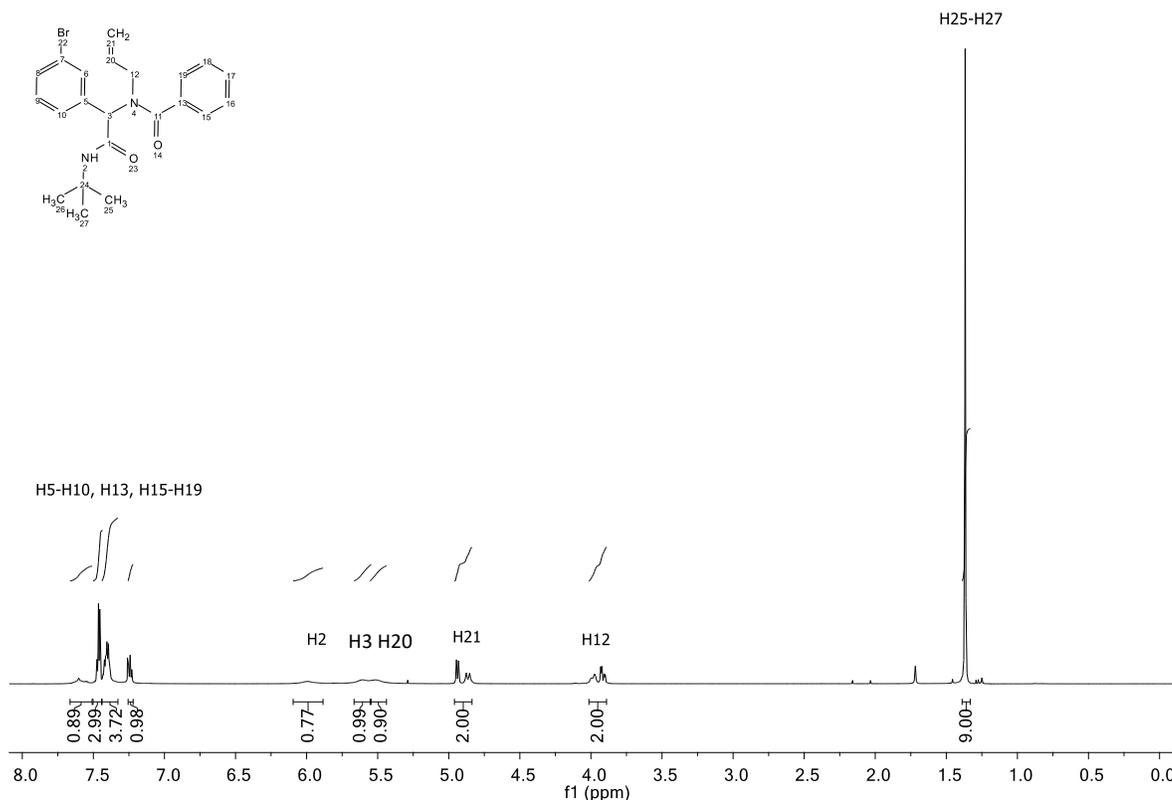


Entrada	Disolvente	Molaridad (M)	Rendimiento %
1	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	0.3	48
<b>2</b>	<b>MeOH</b>	<b>0.3</b>	<b>69</b>

Para la siguiente asignación del RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del aducto de Ugi modelo **5c** se emplearon los espectros bidimensionales, incluso que sirvieron de base para la discusión de los espectros de los aductos anteriores, en donde algunas señales no difieren, tal es el caso del grupo *tert*-butilisonitrilo.

En el espectro RMN <sup>1</sup>H se observó en 1.37 ppm un singulete que corresponde a los protones del grupo *tert*-butilo (H25-H27), entre 4.00 y 3.93 ppm se observó una señal múltiple que integra para dos protones (H12) correspondiente al metileno base de nitrógeno. Además, en 4.99 ppm se observó una señal múltiple que integra para dos protones y que corresponden al metileno terminal (H21) con hibridación *sp*<sup>2</sup>. En 5.52 ppm y 5.61 ppm se observan dos singuletes anchos que corresponden al metino (H20) y al protón del enlace peptídico (H3). En 6.00 ppm se observó una señal simple ancha atribuible a la amida secundaria (H2).

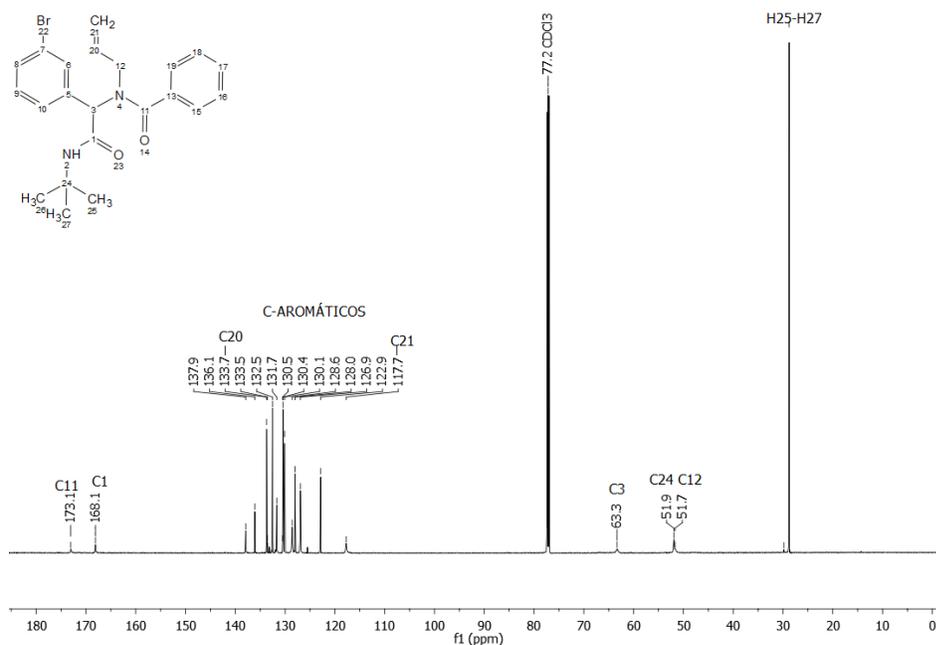
Finalmente, entre 7.23 y 7.60 ppm se ubican las señales pertenecientes a los protones de los anillos aromáticos (9 H) (Figura 14).



**Figura 14.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo **5c**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó en 28.8 ppm una señal intensa característica de los carbonos del grupo *tert*-butilisonitrilo (C25-C27). En 51.9 ppm se observan dos señales correspondientes al carbono metilénico base de nitrógeno (C12) y al carbono cuaternario C24. Adicionalmente, en 63.3 ppm se observó una señal de carbono atribuible al enlace peptídico (C3).<sup>39</sup> A campo más bajo, se observan 14 señales debido a que en 117.7 ppm se encuentra la señal del carbono (C21) del metileno del doble enlace y en 133.7 ppm está el carbono del metino (C20), observado por las correlaciones presentes en el espectro HMBC (Figura17). Entre 122 y 140 ppm, se encuentran los 12 átomos de carbono de los dos anillos aromáticos y por último están los carbonilos a 173.1 y 168.1 ppm, la

primera señal para el carbono (C11) que está unido a un carbono del anillo bencénico y el segundo (C1) al otro carbonilo unido al carbono del isonitrilo (Figura 15).

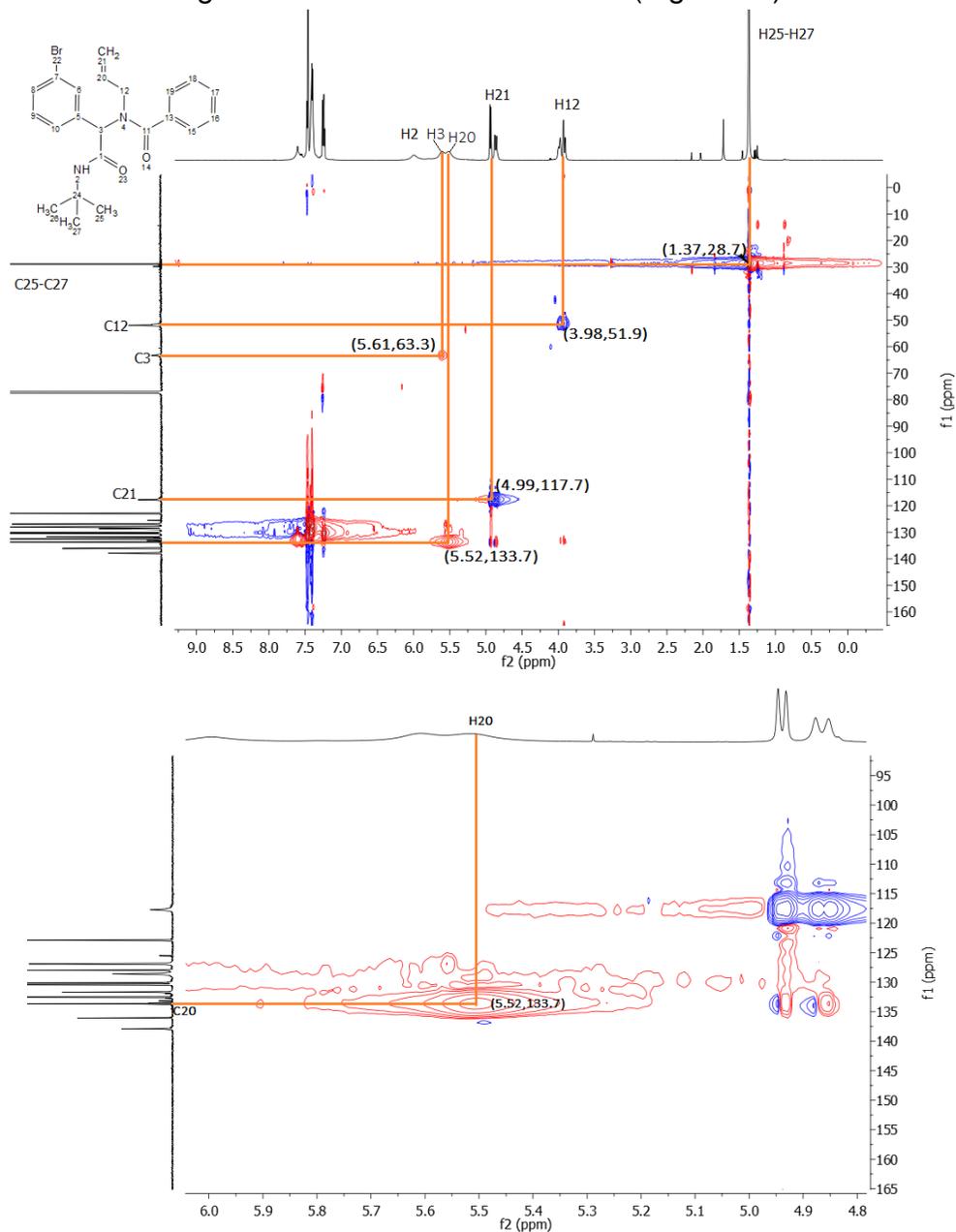


**Figura 15.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo **5c**. Fuente: esta investigación.

En el experimento HSQC se puede observar la cercanía heteronuclear a una distancia ( $J^1$ ) que existe entre los carbonos y los hidrógenos de un compuesto mediante la transferencia de magnetización entre un protón al segundo núcleo (Carbono 13) a través de una etapa INEPT (núcleos insensibles potenciados por transferencia de polarización).

