

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica



TESIS DOCTORAL

Heterociclaciones con Tosilmetilisonitrilo (TosMIC): Síntesis total de la Mansouramicina B

Anna Coppola

Alcalá de Henares, Marzo de 2015

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica



TESIS DOCTORAL

Heterociclaciones con Tosilmetilisonitrilo (TosMIC): Síntesis total de la Mansouramicina B

MEMORIA

Que para optar al Grado de
Doctor en Química Médica
presenta

Anna Coppola

Alcalá de Henares, Marzo de 2015

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA

Campus Universitario

Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600

28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (91) 885 46 49

Fax (91) 885 46 86

El Profesor **Dr. Manuel Gómez Rubio**, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA: Que **Dña. Anna Coppola**, Licenciada en Química y Tecnología Farmacéuticas por la Universidad “Federico II” de Nápoles (Italia), ha realizado en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá, bajo la dirección de la **Dra. Carolina Burgos García** y del **Dr. David Sucunza Sáenz**, el trabajo experimental recogido en la presente Memoria y titulado:

“Heterociclaciones con Tosilmetilisonitrilo (TosMIC): Síntesis total de la Mansouramicina B”

y autoriza su presentación para optar al Grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Marzo de 2015

Fdo. Manuel Gomez Rubio

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA

Campus Universitario

Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600

28871 Alcalá de Henares (Madrid)

Tel. (91) 885 46 49

Fax (91) 885 46 86

Los abajo firmantes, **Dra. Carolina Burgos García**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá y **Dr. David Sucunza Sáenz**, Profesor Ayudante Doctor del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá.

CERTIFICAN: Que la Memoria presentada por **Dña. Anna Coppola**, con el título:

“Heterociclaciones con Tosilmetilisonitrilo (TosMIC): Síntesis total de la Mansouramicina B”

ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizan su presentación para optar al Grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Marzo de 2015

Fdo. Carolina Burgos García

Fdo. David Sucunza Sáenz

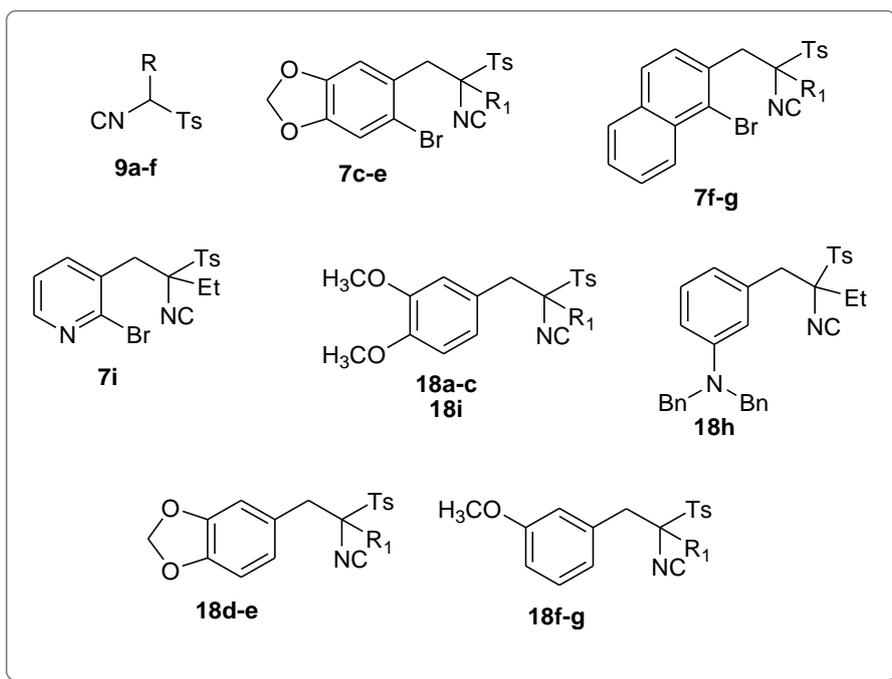
¹³C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono (<i>Nuclear magnetic resonance spectroscopy to carbon</i>)
¹H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón (<i>Nuclear magnetic resonance spectroscopy to proton</i>)
Å	Angström
Ac	Acilo (Acyl)
Ac₂O	Anhídrido acético (<i>Acetic anhydride</i>)
AcO⁻	Anión acetato (<i>Anion acetate</i>)
AcOEt	Acetato de etilo (<i>ethyl acetate</i>)
AIBN	Azobis(isobutironitrilo) (<i>Azobisisobutyronitrile</i>)
Al	Alilo (<i>Allyl</i>)
Ar	Arilo (<i>Aryl</i>)
Bn	Bencilo (Benzyl)
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo (<i>Di-tert-butyl dicarbonate</i>)
<i>n</i>-Bu	Butilo (<i>Butyl</i>)
<i>n</i>-BuLi	Butil litio (<i>Butyllithium</i>)
<i>t</i>-Bu	<i>Tert</i> -butilo (<i>tert-Butyl</i>)
<i>t</i>-BuLi	<i>Tert</i> -butil litio (<i>tert-Butyllithium</i>)
<i>t</i>-BuOH	<i>Tert</i> -butanol (<i>t-Butyl alcohol</i>)
<i>t</i>-BuOK	<i>Tert</i> -butóxido potásico (<i>Potassium t-butoxide</i>)
BDR	Bromodominio (<i>Bromodomain</i>)
c	Cuadruplete (<i>Quartet</i>)
CAN	Nitrato de amonio cérico (<i>Ammonium cerium nitrate</i>)
c_{ap}	Cuadruplete aparente (<i>Apparent quartet</i>)
col.	Colaboradores (<i>Coworker</i>)
CREBBP	Proteína de unión a CREBB (<i>CREB-binding protein</i>)
<i>d</i>	Deuterado (<i>Deuterated</i>)
d	Doblete (<i>Doublet</i>)
DBU	1,8 diazabicycloundeco-7-eno (<i>1,8-Diazabicycloundec-7-ene</i>)
dc	Doblete de cuadrupletes (<i>Doublets of quartets</i>)
dd	Doblete de dobletes (<i>Doublet of doublet</i>)
ddd	Doblete de dobletes de dobletes (<i>Doublets of doublets of doublets</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (<i>Diisopropylethylamine</i>)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina (<i>N,N-dimethyl-4-aminopyridine</i>)

DME	Dimetoxietano (<i>Dimethoxyethane</i>)
DMF	Dimetilformamida (<i>Dimethylformamide</i>)
DMSO	Dimetilsulfóxido (<i>Dimethylsulfoxide</i>)
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno (<i>1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene</i>)
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano (<i>1,3-Bis(diphenylphosphino)propane</i>)
dt	Doblete de tripletes (<i>Doublets of triplets</i>)
EC₅₀	Dosis efectiva al 50% (<i>Half maximal effective concentration</i>)
equiv	Equivalente (<i>Equivalent</i>)
ESI	Ionización por electrospray (<i>Electrospray Ionization</i>)
Et	Etilo (<i>Ethyl</i>)
Et₂O	Dietiléter (<i>Diethyl ether</i>)
EtOH	Etanol (<i>Ethanol</i>)
EWG	Grupo activante (<i>Electron withdrawing group</i>)
g	Gramos (<i>Grams</i>)
GCN5	Gene General control no-repressed (<i>Histone acetyltransferase</i>)
GP	Grupo protector (<i>Protector group</i>)
h	Horas (<i>Hours</i>)
HDAC	Histona deacetilasas (<i>histone deacetylases</i>)
His	Histidina (<i>Histidine</i>)
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (<i>High performance liquid chromatography</i>)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (<i>High resolution mass spectrometry</i>)
HAT	Histona acetiltransferasa (<i>Histone acetyltransferase</i>)
Hz	Hercios (<i>Hertz</i>)
IC₅₀	Concentración inhibitoria máxima media (<i>Half maximal inhibitory concentration</i>)
IMPDH	Inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (<i>Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase</i>)
<i>i</i>-Pr₂NH	Diisopropilamina (<i>Diisopropylamine</i>)
IR	Infrarrojo (<i>Infrared</i>)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento, en hercios (<i>Coupling constant in Hertz</i>)
<i>J</i>_{cisoid}	Constante de acoplamiento en posición cis (<i>Coupling constant cis</i>)

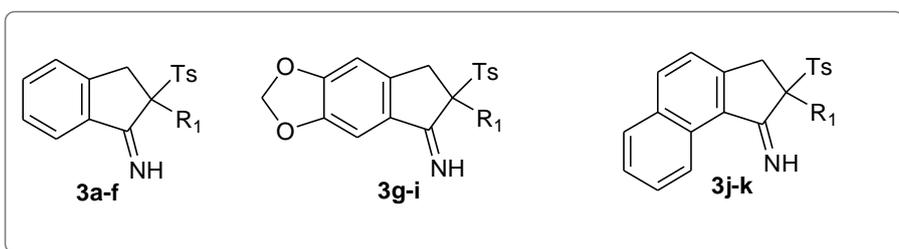
J_{trans}	Constante de acoplamiento en posición trans (<i>Coupling constant trans</i>)
K_{ac}	ϵ -grupo amino del residuo de lisina (<i>ϵ-amino group of a histone lysine residue</i>)
KHDMS	Bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (<i>Potassium bis(trimethylsilyl)amide</i>)
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio (<i>Lithium bis(trimethylsilyl)amide</i>)
M	Molaridad (<i>Molarity</i>)
<i>m-</i>	Sustitución en posición meta (<i>meta Substituent</i>)
m	Multiplete (<i>Multiplet</i>)
m/e	Relación masa/carga (<i>Mass-to-charge ratio</i>)
Me	Metilo (<i>Methyl</i>)
MeI	Yoduro de metilo (<i>Iodomethane</i>)
MeO	Metoxilo (<i>Methoxyl</i>)
MeOH	Metanol (<i>Methanol</i>)
MOM	Metoximetiléter (<i>Methoxymethyl ether</i>)
mg	Miligramos (<i>Milligrams</i>)
MHz	Megahercios (<i>Megahertz</i>)
min	Minutos (<i>Minutes</i>)
mL	Mililitros (<i>Millilitre</i>)
mM	Milimolar
mmol	Milimoles (<i>Millimole</i>)
MS	Espectrometría de masas (<i>Mass spectrometry</i>)
MW	Microondas (<i>Microwave</i>)
NaOAc	Acetato sódico (<i>Sodium Acetate</i>)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida (<i>N-bromosuccinimide</i>)
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida (<i>N-iodosuccinimide</i>)
NEt₃	Trietilamina (<i>Triethylamine</i>)
nM	Nanomolar
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona (<i>N-Methyl-2-pyrrolidone</i>)
<i>o-</i>	Sustitución en posición orto (<i>orto substituent</i>)
<i>p-</i>	Sustitución en posición para (<i>para substituent</i>)
P₂O₅	Pentóxido de difósforo (<i>Phosphorus pentoxide</i>)
POCl₃	Cloruro de fosforilo (<i>Phosphorus oxychloride</i>)
P.eb.	Punto de ebullición (<i>Boiling Point</i>)
Pf.	Punto de fusión (<i>Melting Point</i>)

p/p	Peso/peso (<i>Weight/Weight</i>)
PCAF	Factor asociado a P300/CBP (<i>p300/CREB-binding protein-associated factor</i>)
Ph	Fenilo (<i>Phenyl</i>)
(PhCO₂)₂	Peróxido de benzoilo (<i>Benzoyl peroxide</i>)
Phe	Fenilalanina (<i>Phenylalanine</i>)
PPh₃	Trifenilfosfina (<i>Triphenylphosphine</i>)
ppm	Partes por millón (<i>Parts-per-million</i>)
Pr	Propilo (<i>Propyl</i>)
PTC	Catálisis de transferencia de fase (<i>Phase transfer catalysis</i>)
q	Quintuplete (<i>Quintuplet</i>)
R	Sustituyente (<i>Substituent</i>)
RTS	Síndrome Rubinstein-Taybi (<i>Rubinstein-Taybi syndrome</i>)
Rdto	Rendimiento (<i>Yield</i>)
s	Singlete (<i>Singlet</i>)
sat	Saturado (<i>Saturated</i>)
T	Temperatura (<i>Temperature</i>)
t	Triplete (<i>Triplet</i>)
t.a.	Temperatura ambiente (<i>Room temperature</i>)
t_a	Triplete aparente (<i>Apparent triplet</i>)
TEBACl	Cloruro de benciltriethylamonio (<i>Benzyltriethylammonium chloride</i>)
TBACl	Cloruro de tetrabutylamonio (<i>Tetrabutylammonium chloride</i>)
TBAI	Yoduro de tetrabutylamonio (<i>Tetrabutylammonium iodide</i>)
TBAHS	Tetrabutylamonio hidrógenosulfato (<i>Tetrabutylammonium hydrogen sulfate</i>)
TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo (<i>tert-Butyldimethylsilyl chloride</i>)
TBME	Metil <i>tert</i> -butil éter (<i>tert-Butyl methyl ether</i>)
td	Triplete de dobletes (<i>Doublets of triplet</i>)
TFA	Ácido trifluoroacético (<i>Trifluoroacetic acid</i>)
TfO⁻	Anión trifluorometanosulfonato (Triflato) (<i>Triflate anion</i>)
THF	Tetrahidrofurano (<i>Tetrahydrofuran</i>)
TMEDA	Tetrametiletildiamina (<i>Tetramethylethylenediamine</i>)
TMS	Trimetilsililo (<i>Trimethylsilyl</i>)
TosMIC	Tosilmetilisonitrilo (<i>Toluenesulfonylmethyl isocyanide</i>)

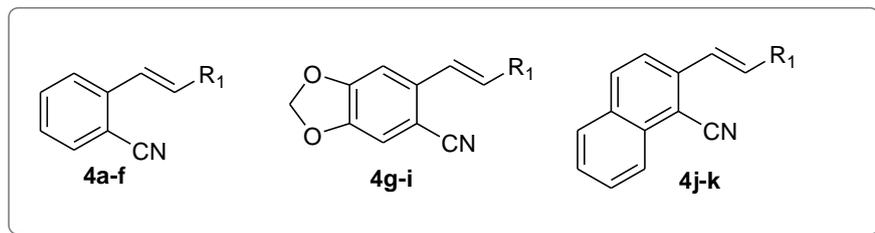
Ts	Tosilo (<i>Tosyl</i>)
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico (<i>p-Toluenesulfonic acid</i>)
tt	Triplete de tripletes (<i>Triplets of triplets</i>)
°C	Grado centígrado (<i>Degree Centigrade</i>)
Δ	Reflujo (<i>Reflux</i>)
δ	Desplazamiento químico, en ppm (<i>Chemical shift</i>)
μM	Micromolar

Derivados de TosMIC α -sustituidos

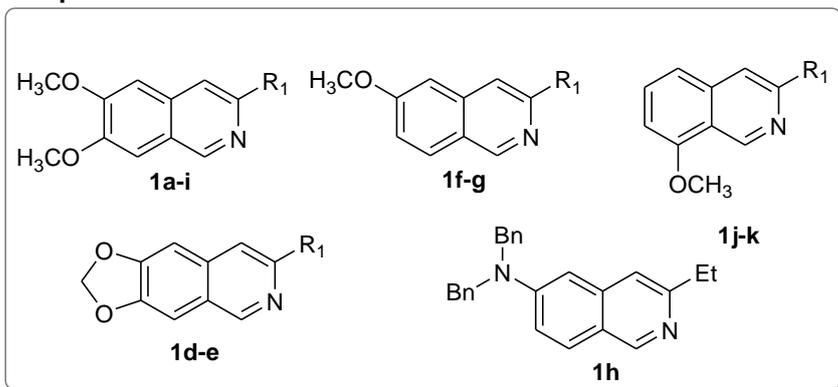
Derivados de 2,3-dihidro-1H-1-inden-1-iminas



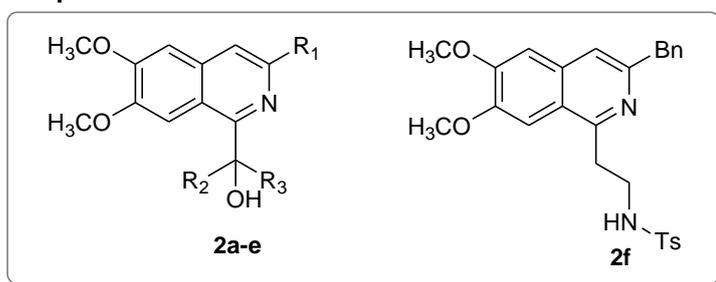
Derivados de 2-vinilbenzonitrilos



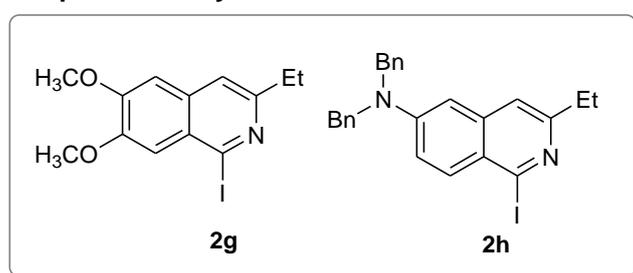
Isoquinolinas 2-sustituidas



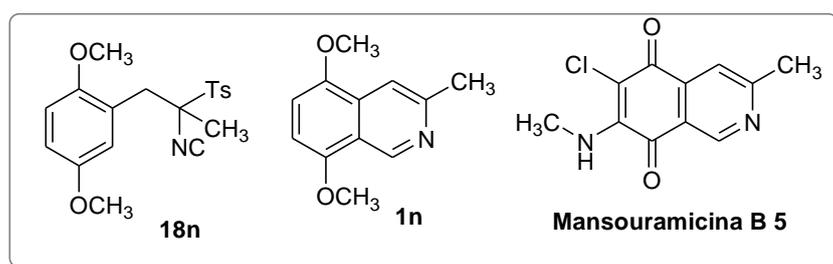
Isoquinolinas 1-sustituidas



Isoquinolinas 1-yodo sustituidas



Síntesis de la Mansouramicina B



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
2. ANTECEDENTES	7
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
Introducción	55
3.1 Primera aproximación a la síntesis de isoquinolinas	63
3.2 Heterociclación de derivados de TosMIC: Síntesis de isoquinolinas	90
3.3 Síntesis total de la Mansouramicina B	123
4. PARTE EXPERIMENTAL	139
4.1 Preparación de bromuros de bencilo sustituidos	142
4.2 Preparación de derivados de TosMIC α -monosustituidos	147
4.3 Preparación de derivados de TosMIC α -disustituidos	152
4.4 Preparación de 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden 1-iminas	170
4.5 Síntesis de 2-vinilbenzocnitrilos	182
4.6 Preparación de isoquinolinas 2-sustituidas	194
4.7 Preparación de isoquinolinas 1-sustituidas	205

4.8	Preparación de isoquinolinas 1-yodo sustituidas	212
4.9	Síntesis de la Mansouramicina B	215
5.	CONCLUSIONES	223
6.	SUMMARY	229
7.	ANEXO	237
8.	APÉNDICE DE ESPECTROS	249

1.INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los isonitrilos son aquellos compuestos orgánicos que contienen el grupo funcional R-NC. Estos compuestos pueden reaccionar tanto con nucleófilos como con electrófilos, por lo que protagonizan una amplia gama de reacciones que han permitido acceder a la síntesis total de productos naturales y precursores de moléculas biológicamente activas. Sin embargo, la química de los isonitrilos, en particular en lo que refiere a la obtención de *N*-heterociclos, continúa siendo un área en continuo desarrollo y solo en los últimos 30-40 años se ha empezado a explorar la versatilidad de estos compuestos en síntesis heterocíclica.

Dentro del amplio grupo que constituye la familia de los isonitrilos, cabe destacar el tosilmetilisonitrilo (TosMIC), descubierto en la década de los años 70 por van Leusen¹ y que hoy en día se considera un reactivo de gran interés en la síntesis de sistemas heterocíclicos de cinco miembros, tales como oxazoles,² tiazoles,³ imidazoles,⁴ triazoles⁵ y pirroles.⁶

El interés de nuestro grupo de investigación por el TosMIC se remonta a finales del pasado siglo. Por ejemplo, en el año 1999 se observó que la reacción entre pirrolcarbaldehídos y TosMIC producía 3-tosilpirrolo[1,2-*c*]pirimidinas con buenos rendimientos.⁷ Aplicando esta estrategia sintética, nuestro grupo ha descrito la síntesis de diversos núcleos bicíclicos y tricíclicos, tales como pirimido[1,6-*a*]indoles, benzo[4,5]imidazo[1,2-*c*]pirimidinas, imidazo[1,2-*c*]pirimidinas y pirazolo[1,5-*c*]pirimidinas.⁸

Alentados por estos resultados, el proyecto de Tesis Doctoral que ha dado lugar a esta memoria tuvo como objetivo principal el desarrollo de una nueva línea de investigación basada en el uso de TosMIC en la formación de heterociclos

¹ van Leusen, A. M.; Boerma, G. J. M.; Helmholdt, R. B.; Siderius, H.; Strating, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2367–2368.

² Kim, H. J.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *70*, 5475–5486.

³ Barriga, S.; Fuertes, P.; Marcos, C. F.; Miguel, D.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5766–5771.

⁴ Bednarz, M. S.; Zhao, R.; Sundeen, J. E.; Chen, P.; Shen, Z.; Skoumbourdis, A. P.; Barrish, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5453–5456.

⁵ van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711–715.

⁶ van Leusen, D.; van Etchen, E.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2245–2249.

⁷ (a) Mínguez, J. M.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J.; Castaño, O.; Andrés, J. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7788–7801. (b) Mínguez, J. M.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4263–4266.

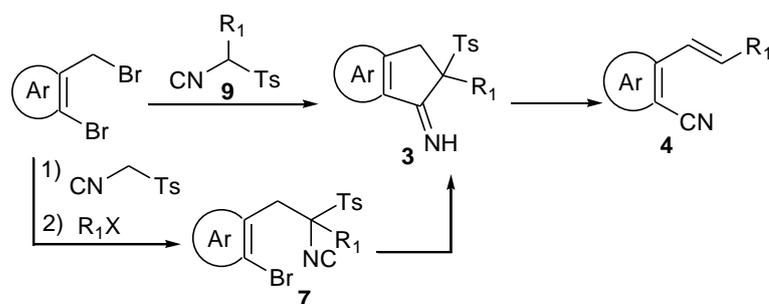
⁸ Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4879–4882.

nitrogenados de seis miembros, aspecto que, en contraposición a la síntesis de heterociclos de cinco miembros, ha sido poco desarrollado hasta el momento.

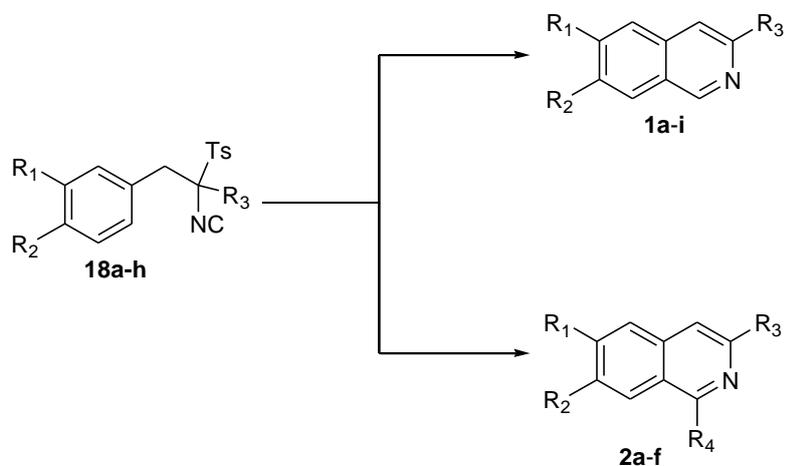
De esta forma, en esta memoria se detallarán las metodologías que hemos desarrollado durante esta Tesis para la preparación de isoquinolinas sustituidas utilizando como sustratos de partida TosMIC y derivados de 2-bromometilbenceno.

El trabajo desarrollado se presentará dividido en varios apartados:

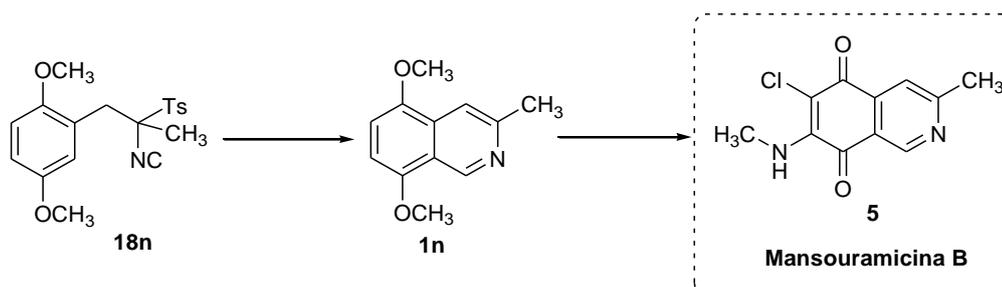
- *Primeras aproximaciones sintéticas a la síntesis de isoquinolinas.* Donde se describirán las distintas estrategias sintéticas que hemos ensayado para la preparación de isoquinolinas. En particular, se detallará la reacción de heterociclación entre derivados de TosMIC y del 1-bromo-2-bromometilbenceno mediante tratamiento con $t\text{BuLi}$, proceso que condujo a una reacción inesperada que provoca la formación de los derivados de 2-iminoindano **3**, que a su vez forman en medio básico 2-vinilbenzonitrilos **4** con altos rendimientos.



- *Reacción de heterociclación de derivados de α -bencil TosMIC.* Donde se detallarán los estudios desarrollados para sintetizar los derivados de isoquinolina **1** empleando cantidades catalíticas de ácido. También se reseñará el trabajo realizado encaminado a la formación de isoquinolinas tipo **2**, sustituidas en la posición C1, mediante la adición de diferentes electrófilos.



- *Síntesis total de la Mansouramicina B.* Donde se describirá la primera síntesis total de la Mansouramicina B **5**, para la que se ha aplicado la metodología desarrollada en la síntesis de las isoquinolinas tipo **1**.



2. ANTECEDENTES

ISONITRILOS EN LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

Los isonitrilos son aquellos compuestos orgánicos que contienen el grupo funcional R-NC. En la bibliografía, se encuentran varios estudios sobre su estructura geométrica y electrónica,⁹ en los que se describen la existencia de dos formas resonantes. En la primera, los átomos de carbono y nitrógeno se conectan por medio de un triple enlace con una carga formal positiva en el átomo de nitrógeno y una carga formal negativa en el átomo de carbono, mientras, la segunda conlleva una estructura de tipo carbeno en la cual carbono y nitrógeno se conectan por medio de un doble enlace (Figura 2.1).



Figura 2.1 Estructuras electrónicas de los isonitrilos

El grupo isonitrilo se encuentra en diferentes productos naturales de origen marino. La Xantocilina, procedente de un cultivo de *Penicillium notatum* Westling descubierto por Rothe en 1950,¹⁰ fue el primer isonitrilo de origen natural aislado. Este compuesto ha sido utilizado como antibiótico y antimicótico. Más tarde, se aislaron cientos de isonitrilos naturales que poseen un amplio rango de actividades biológicas, desde antineoplásica y antitumoral hasta fungicida.¹¹ Entre estos compuestos, se encuentran el antimicótico Hapalindol A,¹² el antimalárico Kalihinol A¹³ y el compuesto A32390A,¹⁴ con propiedades antibióticas, antimicóticas y antihipertensivas (Figura 2.2).

⁹ (a) Nenajdenko, V. G. *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*. Eds Wiley, **2012**. (b) Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New. J. Chem.* **2012**, 36, 1137–1140.

¹⁰ (a) Hagedorn, I.; Eholzer, U.; Lüttringhaus, A. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1584–1590. (b) Rothe., W. *Pharmazie*, **1950**, 5, 190.

¹¹ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210.

¹² Moore, R. E.; Cheuk, C.; Patterson, G. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6456–6457.

¹³ H. Miyaoka, Abe, Y.; Sekiya, N.; Mitome, H.; Kawashima, E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 901–903.

¹⁴ Boeck, L. D.; Hoehn, M. M.; Sands, T. H.; Wetzel, R. W. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 19–26.

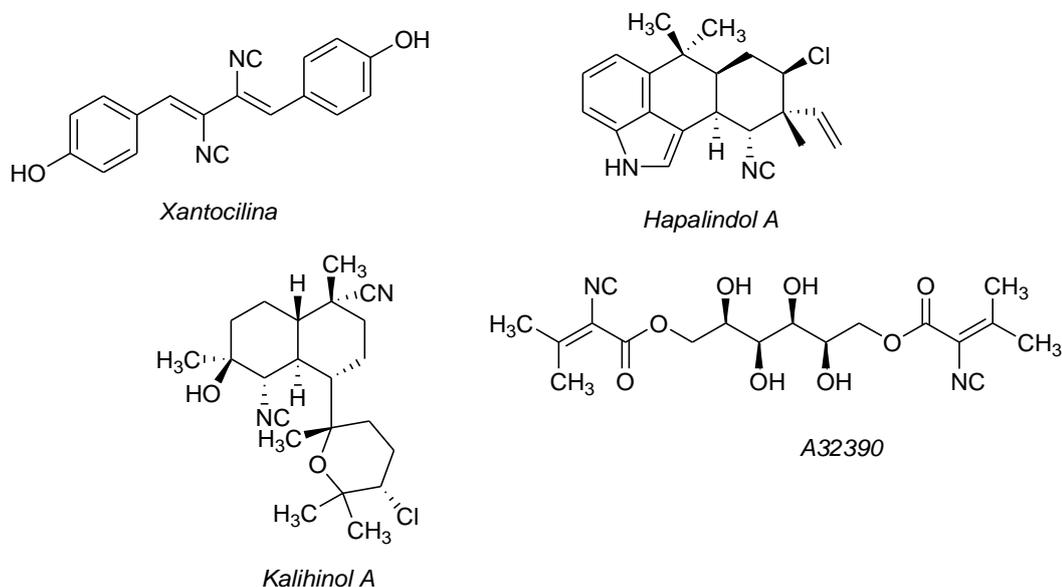
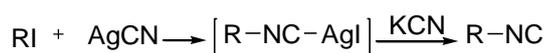


Figura 2.2 Isonitrilos biológicamente activos

El primer isonitrilo sintético fue preparado accidentalmente por Lieke en 1859 al querer obtener un nitrilo a partir de un yoduro de alilo y cianuro de plata. Sin embargo, lo que sintetizó fue un compuesto con olor penetrante y desagradable que resultó ser un isonitrilo. Más tarde, Gautier descubrió la naturaleza isomérica entre nitrilos e isonitrilos y consiguió prepararlos a partir de cianuro de plata y yoduros de alquilo, añadiendo luego cianuro potásico para liberar el complejo entre el isonitrilo y la plata (Esquema 2.1).¹⁵



Esquema 2.1

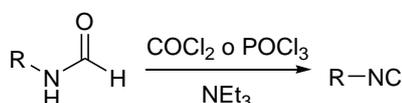
¹⁵ Gautier, A. *Annalen*. **1868**, 146, 119–124.

Al mismo tiempo, Hoffman descubrió una nueva forma de obtener isonitrilos haciendo reaccionar aminas primarias con KOH y CHCl_3 . Esta reacción se denomina como “reacción de la carbilamina” (Esquema 2.2).¹⁶



Esquema 2.2

Sin embargo, los métodos de síntesis desarrollados por Gautier y Hoffman no permiten obtener isonitrilos con buenos rendimientos. Además, el desagradable olor que desprenden los isonitrilos más sencillos (los más volátiles) hizo que los investigadores desearan la idea de intentar desarrollar métodos eficientes para su síntesis. Por esta razón, la química de los isonitrilos estuvo olvidada durante unos cien años. Más adelante, el interés químico por estos compuestos renació con el descubrimiento de la reacción de deshidratación de formamidas.¹⁷ Este método desarrollado por Ugi permitió sintetizar diferentes isonitrilos a partir de formamidas procedentes de aminas primarias, empleando fosgeno como agente deshidratante y una amina terciaria como base. A causa de la toxicidad del fosgeno, posteriormente fue sustituido por el oxicloriguro de fósforo (Esquema 2.3).



Esquema 2.3

Reactividad de los isonitrilos

La propiedad más interesante de los isonitrilos desde el punto de vista sintético es su capacidad para reaccionar con nucleófilos y electrófilos en el mismo carbono. Solo los carbenos y el monóxido de carbono comparten esta propiedad. La reactividad como nucleófilo de los isonitrilos se debe a la interacción del orbital p_π

¹⁶ Hofmann, A. W. *Annalen*. **1867**, *144*, 114–120.

¹⁷ (a) Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472–484. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702–703.

del carbono terminal con los pares de electrones no enlazantes del nitrógeno. Por el contrario, los isonitrilos pueden reaccionar como electrófilos cuando el orbital π^* del carbono terminal acepta los pares de electrones de un nucleófilo. Sin embargo, este tipo de reactividad sólo se observa cuando se emplean nucleófilos fuertes.¹⁸

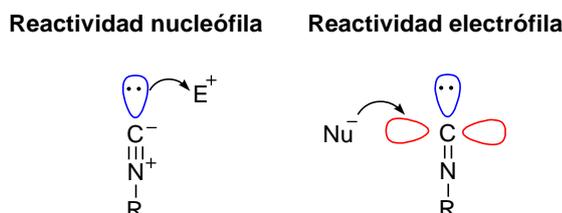


Figura 2.3 *Reactividad de los isonitrilos*

Debido a la dualidad de los isonitrilos como nucleófilos o electrófilos, estos compuestos pueden dar una gran variedad de transformaciones y frecuentemente son utilizados en reacciones multicomponente (MCR).

Las reacciones multicomponentes (RMC, más conocidas como MCR's, por sus siglas en inglés: *multi-component reactions*) son generalmente definidas como reacciones donde al menos tres reactivos reaccionan en un sólo paso para generar un aducto final, el cual contiene de manera proporcional todos los componentes. Uno de los aspectos importantes de las MCR's es que generan moléculas complejas a partir de materias primas disponibles en el mercado o preparadas de forma sencilla. Además, estas reacciones son altamente eficientes.

Debido a su versatilidad, las reacciones multicomponente con isonitrilos (IMCR) son especialmente interesantes. Las IMCRs más utilizadas hoy en día son las reacciones de Passerini y de Ugi.¹⁹ En 1931, Passerini publicó la síntesis de α -aciloxiamidas a partir de un ácido carboxílico, un aldehído y un isonitrilo. La popularidad de los isonitrilos se vio favorecida más adelante por la introducción de una reacción de cuatro componentes que incluía una amina, que *in situ* formaba una

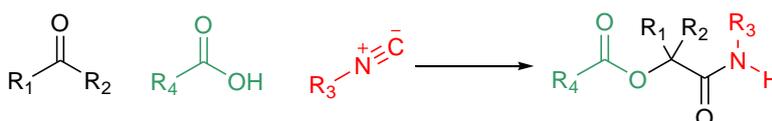
¹⁸ Chatani, N.; Tobisu, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 330–334.

¹⁹ (a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8–21. (b) Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964–969.

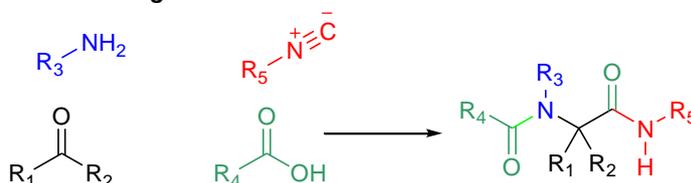
imina con el aldehído correspondiente. Esta reacción se conoce como reacción de Ugi o por su abreviación U-4CR.

Las reacciones de Passerini y de Ugi se han convertido en las reacciones multicomponentes más utilizadas, especialmente la U-4CR (Esquema 2.4).

Reacción de Passerini



Reacción de Ugi



Esquema 2.4

Por otra parte, los isonitrilos se han empleado en diferentes reacciones tales como reacciones catalizadas por metales de transición y oligo o polimerizaciones. Sin embargo, con el descubrimiento de la reacción U-4CR, los isonitrilos se convirtieron en compuestos con un gran potencial sintético en química orgánica debido a su utilización en la obtención de heterociclos nitrogenados. Estas reacciones de heterociclación pueden transcurrir mediante tres tipos de procesos:²⁰

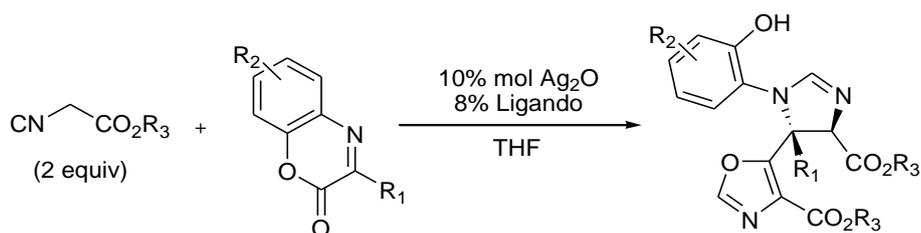
- A. Desprotonación del isonitrilo, seguida de un proceso de adición a un grupo funcional (doble enlaces, grupos carbonilo) y posterior ciclación.
- B. Adición/inserción del grupo isonitrilo a otro reactivo para generar intermedios que posteriormente sufren ciclación intramolecular.
- C. Procesos de tipo radicalario.

²⁰ Lygin, V.A.; Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094–9124.

Además, las reacciones pueden proceder con alta estereo- y enantioselectividad, por lo cual los isonitrilos se han empleado también en la síntesis de productos naturales.

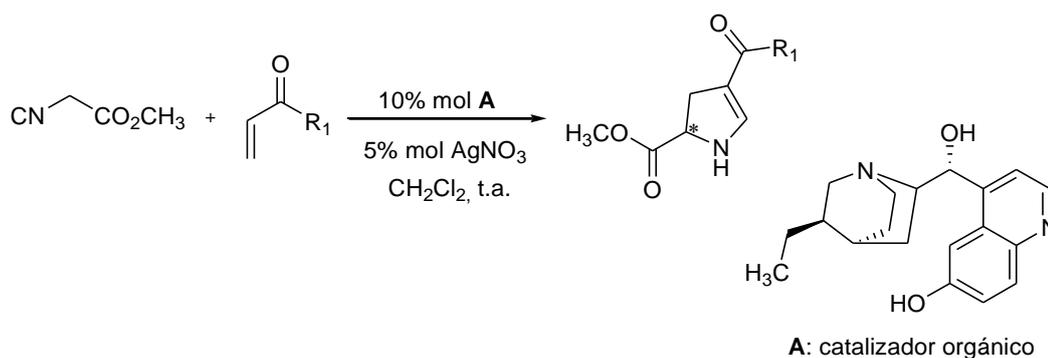
Como se ha comentado anteriormente, los isonitrilos pueden dar diferentes tipos de reacciones, dependiendo de si el carbono del grupo isonitrilo actúa como nucleófilo o electrófilo. Además, debido a la acidez de los hidrógenos en α al grupo isonitrilo, estos compuestos pueden reaccionar con diferentes bases y formar un carbanión con capacidad para reaccionar con otros electrófilos generando isonitrilos α -sustituidos o adicionarse a doble enlaces activados formando heterociclos nitrogenados de cinco eslabones mediante una reacción de cicloadición [3+2]. En el esquema 2.5 se representan las principales transformaciones de los isonitrilos en la síntesis de 1,3-azoles, azolinas, pirroles, pirrolinas, 1,2,4-triazoles, 2-imidazolidinones y tiazinas.²⁰

²⁰ Lygin, V.A.; Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094–9124.



Esquema 2.6

Otro ejemplo muy interesante es el descrito por Amat²² para la síntesis enantioselectiva de 2,3-dihidropirroles mediante una reacción en cascada entre isocianoacetato de metilo y cetonas α , β -insaturadas. Estas reacciones de cicloadición asimétrica transcurren mediante el empleo de catalizadores metálicos como AgNO_3 y organocatalizadores como bases quirales. El uso simultáneo de estos catalizadores permite que se produzca todo el proceso en un solo paso.

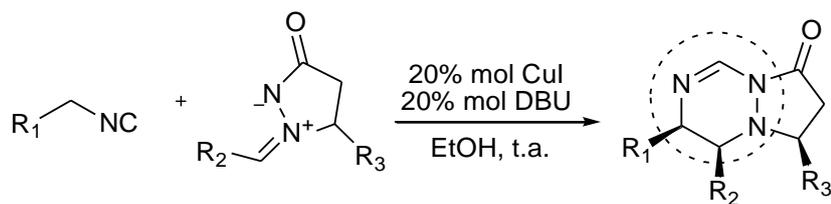


Esquema 2.7

Por otro lado, recientemente se ha desarrollado una nueva metodología basada en la reactividad de los isocianuros α -metalados para la síntesis de heterociclos nitrogenados de seis eslabones mediante una cicloadición [3+3].²³ Según esta metodología, la reacción de cicloadición entre el dipolo de una imina azometínica e isocianoacetato de etilo, utilizando CuI como catalizador y DBU como base, proporciona 1,2,4-triazinas con buenos rendimientos.

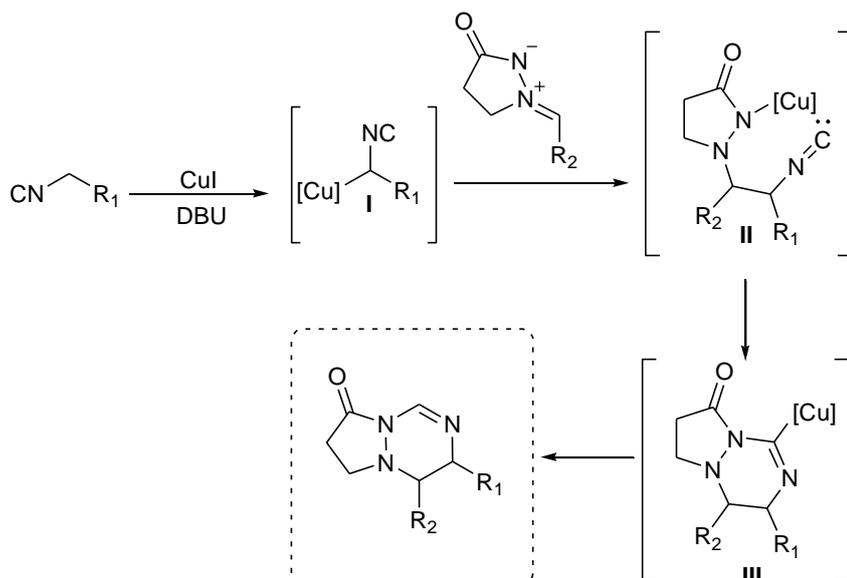
²² Arróniz, C.; Gil-González, A.; Semak, V.; Escolano, C.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3755–3760.

²³ Du, J.; Xu, X.; Li, Y.; Pan, L.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4004–4007.



Esquema 2.8

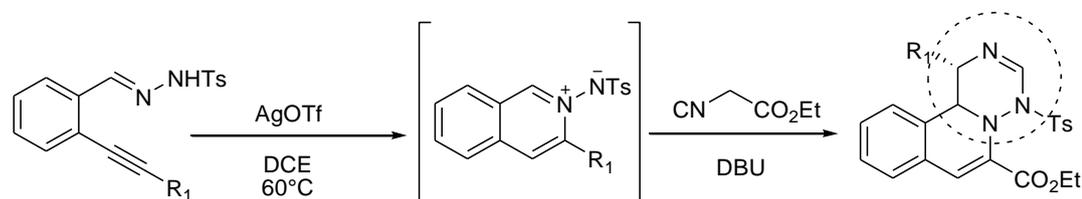
El mecanismo de esta reacción consta de cuatro pasos: en primer lugar la base arranca el protón ácido del isonitrilo formando el intermedio **I**, que posteriormente reacciona con la imina mediante una reacción de adición nucleófila generando el intermedio **II**. Por último, la inserción del grupo isonitrilo en el enlace N-Cu forma el intermedio **III** que mediante protonación forma el correspondiente derivado de 1,2,4-triazina (Esquema 2.9).



Esquema 2.9

Los mismos autores han ampliado esta metodología para la síntesis de triazinoisoquinolinas. Este proceso se produce mediante una ciclación intramolecular

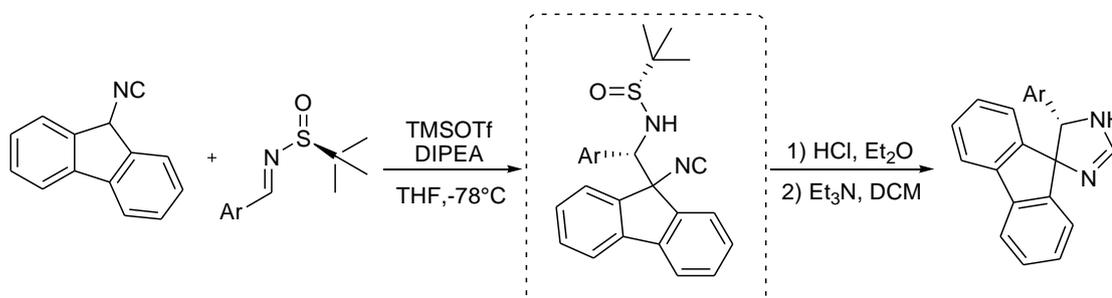
catalizada por AgOTf en la que se forma un *N*-iluro que posteriormente sufre una cicloadición [3+3] al añadir isocianoacetato de etilo y una base.



Esquema 2.10

Otro importante tipo de aproximación empleando isonitrilos, orientado a la síntesis de heterociclos nitrogenados mediante reacciones de ciclación, transcurre a través de procesos de adición o inserción del grupo isonitrilo a otro reactivo.

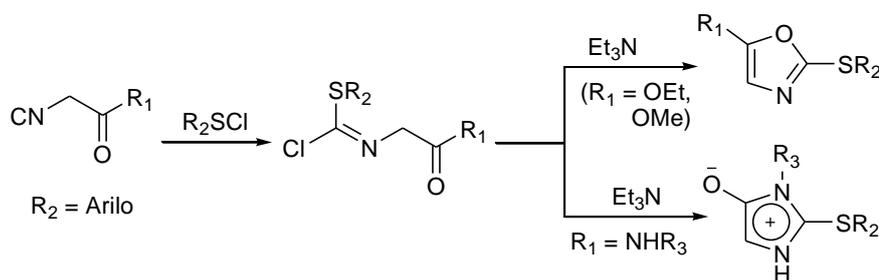
Recientemente, el grupo de Orru²⁴ ha publicado una nueva metodología basada en un proceso de adición quimioselectiva de isonitrilos sobre *N*-*tert*-butilsulfinilaminas, que a través de intermedios funcionalizados con isonitrilos y sulfinilaminas, genera 2-imidazolininas.



Esquema 2.11

²⁴ (a) Janssen, G. V.; Janssen, E.; Velde, Vande, C. M. L.; Ehlers, A. W.; Slootweg, J. C.; Ruijter, E.; Lammertsma, K.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5116–5119. (b) Janssen, G. V.; Vicente-García, E.; Vogel, W.; Slootweg, J. C.; Ruijter, E.; Lammertsma, K.; Orru, R. V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3762–3766.

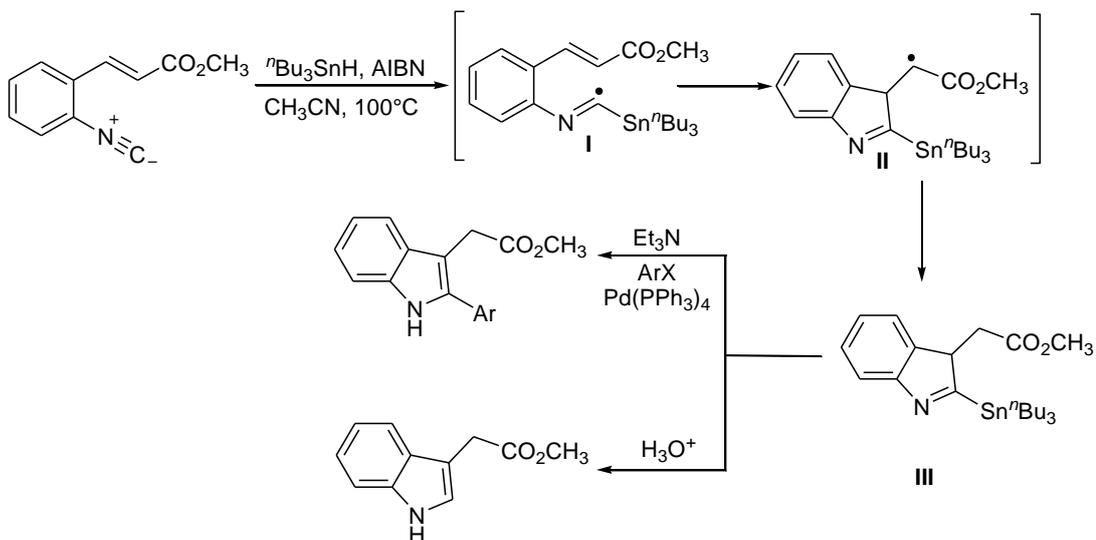
Otro ejemplo muy interesante para la obtención de heterociclos nitrogenados mediante proceso de adición/ciclación con isonitrilos es el descrito por Valle y Pepino.²⁵ Estos autores han desarrollado una nueva metodología para la preparación de oxazoles o imidazoles 2,5-disustituidos utilizando isocianoacetato de alquilo con derivados de cloruro de sulfenilo. Estas reacciones proporcionan como intermedios cloruros de tioimidolio, que por tratamiento con Et₃N sufren una reacción de ciclación intramolecular proporcionando los correspondiente oxazoles o imidazoles (Esquema 2.12).



Por otro lado, en la bibliografía se describen varios métodos de síntesis de heterociclos nitrogenados mediante reacciones radicalarias que utilizan isonitrilos como sustrato de partida. Entre ellos, destaca la síntesis de índoles de Fukuyama.²⁶ En este tipo de proceso, una vez generado el radical **I**, este sufre una ciclación 5-*exo-trig* generando el radical indol **II**, que tras un oxidación *in situ* forma el correspondiente indol **III**. Este último, puede sufrir ulteriores transformaciones: como la reacción con un halogenuro de arilo, mediante un acoplamiento de Stille, para formar un derivado de indol 2,3-disustituido (Esquema 2.13).

²⁵ (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2003–2005. (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Valle, G. *Synthesis* **1989**, 641–643.

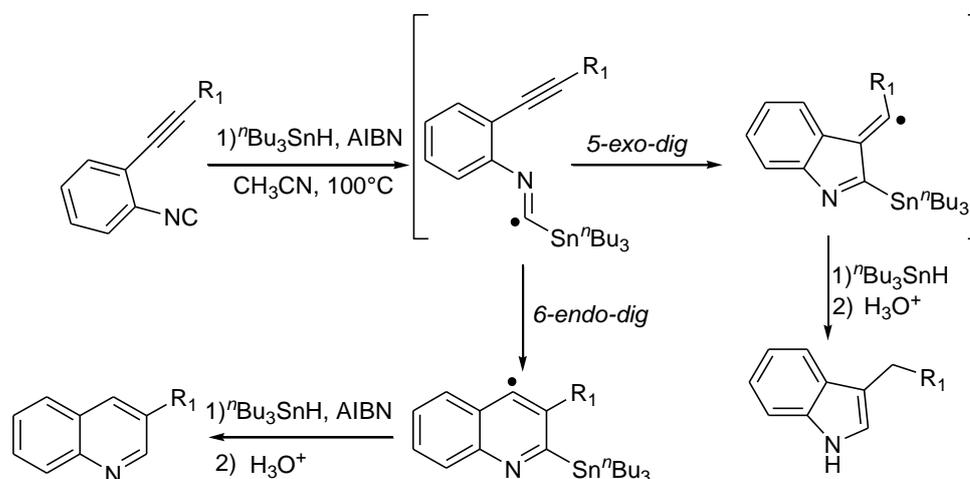
²⁶ (a) Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 37–45. (b) Tokuyama, H.; Kaburagi, Y.; Chen, X.; Fukuyama, T. *Synthesis*, **2000**, 429–434. (c) Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043–1055. (d) Fukuyama, F.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127–3128.



Esquema 2.13

Sin embargo, cuando se utilizan *ortho*-alquinilfenil isocianuros, el intermedio radical imidolio puede sufrir una ciclación *6-endo-dig*, generando la correspondiente quinolina (Esquema 2.14).²⁷

²⁷ Rainier, J. D.; Kennedy, A. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6213–6216.



Esquema 2.14

En resumen, los isonitrilos pueden sufrir una amplia gama de reacciones para la preparación de heterociclos nitrogenados. La versatilidad de estas reacciones ha permitido acceder a la síntesis total de varios productos naturales o precursores de moléculas biológicamente activas. La química de los isonitrilos, en particular su aplicación para la obtención de *N*-heterociclos, sigue siendo un área de interés sintético como ponen de manifiesto los ejemplos comentados publicados tanto recientemente como a lo largo de los últimos 30-40.

Aplicaciones del TosMIC en la síntesis de *N*-heterociclos

Dentro del amplio grupo que constituye la familia de los isonitrilos, cabe destacar al tosilmetilisonitrilo (TosMIC), descubierto en la década de los 70 por van Leusen y *col.*¹ Este reactivo posee una gran versatilidad debido a la existencia en su estructura de tres grupos que posibilitan toda una variedad de reacciones con múltiples aplicaciones en síntesis orgánica:

¹ van Leusen, A. M.; Boerma, G. J. M.; Helmholdt, R. B.; Siderius, H.; Strating, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 23, 2367–2368.

- La elevada acidez de los átomos de hidrógeno en posición α a los grupos isonitrilo y sulfonilo que hace que el grupo metileno sea capaz de transformarse en un carbanión estable que puede reaccionar con toda una serie de electrófilos.
- El comportamiento ambivalente del átomo de carbono del grupo isonitrilo que puede actuar tanto como nucleófilo y electrófilo.
- El grupo sulfonilo que puede actuar como un buen grupo saliente en condiciones diversas.

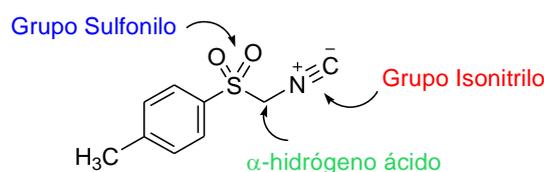
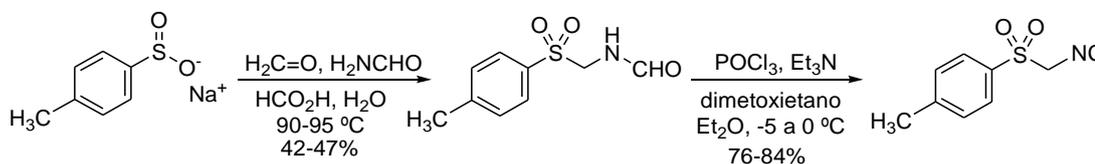


Figura 2.4 *TosMIC*

La síntesis de *TosMIC* se realiza en dos pasos: una reacción de Mannich entre el ácido *p*-toluenosulfínico, formaldehído y formamida para generar el precursor de *TosMIC*, *N*-(*p*-tolilsulfonilmetil)formamida, y su posterior deshidratación empleando POCl_3 y NEt_3 o *i*- Pr_2NH (Esquema 2.15).



Esquema 2.15

Debido a las propiedades que posee, este isonitrilo se ha empleado en diferentes tipos de reacciones, entre ellas cabe destacar (Figura 2.5):

- Cianaciones reductivas de cetonas y aldehídos²⁸

²⁸ van Leusen, A.; van Leusen, A. M. *Synthetic uses of tosylmethyl isocyanide (TosMIC)*, *Organic Reactions*, **2001**, 57.

- Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por metales de transición²⁹ para la formación cetonas α,β -insaturadas, β -ceto-(*E*)-enamino éster y *N*-tosilamidas
- Síntesis de derivados de aminoácidos³⁰
- Obtención de heterociclos nitrogenados

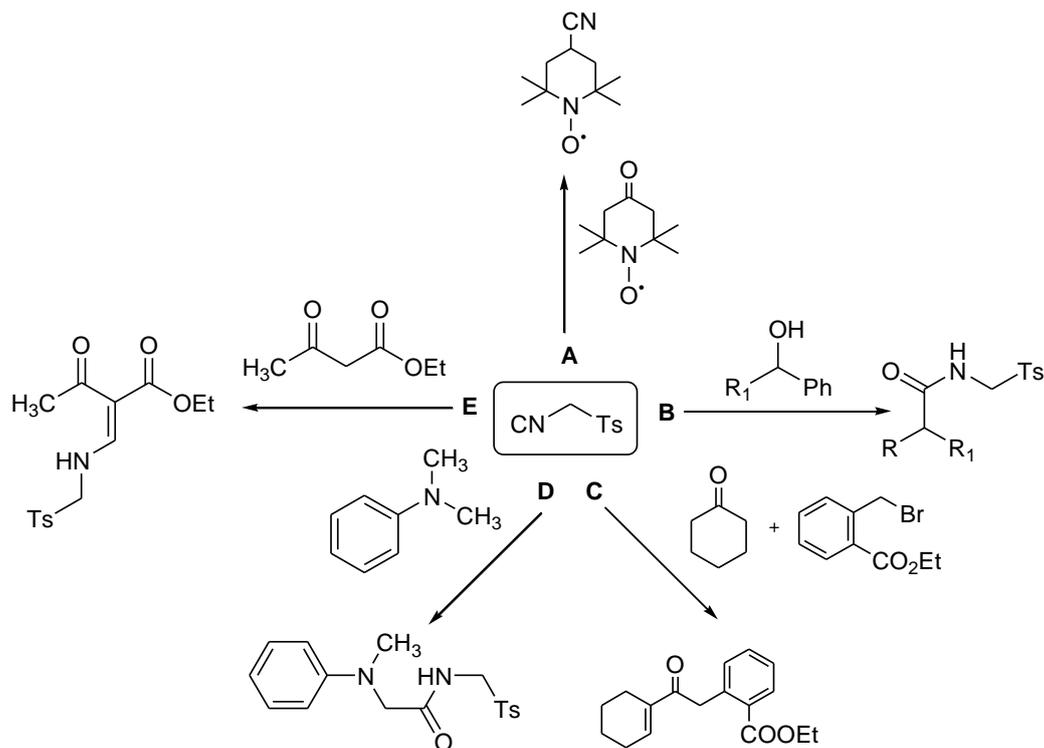
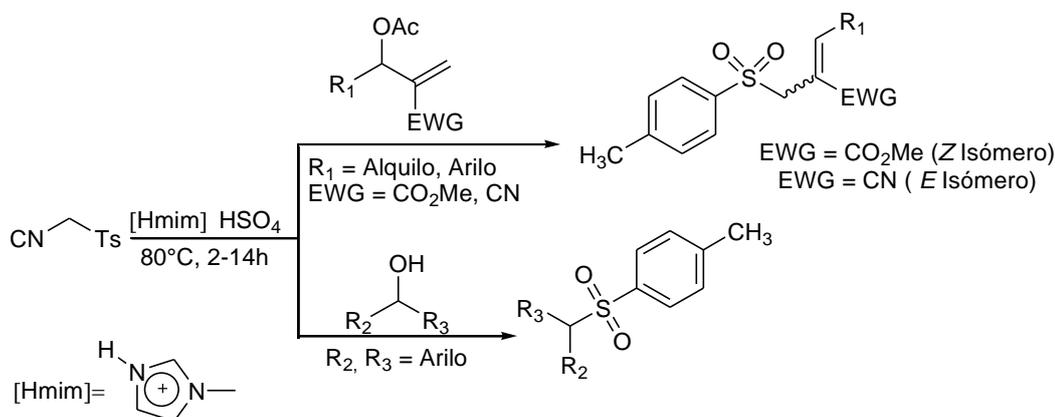


Figura 2.5 *Aplicaciones de TosMIC*. **A:** Cianación reductiva de cetonas; **B:** reacción de acoplamiento con alcoholes bencílicos; **C:** formación de cetonas α,β -insaturadas sustituidas; **D:** síntesis de derivados aminoácidos; **E:** Formación de β -ceto-(*E*)-enamino ésteres.

²⁹ (a) Krishna, R. P.; Raja Sekhar, E.; Prapurna, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9048–9050. (b) Krishna, R. P.; Raja Sekhar, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2871–2876

³⁰ Ye, X.; Xie, C.; Huang, R.; Liu, J. *Synlett* **2012**, 409–412.

En este sentido, recientemente se ha descrito el uso del TosMIC en reacciones de Baylis-Hillman en las que se utilizan líquidos iónicos de tipo ácido de Brønsted para la preparación de sulfonas.³¹



Esquema 2.16

Sin embargo, la principal aplicación de TosMIC en química orgánica ha sido en la obtención de heterociclos nitrogenados tales como oxazoles,² tiazoles,³ imidazoles,⁴ triazoles,⁵ y pirroles.⁶ Por ello, a continuación se detallan varios ejemplos del uso de este isonitrilo en la síntesis de distintos heterociclos.

Oxazoles

El núcleo oxazol se encuentra en una amplia variedad de compuestos biológicamente activos,³² por lo que en la bibliografía se describen varios métodos para su preparación. Entre ellos, cabe destacar la síntesis de van Leusen,³³ descrita en

³¹ (a) Garima; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4622–4626. (b) Radha Krishna, P.; Prapura, Y. L. *Synlett* **2009**, 2613–2616.

² Kim, H. J.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 70, 5475–5486.

³ Barriga, S.; Fuertes, P.; Marcos, C. F.; Miguel, D.; Rakitin, O. A.; Rees, C. W.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5766–5771.

⁴ Bednarz, M. S.; Zhao, R.; Sundeen, J. E.; Chen, P.; Shen, Z.; Skoumbourdis, A. P.; Barrish, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5453–5456.

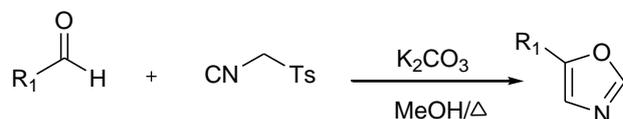
⁵ van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 711–715.

⁶ van Leusen, D.; van Etchen, E.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2245–2249.

³² Ichiba, T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Higa, T.; Gravalos, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3173–3174.

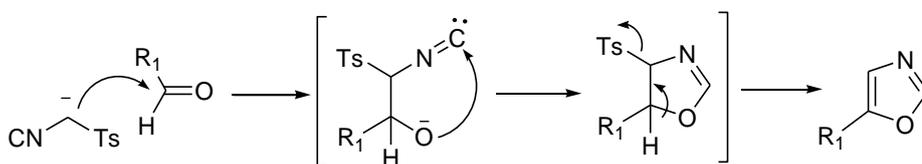
³³ van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3114–3118.

1972, empleando TosMIC y varios aldehídos en presencia de carbonato potásico (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

El mecanismo de la reacción se detalla en el siguiente esquema (Esquema 2.18):

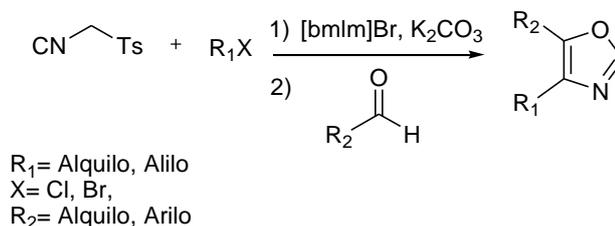


Esquema 2.18

El primer paso consiste en la desprotonación del TosMIC y el posterior ataque al aldehído. A continuación, tiene lugar una reacción de ciclación intramolecular que conduce a la formación de la oxazolina. Por último, la base arranca el protón ácido en β al grupo tosilo, promoviendo la eliminación del grupo sulfonilo y la subsiguiente aromatización para formar el núcleo oxazol.

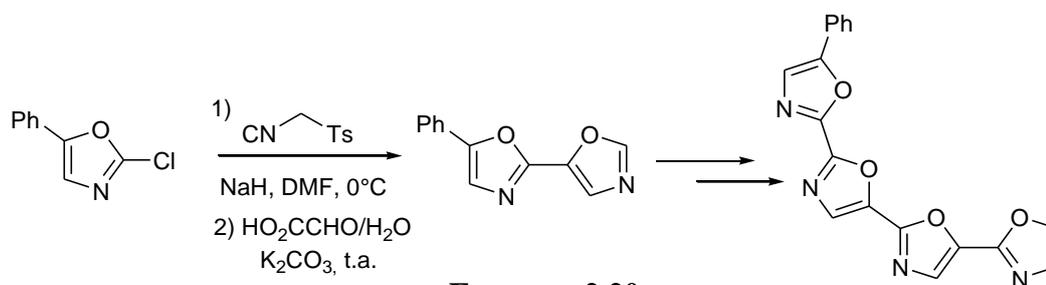
Un proceso similar a la síntesis de van Leusen, es descrito por Yu³⁴ empleando líquidos iónicos, halogenuros de alquilo y aldehídos. Este método proporciona oxazoles 4,5-disustituídos con altos rendimientos (Esquema 2.19).

³⁴ Wu, B.; Wen, J.; Zhang, J.; Li, J.; Xiang, Y-Z.; Yu, X-Q. *Synlett* **2009**, 500–504.



Esquema 2.19

En 2005, Vedejs³⁵ desarrolló una nueva metodología para la obtención de polioxazoles a partir de 2-cloro-5-feniloxazol. En ella, este compuesto reacciona con el anión del TosMIC y ácido glicólico monohidrato mediante un proceso “one pot” para dar el correspondiente bioxazol de forma pura y con buen rendimiento. La iteración del proceso permite la obtención de bi-, tri- y tetraoxazoles (Esquema 2.20).

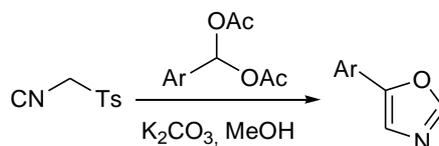


Esquema 2.20

Otro ejemplo muy interesante es el descrito por Chen³⁶ para la preparación de 5-ariloxazoles a partir de diacetato de bencilo y TosMIC, empleando K_2CO_3 como base. Este método ha sido utilizado en la síntesis del inhibidor BMS-337197 de la enzima IMPDH responsable de la biosíntesis de guanina (Esquema 2.21).

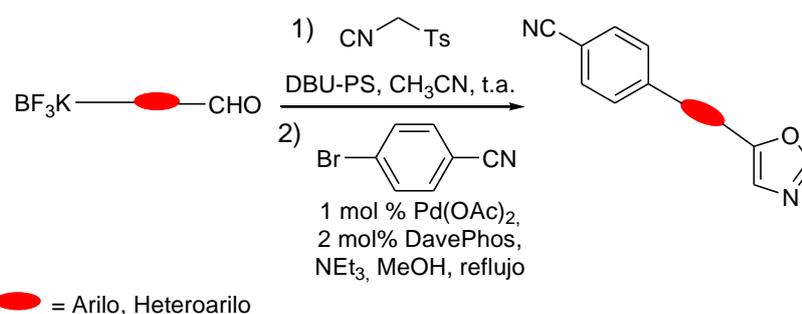
³⁵ Atkins, J. M.; Vedejs, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3351–3354.

³⁶ Chen, B-C.; Bednarz, M. S.; Zhang, H.; Zhao, R.; Dhar, T. G. M.; Balasubramanian, B J.; Barrishl, C. *Heterocycles* **2006**, 68, 167–173.