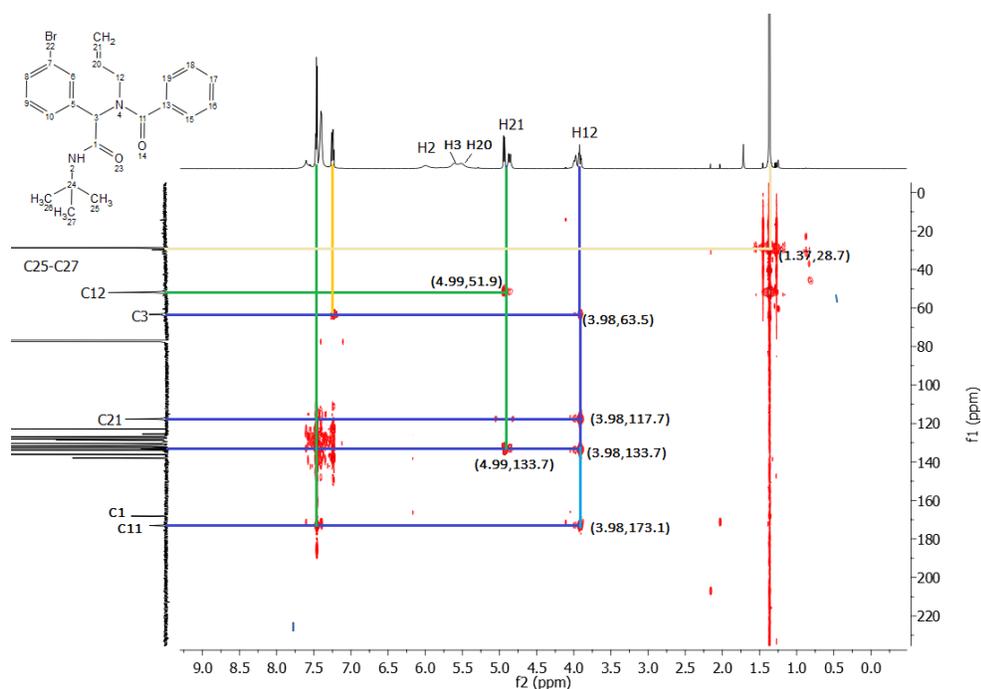
En el espectro HSQC del aducto de Ugi **5c**, se observó a 3.98 ppm la correlación entre el protón del metileno base de nitrógeno con su respectivo carbono en 51.9 ppm. En 4.99 ppm se observó la correlación entre los protones del metileno con hibridación  $sp^2$  y el carbono en 117.7 ppm. En 5.52 ppm se observó una correlación entre el metino (C20) con su carbono en 133.7 ppm, para esta asignación se realizó una expansión con el fin de observar exactamente la señal del carbono del metino (Figura 16). Adicionalmente, en 5.61 ppm se observó la

correlación entre el protón del enlace peptídico (H3) con su carbono ubicado en 63.3 ppm. De esta manera se corrobora que la señal presentada en 6.00 ppm corresponde a la amida secundaria, ya que en el espectro HSQC su protón no posee correlación alguna con un átomo de carbono (Figura 16).



**Figura 16.** Espectro HSQC para el aducto de Ugi modelo **5c**. Fuente: esta investigación.

El experimento HMBC (Correlación de enlace múltiple heteronuclear) proporciona correlaciones entre carbonos y protones que están separados por dos y tres enlaces de distancia. De esta manera, en el espectro de HMBC para el aducto de Ugi **5c** se observó que el carbono del doble enlace (C21) posee correlación tres enlaces de distancia con el metileno (H12) base de nitrógeno. El carbono del metino que aparece en 133.7 ppm tiene relación a dos distancias con el protón del metileno del doble enlace y el metileno unido al átomo de nitrógeno que se ubican a 4.99 ppm y 3.98 ppm respectivamente. Finalmente, el los carbonos del grupo tert-butilo ubicado a 28.7 ppm tiene una correlación con los metilos del mismo grupo (Figura 17). La tabla 6 resume las principales correlaciones observadas en el espectro de HMBC para el aducto de Ugi **5c**.



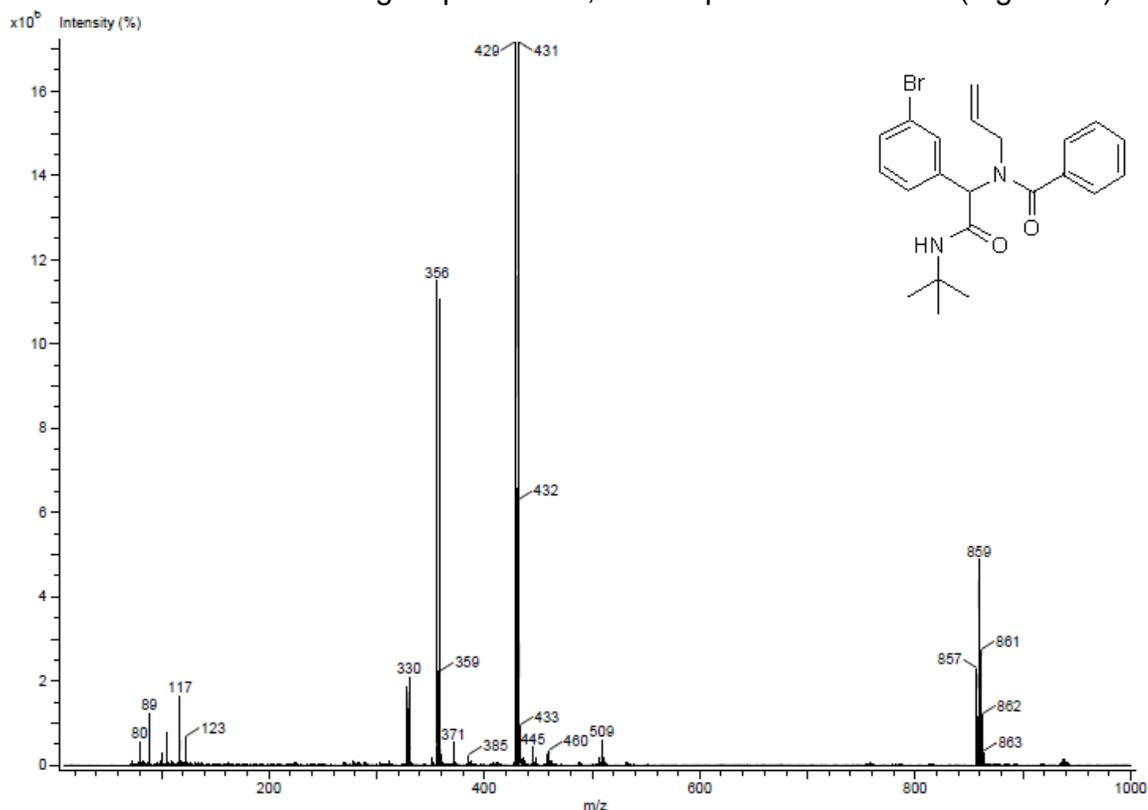
**Figura 17.** Espectro HMBC del aducto de Ugi modelo **5c**. Fuente: esta investigación.

**Tabla 6.** Relaciones de carbono y protón de acuerdo a espectro HMBC (Figura 17).

CARBONO	J <sup>2</sup>	J <sup>3</sup>
1	H2	H5
3		H12,H6,H10

11	H13	H19, H15, H12
12	H20	H21, H3
21	H20	H12
24	H2, H25, H26, H27	
25		H2, H26, H27
26		H2, H25, H27
27		H2, H25, H26

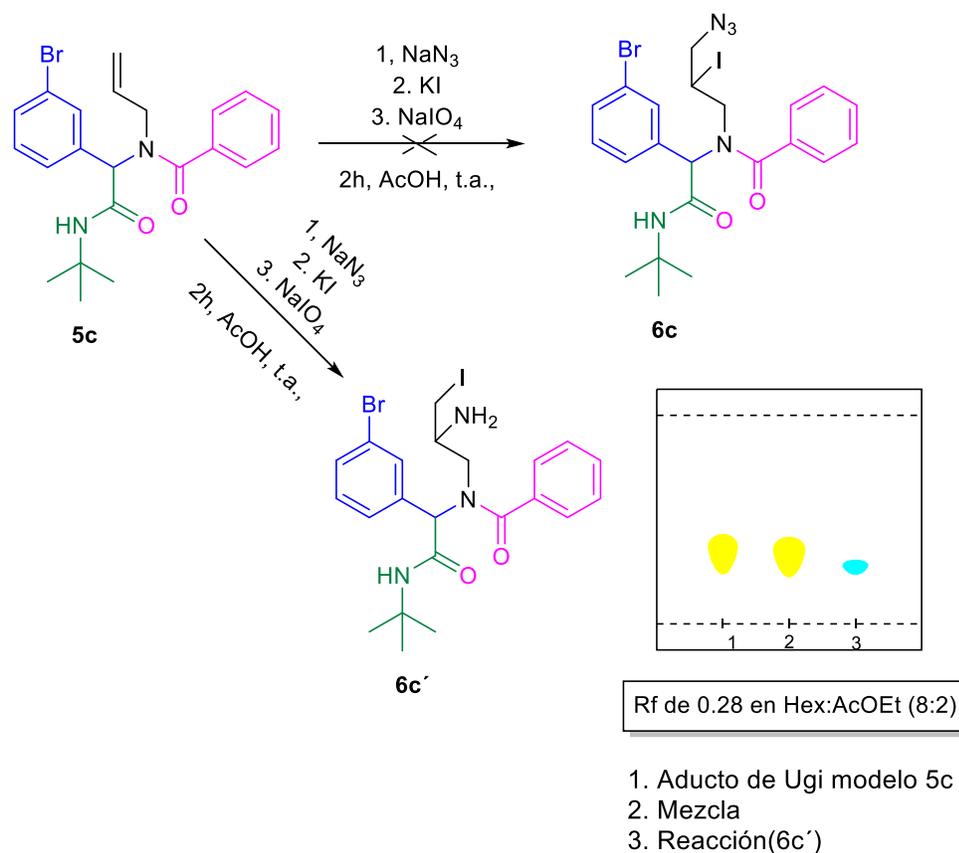
Finalmente, el espectro de masas de baja resolución permitió confirmar la formación del aducto de Ugi esperado **5c**, el cual pesa 428.11  $m/z$ . (Figura 18)



**Figura 18.** Espectro de masas de baja resolución (DART) para el aducto de Ugi modelo **5c**. Fuente: esta investigación.

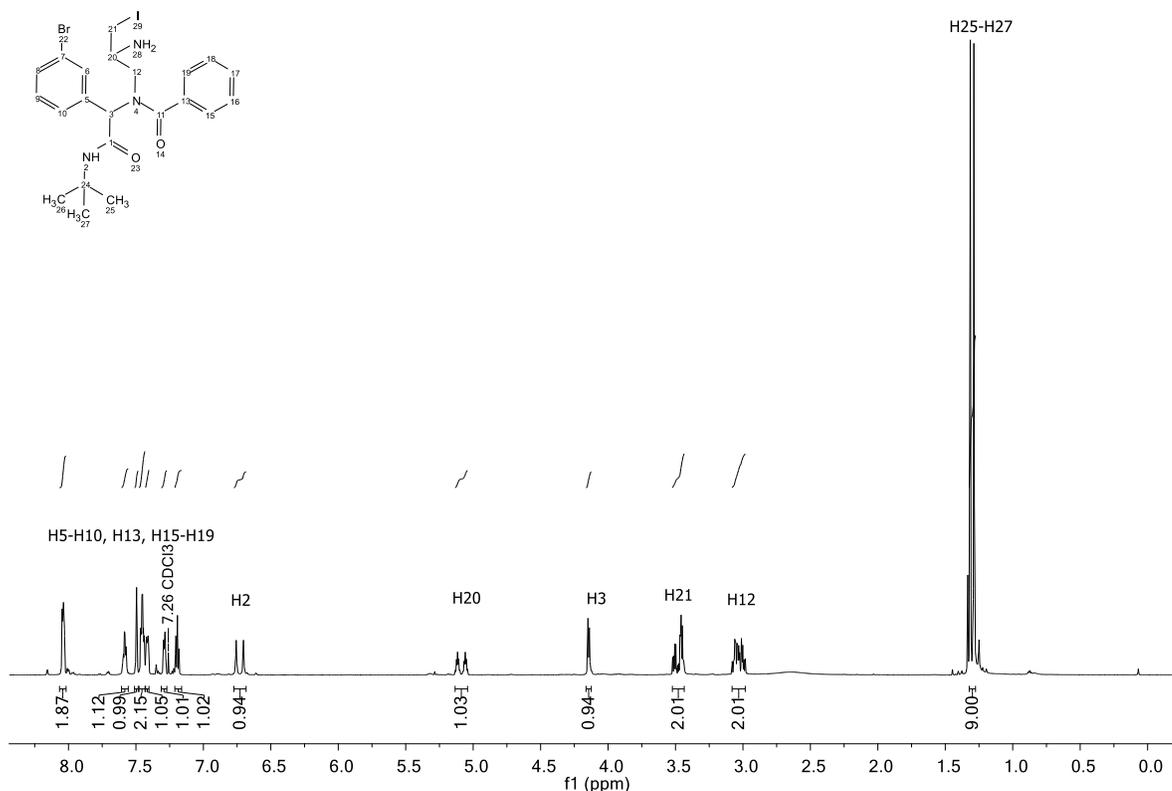
#### 4.6 Síntesis del yoduro del alquilo **6c'** mediante un proceso de yodoazidación.

Se abordó la posibilidad de construir el yoduro de alquilo **6c'** mediante una reacción de yodoazidación. Así, el aducto de Ugi modelo **5c** (1 eq.) se hizo reaccionar con azida de sodio (3 eq.), yoduro de potasio (1 eq.) y periodato de sodio (1 eq.) en AcOH, se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Desafortunadamente, no se obtuvo el aducto de Ugi esperado **6c**, en su lugar se identificó el regioisómero **6c'** con el yodo en posición terminal (Esquema 31). La evolución de la reacción fue seguida por CCD, evidenciando un la formación de un nuevo compuesto con un rendimiento del 49 % ( $R_f = 0.28$ , Hex: AcOEt 80:20) (Esquema 31).