Esquema 2.21

Recientemente, Molander y *col.*³⁷ desarrollaron una serie de oxazolinas 5-sustituidas empleando TosMIC, aldehídos funcionalizados con boro y derivados de bromuro de arilo. Esta metodología conlleva dos pasos de reacción: la condensación de TosMIC con el aldehído para formar la correspondiente oxazolina y la reacción de acoplamiento cruzado con el bromuro de arilo mediante una reacción de Suzuki-Miyaura. Este método permite obtener oxazoles sustituidos en la posición C5 con un sistema aromático en sólo dos pasos de reacción (Esquema 2.22).



Esquema 2.22

Pirroles

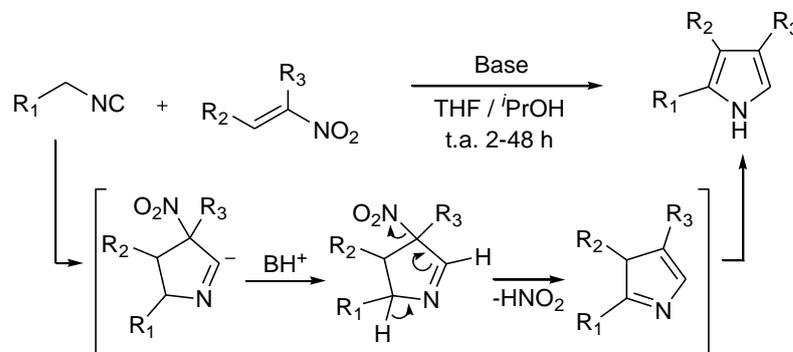
Los pirroles son compuestos heterocíclicos aromáticos que se encuentran en una amplia variedad de productos naturales, como por ejemplo la clorofila o los alcaloides tipo bis-indol, como la Staurosporina.³⁸

En la bibliografía se describen diferentes métodos para la preparación de pirroles utilizando isonitrilos como sustratos de partida. Un ejemplo es la síntesis de Barton-

³⁷ Molander, G. A.; Febo-Ayala, W.; Jean-Gérard, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3830–3833.

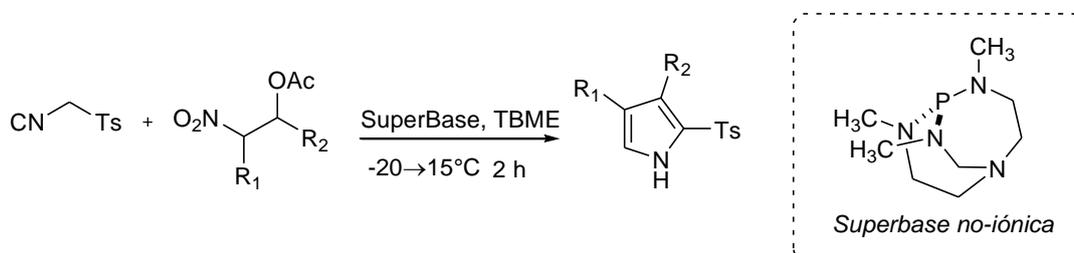
³⁸ Feng, G.; Kaplowitz, N. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2002**, *282*, G825–G834.

Zard,³⁹ que permite sintetizar pirroles sustituidos empleando diferentes isonitrilos y nitroalquenos (Esquema 2.23).



Esquema 2.23

En estas reacciones, el grupo nitro tiene dos funciones: activar el doble enlace para que se produzca la adición de Michael del isonitrilo y servir de grupo saliente para que la 2-pirrolina se convierta en el pirrol correspondiente. Generalmente, se emplea DBU como base y THF como disolvente en este tipo de reacciones, que, sin embargo, transcurren con mejores rendimientos cuando se utiliza una superbases no iónica y TBME como disolvente (Esquema 2.24).⁴⁰



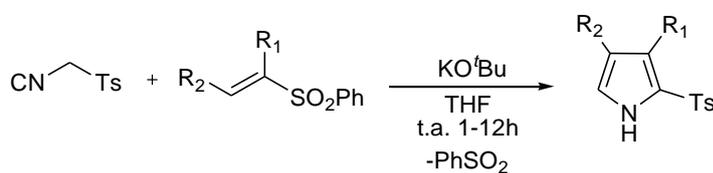
Esquema 2.24

Como alternativa a los nitroalquenos, se pueden emplear fenilsulfonas α,β -insaturadas. En este proceso, la cicloadición produce la eliminación del ácido

³⁹ (a) Sessler, J. L.; Mozattari, A.; Johnson, M. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 68–77. (b) Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7587–7598. (c) Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1985**, 1098–1100.

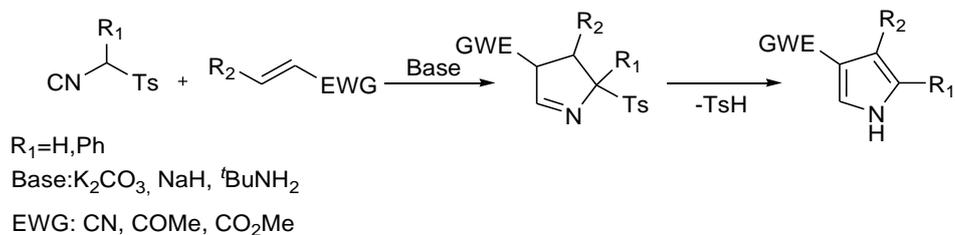
⁴⁰ (a) Lash, T. D.; Belletini, J. R.; Bastian, J. A.; Couch, K. B. *Synthesis*, **1994**, 170–172. (b) Tang, J.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7793–7802.

fenilsulfónico, proporcionando los correspondientes pirroles con buenos rendimientos (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

Como parte de este tipo de metodologías sintéticas, también cabe destacar la síntesis de pirroles de van Leusen, mediante la cual se obtienen una serie de 2,3,4-pirroles sustituidos a partir de TosMIC y compuestos α,β -insaturados, como ésteres o nitrilos (Esquema 2.26).⁴¹

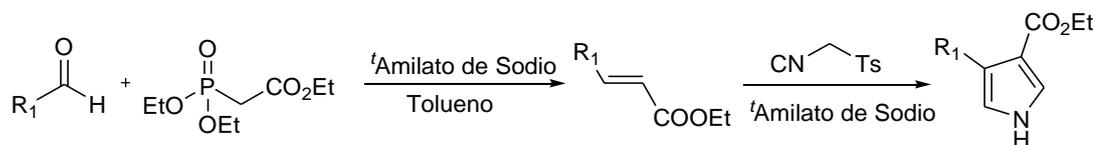


Esquema 2.26

Los alquenos sustituidos se pueden generar *in situ* mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons a partir de diferentes aldehídos. Tanto la formación del alqueno como del pirrol se producen mediante un proceso “one pot”, en el que se utilizan *tert*-amilato de sodio como base y tolueno como disolvente (Esquema 2.27).⁴²

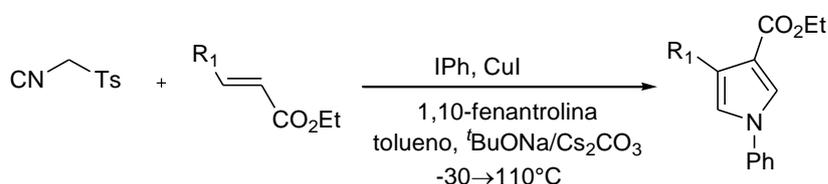
⁴¹ van Leusen, A. M. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1980**, *5*, S111–S122.

⁴² Chang, J. H.; Shin, H. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 291–293.



Esquema 2.27

Como una variación de esta metodología, el grupo de Hu⁴³ desarrolló un nuevo método de preparación de *N*-aril pirroles 3,4-disustituídos. Este proceso conlleva dos pasos: una síntesis de pirroles tipo van Leusen y la *N*-arilación del pirrol mediante un proceso catalizado por cobre. La reacción proporciona 1,3,4-pirroles sustituidos con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

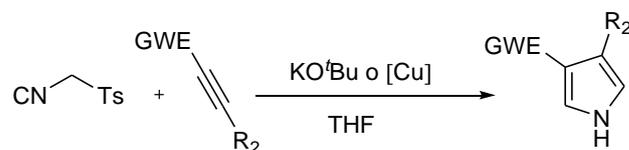
La presencia de pirroles trisustituídos en diversos productos naturales ha estimulado la síntesis de este tipo de compuestos utilizando, entre otras alternativas, el empleo de TosMIC. Por ejemplo, en 2005 Yamamoto⁴⁴ y Meijere⁴⁵ desarrollaron una nueva metodología para la obtención de pirroles trisustituídos empleando diferente alquinos e isonitrilos, entre ellos el TosMIC.

El método de Meijere se basa en un proceso de cicloadición que emplea KO^tBu o KHMDS como base y CuSPh, Cu₂O o nanopartículas metálicas de cobre como catalizador. Cabe destacar que únicamente el empleo de una base puede proporcionar los correspondientes pirroles con buenos rendimientos (Esquema 2.29).

⁴³ Zhu, R.; Xing, L.; Liu, Y.; Deng, F.; Wang, X.; Y. Hu, Y. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3897–3901.

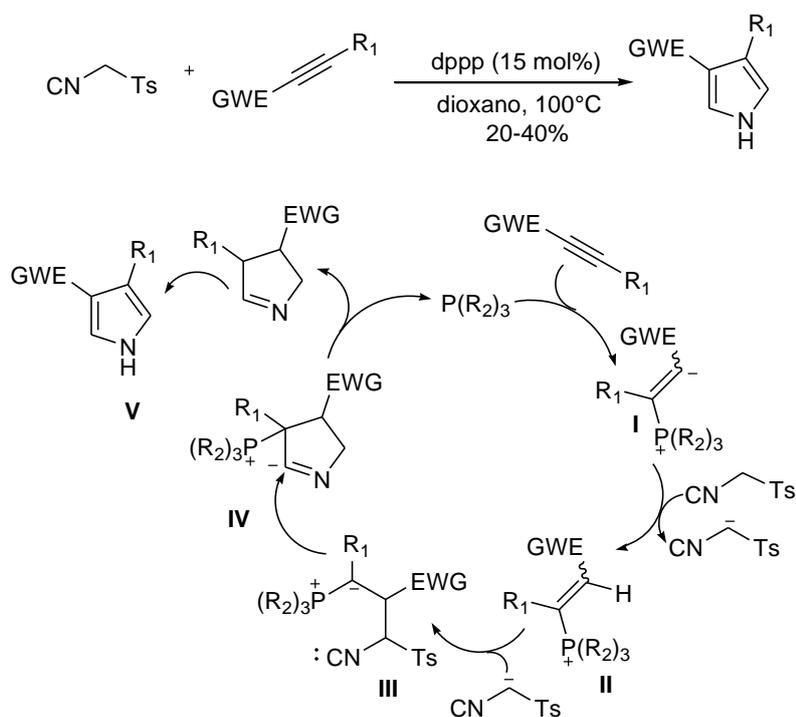
⁴⁴ Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9260–9266.

⁴⁵ (a) Lygin, A. V.; Larionov, O. V.; Korotkov, V. S.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 227–236. (b) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5664–5667.



Esquema 2.29

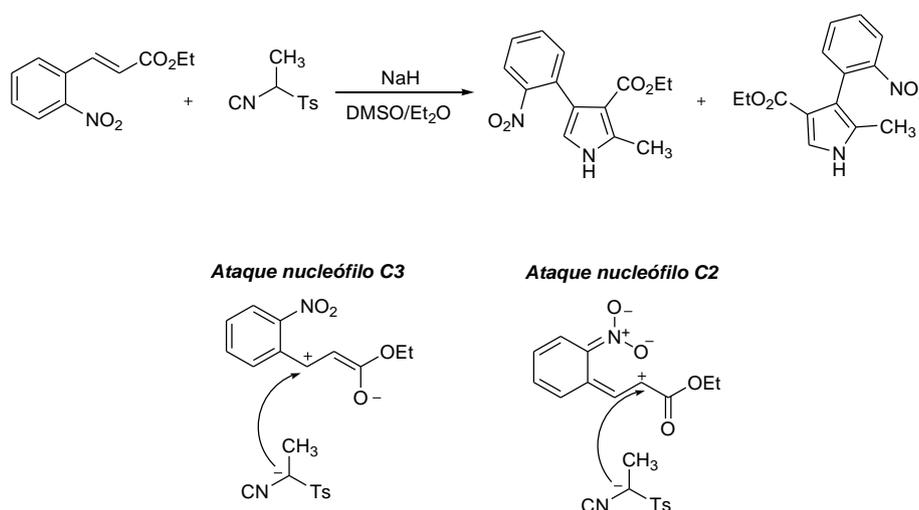
Sin embargo, Yamamoto ha llevado a cabo la formación de estos compuestos empleando Cu_2O en presencia de 1,10-fenantrolina, método que proporciona una amplia gama de pirroles trisustituídos. Los autores han sugerido que la reacción transcurre de forma regioselectiva al emplear una fosfina como catalizador. Este proceso organocatalítico produce mejores resultados a una temperatura de 100°C en dioxano y empleando dppp como catalizador.



Esquema 2.30

El mecanismo propuesto consta de cinco etapas: en la primera, la fosfina se adiciona al triple enlace activado del alquino formando el intermedio zwitteriónico **I**, que posteriormente se protona para generar el ión fosfonio **II**. A continuación, este ión sufre el ataque nucleófilo del carbanión del isonitrilo formando el intermedio **III**, que posteriormente cicla al iluro **IV**. A continuación, tiene lugar la eliminación de la fosfina y una trasposición 1,5 de hidrógeno, lo que genera el correspondiente pirrol **V**.

Otro ejemplo muy interesante enfocado a la síntesis de pirroles es el descrito por Forte y *col.*⁴⁶ Los autores estudiaron la regioselectividad de la reacción de metil-TosMIC con diferentes derivados del cinamato de etilo y observaron que, en este tipo de procesos, cuando la posición *orto* respecto al grupo vinil éster está ocupada por un grupo nitro, el ataque del nucleófilo puede tener lugar en la posición C3 o C2 del acrilato (Esquema 2.31).



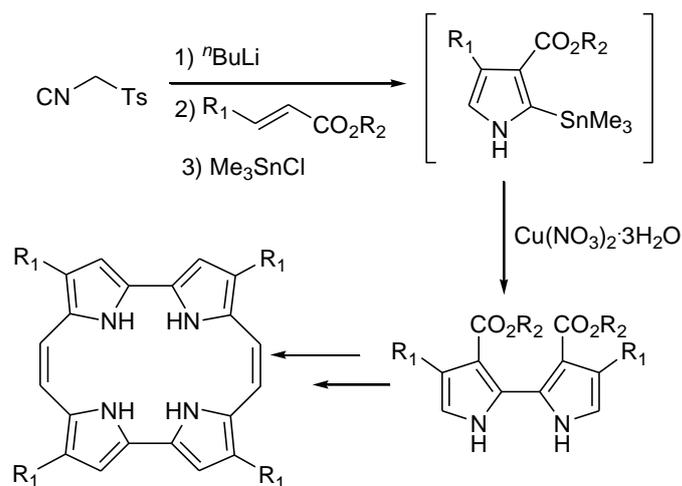
Esquema 2.31

Por otro lado, entre las aplicaciones de TosMIC en la preparación de pirroles, cabe destacar aquellas que permiten acceder a la unidad estructural bipirrol.

⁴⁶ Santo, R. D.; Costi, R.; Galeffi, C.; Forte, M. *OPPI Briefs*, **2005**, *37*, 178–183.

El núcleo bipirrol es uno de los motivos estructurales más abundantes en productos naturales de origen marino. Así, los derivados bipirrol juegan un papel muy importante en química médica ya que poseen distintas actividades biológicas. Entre estos, se encuentran el Marinopirrol A y B, que poseen actividad antitumoral y antibacteriana.⁴⁷ Debido a la importancia biológica de estos tipos de compuestos, en la bibliografía se han descrito varios métodos para sintetizar esta unidad estructural.

En 2009, el grupo de Nonell⁴⁸ desarrolló una nueva metodología “one pot” para obtener derivados de 2,2'-bipirrol sustituidos. Estos compuestos han sido empleados en la síntesis de porfíricos, utilizados en fotoquimioterapia contra el cáncer y otras aplicaciones biomédicas. Según este método, el TosMIC reacciona con ⁿBuLi formando un intermedio dilitiado que en presencia de Me₃SnCl y de una variedad de aceptores de Michael proporciona los correspondientes pirroles funcionalizados con el grupo trimetilestaño. Posteriormente, estos intermedios sufren un proceso de dimerización oxidativa en presencia de Cu(NO₃)₂ que proporciona los correspondientes derivados 2,2'-bipirrol (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

⁴⁷ Chambers, C.; Hughes, C. C.; Prieto, Davo, A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629–631.

⁴⁸ Sanchez-Garcia, D.; Borell, J. I.; Nonell, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 77–79.

Imidazoles

El núcleo imidazol está presente en varios productos farmacológicamente activos, tal como el Etomidato, que se utiliza como anestésico, o la cimetidina y el omeprazol, empleados para el tratamiento de úlceras y la enfermedad de reflujo gastroesofágico.⁴⁹ Además, la unidad estructural imidazol se encuentra en muchos productos naturales, como por ejemplo la Axinellamina,⁵⁰ un alcaloide que posee actividad antibacteriana contra *Heliobacter pylori*, o la Oroidina, que presenta una fuerte actividad contra el *Plasmodium falciparum*.⁵¹ Debido a la importancia biológica del núcleo imidazol, en los últimos años se ha producido un creciente interés en la obtención de este heterociclo.

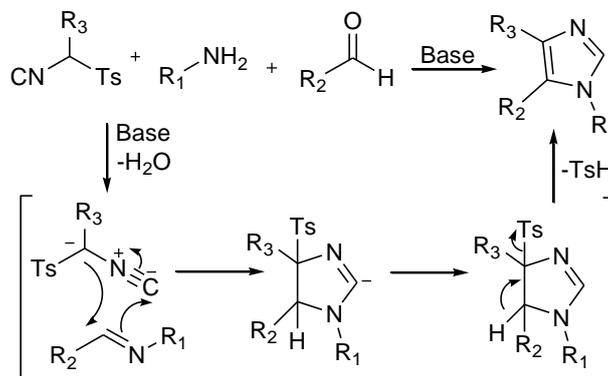
En la bibliografía, se describen diferentes métodos de síntesis. Entre ellos, destacan aquellos que utilizan TosMIC como sustratos de partida. Uno de los más importantes es la síntesis de van Leusen (V-3CR).⁵² Esta reacción ejemplifica una combinación perfecta entre la versatilidad de las reacciones multicomponente y las múltiples reactividades de TosMIC. Así, el proceso de formación del núcleo imidazol implica varias etapas. La primera consiste en una reacción de cicloadición entre TosMIC y una aldimina generando el intermedio imidazolina. A continuación, la base arranca el protón ácido de la imidazolina favoreciendo la eliminación del ácido *p*-toluensulfínico y el proceso de aromatización, obteniéndose el correspondiente imidazol (Esquema 2.33).

⁴⁹ Beggs, W. H.; Andrews, F. A.; Sarosi, G. A. *Life Sci.* **1981**, *28*, 111–118.

⁵⁰ O'Malley, D. P.; Junichiro, Y.; Young, I. S.; Seiple, I. B.; Baran, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3581–3583.

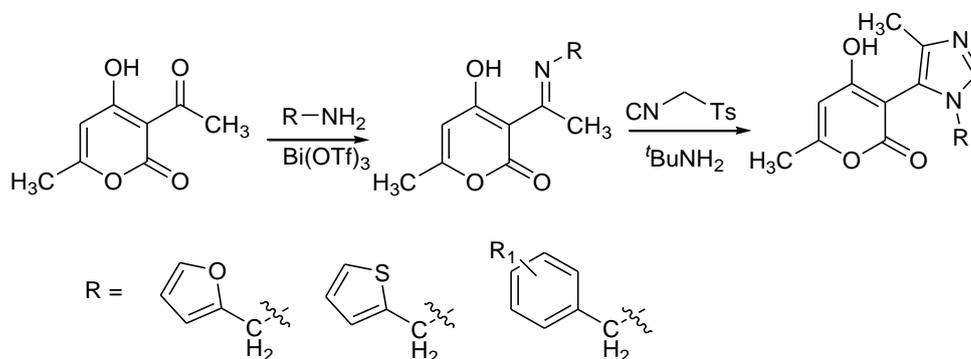
⁵¹ Da Silva, F. R.; Tessis, A. C.; Ferreira, P. F.; Rangel, L. P.; Garcia-Gomes, A. S.; Pereira, R. F.; Berlink, R. G. S.; Muricy, G.; Ferreira-Pereira, A. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 279–282.

⁵² Wildeman, J.; Oldenziel, O. H.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159.



Esquema 2.33

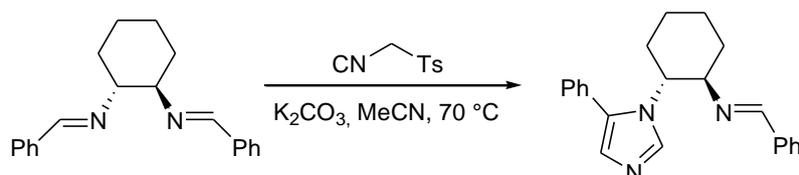
Con el transcurso de los años, se han descrito numerosas modificaciones de esta síntesis de imidazoles de van Leusen. Por ejemplo, Hoffman observó que cantidades catalíticas de ácidos de Lewis disminuían los tiempos de reacción. Además, el mismo autor ha descrito una nueva síntesis de imidazoles 4-metil sustituidos a partir de TosMIC y diferentes cetiminas, utilizando triflato de bismuto como catalizador y *tert*-butilamina como base (Esquema 2.34).⁵³



Esquema 2.34

⁵³ Fodili, M.; Nedjar-Kolli, B.; Garrigues, B.; Lherbet, C.; Hoffmann, P. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 354–358.

En 2003, el grupo de Douthwaite⁵⁴ estudió la reacción de 1,3-cicloadición del TosMIC con diferentes diiminas quirales, empleando K_2CO_3 como base y CH_3CN como disolvente, para obtener imidazoles. Sin embargo, los autores han encontrado que, al aumentar el número de equivalentes de TosMIC, la reacción produce trazas del correspondiente diimidazol debido a la descomposición del exceso de TosMIC por las altas temperaturas (Esquema 2.35).

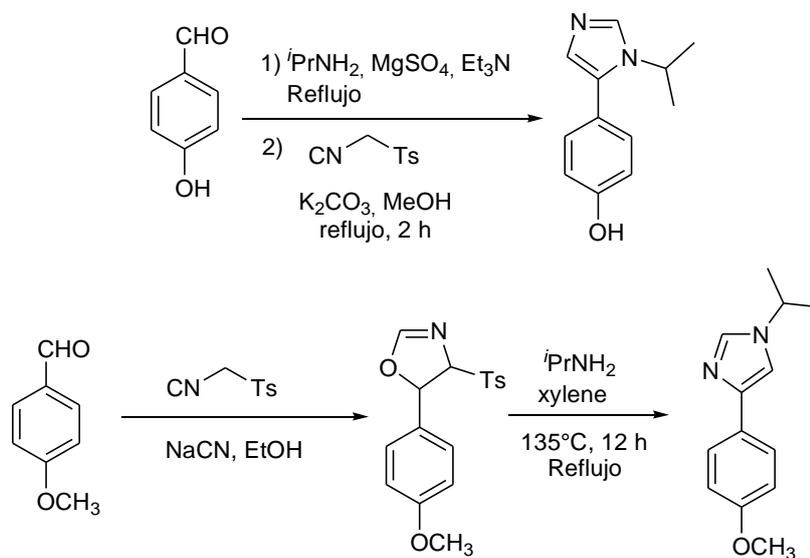


Esquema 2.35

Posteriormente, Molinski⁵⁵ ha propuesto una nueva metodología “one pot” para la síntesis de imidazoles 1,5-disustituidos. Ésta tiene lugar mediante las condiciones de Schollkopf a partir de TosMIC y la correspondiente imina, obtenida mediante condensación del *p*-hidroxibenzaldehído e isopropilamina. Como alternativa, la reacción de cicloadición se puede llevar a cabo a partir de TosMIC y *p*-anisaldehído en presencia de NaCN, lo que genera la correspondiente oxazolina. El tratamiento de estas oxazolininas con isopropilamina a reflujo proporciona imidazoles 1,4-disustituidos con buen rendimiento (Esquema 2.36).

⁵⁴ Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E. *Organometallics* **2003**, 22, 4187–4189.

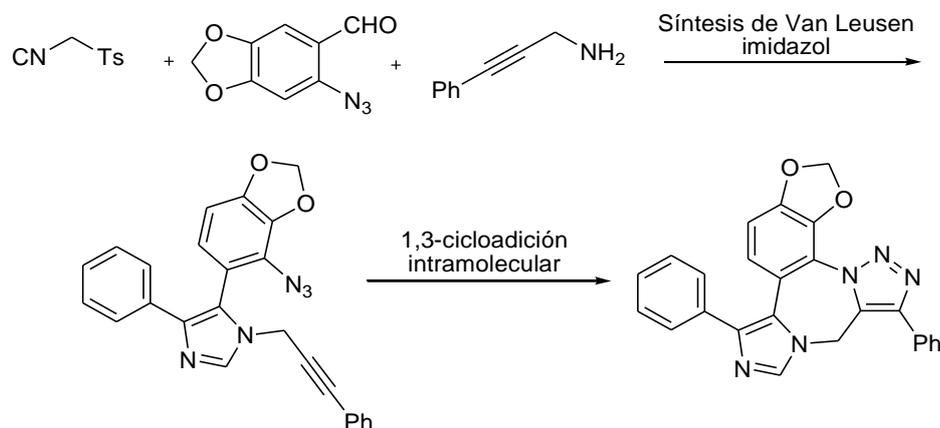
⁵⁵ Morinaka, B. I.; Masuno, M. N.; Pawlik, J. R.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5219–5222.



Esquema 2.36

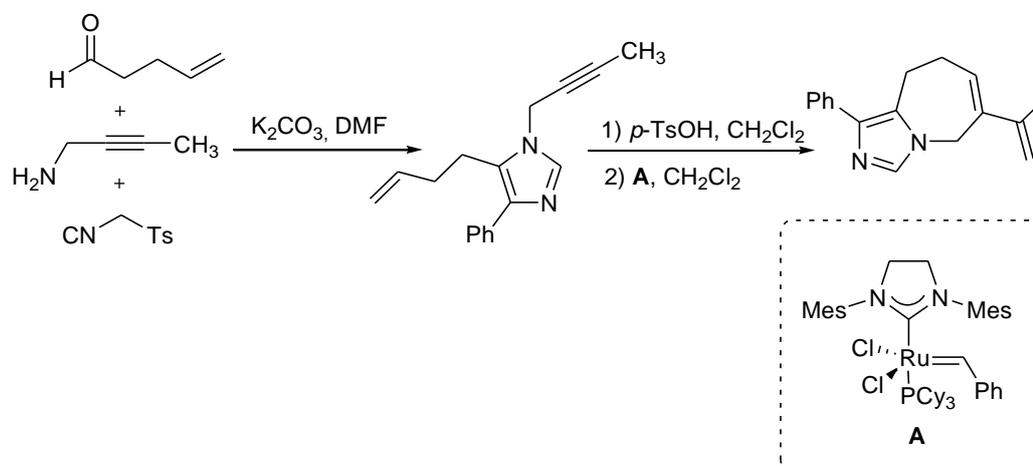
Otro ejemplo interesante es el descrito por el grupo de Djuric⁵⁶ para la obtención de derivados de triazo-imidazoles a partir de TosMIC, un aldehído funcionalizado con un azida y un alquino con una amina terminal. Estas reacciones transcurren en dos pasos: formación del núcleo imidazol mediante la síntesis de van Leusen y posterior 1,3-cicloadición intramolecular entre el alquino y la azida (Esquema 2.37).

⁵⁶ Gracias, V.; Darczak, D.; Gasiiecki, A. F.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9053–9056.



Esquema 2.37

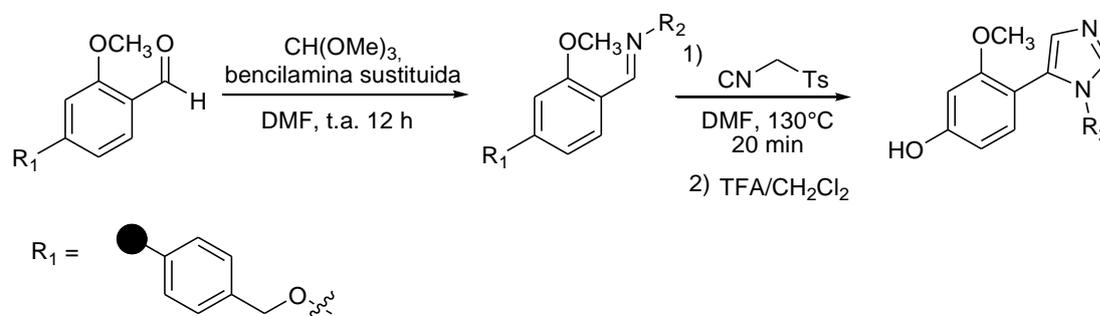
Los mismos autores han descrito también una reacción de expansión de anillo utilizando un aldehído funcionalizado con un alqueno terminal y alilamina. En este caso, el proceso de ciclación intramolecular transcurre mediante una reacción de metátesis, catalizada por un catalizador de Grubbs, que proporciona un sistema bicíclico derivado del imidazol funcionalizado con un dieno que puede sufrir ulteriores transformaciones (Esquema 2.38).⁵⁷



Esquema 2.38

⁵⁷ Gracias, V.; Gasiiecki, A. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3183–3186.

Por último, otro método muy interesante es el descrito por Yli-Kauhaluoma,⁵⁸ que obtiene pirroles mediante irradiación de microondas a partir de TosMIC e iminas soportadas por polímeros (Esquema 2.39).



Imidazopiridinas y azepinas

El sistema heterocíclico imidazo[1,5-*a*]piridina resulta de gran interés en química médica, ya que distintos derivados con este esqueleto poseen actividad biológica, tal como los derivados de 3,8-diamino-imidazo[1,5-*a*]piridina 8-*a*-sustituídos, que son inhibidores reversibles selectivos de serina proteasas.⁵⁹



Figura 2.6 *Inhibidor de serina proteasa*

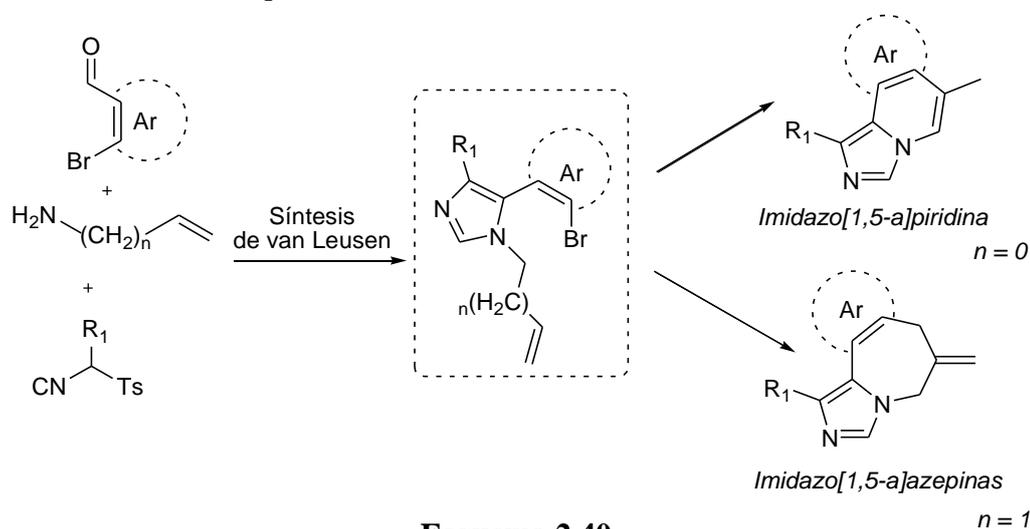
La síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas representa un objetivo de difícil alcance en síntesis orgánica, por lo que existen pocos ejemplos de reacciones de formación de

⁵⁸ Samanta, S. K.; Kylanlahti, I.; Yli-Kauhaluoma, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3717–3719.

⁵⁹ Azako, N. V. *ES 2 154 408 T3*, **1998**

este heterociclo. Los métodos de síntesis más empleados se basan en la formación del núcleo de piridina y una posterior ciclación que forma el núcleo de imidazol.⁶⁰

Sin embargo, Djuric⁶¹ ha desarrollado una nueva síntesis para la formación del núcleo de imidazo[1,5-*a*]piridina mediante un proceso que consiste en dos pasos: formación del núcleo de imidazol mediante síntesis de van Leusen y posterior ciclación mediante una reacción intramolecular de Heck. La síntesis del núcleo imidazol se lleva a cabo a partir de TosMIC, diferentes alilaminas y 2-bromobenzaldehído. Una vez obtenido el correspondiente imidazol, la reacción de Heck se lleva a cabo empleando Pd(OAc)₂ y (*o*-tol)₃P como catalizadores, Et₃N como base y acetonitrilo como disolvente. Los mismos autores han ampliado esta metodología a la síntesis del núcleo imidazo[1,5-*a*]azepina empleando 4-butenamina y α -fenil TosMIC (Esquema 2.40).



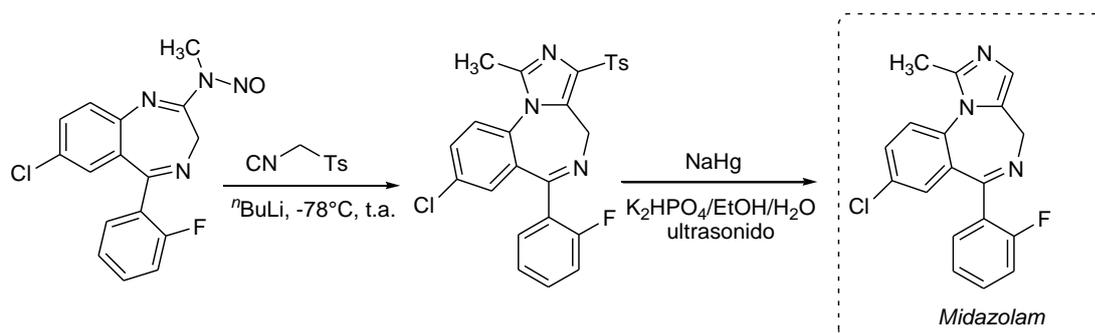
El núcleo imidazo[1,5-*a*]azepina resulta también interesante ya que se encuentra en varios compuestos con actividad farmacológica, tal como Midazolam, utilizado como anestésico. Por ello, se han descrito varios métodos para la obtención de este

⁶⁰ Bluhm, M. E.; Ciesielski, M.; Gorls, H.; Doring, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2962–2965.

⁶¹ Beebe, X.; Gracias, V.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3225–3228.

heterociclo. Un ejemplo muy interesante es el descrito por Gonzales y *col.* para la síntesis de imidazo[1,5-*a*][1,4]azepinas.⁶²

El tratamiento de 1,4-benzodiazepin-*N*-nitrosamidas con TosMIC genera los correspondientes derivados 3-tosil-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepinas, que se convierten en los derivados 1,4-benzodiazepinas trisustituídos por alquilación o acilación del anillo de imidazol. Esta metodología se ha aplicado en la preparación del Midazolam (Esquema 2.41)



Esquema 2.41

Imidazoquinoxalina

Los derivados de son intermedios clave en la síntesis de productos con actividad farmacológica de estructura más compleja. Muchos de ellos exhiben una excepcional y amplia actividad biológica contra el cáncer, la artritis y la disfunción eréctil.⁶³

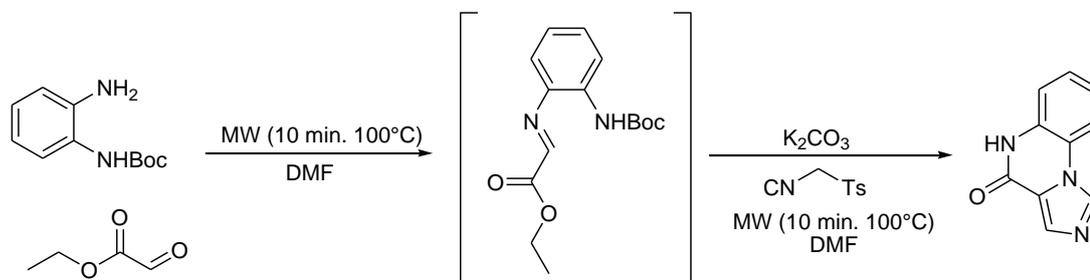
Recientemente, el grupo de Hulme⁶⁴ ha publicado una nueva síntesis para la formación de la unidad estructural imidazoquinoxalina que implica el uso de *N*-Boc-1,2-fenilendiaminas, glioxilato de etilo y TosMIC. Este proceso se basa en la reacción tricomponente de van Leusen (V-3CR) mediante irradiación por microondas. Estudiando en detalle este proceso de formación de imidazoquinoxalinas, Hulme observó que las mejores condiciones de reacción se obtienen utilizando DMF como

⁶² del Pozo, C.; Macias, A.; Alonso, E.; González, J. *Synthesis* **2004**, 16, 2697–2703.

⁶³ Stockman, B. J.; Kothe, M.; Kohls, D.; Weibley, L.; Connolly, B. J.; Sheils, A. L.; Cao, Q.; Cheng, A. C.; Yang, L.; Kamath, A.V.; Ding, Y-H.; Charlton, M. E. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, 73, 179–188.

⁶⁴ Moliner, F. D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5787–5790.

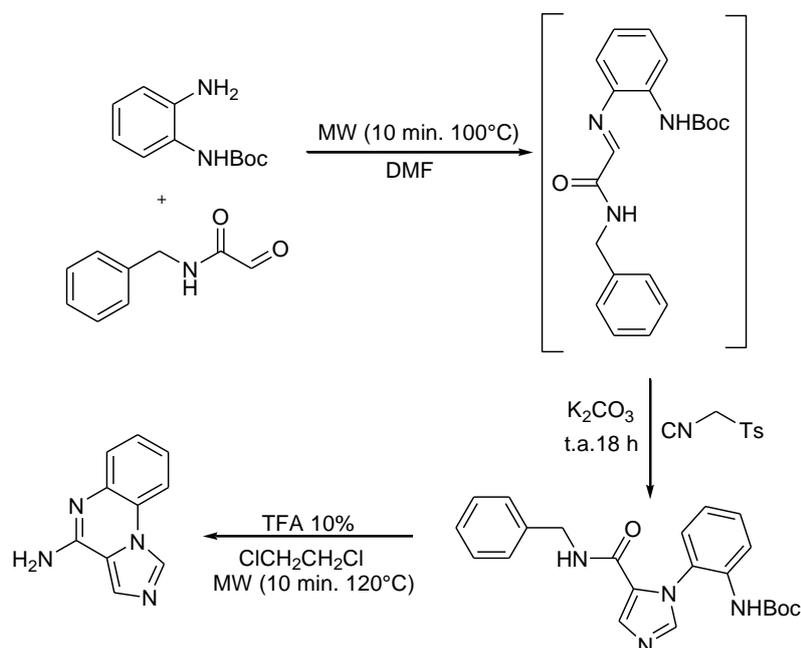
disolvente e irradiando a 100°C durante 10 minutos para la formación de la imina y a 180°C durante 10 minutos para la reacción de condensación con TosMIC.



Esquema 2.42

Sin embargo, cuando se emplea bencilglioxilamida, la reacción de condensación con TosMIC genera un intermedio derivado de imidazol. El tratamiento de este intermedio con ácido trifluoroacético (10%) promueve la desprotección del grupo Boc y favorece el proceso de ciclación y desbencilación. Esta desprotección ha permitido obtener una serie de derivados de imidazoquinoxalinas que han mostrado poseer una actividad antagonista de los receptores de adenosinas.⁶⁵

⁶⁵ Colotta, V.; Cecchi, L.; Catarzi, D.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Tacchi, P.; Lucacchini, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 133–139.



Esquema 2.43

Derivados benzoheterocíclicos

Los benzoheterociclos, como índoles, benzofuranos, y benzotiofenos, son unidades estructurales muy importantes que se encuentran en numerosos productos naturales, moléculas activas y compuestos con utilidad industrial. De este tipo de compuestos, el más estudiado es el indol, ya que en la naturaleza la unidad indólica está presente en una gran variedad de estructuras con actividades fisiológicas importantes, como los alcaloides Triptamina y Serotonina y la Vilazodona, un fármaco antidepresivo. Por otra parte, las unidades estructurales benzofurano y benzotiofeno también resultan de gran interés en química medica ya que son intermedios claves en la obtención de sustancias bioactivas. Por ejemplo, el núcleo benzofurano está presente en el ácido úsnico, que posee actividad antibiótica, y en el antimicótico Griseofulvina, producido por el hongo *Penicillium Griseofulvum*. Por su parte, la unidad estructural benzotiofeno está presente en compuestos farmacéuticos como el Raloxifeno, un fármaco indicado en el tratamiento de la osteoporosis y del

cáncer de mama, y en muchos derivados heteroaromáticos bicíclicos que poseen una amplia gama de aplicaciones en la industria química (Figura 2.7).

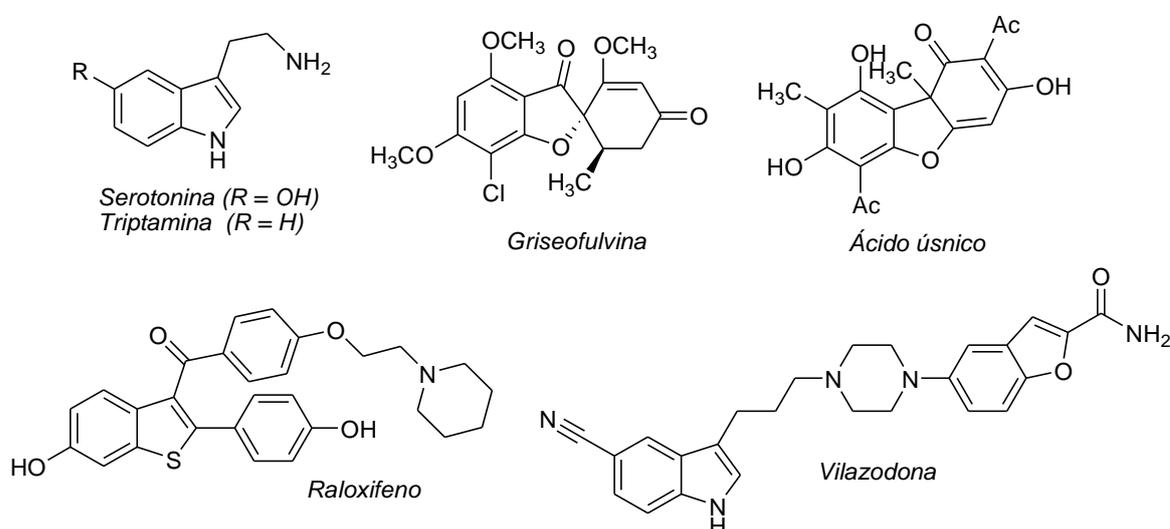


Figura 2.7 Benzoheterociclos biológicamente activos

Debido a la importancia biológica de estos compuestos, se han descritos varios métodos de síntesis para su preparación. En las últimas décadas, el empleo de metales de transición como catalizadores ha representado una alternativa de gran interés en la obtención de estos compuestos. Entre este tipo de procesos, son bien conocidos aquellos que implican el uso de derivados de alquino que presentan un benceno sustituido con un alquil o acil-heteroátomo. Estas reacciones de heterociclación se basan en un mecanismo de activación del alquino mediante el uso de un metal de transición.⁶⁶

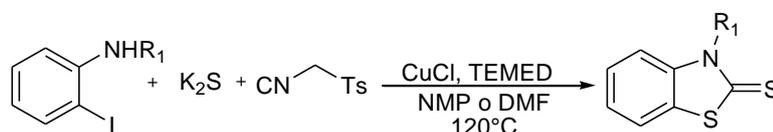
Entre los distintos benzoheterociclos, cabe destacar la unidad estructural benzotiazoltionona, que se encuentra en una serie de compuestos que presentan una gran variedad de actividades biológicas, como la antimicrobiana, anti-inflamatoria,

⁶⁶ (a) Para la síntesis de benzofuranos: Han, Z.; Zhang, L.; Li, Z.; Fan, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6805–6809. (b) Para la síntesis de benzotiofenos: Liu, K.; Jia, F.; Xi, H.; Li, Y.; Zheng, X.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2026–2029. (c) Para la síntesis de indoles: Liu, B.; Song, C.; Sun, C.; Zhou, S.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625–16631.

antihelmíntica y antihipertensiva.⁶⁷ Por todo ello, el desarrollo de métodos sintéticos para la obtención de benzotiazoltionas continúa siendo un área activa dentro de la química orgánica.⁶⁸ Sin embargo, los métodos de síntesis descritos en bibliografía requieren condiciones muy drásticas, por lo que se ha producido un creciente interés por desarrollar síntesis eficientes en condiciones más suaves.

En este sentido, recientemente el grupo de Liang⁶⁹ ha publicado una nueva metodología para preparar benzotiazolonas mediante una reacción tricomponente catalizada por cobre a partir de 2-yodoanilina, sulfuro de potasio y DMF. En estas reacciones, la DMF se emplea como fuente de monóxido de carbono y como reactivo. Sin embargo, los mismos autores plantearon la posibilidad de sintetizar *N*-tosilbenzotiazoltionas sustituyendo DMF por TosMIC, cuyas características son muy similares a las del monóxido de carbono⁷⁰ pero la reacción entre la 2-yodoanilina, sulfuro de potasio y TosMIC, empleando CuCl como catalizador y DMF como disolvente, llevó a una mezcla de benzotiazoltiona y de benzotiazol.

A la vista de estos resultados, los autores han optimizado el proceso de formación de benzotiazoltiona empleando TEMED (tetrametiletilendiamina) como ligando. Además, han ampliado esta metodología al uso de derivados de *N*-alquil o *N*-aril-2-yodoanilinas, proporcionando las correspondientes benzotiazoltiona *N*-sustituidas con buenos rendimientos (Esquema 2.44).



Esquema 2.44

El mecanismo consta de varias etapas: el primer paso consiste en una reacción de acoplamiento cruzado entre la 2-yodoanilina y sulfuro de potasio formando el intermedio **I**. Posteriormente, tiene lugar la inserción del TosMIC y la consiguiente

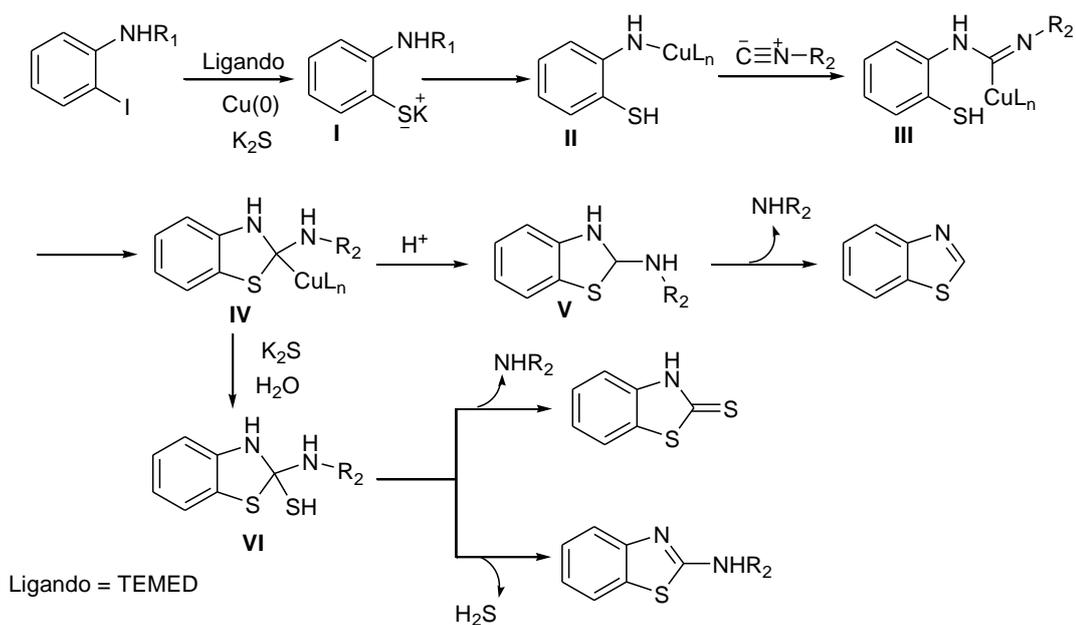
⁶⁷ Azam, M. A.; Suresh, B. *Sci. Pharm.* **2012**, *80*, 789–823.

⁶⁸ (a) Hung, W.; Tan, Y.; Ding, M. W.; Yang, G. F. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 369–376. (b) Zhu, L.; Zhang, M.; Dai, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 727–730. (c) Zhu, L.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7371–7374.

⁶⁹ Yang, Y.; Zhang, X.; Zeng, W.; Huang, H.; Liang, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6090–6093.

⁷⁰ Dang, P.; Zeng, W.; Liang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 34–37.

formación del intermedio **III**. A continuación, tal intermedio sufre una adición nucleófila intramolecular, convirtiéndose en el intermedio **IV**, que evoluciona para dar el correspondiente benzotiazol mediante protonación y posterior eliminación de la amina o sufrir una reacción de acoplamiento con sulfuro de potasio y generar el intermedio **VI**. Por último, el intermedio **VI** puede convertirse en benzotiazol por desaminación oxidativa o puede generar la benzotiazoltiona por eliminación de sulfuro de hidrogeno.



Esquema 2.45

Azolopirimidinas

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un proyecto centrado en el estudio de las azaindolizinas, un tipo de heterociclos que engloba cuatro sistemas en función de la posición que ocupa el segundo nitrógeno de la diazina.

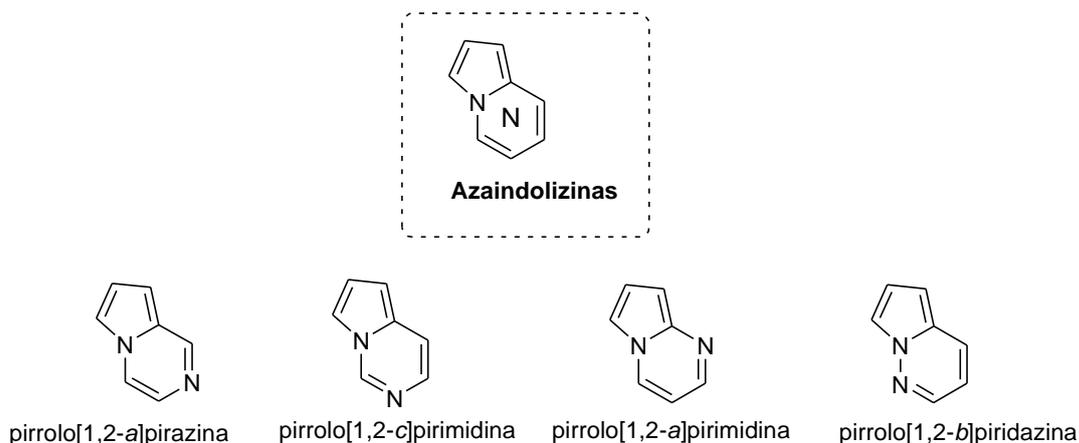


Figura 2.8 Estructura de azaindolizinas

El interés inicial en estos sistemas se debió a los escasos precedentes publicados sobre la química básica de los mismos y a la ausencia de métodos sintéticos aceptables para algunos de ellos. No obstante, se han publicado varias revisiones generales tanto de la síntesis como de la reactividad de este tipo de sistemas.⁷¹ En ellas, se muestra que, aunque sea posible la obtención de azaindolizinas sustituidas con buenos rendimientos, la síntesis de los heterociclos sin sustituyentes se describe con rendimientos inferiores al 15%.

Por ello, uno de los proyectos de nuestro grupo de investigación ha tenido como objetivo desarrollar nuevos métodos de síntesis de este tipo de sistemas, fundamentalmente de pirrolo[1,2-*a*]pirazina,^{7,72} y pirrolo[1,2-*a*]pirimidina.⁷

⁷¹ (a) Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J.; Barluenga J. *Heterocycles Containing a Ring-Junction Nitrogen in Modern Heterocyclic Chemistry*. Eds Wiley, **2011**, *4*, 1989–2070. (b) Kuhla, D. E.; Lombardino, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1977**, *21*, 1–63. (c) Terenin, V. I.; Kabanova, E. V.; Feoktistova, E. S. *Khim. Geterotskl. Soedin* **1991**, *10*, 1299–1311. (d) Maury, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, *30*, 179–244. (e) Blewitt, H. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, *30*, 117–178. (f) Amarnath, V.; Madhav, R. *Synthesis* **1974**, 873–859.

⁷ (a) Mínguez, J. M.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J.; Castaño, O.; Andrés, J. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7788–7801. (b) Mínguez, J. M.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4263–4266.

⁷² (a) De Pablo, M. S.; Gandásegui, T.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8793–8800. (b) Matía, M. P.; Ezquerro, J.; Sánchez-Ferrado, F.; García-Navío, J. L.; Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7329–7342.

Este último sistema presenta un interés adicional ya que se encuentra en varios productos naturales, concretamente en la estructura de la familia de los alcaloides *Variolinas* y del alcaloide *Hinckdentina A*, productos naturales de origen marino.⁷³

Algunos de los proyectos concretos que se desarrollaron en nuestro grupo de investigación en este campo fue encontrar una nueva estrategia sintética para la preparación del núcleo de pirrolo[1,2-*c*]pirimidina y la aplicación de dicha estrategia a la síntesis total de la Variolina B.

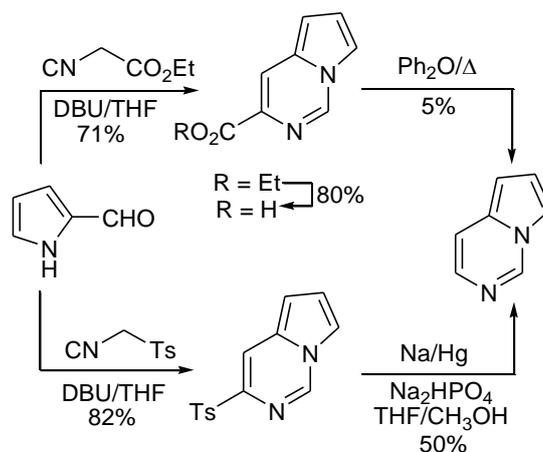
La síntesis de pirrolo[1,2-*c*]pirimidina fue abordada por nuestro grupo mediante una nueva estrategia de heterociclación para construir el sistema de pirimidina.⁷ El paso clave de esta síntesis es la condensación del pirrol-2-carboxaldehído e isocianoacetato de etilo, lo que conduce al pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-3-carboxilato de etilo con un rendimiento del 71%. Sin embargo, los intentos de descarboxilación del ácido resultante de la hidrólisis del éster se saldaron con rendimientos de sólo el 5% en el mejor de los casos (reflujo de Ph₂O).

A la vista de estos resultados, nuestro grupo de investigación planteó la posibilidad de llevar a cabo la formación de este núcleo utilizando el TosMIC, asumiendo que el tosilo sería más fácil de eliminar que el grupo ácido. De esta manera, la reacción de heterociclación proporcionó el producto esperado con buen rendimiento (58-82%).

La eliminación del tosilo se logró con tratamiento con amalgama Na/Hg/Na₂HPO₄ en THF-MeOH, obteniéndose la pirrolo[1,2-*c*]pirimidina en dos pasos y con un rendimiento global del 40%. Aplicando esta metodología, toda una serie de pirrolo[1,2-*c*]pirimidinas fueron sintetizadas con rendimientos moderados-altos. La única limitación fue la compatibilidad del sustituyente con las condiciones de desulfonilación.

⁷³ Para Variolina: (a) Trimurtulu, G.; Faulkner, D. J.; Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Jameson, G. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993–4000. (b) Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Parkin, S.; Hope, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987–3992. Para Hinckdentina A: (c) Blackman, A. J.; Hambley, T. W.; Picker, R.; Taylor, W. C.; Thirasasana, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5561–5562.

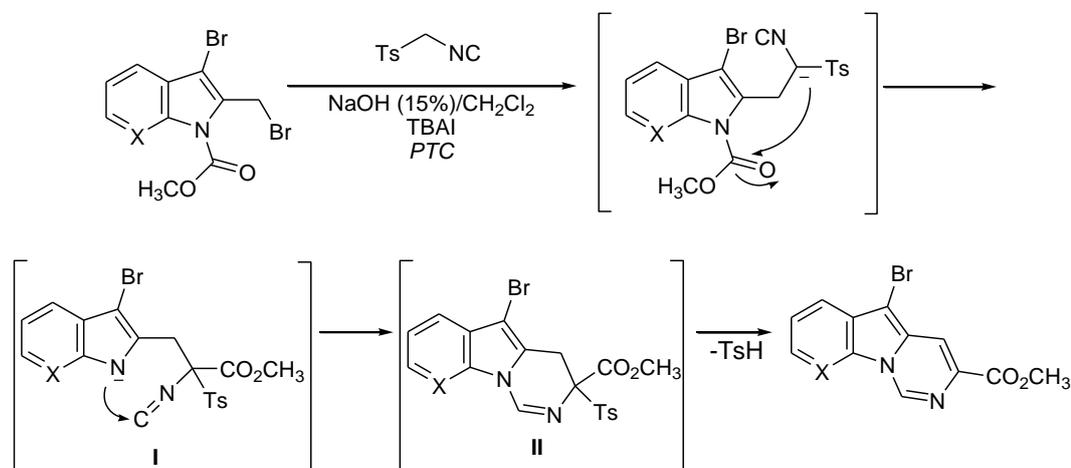
⁷ (a) Mínguez, J. M.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J.; Castaño, O.; Andrés, J. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7788–7801. (b) Mínguez, J. M.; Vaquero, J. J.; García-Navío, J. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4263–4266.



Esquema 2.46

En el año 2000, nuestro grupo de investigación publicó una nueva estrategia sintética orientada a la preparación de metoxycarbonilazolopirimidinas empleando derivados de 2-bromometilazol-1-carboxilato de metilo y TosMIC en condiciones de transferencia de fase [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ 15%, TBAI].⁷⁴ La reacción de heterociclación transcurre mediante un proceso en cascada que se detalla en el siguiente esquema (Esquema 2.47).

⁷⁴ (a) Mendiola, J.; Baeza, A.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4974–4983. (b) Mendiola, J.; Mínguez, J.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3253–3256.



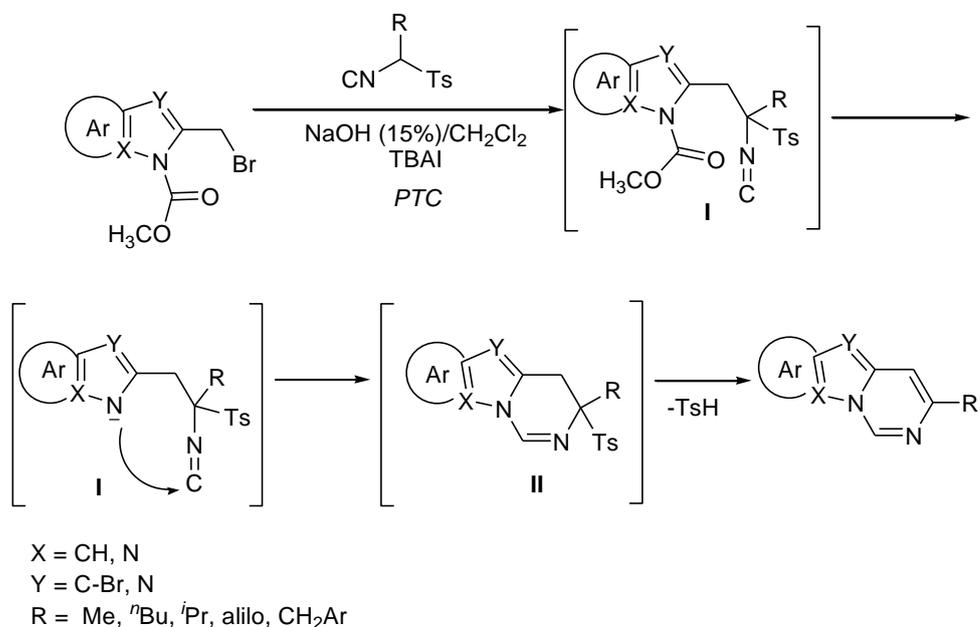
Esquema 2.47

El mecanismo propuesto implica un ataque inicial del anión generado por el TosMIC en medio básico sobre el bromometilpirrol, seguido de una trasposición intramolecular del grupo metoxicarbonilo. A continuación, el intermedio **I** reacciona con el isonitrilo formando el núcleo de pirimidina **II** y, por último, la oxidación del anillo de pirimidina por pérdida del ácido *p*-toluensulfínico, proporciona las correspondientes metoxicarbonilazolopirimidinas.

Posteriormente, aplicando esta estrategia sintética, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis de diversos núcleos bicíclicos y tricíclicos tales como: pirimido[1,6-*a*]indoles, benzo[4,5]imidazo[1,2-*c*]pirimidinas, imidazo[1,2-*c*]pirimidinas y pirazolo[1,5-*c*]pirimidinas. En este caso, las reacciones de heterociclación se llevaron a cabo empleando derivados monoalquilados de TosMIC⁸ y transcurren con un mecanismo muy similar al anteriormente indicado. Inicialmente se produce la reacción de sustitución nucleófila sobre el bromometilazol y se forma el intermedio **I**. Al no existir un protón ácido vecino al grupo tosilo, el sistema sólo puede evolucionar a través de la desprotección del azol en el medio de reacción para

⁸ Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4879–4882.

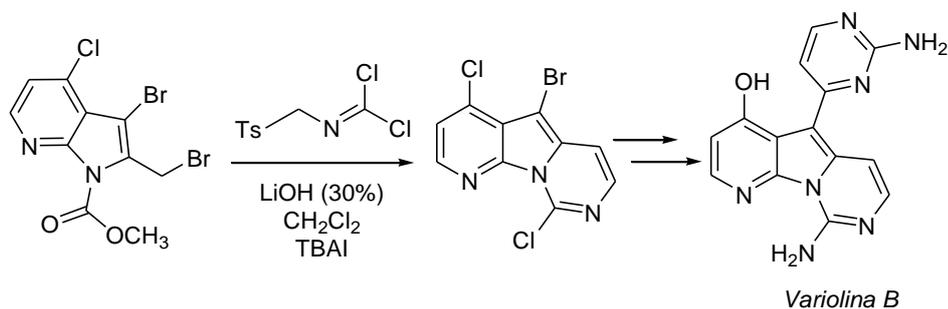
generar **II**. El posterior ataque del nitrógeno pirrólico sobre el isonitrilo forma el anillo de pirimidina **III** que, finalmente, se oxida perdiendo ácido *p*-toluensulfónico formando las correspondientes azolopirimidinas sustituidas (Esquema 2.48).



Esquema 2.48

Estas metodologías se han aplicado a la síntesis de la Variolina B⁷⁵. Uno de los pasos clave de esta estrategia sintética es la formación del núcleo de 5-bromo pirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*c*]pirimidina. Sin embargo, para la obtención de este compuesto era necesario introducir un grupo amino en la posición C9. Por esta razón, nuestro grupo de investigación planteó un cambio de estrategia empleando un equivalente sintético del TosMIC en el proceso de heterociclación.

⁷⁵ Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5607–5618.



Esquema 2.49

Alentados por los buenos resultados que nuestro grupo de investigación ha obtenido previamente en la química del TosMIC, hemos planteado desarrollar una nueva línea de investigación basada en la reactividad de esta molécula para la formación de heterociclos nitrogenados de seis miembros, aspecto que, en contraposición a la síntesis de heterociclos de cinco miembros, ha sido muy poco desarrollado hasta el momento. De esta forma, en esta memoria se detallaran las metodologías desarrolladas para la preparación de isoquinolinas sustituidas utilizando como sustratos de partida TosMIC y derivados de 2-bromometilbenceno.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Introducción

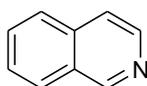
3.1 Primera aproximación a la síntesis de
isoquinolinas

3.2 Heterociclación de derivados de TosMIC:
Síntesis de isoquinolinas

3.3 Síntesis total de la Mansouramicina B

Introducción

La presente tesis forma parte de un proyecto de investigación más amplio en química heterocíclica, entre cuyos objetivos se propuso desarrollar una nueva metodología, basada en la reactividad del TosMIC y sus derivados, para obtener heterociclos nitrogenados de seis eslabones. Entre estos se seleccionó el núcleo de isoquinolina como uno de los objetivos sintéticos.



Isoquinolina

Figura 3.1

El sistema de isoquinolina es uno de los núcleos heterocíclicos que con más frecuencia se encuentra presente en los productos naturales.⁷⁶ Los derivados de isoquinolina juegan un papel muy importante en la química médica ya que poseen un amplio rango de actividades biológicas, como actividad antitumoral, fungicida, antimalárica, antihipertensiva, anti-inflamatoria o antihistamínica.^{77,78} Por ejemplo, entre estos derivados se encuentran los alcaloides papaverina,⁷⁹ importante vasodilatador, Decumbenina B,⁸⁰ potente inhibidor de la contracción espontánea del intestino o Cortistatina A, un fuerte anti-inflamatorio y analgésico

⁷⁶ Bentley, K.W. *The Isoquinoline Alkaloids*; Hardwood Academic: Amsterdam, Netherlands, **1998**.

⁷⁷ (a) Kartsev, V. G. *Med. Chem. Res.* **2004**, *13*, 325–336. (b) Weissman, B. A.; Raveh, L. *J. Neurochem.* **2003**, *84*, 432–437. (c) Rinehart, K. L. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1–27. (d) Croisy-Delcey, M.; Croisy, A.; Carrez, D.; Huel, C.; Chiaroni, A.; Ducrot, P.; Bisagni, E.; Jin, L.; Leclercq, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629–2641. (e) Menachery, M. D.; Lavanier, G. L.; Wetherly, M. L.; Guinaudeau, H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 745–778.

⁷⁸ Phillipson, J. D., Roberts, M. F., Zenk, M. H., Eds. *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*; Springer Verlag: Berlin, **1985**.

⁷⁹ (a) Karatas, A.; Gokce, F.; Demir, S.; Ankarali, S. *Neurosci. Lett.* **2008**, *445*, 58–61. (b) Smith, W. S.; Dowd, C. F.; Johnston, S. C.; Ko, N. U.; DeArmond, S. J.; Dillon, W. P.; Setty, D.; Lawton, M. T.; Young, W. L.; Higashida, R. T.; Halbach, V. V. *Stroke* **2004**, *35*, 2518–2522.

⁸⁰ (a) Wada, Y.; Nishida, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T.; Orito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4320–4327. (b) Xu, X.-Y.; Qin, G.-W.; Xu, R.-S.; Zhu, X.-Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14179–14188. (c) Zhang, J.; Zhu, D.; Hong, S. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 435–437.

empleado en la terapia de la artritis reumatoide.⁸¹ Además, la unidad estructural isoquinolina también se encuentra presente en la Nitidina, la Pseudopalmitina y otros alcaloides biológicamente activos (Figura 3.2).⁸²

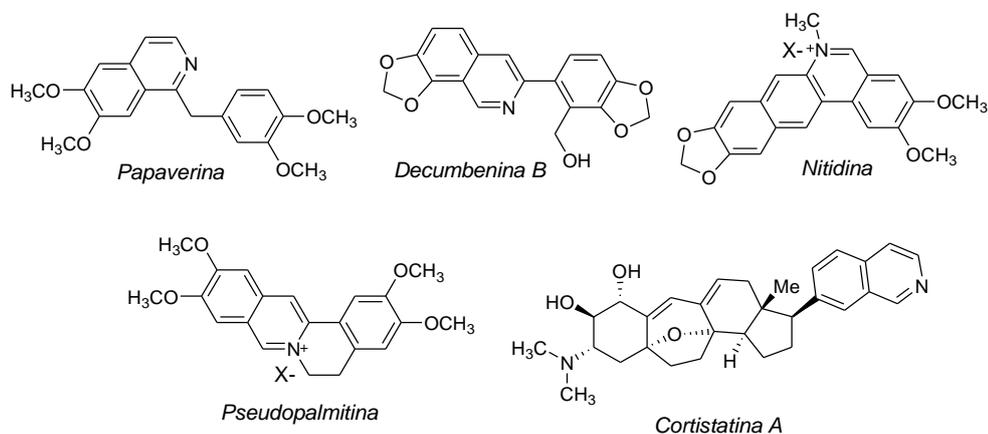


Figura 3.2 Derivados de isoquinolinas biológicamente activos

Además de sus propiedades biológicas, algunos derivados de isoquinolina se han utilizado como ligandos quirales en catálisis asimétrica⁸³ y se emplean complejos de iridio con derivados de la isoquinolina como ligandos en la síntesis de emisores fosforescentes para dispositivos de diodo emisores de luz, también conocidos como OLEDs (Figura 3.3).⁸⁴

⁸¹ Watanabe, Y.; Aoki, S.; Tanabe, D.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4074–4079.

⁸² (a) Dvorak, Z.; Kuban, V.; Klejdus, B.; Hlavac, J.; Vicar, J.; Ulrichova, J.; Simanek, V. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2403–2422. (b) Shulgin, A. T., Perry, W. E., Eds. *The Simple Plant Isoquinolines*; Transform: London, **2003**. (c) Phillips, S. D.; Castle, R. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 223–232. (d) Dyke, S. F.; Sainsbury, M.; Moon, B. J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1467–1474.

⁸³ (a) Durola, F.; Sauvage, J.-P.; Wenger, O. S. *Chem. Commun.* **2006**, 171–173. (b) Sweetman, B. A.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4643–4646. (c) Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379–384.

⁸⁴ (a) Ho, C. L.; Wong, W. Y.; Gao, Z. Q.; Chen, C. H.; Cheah, K. W.; Yao, B.; Xie, Z.; Wang, Q.; Ma, D.; Wang, L.; Yu, X.-M.; Kwok, H.-S.; Lin, Z. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 319–331. (b) Park, G. Y.; Kim, Y.; Ha, Y. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2007**, *462*, 179–188. (c) Shin, I.-S.; Kim, J. I.; Kwon, T.-H.; Hong, J.-I.; Lee, J.-K.; Kim, H. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 2280–2286. (d) Zhao, Q.; Liu, S.; Shi, M.; Wang, C.; Yu, M.; Li, L.; Li, F.; Yi, T.; Huang, C. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6152–6160.

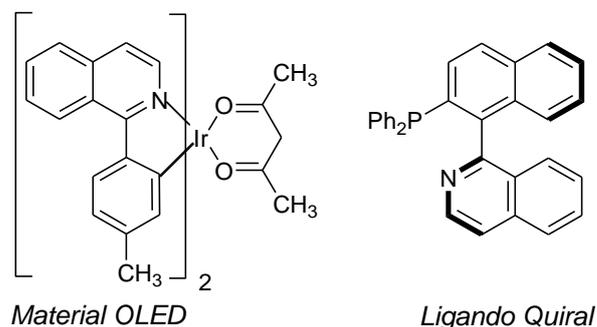


Figura 3.3

Métodos clásicos de síntesis de isoquinolinas

En la bibliografía se describen varios métodos para sintetizar la unidad estructural isoquinolina, un área que está en constante desarrollo debido a la importancia biológica de este tipo de derivados.⁸⁵ Partiendo de los correspondientes bencenos sustituidos y centrándose en la construcción del anillo piridínico, se pueden diferenciar los métodos de síntesis en dos categorías (Figura 3.4):

- Aquellos en los que se accede al anillo heterocíclico completamente aromatizado, tal como la reacción de Pomeranz-Fritsch.⁸⁶
- Aquellos en los que se construye el anillo de piridina total o parcialmente reducido. Esta segunda categoría posee una gran relevancia ya que muchos productos naturales que contienen el núcleo isoquinolina se preparan mediante este tipo de aproximación, como las clásicas reacciones de Bischler-Napieralski⁸⁷ y Pictet-Spengler.⁸⁸

⁸⁵ Alajarín, R.; Burgos, C. Six-Membered Heterocycles: Quinoline and Isoquinoline. In *Modern Heterocyclic Chemistry*; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; Vol. 3, pp 1527–1629.

⁸⁶ (a) Pomeranz, C. *Monatsh. Chem.* **1893**, *14*, 116–119. (b) Fritsch, P. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 419–422.

⁸⁷ Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1903–1908.

⁸⁸ Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030–2036.

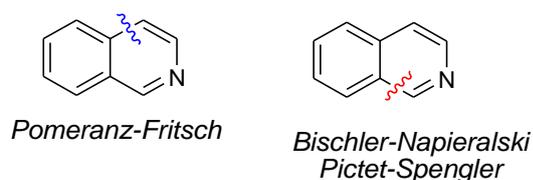
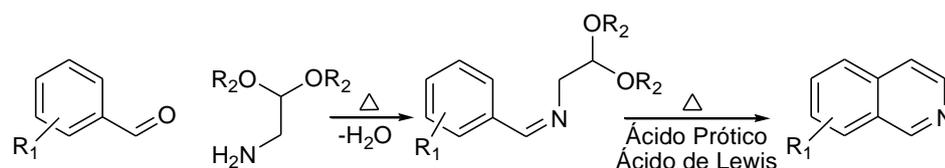


Figura 3.4 Principales desconexiones en la síntesis de isoquinolinas

Reacción de Pomeranz-Fritsch

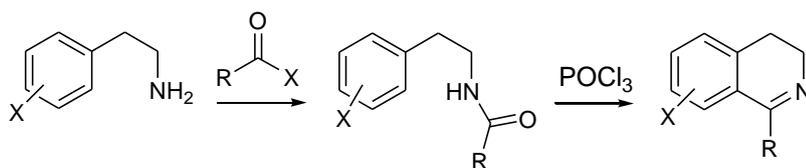
Este método conlleva dos pasos de reacción: la condensación de un aldehído aromático con el dietilacetal del aminoacetaldehído, y la ciclación de la aldimina correspondiente por tratamiento con un ácido fuerte. Esta síntesis permite obtener isoquinolinas sin sustituyentes en el heterociclo.



Esquema 3.1

Reacción de Bischler-Napieralski

Este método consiste en la reacción de deshidratación de la amida con P_2O_5 o $POCl_3$ proporcionando la 2,4-dihidroisoquinolina. La amida se forma mediante reacción entre la feniletilamina y un cloruro o anhídrido de ácido. El paso de ciclación es una sustitución electrofílica aromática y por tanto se verá favorecida por sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático de la feniletilamina.

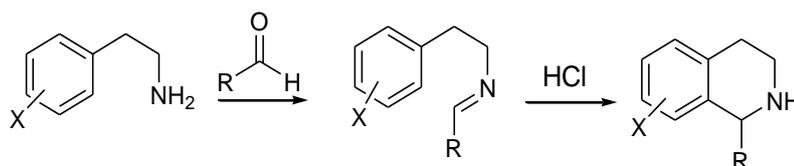


Esquema 3.2

Las feniletilaminas *m*-sustituidas conducen exclusivamente a isoquinolinas sustituidas en el C-6, debido a la ciclación en la posición *para* respecto del grupo activante.

Reacción de Pictet-Spengler

La reacción de Pictet-Spengler utiliza ariletilaminas y aldehídos en medio ácido para generar un intermedio tipo Mannich para dar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas.



Esquema 3.3

Nuevos métodos de síntesis de isoquinolinas

Sin embargo, las reacciones anteriormente descritas trascurren en condiciones muy drásticas, por lo que en las dos últimas décadas se ha mantenido el interés por desarrollar síntesis eficientes de isoquinolinas y que transcurran en condiciones de reacción suaves. En la actualidad, las metodologías basadas en reacciones catalizadas por metales de transición se han consolidado como las alternativas de mayor interés. En los años 80, Pfeffer,⁸⁹ Heck⁹⁰ y Widdowson⁹¹ desarrollaron varios métodos de

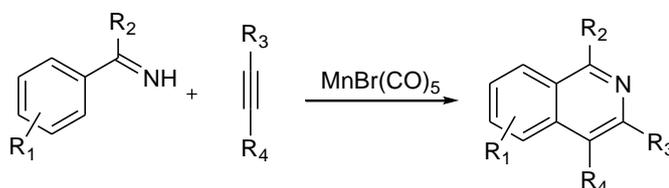
⁸⁹ Maassarani, F.; Pfeffer, M.; Le Borgne, G. *Chem. Commun.* **1987**, 8, 565–567.

⁹⁰ Wu, G.; Geib, S. J.; Rheingold, A. L.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3238–3241.

síntesis basados en la química del paladio para obtener isoquinolinas sustituidas. Sin embargo, todos estos procesos requieren cantidades estequiométricas de paladio.

En los últimos años el empleo de catalizadores basados en metales de transición para la síntesis de isoquinolinas se ha ampliado a la exploración de otros metales, tales como Cu, Ag, Rh y Mn.

Por ejemplo, recientemente se ha publicado una nueva metodología para la síntesis de isoquinolinas mediante un proceso de activación C-H y N-H catalizada por manganeso.⁹² Estas reacciones transcurren sin la utilización de aditivos, oxidantes o ligandos y permiten acceder a las isoquinolinas correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 3.4).



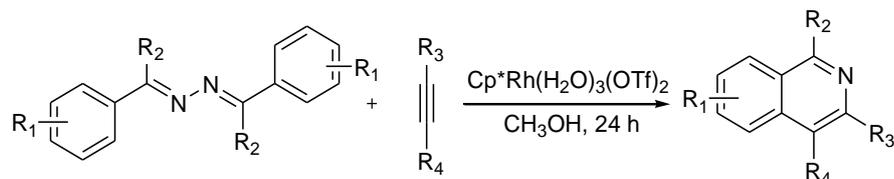
Esquema 3.4

Otro ejemplo es el descrito por Huang⁹³ basado en el uso de catalizadores de rodio. Las reacciones de ciclación/acoplamiento cruzado y oxidativo catalizadas por rodio (III) entre alquinos y las correspondientes diiminas “cetazinas” proporcionan isoquinolinas polisustituidas con buen rendimiento mediante un mecanismo de activación C-H y N-N (Esquema 3.5).

⁹¹ Girling, I. R.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4281–4284.

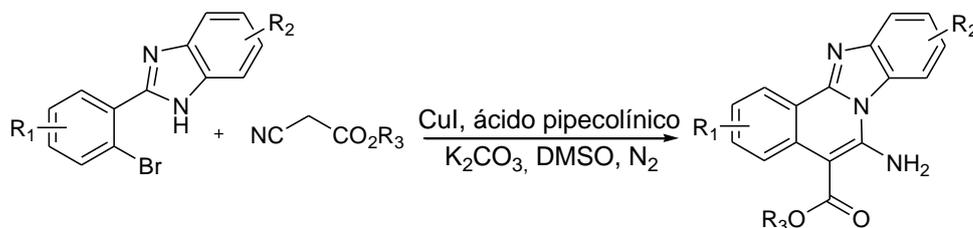
⁹² He, R.; Huang, Z. T.; Zheng, Q. Y.; Wang, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4950–4953.

⁹³ Han, W.; Zhang, G.; Li, G.; Huang, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3532–3535.



Esquema 3.5

Por otro lado, entre los diversos métodos existentes en la bibliografía para generar el sistema de isoquinolina, también cabe destacar aquellos que utilizan nitrilos e isonitrilos como sustratos de partida. Entre los primeros, se encuentra un ejemplo descrito por Fu⁹⁴ basado en un proceso en cascada a partir de 2-(2-bromofenil)benzoimidazoles y derivados α -alquilcianoacetatos que proporciona benzoimidazoisoquinolinas (Esquema 3.6).

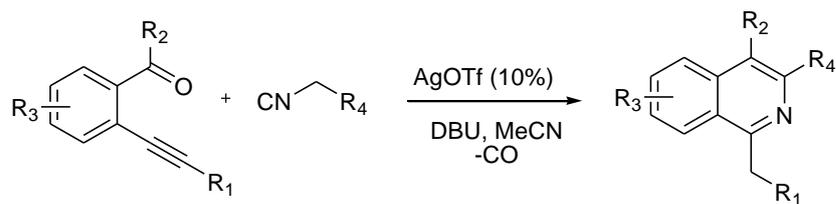


Esquema 3.6

Entre los segundos, podemos mencionar el método desarrollado por el grupo de Wu⁹⁵ en 2012 para obtener isoquinolinas a partir de 2-alkinilbenzoaldehídos y 2-isocianoacetatos, empleando AgOTf como catalizador. En este proceso, la base arranca uno de los protones ácidos del isocianuro y genera un carbanión que reacciona con el aldehído. El intermedio formado se coordina con la plata promoviendo un proceso de ciclación. Por último, se produce la pérdida de monóxido de carbono generando la correspondiente isoquinolina aromatzada (Esquema 3.7).

⁹⁴ Lu, J.; Fu, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4600–4605.

⁹⁵ Zheng, D.; Li, S.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2655–2657.



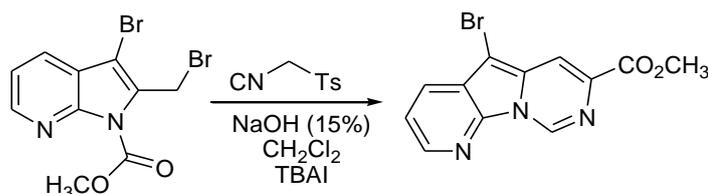
Esquema 3.7

En resumen, debido a la gran importancia de los derivados de isoquinolina dentro de la química orgánica, la búsqueda de nuevas aproximaciones sintéticas a esta unidad estructural se ha convertido en un área de investigación en constante desarrollo.

3.1 PRIMERA APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

Como se ha comentado en el apartado de Antecedentes, el TosMIC es un isonitrilo de enorme interés dentro de la química heterocíclica. Esta molécula posee una gran versatilidad sintética convirtiéndose en una candidata idónea para producir distintos tipos de reacción en cascada.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha explorado el empleo de TosMIC en la formación de heterociclos de seis miembros. En especial, es de destacar la obtención de compuestos con estructura pirido[3',2':4,5]pirrolo[1,2-*c*]pirimidinas, núcleo heterocíclico presente en la familia de los alcaloides marinos variolinas. La síntesis de este núcleo tricíclico se basa en la reacción entre el 2-(bromometil)pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato de metilo y TosMIC en condiciones de transferencia de fase (Esquema 3.8)⁷⁴.



Esquema 3.8

Estos resultados en reacciones de heterociclación con TosMIC sirvieron de base para su posterior aplicación a la síntesis de la Variolina B.⁷⁵ Alentados por estos resultados, quisimos profundizar en la química del TosMIC y diseñamos un primer esquema retrosintético para explorar una nueva metodología para la síntesis de la unidad estructural isoquinolina,

⁷⁴ (a) Mendiola, J.; Baeza, A.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4974–4983.

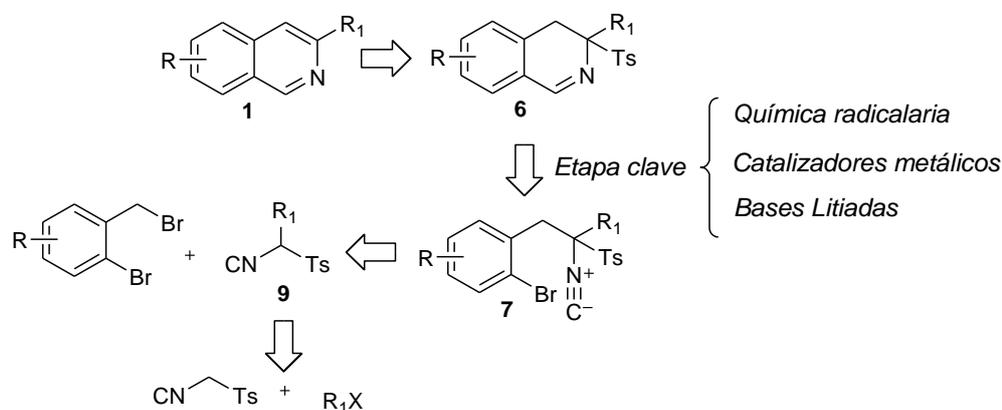
(b) Mendiola, J.; Mínguez, J.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3253–3256.

⁷⁵ Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5607–5618.

empleando como sustratos de partida este isonitrilo y derivados de 1-bromo-2-bromometilbenceno.

El paso clave en esta metodología es la transformación del intermedio **7** en **6** mediante un proceso de heterociclación intramolecular. Este último se puede abordar mediante diferentes estrategias sintéticas:

- Química radicalaria.
- Utilización de catalizadores metálicos, fundamentalmente de Pd (0) y Cu(I).
- Empleo de bases organolíticas que posibiliten el intercambio halógeno-litio favoreciendo la reacción de heterociclación.



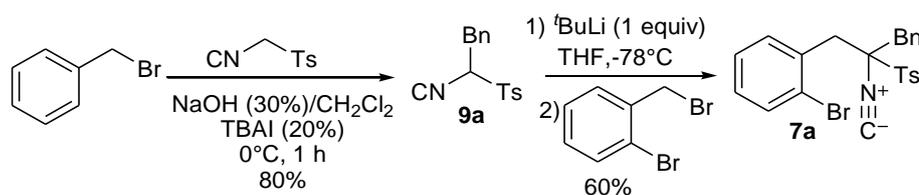
Esquema 3.9

Química radicalaria

En base a la experiencia adquirida a lo largo de estos años por nuestro grupo de investigación en la química radicalaria, la primera estrategia planteada fue la utilización de este tipo de reacciones.

En primer lugar se procedió a la síntesis de un compuesto con el que realizar los ensayos de química radicalaria, el isonitrilo **7a**. Para ello,

primero se formó el intermedio **9a** ($R_1=Bn$) mediante el empleo de una reacción por transferencia de fase [NaOH (30%)/CH₂Cl₂ y TBAI (20%)] entre TosMIC y bromuro de bencilo. Así, tras 1 hora de agitación vigorosa de la mezcla de reacción a 0°C, se obtuvo **9a** con un 80% de rendimiento. Posteriormente, este se hizo reaccionar con el bromuro de 2-(bromometil)benceno en presencia de un equivalente de ^tBuLi en THF a -78°C para dar el producto deseado **7a** en un 60% de rendimiento (Esquema 3.10).



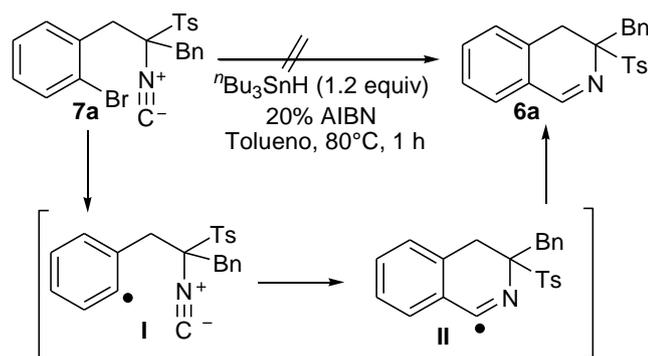
Esquema 3.10

Una vez sintetizado **7a**, se procedió a realizar un primer ensayo con la intención de obtener la isoquinolina **6a** mediante química radicalaria. En la bibliografía se describen varios ejemplos en los que isonitrilos participan en procesos de tipo radicalario; uno de los más interesantes es el descrito por Fukuyama y *col.*²⁶ para la síntesis de indoles. Aunque en general las reacciones de ciclación radicalaria muestran preferencia por la formación de ciclos de cinco eslabones, los trabajos realizados por Ichikawa⁹⁶ han permitido sintetizar, con métodos muy similares a los de Fukuyama, ciclos de seis eslabones tal como 3-fluoroquinolonas-2,4 disustituidas. Teniendo en cuenta estos antecedentes, la reacción se llevó a cabo utilizando como mediador radicalario hidruro de tributilestaño (^tBu₃SnH) y como iniciador azobis(isobutironitrilo) (AIBN). En este proceso se pretendía generar el intermedio radical **I**, que podría sufrir una ciclación intramolecular proporcionando el radical **II**, que a su vez

²⁶ (a) Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 37–45. (b) Tokuyama, H.; Kaburagi, Y.; Chen, X.; Fukuyama, T. *Synthesis*, **2000**, 429–434. (c) Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043–1055. (d) Fukuyama, F.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127–3128.

⁹⁶ Mori, T.; Ichikawa, J. *Synlett* **2007**, 1169–1171.

conduciría a la isoquinolina **6a** a través de un proceso de oxidación. El posterior tratamiento de **6a** con una base permitiría la obtención de la isoquinolina **1**. Sin embargo, no se obtuvo el producto deseado ya que estas condiciones de reacción provocaron la descomposición del producto de partida **7a** (Esquema 3.11).



Esquema 3.11

Utilización de catalizadores metálicos

A la vista de este resultado, se planteó cambiar de estrategia sintética e intentar provocar la heterociclación deseada mediante reacciones de acoplamiento con complejos de Pd (0) y Cu (I), métodos que tradicionalmente han dado muy buenos resultados en la obtención de isoquinolinas.⁹⁷

En los últimos 30 años, las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono basadas en el uso de catalizadores de metales de transición ha evolucionado hasta convertirse en una potente herramienta en síntesis orgánica. Entre ellas, destacan los acoplamientos cruzados catalizados por Pd. Algunos ejemplos de estos procesos son las reacciones de Heck, Stille, Suzuki y Sonogashira.⁹⁷ El potencial sintético de estas reacciones se ha ampliado al desarrollo de las reacciones de

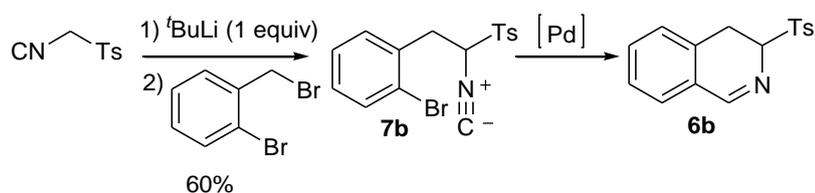
⁹⁷ (a) Pd(0): Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
 (b) Cu (I): Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.

acoplamiento de tres componentes por incorporación de un fragmento de carbenoide. Estos procesos usando monóxido de carbono son bien conocidos pero cuando se trata de isonitrilos existen muchos menos ejemplos en la bibliografía.⁹⁸ Entre ellos cabe destacar el acoplamiento catalizado por Pd entre derivados de 2-bromoanilina e isonitrilos para obtener diversos heterociclos, en general quinazolininas.⁹⁹ Estas reacciones se producen de forma intermolecular con buenos rendimientos.

Con estos antecedentes, se decidió explorar este tipo de metodología en los isonitrilos funcionalizados del TosMIC tipo **7b**, que a “*priori*” deberían producir la isoquinolina deseada mediante un proceso intramolecular.

Los primeros ensayos se realizaron sobre el compuesto **7b**, que se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente explicado para **7a**. Una vez obtenido este compuesto, se llevaron a cabo distintos ensayos de acoplamiento. Para ello, se emplearon como catalizadores paladio tetrakis(trifenilfosfina) al 5% o acetato de paladio (II) al 10%, y como disolventes DMF o CH₃CN anhidros, ya que son de los más empleados en este tipo de reacciones. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.1.

Tabla 3.1: Ensayos de acoplamiento con Pd



⁹⁸ Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156–4158.

⁹⁹ (a) Wang, Y.; Wang, H.; Peng, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4604–4607. (b) Van Baelen, G.; Kuijter, S.; Rýček, L.; Sergeyev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039–15044.

Ensayo	Pd [%]	Base	Disolvente	T°	Tiempo	Producto
1	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	Cs ₂ CO ₃	DMF	t.a.	24 h	PP
2	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	Cs ₂ CO ₃	DMF	50°C	24 h	PP
3	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	Cs ₂ CO ₃	DMF	100°C	1 h	Des.
4	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	-----	DMF	t.a.	24 h	PP
5	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	-----	DMF	50°C	18 h	PP
6	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	-----	DMF	100°C	1.5 h	Des.
7	Pd(OAc) ₂ 10%	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	t.a.	24 h	PP
8	Pd(OAc) ₂ 10%	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	70°C	1 h	Des.
9	Pd(OAc) ₂ 10%	-----	CH ₃ CN	t.a.	18 h	PP
10	Pd(OAc) ₂ 10%	-----	CH ₃ CN	70°	1.5 h	Des.

Cs₂CO₃: (2 equivalentes)

PP: producto de partida

Des.: Descomposición

Cuando empleamos Pd(PPh₃)₄ (5%) y dos equivalentes de Cs₂CO₃ tras 24 h de reacción a temperatura ambiente, solamente se observó producto de partida, por lo cual decidimos aumentar la temperatura a 50°C. Sin embargo, al mantener la mezcla de reacción a esa temperatura durante 24 h, se detectó, por TLC, solamente producto de partida. Aumentando ulteriormente la temperatura hasta 100°C, la reacción se completó en 1 h pero únicamente se produjeron productos de descomposición, como se pudo observar a través del análisis por ¹H-RMN. Por ello, se intentaron distintas modificaciones de estas condiciones de reacción. En primer lugar se ensayó la misma reacción sin el empleo de la base, pero este cambio no condujo a una mejora del resultado. También se empleó Pd(OAc)₂ (10%) como catalizador y CH₃CN como disolvente, pero en ninguna de las reacciones ensayadas se formó la isoquinolina esperada; únicamente se observó la formación de productos de descomposición.

Puesto que los resultados obtenidos mediante reacciones de acoplamiento por paladio de los isonitrilos funcionalizados del TosMIC fueron infructuosos, se inició un nuevo estudio explorando la reactividad de otra clase de isonitrilos: los isocianoacetatos de alquilo.

Los isocianoacetatos son también moléculas versátiles, con gran potencial sintético ya que contienen cuatro grupos que pueden sufrir distintos tipos de reacciones: un grupo isonitrilo, un fragmento CH en el que el H tiene carácter ácido, un sustituyente R, que también puede ser un grupo funcional y un grupo carboxilato (Figura 3.5).

La combinación de esos cuatro centros de reacción en la molécula se traduce en un gran potencial sintético y una variada reactividad química.¹⁰⁰ Además, son moléculas quirales que se pueden obtener en forma enantiomericamente pura a partir de aminoácidos.

¹⁰⁰ Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235–5331.

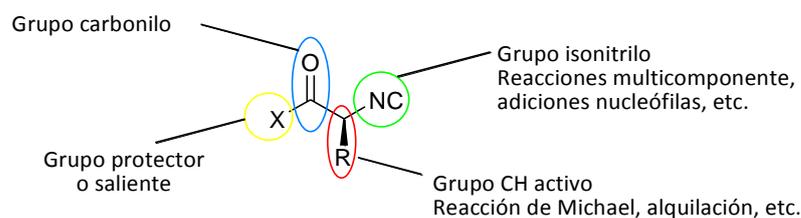


Figura 3.5 Reactividad de los derivados de α-isocianoacetatos

Los isocianoacetatos también se emplean como “*building blocks*” en la síntesis de moléculas biológicamente activas y en síntesis total de productos naturales y pueden dar reacciones multicomponente, mediante las cuales se pueden sintetizar péptidos.¹⁰⁰

Como alternativa a la inestabilidad térmica de los isonitrilos derivados del TosMIC, decidimos emplear como productos de partida los isocianoacetatos en las reacciones de acoplamiento. Además, estos compuestos habían dado muy buenos resultados en reacciones de acoplamiento tricomponente entre halogenuros de arilos y aminas para la síntesis de sistemas heterocíclicos, tal como las oxazolinas y benzoxazoles.¹⁰¹

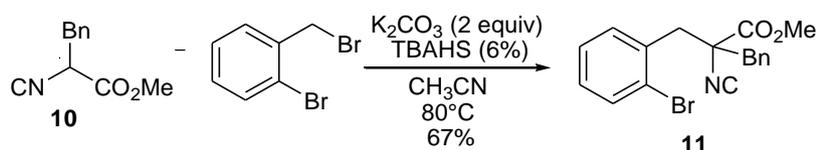
Basándonos en estos trabajos, decidimos aplicar estas condiciones en la síntesis de la isoquinolina **12** a partir del isonitrilo funcionalizado **11** en presencia de la morfolina (Esquema 3.12).

La obtención del isonitrilo funcionalizado **11** se llevó a cabo a partir del compuesto **10**, obtenido a partir del aminoácido fenilalanina.¹⁰²

¹⁰¹ Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256–6259.

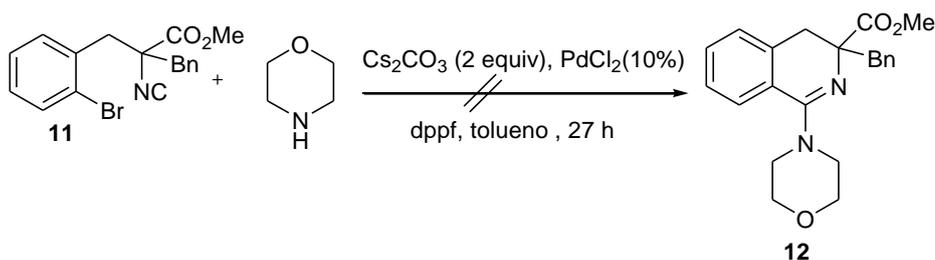
¹⁰² (a) Han-ya, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4884–4887. (b) Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759–3762.

A continuación, el compuesto **10** se hizo reaccionar con el bromuro de 2-bromobencilo en presencia de K_2CO_3 como base y tetrabutilamonio hidrógenosulfato (TBAHS) como catalizador, obteniendo el isonitrilo **11** con un rendimiento del 67% (Esquema 3.12).



Esquema 3.12

Una vez sintetizado el compuesto **11**, se intentó llevar a cabo la formación de la isoquinolina **12** mediante las condiciones descritas en la bibliografía. Sin embargo, nuevamente sólo se observaron productos de descomposición del producto de partida (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

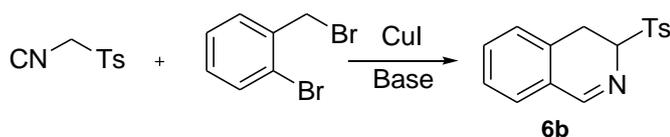
A la vista de los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, se decidió cambiar de metal y utilizar un catalizador de cobre, que también han dado buenos resultados en reacciones de formación de enlaces C-C y C-N.⁹⁷ Además, en la bibliografía se han descrito algunos ejemplos de acoplamientos

⁹⁷ (a) Pd(0): Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
(b) Cu (I): Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.

catalizados por Cu entre bromuros de arilos y compuesto con metilenos activados.¹⁰³

Recientemente, Fu y *col.*¹⁰⁴ desarrollaron una metodología nueva para sintetizar núcleos de isoquinolinas mediante acoplamiento catalizado por Cu entre derivados de bromuro de arilo e isocianoacetatos. Aplicando esta metodología se llevaron a cabo varios ensayos con el TosMIC y el bromuro de 2-bromobencilo (Tabla 3.2). Como catalizador de cobre se empleó CuI (10%) y como base Cs₂CO₃. El primer ensayo se efectuó a una temperatura de 60°C y se empleó un equivalente de base. Sin embargo, tras 1.5 h únicamente pudimos identificar productos de descomposición por ¹H-RMN. A continuación, se llevaron a cabo diferentes ensayos cambiando las condiciones de reacción pero lamentablemente todos los resultados fueron negativos, recuperándose únicamente productos de descomposición.

Tabla 3.2: Ensayos de acoplamiento con CuI



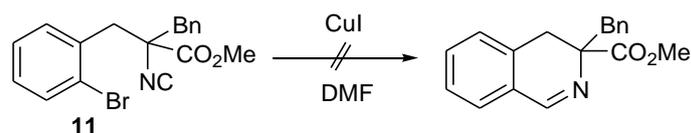
¹⁰³ (a) Chandi, C.; Malakar, Dietmar S.; Jürgen, C.; Uwe, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1972–1975. (b) Bao, W.; Biao, L.; Yongwen, J.; Yihua, Z., Dawei, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2761–2763.

¹⁰⁴ Lu, J.; Gong, X.; Yang, H.; Fu, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4172–4174.

Ensayo	Base	Aditivo	T°	Tiempo	Disolvente	Producto
1	Cs ₂ CO ₃ (1 equiv)	-----	60°C	1.5 h	DMF	Des.
2	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	-----	40°C	2 h	DMF	Des.
3	Cs ₂ CO ₃ (3 equiv)	Ácido picolinico 30%	40°C	18 h	DMF	Des.

Des.: Descomposición

Los mismos ensayos se llevaron a cabo empleando el compuesto **11**, esperando que se pudiera producir la reacción de acoplamiento. Sin embargo, en este caso tampoco se consiguió aislar la isoquinolina esperada y únicamente se recuperaron productos de descomposición (Esquema 3.14).



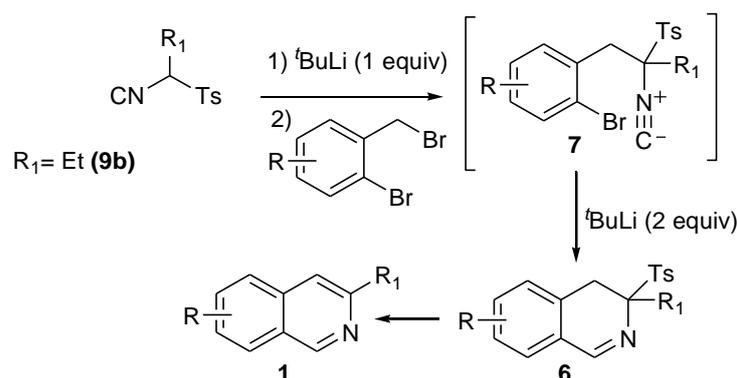
Esquema 3.14

Los resultados obtenidos ponían de manifiesto la inestabilidad térmica de los isonitrilos empleados, por lo cual se decidió explorar la estrategia sintética para la síntesis de isoquinolinas basada en la utilización de bases litiadas.

Utilización de una base litiada

Planteamos la posibilidad de obtener isoquinolinas mediante un proceso en cascada entre derivados α -alquilados de TosMIC y derivados de bromuro de 2-bromobencilo en presencia de ^tBuLi. Esta reacción en cascada se debería producir a través del siguiente mecanismo: la adición de un primer equivalente de ^tBuLi sobre el derivado α -alquilado del TosMIC arrancaría el protón ácido del isonitrilo y el carbanión formado

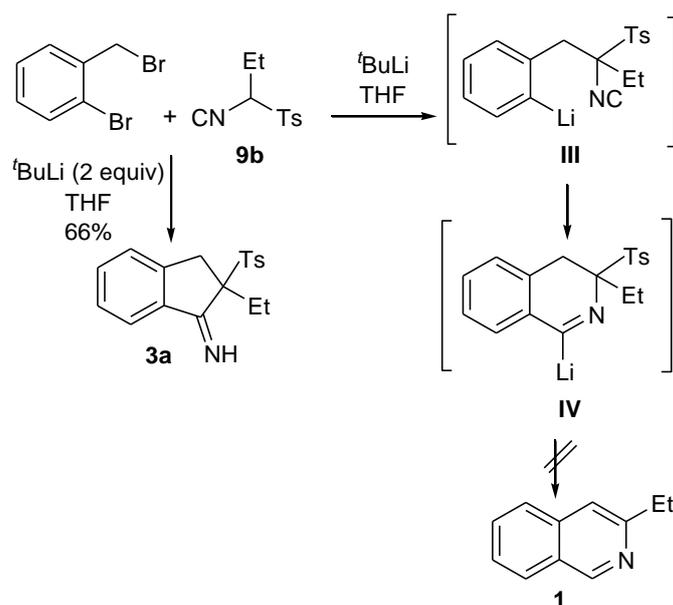
atacaría a la posición bencílica del bromuro de bromometilbenceno por medio de una reacción S_N2 . Luego, en el mismo medio de reacción, se añadirían dos equivalentes más de base para forzar el intercambio entre el halógeno del arilo y el Li y conseguir la reacción de heterociclación, formando la isoquinolina deseada. Por último, se produciría la eliminación del ácido *p*-toluensulfónico para formar el doble enlace en el anillo de piridina (Esquema 3.15).



Esquema 3.15

Para ello, en primer lugar se procedió a la síntesis del compuesto **9b** mediante la reacción por transferencia de fase [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ (30%), TBAI 20%] entre TosMIC y yodoetano. De esta manera, tras 24 horas de agitación vigorosa de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo **9b** con un 82% de rendimiento. A continuación se procedió a ensayar el proceso en cascada explicado y con el que se pretendía conseguir la formación de la isoquinolina **6**. En este ensayo, el compuesto **9b** se disolvió en THF anhidro a -78°C para luego añadir un primer equivalente de $t\text{BuLi}$ a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 35 min y luego se añadió una disolución de bromuro de 2-bromobencilo en THF anhidro gota a gota. Tras 1.5 h de reacción, hasta la completa desaparición del producto de partida, se

añadieron dos equivalentes más de la base para promover la reacción de heterociclación. Sin embargo, la reacción que se produjo no generó la isoquinolina esperada **6**, sino que observó la formación de un nuevo compuesto como único producto de reacción que, después de aislado y purificado, se identificó como la 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imina (**3a**).¹⁰⁵ Este nuevo compuesto se obtuvo como único producto de la reacción (Esquema 3.16).

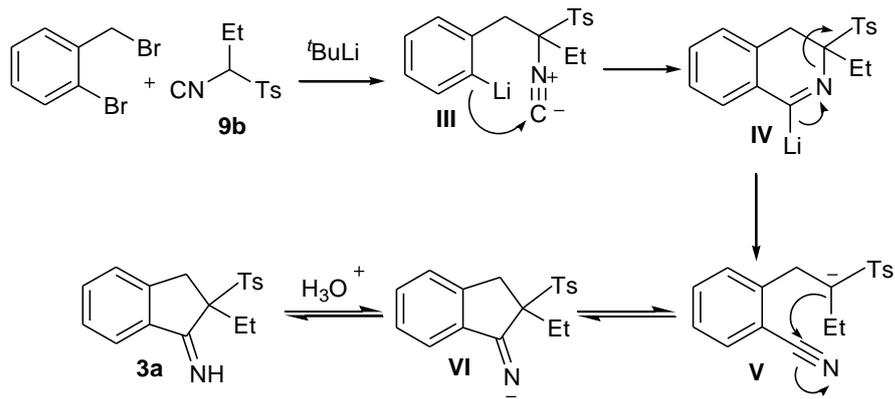


Esquema 3.16

Este resultado puede explicarse asumiendo que la formación del producto **3a** se produce a través de un mecanismo de heterociclación que contempla la formación del intermedio **IV** como habíamos planteado inicialmente: desprotonación del α-etil-TosMIC **9b** y posterior reacción con el bromuro 2-bromobencilo, intercambio metal-halógeno entre el bromo del arilo y el Li, generando el intermedio **III** y ciclación de este para formar el intermedio **IV**. Este intermedio, en lugar de actuar como

¹⁰⁵ Coppola, A.; Sánchez-Alonso, P.; Sucunza, D.; Burgos, C.; Alajarin, R.; Alvarez-Builla, J.; Mosquera, M. E.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3388–3391.

precursor de la isoquinolina **1** sufriría una reorganización electrónica con apertura del anillo de piridina y formación de un ciano derivado cuya estructura se correspondería con el intermedio **V**. Finalmente, el ataque intramolecular del carbanión al grupo ciano produciría una nueva ciclación que conllevaría a la formación del 2-iminoindano **3a** (Esquema 3.17).



Esquema 3.17

La estructura de **3a** fue confirmada por cristalografía de rayos X (Figura 3.6).

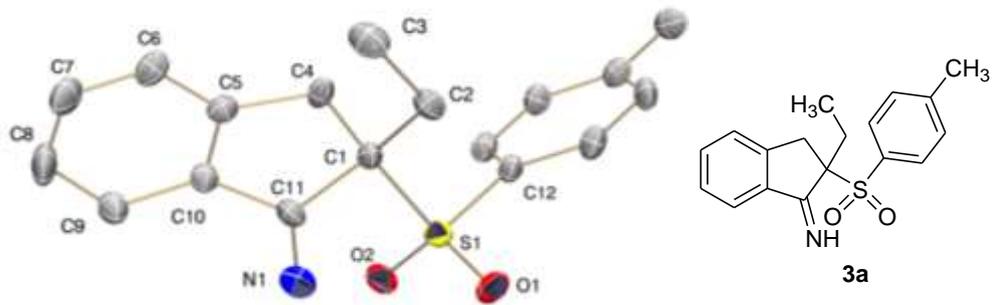
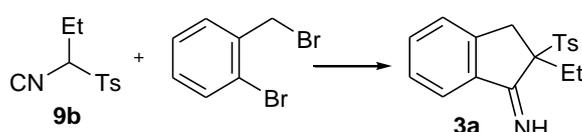


Figura 3.6: Estructura de rayos X de **3a**

A la vista de este resultado y del interés que podría tener la estructura de la imina, se realizó un estudio de la reacción para optimizar las condiciones de formación de **3a**. Todos los ensayos se realizaron a -78°C debido a que se comprobó que al aumentar la temperatura y con tiempos prolongados se recuperaban los productos de partida. Así, se intentaron distintas condiciones de reacciones cambiando la base y el disolvente

Tabla 3.3: Ensayo de optimización del producto 2-iminoindano **3a**



Ensayo	Base	Disolvente	Rdt (%) 3a
1	^t BuLi	THF	66
2	^t BuLi	Et ₂ O	----*
3	^t BuLi	CH ₂ Cl ₂	----*
4	ⁿ BuLi	THF	trazas

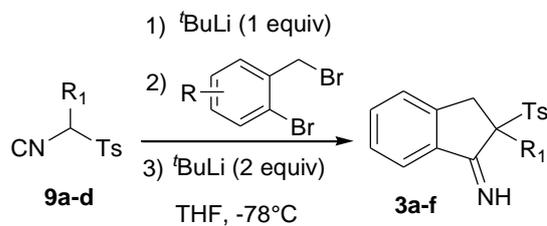
*Producto de partida recuperado

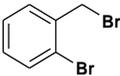
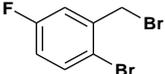
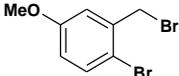
Los resultados obtenidos en este estudio, muestran que al emplear ^tBuLi o ⁿBuLi como base y CH₂Cl₂ y Et₂O como disolventes se recuperaba únicamente producto de partida mientras que si se empleaba ⁿBuLi en THF se observaban trazas de **3a**. Las mejores condiciones para la síntesis de los derivados de 2-iminoindano se obtuvieron utilizando ^tBuLi como base y THF como disolvente durante 4 h a -78°C.

Empleando estas condiciones de reacción, se procedió a estudiar la generalidad de este proceso con distintos derivados α -alquilados del TosMIC y varios derivados comerciales del bromuro de 2-bromobencilo. Como se puede ver en la tabla 4, estas reacciones proporcionaron los correspondientes iminoindanos con rendimientos entre buenos y moderados. Los derivados de TosMIC monosustituídos se sintetizaron

empleando condiciones de transferencia de fase con NaOH (30%) en CH₂Cl₂, con el fin de evitar problemas de disustitución del TosMIC.¹⁰⁶

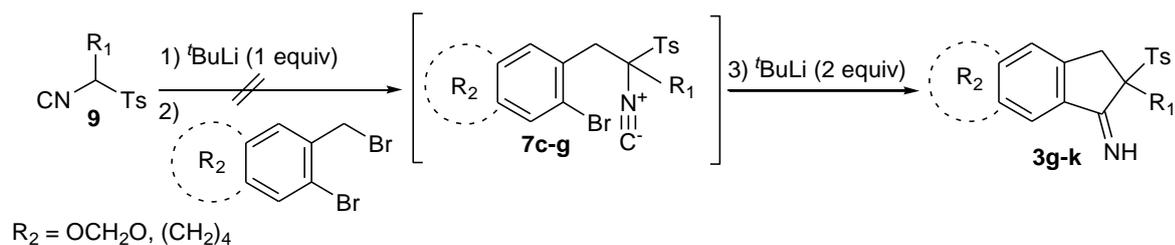
Tabla 3.4: *Reacción de formación de derivados de 2-iminoindano 3a-d*



Bromuro de Arilo	R ₁	Rdto. 3 (%)
	Et (9b)	66 (3a)
	Me (9c)	40 (3b)
	Bn (9a)	73 (3c)
	Alilo (9d)	45 (3d)
	Et (9b)	46 (3e)
	Et (9b)	40 (3f)

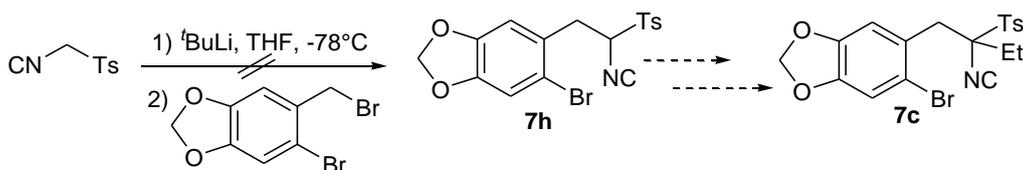
¹⁰⁶ Van Leussen, A. M.; Possel, O. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3487–3488.

Sin embargo, las reacciones con algunos derivados de bromuro de 2-bromobencilo tales como el 5-bromo-6-(bromometil)-1,3-benzodioxolo y el 1-bromo-2-(bromometil)naftaleno no dieron buenos resultados en las condiciones descritas. Así, cuando se intentó llevar a cabo la formación del intermedio **7c** ($R_2=OCH_2O$, $R_1=Et$) aumentando el número de equivalentes de base se recuperó en todos los casos el producto de partida (Esquema 3.18).



Esquema 3.18

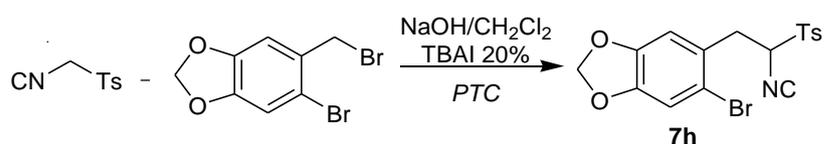
Analizando en detalle este proceso, observamos que el problema parecía producirse en la reacción S_N2 entre el derivado α -alquilado del TosMIC y los correspondientes derivados de bromuro de 2-bromobencilo para la formación del intermedio **7h**, debido al impedimento estérico de dichos derivados frente a los diferentes derivados de TosMIC α -sustituídos. Por esta razón, planteamos la posibilidad de formar el intermedio **7c** mediante una reacción de doble alquilación sobre el TosMIC en presencia de $tBuLi$. Sin embargo la reacción entre TosMIC y el derivado de bromuro de 2-bromobencilo no dio el resultado esperado, aun variando la concentración de la base y la temperatura.



Esquema 3.19

A la vista de estos resultados, decidimos cambiar parcialmente nuestra estrategia e intentamos realizar la reacción S_N2 mediante condiciones de transferencia de fase (PTC) (Tabla 3.5).

Tabla 3.5: Optimización de la reacción S_N2 para la formación de **7h**



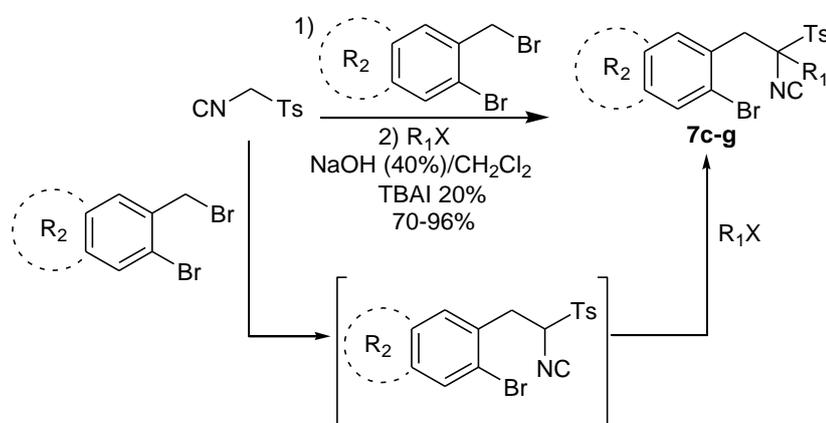
Ensayo	Base	Temperatura	Tiempo	Rdt (%) 7g
1	NaOH (30%)	0°C	4 h	0
2	NaOH (30%)	t.a.	24 h	15
3	NaOH (40%)	t.a.	1 h	Producto de dialquilación del TosMIC
4	NaOH (40%)	0°C	1 h	95

Como se puede observar en esta tabla, cuando se empleó NaOH 30% a temperatura ambiente, tras 24 h de reacción, el compuesto **7h** se formó con un 15% de rendimiento. A la misma temperatura y aumentando la concentración de la base al 40%, se produjo la doble alquilación del TosMIC. Por último, el empleo de una disolución de NaOH al 40% a 0°C condujo únicamente a la formación del producto TosMIC monosustituido **7h** con un 95 % de rendimiento.

A continuación, se realizó la alquilación de **7h** con yoduro de etilo empleando nuevamente condiciones de transferencia de fase, obteniendo el compuesto **7c** en un

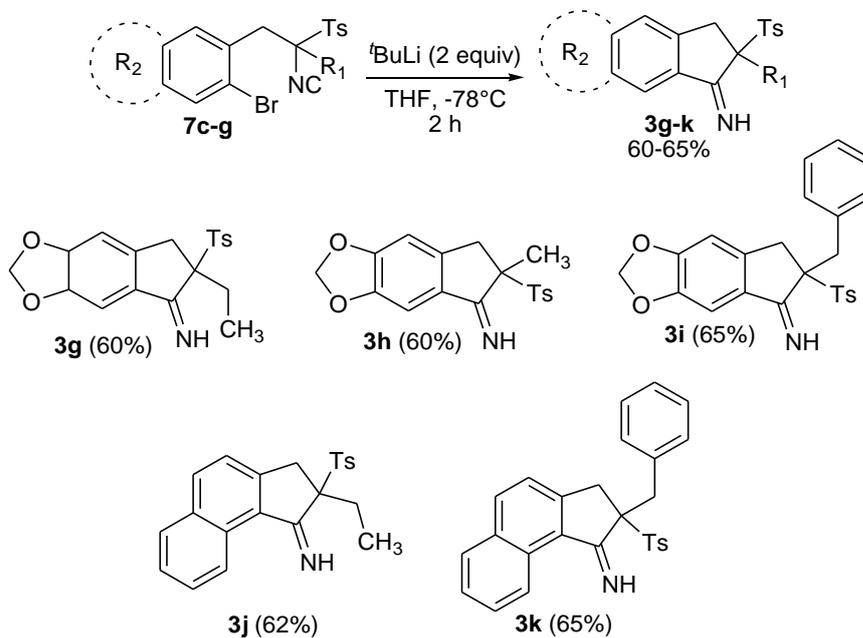
80% de rendimiento. Por ello, se intentó realizar estos dos pasos en un solo proceso “one pot”, lo que se consiguió una vez optimizadas las condiciones de reacción. Así, se encontró que el TosMIC era capaz de reaccionar sucesivamente con dos haluros de alquilo diferentes en un único medio de reacción [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ (40%)], utilizando TBAI como catalizador (Tabla 3.6). Esta doble reacción por transferencia de fase se realizó con una primera adición de un equivalente del bromuro de 2-bromobencilo sobre TosMIC a 0°C y luego con una segunda adición del haluro de alquilo (R_1X), a diferentes temperaturas, para formar los correspondientes isonitrilos **7c-g** con altos rendimientos.

Tabla 3.6: Formación de los isonitrilos **7c-g**



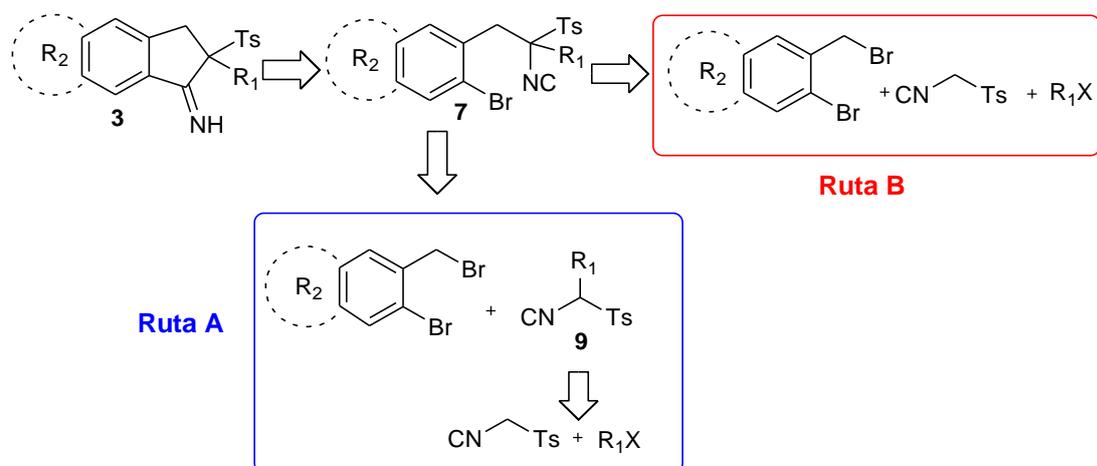
R₁	R₂	Temperatura 2a adición	Tiempo	Rdt (%) 7
Me		t.a.	24 h	96 (7e)
Et	OCH ₂ O	t.a.	24 h	80 (7c)
Bn		0°C	1 h	75 (7d)
Et	(CH ₂) ₄	t.a.	24 h	83 (7f)
Bn		0°C	1 h	70 (7g)

Con posterioridad, el consiguiente tratamiento de los isonitrilos aislados **7c-g** con dos equivalentes de ^tBuLi en THF durante 2 h a -78°C proporcionó los correspondientes 2-iminoindanos **3g-k** con buenos rendimientos (Esquema 3.20).



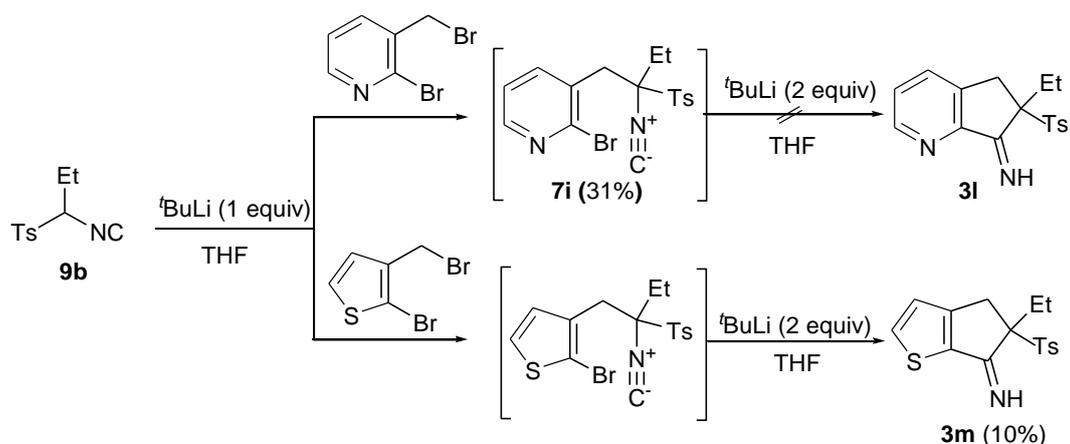
Esquema 3.20

De esta forma, la síntesis de los 2-iminoindanos **3** se puede realizar a través de dos rutas diferentes, dependiendo de los derivados de bromuro de 2-bromobencilo se utilicen como precursores (Esquema 3.21).



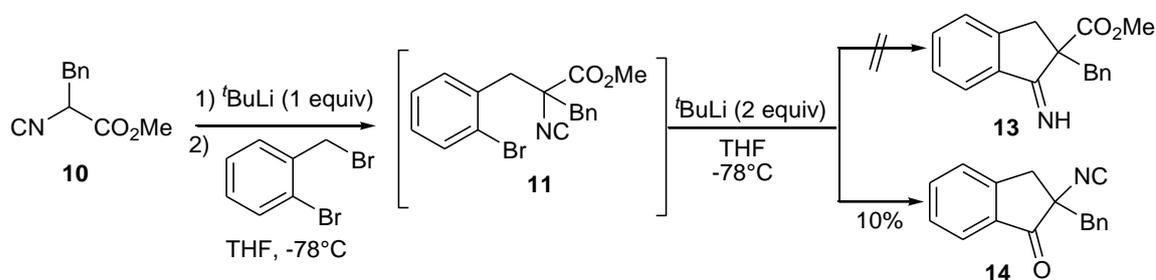
Esquema 3.21

También se ensayó esta metodología con derivados de heterociclos como la piridina y el tiofeno. Así, se intentó la síntesis de los compuestos **3l** y **3m** a partir del isonitrilo **9b** en presencia de $tBuLi$. Sin embargo, las reacciones no dieron ningún resultado satisfactorio. En la reacción con 2-bromo-3-(bromometil)piridina pudimos observar únicamente la formación del intermedio **7i** sin que se produjera el correspondiente derivado de 2-iminoindano **3l**. Desafortunadamente en ninguna de las condiciones ensayadas, variando nuevamente la temperatura y la concentración de base, se obtuvo el compuesto **3l**. Únicamente se recuperó el intermedio **7i** con un 31% de rendimiento. En el caso de la reacción con 2-bromo-3-(bromometil)tiofeno se consiguió aislar el producto **3m** pero con un rendimiento muy bajo (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

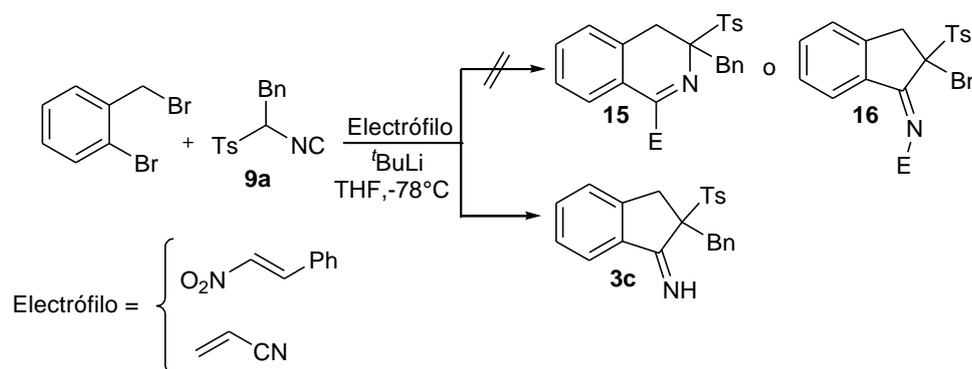
Simultáneamente se llevó a cabo un estudio de la generalidad del proceso de formación de 2-iminoindano con los derivados de isocianoacetato. El estudio se empezó con el compuesto **10**, que se hizo reaccionar con el bromuro de 2-bromobencilo en las mismas condiciones descritas con los derivados de TosMIC. Sin embargo, no se consiguió aislar el producto **13**. En cambio, la posición metalada reaccionó con el éster etílico formándose la 2,3-dihidro-1*H*-indenona **14** con un 10% de rendimiento (Esquema 3.23).



Esquema 3.23

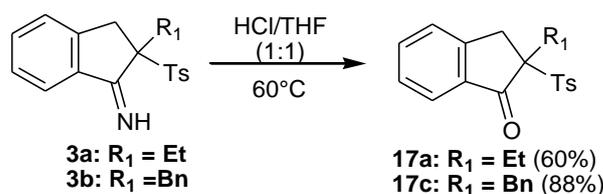
Por otro lado, también nos planteamos la posibilidad de atrapar las isoquinolinas formadas como intermedios en la reacción en cascada (Esquema 3.16) añadiendo en el medio de reacción un electrófilo, de tal forma que la isoquinolina metalada **IV** en

dicho esquema reaccionaría con el electrófilo y proporcionaría la dihidroisoquinolina C1 sustituida **15**. También cabía la posibilidad de que la reacción en cascada se completase y fuese, en este caso, el nitrógeno del 2-iminoindano el que atacase al electrófilo formando un compuesto tipo **16**, aunque esta posibilidad parecía menos probable. Para los primeros ensayos de esta nueva aproximación sintética, se empleó el α -bencil TosMIC **9a** y como electrófilos 1-((*E*)-2-nitrovinil)benceno y acrilonitrilo. Sin embargo, las reacciones no produjeron los resultados esperados y solamente se observó la formación del compuesto **3c** (Esquema 3.24).



Esquema 3.24

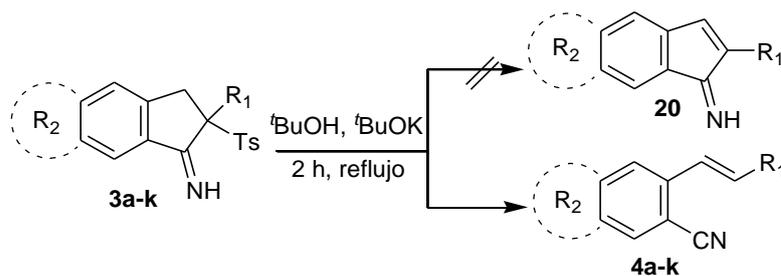
Una vez sintetizados los derivados de 2-iminoindano **3**, se procedió a estudiar algunos aspectos de su reactividad. La primera reacción ensayada fue la hidrólisis de la imina mediante tratamiento con ácido clorhídrico. Los ensayos de hidrólisis se llevaron a cabo a partir de los compuestos **3a** y **3c** y condujeron a la formación de las cetonas **17a** y **17c** con buenos rendimientos. (Esquema 3.25).



Esquema 3.25

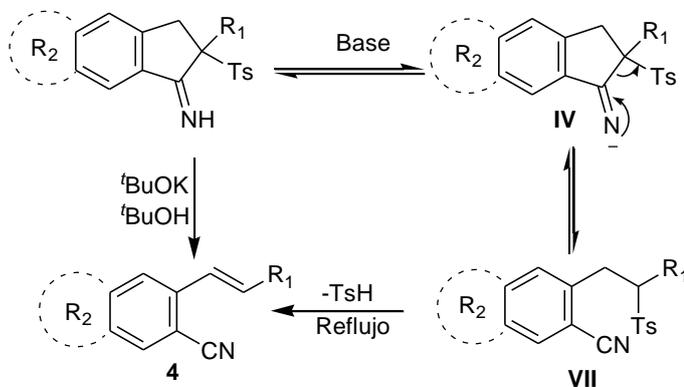
Síntesis de 2-vinilbenzonitrilos a partir de 2-iminoindano

Teniendo en cuenta los trabajos de Metz y *col.*,¹⁰⁷ nos planteamos la posibilidad proceder a la 1,2-eliminación de ácido *p*-toluensulfínico en los compuestos **3** empleando condiciones básicas. Empleando ^tBuOK en ^tBuOH a reflujo sorprendentemente, no se obtuvo el compuesto esperado **20**, sino un compuesto de estructura **4** que aparece reflejado en el esquema 3.26.



Esquema 3.26

La formación del 2-vinilbenzonitrilo **4** se postula que debe tener lugar a través del siguiente mecanismo (Esquema 3.27): reacción con la base del NH imínico, formación del ciano compuesto con apertura del anillo y eliminación del ácido *p*-toluenosulfínico.



Esquema 3.27

¹⁰⁷ Metz, P.; Fleischer, M.; Fröhlich, R. *Tetrahedron*, 1995, 51, 711–732.

Este resultado fue de interés ya que implicaba la posibilidad de desarrollar un método de formación de benzonitrilos¹⁰⁸ alternativo a los descritos en la bibliografía.^{109,110}

Tradicionalmente, los grupos ciano se han introducido a través de las reacciones de Sandmeyer¹⁰⁹ o Rosenmund-von Braun¹¹⁰ que requieren cantidades estequiométricas de Cu o altas temperaturas. Más recientemente, estos métodos se han sustituido por reacciones de cianación de haluros de arilo con cianuros metálicos o por cianación electrofílica de nucleófilos de arilo, catalizadas por metales de transición.¹¹¹ Sin embargo, estos métodos tienen dos problemas principales: la alta afinidad del cianuro hacia los catalizadores metálicos utilizados (Pd, Ni, Cu), con la consecuente desactivación del catalizador, y el uso de un exceso de reactivos de cianuro, cuya toxicidad ya fue reconocida en el trabajo original del grupo de Takagi en 1970.¹¹² En este contexto, nuestra metodología puede constituir una alternativa válida en la síntesis de algunos derivados de benzonitrilo.

El tratamiento de los iminoindanos tipo **3** con ^tBuOK en ^tBuOH produjo la formación de los isómeros *E* de los correspondientes 2-vinilbenzonitrilos como únicos productos de la reacción y con muy buenos rendimientos. En los casos de los iminoindanos obtenidos de la reacción entre el derivado α -bencil TosMIC **9a** y el derivado de bromuro de 2-bromobencilo se formó una mezcla 1:2 de dos productos: el esperado 2-(3-fenilprop-1-en-1-il)benzonitrilo y el cinnamilbenzonitrilo. Un resultado similar se produjo con los correspondientes iminoindanos que se obtuvieron utilizando 5-bromo-6-(bromometil)-1,3-benzodioxol y 1-bromo-2-(bromometil)naftaleno (Esquema 3.28).¹⁰⁵

¹⁰⁸ (a) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049–5067. (b) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, F.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917.