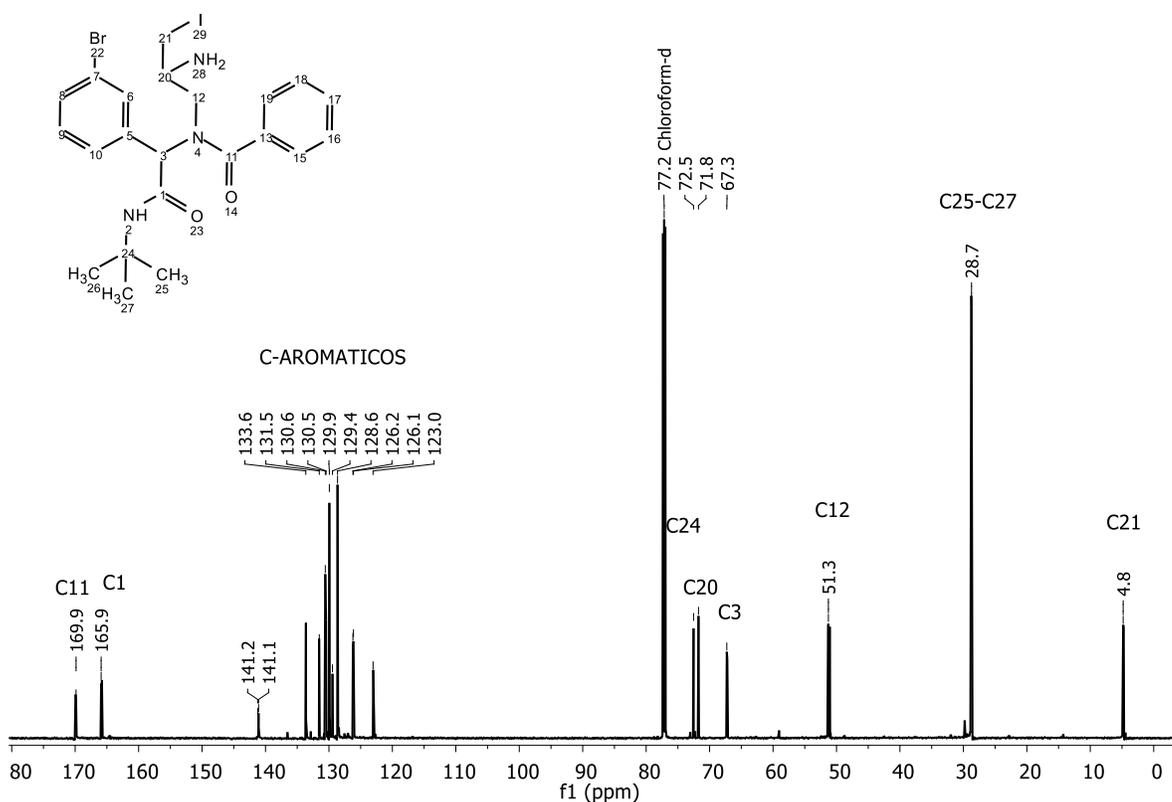
**Esquema 31.** Formación inesperada del regioisómero **6c'**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de resonancia de protón del yoduro de alquilo **6c'**, se observó a 1.30 ppm una señal simple correspondiente al grupo *tert*-butilo (H25-H27). En 3.05 ppm y 3.48 ppm se observaron dos señales múltiples que integran para 2 protones cada uno correspondientes a los hidrógenos de los metilenos base de nitrógeno H12 y H21. En 4.13 ppm se observó una señal simple correspondiente al protón peptídico (H3). En 5.08 ppm se observó una señal múltiple correspondiente al protón del metino (H20) que está unido directamente a un átomo de nitrógeno, el cual ejerce un efecto de desapantallamiento. A 6.73 ppm el protón (H2) del *NH* de la *tert*-butilamida. A campo más bajo, a partir de 7.05 ppm en adelante se encuentran los protones del anillo aromático, señales que integran para los 9 hidrógenos correspondientes. En el espectro se observa una mezcla diastereoisomérica (*dr* = 1:1), esto se debe a que la molécula posee dos centros quirales en C-20 y C-3 (Esquema 32-Figura 19).



**Figura 19.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) correspondiente al aducto de Ugi modelo **6c'**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observó la presencia a 4.82 ppm carbono metilénico (C21) que está unido al átomo de yodo. En 28.7 ppm se observó una señal intensa característica de los carbonos del grupo *tert*-butilo (C25 – C27). En 51.3 ppm se observó una señal atribuible al carbono (C12) base de nitrógeno y en 67.3 ppm el carbono peptídico. En 72.5 ppm se observó el carbono correspondiente al metino base de nitrógeno. Finalmente, se observó la presencia en 71.8 ppm del cuaternario del grupo *tert*-butilo (Figura 20). Entre 120 y 140 ppm se encuentra los 12 átomos de carbono del anillo aromático y por último se observaron a 165.9 ppm y 169.9 ppm los dos carbonilos de tipo amida, el primero correspondiente al carbonilo (C1) unido al átomo de nitrógeno de la amida secundaria y el segundo para el carbonilo (C11) que está enlazado al anillo bencénico (Figura 20).

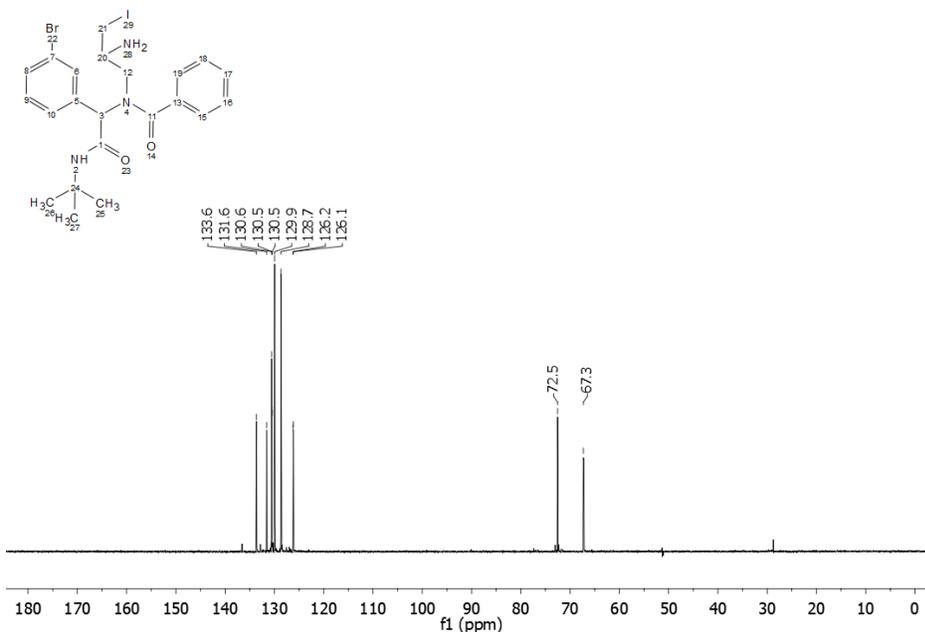


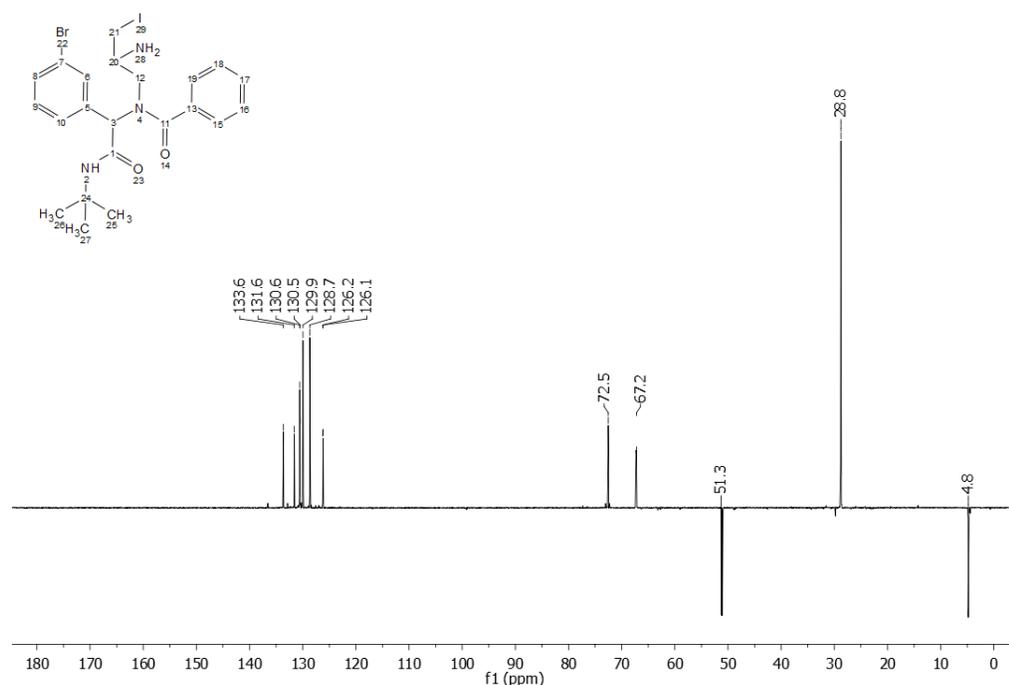
**Figura 20.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) correspondiente al aducto de Ugi modelo **6c'**. Fuente: esta investigación.

En el espectro DEPT 90, se observaron los metinos (CH) de la molécula que en este caso fueron: CH del metino (C20) en 72.5, el CH del enlace peptídico (C3) en 67.3 ppm y los CH del anillo aromático. De esta manera, también se corroboró la

señal de un carbono cuaternario en 71.7 ppm, la cual no es visible en este espectro.

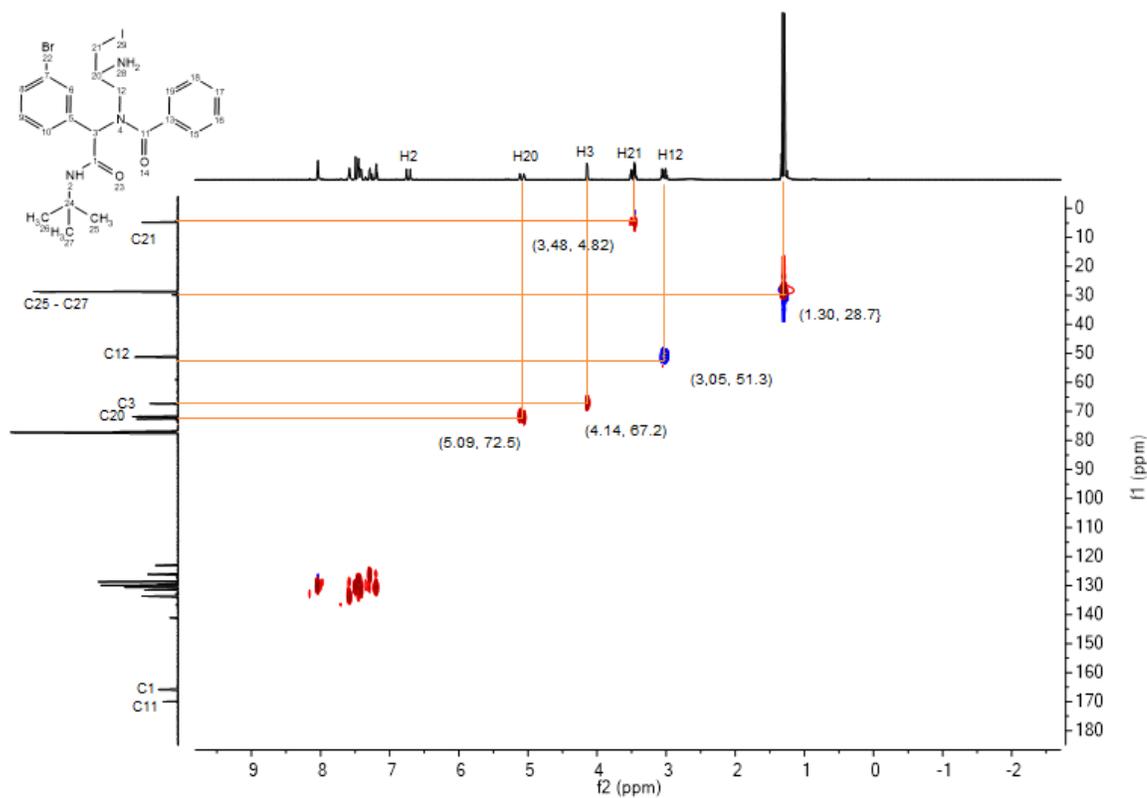
En el espectro DEPT 135, ( $\text{CH}_2 = \text{“fase inversa”}$ ), se determinó que los dos metilenos tanto el que se encuentra unido (C21) al átomo de yodo y el metileno (C12) base de nitrógeno de carbono 13 corresponden con las señales a 4.82 y 51.3 ppm, respectivamente (Figura 21).





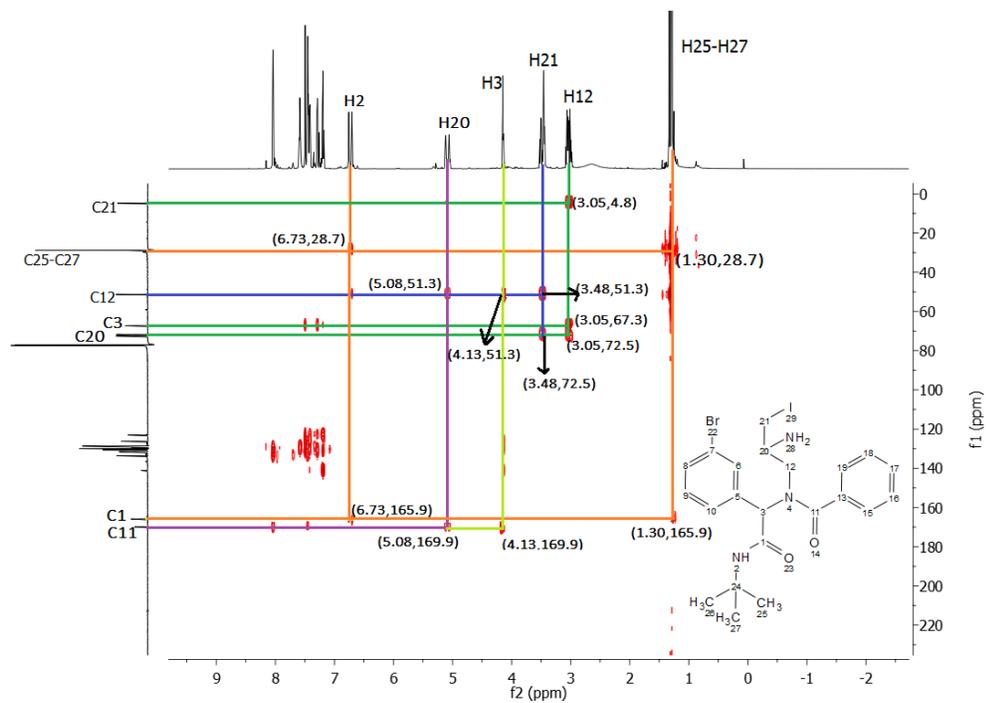
**Figura 21.** Espectro DEPT 90 y 135 del aducto de Ugi modelo **6c'**. Fuente: esta investigación.

En el espectro HSQC se pueden apreciar las correlaciones heteronucleares existentes entre átomos de carbono (eje vertical) y los protones (eje horizontal) que conforman la molécula. Entre las más importantes están las que nos permiten diferenciar entre las señales de los dos metilenos existentes, los cuales se pudieron asignar con mayor seguridad con el espectro HMBC (Figura 22) y los DEPT de 90 y 135 mostrados en la figura 20. A 1.30 ppm se encuentra la señal de los 3 metilos equivalentes del grupo *tert*-butilo (H25-H27), la cual tiene un alta intensidad al igual que la de sus respectivos carbonos en 28.7 ppm. Se logró observar la correlación de la señal de metileno base de oxígeno ubicada en 3.05 ppm (H12) con su respectivo carbono a 51.3 ppm. De igual manera, a 3.48 ppm se ubica el protón del metileno (H21) unido al átomo de yodo con su carbono en 4.82 ppm. En 4.14 ppm se observó la correlación entre el protón peptídico (H3) y su carbono en 67.2 ppm. A campo más bajo, en 5.09 ppm se observó la correlación entre el metino base de nitrógeno (H20) con sus respectivos carbonos en 71.7 y 72.5 ppm (Figura 22).



**Figura 22.** Espectro HSQC para el aducto de Ugi modelo **6c'**. Fuente: esta investigación.

En el espectro HMBC para el yoduro **6c'**, se observó que el carbono metilénico base de nitrógeno ubicado en 51.3 ppm (C12) tiene correlación a dos distancias con el protón del metino (H20) en 5.08 ppm y a tres distancias con el protón peptídico (H3) que aparece en 4.13 ppm y con el metileno (H21) en 3.48 ppm. El carbono del metino (C20) ubicado a 72.5 ppm tiene una correlación a dos distancias con los dos metilenos ubicados a 3.05 ppm (H12) y 3.48 ppm (H21). También se pueden observar las correlaciones de los carbonos metílicos del grupo *tert*-butilamida (C25-C27) con el *NH* de la amida secundaria en 6.73 ppm. Finalmente se encuentra la correlación del carbonilo 1 en 165.9 ppm a dos distancias con el *NH* de la amida secundaria y el carbonilo 11 unido al anillo aromático posee correlación a tres distancias con el protón peptídico (H3) (Figura 23). En la tabla 7 se indican las correlaciones encontradas para este aducto.

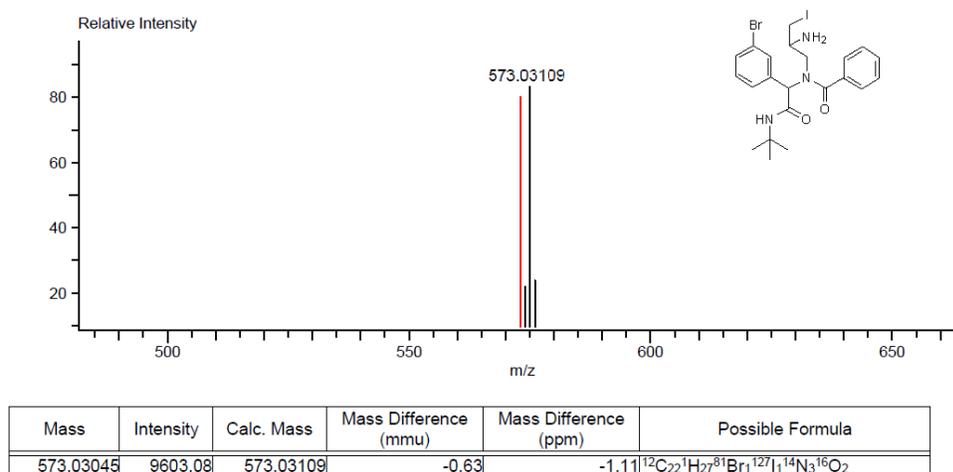


**Figura 23.** Espectro HMBC para el aducto de Ugi modelo **6c**. Fuente: esta investigación.

**Tabla 7.** Relaciones Carbono e Hidrógeno respecto al espectro HMBC (Figura 23).

CARBONO	J <sup>2</sup>	J <sup>3</sup>
1	H2	H25, H26, H27 (J <sup>4</sup> )
3		H12, H2, H6, H10
11		H3, H20 (J <sup>4</sup> )
12	H20	H3, H21
20	H12, H21	
21	H20	H12
24	H2, H25, H26, H27	
25		H2, H26, H27
26		H2, H25, H27
27		H2, H25, H26

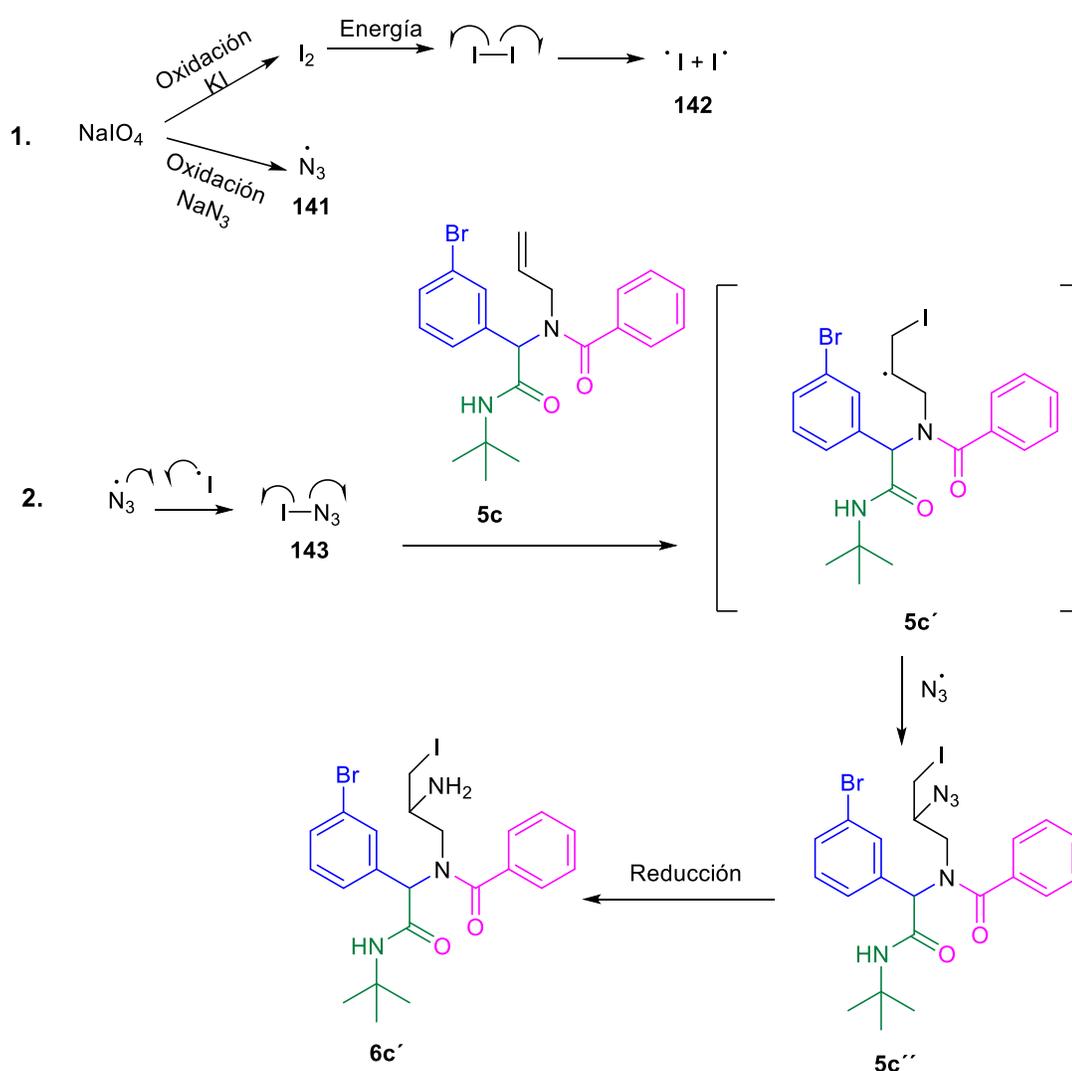
El análisis de masas permitió confirmar la formación del producto **6c'** arrojando una masa de 573.03109  $m/z$  correspondiente al ion molecular, debido a que el compuesto pesa 572.29  $m/z$  (Figura 24).



**Figura 24:** Espectro masas de alta resolución (DART) del aducto de Ugi modelo **6c'**. Fuente: esta investigación.

Un mecanismo plausible para la formación de este producto se aborda en el esquema 29. Inicialmente, el periodato de sodio oxida al yoduro de potasio y a la azida de sodio para liberar simultáneamente un radical centrado en un átomo de yodo y otro sobre el grupo azida, los cuales reaccionan para generar la especie  $\text{IN}_3$ . Posteriormente, ocurre una ruptura homolítica de la especie  $\text{IN}_3$ , proporcionando un radical yodo, el cual se adiciona al carbono del alqueno terminal **5c** formando la especie conocida como yodonio **5c'**. La combinación del radical alquilo transiente con el radical azida y subsecuente reducción de la azida **5c''** hasta la amina primaria, daría como resultado la formación del halogenuro de alquilo **6c'** (Esquema 32).<sup>48</sup>

<sup>48</sup> Chouthaiwale, P., Karabal, P., Suryavanshi, G., & Sudalai, A. (2010). Regiospecific azidoiodination of alkenes with sodium periodate, potassium iodide, and sodium azide: A high-yield synthesis of  $\beta$ -iodoazides. *Synthesis*, **22**, 3879-3882.



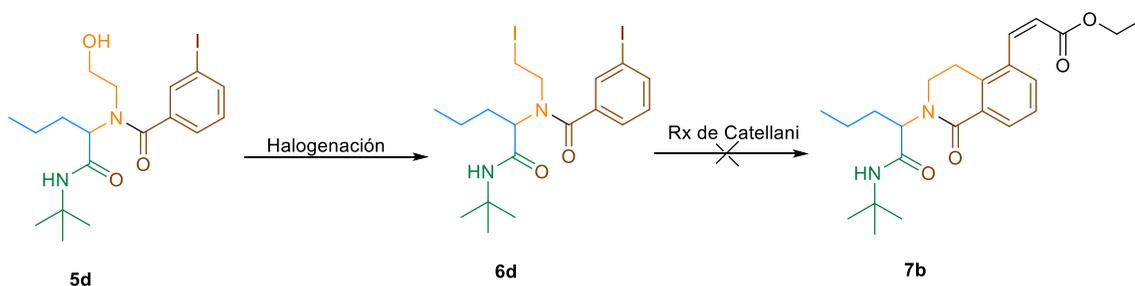
**Esquema 32.** Mecanismo propuesto para el proceso de yodoazidación de un alqueno. Adaptado de la referencia 48.