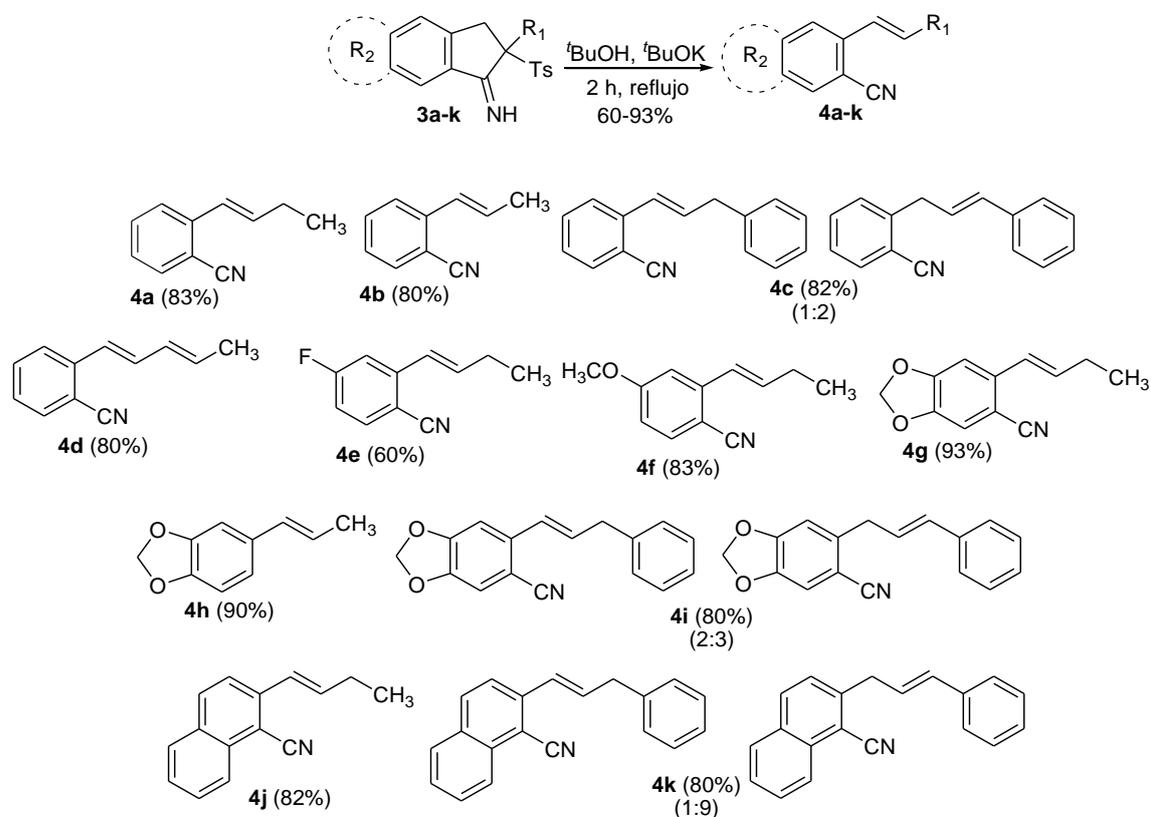
¹⁰⁹ (a) Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792. (b) Sandmeyer, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633–1635. *C. Chem. Rev.* 1988, *88*, 765–792.

¹¹⁰ (a). Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433–1456. (b) Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *2*, 1746–1749.

¹¹¹ (a) Magano J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2177–2250. (b) Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4725–4728.

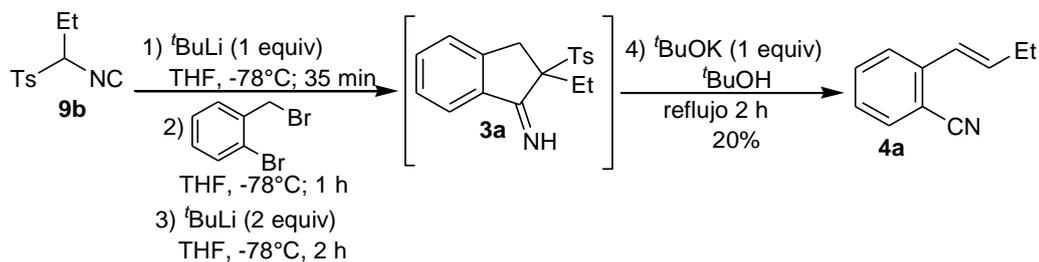
¹¹² Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Ohno, A.; Oka, S.; Hayama, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3177–3180.

¹⁰⁵ Coppola, A.; Sánchez-Alonso, P.; Sucunza, D.; Burgos, C.; Alajarin, R.; Alvarez-Builla, J.; Mosquera, M. E.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3388–3391.



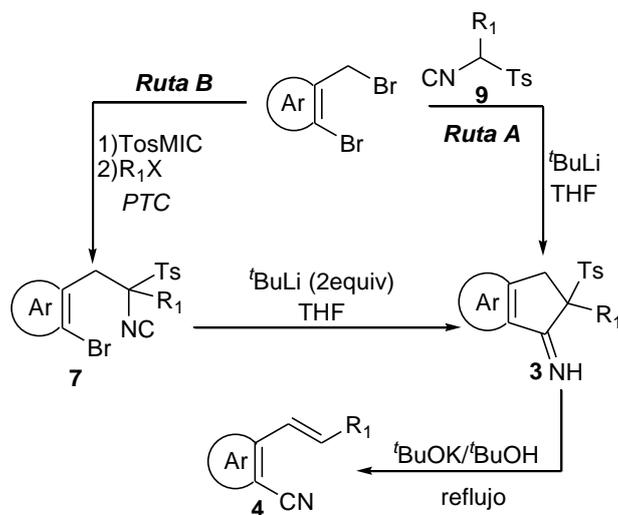
Esquema 3.28

Por último, con el propósito de mejorar esta nueva metodología de obtención de nitrilos aromáticos, intentamos llevar a cabo el proceso desde los derivados α -alquilado de TosMIC tipo **9** hasta los nitrilos tipo **4** en un solo paso de reacción. Para ello, se trataron el derivado α -alquilado del TosMIC **9b** y el bromuro de 2-bromobencilo con $t\text{BuLi}$ y seguidamente se añadió al medio de reacción diferentes cantidades de $t\text{BuOH}$ a -78°C , para calentar posteriormente la mezcla a refluxo. Sin embargo, en estas condiciones el 2-vinilbenzonitrilo deseado **4a** se obtuvo con un rendimiento de tan solo un 20% (Esquema 3.29).



Esquema 3.29

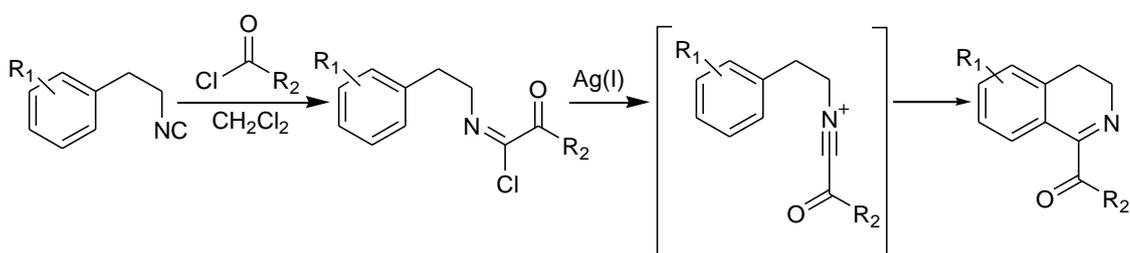
En conclusión, los derivados de TosMIC dialquilados, siendo uno de los grupos alquilo un 2-bromoarilmétilo, en presencia de bases de litio sufren una reacción en cascada que involucra una reacción de heterociclación en la que se forma un intermedio metalado de dihidroisoquinolina que, en el propio medio de reacción, evoluciona para formar iminoindanos. Estos, a su vez, reaccionan en presencia de $t\text{BuOK}/t\text{BuOH}$ para dar nitrilos aromáticos con apertura del ciclo pentagonal. El proceso global puede contemplarse como un proceso de cianación remota de haloarenos, que proporciona alquenilnitrilos aromáticos con buenos rendimientos (Esquema 3.30).



Esquema 3.30

3.2 HETEROCICLACIÓN DE DERIVADOS DE TOSMIC: SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

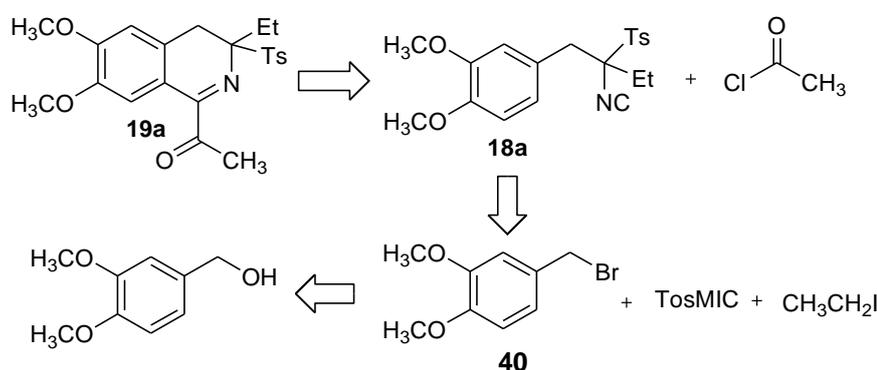
Con el objetivo inicial planteado de encontrar una metodología eficaz para la síntesis de isoquinolinas, decidimos dar otro enfoque a nuestra investigación tomando como modelo un trabajo publicado recientemente en el que se describe que los isonitrilos pueden reaccionar con haluros de acilo para proporcionar haluros de α -cetoimidoilo que, posteriormente, se coordinan con Ag(I) y sufren reacciones de ciclación intramolecular para proporcionar 1-acil-3,4-dihidroisoquinolinas con rendimientos moderados.²⁰



Esquema 3.31

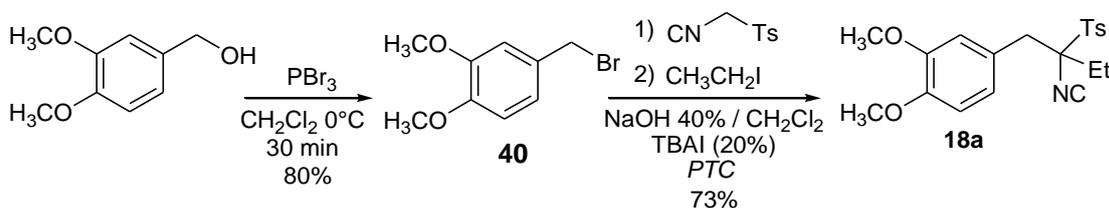
Teniendo en cuenta estos precedentes, se realizaron una serie de experimentos iniciales sobre el compuesto **18a** en el que el fenilo se encuentra altamente activado para la reacción con electrófilos empleando las condiciones citadas en la bibliografía con el objetivo de preparar la isoquinolina **19a** (Esquema 3.32).

²⁰ Lygin, A. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094–9124.



Esquema 3.32

Siguiendo el esquema retrosintético planteado, en primer lugar se procedió a la síntesis del isonitrilo **18a** empleando condiciones de transferencia de fase (PTC). Para ello, se empleó una disolución de hidróxido sódico al 40% como medio básico y como halogenuros de alquilo el bromuro de 3,4-dimetoxibencilo, previamente obtenido desde el alcohol por tratamiento con PBr_3 ,¹¹³ y yodoetano. De esta manera, se obtuvo **18a** con un 73% de rendimiento tras 24 h de agitación (Esquema 3.33).

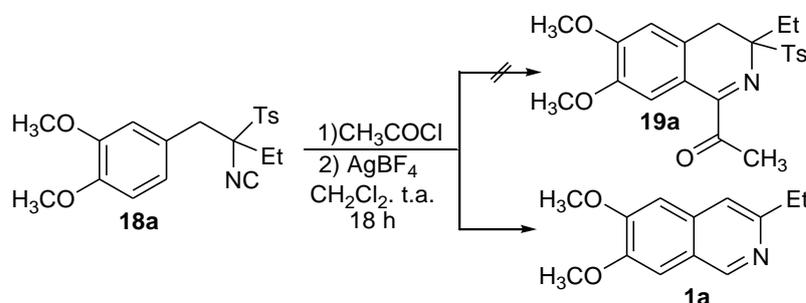


Esquema 3.33

Una vez obtenido el compuesto **18a**, se procedió a ensayar la reacción de formación de la correspondiente clorimina mediante tratamiento con cloruro de acetilo. Posteriormente, en el mismo medio de reacción, se añadieron dos equivalentes de AgBF_4 para promover la reacción de ciclación intramolecular que esperábamos que condujese a la formación de la isoquinolina **19a**. Sin embargo, en

¹¹³ Feng, L.; L, K.; Liu, M.; Wang, S.; Zhao, J.; You, X.; Li, S.; Cao, J.; Guo, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 125–136.

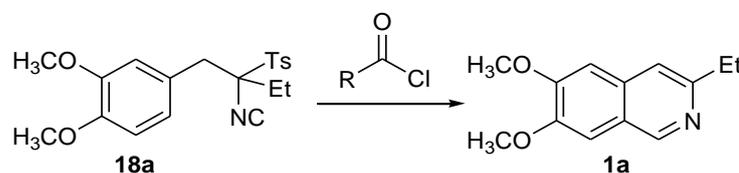
estas condiciones, no se formó el compuesto esperado sino la isoquinolina **1a** (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

A la vista de este resultado, se probó la reacción empleando únicamente cloruro de acetilo, observándose la formación de la isoquinolina **1a** con un 31% de rendimiento. Por tanto, se confirmó la heterociclación del isonitrilo **18a** tiene lugar sin la presencia de la sal de plata. El mismo resultado se obtuvo utilizando ^tBuCOCl en diferentes disolventes (Tabla 3.7).

Tabla 3.7: Ensayos de formación de **1a** con cloruros de ácidos



Ensayo	Cloruro de ácido	Equivalentes	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%) 1a
1	CH ₃ COCl	1	CH ₂ Cl ₂	18 h	31
2	^t BuCOCl	1	CH ₂ Cl ₂	24 h	40
3	^t BuCOCl	1	THF	48 h	36
4	^t BuCOCl	1	CH ₃ CN	48 h	35

Como se puede observar en esta tabla, al emplear un equivalente de $t\text{BuCOCl}$ en CH_2Cl_2 la reacción proporcionó la isoquinolina **1a** con un 40% de rendimiento. Mientras, en THF o en CH_3CN las reacciones transcurrían con tiempos más prolongados y con rendimientos inferiores. Por lo tanto, se obtuvieron las mejores condiciones de reacción para la formación de la isoquinolina **1a** utilizando $t\text{BuCOCl}$ en CH_2Cl_2 como disolvente.

Es de destacar que, en todas las condiciones ensayadas, el único producto encontrado fue la isoquinolina **1a**, a pesar de existir dos posiciones posibles para la reacción de sustitución electrófila aromática, las posiciones *orto* (C3) y *para* (C5) respecto al grupo metoxi (Figura 3.7)

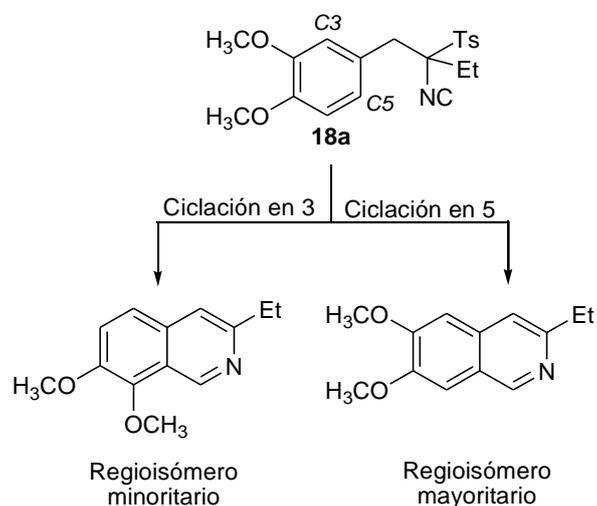
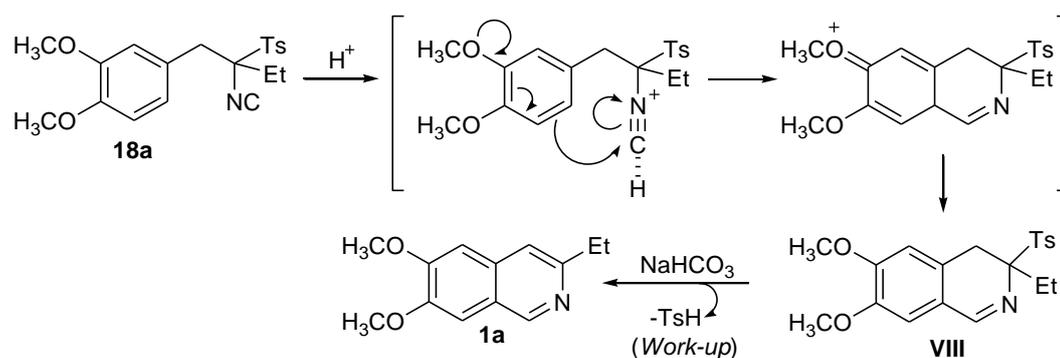


Figura 3.7

Estos resultados se explican asumiendo que la isoquinolina **1a** se forma mediante un mecanismo de heterociclación diferente al planteado inicialmente. Según nuestra nueva hipótesis, la ciclación se produciría mediante una catálisis ácida, que provendría de una pequeña cantidad de cloruro de hidrogeno procedente de los cloruros de ácido utilizados. Así, un protón se coordinaría con el carbono del isonitrilo y favorecería el proceso de ciclación intramolecular mediante un mecanismo de sustitución electrófila aromática, con el que se obtendría la

isoquinolina **VIII**.¹¹⁴ Posteriormente, al añadir a la mezcla de reacción una disolución saturada de NaHCO_3 como medio acuoso básico, tendría lugar la eliminación del ácido *p*-toluensulfínico, obteniéndose la isoquinolina **1a** (Esquema 3.35).



Esquema 3.35

El mecanismo propuesto se vio confirmado mediante el empleo de cantidades catalíticas de diferentes ácidos de Brønsted y de Lewis que reaccionaron de la misma forma y provocaron la ciclación intramolecular de **18a** para dar la isoquinolina **1a**. Todos los ensayos se realizaron a temperatura ambiente y utilizando CH_2Cl_2 anhidro como disolvente (Tabla 3.8).

¹¹⁴ Tobisu, M.; Yamaguchi, S.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3351–3353.

Tabla 3.8: Utilización de ácidos de Brønsted y de Lewis para la síntesis de **1a**

Ensayo	Ácido	Equivalentes	Tiempo	Rendimiento (%) 1a
1	CF ₃ SO ₃ H	0.1	24 h	25
2	CF ₃ CO ₂ H	0.1	18 h	73
3	AlEt ₂ Cl	0.1	48 h	0*
4	AlEt ₂ Cl	0.3	48 h	0*
5	AlEt ₂ Cl	1	18 h	0*
6	Yt(OTf) ₃	0.3	48 h	69
7	AlCl ₃	0.1	18 h	22*
8	AlCl ₃	0.3	18 h	69

*Recuperación del material de partida **18a**

Como se puede observar en esta tabla, cuando empleamos CF₃SO₃H al 10% la isoquinolina **1a** se formó con un 25% de rendimiento, mientras que utilizando CF₃CO₂H al 10% la reacción transcurrió con un 73% de rendimiento. Posteriormente, se llevaron a cabo diferentes ensayos empleando ácidos de Lewis. En ellos se observó que, mientras todos los ensayos realizados con AlEt₂Cl condujeron a la recuperación total del producto de partida **18a**, al utilizar Yt(OTf)₃ al 30% se formaba **1a** con un 69% de rendimiento tras 48 h de reacción. También se obtuvieron buenos resultados con AlCl₃; al añadir este ácido de Lewis al 10% se obtuvo el compuesto **1a** solamente como producto minoritario, recuperando el de partida, pero al aumentar la concentración de catalizador al 30% se formó la isoquinolina **1a** con un 69% de rendimiento tras 18 h de reacción. Por tanto, las mejores condiciones para la síntesis de la isoquinolina **1a** se obtuvieron utilizando CF₃CO₂H al 10% o AlCl₃ al 30% durante 18 h de reacción a temperatura ambiente.

También se intentó llevar a cabo la síntesis de **1a** empleando diferentes metales como catalizadores (Ag, Cu, Au). Sin embargo, en ninguno de estos ensayos, realizados en CH₂Cl₂ anhidro como disolvente y a temperatura ambiente, se produjo reacción alguna y únicamente se recuperó el producto de partida **18a** (Tabla 3.9).

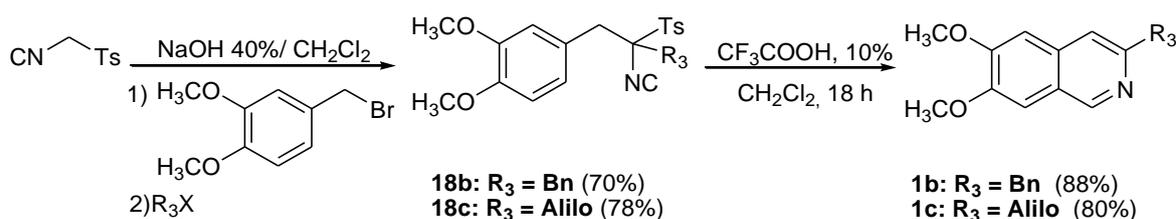
Tabla 3.9: Utilización de catalizadores metálicos para la síntesis de **1a**

Ensayo	Catalizador	Equivalentes	Tiempo	Rendimiento (%) 1a
1	AgBF ₄	0.3	24 h	0*
2	CuI	0.1	24 h	0*
3	[P(Ph) ₃]AuCl	0.1	24 h	0*

*Recuperación del material de partida **18a**

Una vez determinadas las condiciones de reacción adecuadas para la síntesis del compuesto **1a**, se procedió a evaluar la generalidad del proceso de heterociclación empleando una serie de isonitrilos funcionalizados derivados de TosMIC.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo a partir de los compuestos **18b** y **18c**, preparados en condición de transferencia de fase [CH₂Cl₂/NaOH (40%) y TBAI 20%], que se hicieron reaccionar en presencia de CF₃COOH (10%). De esta manera se obtuvieron las isoquinolinas **1b** y **1c** con altos rendimientos (Esquema 3.36).

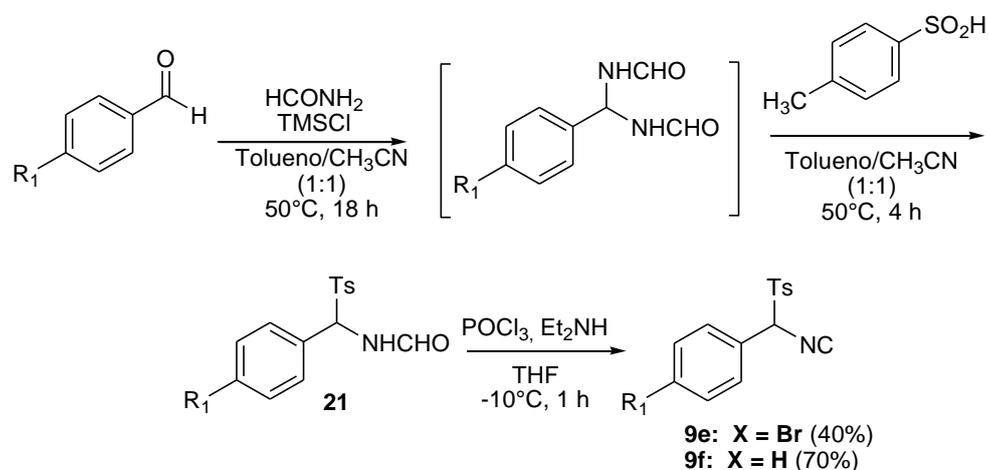


Esquema 3.36

Con el objetivo de introducir un arilo en la posición C3 del núcleo de isoquinolina, se procedió a la síntesis de los isonitrilos de partida **18** con un arilo en posición α del TosMIC. Para la síntesis de estos compuestos no se pudieron aplicar condiciones de transferencia de fase, ya que esta descrito en la bibliografía¹¹⁵ que estas condiciones solo se pueden emplear en la preparación de derivados α -alquilados. Por esta razón tuvimos que plantear la ruta sintética alternativa que se describe a continuación.

¹¹⁵ Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8113–8116

En primer lugar se procedió a la síntesis de los compuestos **9e-f** según las condiciones descritas en la bibliografía.¹¹⁶ El primer paso consiste en la formación de la bisformamida a partir del benzaldehído correspondiente, empleando cloruro de trimetilsilano (TMSCl) como catalizador. A continuación, añadiendo en el medio de reacción ácido *p*-toluensulfónico, se forma *in situ* la tosilformamida **21** que por deshidratación con POCl₃ proporciona el correspondiente derivado α -aril TosMIC (Esquema 3.37).

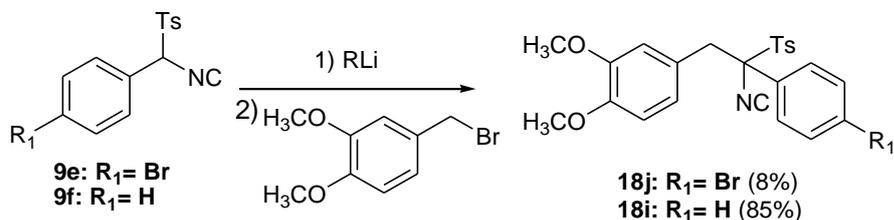


Esquema 3.37

Una vez obtenidos los compuestos **9e-f**, y con la intención de conseguir los isonitrilos de **18j-i**, se procedió a ensayar la reacción de alquilación de estos derivados con 2-(bromometil)-3,4-dimetoxibenceno en presencia de bases organolíticas (Tabla 3.10).

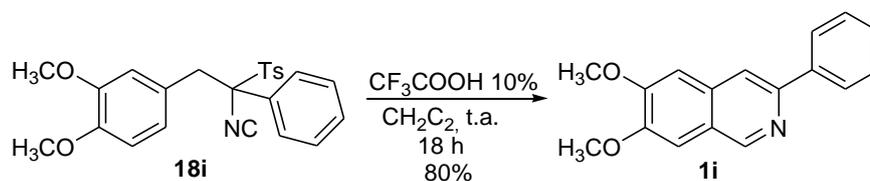
¹¹⁶ Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Syn.* **2000**, *77*, 198–205.

Tabla 3.10: Resultados de la reacción de alquilación de los derivados **9e-f**



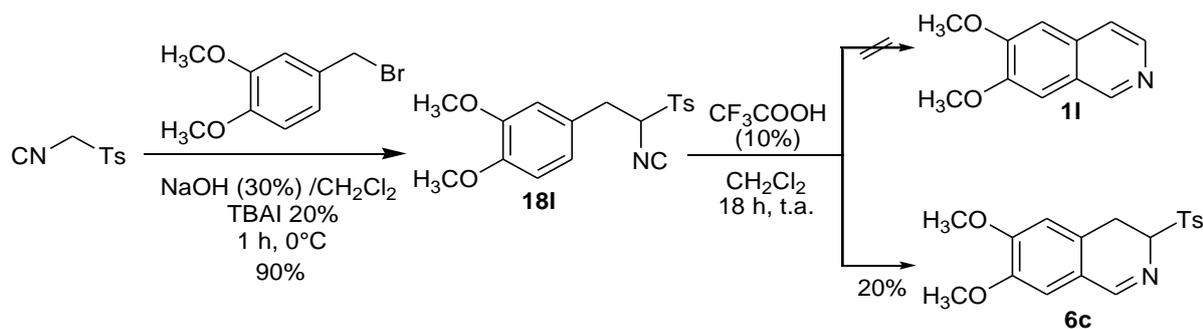
Ensayo	Base	Temperatura	Rdt (%) 18j	Rdt (%) 18i
1	^t BuLi	-78°C	8	30
2	ⁿ BuLi	-78°C	8	85

Los primeros ensayos se efectuaron empleando 1.1 equivalentes de ^tBuLi como base y THF como disolvente. Las reacciones realizadas a -78°C proporcionaron los isonitrilos **18j** y **18i** con un 8% y 30% de rendimiento respectivamente. A la vista de este resultado, se variaron las condiciones de reacción, empleando 1.1 equivalentes de ⁿBuLi a la misma temperatura. Sin embargo, no se obtuvo ninguna mejoría en el rendimiento de la reacción del compuesto **18j**. Este resultado se atribuyó al intercambio halógeno-litio que puede tener lugar en el medio de reacción al emplear una base litiada. Un razonamiento que se apoya con el resultado obtenido con el compuesto **18i**, que no presenta este problema y cuya reacción produjo un 85% de rendimiento. El posterior tratamiento de **18i** con CF₃COOH 10% proporcionó la isoquinolina **1i** con un 80% de rendimiento (Esquema 3.38).



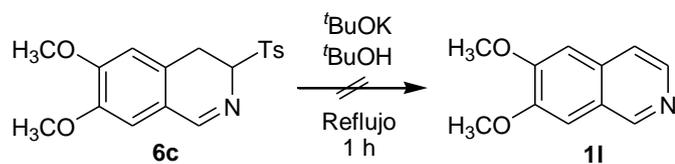
Esquema 3.38

A continuación, y con la intención de obtener derivados de isoquinolina sin sustituyente en la posición C3, se ensayó la reacción de heterociclación del isonitrilo **18i**. Sin embargo, en este caso no se formó el compuesto deseado sino la dihidroisoquinolina **6c**, que se obtuvo en un 20% de rendimiento. Este resultado indica que el sustituyente en la posición C3 de la isoquinolina es indispensable para que se produzca la eliminación del grupo tosilo (Esquema 3.39).



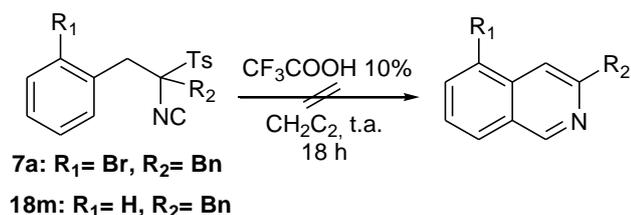
Esquema 3.39

A la vista de este resultado, intentamos la 1,2-eliminación de ácido *p*-toluensulfínico en la isoquinolina **11** mediante tratamiento con ^tBuOK en ^tBuOH a reflujo durante 1 h. Desafortunadamente, al intentar esta reacción no se obtuvo la isoquinolina **11**, sino la descomposición del sustrato de partida (Esquema 3.40).



Esquema 3.40

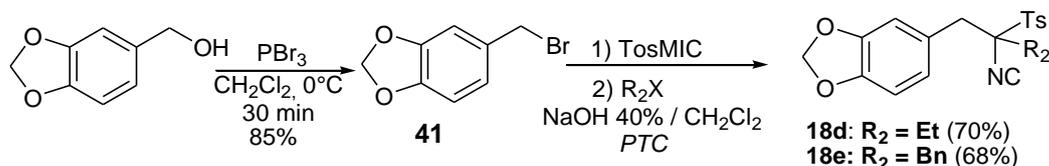
Posteriormente, se realizó un estudio del efecto de los sustituyentes del anillo bencénico en la reactividad de los sustratos de partida en este proceso de heterociclación. Para ello, se ensayaron las reacciones de heterociclación con los isonitrilos **7a** y **18m** ($R_1=H$, $R_2=Bn$). Sin embargo, estas reacciones no dieron buenos resultados, recuperándose únicamente producto de partida. Este resultado prueba que el proceso de heterociclación solo está favorecido por la presencia de grupos electrodonadores en la posición *para* respecto al carbono implicado en la reacción de sustitución electrofílica (Esquema 3.41).



Esquema 3.41

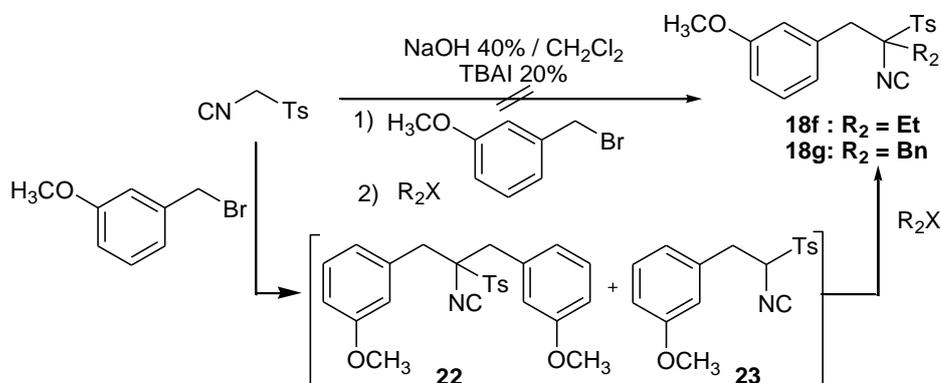
Por esta razón, nuestra investigación se centró en el estudio de derivados bencénicos con sustituyentes electrodonadores, como por ejemplo los derivados de α -piperonil TosMIC **18d-e** y α -3-metoxibencil TosMIC **18f-g**.

Estos isonitrilos **18d-e** se obtuvieron con buenos rendimientos mediante una doble alquilación del TosMIC en condiciones de transferencia de fase [$CH_2Cl_2/NaOH$ (40%), TBAI 20%], para la cual en primer lugar fue necesario sintetizar primero el derivado halogenado 5-(bromometil)-1,3-benzodioxolo a partir del correspondiente alcohol (Esquema 3.42).



Esquema 3.42

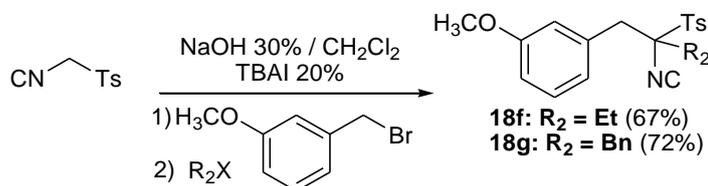
Sin embargo, las síntesis de los isonitrilos **18f** y **18g** resultó más dificultosa ya que en este caso las reacciones de transferencia de fase condujeron a una mezcla de los productos **22** y **23** con una proporción 1:1.2 (determinada por $^1\text{H-RMN}$) (Esquema 3.43).



Esquema 3.43

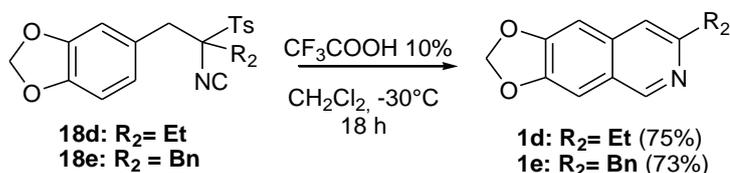
Para minimizar el proceso de dialquilación, se llevó a cabo la reacción disminuyendo la temperatura hasta -10°C . Sin embargo, se siguió obteniendo una mezcla de **22** y **23** con una proporción 1:1. Teniendo en cuenta este resultado, se probó a adicionar el derivado bromado lentamente sobre el TosMIC durante 1 h, empleando una disolución de NaOH al 30% y a una temperatura de -10°C . De esta manera se consiguió evitar el producto de dialquilación **22**, obteniéndose únicamente el compuesto **23**. A continuación, se realizó la alquilación de **23** con el halogenuro alquílico correspondiente empleando las mismas condiciones de transferencia de fase. Esto nos llevó a probar estas dos alquilaciones de TosMIC mediante un único proceso

“one pot” que, de nuevo, transcurrió satisfactoriamente y permitió obtener los isonitrilos **18f** y **18g** con un 67% y 72% de rendimiento respectivamente (Esquema 3.44)



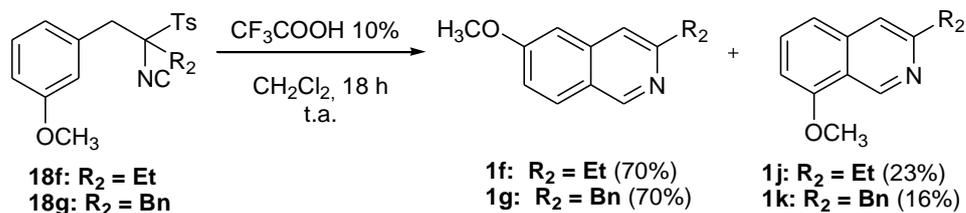
Esquema 3.44

Una vez obtenidos los isonitrilos de partida **18d-g**, se ensayó con ellos la reacción de heterociclación empleando las condiciones optimizadas anteriormente [CF_3COOH 10%, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente]. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados. En el caso de los derivados α -piperonil TosMIC **18d** y **18e**, se formó una mezcla de productos de reacción de difícil separación por cromatografía. Este problema se solventó disminuyendo la temperatura a -30°C , con lo que se pudo controlar selectivamente la reacción hacia la formación de los productos **1d** y **1e**, que se obtuvieron con un rendimiento del 75% y 73% respectivamente (Esquema 3.45).



Esquema 3.45

En el caso de los isonitrilos **18f** y **18g**, se produjo una mezcla de dos productos, procedentes uno del ataque en la posición *orto* y otro de la posición *para* respecto al grupo metoxi, cuando se hicieron reaccionar utilizando las condiciones habituales (Esquema 3.46).



Esquema 3.46

Con intención de obtener selectivamente los regioisómeros mayoritarios **1f** y **1g**, se realizaron diversos ensayos de la reacción de ciclación a diferentes temperaturas. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.11.

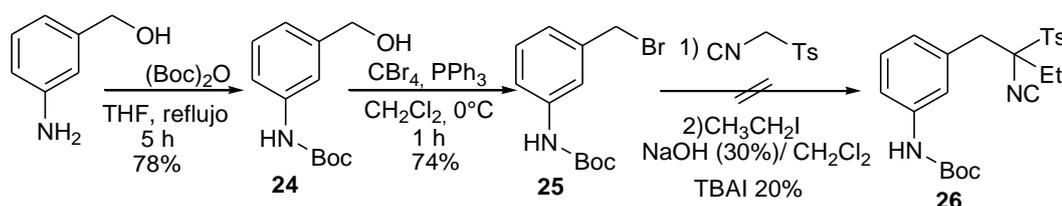
Tabla 3.11: Optimización de la síntesis de las isoquinolinas *1f-k*

Ensayo	R ₂	Temperatura	Rendimiento (%)	
1	Et	-78°C	68 (1f)	6 (1j)
2	Et	-30°C	82 (1f)	8 (1j)
3	Bn	-78°C	68 (1g)	5 (1k)
4	Bn	-30°C	73 (1g)	6 (1k)

Como se puede observar en la tabla, no fue posible controlar totalmente la selectividad de la reacción y obtener un único regioisómero. Sin embargo, las selectividades fueron muy altas, encontrándose como mejores condiciones de reacción una temperatura de -30°C y una duración de 18 h. Con estas condiciones, se obtuvieron las isoquinolinas **1f** y **1g** con altos rendimientos (82% y 73% respectivamente).

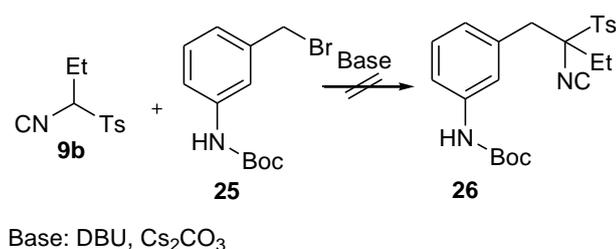
Por último, se trató de ampliar el espectro de compuestos accesibles mediante esta metodología a otro tipo de sustituyentes donadores de electrones en el anillo bencénico. Con este fin, se seleccionó una serie de compuestos derivados del alcohol 3-aminobencílico y se intentó a partir de ellos sintetizar los isonitrilos necesarios para la reacción de ciclación.

Para la síntesis del isonitrilo **26**, en primer lugar se protegió el grupo amino del alcohol 3-aminobencílico con el grupo protector Boc. A continuación, se llevó a cabo la bromación del alcohol obtenido **24** con CBr_4 y PPh_3 , obteniendo la *N*-Boc-3-(bromometil)anilina **25** con un 74% de rendimiento.¹¹⁷ Una vez sintetizado el derivado halogenado, se procedió a realizar la reacción de doble alquilación del TosMIC mediante condiciones de transferencia de fase. Sin embargo, la reacción no propició el isonitrilo deseado, recuperándose solamente productos de descomposición (Esquema 3.47).



Esquema 3.47

A la vista de este resultado, se decidió llevar a cabo la síntesis del isonitrilo **26** empleando otras condiciones de reacción diferentes. Para ello, decidimos emplear el α -etil TosMIC **9b** como sustrato de partida y DBU o Cs_2CO_3 como bases. Sin embargo, las reacciones tampoco dieron en este caso un resultado satisfactorio, obteniéndose una mezcla compleja de productos que no se han podido identificar (Esquema 3.48).

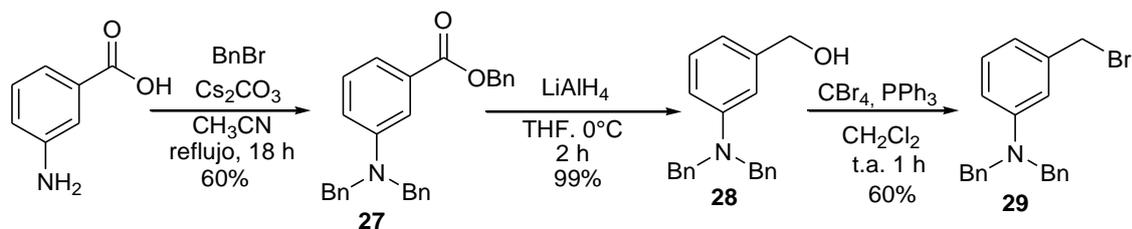


Esquema 3.48

¹¹⁷ Brown, F. J.; Bernstein, P. R.; Cronk, L. A.; Dosset, D. L.; Hebbel, K. C.; Maduskuie, T. P. Jr.; Shapiro, H. S.; Vacek, E. P.; Yee, Y. K.; Willard, R.D.; Krell, R.D.; Snyder, D.V. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 807–826.

Estos resultados negativos se atribuyeron al hecho de que la base podría reaccionar con el protón ácido del grupo amida del compuesto **25**, formándose una nueva especie nucleófila que reaccionaría con otra molécula del derivado halogenado dando lugar a la formación de polímeros. Para evitar este problema, se intentó preparar un halogenuro de partida en el que el nitrógeno estuviese doblemente sustituido. Inicialmente, se pensó en el alcohol 3-(dimetilamino)benílico como precursor. Sin embargo, las reacciones de bromación de este compuesto no tuvieron ningún éxito, obteniéndose únicamente productos de descomposición.

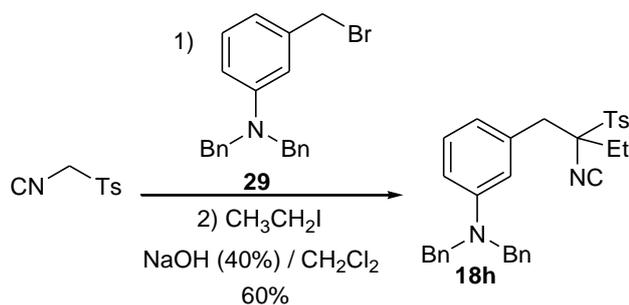
A la vista de las dificultades encontradas, decidimos utilizar como sustrato de partida el halogenuro de alquilo **29**, cuya síntesis se describe en bibliografía¹¹⁸. De esta forma, la preparación de **29** se llevó a cabo a partir del ácido 3-aminobenzoico y se consiguió con un rendimiento del 60% (Esquema 3.49).



Esquema 3.49

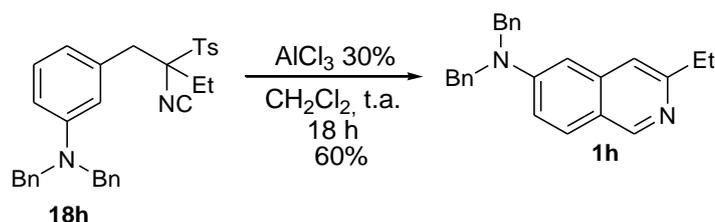
Una vez sintetizado el compuesto **29**, se realizó la reacción de doble alquilación del TosMIC aplicando las condiciones de transferencia de fase anteriormente descritas [NaOH (40%) / CH_2Cl_2 , TBAI 20%], obteniendo el isonitrilo **18h** en un 60% de rendimiento (Esquema 3.50).

¹¹⁸ Fournier, D.; Poirer, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4227–4237.



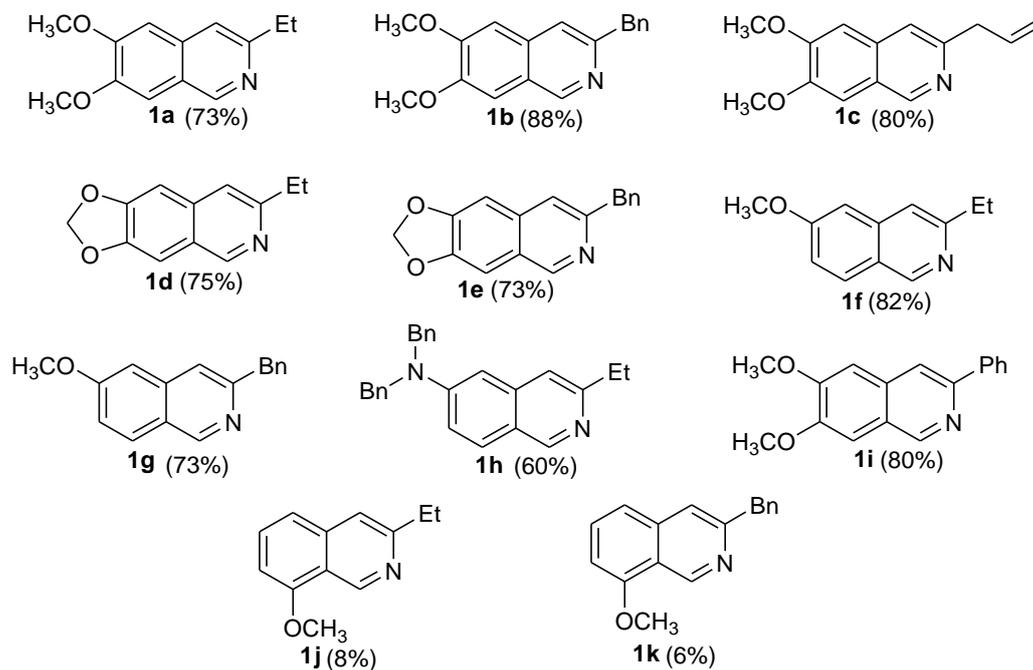
Esquema 3.50

Seguidamente, se intentó llevar a cabo la reacción de formación de la isoquinolina **1h** empleando CF_3COOH 10%. Sin embargo, el uso de este ácido de Brønsted condujo en esta ocasión a una mezcla compleja de productos de difícil identificación. Debido a ello, la reacción de ciclación se realizó empleando AlCl_3 (30%), lo que proporcionó la isoquinolina **1h** como único regioisómero de la reacción con un 60% de rendimiento (Esquema 3.51).



Esquema 3.51

En conclusión, la reacción de derivados α -bencil TosMIC en presencia de cantidades catalíticas de ácido produce una reacción de heterociclación que proporciona las isoquinolinas **1a-h** con buenos rendimientos. Este proceso tiene lugar a través de una sustitución electrófila aromática, por lo cual resulta favorecida por sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático.



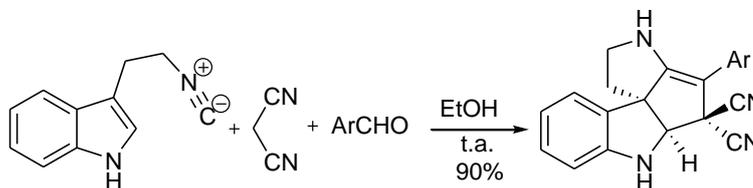
Esquema 3.52

Síntesis de isoquinolinas sustituidas en la posición C1

El desarrollo de una nueva metodología para la formación de isoquinolinas sustituidas empelando derivados de α -bencil TosMIC fue el objetivo principal de esta Tesis. Sin embargo, con la metodología descrita anteriormente solo es posible obtener isoquinolinas sustituidas en la posición C3 del anillo heteroaromático. Con el fin de diseñar una nueva aproximación hacia la síntesis de isoquinolinas 1-sustituidas, planteamos la posibilidad de formar este tipo de compuestos mediante una variación de nuestra estrategia sintética. Ésta consistiría en la adición de un electrófilo en el medio de reacción con la intención de aprovechar la capacidad de los isonitrilos de reaccionar con electrófilos al mismo tiempo que ellos sufren el ataque de nucleófilos. Recientemente, en la bibliografía se han descrito reacciones muy similares. Por ejemplo el grupo de Ji¹¹⁹ ha desarrollado una nueva síntesis multicomponente para la

¹¹⁹ Wang, X.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1954–1957.

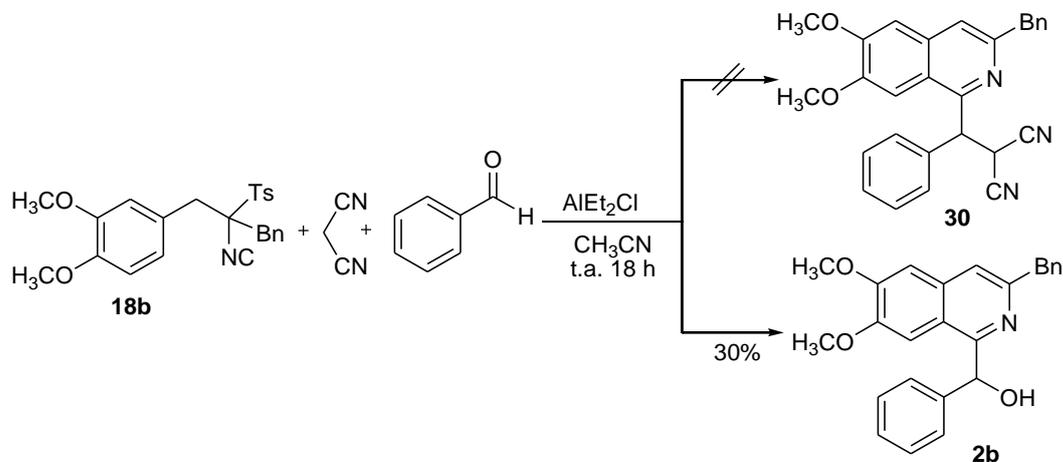
formación de varias espiroindolinas policíclicas a partir de 2-isocianoetilindol, distintos aldehídos aromáticos y malononitrilo.



Esquema 3.53

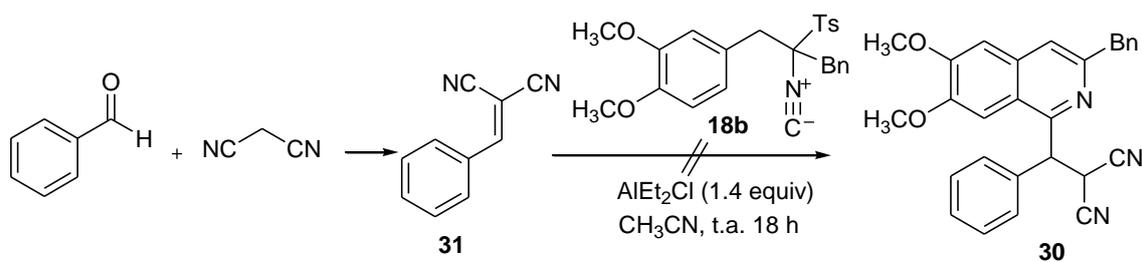
Teniendo en cuenta este antecedente, planteamos la posibilidad de obtener la isoquinolina 1-sustituida **30** a partir del isonitrilo **18b**, empleando condiciones similares citadas en la bibliografía.¹¹⁹ De esta manera, una disolución de malononitrilo, benzaldehído y el isonitrilo **18b** en etanol se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 h pero, por ¹H-RMN, observamos únicamente productos de partida. El mismo resultado obtuvimos empleando como disolvente CH₃CN anhidro, por lo que se decidió emplear un ácido de Lewis para favorecer el proceso de ciclación. Se eligió AlEt₂Cl ya que había dado muy buenos resultados en reacciones similares.¹²⁰ Sin embargo, al realizarse esta reacción se aisló la isoquinolina **2b** con un 30% de rendimiento en un lugar de la isoquinolina esperada **30**. Este resultado se atribuyó al hecho que, en estas condiciones, no se hubiera producido la reacción de condensación de Knoevenagel entre el malononitrilo y benzaldehído (Esquema 3.54).

¹²⁰ Asselin, S. M.; Winkler, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3975–3977.



Esquema 3.54

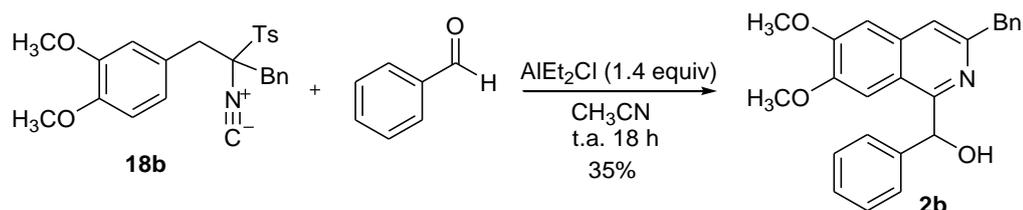
Teniendo en consideración este resultado, decidimos repetir el ensayo de formación de la isoquinolina **30**, sintetizando previamente el bencilidenmalononitrilo **31** por condensación de Knoevenagel. La síntesis del compuesto **31** se llevó a cabo a partir del malononitrilo y benzaldehído según las condiciones citadas en la bibliografía.¹²¹ Una vez aislado, se añadió el compuesto **31** a una disolución del isonitrilo **18b** en CH_3CN anhidro y luego se le adicionó AlEt_2Cl . La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 18 h. Sin embargo, el resultado también fue negativo, recuperándose únicamente productos de partida.



Esquema 3.55

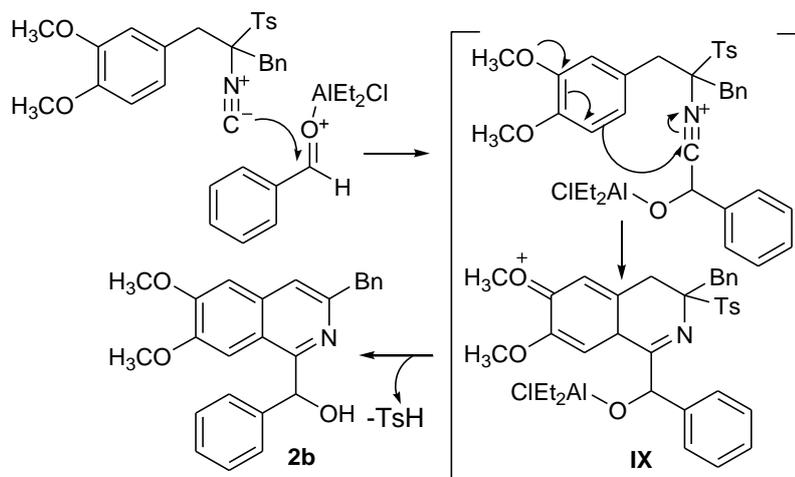
¹²¹ (a) Deb, M. L., Bhuyan, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6453–6456. (b) Vaquero, J. J. *Tesis doctoral*, Universidad de Alcalá, **1981**.

En base a los resultados obtenidos, la formación de la isoquinolina **2b** se atribuyó al hecho que el benzaldehído reaccionara con el isonitrilo **18b** más rápidamente que con el malonitrilo para formar el producto de condensación **31** (Esquema 3.54). Esta hipótesis se vio confirmada por el hecho de que en ausencia del malonitrilo, la reacción transcurrió hacia la formación de la isoquinolina **2b** con un 35% de rendimiento (Esquema 3.56).



El mecanismo que se propone para la formación de la isoquinolina **2b** se detalla en el esquema 3.57.¹²⁰ La formación de la isoquinolina **2b** tiene lugar por un mecanismo muy similar al anteriormente indicado para la formación de la isoquinolina **1a** (Esquema 3.34).

¹²⁰ Asselin, S. M.; Winkler, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3975–3977.



Esquema 3.57

Con el objetivo de mejorar el rendimiento de la reacción de formación de **2b**, se llevaron a cabo varios ensayos en los que se variaron tanto el disolvente como el ácido de Lewis utilizados. (Tabla 3.12).

Tabla 3.12: *Ensayo de optimización del proceso de formación de 2b*

Ensayo	Disolvente	Ácido Lewis (equiv)	Rdt (%) 2b
1	CH ₃ CN	AlEt ₂ Cl (1.4 equiv)	35
2	CH ₃ CN	AlEt ₂ Cl (2.0 equiv)	37
3	THF	AlEt ₂ Cl (1.4 equiv)	0*
4	CH ₂ Cl ₂	AlEt ₂ Cl (2.0 equiv)	80
5	CH ₂ Cl	AlCl ₃ (1.0 equiv)	0**
6	CH ₂ Cl	Yt(OTf) ₃ (1.0 equiv)	0**

*Recuperación del material de partida

Formación de la isoquinolina **1b

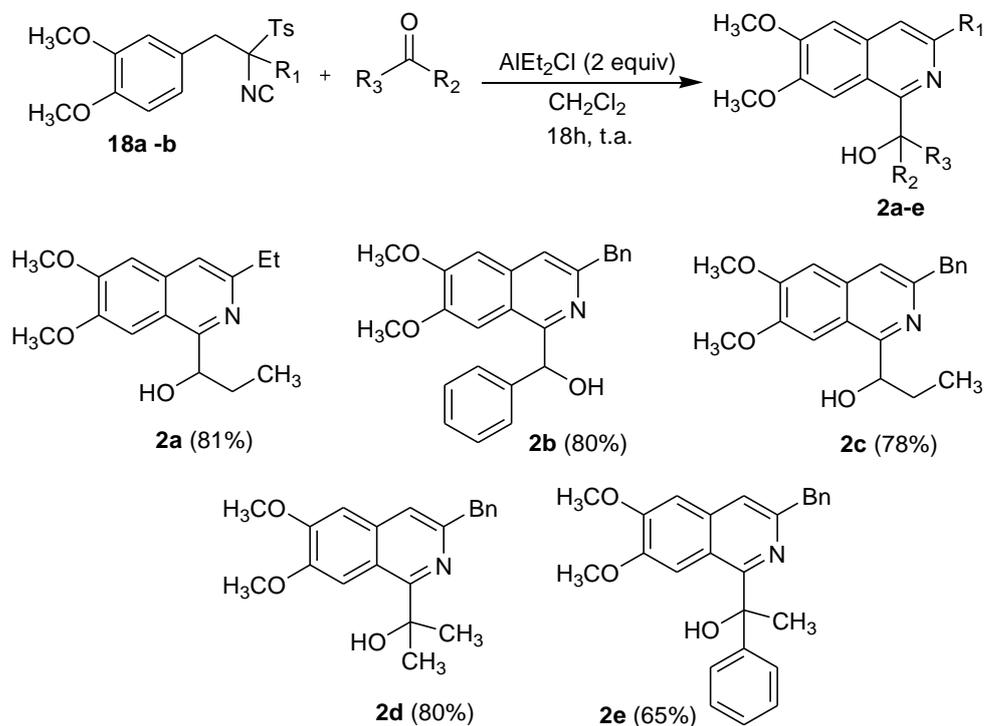
Se observó que, cuando aumentamos el número de equivalente de AlEt₂Cl y utilizamos CH₃CN como disolvente, la reacción transcurrió con un 37% de rendimiento, mientras que en THF se recuperó únicamente producto de partida. Sin

embargo, cambiando el disolvente a CH_2Cl_2 y manteniendo el número de equivalentes de AlEt_2Cl , la reacción proporcionó la isoquinolina **2b** con un 80%. A continuación, se intentó llevar a cabo la síntesis de la isoquinolina **2b** empleando AlCl_3 y $\text{Yt}(\text{OTf})_3$ pero en estos casos se aisló únicamente la isoquinolina **1b**. Por tanto, las mejores condiciones de reacción obtenidas se produjeron al utilizar 2 equivalentes de AlEt_2Cl y CH_2Cl_2 como disolvente.

Una vez optimizada la reacción para la formación de la isoquinolina **2b**, nuestro estudio se centró en intentar ampliar esta metodología al uso de diferentes electrófilos como:

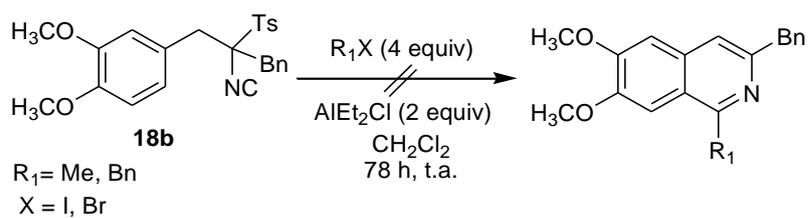
- Aldehídos y cetonas
- Halogenuros de alquilo
- Aceptores de Michael
- *N*-Tosilaziridina
- Epóxidos
- Iminas
- NIS (*N*-yodosuccinimida) y NBS (*N*- bromosuccinimida)

En primer lugar, se ensayaron las reacciones de los isonitrilos **18a** y **18b** ($\text{R}_1 = \text{Et}$ y Bn , respectivamente) con diferentes aldehídos y cetonas. Estas reacciones proporcionaron las isoquinolinas **2a-e** con altos rendimientos (Esquema 3.58).



Esquema 3.58

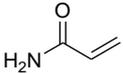
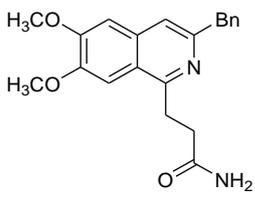
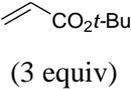
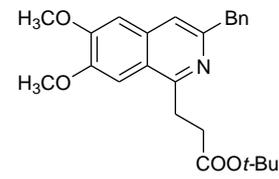
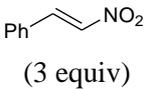
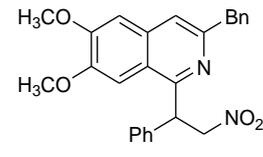
A continuación, se llevaron a cabo ensayos utilizando como electrófilos halogenuros de alquilo, como yodometano y bromuro de bencilo. Sin embargo, las reacciones no produjeron resultados satisfactorios, ni en el caso de aumentar el número de equivalentes del halogenuro de alquilo y el tiempo de reacción. En ambos casos únicamente se recuperó el producto de partida (Esquema 3.59).



Esquema 3.59

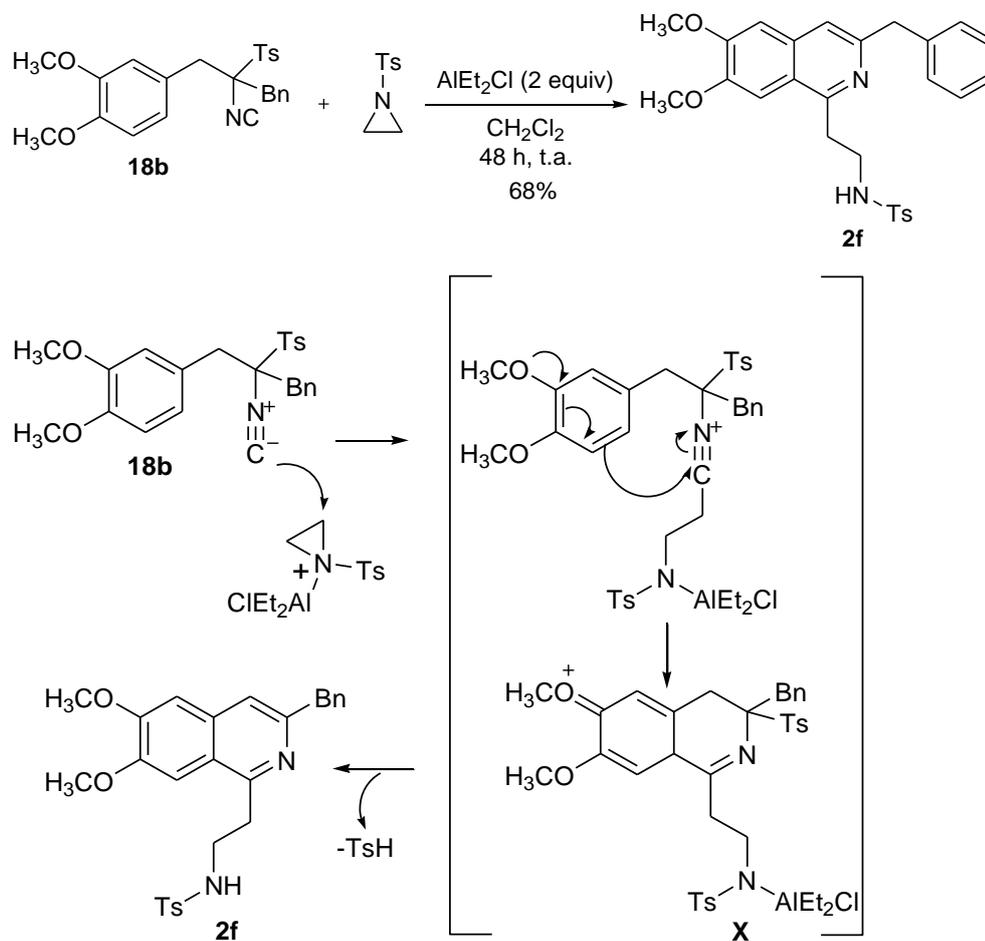
En cuanto al uso de aceptores de Michael, los resultados obtenidos con el compuesto **18b** también fueron negativos. Aumentando el número de equivalentes de AlEt_2Cl y del electrófilo, tampoco conseguimos aislar las isoquinolinas deseadas, recuperándose únicamente el producto de partida (Tabla 3.13).

Tabla 3.13: *Uso de sustratos de Michael en la formación de isoquinolinas 1-sustituidas*

Ensayo	Sustrato	AlEt ₂ Cl (equivalentes)	Tiempo	Producto final esperado*
1		2.5	72 h	
2	(3 equiv)	3	48 h	
3		2.5	48 h	
4	(3 equiv)	3	24 h	
5		2	18 h	
6	(3 equiv)	3	36 h	

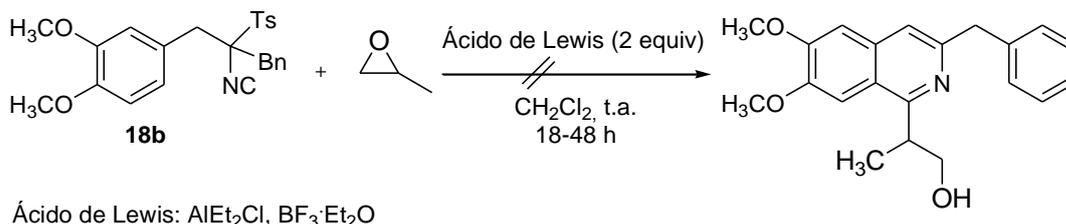
*Recuperación del material de partida **18b**

Mejores resultados se obtuvieron con la reacción de heterociclación del isonitrilo **18b** al utilizar la *N*-tosilaziridina como electrófilo. Para ello, se emplearon las condiciones descritas previamente en el Esquema 3.58, si bien se necesitaron tiempos de reacción más prolongados. De esta forma, tras 48 h de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo la isoquinolina **2f** con un 68% de rendimiento (Esquema 3.60).