Debido a la regioquímica observada en esta reacción, no se utilizó este sustrato en la evaluación de la reacción de Catellani para la síntesis de tetrahidroisoquinolinas, debido a que la ciclación no se llevaría a cabo si se tiene el yodo en posición terminal. Por lo tanto, se descartó el aducto de Ugi **6c'** para lograr el objetivo deseado y se continuó con la búsqueda de otro aducto.

#### 4.7 Síntesis del aducto de Ugi modelo **5d**

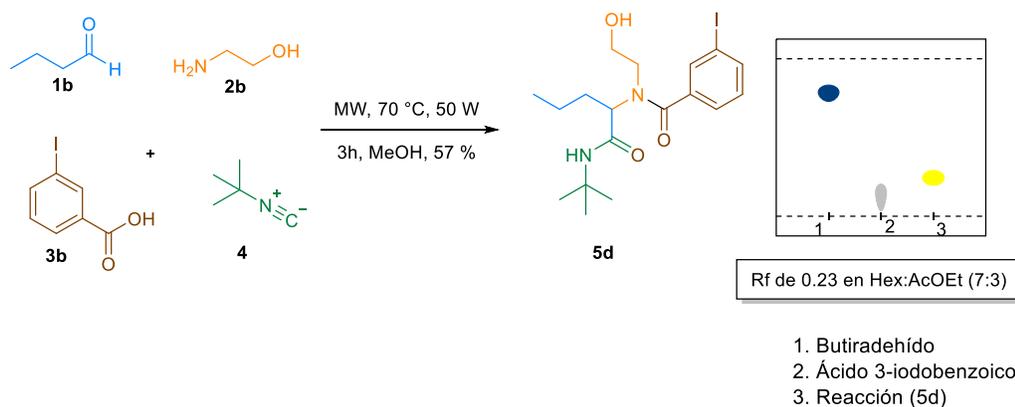
Debido a los problemas presentados en las aproximaciones anteriores, se decidió evaluar la posibilidad de sintetizar un aducto de Ugi **5d** alternativo para evaluar las

mismas condiciones empleadas en el aducto de Ugi **5b** y **6a**, solo que modificando los reactivos de partida (Esquema 33).



**Esquema 33.** Síntesis del aducto de Ugi alternativo **6d** y su empleo en la obtención de una tetrahidroisoquinolin-2-ona **7b**. Fuente: esta investigación.

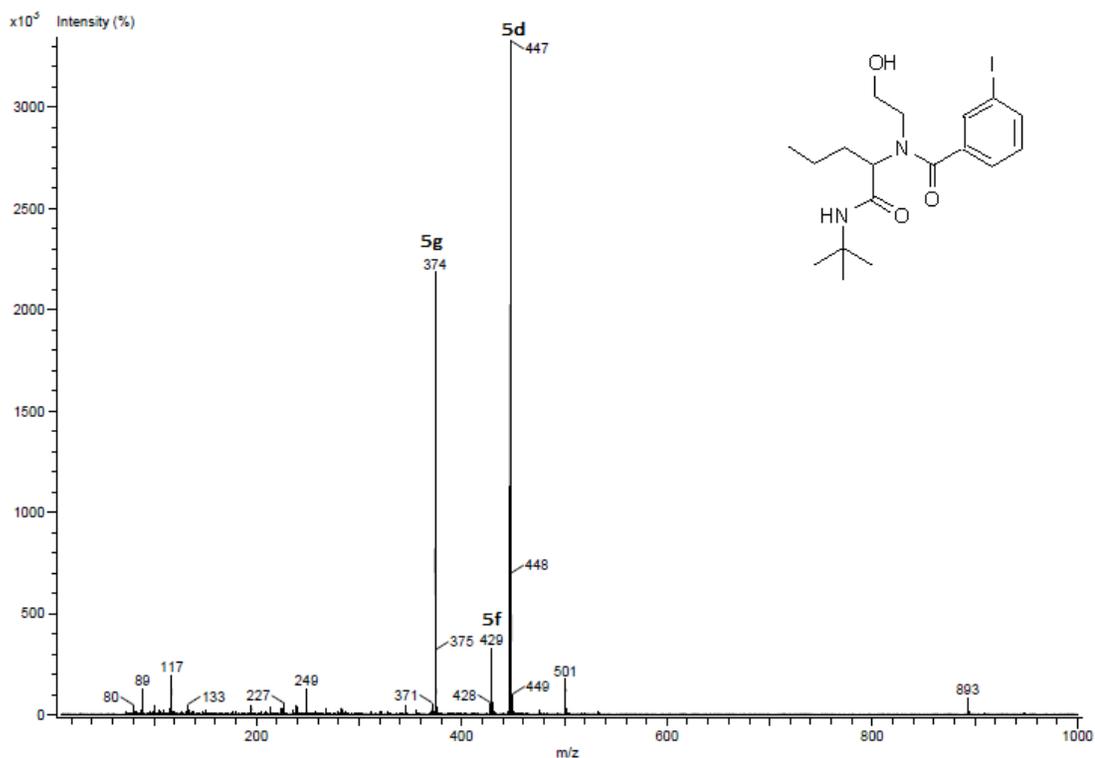
Nuevamente se hizo reaccionar aminoetanol **2b**, *tert*-butilisocianuro **4**, butiraldehído **1b** y el ácido 3-iodobenzóico **3b** en MeOH anh., esto con el fin de obtener un aducto de Ugi con mayor rendimiento al partir de un aldehído alifático. El aducto esperado fue obtenido con un rendimiento de 57 % después de su purificación por columna flash con Hex:AcOEt (7:3), mezcla con la cual se obtuvo un *R<sub>f</sub>* de 0.23 (Esquema 34). El aducto se caracterizó por espectroscopía RMN de protón y carbono (Anexo 1).



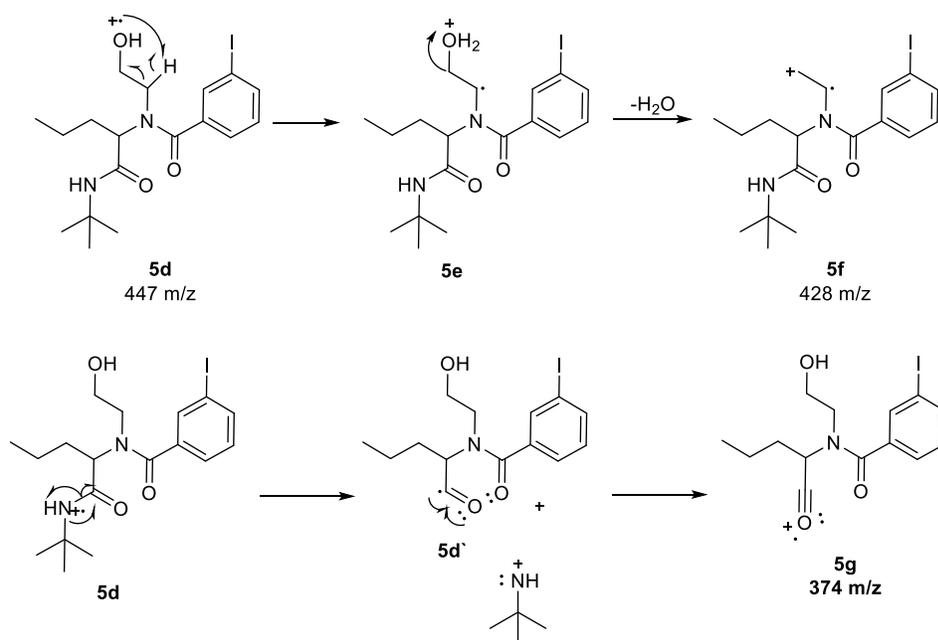
**Esquema 34.** Síntesis del aducto de Ugi **5d** alternativo. Fuente: esta investigación.

En el espectro de masas de baja resolución (DART<sup>+</sup>) (Figura 25), se pudo apreciar un pico a 447 *m/z* correspondiente al ión molecular, además también se observa la presencia del dímero del aducto de Ugi, el cual aparece a 893 *m/z*, formado

nuevamente por puentes de hidrógeno al poseer un grupo hidroxilo en el aducto. También se observa un pico a 429 uma correspondiente a la molécula **5f** derivada de la pérdida de agua (-18 uma) y el pico a 374 uma perteneciente a una molécula **5h** derivada de la pérdida del grupo *tert*-butilamida (-73 uma) (Figura 25-Esquema 35).

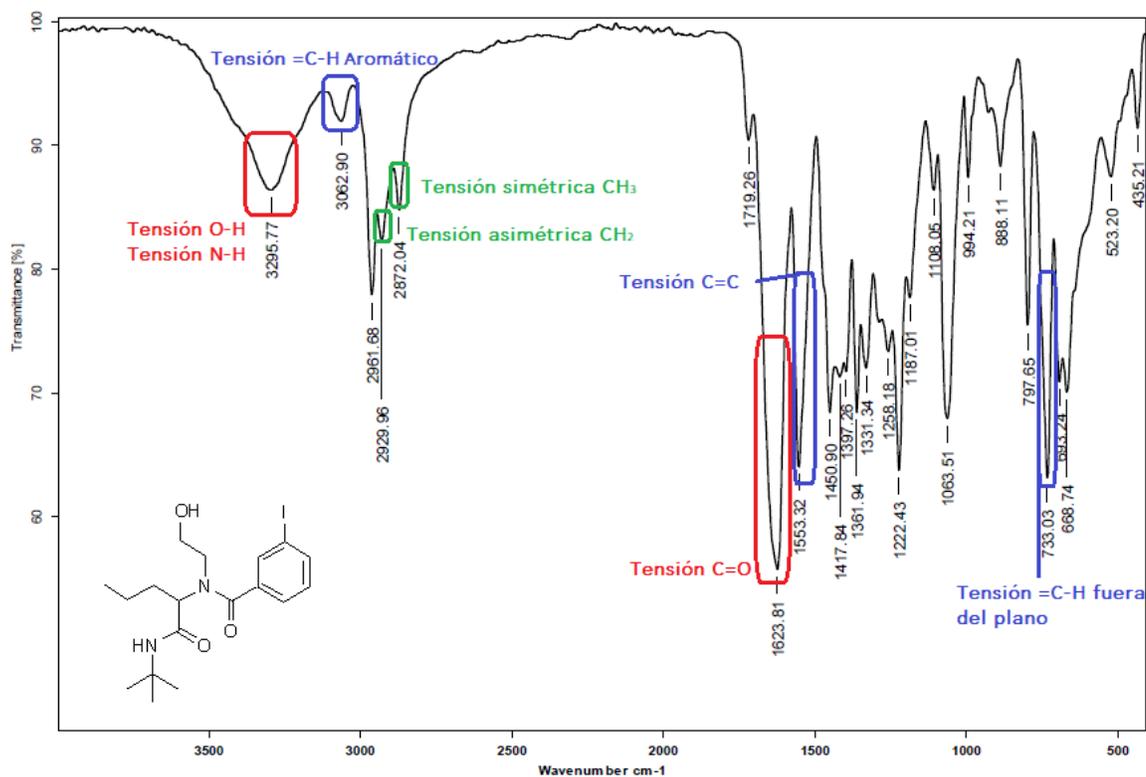


**Figura 25.** Espectro masas (DART) para el aducto de Ugi modelo **5d**. Fuente: esta investigación.



**Esquema 35.** Fragmentaciones del aducto de Ugi modelo **5d**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de IR para el compuesto **5d** se observó a  $3296\text{ cm}^{-1}$  una banda en la que se encuentran superpuestas la tensión O-H y la N-H. En  $3063\text{ cm}^{-1}$  se encuentra la tensión de los C-H aromáticos. En  $2872\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda de tensión simétrica de los metilos del grupo *tert*-butilo y en  $2929\text{ cm}^{-1}$  aparece la tensión asimétrica de los metilenos. Al tener anillos aromáticos se observan 3 bandas: una en  $3062\text{ cm}^{-1}$  atribuible a la tensión C-H, en  $1553\text{ cm}^{-1}$  la tensión C=C y en  $733\text{ cm}^{-1}$  la banda de tensión =C-H fuera del plano. En  $1623\text{ cm}^{-1}$  se puede evidenciar la tensión C=O de las amida secundaria (Figura 26).<sup>40</sup>

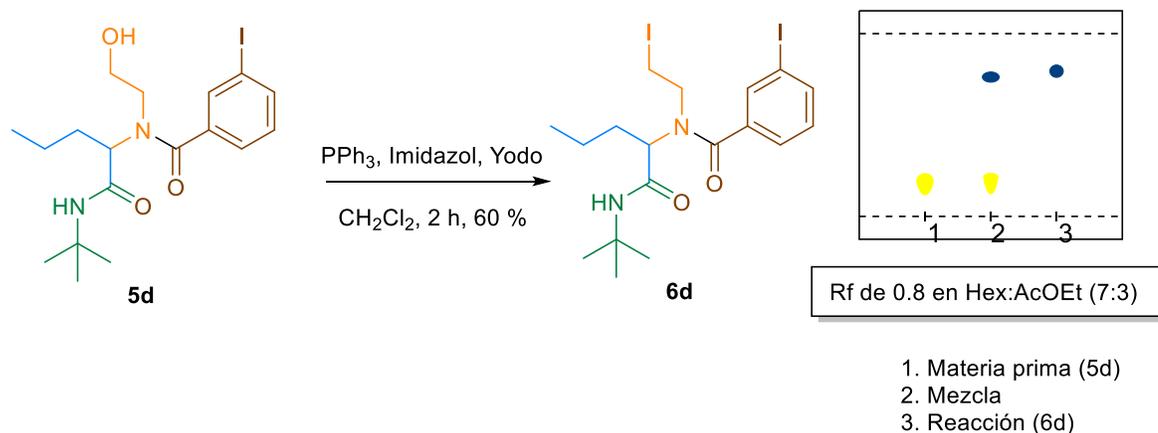


**Figura 26.** Espectro IR (KBr) del aducto de Ugi modelo **5d**. Fuente: esta investigación.

Una vez comprobada la obtención del aducto de Ugi modelo **5d** se procedió a realizar la sustitución del grupo hidroxilo por un átomo de yodo.