Esquema 3.60

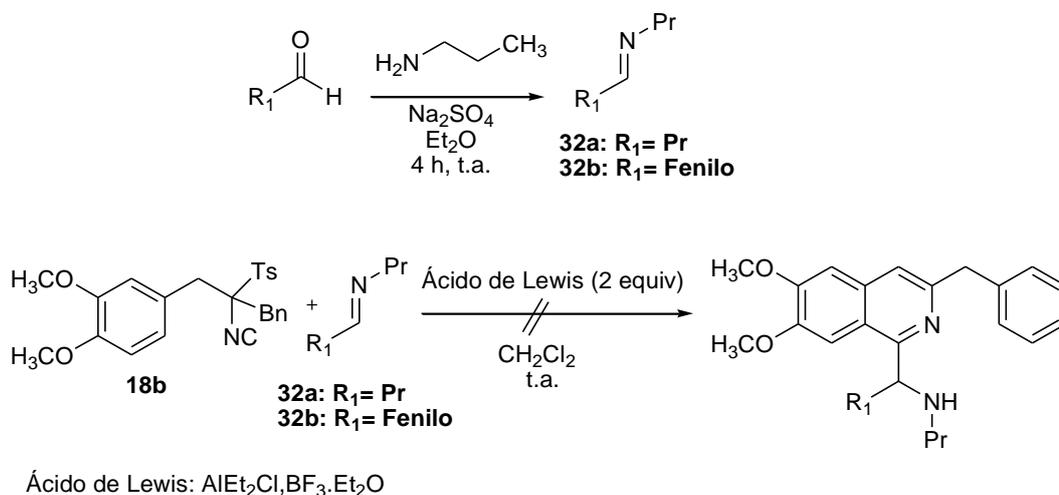
También se llevó a cabo la reacción entre **18b** y óxido de propileno, utilizando AlEt_2Cl como ácido de Lewis. Sin embargo, tras 18 h de reacción observamos únicamente producto de partida. A pesar de aumentar el número de equivalentes del ácido y prolongar los tiempos de reacción obtuvimos el mismo resultado, igual que al sustituir el AlEt_2Cl por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 3.61).



Esquema 3.61

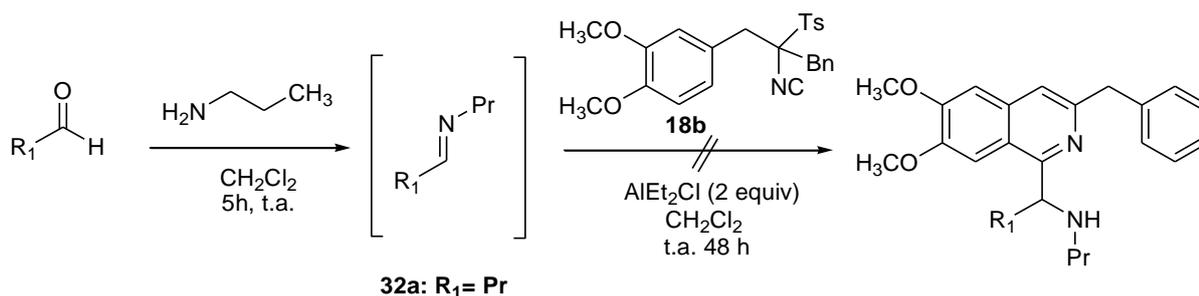
Tampoco se obtuvieron buenos resultados en los ensayos de formación de isoquinolinas del tipo **2** empleando diferentes iminas como electrófilos. Para realizar estos intentos, en primer lugar se prepararon las iminas **32a-b** utilizando las condiciones descritas en la bibliografía,¹²² que consisten en disolver *N*-propilamina y el correspondiente aldehído (benzaldehído o propaldehído) en Et₂O anhidro, utilizando Na₂SO₄ como agente deshidratante. Así, tras 4 h de reacción a temperatura ambiente, se aislaron las iminas **32a** y **32b** con un 70% y un 80% de rendimiento respectivamente. Una vez aisladas, se llevaron a cabo las reacciones de ciclación con el isonitrilo **18b**. Para ello, se añadieron 2 equivalentes de AlEt₂Cl a una disolución de **18b** y la imina correspondiente (2 equivalentes) en CH₂Cl₂ anhidro y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Sin embargo, los resultados fueron negativos, recuperándose en ambos casos el producto de partida **18b**. A la vista de estos resultados, se decidió llevar a cabo la reacción de ciclación empleando BF₃·Et₂O como ácido de Lewis. Sin embargo, tampoco en este caso pudimos aislar las correspondientes isoquinolinas, recuperándose nuevamente el producto de partida (Esquema 3.62).

¹²² Paquin, L.; Bénie, A.; Bekro, Y. A.; Durieu, E.; Meijer, L.; Bazureau, J. P.; Coulibaly, W. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 581–590.



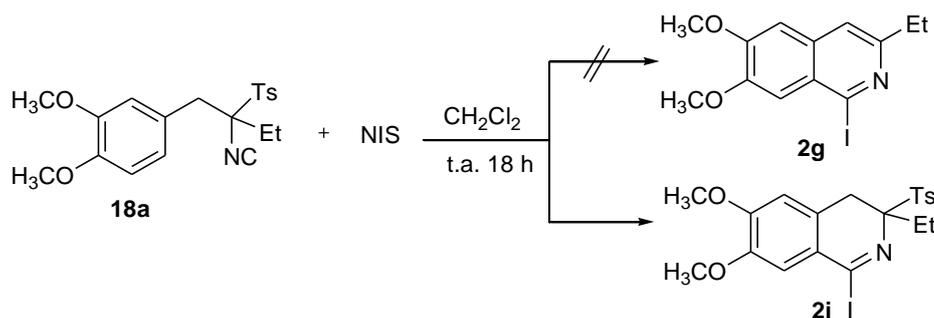
Esquema 3.62

Puesto que los resultados obtenidos fueron infructuosos, nos planteamos la posibilidad de que la reacción de ciclación no se hubiese producido debido a que, debido a su inestabilidad, las iminas se hubiesen hidrolizado antes de reaccionar con el isonitrilo **18b**. Por ello, decidimos llevar a cabo la reacción de formación de estos compuestos y la reacción de ciclación con el isonitrilo **18b** mediante un único proceso “one pot”. Para ello, se realizó en primer lugar la reacción de condensación para la formación de la imina **32a** (R₁=Pr) en CH₂Cl₂ anhidro y utilizando tamiz molecular como agente deshidratante. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 h. Finalizado dicho tiempo, se añadió al medio de reacción una disolución del isonitrilo **18b** en CH₂Cl₂ anhidro y seguidamente se le adicionó AlEt₂Cl. Sin embargo, tras 48 h de reacción seguimos observando por ¹H-RMN únicamente el producto de partida **18b** (Esquema 3.63)



Esquema 3.63

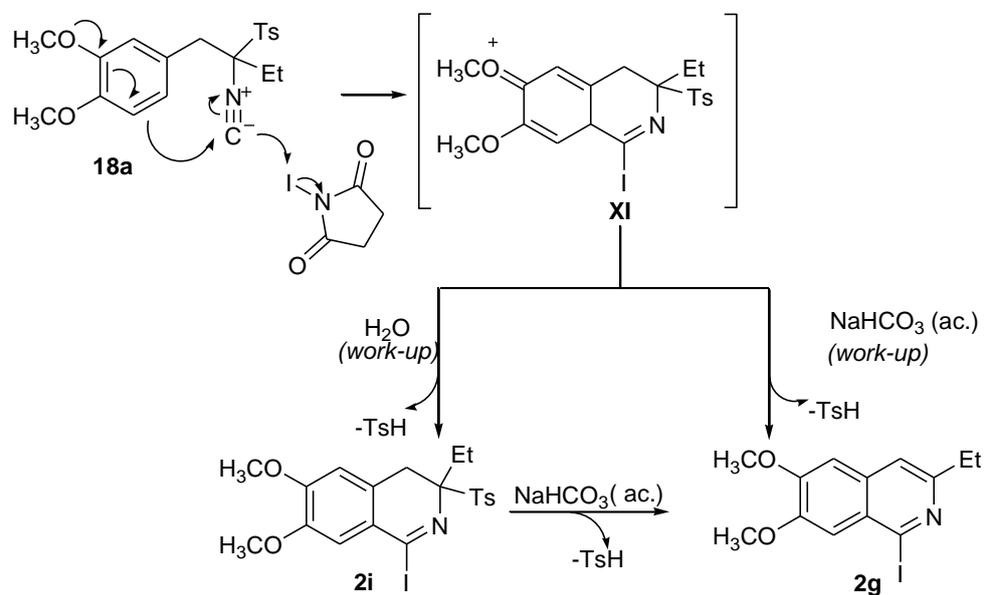
Por último, se intentó llevar a cabo la síntesis de isoquinolinas sustituidas con un halógeno en la posición C1, empleando NIS como agente de yodación. Los primeros ensayos se realizaron a partir del isonitrilo **18a**, que se trató con dos equivalentes de NIS en CH₂Cl₂ anhidro. Sin embargo, por ¹H-RMN se observó la formación del compuesto **2i** en lugar de la isoquinolina esperada **2g** (Esquema 3.64).



Esquema 3.64

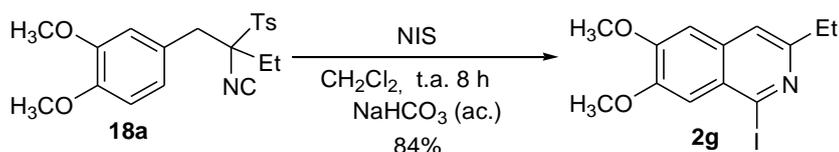
Teniendo en consideración el mecanismo de formación de la isoquinolina **1a** expuesta en el esquema 3.34, planteamos la posibilidad de aromatizar la isoquinolina **2i** empleando una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Para ello, se disolvió la isoquinolina **2i** sin purificar en CH₂Cl₂ y se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃, agitándose la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el extracto orgánico se analizó nuevamente por ¹H-RMN y se observó la formación de las isoquinolinas **2g** y **2i** en una proporción 4:1. Por tanto, la adición de una disolución saturada de NaHCO₃, una vez finalizada la reacción,

constituye un paso importante para el proceso de eliminación del ácido *p*-toluensulfínico (Esquema 3.65).



Esquema 3.65

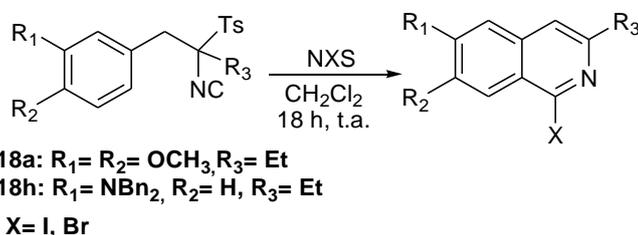
A continuación, se repitió el ensayo de formación de la isoquinolina **2g** mediante el procedimiento anteriormente explicado. Una vez finalizada la reacción, se añadió la disolución saturada de NaHCO₃ y se dejó agitar durante 45 minutos, obteniéndose la isoquinolina **2g** con un 84% de rendimiento (Esquema 3.66).



Esquema 3.66

Una vez halladas las condiciones óptimas de reacción para la formación de las isoquinolinas 1-sustituida con yodo, se procedió a realizar diferentes ensayos con los isonitrilos **18a** y **18h** empleando NIS o NBS (Tabla 3.14).

Tabla 3.14: Ensayos de formación de isoquinolinas 1-sustituidas empleando NIS y NBS



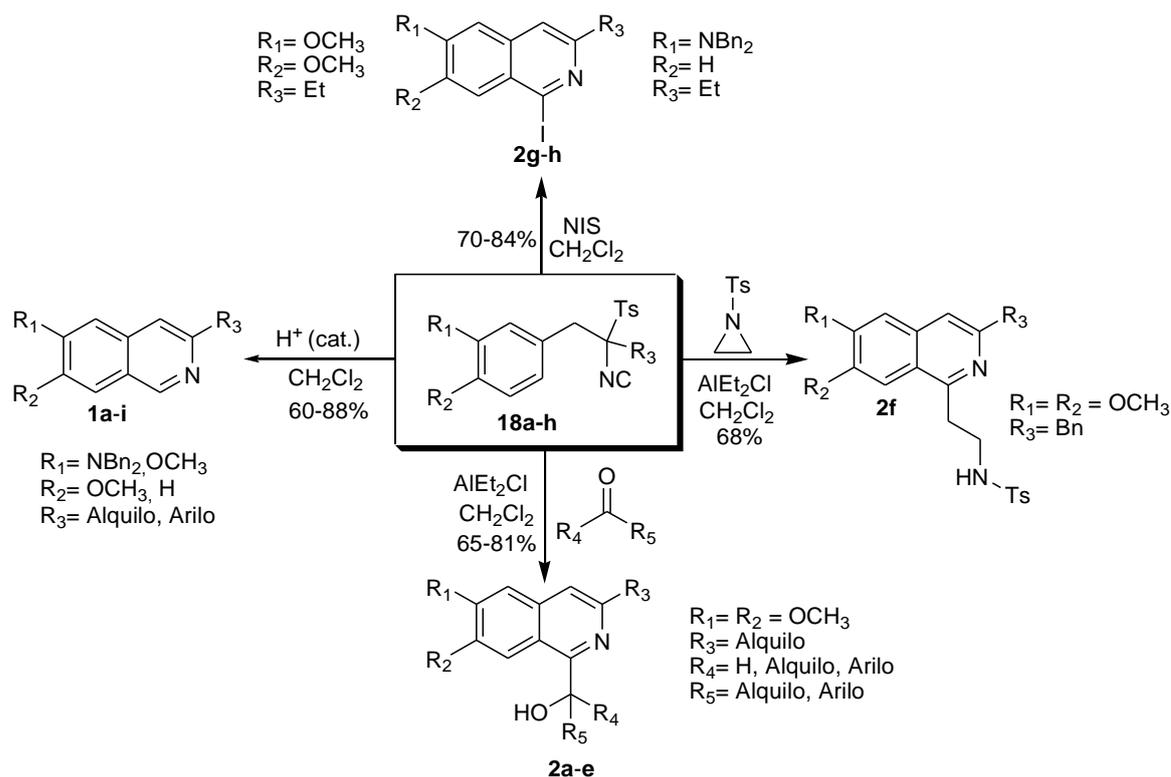
Ensayo	Isonitrilo 18	NXS	Rdt (%) 2
1	18a	NIS	2g (84%)
2	18h	NIS	2h (70%)
3	18a	NBS	Des.
4	18h	NBS	Des.

Des.: Descomposición

En base a los resultados obtenidos se observó que la reacción de ciclación del isonitrilo **18h** con NIS también produjo la formación de la isoquinolina correspondiente con buen rendimiento. Sin embargo, el empleo de NBS como reactivo electrófilo solo produjo la descomposición de los productos de partidas **18a** y **18h**.

En conclusión, hemos desarrollado una nueva metodología para la síntesis de isoquinolinas del tipo **1** y **2** a partir de isonitrilos de tipo **18**. Las reacciones de

heterociclación tienen lugar a través de una sustitución electrófila aromática, por lo que resultan favorecidas por sustituyentes dadores de electrones en el anillo aromático. Las isoquinolinas sustituidas **1a-h** se pueden formar empleando cantidades catalíticas de CF_3COOH o AlCl_3 , mientras que las isoquinolinas **2a-h**, sustituidas en la posición C1, se forman utilizando AlEt_2Cl y electrófilos como compuestos carbonílicos, *N*-tosilaziridina y NIS (Esquema 3.67).



Esquema 3.67

3.3 SÍNTESIS TOTAL DE LA MANSOURAMICINA B

A la vista de los buenos resultados obtenidos en las reacciones de heterociclación para la formación de isoquinolinas que hemos descrito en el apartado anterior, se decidió validar esta metodología en la síntesis total de la Mansouramicina B.

El alcaloide Mansouramicina B pertenece a la familia de las Mansouramicinas, un grupo de isoquinolinquinonas aisladas por Laatsch y sus colaboradores en 2009 a partir de *Streptomyces sp* Mei37.¹²³

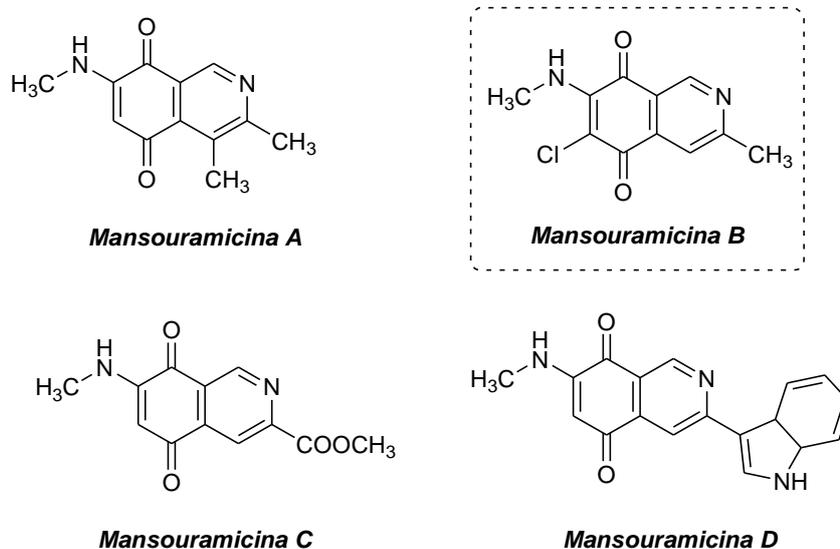


Figura 3.8

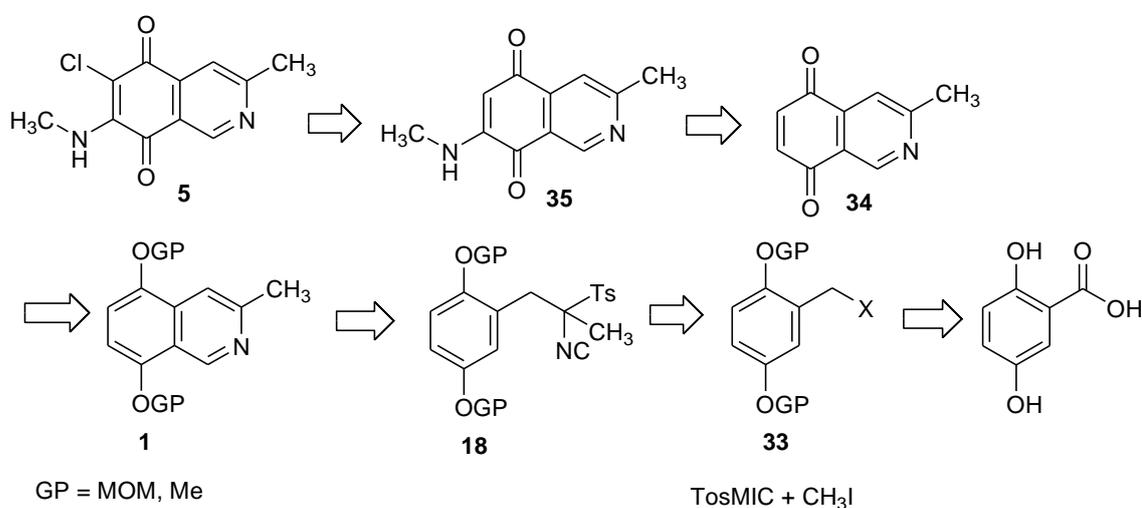
La utilización de técnicas de purificación como la cromatografía en fase reversa permitió aislar de forma pura estos productos naturales, cuyas estructuras fueron inequívocamente elucidadas empleando técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas de alta resolución.

Estos alcaloides demostraron poseer una elevada citotoxicidad frente a 36 líneas celulares tumorales. Además, se encontró que tenían una actividad significativa frente al melanoma, células tumorales del pulmón, cáncer de mama y de próstata. En

¹²³ Hawas, U. W.; Shaaban, M.; Shaaban, K. A.; Speitling, M.; Maier, A.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Meiners, M.; Helmke, E.; Laatsch, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2120–2124.

concreto, mostraron una alta citotoxicidad (IC_{50} de $0.089 M^1$) frente a varias líneas celulares de cáncer de pulmón.¹²³

Teniendo en consideración la importancia biológica de estos compuestos, recientemente se ha publicado la primera síntesis total de la Mansouramicina D.¹²⁴ Sin embargo, no existe en la bibliografía ningún ejemplo de síntesis total de la Mansouramicina B.¹²⁵ Por esta razón, nuestro grupo de investigación se planteó aplicar la metodología sintética desarrollada en esta Tesis para lograr la síntesis de este alcaloide. Para ello, se planteó la estrategia reflejada en el siguiente esquema retrosintético (Esquema 3.68).



Esquema 3.68

Uno de los pasos clave de esta estrategia sintética es la transformación del isonitrilo **18** en la isoquinolina **1**, una reacción de heterociclación que resulta menos favorecida debido a que debe producirse sobre la posición *orto* del anillo. Una vez obtenida la isoquinolina **1**, el paso siguiente consistiría en el desproteger el grupo

¹²³ Hawas, U. W.; Shaaban, M.; Shaaban, K. A.; Speitling, M.; Maier, A.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Meiners, M.; Helmke, E.; Laatsch, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2120–2124

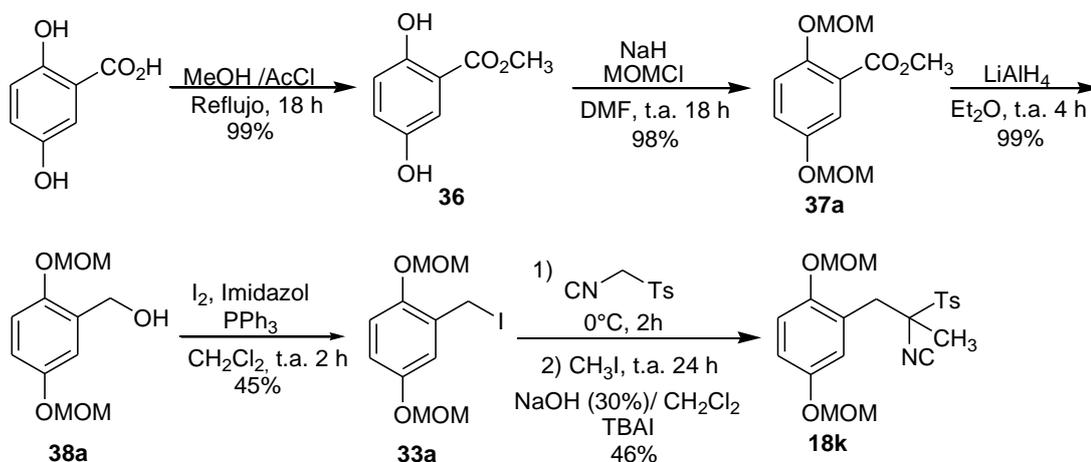
¹²⁴ Prakash, K. S.; Nagarajan, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 244–246.

¹²⁵ Beerlink, J. *Tesis doctoral*, Göttingen, **2008**.

protector y realizar *in situ* la oxidación de los grupos hidroxilos empleando las condiciones citadas en bibliografía para la síntesis de la Mansouramicina D.¹²⁴ A continuación, tendría lugar la reacción de aminación oxidativa para la obtención del intermedio **35**. Por último, se realizaría la cloración de este empleando *N*-clorosuccinamida (NCS), con lo que se obtendría el producto natural **5**.

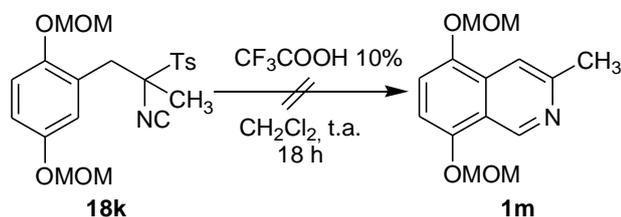
Siguiendo el esquema retrosintético planteado, en primer lugar se procedió a la síntesis del isonitrilo de partida **18k**, cuyos hidroxilos están protegidos por el grupo MOM, que fue elegido debido a que se puede desproteger en condiciones suaves. Para ello, fue necesario sintetizar el halogenuro de alquilo **33a**¹²⁶ a partir del ácido 2,5-dihidroxibenzoico. La síntesis de **33a** consta de los siguientes pasos: esterificación del ácido, protección de los grupos hidroxilos con metil clorometil éter (MOMCl), reducción del éster y, por último, yodación del alcohol bencílico **38a**. Una vez sintetizado **33a**, se utilizó en una reacción de doble alquilación de TosMIC, en la que también se empleó yodometano. De esta forma, mediante condiciones de transferencia de fase [NaOH (30%)/, TBAI 20%], se obtuvo el isonitrilo **18k** con un 46% de rendimiento (Esquema 3.69).

¹²⁶ Asakawa, Y.; Sono, M.; Sagawa, K.; Hamaguchi, T.; Tori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5362–5370.



Esquema 3.69

Una vez obtenido **18k**, se realizó la reacción de heterociclación empleando las mejores condiciones de reacción descritas en el apartado anterior. Por lo tanto, la síntesis de la isoquinolina **1m** se llevó a cabo utilizando CH_2Cl_2 anhidro como disolvente y CF_3COOH 10% como catalizador a temperatura ambiente durante 18 h. Sin embargo, la reacción no dio el resultado esperado, obteniéndose únicamente productos de descomposición del sustrato de partida. (Esquema 3.70).



Esquema 3.70

Con el objetivo de buscar unas condiciones de reacción adecuadas para la heterociclación del isonitrilo **18k**, se llevaron a cabo diferentes ensayos cambiando las condiciones de reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.15.

Tabla 3.15: Ensayos de formación de la isoquinolina **1m**

Ensayo	Catalizador	Temperatura	Tiempo	Rendimiento (%) 1m
1	CF ₃ COOH 10%	-30°C	3 h	0*
2	AlCl ₃ 30%	t.a	18 h	0*
3	AlCl ₃ 30%	-30°C	4 h	0*

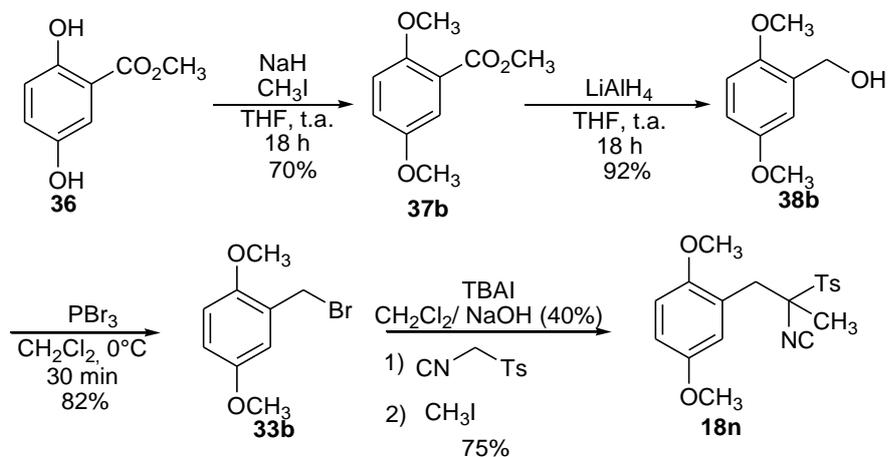
*Descomposición del producto de partida **18k**

Como se puede observar en esta tabla, ni el uso de CF₃COOH (10%) ni de AlCl₃ (30%) condujo al producto deseado. Incluso disminuyendo la temperatura a -30°C, en ambos casos solo se obtuvieron productos de descomposición, como se pudo observar a través de análisis por ¹H-RMN.

Considerando los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta la inestabilidad del isonitrilo **18k** al medio ácido de la etapa de heterociclación, se planteó cambiar el grupo protector de los grupos hidroxilo. Así, se abordó la síntesis del isonitrilo **18n**, cuyos hidroxilos están protegidos por el grupo metoxilo. Este cambio debería incrementar la estabilidad del isonitrilo al medio ácido, favoreciendo la reacción de heterociclación y la formación de la isoquinolina **1n**.

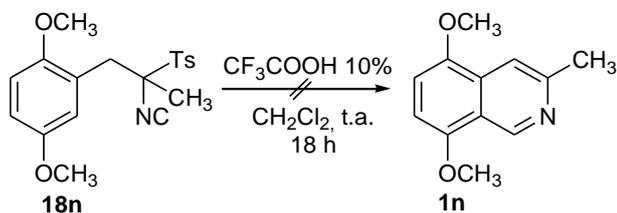
La síntesis del isonitrilo **18n** se inició con la preparación del bromo derivado **33b** (GP=Me), cuya síntesis se describe en bibliografía a partir del éster **36**.¹²⁷ El primer paso consiste en la protección de los dos grupos fenólicos del metil éster con yodometano, empleando NaH como base. Tras 18 h de reacción, se obtuvo el compuesto **37b** con un 70% de rendimiento. El tratamiento del éster **37b** con LiAlH₄ condujo a la formación del alcohol bencílico **38b** con un 92% de rendimiento. A continuación se llevó a cabo la bromación del alcohol bencílico **38b** empleando PBr₃, obteniendo el derivado bromado **33b** con un 82% de rendimiento. Por último, se realizó la reacción de formación del isonitrilo **18n** mediante condiciones de transferencia de fase [CH₂Cl₂/NaOH (40%), TBAI 20%], obteniéndose con un 75% de rendimiento (Esquema 3.71).

¹²⁷ Mazzini, F.; Alpi, E.; Salvadori, P.; Netscher, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2840–2844.



Esquema 3.71

Una vez obtenido el isonitrilo **18n**, se intentó llevar a cabo la reacción de heterociclación empleando CF_3COOH 10%. Sin embargo, el resultado fue negativo y por análisis de $^1\text{H-RMN}$ observamos nuevamente productos de descomposición del material de partida (Esquema 3.72).



Esquema 3.72

A la vista de este resultado, intentamos llevar a cabo el mismo ensayo cambiando las condiciones de reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.16.

Tabla 3.16: Ensayos de formación de la isoquinolina **1n**

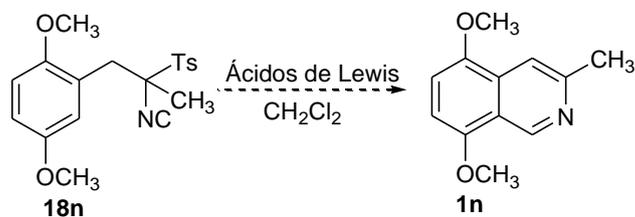
Ensayo	CF ₃ COOH (equiv)	Tiempo	Temperatura	Producto
1	0.1	3 h	0°C	PP
2	0.1	18 h	-20°C	Des.
3	0.2	4 h	t.a.	PP
4	0.2	5 h	0°C	PP
5	0.2	18 h	-30°C	Des.

PP: Producto de partida

Des.: Descomposición

Como se puede observar en esta tabla, todos los ensayos realizados fueron negativos. En todos ellos, se recuperaron productos de partida o se formaron productos de descomposición, como se pudo observar a través del análisis por ¹H-RMN.

Puesto que los resultados obtenidos mediante el empleo de ácido trifluoroacético fueron nuevamente infructuosos, se inició un nuevo estudio de la reacción de heterociclación del isonitrilo **18n** empleando ácidos de Lewis (Tabla 3.17).

Tabla 3.17: Ensayos de formación de la isoquinolina **1n** empleando ácidos de Lewis

Ensayo	Acidos de Lewis (equiv)	Tiempo	Temperatura	Rdt (%) 1n
1	AlCl ₃ 30%	18 h	t.a.	40
2	AlCl ₃ 30%	2 h	0°C	PP
3	AlCl ₃ 40%	24 h	t.a.	40
4	AlCl ₃ 20%	18 h	t.a.	38
5	AlEt ₂ Cl 30%	2 h	0°C	PP
6	AlEt ₂ Cl 30%	2 h	t.a.	PP
7	AlEt ₂ Cl (1 equiv)	18 h	t.a.	39

PP: Producto de partida

Como se puede observar en esta tabla, utilizando AlCl₃ (30%) a temperatura ambiente durante 18 h de reacción, la isoquinolina **1n** se obtuvo con un 40% de rendimiento. A la vista de este resultado, se realizó un estudio de la reacción para optimizar las condiciones de formación de **1n**. En primer lugar, repetimos el ensayo utilizando la misma concentración del catalizador pero manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura de 0°C durante 2 h. Sin embargo, con estas condiciones se recuperó únicamente el producto de partida, mientras que si se aumentaba la concentración del catalizador al 40% y la mezcla de reacción se mantenía a temperatura ambiente durante 24 h, la isoquinolina **1n** se obtenía nuevamente con un rendimiento del 40%. A continuación, decidimos disminuir la cantidad del catalizador al 20% y manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Sin embargo, en este caso el rendimiento bajó al 38%. Por último, se llevaron a cabo diferentes ensayos utilizando AlEt₂Cl como catalizador, observándose únicamente producto de partida cuando la reacción transcurrió a 0°C durante 2 h. Por el contrario, cuando se utilizó un equivalente de AlEt₂Cl a temperatura ambiente durante 18 h, la isoquinolina **1n** se formó con un 39% de rendimiento. Por tanto, las mejores condiciones para la síntesis de la isoquinolina **1n** se obtuvieron utilizando AlCl₃ 30% durante 18 h.

Una vez encontradas las mejores condiciones de reacción para la isoquinolina **1n**, esta se utilizó en la reacción de formación de la isoquinolin-5,8-diona **34**. En los últimos años, se han descrito diferentes métodos de oxidación del anillo 1,4-

dimetoxibenceno a 1,4-quinona.¹²⁸ Como se muestra en la figura 8, los compuestos 1,4-dimetoxibenceno pueden oxidarse a benzoquinonas de forma directa (Método A) o por desmetilación oxidativa (Método B). Aunque la oxidación de la 1,4-dihidroquinona es más fácil, la oxidación directa resulta más atractiva debido a las dificultades en la reacción de desmetilación y en el aislamiento de los derivados 1,4-dihidroquinonas.

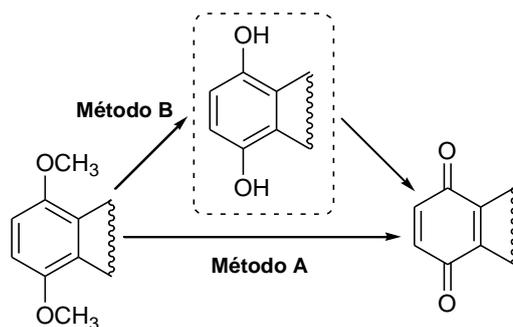


Figura 3.9

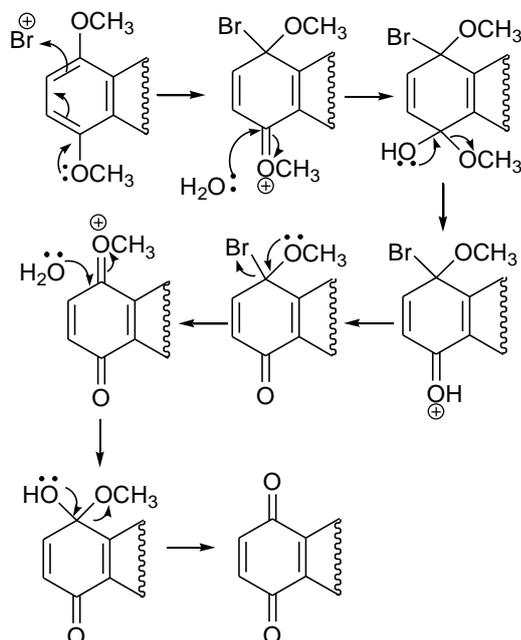
En la bibliografía, se describen diferentes métodos para la desmetilación oxidativa. Entre ellos, los más empleados se basan en el uso de CAN (nitrato de amonio cérico),¹²⁹ óxido de plata¹³⁰ o ácido nítrico concentrado,¹³¹ si bien el primero de ellos se ha impuesto en las últimas décadas ya que las otras dos reacciones requieren condiciones ácidas fuertes incompatibles con muchos grupos funcionales. Por otro lado, en 2001 Chi y col.¹²⁸ desarrollaron una nueva metodología para la reacción de desmetilación oxidativa empleando NBS y cantidades catalíticas de ácido sulfúrico. La reacción transcurre según el mecanismo reflejado en el siguiente esquema (Esquema 3.73).

¹²⁸ Kim, D. W.; Choi, H. Y.; Lee, K.-J.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 445–447.

¹²⁹ Godard, A.; Rocca, P.; Fourquez, J. M.; Rovera, J. C.; Marsais, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7919–7922.

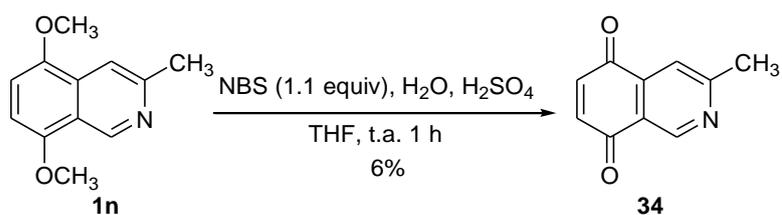
¹³⁰ Rao, D. V.; Ulrich, H.; Sayigh, A. A. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2548–2549.

¹³¹ Musgrave, O. C. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 499–531.



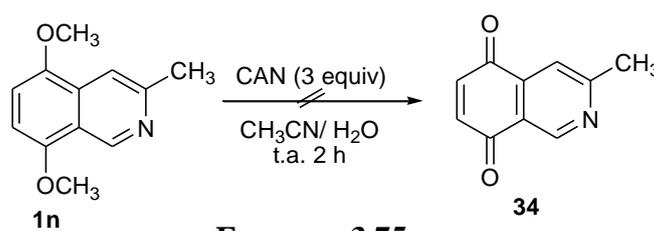
Esquema 3.73

Basándonos en este precedente, intentamos la reacción de desmetilación oxidativa de la isoquinolina **1n** mediante las condiciones descritas en este último ejemplo de la bibliografía. De esta forma, la isoquinolina **1n** se trató con 1.1 equivalente de NBS y 5% de ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante 1 h. Sin embargo, la reacción condujo a la formación de la isoquinolin-5,8-diona **34** con solo un 6% de rendimiento, formándose un alto porcentaje de productos de descomposición (Esquema 3.74).



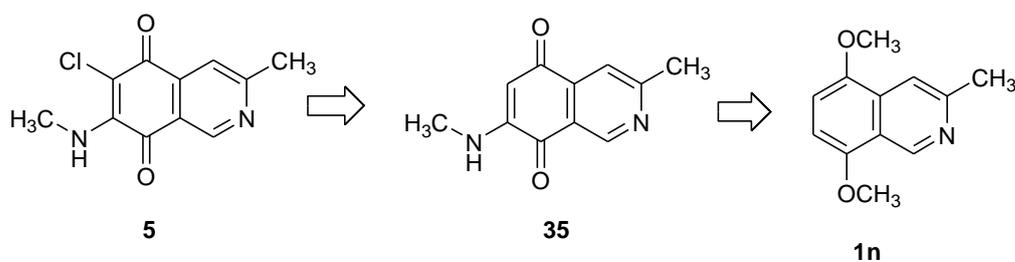
Esquema 3.74

Debido al bajo rendimiento obtenido, se optó por realizar la desmetilación oxidativa empleando CAN. Para ello, se hizo reaccionar la isoquinolina **1n** con 3 equivalentes de este reactivo durante 2 h, empleando una mezcla CH₃CN/H₂O (2/1) como disolvente a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se pudo observar la presencia del producto **34** por análisis ¹H-RMN del crudo de reacción. Sin embargo, al intentar purificar la isoquinolin-5,8-diona **34** mediante cromatografía en gel de sílica, se aislaron solamente productos de descomposición (Esquema 3.75).



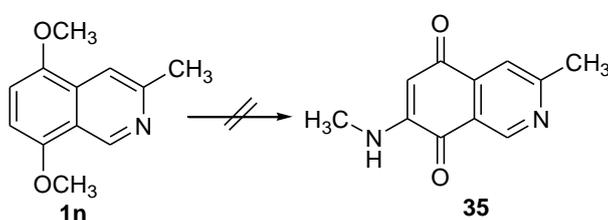
Estos resultados concuerdan con los datos experimentales de Wipf y *col.*,¹³² que ya comentaron las dificultades encontradas en el aislamiento de las isoquinolindionas utilizando diferentes condiciones de reacción y purificación.

Por todo ello, decidimos formar la isoquinolindionas **35** mediante un único proceso “*one-pot*”, en el que tendría lugar las reacciones de desmetilación y aminación oxidativa, que partía de la isoquinolina **1n** (Esquema 3.76).



¹³² Lazo, J. S.; Nguyen, T.; Joo, B.; Wipf, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2173–2174.

En un primero intento, se trató la isoquinolina **1n** con CAN, empleando una mezcla H₂O/EtOH como disolvente, para luego añadir en el mismo medio de reacción una disolución etanólica de CH₃NH₂. Sin embargo, el resultado de la reacción fue negativo, obteniéndose una mezcla de productos de difícil identificación (Método A). A la vista de este resultado, intentamos llevar a cabo la reacción mediante tratamiento de **1n** primero con NBS y H₂SO₄ en THF/H₂O y posteriormente con CeCl₃ y una disolución acuosa de CH₃NH₂ (Método B). Sin embargo, también con estas condiciones el resultado fue negativo, aislándose únicamente productos de descomposición del material de partida (Esquema 3.77).



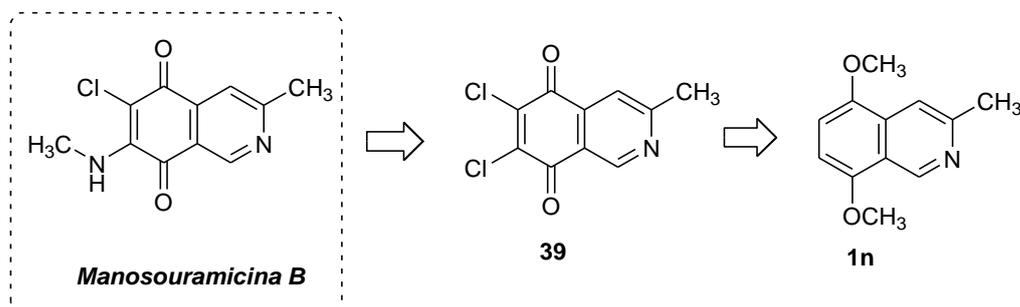
Método A: (i) CAN, H₂O/EtOH, 2 h, t.a.; (ii) CH₃NH₂, 20 h, 0°C.

Método B: (i) NBS, H₂SO₄, THF/H₂O, 1 h, t.a.; (ii) CeCl₃, CH₃NH₂, 20 h, t.a.

Esquema 3.77

Debido a las dificultades encontradas para sintetizar y aislar el intermedio **35**, planteamos como alternativa la posibilidad de realizar la síntesis total del producto natural **5** mediante la estrategia reflejada en el siguiente esquema retrosintético (Esquema 3.78).¹³³

¹³³ Naciuk, F. F.; Milan, J. C.; Andreao, A.; Miranda, P. C. M. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5026–5030.

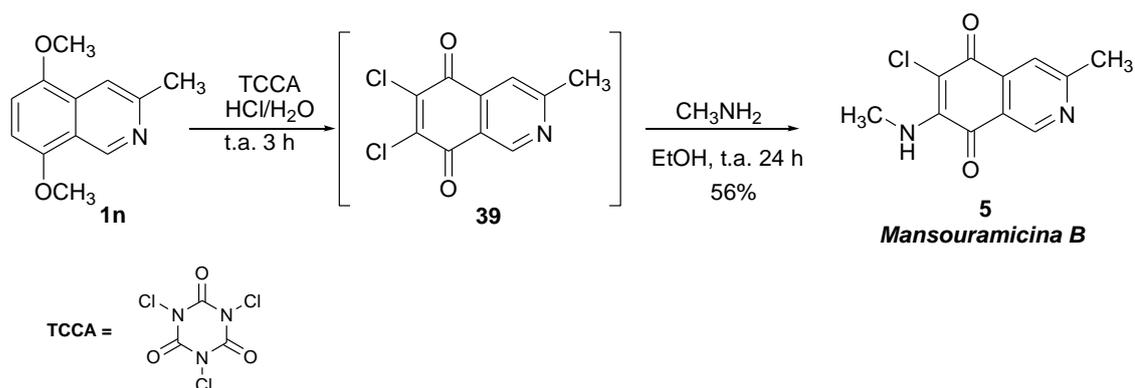


Esquema 3.78

Según este esquema retrosintético, la isoquinolina **1n** sufriría una reacción de halogenación oxidativa formando el intermedio **39**, cuyo tratamiento con metilamina produciría la formación de la Mansouramicina B **5** mediante una reacción de adición de Michael selectiva. En la bibliografía, se describen varias condiciones de reacción para este tipo de halogenaciones oxidativas. Entre ellos, destaca el empleo del ácido tricloroisocianurico (TCCA).¹³⁴

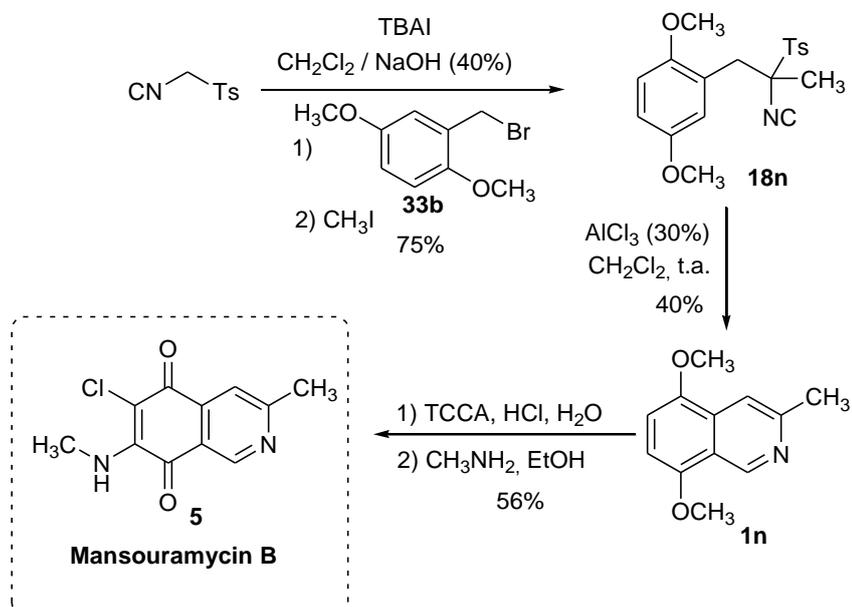
Así, se hizo reaccionar a la isoquinolina **1n** con TCCA a temperatura ambiente en H₂O/HCl durante 3 h, lo que generó la correspondiente dicloro-6,7-didroisoquinolin-5,8-diona **39**, como se pudo observar por análisis ¹H-RMN. Posteriormente, al producto crudo de esta reacción disuelto en etanol se le añadió una disolución de CH₃NH₂ (40% en etanol). La mezcla se dejó agitando durante 24 h a temperatura ambiente, lo que proporcionó la Mansouramicina B **5**, junto a su regioisómero, con un 75% de rendimiento en una proporción 3:1 ratio ¹H-RMN. Por último, se realizó una cromatografía en gel de sílice para obtener la Mansouramicina B **5** de forma pura con un 56% (Esquema 3.79).

¹³⁴ Tozetti, S. D. F.; Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 675.



Esquema 3.79

En conclusión, hemos desarrollado la primera síntesis total de la Mansouramicina B. Ésta se desarrolla en tres pasos a partir de TosMIC. El paso clave de esta síntesis, la reacción de heterociclación del isonitrilo **18n**, se realizó aplicando el nuevo método de síntesis de isoquinolinas comentado en el apartado anterior. Posteriormente, mediante tratamiento de la isoquinolina **1n** con TCCA y CH_3NH_2 se obtuvo la Mansouramicina B **5** pura con un 17% de rendimiento global (Esquema 3.80)



Esquema 3.80

4. PARTE EXPERIMENTAL

- 4.1 Preparación de bromuros de bencilo sustituidos
- 4.2 Preparación de derivados de TosMIC α - monosustituidos
- 4.3 Preparación de derivados de TosMIC α - disustituidos
- 4.4 Preparación de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iminas
- 4.5 Síntesis de 2-vinilbenzonitrilos
- 4.6 Preparación de isoquinolinas 2-sustituidas
- 4.7 Preparación de isoquinolinas 1-sustituidas
- 4.8 Preparación de isoquinolinas 1-yodo sustituidas
- 4.9 Síntesis de la Mansouramicina B

Los reactivos y disolventes empleados han sido adquiridos en las casas comerciales Aldrich, Acros y Fluka y se usaron sin ningún tipo de manipulación.

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras han sido llevadas a cabo en atmósfera de argón desoxigenado y seco. Los disolventes empleados en ellas han sido purificados, secados y/o destilados previamente.

Para las reacciones a baja temperatura se han utilizado baños de hielo, hielo/MeOH o una sonda de refrigeración *Haake EK 101*.

Para la cromatografía en columna se ha empleado gel de sílice *Merk 60* (230-400 mesh). El eluyente usado se indica en cada caso y las proporciones se dan en volumen/volumen. Para la cromatografía de capa fina (TLC) se han empleado cromatofolios de gel de sílice *Merk 60 F₂₅₄* Macherey-Nagel.

Los puntos de fusión han sido determinados en tubos capilares abiertos en un aparato *Eletrothermal IA 6304*.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C han sido registrados en los siguientes aparatos: *Varian GEMINI-200*, *Varian UNITY-300*, *Varian-Mercury-VX-300* y *Varian UNITY^{Plus}-500*. Para los espectros de RMN se han empleado disolventes deuterados suministrados por la casa comercial SDS. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido registrados en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer modelo FTIR 1725X* en las condiciones indicadas en cada compuesto (pastilla de KBr o ventanas de NaCl).

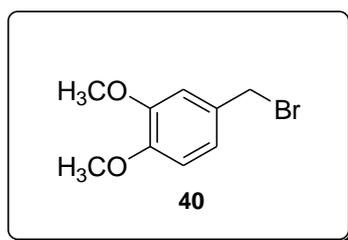
Los análisis elementales cuantitativos se han llevado a cabo en un analizador elemental modelo heraeus CHN Rapid.

4.1 PREPARACIÓN DE BROMUROS BENCILO SUSTITUIDOS^{113,135}

Procedimiento general: A una disolución del derivado de fenilmetanol (5 mmol) en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro en un baño de hielo, se le añade gota a gota PBr₃ (1.48 g, 0.52 mL, 5.5 mmol). Se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Transcurrido dicho tiempo, se añaden 50 mL de H₂O fría. Se separan las dos fases, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo los correspondientes bromuros de bencilo.

▪ 4-(Bromometil)-1,2-dimetoxibenceno (40)

Tal como se describe en el método general, a partir de 3,4-(dimetoxifenil)metanol (840 mg), se obtiene el correspondiente bromuro como un sólido blanco (924 mg, 80%).



Rendimiento: 80%

Pf: 46–48°C (Lit. 46–48°C).¹³⁶

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (s, 2H), 6.78 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 6.92–6.89 (m, 2H).

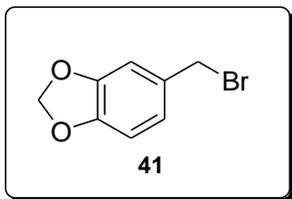
¹¹³ Feng, L.; Lv, K.; Liu, M.; Wang, S.; Zhao, J.; You, X.; Li, S.; Cao, J.; Guo, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 125–136.

¹³⁵ Severin, R.; Mujahidin, D.; Reimer, J.; Doye, S. *Heterocycles* **2007**, *74*, 683–700.

¹³⁶ Barrero, A.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Akssira, M.; Diéguez, H. R.; Sanchez, E. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251–2254.

▪ **5-(Bromometil)-1,3-benzodioxol (41)**

Tal como se describe en método general, a partir de 760 mg de alcohol piperonílico, se obtiene **41** como un sólido verde (914 mg, 85%).



Rendimiento: 85%

Pf: 45–47°C (Lit. 45–47°C).¹³⁷

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

4.39 (s, 2H), 6.68 (s, 2H, OCH₂O), 6.70–6.78 (m, 1H), 6.81–6.83 (m, 2H).

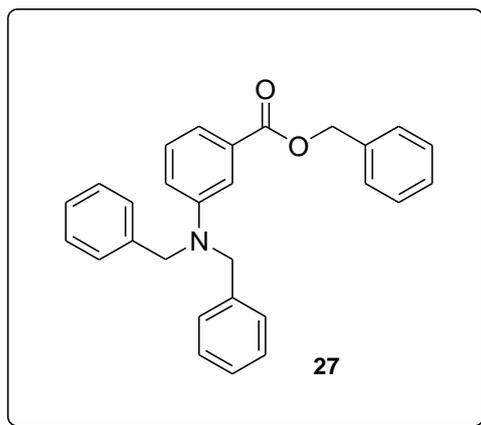
▪ ***N, N*-Dibencil-3-(bromometil)anilina¹¹⁸**

Síntesis de 3-dibencilaminobenzoato de bencilo (27)

A una suspensión de ácido 3-aminobenzoico (1.0 g, 7.3 mmol) y Cs₂CO₃ (7.37 g, 22.6 mol) en CH₃CN anhidro (24 mL), se añade gota a gota bromuro de bencilo (3.86 g, 2.96 mL, 22.6 mmol). La reacción se mantiene a reflujo durante 16 h. Transcurrido dicho tiempo, se concentra a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y con una disolución saturada de NaCl. Posteriormente se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida obteniendo el producto deseado como un sólido blanco (1.78 g, 60 %).

¹³⁷ Aslam, N. S., Stevenson, P.; Phythian, S. J.; Veitch, N. C., Hall, D. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4214–4226.

¹¹⁸ Fournier, D.; Poirer, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4227–4237.



Rendimiento: 60%

Pf: 140–142°C (Lit. 140–142°C).¹¹⁸

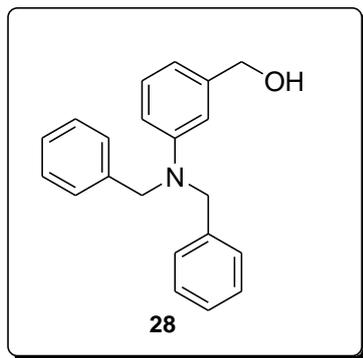
¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

4.67 (s, 4H, 2(PhCH₂)), 5.27 (s, 2H), 6.90–6.98 (m, 1H), 7.23–7.38 (m, 17H), 7.49–7.51 (m, 1H).

Síntesis de [3-(dibencilamino)fenil]metanol (28)¹¹⁸

Sobre una disolución de **27** (488 mg, 1.2 mmol) en 50 mL de THF anhidro y a 0°C, se añade gota a gota LiAlH₄ (1M en hexano, 1.2 mL, 1.2 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se hidroliza con 0.01 mL de H₂O y 0.03 mL de una disolución acuosa de NaOH 10%. Se agita durante 20 minutos y se eliminan las sales de aluminio por filtración. Los líquidos del filtrado se extraen con AcOEt y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se concentra a presión reducida, obteniéndose **28** como un aceite amarillo (359 mg, 99%).

¹¹⁸ Fournier, D.; Poirer, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4227–4237.



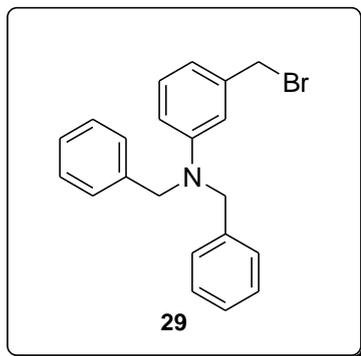
Rendimiento: 99%

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

4.50 (s, 2H, PhCH_2OH), 4.55 (s, 4 H, $2(\text{PhCH}_2)$), 6.64–6.75 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.21–7.36 (m, 10H).

Síntesis de *N, N*-dibencil-3-(bromometil)anilina (29)¹¹⁸

Una disolución constituida por el alcohol **28** (2.21 g, 7.3 mmol), PPh_3 (4.12 g, 14.6 mmol) y CBr_4 (4.84 g, 14.6 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 anhidro, se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido dicho tiempo, se añade H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/ AcOEt (95/5). Se obtiene el producto deseado como un aceite rojo (1.59 g, 60%).



Rendimiento: 60%

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

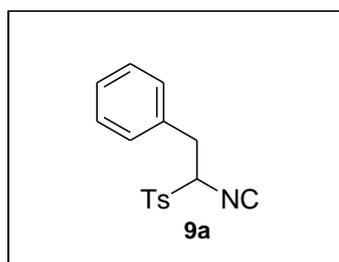
4.36 (s, 2H, PhCH_2Br), 4.62 (s, 4H, $2(\text{PhCH}_2)$), 6.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz),
6.71–6.73 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.20–7.34 (m, 10H).

4.2 PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE TOSMIC α -MONOSUSTITUIDOS

Procedimiento general: Sobre una disolución constituida por TosMIC (1.0 g, 5.1 mmol), el haluro de alquilo y el correspondiente catalizador de transferencia de fase en CH_2Cl_2 (10 mL) se añaden 10 mL de una disolución acuosa de NaOH 30% y se agita vigorosamente a la temperatura y el tiempo indicado en cada caso. Finalizada la reacción se añaden 50 mL de agua, se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentra a presión reducida proporcionando un crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando el eluyente indicado en cada caso.¹³⁸

▪ 1-(1-Isociano-2-feniletil)sulfonil-4-metilbenceno (9a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de TosMIC, bromuro de bencilo (0.87 g, 0.61 mL, 5.1 mmol) y TBAI (380 mg, 1.02 mmol), la reacción transcurre a 0°C durante 1 h. Se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano/AcOEt (8:2). Se obtienen 1.17 g de **9a** (80%) como un sólido blanco.



Rendimiento: 80%

Pf: 91–92°C (Lit. 91–92°C).¹³⁸

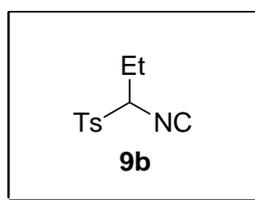
¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

¹³⁸ Van Leusen, A. M.; Bouma, R. J.; Possel, O. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *40*, 3487–3488.

2.48 (s, 3H, CH_3), 2.96 (dd, 1H, $J = 13.8$ y 11.5 Hz, CH_2Ph), 3.58 (dd, 1H, $J = 13.8$ y 2.6 Hz, CH_2Ph), 4.57 (dd, 1H, $J = 11.5$ y 2.6 Hz, CH), 7.22–7.36 (m, 5H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.89 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

▪ **1-(1-Isocianopropilsulfonil)-4-metilbenceno (9b)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de TosMIC, yoduro de etilo (1.59 g, 0.82 mL, 10.2 mmol) y TBAI (380 mg, 1.02 mmol), la reacción transcurre a temperatura ambiente durante 24 h. Se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano/AcOEt (8:2), obteniéndose 1.87g de **9b** (82%) como un sólido blanco.



Rendimiento: 82%

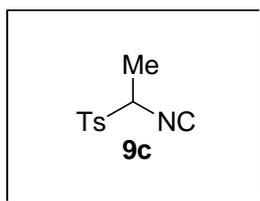
Pf: 80–82°C (Lit. 80–82°C).¹³⁸

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

1.15 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.74–1.97 (m, 1H, CH_2CH_3), 2.15–2.23 (m, 1H, CH_2CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 4.37 (m, 1H, CH), 7.40 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.84 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(2, 6 arom)H).

▪ **1-(1-Isocianoetilsulfonil)-4-metilbenceno (9c)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de TosMIC, yoduro de metilo (1.45 g, 0.64 mL, 10.2 mmol) y TBACl (228 mg, 0.82 mmol), la reacción transcurre a 0°C durante 4 h. Se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente CH_2Cl_2 . Se obtienen 0.91 g de **9c** (85%) como un aceite marrón.



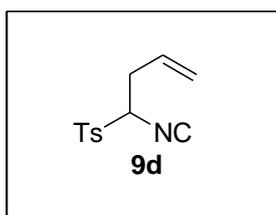
Rendimiento: 85%

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

1.73 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 4.57 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.85 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(2, 6 arom)H).

▪ **1-(1-Isocianobut-3-enilsulfonil)4-metilbenceno (9d)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir de TosMIC, yoduro de alilo (1.71 g, 0.93 mL, 10.2 mmol) y TBAI (380 mg, 0.82 mmol), la reacción transcurre a 0°C durante 4 h. Se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂. Se obtienen 0.90 g de **9d** (75%) como un aceite marrón.



Rendimiento: 75%

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

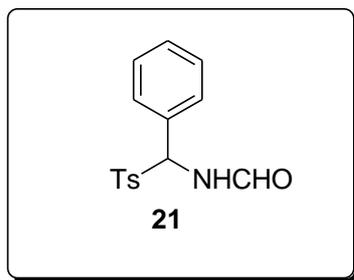
2.48 (s, 3H, CH₃), 2.70–2.83 (m, 2H), 4.46 (dd, 1H, $J = 10.6$ y 3.5 Hz, CH), 5.27–5.32 (m, 2H), 5.72–5.78 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.86 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

▪ **Preparación de 4-[isociano(fenil)metil]sufonil-4-metilbenceno (9f)**¹¹⁶

Síntesis de los productos de partida

N-[Fenil(4-metilfenilsulfonil)metil]formamida (21)

Una disolución constituida por benzaldehído (500 mg, 0,48 mL, 4.7 mmol), formamida (540 mg, 0.47 mL, 12 mmol) y cloruro de trimetilsilano (TMSCl, 551 mg, 0.65 mL, 5.1 mmol), preparada bajo atmosfera de argón, en CH₃CN y tolueno (5 mL, 1:1) se agita durante 18 h a una temperatura de 50°C. Posteriormente, se le añade el ácido p-toluensulfínico (1.10 g, 7.1 mmol), obtenido a partir de la sal en condiciones anhidras, y se agita a la misma temperatura durante 5 h. Transcurrido dicho tiempo la mezcla de reacción se deja enfriar y se le añaden TBME (3 mL) y H₂O (15 mL) manteniendo la agitación durante 1 h y a una temperatura de 0°C, hasta la formación de un precipitado blanco que se filtra, se lava con TBME y se seca a vacío durante 18 h, obteniéndose del producto deseado (884 mg, 65%).



Rendimiento: 65%

Pf: 172–174°C (Lit. 172–174°C).¹¹⁶

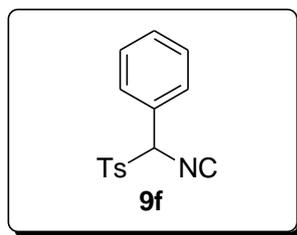
¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

¹¹⁶ Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Org. Synth.* **2000**, 77, 198–205.

2.40 (s, 3H, CH₃), 6.28 (s, 1H, CH), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, C(3, 5 arom)H), 7.30–7.39 (m, 5H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, C(2, 6 arom)H), 8.11 (s, 1H).

Síntesis de 4-[isociano(fenil)metil]sulfonil-4-metilbenceno (9f)

A una disolución de *N*-(feniltosil)formamida **21** (2.75 g, 9.5 mmol) en 200 mL de THF anhidro, preparada bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se le añade gota a gota POCl₃ (2.91 g, 1.77 mL, 19 mmol) y se agita durante 5 minutos. Posteriormente, la reacción se enfría a una temperatura de 10°C y se le añade gota a gota NEt₃ (5.76 g, 7.93 mL, 57 mmol) agitando durante 45 minutos a la misma temperatura. Finalizado dicho tiempo, se deja que la reacción evolucione hasta temperatura ambiente y se le añade AcOEt (14 mL) y H₂O (14 mL) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con H₂O, con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y posteriormente con una disolución saturada de NaCl. Se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se diluye con 1-propanol (14 mL) y se concentra hasta alcanzar la mitad de su volumen. Posteriormente, el residuo se enfría a una temperatura entre 0–10°C, hasta la formación de un precipitado amarillo que se filtra, se lava con 1-propanol y se seca a vacío durante 18 h, obteniendo el producto deseado (1.80 g, 70%).



Rendimiento: 70%

Pf: 129–130°C (Lit. 129–130°C).¹¹⁶

¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ (ppm):

2.45 (s, 3H, CH₃), 5.61 (s, 1H, CH), 7.39–7.45 (m, 7H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, C(2, 6 arom)H).

4.3 PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE TOSMIC α -DISUSTITUIDOS

Método A: A una disolución del correspondiente bromuro de 2-bromobencilo (1 mmol), TosMIC (195 mg, 1 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 74 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le adiciona a 0°C 10 mL de una disolución acuosa de NaOH 40% y se agita vigorosamente a la misma temperatura durante 1 h. Transcurrido dicho tiempo, la reacción se lleva a temperatura ambiente y se le añade el correspondiente halogenuro de alquilo (2 mmol), manteniendo la agitación durante 24 h a la misma temperatura. Finalizada la reacción se adicionan 10 mL de H_2O , se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente hexano/AcOEt (8:2).

Método B: A una disolución del correspondiente bromuro de 2-bromobencilo (1 mmol), TosMIC (195 mg, 1 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 74 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le adiciona a 0°C 10 ml de una disolución acuosa de NaOH 40% y se agita vigorosamente a la misma temperatura durante 1 h. Transcurrido dicho tiempo, se le añade a 0°C bromuro de bencilo (171mg, 1 mmol), manteniendo la agitación durante 1 h a la misma temperatura. Finalizada la reacción se adicionan 10 ml de H_2O , se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (8:2).

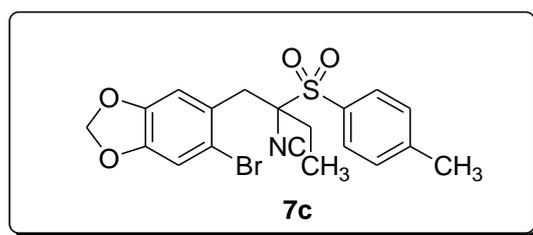
Método C: A una disolución del correspondiente bromuro de bencilo (1 mmol), TosMIC (195 mg, 1 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 74 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (7.5 mL) se le adicionan a 0°C 7.5 mL de una disolución acuosa de NaOH 40%. Se agita vigorosamente a la misma temperatura durante 1 h. Transcurrido dicho tiempo, la reacción se lleva a temperatura ambiente y se le añade el correspondiente halogenuro de alquilo, en la cantidad indicada en cada caso, manteniendo la agitación

durante 24 h a la misma temperatura. Finalizada la reacción se adicionan 10 mL de H₂O, se extrae con CH₂Cl₂ y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente hexano/AcOEt (8:2).

Método D: Una disolución de 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (200 mg, 1 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ se adiciona gota a gota, durante 1.5 h y a una temperatura de -10°C, a una disolución de TosMIC (390 mg, 2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI ,74 mg, 0.2 mmol) en una bifase constituida por 5 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de una disolución acuosa de NaOH 30%. Concluida la adición, la reacción se lleva a temperatura ambiente y se le añade el correspondiente halogenuro de alquilo (2 mmol), manteniendo la agitación durante 18 h a la misma temperatura. Finalizada la reacción se adicionan 10 mL de H₂O, se extrae con CH₂Cl₂ y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice utilizando como eluyente hexano /AcOEt (8:2).

▪ **5-Bromo-6-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]butil]-1,3-benzodioxol (7c)**

Según se describe en el procedimiento general A, a partir de 5-bromo-6-(bromometil)-1,3-benzodioxol (293 mg) y yoduro de etilo (312 mg, 0.16 mL) se obtiene **7c** como uno sólido amarillo (348 mg, 80%).



Rendimiento: 80%

Pf: 145–147°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2291, 2889, 2123, 1594, 1477, 1155 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.95 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.93–2.09 (m, 1H), 2.18–2.23 (m, 1H); 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.03 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, CH_2), 3.61 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, CH_2), 5.95 (s, 2H, OCH_2O), 6.81 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

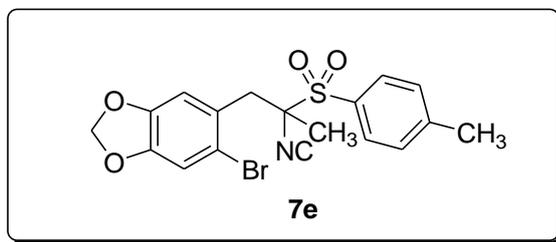
21.8, 22.6, 25.8, 29.6, 38.6, 102.0, 111.3, 112.9, 116.8, 125.1, 129.9 (2C), 130.3, 131.3 (2C), 146.5, 147.5, 148.3, 165.9 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{79}\text{BrNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	437.0297.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	437.0282.

▪ **5-Bromo-6-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]propil]-1,3-benzodioxol (7e)**

Según se describe en el procedimiento general A, a partir de 5-bromo-6-(bromometil)-1,3-benzodioxol (293 mg) y yodometano (284 mg, 0.12 mL) se obtiene **7e** como un sólido blanco (405 mg, 96%).



Rendimiento: 96%

Pf: 169–171°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2904, 2119, 1503, 1481, 932 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.59 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.19 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, CH_2), 3.64 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, CH_2), 5.97 (s, 2H OCH_2O), 6.83 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.91 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

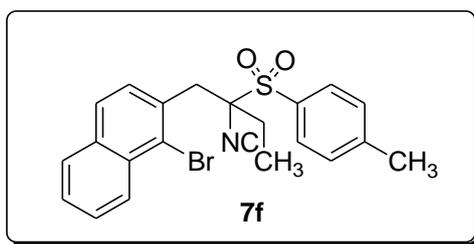
20.2, 21.8, 37.8, 49.6, 102.1, 111.5, 113.1, 116.7, 124.8, 129.9 (2C), 131.5 (2C), 146.6, 147.5, 147.6, 148.4, 167.0 (N=C:).

NH_4RMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 439.0328.
Encontrado: $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 439.0316.

▪ **1-Bromo-2-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]butil]naftaleno (7f)**

Según se describe en el procedimiento general A, a partir de 1-bromo-2-(bromometil)naftaleno (300 mg) y yoduro de etilo (312 mg, 0.16 mL) se obtiene **7f** como uno solido amarillo (366 mg, 83%).



Rendimiento: 83%

Pf: 137–139°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2934, 2119, 1594, 1326, 1152 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.99–2.06 (m, 1H), 2.28–2.35 (m, 1H), 2.49 (s, 3H, CH_3), 3.37 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, CH_2), 4.03 (d, 1H, $J = 13.8$

Hz, CH₂), 7.44 (m, 3H), 7.52 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.59 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.75 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.98 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, C (2, 6 arom)H), 8.30 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

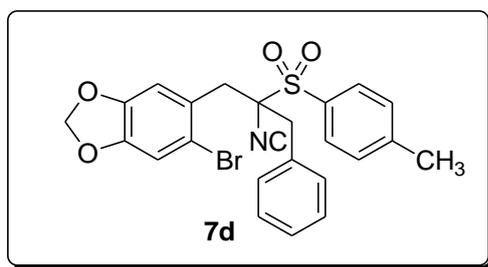
8.9, 21.8, 25.9, 26.1, 40.0, 127.0, 127.8, 128.1, 128.2, 128.4, 129.2, 130.0, 130.1 (2C), 130.4, 130.8, 131.4 (2C), 132.4, 133.9, 146.5, 166.2 (N=C).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₂₂H₂₁⁷⁹BrNO₂S [M+NH₄]⁺: 442.0476.
Encontrado: [M+NH₄]⁺: 442.0471.

▪ **5-Bromo-6-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenilpropil]-1,3-benzodioxol (7d)**

Tal y como se describe en el procedimiento general B, a partir de 5-bromo-6-(bromometil)-1,3-benzodioxol (293 mg) y bromuro de bencilo se obtiene **7d** como uno solido amarillo (373 mg, 75%).



Rendimiento: 75%

Pf: 143–145°C.

IR (KBr) ν_{máx}: 2900, 2133, 1477, 1318, 1150, 960 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

2.45 (s, 3H, CH₃), 3.12 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂), 3.29 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂), 3.33 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂), 3.63 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂), 5.93 (s, 2H, OCH₂O), 6.82 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.15–7.23 (m, 5H), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, C(3, 5 arom)H), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, C(2, 6 arom)H).

¹³C-RMN (75 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

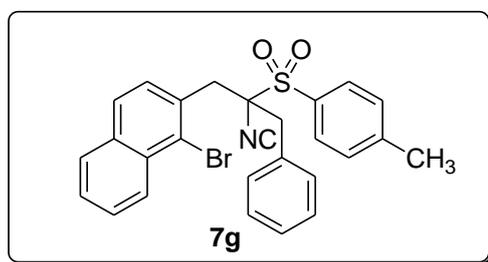
21.5, 38.5, 48.9, 49.7, 101.9, 111.1, 112.7, 115.3, 127.1, 127.3, 127.6, 128.7 (2C), 129.3, 129.5 (2C), 130.2, 132.6(2C), 133.8 (2C), 136.5, 147.4, 167.5 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₂₄H₂₁⁷⁹BrNO₄S [M+H]⁺: 498.0370.
Encontrado: [M+H]⁺: 498.0381.

▪ **1-Bromo-2-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenilpropil]naftaleno (7g)**

Tal como se describe en el procedimiento general B, a partir de 1-bromo-2-(bromometil)naftaleno (300 mg) y bromuro de bencilo se obtiene **7g** como un sólido amarillo (352 mg, 70%).



Rendimiento: 70%

Pf: 127–129°C.

IR (KBr) ν_{máx}: 2120, 1716, 1595, 1408, 859 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

2.43 (s, 3H, CH_3), 3.19 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, CH_2), 3.49 (d, 1H, $J = 14.3$ Hz, CH_2), 3.54 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, CH_2), 4.05 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, CH_2), 7.08–7.20 (m, 5H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.49–7.60 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(2, 6 arom)H), 8.28 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm):

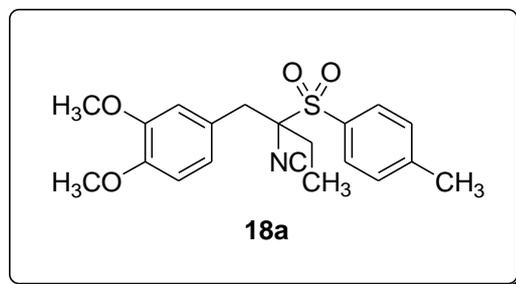
21.7, 38.8, 39.3, 40.0, 126.9, 127.5, 127.6, 127.7, 128.0, 128.1 (2C), 128.6, 129.8 (2C), 130.3, 130.4, 130.7, 131.0 (2C), 131.2 (2C), 131.3, 132.1, 132.3, 136.9, 146.3, 166.0 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{27}H_{23}^{79}BrNO_2S$ [M+H] $^+$: 504.0633.
Encontrado [M+H] $^+$: 504.0624.

▪ **4-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]butil]-1,2-dimetoxibenceno (18a)**

Tal como se describe en el método general C, partiendo de 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno **40** (231 mg) y yoduro de etilo (936 mg, 0.48 mL, 6 mmol) se obtiene **18a** como un sólido amarillo (273 mg, 73%).



Rendimiento: 73%

Pf: 120–121°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2955, 2132, 1593, 1146, 851 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.85–1.92 (m, 1H), 2.00–2.08 (m, 1H), 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.07 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, CH_2), 3.20 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, CH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.77–6.78 (m, 3H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

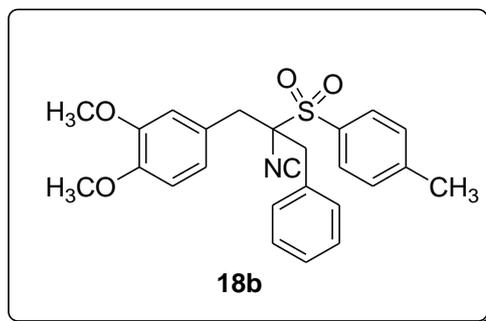
8.8, 21.8, 26.1, 38.9, 55.8, 55.9, 82.0, 110.9, 113.4, 122.9, 124.4, 128.2, 129.8 (2C), 129.9, 130.5, 131.1(2C), 148.8, 165.1 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.1421.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.1429.

▪ **4-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenilpropil]-1,2-dimetoxibenceno (18b)**

Tal como se describe en el método general C, a partir de 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno **40** (231 mg) y bromuro de bencilo (171 mg, 1 mmol), se obtiene **18b** como un sólido amarillo (304 mg, 70%).



Rendimiento: 70%

Pf: 118–120°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2964, 2121, 1594, 1517, 758 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CD₃Cl) δ (ppm):

2.43 (s, 3H, CH₃), 3.11 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂), 3.23 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, CH₂), 3.30 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, CH₂), 3.41 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.57 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.12–7.23 (m, 2H), 7.24–7.26 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, C(3, 5 arom)H), 7.96 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, C(2, 6 arom)H).

¹³C-RMN (75 MHz; CD₃Cl) δ (ppm):

21.7, 39.4, 39.6, 55.8 (2C), 81.8, 110.7, 113.5, 123.2, 124.7, 127.9, 128.4 (2C), 129.7 (2C), 130.6, 130.9 (2C), 131.2 (2C), 132.4, 146.2, 148.6, 148.8, 166.6 (N=C:).

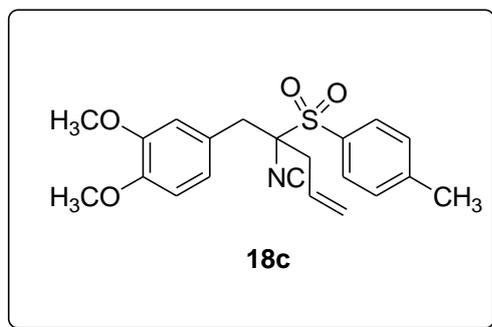
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₂₅H₂₆NO₄S [M+H]⁺: 436.1577.

Encontrado [M+H]⁺: 436.1583.

▪ **4-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]pent-4-enil]-1,2-dimetoxibenceno (18c)**

Tal como se describe en el método general C, a partir de 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno **40** (231 mg) y yoduro de alilo (336 mg, 2 mmol), se obtiene **18c** como un aceite verde (300 mg, 78%).



Rendimiento: 76%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2934, 2123, 1595, 1518, 1153, 815 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

2.46 (s, 3H, CH_3), 2.58 (dd, 1H, $J = 15.4$ y 6.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.71 (dd, 1H, $J = 15.4$ y 6.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.13 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, CH_2), 3.22 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, CH_2), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 5.05 (dd, 1H, $J = 16.8$ y 1.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13 (dd, 1H, $J = 10.2$ y 1.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.60–5.69 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.86 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

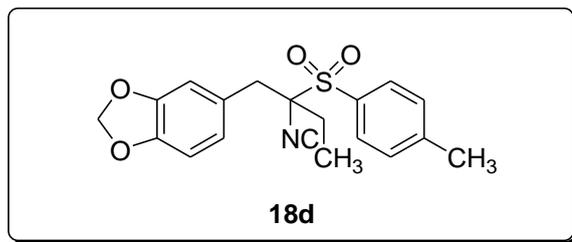
21.7, 37.6, 38.5, 55.7, 55.8, 81.4, 110.9, 113.6, 120.9, 123.2, 124.1, 129.4, 129.8 (2C), 130.2, 131.3 (2C), 146.5, 148.7, 148.8, 165.6 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.1421.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.1410.

▪ **5-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]butil]-1,3-benzodioxol (18d)**

Tal como se describe en el método general C, a partir de 5-bromometil-1,3-benzodioxol **41** (215 mg) y yoduro de etilo (936 mg, 0.48 mL, 6 mmol), se obtiene **18d** como un aceite amarillo (250 mg, 70%).



Rendimiento: 70%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2122, 1594, 1448, 1326, 808 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

0.81 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.69–1.77 (m, 1H), 1.80–1.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.85 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, CH_2), 2.98 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, CH_2), 5.72 (s, 2H, OCH_2O), 6.49 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.53 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.71 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

8.5, 21.4, 25.9, 38.6, 82.0, 100.9, 107.9, 110.4, 123.8, 125.3, 129.6 (2C), 130.1, 130.8 (2C), 146.1, 147.1, 147.5, 165.0 (N=C:).

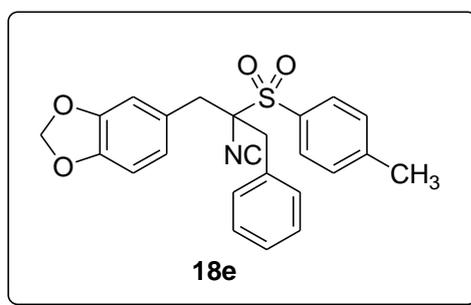
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.1108.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.1098.

▪ **5-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenilpropil]-1,3-benzodioxol (18e)**

Tal como se describe en el método general C, a partir de 5-bromometil-1,3-benzodioxol **41** (215 mg) y bromuro de bencilo (171 mg, 1 mmol), se obtiene **18e** como un sólido blanco (284 mg, 68%).



Rendimiento: 70%

Pf: 119–121°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2123, 1593, 1448, 1326, 1146, 706 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

2.42 (s, 3H, CH_3), 3.02–3.26 (m, 4H), 5.87 (s, 2H, OCH_2O), 6.50–6.53 (m, 2H), 6.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.13–7.14 (m, 2H), 7.21–7.23 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.77 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

21.7, 39.2, 39.7, 81.7, 101.0, 108.0, 110.8, 121.3, 124.3, 125.8, 127.9, 128.4 (2C), 129.7 (2C), 130.8 (2C), 131.1 (2C), 132.3, 146.1, 147.2, 147.4, 166.6 (N=C:).

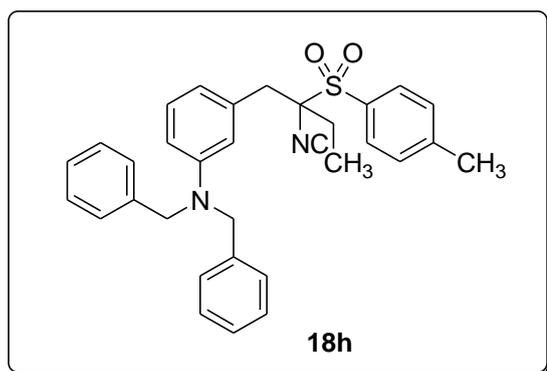
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1264.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1272.

▪ ***N,N*-Dibencil-3-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]butil]anilina (18h)**

Tal como se describe en el método general C, a partir de *N,N*,-dibencil-3-bromometilanilina **29** (365 mg), y yoduro de etilo (936 mg, 0.48 mL, 6 mmol), se obtiene **18h** como un aceite amarillo (304 mg, 60%).



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3321, 2127, 1590, 1453, 1311, 1136, 615 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

0.81 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.70–1.78 (m, 1H), 1.86–1.94 (m, 1H), 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.94 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2), 3.10 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2), 4.57 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz, $2(\text{PhCH}_2)$), 4.67 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz, $2(\text{PhCH}_2)$), 6.50–6.55 (m, 2H), 6.66 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.15–7.32 (m, 10H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.85 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (125 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

8.7, 21.8, 26.0, 39.6, 54.4 (2C), 82.4, 112.2, 114.8, 119.0, 126.6 (4C), 126.9 (2C), 128.6 (4C), 129.4, 128.9 (2C), 130.5, 131.2 (2C), 133.0, 138.2 (2C), 146.2, 149.0, 165.0(N=C:).

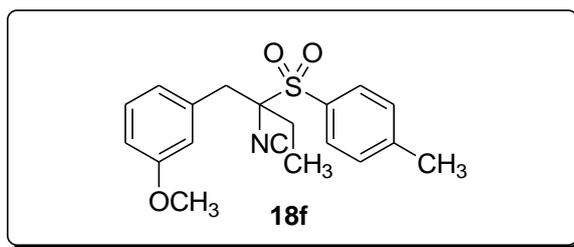
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.2255.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.2149.

▪ **1-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]butil]-3-metoxibenceno (18f)**

Tal como se describe en el metodo general D, a partir de 1-(bromometil)-3-metoxibenceno, TosMIC, TBAI y yoduro de etilo (312 mg, 0.16 mL), se obtiene **18f** como un sólido amarillo (230 mg, 67%).



Rendimiento: 67%

Pf: 121–123°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2126, 1594, 1463, 1322, 1151, 660 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.86–1.94 (m, 1H), 2.02–2.10 (m, 1H), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.08 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, CH_2), 3.22 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.77–6.85 (m, 3H), 7.22 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, C(3, 5 arom(H))), 7.89 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, C(2, 6 arom(H))).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

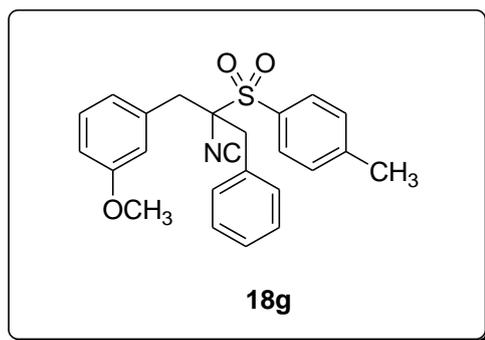
8.8, 21.8, 26.2, 39.2, 55.2, 82.2, 113.5, 116.2, 122.9, 129.6, 129.9 (2C), 130.4 (2C), 131.1, 133.6, 146.4, 159.5, 165.3 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1315.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1329.

▪ **1-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-fenilpropil]-3-metoxibenceno (18g)**

Tal como se describe en el método general D, a partir de 1-(bromometil)-3-metoxibenceno, TosMIC, TBAI y bromuro de bencilo (342 mg), se obtiene **18g** como un sólido blanco (292 mg, 72%).



Rendimiento: 72%

Pf: 124–126°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2834, 2125, 1598, 1455, 1268, 1150, 594 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

2.47 (s, 3H, CH_3), 3.19 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 3.22 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 3.30 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.37 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz) 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.66 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.82 (dd, 1H, $J = 7.5$ y 1.9 Hz), 7.16–7.19 (m, 3H), 7.26–7.29 (m, 3H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.83 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (125 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

22.0, 39.5, 39.7, 55.1, 81.6, 113.7, 116.0, 123.1, 127.8, 128.2 (2C), 129.2, 129.6 (2C), 130.5, 130.8 (2C), 131.2 (2C), 132.4, 133.7, 146.1, 159.4, 166.8 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

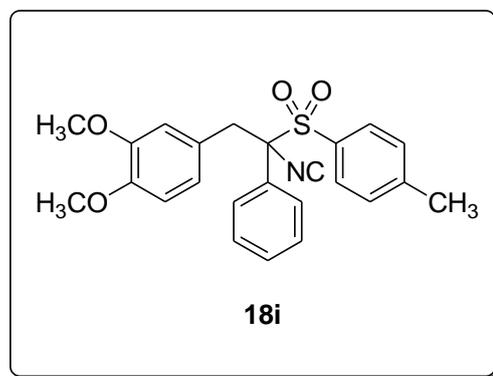
Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.1471.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.1419.

▪ **4-[2-Isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]feniletil]-1,2-dimetoxibenceno (18i)**

A una disolución del compuesto 1-[isociano(fenil)metil]sulfonil-4-metilbenceno **9f** (271 mg, 1 mmol) en THF anhidro (10 mL) preparada bajo atmosfera de argón y a una temperatura de -70°C , se le adiciona gota a gota $^n\text{BuLi}$ (1.6 M en hexano, 0.68 mL, 1.1 mmol). Se mantiene la agitación a esa temperatura durante 35 min. Finalizado dicho tiempo se le añade gota a gota una disolución de 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenceno **40** (254 mg, 1.1 mmol) en 12 mL de THF anhidro a la misma temperatura y se mantiene la agitación durante 1.5 h hasta la desaparición del producto de partida. Finalizado dicho tiempo, la mezcla de reacción se hidroliza a -70°C con agua (10 mL) y se deja que alcance

la temperatura ambiente. Se extrae con AcOEt, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice empleando como eluyente hexano /AcOEt (8:2) obteniéndose el compuesto **18i** como un aceite amarillo (357 mg, 85%).



Rendimiento: 85%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2974, 2137, 1549, 1518, 1164, 750 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

2.36 (s, 3H, CH_3), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz, CH_2), 6.38 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 6.61–6.63 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C (3,5 arom)H), 7.29–7.43 (m, 7H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

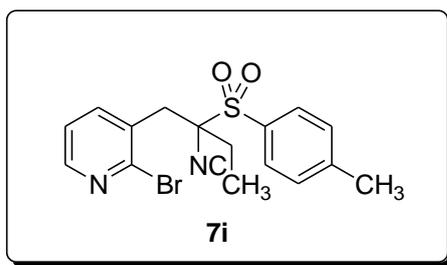
21.0, 38.4, 55.4, 55.5, 86.6, 110.6, 113.3, 123.1, 123.9, 127.8 (2C), 128.3 (2C), 129.2 (2C), 129.3, 129.8, 130.9 (2C), 146.0, 147.2, 148.2, 148.4, 166.8 (N=C:).

NH_4RMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$:	439.1685.
Encontrado $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$:	439.1693.

▪ **2-Bromo-3-[2-isociano-2-[(4-metilfenil) sulfonil]butil]piridina (7i)**

A una disolución de 1-(1-isocianopropilfenil)-4-metilbenceno **9b** (223 mg, 1 mmol) en THF anhidro (10 mL) preparada bajo atmósfera de argón y a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adiciona gota a gota $^n\text{BuLi}$ (1.7 M en hexano, 0.58 mL, 1 mmol). Se mantiene la agitación a esa temperatura durante 35 min. Finalizado dicho tiempo se le añade gota a gota una solución de 2-bromo-3-(bromometil)piridina¹³⁹ (249 mg, 1 mmol) en 12 mL de THF anhidro a la misma temperatura y se mantiene la agitación por 1.5 h hasta la desaparición del producto de partida. Finalizado dicho tiempo, la mezcla de reacción se hidroliza a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agua y se deja que alcance la temperatura ambiente. Se extrae con AcOEt, seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre gel de sílica con una mezcla eluyente hexano /AcOEt (8:2) obteniendo **7i** como un sólido naranja (137 mg, 35%).



Rendimiento: 35%

Pf: 135–137°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2974, 2126, 1594, 1326, 797 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.95 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 1.95–2.03 (m, 1H), 2.15–2.23 (m, 1H), 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.23 (s, 1H, $J = 14.5\text{ Hz}$, CH_2), 3.70 (s, 1H, $J = 14.5$

¹³⁹ Rebek, J. J.; Costello, T. *Heterocycles* **1984**, 22, 2191–2194.

Hz, CH_2), 7.26 (m, 1H, H5 Pir), 7.43 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz C(3, 5 arom)H), 7.73 (d, 1H, H4 Pir, $J = 7.6$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz C(2, 6 arom)H), 8.31 (dd, 1H, H6 Pir, $J = 4.6, 2.0$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; $CDCl_3$) δ (ppm):

8.9, 21.8, 26.5, 37.7, 50.5, 122.8, 129.9 (2C), 130.1, 130.4 (2C), 131.3, 140.6, 145.8, 146.7, 149.6, 160.0 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculada para $C_{17}H_{18}^{79}BrN_2O_2S$ [M+H] ⁺ :	393.0272.
Encontrado [M+H] ⁺ :	393.0267.

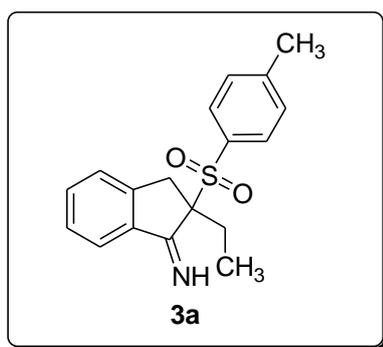
4.4 PREPARACIÓN DE 2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-1-IMINAS

Metodo A: *A una disolución del derivado α -alquil TosMIC sustituido 9a-d (1 mmol) en THF anhidro (10 mL), preparada bajo atmósfera de argón y a una temperatura de -78°C , se adiciona gota a gota $^t\text{BuLi}$ (1.7 M en hexano, 0.58 mL, 1 mmol). Se mantiene agitación a esa temperatura durante 35 min. Finalizado dicho tiempo, se le añade una disolución del correspondiente bromuro de 2-bromobencilo (1 mmol) en THF anhidro (12 mL) gota a gota. Se mantiene agitación a esa temperatura durante 1.5 h hasta la desaparición completa del producto de partida, monitorizado por TLC. Transcurrido dicho tiempo se adiciona gota a gota $^t\text{BuLi}$ (1.7 M en hexano, 1.16 mL, 2 mmol), manteniendo agitación a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se hidroliza a -78°C con agua y se deja que alcance la temperatura ambiente. Se extrae con AcOEt, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt.*

Metodo B: *A una disolución del derivado de isonitrilo α -alquil TosMIC sustituido 7c-g (1 mmol) en THF anhidro (18 mL), preparada bajo atmósfera de argón a -78°C , se adiciona $^t\text{BuLi}$ gota a gota (1.7 M en hexano, 1.16 mL, 2 mmol). Se mantiene agitación a esa temperatura durante 2 h hasta la desaparición completa del producto de partida monitorizado por TLC. Transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se hidroliza a -78°C con agua y se deja que alcance la temperatura ambiente, se extrae con AcOEt, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt.*

▪ **2,3-Dihidro-2-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-inden-1-imina (3a)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9b** (223 mg) y bromuro de 2-bromobencilo (250 mg), tras purificación cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **3a** como un sólido amarillo (203 mg, 65%).



Rendimiento: 65%

Pf: 130–132°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2973, 1636, 1466, 1287, 1144, 757 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.81 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.19–2.23 (m, 1H), 2.33–2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.18 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 3.65 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.19 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.34 (dt, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, C(2, 6 arom)H), 7.70 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

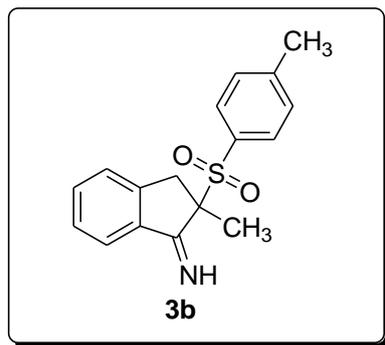
8.1, 21.5, 24.9, 35.1, 74.3, 123.0, 125.1, 127.7, 129.3, 130.5 (2C), 132.2, 133.0 (2C), 137.6, 145.1, 146.1, 177.1 (N=C).

HRMS (ESI-TOF):

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1209.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.1209.

▪ **2,3-Dihidro-2-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-inden-1-imina (3b)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9c** (209 mg) y bromuro de 2-bromobencilo (250 mg), tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **3b** como un aceite amarillo (119 mg, 40%).



Rendimiento: 65%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2361, 1654, 1458, 1143, 898 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.76 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 3.07 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 3.78 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 7.14–7.18 (m, 3H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.63 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, C(2, 6 arom)H), 7.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

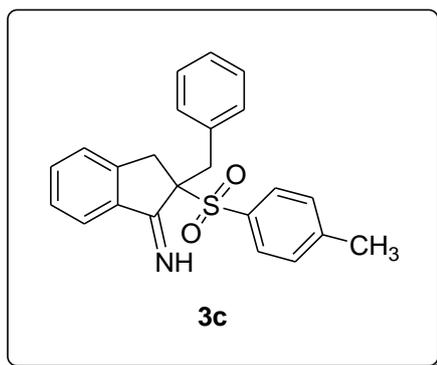
19.8, 21.5, 22.7, 39.0, 114.8, 122.9, 124.9, 125.2, 127.7, 129.3 (2C), 130.5, 130.7 (2C), 132.8, 171.0 (N=C).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1058.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1053.

▪ **2-Bencil-2,3-dihidro-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-inden-1-imina (3c)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9a** (285 mg) y bromuro de 2-bromobencilo (250 mg), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente AcOEt/ hexano (6:4), se obtiene **3c** como un sólido amarillo (273 mg, 73%).



Rendimiento: 73%

Pf: 157–159°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3030, 2927, 1637, 1450, 895 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

2.30 (s, 3H CH_3), 3.24 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz, CH_2), 3.46 (d, 1H $J = 13.5$ Hz, CH_2Ph), 3.59 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz, CH_2), 3.77 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2Ph), 6.95 (d, 1H $J = 7.6$ Hz), 7.05–7.22 (m, 9H), 7.60–7.65 (m, 3H).

^{13}C -RMN (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

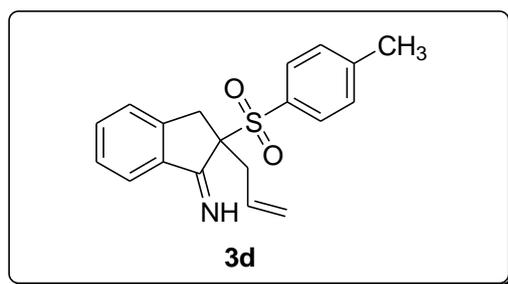
21.6, 30.9, 34.4, 36.5, 122.9, 124.9, 127.3, 127.4 (2C), 128.4, 129.3, 130.6 (2C), 130.7, 130.8 (2C), 131.9 (2C), 133.0, 133.6, 145.3, 146.2, 177.7 (N=C).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{23}H_{22}NO_2S$ $[M+H]^+$: 376.1366.
 Encontrado $[M+H]^+$: 376.1366.

▪ **2-Alil-2,3-dihidro-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-inden-1-imina (3d)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9d** (235 mg) y bromuro de 2-bromobencilo (250 mg), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **3d** como un aceite amarillo (146 mg, 45 %).



Rendimiento: 45%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3266, 2924, 2362, 1637, 1597, 1083 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

2.30 (s, 3H, CH_3), 2.89 (dd, 1H, $J = 13.7$ y 8.6 Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 13.7$ y 5.6 Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, CH_2), 3.61 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, CH_2), 5.05 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz), 5.37–5.50 (m, 1H), 7.13–7.23 (m, 5H), 7.33 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.64 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

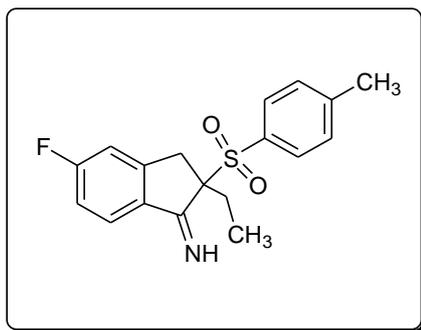
21.5, 35.0, 36.3, 72.9, 121.1, 122.8, 125.1, 126.2, 127.58; 129.31; 130.5 (2C), 131.9, 132.8 (2C), 137.3, 145.2, 145.8, 176.9 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{19}H_{20}NO_2S$ $[M+H]^+$: 326.1236.
 Encontrado $[M+H]^+$: 326.1209.

▪ **2,3-Dihidro-2-etil-5-fluoro-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-inden-1-imina (3e)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9b** (223 mg) y 1-bromo-2-bromometil-4-fluorobenceno (268 mg), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (7:3), se obtiene **3e** como un aceite amarillo (152 mg, 46%).



Rendimiento: 46%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2970, 2929, 1638, 1616, 1596 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.79 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.14–2.50 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 3.15 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 3.59 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 6.84–6.94 (m, 2H), 7.15 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.60 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, C(2, 6 arom)H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

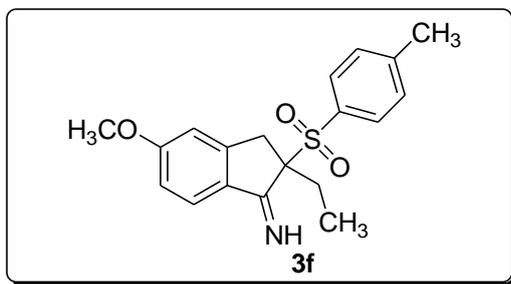
8.0, 21.5, 24.6, 34.9, 74.4, 111.8 (1 C, d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.2$ Hz), 115.8 (1 C, d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.3$ Hz), 124.8 (1 C, d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 129.3 (2C), 130.4 (2C), 131.9, 145.3, 148.2 (1 C, d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz), 160.9, 165.7 (1 C, d, $^1J_{\text{C-F}} = 253.8$ Hz), 175.2 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{18}H_{19}FNO_2S$ $[M+H]^+$: 332.1110.
 Encontrado: $[M+H]^+$: 332.1115.

▪ **2,3-Dihidro-2-etil-5-metoxi-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-inden-1-imina (3f)**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **9b** (223 mg) y 1-bromo-2-bromometil-4-metoxibenceno (280 mg), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **3f** como un aceite amarillo (137 mg, 40%).



Rendimiento: 40%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ 3268, 2924, 1636, 1602, 1492 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.78 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 2.00–2.30 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.11 (d, 1H, $J = 18.5$ Hz, CH_2), 3.59 (d, 2H, $J = 18.5$ Hz, CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.64 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$, C(3, 5 arom)H) 7.57 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

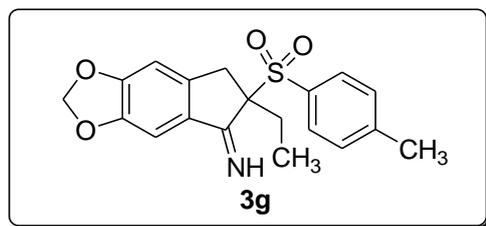
21.6, 24.9, 35.1, 49.8, 49.9, 55.6, 107.8, 108.6, 115.5, 124.9, 129.3 (2C), 130.5, 131.3 (2C), 132.1, 145.8, 176.1 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{19}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 344.1320.
 Encontrado $[M+H]^+$: 344.1315.

▪ **6,7-Dihidro-6-etil-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-5H-indeno[5,6-d]-1,3-dioxol-5-imina (3g)**

Tal como se describe en el método general B, partiendo del isonitrilo **7c** (436 mg), se obtiene **3g** como un sólido amarillo (214 mg, 60%), después de purificar por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4).



Rendimiento: 60%

Pf: 161–163°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3242, 2927, 1633, 1347, 936 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.77 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3), 2.09–2.19 (m, 1H), 2.21–2.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.03 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 3.49 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, CH_2), 5.94 (s, 2H, OCH_2O), 6.56 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.62 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

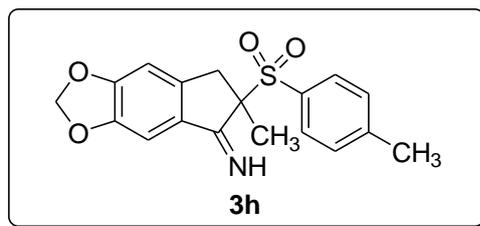
8.0, 21.6, 22.9, 36.4, 74.5, 101.9, 101.8, 104.4, 129.3, 130.5 (2C), 132.2, 141.9, 145.1 (2C), 148.3, 152.6, 157.3, 178.4 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{19}H_{20}NO_4S$ $[M+H]^+$: 358.1113.
 Encontrado $[M+H]^+$: 358.1108.

▪ **6,7-Dihidro-6-metil-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-5H-indeno[5,6-d]-1,3-dioxol-5-imina (3h)**

Tal como se describe en el método general B, partiendo del isonitrilo **7e** (422 mg), se obtiene **3h** como un sólido blanco (206 mg, 60%), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4).



Rendimiento: 60%

Pf: 169–171°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3266, 2924, 2358, 1633, 1281 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.73 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.94 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, CH_2), 3.62 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, CH_2), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 6.55 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.64 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm)

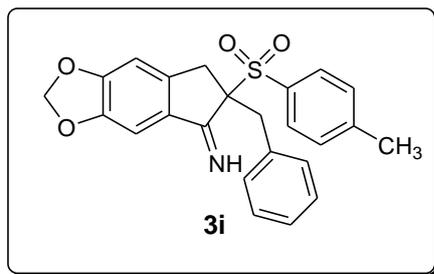
19.8, 21.6, 38.8, 70.4, 101.9, 102.0, 104.6, 129.4, 130.4, 131.1, 131.7 (2C), 141.2 (2C), 145.1, 148.3, 152.5, 176.9 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.0957.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.0951.

▪ **6-Bencil-6,7-dihidro-6-[(4-metilfenil)sulfonil]-5H-indeno[5,6-d]-1,3-dioxol-5-imina (3i)**

Tal como se describe en método general B, partiendo del isonitrilo **7d** (498 mg), se obtiene **3i** como un sólido amarillo (272 mg, 65%), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (7:3).



Rendimiento: 65%

Pf: 187–189°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3260, 2921, 1632, 1475, 940 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

2.33 (s, 3H, CH_3), 3.08 (d, 1H, $J = 18.1$ Hz, CH_2), 3.39–3.43 (m, 2H), 3.70 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, CH_2), 5.87 (s, 2H, OCH_2O), 6.33 (s, 1H), 6.94 (as, 1H), 7.04–7.10 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.67 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, C(2, 6 arom)H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

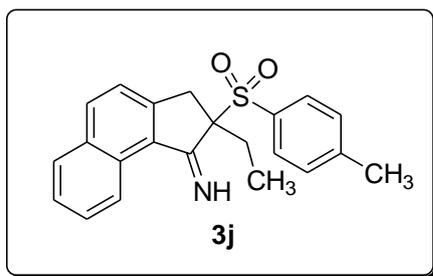
21.6, 29.7, 34.3, 36.5, 102.0, 102.2, 104.3, 127.3, 128.4, 129.5 (2C), 130.5, 130.6 (2C), 131.8, 133.4, 139.4 (2C), 143.9, 145.4 (2C), 148.2, 152.0, 176.5 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1270.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1269.

▪ **2,3-Dihidro-2-etil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-benz[e]inden-1-imina (3j)**

Tal como se describe en metodo general B, partiendo del isonitrilo **7f** (442 mg), se obtiene **3j** como un aceite amarillo (225 mg, 62%), tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (7:3).



Rendimiento: 62%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$ 2971, 1618, 1459, 1301, 815 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.83 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.24–2.31 (m, 1H), 2.34–2.46 (, m, 1H), 3.26 (d, 1H, $J = 18.6$ Hz, CH_2), 3.66, (d, 1H, $J = 18.6$ Hz, CH_2), 7.01 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (dt, 1H, $J = 8.1$ y 1.2 Hz), 7.60–7.62 (m, 3H), 7.78 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, C(2, 6 arom)H), 9.4 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 10.46 (s, 1H, C=NH) .

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

8.1, 21.4, 24.4, 35.4, 74.0, 122.2, 124.9, 126.4, 128.1, 129.4 (2C), 129.2, 129.6, 130.2, 132.3, 132.9 (2C), 133.7, 144.9, 147.5, 177.7 (C=N).

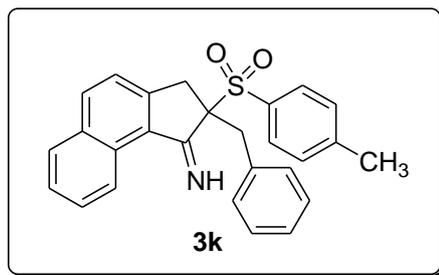
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1371.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1371.

▪ **2-Bencil-2,3-dihidro-2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-benz[e]inden-1-imina (3k)**

Tal como se describe en el método general B, partiendo del isonitrilo **7g** (504 mg), se obtiene **3k** como un sólido amarillo (310 mg, 73%), después de cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (7:3).



Rendimiento: 73%

Pf: 165–167°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 1718, 1617, 1450, 1289, 905 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

2.12 (s, 3H, CH_3), 3.31 (d, 1H, $J = 18.8$ Hz, CH_2), 3.54 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, CH_2), 3.57 (d, 1H, $J = 18.8$ Hz, CH_2), 3.82 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, CH_2), 6.96–7.19 (m, 9H), 7.46 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.62–7.65 (m, 3H), 7.69 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 9.37 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

21.4, 34.0, 34.7, 35.8, 121.9, 124.7, 126.2, 127.2, 128.0, 128.3, 128.4, 128.8, 129.2, 129.4, 129.7 (2C), 130.2 (2C), 131.8, 132.6 (2C), 133.5, 133.5 (2C), 145.0, 147.6, 177.9 (C=N).

HRMS (ESI-TOF):

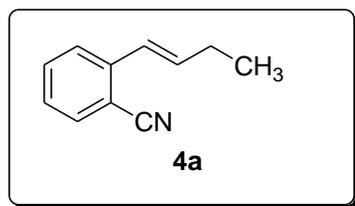
Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.1520.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.1522.

4.5 SÍNTESIS DE 2-VINILBENZONITRILOS

Procedimiento general: Una disolución constituida por el correspondiente derivado de 2-iminoindano **3** (0.5 mmol) y tert-butoxido de potasio (56 mg, 0.5 mmol) se calienta a reflujo en tert-butanol anhidro (10 mL) durante 2 h. Transcurrido ese tiempo, se le añade agua y se extrae con éter dietílico, se seca con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt.

▪ **(E)-2-(But-1-enil)-benzonitrilo (4a)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3a** (156 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4a** (65 mg, 83%) como un aceite amarillo.



Rendimiento: 83%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2965, 2222, 1650, 1478, 964 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.11 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.29 (m, 2H, CH_2CH_3), 6.38–6.52 (m, 1H, EtCH), 6.72 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, PhCH), 7.29 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.61–7.66 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

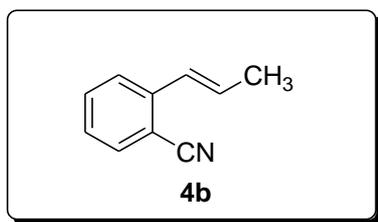
13.2, 26.2, 110.4, 118.0, 124.9, 125.2, 126.8, 132.5, 132.8, 138.1, 141.1.

HRMS (ESI-TOF)

Calculado para $C_{11}H_{12}N$ $[M+H]^+$: 158.0970.
 Encontrado $[M+H]^+$: 158.0964.

▪ **(E)-2-(Prop-1-enil)-benzonitrilo (4b)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3b** (149 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4b** (57.2 mg, 80%) como un aceite amarillo.



Rendimiento: 80%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2924, 2223, 1653, 1447, 962 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.94 (dd, 3H, $J = 6.6, 1.7$ Hz, CH_3), 6.37–6.49 (m, 1H, CH_3CH), 6.75 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, PhCH), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.48 (t, 1H $J = 7.6$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

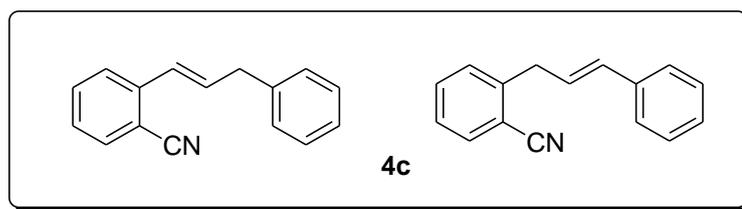
29.6, 118.1, 125.2, 126.8, 127.1, 131.4, 132.6, 132.8, 135.7, 141.1.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{10}H_{10}N$ $[M+H]^+$: 144.0813.
 Encontrado $[M+H]^+$: 144.0807.

▪ **(E)-2-(3-Fenilprop-1-enil)benzonitrilo y (E)-2-(3-fenilprop-2-enil)benzonitrilo (4c)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3c** (188 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4c** (89.8 mg, 82%) como un aceite amarillo y como mezcla de dos isómeros (1:2) de (E)-2-(3-fenilprop-1-enil)benzonitrilo y (E)-2-(3-fenilprop-2-enil)benzonitrilo.



Rendimiento: 82%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2223, 1431, 1319, 1163, 692 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

3.61 (dd, 2H, $J = 7.1, 1.2$ Hz, PhCH_2 , isómero minoritario), 3.76 (dd, 2H, $J = 7.0, 1.4$ Hz, PhCH_2 , isómero mayoritario), 6.30 (dt, 2H, $J = 15.3$ y 7.0 Hz) 6.40–6.56 (m, 2H), 6.84 (dt, 1H, $J = 15.3$ y 1.4 Hz), 7.19–7.37 (m, 13H), 7.39 (dd, 1H, $J = 7.8$ y 0.7 Hz), 7.48 (dt, 1H, $J = 8.5$ y 0.7 Hz), 7.52 (dt, 1H, $J = 7.8$ y 1.4 Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.0$ y 1.0 Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 7.7$ y 1.2 Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

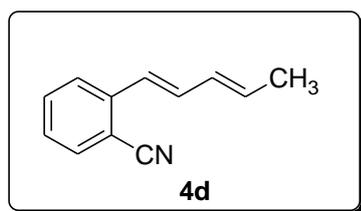
29.7, 30.3, 110.7, 112.5, 117.8, 118.0, 125.5, 126.2, 126.3, 126.4, 126.5, 126.9, 127.2, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.7, 132.6, 132.7, 132.8, 132.9, 134.7, 136.9, 139.1, 140.7, 144.0.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	220.1126.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	220.1121.

▪ **(1E, 3E)-2-(Penta-1,3-dien-1-il)benzotrilo (4d)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3d** (162 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4d** (67.6 mg, 80%) como un aceite amarillo.



Rendimiento: 80%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2964, 2221, 1644, 1448, 1261 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.83 (d, 3H $J = 7.2$ Hz, CH_3), 5.92–5.99 (m, 1H), 6.24–6.32 (m, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 6.81–6.93 (m, 1H), 7.21–7.36 (m, 1H), 7.48 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.51–7.70 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

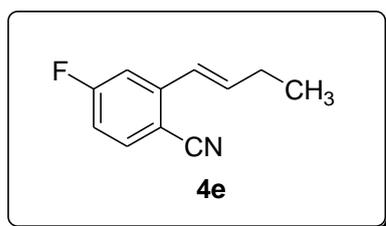
18.5, 110.6, 118.8, 125.0, 125.2, 126.9, 127.2, 131.4, 133.0, 133.1, 133.8, 140.9.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	170.0970.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	170.0964.

▪ **(E)-2-(But-1-enil)-4-fluorobenzonitrilo (4e)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3e** (165 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (9:1) como eluyente, se obtiene el compuesto **4e** (52.2 mg, 60%) como un aceite amarillo.



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2926, 2224, 1606, 1480, 964 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.11 (t, 3H $J = 7.6$ Hz, CH_3), 2.25–2.34 (m, 2H, CH_2), 6.42–6.50 (dt, 1H, $J = 15.6$ y 7.6 Hz, CHCH_2CH_3), 6.67 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PhCH), 6.93 (dt, 1H, $J = 8.4$ y 2.6 Hz), 7.26 (dd, 1H, $J = 10.2$ y 2.4 Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.4$ y 5.6 Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

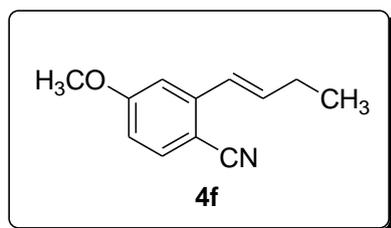
13.1, 26.2, 112.0, 112.2, (1 C, d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz) 114.7 (1 C, d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.9$ Hz), 117.4, 124.2 (1 C, d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz) 135.1 (1C, d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.9$ Hz), 139.6, 144.3 (1 C, d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.3$ Hz), 165.0 (1 C, d, $^1J_{\text{C-F}} = 254$ Hz).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	176.0876.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	176.0871.

▪ **(E)-2-(But-1-enil)-4-metoxibenzonitrilo (4f)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3f** (171 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente, se obtiene el compuesto **4f** (76.6 mg, 83%) como un aceite amarillo.



Rendimiento: 83%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2966, 2217, 1602, 1296, 817 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.01 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 2.23–2.28 (m, 2H, CH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.37–6.47 (m, 1H), 6.65.(dt, 1H, $J = 15.8$ y 1.3 Hz, PhCH), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.6$ y 2.3 Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

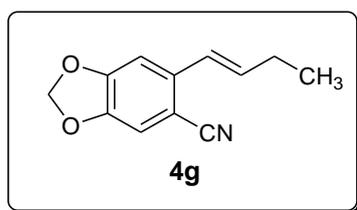
13.2, 26.2, 55.4, 102.6, 110.2, 113.3, 118.5, 125.1, 134.5, 138.1, 143.1, 162.7.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	188.1075.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	188.1005.

▪ **(E)-6-(But-1-enil)-1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo (4g)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3g** (178 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4g** (93.5 mg, 93%) como un aceite amarillo.



Rendimiento: 93%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2960, 2928, 2217, 1618, 864 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.08 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.26 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 6.27 (dd, 1H, $J = 15.5$ y 7.0 Hz, CHCH_2CH_3), 6.66 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, PhCH), 6.69 (s, 1H), 7.00 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

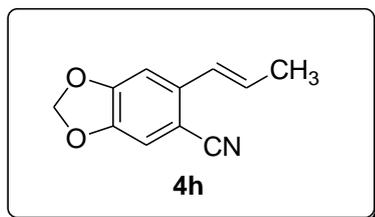
13.4, 26.1, 102.2, 104.9, 107.9, 109.4, 110.9, 124.8, 136.6, 138.2, 146.6.

HRMS (ESI-TOF)

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	202.0868.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	202.0883.

▪ **(E)-6-(Prop-1-enil)-1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo (4h)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3h** (178 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4h** (84.0 mg, 90%) como un sólido amarillo.



Rendimiento: 90%

Pf: 103–105°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2922, 2210, 1476, 1034, 929 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.90 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 5.97 (s, 2H, OCH_2O), 6.22–6.31 (m, 1H), 6.68 (dq, 1H, $J = 15.5$ y 1.7 Hz, PhCH), 6.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

18.6, 102.2, 104.9, 105.5, 106.9, 110.9, 118.5, 126.9, 129.9, 138.2, 146.6

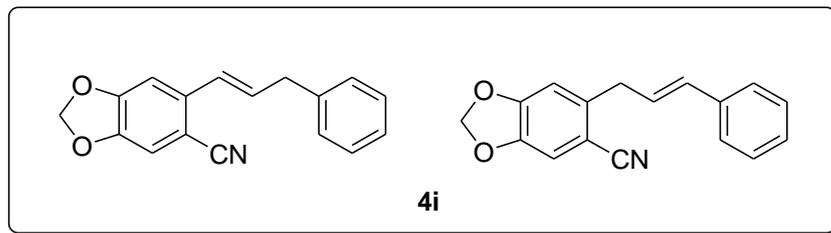
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.0712.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.0706.

- **(*E*)-6-(3-Fenilprop-1-enil)-1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo y (*E*)-3-(fenilprop-2-enil)-1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo (4i)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3i** (209 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente, se obtiene el compuesto **4i** (105 mg, 80%) como un sólido amarillo y como mezcla de dos isómeros (2:3) de (*E*)-6-(3-fenilprop-1-enil)-1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo y (*E*)-3-(fenilprop-2-enil)-1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo



Rendimiento: 80%

Pf: 135–137°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3261, 2920, 1632, 1140, 940 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

3.53 (d, 2H $J = 6.9$ Hz, PhCH_2 , isómero minoritario), 3.62 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, PhCH_2 , isómero mayoritario), 5.97 (s, 2H, OCH_2O , isómero minoritario), 5.98 (s, 2H, OCH_2O , isómero mayoritario), 6.15–6.36 (m, 2H), 6.77 (s, 1H, isómero mayoritario), 6.89 (s, 1H, isómero minoritario), 6.94 (s, 1H, isómero mayoritario), 6.96 (s, 1H, isómero minoritario), 7.13–7.32 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

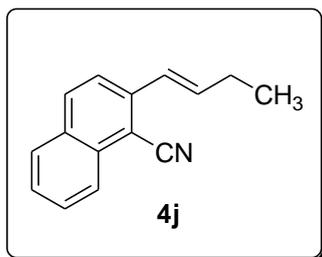
37.5, 39.3, 102.2, 103.3, 104.2, 104.9, 105.0, 109.9, 110.9, 111.3, 118.0, 118.1, 126.2, 126.4, 126.5, 126.6, 127.4, 128.2, 128.5, 128.6, 132.4, 133.2, 136.8, 137.6, 139.2, 140.6, 146.3, 146.8, 151.7, 151.8.

HRMS (ESI-TOF)

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	264.1025
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	264.1019.

▪ **(E)-2-(But-1-enil)naftaleno-1-carbonitrilo (4j)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3j** (181 mg,) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4j** (95.2 mg, 92%) como un sólido naranja.



Rendimiento: 92%

Pf: 165–167°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2214, 1372, 962, 816, 748 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.16 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 2.31–2.34 (m, 2H, CH_2), 6.57–6.67 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, PhCH), 7.52 (dt, 1H, $J = 7.6$ y 1.0 Hz), 7.62 (dt, 1H, $J = 7.6$ y 1.0 Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

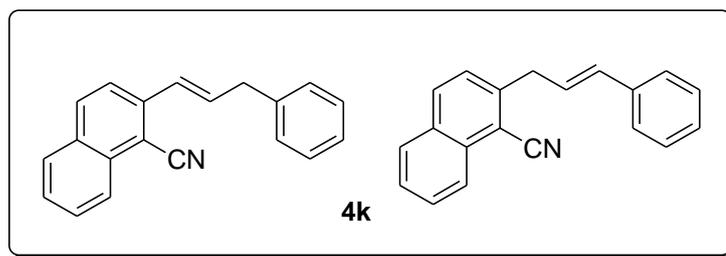
13.3, 26.5, 116.9, 122.1, 124.3, 125.4, 126.9, 128.3, 128.7, 128.8, 131.7, 132.6, 132.8, 134.3, 141.3.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	208.1120.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	208.1121.

- **(E)-2-(3-Fenilprop-1-enil)naftaleno-1-carbonitrilo y (E)-2-(3-fenilprop-2-enil)naftaleno-1-carbonitrilo (4k)**

Siguiendo el procedimiento general, partiendo del compuesto **3k** (212 mg) y purificando por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene el compuesto **4k** (107 mg, 80%) como un sólido amarillo y como una mezcla de dos isómeros (1:9) de (E)-2-(3-fenilprop-1-enil)naftaleno-1-carbonitrilo y (E)-2-(3-fenilprop-2-enil)naftaleno-1-carbonitrilo, describiéndose solo el isómero mayoritario .



Rendimiento: 80%

Pf: 155–157°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2917, 2210, 1508, 1493, 758748 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

3.68 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, PhCH_2), 6.66–6.74 (dt, 1H, $J = 15.6, 7.1$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, PhCH), 7.21–7.35(m, 3H), 7.31–7.34 (m, 2H), 7.53(dt, 1H, $J = 7.0$ y 1.0 Hz), 7.64 (dt, 1H, $J = 7.0$ y 1.2 Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C -RMN (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

39.7, 107.5, 116.8, 122.2, 125.4, 126.3, 126.5, 127.1, 127.7, 128.3, 128.6, 128.7, 131.9, 132.6, 132.8, 135.9, 139.1, 140.8.

HRMS (ESI-TOF):

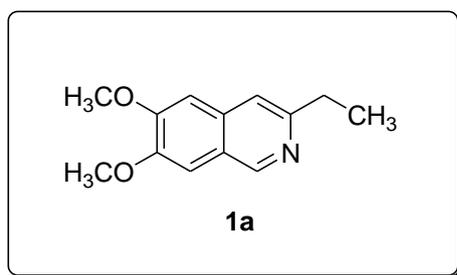
Calculado para C₂₀H₁₆N [M+H]⁺: 270.1283.
Encontrado [M+H]⁺: 270.1277.

4.6 PREPARACIÓN DE ISOQUINOLINAS 2-SUSTITUIDAS

A una disolución de α -bencil TosMIC **18a-i** (1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), preparada bajo atmósfera de argón y a la temperatura indicada, se le añade gota a gota CF_3COOH (11.4 mg, 7.6 μL , 01 mmol). Se agita vigorosamente a la misma temperatura durante 18 h hasta la desaparición completa del producto de partida, monitorizado por TLC. Posteriormente, se añaden 20 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en gel de sílice.

▪ 3-Etil-6,7-dimetoxiisoquinolina (**1a**)¹⁴⁰

Tal como se describe en el procedimiento general, a partir de **18a** (373 mg) y trabajando a temperatura ambiente, tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente, se obtiene **1a** como un sólido amarillo (158 mg, 73%).



Rendimiento: 73%

Pf: 129–130°C (Lit. 129–130°C).¹⁴⁰

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2970, 1597, 1434, 1151 cm^{-1} .

¹⁴⁰ Kido, K.; Watanabe, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 4964–4966.

^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

1.37 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 2.91 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 7.24 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

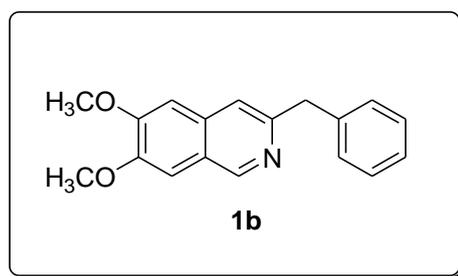
14.9, 31.4, 56.4, 56.5, 105.4, 106.4, 118.0, 124.5, 135.5, 149.9, 151.7, 155.2, 155.8.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.1189.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 218.1177.

▪ **3-Bencil-6,7-dimetoxiisquinolina (1b)**¹⁴¹

Tal como se describe en el procedimiento general, partiendo de **18b** (435 mg) y trabajando a temperatura ambiente, tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **1b** como un sólido amarillo (245 mg, 88 %).



Rendimiento: 88%

Pf: 100–102°C (Lit. 100–102°C).¹⁴¹

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2961, 1624, 1503, 731 cm^{-1} .

¹⁴¹ Simon, L.; Talpas, G. *Pharmazie* **1974**, 29, 314–316.

^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (s, 2H, CH_2Ph), 7.09 (s, 1H), 7.18–7.25 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

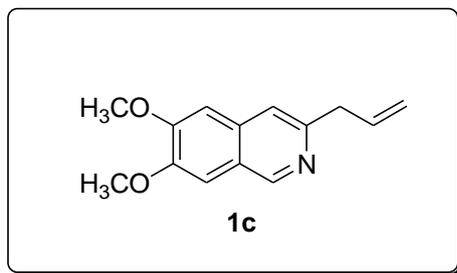
44.3, 56.3, 56.4, 105.4, 106.3, 119.6, 124.5, 127.4, 129.5 (2C), 130.1 (2C), 135.1, 141.2, 149.9, 151.7, 153.3, 155.1.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1332.
 Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1332.

▪ **3-Alil-6,7-dimetoxiisquinolina (1c)**

Siguiendo el método general, a partir de **18c** (385 mg) y trabajando a temperatura ambiente, tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **1c** como un aceite verde (183 mg, 80%).



Rendimiento: 80%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2935, 1627, 1504, 1248, 757 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

3.65 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 5.12–5.21 (m, 2H), 6.04–6.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

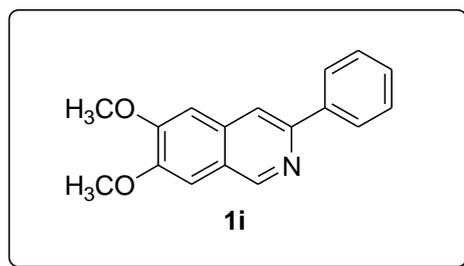
42.5, 56.4, 56.5, 105.5, 106.5, 117.0, 119.0, 124.6, 135.2, 137.4, 149.9, 151.7, 152.2, 155.1.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1180.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1176.

▪ **6,7-Dimetoxi-3-fenilisoquinolina (1i)**¹⁴²

Tal como se describe en el método general, a partir de **18i** (421 mg), tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4), se obtiene **1i** como un aceite amarillo (212 mg, 80%).



Rendimiento: 80%

Pf: 126–128°C (Lit 127–128°C).¹⁴²

^1H -RMN (300 MHz; CD_3Cl) δ (ppm):

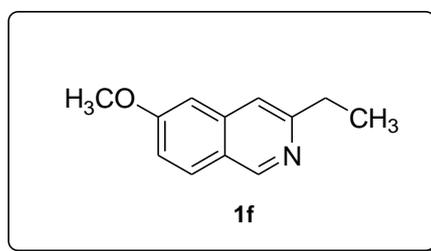
¹⁴² Badia, D.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4419–4422.

4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 7.12 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.40 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.93 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 9.12 (s, 1H).

▪ **3-Etil-6-metoxiisoquinolina (1f) y 3-etil-8-metoxiisoquinolina (1j)**

Tal como se describe en el método general, a partir de **18f** (343 mg) y trabajando a -30°C, se obtiene una mezcla de isómeros. Su separación por cromatografía en gel de sílice, utilizando como eluyente hexano /AcOEt (1:1) permite obtener **1f** como un sólido blanco (*R_f* = 0.5, 153 mg, 82%) y **1j** como un sólido amarillo (*R_f* = 0.6, 15 mg, 8%).

3-Etil-6-metoxiisoquinolina (Isómero mayoritario)



Rendimiento: 82%

Pf: 91–93°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2965, 2360, 1629, 1571, 1456, 757 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ (ppm):

1.38 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 2.93 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 7.21–7.25 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.94 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

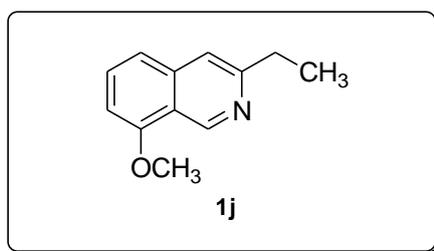
¹³C-RMN (75 MHz; CD₃OD) δ (ppm):

14.6, 31.4, 56.1, 104.8, 118.5, 121.1, 124.2, 130.5, 140.7, 151.5, 157.4, 163.3.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₁₂H₁₄NO [M+H]⁺: 188.1068.
Encontrado [M+H]⁺: 188.1070.

3-Etil-8-metoxiisquinolina (Isómero minoritario)



Rendimiento: 8%

Pf: 90–92°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2971, 2932, 1627, 1465, 1223 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CD₃OD) δ (ppm):

1.39 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃), 2.96 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂CH₃), 4.07 (s, 1H, OCH₃), 7.02 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.67 (at, 1H, $J = 8.2$ y 7.9 Hz), 9.42 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz; CD₃OD) δ (ppm):

11.6, 28.5, 53.3, 103.1, 115.7, 116.2, 117.5, 130.1, 130.5, 136.7, 144.5, 154.9.

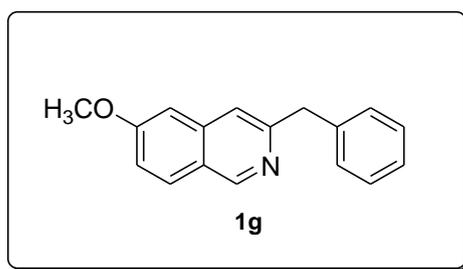
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₁₂H₁₄NO [M+H]⁺: 188.1070.
Encontrado [M+H]⁺: 188.1069.

▪ **3-Bencil-6-metoxiisoquinolina (1g) y 3-bencil-8-metoxiisoquinolina (1k)**

Siguiendo el método general, a partir de **18g** (405 mg) y trabajando a -30°C , se obtiene una mezcla de isómeros. Su separación por cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente hexano/AcOEt (1:1) permite obtener **1g** como un sólido blanco ($R_f = 0.7$, 182 mg, 73%) y **1k** como un sólido amarillo fluorescente ($R_f = 0.6$, 15 mg, 6%).

3-Bencil-6-metoxiisoquinolina (Isómero mayoritario)



Rendimiento: 73%

Pf: $81\text{--}83^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2973, 1626, 1226, 1020, 707 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (s, 2H, CH_2Ph), 7.19–7.26 (m, 3H), 7.30–7.33 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 8.9\text{ Hz}$), 9.01 (s, 1H).

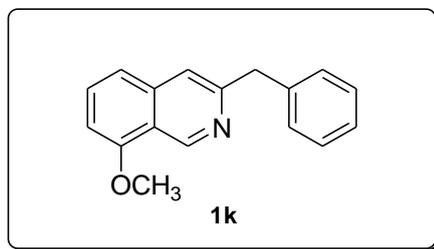
^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

44.4, 56.1, 104.9, 120.1, 121.4, 124.4, 127.4, 129.6 (2C), 130.1 (2C), 130.5, 140.5, 141.0, 151.9, 155.4, 163.3.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1226.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1233.

3-Bencil-8-metoxiisoquinolina (Isómero minoritario)



Rendimiento: 6%

Pf: 85–87°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2973, 1626, 1493, 1226 707 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (s, 2H, CH_2Ph), 7.00 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.20–7.29 (m, 1H), 7.33–7.35 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, $J = 8.3$ y 7.9 Hz), 9.42 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

44.4, 56.3, 106.4, 119.3, 120.3, 120.4, 127.4, 129.6 (2C), 130.1 (2C), 133.3, 139.5, 140.9, 147.7, 155.6, 157.9.

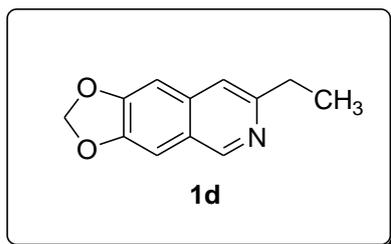
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1229.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1226.

▪ **7-Etil-[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolina (1d)**

Tal como se describe en el método general, a partir de **18d** (357 mg) y trabajando a -30°C , y después de cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2), se obtiene **1d** como un aceite rojo (150 mg, 75%).



Rendimiento: 75%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3344, 2920, 1684, 1489, 1038, 812 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.34 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.88 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 6.06 (s, 2H, (OCH₂O)), 6.98 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

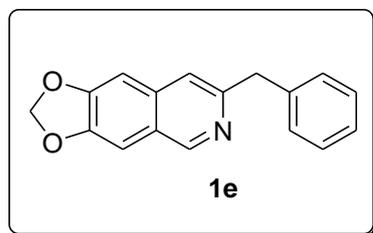
14.1, 30.8, 101.4, 102.1, 103.0, 117.0, 124.1, 135.0, 147.7, 149.7, 150.9, 156.1.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	202.0863.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	202.0863.

▪ **7-Bencil-[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolina (1e)**

Tal como se describe en el método general, a partir de **18e** (419 mg) y trabajando a -30°C , y después de cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (8.2), se obtiene **1e** como un aceite amarillo (192 mg, 73%).



Rendimiento: 73%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2923, 1599, 1456, 1235, 1037, 698 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

4.17 (s, 2H, CH_2Ph), 5.98 (s, 2H, OCH_2O), 6.88 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24–7.25 (m, 4H), 8.87 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

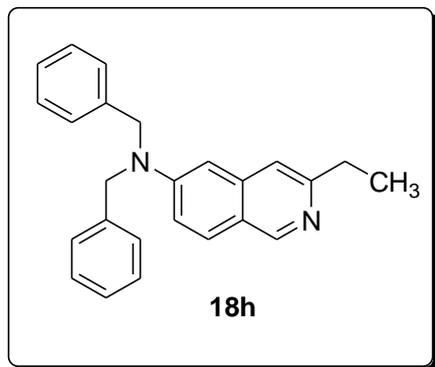
44.0, 101.4, 102.2, 102.9, 118.5, 124.2, 126.2, 128.5 (2C), 129.1 (2C), 134.9, 139.9, 147.9, 149.9, 150.9, 153.5.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:	264.1019.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$:	264.1018.

▪ ***N,N*-Dibencil-3-etilisoquinolin-6-amina (1h)**

Una disolución del derivado **18h** (508 mg, 1 mmol) y AlCl_3 (40 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 h hasta que el material de partida no pueda detectarse por TLC. Se añaden 20 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y se deja agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano /AcOEt (1:1). Se obtiene **18h** como un aceite amarillo (211 mg, 60%).