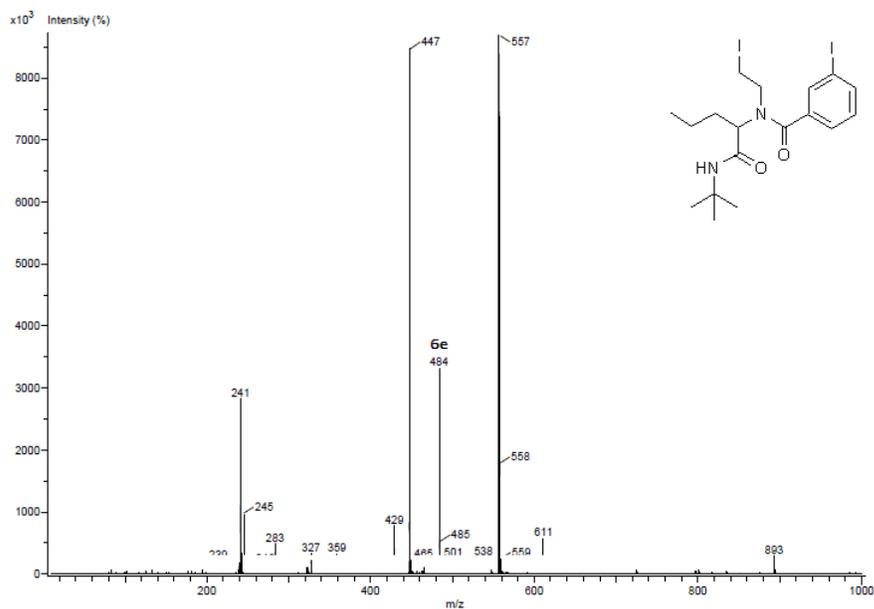
#### 4.8 Síntesis del yoduro de alquilo modelo **6d**

El aducto de Ugi modelo **6d** fue obtenido con un rendimiento del 60 % luego del proceso de yodación empleando las condiciones previamente estandarizadas (Purificación: columna flash Hex:AcOEt (7:3),  $R_f$  de 0.8) (Esquema 35). Este nuevo yoduro de alquilo **6d** se caracterizó mediante espectroscopia de RMN y espectrometría de masas (Anexo 2).

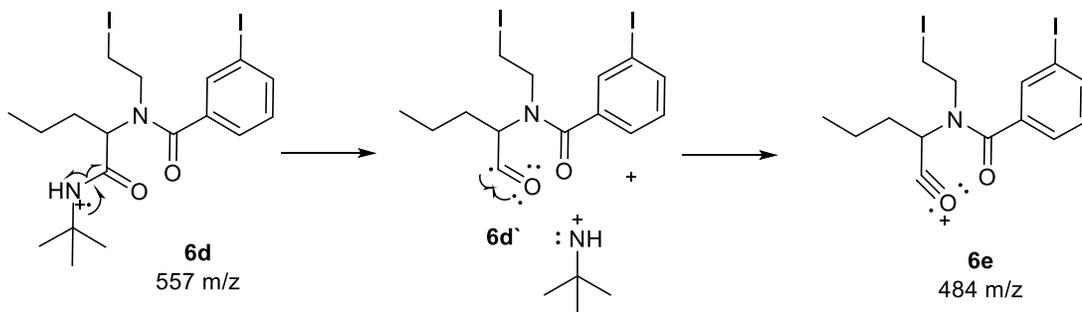


**Esquema 36.** Síntesis del yoduro de alquilo modelo **6d**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de masas se evidenció la presencia de una señal muy intensa de 557  $m/z$  correspondiente al ión molecular pero también se observa una señal intensa a 447  $m/z$ , la cual corresponde al ión molecular del aducto de Ugi **5d**, esto posiblemente a la inestabilidad del compuesto halogenado **6d**. Se observa un pico a 484  $m/z$  perteneciente a la molécula **6e** derivada de la pérdida del grupo *tert*-butilamida y un pico en 429  $m/z$  debido a la pérdida de un átomo de yodo (Figura 27-Esquema 37).



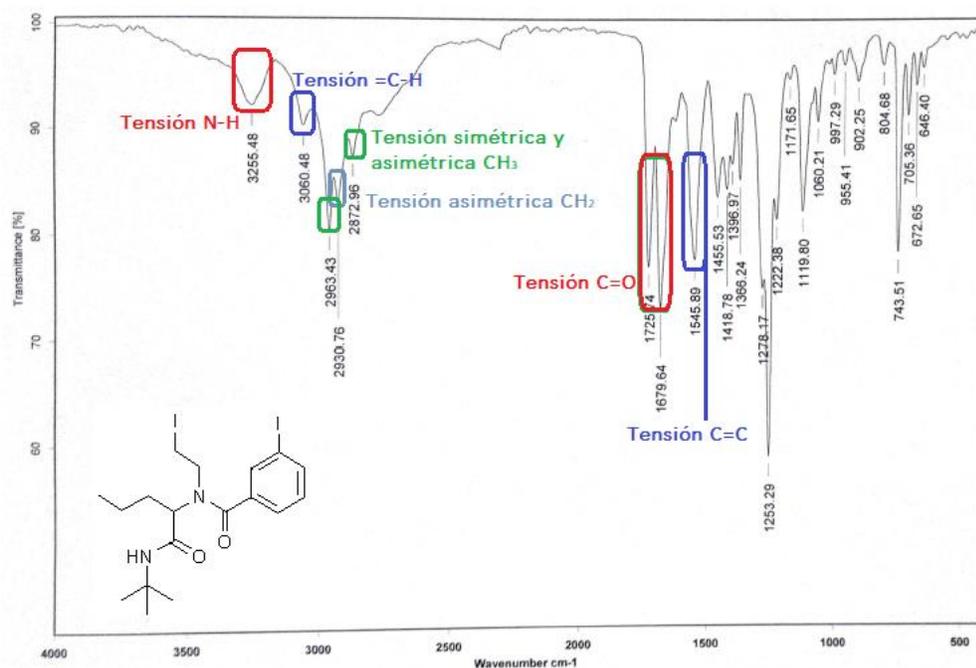
**Figura 27.** Espectro masas (DART) para el aducto de Ugi modelo **6d**. Fuente: esta investigación.



**Esquema 37.** Fragmentaciones del aducto de Ugi modelo **6d**. Fuente: esta investigación.

En el espectro de IR del yoduro de alquilo **6d** se observó en  $3255\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la tensión N-H, debido a que el grupo hidroxilo ya no está presente en el aducto ya no se observa la tensión O-H, la cual se evidenciaba en esta misma región. En  $3060\text{ cm}^{-1}$  se encuentra una banda perteneciente a la

tensión C-H del hidrocarburo aromático. Debido a la tensión asimétrica de los metilos se evidencia una banda en  $2963\text{ cm}^{-1}$  y otra banda de tensión simétrica en  $2872\text{ cm}^{-1}$  y en  $2930\text{ cm}^{-1}$  la banda atribuible a la tensión de los metilenos. Entre  $1679$  y  $1725\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda de tensión C=O para las amidas y finalmente en  $1545\text{ cm}^{-1}$  una banda de tensión C=C de los aromáticos(Figura 28).<sup>40</sup>

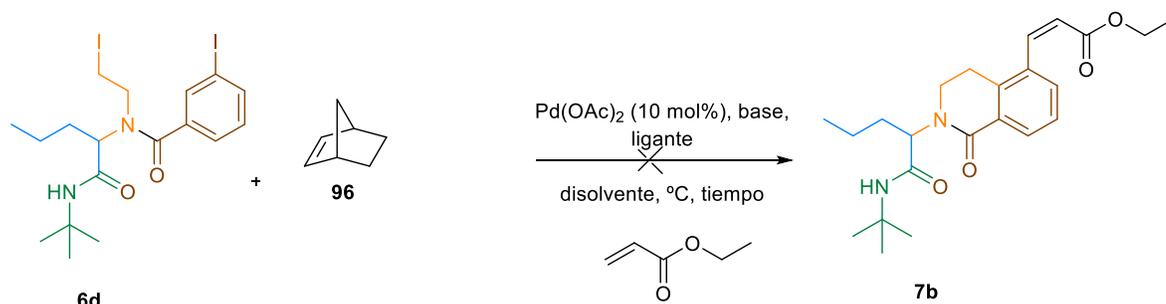


**Figura 28.** Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) e IR (KBr) para el aducto de Ugi **6d**. Fuente: esta investigación.

#### 4.9 Evaluación de la reacción de Catellani a partir del yoduro de alquilo **6d**.

Una vez obtenido el aducto de Ugi **6d** propuesto, se evaluó el proceso de activación C-H mediado por paladio (Rx de Catellani), encontrando problemas con la formación de la tetrahidroisoquinolina proyectada **7b** (Tabla 8).

**Tabla 8.** Resumen de la exploración del proceso de ciclación del aducto de Ugi **6d**.



Entrada	Norborneno (Eq.)	Base (Eq.)	Ligante (20 mol%)	Disolvente	T (°C)	T (h)	% Rto. ( <b>7b</b> )
1	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.4)		DMF	105	24	0
2	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	PPh <sub>3</sub>	1,2-DME	80	16	0
3	5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5)	PPh <sub>3</sub>	1,2-DME	MW 80	1	0
4	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	PPh <sub>3</sub>	1,2-DME	80	16	0
5	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	tri-2-furilfosfin a	1,2-DME	80	20	0
6	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	tri-2-furilfosfin a	MeCN	95	30	0

Inicialmente, se evaluó el uso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMF en condiciones de alta temperatura (105 °C) (Tabla 8, entrada 1), pero no se logró obtener el producto deseado. Posteriormente, se procedió a aumentar los equivalentes de norborneno con el fin de que la carbopaladación, la formación del paladaciclo de 5 miembros y por ende el cambio de estado de oxidación del paladio se garantice con mayor seguridad al momento de incluir el halogenuro de alquilo y así mismo por la extrusión del norborneno se recupere la cantidad catalítica del catalizador de paladio. El ligante empleado fue PPh<sub>3</sub> (entrada 1) pero se decidió cambiar a uno más fuerte como la tri-2-furilfosfina (Entradas 5-6) con el fin de comprobar si se estaba llevando a cabo la reacción con Pd(0) y no con Pd(II) proveniente del catalizador comercial, pero aun así no se obtuvo formación del producto comprobando que los ligantes no son el inconveniente. El disolvente también se cambió y por ende se disminuyó

la temperatura (entrada 5-6) pero no hubo cambio alguno. El procedimiento llevado a cabo en microondas no produjo avance en la reacción.