Rendimiento: 60%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3024, 2962, 1626, 1505, 1226, 734 cm^{-1}

^1H -RMN (300 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

1.31 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3), 2.82 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3), 4.90 (s, 4H, 2(PhCH_2)), 6.86 (s, 1H), 7.22–7.38 (m, 12H), 7.78 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 8.78 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

14.0, 31.1, 54.0 (2C), 103.2, 115.5, 115.6, 120.9, 126.5 (4C), 127.2 (2C), 128.8 (4C), 129.0 (2C), 137.5, 138.6, 150.1, 150.9, 157.0

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.2012.

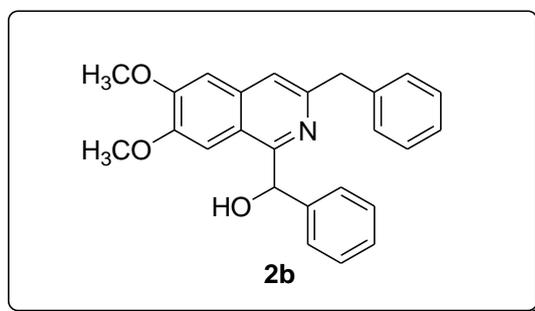
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.2011.

4.7 PREPARACIÓN DE ISOQUINOLINAS 1-SUSTITUIDAS

Procedimiento general: A una disolución de isonitrilo **18a, b** (1 mmol) y del aldehído o de la cetona correspondiente (2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), preparada bajo atmosfera de argón y agitada a una temperatura de 0°C , se le adiciona gota a gota AlEt_2Cl (1 M en hexano, 2.00 mL, 2 mmol). Se mantiene la agitación y la temperatura durante 15 minutos adicionales y posteriormente se lleva a temperatura ambiente, agitándose a esta temperatura durante 18 h. Transcurrido este tiempo, y a la misma temperatura, se añaden 20 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y se agita durante 30 minutos. Se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en gel de sílice.

▪ **(3-Bencil-6,7-dimetoxi-1-isoquinolil)fenilmetanol (2b)**

Tal como se describe en el procedimiento general, partiendo de **18b** (435 mg) y benzaldehído (212 mg, 0.20 mL), se obtiene **2b** como un sólido amarillo (308 mg, 80%), tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (8:2).



Rendimiento: 80%

Pf: 139–140°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3259, 2965, 1574, 1279, 703 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (s, 2H, CH_2Ph), 6.01 (s, 1H), 6.51 (sa, 1H, OH), 6.82 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.09–7.26 (m, 11H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

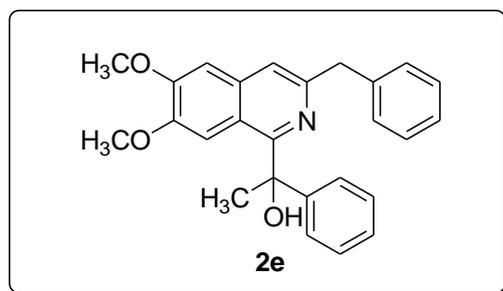
43.8, 55.7, 55.9, 72.6, 103.0, 105.1, 117.9, 119.1, 126.4, 127.8 (2C), 127.9 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.3, 134.4, 139.8, 143.5, 149.4, 150.3, 152.6, 155.9.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.1751.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.1738.

▪ **1-(3-Bencil- 6,7-dimetoxi-1-isoquinolil)-1-feniletanol (2e)**

Siguiendo el método general, a partir de **18b** (435 mg) y acetofenona (240 mg, 0.23 mL), se obtiene **2e** como un aceite amarillo (319 mg, 80%) tras purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano /AcOEt (8:2).



Rendimiento: 80%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3418, 2931, 2112, 1466, 1215, 702 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

2.05 (s, 3H, CH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.31 (s, 2H, CH_2Ph), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.21–7.24 (m, 2H), 7.25–7.28 (m, 3H), 7.30–7.40 (m, 5H), 7.63(s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

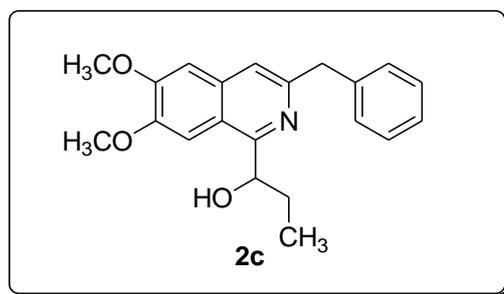
27.5, 43.8, 55.6, 55.8, 74.2, 105.1, 105.2, 118.3, 126.3, 126.7 (2C), 127.4, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 129.3 (2C), 129.7, 130.9, 131.2, 135.4, 146.7, 149.4, 152.2, 160.2.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1907.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.1899.

▪ **1-(3-Bencil- 6,7-dimetoxi-1-isoquinolil)-propan-1-ol (2c)**

Tal como se describe en procedimiento general, partiendo de **18b** (435 mg, 1 mmol) y propionaldehído (116 mg, 0.14 mL), tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/ AcOEt (8:2), se obtiene **2c** como un aceite amarillo (272 mg, 81%).



Rendimiento: 81%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3367, 2962, 2931, 1624, 1508, 1225, 872 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₃), 1.58–1.68 (m, 1H), 1.92–2.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (s, 2H, CH₂Ph), 5.20 (dd, 1H, $J = 7.1$ y 3.4 Hz), 5.33 (sa, 1H, OH), 6.92 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.14–7.19 (m, 2H), 7.24–7.25 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

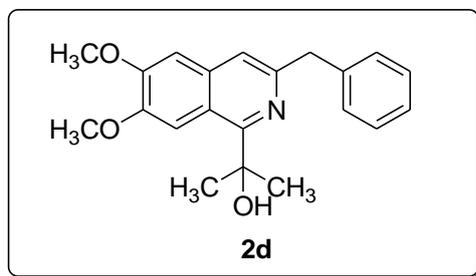
9.5, 31.4, 43.8, 55.9, 56.0, 70.2, 102.1, 105.3, 117.3, 118.8, 126.2, 128.5 (2C), 129.2 (2C), 134.2, 139.8, 149.5, 150.7, 152.7, 157.9.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₂₁H₂₄NO₃ [M+H]⁺: 338.1750.
Encontrado [M+H]⁺: 338.1738.

▪ **2- (3-Bencil-6,7-dimetoxi-1-isoquinolil)propan-2-ol (2d)**

Siguiendo el método general, a partir de **18b** (435 mg) y acetona (116 mg, 0.15 mL), tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/ AcOEt (7:3), se obtiene **2d** como un aceite amarillo (272 mg, 81%).



Rendimiento: 81%

IR (NaCl) v_{máx}: 3277, 2970, 2829, 1570, 1220, 1026, 777 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

1.73 (s, 6H, 2CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂Ph), 6.92 (s, 1H), 7.09–7.10 (m, 2H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.24–7.25 (m, 3H), 7.42 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

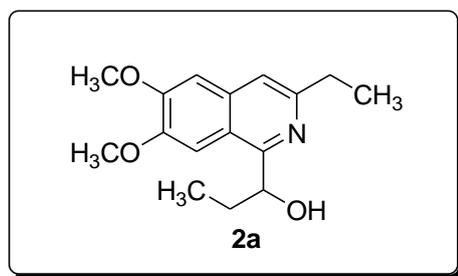
30.3 (2C), 43.7, 55.8, 55.9, 71.3, 104.9, 105.7, 117.9, 118.2, 126.3, 128.5 (2C), 129.3 (2C), 135.5, 139.5, 148.8, 149.5, 152.2, 161.1.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1751.
 Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1739.

▪ **1-(3-Etil-6,7-dimetoxi-1-isoquinolil)propan-1-ol (2a)**

Tal como se describe en el método general, partiendo de **18a** (373 mg) y propionaldehído (116 mg, 0.14 mL), se obtiene **2a** como un aceite amarillo (222 mg, 81%), después de purificación por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (7:3).



Rendimiento: 81%.

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 3393, 2965, 1450, 1420 cm^{-1} .

^1H -RMN (500 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

0.96 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.34 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.66–1.71 (m, 1H), 1.99–2.04 (m, 1H), 2.88 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 5.23–5.25 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

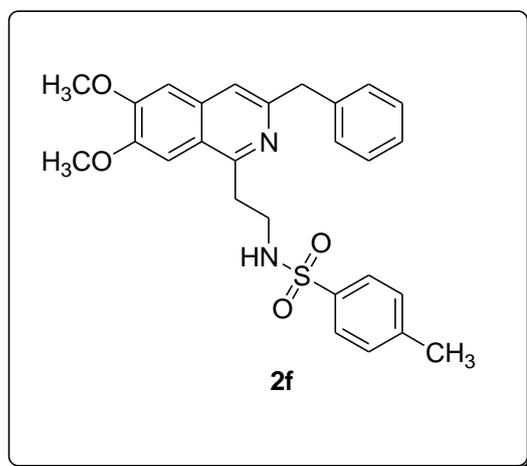
^{13}C -RMN (125 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

9.5, 13.8, 29.6, 30.5, 31.4, 55.9, 56.0, 70.2, 102.2, 105.1, 115.8, 118.6, 134.2, 149.3, 152.7, 153.2, 157.7.

HRMS (ESI-TOF):Calculado para $C_{16}H_{22}NO_3$ $[M+H]^+$: 276.1602.Encontrado $[M+H]^+$: 276.1601.

- ***N*-[2-(3-Bencil-6,7-dimetoxi-1-isoquinolil)etil]-4-metilbencenosulfonamida (2f)**

A una disolución **18b** (435 mg, 1 mmol) y de *N*-tosilaziridina (394 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), preparada bajo atmosfera de argón y bajo agitación a una temperatura de $0^\circ C$, se le adiciona $AlEt_2Cl$ (1 M en hexano, 2.00 mL, 2 mmol) gota a gota. Se mantiene agitación a esa temperatura durante 15 minutos, se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 48 h. Transcurrido este tiempo y a la misma temperatura se añaden 20 mL de una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se deja agitar durante 30 minutos. Se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía flash en gel de sílice empleando como eluyente hexano/AcOEt (6:4). Se obtiene **2f** como un aceite marrón (323 mg, 68%).

**Rendimiento:** 68%**IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$:** 3280, 2923, 1572, 1508, 1253, 1159, 813 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

2.34 (s, 3H, CH₃), 3.30 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂CH₃) 3.50 (q, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂CH₃), 3.96 (s, 6H, 2OCH₃), 4.14 (s, 2H, CH₂Ph), 6.23 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, NH), 6.93 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14–7.17 (m, 3H), 7.20–7.33 (m, 5H) 7.59 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, C(2, 6 arom)H).

¹³C-RMN (75 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

29.7, 32.6, 40.9, 44.2, 55.8, 55.9, 102.5, 105.1, 116.7, 121.1, 126.3, 126.8 (2C), 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.4 (2C), 133.5, 137.4, 140.0, 142.8, 149.6, 151.5, 152.7, 155.5

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₂₇H₂₉N₂O₄S [M+H]⁺: 477.1843.

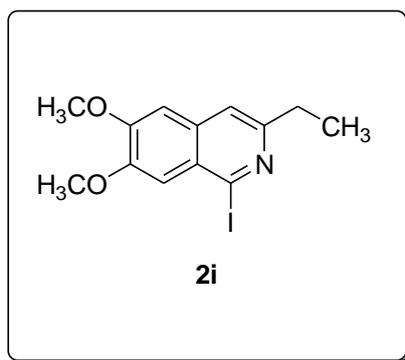
Encontrado [M+H]⁺: 477.1843.

4.8 PREPARACIÓN DE ISOQUINOLINAS 1-YODO SUSTITUIDAS

Procedimiento general: Una disolución del derivado de isonitrilo **18a,h** (1 mmol) y de *N*-yodosuccinimida (450 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL), preparada bajo atmósfera de argón, se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 h. Finalizada la reacción se añaden 20 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y se agita durante 45 minutos. Se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente hexano/ AcOEt (7:3).

▪ 3- Etil-6,7-dimetoxi-1-yodoisoquinolina (**2i**)

Siguiendo el procedimiento general, a partir de **18a** (373 mg), se obtiene **2i** como un sólido naranja (288 mg, 84%).



Rendimiento: 84%

Pf: 147–148°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 2964, 2361, 1590, 1241, 868 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.35 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 2.87 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 4.03 (s, 6H, 2OCH_3), 7.22 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

14.6, 30.9, 56.1, 56.3, 104.6, 111.0, 116.9, 123.9, 126.2, 133.3, 150.8, 153.5, 156.7.

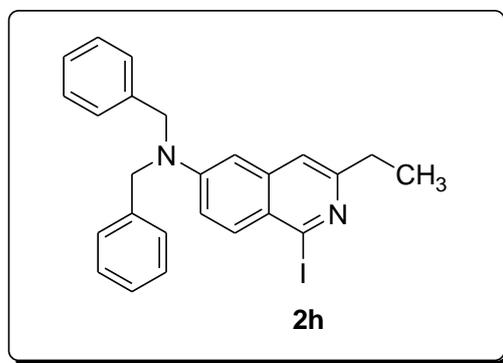
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.0143.

Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.0142.

▪ ***N, N*-Dibencil-3-etil-1-yodoisoquinolin-6-amina (2h)**

Tal como se describe en el procedimiento general a partir de **18h** (508 mg), se obtiene **2h** como un aceite amarillo (335 mg, 70%).



Rendimiento: 70%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2922, 2851, 1617, 1497, 1148, 952 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.26 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 2.78 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 4.76 (s, 4H), 6.65 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.11–7.13 (m, 2H), 7.20–7.35 (m, 9H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz; CD_3OD) δ (ppm):

14.7, 31.4, 55.4 (2C), 104.4, 117.3, 117.8, 122.0 (2C), 127.7 (4C), 128.1, 129.7 (4C), 130.0 (2C), 139.2, 140.4, 151.2 (2C), 152.1, 156.9.

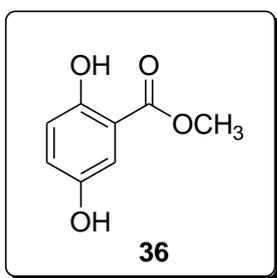
HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $C_{25}H_{24}IN_2$ $[M+H]^+$:	479.0979.
Encontrado $[M+H]^+$:	479.0927.

4.9 SÍNTESIS DE LA MANSOURAMICINA B

Preparación de 2,5-dihidroxibenzoato de metilo (36)¹²⁷

Sobre 60 mL de metanol anhidro y a una temperatura de 0°C, se añade gota a gota cloruro de acetilo (16.6 g, 15 mL, 0.21 mol). La disolución se agita durante 10 minutos a la misma temperatura. Posteriormente, y a temperatura ambiente, se añade ácido 2,5 dihidroxibenzoico (1.0 g, 6.5 mmol) y se mantiene a reflujo durante 18 h. Transcurrido dicho tiempo se concentra a presión reducida, obteniéndose 1.06 g (99%) del producto deseado como un sólido amarillo.



Rendimiento: 99%

Pf: 84–86°C (Lit. 84–86°C)¹²⁷

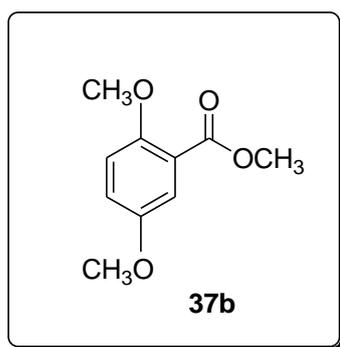
¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.49 (s, 1H, OH), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, *J* = 8.6 y 3.3 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 10.39 (s, 1H, OH).

¹²⁷ Mazzini, F.; Alpi, E.; Salvadori, P.; Netscher, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2840–2844.

Preparación de 2,5-dimetoxibenzoato de metilo (37b)¹²⁷

Sobre a una suspensión de NaH 60% en aceite (184 mg, 4.6 mmol) en THF anhidro (1.5 mL), preparada bajo atmosfera de argón y agitada a una temperatura de 0°C, se le añade gota a gota una disolución del éster **36** (420 mg, 2.5 mmol) en THF anhidro (1.5 mL). Concluida la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se le añade gota a gota, una disolución de CH₃I (1.42 g, 0.62 mL, 10 mmol) en THF anhidro (1.5 mL). Posteriormente se deja que la reacción evolucione hasta temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante 18 h. Finalizada la reacción, se añade H₂O y se concentra a presión reducida. El residuo se diluye ulteriormente con H₂O y se extrae con Et₂O. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. Tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando hexano /AcOEt (8:2) como eluyente, se obtiene el producto deseado como un aceite amarillo (343 mg, 70%).



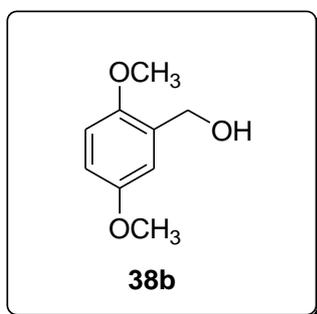
Rendimiento: 70%

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, *J* = 8.6 y 3.3 Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz).

Preparación de 2,5-dimetoxifenilmetanol (38b)¹²⁷

A una disolución de **37b** (392 mg, 2.0 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro, preparada bajo atmósfera de argón y agitada a una temperatura de 0°C, se le añade gota a gota LiAlH₄ (1 M en hexano, 2.4 mL, 2.4 mmol). Se deja que la reacción evolucione a temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante 18 h. Finalizada la reacción se enfría a 0°C y se le añade H₂O. La reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y se eliminan las sales de aluminio por filtración. Los líquidos del filtrado se extraen con Et₂O y se secan sobre MgSO₄. Se concentra a presión reducida y se obtiene el producto deseado como un aceite amarillo (309 mg, 92%).



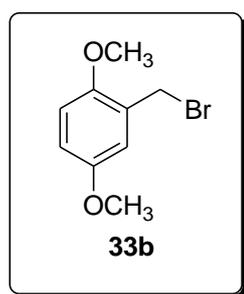
Rendimiento: 92%

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

2.74 (sa, 1H, OH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (s, 2H, CH₂OH)
6.75–6.86 (m, 3H).

Preparación de 2-(bromometil)-1,4-dimetoxibenceno (33b)¹²⁷

Sobre una disolución de **38b** (621 mg, 3.7 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL), bajo atmosfera de argón y agitada a una temperatura de 0°C , se le añade PBr_3 (405 mg, 140 μL , 1.5 mmol). La reacción se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Posteriormente se le añade H_2O , y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto deseado como un sólido blanco. (284 mg, 82%).



Rendimiento: 82%

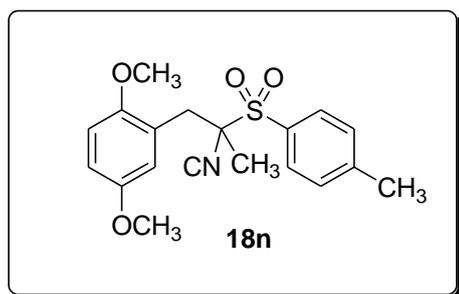
Pf: $74\text{--}76^\circ\text{C}$ (Lit. $74\text{--}76^\circ\text{C}$).¹²⁷

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (s, 2H, CH_2Br), 6.70–6.93 (m, 3H).

Preparación de 2-[2-isociano-2-[(4-metilfenil)sulfonil]propil]-1,4-dimetoxibenceno (18n)

Tal como se describe en el método de preparación de derivados de TosMIC α -disustituídos, utilizando el método C, a partir de **33b** (231 mg), TosMIC TBAI y yoduro de metilo (238 mg, 0.39 mL, 2 mol), se obtiene el producto **18n** como un aceite amarillo (270 mg, 75%).



Rendimiento: 75%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2927, 2364, 2124, 1501, 1226, 658 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

1.53 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.02 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, CH_2), 3.57 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, CH_2), 3.73 (s, 6H, 2O CH_3), 6.78–6.80 (m, 3H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, C(3, 5 arom)H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, C(2, 6 arom)H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

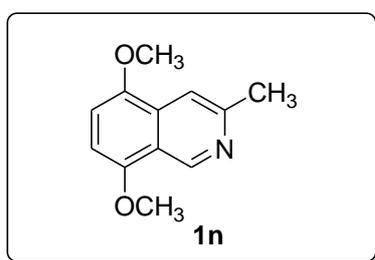
19.8, 21.5, 32.6, 55.4 (2C), 79.0, 111.3, 113.9, 117.7, 121.1, 129.2, 129.7 (2C), 131.1 (2C), 146.2, 151.8, 152.9, 163.9 (N=C:).

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.1264.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.1264.

Preparación de 5,8-dimetoxi-3-metilisoquinolina (1n)

Una disolución de **18n** (359 mg, 1 mmol) y AlCl_3 (40 mg, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 h. A la misma temperatura, se añaden 20 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y se deja agitar durante 45 minutos. Se extrae con CH_2Cl_2 y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente CH_2Cl_2 /MeOH (98:2), obteniéndose **1n** como un aceite amarillo (81 mg, 40%).



Rendimiento: 40%

IR (NaCl) $\nu_{\text{máx}}$: 2923, 2364, 1654, 1458, 808 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

2.68 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz; CDCl_3) δ (ppm):

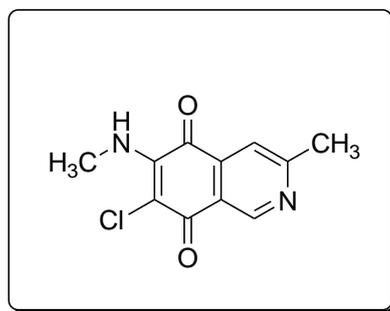
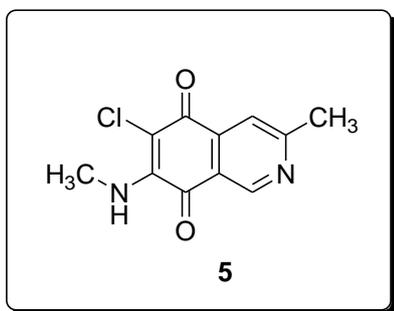
30.8, 55.9, 56.0, 104.1, 105.1, 116.1, 122.8, 133.4, 149.3, 149.6, 152.9, 155.6.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.1021.
Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.0997.

Preparación de 6-cloro-3-metil-7-metilamino-isoquinolin-5,8-diona (Mansouramicina B) (5)

Sobre una disolución de **In** (203 mg, 1 mmol) en HCl 12M (17 mL) enfriada a 0°C, se añade ácido tricloroisocianurico (TCCA, 302 mg, 1.3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se añade Na₂CO₃ (10.3 g, 97 mmol) en 20 mL de H₂O manteniendo la agitación durante 5 minutos. Se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a presión reducida obteniéndose un producto crudo, que corresponde con la 6,7-dicloro-3-metilisoquinolin-5,8-diona **39**. Este producto crudo, sin ulterior purificación, se disuelve en etanol (10 mL) y se le añade una disolución de metilamina 40% en H₂O (88 µL, 1.1 mmol) en etanol (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 24 h a la misma temperatura. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (99:1) obteniéndose la Mansouramicina B **5** (R_f = 0.68) y su regioisómero (R_f = 0.66) como un sólido rojo (177 mg, 75%, 3:1 ratio ¹H-RMN). Una muestra analítica se purifica posteriormente mediante sucesivas cromatografías en CH₂Cl₂/MeOH (93:7), suministrando Mansouramicina B **5** pura con un 56% de rendimiento.



Rendimiento: 75%

Pf: >220°C.

IR (NaCl) v_{máx}: 3302, 2360, 1734, 1682, 1584, 1328, 1074, 566 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

Isómero mayoritario: 2.70 (s, 3H, CH₃), 3.46 (d, 3H, *J* = 5.6 Hz, CH₃NH), 6.25 (sa, 1H, NHCH₃), 7.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

Isómero minoritario: 2.69 (s, 3H, CH₃), 3.42 (d, 3H, *J* = 5.9 Hz, CH₃NH), 6.17 (sa, 1H, NHCH₃), 7.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz; CDCl₃) δ (ppm):

Isómero mayoritario: 25.4, 29.7, 118.9, 129.7, 129.9, 138.5, 148.2 (2C), 166.3, 167.0, 179.6.

HRMS (ESI-TOF):

Calculado para C₁₁H₁₀ClN₂O₂ [M+H]⁺: 237.0425.

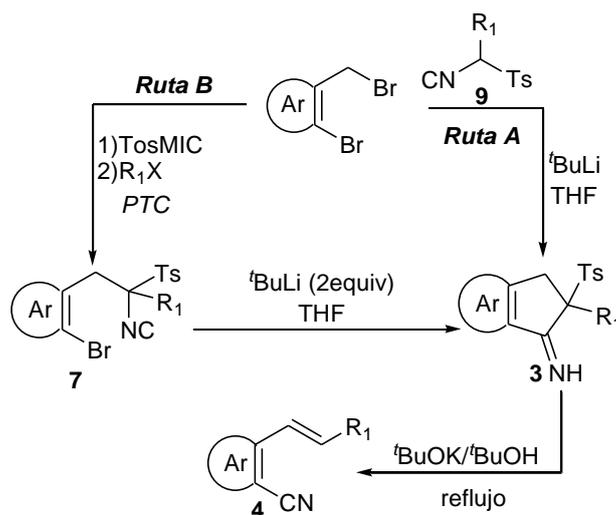
Encontrado [M+H]⁺: 237.0421.

5. CONCLUSIONES

El trabajo presentado en esta memoria se engloba dentro de un proyecto dedicado al estudio del potencial sintético del tosilmetil isonitrilo (TosMIC) en la obtención de heterociclos nitrogenados de seis eslabones. Así, se han desarrollado diferentes métodos de heterociclación del TosMIC para la construcción de diferentes sistemas nitrogenados, en especial isoquinolinas.

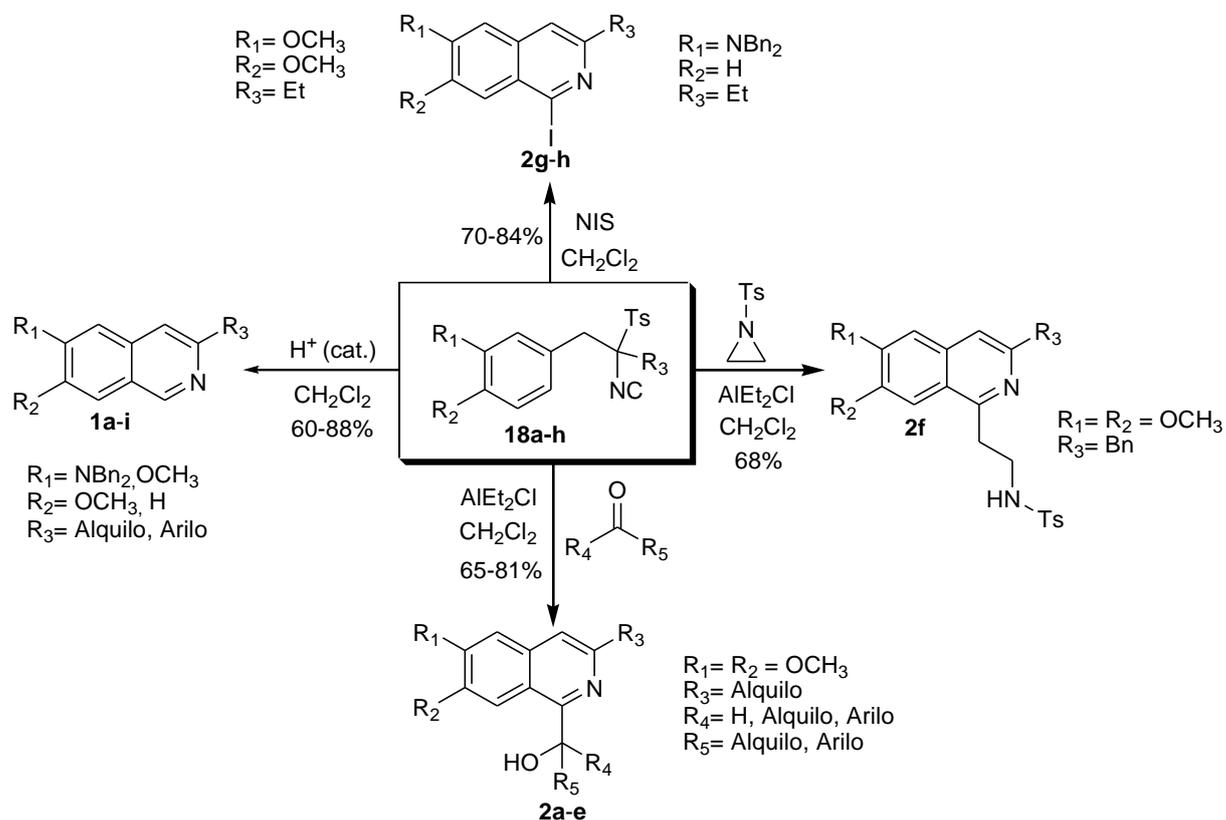
Estos estudios han generado los siguientes resultados:

- La reacción de derivados de TosMIC bromoarilados en presencia de $t\text{BuLi}$ produce un inesperado proceso en cascada en el que, por medio de una reacción de heterociclación, se forma un intermedio derivado de isoquinolina que en el propio medio de reacción evoluciona hasta obtener 2-iminoindanos **3**. Estos, a su vez, reaccionan en presencia de $t\text{BuOK}/t\text{BuOH}$ para dar 2-vinilbenzonitrilos **4** con altos rendimientos. El proceso total puede contemplarse como una cianación de haloarenos que proporciona una amplia gama de nitrilos aromáticos con buenos rendimientos.

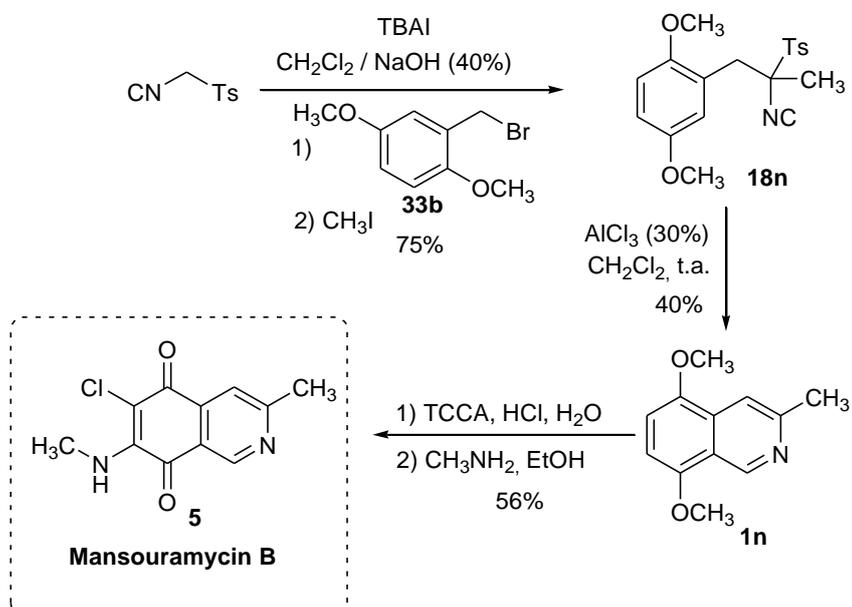


- Se ha logrado desarrollar una nueva metodología para la síntesis de isoquinolinas de tipo **1** y **2** a partir de isonitrilos de tipo **18**. Las reacciones de heterociclación tienen lugar a través de una sustitución electrófila aromática, por lo cual resultan favorecidas por sustituyentes electrodonadores en el anillo

aromático. Las isoquinolinas sustituidas **1a-h** se forman empleando cantidades catalíticas de CF_3COOH o AlCl_3 , mientras que las isoquinolinas **2a-h**, sustituidas en la posición C1, utilizando AlEt_2Cl y diferentes electrófilos o únicamente NIS.



- Aplicando la metodología desarrollada para la obtención de isoquinolinas tipo **1**, se ha realizado la primera síntesis total de la Mansouramicina **B 5**. Ésta consta de tres pasos a partir de TosMIC y se produce con un rendimiento global del 17%.



6. SUMMARY

Isocyanides were first described as isomers of cyanides in the late 1860's. The uniqueness of isocyanides stems from a structural feature wherein the terminal carbon atom is formally divalent which enables these molecules to react with electrophiles and nucleophiles. This feature of the isocyano group makes isocyanides particularly useful for the synthesis of a number of important classes of *N*-heterocycles, such as pyrroles, indoles, and quinolines. Although a substantial part of isocyanide chemistry, particularly in the synthesis of *N*-heterocycles, has been explored in the last 30-40 years, it is foreseeable that many more new applications will be uncovered in the future. It is already evident that interest in new metal-catalyzed processes is growing steadily (Figure 6.1).²⁰

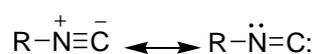


Figure 6.1

Tosylmethyl isocyanide (TosMIC) is a densely functionalized building block with three groups that can engage in a multitude of reactions: the isocyano function can undergo α -addition reactions, and the acidic α -carbon atom and the sulfonyl group in the α -position can also act as a leaving group or further enhance the acidity of the α -carbon. Although the remarkable properties of this isocyanide facilitate a wide range of transformations, its most important application has been in the synthesis of five-membered heterocycles (Figure 6.2).

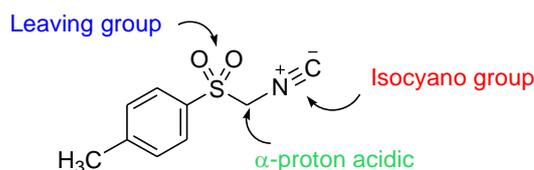


Figure 6.2

²⁰ Lygin, A. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094–9124.

Following previous studies in TosMIC chemistry, this Thesis aims to expand TosMIC chemistry for the synthesis of six-membered nitrogen heterocycles such as substituted isoquinolines.

Isoquinoline derivatives are an important class of alkaloids, commonly found in natural products. Because of their biological activities, they are often used as building blocks in pharmaceutical compounds. Many methods have been described for the synthesis of isoquinoline analogues, such as the classic Pictet-Spengler,⁸⁸ Bischler-Napieralski⁸⁷ and Pomeranz-Fritsch reactions.⁸⁶ Anyway, the preparation of isoquinolines is often limited by multistep procedures, low yields and hard conditions. Therefore, the development of alternative preparative pathways using conceptually different routes is still of high interest.

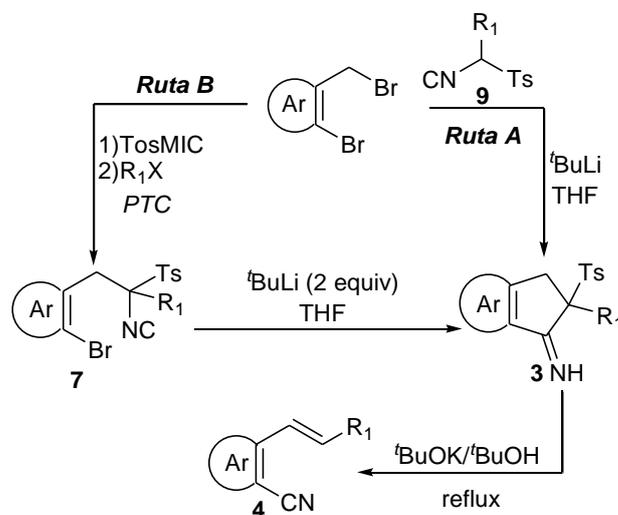
In the course of our research aimed at expanding TosMIC chemistry to the preparation of six-membered heterocycles, we explored a new method for the synthesis of isoquinolines through the reaction of α -alkyl TosMIC derivatives and 2-bromobenzyl bromides, using ^tBuLi as base. Surprisingly, this reaction produced an unexpected cascade process that involves a six-membered ring heterocyclization reaction, followed by an isocyanide-cyanide rearrangement and subsequent iminic five-membered ring formation to give 2-iminoindanes **3**. Treatment of 2-iminoindanes **3** with ^tBuOK/^tBuOH gives 2-vinylbenzotriles **4** with an overall high yield. The full process can be viewed as a novel remote cyanation reaction on halo aryllic substrates to afford a variety of aromatic nitriles.¹⁰⁵

⁸⁸ Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030–2036.

⁸⁷ Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1903–1908.

⁸⁶ (a) Pomeranz, C. *Monatsh. Chem.* **1893**, *14*, 116–119. (b) Fritsch, P. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 419–422.

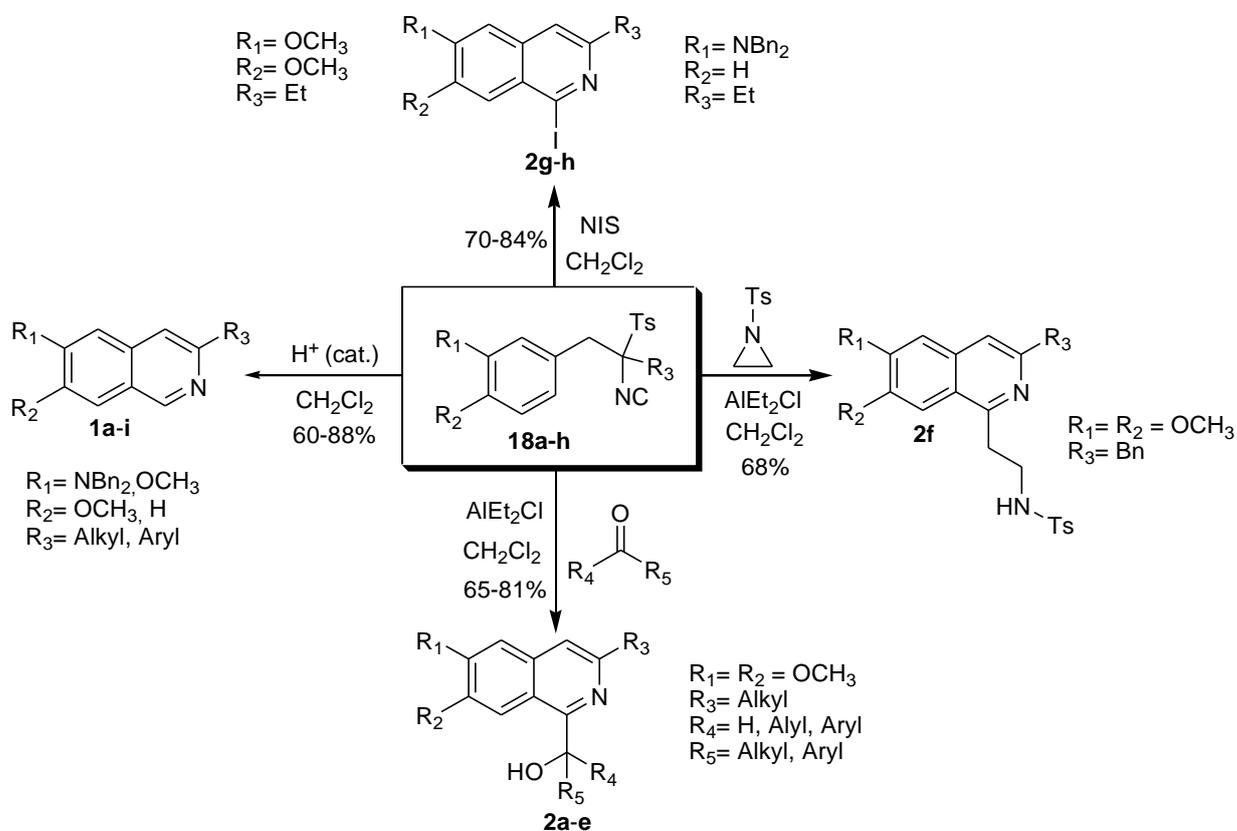
¹⁰⁵ Coppola, A.; Sánchez-Alonso, P.; Sucunza, D.; Burgos, C.; Alajarín, R.; Alvarez-Builla, J.; Mosquera, M. E. G.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3388–3391.



Scheme 6.1

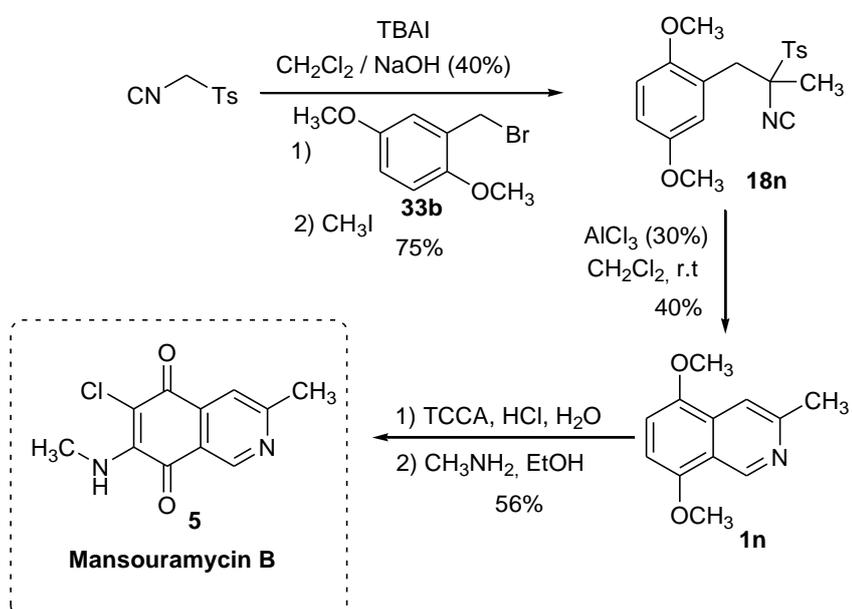
With the aim of finding an efficient method to obtain isoquinolines, we carried out the synthesis of isoquinolines **1** and **2** through heterocyclization reaction of α -benzyl TosMIC derivatives **18a-h**. This cyclization takes place through an electrophilic aromatic substitution process and works efficiently when electron-donating substituents are present in the benzene ring. Substituted isoquinolines **1a-h** are synthesized using catalytic amounts of CF_3COOH or AlCl_3 , while isoquinolines **2a-h** are obtained using NIS or different electrophiles with AlEt_2Cl .¹⁴³

¹⁴³ Coppola, A.; Sucunza, D.; Burgos, C.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 78–81.



Scheme 6.2

Finally, this methodology has been successfully applied in the total synthesis of Mansouramycin B **5**. This is the first total synthesis of this compound to be reported in the literature. Mansouramycin B **5** was obtained in three steps from commercially available TosMIC with an overall yield of 17% (Scheme 6.3).



Scheme 6.3

7. Anexo

In 2013, I was funded by the University of Alcalá (Mobility Grant for Researchers), to spend 3 months working as a visiting researcher with the Cristina Nevado's group at the Institute of Organic Chemistry of University of Zurich (Switzerland) with the aim to improve my postgraduate training.

Nevado's group aims to develop a multidisciplinary research program supported on three pillars: first, the development of new processes for the construction of C-C and C-X bonds based on late-transition metal catalysis; second, the implementation of such methods to streamline the synthesis of complex natural products; and third, the study at a molecular level, both computational and experimentally, of relevant biological processes influenced by these advanced organic molecules, such as cancer progression, cancer metastasis and cell motility.

During my internship with this group, I worked on a new project based on synthesis of a new class of inhibitors of Bromodomains (BRDs).¹⁴⁴

Introduction

The bromodomains (BRD), first reported in the *Drosophila* protein *brahma*, represent an extensive family of evolutionarily conserved protein modules found in many chromatin-associated proteins and in nearly all known nuclear histone acetyltransferases (HATs). The human genome encodes 46 diverse proteins that contain a total of 61 BRDs, present in many diverse transcriptional co-regulators and chromatin modifying enzymes, such as HATs and HAT associated proteins (GCN5, PCAF, BRD9).

The BRDs play an important role in chromatin remodeling, their specific biological functions only began to emerge after the recent discovery that BRDs function as acetyl-lysine binding domains. The regulation protein-protein interaction via lysine acetylation has broad implications for the mechanisms underlying a wide variety of cellular events, including chromatin remodeling and transcriptional activation. Such a mechanism supports the hypothesis that BRDs can contribute to

¹⁴⁴ Zeng, L.; Zhou, M.-M. *FEBS Lett.* **2002**, *513*, 124–128.

highly specific histone acetylation by tethering transcriptional HATs to specific chromosomal sites.¹⁴⁴

The bromodomain structure

The three-dimensional structure of a prototypical BRD from the transcriptional co-activator p300/CBP-associated factor (PCAF), determined by using NMR spectroscopy, showed that the BRDs adopt an atypical left-handed four-helix bundle (helices αZ , αA , αB and αC). A long intervening loop between helices αZ and αA (termed the ZA loop) is packed against the loop connecting helices B and C (named the BC loop) to form a surface-accessible hydrophobic pocket, which is located at one end of the four-helix bundle, opposite the amino and carboxyl termini of the protein. Mutagenesis studies suggest that tertiary contacts amongst the hydrophobic and aromatic residues between the two inter-helical loops contribute directly to the structural stability of the protein.¹⁴⁵

Lysine acetylation

A discovery made more than 30 years ago revealed that ϵ of lysine residues (K_{ac}) on histone tails is associated with an open chromatin architecture and transcriptional activation. Although lysine acetylation has been studied for a long time in the context of the histone code it is now recognized as a widespread post-translational modification occurring throughout the proteome.

Dysfunctional acetylation levels have been linked to the development of a large - *N*-acetylation number of diverse diseases. For example in cancer, deregulation of histone acetylation patterns often drives the aberrant expression of oncogenes resulting in proliferation and tumorigenesis. As a consequence, enzymes that regulate lysine acetylation in histones, such as ‘writers’ or histone acetyltransferases (HATs) and ‘erasers’, histone deacetylases (HDACs), have emerged as attractive cancer targets. Recently, these proteins are also responsible for the ‘readout’ of K_{ac} , such as BRDs have emerged as potential drug targets and have been successfully targeted by small molecule inhibitors.¹⁴⁶

¹⁴⁵ Zhang, G.; Sanchez, R.; Zhou, M.-M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7342–7345.

¹⁴⁶ Sanchez, R.; Zhou, M.-M. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2009**, *12*, 659–665.

Development of BRD inhibitors

The inter-helical α_Z - α_A (ZA) and α_B - α_C (BC) loops constitute a hydrophobic pocket that recognizes the acetyl lysine. The surface and loop regions of BRDs are highly diverse, suggesting that inhibitors with high specificity can be designed.

Cocrystal structures with peptidic substrates have demonstrated that the acetyl lysine is recognized by a central deep hydrophobic cavity, where it is anchored by a hydrogen bond to an asparagine residue present in most BRDs. The central cavity of acetyl lysine binding sites in BRDs is quite hydrophobic and particularly rich in aromatic residues; it also has sufficient size to accommodate potent acetyl lysine competitive ligands¹⁴⁶

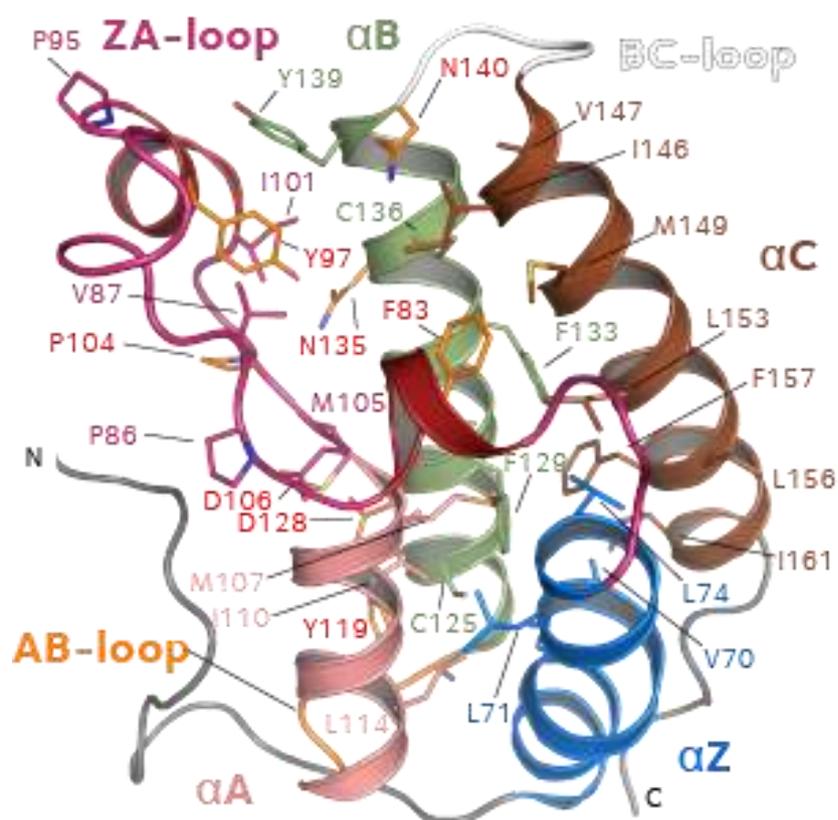


Figure 7.1: Structure and acetyl-lysine recognition of the bromodomain

These properties make BRDs attractive targets for the design of pharmacologically active molecules that compete with protein interactions mediated by these modules. Acetyl lysine mimetic inhibitors have also been reported in the case of CREBB protein (CREBBP), competing for its interaction with p53.¹⁴⁷ The CREBBP is another important HAT in the BRDs family. This gene is implicated in embryonic development, growth control and homeostasis. Mutations in this gene cause Rubinstein-Taybi syndrome (RTS). The chromosomal translocations involving this gene have been associated with acute myeloid leukemia.

In the CREBBP the recognition of the K_{ac} residue (Acetyl lysine pocket) occurs via a direct hydrogen bond between the acetyl carbonyl oxygen atom and the N1168 and the second interaction occurs between the acetyl carbonyl oxygen atom and the phenol of Y1125 via one of the structured water molecules.

Targeting BRDs for the development of protein-interaction inhibitors has recently emerged as a strategy for the design of pharmacologically active reagents. Acetyl lysine mimetic inhibitors have also been reported in the case of CREBBP. These inhibitors were identified by NMR screening using a library of compounds. In particular the studies of docking have proved the strong activity for the compound **XZ08**.



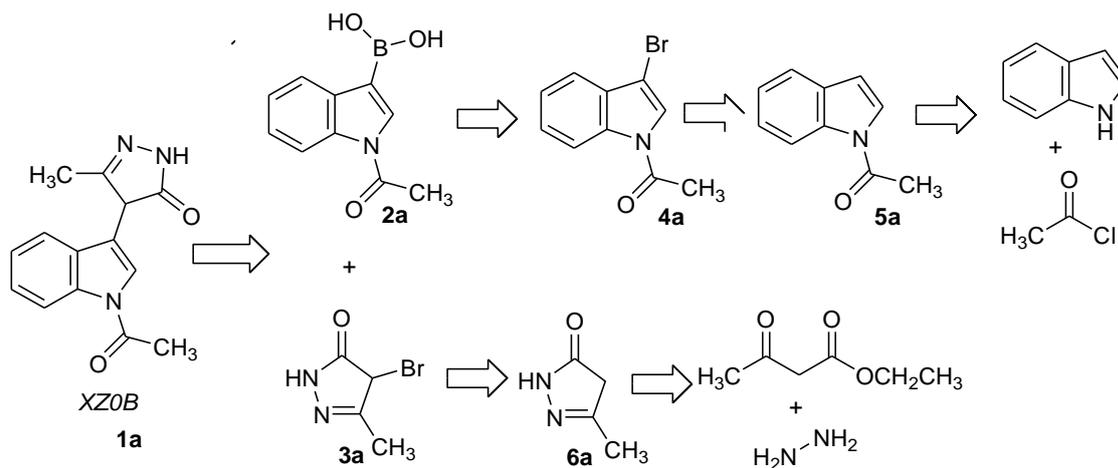
XZ08

Figure 7.2: *Inhibitor of bromodomains*

¹⁴⁷ Mujtaba, S.; He, Y.; Zeng, L.; Farooq, A.; Carlson, J. E.; Ott, M.; Verdin, E.; Zhou, M.-M. *Mol. Cell.* **2002**, *9*, 575–586.

Discussion

During my internship, my objective was to find a possible synthetic route for the synthesis of compound XZ08 and to extend this methodology to the synthesis of analogues which could increase the potency like inhibitors. The synthetic strategy to synthesize compound **1a** is shown in Scheme 7.1



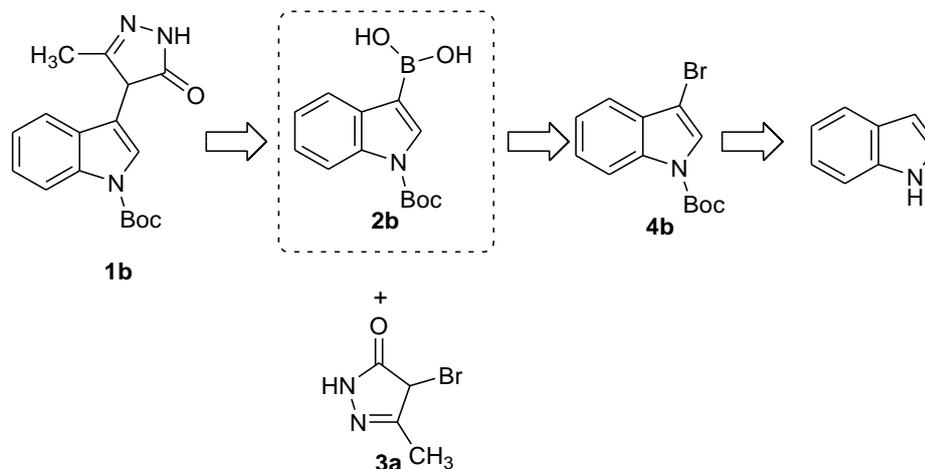
Scheme 7.1

According to this strategy, we tried to synthesize **1a** by Suzuki coupling reaction of **3a** and *N*-acetyl-3-boronic acid indole **2a**.

In order to explore the behaviour of *N*-protected indoles in cross coupling reactions, we chose **4b** as the model substrate because in the literature the preparation of **2a** has never been reported, whereas the synthesis of **2b** has been published (Scheme 7.2).^{148,149}

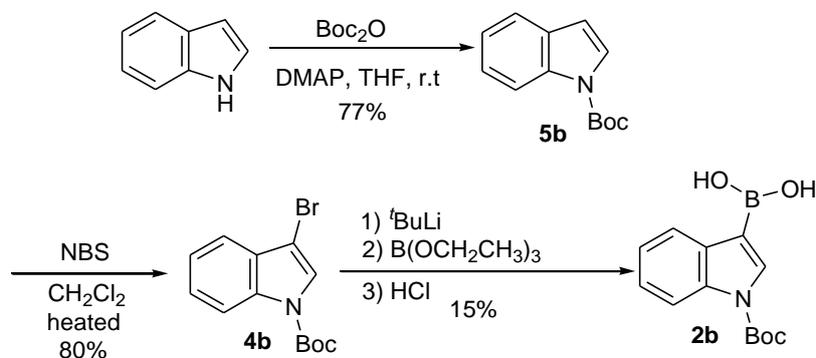
¹⁴⁸ James, C. A.; Coelho, A. L.; Gevaert, M.; Forgiione, P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4094–4103.

¹⁴⁹ Cox, P. J. *PTC WO 03/00068*, **2009**.



Scheme 7.2

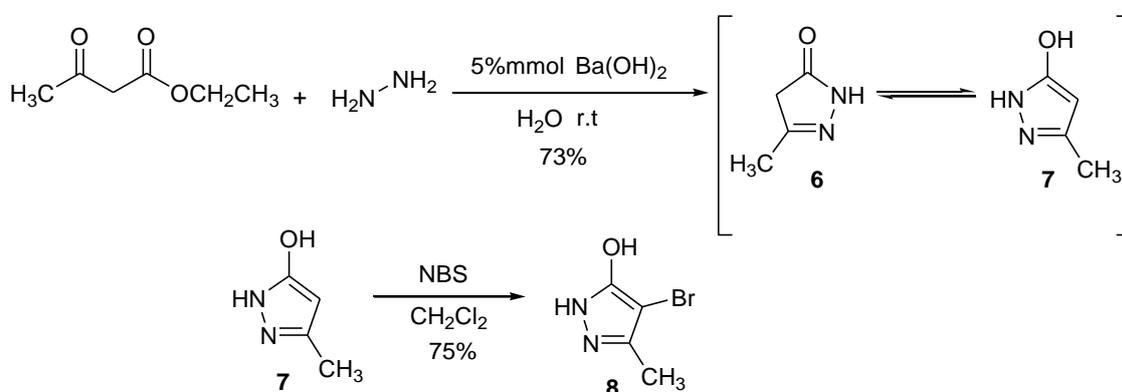
Bromide **4b** was prepared from indole through bromination and protection treatments.¹⁴⁸ Then, *N*-Boc-3-bromoidole **4b** was converted to the corresponding boronic acid by treatment, in THF at -70°C , with 1.5 equivalents triethyl borate and 2.2 equivalents of $t\text{BuLi}$ as metalating agent. In this way, boronic acid **8** was afforded in 15% yield (Scheme 3).¹⁴⁹



Scheme 7.3

The use of n BuLi instead of t BuLi did not improve this result and afforded **2b** in 16% yield, showing the instability of this compound and the difficulty to isolate it in reasonable or reproducible yields.

The fragment **3a** was synthesized in two steps. The first was the reaction between hydrazine hydrate and ethylacetoacetate in the presence of 5 mol% Ba(OH)₂, in water at room temperature for 1 h, to prepare compound **6**.¹⁵⁰ Interestingly, this compound was converted in its tautomer **7**, although this isomerization did not represent a problem for our synthetic strategy. Thus, treatment of **7** with NBS in dry CH₂Cl₂ provided **8** in 75% (Scheme 7.4).¹⁵¹

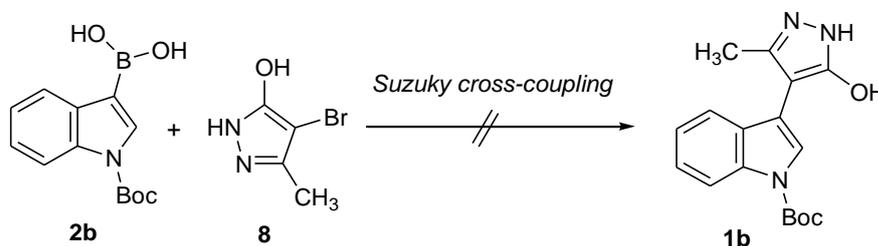


Scheme 7.4

With fragments **2b** and **8** in hand, we studied the coupling reaction. Unfortunately, we were unable to synthesize compound **1a**, due to all the tested conditions only afforded starting materials (Table 7.1).

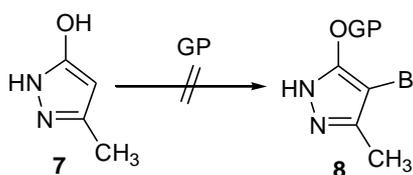
¹⁵⁰ Azzam, S. H. S.; Pasha, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6834–6837.

¹⁵¹ Aziz, S. I.; Abd-Allah, S. O.; Ibrahim, N. S. *Heterocycles* **1984**, 22, 2523–2527.

Table 7.1: Suzuki Cross-coupling of **2b** and **8**

Entry	Catalyst	Additive	Base	Solvent
	3%			
1	Pd(PPh ₃) ₄		K ₂ CO ₃	Toluene
2	6% Pd(PPh ₃) ₄		K ₂ CO ₃	Toluene
3	5% Pd(PPh ₃) ₄	Cu ₂ O, PPh ₃ (6% mmol)	K ₃ PO ₄	MeOH
4	5% Pd(PPh ₃) ₃	Cu ₂ O (6% mmol)	K ₃ PO ₄	MeOH

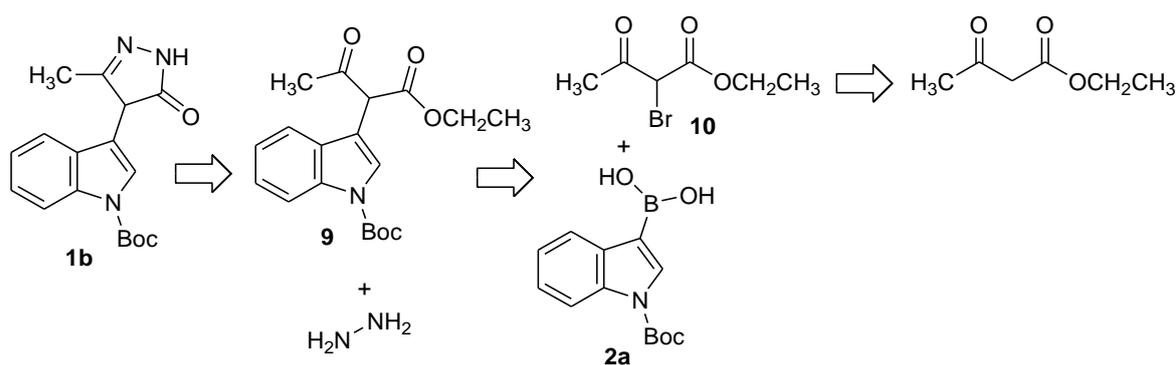
As we attributed the failure of these reactions to the presence of a free hydroxyl group in **3a**, we tried to protect this phenolic group (Table 7.2). However, these attempts were also unsuccessful.

Table 7.2: Protection of phenolic group of **7**

Entry	PG	Base	Solvent	Catalyst	Time	T°
1 ^a	TBDMSCl (1 equiv)	Imidazole	DMF		24 h	r.t.
2 ^a	Ac ₂ O (2 equiv)	Et ₃ N	Et ₂ O	DMAP	24 h	r.t.
3 ^a	Ac ₂ O (1 equiv)	Et ₃ N	Et ₂ O	DMAP	24 h	r.t.
4 ^b	Boc ₂ O (1.2 equiv)		CH ₂ Cl ₂		72 h	r.t.
5 ^a	MOMCl (1.5 equiv)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂		1 h	r.t.

a: Decomposition of starting material; *b*: We obtained only starting material.

All these poor results forced us to look for an alternative approach for the synthesis of compound **1b** (Scheme 7.5).

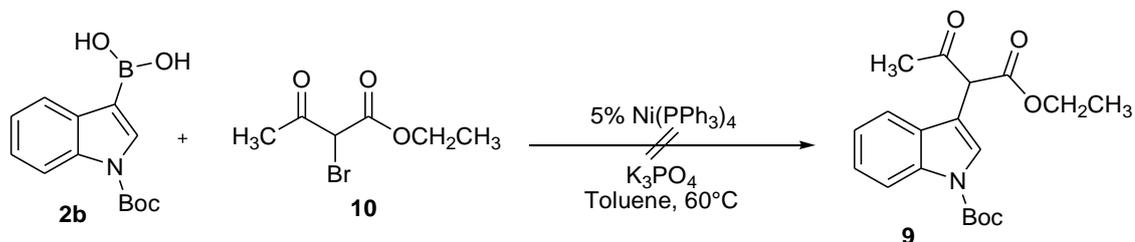


Scheme 7.5

According to this retrosynthetic scheme, we suggested carrying out the synthesis of **1b** from **9**. The synthesis of **9** could be carried out by cross coupling Suzuki reaction between **2a** and α -bromoketoester **10**.¹⁵²

¹⁵² Li, C.; He, C.; Shi, W.; Chen, M.; Lei, A. *Org. Lett.* **2007**, *26*, 5601–5604.

Bromination of α -ketoester **10** was successfully achieved by employing a condition reported in the literature.¹⁵³ Then, the coupling reaction was tested using $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ as the catalyst precursor in the presence of K_3PO_4 in toluene.¹⁵³ Nevertheless, this reaction failed, affording only starting materials.



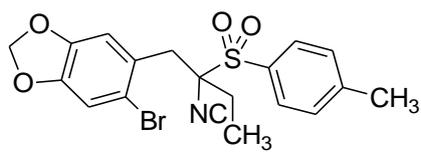
Scheme 7.6

Conclusion

During my internship in Cristina Nevado's group, we tried to develop a successful methodology to prepare **1a**. However, we were unable to carry out the synthesis of **1b** and **9**. In the last weeks of my stay, we focused our efforts on a search for the best conditions to realize the Suzuki coupling reactions (Scheme 7.6), but I did not have time to complete my project. Nevertheless, Nevado's group continues working on this project to explore the potential of the reaction and to improve the synthesis of relevant bioactive and pharmacologically interesting compounds.

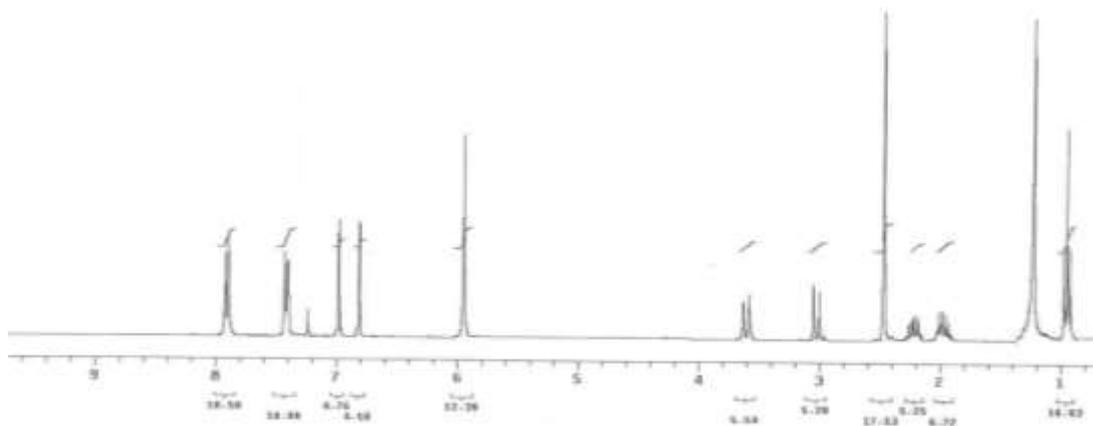
¹⁵³ Meshram, H. M.; Reddy, P. N.; Vishnu, P.; Sadashiv, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 991–995.

8. Apéndice de espectros

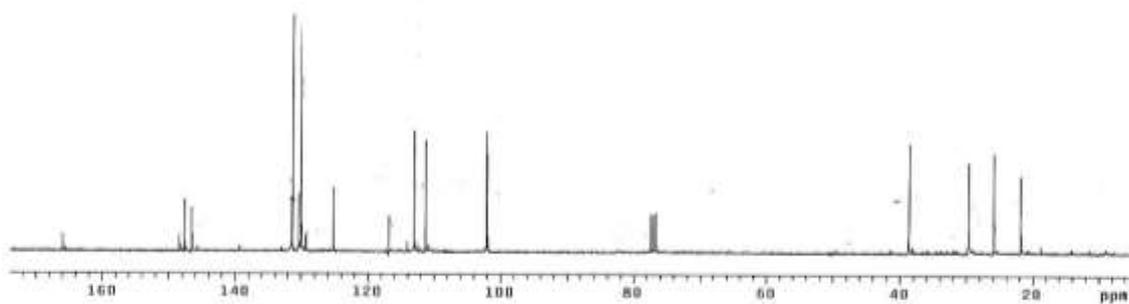


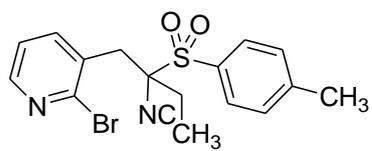
7c

CDCl₃, 300 MHz



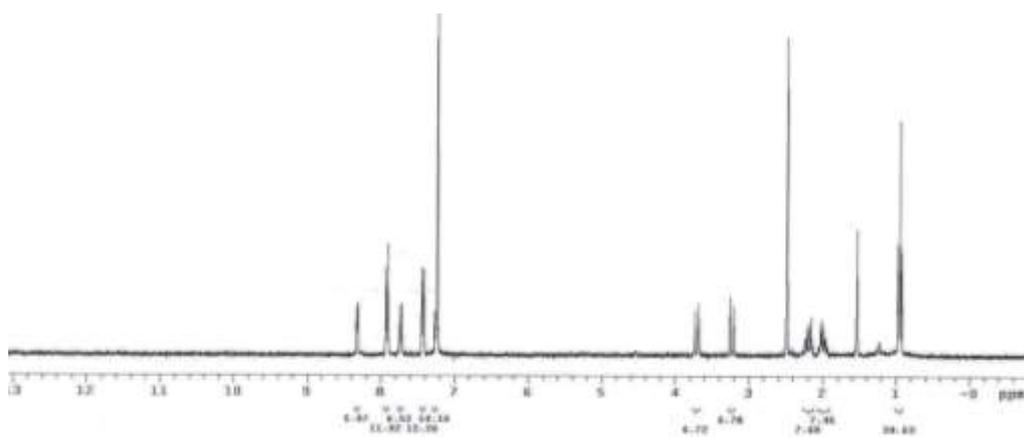
CDCl₃ 75MHz



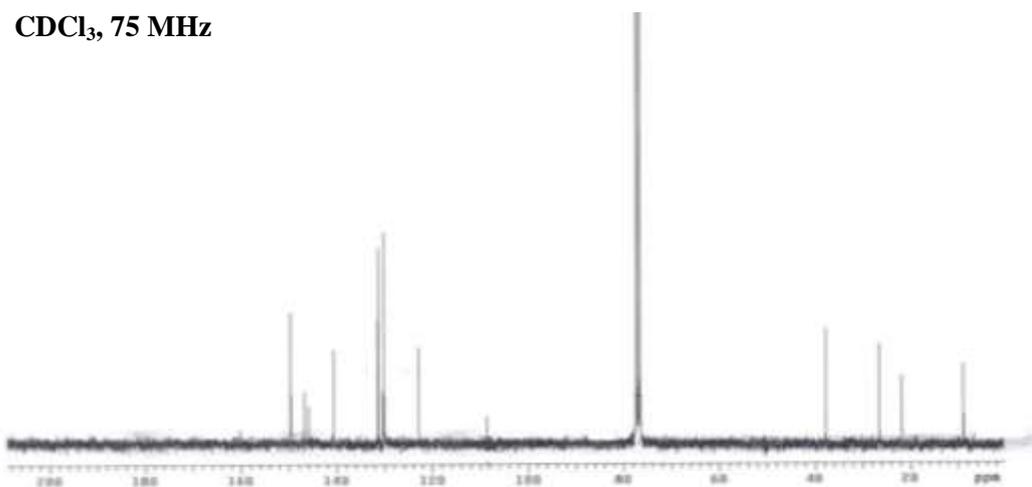


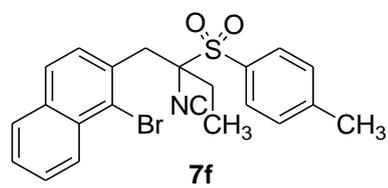
7i

CDCl₃, 300 MHz

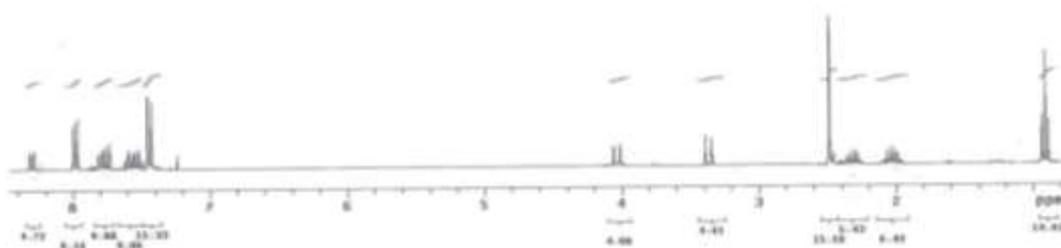


CDCl₃, 75 MHz

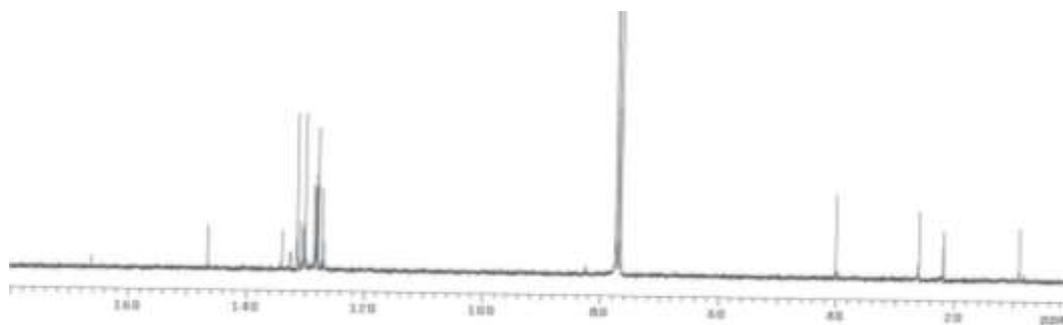


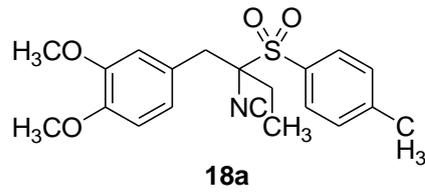


CDCl₃, 300 MHz

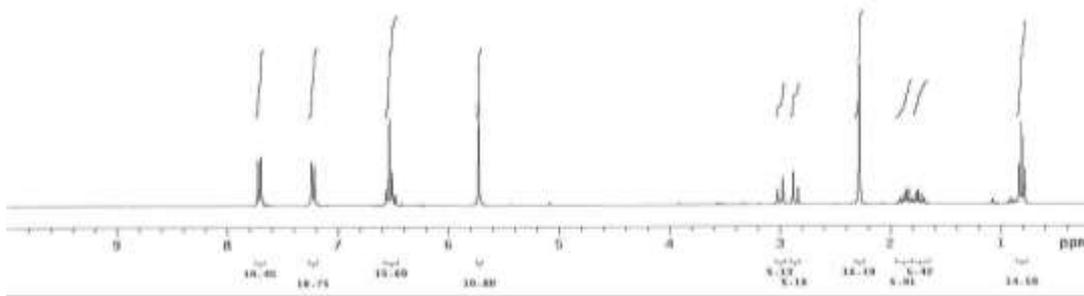


CDCl₃, 75 MHz

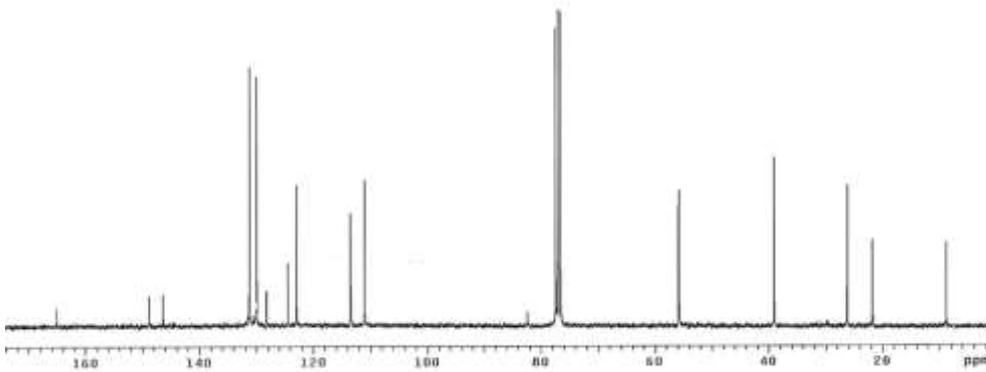


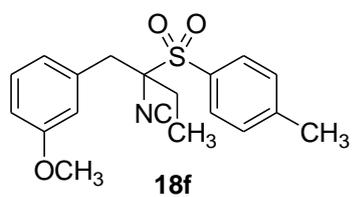


CDCl₃, 300 MHz

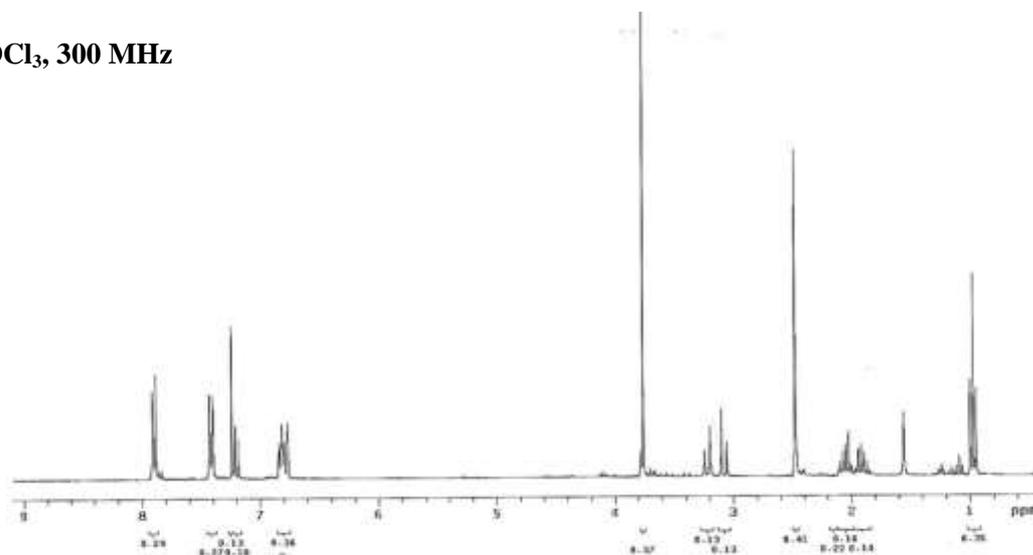


CDCl₃, 75 MHz

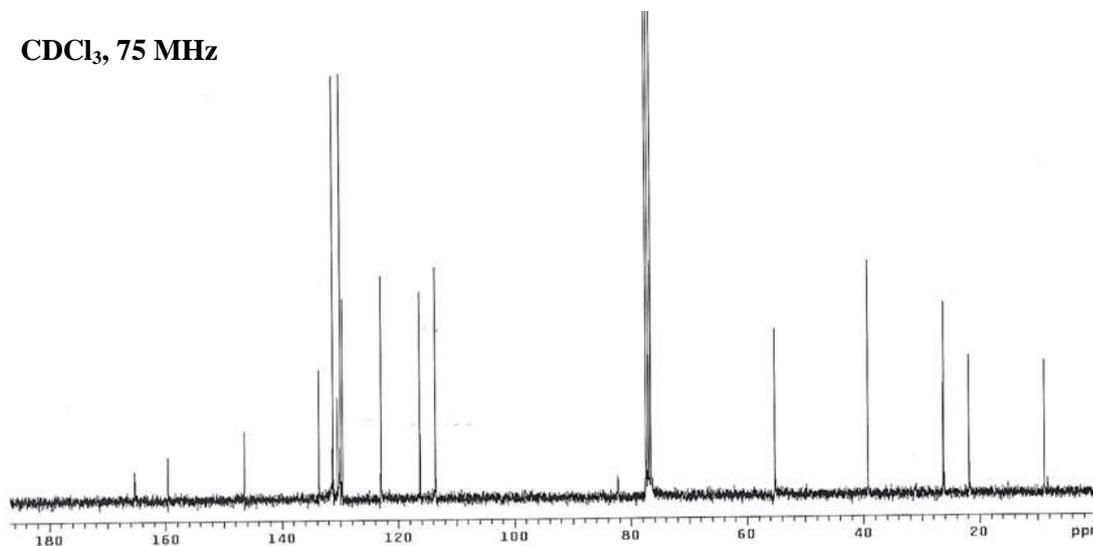


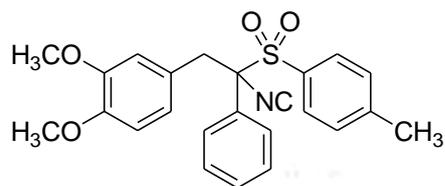


CDCl₃, 300 MHz



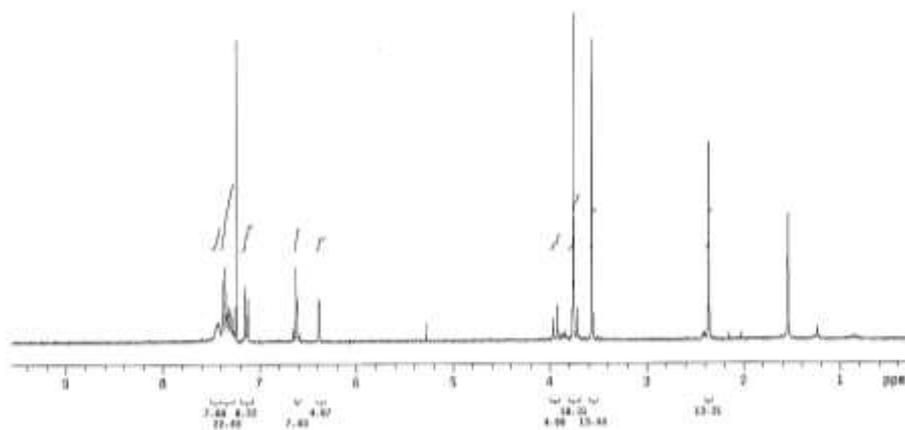
CDCl₃, 75 MHz



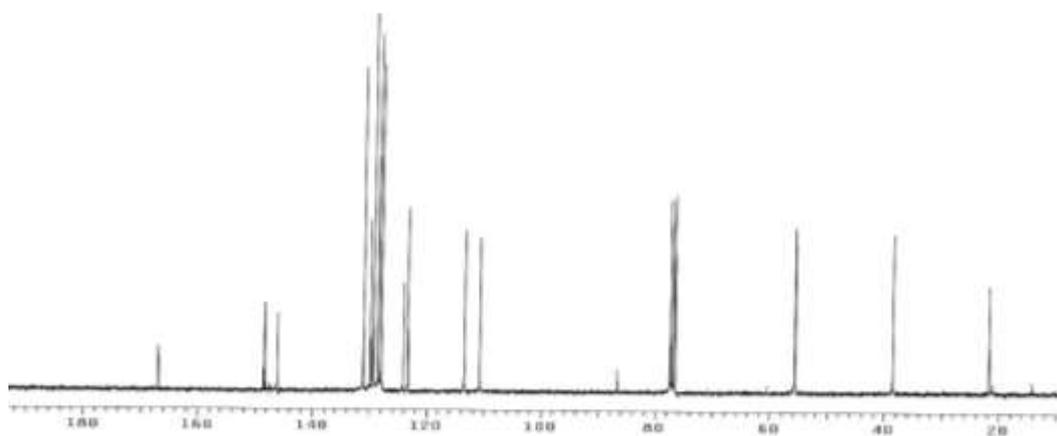


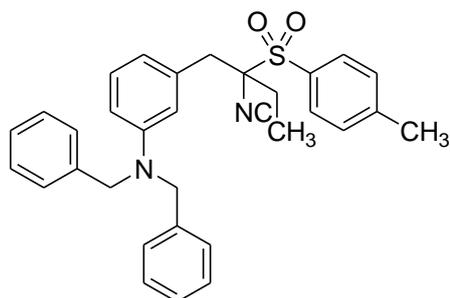
CDCl₃, 300 MHz

18i



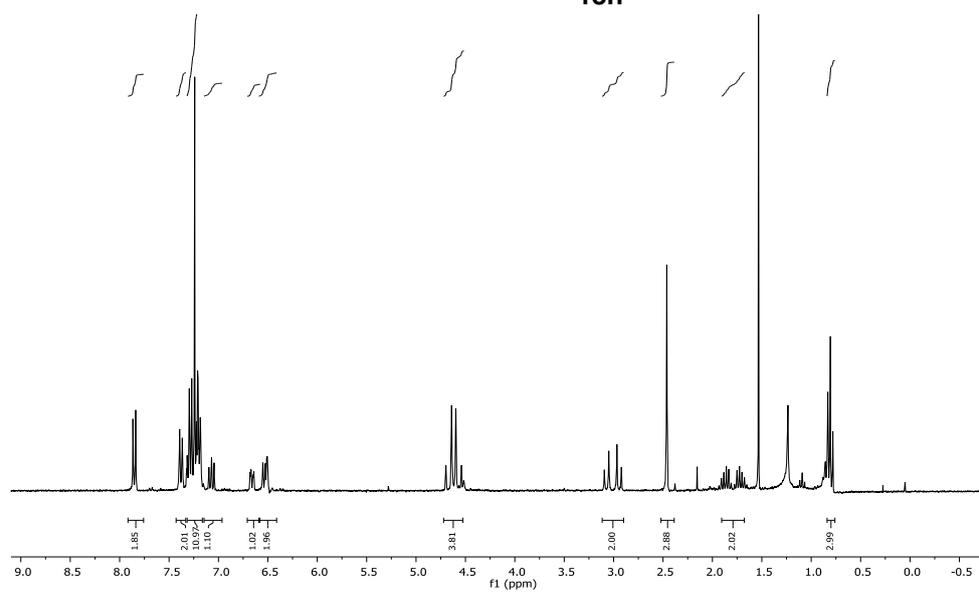
CDCl₃, 75 MHz





CDCl₃, 300 MHz

18h



CDCl₃, 125MHz

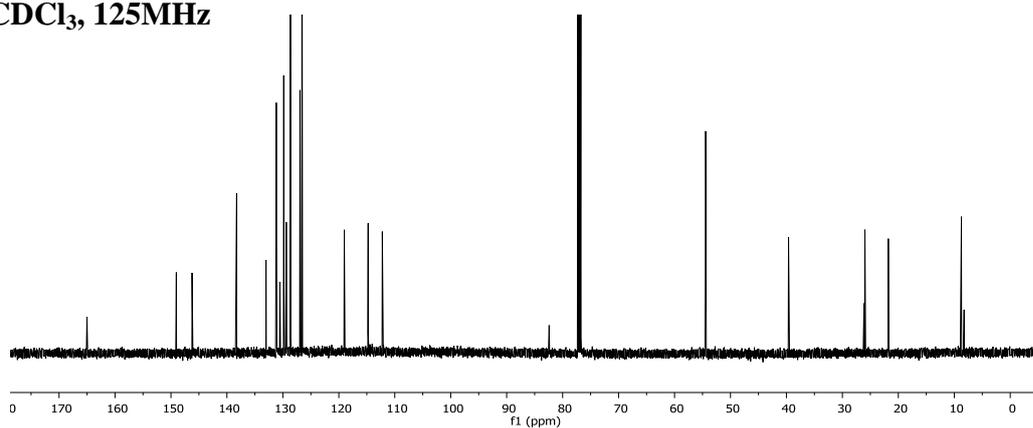
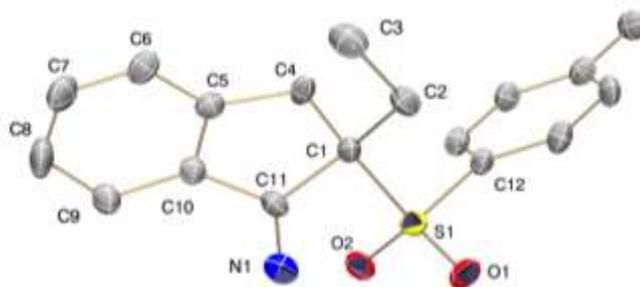


Tabla 8.1: Datos cristalográficos del compuesto **3a**

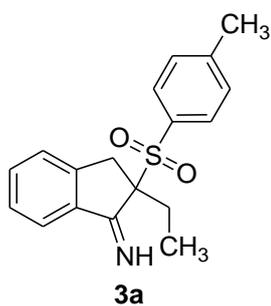
Formula	$C_{18}H_{18}NO_2S$
FW	312.39
Cryst size (mm ³)	0.45 x 0.44 x 0.19
Color	Dark Orange
Cryst syst	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
$a/\text{Å}$	7.0401(6)
$b/\text{Å}$	9.8225(13)
$c/\text{Å}$	22.412(5)
$V/\text{Å}^3$	1549.8(4)
$Z, \rho_{\text{calcd}}, \text{g cm}^{-3}$	4, 1.339
μ, mm^{-1}	0.215
$F(000)$	660
θ range (deg)	3.03-27.65
θ comp. [%]	98.8
	$-8 \leq h \leq 9$
Index range	$-12 \leq k \leq 12$
	$-29 \leq l \leq 29$

<i>Reflns collected</i>	12602
<i>Indep reflns/ R(int)</i>	3562 [R(int) = 0.1438]
<i>Data/restraints/params.</i>	3562 / 0 / 203
<i>GOF</i>	1.019
<i>Absolute structure parameter</i>	-0.04(16)
<i>R₁, wR₂ [I > 2σ(I)]^a</i>	0.0673/ 0.1408
<i>R₁, wR₂ [all data]^a</i>	0.1467/0.1738
<i>Diff peak / hole (e Å⁻³)</i>	0.405/-0.501

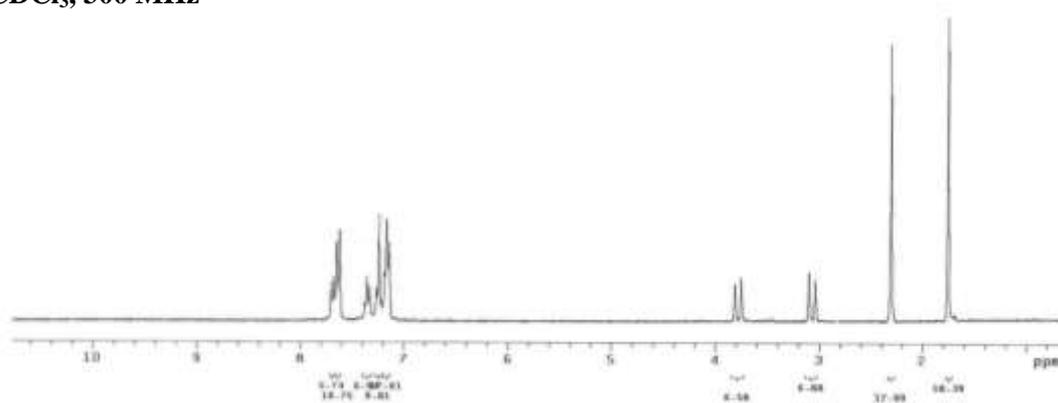
^a $R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$; $wR_2 = \{ [\sum w(F_o^2 - F_c)^2] / [\sum w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$

Tabla 8.2: Distancias (Å) y ángulos (°) del compuesto **3a**

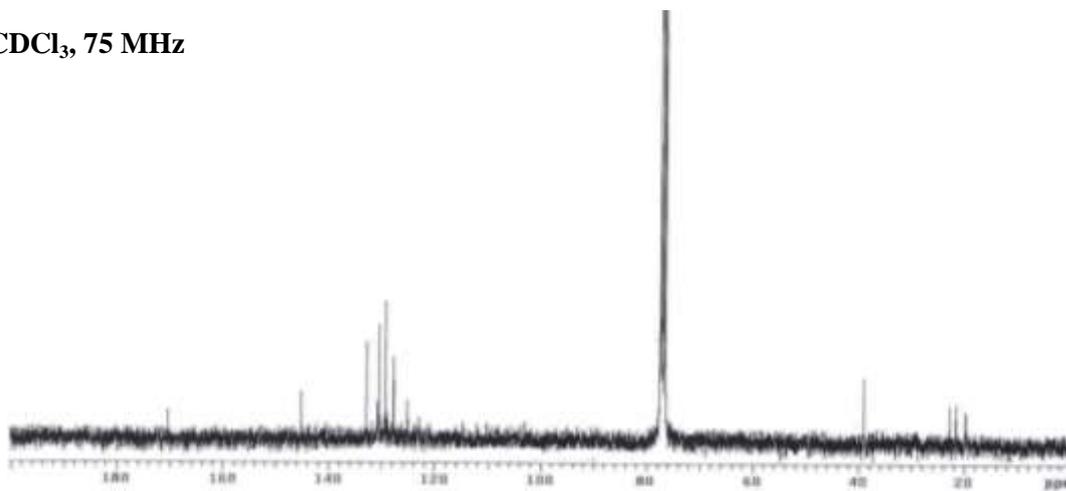
Bond lengths [Å]		Angles [deg]	
N(1)-C(11)	1.276(6)	O(2)-S(1)-O(1)	118.33(19)
S(1)-O(2)	1.432(3)	O(2)-S(1)-C(12)	107.7(2)
S(1)-O(1)	1.438(3)	O(1)-S(1)-C(12)	108.4(2)
S(1)-C(12)	1.766(4)	O(2)-S(1)-C(1)	108.3(2)
S(1)-C(1)	1.804(5)	O(1)-S(1)-C(1)	107.4(2)
C(11)-C(10)	1.459(6)	C(12)-S(1)-C(1)	106.1(2)
C(11)-C(1)	1.535(6)	N(1)-C(11)-C(10)	124.1(4)
C(1)-C(2)	1.545(6)	N(1)-C(11)-C(1)	128.3(4)
C(1)-C(4)	1.543(6)	C(10)-C(11)-C(1)	107.6(4)
C(2)-C(3)	1.518(6)	C(2)-C(1)-C(11)	111.0(4)
C(4)-C(5)	1.493(6)	C(2)-C(1)-C(4)	113.5(4)
C(5)-C(10)	1.368(6)	C(11)-C(1)-C(4)	105.1(4)
C(5)-C(6)	1.390(6)	C(2)-C(1)-S(1)	110.5(3)
C(6)-C(7)	1.364(7)	C(11)-C(1)-S(1)	106.3(3)
C(7)-C(8)	1.370(8)	C(4)-C(1)-S(1)	110.0(3)
C(8)-C(9)	1.377(7)	C(3)-C(2)-C(1)	112.4(4)
C(9)-C(10)	1.401(6)	C(5)-C(4)-C(1)	104.4(4)
		C(10)-C(5)-C(6)	119.7(4)
		C(10)-C(5)-C(4)	112.6(4)
		C(6)-C(5)-C(4)	127.7(4)
		C(7)-C(6)-C(5)	118.2(5)
		C(5)-C(10)-C(9)	122.2(5)
		C(5)-C(10)-C(11)	110.1(4)
		C(9)-C(10)-C(11)	127.7(5)
		C(17)-C(12)-S(1)	121.0(4)
		C(13)-C(12)-S(1)	119.0(4)

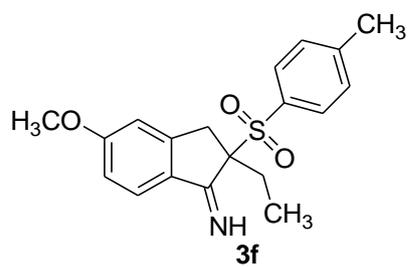


CDCl₃, 300 MHz

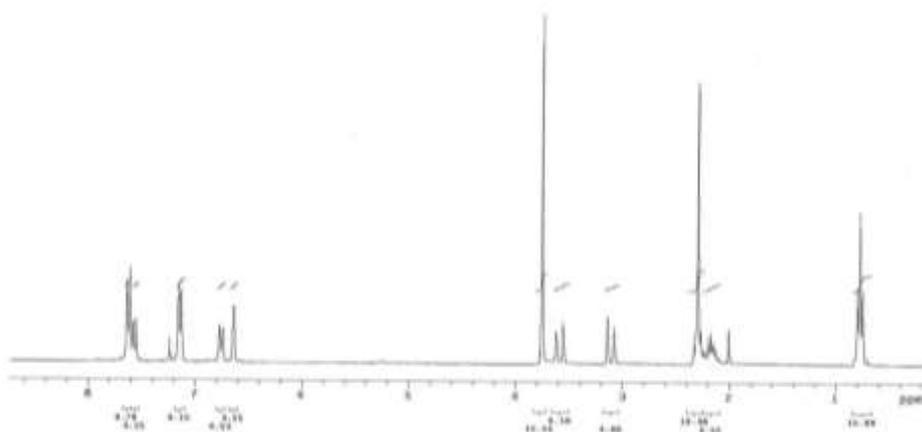


CDCl₃, 75 MHz

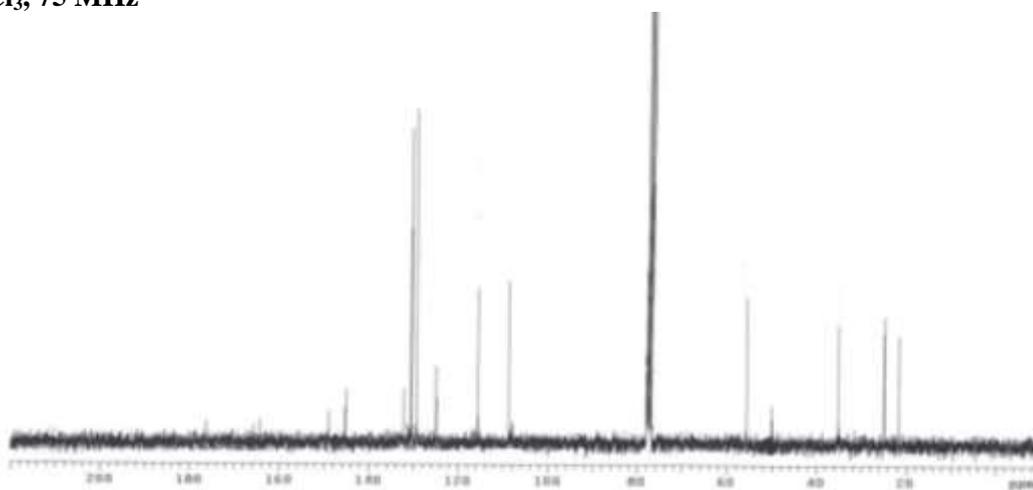


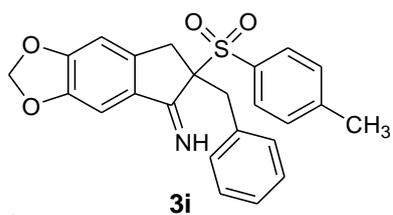


CDCl₃, 300 MHz

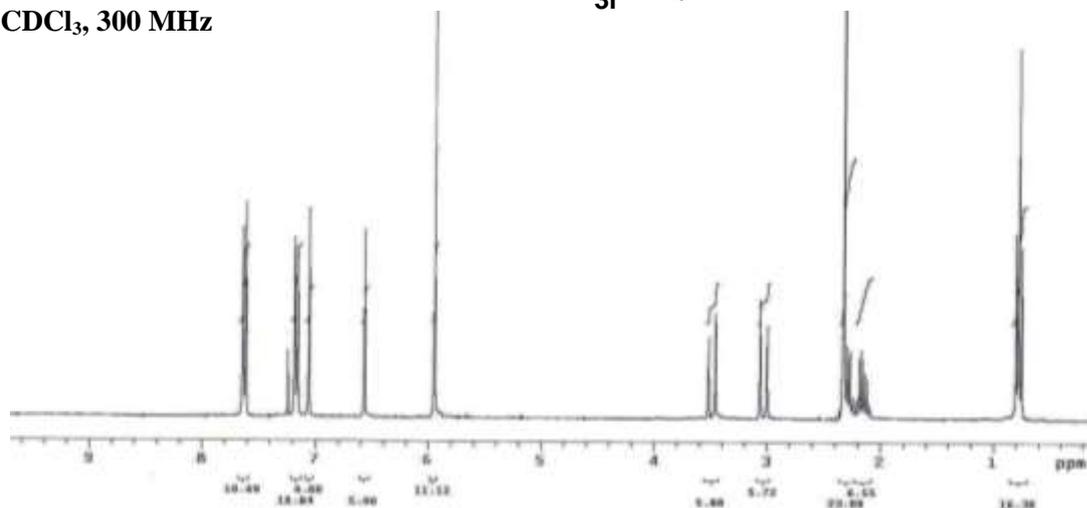


CDCl₃, 75 MHz

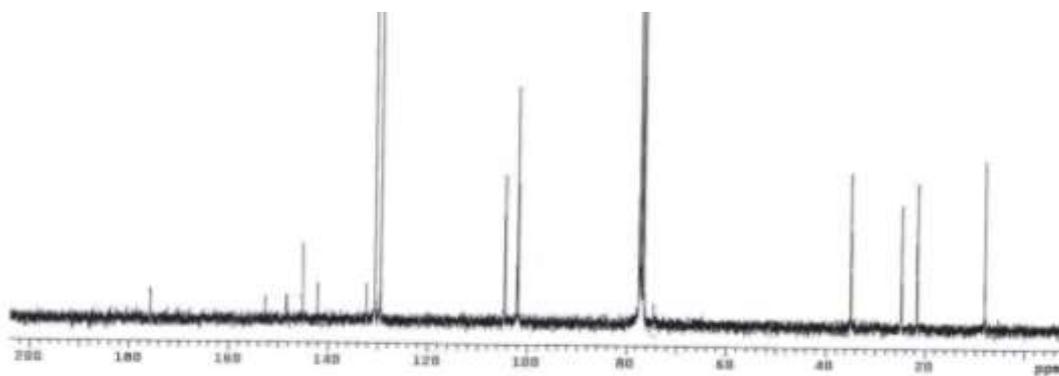


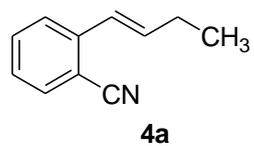


CDCl₃, 300 MHz

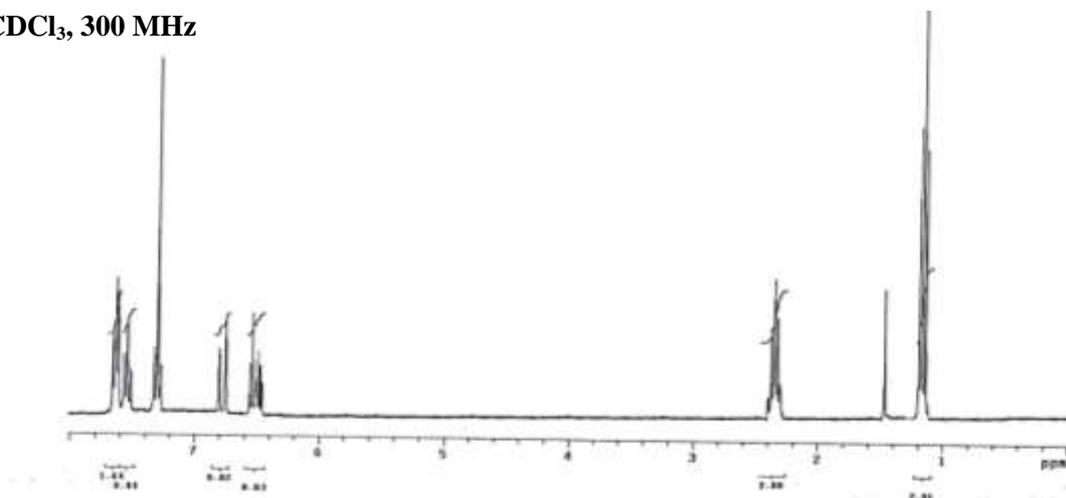


CDCl₃, 75 MHz

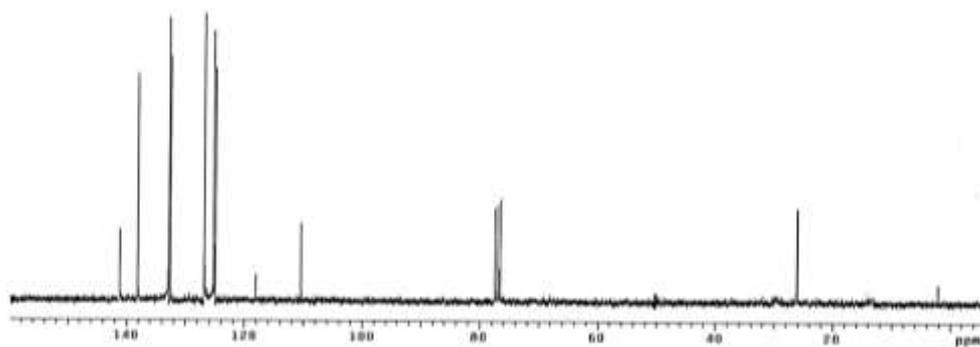


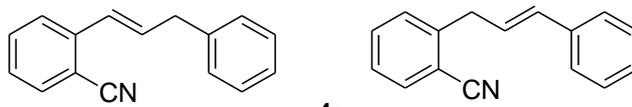


CDCl₃, 300 MHz

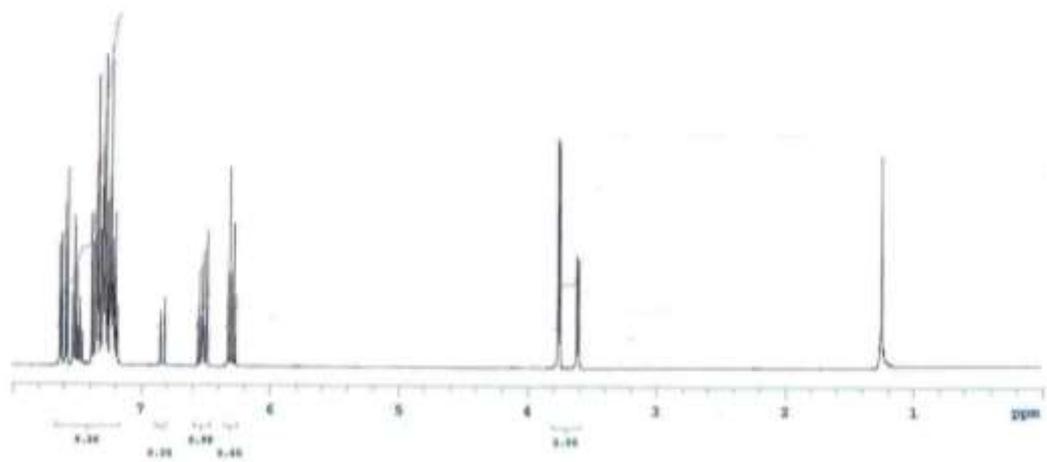


CDCl₃, 75 MHz

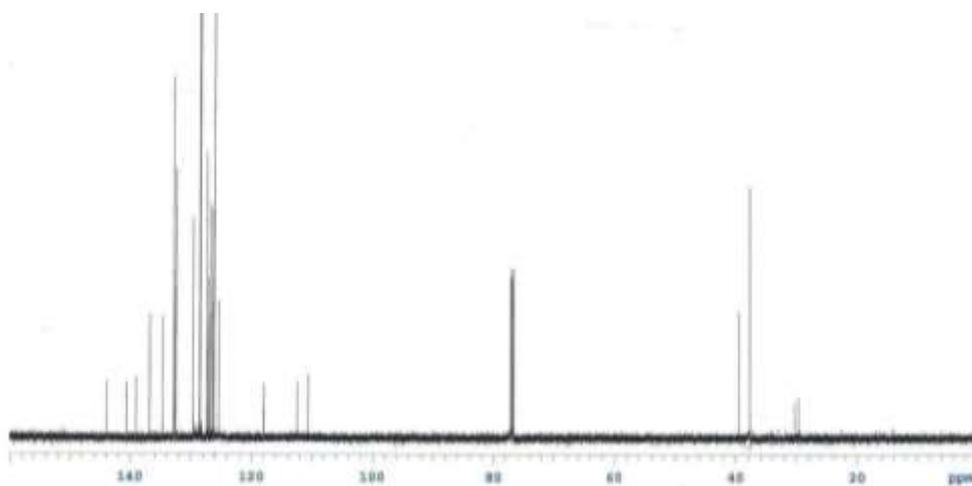


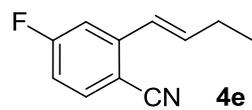


CDCl_3 , 500 MHz

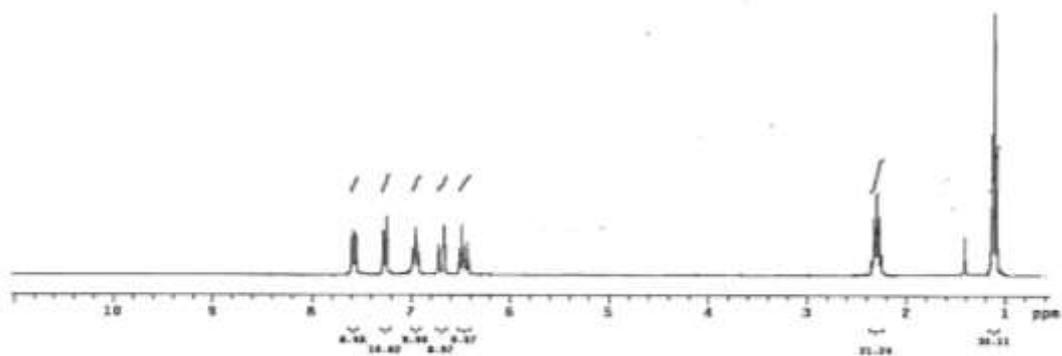


CDCl_3 , 125 MHz

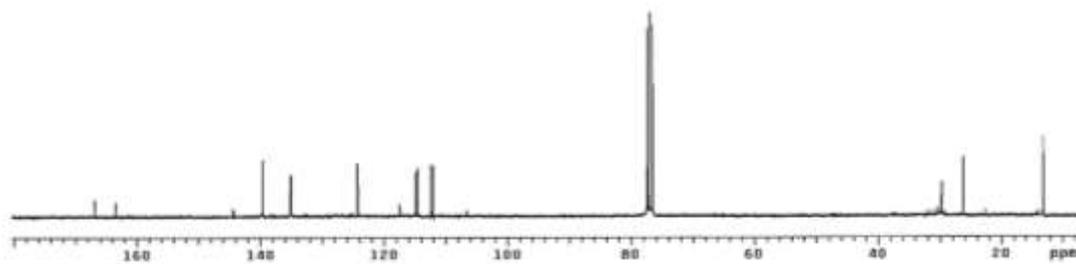


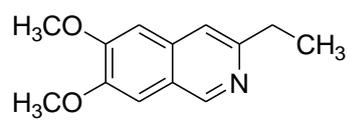


CDCl₃, 300 MHz



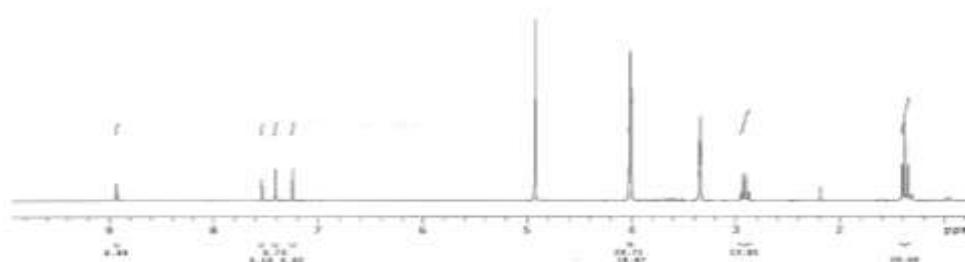
CDCl₃, 75 MHz



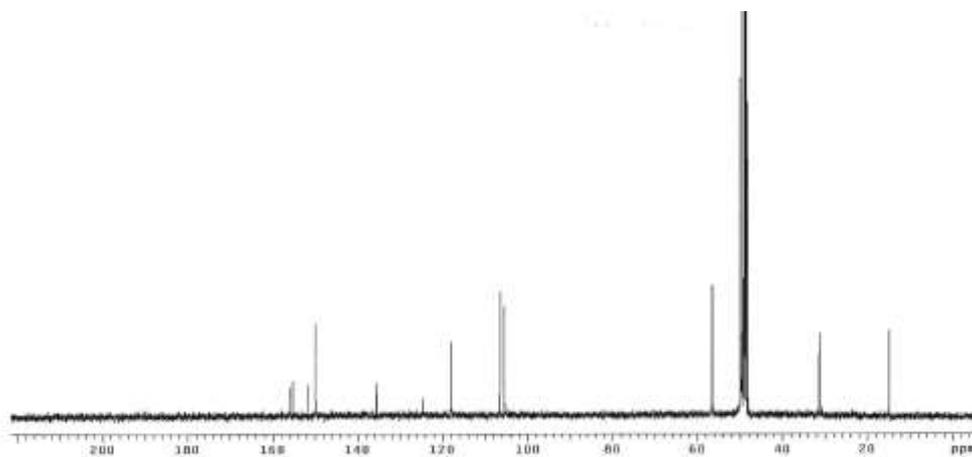


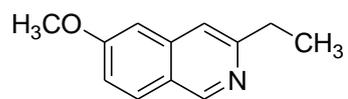
1a

CD₃OD, 300 MHz



CD₃OD, 75 MHz

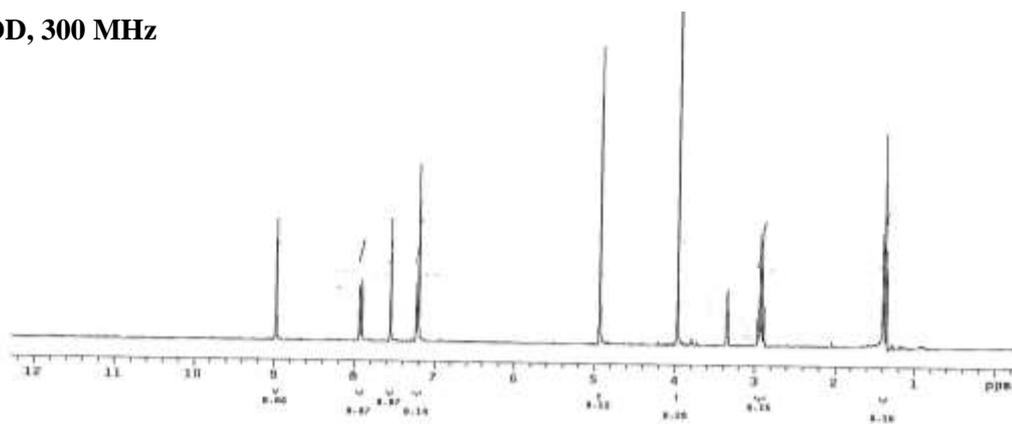




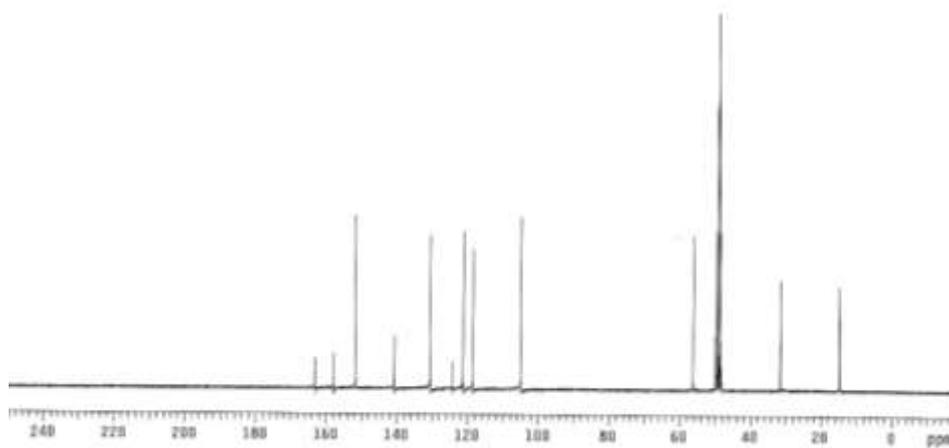
1f

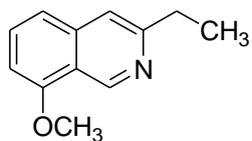
Isómero mayoritario

CD₃OD, 300 MHz



CD₃OD, 75 MHz

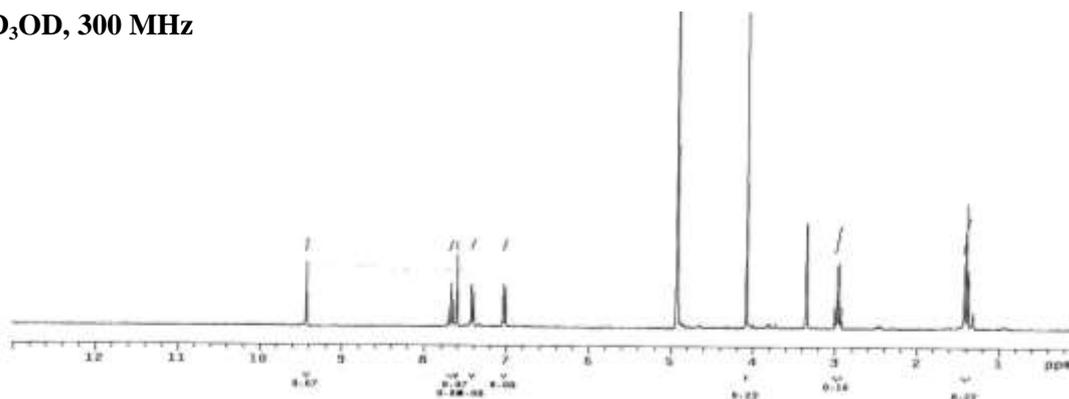




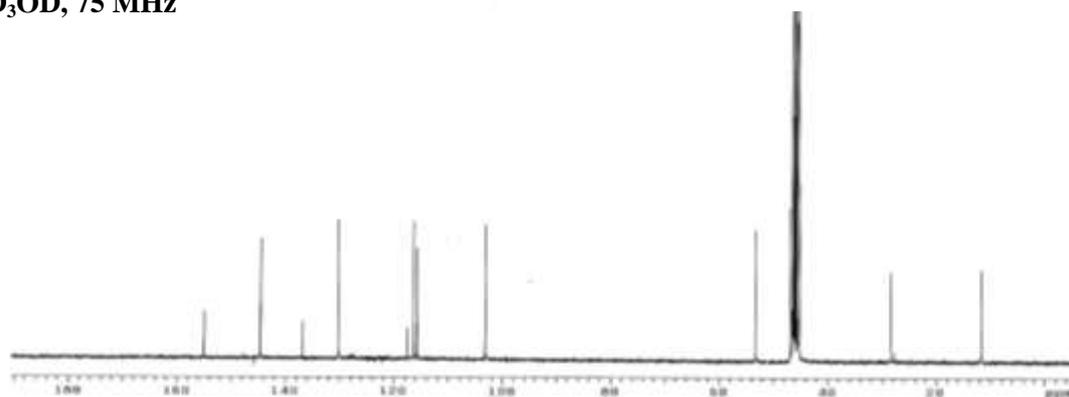
1j

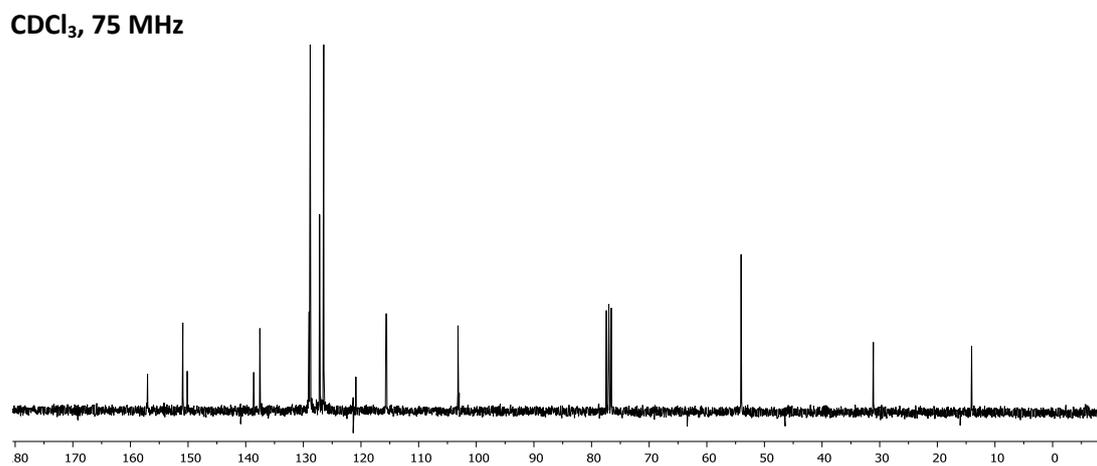
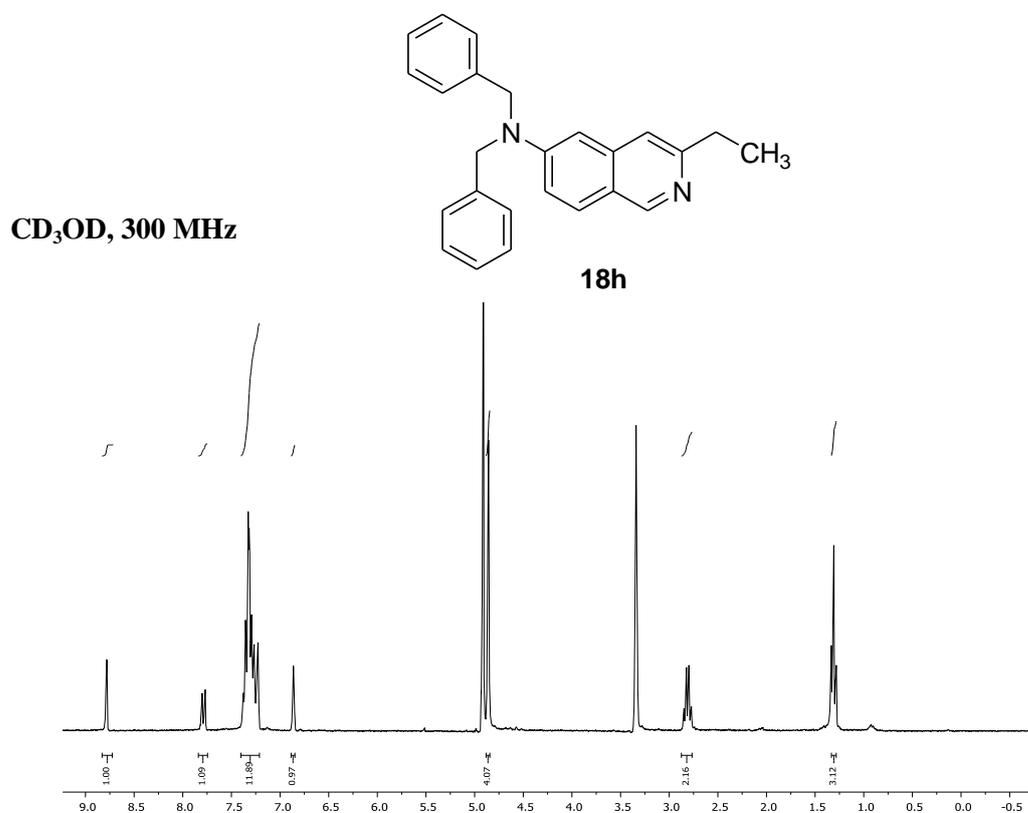
Isómero minoritario

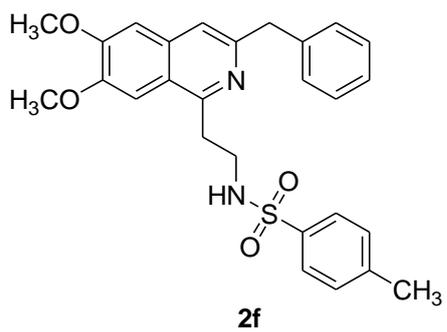
CD₃OD, 300 MHz



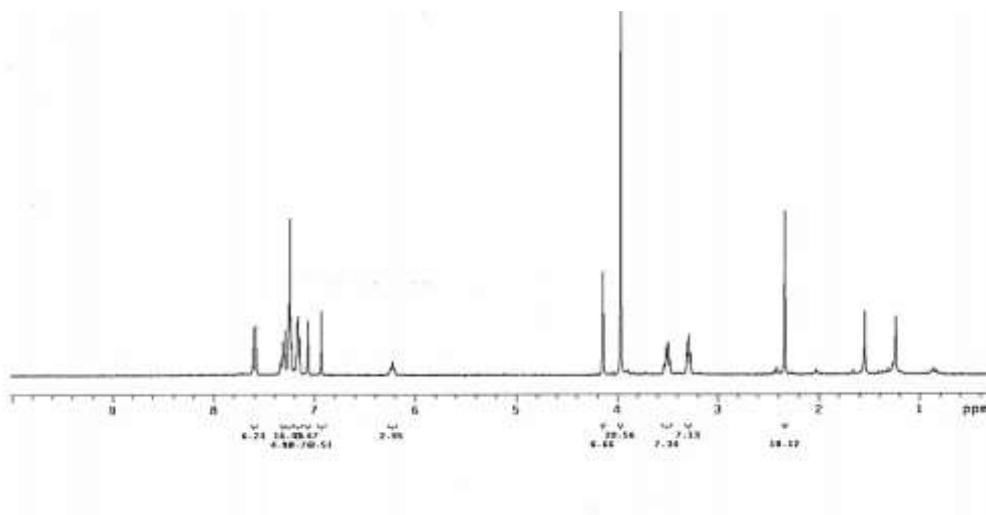
CD₃OD, 75 MHz



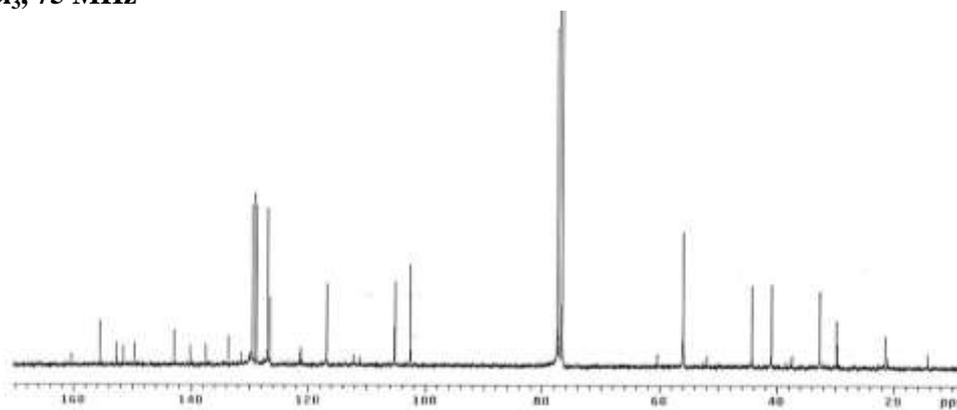


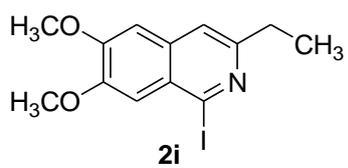


CDCl₃, 300 MHz

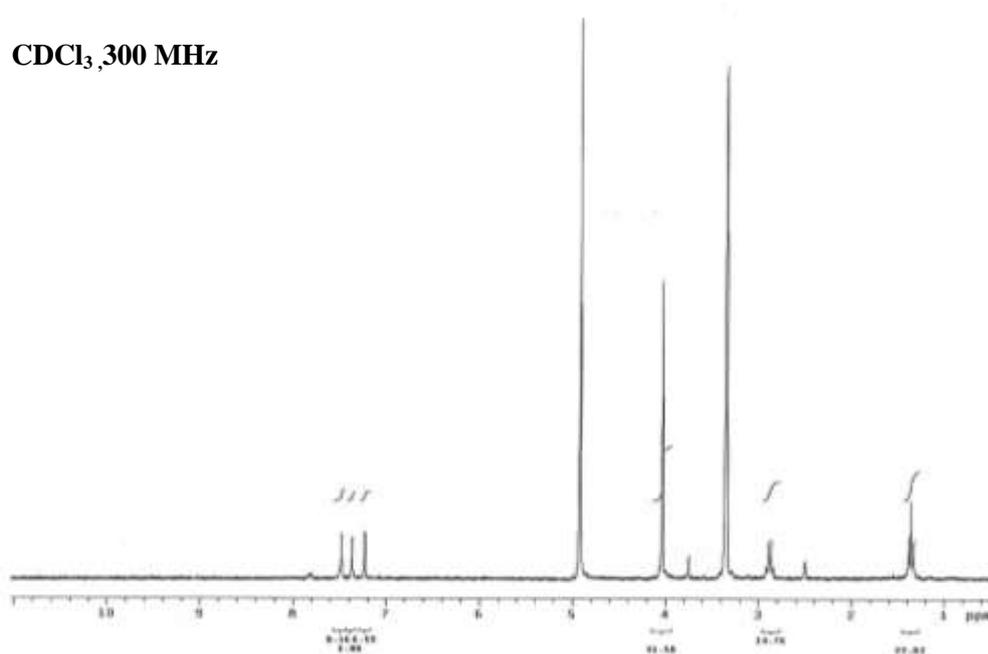


CDCl₃, 75 MHz

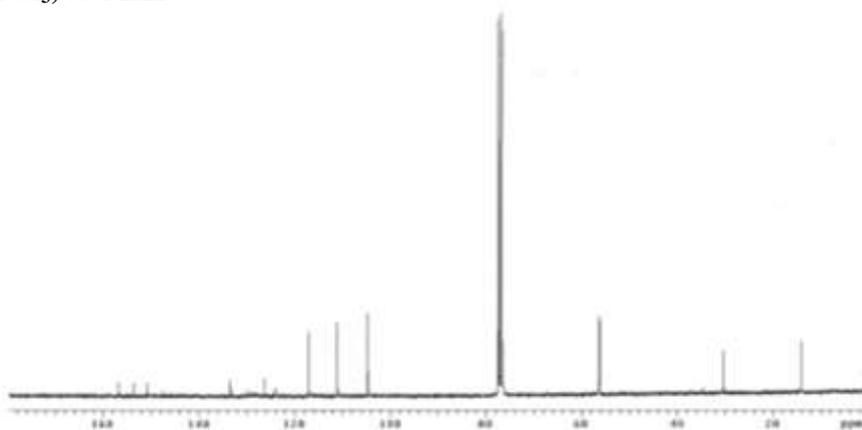




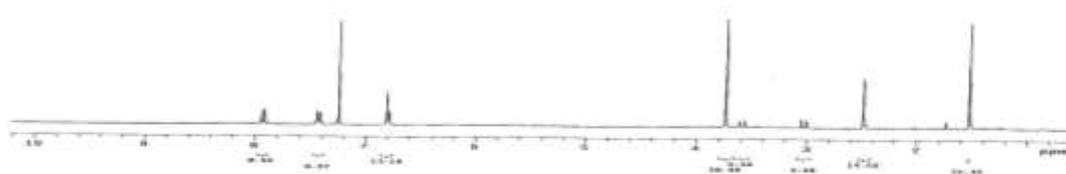
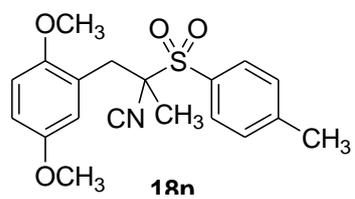
CDCl₃, 300 MHz



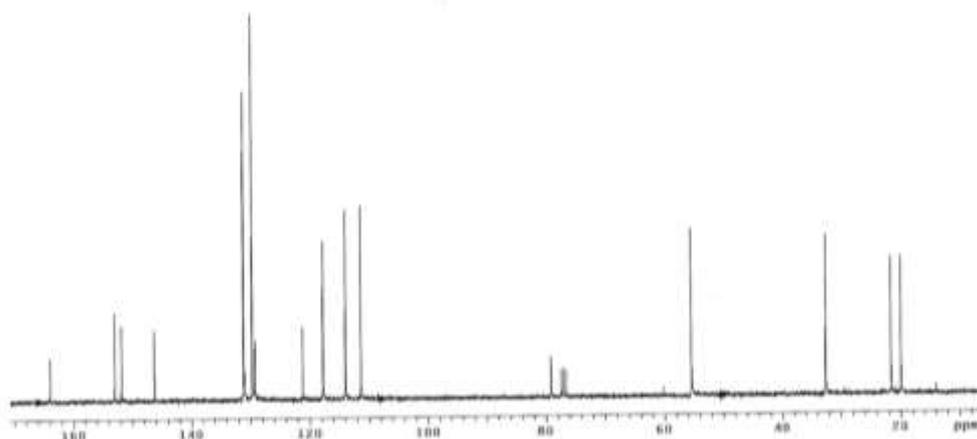
CDCl₃, 75 MHz

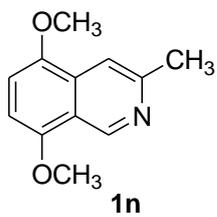


CDCl₃, 300 MHz

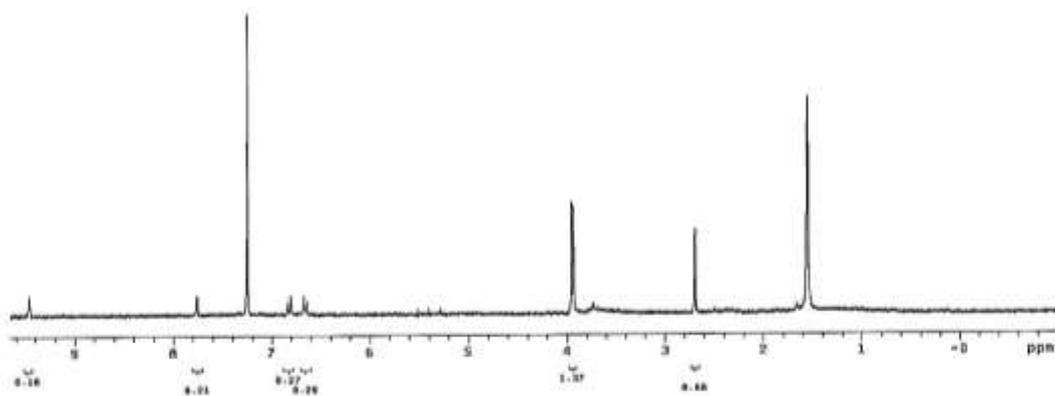


CDCl₃, 75 MHz



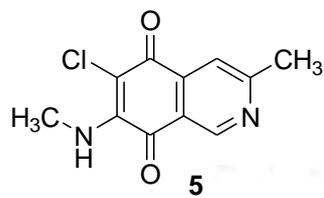


CDCl₃, 300 MHz



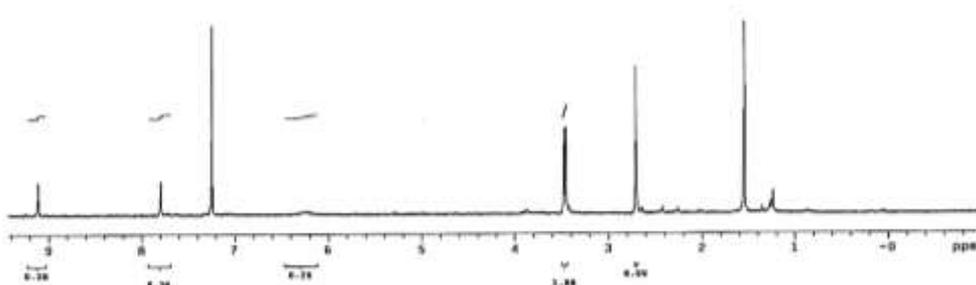
CDCl₃, 75 MHz





Mansouramicina B

CDCl₃, 300 MHz



CDCl₃, 75 MHz