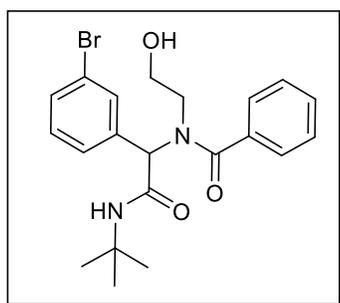
Desafortunadamente, luego de llevar a cabo diversos experimentos de ciclación catalizadas por paladio, no se logró obtener la tetrahidroisoquinolina proyectada en esta parte. Posiblemente, la inestabilidad del precursor halogenado explicada previamente (Esquema 25), haya causado problemas de reactividad. En esta parte, se requiere de mayor experimentación con el objetivo de explorar otras variantes importantes, tales como efectos estéricos, forma de almacenamiento para evitar la inestabilidad del aducto de Ugi halogenado o variación en el catalizador de paladio.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y se usaron sin purificación. El metanol se secó sobre magnesio/yodo y almacenó sobre mallas moleculares de 3 Å. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó sobre CaH<sub>2</sub> bajo atmósfera de Ar y se destiló previo a su uso. Para el seguimiento de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCD) usando placas cubiertas con sílica gel. Los productos se visualizaron con luz UV (254 nm) y se revelaron con ácido fosfomolibdico o vainillina. Las reacciones asistidas por microondas fueron llevadas a cabo en el equipo CEM modelo LabMate<sup>®</sup>. Los espectros se obtuvieron usando espectrómetros Bruker Avance III 400 MHz y Varian, Unity Inova 700 MHz. Los espectros de IR se obtuvieron con un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 400 FTIR/FIR con ATR. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol The AccuTOF JMS-T100LC.

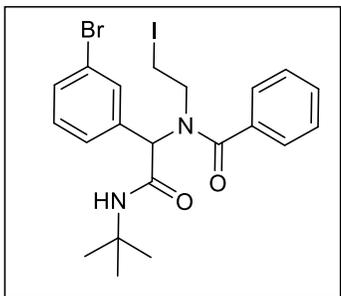
### Procedimiento General para la síntesis de Aductos de Ugi

En un vial de microondas, una solución de aldehído (1 eq.), amina (1,2 eq.) en metanol (0.3 M) se dejó en agitación durante 15 min y luego se añade el isonitrilo (1 eq.) y el ácido carboxílico (1 eq.), dejándose nuevamente en agitación durante 10 min más. La solución se sometió bajo irradiación de microondas (50 W, 70 °C) durante un periodo de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de columna flash (CCF) con sílica gel y una mezcla de Hex: AcOEt.



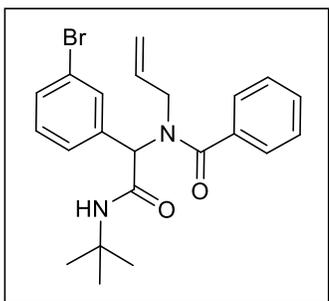
### ***N*-(1-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-hidroxyetil)benzamida 5b**

Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco después de su purificación con Hex:AcOEt (7:3) con un rendimiento del 55%. La placa cromatográfica fue revelada con ácido fosfomolibdico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ (ppm): 7.43 (dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 7H), 7.38-7.30 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.11 (d, 1H), 1.31 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, Cloroformo-d) δ (ppm): 173.5, 169.5, 137.1, 136.2, 132.6, 132.5, 130.5, 130.1, 128.7, 128.6, 127.1, 123.1, 77.2, 64.0, 60.3, 52.2, 49.9, 28.5. IR (FTIR por reflectancia ATR) Vmax: 3276 (OH-NH), 3064 (CH-Ar), 2966 (CH<sub>3</sub>), 1662 (C=O), 1561 (C=C). EM (DART) m/z (M<sup>+</sup>): 433 m/z.



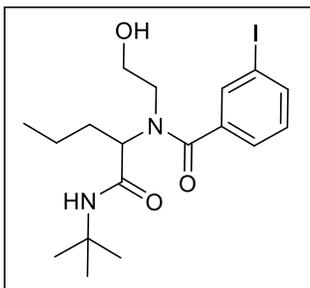
***N*-(1-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-iodoetil)benzamida 6a**

Se disolvió el aducto de Ugi **5b** (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0.3 M) a 0 °C y se añadió trifenilfosfina (3 eq.), imizazol (3 eq.) y yodo (6 eq.) sucesivamente. La disolución se mantuvo en agitación durante 5 min a la misma temperatura, luego, se retiró el baño de hielo y se dejó 14 h en agitación a 25 °C. Se filtró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentró a vacío. El crudo fue purificado con Hex:AcOEt (7:3), obteniéndose un aceite amarillo, el cual después del proceso de secado se convirtió en sólido blanco con un rendimiento del 60%. La placa cromatográfica fue revelada con ácido fosfomolibdico. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 6H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.25-4.96 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.72 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172.8, 168.2, 137.6, 135.9, 132.3, 130.9, 130.3, 128.9, 128.6, 127.6, 126.6, 123.4, 63.8, 60.2, 52.1, 28.8, 13.9. **IR (FTIR por reflectancia ATR) Vmax:** 3246 (N-H), 3055 (CH-Ar), 2967 (CH<sub>3</sub>), 2926 (CH<sub>2</sub>), 1682 (C=O), 1541 y 710 (AROM). **EM (DART) alta resolución**, calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>IO<sub>2</sub>Br m/z: 543.01441 (**M+1**), encontrado: 543.01279.



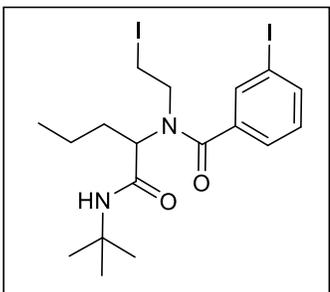
***N*-alil-*N*-(1-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)benzamida 5c**

Usando el procedimiento general, se obtuvo un sólido blanco después de su purificación con Hex:AcOEt (7:3) con un rendimiento del 69%. La placa cromatográfica fue revelada con vainillina. **<sup>1</sup>H RMN** (700 MHz, Cloroformo-*d*) δ (ppm): 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 5.20, 13.6 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 14.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). **<sup>13</sup>C RMN** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 173.1, 168.1, 137.9, 136.1, 133.7, 132.5, 130.4, 128.0, 126.9, 122.9, 117.7, 77.2, 63.3, 51.9, 29.8, 28.8. **IR (FTIR por reflectancia ATR) Vmax:** 3314 (NH), 3065 (CH<sub>2</sub>), 2924 (CH<sub>3</sub>), 1620 (C=O), 735 (AROM). **EM (DART) m/z (M+):** 428.11 m/z.



***N*-(1-(*tert*-butilamino)-1-oxopentan-2-il)-*N*-(2-hidroxietyl)-3- iodobenzamida 5d**

Usando el procedimiento general, se obtuvo un aceite amarillo después de su purificación con Hex:AcOEt (7:3) con un rendimiento del 57%. La placa cromatográfica fue revelada con ácido fosfomolibdico. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ (ppm): 7.73 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.07 – 3.71 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.9, 171.7, 138.6, 135.6, 130.4, 126.2, 94.4, 77.2, 61.2, 60.1, 51.9, 50.6, 30.4, 28.7, 19.9, 14.1. **IR (FTIR por reflectancia ATR) Vmax:** 3295 (OH-NH), 3062 (CH-Ar), 2872 (CH<sub>3</sub>), 2929 (CH<sub>2</sub>), 1623 (C=O), 1553 y 733 (AROM). **EM (DART) m/z (M<sup>+</sup>):** 447 m/z.



***N*-(1-(*tert*-butilamino)-1-oxopentan-2-il)-3-iodo-*N*-(2-iodoethyl)benzamida 6d**

Se disolvió **5d** (1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0.3 M) a 0 °C y se añadió trifenilfosfina (3.0 eq), imidazol (3.0 eq) y yodo (6.0 eq) sucesivamente. La reacción se mantuvo en agitación durante 5 min a la misma temperatura, luego se retiró el baño de hielo y se dejó 2 h en agitación a 25 °C. La disolución se filtró con sobre celita y se concentró a vacío. El crudo se purificó usando Hex:AcOEt (7:3), obteniéndose un aceite amarillo, el cual después del proceso de secado se convirtió en sólido blanco con un rendimiento del 60%. La placa cromatográfica fue revelada con ácido fosfomolibdico. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91-7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.99 – 3.54 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 165.9, 165.6, 142.7, 138.9, 130.4, 129.4, 125.9, 94.5, 77.2, 61.3, 53.3, 47.1, 32.9, 28.8, 19.7, 18.4, 13.9. **IR (FTIR por reflectancia ATR) Vmax:** 3255 (NH), 3060 (CH-Ar), 2963 (CH<sub>3</sub>), 2930 (CH<sub>2</sub>), 1679 (C=O), 1545 (C=C). **EM (DART) m/z (M<sup>+</sup>):** 557 m/z.

## CONCLUSIONES

- ❖ Se logró la síntesis y completa caracterización de los aductos de Ugi **5b-d** no reportados en literatura con rendimientos superiores al 54% mediante condiciones por calentamiento por microondas (70° C, 50 W, 3 h) y sus correspondientes aductos halogenados **6a**, **6c`** y **6d** en tan solo un paso de reacción empleando las condiciones de Appel. Desafortunadamente, estos yoduros presentaron problema de inestabilidad a condiciones normales, regresando al aducto originario.
- ❖ Por medio de un proceso de yodoazidación, se proyectó la síntesis de un yoduro de alquilo derivado de un alqueno presente en el aducto de Ugi originario, obteniendo desafortunadamente la formación de un regioisomero no deseado, el cual no pudo ser usado en el proceso subsecuente de ciclación.
- ❖ Se evaluó la reacción de Catellani en la síntesis de tetrahidroisoquinolinas empleando catálisis con paladio a partir de dos yoduros de alquilo **6a** y **6d**, sin embargo, no se logró acceder a dichos núcleos luego de diversos experimentos.
- ❖ No se logró la síntesis de los aductos de Ugi halogenados con un átomo de Br (**6b**) o por un átomo de yodo con el proceso de molienda mecanoquímica a pesar de que se intentó evitar la interferencia del solvente a través de este procedimiento.

## RECOMENDACIONES

- ❖ Mejorar las condiciones de reacción y almacenamiento (oscuridad y bajas temperaturas) para los compuestos inestables como los yoduros de alquilo **6a** y **6d**, con el objetivo de aumentar el porcentaje de rendimiento.
- ❖ Evaluar detalladamente la influencia de diversos catalizadores, bases, disolventes y estequiometría en el proceso de ciclación (Reacción de Catellani) hasta las tetrahidroisoquinolinas.
- ❖ Debido a que tener dos sitios para la *orto*-alquilación en una molécula puede conducir a problemas de selectividad, se podría sintetizar sustratos sustituidos en una de las posiciones *orto* y luego continuar con la reacción de Catellani.



## BIBLIOGRAFIA

- Alvarado, J. G., Delgado, J. G., & Medina, H. R. (2015). Rol de la Química Orgánica en los procesos de conversión de hidrocarburos. *Educacion Quimica*, **26**(4), 288–298.
- Awuah, E. & Capretta, A. (2010). Strategies and synthetic methods directed toward the preparation of libraries of substituted isoquinolines. *J. Org. Chem.* **75**(16), 5627–5634.
- Blackwell, H. E. (2003). Out of the oil bath and into the oven—microwave-assisted combinatorial chemistry heats up. *Org. Biomol. Chem.* **1**(8), 1251–1255.
- Catellani, M., Motti, E. & Ca, N. Della. (2008). Palladacycle-Directed Aryl Coupling Steps. *Acc. Chem. Res.* **41**(11), 1512–1522.
- Chen, D. (2016). Tetrahydroisoquinolines as novel histone deacetylase inhibitors for treatment of cancer. *Acta Pharm. Sin. B* **6**(1), 93–99.
- Chen, G., Shigenari, T. (2015). Ligand-Enabled  $\beta$ -C-H Arylation of Alpha-Amino Acids Using a Simple and Practical Auxiliary. *J. Am. Chem. Soc.* **137**(9), 1–33.
- Chen, J., Chen, X. & Zhu, J. (2006). Total Synthesis of Ecteinascidin 743. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**(1), 87–89.
- Chouthaiwale, P., Karabal, P., Suryavanshi, G., & Sudalai, A. (2010). Regiospecific azidoiodination of alkenes with sodium periodate, potassium iodide, and sodium azide: A high-yield synthesis of  $\beta$ -iodoazides. *Synthesis*, **22**, 3879–3882.
- Davies, S. G. *et al.* Trading N and O. Part 3: Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines from  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -amino esters. *Tetrahedron* **72**, 2139–2163 (2016).
- Dömling, A. & Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem.Int. Ed.* **39**, 3168–3210 (2000).
- Domling, A., Stinbrückner, C. Recent developments in isocyanide-based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem. Rev.* **106**, 17–89 (2006).
- García, M. (2009). *Síntesis de heterociclos mediante reacciones multicomponentes* (tesis de pregrado). Universidad Metropolitana, México, Mexico.

Gilmore, J. H. (2010). Cross-coupling of C(sp<sup>3</sup>)–H Bonds with Organometallic Reagents via Pd(II)/Pd(0) Catalysis. *Isr. J.Chem.* **50**(5-6), 605–616.

Giri, R., Shi, B.-F., Engle, K. M., Mangel, N. & Yu, J.-Q. (2009). Transition metal-catalyzed C–H activation reactions: diastereoselectivity and enantioselectivity. *Chem. Soc. Rev.* **38**(11), 3242-3272.

Hajipour, A. R., Reza, A. & Ruoho, A. E. (2006). Iodination of alcohols using triphenylphosphine / iodine under solvent-free conditions using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **47**(25), 4191–4196.

Kadzimirsz, D., Hildebrandt, D., Merz, K. & Dyker, G. Isoindoles and dihydroisoquinolines by gold-catalyzed intramolecular hydroamination of alkynes. *Chem. Commun. (Camb).* **49**, 661–662 (2006).

Kalinski, C. (2006). A novel one-pot synthesis of highly diverse indole scaffolds by the Ugi/Heck reaction. *Tetrahedron Lett.* **47**(27), 4683–4686.

Khazdooz, L., Zarei, A., Aghaei, H., Azizi, G. & Gheisari, M. M. (2016). An efficient and selective method for the iodination and bromination of alcohols under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **57**(2), 168–171.

Lu, J., Huairang, M. (2000). Iron (III)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinones. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett.* **1**, 63-64.

Malaquin, S. (2010). Ugi reaction for the synthesis of 4-aminopiperidine-4-carboxylic acid derivatives. Application to the synthesis of carfentanil and remifentanil. *Tetrahedron Lett.* **51**(22), 2983–2985.

Możdżeń, E., Wąsik, A., Romańska, I., Michaluk, J. & Antkiewicz-Michaluk, L. (2017). Antidepressant-like effect of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and its methyl derivative in animal models of depression. *Pharmacol. Reports* **69**(3), 566–574.

Perrey, D. A. (2015). The importance of the 6- and 7-positions of tetrahydroisoquinolines as selective antagonists for the orexin 1 receptor. *Bioorganic Med. Chem.* **23**(17), 5709–5724.

Pirrung, M. C. & Sarma, K. Das. (2004).  $\beta$ -Lactam Synthesis by Ugi Reaction of  $\beta$ -Keto Acids in Aqueous Solution. *Synlett* **8**, 1425–1427.

Polindara-García, L. a & Vazquez, A. (2014). Combinatorial synthesis of nicotine analogs using an Ugi 4-CR/cyclization-reduction strategy. *Org. Biomol. Chem.* **12**(36), 7068–82.

Polindara-García, L. A. & Juaristi, E. Synthesis of Ugi 4-CR and Passerini 3-CR Adducts under Mechanochemical Activation. *European J. Org. Chem.* 1095–1102 (2016).

Polindara-García, L. A., Montesinos-Miguel, D. & Vazquez, A. (2015). An efficient microwave-assisted synthesis of cotinine and iso-cotinine analogs from an Ugi-4CR approach. *Org. Biomol. Chem.* **13**(34), 9065–9071.

Qureshi, Z. (2014). Application of the palladium-catalysed norbornene-assisted catellani reaction towards the total synthesis of (+)-linoxepin and isolinoxepin. *European J. Org. Chem.* **2014**(19), 4053–4069.

Rattanakam, R., & Supothina, S. (2009). *Visible-light-sensitive N-doped TiO<sub>2</sub> photocatalysts prepared by a mechanochemical method: effect of a nitrogen source* (tesis doctoral). Universidad de Sevilla, Andalucía, España.

Ribelin, T. P. (2007). Concise Construction of Novel Bridged Bicyclic Lactams by Sequenced Ugi/RCM/ Heck Reactions. *Org. Lett.* **9**(24), 5119–5122.

Sainsbury, M. (2002). Heterocyclic Chemistry. *J. Chem. Ed.* **79**, 652–656.

Shinde, A. H., Archith, N., Malipatel, S. & Sharada, D. S. (2014). A facile one-pot protocol for the synthesis of tetrazolyl-tetrahydroisoquinolines via novel domino intramolecular cyclization/Ugi-azide sequence. *Tetrahedron Lett.* **55**(50), 6821–6826.

Stawińska, K., K. M. (2014). Multicomponent reactions in nucleoside chemistry. *J. Org. Chem.* **10**, 1706–1732.

Slagle, J. D. & Franzus, B. (1981). Mechanism of the Triphenylphosphine-Tetrachloromethane-Alcohol Reaction: Pericyclic or Clustered Ion Pairs. *J. Org. Chem.* **46**(17), 3526–3530.

Stermitz, W., Stermit, F. (1988). *Química Orgánica*. Orlando, Florida: Reverté.

Thansandote, P., Gouliaras, C., Lautens, M., Street, G. & Msh, C. A Rapid Approach to the Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydroisoquinolines. *J. Org. Chem.* **74**, 1791–1793 (2009).

Trepanier, D., Sunder, S. (1973). 3, 4-Dihydroisocarbostyryl and 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives of ephedrine. *Eur. J. Med. Chem.* **16**(4), 342–347.

Trevor J. Hallam, Carl Spana, Dennis C. Earle, Annette M. Shadiack & Shubh D. Sharma. (2007). Melanocortins in the Treatment of Male and Female Sexual Dysfunction. *Curr. Top. Med. Chem.* **7**(11), 1137–1144.

Tumanov, V. V., Tishkov, A. A. & Mayr, H. (2007). Nucleophilicity parameters for alkyl and aryl isocyanides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **46**(19), 3563–3566.

Turcotte, M. (2009). *Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydroisoquinolines by a Palladium-Catalyzed Domino ortho-Alkylation/Heck Reaction Sequence and Diastereoselective Aryne Diels-Alder Reactions* (tesis de pregrado). Universidad de Toronto, Ontario.

Ugi, I., Werner, B. & Dömling, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *Molecules* **8**, 53–66 (2003).

Ugi, I., Offermann, K. Asymmetric 1,3-Induction during the  $\alpha$ -Addition of Immonium Ions and Carboxylate Anions onto isonitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2**, 624–625 (1963).

Vaccari, D., Davoli, P., Ori, C., Spaggiari, A. & Prati, F. (2008). A very mild access to 3,4-dihydroisoquinolines using triphenyl phosphite-bromine-mediated bischler-napieralski-type cyclization. *Synlett*, **18**, 2807–2810.

Vega, J. (2016). *Reacciones multicomponentes en la búsqueda de nuevos fármacos* (tesis de pregrado). Universidad de Sevilla, Andalucía, España.

Wasa, M., Engle, K. M. & Yu, J. Q. (2010). Cross-coupling of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds with organometallic reagents via Pd(II)/Pd(0) catalysis. *Isr. J. Chem.* **50**(5), 605–616.

Weininger, S. & Stermitz F. (1988). *Química Orgánica*. Barcelona, España: Reverté.

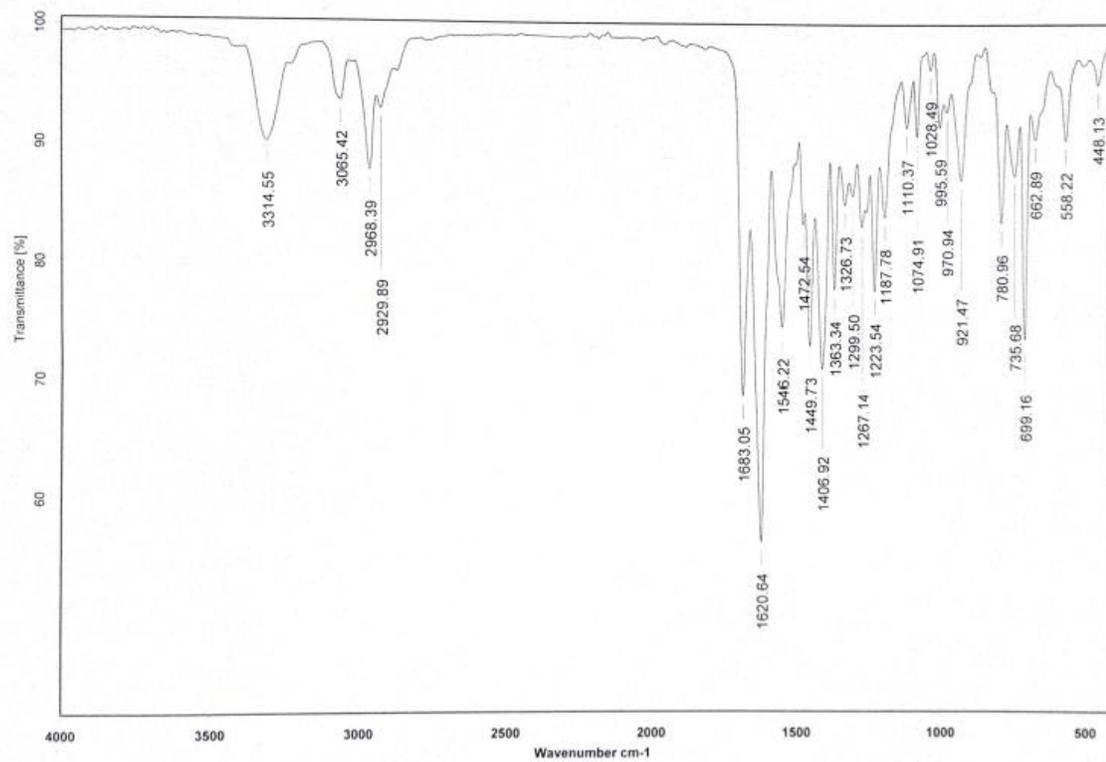
Wenner, W. 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline derivatives with antihypertensive properties. *J. Med. Chem.* **8**, 125–126 (1965).

Xia, X., Toy, P. (2014). Rasta resin-triphenylphosphine oxides and their use as recyclable heterogeneous reagent precursors in halogenation reactions. *J. Org. Chem.* **10**, 1397–1405.

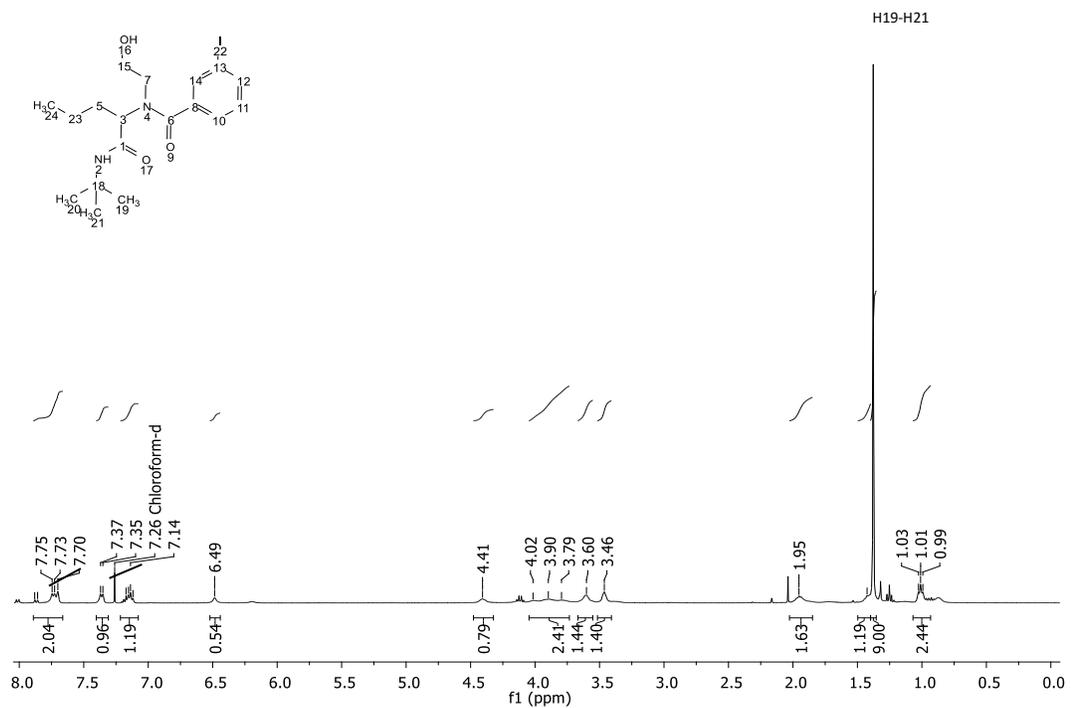
Yu, J.-Q., Giri, R. & Chen, X. (2006).  $\sigma$ -Chelation-directed C–H functionalizations using Pd(II) and Cu (II) catalysts: regioselectivity, stereoselectivity and catalytic turnover. *Org. Biomol. Chem.* **4**(22), 4041–4047.

## ANEXOS

Espectro IR N-alil-N-(1-(3-bromofenil)-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)benzamida **5c**



Espectro RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-1-oxopentan-2-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-iodobenzamida **5d**





Espectro RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de *N*-(1-(*tert*-butilamino)-1-oxopentan-2-il)-3-iodo-*N*-(2-iodoetil)benzamida **6d**

